(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113226324 B
(45)授权公告日 2024.12.31

(21)申请号 201980073376.6
(22)申请日 2019.09.11
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113226324 A
(43)申请公布日 2021.08.06
(30)优先权数据
2018/0103 2018.09.11 BE
2018/0114 2018.09.27 BE
62/729,808 2018.09.11 US
62/737,723 2018.09.27 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/074208 2019.09.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/053263 EN 2020.03.19
(73)专利权人 ITEOS比利时公司
地址 比利时哥斯利
(72)发明人 S.格罗西格纳尼 P.迪金森
M.德马塔斯 E.J.K.H.豪奇斯
R.G.马里利尔 C.马蒂诺利
O.德亨奥 G.德里森斯
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 秦剑
(51)Int.Cl.
A61K 31/519(2006.01)
C07D 497/14(2006.01)
A61K 31/337(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61K 31/555(2006.01)
A61K 31/704(2006.01)
A61K 31/7068(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)
A61K 47/12(2006.01)
A61K 47/14(2006.01)
A61K 47/22(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61K 9/48(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 110678472 A,2020.01.10
审查员 钟远林

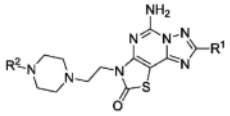
权利要求书4页 说明书89页
序列表2页 附图13页

(54)发明名称

作为A2A抑制剂的硫代氨基甲酸酯衍生物、其药物组合物以及与抗癌剂的组合

(57)摘要

本发明涉及式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物,其适用作A2A腺苷受体(A2AR)抑制剂(I)。本发明特别涉及一种药物组合物,其包含式(I)的A2A抑制剂和脂质载剂,诸如月桂酰聚乙二醇-32甘油酯、D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯或其混合物。本发明的药物组合物尤其适用于治疗癌症时的口服给药。本发明还涉及一种组合,其包含式(I)的A2A受体抑制剂和抗癌剂。所述抗癌剂是例如免疫治疗剂,诸如检查点抑制剂。本发明进一步涉及包含所述组合的药物组合物和成分试剂盒。另外,本发明的组合尤其适用于治疗和/或预防癌症。

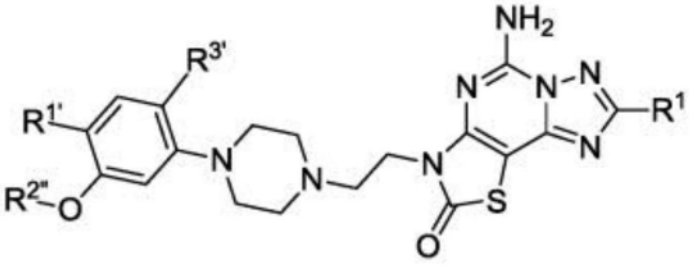


(I)

CN 113226324 B

1.一种药物组合物,其包含:

(a)式(Ia-1b)的化合物:



(Ia-1b)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1表示呋喃基;

$R^{1'}$表示H或F;

$R^{3'}$表示H或F;

$R^{2''}$表示被一个烷基亚砜基团取代的乙基;

(b)脂质载剂,其选自月桂酰聚氧乙烯-32甘油酯、D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯及其混合物;以及

(c)任选一种或多种其他药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述式(Ia-1b)的化合物选自由以下组成的组:

(R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

(-)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

及其药学上可接受的盐。

3.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述式(Ia-1b)的化合物选自:

(R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

及其药学上可接受的盐。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物的盐是盐酸盐或乙磺酸盐。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其进一步包含PEG。

6.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其进一步包含抗氧化剂,其选自丁基羟基甲苯(BHT)、丁基羟基茴香醚(BHA)、柠檬酸、焦亚硫酸钠、抗坏血酸、甲硫氨酸和维生素E。

7.根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述抗氧化剂是BHT。

8.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其进一步包含润湿剂,其选自十二

烷基硫酸钠、维生素E TPGS、多库酯钠、聚山梨酯80和泊洛沙姆407。

9.根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述润湿剂是十二烷基硫酸钠。

10.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其进一步包含沉淀抑制剂,其选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和泊洛沙姆407。

11.根据权利要求10所述的药物组合物,其中所述沉淀抑制剂是聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

12.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述式(Ia-1b)的化合物以5%至15%w/w范围内的量存在。

13.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述脂质载剂以在70%至90%w/w范围内的量存在。

14.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物可以被配制成胶囊、片剂或颗粒剂。

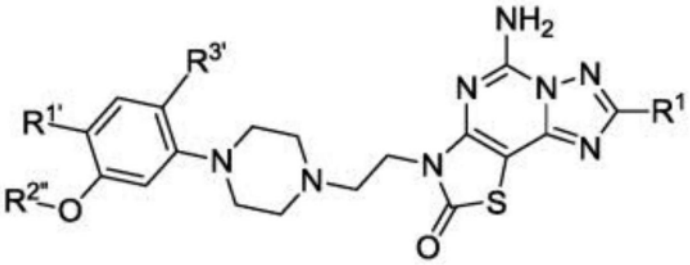
15.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其被配制成胶囊,其中胶囊壳由明胶和任选地另外的组分构成,其中所述另外的组分包括聚乙二醇和十二烷基硫酸钠。

16.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其用于治疗癌症。

17.根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述癌症选自乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、甲状腺癌和尿路上皮癌。

18.一种组合药物,其包含:

(a)至少一种式(Ia-1b)的化合物:



(Ia-1b)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1表示呋喃基;

$R^{1'}$表示H或F;

$R^{3'}$表示H或F;

$R^{2''}$表示被一个烷基亚砜基团取代的乙基;及

(b)至少一种抗癌剂,其选自抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体、CD39抑制剂、POM-1、奥沙利铂和阿霉素。

19.根据权利要求18所述的组合药物,其中所述式(Ia-1b)的化合物选自由以下组成的组:

(R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙

基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

(-)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

及其药学上可接受的盐。

20.根据权利要求18所述的组合药物,其中所述式(Ia-1b)的化合物选自:

(R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

及其药学上可接受的盐。

21.根据权利要求18所述的组合药物,其包含至少一种如权利要求18所限定的式(Ia-1b)的化合物和至少两种如权利要求18所限定的抗癌剂。

22.一种药物组合物,其包含:

(a)至少一种如权利要求18所限定的式(Ia-1b)的化合物;和

(b)至少一种如权利要求18所限定的抗癌剂。

23.一种试剂盒,其包含:

(a)第一成分,其包含至少一种如权利要求18所限定的式(Ia-1b)的化合物;和

(b)第二成分,其包含至少一种如权利要求18所限定的抗癌剂。

24.根据权利要求18至21中任一项所述的组合药物、根据权利要求22所述的药物组合物、根据权利要求23所述的试剂盒,它们用于医学用途。

25.根据权利要求18至21中任一项所述的组合药物、根据权利要求22所述的药物组合物、根据权利要求23所述的试剂盒,它们用于治疗癌症。

26.根据权利要求25所述的组合药物、药物组合物或试剂盒,其中所述癌症选自乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、甲状腺癌和尿路上皮癌。

27.根据权利要求25所述的组合药物或试剂盒,其中所述抗癌剂和所述式(Ia-1b)的化合物将要向有此需要的患者依次和/或同时施用。

28.根据权利要求25所述组合药物或试剂盒,其中所述抗癌剂和所述式(Ia-1b)的化合物经由不同的施用途径向有此需要的患者施用。

29.根据权利要求18至21中任一项所述的组合药物或根据权利要求1-17和22任一项所述的药物组合物或根据权利要求23所述的试剂盒在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、结肠直肠癌、淋巴瘤和纤维肉瘤。

30.根据权利要求18至21中任一项所述的组合药物或根据权利要求22所述的药物组合物或根据权利要求23所述的试剂盒在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述抗癌剂和所述式(Ia-1b)的化合物向有此需要的患者依次和/或同时施用,其中所述癌症选自乳腺癌、结肠直肠癌、淋巴瘤和纤维肉瘤。

31.根据权利要求18至21中任一项所述的组合药物或根据权利要求22所述的药物组合物或根据权利要求23所述的试剂盒在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述抗癌剂和所述式(Ia-1b)的化合物经由不同的施用途径向有此需要的患者施用,其中所述癌症选

自乳腺癌、结肠直肠癌、淋巴瘤和纤维肉瘤。

32.药物组合物,其包含

a)5%至15%w/w如权利要求1所述的式(Ia-1b)的化合物;

b)70%至90%w/w月桂酰聚氧乙烯-32甘油酯;

c)10%至25%w/w的PEG400;和

d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT。

33.权利要求32所述的药物组合物,其包含

a)5%至15%w/w如权利要求1所述的式(Ia-1b)的化合物;

b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧乙烯-32甘油酯;

c)10%至25%w/w的PEG400;和

d)0.01%至0.5%w/w的BHT。

34.药物组合物,其包含

a)5%至15%w/w如权利要求1所述的式(Ia-1b)的化合物;

b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧乙烯-32甘油酯;

c)10%至25%w/w的PEG3350;

d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;和

e)任选0.5%至10%w/w的泊洛沙姆407。

35.药物组合物,其包含

a)5%至15%w/w如权利要求1所述的式(Ia-1b)的化合物;

b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧乙烯-32甘油酯;

c)5%至10%w/w的辛酸;和

d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT。

36.权利要求32-35任一项所述的药物组合物,其中式(Ia-1b)的化合物为(R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮或其药学上的盐。

37.权利要求32-35任一项所述的药物组合物,其中式(Ia-1b)的化合物为(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮或其药学上的盐。

38.权利要求32-35任一项所述的药物组合物,其中式(Ia-1b)的化合物为(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮的盐酸盐。

39.权利要求32-35任一项所述的药物组合物,其中式(Ia-1b)的化合物为(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮的乙磺酸盐。

40.(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮的盐酸盐。

41.(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮的乙磺酸盐。

作为A2A抑制剂的硫代氨基甲酸酯衍生物、其药物组合物以及与抗癌剂的组合

发明领域

[0001] 本发明涉及硫代氨基甲酸酯衍生物,其适用作A2A腺苷受体(A2AR)抑制剂。

[0002] 本发明特别涉及一种药物组合物,其包含硫代氨基甲酸酯衍生物作为腺苷A2A受体抑制剂。本发明的药物组合物尤其适用于治疗癌症时的口服给药。

[0003] 本发明还涉及一种组合,其包含A2A腺苷受体(A2AR)抑制剂和抗癌剂。所述A2AR抑制剂是如下文所限定的式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物。所述抗癌剂是例如免疫治疗剂,例如像检查点抑制剂。本发明进一步涉及包含所述组合的药物组合物和成分试剂盒。本发明的组合尤其适用于治疗和/或预防癌症。

[0004] 发明背景

[0005] 肿瘤中的许多免疫抑制机制是正常组织中生理免疫调节所共有的。这种免疫调节对于保持免疫系统处于控制之下以阻止自身反应性免疫应答并防止正在进行的免疫应答引起严重的组织损伤非常重要。缺乏生理免疫调节常常导致伴随自身免疫的压倒性的免疫激活。例如,CTLA-4是通过阻断经由CD28-B7相互作用的共刺激信号来负调节T细胞活性的生理机制。CTLA4的缺乏会引起非特异性T细胞活化,而CTLA-4缺陷型小鼠会在数周内因大量淋巴细胞组织浸润而死亡。PD-1在与其配体PD-L1和PD-L2相互作用时也提供T细胞抑制信号。已知小鼠中PD-1的缺乏会导致各种类型的自身免疫性病症,这取决于遗传品系。

[0006] 除了免疫抑制信号的细胞表面转导物(例如CTLA-4和PD-1)外,肿瘤微环境中的免疫抑制还涉及抗炎性细胞因子(IL-10、TGF-β)、酶(吲哚胺-2,3-双加氧酶)和专职的免疫调节细胞(调节性T细胞、骨髓来源的抑制性细胞MDSC)。这些免疫抑制机制在控制正常组织的免疫应答中起重要作用。由于肿瘤利用这种生理性免疫调节机制来保护其组织免受免疫攻击,所以这些旨在预防炎症性并发症的机制现已证明是阻碍自发性癌症消退和免疫性癌症治疗的主要障碍。对肿瘤中免疫抑制机制的鉴定指出了恢复抗肿瘤免疫应答的分子靶标。因此,这些负免疫调节机制,即所谓的免疫检查点,成为药物开发中的焦点。针对PD1、PDL1或CTLA4的抗体已被批准用作多种适应症(诸如转移性黑素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、霍奇金氏淋巴瘤、头颈癌、尿路上皮癌、肝细胞癌)的抗癌疗法,以及具有两种特定遗传特征(即错配修复缺陷和高微卫星不稳定性)之一的实体肿瘤患者的治疗(与癌症类型无关)。

[0007] 细胞外腺苷已知是免疫功能的抑制剂。虽然细胞内腺苷参与能量代谢、核酸代谢和甲硫氨酸循环,但细胞外腺苷在细胞间信号传导中起重要作用。它的信号通过细胞表面上的G蛋白偶联腺苷受体传递,并影响多种生理功能,包括神经系统、心血管系统和免疫系统。

[0008] 肿瘤含有高水平的细胞外腺苷,提示肿瘤细胞可能受益于其免疫抑制作用和分解代谢能量的产生(Allard等人,Curr.Opin.Pharmacol.,2016,29,7-16;Otta A.,Frontiers in Immunology,2016,7:109)。这种高水平的细胞外腺苷可能是由于CD73酶的过表达,该酶负责细胞外腺苷的产生。CD73被许多肿瘤过表达,通过免疫组织化学法(www.proteinatlas.org)测得以下所有肿瘤均在>50%的肿瘤表面中表达中等或高水平的

CD73:乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、甲状腺癌、尿路上皮癌。

[0009] 在4种已知类型的腺苷受体中,A2A腺苷受体(A2AR)是大多数免疫细胞中主要表达的亚型。刺激A2AR通常会提供抑制T细胞(增殖、细胞因子产生、细胞毒性)、NK细胞(细胞毒性)、NKT细胞(细胞因子产生、CD40L上调)、巨噬细胞/树突状细胞(抗原呈递、细胞因子产生)和中性粒细胞(氧化迸发)的活性的免疫抑制信号。发现肿瘤中高水平的细胞外腺苷的存在在逃避抗肿瘤免疫应答中起重要作用。特别是,已证明A2AR缺陷型小鼠可自发地消退接种的肿瘤,而野生型小鼠则没有显示出相似的肿瘤消退。A2AR拮抗剂在携带肿瘤的野生型动物中也是有益的。重要的是,T细胞和NK细胞的耗竭削弱了A2AR拮抗剂对肿瘤生长的阻滞作用,提示抗肿瘤细胞免疫应答得到了改善。T细胞和NK细胞的效应功能对A2AR刺激敏感。另外,当在存在A2AR激动剂的情况下被激活时,即使去除A2AR激动剂后,T细胞的效应功能也持续受到损害。此结果提示,肿瘤中富含腺苷的环境可能诱导对肿瘤细胞无反应的T细胞。

[0010] 因此,鉴于A2A受体在大多数免疫细胞且特别是效应免疫细胞(诸如T细胞和NK细胞)中表达,并且鉴于A2A受体参与产生腺苷的组织,因此认为A2A抑制剂可在所有癌症适应症中发挥作用。

[0011] 因此,需要能够在肿瘤环境中恢复免疫功能的A2A抑制剂。

[0012] 已知腺苷是许多其他生理功能的内源性调节剂。例如,在中枢神经系统(CNS)层面上,已知腺苷诱导镇静、抗焦虑和抗癫痫作用的水平。

[0013] 因此,先前已开发出A2A抑制剂用于治疗抑郁症和神经退行性疾病,诸如帕金森氏病或阿尔茨海默氏病(Pinna A.,CNS Drugs,2014,28,455)。开发用于治疗CNS疾病的最先进的A2A抑制剂之一是Preladenant(Hodgson RA等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.,2009,330(1),294-303;Hauser RA等人,JAMA Neurol.,2015,72(12),1491-500)。

[0014] 然而,为了在CNS中靶向A2A受体,已将此类先前开发的A2A抑制剂设计为穿过血脑屏障。

[0015] 鉴于与脑相比,肿瘤中的腺苷水平更高,将需要量高得多的化合物才能达到治疗癌症的免疫功能恢复所需的效果。因此,为了避免有害的副作用,与所有先前开发的A2A抑制剂相反,应当提供具有有限(如果有的话)的CNS穿透性的A2A抑制剂。

[0016] 申请人在国际专利申请PCT/EP2018/058301中提供了一系列非脑穿透性A2A抑制剂,它们是硫代氨基甲酸酯衍生物,适用于恢复肿瘤环境中的免疫功能。

[0017] 但是,这些化合物在水性缓冲液中的溶解度非常低,在肠道中的溶解度很低,因此口服生物利用度也很低。因此,需要适合于经口施用的这些化合物的药物制剂。

[0018] 如以下实验部分所证明的,申请人特此提供了使硫代氨基甲酸酯A2A抑制剂具有合适的口服生物利用度的药物组合物。

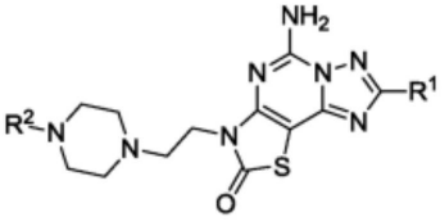
[0019] 此外,抗癌剂例如像免疫治疗剂、化学治疗剂或抗血管生成剂或其组合的抗癌效果可能仍然不足。这可能至少部分是由于如上所述的肿瘤免疫逃逸机制。

[0020] 尚未报道A2AR抑制剂(特别是WO2018/178338中公开的硫代氨基甲酸酯衍生物)与其他抗癌剂的特定组合。在本文中,申请人提供了包含如WO2018/178338中公开的腺苷A2A受体抑制剂与另一种抗癌剂例如免疫抑制剂诸如检查点抑制剂的组合。

发明内容

[0021] 因此,本发明涉及一种药物组合物,其包含:

[0022] (a)如下所限定的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;

[0023] 

(I)

[0024] (b)液体载剂,选自月桂酰聚氧-32甘油酯、D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯及其混合物;以及

[0025] (c)任选一种或多种其他药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0026] 在一个实施方案中,式(I)的化合物具有以下定义的子式,特别是式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-1a)、(Ia-1b)、(Ia-1c)或(Ia-1d)。在一个实施方案中,式(I)的化合物是下表1中列出的那些之一。在一个特定实施方案中,式(I)的化合物选自:

[0027] (R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

[0028] (+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

[0029] 及其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0030] 在一个实施方案中,式(I)的化合物呈盐的形式,其中所述盐是盐酸盐或乙磺酸盐。

[0031] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物进一步包含PEG 400和/或PEG 3350。在一个实施方案中,本发明的药物组合物进一步包含辛酸。

[0032] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物进一步包含抗氧化剂,其可以是例如丁基羟基甲苯(BHT)。

[0033] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物进一步包含润湿剂;优选地,所述润湿剂选自十二烷基硫酸钠、维生素E TPGS、多库酯钠、聚山梨酯80和泊洛沙姆407;更优选地,所述润湿剂是十二烷基硫酸钠。

[0034] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物进一步包含沉淀抑制剂;优选地,所述沉淀抑制剂选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和泊洛沙姆407;更优选是羟丙基甲基纤维素。

[0035] 在一个实施方案中,在本发明的药物组合物中,式(I)的化合物以在1%至20%w/w、优选5%至15%w/w范围内、更优选约10%w/w的量存在。

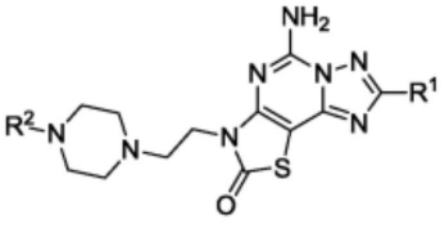
[0036] 在一个实施方案中,在本发明的药物组合物中,脂质载剂以在55%至99%w/w、优选60%至95%w/w、更优选70%至90%w/w范围内的量存在。

[0037] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可以配制成胶囊、片剂或颗粒剂。在一个实施方案中,当本发明的药物组合物配制成胶囊时,胶囊壳由明胶构成,且其中另外的组分任选地包括在胶囊壳中,例如像聚乙二醇和十二烷基硫酸钠。

[0038] 本发明进一步涉及一种治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者施用治疗上可接受有效量的根据本发明的药物组合物。在一个实施方案中,癌症选自乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、甲状腺癌和尿路上皮癌。

[0039] 因此,本发明涉及一种组合,其包含:

[0040] (a)至少一种式(I)的化合物:

[0041] 

(I)

[0042] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R^1和R^2如下所限定;和

[0043] (b)至少一种抗癌剂。

[0044] 在一个实施方案中,式(I)的化合物具有如下所限定的式(Ia)、(Ia-1)或(Ia-1b)。在一个实施方案中,式(I)的化合物是下表1中列出的那些之一。

[0045] 在一个实施方案中,抗癌剂选自免疫治疗剂、化学治疗剂、抗血管生成剂、多药耐药相关蛋白抑制剂、放射治疗剂及其任何组合。

[0046] 在一个实施方案中,免疫治疗剂选自检查点抑制剂、检查点激动剂、IDO抑制剂、PI3K抑制剂、腺苷受体抑制剂、产腺苷的酶抑制剂、CD40激动剂、IL2变体、免疫细胞、治疗性疫苗或其任何组合。

[0047] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是选自PD-1、PD-L1、CTLA-4和TIGIT的检查点蛋白的抑制剂。

[0048] 在一个实施方案中,PD-1抑制剂是抗PD-1抗体;PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体;CTLA-4抑制剂是抗CTLA-4抗体且TIGIT抑制剂是抗TIGIT抗体。

[0049] 在一个实施方案中,化学治疗剂选自抗癌烷基化剂、抗癌抗代谢物、抗癌抗生素、植物来源的抗癌剂、抗癌铂配位化合物、Parp抑制剂、抗激素敏感性癌症剂及其任何组合。在一个实施方案中,抗癌抗生素是阿霉素。在一个实施方案中,抗癌铂配位化合物是奥沙利铂。在一个实施方案中,化学治疗剂的组合选自:(i)由亚叶酸、氟尿嘧啶和奥沙利铂组成的组合;(ii)由卡铂和紫杉醇组成的组合;以及(iii)由吉西他滨和nab-紫杉醇组成的组合。

[0050] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种如本文所限定的式(I)的化合物和至少两种如本文所限定的抗癌剂。

[0051] 本发明还涉及一种药物组合物,其包含:

[0052] (a)至少一种如本文所限定的式(I)的化合物;和

[0053] (b)至少一种如本文所限定的抗癌剂。

[0054] 本发明进一步涉及一种成分试剂盒,其包含:

[0055] (a)第一成分,其包含至少一种如本文所限定的式(I)的化合物;和

[0056] (b)第二成分,其包含至少一种如本文所限定的抗癌剂。

[0057] 在一个实施方案中,根据本发明的组合、药物组合物或成分试剂盒用于医学用途。

[0058] 在一个实施方案中,根据本发明的组合、药物组合物或成分试剂盒用于治疗和/或

预防癌症。

[0059] 在一个实施方案中,癌症选自乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、甲状腺癌和尿路上皮癌。

[0060] 在一个实施方案中,根据本发明的组合或成分试剂盒的组成部分将要向有此需要的患者依次和/或同时施用。

[0061] 在一个实施方案中,根据本发明的组合或成分试剂盒的组成部分将要经由不同的施用途径向有此需要的患者施用。

[0062] 定义

[0063] 在本发明中,下列术语具有以下含义:

[0064] 术语“醛”是指基团-CHO。

[0065] 术语“烯基”是指不饱和烃基,其可以是直链或支链的,包含一个或多个碳-碳双键。合适的烯基包含2至6个碳原子,优选2至4个碳原子,再更优选2至3个碳原子。烯基的实例是乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基及其异构体、2-己烯基及其异构体、2,4-戊二烯基等。

[0066] 术语“烯基羰基”是指基团-(C=O)-烯基,其中烯基如本文所定义。

[0067] 术语“烯基羰基氨基”是指基团-NH-(C=O)-烯基,其中烯基如本文所定义。

[0068] 术语“烷氧基”是指基团-O-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0069] 术语“烷基”是指式C_nH_{2n+1}的烃基,其中n是大于或等于1的数字。通常,本发明的烷基包含1至8个碳原子,更优选地,本发明的烷基包含1至6个碳原子。烷基可为直链或支链的。合适的烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基和辛基。

[0070] 术语“烷基氨基烷基”是指基团-烷基-NH-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0071] 术语“烷基氨基烷基氨基羰基”是指基团-(C=O)-NH-烷基-NH-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0072] 术语“(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基”是指基团-(C=O)-NR^1R^2,其中R^1是烷基且R^2是-烷基-NH-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0073] 术语“烷基氨基烷基羰基”是指基团-(C=O)-烷基-NH-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0074] 术语“烷基羰基”是指基团-(C=O)-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0075] 术语“烷基杂芳基”是指被烷基取代的任何杂芳基,其中烷基如本文所定义。

[0076] 术语“烷氧基羰基”是指基团-(C=O)-O-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0077] 术语“烷基磺酰基”是指基团-SO_2-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0078] 术语“烷基砜烷基”是指基团-烷基-SO_2-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0079] 术语“烷基磺酰亚胺基”是指基团-S(=O)(=NH)-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0080] 术语“烷基亚砜”是指基团-(S=O)-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0081] 术语“烷基亚砜烷基”是指基团-烷基-SO-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0082] 术语“炔烃”是指一类单价不饱和烃基,其中不饱和度是由于存在一个或多个碳-碳三键而引起的。炔基通常且优选具有与上述烷基相同的碳原子数。炔基的非限制性实例是乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基及其异构体、2-己炔基及其异构体等。

[0083] 术语“炔基烷基”是指基团-烷基-炔基,其中烷基和炔基如本文所定义。

[0084] 术语“氨基”是指基团-NH_2。

[0085] 术语“氨基烷基”是指基团-烷基-NH_2,其中烷基如本文所定义。术语“氨基烷基氨基羰基”是指基团-(C=O)-NH-烷基-NH_2,其中烷基如本文所定义。

[0086] 术语“氨基烷基羰基氨基”是指基团-NH-(C=O)-烷基-NH_2,其中烷基如本文所定义。

[0087] 术语“氨基羰基”是指基团-(C=O)-NH_2。

[0088] 术语“(氨基羰基烷基)(烷基)氨基”是指基团-NR^1R^2,其中R^1是烷基且R^2是-烷基-(C=O)-NH_2基团,其中烷基如本文所定义。

[0089] 术语“氨基羰基烷基氨基”是指基团-NH-烷基-(C=O)-NH_2,其中烷基如本文所定义。

[0090] 术语“氨基磺酰基”是指基团-SO_2-NH_2。

[0091] 术语“抗氧化剂”是指减少或避免其他物质氧化的剂。

[0092] 术语“芳基”是指具有单环(即苯基)或稠合在一起的多个芳环(例如萘基)的多不饱和芳族烃基,其通常含有5至12个原子;优选5至10个;更优选地,芳基是5或6元芳基。芳基的非限制性实例包括苯基、萘基。

[0093] 术语“羰基”是指基团-(C=O)-。

[0094] 术语“羰基氨基”是指基团-NH-(C=O)-。

[0095] 术语“环烷基”是指环状烷基,即具有1或2个环状结构的单价、饱和或不饱和烃基。环烷基包括单环或双环烃基。环烷基可在环中包含3个或更多个碳原子,并且根据本发明,通常包含3至10个、更优选3至8个碳原子;还更优选地更优选地,环烷基是5或6元环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0096] 术语“环烷氧基”是指基团-O-环烷基,其中环烷基如本文所定义。

[0097] 术语“二烷基氨基”是指基团-NR^1R^2,其中R^1和R^2均独立地是如本文所定义的烷基。

[0098] 术语“二烷基氨基烷基”是指基团-烷基-NR^1R^2,其中R^1和R^2均独立地是如本文所定义的烷基。

[0099] 术语“二烷基氨基烷基氨基羰基”是指基团-(C=O)-NH-烷基-NR^1R^2,其中R^1和R^2均是如本文所定义的烷基。

[0100] 术语“二烷基氨基烷基羰基”是指基团-(C=O)-烷基-NR^1R^2,其中R^1和R^2均是如本文所定义的烷基。

[0101] 术语“二羟烷基”是指如本文所定义的烷基被两个羟基(-OH)取代。

[0102] 术语“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0103] 术语“杂芳基”是指如本文所定义的芳基,其中至少一个碳原子被杂原子置换。换句话说,它是指5至12个碳原子的芳族单环或包含2个稠合在一起的环的环体系,通常含有5至6个原子;其中一个或多个碳原子被氧、氮和/或硫原子置换,其中氮和硫杂原子可任选被氧化,而氮杂原子可任选被季铵化。这类杂芳基的非限制性实例包括:噁唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基和吡咯基。优选地,杂芳基是5或6元杂芳基,更优选地,5或6元杂芳基是呋喃基。

[0104] 术语“杂环基”是指在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子的非芳族、完全饱和或部分不饱和的环状基团(例如3至7元单环、7至11元双环或含有总共3至10个环原

子)。优选地,杂环基是5或6元杂环基。含有杂原子的杂环基的每个环可具有1、2、3或4个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子,其中氮和硫杂原子可任选被氧化并且氮杂原子可任选被季铵化。杂环基可以在化合价允许的情况下连接在环或环体系的任何杂原子或碳原子上。多环杂环的环可以通过一个或多个螺原子稠合、桥连和/或连接。非限制性示例性杂环基包括氮丙啶基、环氧乙烷基、环硫乙烷基(thiiranyl)、哌啶基、氮杂环丁烷基、2-咪唑啉基、吡唑烷基咪唑烷基、异噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、哌啶基、琥珀酰亚胺基、3H-吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、2H-吡咯基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、4H-喹嗪基、2-氧代哌嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、2-吡唑啉基、3-吡唑啉基、四氢-2H-吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、3,4-二氢-2H-吡喃基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、3-二氧戊环基、1,4-二噁烷基、2,5-二氧杂咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、吲哚啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢喹啉基、四氢异喹啉-1-基、四氢异喹啉-2-基、四氢异喹啉-3-基、四氢异喹啉-4-基、硫代吗啉-4-基、1-氧桥-1-硫代吗啉-4-基、1-二氧桥-1-硫代吗啉-4-基、1,3-二氧戊环基、1,4-氧硫杂环己烷基、1,4-二噻烷基、1,3,5-三氧杂环己烷基、1H-吡咯嗪基,四氢-1,1-二氧代噻吩基、N-甲酰基哌嗪基和吗啉-4-基。

[0105] 术语“杂环基烷基氨基羰基”是指基团-(C=O)-NH-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基如本文所定义。

[0106] 术语“(杂环基)(烷基)氨基烷基”是指基团-烷基-NR^1R^2,其中R^1是烷基且R^2是杂环基,其中烷基和杂环基如本文所定义。

[0107] 术语“杂环基羰基”是指基团-(C=O)-杂环基,其中杂环基如本文所定义。

[0108] 术语“杂环基烷基”是指基团-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基如本文所定义。

[0109] 术语“杂环氧基”是指基团-O-杂环基,其中杂环基如本文所定义。

[0110] 术语“杂环基磺酰基”是指基团-SO_2-杂环基,其中杂环基如本文所定义。

[0111] 术语“羟烷基”是指基团-烷基-OH,其中烷基如本文所定义。

[0112] 术语“羟烷基氨基烷基”是指基团-烷基-NH-烷基-OH,其中烷基如本文所定义。

[0113] 术语“羟基羰基”是指基团-C(=O)-OH,其中羰基如本文所定义。换句话说,“羟基羰基”对应于羧酸基团。

[0114] 术语“氧代”是指=O取代基。

[0115] 术语“磺酰基氨基”是指基团-NH-SO_2。

[0116] 在数字之前的术语“约”涵盖所述数字的值的加或减10%或更少(诸如加或减1%)。应理解,术语“约”所涉及的值本身也被具体地且优选地被公开。

[0117] 术语“施用(administration)”或其变型(例如“施用(administering)”)是指向他/它的病状、症状或疾病将要得到治疗或预防的患者单独或作为药学上可接受的组合物的一部分提供活性剂或活性成分(例如A2AR抑制剂或抗癌剂)。

[0118] 术语“自体”是指源自同一个体的任何材料,以后向该个体重新引入该材料。

[0119] 术语“同种异体的”是指源自与引入该材料的个体相同物种的不同个体的任何材料。当一个或多个基因座上的基因不相同时,两个或更多个体被称为彼此同种异体。

[0120] 在一些方面,来自相同物种的个体的同种异体材料可能在遗传上与抗原充分不同,以进行抗原相互作用。

[0121] 术语“IC_{50}”或“半最大抑制浓度”表示体外50％抑制所需的抑制剂的浓度。

[0122] 术语“抑制剂”是指具有抑制或显著减少或下调基因和/或蛋白质表达的生物效应或具有抑制或显著降低蛋白质的生物活性的生物效应的天然或合成化合物。因此,“A2AR抑制剂”是指具有抑制或显著降低或下调A2A受体的生物活性的生物效应的化合物。

[0123] 术语“人”是指具有两种性别且处于任何发育阶段(即新生儿、婴儿、幼儿、青少年、成人)的受试者。

[0124] 术语“患者”是指温血动物或哺乳动物,更优选为人,他/它在等待接受或正在接受医疗护理,或是/将成为医疗程序的对象。

[0125] 表述“药学上可接受的”是指药物组合物的成分彼此相容并且对所施用的受试者无害。

[0126] 表述“药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂”是指当施用于动物、优选人时,不会产生不利、过敏或其他不良反应的物质。它包括任何及所有非活性物质,例如像溶剂、助溶剂、抗氧化剂、表面活性剂、稳定剂、乳化剂、缓冲剂、pH调节剂、防腐剂(preserving agent/preservating agent)、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂、成粒剂或粘合剂、润滑剂、崩解剂、助流剂、稀释剂或填充剂、吸附剂、分散剂、悬浮剂、包衣剂、膨松剂、脱模剂、吸收延迟剂、甜味剂、调味剂等。对于人施用,制剂应符合监管局(例如像FDA局或EMA)所要求的无菌性、产热原性、一般安全性和纯度标准。

[0127] 如本文所用,术语“前药”是指将被修饰以形成药物种类的任何化合物,其中修饰可以在体内或体外进行,并且可以在指示施用药物时前药到达身体区域之前或之后进行。

[0128] 如本文所用,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”是指延迟或排除病状或疾病和/或其伴随症状的发作、阻止患者患上病状或疾病、或降低患者患上病状或疾病的风险的方法。

[0129] 如本文所用,术语“前药”是指式(I)的化合物的药理学上可接受的衍生物,例如像酯或酰胺,其体内生物转化产物生成生物活性药物。前药通常以增加的生物利用度为特征,并且在体内容易代谢成生物活性化合物。

[0130] 术语“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指在不对受试者造成明显负面或不良副作用的情况下旨在实现以下目标的活性成分的量或剂量:(1)延迟或预防受试者的癌症发作;(2)降低癌症的严重程度或发生率;(3)减慢或停止影响受试者的癌症的一种或多种症状的进展、加重或恶化;(4)改善影响受试者的癌症的症状;或(5)治愈影响受试者的癌症。可以在癌症发作之前施用治疗有效量以用于预防或预防作用。或者或另外,可以在癌症发作后施用治疗有效量以用于治疗作用。

[0131] 术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指治疗性治疗;其中目的是预防或减慢目标病理状况或疾病。如果在接受本发明的治疗后,受试者或哺乳动物在以下一项或多项存在或不存在的情况下显示出可观察到的和/或可测量的降低,则该受试者或哺乳动物成功地“治疗”了疾病或疾患或病状:减少癌细胞数量;和/或在某种程度上缓解与特定疾病或病状相关的一种或多种症状;降低发病率和死亡率以及改善生活质量问题。可易于通过医师熟悉的常规程序测量用于评估疾病的成功治疗和改善的上述参数。

[0132] 术语“受试者”是指哺乳动物,优选是人。在一个实施方案中,受试者被诊断出患有癌症。在一个实施方案中,受试者是患者,优选是人患者,他/它在等待接受或正在接受医学

护理,或者曾经/正在/将要成为医学程序的受试者,或者被监测疾病(诸如癌症)的发展或进展。在一个实施方案中,受试者是接受治疗和/或监测癌症的发展或进展的人患者。在一个实施方案中,受试者是男性。在另一实施方案中,受试者是女性。在一个实施方案中,受试者是成人。在另一实施方案中,受试者是儿童。

[0133] 术语“肿瘤特异性抗原”或“肿瘤相关抗原”是指由癌细胞或肿瘤细胞特异性和/或大量表达的抗原。表达识别并结合所述抗原的T细胞受体的T细胞可被称为识别肿瘤特异性或肿瘤相关抗原的T细胞、对肿瘤特异性或肿瘤相关抗原有特异性的T细胞、对肿瘤特异性或肿瘤相关抗原有特异性的T细胞、或针对肿瘤特异性或肿瘤相关抗原的T细胞。

