



(10) 授权公告号 CN 112312909 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 02

(21) 申请号 201980021547.0

(22) 申请日 2019.01.25

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112312909 A

(43) 申请公布日 2021.02.02

(30) 优先权数据
62/622,626 2018.01.26 US
62/622,629 2018.01.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.23

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/015289 2019.01.25

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/148036 EN 2019.08.01

(73) 专利权人 埃克塞里艾克西斯公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 L·C·班宁 M·别伊 蒋发明
王勇 许维

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2005030140 A2, 2005.04.07
W0 2010045095 A1, 2010.04.22
W0 2012006960 A1, 2012.01.19
W0 2016184434 A1, 2016.11.24

审查员 王芳菲

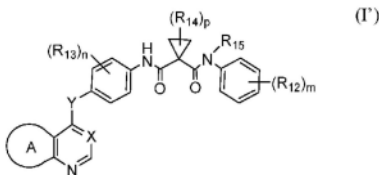
权利要求书12页 说明书151页
序列表152页

(54) 发明名称

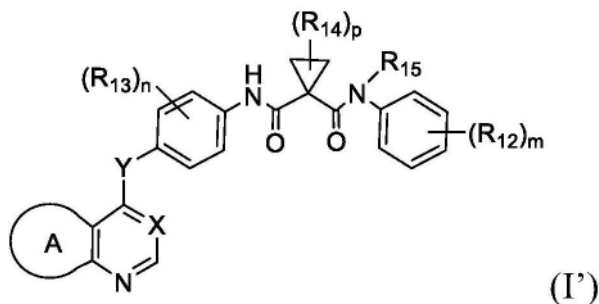
用于治疗激酶依赖性病症的化合物

(57) 摘要

本发明公开了式(I')的化合物。式(I')的化合物抑制、调控和/或调节激酶受体,特别是与如上所述的细胞活性变化相关的Ax1和Mer信号转导途径,含有这些化合物的组合物以及使用它们治疗激酶依赖性疾病和疾患的方法。本发明还提供了用于制备上述化合物的方法,以及含有这些化合物的组合物。

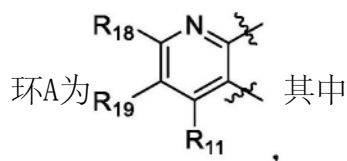


1. 一种式I' 的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

Y为0;



R_{18} 和 R_{19} 各自独立地选自卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基、5-14元杂芳基、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)OR^a、-NHR^a、-NR^aR^a和-NR^aC(O)R^a,其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基、苯基和5-14元杂芳基各自任选地被1、2、3、4或5个独立选自卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、-CN和-OH的取代基取代;

R_{11} 为H;

每个 R_{13} 独立地为-H;卤代基;-OH;-CN; (C_1-C_6) 烷基; (C_1-C_6) 烷氧基; (C_1-C_6) 卤代烷氧基;-NH₂;-NH (C_1-C_6) 烷基;-N (C_1-C_6) 烷基₂;或 (C_3-C_6) 环烷基;

每个 R_{14} 独立地为H、卤代基或 (C_1-C_6) 烷基;

R_{15} 为H;

每个 R_{12} 独立地为-H或卤代基;

每个R^a独立地为-H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基或(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-,其中R^a的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和-C(O)O (C_1-C_4) 烷基的取代基取代;

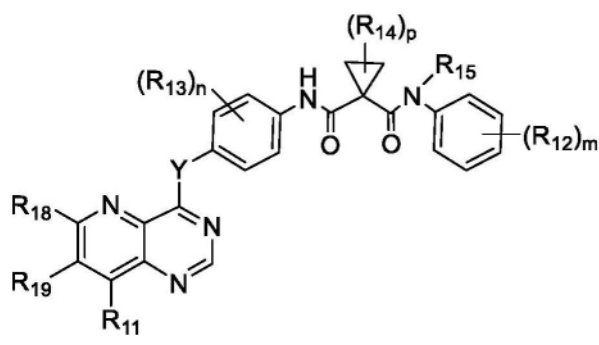
下标n为1、2、3或4的整数;

下标m为1、2、3、4或5的整数;

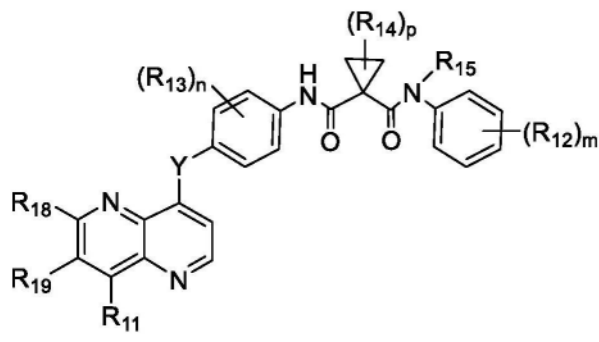
下标p为0、1、2、3或4的整数;并且

X为N或CH。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,具有式(I' b-1):



3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,具有式(I' b-2):



4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地选自卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基、5-14元杂芳基、-CN、-O (C_1-C_6) 烷基、-C(O) (C_1-C_6) 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH (C_1-C_6) 烷基、-C(O)N $((C_1-C_6)$ 烷基)₂、-C(O)O (C_1-C_6) 烷基、-NH (C_1-C_6) 烷基、-N $((C_1-C_6)$ 烷基)₂、-NHC(O) (C_1-C_6) 烷基、-O (C_1-C_4) 亚烷基-(4-14元杂环烷基)和-NH₂。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地为卤代基、-CN、 R^a NHC(O)-、-OR^a或任选地被 (C_1-C_6) 烷基取代的5或6元杂芳基。

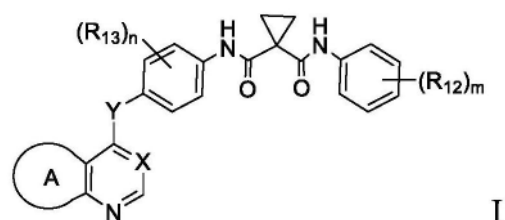
6. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中下标m为1。

7. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中下标n为1。

8. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中下标p为1。

9. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R_{13} 独立地为-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基。

10. 如权利要求1所述的化合物,具有式I:



或其药学上可接受的盐,

其中:

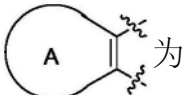
R_{13} 为-H、卤代基、-CN或 C_{1-6} 烷基;

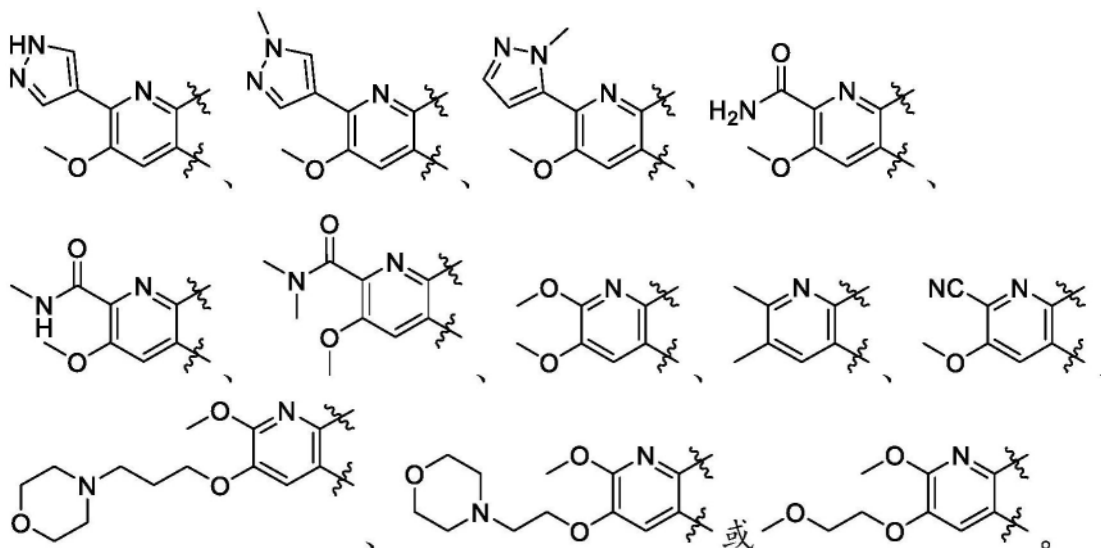
R_{18} 和 R_{19} 独立地为卤代基、-CN、 C_1-C_6 烷基、C(O)NR₅R₆、5或6元杂芳基或 C_1-C_6 烷氧基;

R_5 和 R_6 独立地为H或 C_{1-6} 烷基;并且

m和n各自独立地为1或2。

11. 如权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_{19} 为 C_1-C_6 烷氧基或-CN。

12. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中  为



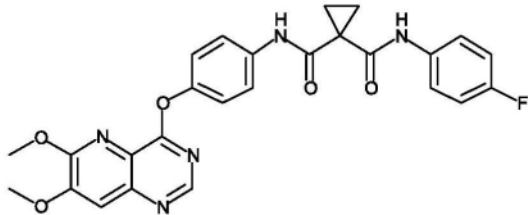
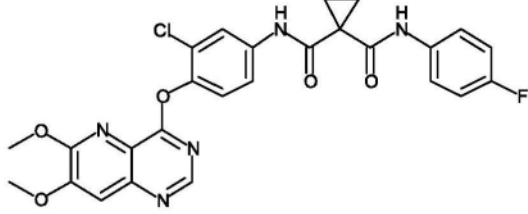
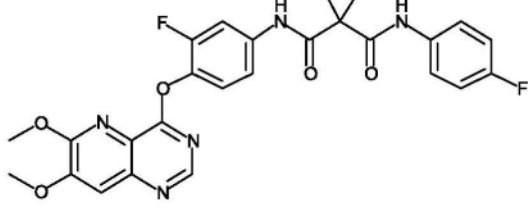
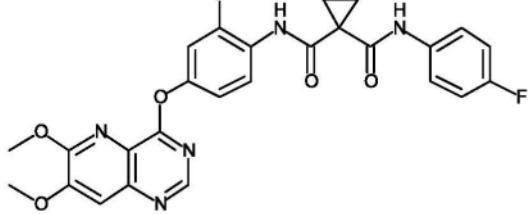
13. 如权利要求10-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为N。

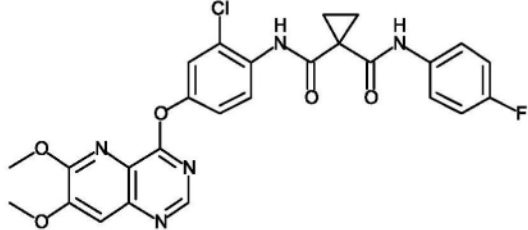
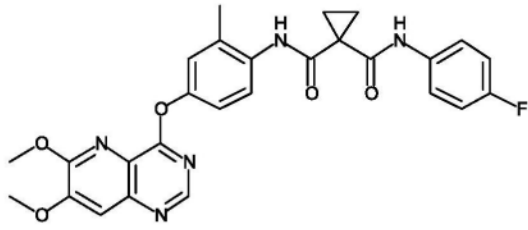
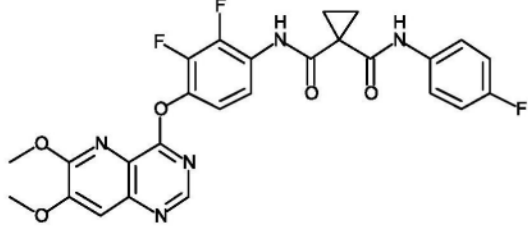
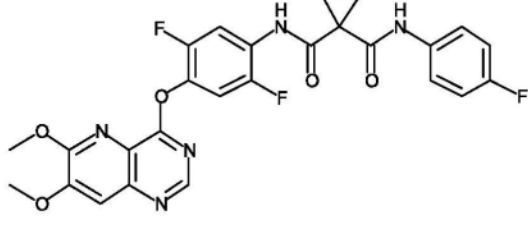
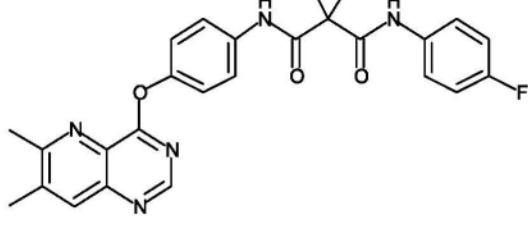
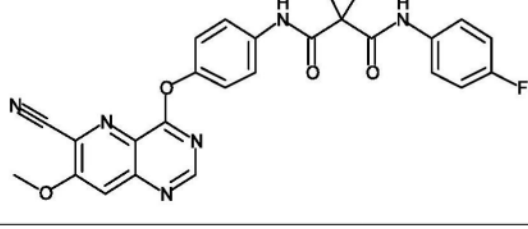
14. 如权利要求10-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_{13} 为H。

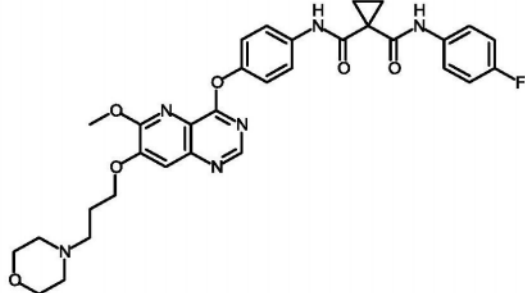
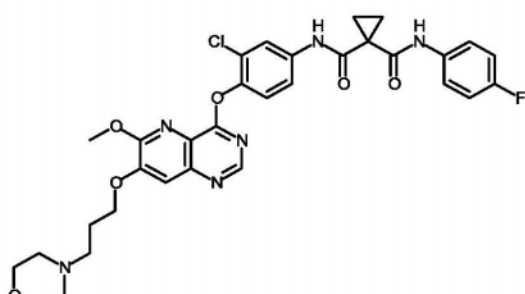
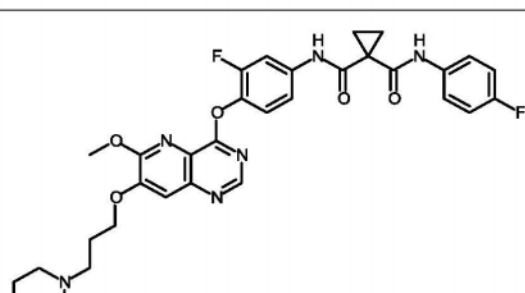
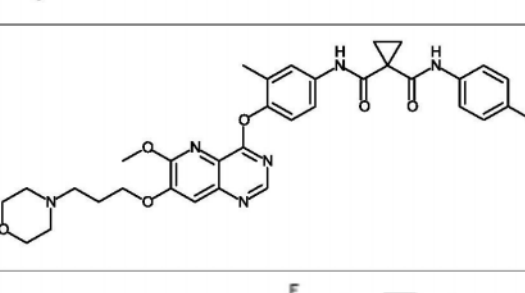
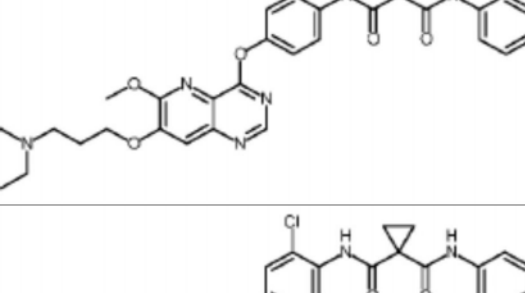
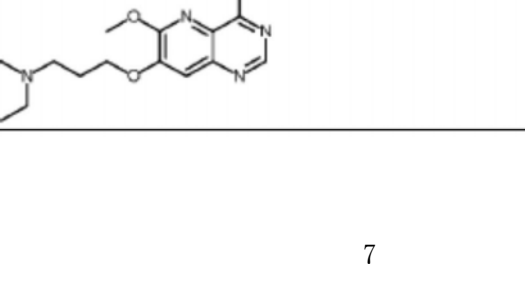
15. 如权利要求10-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_{12} 为卤代基。

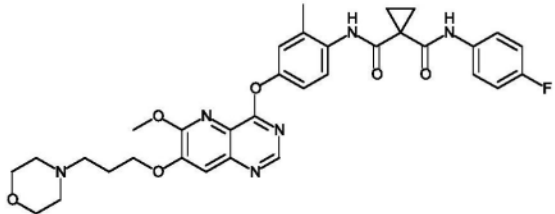
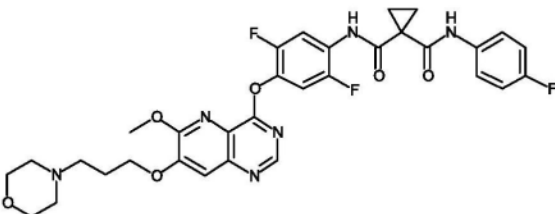
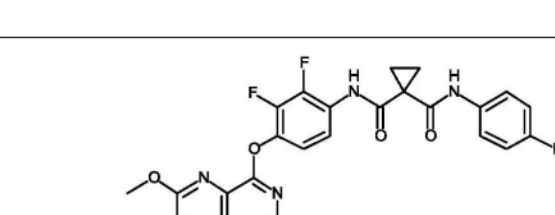
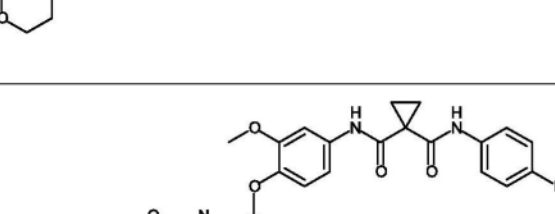
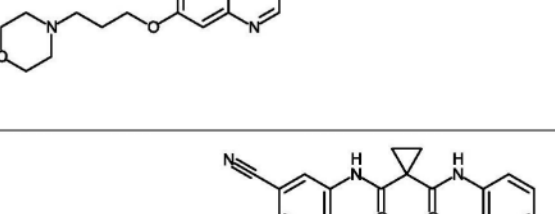
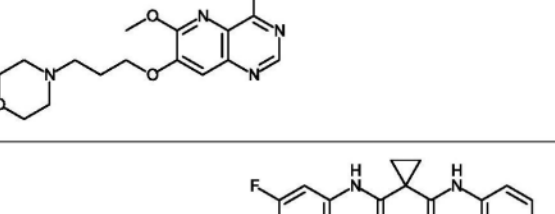
16. 如权利要求10-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_{12} 为对氟。

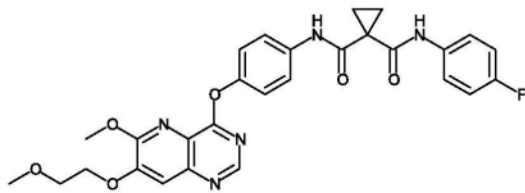
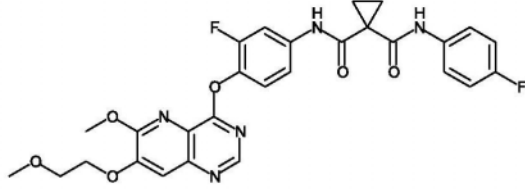
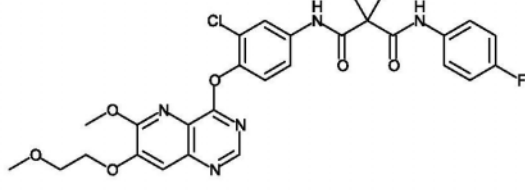
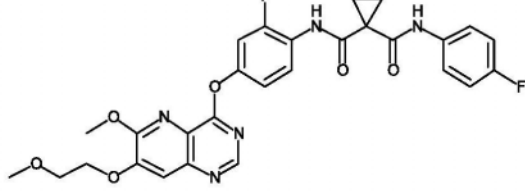
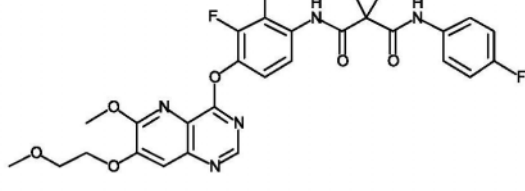
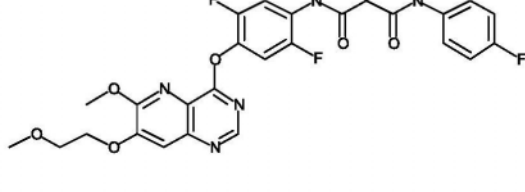
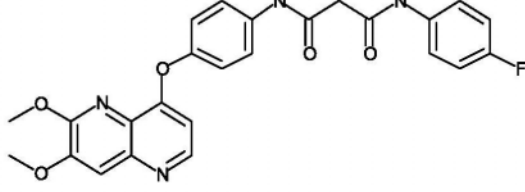
17. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自以下化合物:

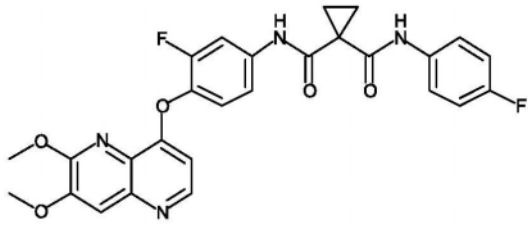
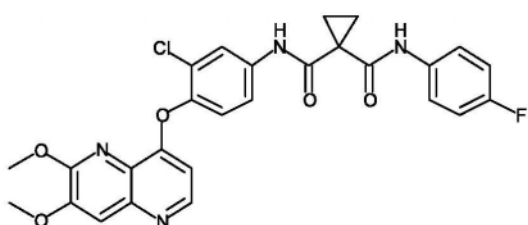
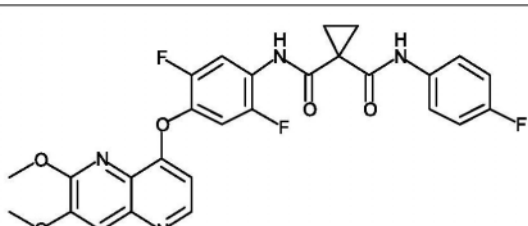
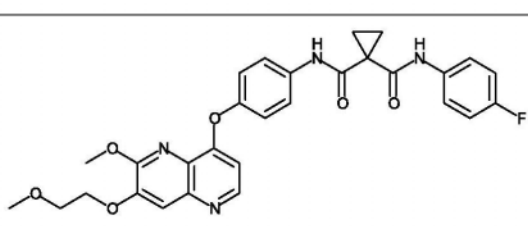
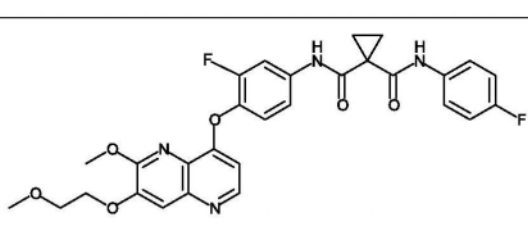
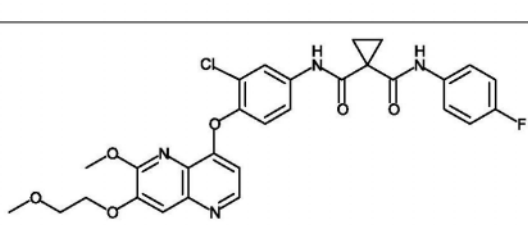
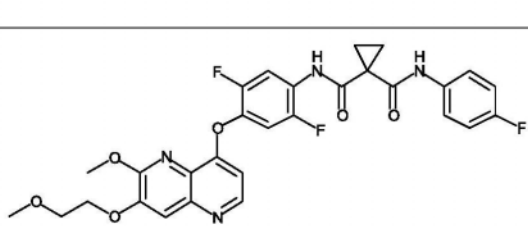
化合物	结构	IUPAC 名称
28		1-N-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1'-二甲酰胺
29		1-N'-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1'-二甲酰胺
30		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1'-二甲酰胺
31		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1'-二甲酰胺

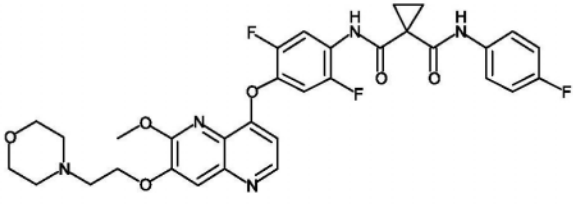
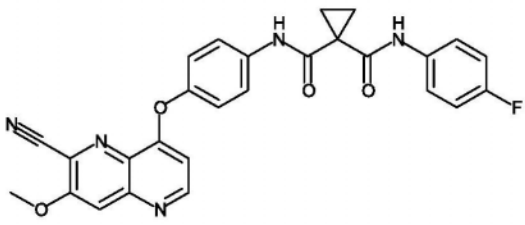
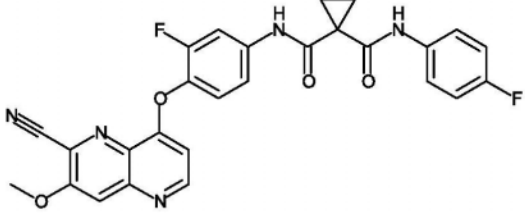
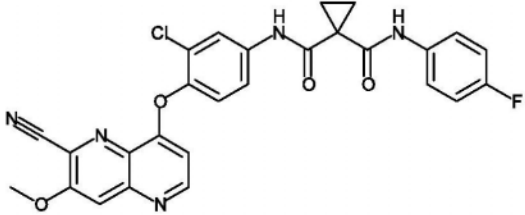
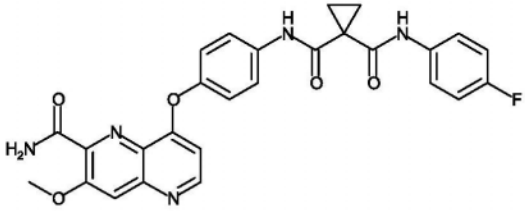
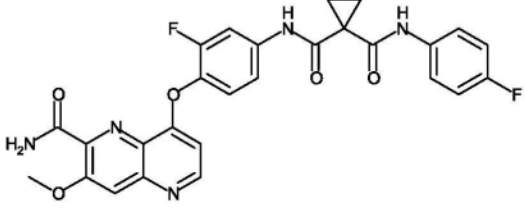
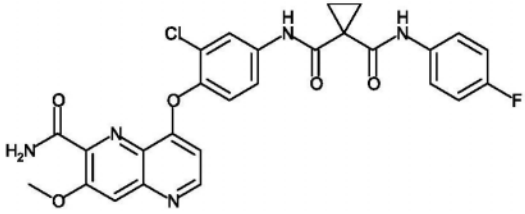
32		1-N'-[2-氯-4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
33		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2-甲基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
34		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2,3-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
35		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2,5-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
43		1-N-[4-(6,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
57		1-N-[4-(6-氰基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

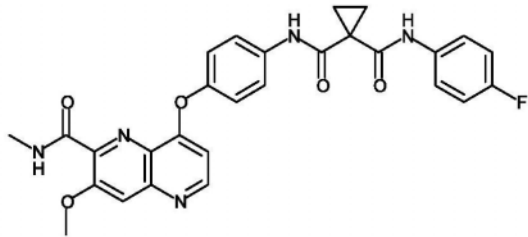
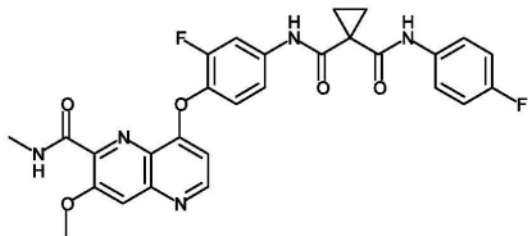
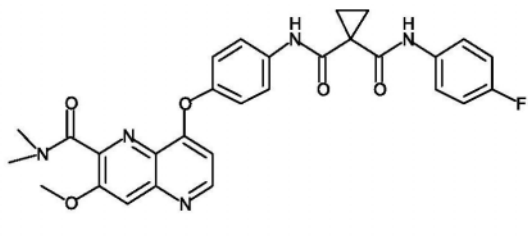
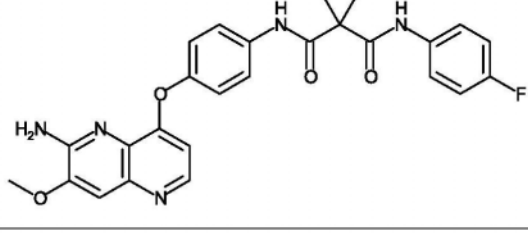
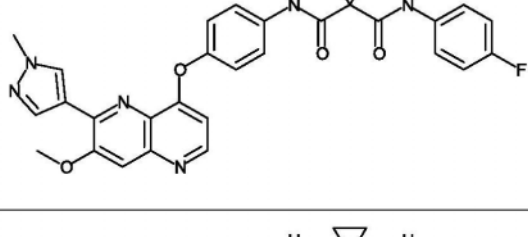
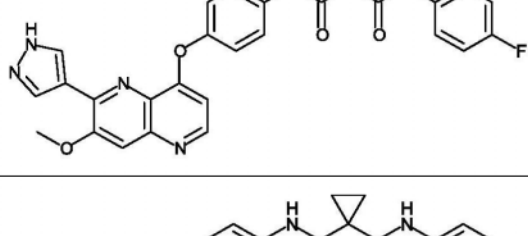
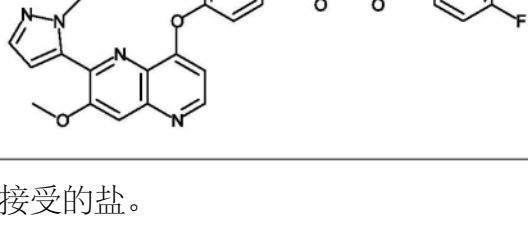
65		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
66		1-N'-[3-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
67		1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
68		1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基-3-甲基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
69		1-N'-[2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
70		1-N'-[2-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

71		1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基-2-甲基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
72		1-N'-[2,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
73		1-N'-[2,3-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
74		1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[3-甲氧基-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
75		1-N'-[3-氰基-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
76		1-N'-[3,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

78		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
79		1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
80		1-N'-[3-氯-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
81		1-N'-[2-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
82		1-N'-[2,3-二氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
83		1-N'-[2,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
139		1-N-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

140		1-N'-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
141		1-N'-[3-氯-4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
142		1-N'-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-2,5-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
149		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
150		1-N'-[3-氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
151		1-N'-[3-氯-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
152		1-N'-[2,5-二氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

153		1-N'-[2,5-二氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
164		1-N-[4-[(6-氟基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
165		1-N'-[4-[(6-氟基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
166		1-N'-[3-氯-4-[(6-氟基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
167		1-N-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
168		1-N'-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
169		1-N'-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氯苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

172		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
173		1-N'-[3-氟-4-[[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
174		1-N-[4-[[6-(二甲基氨基甲酰基)-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
181		1-N-[4-[[6-氨基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
182		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
183		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
184		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(2-甲基吡唑-3-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

或其药学上可接受的盐。

18.一种药物组合物,包含如权利要求1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体或赋形剂。

用于治疗激酶依赖性病症的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于调节蛋白激酶活性以调节细胞活性诸如增殖、分化、程序性细胞死亡、迁移和化学侵袭的化合物。甚至更具体地,本发明涉及抑制、调控和/或调节Ax1和Mer受体酪氨酸激酶的化合物,含有这些化合物的组合物,使用它们治疗激酶依赖性疾病和疾患的方法,所述化合物的合成,以及配制用于药物目的的化合物的方法。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2018年1月26日提交的美国临时申请号62/622,626和2018年1月26日提交的美国临时申请号62/622,629的优先权的权益,这些临时申请的全部内容以引用方式并入本文。

背景技术

[0004] 人Ax1属于包括Mer在内的受体酪氨酸激酶的TAM亚家族。TAM激酶的特征在于由两个免疫球蛋白样结构域和两个纤连蛋白III型结构域组成的细胞外配体结合结构域。Ax1在许多肿瘤细胞类型中过表达,并且最初是从患有慢性骨髓性白血病的患者中克隆的。当过表达时,Ax1表现出转化潜力。据信Ax1信号传导通过激活增殖和抗凋亡信号传导途径引起肿瘤生长。Ax1已与癌症诸如肺癌、髓细胞性白血病、子宫癌、卵巢癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、甲状腺癌、肾细胞癌、骨肉瘤、胃癌、前列腺癌和乳腺癌相关。Ax1的过表达导致患有所指癌症的患者预后不良。

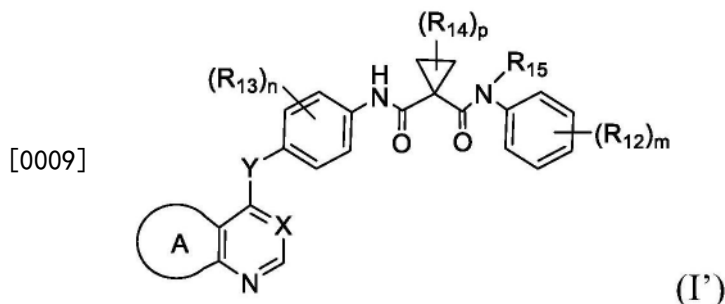
[0005] 像Ax1一样,Mer的激活传达导致肿瘤生长和激活的下游信号传导途径。Mer结合配体,诸如可溶性蛋白Gas-6。Gas-6与Mer的结合诱导Mer在其胞内结构域上的自磷酸化,从而导致下游信号激活。Mer在癌细胞中的过表达导致转移增加,最有可能是通过生成可溶性Mer细胞外结构域蛋白作为诱饵受体引起的。肿瘤细胞分泌可溶形式的细胞外Mer受体,其降低了可溶性Gas-6配体激活内皮细胞上的Mer的能力,从而导致癌症进展。

[0006] 因此,需要抑制TAM受体酪氨酸激酶诸如Ax1和Mer的化合物来治疗所选择的癌症。

发明内容

[0007] 在一个方面,本发明包括根据式I'、式I或式II的用于调节激酶活性的化合物。

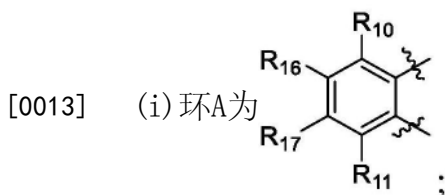
[0008] 在一个方面,本发明包括式I'的化合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0011] X为N或CH;

[0012] Y选自O、S、SO、SO₂、NH和-N(C₁₋₆烷基)-;



[0014] R₁₆选自由以下组成的组: (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; 5-14元杂芳基; 4-14元杂环烷基; -CN; -NHOH; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; 和S(O)₂NR^aR^a; 并且

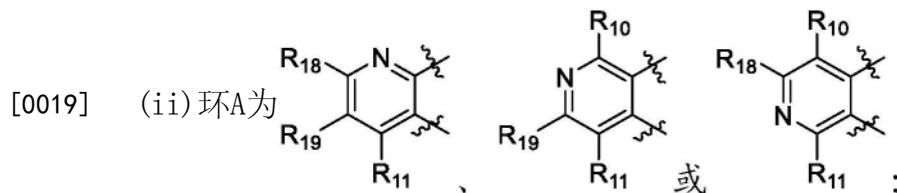
[0015] R₁₇选自-H; 卤代基; (C₁-C₆) 烷基; (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₁-C₆) 卤代烷基; (C₁-C₆) 卤代烷氧基; (C₆-C₁₀) 芳基- (C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基- (C₁-C₄) 亚烷基-; (5-14元杂芳基)- (C₁-C₄) 亚烷基-; (4-14元杂环烷基)- (C₁-C₄) 亚烷基-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; 和-S(O)₂NR^aR^a; 其中R₁₆或R₁₇的所述(C₁-C₆) 烷基; (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₆-C₁₀) 芳基- (C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基- (C₁-C₄) 亚烷基-; (5-14元杂芳基)- (C₁-C₄) 亚烷基-; 和(4-14元杂环烷基)- (C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代, 条件是当R₁₆或R₁₇为5元杂芳基或5-7元杂环烷基, 则所述5元杂芳基或5-7元杂环烷基不通过环氮原子与稠合苯环部分连接; 或

[0016] R₁₆选自-H; 卤代基; (C₁-C₆) 烷基; (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₁-C₆) 卤代烷基; (C₁-C₆) 卤代烷氧基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; 5-14元杂芳基; 4-14元杂环烷基; (C₆-C₁₀) 芳基- (C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基- (C₁-C₄) 亚烷基-; (5-14元杂芳基)- (C₁-C₄) 亚烷基-; (4-14元杂环烷基)- (C₁-C₄) 亚烷基-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; 和-S(O)₂NR^aR^a; 其中R₁₆的所述(C₁-C₆) 烷基; (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; 5-14元杂芳基; 4-14元杂环烷基; (C₆-C₁₀) 芳基- (C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基- (C₁-C₄) 亚烷基-; (5-14元杂芳基)- (C₁-C₄) 亚烷基-; 和(4-14元杂环烷基)- (C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代; 并且

[0017] R₁₇选自由以下组成的组: (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; -CN; -NHOH; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C

(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; 和S(O)₂NR^aR^a, 条件是当R₁₆或R₁₇为5元杂芳基或5-7元杂环烷基, 则所述5元杂芳基或5-7元杂环烷基不通过环氮原子与稠合苯环部分连接; 或

[0018] R₁₆和R₁₇与它们所连接的原子一起形成稠合的C₃₋₇环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环; 其中所述稠合的C₃₋₇环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代; 或



[0020] R₁₈和R₁₉各自独立地选自-H; 卤代基; (C₁-C₆) 烷基; (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₁-C₆) 卤代烷基; (C₁-C₆) 卤代烷氧基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; (C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; (4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; 和-S(O)₂NR^aR^a; 其中R₁₈或R₁₉的所述(C₁-C₆) 烷基; (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; (C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代; 或

[0021] R₁₈和R₁₉与它们所连接的原子一起形成稠合的C₃₋₇环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环; 其中所述稠合的C₃₋₇环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代;

[0022] R₁₀和R₁₁各自独立地选自由以下组成的组: -H; 卤代基; (C₁-C₆) 烷基; (C₁-C₆) 卤代烷基; (C₁-C₆) 卤代烷氧基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; 5-14元杂芳基; 4-14元杂环烷基; (C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; (4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; 和S(O)₂NR^aR^a; 其中R₁或R₂的所述(C₁-C₆) 烷基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; 5-14元杂芳基; 4-14元杂环烷基; (C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代;

[0023] 每个R₁₃独立地选自由以下组成的组: -H; 卤代基; -OH; -CN; 任选取代的(C₁-C₆) 烷

基; (C₁-C₆) 烷氧基; (C₁-C₆) 卤代烷氧基; -NH₂; -NH(C₁-C₆) 烷基; -N(C₁-C₆烷基)₂; 和 (C₃-C₆) 环烷基; 其中R₃的所述 (C₁-C₆) 烷氧基; -NH(C₁-C₆) 烷基; -N(C₁-C₆烷基)₂; 和 (C₃-C₆) 环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^e取代基取代;

[0024] 每个R₁₄独立地选自由以下组成的组: 卤代基; -OH; -NH₂; -CN; (C₁-C₆) 烷基; (C₁-C₆) 烷氧基; (C₁-C₆) 卤代烷基; (C₁-C₆) 卤代烷氧基; -COOH; -NH(C₁-C₆) 烷基; -N(C₁-C₆烷基)₂; 苯基; 苯基-(C₁-C₂) 亚烷基; (C₃-C₆) 环烷基; (C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; 4至6元杂环烷基; (4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 5至6元杂芳基; (5至6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 和-OR^e; 其中R₁₄的所述 (C₁-C₆) 烷基; 苯基; 苯基-(C₁-C₂) 亚烷基; (C₃-C₆) 环烷基; (C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; 4至6元杂环烷基; (4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 5至6元杂芳基; 和 (5至6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^e取代基取代;

[0025] R₁₅为H;

[0026] 每个R₁₂独立地选自由以下组成的组: -H; 卤代基; -OH; -COOR^e; -CONR^eR^e; -CN; -NH₂; -NH((C₁-C₆) 烷基); -N((C₁-C₆) 烷基)₂; (C₁-C₆) 烷基; (C₁-C₆) 烷氧基; (C₁-C₆) 卤代烷基; (C₁-C₆) 卤代烷氧基; -CONR^aR^a; -NR^aCOR^a; -NR^aCONR^aR^a; -SO₂R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; (C₃-C₆) 环烷基; 4至6元杂环烷基; 苯基; 5或6元杂芳基; (C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 苯基-(C₁-C₂) 亚烷基; 和 (5或6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 其中R₁₂的所述 (C₁-C₆) 烷基; (C₃-C₆) 环烷基; 4至6元杂环烷基; 苯基; 5或6元杂芳基; (C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 苯基-(C₁-C₂) 亚烷基; 和 (5或6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代;

[0027] 每个R^a独立地选自由以下组成的组: -H; -CN; (C₁-C₆) 烷基; (C₁-C₆) 卤代烷基; (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; 5-14元杂芳基; 4-14元杂环烷基; (C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 和 (4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 其中R^a的所述 (C₁-C₆) 烷基; (C₁-C₆) 卤代烷基; (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; 5-14元杂芳基; 4-14元杂环烷基; (C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 和 (4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^d取代基取代;

[0028] 每个R^b独立地选自由以下组成的组: 卤代基; (C₁-C₆) 烷基; (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₁-C₆) 卤代烷基; (C₁-C₆) 卤代烷氧基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; 5-10元杂芳基; 4-10元杂环烷基; (C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (5-10元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; (4-10元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; -NHOR^c; -OR^c; -SR^c; -C(O)R^c; -C(O)NR^cR^c; -C(O)OR^c; -C(O)NR^cS(O)₂R^c; -OC(O)R^c; -OC(O)NR^cR^c; -C(=NOH)R^c; -C(=NOH)NR^c; -C(=NCN)NR^cR^c; -NR^cC(=NCN)NR^cR^c; -C(=NR^c)NR^cR^c; -NR^cC(=NR^c)NR^cR^c; -NHR^c; -NR^cR^c; -NR^cC(O)R^c; -NR^cC(=NR^c)R^c; -NR^cC(O)OR^c; -NR^cC(O)NR^cR^c; -NR^cS(O)R^c; -NR^cS(O)₂R^c; -NR^cS(O)₂NR^cR^c; -S(O)R^c; -S(O)NR^cR^c; -S(O)₂R^c; -S(O)₂NR^cC(O)R^c; -Si(R^c)₃; -P(O)R^cR^c; -P(O)(OR^c)(OR^c); -B(OH)₂; -B(OR^c)₂; 和 -S(O)₂NR^cR^c; 其中R^b的所述 (C₁-C₆) 烷基; (C₁-C₆) 卤代烷基; (C₁-C₆) 卤代烷氧基; (C₂-C₆) 烯基; (C₂-C₆) 炔基; (C₆-C₁₀) 芳基; (C₃-C₁₀) 环烷基; 5-10元杂芳基; 4-10元杂环烷基; (C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-; (5-10元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-; 和 (4-10元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自

进一步任选地被1、2或3个独立选择的 R^d 取代基取代;

[0029] 每个 R^c 独立地选自由以下组成的组: -H; (C_1-C_6) 烷基; (C_1-C_6) 卤代烷基; (C_2-C_6) 烯基; (C_2-C_6) 炔基; (C_6-C_{10}) 芳基; (C_3-C_{10}) 环烷基; 5-10元杂芳基; 4-10元杂环烷基; (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-; (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-; (5-10元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-; 和(4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-; 其中 R^c 的所述 (C_1-C_6) 烷基; (C_2-C_6) 烯基; (C_2-C_6) 炔基; (C_6-C_{10}) 芳基; (C_3-C_{10}) 环烷基; 5-10元杂芳基; 4-10元杂环烷基; (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-; (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-; (5-10元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-; 和(4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的 R^f 取代基取代;

[0030] 每个 R^d 独立地选自由以下组成的组: (C_1-C_6) 烷基; (C_1-C_6) 卤代烷基; 卤代基; (C_6-C_{10}) 芳基; 5-10元杂芳基; (C_3-C_{10}) 环烷基; 4-10元杂环烷基; (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-; (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-; (5-10元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-; (4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-; -CN; -NH₂; -NHOR^e; -OR^e; -SR^e; -C(O)R^e; -C(O)NR^eR^e; -C(O)OR^e; -OC(O)R^e; -OC(O)NR^eR^e; -NHR^e; -NR^eR^e; -NR^eC(O)R^e; -NR^eC(O)NR^eR^e; -NR^eC(O)OR^e; -C(=NR^e)NR^eR^e; -NR^eC(=NR^e)NR^eR^e; -NR^eC(=NOH)NR^eR^e; -NR^eC(=NCN)NR^eR^e; -S(O)R^e; -S(O)NR^eR^e; -S(O)₂R^e; -NR^eS(O)₂R^e; -NR^eS(O)₂NR^eR^e; 和-S(O)₂NR^eR^e; 其中 R^d 的所述 (C_1-C_6) 烷基; (C_1-C_6) 卤代烷基; (C_6-C_{10}) 芳基; 5-10元杂芳基; (C_3-C_{10}) 环烷基; 4-10元杂环烷基; (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-; (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-; (5-10元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-; 和(4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的 R^f 取代基取代;

[0031] 每个 R^e 独立地选自由以下组成的组: -H; (C_1-C_6) 烷基; (C_3-C_6) 环烷基; (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-; (C_6-C_{10}) 芳基; (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-; 5或6元杂芳基; (5或6元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-; 4-7元杂环烷基; (4-7元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-; (C_1-C_6) 卤代烷基; (C_1-C_6) 卤代烷氧基; (C_2-C_4) 烯基; 和 (C_2-C_4) 炔基; 其中 R^e 的所述 (C_1-C_4) 烷基; (C_3-C_6) 环烷基; (C_6-C_{10}) 芳基; 5或6元杂芳基; 4-7元杂环烷基; (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-; (5或6元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-; (4-7元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-; (C_2-C_4) 烯基; 和 (C_2-C_4) 炔基分别任选地被1、2或3个 R^f 取代基取代;

[0032] 或任何两个 R^a 取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基, 每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的 R^f 取代基取代;

[0033] 或任何两个 R^c 取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基, 每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的 R^f 取代基取代;

[0034] 或任何两个 R^e 取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基, 每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的 R^f 取代基取代;

[0035] 每个 R^f 独立地选自由以下组成的组: 卤代基; -OH; -CN; -COOH; -NH₂; -NH- (C_1-C_6) 烷基; -N $((C_1-C_6)$ 烷基)₂; (C_1-C_6) 烷基; (C_1-C_6) 烷氧基; (C_1-C_6) 烷硫基; (C_1-C_6) 卤代烷基; (C_1-C_6) 卤代烷氧基; 苯基; 5-6元杂芳基; 4-6元杂环烷基; 和 (C_3-C_6) 环烷基; 其中 R^f 的所述 (C_1-C_6) 烷基; 苯基; (C_3-C_6) 环烷基; 4-6元杂环烷基; 和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个选自卤代基; -OH; -CN; -COOH; -NH₂; (C_1-C_4) 烷基; (C_1-C_4) 烷氧基; (C_1-C_4) 卤代烷基; (C_1-C_4) 卤代烷氧基; 苯基; (C_3-C_{10}) 环烷基; 5-6元杂芳基; 和4-6元杂环烷基的取代基取代;

[0036] 每个 R^g 独立地选自由以下组成的组: 卤代基; -OH; -CN; -COOH; -COO- (C_1-C_4) 烷基; -NH₂; -NH- (C_1-C_6) 烷基; -N $((C_1-C_6)$ 烷基)₂; (C_1-C_6) 烷基; (C_1-C_6) 烷氧基; (C_1-C_6) 烷硫基; $(C_1-$

C₆) 卤代烷基; (C₁-C₆) 卤代烷氧基; 苯基; 5-6元杂芳基; 4-6元杂环烷基; 和 (C₃-C₆) 环烷基;

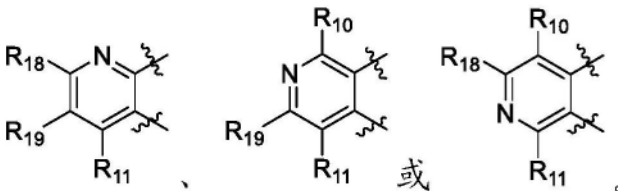
[0037] 式A中所述喹啉部分上的所述环氮原子任选被氧化;

[0038] 下标n为1、2、3或4的整数;

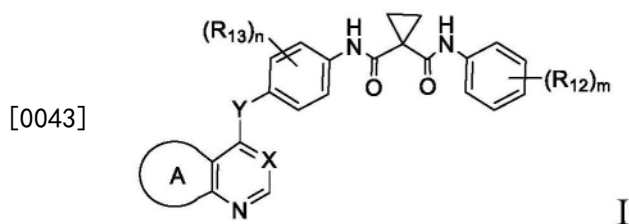
[0039] 下标m为1、2、3、4或5的整数; 并且

[0040] 下标p为0、1、2、3或4的整数;

[0041] 条件是当X为C-H时, 环A为



[0042] 在一个实施方案中, 式I'的化合物为式I的化合物:




[0044] 其中:


[0045] X选自N和C-H;

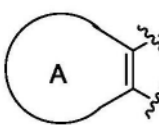
[0046] Y为O、S、SO、SO₂、NH或N-(C₁-C₆烷基);

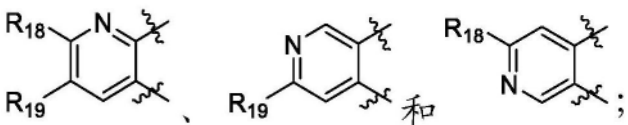
[0047] R₁₃选自-H、卤代基、-CN和任选取代的C₁₋₆烷基;

[0048] R₁₂为-H或卤代基;

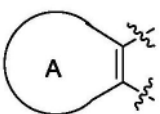
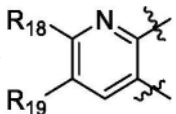
[0049]  任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由以下组成的组的基团取代:

卤代基和C₁-C₆烷基, 其中“”指示连接点;

[0050]  选自由以下组成的组:



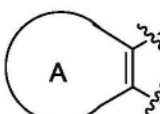
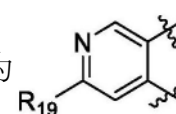
[0051] 其中R₁₈和R₁₉选自由以下组成的组: H、卤代基、-CN、任选取代的C₁-C₆烷基、C(0)NR₅R₆、任选取代的5或6元杂芳基和任选取代的C₁-C₆烷氧基; 或

[0052] 当  为  时, R₁₈和R₁₉可结合在一起以形成5或6元的任选取代

的环烷基或杂环烷基;

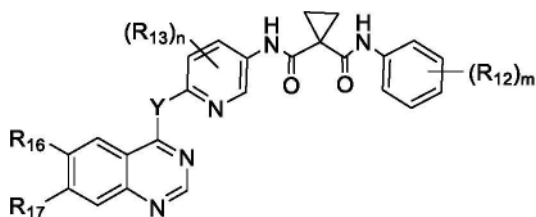
[0053] R₅和R₆选自由以下组成的组: H、任选取代的C₁₋₆烷基, 或R₅和R₆与它们所连接的氮一起形成5或6元的任选取代的杂环; 并且

[0054] m和n各自独立地为1或2;

[0055] 条件是当  为  且X为C-H时, R₁₉不为任选取代的C₁-C₆烷基、卤代基或任选取代的C₁-C₆烷氧基。

[0056] 在一个实施方案中,式I'的化合物为式II的化合物:

[0057]



[0058]

II


[0059] 或其药学上可接受的盐,其中:


[0060] R_{16} 选自由以下组成的组: -CN和-CO-NR₅R₆;

[0061] R_{17} 选自H和任选取代的C₁-C₆烷基;

[0062] R_{13} 选自由以下组成的组: -H、卤代基、-CN或任选取代的C₁₋₆烷基;

[0063] R_{12} 为-H或卤代基;

[0064]  任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由以下组成的组的基团取代:

卤代基和C₁-C₆烷基,其中“”指示连接点;

[0065] R_5 和 R_6 各自独立地选自由以下组成的组: H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₃-C₆杂环烷基和任选取代的C₁-C₆环烷基;

[0066] Y为O、S、SO、SO₂、NH或N-(C₁-C₆烷基);并且

[0067] m和n各自独立地为1或2。

[0068] 在一个方面,本发明包括药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0069] 在另一方面,本发明包括治疗至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的疾病、病症或综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药物组合物。

具体实施方式

[0070] 缩写和定义

[0071] 以下缩写和术语具有贯穿全文的指示含义:

[0072]

缩写	含义
Ac	乙酰基
anhyd	无水
Aq	含水
Ar	氩气
Boc	叔丁氧基羰基
Br	广泛
°C	摄氏温度
c-	环
calcd	计算的
CBZ	CarboBenZoxy=苄氧羰基

d	双峰
dd	双二重峰
ddd	双双二重峰
dt	双三重峰
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
Dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
EA	元素分析
EI	电子碰撞电离
eq或equiv	当量
Fmoc	芴基甲氧羰基
g	克
h或hr	小时
HPLC	高压液相色谱
H ₂	氢
L	升
LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)叠氮化锂
M	摩尔或摩尔浓度
m	多重峰
MHz	兆赫(频率)
Min	分钟
mL	毫升
Mp	熔点
缩写	含义
m/z	质荷比
μL	微升
Mol	摩尔
MS	质谱分析
N ₂	氮气
N	正常或常态
nM	纳摩尔
NMR	核磁共振光谱
Pd/C	碳载钯
Q	四重峰
RT	室内温度
s	单峰
soln	溶液
S/C	底物/催化剂比率

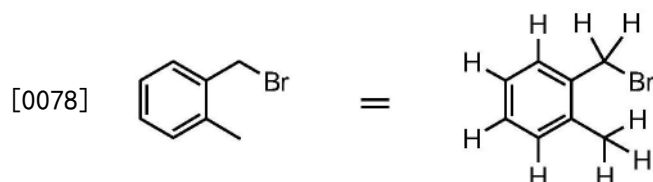
t或tr	三重峰
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
v/v	体积比

[0074] 符号“-”表示单键,“=”表示双键。

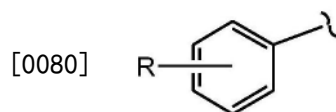
[0075] 如本文所用,单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数指代,除非上下文另外明确指出。

[0076] 当变量被一般性定义时,具有许多可能的取代基,每个单独的基团可被定义为具有或不具有键。例如,如果 R^z 可以是氢,则在 R^z 的定义中这可指示为“-H”或“H”。

[0077] 当描绘或描述化学结构时,除非另外明确说明,否则假定所有碳具有符合四价的氢取代。例如,在以下示意图的左侧的结构中,隐含九个氢。在右侧结构中描绘了九个氢。有时,结构中的特定原子在文本式中被描述为具有一个或多个氢作为取代基(明确限定为氢),例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。本领域普通技术人员应理解,上述描述性技术在化学领域是常见的,以提供对其他复杂结构的简要和简单描述。

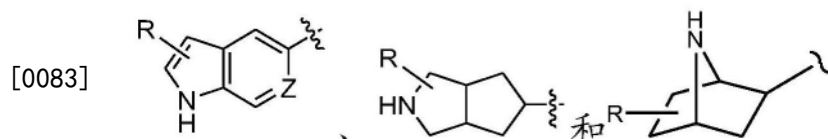


[0079] 如果基团“R”被描述为“漂浮”在环系统上,如例如在下式中:

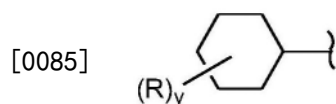


[0081] 那么除非另有定义,否则取代基“R”可位于环系统的任何原子上,假定从环原子之一替代所描绘的、隐含的或明确限定的氢,只要形成稳定的结构即可。

[0082] 如果基团“R”被描述为漂浮在稠合环系统上,如例如在下式中:



[0084] 那么除非另有定义,否则取代基“R”可位于稠合环系统的任何原子上,假定从环原子之一替代所描绘的氢(例如在上式中的 $-\text{NH}-$)、隐含的氢(例如在上式中没有示出但应理解为存在的氢)或明确限定的氢(例如在上式中“Z”等于 $=\text{CH}-$),只要形成稳定的结构即可。在所示示例中,“R”基团可位于稠合环系统的5元环或6-元环上。当基团“R”被描述为存在于含有饱和碳的环系统上时,例如在下式中:



[0086] 其中,在该示例中,“y”为一个以上,假定各自替代环上当前描绘的、隐含的或明确限定的氢;那么,除非另有定义,否则在所得结构稳定的情况下,两个“R”可位于同一碳上。一个简单的示例是,当R为甲基基团时,在所示环的碳(“环状”碳)上可存在偕二甲基。在另

一个示例中,同一碳上的两个R(包括该碳原子)可形成环,从而产生具有如例如在下式中所示环的螺环(“螺环基”基团)结构:



[0088] “卤素”或“卤代基”是指氟、氯、溴或碘。

[0089] 术语“ C_{n-m} ”或“ C_n-C_m ”表示包括端点的范围,其中n和m为整数并且表示碳的数量。示例包括 C_{1-4} 、 C_1-C_4 、 C_{1-6} 、 C_1-C_6 等。

[0090] “烷基”是指具有一至八个碳原子的支链或直链烃链,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基和庚基。 (C_1-C_6) 烷基是优选的。术语“ C_{n-m} 烷基”或“ (C_n-C_m) 烷基”是指具有n至m个碳原子的烷基基团。当任选地被取代时,烷基基团的一个或多个氢原子(例如1至4、1至2或1个)可用如下文“任选取代”中所述的部分替代。在一些方面,烷基基团是未取代的或未任选取代的。

[0091] “亚烷基”是指具有1至10个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子、1至4个碳原子或1至2个碳原子的任选取代的二价饱和脂族基团。当任选地被取代时,亚烷基基团的一个或多个氢原子(例如1至4、1至2或1个)可用如下文“任选取代”中所述的部分替代。在一些方面,亚烷基基团是未取代的或未任选取代的。术语“ C_{n-m} 亚烷基”是指具有n至m个碳原子的亚烷基基团。亚烷基基团的示例包括但不限于亚甲基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基等。

[0092] 术语“烯基”是指对应于具有一个或多个碳-碳双键的烷基基团的直链或支链烃基团。烯基基团在形式上对应于其中一个C-H键被烯基基团与化合物的其余部分的连接点所替代的烯烃。术语“ C_{n-m} 烯基”或“ (C_n-C_m) 烯基”是指具有n至m个碳的烯基基团。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。示例性烯基基团包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。

[0093] 术语“炔基”是指对应于具有一个或多个碳-碳三键的烷基基团的直链或支链烃基团。炔基基团在形式上对应于其中一个C-H键被炔基基团与化合物的其余部分的连接点所替代的炔烃。术语“ C_{n-m} 炔基”或“ (C_n-C_m) 炔基”是指具有n至m个碳的炔基基团。示例性炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。

[0094] “烷氧基”是指式-OR'的部分,其中R'为如本文所定义的 (C_1-C_6) 烷基部分。术语“ C_{n-m} 烷氧基”或“ (C_n-C_m) 烷氧基”是指其烷基基团具有n至m个碳的烷氧基基团。烷氧基部分的示例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0095] 烷氧基基团可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,烷氧基基团的一个或多个氢原子(例如1至4、1至2或1个)可用如下文“任选取代”中所述的部分替代,前提是醚氧的 α 位氢原子不被羟基、氨基或硫代基团替代。在一些方面,烷氧基基团是未取代的或未任选取代的。

[0096] “烷氧羰基”是指基团-C(O)-R',其中R'为如本文所定义的 (C_1-C_6) 烷氧基。

[0097] 术语“氨基”是指式-NH₂的基团。

[0098] 术语“氨基甲酰基”是指式-C(O)NH₂的基团。

[0099] 单独使用或与其他术语组合使用的术语“羰基”是指-C(=O)-基团,其也可写为C

(0)。

[0100] 术语“氰基”或“腈”是指式 $\text{-C}\equiv\text{N}$ 的基团,其也可写为 -CN 或 CN 。

[0101] 术语“氧代”是指作为二价取代基的氧原子,当连接到碳时形成羰基基团,或连接到杂原子形成亚砷或砷基团或N-氧化物基团。在一些实施方案中,杂环基基团可任选地被1或2个氧代($=\text{O}$)取代基取代。

[0102] 术语“硫化物”是指作为二价取代基的硫原子,当连接到碳时形成硫代羰基基团($\text{C}=\text{S}$)。

[0103] 本文所用的术语“杂原子”旨在包括硼、磷、硫、氧和氮。

[0104] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子已被卤素原子替代的烷基基团。术语“ C_{n-m} 卤代烷基”或 (C_n-C_m) 卤代烷基是指具有n至m个碳原子和至少一个至最多 $\{2(n-m)+1\}$ 个可相同或不同的卤素原子的 C_{n-m} 烷基基团。在一些实施方案中,卤素原子为氟原子。在一些实施方案中,卤代烷基基团具有1至6或1至4个碳原子。示例性卤代烷基基团包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 等。在一些实施方案中,卤代烷基基团为氟代烷基基团。

[0105] 单独或与其他术语组合使用的术语“卤代烷氧基”是指式 -O- 卤代烷基的基团,其中卤代烷基基团如上所定义。术语“ C_{n-m} 卤代烷氧基”或 (C_n-C_m) 卤代烷氧基是指其卤代烷基基团具有n至m个碳的卤代烷氧基基团。示例性卤代烷氧基基团包括三氟甲氧基等。在一些实施方案中,卤代烷氧基基团具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0106] “芳基”意指单价的六至十四元的单碳环或双碳环(例如,具有两个稠合环),其中单环为芳族的并且双环中的至少一个环为芳族的。术语“ C_{n-m} 芳基”或“ (C_n-C_m) 芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基基团。在一些实施方案中,芳基基团具有6至约10个碳原子。在一些实施方案中,芳基基团具有6个碳原子。在一些实施方案中,芳基基团具有10个碳原子。除非另有说明,否则在价键规则允许的情况下,基团的价键可位于基团内任何环的任何原子上。代表性示例包括苯基、萘基和茚满基等。

[0107] 芳基基团可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,芳基基团的一个或多个氢原子(例如1至5、1至2或1个)可用如下文“任选取代”中所述的部分替代。在一些方面,烷氧基基团是未取代的或未任选取代的。

[0108] “亚芳基”意指二价的六至十四元的单碳环或双碳环,其中单环为芳族的并且双环中的至少一个环为芳族的。代表性示例包括亚苯基、亚萘基和亚茚满基等。

[0109] “环烷基”是指非芳族烃环系统(单环、双环或多环),包括环化的烷基和烯基基团。术语“ C_{n-m} 环烷基”或“ (C_n-C_m) 环烷基”是指具有n至m个环成员碳原子的环烷基。环烷基基团可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠合环)基团和螺环。环烷基基团可具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个成环碳(C_{3-14})。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至14个成员、3至10个成员、3至6个环成员、3至5个环成员或3至4个环成员。在一些实施方案中,环烷基基团为单环的。在一些实施方案中,环烷基基团为单环或双环的。在一些实施方案中,环烷基基团为 C_{3-6} 单环环烷基基团。环烷基基团的成环碳原子可任选地被氧化以形成氧代或硫代基团。环烷基基团还包括亚环烷基。在一些实施方案中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基基团的示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎基、降薅基、双环[1.1.1]戊烯基、双环[2.1.1]己烯基等。在一些实施方案中,环烷基基团为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施

方案中,环烷基包括具有三至八个环碳的单个饱和碳环,诸如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基可任选地被一个或多个取代基(诸如一个,两个或三个取代基)取代。在一些实施方案中,环烷基取代基选自由以下组成的组: (C_1-C_6) 烷基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代基、氨基、单-和二 (C_1-C_6) 烷基氨基、杂 (C_1-C_6) 烷基、酰基、芳基和杂芳基。

[0110] 环烷基基团可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,环烷基基团的一个或多个氢原子(例如1至4、1至2或1个)可用如下文“任选取代”中所述的部分替代。在一些方面,取代的环烷基基团可并入外或内环烯烃(例如环己-2-烯-1-基)。在一些方面,环烷基基团是未取代的或未任选取代的。

[0111] “环烷氧基羰基”意指基团 $-C(O)-OR'$,其中 R' 为如本文所定义的 (C_3-C_6) 环烷基。

[0112] “苯氧基羰基”是指基团 $-C(O)-O$ 苯基。

[0113] “杂芳基”意指5至14个环原子的单环、稠合双环或稠合三环的单价基团,其含有一个或多个(优选一、二、三或四个)独立地选自 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ (n 为0、1或2)、 $-N-$ 和 $-N(R')$ 的环杂原子,并且其余环原子为碳,其中包含单环基团的环为芳族的,并且其中包含双环或三环基团的稠合环中的至少一个环为芳族的。包含双环或三环基团的任何非芳族环的一个或两个环碳原子可被 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C(=NH)-$ 基团替代。 R' 为氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基。除非另有说明,否则在价键规则允许的情况下,价键可位于杂芳基基团的任何环的任何原子上。特别地,当价键点位于氮上时,不存在附加的氮取代基。更具体地,术语杂芳基包括但不限于1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、邻苯二甲酰亚胺基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶基(包括例如2,3-二氢-1H-吡啶-2-基或2,3-二氢-1H-吡啶-5-基等)、异吡啶基、二氢吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、苯并间二氧杂环戊烯-4-基、苯并呋喃基、噻吩基、吡啶基、二氮杂萘-3-基、酞嗪-3-基、酞嗪-4-基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、四唑基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、噻吩基、异噻吩基、四氢异噻吩基(包括例如四氢异噻吩-4-基或四氢异噻吩-6基等)、吡咯并[3,2-c]吡啶基(包括例如吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基或吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基等)、苯并吡喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、以及它们的衍生物,以及它们的N-氧化物或保护衍生物。

[0114] 五元杂芳环是具有五个环原子的杂芳基基团,其中一个或多个(例如1、2、3或4个)环原子独立地选自N、O和S。示例性五元环杂芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0115] 六元杂芳基环是具有六个环原子的杂芳基基团,其中一个或多个(例如1、2、3或4个)环原子独立地选自N、O和S。示例性六元环杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

[0116] “杂亚芳基”意指5至14个环原子的单环、稠合双环或稠合三环的二价基团,其含有一个或多个(优选一、二、三或四个)独立地选自 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ (n 为0、1或2)、 $-N-$ 和 $-N(R^{19})-$ 的环杂原子,并且其余环原子为碳,其中包含单环基团的环为芳族的,并且其中包含双环或三环基团的稠合环中的至少一个环为芳族的。包含双环或三环基团的任何非芳族环的一个或

两个环碳原子可被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团替代。 R^{19} 为氢、烷基或烯基。除非另有说明,否则在价键规则允许的情况下,价键可位于杂亚芳基基团的任何环的任何原子上。特别地,当价键点位于氮上时,不存在附加的氮取代基。更具体地,术语杂芳基包括但不限于噻吩-二基、苯并[d]异噻唑-二基、苯并[d]噻唑-二基、1H-吡唑-二基(任选在N1位被 R^{19} 取代)、苯并[d]噻唑-二基、苯并[d]噻唑-二基、1H-苯并[d]咪唑-二基(任选在N1位被 R^{19} 取代)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-二基(任选在N1位被 R^{19} 取代)、咪唑并[1,2-a]吡啶-二基、噌啉-二基、喹啉-二基、吡啶-二基、1-氧化-吡啶-二基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-二基和2,3-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶-二基等。

[0117] 如本文所用,“杂环烷基”或“杂环基”是指非芳族环或环系统,其可任选地含有一个或多个亚烯基基团作为环结构的一部分,其具有至少一个独立地选自硼、氮、硫、氧和磷的杂原子环成员,并且其具有4-14个环成员、4-10个环成员、4-7个环成员或4-6个环成员。术语“杂环烷基”包括单环的4-、5-、6-和7-元杂环烷基基团。杂环烷基基团可包括单环或双环或多环(例如,具有两个或三个稠合环或桥环)环系统或螺环。在一些实施方案中,杂环烷基基团是具有1、2或3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基基团的成环碳原子和杂原子可任选被氧化以形成氧代或硫代基团或其他氧化键(例如C(O)、S(O)、C(S)、S(O)₂、N-氧化物等),或者氮原子可被季铵化。杂环烷基基团可通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基基团含有0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基基团含有0至2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与杂环烷基环稠合(即具有与其共同的键)的芳环的部分,例如哌啶、吗啉、氮杂等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳环的杂环烷基基团可通过任何成环原子连接,包括稠合芳环的成环原子。杂环烷基基团的示例包括氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、二氢苯并呋喃基、二氢吡喃基、吗啉代、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、吡喃基、吡咯烷基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、莨菪烷基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基和硫代吗啉代。

[0118] “杂环烷基”或“杂环基”可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,该基团的一个或多个氢原子(例如1至4、1至2或1)可被独立地选自氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫基和烷硫基的部分替代。在一些方面,取代的杂环基基团可并入外或内环烯烃(例如,环己-2-烯-1-基)。在一些方面,杂环基基团是未取代的或未任选取代的。

[0119] 任选取代

[0120] 除非另有明确说明,否则基团在本文中任选地被取代。术语“任选地被取代”是指被取代或未被取代。在某些实施方案中,烷基、烯基、炔基、碳环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基基团是任选取代的。“任选取代的”是指可被取代或未被取代的基团(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”环烷基、“取代的”或“未取代的”环烷基、“取代的”或“未取代的”杂环烷基、“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基基团)。通常,术语“取代的”意指基团上存在的至少一个氢被可允许的取代基替代,该可允许的取代基例如在取代后得到稳定化合物(例如不自发地诸如通过重排、环化、消去或其他反应进行转化的化合物)的取代基。除非另有说明,否则“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代的位置上具有取代基,并且当任何给定结构中的一个以上的位置被取代时,该取代基在每个位置上是相同或不同

的。设想术语“取代的”包括被有机化合物的所有允许的取代基取代,并且包括本文所述的导致形成稳定化合物的任何取代基。本发明设想了任何和所有此类组合以便获得稳定的化合物。出于本发明的目的,杂原子诸如氮可具有氢取代基和/或本文所述的满足杂原子的价键并导致形成稳定部分的任何合适的取代基。本发明无意以任何方式受限于本文所述的示例性取代基。

[0121] 示例性的碳原子取代基包括但不限于卤素(卤代基)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 碳环烷基、3-14元杂环烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0122] 或碳原子上的两个偕氢被基团 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 或 $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ 替代;

[0123] R^{aa} 的每个实例独立地选自 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 全卤代烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、3-14元杂环烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 芳基和5-14元杂芳基,或两个 R^{aa} 基团结合以形成3-14元杂环烷基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0124] R^{bb} 的每个实例独立地选自氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 全卤代烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或两个 R^{bb} 基团结合以形成3-14元杂环烷基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0125] R^{cc} 的每个实例独立地选自氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 全卤代烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、3-14元杂环烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 芳基和5-14元杂芳基,或两个 R^{cc} 基团结合以形成3-14元杂环烷基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0126] R^{dd} 的每个实例独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{ee}})\text{R}^{\text{ff}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 全卤代烷

基、(C₂-C₁₀) 烯基、(C₂-C₁₀) 炔基、(C₃-C₁₀) 环烷基、3-10元杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代,或两个偕R^{dd}取代基可结合以形成=O或=S;

[0127] R^{ee}的每个实例独立地选自(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 全卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、3-10元杂环烷基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;

[0128] R^{ff}的每个实例独立地选自氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 全卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{ff}基团结合以形成3-10元杂环烷基或5-10元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;并且

[0129] R^{gg}的每个实例独立地为卤素、-CN、-NO₂、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCOC₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 全卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、3-10元杂环烷基、5-10元杂芳基;或两个偕R^{gg}取代基可结合以形成=O或=S;其中X⁻为抗衡离子。

[0130] 如前所述,在价键允许的情况下,氮原子可以是取代或未取代的,并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{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)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 全卤代烷基、(C₂-C₁₀) 烯基、(C₂-C₁₀) 炔基、(C₃-C₁₀) 环烷基、3-14元杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基和5-14元杂芳基,或连接到N原子的两个R^{cc}基团结合以形成3-14元杂环烷基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上所定义。

[0131] 在某些实施方案中,存在于氮原子上的取代基为氮保护基团(在本文中也称为“氨基保护基团”)。氮保护基团包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{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}、(C₁-C₁₀) 烷基(例如芳烷

基、杂芳烷基)、 (C_2-C_{10}) 烯基、 (C_2-C_{10}) 炔基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-14元杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基和5-14元杂芳基基团,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代,并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如本文所定义。氮保护基团在本领域中是众所周知的,包括在Protection Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999(以引用方式并入本文)中详细描述的那些。

[0132] 例如,氮保护基团诸如酰胺基团(例如, $-C(=O)R^{aa}$)包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯乙酰胺、3-苯丙酰胺、吡啶甲酰胺、3-吡啶基羧酰胺、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0133] 氮保护基团诸如氨基甲酸酯基团(例如, $-C(=O)OR^{aa}$)包括但不限于氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢噻吨基)]氨基甲酸甲酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲酰基氨基甲酸酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苯基乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤代乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-联苯基)氨基甲酸乙酯(Bpoc)、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(t-Bumeoc)、2-(2'-和4'-吡啶基)氨基甲酸乙酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基羧酰氨基)氨基甲酸乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC或Boc)、氨基甲酸1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、N-羟基吡啶基氨基甲酸酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz)、对甲氧基苄基氨基甲酸酯(Moz)、对硝基苄基氨基甲酸酯、对溴苄基氨基甲酸酯、对氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基亚磺酰基苄基氨基甲酸酯(Msz)、9-苄基甲基氨基甲酸酯、二苯甲基氨基甲酸酯、2-甲硫基乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]氨基甲酸甲酯(Dmoc)、4-甲硫基苯基氨基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲基苯硫基氨基甲酸酯(Bmpc)、2-膦酰基乙基氨基甲酸酯(Peoc)、2-三苯基膦酰基异丙基氨基甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰乙基氨基甲酸酯、间氯-对酰氧基苄基氨基甲酸酯、对(二羟基硼基)苄基氨基甲酸酯、5-苯并噁唑基甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基氨基甲酸酯(Tcroc)、间硝基苯基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苯基(邻硝基苯基)甲基氨基甲酸酯、氨基甲酸叔戊酯、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对氰基苄基氨基甲酸酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、对-癸氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基酰基乙烯基氨基甲酸酯、邻-(N,N-二甲基羧酰氨基)氨基甲酸苄酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基羧酰氨基)氨基甲酸丙酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基氨基

甲酸酯、2-呋喃基甲基氨基甲酸酯、2-碘乙基氨基甲酸酯、异冰片基氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、异烟碱基氨基甲酸酯、对-(对'-甲氧基苯基偶氮)苄基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酸乙酯、1-甲基-1-(对-苯基偶氮苯基)氨基甲酸乙酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、氨基甲酸苯酯、对-(苯偶氮基)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三叔丁基苯基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵)苄基氨基甲酸酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯。

[0134] 氮保护基团诸如磺酰胺基团(例如-S(=O)₂R^{aa})包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒽磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲磺酰胺。

[0135] 其他氮保护基团包括但不限于吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙酰基衍生物、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺(dibenzosuberylamine)、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝胺、N-亚硝胺、N-氧化胺、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0136] 在某些实施方案中,存在于氧原子上的取代基为氧保护基团(在本文中也称为“羟基保护基团”)。氧保护基团包括但不限于-R^{aa}、-N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-S(=O)R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂和-P(=O)(NR^{bb})₂,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。氧保护基团在本领域中是众所周知的,包括在Protection Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John

Wiley&Sons,1999(以引用方式并入本文)中详细描述的那些。

[0137] 示例性氧保护基团包括但不限于甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫甲基(MTM)、叔丁基硫甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对-甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧基、二苯基甲基、对,对'-二硝基苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫杂戊环-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苄氧基乙酸酯、对氯苄氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(甲磺酸酯)、碳酸甲酯、9-苄基碳酸甲酯(Fmoc)、碳酸乙酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯磺酰基)碳酸乙酯(Psec)、2-(三苯基膦基)碳酸乙酯(Peoc)、碳酸异丁酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯、碳酸叔丁酯(BOC或Boc)、对硝基碳酸苯酯、碳酸苄酯、对甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、邻硝基碳酸苄酯、对硝基碳酸苄酯、S-苄基硫代碳酸酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苄氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苄氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苄氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸烷基酯、N-苄基氨基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫代磷酰基、2,4-二硝基苯亚磺酸烷基酯、硫酸酯、甲

磺酸酯(甲磺酸盐)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0138] 在某些实施方案中,存在于硫原子上的取代基为硫保护基团(也称为“硫醇保护基团”)。硫保护基团包括但不限于 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。硫保护基团在本领域中是众所周知的,包括在 *Protection Groups in Organic Synthesis*, T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999(以引用方式并入本文)中详细描述的那些。

[0139] 如本文所用,“离去基团”(LG)是本领域理解的术语,是指在键异裂中与一对电子分开的分子片段,其中该分子片段是阴离子或中性分子。如本文所用,离去基团可以是能够被亲核试剂替代的原子或基团。参见,例如Smith, *March Advanced Organic Chemistry*第6版(501-502)。示例性离去基团包括但不限于卤代基(例如氯、溴、碘)、 $-OR^{aa}$ (当O原子与羰基连接时,其中 R^{aa} 如本文所定义)、 $-O(C=O)R^{LG}$ 或 $-O(SO)_2R^{LG}$ (例如甲苯磺酰基、甲磺酰基、苯磺酰基),其中 R^{LG} 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中,离去基团为卤素。

[0140] 上面给出定义的术语在实施例中具体举例说明。

[0141] 本文所述的每个反应的“产率”表示为理论产率的百分比。

[0142] 出于本发明的目的,“患者”包括人类和任何其他动物,特别是哺乳动物和其他生物。因此,该方法适用于人类治疗和兽医应用。在优选的实施方案中,患者为哺乳动物,并且在最优选的实施方案中,患者为人类。优选的哺乳动物的示例包括小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马和灵长类动物。

[0143] “激酶依赖性疾病或疾患”是指依赖于一种或多种激酶的活性的病理疾患。激酶直接或间接参与多种细胞活性的信号传导途径,包括增殖、粘附、迁移、分化和侵袭。与激酶活性相关的疾病包括肿瘤生长、支持实体瘤生长的病理性新血管形成,以及与其涉及过度局部血管形成相关的其他疾病,诸如眼病(糖尿病性视网膜病、年龄相关性黄斑变性等)和炎症(银屑病、类风湿性关节炎等)。

[0144] “治疗有效量”是当施用于患者时改善疾病症状的本发明化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量将根据化合物、疾病状态及其严重性、待治疗患者的年龄等而变化。治疗有效量可由本领域普通技术人员根据其自身知识和本公开内容常规确定。

[0145] “癌症”是指细胞增生性疾病状态,包括但不限于:心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;头颈部:头颈部鳞状细胞癌、喉和下咽癌、鼻腔和鼻旁窦癌、鼻咽癌、唾液腺癌、口腔和咽癌;肺:支气管癌(鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌、非小细胞肺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤型错构瘤、间皮瘤;结肠:结直肠癌、腺癌、胃肠道间质瘤、淋巴瘤、类癌、透克氏综合征(Turcot Syndrome);胃肠道:胃癌、食管胃结合部腺癌、食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌肿瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌肿瘤、卡波西氏肉瘤(Karposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);乳腺:转移性乳腺癌、原位导管癌、

浸润性导管癌、管状癌、髓样癌、粘液癌、原位小叶癌、三阴性乳腺癌；泌尿生殖道：肾（腺癌、维尔姆斯瘤(Wilm's tumor) [肾母细胞瘤]、淋巴瘤、白血病、肾细胞癌）、膀胱和尿道（鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌、尿路上皮癌）、前列腺（腺癌、肉瘤、去势抗性前列腺癌）、睾丸（精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤）、透明细胞癌、乳头状癌；肝：肝细胞瘤（肝细胞癌）、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤；骨：成骨性肉瘤（骨肉瘤）、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性淋巴瘤（网状细胞肉瘤）、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞脊索瘤、骨软骨瘤（骨软骨外生骨瘤）、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤(chondromyxofibroma)、骨样骨瘤和巨细胞瘤；甲状腺：甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌、甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡癌、许特耳氏细胞癌(hurthle cell cancer)和甲状腺未分化癌；神经系统：头骨（骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎）、脑膜（脑膜瘤、脑膜肉瘤、胶质瘤）、大脑（星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤）、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤）；妇科：子宫（子宫内膜癌）、宫颈（宫颈癌、肿瘤-前期宫颈非典型增生）、卵巢（卵巢癌[浆液囊腺癌、粘液囊腺癌、未分类癌]）、颗粒细胞-泡膜细胞瘤、塞尔托利-莱迪希细胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumors)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤）、外阴（鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤）、阴道（透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤（胚胎型横纹肌肉瘤）、输卵管（癌）；血液学：血液（髓细胞性白血病[急性和慢性]、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征）、霍奇金病(Hodgkin's disease)、非-霍奇金淋巴瘤[恶性淋巴瘤]；皮肤：恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、痣发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、银屑病；以及肾上腺：神经母细胞瘤。因此，本文提供的术语“癌细胞”包括受以上鉴定-疾患中的任何一种折磨的细胞。

[0146] “药学上可接受的盐”包括“药学上可接受的酸加成盐”和“药学上可接受的碱加成盐”。“药学上可接受的酸加成盐”是指与无机酸（诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等）以及有机酸（诸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等）形成的保留游离碱的生物学有效性并且在生物学或其他方面不是不期望的那些盐。

[0147] “药学上可接受的碱加成盐”包括那些衍生自无机碱的盐，诸如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。示例性盐为铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自药学上可接受的有机非-毒性碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺、取代胺的盐，所述胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂，诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。示例性有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。（参见例如，S.M.Berge等人，“Pharmaceutical Salts,” J.Pharm.Sci., 1977; 66:1-19, 该文献以引用方式并入本文。）

[0148] 如本文所用，术语化合物旨在包括所述结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。该术语还意指本发明的化合物，而不管它们是如何制备的，例如合成地、

通过生物过程(例如代谢或酶转化)或它们的组合。

[0149] 本发明的化合物还可包括存在于中间体或最终化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。例如,氢的同位素包括氘和氚。

[0150] 本文公开和/或要求保护的任何一个工艺步骤或序列可在惰性气体气氛下、更特别地在氩气或氮气下进行。此外,本发明的方法可作为半连续或连续方法进行,更优选作为连续方法进行。

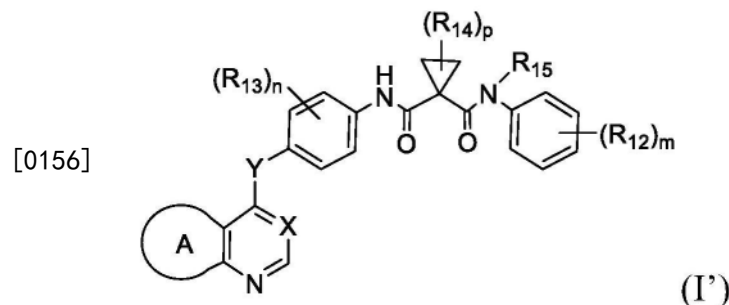
[0151] 此外,本文所述的许多工艺步骤和序列可伸缩。

[0152] 通常,本申请中使用的命名法基于国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)所采用的命名惯例。本文所示的化学结构是使用CHEMDRAW®制备的。在本文结构中的碳、氧或氮原子上出现的任何开放价键表明存在氢原子。

[0153] 本发明的实施方案

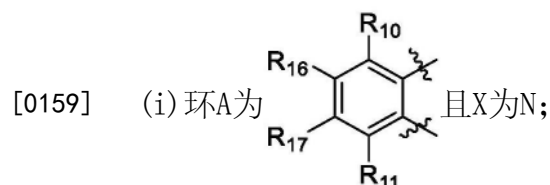
[0154] 在一个方面,本发明包括根据式I'、式I或式II的用于调节激酶活性的化合物。

[0155] 在一个方面,本发明包括式I'的化合物:



[0157] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0158] Y选自O、S、SO、SO₂、NH和-N(C₁₋₆烷基)-;



[0160] R₁₆选自由以下组成的组:(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₃-C₁₀)环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、-CN、-NHOH、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOH^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂和S(O)₂NR^aR^a;并且

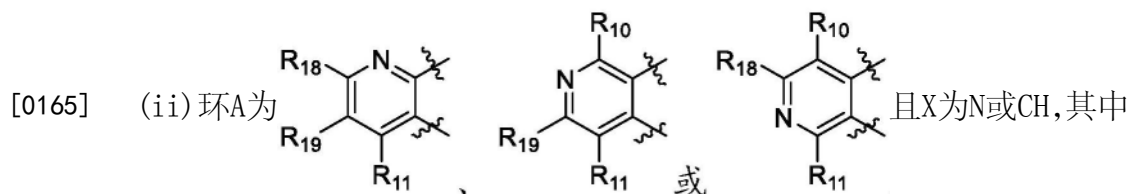
[0161] R₁₇选自-H、卤代基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、(C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₄)亚烷基-、(C₃-C₁₀)环烷基-(C₁-C₄)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C₁-C₄)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄)亚烷基-、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOH^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOH^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aS(O)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂和-S(O)₂NR^aR^a;其中R₁₆或R₁₇的所述

(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代,条件是当R₁₆或R₁₇为5元杂芳基或5-7元杂环烷基,则所述5元杂芳基或5-7元杂环烷基不通过环氮原子与稠合苯环部分连接;或

[0162] R₁₆选自-H、卤代基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aS(O)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、和-S(O)₂NR^aR^a;其中R₁₆的所述(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代;并且

[0163] R₁₇选自由以下组成的组:(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、-CN、-NHOH、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、和S(O)₂NR^aR^a,条件是当R₁₆或R₁₇为5元杂芳基或5-7元杂环烷基,则所述5元杂芳基或5-7元杂环烷基不通过环氮原子与稠合苯环部分连接;或

[0164] R₁₆和R₁₇与它们所连接的原子一起形成稠合的C₃₋₇环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环;其中所述稠合的C₃₋₇环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代;或



[0166] R₁₈和R₁₉各自独立地选自-H、卤代基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aS(O)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、和-S(O)₂NR^aR^a;其中R₁₈或R₁₉的所述(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔

基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代；或

[0167] R₁₈和R₁₉与它们所连接的原子一起形成稠合的C₃₋₇环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环；其中所述稠合的C₃₋₇环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代；

[0168] R₁₀和R₁₁各自独立地选自由以下组成的组：-H、卤代基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aS(O)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、和S(O)₂NR^aR^a；其中R₁或R₂的所述(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代；

[0169] 每个R₁₃独立地选自由以下组成的组：-H、卤代基、-OH、-CN、任选取代的(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₆) 烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂和(C₃-C₆) 环烷基；其中R₃的所述(C₁-C₆) 烷氧基、-NH(C₁-C₆) 烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂和(C₃-C₆) 环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^e取代基取代；

[0170] 每个R₁₄独立地选自由以下组成的组：卤代基、-OH、-NH₂、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、-COOH、-NH(C₁-C₆) 烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、苯基、苯基-(C₁-C₂) 亚烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、5至6元杂芳基、(5至6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-和-OR^e；其中R₁₄的所述(C₁-C₆) 烷基、苯基、苯基-(C₁-C₂) 亚烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、5至6元杂芳基、和(5至6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^e取代基取代；

[0171] R₁₅为H；

[0172] 每个R₁₂独立地选自由以下组成的组：-H、卤代基、-OH、-COOR^e、-CONR^eR^e、-CN、-NH₂、-NH((C₁-C₆) 烷基)、-N((C₁-C₆) 烷基)₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、-CONR^aR^a、-NR^aCOR^a、-NR^aCONR^aR^a、-SO₂R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、(C₃-C₆) 环烷基、4至6元杂环烷基、苯基、5或6元杂芳基、(C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、苯基-(C₁-C₂) 亚烷基、和(5或6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-；其中R₁₂的所述(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、4至6元杂环烷基、苯基、5或6元杂芳基、(C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-、(4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-、苯基-(C₁-C₂) 亚烷基、和(5或6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0173] 每个R^a独立地选自由以下组成的组：-H、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-

C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、和(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、其中 R^a 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、和(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的 R^d 取代基取代；

[0174] 每个 R^b 独立地选自由以下组成的组：卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-10元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、(4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NHOR^c、-OR^c、-SR^c、-C(O)R^c、-C(O)NR^cR^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cS(O)₂R^c、-OC(O)R^c、-OC(O)NR^cR^c、-C(=NOH)R^c、-C(=NOH)NR^c、-C(=NCN)NR^cR^c、-NR^cC(=NCN)NR^cR^c、-C(=NR^c)NR^cR^c、-NR^cC(=NR^c)NR^cR^c、-NHR^c、-NR^cR^c、-NR^cC(O)R^c、-NR^cC(=NR^c)R^c、-NR^cC(O)OR^c、-NR^cC(O)NR^cR^c、-NR^cS(O)R^c、-NR^cS(O)₂R^c、-NR^cS(O)₂NR^cR^c、-S(O)R^c、-S(O)NR^cR^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂NR^cC(O)R^c、-Si(R^c)₃、-P(O)R^cR^c、-P(O)(OR^c)(OR^c)、-B(OH)₂、-B(OR^c)₂、和-S(O)₂NR^cR^c；其中 R^b 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-10元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、和(4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自进一步任选地被1、2或3个独立选择的 R^d 取代基取代；

[0175] 每个 R^c 独立地选自由以下组成的组：-H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-10元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、和(4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、其中 R^c 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-10元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、和(4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的 R^f 取代基取代；

[0176] 每个 R^d 独立地选自由以下组成的组： (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、卤代基、 (C_6-C_{10}) 芳基、5-10元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-10元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-10元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、(4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、-CN、-NH₂、-NHOR^e、-OR^e、-SR^e、-C(O)R^e、-C(O)NR^eR^e、-C(O)OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)NR^eR^e、-NHR^e、-NR^eR^e、-NR^eC(O)R^e、-NR^eC(O)NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^e、-C(=NR^e)NR^eR^e、-NR^eC(=NR^e)NR^eR^e、-NR^eC(=NOH)NR^eR^e、-NR^eC(=NCN)NR^eR^e、-S(O)R^e、-S(O)NR^eR^e、-S(O)₂R^e、-NR^eS(O)₂R^e、-NR^eS(O)₂NR^eR^e、和-S(O)₂NR^eR^e；其中 R^d 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、5-10元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-10元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-10元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、和(4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的 R^f 取代基取代；

[0177] 每个 R^e 独立地选自由以下组成的组：-H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、5或6元杂芳基、(5或6元

杂芳基)-(C₁-C₄)亚烷基-、4-7元杂环烷基、(4-7元杂环烷基)-(C₁-C₄)亚烷基-、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、(C₂-C₄)烯基、和(C₂-C₄)炔基；其中R^e的所述(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆-C₁₀)芳基、5或6元杂芳基、4-7元杂环烷基、(C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₄)亚烷基-、(5或6元杂芳基)-(C₁-C₄)亚烷基-、(4-7元杂环烷基)-(C₁-C₄)亚烷基-、(C₂-C₄)烯基、和(C₂-C₄)炔基分别任选地被1、2或3个R^f取代基取代；

[0178] 或任何两个R^a取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0179] 或任何两个R^c取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0180] 或任何两个R^e取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0181] 每个R^f独立地选自以下组成的组：卤代基、-OH、-CN、-COOH、-NH₂、-NH-(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)₂、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、苯基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、和(C₃-C₆)环烷基；其中R^f的所述(C₁-C₆)烷基、苯基、(C₃-C₆)环烷基、4-6元杂环烷基、和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个选自卤代基、-OH、-CN、-COOH、-NH₂、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、苯基、(C₃-C₁₀)环烷基、5-6元杂芳基、和4-6元杂环烷基的取代基取代；

[0182] 每个R^g独立地选自以下组成的组：卤代基、-OH、-CN、-COOH、-COO-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH-(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)₂、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、苯基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、和(C₃-C₆)环烷基；

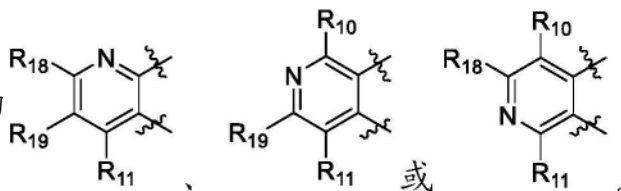
[0183] 式A中所述喹啉部分上的所述环氮原子任选被氧化；

[0184] 下标n为1、2、3或4的整数；

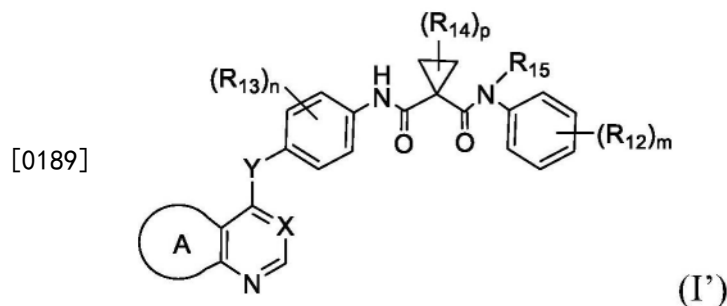
[0185] 下标m为1、2、3、4或5的整数；并且

[0186] 下标p为0、1、2、3或4的整数；

[0187] 条件是当X为C-H时，环A为



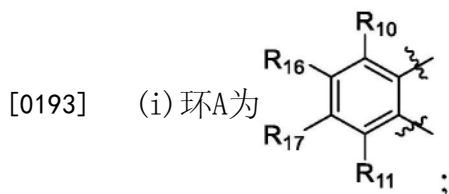
[0188] 在一个方面，本发明包括式I'的化合物：



[0190] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0191] X为N或CH；

[0192] Y选自O、S、SO、SO₂、NH和-N(C₁₋₆烷基)-；



[0194] R_{16} 选自由以下组成的组： (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、 $-CN$ 、 $-NHOH$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 和 $S(O)_2NR^aR^a$ ；并且

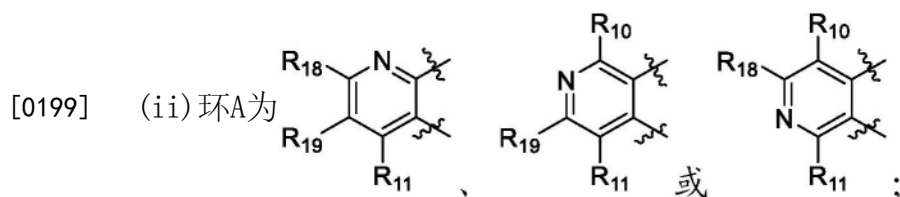
[0195] R_{17} 选自-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NHOR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 和 $-S(O)_2NR^aR^a$ ；其中 R_{16} 或 R_{17} 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、和(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的 R^b 取代基取代，条件是当 R_{16} 或 R_{17} 为5元杂芳基或5-7元杂环烷基，则所述5元杂芳基或5-7元杂环烷基不通过环氮原子与稠合苯环部分连接；或

[0196] R_{16} 选自-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NHOR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 和 $-S(O)_2NR^aR^a$ ；其中 R_{16} 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、和(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的 R^b 取代基取代；并且

[0197] R_{17} 选自由以下组成的组： (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-CN$ 、 $-NHOH$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 和 $S(O)_2NR^aR^a$ ，条件是当 R_{16} 或 R_{17} 为5元杂芳基或5-7元杂环烷基，则所述5元杂芳基或5-7元杂环烷基不通过环氮原子与稠合苯环部分连接；或

环部分连接;或

[0198] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成稠合的 C_{3-7} 环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环;其中所述稠合的 C_{3-7} 环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的 R^b 取代基取代;或



[0200] R_{18} 和 R_{19} 各自独立地选自-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 $(5-14)$ 元杂芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 $(4-14)$ 元杂环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHO^aR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aS(O)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、和-S(O)₂NR^aR^a;其中 R_{18} 或 R_{19} 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 $(5-14)$ 元杂芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、和 $(4-14)$ 元杂环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的 R^b 取代基取代;或

[0201] R_{18} 和 R_{19} 与它们所连接的原子一起形成稠合的 C_{3-7} 环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环;其中所述稠合的 C_{3-7} 环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的 R^b 取代基取代;

[0202] R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自由以下组成的组:-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 $(5-14)$ 元杂芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 $(4-14)$ 元杂环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aS(O)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、和S(O)₂NR^aR^a;其中 R_1 或 R_2 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 $(5-14)$ 元杂芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、和 $(4-14)$ 元杂环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的 R^b 取代基取代;

[0203] 每个 R_{13} 独立地选自由以下组成的组:-H、卤代基、-OH、-CN、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、-NH₂、-NH (C_1-C_6) 烷基、-N (C_1-C_6) 烷基)₂和 (C_3-C_6) 环烷基;其中 R_3 的所述 (C_1-C_6) 烷氧基、-NH (C_1-C_6) 烷基、-N (C_1-C_6) 烷基)₂和 (C_3-C_6) 环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的 R^s 取代基取代;

[0204] 每个 R_{14} 独立地选自由以下组成的组：卤代基、-OH、-NH₂、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、-COOH、-NH(C₁-C₆) 烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、苯基、苯基-(C₁-C₂) 亚烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基、-4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基、-5至6元杂芳基、(5至6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基、-和-OR^e；其中 R_{14} 的所述(C₁-C₆) 烷基、苯基、苯基-(C₁-C₂) 亚烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基、-4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基、-5至6元杂芳基、和(5至6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^e取代基取代；

[0205] R_{15} 为H；

[0206] 每个 R_{12} 独立地选自由以下组成的组：-H、卤代基、-OH、-COOR^e、-CONR^eR^e、-CN、-NH₂、-NH((C₁-C₆) 烷基)、-N((C₁-C₆) 烷基)₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、-CONR^aR^a、-NR^aCOR^a、-NR^aCONR^aR^a、-SO₂R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、(C₃-C₆) 环烷基、4至6元杂环烷基、苯基、5或6元杂芳基、(C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基、(4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基、-苯基-(C₁-C₂) 亚烷基、和(5或6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基；其中 R_{12} 的所述(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、4至6元杂环烷基、苯基、5或6元杂芳基、(C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基、(4至6元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基、-苯基-(C₁-C₂) 亚烷基、和(5或6元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0207] 每个R^a独立地选自由以下组成的组：-H、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基、(5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基、和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基；其中R^a的所述(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基、(5-14元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基、和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^d取代基取代；

[0208] 每个R^b独立地选自由以下组成的组：卤代基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基、(5-10元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基、(4-10元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NHOR^c、-OR^c、-SR^c、-C(O)R^c、-C(O)NR^cR^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cS(O)₂R^c、-OC(O)R^c、-OC(O)NR^cR^c、-C(=NOH)R^c、-C(=NOH)NR^c、-C(=NCN)NR^cR^c、-NR^cC(=NCN)NR^cR^c、-C(=NR^c)NR^cR^c、-NR^cC(=NR^c)NR^cR^c、-NHR^c、-NR^cR^c、-NR^cC(O)R^c、-NR^cC(=NR^c)R^c、-NR^cC(O)OR^c、-NR^cC(O)NR^cR^c、-NR^cS(O)R^c、-NR^cS(O)₂R^c、-NR^cS(O)₂NR^cR^c、-S(O)R^c、-S(O)NR^cR^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂NR^cC(O)R^c、-Si(R^c)₃、-P(O)R^cR^c、-P(O)(OR^c)(OR^c)、-B(OH)₂、-B(OR^c)₂、和-S(O)₂NR^cR^c；其中R^b的所述(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 亚烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基、(5-10元杂芳基)-(C₁-C₄) 亚烷基、和(4-10元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基各自进一步任选地被1、2或3个独立选择的R^d取代基取代；

[0209] 每个R^c独立地选自由以下组成的组：-H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基

基-(C₁-C₄)亚烷基-、(C₃-C₁₀)环烷基-(C₁-C₄)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C₁-C₄)亚烷基-、和(4-10元杂环烷基)-(C₁-C₄)亚烷基-、其中R^c的所述(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₃-C₁₀)环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₄)亚烷基-、(C₃-C₁₀)环烷基-(C₁-C₄)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C₁-C₄)亚烷基-、和(4-10元杂环烷基)-(C₁-C₄)亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^f取代基取代；

[0210] 每个R^d独立地选自由以下组成的组：(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、卤代基、(C₆-C₁₀)芳基、5-10元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基、4-10元杂环烷基、(C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₄)亚烷基-、(C₃-C₁₀)环烷基-(C₁-C₄)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C₁-C₄)亚烷基-、(4-10元杂环烷基)-(C₁-C₄)亚烷基-、-CN、-NH₂、-NHOR^e、-OR^e、-SR^e、-C(O)R^e、-C(O)NR^eR^e、-C(O)OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)NR^eR^e、-NHR^e、-NR^eR^e、-NR^eC(O)R^e、-NR^eC(O)NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^e、-C(=NR^e)NR^eR^e、-NR^eC(=NR^e)NR^eR^e、-NR^eC(=NOH)NR^eR^e、-NR^eC(=NCN)NR^eR^e、-S(O)R^e、-S(O)NR^eR^e、-S(O)₂R^e、-NR^eS(O)₂R^e、-NR^eS(O)₂NR^eR^e、和-S(O)₂NR^eR^e；其中R^d的所述(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₆-C₁₀)芳基、5-10元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基、4-10元杂环烷基、(C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₄)亚烷基-、(C₃-C₁₀)环烷基-(C₁-C₄)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C₁-C₄)亚烷基-、和(4-10元杂环烷基)-(C₁-C₄)亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0211] 每个R^e独立地选自由以下组成的组：-H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₄)亚烷基-、(C₆-C₁₀)芳基、(C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₄)亚烷基-、5或6元杂芳基、(5或6元杂芳基)-(C₁-C₄)亚烷基-、4-7元杂环烷基、(4-7元杂环烷基)-(C₁-C₄)亚烷基-、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、(C₂-C₄)烯基、和(C₂-C₄)炔基；其中R^e的所述(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆-C₁₀)芳基、5或6元杂芳基、4-7元杂环烷基、(C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₄)亚烷基-、(5或6元杂芳基)-(C₁-C₄)亚烷基-、(4-7元杂环烷基)-(C₁-C₄)亚烷基-、(C₂-C₄)烯基、和(C₂-C₄)炔基分别任选地被1、2或3个R^f取代基取代；

[0212] 或任何两个R^a取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0213] 或任何两个R^c取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0214] 或任何两个R^e取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0215] 每个R^f独立地选自由以下组成的组：卤代基、-OH、-CN、-COOH、-NH₂、-NH-(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)₂、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、苯基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、和(C₃-C₆)环烷基；其中R^f的所述(C₁-C₆)烷基、苯基、(C₃-C₆)环烷基、4-6元杂环烷基、和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个选自卤代基、-OH、-CN、-COOH、-NH₂、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、苯基、(C₃-C₁₀)环烷基、5-6元杂芳基、和4-6元杂环烷基的取代基取代；

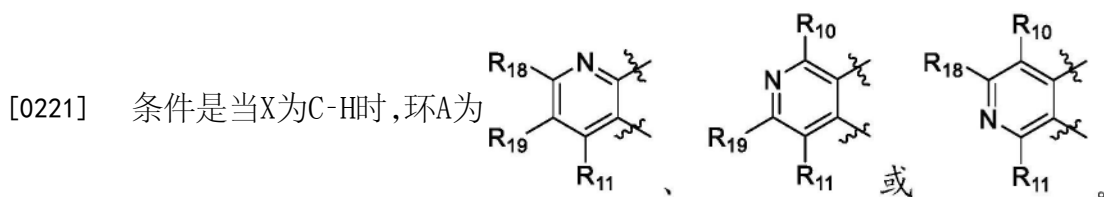
[0216] 每个R^g独立地选自由以下组成的组：卤代基、-OH、-CN、-COOH、-COO-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH-(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)₂、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、苯基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、和(C₃-C₆)环烷基；

[0217] 式A中所述喹啉部分上的所述环氮原子任选被氧化；

[0218] 下标n为1、2、3或4的整数；

[0219] 下标 m 为1、2、3、4或5的整数；并且

[0220] 下标 p 为0、1、2、3或4的整数；



[0222] 在该方面的一个实施方案中, X 为N。在另一个实施方案中, X 为CH；

[0223] 在该方面的一个实施方案中, Y 选自O、NH和 $-N(C_1-6\text{烷基})-$ 。在另一方面, Y 为O。

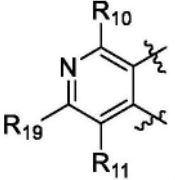
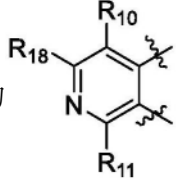
[0224] 在该方面的一个实施方案中, R_{16} 选自-H、卤代基、-CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a和-NR^aC(O)R^a。在另一个实施方案中, R_{16} 选自-H、卤代基、-CN、 (C_1-C_6) 烷基、5-14元杂芳基、-O (C_1-C_6) 烷基、-C(O) (C_1-C_6) 烷基、-C(O)N (C_1-C_6) 烷基₂、-C(O)NH (C_1-C_6) 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(4-6元杂环烷基)、-C(O)NH (C_3-C_{10}) 环烷基、-C(O)NH (C_1-C_4) 亚烷基-(4-6元杂环烷基)、-C(O)NH (C_1-C_4) 亚烷基- (C_3-C_{10}) 环烷基)、-C(O)O (C_1-C_6) 烷基、-NH (C_1-C_6) 烷基、-N (C_1-C_6) 烷基₂和-NHC(O) (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R_{16} 选自-H、-CN、5-14元杂芳基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(4-6元杂环烷基)、-C(O)NH (C_3-C_{10}) 环烷基、-C(O)NH (C_1-C_4) 亚烷基-(4-6元杂环烷基)、-C(O)O (C_1-C_6) 烷基、-NH (C_1-C_6) 烷基、-N (C_1-C_6) 烷基₂和-NHC(O) (C_1-C_6) 烷基。

[0225] 在一些实施方案中, R_{16} 的每个 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-14元杂芳基或4-14元杂环烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、-CN、-NO₂、苯基、 (C_1-C_6) 烷氧基和氧代的取代基取代。在另一个实施方案中, R_{16} 的每个 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、5-14元杂芳基或4-14元杂环烷基任选地被1、2、3、4或5个 (C_1-C_6) 烷基取代基取代。

[0226] 在一个实施方案中, R_{16} 选自H、-CN、(氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基、环丙基氨基甲酰基、氨基甲酰基、2-(吡咯烷-1-基)乙基氨基甲酰基、1-(叔丁氧基羰基吡咯烷-2-基)甲基氨基甲酰基、1-(吡咯烷-2-基)甲基氨基甲酰基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基。

[0227] 在一些实施方案中, R_{17} 选自由以下组成的组:-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOH、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂和S(O)₂NR^aR^a。在另一个实施方案中, R_{17} 选自由以下组成的组:-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、-CN、-NO₂、-O (C_1-C_6) 烷基、-C(O) (C_1-C_6) 烷基、-C(O)NH (C_1-C_6) 烷基、-C(O)N (C_1-C_6) 烷基₂和-C(O)O (C_1-C_6) 烷基。在又一个实施方案中, R_{17} 选自由以下组成的组:-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基和-O (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R_{17} 选自由以下组成的组:-H和甲氧基。

[0228] 在该方面的一个实施方案中,环A为  在该方面的另一个实施方案中,

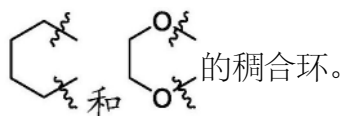
环A为  在该方面的又一个实施方案中,环A为 .

