



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111465601 A

(43)申请公布日 2020.07.28

(21)申请号 201880080672.4

(22)申请日 2018.10.19

(30)优先权数据

62/575,280 2017.10.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.06.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/056751 2018.10.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/079747 EN 2019.04.25

(71)申请人 卡拉制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 帕维尔·沃伊切赫·诺瓦克

温斯顿·扎潘塔·翁

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258

代理人 张兵兵

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61K 31/517(2006.01)

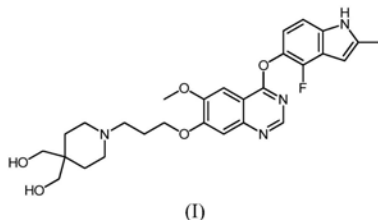
权利要求书5页 说明书32页

(54)发明名称

RET9和VEGFR2抑制剂

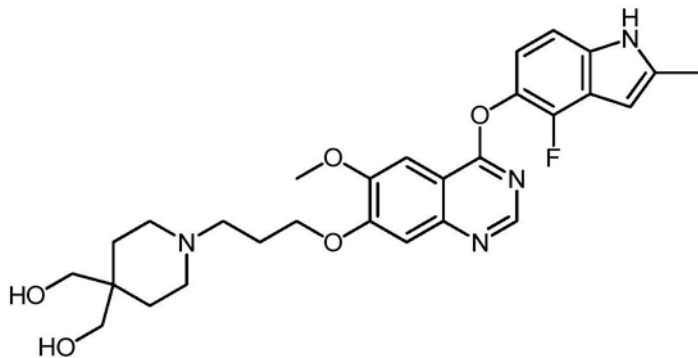
(57)摘要

本文提供式(I)化合物、组合物和药物组合物。本文还提供了使用式(I)化合物治疗增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病和代谢疾病的方法。本文还提供了使用式(I)化合物作为治疗剂的方法,例如在与生长因子活性或血管生成相关的疾病的治疗和/或预防中作为治疗剂的方法。在一些实施方式中,所治疗的疾病是增殖性疾病。



(I)

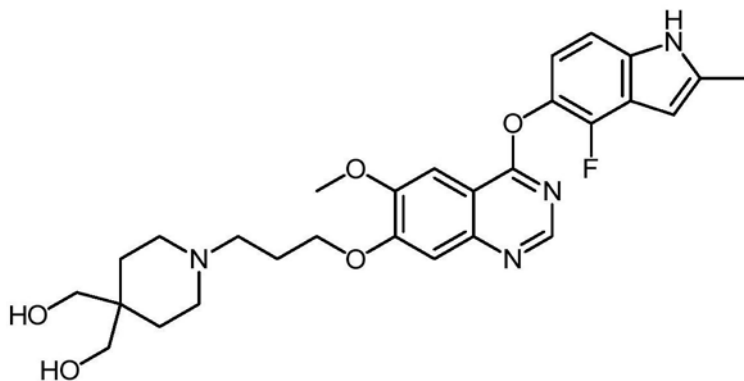
1. 一种化合物,其中所述化合物是:式I化合物:



(I) ,

或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物,或同位素标记的化合物,或前述中任一者的药学上可接受的盐。

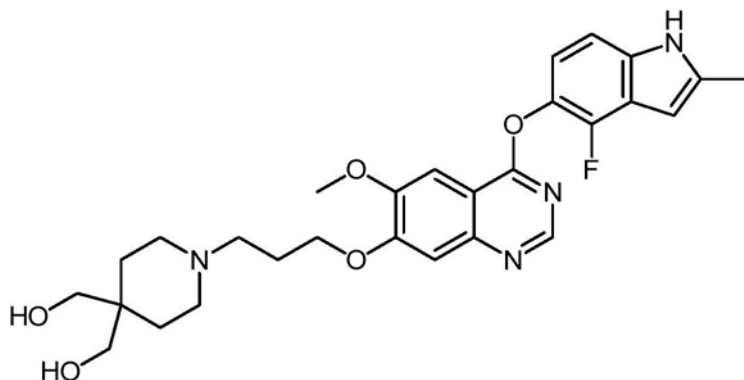
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式I化合物,



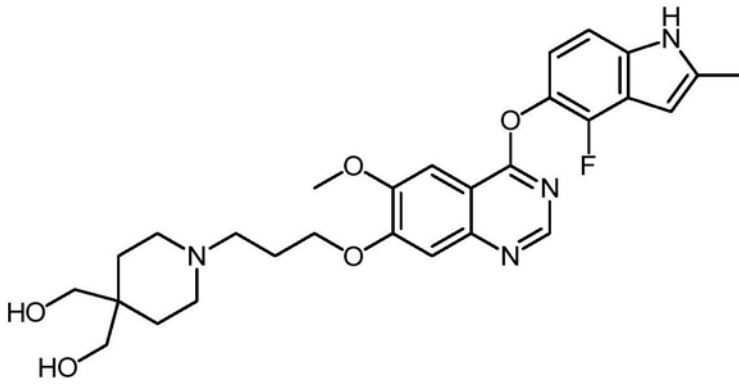
(I) ,

或其药学上可接受的盐。

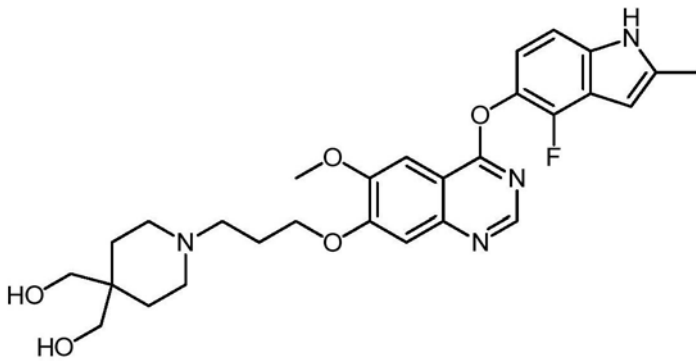
3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



4. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是以下物质的药学上可接受的盐



5. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式I或其药学上可接受的盐的同位素标记的化合物,



(I),

其中所述同位素标记的化合物是式I化合物或其药学上可接受的盐的氘化衍生物。

6. 一种组合物,所述组合物包含根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物、同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述组合物还包含载体。

8. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物、同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述药物组合物还包含药学上可接受的载体。

10. 一种治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

11. 一种治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求6或权利要求7所述的组合物。

12. 一种治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求8或权利要求9所述的药物组合物。

13. 根据权利要求10-12中任一项所述的方法,其中所述眼部疾病是视网膜病。

14. 根据权利要求10-12中任一项所述的方法,其中所述眼部疾病是黄斑变性。

15. 根据权利要求10-12中任一项所述的方法,其中所述眼部疾病是青光眼。

16. 根据权利要求10-12中任一项所述的方法,其中所述眼部疾病是角膜血管新生。

17. 根据权利要求10-16中任一项所述的方法,其中将所述化合物、组合物或药物组合物递送到所述受试者的一只眼睛或两只眼睛。

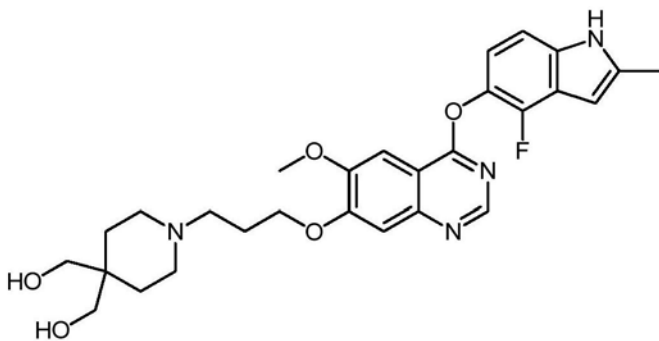
18. 根据权利要求6或权利要求7所述的组合物,其中所述组合物适用于递送至所述受试者的眼睛。

19. 根据权利要求8或权利要求9所述的药物组合物,其中所述组合物适用于递送至所述受试者的眼睛。20. 一种治疗有需要的受试者的增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病或代谢疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物、同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐;或治疗有效量的根据权利要求6或权利要求7所述的组合物;或治疗有效量的根据权利要求8或权利要求9所述的药物组合物。

21. 一种治疗与VEGFR2相关的疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物、同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐;治疗有效量的根据权利要求6或权利要求7所述的组合物;或治疗有效量的根据权利要求8或权利要求9所述的药物组合物。

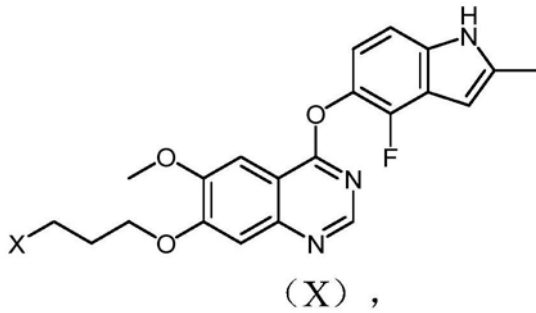
23. 一种治疗与VEGFR2相关的疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物、同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐;治疗有效量的根据权利要求6或权利要求7所述的组合物;或治疗有效量的根据权利要求8或权利要求9所述的药物组合物。

24. 一种制备式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或前述中任一者的药学上可接受的盐的方法

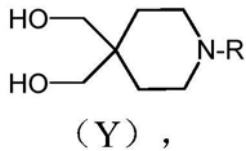


(I),

其中所述方法包括使式(X)化合物或其盐或前述中任一者的同位素标记的化合物与式(Y)化合物或其盐或前述中任一者的同位素标记的化合物接触,以形成式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或前述中任一者的药学上可接受的盐



其中X是卤素,

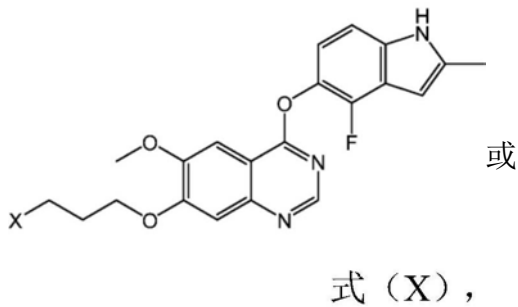


其中R为胺保护基。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中X是Cl或F。

26. 根据权利要求24所述的方法,其中R是叔丁氧羰基。

27. 一种式(X)化合物:



其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或前述中任一者的药学上可接受的盐。

28. 一种穿透粘液的药物组合物,所述穿透粘液的药物组合物包含多个粒子,所述粒子包含:

核心粒子,所述核心粒子包含根据权利要求1所述的化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或前述中任一者的药学上可接受的盐;以及

粘液穿透增强的表面改变剂包衣,所述粘液穿透增强的表面改变剂包衣包围所述核心粒子。

29. 根据权利要求28所述的穿透粘液的药物组合物,其中所述粘液穿透增强的表面改变剂是结构(亲水性嵌段)-(疏水性嵌段)-(亲水性嵌段)的三嵌段共聚物。

30. 根据权利要求28所述的穿透粘液的药物组合物,其中所述三嵌段共聚物是泊洛沙姆。

31. 根据权利要求28所述的穿透粘液的药物组合物,其中所述粘液穿透增强的表面改变剂以至少0.01个表面改变剂/nm²的密度存在于所述核心粒子的外表面上。

32. 一种治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求28所述的穿透粘液的药物组合物。

33. 一种治疗有需要的受试者的增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病或代谢疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求28所述的穿透粘液的药物组合物。

34. 一种治疗与VEGFR2相关的疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的根据权利要求28所述的穿透粘液的药物组合物。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述方法用于治疗眼部疾病。

36. 根据权利要求32或35所述的方法,其中所述眼部疾病是黄斑变性。

37. 根据权利要求32或35所述的方法,其中所述眼部疾病是湿性年龄相关性黄斑变性。

RET9和VEGFR2抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年10月20日提交的美国临时专利申请62/575,280的权益,该美国临时专利申请的全部内容以引用方式并入本文。

背景技术

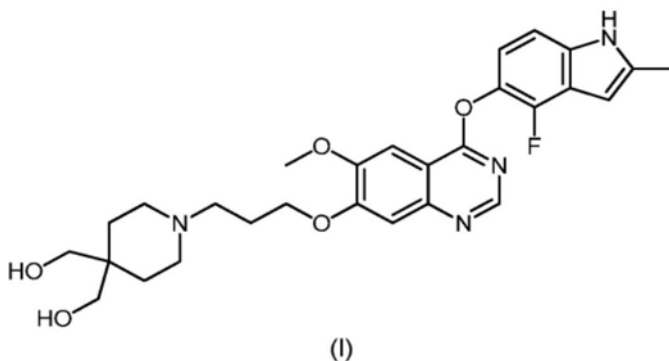
[0003] 生长因子在血管生成(angiogenesis)、淋巴管生成和血管发生(vasculogenesis)中起着重要作用。生长因子调控多种过程中的血管生成,所述多种过程包括胚胎发育、创伤愈合和雌性生殖功能的若干方面。不期望或病理性的血管生成与包括糖尿病性视网膜病变、银屑病、癌症、类风湿性关节炎、粥样斑、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)和血管瘤在内的疾病相关。在发达国家,血管生成性眼部病症代表不可逆视觉损失的主要原因。在美国,例如早产儿视网膜病变、糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性分别是婴儿、工作年龄的成人和老年人失明的主要原因。已致力于促进血管生成来治疗这些病症。

[0004] 因此,需要新的治疗化合物来治疗与生长因子的异常信号传导有关的疾病,例如癌症、黄斑变性和糖尿病性视网膜病变。

发明内容

[0005] 本文提供了一种式I化合物:

[0006]



[0007] 或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0008] 本文还提供了组合物,所述组合物包含式I化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0009] 本文还提供了药物组合物,所述药物组合物包含式I化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或前述中任一者的药学上可接受的盐(统称为“药物分子”)。

[0010] 本文还提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的药物分子。

[0011] 本文还提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所提供的组合物。

[0012] 本文还提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所提供的药物组合物。

[0013] 本文还提供了试剂盒,所述试剂盒包括:

[0014] (a) 式I化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或前述药学上可接受的盐;以及

[0015] (b) 试剂盒的使用说明。

[0016] 本文还提供了试剂盒,所述试剂盒包括:

[0017] (a) 本文所提供的组合物;以及

[0018] (b) 试剂盒的使用说明。

[0019] 本文还提供了试剂盒,所述试剂盒包括:

[0020] (a) 本文所提供的药物组合物;以及

[0021] (b) 试剂盒的使用说明。

[0022] 在一些实施方式中,本文所提供的试剂盒包括单剂量或多剂量的本文所提供的化合物、组合物或药物组合物。所提供的试剂盒可用于治疗增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病和代谢疾病。在一些实施方式中,试剂盒还包括包装信息,所述包装信息向受试者或医疗保健专业人员描述用途或处方信息。此类信息可能是监管机构(例如美国食品和药物管理局(FDA))所要求的。试剂盒还可任选地包括用于施用化合物或组合物的装置,例如用于眼部施用的滴管或用于肠胃外施用的注射器。

[0023] 本文还提供了治疗增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病或代谢疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的药物分子。

[0024] 本文还提供了治疗增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病或代谢疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所提供的组合物。

[0025] 本文还提供了治疗增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病或代谢疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所提供的药物组合物。

[0026] 本文还提供了预防增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病或代谢疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的药物分子。

[0027] 本文还提供了预防增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病或代谢疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所提供的组合物。

[0028] 本文还提供了预防增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病或代谢疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所提供的药物组合物。

[0029] 本文还提供了使用药物分子来研究对生长因子信号传导的抑制的方法。

[0030] 本文还提供了使用本文所提供的组合物研究对生长因子信号传导的抑制的方法。

[0031] 本文还提供了使用本文所提供的药物组合物研究对生长因子信号传导的抑制的方法。

[0032] 还提供了治疗与异常生长因子信号传导相关的疾患的方法,所述方法包括向受试

者施用治疗有效量的本文所提供的组合物、组合物或药物组合物。

[0033] 本文所提供的化合物、组合物和药物组合物尤其可用于治疗与血管生成有关的疾病。

[0034] 在一些实施方式中,本文所提供的药物分子可旨在用于在受试者的具有粘液的组织(例如,眼睛、呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道)中递送,粘液是一种捕集大部分外来物体(例如,微生物、粒子、灰尘)的粘弹性且粘附性的物质。在一些实施方式中,药物分子被改性或用包衣包被。在一些实施方式中,此类包衣可降低粘膜粘附性,和/或减小药物分子的粒子的大小。

[0035] 本文还提供了药物分子,所述药物分子被配制为适于向受试者的具有粘液的组织(例如,眼睛、呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道)施用(例如局部施用或吸入施用)的粘液穿透粒子(MPP)。在一些实施方式中,药物分子是结晶的。

[0036] 本文还提供了包含本文所提供的药物分子的多个粒子。在某些实施方式中,粒子是粘液穿透性的。在一些实施方式中,此类粒子中的每一个粒子包括核心粒子和包围核心粒子的包衣。在一些实施方式中,核心粒子包含本文所述的药物分子,或核心粒子包含聚合物核心以及被包封在聚合物中的药物分子。在一些实施方式中,核心粒子包含按重量计至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%、至少约99.9%的本文所提供的药物分子。在一些实施方式中,核心粒子基本上由药物分子组成或包含按重量计约100%的药物分子。在某些实施方式中,粒子是纳米粒子(例如,平均直径为至少约10nm并且小于约1 μ m的粒子)。粒子可用于将药物分子递送至受试者。在一些实施方式中,本文所提供的粒子能够在受试者的粘液中递送药物分子或穿过受试者的粘液递送药物分子。

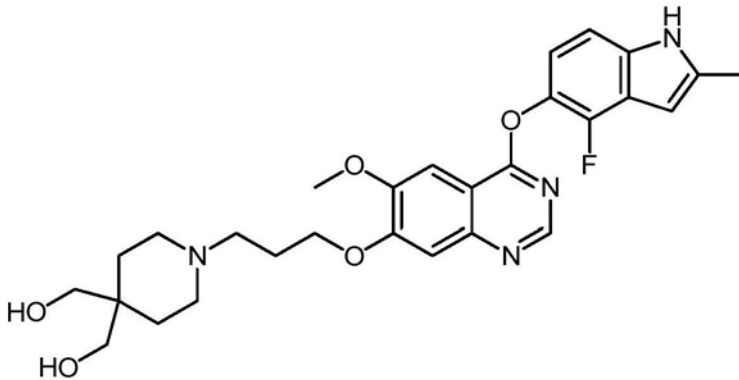
[0037] 本文还提供了包含本文所提供的的一个或多个粒子的药物组合物。在某些实施方式中,药物组合物可用于将药剂(例如,本文所提供的化合物)递送至受试者。

[0038] 本文还提供了药物组合物,所述药物组合物包含多个粒子和任选的至少一种药学上可接受的赋形剂或载体,所述多个粒子包含(i)核心粒子,所述核心粒子包含本文所提供的药物分子,和(ii)粘液穿透增强的表面改变剂包衣,该粘液穿透增强的表面改变剂包衣包围核心粒子。在一些实施方式中,粘液穿透增强的表面改变剂以至少0.01个表面改变剂/nm²的密度存在于核心粒子的外表面上。在一些实施方式中,表面改变剂是结构(亲水性嵌段)-(疏水性嵌段)-(亲水性嵌段)的三嵌段共聚物。在一些实施方式中,三嵌段共聚物是PLURONIC®或泊洛沙姆。

[0039] 在一些实施方式中,将药物分子、粒子或药物组合物配制成粘液穿透性的。

[0040] 在一些实施方式中,药物分子是:式(I)化合物

[0041]



(I),

[0042] 或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0043] 在一些实施方式中,药物分子是式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其氘化衍生物。

[0044] 在一些实施方式中,药物分子是式(I)化合物。

[0045] 在一些实施方式中,药物分子是式(I)化合物的药学上可接受的盐。

[0046] 在一些实施方式中,药物分子是以下物质的氘化衍生物:式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0047] 在一些实施方式中,药物分子是以下物质的同位素标记的化合物(例如氘化衍生物):式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0048] 在一些实施方式中,药物分子是式(I)化合物或其药学上可接受的盐的溶剂化物或水合物。

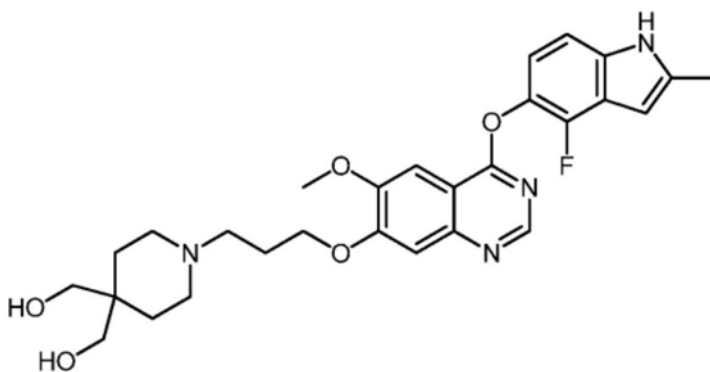
[0049] 在一些实施方式中,药物分子是式(I)化合物或其药学上可接受的盐的共晶体。

[0050] 在一些实施方式中,药物分子是结晶的。

具体实施方式

[0051] 本文提供一种式(I)化合物:

[0052]



(I),

[0053] 溶剂化物、水合物、共晶体、前药、氮氧化物,此类式(I)化合物、溶剂化物、水合物、共晶体、前药和氮氧化物中任一者的同位素标记的化合物,以及前述中任一者的药学上可接受的盐。注意,此类式(I)化合物、溶剂化物、水合物、共晶体、前药、氮氧化物、同位素标记

的化合物和药学上可接受的盐中的任一者均可为任何形式,例如结晶、多晶或无定形形式。本文还提供了使用式(I)化合物治疗增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病和代谢疾病的方法。本文还提供了使用式(I)化合物作为治疗剂的方法,例如在与生长因子活性或血管生成相关的疾病的治疗和/或预防中作为治疗剂的方法。在一些实施方式中,所治疗的疾病是增殖性疾病。示例性的增殖性疾病包括但不限于癌症、良性肿瘤、与血管生成相关的疾病、炎性疾病、自身炎性疾病和自体免疫性疾病。在某些实施方式中,该疾病是眼部疾病。示例性眼部疾病包括但不限于黄斑变性(例如年龄相关性黄斑变性(AMD)或干性AMD或湿性AMD)、干眼综合征、葡萄膜炎、过敏性结膜炎、青光眼和红斑痤疮。在一些实施方式中,该方法用于治疗眼部疾病。在一些实施方式中,该方法用于治疗黄斑变性。在一些实施方式中,该方法用于治疗湿性黄斑变性。在一些实施方式中,该方法用于湿性年龄相关性黄斑变性。

[0054] 定义

[0055] 下面列出了用于描述本公开内容的各种术语的定义。除非在特定情况下另有限制,否则这些定义适用于整个本说明书和权利要求书所使用的术语,无论单独使用还是作为较大组的一部分使用。

[0056] 术语“约”将被本领域的普通技术人员理解,并且将在使用其的上下文中在某种程度上变化。如本文中所使用的,当提及例如量、持续时间等可测量值时,术语“约”旨在涵盖相对于指定值的 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ 的变化,包括 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 和 $\pm 0.1\%$,因为此类变化适合于执行所公开的方法。

[0057] 如本文所用的术语“施用”(administer/administering/administration)是指植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其他方式引入本发明化合物或其药物组合物。

[0058] 术语“血管生成”是指新血管的形成和生长。正常的血管生成发生在创伤愈合期间的健康受试者的身体内,并且用于在受伤后使组织的血液流动恢复。身体通过多种手段(例如,刺激血管生成的生长因子和血管生成抑制剂)控制血管生成。许多疾病状态(例如癌症、糖尿病性失明、年龄相关性黄斑变性、类风湿性关节炎和银屑病)的特征是异常的(即,增加的或过度的)血管生成。异常的血管生成是指比正常身体中更大的血管生成,尤其是与正常血管生成(例如,月经或创伤愈合)无关的成人血管生成。异常的血管生成可导致供给患病组织和/或破坏正常组织的新血管,并且在癌症的情况下,新血管可使肿瘤细胞逃逸进入循环并驻存在其他器官中(肿瘤转移)。

[0059] 如本文所用,“自体免疫性疾病”是指由于受试者的身体中针对体内正常存在的物质和组织的不适当的免疫应答而引起的疾病。换句话说,免疫系统将身体的某一部分误认为是病原体,并攻击其自身的细胞。这可能仅限于某些器官(例如,在自体免疫性甲状腺炎中)或涉及不同地方的特定组织(例如,古德巴斯捷氏病(Goodpasture's disease),该古德巴斯捷氏病可影响肺和肾脏两者中的基底膜)。自体免疫性疾病的治疗通常使用免疫抑制剂,例如减少免疫应答的药物。示例性自体免疫性疾病包括但不限于肾小球性肾炎、古德巴斯捷氏综合征、坏死性血管炎、淋巴结炎、结节性动脉周围炎、系统性红斑狼疮、类风湿、关节炎、银屑病性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、溃疡性结肠炎、系统性硬化症、皮肌炎/多肌炎、抗磷脂抗体综合征、硬皮病、寻常型天疱疮、ANCA相关的血管炎(例如,韦格纳肉芽肿、显微镜下多血管炎)、葡萄膜炎、干燥综合征、克罗恩氏病、赖特综合征(Reiter's

syndrome)、强直性脊柱炎、莱姆关节炎、格林-巴利综合征 (Guillain-Barre syndrome)、桥本氏甲状腺炎和心肌病。

[0060] 术语“自身炎性疾病”是指与自体免疫性疾病相似但不同的一类疾病。自身炎性疾病和自体免疫性疾病共享的共同特征是这两组疾患都是由于免疫系统攻击受试者自身的组织而导致的,并且导致增加的炎症。在自身炎性疾病中,受试者的先天免疫系统出于未知原因而导致炎症。先天免疫系统即使从未在受试者体内遇到自身抗体或抗原也会进行应答。自身炎性疾患的特征是强烈的炎症发作,该强烈的炎症发作导致例如发烧、皮疹或关节肿胀的症状。这些疾病还具有淀粉样变性的风险,淀粉样变性是重要器官中血液蛋白的潜在致命性堆积。自身炎性疾病包括但不限于家族性地中海热 (FMF)、新生儿发病的多系统炎症性疾病 (NOMID)、肿瘤坏死因子 (TNF) 受体相关的周期性综合征 (TRAPS)、白细胞介素-1受体拮抗剂缺乏 (DIRA) 和贝赛特氏症 (Behçet's disease)。

[0061] “生物相容性”材料是指当插入或注射到受试者体内时通常不引起不良反应的材料。不良反应包括由受试者的免疫系统 (例如通过T细胞介导的应答) 进行的明显的炎症和/或对材料的急性排斥。公认的是“生物相容性”是相对术语,并且即使对于与受试者的活组织高度相容的材料,也预测有一定程度的免疫应答。然而,如本文所用,“生物相容性”涉及免疫系统的至少一部分对材料的急性排斥,即在受试者体内缺乏相容性 (即非生物相容的) 的材料在受试者体内引起免疫应答,该免疫应答严重到足以致使免疫系统对材料的排斥无法被充分控制并且通常为这样的程度,该程度使得必须从受试者去除该材料,以使受试者与在将非生物相容性材料引入受试者体内之前一样健康。一种确定材料的生物相容性的测试是将材料在体外暴露于细胞 (例如,成纤维细胞或上皮细胞);如果该材料在中等浓度下 (例如在约50微克/10⁶个细胞的浓度下) 不会导致明显的细胞死亡,则认为该材料是生物相容的。在某些实施方式中,如果少于约20%的细胞死亡,则即使细胞进行吞噬或以其他方式摄取,也不存在明显的细胞死亡。在一些实施方式中,如果使材料在体外与细胞接触导致小于20%的细胞死亡,以及如果在体内施用该材料不引起不希望的炎症或其他不良反应,则该材料是生物相容的。在某些实施方式中,生物相容性材料是可生物降解的。生物相容性材料的非限制性示例是生物相容性聚合物 (包括生物相容性共聚物)。