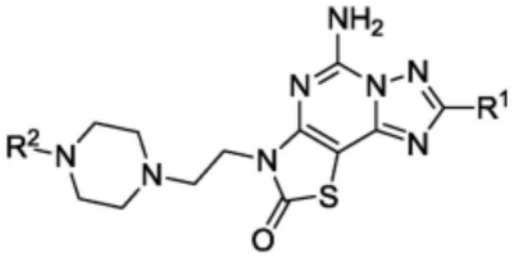
[0134] 术语“疫苗”是指包含一种物质或一组物质的制剂(即疫苗),旨在诱导和/或增强受试者中对感染性因子(诸如病毒、细菌、真菌或寄生虫)或癌细胞的靶向免疫应答。预防性疫苗接种用于防止受试者患有特定疾病或仅患有轻度疾病。治疗性疫苗接种旨在治疗受试者的特定疾病。例如,治疗性抗癌疫苗可包含一种或多种肿瘤相关抗原,旨在诱导和/或增强针对表达所述肿瘤相关抗原的癌细胞的细胞介导的免疫应答,特别是T细胞免疫应答。

具体实施方式

[0135] A2AR抑制剂

[0136] 本发明涉及包含至少一种A2A腺苷受体(A2AR)抑制剂的药物组合物和抗癌剂的组合。A2AR抑制剂是硫代氨基甲酸酯衍生物,尤其是如PCT/EP2018/058301中公开的那些硫代氨基甲酸酯衍生物。更优选地,A2AR抑制剂为如下所述的式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物。

[0137] 在一个实施方案中,硫代氨基甲酸酯衍生物A2AR抑制剂具有式(I):

[0138] 

(I)

[0139] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0140] R^1表示5或6元杂芳基或5或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选地被一个或多个选自C1-C6烷基(优选甲基)和卤基(优选氟或氯)的取代基取代;优选地,R^1表示5元杂芳基;更优选地,R^1表示呋喃基;

[0141] R^2表示6元芳基或6元杂芳基,

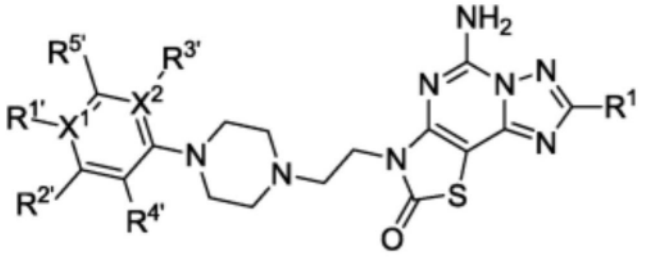
[0142] 其中杂芳基或芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺酰亚胺基、羰基氨基、磺酰基氨基和烷基砜烷基;

[0143] 所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基

羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基;

[0144] 或杂芳基或芳基任选地被两个取代基取代,所述两个取代基与它们所连接至的原子一起形成5或6元芳环、5或6元杂芳环、5或6元环烷基环或5或6元杂环基环;任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基。

[0145] 在一个实施方案中,优选的式(I)的化合物具有式(Ia):

[0146] 

(Ia)

[0147] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0148] R^1表示5或6元杂芳基或5或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选地被一个或多个选自C1-C6烷基(优选甲基)和卤基(优选氟或氯)的取代基取代;优选地,R^1表示5元杂芳基;更优选地,R^1表示呋喃基;

[0149] X^1和X^2各自独立地表示C或N;

[0150] 当X^1为N时,$R^{1'}$不存在;或者当X^1为C时,$R^{1'}$表示H、卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺酰亚胺基、羰基氨基、磺酰基氨基或烷基砜烷基;

[0151] 所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基;

[0152] $R^{2'}$表示H、卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺酰亚胺基、羰基氨基、磺酰基氨基或烷基砜烷基;

[0153] 所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基;

[0154] 或者$R^{1'}$和$R^{2'}$与它们所连接至的原子一起形成5或6元芳环、5或6元杂芳环、5或6元环烷基环或5或6元杂环基环;任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基;

[0155] 当X^2为N时,$R^{3'}$不存在;或者当X^2为C时,$R^{3'}$表示H或卤基,优选H或F;

[0156] $R^{4'}$表示H或卤基,优选H或F;并且

[0157] $R^{5'}$表示H或卤基,优选H或F。

[0158] 在本发明的一个特定实施方案中,R^1表示5或6元杂芳基或5或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选地被一个或多个选自C1-C6烷基(优选甲基)和卤素(优选氟或氯)的取代基取代。在一个优选实施方案中,R^1表示5元杂芳基;更优选地,R^1表示呋喃基;

[0159] 在本发明的一个特定实施方案中,X^1和X^2各自独立地表示C或N。在另一特定实施方案中,X^1和X^2都表示C。

[0160] 在本发明的一个特定实施方案中,当X^1为N时,$R^{1'}$不存在。

[0161] 在另一特定实施方案中,当X^1为C时,$R^{1'}$表示H、卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺酰亚胺基、羰基氨基、磺酰基氨基或烷基砜烷基;所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基。

[0162] 在一个优选实施方案中,$R^{1'}$取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、羟基、烷基、杂环烷基、羟烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基

氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、杂环基烷基氨基羰基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、羟基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜和烷基砜烷基。

[0163] 在本发明的一个特定实施方案中,$R^{2'}$表示H、卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺酰亚胺基、羰基氨基、磺酰基氨基或烷基砜烷基;所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基。

[0164] 在一个优选实施方案中,$R^{2'}$取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、杂环烷基、二羟烷基、二烷基氨基烷基、杂芳基、烷基杂芳基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、烷基亚砜、烷基砜烷基。

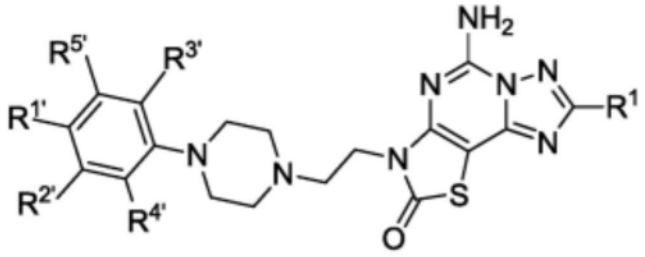
[0165] 在本发明的另一特定实施方案中,$R^{1'}$和$R^{2'}$与它们所连接至的原子一起形成5或6元芳环、5或6元杂芳环、5或6元环烷基环或5或6元杂环基环;任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基。

[0166] 在本发明的一个特定实施方案中,当X^2为N时,$R^{3'}$不存在。在本发明的另一特定实施方案中,当X^2为C时,$R^{3'}$表示H或卤基。在一个优选实施方案中,当X^2为C时,$R^{3'}$表示H或F。

[0167] 在本发明的一个特定实施方案中,$R^{4'}$表示H或卤基。在一个优选实施方案中,$R^{4'}$表示H或F。

[0168] 在本发明的一个特定实施方案中,$R^{5'}$表示H或卤基。在一个优选实施方案中,$R^{5'}$表示H或F。

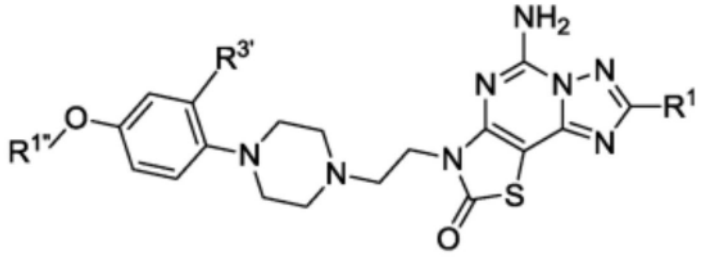
[0169] 在一个实施方案中,优选的式(Ia)化合物是式(Ia-1)的那些化合物:

[0170] 

(Ia-1)

[0171] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R^1、$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、$R^{4'}$和$R^{5'}$如式(Ia)中所限定。

[0172] 在一个实施方案中,优选的式(Ia-1)化合物是式(Ia-1a)的那些化合物:

[0173] 

(Ia-1a)

[0174] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

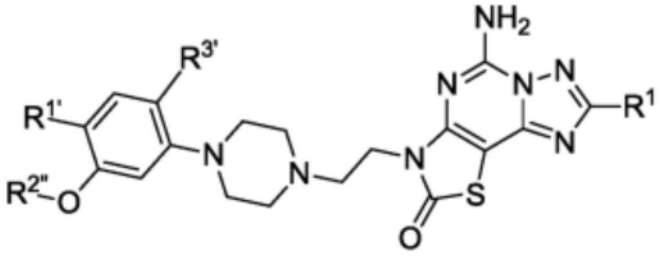
[0175] R^1和$R^{3'}$如式(Ia)中所限定;并且

[0176] $R^{1''}$表示被一个或多个选自以下的基团取代的烷基或杂环基:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基。

[0177] 在本发明的一个特定实施方案中,$R^{1''}$表示被一个或多个选自以下的基团取代的烷基或杂环基:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基。

[0178] 在一个优选实施方案中,$R^{1''}$表示被一个或多个选自以下的基团取代的烷基或杂环基:羟基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、羟基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基砜烷基。

[0179] 在一个实施方案中,优选的式(Ia-1)化合物是式(Ia-1b)的那些化合物:

[0180] 

(Ia-1b)

[0181] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0182] R^1和$R^{3'}$如式(Ia)中所限定;

[0183] $R^{1'}$表示H或卤基,优选H或F;并且

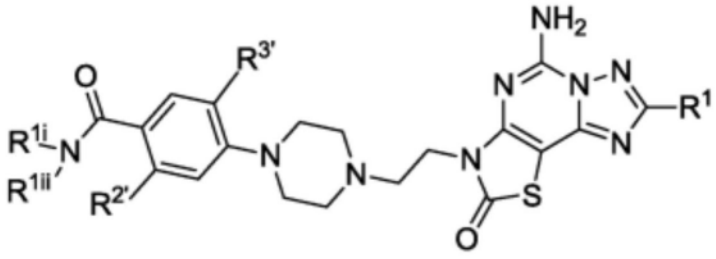
[0184] $R^{2''}$表示被一个或多个选自以下的基团取代的烷基或杂环基:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基。

[0185] 在本发明的一个特定实施方案中,$R^{1'}$表示H或卤基。在一个优选实施方案中,$R^{1'}$表示H或F。

[0186] 在本发明的一个特定实施方案中,$R^{2''}$表示被一个或多个选自以下的基团取代的烷基或杂环基:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环烷基、羟烷基、二羟烷基、羟烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基。

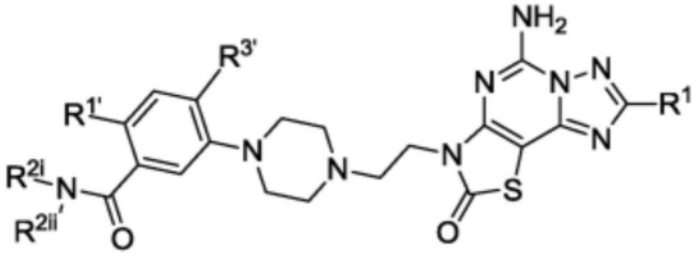
[0187] 在一个优选实施方案中,$R^{2''}$表示被一个或多个选自以下的基团取代的烷基或杂环基:羟基、氰基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烃、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、烷基亚砜、烷基砜烷基。

[0188] 在一个实施方案中,优选的式(Ia-1)化合物是式(Ia-1c)或(Ia-1d)的那些化合物:



(Ia-1c)

[0189]



(Ia-1d)

[0190] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0191] R^1和$R^{3'}$如式(Ia)中所限定;

[0192] $R^{1'}$表示H或卤基,优选H或F;

[0193] $R^{2'}$表示H或卤基,优选H或F;

[0194] R^{1i}和R^{1ii}各自独立地表示氢、羟基、烷基、烯基、杂环基烷基、羟烷基、二羟烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔基烷基、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基,烷基氨基烷基羰基,二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜烷基或烷基砜烷基;并且

[0195] R^{2i}和R^{2ii}各自独立地表示氢、羟基、烷基、烯基、杂环基烷基、羟烷基、二羟烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔基烷基、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基,烷基氨基烷基羰基,二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜烷基或烷基砜烷基。

[0196] 在本发明的一个特定实施方案中,$R^{1'}$表示H或卤基。在一个优选实施方案中,$R^{1'}$表示H或F。

[0197] 在本发明的一个特定实施方案中,$R^{2'}$表示H或卤基。在一个优选实施方案中,$R^{2'}$表示H或F。

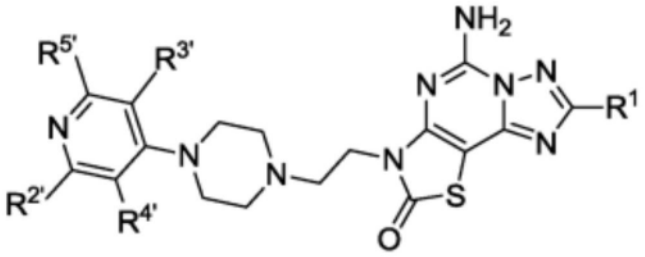
[0198] 在本发明的一个特定实施方案中,R^{1i}和R^{1ii}各自独立地表示氢、羟基、烷基、烯基、杂环基烷基、羟烷基、二羟烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔基烷基、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷

基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基,烷基氨基烷基羰基,二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜烷基或烷基砜烷基。

[0199] 在一个优选实施方案中,R^{1i}和R^{1ii}各自独立地表示氢、烷基、杂环基烷基、羟烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基或杂环基烷基氨基羰基。

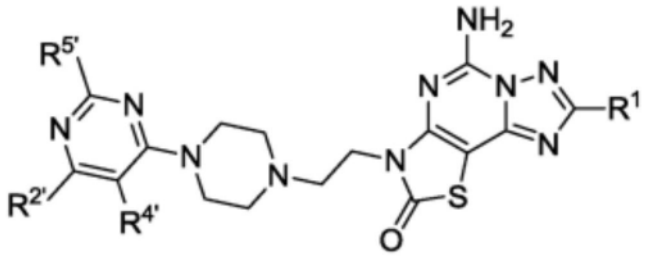
[0200] 在本发明的一个特定实施方案中,R^{2i}和R^{2ii}各自独立地表示氢、羟基、烷基、烯基、杂环基烷基、羟烷基、二羟烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔基烷基、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基,烷基氨基烷基羰基,二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜烷基或烷基砜烷基。在一个优选实施方案中,R^{2i}和R^{2ii}各自独立地表示氢、烷基、杂环基烷基、二羟烷基、二烷基氨基烷基或杂环基烷基氨基羰基。在一个优选实施方案中,R^{2i}和R^{2ii}各自独立地表示氢、烷基或二烷基氨基烷基。

[0201] 在一个实施方案中,优选的式(Ia)化合物是式(Ia-2)或(Ia-3)的那些化合物:



(Ia-2)

[0202]



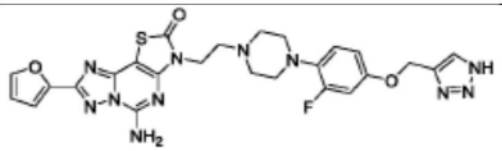
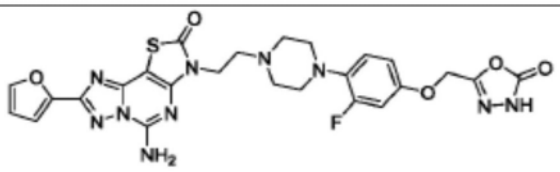
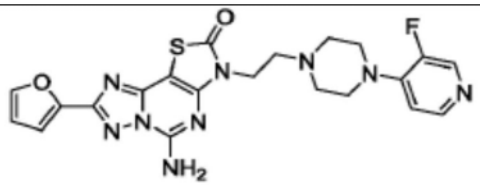
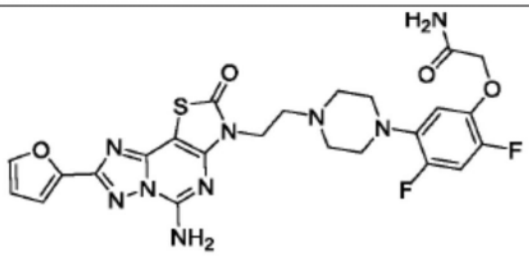
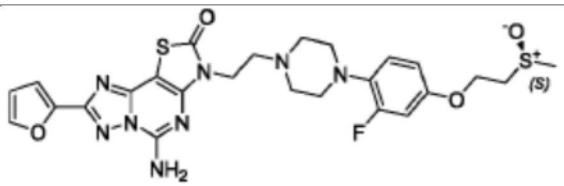
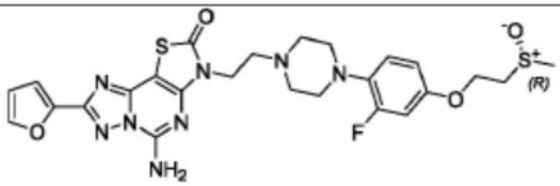
(Ia-3)

[0203] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R^1、$R^{2'}$、$R^{3'}$、$R^{4'}$和$R^{5'}$如式(Ia)中所限定。

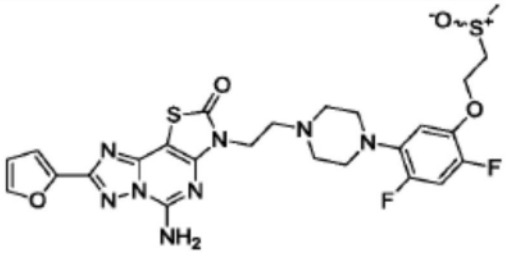
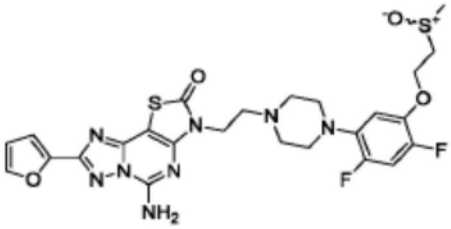
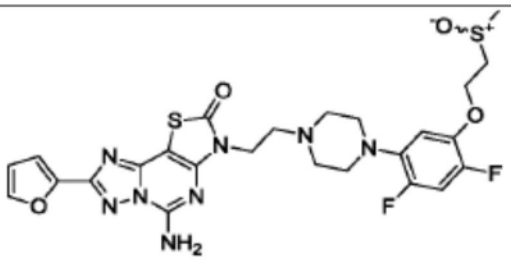
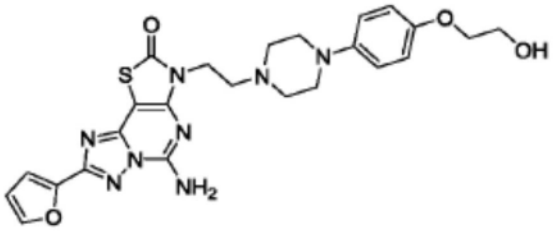
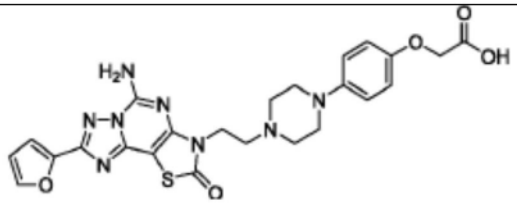
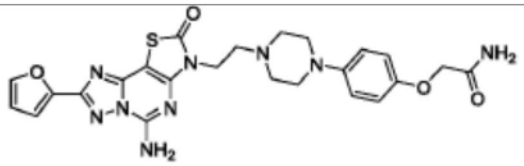
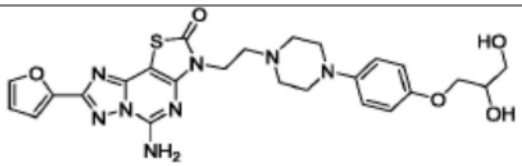
[0204] 本发明的尤其优选的式(I)的化合物是下表1中列出的那些。

[0205] 表1

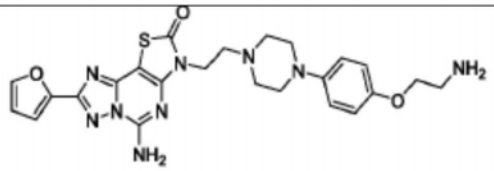
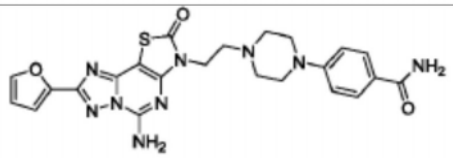
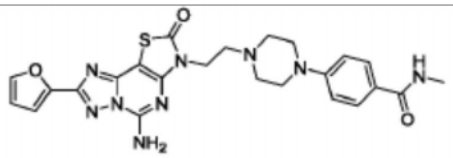
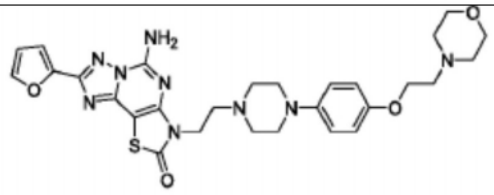
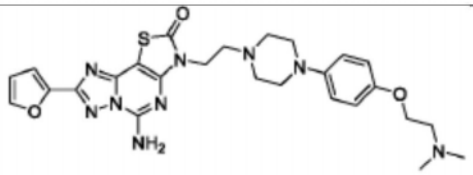
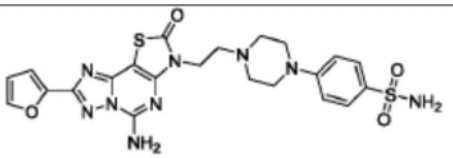
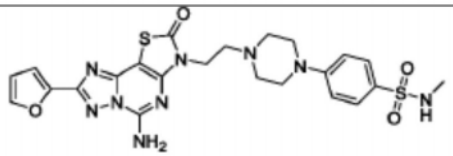
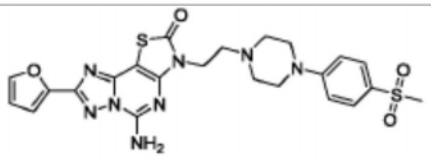
[0206]

化合物编号	结构	化学名称	MW
1		3-(2-(4-(4-((1H-1,2,3-三唑并-4基)甲氧基-2氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-5-氨基-(8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	577.60
2		5-((4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	594.58
3		5-氨基-3-(2-(4-(3-氟吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	481.51
4		2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙酰胺	571.56
5		(S)-5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-l-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	586.66
6		(R)-5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)-哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	586.66

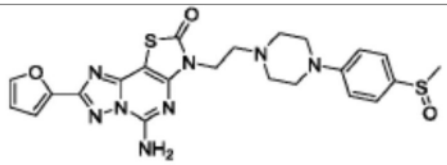
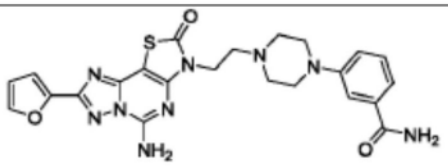
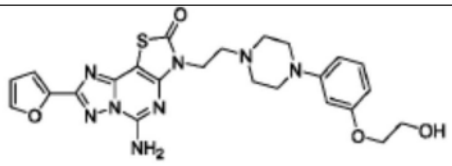
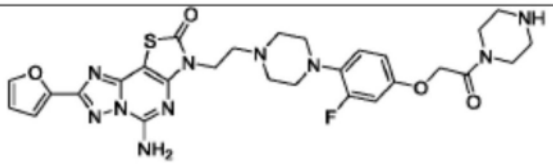
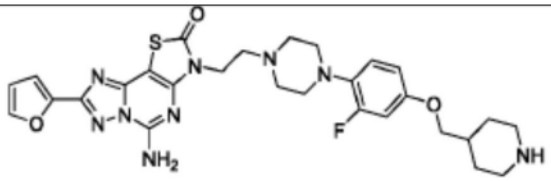
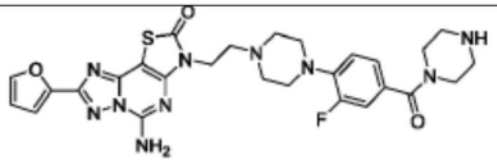
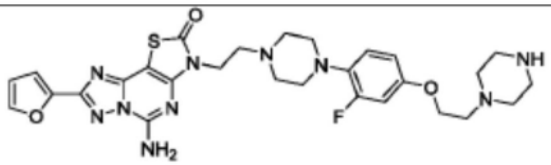
[0207]

7		(R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	604.65
8a		(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	604.65
8b		(-)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	604.65
9		5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	522.58
10		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)苯氧基)乙酸	536.56
11		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)苯氧基)乙酰胺	535.58
12		5-氨基-3-(2-(4-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	552.61

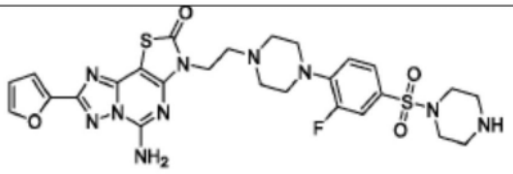
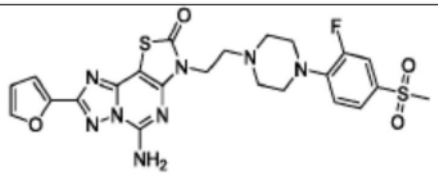
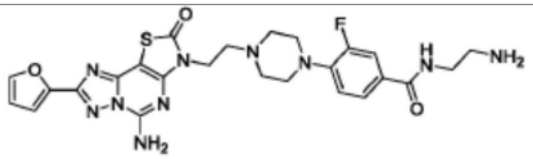
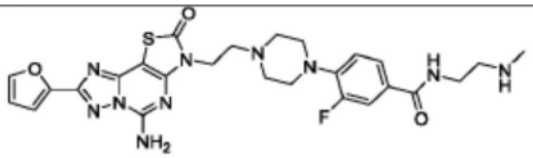
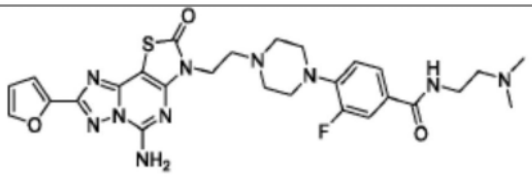
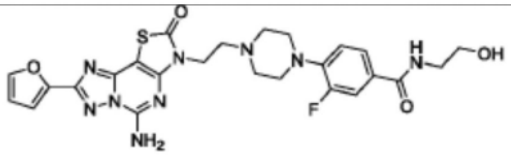
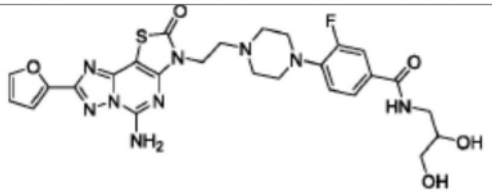
[0208]

13		5-氨基-3-(2-(4-(4-(2-氨基乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	521.60
14		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺	505.55
15		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基苯甲酰胺	519.58
16		5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	591.68
17		5-氨基-3-(2-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	549.65
18		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺	541.61
19		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基苯磺酰胺	555.63
20		5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]	540.62

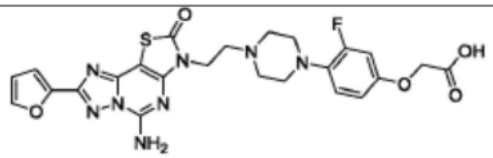
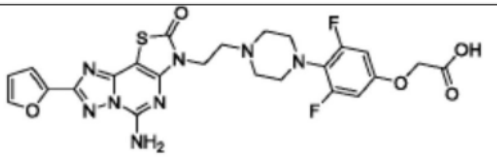
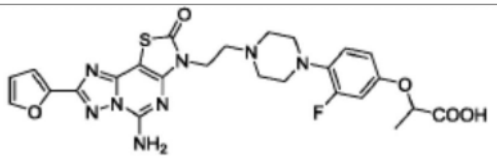
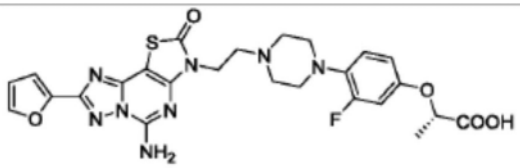
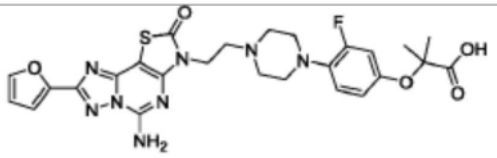
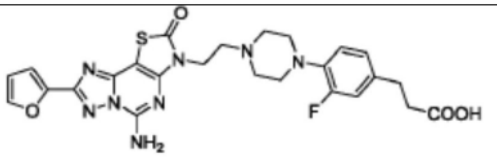
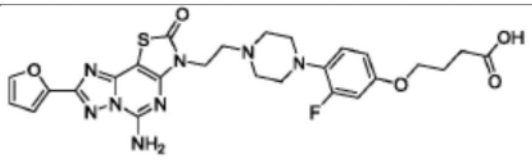
[0209]

		嘧啶-2(3H)-酮	
21		5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(4-(甲基亚磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	524.62
22		3-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺	505.55
23		5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(3-(2-羟基乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	522.58
24		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-氧代-2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	622.67
25		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	593.68
26		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	592.65
27		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	608.69

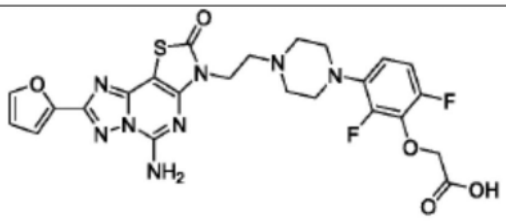
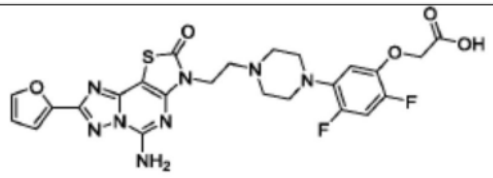
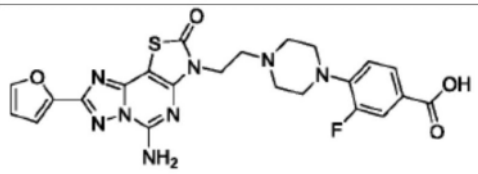
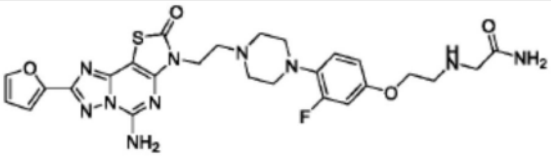
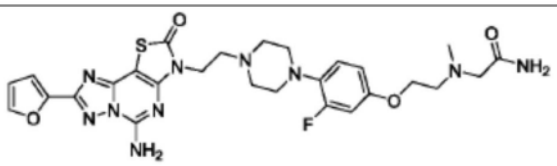
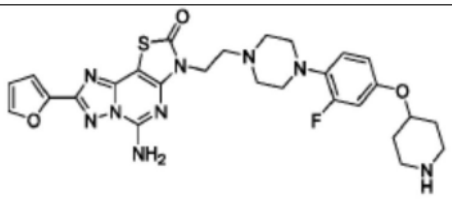
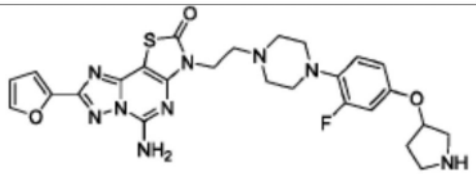
[0210]

28		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(哌嗪-1-基磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	628.70
29		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	558.61
30		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-氨基乙基)-3-氟苯甲酰胺	566.61
31		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-(甲基氨基)乙基)苯甲酰胺	580.64
32		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟苯甲酰胺	594.66
33		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺	567.60
34		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2,3-二羟丙基)-3-氟苯甲酰胺	597.62

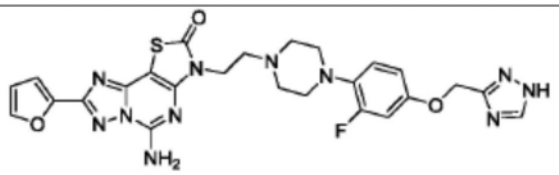
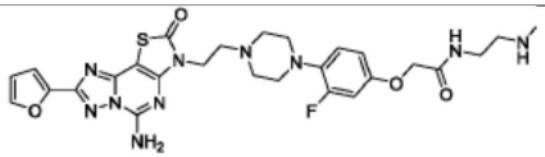
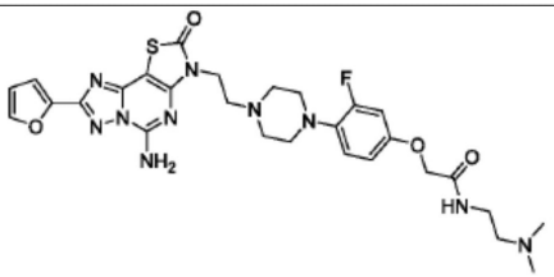
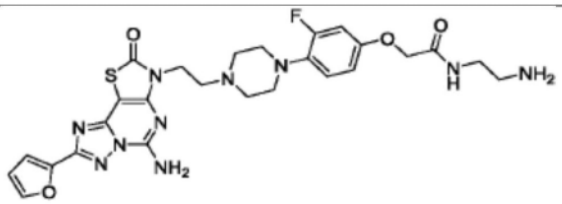
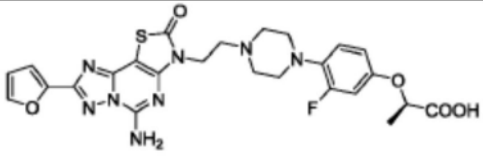
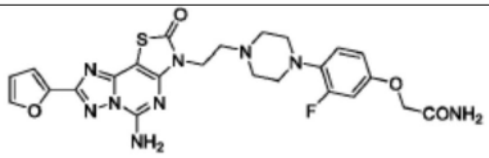
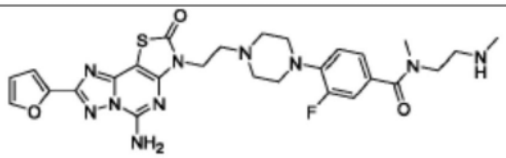
[0211]

35		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙酸	554.55
36		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯氧基)乙酸	572.54
37		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)丙酸	568.58
38		(S)-2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)丙酸	568.58
39		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-2-甲基丙酸	582.61
40		3-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)丙酸	552.58
41		4-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)丁酸	582.61

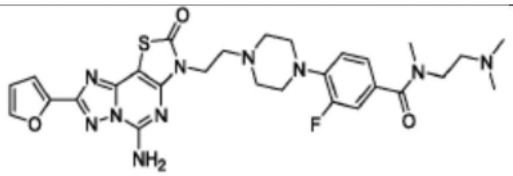
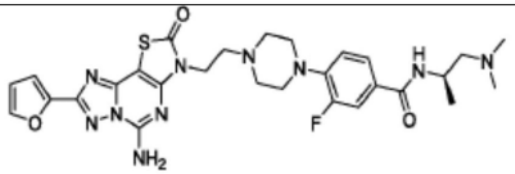
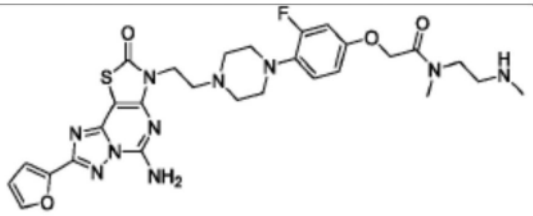
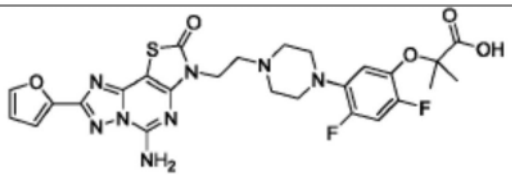
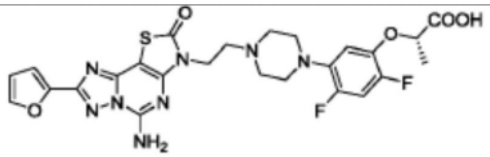
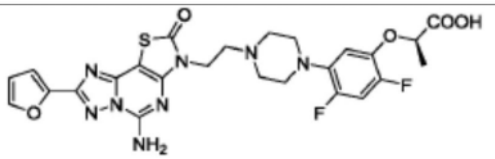
[0212]

42		2-(3-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,6-二氟苯氧基)乙酸	572.54
43		2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙酸	572.54
44		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酸	524.53
45		2-((2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙基)氨基)乙酰胺	596.64
46		2-((2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基)乙酰胺	610.66
47		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(哌啶-4-基氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	579.65
48		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(吡咯烷-3-基氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	565.62