[0229] 在该方面的一个实施方案中, R_{18} 和 R_{19} 各自独立地选自-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基、苯基、5-14元杂芳基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a和-NR^aC(O)NR^aR^a。在另一个实施方案中, R_{18} 和 R_{19} 各自独立地选自-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基、苯基、5-14元杂芳基、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)OR^a、-NHR^a、-NR^aR^a和-NR^aC(O)R^a。在另一个实施方案中, R_{18} 和 R_{19} 各自独立地选自-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基、5-14元杂芳基、-CN、-O(C₁-C₆)烷基、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆)烷基、-C(O)N((C₁-C₆)烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)₂和-NHC(O)(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中, R_{18} 和 R_{19} 各自独立地选自-H、卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、5-14元杂芳基、-CN、-O(C₁-C₄亚烷基-(4-14元杂环烷基))、O(C₁-C₆烷氧基-C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆)烷基、-C(O)N((C₁-C₆)烷基)₂和-NH₂。

[0230] 在一个实施方案中, R_{18} 或 R_{19} 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基、苯基、5-14元杂芳基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-或(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选自卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、-CN、-OH和-C(O)OR_x的取代基取代,其中R_x为 (C_1-C_6) 烷基、苯基或苄基。在另一个实施方案中, R_{18} 或 R_{19} 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基、苯基、5-14元杂芳基、 (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_4) 亚烷基-、 (C_3-C_{10}) 环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-、(5-14元杂芳基)- (C_1-C_4) 亚烷基-或(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被-C(O)OR_x取代,其中R_x为 (C_1-C_6) 烷基、苯基或苄基。

[0231] 在另一个实施方案中: R_{18} 和 R_{19} 与它们所连接的原子一起形成稠合的C₃-C₇环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环,其中所述稠合的C₃-C₇环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代。在另一个实施方案中, R_{18} 和 R_{19} 与它们所连接的原子一起形成稠合的C₃-C₇环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环,其中所述稠合的C₃-C₇环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立地选自卤代基、-CN、-NO₂、-OH、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、-O(C₁-C₆)烷基、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆)烷基、-C(O)N((C₁-C₆)烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)₂和-

NHC(O) (C₁-C₆) 烷基的取代基取代。在又一个实施方案中:R₁₈和R₁₉与它们所连接的原子一起形成稠合的C₃-C₇环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环,其中所述稠合的C₃-C₇环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选自卤代基、(C₁-C₆) 烷基和-O (C₁-C₆) 烷基的取代基取代。在又一个实施方案中,R₁₈和R₁₉与它们所连接的原子一起形成选自



[0232] 在一个实施方案中,R₁₈选自H、卤代基、NH₂、甲氧基、甲基、-CN、氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基和2-甲基-吡唑-3-基。

[0233] 在一个实施方案中,R₁₉选自H、卤代基、甲氧基、甲基、3-吗啉代丙氧基、2-甲氧基乙氧基、1-甲基-吡唑-4-基。

[0234] 在该方面的一个实施方案中,每个R₁₃独立地选自由以下组成的组:-H、卤代基、-OH、-CN、任选取代的(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、-NH₂、-NH (C₁-C₆) 烷基、-N (C₁-C₆烷基)₂和(C₃-C₆) 环烷基,其中R₃的所述(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、-NH (C₁-C₆) 烷基、-N (C₁-C₆烷基)₂和(C₃-C₆) 环烷基各自任选地被1、2或3个独立选择的R^s取代基取代。在该方面的另一个实施方案中,每个R₁₃独立地选自-H、卤代基、-OH、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、-NH₂、-NH (C₁-C₆) 烷基和-N (C₁-C₆烷基)₂,其中R₃的所述(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、-NH (C₁-C₆) 烷基和-N (C₁-C₆烷基)₂各自任选地被1、2或3个独立选自卤代基、-OH、-CN、(C₁-C₆) 烷基和-NH₂的取代基取代。在该方面的又一个实施方案中,每个R₁₃独立地选自由以下组成的组:-H、卤代基、(C₁-C₆) 烷基和(C₁-C₆) 烷氧基。

[0235] 在该方面的一个实施方案中,每个R₁₄独立地选自由以下组成的组:-H、卤代基、-OH、-NH₂、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、-COOH、-NH (C₁-C₆) 烷基、-N (C₁-C₆烷基)₂、苯基、苯基-(C₁-C₂) 亚烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₃-C₆) -(C₁-C₄) 亚烷基-和4至6元杂环烷基。在另一个实施方案中,每个R₁₄独立地选自由以下组成的组:H、卤代基、-OH、-NH₂、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、-COOH、-NH (C₁-C₆) 烷基、-N (C₁-C₆烷基)₂和苯基。在另一个实施方案中,每个R₁₄独立地选自由以下组成的组:H、卤代基和(C₁-C₆) 烷基。在另一个实施方案中,R₁₄为H。

[0236] 在该方面的一个实施方案中,每个R₁₂独立地选自由以下组成的组:-H、卤代基、-OH、-COO (C₁-C₆) 烷基、-CN、-NH₂、-NH ((C₁-C₆) 烷基)、-N ((C₁-C₆) 烷基)₂、-C (O) NH₂、-C (O) NH ((C₁-C₆) 烷基)、-C (O) N ((C₁-C₆) 烷基)₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₃-C₆) 环烷基、4至6元杂环烷基、苯基、5元或6元杂芳基。在另一个实施方案中,每个R₁₂独立地选自由以下组成的组:-H、卤代基、-OH、-CN、-NH₂、-NH ((C₁-C₆) 烷基)、-N ((C₁-C₆) 烷基)₂、(C₁-C₆) 烷基和(C₁-C₆) 烷氧基。在又一个实施方案中,每个R₁₂独立地选自由以下组成的组:-H和卤代基。在又一个实施方案中,m为一且R₁₂为F。在又一个实施方案中,m为一且R₁₂为F,其在苯环上的胺取代基的对位。

[0237] 在该方面的一个实施方案中,每个R^a独立地选自由以下组成的组:-H、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-,其中R^a的所述(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₄) 亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C₁-C₄) 亚烷基-

基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的 R^d 取代基取代。在该方面的一个实施方案中,每个 R^a 独立地选自自由以下组成的组:-H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基和(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-,其中 R^a 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-14元杂环烷基和(4-14元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和-C(O)O (C_1-C_4) 烷基的取代基取代。

[0238] 在该方面的一个实施方案中,每个 R^b 独立地选自自由以下组成的组:卤代基、 (C_1-C_6) 烷基、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂和-C(O)O (C_1-C_4) 烷基。在另一个实施方案中,每个 R^b 独立地选自自由以下组成的组: (C_1-C_6) 烷基和-C(O)O (C_1-C_4) 烷基。

[0239] 在该方面的一个实施方案中,每个 R^c 为-H或 (C_1-C_6) 烷基。

[0240] 在该方面的一个实施方案中,每个 R^d 独立地选自自由以下组成的组: (C_1-C_6) 烷基、卤代基、苯基、5-10元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、4-10元杂环烷基、(4-10元杂环烷基)- (C_1-C_4) 亚烷基-、-CN和-C(O)O (C_1-C_4) 烷基。

[0241] 在该方面的一个实施方案中,每个 R^e 为-H或 (C_1-C_6) 烷基。

[0242] 在另一个实施方案中,任何两个 R^a 取代基与它们所连接的氮原子一起形成5或6元杂环烷基。

[0243] 在另一个实施方案中,任何两个 R^e 取代基与它们所连接的氮原子一起形成5或6元杂环烷基。

[0244] 在另一个实施方案中,任何两个 R^e 取代基与它们所连接的氮原子一起形成5或6元杂环烷基。

[0245] 在一个实施方案中,每个 R^f 独立地选自自由以下组成的组:卤代基、-OH、-CN、-COOH、-NH₂、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基。

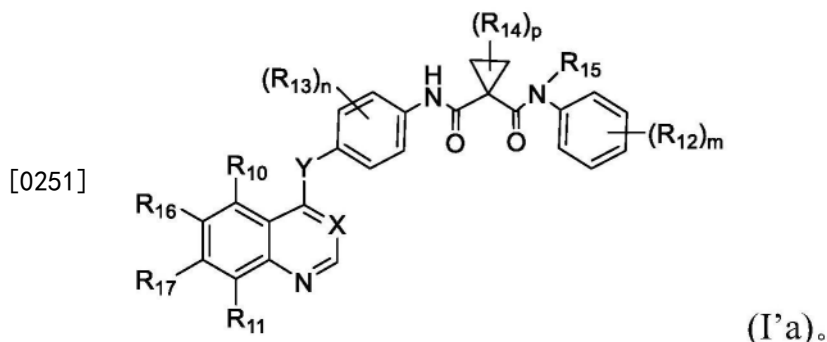
[0246] 在一个实施方案中,每个 R^g 独立地选自自由以下组成的组:卤代基、-OH、-CN、-COOH、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和-C(O)O (C_1-C_4) 烷基。

[0247] 在一个实施方案中,n为1或2;

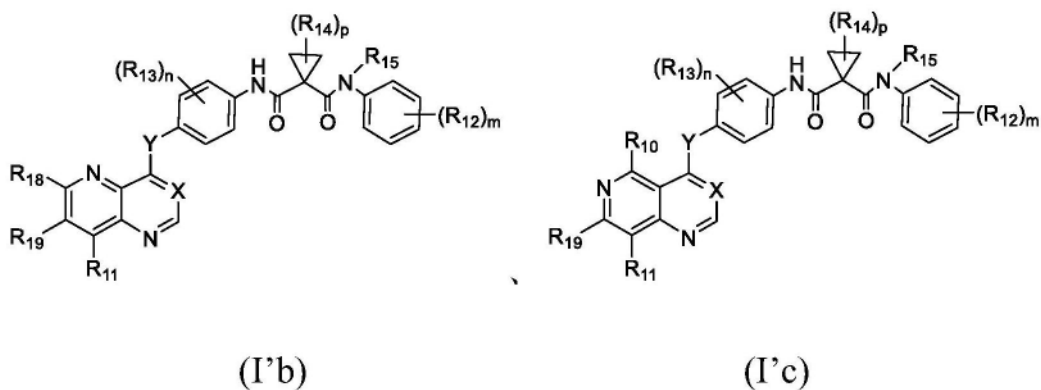
[0248] 在一个实施方案中,m为1或2。在另一个实施方案中,m为1。

[0249] 在一个实施方案中,p为1或2。

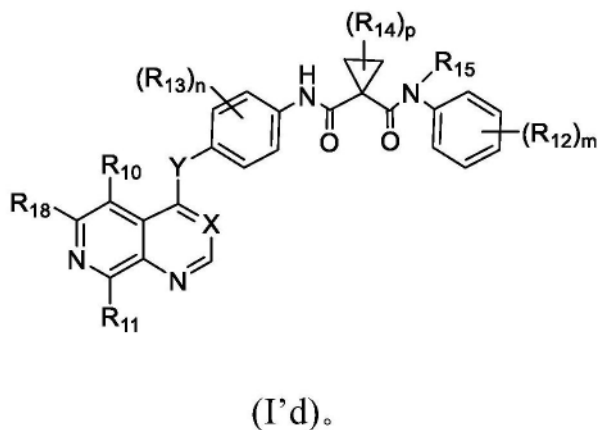
[0250] 在该方面的一个实施方案中,式I'的化合物为式I' a的化合物,其中变量 R_{10} - R_{17} 在本文中定义:



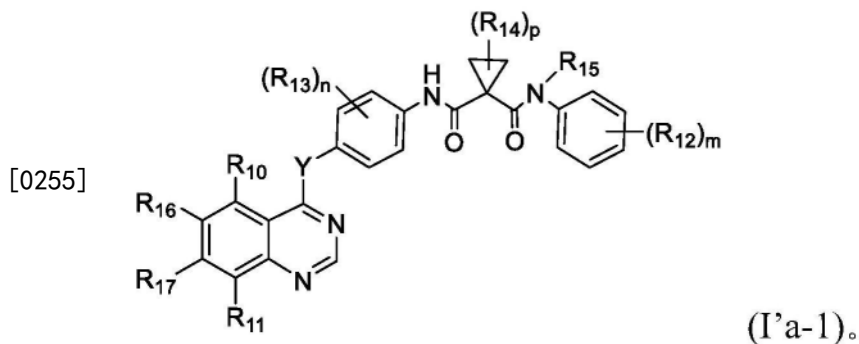
[0252] 在该方面的另一个实施方案中,式I'的化合物为式I' b、I' c或I' d的化合物,其中变量 R_{10} - R_{19} 在本文中定义:



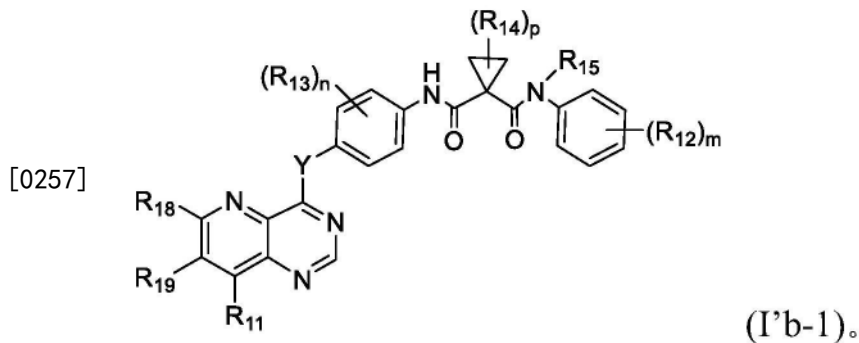
[0253]



[0254] 在该方面的另一个实施方案中,式I'的化合物为式(I' a-1)的化合物,其中变量 R_{10} - R_{17} 在本文中定义:

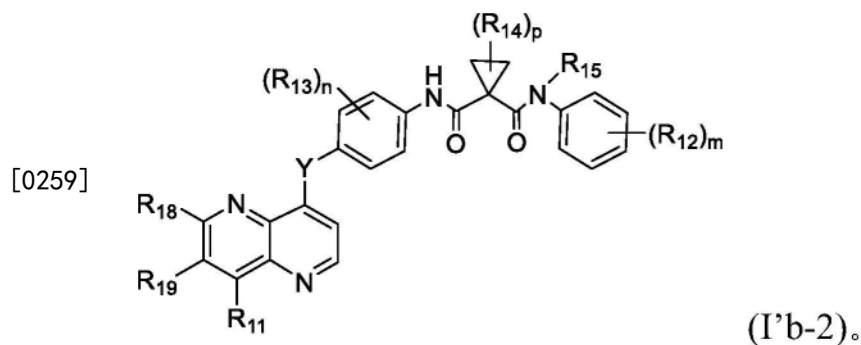


[0256] 在该方面的另一个实施方案中,式I'的化合物为式(I' b-1)的化合物,其中变量 R_{10} - R_{19} 在本文中定义:

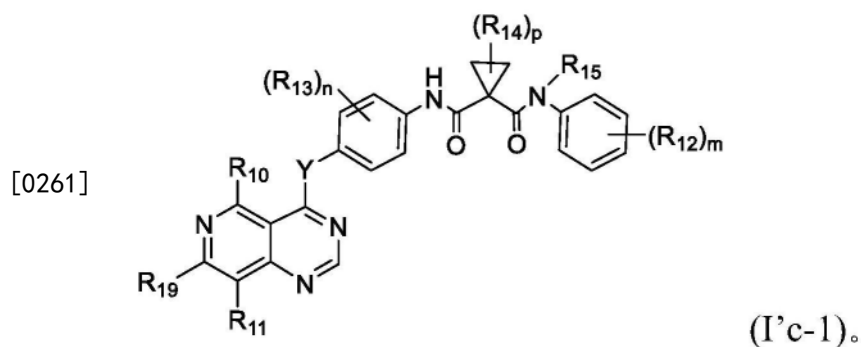


[0258] 在该方面的另一个实施方案中,式I'的化合物为式(I' b-2)的化合物,其中变量

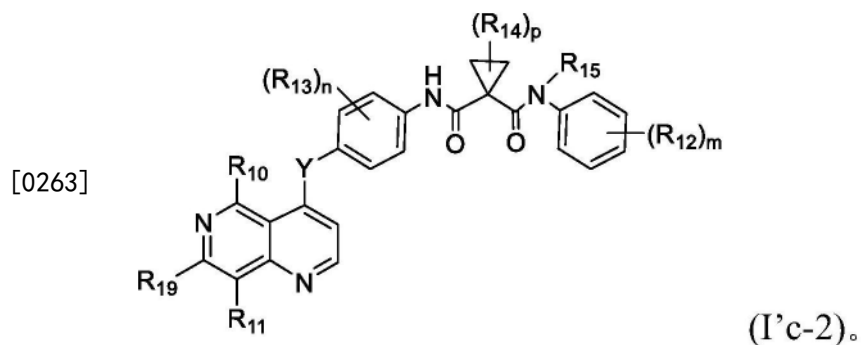
R₁₀-R₁₉在本文中定义:



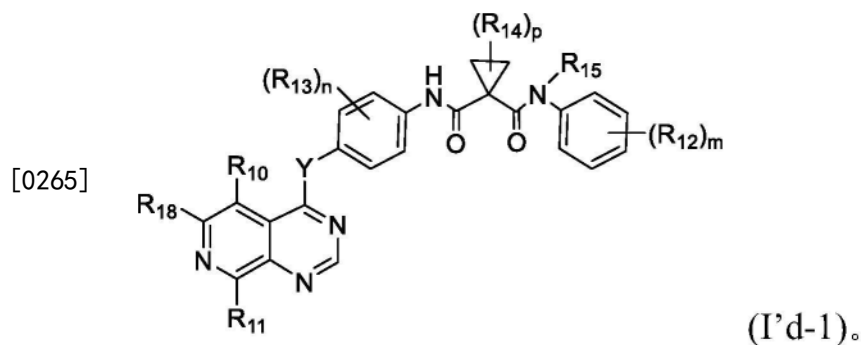
[0260] 在该方面的另一个实施方案中,式I'的化合物为式(I' c-1)的化合物,其中变量R₁₀-R₁₉在本文中定义:



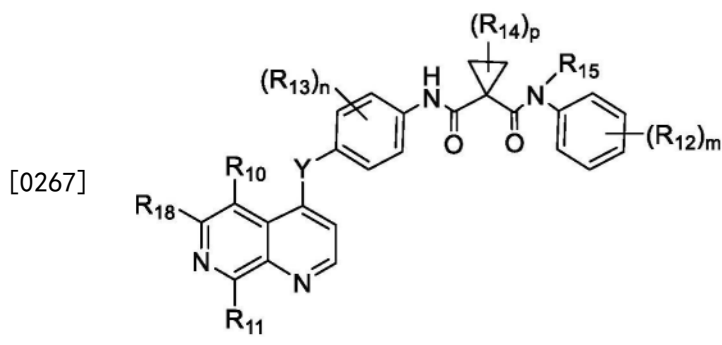
[0262] 在该方面的另一个实施方案中,式I'的化合物为式(I' c-2)的化合物,其中变量R₁₀-R₁₉在本文中定义:



[0264] 在该方面的另一个实施方案中,式I'的化合物为式(I' d-1)的化合物,其中变量R₁₀-R₁₈在本文中定义:



[0266] 在该方面的另一个实施方案中,式I'的化合物为式(I' d-2)的化合物,其中变量R₁₀-R₁₈在本文中定义:



[0268] 在一个实施方案中, R_{16} 选自 -H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-C(=NO-(C_1-C_6)$ 烷基) R^a 、卤代基、 $-CN$ 、 OR^a 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^a$ 、苯基、5至6元杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基和4至6元杂环烷基, 其中 R_{16} 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、苯基、5至6元杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基和4至6元杂环烷基各自任选地被1、2或3个 R^b 取代基取代。

[0269] 在一个实施方案中, R_{17} 选自 -H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-C(=NO-(C_1-C_6)$ 烷基) R^a 、卤代基、 $-CN$ 、 OR^a 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^a$ 、苯基、5至6元杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基和4至6元杂环烷基, 其中 R_{17} 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、苯基、5至6元杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基和4至6元杂环烷基各自任选地被1、2或3个 R^b 取代基取代。

[0270] 在一个实施方案中, R_{18} 和 R_{19} 各自独立地选自 -H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-C(=NO-(C_1-C_6)$ 烷基) R^a 、卤代基、 $-CN$ 、 OR^a 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^a$ 、苯基、5至6元杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基和4至6元杂环烷基, 其中 R_{18} 或 R_{19} 的所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、苯基、5至6元杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基和4至6元杂环烷基各自任选地被1、2或3个 R^b 取代基取代。

[0271] 在一个实施方案中, R_{16} 选自 H、卤代基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)、甲氧基、甲基、 CN 、3-吗啉代丙氧基、2-甲氧基乙氧基、(氧杂环丁烷-3-基氧基) 氨基甲酰基、环丙基氨基甲酰基、氨基甲酰基、2-(吡咯烷-1-基) 乙基氨基甲酰基、1-(叔丁氧基羰基吡咯烷-2-基) 甲基氨基甲酰基、1-(吡咯烷-2-基) 甲基氨基甲酰基、2-甲氧基乙基氨基、氮杂环丁烷-1-基、二甲基氨基甲酰基、甲基氨基、3-吗啉代丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、丙氧基、2-羟基丙氧基、甲氧基羰基、羧基、甲基氨基甲酰基、2-噁唑基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、4-异噁唑基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基-吡唑-3-基、2-乙基-吡唑-3-基、2-(2-羟乙基)-吡唑-3-基、2-(2,2,2-三氟乙基)-吡唑-3-基、2-(2-氟乙基)-吡唑-3-基、2-(2,2-二氟乙基)-吡唑-3-基、2-三氟甲基-吡唑-3-基、2-二氟甲基-吡唑-3-基、1-甲基-咪唑-4-基、1-甲基-咪唑-2-基、1H-咪唑-2-基、(2-羟基乙氧基) 氨基甲酰基、(2,2-二羟基乙氧基) 氨基甲酰基、(氧杂环丁烷-3-基) 氨基甲酰基、甲氧基氨基甲酰基、2-三甲基甲硅烷基乙炔基、乙炔基、1,3,4-噁二唑-3-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、氨基磺酰基、乙酰基和 $-C(=NOCH_3)CH_3$ 。

[0272] 在一个实施方案中, R_{18} 和 R_{19} 各自独立地选自 H、卤代基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)、甲氧基、甲基、 CN 、3-吗啉代丙氧基、2-甲氧基乙氧基、(氧杂环丁烷-3-基氧基) 氨基甲酰基、环丙基氨基甲酰基、氨基甲酰基、2-(吡咯烷-1-基) 乙基氨基甲酰基、1-(叔丁氧基羰基

基吡咯烷-2-基) 甲基氨基甲酰基、1-(吡咯烷-2-基) 甲基氨基甲酰基、2-甲氧基乙基氨基、氮杂环丁烷-1-基、二甲基氨基甲酰基、甲基氨基、3-吗啉代丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、丙氧基、2-羟基丙氧基、甲氧基羰基、羧基、甲基氨基甲酰基、2-噁唑基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、4-异噁唑基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基-吡唑-3-基、2-乙基-吡唑-3-基、2-(2-羟乙基)-吡唑-3-基、2-(2,2,2-三氟乙基)-吡唑-3-基、2-(2-氟乙基)-吡唑-3-基、2-(2,2-二氟乙基)-吡唑-3-基、2-三氟甲基-吡唑-3-基、2-二氟甲基-吡唑-3-基、1-甲基-咪唑-4-基、1-甲基-咪唑-2-基、1H-咪唑-2-基、(2-羟基乙氧基) 氨基甲酰基、(2,2-二羟基乙氧基) 氨基甲酰基、(氧杂环丁烷-3-基) 氨基甲酰基、甲氧基氨基甲酰基、2-三甲基甲硅烷基乙炔基、乙炔基、1,3,4-噁二唑-3-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、氨磺酰基、乙酰基和 $-C(=NOCH_3)CH_3$ 。

[0273] 在一个实施方案中, R_{16} 为 $R^aNHC(O)-$ 并且 R_{17} 为 H 或 $-OR^a$ 。

[0274] 在一个实施方案中, R_{16} 为任选地被 1、2 或 3 个独立选择的 R^b 取代基取代的 5 或 6 元杂芳基, 并且 R_{17} 为 H。

[0275] 在另一个实施方案中, R_{16} 为 H 并且 R_{17} 为任选地被 1、2 或 3 个独立选择的 R^b 取代基取代的 5 或 6 元杂芳基。

[0276] 在一个实施方案中, R_{18} 和 R_{19} 各自独立地为 H、卤代基、CN、 $R^aNHC(O)-$ 、 $-OR^a$ 或任选地被 1-3 个独立选择的 R^b 取代基取代的 5 或 6 元杂芳基。

[0277] 在另一个实施方案中, R_{18} 为 H 并且 R_{19} 为 $-OR^a$ 。

[0278] 在另一个实施方案中, R_{19} 为且 R_{18} 为 $-OR^a$ 。

[0279] 在另一个实施方案中, R_{18} 和 R_{19} 各自独立地为 $-OR^a$ 。

[0280] 在另一个实施方案中, R_{18} 为任选被 1-3 个独立选择的 R^b 取代基取代的 5 或 6 元杂芳基, 并且 R_{19} 为 H 或 $-OR^a$ 。

[0281] 在另一个实施方案中, R_{18} 为 H 或 $-OR^a$, 并且 R_{19} 为任选地被 1-3 个独立选择的 R^b 取代基取代的 5 或 6 元杂芳基。

[0282] 在另一个实施方案中, R_{18} 为 $R^aNHC(O)-$ 并且 R_{19} 为 H 或 $-OR^a$ 。

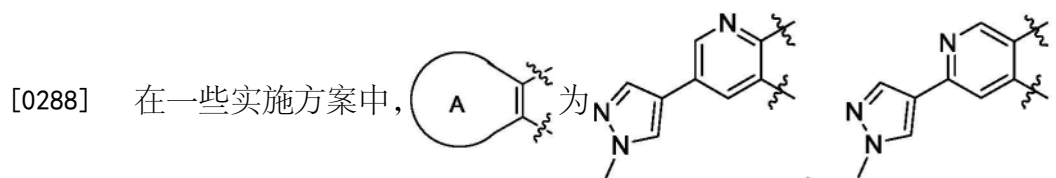
[0283] 在另一个实施方案中, R_{19} 为 $R^aNHC(O)-$ 并且 R_{18} 为 H 或 $-OR^a$ 。

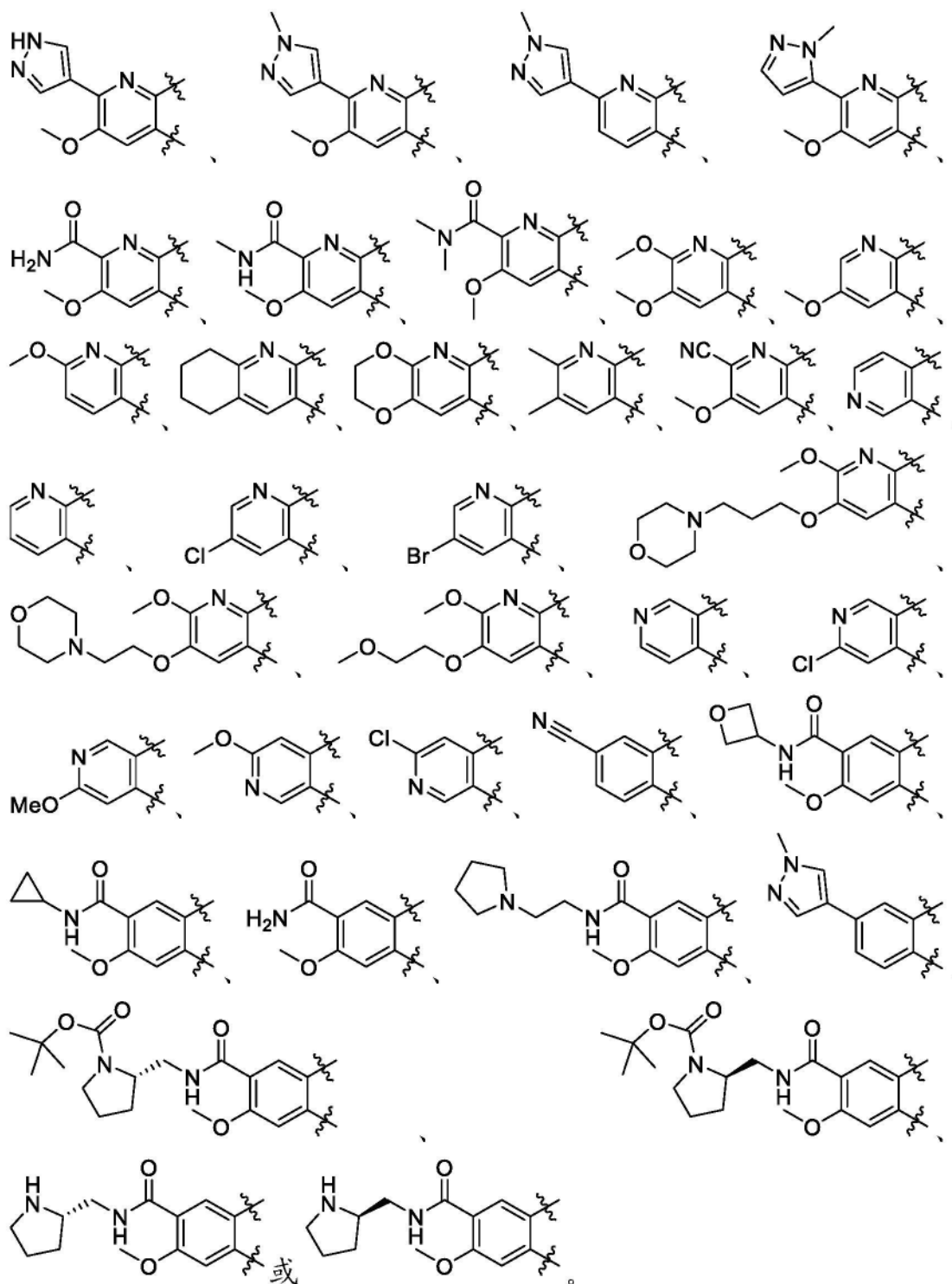
[0284] 在一个实施方案中, R_{10} 和 R_{11} 各自为 H。

[0285] 在一个实施方案中, 下标 m 为 1。

[0286] 在另一个实施方案中, 下标 n 为 1。

[0287] 在另一个实施方案中, 下标 p 为 1。

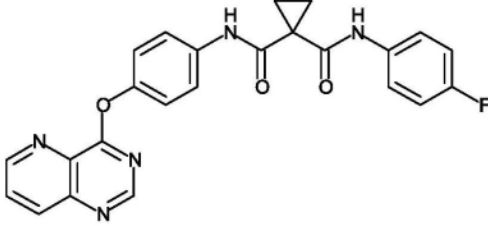
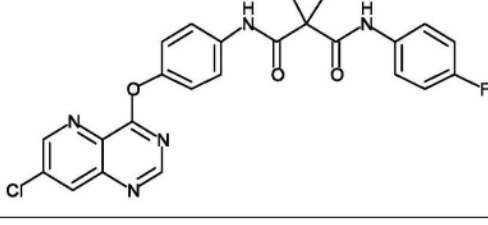
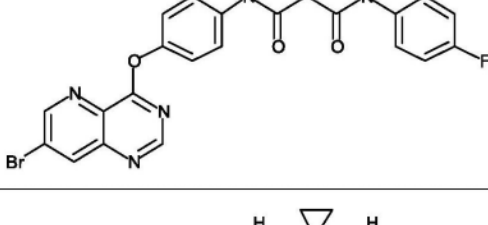
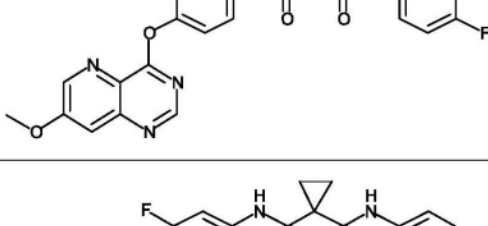
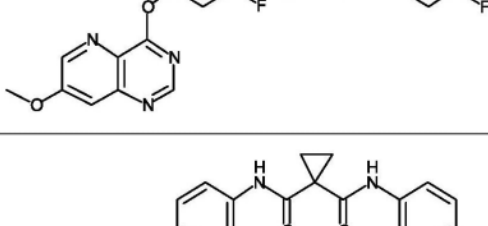
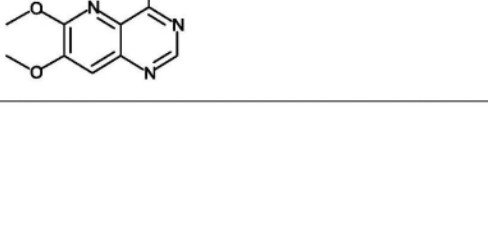




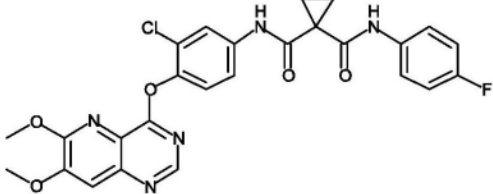
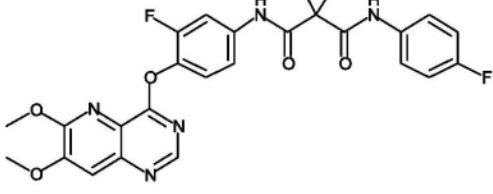
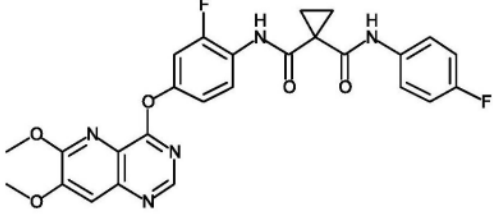
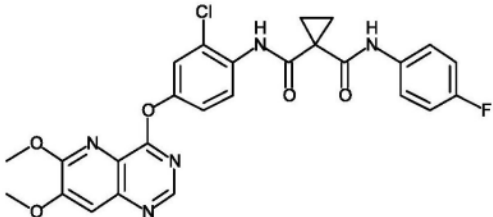
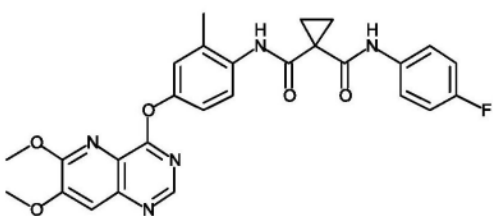
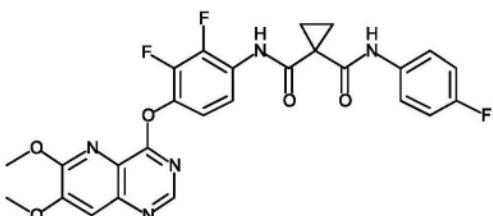
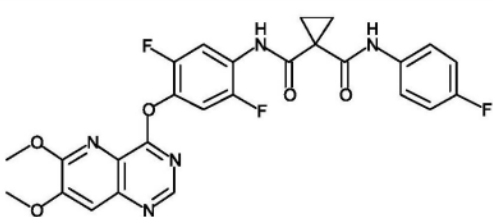
[0289] 在一些实施方案中,式I'的化合物或其药学上可接受的盐选自表1中列出的化合物或其药学上可接受的盐。

[0290] 表1:式I'的化合物

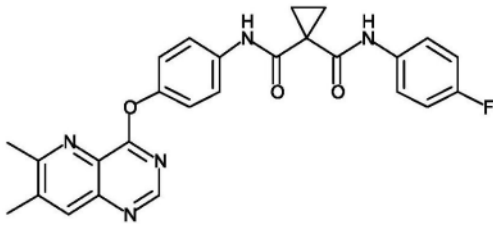
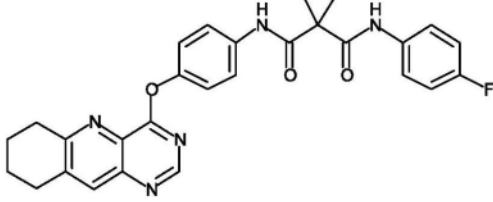
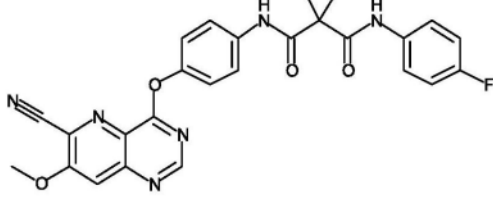
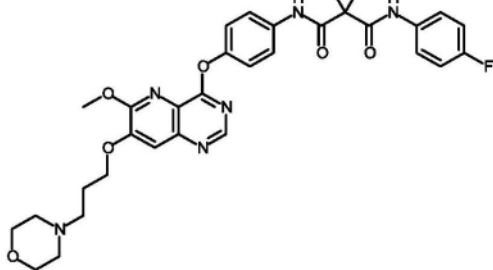
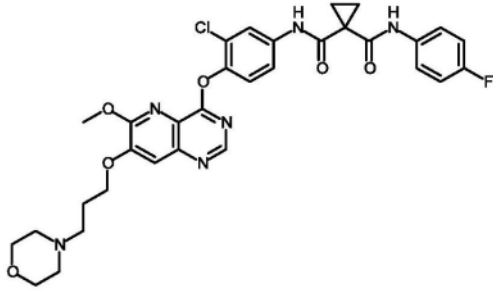
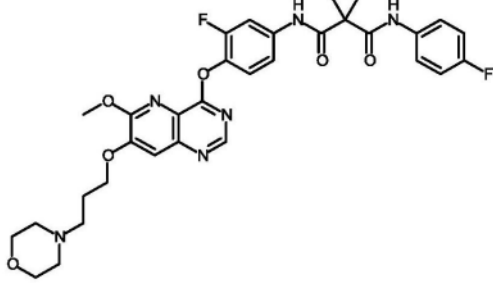
[0291]

比较	结构	IUPAC 名称
7		1-N'-[4-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
12		1-N-[4-(7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-[4-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
13		1-N-[4-(7-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-[4-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
16		1-N'-[4-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
19		1-N'-[2,5-二氟-4-(7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
28		1-N-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-[4-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

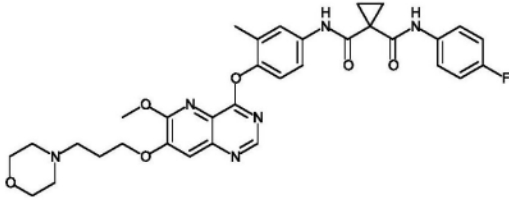
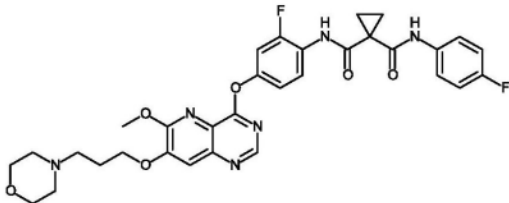
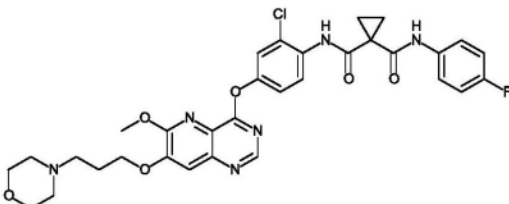
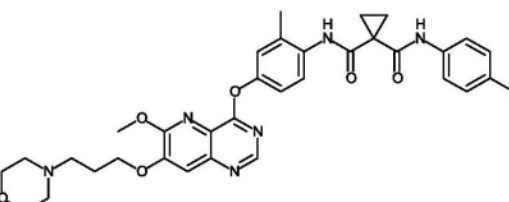
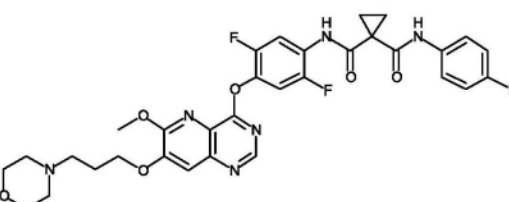
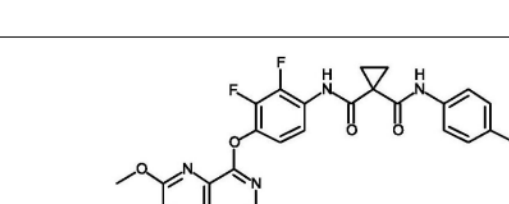
[0292]

29		1-N'-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
30		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
31		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
32		1-N'-[2-氯-4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
33		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2-甲基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
34		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2,3-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
35		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2,5-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0293]

43		1-N-[4-(6,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
52		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6,7,8,9-四氢嘧啶并[5,4-b]喹啉-4-基氧基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
57		1-N-[4-(6-氟基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
65		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
66		1-N'-[3-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
67		1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

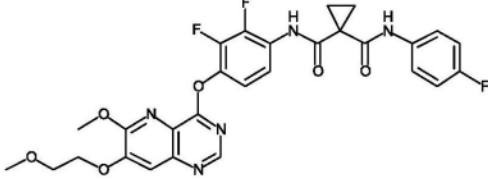
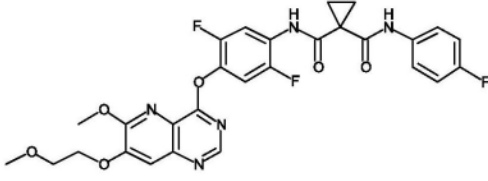
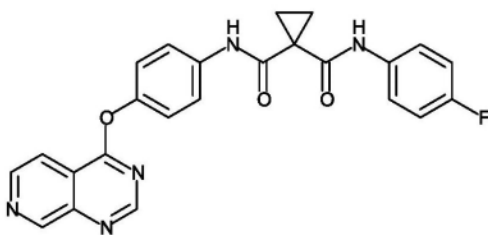
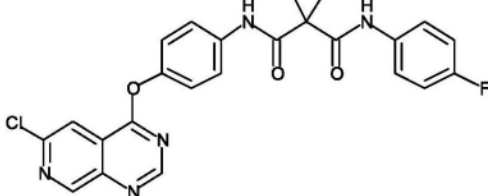
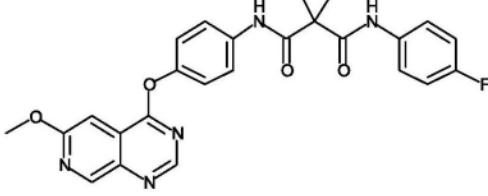
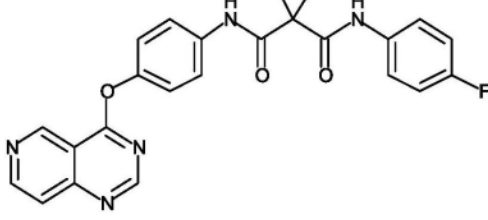
[0294]

68		1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基-3-甲基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
69		1-N'-[2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
70		1-N'-[2-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
71		1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基-2-甲基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
72		1-N'-[2,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
73		1-N'-[2,3-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0295]

74		1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[3-甲氧基-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
75		1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
76		1-N'-[3,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
78		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
79		1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
80		1-N'-[3-氯-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
81		1-N'-[2-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0296]

82		1-N'-[2,3-二氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
83		1-N'-[2,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
85		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
88		1-N-[4-(6-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
91		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
95		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0297]

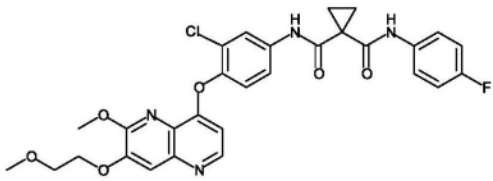
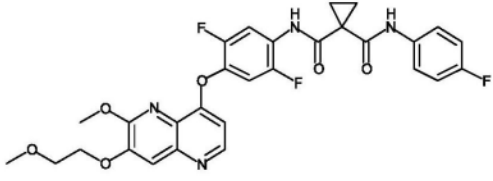
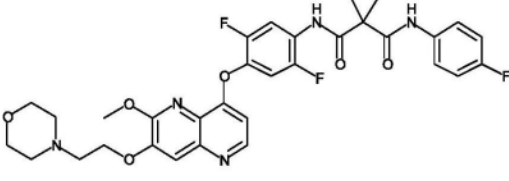
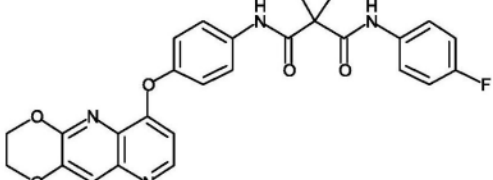
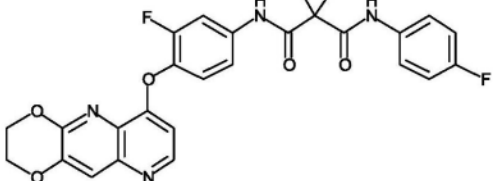
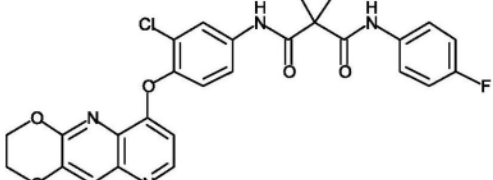
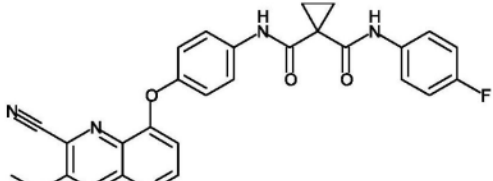
101		1-N-[4-(7-氯吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4-基)氧 基苯基]-1-N'-(4-氟苯 基)环丙烷-1,1-二甲 酰胺
104		1-N'-(4-氟苯基)-1-N- [4-(7-甲氧基吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4-基)氧 基苯基]环丙烷-1,1- 二甲酰胺
106		1-N-[4-(6-氰基喹唑啉 -4-基)氧基苯基]-1- N'-(4-氟苯基)环丙烷- 1,1-二甲酰胺
115		1-N'-(4-氟苯基)-1-N- [4-[7-甲氧基-6-(氧杂 环丁烷-3-基氨基甲酰 基)喹唑啉-4-基]氧基 苯基]环丙烷-1,1-二 甲酰胺
116		1-N-[4-[6-(环丙基氨 基甲酰基)-7-甲氧基 喹唑啉-4-基]氧基苯 基]-1-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺
117		1-N-[4-(6-氨基甲酰基 -7-甲氧基喹唑啉-4- 基)氧基苯基]-1-N'- (4-氟苯基)环丙烷- 1,1-二甲酰胺
118		1-N'-(4-氟苯基)-1-N- [4-[7-甲氧基-6-(2-吡 咯烷-1-基)乙基氨基甲 酰基]喹唑啉-4-基]氧 基苯基]环丙烷-1,1- 二甲酰胺

119		(2R)-2-[[[4-[4-[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羰基]氨基]甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯
120		(2S)-2-[[[4-[4-[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羰基]氨基]甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯
121		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
122		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
126		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1-甲基吡唑-4-基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
129		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

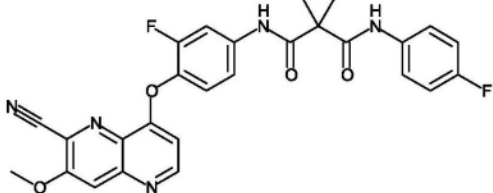
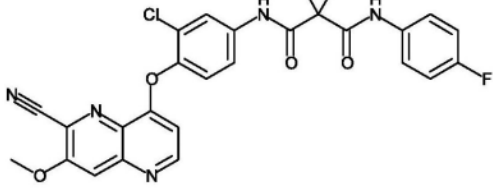
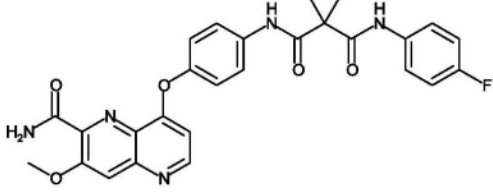
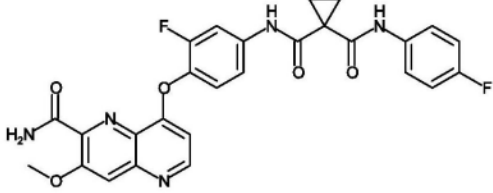
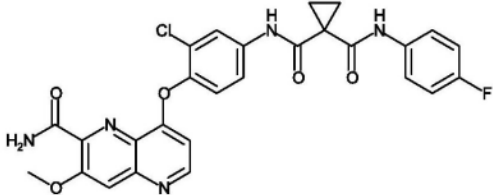
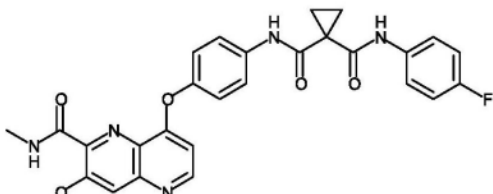
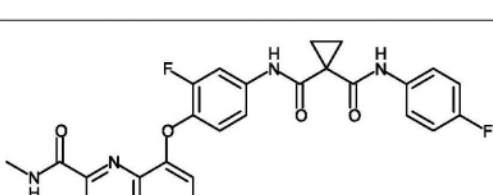
[0299]

130		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
139		1-N-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
140		1-N'-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
141		1-N'-[3-氯-4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
142		1-N'-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-2,5-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
149		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
150		1-N'-[3-氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

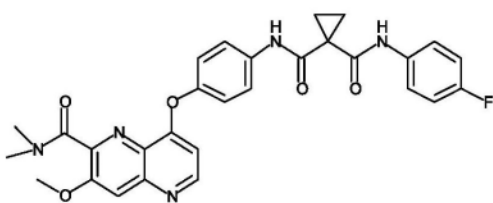
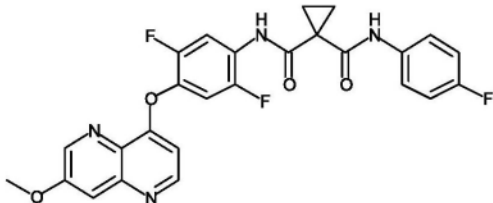
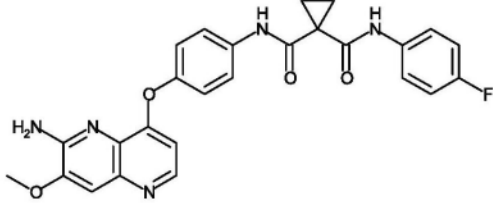
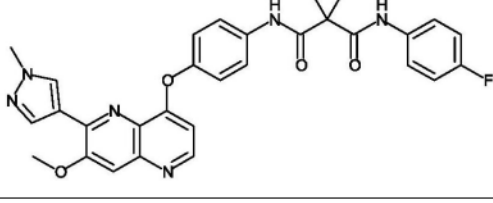
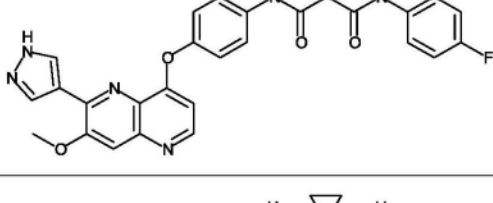
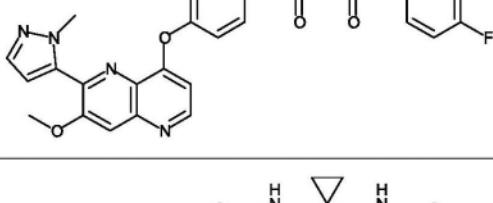
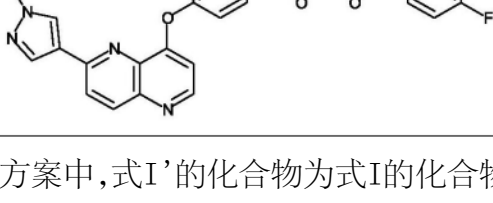
[0300]

151		1-N'-[3-氯-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
152		1-N'-[2,5-二氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
153		1-N'-[2,5-二氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
157		1-N-[4-(2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-基氧基)苯基]-1-N'(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
158		1-N'-[4-(2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-基氧基)-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
159		1-N'-[3-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-基氧基)苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
164		1-N-[4-[(6-氟基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

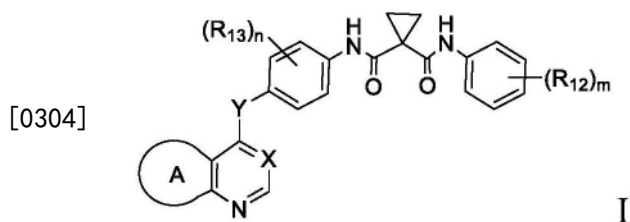
[0301]

165		1-N'-[4-[(6-氟基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
166		1-N'-[3-氟-4-[(6-氟基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
167		1-N-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
168		1-N'-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
169		1-N'-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氯苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
172		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
173		1-N'-[3-氟-4-[[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0302]

174		1-N-[4-[[6-(二甲基氨基甲酰基)-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
176		1-N'-[2,5-二氟-4-[(7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
181		1-N-[4-[(6-氨基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
182		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
183		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
184		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(2-甲基吡唑-3-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
189		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0303] 在一个实施方案中,式I'的化合物为式I的化合物:





[0305] 其中:

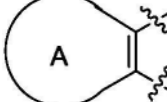
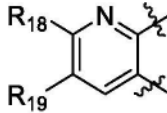
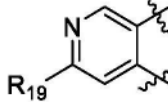
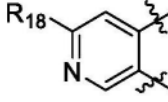
[0306] X选自N和C-H;

[0307] Y为O、S、SO、SO₂、NH或N- (C₁-C₆烷基);

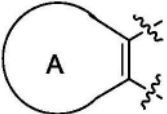
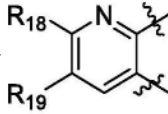
[0308] R₁₃选自-H、卤代基、-CN和任选取代的C₁-C₆烷基;

[0309] R₁₂为-H或卤代基;

[0310]  任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由以下组成的组的基团取代: 卤代基和C₁-C₆烷基, 其中“”指示连接点;

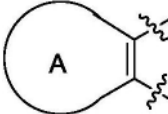
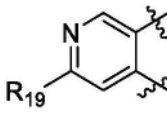
[0311]  选自由以下组成的组: 、 和 ;

[0312] 其中R₁₈和R₁₉选自由以下组成的组: H、卤代基、-CN、任选取代的C₁-C₆烷基、C(O)NR₅R₆、任选取代的5或6元杂芳基和任选取代的C₁-C₆烷氧基; 或

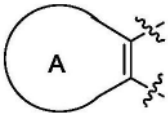
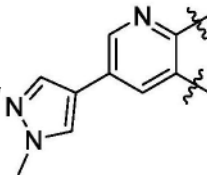
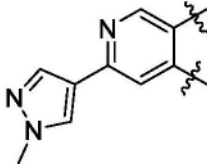
[0313] 当  为  时, R₁₈和R₁₉可结合在一起以形成5或6元的任选取代的环烷基或杂环烷基;

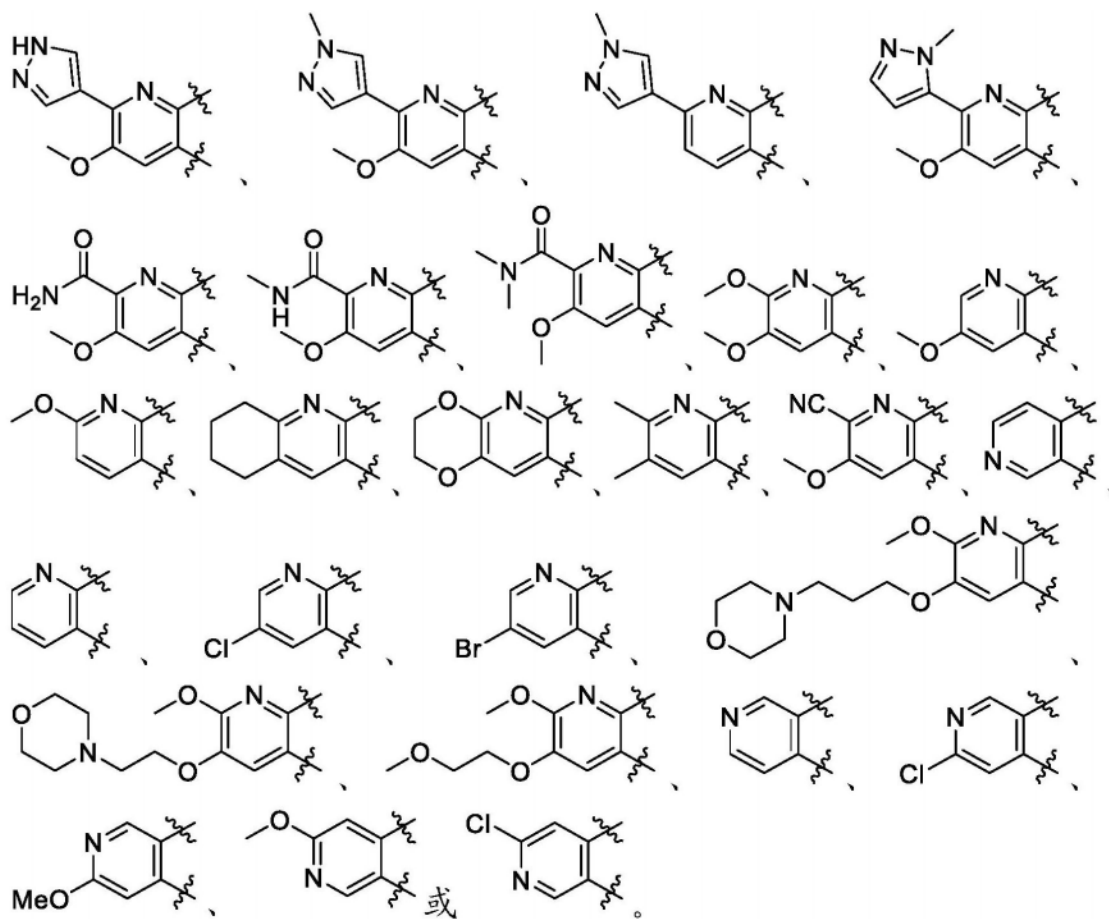
[0314] R₅和R₆选自由以下组成的组: H、任选取代的C₁-C₆烷基, 或R₅和R₆与它们所连接的氮一起形成5或6元的任选取代的杂环; 并且

[0315] m和n各自独立地为1或2;

[0316] 条件是当  为  且X为C-H时, R₁₉不为任选取代的C₁-C₆烷基、卤代基或任选取代的C₁-C₆烷氧基。

[0317] 在一个实施方案中, R₁₉选自由以下组成的组: 任选取代的C₁-C₆烷氧基和-CN。在另一个实施方案中, 所述C₁-C₆烷氧基任选地被烷氧基或杂环烷基取代。

[0318] 在一些实施方案中,  为 、、



[0319] 在一个实施方案中,X为N。

[0320] 在另一个实施方案中, R_{13} 为H。

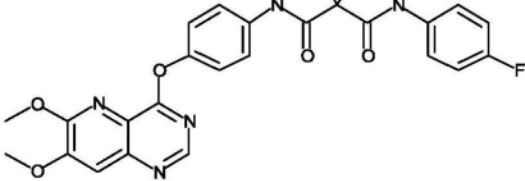
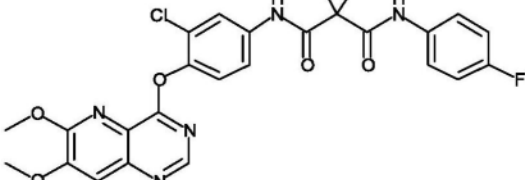
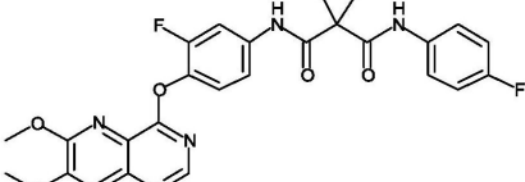
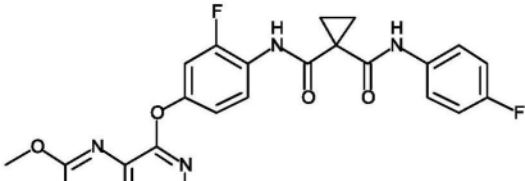
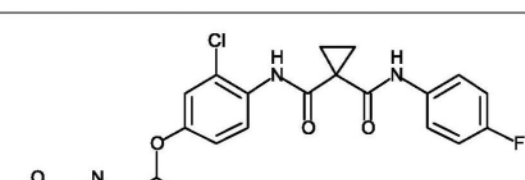
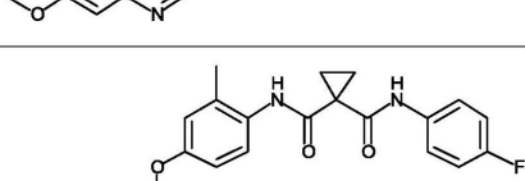
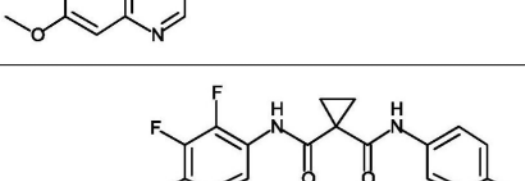
[0321] 在一个实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐选自表2中列出的化合物或其药学上可接受的盐。

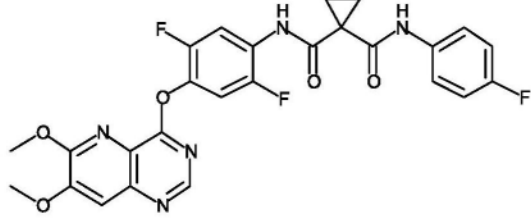
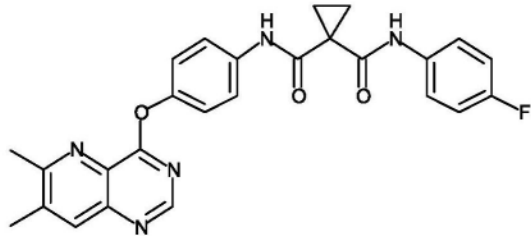
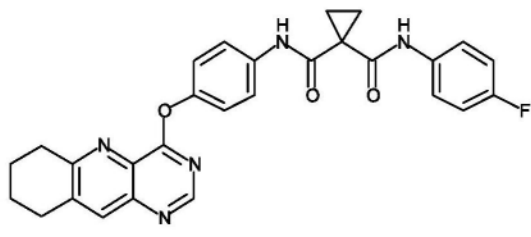
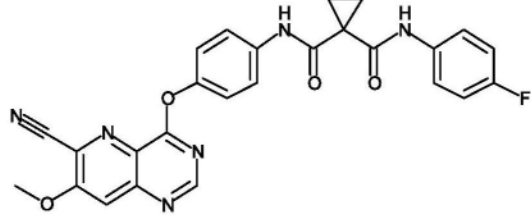
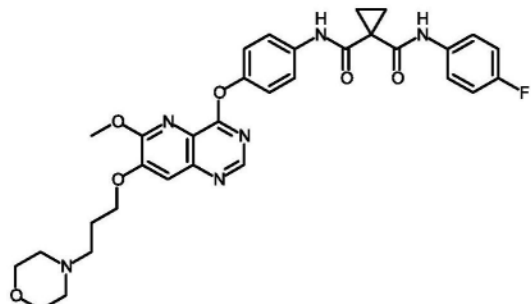
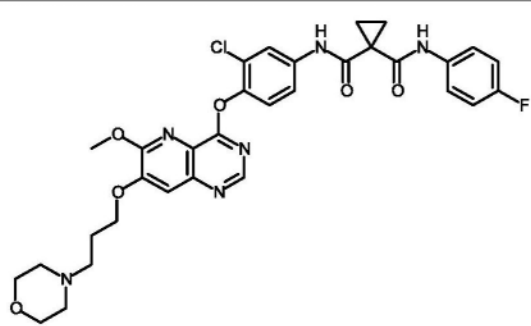
[0322] 表2:式I化合物

[0323]

比较	结构	IUPAC 名称
7		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[3,2-d]咪唑-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
12		1-N-[4-(7-氯吡啶并[3,2-d]咪唑-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
13		1-N-[4-(7-溴吡啶并[3,2-d]咪唑-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
16		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基吡啶并[3,2-d]咪唑-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
19		1-N'-[2,5-二氟-4-(7-甲氧基吡啶并[3,2-d]咪唑-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0324]

28		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
29		1-N'-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
30		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
31		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
32		1-N'-[2-氯-4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
33		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2-甲基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
34		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2,3-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

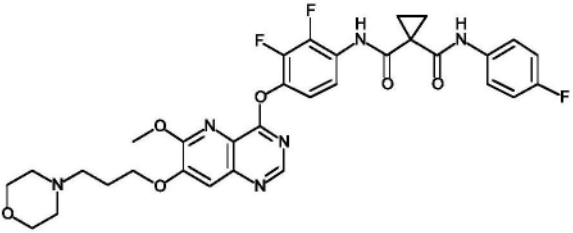
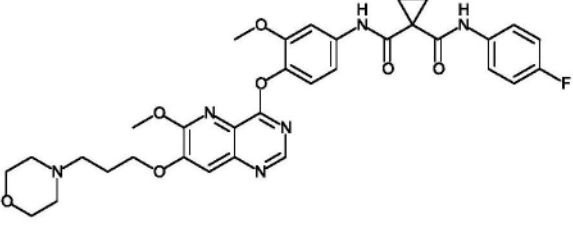
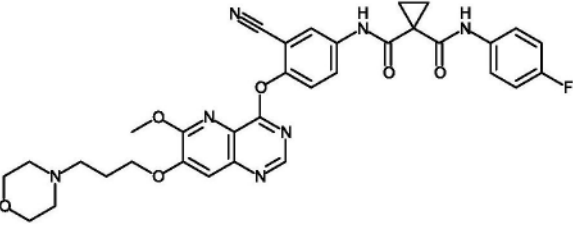
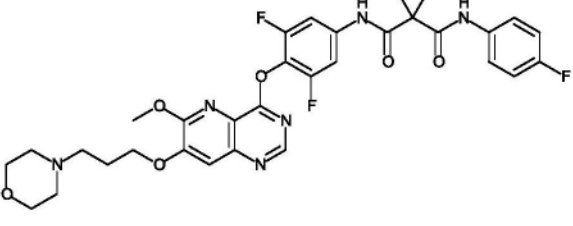
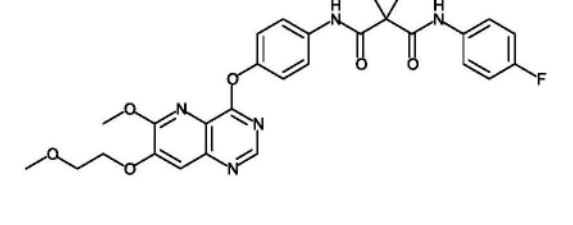
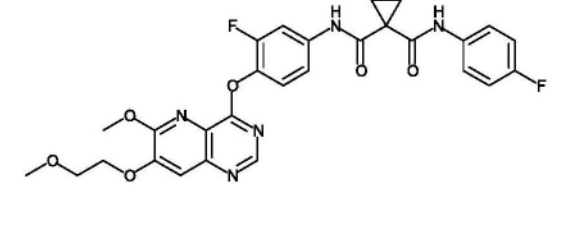
35		1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2,5-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
43		1-N-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
52		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6,7,8,9-四氢吡啶并[5,4-b]喹啉-4-基氧基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
57		1-N-[4-(6-氟基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
65		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
66		1-N'-[3-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0325]

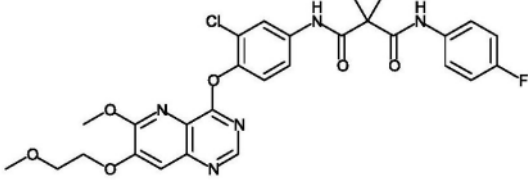
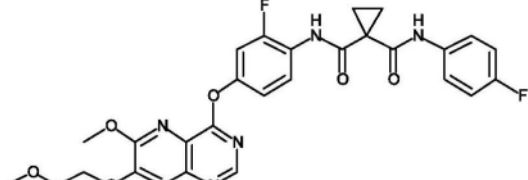
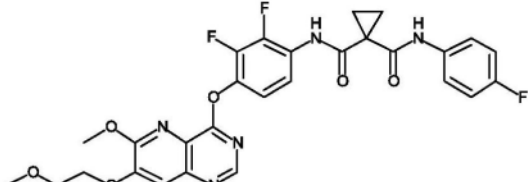
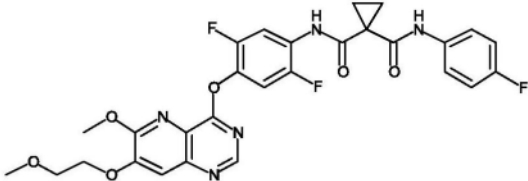
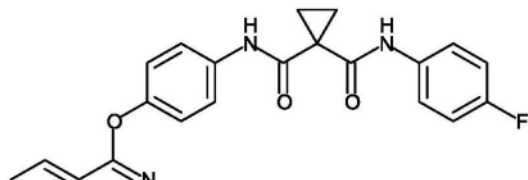
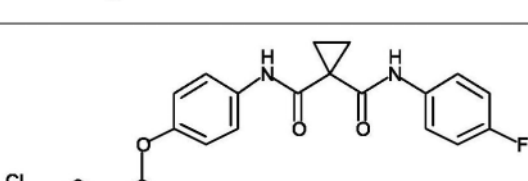
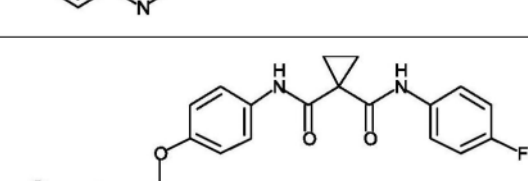
[0326]

67		1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
68		1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基-3-甲基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
69		1-N'-[2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
70		1-N'-[2-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
71		1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基-2-甲基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
72		1-N'-[2,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

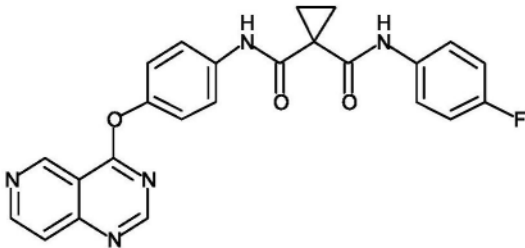
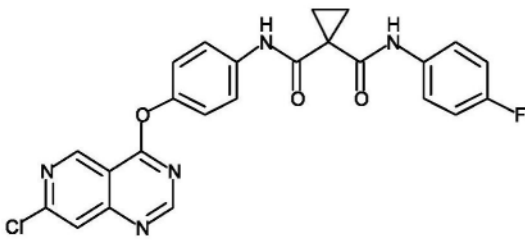
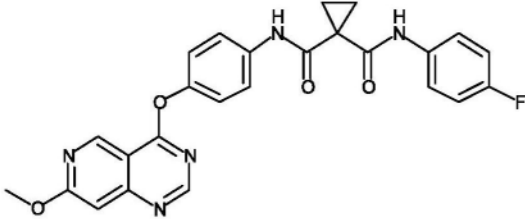
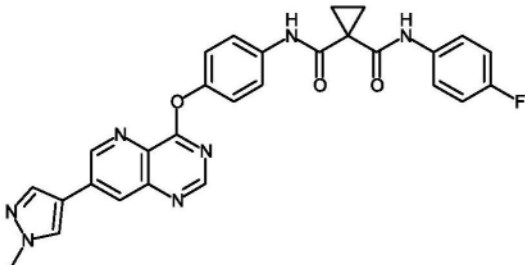
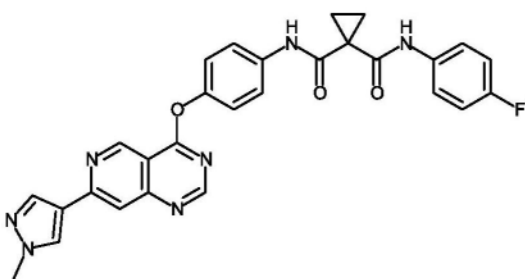
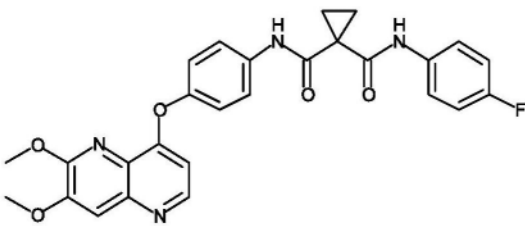
[0327]

73		1-N'-[2,3-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
74		1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[3-甲氧基-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
75		1-N'-[3-氰基-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
76		1-N'-[3,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
78		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
79		1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

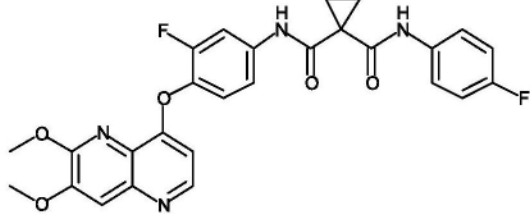
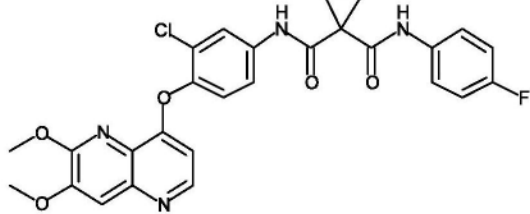
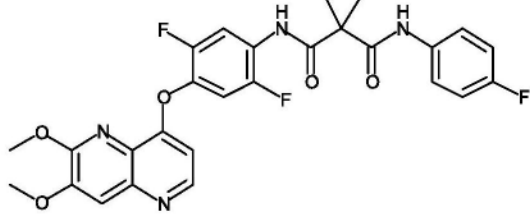
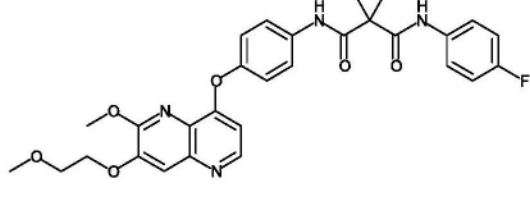
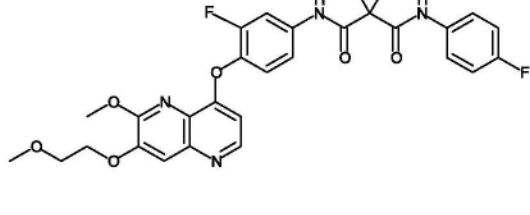
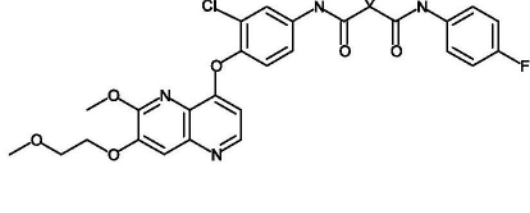
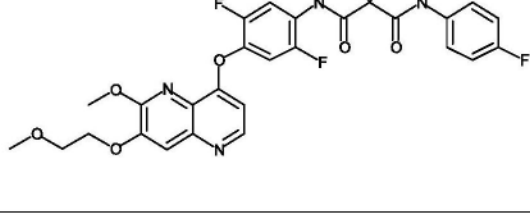
[0328]

80		1-N'-[3-氯-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
81		1-N'-[2-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
82		1-N'-[2,3-二氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
83		1-N'-[2,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
85		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
88		1-N-[4-(6-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
91		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

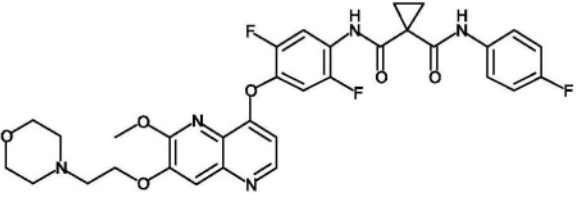
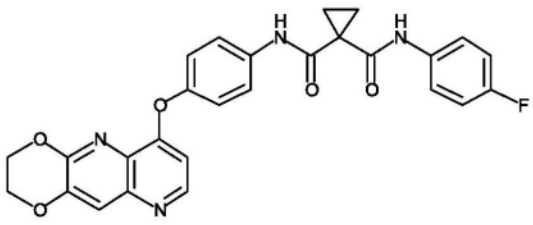
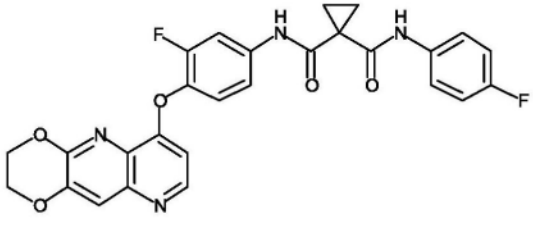
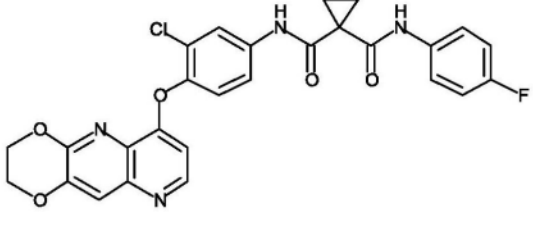
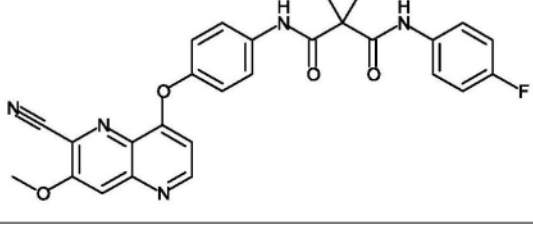
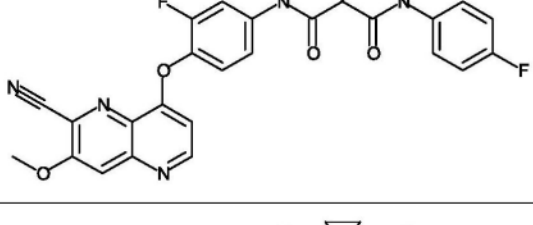
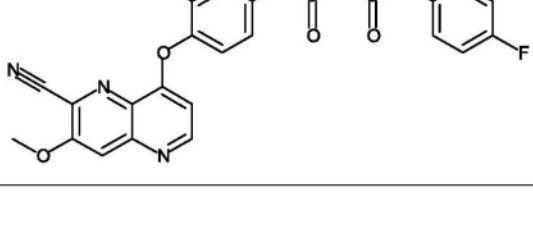
[0329]

95		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
101		1-N-[4-(7-氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
104		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
129		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
130		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
139		1-N-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

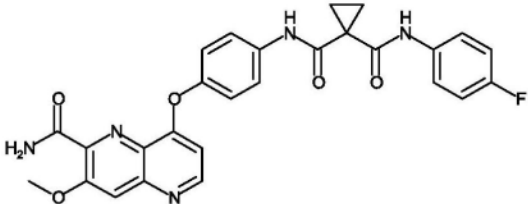
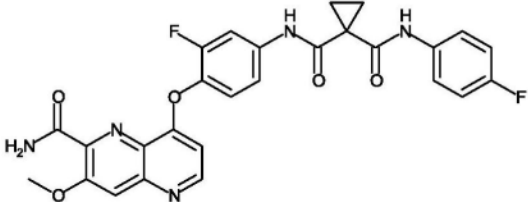
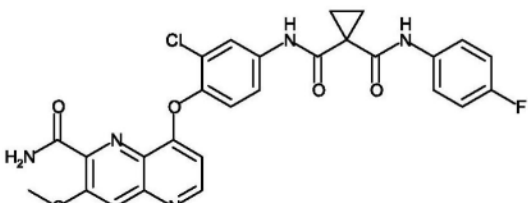
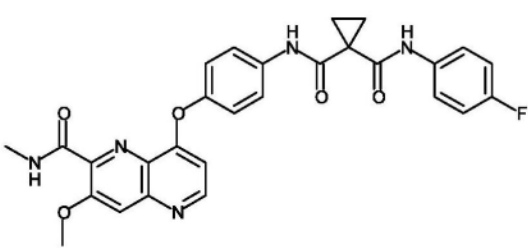
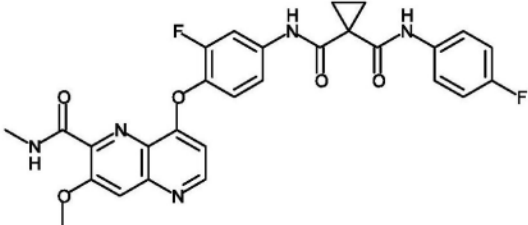
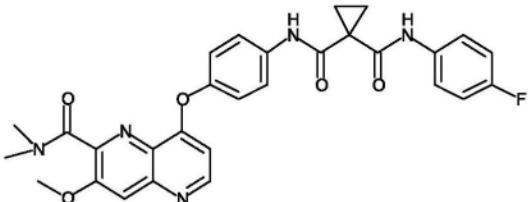
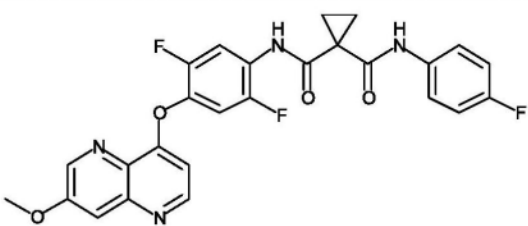
[0330]

140		1-N'-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
141		1-N'-[3-氯-4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
142		1-N'-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-2,5-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
149		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
150		1-N'-[3-氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
151		1-N'-[3-氯-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
152		1-N'-[2,5-二氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0331]

153		1-N'-[2,5-二氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
157		1-N-[4-(2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-基氧基)苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
158		1-N'-[4-(2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-基氧基)-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
159		1-N'-[3-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-基氧基)苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
164		1-N-[4-[(6-氟基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
165		1-N'-[4-[(6-氟基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
166		1-N'-[3-氯-4-[(6-氟基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0332]

