(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118139858 A
(43)申请公布日 2024.06.04

(21)申请号 202280070226.1

(22)申请日 2022.10.27

(30)优先权数据
63/273,071 2021.10.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.04.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/078759 2022.10.27

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/076983 EN 2023.05.04

(71)申请人 吉利德科学公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 G·巴兰 J·钱德拉塞卡 J·J·张 K·S·柯里 S·D·霍尔姆博 J·M·雅各布森 J·E·克罗普 S·H·李 Y·莫扎米 L·B·帕特尔 T·J·保尔 S·佩雷奥尔特 P·J·萨尔沃 J·A·特雷贝格 H·A·威弗

(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.
C07D 403/08(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61K 31/502(2006.01)
A61K 31/5025(2006.01)

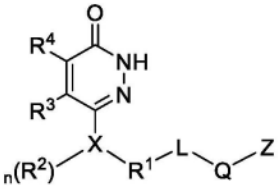
权利要求书26页 说明书151页

(54)发明名称

吡地嗪-3(2H)-酮衍生物

(57)摘要

本文提供了一种式(I)的化合物

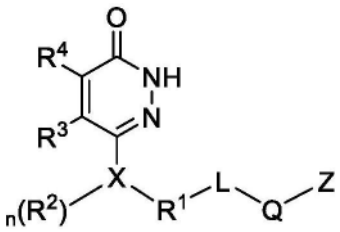


(I)

其中本文描述了各种取代基。

CN 118139858 A

1.一种式(I)的化合物



(I)

其中：

n为0或1；

X选自：

C、CH、CR^{11}、O、N，

任选地被一个或多个R^5取代的3-10元环烷基；或者

任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂环基；

R^1选自：

任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-5}烷基、C_{1-5}烯基、C_{1-5}炔基；

O-R^6、NHR^7、NR^7R^8；

任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基；

任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂环基；

任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-6}烷基芳基；

任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-6}烷基杂芳基；

任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基；

任选地被一个或多个R^5取代的5-11元烷基螺环；

任选地被一个或多个R^5取代的5-11元杂螺环；

任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基；或者

C(O)、C(O)O、C(O)NR^7、S(O)$_2R^9$、S(O)$_2$N(R^7)(R^8)、S(O)(NH)R^7、S(O)(NR^7)NR^8；条件是：

当X为O时，则n为0并且R^1选自：

任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-5}烷基、C_{1-5}烯基、C_{1-5}炔基；

任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基；

任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂环基；

任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-6}烷基杂芳基；

任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基；

任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基；

任选地被一个或多个R^5取代的5-11元烷基螺环；

任选地被一个或多个R^5取代的5-11元杂螺环；C(O)或C(O)NR^7；

当X为N时，则R^1选自：

任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-5}烷基、C_{1-5}烯基、C_{1-5}炔基；

任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基；

任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂环基；

任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-6}烷基芳基;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-6}烷基杂芳基;

任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基;

任选地被一个或多个R^5取代的5-11元烷基螺环;

任选地被一个或多个R^5取代的5-11元杂螺环;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基;或者

C(O)、C(O)O、C(O)NR^7、S(O)$_2R^9$、S(O)$_2N(R^7)(R^8)$、S(O)(NH)R^7或S(O)$(NR^7)NR^8$;

当X为C时,R^2选自:

H、卤代基、氧代基、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^5、C(O)-$N(R^7)(R^8)$、$N(R^7)(R^8)$、$N(R^7)C(O)-R^5$、$N(R^7)C(O)O-R^6$、$N(R^7)S(O)_2(R^6)$、-$N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)$、S(O)$_2R^9$、S(O)$_2N(R^7)(R^8)$、S(O)(NH)R^7、S(O)$(NR^7)NR^8$

任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-9}烷基;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}炔基;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}烯基;

任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基;

任选地被一个或多个R^5取代的4-12元杂环基;或者

任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基;或者

当X为CH和CR^{11}时,R^2选自:

H、卤代基、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^5、C(O)-$N(R^7)(R^8)$、$N(R^7)(R^8)$、$N(R^7)C(O)-R^5$、$N(R^7)C(O)O-R^6$、$N(R^7)S(O)_2(R^6)$、-$N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)$、S(O)$_2R^9$、S(O)$_2N(R^7)(R^8)$、S(O)(NH)R^7、S(O)$(NR^7)NR^8$

任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-9}烷基;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}炔基;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}烯基;

任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基;

任选地被一个或多个R^5取代的4-12元杂环基;或者

任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基;或者

当X为N时,R^2选自:

H、-C(O)-R^5、-C(O)-$N(R^7)(R^8)$、S(O)$_2R^9$、S(O)$_2N(R^7)(R^8)$、S(O)(NH)R^7、S(O)$(NR^7)NR^8$

任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-9}烷基;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}炔基;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}烯基;

任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基;

任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基;

任选地被一个或多个R^5取代的4-12元杂环基;或者

任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基;或者

R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成

任选地被一个或多个R^{10}取代的C_{3-11}环烷基;

任选地被一个或多个R^{10}取代的4-7元单环杂环基;

任选地被一个或多个R^{10}取代的6-12元双环杂环基;

任选地被一个或多个R^{5}取代的5-11元杂芳基;

任选地被一个或多个R^{5}取代的C_{6-10}芳基;

其中任何3-11元环烷基或4-11元杂环基是单环、双环、稠合双环、螺环或桥连的,任选地被一个或多个R^{9}取代;

其中任何6-12元杂芳基或C_{6-10}芳基是单环、双环、稠合双环的;

L选自:C(O)-;O-R^{6}、C(O)-R^{6}、C(O)-N(R^{7})(R^{8})、N(R^{7})(R^{8})、N(R^{7})C(O)-R^{6}、N(R^{7})C(O)O-R^{6}、N(R^{7})S(O)$_2$(R^{6})、N(R^{7})C(O)-N(R^{7})(R^{8})、S(O)$_2$$R^{9}$、S(O)$_2$N($R^{7}$)($R^{8}$)、S(O)(NH)$R^{7}$、S(O)(N$R^{7}$)N$R^{8}$、$R^{6}$(CO)、$R^{6}$S(O)$_2$-、$R^{6}$S(O)$_2$N($R^{7}$);

任选地被一个或多个R^{9}取代的C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基、C_{2-6}亚炔基;

任选地被一个或多个R^{5}取代的C_{3-10}环烷基;

任选地被一个或多个R^{5}取代的4-7元单环杂环基;

任选地被一个或多个R^{9}取代的6-12元双环杂环基;

任选地被一个或多个R^{5}取代的5-10元杂芳基;或者

R^{1}和L与它们所连接的原子一起形成

任选地被一个或多个R^{9}取代的C_{3-11}环烷基;

任选地被一个或多个R^{5}取代的4-11元单环杂环基;

任选地被一个或多个R^{9}取代的6-12元双环杂环基;

任选地被一个或多个R^{5}取代的5-11元杂芳基;

其中3-11元环烷基或4-11元杂环基是单环、双环、稠合双环、螺环或桥连的,任选地被一个或多个R^{9}取代;

R^{3}和R^{4}各自独立地选自:

H、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^{6}、C(O)-R^{6}、C(O)-N(R^{7})(R^{8})、N(R^{7})(R^{8})、N(R^{7})C(O)-R^{5}、N(R^{7})C(O)O-R^{5}、N(R^{7})S(O)$_2$(R^{5})、N(R^{7})C(O)-N(R^{7})(R^{8})、S(O)$_2$$R^{9}$、S(O)$_2$N($R^{7}$)($R^{8}$)、S(O)(NH)$R^{7}$、S(O)(N$R^{7}$)N$R^{8}$

任选地被一个或多个R^{5}取代的C_{1-5}烷基;或

任选地被一个或多个R^{5}取代的C_{3-10}环烷基;

任选地被一个或多个R^{5}取代的5-10元杂芳基;

任选地被一个或多个R^{5}取代的C_{6-10}芳基;或者

任选地被一个或多个R^{5}取代的4-7元杂环基;或者

R^{2}和R^{3}与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R^{10}取代的4-10元环烷基或4-10元杂环;

其中4-11元环烷基或4-11元杂环基是单环、双环、稠合双环、螺环或桥连的,任选地被一个或多个R^{10}取代;或者

R^{3}和R^{4}与它们所连接的原子一起形成4-12元环烷基或4-12元杂环;任选地被一个或多个R^{10}取代,其中4-12元环烷基或4-12元杂环基是单环、双环、稠合双环、螺环或桥连的,任选地被一个或多个R^{10}取代;

Q选自:3-12元环烷基、4-12元杂环,其中任何环烷基和杂环是单环或双环的,其中任何双环环烷基和杂环是桥连、稠合或螺合的,任选地被一个或多个R^9取代;

Z选自:

任选地被一个或多个R^{13}取代的5-10元杂芳基;

任选地被一个或多个R^{13}取代的C_{6-10}芳基;

任选地被一个或多个R^{13}取代的C_{3-12}环烷基;

任选地被一个或多个R^{13}取代的4-12元杂环基;

其中任何5-12元杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{3-12}环烷基或4-12元杂环基是单环、双环、稠合双环或螺环的,任选地被一个或多个R^9取代;

R^5独立地选自:H、氧代基、羟基、卤代基、$-NO_2$、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、C_{1-8}卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}环烷基)、-O(C_{1-8}卤代烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(杂环基)、$-NH_2$、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}环烷基)、-NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-NH(杂环基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-N(C_{1-8}卤代烷基)$_2$、-N(芳基)$_2$、-N(杂芳基)$_2$、-N(杂环基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}环烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}环烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}卤代烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(杂芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(杂环基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}环烷基)、-C(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)(芳基)、-C(O)(杂芳基)、-C(O)(杂环基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}环烷基)、-C(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂芳基)、-C(O)O(杂环基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}环烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(杂芳基)、-C(O)NH(杂环基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}卤代烷基)$_2$、-C(O)N(芳基)$_2$、-C(O)N(杂芳基)$_2$、-C(O)N(杂环基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)(杂环基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(杂芳基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(杂芳基)、-NHC(O)NH(杂环基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}环烷基),其中任何烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个卤代基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}卤代烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}环烷基)、-NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-NH(杂环基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)(杂环基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(杂芳基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{3-9}环烷基)、-S(O)(N C_{1-9}烷基)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(芳基)、-S(O)(NH)(杂芳基)、S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}环烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}卤代烷基)、-S(O)$_2$(芳基)、-S(O)$_2$(杂芳基)、-S(O)$_2$

(杂环基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)$_2$NH(芳基)、-S(O)$_2$NH(杂芳基)、-O(C_{3-15}环烷基)、-O(C_{1-8}卤代烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(杂环基)或-O(C_{1-9}烷基)取代;

R^6独立地选自:C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;其中任何烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个R^9取代;

R^7和R^8独立地选自:H、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;其中任何烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个R^9取代;

R^9独立地选自:H、氧代基、羟基、卤代基、-C(O)-、-NO_2、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、C_{1-8}卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}环烷基)、-O(C_{1-8}卤代烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(杂环基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}环烷基)、-NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-NH(杂环基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-N(C_{1-8}卤代烷基)$_2$、-N(芳基)$_2$、-N(杂芳基)$_2$、-N(杂环基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}环烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}环烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}卤代烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(杂芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(杂环基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}环烷基)、-C(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)(芳基)、-C(O)(杂芳基)、-C(O)(杂环基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}环烷基)、-C(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂芳基)、-C(O)O(杂环基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}环烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(杂芳基)、-C(O)NH(杂环基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}卤代烷基)$_2$、-C(O)N(芳基)$_2$、-C(O)N(杂芳基)$_2$、-C(O)N(杂环基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)(杂环基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(杂芳基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(杂芳基)、-NHC(O)NH(杂环基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}环烷基)、-S(C_{1-8}卤代烷基)、-S(芳基)、-S(杂芳基)、-S(杂环基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{3-9}环烷基)、-S(O)(N C_{1-9}烷基)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(芳基)、-S(O)(NH)(杂芳基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}环烷基)、-S(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-S(O)(芳基)、-S(O)(杂芳基)、-S(O)(杂环基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}环烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}卤代烷基)、-S(O)$_2$(芳基)、-S(O)$_2$(杂芳基)、-S(O)$_2$(杂环基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$;

其中任何烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个卤代基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}卤代烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}环烷基)、-NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-NH(杂环基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)(杂环基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷

基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(杂芳基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}环烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}卤代烷基)、-S(O)$_2$(芳基)、-S(O)$_2$(杂芳基),-S(O)$_2$(杂环基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}环烷基)、-O(C_{1-8}卤代烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(杂环基)或-O(C_{1-9}烷基)取代;

R^{10}独立地选自:H、氧代基、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选地被一个或多个R^5取代的3-11元烷基螺环或任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂螺环;

R^{11}独立地选自:H、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选地被一个或多个R^5取代的3-11元烷基螺环或任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂螺环;

R^{13}独立地选自:H、氧代基、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,任选地被一个或多个R9取代;

R^{14}选自:H、氧代基、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基;

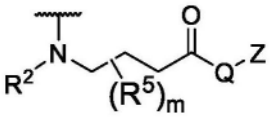
R^{15}选自:H、氧代基、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$环烷基或4-12元杂环基、任选地被一个或多个$R^5$取代的3-11元烷基螺环或任选地被一个或多个$R^5$取代的4-11元杂螺环;并且

R^{16}选自:H、氧代基、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-5}环烷基或4-12元杂环基,任选地被一个或多个R^5取代。

2.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中R^4是CF_3。

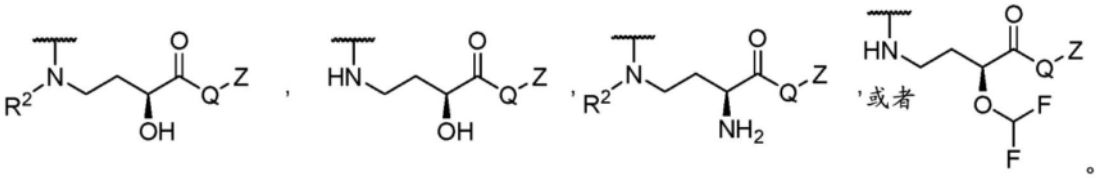
3.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中X是NH。

4.根据权利要求1或2中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中X是N并且R^1和L任选地被一个或多个R^5取代,

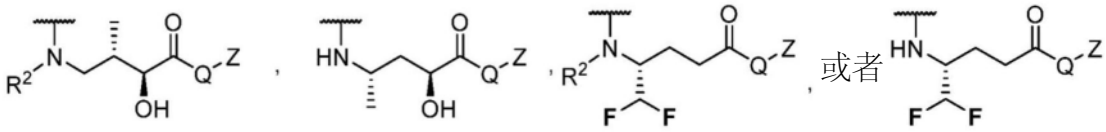


其中m为0至5,包括0和5。

5.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中X、R^1、R^2和L是:

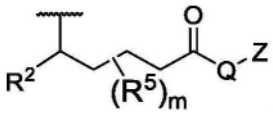


6.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X、R^1、R^2和L是:



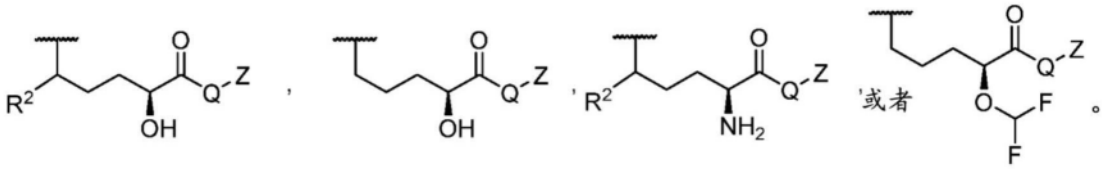
7.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中X是C、CH或CH_2。

8.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中X是C或CH并且R^1和L任选地被一个或多个R^5取代

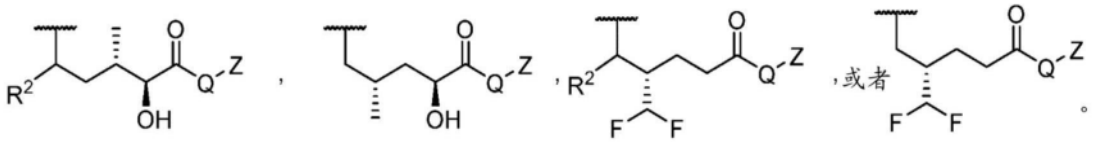


其中m为0至5,包括0和5。

9.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中X、R^1、R^2和L是:



10.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中X、R^1、R^2和L是:

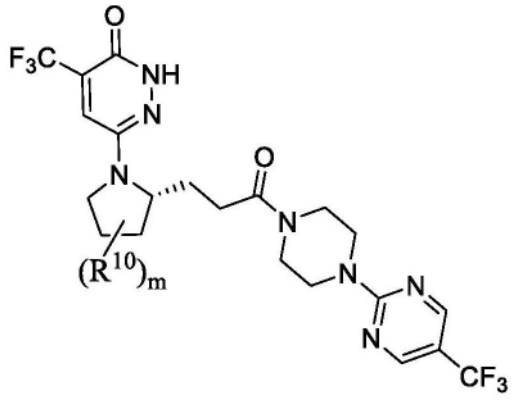


11.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中X是任选地被一个或多个R^5取代的3-7元环烷基;或者任选地被一个或多个R^5取代的4-7元杂环烷基;并且R^1和L任选地被一个或多个R^5取代。

12.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构

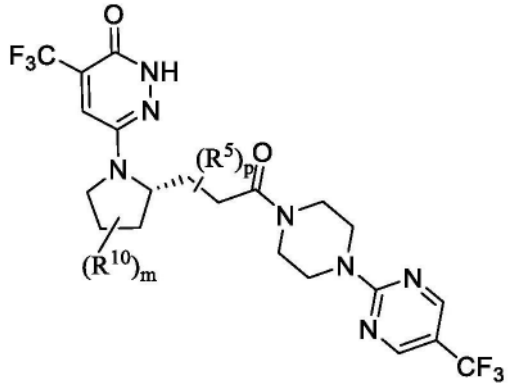
体的混合物或氘化类似物,其中R^1和R^2稠合形成吡咯并吡啶,所述吡咯并吡啶任选地被一个或多个R^{10}取代。

13.根据权利要求1、2或12所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中所述化合物由式Ia表示:



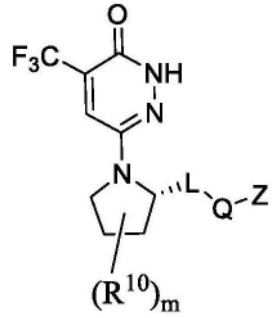
Ia,其中m为0至5,包括0和5。

14.根据权利要求1、2或12所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中所述化合物由式Ib表示:



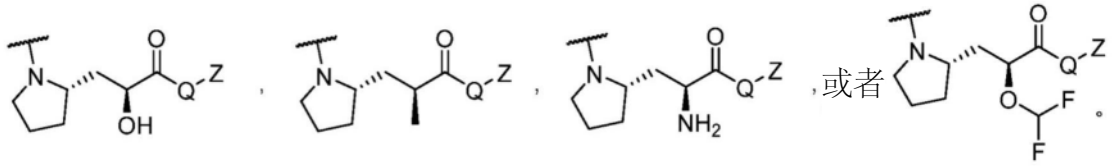
Ib,其中m为0至5,包括0和5,并且p为0至5,包括0和5。

15.根据权利要求1、2或12所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中所述化合物由式Ic表示:

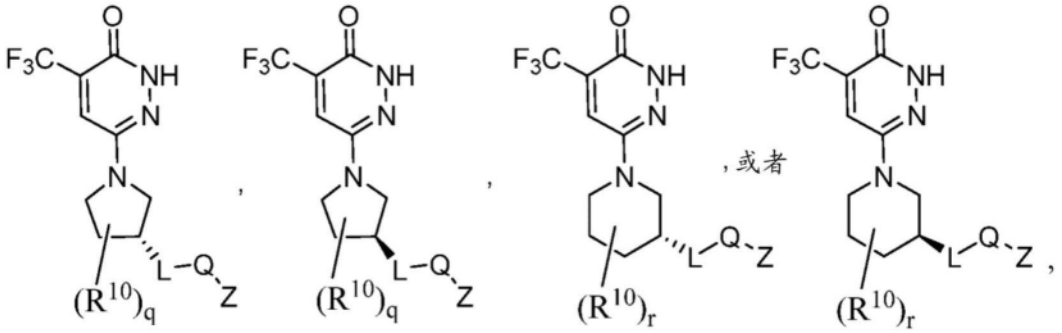


Ic,其中n为0至5,包括0和5。

16.根据权利要求1、2或12所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中X、R^1、R^2、L、Q和Z是:



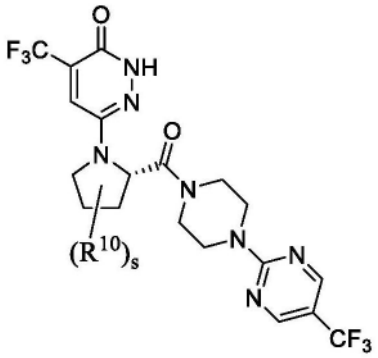
17.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中所述化合物由式Id、Ie、If或Ig表示:



其中q为0至6,包括0和6; 其中r为0至8,包括0和8,

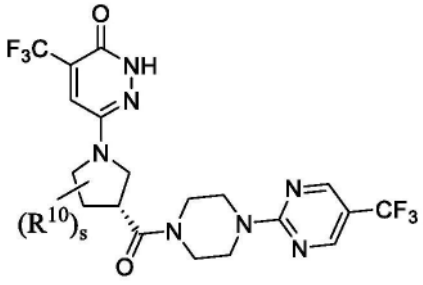
Id Ie If 或 Ig。

18.根据权利要求1、2或12所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,所述化合物由式Ih表示:



Ih,其中s为0至6,包括0和6。

19.根据权利要求1、2或12所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,所述化合物由式Ii表示:

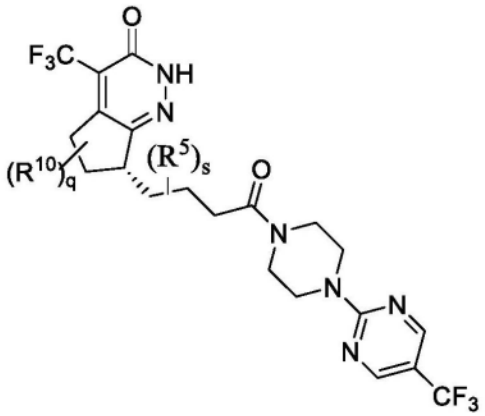


Ii,其中s为0至6,包括0和6。

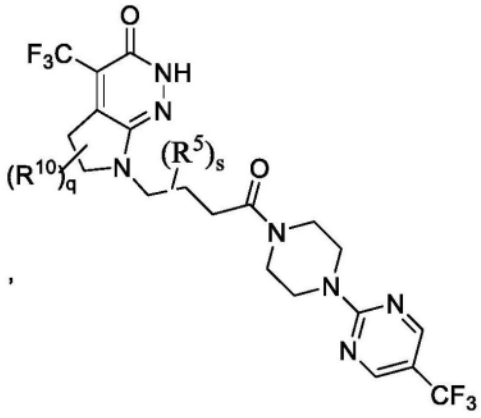
20.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成稠合环烷基或稠合杂

环基。

21.根据权利要求1、2或12所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中所述化合物由式Ij或Ik表示:



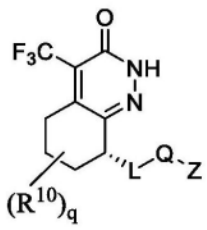
Ij



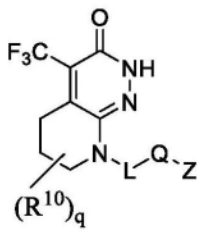
Ik;

其中q独立地为0至6,包括0和6。

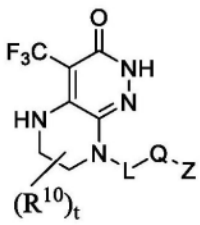
22.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中所述化合物由式Il、Im、In、Io或Ip表示:



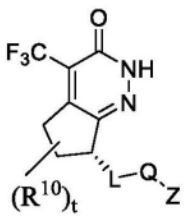
Il



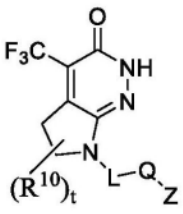
Im



In



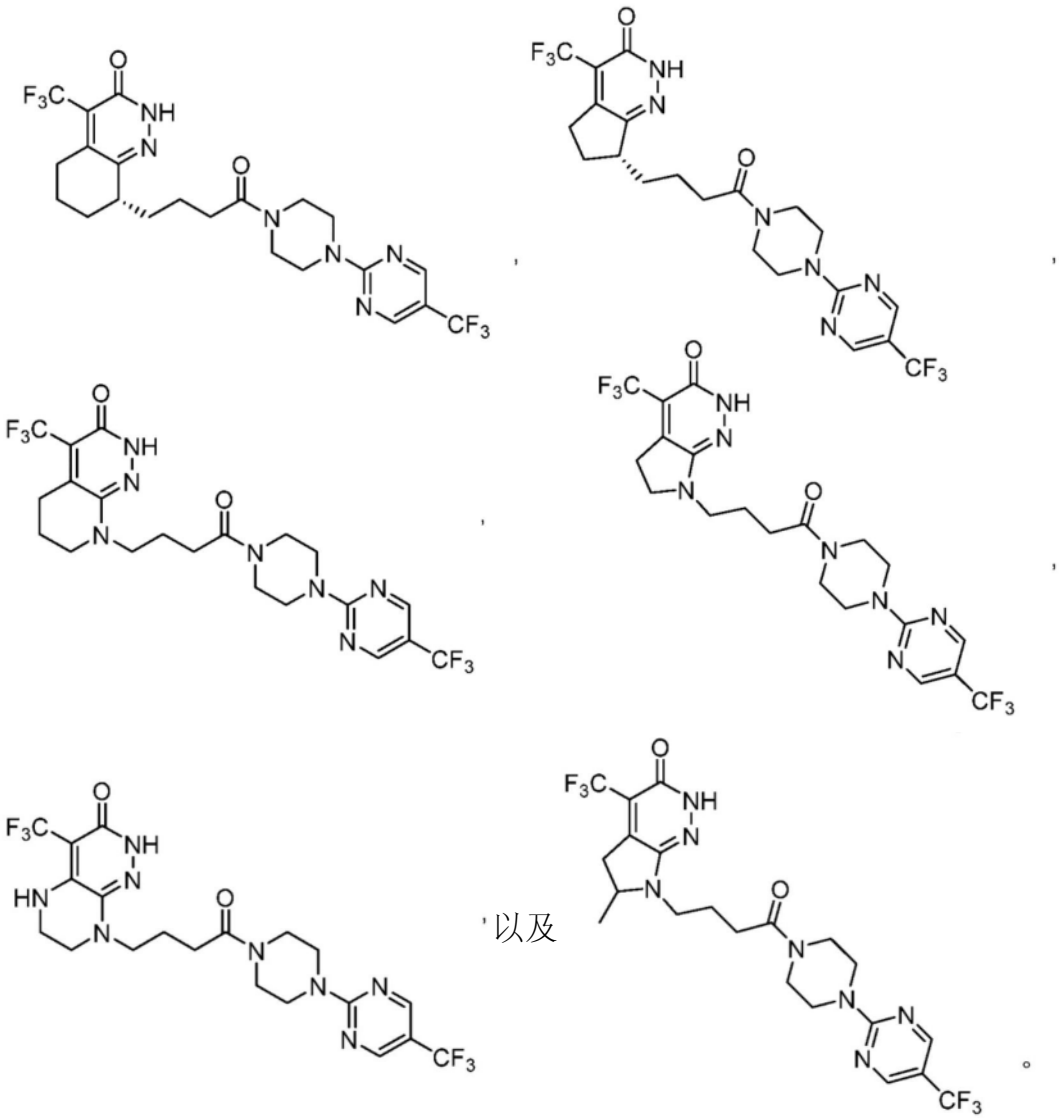
Io



Ip,

其中q为0至6,包括0和6,并且t为0至4,包括0和4。

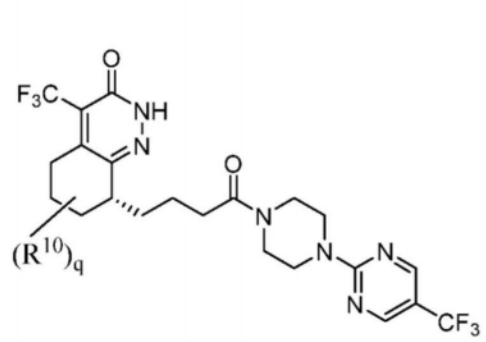
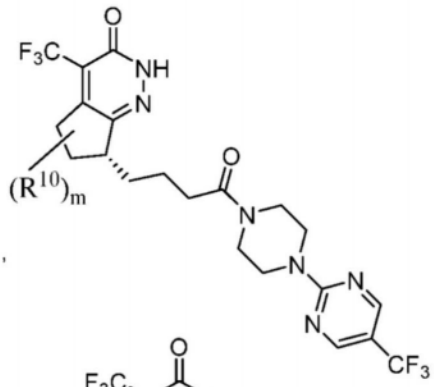
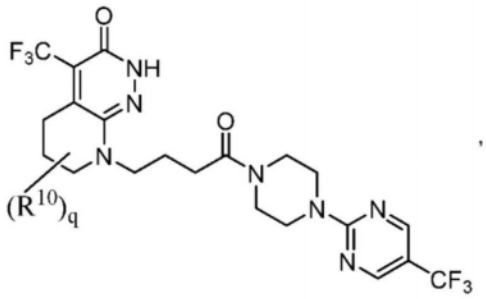
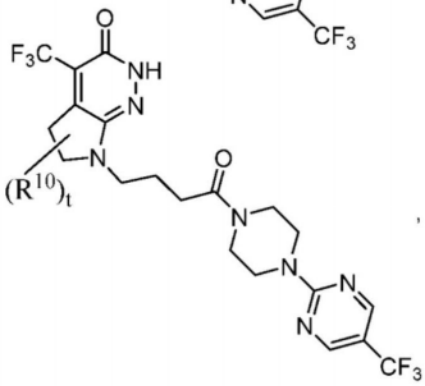
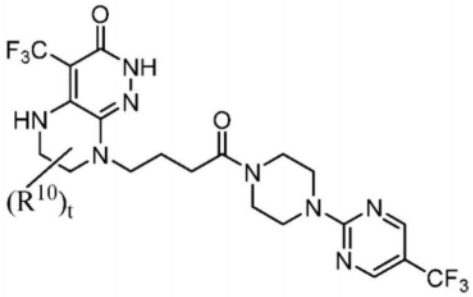
23.根据权利要求22所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



以及

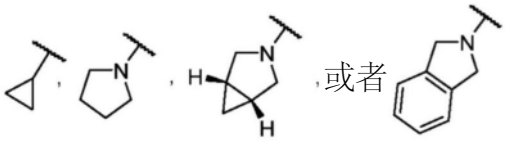
。

24.根据权利要求22所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:

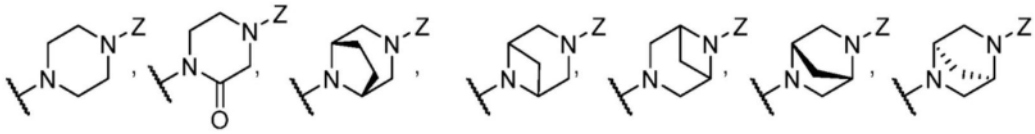
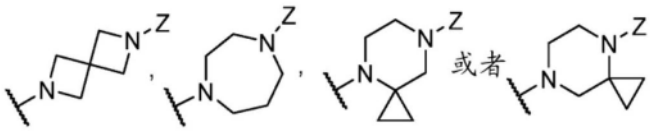
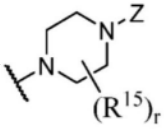






其中q为0至6,包括0和6;m为0至5,包括0和5;并且t为0至4,包括0和4。

25.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中R^3是

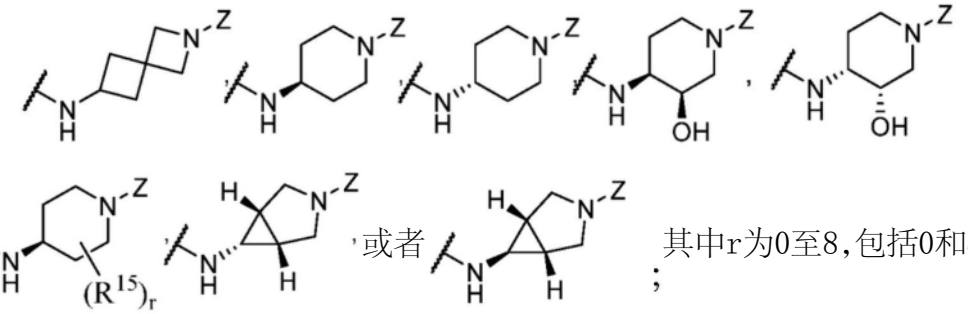
H,Cl,CH_3,或者。

26.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Q是:



或者,或者;

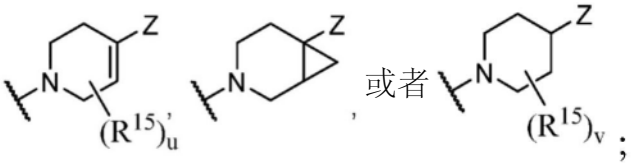
其中r为0至8,包括0和8。

27.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Q是:



其中r为0至8,包括0和8。

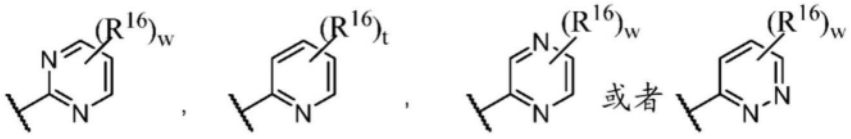
28.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Q是:



其中u为0至7,包括0和7;并且v为0至9,包括0和9。

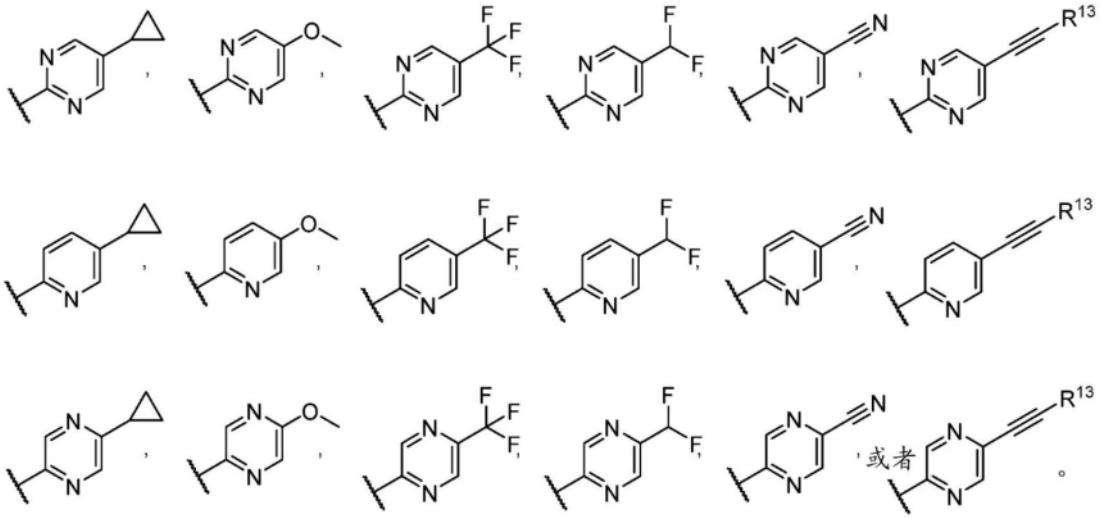
29.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中L是C_{1-6}亚烷基,所述C_{1-6}亚烷基任选地被一个或多个R^{10}取代。

30.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Z选自:

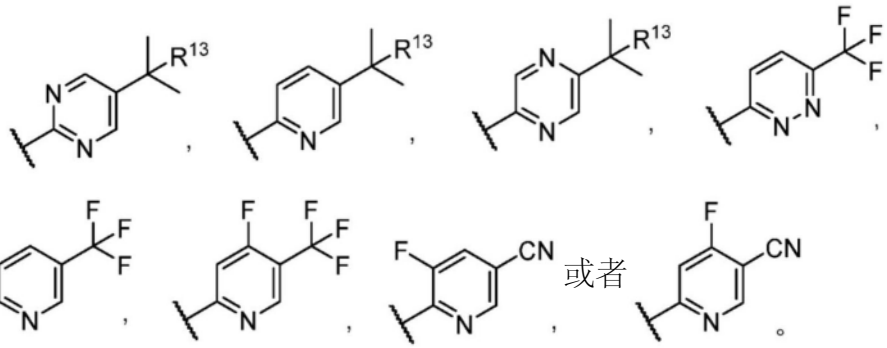


其中w为0至3,包括0和3;并且t为0至4,包括0和4。

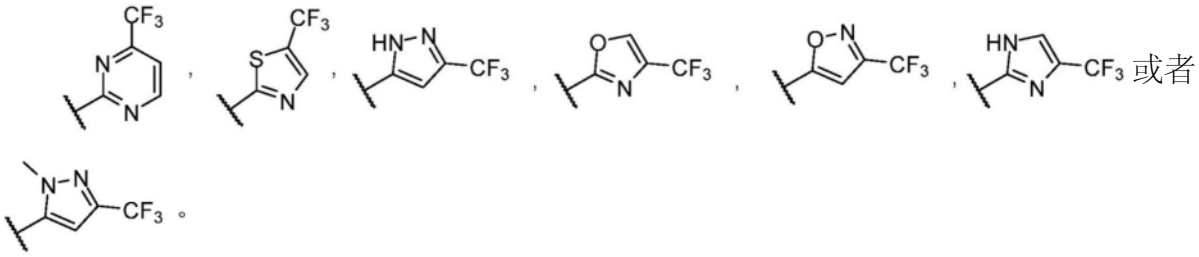
31.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Z选自:



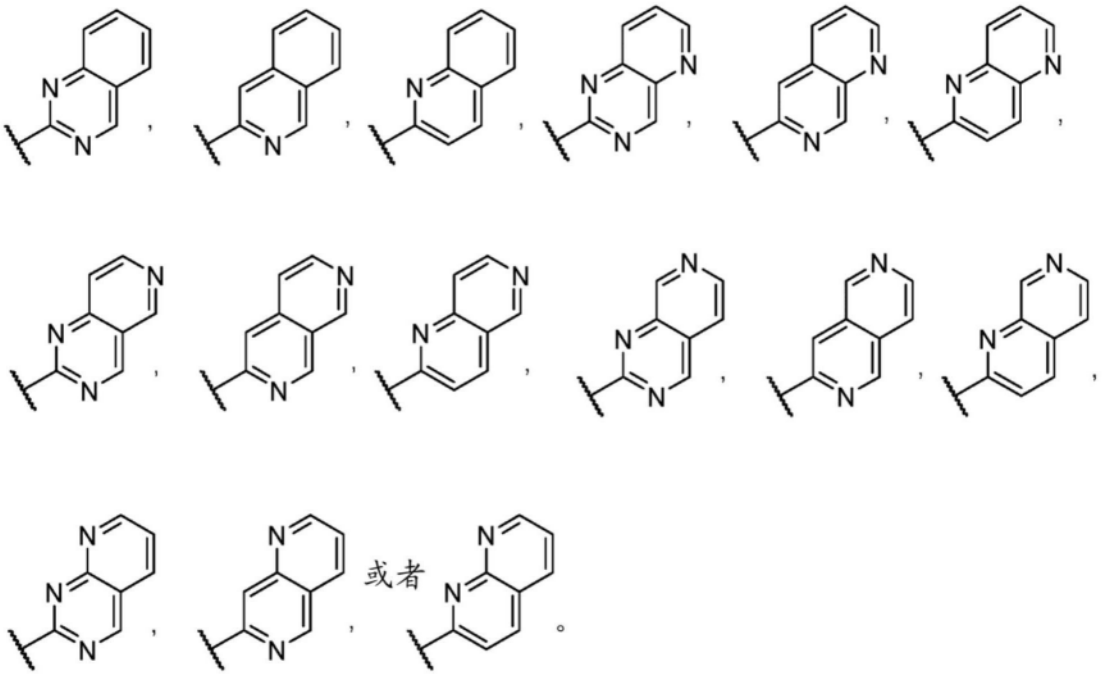
32.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Z选自:



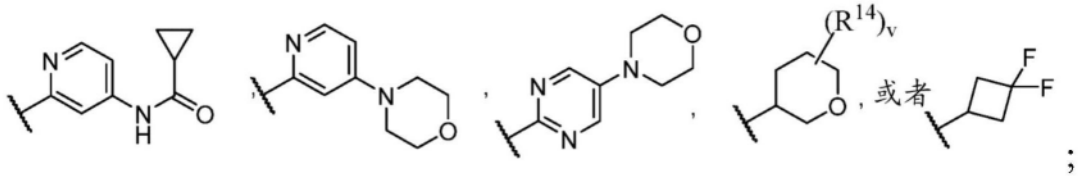
33.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Z选自:



34.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Z选自:

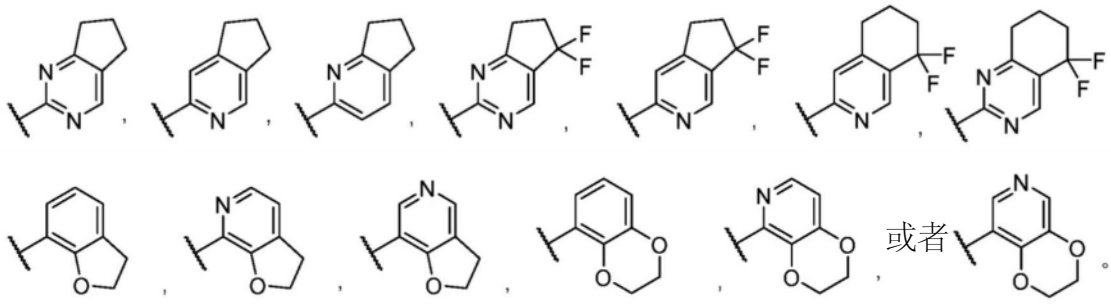


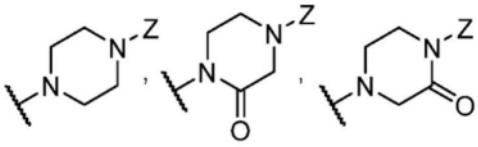
35.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Z选自:

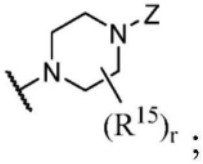


其中v为0至9,包括0和9。

36.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Z选自:

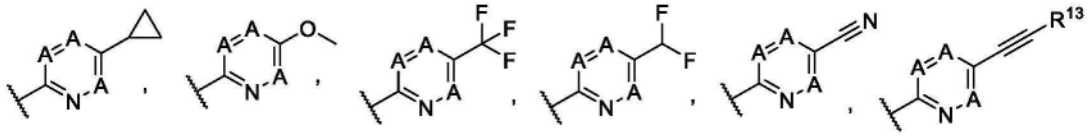


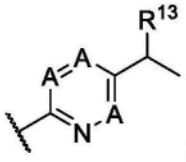
37.根据权利要求1或2所述的化合物,或药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Q选自:或者



其中r为0至8,包括0和8。

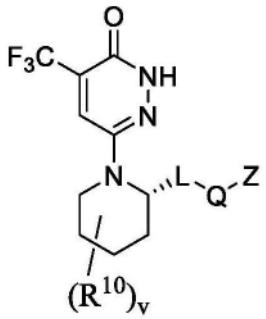
38.根据权利要求1或2所述的化合物,或药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中Z选自:



或者其中每个A独立地为CH或N;

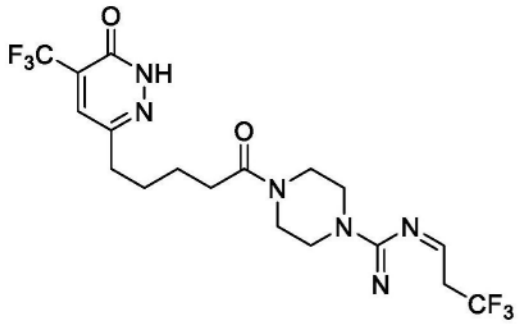
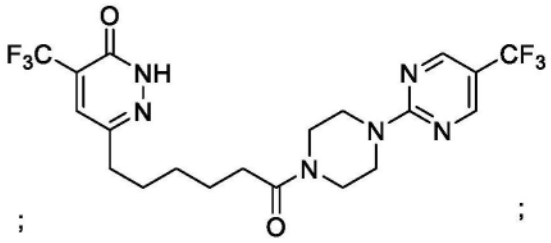
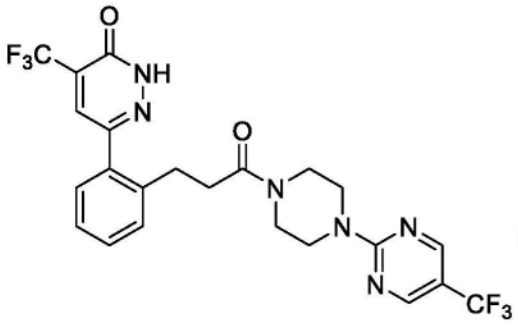
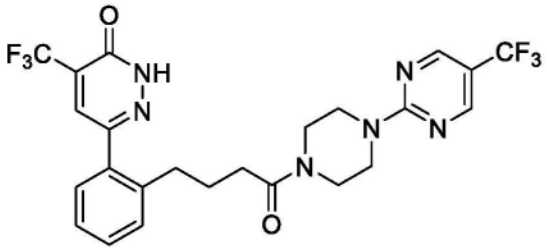
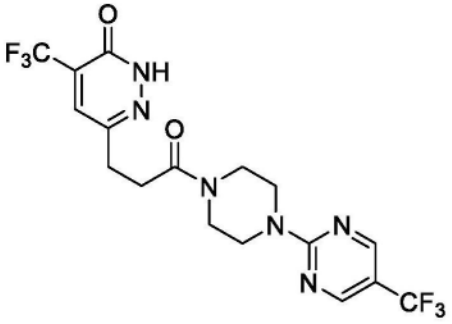
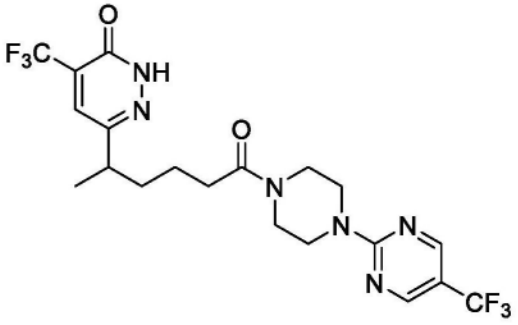
或其药学上可接受的盐。

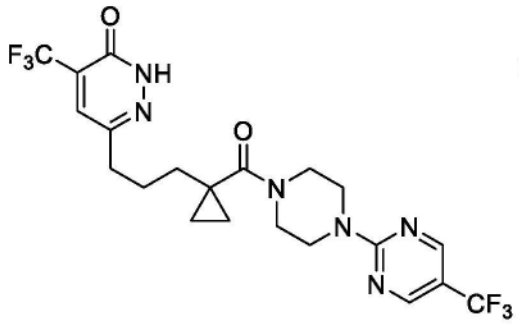
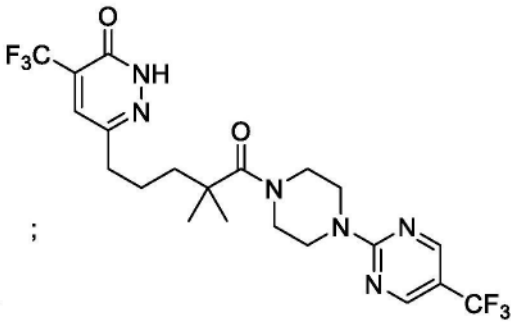
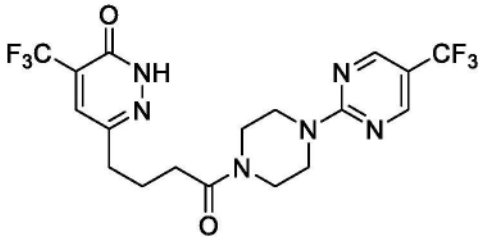
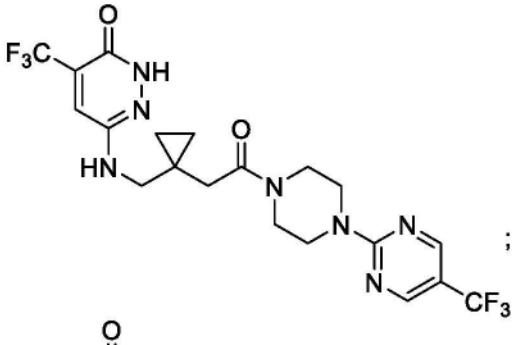
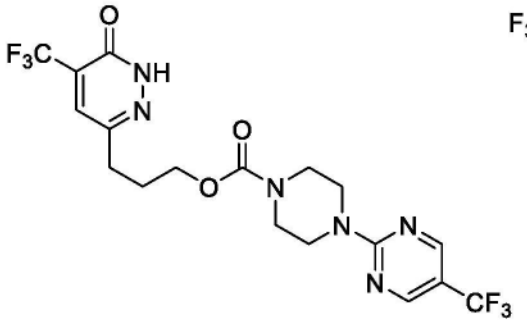
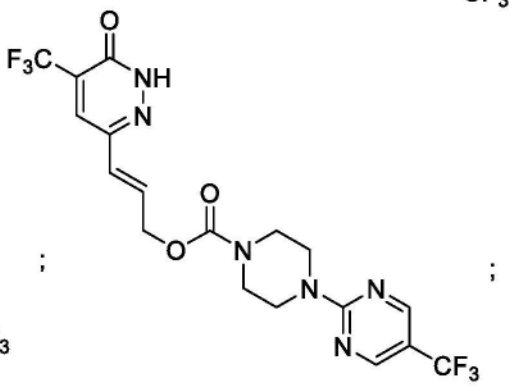
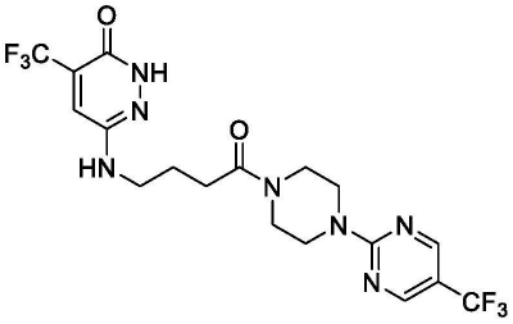
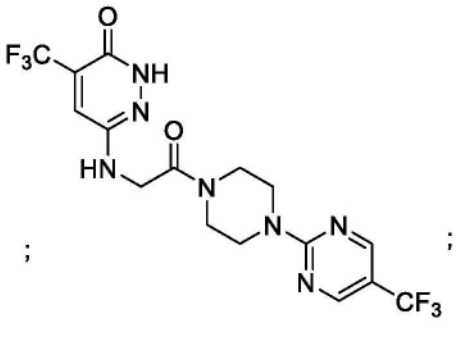
39.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中所述化合物由式Iq表示:

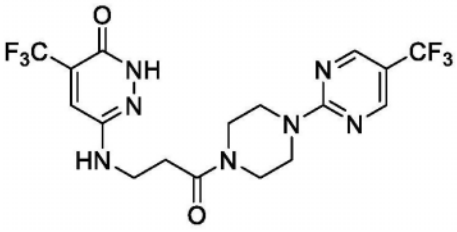
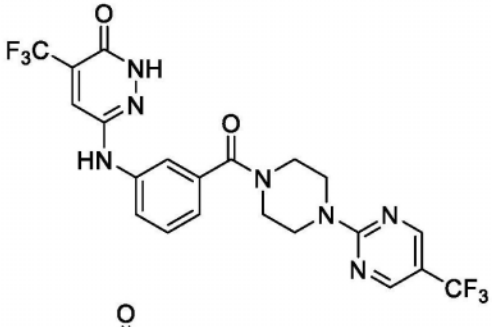
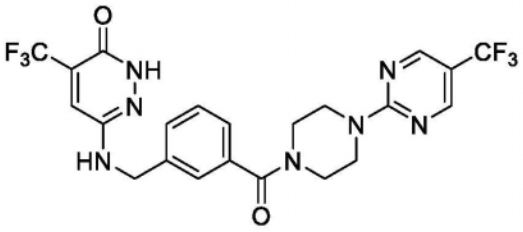
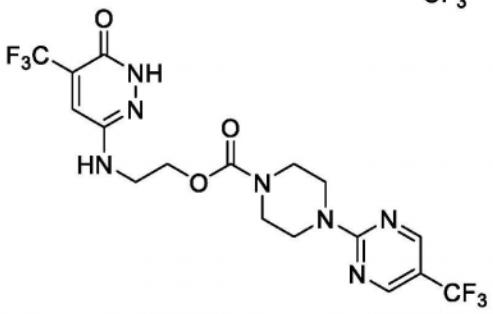
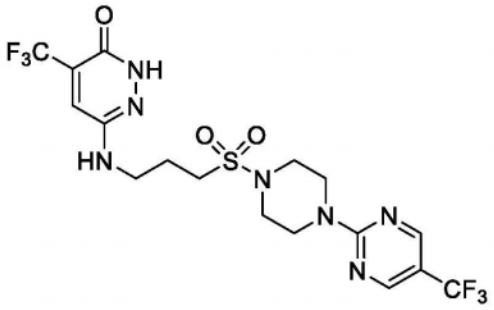
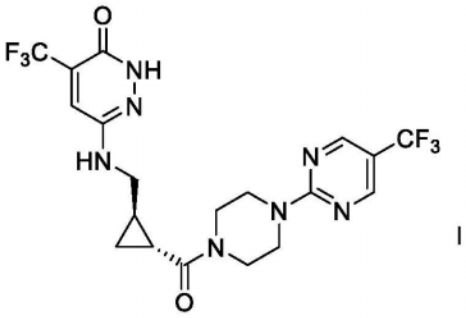
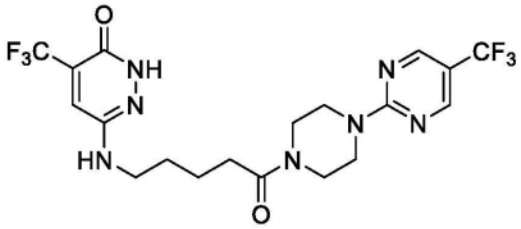
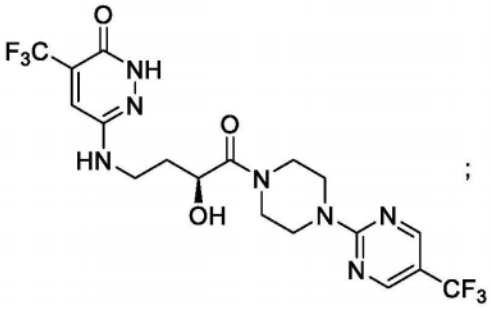