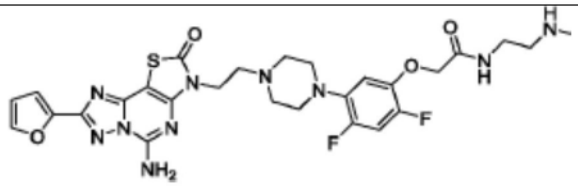
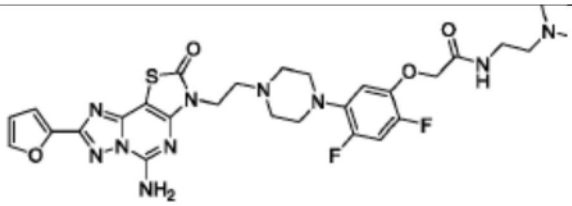
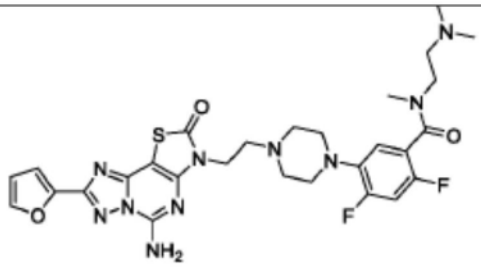
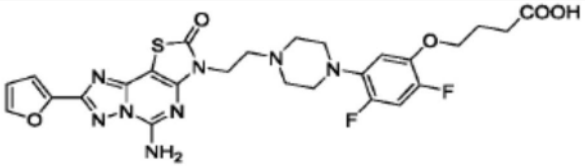
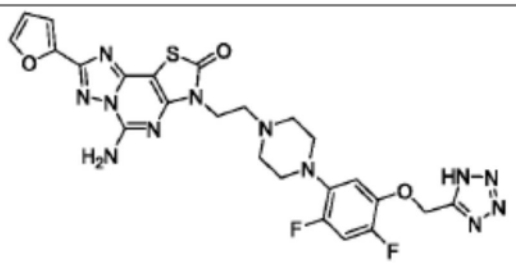
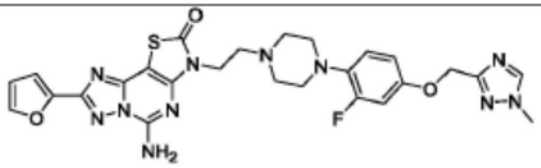
[0213]

49		3-(2-(4-(4-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-5-氨基-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	577.59
50		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-N-(2-(甲基氨基)乙基)乙酰胺	610.66
51		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)乙酰胺	624.69
52		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-N-(2-氨基乙基)乙酰胺	596.64
53		(R)-2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)丙酸	568.58
54		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙酰胺	553.57
55		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-	594.66

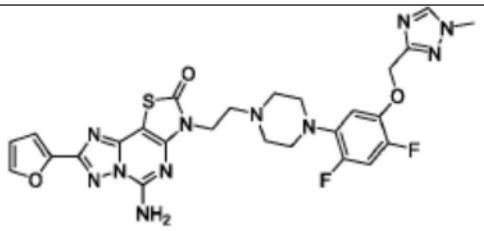
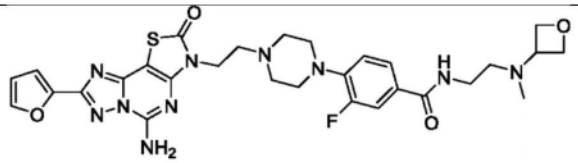
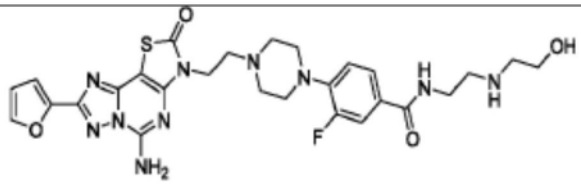
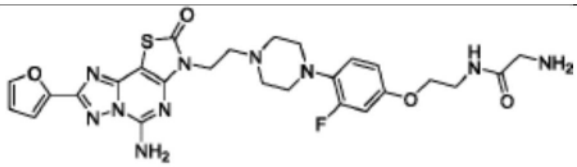
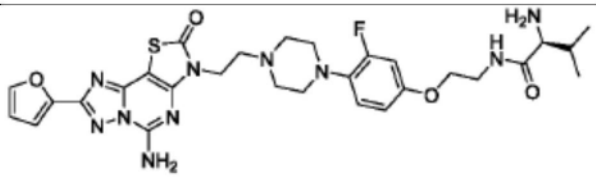
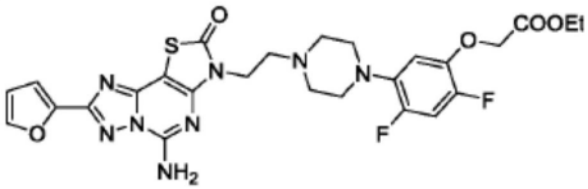
[0214]

		基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-甲基-N-(2-(甲基氨基)乙基)苯甲酰胺	
56		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺	608.69
57		(R)-4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(1-(二甲基氨基)丙-2-基)-3-氟苯甲酰胺	608.69
58		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-N-甲基-N-(2-(甲基氨基)乙基)乙酰胺	624.69
59		2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)-2-甲基丙酸	600.60
60		(S)-2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)丙酸	586.57
61		(R)-2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)丙酸	586.57

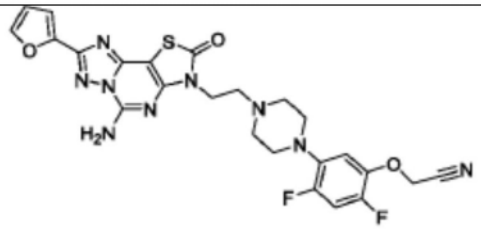
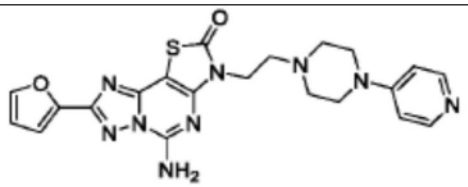
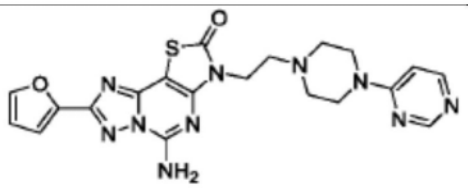
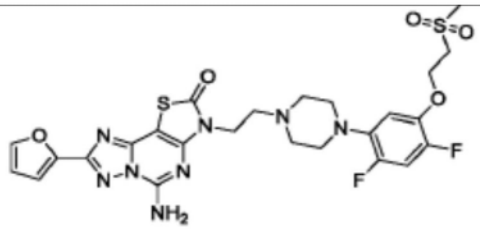
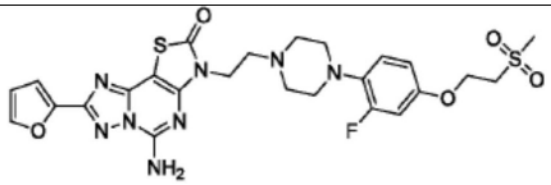
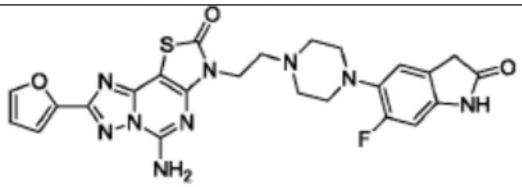
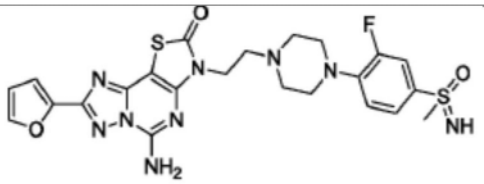
[0215]

62		2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)-N-(2-(甲基氨基)乙基)乙酰胺	628.65
63		2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)乙酰胺	642.68
64		5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2,4-二氟-N-甲基苯甲酰胺	626.69
65		4-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)丁酸	600.60
66		3-(2-(4-(5-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-5-氨基-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	596.58
67		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	591.62

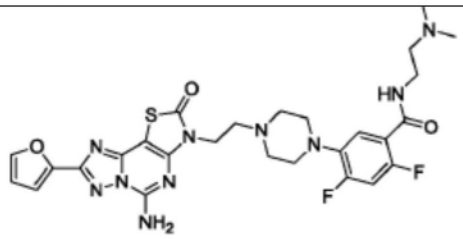
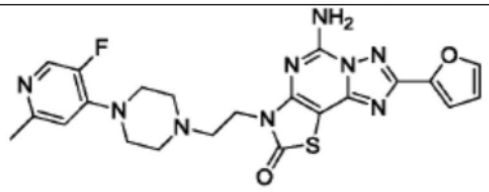
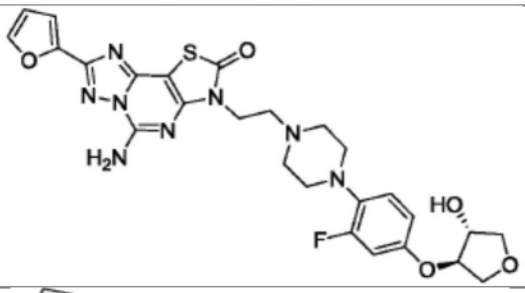
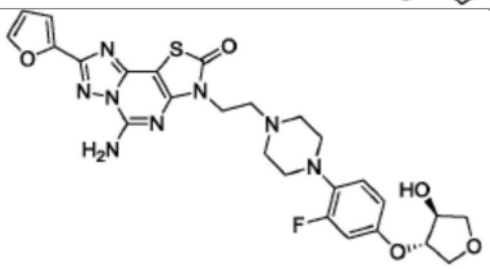
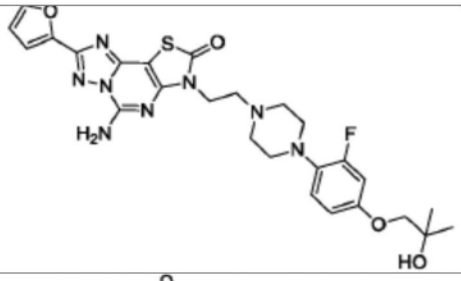
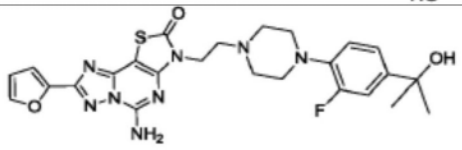
[0216]

68		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	609.62
69		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)苯甲酰胺	636.70
70		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-((2-羟乙基)氨基)乙基)苯甲酰胺	610.67
71		2-氨基-N-(2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙基)乙酰胺	596.64
72		(S)-2-氨基-N-(2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙基)-3-甲基丁酰胺	638.72
73		2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙酸乙酯	600.60

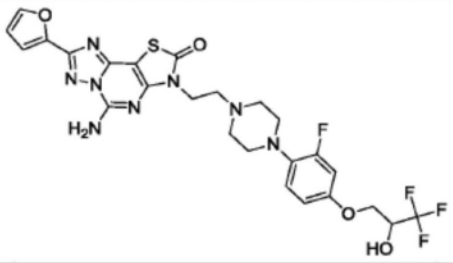
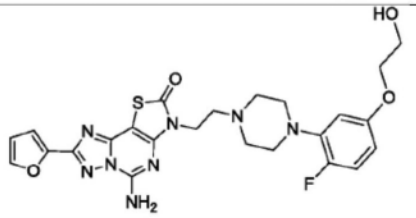
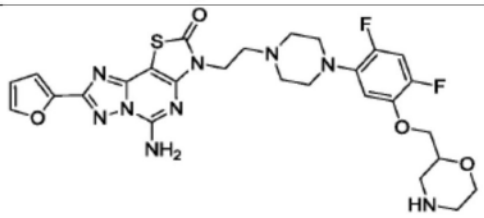
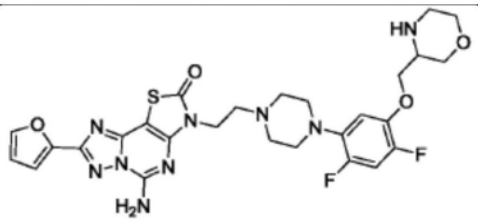
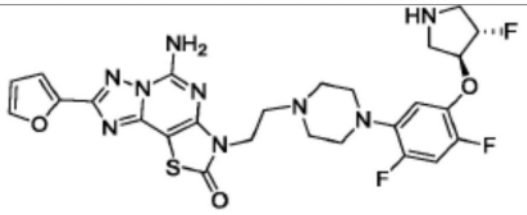
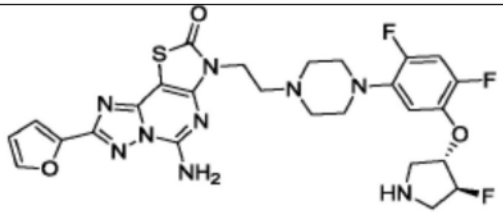
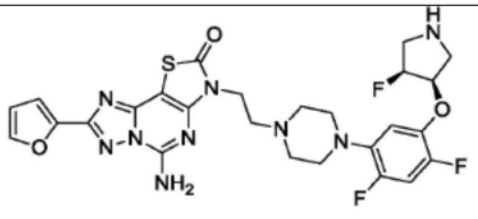
[0217]

74		2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙腈	553.54
75		5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	463.52
76		5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	464.50
77		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	620.65
78		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	602.66
79		5-氨基-3-(2-(4-(6-氟-2-氧代吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	535.55
80		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(S-甲基磺酰亚胺基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	557.62

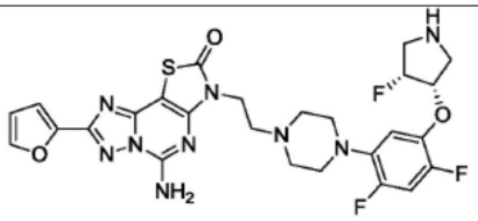
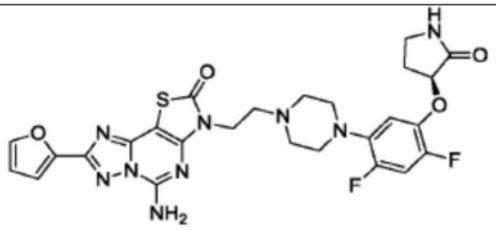
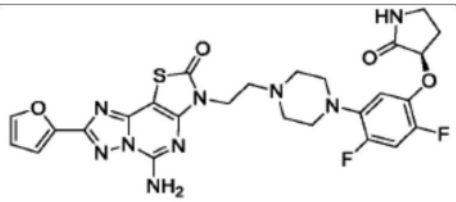
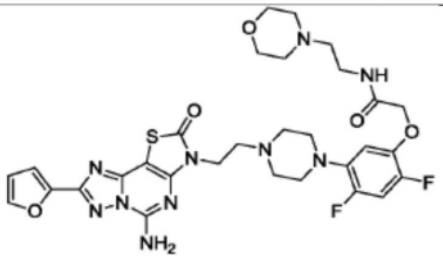
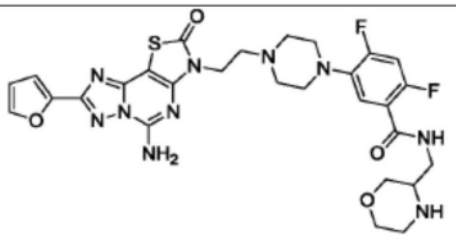
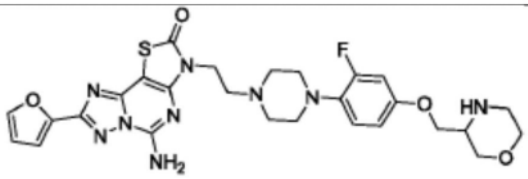
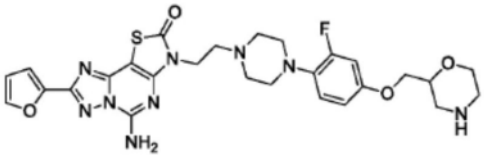
[0218]

81		5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2,4-二氟苯甲酰胺	612.65
82		5-氨基-3-(2-(4-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	495.53
83		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3R,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	582.61
84		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3S,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	582.61
85		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	568.62
86		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	538.60

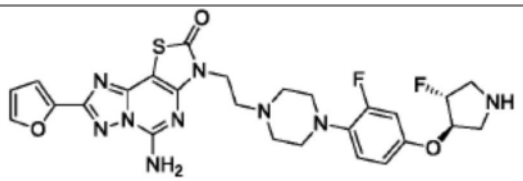
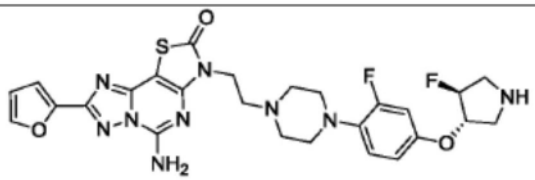
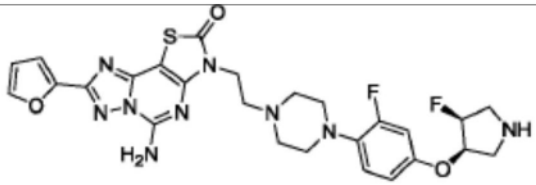
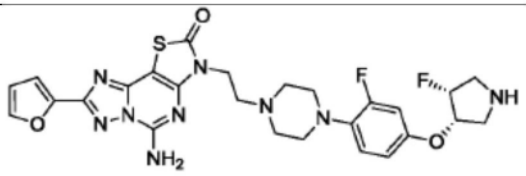
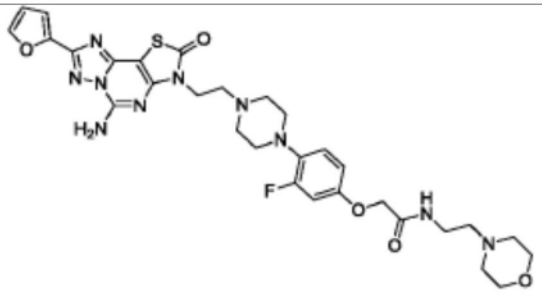
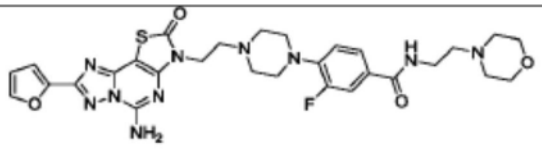
[0219]

87		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	608.57
88		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-5-(2-羟基乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	540.57
89		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(吗啉-2-基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	613.64
90		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(吗啉-3-基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	613.64
91		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	601.60
92		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	601.60
93		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	601.60

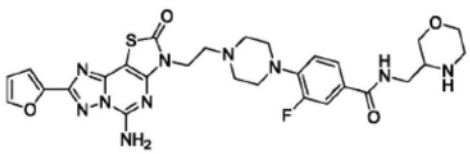
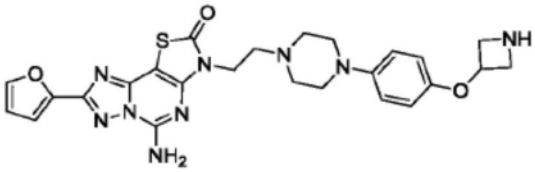
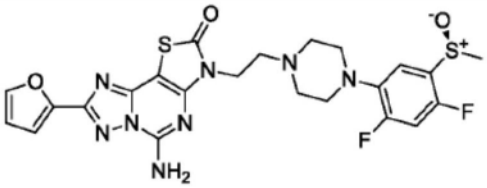
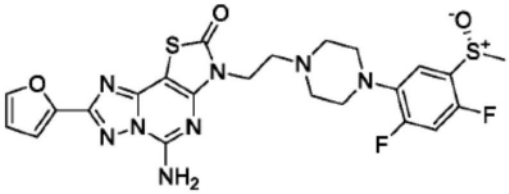
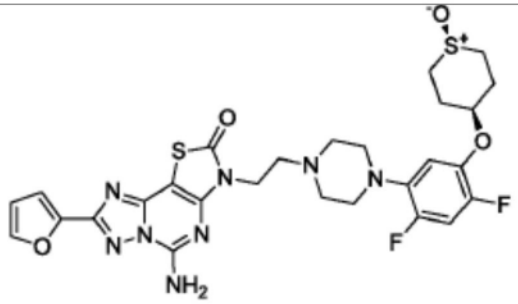
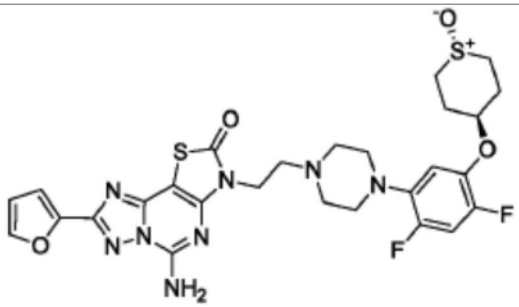
[0220]

94		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	601.60
95		(S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-((2-氧代吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	597.60
96		(R)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-((2-氧代吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	597.60
97		2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)-N-(2-吗啉代乙基)乙酰胺	684.72
98		5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟-N-(吗啉-3-基甲基)苯甲酰胺	640.66
99		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(吗啉-3-基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	595.65
100		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(吗啉-2-基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑	595.65

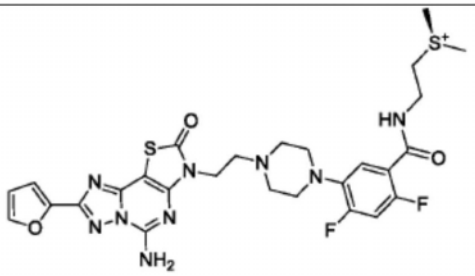
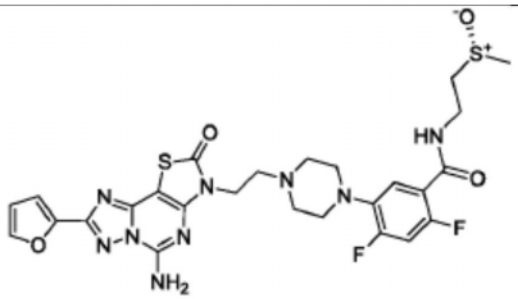
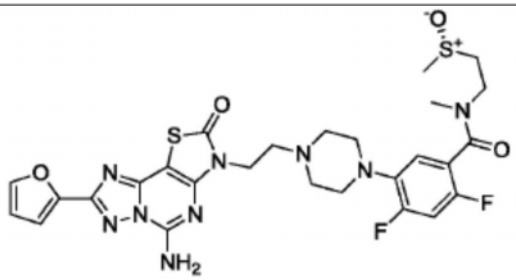
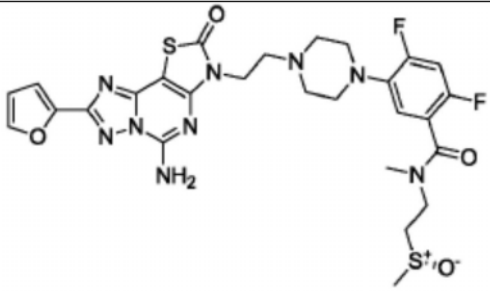
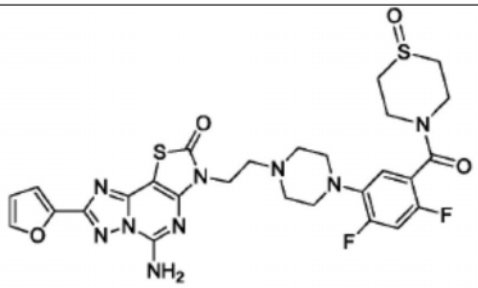
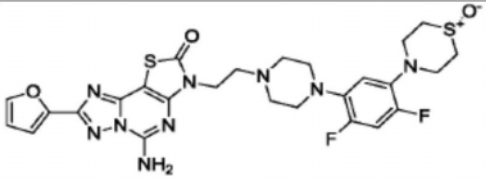
[0221]

		并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	
101		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3R,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	583.61
102		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	583.61
103		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	583.61
104		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	583.61
105		2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-N-(2-吗啉代乙基)乙酰胺	666.73
106		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺	636.70

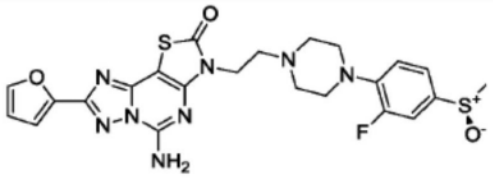
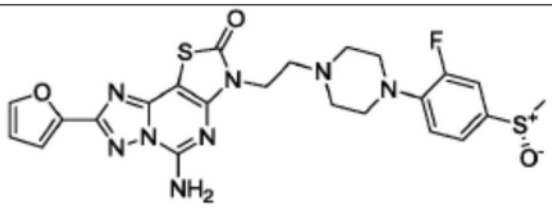
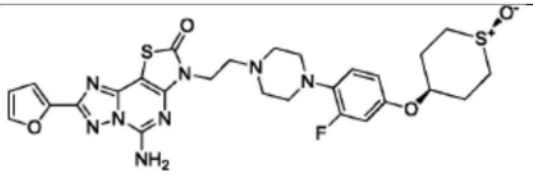
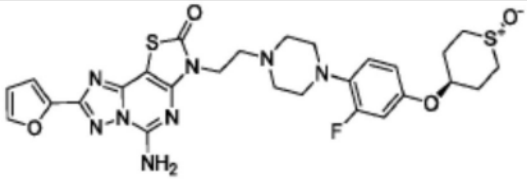
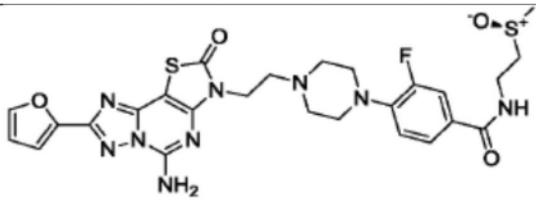
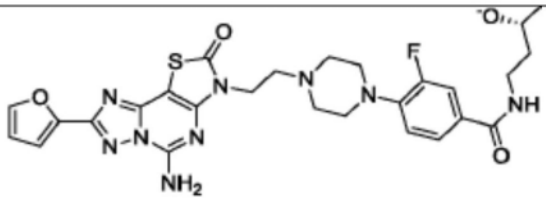
[0222]

107		4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e] [1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(吗啉-3-基甲基)苯甲酰胺	622.67
108		5-氨基-3-(2-(4-(4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	533.61
109		(S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(甲基亚磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	560.60
110		(R)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(甲基亚磺酰基)苯基)哌嗪-l-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	560.60
111		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((1s,4s)-1-氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	630.69
112		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((1r,4r)-1-氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	630.69

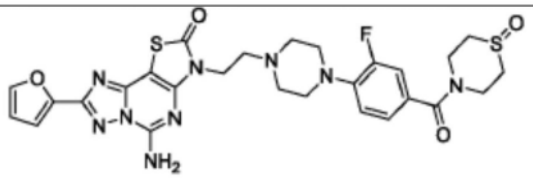
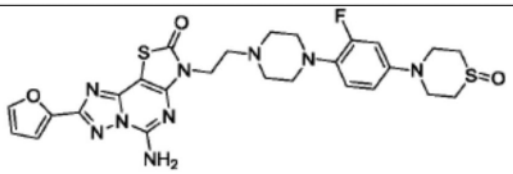
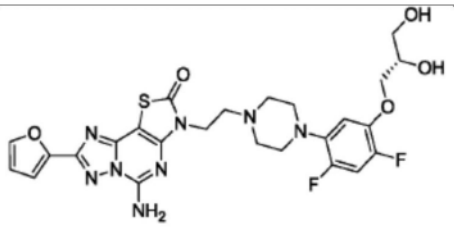
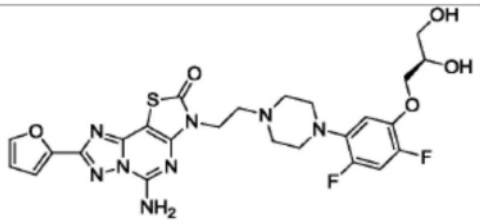
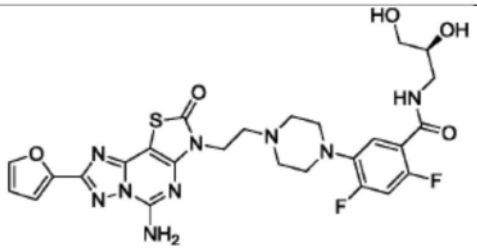
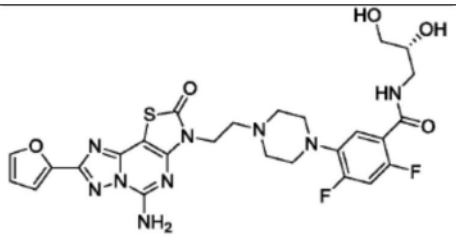
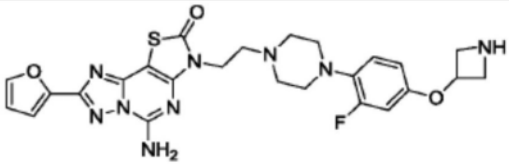
[0223]

113		(S)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺	631.68
114		(R)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺	631.68
115		(S)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟-N-甲基-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺	645.70
116		(R)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟-N-甲基-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺	645.70
117		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(1-氧化硫代吗啉-4-羰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	643.69
118		5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(1-氧化硫代吗啉代)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	615.68

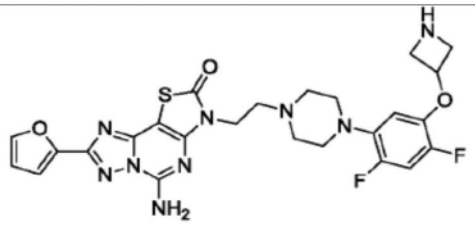
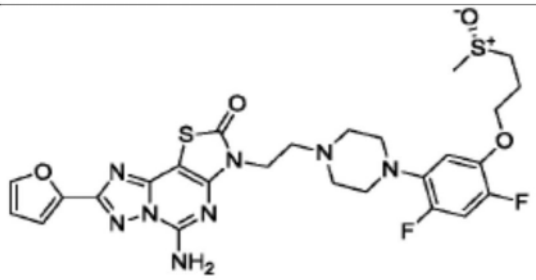
[0224]

119		(R)-5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	542.61
120		(S)-5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	542.61
121		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((1s,4s)-1-氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	612.70
122		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((1r,4r)-1-氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	612.70
123		(S)-4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺	613.69
124		(R)-4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺	613.69

[0225]

125		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(1-氧化硫代吗啉-4-羰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	625.70
126		5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(1-氧化硫代吗啉代)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	597.69
127		(S)-5-氨基-3-(2-(4-(5-(2,3-二羟基丙氧基)-2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	588.59
128		(R)-5-氨基-3-(2-(4-(5-(2,3-二羟基丙氧基)-2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	588.59
129		(S)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2,3-二羟丙基)-2,4-二氟苯甲酰胺	615.61
130		(R)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2,3-二羟丙基)-2,4-二氟苯甲酰胺	615.61
131		5-氨基-3-(2-(4-(4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-	551.60

[0226]

		2(3H)-酮	
132		5-氨基-3-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	569.59
133		(S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(3-(甲基亚磺酰基)丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮	618.68

[0227] 及其药学上可接受的盐和溶剂合物。

[0228] 在表1中,术语“Cpd”意指化合物。

[0229] 表1的化合物是使用ChemBioDraw®Ultra版本12.0(PerkinElmer)命名的。

[0230] 在一个实施方案中,式(I)的化合物选自:

[0231] (R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物7);

[0232] (+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物8a),及

[0233] (-)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物8b)。

[0234] 在一个特定实施方案中,式(I)的化合物选自:

[0235] (R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物7);和

[0236] (+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物8a)。

[0237] 在优选的实施方案中,式(I)的化合物是(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物8a)。

[0238] 在一个实施方案中,本发明还涉及式(I)及其子式的化合物的对映异构体、盐、溶剂合物、多晶型物、多组分复合物和液晶。

[0239] 在一个实施方案中,本发明还涉及式(I)及其子式的化合物、其前药和异构体(包

括光学、几何和互变异构体)以及同位素标记的式(I)的化合物及其子式的多晶型物和晶体习性。

[0240] 式(I)及其子式的化合物可含有不对称中心,且因此可以不同的立体异构形式存在。因此,本发明包括所有可能的立体异构体,并且不仅包括外消旋化合物,还包括单独的对映异构体及其非外消旋混合物。当需要作为单一对映异构体的化合物时,这类可通过如本领域中分别已知的立体特异性合成或通过拆分最终产物或任何适宜的中间物或通过手性色谱法获得。最终产物、中间物或起始材料的拆分可通过本领域中已知的任何合适的方法进行。

[0241] 本发明化合物可呈药学上可接受的盐形式。式(I)及其子式的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱式盐。合适的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、右旋樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲硫酸盐、萘甲酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟醋酸盐和昔萘酸盐(xinofoate)。合适的碱式盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝、精氨酸、苄星青霉素、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇、2-(二乙氨基)乙醇、乙醇胺、吗啉、4-(2-羟乙基)吗啉和锌盐。还可形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。优选的药学上可接受的盐包括盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、硫酸氢盐/硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、甲苯磺酸盐、乙磺酸盐和乙酸盐。在特别优选的实施方案中,式(I)的化合物呈HCl盐或乙磺酸盐的形式。

[0242] 当本发明化合物既含有酸性基团,也含有碱性基团时,本发明化合物还可形成内盐,并且这类化合物在本发明的范围内。当本发明化合物含有供氢的杂原子(例如NH)时,本发明还涵盖通过将所述氢原子转移至分子内的碱性基团或原子而形成的盐和/或异构体。

[0243] 式(I)及其子式的化合物的药学上可接受的盐可以通过以下这些方法中的一种或多种制备:

[0244] (i)通过使式(I)的化合物与所需酸反应;

[0245] (ii)通过使式(I)的化合物与所需碱反应;

[0246] (iii)通过从式(I)的化合物的合适的前体中除去对酸或碱不稳定的保护基,或通过使用所需的酸使合适的环状前体例如内酯或内酰胺开环;或者

[0247] (iv)通过与适当的酸反应或借助于合适的离子交换柱将式(I)的化合物的一种盐转化为另一种盐。

[0248] 所有这些反应通常在溶液中进行。盐可以从溶液中沉淀出来,并且可以通过过滤收集,或者可以通过蒸发溶剂来回收。盐中的离子化程度可从完全离子化到几乎未离子化。

[0249] 本发明化合物可以药学上可接受的盐形式施用。术语"药学上可接受的盐"旨在包括所有可接受的盐,诸如乙酸盐、乳糖醛酸盐、苯磺酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、苹果酸盐、碳酸氢盐、马来酸盐、硫酸氢盐、扁桃酸盐、酒石酸氢盐、甲磺酸盐、硼酸盐、甲基溴、溴化物、甲基硝酸盐、乙二胺四乙酸钙、甲基硫酸盐、樟脑磺酸盐、粘酸盐、碳酸盐、萘磺酸盐、氯化物、

硝酸盐、克拉维酸盐、N-甲基葡糖胺、柠檬酸盐、铵盐、二盐酸盐、油酸盐、乙二胺四乙酸盐、草酸盐、乙二磺酸盐、双羟萘酸盐(思波酸盐)、丙酸酯十二烷基硫酸盐、棕榈酸盐、乙磺酸盐、泛酸盐、富马酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、葡庚糖酸盐、聚半乳糖醛酸盐、葡萄糖酸盐、水杨酸盐、谷氨酸盐、硬脂酸盐、乙醇酰基对氨基苯胂酸盐、硫酸盐、己基间苯二酚盐、碱式醋酸盐、海巴明、琥珀酸盐、氢溴酸盐、鞣酸盐、盐酸盐、酒石酸盐、羟基萘甲酸盐、茶氯酸盐、碘化物、甲苯磺酸盐、异硫代硫酸盐、三乙基碘、乳酸盐、泛酸盐(panoate)、戊酸盐等,其可用作用于改进溶解性或水解特征的剂型或可用于持续释放或前药制剂。取决于本发明化合物的具体官能度,本发明化合物的药学上可接受的盐包括由阳离子诸如钠、钾、铝、钙、锂、镁、锌以及由碱诸如氨、乙二胺、N-甲基-谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羟甲基)氨基甲烷和氢氧化四甲铵形成的那些盐。

[0250] 这些盐可通过标准程序,例如通过使游离酸与合适的有机碱或无机碱反应来制备。当存在诸如氨基的碱性基团时,酸式盐即盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、棕榈酸盐、乙磺酸盐、甲苯磺酸盐等可用作剂型。

[0251] 另外,尽管通常就本发明化合物的盐而言,优选的是药学上可接受的盐,但是应注意,本发明在最广泛的意义上还包括非药学上可接受的盐,其可例如用于本发明化合物的分离和/或纯化。例如,与光学活性酸或碱形成的盐可用于形成非对映异构盐,其可促进上述式(I)的化合物的光学活性异构体的分离。

[0252] 本发明化合物可呈药学上可接受的溶剂合物形式。式(I)及其子式的化合物的药学上可接受的溶剂合物含有化学计量或亚化学计量的一种或多种药学上可接受的溶剂分子诸如乙醇或水。术语"水合物"是指当所述溶剂是水时。

[0253] 本发明通常还涵盖式(I)及其子式的化合物的所有药学上可接受的前体药和前药。

[0254] 同样,在存在醇基的情况下,可以采用药学上可接受的酯,例如乙酸酯、马来酸酯、新戊酰氧基甲基等,以及本领域中已知的用于改进溶解性或水解特征用作持续释放或前药制剂的那些酯。

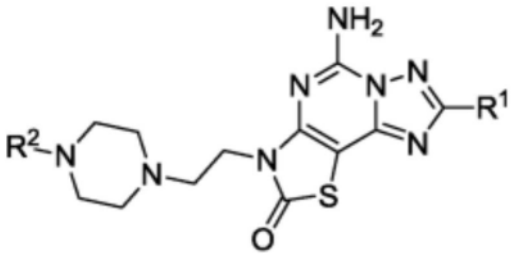
[0255] 药物组合物

[0256] 因此,本发明涉及一种药物组合物,其包含作为药学活性成分的A2A抑制剂,优选为硫代氨基甲酸酯衍生物,更优选为如上所述的式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物;以及至少一种药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0257] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含A2A抑制剂,诸如如上所述的式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物,和至少一种脂质载剂。在一个实施方案中,脂质载剂选自月桂酰聚氧-32甘油酯、D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯及其混合物。在一个实施方案中,脂质载剂是月桂酰聚氧-32甘油酯。在另一实施方案中,脂质载剂是-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯。在另一实施方案中,脂质载剂是月桂酰聚氧-32甘油酯与D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯的混合物。