[0062] “可生物降解的”材料是指能够在生理环境内 (例如在体内或当被引入细胞时) 化学地和/或生物地 (例如,通过水解或酶促活性) 降解的材料。例如,该材料可以是在暴露于水时 (例如,在受试者体内) 自发水解和/或在暴露于热时 (例如,在约37°C的温度下) 可降解的材料。取决于所使用的材料,材料的降解可能会以不同的速率发生。例如,材料的半衰期 (材料的50%降解为较小组分的时间) 可为约数天、数周、数月或数年。该材料可以被生物降解,例如通过酶促活性或细胞机制 (例如通过暴露于溶菌酶) 而被生物降解。在一些实施方式中,材料可分解成较小组分,细胞可再利用或处置所述较小组分,所述较小组分对细胞没有明显的毒性效应 (例如,当将组分在体外添加到细胞中时,少于约20%的细胞被杀伤)。可生物降解的材料的非限制性示例是可生物降解的聚合物 (包括可生物降解的共聚物)。可生物降解的聚合物的示例包括但不限于:聚(乙二醇)-聚(环氧丙烷)-聚(乙二醇)三嵌段共聚物、聚(乙烯醇) (PVA)、聚(丙交酯) (或聚(乳酸))、聚(乙交酯) (或聚(乙醇酸))、聚(原酸酯)、聚(己内酯)、聚赖氨酸、聚(乙烯亚胺)、聚(丙烯酸)、聚(氨基甲酸酯)、聚(酸酐)、聚(酯)、聚(三亚甲基碳酸酯)、聚(乙烯亚胺)、聚(丙烯酸)、聚(氨基甲酸酯)、聚(β-氨基酯),以

及它们的共聚物(例如,聚(丙交酯-共聚-乙交酯)(PLGA))。

[0063] 术语“生物样品”是指包括组织样品(例如组织切片和组织的针刺活检)、细胞样品(例如细胞学涂片(例如子宫颈涂片或血液涂片)或通过显微解剖获得的细胞样品);全生物样品(例如酵母或细菌的样品);或细胞级分、片段或细胞器(例如通过裂解细胞并通过离心或其他方式分离细胞的部件而获得)在内的任何样品。生物样品的其他示例包括血液、血清、尿液、精液、粪便物、脑脊液、间质液,粘液、泪液、汗液、脓液、乳头抽吸液(nipple aspirate)、奶、阴道液、唾液、拭子(例如口腔拭子),或包含源自第一生物样品的生物分子的任何材料。生物样品还包括那些转基因的生物样品,例如转基因的卵母细胞、精子细胞、胚泡、胚胎、胎儿、供体细胞或细胞核。

[0064] 如本文所用,术语“癌症”是指恶性赘瘤。示例性癌症包括但不限于听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤(lymphangi endotheliosarcoma)、血管肉瘤(hemangiosarcoma));阑尾癌;良性单克隆丙球蛋白病;胆管癌(例如,胆道癌(cholangiocarcinoma));膀胱癌;乳癌(例如,乳房腺癌、乳房乳头状癌、乳腺癌、乳房髓样癌);脑癌(例如,脑膜瘤、成胶质细胞瘤、神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、成神经管细胞瘤);支气管癌;类癌肿瘤;宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,卡波西氏肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤);食道癌(例如,食道腺癌、巴雷特氏腺癌(Barrett's adenocarcinoma));尤文肉瘤;眼癌(例如,眼内黑素瘤、成视网膜细胞瘤);家族性嗜伊红细胞增多症(familial hypereosinophilia);胆囊癌;胃癌(例如,胃腺癌);胃肠道间质瘤;生殖细胞瘤;头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、喉部癌(例如,喉癌、咽喉癌、鼻咽癌、口咽癌));造血系统癌症(hematopoietic cancer)(例如白血病,例如急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL));淋巴瘤,例如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(例如,B细胞NHL,例如弥漫性大细胞淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘液相关淋巴组织淋巴瘤、结节性边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵膈B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤(即,华氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia))、毛细胞白血病、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤(immunoblastic large cell lymphoma)、前体B-淋巴母细胞性淋巴瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤;和T细胞NHL,例如前体T-淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、周围T细胞淋巴瘤(例如,皮肤T细胞淋巴瘤(例如,蕈样真菌病、塞扎里综合征(Sézary syndrome))、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结节外自然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);如上文所述的一种或多种白血病/淋巴瘤的混合;和多发性骨髓瘤)、重链疾病(例如, α 链疾病、 γ 链疾病、 μ 链疾病);血管母细胞瘤;下咽癌;炎症性肌纤维母细胞瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如,肾母细胞瘤,又称为维尔姆斯瘤、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌、恶性肝癌);肺癌(例如,支气管原癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌);平滑肌肉瘤;肥大细胞增多症(例如,全身性肥大细胞增多症);肌癌

症；骨髓增生异常综合征；间皮瘤；骨髓增生性疾患（例如，真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、特发性骨髓外化生（又称为骨髓纤维化）、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、高嗜酸粒细胞综合征）；成神经细胞瘤；神经纤维瘤（例如，1型或2型神经纤维瘤病、神经鞘瘤病）；神经内分泌瘤（例如，胃肠胰神经内分泌肿瘤、类癌肿瘤）；骨肉瘤（例如，骨癌）；卵巢癌（例如，囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌）；乳头状腺癌；胰脏癌（例如，胰腺癌、导管内乳头状粘液瘤、胰岛细胞瘤）；阴茎癌（例如，阴茎和阴囊佩吉特氏病）；松果体瘤；原始神经外胚瘤；浆细胞瘤；副肿瘤综合征；上皮内肿瘤；前列腺癌（例如，前列腺腺癌）；直肠癌；横纹肌肉瘤；唾腺癌；皮肤癌（例如，鳞状细胞癌、角化棘皮瘤、黑素瘤、基底细胞癌）；小肠癌（small bowel cancer）（例如，阑尾癌）；软组织肉瘤（例如，恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、恶性周围神经鞘瘤、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤）；皮脂腺癌；小肠癌（small intestine cancer）；汗腺癌；滑膜瘤；睾丸癌（例如，精原细胞瘤、睾丸胚胎性癌）；甲状腺癌（例如，甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌）；尿道癌；阴道癌；外阴癌（例如，外阴佩吉特氏病）；2A型多发性内分泌肿瘤；2B型多发性内分泌肿瘤；嗜铬细胞瘤；和甲状旁腺增生。

[0065] 如本文所用，术语“病症”、“疾病”和“疾患”可互换使用。

[0066] 当关于纳米结构使用时，术语“结晶的”或“实质上结晶的”是指以下事实：纳米结构通常在结构的一个或多个维度上表现出长程有序。本领域技术人员将理解，术语“长程有序”将取决于特定纳米结构的绝对大小，因为单晶的排序不能延伸超出晶体的边界。在这种情况下，“长程有序”将意味着在纳米结构的至少大部分维度上的实质次序。在一些情况下，纳米结构可以带有氧化物或其他涂层，或者可由核心和至少一个壳体构成。在此类情况下，应当理解的是氧化物、一个或多个壳体或其他涂层不需要表现出此类有序性（例如其可以是无定形的、多晶的或其他形式的）。在此类情况下，短语“结晶的”，“实质上结晶的”，“实质上单晶的”或“单晶的”是指纳米结构的中央核心（不包括涂层或壳体）。如本文所用的术语“结晶的”或“实质上结晶的”旨在还涵盖包含各种缺陷、堆垛层错、原子取代等的结构，只要所述结构表现出实质的长程有序性（例如，在纳米结构或其核心的至少一个轴线的长度的至少约80%上的次序）即可。另外，应当理解的是，核心与纳米结构的外部之间或核心与相邻的壳体之间或壳体与第二相邻的壳体之间的界面可含有非结晶区域，并且可甚至是无定形的。这不会阻止纳米结构为本文所定义的结晶的或实质上结晶的。当关于纳米结构使用时，术语“单晶的”表示该纳米结构是实质上结晶的并且实质上包含单晶。当关于包含核心和一个或多个壳体的纳米结构异质结构使用时，“单晶的”表示核心是实质上结晶的并且实质上包含单晶。当不是关于纳米结构使用时，术语“单晶的”是指由具有实质上相同的大小和取向的实质上单一微晶组成的材料。

[0067] 如本文所用，一种或多种“氘化衍生物”是指母体化合物的衍生物，其中该母体化合物已经通过用氘原子取代一个或多个氢原子中的每一个而被衍生化。因此，母体化合物及其一种或多种氘化衍生物具有相同的化学结构，区别在于在一种或多种氘化衍生物中，母体化合物的一个或多个氢原子被一个或多个氘原子取代。

[0068] 本文所提供的化合物的“有效量”是指足以引起期望的生物反应（即治疗病症）的量。如本领域的普通技术人员将理解的，本文所提供的化合物的有效量可根据例如所需的生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的病症、施用模式和受试者的年龄和健康的因素

变化。有效量涉及治疗性治疗和预防性治疗。例如,在治疗癌症中,有效量的本发明化合物可减少肿瘤负担或停止肿瘤的生长或扩散。在治疗黄斑变性中,有效量的本发明化合物可改善视力、降低视觉损失的风险,或预防中枢视觉损失恶化。

[0069] 如本文所用,术语“生长因子相关疾病”是指已知生长因子起作用的任何疾病。因此,在一些实施方式中,本公开涉及治疗已知生长因子起作用的疾病。这些疾病包括增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病和代谢疾病。

[0070] 术语“水合物”是指与水缔合的化合物。通常,化合物的水合物中包含的水分子的数目与水合物中的化合物分子的数目具有确定的比率。因此,化合物的水合物可以例如由通式 $R_x \cdot H_2O$ 表示,其中R是化合物,并且x是大于0的数字。给定的化合物可形成多于一种水合物,包括例如一水合物(x为1),低水合物(x为大于0且小于1的数字,例如半水合物($R_{0.5} \cdot H_2O$))和多水合物(x是大于1的数字,例如二水合物($R_2 \cdot H_2O$)和六水合物($R_6 \cdot H_2O$))。

[0071] 如本文所用,“炎性疾病”是指由炎症引起、因炎症导致或导致炎症的疾病。术语“炎性疾病”也可以指失调的炎性反应,该失调的炎性反应引起巨噬细胞、粒细胞和/或T淋巴细胞的过度反应,从而导致异常的组织损伤和/或细胞死亡。炎性疾病可以是急性或慢性炎性疾病,并且可以由感染或非感染性原因引起。炎性疾病包括但不限于动脉粥样硬化、动脉硬化、自身免疫性疾病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、风湿性多肌痛、痛风性关节炎、退行性关节炎、肌腱炎、滑囊炎、银屑病、囊性纤维化、关节骨炎、类风湿性关节炎、炎症性关节炎、干燥综合征、巨细胞动脉炎、进行性全身性硬化(硬皮病)、强直性脊柱炎、多肌炎、皮肌炎、天疱疮、类天疱疮、糖尿病(例如,I型糖尿病)、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯病、古德巴斯捷氏病、混合性结缔组织疾病、硬化性胆管炎、炎症性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、恶性贫血、炎症性皮肤病、寻常型间质性肺炎、石棉肺、硅肺病、支气管扩张症、铍中毒、滑石肺病、尘肺病、结节病(sarcoidosis)、脱屑性间质性肺炎、淋巴样间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性变应性肺泡炎、韦格纳肉芽肿和相关形式的血管炎(颞动脉炎和结节性多发性动脉炎)、炎症性皮肤病、肝炎、延迟型超敏反应(例如,毒葛皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征、脑炎、速发型超敏反应、哮喘、花粉症、过敏、急性过敏反应、风湿热、肾小球肾炎、肾盂肾炎、蜂窝组织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、缺血(缺血性损伤)、再灌注损伤、同种异体移植排斥、宿主抗移植物排斥、阑尾炎、动脉炎、眼睑炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮肌炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、肠胃炎、牙龈炎、回肠炎、虹膜炎、喉头炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、咽头炎、肋膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口炎、滑膜炎、睾丸炎、扁桃体炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、外阴阴道炎、脉管炎(angitis)、慢性支气管炎、骨髓炎、视神经炎、颞动脉炎、横贯性脊髓炎、坏死性筋膜炎和坏死性小肠结肠炎。

[0072] 术语“激酶”是指催化磷酸基团加到蛋白质残基上的任何酶。例如,丝氨酸激酶催化磷酸基团加到蛋白质的丝氨酸残基上。

[0073] 术语“黄斑变性”是指由视网膜神经感觉层下方的视网膜色素上皮层萎缩引起的疾病,该萎缩通过视网膜中央部分中的光感受器(视杆和视锥)的损失而引起视觉损失。黄斑变性包括但不限于年龄相关性黄斑变性(AMD)(例如,湿性AMD或干性AMD)。

[0074] 术语“转移”(metastasis/metastatic/metastasize)是指癌细胞从原发性或原始肿瘤扩散或迁移到另一器官或组织,并且通常可通过“继发性肿瘤”或“继代细胞团块”的存在来识别,所述“继发性肿瘤”或“继代细胞团块”具有原发性或原始肿瘤的组织类型,而非继发性(转移性)肿瘤所位于的器官或组织的组织类型。例如,认为已迁移到骨的前列腺癌为转移的前列腺癌并且包括骨组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0075] 术语“微粒”是指特征维度小于约1毫米且为至少约1微米的粒子,其中粒子的特征维度是该粒子的最小横截面维度。

[0076] “纳米晶体”是纳米结构。因此,纳米晶体具有维度小于约1000nm(例如,小于约300nm、小于约200nm、小于约100nm,或小于约50nm)的至少一个区域或特征维度。通常,区域或特征维度将沿着结构的最小轴线。此类结构的示例包括纳米线、纳米棒、纳米管、分支纳米线、纳米四脚体(nanotetrapod)、纳米三脚体(nanotripod)、纳米两脚体(nanobipod)、纳米晶体、纳米点、量子点、纳米粒子、纳米带等。纳米结构的材料性质可为实质上均质的,或在某些实施方式中可为异质的(例如异质结构)。任选地,纳米晶体可包含一种或多种表面配体(例如,表面活性剂)。纳米晶体任选地在结构上基本上是单晶(“单晶纳米结构”或“单晶的纳米结构”)。尽管可以从基本上任何方便的一种或多种材料制造如本文所述的纳米结构,但是优选地,由无机材料(例如无机导电或半导体材料)制备纳米结构。导电或半导体纳米结构通常显示1维量子限制,例如,电子往往只能沿结构的一个维度传播。纳米晶体的材料性质可为实质上均质的,或在某些实施方式中可为异质的(例如异质结构)。术语“纳米晶体”旨在涵盖包含多种缺陷、堆垛层错、原子取代等的实质上单晶的纳米结构,以及不含此类缺陷、层错或取代的实质上单晶的纳米结构。在包含核心和一个或多个壳体的纳米晶体异质结构的情况下,所述纳米晶体的核心通常是实质上单晶的,但该一个或多个壳体无需是实质上单晶的。所述纳米晶体可从基本上任何方便的一种或多种材料制造。