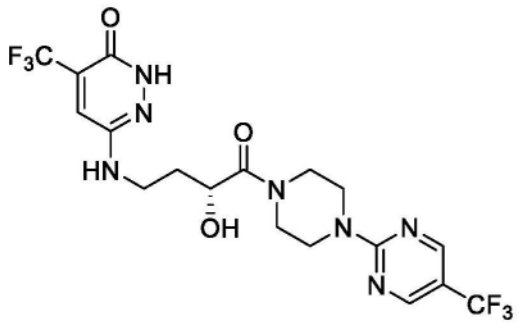
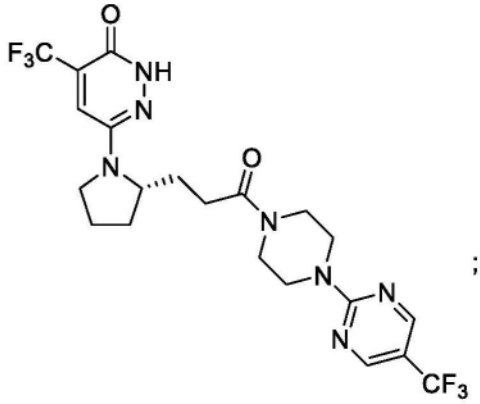
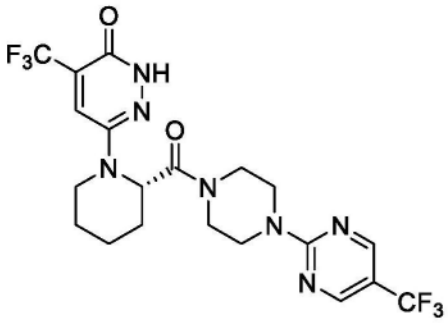
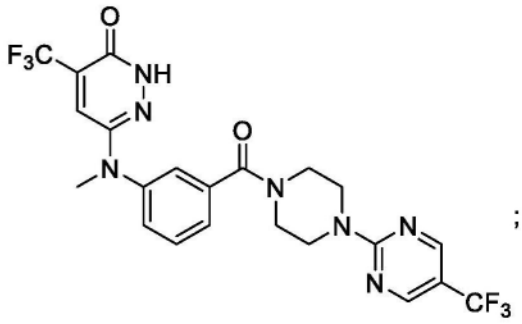
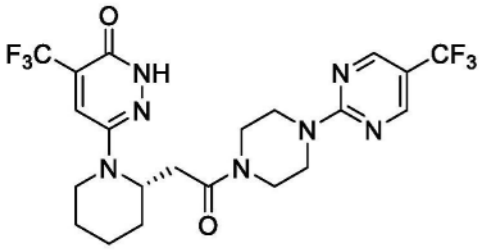
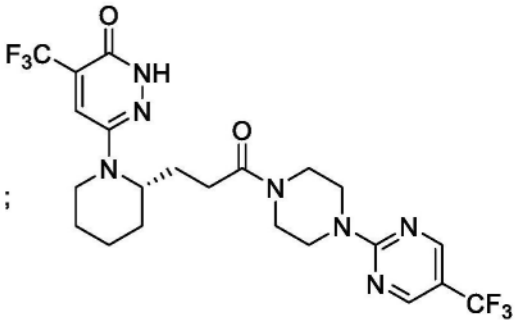
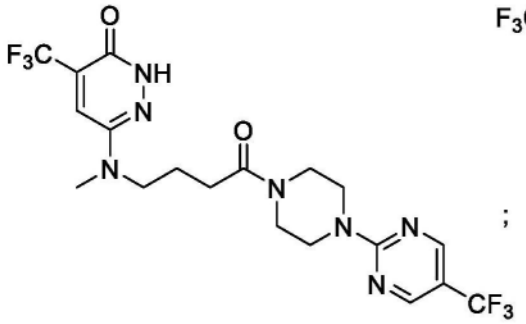
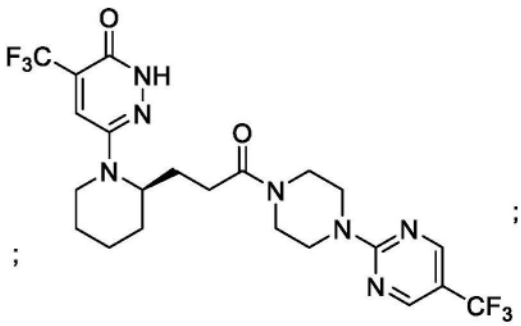
Iq,其中v是0至9,包括0和9。

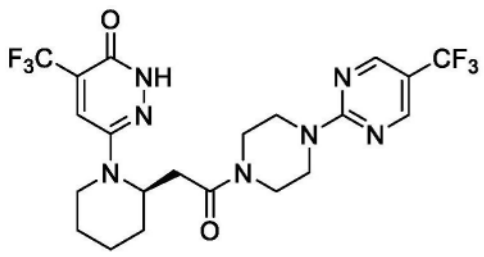
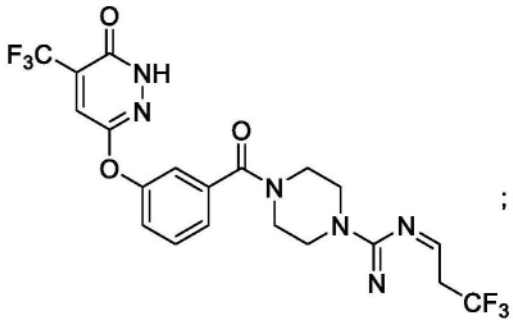
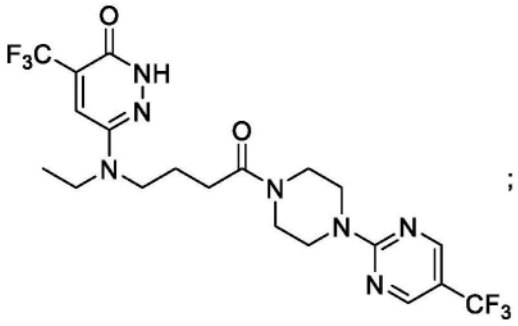
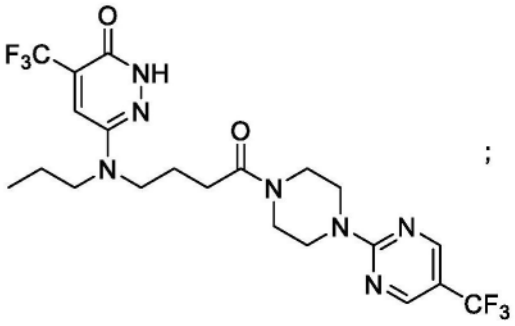
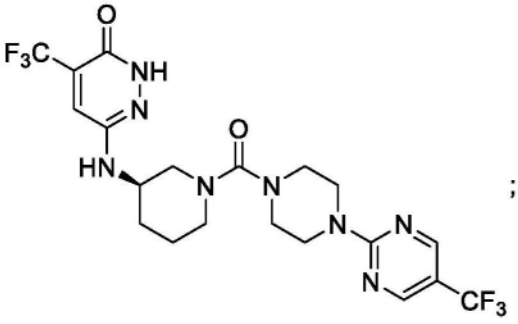
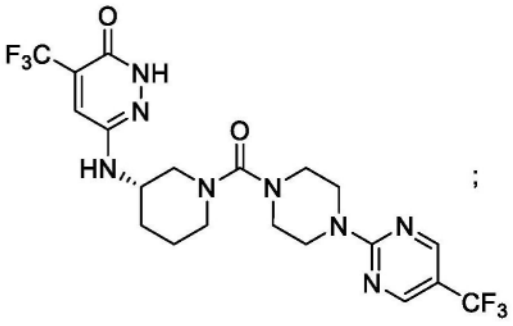
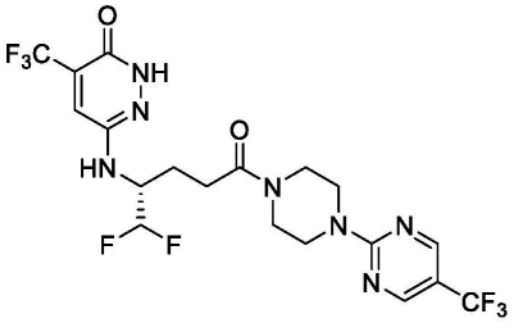
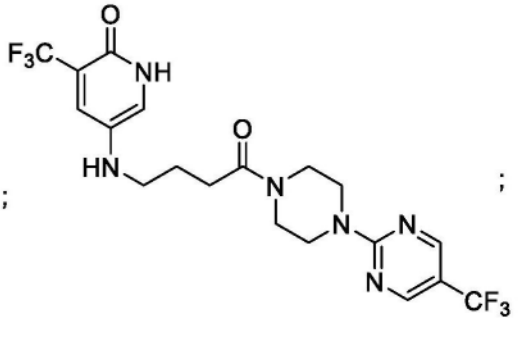
40.一种化合物,所述化合物选自由以下项组成的组:

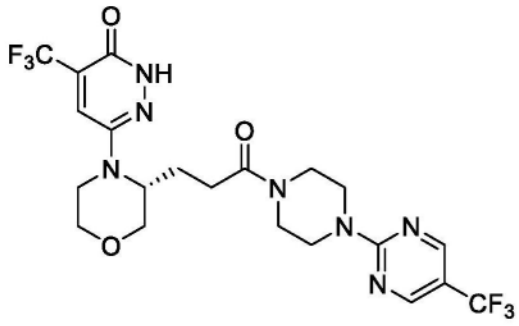
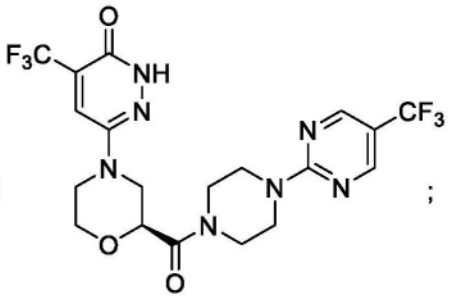
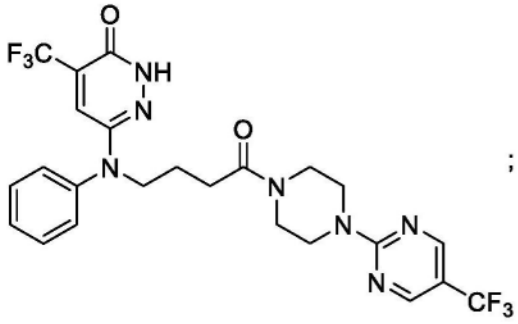
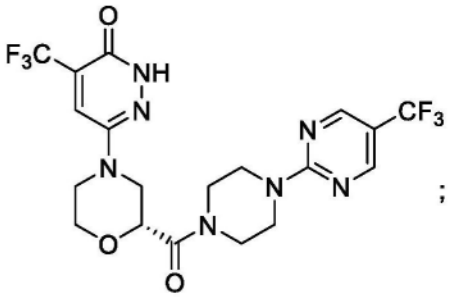
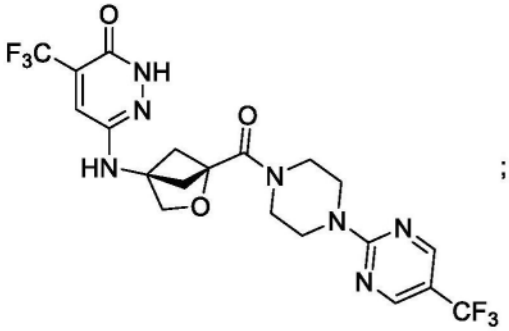
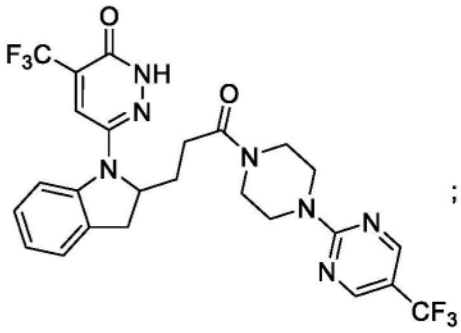
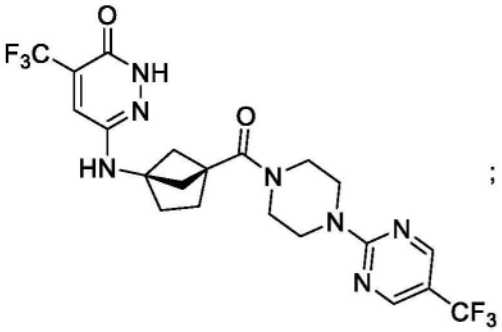
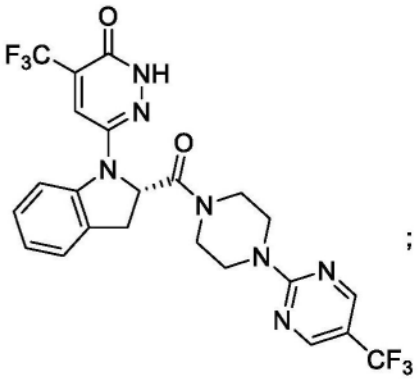

;

;

;

;

;

;

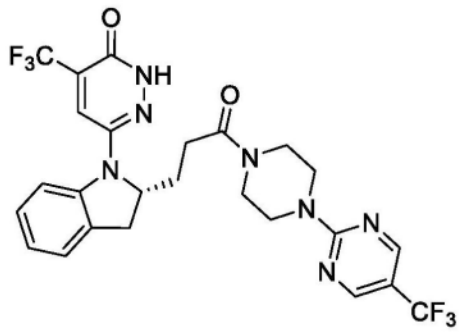
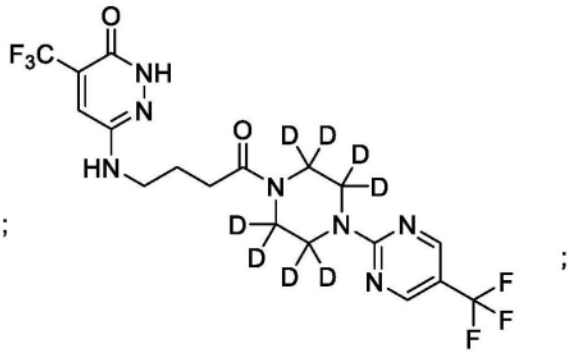
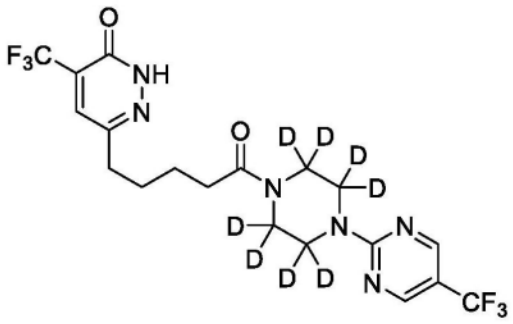
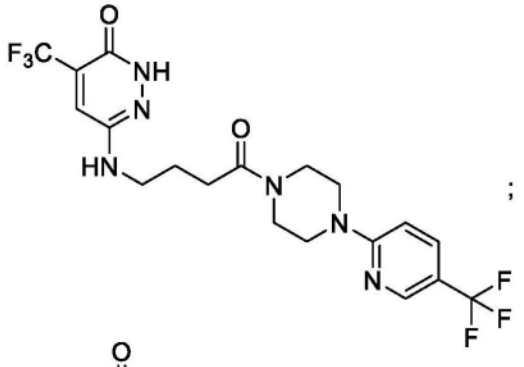
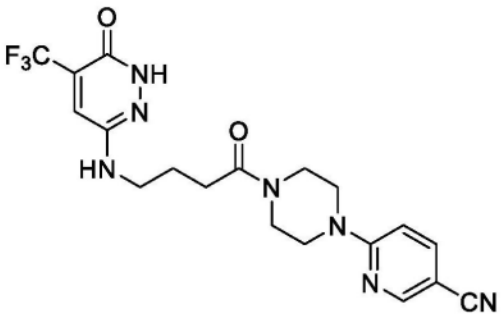
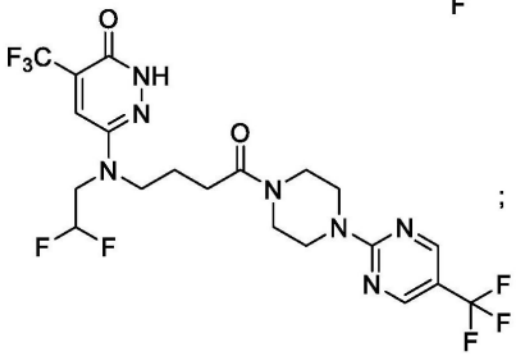
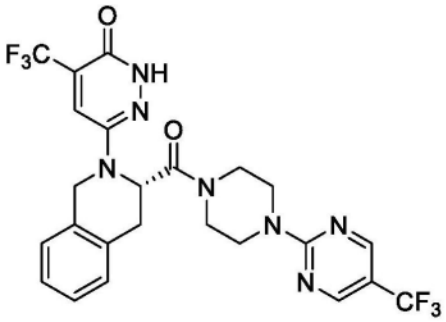
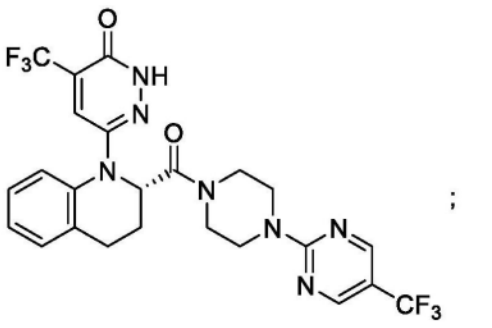

;

;

;

;

;

;

;


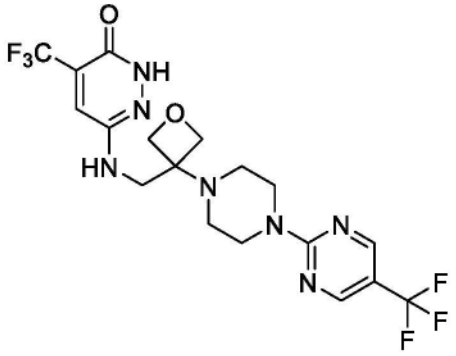
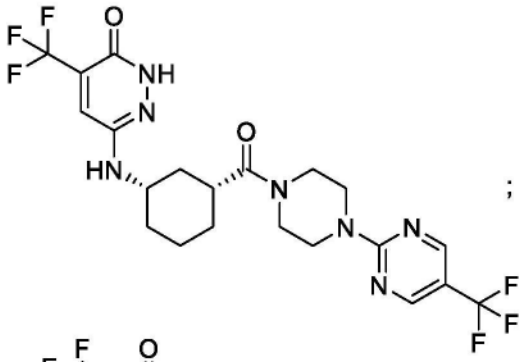
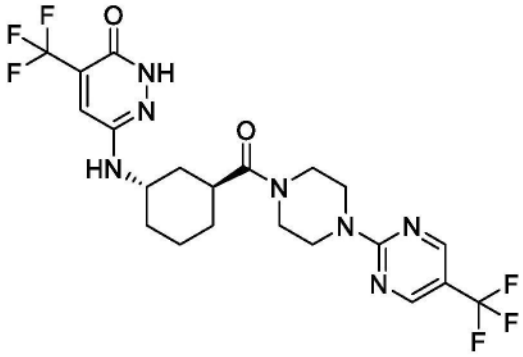
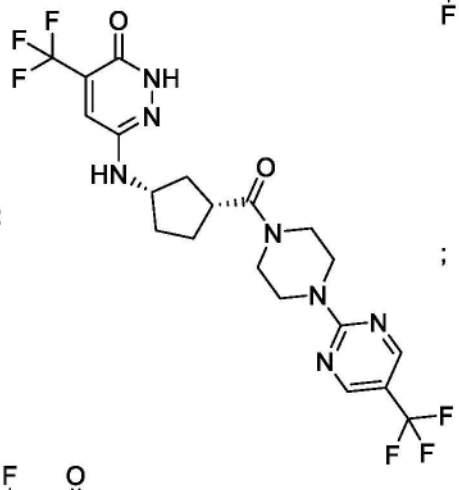
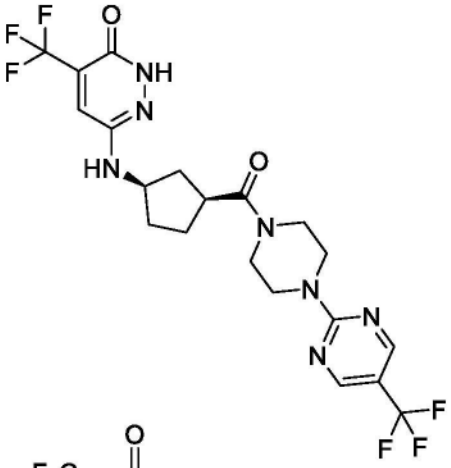
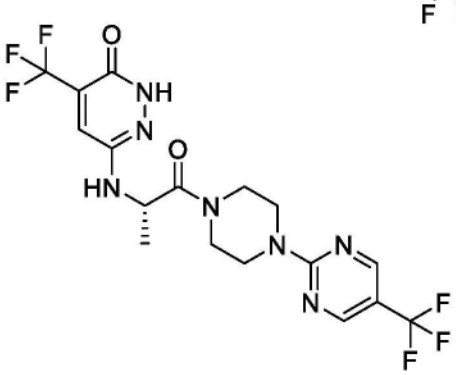
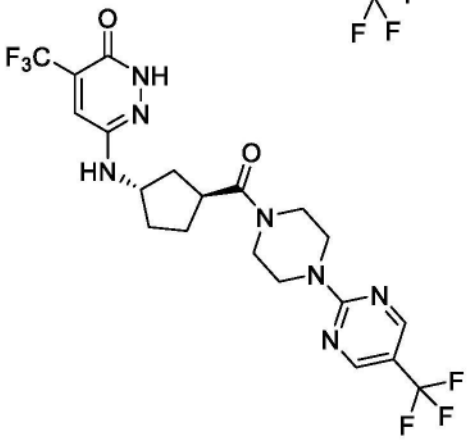
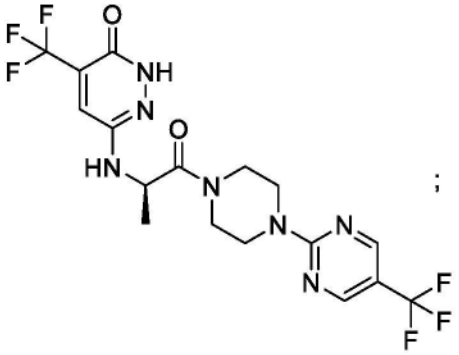