[0258] 在一个实施方案中,本发明因此提供一种药物组合物,其包含:

[0259] (a)式(I)的化合物;

[0260] 

(I)

[0261] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R^1和R^2如上所限定;

[0262] (b)脂质载剂,选自月桂酰聚氧-32甘油酯、D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯及其混合物;以及

[0263] (c)任选一种或多种其他药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0264] 在一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其包含:

[0265] (a)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R^1和R^2如上所限定;

[0266] (b)月桂酰聚氧-32甘油酯;以及

[0267] (c)任选一种或多种其他药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0268] 在另一实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其包含:

[0269] (a)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R^1和R^2如上所限定;

[0270] (b)D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯;以及

[0271] (c)任选一种或多种其他药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0272] 活性成分

[0273] 本发明的药物组合物因此包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为药学活性成分,其中R^1和R^2如上所限定。

[0274] 以上详述的关于A2AR抑制剂的所有实施方案均适用于本发明的药物组合物。

[0275] 脂质载剂

[0276] 本发明的药物组合物包含脂质载剂,优选为月桂酰聚氧-32甘油酯、D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯或其混合物。

[0277] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含月桂酰聚氧-32甘油酯。这种赋形剂对应于由Gattefossé(Saint-Priest-France)制造的Gelucire®44/14。这种赋形剂也根据以下参考文献为人所知:

[0278] -月桂酰聚氧-32甘油酯NF/USP(NF:National Formulary;USP:US Pharmacopeia);

[0279] -月桂酰聚乙二醇-32甘油酯EP(European Pharmacopeia);

[0280] -氢化椰子PEG-32酯(INCI);

[0281] -CAS编号57107-95-6。

[0282] Gelucire®44/14对应于由甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及月桂酸(C_{12})的PEG-32单酯和二酯构成的定义明确的多成分物质。Gelucire®44/14的熔点在42.5℃至47.5℃范围内(平均值为44℃)且亲水/亲脂平衡(HLB)值为14。

[0283] 为了增强活性成分的润湿、溶解、溶解性及生物利用度,使用Gelucire®44/14。

[0284] 在另一实施方案中,本发明的药物组合物包含D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸

酯。这种赋形剂对应于维生素E TPGS并且也根据以下参考文献为人所知：

[0285] -D-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯；

[0286] -托可索仑(Tocophersolan)；

[0287] -托可索仑(Tocofersolan)；

[0288] -VEGS；

[0289] -α-[4-[[(2R)-3,4-二氢-2,5,7,8-四甲基-2-[(4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基]-2H-1-苯并吡喃-6-基]氧基]-1,4-二氧代丁基]-ω-羟基-聚(氧基-1,2-乙二基)；

[0290] -维生素E PEG琥珀酸酯；

[0291] -CAS编号9002-96-4。

[0292] 维生素E TPGS对应于由D-α-生育酚(维生素E)通过琥珀酸接头与聚乙二醇1000缀合而成的定义明确的物质,并且熔点在37℃至41℃范围内且亲水/亲脂平衡(HLB)值为13。

[0293] 维生素E TPGS用于增强活性成分的润湿、溶解、溶解性及生物利用度。

[0294] 另外或作为月桂酰聚氧-32甘油酯的替代,药物组合物还可包含维生素E TPGS。

[0295] 其他成分

[0296] 本发明的药物组合物可任选地包含一种或多种其他药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。用于制备施用形式的此类合适的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂对熟练技术人员而言是显而易见的;参考最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0297] 本发明的药物组合物尤其可任选地含有通常用于药物制剂中的这类非活性物质,例如像助溶剂、抗氧化剂、表面活性剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂、pH调节剂、防腐剂(preserving agent/preservating agent)、等渗剂、稳定剂、成粒剂或粘合剂、沉淀抑制剂、润滑剂、崩解剂、助流剂、稀释剂或填充剂、吸附剂、分散剂、悬浮剂、膨松剂、脱模剂、甜味剂、调味剂等。

[0298] 根据一个实施方案,本发明的药物组合物包含一种或多种选自以下的药学上可接受的非活性成分:辛酸、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、甘油、二甲亚砜、二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、纤维素衍生物(包括羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素)、cremophor RH40(聚氧40氢化蓖麻油)、cremophor EL(聚氧35氢化蓖麻油)、聚山梨醇酯20(聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯)、聚山梨醇酯80(聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)、泊洛沙姆188(聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇))、泊洛沙姆407(聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇))、维生素E TPGS(维生素E聚琥珀酸乙二醇酯)、solutol HS15(聚氧乙烯12-羟基硬脂酸)、labrasol(辛基己酰基聚氧-8甘油酯)、labrafil M1944(油酰基聚氧-6甘油酯)、聚乙烯吡咯烷酮(也称为聚维酮,优选为聚乙烯吡咯烷酮K17、K19、K29-K32、K90)、聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus®)、聚乳酸聚乙二醇嵌段共聚物、羧甲基纤维素(Na/Ca)、聚乙二醇甲醚-嵌段-聚(D-L-丙交酯)共聚物、月桂基硫酸钠、多库酯钠、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇二月桂酸酯、丙二醇单辛酸酯、聚乙二醇660 12-单硬脂酸酯、聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2:1、十二烷基硫酸钠。

[0299] 在一个优选实施方案中,本发明的药物组合物包含一种或多种药学上可接受的助溶剂。优选的助溶剂选自辛酸、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、乙醇、二甲基亚砜、二甲基乙酰胺、

二甲基异山梨醇及其混合物。在一个特定实施方案中,本发明的药物组合物包含辛酸和/或PEG。有利地,当组合物包含PEG作为助溶剂时,PEG是低分子量的,PEG优选地是PEG 400。在一个替代实施方案中,当组合物包含PEG时,其具有中等分子量,优选为PEG 3350。

[0300] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物进一步包含一种或多种抗氧化剂;优选地,抗氧化剂选自丁基羟基甲苯(BHT)、丁基羟基茴香醚(BHA)、柠檬酸、焦亚硫酸钠、抗坏血酸、甲硫氨酸和维生素E;更优选地,抗氧化剂是BHT。

[0301] 在一些实施方案中,添加表面活性剂,例如像聚乙二醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇酯、多库酯钠、月桂基硫酸钠、聚山梨醇酯(20、80等)、泊洛沙姆(188、407等)、复合多元醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单醚(TWEEN®-20、TWEEN®-80等)、维生素ETPGS(维生素E聚琥珀酸乙二醇酯)、cremophor RH40(聚氧40氢化蓖麻油)、cremophor EL(聚氧35氢化蓖麻油)、聚乙二醇660 12-单硬脂酸酯、solutol HS15(聚氧乙烯12-羟基硬脂酸)、labrasol(辛基己酰基聚氧-8甘油酯)、labrafil M1944(油酰基聚氧-6甘油酯)、聚乳酸聚乙二醇嵌段共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus®)。

[0302] 在一些实施方案中,添加润湿剂,例如像十二烷基硫酸钠、维生素E TPGS、多库酯钠、聚山梨酯80、泊洛沙姆407。优选的润湿剂是泊洛沙姆407。

[0303] 在一些实施方案中,添加乳化剂,例如像卡波姆、卡拉胶、羊毛脂、卵磷脂、矿物油、油酸、油醇、果胶、泊洛沙姆、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇酯、三乙醇胺、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇二月桂酸酯、丙二醇单辛酸酯。优选的乳化剂是例如泊洛沙姆、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇二月桂酸酯和丙二醇单辛酸酯。

[0304] 在一些实施方案中,缓冲剂用于帮助将pH维持在接近生理条件的范围内。合适的缓冲剂包括有机和无机酸及其盐,诸如柠檬酸盐缓冲液(例如柠檬酸一钠-柠檬酸二钠的混合物、柠檬酸-柠檬酸三钠的混合物、柠檬酸-柠檬酸一钠的混合物等)、琥珀酸盐缓冲液(例如琥珀酸-琥珀酸一钠的混合物、琥珀酸-氢氧化钠的混合物、琥珀酸-琥珀酸二钠的混合物等)、酒石酸盐缓冲液(例如酒石酸-酒石酸钠的混合物、酒石酸-酒石酸钾的混合物、酒石酸-氢氧化钠的混合物等)、富马酸盐缓冲液(例如富马酸-富马酸一钠的混合物、富马酸-富马酸二钠的混合物、富马酸一钠-富马酸二钠的混合物等)、葡糖酸盐缓冲液(例如葡糖酸-葡糖酸钠的混合物、葡糖酸-氢氧化钠的混合物、葡糖酸-葡糖酸钾的混合物等)、草酸盐缓冲液(例如草酸-草酸钠的混合物、草酸-氢氧化钠的混合物、草酸-草酸钾的混合物等)、乳酸盐缓冲液(例如乳酸-乳酸钠的混合物、乳酸-氢氧化钠的混合物、乳酸-乳酸钾的混合物等)以及醋酸盐缓冲液(例如乙酸-乙酸钠的混合物、乙酸-氢氧化钠的混合物等)。另外,可使用磷酸盐缓冲液、组氨酸缓冲液和三甲胺盐,诸如Tris。

[0305] 在一些实施方案中,添加pH调节剂,例如像氢氧化钠、碳酸氢钠、氧化镁、氢氧化钾、葡甲胺、碳酸钠、柠檬酸、酒石酸、抗坏血酸、富马酸、琥珀酸和苹果酸。

[0306] 在一些实施方案中,添加防腐剂以延缓微生物的生长。用于本公开的合适的防腐剂包括苯酚、苄醇、间甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、十八烷基二甲基苄基氯化铵、卤化苄烷铵(例如氯化苄烷铵、溴化苄烷铵和碘化苄烷铵)、氯化六甲铵以及对羟基苯甲酸烷基酯诸如对羟苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、邻苯二酚、间苯二酚、环己醇和3-戊醇。

[0307] 在一些实施方案中,添加有时称为“稳定剂”的等渗剂,其包括多元糖醇,例如三元或更高级的糖醇,诸如甘油、赤藓糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇和甘露糖醇。稳定剂是指一大类赋形剂,其功能范围从膨松剂至可溶解治疗剂或有助于防止变性或粘附于容器壁上或有助于抑制活性成分的沉淀、颗粒生长或结块的添加剂。典型的稳定剂可以是多元糖醇(上面已列举);氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、丙氨酸、鸟氨酸、L-亮氨酸、2-苯丙氨酸、谷氨酸、苏氨酸等;有机糖或糖醇,诸如乳糖、海藻糖、水苏糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇(myoinisitol)、半乳糖醇、甘油等,包括环多醇诸如肌醇(inositol);聚乙二醇;氨基酸聚合物;含硫的还原剂,诸如尿素、谷胱甘肽、硫辛酸、硫代乙酸钠、硫代甘油、α-单硫代甘油和硫代硫酸钠;低分子量多肽(例如具有10个或更少残基的肽);蛋白质,诸如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;泊洛沙姆407;纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素或醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素;羧甲基纤维素(Na/Ca);单糖,诸如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖;双糖,诸如乳糖、麦芽糖、蔗糖以及三糖,诸如棉子糖;多糖,诸如葡聚糖;聚乙二醇甲醚-嵌段-聚(D-L-丙交酯)共聚物;聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2:1。优选的稳定剂是例如甘油;聚乙二醇;聚乙烯吡咯烷酮;纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素或醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素;羧甲基纤维素(Na/Ca);聚乙二醇甲醚-嵌段-聚(D-L-丙交酯)共聚物;聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2:1;聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0308] 在一些实施方案中,添加成粒剂/粘合剂,例如淀粉、树胶(包括天然的、半合成的和合成的)、微晶纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚合物诸如聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物等。优选的成粒剂是例如甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮和聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0309] 在一些实施方案中,添加沉淀抑制剂,例如像纤维素的水溶性衍生物,包括羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素;和水溶性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物、聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或泊洛沙姆407。优选的沉淀抑制剂是例如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[0310] 在一些实施方案中,添加润滑剂,例如像硬脂酸镁、甘油酯、山嵛酰聚氧-8甘油酯Nf(Compritol HD5 ATO)、硬脂酰富马酸钠等。

[0311] 在一些实施方案中,添加崩解剂,例如合成物,像羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、kollidon CL以及天然来源诸如槐豆胶等。

[0312] 在一些实施方案中,添加助流剂,例如像滑石、硬脂酸镁、胶体二氧化硅、淀粉等。

[0313] 在一些实施方案中,添加稀释剂(或填充剂),例如像右旋糖、乳糖、甘露糖醇、微晶纤维素、山梨糖醇、蔗糖、磷酸氢钙、脱水硫酸钙、淀粉等。

[0314] 在一些实施方案中,添加吸附剂,例如像二氧化硅、纯化的硅酸铝等。

[0315] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物呈片剂形式,并且添加压片赋形剂,例如像成粒剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、助流剂、稀释剂、吸附剂等。

[0316] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物呈胶囊形式,其中胶囊壳由明胶或非动物来源的产物诸如纤维素及其衍生物诸如羟丙基甲基纤维素制成。胶囊壳中可包含其他成分,诸如聚乙二醇以用作增塑剂;色素诸如二氧化钛或氧化铁,以提供不透明性和颜色差异;润滑剂诸如巴西棕榈蜡;胶凝剂诸如卡拉胶和润湿剂诸如十二烷基硫酸钠。在一个实施方案中,本发明的药物组合物被配制成胶囊,其中胶囊壳由明胶构成,且其中另外的组分任选地包含在胶囊壳中,例如像聚乙二醇和十二烷基硫酸钠。

[0317] 量

[0318] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含以组合物的总重量(w/w)计量在1重量%至20重量%范围内的式(I)的化合物。优选地,本发明的药物组合物包含量在5%至15%w/w、优选8%至12%w/w、更优选9%至11%w/w、更优选约10%w/w范围内的式(I)的化合物。

[0319] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含以组合物的总重量(w/w)计量在55重量%至90重量%范围内的脂质载剂。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的脂质载剂:60%至95%w/w、优选65%至90%w/w、更优选70%至90%w/w、约70%w/w、约71%w/w、约72%w/w、约73%w/w、约74%w/w、约75%w/w、约76%w/w、约77%w/w、约78%w/w、约79%w/w、约80%w/w、约81%w/w、约82%w/w、约83%w/w、约84%w/w、约85%w/w、约86%w/w、约87%w/w、约88%w/w、约89%w/w、约90%w/w。

[0320] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含以组合物的总重量(w/w)计量在55重量%至90重量%范围内的月桂酰聚氧-32甘油酯。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的月桂酰聚氧-32甘油酯:60%至95%w/w、优选65%至90%w/w、更优选70%至90%w/w、更优选约70%w/w、约71%w/w、约72%w/w、约73%w/w、约74%w/w、约75%w/w、约76%w/w、约77%w/w、约78%w/w、约79%w/w、约80%w/w、约81%w/w、约82%w/w、约83%w/w、约84%w/w、约85%w/w、约86%w/w、约87%w/w、约88%w/w、约89%w/w、约90%w/w。

[0321] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含以组合物的总重量(w/w)计量在55重量%至90重量%范围内的D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的D-α-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯:60%至95%w/w、优选65%至90%w/w、更优选70%至90%w/w、更优选约70%w/w、约71%w/w、约72%w/w、约73%w/w、约74%w/w、约75%w/w、约76%w/w、约77%w/w、约78%w/w、约79%w/w、约80%w/w、约81%w/w、约82%w/w、约83%w/w、约84%w/w、约85%w/w、约86%w/w、约87%w/w、约88%w/w、约89%w/w、约90%w/w。

[0322] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可包含以组合物的总重量(w/w)计量在0重量%至30重量%范围内的PEG 400。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的PEG 400:5%至30%w/w、优选10%至25%w/w、更优选15%至20%w/w、更优选约15%w/w、约16%w/w、约17%w/w、约18%w/w、约19%w/w、约20%w/w、更优选约18%w/w。

[0323] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可包含以组合物的总重量(w/w)计量在0重量%至30重量%范围内的PEG 3350。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的PEG 3350:5%至30%w/w、优选10%至25%w/w、更优选15%至20%w/w、更优选约15%w/w、约16%w/w、约17%w/w、约18%w/w、约19%w/w、约20%w/w、更优选约18%w/w。

[0324] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可包含以组合物的总重量(w/w)计量在0

重量％至20重量％范围内的辛酸。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的辛酸:1％至20％w/w、优选3％至15％w/w、更优选5％至10％w/w、更优选约5％w/w、约6％w/w、约7％w/w、约8％w/w、约9％w/w、更优选约9％w/w。

[0325] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可包含以组合物的总重量(w/w)计量在0重量％至5重量％范围内的抗氧化剂,优选为BHT。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的BHT:0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0326] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可包含以组合物的总重量(w/w)计量在0重量％至10重量％范围内的润湿剂,优选为十二烷基硫酸钠(SLS)。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的SLS:0.5％至5％w/w、优选0.5％至2％w/w、更优选0.5％至1.5％w/w、更优选约1.0％w/w。

[0327] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可包含以组合物的总重量(w/w)计量在0重量％至10重量％范围内的沉淀抑制剂,优选为羟丙基甲基纤维素。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的羟丙基甲基纤维素:0.5％至5％w/w、优选0.5％至2％w/w、更优选0.5％至1.5％w/w、更优选约1％w/w。

[0328] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可包含以组合物的总重量(w/w)计量在0重量％至10重量％范围内的替代性沉淀抑制剂,优选为聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物:0.5％至5％w/w、优选0.5％至2％w/w、更优选0.5％至1.5％w/w、更优选约1.0％w/w。

[0329] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可包含以组合物的总重量(w/w)计量在0重量％至10重量％范围内的替代性沉淀抑制剂,优选为泊洛沙姆407。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的泊洛沙姆407:0.5％至5％w/w、优选0.5％至2％w/w、更优选0.5％至1.5％w/w、更优选约1.0％w/w。

[0330] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可包含以组合物的总重量(w/w)计量在0重量％至10重量％范围内的替代性沉淀抑制剂,优选为聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。优选地,本发明的药物组合物包含量在以下范围内的聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯:0.5％至5％w/w、优选0.5％至2％w/w、更优选0.5％至1.5％w/w、更优选约1.0％w/w。

[0331] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0332] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物;优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;和

[0333] b)55％至99％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w。

[0334] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0335] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物;优选5％至

15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;

[0336] b)55％至99％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w;

[0337] c)0％至30％w/w的PEG 400,优选5％至30％w/w、优选10％至25％w/w、更优选15％至20％w/w、更优选约15％w/w、约16％w/w、约17％w/w、约18％w/w、约19％w/w、约20％w/w、更优选约18％w/w;以及

[0338] d)以组合物的总重量(w/w)计0％至5％w/w的BHT,优选0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0339] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0340] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物;优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;

[0341] b)55％至99％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w;

[0342] c)0％至30％w/w的PEG 3350,优选5％至30％w/w、优选10％至25％w/w、更优选15％至20％w/w、更优选约15％w/w、约16％w/w、约17％w/w、约18％w/w、约19％w/w、约20％w/w、更优选约18％w/w;以及

[0343] d)以组合物的总重量(w/w)计0％至5％w/w的BHT,优选0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0344] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0345] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物;优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;

[0346] b)55％至99％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w;

[0347] c)0％至20％w/w的辛酸,优选1％至20％w/w、优选3％至15％w/w、更优选5％至10％w/w、更优选约5％w/w、约6％w/w、约7％w/w、约8％w/w、约9％w/w、更优选约9％w/w;以及

[0348] d)以组合物的总重量(w/w)计0％至5％w/w的BHT,优选0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0349] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0350] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物(呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐);优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;

[0351] b)55％至99％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w;

[0352] c)0％至30％w/w的PEG400,优选5％至30％w/w、优选10％至25％w/w、更优选15％至20％w/w、更优选约15％w/w、约16％w/w、约17％w/w、约18％w/w、约19％w/w、约20％w/w、更优选约18％w/w;以及

[0353] d)以组合物的总重量(w/w)计0％至5％w/w的BHT,优选0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0354] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0355] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物(呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐);优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;

[0356] b)55％至99％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w;

[0357] c)0％至30％w/w的PEG3350,优选5％至30％w/w、优选10％至25％w/w、更优选15％至20％w/w、更优选约15％w/w、约16％w/w、约17％w/w、约18％w/w、约19％w/w、约20％w/w、更优选约18％w/w;以及

[0358] d)以组合物的总重量(w/w)计0％至5％w/w的BHT,优选0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0359] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0360] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物;优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;和

[0361] b)55％至99％w/w的维生素E TPGS,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w。

[0362] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0363] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物;优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;

[0364] b)55％至99％w/w的维生素E TPGS,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w;

[0365] c)0％至30％w/w的PEG 400,优选5％至30％w/w、优选10％至25％w/w、更优选15％至20％w/w、更优选约15％w/w、约16％w/w、约17％w/w、约18％w/w、约19％w/w、约20％w/w、更优选约18％w/w;以及

[0366] d)以组合物的总重量(w/w)计0％至5％w/w的BHT,优选0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0367] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0368] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物;优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;

[0369] b)55％至99％w/w的维生素E TPGS,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w;

[0370] c)0％至30％w/w的PEG 3350,优选5％至30％w/w、优选10％至25％w/w、更优选15％至20％w/w、更优选约15％w/w、约16％w/w、约17％w/w、约18％w/w、约19％w/w、约20％w/w、更优选约18％w/w;以及

[0371] d)以组合物的总重量(w/w)计0％至5％w/w的BHT,优选0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0372] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0373] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物;优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;

[0374] b)55％至99％w/w的维生素E TPGS,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更

优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w;

[0375] c)0％至20％w/w的辛酸,优选1％至20％w/w、优选3％至15％w/w、更优选5％至10％w/w、更优选约5％w/w、约6％w/w、约7％w/w、约8％w/w、约9％w/w、更优选约9％w/w;以及

[0376] d)以组合物的总重量(w/w)计0％至5％w/w的BHT,优选0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0377] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0378] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物(呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐);优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;

[0379] b)55％至99％w/w的维生素E TPGS,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w;

[0380] c)0％至30％w/w的PEG400,优选5％至30％w/w、优选10％至25％w/w、更优选15％至20％w/w、更优选约15％w/w、约16％w/w、约17％w/w、约18％w/w、约19％w/w、约20％w/w、更优选约18％w/w;以及

[0381] d)以组合物的总重量(w/w)计0％至5％w/w的BHT,优选0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0382] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0383] a)以组合物的总重量(w/w)计1重量％至20重量％的式(I)的化合物(呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐);优选5％至15％w/w、更优选8％至12％w/w、更优选9％至11％w/w、更优选约10％w/w;

[0384] b)55％至99％w/w的维生素E TPGS,优选60％至95％w/w、优选65％至90％w/w、更优选70％至90％w/w、更优选约70％w/w、约71％w/w、约72％w/w、约73％w/w、约74％w/w、约75％w/w、约76％w/w、约77％w/w、约78％w/w、约79％w/w、约80％w/w、约81％w/w、约82％w/w、约83％w/w、约84％w/w、约85％w/w、约86％w/w、约87％w/w、约88％w/w、约89％w/w、约90％w/w;

[0385] c)0％至30％w/w的PEG3350,优选5％至30％w/w、优选10％至25％w/w、更优选15％至20％w/w、更优选约15％w/w、约16％w/w、约17％w/w、约18％w/w、约19％w/w、约20％w/w、更优选约18％w/w;以及

[0386] d)以组合物的总重量(w/w)计0％至5％w/w的BHT,优选0.001％至5％w/w、优选0.005％至1％w/w、更优选0.01％至0.5％w/w、更优选约0.01％w/w、约0.05％w/w、约0.10％w/w、约0.15％w/w、约0.20％w/w、约0.25％w/w、约0.30％w/w、约0.40％w/w、约0.50％w/w、更优选约0.10％w/w。

[0387] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0388] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0389] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0390] c)10％至25％w/w的PEG400;以及

[0391] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT。

[0392] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0393] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0394] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0395] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0396] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;

[0397] e)任选0.5％至10％w/w的SLS;以及

[0398] f)任选0.5％至10％w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0399] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0400] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0401] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0402] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0403] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0404] e)任选0.5％至10％w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0405] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0406] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0407] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0408] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0409] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0410] e)任选0.5％至10％w/w的泊洛沙姆407。

[0411] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0412] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0413] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0414] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0415] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0416] e)任选0.5％至10％w/w的聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[0417] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0418] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0419] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0420] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0421] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0422] e)任选0.5%至10%w/w的聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0423] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0424] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物;

[0425] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0426] c)10%至25%w/w的PEG3350;以及

[0427] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT。

[0428] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0429] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物;

[0430] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0431] c)10%至25%w/w的PEG3350;

[0432] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;

[0433] e)任选0.5%至10%w/w的SLS;以及

[0434] f)任选0.5%至10%w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0435] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0436] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物;

[0437] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0438] c)10%至25%w/w的PEG3350;

[0439] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0440] e)任选0.5%至10%w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0441] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0442] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物;

[0443] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0444] c)10%至25%w/w的PEG3350;

[0445] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0446] e)任选0.5%至10%w/w的泊洛沙姆407/

[0447] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0448] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物;

[0449] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0450] c)10%至25%w/w的PEG3350;

[0451] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0452] e)任选0.5%至10%w/w的聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[0453] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0454] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物;

[0455] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0456] c)10%至25%w/w的PEG3350;

[0457] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0458] e)任选0.5%至10%w/w的聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0459] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0460] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物;

[0461] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0462] c)5％至10％w/w的辛酸;以及

[0463] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT。

[0464] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0465] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0466] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0467] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0468] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;

[0469] e)任选0.5％至10％w/w的SLS;以及

[0470] f)任选0.5％至10％w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0471] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0472] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0473] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0474] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0475] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0476] f)任选0.5％至10％w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0477] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0478] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0479] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0480] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0481] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0482] e)任选0.5％至10％w/w的泊洛沙姆407。

[0483] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0484] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0485] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0486] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0487] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0488] e)任选0.5％至10％w/w的聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[0489] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0490] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物;

[0491] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0492] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0493] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0494] e)任选0.5至10％w/w的聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0495] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0496] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0497] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0498] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0499] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;

[0500] e)任选0.5%至10%w/w的SLS;以及

[0501] f)任选0.5%至10%w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0502] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0503] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0504] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0505] c)10%至25%w/w的PEG400;

[0506] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0507] f)任选0.5%至10%w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0508] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0509] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0510] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0511] c)10%至25%w/w的PEG400;

[0512] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0513] e)任选0.5%至10%w/w的泊洛沙姆407。

[0514] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0515] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0516] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0517] c)10%至25%w/w的PEG400;

[0518] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0519] e)任选0.5%至10%w/w的聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[0520] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0521] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0522] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0523] c)10%至25%w/w的PEG400;

[0524] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0525] e)任选0.5%至10%w/w的聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0526] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0527] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0528] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0529] c)10%至25%w/w的PEG3350;

[0530] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;

[0531] e)任选0.5%至10%w/w的SLS;以及

[0532] f)任选0.5%至10%w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0533] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0534] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0535] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0536] c)10%至25%w/w的PEG3350;

[0537] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0538] f)任选0.5%至10%w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0539] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0540] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0541] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0542] c)10%至25%w/w的PEG3350;

[0543] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0544] e)任选0.5%至10%w/w的泊洛沙姆407。

[0545] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0546] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0547] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0548] c)10%至25%w/w的PEG3350;

[0549] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0550] e)任选0.5%至10%w/w的聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[0551] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0552] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0553] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0554] c)10%至25%w/w的PEG3350;

[0555] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0556] e)任选0.5%至10%w/w的聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0557] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0558] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0559] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0560] c)5%至10%w/w的辛酸;

[0561] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;

[0562] e)任选0.5%至10%w/w的SLS;以及

[0563] f)任选0.5%至10%w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0564] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0565] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0566] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0567] c)5%至10%w/w的辛酸;

[0568] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0569] f)任选0.5%至10%w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0570] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0571] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0572] b)70%至90%w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0573] c)5%至10%w/w的辛酸;

[0574] d)任选0.01%至0.5%w/w的BHT;以及

[0575] e)任选0.5%至10%w/w的泊洛沙姆407。

[0576] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0577] a)5%至15%w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0578] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0579] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0580] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0581] e)任选0.5％至10％w/w的聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[0582] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0583] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0584] b)70％至90％w/w的月桂酰聚氧-32甘油酯;

[0585] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0586] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0587] e)任选0.5％至10％w/w的聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0588] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0589] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0590] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0591] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0592] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;

[0593] e)任选0.5％至10％w/w的SLS;以及

[0594] f)任选0.5％至10％w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0595] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0596] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0597] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0598] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0599] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0600] f)任选0.5％至10％w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0601] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0602] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0603] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0604] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0605] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0606] e)任选0.5％至10％w/w的泊洛沙姆407

[0607] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0608] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0609] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0610] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0611] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0612] e)任选0.5％至10％w/w的聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[0613] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0614] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0615] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0616] c)10％至25％w/w的PEG400;

[0617] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0618] e)任选0.5％至10％w/w的聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0619] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0620] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0621] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0622] c)10％至25％w/w的PEG3350;

[0623] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;

[0624] e)任选0.5％至10％w/w的SLS;以及

[0625] f)任选0.5％至10％w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0626] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0627] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0628] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0629] c)10％至25％w/w的PEG3350;

[0630] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0631] f)任选0.5％至10％w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0632] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0633] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0634] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0635] c)10％至25％w/w的PEG3350;

[0636] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0637] e)任选0.5％至10％w/w的泊洛沙姆407。

[0638] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0639] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0640] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0641] c)10％至25％w/w的PEG3350;

[0642] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0643] e)任选0.5％至10％w/w的聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[0644] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0645] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0646] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0647] c)10％至25％w/w的PEG3350;

[0648] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0649] e)任选0.5％至10％w/w的聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0650] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0651] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0652] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0653] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0654] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;

[0655] e)任选0.5％至10％w/w的SLS;以及

[0656] f)任选0.5％至10％w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0657] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0658] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0659] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0660] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0661] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0662] f)任选0.5％至10％w/w的羟丙基甲基纤维素。

[0663] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0664] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0665] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0666] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0667] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0668] e)任选0.5％至10％w/w的泊洛沙姆407。

[0669] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0670] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0671] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0672] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0673] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0674] e)任选0.5％至10％w/w的聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

[0675] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0676] a)5％至15％w/w的式(I)的化合物,呈盐形式,优选呈HCl盐或乙磺酸盐;

[0677] b)70％至90％w/w的维生素E TPGS;

[0678] c)5％至10％w/w的辛酸;

[0679] d)任选0.01％至0.5％w/w的BHT;以及

[0680] e)任选0.5％至10％w/w的聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0681] 剂型

[0682] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物呈适于经口施用的形式。这种合适的施用形式可以是固体、半固体或液体。这种合适的施用形式将为熟练技术人员所知晓;参考最新版的Remington'sPharmaceutical Sciences。

[0683] 这种形式的一些优选但非限制性实例包括胶囊(包括软和硬明胶胶囊)、片剂、丸剂、粉剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳液、溶液和糖浆。

[0684] 本发明的药物组合物优选呈单位剂型,并且可以适当地被包装,例如在盒、泡罩、小瓶、瓶、小药囊、安瓿中或在任何其他合适的单剂量或多剂量保持器或容器(其可被适当地标记)中;任选具有一张或多张包含产品信息和/或使用说明书的活页。这种单位剂型可包含例如约5mg至约200mg的药物活性成分,优选约10mg至约100mg。

[0685] 本发明的药物组合物还可被配制成提供其中所含的一种或多种活性化合物的快速、持续或延迟释放。

[0686] 药物组合物的制造

[0687] 本发明的药物组合物可通过本领域技术人员公知的方法来制造。

[0688] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物呈固体或半固体形式。固体分散体可以常规地使用例如熔融(熔化)、熔化制粒、溶剂蒸发、喷雾干燥、冻干(冷冻干燥)、热熔挤出、静电旋压方法,使用流化床包衣系统或超临界流体技术在糖珠上包衣的方法来制备。

[0689] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物呈胶囊形式,优选为硬明胶胶囊。在这种情况下,可以根据良好生产规范(Good Manufacturing Practice),使用常规的混合和胶囊填充工艺从普通掺合物中制造胶囊。

[0690] 在一个实施方案中,胶囊制造过程包括以下步骤:

[0691] i)将月桂酰聚氧-32甘油酯在不低于50℃但不超过80℃的温度下熔化;

[0692] ii)随后将任选的其他赋形剂例如像辛酸、十二烷基硫酸钠、羟丙基甲基纤维素、PEG、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物、泊洛沙姆407和/或BHT添加到月桂酰聚氧-32甘油酯中并使用合适的混合器将它们混合在一起;

[0693] iii)然后使用合适的混合器在连续混合下,逐渐添加呈游离碱或合适的盐形式、优选HCl盐或乙磺酸盐形式的式(I)的化合物,以产生视觉上均匀分布的原料药,而没有可观察到的团块或结块;

[0694] iv)然后继续混合至少30分钟,以确保原料药如目测所确定的均匀分布;

[0695] v)随后在持续混合下将掺合物保持在熔融状态,并填充到适当大小的明胶胶囊壳中,以达到目标胶囊填充重量。

[0696] 如上所提及,明胶胶囊壳可以任选地包含另外的组分,例如像聚乙二醇和十二烷基硫酸钠。

[0697] 使用常规的胶囊填充方法和适用于熔融半固体制剂的设备进行胶囊填充。

[0698] 在另一实施方案中,胶囊制造过程包括以下步骤:

[0699] i)将维生素E TPGS在不低于50℃但不超过80℃的温度下熔化;

[0700] ii)随后将任选的其他赋形剂例如像辛酸、十二烷基硫酸钠、羟丙基甲基纤维素、PEG、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物、泊洛沙姆407和/或BHT添加到月桂酰聚氧-32甘油酯中并使用合适的混合器将它们混合在一起;

[0701] iii)然后使用合适的混合器在连续混合下,逐渐添加呈游离碱或合适的盐形式、优选HCl盐或乙磺酸盐形式的式(I)的化合物,以产生视觉上均匀分布的原料药,而没有可观察到的团块或结块;

[0702] iv)然后继续混合至少30分钟,以确保原料药如目测所确定的均匀分布;

[0703] v)随后在持续混合下将掺合物保持在熔融状态,并填充到适当大小的明胶胶囊壳中,以达到目标胶囊填充重量。

[0704] 剂量

[0705] 取决于要预防或治疗的病状和施用形式,本发明的药物组合物可以单个日剂量、分成一个或多个日剂量的形式施用。

[0706] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物以这样的剂量施用,使得其对应于每次施用向受试者施用约5mg至约200mg的药物活性成分(游离碱等效物),优选约10mg至约100mg。

[0707] 在一个实施方案中,药物活性成分的有效剂量可在约0.08至约3.3mg/kg的范围内,优选在约0.15至约1.7mg/kg的范围内。

[0708] 用途

[0709] 本发明的另一个目标是一种包含本发明的药物组合物的药剂。

[0710] 本发明进一步涉及本发明的药物组合物抑制A2A受体的用途。

[0711] 根据本发明的另一个特征,提供了一种在需要这种治疗的患者中、优选在温血动物且甚至更优选在人中调节A2A活性的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的本发明的药物组合物。

[0712] 根据本发明的另一个特征,提供了本发明的药物组合物用于制造用于调节需要这种治疗的患者中的A2A活性的药剂的用途,所述方法包括向所述患者施用有效量的本发明的药物组合物。

[0713] 在一个实施方案中,本发明涉及本发明的药物组合物用于增强癌细胞的免疫识别和破坏的用途。

[0714] 本发明的药物组合物因此适用于预防和/或治疗癌症,尤其适用于治疗癌症。

[0715] 本发明进一步涉及一种治疗癌症的方法,其包括向有此需要的哺乳动物物种施用治疗有效量的本发明的药物组合物。

[0716] 本发明进一步提供了本发明的药物组合物用于制造用于治疗和/或预防癌症的药剂的用途。

[0717] 本发明还提供了一种在患者中延迟癌症发作的方法,其包括向有此需要的患者施用药学有效量的本发明的药物组合物。

[0718] 优选地,患者是温血动物,更优选是人。

[0719] 本领域中已知各种癌症。癌症可以是转移性或非转移性的。癌症可以是家族性或散发性的。在一些实施方案中,癌症选自由以下组成的组:白血病和多发性骨髓瘤。可以使用本发明的方法治疗的另外的癌症包括例如良性和恶性实体肿瘤以及良性和恶性非实体肿瘤。在一个特定实施方案中,癌症选自乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、甲状腺癌和尿路上皮癌。在一个特定实施方案中,癌症是乳腺癌。在一个特定实施方案中,癌症是类癌瘤。在一个特定实施方案中,癌症是宫颈癌。在一个特定实施方案中,癌症是结肠直肠癌。在一个特定实施方案中,癌症是子宫内膜癌。在一个特定实施方案中,癌症是神经胶质瘤。在一个特定实施方案中,癌症是头颈癌。在一个特定实施方案中,癌症是肝癌。在一个特定实施方案中,癌症是肺癌。在一个特定实施方案中,癌症是黑素瘤。在一个特定实施方案中,癌症是卵巢癌。在一个特定实施方案中,癌症是胰腺癌。在一个特定实施方案中,癌症是前列腺癌。在一个特定实施方案中,癌症是肾癌。在一个特定实施方案中,癌症是胃癌。在一个特定实施方案中,癌症是甲状腺癌。在一个特定实施方案中,癌症是尿路上皮癌。