[0077] 术语“纳米粒子”是指特征维度小于约1微米且至少为约1纳米的粒子,其中粒子的特征维度是该粒子的最小横截面维度。结晶的纳米粒子被称为“纳米晶体”。

[0078] 术语“纳米结构”是指具有维度小于约1000nm(例如,小于约300nm、小于约200nm、小于约100nm,或小于约50nm)的至少一个区域或特征维度的结构。通常,区域或特征维度将沿着结构的最小轴线。此类结构的示例包括纳米线、纳米棒、纳米管、分支的纳米晶体、纳米四脚体、三脚体、两脚体、纳米晶体、纳米点、量子点、纳米粒子、分支的四脚体(例如,无机树枝状聚合物)等。纳米结构的材料性质可为实质上均质的,或在某些实施方式中可为异质的(例如异质结构)。纳米结构可以是例如实质上结晶的、实质上单晶的、多晶的、无定形的,或它们的组合。在一个方面中,纳米结构的三个维度中的每一者的维度均小于约1000nm,例如或甚至小于约300nm、小于约200nm、小于约100nm或小于约50nm。纳米结构可包含一种或多种表面配体(例如,表面活性剂)。

[0079] 术语“赘瘤”和“肿瘤”在本文中可互换使用,并且是指异常的组织团块,其中该团块的生长超过正常组织的生长并且与正常组织的生长不协调。赘瘤或肿瘤可为“良性的”或“恶性的”,具体取决于以下特征:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速率、局部浸润和转移。“良性赘瘤”通常具有良好的分化能力,其特有地比恶性赘瘤生长缓慢,并且保持局限于起源部位。另外,良性肿瘤不具有浸润、侵袭或转移到远距离部位的能力。示例性的良性肿瘤包括但不限于脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、雀斑和皮

脂腺增生 (sebaceous hyperplasia)。在一些情况下,某些“良性”肿瘤后来可引起恶性赘瘤,这可能是由于肿瘤的赘瘤细胞亚群中的其他遗传变化所致,并且这些肿瘤被称为“前期恶性赘瘤”。前期恶性赘瘤的示例是畸胎瘤。相比之下,“恶性赘瘤”通常较差地分化(间变),并且特异地具有快速生长,伴随着对周围组织的渐进性浸润、侵袭和破坏。此外,恶性赘瘤通常具有转移至远距离部位的能力。

[0080] 术语“眼部疾病”或“眼部疾患”是指任何眼睛疾病和/或疾患。例如,眼部疾病可以是眼睑、泪系统和眼眶的疾患,结膜的疾患,巩膜、角膜、虹膜和睫状体的疾患,脉络膜和视网膜的疾患,青光眼,视神经和视通路的疾患,或眼部肌肉的疾患。另外,眼部疾病还可以指受伤、手术或激光治疗后的不适。眼睛的疾病和疾患包括但不限于黄斑变性、干眼综合征、葡萄膜炎、过敏性结膜炎,青光眼和(眼睛的)红斑痤疮。干眼综合征(DES),也称为干燥性角膜结膜炎(KCS)、干燥性角膜炎、干燥综合征或干眼病,是常见于人类和一些动物中的因眼泪产生减少或泪膜蒸发增加引起的眼睛疾病。葡萄膜炎或虹膜睫状体炎是指眼睛中层(“葡萄膜”)的炎症,并且在通常使用中可指涉及眼睛内部的任何炎症过程。过敏性结膜炎是由于过敏而引起的结膜(覆盖眼睛的白色部分的膜)的炎症。青光眼是指侵袭视神经并且涉及特征性模式的视网膜神经节细胞损失的一组疾病,即一种类型的视神经病变。眼内压升高是发展成青光眼的重要风险因子(高于22mmHg或2.9kPa),并且炎性过程(例如,葡萄膜炎)可导致此眼内压升高。红斑痤疮是以面部红斑为特征的慢性炎症性病症,但其可侵袭眼睛。

[0081] 术语“粒子”是指物质的小物体、片段或部分,其可为单一元素、无机材料、有机材料或它们的混合物。粒子的示例包括聚合物粒子、单乳液粒子、复乳液粒子、凝聚层、脂质体、微粒子、纳米粒子、宏观粒子、丸粒、晶体(例如,化合物或活性药剂的结晶形式)、聚集物、复合物,粉碎的、研磨的或以其它方式破裂的基质,以及交联蛋白质或多糖粒子,这些中的每一者均具有约小于约1mm并且为至少1nm的平均特征维度,其中粒子的特征维度或“临界维度”是粒子的最小横截面维度。粒子可由单一物质或多种物质构成。在某些实施方式中,粒子不是病毒粒子。在其他实施方式中,粒子不是脂质体。在某些实施方式中,粒子不是胶束。在某些实施方式中,粒子实质上全部为固体。在某些实施方式中,粒子是纳米粒子。在某些实施方式中,粒子是微粒。

[0082] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域中众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,该文献以引用方式并入本文。例如,Berge等人的表A提供了以下药学上可接受的盐:

[0083] 表A

| | | | |
|--------|----------------------------------|--------------|---------------------------|
| [0084] | 乙酸盐 | 碘化物 | 苜星青霉素 |
| | 苯磺酸盐 | 羟乙基磺酸盐 | 氯普鲁卡因 |
| | 苯甲酸盐 | 乳酸盐 | 胆碱 |
| | 碳酸氢盐 | 乳糖醛酸盐 | 二乙醇胺 |
| | 酒石酸氢盐 | 苹果酸盐 | 乙二胺 |
| | 溴化物 | 马来酸盐 | 葡甲胺 |
| | 依地酸钙 | 扁桃酸盐 | 普鲁卡因 |
| | 樟脑磺酸盐 | 甲磺酸盐 | 铝盐 |
| | 碳酸盐 | 甲基溴 | 钙盐 |
| | 氯化物 | 甲基硝酸盐 | 锂盐 |
| | 柠檬酸盐 | 甲基硫酸盐 | 镁盐 |
| | 二盐酸盐 | 粘酸盐 | 钾盐 |
| | 依地酸盐 | 萘磺酸盐 | 钠盐 |
| [0085] | 乙二磺酸盐 | 硝酸盐 | 锌盐 |
| | 丙酸酯十二烷基硫酸盐 (Estolate) | 双羟萘酸盐 (思波酸盐) | 泛酸盐 |
| | 乙磺酸盐 (Esylate) | 磷酸二磷酸盐 | 聚半乳糖醛酸盐 |
| | 延胡索酸盐 | 水杨酸盐 | 碱式乙酸盐 |
| | 葡庚糖酸盐 | 硬脂酸盐 | 琥珀酸盐 |
| | 葡糖酸盐 | 硫酸盐 | 丹宁酸盐 |
| | 谷氨酸盐 | 酒石酸盐 | 茶氯酸盐 (teociate) |
| | 乙醇酰对氨基苯胂酸盐 (Glycollylarsanilate) | 三乙基碘 | 己基间苯二酚盐 (Hexylresorcinat) |
| | 海巴明盐 | 氢溴酸盐 | 盐酸盐 |
| | 羟基萘甲酸盐 | | |

[0086] 本文所提供的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机酸和有机酸以及碱的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的示例是氨基与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域已知的其他方法(例如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸

盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自合适碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属盐或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。在合适时,其他药学上可接受的盐包括使用例如下抗衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子:卤化物离子、氢氧化物离子、羧酸根离子、硫酸根离子、磷酸根离子、硝酸根离子、低碳烷基磺酸根离子和芳基磺酸根离子。

[0087] 如本文所用,术语“药剂”和“药物”可互换使用。

[0088] 如本文所用,术语“药物组合物”和“制剂”可互换使用。

[0089] 术语“多晶的”是指材料是由许多不同大小和取向的微晶组成的。当关于纳米结构使用时,术语“多晶的”是指结晶的纳米结构不是单晶的。

[0090] 术语“多晶型物”是指呈特定晶体堆积排列的化合物(或其盐、水合物、或溶剂化物)的结晶形式。所有多晶型物均具有相同的元素组成。不同结晶形式通常具有不同的X射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电气性质、稳定性和/或溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可使一种晶体形式成为主要形式。可通过在不同条件下结晶来制备化合物的各种多晶型物。

[0091] 术语“前药”是指具有可裂解基团并且通过溶剂分解或在生理学条件下变成在体内在药学上有活性的本文所提供的化合物的化合物,包括式(I)化合物的衍生物。此类示例包括但不限于胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本文所提供的化合物的其他衍生物的酸和酸衍生物形式均具有活性,但其酸敏感形式通常提供在哺乳动物生物体中溶解度、组织相容性或延迟释放的优点(参见Bundgaard, Design of Prodrugs, 第7-9页、第21-24页, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括本领域实践者所熟知的酸衍生物,例如通过母体酸与合适醇的反应制备的酯、或通过母体酸化合物与经取代或未经取代的胺的反应制备的酰胺、或酸酐、或混合酸酐。衍生自本文所提供的化合物上的酸性侧基的简单脂肪族或芳香族酯、酰胺和酸酐是具体前药。在一些情况下,需要制备双酯型前药,例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧)烷基酯。在某些情况下,本文所提供的化合物的 C_1-C_8 烷基酯、 C_2-C_8 烯基酯、 C_2-C_8 炔基酯、芳基酯、 C_7-C_{12} 经取代芳基酯和 C_7-C_{12} 芳基烷基酯可为优选的。

[0092] “增殖性疾病”是指因细胞繁殖引起的异常生长或扩大所致出现的疾病增殖性疾病可能与以下疾病相关:1) 正常休眠细胞的病理性增殖;2) 细胞从其正常位置的病理性迁移(例如,赘瘤细胞的转移);3) 蛋白水解酶(例如基质金属蛋白酶(例如,胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶))的病理性表达;或4) 如增殖性视网膜病变和肿瘤转移中的病理性血管生成。示例性的增殖性疾病包括癌症(即,“恶性赘瘤”)、良性赘瘤、血管生成或与血管生成相关的疾病、炎性疾病、自身炎性疾病和自体免疫性疾病。

[0093] 本文所提供的化合物的“预防有效量”是足以预防病症或与该病症相关的一种或多种症状或预防该病症复发的量。化合物的预防有效量是指单独或与其他药剂组合的治疗剂在预防病症中提供预防益处的量。术语“预防有效量”可涵盖改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0094] “蛋白质”或“肽”包含通过肽键连接在一起的氨基酸残基的聚合物。如本文所用,

该术语是指任何大小、结构或功能的蛋白质、多肽和肽。通常,蛋白质将为至少三个氨基酸长。蛋白质可以指单独蛋白质或蛋白质的集合。本发明蛋白质优选地仅含有天然氨基酸,但是也可替代地采用在本领域中已知的非天然氨基酸(即,在自然界中不存在但可纳入多肽链中的化合物)和/或氨基酸类似物。而且,本发明蛋白质中的一个或多个氨基酸可例如通过添加化学实体进行修饰,所述化学实体例如碳水化合物基团、羟基基团、磷酸基团、法呢基基团、异法呢基基团、脂肪酸基团、用于缀合或官能化的接头或其他修饰。蛋白质还可为单一分子或可为多分子复合物。蛋白质可为天然存在的蛋白质或肽的片段。蛋白质可为天然的、重组的或合成的,或这些形式的任意组合。

[0095] 术语“RET”是指RET原癌基因的受体酪氨酸激酶,并且包括RET的三种主要同种型RET51、RET43和RET9。RET基因的天然可变剪接导致产生蛋白质RET的3种不同同种型。RET51、RET43和RET9的C末端尾巴分别含有51个、43个和9个氨基酸。RET是神经胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)家族配体的受体。

[0096] 如本文所用,术语“RET相关疾病”是指已知RET或其同种型起作用的任何疾病。此类疾病包括各种类型的人类癌症,包括甲状腺髓样癌、2A型和2B型多发性内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤和甲状旁腺增生。

[0097] 术语“溶剂化物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂缔合的化合物形式。该物理缔合可包括氢键。常规的溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所提供的化合物可以例如以结晶形式制备,并且可经溶剂化。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物,并且进一步包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。在某些情况下,例如当将一种或多种溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够分离。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物两者。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0098] 预期施用的“受试者”包括但不限于人类(即,任何年龄组的男性或女性,例如、儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,青年成人、中年成人、或老年成人)和/或其他非人类动物,例如哺乳动物(例如,灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴);商业相关的哺乳动物,例如牛、猪、马、绵羊,山羊,猫和/或狗)和禽类(例如,商业相关的禽类,例如鸡、鸭、鹅和/或火鸡)。在某些实施方式中,动物是哺乳动物。该动物可以是雄性或雌性,并且处于任何发育阶段。非人类动物可以是转基因动物。

[0099] 本文所提供的化合物的“治疗有效量”是足以在病症的治疗中提供治疗益处或足以延迟或最小化与该病症相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量是指单独或其他疗法组合的治疗剂在病症的治疗中提供治疗益处的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体治疗、减少或避免病症的症状或原因,或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0100] 如本文所用,术语“治疗”(treatment/treat/treating)是指逆转、减轻、延迟“病理性病症”(例如,疾病、疾患、或病症、或它们的一种或多种病征或症状)的发作或抑制其进展。在一些实施方式中,可以在一种或多种病征或症状已经发展出或已被观察到之后施用治疗。在其他实施方式中,可以在没有疾病或病症的病征或症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状发作之前向易感个体施用治疗(例如,根据症状史和/或根据遗传或其他易感性因素)。在症状缓解后,也可以继续治疗例如以延迟或预防复发。