;

;

;

;

;

I

;

;

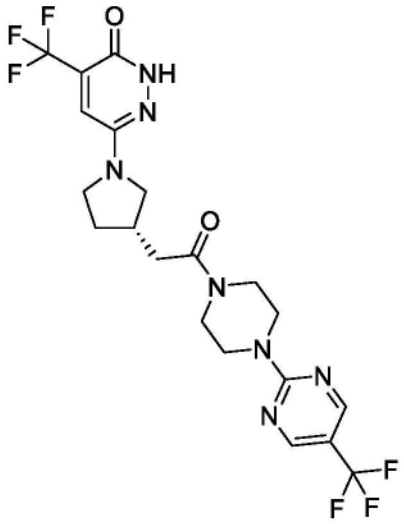
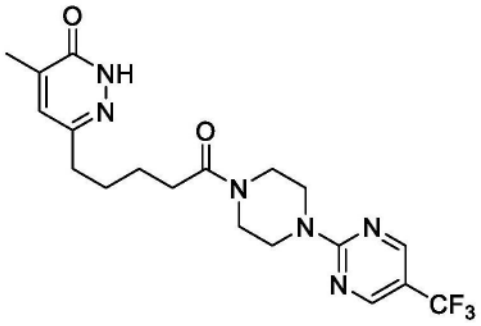
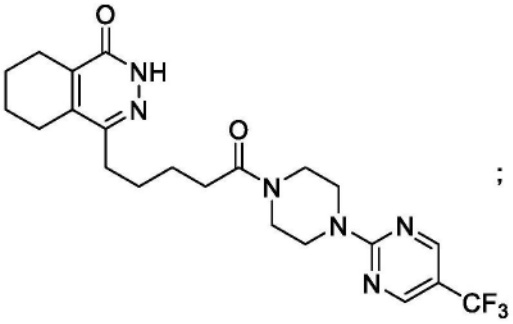
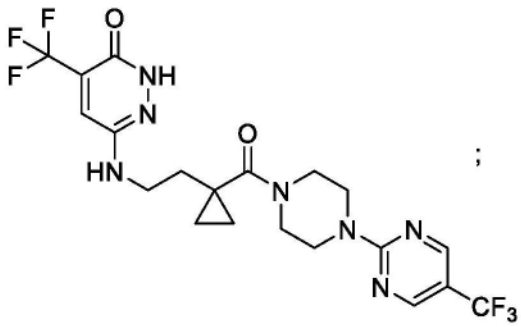
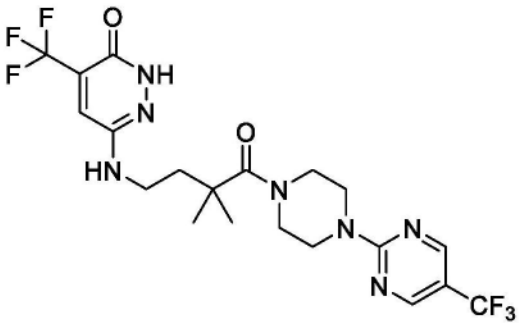
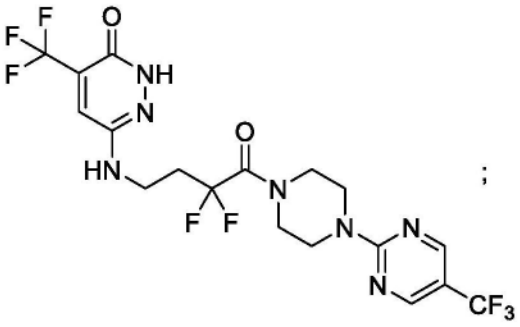
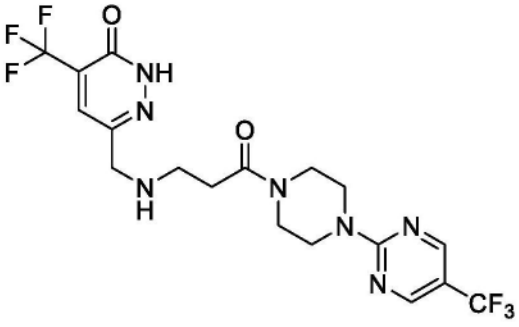
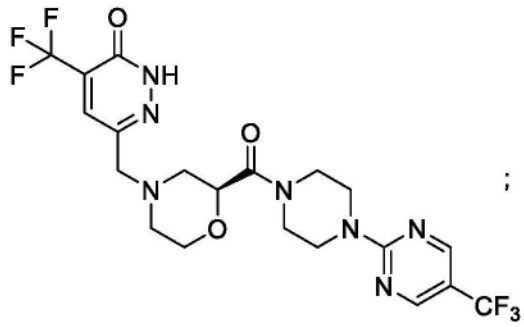

;

;

;

;

;

;

;

;

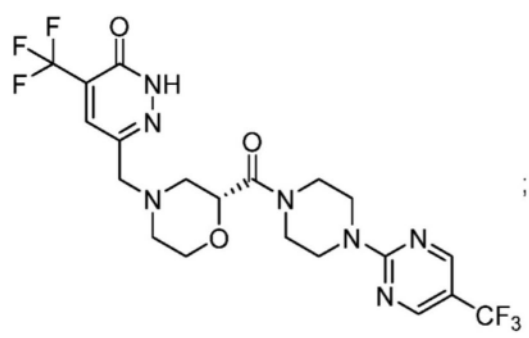
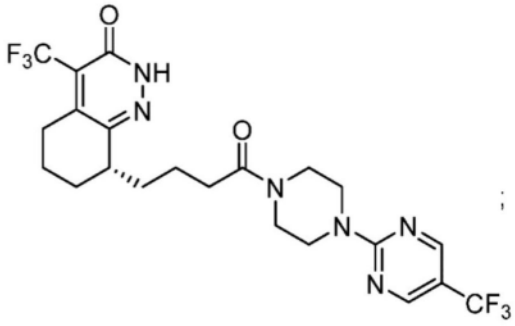
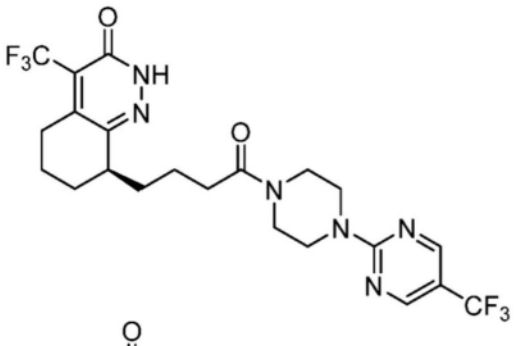
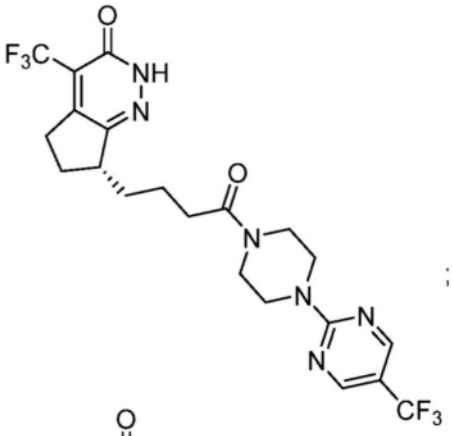
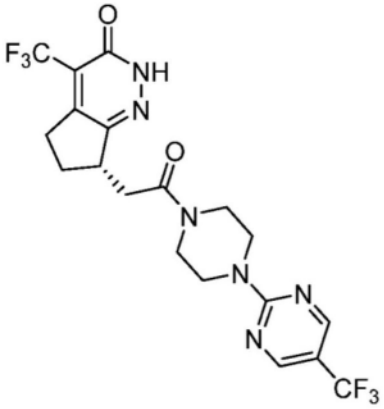
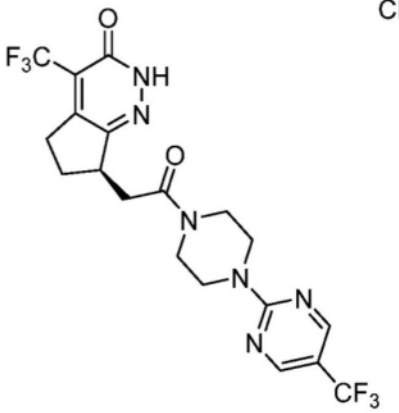

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;



;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

；以及

，

或其药学上可接受的盐。

41.一种药物组合物，所述药物组合物包含根据权利要求1至39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物，以及药学上可接受的载体。

42.一种治疗癌症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用根据权利要求1至39所述的化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物，或根据权利要求40所述的组合物。

吡地嗪-3(2H)-酮衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年10月28日提交的美国临时申请63/273,071号的优先权,该美国临时申请以其全文并入本文以用于所有目的。

背景技术

[0003] 二磷酸腺苷(ADP)-核糖基化是在病毒、细菌和真核生物中发现的非常保守的翻译后修饰。ADP-核糖基化由蛋白质的ADP-核糖基转移酶(ART)超家族的成员催化,这些成员经由靶分子上的N-糖苷键、O-糖苷键或S-糖苷键将ADP-核糖从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+)转移到底物上。ART的一个子集是聚(腺苷二磷酸-核糖)聚合酶(PARP)。PARP是调控基本细胞过程(包括基因表达、蛋白质降解和多种细胞应激反应)的17种已知酶的家族(M.S.Cohen,P.Chang,Insights into the biogenesis,function,and regulation of ADP-ribosylation.(Nat.Chem Biol 14,236-243(2018))。癌细胞在应激下存活的能力是基本癌症机制和新型治疗剂的新兴方法。

[0004] 特别感兴趣的是2,3,7,8-四氯二苯并-对-二噁英(TCDD)诱导型聚(ADP核糖)聚合酶(TIPARP),这是一种含有CCCH型锌指结构域的蛋白。(Proc.Nat.Acad.Sci.114(10)2681-2686(2017))。TIPARP也称为PARP7和ARTD14。PARP7充当某些芳基烃受体(AHR)转录靶标的负调控剂。AHR又被许多底物(包括香烟烟雾)激活。已经证实PARP7抑制剂会恢复I型干扰素(IFN)对核酸的信号传导应答,并在携带CT26肿瘤的免疫活性BALB/c小鼠模型中引起肿瘤消退。(Gozgit等人,Cancer Cell 39,1214-1226(2021))。

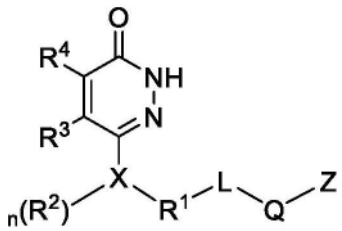
[0005] 目前还没有获批准的PARP7抑制药物。因此,提供具有适于作为药剂施用于哺乳动物特别是人的特性的PARP7抑制化合物将是有用的。WO 2007/138351和WO 2009/063244意在展示PARP抑制剂。WO 2019/212937、WO 2021/087018和WO 2021/087025意在展示PARP7抑制剂。

[0006] 需要用于治疗癌症的PARP7抑制剂。

发明内容

[0007] 本文提供了可用作PARP7抑制剂的化合物和药物组合物。本公开的一些化合物可以与至少一种药学上可接受的赋形剂一起在药物组合物中用于治疗有需要的受试者。

[0008] 本文提供了一种式(I)的化合物:

[0009] 

(I)

[0010] 其中:

[0011] n为0或1；

[0012] X选自：

[0013] C、CH、CR^{11}、O、N，

[0014] 任选地被一个或多个R^5取代的3-10元环烷基；或者

[0015] 任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂环基；

[0016] R^1选自：

[0017] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-5}烷基、C_{1-5}烯基、C_{1-5}炔基；

[0018] O-R^6、NHR^7、NR^7R^8；

[0019] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基；

[0020] 任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂环基；

[0021] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-6}烷基芳基；

[0022] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-6}烷基杂芳基；

[0023] 任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基；

[0024] 任选地被一个或多个R^5取代的5-11元烷基螺环；

[0025] 任选地被一个或多个R^5取代的5-11元杂螺环；

[0026] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基；或者

[0027] C(O)、C(O)O、C(O)NR^7、S(O)$_2R^9$、S(O)$_2N(R^7)(R^8)$、S(O)(NH)R^7、S(O)$(NR^7)NR^8$；条件是：

[0028] 当X为O时，则n为0并且R^1选自：

[0029] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-5}烷基、C_{1-5}烯基、C_{1-5}炔基；

[0030] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基；

[0031] 任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂环基；

[0032] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-6}烷基杂芳基；

[0033] 任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基；

[0034] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基；

[0035] 任选地被一个或多个R^5取代的5-11元烷基螺环；

[0036] 任选地被一个或多个R^5取代的5-11元杂螺环；C(O)或C(O)NR^7；

[0037] 当X为N时，则R^1选自：

[0038] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-5}烷基、C_{1-5}烯基、C_{1-5}炔基；

[0039] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基；

[0040] 任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂环基；

[0041] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-6}烷基芳基；

[0042] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-6}烷基杂芳基；

[0043] 任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基；

[0044] 任选地被一个或多个R^5取代的5-11元烷基螺环；

[0045] 任选地被一个或多个R^5取代的5-11元杂螺环；

[0046] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基；或者

[0047] C(O)、C(O)O、C(O)NR^7、S(O)$_2R^9$、S(O)$_2N(R^7)(R^8)$、S(O)(NH)R^7或S(O)$(NR^7)NR^8$；

[0048] 当X为C时，R^2选自：

[0049] H、卤代基、氧代基、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^5、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^6、N(R^7)S(O)$_2$(R^6)、-N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)(N$R^7$)N$R^8$

[0050] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-9}烷基;

[0051] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}炔基;

[0052] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}烯基;

[0053] 任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基;

[0054] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基;

[0055] 任选地被一个或多个R^5取代的4-12元杂环基;或者

[0056] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基;或者

[0057] 当X为CH和CR^{11}时,R^2选自:

[0058] H、卤代基、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^5、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^6、N(R^7)S(O)$_2$(R^6)、-N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)(N$R^7$)N$R^8$

[0059] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-9}烷基;

[0060] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}炔基;

[0061] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}烯基;

[0062] 任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基;

[0063] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基;

[0064] 任选地被一个或多个R^5取代的4-12元杂环基;或者

[0065] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基;或者

[0066] 当X为N时,R^2选自:

[0067] H、-C(O)-R^5、-C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)(N$R^7$)N$R^8$

[0068] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-9}烷基;

[0069] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}炔基;

[0070] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{2-9}烯基;

[0071] 任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基;

[0072] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基;

[0073] 任选地被一个或多个R^5取代的4-12元杂环基;或者

[0074] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基;或者

[0075] R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成

[0076] 任选地被一个或多个R^{10}取代的C_{3-11}环烷基;

[0077] 任选地被一个或多个R^{10}取代的4-8元单环杂环基;

[0078] 任选地被一个或多个R^{10}取代的6-12元双环杂环基;

[0079] 任选地被一个或多个R^5取代的5-11元杂芳基;

[0080] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基;

[0081] 其中任何3-11元环烷基或4-11元杂环基是单环、双环、稠合双环、螺环或桥连的,任选地被一个或多个R^9取代;

[0082] 其中任何6-12元杂芳基或C_{6-10}芳基是单环、双环、稠合双环的;

[0083] L选自:C(O)、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^6、N(R^7)C(O)O-R^6、N(R^7)S(O)$_2$(R^6)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$、$R^6$(CO)、$R^6$S(O)$_2$-、$R^6$S(O)$_2$N($R^7$);

[0084] 任选地被一个或多个R^9取代的C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基、C_{2-6}亚炔基;

[0085] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基;

[0086] 任选地被一个或多个R^5取代的4-7元单环杂环基;

[0087] 任选地被一个或多个R^9取代的6-12元双环杂环基;

[0088] 任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基;或者

[0089] R^1和L与它们所连接的原子一起形成

[0090] 任选地被一个或多个R^9取代的C_{3-11}环烷基;

[0091] 任选地被一个或多个R^5取代的4-11元单环杂环基;

[0092] 任选地被一个或多个R^9取代的6-12元双环杂环基;

[0093] 任选地被一个或多个R^5取代的5-11元杂芳基;

[0094] 其中3-11元环烷基或4-11元杂环基是单环、双环、稠合双环、螺环或桥连的,任选地被一个或多个R^9取代;

[0095] R^3和R^4各自独立地选自:

[0096] H、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$

[0097] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{1-5}烷基;或者

[0098] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{3-10}环烷基;

[0099] 任选地被一个或多个R^5取代的5-10元杂芳基;

[0100] 任选地被一个或多个R^5取代的C_{6-10}芳基;或者

[0101] 任选地被一个或多个R^5取代的4-7元杂环基;或者

[0102] R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R^{10}取代的4-10元环烷基或4-10元杂环;

[0103] 其中4-11元环烷基或4-11元杂环基是单环、双环、稠合双环、螺环或桥连的,任选地被一个或多个R^{10}取代;或者

[0104] R^3和R^4与它们所连接的原子一起形成4-12元环烷基或4-12元杂环;任选地被一个或多个R^{10}取代,其中4-12元环烷基或4-12元杂环基是单环、双环、稠合双环、螺环或桥连的,任选地被一个或多个R^{10}取代;

[0105] Q选自:3-12元环烷基、4-12元杂环,其中任何环烷基和杂环是单环或双环的,其中任何双环环烷基和杂环是桥连、稠合或螺合的,任选地被一个或多个R^9取代;

[0106] Z选自:

[0107] 任选地被一个或多个R^{13}取代的5-10元杂芳基;

[0108] 任选地被一个或多个R^{13}取代的C_{6-10}芳基;

[0109] 任选地被一个或多个R^{13}取代的C_{3-12}环烷基;

[0110] 任选地被一个或多个R^{13}取代的4-12元杂环基;

[0111] 其中任何5-12元杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{3-12}环烷基或4-12元杂环基是单环、双环、稠合

双环或螺环的,任选地被一个或多个R^9取代;