[0720] 实体肿瘤的实例包括但不限于:胆管癌、脑癌(包括成胶质细胞瘤和成神经管细胞瘤)、乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、神经胶质瘤、头颈癌、上皮内肿瘤(包括鲍温氏病(Bowen's disease)和佩吉特氏病(Paget'sdisease))、肝癌、肺癌、神经母细胞瘤、口腔癌(包括鳞状细胞癌)、卵巢癌(包括来源于上皮细胞、基质细胞、生殖细胞和间充质细胞的那些)、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌(包括

腺癌和维尔姆氏肿瘤(Wilms tumor))、肉瘤(包括平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和骨肉瘤)、皮肤癌(包括黑素瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、基底细胞癌和鳞状细胞癌)、睾丸癌包括胚组织肿瘤(精原细胞瘤和非精原细胞瘤,诸如畸胎瘤和绒毛膜癌)、基质肿瘤、生殖细胞肿瘤、甲状腺癌(包括甲状腺腺癌和髓样癌)以及尿路上皮癌。

[0721] 实体肿瘤的实例包括但不限于:胆管癌、脑癌(包括成胶质细胞瘤和成神经管细胞瘤)、乳腺癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、上皮内肿瘤(包括鲍温氏病和佩吉特氏病)、肝癌、肺癌、神经母细胞瘤、口腔癌(包括鳞状细胞癌)、卵巢癌(包括来源于上皮细胞、基质细胞、生殖细胞和间充质细胞的那些)、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌(包括腺癌和维尔姆氏肿瘤)、肉瘤(包括平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和骨肉瘤)、皮肤癌(包括黑素瘤、卡波西氏肉瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌)、睾丸癌包括胚组织肿瘤(精原细胞瘤和非精原细胞瘤,诸如畸胎瘤和绒毛膜癌)、基质肿瘤、生殖细胞肿瘤以及甲状腺癌(包括甲状腺腺癌和髓样癌)。

[0722] 非实体肿瘤的实例包括但不限于血液肿瘤。如本文所用,血液肿瘤是本领域的术语,其包括淋巴病症、骨髓疾病和与AIDS相关的白血病。

[0723] 淋巴病症包括但不限于急性淋巴细胞性白血病和慢性淋巴增生性病症(例如淋巴瘤、骨髓瘤和慢性淋巴性白血病)。淋巴瘤包括例如霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤和淋巴细胞性淋巴瘤)。慢性淋巴性白血病包括例如T细胞慢性淋巴性白血病和B细胞慢性淋巴性白血病。

[0724] 本发明进一步涉及本发明的药物组合物用于预防和/或治疗放射诱发的纤维化、结缔组织疾病(例如像干燥综合征,即硬皮病)、慢性细菌感染(例如像幽门螺杆菌)、瘢痕形成异常(瘢痕瘤)和多微生物脓毒症的用途。

[0725] 本发明进一步涉及一种治疗或预防辐射诱发的纤维化、结缔组织疾病(例如像干燥综合征,即硬皮病)、慢性细菌感染(例如像幽门螺杆菌)、瘢痕形成异常(瘢痕瘤)和多微生物脓毒症的方法,其包括向有此需要的哺乳动物物种施用治疗有效量的本发明的药物组合物。

[0726] 本发明进一步提供了本发明的药物组合物用于制造用于治疗和/或预防辐射诱发的纤维化、结缔组织疾病(例如像干燥综合征,即硬皮病)、慢性细菌感染(例如像幽门螺杆菌)、瘢痕形成异常(瘢痕瘤)和多微生物脓毒症的药剂的用途。

[0727] 本发明还提供了一种在患者中延迟辐射诱发的纤维化、结缔组织疾病(例如像干燥综合征,即硬皮病)、慢性细菌感染(例如像幽门螺杆菌)、瘢痕形成异常(瘢痕瘤)和多微生物脓毒症的发作的方法,其包括向有此需要的患者施用药学有效量的本发明的药物组合物。

[0728] 组合

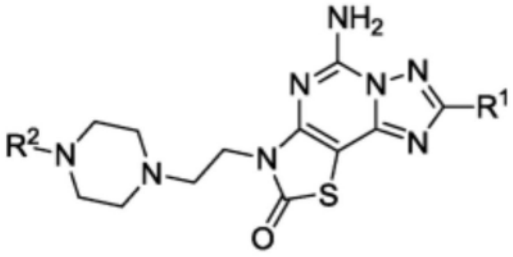
[0729] 本发明还涉及一种组合,其包含:

[0730] (a)至少一种A2A腺苷受体(A2AR)抑制剂,和

[0731] (b)至少一种抗癌剂。

[0732] 在一个优选实施方案中,本发明提供一种组合,其包含:

[0733] (a)至少一种A2AR抑制剂,它是硫代氨基甲酸酯衍生物,更优选是式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物

[0734] 

(I)

[0735] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R^1和R^2如上所限定;和

[0736] (b)至少一种抗癌剂。

[0737] 如下所详述,抗癌剂可选自免疫治疗剂、化学治疗剂、抗血管生成剂、多药耐药相关蛋白抑制剂、放射治疗剂及其任何组合。

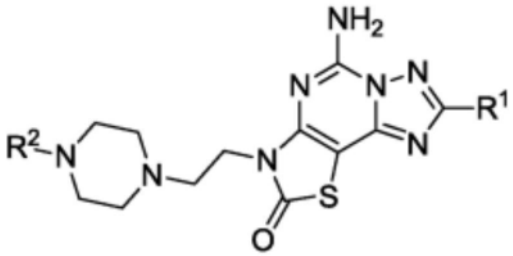
[0738] 在本发明的上下文中,术语"组合"优选地意指A2AR抑制剂与抗癌剂的组合出现。因此,本发明的组合可作为一种组合物出现,包括一种和同一混合物(例如药物组合物)中的所有组分,或者可作为成分试剂盒出现,其中不同的组分形成这种成分试剂盒的不同部分。A2AR抑制剂和抗癌剂的施用可以同时或在时间上错开进行,在相同的施用部位或在不同的施用部位,在相似或不同的施用时机(即每种组分的相似或不同施用次数)下,以相似或不同的剂型。

[0739] 本发明是基于以下令人惊讶的发现:A2AR抑制剂与抗癌剂(例如像免疫治疗剂,尤其是检查点抑制剂)的组合显示出极其有利的肿瘤生长抑制和/或癌细胞数量减少,从而提高了存活率,这是现有技术无法预期的。因此,A2AR抑制剂与抗癌剂的组合治疗可大大减少待治疗的疾病的有害影响,例如肿瘤的生长速度。这些效果在下文的实施例中示出。

[0740] A2AR抑制剂

[0741] 本发明的组合包含A2AR抑制剂作为第一组分。优选地,A2AR抑制剂是硫代氨基甲酸酯衍生物,尤其是如PCT/EP2018/058301中所公开的硫代氨基甲酸酯衍生物。更优选地,A2AR抑制剂是如上所述的式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物。

[0742] 在一个优选实施方案中,本发明的组合因此包含式(I)的化合物:

[0743] 

(I)

[0744] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为A2AR抑制剂,其中R^1和R^2如上所限定。

[0745] 以上详述的关于A2AR抑制剂的所有实施方案均适用于本发明的组合。

[0746] 抗癌剂

[0747] 本发明的组合包含至少一种抗癌剂作为第二组分。

[0748] 在一个实施方案中,抗癌剂选自免疫治疗剂、化学治疗剂、抗血管生成剂、多药耐药相关蛋白抑制剂、放射治疗剂及其任何组合。

[0749] 在一个实施方案中,本发明的组合包含单一抗癌剂。在另一实施方案中,本发明的组合包含多种抗癌剂;优选两种、三种或四种如下所限定的抗癌剂。在本发明的组合中使用

抗癌剂的组合的情况下,抗癌剂可以是相同类别的剂或不同类别的剂。例如,免疫治疗剂与化学治疗剂的组合可以与A2AR抑制剂一起使用。

[0750] 免疫治疗剂

[0751] 在一个实施方案中,本发明的组合包含免疫治疗剂作为抗癌剂。

[0752] 在这种情况下,本发明涉及一种组合,其包含:

[0753] (a)至少一种A2A腺苷受体(A2AR)抑制剂,和

[0754] (b)至少一种免疫治疗剂。

[0755] 在一个优选实施方案中,本发明提供一种组合,其包含:

[0756] (a)至少一种A2AR抑制剂,它是硫代氨基甲酸酯衍生物,更优选是式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R^1和R^2如上所限定;和

[0757] (b)至少一种免疫治疗剂。

[0758] 在本发明中,“免疫疗法”是指旨在诱导和/或增强针对特定靶标例如针对癌细胞的免疫应答的疗法。在这后一种情况下,它被称为癌症免疫疗法。

[0759] 免疫治疗剂例如选自检查点抑制剂、检查点激动剂(也称为T细胞激动剂)、IDO抑制剂、PI3K抑制剂、腺苷受体抑制剂、产腺苷的酶抑制剂、CD40激动剂、IL2变体、免疫细胞(用于进行过继转移)、治疗性疫苗及其组合。在一个特定实施方案中,免疫治疗剂是检查点抑制剂。

[0760] 在一个实施方案中,待与如上所述的式(I)的A2AR抑制剂组合的免疫治疗剂包括以下或由以下组成:检查点抑制剂、检查点激动剂、IDO抑制剂、PI3K抑制剂、腺苷受体抑制剂、产腺苷的酶抑制剂、CD40激动剂、IL2变体、免疫细胞(用于进行过继转移)、治疗性疫苗或其任何混合物。

[0761] 在本发明的上下文中,术语“组合”优选地意指A2AR抑制剂与免疫治疗剂的组合出现。因此,本发明的组合可作为一种组合物出现,包括一种和同一混合物(例如药物组合物)中的所有组分,或者可作为成分试剂盒出现,其中不同的组分形成这种成分试剂盒的不同部分。A2AR抑制剂和免疫治疗剂的施用可以同时或在时间上错开进行,在相同的施用部位或在不同的施用部位,在相似或不同的施用时机(即每种组分的相似或不同施用次数)下,以相似或不同的剂型。这种组合可以诱导主动的免疫应答,从而防止例如肿瘤生长或诱导肿瘤消退。

[0762] 检查点抑制剂

[0763] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种检查点抑制剂作为免疫治疗剂。

[0764] 检查点抑制剂(CPI),也可称为免疫检查点抑制剂(ICI),阻断T细胞上表达的抑制性受体与其配体之间的相互作用。作为癌症治疗,检查点抑制剂的使用旨在防止肿瘤细胞所表达的配体激活T细胞上表达的抑制性受体。因此,检查点抑制剂的使用旨在防止抑制肿瘤中存在的T细胞,即肿瘤浸润性T细胞,并因此增强受试者对肿瘤细胞的免疫应答。

[0765] 因此,本发明的组合可以通过使用A2AR抑制剂作为第一组分来恢复肿瘤环境中的免疫功能,并且通过优选地使用检查点抑制剂作为免疫治疗剂的第二组分抑制或遏止信号转导来拮抗检查点途径的信号传导。

[0766] 检查点抑制剂的实例包括但不限于:

[0767] -细胞表面受体PD-1(程序性细胞死亡蛋白1),也称为CD279(分化簇279)的抑制

剂;

[0768] -配体PD-L1(程序性死亡配体1),也称为CD274(分化簇274)或B7-H1(B7同系物1)的抑制剂;

[0769] -细胞表面受体CTLA4或CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4),也称为CD152(分化簇152)的抑制剂;

[0770] -LAG-3(淋巴细胞活化基因3),也称为CD223(分化簇223)的抑制剂;

[0771] -TIM-3(T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3),也称为HAVCR2(甲型肝炎病毒细胞受体2)或CD366(分化簇366)的抑制剂;

[0772] -TIGIT(具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体),也称为VSIG9(V-Set和免疫球蛋白结构域蛋白9)或VSTM3(V-Set和跨膜结构域蛋白3)的抑制剂;

[0773] -BTLA(B和T淋巴细胞衰减子),也称为CD272(分化簇272)的抑制剂;

[0774] -CEACAM-1(癌胚抗原相关细胞粘附分子1),也称为CD66a(分化簇66a)的抑制剂;以及

[0775] -GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白),也称为TNFRSF18(肿瘤坏死因子受体超家族成员18)或AITR(活化诱导型TNFR家族受体)的抑制剂。

[0776] 在一个实施方案中,检查点抑制剂选自包括以下或由以下组成的组:PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂、TIGIT抑制剂、BTLA抑制剂、CEACAM-1抑制剂、GITR抑制剂及其任何混合物。

[0777] 在一个实施方案中,检查点抑制剂选自包括以下或由以下组成的组:PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、TIGIT抑制剂及其任何混合物。

[0778] 在一个实施方案中,检查点抑制剂选自包括以下或由以下组成的组:PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂及其任何混合物。

[0779] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-1抑制剂,也称为抗PD-1。PD-1抑制剂可以包括靶向PD-1的抗体,特别是单克隆抗体,以及非抗体抑制剂,诸如小分子抑制剂。

[0780] PD-1抑制剂的实例包括但不限于派姆单抗、纳武单抗、西米普利单抗(cemiplimab)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、斯巴达珠单抗(spartalizumab)、ABBV-181、JNJ-63723283、BI 754091、MAG012、TSR-042、AGEN2034。派姆单抗也被称为MK-3475、MK03475、兰博单抗(lambrolizumab)或SCH-900475。派姆单抗的商品名称是Keytruda®。纳武单抗也被称为ONO-4538、BMS-936558、MDX1106或GTPL7335。纳武单抗的商品名称是Opdivo®。西米普利单抗也被称为REGN2810或REGN-2810。替雷利珠单抗也被称为BGB-A317。斯巴达珠单抗也被称为PDR001或PDR-001。

[0781] 在一个实施方案中,检查点抑制剂选自包括以下或由以下组成的组:派姆单抗、纳武单抗、西米普利单抗、替雷利珠单抗、斯巴达珠单抗、ABBV-181、JNJ-63723283、BI 754091、MAG012、TSR-042、AGEN2034及其任何混合物。

[0782] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-L1的抑制剂,也称为抗PD-L1。PD-L1抑制剂可以包括靶向PD-L1的抗体,特别是单克隆抗体,以及非抗体抑制剂,诸如小分子抑制剂。

[0783] PD-L1抑制剂的实例包括但不限于阿维鲁单抗、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗和LY3300054。阿维鲁单抗也被称为MSB0010718C、MSB-0010718C、MSB0010682或MSB-0010682。

阿维鲁单抗的商品名称是Bavencio®。阿特珠单抗也被称为MPDL3280A(克隆YW243.55.S70)、MPDL-3280A、RG-7446或RG7446。阿特珠单抗的商品名称是Tecentriq®。德瓦鲁单抗也被称为MEDI4736或MEDI-4736。德瓦鲁单抗的商品名称是Imfinzi®。

[0784] 在一个实施方案中,检查点抑制剂选自包括以下或由以下组成的组:阿维鲁单抗、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、LY3300054及其任何混合物。

[0785] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是CTLA-4的抑制剂,也称为抗CTLA-4。

[0786] CTLA-4抑制剂可以包括靶向CTLA-4的抗体,特别是单克隆抗体,以及非抗体抑制剂,诸如小分子抑制剂。

[0787] CTLA-4抑制剂的实例包括但不限于易普利单抗和替西木单抗。易普利单抗也被称为BMS-734016、MDX-010或MDX-101。易普利单抗的商品名称是Yervoy®。替西木单抗也被称为替卡单抗(ticilimumab)、CP-675或CP-675,206。

[0788] 在一个实施方案中,至少一种检查点抑制剂选自包括以下或由以下组成的组:易普利单抗、替西木单抗及其任何混合物。

[0789] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是TIGIT的抑制剂,也称为抗TIGIT。

[0790] 在本文所提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的一个实施方案中,抗人TIGIT单克隆抗体或其抗原结合片段是BMS-986207(Bristol-Myers Squibb,New York,NY)。

[0791] 在本文所提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的另一个实施方案中,抗人TIGIT单克隆抗体或其抗原结合片段是OMP-313M32(OncoMed Pharmaceuticals,Redwood city,CA)。

[0792] 在本文所提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的另一个实施方案中,抗人TIGIT单克隆抗体或其抗原结合片段是MK-7684(Merck&Co.,Kenilworth,NJ)。

[0793] 在本文所提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的又一个实施方案中,抗人TIGIT单克隆抗体或其抗原结合片段是MTIG7192A(也称为RG6058,美国公布第2017/0088613号)。

[0794] 在本文所提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的仍另一个实施方案中,抗人TIGIT单克隆抗体或其抗原结合片段是PTZ-201(Potenza Therapeutics,Cambridge,MA;也称为ASP8374,Astellas Pharma,Tokyo,Japan)。

[0795] 在本文所提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的另一个实施方案中,抗人TIGIT单克隆抗体或其抗原结合片段是COM902(Compugen LTD,Holon,IL)。

[0796] 在本文所提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的又一个实施方案中,抗人TIGIT单克隆抗体或其抗原结合片段是如WO2018/160704(Seattle Genetics,Seattle,WA)中所述的。

[0797] 在本文所提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的又一个实施方案中,抗人TIGIT单克隆抗体或其抗原结合片段是如WO2019/023504(Iteos Therapeutics)中所述的。在某些优选实施方案中,抗人TIGIT抗体或抗原结合片段包含HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3的组合,其中:

[0798] HCDR1包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:1(YTFTSYYMH),

[0799] HCDR2包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:2(VIGPSGASTSYAQKFQG),

[0800] HCDR3包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:3(ARDHSDYWSGIMEV),

[0801] LCDR1包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:4(RASQSVRSSYLA),

[0802] LCDR2包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:5(GASSRAT),并且

[0803] LCDR3包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6(QQYFSPPWT)。

[0804] 检查点激动剂(T细胞激动剂)

[0805] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种检查点激动剂(也称为T细胞激动剂)作为免疫治疗剂。

[0806] T细胞激动剂通过激活免疫细胞(诸如T细胞)上表达的刺激性受体起作用。如本文所用,术语"刺激性受体"是指在激活时诱导刺激性信号并因此导致免疫应答增强的受体。作为癌症治疗,T细胞激动剂疗法旨在激活存在于肿瘤中的免疫细胞上表达的刺激性受体。具体说来,T细胞激动剂疗法旨在增强存在于肿瘤中的T细胞(即,肿瘤浸润性T细胞)的活化,并因此增强受试者对肿瘤细胞的免疫应答。

[0807] T细胞激动剂的实例包括但不限于:

[0808] -CD137(分化簇137),也称为4-1BB或TNFRS9(肿瘤坏死因子受体超家族,成员9)的激动剂;

[0809] -OX40受体,也称为CD134(分化簇134)或TNFRSF4(肿瘤坏死因子受体超家族,成员4)的激动剂。

[0810] 在一个实施方案中,检查点激动剂选自包括以下或由以下组成的组:CD137激动剂、OX40激动剂及其任何混合物。

[0811] CD137激动剂的实例包括但不限于乌托米单抗(utomilumab)和乌瑞芦单抗(urelumab)。

[0812] IDO抑制剂

[0813] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)的抑制剂作为免疫治疗剂。

[0814] 吲哚胺2,3-双加氧酶催化L-色氨酸(Trp)分解代谢的第一步和限速步骤。IDO通过限制T细胞功能和参与免疫耐受机制而参与免疫调节。肿瘤细胞中的IDO活性可削弱抗肿瘤反应。因此,抑制IDO能够恢复肿瘤免疫监视。

[0815] IDO抑制剂的实例包括β-咔啉(也称为去甲哈尔满(norharmane))、迷迭香酸、1-甲基-L-色氨酸(也称为L-1-MT)、依帕卡司他(epacadostat)、萘伏莫德(navoximod)或WO2015/173764中公开的那些,且更优选为式II、II'或II"的那些。

[0816] 在一个优选实施方案中,IDO抑制剂选自WO2015/173764中公开的那些,且更优选为式II、II'或II"的那些。

[0817] PI3K γ 抑制剂

[0818] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种PI3K抑制剂作为免疫治疗剂。

[0819] 磷酸肌醇3-激酶抑制剂(PI3K抑制剂)是一类医学药物,其作用是抑制一种或多种磷酸肌醇3-激酶,这些酶是PI3K/AKT/mTOR途径的组成部分,PI3K/AKT/mTOR途径是许多细胞功能诸如生长控制、代谢及翻译起始的重要信号传导途径。许多类型的癌症都激活了PI3K途径,从而阻止了肿瘤细胞的细胞死亡。

[0820] PI3K有许多不同的类别和同工型。1类PI3K具有称为p110的催化亚基,其具有4种类型(同工型)-p110α、p110β、p110γ和p110δ。

[0821] 在一个优选实施方案中,PI3K抑制剂是PI3K-γ抑制剂。

[0822] PI3K抑制剂的实例包括渥曼青霉素、LY294002、脱甲氧基维立顿、hibiscone C、依达拉西布、库潘尼西布(Copanlisib)、杜韦利西布(Duvelisib)、泰尼西布(Taselisib)、布帕利西布(Buparlisib)、艾培西布(Alpelisib)、厄布利西布(Umbralisib)、达克利西布(Dactolisib)、沃塔西布(Voxtalisib)、IPI-549、RP6530、IC87114和TG100-115。

[0823] PI3K-γ抑制剂的实例包括库潘尼西(Copanlisib)、杜韦利西布、IPI-549、RP6530、IC87114和TG100-115。

[0824] 腺苷受体抑制剂

[0825] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种其他腺苷受体抑制剂作为免疫治疗剂。

[0826] 如引言中所提及,腺苷受体是一类以腺苷为内源性配体的嘌呤能G蛋白偶联受体。人中有四种已知类型的腺苷受体:A1、A2A、A2B和A3。

[0827] 本发明的组合包含如上所限定的式(I)的A2A受体抑制剂作为第一组分。所述组合的第二组分可以是腺苷受体的另一种抑制剂,特别是A1、A2A、A2B或A3受体的抑制剂。优选地,本发明的组合的第二组分是A2B受体的抑制剂或A3受体的抑制剂。

[0828] A2B受体抑制剂的实例包括ATL-801、CVT-6883、MRS-1706、MRS-1754、OSIP-339,391、PSB-603、PSB-0788和PSB-1115。

[0829] A3受体抑制剂的实例包括KF-26777、MRS-545、MRS-1191、MRS-1220、MRS-1334、MRS-1523、MRS-3777、MRE-3005-F20、MRE-3008-F20、PSB-11、OT-7999、VUF-5574和SSR161421。

[0830] 产腺苷的酶抑制剂

[0831] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种产腺苷的酶抑制剂作为免疫治疗剂。

[0832] 外核苷酸酶是核苷酸代谢酶的家族,其将核苷酸代谢成核苷。外核苷酸酶的亚家族包括:CD39/NTPDases(外核苷酸三磷酸二磷酸水解酶)、核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶(NPP)型外磷酸二酯酶、碱性磷酸酶和外-5'-核苷酸酶/CD73。

[0833] 除其他功能外,外核苷酸酶生成胞外腺苷,第一步涉及由ENTPD1(也称为CD39)进行的ATP/ADP向AMP的转化。第二步涉及AMP向腺苷的转化。它是由NT5E(也称为CD73)进行。因此,外核苷酸酶是产腺苷的酶。

[0834] 如引言中所提及,高水平的胞外腺苷在抗肿瘤免疫应答的逃逸中发挥重要作用。因此,通过能够降低胞外腺苷水平,使用产腺苷的酶的抑制剂在癌症疗法中是有益的。

[0835] 产腺苷的酶抑制剂的实例包括:

[0836] -CD39,也称为ENTPD1或外核苷三磷酸二磷酸水解酶(EC3.6.1.5,腺苷三磷酸酶双磷酸酶)的抑制剂,

[0837] -CD73,也称为5'-核苷酸酶(5'-NT)或外-5'-核苷酸酶或NT5E的抑制剂,

[0838] -外核苷酸焦磷酸酶/PDE(EC 3.6.1.9和EC 3.1.4.1)的抑制剂,以及

[0839] -碱性磷酸酶(AP;EC 3.1.3.1)的抑制剂,

[0840] -CD38,也称为环状ADP核糖水解酶或ADP核糖基环化酶/环状ADP-核糖(cADPR)水解酶)的抑制剂。

[0841] 产腺苷的酶抑制剂的实例包括IPH5201、A001485、SRF617、ARL67156、POM-1、IPH5301、A000830、A001190、A001421、SRF373/NZV930、达鲁单抗(Darutumumab)。更确切地说,CD39抑制剂的实例包括IPH5201、A001485、SRF617、ARL67156和POM-1;CD73抑制剂的实例包括IPH5301、A000830、A001190、A001421和SRF373/NZV930;且CD38抑制剂的实例包括达鲁单抗。

[0842] CD40激动剂

[0843] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种CD40激动剂作为免疫治疗剂。

[0844] CD40是肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族的细胞表面受体成员。它通过激活免疫系统介导间接的肿瘤细胞杀伤和直接的肿瘤细胞凋亡。与内源性CD40配体(CD40L或CD154)相似,CD40激动剂与多种免疫细胞类型上的CD40结合。这会触发抗原呈递细胞(APC)的细胞增殖和活化,并激活B细胞、效应T细胞和记忆T细胞。这导致针对肿瘤细胞的增强的免疫应答。

[0845] CD40激动剂的实例包括CD40激动性抗体和重组CD40激动剂(即蛋白质,而不是抗体)。CD40激动性抗体的实例包括塞利克鲁单抗(selicrelumab)(先前称为RO7009789和CP-870,893)、APX005M、JNJ-64457107(先前称为ADC-1013)、SEA-CD40、ChiLob 7/4、CDX-1140H、达西珠单抗(dacetuzumab)(SGN-40)和ABBV-428。重组CD40激动剂的实例包括MEDI5083和HERA-CD40L。

[0846] IL2变体

[0847] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种IL2变体作为免疫治疗剂。

[0848] 白介素-2(IL-2)是一种强大的免疫生长因子,在维持T细胞应答中起重要作用。IL-2在扩增T细胞而不丧失功能性方面的潜力已导致其在癌症免疫疗法中的早期使用。

[0849] IL2变体的实例包括重组的、PEG化的和/或突变的IL2变体,例如像阿地白介素、单甲氧基PEG IL2、NKTR-214、MDNA-109、RO6874281和ALKS-4230。

[0850] 免疫细胞-过继细胞转移

[0851] 根据一个实施方案,免疫治疗剂是用于细胞的过继转移中的免疫细胞,也称为过继细胞疗法(两者也称为ACT),特别是T细胞的过继转移,也称为过继T细胞疗法。

[0852] 如本文所用,细胞的过继转移或过继细胞疗法被定义为免疫细胞向受试者的转移,例如输注。作为癌症治疗,免疫细胞向受试者的过继转移旨在增强受试者对癌细胞的免疫应答。

[0853] 在一个实施方案中,免疫细胞是T细胞,具体来说是效应T细胞。效应T细胞的实例包括$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞。

[0854] 在一个实施方案中,转移的T细胞是细胞毒性细胞。细胞毒性T细胞的实例包括$CD8^+$T细胞和自然杀伤(NK)细胞,特别是自然杀伤(NK)T细胞。

[0855] 在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是抗原特异性细胞。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是抗原特异性免疫细胞,其中所述抗原由癌细胞特异性和/或大量表达。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是癌症特异性免疫细胞,换句话说,如上文所述的转移的免疫细胞通过由所述癌细胞特异性和/或大量表达的抗原特异性地识别癌细胞。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是癌症特

异性效应T细胞。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是癌症特异性$CD8^+$效应T细胞,特别是癌症特异性细胞毒性$CD8^+$T细胞。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是癌症特异性细胞毒性细胞。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是癌症特异性NK细胞。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是肿瘤特异性免疫细胞,换句话说,如上文所述的转移的免疫细胞通过由所述肿瘤细胞特异性和/或大量表达的抗原特异性地识别肿瘤细胞。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是肿瘤特异性效应T细胞。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是肿瘤特异性$CD8^+$效应T细胞,特别是肿瘤特异性细胞毒性$CD8^+$T细胞。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是肿瘤特异性细胞毒性细胞。在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是肿瘤特异性NK细胞。

[0856] 在一个实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是自体免疫细胞,特别是自体T细胞。在另一实施方案中,如上文所述的转移的免疫细胞是同种异体(或异体)免疫细胞,特别是同种异体NK细胞。

[0857] 从受试者中分离T细胞(特别是抗原特异性T细胞,例如肿瘤特异性T细胞)的方法是本领域中公知的(参见例如Rosenberg和Restifo,2015,Science 348,62-68;Prickett等人,2016,Cancer Immunol Res 4,669-678;或Hinrichs和Rosenberg,2014,Immunol Rev 257,56-71)。离体扩增T细胞的方法是本领域中公知的(参见例如Rosenberg和Restifo,2015,Science 348,62-68;Prickett等人,2016,Cancer Immunol Res 4,669-678;或Hinrichs和Rosenberg,2014,Immunol Rev 257,56-71)。在受试者中输注T细胞的方案,包括输注前调整方案,是本领域中公知的(参见例如Rosenberg和Restifo,2015,Science 348,62-68;Prickett等人,2016,Cancer Immunol Res 4,669-678;或Hinrichs和Rosenberg,2014,Immunol Rev 257,56-71)。

[0858] 在一个实施方案中,在CAR免疫细胞疗法和CAR T细胞疗法各自的背景下,免疫细胞是CAR免疫细胞,特别是CAR T细胞。

[0859] 如本文所用,CAR免疫细胞疗法是过继细胞疗法,其中转移的细胞是上文所述的免疫细胞,诸如T细胞或NK细胞,它们被基因工程改造以表达嵌合抗原受体(CAR)。作为癌症治疗,CAR免疫细胞向受试者的过继转移旨在增强受试者对癌细胞的免疫应答。

[0860] CAR是由与单一融合分子或若干分子中的一个或多个信号传导结构域相关的靶向部分组成的合成受体。通常,CAR的结合部分由单链抗体(scFv)的抗原结合结构域组成,该结构域包含通过柔性接头连接的单克隆抗体的轻片段和可变片段。基于受体或配体结构域的结合部分也已成功使用。第一代CAR的信号传导结构域通常来源于CD3ζ或Fc受体γ链的胞质区。第一代CAR已被证明能够成功地重定向T细胞的细胞毒性,但是,它们无法在体内提供延长的扩增和抗肿瘤活性。因此,单独添加(第二代)或组合添加(第三代)来自包括CD28、OX-40(CD134)和4-1BB(CD137)的共刺激分子的信号传导结构域,以提高CAR修饰的T细胞的存活率并增强其增殖。

[0861] 因此,在一个实施方案中,如上文所述的转移的T细胞是CAR T细胞。CAR的表达使T细胞能够针对选定的抗原(诸如在癌细胞表面上表达的抗原)进行重定向。在一个实施方案中,转移的CAR T细胞识别肿瘤特异性抗原。

[0862] 在另一实施方案中,如上文所述的转移的NK细胞是CAR NK细胞。CAR的表达使NK细

胞能够针对选定的抗原(诸如在癌细胞表面上表达的抗原)进行重定向。在一个实施方案中,转移的CAR NK细胞识别肿瘤特异性抗原。

[0863] 在一个实施方案中,如上文所述的CAR免疫细胞是自体CAR免疫细胞,特别是自体CAR T细胞。在另一实施方案中,如上文所述的CAR免疫细胞是同种异体(或异体)CAR免疫细胞,特别是同种异体CAR NK细胞。

[0864] 治疗性疫苗

[0865] 根据一个实施方案,免疫治疗剂是治疗性疫苗(有时也称为治疗疫苗)。

[0866] 如本文所用,治疗性疫苗被定义为至少一种肿瘤特异性抗原(例如,合成的长肽或SLP)或编码所述肿瘤特异性抗原的核酸的施用;选择性地进入和/或在肿瘤细胞中复制的重组病毒载体的施用;肿瘤细胞的施用;和/或被工程改造以呈递肿瘤特异性抗原并触发针对这些抗原的免疫应答的免疫细胞(例如树突状细胞)的施用。

[0867] 作为癌症治疗,治疗性疫苗旨在增强受试者对肿瘤细胞的免疫应答。

[0868] 旨在增强受试者对肿瘤细胞的免疫应答的治疗性疫苗的实例包括但不限于基于病毒载体的治疗性疫苗,诸如腺病毒(例如,溶瘤性腺病毒)、牛痘病毒(例如,改良的牛痘安卡拉(MVA))、甲型病毒(例如,塞姆利基森林病毒(Semliki Forrest Virus)(SFV))、麻疹病毒、单纯疱疹病毒(HSV)和柯萨奇病毒;合成的长肽(SLP)疫苗;以及树突状细胞疫苗。

[0869] 化学治疗剂

[0870] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种化学治疗剂作为抗癌剂。

[0871] 化学治疗剂例如选自抗癌烷基化剂、抗癌抗代谢物、抗癌抗生素、植物来源的抗癌剂、抗癌铂配位化合物、Parp抑制剂、抗激素敏感性癌症剂及其任何组合。

[0872] 在一个实施方案中,待与如上文所述的式(I)的A2AR抑制剂组合的化学治疗剂包括以下或由以下组成:抗癌烷基化剂、抗癌抗代谢物、抗癌抗生素、植物来源的抗癌剂、抗癌铂配位化合物、Parp抑制剂、抗激素敏感性癌症剂及其任何组合。

[0873] 抗癌烷基化剂

[0874] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种抗癌烷基化剂作为化学治疗剂。

[0875] 抗癌烷基化剂是指具有抗癌活性的烷基化剂,并且本文中的术语“烷基化剂”通常是指在烷基化反应中给出烷基的剂,其中有机化合物的氢原子被烷基取代。

[0876] 抗癌烷基化剂的实例包括氮芥N-氧化物、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、白消安、二溴甘露醇、卡波醌、噻替派、rammustine、尼莫司汀、替莫唑胺和卡莫司汀。

[0877] 抗癌抗代谢物

[0878] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种抗癌抗代谢物作为化学治疗剂。

[0879] 抗癌抗代谢物是指具有抗癌活性的抗代谢物,并且本文中的术语“抗代谢物”在广义上包括干扰正常代谢的物质和抑制电子转移系统以防止产生高能中间体的物质,这是由于它们与对活生物体而言重要的代谢物(诸如维生素、辅酶、氨基酸和糖)的结构或功能相似性。

[0880] 抗癌抗代谢物的实例包括甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤核糖苷、巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶(也称为“5-FU”)、替加氟、去氧氟尿苷、卡诺氟、阿糖胞苷、阿糖胞苷烷磷酯、依诺他滨、S-1、吉西他滨、氟达拉滨和培美曲塞二钠。优选地,抗癌抗代谢物选自5-FU、吉西他滨和培美曲塞。

[0881] 抗癌抗生素

[0882] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种抗癌抗生素作为化学治疗剂。

[0883] “抗癌抗生素”是指具有抗癌活性的抗生素,并且本文中的“抗生素”包括由微生物或通过部分或全部合成产生的物质及其衍生物;并且抑制微生物及其他活生物体的细胞生长和其他功能。

[0884] 抗癌抗生素的实例包括放线菌素D、阿霉素、柔红霉素、新制癌菌素、博来霉素、培洛霉素、丝裂霉素C、阿柔比星、吡柔比星、表柔比星、净司他丁斯酯、伊达比星、雷帕霉素和valrabicin。优选地,抗癌抗生素是阿霉素。

[0885] 植物来源的抗癌剂

[0886] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种植物来源的抗癌剂作为化学治疗剂。

[0887] 在说明书中使用的“植物来源的抗癌剂”包括源自植物的具有抗癌活性的化合物,或通过对上述化合物进行化学修饰而制备的化合物。

[0888] 植物来源的抗癌剂的实例包括长春新碱、长春花碱、长春地辛、依托泊苷、索布佐生、多西他赛、紫杉醇、nab-紫杉醇和长春瑞滨。优选地,植物来源的抗癌剂是多西他赛。

[0889] 抗癌铂配位化合物

[0890] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种抗癌铂配位化合物作为化学治疗剂。

[0891] “抗癌铂配位化合物”是指具有抗癌活性的铂配位化合物,并且术语“铂配位化合物”在本文中是指以离子形式提供铂的铂配位化合物。

[0892] 优选的铂化合物包括顺铂;顺式-二氨二水合铂(0)-离子;氯(二亚乙基三胺)-氯化铂(II);二氯(乙二胺)-铂(II);二胺(1,1-环丁烷二羧酸)铂(II)(卡铂);螺铂;异丙铂;二胺(2-乙基丙二酸)铂(II);乙二胺丙二酸铂(H);水合(1,2-二氨基二环己烷)硫酸铂(II);水合(1,2-二氨基二环己烷)丙二酸铂(II);(1,2-二氨基环己烷)丙二酸铂(II);(4-羧基邻苯二甲酸)(1,2-二氨基环己烷)铂(II);(1,2-二氨基环己烷)-(异柠檬酸)铂(II);(1,2-二氨基环己烷)草酸铂(II);奥马铂;四铂;卡铂;奈达铂和奥沙利铂。优选地,抗癌铂配位化合物选自卡铂和奥沙利铂。