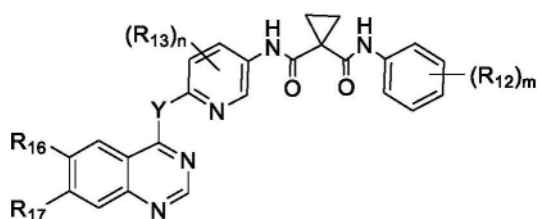
167		1-N-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-茶啉-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
168		1-N'-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-茶啉-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
169		1-N'-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-茶啉-4-基)氧基]-3-氯苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
172		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)-1,5-茶啉-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
173		1-N'-[3-氟-4-[[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)-1,5-茶啉-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
174		1-N-[4-[[6-(二甲基氨基甲酰基)-7-甲氧基-1,5-茶啉-4-基]氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
176		1-N'-[2,5-二氟-4-[(7-甲氧基-1,5-茶啉-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0333]

181		1-N-[4-[(6-氨基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
182		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
183		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
184		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(2-甲基吡唑-3-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
189		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0334] 在一个实施方案中,式I'的化合物为式II的化合物:

[0335]

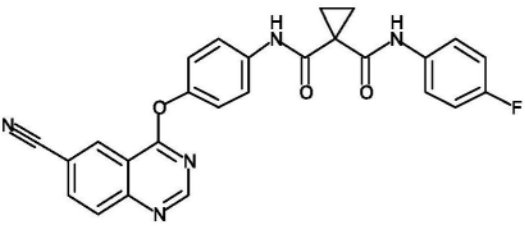
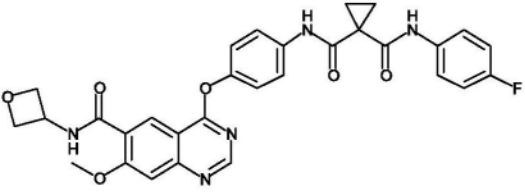
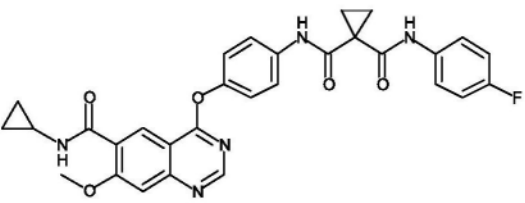


II

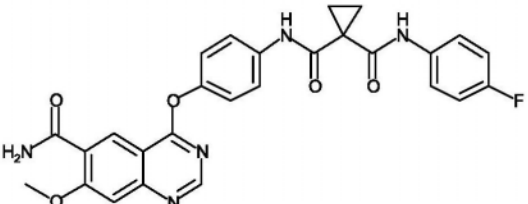
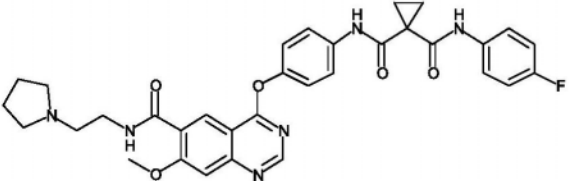
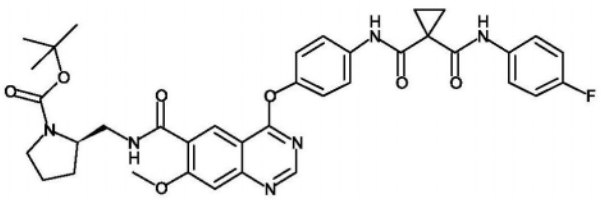
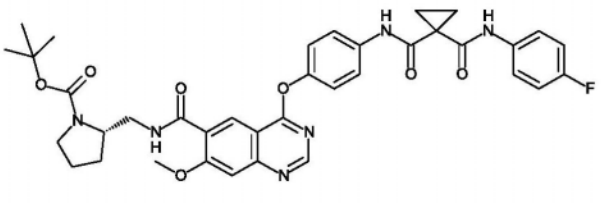
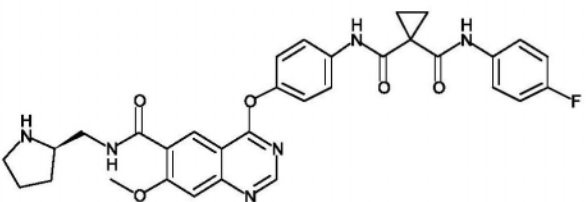
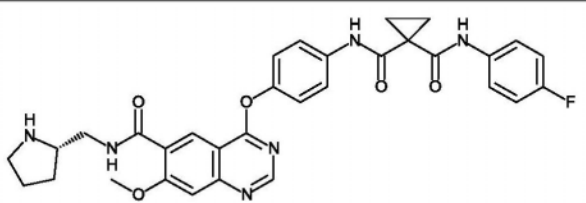
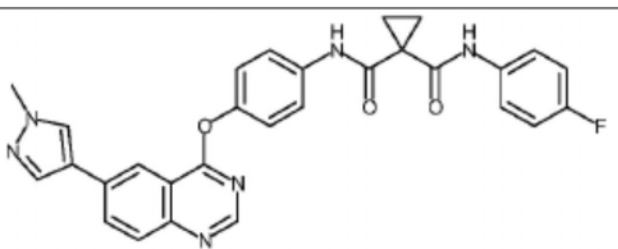
[0336] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0337] R_{16} 选自由以下组成的组: -CN和-CO-NR₅R₆;[0338] R_{17} 选自H和任选取代的C₁-C₆烷氧基;[0339] R_{13} 选自由以下组成的组: -H、卤代基、-CN或任选取代的C₁₋₆烷基;

[0356]

比较	结构	IUPAC 名称
106		1-N-[4-(6-氰基喹唑啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
115		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
116		1-N-[4-[6-(环丙基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0357]

117		1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
118		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-吡咯烷-1-基乙基氨基甲酰基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
119		(2R)-2-[[[4-[4-[[1-(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羰基]氨基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯
120		(2S)-2-[[[4-[4-[[1-(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羰基]氨基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯
121		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
122		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
126		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1-甲基吡唑-4-基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0358] 在一个方面,本发明包括药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的化合物和

药学上可接受的载体或赋形剂。

[0359] 在另一方面,本发明包括治疗至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的疾病、病症或综合征的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药物组合物。

[0360] 一般施用

[0361] 纯形式或在适当药物组合物中的本发明的化合物或其药学上可接受的盐的施用可通过任何用于提供类似效用的可接受施用模式或剂来进行。因此,施用可以是例如以固体、半固体、冻干粉末或液体剂型的形式(诸如片剂、栓剂、丸剂、软弹性和硬明胶胶囊、粉剂、溶液、悬浮液、气溶胶等)、优选以适于精确剂量的简单施用的单位剂型口服、经鼻、肠胃外(静脉内、肌内或皮下)、局部、经皮、阴道内、膀胱内、脑池内(intracisternally)或直肠施用。

[0362] 组合物将包括常规的药物载体或赋形剂和作为活性剂的本发明化合物,并且此外可包括其他药剂、药物试剂、载体、佐剂等。本发明的组合物可与抗癌剂或通常施用于癌症待治疗患者的其他剂组合使用。佐剂包括防腐剂、润湿剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、乳化剂和分散剂。微生物作用的预防可通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保。还可能期望包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。可注射药物形式的延长吸收可通过使用延迟吸收的剂例如单硬脂酸铝和明胶来实现。

[0363] 如果需要,本发明的药物组合物还可含有少量的辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、抗氧化剂等,例如柠檬酸、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羟基甲苯等。

[0364] 适于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,以及用于重建成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的示例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、它们的合适混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯诸如油酸乙酯。可例如通过使用包衣诸如卵磷脂、通过在分散体的情况下保持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0365] 一种优选的施用途径为口服,使用方便的可根据待治疗疾病状态的严重程度进行调整的每日剂量方案。

[0366] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物与以下混合:至少一种惰性常规赋形剂(或载体),诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,或(a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b)粘合剂,例如纤维素衍生物、淀粉、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)保湿剂,例如甘油,(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液缓凝剂,例如石蜡,(f)吸收促进剂,例如季铵化合物,(g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁等,(h)吸附剂,例如高岭土和膨润土,以及(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可包含缓冲剂。

[0367] 如上所述的固体剂型可用包衣和壳诸如肠溶衣以及本领域众所周知的其他包衣制备。它们可含有安抚剂,并且也可具有这样的组成,即它们在肠道的某一部分以延迟的方

式释放一种或多种活性化合物。可使用的嵌入组合物的示例为聚合物物质和蜡。如果合适,活性化合物也可与一种或多种上述赋形剂一起以微囊形式存在。

[0368] 口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。此类剂型例如通过将本发明的化合物或其药学上可接受的盐和任选的药物佐剂溶解、分散等在载体中来制备,所述载体例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等;增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇和二甲基甲酰胺;油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯;或这些物质的混合物等,从而形成溶液或悬浮液。

[0369] 除了活性化合物之外,悬浮液可包含悬浮剂,例如乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶、或这些物质的混合物等。

[0370] 用于直肠施用的组合物例如栓剂,其可通过将本发明的化合物与例如合适的非刺激性赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述赋形剂或载体在常温下为固体但在体温下为液体并且因此当在合适的体腔中时熔化并释放其中的活性组分。

[0371] 用于本发明化合物的局部施用的剂型包括软膏剂、粉剂、喷雾剂和吸入剂。在无菌条件下将活性组分与生理上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲液或推进剂混合。眼科制剂、眼膏、粉末和溶液也设想在本发明的范围内。

[0372] 通常,取决于预期的施用方式,药学上可接受的组合物将含有约1重量%至约99%重量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及99重量%至1重量%的合适的药物赋形剂。在一个示例中,组合物将包含在约5重量%至约75重量%之间的本发明化合物或其药学上可接受的盐,其余为合适的药物赋形剂。

[0373] 制备此类剂型的实际方法对本领域技术人员而言是已知的或显而易见的;例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。在任何情况下,待施用的组合物将含有用于治疗根据本发明教导的疾病状态的治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0374] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐以治疗有效量施用,所述治疗有效量将根据多种因素而变化,所述因素包括所用具体化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用模式和时间、排泄速率、药物组合、特定疾病状态的严重程度以及接受治疗的宿主。本发明的化合物可以每天约0.1mg至约1,000mg范围内的剂量水平施用于患者。对于体重为约70千克的正常成年人,例如剂量范围为每天每千克体重约0.01mg至约100mg。然而,所用的具体剂量可变化。例如,剂量可取决于许多因素,包括患者的需求、待治疗疾患的严重程度和所用化合物的药理活性。对于特定患者的最佳剂量的确定是本领域普通技术人员众所周知的。

[0375] 组合疗法

[0376] 本文所公开的化合物可作为单一疗法或与一种或多种额外的疗法组合施用(“共同施用”)以用于治疗疾病或病症,例如与过度增殖相关的疾病或病症诸如癌症。可与本文所公开的化合物组合使用的疗法包括:(i)手术;(ii)放射疗法(例如, γ 射线、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素);(iii)内分泌疗法;(iv)辅助疗法、免疫疗法、CAR T细胞疗法;以及(v)其他化疗剂。

[0377] 术语“共同施用”(“共同施用”)是指式I'的化合物或其盐和一种或多种另外的活性药物成分(包括细胞毒性剂和放射治疗)的同时施用或任何方式的分开依次施用。如果施用不是同时的,则化合物在彼此接近的时间内施用。此外,化合物是否以相同的剂型施用是无关紧要的,例如一种化合物可局部施用,并且另一种化合物可口服施用。

[0378] 通常,可共同施用对待治疗的疾病或疾患具有活性的任何剂。用于癌症治疗的此类剂的示例可见于例如<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs> (最近访问时间2019年1月22日)以及公开可用的来源,诸如V.T.Devita和S.Hellman(编辑)的Cancer Principles and Practice of Oncology,第11版(2018),Lippincott Williams&Wilkins出版商。本领域普通技术人员将能够基于药物的特定特性和所涉及的疾病辨别哪种剂的组合将是有益的。

[0379] 在一个实施方案中,治疗方法包括共同施用如本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种免疫疗法。免疫疗法(也称为生物学响应调节剂疗法、生物疗法、生物制剂疗法、免疫的疗法或生物学疗法)是使用免疫系统的一部分来对抗疾病的疗法。免疫疗法可帮助免疫系统识别癌细胞,或增强对癌细胞的响应。免疫疗法包括主动和被动免疫疗法。主动免疫疗法刺激身体自身的免疫系统,而被动免疫疗法通常使用在身体外部产生的免疫系统组分。

[0380] 主动免疫疗法的示例包括但不限于疫苗,包括癌症疫苗、肿瘤细胞疫苗(自体或同种异体)、树突细胞疫苗、抗原疫苗、抗独特型疫苗、DNA疫苗、病毒疫苗、或具有白介素-2(IL-2)或淋巴因子激活的杀伤(LAK)细胞疗法的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疫苗。

[0381] 被动免疫疗法的示例包括但不限于单克隆抗体和含有毒素的靶向疗法。单克隆抗体包括裸抗体和缀合的单克隆抗体(也称为标注、标记或负载的抗体)。裸单克隆抗体没有连接药物或放射性物质,而缀合的单克隆抗体与例如化疗药物(化学标记的)、放射性颗粒(放射性标记的)或毒素(免疫毒素)结合。这些裸单克隆抗体药物的示例包括但不限于:利妥昔单抗(Rituxan),用于治疗例如B细胞非霍奇金淋巴瘤的抗CD20抗原的抗体;曲妥珠单抗(赫赛汀),用于治疗例如晚期乳腺癌的抗HER2蛋白的抗体;阿仑单抗(Campath),用于治疗例如B细胞慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)的抗CD52抗原的抗体;西妥昔单抗(Erbix),例如与伊立替康组合用于治疗例如晚期结直肠癌和头颈癌的抗EGFR蛋白的抗体;以及贝伐单抗(Avastin),其为对VEGF蛋白起作用并且例如与化学疗法组合使用以治疗例如转移性结直肠癌的抗血管生成疗法。缀合的单克隆抗体的示例包括但不限于:放射性标记的抗体替伊莫单抗(Zevalin),其将放射性直接传递至癌性B淋巴细胞并用于治疗例如B细胞非霍奇金淋巴瘤;放射性标记的抗体托西莫单抗(Bexxar),其用于治疗例如某些类型的非霍奇金淋巴瘤;以及免疫毒素吉妥珠单抗奥佐米星(MyloTarg),其含有加利霉素并用于治疗例如急性骨髓性白血病(AML)。BL22是用于治疗例如毛细胞白血病的缀合的单克隆抗体、用于治疗例如白血病、淋巴瘤和脑肿瘤的免疫毒素以及放射性标记的抗体(诸如用于结直肠癌和卵巢癌的OncoScint和用于前列腺癌的ProstaScint)。

[0382] 可使用的治疗性抗体的其他示例包括但不限于:HERCEPTINTM (曲妥珠单抗)(Genentech, Calif.),其为用于治疗转移性乳腺癌患者的人源化抗HER2单克隆抗体;REOPRO.RTM. (阿昔单抗)(Centocor),其为一种在血小板上用于防止血块形成的抗糖蛋白IIb/IIIa受体;ZENAPAXTM (达利珠单抗)(Roche Pharmaceuticals, Switzerland),其为一种

用于预防急性肾同种异体移植排斥的免疫抑制性人源化抗CD25单克隆抗体;PANOREXTM,其为鼠抗17-1A细胞表面抗原IgG2a抗体(Glaxo Wellcome/Centocor);BEC2,其为鼠抗独特型(GD3表位)IgG抗体(ImClone System);IMC-C225,其为一种嵌合抗EGFR IgG抗体(ImClone System);VITAXINTM,其为一种人源化抗 α V β 3整联蛋白抗体(Applied Molecular Evolution/MedImmune);Campath 1H/LDP-03,其为一种人源化抗CD52IgG1抗体(Leukosite);Smart M195,其为一种人源化抗CD33IgG抗体(Protein Design Lab/Kanebo);RITUXANTM,其为一种嵌合抗CD20IgG1抗体(IDEC Pharm/Genentech,Roche/Zettyaku);LYMPHOCIDETM,其为一种人源化抗CD22IgG抗体(Immunomedics);LYMPHOCIDETMY-90(Immunomedics);Lymphoscan(Tc-99m标记;放射成像;Immunomedics);Nuvion(针对CD3;Protein Design Labs);CM3为人源化抗ICAM3抗体(ICOS Pharm);IDEC-114为灵长类化抗CD80抗体(IDEC Pharm/Mitsubishi);ZEVALINTM为放射性标记的鼠抗CD20抗体(IDEC/Schering AG);IDEC-131为人源化抗CD40L抗体(IDEC/Eisai);IDEC-151为灵长类化抗CD4抗体(IDEC);IDEC-152为灵长类化抗CD23抗体(IDEC/Seikagaku);SMART抗CD3为人源化抗CD3IgG(Protein Design Lab);5G1.1为人源化的抗补体因子5(C5)抗体(Alexion Pharm);D2E7为人源化抗TNF- α 抗体(CAT/BASF);CDP870为人源化抗TNF- α 。Fab片段(Celltech);IDEC-151为灵长类化抗CD4IgG1抗体(IDEC Pharm/SmithKline Beecham);MDX-CD4为人抗CD4IgG抗体(Medarex/eisai/Genmab);CD20-链霉抗生素蛋白(+生物素-钇90;NeoRx);CDP571为人源化抗TNF- α 。IgG4抗体(Celltech);LDP-02为人源化抗 α 4 β 7抗体(LeukoSite/Genentech);OrthoClone OKT4A为人源化抗CD4IgG抗体(Ortho Biotech);ANTOVA.TM.为人源化抗CD40L IgG抗体(Biogen);ANTEGRENTM为人源化抗VLA-4IgG抗体(Elan);CAT-152为人抗TGF- β_2 抗体(Cambridge Ab Tech)。其他在后面的段落中提供。

[0383] 可与本文所公开的化合物组合使用的免疫疗法包括辅助免疫疗法。示例包括细胞因子,诸如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞-集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1- α 、白介素(包括IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21和IL-27)、肿瘤坏死因子(包括TNF- α)和干扰素(包括IFN- α 、IFN- β 和IFN- γ);氢氧化铝(明矾);卡介苗(BCG);匙孔血蓝蛋白(KLH);弗氏不完全佐剂(IFA);QS-21;DETOX;左旋咪唑;和二硝基苯基(DNP)以及它们的组合,例如白介素(例如IL-2)与其他细胞因子(诸如IFN- α)的组合。

[0384] 在各种实施方案中,免疫学疗法或免疫学治疗剂可包括以下中的一种或多种:过继细胞转移、血管生成抑制剂、卡介苗疗法、生物化学疗法、癌症疫苗、嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法、细胞因子疗法、基因疗法、免疫检查点调节剂、免疫缀合物、放射缀合物、溶瘤病毒疗法或靶向药物疗法。免疫学疗法或免疫学治疗剂的功能或功能中的至少一种,在本文中统称为“免疫治疗剂”。

[0385] 本公开提供了一种用于预防、治疗、减少、抑制或控制有需要的受试者的瘤形成、肿瘤或癌症的方法,该方法包括施用治疗有效量的包含式I'的化合物和免疫治疗剂的组合。在一个非限制性实施方案中,该方法包括施用治疗有效量的包含式I'的化合物与免疫治疗剂组合的组合。在各种实施方案中,与单独的每种治疗相比,当用组合治疗时,该组合在减少癌细胞数量方面提供协作效应、累加效应或协同效应。在一些实施方案中,施用治疗有效量的包含式I'的化合物和免疫治疗剂的组合产生协同的抗肿瘤活性和/或比单独施用

式I'的化合物或免疫治疗剂的累加效应更有效的抗肿瘤活性。

[0386] 人类癌症具有许多遗传和表观遗传学改变,产生了可能被免疫系统识别的新抗原(Sjoberg等人(2006) *Science* 314:268-74)。由T和B淋巴细胞组成的适应性免疫系统具有强大的抗癌潜力,具有对多种肿瘤抗原作出响应的广泛能力和精细特异性。此外,免疫系统显示出相当大的可塑性和记忆组分。成功利用适应性免疫系统的所有这些属性将使免疫疗法在所有癌症治疗模式中是独特的。

[0387] 本公开提供了式I'的化合物和免疫治疗剂的组合。这些示例性组合可用于治疗患有癌症的受试者。在各种实施方案中,发现可用于本发明组合物、制剂和方法的免疫治疗剂可包括一种或多种剂或疗法,包括:过继细胞转移、血管生成抑制剂、卡介苗疗法、生物化学疗法、癌症疫苗、嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法、细胞因子疗法、基因疗法、免疫检查点调节剂,例如免疫检查点抑制剂、免疫缀合物、放射缀合物、溶瘤病毒疗法或靶向药物疗法。

[0388] 在本公开的某些实施方案中,治疗有效的组合包含式I'的化合物和免疫治疗剂。在各种相关实施方案中,式I'的化合物增强免疫治疗剂的活性。

[0389] 在上述方面中的每一个的某些实施方案以及本文其他地方所述的其他方面和实施方案中,免疫治疗剂增强式I'化合物的活性。

[0390] 在上述方面中的每一个的某些实施方案以及本文其他地方所述的其他方面和实施方案中,式I'的化合物和免疫治疗剂协同作用。在本文所述的各种实施方案中,示例性免疫治疗剂是选自共刺激分子的激动剂或激活剂的免疫细胞(例如T细胞、树突细胞、自然杀伤细胞等)调节剂,其中该调节剂为单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体或本领域已知的免疫细胞结合多价抗体/融合蛋白/构建体)。在一些实施方案中,免疫治疗剂可以是调节共刺激分子、结合至免疫细胞或癌细胞表面上的抗原的抗体。在这些不同实施方案的每一个中,抗体调节剂可以是单克隆抗体、多克隆抗体、双特异性抗体、三特异性或多特异性形式抗体、融合蛋白或其片段,例如双链体、单链(sc)-双链体(scFv)2、微抗体、微体、barnase-barstar、scFv-Fc、sc(Fab)2、三聚抗体构建体、三链体(Triabody)抗体构建体、三聚体(Trimerbody)抗体构建体、三体(Tribody)抗体构建体、胶原蛋白支架体(Collabody)抗体构建体、(scFv-TNFα)3或F(ab)3/DNL抗体构建体。

[0391] 在上述方面中的每一个的某些实施方案以及本文其他地方所述的其他方面和实施方案中,免疫治疗剂为调节免疫反应的剂,例如检查点抑制剂或检查点激动剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增强抗肿瘤免疫反应的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增加细胞介导免疫的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增加T细胞活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增加溶细胞性T细胞(CTL)活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为靶向PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGFβ、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF-β、TIM-3、SIRP-α、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS和/或BTNL2以及其他本领域已知的抗体调节剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增加自然杀伤(NK)细胞活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制免疫反应抑制的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制抑制性细胞或抑制性细胞活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制Treg活性的剂或疗法。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制抑制性免疫检查点受体的活性的剂。在一些实施

方案中,本公开的组合包含式I'的化合物和免疫治疗剂,其中该免疫治疗剂包括选自共刺激分子的激动剂或激活剂的T细胞调节剂。在一个实施方案中,共刺激分子的激动剂选自GITR、OX40、ICOS、SLAM(例如SLAMF7)、HVEM、LIGHT、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、CD7、NKG2C、Nkp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂(例如,激动抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)。在其他实施方案中,效应细胞组合包括双特异性T细胞衔接子(例如,结合CD3和肿瘤抗原(例如,EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)的双特异性抗体分子)。

[0392] 在一些实施方案中,免疫治疗剂为PD-1活性的调节剂、PD-L1活性的调节剂、PD-L2活性的调节剂、CTLA-4活性的调节剂、CD28活性的调节剂、CD80活性的调节剂、CD86活性的调节剂、4-1BB活性的调节剂、OX40活性的调节剂、KIR活性的调节剂、Tim-3活性的调节剂、LAG3活性的调节剂、CD27活性的调节剂、CD40活性的调节剂、GITR活性的调节剂、TIGIT活性的调节剂、CD20活性的调节剂、CD96活性的调节剂、IDO1活性的调节剂、SIRP- α 活性的调节剂、TIGIT活性的调节剂、VSIG8活性的调节剂、BTLA活性的调节剂、SIGLEC7活性的调节剂、SIGLEC9活性的调节剂、ICOS活性的调节剂、B7H3活性的调节剂、B7H4活性的调节剂、FAS活性的调节剂、BTNL2活性的调节剂、细胞因子、趋化因子、干扰素、白介素、淋巴因子、肿瘤坏死因子(TNF)家族成员或免疫刺激性寡核苷酸。在一些实施方案中,免疫治疗剂为免疫检查点调节剂(例如,免疫检查点抑制剂,例如PD-1活性的抑制剂、PD-L1活性的调节剂、PD-L2活性的调节剂、CTLA-4的调节剂或CD40激动剂(例如,抗CD40抗体分子), (xi) OX40激动剂(例如,抗OX40抗体分子), 或(xii) CD27激动剂(例如,抗CD27抗体分子)。在一个实施方案中,免疫调节剂为PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGF β 的抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4或它们的任何组合。

[0393] 抑制性分子的抑制可在DNA、RNA或蛋白质水平进行。在实施方案中,抑制性核酸(例如,dsRNA、siRNA或shRNA)可用于抑制抑制性分子的表达。在其他实施方案中,抑制性信号的抑制剂为多肽,例如可溶性配体(例如PD-1-Ig或CTLA-4Ig);或抗体或其抗原结合片段,例如单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体;或本领域已知的结合至抑制性分子的免疫细胞结合多价抗体/融合蛋白/构建体;例如,与PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGF β 或它们的组合结合的抗体或其片段(在本文中也称为“抗体分子”)。

[0394] 在一些实施方案中,其中该组合包含式I'的化合物和免疫治疗剂,其中该免疫治疗剂为单克隆抗体或双特异性抗体。例如,单克隆或双特异性抗体可特异性结合c-Met途径的成员和/或免疫检查点调节剂(例如,双特异性抗体结合肝细胞生长因子受体(HGFR)和本文所述的免疫检查点调节剂两者,诸如结合PD-1、PD-L1、PD-L2或CTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、TIM-3、SIRP- α 、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTNL2或CD27的抗体)。在具体实施方案中,双特异性抗体特异性结合人HGFR蛋白以及PD-1、PD-L1和CTLA-4中的一个。

[0395] 在一些实施方案中,免疫治疗剂为细胞因子,例如趋化因子、干扰素、白介素、淋巴

因子或肿瘤坏死因子家族的成员。在一些实施方案中,细胞因子为IL-2、IL15或干扰素- γ 。

[0396] 在任何上述方面或本文其他地方所述的那些方面的一些实施方案中,该癌症选自由以下组成的组:肺癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、结直肠癌、黑色素瘤、胃肠癌、胃癌、肾癌、卵巢癌、肝癌、子宫内膜癌、肾癌、前列腺癌、甲状腺癌、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、宫颈癌、胃癌、膀胱癌、头颈癌和肝癌。

[0397] 在任何上述方面或本文其他地方所述的那些方面的一些实施方案中,受试者的癌症或肿瘤对免疫检查点抑制(例如,对本文所述的任何免疫检查点抑制剂,诸如PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂)不响应,或受试者的癌症或肿瘤在对免疫检查点抑制(例如,对本文所述的任何免疫检查点抑制剂,诸如PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂)的初始响应后已进展。

[0398] 在任何上述方面或本文其他地方所述的那些方面的一些实施方案中,受试者是人。

[0399] 检查点抑制剂可以是具有以下作用的任何分子、剂、治疗和/或方法:抑制免疫检查点,和/或例如通过促进内在免疫检查点抑制剂来促进免疫检查点抑制剂;抑制参与免疫检查点表达的转录因子;和/或通过与一些附加的外在因素协同作用。例如,检查点抑制剂可包括抑制涉及免疫检查点基因表达的转录因子或促进肿瘤抑制基因例如BACH2的转录因子表达的治疗(Luan等人,(2016).Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age:Markers of Immunosenesence.Blood,128(22),5983)。此外,检查点抑制剂可抑制:免疫检查点基因的转录;免疫检查点mRNA的修饰和/或加工;免疫检查点蛋白的翻译;和/或参与免疫或免疫检查点途径的分子,例如PD-1转录因子诸如HIF-1、STAT3、NF- κ B和AP-1,或常见致癌途径诸如JAK/STAT、RAS/ERK或PI3K/AKT/mTOR的激活(Zerdes等人,Genetic,transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand in cancer:biology and clinical correlations, Oncogene,第37卷,第4639-4661页(2018),该文献的公开内容全文以引用方式并入本文)。

[0400] 检查点抑制剂可包括在转录水平上调控免疫检查点的治疗、分子、剂和/或方法,例如使用RNA干扰途径共抑制和/或转录后基因沉默(PTGS)(例如,微小RNA、miRNA;沉默RNA、小干扰RNA或短干扰RNA(siRNA)。已显示检查点分子的转录调控涉及mir-16,该分子已显示出靶向检查点mRNA CD80、CD274(PD-L1)和CD40的3'UTR(Leibowitz等人,Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma, Annals of Oncology (2017) 28;v428-v448)。还已显示Mir-33a参与调控肺腺癌病例中的PD-1表达(Boldini等人,Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma,Cancer Cell Int.2017;17:105,该文献的公开内容全文以引用方式并入本文)。

[0401] 已经提出T细胞特异性适体-siRNA嵌合体作为抑制免疫检查点途径中的分子的高度特异性方法(Hossain等人,The aptamer-siRNA conjugates:reprogramming T cells for cancer therapy,Ther.Deliv.2015年1月;6(1):1-4,该文献的公开内容全文以引用方式并入本文)。

[0402] 另选地,可使用影响相关途径(例如代谢)的治疗来抑制免疫检查点途径的成员。例如,CAD巨噬细胞在线粒体中过量供应糖酵解中间体丙酮酸经由诱导骨形态发生蛋白4/磷酸化SMAD1/5/IFN调节因子1(BMP4/p-SMAD1/5/IRF1)信号传导途径促进PD-L1的表达。因

此,实施调节代谢途径的治疗可导致免疫抑制性PD-1/PD-L1检查点途径的后续调节(Watanabe等人,Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, *J Clin Invest*.2017年6月30日;127(7):2725-2738)。

[0403] 检查点免疫可通过在肿瘤细胞内选择性复制并在肿瘤微环境中诱导急性免疫响应的溶瘤病毒来调控,即通过充当携带对癌细胞的特异性剂(例如,抗体、miRNA、siRNA等)的遗传载体并影响它们的溶瘤作用以及细胞因子和趋化因子的分泌以与免疫检查点抑制协同作用(Shi等人, *Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints*, *Int J Mol Sci*.2018年5月;19(5):1389)。目前,正在进行的临床试验利用以下病毒作为检查点抑制剂:脊髓灰质炎病毒、麻疹病毒、腺病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒(HSV)、柯萨奇病毒、呼肠孤病毒、新城疫病毒(NDV)、T-VEC(GM-CSF(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)编码的疱疹病毒)和H101(Shi等人,同上)。

[0404] 检查点抑制剂可在检查点免疫的翻译水平上起作用。从mRNA到蛋白质的翻译代表了基因表达调控中的关键事件,因此抑制免疫检查点翻译是一种可抑制免疫检查点途径的方法。

[0405] 免疫检查点途径的抑制可发生在免疫检查点翻译过程的任何阶段。例如,药物、分子、剂、治疗和/或方法可抑制起始过程(由此40S核糖体亚基被募集到mRNA的5'端并朝其3'端扫描mRNA的5'UTR。抑制可通过靶向起始物甲硫氨酰转移RNA(tRNA)的反密码子(Met-tRNAⁱ) (其与起始密码子的碱基配对)或募集60S亚基以开始延伸并在免疫检查点特异性基因的翻译中依次添加氨基酸而发生。另选地,检查点抑制剂可通过防止三元复合物(TC)即真核起始因子(eIF)2(或其 α 、 β 和 γ 亚基中的一种或多种)、GTP和Met-tRNAⁱ的形成在翻译水平上抑制检查点。

[0406] 检查点抑制可通过eIF2 α 去稳定作用而发生,即通过阻止其经由蛋白激酶R(PKR)、PERK、GCN2或HRI的磷酸化,或通过阻止TC与40S核糖体和/或其他起始因子结合从而防止起始前复合物(PIC)形成;抑制eIF4F复合物和/或其帽结合蛋白eIF4E、支架蛋白eIF4G或eIF4A解旋酶。讨论癌症的翻译控制的方法在Truitt等人, *New frontiers in translational control of the cancer genome*, *Nat Rev Cancer*.2016年4月26日;16(5):288-304中讨论,该文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0407] 检查点抑制剂还可包括例如通过抑制免疫检查点受体在细胞和/或蛋白水平上调控免疫检查点的治疗、分子、剂和/或方法。检查点的抑制可通过使用抗体、抗体片段、抗原结合片段、小分子和/或其他药物、剂、治疗和/或方法来发生。

[0408] 免疫检查点是指免疫系统中负责维持自身耐受性并调节免疫系统响应程度以使外周组织损伤最小化的抑制性途径。然而,肿瘤细胞也可激活免疫系统检查点,以降低针对肿瘤组织的免疫响应(“阻断”免疫响应)的有效性。与大多数抗癌剂相反,检查点抑制剂不直接靶向肿瘤细胞,而是靶向淋巴细胞受体或其配体,以便增强免疫系统的内源性抗肿瘤活性。(Pardoll,2012, *Nature Reviews Cancer* 12:252-264)。

[0409] 直到最近,癌症免疫疗法已经将大量努力集中在通过过继转移活化的效应细胞、针对相关抗原免疫或提供非特异性免疫刺激剂诸如细胞因子来增强抗肿瘤免疫响应的方法上。然而,在过去的十年中,开发特异性免疫检查点途径抑制剂的深入努力已经开始提供用于治疗癌症的新的免疫治疗方法,包括结合并抑制CTLA-4以用于治疗晚期黑色素瘤患者

的抗体(Ab)伊匹木单抗(YERVOY.RTM.)的开发(Hodi等人(2010)N Engl J Med 363:711-23)和特异性结合程序性死亡-1(PD-1)受体并阻断抑制性PD-1/PD-1配体途径的抗体诸如纳武单抗和帕博利珠单抗(以前称为兰博利珠单抗(lambrolizumab);USAN Council Statement(2013)Pembrolizumab:Statement on a nonproprietary name adopted by the USAN Council(ZZ-165),2013年11月27日)的开发(Topalian等人(2012a)N Engl J Med 366:2443-54;Topalian等人(2012b)Curr Opin Immunol 24:207-12;Topalian等人(2014)J Clin Oncol 32(10):1020-30;Hamid等人(2013)N Engl J Med 369:134-144;Hamid和Carvajal(2013)Expert Opin Biol Ther 13(6):847-61;McDermott和Atkins(2013)Cancer Med 2(5):662-73)。

[0410] PD-1是由活化的T和B细胞表达并介导免疫抑制的关键免疫检查点受体。纳武单抗(以前称为5C4、BMS-936558、MDX-1106或ONO-4538)是完全人IgG4(S228P)PD-1免疫检查点抑制剂抗体,其选择性地防止与PD-1配体(PD-L1和PD-L2)的相互作用,从而阻断抗肿瘤T细胞功能的下调(美国专利号8,008,449;Wang等人(2014)In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab,BMS-936558,and in vivo toxicology in non-human primates。纳武单抗已被批准用于治疗患有不可切除的或转移性黑色素瘤并且伊匹木单抗后疾病进展的患者,并且如果BRAF V600突变阳性,则使用用于治疗鳞状非小细胞肺癌的BRAF抑制剂。

[0411] 最近的数据表明可能在肿瘤本身内发生的抗CTLA-4抗体的二级机制。已经发现CTLA-4在肿瘤中在调节性T细胞(本文也称为“Treg细胞”)上与肿瘤内效应T细胞(本文也称为“Teff细胞”)相比以更高的水平表达,导致抗CTLA-4优先影响Treg细胞的假设。“Therapeutic use of anti-CTLA-4antibodies”,Christian U.Blank and Alexander Enk,International Immunology,第27卷,第1期,第3-10页。PD-1和CTLA-4组合的最近研究显示,组合阻断CTLA-4和PD-1途径也协作以增加teff细胞与调节性T细胞和MDSC的比率,从而减少抑制并促进肿瘤微环境中的炎症。“Combination of CTLA-4 and PD-1blockade expands infiltrating T-cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors”,Curran等人,PNAS|2010年3月2日;第107卷(第9期);第4275-4280页,该文献的公开内容全文以引用方式并入本文。检查点抑制剂和另一种治疗剂的组合可增强或延长检查点抑制剂的抗肿瘤响应和/或治疗剂的作用。就这一点而言,WO 2015/069770公开了用于治疗癌症的基于激活适应性免疫响应的组合治疗,特别是CTLA-4和PD-1抑制剂的组合。WO 2015/069770的公开内容全文以引用方式并入本申请的公开内容中。

[0412] 检查点阻断抗CTLA-4抗体介导抗肿瘤效应的一种机制是通过减少调节性T细胞。由于抗CTLA-4抗体的独特作用机制,它们可成功地与抗PD1检查点阻断抗体组合,从而起作用以释放赋予效应T细胞的抑制性信号传导。这些抗体的双重阻断组合以在临床前(Proc Natl Acad Sci USA 2010,107,4275-4280)和临床中(N Engl J Med 2013,369,122-133;N Engl J Med 2015,372,2006-2017)改善抗肿瘤响应。

[0413] CTLA-4通过与其配体B7-1(CD80)和B7-2(CD86)的相互作用减弱初始和记忆T细胞的早期激活(图1A)。PD-1是在活化的成熟T细胞、活化的NK细胞、B细胞、单核细胞和多种正常组织的表面上表达的受体,并且在维持外周耐受中起关键作用[20-21](图1A)。与CTLA-4

相反,PD-1通过与其配体PD-L1(也称为B7-H1或CD274)的相互作用起作用,并且主要参与外周组织中的T细胞活性调节以及提供肿瘤微环境内的主要免疫抗性机制。

[0414] 在一些实施方案中,免疫治疗剂为PD-1活性的调节剂、PD-L1活性的调节剂、PD-L2活性的调节剂、CTLA-4活性的调节剂、CD28活性的调节剂、CD80活性的调节剂、CD86活性的调节剂、4-1BB活性的调节剂、OX40活性的调节剂、KIR活性的调节剂、Tim-3活性的调节剂、LAG3活性的调节剂、CD27活性的调节剂、CD40活性的调节剂、GITR活性的调节剂、TIGIT活性的调节剂、CD20活性的调节剂、CD96活性的调节剂、IDO1活性的调节剂、细胞因子、趋化因子、干扰素、白介素、淋巴因子、肿瘤坏死因子(TNF)家族成员或免疫刺激性寡核苷酸。在一些实施方案中,免疫检查点调节剂例如为抑制剂或拮抗剂、或激活剂或激动剂,例如CD28调节剂、4-1BB调节剂、OX40调节剂、CD27调节剂、CD80调节剂、CD86调节剂、CD40调节剂或GITR调节剂、Lag-3调节剂、41BB调节剂、LIGHT调节剂、CD40调节剂、GITR调节剂、TGF- β 调节剂、TIM-3调节剂、SIRP- α 调节剂、TIGIT调节剂、VSIG8调节剂、BTLA调节剂、SIGLEC7调节剂、SIGLEC9调节剂、ICOS调节剂、B7H3调节剂、B7H4调节剂、FAS调节剂和/或BTNL2调节剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为如上所述的免疫检查点调节剂(例如,免疫检查点调节剂抗体,其可以是单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体或本领域已知的免疫细胞结合多价抗体/融合蛋白/构建体的形式)。

[0415] 与免疫检查点抑制剂免疫治疗剂的组合治疗可包括特异性靶向免疫系统检查点(诸如CTLA4、PD1和PD-L1)的抗体,这是用于癌症和其他疾病的免疫疗法的最有希望的新途径之一。额外的检查点靶标诸如TIM-3、LAG-3、各种B-7配体、CHK 1和CHK2激酶、BTLA、A2aR等也在研究中。目前,三种检查点抑制剂已获得美国食品和药物管理局的快速批准以用于癌症治疗,包括为CTLA-4抑制剂的伊匹木单抗(Yervoy®)以及均为PD-1抑制剂的帕博利珠单抗(Keytruda®)和纳武单抗(Opdivo®)。此外,几种检查点抑制剂正在临床试验中。

[0416] 程序性细胞死亡蛋白1(PD-1或CD279),55-kD的1型跨膜蛋白,是包括免疫球蛋白超家族成员CD28、CTLA-4、诱导型共刺激因子(ICOS)和BTLA的T细胞共刺激受体CD28家族的成员。PD-1在活化的T细胞和B细胞上高度表达。还可在表达水平可变的记忆T细胞亚群上检测到PD-1表达。已鉴定了两种对PD-1特异的配体:程序性死亡配体1(PD-L1,也称为B7-H1或CD274)和PD-L2(也称为B7-DC或CD273)。在小鼠和人系统两者中,PD-L1和PD-L2在与PD-1结合时显示出下调T细胞活化(Okazaki等人,Int Immunol.,2007;19:813-824)。PD-1与其配体PD-L1和PD-L2(它们在抗原呈递细胞(APC)和树突细胞(DC)上表达)的相互作用传递负调节刺激以下调活化的T细胞免疫响应。阻断PD-1抑制了这种负信号并放大了T细胞响应。

[0417] 大量研究表明,癌症微环境操纵PD-L1-/PD-1信号传导途径,并且PD-L1表达的诱导与针对癌症的免疫响应的抑制相关,从而使癌症得以进展和转移。由于若干原因,PD-L1/PD-1信号传导途径是癌症免疫逃逸的主要机制。首先,并且最重要的是,该途径参与了在外周发现的活化T效应细胞的免疫响应的负调控。其次,PD-L1在癌症微环境中被上调,而PD-1在活化的肿瘤浸润T细胞上也被上调,因此可能增强抑制的恶性循环。第三,该途径通过双向信号传导复杂地参与先天性和适应性免疫调控。这些因素使PD-1/PD-L1复合物成为中心点,通过该中心点癌症可操纵免疫响应并促进其自身进展。

[0418] CTLA-4(也称为细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4、CTLA4、CTLA-4、CD152、分化簇152;

ALPS5、CD、CELIAC3、GRD4、GSE和IDDM12)。CTLA-4是在T细胞功能中起抑制性作用的约24.6-kDa的单通I型膜蛋白。CTLA-4最初是通过鼠溶细胞性T细胞cDNA文库的差异筛选而鉴定的,参见Brunet等人,A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4, *Nature*.1987年7月16-22日;328(6127):267-70。已经显示CTLA-与b7家族配体CD80(也称为分化簇80和B7-1)相互作用;和CD86(也称为分化簇86或B7-2)。参见Linsley等人,CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7, *J Exp Med*.1991年9月1日;174(3):561-9。人CTLA-4DNA编码区与CD28DNA编码区之间的序列比较揭示了这两种序列之间的显著同源性,其中近膜区和胞质区之间的相似性最大;因此,CTLA-4与消除/减少T细胞活性有关,并且对抗CD28的活性。已经显示缺乏CTLA-4的小鼠表现出大量淋巴增生。Chambers等人,Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+T cells, *Immunity*.1997年12月;7(6):885-95。已经报道,CTLA-4的阻断在体外和体内都增强T细胞响应、增强诱导的自身免疫性疾病并加剧抗肿瘤免疫。(参见Luhder, *J. Exp. Med.* 1998;187:427-432;Walunas等人, *Immunity*.1994;1:405-413;Kearney, *J. Immunol.* 1995;155:1032-1036);Leach, *Science* 1996;271:1734-1736)。CTLA-4也被报道对T细胞免疫响应的初始特性具有替代和/或额外的影响(Chambers, *Curr. Opin. Immunol.* 1997;9:396-404;Bluestone, *J. Immunol.* 1997;158:1989-1993;Thompson, *Immunity* 1997;7:445-450)。

[0419] 在临床试验中待测试的第一免疫检查点抑制剂为伊匹木单抗(Yervoy, Bristol-Myers Squibb),一种CTLA-4 mAb。CTLA-4属于受体的免疫球蛋白超家族,该家族还包括PD-1、BTLA、TIM-3和T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制因子(VISTA)。抗CTLA-4 mAb是一种功能强大的检查点抑制剂,其从初始细胞和抗原处理过的细胞中去除“断裂”。疗法增强CD8+T细胞的抗肿瘤功能、增加CD8+T细胞与Foxp3+T调节性细胞的比率并抑制T调节性细胞的抑制功能。抗CTLA-4 mAb疗法的主要缺点是由于失去自我调节能力的过度活跃的免疫系统的在靶作用而产生自身免疫毒性。已经报道,高达25%的用伊匹木单抗治疗的患者出现了严重的3-4级不良事件/自身免疫型副作用,包括皮炎、小肠结肠炎、肝炎、内分泌病(包括垂体炎、甲状腺炎和肾上腺炎)、关节炎、葡萄膜炎、肾炎和无菌性脑膜炎。与抗CTLA-4经验相反,抗PD-1治疗似乎耐受性更好,并且诱导相对较低比率的自身免疫型副作用。

[0420] 在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制PD-1活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制PD-L1和/或PD-L2活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制CTLA-4活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制CD80和/或CD86活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制TIGIT活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制KIR活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增强或刺激活化免疫检查点受体活性的剂。

[0421] 在本文所述方法的一些实施方案中,免疫治疗剂为PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA-4拮抗剂、CD80拮抗剂、CD86拮抗剂、KIR拮抗剂、Tim-3拮抗剂、LAG3拮抗剂、TIGIT拮抗剂、CD20拮抗剂、CD96拮抗剂或IDO1拮抗剂。

[0422] 在一些实施方案中,PD-1拮抗剂为特异性结合PD-1的抗体。在一些实施方案中,结合PD-1的抗体为帕博利珠单抗(KEYTRUDA®, MK-3475; Merck)、吡地利珠单抗(pidilizumab) (CT-011; Curetech Ltd.)、纳武单抗(OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb)、MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune)、REGN2810

(Regeneron Pharmaceuticals)、BGB-A317 (BeiGene Ltd.)、PDR-001 (Novartis) 或 STI-A1110 (Sorrento Therapeutics)。在一些实施方案中,结合PD-1的抗体描述于PCT公开W0 2014/179664中,例如,鉴定为APE2058、APE1922、APE1923、APE1924、APE 1950或APE1963 (Anaptysbio)的抗体,或含有这些抗体中任一种的CDR区的抗体。在其他实施方案中,PD-1拮抗剂为包括PD-L1或PD-L2的细胞外结构域的融合蛋白,例如AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune)。在其他实施方案中,PD-1拮抗剂为肽抑制剂,例如AUNP-12 (Aurigene)。

[0423] 在一些实施方案中,PD-L1拮抗剂为特异性结合PD-L1的抗体。在一些实施方案中,结合PD-L1的抗体为阿特殊单抗 (RG7446, MPDL3280A; Genentech)、MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune)、BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb)、奥伐单抗 (avelumab) (MSB0010718C; Merck KGaA)、KD033 (Kadmon)、KD033的抗体部分、或STI-A1014 (Sorrento Therapeutics)。在一些实施方案中,结合PD-L1的抗体描述于PCT公开W0 2014/055897中,例如,Ab-14、Ab-16、Ab-30、Ab-31、Ab-42、Ab-50、Ab-52、Ab-55,或含有这些抗体中任一种的CDR区的抗体,该公开的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0424] 在一些实施方案中,CTLA-4拮抗剂为特异性结合CTLA-4的抗体。在一些实施方案中,结合CTLA-4的抗体为伊匹木单抗 (YERVOY®; Bristol Myer Squibb)或替西利姆单抗 (tremelimumab) (CP-675,206; Pfizer)。在一些实施方案中,CTLA-4拮抗剂为CTLA-4融合蛋白或可溶性CTLA-4受体,例如KARR-102 (Kahr Medical Ltd.)。

[0425] 在一些实施方案中,LAG3拮抗剂为特异性结合LAG3的抗体。在一些实施方案中,结合LAG3的抗体为IMP701 (Prima BioMed)、IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline)、BMS-986016 (Bristol Myer Squibb)、LAG525 (Novartis) 和GSK2831781 (GlaxoSmithKline)。在一些实施方案中,LAG3拮抗剂包括可溶性LAG3受体,例如IMP321 (Prima BioMed)。

[0426] 在一些实施方案中,KIR拮抗剂为特异性结合KIR的抗体。在一些实施方案中,结合KIR的抗体为利瑞路单抗 (lirilumab) (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma)。

[0427] 在一些实施方案中,本文所公开的组合(例如,与式I'的化合物组合)中使用的免疫治疗剂为共刺激分子的激活剂或激动剂。在一个实施方案中,共刺激分子的激动剂选自OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂(例如,激动剂抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)。

[0428] 在一些实施方案中,OX40激动剂包括OX40配体或其OX40结合部分。例如,OX40激动剂可以是MEDI6383 (AstraZeneca)。在一些实施方案中,OX40激动剂为特异性结合OX40的抗体。在一些实施方案中,结合OX40的抗体为MEDI6469 (AstraZeneca/MedImmune)、MEDI0562 (AstraZeneca/MedImmune)或MOXR0916 (RG7888; Genentech)。在一些实施方案中,OX40激动剂为能够表达OX40配体的载体(例如表达载体或病毒,诸如腺病毒)。在一些实施方案中,表达OX40的载体为Delta-24-RGDOX (DNATRIX)或DNX2401 (DNATRIX)。

[0429] 在一些实施方案中,4-1BB (CD137)激动剂为结合分子,诸如抗运载蛋白 (anticalin)。在一些实施方案中,抗运载蛋白为PRS-343 (Pieris AG)。在一些实施方案中,4-1BB激动剂为特异性结合4-1BB的抗体。在一些实施方案中,结合4-1BB的抗体为PF-2566 (PF-05082566; Pfizer)或优瑞路单抗 (urelumab) (BMS-663513; Bristol Myer Squibb)。

[0430] 在一些实施方案中,CD27激动剂为特异性结合CD27的抗体。在一些实施方案中,结

合CD27的抗体为伐利鲁单抗(Varlilumab)(CDX-1127;Celldex)。

[0431] 在一些实施方案中,GITR激动剂包含GITR配体或其GITR结合部分。在一些实施方案中,GITR激动剂为特异性结合GITR的抗体。在一些实施方案中,结合GITR的抗体为TRX518(GITR,Inc.)、MK-4166(Merck)或INBRX-110(Five Prime Therapeutics/Inhibrx)。

[0432] TIM-3已被鉴定为由耗竭的CD8+T细胞表达的另一种重要抑制性受体。在癌症的小鼠模型中,已显示最功能失调的肿瘤浸润CD8+T细胞实际上共表达PD-1和TIM-3。

[0433] LAG-3是另一种最近鉴定的抑制性受体,其作用是限制效应T细胞功能并增加T调节性细胞的抑制活性。最近已经揭示,PD-1和LAG-3在小鼠中由肿瘤浸润T细胞广泛共表达,并且PD-1和LAG-3的组合阻断在小鼠癌症模型中引起有效的协同抗肿瘤免疫响应。

[0434] PD-1途径阻断可与疫苗或其他的式I' 抗体化合物组合以提高治疗功效(Hirano, F.等人,Cancer Res.,65(3):1089-1096(2005);Li,B.等人,Clin.Cancer Res.,15:1507-1509(2009);和Curran,M.A.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.,107(9):4275-4280(2010))。

[0435] 在一些实施方案中,用于本文所述的组合物和方法中的免疫治疗剂可包括单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体或本领域已知的特异性靶向PD-1和配体PD-L1两者的免疫细胞结合多价抗体/融合蛋白/构建体。

[0436] PD-1(也称为程序性死亡1、CD279、PDCD1)是在调控免疫系统中刺激性信号与抑制性信号之间的平衡和维持外周耐受中具有关键作用的细胞表面受体(Ishida,Y等人1992 EMBO J.11 3887;Kier,Mary E等人2008 Annu Rev Immunol 26 677-704;Okazaki,Taku等人2007 International Immunology 19 813-824)。PD-1是与CD28具有同源性的免疫球蛋白超家族的抑制性成员。PD-1的结构是单体I型跨膜蛋白,由一个免疫球蛋白可变样细胞外结构域和含有基于免疫受体酪氨酸的抑制性基序(ITIM)和基于免疫受体酪氨酸的开关基序(ITSM)的胞质结构域组成。PD-1的表达在T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞和单核细胞上是可诱导的,例如在经由T细胞受体(TCR)或B细胞受体(BCR)信号传导激活淋巴细胞后(Kier,Mary E等人2008 Annu Rev Immunol 26 677-704;Agata,Y等人1996 Int Immunol 8 765-772)。PD-1是配体CD80、CD86、PD-L1(B7-H1,CD274)和PD-L2(B7-DC,CD273)的受体,这些配体是B7家族的细胞表面表达成员(Freeman,Gordon等人2000 J Exp Med 192 1027;Latchman,Y等人2001 Nat Immunol 2 261)。在配体结合时,PD-1将磷酸酶诸如SHP-1和SHP-2募集到其细胞内酪氨酸基序上,随后使由TCR或BCR信号传导激活的效应分子去磷酸化(Chemnitz,J等人2004 J Immunol 173 945-954;Riley,James L 2009 Immunological Reviews 229 114-125)。这样,PD-1仅在与TCR或BCR同时结合时才将抑制性信号转导至T细胞和B细胞。

[0437] 已经证明PD-1通过细胞内在和细胞外在功能机制下调效应T细胞响应。通过PD-1的抑制性信号传导诱导T细胞中的无响应状态,从而导致细胞不能克隆扩增或不能产生最佳水平的效应细胞因子。PD-1还可通过其抑制来自共刺激的存活信号的能力来诱导T细胞凋亡,这导致关键抗凋亡分子诸如Bcl-XL的表达降低(Kier,Mary E等人2008 Annu Rev Immunol 26 677-704)。除了这些直接作用之外,最近的出版物已经暗示PD-1通过促进调节性T细胞(TREG)的诱导和维持而参与效应细胞的抑制。例如,在树突细胞上表达的PD-L1显示与TGF- β 协同作用,以促进具有增强的抑制功能的CD4+FoxP3+TREG的诱导(Francisco,Loise M等人2009 J Exp Med 206 3015-3029)。

[0438] TIM-3 (也称为T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域-3、TIM-3、甲型肝炎病毒细胞受体2、HAVCR2、HAVcr-2、KIM-3、TIMD-3、TIMD3、Tim-3和CD366) 是参与免疫响应的约33.4-kDa的单通I型膜蛋白 (Sanchez-Fueyo等人, Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto-and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, *Nat. Immunol.* 4:1093-1101 (2003))。

[0439] TIM-3在Th1-细胞和吞噬细胞 (例如巨噬细胞和树突细胞) 上选择性表达。使用siRNA或封闭抗体降低人的表达导致来自CD4阳性T细胞的干扰素 γ (IFN- γ) 的分泌增加, 暗示TIM-3在人T细胞中的抑制性作用。自身免疫性疾病患者的临床样品分析显示, TIM-3在CD4阳性细胞中无表达。特别是, 与衍生自正常健康人的克隆相比, 衍生自多发性硬化症患者脑脊液的T细胞克隆中TIM-3的表达水平较低, 而IFN- γ 的分泌较高 (Koguchi K等人, *J Exp Med.* 203:1413-8. (2006))。

[0440] TIM-3是半乳糖凝集素家族的成员的配体半乳糖凝集素-9的受体, 其是在多种细胞类型上普遍表达的分子并且结合以下分子: β -半乳糖苷; 磷脂酰丝氨酸 (PtdSer) (DeKryff等人, T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, *J Immunol.* 2010年2月15日; 184(4):1918-30); 高迁移率族蛋白1 (也称为HMGB1、HMG1、HMG3、SBP-1、HMG-1和高迁移率族框1) (Chiba等人, Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, *Nat Immunol.* 2012 Sep; 13(9):832-42); 以及癌胚抗原相关细胞粘附分子1 (也称为CEACAM1、BGP1、BGPI、癌胚抗原相关细胞粘附分子1) (Huang等人, CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, *Nature.* 2015年1月15日; 517(7534):386-90)。

[0441] BTLA (也称为B-和T-淋巴细胞衰减子、BTLA1、CD272以及B和T淋巴细胞相关) 是参与免疫响应期间的淋巴细胞抑制的约27.3-kDa的单通I型膜蛋白。BTLA在B细胞和T细胞中均组成型表达。BTLA与HVEM (疱疹病毒进入介体) 相互作用, HVEM是肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 家族的成员 (Gonzalez等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102:1116-21)。BTLA (属于免疫球蛋白超家族的CD28家族) 和HVEM (共刺激肿瘤坏死因子 (TNF) 受体 (TNFR)) 的相互作用是独特的, 因为它限定了这两个受体家族之间的串扰。BTLA含有基于膜近端免疫受体酪氨酸的抑制性基序 (ITIM) 和基于膜远端免疫受体酪氨酸的开关基序 (ITSM)。ITIM或ITSM的破坏废除了BTLA募集SHP1或SHP2的能力, 表明BTLA以不同于PD-1的方式募集SHP1和SHP2, 并且需要两种酪氨酸基序来阻断T细胞活化。BTLA胞质尾在胞质结构域内还含有第三保守的含酪氨酸基序, 其序列与Grb-2募集位点 (YXN) 相似。另外, 含有这种BTLA N-末端酪氨酸基序的磷酸化肽可在体外与GRB2和PI3K的p85亚基相互作用, 尽管尚未探索这种相互作用在体内的功能效应 (Gavrieli等人, *Biochem. Biophys Res Commun*, 2003, 312, 1236-43)。BTLA是配体PTPN6/SHP-1、PTPN11/SHP-2、TNFRSF14/HVEM和B7H4的受体。

[0442] VISTA (也称为T细胞活化VSIR、B7-H5、B7H5、GI24、PP2135、SISP1、DD1 α 、VISTA、C10orf54、10号染色体开放阅读框54、PD-1H和V-set免疫调节性受体的V-结构域Ig抑制因子) 是参与T细胞抑制性响应、经由BMP4信号传导抑制的胚胎干细胞分化和MMP14-介导的MMP2活化的约33.9-kDa的单通I型膜蛋白 (Yoon等人, *Control of signaling-mediated*

clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53, *Science*. 2015年7月31日; 349(6247): 1261669)。VISTA与配体VSIG-3相互作用(Wang等人, VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function, *Immunology*. 2019年1月; 156(1): 74-85)

[0443] LAG-3(也称为淋巴细胞活化基因3、LAG3、CD223和淋巴细胞激活3)是参与淋巴细胞活化、还结合HLA II类抗原的~57.4-kDa单通I型膜蛋白。LAG-3是免疫球蛋白超基因家族的成员,并且在活化的T细胞(Huard等人, 1994, *Immunogenetics* 39:213)、NK细胞(Triebel等人, 1990, *J. Exp. Med.* 171:1393-1405)、调节性T细胞(Huang等人, 2004, *Immunity* 21:503-513; Camisaschi等人, 2010, *J Immunol.* 184:6545-6551; Gagliani等人, 2013, *Nat Med* 19:739-746)和浆细胞样树突细胞(DC)(Workman等人, 2009, *J Immunol* 182:1885-1891)上表达。LAG-3是由位于12号染色体上的基因编码的膜蛋白,并且在结构上和遗传上与CD4相关。与CD4类似,LAG-3可与细胞表面上的MHC II类分子相互作用(Baixeras等人, 1992, *J. Exp. Med.* 176:327-337; Huard等人, 1996, *Eur. J. Immunol.* 26:1180-1186)。已经表明LAG-3与MHC II类分子的直接结合在下调CD4+T淋巴细胞的抗原依赖性刺激中起作用(Huard等人, 1994, *Eur. J. Immunol.* 24:3216-3221),并且LAG-3阻断也已经显示在肿瘤或自身抗原(Gross等人, 2007, *J Clin Invest.* 117:3383-3392)和病毒模型(Blackburn等人, 2009, *Nat. Immunol.* 10:29-37)中使CD8+淋巴细胞恢复活力。此外,LAG-3的胞质内区域可与LAP(LAG-3相关蛋白)相互作用,其是参与CD3/TCR活化途径下调的信号转导分子(Iouzalene等人, 2001, *Eur. J. Immunol.* 31:2885-2891)。此外,CD4+CD25+调节性T细胞(Treg)已显示在活化后表达LAG-3,这有助于Treg细胞的抑制活性(Huang, C.等人, 2004, *Immunity* 21:503-513)。LAG-3还可以T细胞依赖性和非依赖性机制通过Treg细胞负调控T细胞稳态(Workman, C.J.和Vignali, D.A., 2005, *J. Immunol.* 174:688-695)。

[0444] LAG-3已显示与MHC II类分子相互作用(Huard等人, CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4-and lymphocyte activation gene-3(LAG-3)-Ig fusion proteins, *Eur J Immunol.* 1995年9月; 25(9): 2718-21)。

[0445] 另外,已知几种激酶是检查点抑制剂。例如,CHEK-1、CHEK-2和A2aR。

[0446] CHEK-1(也称为CHK 1激酶、CHK1和检查点激酶1)是涉及检查点介导的细胞周期停滞以及响应于DNA损伤和/或未复制DNA的DNA修复的激活的约54.4-kDa的丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶。

[0447] CHEK-2(也称为CHK2激酶、CDS1、CHK2、HuCds1、LFS2、PP1425、RAD53、hCds1和检查点激酶2)是涉及检查点介导的细胞周期停滞、DNA修复激活和双链断裂介导的凋亡的~60.9kDa的丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶。

[0448] A2aR(也称为腺苷A2A受体、ADORA2A、腺苷A2a受体、A2aR、ADORA2和RDC8)是用于腺苷和其他配体的约44.7-kDa的多通膜受体。

[0449] 在各种实施方案中,免疫治疗剂可包含抗体或其抗原结合片段。在该定义内,免疫检查点抑制剂包括本领域已知的双特异性抗体和免疫细胞结合多价抗体/融合蛋白/构建体。在一些实施方案中,包含双特异性抗体的免疫治疗剂可包括双特异性抗体,其是二价的并且结合免疫检查点分子的相同表位、相同免疫检查点分子的两个不同表位或两个不同免疫检查点的不同表位。

[0450] 本领域普通技术人员可实现本领域已知的若干双特异性抗体形式,以靶向CTLA4、PD1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、各种B-7配体、B7H3、B7H4、CHK 1和CHK2激酶、BTLA、A2aR、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、SIRP- α 、TIGIT、VSIG8、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、FAS、BTNL2和在本文所述组合中使用的其他中的一种或多种。

[0451] 在各种实施方案中,免疫治疗剂可包括免疫细胞结合多价抗体/融合蛋白/构建体。

[0452] 在本公开的一个实施方案中,检查点抑制剂与式I'的化合物组合用于减少或抑制原发肿瘤或癌症向其他位点的转移,或在远离原发肿瘤或癌症的其他位点形成或建立转移性肿瘤或癌症,从而抑制或减少肿瘤或癌症的复发或肿瘤或癌症的进展。

[0453] 在本公开的另一个实施方案中,提供了用于治疗癌症的组合疗法,该组合疗法包含式I'的化合物以及具有引发有效且持久免疫响应与增强治疗益处和更可控制毒性的潜力的阻断检查点抑制剂。

[0454] 在本公开的另一个实施方案中,提供了用于治疗癌症的组合疗法,该组合疗法包含式I'的化合物和免疫检查点抑制剂。在本公开的一个实施方案中,提供了通过使用与式I'的化合物协同作用的检查点抑制剂来治疗癌症和/或预防转移的建立的方法。

[0455] 在另一个实施方案中,本公开的方法包括以下中的一种或多种:1)减少或抑制潜在地或确实发生转移的肿瘤或癌细胞的生长、增殖、迁移或侵袭,2)减少或抑制由原发肿瘤或癌症引起的到不同于原发肿瘤或癌症的一个或多个其他位点、位置或区域的转移形成或建立;3)在转移已经形成或已经建立之后,减少或抑制转移在不同于原发肿瘤或癌症的一个或多个其他位点、位置或区域的生长或增殖,4)在转移已经形成或建立之后减少或抑制额外的转移的形成或建立,5)延长总体存活,6)延长无进展存活,或7)疾病稳定。

[0456] 在本公开的一个实施方案中,与式I'的化合物组合治疗的免疫治疗剂的施用提供了给定受试者疾患的可检测或可测量的改善,诸如减轻或改善与细胞增殖性或细胞过度增殖性病症、瘤形成、肿瘤或癌症、或转移的存在相关的一种或多种不良(身体)症状或后果,即治疗益处或有益效果。

[0457] 治疗益处或有益效果是疾患或病理的任何客观或主观的、暂时或长期的改善,或与细胞增殖或细胞过度增殖性病症诸如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移相关或由其引起的不良症状的发作、严重程度、持续时间或频率的降低。它可导致改善的存活。例如,当一种或多种相关病理、不良症状或并发症的严重程度、持续时间或频率逐渐或部分降低,或者细胞增殖或细胞过度增殖性病症诸如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移的生理、生化或细胞表现或特征中的一种或多种的抑制或逆转时,实现了根据本公开的治疗方法的令人满意的临床终点。因此,治疗益处或改善可以是但不限于破坏靶增殖细胞(例如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移)或消除一种或多种、大多数或所有与细胞增殖或细胞过度增殖性病症诸如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移相关或由其引起的病理、不良症状或并发症。然而,治疗益处或改善不必是治愈或完全破坏所有靶增殖细胞(例如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移)或消除与细胞增殖或细胞过度增殖性病症诸如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移相关或由其引起的所有病理、不良症状或并发症。例如,通过抑制肿瘤或癌症的进展或恶化来部分破坏肿瘤或癌症团块,或稳定肿瘤或癌症团块、大小或细胞数量,即使仅几天、几周或几个月,也可降低死亡率并延长寿命,尽管一部分或大部分肿瘤或癌症团块、大小或细胞仍然存在。

[0458] 治疗益处具体非限制性示例包括瘤形成、肿瘤或癌症、或转移体积(大小或细胞质量)或细胞数量的减少,抑制或预防瘤形成、肿瘤或癌症体积的增加(例如,稳定),减缓或抑制瘤形成、肿瘤或癌症进展、恶化或转移,或抑制瘤形成、肿瘤或癌症增殖、生长或转移。

[0459] 在本公开的一个实施方案中,与式I'的化合物组合治疗的免疫治疗剂的施用提供了根据irRC(如来源于时间点响应评估并基于肿瘤负荷)的可检测或可测量的改善或总体响应,包括以下中的一种或多种:(i) irCR--所有病变的完全消失,无论是否可测量,并且无新病变(通过从第一次记录日期起不少于4周重复、连续评估确认),(ii) irPR--相对于基线肿瘤负荷降低 $\geq 50\%$ (通过在第一次记录后至少4周连续评估确认)。

[0460] 任选地,本文所述的任何方法可以不立即生效。例如,治疗之后瘤形成、肿瘤或癌细胞的数量或质量可增加,但随着时间的推移,随后可能发生给定受试者中肿瘤细胞的质量、大小或数量的最终稳定或减少。

[0461] 可被抑制、减少、降低、延迟或预防的与瘤形成、肿瘤、癌症和转移相关的其他不良症状和并发症包括例如恶心、食欲不振、嗜睡、疼痛和不适。因此,与细胞过度增殖性病相关或由其引起的不良症状或并发症的严重程度、持续时间或频率的部分或完全降低或减少,受试者生活质量和/或幸福感的改善,诸如增加的精力、食欲、心理幸福感,都是治疗益处具体非限制性示例。

[0462] 因此,治疗益处或改善还可包括所治疗的受试者的生活质量的主观改善。在另外的实施方案中,一种方法延长或扩展受试者的寿命(存活)。在另一个实施方案中,一种方法改善受试者的生活质量。

[0463] 在一个实施方案中,与式I'的化合物组合治疗的免疫治疗剂的施用导致选自以下中的一种或多种的疾病状态和进展的一种或多种标志物的临床相关改善:(i):总存活,(ii):无进展存活,(iii):总响应率,(iv):转移性疾病的减少,(v):肿瘤抗原诸如糖类抗原19.9(CA19.9)和癌胚抗原(CEA)或其他取决于肿瘤的抗原的循环水平,(vi)营养状况(体重、食欲、血清白蛋白),(vii):疼痛控制或镇痛药使用,(ix):CRP/白蛋白比。

[0464] 用式I'的化合物与免疫治疗剂组合治疗产生更复杂的免疫,不仅包括先天免疫和1型免疫的发展,而且包括更有效地恢复适当免疫功能的免疫调控。

[0465] 在各种示例性方法中,可对针对感兴趣的检查点分子(例如PD-1)的检查点抑制剂抗体(单克隆或多克隆、双特异性、三特异性或免疫细胞结合多价抗体/融合蛋白/构建体)进行测序,然后可将多核苷酸序列克隆到载体中以用于表达或繁殖。可将编码感兴趣的抗体或其抗原结合片段的序列保持在宿主细胞中的载体中,然后可扩增宿主细胞并冷冻以备将来使用。在细胞培养物中重组单克隆抗体的生产可通过本领域已知的方法通过从B细胞克隆抗体基因来进行。参见例如,Tiller等人,2008,J.Immunol.Methods 329,112;美国专利号7,314,622。

[0466] 在一些实施方案中,用于产生重组抗体的方法可包括培养含有编码本公开的抗体的分离的核酸的宿主细胞的步骤。用于培养含有编码本公开的抗体的分离的核酸的宿主细胞的方法可根据抗体的性质以多种方式进行。在一些实施方案中,在本公开的抗体是全长传统抗体的情况下,例如在使得产生并且可分离抗体的条件下的重链可变区和轻链可变区。

[0467] 通常,提供了编码本公开的抗体或其抗原结合片段的核酸。此类多核苷酸编码重

链和轻链中的每一个的可变区和恒定区两者,但本公开还设想了其他组合。本公开还设想了衍生自所公开的多核苷酸的寡核苷酸片段和与这些多核苷酸互补的核酸序列。

[0468] 多核苷酸可以是RNA、DNA、cDNA、基因组DNA、核酸类似物和合成DNA的形式。DNA可以是双链或单链的,并且如果是单链的,可以是编码(有义)链或非编码(反义)链。编码多肽的编码序列可与编码序列相同,或者可以是不同的编码序列,由于遗传密码的冗余性或简并性,该序列编码相同的多肽。

[0469] 在一些实施方案中,将编码本公开的抗体的核酸结合到表达载体中,所述表达载体可以是染色体外的或设计成整合到其所引入的宿主细胞的基因组中。表达载体可含有任意数量的适当的调节性序列(包括但不限于转录和翻译控制序列、启动子、核糖体结合位点、增强子、复制起点等)或其他组分(选择基因等),所有这些如本领域所众所周知的那样可操作地连接。在一些情况下,使用两种核酸,并且将其分别置于不同的表达载体中(例如,重链在第一表达载体中,轻链在第二表达载体中),或另选地,可将它们置于同一表达载体中。本领域技术人员将理解,表达载体的设计(包括调节性序列的选择)可取决于诸如宿主细胞的选择、期望的蛋白质的表达水平等因素。

[0470] 通常,可使用任何适于所选宿主细胞的方法(例如转化、转染、电穿孔、感染)将核酸和/或表达引入合适的宿主细胞以产生重组宿主细胞,使得核酸分子与一个或多个表达控制元件可操作地连接(例如在载体中,在通过细胞中的过程产生的构建体中,整合到宿主细胞基因组中)。所得重组宿主细胞可维持在适于表达的条件下(例如在诱导物的存在下,在合适的非人动物中,在补充有适当盐、生长因子、抗生素、营养补充物等的合适培养基中),由此产生所编码的多肽。在一些情况下,重链在一个细胞中产生,而轻链在另一个细胞中产生。

[0471] 可用作表达宿主的哺乳动物细胞系是本领域已知的,并且包括购自American Type Culture Collection(ATCC),Manassas,VA USA的许多永生化细胞系,包括但不限于中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、HEK 293细胞、NS0细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝细胞癌细胞(例如Hep G2)和许多其他细胞系。包括但不限于细菌、酵母、昆虫和植物的非哺乳动物细胞也可用于表达重组抗体。在一些实施方案中,抗体可在转基因动物诸如牛或鸡中产生。

[0472] 用于抗体分子生物学、表达、纯化和筛选的示例性和说明性重组方法描述于例如Antibody Engineering,Kontermann&Dubel编辑,Springer,Heidelberg,2001和2010Hayhurst&Georgiou,2001,Curr.Opin.Opin.Chem.Biol.5:683-689;Maynard&Georgiou,2000,Annu.Rev.Biomed.Eng.2:339-76;和Morrison,S.(1985)Science 229:1202,这些文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0473] 在各种实施方案中,编码所选可变重链和轻链的多核苷酸序列可用于遗传操作以人源化抗体或改善抗体的亲和力或其他特征。抗体也可被定制以用于例如狗、猫、灵长类、马和牛。

[0474] 在一些实施方案中,完全人抗体可通过使用已被工程化以表达特异性人免疫球蛋白的可商购获得的小鼠来获得。设计用于产生更期望的(例如,完全人抗体)或更强的免疫响应的转基因动物也可用于产生人源化或人抗体。此类技术的示例是得自Abgenix,Inc.(Fremont,Calif.)的XenomouseTM和得自Medarex,Inc.(Princeton,N.J.)的HuMAb-

Mouse®和**TC Mouse™**。

[0475] 可通过首先从宿主动物中分离抗体和抗体产生细胞、获得基因序列并使用该基因序列在宿主细胞(例如CHO细胞)中重组表达抗体来重组制备本公开的免疫检查点调节剂抗体。可采用的另一种方法是在植物(例如烟草)或酵母细胞(例如巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*)或酿酒酵母)中表达抗体序列。已经公开了在植物或酵母中重组表达抗体的方法。参见例如,Peeters等人Vaccine 19:2756,2001;Lonberg,N.和D.Huszar Int.Rev.Immunol 13:65,1995;和Horwitz,A.H.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.85:8678-8682;这些文献的公开内容全文以引用方式并入本文。制备抗体衍生物(例如结构域、单链等)的方法是本领域已知的。

[0476] 免疫测定和流式细胞术分选技术诸如荧光激活细胞分选(FACS)也可用于分离对检查点分子特异性的抗体。

[0477] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本公开的检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变区的序列。可将编码感兴趣的抗体或其抗原结合片段的序列保持在宿主细胞中的载体中,然后可扩增宿主细胞并冷冻以备将来使用。本文进一步描述了载体(包括表达载体)和宿主细胞。

[0478] 本公开包括亲和力成熟的检查点调节剂抗体。例如,亲和力成熟的抗体可通过本领域已知的程序产生(Marks等人,1992,Bio/Technology,10:779-783;Barbas等人,1994,Proc Natl.Acad.Sci.USA 91:3809-3813)。一种表征抗体CDR和/或改变(诸如改善)多肽诸如抗体的结合亲和力的方法称为“文库扫描诱变”。一种用于提供亲和力成熟的抗体和抗原结合片段的示例性方法可包括使用本领域公认的方法用两个或更多个(诸如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)氨基酸替代CDR中的一个或多个氨基酸位置。产生一个克隆文库,每个克隆具有两个或更多个成员的复杂性(如果在每个位置处两个或更多个氨基酸被取代)。通常,该文库还包括包含天然(未取代)氨基酸的克隆。就与靶多肽(或其他结合靶标)的结合亲和力对来自每个文库的少量克隆例如约20-80个克隆(取决于文库的复杂性)进行筛选,并鉴定具有增加、相同、减少或没有结合的候选物。测定结合亲和力的方法是本领域众所周知的。结合亲和力可使用例如Biacore™表面等离子体共振分析(其检测约2倍或更大的结合亲和力差异)、Kinexa®生物传感器、闪烁亲近测定法、ELISA、ORIGEN®免疫测定法、荧光猝灭、荧光转移和/或酵母展示来确定。结合亲和力也可使用合适的生物测定法来筛选。当起始抗体已经以相对高的亲和力(例如约10nM或更低的KD)结合时,Biacore™特别有用。然后可使用本领域已知的用于选择的任何方法,包括噬菌体展示、酵母展示和核糖体展示,将克隆文库重组引入选择构建体。

[0479] 抗体还可例如在重链和/或轻链的可变结构域中被修饰,例如以改变抗体的结合特性。可变区的变化可改变结合亲和力和/或特异性。在一些实施方案中,在CDR结构域内进行不超过一至五个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR结构域内进行不超过一至三个保守氨基酸取代。例如,可在一个或多个CDR区中进行突变以增加或降低针对检查点分子的抗体的KD、增加或降低kon或改变抗体的结合特异性。定点诱变技术是本领域众所周知的。参见,例如,Sambrook等人和Ausubel等人。

[0480] 含有根据本公开的式I'的化合物的药物组合物将包含通常分散在药学上可接受

的载体中的有效量的式I'的化合物、免疫治疗剂和/或两者。短语“药学上或药理学上可接受的”是指当适当地施用于动物例如人时不产生不良、过敏或其他不良反应的分子实体和组合物。根据本公开,含有式I'的化合物的药物组合物的制备是本领域技术人员已知的,如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版Mack Printing Company,1990所列举的,此外,对于动物(例如人)施用,应当理解制剂应满足无菌性、致热性、一般安全性和纯度标准。用于含有与如本文所述的免疫治疗剂混合的式I'的化合物的联合组合物的药理学上可接受的载体的具体示例为硼酸盐缓冲液或无菌盐溶液(0.9%NaCl)。

[0481] 免疫治疗剂的制剂,例如根据本公开使用的免疫检查点调节剂抗体,可通过将具有期望纯度的抗体与如Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,0sol,A.Ed.[1980]中充分描述和说明的任选的药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合来制备,以用于以冻干制剂或水溶液和/或悬浮液的形式储存。可接受的载体、赋形剂、缓冲剂或稳定剂在所采用的剂量和浓度下对接受者无毒,并且包括可在本公开的药物组合物中采用的合适的水性和/或非水性赋形剂,例如水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、以及它们的合适混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射的有机酯(诸如油酸乙酯)。例如,可通过使用包衣材料诸如卵磷脂、通过在分散体的情况下保持所需的粒度以及通过使用表面活性剂、缓冲剂诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸来保持适当的流动性。可包括抗氧化剂,例如,(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及(3)金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等;防腐剂(诸如十八烷-二甲基苄基氯化铵;氯化六甲铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)。其他示例性药学上可接受的赋形剂可包括多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属复合物(例如Zn-蛋白复合物);和/或非离子表面活性剂,诸如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。

[0482] 在一个说明性实施方案中,药物组合物可任选地含有接近生理条件所需的药学上可接受的辅助物质诸如pH调节和缓冲剂以及毒性调节剂,例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙和乳酸钠。在一些实施方案中,本公开的检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段被配制并且可被冻干以用于储存,并且在使用之前根据本领域已知的冻干和重构技术在合适的赋形剂中重构。在一种含有一种或多种检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的示例性药物组合物中,该组合物被配制为用于静脉内或皮下施用的一种或多种检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的无菌、不含防腐剂的溶液。该制剂可以一次性使用的预填充笔、一次性使用例如含有约1mL预填充的玻璃注射器、或一次性使用的机构用瓶提供。优选地,含有检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的药物组合物是澄清且无色的,其pH为约6.9-5.0,优选pH为6.5-5.0,并且甚至更优选pH为约6.0至约5.0。在各种实施方案中,当重构并施用于受试者时,包含药物组合物的制剂可含有每mL溶液约500mg至约10mg、或约400mg至约20mg、或约

300mg至约30mg、或约200mg至约50mg的检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段。示例性注射或输注赋形剂可包括用于肠胃外施用(例如静脉内、肌内、腹膜内或皮下施用)的甘露醇、柠檬酸一水合物、磷酸氢二钠二水合物、磷酸氢二钠一水合物、聚山梨醇酯80、氯化钠、柠檬酸钠和水。

[0483] 在另一个示例性实施方案中,将一种或多种免疫治疗剂或其抗原结合片段配制成用于静脉内或皮下施用的无菌水溶液,其含有1-75mg/mL、或更优选约5-60mg/mL、或还更优选约10-50mg/mL、或甚至更优选约10-40mg/mL的抗体,以及乙酸钠、聚山梨醇酯80和氯化钠,pH范围为约5-6。优选地,静脉内或皮下制剂是无菌水溶液,其含有5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mg/mL的免疫治疗剂(例如免疫检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段)以及20mM乙酸钠、0.2mg/mL聚山梨醇酯80和140mM氯化钠,pH为5.5。此外,包含检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的溶液除其他化合物外可包含组氨酸、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘氨酸、聚(乙)二醇、EDTA、甲硫氨酸以及它们的任何组合,以及相关领域中已知的许多其他化合物。

[0484] 在一个实施方案中,本公开的药物组合物包含以下组分:5-500mg本公开的免疫治疗剂或其抗原结合片段、10mM组氨酸、5%蔗糖和0.01%聚山梨醇酯80,pH为5.8,含有或不含有式I'的化合物。该组合物可以冻干粉末形式提供。当粉末以全部体积重构时,组合物保持该相同的制剂。另选地,粉末可以一半体积重构,在这种情况下,组合物包含10-500mg本公开的免疫治疗剂或其抗原结合片段、20mM组氨酸、10%蔗糖和0.02%聚山梨醇酯80,pH为5.8。

[0485] 在一个实施方案中,部分剂量通过静脉内推注施用,而其余剂量通过输注免疫治疗剂制剂施用。例如,约0.001至约200mg/kg、例如约0.001mg/kg至约100mg/kg、或约0.001mg/kg至约50mg/kg、或约0.001mg/kg至约10mg/kg静脉内注射的免疫治疗剂或其抗原结合片段可以推注形式给予,并且其余的抗体剂量可通过静脉内注射施用。可例如在一小时至两小时至五小时的时间段内施用预定剂量的免疫治疗剂或其抗原结合片段。

[0486] 在另一个实施方案中,部分剂量通过推注形式的皮下注射和/或输注施用,其余剂量通过输注免疫治疗剂制剂施用。在一些示例性剂量中,免疫治疗剂制剂可以在约0.001至约200mg/kg、例如约0.001mg/kg至约100mg/kg、或约0.001mg/kg至约50mg/kg、或约0.001mg/kg至约10mg/kg范围内的剂量静脉内注射免疫治疗剂或其抗原结合片段而皮下施用。在一些实施方案中,该剂量可以作为推注给予,并且其余的免疫治疗剂剂量可通过皮下或静脉内注射施用。可例如在一小时至两小时至五小时的时间段内施用预定剂量的免疫治疗剂或其抗原结合片段。

[0487] 本文的制剂还可含有一种以上的对于待治疗的特定适应症所必需的活性化合物,优选具有不会彼此不利影响的互补活性的那些。例如,可能期望提供一种或多种具有其他特异性的免疫治疗剂。另选地或除此之外,该组合物可包含抗炎剂、化疗剂、细胞毒性剂、细胞因子、生长抑制性剂和/或小分子拮抗剂。此类分子合适地以对于预期目的有效的量组合存在。

[0488] 用于体内施用的制剂应该是无菌的或接近无菌的。这通过无菌过滤膜过滤而容易地实现。

[0489] 在各种实施方案中,本文所述的药物组合物的示例性制剂可使用药物制剂领域中

广泛已知的方法来制备。通常,此类制备方法可包括以下步骤:使活性成分与载体或一种或多种其他辅助成分结合,然后,如果需要,将产品包装成期望的单剂量或多剂量单元。

[0490] 在一些实施方案中,包含式I'的化合物的组合物也可在囊泡中递送,并且免疫治疗剂可在相同的脂质体制剂中递送,或者在与含有式I'的化合物的脂质体制剂相容的单独制剂中递送,在一些说明性示例中,脂质体含有被选择性转运到特定细胞或器官中的一种或多种靶向期望肿瘤表面抗原、受体、生长因子、糖蛋白、糖脂或新抗原的脂质体表面部分例如聚乙二醇、抗体及其抗体片段,从而增强靶向药物递送。

[0491] 在另一个实施方案中,式I'的化合物可在囊泡中递送,特别是在脂质体中递送(参见Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Treat等人, *LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER*, Lopez-Berestein和Fidler(编辑), Liss, N.Y., 第353-365页 (1989); Lopez-Berestein, 出处同上, 第317-327页; 参见通常出处同上)。

[0492] 在另一个实施方案中,式I'的化合物或含有该组合物的组合或含有免疫治疗剂的组合物可在控释系统中递送。在一个实施方案中,可使用泵(参见Langer, 同上; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald等人, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek等人, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989))。在另一个实施方案中,式I'的化合物的受控释放可包括聚合材料以提供持续、中间、脉冲或交替释放(参见 *MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE*, Langer和Wise(编辑), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE*, Smolen和Ball(编辑), Wiley, New York (1984); Ranger和Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); 还参见Levy等人, *Science* 228:190 (1985); During等人, *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); Howard等人, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989))。可使用Langer的综述(*Science* 249:1527-1533 (1990))中讨论的其他控释系统。

[0493] 活性成分在所选介质中的最佳浓度可根据本领域技术人员熟知的程序凭经验确定,并且将取决于期望的最终药物制剂和待采用的用途。

[0494] 本公开还提供了一种药物包或试剂盒,该药物包或试剂盒包括填充有本公开的药物组合物的成分中的一种或多种的一个或多个容器,该药物组合物至少将包括如本文所述的式I'的化合物以及一种或多种检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段。在其他实施方案中,试剂盒可含有一个或多个提供药理学上可接受的赋形剂(例如稀释剂)的另外的容器。在一个实施方案中,试剂盒可包含至少一个容器,其中该容器可包括本公开的式I'的化合物、检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段。试剂盒还可包括用于制备和向有需要的受试者施用最终药物组合物以治疗检查点分子介导的疾病或病症的一组说明书。

[0495] 在本公开的一些实施方案中,免疫治疗剂是免疫细胞群体,其可与式I'的化合物组合施用以治疗患有癌症的受试者。在一些实施方案中,免疫治疗剂是包含(例如表达)与感兴趣的抗原结合的受体的免疫细胞群体,诸如白细胞(有核白细胞)。本公开的白细胞可以是例如嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞或单核细胞。在一些实施方案中,白细胞是淋巴细胞。淋巴细胞的示例包括T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞或NKT细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD4+Th(T辅助)细胞、CD8+细胞毒性T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞或调节性(抑制性)T细胞。在一些实施方案中,免疫细胞是树突细胞。

[0496] 在一些实施方案中,本公开的免疫细胞被遗传工程化以表达抗原结合受体。如果

细胞含有工程化(外源)核酸,则认为其是“工程化的”。本公开的工程化核酸可通过任何已知(例如,常规)的方法引入细胞中。例如,工程化核酸可通过以下方式引入细胞中:电穿孔(参见例如Heiser W.C. *Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology*. TM. 2000;130:117-134)、化学方式(例如磷酸钙或脂质)、转染(参见例如Lewis W.H.等人, *Somatic Cell Genet.* 1980年5月;6(3):333-47;Chen C.等人, *Mol Cell Biol.* 1987年8月;7(8):2745-2752)、与含有重组质粒的细菌原生质体融合(参见例如, Schaffner W. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980年4月;77(4):2163-7)、将纯化的DNA直接微注射到细胞核中(参见,例如Capecchi M.R. *Cell.* 1980年11月;22(2Pt 2):479-88)或逆转录病毒转导。

[0497] 本公开的一些方面提供了“过继细胞”方法,其涉及从患有癌症的受试者分离免疫细胞(例如T细胞),对免疫细胞进行遗传工程化(例如,以表达抗原结合受体,诸如嵌合抗原受体),离体扩增细胞,然后将免疫细胞重新引入受试者体内。相对于通过常规基因递送和疫苗接种方法所能实现的,该方法在受试者中产生更多数量的工程化免疫细胞。在一些实施方案中,从受试者分离免疫细胞,在不进行遗传修饰的情况下离体扩增,然后重新引入受试者体内。

[0498] 如本文所提供的,本公开的免疫细胞包含与抗原(诸如由外源递送的核酸编码的抗原)结合的受体。在一些实施方案中,白细胞被修饰(例如,遗传修饰)以表达结合抗原的受体。在一些实施方案中,受体可以是天然存在的抗原受体(通常在免疫细胞上表达)、重组抗原受体(通常不在免疫细胞上表达)或嵌合抗原受体(CAR)。本公开所涵盖的天然存在的和重组的抗原受体包括T细胞受体、B细胞受体、NK细胞受体、NKT细胞受体和树突细胞受体。“嵌合抗原受体”是指被工程化以识别并结合肿瘤细胞表达的抗原的人工免疫细胞受体。通常,CAR是为T细胞设计的,并且是T细胞受体(TcR)复合物的信号传导结构域和抗原识别结构域(例如,抗体的单链片段(scFv))的嵌合体(Enblad等人, *Human Gene Therapy.* 2015;26(8):498-505),该文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0499] 在一些实施方案中,抗原结合受体是嵌合抗原受体(CAR)。表达CAR的T细胞被称为“CAR T细胞”。在一些实施方案中,CAR T细胞受体包含T细胞受体(TcR)复合物的信号传导结构域和抗原识别结构域(例如,抗体的单链片段(scFv)) (Enblad等人, *Human Gene Therapy.* 2015;26(8):498-505),该文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0500] 有四代CAR,每代都含有不同的组分。第一代CAR通过铰链和跨膜结构域将抗体衍生的scFv与T细胞受体的CD3 ζ (ζ 或 z) 细胞内信号传导结构域连接。第二代CAR掺入额外的结构域,例如CD28、4-1BB(41BB)或ICOS,以提供共刺激信号。第三代CAR含有两个与TcR CD3- ζ 链融合的共刺激结构域。第三代共刺激结构域可包括例如CD3 z 、CD27、CD28、4-1BB、ICOS或OX40的组合。在一些实施方案中,CAR含有通常衍生自单链可变片段(scFv)、铰链、跨膜结构域的胞外域(例如CD3)和具有衍生自CD3 z 和/或共刺激分子的一个(第一代)、两个(第二代)或三个(第三代)信号传导结构域的胞内域(Maude等人, *Blood.* 2015;125(26):4017-4023;Kakarla和Gottschalk, *Cancer J.* 2014;20(2):151-155),该文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0501] 在一些实施方案中,嵌合抗原受体(CAR)是重定向用于通用细胞因子杀伤(TRUCK)的T细胞,也称为第四代CAR。TRUCK是CAR重定向的T细胞,用作产生和释放在所靶向的组织

(例如所靶向的肿瘤组织)中积累的转基因细胞因子的媒介物。转基因细胞因子在CAR结合靶标时释放。TRUCK细胞可在靶标中沉积多种治疗性细胞因子。这可在靶位点产生治疗浓度并避免全身毒性。

[0502] CAR通常在其功能特性上不同。T细胞受体的CD3 ζ 信号传导结构域在被结合时将激活并诱导T细胞增殖,但可导致无反应性(缺乏身体防御机制的反应,从而导致直接诱导外周淋巴细胞耐受)。当淋巴细胞对特定抗原无变应性时,认为它们是无响应性的。在第二代CAR中添加共刺激结构域改善了经修饰的T细胞的复制能力和持久性。在体外用CD28或4-1BB CAR观察到类似的抗肿瘤效果,但临床前体内研究表明4-1BB CAR可产生优异的增殖和/或持久性。临床试验表明,这两种第二代CAR都能够在体内诱导实质性的T细胞增殖,但含有4-1BB共刺激结构域的CAR似乎持续更长时间。第三代CAR结合多个信号传导结构域(共刺激)以增加效力。第四代CAR另外用转基因细胞因子的组成型或诱导型表达盒修饰,所述转基因细胞因子由CAR T细胞释放以调节T细胞响应。参见例如,Enblad等人,Human Gene Therapy. 2015;26(8):498-505;Chmielewski和Hinrich,Expert Opinion on Biological Therapy. 2015;15(8):1145-1154,这些文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0503] 在一些实施方案中,例示性免疫治疗剂是第一代嵌合抗原受体CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第三代CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第二代CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第三代CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第四代CAR或重定向用于通用细胞因子杀伤(TRUCK)的T细胞。

[0504] 在一些实施方案中,嵌合抗原受体(CAR)包含细胞外结构域,所述细胞外结构域包含抗原结合结构域、跨膜结构域和胞质结构域。在一些实施方案中,CAR是完全人的。在一些实施方案中,CAR的抗原结合结构域对一种或多种抗原具有特异性。在一些实施方案中,“间隔区”结构域或“铰链”结构域位于CAR的细胞外结构域(包含抗原结合结构域)与跨膜结构域之间,或位于CAR的胞质结构域与跨膜结构域之间。“间隔区结构域”是指起到将跨膜结构域连接至多肽链中的细胞外结构域和/或胞质结构域的作用的任何寡肽或多肽。“铰链结构域”是指起到为CAR或其结构域提供柔性、或防止CAR或其结构域的空间位阻的作用的任何寡肽或多肽。在一些实施方案中,间隔区结构域或铰链结构域可包含至多300个氨基酸(例如,10至100个氨基酸,或5至20个氨基酸)。在一些实施方案中,一个或多个间隔区结构域可包括在CAR的其他区域中。

[0505] 在一些实施方案中,本公开的CAR包含抗原结合结构域,诸如对肿瘤抗原特异性的单链Fv(scFv)。结合结构域的选择取决于限定靶细胞表面的配体的类型和数量。例如,可选择抗原结合结构域以识别配体,该配体充当与特定疾病状态(诸如癌症或自身免疫疾病)相关的靶细胞上的细胞表面标志物。因此,可充当本公开的CAR中的抗原结合结构域的配体的细胞表面标志物的示例包括与癌细胞和/或其他形式的患病细胞相关的那些。在一些实施方案中,通过工程化特异性结合肿瘤细胞上由如本文提供的工程化核酸编码的抗原的期望的抗原结合结构域,将CAR工程化为靶向感兴趣的肿瘤抗原。

[0506] “特异性结合”靶标或表位的抗原结合结构域(例如,scFv)是本领域理解的术语,并且确定此类特异性结合的方法也是本领域已知的。如果与另选的靶标相比,分子与特定的靶抗原更频繁、更迅速、更持久和/或更大亲和地反应或缔合,则称该分子表现出“特异性结合”。特异性结合第一靶抗原的抗原结合结构域(例如scFv)可特异性结合或可不特异性