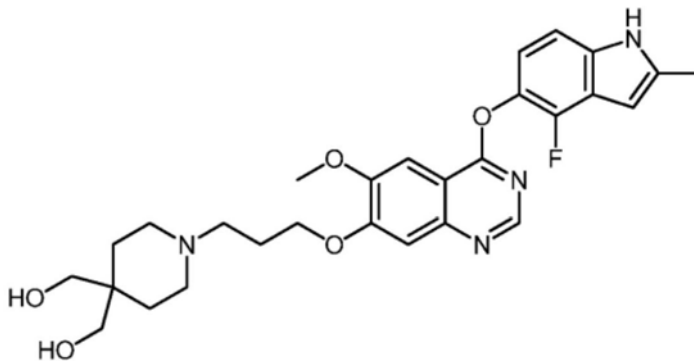
[0101] 术语“VEGF”在本文中与血管内皮生长因子可互换使用。VEGF包括但不限于VEGF相关蛋白,例如胎盘生长因子(PlGF)、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和VEGF-F。术语

VEGF还涵盖了来自两个家族的多重蛋白质,该多重蛋白质是通过对来自单个8外显子VEGF基因的mRNA进行可变剪接产生的。这两个不同的家族是根据它们的末端外显子(外显子8)剪接位点—近端剪接位点(表示为VEGF_{xxx})或远端剪接位点(VEGF_{xxx}b)来称呼的。此外,外显子6和7的可变剪接会改变它们的肝素结合亲和力和氨基酸数(在人类中:VEGF₁₂₁、VEGF_{121b}、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF_{165b}、VEGF₁₈₉、VEGF₂₀₆;这些蛋白质的啮齿类动物直向同源物含有少一个氨基酸。这些结构域对VEGF剪接变体具有重要的功能意义,因为末端(外显子8)剪接位点决定了蛋白质是促血管生成的(近端剪接位点,在血管生成期间表达)还是抗血管生成的(远端剪接位点,在正常组织中表达)。另外,包含或排除外显子6和7介导与细胞表面上的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)和神经纤毛蛋白共受体的相互作用,从而增强了它们结合和激活VEGF受体(VEGFR)的能力。术语“VEGF”也涵盖VEGF受体。存在编号为1、2和3的三种主要VEGFR亚型。同样,它们可能是膜结合的(mbVEGFR)或可溶的(sVEGFR),具体取决于可变剪接。

[0102] 化合物

[0103] 在一个方面中,本文提供了一种式I化合物:

[0104]

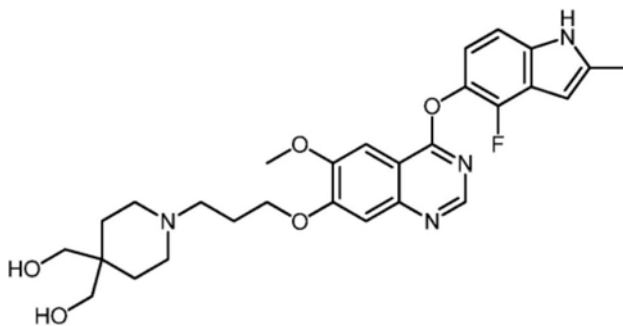


(I),

[0105] 或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0106] 在一些实施方式中,该化合物是:

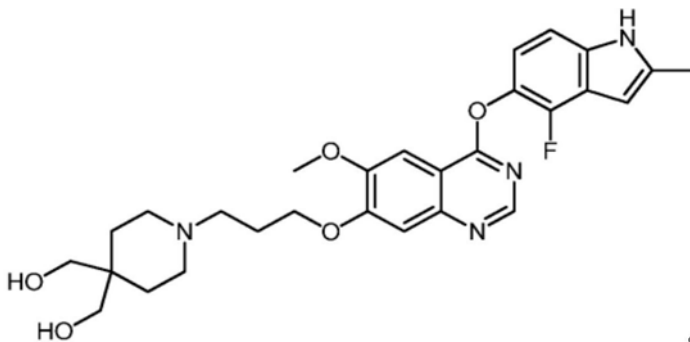
[0107]



[0108] 或其药学上可接受的盐。

[0109] 在一些实施方式中,该化合物是:

[0110]



[0111] 在一些实施方式中,本公开还涉及上述化合物或其药学上可接受的盐的同位素标记的化合物,所述同位素标记的化合物具有如本文所公开的相同的结构,区别在于其中的一个或多个原子已被原子质量或质量数不同于通常天然存在的原子的原子质量或质量数的一个或多个原子取代(同位素标记)。可商购获得并适用于本公开的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

[0112] 同位素标记的化合物和盐可以多种有益方式使用。它们可以适用于药物和/或各种类型的测定,例如底物组织分布测定。例如,氘(^2H)和/或碳-14(^{14}C)标记的化合物由于制备相对简单和出色的可检测性而特别适用于各种类型的测定,例如底物组织分布测定。例如,氘(^2H)标记的化合物是治疗上可用的,与非 ^2H 标记的化合物相比具有潜在的治疗优势。通常,由于下述动力学同位素效应,与未同位素标记的化合物和盐相比,氘(^2H)标记的化合物和盐可具有更高的代谢稳定性。更高的代谢稳定性直接转化为增加的体内半衰期或更低的剂量,该增加的体内半衰期或更低的剂量可能是需要的。同位素标记的化合物和盐通常可通过以下方式制备:实行在合成方案和相关描述中、在本文的实施例部分和制备部分中公开的工序;用易获得的同位素标记的反应物代替非同位素标记的反应物。

[0113] 在一些实施方式中,同位素标记的化合物和盐是氘(^2H)标记的化合物和盐或氘化衍生物。在一些具体实施方式中,同位素标记的化合物和盐是氘(^2H)标记的,其中该同位素标记的化合物和盐中的一个或多个氢原子已被氘取代。在化学结构中,氘表示为“ ^2H ”或“D”。

[0114] 氘(^2H)标记的化合物和盐可以通过主要的动力学同位素效应来操纵化合物的氧化代谢。主要的动力学同位素效应是由同位素核交换引起的化学反应速率变化,同位素核交换又是由该同位素交换后形成共价键所必需的基态能量的变化引起的。较重的同位素的交换通常导致化学键的基态能量降低,并因此引起速率限制性键断裂(rate-limiting bond breakage)减少。如果键断裂发生在沿着多产物反应坐标的鞍点区中或该鞍点区附近,则产物分配率可明显改变。为了解释:如果氘在非可交换的位置键合至碳原子,则 $k_M/k_D=2-7$ 的比率差(rate differences)是典型的。有关进一步的讨论,请参见S.L.Harbeson和R.D.Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417; 和T.G.Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug" J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611, 所述文献的相关部分独立地以引用方式并入本文。

[0115] 掺入本公开的同位素标记的化合物和盐中的一种或多种同位素(例如,氘)的浓度可以由同位素富集系数定义。如本文所用,术语“同位素富集系数”是指指定同位素的同位

素丰度与天然丰度之间的比率。在一些实施方式中,如果将本公开的化合物中的取代基表示为氘,则此类化合物的每个指定的氘原子的同位素富集系数为至少3500(在每个指定的氘原子处掺入52.5%的氘)、至少4000(60%的氘掺入)、至少4500(67.5%的氘掺入)、至少5000(75%的氘掺入)、至少5500(82.5%的氘掺入)、至少6000(90%的氘掺入)、至少6333.3(95%的氘掺入)、至少6466.7(97%的氘掺入)、至少6600(99%的氘掺入),或至少6633.3(99.5%的氘掺入)。

[0116] 当探索和开发治疗剂时,本领域的技术人员试图在保留所需的体外特性的同时优化药代动力学参数。可以合理地假设许多具有不良药代动力学特性的化合物易受氧化代谢的影响。

[0117] 本领域的普通技术人员应理解的是,与对应的氢类似物相比,化合物或活性代谢物上的一个或多个代谢不稳定位置的氘化可导致在保持生物活性的同时改善一种或多种优异的DMPK特性。一种或多种优异的DMPK特性可能会对药物产品的最佳吸收的暴露、半衰期、清除率、代谢以及甚至食物要求有影响。氘化也可以改变氘化化合物的其他非氘化位置处的代谢。

[0118] 本文所提供的化合物可以是结晶的。在一些实施方式中,本文所提供的化合物是单晶的。在一些实施方式中,本文所提供的化合物是多晶的。

[0119] 本文所提供的化合物还可以具有相对较低的水溶解度(即,在水中的低溶解度,任选地具有一种或多种缓冲剂)。例如,在25°C下,本文所提供的化合物的水溶解度可小于约或等于约3mg/mL、小于约1mg/mL、小于约0.3mg/mL、小于约0.1mg/mL、小于约0.03mg/mL、小于约0.01mg/mL、小于约1µg/mL、小于约0.1µg/mL、小于约0.01µg/mL、小于约1ng/mL、小于约0.1ng/mL,或小于约0.01ng/mL。在一些实施方式中,在25°C下,本文所提供的化合物的水溶解度为至少约1pg/mL、至少约10pg/mL、至少约0.1ng/mL、至少约1ng/mL、至少约10ng/mL、至少约0.1µg/mL、至少约1µg/mL、至少约3µg/mL、至少约0.01mg/mL、至少约0.03mg/mL、至少约0.1mg/mL、至少约0.3mg/mL、至少约1.0mg/mL,或至少约3mg/mL。上述范围的组合是可能的(例如,为至少约10pg/mL并且小于约1mg/mL的水溶解度)。其他范围也是可能的。本文所提供的化合物在整个pH范围内的任何点(例如,在约pH 7或pH 1至pH 14)可具有这些或其他范围的水溶解度。

[0120] 本文所提供的化合物可适合于加工成穿透粘液的药物组合物(例如,粒子或晶体)。至少在美国专利号9,353,123和美国专利申请公开号2016-0235753中描述了穿透粘液的药物组合物,这些专利中的每一者的全部内容以引用方式并入本文。

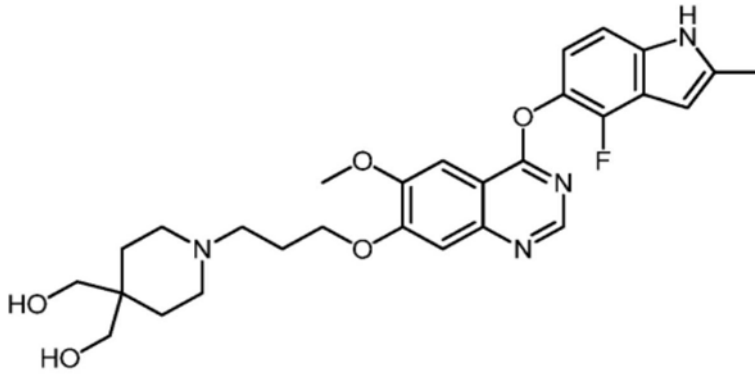
[0121] 在某些实施方式中,本文所提供的化合物适合进行研磨(例如,纳米研磨)。在某些实施方式中,本文所提供的化合物适合进行沉淀(例如,微沉淀、纳米沉淀、结晶或受控结晶)。在某些实施方式中,本文所提供的化合物适合进行乳化。在某些实施方式中,本文所提供的化合物适合进行冷冻干燥。

[0122] 组合物

[0123] 在一个方面中,本文提供了包含本文所提供的化合物的组合物。

[0124] 在一些实施方式中,该化合物是式I化合物:

[0125]

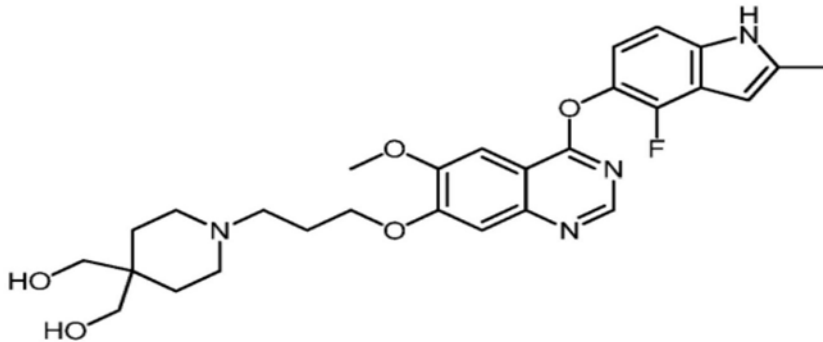


(I) ,

[0126] 或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0127] 在一些实施方式中,该化合物是:

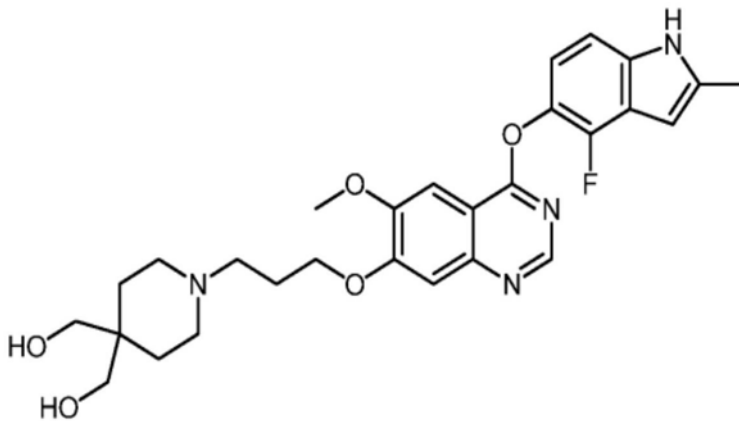
[0128]



[0129] 或其药学上可接受的盐。

[0130] 在一些实施方式中,该化合物是:

[0131]



[0132] 在一些实施方式中,组合物还包含载体。

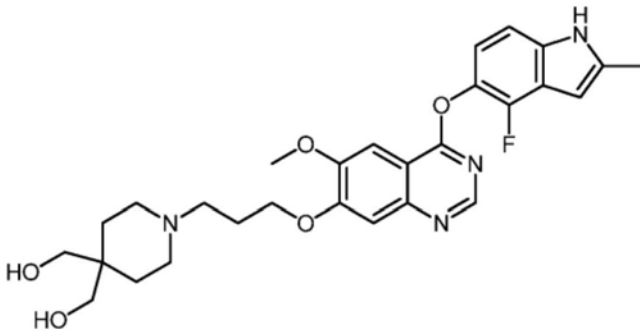
[0133] 在一些实施方式中,该组合物适合于递送至受试者的眼睛。

[0134] 药物组合物

[0135] 在一个方面中,本文提供了包含本文所提供的化合物的药物组合物。

[0136] 在一些实施方式中,该化合物是式I化合物:

[0137]

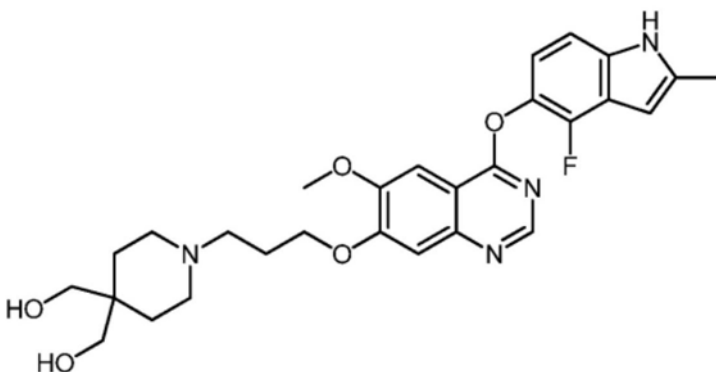


(I),

[0138] 或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0139] 在一些实施方式中,该化合物是:

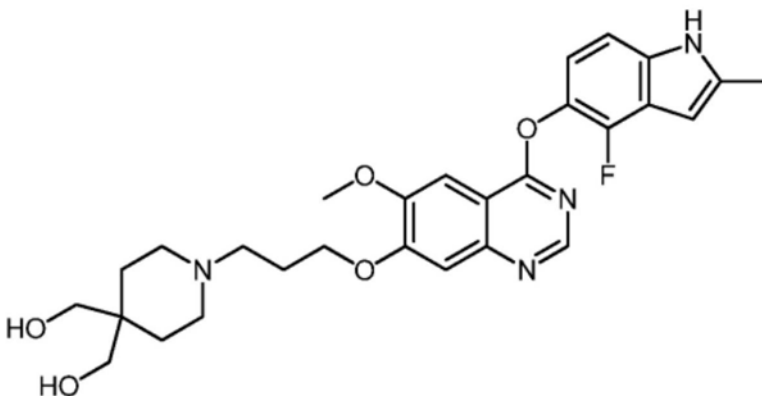
[0140]



[0141] 或其药学上可接受的盐。

[0142] 在一些实施方式中,该化合物是:

[0143]



[0144] 在一些实施方式中,药物组合物还包含药学上可接受的载体。

[0145] 在一些实施方式中,该药物组合物适合于递送至受试者的眼睛。

[0146] 本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含如本文所提供的7-(3-[4,4-双(羟甲基)-1-哌啶基]丙氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉(式I)或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐;以及任选的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方式中,所提供的组合物包含两种或更多种本文所提供的化合物(例如,组合物包含式I的第一药学上可接受的盐、式I的第二药学上可接受的盐或式I化合物中的至少两种)。在某些实施方式中,在药物组合物

中以有效量提供本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,有效量是治疗有效量。在某些实施方式中,有效量是有效治疗疾病的量。在某些实施方式中,有效量是有效治疗生长因子介导的疾病的量。在某些实施方式中,有效量是有效治疗VEGF介导的疾病的量。在某些实施方式中,有效量是有效治疗VEGFR介导的疾病的量。在某些实施方式中,有效量是有效治疗VEGFR2介导的疾病的量。在某些实施方式中,有效量是有效治疗RET介导的疾病的量。在某些实施方式中,有效量是预防有效量。在某些实施方式中,有效量是有效预防VEGF介导的疾病的量。在某些实施方式中,有效量是有效预防VEGFR介导的疾病的量。在某些实施方式中,有效量是有效预防VEGFR2介导的疾病的量。在某些实施方式中,有效量是有效预防RET介导的疾病的量。在某些实施方式中,有效量是有效治疗异常血管生成相关疾病的量,所述异常血管生成相关疾病例如动脉粥样硬化、高血压、肿瘤生长、炎症、类风湿性关节炎、湿型黄斑变性、干型黄斑变性、脉络膜血管新生、角膜血管新生、视网膜血管新生和糖尿病性视网膜病变。在某些实施方式中,有效量是有效治疗癌症的量。在某些实施方式中,有效量是有效治疗黄斑变性(例如,湿性或干性年龄相关性黄斑变性)的量。

[0147] 本文所提供的药物组合物可以通过药理学领域已知的任何方法制备。通常,此类制备方法包括以下步骤:使本文所提供的化合物(“活性成分”)与载体或一种或多种其他辅助成分或两者缔合;然后(如果需要或期望的话)将产品成形或包装成所需的单剂量或多剂量单位。

[0148] 在某些实施方式中,用于每天向70kg的成年人施用一次或多次的化合物的有效量可包括每单位剂型约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg、约10mg至约100mg,或约100mg至约1000mg的化合物。

[0149] 本文还提供了试剂盒(例如药物包装)。所提供的试剂盒可包括所提供的药物组合物或化合物和容器(例如,小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配器包装,或其他合适的容器)。在一些实施方式中,所提供的试剂盒可任选地还包括第二容器,该第二容器包含用于稀释或悬浮所提供的药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方式中,将提供在容器中的所提供的药物组合物或化合物与第二容器组合以形成一个单位剂型。在一些实施方式中,所提供的试剂盒还包括使用说明。

[0150] 在某些实施方式中,本文所提供的化合物、粒子、药物组合物、试剂盒和方法可用于在眼睛中应用,例如治疗或预防眼部疾病(例如,黄斑变性、干眼综合症、葡萄膜炎、过敏性结膜炎、青光眼、和红斑痤疮)。

[0151] 方法

[0152] 本文提供了用于治疗疾病的化合物、粒子、包衣粒子,以及它们的组合物。在一些实施方式中,提供了治疗受试者的疾病的方法,所述方法包括向需要治疗的受试者施用有效量的本文所提供的化合物。在某些实施方式中,有效量是治疗有效量。在某些实施方式中,有效量是预防有效量。在某些实施方式中,受试者患有生长因子相关的疾病。在某些实施方式中,受试者易患生长因子相关的疾病。在某些实施方式中,受试者患有RET相关的疾病。在某些实施方式中,受试者易患RET相关的疾病。在某些实施方式中,受试者处于发展出黄斑变性的风险下。

[0153] 本文还提供了抑制VEGF(例如,VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E,或它们的组合)或VEGFR(例如,VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3,或它们的组合)在细胞中的活性或信号传导的方法。在一些实施方式中,VEGF是VEGF-A、VEGF-C或VEGF-E。在一些实施方式中,VEGFR是VEGFR2。本文还提供了抑制RET(一种受体酪氨酸激酶,该受体酪氨酸激酶可被产生为三种不同的同种型:RET51、RET43和RET9;RET是“在转染期间重排”的缩写)在细胞中的活性或信号传导的方法。在一些实施方式中,此类方法包括使细胞与有效量的本文所提供的化合物接触。在一些实施方式中,细胞是体外的。在一些实施方式中,细胞是体内的。

[0154] 在一些实施方式中,本公开提供了治疗疾病的方法,所述方法包括使生物样品与有效量的本文所提供的化合物接触。在某些实施方式中,生物样品包括细胞或组织。在一些实施方式中,所述方法包括在细胞、组织或受试者中抑制生长因子信号传导。在一些实施方式中,生物样品是眼组织。在某些实施方式中,方法是体外方法。在某些实施方式中,方法是体内方法。本领域的普通技术人员应理解抑制水平不必为100%。抑制水平可以是至少10%抑制、约10%至约25%抑制、约25%至约50%抑制、约50%至约75%抑制、至少50%抑制、至少75%抑制、约80%抑制、约90%抑制,或大于90%抑制。

[0155] 在一些实施方式中,本公开提供了治疗或预防眼部疾病的方法,所述眼部疾病即是影响或涉及眼睛或眼睛的一个或多个部分或区域的疾病、病痛或病症。

[0156] 在一些实施方式中,本公开提供了一种治疗或预防受试者的眼睛的前部的眼部疾病的方法。眼睛的前部的眼部疾病包括术后炎症、葡萄膜炎、感染、无晶状体,假晶状体、散光、眼睑痉挛、白内障、结膜疾病、结膜炎、角膜疾病、角膜溃疡、干眼综合征、眼睑疾病、泪器疾病、泪管阻塞、近视、老花眼、瞳孔疾患、角膜血管新生、屈光疾患和斜视。在一些实施方式中,青光眼可以被认为是眼睛前部的眼部病症,因为青光眼治疗的临床目标可以是降低眼睛的前房中房水的高压(即降低眼内压)。

[0157] 在一些实施方式中,本公开提供了一种靶向和/或治疗眼睛的后部或后方内的部分(例如受试者的视网膜、脉络膜和/或巩膜)的方法。通常,如本文所提供的,眼睛后部或眼后的眼部疾病是主要影响或涉及眼睛后部的组织或流体的疾病、病痛或病症。后部的眼部疾病可包括例如以下的疾病、病痛或病症:眼内黑素瘤、急性黄斑神经视网膜病变、白塞病、脉络膜血管新生、葡萄膜炎、糖尿病性葡萄膜炎、组织胞浆菌病、感染(例如真菌或病毒引起的感染)、黄斑变性(例如急性黄斑变性、非渗出性年龄相关性黄斑变性和渗出性年龄相关性黄斑变性)、水肿(例如黄斑水肿、黄斑囊样水肿和糖尿病性黄斑水肿)、多灶性脉络膜炎、影响后部眼部位或位置的眼创伤、眼部肿瘤、视网膜疾病(例如视网膜中央静脉阻塞)、糖尿病性视网膜病变(包括增殖性糖尿病性视网膜病变)、增殖性玻璃体视网膜病变、视网膜动脉闭塞性疾病、视网膜脱离、葡萄膜炎性视网膜疾病、交感性眼炎、小柳原田综合征、葡萄膜扩散、由眼部激光治疗引起或影响的后眼部病症、由光动力疗法或光凝固法引起或影响的后眼部病症、放射性视网膜病变、视网膜前膜疾患、分支视网膜静脉阻塞、前部缺血性视神经病变、非视网膜病变糖尿病视网膜膜功能障碍、视网膜色素变性、成视网膜细胞瘤和青光眼。在一些实施方式中,青光眼可以被认为是后部眼部病症,因为治疗目的是防止由于视网膜细胞或视神经细胞的损伤或损失而引起的视觉损失或减少所述视觉损失的发生(即,神经保护)。在一些实施方式中,本公开提供了一种治疗或预防受试者的青光眼的方法。在一些实施方式中,本公开提供了一种治疗或预防受试者的葡萄膜炎的方法。

[0158] 在一些实施方式中,本公开提供了一种治疗或预防受试者的干眼症的方法。在一些实施方式中,本文所提供的组合物可通过促进药剂有效递送至合适的组织、促进整个眼睛表面上更均匀和/或广泛分布的覆盖、和/或避免或最小化药剂清除来解决这些问题。

[0159] 在一些实施方式中,本公开提供了一种治疗或预防受试者的眼睛的炎症的方法。炎症与多种眼部疾病相关。包括白内障手术在内的许多眼科手术也可能导致炎症。

[0160] 在一些实施方式中,本公开提供了一种治疗或预防受试者的黄斑变性的方法。在一些实施方式中,黄斑变性是年龄相关性黄斑变性(AMD)。AMD是通常会影响老年人,并会因对视网膜的损伤而导致视野中央(黄斑)视觉损失的医学病症。它以“干”和“湿”形式出现。它是老年人(>50岁)失明和视觉障碍的主要原因。在干(非渗出)形式下,被称为玻璃疣的细胞碎片会在视网膜与脉络膜之间积聚,并且视网膜可能变得脱落。在更严重的湿(渗出)形式下,血管从视网膜后面的脉络膜长大,并且视网膜也可能变得脱落。

[0161] 在某些实施方式中,将本文所提供的化合物、粒子、组合物和/或制剂包装为即用型贮存稳定的悬浮液。传统上,滴眼剂制剂是液体制剂(溶液或悬浮液),该滴眼剂制剂可以包装在滴瓶(其分配标准滴液体积)中或单独使用的滴管(通常用于无防腐剂滴剂,一次性使用,然后丢弃)。这些制剂是即用型的,并且可以自行施用。在一些情况下,应在使用前振荡瓶子以确保制剂的均匀性,但可无需其他准备。这可能是最简单且最方便的眼部递送方法。本文所提供的组合物和/或制剂可以以与传统滴眼剂制剂相同的方式包装。

[0162] 在一些实施方式中,本文所提供的化合物可用于治疗增殖性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎性疾病、自体免疫性疾病、自身炎性疾病和代谢疾病。

[0163] 在一些实施方式中,所提供的化合物可用于治疗癌症。在一些实施方式中,本文提供了治疗癌症的方法。在一些实施方式中,所提供的化合物可用于延迟癌症的发作、减缓癌症的进展或改善癌症的症状。在一些实施方式中,将所提供的化合物与其他化合物、药物或治疗剂组合施用以治疗癌症。

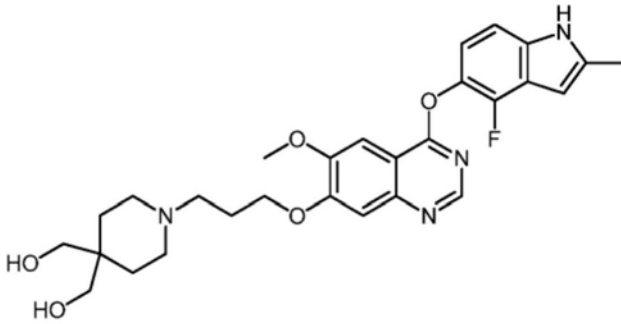
[0164] 在一些实施方式中,本文所提供的化合物可用于治疗癌症,所述癌症包括但不限于听神经瘤、腺癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤)、阑尾癌、良性单克隆丙球蛋白病、胆管癌(例如,胆道癌)、膀胱癌、乳癌(例如,乳房腺癌、乳房乳头状癌、乳腺癌、乳房髓样癌)、脑癌(例如,脑膜瘤;神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突神经胶质瘤);成神经管细胞瘤)、支气管癌、类癌肿瘤、宫颈癌(例如,宫颈腺癌)、绒毛膜癌、脊索瘤、颅咽管瘤、结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌)、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤(例如,卡波西氏肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤)、子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤)、食道癌(例如,食道腺癌、巴雷特氏腺癌)、尤文肉瘤、眼癌(例如,眼内黑素瘤、成视网膜细胞瘤)、家族性嗜伊红细胞增多症、胆囊癌、胃癌(例如,胃腺癌)、胃肠道间质瘤、头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、喉部癌(例如,喉癌、咽喉癌、鼻咽癌、口咽癌))、造血系统癌症(例如白血病,例如急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL));淋巴瘤,例如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞NHL,例如弥漫性大细胞淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘液