[0893] Parp抑制剂

[0894] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种Parp抑制剂作为化学治疗剂。

[0895] “Parp抑制剂”是指聚ADP核糖聚合酶(PARP)的抑制剂。此酶对于修复DNA中的单链断裂是重要的。如果这种断裂在复制DNA之前一直未修复,则该复制会导致双链断裂的形成。因此,PARP抑制剂可致使在肿瘤中形成多个双链断裂,从而导致肿瘤细胞的死亡。

[0896] Parp抑制剂的实例包括奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼、维利帕尼、帕米帕尼、伊尼帕尼(iniparib)和他拉唑帕尼(talazoparib)。

[0897] 抗激素敏感性癌症剂

[0898] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种抗激素敏感性癌症剂作为化学治疗剂。

[0899] “抗激素敏感性癌症剂”是指对激素敏感性癌症具有活性的抗癌剂。抗激素敏感性癌症剂的实例包括抗雄激素、GnRH激动剂和GnRH拮抗剂。

[0900] “抗雄激素”是指防止雄激素如睾酮和二氢睾酮(DHT)介导其在体内的生物作用的一类药物。抗雄激素可以用于例如治疗前列腺癌。抗雄激素的实例包括比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺和阿比特龙。

[0901] “促性腺激素释放激素激动剂”(GnRH激动剂)是指影响促性腺激素和性激素的一类药物。它们可用于在激素敏感性癌症(诸如前列腺癌和乳腺癌)的治疗中降低性激素的水平。GnRH激动剂的实例包括戈舍瑞林、亮丙瑞林和曲普瑞林。

[0902] “促性腺激素释放激素拮抗剂”(GnRH拮抗剂)是指拮抗促性腺激素释放激素(GnRH)作用的一类药物。它们可以用于例如治疗前列腺癌。GnRH拮抗剂的实例是地加瑞克。

[0903] 化学治疗剂的组合

[0904] 化学治疗剂的组合可用作本发明的组合的第二组分。

[0905] 例如,可以使用被称为folfox的组合。Folfox包括氟尿嘧啶(抗代谢药)、奥沙利铂(铂化合物)和亚叶酸(化学保护剂)的组合使用。

[0906] 或者,可以使用由卡铂(铂化合物)和紫杉醇(植物来源的剂)组成的组合。另一个实例是由吉西他滨(抗代谢药)和nab-紫杉醇(植物来源的剂)组成的组合。

[0907] 在一个实施方案中,化学治疗剂的组合选自:

[0908] (i)由亚叶酸、氟尿嘧啶和奥沙利铂(folfox)组成的组合;

[0909] (ii)由卡铂和紫杉醇组成的组合;以及

[0910] (iii)由吉西他滨和nab-紫杉醇组成的组合。

[0911] 抗血管生成剂

[0912] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种抗血管生成剂作为抗癌剂。

[0913] 血管生成,即新血管的生长,在肿瘤的发展和恶性肿瘤的进展中起重要作用。已显示抑制血管生成可抑制肿瘤生长和转移。抗血管生成剂的最突出靶标是血管内皮生长因子(VEGF)及其受体。

[0914] 若干其他因子也受到关注,包括整联蛋白、基质金属蛋白酶和内源性抗血管生成因子。

[0915] 因此,抗血管生成剂包括VEGF抑制剂、整联蛋白抑制剂和基质金属蛋白酶抑制剂。

[0916] 抗血管生成剂的实例包括雷莫芦单抗、IMC-18F1、贝伐单抗、Ziv-阿柏西普、索拉非尼、舒尼替尼、阿西替尼、尼达尼布、瑞格非尼、帕唑巴尼(Pazobanib)、卡博替尼、范德他尼和沙利度胺。在一个特定实施方案中,抗血管生成剂是VEGF抑制剂,例如雷莫芦单抗。

[0917] 多药耐药相关蛋白抑制剂

[0918] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种多药耐药相关蛋白抑制剂作为抗癌剂。

[0919] 多药耐药相关蛋白(MRP/ABCC)是ATP结合盒转运蛋白的亚家族,其能够主动地将多种有机阴离子化合物逆着它们的浓度梯度泵送穿过质膜。这些蛋白通过将多种药物转运到细胞外而参与了多药耐药性,其中包括抗癌药。抑制多药耐药相关蛋白可因此提高抗癌药的功效。

[0920] 多药耐药相关蛋白抑制剂的实例包括MRP4/ABCC4的抑制剂、MRP5/ABCC5的抑制剂和MRP8/ABCC11的抑制剂。

[0921] 放射治疗剂-放射疗法

[0922] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种放射治疗剂作为抗癌剂。

[0923] “放射疗法”是指使用诸如X射线、γ射线、中子射线、电子束、质子束和放射线源的各种放射线来治疗癌症的方法。它被用作癌症治疗的一部分,以控制或杀伤恶性细胞。如果将放射疗法定位于身体的一个区域,那么放射疗法可能会治愈许多类型的癌症。它也可以用作辅助疗法的一部分,以防止手术切除原发性恶性肿瘤后肿瘤的复发。

[0924] 放射疗法的三个主要部分是:外束放射疗法(EBRT或XRT);近距离放射疗法或密封源放射疗法;以及全身放射性同位素疗法(RIT)或未密封源放射疗法。差异与放射源的位置有关;外部是在体外,近距放射疗法使用精确放置在治疗区域中的密封放射源,并且全身放射性同位素是通过输注或经口摄取给予。粒子疗法是外束放射疗法的一种特殊情况,其中粒子是质子或重离子。放射线可以通过线性加速器传递。

[0925] 全身放射性同位素疗法(RIT)是靶向疗法的一种形式。靶向作用可能是由于同位素(诸如放射性碘)的化学特性所致,它特异性地被甲状腺吸收,比其他身体器官好一千倍。也可以通过将放射性同位素连接到另一种分子或抗体以将其引导至靶组织,从而形成放射性药剂来实现靶向。

[0926] 为了增强癌症的放射敏感性,可以在放射疗法期间施用放射增敏剂。放射增敏剂的实例包括:顺铂、尼莫拉唑和西妥昔单抗。

[0927] 因此,在一个实施方案中,放射治疗剂选自在放射疗法过程中有用的密封放射源、放射性同位素、放射性药剂、放射增敏剂等。

[0928] 在另一实施方案中,本发明还提供了如上所述的A2AR抑制剂与放射疗法组合的用途,所述放射疗法包括通过外束放射或X射线放射;近距放射疗法;以及全身放射性同位素疗法进行的放射疗法。

[0929] 组合

[0930] 在一个实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂和至少一种如上所限定的抗癌剂。

[0931] 在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂和至少一种如上所限定的免疫治疗剂。

[0932] 在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂和至少一种如上所限定的检查点抑制剂,优选为PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂或TIGIT抑制剂、或其任何混合物。

[0933] 在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂和至少一种如上所限定的产腺苷的酶抑制剂,优选为至少一种CD39抑制剂,例如像ARL67156和POM-1。

[0934] 在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂和至少一种如上所限定的化学治疗剂。

[0935] 在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂和至少一种如上所限定的抗癌抗生素,例如像阿霉素。

[0936] 在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂和至少一种如上所限定的抗癌铂配位化合物,例如像奥沙利铂。

[0937] 在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂、

至少一种如上所限定的免疫治疗剂和至少一种如上所限定的化学治疗剂。

[0938] 在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂、至少一种如上所限定的检查点抑制剂和至少一种如上所限定的化学治疗剂。在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂、至少一种如上所限定的PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂或TIGIT抑制剂和至少一种化学治疗剂。在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂、至少一种如上所限定的检查点抑制剂和至少一种。在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂、至少一种如上所限定的PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂或TIGIT抑制剂和至少一种如上所限定的抗癌抗生素,例如像阿霉素。

[0939] 在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂和至少两种如上所限定的检查点抑制剂。在一个特定实施方案中,本发明的组合包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂、至少一种如上所限定的PD-L1抑制剂和至少一种如上所限定的TIGIT抑制剂。

[0940] 药物组合物

[0941] 本发明进一步涉及一种药物组合物,其包含本发明的组合。

[0942] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含:

[0943] (a)至少一种A2AR抑制剂,

[0944] (b)至少一种抗癌剂,以及

[0945] (c)至少一种药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0946] 在一个优选实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其包含:

[0947] (a)至少一种如上所限定的A2AR抑制剂,它是硫代氨基甲酸酯衍生物,更优选是式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物,或其药学上可接受的盐或溶剂合物;

[0948] (b)至少一种如上所限定的抗癌剂,例如像免疫治疗剂、化学治疗剂、抗血管生成剂、多药耐药相关蛋白抑制剂、放射治疗剂或其任何组合,以及

[0949] (c)至少一种药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0950] 用于制备施用形式的至少一种药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂对熟练技术人员而言是显而易见的;参考最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0951] 包含本发明的组合的药物组合物尤其可任选地含有通常用于药物制剂中的这类非活性物质,例如像助溶剂、脂质载剂、抗氧化剂、表面活性剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂、pH调节剂、防腐剂(preserving agent/preservating agent)、等渗剂、稳定剂、成粒剂或粘合剂、沉淀抑制剂、润滑剂、崩解剂、助流剂、稀释剂或填充剂、吸附剂、分散剂、悬浮剂、膨松剂、脱模剂、甜味剂、调味剂等。

[0952] 在一个优选实施方案中,包含本发明的组合的药物组合物包含一种或多种药学上可接受的助溶剂。优选的助溶剂选自辛酸、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、乙醇、二甲基亚砜、二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇及其混合物。在一个特定实施方案中,本发明的药物组合物包含辛酸和/或PEG。有利地,当组合物包含PEG作为助溶剂时,PEG是低分子量的,PEG优选地是PEG 400。在一个替代实施方案中,当组合物包含PEG时,其具有中等分子量,优选为PEG 3350。

[0953] 在一个特定实施方案中,包含本发明的组合的药物组合物包含一种或多种药学上

可接受的脂质载剂。在一个优选实施方案中,脂质载剂是月桂酰聚氧-32甘油酯。这种赋形剂对应于由Gattefossé(Saint-Priest-France)制造的Gelucire®44/14。这种赋形剂也根据以下参考文献为人所知:月桂酰聚氧-32甘油酯NF/USP(NF:National Formulary;USP:US Pharmacopeia);月桂酰聚乙二醇-32甘油酯EP(European Pharmacopeia);氢化椰子PEG-32酯(INCI);CAS编号57107-95-6。Gelucire®44/14对应于由甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及月桂酸(C_{12})的PEG-32单酯和二酯构成的定义明确的多成分物质。Gelucire®44/14的熔点在42.5℃至47.5℃范围内(平均值为44℃)且亲水/亲脂平衡(HLB)值为14。

[0954] 在另一实施方案中,脂质载剂是维生素E TPGS。这种赋形剂也根据以下参考文献为人所知:D-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯;托可索仑(Tocophersolan);托可索仑(Tocofersolan);VEGS;α-[4-[[(2R)-3,4-二氢-2,5,7,8-四甲基-2-[(4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基]-2H-1-苯并吡喃-6-基]氧基]-1,4-二氧代丁基]-ω-羟基-聚(氧基-1,2-乙二基);维生素E PEG琥珀酸酯并且由维生素E形成,维生素E通过琥珀酸接头与聚乙二醇1000缀合。维生素E TPGS的熔点在37-41℃范围内且亲水/亲脂平衡(HLB)值为13。

[0955] 在一个实施方案中,包含本发明的组合的药物组合物进一步包含一种或多种抗氧化剂;优选地,抗氧化剂选自丁基羟基甲苯(BHT)、丁基羟基茴香醚(BHA)、柠檬酸、焦亚硫酸钠、抗坏血酸、甲硫氨酸和维生素E;更优选地,抗氧化剂是BHT。

[0956] 在一些实施方案中,添加表面活性剂,例如像聚乙二醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇酯、多库酯钠、月桂基硫酸钠、聚山梨醇酯(20、80等)、泊洛沙姆(188、407等)、复合多元醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单醚(TWEEN®-20、TWEEN®-80等)、维生素ETPGS(维生素E聚琥珀酸乙二醇酯)、cremophor RH40(聚氧40氢化蓖麻油)、cremophor EL(聚氧35氢化蓖麻油)、聚乙二醇660 12-单硬脂酸酯、solutol HS15(聚氧乙烯12-羟基硬脂酸)、labrasol(辛基己酰基聚氧-8甘油酯)、labrafil M1944(油酰基聚氧-6甘油酯)、聚乳酸聚乙二醇嵌段共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus®)。

[0957] 在一些实施方案中,添加润湿剂,例如像十二烷基硫酸钠、维生素E TPGS、多库酯钠、聚山梨酯80、泊洛沙姆407。优选润湿剂是泊洛沙姆407。

[0958] 在一些实施方案中,添加乳化剂,例如像卡波姆、卡拉胶、羊毛脂、卵磷脂、矿物油、油酸、油醇、果胶、泊洛沙姆、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇酯、三乙醇胺、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇二月桂酸酯、丙二醇单辛酸酯。优选的乳化剂是例如泊洛沙姆、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇二月桂酸酯和丙二醇单辛酸酯。

[0959] 在一些实施方案中,缓冲剂用于帮助将pH维持在接近生理条件的范围内。合适的缓冲剂包括有机和无机酸及其盐,诸如柠檬酸盐缓冲液(例如柠檬酸一钠-柠檬酸二钠的混合物、柠檬酸-柠檬酸三钠的混合物、柠檬酸-柠檬酸一钠的混合物等)、琥珀酸盐缓冲液(例如琥珀酸-琥珀酸一钠的混合物、琥珀酸-氢氧化钠的混合物、琥珀酸-琥珀酸二钠的混合物等)、酒石酸盐缓冲液(例如酒石酸-酒石酸钠的混合物、酒石酸-酒石酸钾的混合物、酒石酸-氢氧化钠的混合物等)、富马酸盐缓冲液(例如富马酸-富马酸一钠的混合物、富马酸-富马酸二钠的混合物、富马酸一钠-富马酸二钠的混合物等)、葡糖酸盐缓冲液(例如葡糖酸-葡糖酸钠的混合物、葡糖酸-氢氧化钠的混合物、葡糖酸-葡糖酸钾的混合物等)、草酸盐缓

冲液(例如草酸-草酸钠的混合物、草酸-氢氧化钠的混合物、草酸-草酸钾的混合物等)、乳酸盐缓冲液(例如乳酸-乳酸钠的混合物、乳酸-氢氧化钠的混合物、乳酸-乳酸钾的混合物等)以及醋酸盐缓冲液(例如乙酸-乙酸钠的混合物、乙酸-氢氧化钠的混合物等)。另外,可使用磷酸盐缓冲液、组氨酸缓冲液和三甲胺盐,诸如Tris。

[0960] 在一些实施方案中,添加pH调节剂,例如像氢氧化钠、碳酸氢钠、氧化镁、氢氧化钾、葡甲胺、碳酸钠、柠檬酸、酒石酸、抗坏血酸、富马酸、琥珀酸和苹果酸;

[0961] 在一些实施方案中,添加防腐剂以延缓微生物的生长。用于本公开的合适的防腐剂包括苯酚、苄醇、间甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、十八烷基二甲基苄基氯化铵、卤化苄烷铵(例如氯化苄烷铵、溴化苄烷铵和碘化苄烷铵)、氯化六甲铵以及对羟基苯甲酸烷基酯诸如对羟苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、邻苯二酚、间苯二酚、环己醇和3-戊醇。

[0962] 在一些实施方案中,添加有时称为"稳定剂"的等渗剂,其包括多元糖醇,例如三元或更高级的糖醇,诸如甘油、赤藓糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇和甘露糖醇。稳定剂是指一大类赋形剂,其功能范围从膨松剂至可溶解治疗剂或有助于防止变性或粘附于容器壁上或有助于抑制活性成分的沉淀、颗粒生长或结块的添加剂。典型的稳定剂可以是多元糖醇(上面已列举);氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、丙氨酸、鸟氨酸、L-亮氨酸、2-苯丙氨酸、谷氨酸、苏氨酸等;有机糖或糖醇,诸如乳糖、海藻糖、水苏糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇、半乳糖醇、甘油等,包括环多醇诸如肌醇;聚乙二醇;氨基酸聚合物;含硫的还原剂,诸如尿素、谷胱甘肽、硫辛酸、硫代乙酸钠、硫代甘油、α-单硫代甘油和硫代硫酸钠;低分子量多肽(例如具有10个或更少残基的肽);蛋白质,诸如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;泊洛沙姆407;纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素或醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素;羧甲基纤维素(Na/Ca);单糖,诸如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖;双糖,诸如乳糖、麦芽糖、蔗糖以及三糖,诸如棉子糖;多糖,诸如葡聚糖;聚乙二醇甲醚-嵌段-聚(D-L-丙交酯)共聚物;聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2:1。优选的稳定剂是例如甘油;聚乙二醇;聚乙烯吡咯烷酮;纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素或醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素;羧甲基纤维素(Na/Ca);聚乙二醇甲醚-嵌段-聚(D-L-丙交酯)共聚物;以及聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2:1、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0963] 在一些实施方案中,添加成粒剂/粘合剂,例如淀粉、树胶(包括天然的、半合成的和合成的)、微晶纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚合物诸如聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物等。优选的成粒剂是例如甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮和聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物。

[0964] 在一些实施方案中,添加沉淀抑制剂,例如像纤维素的水溶性衍生物,包括羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素;和水溶性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮聚醋酸乙烯酯共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或泊洛沙姆407。优选的沉淀抑制剂是羟丙基甲基纤维素。

[0965] 在一些实施方案中,添加润滑剂,例如像硬脂酸镁、甘油酯、山嵛酰聚氧-8甘油酯Nf(Compritol HD5 ATO)、硬脂酰富马酸钠等。

[0966] 在一些实施方案中,添加崩解剂,例如合成物,像羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、kollidon CL以及天然来源诸如槐豆胶等。

[0967] 在一些实施方案中,添加助流剂,例如像滑石、硬脂酸镁、胶体二氧化硅、淀粉等。

[0968] 在一些实施方案中,添加稀释剂(或填充剂),例如像右旋糖、乳糖、甘露糖醇、微晶纤维素、山梨糖醇、蔗糖、磷酸氢钙、脱水硫酸钙、淀粉等。

[0969] 在一些实施方案中,添加吸附剂,例如像二氧化硅、纯化的硅酸铝等。

[0970] 在一些实施方案中,包含本发明的组合的药物组合物呈片剂形式,并且添加压片赋形剂,例如像成粒剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、助流剂、稀释剂、吸附剂等。

[0971] 在一些实施方案中,包含本发明的组合的药物组合物呈胶囊形式,其中胶囊壳由明胶或非动物来源的产物诸如纤维素及其衍生物诸如羟丙基甲基纤维素制成。胶囊壳中可包括其他成分,诸如聚乙二醇以用作增塑剂;色素诸如二氧化钛或氧化铁,以提供不透明性和颜色差异;润滑剂诸如巴西棕榈蜡;胶凝剂诸如卡拉胶和润湿剂诸如十二烷基硫酸钠。在一个实施方案中,包含本发明的组合的药物组合物被配制成胶囊,其中胶囊壳是由明胶构成,且其中另外的组分任选地包含在胶囊壳中,例如像聚乙二醇和十二烷基硫酸钠。

[0972] 通过非限制性实例,包含所述组合的药物组合物可呈适于经口施用、肠胃外施用(诸如通过静脉内、肌肉内或皮下注射或静脉内输注)、局部施用(包括眼部)、直肠施用、通过吸入、通过皮肤贴剂、通过植入、通过栓剂等的施用形式。取决于施用方式,此类合适的施用形式可以是固体、半固体或液体,所述施用形式以及用于其制备的方法及载剂、稀释剂和赋形剂对熟练技术人员而言将是清楚的;参考最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0973] 组合物可被配制以提供其中所含的一种或多种活性化合物的快速、持续或延迟释放。

[0974] 根据一个实施方案,包含本发明的组合的药物组合物呈适于经口施用的形式。适于经口施用的形式可以是固体、半固体或液体。这种形式的一些优选但非限制性实例包括液体、糊剂或固体组合物,且更具体的是片剂、配制用于延长或持续释放的片剂、胶囊(包括软和硬明胶胶囊)、丸剂、糖衣丸、锭剂、小药囊、扁囊剂、粉剂、液体、凝胶、糖浆、浆液、酏剂、乳剂、溶液和混悬液。

[0975] 根据另一个实施方案,包含所述组合的药物组合物呈适于注射的形式,尤其是通过静脉内、肌肉内、腹膜内、胸膜内、皮下、经皮注射或输注而注射到受试者中。

[0976] 本发明的药物组合物的无菌可注射形式包括无菌可注射溶液和无菌包装的粉剂(其通常在使用前复原),以用于大丸剂施用和/或连续施用。

[0977] 本发明的药物组合物的无菌可注射形式可以是溶液或水性或油性混悬液。这些混悬液可根据本领域中已知的技术,使用合适的分散剂或润湿剂及悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可为在药学上可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液。在可接受的媒介物和溶剂中,可以采用的是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用任何刺激性少的不挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸,诸如油酸及其甘油酯衍生物适用于制备可注射剂,天然的药学

上可接受的油诸如橄榄油或蓖麻油也如此，特别是它们的聚氧乙烯形式。这些油溶液或混悬液还可含有长链醇稀释剂或分散剂，诸如羧甲基纤维素或药学上可接受的剂型(包括乳剂和混悬液)的配制中常用的类似分散剂。其他常用的表面活性剂诸如Tweens、Spans及其他乳化剂或在药学上可接受的固体、液体或其他剂型的制造中常用的生物利用度增强剂也可用于配制目的。

[0978] 根据另一实施方案，包含本发明的组合的药物组合物呈适于局部施用的形式。适于局部施用的形式的实例包括但不限于液体、糊剂或固体组合物，且更具体地是水溶液、滴剂、分散剂、喷雾剂、软膏剂、霜剂、洗剂、微胶囊、微米或纳米颗粒、聚合贴剂或控释贴剂等。

[0979] 根据另一实施方案，包含本发明的组合的药物组合物呈适于直肠施用的形式。适于直肠施用的形式的实例包括但不限于栓剂、微型灌肠剂、灌肠剂、凝胶、直肠泡沫体、乳膏、软膏等。

[0980] 根据另一实施方案，包含本发明的组合的药物组合物呈适于吸入施用的形式。适于通过吸入施用的形式的实例包括但不限于气溶胶。

[0981] 本发明的药物制剂优选呈单位剂型，并且可以适当地被包装，例如在盒、泡罩、小瓶、瓶、小药囊、安瓿中或在任何其他合适的单剂量或多剂量保持器或容器(其可被适当地标记)中；任选具有一张或多张包含产品信息和/或使用说明书的活页。

[0982] 成分试剂盒

[0983] 本发明进一步涉及一种成分试剂盒，其包含本发明的组合。

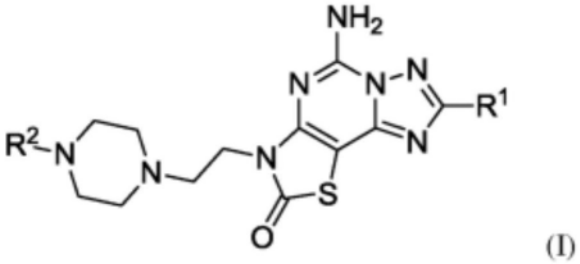
[0984] 在一个实施方案中，本发明的成分试剂盒包含：

[0985] (a)第一成分，其包含至少一种A2AR抑制剂，和

[0986] (b)第二成分，其包含至少一种抗癌剂。

[0987] 在一个优选实施方案中，本发明提供一种成分试剂盒，其包含：

[0988] (a)第一成分，其包含至少一种如上所限定的A2AR抑制剂，它是硫代氨基甲酸酯衍生物，更优选是式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物

[0989] 

(I)

[0990] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物；和

[0991] (b)第二成分，其包含至少一种如上所限定的抗癌剂，例如像免疫治疗剂、化学治疗剂、抗血管生成剂、多药耐药相关蛋白抑制剂、放射治疗剂或其任何组合。

[0992] 在一个实施方案中，第一成分包含药物组合物，所述药物组合物包含如上所限定的A2AR抑制剂，优选是式(I)的硫代氨基甲酸酯衍生物；以及至少一种药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0993] 成分试剂盒的第一成分的药物组合物的药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和/或佐剂可以是以上关于本发明的药物组合物列出的那些。

[0994] 类似地，成分试剂盒的第一成分的药物组合物的剂型和施用途径可以是以上关于

本发明的药物组合物列出的那些。

[0995] 在一个实施方案中,第二成分包含至少一种如上所限定的抗癌剂。取决于抗癌剂的类型,试剂盒的第二成分可呈药物组合物的形式。这种药物组合物的赋形剂、剂型和施用途径对熟练技术人员将是清楚的(参考最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences),并且尤其可以是以上关于本发明的药物组合物列出的那些。

[0996] 根据一个实施方案,本发明的试剂盒可包含一种或多种其他成分,包括一种或多种其他抗癌剂。例如,试剂盒可包含(a)第一成分,其包含式(I)的A2AR抑制剂;(b)第二成分,其包含免疫治疗剂;以及(c)第三成分,其包含化学治疗剂。在另一实施方案中,试剂盒可包含(a)第一成分,其包含式(I)的A2AR抑制剂;(b)第二成分,其包含检查点抑制剂;以及(c)第三成分,其包含化学治疗剂。在另一实施方案中,试剂盒可包含(a)第一成分,其包含式(I)的A2AR抑制剂;(b)第二成分,其包含检查点抑制剂;以及(c)第三成分,其包含不同的检查点抑制剂。

[0997] 如下所示,试剂盒的不同成分的施用可以同时或在时间上错开进行,在相同的施用部位或在不同的施用部位,在相似或不同的施用时机(即每种组分的相似或不同施用次数)下,以相似或不同的剂型。

[0998] 方案和剂量

[0999] 在本发明的上下文中,A2AR抑制剂和抗癌剂的施用可以同时或在时间上错开进行,在相同的施用部位或在不同的施用部位,在相似或不同的施用时机(即每种组分的相似或不同施用次数)下,以相似或不同的剂型,如以下进一步概述。

[1000] 为了确保由A2AR抑制剂和抗癌剂引起的单独机制不会负面地彼此相互影响,抗癌剂和A2AR抑制剂优选地在时间上单独(以时间错开的方式)即依次施用和/或在不同的施用部位施用。这意味着A2AR抑制剂可在例如抗癌剂之前、同时或之后施用,或反之亦然。或者或另外,A2AR抑制剂和抗癌剂可以在不同的施用部位或在相同的施用部位施用,优选地,当以时间错开的方式施用时。

[1001] 在一个实施方案中,A2AR抑制剂将要在如上所述的免疫治疗剂之前和/或同时施用。在一个实施方案中,免疫治疗剂是检查点抑制剂,并且A2AR抑制剂将要在施用如上所述的检查点抑制剂之前或与其同一天施用。

[1002] 在一个实施方案中,A2AR抑制剂将要在如上所述的免疫治疗剂之前和/或同时施用,且此后连续施用。

[1003] 在一个实施方案中,A2AR抑制剂将在上文所述的免疫治疗剂之前或与其同时施用,且随后持续此后至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天。在另一实施方案中,A2AR抑制剂将在上文所述的免疫治疗剂之前或与其同时施用,且随后持续此后至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周。在另一实施方案中,A2AR抑制剂将在上文所述的免疫治疗剂之前或与其同时施用,且随后持续此后至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个月。

[1004] 在一个实施方案中,免疫治疗剂是检查点抑制剂,并且A2AR抑制剂将在所述检查点抑制剂之前或与其同时施用。在一个实施方案中,免疫治疗剂是检查点抑制剂,并且A2AR抑制剂将在所述检查点抑制剂之前或与其同时施用且此后连续施用。在一个实施方案中,免疫治疗剂是检查点抑制剂,并且A2AR抑制剂将在所述检查点抑制剂之前或与其同时施用,且随后持续此后至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周。

[1005] 取决于要预防或治疗的病状和施用形式,本发明的组合可以单个日剂量、分成一个或多个日剂量的形式施用。

[1006] 根据一个实施方案,将施用治疗有效剂量的上文所述的A2AR抑制剂以用于治疗有此需要的受试者的癌症,其中所述A2AR抑制剂与抗癌剂例如免疫治疗剂组合使用。因此,在一个实施方案中,本发明的药物组合或成分试剂盒包含治疗有效剂量的上文所述的A2AR抑制剂和治疗有效剂量的上文所述的抗癌剂。

[1007] 应理解,A2AR抑制剂和抗癌剂的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定受试者的具体剂量将取决于多种因素,诸如要治疗的癌症;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;以及医学领域中众所周知的类似因素。

[1008] 在一个实施方案中,受试者是哺乳动物,优选为人,并且A2AR抑制剂的剂量(优选治疗有效剂量)是在以下范围内的剂量:约0.01毫克/公斤体重(mg/kg)至约5mg/kg、优选约0.08mg/kg至约3.3mg/kg、更优选约0.15mg/kg至约1.7mg/kg。

[1009] 在一个实施方案中,受试者是哺乳动物,优选为人,并且A2AR抑制剂的剂量(优选治疗有效剂量)是在以下范围内的剂量:约0.01毫克/公斤体重/天(mg/kg/天)至约5mg/kg/天、优选约0.08mg/kg/天至约3.3mg/kg/天、更优选约0.15mg/kg/天至约1.7mg/kg/天。

[1010] 在一个实施方案中,受试者是哺乳动物,优选为人,并且A2AR抑制剂的剂量(优选治疗有效剂量)是在以下范围内的剂量:约1mg至约500mg、优选约5mg至约200mg、更优选约10mg至约100mg。

[1011] 在一个实施方案中,受试者是哺乳动物,优选为人,并且A2AR抑制剂的剂量(优选治疗有效剂量)是在以下范围内的剂量:每次施用约1mg至约500mg、优选每次施用约5mg至约200mg、更优选每次施用约10mg至约100mg。

[1012] 在一个实施方案中,受试者是哺乳动物,优选为人,并且A2AR抑制剂的剂量(优选治疗有效剂量)是在以下范围内的日剂量:约1mg至约500mg、优选约5mg至约200mg、更优选约10mg至约100mg。

[1013] 在一个实施方案中,受试者是哺乳动物,优选为人,并且A2AR抑制剂的剂量(优选治疗有效剂量)是将以一次、两次、三次或更多次施用的日剂量。在一个实施方案中,受试者是哺乳动物,优选为人,并且A2AR抑制剂的剂量(优选治疗有效剂量)是将以一次或两次施用的日剂量。

[1014] 用途

[1015] 本发明的另一个目标是本发明的组合作为药剂的用途。因此,在一个实施方案中,本发明提供了本发明的组合用于制造药剂的用途。特别地,本发明提供了本发明的药物组合物或本发明的试剂盒用于制造药剂的用途。

[1016] 特别地,本发明提供了本发明的组合、药物组合物或成分试剂盒,它们用于治疗和/或预防癌症。

[1017] 在一个实施方案中,本发明涉及癌症的治疗和/或预防,其包括向有此需要的哺乳动物物种施用治疗有效量的本发明的组合、药物组合物或成分试剂盒。

[1018] 本发明进一步提供了本发明的组合、药物组合物或成分试剂盒用于制造用于治疗和/或预防癌症的药剂的用途。

[1019] 本发明还提供了一种在患者中延迟癌症发作的方法,其包括向有此需要的患者施

用药学有效量的本发明的组合、药物组合物或成分试剂盒。

[1020] 本领域中已知各种癌症。可以使用本发明的方法治疗的癌症包括实体癌和非实体癌,尤其是良性和恶性实体肿瘤以及良性和恶性非实体肿瘤。癌症可以是转移性或非转移性的。癌症可以是家族性或散发性的。

[1021] 在一个实施方案中,根据本发明待治疗的癌症是实体癌。如本文所用,术语"实体癌"涵盖形成离散的肿瘤胞块的任何癌症(也称为恶性肿瘤),与扩散地浸润组织而不形成胞块的癌症(或恶性肿瘤)相反。

[1022] 实体肿瘤的实例包括但不限于:胆管癌、脑癌(包括成胶质细胞瘤和成神经管细胞瘤)、乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、神经胶质瘤、头颈癌、上皮内肿瘤(包括鲍温氏病和佩吉特氏病)、肝癌、肺癌、神经母细胞瘤、口腔癌(包括鳞状细胞癌)、卵巢癌(包括来源于上皮细胞、基质细胞、生殖细胞和间充质细胞的那些)、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌(包括腺癌和维尔姆氏肿瘤)、肉瘤(包括平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和骨肉瘤)、皮肤癌(包括黑素瘤、卡波西氏肉瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌)、睾丸癌包括胚组织肿瘤(精原细胞瘤和非精原细胞瘤,诸如畸胎瘤和绒毛膜癌)、基质肿瘤、生殖细胞肿瘤、甲状腺癌(包括甲状腺腺癌和髓样癌)以及尿路上皮癌。

[1023] 在另一实施方案中,根据本发明待治疗的癌症是非实体癌。非实体肿瘤的实例包括但不限于血液肿瘤。如本文所用,血液肿瘤是本领域的术语,其包括淋巴病症、骨髓疾病和与AIDS相关的白血病。

[1024] 淋巴病症包括但不限于急性淋巴细胞性白血病和慢性淋巴增生性病症(例如淋巴瘤、骨髓瘤和慢性淋巴性白血病)。淋巴瘤包括例如霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤和淋巴细胞性淋巴瘤)。慢性淋巴性白血病包括例如T细胞慢性淋巴性白血病和B细胞慢性淋巴性白血病。

[1025] 在一个特定实施方案中,癌症选自乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、甲状腺癌和尿路上皮癌。

[1026] 在一个特定实施方案中,癌症是乳腺癌。在一个特定实施方案中,癌症是类癌瘤。在一个特定实施方案中,癌症是子宫颈癌。在一个特定实施方案中,癌症是结肠直肠癌。在一个特定实施方案中,癌症是子宫内膜癌。在一个特定实施方案中,癌症是神经胶质瘤。在一个特定实施方案中,癌症是头颈癌。在一个特定实施方案中,癌症是肝癌。在一个特定实施方案中,癌症是肺癌。在一个特定实施方案中,癌症是黑素瘤。在一个特定实施方案中,癌症是卵巢癌。在一个特定实施方案中,癌症是胰腺癌。在一个特定实施方案中,癌症是前列腺癌。在一个特定实施方案中,癌症是肾癌。在一个特定实施方案中,癌症是胃癌。在一个特定实施方案中,癌症是甲状腺癌。在一个特定实施方案中,癌症是尿路上皮癌。

[1027] 在另一特定实施方案中,癌症选自由以下组成的组:白血病和多发性骨髓瘤。

[1028] 在一个实施方案中,本发明涉及如上文所限定的用于免疫疗法,优选用作癌症免疫疗法的组合、药物组合物或成分试剂盒。

[1029] 在一个实施方案中,本发明涉及一种免疫疗法(优选癌症免疫疗法)的方法,其包括向有此需要的哺乳动物物种施用治疗有效量的本发明的组合、药物组合物或成分试剂

盒。

[1030] 本发明进一步提供了本发明的组合、药物组合物或成分试剂盒用于制造用于进行免疫疗法(优选癌症免疫疗法)的药剂的用途。

[1031] 在一个实施方案中,本发明涉及本发明的组合、药物组合物或成分试剂盒用于增强癌细胞的免疫识别和破坏的用途。

[1032] 在一个实施方案中,本发明涉及一种用于增强癌细胞的免疫识别和破坏的方法,所述方法包括向有此需要的哺乳动物物种施用治疗有效量的本发明的组合、药物组合物或成分试剂盒。

[1033] 本发明进一步提供了本发明的组合、药物组合物或成分试剂盒用于制造用于增强癌细胞的免疫识别和破坏的药剂的用途。

[1034] 优选地,患者是温血动物,更优选是人。

[1035] 在一个实施方案中,接受如本文所述的A2AR抑制剂的患者也接受免疫疗法、化学疗法、放射疗法或其组合。

[1036] 在一个实施方案中,受试者对免疫疗法有抗性。在一个实施方案中,受试者对癌症免疫疗法有抗性。

[1037] 在一个实施方案中,受试者对化学疗法有抗性。在一个实施方案中,受试者对癌症化学疗法有抗性。

[1038] 在一个实施方案中,受试者对放射疗法有抗性。在一个实施方案中,受试者对癌症放射疗法有抗性。

[1039] 本发明还涉及与如上所限定的抗癌剂组合用于疗法中的如上所限定的式(I)的化合物,所述抗癌剂尤其是免疫治疗剂、化学治疗剂、抗血管生成剂、多药耐药相关蛋白抑制剂、放射治疗剂或其任何组合。

[1040] 本发明还涉及如上所限定的式(I)的化合物,其用于通过免疫疗法、化学疗法、放射疗法或其组合治疗的患者中。

[1041] 因此,本发明还涉及一种用于治疗对抗癌剂有抗性的受试者的癌症的方法,其包括向患者施用如上定义的式(I)的化合物和所述抗癌剂。在一个实施方案中,所述抗癌剂是免疫疗法、化学疗法、放射疗法或其组合。