结合第二靶抗原。这样,“特异性结合”不一定需要(尽管它可包括)排他性结合。

[0507] 在一些实施方案中,表达CAR的免疫细胞被遗传修饰以识别多个靶标或抗原,这允许识别肿瘤细胞上的独特靶标或抗原表达模式。可结合多个靶标的CAR的示例包括:“分裂信号CAR”,其限制对表达多种抗原的肿瘤的完全免疫细胞活化;“串联CAR”(TanCAR),其含有具有两个scFv的胞外域;以及“通用胞外域CAR”,其掺入抗生物素蛋白或异硫氰酸荧光素(FITC)-特异性scFv以识别已经与标记的单克隆抗体(Mabs)温育的肿瘤细胞。

[0508] 如果CAR识别两种不同的抗原(具有两种不同的抗原识别结构域),则被视为“双特异性”。在一些实施方案中,双特异性CAR由在单个转基因受体上串联存在的两种不同的抗原识别结构域组成(称为TanCAR;参见例如Grada Z等人Molecular Therapy Nucleic Acids 2013;2:e105,其全文以引用方式并入本文)。因此,在一些实施方案中,这些方法包括向肿瘤递送包含式I'的化合物和免疫治疗剂的组合,其中该免疫治疗剂是编码抗原的工程化核酸,或向肿瘤递送诱导自身抗原表达的工程化核酸,并且向肿瘤递送表达结合两种抗原的双特异性CAR的免疫细胞,所述两种抗原中的一种由工程化核酸编码。

[0509] 在一些实施方案中,CAR是抗原特异性抑制性CAR(iCAR),其可用于例如避免肿瘤外毒性(Fedorov, V D等人Sci. Transl. Med., 2013年12月11日在线发布,其全文以引用方式并入本文)。iCAR含有抗原特异性抑制性受体,例如以阻断可能由额外的肿瘤靶标表达引起的非特异性免疫抑制。iCAR可基于例如抑制性分子CTLA-4或PD-1。在一些实施方案中,这些iCAR阻断来自其内源性T细胞受体或激活的CAR激活的T细胞的T细胞响应。在一些实施方案中,这种抑制作用是暂时的。

[0510] 在一些实施方案中,CAR可用于过继细胞转移,其中将免疫细胞从受试者中取出并进行修饰,使得它们表达对抗原(例如肿瘤特异性抗原)特异性的受体。将随后可识别并杀伤癌细胞的经修饰的免疫细胞重新引入受试者体内(Pule等人,Cytotherapy. 2003;5(3):211-226;Maude等人,Blood. 2015;125(26):4017-4023,这些文献中的每一个全文以引用方式并入本文)。

[0511] 根据本公开的其他方面,本发明的疫苗中的肿瘤抗原组分是任何天然或合成的肿瘤相关蛋白或肽、或肿瘤相关蛋白和/或肽或糖蛋白或糖肽的组合。在其他方面,抗原组分可以是患者特异性的,或对于许多或大多数患有特定类型癌症的患者是共同的。根据一方面,抗原组分由衍生自从待治疗的患者中取出的肿瘤组织的细胞裂解物组成。在另一方面,裂解物可从衍生自肿瘤组织的外来体工程化或合成。在另一方面,抗原组分由衍生自肿瘤组织的细胞裂解物组成,该肿瘤组织提取自一个或多个不相关的个体或肿瘤细胞系。

[0512] 在各种实施方案中,示例性免疫治疗剂包含一种或多种癌症疫苗,用于与式I'的化合物组合使用。疫苗的肿瘤相关抗原组分可通过多种众所周知的技术中的任何一种来制造。对于单个的蛋白组分,抗原蛋白通过标准色谱方法(诸如高压液相色谱或亲和色谱)从肿瘤组织或肿瘤细胞系中分离,或另选地通过标准重组DNA技术在合适的表达系统(诸如大肠杆菌、酵母或植物)中合成。然后通过标准色谱方法从表达系统中纯化肿瘤相关抗原蛋白。在肽抗原组分的情况下,这些通常通过标准自动化合成来制备。蛋白和肽可通过添加氨基酸、脂质和其他剂来修饰,以改善它们向疫苗递送系统(例如多层脂质体)中的掺入。对于衍生自患者自身肿瘤或来自其他个体的肿瘤或细胞系的肿瘤相关抗原组分,通常在合适的缓冲液中均质化肿瘤组织或源自肿瘤组织的单细胞悬浮液。匀浆也可诸如通过离心分级以

分离特定的细胞组分诸如细胞膜或可溶性物质。肿瘤物质可直接使用,或者肿瘤相关抗原可使用含有低浓度的合适剂(诸如去污剂)的缓冲液提取以掺入疫苗中。用于从肿瘤组织、肿瘤细胞和肿瘤细胞膜中提取抗原蛋白的合适的去污剂的示例是二庚酰基磷脂酰胆碱。衍生自肿瘤组织或肿瘤细胞的外来体,无论对于患者是自体的还是异源的,都可用于掺入疫苗中的抗原组分或用作提取肿瘤相关抗原的起始物质。

[0513] 在本公开的一些实施方案中,一种癌症疫苗,其中该癌症疫苗包括至少一种肿瘤相关抗原、至少一种免疫刺激剂和任选地至少一种基于细胞的免疫治疗剂。在一些实施方案中,本公开的癌症疫苗中的免疫刺激组分是具有增强治疗性癌症疫苗在患者中诱导针对癌细胞的体液和细胞免疫响应的有效性的能力的任何生物响应调节剂(BRM)。根据一个方面,免疫刺激剂是细胞因子或细胞因子的组合。此类细胞因子的示例包括干扰素(诸如IFN- γ)、白介素(诸如IL-2、IL-15和IL-23)、集落刺激因子(诸如M-CSF和GM-CSF)和肿瘤坏死因子。根据另一方面,所公开的癌症疫苗的免疫刺激组分包括一种或多种佐剂型免疫刺激剂,诸如APC To11样受体激动剂或共刺激/细胞粘附膜蛋白,具有或不具有免疫刺激性细胞因子。To11样受体激动剂的示例包括脂质A和CpG,以及共刺激/粘附蛋白,诸如CD80、CD86和ICAM-1。

[0514] 在一些实施方案中,免疫刺激剂选自由以下组成的组:IFN- γ (IFN- γ)、IL-2、IL-15、IL-23、M-CSF、GM-CSF、肿瘤坏死因子、脂质A、CpG、CD80、CD86和ICAM-1或它们的组合。根据其他方面,基于细胞的免疫治疗剂选自由以下组成的组:树突细胞、肿瘤浸润T淋巴细胞、针对患者肿瘤类型的嵌合抗原受体修饰的T效应细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞、骨髓细胞和患者免疫系统的任何其他细胞,或它们的组合。在一个方面,癌症疫苗免疫刺激剂包括一种或多种细胞因子(诸如白介素2(IL-2)、GM-CSF、M-CSF和干扰素- γ (IFN- γ))、一种或多种To11样受体激动剂和/或佐剂(诸如单磷酸脂质A、脂质A、胞壁酰二肽(MDP)脂质缀合物和双链RNA)、或一种或多种共刺激膜蛋白和/或细胞粘附蛋白(诸如CD80、CD86和ICAM-1)、或以上的任何组合。在一个方面,癌症疫苗包括免疫刺激剂,其是选自白介素2(IL-2)、GM-CSF、M-CSF和干扰素- γ (IFN- γ)的细胞因子。在另一方面,癌症疫苗包括免疫刺激剂,其是选自单磷酸脂质A、脂质A和胞壁酰二肽(MDP)脂质缀合物和双链RNA的To11样受体激动剂和/或佐剂。在另一方面,癌症疫苗包括免疫刺激剂,其是选自CD80、CD86和ICAM-1的共刺激膜蛋白和/或细胞粘附蛋白。

[0515] 在各种实施方案中,免疫治疗剂可包括癌症疫苗,其中该癌症疫苗掺入了可潜在地用于构建根据本发明的融合蛋白的任何肿瘤抗原,特别是下列:

[0516] (a) 癌-睾丸抗原,包括NY-ESO-1、SSX2、SCP1以及RAGE、BAGE、GAGE和MAGE家族多肽,例如GAGE-1、GAGE-2、MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6和MAGE-12,其可用于例如治疗黑素瘤、肺癌、头颈癌、NSCLC、乳腺癌、胃肠道癌和膀胱肿瘤;(b) 突变的抗原,包括与各种实体瘤例如结直肠癌、肺癌、头颈癌相关的p53;与例如黑素瘤、胰腺癌和结直肠癌相关的p21/Ras;与例如黑素瘤相关的CDK4;与例如黑素瘤相关的MUM1;与例如头颈癌相关的半胱天冬酶-8;与例如膀胱癌相关的CIA 0205;与例如黑素瘤相关的HLA-A2-R1701、 β 连环蛋白;与例如T细胞非霍奇金淋巴瘤相关的TCR;与例如慢性骨髓性白血病相关的BCR-abl;磷酸丙糖异构酶;KIA 0205;CDC-27和LDLR-FUT;(c) 过表达的抗原,包括与例如结直肠癌相关的半乳糖凝集素4;与例如霍奇金病相关的半乳糖凝集素9;与例如慢性骨髓性白血

病相关的蛋白酶3;与例如各种白血病相关的WT 1;与例如肾癌相关的碳酸酐酶;与例如肺癌相关的醛缩酶A;与例如黑素瘤相关的PRAME;与例如乳腺癌、结肠癌、肺癌和卵巢癌相关的HER-2/neu;与例如肝癌相关的乳腺珠蛋白、甲胎蛋白;与例如结直肠癌相关的KSA;与例如胰腺癌和胃癌相关的胃泌素;与例如乳腺癌和卵巢癌相关的端粒酶催化蛋白、MUC-1;与例如肾细胞癌相关的G-250;与例如乳腺癌、结肠癌相关的p53;以及与例如乳腺癌、肺癌和胃肠道癌诸如结直肠癌相关的癌胚抗原;(d) 共有抗原,包括黑素瘤-黑素细胞分化抗原,诸如MART-1/Melan A;gp100;MC1R;黑素细胞刺激激素受体;酪氨酸酶;与例如黑素瘤相关的酪氨酸酶相关蛋白-1/TRP1和酪氨酸酶相关蛋白-2/TRP2;(e) 前列腺相关抗原,包括与例如前列腺癌相关的PAP、PSA、PSMA、PSH-P1、PSM-P1、PSM-P2;(f) 与骨髓瘤和B细胞淋巴瘤相关的免疫球蛋白独特型。在某些实施方案中,一种或多种TAA可选自pi 5、Hom/Mel-40、H-Ras、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、爱泼斯坦巴尔 (Epstein Barr) 病毒抗原、EBNA、人乳头状瘤病毒 (HPV) 抗原,包括E6和E7、乙型肝炎和丙型肝炎病毒抗原、人T细胞嗜淋巴病毒抗原、TSP-180、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、mn-23H1、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、pi 6、TAGE、PSCA、CT7、43-9F、5T4、791Tgp72、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3 (CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、Ga733 (EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90 (Mac-2结合蛋白/亲环蛋白C-相关蛋白)、TAAL6、TAG72、TLP、TPS或它们的任何组合。

[0517] 在一些实施方案中,与式I'的化合物组合使用的本公开的癌症疫苗可包括肿瘤抗原,该肿瘤抗原包含完整的氨基酸序列、其一部分或以下人蛋白中的一者的特异性免疫原性表位:TCTN1 (SEQ ID NO.1;基因ID:ENSG00000204852)、TCTN2 (SEQ ID NO.2;基因ID:ENSG00000168778)、TCTN3 (SEQ ID NO.3;基因ID:ENSG00000119977)、HIGD2A (SEQ ID NO.4;基因ID:ENSG00000146066)、HIGD2B (SEQ ID NO.5;基因ID:ENSG00000175202)、C4ORF32 (SEQ ID NO.6;基因ID:ENSG00000174749)、FAM62A (E-SYT1,SEQ ID NO.7;基因ID:ENSG00000139641)、COLEC11 (SEQ ID NO.8;基因ID:ENSG00000118004)、FSTL5 (SEQ ID NO.9;基因ID:ENSG00000168843)、FAM82A2 (SEQ ID NO.10;基因ID:ENSG00000137824)、SCARA5 (SEQ ID NO.11;基因ID:ENSG00000168079)、VSTM1 (SEQ ID NO.12;基因ID:ENSG00000189068)、RNF5 (SEQ ID NO.13;基因ID:ENSG00000183574)、UNQ6126 (SEQ ID NO.14;基因ID:gi | 169216088)、DPY19L3 (SEQ ID NO.15;基因ID:ENSG00000178904)、SLC39A10 (SEQ ID NO.16;基因ID:ENSG00000196950)、GPR107 (SEQ ID NO.17;基因ID:ENSG00000148358)、COL20A1 (SEQ ID NO.18;基因ID:ENSG00000101203)、GLT25D2 (SEQ ID NO.19;基因ID:ENSG00000198756)、SYTL3 (SEQ ID NO.20;基因ID:ENSG00000164674)、DENND1B (SEQ ID NO.21;基因ID:ENSG00000162701)、C6orf98 (SEQ ID NO. 22;基因ID:EG:387079)、FAM69B (SEQ ID NO. 23;基因ID:ENSG00000165716)、EMID1 (SEQ ID NO.24;基因ID:OTTHUMG00000030824)、KLRG2 (SEQ ID NO.25;基因ID:ENSG00000188883)、ERMP1 (SEQ ID NO.26;基因ID:ENSG00000099219)、VM01 (SEQ ID NO.27;基因ID:ENSG00000182853)、C9orf46 (SEQ ID NO.28;基因ID:ENSG00000107020)、F1137107 (SEQ ID NO.29;基因ID:ENSG00000177990)、YIPF2 (SEQ ID NO.30;基因ID:ENSG00000130733)、TRYX3 (SEQ ID NO.31;PRSS58,ENSG00000258223.2)、C14orf135 (SEQ ID NO.32;基因ID:ENSG00000126773)、ANGPTL7 (SEQ ID NO.33;基因ID:ENSG00000171819)、TPCN2 (SEQ ID

NO.34;基因ID:ENSG00000162341)、C18orf19(SEQ ID NO.35;基因ID:ENSG00000177150)、OLFML1(SEQ ID NO.36;基因ID:ENSG00000183801)、LYPD4(SEQ ID NO.37;基因ID:ENSG00000101203)、MEGF8(SEQ ID NO.38;基因ID:ENSG00000105429)、F1142986(SEQ ID NO.39;基因ID:ENSG00000196460)、SLC46A1(SEQ ID NO.40;基因ID:ENSG00000076351)、FAM180A(SEQ ID NO.41;基因ID:ENSG00000189320)、CRISP-3(SEQ ID NO.42;基因ID:ENSG00000096006)或它们的组合。这些肿瘤抗原公开于W02010/086162、W02010/086163、W02011/051278、W02011/051276、W02011/051277、W02011/051280、W02011/051271、W02011/135068、W02014/198919,这些申请的内容全文以引用方式并入本文。

[0518] 在各种实施方案中,示例性免疫治疗剂可包括可操作以编码可用于合成癌症疫苗的任何一种或多种上述癌抗原的mRNA。在一些说明性实施方案中,基于mRNA的癌症疫苗可具有以下特性中的一种或多种:a) 编码每种癌抗原的mRNA被切割敏感位点分散;b) 编码每种癌抗原的mRNA在没有接头的情况下直接彼此连接;c) 编码每种癌抗原的mRNA通过单核苷酸接头彼此连接;d) 每种癌抗原包含20-40个氨基酸,并且包括位于中央的SNP突变;e) 至少40%的癌抗原对来自受试者的I类MHC分子具有最高亲和力;f) 至少40%的癌抗原对来自受试者的II类MHC分子具有最高亲和力;g) 至少40%的癌抗原具有预测的 $IC_{50} > 500nM$ 的对HLA-A、HLA-B和/或DRB1的结合亲和力;h) mRNA编码1至15种癌抗原;i) 10%-60%的癌抗原对I类MHC具有结合亲和力,并且10%-60%的癌抗原对II类MHC具有结合亲和力;和/或j) 编码癌抗原的mRNA被布置成使得癌抗原被排序以使假表位最小化。

[0519] 在各种实施方案中,包含式I'的化合物和如本文所公开的癌症疫苗免疫治疗剂的组合可用于在受试者中引发针对癌抗原的免疫响应。该方法涉及向受试者施用包含至少一种具有编码至少一种抗原多肽或其免疫原性片段的开放阅读框的RNA多核苷酸的RNA疫苗,从而在受试者中诱导对该抗原多肽或其免疫原性片段特异性的免疫响应,所述施用与在相同组合物或分开组合物中的式I'的化合物的施用相结合,并且同时或依次按计量施用,其中在接种后的受试者中的抗抗原多肽抗体滴度相对于用预防有效剂量的传统抗癌疫苗接种的受试者中的抗抗原多肽抗体滴度增加。“抗抗原多肽抗体”是与抗原多肽特异性结合的血清抗体。

[0520] 预防有效剂量是以临床上可接受的水平预防癌症发展的治疗有效剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量是疫苗的包装插页中列出的剂量。如本文所用,传统疫苗是指除本发明mRNA疫苗以外的疫苗。例如,传统疫苗包括但不限于活微生物疫苗、灭活微生物疫苗、亚单位疫苗、蛋白抗原疫苗、DNA疫苗等。在示例性实施方案中,传统疫苗是已经获得监管批准和/或由国家药物监管机构(例如美国食品和药物管理局(FDA)或欧洲药品管理局(EMA))注册的疫苗。

[0521] 在一些实施方案中,相对于用预防有效剂量的传统抗癌疫苗接种的受试者中的抗抗原多肽抗体滴度,疫苗接种后受试者中的抗抗原多肽抗体滴度增加1log至10log。在一些实施方案中,相对于用预防有效剂量的传统抗癌疫苗接种的受试者中的抗抗原多肽抗体滴度,疫苗接种后受试者中的抗抗原多肽抗体滴度增加1log。在一些实施方案中,相对于用预防有效剂量的传统抗癌疫苗接种的受试者中的抗抗原多肽抗体滴度,疫苗接种后受试者中的抗抗原多肽抗体滴度增加2log。

[0522] 本发明的方面提供了包含一种或多种具有编码第一抗原多肽的开放阅读框的RNA

多核苷酸的核酸疫苗,其中该RNA多核苷酸存在于用于体内施用于宿主的制剂中,其赋予的抗体滴度优于可接受百分比的人受试者对该第一抗原的血清保护标准。在一些实施方案中,由本发明的mRNA疫苗产生的抗体滴度是中和抗体滴度。在一些实施方案中,中和抗体滴度大于蛋白疫苗。在其他实施方案中,由本发明的mRNA疫苗产生的中和抗体滴度大于含佐剂的蛋白疫苗。在其他实施方案中,由本发明的mRNA疫苗产生的中和抗体滴度为1,000-10,000、1,200-10,000、1,400-10,000、1,500-10,000、1,000-5,000、1,000-4,000、1,800-10,000、2000-10,000、2,000-5,000、2,000-3,000、2,000-4,000、3,000-5,000、3,000-4,000或2,000-2,500。中和滴度通常表示为实现噬菌斑数量减少50%所需的最高血清稀释度。

[0523] 在优选的方面,本公开的RNA疫苗免疫治疗剂(例如mRNA疫苗)在接种疫苗的受试者的血液或血清中产生预防有效和/或治疗有效的抗原特异性抗体水平、浓度和/或滴度。如本文所定义,术语抗体滴度是指在受试者(例如人受试者)中产生的抗原特异性抗体的量。在示例性实施方案中,抗体滴度表示为仍然给出阳性结果的最大稀释度(在连续稀释度中)的倒数。在示例性实施方案中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)确定或测量抗体滴度。在示例性实施方案中,通过中和测定(例如通过微量中和测定)来确定或测量抗体滴度。在某些方面,抗体滴度测量表示为比率,例如1:40、1:100等。

[0524] 在本发明的示例性实施方案中,有效疫苗产生大于1:40、大于1:100、大于1:400、大于1:1000、大于1:2000、大于1:3000、大于1:4000、大于1:500、大于1:6000、大于1:7500、大于1:10000的抗体滴度。在示例性实施方案中,在疫苗接种后10天、疫苗接种后20天、疫苗接种后30天、疫苗接种后40天或疫苗接种后50天或更多天产生或达到该抗体滴度。在示例性实施方案中,在向受试者施用单剂量疫苗后产生或达到该滴度。在其他实施方案中,在多次剂量后,例如在第一剂量和第二剂量(例如,加强剂量)后产生或达到该滴度。在本发明的示例性方面,抗原特异性抗体以g/ml为单位测量,或以IU/L(国际单位/升)或mIU/ml(毫国际单位/ml)为单位测量。在本发明的示例性实施方案中,有效疫苗产生 $>0.5\mu\text{g/mL}$ 、 $>0.1\mu\text{g/mL}$ 、 $>0.2\mu\text{g/mL}$ 、 $>0.35\mu\text{g/mL}$ 、 $>0.5\mu\text{g/mL}$ 、 $>1\mu\text{g/mL}$ 、 $>2\mu\text{g/mL}$ 、 $>5\mu\text{g/mL}$ 或 $>10\mu\text{g/mL}$ 。在本发明的示例性实施方案中,有效疫苗产生 $>10\text{mIU/mL}$ 、 $>20\text{mIU/mL}$ 、 $>50\text{mIU/mL}$ 、 $>100\text{mIU/mL}$ 、 $>200\text{mIU/mL}$ 、 $>500\text{mIU/mL}$ 或 $>1000\text{mIU/mL}$ 。在示例性实施方案中,在疫苗接种后10天、疫苗接种后20天、疫苗接种后30天、疫苗接种后40天或疫苗接种后50天或更多天产生或达到该抗体水平或浓度。在示例性实施方案中,在向受试者施用单剂量疫苗之后产生或达到该水平或浓度。在其他实施方案中,在多次剂量后,例如在第一剂量和第二剂量(例如,加强剂量)后产生或达到该水平或浓度。在示例性实施方案中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)确定或测量抗体水平或浓度。在示例性实施方案中,通过中和测定(例如通过微量中和测定)来确定或测量抗体水平或浓度。还提供了包含一种或多种具有编码第一抗原多肽或串联多肽的开放阅读框的RNA多核苷酸的核酸疫苗,其中该RNA多核苷酸存在于用于体内施用于宿主的制剂中,以用于引起比由具有稳定元件或与佐剂一起配制并编码该第一抗原多肽的mRNA疫苗引起的抗体滴度更持久的高抗体滴度。在一些实施方案中,RNA多核苷酸被配制为在单次施用的一周内产生中和抗体。在一些实施方案中,佐剂选自阳离子肽和免疫刺激性核酸。在一些实施方案中,阳离子肽是鱼精蛋白。

[0525] 包含核酸疫苗的免疫治疗剂,所述核酸疫苗包含一种或多种RNA多核苷酸,所述RNA多核苷酸具有包含至少一种化学修饰或任选地没有核苷酸修饰的开放阅读框,所述开

放阅读框编码第一抗原多肽或串联多肽,其中所述RNA多核苷酸存在于用于体内施用于宿主的制剂中,使得所述宿主中的抗原表达水平显著超过由具有稳定元件或与佐剂一起配制并编码所述第一抗原多肽的mRNA疫苗产生的抗原表达水平。

[0526] 其他方面提供了包含一种或多种RNA多核苷酸的核酸疫苗,所述RNA多核苷酸具有包含至少一种化学修饰或任选地没有核苷酸修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原多肽或串联多肽,其中所述疫苗具有比未修饰的mRNA疫苗产生同等抗体滴度所需的RNA多核苷酸少至少10倍的RNA多核苷酸。在一些实施方案中,RNA多核苷酸以25-100微克的剂量存在。

[0527] 本发明的方面还提供了疫苗的使用单位,包含在10 μ g至400 μ g之间的一种或多种RNA多核苷酸和药学上可接受的载体或赋形剂,所述RNA多核苷酸具有包含至少一种化学修饰或任选地没有核苷酸修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原多肽或串联多肽,所述疫苗被配制用于递送至人受试者。在一些实施方案中,疫苗还包含阳离子脂质纳米颗粒。

[0528] 本发明的方面提供了在个体或个体群体中产生、维持或恢复对肿瘤的抗原记忆的方法,包括向所述个体或群体施用抗原记忆增强核酸疫苗,所述疫苗包含(a)至少一种RNA多核苷酸,所述多核苷酸包含至少一种化学修饰或任选地没有核苷酸修饰和两个或更多个密码子优化的开放阅读框,所述开放阅读框编码一组参考抗原多肽,和(b)任选地药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,通过选自肌肉施用、皮内施用和皮下施用的途径将疫苗施用于个体。在一些实施方案中,施用步骤包括使受试者的肌肉组织与适于注射组合物的装置接触。在一些实施方案中,施用步骤包括结合电穿孔使受试者的肌肉组织与适于注射组合物的装置接触。

[0529] 本发明的方面提供了给受试者接种的方法,包括以有效接种受试者的量向受试者施用在25 μ g/kg至400 μ g/kg之间的单剂量的核酸疫苗,该核酸疫苗包含一种或多种具有编码第一抗原多肽或串联多肽的开放阅读框的RNA多核苷酸。

[0530] 其他方面提供了包含一种或多种RNA多核苷酸的核酸疫苗,所述RNA多核苷酸具有包含至少一种化学修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原多肽或串联多肽,其中所述疫苗具有比未修饰的mRNA疫苗产生同等抗体滴度所需的RNA多核苷酸少至少10倍的RNA多核苷酸。在一些实施方案中,RNA多核苷酸以25-100微克的剂量存在。

[0531] 在一些实施方案中,示例性免疫治疗剂可包括一种或多种干扰RNA,其可与式I'的化合物组合施用。如本文所用,“RNA干扰剂”被定义为通过RNA干扰(RNAi)干扰或抑制靶生物标志物基因表达的任何剂。此类RNA干扰剂包括但不限于核酸分子(包括与本发明的靶生物标志物基因同源的RNA分子)、或其片段、短干扰RNA(siRNA)和通过RNA干扰(RNAi)干扰或抑制靶生物标志物核酸表达的小分子。短干扰RNA(siRNA),在本文中也称为“小干扰RNA”,被定义为例如通过RNAi起到抑制靶生物标志物核酸表达作用的剂。siRNA可化学合成、可通过体外转录产生、或可在宿主细胞内产生。在一个实施方案中,siRNA是长度为约15至约40个核苷酸、优选约15至约28个核苷酸、更优选约19至约25个核苷酸、更优选约19、20、21或22个核苷酸的双链RNA(dsRNA)分子,并且可在每条链上含有长度为约0、1、2、3、4或5个核苷酸的3'和/或5'突出端。突出端的长度在两条链之间是独立的,即,一条链上的突出端的长度不依赖于第二条链上突出端的长度。优选地,siRNA能够通过靶信使RNA(mRNA)的降解或特

异性转录后基因沉默 (PTGS) 来促进RNA干扰。

[0532] 反义寡核苷酸的长度可以是例如约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50或更多个核苷酸。反义核酸可使用化学合成和酶促连接反应,使用本领域已知的程序来构建。例如,反义核酸(例如反义寡核苷酸)可使用天然存在的核苷酸或设计用于增加分子的生物稳定性或增加反义和有义核酸之间形成的双链体的物理稳定性的各种修饰的核苷酸化学合成,例如可使用硫代磷酸酯衍生物和吡啶取代的核苷酸。可用于生成反义核酸的经修饰的核苷酸的示例包括5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧羟基甲基)尿嘧啶、5-羧甲基氨基甲基-2-硫代尿苷、5-羧甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、 β -D-半乳糖基Q核苷(beta-D-galactosylqueosine)、肌苷、N6-异戊烯基腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6-腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、 β -D-甘露糖基Q核苷(beta-D-mannosylqueosine)、5'-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲基硫代-N6-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、wybutoxosine、假尿嘧啶、Q核苷(queosine)、2-巯基胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧乙酸甲酯、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、5-甲基-2-硫尿嘧啶、3-(3-氨基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶、(acp3)w和2,6-二氨基嘌呤。另选地,反义核酸可使用表达载体以生物学方法产生,其中核酸已经以反义取向(即,从插入的核酸转录的RNA将具有与感兴趣的靶核酸的反义取向,这将在下面的小节中进一步描述)亚克隆到所述表达载体中。

[0533] 本发明的反义核酸分子通常施用于受试者或原位生成,使得它们与编码对应于本发明所选标志物的多肽的细胞mRNA和/或基因组DNA杂交或结合,从而例如通过抑制转录和/或翻译来抑制该标志物的表达。杂交可通过常规核苷酸互补性以形成稳定的双链体或例如在结合到DNA双链体的反义核酸分子的情况下通过双螺旋的大沟中的特异性相互作用来进行。本发明的反义核酸分子的施用途径的示例包括在组织位点直接注射或将反义核酸输注到血液或骨髓相关体液中。另选地,可修饰反义核酸分子以靶向所选择的细胞,然后全身施用。例如,对于全身施用,可修饰反义分子,使得它们特异性结合至在所选择的细胞表面上表达的受体或抗原,例如通过将反义核酸分子与结合至细胞表面受体或抗原的肽或抗体连接。也可使用本文所述的载体将反义核酸分子递送至细胞。为了获得足够细胞内浓度的反义分子,优选其中反义核酸分子被置于强pol II或pol III启动子控制下的载体构建体。

[0534] 可被靶向以合成相应反义RNA分子的抗原可包括对一种或多种肿瘤特异的任何抗原,例如,上文相对于癌症疫苗所示例的抗原。

[0535] 在一些实施方案中,免疫治疗剂和式I'的化合物的组合可包括双特异性抗体免疫治疗剂。双特异性抗体可包括具有第一抗原结合部分和与细胞毒性免疫细胞结合的第二抗原结合位点的蛋白质构建体。第一抗原结合位点可结合待用本发明的组合特异性治疗的肿瘤抗原。例如,第一抗原结合部分可结合选自以下的肿瘤抗原的非限制性示例:EGFR、HGFR、Her2、Ep-CAM、CD20、CD30、CD33、CD47、CD52、CD133、CEA、gpA33、粘蛋白、TAG-72、CIX、PSMA、叶酸结合蛋白、GD2、GD3、GM2、VEGF、VEGFR、整联蛋白 α V β 3、整联蛋白 α 5 β 1、MUC1、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP和腱生蛋白等。在一些实施方案中,第一抗原结合部分对在肿瘤细胞上与对应的非肿瘤细胞相比过表达的蛋白质或肽具有特

异性。在一些实施方案中,第一抗原结合部分对在肿瘤细胞上与对应的非肿瘤细胞相比过表达的蛋白质具有特异性。如本文所用,“对应的非肿瘤细胞”是指与肿瘤细胞的来源具有相同细胞类型的非肿瘤细胞。注意,此类蛋白质不一定与肿瘤抗原不同。非限制性示例包括癌胚抗原(CEA),其在大多数结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌和胃肠道癌中过表达;调蛋白受体(HER-2、neu或c-erbB-2),其在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌和宫颈癌中频繁过表达;表皮生长因子受体(EGFR),其在包括乳腺癌、头颈癌、非小细胞肺癌和前列腺癌的一系列实体瘤中高度表达;脱唾液酸糖蛋白受体;转铁蛋白受体;丝氨酸蛋白酶抑制剂酶复合物受体,其在肝细胞上表达;成纤维细胞生长因子受体(FGFR),其在胰管腺癌细胞上过表达;血管内皮生长因子受体(VEGFR),用于抗血管生成基因治疗;叶酸受体,其在90%非粘液性卵巢癌中选择性过表达;细胞表面糖萼;碳水化合物受体;和聚合免疫球蛋白受体。

[0536] 第二抗原结合部分是与在细胞毒性免疫细胞(CIK细胞)的表面上表达的抗原或蛋白质或多肽特异性结合的任何分子。适合与本公开一起使用的在细胞毒性免疫细胞的表面上表达的示例性非限制性抗原可包括CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD11a、CD11 b、CD14、CD16a、CD27、CD28、CD45、CD45RA、CD56、CD62L、Fc受体、LFA、LFA-1、TCR $\alpha\beta$ 、CCR7、巨噬细胞炎性蛋白1a、穿孔素、PD-1、PD-L1、PD-L2或CTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、TIM-3、SIRP- α 、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTLN2、CD27和Fas配体。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞(例如CIK细胞)的CD3结合。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞的CD56结合。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞的Fc受体结合。在一些实施方案中,双特异性抗体的Fc区与细胞毒性免疫细胞的Fc受体结合。在一些实施方案中,第二抗原结合部分是与在细胞毒性免疫细胞(例如CIK细胞)的表面上表达的抗原特异性结合的任何分子。第二抗原结合部分对细胞毒性免疫细胞上的抗原具有特异性。示例性细胞毒性免疫细胞包括但不限于CIK细胞、T细胞、CD8+T细胞、活化的T细胞、单核细胞、自然杀伤(NK)细胞、NK T细胞、淋巴因子活化的杀伤(LAK)细胞、巨噬细胞和树突细胞。第二抗原结合部分与在细胞毒性免疫细胞表面上表达的抗原特异性结合。适于用本公开调节的在细胞毒性免疫细胞的表面上表达的示例性非限制性抗原可包括CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD11a、CD11 b、CD14、CD16a、CD27、CD28、CD45、CD45RA、CD56、CD62L、Fc受体、LFA、LFA-1、TCR $\alpha\beta$ 、CCR7、巨噬细胞炎性蛋白1a、穿孔素、PD-1、PD-L1、PD-L2或CTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、TIM-3、SIRP- α 、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTLN2、CD27和Fas配体。在其他实施方案中,双特异性抗体调节剂是共刺激分子的激活剂(例如,OX40激动剂)。在一个实施方案中,该OX40激动剂是OX40和另一种肿瘤抗原或共刺激抗原的双特异性抗体分子。OX40激动剂可单独施用,或与其他免疫调节剂组合施用,例如与PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3的抑制剂(例如抗体构建体)组合施用。在一些实施方案中,抗OX40抗体分子是与GITR和PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3结合的双特异性抗体。在一个示例性实施方案中,OX40抗体分子与抗PD-1抗体分子(例如,本文所述的抗PD-1分子)组合施用。OX40抗体分子和抗PD-1抗体分子可以是分开的抗体组合物形式,或作为双特异性抗体分子。在其他实施方案中,OX40激动剂可与其他共刺激分子(例如,GITR、CD2、CD27、CD28、CD5、ICAM-1、LFA-1

(CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂)组合施用。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞(例如CIK细胞)上的Fc受体结合。

[0537] 在一些实施方案中,双特异性抗体免疫治疗剂对肿瘤抗原和CIK细胞具有特异性,这使得表达肿瘤抗原的肿瘤细胞与CIK细胞紧密接近,从而导致通过CIK细胞的抗肿瘤细胞毒性来消除肿瘤细胞。在一些实施方案中,双特异性抗体对肿瘤抗原具有特异性,但对CIK细胞不具有特异性,然而,双特异性抗体的Fc区可与CIK细胞的Fc受体结合,这继而使得肿瘤细胞与CIK细胞紧密接近,从而导致通过CIK细胞的抗肿瘤细胞毒性来消除肿瘤细胞。在一些实施方案中,双特异性抗体对CIK细胞具有特异性,但对肿瘤细胞不具有特异性,然而,双特异性抗体的Fc区可与肿瘤细胞的Fc受体结合,这继而使得肿瘤细胞与CIK细胞紧密接近,从而导致通过CIK细胞的抗肿瘤细胞毒性来消除肿瘤细胞。

[0538] 在一些实施方案中,免疫治疗剂和式I'的化合物的组合可包括免疫细胞结合多价抗体/融合蛋白/构建体免疫治疗剂。在各种实施方案中,示例性免疫治疗剂可包括免疫细胞结合多价抗体/融合蛋白/构建体,其可包含重组结构,例如,所有不模仿原始IgG结构的工程化抗体。在此,利用了使抗体片段多聚化的不同策略。例如,缩短V结构域之间的肽接头迫使scFv自缔合成二聚体(双抗体;55kDa)。双特异性双抗体通过在同一细胞中表达的两个VHA-VLB和VHB-VLA片段的非共价结合形成。这导致形成具有两个不同结合位点的异二聚体。单链双抗体(sc-双抗体)是双特异性分子,其中VHA-VLB和VHB-VLA片段通过额外的第三接头连接在一起。串联双抗体(Tandabs)是由两个sc双抗体产生的四价双特异性抗体。

[0539] 还包括本领域已知的双-双抗体。该130-kDa分子通过双抗体与IgG的CH3结构域的N-末端融合而形成,导致产生IgG样结构。另外的双抗体衍生物是三抗体和四抗体,其通过将接头缩短至<5或0-2个残基而折叠成三聚和四聚片段。还例举了被称为‘双特异性T细胞衔接子’(BITE)的(scFv)₂构建体。BITE是由针对靶细胞上的表面抗原和T细胞上的CD3的通过柔性接头连接的两个scFv抗体片段组成的双特异性单链抗体。还例举了二价(Fab)₂和三价(Fab)₃抗体形式。还例举了由scFv产生的微体和三聚体。可用于靶向肿瘤抗原的示例性构建体可包括以下中的一种或多种:双链体、单链(sc)-双链抗(scFv)₂、微抗体、微体、barnase-barstar、scFv-Fc、sc(Fab)₂、三聚抗体构建体、三链抗体构建体、三聚体抗体构建体、三体抗体构建体、胶原蛋白支架体抗体构建体、(scFv-TNFα)₃、F(ab)₃/DNL。在这些示例性构建体的每一个中,至少一个结合部分可与在细胞毒性免疫细胞表面上表达的抗原或蛋白质或多肽结合,并且至少一个结合部分将与细胞毒性免疫细胞上的抗原特异性结合。示例性细胞毒性免疫细胞包括但不限于CIK细胞、T细胞、CD8+T细胞、活化的T细胞、单核细胞、自然杀伤(NK)细胞、NK T细胞、淋巴因子活化的杀伤(LAK)细胞、巨噬细胞和树突细胞。

[0540] 在一些实施方案中,免疫治疗剂和式I'的化合物的组合可包括放射性缀合物免疫治疗剂。

[0541] 在各种实施方案中,放射性缀合物是偶联到或以其他方式附连到放射性核素或多个放射性核素的例如小分子或大分子(本文中称为“细胞靶向剂”)和多肽、抗体或其抗体片段,使得放射性缀合物与其靶标(癌细胞上或癌细胞中的蛋白质或分子)的结合将导致所述癌细胞的死亡或发病。在各种实施方案中,放射性缀合物可以用放射性核素标记的细胞靶向剂,或者细胞靶向剂可偶联或以其他方式附连到含有多种放射性核素的颗粒、微粒或

纳米颗粒,其中这些放射性核素相同或不同。用于合成放射性缀合物的方法是本领域已知的,并且可包括与毒性放射性核素缀合的免疫球蛋白或其抗原结合部分的分类。

[0542] 在一些实施方案中,与癌细胞结合的分子可被称为“细胞靶向剂”。如本文所用,示例性细胞靶向剂可允许含药物的纳米颗粒或放射性核素靶向特定类型的感兴趣的细胞。细胞靶向剂的示例包括但不限于结合或靶向肿瘤相关抗原的小分子(例如,叶酸、腺苷、嘌呤)和大分子(例如,肽或抗体)。肿瘤相关抗原的示例包括但不限于腺苷受体、 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、氨肽酶P、甲胎蛋白、癌抗原125、癌胚抗原、c小窝蛋白-1、趋化因子受体、簇蛋白、瘤胎抗原、CD20、上皮肿瘤抗原、黑素瘤相关抗原、Ras、p53、Her2/Neu、ErbB2、ErbB3、ErbB4、叶酸受体、前列腺特异性膜抗原、前列腺特异性抗原、嘌呤受体、辐射诱导的细胞表面受体、丝氨酸蛋白酶抑制剂B3、丝氨酸蛋白酶抑制剂B4、鳞状细胞癌抗原、血小板反应蛋白、肿瘤抗原4、肿瘤相关糖蛋白72、酪氨酸酶和酪氨酸激酶。在一些实施方案中,细胞靶向剂是叶酸或与叶酸受体(FRs)特异性结合的叶酸衍生物。在一些实施方案中,细胞靶向剂是与选自以下的癌抗原特异性结合的抗体、双特异性抗体、三特异性抗体或其抗原结合构建体:EGFR、HGFR、Her2、Ep-CAM、CD20、CD30、CD33、CD47、CD52、CD133、CEA、gpA33、粘蛋白、TAG-72、CIX、PSMA、叶酸结合蛋白、GD2、GD3、GM2、VEGF、VEGFR、整合蛋白 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、整合蛋白 $\alpha 5\beta 1$ 、MUC1、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP和腱生蛋白等。

[0543] 在放射性缀合物中使用叶酸作为靶向剂还使肿瘤细胞和调节性T(Treg)细胞均被靶向破坏。众所周知,大量的Treg细胞抑制肿瘤免疫。具体地,Treg细胞抑制(外源和自身)反应性T细胞,而不通过接触依赖性细胞因子(例如,IL-10、TGF- β 等)分泌来杀伤它们。FR4在Treg细胞上选择性上调。已经表明,在荷瘤小鼠中FR4的抗体阻断耗尽Treg细胞并激发肿瘤免疫。因此,携带细胞毒性剂的叶酸包被的PBM纳米颗粒将摄取FR表达细胞以破坏它们,这将直接(即BrCa细胞)和间接(即乳腺肿瘤相关和外周Treg细胞)抑制肿瘤进展。

[0544] 在另一个另外的实施方案中,靶向剂是能够结合肿瘤相关抗原的抗体或肽、或免疫细胞结合多价抗体/融合蛋白/构建体,所述抗原包括但不限于:腺苷受体、 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、氨肽酶P、甲胎蛋白、癌抗原125、癌胚抗原、小窝蛋白-1、趋化因子受体、簇蛋白、瘤胎抗原、CD20、人生长因子受体(HGFR)、上皮肿瘤抗原、黑素瘤相关抗原、MUC1、Ras、p53、Her2/Neu、ErbB2、ErbB3、ErbB4、叶酸受体、前列腺特异性膜抗原、前列腺特异性抗原、嘌呤受体、辐射诱导的细胞表面受体、丝氨酸蛋白酶抑制剂B3、丝氨酸蛋白酶抑制剂B4、鳞状细胞癌抗原、血小板反应蛋白、肿瘤抗原4、肿瘤相关糖蛋白72、酪氨酸酶、酪氨酸激酶等。

[0545] 在一个实施方案中,治疗方法包括共同施用如本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种细胞毒性剂。如本文所用,术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于:放射性同位素(例如,At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²以及Lu的放射性同位素);化疗剂;生长抑制性剂;酶及其片段,诸如溶核酶;和毒素,诸如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体。

[0546] 示例性细胞毒性剂可选自抗微管剂、铂配位复合物、烷化剂、抗生素剂、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂;脂肪酸生物合成抑制剂;细胞周期信号传导抑制剂;HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂;和癌症代谢抑制剂。

[0547] “化疗剂”包括用于治疗癌症的化学化合物。化疗剂的示例包括厄洛替尼 (**TARCEVA®**, Genentech/OSI Pharm)、硼替佐米 (**VELCADE®**, Millennium Pharm)、双硫仑 (disulfiram)、表没食子儿茶素没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、卡非佐米、17-AAG (格尔德霉素)、根赤壳菌素、乳酸脱氢酶A (LDH-A)、氟维司群 (**FASLODEX®**, AstraZeneca)、舒尼替布 (Sunitib) (**SUTENT®**, Pfizer/Sugen)、来曲唑 (**FEMARA®**, Novartis)、甲磺酸伊马替尼 (**GLEEVEC®**, Novartis)、菲那舒那 (finasunate) (**VATALANIB®**, Novartis)、奥沙利铂 (**ELOXATIN®**, Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、甲酰四氢叶酸、雷帕霉素 (西罗莫司, **RAPAMUNE®**, Wyeth)、拉帕替尼 (**TYKERB®**, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、氯那法尼 (Lonafamib) (SCH 66336)、索拉非尼 (**NEXAVAR®**, Bayer Labs)、吉非替尼 (**IRESSA®**, AstraZeneca)、AG1478; 烷化剂, 诸如噻替派和 **CYTOXAN®**; 环磷酰胺; 磺酸烷基酯, 诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 氮丙啶, 诸如苯唑多巴 (benzodopa)、卡波醌、米特多巴 (meturedopa) 和尤利多巴 (uredopa); 乙撑亚胺和甲基蜜胺, 包括六甲蜜胺 (altretamine)、三伸乙基蜜胺 (triethylenemelamine)、三伸乙基磷酰胺 (triethylenephosphoramidate)、三伸乙基硫代磷酰胺 (triethylenethiophosphoramidate) 和三甲密胺 (trimethylolomelamine); 番荔枝内酯类 (特别是布拉他辛 (bullatacin) 和布拉他辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (包括托泊替康和伊立替康); 苔藓抑素; 海绵多烯酮类物 (callystatin); CC-1065 (包括其阿多来新 (adozelesin)、卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin) 合成类似物); 隐藻素类 (Cryptophycin) (特别是隐藻素1和隐藻素8); 肾上腺皮质类固醇 (包括泼尼松和泼尼松龙); 醋酸环丙孕酮; 5 α -还原酶, 包括非那雄胺和度他雄胺; 伏立诺他 (vorinostat)、罗米地辛 (romidepsin)、帕比司他 (panobinostat)、丙戊酸、莫西司他多拉司他汀; 阿地白介素, 滑石多卡米新 (talc duocarmycin) (包括合成类似物 KW-2189 和 CB1-TM1); 艾植塞洛素 (eleutherobin); 水鬼蕉碱 (pancratistatin); 匍枝珊瑚醇 (sarcodictyin); 海绵抑素 (spongistatin); 氮芥, 诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧化氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、松龙苯芥、三芥环磷酰胺、尿嘧啶氮芥; 亚硝基脲, 诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷尼司汀; 抗生素, 诸如烯二炔抗生素 (例如, 加利车霉素, 特别是加利车霉素 γ 1I 和加利车霉素 ω 1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 199433:183-186)); 达因霉素, 包括达因霉素A; 二膦酸盐, 诸如氯膦酸盐; 埃斯波霉素; 以及新抑癌蛋白生色团 (neocarzinostatin chromophore) 和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团、阿克拉霉素、放线菌素、安曲霉素 (authramycin)、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C (cactinomycin)、卡柔比星 (carabycin)、去甲柔红霉素 (carminomycin)、嗜癌素 (carzinophilin)、色霉素 (chromomycin)、更生霉素、柔红霉素、地拖比星 (detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、**ADRIAMYCIN®** (多柔比星)、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星和去氧多柔比星、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素诸如丝裂霉素C、霉酚酸 (mycophenolic acid)、诺拉霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素、培洛霉素 (peplomycin)、泊非霉素 (porfiromycin)、嘌呤霉素 (puromycin)、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑霉素、链脲霉素 (streptozocin)、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁 (zinostatin)、佐柔比星; 抗代谢物, 诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶

(5-FU); 叶酸类似物, 诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙; 嘌呤类似物, 诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物, 诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷; 雄激素, 诸如卡鲁睾酮、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、环硫雄屈他雄酮丙酸酯(epitioastanol)、美雄烷(mepitioastane)、睾内酯(testolactone); 抗肾上腺素, 诸如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane); 叶酸补充剂, 诸如亚叶酸; 醋葡萄糖内酯(aceglatone); 醛磷酸胺糖苷(aldophosphamide glycoside); 氨基乙酰丙酸; 恩尿嘧啶(eniluracil); 安吡啶(amsacrine); 阿莫司汀(bestrabucil); 比生群(bisantrene); 依达曲沙(edatraxate); 地磷酰胺(defofamine); 秋水仙胺(demecolcine); 地吡酮(diaziquone); 依氟鸟氨酸(elfornithine); 依利醋铵(elliptinium acetate); 埃坡霉素(epothilone); 依托格鲁(etoglucid); 硝酸镓(gallium nitrate); 羟基脲(hydroxyurea); 香菇多糖(lentinan); 氯尼达明(lonidainine); 美登木素生物碱, 诸如美登素和安丝菌素; 米托胍脲; 米托蒽醌; 莫匹达洛(mopidamnol); 二胺硝吡啶(nitraerine); 喷司他丁(pentostatin); 蛋氨酸芥(phenamet); 吡柔比星; 洛索蒽醌; 足叶草酸(podophyllinic acid); 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼; **PSK®** 多糖复合物(JHS Natural Products, Eugene, Ore.); 雷佐生(razoxane); 根霉素(rhizoxin); 西佐喃(sizofiran); 锗螺胺(spirogermanium); 细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid); 三亚胺酮(triaziquone); 2, 2', 2''-三氯三乙胺; 单端孢菌素(trichothecenes) (尤其是T-2毒素、疵孢菌素(verracurin)A、杆孢菌素(roridin)A和蛇形菌素(anguidine)); 乌拉坦(urethan); 长春地辛(vindesine); 达卡巴嗪(dacarbazine); 甘露莫司汀(mannomustine); 二溴甘露醇(mitobronitol); 二溴卫矛醇(mitolactol); 哌泊溴烷(pipobroman); 甲托辛(gacytosine); 阿糖胞苷("Ara_C"); 环磷酰胺; 塞替派(thiotepa); 紫杉烷类, 例如TAXOL(紫杉醇; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、**ABRAXANE®**(无克列莫佛(Cremophor-free))、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)和**TAXOTERE®**(多西他赛, 多西紫杉醇; Sanofi-Aventis); 苯丁酸氮芥;**GEMZAR®**(吉西他滨); 6-巯鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物, 诸如顺铂和卡铂; 长春碱; 依托泊苷(VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱;**NAVELBINE®**(长春瑞滨); 米托蒽醌; 替尼泊苷; 依达曲沙; 道诺霉素; 氨基蝶呤; 卡培他滨(**XELODA®**); 伊班膦酸盐; CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸(DMFO); 类视色素, 诸如视黄酸; 以及以上任一项的药理学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0548] 化疗剂还包括(i) 抗激素剂, 其作用于调控或抑制激素对肿瘤的作用, 诸如抗-雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM), 包括例如他莫昔芬(包括**NOLVADEX®**; 枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、碘氧芬(iodoxyfene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、酮咯芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮和**FARESTON®**(枸橼酸托瑞米芬); (ii) 抑制芳香酶的芳香酶抑制剂, 其调控肾上腺中的雌激素产生, 例如, 4(5)-咪唑、氨鲁米特、**MEGASE®**(醋酸甲地孕酮)、**AROMASIN®**(依西美坦; Pfizer)、福美斯坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、**RIVISOR®**(伏氯唑(vorozole))、**FEMARA®**(来曲唑Novartis)和**ARIMIDEX®**(阿那曲唑; AstraZeneca); (iii) 抗-雄激素, 诸如氟他胺、尼鲁米特、比

卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；布舍瑞林、曲特瑞林(tripterelin)、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)、己烯雌酚、普力马林(premarin)、氟甲睾酮、全反式视黄素、芬维A胺以及曲沙他滨(1,3-二噁茂烷核苷胞嘧啶类似物)；(iv) 蛋白激酶抑制剂；(v) 脂质激酶抑制剂；(vi) 反义寡核苷酸,特别是抑制在涉及异常细胞增殖的信号传导途径中基因的表达式的那些,例如PKC- α 、Ralf和H-ras；(vii) 核酶,诸如VEGF表达抑制剂(例如ANGIOZYME®)和HER2表达抑制剂；(viii) 疫苗,诸如基因疗法疫苗,例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®和VAXID®；PROLEUKIN®, rIL-2；拓扑异构酶1抑制剂,诸如LURTOTECAN®；ABARELIX®；(ix) 以上任一项的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0549] 化疗剂还包括如上所述的抗体,包括阿仑单抗(Campath)、贝伐单抗(AVASTIN®, Genentech)；西妥昔单抗(ERBITUX®, Imclone)；帕尼单抗(VECTIBIX®, Amgen)、利妥昔单抗(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠单抗(OMNITARG®, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®, Genentech)、托西莫单抗(Bexxar, Corixa)和抗体缀合物吉妥珠单抗奥佐米星(MYLOTARG®, Wyeth)。与本发明的化合物组合作为剂的具有治疗潜力的另外的人源化单克隆抗体包括：阿泊珠单抗(apolizumab)、阿塞珠单抗(aselizumab)、阿利珠单抗(atlizumab)、巴匹珠单抗(bapineuzumab)、比伐珠单抗美登素(bivatuzumab mertansine)、美坎珠单抗美登素(cantuzumab mertansine)、西利珠单抗(cedelizumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、西土珠单抗(cidfusituzumab)、西杜珠单抗(cidtuzumab)、达克珠单抗(daclizumab)、依库珠单抗(eculizumab)、依法珠单抗(efalizumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、厄利珠单抗(erlizumab)、泛维珠单抗(felvizumab)、芳妥珠单抗(fontolizumab)、吉妥珠单抗奥加米星(gemtuzumab ozogamicin)、伊珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹木单抗、拉贝珠单抗(labetuzumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、美泊珠单抗(mepolizumab)、莫维珠单抗(motavizumab)、莫特珠单抗(motovizumab)、那他珠单抗(natalizumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、尼沃鲁单抗(nivolumab)、诺维珠(nolovizumab)、努维珠(numavizumab)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、奥马珠单抗(omalizumab)、帕利珠单抗(palivizumab)、帕考珠单抗(pascolizumab)、佩斯珠单抗(pecfusituzumab)、佩土珠单抗(pectuzumab)、培克珠单抗(pexelizumab)、拉维珠单抗(ralivizumab)、雷珠单抗(ranibizumab)、瑞利珠单抗(reslivizumab)、来利珠单抗(reslizumab)、来维珠(resyvizumab)、罗维珠单抗(rovelizumab)、卢利珠单抗(ruplizumab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、希普利珠单抗(siplizumab)、索土珠单抗(sontuzumab)、他珠单抗替塞坦(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗(talizumab)、替非珠单抗(tefibazumab)、托珠单抗(tocilizumab)、托利珠单抗(toralizumab)、西莫白介素单抗(tucotuzumab celmoleukin)、吐西珠单抗(tucusituzumab)、乌维珠单抗(umavizumab)、乌珠单抗(urtoxazumab)、优特克单抗(ustekinumab)、维西珠单抗(visilizumab)以及经遗传修饰以识别白介素-12p40蛋白的重组排他性人序列全长IgG.sub.1 λ 抗体的抗白介素-12(ABT-8744695, Wyeth Research and Abbott Laboratories)。

[0550] 化疗剂还包括“酪氨酸激酶抑制剂”,包括EGFR抑制剂;小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂,诸如穆布托尼(Mubritonib)(TAK165,Takeda);CP-724.714,(Axon Medchem BV, ErbB2受体酪氨酸激酶的口服选择性抑制剂);双重HER抑制剂,诸如EKB-569(购自Wyeth),其优先结合EGFR但抑制HER2和EGFR过表达细胞两者;拉帕替尼(GSK572016;购自Glaxo-SmithKline),一种口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂;PKI-166(购自Novartis);泛HER抑制剂,诸如卡奈替尼(CI-1033;Pharmacia);Raf-1抑制剂,诸如购自ISIS Pharmaceuticals的抑制Raf-1信号传导的反义剂ISIS-5132;非HER靶向TK抑制剂,诸如甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®,购自Glaxo SmithKline);多靶向酪氨酸激酶抑制剂,诸如舒尼替尼(SUTENT®,购自Pfizer);VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,诸如瓦他拉尼(PTK787/ZK222584,购自Novartis/Schering AG);MAPK细胞外调节激酶1抑制剂CI-1040(购自Pharmacia);喹唑啉,诸如PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉;吡啶并嘧啶;嘧啶并嘧啶;吡咯并嘧啶,诸如CGP 59326、CGP 60261和CGP 62706;吡唑并嘧啶,4-(苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;姜黄素(二阿魏酰甲烷,4,5-双(4-氟苯胺基)邻苯二甲酰亚胺);含有硝基噻吩部分的酪氨酸磷酸酯类(tyrphostines);反义分子(例如,那些与编码HER的核酸结合分子);喹喔啉(美国专利号5,804,396);曲非司汀(tryphostins)(美国专利号5,804,396);阿非尼他(Affinitac)(ISIS 3521;Isis/Lilly);PKI166(Novartis);司马沙尼(semaxinib)(Pfizer);INC-1C11(Imclone)、雷帕霉素(西罗莫司,RAPAMUNE);或如以下专利公开中的任一者中所述:美国专利号5,804,396;WO 1999/09016(American Cyanamid);WO 1998/43960(American Cyanamid);WO 1997/38983(Warner Lambert);WO 1999/06378(Warner Lambert);WO 1999/06396(Warner Lambert);WO 1996/30347(Pfizer,Inc);WO 1996/33978(Zeneca);WO 1996/3397(Zeneca)和WO 1996/33980(Zeneca)。酪氨酸激酶抑制剂还包括厄洛替尼(Tarceva®)、吉非替尼(Iressa®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼洛替尼(Tasigna®)、克唑替尼(Xalkori®)、鲁索替尼(Jakafi®)、维罗非尼(Zelboraf®)、凡德他尼(Caprelsa®)、帕唑帕尼(Votrient®)、阿法替尼(afatinib)、阿利塞替尼(alisertib)、阿莫伐替尼(amuvatinib)、阿昔替尼(axitinib)、博舒替尼(bosutinib)、布里瓦尼(brivanib)、卡尼替尼(canertinib)、卡波替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、克仑诺尼(crenolanib)、达布拉非尼(dabrafenib)、达可替尼(dacomitinib)、达尼替尼布(danuserib)、多维替尼(dovitinib)、福雷替尼(foretinib)、格尼替布(ganetespib)、依鲁替尼(ibrutinib)、伊尼帕尼(iniparib)、莱瓦替尼(lenvatinib)、利尼伐尼(linifanib)、里尼菲尼(linsitinib)、马赛替尼(masitinib)、莫罗替尼(momelotinib)、莫替沙尼(motesanib)、来那替尼(neratinib)、尼拉帕尼(niraparib)、沃洛佐米(oprozomib)、奥拉帕尼(olaparib)、皮克昔布(pictilisib)、普纳替尼(ponatinib)、奎扎替尼(quizartinib)、雷格拉非尼(regorafenib)、瑞戈替布(rigosertib)、鲁卡帕尼(rucaparib)、塞卡替尼(saracatinib)、萨瑞德吉(saridegib)、坦度替尼(tandutinib)、他索替尼(tasocitinib)、替拉替尼(telatinib)、替法替尼(tivantinib)、替沃扎尼(tivozanib)、托法替尼(tofacitinib)、特拉马替尼(trametinib)、维利帕尼(veliparib)、维莫德吉(vismodegib)、瓦拉色替(volasertib)、考比替尼(cobimetinib)(Cotellic®)等。

[0551] 化疗剂还包括地塞米松、干扰素、秋水仙碱、氯苯氨啉(metoprine)、环孢菌素、两性霉素、甲硝唑、阿仑单抗、阿利维A酸、别嘌醇、氨磷汀、三氧化二砷、天冬酰胺酶、BCG活疫苗、贝伐单抗、贝沙罗汀、克拉屈滨、里本灵(clofarabine)、达贝泊汀 α (darbepoetin alfa)、地尼介白素(denileukin)、右雷佐生、依泊汀 α (epoetin alfa)、厄洛替尼(elotinib)、非格司亭、醋酸组氨瑞林、替伊莫单抗(ibritumomab)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、雷那度胺(lenalidomide)、左旋咪唑、美司钠(mesna)、甲氧沙林(methoxsalen)、诺龙(nandrolone)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸盐(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培门冬酶(pegaspargase)、培非司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、普卡霉素(plicamycin)、吡吩姆钠(porfimer sodium)、喹纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬(toremifene)、维甲酸(tretinoin)、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑来膦酸盐(zoledronate)和唑来膦酸(zoledronic acid),以及它们药学上可接受的盐。

[0552] 化疗剂还包括氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、替可的松匹伐酯(tixocortol pivalate)、曲安奈德、曲安西龙醇(triamcinolone alcohol)、莫米松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地奈德(desonide)、氟西奈德(flucinonide)、丙酮化氟新龙(flucinolone acetonide)、倍他米松、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙、氢化可的松-17-丁酸盐、氢化可的松-17-戊酸盐、双丙酸阿氯米松(aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate)、泼尼卡酯、氯倍他松-17-丁酸盐、氯倍他松-17-丙酸盐、己酸氟可龙、特戊酸氟可龙(flucortolone pivalate)和醋酸氟甲叉龙(fluprednidene acetate);免疫选择性抗炎肽(ImSAID),诸如苯丙氨酸-谷氨酰胺-甘氨酸(FEG)及其D-异构形式(feG)(IMULAN BioTherapeutics,LLC);抗风湿药物,诸如硫唑嘌呤、环孢素(环孢菌素A)、D-青霉胺、金盐、羟氯喹、来氟米特米诺环素、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)阻断剂(诸如依那西普(Enbrel)、英夫利昔单抗(Remicade)、阿达木单抗(1-Iumira)、赛妥珠单抗(Cimzia)、戈利木单抗(Similponi))、白介素1(IL-1)阻断剂(诸如阿那白滞素(Kineret))、T细胞共刺激阻断剂(诸如阿巴西普(abatacept)(Orencia))、白介素6(IL-6)阻断剂诸如托珠单抗(ACTEMERA®);白介素13(IL-13)阻断剂,诸如拉贝珠单抗(lebrikizumab);干扰素 α (IFN)阻断剂,诸如罗他珠单抗(Rontalizumab); β 7整联蛋白阻断剂,诸如rhuma β 7;IgE途径阻断剂,诸如抗M1引发剂;分泌型同三聚体LTa3和膜结合型异三聚体LTa1/132阻断剂,诸如抗淋巴毒素 α (LTa);混杂调查性剂,诸如硫铂、PS-341、丁酸苯酯、ET-18-OCH₃或法尼基转移酶抑制剂(L-739749、L-744832);多酚,诸如槲皮素、白藜芦醇、白皮杉醇、表没食子儿茶素没食子酸酯、茶黄素、黄烷醇、原花青素、白桦脂酸(betulinic acid)以及它们的衍生物;自噬抑制剂,诸如氯喹; δ -9-四氢大麻酚(屈大麻酚, MARINOL®); β -拉帕醌(lapachone);拉帕醇;秋水仙碱;白桦脂酸;乙酰喜树碱、东莨菪素和9-氨基喜树碱;鬼臼毒素;替加氟(UFTORAL®);贝沙罗汀(TARGRETIN®);双膦酸盐,诸如氯膦酸盐(例如 BONEFOS®或 OSTAC®)、依替

膦酸盐(DIDROCAL®)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐(ZOMETA®)、阿仑膦酸盐(FOSAMAX®)、帕米膦酸盐(AREDIA®)、替鲁膦酸盐(SKELID®)或利塞膦酸盐(ACTONEL®);和表皮生长因子受体(EGF-R);疫苗,诸如THERATOPE®疫苗;哌立福辛(perifosine),COX-2抑制剂(例如塞来昔布或依托昔布),蛋白体抑制剂(例如PS341);CCI-779;替吡法尼(tipifarnib)(R11577);奥拉非尼(orafenib),ABT510;Bcl-2抑制剂,诸如奥利默森钠(GENASENSE)匹杉琼;法尼基转移酶抑制剂,诸如洛那法米(lonafamib)(SCH 6636, SARASAR™);以及以上任一项的药理学上可接受的盐、酸或衍生物;以及上述中的两种或多种的组合,诸如CHOP,即环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙的组合疗法的缩写;和FOLFOX,即奥沙利铂(ELOXATIN™)组合5-FU和甲酰四氢叶酸治疗方案的缩写。

[0553] 化疗剂还包括聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂:奥拉帕尼(Lynparza®)、鲁卡必尼(rucaprib)(Rubraca®)、尼拉帕尼(Zejula®)、他唑帕尼(talzoparib)(Talzenna®)。

[0554] 式I'或本文所述的任何式的化合物与其他剂的有效组合可通过组合的临床前和临床测试来鉴定,并且将取决于许多因素,包括疾病类型和发展阶段、患者的总体健康、剂的毒性和副作用等。

[0555] 在一些实施方案中,如本文所公开的化合物可用于与本文所公开的任何激酶抑制剂的组合疗法中以用于治疗疾病诸如癌症。示例性激酶抑制剂包括伊马替尼、巴瑞替尼(baricitinib)、吉非替尼、厄洛替尼、索拉非尼、达沙替尼、舒尼替尼、拉帕替尼、尼罗替尼、吡非尼酮、帕唑帕尼、克唑替尼、维罗非尼、凡德他尼、鲁索替尼、阿昔替尼、博舒替尼、瑞戈非尼、托法替尼、卡博替尼、帕纳替尼、曲美替尼、达拉非尼、阿法替尼、依鲁替尼、色瑞替尼、艾代拉利司(idelalisib)、尼达尼布、帕博西尼、乐伐替尼、考比替尼、XL-147、XL-765、XL-499和XL-880。在一些实施方案中,如本文所述的化合物可与HSP90抑制剂(例如, XL888)、肝X受体(LXR)调节剂、类视色素相关的孤儿受体 γ (ROR γ)调节剂、CK1抑制剂、CK1- α 抑制剂、Wnt途径抑制剂(例如SST-215)或盐皮质激素受体抑制剂(例如依沙西烯酮或XL-550)组合使用,以用于治疗本文所公开的疾病诸如癌症。

[0556] 在一些实施方案中,为了治疗癌症,如本文所公开的化合物可与PD-1的抑制剂或PD-L1的抑制剂组合使用,例如抗PD-1单克隆抗体或抗PD-L1单克隆抗体,例如纳武单抗(Opdivo)、帕博利珠单抗(Keytruda, MK-3475)、阿特珠单抗、奥伐单抗、AMP-224、AMP-514、PDR001、杜鲁伐单抗(durvalumab)、吡地利珠单抗(CT-011)、CK-301、BMS 936559和MPDL3280A;CTLA-4抑制剂,例如抗CTLA-4抗体,例如伊匹木单抗(Yervoy)和替西利姆单抗;和磷脂酰丝氨酸抑制剂,例如,巴维昔单抗(PGN401);细胞因子(IL-10、TGF- β 等)的抗体;其他抗癌剂,诸如西米匹单抗(cemiplimab)。

[0557] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物可与用于治疗癌症的疫苗接种方案组合使用。在一些实施方案中,如本文所述的化合物可与疫苗组合使用,以刺激对病原体、毒素和自身抗原的免疫响应。这种治疗方法可能特别有用的病原体的示例包括目前尚无有效疫苗的病原体、或常规疫苗不完全有效的病原体。这些包括但不限于HIV、肝炎(A、B和C)、流感、疱疹、贾第虫、疟疾、利什曼原虫、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌。

[0558] 在一些实施方案中,如本文公开的化合物可与PARP的抑制剂组合使用,例如奥拉

帕尼(Lynparza®)、鲁卡必尼(rubraca®)、尼拉帕尼(Zejula®)、他唑帕尼(Talzenna®)。

[0559] 可与载体材料组合以产生单一剂型的本文所公开的化合物或其盐和另外的一种或多种另外的治疗剂(在如上所述的包含另外的治疗剂的那些组合中)两者的量将根据所治疗的宿主和特定的施用模式而变化。在某些实施方案中,配制本发明的组合物,使得可施用本发明的0.01-100mg/kg体重/天的剂量。

[0560] 该额外的治疗剂和本文所公开的化合物可协同作用。因此,此类组合物中额外治疗剂的量可少于仅使用该治疗剂的单一疗法中所需的量,或者在使用较低剂量的情况下,对于患者可存在较少的副作用。在某些实施方案中,在此类组合物中,可施用0.01-10,000μg/kg体重/天的剂量的额外治疗剂。

[0561] 标记的化合物和测定方法

[0562] 本发明的另一方面涉及本发明的标记化合物(放射性标记、荧光标记等),其不仅可用于成像技术,还可用于体外和体内测定,以用于定位和定量组织样品(包括人)中的TAM激酶,以及用于通过抑制标记化合物的结合来鉴定TAM激酶配体。因此,本发明包括含有此类标记化合物的TAM激酶测定。

[0563] 本发明还包括同位素标记的本发明化合物。“同位素”或“放射性标记”化合物是其中一个或多个原子被具有与通常在自然界中(即天然存在的)发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代或取代的本发明化合物。可掺入本发明化合物中的合适放射性核素包括但不限于²H(对于氘也写为D)、³H(对于tri也写为T)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I和¹³¹I。掺入本发明放射性标记化合物中的放射性核素将取决于该放射性标记化合物的具体应用。例如,对于体外金属蛋白酶标记和竞争测定,掺入³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I或³⁵S的化合物将通常是最有用的。对于无线电成像应用,¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br或⁷⁷Br将通常是最有用的。

[0564] 应理解,“放射性标记的”或“标记的化合物”是已经掺入至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自自由以下组成的组:³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S和⁸²Br。

[0565] 本发明还可包括将放射性同位素掺入本发明化合物的合成方法。将放射性同位素掺入有机化合物的合成方法是本领域众所周知的,并且本领域普通技术人员将容易地认识到适用于本发明化合物的方法。

[0566] 本发明的标记化合物可用于筛选测定中以鉴定/评估化合物。例如,新合成或鉴定的标记化合物(即,测试化合物)可通过跟踪标记监测其与TAM激酶接触时的浓度变化来评估其结合TAM的能力。例如,可评估测试化合物(标记的)降低已知与TAM激酶结合的另一种化合物(即,标准化合物)的结合的能力。因此,测试化合物与标准化合物竞争结合TAM激酶的能力与其结合亲和力直接相关。相反,在其他一些筛选测定中,标准化合物被标记,测试化合物未被标记。因此,监测标记的标准化合物的浓度以评估标准化合物与测试化合物之间的竞争,并由此确定测试化合物的相对结合亲和力。

[0567] 合成

[0568] 本发明的化合物可通过下述合成程序制备。用于制备这些化合物的原料和试剂可购自商业供应商诸如Sigma Aldrich Chemical Co.(Milwaukee,Wis.)或Bachem(Torrance,Calif.),或通过本领域技术人员已知的方法按照参考文献中所述的程序制备,所述参考文献诸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷

(John Wiley和Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley和Sons,1991);March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley和Sons,第4版);和Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。这些方案仅是可合成本发明化合物的一些方法的示例,并且可对这些方案进行各种修改,并且将向参考本公开的本领域技术人员建议。如果需要,可使用常规技术分离和纯化反应的原料和中间体,所述常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。可使用常规手段来表征此类物质,包括物理常数和光谱数据。

[0569] 除非有相反的说明,否则本文所述的反应在大气压下且在约-78℃至约150℃、更优选约0℃至约125℃的温度范围内、最优选约室温(或环境温度)(例如约20℃)下进行。除非另有说明(如在氢化的情况下),所有反应均在氮气气氛下进行。

[0570] 本文所公开和所要求保护的化合物在其结构中具有不对称碳原子或季铵化氮原子,并且可通过本文所述的合成制备为单一立体异构体、外消旋体、或对映异构体和非对映异构体的混合物。该化合物也可作为几何异构体存在。所有这些单一立体异构体、外消旋体和几何异构体及它们的混合物均在本发明的范围内。

[0571] 本发明的一些化合物可作为互变异构体存在。例如,在存在酮或醛的情况下,分子可以烯醇形式存在;在存在酰胺的情况下,分子可作为亚胺存在;并且在存在烯胺的情况下,分子可作为亚胺存在。所有这些互变异构体都在本发明的范围内。

[0572] 用于从立体异构体的外消旋混合物或非外消旋混合物中制备和/或分开和分离单一立体异构体的方法是本领域众所周知的。例如,光学活性(R)-和(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。对映异构体(R-和S-异构体)可通过本领域普通技术人员已知的方法拆分,例如通过:形成可通过例如结晶分离的非对映异构体盐或复合物;通过形成可例如通过结晶分离的非对映异构体衍生物;一种对映异构体与对映异构体特异性试剂的选择性反应,例如酶促氧化或还原,随后分离修饰的和未修饰的对映异构体;或在手性环境中例如在手性载体(诸如具有键合的手性配体的二氧化硅)上或在手性溶剂的存在下进行气-液或液相色谱。应当理解,在通过上述分离程序中的一种将期望的对映异构体转化为另一种化学实体的情况下,可能需要进一步的步骤以释放期望的对映异构体形式。另选地,特定的对映异构体可通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成来合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为另一种。对于富含特定对映异构体的对映异构体混合物,主要组分对映异构体可通过重结晶进一步富集(伴随产率的损失)。

[0573] 此外,本发明的化合物可与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等的非溶剂化以及溶剂化形式存在。通常,出于本发明的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

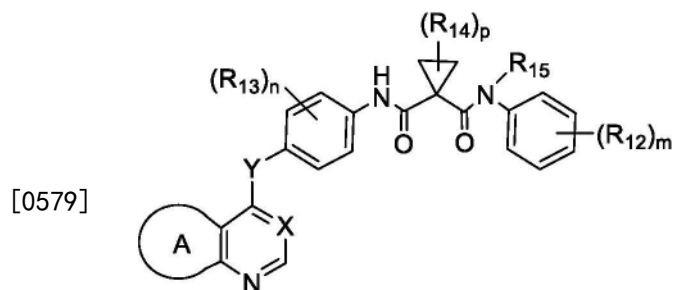
[0574] 本发明的方法可作为半连续或连续方法进行,更优选作为连续方法进行。

[0575] 除非另外指出,否则如上所述的本发明可在溶剂或两种或更多种溶剂的混合物的存在下进行。特别地,溶剂是水性溶剂或有机溶剂,诸如醚类溶剂(例如四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二异丙基醚、叔丁基甲基醚或二丁醚)、脂族烃溶剂(例如己烷、庚烷或戊烷)、饱和脂环烃溶剂(例如环己烷或环戊烷)或芳族溶剂(例如甲苯、邻二甲苯、间二甲苯或对二甲苯或叔丁基苯)或它们的混合物。

[0576] 不具有本文明确公开的合成路线的原料和试剂通常可从商业来源获得或使用本领域技术人员熟知的方法容易地制备。

[0577] 方法

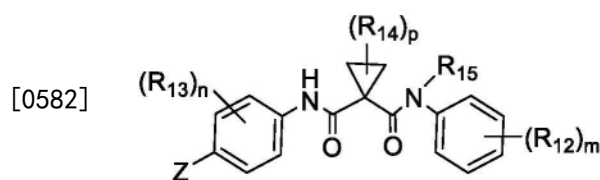
[0578] 在一个方面,本发明提供了一种用于制备式I'的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



I'

[0580] 所述方法包括:

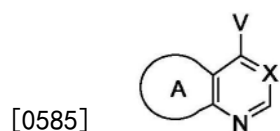
[0581] 使式X的化合物:



X

[0583]

[0584] 与式XI的化合物反应:



XI

[0586] 其中

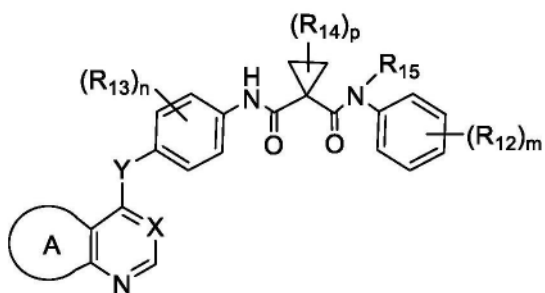
[0587] 环A、Y、X、R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅在本文中定义;

[0588] Z选自由以下组成的组: NH₂、SH和OH; 并且

[0589] V为离去基团。

[0590] 在另一个方面,本发明提供了一种用于制备式I'的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

[0591]



I'

[0592] 所述方法包括:

[0593] 使式XII的化合物:

[0594]

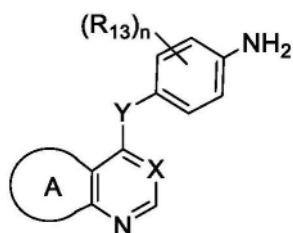


[0595]

XII

[0596] 与式XIII的化合物反应:

[0597]



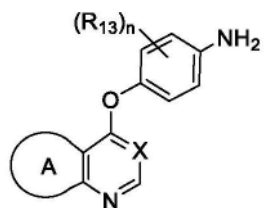
XIII

[0598] 其中

[0599] 环A、Y、X、R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅在本文中定义。

[0600] 在该方面的一个实施方案中,本发明提供了制备式XIII'的化合物的方法

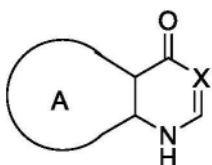
[0601]



XIII'

[0602] 包括使式XIV的化合物:

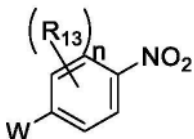
[0603]



XIV

[0604] 与式XV的化合物反应:

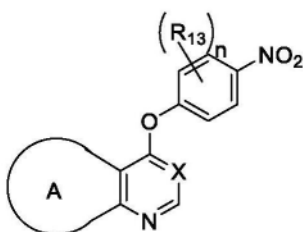
[0605]



XV

[0606] 以形成式XVI的化合物:

[0607]



XVI

[0608] 并且还原所述式XVI的化合物以形成式XIII的化合物。

[0609] 提供以下实施例用于进一步说明的目的,并不旨在限制所要求保护的本发明的范围。

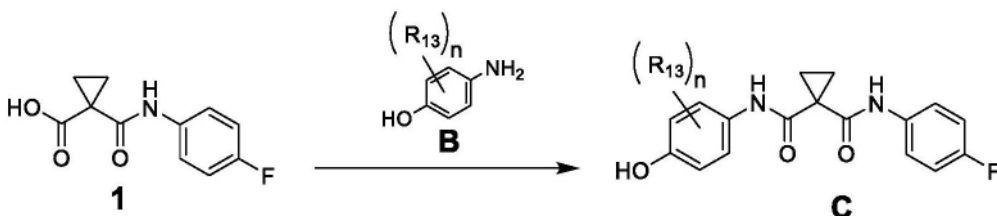
[0610] 实施例

[0611] 一般实验程序:

[0612] 以下一般程序是合成本发明化合物的实施例。本领域普通技术人员应理解,一般程序可适于制备其他式I的化合物。

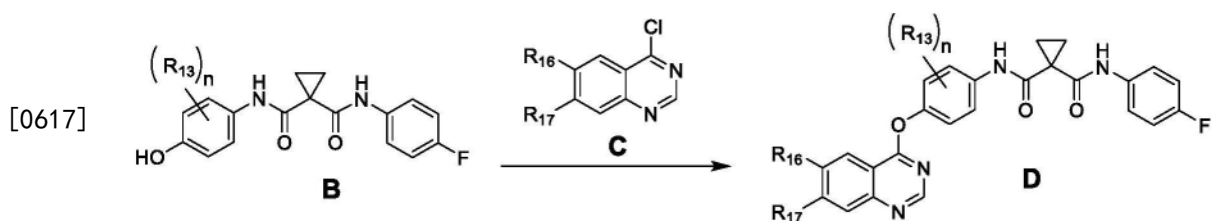
[0613] 一般程序A

[0614]



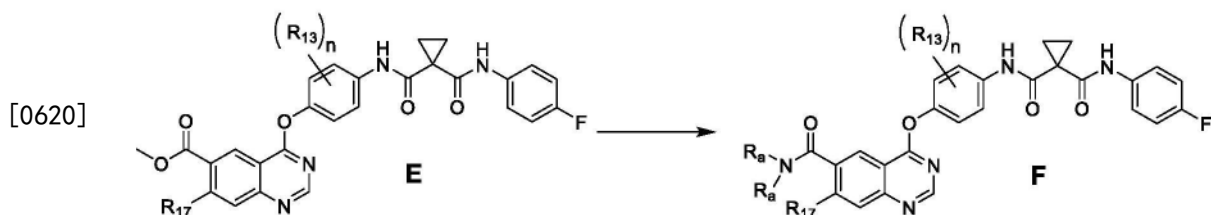
[0615] 羧酸化合物1可通过使用已知的偶联试剂诸如EDCI、DCC、HATU、BOP等与式B的中间体偶联而转化为式C的化合物。该反应可在碱诸如三乙胺、DIEA、吡啶等的存在下进行。偶联反应也可在溶剂诸如DMF、DMA、DCM、THF等的存在下进行。

[0616] 一般程序B



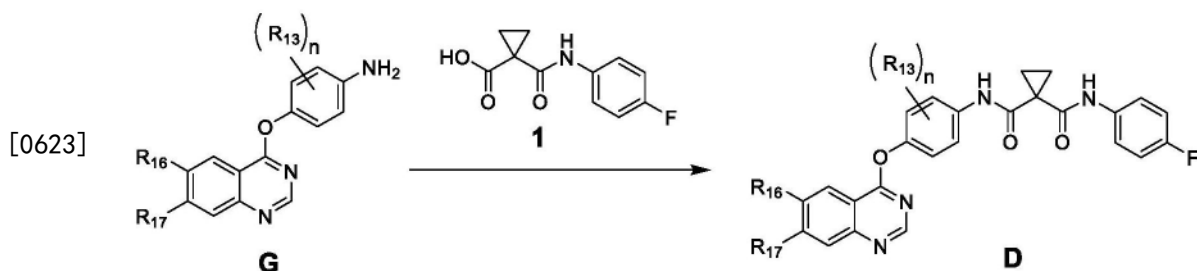
[0618] 式B的化合物可通过在强碱诸如叔丁醇钾或碳酸钾的存在下在极性有机溶剂诸如DMSO或DMF中与式C的化合物反应而转化为式D的化合物。式B的化合物也可通过在过渡金属偶联条件下与式C的化合物反应而转化为式D的化合物。示例性条件包括钯偶联剂, 诸如在1) TrixiePhos和苯甲醚或2) Xphos、 K_3PO_4 、甲苯和N-甲基-2-吡咯烷 (NMP) 存在下的Pd(OAc) $_2$ 。

[0619] 一般程序C



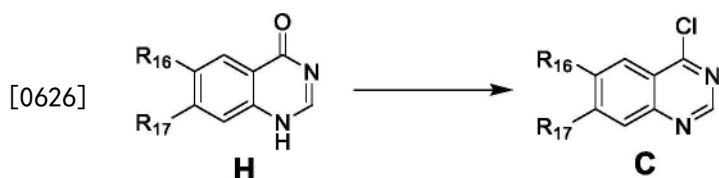
[0621] 式E的酯可通过首先水解为对应的羧酸并且然后与式NH(R_a) $_2$ 的胺偶联而转化为对应的式F的酰胺化合物, 其中每个R_a可相同或不同, 或者其中两个R_a取代基与它们所连接的氮一起形成环状结构。水解步骤可用氢氧化物碱诸如氢氧化钠或氢氧化锂在极性溶剂诸如水、甲醇、THF、DMF、DMSO或它们的任意组合中进行。偶联步骤可使用已知的偶联试剂诸如EDCI、DCC、HATU、BOP等在碱诸如三乙胺、DIEA、吡啶等的存在下并且在溶剂诸如DMF、DMA、DCM、THF等的存在下进行。

[0622] 一般程序D



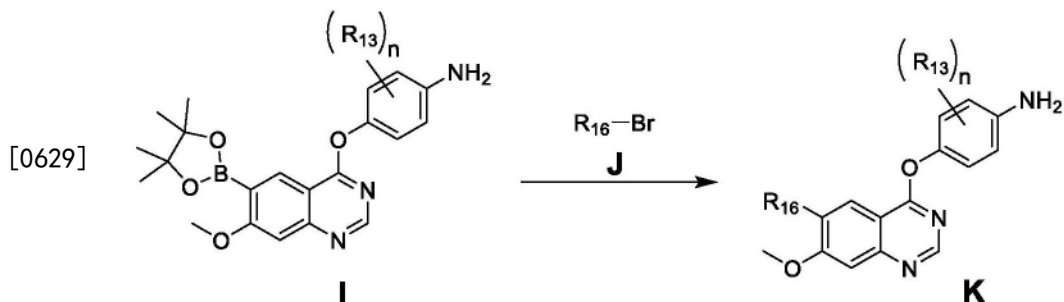
[0624] 式G的化合物可通过1) 与化合物1直接偶联或2) 活化化合物1的羧酸部分, 然后用式G的化合物进行亲核取代而转化为式D的化合物。偶联途径可使用已知的偶联试剂诸如EDCI、DCC、HATU、BOP等在碱诸如三乙胺、DIEA、吡啶等的存在下并且在溶剂诸如DMF、DMA、DCM、THF等的存在下进行。化合物1的羧酸部分的活化可通过使用本领域技术人员已知的方法, 首先用酚化合物诸如五氟苯酚或对硝基苯酚将化合物1的羧酸酯化以形成相应的酚盐来完成。第二, 将活化的化合物1用式G的化合物进行亲核取代将提供式D的化合物。

[0625] 一般程序E



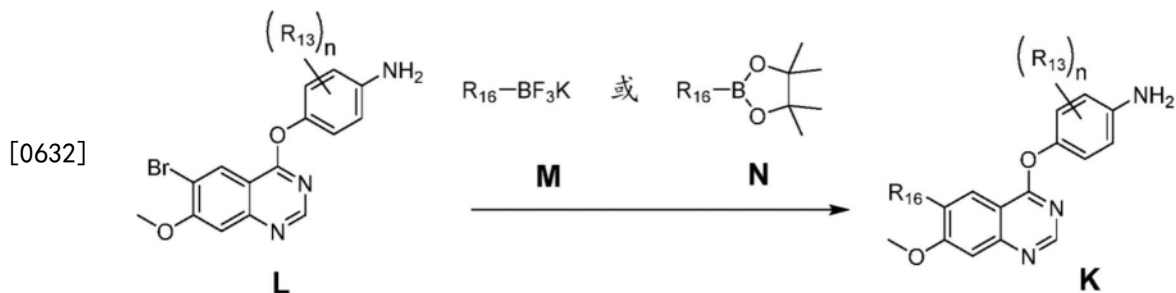
[0627] 式H的化合物可通过暴露于氯化试剂诸如草酰氯、 SOCl_2 和 POCl_3 而转化为式C的化合物。转化可在溶剂存在下或在纯净条件下进行。

[0628] 一般程序F



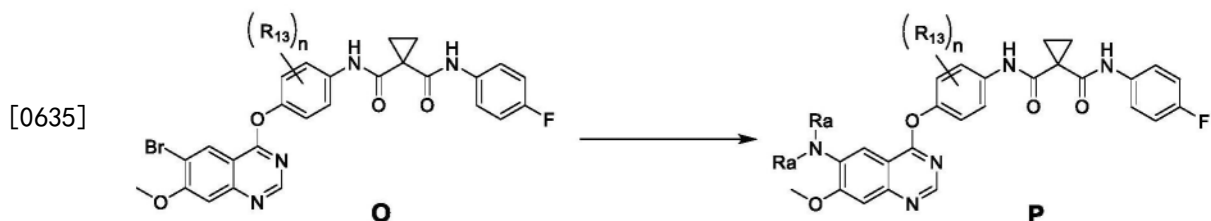
[0630] 式I的化合物可使用偶联化学转化为式K的化合物。例如,式I的化合物可与式J的化合物在过渡金属催化剂诸如双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)的存在下在溶剂诸如1,4-二噁烷中在碱诸如碳酸钠的存在下(任选在微波辐射下)反应。

[0631] 一般程序G



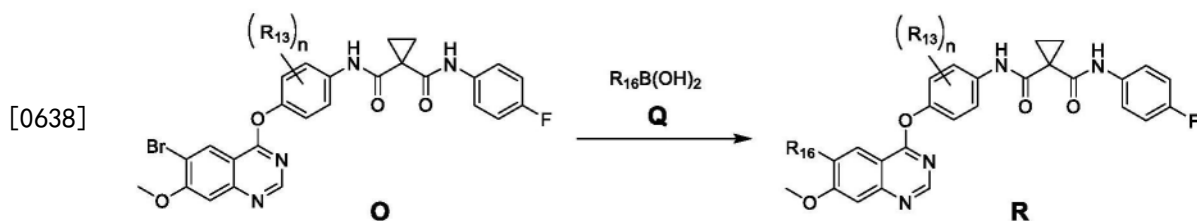
[0633] 式L的化合物可使用偶联化学转化为式K的化合物,例如式I的化合物可与式M或N的化合物在过渡金属催化剂诸如双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)的存在下在溶剂诸如1,4-二噁烷中在碱诸如碳酸钠的存在下(任选在微波辐射下)反应。

[0634] 一般程序H



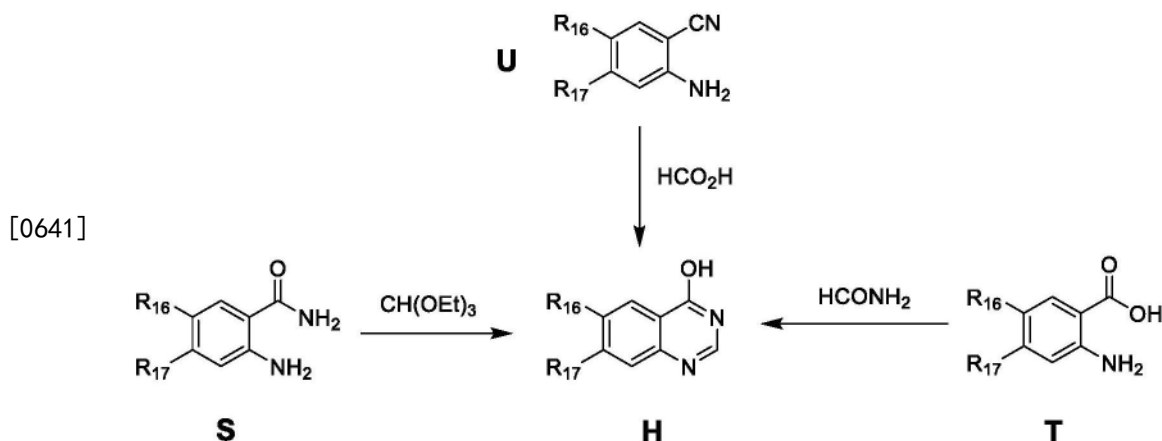
[0636] 式O的化合物可通过与式 $\text{NH}(\text{R}_a)_2$ 的胺偶联而转化为相应的式P的胺化合物,其中每个 R_a 可相同或不同,或者其中两个 R_a 取代基与它们所连接的氮一起形成环状结构。偶联步骤可使用过渡金属催化剂诸如双(三叔丁基膦)钯(0)在碱诸如 K_3PO_4 存在下在极性溶剂诸如DMF、DMSO或DMA中进行。

[0637] 一般程序I



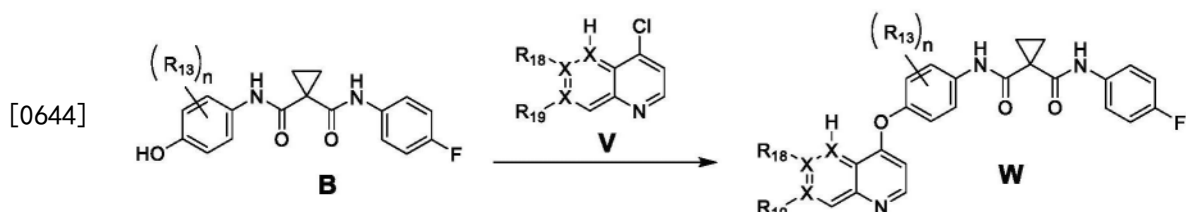
[0639] 式O的化合物也可通过与式Q的硼酸化合物在过渡金属催化剂诸如双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)、碱诸如碳酸钠和溶剂诸如1,4-二噁烷的存在下(任选在微波辐射下)偶联而转化为式R的化合物。

[0640] 一般程序J



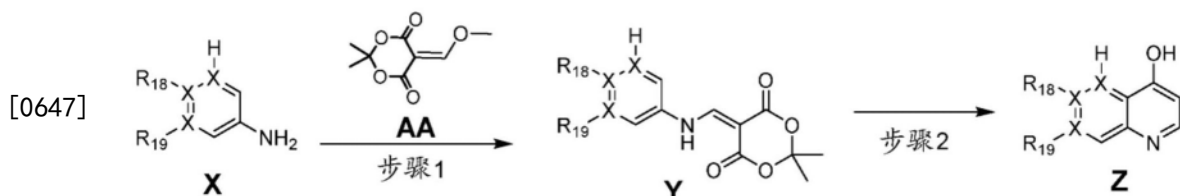
[0642] 式H的化合物(此处示出为烯醇互变异构体)也可由式U的氰基化合物、式S的酰胺化合物或式T的羧酸化合物合成。在原甲酸三乙酯的存在下,在升高的温度下于纯净条件下(任选在微波辐射下)将式S的化合物转化为式H。在甲酰胺的存在下,在升高的温度下于纯净条件下(任选在微波辐射下)将式T的化合物转化为式H。在甲酸的存在下,在升高的温度下于纯净条件下将式U的化合物转化为式H。

[0643] 一般程序K



[0645] 式B的化合物可通过在强碱诸如叔丁醇钾或碳酸钾的存在下在极性有机溶剂诸如DMSO或DMF中与其中X为碳或氮并且其中当它们所连接的X变量为氮时R₁₈和/或R₁₉不存在的式V的化合物反应而转化为式W的化合物。式B的化合物也可通过在过渡金属偶联条件下与式V的化合物反应而转化为式W的化合物。示例性条件包括钯偶联剂,诸如在1) TrixiePhos和苯甲醚或2) Xphos、K₃PO₄、甲苯和N-甲基-2-吡咯烷(NMP)存在下的Pd(OAc)₂。

[0646] 一般程序L



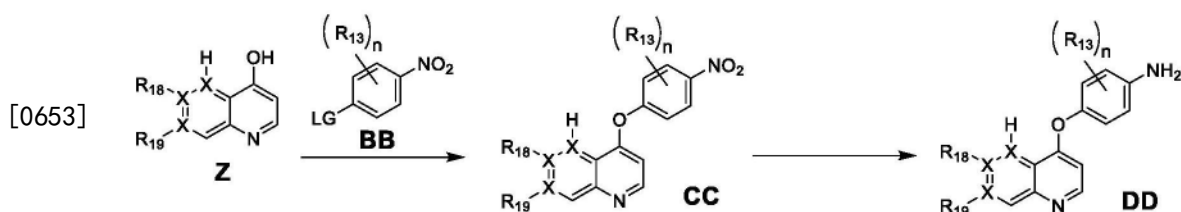
[0648] 步骤1

[0649] 可通过使其中变量X为碳或氮并且其中当它们所连接的X变量为氮时 R_{18} 和/或 R_{19} 不存在的式X的化合物与式AA的缩醛化合物在升高的温度下在溶剂诸如三甲氧基甲烷或异丙醇中反应而获得式Y的化合物。还可通过在加入式X的化合物之前首先使2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮在三甲氧基甲烷中反应而原位获得式AA的化合物。