相关淋巴组织淋巴瘤、结节性边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵膈B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤(即,华氏巨球蛋白血症)、毛细胞白血病(HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B-淋巴母细胞性淋巴瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤;和T细胞NHL,例如前体T-淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、周围T细胞淋巴瘤(例如,皮肤T细胞淋巴瘤、蕈样真菌病、塞扎里综合征)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结节外自然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤);如上文所述的一种或多种白血病/淋巴瘤的混合;和多发性骨髓瘤)、重链疾病(例如, α 链疾病、 γ 链疾病、 μ 链疾病);血管母细胞瘤;炎症性肌纤维母细胞瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如,肾母细胞瘤,又称为维尔姆斯瘤、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌、恶性肝癌);肺癌(例如,支气管原癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌);平滑肌肉瘤;肥大细胞增多症(例如,全身性肥大细胞增多症);骨髓增生异常综合征;间皮瘤;骨髓增生性疾患(例如,真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、特发性骨髓外化生(又称为骨髓纤维化)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、高嗜酸粒细胞综合征);成神经细胞瘤;神经纤维瘤(例如,1型或2型神经纤维瘤病、神经鞘瘤病);神经内分泌癌(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤、类癌肿瘤);骨肉瘤;卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰脏癌(例如,胰腺癌、导管内乳头状粘液瘤、胰岛细胞瘤);阴茎癌(例如,阴茎和阴囊佩吉特氏病);松果体瘤;原始神经外胚瘤;前列腺癌(例如,前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;唾腺癌;皮肤癌(例如,鳞状细胞癌、角化棘皮瘤、黑素瘤、基底细胞癌);小肠癌(small bowel cancer)(例如,阑尾癌);软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、恶性周围神经鞘瘤、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤);皮脂腺癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎性癌);甲状腺癌(例如,甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌);尿道癌;阴道癌;和外阴癌(例如,外阴佩吉特氏病);2A型多发性内分泌肿瘤;2B型多发性内分泌肿瘤;嗜铬细胞瘤;和甲状旁腺增生。

[0165] 在一些实施方式中,所提供的化合物可用于治疗代谢疾病,例如糖尿病或肥胖症。在一些实施方式中,所提供的化合物可用于延迟糖尿病的发作、减缓糖尿病的进展或改善糖尿病的症状。在一些实施方式中,糖尿病是1型糖尿病。在一些实施方式中,糖尿病是2型糖尿病。在一些实施方式中,所提供的化合物可用于延迟肥胖症的发作、减缓肥胖症的进展或改善肥胖症的症状。在一些实施方式中,所提供的化合物可以与其他化合物、药物或治疗剂(例如二甲双胍和胰岛素)组合使用,以治疗糖尿病和/或肥胖症。

[0166] 在一个方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式I化合物:

[0167]

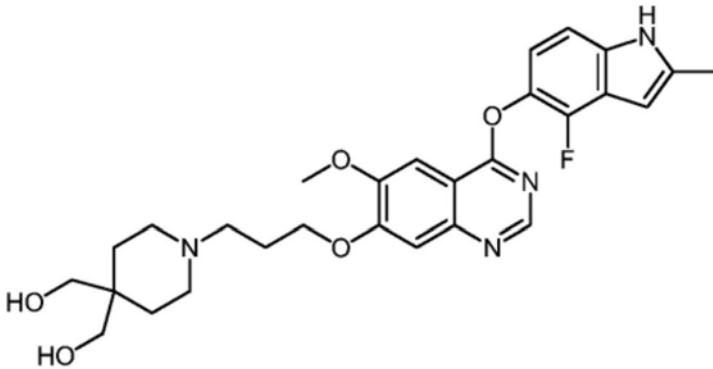


(I) ,

[0168] 或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0169] 在一个方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式I化合物:

[0170]

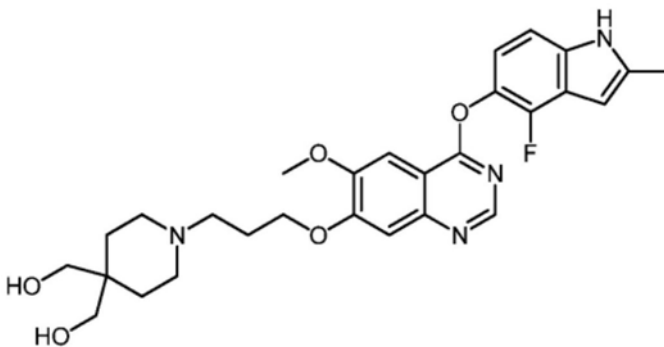


(I) ,

[0171] 或其药学上可接受的盐。

[0172] 在一个方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式I化合物:

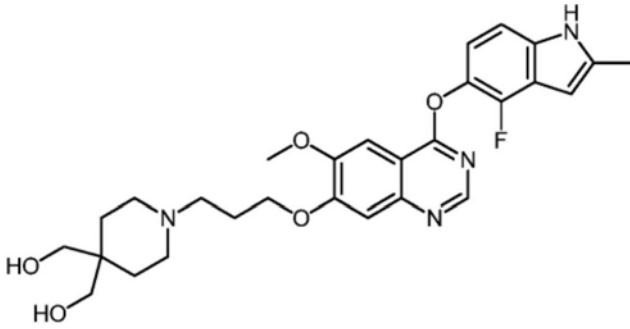
[0173]



(I) 。

[0174] 在另一方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含式I化合物:

[0175]

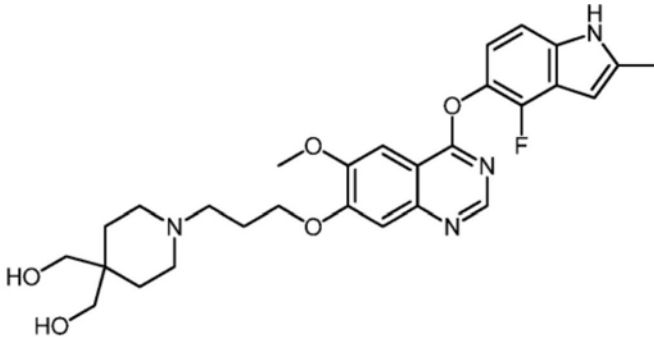


(I) ,

[0176] 或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0177] 在另一方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含式I化合物:

[0178]

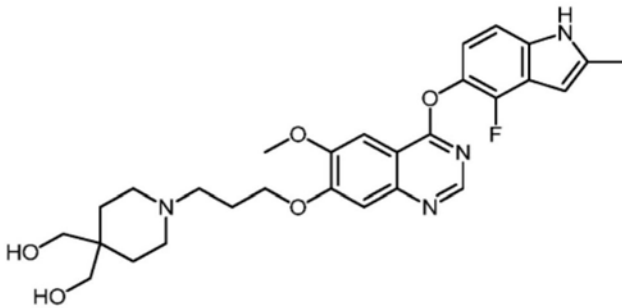


(I) ,

[0179] 或其药学上可接受的盐。

[0180] 在另一方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含式I化合物的组合物:

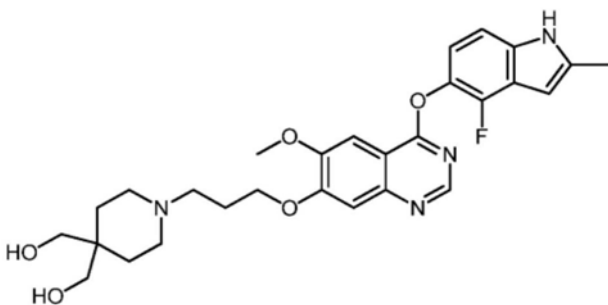
[0181]



(I) 。

[0182] 在另一方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含式I化合物:

[0183]

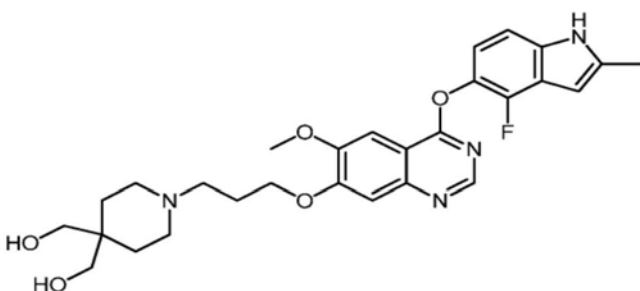


(I) ,

[0184] 或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0185] 在另一方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含式I化合物:

[0186]

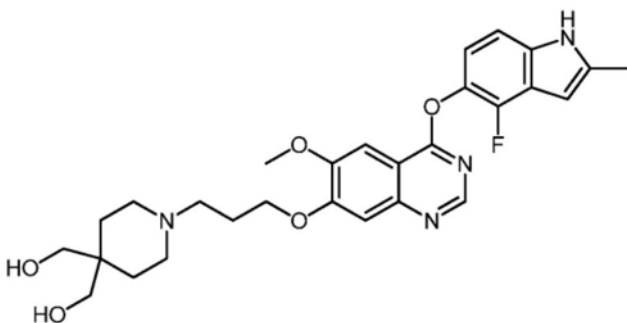


(I) ,

[0187] 或其药学上可接受的盐。

[0188] 在另一方面中,本文提供了治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含式I化合物的药物组合物:

[0189]



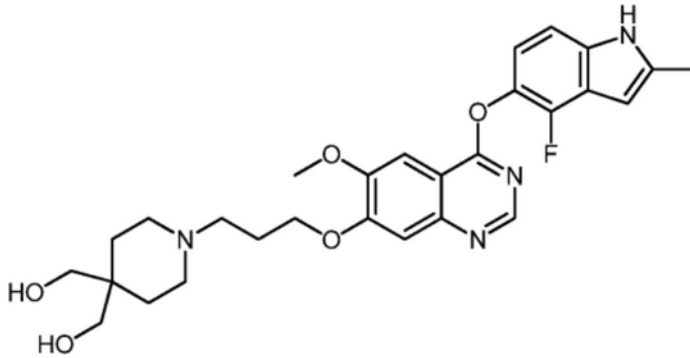
(I) 。

[0190] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,组合物还包含载体。

[0191] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,药物组合物还包含药学上可接受的载体。

[0192] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,化合物是:

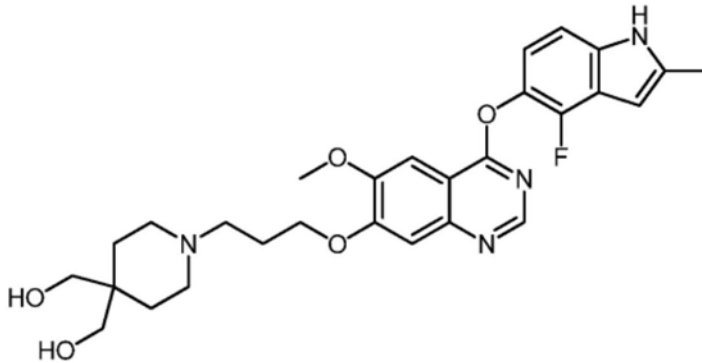
[0193]



[0194] 或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0195] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,化合物是:

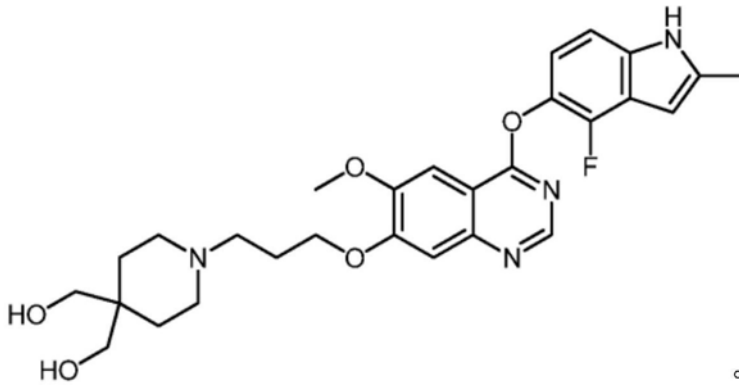
[0196]



[0197] 或其药学上可接受的盐。

[0198] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,化合物是:

[0199]



[0200] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,眼部疾病是视网膜病。

[0201] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,眼部疾病是黄斑变性。

[0202] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,眼部疾病是青光眼。

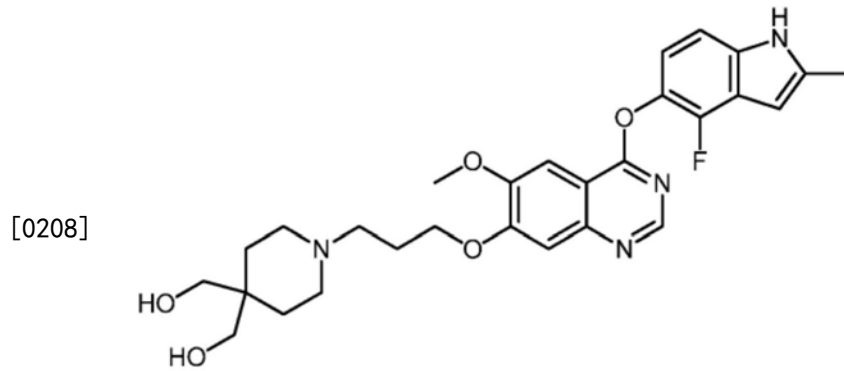
[0203] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,眼部疾病是角膜血管形成。