[1042] 本发明进一步涉及一种用于增强受试者对抗癌剂的治疗反应的方法,其包括向患者进一步施用如上定义的式(I)的化合物。在一个实施方案中,所述抗癌剂是免疫疗法、化学疗法、放射疗法或其组合。

[1043] 本发明还涉及与如上所限定的式(I)的化合物组合用于疗法中的如上所限定的抗癌剂。

附图说明

[1044] 图1示出了在肝脏Hepa 1-6同基因肿瘤模型中作为单一剂施用的$A_{2A}R$抑制剂化合物7的抗肿瘤功效。图1A是表示接种之后随时间变化的肿瘤体积的图。图1B示出了在第22天的肿瘤体积分布。

[1045] 图2示出了在化合物7用作单一剂或与抗PD-L1组合治疗后的A20肿瘤生长。图2A是表示接种之后随时间变化的肿瘤体积的图。图2B示出了在第23天的肿瘤体积分布。

[1046] 图3示出了用化合物8a与拮抗剂抗CTLA4 mAb组合治疗后EMT6肿瘤的生长。指示每组10只小鼠中完全反应者(CR)的数量。肿瘤随时间的生长:中位值(图3A)、媒介物(图3B)和aCTLA-4,3mg/kg Q3Dx2(第9天,第12天),独立(图3C)或与D)化合物8,0.1mg/kg QDx25(图3D)或化合物8,0.6mg/kg QDx25(图3E)组合。

[1047] 图4示出了A2AR抑制剂化合物8a与抗PD-L1 mAb组合来调节A20肿瘤微环境中的T细胞浸润。CD3+T细胞(图4A)和CD8+T细胞(图4B)数量的绝对定量是通过计算来自独立肿瘤的10个高倍视野/切片(10HPF)的平均值来计算的(符号表示个别小鼠;n＝5至7只小鼠/组)。示出了中位值和四分位差,其中p值是使用Mann Whitney非参数t检验计算的。

[1048] 图5示出了用化合物8b作为单一剂或与奥沙利铂组合治疗后的MCA205肿瘤生长。图5A是表示皮下接种肿瘤细胞之后随时间变化的中位肿瘤体积的图。图5B-E是用媒介物(图5B)治疗的小鼠的个别肿瘤生长体积。化合物8b,0.6mg/kg QDx25(图5C)和奥沙利铂,10mg/kg QDx1(第11天),独立(图5D)或与化合物8b,0.6mg/kg QDx25(图5E)组合。

[1049] 图6示出了用化合物8b,0.6mg/kg QDx32;抗TIGIT mAb,1mg/kg Q3Dx3(第9、12和15天);阿霉素6mg/kg Q3Dx2(第10天和第14天)及其不同组合治疗后的CT26肿瘤生长。图6A是表示皮下接种肿瘤细胞之后随时间变化的中位肿瘤体积的图。图6B-D是用媒介物(图6B)、阿霉素(图6C)或抗TIGIT mAb(图6D)治疗的小鼠的个别肿瘤生长体积。图6E-G是用阿霉素与抗TIGIT的组合(图6E)、化合物8b与阿霉素的组合(图6F)以及化合物8b、阿霉素和抗TIGIT的三重组合(图6G)治疗的小鼠的个别肿瘤生长体积。

[1050] 图7A示出了通过CFSE稀释确定的增殖$CD4^+$细胞的比例。图7B示出了细胞培养上清液中存在的TNFα的浓度。CD39i表示CD39抑制剂ARL67156与POM-1的组合。深灰色条显示化合物8a处理的孔,而浅灰色条表示浓度匹配的DMSO处理的孔。结果显示为来自复制孔的平均值±标准偏差。

[1051] 实施例

[1052] 参考以下实施例将更好地理解本发明。这些实施例旨在代表本发明的具体实施方案,而不意在限制本发明的范围。

[1053] 使用以下缩写:

[1054] BHT:丁基羟基甲苯

[1055] BID:1天2次(即每天两次)

[1056] ca.:大约

[1057] CR:完全反应者

[1058] DMSO:二甲亚砜

[1059] EDTA:乙二胺四乙酸

[1060] HPLC:高效液相色谱

[1061] LC-MS:液相色谱-质谱法

[1062] mAb:单克隆抗体

[1063] mg:毫克

[1064] MS:质谱法

[1065] PBS:磷酸盐缓冲盐水

[1066] PEG:聚乙二醇

[1067] QD:每天(即每天一次)

[1068] Q3D:每3天(即每3天一次)

[1069] rpm:每分钟转数

[1070] TGI:肿瘤生长抑制

[1071] TIL:肿瘤浸润性淋巴细胞

[1072] UV:紫外线

[1073] μL:微升

[1074] %v/v:以体积计占组合物总体积的百分比

[1075] %w/w:以重量计占组合物总重量的百分比

[1076] I.化合物

[1077] 式(I)的化合物如PCT/EP2018/058301中所述制备。

[1078] II.药物组合物

[1079] II.1.药物组合物的制造

[1080] 以胶囊形式制备根据本发明的两种组合物,其包含以下成分(表2):

[1081] 表2.胶囊组成(%w/w)。

[1082]

组分	1	2A	3	4	5	6	7	8
化合物 8a	10	10	10					
化合物 8a 乙磺酸盐				10	10	10	10	
化合物 8a HCl 盐								10
Gelucire® 44/14	71.9	80.9	71.9				89	90
维生素 E TPGS				71	71	71		
PEG 400	18	\		18				
PEG 3350			18		18	18		
辛酸	\	9						
丁基羟基甲苯(BHT)	0.1	0.1	0.1					
聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物				1.0	1.0		1.0	
羟丙基甲基纤维素						1.0		

[1083]

[1084] 胶囊2A是根据良好生产规范,使用常规的混合和胶囊填充工艺由普通掺合物制备。将月桂酰聚氧-32甘油酯在不低于50℃但不超过80℃的产物温度下熔化。然后将辛酸和丁基羟基甲苯(BHT)依次添加到月桂酰聚氧-32甘油酯中,并使用合适的混合器混合在一起。随后将化合物8a逐渐添加到月桂酰聚氧-32甘油酯/辛酸/BHT混合物中,使用合适的混合器连续混合在一起,以产生视觉上均匀的药物分布,而没有可观察到的团块或结块。然后继续混合至少30分钟,以确保原料药如目测所确定的均匀分布。接着在持续混合下将掺合物保持在熔融状态,并填充到适当大小的明胶胶囊壳中,以达到目标胶囊填充重量。使用常规的胶囊填充方法和适用于熔融半固体制剂的设备进行胶囊填充。

[1085] 进行类似的过程以用于制造所有其他胶囊实例,其中用维生素ETPGS代替月桂酰

聚氧-32甘油酯。将聚乙烯已内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和羟丙基甲基纤维素根据需要添加到熔融的月桂酰聚氧-32甘油酯或维生素TPGS中。

[1086] II.2.药理学实施例

[1087] II.2.i摇瓶的热力学溶解度-HPLC

[1088] 此实施例旨在表明式(I)的化合物在水或水性缓冲液中的溶解性不良,因此需要提供所述化合物的制剂。

[1089] 将化合物8a(2.0mg,结晶固体)称重到Whatman miniuniprep小瓶的下部室中。将450μL测试介质添加到各室中。添加后,放置miniuniprep小瓶的过滤器活塞并压缩到液位,以使介质和化合物在孵育过程中与过滤器接触。将样品涡旋2分钟,然后在室温(约22~25℃)下孵育24小时,伴随在880rpm下振荡。将miniuniprep压缩以制备滤液,用于注入到HPLC系统中。将上清液用介质稀释50倍以制备稀释液。从低浓度到高浓度将三种UV标准溶液注入HPLC中,然后测试稀释液和上清液。将测试样品一式两份注入。

[1090] 结果示于表3中:

[1091] 表3.化合物8a在测试的含水介质中的溶解度。

[1092]

测试介质	化合物8a的热力学溶解度(μg/mL)
水	<0.6
pH 7.4	2
FaSSIF	1-10

[1093] 在所有测试的水性介质中,溶解度都非常低,并且在FaSSIF(禁食状态模拟肠液)中的测试代表了低肠溶解度。

[1094] II.2.ii.在狗中经口给药后的暴露

[1095] 此项测定的目的是确定经口给予本发明的药物组合物后在狗中的暴露。为了刺激胃酸的分泌,在即将施用胶囊制剂之前,向狗施用五肽胃泌素。

[1096] 在经口给药前一天下午(3:30至4:00pm)向五只雄性比格犬(>6个月龄,体重7-9kg)喂食,且其余食物在大约7:00pm取出。直到四小时血液采集后才保留食物。

[1097] 将五肽胃泌素(Sigma,1mg)溶于200μL(0.200mL)的10%(v/v)氢氧化铵(NH_4OH)/90%(v/v)磷酸盐缓冲盐水(PBS)的溶液中。然后通过添加4.88mL的PBS溶液稀释0.12mL的此储备溶液,接着将小瓶涡旋。通过0.22μm注射器式过滤器将溶液过滤(在层流罩下)到无菌的琥珀色玻璃血清瓶中。在胶囊给药之前,通过约30分钟(±2分钟)的肌内注射向动物施用6μg/kg的五肽胃泌素。

[1098] 剂量胶囊制剂(80mg/狗,即约10mg/kg动物)的施用方式是将胶囊放在狗的喉咙后方,然后用拇指或食指将其推入咽部。用水将胶囊润湿以促进给药。施用剂量后,如果需要,可通过轻轻抚摸狗的喉咙或在狗的下巴下敲打狗来引起吞咽。胶囊施用后,立即将水(4mL/kg)或pH 2.5的HCl水溶液(4mL/kg)注入动物的口腔,以帮助吞咽胶囊。施用后,检查动物的口腔以确保剂量已被吞咽。

[1099] 在表4所示的时间点将血液收集到在湿冰上的含有钾(K_2)EDTA*$2H_2O$(0.85-1.15mg)的试管(Jiangsu Kangjian medical supplies co.,LTD)中,并在收集后的一小时内通过离心(在2至8℃下以3,000xg离心10分钟)处理血浆。将血浆样品(0.2mL)转移到标记

的聚丙烯微量离心管中,并在-60℃或更低的温度下冷冻保存,直至进行生物分析。

[1100] 通过LC-MS/MS量化血浆中化合物8a的浓度。所测浓度(五只狗的平均值)示于表4中,而主要药代动力学参数示于表5中。

[1101] 表4.化合物8a在血浆中的浓度。

[1102]

时间点(h)	制剂1的浓度(ng/mL)	制剂2A的浓度(ng/mL)
0.25	94.7	94.4
0.50	431	292
1.0	242	384
2.0	161	108
4.0	9.91	10.5
8.0	3.42	3.45
12	4.68	<1

[1103] 表5.药代动力学参数。

[1104]

	制剂 1	制剂 2A
剂量 (mg/狗) (活性成分)	80	80

[1105]

额外的液体	水	HCl 水溶液 pH 2.5
C_{max} (ng/mL)	481	674
T_{max} (h)	0.9	1
AUC_{last} (h*ng/mL)	554	1818
AUC_{inf} (h*ng/mL)	561	1823

[1106] C_{max}:施用之后获得的活性成分的最大血浆浓度;T_{max}:达到C_{max}的时间;AUC:曲线下的面积,对应于浓度-时间曲线的积分(AUC_{last}:直到最后抽取的样本的AUC;AUC_{inf}:直到无限时间的AUC)

[1107] 以上结果清楚地证明,使用本发明的药物组合物能够使硫代氨基甲酸酯A2A抑制剂具有合适的口服生物利用度。

[1108] III.与抗癌剂的组合-体内研究

[1109] 结果汇总:

[1110] 与同基因宿主中的媒介物对照相比,以3mg/kg BID的化合物7显著延迟了HEPA-1-6肿瘤的生长。

[1111] 与抗PD-L1组合,化合物7在0.3mg/kg BID和3mg/kg BID时显示出抗肿瘤活性,与抗PD-L1对照相比在A20同基因小鼠淋巴瘤模型中显著延迟了肿瘤生长。

[1112] 与抗CTLA-4组合,化合物8a在0.1mg/kg时显示出抗肿瘤活性,并且在EMT6同基因小鼠乳腺癌模型中,从0.6mg/kg开始以剂量依赖性方式显著延迟肿瘤生长。此外,在治愈的小鼠中,再接种后阻止生长,提示诱导了特定的记忆反应。

[1113] 进一步说明了作用机制,与抗PD-L1组合,化合物8a在3mg/kg BID时显著增加了CD3+和CD8+细胞的浸润,而没有表达FOXP3的细胞的效应。

[1114] 与奥沙利铂组合,化合物8b通过延迟MCA205同基因小鼠纤维肉瘤癌症模型中的肿瘤生长,在0.6mg/kg时显示出显著的抗肿瘤活性。

[1115] 与阿霉素组合,化合物8b通过延迟CT26同基因小鼠结肠癌模型中的肿瘤生长,在0.6mg/kg时显示出显著的抗肿瘤活性。在同一实施例中,与阿霉素与化合物8b或阿霉素与抗TIGIT mAb的双重组合相比,阿霉素、1mg/kg的抗TIGIT mAb和0.6mg/kg的化合物8b的三重组合在CT26同基因小鼠结肠癌模型中显示出显著提高的抗肿瘤活性。

[1116] III.1.同基因HEPA1-6小鼠肝脏肿瘤模型

[1117] 这项研究评估了化合物7在小鼠肝癌模型(NCR-A2A-032)中的抗肿瘤活性。

[1118] 对C57BL/6雌性小鼠(8周龄)在右胁腹区中皮下接种Hepa 1-6肿瘤细胞(第0天)。当肿瘤大小达到约50mm^3(第4天)时,将小鼠随机分到各实验组中,并从第4天开始治疗直到第25天。向小鼠经口施用媒介物(10%DMSO,10%Solutol HS15,于dH_2O pH3中)或化合物7(0.3和3mg/kg,经口,BIDx 21)。

[1119] 化合物7在3mg/kg时显示出显著的抗肿瘤功效,其中在第22天计算得知,肿瘤生长抑制(TGI)为44%(p=0.024)。(图1A和1B)。

[1120] III.2.与抗PD-L1组合的同基因A20实验性淋巴瘤模型

[1121] 在这项研究中,化合物7的抗肿瘤功效是在B细胞淋巴瘤模型中作为单一剂(单一疗法)或与拮抗剂抗程序性死亡配体1(抗PD-L1)单克隆抗体(10F.9G2,BioXcell)组合评估的。(NCR-A2A-031)。

[1122] 对BALB/c雌性小鼠(8周龄)在右下胁腹区中皮下接种A20小鼠B细胞肿瘤细胞(第0天)。当肿瘤大小达到约50mm^3(第7天)时,将小鼠随机分到各组中,并开始治疗。向小鼠经口施用媒介物(10%DMSO,10%Solutol HS15,于dH_2O pH3中)作为对照或以单一剂或组合形式施用化合物7,0.3和3mg/kg经口BID x 21(第7天至第28天)或抗PD-L1 mAb,5mg/kg i.p.Q3Dx3(第9天、第12天、第15天)。

[1123] 化合物7以0.3mg/kg BID与抗PD-L1 mAb组合经口施用显示出抗肿瘤活性(TGI=76%,在第23天测定),尽管与抗PD-L1单一疗法(TGI=49%)相比未达到统计学显著性(p=0.106)。

[1124] 与单一剂抗PD-L1 mAb(TGI分别=82%和49%,在第23天观测到)相比,以3mg/kg BID与抗PD-L1 mAb组合施用的化合物7显示出抗肿瘤活性的显著提高(对于TGI,p=0.039,而对于肿瘤生长的总体抑制,p=0.0008)(图2A和2B)。

[1125] 统计分析还揭示,化合物7与抗PD-L1 mAb协同作用可显著抑制已建立的A20同基因肿瘤的生长(p=0.017)。

[1126] III.3.与抗CTLA-4组合的同基因EMT6乳腺癌模型

[1127] 在三阴性乳腺癌模型中,评估了化合物8a与抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)拮抗剂mAb(9H10,BioXcell)组合的抗肿瘤功效。

[1128] 将EMT6乳腺肿瘤细胞原位接种到8周龄雌性BALB/c小鼠的右下乳腺脂肪垫中(第0天)。当肿瘤大小达到约60mm^3(第9天)时,将小鼠随机分到各组中。向小鼠经口施用对照媒介物(10%DMSO,10%Solutol HS15,于dH_2O pH3中)或者独立地或与化合物8a(0.1mg/kg经口QDx25或0.6mg/kg经口QDx25)组合施用抗CTLA-4mAb,3mg/kg i.p.Q3Dx2(第9天、第12天)。

[1129] 与抗CTLA4单独(CR=3,平均TGI=72%,在第31天测定)相比,以0.6mg/kg施用时,化合物8a与抗CTLA-4的组合可显著减少肿瘤生长(p=0.0153,平均TGI=99%,在第31天测

定-完全反应者(CR)＝7/10)(图3A、3B、3C和3E)。尽管化合物8a以0.1mg/kg与抗CTLA-4mAb组合(如上)同抗CTLA4 mAb作为单一剂相比未达到统计学显著性(p＝0.8665),但其造成CR＝5(n＝10只小鼠每组)和平均TGI＝85％(图3A和3D)。另外,剂量之间也没有统计学上的显著差异。这表明与抗CTLA4 mAb组合时,化合物8a从0.1mg/kg开始已显示出体内活性(图1)。

[1130] 当完全反应者(治愈的小鼠)用EMT6肿瘤细胞(特异性抗原)或不相关的结肠CT26细胞(非特异性抗原)再激发时,先前用0.1和0.6mg/kg化合物8a与抗CTLA-4mAb组合治疗的小鼠不能抵抗不相关的CT26细胞的激发(100％的肿瘤发生率),但分别在66％(0.1mg/kg)和100％(0.6mg/kg)的小鼠中完全排斥EMT6细胞(无肿瘤形成)。

[1131] 因此,化合物8a与抗CTLA-4拮抗剂mAb组合可显著抑制已建立的EMT6同基因肿瘤的生长,并诱导长期记忆反应,从而产生持久的特异性抗肿瘤应答。

[1132] III.4.A20淋巴瘤模型中化合物8A减少肿瘤生长的作用机制

[1133] 确定化合物8a(或其外消旋混合物,化合物7)在几种实验性肿瘤模型中以良好的耐受剂量显示出抗肿瘤活性后,本研究评估了造成这种效应的作用机制。

[1134] 在B细胞淋巴瘤肿瘤模型中,将化合物8a作为单一剂并与拮抗剂抗PD-L1 mAb组合进行评估。将携带A20肿瘤的小鼠(肿瘤大小为约70mm^3,接种后第12天)用对照媒介物经口(10％DMSO,10％Solutol HS15,于dH_2O pH3中)治疗或者用抗PD-L1 mAb,1mg/kg i.p.Q3Dx3(第14、17和20天)和以单一剂或与抗PD-L1 mAb组合形式的化合物8a,3mg/kg经口BIDx10治疗。通过IHC染色,使用半定量技术对包括总$CD3^+$T细胞、$CD8^+$T细胞和$FOXP3^+$Treg细胞的肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)进行表征和比较。

[1135] 3mg/kg的化合物8a作为单一剂方案对肿瘤环境中的$CD3^+$和$CD8^+$TIL有适度作用,但浸润性的增加没有达到显著性。与用作单一剂的抗PDL-1mAb相比,化合物8a(3mg/kg)与抗PDL-1mAb的组合显示出肿瘤中$CD3^+$T细胞(p＝0.0068)和$CD8^+$T细胞(p＝0.0035)浸润的显著增加(图4A和4B)。用单一剂或组合形式进行的任何治疗均未显示Treg浸润的统计学显著变化。

[1136] 这些结果有力地表明,化合物8a与aPDL-1mAb的组合通过增加TIL渗透显著地调节了肿瘤微环境的免疫抑制性质。

[1137] III.5.与奥沙利铂组合的同基因MCA205实验性纤维肉瘤模型

[1138] 在已建立的鼠类同基因MCA205纤维肉瘤肿瘤模型中,评估了化合物8b与奥沙利铂组合的抗肿瘤功效。

[1139] 将MCA205肿瘤细胞皮下接种到C57BL/6小鼠的右胁腹中。当肿瘤达到约80mm^3的平均尺寸时,将小鼠随机分到各组中。向小鼠经口施用媒介物(10％DMSO,10％Solutol HS15,于dH_2O pH3中)作为对照或者以单一剂或组合形式施用化合物8b,0.6mg/kg QDx25(第11-36天)或奥沙利铂,10mg/kg i.p.QDx1(第11天)。

[1140] 与媒介物相比,在D11作为单次施用i.p.给予的奥沙利铂显示出肿瘤生长的显著延迟(p＝0.0202)(图5)。

[1141] 以0.6mg/kg每天一次(QD)经口施用连续25天的化合物8b与奥沙利铂组合显示出与媒介物相比肿瘤生长的显著延迟(p<0.0001),并且与奥沙利铂单一疗法相比也显示出肿瘤生长的显著延迟(p＝0.0284)(图5)。

[1142] III.6.与阿霉素和/或抗TIGIT MAb组合的同基因CT26实验性结肠癌模型

[1143] 在这项研究中,在结肠肿瘤模型(CT26)中评估了化合物8b与化学治疗剂阿霉素和与抗TIGIT mAb组合的抗肿瘤功效。

[1144] 对BALB/c雌性小鼠(8周龄)在右下胁腹区中皮下接种CT26小鼠肿瘤细胞(第0天)。当肿瘤大小达到约90mm^3(第9天)时,将小鼠随机分到各组中,并开始治疗。向小鼠经口施用媒介物(10%DMSO,10%Solutol HS15,于dH_2O pH3中)作为对照或者以单一剂或与化合物8b 0.6mg/kg经口QDx 32(第9至41天)组合的形式施用阿霉素6mg/kg i.v.Q4Dx2(第10天和第14天)或抗TIGIT mAb,29527(参见US10329349),1mg/kg i.p.Q3Dx3(第9、12和15天)。

[1145] 与用媒介物治疗的小鼠相比,在肿瘤细胞接种后第9、12和15天腹膜内注射1mg/kg抗TIGIT mAb 29527(参见US10329349),显著地抑制了肿瘤生长(p=0.0009,图6)

[1146] 在第10天和第14天以6mg/kg两次施用阿霉素没有对肿瘤生长产生显著作用(p=0.14,图6),而与抗TIGIT mAb组合时,则改善抗肿瘤功效(分别是p=0.008和p=0.0002,当与抗TIGIT mAb或阿霉素独立疗法相比时(图6)。

[1147] 从第9天开始以0.6mg/kg QD施用化合物8b,与在第10天和第14天以6mg/kg给予阿霉素组合,同独立施用阿霉素相比实现了显著的抗肿瘤效应(p=0.0003,图6)。当与阿霉素+化合物8b(p<0.0001)或与抗TIGIT+阿霉素(p=0.003)相比,在用化合物8b、阿霉素和抗TIGIT的三重组合治疗的小鼠中抗肿瘤生长功效显著更高,并且在此三重组合治疗组中的8只小鼠中有5只完全反应者(CR),相比之下,在阿霉素+化合物8b和抗TIGIT+阿霉素组合中,在10只小鼠中分别产生0只CR和1只CR(图6)。

[1148] III.7.与CD39抑制剂的组合对人T细胞功能的恢复

[1149] 目的。当T细胞被激活时,它们会增殖并产生促炎性细胞因子。向培养物中添加三磷酸腺苷(ATP)提供了腺苷的来源,因为ATP首先通过CD39转化为单磷酸腺苷,然后通过CD73转化为腺苷。腺苷部分地通过与A_{2A}受体结合来抑制T细胞增殖和细胞因子的产生。因此,本测定旨在说明,A_{2A}受体拮抗剂化合物8a与CD39抑制剂ARL67156和POM-1的组合可以逆转在ATP存在下T细胞对增殖和炎性细胞因子产生的抑制作用。

[1150] PBMC和$CD3^+$T细胞分离。来自健康志愿者的静脉血是经由ImmuneHealth(Centre Hospitalier Universitaire Tivoli,La Louviere,Belgium)获得的。根据制造商说明书,使用SepMate-50试管((StemCell Technologies,Grenoble,France)和Lymphoprep(Axis-shield,Oslo,Norway),通过密度梯度离心收集外周血单核细胞(PBMC)。将PBMC储存在含有在液氮中的10%DMSO的热灭活的胎牛血清(hiFBS;Gibco,ThermoFisher Scientific,Merelbeke,Belgium)中,直到需要时为止。将PBMC解冻,并洗涤到PBS(含10%hiFBS)中,并在室温下用1μM CFSE(Life Technologies)标记5分钟。将细胞洗涤到StemCell分离缓冲液中,并按照制造商说明书,使用EasySep人T细胞分离试剂盒(StemCell Technologies),通过免疫磁阴性选择分离$CD3^+$T细胞。

[1151] 人T细胞活化测定。将人$CD3^+$T细胞洗涤到X-VIVO15培养基(LONZA)中,并以每孔8x10^4个细胞分配到96圆孔板中。孔接受了最终浓度为100nM的A_{2A}受体拮抗剂化合物8a或匹配浓度的DMSO(Sigma-Aldrich)。此外,一些孔接受了CD39抑制剂ARL67156(Tocris Bioscience,100μM)与POM-1(Tocris Bioscience,10μM)的组合,或CD39抑制剂与化合物8a的组合。将细胞在存在或不存在ATP(Sigma-Aldrich)下以100μM的最终浓度培养,并通过添加抗CD3和抗CD28包被的微珠(Dynabeads人T激活剂CD3/CD28;Life Technologies)来激

活。

[1152] 将细胞置于含5％CO_2的37℃湿润组织培养箱中72小时。72小时之后,对上清液进行采样并在-20℃下储存。通过使用BD LSRFortessa(BD Biosciences)经由流式细胞术确定CFSE稀释度来评估$CD4^+$T细胞的增殖。随后解冻上清液,并使用AlphaLISA人TNFα无生物素检测试剂盒(AL325;Perkin-Elmer,Zaventem,Belgium),按照制造商说明书进行定量。

[1153] 结果。ATP的存在显著地抑制$CD4^+$T细胞增殖,而CD39抑制剂ARL67156和POM-1几乎完全挽救了$CD4^+$T细胞的增殖(图7A)。化合物8a的存在对增加这些细胞的增殖贡献很小。ATP也显著地抑制TNFα的产生。化合物8a和CD39抑制剂都可以单独恢复大约50％的TNFα产生,并且组合起来可以完全拯救(图7B)。总体而言,这些数据说明了将化合物8a与CD39抑制剂组合用于癌症免疫疗法的价值,目的是在富含ATP的肿瘤微环境中完全恢复T细胞功能。

[0001] 序列表

[0002] <110> ITEOS肿瘤免疫疗法研发公司(ITEOS THERAPEUTICS S.A.)

[0003] <120> 作为A2A抑制剂的硫代氨基甲酸酯衍生物、其药物组合物以及与抗癌剂的组合

[0004] <130> CDM - 1098/PCT

[0005] <160> 6

[0006] <170> BiSSAP 1.3.6

[0007] <210> 1

[0008] <211> 9

[0009] <212> PRT

[0010] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0011] <220>

[0012] <223> HCDR1

[0013] <400> 1

[0014] Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

[0015] 1 5

[0016] <210> 2

[0017] <211> 17

[0018] <212> PRT

[0019] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0020] <220>

[0021] <223> HCDR2

[0022] <400> 2

[0023] Val Ile Gly Pro Ser Gly Ala Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0024] 1 5 10 15

[0025] Gly

[0026] <210> 3

[0027] <211> 14

[0028] <212> PRT

[0029] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0030] <220>

[0031] <223> HCDR3

[0032] <400> 3

[0033] Ala Arg Asp His Ser Asp Tyr Trp Ser Gly Ile Met Glu Val

[0034] 1 5 10

[0035] <210> 4

[0036] <211> 12

[0037] <212> PRT

[0038] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0039] <220>

[0040] <223> LCDR1

[0041] <400> 4

[0042] Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser Tyr Leu Ala

[0043] 1 5 10

[0044] <210> 5

[0045] <211> 7

[0046] <212> PRT

[0047] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0048] <220>

[0049] <223> LCDR2

[0050] <400> 5

[0051] Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

[0052] 1 5

[0053] <210> 6

[0054] <211> 9

[0055] <212> PRT

[0056] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0057] <220>

[0058] <223> LCDR3

[0059] <400> 6

[0060] Gln Gln Tyr Phe Ser Pro Pro Trp Thr

[0061] 1 5

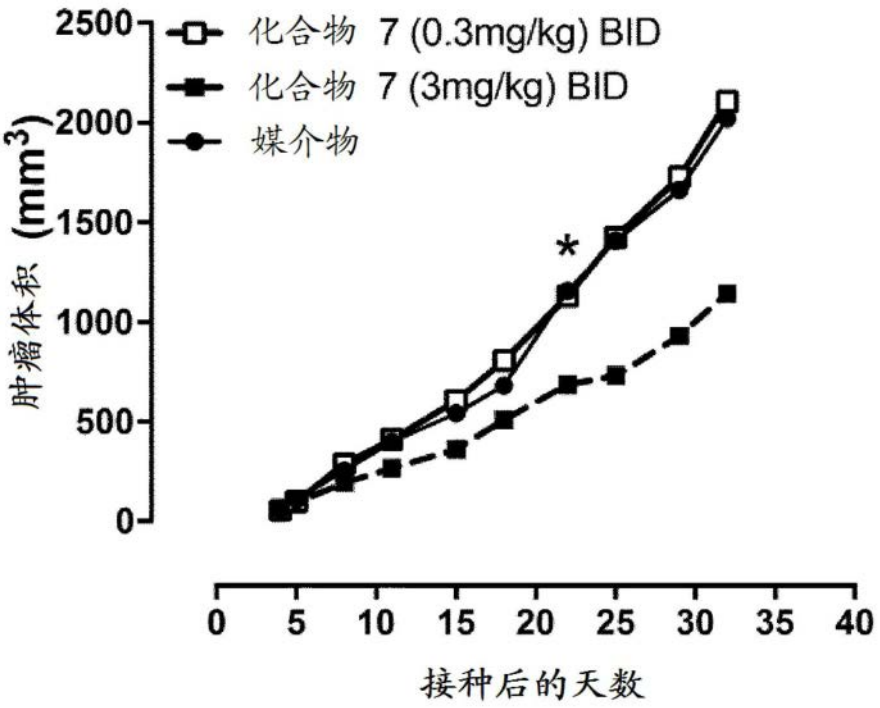

化合物 7 (0.3mg/kg) BID
化合物 7 (3mg/kg) BID
媒介物
肿瘤体积 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
*
0 5 10 15 20 25 30 35 40
接种后的天数

图1A

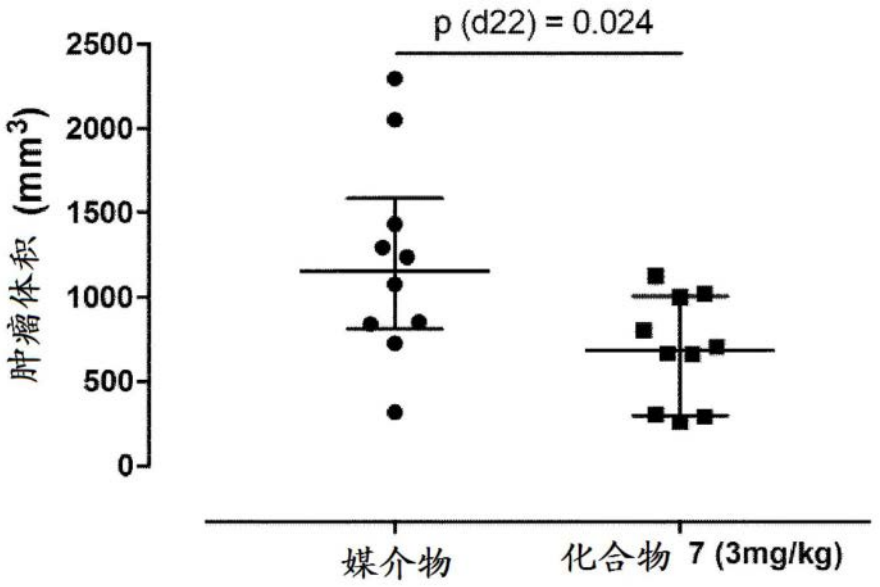

p (d22) = 0.024
肿瘤体积 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
媒介物
化合物 7 (3mg/kg)

图1B

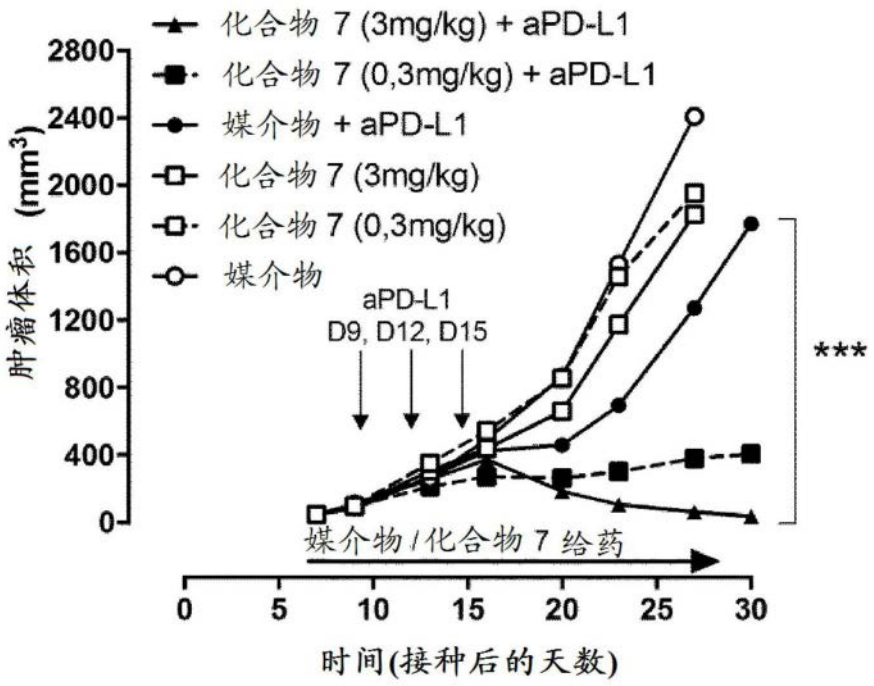

化合物 7 (3mg/kg) + aPD-L1
化合物 7 (0,3mg/kg) + aPD-L1
媒介物 + aPD-L1
化合物 7 (3mg/kg)
化合物 7 (0,3mg/kg)
媒介物
aPD-L1
D9, D12, D15
***
媒介物 / 化合物 7 给药
肿瘤体积 (mm3)
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
0
0
5
10
15
20
25
30
时间(接种后的天数)

图2A

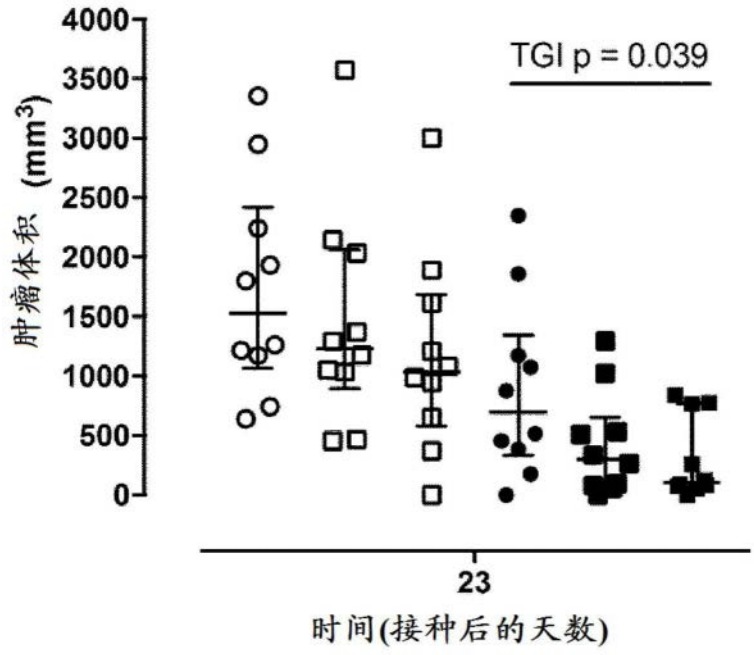

TGI p = 0.039
肿瘤体积 (mm3)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
23
时间(接种后的天数)