[0650] 步骤2

[0651] 可通过式Y的化合物在高温下在高温溶剂诸如二苯醚或道氏热载体(dowtherm)中的内环化而获得式Z的化合物。

[0652] 一般程序M



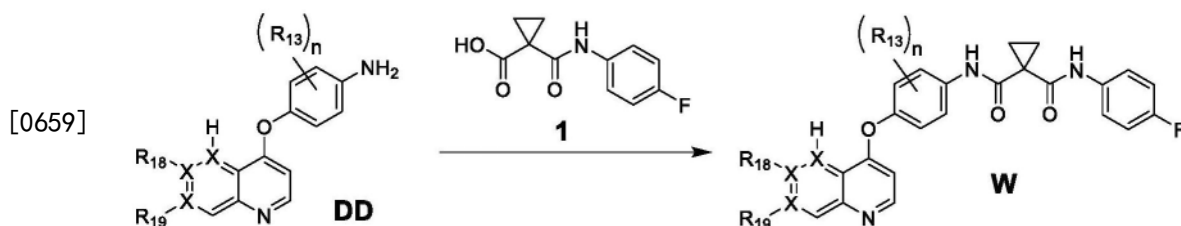
[0654] 步骤1

[0655] 式Z的化合物,其中X为碳或氮并且其中当它们所连接的X变量为氮时 R_{18} 和/或 R_{19} 不存在,可通过与式BB的化合物(其中“LG”为离去基团)在1)碳酸铯、或2)氧化银的存在下在溶剂诸如乙腈、DMF、DMSO、或DMA中反应而转化为式CC的化合物。

[0656] 步骤2

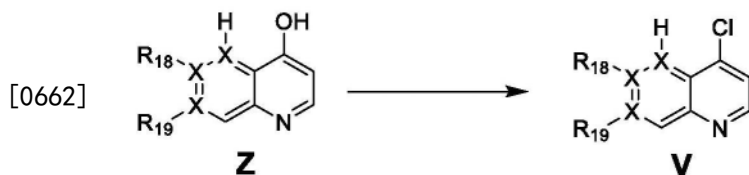
[0657] 使用本领域技术人员已知的方法,诸如在Pd/C或镍金属的存在下用氢气,或通过 NH_4Cl 的存在下在溶剂诸如水、甲醇、乙醇或它们的组合中用铁金属还原,可将式CC的化合物的硝基部分还原以提供式DD的化合物。

[0658] 一般程序N



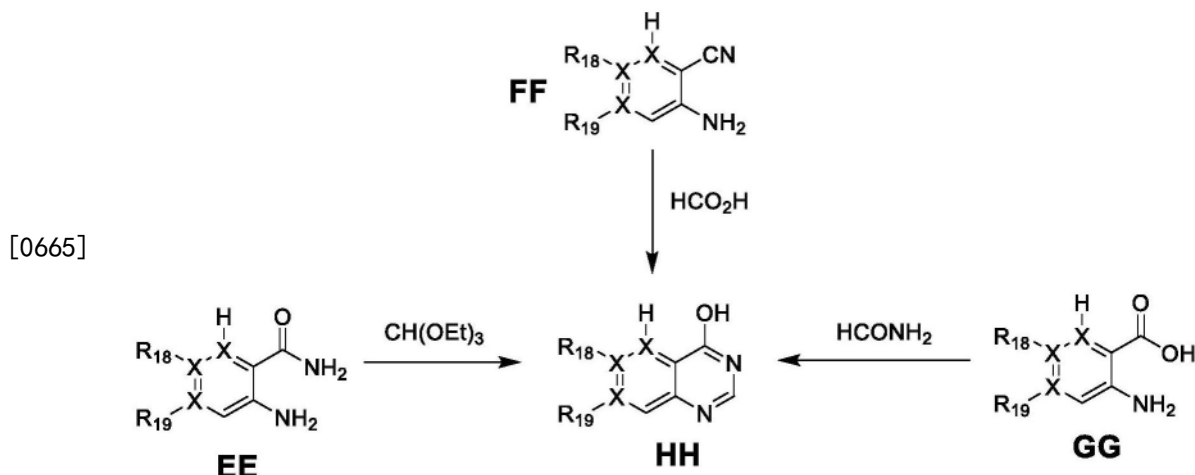
[0660] 式DD的化合物,其中X为碳或氮,并且其中当它们所连接的X变量为氮时 R_{18} 和/或 R_{19} 不存在,可通过1)与化合物1直接偶联或2)活化化合物1的羧酸部分,然后用式DD的化合物亲核取代而转化为式W的化合物。偶联途径可使用已知的偶联试剂诸如EDCI、DCC、HATU、BOP等在碱诸如三乙胺、DIEA、吡啶等的存在下并且在溶剂诸如DMF、DMA、DCM、THF等的存在下进行。化合物1的羧酸部分的活化可通过使用本领域技术人员已知的方法,首先用酚化合物诸如五氟苯酚或对硝基苯酚将化合物1的羧酸酯化以形成相应的酚盐来完成。第二,将活化的化合物1用式DD的化合物进行亲核取代将提供式W的化合物。

[0661] 一般程序O



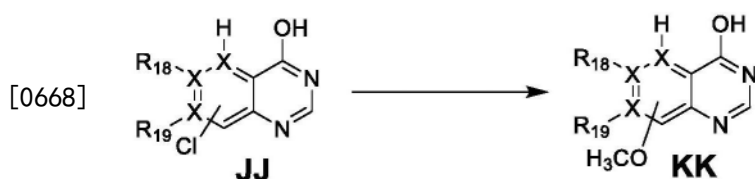
[0663] 式Z的化合物,其中X为碳或氮并且其中当它们所连接的X变量为氮时 R_{18} 和/或 R_{19} 不存在,可通过暴露于氯化试剂诸如草酰氯、 SOCl_2 和 POCl_3 而转化为式V的化合物。转化可在溶剂存在下或在纯净条件下进行。

[0664] 一般程序P



[0666] 式HH的化合物,其中X为碳或氮并且其中当它们所连接的X变量为氮时 R_{18} 和/或 R_{19} 不存在,可由式FF的氰基化合物、式EE的酰胺化合物或式GG的羧酸化合物合成。在原甲酸三乙酯的存在下,在升高的温度下于纯净条件下(任选在微波辐射下)将式EE的化合物转化为式HH。在甲酰胺的存在下,在升高的温度下于纯净条件下(任选在微波辐射下)将式GG的化合物转化为式HH。在甲酸的存在下,在升高的温度下于纯净条件下将式FF的化合物转化为式HH。

[0667] 一般程序Q

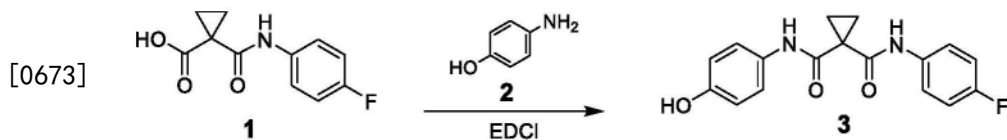


[0669] 式JJ的化合物,其中X为碳或氮并且其中当它们所连接的X变量为氮时 R_{18} 和/或 R_{19} 不存在,可通过在升高的温度下(任选在微波辐射下)在溶剂(优选无水甲醇)中与 NaOCH_3 反应而转化为式KK的化合物。

[0670] 提供以下具体实施例以便可进一步理解本发明,并不意味着以任何方式限制本发明的范围。

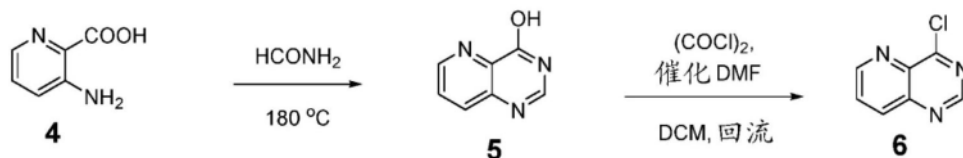
[0671] 具体实验程序:

[0672] 实施例1:N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(3)

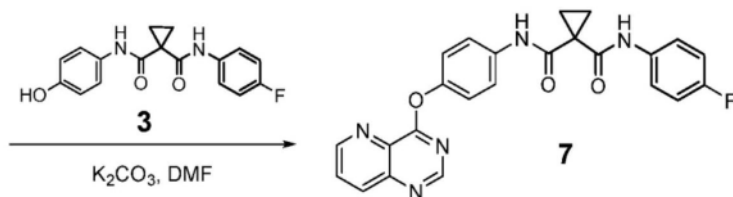


[0674] N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(3):向化合物1(10g, 44.80mmol, 1当量)和化合物2(5.87g, 53.8mmol, 1.2当量)的二甲基乙酰胺(DMA)(60mL)溶液中加入3-(乙基氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(EDCI)(10.31g, 53.8mmol, 1.2当量)。将混合物在20℃下剧烈搅拌直至反应完成。将混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液(aq)(400mL)中,并用EtOAc(4x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤,用无水(anhyd)Na₂SO₄干燥,并浓缩。得到化合物3(21g,粗)(50%纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.16(br s, 1H), 9.72(br s, 1H), 7.61(dd, 2H), 7.34(d, 2H), 7.13(t, 2H), 6.68(d, 2H), 1.42(s, 4H); MS(EI)为C₁₇H₁₅FN₂O₃, 实测值314.9(MH⁺)。

[0675] 实施例2:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(7)



[0676]



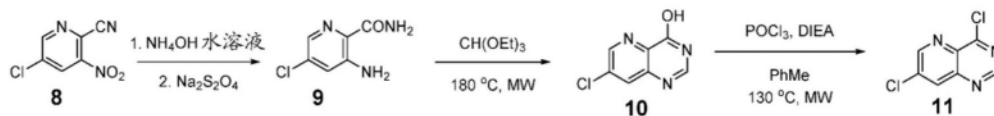
[0677] 吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(5):将化合物4(1.0g, 7.2mmol)于甲酰胺(2.5mL)中的混合物在140℃下搅拌1小时,然后在170℃下搅拌1小时,并且最后在180℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,并加入水。将所得悬浮液过滤,并将固体用水洗涤并悬浮于MeOH中。将悬浮液过滤,并将固体用DCM洗涤,然后用己烷洗涤,并真空干燥,得到化合物5,为棕色固体(280mg, 26%产率)。MS为C₇H₅N₃O, 实测值148(MH⁺)。

[0678] 4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(6):向化合物5(160mg, 1.1mmol)和DMF(1滴)于干燥DCM(2.0mL)中的混合物中滴加草酰氯(0.24mL, ~2.5当量),并将所得混合物回流过夜。蒸发反应混合物,并将残余物用冷的饱和NaHCO₃水溶液(<10℃)处理,然后用EtOAc(3x)萃取。将合并的萃取物用无水Na₂SO₄干燥并蒸发,得到化合物6,为棕色固体(83mg, ~90%纯度, ~40%产率)。该物质无需进一步纯化即用于随后的步骤。MS为C₇H₄ClN₃, 实测值166(MH⁺)。

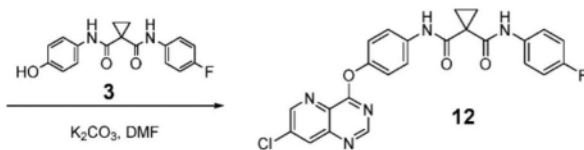
[0679] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(7):将化合物6(39mg, 0.24mmol)、化合物3(63mg, 0.2mmol)和K₂CO₃(76mg, 0.55mmol)于DMF(1.0mL)中的混合物在80℃下搅拌20分钟。将反应混合物冷却至室温,并加入水。将所得悬浮液过滤,并将固体用水洗涤并真空干燥,得到粗化合物7,为棕色固体(89mg, ~90%产率)。使粗化合物7(80mg)经受硅胶色谱,用0%-100%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到纯化化合物7,为白色固体(70mg, 79%产率)。MS为C₂₄H₁₈FN₅O₃, 实测值444(MH⁺)。

[0680] 实施例3:1-N-[4-(7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)

环丙烷-1,1-二甲酰胺(12)



[0681]



[0682] 3-氨基-5-氯吡啶甲酰胺(9):向化合物8(1.83g,10.0mmol)的水溶液(20mL)中加入28% NH_4OH 水溶液(4.0mL,28.5mmol),并将反应物在室温下搅拌20分钟。加入亚硫酸氢钠(10.0g,85%,57.3mmol),并将反应混合物在室温下搅拌90分钟。通过真空过滤收集黄色沉淀物,得到化合物9,为黄色固体(0.77g,45%产率)。MS为 $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$,实测值172(MH⁺)。

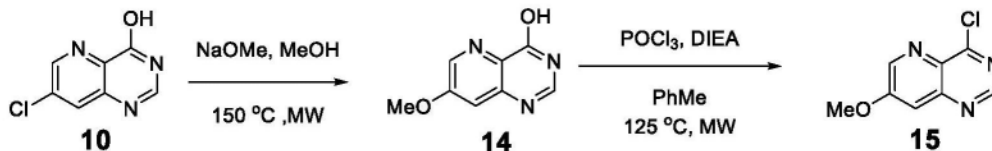
[0683] 7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(10):将化合物9(220mg,1.27mmol)的原甲酸三乙酯悬浮液(2.5mL)在180℃下通过微波辐射30分钟。冷却至室温后,将棕色沉淀物通过真空过滤收集并用己烷洗涤,得到化合物10(220mg,95%产率)。MS为 $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$,实测值182(MH⁺)。

[0684] 4,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(11):向化合物10(90mg,0.5mmol)于甲苯(4mL)中的混合物中加入DIEA(0.25mL,1.44mmol)和三氯氧磷(0.15mL,1.64mmol),并将反应物在微波辐射下于130℃下搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩,并使所得残余物经受硅胶色谱,用0%-80%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到化合物11,呈白色晶体(71mg,71%产率)。MS为 $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{N}_3$,实测值200(MH⁺)。

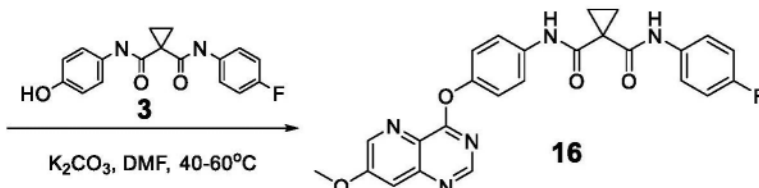
[0685] 1-N-[4-(7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(12):以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物11制备化合物12。MS为 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClFN}_5\text{O}_3$,实测值478(MH⁺)。

[0686] 1-N-[4-(7-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(13):以与实施例3中化合物12类似的方法,用5-溴-3-硝基吡啶甲腈代替化合物8开始反应顺序,制备化合物13。MS为 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrFN}_5\text{O}_3$,实测值522(MH⁺)。

[0687] 实施例4:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(16)



[0688]



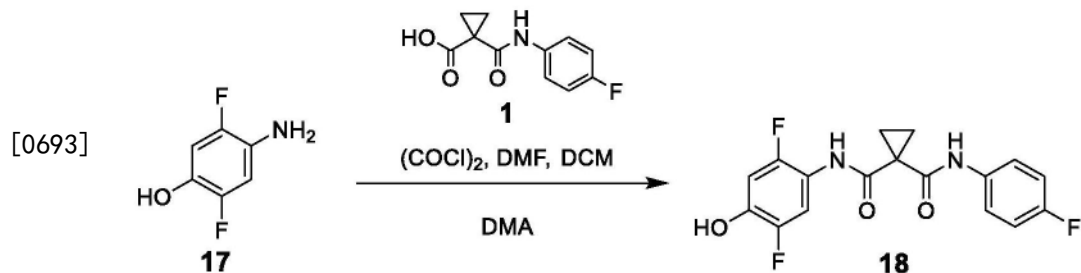
[0689] 7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(14):在微波小瓶中装入化合物10(220mg,1.22mmol)和1.0M甲醇钠的甲醇溶液(6.5mL,6.5mmol)。将小瓶加盖并在微波反应器中于

150℃下辐照90分钟。将反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液(5mL)中和,浓缩并用冷水稀释。通过真空过滤收集所得沉淀物,并真空干燥,得到化合物14,为灰白色固体(183mg,85%产率)。MS为 $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$,实测值178(MH⁺)。

[0690] 4-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(15):以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式,由化合物14制备化合物15。MS为 $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$,实测值196(MH⁺)。

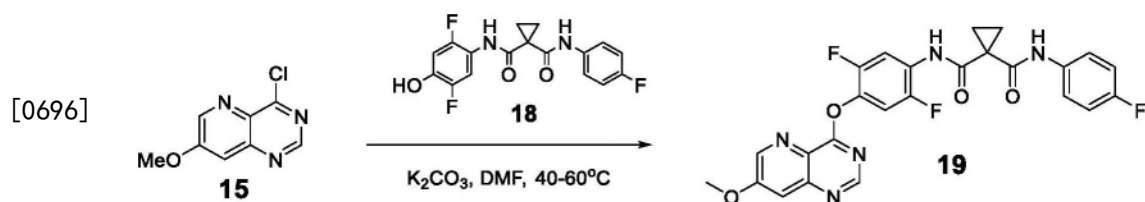
[0691] -N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(16):以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物15制备化合物16。MS为 $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4$,实测值474(MH⁺)。

[0692] 实施例5:N-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(18)



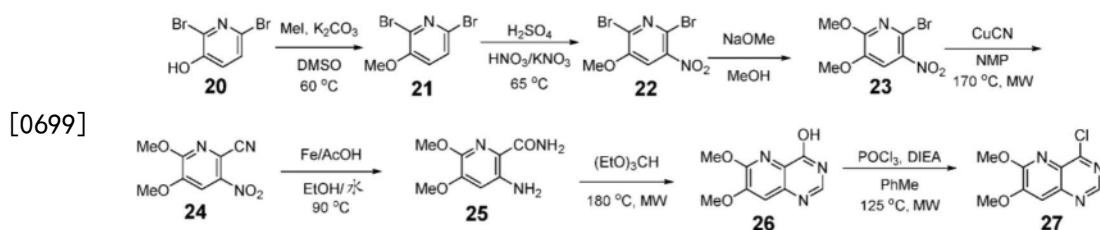
[0694] N-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(18):向化合物1(242.87mg,1.03mmol,1.5当量)的DCM(10mL)的溶液中加入 $(\text{COCl})_2$ (157.45mg,1.24mmol,1.8当量),然后加入DMF(68.91 μmol ,5.30 μL ,0.1当量)。将混合物在15℃下搅拌1小时。向混合物中加入化合物17(100mg,689.15 μmol ,1.0当量)于DMA(6mL)中的溶液,并将所得混合物在15℃下搅拌1小时。将反应物用 NaHCO_3 水溶液(50mL)猝灭,用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的萃取物用饱和 NaCl 水溶液(2x100mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0%-10%MeOH的DCM溶液)纯化,得到化合物18,为棕色固体(180mg,67.1%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.32(s,1H),10.22(s,1H),9.97(s,1H),7.66-7.54(m,3H),7.16(t,2H),6.83(dd,1H),1.61-1.48(m,4H);MS为 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$,实测值350.9(MH⁺)。

[0695] 实施例6:1-N'-[2,5-二氟-4-(7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(19)



[0697] 1-N'-[2,5-二氟-4-(7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(19):以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物15制备化合物19。MS为 $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$,实测值510(MH⁺)。

[0698] 实施例7:4-氯-6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(27)



[0700] 2,6-二溴-3-甲氧基吡啶 (21): 向化合物20 (2.62g, 10.4mmol) 的DMSO (4.5mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (1.35g, 9.8mmol) 和甲基碘 (2.2mL, 35.3mmol), 并将反应混合物在60℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温, 并倒入水 (50mL) 中并过滤。将所得固体用冰冷的水洗涤并真空干燥, 得到化合物21 (2.5g, 90%产率)。MS为 $C_6H_5Br_2NO$, 实测值268 (MH⁺)。

[0701] 2,6-二溴-3-甲氧基-5-硝基吡啶 (22): 在0℃下向 H_2SO_4 (15mL) 中加入硝酸 (67%, 4.0mL) 和 KNO_3 (2.0g), 然后加入化合物21 (2.0g, 7.5mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌过夜, 然后将其倒入碎冰中, 并用固体 Na_2CO_3 小心地中和, 然后用EtOAc萃取 (2次)。浓缩合并的有机萃取物, 并将所得残余物通过快速硅胶色谱法 (0-80% EtOAc的己烷溶液) 纯化, 得到化合物22 (732mg, 31%产率)。

[0702] 2-溴-5,6-二甲氧基-3-硝基吡啶 (23): 向化合物22 (200mg, 0.64mmol) 的无水MeOH (6mL) 溶液中加入NaOMe (46mg, 0.85mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后真空浓缩。将所得残余物用水洗涤并过滤。将收集的固体用冰冷的水洗涤并真空干燥, 得到化合物23 (150mg, 89%产率)。

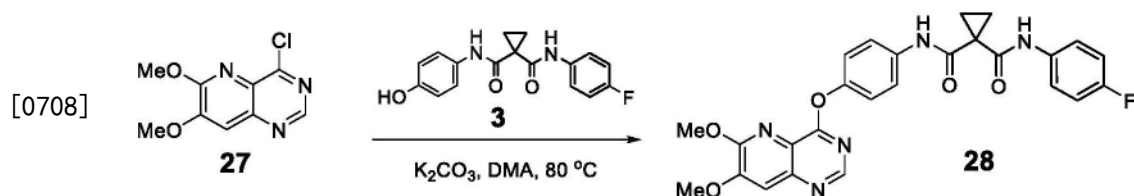
[0703] 5,6-二甲氧基-3-硝基吡啶甲腈 (24): 将化合物23 (150mg, 0.57mmol) 和CuCN (170mg, 1.90mmol) 于NMP (5mL) 中的混合物在微波辐射下于170℃加热10分钟, 然后冷却至室温。将反应混合物倒入冰水中, 并将所得悬浮液过滤, 用水洗涤, 并重悬于热EtOAc中30分钟。将所得混合物通过Celite®过滤, 并将滤液真空浓缩, 得到化合物24, 其无需进一步纯化即使用。

[0704] 3-氨基-5,6-二甲氧基吡啶甲酰胺 (25): 将化合物24与Fe (130mg, 2.0mmol)、AcOH (0.4mL, 6.7mmol)、水 (6mL) 和EtOH (14mL) 混合。将混合物在90℃下搅拌20分钟, 然后冷却至室温。用28% NH_4OH 水溶液调节pH直至碱性。将所得混合物通过Celite®过滤。在真空下从滤液中去除挥发性有机物, 并将所得混合物用EtOAc萃取 (2次)。浓缩合并的EtOAc萃取物, 并将所得残余物通过快速硅胶色谱法 (0-100% EtOAc的己烷溶液) 纯化, 得到化合物25, 为灰白色固体 (49mg, 2步产率44%)。MS为 $C_8H_{11}N_3O_3$, 实测值198 (MH⁺)。

[0705] 6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇 (26): 以与实施例3的步骤2中由化合物9制备化合物10类似的方式, 由化合物25制备化合物26。MS为 $C_9H_9N_3O_3$, 实测值208 (MH⁺)。

[0706] 6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇 (27): 以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式, 由化合物26制备化合物27。MS为 $C_9H_8ClN_3O_2$, 实测值226 (MH⁺)。

[0707] 实施例8: 1-N-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (28)



[0709] 1-N-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (28): 以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式, 由化合物27制备化合物28。MS为 $C_{26}H_{22}FN_5O_5$, 实测值504(MH⁺)。

[0710] 以与实施例8中化合物28类似的方法, 使用适当取代的N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(其使用与实施例1或实施例5中使用的那些类似的方法合成), 由化合物27制备以下化合物。

[0711] 1-N'-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (29): MS(EI)为 $C_{26}H_{21}ClFN_5O_5$, 实测值538(MH⁺)。

[0712] 1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (30): MS(EI)为 $C_{26}H_{21}F_2N_5O_5$, 实测值522(MH⁺)。

[0713] 1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (31): MS(EI)为 $C_{26}H_{21}F_2N_5O_5$, 实测值522(MH⁺)。

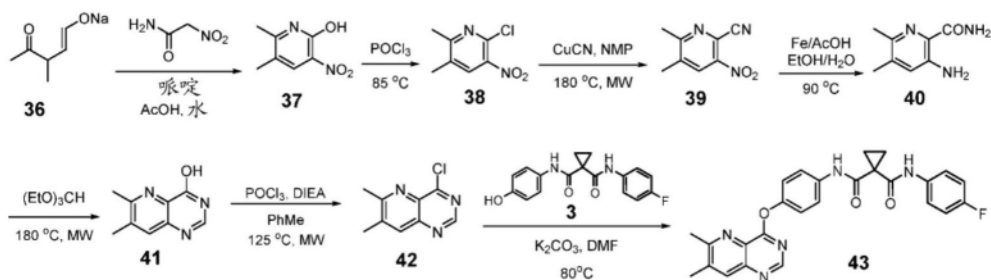
[0714] 1-N'-[2-氯-4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (32): MS(EI)为 $C_{26}H_{21}ClFN_5O_5$, 实测值538(MH⁺)。

[0715] 1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2-甲基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (33): MS(EI)为 $C_{27}H_{24}FN_5O_5$, 实测值518(MH⁺)。

[0716] 1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2,3-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (34): MS(EI)为 $C_{26}H_{20}F_3N_5O_5$, 实测值540(MH⁺)。

[0717] 1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-2,5-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (35): MS(EI)为 $C_{26}H_{20}F_3N_5O_5$, 实测值540(MH⁺)。

[0718] 实施例9: 1-N-[4-(6,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (43)



[0719]

[0720] 5,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-醇 (37): 化合物37是通过改进用于由化合物如36与2-氰基乙酰胺反应制备3-氰基吡啶酮的已知程序得到的(J. Med. Chem. 2005, 48 (6), 1948-1964)。用2-硝基乙酰胺(1.7 g, 16.3 mmol)替代2-氰基乙酰胺并与化合物36(2.0 g, 14.7 mmol)反应, 得到化合物37(780 mg, 32%产率)。MS为 $C_7H_8N_2O_3$, 实测值169(MH⁺)。

[0721] 2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶 (38): 将化合物37(330 mg, 1.96 mmol)和POCl₃(1.5 mL)的混合物在85 °C下搅拌4小时。将混合物真空浓缩, 用冰水处理, 用饱和NaHCO₃水溶

液中中和,并用EtOAc萃取(3次)。浓缩合并的EtOAc萃取物,并将残余物经受通过硅胶柱塞的过滤,用DCM洗脱,得到化合物38(310mg,85%产率)。MS为 $C_7H_7ClN_2O_2$,实测值187(MH⁺)。

[0722] 5,6-二甲基-3-硝基吡啶甲腈(39):将化合物38(230mg,1.23mmol)和CuCN(440mg,4.91mmol)于NMP(8mL)中的混合物在微波辐射下于180℃加热60分钟。加入EtOAc(40mL),并将所得混合物过滤。将滤液用水洗涤并真空浓缩,得到被NMP污染的化合物39,其无需进一步纯化即使用。MS为 $C_8H_7N_3O_2$,实测值178(MH⁺)。

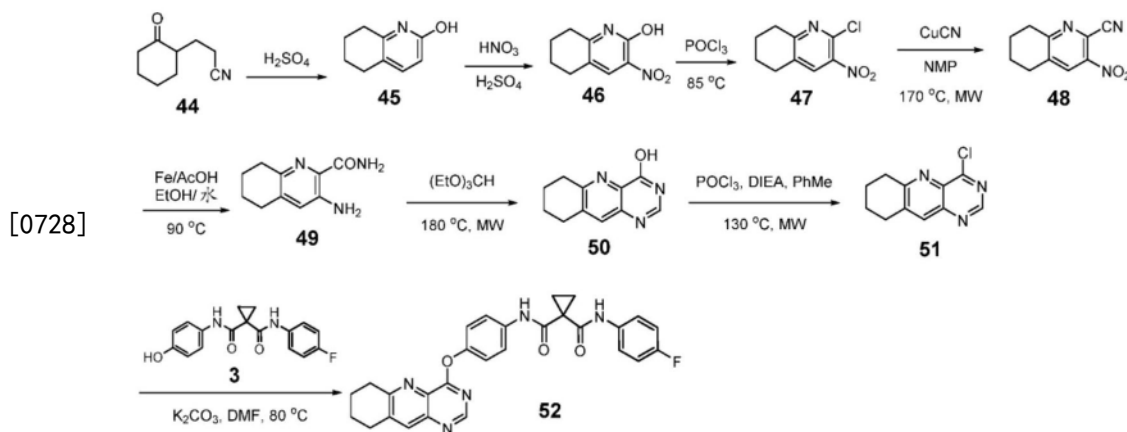
[0723] 3-氨基-5,6-二甲基吡啶甲酰胺(40):将粗化合物39与Fe(240mg,4.28mmol)、AcOH(1.0mL,16.7mmol)、水(5mL)和EtOH(16mL)混合。将所得混合物在90℃下搅拌30分钟,然后冷却至室温。用28% NH_4OH 水溶液将pH调节至碱性,并将混合物真空浓缩以去除挥发性有机物。将所得混合物通过Celite®过滤,并将滤液用EtOAc萃取(3次)。将合并的EtOAc萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到化合物40,其仍被来自先前反应的NMP污染。MS为 $C_8H_{11}N_3O$,实测值166(MH⁺)。

[0724] 6,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(41):以与实施例3的步骤2中由化合物9制备化合物10类似的方式,由化合物40制备化合物41。MS为 $C_9H_9N_3O$,实测值176(MH⁺)。

[0725] 4-氯-6,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶(42):以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式,由化合物41制备化合物42。MS为 $C_9H_8ClN_3$,实测值194(MH⁺)。

[0726] 1-N-[4-(6,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(43):以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物42制备化合物43。MS为 $C_{26}H_{22}FN_5O_3$,实测值472(MH⁺)。

[0727] 实施例10:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6,7,8,9-四氢嘧啶并[5,4-b]喹啉-4-基氧基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(52)



[0729] 5,6,7,8-四氢喹啉-2-醇(45):将化合物44(2.0g,13mmol)滴加到冰冷的 H_2SO_4 (12mL)中,并将所得混合物搅拌3小时,同时升温至室温。然后将反应物倾倒在冰上,用浓 NH_4OH 中和,并用DCM萃取(2次)。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥,通过Celite®过滤并浓缩,得到化合物45,为白色固体(1.04g,54%产率),其无需进一步纯化即用于随后的步骤。MS为 $C_9H_{11}NO$,实测值150(MH⁺)。

[0730] 3-硝基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-醇(46):在5℃下将硝酸(0.5mL,67%)缓慢加入到化合物45(900mg,6.04mmol)于 H_2SO_4 (8mL,98%)中的溶液中,同时将温度保持在15℃以下。将混合物在5℃下另外搅拌1小时,然后倒在冰上。将所得沉淀物滤出,用水洗涤并干燥,得

到化合物46 (766mg)。将滤液用DCM萃取。将合并的有机萃取物用无水MgSO₄干燥并浓缩,得到另外的280mg的化合物46 (总产率89%)。MS为C₉H₁₀N₂O₃,实测值195 (MH⁺)。

[0731] 2-氯-3-硝基-5,6,7,8-四氢喹啉 (47): 将POCl₃ (4mL) 加入到化合物46 (766mg, 3.95mmol) 中, 并将混合物在85℃下搅拌过夜。浓缩反应混合物后, 将所得残余物在饱和NaHCO₃水溶液和DCM之间分配。将有机层用饱和NaCl水溶液洗涤一次, 用无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到化合物47, 其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。MS为C₉H₉ClN₂O₂, 实测值213 (MH⁺)。

[0732] 3-硝基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲腈 (48): 将化合物47 (106mg, 0.5mmol) 和CuCN (90mg, 1.0mmol) 于NMP (2.0mL) 中的混合物在微波辐射下于170℃加热20分钟。加入另一份CuCN (40mg), 并继续照射另外40分钟。将所得混合物倒入冰水 (20mL) 中, 并用EtOAc萃取 (2次)。将合并的EtOAc萃取物用无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到化合物48, 其无需进一步纯化即可使用。MS为C₁₀H₉N₃O₂, 实测值204 (MH⁺)。

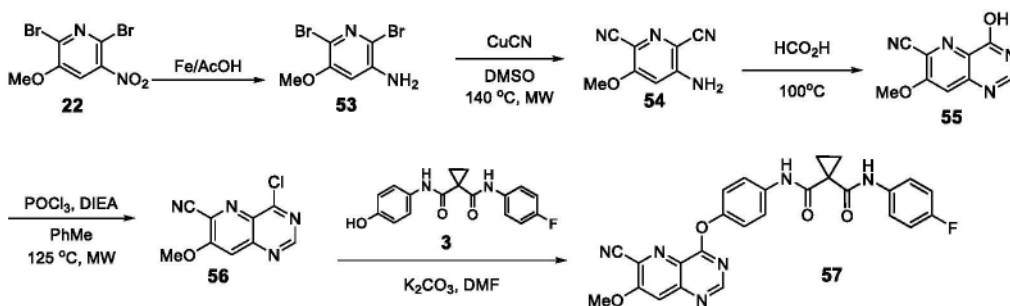
[0733] 3-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-羧酰胺 (49): 将粗化合物48与Fe (140mg, 2.5mmol)、AcOH (0.4mL, 6.7mmol)、水 (6mL) 和EtOH (14mL) 混合。将混合物在90℃下搅拌20分钟, 然后冷却至室温。用28% NH₄OH水溶液将所得混合物的pH调节至碱性。真空去除挥发性有机溶剂。将所得混合物通过Celite®过滤, 并将滤液浓缩, 然后用EtOAc萃取 (2次)。将合并的EtOAc萃取物用无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到化合物49, 为棕色固体 (83mg, 2步产率87%)。MS为C₁₀H₁₃N₃O, 实测值192 (MH⁺)。

[0734] 6,7,8,9-四氢嘧啶并[5,4-b]喹啉-4-醇 (50): 以与实施例3的步骤2中由化合物9制备化合物10类似的方式, 由化合物49制备化合物50。MS为C₁₁H₁₁N₃O, 实测值202 (MH⁺)。

[0735] 4-氯-6,7,8,9-四氢嘧啶并[5,4-b]喹啉 (51): 以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式, 由化合物50制备化合物51。MS为C₁₁H₁₀ClN₃, 实测值220 (MH⁺)。

[0736] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6,7,8,9-四氢嘧啶并[5,4-b]喹啉-4-基氧基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (52): 以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式, 由化合物51制备化合物52。MS为C₂₈H₂₄FN₅O₃, 实测值498 (MH⁺)。

[0737] 实施例11: 1-N-[4-(6-氰基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (57)



[0739] 2,6-二溴-5-甲氧基吡啶-3-胺 (53): 向化合物22 (360mg, 1.15mmol) 中加入AcOH (4mL), 然后加入Fe粉 (260mg, 4.64mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后倒入冰水中。用Na₂CO₃将所得混合物的pH调节至7。将所得固体过滤, 然后用DCM洗涤。将滤液用无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗化合物53 (340mg, ~100%产率)。MS为C₆H₆Br₂N₂O, 实测值283 (MH⁺)。

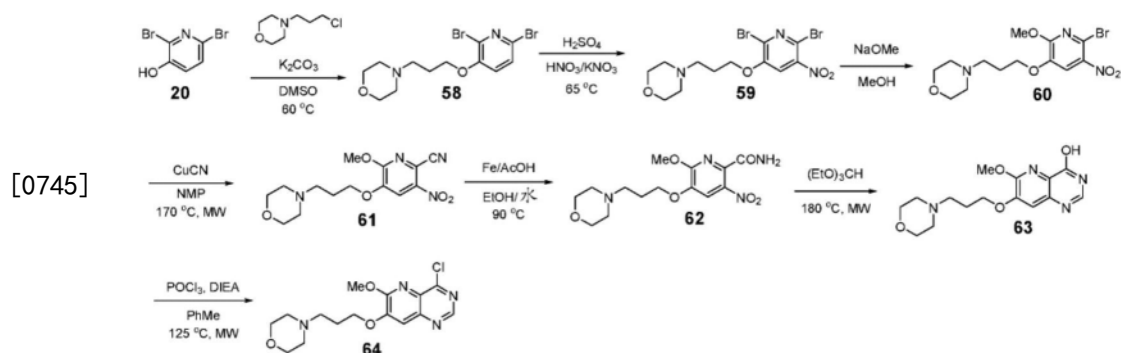
[0740] 3-氨基-5-甲氧基吡啶-2,6-二腈 (54): 将化合物53 (270mg, 0.96mmol) 和CuCN (260mg, 2.89mmol) 于DMSO (4.5mL) 中的混合物在微波辐射下于140℃加热60分钟。加入EtOAc (40mL), 并将所得悬浮液过滤。将EtOAc滤液用水洗涤并真空浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱法 (0% - 100% EtOAc的DCM溶液) 纯化, 得到化合物54 (78mg, 47% 产率)。MS为 $C_8H_6N_4O$, 实测值173 (M-H)。

[0741] 4-羟基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈 (55): 将化合物54 (70mg, 0.40mmol) 的甲酸 (1.2mL, >95%) 溶液在100℃-110℃下搅拌3天, 并浓缩成固体。将固体用EtOAc洗涤并干燥, 得到化合物55 (52mg, 64% 产率)。MS为 $C_9H_6N_4O_2$, 实测值203 (MH+)。

[0742] 4-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈 (56): 以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式, 由化合物55制备化合物56。MS为 $C_9H_5ClN_4O$, 实测值221 (MH+)。

[0743] 1-N-[4-(6-氰基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺 (57): 以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式, 由化合物56制备化合物57。MS为 $C_{26}H_{19}FN_6O_4$, 实测值499 (MH+)。

[0744] 实施例12: 4-(3-((4-氯-6-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基) 氧基) 丙基)-吗啉 (64)



[0746] 4-(3-((2,6-二溴吡啶-3-基) 氧基) 丙基) 吗啉 (58): 以与实施例7的步骤1中用于将化合物20转化为化合物21类似的方法, 用4-(3-氯丙基) 吗啉代替MeI, 由化合物20合成化合物58。MS (EI) 为 $C_{12}H_{16}Br_2N_2O_2$, 实测值379 (MH+)。

[0747] 4-(3-((2,6-二溴-5-硝基吡啶-3-基) 氧基) 丙基) 吗啉 (59): 以与实施例7中用于将化合物21转化为化合物22类似的方法, 由化合物58合成化合物59。

[0748] 4-(3-((6-溴-2-甲氧基-5-硝基吡啶-3-基) 氧基) 丙基) 吗啉 (60): 以与实施例7中用于将化合物22转化为化合物23类似的方法, 由化合物59合成化合物60。

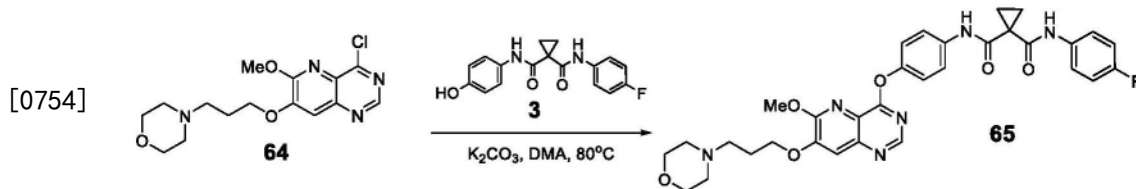
[0749] 6-甲氧基-5-(3-吗啉代丙氧基)-3-硝基吡啶甲腈 (61): 以与实施例7中用于将化合物23转化为化合物24类似的方法, 由化合物60合成化合物61。

[0750] 6-甲氧基-5-(3-吗啉代丙氧基)-3-硝基吡啶甲酰胺 (62): 以与实施例7中用于将化合物24转化为化合物25类似的方法, 由化合物61合成化合物62。MS (EI) 为 $C_{14}H_{22}N_4O_4$, 实测值311 (MH+)。

[0751] 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基) 吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇 (63): 以与实施例3的步骤2中由化合物9制备化合物10类似的方式, 由化合物62制备化合物63。MS (EI) 为 $C_{15}H_{20}N_4O_4$, 实测值321 (MH+)。

[0752] 4-(3-((4-氯-6-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)氧基)丙基)吗啉(64):以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式,由化合物63制备化合物64。MS(EI)为 $C_{15}H_{19}Cl_4O_3$,实测值339(MH⁺)。

[0753] 实施例13:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(65)



[0755] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(65):以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物64制备化合物65。MS为 $C_{32}H_{33}FN_6O_6$,实测值617(MH⁺)。

[0756] 以与实施例13中化合物65类似的方法,使用适当取代的N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(其使用与实施例1或实施例5中使用的那些类似的方法合成),由化合物64制备以下化合物:

[0757] 1-N'-[3-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(66):MS(EI)为 $C_{32}H_{32}ClFN_6O_6$,实测值651(MH⁺)。

[0758] 1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(67):MS(EI)为 $C_{32}H_{32}F_2N_6O_6$,实测值635(MH⁺)。

[0759] 1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基-3-甲基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(68):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.07(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.52-7.43(m, 3H), 7.43(s, 1H), 7.20(d, 1H), 7.05(t, 2H), 4.28(t, 2H), 4.22(s, 3H), 3.74(t, 4H), 2.58(t, 2H), 2.55-2.43(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.17-2.08(m, 2H), 1.72-1.67(m, 2H), 1.67-1.62(m, 2H);MS(EI)为 $C_{33}H_{35}FN_6O_6$,实测值631.2(MH⁺)。

[0760] 1-N'-[2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(69):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.16(s, 1H), 8.97(br s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.32(t, 1H), 7.51(dd, 2H), 7.43(s, 1H), 7.18-7.09(m, 2H), 7.05(t, 2H), 4.28(t, 2H), 4.21(s, 3H), 3.74(t, 4H), 2.58(t, 2H), 2.54-2.45(m, 4H), 2.18-2.09(m, 2H), 1.79-1.73(m, 2H), 1.72-1.66(m, 2H);MS(EI)为 $C_{32}H_{32}F_2N_6O_6$,实测值635.1(MH⁺)。

[0761] 1-N'-[2-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(70):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.52(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.42(d, 1H), 7.52(dd, 2H), 7.43(s, 1H), 7.40(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.05(t, 2H), 4.29(t, 2H), 4.21(s, 3H), 3.77-3.69(m, 4H), 2.58(t, 2H), 2.55-2.42(m, 4H), 2.20-2.06(m, 2H), 1.86-1.78(m, 2H), 1.71-1.63(m, 2H);MS(EI)为 $C_{32}H_{32}ClFN_6O_6$,实测值651.1(MH⁺)。

[0762] 1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基-2-甲基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (71): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.05 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.74 (t, 4H), 2.58 (t, 2H), 2.55-2.42 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H); MS (EI) 为 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{FN}_6\text{O}_6$, 实测值 631.2 (MH⁺)。

[0763] 1-N'-[2,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (72): MS (EI) 为 $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6$, 实测值 653 (MH⁺)。

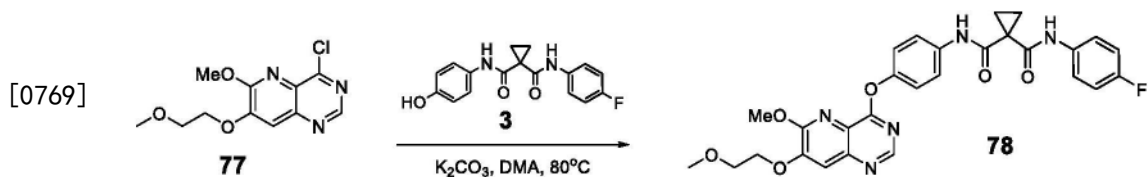
[0764] 1-N'-[2,3-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (73): MS (EI) 为 $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6$, 实测值 653 (MH⁺)。

[0765] 1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[3-甲氧基-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (74): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 4.28 (t, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (t, 4H), 2.57 (t, 2H), 2.54-2.44 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H); MS (EI) 为 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{FN}_6\text{O}_7$, 实测值 647.2 (MH⁺)。

[0766] 1-N'-[3-氰基-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (75): MS (EI) 为 $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{FN}_7\text{O}_6$, 实测值 642.2 (MH⁺)。

[0767] 1-N'-[3,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (76): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67-7.58 (m, 4H), 7.16 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.58 (t, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.98 (quin, 2H), 1.46 (d, 4H); MS (EI) 为 $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6$, 实测值 653.1 (MH⁺)。

[0768] 实施例14: 1-N'-[4-氟苯基]-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (78)



[0770] 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶 (77): 用1-溴-2-甲氧基乙烷或1-氯-2-甲氧基乙烷取代第一步中使用的4-(3-氯丙基)吗啉, 按照与实施例12中用于制备化合物64的那些类似的步骤来制备化合物77。

[0771] 1-N'-[4-氟苯基]-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (78): 以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式, 由化合物77制备化合物78。MS为 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_6$, 实测值 548 (MH⁺)。

[0772] 以与实施例14中化合物78类似的方法, 使用适当取代的N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基

苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(其使用与实施例1或实施例5中使用的那些类似的方法合成),由化合物77制备以下化合物:

[0773] 1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(79):MS为 $C_{28}H_{25}F_2N_5O_6$,实测值566(MH⁺)。

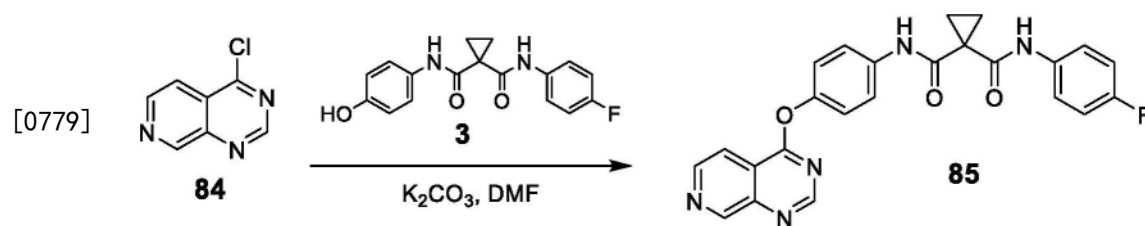
[0774] 1-N'-[3-氯-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(80):MS为 $C_{28}H_{25}ClFN_5O_6$,实测值582(MH⁺)。

[0775] 1-N'-[2-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(81):MS为 $C_{28}H_{25}F_2N_5O_6$,实测值566(MH⁺)。

[0776] 1-N'-[2,3-二氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(82):MS为 $C_{28}H_{24}F_3N_5O_6$,实测值584(MH⁺)。

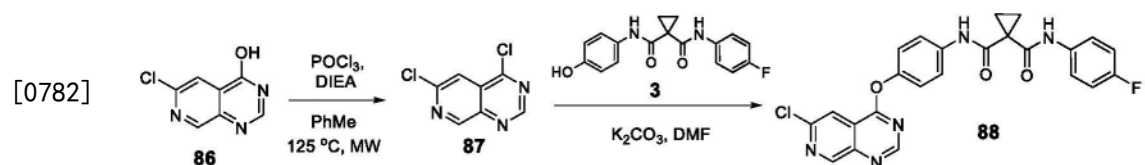
[0777] 1-N'-[2,5-二氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(83):MS为 $C_{28}H_{24}F_3N_5O_6$,实测值584(MH⁺)。

[0778] 实施例15:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(85)



[0780] N-(4-氟苯基)-N-(4-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(228):以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物84制备化合物85。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.19(br s,1H),10.08(br s,1H),9.43(s,1H),8.88(s,1H),8.86(d,1H),8.22(d,1H),7.74(d,2H),7.63-7.65(m,2H),7.32(d,2H),7.15(d,2H),1.48(s,4H);MS为 $C_{24}H_{18}FN_5O_3$,实测值444.0(MH⁺)。

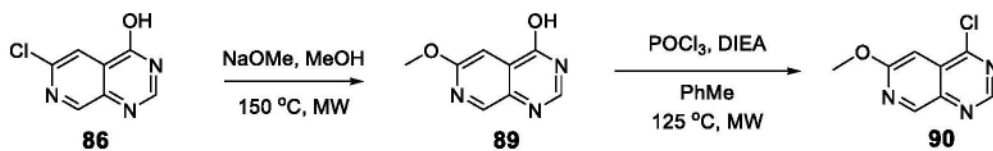
[0781] 实施例16:1-N-[4-(6-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(88)



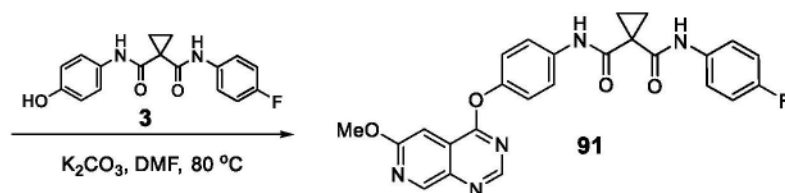
[0783] 4,6-二氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(87):以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式,由化合物86制备化合物87。

[0784] 1-N-[4-(6-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(88):以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物87制备化合物88。MS为 $C_{24}H_{17}ClFN_5O_3$,实测值478(MH⁺)。

[0785] 实施例17:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(91)



[0786]

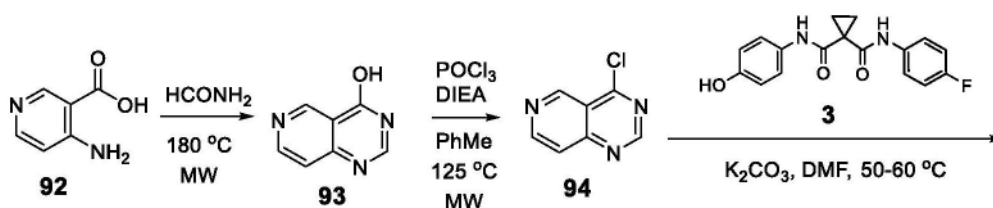


[0787] 6-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇 (89): 以与实施例4的步骤1中由化合物10制备化合物14类似的方式, 由化合物86制备化合物89。

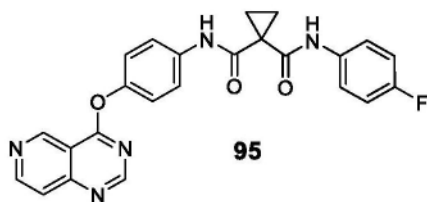
[0788] 4-氯-6-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶 (90): 以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式, 由化合物89制备化合物90。

[0789] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (91): 以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式, 由化合物90制备化合物91。MS为 $C_{25}H_{20}FN_5O_4$, 实测值474 (MH⁺)。

[0790] 实施例18: 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (95)



[0791]

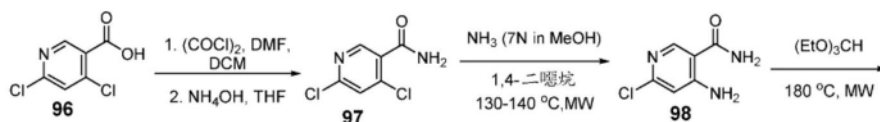


[0792] 吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (93): 以与实施例2的步骤1中由化合物4制备化合物5类似的方式, 由化合物92制备化合物93。MS为 $C_7H_5N_3O$, 实测值148 (MH⁺)。

[0793] 4-氯吡啶并[4,3-d]嘧啶 (94): 以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式, 由化合物93制备化合物94。MS为 $C_7H_4ClN_3$, 实测值166 (MH⁺)。

[0794] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基苯基)-环丙烷-1,1-二甲酰胺 (95): 以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式, 由化合物94制备化合物95。MS为 $C_{24}H_{18}FN_5O_3$, 实测值444 (MH⁺)。

[0795] 实施例19: 1-N-[4-(7-氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (101)



[0796]



[0797] 4,6-二氯烟酰胺 (97): 向冷却至5℃的化合物96 (2.0g, 10.4mmol) 于DCM (40mL) 中的悬浮液中加入草酰氯 (3mL, 33.8mmol), 然后加入DMF (0.3mL)。将反应物在0℃-5℃下搅拌2小时, 然后在1.5小时内升温至室温。真空去除挥发物, 并将粗残余物悬浮于THF (40mL) 中, 然后冷却至0℃-5℃。向该搅拌的悬浮液中滴加浓NH₄OH (15mL, 28%), 并将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。真空去除挥发物, 并将粗残余物在EtOAc和水之间分配。将水相进一步用EtOAc萃取 (2次)。将合并的EtOAc相用无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到化合物97, 为白色固体 (1.8g, 91%产率)。

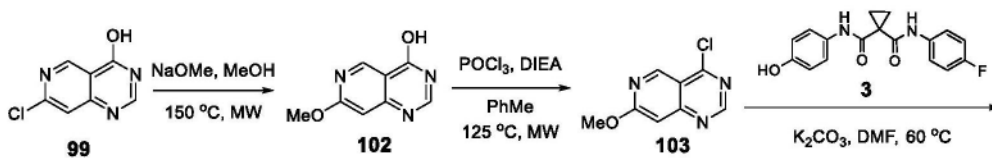
[0798] 4-氨基-6-氯烟酰胺 (98): 将化合物97 (191mg, 1.0mmol) 和NH₃ (7M的MeOH溶液, 0.15mL, 1.05mmol) 于1,4-二噁烷 (3.5mL) 中的混合物在微波辐射下于130℃加热1小时。加入另外的NH₃ (7M的MeOH溶液, 0.55mL, 3.85mmol), 并且在130℃下继续微波辐射另外1小时。加入另一等分的NH₃ (7M的MeOH溶液, 0.50mL, 3.75mmol), 并在140℃下继续微波辐射2小时。浓缩所得反应混合物, 并将残余物悬浮于DCM中。将所得固体过滤, 用DCM洗涤并干燥, 得到化合物98 (158mg, 92%产率)。MS为C₆H₆ClN₃O, 实测值172 (MH⁺)。

[0799] 7-氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (99): 以与实施例3的步骤2中由化合物9制备化合物10类似的方式, 由化合物98制备化合物99。MS为C₇H₄ClN₃O, 实测值182 (MH⁺)。

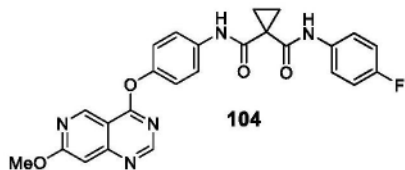
[0800] 4,7-二氯吡啶并[4,3-d]嘧啶 (100): 以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式, 由化合物99制备化合物100。MS为C₇H₃Cl₂N₃, 实测值200 (MH⁺)。

[0801] 1-N-[4-(7-氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (101): 以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式, 由化合物100制备化合物101。MS为C₂₄H₁₇ClFN₅O₃, 实测值478 (MH⁺)。

[0802] 实施例20: 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (104)



[0803]

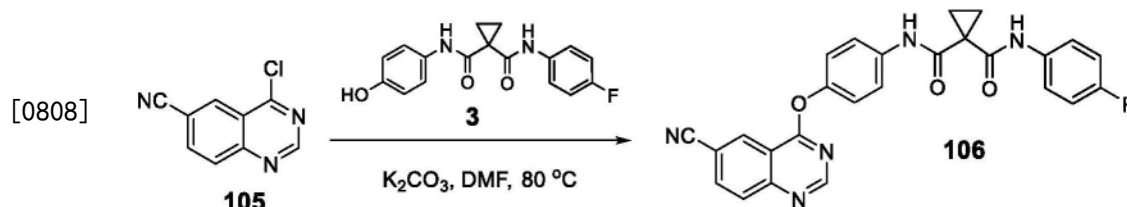


[0804] 7-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (102): 以与实施例4的步骤1中由化合物10制备化合物14类似的方式, 由化合物99制备化合物102。MS为C₈H₇N₃O₂, 实测值178 (MH⁺)。

[0805] 4-氯-7-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶(103):以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式,由化合物102制备化合物103。

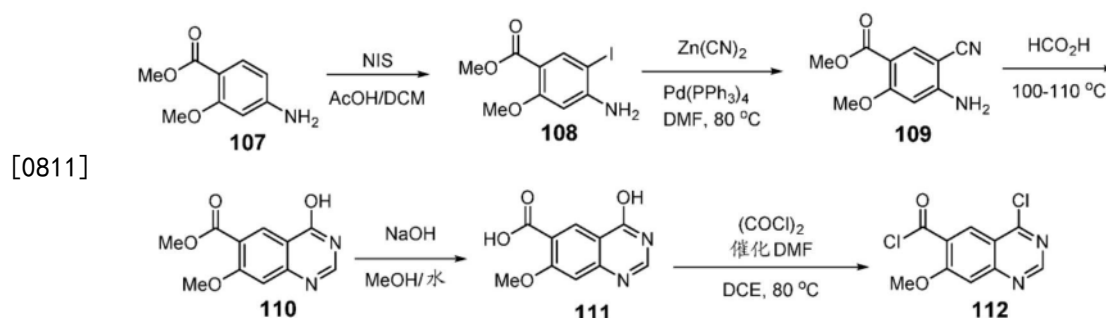
[0806] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(104):以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物103制备化合物104。MS为 $C_{25}H_{20}FN_5O_4$,实测值474(MH⁺)。

[0807] 实施例21:1-N-[4-(6-氰基喹唑啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(106)



[0809] 1-N-[4-(6-氰基喹唑啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(106):以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物105制备化合物106。MS为 $C_{26}H_{18}FN_5O_3$,实测值468(MH⁺)。

[0810] 实施例22:4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-羰基氯(112)



[0812] 4-氨基-5-碘-2-甲氧基苯甲酸甲酯(108):在0℃-5℃下,将N-碘琥珀酰亚胺(2.30g,10.2mmol)加入到化合物107(1.81g,10mmol)的ACOH(25mL)和DCM(12mL)溶液中。将混合物在5℃下搅拌10分钟,然后在室温下搅拌3小时。浓缩混合物,并将所得残余物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液处理直至达到pH 8。将所得悬浮液过滤,并将所得固体用水洗涤,然后用i-PrOH和己烷洗涤并干燥,得到化合物108(2.72g,88%产率),其无需进一步纯化即用于下一步骤。MS为 $C_9H_{10}INO_3$,实测值308(MH⁺)。

[0813] 4-氨基-5-氰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(109):在氩气下,向化合物108(2.5g,8.1mmol)和二氰锌(1.5g,12.8mmol)的DMF(25mL)溶液中加入 $Pd(PPh_3)_4$ (1.0g,0.87mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌过夜。加入水,并将所得悬浮液过滤,用水洗涤,干燥,然后重悬于EtOAc中。将EtOAc悬浮液搅拌15分钟,然后过滤并干燥,得到化合物109,为灰白色粉末(1.5g,90%产率)。MS为 $C_{10}H_{10}N_2O_3$,实测值207(MH⁺)。

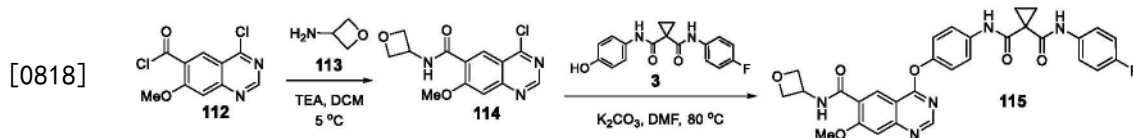
[0814] 4-羟基-7-甲氧基喹唑啉-6-羧酸甲酯(110):将化合物109(1.5g,来自上一步的粗产物)的甲酸(22mL,>95%)溶液在100℃-110℃下搅拌1天并过滤以去除白色固体。将滤液用醚(100mL)稀释,并将所得悬浮液过滤,得到化合物110(1.01g,88%产率)。MS为 $C_{11}H_{10}N_2O_4$,实测值235(MH⁺)。

[0815] 4-羟基-7-甲氧基喹唑啉-6-羧酸(111):将化合物110(508mg,2.17mmol)和NaOH

(1.0g, 25mmol) 于水 (5mL) 和 MeOH (5mL) 中的混合物在室温下搅拌 1 小时, 浓缩, 并用浓 HCl 将 pH 调节至 3。将所得悬浮液过滤, 并将所得固体用水洗涤并干燥, 得到化合物 111 (390mg, 82% 产率)。MS 为 $C_{10}H_8N_2O_4$, 实测值 221 (MH⁺)。

[0816] 4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-羰基氯 (112): 向化合物 111 (110mg, 0.5mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (5mL) 中的混合物中加入草酰氯 (0.6mL, 7mmol), 然后加入催化量的 DMF。将反应物在密封管中于 80℃ 下搅拌 3 小时, 然后浓缩, 得到粗化合物 112, 其无需进一步纯化即直接用于随后的步骤。

[0817] 实施例 23: 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (115)



[0819] 4-氯-7-甲氧基-N-(氧杂环丁烷-3-基)喹唑啉-6-羧酰胺 (114): 将粗化合物 112 溶解于 DCM (5mL) 中, 并将溶液冷却至 5℃。向溶液中滴加 TEA (0.2mL, 1.44mmol), 然后滴加化合物 113 (40mg, 0.55mmol)。将所得混合物在 5℃ 下搅拌 30 分钟, 然后浓缩, 得到粗化合物 114, 其无需进一步纯化即用于下一步骤。MS 为 $C_{13}H_{12}ClN_3O_3$, 实测值 294 (MH⁺)。

[0820] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (115): 以与实施例 2 的步骤 3 中由化合物 6 制备化合物 7 类似的方式, 由化合物 114 制备化合物 115。MS 为 $C_{30}H_{26}FN_5O_6$, 实测值 572 (MH⁺)。

[0821] 使用与实施例 23 中用于化合物 115 类似的方法, 首先使化合物 112 与适当的胺反应, 然后使用与实施例 2 的步骤 3 中将化合物 6 偶联到化合物 3 的方式类似的方法将该产物偶联到化合物 3 来制备以下化合物:

[0822] 1-N-[4-[6-(环丙基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (116): 使用环丙胺代替化合物 113。MS 为 $C_{30}H_{26}FN_5O_5$, 实测值 556 (MH⁺)。

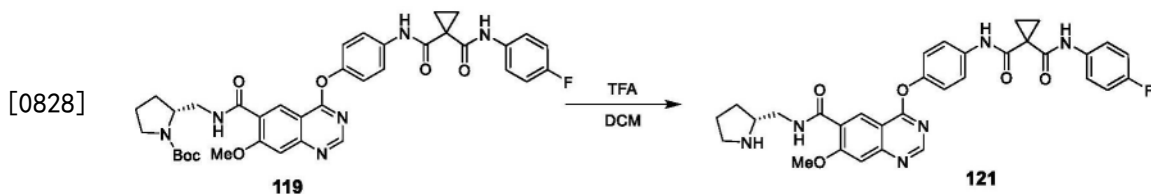
[0823] 1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (117): 使用氨代替化合物 113。MS 为 $C_{27}H_{22}FN_5O_5$, 实测值 516 (MH⁺)。

[0824] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-吡咯烷-1-基乙基氨基甲酰基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (118): 使用 2-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-胺代替化合物 113。MS 为 $C_{33}H_{33}FN_6O_5$, 实测值 613 (MH⁺)。

[0825] (2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]-氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羰基]氨基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (119): 使用 (R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯代替化合物 113。MS 为 $C_{37}H_{39}FN_6O_7$, 实测值 699 (MH⁺)。

[0826] (2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]-氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羰基]氨基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (120): 使用 (S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯代替化合物 113。MS 为 $C_{37}H_{39}FN_6O_7$, 实测值 699 (MH⁺)。

[0827] 实施例 24: 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[2(R)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (121)

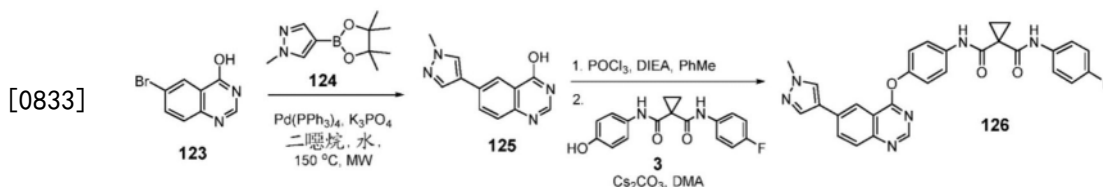


[0829] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (121): 使用N-Boc脱保护的标准方法, 使用TFA的DCM溶液在室温或稍高的温度下由化合物119合成化合物121。MS为 $C_{32}H_{31}FN_6O_5$, 实测值599 (MH⁺)。

[0830] 按照与实施例24中用于将化合物119转化为化合物121的方法类似的方式由化合物120制备以下化合物:

[0831] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (122): MS为 $C_{32}H_{31}FN_6O_5$, 实测值599 (MH⁺)。

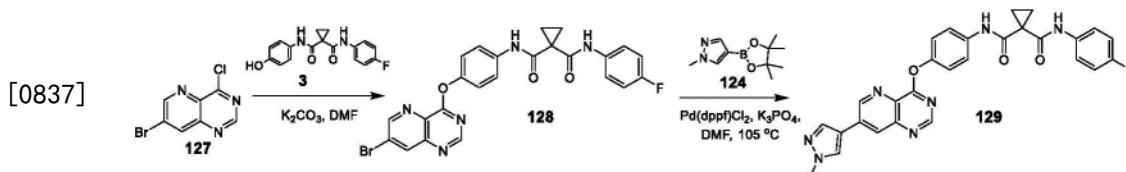
[0832] 实施例25: 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1-甲基吡唑-4-基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (126)



[0834] 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-醇 (125): 在微波反应管中将可商购获得的化合物123 (225mg, 1.0mmol)、化合物124 (270mg, 1.3mmol)、 K_3PO_4 (636mg, 3.0mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (115mg, 0.1mmol)、1,4-二噁烷 (6mL) 和水 (3mL) 混合。将反应混合物在150°C下刺激20分钟。冷却后, 将混合物用EtOAc稀释。分离各相, 并将水相用15% MeOH的EtOAc溶液萃取。去除溶剂, 得到粗化合物125 (粗产率225mg), 其无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0835] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1-甲基吡唑-4-基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (126): 向粗化合物125 (225mg, 1.0mmol) 和DIEA (650mg, 5mmol) 于PhMe (3mL) 中的混合物中加入 $POCl_3$ (766mg, 5.0mmol)。将混合物在105°C下搅拌2小时, 然后冷却至室温。将所得混合物浓缩, 用冷的饱和 $NaHCO_3$ 中和, 并用EtOAc萃取。将萃取物真空浓缩。将所得残余物 (100mg, 0.41mmol)、化合物3 (128mg, 0.41mmol) 和 Cs_2CO_3 (267mg, 0.82mmol) 于DMA (1.5mL) 中的混合物在60°C下搅拌10小时, 然后冷却至室温。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。浓缩有机相, 并将所得残余物通过快速柱色谱法和制备型HPLC纯化, 得到化合物126 (80mg, 三步总产率0.15%)。MS (EI) 为 $C_{29}H_{23}FN_6O_3$, 实测值: 523 (MH⁺)。

[0836] 实施例26: 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (129)

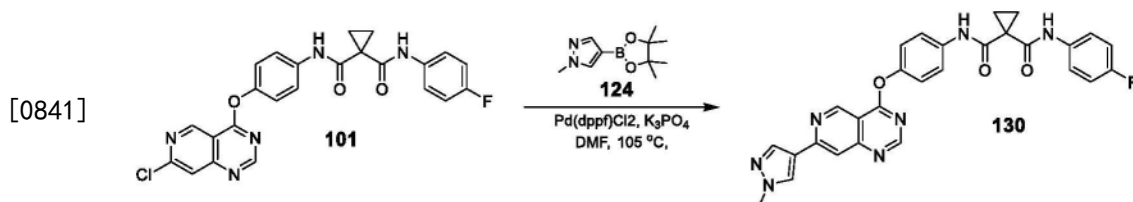


[0838] N-(4-((7-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-

二甲酰胺 (128): 以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式, 由化合物127制备化合物128。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.17 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 9.19 (d, 1H), 8.82-8.77 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 1.47 (s, 4H); MS为C₂₄H₁₇BrFN₅O₃, 实测值524.2 (MH⁺)。

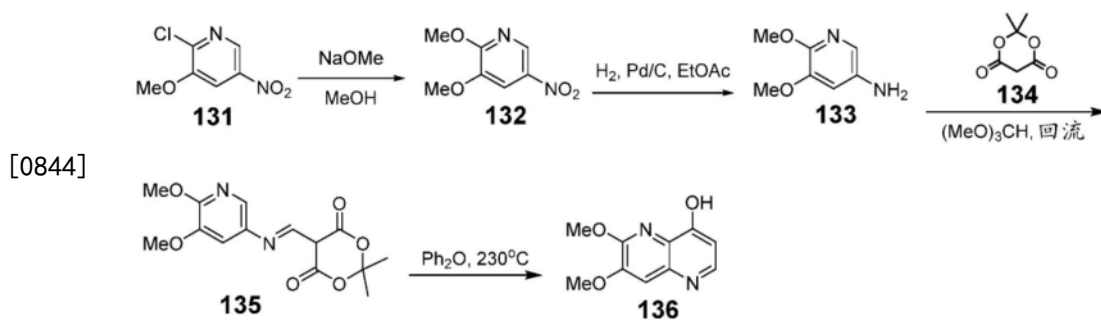
[0839] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (129): 将化合物128 (115mg, 220.17μmol, 1当量)、化合物124 (69mg, 331.63μmol, 1.51当量)、K₃PO₄ (127mg, 598.31μmol, 2.72当量) 和Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 13.67μmol, 6.21e-2当量) 于DMF (1mL) 中的混合物脱气并用氮气吹扫3次, 然后将混合物在氮气氛下于105℃搅拌16小时直至完成。将混合物冷却至室温, 并通过combi-flash (二氧化硅快速柱, 洗脱剂为50%~100%乙酸乙酯/石油醚梯度) 纯化, 得到化合物129, 为灰白色固体 (64.0mg, 55.5%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.20 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.04 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.67 (s, 4H); MS为C₂₈H₂₂FN₇O₃, 实测值524.2 (MH⁺)。

[0840] 实施例27: 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (130)



[0842] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺 (130): 以与实施例26的步骤2中由化合物128制备化合物129类似的方式, 由化合物101制备化合物130。MS为C₂₈H₂₂FN₇O₃, 实测值524.1 (MH⁺)。

[0843] 实施例28: 6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-醇 (136)



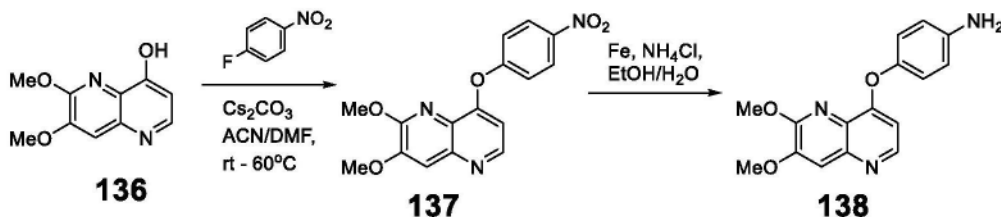
[0845] 2,3-二甲氧基-5-硝基吡啶 (132): 将新鲜切割的钠 (0.6g, 26mmol) 分批加入到MeOH (50mL) 中, 并将混合物在室温下搅拌直至钠溶解。加入化合物131 (3.0g, 15.9mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1小时。加入水 (100mL), 并将混合物过滤。将固体用水洗涤并干燥, 得到化合物132 (2.78g, 95%产率)。MS为C₇H₈N₂O₄, 实测值185 (MH⁺)。

[0846] 2,3-二甲氧基-5-硝基吡啶 (133): 在氩气下向化合物132 (2.78g, 15.1mmol) 的EtOAc (40mL) 溶液中加入10%Pd/C (53%水, 880mg)。将反应混合物在一个气氛的H₂下于室温搅拌过夜, 然后通过Celite®过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗化合物133, 为棕色固体 (2.31g, 100%产率)。MS为C₇H₁₀N₂O₂, 实测值155 (MH⁺)。

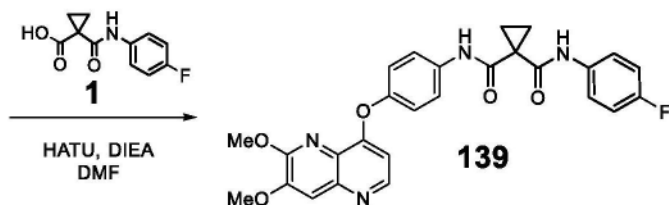
[0847] 5-(((5,6-二甲氧基吡啶-3-基)亚氨基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(135):将原甲酸三乙酯(12mL)和化合物134(1.44g,10.0mmol)的溶液在106℃下搅拌2.5小时,然后在保持相同温度的同时加入化合物133(1.54g,10.0mmol)。几分钟内出现沉淀。将该非均相混合物在105℃下加热另外10分钟,冷却至室温并过滤。将固体用己烷洗涤并干燥,得到粗化合物135(3.6g)。MS为 $C_{14}H_{16}N_2O_6$,实测值309(MH⁺)。

[0848] 6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-醇(136):将化合物135(1.55g,5.03mmol)的二苯醚(12mL)溶液在250℃下加热30分钟,然后冷却至室温。加入二乙醚,并将混合物过滤,得到粗化合物136,为棕色固体(0.92g,89%产率)。MS为 $C_{10}H_{10}N_2O_3$,实测值207(MH⁺)。

[0849] 实施例29:1-N-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(139)



[0850]



[0851] 2,3-二甲氧基-8-(4-硝基苯氧基)-1,5-萘啶(137):将化合物136(61mg,0.30mmol)、1-氟-4-硝基苯(63mg,0.45mmol)和 Cs_2CO_3 (198mg,0.60mmol)于乙腈(2mL)中的混合物在60℃下搅拌直至反应完成。将反应混合物用EtOAc(8mL)稀释并过滤。将滤液通过硅胶柱纯化,并用0%-100%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到化合物137(36mg,37%产率)。MS为 $C_{16}H_{13}N_3O_5$,实测值328(MH⁺)。

[0852] 4-(((6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯胺(138):将化合物137(36mg,0.11mmol)与Fe(56mg,1.0mmol)、 NH_4Cl (108mg,2.0mmol)、水(1mL)和EtOH(3mL)混合。将混合物在85℃下搅拌60分钟,冷却至室温,并通过Celite过滤。浓缩滤液,并将所得残余物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(2mL)和EtOAc之间分配。将水相用EtOAc(2x)进一步萃取。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥并蒸发,得到粗化合物138(30mg,91%产率)。MS为 $C_{16}H_{15}N_3O_3$,实测值298(MH⁺)。

[0853] 1-N-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(139):向化合物138(30mg,0.1mmol)、化合物1(36mg,0.15mmol)和DIEA(60mg,0.46mmol)于DMF(1mL)中的混合物中加入HATU(114mg,0.30mmol),并将反应物在室温下搅拌过夜。加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液以沉淀产物,然后将其过滤,用水洗涤,并经受HPLC纯化,得到化合物139(12mg,24%产率)。MS为 $C_{27}H_{23}FN_4O_5$,实测值503(MH⁺)。

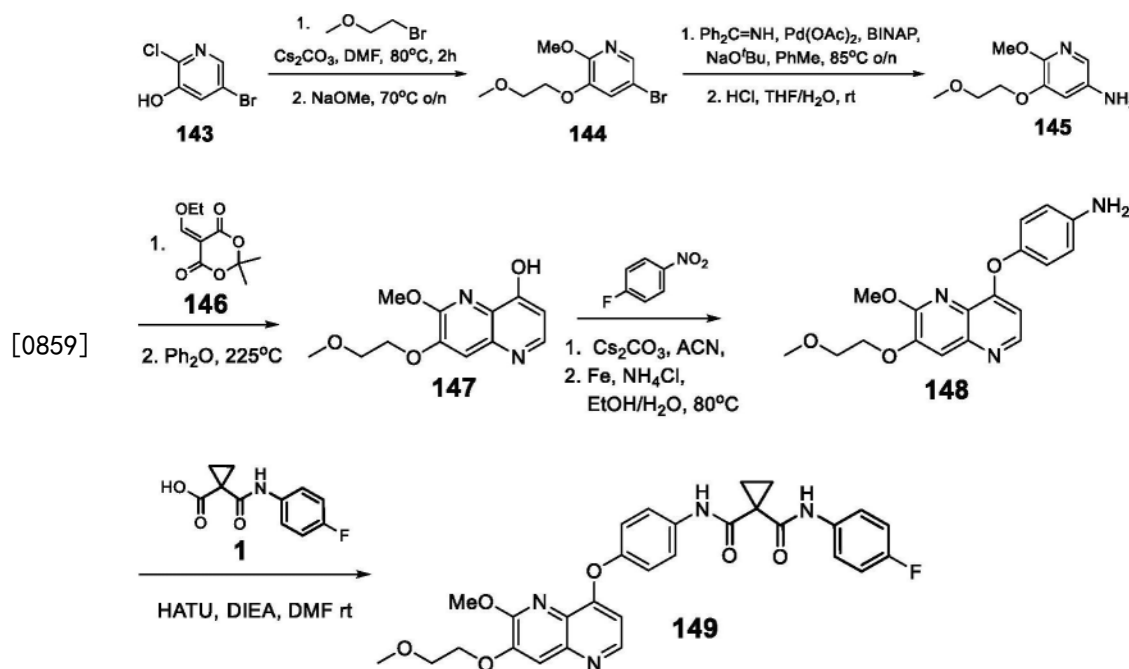
[0854] 使用与实施例29中用于合成化合物139类似的三步方法,通过首先使化合物136与适当取代的1-氟-4-硝基苯反应来制备以下化合物。第一步使用较低的温度(40℃):

[0855] 1-N'-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(140):在步骤1中使用1,2-二氟-4-硝基苯代替1-氟-4-硝基苯。MS(EI)为 $C_{27}H_{22}F_2N_4O_5$,实测值521(MH⁺)。

[0856] 1-N'-[3-氯-4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(141):在步骤1中使用2-氯-1-氟-4-硝基苯代替1-氟-4-硝基苯。MS(EI)为 $C_{27}H_{22}ClFN_4O_5$,实测值537(MH⁺)。

[0857] 1-N'-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-2,5-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(142):在步骤1中使用1,2,5-三氟-4-硝基苯代替1-氟-4-硝基苯。MS(EI)为 $C_{27}H_{21}F_3N_4O_5$,实测值539(MH⁺)。

[0858] 实施例30:1-N'-[4-氟苯基]-1-N-[4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(149)



[0860] 2,3-二甲氧基-8-(4-硝基苯氧基)-1,5-萘啶(144):将化合物143(2.10g, 10.0mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(1.50g, 10.8mmol)和 Cs_2CO_3 (6.6g, 20.2mmol)于DMF中的混合物在80℃下搅拌2小时,用水猝灭,并用EtOAc(2x)萃取,将合并的萃取物用饱和NaCl水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并蒸发,得到粗中间体产物,为灰白色固体(2.68g, MS为 $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrClNO}_2$,实测值268(MH⁺)).将该中间产物(2.68g, 10.0mmol)与NaOMe(3.0g, 55.5mmol)在MeOH(40mL)中混合,并在70℃下加热过夜。浓缩反应混合物以去除MeOH,并将所得残余物在水和EtOAc之间分配。将EtOAc相用饱和NaCl水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并蒸发,得到含有一些残余溶剂的呈油状物的粗化合物144(3.0g)。MS为 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$,实测值262/264(MH⁺)。

[0861] 6-甲氧基-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺(145):将化合物144(3.0g, 粗)与二苯基甲烷亚胺(3.6g, 20mmol)、Pd(OAc)₂(360mg, 1.61mmol)、BINAP(1.3g, 2.08mmol)和 NaO^tBu (1.6g, 16.7mmol)在甲苯(60mL)中混合。将所得混合物用氩气脱气,并在85℃下搅拌过夜。将反应混合物在水和EtOAc之间分配。分离有机相,并蒸发至干。向残余物中加入THF(40mL)和HCl(2M, 40mL水溶液),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。用 NaHCO_3 将反应混合物的pH调节至pH10,并用EtOAc萃取。浓缩萃取物,并使所得残余物经受硅胶色谱,用0%-90%

EtOAc的己烷溶液洗脱,得到化合物145,为棕色油状物(1.4g,来自化合物143的产率为71%)。MS为 $C_9H_{14}N_2O_3$,实测值199(MH⁺)。

[0862] 6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基(氧基)苯胺(147):以与实施例28的步骤3和4中由化合物133和化合物134制备化合物136类似的方式,由化合物145和化合物146制备化合物147。MS为 $C_{12}H_{14}N_2O_4$,实测值251(MH⁺)。

[0863] 6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基(氧基)苯胺(148):以与实施例29的步骤1和2中由化合物136制备化合物138类似的方式,由化合物147制备化合物148。

[0864] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(149):以与实施例29的步骤3中由化合物138制备化合物139类似的方式,由化合物148制备化合物149。MS为 $C_{29}H_{27}FN_4O_6$,实测值547(MH⁺)。

[0865] 使用与实施例30中用于合成化合物149类似的多步方法制备以下化合物。对于化合物150-152,化合物147与适当取代的1-氟-4-硝基苯反应。对于化合物153,在第一步中使用4-(2-溴乙基)吗啉代替1-溴-2-甲氧基乙烷:

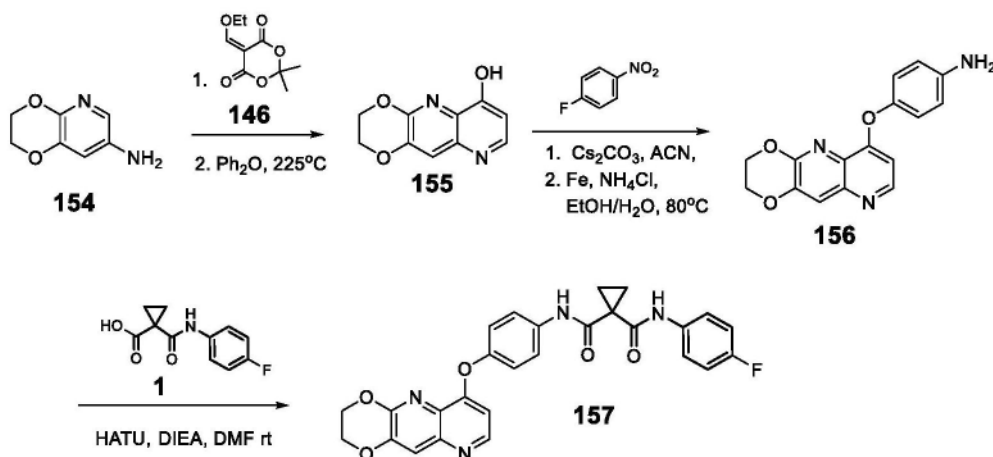
[0866] 1-N'-[3-氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(150):使用1,2-二氟-4-硝基苯代替1-氟-4-硝基苯。MS(EI)为 $C_{29}H_{26}F_2N_4O_6$,实测值565(MH⁺)。

[0867] 1-N'-[3-氯-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(151):使用2-氯-1-氟-4-硝基苯代替1-氟-4-硝基苯。MS(EI)为 $C_{29}H_{26}ClFN_4O_6$,实测值581(MH⁺)。

[0868] 1-N'-[2,5-二氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(152):使用1,2,5-三氟-4-硝基苯代替1-氟-4-硝基苯。MS(EI)为 $C_{29}H_{25}F_3N_4O_6$,实测值583(MH⁺)。

[0869] 1-N'-[2,5-二氟-4-[[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(153):使用1,2,5-三氟-4-硝基苯代替1-氟-4-硝基苯。MS(EI)为 $C_{32}H_{30}F_3N_5O_6$,实测值638(MH⁺)。

[0870] 实施例31:1-N-[4-(2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-基氧基)苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(157)



[0872] 2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-醇(155):以与实施例28的步骤3和4中由化合物133和化合物134制备化合物136类似的方式,由化合物154和化合物146制备化

合物155。MS为 $C_{10}H_8N_2O_3$ ，实测值205 (MH⁺)。

[0873] 4-((2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-基)氧基)苯胺(156):以与实施例29的步骤1和2中由化合物136制备化合物138类似的方式,由化合物155制备化合物156。

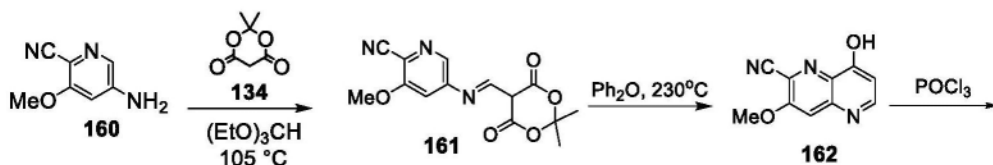
[0874] 1-N-[4-(2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-氧基)苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(157):以与实施例29的步骤3中由化合物138制备化合物139类似的方式,由化合物156制备化合物157。MS为 $C_{27}H_{21}FN_4O_5$ ，实测值501 (MH⁺)。

[0875] 使用与实施例29中用于由化合物136合成化合物139类似的三步方法,通过首先使化合物155与适当取代的1-氟-4-硝基苯反应,由化合物155制备以下化合物:

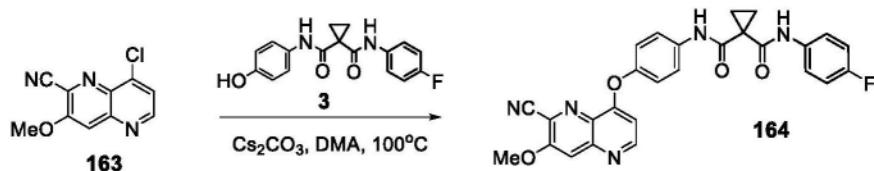
[0876] 1-N'-[4-(2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-基氧基)-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(158):使用1,2-二氟-4-硝基苯代替1-氟-4-硝基苯。MS(EI)为 $C_{27}H_{20}F_2N_4O_5$ ，实测值519 (MH⁺)。

[0877] 1-N'-[3-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]二噁英[2,3-b][1,5]萘啶-6-基氧基)苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(159):使用2-氯-1-氟-4-硝基苯代替1-氟-4-硝基苯。MS(EI)为 $C_{27}H_{20}ClFN_4O_5$ ，实测值535 (MH⁺)。

[0878] 实施例32:1-N-[4-[(6-氰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(164)



[0879]



[0880] 5-(((2,2-二甲基-4,6-二氧化-1,3-二噁烷-5-基)亚甲基)氨基)-3-甲氧基吡啶甲腈(161):以与实施例28的步骤3中由化合物133和化合物134制备化合物135类似的方式,由化合物160和化合物134制备化合物161。MS(EI)为 $C_{14}H_{13}N_3O_5$ ，实测值304 (MH⁺)。

[0881] 8-羟基-3-甲氧基-1,5-萘啶-2-甲腈(162):以与实施例28的步骤4中由化合物135制备化合物136类似的方式,由化合物161制备化合物162。MS(EI)为 $C_{10}H_7N_3O_2$ ，实测值202 (MH⁺)。

[0882] 8-氯-3-甲氧基-1,5-萘啶-2-甲腈(163):以与实施例9的步骤2中由化合物37制备化合物38类似的方式,由化合物162制备化合物163。

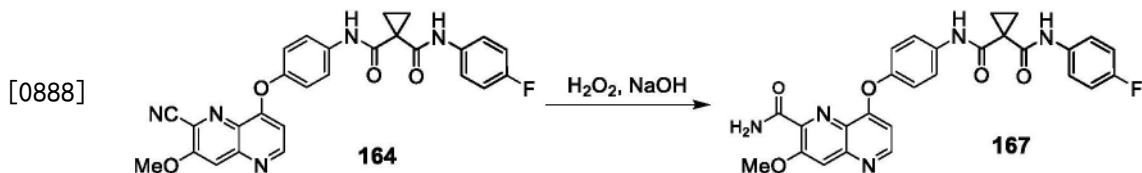
[0883] 1-N-[4-[(6-氰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(164):使用实施例2的步骤3中用于由化合物6制备化合物7的方法的变型,由化合物163和化合物3制备化合物164。使用 Cs_2CO_2 的DMA溶液代替 K_2CO_3 的DMF溶液。MS(EI)为 $C_{27}H_{20}FN_5O_4$ ，实测值498 (MH⁺)。

[0884] 以与实施例8中用于由化合物27制备化合物28类似的方法,使用适当取代的N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(其使用与实施例1或实施例5中使用的那些类似的方法合成),由化合物163制备以下化合物:

[0885] 1-N'-[4-[(6-氰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基) 氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺 (165): MS (EI) 为 $C_{27}H_{19}F_2N_5O_4$, 实测值516 (MH⁺)。

[0886] 1-N'-[3-氯-4-[(6-氰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基) 氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺 (166): MS (EI) 为 $C_{27}H_{19}ClFN_5O_4$, 实测值532 (MH⁺)。

[0887] 实施例33: 1-N-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基) 氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺 (167)



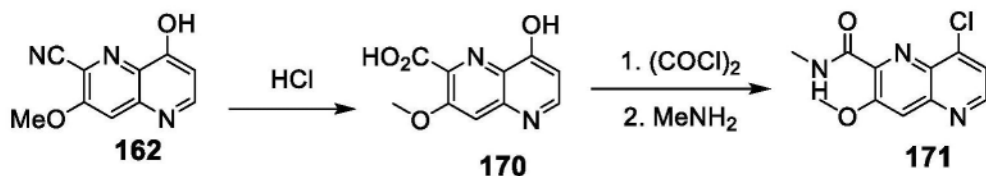
[0889] 1-N-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基) 氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺 (167): 向化合物164 (17mg, 0.034mmol) 和NaOH (水溶液, 50%, 0.2mL) 的混合物中加入 H_2O_2 (30% 水溶液, 1.0mL)。将混合物在室温下搅拌5分钟, 用饱和 $NaHCO_3$ 猝灭, 并用EtOAc萃取。真空浓缩EtOAc萃取物, 并将所得残余物通过快速硅胶色谱法 (0-10% MeOH的DCM溶液) 纯化, 得到化合物167 (3mg, 17% 产率)。MS (EI) 为 $C_{27}H_{22}FN_5O_5$, 实测值516 (MH⁺)。

[0890] 使用与实施例33中用于制备化合物167类似的方法制备以下化合物:

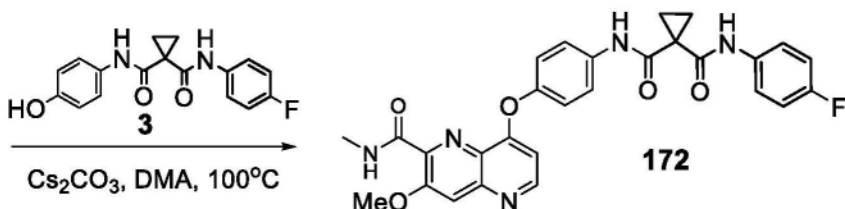
[0891] 1-N'-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基) 氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺 (168): 使用化合物165代替化合物164。MS (EI) 为 $C_{27}H_{21}F_2N_5O_5$, 实测值534 (MH⁺)。

[0892] 1-N'-[4-[(6-氨基甲酰基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基) 氧基]-3-氯苯基]-1-N-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺 (169): 使用化合物166代替化合物164。MS (EI) 为 $C_{27}H_{21}ClFN_5O_5$, 实测值550 (MH⁺)。

[0893] 实施例34: 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)-1,5-萘啶-4-基] 氧基]苯基] 环丙烷-1,1-二甲酰胺 (172)



[0894]



[0895] 8-羟基-3-甲氧基-1,5-萘啶-2-羧酸 (170)。将化合物162 (100mg, 0.5mmol) 的浓HCl (36%) (2mL) 溶液在85℃下搅拌过夜。将所得反应混合物浓缩至干, 得到粗化合物170, 其无需进一步纯化即用于随后的反应。MS (EI) 为 $C_{10}H_8N_2O_4$, 实测值221 (MH⁺)。

[0896] 8-氯-3-甲氧基-N-甲基-1,5-萘啶-2-羧酰胺 (171)。向粗化合物170中加入DCE (3mL) 和 $(COCl)_2$ (0.3mL)。将反应混合物回流2小时并真空浓缩, 并将所得残余物溶解于DCM

(5mL)中。在0℃下有效搅拌下,加入TEA(0.8mL),然后加入MeNH₂·HCl(120mg)。将混合物在室温下搅拌30分钟并浓缩,得到粗化合物171。MS(EI)为C₁₁H₁₀ClN₃O₂,实测值252(MH⁺)。

[0897] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(172):使用实施例2的步骤3中用于由化合物6制备化合物7的方法的变型,由化合物171和化合物3制备化合物172。使用Cs₂CO₃的DMA溶液代替K₂CO₃的DMF溶液。MS(EI)为C₂₈H₂₄FN₅O₅,实测值530(MH⁺)。

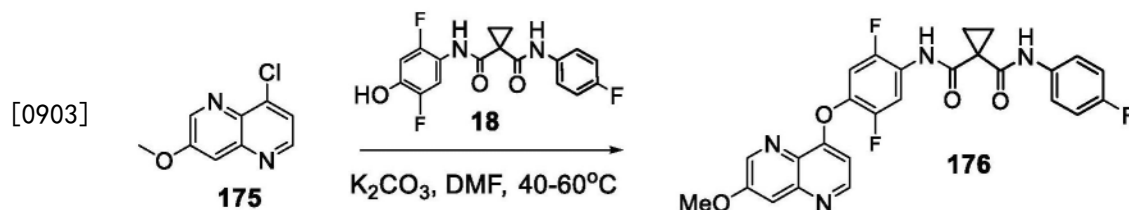
[0898] 以与实施例8中用于由化合物27产生化合物28类似的方法,使用适当取代的N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(其使用与实施例1或实施例5中使用的类似的方法合成),由化合物171制备以下化合物:

[0899] 1-N'-[3-氟-4-[[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(173)。MS(EI)为C₂₈H₂₃F₂N₅O₅,实测值548(MH⁺)。

[0900] 以与实施例34中由化合物170形成化合物172所遵循的反应顺序,在步骤2的部分2中用二甲胺替代MeNH₂·HCl,可由化合物170制备以下化合物:

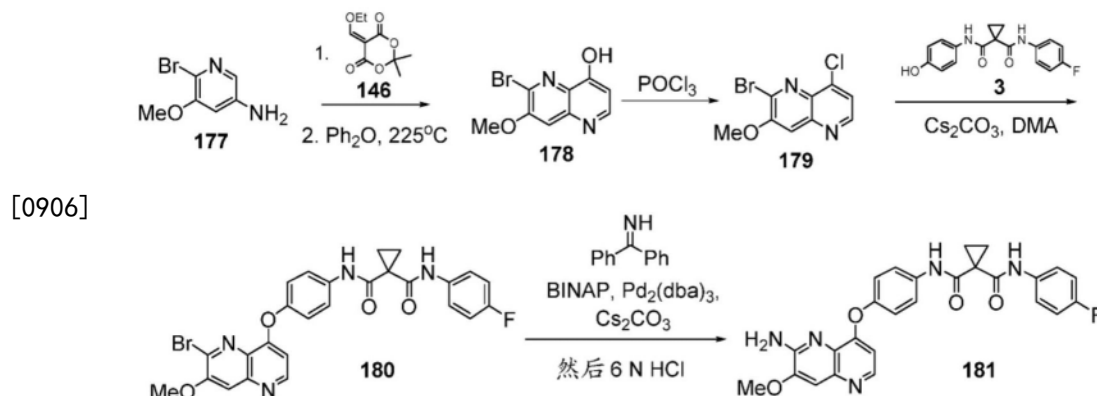
[0901] 1-N-[4-[[6-(二甲基氨基甲酰基)-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(174)。MS(EI)为C₂₉H₂₆FN₅O₅,实测值544(MH⁺)。

[0902] 实施例35:1-N'-[2,5-二氟-4-[(7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(176)



[0904] 1-N'-[2,5-二氟-4-[(7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(176):以与实施例2的步骤3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物175制备化合物176。MS为C₂₆H₁₉F₃N₄O₄,实测值509(MH⁺)。

[0905] 实施例36:1-N-[4-[(6-氨基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(181)



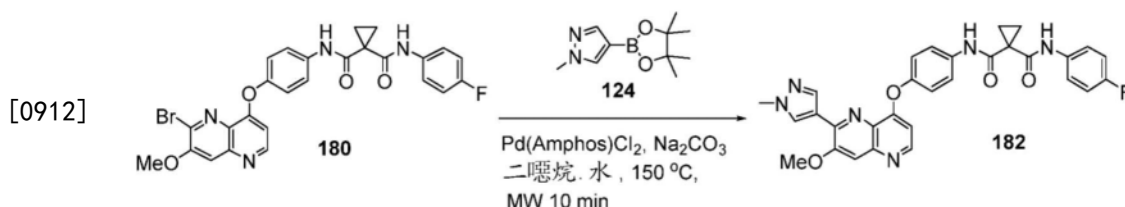
[0907] 6-溴-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-醇(178):以与实施例28的步骤3和4中由化合物133和化合物134制备化合物136类似的方式,可由化合物177和化合物146制备化合物178。MS为C₉H₇BrN₂O₂,实测值255/257(MH⁺)。

[0908] 2-溴-8-氯-3-甲氧基-1,5-萘啶(179):以与实施例9的步骤2中由化合物37制备化合物38类似的方式,由化合物178制备化合物179。

[0909] N-(4-((6-溴-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(180):使用实施例2的步骤3中用于由化合物6制备化合物7的方法的变型,由化合物179和化合物3制备化合物180。使用 Cs_2CO_3 的DMA溶液代替 K_2CO_3 的DMF溶液。MS(EI)为 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrFN}_4\text{O}_4$,实测值550(MH+)。

[0910] 1-N-[4-[(6-氨基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(181):将化合物180(50mg,0.091mmol)、二苯甲胺(181mg,1mmol)、 $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (18mg,0.02mmol)、BINAP(12mg,0.02mmol)和 Cs_2CO_3 (49mg,0.16mmol)于1,4-二噁烷(1.5mL)中的混合物在120℃下搅拌6小时。将混合物冷却至20℃,用EtOAc稀释,并过滤。将滤液浓缩,并通过快速柱色谱法和制备型HPLC纯化,得到化合物181,为固体(0.8mg,1.8%产率)。MS(EI)为 $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4$,实测值488(MH+)。

[0911] 实施例37:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(182)



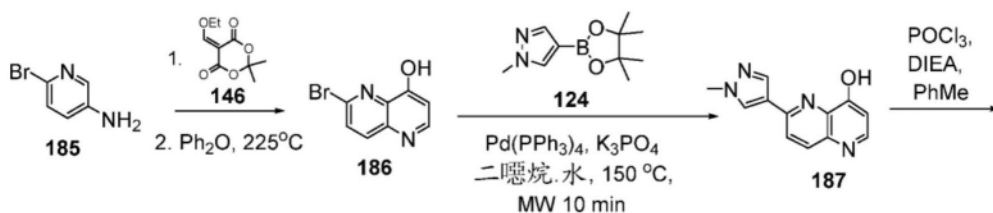
[0913] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(182):向微波反应管中加入化合物180(50mg,0.09mmol)、化合物124(31mg,0.15mmol)、 Na_2CO_3 (32mg,0.3mmol)、 $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ (10mg,0.014mmol)、1,4-二噁烷(3mL)和水(0.6mL)。将反应混合物在150℃下刺激10分钟。冷却后,将混合物用EtOAc萃取,用饱和NaCl水溶液洗涤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到化合物182(2mg,3.6%)。MS(EI)为 $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4$,实测值553(MH+)。

[0914] 以与实施例37中化合物182类似的方法由化合物180制备以下化合物。

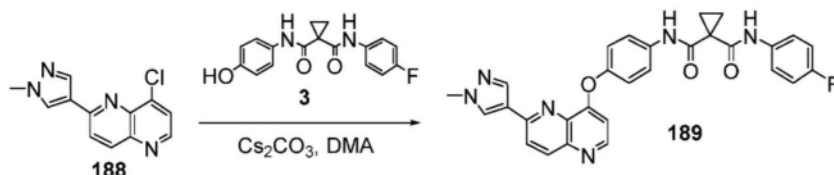
[0915] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(183):MS为 $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_4$,实测值539(MH+)。

[0916] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[7-甲氧基-6-(2-甲基吡唑-3-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(184):MS为 $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4$,实测值553(MH+)。

[0917] 实施例38:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(189)



[0918]



[0919] 6-溴-1,5-萘啶-4-醇(186):以与实施例28的步骤3和4中由化合物133和化合物134制备化合物136类似的方式,可由化合物185和化合物146制备化合物186。

[0920] 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-醇(187):在微波反应管中将化合物186(225mg,1.0mmol)、化合物124(270mg,1.3mmol)、 K_3PO_4 (636mg,3.0mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (115mg,0.1mmol)、1,4-二噁烷(7mL)和水(3mL)混合。将反应混合物在150℃下刺激20分钟。冷却后,将混合物用EtOAc稀释。分离各相,并将水相进一步用15%MeOH的EtOAc溶液萃取。从合并的有机相中去除溶剂,得到粗化合物187(227mg),其无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0921] 8-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,5-萘啶(188):以与实施例3的步骤3中由化合物10制备化合物11类似的方式,由化合物187制备化合物188。粗产物(36mg)无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0922] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[[6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,5-萘啶-4-基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(189):使用实施例2的步骤3中用于由化合物6制备化合物7的方法的变型,由化合物188和化合物3制备化合物189(2mg,从化合物186分3步的总产率0.4%)。使用 Cs_2CO_3 的DMA溶液代替 K_2CO_3 的DMF溶液。(EI)为 $C_{29}H_{23}FN_6O_3$,实测值523(MH⁺)。

[0923] 生物实施例

[0924] 激酶测定

[0925] 使用 ^{33}P -磷酸基转移放射测量激酶测定研究激酶活性和化合物抑制,该测定使用Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited的KinaseProfiler™服务执行。在96孔微量滴定板中使用九种化合物浓度进行剂量-响应实验。对于每种测定,将所有化合物在100%DMSO中制备成50x最终测定浓度(50μM),然后以半对数系列稀释,最终最高浓度为1μM。将该化合物的工作原液作为反应中的第一组分加入到测定孔,随后加入如以下测定方案中详述的剩余组分。阳性对照孔(100%激酶活性)含有反应的所有组分,包括2%DMSO(溶剂效应的对照),但除了感兴趣的化合物。空白孔含有反应的所有组分,以及参考抑制剂星形孢菌素。该参考化合物用于消除激酶活性并产生0%激酶活性基线。 IC_{50} 值通过非线性回归分析使用XLFit 5.3版(ID Business Solutions)的S形剂量-响应(可变斜率)曲线拟合来计算。

[0926] 实施例A:人AXL激酶测定

[0927] 将人Ax1(具有Q764R的残基H473-A894,161nM)与8mM MOPS pH 7.0、0.2mM EDTA、250μM KKS RGDYMTMQIG(SEQ ID NO.43)、10mM醋酸镁和10μM[γ- ^{33}P -ATP]一起温育。通过加

入Mg/ATP混合物引发反应。在室温下温育40分钟后,通过加入磷酸至0.5%的浓度来终止反应。然后将10 μ L的反应等分试样点样在P30滤垫上,并在0.425%磷酸中洗涤四次,每次4分钟,然后在甲醇中洗涤一次,然后干燥并闪烁计数。使用Wallac Microbeta闪烁计数器(Perkin Elmer)测量掺入的³³P。

[0928] 实施例B:人KDR激酶测定

[0929] 将人KDR(残基K790-V1356,55nM)与8mM MOPS pH 7.0、0.2mM EDTA、0.33mg/mL髓磷脂碱性蛋白、10mM醋酸镁和10 μ M[γ -³³P-ATP]一起温育。通过加入Mg/ATP混合物引发反应。在室温下温育40分钟后,通过加入磷酸至0.5%的浓度来终止反应。然后将10 μ L的反应等分试样点样在P30滤垫上,并在0.425%磷酸中洗涤四次,每次4分钟,然后在甲醇中洗涤一次,然后干燥并闪烁计数。使用Wallac Microbeta闪烁计数器(Perkin Elmer)测量掺入的³³P。

[0930] 实施例C:人Mer激酶测定

[0931] 将人Mer(具有H628Q和R794A的R557-E882残基,0.7nM)与8mM MOPS pH 7.0、0.2mM EDTA、30mM NaCl、250 μ M GGMEDIYFEFMGGKKK(SEQ ID NO.44)、10mM醋酸镁和10 μ M[γ -³³P-ATP]一起温育。通过加入Mg/ATP混合物引发反应。在室温下温育40分钟后,通过加入磷酸至0.5%的浓度来终止反应。然后将10 μ L的反应等分试样点样在P30滤垫上,并在0.425%磷酸中洗涤四次,每次4分钟,然后在甲醇中洗涤一次,然后干燥并闪烁计数。使用Wallac Microbeta闪烁计数器(Perkin Elmer)测量掺入的³³P。

[0932] 实施例D:人Met激酶测定

[0933] 将人Met(具有A1209G和V1290L的R974-S1390残基,3.4nM)与8mM MOPS pH 7.0、0.2mM EDTA、250 μ M KKKGQEEYVFIE(SEQ ID NO.45)、1mM原钒酸钠、5mM-6-甘油磷酸钠、10mM醋酸镁和10 μ M[γ -³³P-ATP]一起温育。通过加入Mg/ATP混合物引发反应。在室温下温育40分钟后,通过加入磷酸至0.5%的浓度来终止反应。然后将10 μ L的反应等分试样点样在P30滤垫上,并在0.425%磷酸中洗涤四次,每次4分钟,然后在甲醇中洗涤一次,然后干燥并闪烁计数。使用Wallac Microbeta闪烁计数器(Perkin Elmer)测量掺入的³³P。

[0934] 实施例化合物使用实施例A、C和D中的激酶测定获得的活性数据提供于表4中(A: IC₅₀≤10nM;B:10nM<IC₅₀≤100nM;C:100nM<IC₅₀≤1000nM;D:IC₅₀>1000nM)。

[0935] 表4.所选化合物的生物活性

[0936]

化合物 编号	IUPAC 名称	Axl IC ₅₀ (nM)	Mer IC ₅₀ (nM)	c-Met IC ₅₀ (nM)
7	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	D	D	C
12	1-N-[4-(7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	D	C	C
13	1-N-[4-(7-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	C	C
16	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	C	B
28	1-N-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	B
29	1-N'-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
30	1-N'-[4-(6,7-二甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
43	1-N-[4-(6,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	C	C
52	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6,7,8,9-四氢嘧啶并	C	C	C

[0937]

	[5,4-b]喹啉-4-基氧基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺			
57	1-N-[4-(6-氟基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	B	C
65	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
66	1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
67	1-N'-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
85	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	C	C
88	1-N-[4-(6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	C	D
91	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	B	C
95	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-(4-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	C	C
101	1-N-[4-(7-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	C	C
104	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	B	B
106	1-N-[4-(6-氟基喹唑啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	D	C	D
115	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	B	B
116	1-N-[4-[6-(环丙基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	B	B
117	1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
118	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-吡咯烷-1-基乙基氨基甲酰基)喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
119	(2R)-2-[[[4-[4-[[1-(4-氟苯基)氨基甲酰基]	B	B	C

[0938]		环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羰基]氨基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯			
	120	(2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羰基]氨基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯	B	B	C
	121	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
	122	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹唑啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	B
	139	1-N-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
	140	1-N'-[4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
	141	1-N'-[3-氯-4-[(6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A

[0939] 实施例E:A-172细胞中的AXL自磷酸化ELISA

[0940] 将A-172胶质母细胞瘤细胞(ATCC#CRL-1620)以 2.5×10^5 细胞/孔接种到24孔板(Greiner#662165)上的含有10%FBS(Thermo Fisher#26140-079)、1%MEM NEAA(Thermo Fisher#11140-050)、1%GlutaMax(Thermo Fisher#35050-061)和1%青霉素链霉素(Thermo Fisher#15140-122)的DMEM(Thermo Fisher#11995-040)中。将A-172细胞在37℃、5%CO₂下温育24小时,然后在无血清培养基中饥饿24小时。将测试化合物在新鲜无血清培养基中连续稀释至终浓度为0.3%DMSO(媒介物)以产生8点剂量曲线,并且加入到细胞中并温育1小时。然后将细胞用1μg/mL重组人Gas6(R&D Systems#885-GSB-500)刺激15分钟,用冷PBS洗涤并立即用150μL冷1X裂解缓冲液[20mM Tris、137mM氯化钠、2mM EDTA、10%甘油、1%NP-40替代物、1mM活化原钒酸钠、1mM PefaBloc SC(Sigma-Aldrich#11429868001)、蛋白酶/磷酸酶抑制剂片剂(Thermo Fisher#A32959)]裂解。收集裂解物,并以100μL/孔加入到人磷酸-AXL DuoSet IC ELISA(R&D Systems#DYC2228-2)中。根据制造商的说明进行测定,并使用人磷酸-AXL对照(R&D Systems#841645)作为标准品来外推样品磷酸-AXL浓度。阳性对照孔(100%活性)含有Gas6刺激的DMSO处理的细胞裂解物。阴性对照孔(0%活性)含有Gas6刺激的参考抑制剂处理的细胞裂解物。IC₅₀值通过非线性回归分析使用ActivityBase XE(IDBS)中的4参数逻辑曲线拟合来计算。

[0941] 实施例F:PC-3细胞中的Met自磷酸化ELISA

[0942] 将PC-3前列腺癌细胞(ATCC#CRL-1435)以 4×10^4 细胞/孔接种到24孔板(Greiner#662165)上的含有10%FBS(Thermo Fisher#26140-079)、1%MEM NEAA(Thermo Fisher#11140-050)、1%GlutaMax(Thermo Fisher#35050-061)和1%青霉素链霉素(Thermo Fisher#15140-122)的DMEM(Thermo Fisher#11995-040)中。将PC-3细胞在37℃、5%CO₂下温育24小时,然后在无血清培养基中饥饿3小时。将测试化合物在新鲜无血清培养基中连续

稀释至终浓度为0.3%DMSO(媒介物)以产生8点剂量曲线,并且加入到细胞中并温育1小时。然后将细胞用100ng/mL重组人HGF(R&D Systems#294-HG-250)刺激10分钟,用冷PBS洗涤并立即用130 μ L冷1X裂解缓冲液[20mM Tris、137mM氯化钠、2mM EDTA、10%甘油、1%NP-40替代物、1mM活化原钒酸钠、1mM PefaBloc SC(Sigma-Aldrich#11429868001)、蛋白酶/磷酸酶抑制剂片剂(Thermo Fisher#A32959)]裂解。通过离心将裂解液澄清,并以100 μ L/孔加入到PathScan磷酸-Met(panTyr)夹心ELISA(Cell Signaling Technology#7333)中。根据制造商的说明进行测定。阳性对照孔(100%活性)含有HGF刺激的DMSO处理的细胞裂解物。阴性对照孔(0%活性)含有HGF刺激的参考抑制剂处理的细胞裂解物。 IC_{50} 值通过非线性回归分析使用ActivityBase XE(IDBS)中的4参数逻辑曲线拟合来计算。

[0943] 实施例G:HUVEC细胞中的KDR自磷酸化ELISA

[0944] 将人脐静脉内皮细胞或HUVEC(Lonza#C2519A)以 2×10^4 细胞/孔接种到96孔板(Corning#3904)上的含有1%青霉素链霉素(Thermo Fisher#15140-122)的EGM-2生长培养基(Lonza#CC-3162)中。将HUVEC细胞在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下温育24小时,然后在含有1%青霉素链霉素的无血清EBM-2基础培养基(Lonza#CC-3156)中饥饿24小时。将测试化合物在新鲜无血清培养基中连续稀释至终浓度为0.3%DMSO(媒介物)以产生8点剂量曲线,并且加入到细胞中并温育1小时。然后将细胞用100ng/mL重组人VEGF165(R&D Systems#293-VE-500)刺激5分钟,用冷PBS洗涤并立即用130 μ L冷1X裂解缓冲液[20mM Tris、137mM氯化钠、2mM EDTA、10%甘油、1%NP-40替代物、1mM活化原钒酸钠、1mM PefaBloc SC(Sigma-Aldrich#11429868001)、蛋白酶/磷酸酶抑制剂片剂(Thermo Fisher#A32959)]裂解。收集裂解物,并以100 μ L/孔加入到人磷酸-KDR DuoSet IC ELISA(R&D Systems#DYC1766-2)中。根据制造商的说明进行测定,并使用人磷酸-KDR对照(R&D Systems#841421)作为标准来外推样品磷酸-KDR浓度。阳性对照孔(100%活性)含有VEGF165刺激的DMSO处理的细胞裂解物。阴性对照孔(0%活性)含有未刺激的细胞裂解物。 IC_{50} 值通过非线性回归分析使用ActivityBase XE(IDBS)中的4参数逻辑曲线拟合来计算。

[0945] 实施例H:瞬时转染的293A细胞中的Mer自磷酸化ELISA

[0946] 将293A细胞(Thermo Fisher#R70507)以 1.5×10^6 个细胞/孔接种到100mm皿(Greiner#664169)上的含有10%FBS(Thermo Fisher#26140-079)、1%MEM NEAA(Thermo Fisher#11140-050)、1%GlutaMax(Thermo Fisher#35050-061)和1%青霉素链霉素(Thermo Fisher#15140-122)的DMEM(Thermo Fisher#11995-040)中。将293A细胞在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下温育24小时,然后使用TransIT LT1转染试剂(Mirus-Bio#MIR2305)用6 μ g MERTK DNA(Genecopoeia#EX-Z8208-M02)转染。温育24小时后,将转染的293A细胞以 1×10^5 个细胞/孔接种到96孔板(Corning#3904)上的DMEM生长培养基中过夜。将测试化合物在新鲜无血清培养基中连续稀释至终浓度为0.3%DMSO(媒介物)以产生8点剂量曲线,并且加入到细胞中并温育1小时。然后将细胞立即用150 μ L冷1X裂解缓冲液[20mM Tris、137mM氯化钠、2mM EDTA、10%甘油、1%NP-40替代物、1mM活化原钒酸钠、1mM PefaBloc SC(Sigma-Aldrich#11429868001)、蛋白酶/磷酸酶抑制剂片剂(Thermo Fisher#A32959)]裂解。通过离心将裂解液澄清,并以50 μ L/孔加入到人磷酸-Mer DuoSet IC ELISA(R&D Systems#DYC2579-2)中。根据制造商的说明进行测定,并使用人磷酸-Mer对照(R&D Systems#841793)作为标准品来外推样品磷酸-Mer浓度。阳性对照孔(100%活性)含有DMSO处理的细胞裂解物。阴性对

照孔(0%活性)含有参考抑制剂处理的细胞裂解物。 IC_{50} 值通过非线性回归分析使用ActivityBase XE(IDBS)中的4参数逻辑曲线拟合来计算。

[0947] 如本文所例示,本公开的化合物显示在以下范围内的 IC_{50} 值:A: $IC_{50} \leq 10\text{nM}$;B: $10\text{nM} < IC_{50} \leq 100\text{nM}$;C: $100\text{nM} < IC_{50} \leq 300\text{nM}$;D: $IC_{50} > 300\text{nM}$ 。“NT”表示未测试。

[0948] 实施例化合物使用实施例F、G、H和I中的基于细胞的激酶测定获得的活性数据提供于表5中。

[0949] 表5.所选化合物的细胞活性

[0950]

化合物编号	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)	KDR IC_{50} (nM)
7	NT	NT	NT	NT
12	NT	NT	NT	NT
13	NT	NT	NT	NT
16	NT	NT	NT	NT
19	B	B	B	C
28	B	B	C	B
29	B	NT	B	A
30	A	A	B	A
31	A	B	B	B

[0951]

化合物编号	Axl IC ₅₀ (nM)	Mer IC ₅₀ (nM)	c-Met IC ₅₀ (nM)	KDR IC ₅₀ (nM)
32	B	NT	C	C
33	C	NT	D	C
34	A	A	B	B
35	A	A	A	B
43	NT	NT	NT	NT
52	NT	NT	NT	NT
57	NT	NT	NT	NT
65	A	B	B	A
66	A	NT	B	A
67	A	A	B	A
68	B	B	C	B
69	A	A	B	B
70	B	B	C	C
71	B	D	C	B
72	A	B	B	B
73	A	A	B	A
74	C	NT	D	B
75	B	B	B	B
76	A	A	B	B
78	B	NT	C	A
79	A	A	B	A
80	B	A	B	A
81	A	A	B	B
82	A	B	B	A
83	A	A	B	A
85	NT	NT	NT	NT
88	NT	NT	NT	NT
91	D	NT	D	D
95	NT	NT	NT	NT
101	NT	NT	NT	NT
104	D	NT	D	D
106	NT	NT	NT	NT
115	D	NT	C	B
116	C	NT	C	B
117	A	NT	C	B
118	B	B	C	C
119	C	NT	D	B
120	D	NT	D	C

[0952]

化合物编号	Axl IC ₅₀ (nM)	Mer IC ₅₀ (nM)	c-Met IC ₅₀ (nM)	KDR IC ₅₀ (nM)
121	B	NT	C	C
122	B	NT	C	D
126	C	NT	D	D
129	B	C	C	C
130	B	B	B	A
139	A	A	B	A
140	A	A	A	A
141	B	NT	A	A
142	A	NT	B	A
149	A	A	B	A
150	A	A	A	A
151	B	B	B	A
152	A	NT	B	A
153	A	NT	B	A
157	D	NT	D	D
158	D	NT	D	D
159	D	NT	C	D
164	C	NT	D	C
165	B	NT	C	C
166	C	NT	C	B
167	C	NT	D	D
168	D	NT	C	D
169	B	NT	B	B
172	C	NT	D	D
173	C	NT	C	C
174	D	NT	C	D
176	A	NT	B	C
181	NT	NT	NT	NT
182	NT	NT	NT	NT
183	D	NT	D	D
184	D	NT	D	D
189	NT	NT	NT	NT

[0953] 实施例I:药代动力学研究

[0954] 在雄性Sprague-Dawley大鼠中评估了如本文所述的所选化合物的药代动力学特性。设计非GLP研究以探索所选化合物在静脉内或口服剂量施用于雄性Sprague Dawley大鼠后在血浆中的药代动力学。两组雄性Sprague-Dawley大鼠(每组三只动物)接受静脉内或口服(强饲)剂量的目标剂量水平为3mg/kg的化合物。在给药期间和每个样品收集期观察动物的任何临床相关异常。

[0955] P0组中的动物在剂量施用前禁食过夜。在收集4小时血液样品后返回食物。不抑制

水。

[0956] 在给药前即刻记录每只动物的体重。基于预处理体重(kg)计算剂量(四舍五入至最接近0.001mL),并且静脉内施用的剂量体积为2.5mL/kg且口服施用的剂量体积为5mL/kg。静脉内制剂通过颈静脉插管施用。在给药后,立即用盐水冲洗插管,并将管线打结。口服剂量通过球尖喂食针施用。给药前对用于施用的给药注射器体积进行第二人验证,并且将该体积与浓度验证分析的结果一起用于计算实际施用剂量。在对每只动物给药之前和之后立即对给药注射器称重作为重量分析检查。

[0957] 在给药后0.083(仅IV给药)、0.25、0.5、1、2、4、6(仅PO给药)、8、24、32、48和72小时,从每只动物收集系列血液样品(约200μL/样品)。通过非给药颈静脉插管(JVC)将血液样品收集到含K₂EDTA的试管中,在每次收集后用大约等体积的盐水冲洗该插管。

[0958] 将血液样品储存在湿冰上,直到在收集1小时内通过离心(3500rpm,在5℃下10分钟)处理成血浆。将血浆样品转移到基质管中,然后储存在-80℃冰箱中。

[0959] 使用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法分析血浆样品和剂量制剂样品中的感兴趣的化合物。基于给药制剂、标称取样时间(所有收集都在目标的可接受范围内)和非房室方法的分析,使用实际剂量由个体动物血浆浓度-时间数据计算药代动力学参数估计值。使用软件WinNonlin Phoenix 6.3版(Pharsight)分析浓度-时间数据,以拟合静脉内团注(IV)血浆分析模型(201)或血管外(PO)给药血浆分析模型(200)。所评估的单剂量药代动力学参数适当地包括: C_{\max} (观察到的峰值或最大浓度); T_{\max} (观察到的峰值浓度时间); $T_{1/2}$ (终末半衰期); V_z (基于终末阶段的分布体积); V_{ss} (稳定状态下的分布体积); AUC_{INF} (从时间零到无穷大计算的浓度-时间曲线下面积); $AUC_{\text{最后}}$ (从时间零到最后可量化浓度时间计算的浓度-时间曲线下面积); C_0 (在时间零的反向外推浓度);CL(全身清除率); V_z/F (基于终末阶段的血管外施用的分布体积);CL/F(血管外施用的全身清除率);F%(生物利用度);和 $MRT_{\text{最后}}$ (平均停留时间)。

[0960] 使用线性对数梯形法则估算血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)。最后可观察浓度($C_{\text{最后}}$)经过时间($T_{\text{最后}}$)的面积被报告为 $AUC_{\text{最后}}$ 。通过将 $AUC_{\text{最后}}$ 和 $C_{\text{最后}}/\lambda_z$ 的比率相加来估算外推至无穷大的AUC(AUC_{INF}),其中 λ_z 为终末速率常数。表观终末半衰期($T_{1/2}$)计算为 $\ln(2)/\lambda_z$,并使用浓度-时间曲线的对数-线性终末阶段的斜率来确定,该斜率由至少三个血浆浓度-时间点限定。如果四舍五入后以r平方测量的回归线的相关性 ≥ 0.9 ,则报告半衰期。IV施用后,分布体积(V_z)计算为剂量/ $\lambda_z * AUC_{\text{INF-obs}}$,清除率(CL)计算为剂量/ $AUC_{\text{INF-obs}}$,并且稳态分布体积(V_{ss})估算为 $MRT_{\text{INF}} * CL$ 。从给药时间到最后可测量浓度时间的平均停留时间(MRT)计算为 $AUMC_{\text{最后}}/AUC_{\text{最后}}$ 。对于模型200,不能计算生物利用度(即到达体循环的总剂量的分数)。因此,该模型的体积和清除率分别为 V_z/F 或 CL/F ;其中F被定义为生物利用度(即到达体循环的总剂量的分数); $(\text{平均}AUC_{\text{最后-PO}}/\text{平均}AUC_{\text{最后-IV}}) * [\text{剂量}_{\text{IV}}/\text{剂量}_{\text{PO}}] * 100$ 。

[0961] 其他实施方案

[0962] 为了清楚和理解的目的,已经通过说明和示例的方式相当详细地描述了前述公开。已经参考各种具体和优选的实施方案和技术描述了本发明。然而,应当理解,在本发明的精神和范围内可进行许多变化和修改。对于本领域的技术人员显而易见的是,可在所附权利要求的范围内进行改变和修改。因此,应当理解,以上描述旨在是说明性的而非限制性的。

[0963] 因此,本发明的范围不应参考以上描述来确定,而应参考以下所附权利要求与此权利要求被授权的等同形式的完整范围来确定。

序列表

<110> 埃克塞里艾克西斯公司(Exelixis, Inc.)

<120> 用于治疗激酶依赖性病症的化合物

<130> 224990/18-001-PC/443525

<140> PCT/US2019/015289

<141> 2019-01-25

<150> 62/622, 626

<151> 2018-01-26

<150> 62/622, 629

<151> 2018-01-26

<160> 45

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 587

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

[0001] <400> 1

Met Arg Pro Arg Gly Leu Pro Pro Leu Leu Val Val Leu Leu Gly Cys
1 5 10 15

Trp Ala Ser Val Ser Ala Gln Thr Asp Ala Thr Pro Ala Val Thr Thr
20 25 30

Glu Gly Leu Asn Ser Thr Glu Ala Ala Leu Ala Thr Phe Gly Thr Phe
35 40 45

Pro Ser Thr Arg Pro Pro Gly Thr Pro Arg Ala Pro Gly Pro Ser Ser
50 55 60

Gly Pro Arg Pro Thr Pro Val Thr Asp Val Ala Val Leu Cys Val Cys
65 70 75 80

Asp Leu Ser Pro Ala Gln Cys Asp Ile Asn Cys Cys Cys Asp Pro Asp
85 90 95

Cys Ser Ser Val Asp Phe Ser Val Phe Ser Ala Cys Ser Val Pro Val
100 105 110

Val Thr Gly Asp Ser Gln Phe Cys Ser Gln Lys Ala Val Ile Tyr Ser
115 120 125

Leu Asn Phe Thr Ala Asn Pro Pro Gln Arg Val Phe Glu Leu Val Asp
130 135 140

Gln Ile Asn Pro Ser Ile Phe Cys Ile His Ile Thr Asn Tyr Lys Pro
145 150 155 160

Ala Leu Ser Phe Ile Asn Pro Glu Val Pro Asp Glu Asn Asn Phe Asp
165 170 175

Thr Leu Met Lys Thr Ser Asp Gly Phe Thr Leu Asn Ala Glu Ser Tyr
180 185 190

Val Ser Phe Thr Thr Lys Leu Asp Ile Pro Thr Ala Ala Lys Tyr Glu
195 200 205

Tyr Gly Val Pro Leu Gln Thr Ser Asp Ser Phe Leu Arg Phe Pro Ser
210 215 220

[0002]

Ser Leu Thr Ser Ser Leu Cys Thr Asp Asn Asn Pro Ala Ala Phe Leu
225 230 235 240

Val Asn Gln Ala Val Lys Cys Thr Arg Lys Ile Asn Leu Glu Gln Cys
245 250 255

Glu Glu Ile Glu Ala Leu Ser Met Ala Phe Tyr Ser Ser Pro Glu Ile
260 265 270

Leu Arg Val Pro Asp Ser Arg Lys Lys Val Pro Ile Thr Val Gln Ser
275 280 285

Ile Val Ile Gln Ser Leu Asn Lys Thr Leu Thr Arg Arg Glu Asp Thr
290 295 300

Asp Val Leu Gln Pro Thr Leu Val Asn Ala Gly His Phe Ser Leu Cys
305 310 315 320

Val Asn Val Val Leu Glu Val Lys Tyr Ser Leu Thr Tyr Thr Asp Ala
325 330 335

Gly Glu Val Thr Lys Ala Asp Leu Ser Phe Val Leu Gly Thr Val Ser
340 345 350

Ser Val Val Val Pro Leu Gln Gln Lys Phe Glu Ile His Phe Leu Gln
355 360 365

Glu Asn Thr Gln Pro Val Pro Leu Ser Gly Asn Pro Gly Tyr Val Val
370 375 380

Gly Leu Pro Leu Ala Ala Gly Phe Gln Pro His Lys Gly Ser Gly Ile
385 390 395 400

Ile Gln Thr Thr Asn Arg Tyr Gly Gln Leu Thr Ile Leu His Ser Thr
405 410 415

Thr Glu Gln Asp Cys Leu Ala Leu Glu Gly Val Arg Thr Pro Val Leu
420 425 430

Phe Gly Tyr Thr Met Gln Ser Gly Cys Lys Leu Arg Leu Thr Gly Ala
435 440 445

[0003]

Leu Pro Cys Gln Leu Val Ala Gln Lys Val Lys Ser Leu Leu Trp Gly
450 455 460

Gln Gly Phe Pro Asp Tyr Val Ala Pro Phe Gly Asn Ser Gln Ala Gln
465 470 475 480

Asp Met Leu Asp Trp Val Pro Ile His Phe Ile Thr Gln Ser Phe Asn
485 490 495

Arg Lys Asp Ser Cys Gln Leu Pro Gly Ala Leu Val Ile Glu Val Lys
500 505 510

Trp Thr Lys Tyr Gly Ser Leu Leu Asn Pro Gln Ala Lys Ile Val Asn
515 520 525

Val Thr Ala Asn Leu Ile Ser Ser Ser Phe Pro Glu Ala Asn Ser Gly
530 535 540

Asn Glu Arg Thr Ile Leu Ile Ser Thr Ala Val Thr Phe Val Asp Val
545 550 555 560

Ser Ala Pro Ala Glu Ala Gly Phe Arg Ala Pro Pro Ala Ile Asn Ala
565 570 575

Arg Leu Pro Phe Asn Phe Phe Phe Pro Phe Val
580 585

<210> 2
<211> 697
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2

Met Gly Phe Gln Pro Pro Ala Ala Leu Leu Leu Arg Leu Phe Leu Leu
1 5 10 15

Gln Gly Ile Leu Arg Leu Leu Trp Gly Asp Leu Ala Phe Ile Pro Pro
20 25 30

Phe Ile Arg Met Ser Gly Pro Ala Val Ser Ala Ser Leu Val Gly Asp
35 40 45

[0004] Thr Glu Gly Val Thr Val Ser Leu Ala Val Leu Gln Asp Glu Ala Gly
50 55 60

Ile Leu Pro Ile Pro Thr Cys Gly Val Leu Asn Asn Glu Thr Glu Asp
65 70 75 80

Trp Ser Val Thr Val Ile Pro Gly Ala Lys Val Leu Glu Val Thr Val
85 90 95

Arg Trp Lys Arg Gly Leu Asp Trp Cys Ser Ser Asn Glu Thr Asp Ser
100 105 110

Phe Ser Glu Ser Pro Cys Ile Leu Gln Thr Leu Leu Val Ser Ala Ser
115 120 125

His Asn Ser Ser Cys Ser Ala His Leu Leu Ile Gln Val Glu Ile Tyr
130 135 140

Ala Asn Ser Ser Leu Thr His Asn Ala Ser Glu Asn Val Thr Val Ile
145 150 155 160

Pro Asn Gln Val Tyr Gln Pro Leu Gly Pro Cys Pro Cys Asn Leu Thr

	165	170	175
	Ala Gly Ala Cys Asp Val Arg Cys Cys Cys Asp Gln Glu Cys Ser Ser 180 185 190		
	Asn Leu Thr Thr Leu Phe Arg Arg Ser Cys Phe Thr Gly Val Phe Gly 195 200 205		
	Gly Asp Val Asn Pro Pro Phe Asp Gln Leu Cys Ser Ala Gly Thr Thr 210 215 220		
	Thr Arg Gly Val Pro Asp Trp Phe Pro Phe Leu Cys Val Gln Ser Pro 225 230 235 240		
	Leu Ala Asn Thr Pro Phe Leu Gly Tyr Phe Tyr His Gly Ala Val Ser 245 250 255		
	Pro Lys Gln Asp Ser Ser Phe Glu Val Tyr Val Asp Thr Asp Ala Lys 260 265 270		
[0005]	Asp Phe Ala Asp Phe Gly Tyr Lys Gln Gly Asp Pro Ile Met Thr Val 275 280 285		
	Lys Lys Ala Tyr Phe Thr Ile Pro Gln Val Ser Leu Ala Gly Gln Cys 290 295 300		
	Met Gln Asn Ala Pro Val Ala Phe Leu His Asn Phe Asp Val Lys Cys 305 310 315 320		
	Val Thr Asn Leu Glu Leu Tyr Gln Glu Arg Asp Gly Ile Ile Asn Ala 325 330 335		
	Lys Ile Lys Asn Val Ala Leu Gly Gly Ile Val Thr Pro Lys Val Ile 340 345 350		
	Tyr Glu Glu Ala Thr Asp Leu Asp Lys Phe Ile Thr Asn Thr Glu Thr 355 360 365		
	Pro Leu Asn Asn Gly Ser Thr Pro Arg Ile Val Asn Val Glu Glu His 370 375 380		
	Tyr Ile Phe Lys Trp Asn Asn Asn Thr Ile Ser Glu Ile Asn Val Lys		

	385		390		395		400
	Ile Phe Arg Ala Glu	Ile Asn Ala His Gln	Lys Gly Ile Met Thr Gln				
		405		410			415
	Arg Phe Val Val Lys Phe Leu Ser Tyr	Asn Ser Gly Asn Glu Glu Glu					
		420		425			430
	Leu Ser Gly Asn Pro Gly Tyr Gln Leu Gly Lys Pro Val Arg Ala Leu						
		435		440			445
	Asn Ile Asn Arg Met Asn Asn Val Thr Thr Leu His Leu Trp Gln Ser						
		450		455			460
	Ala Gly Arg Gly Leu Cys Thr Ser Ala Thr Phe Lys Pro Ile Leu Phe						
		465		470			475
	Gly Glu Asn Val Leu Ser Gly Cys Leu Leu Glu Val Gly Ile Asn Glu						
		485		490			495
[0006]	Asn Cys Thr Gln Leu Arg Glu Asn Ala Val Glu Arg Leu Asp Ser Leu						
		500		505			510
	Ile Gln Ala Thr His Val Ala Met Arg Gly Asn Ser Asp Tyr Ala Asp						
		515		520			525
	Leu Ser Asp Gly Trp Leu Glu Ile Ile Arg Val Asp Ala Pro Asp Pro						
		530		535			540
	Gly Ala Asp Pro Leu Ala Ser Ser Val Asn Gly Met Cys Leu Asp Ile						
		545		550			555
	Pro Ala His Leu Ser Ile Arg Ile Leu Ile Ser Asp Ala Gly Ala Val						
		565		570			575
	Glu Gly Ile Thr Gln Gln Glu Ile Leu Gly Val Glu Thr Arg Phe Ser						
		580		585			590
	Ser Val Asn Trp Gln Tyr Gln Cys Gly Leu Thr Cys Glu His Lys Ala						
		595		600			605
	Asp Leu Leu Pro Ile Ser Ala Ser Val Gln Phe Ile Lys Ile Pro Ala						

610	615	620
Gln Leu Pro His Pro Leu Thr Arg Phe Gln Ile Asn Tyr Thr Glu Tyr 625 630 635 640		
Asp Cys Asn Arg Asn Glu Val Cys Trp Pro Gln Leu Leu Tyr Pro Trp 645 650 655		
Thr Gln Tyr Tyr Gln Gly Glu Leu His Ser Gln Cys Val Ala Lys Gly 660 665 670		
Leu Leu Leu Leu Leu Phe Leu Thr Leu Ala Leu Phe Leu Ser Asn Pro 675 680 685		
Trp Thr Arg Ile Cys Lys Ala Tyr Ser 690 695		
<210> 3 <211> 607 <212> PRT <213> 智人(Homo sapiens)		
[0007] <400> 3		
Met Arg Thr Pro Gln Leu Ala Leu Leu Gln Val Phe Phe Leu Val Phe 1 5 10 15		
Pro Asp Gly Val Arg Pro Gln Pro Ser Ser Ser Pro Ser Gly Ala Val 20 25 30		
Pro Thr Ser Leu Glu Leu Gln Arg Gly Thr Asp Gly Gly Thr Leu Gln 35 40 45		
Ser Pro Ser Glu Ala Thr Ala Thr Arg Pro Ala Val Pro Gly Leu Pro 50 55 60		
Thr Val Val Pro Thr Leu Val Thr Pro Ser Ala Pro Gly Asn Arg Thr 65 70 75 80		
Val Asp Leu Phe Pro Val Leu Pro Ile Cys Val Cys Asp Leu Thr Pro 85 90 95		
Gly Ala Cys Asp Ile Asn Cys Cys Cys Asp Arg Asp Cys Tyr Leu Leu 100 105 110		

His Pro Arg Thr Val Phe Ser Phe Cys Leu Pro Gly Ser Val Arg Ser
115 120 125

Ser Ser Trp Val Cys Val Asp Asn Ser Val Ile Phe Arg Ser Asn Ser
130 135 140

Pro Phe Pro Ser Arg Val Phe Met Asp Ser Asn Gly Ile Arg Gln Phe
145 150 155 160

Cys Val His Val Asn Asn Ser Asn Leu Asn Tyr Phe Gln Lys Leu Gln
165 170 175

Lys Val Asn Ala Thr Asn Phe Gln Ala Leu Ala Ala Glu Phe Gly Gly
180 185 190

Glu Ser Phe Thr Ser Thr Phe Gln Thr Gln Ser Pro Pro Ser Phe Tyr
195 200 205

Arg Ala Gly Asp Pro Ile Leu Thr Tyr Phe Pro Lys Trp Ser Val Ile
210 215 220

[0008]

Ser Leu Leu Arg Gln Pro Ala Gly Val Gly Ala Gly Gly Leu Cys Ala
225 230 235 240

Glu Ser Asn Pro Ala Gly Phe Leu Glu Ser Lys Ser Thr Thr Cys Thr
245 250 255

Arg Phe Phe Lys Asn Leu Ala Ser Ser Cys Thr Leu Asp Ser Ala Leu
260 265 270

Asn Ala Ala Ser Tyr Tyr Asn Phe Thr Val Leu Lys Val Pro Arg Ser
275 280 285

Met Thr Asp Pro Gln Asn Met Glu Phe Gln Val Pro Val Ile Leu Thr
290 295 300

Ser Gln Ala Asn Ala Pro Leu Leu Ala Gly Asn Thr Cys Gln Asn Val
305 310 315 320

Val Ser Gln Val Thr Tyr Glu Ile Glu Thr Asn Gly Thr Phe Gly Ile
325 330 335

Gln Lys Val Ser Val Ser Leu Gly Gln Thr Asn Leu Thr Val Glu Pro
340 345 350

Gly Ala Ser Leu Gln Gln His Phe Ile Leu Arg Phe Arg Ala Phe Gln
355 360 365

Gln Ser Thr Ala Ala Ser Leu Thr Ser Pro Arg Ser Gly Asn Pro Gly
370 375 380

Tyr Ile Val Gly Lys Pro Leu Leu Ala Leu Thr Asp Asp Ile Ser Tyr
385 390 395 400

Ser Met Thr Leu Leu Gln Ser Gln Gly Asn Gly Ser Cys Ser Val Lys
405 410 415

Arg His Glu Val Gln Phe Gly Val Asn Ala Ile Ser Gly Cys Lys Leu
420 425 430

Arg Leu Lys Lys Ala Asp Cys Ser His Leu Gln Gln Glu Ile Tyr Gln
435 440 445

[0009]

Thr Leu His Gly Arg Pro Arg Pro Glu Tyr Val Ala Ile Phe Gly Asn
450 455 460

Ala Asp Pro Ala Gln Lys Gly Gly Trp Thr Arg Ile Leu Asn Arg His
465 470 475 480

Cys Ser Ile Ser Ala Ile Asn Cys Thr Ser Cys Cys Leu Ile Pro Val
485 490 495

Ser Leu Glu Ile Gln Val Leu Trp Ala Tyr Val Gly Leu Leu Ser Asn
500 505 510

Pro Gln Ala His Val Ser Gly Val Arg Phe Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
515 520 525

Ile Gln Asp Ser Gln Gln Val Thr Glu Val Ser Leu Thr Thr Leu Val
530 535 540

Asn Phe Val Asp Ile Thr Gln Lys Pro Gln Pro Pro Arg Gly Gln Pro
545 550 555 560

Lys Met Asp Trp Lys Trp Pro Phe Asp Phe Phe Pro Phe Lys Val Ala
565 570 575

Phe Ser Arg Gly Val Phe Ser Gln Lys Cys Ser Val Ser Pro Ile Leu
580 585 590

Ile Leu Cys Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Asn Leu Glu Thr Met
595 600 605

<210> 4
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 4

Met Ala Thr Pro Gly Pro Val Ile Pro Glu Val Pro Phe Glu Pro Ser
1 5 10 15

Lys Pro Pro Val Ile Glu Gly Leu Ser Pro Thr Val Tyr Arg Asn Pro
20 25 30

[0010]

Glu Ser Phe Lys Glu Lys Phe Val Arg Lys Thr Arg Glu Asn Pro Val
35 40 45

Val Pro Ile Gly Cys Leu Ala Thr Ala Ala Ala Leu Thr Tyr Gly Leu
50 55 60

Tyr Ser Phe His Arg Gly Asn Ser Gln Arg Ser Gln Leu Met Met Arg
65 70 75 80

Thr Arg Ile Ala Ala Gln Gly Phe Thr Val Ala Ala Ile Leu Leu Gly
85 90 95

Leu Ala Val Thr Ala Met Lys Ser Arg Pro
100 105

<210> 5
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 5

Met Ala Thr Leu Gly Phe Val Thr Pro Glu Ala Pro Phe Glu Ser Ser
1 5 10 15

Lys Pro Pro Ile Phe Glu Gly Leu Ser Pro Thr Val Tyr Ser Asn Pro
20 25 30

Glu Gly Phe Lys Glu Lys Phe Leu Arg Lys Thr Arg Glu Asn Pro Val
35 40 45

Val Pro Ile Gly Phe Leu Cys Thr Ala Ala Val Leu Thr Asn Gly Leu
50 55 60

Tyr Cys Phe His Gln Gly Asn Ser Gln Cys Ser Arg Leu Met Met His
65 70 75 80

Thr Gln Ile Ala Ala Gln Gly Phe Thr Ile Ala Ala Ile Leu Leu Gly
85 90 95

Leu Ala Ala Thr Ala Met Lys Ser Pro Pro
100 105

[0011]

<210> 6
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 6

Met Cys Ser Ala Gly Glu Leu Leu Arg Gly Gly Asp Gly Gly Glu Arg
1 5 10 15

Asp Glu Asp Gly Asp Ala Leu Ala Glu Arg Glu Ala Ala Gly Thr Gly
20 25 30

Trp Asp Pro Gly Ala Ser Pro Arg Arg Arg Gly Gln Arg Pro Lys Glu
35 40 45

Ser Glu Gln Asp Val Glu Asp Ser Gln Asn His Thr Gly Glu Pro Val
50 55 60

Gly Asp Asp Tyr Lys Lys Met Gly Thr Leu Phe Gly Glu Leu Asn Lys
65 70 75 80

Asn Leu Ile Asn Met Gly Phe Thr Arg Met Tyr Phe Gly Glu Arg Ile

	85	90	95
	Val Glu Pro Val Ile Val Ile Phe Phe Trp Val Met Leu Trp Phe Leu 100 105 110		
	Gly Leu Gln Ala Leu Gly Leu Val Ala Val Leu Cys Leu Val Ile Ile 115 120 125		
	Tyr Val Gln Gln 130		
	<210> 7 <211> 1104 <212> PRT <213> 智人(Homo sapiens)		
	<400> 7		
	Met Glu Arg Ser Pro Gly Glu Gly Pro Ser Pro Ser Pro Met Asp Gln 1 5 10 15		
[0012]	Pro Ser Ala Pro Ser Asp Pro Thr Asp Gln Pro Pro Ala Ala His Ala 20 25 30		
	Lys Pro Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gln Pro Ala Gly Pro Gly Ala Ala 35 40 45		
	Gly Glu Ala Leu Ala Val Leu Thr Ser Phe Gly Arg Arg Leu Leu Val 50 55 60		
	Leu Ile Pro Val Tyr Leu Ala Gly Ala Val Gly Leu Ser Val Gly Phe 65 70 75 80		
	Val Leu Phe Gly Leu Ala Leu Tyr Leu Gly Trp Arg Arg Val Arg Asp 85 90 95		
	Glu Lys Glu Arg Ser Leu Arg Ala Ala Arg Gln Leu Leu Asp Asp Glu 100 105 110		
	Glu Gln Leu Thr Ala Lys Thr Leu Tyr Met Ser His Arg Glu Leu Pro 115 120 125		
	Ala Trp Val Ser Phe Pro Asp Val Glu Lys Ala Glu Trp Leu Asn Lys 130 135 140		

Ile Val Ala Gln Val Trp Pro Phe Leu Gly Gln Tyr Met Glu Lys Leu
145 150 155 160

Leu Ala Glu Thr Val Ala Pro Ala Val Arg Gly Ser Asn Pro His Leu
165 170 175

Gln Thr Phe Thr Phe Thr Arg Val Glu Leu Gly Glu Lys Pro Leu Arg
180 185 190

Ile Ile Gly Val Lys Val His Pro Gly Gln Arg Lys Glu Gln Ile Leu
195 200 205

Leu Asp Leu Asn Ile Ser Tyr Val Gly Asp Val Gln Ile Asp Val Glu
210 215 220

Val Lys Lys Tyr Phe Cys Lys Ala Gly Val Lys Gly Met Gln Leu His
225 230 235 240

Gly Val Leu Arg Val Ile Leu Glu Pro Leu Ile Gly Asp Leu Pro Phe
245 250 255

[0013]

Val Gly Ala Val Ser Met Phe Phe Ile Arg Arg Pro Thr Leu Asp Ile
260 265 270

Asn Trp Thr Gly Met Thr Asn Leu Leu Asp Ile Pro Gly Leu Ser Ser
275 280 285

Leu Ser Asp Thr Met Ile Met Asp Ser Ile Ala Ala Phe Leu Val Leu
290 295 300

Pro Asn Arg Leu Leu Val Pro Leu Val Pro Asp Leu Gln Asp Val Ala
305 310 315 320

Gln Leu Arg Ser Pro Leu Pro Arg Gly Ile Ile Arg Ile His Leu Leu
325 330 335

Ala Ala Arg Gly Leu Ser Ser Lys Asp Lys Tyr Val Lys Gly Leu Ile
340 345 350

Glu Gly Lys Ser Asp Pro Tyr Ala Leu Val Arg Leu Gly Thr Gln Thr
355 360 365

Phe Cys Ser Arg Val Ile Asp Glu Glu Leu Asn Pro Gln Trp Gly Glu
370 375 380

Thr Tyr Glu Val Met Val His Glu Val Pro Gly Gln Glu Ile Glu Val
385 390 395 400

Glu Val Phe Asp Lys Asp Pro Asp Lys Asp Asp Phe Leu Gly Arg Met
405 410 415

Lys Leu Asp Val Gly Lys Val Leu Gln Ala Ser Val Leu Asp Asp Trp
420 425 430

Phe Pro Leu Gln Gly Gly Gln Gly Gln Val His Leu Arg Leu Glu Trp
435 440 445

Leu Ser Leu Leu Ser Asp Ala Glu Lys Leu Glu Gln Val Leu Gln Trp
450 455 460

Asn Trp Gly Val Ser Ser Arg Pro Asp Pro Pro Ser Ala Ala Ile Leu
465 470 475 480

[0014]

Val Val Tyr Leu Asp Arg Ala Gln Asp Leu Pro Leu Lys Lys Gly Asn
485 490 495

Lys Glu Pro Asn Pro Met Val Gln Leu Ser Ile Gln Asp Val Thr Gln
500 505 510

Glu Ser Lys Ala Val Tyr Ser Thr Asn Cys Pro Val Trp Glu Glu Ala
515 520 525

Phe Arg Phe Phe Leu Gln Asp Pro Gln Ser Gln Glu Leu Asp Val Gln
530 535 540

Val Lys Asp Asp Ser Arg Ala Leu Thr Leu Gly Ala Leu Thr Leu Pro
545 550 555 560

Leu Ala Arg Leu Leu Thr Ala Pro Glu Leu Ile Leu Asp Gln Trp Phe
565 570 575

Gln Leu Ser Ser Ser Gly Pro Asn Ser Arg Leu Tyr Met Lys Leu Val
580 585 590

Lys His Leu Ser Pro Tyr Ala Thr Leu Thr Val Gly Asp Ser Ser His
820 825 830

Lys Thr Lys Thr Ile Ser Gln Thr Ser Ala Pro Val Trp Asp Glu Ser
835 840 845

Ala Ser Phe Leu Ile Arg Lys Pro His Thr Glu Ser Leu Glu Leu Gln
850 855 860

Val Arg Gly Glu Gly Thr Gly Val Leu Gly Ser Leu Ser Leu Pro Leu
865 870 875 880

Ser Glu Leu Leu Val Ala Asp Gln Leu Cys Leu Asp Arg Trp Phe Thr
885 890 895

Leu Ser Ser Gly Gln Gly Gln Val Leu Leu Arg Ala Gln Leu Gly Ile
900 905 910

Leu Val Ser Gln His Ser Gly Val Glu Ala His Ser His Ser Tyr Ser
915 920 925

[0016]

His Ser Ser Ser Ser Leu Ser Glu Glu Pro Glu Leu Ser Gly Gly Pro
930 935 940

Pro His Ile Thr Ser Ser Ala Pro Glu Leu Arg Gln Arg Leu Thr His
945 950 955 960

Val Asp Ser Pro Leu Glu Ala Pro Ala Gly Pro Leu Gly Gln Val Lys
965 970 975

Leu Thr Leu Trp Tyr Tyr Ser Glu Glu Arg Lys Leu Val Ser Ile Val
980 985 990

His Gly Cys Arg Ser Leu Arg Gln Asn Gly Arg Asp Pro Pro Asp Pro
995 1000 1005

Tyr Val Ser Leu Leu Leu Leu Pro Asp Lys Asn Arg Gly Thr Lys
1010 1015 1020

Arg Arg Thr Ser Gln Lys Lys Arg Thr Leu Ser Pro Glu Phe Asn
1025 1030 1035

Glu Arg Phe Glu Trp Glu Leu Pro Leu Asp Glu Ala Gln Arg Arg
1040 1045 1050

Lys Leu Asp Val Ser Val Lys Ser Asn Ser Ser Phe Met Ser Arg
1055 1060 1065

Glu Arg Glu Leu Leu Gly Lys Val Gln Leu Asp Leu Ala Glu Thr
1070 1075 1080

Asp Leu Ser Gln Gly Val Ala Arg Trp Tyr Asp Leu Met Asp Asn
1085 1090 1095

Lys Asp Lys Gly Ser Ser
1100

<210> 8

<211> 271

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 8

[0017]

Met Arg Gly Asn Leu Ala Leu Val Gly Val Leu Ile Ser Leu Ala Phe
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Pro Ser Gly His Pro Gln Pro Ala Gly Asp Asp Ala
20 25 30

Cys Ser Val Gln Ile Leu Val Pro Gly Leu Lys Gly Asp Ala Gly Glu
35 40 45

Lys Gly Asp Lys Gly Ala Pro Gly Arg Pro Gly Arg Val Gly Pro Thr
50 55 60

Gly Glu Lys Gly Asp Met Gly Asp Lys Gly Gln Lys Gly Ser Val Gly
65 70 75 80

Arg His Gly Lys Ile Gly Pro Ile Gly Ser Lys Gly Glu Lys Gly Asp
85 90 95

Ser Gly Asp Ile Gly Pro Pro Gly Pro Asn Gly Glu Pro Gly Leu Pro
100 105 110

Cys Glu Cys Ser Gln Leu Arg Lys Ala Ile Gly Glu Met Asp Asn Gln
115 120 125

Val Ser Gln Leu Thr Ser Glu Leu Lys Phe Ile Lys Asn Ala Val Ala
130 135 140

Gly Val Arg Glu Thr Glu Ser Lys Ile Tyr Leu Leu Val Lys Glu Glu
145 150 155 160

Lys Arg Tyr Ala Asp Ala Gln Leu Ser Cys Gln Gly Arg Gly Gly Thr
165 170 175

Leu Ser Met Pro Lys Asp Glu Ala Ala Asn Gly Leu Met Ala Ala Tyr
180 185 190

Leu Ala Gln Ala Gly Leu Ala Arg Val Phe Ile Gly Ile Asn Asp Leu
195 200 205

Glu Lys Glu Gly Ala Phe Val Tyr Ser Asp His Ser Pro Met Arg Thr
210 215 220

[0018]

Phe Asn Lys Trp Arg Ser Gly Glu Pro Asn Asn Ala Tyr Asp Glu Glu
225 230 235 240

Asp Cys Val Glu Met Val Ala Ser Gly Gly Trp Asn Asp Val Ala Cys
245 250 255

His Thr Thr Met Tyr Phe Met Cys Glu Phe Asp Lys Glu Asn Met
260 265 270

<210> 9

<211> 847

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 9

Met Phe Lys Cys Trp Ser Val Val Leu Val Leu Gly Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15

Glu Ser Glu Gly Arg Pro Thr Lys Glu Gly Gly Tyr Gly Leu Lys Ser
20 25 30

Tyr Gln Pro Leu Met Arg Leu Arg His Lys Gln Glu Lys Asn Gln Glu
35 40 45

Ser Ser Arg Val Lys Gly Phe Met Ile Gln Asp Gly Pro Phe Gly Ser
50 55 60

Cys Glu Asn Lys Tyr Cys Gly Leu Gly Arg His Cys Val Thr Ser Arg
65 70 75 80

Glu Thr Gly Gln Ala Glu Cys Ala Cys Met Asp Leu Cys Lys Arg His
85 90 95

Tyr Lys Pro Val Cys Gly Ser Asp Gly Glu Phe Tyr Glu Asn His Cys
100 105 110

Glu Val His Arg Ala Ala Cys Leu Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Val
115 120 125

His Asn Glu Asp Cys Phe Phe Lys Gly Asp Lys Cys Lys Thr Thr Glu
130 135 140

[0019]

Tyr Ser Lys Met Lys Asn Met Leu Leu Asp Leu Gln Asn Gln Lys Tyr
145 150 155 160

Ile Met Gln Glu Asn Glu Asn Pro Asn Gly Asp Asp Ile Ser Arg Lys
165 170 175

Lys Leu Leu Val Asp Gln Met Phe Lys Tyr Phe Asp Ala Asp Ser Asn
180 185 190

Gly Leu Val Asp Ile Asn Glu Leu Thr Gln Val Ile Lys Gln Glu Glu
195 200 205

Leu Gly Lys Asp Leu Phe Asp Cys Thr Leu Tyr Val Leu Leu Lys Tyr
210 215 220

Asp Asp Phe Asn Ala Asp Lys His Leu Ala Leu Glu Glu Phe Tyr Arg
225 230 235 240

Ala Phe Gln Val Ile Gln Leu Ser Leu Pro Glu Asp Gln Lys Leu Ser
245 250 255

Ile Thr Ala Ala Thr Val Gly Gln Ser Ala Val Leu Ser Cys Ala Ile
260 265 270

Gln Gly Thr Leu Arg Pro Pro Ile Ile Trp Lys Arg Asn Asn Ile Ile
275 280 285

Leu Asn Asn Leu Asp Leu Glu Asp Ile Asn Asp Phe Gly Asp Asp Gly
290 295 300

Ser Leu Tyr Ile Thr Lys Val Thr Thr Thr His Val Gly Asn Tyr Thr
305 310 315 320

Cys Tyr Ala Asp Gly Tyr Glu Gln Val Tyr Gln Thr His Ile Phe Gln
325 330 335

Val Asn Val Pro Pro Val Ile Arg Val Tyr Pro Glu Ser Gln Ala Arg
340 345 350

Glu Pro Gly Val Thr Ala Ser Leu Arg Cys His Ala Glu Gly Ile Pro
355 360 365

[0020]

Lys Pro Gln Leu Gly Trp Leu Lys Asn Gly Ile Asp Ile Thr Pro Lys
370 375 380

Leu Ser Lys Gln Leu Thr Leu Gln Ala Asn Gly Ser Glu Val His Ile
385 390 395 400

Ser Asn Val Arg Tyr Glu Asp Thr Gly Ala Tyr Thr Cys Ile Ala Lys
405 410 415

Asn Glu Ala Gly Val Asp Glu Asp Ile Ser Ser Leu Phe Val Glu Asp
420 425 430

Ser Ala Arg Lys Thr Leu Ala Asn Ile Leu Trp Arg Glu Glu Gly Leu
435 440 445

Gly Ile Gly Asn Met Phe Tyr Val Phe Tyr Glu Asp Gly Ile Lys Val
450 455 460

Ile Gln Pro Ile Glu Cys Glu Phe Gln Arg His Ile Lys Pro Ser Glu
465 470 475 480

Lys Leu Leu Gly Phe Gln Asp Glu Val Cys Pro Lys Ala Glu Gly Asp
485 490 495

Glu Val Gln Arg Cys Val Trp Ala Ser Ala Val Asn Val Lys Asp Lys
500 505 510

Phe Ile Tyr Val Ala Gln Pro Thr Leu Asp Arg Val Leu Ile Val Asp
515 520 525

Val Gln Ser Gln Lys Val Val Gln Ala Val Ser Thr Asp Pro Val Pro
530 535 540

Val Lys Leu His Tyr Asp Lys Ser His Asp Gln Val Trp Val Leu Ser
545 550 555 560

Trp Gly Thr Leu Glu Lys Thr Ser Pro Thr Leu Gln Val Ile Thr Leu
565 570 575

Ala Ser Gly Asn Val Pro His His Thr Ile His Thr Gln Pro Val Gly
580 585 590

[0021]

Lys Gln Phe Asp Arg Val Asp Asp Phe Phe Ile Pro Thr Thr Thr Leu
595 600 605

Ile Ile Thr His Met Arg Phe Gly Phe Ile Leu His Lys Asp Glu Ala
610 615 620

Ala Leu Gln Lys Ile Asp Leu Glu Thr Met Ser Tyr Ile Lys Thr Ile
625 630 635 640

Asn Leu Lys Asp Tyr Lys Cys Val Pro Gln Ser Leu Ala Tyr Thr His
645 650 655

Leu Gly Gly Tyr Tyr Phe Ile Gly Cys Lys Pro Asp Ser Thr Gly Ala
660 665 670

Val Ser Pro Gln Val Met Val Asp Gly Val Thr Asp Ser Val Ile Gly
675 680 685

Phe Asn Ser Asp Val Thr Gly Thr Pro Tyr Val Ser Pro Asp Gly His
690 695 700

Tyr Leu Val Ser Ile Asn Asp Val Lys Gly Leu Val Arg Val Gln Tyr
705 710 715 720

Ile Thr Ile Arg Gly Glu Ile Gln Glu Ala Phe Asp Ile Tyr Thr Asn
725 730 735

Leu His Ile Ser Asp Leu Ala Phe Gln Pro Ser Phe Thr Glu Ala His
740 745 750

Gln Tyr Asn Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Thr Gln Thr Asp Val Leu Phe
755 760 765

Val Glu Leu Ser Ser Gly Lys Val Lys Met Ile Lys Ser Leu Lys Glu
770 775 780

Pro Leu Lys Ala Glu Glu Trp Pro Trp Asn Arg Lys Asn Arg Gln Ile
785 790 795 800

Gln Asp Ser Gly Leu Phe Gly Gln Tyr Leu Met Thr Pro Ser Lys Asp
805 810 815

[0022]

Ser Leu Phe Ile Leu Asp Gly Arg Leu Asn Lys Leu Asn Cys Glu Ile
820 825 830

Thr Glu Val Glu Lys Gly Asn Thr Val Ile Trp Val Gly Asp Ala
835 840 845

<210> 10

<211> 470

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 10

Met Ser Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ala Arg Ala Gly Leu Gly Leu
1 5 10 15

Leu Leu Gly Thr Ala Ala Gly Leu Gly Phe Leu Cys Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Gln Arg Trp Lys Arg Thr Gln Arg His Gly Arg Ser Gln Ser Leu Pro
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Tyr Thr Gln Thr Ser Asp Pro Gly Arg His Val Met

	50		55		60														
	Leu	Leu	Arg	Ala	Val	Pro	Gly	Gly	Ala	Gly	Asp	Ala	Ser	Val	Leu	Pro			
	65					70					75					80			
	Ser	Leu	Pro	Arg	Glu	Gly	Gln	Glu	Lys	Val	Leu	Asp	Arg	Leu	Asp	Phe			
					85					90					95				
	Val	Leu	Thr	Ser	Leu	Val	Ala	Leu	Arg	Arg	Glu	Val	Glu	Glu	Leu	Arg			
				100					105					110					
	Ser	Ser	Leu	Arg	Gly	Leu	Ala	Gly	Glu	Ile	Val	Gly	Glu	Val	Arg	Cys			
			115					120					125						
	His	Met	Glu	Glu	Asn	Gln	Arg	Val	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Phe	Pro	Phe			
		130					135					140							
	Val	Arg	Glu	Arg	Ser	Asp	Ser	Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Val	Tyr	Phe	Thr			
	145					150					155					160			
[0023]	Ala	Ser	Ser	Gly	Ala	Thr	Phe	Thr	Asp	Ala	Glu	Ser	Glu	Gly	Gly	Tyr			
				165						170				175					
	Thr	Thr	Ala	Asn	Ala	Glu	Ser	Asp	Asn	Glu	Arg	Asp	Ser	Asp	Lys	Glu			
				180					185					190					
	Ser	Glu	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Val	Ser	Cys	Glu	Thr	Val	Lys	Met	Gly			
			195				200						205						
	Arg	Lys	Asp	Ser	Leu	Asp	Leu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Gly	Ala	Ser			
		210					215					220							
	Ser	Ala	Leu	Glu	Ala	Gly	Gly	Ser	Ser	Gly	Leu	Glu	Asp	Val	Leu	Pro			
	225					230					235					240			
	Leu	Leu	Gln	Gln	Ala	Asp	Glu	Leu	His	Arg	Gly	Asp	Glu	Gln	Gly	Lys			
					245					250					255				
	Arg	Glu	Gly	Phe	Gln	Leu	Leu	Leu	Asn	Asn	Lys	Leu	Val	Tyr	Gly	Ser			
				260					265					270					
	Arg	Gln	Asp	Phe	Leu	Trp	Arg	Leu	Ala	Arg	Ala	Tyr	Ser	Asp	Met	Cys			

	275	280	285
	Glu Leu Thr Glu Glu Val 290	Ser Glu Lys Lys Ser 295	Tyr Ala Leu Asp Gly 300
	Lys Glu Glu Ala Glu Ala Ala Leu Glu Lys 305	Gly Asp Glu Ser Ala Asp 315	
	Cys His Leu Trp Tyr Ala Val Leu Cys 325	Gly Gln Leu Ala Glu His Glu 330	
	Ser Ile Gln Arg Arg Ile Gln Ser 340	Gly Phe Ser Phe Lys Glu His Val 345	
	Asp Lys Ala Ile Ala Leu Gln Pro Glu Asn Pro Met 355	Ala His Phe Leu 365	
	Leu Gly Arg Trp Cys Tyr Gln Val Ser His Leu Ser Trp Leu Glu Lys 370		
[0024]	Lys Thr Ala Thr Ala Leu Leu Glu Ser Pro Leu Ser Ala Thr Val Glu 385		
	Asp Ala Leu Gln Ser Phe Leu Lys Ala Glu Glu Leu Gln Pro Gly Phe 405		
	Ser Lys Ala Gly Arg Val Tyr Ile Ser Lys Cys Tyr Arg Glu Leu Gly 420		
	Lys Asn Ser Glu Ala Arg Trp Trp Met Lys Leu Ala Leu Glu Leu Pro 435		
	Asp Val Thr Lys Glu Asp Leu Ala Ile Gln Lys Asp Leu Glu Glu Leu 450		
	Glu Val Ile Leu Arg Asp 465		
	<210> 11		
	<211> 495		
	<212> PRT		
	<213> 智人(Homo sapiens)		

<400> 11

Met Glu Asn Lys Ala Met Tyr Leu His Thr Val Ser Asp Cys Asp Thr
1 5 10 15

Ser Ser Ile Cys Glu Asp Ser Phe Asp Gly Arg Ser Leu Ser Lys Leu
20 25 30

Asn Leu Cys Glu Asp Gly Pro Cys His Lys Arg Arg Ala Ser Ile Cys
35 40 45

Cys Thr Gln Leu Gly Ser Leu Ser Ala Leu Lys His Ala Val Leu Gly
50 55 60

Leu Tyr Leu Leu Val Phe Leu Ile Leu Val Gly Ile Phe Ile Leu Ala
65 70 75 80

Val Ser Arg Pro Arg Ser Ser Pro Asp Asp Leu Lys Ala Leu Thr Arg
85 90 95

Asn Val Asn Arg Leu Asn Glu Ser Phe Arg Asp Leu Gln Leu Arg Leu
100 105 110

[0025]

Leu Gln Ala Pro Leu Gln Ala Asp Leu Thr Glu Gln Val Trp Lys Val
115 120 125

Gln Asp Ala Leu Gln Asn Gln Ser Asp Ser Leu Leu Ala Leu Ala Gly
130 135 140

Ala Val Gln Arg Leu Glu Gly Ala Leu Trp Gly Leu Gln Ala Gln Ala
145 150 155 160

Val Gln Thr Glu Gln Ala Val Ala Leu Leu Arg Asp Arg Thr Gly Gln
165 170 175

Gln Ser Asp Thr Ala Gln Leu Glu Leu Tyr Gln Leu Gln Val Glu Ser
180 185 190

Asn Ser Ser Gln Leu Leu Leu Arg Arg His Ala Gly Leu Leu Asp Gly
195 200 205

Leu Ala Arg Arg Val Gly Ile Leu Gly Glu Glu Leu Ala Asp Val Gly
210 215 220

Gly Val Leu Arg Gly Leu Asn His Ser Leu Ser Tyr Asp Val Ala Leu
225 230 235 240

His Arg Thr Arg Leu Gln Asp Leu Arg Val Leu Val Ser Asn Ala Ser
245 250 255

Glu Asp Thr Arg Arg Leu Arg Leu Ala His Val Gly Met Glu Leu Gln
260 265 270

Leu Lys Gln Glu Leu Ala Met Leu Asn Ala Val Thr Glu Asp Leu Arg
275 280 285

Leu Lys Asp Trp Glu His Ser Ile Ala Leu Arg Asn Ile Ser Leu Ala
290 295 300

Lys Gly Pro Pro Gly Pro Lys Gly Asp Gln Gly Asp Glu Gly Lys Glu
305 310 315 320

Gly Arg Pro Gly Ile Pro Gly Leu Pro Gly Leu Arg Gly Leu Pro Gly
325 330 335

[0026]

Glu Arg Gly Thr Pro Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Asp Gly Lys
340 345 350

Leu Gly Ala Thr Gly Pro Met Gly Met Arg Gly Phe Lys Gly Asp Arg
355 360 365

Gly Pro Lys Gly Glu Lys Gly Glu Lys Gly Asp Arg Ala Gly Asp Ala
370 375 380

Ser Gly Val Glu Ala Pro Met Met Ile Arg Leu Val Asn Gly Ser Gly
385 390 395 400

Pro His Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr His Asp Arg Arg Trp Gly Thr
405 410 415

Val Cys Asp Asp Gly Trp Asp Lys Lys Asp Gly Asp Val Val Cys Arg
420 425 430

Met Leu Gly Phe Arg Gly Val Glu Glu Val Tyr Arg Thr Ala Arg Phe
435 440 445

Gly Gln Gly Thr Gly Arg Ile Trp Met Asp Asp Val Ala Cys Lys Gly
450 455 460

Thr Glu Glu Thr Ile Phe Arg Cys Ser Phe Ser Lys Trp Gly Val Thr
465 470 475 480

Asn Cys Gly His Ala Glu Asp Ala Ser Val Thr Cys Asn Arg His
485 490 495

<210> 12
<211> 236
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 12

Met Thr Ala Glu Phe Leu Ser Leu Leu Cys Leu Gly Leu Cys Leu Gly
1 5 10 15

Tyr Glu Asp Glu Lys Lys Asn Glu Lys Pro Pro Lys Pro Ser Leu His
20 25 30

[0027]

Ala Trp Pro Ser Ser Val Val Glu Ala Glu Ser Asn Val Thr Leu Lys
35 40 45

Cys Gln Ala His Ser Gln Asn Val Thr Phe Val Leu Arg Lys Val Asn
50 55 60

Asp Ser Gly Tyr Lys Gln Glu Gln Ser Ser Ala Glu Asn Glu Ala Glu
65 70 75 80

Phe Pro Phe Thr Asp Leu Lys Pro Lys Asp Ala Gly Arg Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Tyr Lys Thr Thr Ala Ser His Glu Trp Ser Glu Ser Ser Glu His
100 105 110

Leu Gln Leu Val Val Thr Asp Lys His Asp Glu Leu Glu Ala Pro Ser
115 120 125

Met Lys Thr Asp Thr Arg Thr Ile Phe Val Ala Ile Phe Ser Cys Ile
130 135 140

Ser Ile Leu Leu Leu Phe Leu Ser Val Phe Ile Ile Tyr Arg Cys Ser
145 150 155 160

Gln His Ser Ser Ser Ser Glu Glu Ser Thr Lys Arg Thr Ser His Ser
165 170 175

Lys Leu Pro Glu Gln Glu Ala Ala Glu Ala Asp Leu Ser Asn Met Glu
180 185 190

Arg Val Ser Leu Ser Thr Ala Asp Pro Gln Gly Val Thr Tyr Ala Glu
195 200 205

Leu Ser Thr Ser Ala Leu Ser Glu Ala Ala Ser Asp Thr Thr Gln Glu
210 215 220

Pro Pro Gly Ser His Glu Tyr Ala Ala Leu Lys Val
225 230 235

[0028] <210> 13
<211> 180
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 13

Met Ala Ala Ala Glu Glu Glu Asp Gly Gly Pro Glu Gly Pro Asn Arg
1 5 10 15

Glu Arg Gly Gly Ala Gly Ala Thr Phe Glu Cys Asn Ile Cys Leu Glu
20 25 30

Thr Ala Arg Glu Ala Val Val Ser Val Cys Gly His Leu Tyr Cys Trp
35 40 45

Pro Cys Leu His Gln Trp Leu Glu Thr Arg Pro Glu Arg Gln Glu Cys
50 55 60

Pro Val Cys Lys Ala Gly Ile Ser Arg Glu Lys Val Val Pro Leu Tyr
65 70 75 80

Gly Arg Gly Ser Gln Lys Pro Gln Asp Pro Arg Leu Lys Thr Pro Pro
85 90 95

Arg Pro Gln Gly Gln Arg Pro Ala Pro Glu Ser Arg Gly Gly Phe Gln
100 105 110

Pro Phe Gly Asp Thr Gly Gly Phe His Phe Ser Phe Gly Val Gly Ala
115 120 125

Phe Pro Phe Gly Phe Phe Thr Thr Val Phe Asn Ala His Glu Pro Phe
130 135 140

Arg Arg Gly Thr Gly Val Asp Leu Gly Gln Gly His Pro Ala Ser Ser
145 150 155 160

Trp Gln Asp Ser Leu Phe Leu Phe Leu Ala Ile Phe Phe Phe Phe Trp
165 170 175

Leu Leu Ser Ile
180

<210> 14

<211> 157

<212> PRT

[0029] <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 14

Met Leu Pro Glu Gln Gly Pro Gln Pro Ser Thr Met Pro Leu Trp Cys
1 5 10 15

Leu Leu Ala Ala Cys Thr Ser Leu Pro Arg Gln Ala Ala Thr Met Leu
20 25 30

Glu Glu Ala Ala Ser Pro Asn Glu Ala Val His Ala Ser Thr Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Ala Leu Thr Asp Gln Thr Phe Thr Asp Leu Ser Ala Ala Glu
50 55 60

Ala Ser Ser Glu Glu Val Pro Asp Phe Met Glu Val Pro His Ser Val
65 70 75 80

His His Lys Ile Asn Cys Phe Phe Tyr Leu Glu Lys Gln Leu Cys Gln
85 90 95

Leu Pro Ser Pro Leu Cys Leu Ser Ser Leu Leu Thr Leu Lys Leu Lys

	100	105	110
	Thr Thr Val Pro Ala Pro Gly Arg Trp Trp Ser Phe Gln Pro His Lys 115 120 125		
	Ala Phe Pro Leu Leu Val Gly Thr Pro Gly Ser Trp Gln Ser Thr Ile 130 135 140		
	Asp Pro Ala Trp Ala Ala Pro Ser Gln Pro Ser Pro Gly 145 150 155		
	<210> 15 <211> 716 <212> PRT <213> 智人(Homo sapiens)		
	<400> 15		
	Met Met Ser Ile Arg Gln Arg Arg Glu Ile Arg Ala Thr Glu Val Ser 1 5 10 15		
[0030]	Glu Asp Phe Pro Ala Gln Glu Glu Asn Val Lys Leu Glu Asn Lys Leu 20 25 30		
	Pro Ser Gly Cys Thr Ser Arg Arg Leu Trp Lys Ile Leu Ser Leu Thr 35 40 45		
	Ile Gly Gly Thr Ile Ala Leu Cys Ile Gly Leu Leu Thr Ser Val Tyr 50 55 60		
	Leu Ala Thr Leu His Glu Asn Asp Leu Trp Phe Ser Asn Ile Lys Glu 65 70 75 80		
	Val Glu Arg Glu Ile Ser Phe Arg Thr Glu Cys Gly Leu Tyr Tyr Ser 85 90 95		
	Tyr Tyr Lys Gln Met Leu Gln Ala Pro Thr Leu Val Gln Gly Phe His 100 105 110		
	Gly Leu Ile Tyr Asp Asn Lys Thr Glu Ser Met Lys Thr Ile Asn Leu 115 120 125		
	Leu Gln Arg Met Asn Ile Tyr Gln Glu Val Phe Leu Ser Ile Leu Tyr 130 135 140		

Arg Val Leu Pro Ile Gln Lys Tyr Leu Glu Pro Val Tyr Phe Tyr Ile
145 150 155 160

Tyr Thr Leu Phe Gly Leu Gln Ala Ile Tyr Val Thr Ala Leu Tyr Ile
165 170 175

Thr Ser Trp Leu Leu Ser Gly Thr Trp Leu Ser Gly Leu Leu Ala Ala
180 185 190

Phe Trp Tyr Val Thr Asn Arg Ile Asp Thr Thr Arg Val Glu Phe Thr
195 200 205

Ile Pro Leu Arg Glu Asn Trp Ala Leu Pro Phe Phe Ala Ile Gln Ile
210 215 220

Ala Ala Ile Thr Tyr Phe Leu Arg Pro Asn Leu Gln Pro Leu Ser Glu
225 230 235 240

Arg Leu Thr Leu Leu Ala Ile Phe Ile Ser Thr Phe Leu Phe Ser Leu
245 250 255

[0031]

Thr Trp Gln Phe Asn Gln Phe Met Met Leu Met Gln Ala Leu Val Leu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Ser Leu Asp Met Leu Pro Ala Val Lys Ala Thr Trp
275 280 285

Leu Tyr Gly Ile Gln Ile Thr Ser Leu Leu Leu Val Cys Ile Leu Gln
290 295 300

Phe Phe Asn Ser Met Ile Leu Gly Ser Leu Leu Ile Ser Phe Asn Leu
305 310 315 320

Ser Val Phe Ile Ala Arg Lys Leu Gln Lys Asn Leu Lys Thr Gly Ser
325 330 335

Phe Leu Asn Arg Leu Gly Lys Leu Leu Leu His Leu Phe Met Val Leu
340 345 350

Cys Leu Thr Leu Phe Leu Asn Asn Ile Ile Lys Lys Ile Leu Asn Leu
355 360 365

Lys Ser Asp Glu His Ile Phe Lys Phe Leu Lys Ala Lys Phe Gly Leu
370 375 380

Gly Ala Thr Arg Asp Phe Asp Ala Asn Leu Tyr Leu Cys Glu Glu Ala
385 390 395 400

Phe Gly Leu Leu Pro Phe Asn Thr Phe Gly Arg Leu Ser Asp Thr Leu
405 410 415

Leu Phe Tyr Ala Tyr Ile Phe Val Leu Ser Ile Thr Val Ile Val Ala
420 425 430

Phe Val Val Ala Phe His Asn Leu Ser Asp Ser Thr Asn Gln Gln Ser
435 440 445

Val Gly Lys Met Glu Lys Gly Thr Val Asp Leu Lys Pro Glu Thr Ala
450 455 460

Tyr Asn Leu Ile His Thr Ile Leu Phe Gly Phe Leu Ala Leu Ser Thr
465 470 475 480

[0032]

Met Arg Met Lys Tyr Leu Trp Thr Ser His Met Cys Val Phe Ala Ser
485 490 495

Phe Gly Leu Cys Ser Pro Glu Ile Trp Glu Leu Leu Leu Lys Ser Val
500 505 510

His Leu Tyr Asn Pro Lys Arg Ile Cys Ile Met Arg Tyr Ser Val Pro
515 520 525

Ile Leu Ile Leu Leu Tyr Leu Cys Tyr Lys Phe Trp Pro Gly Met Met
530 535 540

Asp Glu Leu Ser Glu Leu Arg Glu Phe Tyr Asp Pro Asp Thr Val Glu
545 550 555 560

Leu Met Asn Trp Ile Asn Ser Asn Thr Pro Arg Lys Ala Val Phe Ala
565 570 575

Gly Ser Met Gln Leu Leu Ala Gly Val Lys Leu Cys Thr Gly Arg Thr
580 585 590

Leu Thr Asn His Pro His Tyr Glu Asp Ser Ser Leu Arg Glu Arg Thr
595 600 605

Arg Ala Val Tyr Gln Ile Tyr Ala Lys Arg Ala Pro Glu Glu Val His
610 615 620

Ala Leu Leu Arg Ser Phe Gly Thr Asp Tyr Val Ile Leu Glu Asp Ser
625 630 635 640

Ile Cys Tyr Glu Arg Arg His Arg Arg Gly Cys Arg Leu Arg Asp Leu
645 650 655

Leu Asp Ile Ala Asn Gly His Met Met Asp Gly Pro Gly Glu Asn Asp
660 665 670

Pro Asp Leu Lys Pro Ala Asp His Pro Arg Phe Cys Glu Glu Ile Lys
675 680 685

Arg Asn Leu Pro Pro Tyr Val Ala Tyr Phe Thr Arg Val Phe Gln Asn
690 695 700

[0033]

Lys Thr Phe His Val Tyr Lys Leu Ser Arg Asn Lys
705 710 715

<210> 16

<211> 831

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 16

Met Lys Val His Met His Thr Lys Phe Cys Leu Ile Cys Leu Leu Thr
1 5 10 15

Phe Ile Phe His His Cys Asn His Cys His Glu Glu His Asp His Gly
20 25 30

Pro Glu Ala Leu His Arg Gln His Arg Gly Met Thr Glu Leu Glu Pro
35 40 45

Ser Lys Phe Ser Lys Gln Ala Ala Glu Asn Glu Lys Lys Tyr Tyr Ile
50 55 60

Glu Lys Leu Phe Glu Arg Tyr Gly Glu Asn Gly Arg Leu Ser Phe Phe
65 70 75 80

Gly Leu Glu Lys Leu Leu Thr Asn Leu Gly Leu Gly Glu Arg Lys Val
85 90 95

Val Glu Ile Asn His Glu Asp Leu Gly His Asp His Val Ser His Leu
100 105 110

Asp Ile Leu Ala Val Gln Glu Gly Lys His Phe His Ser His Asn His
115 120 125

Gln His Ser His Asn His Leu Asn Ser Glu Asn Gln Thr Val Thr Ser
130 135 140

Val Ser Thr Lys Arg Asn His Lys Cys Asp Pro Glu Lys Glu Thr Val
145 150 155 160

Glu Val Ser Val Lys Ser Asp Asp Lys His Met His Asp His Asn His
165 170 175

[0034]

Arg Leu Arg His His His Arg Leu His His His Leu Asp His Asn Asn
180 185 190

Thr His His Phe His Asn Asp Ser Ile Thr Pro Ser Glu Arg Gly Glu
195 200 205

Pro Ser Asn Glu Pro Ser Thr Glu Thr Asn Lys Thr Gln Glu Gln Ser
210 215 220

Asp Val Lys Leu Pro Lys Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Arg Lys Ser
225 230 235 240

Asn Glu Asn Ser Glu Val Ile Thr Pro Gly Phe Pro Pro Asn His Asp
245 250 255

Gln Gly Glu Gln Tyr Glu His Asn Arg Val His Lys Pro Asp Arg Val
260 265 270

His Asn Pro Gly His Ser His Val His Leu Pro Glu Arg Asn Gly His
275 280 285

Asp Pro Gly Arg Gly His Gln Asp Leu Asp Pro Asp Asn Glu Gly Glu
290 295 300

Leu Arg His Thr Arg Lys Arg Glu Ala Pro His Val Lys Asn Asn Ala
305 310 315 320

Ile Ile Ser Leu Arg Lys Asp Leu Asn Glu Asp Asp His His His Glu
325 330 335

Cys Leu Asn Val Thr Gln Leu Leu Lys Tyr Tyr Gly His Gly Ala Asn
340 345 350

Ser Pro Ile Ser Thr Asp Leu Phe Thr Tyr Leu Cys Pro Ala Leu Leu
355 360 365

Tyr Gln Ile Asp Ser Arg Leu Cys Ile Glu His Phe Asp Lys Leu Leu
370 375 380

Val Glu Asp Ile Asn Lys Asp Lys Asn Leu Val Pro Glu Asp Glu Ala
385 390 395 400

[0035]

Asn Ile Gly Ala Ser Ala Trp Ile Cys Gly Ile Ile Ser Ile Thr Val
405 410 415

Ile Ser Leu Leu Ser Leu Leu Gly Val Ile Leu Val Pro Ile Ile Asn
420 425 430

Gln Gly Cys Phe Lys Phe Leu Leu Thr Phe Leu Val Ala Leu Ala Val
435 440 445

Gly Thr Met Ser Gly Asp Ala Leu Leu His Leu Leu Pro His Ser Gln
450 455 460

Gly Gly His Asp His Ser His Gln His Ala His Gly His Gly His Ser
465 470 475 480

His Gly His Glu Ser Asn Lys Phe Leu Glu Glu Tyr Asp Ala Val Leu
485 490 495

Lys Gly Leu Val Ala Leu Gly Gly Ile Tyr Leu Leu Phe Ile Ile Glu
500 505 510

His Cys Ile Arg Met Phe Lys His Tyr Lys Gln Gln Arg Gly Lys Gln
515 520 525

Lys Trp Phe Met Lys Gln Asn Thr Glu Glu Ser Thr Ile Gly Arg Lys
530 535 540

Leu Ser Asp His Lys Leu Asn Asn Thr Pro Asp Ser Asp Trp Leu Gln
545 550 555 560

Leu Lys Pro Leu Ala Gly Thr Asp Asp Ser Val Val Ser Glu Asp Arg
565 570 575

Leu Asn Glu Thr Glu Leu Thr Asp Leu Glu Gly Gln Gln Glu Ser Pro
580 585 590

Pro Lys Asn Tyr Leu Cys Ile Glu Glu Glu Lys Ile Ile Asp His Ser
595 600 605

His Ser Asp Gly Leu His Thr Ile His Glu His Asp Leu His Ala Ala
610 615 620

[0036]

Ala His Asn His His Gly Glu Asn Lys Thr Val Leu Arg Lys His Asn
625 630 635 640

His Gln Trp His His Lys His Ser His His Ser His Gly Pro Cys His
645 650 655

Ser Gly Ser Asp Leu Lys Glu Thr Gly Ile Ala Asn Ile Ala Trp Met
660 665 670

Val Ile Met Gly Asp Gly Ile His Asn Phe Ser Asp Gly Leu Ala Ile
675 680 685

Gly Ala Ala Phe Ser Ala Gly Leu Thr Gly Gly Ile Ser Thr Ser Ile
690 695 700

Ala Val Phe Cys His Glu Leu Pro His Glu Leu Gly Asp Phe Ala Val
705 710 715 720

Leu Leu Lys Ala Gly Met Thr Val Lys Gln Ala Ile Val Tyr Asn Leu
725 730 735

Leu Ser Ala Met Met Ala Tyr Ile Gly Met Leu Ile Gly Thr Ala Val
740 745 750

Gly Gln Tyr Ala Asn Asn Ile Thr Leu Trp Ile Phe Ala Val Thr Ala
755 760 765

Gly Met Phe Leu Tyr Val Ala Leu Val Asp Met Leu Pro Glu Met Leu
770 775 780

His Gly Asp Gly Asp Asn Glu Glu His Gly Phe Cys Pro Val Gly Gln
785 790 795 800

Phe Ile Leu Gln Asn Leu Gly Leu Leu Phe Gly Phe Ala Ile Met Leu
805 810 815

Val Ile Ala Leu Tyr Glu Asp Lys Ile Val Phe Asp Ile Gln Phe
820 825 830

[0037] <210> 17
<211> 600
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 17

Met Ala Ala Leu Ala Pro Val Gly Ser Pro Ala Ser Arg Gly Pro Arg
1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Pro Met Leu Gly Leu Leu Gln Leu
20 25 30

Leu Ala Glu Pro Gly Leu Gly Arg Val His His Leu Ala Leu Lys Asp
35 40 45

Asp Val Arg His Lys Val His Leu Asn Thr Phe Gly Phe Phe Lys Asp
50 55 60

Gly Tyr Met Val Val Asn Val Ser Ser Leu Ser Leu Asn Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Lys Asp Val Thr Ile Gly Phe Ser Leu Asp Arg Thr Lys Asn Asp
85 90 95

Gly Phe Ser Ser Tyr Leu Asp Glu Asp Val Asn Tyr Cys Ile Leu Lys
100 105 110

Lys Gln Ser Val Ser Val Thr Leu Leu Ile Leu Asp Ile Ser Arg Ser
115 120 125

Glu Val Arg Val Lys Ser Pro Pro Glu Ala Gly Thr Gln Leu Pro Lys
130 135 140

Ile Ile Phe Ser Arg Asp Glu Lys Val Leu Gly Gln Ser Gln Glu Pro
145 150 155 160

Asn Val Asn Pro Ala Ser Ala Gly Asn Gln Thr Gln Lys Thr Gln Asp
165 170 175

Gly Gly Lys Ser Lys Arg Ser Thr Val Asp Ser Lys Ala Met Gly Glu
180 185 190

Lys Ser Phe Ser Val His Asn Asn Gly Gly Ala Val Ser Phe Gln Phe
195 200 205

[0038]

Phe Phe Asn Ile Ser Thr Asp Asp Gln Glu Gly Leu Tyr Ser Leu Tyr
210 215 220

Phe His Lys Cys Leu Gly Lys Glu Leu Pro Ser Asp Lys Phe Thr Phe
225 230 235 240

Ser Leu Asp Ile Glu Ile Thr Glu Lys Asn Pro Asp Ser Tyr Leu Ser
245 250 255

Ala Gly Glu Ile Pro Leu Pro Lys Leu Tyr Ile Ser Met Ala Phe Phe
260 265 270

Phe Phe Leu Ser Gly Thr Ile Trp Ile His Ile Leu Arg Lys Arg Arg
275 280 285

Asn Asp Val Phe Lys Ile His Trp Leu Met Ala Ala Leu Pro Phe Thr
290 295 300

Lys Ser Leu Ser Leu Val Phe His Ala Ile Asp Tyr His Tyr Ile Ser
305 310 315 320

Ser Gln Gly Phe Pro Ile Glu Gly Trp Ala Val Val Tyr Tyr Ile Thr
 325 330 335

His Leu Leu Lys Gly Ala Leu Leu Phe Ile Thr Ile Ala Leu Ile Gly
 340 345 350

Thr Gly Trp Ala Phe Ile Lys His Ile Leu Ser Asp Lys Asp Lys Lys
 355 360 365

Ile Phe Met Ile Val Ile Pro Leu Gln Val Leu Ala Asn Val Ala Tyr
 370 375 380

Ile Ile Ile Glu Ser Thr Glu Glu Gly Thr Thr Glu Tyr Gly Leu Trp
 385 390 395 400

Lys Asp Ser Leu Phe Leu Val Asp Leu Leu Cys Cys Gly Ala Ile Leu
 405 410 415

Phe Pro Val Val Trp Ser Ile Arg His Leu Gln Glu Ala Ser Ala Thr
 420 425 430

[0039]

Asp Gly Lys Gly Asp Ser Met Gly Pro Leu Gln Gln Arg Ala Asn Leu
 435 440 445

Arg Ala Gly Ser Arg Ile Glu Ser His His Phe Ala Gln Ala Asp Leu
 450 455 460

Glu Leu Leu Ala Ser Ser Cys Pro Pro Ala Ser Val Ser Gln Arg Ala
 465 470 475 480

Gly Ile Thr Ala Ala Ile Asn Leu Ala Lys Leu Lys Leu Phe Arg His
 485 490 495

Tyr Tyr Val Leu Ile Val Cys Tyr Ile Tyr Phe Thr Arg Ile Ile Ala
 500 505 510

Phe Leu Leu Lys Leu Ala Val Pro Phe Gln Trp Lys Trp Leu Tyr Gln
 515 520 525

Leu Leu Asp Glu Thr Ala Thr Leu Val Phe Phe Val Leu Thr Gly Tyr
 530 535 540

Lys Phe Arg Pro Ala Ser Asp Asn Pro Tyr Leu Gln Leu Ser Gln Glu
545 550 555 560

Glu Glu Asp Leu Glu Met Glu Ser Val Val Thr Thr Ser Gly Val Met
565 570 575

Glu Ser Met Lys Lys Val Lys Lys Val Thr Asn Gly Ser Val Glu Pro
580 585 590

Gln Gly Glu Trp Glu Gly Ala Val
595 600

<210> 18
<211> 1284
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 18

Met Ser Ser Gly Asp Pro Ala His Leu Gly Leu Cys Leu Trp Leu Trp
1 5 10 15

[0040] Leu Gly Ala Thr Leu Gly Arg Glu Gln Val Gln Ala Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Arg Leu Ala Val Leu Pro Glu Asp Arg Leu Gln Met Lys Trp Arg Glu
35 40 45