[0204] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,化合物、组合物或药物组合物被递送至受试者的一只眼睛或两只眼睛。

[0205] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,化合物、组合物或药物组合物被递送至受试者的眼睛。

[0206] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,化合物、组合物或药物组合物被递送至受试者的两只眼睛。

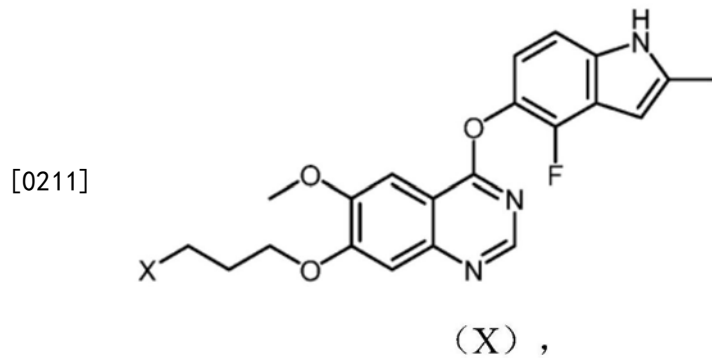
[0207] 在另一方面,本文提供了制备式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或前述中任一者的药学上可接受的盐的方法



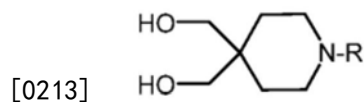
(I)。

[0209] 在一些实施方式中,该方法包括:

[0210] 使式(X)化合物或其盐或前述中任一者的同位素标记的化合物(例如,氘化衍生物)与式(Y)化合物或其盐或前述中任一者的同位素标记的化合物(例如,氘化衍生物)接触,以形成式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、前药、氮氧化物或同位素标记的化合物,或前述中任一者的药学上可接受的盐,



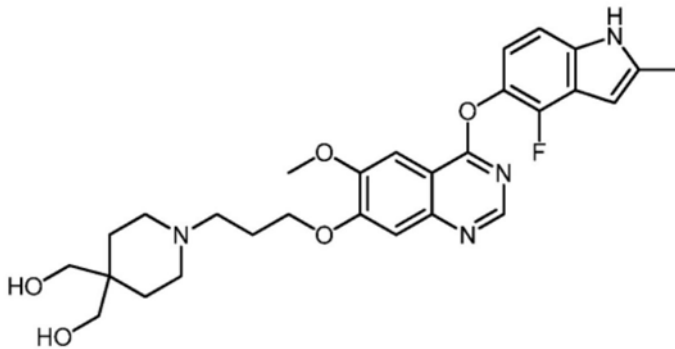
[0212] 其中X是卤素,



(Y) ,

[0214] 其中R为胺保护基,

[0215]



(I)。

[0216] 可以使用本领域已知的用于胺的亲核反应的任何合适条件。

[0217] 在一些实施方式中,式(X)化合物或其盐或前述中任一者的氘化衍生物与式(Y)化合物或其盐或前述中任一者的同位素标记的化合物(例如,氘化衍生物)接触是在碱性条件下在碱的存在下进行的。在一些实施方式中,碱是金属碳酸盐或金属氢氧化物。在一些实施方式中,碱是金属碳酸盐。在一些实施方式中,碱是Na₂CO₃或K₂CO₃。

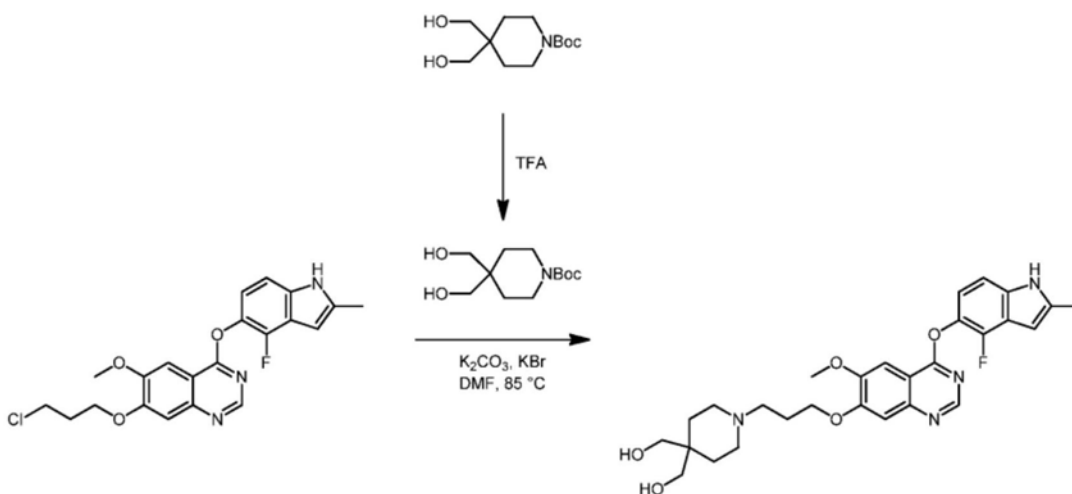
[0218] 在一些实施方式中,式(X)的X为Cl或F。在一些实施方式中,式(X)的X为Cl。

[0219] 任何合适的胺保护基可用于式(Y)的R。在一些实施方式中,胺保护基为Fmoc(9-芴基甲氧羰基)、Boc(叔丁氧基羰基)、对硝基苄基、苄氧羰基(Cbz)、对甲氧基苄基羰基(Moz或MeOZ)、乙酰基(Ac)、苯甲酰基(Bz)、苄基(Bn)、对甲氧基苄基(PMB)、3,4-二甲氧基苄基(DMPM)、对甲氧基苄基(PMP)、甲苯磺酰基(Ts)、三氯乙基氯甲酸酯(Troc)、氨基甲酸酯或磺酰胺基。在一些实施方式中,式(Y)的R是叔丁氧羰基。

[0220] 实施例

[0221] 实施例1:7-(3-[4,4-双(羟甲基)-1-哌啶基]丙氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-6-甲氧基喹唑啉(化合物1)的合成

[0222]



方案 1

[0223] 将4,4-双(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.63mmol)溶于三氟乙酸(10mL)中。30分钟后,将溶剂蒸发掉。加入二氯甲烷(25mL),将溶剂蒸发掉,并将无色油状残余物在高真空下搅拌30分钟。加入N,N-二甲基甲酰胺(10mL),之后加入7-(3-氯丙氧基)-4-(4-氟-

2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹唑啉 (200mg, 0.48mmol)、溴化钾 (200mg, 1.69mmol) 和碳酸钾 (1.0g, 7.24mmol)。将悬浮液加热至85°C并搅拌6小时。将溶剂蒸发掉, 并将残余物在乙酸乙酯 (100mL) 与盐水 (20mL) 之间分配。将有机溶液用无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 留下粘稠的棕色油状物。将该油状物溶于最少量的乙酸乙酯中, 并施加到二氧化硅垫上 (约10g)。用乙酸乙酯: 甲醇 (80:20) 洗脱杂质, 并用乙酸乙酯: 甲醇: 浓氢氧化铵 (66:17:17) 洗脱化合物。将溶剂蒸发, 并将残余物溶于乙酸乙酯 (50mL) 中, 并用盐水 (2mL) 洗涤。将有机溶液用无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至约10mL的体积。用己烷研磨并超声处理以产生沉淀, 将该沉淀滤出并在高真空下干燥以得到80mg的化合物1, 为白色固体。LCMS: 5.88min, 526.2 (M+2, 20%), 525.2 (M+1, 30%), 263.2 (25%), 157.2 (100%) (正电离模式); 524.2 (M, 10%), 523.2 (M-1, 30%), 249.0 (15%), 113.0 (100%) (负电离模式)。

[0224] 实施例2: VEGFR2和RET9结合测定

[0225] 使用DNA标记的血管内皮生长因子受体2 (VEGFR2) 作为靶标, 使用竞争结合测定法 (DISCOVERX™ KINOMESCAN™) 测量化合物竞争结合固定化的三磷酸腺苷 (ATP) 位点定向配体的能力。使用DNA标记的定量聚合酶链式反应 (qPCR) 测量测试化合物与固定化的配体竞争的能力 (Fabian, M.A. 等人, 23Nature Biotechnology 329-336 (2005); Karaman, M.W. 等人, 26Nature Biotechnology 127-132 (2008))。

[0226] 在来源于BL21菌株的大肠杆菌 (*Escherichia coli*; *E. coli*) 中制备VEGFR2标记的T7噬菌体菌株。大肠杆菌生长至对数期, 用VEGFR2标记的T7噬菌体感染, 然后在32°C下振荡孵育直至进行裂解。然后将含有激酶的裂解物离心并过滤以去除细胞碎片。通过在室温下用生物素化的小分子配体处理链霉亲和素包被的磁珠30分钟来制备用于VEGFR2测定的亲和树脂。将珠粒用过量的生物素封闭, 然后用封闭缓冲液 (SEABLOCK (PIERCE)、1%牛血清白蛋白、0.17%磷酸盐缓冲液、0.05%TWEEN 20、6mM二硫苏糖醇) 洗涤。通过在聚苯乙烯96孔板的孔中将DNA标记的VEGFR2、配体亲和珠粒和连续稀释的测试化合物在1X结合缓冲液 (20%SEABLOCK、0.17X磷酸盐缓冲液、0.05%TWEEN 20、6mM二硫苏糖醇) 中以最终体积0.135ml混合来开始结合反应。将测定板在室温下振荡孵育1小时, 然后用洗涤缓冲液 (1X磷酸盐缓冲液、0.05%TWEEN 20) 洗涤珠粒。将珠粒重悬浮于洗脱缓冲液 (1X磷酸盐缓冲液、0.05%TWEEN 20、0.05μM非生物素化的亲和配体) 中, 并在室温下振荡孵育30分钟。使用qPCR测量洗脱液中的VEGFR2浓度。

[0227] 使用以1μM开始的3倍连续稀释的测试化合物的11点剂量反应曲线来确定VEGFR2的解离常数 (K_d)。将化合物以100X最终测试浓度在100%DMSO中制备, 并且在测定中稀释至1X以实现1%的最终DMSO浓度。使用Hill斜率设置为-1的Hill方程, 用标准剂量反应曲线计算结合常数。使用非线性最小二乘拟合和Levenberg-Marquardt算法拟合曲线。

[0228] 表1. 选定化合物的VEGFR2 K_d 值。

| 化合物ID | K_d |
|-------|--------|
| 1 | 0.38nM |

[0230] 类似地, 使用竞争结合测定法 (DISCOVERX™ KINOMESCAN™) 来确定化合物1与RET9的解离常数 (K_d)。

[0231] 表2. 选定化合物的RET9 K_d 值。

| 化合物ID | K_d |
|-------|-------|
|-------|-------|

| | |
|---|-------|
| 1 | 3.9nM |
|---|-------|

[0233] 除非另有说明,否则在说明书和权利要求中使用的表示成分的量、性质(诸如分子量)、反应条件等的所有数字应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。如本文所用,术语“约”和“大致”是指在10%至15%之内,优选在5%至10%之内。因此,除非有相反的指示,否则在说明书和所附权利要求书中列出的数值参数是近似值,所述近似值可以根据本发明寻求获得的所期望的性质而变化。无论如何并非试图限制对权利要求书范围的等同原则的适用,每个数值参数应至少根据报告的有效位的数量并通过应用普通的舍入技术来解释。尽管阐述本发明广泛范围的数值范围和参数是近似值,但是具体实施例中列出的数值是尽可能精确报告的。然而,任何数值固有地含有必然由其各自相应的测试测量中存在的标准偏差引起的某些误差。

[0234] 除非本文中另外指明或者明显与上下文相矛盾,否则在描述本发明的上下文中(尤其是在以下权利要求的上下文中)使用的术语“一”、“一种”、“该”以及类似的指示词以及不使用数量词的情形应被解释为涵盖单数和复数两者。本文中对值范围的描述仅旨在用作引用落入该范围的每个单独值的速记方法。除非本文另有说明,否则每个单独的值被并入说明书中,如同其在本文中被单独引用一样。除非本文另有说明或明显与上下文相矛盾,否则本文所述的所有方法均可以任何合适的顺序进行。本文提供的任何和所有示例、或例示性语言(例如“例如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,而不是对要求保护的本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应被解释为表示任何不要求保护的要素对于本发明的实践为必不可少的。

[0235] 本文公开的本发明的替代要素或实施方式的分组不应解释为限制。每个组成员可以单独地或与该组中的其他成员或本文中找到其他要素任意组合地被提及和要求保护。预期组中的一个或多个成员可以出于方便和/或可专利性的原因而被包括在组中或从组中删除。当发生任何此类包括或删除时,本说明书被视为包含经修改的组,从而满足对所附权利要求书中使用的所有马库什组的书面描述。

[0236] 本文描述了本发明的某些实施方式,包括本发明人己知的用于实现本发明的最佳方式。当然,对于本领域普通技术人员来说,在阅读前面的描述后,这些描述的实施方式的变型将变得显而易见。本发明人希望技术人员适当地采用此类变型,并且本发明人希望以不同于本文具体描述的方式实践本发明。因此,本发明包括适用法律所允许的本文所附权利要求中所述主题的所有修改方式和等同方式。此外,除非本文另有说明或明显与上下文相矛盾,否则本发明涵盖上述要素的所有可能变型的任何组合。

[0237] 本文公开的具体实施方式可以在权利要求中使用由……组成或基本上由……组成的语言来进一步限制。当在权利要求中使用,无论是原始提交还是按照修正添加,过渡术语“由……组成”不包括权利要求中未指定的任何要素、步骤或成分。过渡术语“基本上由……组成”将权利要求的范围限制于指定的材料或步骤,以及不会对基本和新颖特征产生实质性影响的那些材料或步骤。如此要求保护的本发明的实施方式在本文中被固有地或明确地描述和实现。

[0238] 此外,在整个说明书中,已经对专利和印刷出版物进行了大量引用。上面引用的参考文献和印刷出版物中的每一者的全部内容均以引用方式单独地并入本文。

[0239] 最后,应理解,本文公开的本发明的实施方式是对本发明原理的说明。可以采用的

其他修改在本发明的范围内。因此,举例来说而非限制,可以根据本文的教导使用本发明的替代配置。因此,本发明不被限制为如精确地所示和所描述的。