[0112] R^5独立地选自:H、氧代基、羟基、卤代基、$-NO_2$、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、C_{1-8}卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}环烷基)、-O(C_{1-8}卤代烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(杂环基)、$-NH_2$、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}环烷基)、-NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-NH(杂环基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-N(C_{1-8}卤代烷基)$_2$、-N(芳基)$_2$、-N(杂芳基)$_2$、-N(杂环基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}环烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}环烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}卤代烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(杂芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(杂环基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}环烷基)、-C(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)(芳基)、-C(O)(杂芳基)、-C(O)(杂环基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}环烷基)、-C(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂芳基)、-C(O)O(杂环基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}环烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(杂芳基)、-C(O)NH(杂环基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}卤代烷基)$_2$、-C(O)N(芳基)$_2$、-C(O)N(杂芳基)$_2$、-C(O)N(杂环基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)(杂环基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(杂芳基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(杂芳基)、-NHC(O)NH(杂环基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}环烷基),其中任何烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个卤代基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}卤代烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}环烷基)、-NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-NH(杂环基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)(杂环基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(杂芳基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{3-9}环烷基)、-S(O)(N C_{1-9}烷基)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(芳基)、-S(O)(NH)(杂芳基)、S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}环烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}卤代烷基)、-S(O)$_2$(芳基)、-S(O)$_2$(杂芳基)、-S(O)$_2$(杂环基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)$_2$NH(芳基)、-S(O)$_2$NH(杂芳基)、-O(C_{3-15}环烷基)、-O(C_{1-8}卤代烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(杂环基)或-O(C_{1-9}烷基)取代;

[0113] R^6独立地选自:C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;其中任何烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个R^9取代;

[0114] R^7和R^8独立地选自:H、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[0115] 其中任何烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个R^9取代;

[0116] R^9独立地选自:H、氧代基、羟基、卤代基、-C(O)-、$-NO_2$、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、C_{1-8}卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}环烷基)、-O(C_{1-8}卤代烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(杂环基)、$-NH_2$、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}环烷基)、-NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-NH(杂环基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-N(C_{1-8}卤代烷基)$_2$、-N(芳基)$_2$、-N(杂芳基)$_2$、-N(杂环基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}环烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}环烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}卤代烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(杂芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(杂环基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}环烷基)、-C(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)(芳基)、-C(O)(杂芳基)、-C(O)(杂环基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}环烷基)、-C(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂芳基)、-C(O)O(杂环基)、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}环烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}卤代烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(杂芳基)、-C(O)NH(杂环基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}卤代烷基)$_2$、-C(O)N(芳基)$_2$、-C(O)N(杂芳基)$_2$、-C(O)N(杂环基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)(杂环基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(杂芳基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(杂芳基)、-NHC(O)NH(杂环基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}环烷基)、-S(C_{1-8}卤代烷基)、-S(芳基)、-S(杂芳基)、-S(杂环基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{3-9}环烷基)、-S(O)(N C_{1-9}烷基)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(芳基)、-S(O)(NH)(杂芳基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}环烷基)、-S(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-S(O)(芳基)、-S(O)(杂芳基)、-S(O)(杂环基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}环烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}卤代烷基)、-S(O)$_2$(芳基)、-S(O)$_2$(杂芳基)、-S(O)$_2$(杂环基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$;

[0117] 其中任何烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个卤代基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}卤代烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}环烷基)、-NH(C_{1-8}卤代烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-NH(杂环基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}环烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)(杂环基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}环烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}卤代烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(杂芳基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}环烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}卤代烷基)、-S(O)$_2$(芳基)、-S(O)$_2$(杂芳基),-S(O)$_2$(杂环基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}环烷基)、-O(C_{1-8}卤代烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(杂环基)或-O(C_{1-9}烷基)取代;

[0118] R^{10}选自:H、氧代基、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、

O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选地被一个或多个R^5取代的3-11元烷基螺环或任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂螺环;

[0119] R^{11}选自:H、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选地被一个或多个R^5取代的3-11元烷基螺环或任选地被一个或多个R^5取代的4-11元杂螺环;

[0120] R^{13}选自:H、氧代基、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,任选地被一个或多个R9取代;

[0121] R^{14}选自:H、氧代基、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基;

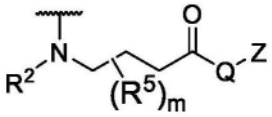
[0122] R^{15}选自:H、氧代基、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$环烷基或4-12元杂环基、任选地被一个或多个$R^5$取代的3-11元烷基螺环或任选地被一个或多个$R^5$取代的4-11元杂螺环;并且

[0123] R^{16}选自:H、氧代基、卤代基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O-R^6、C(O)-R^6、C(O)-N(R^7)(R^8)、N(R^7)(R^8)、N(R^7)C(O)-R^5、N(R^7)C(O)O-R^5、N(R^7)S(O)$_2$(R^5)、N(R^7)C(O)-N(R^7)(R^8)、S(O)$_2$$R^9$、S(O)$_2$N($R^7$)($R^8$)、S(O)(NH)$R^7$、S(O)($NR^7$)$NR^8$ C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-5}环烷基或4-12元杂环基,任选地被一个或多个R^5取代。

[0124] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,R^4是CF_3。

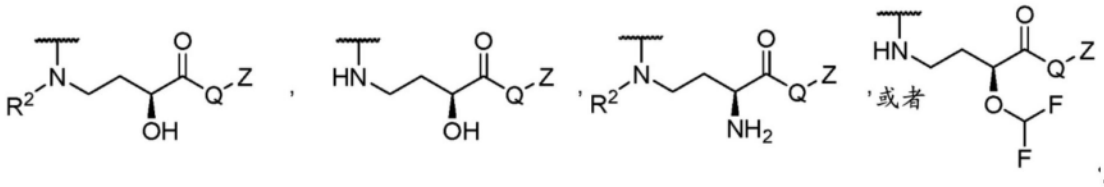
[0125] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X是NH。

[0126] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X是N并且R^1和L任选地被一个或多个R^5取代。

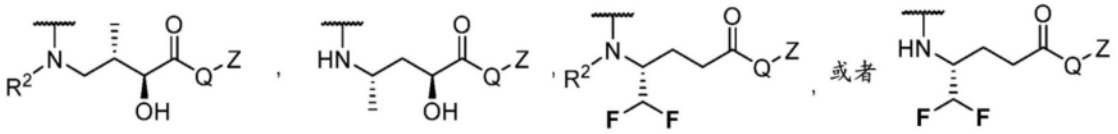
[0127] 

[0128] 其中m为0至5,包括0和5。

[0129] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X、R^1、R^2和L是:

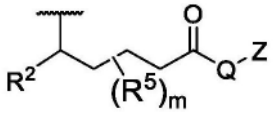
[0130] 

[0131] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X、R^1、R^2和L是:

[0132] 

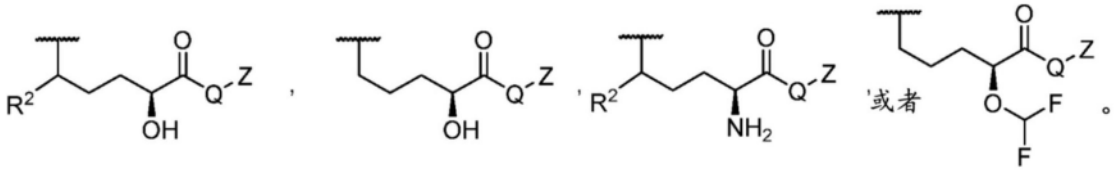
[0133] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X是C、CH或CH_2。

[0134] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X是C或CH并且R^1和L任选地被一个或多个R^5取代

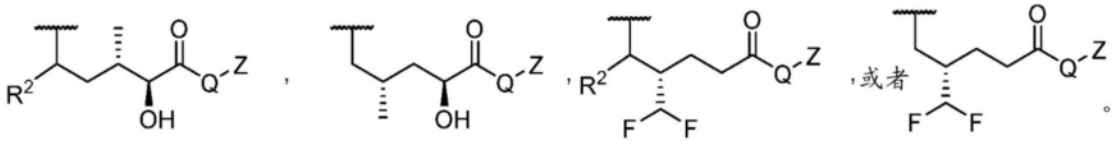
[0135] 

[0136] 其中m为0至5,包括0和5。

[0137] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X、R^1、R^2和L是:

[0138] 

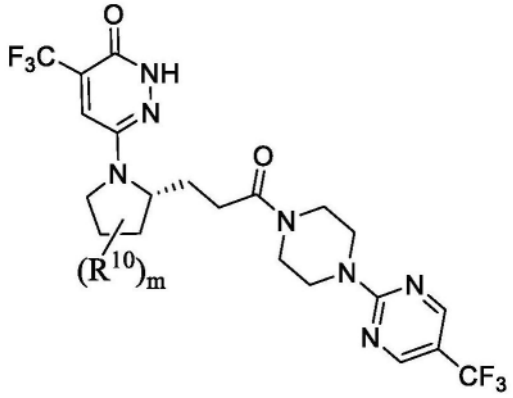
[0139] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X、R^1、R^2和L是:

[0140] 

[0141] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X是任选地被一个或多个R^5取代的3-7元环烷基;或者任选地被一个或多个R^5取代的4-7元杂环烷基;并且R^1和L任选地被一个或多个R^5取代。

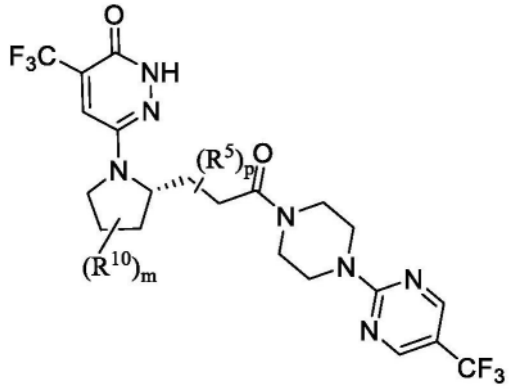
[0142] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,R^1和R^2稠合形成吡咯并吡啶(pyrrolodine),所述吡咯并吡啶任选地被一个或多个R^{10}取代。

[0143] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,其中该化合物由式Ia表示:

[0144] 

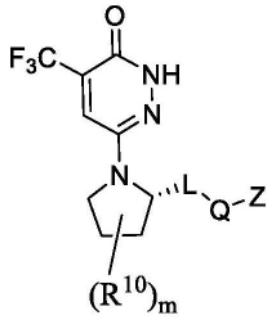
[0145] Ia,其中m为0至5,包括0和5。

[0146] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,该化合物由式Ib表示:

[0147] 

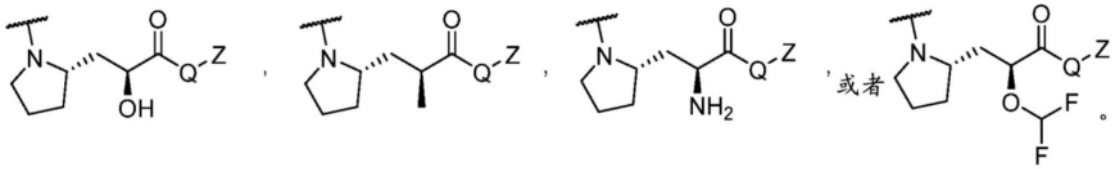
[0148] Ib,其中m为0至5,包括0和5,并且p为0至5,包括0和5。

[0149] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,该化合物由式Ic表示:

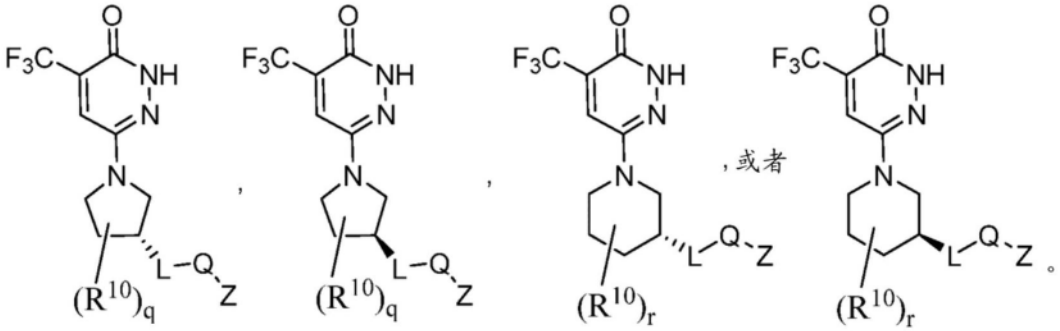
[0150] 

[0151] Ic,其中n为0至5,包括0和5。

[0152] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,X、R^1、R^2、L、Q和Z是:

[0153] 

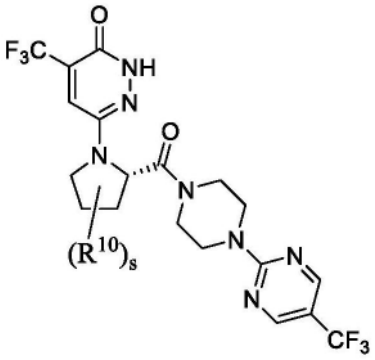
[0154] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,该化合物由式Id、Ie、If或Ig表示:

[0155] 

[0156] 其中q为0至6,包括0和6; 其中r为0至8,包括0和8,

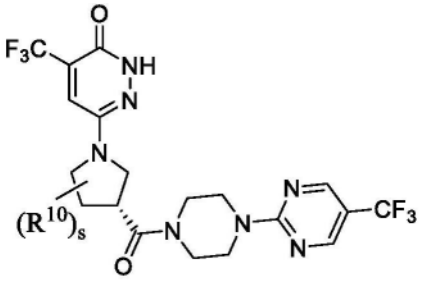
[0157] Id Ie If 或 Ig。

[0158] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,该化合物由式Ih表示:

[0159] 

[0160] Ih,其中s为0至6,包括0和6。

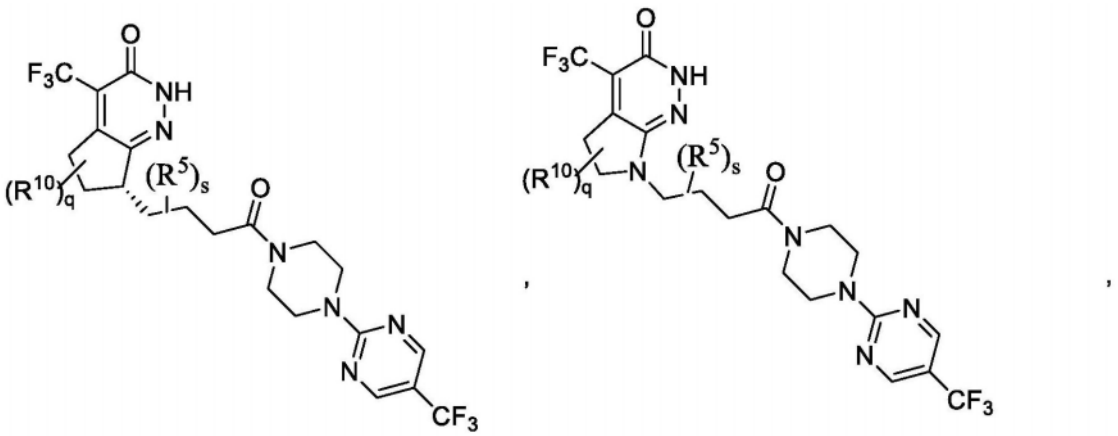
[0161] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,该化合物由式Ii表示:

[0162] 

[0163] Ii,其中s为0至6,包括0和6。

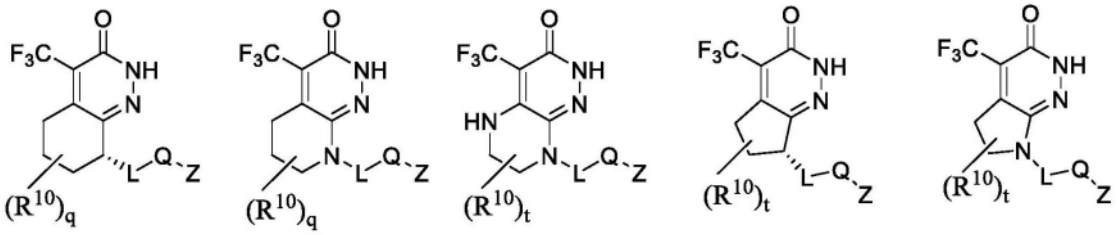
[0164] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成稠合环烷基或稠合杂环基。

[0165] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,该化合物由式Ij或式Ik表示:

[0166] 

[0167] Ij Ik;其中q独立地为0至6,包括0和6。

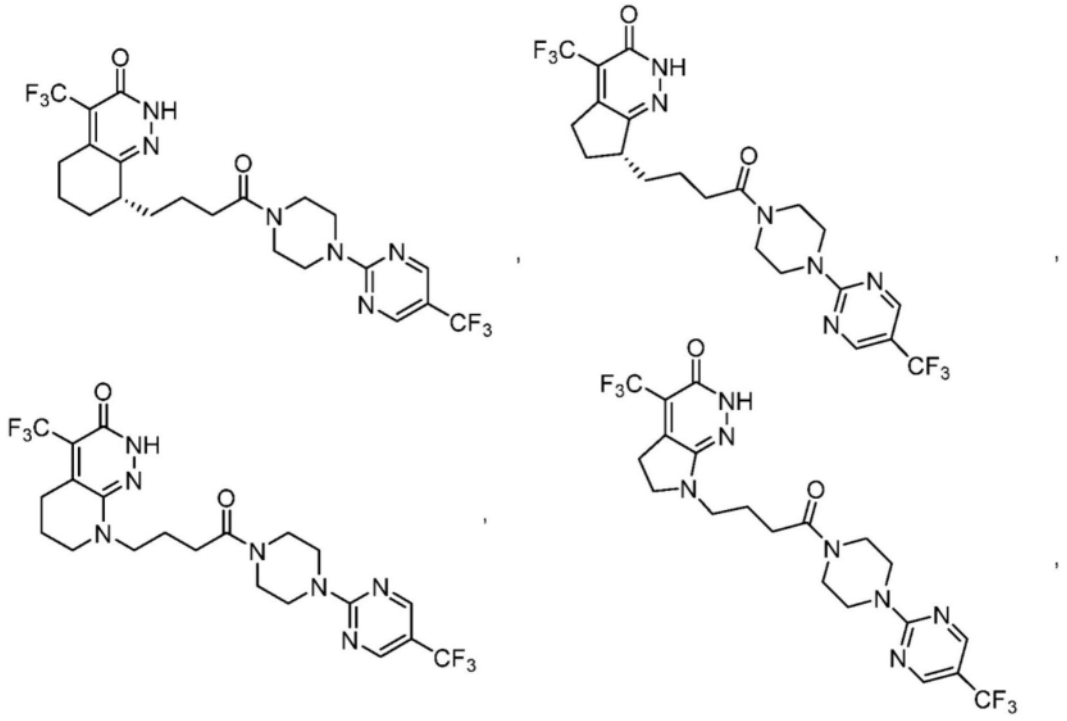
[0168] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,该化合物由式Il、Im、In、Io或Ip表示:

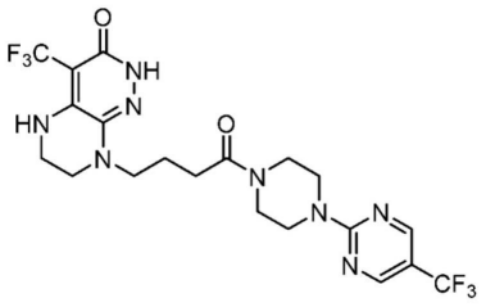
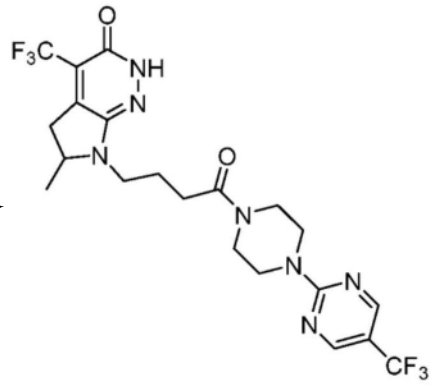
[0169] 

Il Im In Io Ip;

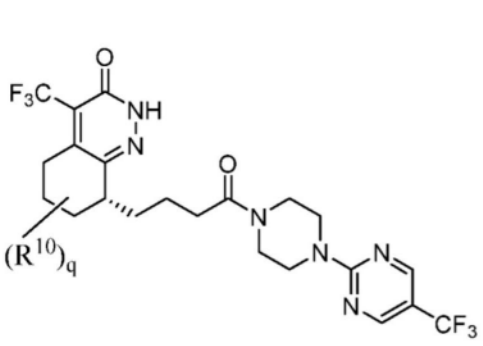
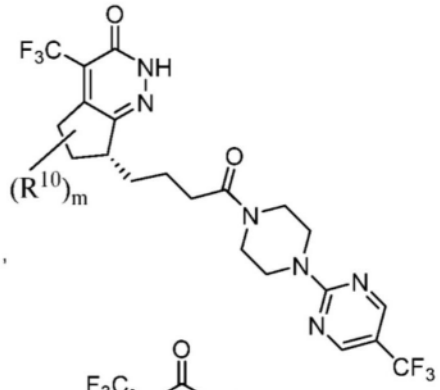
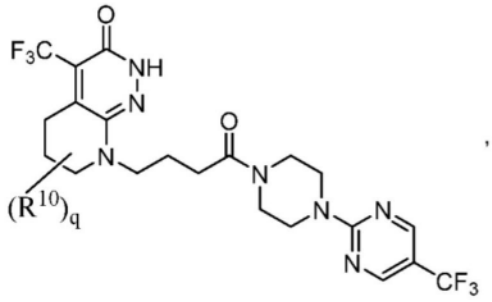
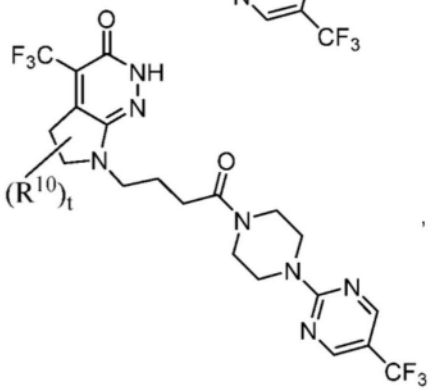
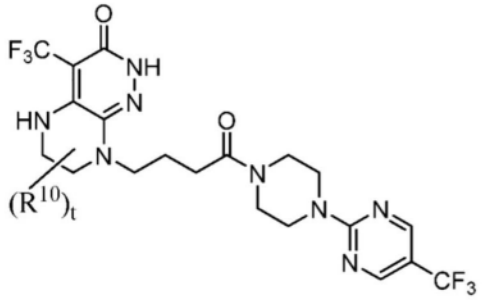
[0170] 其中q为0至6,包括0和6,并且t为0至4,包括0和4。

[0171] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,该化合物选自由以下项组成的组:

[0172] 

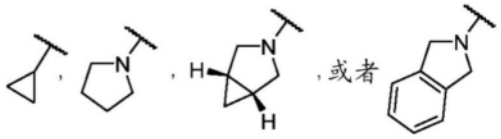
[0173]  以及 。

[0174] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,该化合物选自由以下项组成的组:

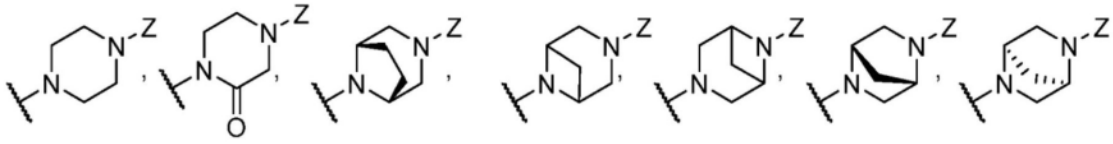
[0175]    ，以及 。

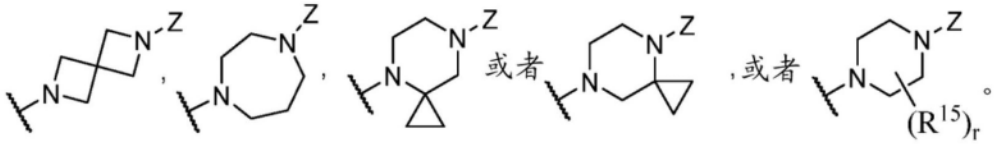
[0176] 其中q为0至6,包括0和6;m为0至5,包括0和5;并且t为0至4,包括0和4。

[0177] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,R3是

[0178] H, Cl, CH_3, 。

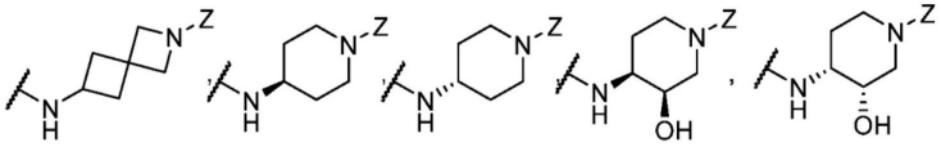
[0179] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Q是:

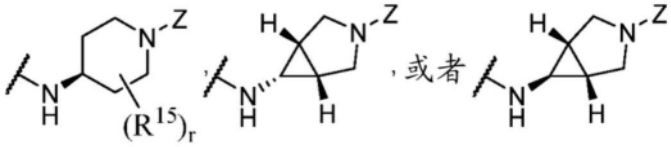


[0180] 。

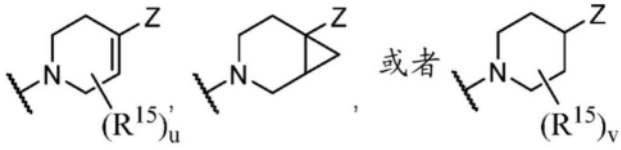
[0181] 其中r为0至8,包括0和8。

[0182] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Q是:

[0183] 

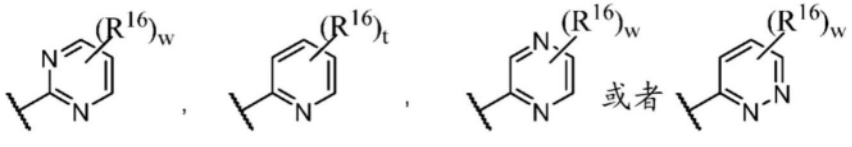
[0184] ; 其中r为0至8,包括0和8。

[0185] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Q是:

[0186] ; 其中u为0至7,包括0和7;并且v为0至9,包括0和9。

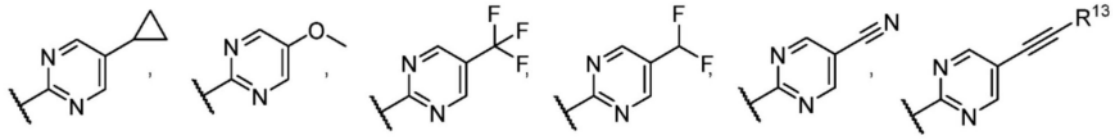
[0187] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,L是C_{1-6}亚烷基,所述C_{1-6}亚烷基任选地被一个或多个R^{10}取代。

[0188] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Z选自:

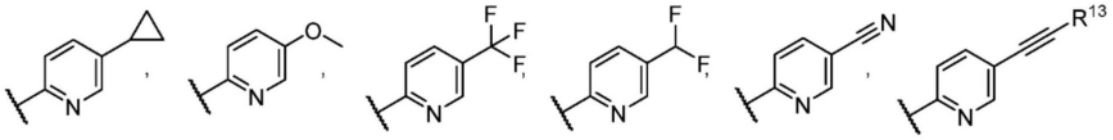
[0189] ; 其中w为0至3,包

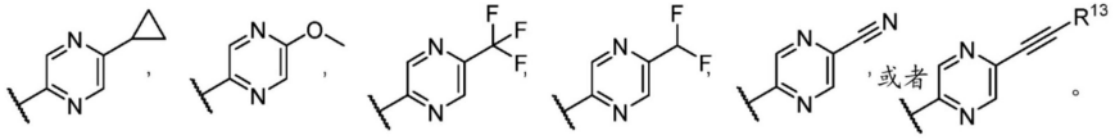
括0和3;并且t为0至4,包括0和4。

[0190] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Z选自:

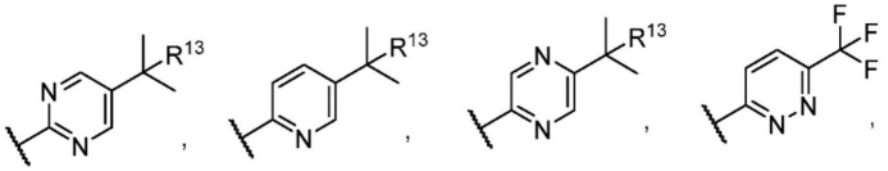


[0191]

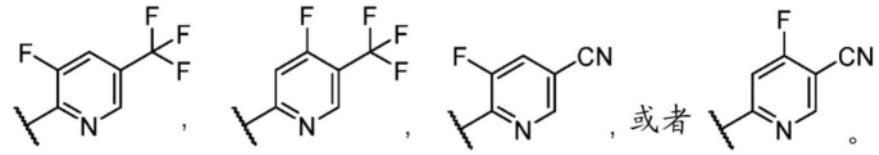




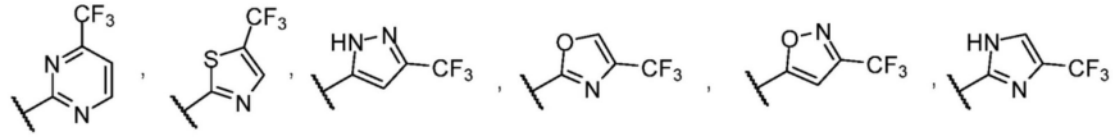
[0192] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Z选自:



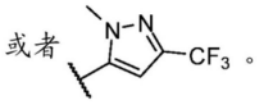
[0193]



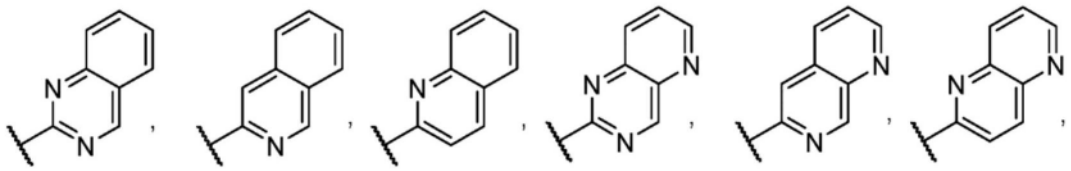
[0194] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Z选自:



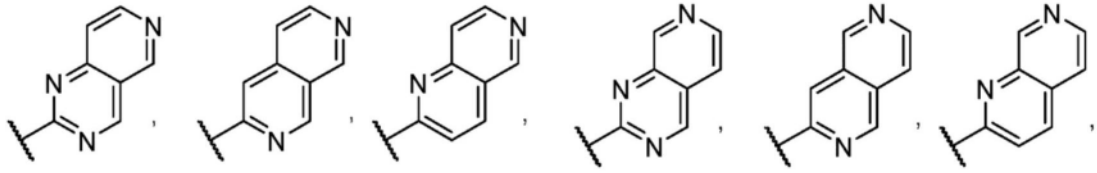
[0195]

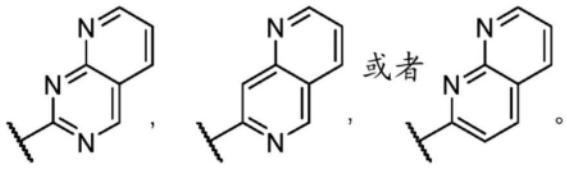


[0196] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Z选自:



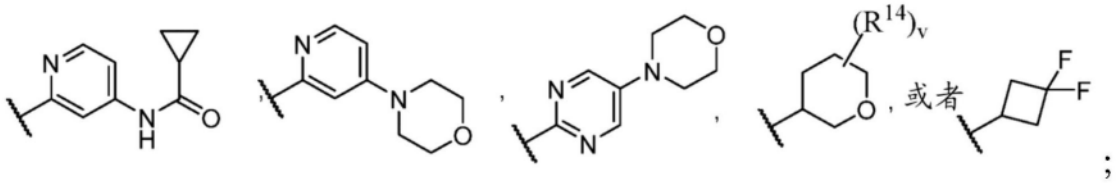
[0197]





[0198] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Z选自:

[0199]

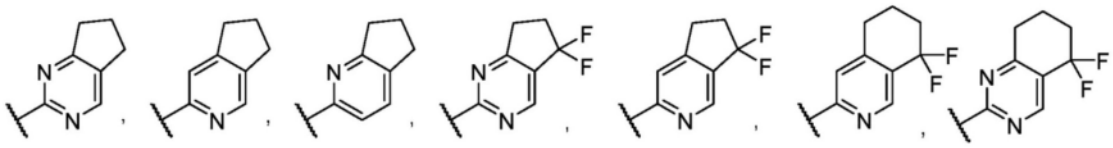


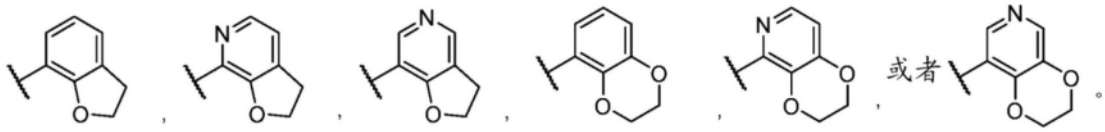
;

其中v为0至9,包括0和9。

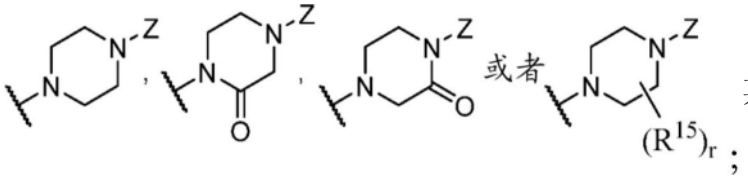
[0200] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Z选自:

[0201]



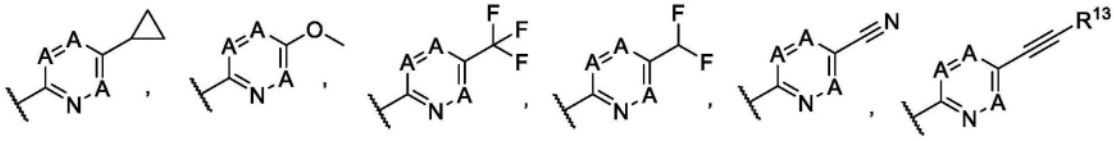


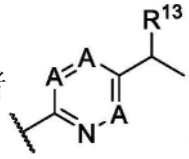
[0202] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Q选自:



其中r为0至8,包括0和8。

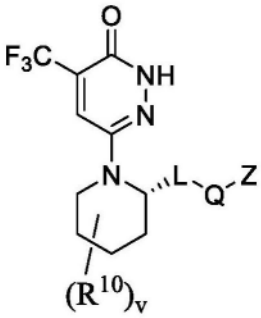
[0203] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,Z选自:

[0204] 

[0205] 或者  其中每个A独立地为CH或N;

[0206] 或其药学上可接受的盐。

[0207] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,该化合物由式Iq表示:

[0208] 

[0209] Iq,其中v是0至9,包括0和9。

[0210] 在另一个实施方案中,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物以及药学上可接受的载体。

[0211] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的患者施用式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或氘化类似物,或式I的药物组合物。

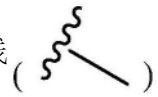
具体实施方式

[0212] I.定义

[0213] 以下描述阐述了示例性方法、参数等。然而,应认识到,此类描述并不旨在限制本公开的范围,而是作为示例性实施方案的描述提供。

[0214] 以下描述阐述了示例性方法、参数等。然而,应认识到,此类描述并不旨在限制本公开的范围,而是作为示例性实施方案的描述提供。

[0215] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于指示取代基的附接点。例如,-C(O)NH_2通过碳原子连接。化学基团前端或末端的破折号是为了方便;可在没有一个或多个破折号的情况下描绘化学基团,而不会丧失其普通含义。通过结构中的线绘制的波浪线指示基团的附接点。除非化学或结构需要,否则不由书写或命名化学基团的顺序指示或暗示方向性。

[0216] 波浪线  指示连接点。

[0217] 前缀“C_{u-v}”指示以下基团具有u至v个碳原子。例如,“C_{1-6}烷基”指示烷基基团具有1至6个碳原子。

[0218] 本文提及的“约”值或参数包括(并描述)涉及该值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中,术语“约”包括指示量±10%。在其他实施方案中,术语“约”包括指示量±5%。在某些其他实施方案中,术语“约”包括指示量±1%。而且,对于术语“约X”包括对“X”的描述。而且,除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个”和“该”包括复数指代。因此,例如,提及“化合物”包括多种此类化合物,并且提及“测定”包括参考本领域技术人员已知的一种或多种测定和其等同物。

[0219] “烷基”是指无支链或支链的饱和烃链。如本文所用,烷基具有1个至20个碳原子(即C_{1-20}烷基)、1个至8个碳原子(即C_{1-8}烷基)、1个至6个碳原子(即C_{1-6}烷基)或1个至4个碳原子(即C_{1-4}烷基)。烷基基团的示例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定碳数的烷基残基由化学名称命名或通过分子式鉴定时,可涵盖具有该碳数的所有位置异构体;因此,例如,“丁基”包括正丁基(即-$(CH_2)_3CH_3$)、仲丁基(即-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、异丁基(即-$CH_2CH(CH_3)_2$)和叔丁基(即-$C(CH_3)_3$);并且“丙基”包括正丙基(即$(CH_2)_2CH_3$)和异丙基(即-$CH(CH_3)_2$)。

[0220] “烯基”是指含有至少一个碳-碳双键并且具有2个至20个碳原子的烷基基团(即C_{2-20}烯基)、2个至8个碳原子(即C_{2-8}烯基)、2个至6个碳原子(即C_{2-6}烯基)或2个至4个碳原子(即C_{2-4}烯基)。烯基基团的示例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0221] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键并且具有2个至20个碳原子的烷基基团(即C_{2-20}炔基)、2个至8个碳原子(即C_{2-8}炔基)、2个至6个碳原子(即C_{2-6}炔基)或2个至4个碳原子(即C_{2-4}炔基)。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0222] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基基团的示例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0223] “卤代烷氧基”是指如上文所定义的烷氧基基团,其中一个或多个氢原子被卤素替代。