Ser Glu Gly Ser Gly Leu Gly Tyr Leu Val Gln Val Lys Pro Met Ala
50 55 60

Gly Asp Ser Glu Gln Glu Val Ile Leu Thr Thr Lys Thr Pro Lys Ala
65 70 75 80

Thr Val Gly Gly Leu Ser Pro Ser Lys Gly Tyr Thr Leu Gln Ile Phe
85 90 95

Glu Leu Thr Gly Ser Gly Arg Phe Leu Leu Ala Arg Arg Glu Phe Val
100 105 110

Ile Glu Asp Leu Lys Ser Ser Ser Leu Asp Arg Ser Ser Gln Arg Pro
115 120 125

Leu Gly Ser Gly Ala Pro Glu Pro Thr Pro Ser His Thr Gly Ser Pro

	130	135	140	
	Asp Pro Glu Gln Ala Ser Glu Pro Gln Val Ala Phe Thr Pro Ser Gln 145 150 155 160			
	Asp Pro Arg Thr Pro Ala Gly Pro Gln Phe Arg Cys Leu Pro Pro Val 165 170 175			
	Pro Ala Asp Met Val Phe Leu Val Asp Gly Ser Trp Ser Ile Gly His 180 185 190			
	Ser His Phe Gln Gln Val Lys Asp Phe Leu Ala Ser Val Ile Ala Pro 195 200 205			
	Phe Glu Ile Gly Pro Asp Lys Val Gln Val Gly Leu Thr Gln Tyr Ser 210 215 220			
	Gly Asp Ala Gln Thr Glu Trp Asp Leu Asn Ser Leu Ser Thr Lys Glu 225 230 235 240			
[0041]	Gln Val Leu Ala Ala Val Arg Arg Leu Arg Tyr Lys Gly Gly Asn Thr 245 250 255			
	Phe Thr Gly Leu Ala Leu Thr His Val Leu Gly Gln Asn Leu Gln Pro 260 265 270			
	Ala Ala Gly Leu Arg Pro Glu Ala Ala Lys Val Val Ile Leu Val Thr 275 280 285			
	Asp Gly Lys Ser Gln Asp Asp Val His Thr Ala Ala Arg Val Leu Lys 290 295 300			
	Asp Leu Gly Val Asn Val Phe Ala Val Gly Val Lys Asn Ala Asp Glu 305 310 315 320			
	Ala Glu Leu Arg Leu Leu Ala Ser Pro Pro Arg Asp Ile Thr Val His 325 330 335			
	Ser Val Leu Asp Phe Leu Gln Leu Gly Ala Leu Ala Gly Leu Leu Ser 340 345 350			
	Arg Leu Ile Cys Gln Arg Leu Gln Gly Gly Ser Pro Arg Gln Gly Pro			

	355	360	365	
	Ala Ala Ala Pro Ala Leu Asp Thr Leu Pro Ala Pro Thr Ser Leu Val 370 375 380			
	Leu Ser Gln Val Thr Ser Ser Ser Ile Arg Leu Ser Trp Thr Pro Ala 385 390 395 400			
	Pro Arg His Pro Leu Lys Tyr Leu Ile Val Trp Arg Ala Ser Arg Gly 405 410 415			
	Gly Thr Pro Arg Glu Val Val Val Glu Gly Pro Ala Ala Ser Thr Glu 420 425 430			
	Leu His Asn Leu Ala Ser Arg Thr Glu Tyr Leu Val Ser Val Phe Pro 435 440 445			
	Ile Tyr Glu Gly Gly Val Gly Glu Gly Leu Arg Gly Leu Val Thr Thr 450 455 460			
[0042]	Ala Pro Leu Pro Pro Pro Arg Ala Leu Thr Leu Ala Ala Val Thr Pro 465 470 475 480			
	Arg Thr Val His Leu Thr Trp Gln Pro Ser Ala Gly Ala Thr His Tyr 485 490 495			
	Leu Val Arg Cys Ser Pro Ala Ser Pro Lys Gly Glu Glu Glu Glu Arg 500 505 510			
	Glu Val Gln Val Gly Arg Pro Glu Val Leu Leu Asp Gly Leu Glu Pro 515 520 525			
	Gly Arg Asp Tyr Glu Val Ser Val Gln Ser Leu Arg Gly Pro Glu Gly 530 535 540			
	Ser Glu Ala Arg Gly Ile Arg Ala Arg Thr Pro Thr Leu Ala Pro Pro 545 550 555 560			
	Arg His Leu Gly Phe Ser Asp Val Ser His Asp Ala Ala Arg Val Phe 565 570 575			
	Trp Glu Gly Ala Pro Arg Pro Val Arg Leu Val Arg Val Thr Tyr Val			

	580	585	590	
	Ser Ser Glu Gly Gly His Ser Gly Gln Thr Glu Ala Pro Gly Asn Ala			
	595	600	605	
	Thr Ser Ala Thr Leu Gly Pro Leu Ser Ser Ser Thr Thr Tyr Thr Val			
	610	615	620	
	Arg Val Thr Cys Leu Tyr Pro Gly Gly Gly Ser Ser Thr Leu Thr Gly			
	625	630	635	640
	Arg Val Thr Thr Lys Lys Ala Pro Ser Pro Ser Gln Leu Ser Met Thr			
	645	650		655
	Glu Leu Pro Gly Asp Ala Val Gln Leu Ala Trp Val Ala Ala Ala Pro			
	660	665		670
	Ser Gly Val Leu Val Tyr Gln Ile Thr Trp Thr Pro Leu Gly Glu Gly			
	675	680	685	
[0043]	Lys Ala His Glu Ile Ser Val Pro Gly Asn Leu Gly Thr Ala Val Leu			
	690	695	700	
	Pro Gly Leu Gly Arg His Thr Glu Tyr Asp Val Thr Ile Leu Ala Tyr			
	705	710	715	720
	Tyr Arg Asp Gly Ala Arg Ser Asp Pro Val Ser Leu Arg Tyr Thr Pro			
	725	730		735
	Ser Thr Val Ser Arg Ser Pro Pro Ser Asn Leu Ala Leu Ala Ser Glu			
	740	745	750	
	Thr Pro Asp Ser Leu Gln Val Ser Trp Thr Pro Pro Leu Gly Arg Val			
	755	760	765	
	Leu His Tyr Trp Leu Thr Tyr Ala Pro Ala Ser Gly Leu Gly Pro Glu			
	770	775	780	
	Lys Ser Val Ser Val Pro Gly Ala Arg Ser His Val Thr Leu Pro Asp			
	785	790	795	800
	Leu Gln Ala Ala Thr Lys Tyr Arg Val Leu Val Ser Ala Ile Tyr Ala			

	805	810	815
	Ala Gly Arg Ser Glu Ala Val Ser Ala Thr Gly Gln Thr Ala Cys Pro 820 825 830		
	Ala Leu Arg Pro Asp Gly Ser Leu Pro Gly Phe Asp Leu Met Val Ala 835 840 845		
	Phe Ser Leu Val Glu Lys Ala Tyr Ala Ser Ile Arg Gly Val Ala Met 850 855 860		
	Glu Pro Ser Ala Phe Gly Gly Thr Pro Thr Phe Thr Leu Phe Lys Asp 865 870 875 880		
	Ala Gln Leu Thr Arg Arg Val Ser Asp Val Tyr Pro Ala Pro Leu Pro 885 890 895		
	Pro Glu His Thr Ile Val Phe Leu Val Arg Leu Leu Pro Glu Thr Pro 900 905 910		
[0044]	Arg Glu Ala Phe Ala Leu Trp Gln Met Thr Ala Glu Asp Phe Gln Pro 915 920 925		
	Leu Leu Gly Val Leu Leu Asp Ala Gly Lys Lys Ser Leu Thr Tyr Phe 930 935 940		
	His Arg Asp Pro Arg Ala Ala Leu Gln Glu Ala Thr Phe Asp Pro Gln 945 950 955 960		
	Glu Val Arg Lys Ile Phe Phe Gly Ser Phe His Lys Val His Val Ala 965 970 975		
	Val Gly Arg Ser Lys Val Arg Leu Tyr Val Asp Cys Arg Lys Val Ala 980 985 990		
	Glu Arg Pro Leu Gly Glu Met Gly Ser Pro Pro Ala Ala Gly Phe Val 995 1000 1005		
	Thr Leu Gly Arg Leu Ala Lys Ala Arg Gly Pro Arg Ser Ser Ser 1010 1015 1020		
	Ala Ala Phe Gln Leu Gln Met Leu Gln Ile Val Cys Ser Asp Thr		

	1025	1030	1035
	Trp Ala Asp Glu Asp Arg Cys Cys Glu Leu Pro Ala Ser Arg Asp 1040 1045 1050		
	Gly Glu Thr Cys Pro Ala Phe Val Ser Ala Cys Ser Cys Ser Ser 1055 1060 1065		
	Glu Thr Pro Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Leu Pro 1070 1075 1080		
	Gly Arg Asn Gly Thr Pro Gly Glu Gln Gly Phe Pro Gly Pro Arg 1085 1090 1095		
	Gly Pro Pro Gly Val Lys Gly Glu Lys Gly Asp His Gly Leu Pro 1100 1105 1110		
	Gly Leu Gln Gly His Pro Gly His Gln Gly Ile Pro Gly Arg Val 1115 1120 1125		
[0045]	Gly Leu Gln Gly Pro Lys Gly Met Arg Gly Leu Glu Gly Thr Ala 1130 1135 1140		
	Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Arg Gly Phe Gln Gly Met Ala 1145 1150 1155		
	Gly Ala Arg Gly Thr Ser Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Thr Val 1160 1165 1170		
	Gly Pro Thr Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Arg Gly Glu Lys 1175 1180 1185		
	Gly Glu Pro Gln Ser Leu Ala Thr Leu Tyr Gln Leu Val Ser Gln 1190 1195 1200		
	Ala Ser His Val Ser Lys Phe Asp Ser Phe His Glu Asn Thr Arg 1205 1210 1215		
	Pro Pro Met Pro Ile Leu Glu Gln Lys Leu Glu Pro Gly Thr Glu 1220 1225 1230		
	Pro Leu Gly Ser Pro Gly Thr Arg Ser Lys Ala Leu Val Pro Gly		

[0046]

Met	Lys	Leu	Arg	Gln	Ala	Ala	Leu	Arg	Thr	Ala	Arg	Glu	Lys	Trp	Ser	145	150	155	160
Asp	Tyr	Ile	Leu	Phe	Ile	Asp	Val	Asp	Asn	Phe	Leu	Thr	Asn	Pro	Gln	165	170	175	
Thr	Leu	Asn	Leu	Leu	Ile	Ala	Glu	Asn	Lys	Thr	Ile	Val	Ala	Pro	Met	180	185	190	
Leu	Glu	Ser	Arg	Gly	Leu	Tyr	Ser	Asn	Phe	Trp	Cys	Gly	Ile	Thr	Pro	195	200	205	
Lys	Gly	Phe	Tyr	Lys	Arg	Thr	Pro	Asp	Tyr	Val	Gln	Ile	Arg	Glu	Trp	210	215	220	
Lys	Arg	Thr	Gly	Cys	Phe	Pro	Val	Pro	Met	Val	His	Ser	Thr	Phe	Leu	225	230	235	240
Ile	Asp	Leu	Arg	Lys	Glu	Ala	Ser	Asp	Lys	Leu	Thr	Phe	Tyr	Pro	Pro	245	250	255	
His	Gln	Asp	Tyr	Thr	Trp	Thr	Phe	Asp	Asp	Ile	Ile	Val	Phe	Ala	Phe	260	265	270	
Ser	Ser	Arg	Gln	Ala	Gly	Ile	Gln	Met	Tyr	Leu	Cys	Asn	Arg	Glu	His	275	280	285	
Tyr	Gly	Tyr	Leu	Pro	Ile	Pro	Leu	Lys	Pro	His	Gln	Thr	Leu	Gln	Glu	290	295	300	
Asp	Ile	Glu	Asn	Leu	Ile	His	Val	Gln	Ile	Glu	Ala	Met	Ile	Asp	Arg	305	310	315	320
Pro	Pro	Met	Glu	Pro	Ser	Gln	Tyr	Val	Ser	Val	Val	Pro	Lys	Tyr	Pro	325	330	335	
Asp	Lys	Met	Gly	Phe	Asp	Glu	Ile	Phe	Met	Ile	Asn	Leu	Lys	Arg	Arg	340	345	350	
Lys	Asp	Arg	Arg	Asp	Arg	Met	Leu	Arg	Thr	Leu	Tyr	Glu	Gln	Glu	Ile	355	360	365	

[0047]

Glu Val Lys Ile Val Glu Ala Val Asp Gly Lys Ala Leu Asn Thr Ser
370 375 380

Gln Leu Lys Ala Leu Asn Ile Glu Met Leu Pro Gly Tyr Arg Asp Pro
385 390 395 400

Tyr Ser Ser Arg Pro Leu Thr Arg Gly Glu Ile Gly Cys Phe Leu Ser
405 410 415

His Tyr Ser Val Trp Lys Glu Val Ile Asp Arg Glu Leu Glu Lys Thr
420 425 430

Leu Val Ile Glu Asp Asp Val Arg Phe Glu His Gln Phe Lys Lys Lys
435 440 445

Leu Met Lys Leu Met Asp Asn Ile Asp Gln Ala Gln Leu Asp Trp Glu
450 455 460

Leu Ile Tyr Ile Gly Arg Lys Arg Met Gln Val Lys Glu Pro Glu Lys
465 470 475 480

[0048]

Ala Val Pro Asn Val Ala Asn Leu Val Glu Ala Asp Tyr Ser Tyr Trp
485 490 495

Thr Leu Gly Tyr Val Ile Ser Leu Glu Gly Ala Gln Lys Leu Val Gly
500 505 510

Ala Asn Pro Phe Gly Lys Met Leu Pro Val Asp Glu Phe Leu Pro Val
515 520 525

Met Tyr Asn Lys His Pro Val Ala Glu Tyr Lys Glu Tyr Tyr Glu Ser
530 535 540

Arg Asp Leu Lys Ala Phe Ser Ala Glu Pro Leu Leu Ile Tyr Pro Thr
545 550 555 560

His Tyr Thr Gly Gln Pro Gly Tyr Leu Ser Asp Thr Glu Thr Ser Thr
565 570 575

Ile Trp Asp Asn Glu Thr Val Ala Thr Asp Trp Asp Arg Thr His Ala
580 585 590

Trp Lys Ser Arg Lys Gln Ser Arg Ile Tyr Ser Asn Ala Lys Asn Thr
595 600 605

Glu Ala Leu Pro Pro Pro Thr Ser Leu Asp Thr Val Pro Ser Arg Asp
610 615 620

Glu Leu
625

<210> 20
<211> 610
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 20

Met Ala Gln Glu Ile Asp Leu Ser Ala Leu Lys Glu Leu Glu Arg Glu
1 5 10 15

Ala Ile Leu Gln Val Leu Tyr Arg Asp Gln Ala Val Gln Asn Thr Glu
20 25 30

[0049]

Glu Glu Arg Thr Arg Lys Leu Lys Thr His Leu Gln His Leu Arg Trp
35 40 45

Lys Gly Ala Lys Asn Thr Asp Trp Glu His Lys Glu Lys Cys Cys Ala
50 55 60

Arg Cys Gln Gln Val Leu Gly Phe Leu Leu His Arg Gly Ala Val Cys
65 70 75 80

Arg Gly Cys Ser His Arg Val Cys Ala Gln Cys Arg Val Phe Leu Arg
85 90 95

Gly Thr His Ala Trp Lys Cys Thr Val Cys Phe Glu Asp Arg Asn Val
100 105 110

Lys Ile Lys Thr Gly Glu Trp Phe Tyr Glu Glu Arg Ala Lys Lys Phe
115 120 125

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

Tyr Gln Lys Leu Ser Lys Ile Ser Val Val Pro Pro Thr Pro Pro Pro
145 150 155 160

Val Ser Glu Ser Gln Cys Ser Arg Ser Pro Gly Arg Leu Gln Glu Phe
165 170 175

Gly Gln Phe Arg Gly Phe Asn Lys Ser Val Glu Asn Leu Phe Leu Ser
180 185 190

Leu Ala Thr His Val Lys Lys Leu Ser Lys Ser Gln Asn Asp Met Thr
195 200 205

Ser Glu Lys His Leu Leu Ala Thr Gly Pro Arg Gln Cys Val Gly Gln
210 215 220

Thr Glu Arg Arg Ser Gln Ser Asp Thr Ala Val Asn Val Thr Thr Arg
225 230 235 240

Lys Val Ser Ala Pro Asp Ile Leu Lys Pro Leu Asn Gln Glu Asp Pro
245 250 255

[0050]

Lys Cys Ser Thr Asn Pro Ile Leu Lys Gln Gln Asn Leu Pro Ser Ser
260 265 270

Pro Ala Pro Ser Thr Ile Phe Ser Gly Gly Phe Arg His Gly Ser Leu
275 280 285

Ile Ser Ile Asp Ser Thr Cys Thr Glu Met Gly Asn Phe Asp Asn Ala
290 295 300

Asn Val Thr Gly Glu Ile Glu Phe Ala Ile His Tyr Cys Phe Lys Thr
305 310 315 320

His Ser Leu Glu Ile Cys Ile Lys Ala Cys Lys Asn Leu Ala Tyr Gly
325 330 335

Glu Glu Lys Lys Lys Lys Cys Asn Pro Tyr Val Lys Thr Tyr Leu Leu
340 345 350

Pro Asp Arg Ser Ser Gln Gly Lys Arg Lys Thr Gly Val Gln Arg Asn
355 360 365

Thr Val Asp Pro Thr Phe Gln Glu Thr Leu Lys Tyr Gln Val Ala Pro
370 375 380

Ala Gln Leu Val Thr Arg Gln Leu Gln Val Ser Val Trp His Leu Gly
385 390 395 400

Thr Leu Ala Arg Arg Val Phe Leu Gly Glu Val Ile Ile Pro Leu Ala
405 410 415

Thr Trp Asp Phe Glu Asp Ser Thr Thr Gln Ser Phe Arg Trp His Pro
420 425 430

Leu Arg Ala Lys Ala Glu Lys Tyr Glu Asp Ser Val Pro Gln Ser Asn
435 440 445

Gly Glu Leu Thr Val Arg Ala Lys Leu Val Leu Pro Ser Arg Pro Arg
450 455 460

Lys Leu Gln Glu Ala Gln Glu Gly Thr Asp Gln Pro Ser Leu His Gly
465 470 475 480

[0051]

Gln Leu Cys Leu Val Val Leu Gly Ala Lys Asn Leu Pro Val Arg Pro
485 490 495

Asp Gly Thr Leu Asn Ser Phe Val Lys Gly Cys Leu Thr Leu Pro Asp
500 505 510

Gln Gln Lys Leu Arg Leu Lys Ser Pro Val Leu Arg Lys Gln Ala Cys
515 520 525

Pro Gln Trp Lys His Ser Phe Val Phe Ser Gly Val Thr Pro Ala Gln
530 535 540

Leu Arg Gln Ser Ser Leu Glu Leu Thr Val Trp Asp Gln Ala Leu Phe
545 550 555 560

Gly Met Asn Asp Arg Leu Leu Gly Gly Thr Arg Leu Gly Ser Lys Gly
565 570 575

Asp Thr Ala Val Gly Gly Asp Ala Cys Ser Leu Ser Lys Leu Gln Trp
580 585 590

Gln Lys Val Leu Ser Ser Pro Asn Leu Trp Thr Asp Met Thr Leu Val
595 600 605

Leu His
610

<210> 21
<211> 775
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 21

Met Asp Cys Arg Thr Lys Ala Asn Pro Asp Arg Thr Phe Asp Leu Val
1 5 10 15

Leu Lys Val Lys Cys His Ala Ser Glu Asn Glu Asp Pro Val Val Leu
20 25 30

Trp Lys Phe Pro Glu Asp Phe Gly Asp Gln Glu Ile Leu Gln Ser Val
35 40 45

[0052]

Pro Lys Phe Cys Phe Pro Phe Asp Val Glu Arg Val Ser Gln Asn Gln
50 55 60

Val Gly Gln His Phe Thr Phe Val Leu Thr Asp Ile Glu Ser Lys Gln
65 70 75 80

Arg Phe Gly Phe Cys Arg Leu Thr Ser Gly Gly Thr Ile Cys Leu Cys
85 90 95

Ile Leu Ser Tyr Leu Pro Trp Phe Glu Val Tyr Tyr Lys Leu Leu Asn
100 105 110

Thr Leu Ala Asp Tyr Leu Ala Lys Glu Leu Glu Asn Asp Leu Asn Glu
115 120 125

Thr Leu Arg Ser Leu Tyr Asn His Pro Val Pro Lys Ala Asn Thr Pro
130 135 140

Val Asn Leu Ser Val Asn Gln Glu Ile Phe Ile Ala Cys Glu Gln Val
145 150 155 160

Leu Lys Asp Gln Pro Ala Leu Val Pro His Ser Tyr Phe Ile Ala Pro
165 170 175

Asp Val Thr Gly Leu Pro Thr Ile Pro Glu Ser Arg Asn Leu Thr Glu
180 185 190

Tyr Phe Val Ala Val Asp Val Asn Asn Met Leu Gln Leu Tyr Ala Ser
195 200 205

Met Leu His Glu Arg Arg Ile Val Ile Ile Ser Ser Lys Leu Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Ala Cys Ile His Gly Ser Ala Ala Leu Leu Tyr Pro Met Tyr
225 230 235 240

Trp Gln His Ile Tyr Ile Pro Val Leu Pro Pro His Leu Leu Asp Tyr
245 250 255

Cys Cys Ala Pro Met Pro Tyr Leu Ile Gly Ile His Ser Ser Leu Ile
260 265 270

[0053]

Glu Arg Val Lys Asn Lys Ser Leu Glu Asp Val Val Met Leu Asn Val
275 280 285

Asp Thr Asn Thr Leu Glu Ser Pro Phe Ser Asp Leu Asn Asn Leu Pro
290 295 300

Ser Asp Val Val Ser Ala Leu Lys Asn Lys Leu Lys Lys Gln Ser Thr
305 310 315 320

Ala Thr Gly Asp Gly Val Ala Arg Ala Phe Leu Arg Ala Gln Ala Ala
325 330 335

Leu Phe Gly Ser Tyr Arg Asp Ala Leu Arg Tyr Lys Pro Gly Glu Pro
340 345 350

Ile Thr Phe Cys Glu Glu Ser Phe Val Lys His Arg Ser Ser Val Met
355 360 365

Lys Gln Phe Leu Glu Thr Ala Ile Asn Leu Gln Leu Phe Lys Gln Phe
370 375 380

Ile Asp Gly Arg Leu Ala Lys Leu Asn Ala Gly Arg Gly Phe Ser Asp
385 390 395 400

Val Phe Glu Glu Glu Ile Thr Ser Gly Gly Phe Cys Gly Gly Asn Pro
405 410 415

Arg Ser Tyr Gln Gln Trp Val His Thr Val Lys Lys Gly Gly Ala Leu
420 425 430

Phe Asn Thr Ala Met Thr Lys Ala Thr Pro Ala Val Arg Thr Ala Tyr
435 440 445

Lys Phe Ala Lys Asn His Ala Lys Leu Gly Leu Lys Glu Val Lys Ser
450 455 460

Lys Leu Lys His Lys Glu Asn Glu Glu Asp Tyr Gly Thr Cys Ser Ser
465 470 475 480

Ser Val Gln Tyr Thr Pro Val Tyr Lys Leu His Asn Glu Lys Gly Gly
485 490 495

[0054]

Asn Ser Glu Lys Arg Lys Leu Ala Gln Ala Arg Leu Lys Arg Pro Leu
500 505 510

Lys Ser Leu Asp Gly Ala Leu Tyr Asp Asp Glu Asp Asp Asp Ile
515 520 525

Glu Arg Ala Ser Lys Leu Ser Ser Glu Asp Gly Glu Glu Ala Ser Ala
530 535 540

Tyr Leu Tyr Glu Ser Asp Asp Ser Val Glu Thr Arg Val Lys Thr Pro
545 550 555 560

Tyr Ser Gly Glu Met Asp Leu Leu Gly Glu Ile Leu Asp Thr Leu Ser
565 570 575

Thr His Ser Ser Asp Gln Gly Lys Leu Ala Ala Ala Lys Ser Leu Asp
580 585 590

Phe Phe Arg Ser Met Asp Asp Ile Asp Tyr Lys Pro Thr Asn Lys Ser
595 600 605

Asn Ala Pro Ser Glu Asn Asn Leu Ala Phe Leu Cys Gly Gly Ser Gly
610 615 620

Asp Gln Ala Glu Trp Asn Leu Gly Gln Asp Asp Ser Ala Leu His Gly
625 630 635 640

Lys His Leu Pro Pro Ser Pro Arg Lys Arg Val Ser Ser Ser Gly Leu
645 650 655

Thr Asp Ser Leu Phe Ile Leu Lys Glu Glu Asn Ser Asn Lys His Leu
660 665 670

Gly Ala Asp Asn Val Ser Asp Pro Thr Ser Gly Leu Asp Phe Gln Leu
675 680 685

Thr Ser Pro Glu Val Ser Gln Thr Asp Lys Gly Lys Thr Glu Lys Arg
690 695 700

Glu Thr Leu Ser Gln Ile Ser Asp Asp Leu Leu Ile Pro Gly Leu Gly
705 710 715 720

[0055]

Arg His Ser Ser Thr Phe Val Pro Trp Glu Lys Glu Gly Lys Glu Ala
725 730 735

Lys Glu Thr Ser Glu Asp Ile Gly Leu Leu His Glu Val Val Ser Leu
740 745 750

Cys His Met Thr Ser Asp Phe Gln Gln Ser Leu Asn Ile Ser Asp Lys
755 760 765

Asn Thr Asn Gly Asn Gln Thr
770 775

<210> 22

<211> 8797

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 22

Met Ala Thr Ser Arg Gly Ala Ser Arg Cys Pro Arg Asp Ile Ala Asn
1 5 10 15

Val Met Gln Arg Leu Gln Asp Glu Gln Glu Ile Val Gln Lys Arg Thr

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	245	250	255
	Asp Pro Glu Asp Val Asp Val Asp Lys Pro Asp Glu Lys Ser Ile Met 260 265 270		
	Thr Tyr Val Ala Gln Phe Leu Lys His Tyr Pro Asp Ile His Asn Ala 275 280 285		
	Ser Thr Asp Gly Gln Glu Asp Asp Glu Ile Leu Pro Gly Phe Pro Ser 290 295 300		
	Phe Ala Asn Ser Val Gln Asn Phe Lys Arg Glu Asp Arg Val Ile Phe 305 310 315 320		
	Lys Glu Met Lys Val Trp Ile Glu Gln Phe Glu Arg Asp Leu Thr Arg 325 330 335		
	Ala Gln Met Val Glu Ser Asn Leu Gln Asp Lys Tyr Gln Ser Phe Lys 340 345 350		
[0057]	His Phe Arg Val Gln Tyr Glu Met Lys Arg Lys Gln Ile Glu His Leu 355 360 365		
	Ile Gln Pro Leu His Arg Asp Gly Lys Leu Ser Leu Asp Gln Ala Leu 370 375 380		
	Val Lys Gln Ser Trp Asp Arg Val Thr Ser Arg Leu Phe Asp Trp His 385 390 395 400		
	Ile Gln Leu Asp Lys Ser Leu Pro Ala Pro Leu Gly Thr Ile Gly Ala 405 410 415		
	Trp Leu Tyr Arg Ala Glu Val Ala Leu Arg Glu Glu Ile Thr Val Gln 420 425 430		
	Gln Val His Glu Glu Thr Ala Asn Thr Ile Gln Arg Lys Leu Glu Gln 435 440 445		
	His Lys Asp Leu Leu Gln Asn Thr Asp Ala His Lys Arg Ala Phe His 450 455 460		
	Glu Ile Tyr Arg Thr Arg Ser Val Asn Gly Ile Pro Val Pro Pro Asp		

	465				470					475					480	
	Gln	Leu	Glu	Asp	Met	Ala	Glu	Arg	Phe	His	Phe	Val	Ser	Ser	Thr	Ser
					485					490					495	
	Glu	Leu	His	Leu	Met	Lys	Met	Glu	Phe	Leu	Glu	Leu	Lys	Tyr	Arg	Leu
				500					505					510		
	Leu	Ser	Leu	Leu	Val	Leu	Ala	Glu	Ser	Lys	Leu	Lys	Ser	Trp	Ile	Ile
			515					520					525			
	Lys	Tyr	Gly	Arg	Arg	Glu	Ser	Val	Glu	Gln	Leu	Leu	Gln	Asn	Tyr	Val
		530					535					540				
	Ser	Phe	Ile	Glu	Asn	Ser	Lys	Phe	Phe	Glu	Gln	Tyr	Glu	Val	Thr	Tyr
	545					550					555					560
	Gln	Ile	Leu	Lys	Gln	Thr	Ala	Glu	Met	Tyr	Val	Lys	Ala	Asp	Gly	Ser
					565					570					575	
[0058]	Val	Glu	Glu	Ala	Glu	Asn	Val	Met	Lys	Phe	Met	Asn	Glu	Thr	Thr	Ala
				580					585					590		
	Gln	Trp	Arg	Asn	Leu	Ser	Val	Glu	Val	Arg	Ser	Val	Arg	Ser	Met	Leu
			595					600					605			
	Glu	Glu	Val	Ile	Ser	Asn	Trp	Asp	Arg	Tyr	Gly	Asn	Thr	Val	Ala	Ser
		610					615					620				
	Leu	Gln	Ala	Trp	Leu	Glu	Asp	Ala	Glu	Lys	Met	Leu	Asn	Gln	Ser	Glu
	625					630					635					640
	Asn	Ala	Lys	Lys	Asp	Phe	Phe	Arg	Asn	Leu	Pro	His	Trp	Ile	Gln	Gln
					645					650					655	
	His	Thr	Ala	Met	Asn	Asp	Ala	Gly	Asn	Phe	Leu	Ile	Glu	Thr	Cys	Asp
				660					665					670		
	Glu	Met	Val	Ser	Arg	Asp	Leu	Lys	Gln	Gln	Leu	Leu	Leu	Leu	Asn	Gly
			675					680					685			
	Arg	Trp	Arg	Glu	Leu	Phe	Met	Glu	Val	Lys	Gln	Tyr	Ala	Gln	Ala	Asp

	690		695				700												
	Glu	Met	Asp	Arg	Met	Lys	Lys	Glu	Tyr	Thr	Asp	Cys	Val	Val	Thr	Leu			
	705					710					715					720			
	Ser	Ala	Phe	Ala	Thr	Glu	Ala	His	Lys	Lys	Leu	Ser	Glu	Pro	Leu	Glu			
					725					730						735			
	Val	Ser	Phe	Met	Asn	Val	Lys	Leu	Leu	Ile	Gln	Asp	Leu	Glu	Asp	Ile			
				740					745					750					
	Glu	Gln	Arg	Val	Pro	Val	Met	Asp	Ala	Gln	Tyr	Lys	Ile	Ile	Thr	Lys			
			755					760					765						
	Thr	Ala	His	Leu	Ile	Thr	Lys	Glu	Ser	Pro	Gln	Glu	Glu	Gly	Lys	Glu			
	770						775					780							
	Met	Phe	Ala	Thr	Met	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Gln	Leu	Thr	Lys	Val	Lys			
	785					790					795					800			
[0059]	Glu	Cys	Tyr	Ser	Pro	Leu	Leu	Tyr	Glu	Ser	Gln	Gln	Leu	Leu	Ile	Pro			
					805					810					815				
	Leu	Glu	Glu	Leu	Glu	Lys	Gln	Met	Thr	Ser	Phe	Tyr	Asp	Ser	Leu	Gly			
				820					825					830					
	Lys	Ile	Asn	Glu	Ile	Ile	Thr	Val	Leu	Glu	Arg	Glu	Ala	Gln	Ser	Ser			
			835					840					845						
	Ala	Leu	Phe	Lys	Gln	Lys	His	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	Cys	Gln	Glu	Asn			
	850						855					860							
	Cys	Lys	Lys	Thr	Leu	Thr	Leu	Ile	Glu	Lys	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Gln			
	865					870					875					880			
	Lys	Phe	Val	Thr	Leu	Ser	Asn	Val	Leu	Lys	His	Phe	Asp	Gln	Thr	Arg			
					885					890						895			
	Leu	Gln	Arg	Gln	Ile	Ala	Asp	Ile	His	Val	Ala	Phe	Gln	Ser	Met	Val			
				900					905					910					
	Lys	Lys	Thr	Gly	Asp	Trp	Lys	Lys	His	Val	Glu	Thr	Asn	Ser	Arg	Leu			

	915	920	925	
	Met Lys Lys Phe Glu Glu Ser Arg Ala Glu Leu Glu Lys Val Leu Arg 930 935 940			
	Ile Ala Gln Glu Gly Leu Glu Glu Lys Gly Asp Pro Glu Glu Leu Leu 945 950 955 960			
	Arg Arg His Thr Glu Phe Phe Ser Gln Leu Asp Gln Arg Val Leu Asn 965 970 975			
	Ala Phe Leu Lys Ala Cys Asp Glu Leu Thr Asp Ile Leu Pro Glu Gln 980 985 990			
	Glu Gln Gln Gly Leu Gln Glu Ala Val Arg Lys Leu His Lys Gln Trp 995 1000 1005			
	Lys Asp Leu Gln Gly Glu Ala Pro Tyr His Leu Leu His Leu Lys 1010 1015 1020			
[0060]	Ile Asp Val Glu Lys Asn Arg Phe Leu Ala Ser Val Glu Glu Cys 1025 1030 1035			
	Arg Thr Glu Leu Asp Arg Glu Thr Lys Leu Met Pro Gln Glu Gly 1040 1045 1050			
	Ser Glu Lys Ile Ile Lys Glu His Arg Val Phe Phe Ser Asp Lys 1055 1060 1065			
	Gly Pro His His Leu Cys Glu Lys Arg Leu Gln Leu Ile Glu Glu 1070 1075 1080			
	Leu Cys Val Lys Leu Pro Val Arg Asp Pro Val Arg Asp Thr Pro 1085 1090 1095			
	Gly Thr Cys His Val Thr Leu Lys Glu Leu Arg Ala Ala Ile Asp 1100 1105 1110			
	Ser Thr Tyr Arg Lys Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys Trp Lys Asp 1115 1120 1125			
	Tyr Thr Ser Arg Phe Ser Glu Phe Ser Ser Trp Ile Ser Thr Asn			

	1130	1135	1140
	Glu Thr Gln Leu Lys Gly 1145	Ile Lys Gly Glu Ala 1150	Ile Asp Thr Ala 1155
	Asn His Gly Glu Val Lys 1160	Arg Ala Val Glu Glu 1165	Ile Arg Asn Gly 1170
	Val Thr Lys Arg Gly Glu 1175	Thr Leu Ser Trp Leu 1180	Lys Ser Arg Leu 1185
	Lys Val Leu Thr Glu Val 1190	Ser Ser Glu Asn Glu 1195	Ala Gln Lys Gln 1200
	Gly Asp Glu Leu Ala Lys 1205	Leu Ser Ser Ser Phe 1210	Lys Ala Leu Val 1215
	Thr Leu Leu Ser Glu Val 1220	Glu Lys Met Leu Ser 1225	Asn Phe Gly Asp 1230
[0061]	Cys Val Gln Tyr Lys Glu 1235	Ile Val Lys Asn Ser 1240	Leu Glu Glu Leu 1245
	Ile Ser Gly Ser Lys Glu 1250	Val Gln Glu Gln Ala 1255	Glu Lys Ile Leu 1260
	Asp Thr Glu Asn Leu Phe 1265	Glu Ala Gln Gln Leu 1270	Leu Leu His His 1275
	Gln Gln Lys Thr Lys Arg 1280	Ile Ser Ala Lys Lys 1285	Arg Asp Val Gln 1290
	Gln Gln Ile Ala Gln Ala 1295	Gln Gln Gly Glu Gly 1300	Gly Leu Pro Asp 1305
	Arg Gly His Glu Glu Leu 1310	Arg Lys Leu Glu Ser 1315	Thr Leu Asp Gly 1320
	Leu Glu Arg Ser Arg Glu 1325	Arg Gln Glu Arg Arg 1330	Ile Gln Val Thr 1335
	Leu Arg Lys Trp Glu Arg 1340	Phe Glu Thr Asn Lys 1345	Glu Thr Val Val 1350

	1340	1345	1350
	Arg Tyr Leu Phe Gln Thr Gly Ser Ser His Glu Arg Phe Leu Ser 1355 1360 1365		
	Phe Ser Ser Leu Glu Ser Leu Ser Ser Glu Leu Glu Gln Thr Lys 1370 1375 1380		
	Glu Phe Ser Lys Arg Thr Glu Ser Ile Ala Val Gln Ala Glu Asn 1385 1390 1395		
	Leu Val Lys Glu Ala Ser Glu Ile Pro Leu Gly Pro Gln Asn Lys 1400 1405 1410		
	Gln Leu Leu Gln Gln Gln Ala Lys Ser Ile Lys Glu Gln Val Lys 1415 1420 1425		
	Lys Leu Glu Asp Thr Leu Glu Glu Asp Ile Lys Thr Met Glu Met 1430 1435 1440		
[0062]	Val Lys Thr Lys Trp Asp His Phe Gly Ser Asn Phe Glu Thr Leu 1445 1450 1455		
	Ser Val Trp Ile Thr Glu Lys Glu Lys Glu Leu Asn Ala Leu Glu 1460 1465 1470		
	Thr Ser Ser Ser Ala Met Asp Met Gln Ile Ser Gln Ile Lys Val 1475 1480 1485		
	Thr Ile Gln Glu Ile Glu Ser Lys Leu Ser Ser Ile Val Gly Leu 1490 1495 1500		
	Glu Glu Glu Ala Gln Ser Phe Ala Gln Phe Val Thr Thr Gly Glu 1505 1510 1515		
	Ser Ala Arg Ile Lys Ala Lys Leu Thr Gln Ile Arg Arg Tyr Gly 1520 1525 1530		
	Glu Glu Leu Arg Glu His Ala Gln Cys Leu Glu Gly Thr Ile Leu 1535 1540 1545		
	Gly His Leu Ser Gln Gln Gln Lys Phe Glu Glu Asn Leu Arg Lys		

	1550	1555	1560
	Ile Gln Gln Ser Val Ser 1565	Glu Phe Glu Asp Lys 1570	Leu Ala Val Pro 1575
	Ile Lys Ile Cys Ser Ser 1580	Ala Thr Glu Thr Tyr 1585	Lys Val Leu Gln 1590
	Glu His Met Asp Leu Cys 1595	Gln Ala Leu Glu Ser 1600	Leu Ser Ser Ala 1605
	Ile Thr Ala Phe Ser Ala 1610	Ser Ala Arg Lys Val 1615	Val Asn Arg Asp 1620
	Ser Cys Val Gln Glu Ala 1625	Ala Ala Leu Gln Gln 1630	Gln Tyr Glu Asp 1635
	Ile Leu Arg Arg Ala Lys 1640	Glu Arg Gln Thr Ala 1645	Leu Glu Asn Leu 1650
[0063]	Leu Ala His Trp Gln Arg 1655	Leu Glu Lys Glu Leu 1660	Ser Ser Phe Leu 1665
	Thr Trp Leu Glu Arg Gly 1670	Glu Ala Lys Ala Ser 1675	Ser Pro Glu Met 1680
	Asp Ile Ser Ala Asp Arg 1685	Val Lys Val Glu Gly 1690	Glu Leu Gln Leu 1695
	Ile Gln Ala Leu Gln Asn 1700	Glu Val Val Ser Gln 1705	Ala Ser Phe Tyr 1710
	Ser Lys Leu Leu Gln Leu 1715	Lys Glu Ser Leu Phe 1720	Ser Val Ala Ser 1725
	Lys Asp Asp Val Lys Met 1730	Met Lys Leu His Leu 1735	Glu Gln Leu Asp 1740
	Glu Arg Trp Arg Asp Leu 1745	Pro Gln Ile Ile Asn 1750	Lys Arg Ile Asn 1755
	Phe Leu Gln Ser Val Val 1760	Ala Glu His Gln Gln 1765	Phe Asp Glu Leu 1770

	1760	1765	1770	
	Leu 1775	Leu Ser Phe Ser Val Trp 1780	Ile Lys Leu Phe Leu 1785	Ser Glu Leu
	Gln 1790	Thr Thr Ser Glu Ile Ser 1795	Ile Met Asp His Gln 1800	Val Ala Leu
	Thr 1805	Arg His Lys Asp His Ala 1810	Ala Glu Val Glu Ser 1815	Lys Lys Gly
	Glu 1820	Leu Gln Ser Leu Gln Gly 1825	His Leu Ala Lys Leu 1830	Gly Ser Leu
	Gly 1835	Arg Ala Glu Asp Leu His 1840	Leu Leu Gln Gly Lys 1845	Ala Glu Asp
	Cys 1850	Phe Gln Leu Phe Glu Glu 1855	Ala Ser Gln Val Val 1860	Glu Arg Arg
[0064]	Gln 1865	Leu Ala Leu Ser His Leu 1870	Ala Glu Phe Leu Gln 1875	Ser His Ala
	Ser 1880	Leu Ser Gly Ile Leu Arg 1885	Gln Leu Arg Gln Thr 1890	Val Glu Ala
	Thr 1895	Asn Ser Met Asn Lys Asn 1900	Glu Ser Asp Leu Ile 1905	Glu Lys Asp
	Leu 1910	Asn Asp Ala Leu Gln Asn 1915	Ala Lys Ala Leu Glu 1920	Ser Ala Ala
	Val 1925	Ser Leu Asp Gly Ile Leu 1930	Ser Lys Ala Gln Tyr 1935	His Leu Lys
	Ile 1940	Gly Ser Ser Glu Gln Arg 1945	Thr Ser Cys Arg Ala 1950	Thr Ala Asp
	Gln 1955	Leu Cys Gly Glu Val Glu 1960	Arg Ile Gln Asn Leu 1965	Leu Gly Thr
	Lys Gln	Ser Glu Ala Asp Ala	Leu Ala Val Leu Lys	Lys Ala Phe

	1970	1975	1980	
	Gln Asp Gln Lys Glu Glu 1985	Leu Leu Lys Ser Ile 1990	Glu Asp Ile Glu 1995	
	Glu Arg Thr Asp Lys Glu 2000	Arg Leu Lys Glu Pro 2005	Thr Arg Gln Ala 2010	
	Leu Gln Gln Arg Leu Arg 2015	Val Phe Asn Gln Leu 2020	Glu Asp Glu Leu 2025	
	Asn Ser His Glu His Glu 2030	Leu Cys Trp Leu Lys 2035	Asp Lys Ala Lys 2040	
	Gln Ile Ala Gln Lys Asp 2045	Val Ala Phe Ala Pro 2050	Glu Val Asp Arg 2055	
	Glu Ile Asn Arg Leu Glu 2060	Val Thr Trp Asp Asp 2065	Thr Lys Arg Leu 2070	
[0065]	Ile His Glu Asn Gln Gly 2075	Gln Cys Cys Gly Leu 2080	Ile Asp Leu Met 2085	
	Arg Glu Tyr Gln Asn Leu 2090	Lys Ser Ala Val Ser 2095	Lys Val Leu Glu 2100	
	Asn Ala Ser Ser Val Ile 2105	Val Thr Arg Thr Thr 2110	Ile Lys Asp Gln 2115	
	Glu Asp Leu Lys Trp Ala 2120	Phe Ser Lys His Glu 2125	Thr Ala Lys Asn 2130	
	Lys Met Asn Tyr Lys Gln 2135	Lys Asp Leu Asp Asn 2140	Phe Thr Ser Lys 2145	
	Gly Lys His Leu Leu Ser 2150	Glu Leu Lys Lys Ile 2155	His Ser Ser Asp 2160	
	Phe Ser Leu Val Lys Thr 2165	Asp Met Glu Ser Thr 2170	Val Asp Lys Trp 2175	
	Leu Asp Val Ser Glu Lys 2180	Leu Glu Glu Asn Met 2185	Asp Arg Leu Arg 2190	

	2180	2185	2190
	Val Ser Leu Ser Ile Trp Asp 2195	Asp Val Leu Ser Thr 2200	Arg Asp Glu 2205
	Ile Glu Gly Trp Ser Asn 2210	Asn Cys Val Pro Gln 2215	Met Ala Glu Asn 2220
	Ile Ser Asn Leu Asp Asn 2225	His Leu Arg Ala Glu 2230	Glu Leu Leu Lys 2235
	Glu Phe Glu Ser Glu Val 2240	Lys Asn Lys Ala Leu 2245	Arg Leu Glu Glu 2250
	Leu His Ser Lys Val Asn 2255	Asp Leu Lys Glu Leu 2260	Thr Lys Asn Leu 2265
	Glu Thr Pro Pro Asp Leu 2270	Gln Phe Ile Glu Ala 2275	Asp Leu Met Gln 2280
[0066]	Lys Leu Glu His Ala Lys 2285	Glu Ile Thr Glu Val 2290	Ala Lys Gly Thr 2295
	Leu Lys Asp Phe Thr Ala 2300	Gln Ser Thr Gln Val 2305	Glu Lys Phe Ile 2310
	Asn Asp Ile Thr Thr Trp 2315	Phe Thr Lys Val Glu 2320	Glu Ser Leu Met 2325
	Asn Cys Ala Gln Asn Glu 2330	Thr Cys Glu Ala Leu 2335	Lys Lys Val Lys 2340
	Asp Ile Gln Lys Glu Leu 2345	Gln Ser Gln Gln Ser 2350	Asn Ile Ser Ser 2355
	Thr Gln Glu Asn Leu Asn 2360	Ser Leu Cys Arg Lys 2365	Tyr His Ser Ala 2370
	Glu Leu Glu Ser Leu Gly 2375	Arg Ala Met Thr Gly 2380	Leu Ile Lys Lys 2385
	His Glu Ala Val Ser Gln 2390	Leu Cys Ser Lys Thr 2395	Gln Ala Ser Leu 2400

	2390	2395	2400
	Gln Glu Ser Leu Glu Lys 2405	His Phe Ser Glu Ser 2410	Met Gln Glu Phe 2415
	Gln Glu Trp Phe Leu Gly 2420	Ala Lys Ala Ala Ala 2425	Lys Glu Ser Ser 2430
	Asp Arg Thr Gly Asp Ser 2435	Lys Val Leu Glu Ala 2440	Lys Leu His Asp 2445
	Leu Gln Asn Ile Leu Asp 2450	Ser Val Ser Asp Gly 2455	Gln Ser Lys Leu 2460
	Asp Ala Val Thr Gln Glu 2465	Gly Gln Thr Leu Tyr 2470	Ala His Leu Ser 2475
	Lys Gln Ile Val Ser Ser 2480	Ile Gln Glu Gln Ile 2485	Thr Lys Ala Asn 2490
[0067]	Glu Glu Phe Gln Ala Phe 2495	Leu Lys Gln Cys Leu 2500	Lys Asp Lys Gln 2505
	Ala Leu Gln Asp Cys Ala 2510	Ser Glu Leu Gly Ser 2515	Phe Glu Asp Gln 2520
	His Arg Lys Leu Asn Leu 2525	Trp Ile His Glu Met 2530	Glu Glu Arg Phe 2535
	Asn Thr Glu Asn Leu Gly 2540	Glu Ser Lys Gln His 2545	Ile Pro Glu Lys 2550
	Lys Asn Glu Val His Lys 2555	Val Glu Met Phe Leu 2560	Gly Glu Leu Leu 2565
	Ala Ala Arg Glu Ser Leu 2570	Asp Lys Leu Ser Gln 2575	Arg Gly Gln Leu 2580
	Leu Ser Glu Glu Gly His 2585	Gly Ala Gly Gln Glu 2590	Gly Arg Leu Cys 2595
	Ser Gln Leu Leu Thr Ser 2600	His Gln Asn Leu Leu 2605	Arg Met Thr Lys 2610

	2600	2605	2610	
	Glu Lys Leu Arg Ser Cys Gln Val Ala Leu Gln Glu His Glu Ala 2615 2620 2625			
	Leu Glu Glu Ala Leu Gln Ser Met Trp Phe Trp Val Lys Ala Ile 2630 2635 2640			
	Gln Asp Arg Leu Ala Cys Ala Glu Ser Thr Leu Gly Ser Lys Asp 2645 2650 2655			
	Thr Leu Glu Lys Arg Leu Ser Gln Ile Gln Asp Ile Leu Leu Met 2660 2665 2670			
	Lys Gly Glu Gly Glu Val Lys Leu Asn Met Ala Ile Gly Lys Gly 2675 2680 2685			
	Glu Gln Ala Leu Arg Ser Ser Asn Lys Glu Gly Gln Arg Val Ile 2690 2695 2700			
[0068]	Gln Thr Gln Leu Glu Thr Leu Lys Glu Val Trp Ala Asp Ile Met 2705 2710 2715			
	Ser Ser Ser Val His Ala Gln Ser Thr Leu Glu Ser Val Ile Ser 2720 2725 2730			
	Gln Trp Asn Asp Tyr Val Glu Arg Lys Asn Gln Leu Glu Gln Trp 2735 2740 2745			
	Met Glu Ser Val Asp Gln Lys Ile Glu His Pro Leu Gln Pro Gln 2750 2755 2760			
	Pro Gly Leu Lys Glu Lys Phe Val Leu Leu Asp His Leu Gln Ser 2765 2770 2775			
	Ile Leu Ser Glu Ala Glu Asp His Thr Arg Ala Leu His Arg Leu 2780 2785 2790			
	Ile Ala Lys Ser Arg Glu Leu Tyr Glu Lys Thr Glu Asp Glu Ser 2795 2800 2805			
	Phe Lys Asp Thr Ala Gln Glu Glu Leu Lys Thr Gln Phe Asn Asp			

	2810	2815	2820
	Ile Met Thr Val Ala Lys 2825	Glu Lys Met Arg Lys 2830	Val Glu Glu Ile 2835
	Val Lys Asp His Leu Met 2840	Tyr Leu Asp Ala Val 2845	His Glu Phe Thr 2850
	Asp Trp Leu His Ser Ala 2855	Lys Glu Glu Leu His 2860	Arg Trp Ser Asp 2865
	Met Ser Gly Asp Ser Ser 2870	Ala Thr Gln Lys Lys 2875	Leu Ser Lys Ile 2880
	Lys Glu Leu Ile Asp Ser 2885	Arg Glu Ile Gly Ala 2890	Ser Arg Leu Ser 2895
	Arg Val Glu Ser Leu Ala 2900	Pro Glu Val Lys Gln 2905	Asn Thr Thr Ala 2910
[0069]	Ser Gly Cys Glu Leu Met 2915	His Thr Glu Met Gln 2920	Ala Leu Arg Ala 2925
	Asp Trp Lys Gln Trp Glu 2930	Asp Ser Val Phe Gln 2935	Thr Gln Ser Cys 2940
	Leu Glu Asn Leu Val Ser 2945	Gln Met Ala Leu Ser 2950	Glu Gln Glu Phe 2955
	Ser Gly Gln Val Ala Gln 2960	Leu Glu Gln Ala Leu 2965	Glu Gln Phe Ser 2970
	Ala Leu Leu Lys Thr Trp 2975	Ala Gln Gln Leu Thr 2980	Leu Leu Glu Gly 2985
	Lys Asn Thr Asp Glu Glu 2990	Ile Val Glu Cys Trp 2995	His Lys Gly Gln 3000
	Glu Ile Leu Asp Ala Leu 3005	Gln Lys Ala Glu Pro 3010	Arg Thr Glu Asp 3015
	Leu Lys Ser Gln Leu Asn 3020	Glu Leu Cys Arg Phe 3025	Ser Arg Asp Leu 3030

	3020	3025	3030
	Ser Thr Tyr Ser Gly Lys 3035	Val Ser Gly Leu Ile 3040	Lys Glu Tyr Asn 3045
	Cys Leu Cys Leu Gln Ala 3050	Ser Lys Gly Cys Gln 3055	Asn Lys Glu Gln 3060
	Ile Leu Gln Gln Arg Phe 3065	Arg Lys Ala Phe Arg 3070	Asp Phe Gln Gln 3075
	Trp Leu Val Asn Ala Lys 3080	Ile Thr Thr Ala Lys 3085	Cys Phe Asp Ile 3090
	Pro Gln Asn Ile Ser Glu 3095	Val Ser Thr Ser Leu 3100	Gln Lys Ile Gln 3105
	Glu Phe Leu Ser Glu Ser 3110	Glu Asn Gly Gln His 3115	Lys Leu Asn Met 3120
[0070]	Met Leu Ser Lys Gly Glu 3125	Leu Leu Ser Thr Leu 3130	Leu Thr Lys Glu 3135
	Lys Ala Lys Gly Ile Gln 3140	Ala Lys Val Thr Ala 3145	Ala Lys Glu Asp 3150
	Trp Lys Asn Phe His Ser 3155	Asn Leu His Gln Lys 3160	Glu Ser Ala Leu 3165
	Glu Asn Leu Lys Ile Gln 3170	Met Lys Asp Phe Glu 3175	Val Ser Ala Glu 3180
	Pro Ile Gln Asp Trp Leu 3185	Ser Lys Thr Glu Lys 3190	Met Val His Glu 3195
	Ser Ser Asn Arg Leu Tyr 3200	Asp Leu Pro Ala Lys 3205	Arg Arg Glu Gln 3210
	Gln Lys Leu Gln Ser Val 3215	Leu Glu Glu Ile His 3220	Cys Tyr Glu Pro 3225
	Gln Leu Asn Arg Leu Lys 3230	Glu Lys Ala Gln Gln 3235	Leu Trp Glu Gly 3240

	3230	3235	3240
	Gln Ala Ala Ser Lys Ser 3245	Phe Arg His Arg Val 3250	Ser Gln Leu Ser 3255
	Ser Gln Tyr Leu Ala Leu 3260	Ser Asn Leu Thr Lys 3265	Glu Lys Val Ser 3270
	Arg Leu Asp Arg Ile Val 3275	Ala Glu His Asn Gln 3280	Phe Ser Leu Gly 3285
	Ile Lys Glu Leu Gln Asp 3290	Trp Met Thr Asp Ala 3295	Ile His Met Leu 3300
	Asp Ser Tyr Cys His Pro 3305	Thr Ser Asp Lys Ser 3310	Val Leu Asp Ser 3315
	Arg Thr Leu Lys Leu Glu 3320	Ala Leu Leu Ser Val 3325	Lys Gln Glu Lys 3330
[0071]	Glu Ile Gln Met Lys Met 3335	Ile Val Thr Arg Gly 3340	Glu Ser Val Leu 3345
	Gln Asn Thr Ser Pro Glu 3350	Gly Ile Pro Thr Ile 3355	Gln Gln Leu 3360
	Gln Ser Val Lys Asp Met 3365	Trp Ala Ser Leu Leu 3370	Ser Ala Gly Ile 3375
	Arg Cys Lys Ser Gln Leu 3380	Glu Gly Ala Leu Ser 3385	Lys Trp Thr Ser 3390
	Tyr Gln Asp Gly Val Arg 3395	Gln Phe Ser Gly Trp 3400	Met Asp Ser Met 3405
	Glu Ala Asn Leu Asn Glu 3410	Ser Glu Arg Gln His 3415	Ala Glu Leu Arg 3420
	Asp Lys Thr Thr Met Leu 3425	Gly Lys Ala Lys Leu 3430	Leu Asn Glu Glu 3435
	Val Leu Ser Tyr Ser Ser 3440	Leu Glu Thr Ile Glu 3445	Val Lys Gly 3450

	3440		3445		3450
	Ala Gly Met Thr Glu His Tyr Val Thr Gln Leu Glu Leu Gln Asp 3455 3460 3465				
	Leu Gln Glu Arg Tyr Arg Ala Ile Gln Glu Arg Ala Lys Glu Ala 3470 3475 3480				
	Val Thr Lys Ser Glu Lys Leu Val Arg Leu His Gln Glu Tyr Gln 3485 3490 3495				
	Arg Asp Leu Lys Ala Phe Glu Val Trp Leu Gly Gln Glu Gln Glu 3500 3505 3510				
	Lys Leu Asp Gln Tyr Ser Val Leu Glu Gly Asp Ala His Thr His 3515 3520 3525				
	Glu Thr Thr Leu Arg Asp Leu Gln Glu Leu Gln Val His Cys Ala 3530 3535 3540				
[0072]	Glu Gly Gln Ala Leu Leu Asn Ser Val Leu His Thr Arg Glu Asp 3545 3550 3555				
	Val Ile Pro Ser Gly Ile Pro Gln Ala Glu Asp Arg Ala Leu Glu 3560 3565 3570				
	Ser Leu Arg Gln Asp Trp Gln Ala Tyr Gln His Arg Leu Ser Glu 3575 3580 3585				
	Thr Arg Thr Gln Phe Asn Asn Val Val Asn Lys Leu Arg Leu Met 3590 3595 3600				
	Glu Gln Lys Phe Gln Gln Val Asp Glu Trp Leu Lys Thr Ala Glu 3605 3610 3615				
	Glu Lys Val Ser Pro Arg Thr Arg Arg Gln Ser Asn Arg Ala Thr 3620 3625 3630				
	Lys Glu Ile Gln Leu His Gln Met Lys Lys Trp His Glu Glu Val 3635 3640 3645				
	Thr Ala Tyr Arg Asp Glu Val Glu Glu Val Gly Ala Arg Ala Gln				

237

238

	4070	4075	4080
	Glu Gln Ala Arg Thr Tyr 4085	Leu Asp Leu Leu Cys 4090	Ser Met Cys Asp 4095
	Leu Ser Asn Ala Ser Val 4100	Lys Thr Thr Ala Lys 4105	Asp Ile Gln Gln 4110
	Thr Glu Gln Thr Ile Glu 4115	Gln Lys Leu Val Gln 4120	Ala Gln Asn Leu 4125
	Thr Gln Gly Trp Glu Glu 4130	Ile Lys His Leu Lys 4135	Ser Glu Leu Trp 4140
	Ile Tyr Leu Gln Asp Ala 4145	Asp Gln Gln Leu Gln 4150	Asn Met Lys Arg 4155
	Arg His Ser Glu Leu Glu 4160	Leu Asn Ile Ala Gln 4165	Asn Met Val Ser 4170
[0075]	Gln Val Lys Asp Phe Val 4175	Lys Lys Leu Gln Ser 4180	Lys Gln Ala Ser 4185
	Val Asn Thr Ile Ile Glu 4190	Lys Val Asn Lys Leu 4195	Thr Lys Lys Glu 4200
	Glu Ser Pro Glu His Lys 4205	Glu Ile Asn His Leu 4210	Asn Asp Gln Trp 4215
	Leu Asp Leu Cys Arg Gln 4220	Ser Asn Asn Leu Cys 4225	Leu Gln Arg Glu 4230
	Glu Asp Leu Gln Arg Thr 4235	Arg Asp Tyr His Asp 4240	Cys Met Asn Val 4245
	Val Glu Val Phe Leu Glu 4250	Lys Phe Thr Thr Glu 4255	Trp Asp Asn Leu 4260
	Ala Arg Ser Asp Ala Glu 4265	Ser Thr Ala Val His 4270	Leu Glu Ala Leu 4275
	Lys Lys Leu Ala Leu Ala 4280	Leu Gln Glu Arg Lys 4285	Tyr Ala Ile Glu 4290

240

	4490		4495		4500
	Lys Thr Tyr Gln Asn Glu Val Thr Gly Leu Trp Ala Gln Gly Arg 4505		4510		4515
	Glu Leu Met Lys Glu Val Thr Glu Gln Glu Lys Ser Glu Val Leu 4520		4525		4530
	Gly Lys Leu Gln Glu Leu Gln Ser Val Tyr Asp Ser Val Leu Gln 4535		4540		4545
	Lys Cys Ser His Arg Leu Gln Glu Leu Glu Lys Asn Leu Val Ser 4550		4555		4560
	Arg Lys His Phe Lys Glu Asp Phe Asp Lys Ala Cys His Trp Leu 4565		4570		4575
	Lys Gln Ala Asp Ile Val Thr Phe Pro Glu Ile Asn Leu Met Asn 4580		4585		4590
[0077]	Glu Ser Ser Glu Leu His Thr Gln Leu Ala Lys Tyr Gln Asn Ile 4595		4600		4605
	Leu Glu Gln Ser Pro Glu Tyr Glu Asn Leu Leu Leu Thr Leu Gln 4610		4615		4620
	Arg Thr Gly Gln Thr Ile Leu Pro Ser Leu Asn Glu Val Asp His 4625		4630		4635
	Ser Tyr Leu Ser Glu Lys Leu Asn Ala Leu Pro Arg Gln Phe Asn 4640		4645		4650
	Val Ile Val Ala Leu Ala Lys Asp Lys Phe Tyr Lys Val Gln Glu 4655		4660		4665
	Ala Ile Leu Ala Arg Lys Glu Tyr Ala Ser Leu Ile Glu Leu Thr 4670		4675		4680
	Thr Gln Ser Leu Ser Glu Leu Glu Ala Gln Phe Leu Arg Met Ser 4685		4690		4695
	Lys Val Pro Thr Asp Leu Ala Val Glu Glu Ala Leu Ser Leu Gln 4700		4705		4710

	4700	4705	4710
	Asp Gly Cys Arg Ala Ile Leu 4715	Asp Glu Val Ala Gly 4720	Leu Gly Glu 4725
	Ala Val Asp Glu Leu Asn Gln 4730	Lys Lys Glu Gly Phe 4735	Arg Ser Thr 4740
	Gly Gln Pro Trp Gln Pro Asp 4745	Lys Met Leu His Leu 4750	Val Thr Leu 4755
	Tyr His Arg Leu Lys Arg Gln 4760	Thr Glu Gln Arg Val 4765	Ser Leu Leu 4770
	Glu Asp Thr Thr Ser Ala Tyr 4775	Gln Glu His Glu Lys 4780	Met Cys Gln 4785
	Gln Leu Glu Arg Gln Leu Lys 4790	Ser Val Lys Glu Glu 4795	Gln Ser Lys 4800
[0078]	Val Asn Glu Glu Thr Leu Pro 4805	Ala Glu Glu Lys Leu 4810	Lys Met Tyr 4815
	His Ser Leu Ala Gly Ser Leu 4820	Gln Asp Ser Gly Ile 4825	Val Leu Lys 4830
	Arg Val Thr Ile His Leu Glu 4835	Asp Leu Ala Pro His 4840	Leu Asp Pro 4845
	Leu Ala Tyr Glu Lys Ala Arg 4850	His Gln Ile Gln Ser 4855	Trp Gln Gly 4860
	Glu Leu Lys Leu Leu Thr Ser 4865	Ala Ile Gly Glu Thr 4870	Val Thr Glu 4875
	Cys Glu Ser Arg Met Val Gln 4880	Ser Ile Asp Phe Gln 4885	Thr Glu Met 4890
	Ser Arg Ser Leu Asp Trp Leu 4895	Arg Arg Val Lys Ala 4900	Glu Leu Ser 4905
	Gly Pro Val Tyr Leu Asp Leu 4910	Asn Leu Gln Asp Ile 4915	Gln Glu Glu 4920

	4910	4915	4920
	Ile Arg Lys Ile Gln Ile 4925	His Gln Glu Glu Val 4930	Gln Ser Ser Leu 4935
	Arg Ile Met Asn Ala Leu 4940	Ser His Lys Glu Lys 4945	Glu Lys Phe Thr 4950
	Lys Ala Lys Glu Leu Ile 4955	Ser Ala Asp Leu Glu 4960	His Ser Leu Ala 4965
	Glu Leu Ser Glu Leu Asp 4970	Gly Asp Ile Gln Glu 4975	Ala Leu Arg Thr 4980
	Arg Gln Ala Thr Leu Thr 4985	Glu Ile Tyr Ser Gln 4990	Cys Gln Arg Tyr 4995
	Tyr Gln Val Phe Gln Ala 5000	Ala Asn Asp Trp Leu 5005	Glu Asp Ala Gln 5010
[0079]	Glu Leu Leu Gln Leu Ala 5015	Gly Asn Gly Leu Asp 5020	Val Glu Ser Ala 5025
	Glu Glu Asn Leu Lys Ser 5030	His Met Glu Phe Phe 5035	Ser Thr Glu Asp 5040
	Gln Phe His Ser Asn Leu 5045	Glu Glu Leu His Ser 5050	Leu Val Ala Thr 5055
	Leu Asp Pro Leu Ile Lys 5060	Pro Thr Gly Lys Glu 5065	Asp Leu Glu Gln 5070
	Lys Val Ala Ser Leu Glu 5075	Leu Arg Ser Gln Arg 5080	Met Ser Arg Asp 5085
	Ser Gly Ala Gln Val Asp 5090	Leu Leu Gln Arg Cys 5095	Thr Ala Gln Trp 5100
	His Asp Tyr Gln Lys Ala 5105	Arg Glu Glu Val Ile 5110	Glu Leu Met Asn 5115
	Asp Thr Glu Lys Lys Leu 5120	Ser Glu Phe Ser Leu 5125	Leu Lys Thr Ser 5130

	5120	5125	5130	
	Ser Ser His Glu Ala Glu Glu Lys Leu Ser Glu His Lys Ala Leu 5135 5140 5145			
	Val Ser Val Val Asn Ser Phe His Glu Lys Ile Val Ala Leu Glu 5150 5155 5160			
	Glu Lys Ala Ser Gln Leu Glu Lys Thr Gly Asn Asp Ala Ser Lys 5165 5170 5175			
	Ala Thr Leu Ser Arg Ser Met Thr Thr Val Trp Gln Arg Trp Thr 5180 5185 5190			
	Arg Leu Arg Ala Val Ala Gln Asp Gln Glu Lys Ile Leu Glu Asp 5195 5200 5205			
	Ala Val Asp Glu Trp Thr Gly Phe Asn Asn Lys Val Lys Lys Ala 5210 5215 5220			
[0080]	Thr Glu Met Ile Asp Gln Leu Gln Asp Lys Leu Pro Gly Ser Ser 5225 5230 5235			
	Ala Glu Lys Ala Ser Lys Ala Glu Leu Leu Thr Leu Leu Glu Tyr 5240 5245 5250			
	His Asp Thr Phe Val Leu Glu Leu Glu Gln Gln Gln Ser Ala Leu 5255 5260 5265			
	Gly Met Leu Arg Gln Gln Thr Leu Ser Met Leu Gln Asp Gly Ala 5270 5275 5280			
	Ala Pro Thr Pro Gly Glu Glu Pro Pro Leu Met Gln Glu Ile Thr 5285 5290 5295			
	Ala Met Gln Asp Arg Cys Leu Asn Met Gln Glu Lys Val Lys Thr 5300 5305 5310			
	Asn Gly Lys Leu Val Lys Gln Glu Leu Lys Asp Arg Glu Met Val 5315 5320 5325			
	Glu Thr Gln Ile Asn Ser Val Lys Cys Trp Val Gln Glu Thr Lys			

	5330		5335		5340
	Glu Tyr Leu Gly Asn Pro Thr Ile Glu Ile Asp Ala Gln Leu Glu 5345		5350		5355
	Glu Leu Gln Ile Leu Leu Thr Glu Ala Thr Asn His Arg Gln Asn 5360		5365		5370
	Ile Glu Lys Met Ala Glu Glu Gln Lys Glu Lys Tyr Leu Gly Leu 5375		5380		5385
	Tyr Thr Ile Leu Pro Ser Glu Leu Ser Leu Gln Leu Ala Glu Val 5390		5395		5400
	Ala Leu Asp Leu Lys Ile Arg Asp Gln Ile Gln Asp Lys Ile Lys 5405		5410		5415
	Glu Val Glu Gln Ser Lys Ala Thr Ser Gln Glu Leu Ser Arg Gln 5420		5425		5430
[0081]	Ile Gln Lys Leu Ala Lys Asp Leu Thr Thr Ile Leu Thr Lys Leu 5435		5440		5445
	Lys Ala Lys Thr Asp Asn Val Val Gln Ala Lys Thr Asp Gln Lys 5450		5455		5460
	Val Leu Gly Glu Glu Leu Asp Gly Cys Asn Ser Lys Leu Met Glu 5465		5470		5475
	Leu Asp Ala Ala Val Gln Lys Phe Leu Glu Gln Asn Gly Gln Leu 5480		5485		5490
	Gly Lys Pro Leu Ala Lys Lys Ile Gly Lys Leu Thr Glu Leu His 5495		5500		5505
	Gln Gln Thr Ile Arg Gln Ala Glu Asn Arg Leu Ser Lys Leu Asn 5510		5515		5520
	Gln Ala Ala Ser His Leu Glu Glu Tyr Asn Glu Met Leu Glu Leu 5525		5530		5535
	Ile Leu Lys Trp Ile Glu Lys Ala Lys Val Leu Ala His Gly Thr				

	5540	5545	5550
	Ile Ala Trp Asn Ser Ala Ser Gln Leu Arg Glu Gln Tyr Ile Leu 5555 5560 5565		
	His Gln Thr Leu Leu Glu Glu Ser Lys Glu Ile Asp Ser Glu Leu 5570 5575 5580		
	Glu Ala Met Thr Glu Lys Leu Gln Tyr Leu Thr Ser Val Tyr Cys 5585 5590 5595		
	Thr Glu Lys Met Ser Gln Gln Val Ala Glu Leu Gly Arg Glu Thr 5600 5605 5610		
	Glu Glu Leu Arg Gln Met Ile Lys Ile Arg Leu Gln Asn Leu Gln 5615 5620 5625		
	Asp Ala Ala Lys Asp Met Lys Lys Phe Glu Ala Glu Leu Lys Lys 5630 5635 5640		
[0082]	Leu Gln Ala Ala Leu Glu Gln Ala Gln Ala Thr Leu Thr Ser Pro 5645 5650 5655		
	Glu Val Gly Arg Leu Ser Leu Lys Glu Gln Leu Ser His Arg Gln 5660 5665 5670		
	His Leu Leu Ser Glu Met Glu Ser Leu Lys Pro Lys Val Gln Ala 5675 5680 5685		
	Val Gln Leu Cys Gln Ser Ala Leu Arg Ile Pro Glu Asp Val Val 5690 5695 5700		
	Ala Ser Leu Pro Leu Cys His Ala Ala Leu Arg Leu Gln Glu Glu 5705 5710 5715		
	Ala Ser Arg Leu Gln His Thr Ala Ile Gln Gln Cys Asn Ile Met 5720 5725 5730		
	Gln Glu Ala Val Val Gln Tyr Glu Gln Tyr Glu Gln Glu Met Lys 5735 5740 5745		
	His Leu Gln Gln Leu Ile Glu Gly Ala His Arg Glu Ile Glu Asp		

	5750	5755	5760
	Lys Pro Val Ala Thr Ser Asn Ile Gln Glu Leu Gln Ala Gln Ile 5765 5770 5775		
	Ser Arg His Glu Glu Leu Ala Gln Lys Ile Lys Gly Tyr Gln Glu 5780 5785 5790		
	Gln Ile Ala Ser Leu Asn Ser Lys Cys Lys Met Leu Thr Met Lys 5795 5800 5805		
	Ala Lys His Ala Thr Met Leu Leu Thr Val Thr Glu Val Glu Gly 5810 5815 5820		
	Leu Ala Glu Gly Thr Glu Asp Leu Asp Gly Glu Leu Leu Pro Thr 5825 5830 5835		
	Pro Ser Ala His Pro Ser Val Val Met Met Thr Ala Gly Arg Cys 5840 5845 5850		
[0083]	His Thr Leu Leu Ser Pro Val Thr Glu Glu Ser Gly Glu Glu Gly 5855 5860 5865		
	Thr Asn Ser Glu Ile Ser Ser Pro Pro Ala Cys Arg Ser Pro Ser 5870 5875 5880		
	Pro Val Ala Asn Thr Asp Ala Ser Val Asn Gln Asp Ile Ala Tyr 5885 5890 5895		
	Tyr Gln Ala Leu Ser Ala Glu Arg Leu Gln Thr Asp Ala Ala Lys 5900 5905 5910		
	Ile His Pro Ser Thr Ser Ala Ser Gln Glu Phe Tyr Glu Pro Gly 5915 5920 5925		
	Leu Glu Pro Ser Ala Thr Ala Lys Leu Gly Asp Leu Gln Arg Ser 5930 5935 5940		
	Trp Glu Thr Leu Lys Asn Val Ile Ser Glu Lys Gln Arg Thr Leu 5945 5950 5955		
	Tyr Glu Ala Leu Glu Arg Gln Gln Lys Tyr Gln Asp Ser Leu Gln		

	5960	5965	5970
	Ser Ile Ser Thr Lys Met 5975	Glu Ala Ile Glu Leu 5980	Lys Leu Ser Glu 5985
	Ser Pro Glu Pro Gly Arg 5990	Ser Pro Glu Ser Gln 5995	Met Ala Glu His 6000
	Gln Ala Leu Met Asp Glu 6005	Ile Leu Met Leu Gln 6010	Asp Glu Ile Asn 6015
	Glu Leu Gln Ser Ser Leu 6020	Ala Glu Glu Leu Val 6025	Ser Glu Ser Cys 6030
	Glu Ala Asp Pro Ala Glu 6035	Gln Leu Ala Leu Gln 6040	Ser Thr Leu Thr 6045
	Val Leu Ala Glu Arg Met 6050	Ser Thr Ile Arg Met 6055	Lys Ala Ser Gly 6060
[0084]	Lys Arg Gln Leu Leu Glu 6065	Glu Lys Leu Asn Asp 6070	Gln Leu Glu Glu 6075
	Gln Arg Gln Glu Gln Ala 6080	Leu Gln Arg Tyr Arg 6085	Cys Glu Ala Asp 6090
	Glu Leu Asp Ser Trp Leu 6095	Leu Ser Thr Lys Ala 6100	Thr Leu Asp Thr 6105
	Ala Leu Ser Pro Pro Lys 6110	Glu Pro Met Asp Met 6115	Glu Ala Gln Leu 6120
	Met Asp Cys Gln Asn Met 6125	Leu Val Glu Ile Glu 6130	Gln Lys Val Val 6135
	Ala Leu Ser Glu Leu Ser 6140	Val His Asn Glu Asn 6145	Leu Leu Leu Glu 6150
	Gly Lys Ala His Thr Lys 6155	Asp Glu Ala Glu Gln 6160	Leu Ala Gly Lys 6165
	Leu Arg Arg Leu Lys Gly 6170	Ser Leu Leu Glu Leu 6175	Gln Arg Ala Leu 6180

	6170	6175	6180
	His Asp Lys Gln Leu Asn Met Gln Gly Thr Ala Gln Glu Lys Glu 6185 6190 6195		
	Glu Ser Asp Val Asp Leu Thr Ala Thr Gln Ser Pro Gly Val Gln 6200 6205 6210		
	Glu Trp Leu Ala Gln Ala Arg Thr Thr Trp Thr Gln Gln Arg Gln 6215 6220 6225		
	Ser Ser Leu Gln Gln Gln Lys Glu Leu Glu Gln Glu Leu Ala Glu 6230 6235 6240		
	Gln Lys Ser Leu Leu Arg Ser Val Ala Ser Arg Gly Glu Glu Ile 6245 6250 6255		
	Leu Ile Gln His Ser Ala Ala Glu Thr Ser Gly Asp Ala Gly Glu 6260 6265 6270		
[0085]	Lys Pro Asp Val Leu Ser Gln Glu Leu Gly Met Glu Gly Glu Lys 6275 6280 6285		
	Ser Ser Ala Glu Asp Gln Met Arg Met Lys Trp Glu Ser Leu His 6290 6295 6300		
	Gln Glu Phe Ser Thr Lys Gln Lys Leu Leu Gln Asn Val Leu Glu 6305 6310 6315		
	Gln Glu Gln Glu Gln Val Leu Tyr Ser Arg Pro Asn Arg Leu Leu 6320 6325 6330		
	Ser Gly Val Pro Leu Tyr Lys Gly Asp Val Pro Thr Gln Asp Lys 6335 6340 6345		
	Ser Ala Val Thr Ser Leu Leu Asp Gly Leu Asn Gln Ala Phe Glu 6350 6355 6360		
	Glu Val Ser Ser Gln Ser Gly Gly Ala Lys Arg Gln Ser Ile His 6365 6370 6375		
	Leu Glu Gln Lys Leu Tyr Asp Gly Val Ser Ala Thr Ser Thr Trp		

	6380	6385	6390
	Leu Asp 6395	Asp Val Glu Glu Arg 6400	Leu Phe Val Ala Thr 6405
	Pro Glu 6410	Glu Thr Glu Thr Cys 6415	Leu Phe Asn Gln Glu 6420
	Lys Asp 6425	Ile Lys Glu Met Ser 6430	Glu Glu Met Asp Lys 6435
	Leu Phe 6440	Ser Gln Ala Phe Pro 6445	Glu Asn Gly Asp Asn 6450
	Ile Glu 6455	Asp Thr Leu Gly Cys 6460	Leu Leu Gly Arg Leu 6465
	Asp Ser 6470	Val Val Asn Gln Arg 6475	Cys His Gln Met Lys 6480
[0086]	Gln Gln 6485	Ile Leu Asn Phe Gln 6490	Asn Asp Leu Lys Val 6495
	Ser Leu 6500	Ala Asp Asn Lys Tyr 6505	Ile Ile Leu Gln Lys 6510
	Val Phe 6515	Glu Gln Pro Val Ala 6520	Glu Gln Ile Glu Ala 6525
	Ala Glu 6530	Asp Gly Leu Lys Glu 6535	Phe Asp Ala Gly Ile 6540
	Lys Arg 6545	Arg Gly Asp Lys Leu 6550	Gln Val Glu Gln Pro 6555
	Glu Leu 6560	Ser Lys Leu Gln Asp 6565	Met Tyr Asp Glu Leu 6570
	Ile Gly 6575	Ser Arg Arg Ser Gly 6580	Leu Asn Gln Asn Leu 6585
	Ser Gln	Tyr Glu Arg Ala Leu	Gln Asp Leu Ala Asp
			Leu Leu Glu

	6590		6595		6600
	Thr Gly Gln Glu Lys Met	Ala Gly Asp Gln Lys	Ile Ile Val Ser		
	6605	6610	6615		
	Ser Lys Glu Glu Ile Gln	Gln Leu Leu Asp Lys	His Lys Glu Tyr		
	6620	6625	6630		
	Phe Gln Gly Leu Glu Ser	His Met Ile Leu Thr	Glu Thr Leu Phe		
	6635	6640	6645		
	Arg Lys Ile Ile Ser Phe	Ala Val Gln Lys Glu	Thr Gln Phe His		
	6650	6655	6660		
	Thr Glu Leu Met Ala Gln	Ala Ser Ala Val Leu	Lys Arg Ala His		
	6665	6670	6675		
	Lys Arg Gly Val Glu Leu	Glu Tyr Ile Leu Glu	Thr Trp Ser His		
	6680	6685	6690		
[0087]	Leu Asp Glu Asp Gln Gln	Glu Leu Ser Arg Gln	Leu Glu Val Val		
	6695	6700	6705		
	Glu Ser Ser Ile Pro Ser	Val Gly Leu Val Glu	Glu Asn Glu Asp		
	6710	6715	6720		
	Arg Leu Ile Asp Arg Ile	Thr Leu Tyr Gln His	Leu Lys Ser Ser		
	6725	6730	6735		
	Leu Asn Glu Tyr Gln Pro	Lys Leu Tyr Gln Val	Leu Asp Asp Gly		
	6740	6745	6750		
	Lys Arg Leu Leu Ile Ser	Ile Ser Cys Ser Asp	Leu Glu Ser Gln		
	6755	6760	6765		
	Leu Asn Gln Leu Gly Glu	Cys Trp Leu Ser Asn	Thr Asn Lys Met		
	6770	6775	6780		
	Ser Lys Glu Leu His Arg	Leu Glu Thr Ile Leu	Lys His Trp Thr		
	6785	6790	6795		
	Arg Tyr Gln Ser Glu Ser	Ala Asp Leu Ile His	Trp Leu Gln Ser		

	6800	6805	6810
	Ala Lys Asp Arg Leu Glu Phe Trp Thr Gln Gln Ser Val Thr Val 6815	6820	6825
	Pro Gln Glu Leu Glu Met Val Arg Asp His Leu Asn Ala Phe Leu 6830	6835	6840
	Glu Phe Ser Lys Glu Val Asp Ala Gln Ser Ser Leu Lys Ser Ser 6845	6850	6855
	Val Leu Ser Thr Gly Asn Gln Leu Leu Arg Leu Lys Lys Val Asp 6860	6865	6870
	Thr Ala Thr Leu Arg Ser Glu Leu Ser Arg Ile Asp Ser Gln Trp 6875	6880	6885
	Thr Asp Leu Leu Thr Asn Ile Pro Ala Val Gln Glu Lys Leu His 6890	6895	6900
[0088]	Gln Leu Gln Met Asp Lys Leu Pro Ser Arg His Ala Ile Ser Glu 6905	6910	6915
	Val Met Ser Trp Ile Ser Leu Met Glu Asn Val Ile Gln Lys Asp 6920	6925	6930
	Glu Asp Asn Ile Lys Asn Ser Ile Gly Tyr Lys Ala Ile His Glu 6935	6940	6945
	Tyr Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Phe Lys Ile Asp Ile Asn Cys Lys 6950	6955	6960
	Gln Leu Thr Val Asp Phe Val Asn Gln Ser Val Leu Gln Ile Ser 6965	6970	6975
	Ser Gln Asp Val Glu Ser Lys Arg Ser Asp Lys Thr Asp Phe Ala 6980	6985	6990
	Glu Gln Leu Gly Ala Met Asn Lys Ser Trp Gln Ile Leu Gln Gly 6995	7000	7005
	Leu Val Thr Glu Lys Ile Gln Leu Leu Glu Gly Leu Leu Glu Ser		

	7010	7015	7020
	Trp Ser Glu Tyr Glu Asn 7025	Asn Val Gln Cys Leu 7030	Lys Thr Trp Phe 7035
	Glu Thr Gln Glu Lys Arg 7040	Leu Lys Gln Gln His 7045	Arg Ile Gly Asp 7050
	Gln Ala Ser Val Gln Asn 7055	Ala Leu Lys Asp Cys 7060	Gln Asp Leu Glu 7065
	Asp Leu Ile Lys Ala Lys 7070	Glu Lys Glu Val Glu 7075	Lys Ile Glu Gln 7080
	Asn Gly Leu Ala Leu Ile 7085	Gln Asn Lys Lys Glu 7090	Asp Val Ser Ser 7095
	Ile Val Met Ser Thr Leu 7100	Arg Glu Leu Gly Gln 7105	Thr Trp Ala Asn 7110
[0089]	Leu Asp His Met Val Gly 7115	Gln Leu Lys Ile Leu 7120	Leu Lys Ser Val 7125
	Leu Asp Gln Trp Ser Ser 7130	His Lys Val Ala Phe 7135	Asp Lys Ile Asn 7140
	Ser Tyr Leu Met Glu Ala 7145	Arg Tyr Ser Leu Ser 7150	Arg Phe Arg Leu 7155
	Leu Thr Gly Ser Leu Glu 7160	Ala Val Gln Val Gln 7165	Val Asp Asn Leu 7170
	Gln Asn Leu Gln Asp Asp 7175	Leu Glu Lys Gln Glu 7180	Arg Ser Leu Gln 7185
	Lys Phe Gly Ser Ile Thr 7190	Asn Gln Leu Leu Lys 7195	Glu Cys His Pro 7200
	Pro Val Thr Glu Thr Leu 7205	Thr Asn Thr Leu Lys 7210	Glu Val Asn Met 7215
	Arg Trp Asn Asn Leu Leu 7220	Glu Glu Ile Ala Glu 7225	Gln Leu Gln Ser 7230

	7220	7225	7230
	Ser Lys Ala Leu Leu Gln Leu Trp Gln Arg Tyr Lys Asp Tyr Ser 7235 7240 7245		
	Lys Gln Cys Ala Ser Thr Val Gln Gln Gln Glu Asp Arg Thr Asn 7250 7255 7260		
	Glu Leu Leu Lys Ala Ala Thr Asn Lys Asp Ile Ala Asp Asp Glu 7265 7270 7275		
	Val Ala Thr Trp Ile Gln Asp Cys Asn Asp Leu Leu Lys Gly Leu 7280 7285 7290		
	Gly Thr Val Lys Asp Ser Leu Phe Phe Leu His Glu Leu Gly Glu 7295 7300 7305		
	Gln Leu Lys Gln Gln Val Asp Ala Ser Ala Ala Ser Ala Ile Gln 7310 7315 7320		
[0090]	Ser Asp Gln Leu Ser Leu Ser Gln His Leu Cys Ala Leu Glu Gln 7325 7330 7335		
	Ala Leu Cys Lys Gln Gln Thr Ser Leu Gln Ala Gly Val Leu Asp 7340 7345 7350		
	Tyr Glu Thr Phe Ala Lys Ser Leu Glu Ala Leu Glu Ala Trp Ile 7355 7360 7365		
	Val Glu Ala Glu Glu Ile Leu Gln Gly Gln Asp Pro Ser His Ser 7370 7375 7380		
	Ser Asp Leu Ser Thr Ile Gln Glu Arg Met Glu Glu Leu Lys Gly 7385 7390 7395		
	Gln Met Leu Lys Phe Ser Ser Met Ala Pro Asp Leu Asp Arg Leu 7400 7405 7410		
	Asn Glu Leu Gly Tyr Arg Leu Pro Leu Asn Asp Lys Glu Ile Lys 7415 7420 7425		
	Arg Met Gln Asn Leu Asn Arg His Trp Ser Leu Ile Ser Ser Gln		

	7430	7435	7440
	Thr Thr Glu Arg Phe Ser Lys Leu Gln Ser Phe Leu Leu Gln His 7445 7450 7455		
	Gln Thr Phe Leu Glu Lys Cys Glu Thr Trp Met Glu Phe Leu Val 7460 7465 7470		
	Gln Thr Glu Gln Lys Leu Ala Val Glu Ile Ser Gly Asn Tyr Gln 7475 7480 7485		
	His Leu Leu Glu Gln Gln Arg Ala His Glu Leu Phe Gln Ala Glu 7490 7495 7500		
	Met Phe Ser Arg Gln Gln Ile Leu His Ser Ile Ile Ile Asp Gly 7505 7510 7515		
	Gln Arg Leu Leu Glu Gln Gly Gln Val Asp Asp Arg Asp Glu Phe 7520 7525 7530		
[0091]	Asn Leu Lys Leu Thr Leu Leu Ser Asn Gln Trp Gln Gly Val Ile 7535 7540 7545		
	Arg Arg Ala Gln Gln Arg Arg Gly Ile Ile Asp Ser Gln Ile Arg 7550 7555 7560		
	Gln Trp Gln Arg Tyr Arg Glu Met Ala Glu Lys Leu Arg Lys Trp 7565 7570 7575		
	Leu Val Glu Val Ser Tyr Leu Pro Met Ser Gly Leu Gly Ser Val 7580 7585 7590		
	Pro Ile Pro Leu Gln Gln Ala Arg Thr Leu Phe Asp Glu Val Gln 7595 7600 7605		
	Phe Lys Glu Lys Val Phe Leu Arg Gln Gln Gly Ser Tyr Ile Leu 7610 7615 7620		
	Thr Val Glu Ala Gly Lys Gln Leu Leu Leu Ser Ala Asp Ser Gly 7625 7630 7635		
	Ala Glu Ala Ala Leu Gln Ala Glu Leu Ala Glu Ile Gln Glu Lys		

	7640	7645	7650
	Trp Lys Ser Ala Ser Met Arg Leu Glu Glu Gln Lys Lys Lys Leu 7655 7660 7665		
	Ala Phe Leu Leu Lys Asp Trp Glu Lys Cys Glu Lys Gly Ile Ala 7670 7675 7680		
	Asp Ser Leu Glu Lys Leu Arg Thr Phe Lys Lys Lys Leu Ser Gln 7685 7690 7695		
	Ser Leu Pro Asp His His Glu Glu Leu His Ala Glu Gln Met Arg 7700 7705 7710		
	Cys Lys Glu Leu Glu Asn Ala Val Gly Ser Trp Thr Asp Asp Leu 7715 7720 7725		
	Thr Gln Leu Ser Leu Leu Lys Asp Thr Leu Ser Ala Tyr Ile Ser 7730 7735 7740		
[0092]	Ala Asp Asp Ile Ser Ile Leu Asn Glu Arg Val Glu Leu Leu Gln 7745 7750 7755		
	Arg Gln Trp Glu Glu Leu Cys His Gln Leu Ser Leu Arg Arg Gln 7760 7765 7770		
	Gln Ile Gly Glu Arg Leu Asn Glu Trp Ala Val Phe Ser Glu Lys 7775 7780 7785		
	Asn Lys Glu Leu Cys Glu Trp Leu Thr Gln Met Glu Ser Lys Val 7790 7795 7800		
	Ser Gln Asn Gly Asp Ile Leu Ile Glu Glu Met Ile Glu Lys Leu 7805 7810 7815		
	Lys Lys Asp Tyr Gln Glu Glu Ile Ala Ile Ala Gln Glu Asn Lys 7820 7825 7830		
	Ile Gln Leu Gln Gln Met Gly Glu Arg Leu Ala Lys Ala Ser His 7835 7840 7845		
	Glu Ser Lys Ala Ser Glu Ile Glu Tyr Lys Leu Gly Lys Val Asn		

	7850	7855	7860
	Asp Arg Trp Gln His Leu 7865	Leu Asp Leu Ile Ala 7870	Ala Arg Val Lys 7875
	Lys Leu Lys Glu Thr Leu 7880	Val Ala Val Gln Gln 7885	Leu Asp Lys Asn 7890
	Met Ser Ser Leu Arg Thr 7895	Trp Leu Ala His Ile 7900	Glu Ser Glu Leu 7905
	Ala Lys Pro Ile Val Tyr 7910	Asp Ser Cys Asn Ser 7915	Glu Glu Ile Gln 7920
	Arg Lys Leu Asn Glu Gln 7925	Gln Glu Leu Gln Arg 7930	Asp Ile Glu Lys 7935
	His Ser Thr Gly Val Ala 7940	Ser Val Leu Asn Leu 7945	Cys Glu Val Leu 7950
[0093]	Leu His Asp Cys Asp Ala 7955	Cys Ala Thr Asp Ala 7960	Glu Cys Asp Ser 7965
	Ile Gln Gln Ala Thr Arg 7970	Asn Leu Asp Arg Arg 7975	Trp Arg Asn Ile 7980
	Cys Ala Met Ser Met Glu 7985	Arg Arg Leu Lys Ile 7990	Glu Glu Thr Trp 7995
	Arg Leu Trp Gln Lys Phe 8000	Leu Asp Asp Tyr Ser 8005	Arg Phe Glu Asp 8010
	Trp Leu Lys Ser Ser Glu 8015	Arg Thr Ala Ala Phe 8020	Pro Ser Ser Ser 8025
	Gly Val Ile Tyr Thr Val 8030	Ala Lys Glu Glu Leu 8035	Lys Lys Phe Glu 8040
	Ala Phe Gln Arg Gln Val 8045	His Glu Cys Leu Thr 8050	Gln Leu Glu Leu 8055
	Ile Asn Lys Gln Tyr Arg 8060	Arg Leu Ala Arg Glu 8065	Asn Arg Thr Asp 8070

	8060	8065	8070
	Ser Ala Cys Ser Leu Lys 8075	Gln Met Val His Glu 8080	Gly Asn Gln Arg 8085
	Trp Asp Asn Leu Gln Lys 8090	Arg Val Thr Ser Ile 8095	Leu Arg Arg Leu 8100
	Lys His Phe Ile Gly Gln 8105	Arg Glu Glu Phe Glu 8110	Thr Ala Arg Asp 8115
	Ser Ile Leu Val Trp Leu 8120	Thr Glu Met Asp Leu 8125	Gln Leu Thr Asn 8130
	Ile Glu His Phe Ser Glu 8135	Cys Asp Val Gln Ala 8140	Lys Ile Lys Gln 8145
	Leu Lys Ala Phe Gln Gln 8150	Glu Ile Ser Leu Asn 8155	His Asn Lys Ile 8160
[0094]	Glu Gln Ile Ile Ala Gln 8165	Gly Glu Gln Leu Ile 8170	Glu Lys Ser Glu 8175
	Pro Leu Asp Ala Ala Ile 8180	Ile Glu Glu Glu Leu 8185	Asp Glu Leu Arg 8190
	Arg Tyr Cys Gln Glu Val 8195	Phe Gly Arg Val Glu 8200	Arg Tyr His Lys 8205
	Lys Leu Ile Arg Leu Pro 8210	Leu Pro Asp Asp Glu 8215	His Asp Leu Ser 8220
	Asp Arg Glu Leu Glu Leu 8225	Glu Asp Ser Ala Ala 8230	Leu Ser Asp Leu 8235
	His Trp His Asp Arg Ser 8240	Ala Asp Ser Leu Leu 8245	Ser Pro Gln Pro 8250
	Ser Ser Asn Leu Ser Leu 8255	Ser Leu Ala Gln Pro 8260	Leu Arg Ser Glu 8265
	Arg Ser Gly Arg Asp Thr 8270	Pro Ala Ser Val Asp 8275	Ser Ile Pro Leu 8280

	8270	8275	8280
	Glu Trp Asp His Asp Tyr Asp 8285	Leu Ser Arg Asp 8290	Leu Glu Ser Ala 8295
	Met Ser Arg Ala Leu Pro Ser 8300	Glu Asp Glu Glu Gly 8305	Gln Asp Asp 8310
	Lys Asp Phe Tyr Leu Arg Gly 8315	Ala Val Gly Leu Ser 8320	Gly Asp His 8325
	Ser Ala Leu Glu Ser Gln Ile 8330	Arg Gln Leu Gly Lys 8335	Ala Leu Asp 8340
	Asp Ser Arg Phe Gln Ile Gln 8345	Gln Thr Glu Asn Ile 8350	Ile Arg Ser 8355
	Lys Thr Pro Thr Gly Pro Glu 8360	Leu Asp Thr Ser Tyr 8365	Lys Gly Tyr 8370
[0095]	Met Lys Leu Leu Gly Glu Cys 8375	Ser Ser Ser Ile Asp 8380	Ser Val Lys 8385
	Arg Leu Glu His Lys Leu Lys 8390	Glu Glu Glu Glu Ser 8395	Leu Pro Gly 8400
	Phe Val Asn Leu His Ser Thr 8405	Glu Thr Gln Thr Ala 8410	Gly Val Ile 8415
	Asp Arg Trp Glu Leu Leu Gln 8420	Ala Gln Ala Leu Ser 8425	Lys Glu Leu 8430
	Arg Met Lys Gln Asn Leu Gln 8435	Lys Trp Gln Gln Phe 8440	Asn Ser Asp 8445
	Leu Asn Ser Ile Trp Ala Trp 8450	Leu Gly Asp Thr Glu 8455	Glu Glu Leu 8460
	Glu Gln Leu Gln Arg Leu Glu 8465	Leu Ser Thr Asp Ile 8470	Gln Thr Ile 8475
	Glu Leu Gln Ile Lys Lys Leu 8480	Lys Glu Leu Gln Lys 8485	Ala Val Asp 8490