图2B

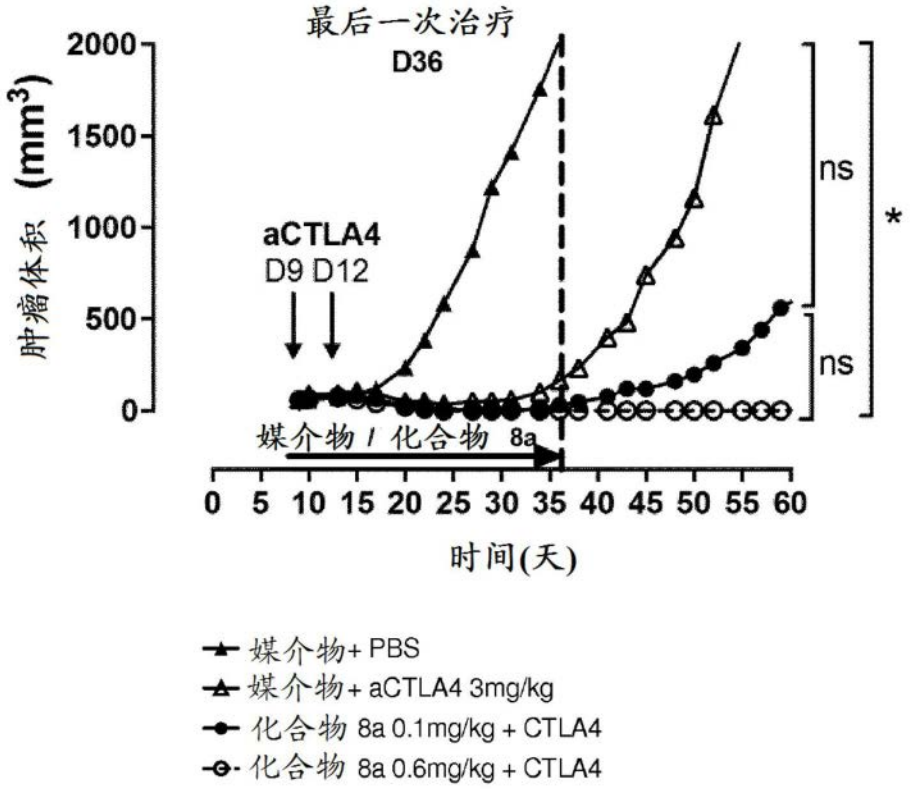

最后一次治疗
D36
2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
aCTLA4
D9 D12
ns
ns
*
媒介物 / 化合物 8a
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
时间(天)
媒介物+ PBS
媒介物+ aCTLA4 3mg/kg
化合物 8a 0.1mg/kg + CTLA4
化合物 8a 0.6mg/kg + CTLA4

图3A

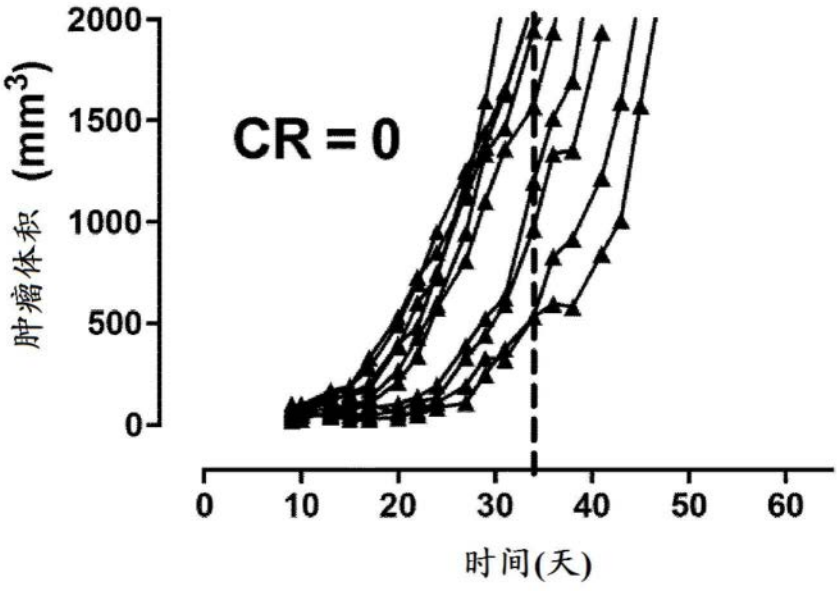

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
CR = 0
0 10 20 30 40 50 60
时间(天)

图3B

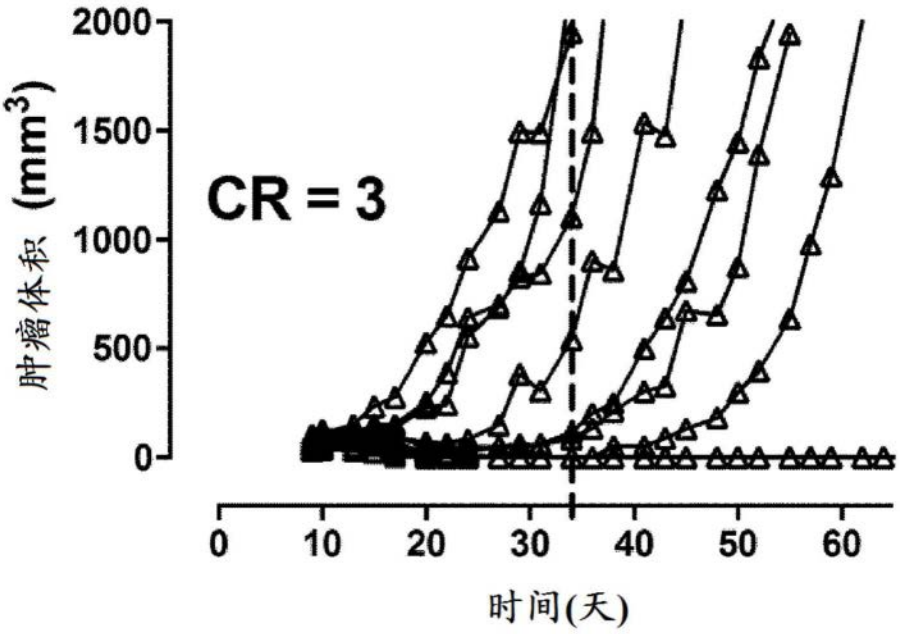

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
CR = 3
0
10
20
30
40
50
60
时间(天)

图3C

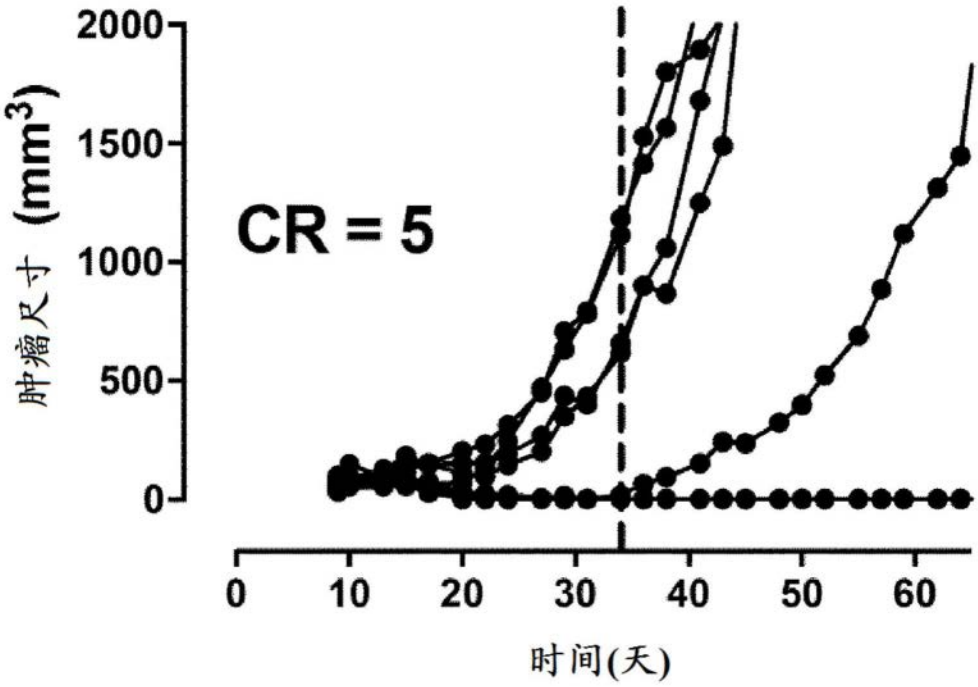

2000
1500
1000
500
0
肿瘤尺寸 (mm3)
CR = 5
0
10
20
30
40
50
60
时间(天)

图3D

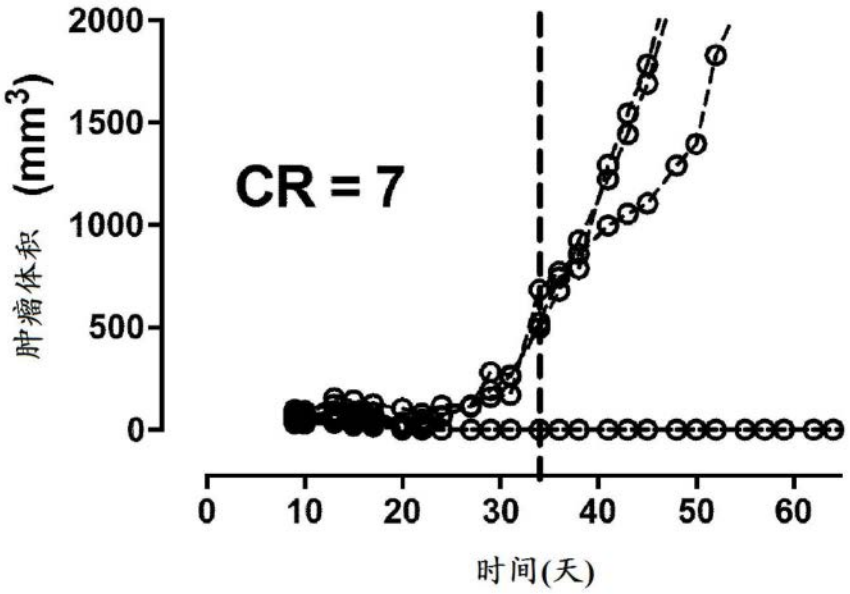

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
CR = 7
0
10
20
30
40
50
60
时间(天)

图3E

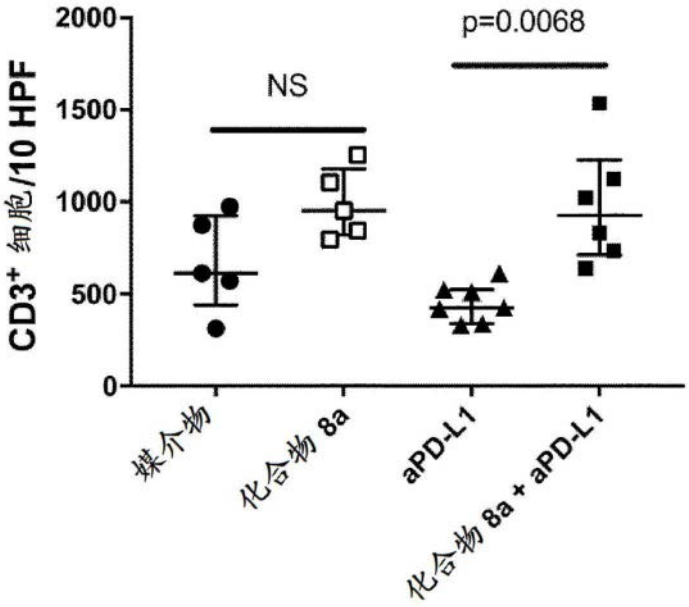

2000
1500
1000
500
0
CD3+ 细胞/10 HPF
NS
p=0.0068
媒介物
化合物 8a
aPD-L1
化合物 8a + aPD-L1

图4A

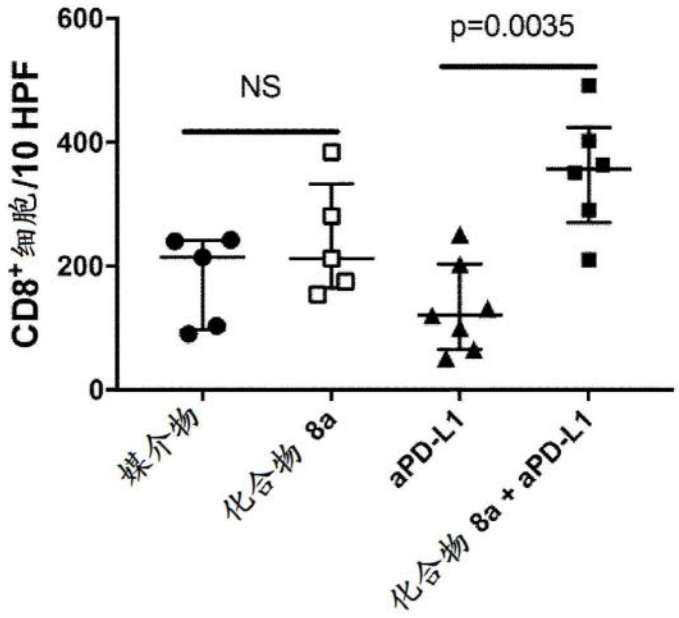

600
400
200
0
CD8+细胞/10 HPF
NS
p=0.0035
媒介物
化合物 8a
aPD-L1
化合物 8a + aPD-L1

图4B

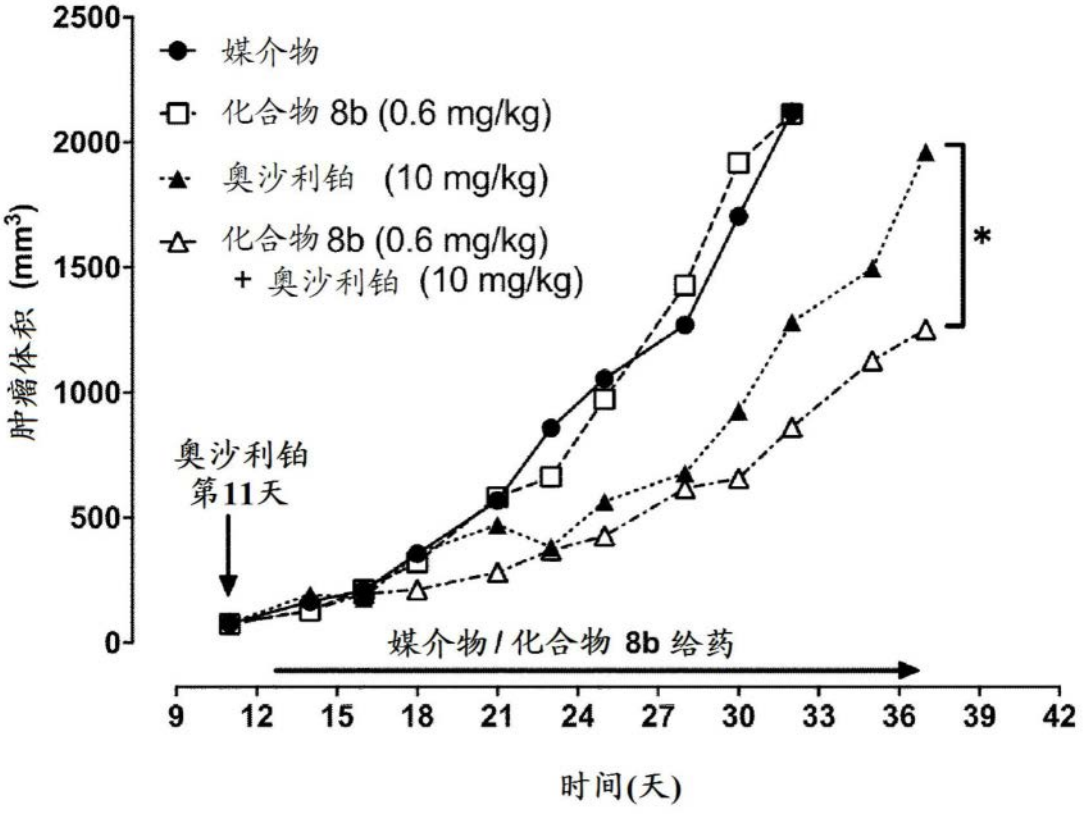

2500
2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
媒介物
化合物 8b (0.6 mg/kg)
奥沙利铂 (10 mg/kg)
化合物 8b (0.6 mg/kg)
+ 奥沙利铂 (10 mg/kg)
*
奥沙利铂
第11天
媒介物 / 化合物 8b 给药
9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42
时间(天)

图5A

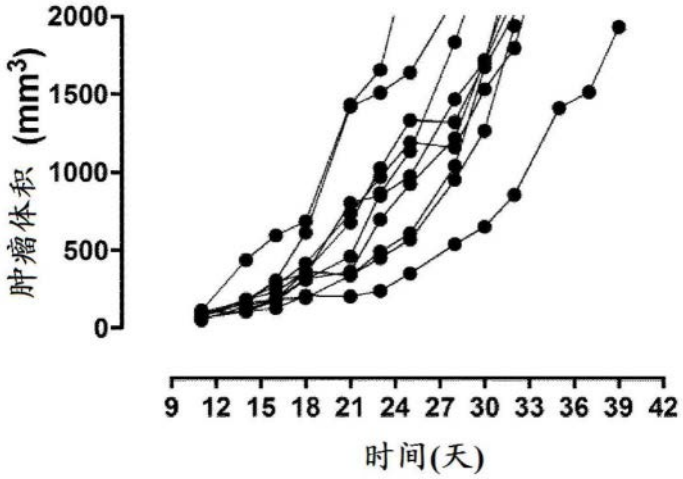

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42
时间(天)

图5B

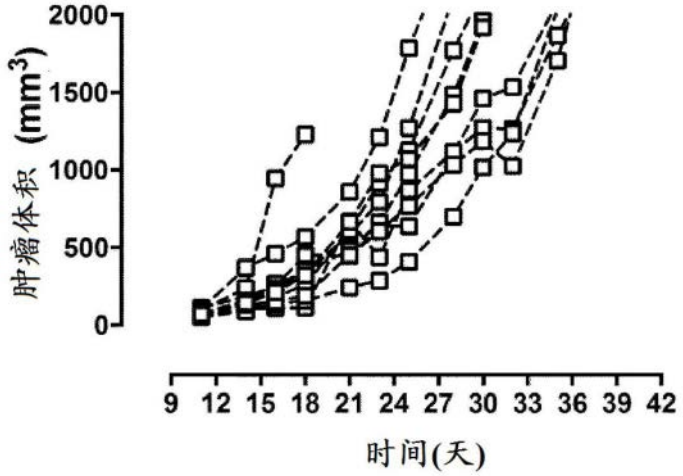

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42
时间(天)

图5C

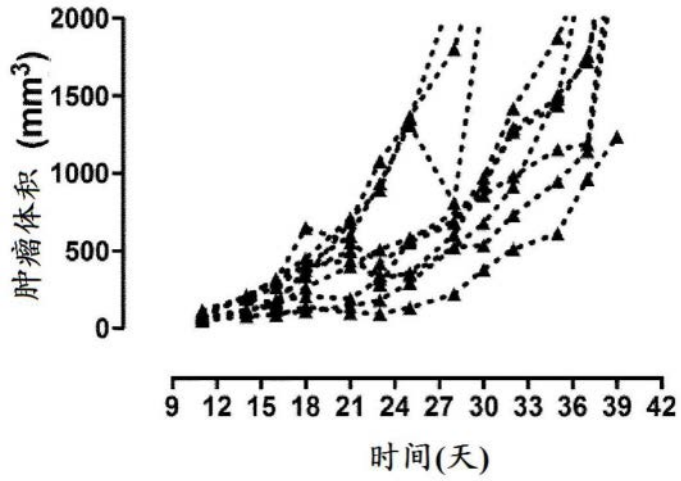

肿瘤体积 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42
时间(天)

图5D

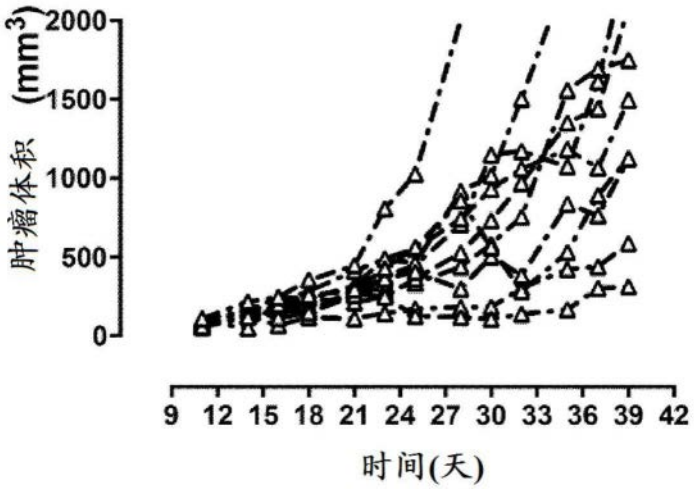

肿瘤体积 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42
时间(天)

图5E

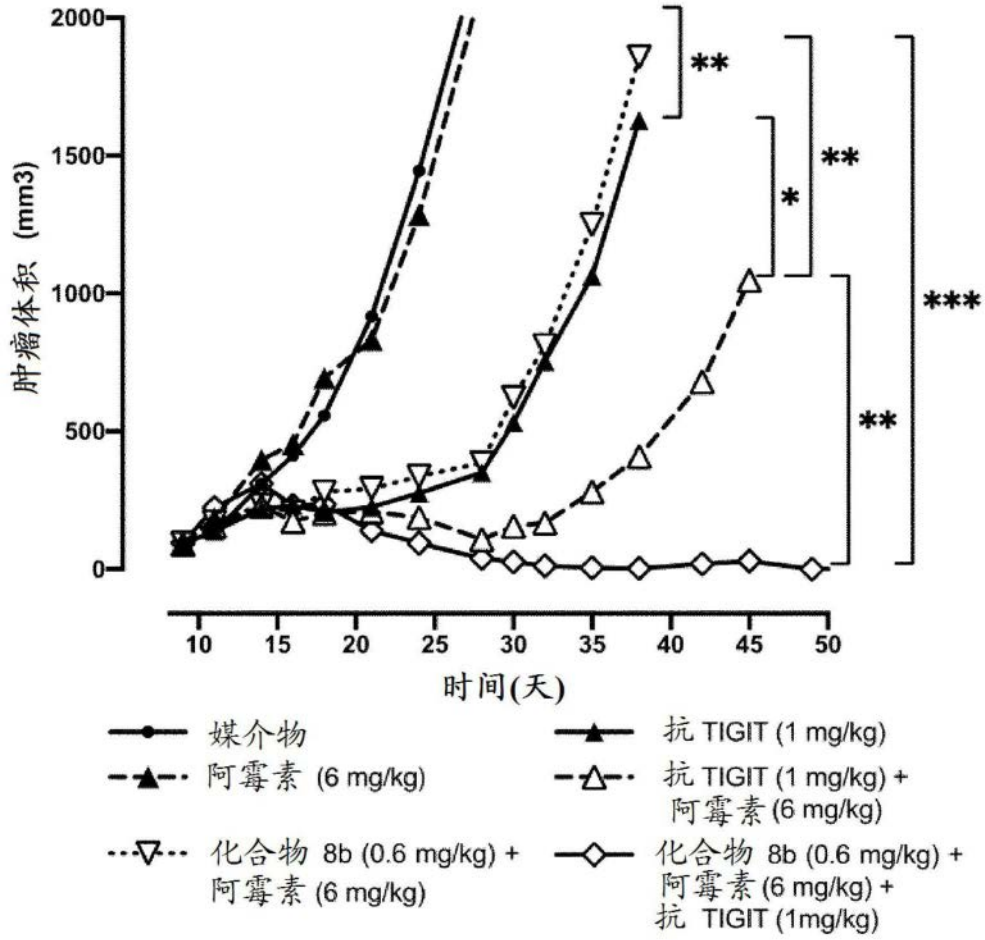

肿瘤体积 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
40
45
50
时间(天)
**
**
*
**
***
媒介物
阿霉素 (6 mg/kg)
化合物 8b (0.6 mg/kg) + 阿霉素 (6 mg/kg)
抗 TIGIT (1 mg/kg)
抗 TIGIT (1 mg/kg) + 阿霉素 (6 mg/kg)
化合物 8b (0.6 mg/kg) + 阿霉素 (6 mg/kg) + 抗 TIGIT (1mg/kg)

图6A

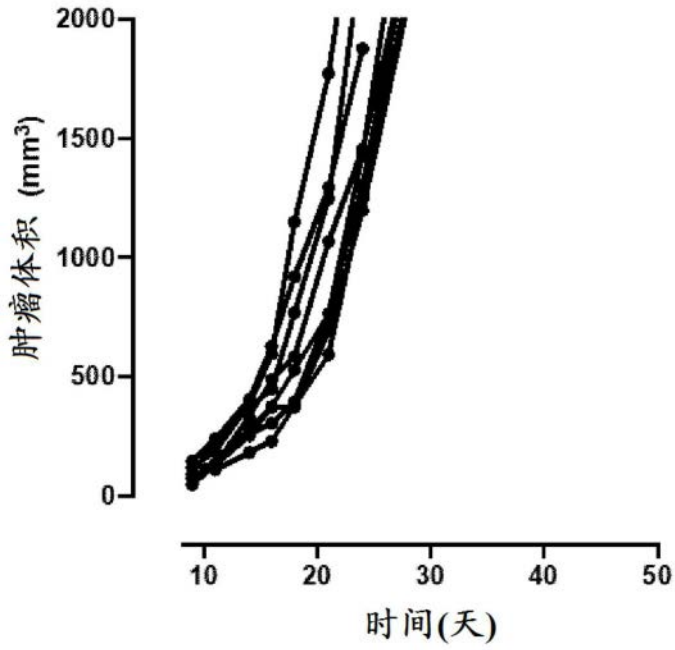

肿瘤体积 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
时间(天)

图6B

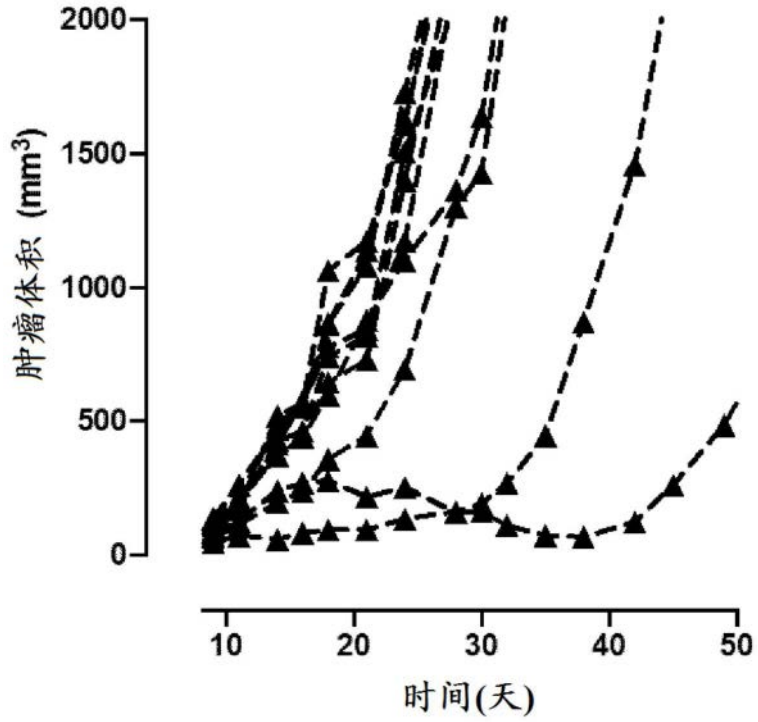

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
10
20
30
40
50
时间(天)

图6C

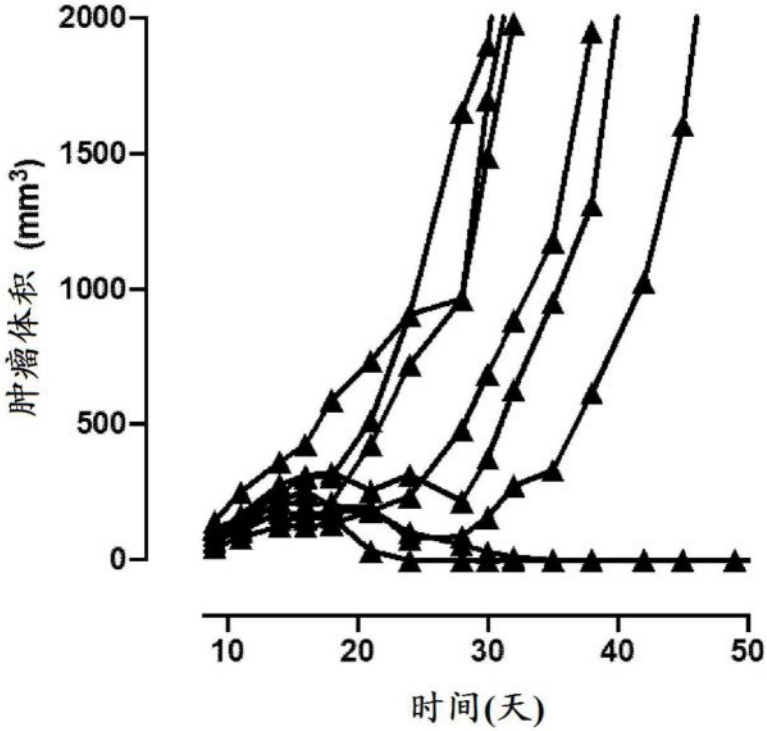

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
10
20
30
40
50
时间(天)

图6D

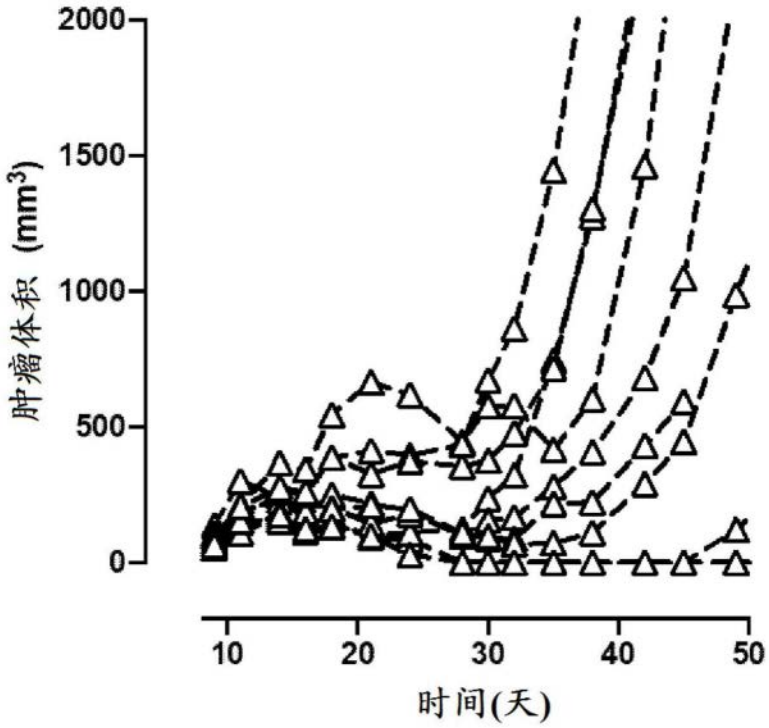

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
10
20
30
40
50
时间(天)

图6E

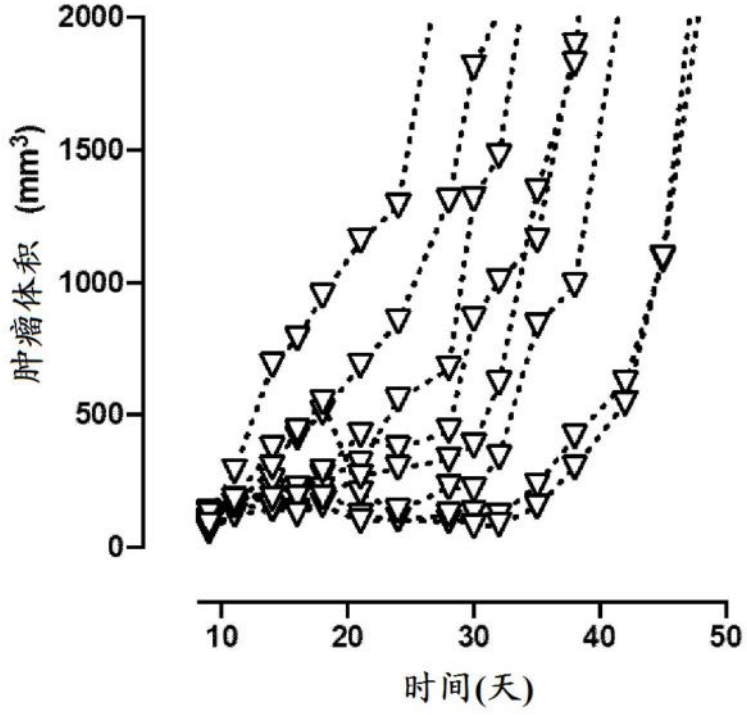

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
10
20
30
40
50
时间(天)

图6F

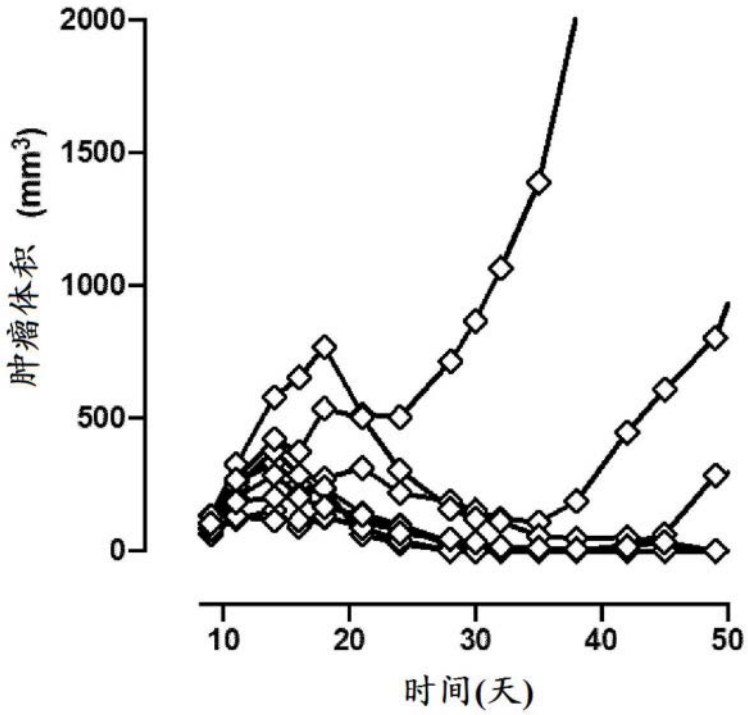

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
10
20
30
40
50
时间(天)

图6G

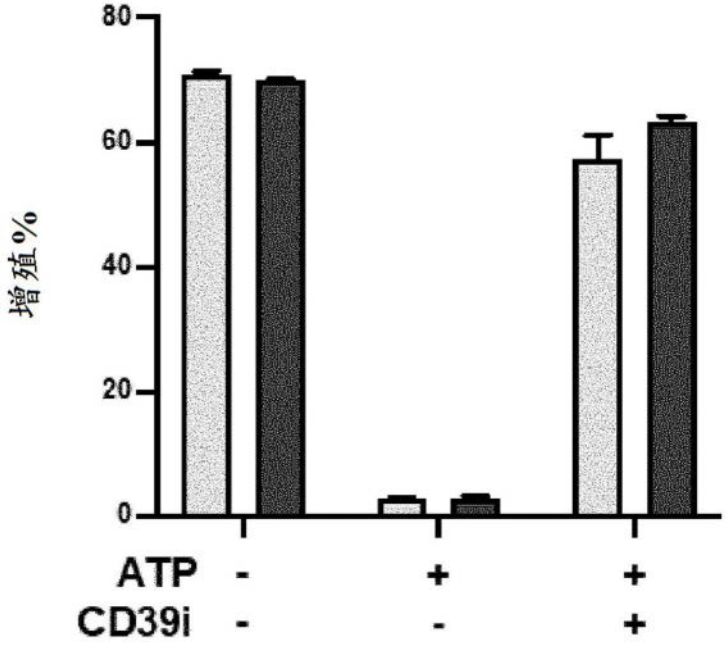

80
60
40
20
0
增殖%
ATP - + +
CD39i - - +

图7A

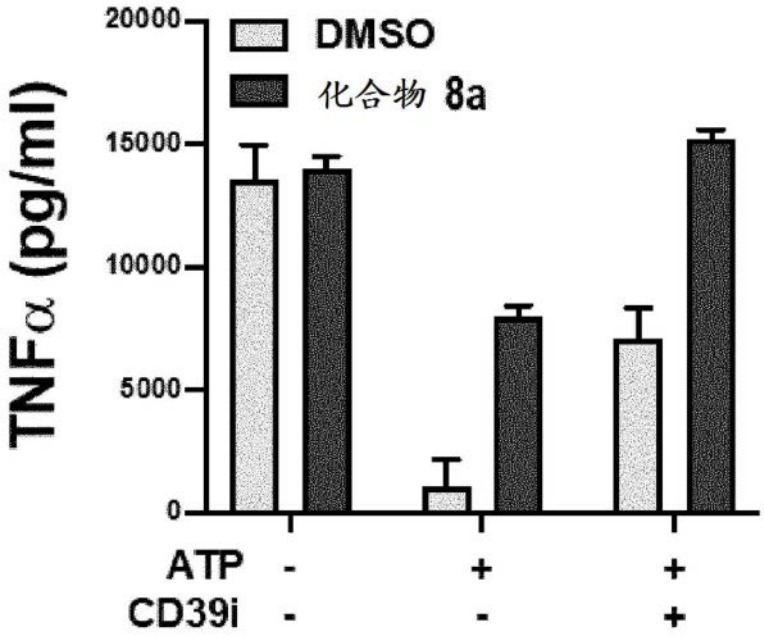


图7B