	8480	8485	8490
	His Arg Lys Ala Ile Ile 8495	Leu Ser Ile Asn Leu 8500	Cys Ser Pro Glu 8505
	Phe Thr Gln Ala Asp Ser 8510	Lys Glu Ser Arg Asp 8515	Leu Gln Asp Arg 8520
	Leu Ser Gln Met Asn Gly 8525	Arg Trp Asp Arg Val 8530	Cys Ser Leu Leu 8535
	Glu Glu Trp Arg Gly Leu 8540	Leu Gln Asp Ala Leu 8545	Met Gln Cys Gln 8550
	Gly Phe His Glu Met Ser 8555	His Gly Leu Leu Leu 8560	Met Leu Glu Asn 8565
	Ile Asp Arg Arg Lys Asn 8570	Glu Ile Val Pro Ile 8575	Asp Ser Asn Leu 8580
[0096]	Asp Ala Glu Ile Leu Gln 8585	Asp His His Lys Gln 8590	Leu Met Gln Ile 8595
	Lys His Glu Leu Leu Glu 8600	Ser Gln Leu Arg Val 8605	Ala Ser Leu Gln 8610
	Asp Met Ser Cys Gln Leu 8615	Leu Val Asn Ala Glu 8620	Gly Thr Asp Cys 8625
	Leu Glu Ala Lys Glu Lys 8630	Val His Val Ile Gly 8635	Asn Arg Leu Lys 8640
	Leu Leu Leu Lys Glu Val 8645	Ser Arg His Ile Lys 8650	Glu Leu Glu Lys 8655
	Leu Leu Asp Val Ser Ser 8660	Ser Gln Gln Asp Leu 8665	Ser Ser Trp Ser 8670
	Ser Ala Asp Glu Leu Asp 8675	Thr Ser Gly Ser Val 8680	Ser Pro Thr Ser 8685
	Gly Arg Ser Thr Pro Asn 8690	Arg Gln Lys Thr Pro 8695	Arg Gly Lys Cys 8700

8690 8695 8700

Ser Leu Ser Gln Pro Gly Pro Ser Val Ser Ser Pro His Ser Arg 8705 8710 8715
Ser Thr Lys Gly Gly Ser Asp Ser Ser Leu Ser Glu Pro Gly Pro 8720 8725 8730
Gly Arg Ser Gly Arg Gly Phe Leu Phe Arg Val Leu Arg Ala Ala 8735 8740 8745
Leu Pro Leu Gln Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile Gly Leu Ala Cys 8750 8755 8760
Leu Val Pro Met Ser Glu Glu Asp Tyr Ser Cys Ala Leu Ser Asn 8765 8770 8775
Asn Phe Ala Arg Ser Phe His Pro Met Leu Arg Tyr Thr Asn Gly 8780 8785 8790

[0097] Pro Pro Pro Leu
8795

<210> 23
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 23

Met Arg Arg Leu Arg Arg Leu Ala His Leu Val Leu Phe Cys Pro Phe 1 5 10 15
Ser Lys Arg Leu Gln Gly Arg Leu Pro Gly Leu Arg Val Arg Cys Ile 20 25 30
Phe Leu Ala Trp Leu Gly Val Phe Ala Gly Ser Trp Leu Val Tyr Val 35 40 45
His Tyr Ser Ser Tyr Ser Glu Arg Cys Arg Gly His Val Cys Gln Val 50 55 60
Val Ile Cys Asp Gln Tyr Arg Lys Gly Ile Ile Ser Gly Ser Val Cys 65 70 75 80

Gln Asp Leu Cys Glu Leu His Met Val Glu Trp Arg Thr Cys Leu Ser
85 90 95

Val Ala Pro Gly Gln Gln Val Tyr Ser Gly Leu Trp Arg Asp Lys Asp
100 105 110

Val Thr Ile Lys Cys Gly Ile Glu Glu Thr Leu Asp Ser Lys Ala Arg
115 120 125

Ser Asp Ala Ala Pro Arg Arg Glu Leu Val Leu Phe Asp Lys Pro Thr
130 135 140

Arg Gly Thr Ser Ile Lys Glu Phe Arg Glu Met Thr Leu Ser Phe Leu
145 150 155 160

Lys Ala Asn Leu Gly Asp Leu Pro Ser Leu Pro Ala Leu Val Gly Gln
165 170 175

Val Leu Leu Met Ala Asp Phe Asn Lys Asp Asn Arg Val Ser Leu Ala
180 185 190

[0098]

Glu Ala Lys Ser Val Trp Ala Leu Leu Gln Arg Asn Glu Phe Leu Leu
195 200 205

Leu Leu Ser Leu Gln Glu Lys Glu His Ala Ser Arg Leu Leu Gly Tyr
210 215 220

Cys Gly Asp Leu Tyr Leu Thr Glu Gly Val Pro His Gly Ala Trp His
225 230 235 240

Ala Ala Ala Leu Pro Pro Leu Leu Arg Pro Leu Leu Pro Pro Ala Leu
245 250 255

Gln Gly Ala Leu Gln Gln Trp Leu Gly Pro Ala Trp Pro Trp Arg Ala
260 265 270

Lys Ile Ala Ile Gly Leu Leu Glu Phe Val Glu Glu Leu Phe His Gly
275 280 285

Ser Tyr Gly Thr Phe Tyr Met Cys Glu Thr Thr Leu Ala Asn Val Gly
290 295 300

Tyr Thr Ala Thr Tyr Asp Phe Lys Met Ala Asp Leu Gln Gln Val Ala
305 310 315 320

Pro Glu Ala Thr Val Arg Arg Phe Leu Gln Gly Arg Arg Cys Glu His
325 330 335

Ser Thr Asp Cys Thr Tyr Gly Arg Asp Cys Arg Ala Pro Cys Asp Arg
340 345 350

Leu Met Arg Gln Cys Lys Gly Asp Leu Ile Gln Pro Asn Leu Ala Lys
355 360 365

Val Cys Ala Leu Leu Arg Gly Tyr Leu Leu Pro Gly Ala Pro Ala Asp
370 375 380

Leu Arg Glu Glu Leu Gly Thr Gln Leu Arg Thr Cys Thr Thr Leu Ser
385 390 395 400

Gly Leu Ala Ser Gln Val Glu Ala His His Ser Leu Val Leu Ser His
405 410 415

[0099]

Leu Lys Thr Leu Leu Trp Lys Lys Ile Ser Asn Thr Lys Tyr Ser
420 425 430

<210> 24

<211> 441

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 24

Met Gly Gly Pro Arg Ala Trp Ala Leu Leu Cys Leu Gly Leu Leu Leu
1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly Ala Ala Trp Ser Ile Gly Ala Ala Pro Phe Ser Gly
20 25 30

Arg Arg Asn Trp Cys Ser Tyr Val Val Thr Arg Thr Ile Ser Cys His
35 40 45

Val Gln Asn Gly Thr Tyr Leu Gln Arg Val Leu Gln Asn Cys Pro Trp
50 55 60

Pro Met Ser Cys Pro Gly Ser Ser Tyr Arg Thr Val Val Arg Pro Thr
65 70 75 80

Tyr Lys Val Met Tyr Lys Ile Val Thr Ala Arg Glu Trp Arg Cys Cys
85 90 95

Pro Gly His Ser Gly Val Ser Cys Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ser Leu
100 105 110

Glu Pro Met Trp Ser Gly Ser Thr Met Arg Arg Met Ala Leu Arg Pro
115 120 125

Thr Ala Phe Ser Gly Cys Leu Asn Cys Ser Lys Val Ser Glu Leu Thr
130 135 140

Glu Arg Leu Lys Val Leu Glu Ala Lys Met Thr Met Leu Thr Val Ile
145 150 155 160

Glu Gln Pro Val Pro Pro Thr Pro Ala Thr Pro Glu Asp Pro Ala Pro
165 170 175

[0100]

Leu Trp Gly Pro Pro Pro Ala Gln Gly Ser Pro Gly Asp Gly Gly Leu
180 185 190

Gln Asp Gln Val Gly Ala Trp Gly Leu Pro Gly Pro Thr Gly Pro Lys
195 200 205

Gly Asp Ala Gly Ser Arg Gly Pro Met Gly Met Arg Gly Pro Pro Gly
210 215 220

Pro Gln Gly Pro Pro Gly Ser Pro Gly Arg Ala Gly Ala Val Gly Thr
225 230 235 240

Pro Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro
245 250 255

Gly Pro Pro Ala Pro Val Gly Pro Pro His Ala Arg Ile Ser Gln His
260 265 270

Gly Asp Pro Leu Leu Ser Asn Thr Phe Thr Glu Thr Asn Asn His Trp
275 280 285

Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Met Gly Pro
290 295 300

Pro Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly Val Pro Gly Ser Pro Gly His Ile
305 310 315 320

Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly Pro Lys Gly Ile Ser Gly His Pro Gly
325 330 335

Glu Lys Gly Glu Arg Gly Leu Arg Gly Glu Pro Gly Pro Gln Gly Ser
340 345 350

Ala Gly Gln Arg Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Pro Gly Glu Lys
355 360 365

Ser His Trp Gly Glu Gly Leu His Gln Leu Arg Glu Ala Leu Lys Ile
370 375 380

Leu Ala Glu Arg Val Leu Ile Leu Glu Thr Met Ile Gly Leu Tyr Glu
385 390 395 400

[0101]

Pro Glu Leu Gly Ser Gly Ala Gly Pro Ala Gly Thr Gly Thr Pro Ser
405 410 415

Leu Leu Arg Gly Lys Arg Gly Gly His Ala Thr Asn Tyr Arg Ile Val
420 425 430

Ala Pro Arg Ser Arg Asp Glu Arg Gly
435 440

<210> 25

<211> 409

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 25

Met Glu Glu Ser Trp Glu Ala Ala Pro Gly Gly Gln Ala Gly Ala Glu
1 5 10 15

Leu Pro Met Glu Pro Val Gly Ser Leu Val Pro Thr Leu Glu Gln Pro
20 25 30

Gln Val Pro Ala Lys Val Arg Gln Pro Glu Gly Pro Glu Ser Ser Pro
35 40 45

Ser Pro Ala Gly Ala Val Glu Lys Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Pro
50 55 60

Ser Ser Lys Lys Lys Pro Pro Ser Pro Arg Pro Gly Ser Pro Arg Val
65 70 75 80

Pro Pro Leu Ser Leu Gly Tyr Gly Val Cys Pro Glu Pro Pro Ser Pro
85 90 95

Gly Pro Ala Leu Val Lys Leu Pro Arg Asn Gly Glu Ala Pro Gly Ala
100 105 110

Glu Pro Ala Pro Ser Ala Trp Ala Pro Met Glu Leu Gln Val Asp Val
115 120 125

Arg Val Lys Pro Val Gly Ala Ala Gly Gly Ser Ser Thr Pro Ser Pro
130 135 140

[0102]

Arg Pro Ser Thr Arg Phe Leu Lys Val Pro Val Pro Glu Ser Pro Ala
145 150 155 160

Phe Ser Arg His Ala Asp Pro Ala His Gln Leu Leu Leu Arg Ala Pro
165 170 175

Ser Gln Gly Gly Thr Trp Gly Arg Arg Ser Pro Leu Ala Ala Ala Arg
180 185 190

Thr Glu Ser Gly Cys Asp Ala Glu Gly Arg Ala Ser Pro Ala Glu Gly
195 200 205

Ser Ala Gly Ser Pro Gly Ser Pro Thr Cys Cys Arg Cys Lys Glu Leu
210 215 220

Gly Leu Glu Lys Glu Asp Ala Ala Leu Leu Pro Arg Ala Gly Leu Asp
225 230 235 240

Gly Asp Glu Lys Leu Pro Arg Ala Val Thr Leu Thr Gly Leu Pro Met
245 250 255

Tyr Val Lys Ser Leu Tyr Trp Ala Leu Ala Phe Met Ala Val Leu Leu
260 265 270

Ala Val Ser Gly Val Val Ile Val Val Leu Ala Ser Arg Ala Gly Ala
275 280 285

Arg Cys Gln Gln Cys Pro Pro Gly Trp Val Leu Ser Glu Glu His Cys
290 295 300

Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Ala Gln Ala Trp Glu Ala Ser Gln Ala Phe
305 310 315 320

Cys Ser Ala Tyr His Ala Thr Leu Pro Leu Leu Ser His Thr Gln Asp
325 330 335

Phe Leu Gly Arg Tyr Pro Val Ser Arg His Ser Trp Val Gly Ala Trp
340 345 350

Arg Gly Pro Gln Gly Trp His Trp Ile Asp Glu Ala Pro Leu Pro Pro
355 360 365

[0103]

Gln Leu Leu Pro Glu Asp Gly Glu Asp Asn Leu Asp Ile Asn Cys Gly
370 375 380

Ala Leu Glu Glu Gly Thr Leu Val Ala Ala Asn Cys Ser Thr Pro Arg
385 390 395 400

Pro Trp Val Cys Ala Lys Gly Thr Gln
405

<210> 26

<211> 904

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 26

Met Glu Trp Gly Ser Glu Ser Ala Ala Val Arg Arg His Arg Val Gly
1 5 10 15

Val Glu Arg Arg Glu Gly Ala Ala Ala Pro Pro Pro Glu Arg Glu
20 25 30

Ala Arg Ala Gln Glu Pro Leu Val Asp Gly Cys Ser Gly Gly Gly Arg

	35		40		45														
	Thr	Arg	Lys	Arg	Ser	Pro	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Arg	Gly	Ala			
	50						55					60							
	Gly	Thr	Gly	Leu	Ser	Glu	Val	Arg	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Ala	Leu	Tyr			
	65					70					75					80			
	Leu	Ile	Ala	Leu	Arg	Thr	Leu	Val	Gln	Leu	Ser	Leu	Gln	Gln	Leu	Val			
					85					90					95				
	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Gly	His	Arg	Gly	Glu	Phe	Asp	Ala	Leu	Gln	Ala			
				100					105					110					
	Arg	Asp	Tyr	Leu	Glu	His	Ile	Thr	Ser	Ile	Gly	Pro	Arg	Thr	Thr	Gly			
			115					120					125						
	Ser	Pro	Glu	Asn	Glu	Ile	Leu	Thr	Val	His	Tyr	Leu	Leu	Glu	Gln	Ile			
		130					135					140							
[0104]	Lys	Leu	Ile	Glu	Val	Gln	Ser	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Ile	Ser	Val	Asp			
	145					150					155					160			
	Val	Gln	Arg	Pro	Thr	Gly	Ser	Phe	Ser	Ile	Asp	Phe	Leu	Gly	Gly	Phe			
					165					170					175				
	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Asp	Asn	Ile	Thr	Asn	Val	Val	Val	Lys	Leu	Glu	Pro			
				180					185					190					
	Arg	Asp	Gly	Ala	Gln	His	Ala	Val	Leu	Ala	Asn	Cys	His	Phe	Asp	Ser			
			195					200					205						
	Val	Ala	Asn	Ser	Pro	Gly	Ala	Ser	Asp	Asp	Ala	Val	Ser	Cys	Ser	Val			
		210					215					220							
	Met	Leu	Glu	Val	Leu	Arg	Val	Leu	Ser	Thr	Ser	Ser	Glu	Ala	Leu	His			
	225					230					235					240			
	His	Ala	Val	Ile	Phe	Leu	Phe	Asn	Gly	Ala	Glu	Glu	Asn	Val	Leu	Gln			
				245						250					255				
	Ala	Ser	His	Gly	Phe	Ile	Thr	Gln	His	Pro	Trp	Ala	Ser	Leu	Ile	Arg			

	260	265	270
	Ala Phe Ile Asn Leu Glu Ala Ala Gly Val Gly Gly Lys Glu Leu Val 275 280 285		
	Phe Gln Thr Gly Pro Glu Asn Pro Trp Leu Val Gln Ala Tyr Val Ser 290 295 300		
	Ala Ala Lys His Pro Phe Ala Ser Val Val Ala Gln Glu Val Phe Gln 305 310 315 320		
	Ser Gly Ile Ile Pro Ser Asp Thr Asp Phe Arg Ile Tyr Arg Asp Phe 325 330 335		
	Gly Asn Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ala Phe Ile Glu Asn Gly Tyr Ile 340 345 350		
	Tyr His Thr Lys Tyr Asp Thr Ala Asp Arg Ile Leu Thr Asp Ser Ile 355 360 365		
[0105]	Gln Arg Ala Gly Asp Asn Ile Leu Ala Val Leu Lys His Leu Ala Thr 370 375 380		
	Ser Asp Met Leu Ala Ala Ala Ser Lys Tyr Arg His Gly Asn Met Val 385 390 395 400		
	Phe Phe Asp Val Leu Gly Leu Phe Val Ile Ala Tyr Pro Ser Arg Ile 405 410 415		
	Gly Ser Ile Ile Asn Tyr Met Val Val Met Gly Val Val Leu Tyr Leu 420 425 430		
	Gly Lys Lys Phe Leu Gln Pro Lys His Lys Thr Gly Asn Tyr Lys Lys 435 440 445		
	Asp Phe Leu Cys Gly Leu Gly Ile Thr Leu Ile Ser Trp Phe Thr Ser 450 455 460		
	Leu Val Thr Val Leu Ile Ile Ala Val Phe Ile Ser Leu Ile Gly Gln 465 470 475 480		
	Ser Leu Ser Trp Tyr Asn His Phe Tyr Val Ser Val Cys Leu Tyr Gly		

	485	490	495
	Thr Ala Thr Val Ala Lys Ile Ile Leu Ile His Thr Leu Ala Lys Arg 500 505 510		
	Phe Tyr Tyr Met Asn Ala Ser Ala Gln Tyr Leu Gly Glu Val Phe Phe 515 520 525		
	Asp Ile Ser Leu Phe Val His Cys Cys Phe Leu Val Thr Leu Thr Tyr 530 535 540		
	Gln Gly Leu Cys Ser Ala Phe Ile Ser Ala Val Trp Val Ala Phe Pro 545 550 555 560		
	Leu Leu Thr Lys Leu Cys Val His Lys Asp Phe Lys Gln His Gly Ala 565 570 575		
	Gln Gly Lys Phe Ile Ala Phe Tyr Leu Leu Gly Met Phe Ile Pro Tyr 580 585 590		
[0106]	Leu Tyr Ala Leu Tyr Leu Ile Trp Ala Val Phe Glu Met Phe Thr Pro 595 600 605		
	Ile Leu Gly Arg Ser Gly Ser Glu Ile Pro Pro Asp Val Val Leu Ala 610 615 620		
	Ser Ile Leu Ala Gly Cys Thr Met Ile Leu Ser Ser Tyr Phe Ile Asn 625 630 635 640		
	Phe Ile Tyr Leu Ala Lys Ser Thr Lys Lys Thr Met Leu Thr Leu Thr 645 650 655		
	Leu Val Cys Ala Ile Thr Phe Leu Leu Val Cys Ser Gly Thr Phe Phe 660 665 670		
	Pro Tyr Ser Ser Asn Pro Ala Asn Pro Lys Pro Lys Arg Val Phe Leu 675 680 685		
	Gln His Met Thr Arg Thr Phe His Asp Leu Glu Gly Asn Ala Val Lys 690 695 700		
	Arg Asp Ser Gly Ile Trp Ile Asn Gly Phe Asp Tyr Thr Gly Ile Ser		

	705		710		715		720
	His Ile Thr Pro	His Ile Pro Glu Ile	Asn Asp Ser Ile Arg	Ala His			
		725		730			735
	Cys Glu Glu Asn Ala Pro Leu Cys	Gly Phe Pro Trp Tyr	Leu Pro Val				
		740		745			750
	His Phe Leu Ile Arg Lys Asn Trp Tyr Leu Pro Ala	Pro Glu Val Ser					
		755		760			765
	Pro Arg Asn Pro Pro His Phe Arg Leu Ile Ser Lys Glu Gln Thr Pro						
		770		775			780
	Trp Asp Ser Ile Lys Leu Thr Phe Glu Ala Thr Gly Pro Ser His Met						
		785		790			795
	Ser Phe Tyr Val Arg Ala His Lys Gly Ser Thr Leu Ser Gln Trp Ser						
		805		810			815
[0107]	Leu Gly Asn Gly Thr Pro Val Thr Ser Lys Gly Gly Asp Tyr Phe Val						
		820		825			830
	Phe Tyr Ser His Gly Leu Gln Ala Ser Ala Trp Gln Phe Trp Ile Glu						
		835		840			845
	Val Gln Val Ser Glu Glu His Pro Glu Gly Met Val Thr Val Ala Ile						
		850		855			860
	Ala Ala His Tyr Leu Ser Gly Glu Asp Lys Arg Ser Pro Gln Leu Asp						
		865		870			875
	Ala Leu Lys Glu Lys Phe Pro Asp Trp Thr Phe Pro Ser Ala Trp Val						
		885		890			895
	Cys Thr Tyr Asp Leu Phe Val Phe						
		900					
<210>	27						
<211>	202						
<212>	PRT						
<213>	智人 (Homo sapiens)						

<400> 27

Met Glu Arg Gly Ala Gly Ala Lys Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Arg Ala Thr Gly Phe Thr Cys Ala Gln Thr Asp Gly Arg Asn Gly Tyr
20 25 30

Thr Ala Val Ile Glu Val Thr Ser Gly Gly Pro Trp Gly Asp Trp Ala
35 40 45

Trp Pro Glu Met Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ala Ser Gly Phe Ser Leu
50 55 60

Lys Val Glu Pro Pro Gln Gly Ile Pro Gly Asp Asp Thr Ala Leu Asn
65 70 75 80

Gly Ile Arg Leu His Cys Ala Arg Gly Asn Val Leu Gly Asn Thr His
85 90 95

[0108]

Val Val Glu Ser Gln Ser Gly Ser Trp Gly Glu Trp Ser Glu Pro Leu
100 105 110

Trp Cys Arg Gly Gly Ala Tyr Leu Val Ala Phe Ser Leu Arg Val Glu
115 120 125

Ala Pro Thr Thr Leu Gly Asp Asn Thr Ala Ala Asn Asn Val Arg Phe
130 135 140

Arg Cys Ser Asp Gly Glu Glu Leu Gln Gly Pro Gly Leu Ser Trp Gly
145 150 155 160

Asp Phe Gly Asp Trp Ser Asp His Cys Pro Lys Gly Ala Cys Gly Leu
165 170 175

Gln Thr Lys Ile Gln Gly Pro Arg Gly Leu Gly Asp Asp Thr Ala Leu
180 185 190

Asn Asp Ala Arg Leu Phe Cys Cys Arg Ser
195 200

<210> 28

<211> 147

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 28

Met Gly Phe Ile Phe Ser Lys Ser Met Asn Glu Ser Met Lys Asn Gln
1 5 10 15

Lys Glu Phe Met Leu Met Asn Ala Arg Leu Gln Leu Glu Arg Gln Leu
20 25 30

Ile Met Gln Ser Glu Met Arg Glu Arg Gln Met Ala Met Gln Ile Ala
35 40 45

Trp Ser Arg Glu Phe Leu Lys Tyr Phe Gly Thr Phe Phe Gly Leu Ala
50 55 60

Ala Ile Ser Leu Thr Ala Gly Ala Ile Lys Lys Lys Lys Pro Ala Phe
65 70 75 80

[0109] Leu Val Pro Ile Val Pro Leu Ser Phe Ile Leu Thr Tyr Gln Tyr Asp
85 90 95

Leu Gly Tyr Gly Thr Leu Leu Glu Arg Met Lys Gly Glu Ala Glu Asp
100 105 110

Ile Leu Glu Thr Glu Lys Ser Lys Leu Gln Leu Pro Arg Gly Met Ile
115 120 125

Thr Phe Glu Ser Ile Glu Lys Ala Arg Lys Glu Gln Ser Arg Phe Phe
130 135 140

Ile Asp Lys
145

<210> 29
<211> 758
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 29

Met Arg Lys Gln Gly Val Ser Ser Lys Arg Leu Gln Ser Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Gln Ser Lys Gly Arg Arg Gly Ala Ser Leu Ala Arg Glu Pro Glu
20 25 30

Val Glu Glu Glu Met Glu Lys Ser Ala Leu Gly Gly Gly Lys Leu Pro
35 40 45

Arg Gly Ser Trp Arg Ser Ser Pro Gly Arg Ile Gln Ser Leu Lys Glu
50 55 60

Arg Lys Gly Leu Glu Leu Glu Val Val Ala Lys Thr Phe Leu Leu Gly
65 70 75 80

Pro Phe Gln Phe Val Arg Asn Ser Leu Ala Gln Leu Arg Glu Lys Val
85 90 95

Gln Glu Leu Gln Ala Arg Arg Phe Ser Ser Arg Thr Thr Leu Gly Ile
100 105 110

Ala Val Phe Val Ala Ile Leu His Trp Leu His Leu Val Thr Leu Phe
115 120 125

[0110]

Glu Asn Asp Arg His Phe Ser His Leu Ser Ser Leu Glu Arg Glu Met
130 135 140

Thr Phe Arg Thr Glu Met Gly Leu Tyr Tyr Ser Tyr Phe Lys Thr Ile
145 150 155 160

Ile Glu Ala Pro Ser Phe Leu Glu Gly Leu Trp Met Ile Met Asn Asp
165 170 175

Arg Leu Thr Glu Tyr Pro Leu Ile Ile Asn Ala Ile Lys Arg Phe His
180 185 190

Leu Tyr Pro Glu Val Ile Ile Ala Ser Trp Tyr Cys Thr Phe Met Gly
195 200 205

Ile Met Asn Leu Phe Gly Leu Glu Thr Lys Thr Cys Trp Asn Val Thr
210 215 220

Arg Ile Glu Pro Leu Asn Glu Val Gln Ser Cys Glu Gly Leu Gly Asp
225 230 235 240

Pro Ala Cys Phe Tyr Val Gly Val Ile Phe Ile Leu Asn Gly Leu Met
245 250 255

Met Gly Leu Phe Phe Met Tyr Gly Ala Tyr Leu Ser Gly Thr Gln Leu
260 265 270

Gly Gly Leu Ile Thr Val Leu Cys Phe Phe Phe Asn His Gly Glu Ala
275 280 285

Thr Arg Val Met Trp Thr Pro Pro Leu Arg Glu Ser Phe Ser Tyr Pro
290 295 300

Phe Leu Val Leu Gln Met Cys Ile Leu Thr Leu Ile Leu Arg Thr Ser
305 310 315 320

Ser Asn Asp Arg Arg Pro Phe Ile Ala Leu Cys Leu Ser Asn Val Ala
325 330 335

Phe Met Leu Pro Trp Gln Phe Ala Gln Phe Ile Leu Phe Thr Gln Ile
340 345 350

[0111]

Ala Ser Leu Phe Pro Met Tyr Val Val Gly Tyr Ile Glu Pro Ser Lys
355 360 365

Phe Gln Lys Ile Ile Tyr Met Asn Met Ile Ser Val Thr Leu Ser Phe
370 375 380

Ile Leu Met Phe Gly Asn Ser Met Tyr Leu Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser
385 390 395 400

Ser Leu Leu Met Thr Trp Ala Ile Ile Leu Lys Arg Asn Glu Ile Gln
405 410 415

Lys Leu Gly Val Ser Lys Leu Asn Phe Trp Leu Ile Gln Gly Ser Ala
420 425 430

Trp Trp Cys Gly Thr Ile Ile Leu Lys Phe Leu Thr Ser Lys Ile Leu
435 440 445

Gly Val Ser Asp His Ile Arg Leu Ser Asp Leu Ile Ala Ala Arg Ile
450 455 460

Leu Arg Tyr Thr Asp Phe Asp Thr Leu Ile Tyr Thr Cys Ala Pro Glu
465 470 475 480

Phe Asp Phe Met Glu Lys Ala Thr Pro Leu Arg Tyr Thr Lys Thr Leu
485 490 495

Leu Leu Pro Val Val Met Val Ile Thr Cys Phe Ile Phe Lys Lys Thr
500 505 510

Val Arg Asp Ile Ser Tyr Val Leu Ala Thr Asn Ile Tyr Leu Arg Lys
515 520 525

Gln Leu Leu Glu His Ser Glu Leu Ala Phe His Thr Leu Gln Leu Leu
530 535 540

Val Phe Thr Ala Leu Ala Ile Leu Ile Met Arg Leu Lys Met Phe Leu
545 550 555 560

Thr Pro His Met Cys Val Met Ala Ser Leu Ile Cys Ser Arg Gln Leu
565 570 575

[0112]

Phe Gly Trp Leu Phe Arg Arg Val Arg Phe Glu Lys Val Ile Phe Gly
580 585 590

Ile Leu Thr Val Met Ser Ile Gln Gly Tyr Ala Asn Leu Arg Asn Gln
595 600 605

Trp Ser Ile Ile Gly Glu Phe Asn Asn Leu Pro Gln Glu Glu Leu Leu
610 615 620

Gln Trp Ile Lys Tyr Ser Thr Thr Ser Asp Ala Val Phe Ala Gly Ala
625 630 635 640

Met Pro Thr Met Ala Ser Ile Lys Leu Ser Thr Leu His Pro Ile Val
645 650 655

Asn His Pro His Tyr Glu Asp Ala Asp Leu Arg Ala Arg Thr Lys Ile
660 665 670

Val Tyr Ser Thr Tyr Ser Arg Lys Ser Ala Lys Glu Val Arg Asp Lys
675 680 685

Leu Leu Glu Leu His Val Asn Tyr Tyr Val Leu Glu Glu Ala Trp Cys
690 695 700

Val Val Arg Thr Lys Pro Gly Cys Ser Met Leu Glu Ile Trp Asp Val
705 710 715 720

Glu Asp Pro Ser Asn Ala Ala Asn Pro Pro Leu Cys Ser Val Leu Leu
725 730 735

Glu Asp Ala Arg Pro Tyr Phe Thr Thr Val Phe Gln Asn Ser Val Tyr
740 745 750

Arg Val Leu Lys Val Asn
755

<210> 30
<211> 316
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 30

[0113] Met Ala Ser Ala Asp Glu Leu Thr Phe His Glu Phe Glu Glu Ala Thr
1 5 10 15

Asn Leu Leu Ala Asp Thr Pro Asp Ala Ala Thr Thr Ser Arg Ser Asp
20 25 30

Gln Leu Thr Pro Gln Gly His Val Ala Val Ala Val Gly Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Tyr Gly Ala Glu Asp Glu Val Glu Glu Glu Ser Asp Lys Ala Ala
50 55 60

Leu Leu Gln Glu Gln Gln Gln Gln Gln Pro Gly Phe Trp Thr Phe
65 70 75 80

Ser Tyr Tyr Gln Ser Phe Phe Asp Val Asp Thr Ser Gln Val Leu Asp
85 90 95

Arg Ile Lys Gly Ser Leu Leu Pro Arg Pro Gly His Asn Phe Val Arg
100 105 110

His His Leu Arg Asn Arg Pro Asp Leu Tyr Gly Pro Phe Trp Ile Cys

	115	120	125
	Ala Thr Leu Ala Phe Val 130	Leu Ala Val Thr Gly 135	Asn Leu Thr Leu Val 140
	Leu Ala Gln Arg Arg Asp 145	Pro Ser Ile His 150	Tyr Ser Pro Gln Phe His 155 160
	Lys Val Thr Val Ala Gly 165	Ile Ser Ile Tyr Cys 170	Tyr Ala Trp Leu Val 175
	Pro Leu Ala Leu Trp Gly 180	Phe Leu Arg Trp Arg 185	Lys Gly Val Gln Glu 190
	Arg Met Gly Pro Tyr Thr 195	Phe Leu Glu Thr Val 200	Cys Ile Tyr Gly Tyr 205
	Ser Leu Phe Val Phe Ile 210	Pro Met Val Val Leu 215	Trp Leu Ile Pro Val 220
[0114]	Pro Trp Leu Gln Trp Leu 225	Phe Gly Ala Leu Ala 230 235	Leu Gly Leu Ser Ala 240
	Ala Gly Leu Val Phe Thr 245	Leu Trp Pro Val Val 250	Arg Glu Asp Thr Arg 255
	Leu Val Ala Thr Val Leu 260	Leu Ser Val Val Val 265	Leu Leu His Ala Leu 270
	Leu Ala Met Gly Cys Lys 275	Leu Tyr Phe Phe Gln 280	Ser Leu Pro Pro Glu 285
	Asn Val Ala Pro Pro Pro 290	Gln Ile Thr Ser Leu 295	Pro Ser Asn Ile Ala 300
	Leu Ser Pro Thr Leu Pro 305	Gln Ser Leu Ala Pro 310 315	Ser
	<210> 31		
	<211> 241		
	<212> PRT		
	<213> 智人(Homo sapiens)		

<400> 31

Met Lys Phe Ile Leu Leu Trp Ala Leu Leu Asn Leu Thr Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Phe Asn Pro Asp Tyr Thr Val Ser Ser Thr Pro Pro Tyr Leu Val
20 25 30

Tyr Leu Lys Ser Asp Tyr Leu Pro Cys Ala Gly Val Leu Ile His Pro
35 40 45

Leu Trp Val Ile Thr Ala Ala His Cys Asn Leu Pro Lys Leu Arg Val
50 55 60

Ile Leu Gly Val Thr Ile Pro Ala Asp Ser Asn Glu Lys His Leu Gln
65 70 75 80

Val Ile Gly Tyr Glu Lys Met Ile His His Pro His Phe Ser Val Thr
85 90 95

Ser Ile Asp His Asp Ile Met Leu Ile Lys Leu Lys Thr Glu Ala Glu
100 105 110

[0115]

Leu Asn Asp Tyr Val Lys Leu Ala Asn Leu Pro Tyr Gln Thr Ile Ser
115 120 125

Glu Asn Thr Met Cys Ser Val Ser Thr Trp Ser Tyr Asn Val Cys Asp
130 135 140

Ile Tyr Lys Glu Pro Asp Ser Leu Gln Thr Val Asn Ile Ser Val Ile
145 150 155 160

Ser Lys Pro Gln Cys Arg Asp Ala Tyr Lys Thr Tyr Asn Ile Thr Glu
165 170 175

Asn Met Leu Cys Val Gly Ile Val Pro Gly Arg Arg Gln Pro Cys Lys
180 185 190

Glu Val Ser Ala Ala Pro Ala Ile Cys Asn Gly Met Leu Gln Gly Ile
195 200 205

Leu Ser Phe Ala Asp Gly Cys Val Leu Arg Ala Asp Val Gly Ile Tyr
210 215 220

Ala Lys Ile Phe Tyr Tyr Ile Pro Trp Ile Glu Asn Val Ile Gln Asn
225 230 235 240

Asn

<210> 32
<211> 1172
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 32

Met Ser Pro Asp Val Pro Leu Leu Asn Asp Tyr Lys Gln Asp Phe Phe
1 5 10 15

Leu Lys Arg Phe Pro Gln Thr Val Leu Gly Gly Pro Arg Phe Lys Leu
20 25 30

Gly Tyr Cys Ala Pro Pro Tyr Ile Tyr Val Asn Gln Ile Ile Leu Phe
35 40 45

[0116]

Leu Met Pro Trp Val Trp Gly Gly Val Gly Thr Leu Leu Tyr Gln Leu
50 55 60

Gly Ile Leu Lys Asp Tyr Tyr Thr Ala Ala Leu Ser Gly Gly Leu Met
65 70 75 80

Leu Phe Thr Ala Phe Val Ile Gln Phe Thr Ser Leu Tyr Ala Lys Asn
85 90 95

Lys Ser Thr Thr Val Glu Arg Ile Leu Thr Thr Asp Ile Leu Ala Glu
100 105 110

Glu Asp Glu His Glu Phe Thr Ser Cys Thr Gly Ala Glu Thr Val Lys
115 120 125

Phe Leu Ile Pro Gly Lys Lys Tyr Val Ala Asn Thr Val Phe His Ser
130 135 140

Ile Leu Ala Gly Leu Ala Cys Gly Leu Gly Thr Trp Tyr Leu Leu Pro
145 150 155 160

Asn Arg Ile Thr Leu Leu Tyr Gly Ser Thr Gly Gly Thr Ala Leu Leu
165 170 175

Phe Phe Phe Gly Trp Met Thr Leu Cys Ile Ala Glu Tyr Ser Leu Ile
180 185 190

Val Asn Thr Ala Thr Glu Thr Ala Thr Phe Gln Thr Gln Asp Thr Tyr
195 200 205

Glu Ile Ile Pro Leu Met Arg Pro Leu Tyr Ile Phe Phe Phe Val Ser
210 215 220

Val Asp Leu Ala His Arg Phe Val Val Asn Met Pro Ala Leu Glu His
225 230 235 240

Met Asn Gln Ile Leu His Ile Leu Phe Val Phe Leu Pro Phe Leu Trp
245 250 255

Ala Leu Gly Thr Leu Pro Pro Pro Asp Ala Leu Leu Leu Trp Ala Met
260 265 270

[0117]

Glu Gln Val Leu Glu Phe Gly Leu Gly Gly Ser Ser Met Ser Thr His
275 280 285

Leu Arg Leu Leu Val Met Phe Ile Met Ser Ala Gly Thr Ala Ile Ala
290 295 300

Ser Tyr Phe Ile Pro Ser Thr Val Gly Val Val Leu Phe Met Thr Gly
305 310 315 320

Phe Gly Phe Leu Leu Ser Leu Asn Leu Ser Asp Met Gly His Lys Ile
325 330 335

Gly Thr Lys Ser Lys Asp Leu Pro Ser Gly Pro Glu Lys His Phe Ser
340 345 350

Trp Lys Glu Cys Leu Phe Tyr Ile Ile Ile Leu Val Leu Ala Leu Leu
355 360 365

Glu Thr Ser Leu Leu His His Phe Ala Gly Phe Ser Gln Ile Ser Lys
370 375 380

Ser Asn Ser Gln Ala Ile Val Gly Tyr Gly Leu Met Ile Leu Leu Ile
385 390 395 400

Ile Leu Trp Ile Leu Arg Glu Ile Gln Ser Val Tyr Ile Ile Gly Ile
405 410 415

Phe Arg Asn Pro Phe Tyr Pro Lys Asp Val Gln Thr Val Thr Val Phe
420 425 430

Phe Glu Lys Gln Thr Arg Leu Met Lys Ile Gly Ile Val Arg Arg Ile
435 440 445

Leu Leu Thr Leu Val Ser Pro Phe Ala Met Ile Ala Phe Leu Ser Leu
450 455 460

Asp Ser Ser Leu Gln Gly Leu His Ser Val Ser Val Cys Ile Gly Phe
465 470 475 480

Thr Arg Ala Phe Arg Met Val Trp Gln Asn Thr Glu Asn Ala Leu Leu
485 490 495

[0118]

Glu Thr Val Ile Val Ser Thr Val His Leu Ile Ser Ser Thr Asp Ile
500 505 510

Trp Trp Asn Arg Ser Leu Asp Thr Gly Leu Arg Leu Leu Leu Val Gly
515 520 525

Ile Ile Arg Asp Arg Leu Ile Gln Phe Ile Ser Lys Leu Gln Phe Ala
530 535 540

Val Thr Val Leu Leu Thr Ser Trp Thr Glu Lys Lys Gln Arg Arg Lys
545 550 555 560

Thr Thr Ala Thr Leu Cys Ile Leu Asn Ile Val Phe Ser Pro Phe Val
565 570 575

Leu Val Ile Ile Val Phe Ser Thr Leu Leu Ser Ser Pro Leu Leu Pro
580 585 590

Leu Phe Thr Leu Pro Val Phe Leu Val Gly Phe Pro Arg Pro Ile Gln
595 600 605

Ser Trp Pro Gly Ala Ala Gly Thr Thr Ala Cys Val Cys Ala Asp Thr
610 615 620

Val Tyr Tyr Tyr Gln Met Val Pro Arg Leu Thr Ala Val Leu Gln Thr
625 630 635 640

Ala Met Ala Ala Gly Ser Leu Gly Leu Leu Leu Pro Gly Ser His Tyr
645 650 655

Leu Gly Arg Phe Gln Asp Arg Leu Met Trp Ile Met Ile Leu Glu Cys
660 665 670

Gly Tyr Thr Tyr Cys Ser Ile Asn Ile Lys Gly Leu Glu Leu Gln Glu
675 680 685

Thr Ser Cys His Thr Ala Glu Ala Arg Arg Val Asp Glu Val Phe Glu
690 695 700

Asp Ala Phe Glu Gln Glu Tyr Thr Arg Val Cys Ser Leu Asn Glu His
705 710 715 720

[0119]

Phe Gly Asn Val Leu Thr Pro Cys Thr Val Leu Pro Val Lys Leu Tyr
725 730 735

Ser Asp Ala Arg Asn Val Leu Ser Gly Ile Ile Asp Ser His Glu Asn
740 745 750

Leu Lys Glu Phe Lys Gly Asp Leu Ile Lys Val Leu Val Trp Ile Leu
755 760 765

Val Gln Tyr Cys Ser Lys Arg Pro Gly Met Lys Glu Asn Val His Asn
770 775 780

Thr Glu Asn Lys Gly Lys Ala Pro Leu Met Leu Pro Ala Leu Asn Thr
785 790 795 800

Leu Pro Pro Pro Lys Ser Pro Glu Asp Ile Asp Ser Leu Asn Ser Glu
805 810 815

Thr Phe Asn Asp Trp Ser Asp Asp Asn Ile Phe Asp Asp Glu Pro Thr
820 825 830

Ile Lys Lys Val Ile Glu Glu Lys His Gln Leu Lys Asp Leu Pro Gly
835 840 845

Thr Asn Leu Phe Ile Pro Gly Ser Val Glu Ser Gln Arg Val Gly Asp
850 855 860

His Ser Thr Gly Thr Val Pro Glu Asn Asp Leu Tyr Lys Ala Val Leu
865 870 875 880

Leu Gly Tyr Pro Ala Val Asp Lys Gly Lys Gln Glu Asp Met Pro Tyr
885 890 895

Ile Pro Leu Met Glu Phe Ser Cys Ser His Ser His Leu Val Cys Leu
900 905 910

Pro Ala Glu Trp Arg Thr Ser Cys Met Pro Ser Ser Lys Met Lys Glu
915 920 925

Met Ser Ser Leu Phe Pro Glu Asp Trp Tyr Gln Phe Val Leu Arg Gln
930 935 940

[0120]

Leu Glu Cys Tyr His Ser Glu Glu Lys Ala Ser Asn Val Leu Glu Glu
945 950 955 960

Ile Ala Lys Asp Lys Val Leu Lys Asp Phe Tyr Val His Thr Val Met
965 970 975

Thr Cys Tyr Phe Ser Leu Phe Gly Ile Asp Asn Met Ala Pro Ser Pro
980 985 990

Gly His Ile Leu Arg Val Tyr Gly Gly Val Leu Pro Trp Ser Val Ala
995 1000 1005

Leu Asp Trp Leu Thr Glu Lys Pro Glu Leu Phe Gln Leu Ala Leu
1010 1015 1020

Lys Ala Phe Arg Tyr Thr Leu Lys Leu Met Ile Asp Lys Ala Ser
1025 1030 1035

Leu Gly Pro Ile Glu Asp Phe Arg Glu Leu Ile Lys Tyr Leu Glu
1040 1045 1050

Glu Tyr Glu Arg Asp Trp Tyr Ile Gly Leu Val Ser Asp Glu Lys
1055 1060 1065

Trp Lys Glu Ala Ile Leu Gln Glu Lys Pro Tyr Leu Phe Ser Leu
1070 1075 1080

Gly Tyr Asp Ser Asn Met Gly Ile Tyr Thr Gly Arg Val Leu Ser
1085 1090 1095

Leu Gln Glu Leu Leu Ile Gln Val Gly Lys Leu Asn Pro Glu Ala
1100 1105 1110

Val Arg Gly Gln Trp Ala Asn Leu Ser Trp Glu Leu Leu Tyr Ala
1115 1120 1125

Thr Asn Asp Asp Glu Glu Arg Tyr Ser Ile Gln Ala His Pro Leu
1130 1135 1140

Leu Leu Arg Asn Leu Thr Val Gln Ala Ala Glu Pro Pro Leu Gly
1145 1150 1155

[0121]

Tyr Pro Ile Tyr Ser Ser Lys Pro Leu His Ile His Leu Tyr
1160 1165 1170

<210> 33

<211> 346

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 33

Met Leu Lys Lys Pro Leu Ser Ala Val Thr Trp Leu Cys Ile Phe Ile
1 5 10 15

Val Ala Phe Val Ser His Pro Ala Trp Leu Gln Lys Leu Ser Lys His
20 25 30

Lys Thr Pro Ala Gln Pro Gln Leu Lys Ala Ala Asn Cys Cys Glu Glu
35 40 45

Val Lys Glu Leu Lys Ala Gln Val Ala Asn Leu Ser Ser Leu Leu Ser
50 55 60

Glu Leu Asn Lys Lys Gln Glu Arg Asp Trp Val Ser Val Val Met Gln
65 70 75 80

Val Met Glu Leu Glu Ser Asn Ser Lys Arg Met Glu Ser Arg Leu Thr
85 90 95

Asp Ala Glu Ser Lys Tyr Ser Glu Met Asn Asn Gln Ile Asp Ile Met
100 105 110

Gln Leu Gln Ala Ala Gln Thr Val Thr Gln Thr Ser Ala Asp Ala Ile
115 120 125

Tyr Asp Cys Ser Ser Leu Tyr Gln Lys Asn Tyr Arg Ile Ser Gly Val
130 135 140

Tyr Lys Leu Pro Pro Asp Asp Phe Leu Gly Ser Pro Glu Leu Glu Val
145 150 155 160

Phe Cys Asp Met Glu Thr Ser Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg
165 170 175

[0122]

Arg Lys Ser Gly Leu Val Ser Phe Tyr Arg Asp Trp Lys Gln Tyr Lys
180 185 190

Gln Gly Phe Gly Ser Ile Arg Gly Asp Phe Trp Leu Gly Asn Glu His
195 200 205

Ile His Arg Leu Ser Arg Gln Pro Thr Arg Leu Arg Val Glu Met Glu
210 215 220

Asp Trp Glu Gly Asn Leu Arg Tyr Ala Glu Tyr Ser His Phe Val Leu
225 230 235 240

Gly Asn Glu Leu Asn Ser Tyr Arg Leu Phe Leu Gly Asn Tyr Thr Gly
245 250 255

Asn Val Gly Asn Asp Ala Leu Gln Tyr His Asn Asn Thr Ala Phe Ser
260 265 270

Thr Lys Asp Lys Asp Asn Asp Asn Cys Leu Asp Lys Cys Ala Gln Leu
275 280 285

Arg Lys Gly Gly Tyr Trp Tyr Asn Cys Cys Thr Asp Ser Asn Leu Asn
290 295 300

Gly Val Tyr Tyr Arg Leu Gly Glu His Asn Lys His Leu Asp Gly Ile
305 310 315 320

Thr Trp Tyr Gly Trp His Gly Ser Thr Tyr Ser Leu Lys Arg Val Glu
325 330 335

Met Lys Ile Arg Pro Glu Asp Phe Lys Pro
340 345

<210> 34
<211> 752
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 34

Met Ala Glu Pro Gln Ala Glu Ser Glu Pro Leu Leu Gly Gly Ala Arg
1 5 10 15

[0123] Gly Gly Gly Gly Asp Trp Pro Ala Gly Leu Thr Thr Tyr Arg Ser Ile
20 25 30

Gln Val Gly Pro Gly Ala Ala Ala Arg Trp Asp Leu Cys Ile Asp Gln
35 40 45

Ala Val Val Phe Ile Glu Asp Ala Ile Gln Tyr Arg Ser Ile Asn His
50 55 60

Arg Val Asp Ala Ser Ser Met Trp Leu Tyr Arg Arg Tyr Tyr Ser Asn
65 70 75 80

Val Cys Gln Arg Thr Leu Ser Phe Thr Ile Phe Leu Ile Leu Phe Leu
85 90 95

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

Tyr Arg Ala Ala Pro Trp Glu Pro Pro Cys Gly Leu Thr Glu Ser Val
115 120 125

Glu Val Leu Cys Leu Leu Val Phe Ala Ala Asp Leu Ser Val Lys Gly

	130	135	140	
	Tyr Leu Phe Gly Trp	Ala His Phe Gln Lys	Asn Leu Trp Leu Leu Gly	145 150 155 160
	Tyr Leu Val Val Leu	Val Val Ser Leu Val	Asp Trp Thr Val Ser Leu	165 170 175
	Ser Leu Val Cys His	Glu Pro Leu Arg Ile	Arg Arg Leu Leu Arg Pro	180 185 190
	Phe Phe Leu Leu Gln	Asn Ser Ser Met Met	Lys Lys Thr Leu Lys Cys	195 200 205
	Ile Arg Trp Ser Leu	Pro Glu Met Ala Ser	Val Gly Leu Leu Leu Ala	210 215 220
	Ile His Leu Cys Leu	Phe Thr Met Phe Gly	Met Leu Leu Phe Ala Gly	225 230 235 240
[0124]	Gly Lys Gln Asp Asp	Gly Gln Asp Arg Glu	Arg Leu Thr Tyr Phe Gln	245 250 255
	Asn Leu Pro Glu Ser	Leu Thr Ser Leu Leu	Val Leu Leu Thr Thr Ala	260 265 270
	Asn Asn Pro Asp Val	Met Ile Pro Ala Tyr	Ser Lys Asn Arg Ala Tyr	275 280 285
	Ala Ile Phe Phe Ile	Val Phe Thr Val Ile	Gly Ser Leu Phe Leu Met	290 295 300
	Asn Leu Leu Thr Ala	Ile Ile Tyr Ser Gln	Phe Arg Gly Tyr Leu Met	305 310 315 320
	Lys Ser Leu Gln Thr	Ser Leu Phe Arg Arg	Arg Leu Gly Thr Arg Ala	325 330 335
	Ala Phe Glu Val Leu	Ser Ser Met Val Gly	Glu Gly Gly Ala Phe Pro	340 345 350
	Gln Ala Val Gly Val	Lys Pro Gln Asn Leu	Leu Gln Val Leu Gln Lys	

	355	360	365	
	Val Gln Leu Asp Ser Ser	His Lys Gln Ala Met	Met Glu Lys Val Arg	
	370	375	380	
	Ser Tyr Gly Ser Val	Leu Leu Ser Ala Glu	Glu Phe Gln Lys Leu Phe	
	385	390	395	400
	Asn Glu Leu Asp Arg	Ser Val Val Lys Glu	His Pro Pro Arg Pro Glu	
	405	410	415	
	Tyr Gln Ser Pro Phe	Leu Gln Ser Ala Gln	Phe Leu Phe Gly His Tyr	
	420	425	430	
	Tyr Phe Asp Tyr Leu	Gly Asn Leu Ile Ala	Leu Ala Asn Leu Val Ser	
	435	440	445	
	Ile Cys Val Phe Leu	Val Leu Asp Ala Asp	Val Leu Pro Ala Glu Arg	
	450	455	460	
[0125]	Asp Asp Phe Ile Leu	Gly Ile Leu Asn Cys	Val Phe Ile Val Tyr Tyr	
	465	470	475	480
	Leu Leu Glu Met Leu	Leu Lys Val Phe Ala	Leu Gly Leu Arg Gly Tyr	
	485	490	495	
	Leu Ser Tyr Pro Ser	Asn Val Phe Asp Gly	Leu Leu Thr Val Val Leu	
	500	505	510	
	Leu Val Leu Glu Ile	Ser Thr Leu Ala Val	Tyr Arg Leu Pro His Pro	
	515	520	525	
	Gly Trp Arg Pro Glu	Met Val Gly Leu Leu	Ser Leu Trp Asp Met Thr	
	530	535	540	
	Arg Met Leu Asn Met	Leu Ile Val Phe Arg	Phe Leu Arg Ile Ile Pro	
	545	550	555	560
	Ser Met Lys Leu Met	Ala Val Val Ala Ser	Thr Val Leu Gly Leu Val	
	565	570	575	
	Gln Asn Met Arg Ala	Phe Gly Gly Ile Leu	Val Val Val Tyr Tyr Val	

	580	585	590
	Phe Ala Ile Ile Gly Ile Asn Leu Phe Arg Gly Val Ile Val Ala Leu 595 600 605		
	Pro Gly Asn Ser Ser Leu Ala Pro Ala Asn Gly Ser Ala Pro Cys Gly 610 615 620		
	Ser Phe Glu Gln Leu Glu Tyr Trp Ala Asn Asn Phe Asp Asp Phe Ala 625 630 635 640		
	Ala Ala Leu Val Thr Leu Trp Asn Leu Met Val Val Asn Asn Trp Gln 645 650 655		
	Val Phe Leu Asp Ala Tyr Arg Arg Tyr Ser Gly Pro Trp Ser Lys Ile 660 665 670		
	Tyr Phe Val Leu Trp Trp Leu Val Ser Ser Val Ile Trp Val Asn Leu 675 680 685		
[0126]	Phe Leu Ala Leu Ile Leu Glu Asn Phe Leu His Lys Trp Asp Pro Arg 690 695 700		
	Ser His Leu Gln Pro Leu Ala Gly Thr Pro Glu Ala Thr Tyr Gln Met 705 710 715 720		
	Thr Val Glu Leu Leu Phe Arg Asp Ile Leu Glu Glu Pro Gly Glu Asp 725 730 735		
	Glu Leu Thr Glu Arg Leu Ser Gln His Pro His Leu Trp Leu Cys Arg 740 745 750		
	<210> 35 <211> 272 <212> PRT <213> 智人(Homo sapiens)		
	<400> 35		
	Met Gln Trp Asn Val Pro Arg Thr Val Ser Arg Leu Ala Arg Arg Thr 1 5 10 15		
	Cys Leu Glu Pro His Asn Ala Gly Leu Phe Gly His Cys Gln Asn Val 20 25 30		

Lys Gly Pro Leu Leu Leu Tyr Asn Ala Glu Ser Lys Val Val Leu Val
35 40 45

Gln Gly Pro Gln Lys Gln Trp Leu His Leu Ser Ala Ala Gln Cys Val
50 55 60

Ala Lys Glu Arg Arg Pro Leu Asp Ala His Pro Pro Gln Pro Gly Val
65 70 75 80

Leu Arg His Lys Gln Gly Lys Gln His Val Ser Phe Arg Arg Val Phe
85 90 95

Ser Ser Ser Ala Thr Ala Gln Gly Thr Pro Glu Lys Lys Glu Glu Pro
100 105 110

Asp Pro Leu Gln Asp Lys Ser Ile Ser Leu Tyr Gln Arg Phe Lys Lys
115 120 125

Thr Phe Arg Gln Tyr Gly Lys Val Leu Ile Pro Val His Leu Ile Thr
130 135 140

[0127]

Ser Gly Val Trp Phe Gly Thr Phe Tyr Tyr Ala Ala Leu Lys Gly Val
145 150 155 160

Asn Val Val Pro Phe Leu Glu Leu Ile Gly Leu Pro Asp Ser Val Val
165 170 175

Ser Ile Leu Lys Asn Ser Gln Ser Gly Asn Ala Leu Thr Ala Tyr Ala
180 185 190

Leu Phe Lys Ile Ala Thr Pro Ala Arg Tyr Thr Val Thr Leu Gly Gly
195 200 205

Thr Ser Val Thr Val Lys Tyr Leu Arg Ser His Gly Tyr Met Ser Thr
210 215 220

Pro Pro Pro Val Lys Glu Tyr Leu Gln Asp Arg Met Glu Glu Thr Lys
225 230 235 240

Glu Leu Ile Thr Glu Lys Met Glu Glu Thr Lys Asp Arg Leu Thr Glu
245 250 255

Lys Leu Gln Glu Thr Lys Glu Lys Val Ser Phe Lys Lys Lys Val Glu
260 265 270

<210> 36
<211> 402
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 36

Met Met Val Ala Leu Arg Gly Ala Ser Ala Leu Leu Val Leu Phe Leu
1 5 10 15

Ala Ala Phe Leu Pro Pro Pro Gln Cys Thr Gln Asp Pro Ala Met Val
20 25 30

His Tyr Ile Tyr Gln Arg Phe Arg Val Leu Glu Gln Gly Leu Glu Lys
35 40 45

Cys Thr Gln Ala Thr Arg Ala Tyr Ile Gln Glu Phe Gln Glu Phe Ser
50 55 60

[0128]

Lys Asn Ile Ser Val Met Leu Gly Arg Cys Gln Thr Tyr Thr Ser Glu
65 70 75 80

Tyr Lys Ser Ala Val Gly Asn Leu Ala Leu Arg Val Glu Arg Ala Gln
85 90 95

Arg Glu Ile Asp Tyr Ile Gln Tyr Leu Arg Glu Ala Asp Glu Cys Ile
100 105 110

Glu Ser Glu Asp Lys Thr Leu Ala Glu Met Leu Leu Gln Glu Ala Glu
115 120 125

Glu Glu Lys Lys Ile Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Cys Asp Asn Met
130 135 140

Leu Met Gly Ile Lys Ser Leu Lys Ile Val Lys Lys Met Met Asp Thr
145 150 155 160

His Gly Ser Trp Met Lys Asp Ala Val Tyr Asn Ser Pro Lys Val Tyr
165 170 175

Leu Leu Ile Gly Ser Arg Asn Asn Thr Val Trp Glu Phe Ala Asn Ile
180 185 190

Arg Ala Phe Met Glu Asp Asn Thr Lys Pro Ala Pro Arg Lys Gln Ile
195 200 205

Leu Thr Leu Ser Trp Gln Gly Thr Gly Gln Val Ile Tyr Lys Gly Phe
210 215 220

Leu Phe Phe His Asn Gln Ala Thr Ser Asn Glu Ile Ile Lys Tyr Asn
225 230 235 240

Leu Gln Lys Arg Thr Val Glu Asp Arg Met Leu Leu Pro Gly Gly Val
245 250 255

Gly Arg Ala Leu Val Tyr Gln His Ser Pro Ser Thr Tyr Ile Asp Leu
260 265 270

Ala Val Asp Glu His Gly Leu Trp Ala Ile His Ser Gly Pro Gly Thr
275 280 285

[0129]

His Ser His Leu Val Leu Thr Lys Ile Glu Pro Gly Thr Leu Gly Val
290 295 300

Glu His Ser Trp Asp Thr Pro Cys Arg Ser Gln Asp Ala Glu Ala Ser
305 310 315 320

Phe Leu Leu Cys Gly Val Leu Tyr Val Val Tyr Ser Thr Gly Gly Gln
325 330 335

Gly Pro His Arg Ile Thr Cys Ile Tyr Asp Pro Leu Gly Thr Ile Ser
340 345 350

Glu Glu Asp Leu Pro Asn Leu Phe Phe Pro Lys Arg Pro Arg Ser His
355 360 365

Ser Met Ile His Tyr Asn Pro Arg Asp Lys Gln Leu Tyr Ala Trp Asn
370 375 380

Glu Gly Asn Gln Ile Ile Tyr Lys Leu Gln Thr Lys Arg Lys Leu Pro
385 390 395 400

Leu Lys

<210> 37
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 37

Met Gly Pro Gln His Leu Arg Leu Val Gln Leu Phe Cys Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr Leu Pro Arg Ala Gly Ala Leu Leu Cys Tyr Glu Ala
 20 25 30

Thr Ala Ser Arg Phe Arg Ala Val Ala Phe His Asn Trp Lys Trp Leu
 35 40 45

Leu Met Arg Asn Met Val Cys Lys Leu Gln Glu Gly Cys Glu Glu Thr
 50 55 60

[0130]

Leu Val Phe Ile Glu Thr Gly Thr Ala Arg Gly Val Val Gly Phe Lys
 65 70 75 80

Gly Cys Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Pro Ala Gln Ile Ser Tyr Leu Val
 85 90 95

Ser Pro Pro Gly Val Ser Ile Ala Ser Tyr Ser Arg Val Cys Arg Ser
 100 105 110

Tyr Leu Cys Asn Asn Leu Thr Asn Leu Glu Pro Phe Val Lys Leu Lys
 115 120 125

Ala Ser Thr Pro Lys Ser Ile Thr Ser Ala Ser Cys Ser Cys Pro Thr
 130 135 140

Cys Val Gly Glu His Met Lys Asp Cys Leu Pro Asn Phe Val Thr Thr
 145 150 155 160

Asn Ser Cys Pro Leu Ala Ala Ser Thr Cys Tyr Ser Ser Thr Leu Lys
 165 170 175

Phe Gln Ala Gly Phe Leu Asn Thr Thr Phe Leu Leu Met Gly Cys Ala
180 185 190

Arg Glu His Asn Gln Leu Leu Ala Asp Phe His His Ile Gly Ser Ile
195 200 205

Lys Val Thr Glu Val Leu Asn Ile Leu Glu Lys Ser Gln Ile Val Gly
210 215 220

Ala Ala Ser Ser Arg Gln Asp Pro Ala Trp Gly Val Val Leu Gly Leu
225 230 235 240

Leu Phe Ala Phe Arg Asp
245

<210> 38
<211> 2845
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 38

[0131] Met Ala Leu Gly Lys Val Leu Ala Met Ala Leu Val Leu Ala Leu Ala
1 5 10 15

Val Leu Gly Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Ala Gly Asp Cys Lys Gly
20 25 30

Gln Arg Gln Val Leu Arg Glu Ala Pro Gly Phe Val Thr Asp Gly Ala
35 40 45

Gly Asn Tyr Ser Val Asn Gly Asn Cys Glu Trp Leu Ile Glu Ala Pro
50 55 60

Ser Pro Gln His Arg Ile Leu Leu Asp Phe Leu Phe Leu Asp Thr Glu
65 70 75 80

Cys Thr Tyr Asp Tyr Leu Phe Val Tyr Asp Gly Asp Ser Pro Arg Gly
85 90 95

Pro Leu Leu Ala Ser Leu Ser Gly Ser Thr Arg Pro Pro Pro Ile Glu
100 105 110

Ala Ser Ser Gly Lys Met Leu Leu His Leu Phe Ser Asp Ala Asn Tyr

	115	120	125	
	Asn Leu Leu Gly Phe Asn Ala Ser Phe Arg Phe Ser Leu Cys Pro Gly 130 135 140			
	Gly Cys Gln Ser His Gly Gln Cys Gln Pro Pro Gly Val Cys Ala Cys 145 150 155 160			
	Glu Pro Gly Trp Gly Gly Pro Asp Cys Gly Leu Gln Glu Cys Ser Ala 165 170 175			
	Tyr Cys Gly Ser His Gly Thr Cys Ala Ser Pro Leu Gly Pro Cys Arg 180 185 190			
	Cys Glu Pro Gly Phe Leu Gly Arg Ala Cys Asp Leu His Leu Trp Glu 195 200 205			
	Asn Gln Gly Ala Gly Trp Trp His Asn Val Ser Ala Arg Asp Pro Ala 210 215 220			
[0132]	Phe Ser Ala Arg Ile Gly Ala Ala Gly Ala Phe Leu Ser Pro Pro Gly 225 230 235 240			
	Leu Leu Ala Val Phe Gly Gly Gln Asp Leu Asn Asn Ala Leu Gly Asp 245 250 255			
	Leu Val Leu Tyr Asn Phe Ser Ala Asn Thr Trp Glu Ser Trp Asp Leu 260 265 270			
	Ser Pro Ala Pro Ala Ala Arg His Ser His Val Ala Val Ala Trp Ala 275 280 285			
	Gly Ser Leu Val Leu Met Gly Gly Glu Leu Ala Asp Gly Ser Leu Thr 290 295 300			
	Asn Asp Val Trp Ala Phe Ser Pro Leu Gly Arg Gly His Trp Glu Leu 305 310 315 320			
	Leu Ala Pro Pro Ala Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Gly Leu Ala Gly 325 330 335			
	His Ala Ala Ala Leu Val Asp Asp Val Trp Leu Tyr Val Ser Gly Gly			

	340	345	350	
	Arg Thr Pro His Asp Leu Phe 355	Ser Ser Gly Leu Phe 360	Arg Phe Arg Leu 365	
	Asp Ser Thr Ser Gly Gly Tyr Trp Glu Gln Val Ile Pro Ala Gly Gly 370	375	380	
	Arg Pro Pro Ala Ala Thr Gly His Ser Met Val Phe His Ala Pro Ser 385	390	395	400
	Arg Ala Leu Leu Val His Gly Gly His Arg Pro Ser Thr Ala Arg Phe 405	410	415	
	Ser Val Arg Val Asn Ser Thr Glu Leu Phe His Val Asp Arg His Val 420	425	430	
	Trp Thr Thr Leu Lys Gly Arg Asp Gly Leu Gln Gly Pro Arg Glu Arg 435	440	445	
[0133]	Ala Phe His Thr Ala Ser Val Leu Gly Asn Tyr Met Val Val Tyr Gly 450	455	460	
	Gly Asn Val His Thr His Tyr Gln Glu Glu Lys Cys Tyr Glu Asp Gly 465	470	475	480
	Ile Phe Phe Tyr His Leu Gly Cys His Gln Trp Val Ser Gly Ala Glu 485	490	495	
	Leu Ala Pro Pro Gly Thr Pro Glu Gly Arg Ala Ala Pro Pro Ser Gly 500	505	510	
	Arg Tyr Ser His Val Ala Ala Val Leu Gly Gly Ser Val Leu Leu Val 515	520	525	
	Ala Gly Gly Tyr Ser Gly Arg Pro Arg Gly Asp Leu Met Ala Tyr Lys 530	535	540	
	Val Pro Pro Phe Val Phe Gln Ala Pro Ala Pro Asp Tyr His Leu Asp 545	550	555	560
	Tyr Cys Ser Met Tyr Thr Asp His Ser Val Cys Ser Arg Asp Pro Glu			

	565	570	575
	Cys Ser Trp Cys Gln Gly Ala Cys Gln Ala Ala Pro Pro Pro Gly Thr 580 585 590		
	Pro Leu Gly Ala Cys Pro Ala Ala Ser Cys Leu Gly Leu Gly Arg Leu 595 600 605		
	Leu Gly Asp Cys Gln Ala Cys Leu Ala Phe Ser Ser Pro Thr Ala Pro 610 615 620		
	Pro Arg Gly Pro Gly Thr Leu Gly Trp Cys Val His Asn Glu Ser Cys 625 630 635 640		
	Leu Pro Arg Pro Glu Gln Ala Arg Cys Arg Gly Glu Gln Ile Ser Gly 645 650 655		
	Thr Val Gly Trp Trp Gly Pro Ala Pro Val Phe Val Thr Ser Leu Glu 660 665 670		
[0134]	Ala Cys Val Thr Gln Ser Phe Leu Pro Gly Leu His Leu Leu Thr Phe 675 680 685		
	Gln Gln Pro Pro Asn Thr Ser Gln Pro Asp Lys Val Ser Ile Val Arg 690 695 700		
	Ser Thr Thr Ile Thr Leu Thr Pro Ser Ala Glu Thr Asp Val Ser Leu 705 710 715 720		
	Val Tyr Arg Gly Phe Ile Tyr Pro Met Leu Pro Gly Gly Pro Gly Gly 725 730 735		
	Pro Gly Ala Glu Asp Val Ala Val Trp Thr Arg Ala Gln Arg Leu His 740 745 750		
	Val Leu Ala Arg Met Ala Arg Gly Pro Asp Thr Glu Asn Met Glu Glu 755 760 765		
	Val Gly Arg Trp Val Ala His Gln Glu Lys Glu Thr Arg Arg Leu Gln 770 775 780		
	Arg Pro Gly Ser Ala Arg Leu Phe Pro Leu Pro Gly Arg Asp His Lys		

	785				790					795						800
	Tyr	Ala	Val	Glu	Ile	Gln	Gly	Gln	Leu	Asn	Gly	Ser	Ala	Gly	Pro	Gly
					805					810					815	
	His	Ser	Glu	Leu	Thr	Leu	Leu	Trp	Asp	Arg	Thr	Gly	Val	Pro	Gly	Gly
				820					825					830		
	Ser	Glu	Ile	Ser	Phe	Phe	Phe	Leu	Glu	Pro	Tyr	Arg	Ser	Ser	Ser	Cys
			835					840					845			
	Thr	Ser	Tyr	Ser	Ser	Cys	Leu	Gly	Cys	Leu	Ala	Asp	Gln	Gly	Cys	Gly
		850					855					860				
	Trp	Cys	Leu	Thr	Ser	Ala	Thr	Cys	His	Leu	Arg	Gln	Gly	Gly	Ala	His
	865					870					875					880
	Cys	Gly	Asp	Asp	Gly	Ala	Gly	Gly	Ser	Leu	Leu	Val	Leu	Val	Pro	Thr
					885					890					895	
[0135]	Leu	Cys	Pro	Leu	Cys	Glu	Glu	His	Arg	Asp	Cys	His	Ala	Cys	Thr	Gln
				900					905					910		
	Asp	Pro	Phe	Cys	Glu	Trp	His	Gln	Ser	Thr	Ser	Arg	Lys	Gly	Asp	Ala
			915					920					925			
	Ala	Cys	Ser	Arg	Arg	Gly	Arg	Gly	Arg	Gly	Ala	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu
		930					935					940				
	Glu	Cys	Pro	Pro	Leu	Cys	Ser	Gln	Arg	Leu	Thr	Cys	Glu	Asp	Cys	Leu
	945					950					955					960
	Ala	Asn	Ser	Ser	Gln	Cys	Ala	Trp	Cys	Gln	Ser	Thr	His	Thr	Cys	Phe
					965					970					975	
	Leu	Phe	Ala	Ala	Tyr	Leu	Ala	Arg	Tyr	Pro	His	Gly	Gly	Cys	Arg	Gly
				980					985					990		
	Trp	Asp	Asp	Ser	Val	His	Ser	Glu	Pro	Arg	Cys	Arg	Ser	Cys	Asp	Gly
			995					1000					1005			
	Phe	Leu	Thr	Cys	His	Glu	Cys	Leu	Gln	Ser	His	Glu	Cys	Gly	Trp	

	1010	1015	1020
	Cys Gly Asn Glu Asp Asn Pro Thr Leu Gly Arg Cys Leu Gln Gly 1025 1030 1035		
	Asp Phe Ser Gly Pro Leu Gly Gly Gly Asn Cys Ser Leu Trp Val 1040 1045 1050		
	Gly Glu Gly Leu Gly Leu Pro Val Ala Leu Pro Ala Arg Trp Ala 1055 1060 1065		
	Tyr Ala Arg Cys Pro Asp Val Asp Glu Cys Arg Leu Gly Leu Ala 1070 1075 1080		
	Arg Cys His Pro Arg Ala Thr Cys Leu Asn Thr Pro Leu Ser Tyr 1085 1090 1095		
	Glu Cys His Cys Gln Arg Gly Tyr Gln Gly Asp Gly Ile Ser His 1100 1105 1110		
[0136]	Cys Asn Arg Thr Cys Leu Glu Asp Cys Gly His Gly Val Cys Ser 1115 1120 1125		
	Gly Pro Pro Asp Phe Thr Cys Val Cys Asp Leu Gly Trp Thr Ser 1130 1135 1140		
	Asp Leu Pro Pro Pro Thr Pro Ala Pro Gly Pro Pro Ala Pro Arg 1145 1150 1155		
	Cys Ser Arg Asp Cys Gly Cys Ser Phe His Ser His Cys Arg Lys 1160 1165 1170		
	Arg Gly Pro Gly Phe Cys Asp Glu Cys Gln Asp Trp Thr Trp Gly 1175 1180 1185		
	Glu His Cys Glu Arg Cys Arg Pro Gly Ser Phe Gly Asn Ala Thr 1190 1195 1200		
	Gly Ser Arg Gly Cys Arg Pro Cys Gln Cys Asn Gly His Gly Asp 1205 1210 1215		
	Pro Arg Arg Gly His Cys Asp Asn Leu Ser Gly Leu Cys Phe Cys		

	1220	1225	1230	
	Gln Asp His Thr Glu Gly	Ala His Cys Gln Leu	Cys Ser Pro Gly	
	1235	1240	1245	
	Tyr Tyr Gly Asp Pro Arg	Ala Gly Gly Ser Cys	Phe Arg Glu Cys	
	1250	1255	1260	
	Gly Gly Arg Ala Leu Leu	Thr Asn Val Ser Ser	Val Ala Leu Gly	
	1265	1270	1275	
	Ser Arg Arg Val Gly Gly	Leu Leu Pro Pro Gly	Gly Gly Ala Ala	
	1280	1285	1290	
	Arg Ala Gly Pro Gly Leu	Ser Tyr Cys Val Trp	Val Val Ser Ala	
	1295	1300	1305	
	Thr Glu Glu Leu Gln Pro	Cys Ala Pro Gly Thr	Leu Cys Pro Pro	
	1310	1315	1320	
[0137]	Leu Thr Leu Thr Phe Ser	Pro Asp Ser Ser Thr	Pro Cys Thr Leu	
	1325	1330	1335	
	Ser Tyr Val Leu Ala Phe	Asp Gly Phe Pro Arg	Phe Leu Asp Thr	
	1340	1345	1350	
	Gly Val Val Gln Ser Asp	Arg Ser Leu Ile Ala	Ala Phe Cys Gly	
	1355	1360	1365	
	Gln Arg Arg Asp Arg Pro	Leu Thr Val Gln Ala	Leu Ser Gly Leu	
	1370	1375	1380	
	Leu Val Leu His Trp Glu	Ala Asn Gly Ser Ser	Ser Trp Gly Phe	
	1385	1390	1395	
	Asn Ala Ser Val Gly Ser	Ala Arg Cys Gly Ser	Gly Gly Pro Gly	
	1400	1405	1410	
	Ser Cys Pro Val Pro Gln	Glu Cys Val Pro Gln	Asp Gly Ala Ala	
	1415	1420	1425	
	Gly Ala Gly Leu Cys Arg	Cys Pro Gln Gly Trp	Ala Gly Pro His	

302

304

	2060	2065	2070
	Lys Gly Ala Asp Gly Gly Trp Gln His Cys Val Trp Ser Ser Ser 2075 2080 2085		
	Leu Gln Gln Cys Leu Ser Pro Ser Tyr Leu Pro Leu Arg Cys Met 2090 2095 2100		
	Ala Gly Gly Cys Gly Arg Leu Leu Arg Gly Pro Glu Ser Cys Ser 2105 2110 2115		
	Leu Gly Cys Ala Gln Ala Thr Gln Cys Ala Leu Cys Leu Arg Arg 2120 2125 2130		
	Pro His Cys Gly Trp Cys Ala Trp Gly Gly Gln Asp Gly Gly Gly 2135 2140 2145		
	Arg Cys Met Glu Gly Gly Leu Ser Gly Pro Arg Asp Gly Leu Thr 2150 2155 2160		
[0141]	Cys Gly Arg Pro Gly Ala Ser Trp Ala Phe Leu Ser Cys Pro Pro 2165 2170 2175		
	Glu Asp Glu Cys Ala Asn Gly His His Asp Cys Asn Glu Thr Gln 2180 2185 2190		
	Asn Cys His Asp Gln Pro His Gly Tyr Glu Cys Ser Cys Lys Thr 2195 2200 2205		
	Gly Tyr Thr Met Asp Asn Met Thr Gly Leu Cys Arg Pro Val Cys 2210 2215 2220		
	Ala Gln Gly Cys Val Asn Gly Ser Cys Val Glu Pro Asp His Cys 2225 2230 2235		
	Arg Cys His Phe Gly Phe Val Gly Arg Asn Cys Ser Thr Glu Cys 2240 2245 2250		
	Arg Cys Asn Arg His Ser Glu Cys Ala Gly Val Gly Ala Arg Asp 2255 2260 2265		
	His Cys Leu Leu Cys Arg Asn His Thr Lys Gly Ser His Cys Glu		

	2270	2275	2280
	Gln Cys Leu Pro Leu Phe Val Gly Ser Ala Val Gly Gly Gly Thr 2285 2290 2295		
	Cys Arg Pro Cys His Ala Phe Cys Arg Gly Asn Ser His Ile Cys 2300 2305 2310		
	Ile Ser Arg Lys Glu Leu Gln Met Ser Lys Gly Glu Pro Lys Lys 2315 2320 2325		
	Tyr Ser Leu Asp Pro Glu Glu Ile Glu Asn Trp Val Thr Glu Gly 2330 2335 2340		
	Pro Ser Glu Asp Glu Ala Val Cys Val Asn Cys Gln Asn Asn Ser 2345 2350 2355		
	Tyr Gly Glu Lys Cys Glu Ser Cys Leu Gln Gly Tyr Phe Leu Leu 2360 2365 2370		
[0142]	Asp Gly Lys Cys Thr Lys Cys Gln Cys Asn Gly His Ala Asp Thr 2375 2380 2385		
	Cys Asn Glu Gln Asp Gly Thr Gly Cys Pro Cys Gln Asn Asn Thr 2390 2395 2400		
	Glu Thr Gly Thr Cys Gln Gly Ser Ser Pro Ser Asp Arg Arg Asp 2405 2410 2415		
	Cys Tyr Lys Tyr Gln Cys Ala Lys Cys Arg Glu Ser Phe His Gly 2420 2425 2430		
	Ser Pro Leu Gly Gly Gln Gln Cys Tyr Arg Leu Ile Ser Val Glu 2435 2440 2445		
	Gln Glu Cys Cys Leu Asp Pro Thr Ser Gln Thr Asn Cys Phe His 2450 2455 2460		
	Glu Pro Lys Arg Arg Ala Leu Gly Pro Gly Arg Thr Val Leu Phe 2465 2470 2475		
	Gly Val Gln Pro Lys Phe Thr Asn Val Asp Ile Arg Leu Thr Leu		

	2480	2485	2490
	Asp Val Thr Phe Gly Ala	Val Asp Leu Tyr Val	Ser Thr Ser Tyr
	2495	2500	2505
	Asp Thr Phe Val Val Arg	Val Ala Pro Asp Thr	Gly Val His Thr
	2510	2515	2520
	Val His Ile Gln Pro Pro	Pro Ala Pro Pro Pro	Pro Pro Pro Pro
	2525	2530	2535
	Ala Asp Gly Gly Pro Arg	Gly Ala Gly Asp Pro	Gly Gly Ala Gly
	2540	2545	2550
	Ala Ser Ser Gly Pro Gly	Ala Pro Ala Glu Pro	Arg Val Arg Glu
	2555	2560	2565
	Val Trp Pro Arg Gly Leu	Ile Thr Tyr Val Thr	Val Thr Glu Pro
	2570	2575	2580
[0143]	Ser Ala Val Leu Val Val	Arg Gly Val Arg Asp	Arg Leu Val Ile
	2585	2590	2595
	Thr Tyr Pro His Glu His	His Ala Leu Lys Ser	Ser Arg Phe Tyr
	2600	2605	2610
	Leu Leu Leu Leu Gly Val	Gly Asp Pro Ser Gly	Pro Gly Ala Asn
	2615	2620	2625
	Gly Ser Ala Asp Ser Gln	Gly Leu Leu Phe Phe	Arg Gln Asp Gln
	2630	2635	2640
	Ala His Ile Asp Leu Phe	Val Phe Phe Ser Val	Phe Phe Ser Cys
	2645	2650	2655
	Phe Phe Leu Phe Leu Ser	Leu Cys Val Leu Leu	Trp Lys Ala Lys
	2660	2665	2670
	Gln Ala Leu Asp Gln Arg	Gln Glu Gln Arg Arg	His Leu Gln Glu
	2675	2680	2685
	Met Thr Lys Met Ala Ser	Arg Pro Phe Ala Lys	Val Thr Val Cys

	2690		2695		2700
	Phe Pro Pro Asp Pro Thr	Ala	Pro Ala Ser Ala	Trp Lys Pro Ala	
	2705	2710		2715	
	Gly Leu Pro Pro Pro Ala	Phe	Arg Arg Ser Glu	Pro Phe Leu Ala	
	2720	2725		2730	
	Pro Leu Leu Leu Thr Gly	Ala	Gly Gly Pro Trp	Gly Pro Met Gly	
	2735	2740		2745	
	Gly Gly Cys Cys Pro Pro	Ala	Ile Pro Ala Thr	Thr Ala Gly Leu	
	2750	2755		2760	
	Arg Ala Gly Pro Ile Thr	Leu	Glu Pro Thr Glu	Asp Gly Met Ala	
	2765	2770		2775	
	Gly Val Ala Thr Leu Leu	Leu	Gln Leu Pro Gly	Gly Pro His Ala	
	2780	2785		2790	
[0144]	Pro Asn Gly Ala Cys Leu	Gly	Ser Ala Leu Val	Thr Leu Arg His	
	2795	2800		2805	
	Arg Leu His Glu Tyr Cys	Gly	Gly Gly Gly Gly	Ala Gly Gly Ser	
	2810	2815		2820	
	Gly His Gly Thr Gly Ala	Gly	Arg Lys Gly Leu	Leu Ser Gln Asp	
	2825	2830		2835	
	Asn Leu Thr Ser Met Ser	Leu			
	2840	2845			
	<210>	39			
	<211>	586			
	<212>	PRT			
	<213>	智人(Homo sapiens)			
	<400>	39			
	Met Ala Glu Gly Val Pro Ala Ser Pro Ser Ser Gly Glu Gly Ser Arg				
	1	5	10	15	
	Gly Pro His Ser Gly Val Ile Gln Trp Leu Val Asp Asn Phe Cys Ile				
	20	25	30		

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

Glu Thr Cys Gly Gln Asn Thr Glu Asn Gln Val Asn Pro Ala Thr Phe
50 55 60

Gly Lys Leu Val Arg Leu Val Phe Pro Asp Leu Gly Thr Arg Arg Leu
65 70 75 80

Gly Thr Arg Gly Ser Ala Arg Tyr His Tyr Asp Gly Ile Cys Ile Lys
85 90 95

Lys Ser Ser Phe Phe Tyr Ala Gln Tyr Cys Tyr Leu Ile Gly Glu Lys
100 105 110

Arg Tyr His Ser Gly Asp Ala Ile Ala Phe Glu Lys Ser Thr Asn Tyr
115 120 125

Asn Ser Ile Ile Gln Gln Glu Ala Thr Cys Glu Asp His Ser Pro Met
130 135 140

[0145]

Lys Thr Asp Pro Val Gly Ser Pro Leu Ser Glu Phe Arg Arg Cys Pro
145 150 155 160

Phe Leu Glu Gln Glu Gln Ala Lys Lys Tyr Ser Cys Asn Met Met Ala
165 170 175

Phe Leu Ala Asp Glu Tyr Cys Asn Tyr Cys Arg Asp Ile Leu Arg Asn
180 185 190

Val Glu Asp Leu Leu Thr Ser Phe Trp Lys Ser Leu Gln Gln Asp Thr
195 200 205

Val Met Leu Met Ser Leu Pro Asp Val Cys Gln Leu Phe Lys Cys Tyr
210 215 220

Asp Val Gln Leu Tyr Lys Gly Ile Glu Asp Val Leu Leu His Asp Phe
225 230 235 240

Leu Glu Asp Val Ser Ile Gln Tyr Leu Lys Ser Val Gln Leu Phe Ser
245 250 255

Lys Lys Phe Lys Leu Trp Leu Leu Asn Ala Leu Glu Gly Val Pro Ala
260 265 270

Leu Leu Gln Ile Ser Lys Leu Lys Glu Val Thr Leu Phe Val Lys Arg
275 280 285

Leu Arg Arg Lys Thr Tyr Leu Ser Asn Met Ala Lys Thr Met Arg Met
290 295 300

Val Leu Lys Ser Lys Arg Arg Val Ser Val Leu Lys Ser Asp Leu Gln
305 310 315 320

Ala Ile Ile Asn Gln Gly Thr Leu Ala Thr Ser Lys Lys Ala Leu Ala
325 330 335

Ser Asp Arg Ser Gly Ala Asp Glu Leu Glu Asn Asn Pro Glu Met Lys
340 345 350

Cys Leu Arg Asn Leu Ile Ser Leu Leu Gly Thr Ser Thr Asp Leu Arg
355 360 365

[0146]

Val Phe Leu Ser Cys Leu Ser Ser His Leu Gln Ala Phe Val Phe Gln
370 375 380

Thr Ser Arg Ser Lys Glu Glu Phe Thr Lys Leu Ala Ala Ser Phe Gln
385 390 395 400

Leu Arg Trp Asn Leu Leu Leu Thr Ala Val Ser Lys Ala Met Thr Leu
405 410 415

Cys His Arg Asp Ser Phe Gly Ser Trp His Leu Phe His Leu Leu Leu
420 425 430

Leu Glu Tyr Met Ile His Ile Leu Gln Ser Cys Leu Glu Glu Glu Glu
435 440 445

Glu Glu Glu Asp Met Gly Thr Val Lys Glu Met Leu Pro Asp Asp Pro
450 455 460

Thr Leu Gly Gln Pro Asp Gln Ala Leu Phe His Ser Leu Asn Ser Ser
465 470 475 480

Leu Ser Gln Ala Cys Ala Ser Pro Ser Met Glu Pro Leu Gly Val Met
485 490 495

Pro Thr His Met Gly Gln Gly Arg Tyr Pro Val Gly Val Ser Asn Met
500 505 510

Val Leu Arg Ile Leu Gly Phe Leu Val Asp Thr Ala Met Gly Asn Lys
515 520 525

Leu Ile Gln Val Leu Leu Glu Asp Glu Thr Thr Glu Ser Ala Val Lys
530 535 540

Leu Ser Leu Pro Met Gly Gln Glu Ala Leu Ile Thr Leu Lys Asp Gly
545 550 555 560

Gln Gln Phe Val Ile Gln Ile Ser Asp Val Pro Gln Ser Ser Glu Asp
565 570 575

Ile Tyr Phe Arg Glu Asn Asn Ala Asn Val
580 585

[0147]

<210> 40
<211> 459
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 40

Met Glu Gly Ser Ala Ser Pro Pro Glu Lys Pro Arg Ala Arg Pro Ala
1 5 10 15

Ala Ala Val Leu Cys Arg Gly Pro Val Glu Pro Leu Val Phe Leu Ala
20 25 30

Asn Phe Ala Leu Val Leu Gln Gly Pro Leu Thr Thr Gln Tyr Leu Trp
35 40 45

His Arg Phe Ser Ala Asp Leu Gly Tyr Asn Gly Thr Arg Gln Arg Gly
50 55 60

Gly Cys Ser Asn Arg Ser Ala Asp Pro Thr Met Gln Glu Val Glu Thr
65 70 75 80

Leu Thr Ser His Trp Thr Leu Tyr Met Asn Val Gly Gly Phe Leu Val
85 90 95

Gly Leu Phe Ser Ser Thr Leu Leu Gly Ala Trp Ser Asp Ser Val Gly
100 105 110

Arg Arg Pro Leu Leu Val Leu Ala Ser Leu Gly Leu Leu Leu Gln Ala
115 120 125

Leu Val Ser Val Phe Val Val Gln Leu Gln Leu His Val Gly Tyr Phe
130 135 140

Val Leu Gly Arg Ile Leu Cys Ala Leu Leu Gly Asp Phe Gly Gly Leu
145 150 155 160

Leu Ala Ala Ser Phe Ala Ser Val Ala Asp Val Ser Ser Ser Arg Ser
165 170 175

Arg Thr Phe Arg Met Ala Leu Leu Glu Ala Ser Ile Gly Val Ala Gly
180 185 190

[0148]

Met Leu Ala Ser Leu Leu Gly Gly His Trp Leu Arg Ala Gln Gly Tyr
195 200 205

Ala Asn Pro Phe Trp Leu Ala Leu Ala Leu Leu Ile Ala Met Thr Leu
210 215 220

Tyr Ala Ala Phe Cys Phe Gly Glu Thr Leu Lys Glu Pro Lys Ser Thr
225 230 235 240

Arg Leu Phe Thr Phe Arg His His Arg Ser Ile Val Gln Leu Tyr Val
245 250 255

Ala Pro Ala Pro Glu Lys Ser Arg Lys His Leu Ala Leu Tyr Ser Leu
260 265 270

Ala Ile Phe Val Val Ile Thr Val His Phe Gly Ala Gln Asp Ile Leu
275 280 285

Thr Leu Tyr Glu Leu Ser Thr Pro Leu Cys Trp Asp Ser Lys Leu Ile
290 295 300

Gly Tyr Gly Ser Ala Ala Gln His Leu Pro Tyr Leu Thr Ser Leu Leu
305 310 315 320

Ala Leu Lys Leu Leu Gln Tyr Cys Leu Ala Asp Ala Trp Val Ala Glu
325 330 335

Ile Gly Leu Ala Phe Asn Ile Leu Gly Met Val Val Phe Ala Phe Ala
340 345 350

Thr Ile Thr Pro Leu Met Phe Thr Gly Tyr Gly Leu Leu Phe Leu Ser
355 360 365

Leu Val Ile Thr Pro Val Ile Arg Ala Lys Leu Ser Lys Leu Val Arg
370 375 380

Glu Thr Glu Gln Gly Ala Leu Phe Ser Ala Val Ala Cys Val Asn Ser
385 390 395 400

Leu Ala Met Leu Thr Ala Ser Gly Ile Phe Asn Ser Leu Tyr Pro Ala
405 410 415

[0149]

Thr Leu Asn Phe Met Lys Gly Phe Pro Phe Leu Leu Gly Ala Gly Leu
420 425 430

Leu Leu Ile Pro Ala Val Leu Ile Gly Met Leu Glu Lys Ala Asp Pro
435 440 445

His Leu Glu Phe Gln Gln Phe Pro Gln Ser Pro
450 455

<210> 41

<211> 173

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 41

Met His Trp Lys Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Tyr Asn Ala Glu
1 5 10 15

Ala Ser Met Cys His Arg Trp Ser Arg Ala Val Leu Phe Pro Ala Ala
20 25 30

His Arg Pro Lys Arg Ser Ser Ser Leu Pro Leu Asn Pro Val Leu Gln
35 40 45

Thr Ser Leu Glu Glu Val Glu Leu Leu Tyr Glu Phe Leu Leu Ala Glu
50 55 60

Leu Glu Ile Ser Pro Asp Leu Gln Ile Ser Ile Lys Asp Glu Glu Leu
65 70 75 80

Ala Ser Leu Arg Lys Ala Ser Asp Phe Arg Thr Val Cys Asn Asn Val
85 90 95

Ile Pro Lys Ser Ile Pro Asp Ile Arg Arg Leu Ser Ala Ser Leu Ser
100 105 110

Ser His Pro Gly Ile Leu Lys Lys Glu Asp Phe Glu Arg Thr Val Leu
115 120 125

Thr Leu Ala Tyr Thr Ala Tyr Arg Thr Ala Leu Ser His Gly His Gln
130 135 140

[0150]

Lys Asp Ile Trp Ala Gln Ser Leu Val Ser Leu Phe Gln Ala Leu Arg
145 150 155 160

His Asp Leu Met Arg Ser Ser Gln Pro Gly Val Pro Pro
165 170

<210> 42

<211> 245

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 42

Met Thr Leu Phe Pro Val Leu Leu Phe Leu Val Ala Gly Leu Leu Pro
1 5 10 15

Ser Phe Pro Ala Asn Glu Asp Lys Asp Pro Ala Phe Thr Ala Leu Leu
20 25 30

Thr Thr Gln Thr Gln Val Gln Arg Glu Ile Val Asn Lys His Asn Glu
35 40 45

Leu Arg Arg Ala Val Ser Pro Pro Ala Arg Asn Met Leu Lys Met Glu

	50		55		60														
	Trp	Asn	Lys	Glu	Ala	Ala	Ala	Asn	Ala	Gln	Lys	Trp	Ala	Asn	Gln	Cys			
	65					70					75					80			
	Asn	Tyr	Arg	His	Ser	Asn	Pro	Lys	Asp	Arg	Met	Thr	Ser	Leu	Lys	Cys			
					85					90					95				
	Gly	Glu	Asn	Leu	Tyr	Met	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Trp	Ser	Gln	Ala			
				100					105					110					
	Ile	Gln	Ser	Trp	Phe	Asp	Glu	Tyr	Asn	Asp	Phe	Asp	Phe	Gly	Val	Gly			
			115					120					125						
	Pro	Lys	Thr	Pro	Asn	Ala	Val	Val	Gly	His	Tyr	Thr	Gln	Val	Val	Trp			
		130					135					140							
	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Leu	Val	Gly	Cys	Gly	Asn	Ala	Tyr	Cys	Pro	Asn	Gln			
	145					150				155						160			
[0151]	Lys	Val	Leu	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	Val	Cys	Gln	Tyr	Cys	Pro	Ala	Gly	Asn			
					165					170					175				
	Trp	Ala	Asn	Arg	Leu	Tyr	Val	Pro	Tyr	Glu	Gln	Gly	Ala	Pro	Cys	Ala			
				180					185					190					
	Ser	Cys	Pro	Asp	Asn	Cys	Asp	Asp	Gly	Leu	Cys	Thr	Asn	Gly	Cys	Lys			
			195					200					205						
	Tyr	Glu	Asp	Leu	Tyr	Ser	Asn	Cys	Lys	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Leu	Thr			
		210					215					220							
	Cys	Lys	His	Gln	Leu	Val	Arg	Asp	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Cys	Asn	Cys			
	225					230					235					240			
	Ser	Asn	Ser	Ile	Tyr														
					245														
<210>	43																		
<211>	13																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列(Artificial Sequence)																		

<220>

<223> 合成生成肽

<400> 43

Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly
1 5 10

<210> 44

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成生成肽

[0152] <400> 44

Gly Gly Met Glu Asp Ile Tyr Phe Glu Phe Met Gly Gly Lys Lys Lys
1 5 10 15

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成生成肽

<400> 45

Lys Lys Lys Gly Gln Glu Glu Glu Tyr Val Phe Ile Glu
1 5 10