[0224] “烷基硫”是指基团“烷基-S-”。

[0225] “氨基”是指基团-NR^yR^y,其中每个R^y独立地选自由氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂环基、环烷基或杂芳基组成的组,它们中的每一者任选地被取代,如本文所定义。

[0226] “芳基”是指具有单个环(例如单环)或包含稠合系统的多个环(例如双环或三环)的芳香族碳环基团。如本文所用,芳基具有6至20个环碳原子(即C_{6-20}芳基)、6至12个碳环原子(即C_{6-12}芳基)或6至10个碳环原子(即C_{6-10}芳基)。芳基的示例包括苯基、萘基、芴基和蒽基。然而,芳基不涵盖以下定义的杂芳基或以任何方式与其重叠。如果一个或多个芳基基团与杂芳基稠合,则所得环系是杂芳基。如果一个或多个芳基基团与杂环基稠合,则所得环系是杂环基。

[0227] “氰基”是指基团-CN。

[0228] “酮基”或“氧代基”是指基团=O。

[0229] “氨基甲酰基”是指“O-氨基甲酰基”基团和“N-氨基甲酰基”基团两者,“C-氨基甲

酰基”基团是指基团-O-C(O)NR^yR^z,“N-氨基甲酰基”基团是指基团-$NR^yC(O)OR^z$,其中R^y和R^z独立地选自:氢、烷基、芳基、卤代烷基或杂芳基;它们中的每一者能够任选地被取代。

[0230] “羧基”是指-C(O)OH。

[0231] “酯”是指-OC(O)R和-C(O)OR两者,其中R是取代基;它们中的每一者能够任选地被取代,如本文所定义。

[0232] “环烷基”是指具有单个环或包含稠合、桥连和螺环系的多个环的饱和或部分不饱和环状烷基基团。术语“环烷基”包括环烯基基团(即具有至少一个双键的环状基团)。如本文所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即C_{3-20}环烷基)、3至12个环碳原子(即C_{3-12}环烷基)、3至10个环碳原子(即C_{3-10}环烷基)、3至8个环碳原子(即C_{3-8}环烷基)或3至6个环碳原子(即C_{3-6}环烷基)。环烷基基团的示例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0233] “卤素”或“卤代基”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”是指如上文所定义的非支链或支链烷基基团,其中一个或多个氢原子被卤素替代。例如,在残基被多于一个卤素取代的情况下,可通过使用与连接的卤素部分的数目对应的前缀来提及。二卤代烷基和三卤代烷基是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤代基基团取代的烷基,其可以是但不一定是相同的卤素。卤代烷基的示例包括二氟甲基(-CHF_2)和三氟甲基(-CF_3)。

[0234] “杂烷基”是指其中碳原子中的一个或多个碳原子(和任何相关的氢原子)各自独立地被相同或不同的杂原子基团替代的烷基。术语“杂烷基”包括具有碳和杂原子的无支链或支链的饱和链。举例来说,1个、2个或3个碳原子可独立地被相同或不同的杂原子基团替代。杂原子基团包括但不限于-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-等,其中R是H、烷基、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基或杂环基,它们中的每一者能够任选地被取代。杂烷基基团的示例包括-OCH_3、-CH_2OCH_3、-SCH_3、-CH_2SCH_3、-$NRCH_3$和-CH_2NRCH_3,其中R是氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂烷基或杂芳基,它们中的每一者能够任选地被取代。如本文所用,杂烷基包括1个至10个碳原子、1个至8个碳原子或1个至4个碳原子;以及1个至3个杂原子、1个至2个杂原子或1个杂原子。

[0235] “杂芳基”是指具有单个环、多个环或多个稠合环的芳香族基团,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,杂芳基包括1个至20个环碳原子(即C_{1-20}杂芳基)、3个至12个环碳原子(即C_{3-12}杂芳基)或3个至8个碳环原子(即C_{3-8}杂芳基);以及独立地选自氮、氧和硫的1个至5个杂原子、1个至4个杂原子、1个至3个环杂原子、1个至2个环杂原子或1个环杂原子。杂芳基基团的示例包括嘧啶基、噁吟基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基和吡唑基。稠合杂芳基环的示例包括但不限于苯并[d]噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基和咪唑并[1,5-a]吡啶基,其中杂芳基可经由稠合系统的任一环结合。具有含有至少一个杂原子的单个或多个稠合环的任何芳香族环都被认为是杂芳基,无论与分子的其余部分的附接如何(即通过稠环中的任一者)。杂芳基不涵盖如上文所定义的芳基或与其重叠。

[0236] “杂环基”是指饱和或不饱和的环状烷基基团,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。术语“杂环基”包括杂环烯基基团(即具有至少一个双键的杂环基基团)、双环杂环基基团、桥连-杂环基基团、稠合杂环基基团和螺-杂环基基团。杂环基可以是单个环或多个环,其中该多个环可以是稠合的、桥连的或螺的。含有至少一个杂原子的任何非芳香族环都被认为是杂环基,无论连接如何(即可通过碳原子或杂原子结合)。此外,术语杂环基旨

在涵盖含有至少一个杂原子的任何非芳族环,该环可与芳基或杂芳基环稠合,无论与分子的其余部分的连接如何。如本文所用,杂环基具有2至20个环原子(即,4-20元杂环基)、2个环原子(即,4-12元杂环基)、4至10个环原子(即,4-10元杂环基)、4至8个环原子(即,4-8元杂环基)或4至6个环碳原子(即,4-6元杂环基);具有独立地选自氮、硫或氧的1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子。杂环基可含有一个或多个氧代基和/或硫代基基团。杂环基基团的示例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、二氧戊环基、氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吗啉基、硫代吗啉基、4-7元磺内酰胺、4-7元环状氨基甲酸酯、4-7元环状碳酸酯、4-7元环状硫化物和吗啉基。如本文所用,术语“桥连-杂环基”是指在杂环基的两个不相邻原子上连接有一个或多个(例如1个或2个)具有至少一个杂原子的四元至十元环部分的四元至十元环部分,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,桥连-杂环基包括双环和三环环系。还如本文所用,术语“螺-杂环基”是指其中三元至十元杂环基具有一个或多个另外的环的环系,其中该一个或多个另外的环是三元至十元环烷基或三元至十元杂环基,其中该一个或多个另外的环的单个原子也是三元至十元杂环基的原子。螺-杂环基环的示例包括双环和三环环系,诸如2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基。稠合-杂环基环的示例包括但不限于1,2,3,4-四氢异喹啉基、1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉基、1-氧代-1,2-二氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、吲哚基和异吲哚基,其中杂环基可经由稠合系的任一环结合。如本文所用,双环杂环基基团是在两点处连接到另一个环状基团的杂环基基团,其中另一个环状基团本身可以是杂环基团或碳环基团。

[0237] 如本文所用,术语“含氮或含硫杂环基”意指在环结构内含有至少一个氮原子或至少一个硫原子或氮原子和硫原子两者的杂环基部分。应当理解,除了氮、硫或其组合之外,还可以存在其他杂原子,包括氧。含氮或含硫杂环基的示例包括吗啉基、硫代吗啉基、噻唑基、异噻唑基、噁唑烷酮、1,2二硫醇基、哌啶基、哌嗪基等。

[0238] “羟基”是指基团-OH。“羟烷基”是指如上文所定义的非支链或支链烷基基团,其中一个或多个氢原子被羟基替代。

[0239] “硝基”是指基团-NO_2。

[0240] “磺酰基”是指基团-$S(O)_2R$,其中R是取代基或所定义的基团。

[0241] “烷基磺酰基”是指基团-$S(O)_2R$,其中R是取代基或所定义的基团。

[0242] “烷基亚磺酰基”是指基团-S(O)R,其中R是取代基或所定义的基团。

[0243] “硫氰酸盐”-SCN。

[0244] “硫醇”是指基团-SR,其中R是取代基或所定义的基团。

[0245] “硫代基”或“硫酮”是指基团(=S)或(S)。

[0246] 可使用某些常用的另选化学名称。例如,二价基团(诸如二价“烷基”基团、二价“芳基”基团)等也可分别称为“亚烷基”基团(“alkylene”group或“alkylenyl”group)、“亚芳基”基团(“arylene”group或“arylenyl”group)。而且,除非另有明确说明,否则其中基团的组合在本文中称为一个部分,例如芳基烷基,最后提到的基团包含该部分通过其连接到分子其余部分的原子。

[0247] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且描述包括其中所述事件或情况发生的实例和其中所述事件或情况没有发生的实例。而

且,术语“任选地取代的”是指指定原子或基团上的任一个或多个氢原子可以或可以不被除氢以外的部分替代。“任选地取代的”可以是零至可能取代的最大数目,并且每次出现是独立的。当使用术语“取代的”时,则该取代需要在所示取代基的可取代氢原子处进行。任选的取代可以与(所需要的)取代相同或不同。

[0248] 当一个部分是“任选取代的”并且提及一般术语(诸如任何“烷基”、“烯基”、“炔基”、“卤代烷基”、“环烷基”、“芳基”或“杂芳基”)时,则该一般术语可以指任何前面具体列举的术语,诸如(C-$_{1-3}$烷基)、(C_{4-6}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、(C_{3-10}环烷基)、O-(C_{3-10}环烷基)等。例如,“任何芳基”包括“芳基”和“-O(芳基)”两者以及芳基(诸如苯基或萘基等)的示例。此外,术语“任何杂环基”包括术语“杂环基”和“O-(杂环基)”两者,以及杂环基(诸如氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、吗啉基、哌啶基等)的示例。同样地,术语“任何杂芳基”包括术语“杂芳基”和“O-(杂芳基)”,以及特定的杂芳基,诸如吡啶等。

[0249] 化合物中的一些化合物以互变异构体形式存在。互变异构体彼此平衡。例如,含酰胺的化合物可以与亚氨酸互变异构体平衡存在。无论显示哪种互变异构体,并且无论互变异构体之间的平衡的性质如何,本领域普通技术人员将理解化合物包括酰胺和亚氨酸互变异构体。因此,含酰胺的化合物被理解为包括其亚氨酸互变异构体。同样,含亚氨酸的化合物被理解为包括其酰胺互变异构体。

[0250] 本文给出的任何式或结构也旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子替代。可掺入本公开的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如但不限于^{2}H(氘、D)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl和^{125}I。本公开的各种同位素标记的化合物,例如其中放射性同位素诸如^{3}H、^{13}C和^{14}C并入。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,诸如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射电子计算机断层扫描术(SPECT),包括药物或底物的组织分布测定法,或者可用于患者的放射治疗。

[0251] 本公开还包括式I的化合物的“氘化类似物”,其中连接到碳原子的1个至n个氢被氘替代,其中n是分子中的氢数。此类化合物可表现出增加的对代谢的抗性,并且因此可用于在施用于哺乳动物(尤其是人)时延长式I的任何化合物的半衰期。参见例如Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,”Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。此类化合物通过本领域熟知的方法合成,例如通过采用一个或多个氢已被氘替代的起始物质。

[0252] 本公开的氘标记或取代的治疗化合物可具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,其涉及分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素(诸如氘)取代可提供由更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增长、剂量要求降低和/或治疗指数改善。^{18}F标记的化合物可用于PET或SPECT研究。本公开的同位素标记的化合物和其前药通常可通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来进行方案或下文所述的实施例和制剂中公开的程序来制备。应当理解,在该上下文中的氘被视为式I的化合物中的取代基。

[0253] 此类较重同位素(特别是氘)的浓度可由同位素富集因子定义。在本公开的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意味着表示该原子的任何稳定同位素。除非另有

说明,否则当位置被特别指定为"H"或"氢"时,则该位置被理解为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本公开的化合物中,特别指定为氘(D)的任何原子意味着表示氘。

[0254] 在许多情况下,本公开的化合物能够借助于氨基基团和/或羧基基团或与其类似的基团形成酸盐和/或碱盐。

[0255] 还提供本文所述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构形式、多晶型物和前药。"药学上可接受的"或"生理上可接受的"是指化合物、盐、组合物、剂型和其他物质,其可用于制备合适兽医或人药物使用的药物组合物。

[0256] 给定化合物的术语"药学上可接受的盐"是指保留给定化合物的生物有效性和特性并且不是生物学上或以其他方式不期望的盐。"药学上可接受的盐"或"生理学上可接受的盐"包括例如具有无机酸的盐和具有有机酸的盐。另外,如果获得本文所述的化合物作为酸加成盐,则可通过碱化酸盐的溶液来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则可通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并且根据用于从基础化合物制备酸加成盐的常规程序用酸处理溶液来产生加成盐,具体地药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将认识到可用于制备无毒药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。同样,药学上可接受的碱加成盐可由无机碱和有机碱制备。仅举例来说,衍生自无机碱的盐包括钠、钾、锂、铵、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐,诸如烷基胺(即NH_2(烷基))、二烷基胺(即HN(烷基)$_2$)、三烷基胺(即N(烷基)$_3$)、取代的烷基胺(即NH_2(取代的烷基))、二(取代的烷基)胺(即HN(取代的烷基)$_2$)、三(取代的烷基)胺(即N(取代的烷基)$_3$)、烯基胺(即NH_2(烯基))、二烯基胺(即HN(烯基)$_2$)、三烯基胺(即N(烯基)$_3$)、取代的烯基胺(即NH_2(取代的烯基))、二(取代的烯基)胺(即HN(取代的烯基)$_2$)、三(取代的烯基)胺(即N(取代的烯基)$_3$)、单环烷基胺、二环烷基胺或三环烷基胺(即NH_2(环烷基)、HN(环烷基)$_2$、N(环烷基)$_3$)、单芳基胺、二芳基胺或三芳基胺(即NH_2(芳基)、HN(芳基)$_2$、N(芳基)$_3$)或混合胺等。合适的胺的具体示例仅举例来说包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0257] 术语"取代的"意指指定原子或基团上的任一个或多个氢原子被一个或多个除氢以外的取代基替代,条件是不超过指定原子的正常价。该一个或多个取代基包括但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、胺基、酰氨基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤代基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、杂芳基、杂环基、羟基、肼基、亚氨基、氧代基、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸、烷基磺酰基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或它们的组合。通过定义具有无限附加的进一步取代基的取代基而获得的聚合物或类似的不定结构(例如,具有取代的烷基的取代的芳基,该取代的烷基自身被取代的芳基基团取代,该取代的芳基基团被取代的杂烷基进一步取代等)并不旨在包括在本文中。除非另有说明,否则本文所述化合物中的连续取代的最大数目是三个。例如,具有两个其他取代的芳基基团的取代的芳基基团的连续取代限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地,以上定义不旨在包括不允许的取代模式(例如,被5个氟取代的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基基团)。此类不允许的取代模式是技术人员熟知的。当用于修饰化学基团时,术语"取代的"可

描述本文所定义的其他化学基团。除非另有说明,否则其中基团被描述为任选地被取代的,这些基团的任何取代基本身是未被取代。例如,在一些实施方案中,术语“取代的烷基”是指具有一个或多个取代基的烷基基团,该一个或多个取代基包括羟基、卤代基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在其他实施方案中,该一个或多个取代基可进一步被卤代基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代,其中的每一者被取代。在其他实施方案中,取代基可以进一步被卤代基、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代,这些中的每一个是未取代的。本领域技术人员将认识到,应该选择本文通式的化合物的取代基和其他部分以便提供足够稳定的化合物,以提供可被配制成可接受的稳定药物组合物的药学上有用的化合物。预期具有此类稳定性的化合物落在本发明的范围内。本领域技术人员应当理解,上述定义和取代基的任何组合不应导致不可操作的物质或化合物。

[0258] 如本文所用,“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。除非任何常规介质或药剂与活性成分不相容,否则考虑其在治疗组合物中的用途。还可将补充活性成分掺入组合物中。

[0259] “溶剂化物”通过溶剂和化合物的相互作用形成。还提供了本文所述化合物的盐的溶剂化物。还提供了本文所述化合物的水合物。

[0260] 可使用某些常用的另选化学名称。例如,二价基团(诸如二价“烷基”基团、二价“芳基”基团)等也可分别称为“亚烷基”基团(“alkylene”group或“alkylenyl”group)、“亚芳基”基团(“arylene”group或“arylenyl”group)。而且,除非另有明确说明,否则其中基团的组合在本文中称为一个部分,例如芳基烷基,最后提到的基团包含该部分通过其连接到分子其余部分的原子。

[0261] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且描述包括其中所述事件或情况发生的实例和其中所述事件或情况没有发生的实例。而且,术语“任选地取代的”是指指定原子或基团上的任一个或多个氢原子可以或可以不被除氢以外的部分替代。“任选地取代的”可以是零至可能取代的最大数目,并且每次出现是独立的。当使用术语“取代的”时,则该取代需要在所示取代基的可取代氢原子处进行。任选的取代可以与(所需要的)取代相同或不同。

[0262] 当一个部分是“任选取代的”并且提及一般术语(诸如任何“烷基”、“烯基”、“炔基”、“卤代烷基”、“环烷基”、“芳基”或“杂芳基”)时,则该一般术语可以指任何前面具体列举的术语,诸如(C-$_{1-3}$烷基)、(C_{4-6}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、(C_{3-10}环烷基)、O-(C_{3-10}环烷基)等。例如,“任何芳基”包括“芳基”和“-O(芳基)”两者以及芳基(诸如苯基或萘基等)的示例。此外,术语“任何杂环基”包括术语“杂环基”和“O-(杂环基)”两者,以及杂环基(诸如氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、吗啉基、哌啶基等)的示例。同样地,术语“任何杂芳基”包括术语“杂芳基”和“O-(杂芳基)”,以及特定的杂芳基,诸如吡啶等。

[0263] 化合物中的一些化合物以互变异构体形式存在。互变异构体彼此平衡。例如,含酰胺的化合物可以与亚氨酸互变异构体平衡存在。无论显示哪种互变异构体,并且无论互变异构体之间的平衡的性质如何,本领域普通技术人员将理解化合物包括酰胺和亚氨酸互变异构体。因此,含酰胺的化合物被理解为包括其亚氨酸互变异构体。同样,含亚氨酸的化合

物被理解为包括其酰胺互变异构体。

[0264] 本文给出的任何式或结构也旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子替代。可掺入本公开的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如但不限于^{2}H(氘、D)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl和^{125}I。本公开的各种同位素标记的化合物,例如其中放射性同位素诸如^{3}H、^{13}C和^{14}C并入。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,诸如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射电子计算机断层扫描术(SPECT),包括药物或底物的组织分布测定法,或者可用于患者的放射治疗。

[0265] 本公开还包括式I的化合物的“氘化类似物”,其中连接到碳原子的1个至n个氢被氘替代,其中n是分子中的氢数。此类化合物表现出增加的对代谢的抗性,并且因此可用于在施用于哺乳动物(尤其是人)时延长式I的任何化合物的半衰期。参见例如Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,”Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。此类化合物通过本领域熟知的方法合成,例如通过采用一个或多个氢已被氘替代的起始物质。

[0266] 本公开的氘标记或取代的治疗化合物可具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,其涉及分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素(诸如氘)取代可提供由更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增长、剂量要求降低和/或治疗指数改善。^{18}F标记的化合物可用于PET或SPECT研究。本公开的同位素标记的化合物和其前药通常可通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来进行方案或下文所述的实施例和制剂中公开的程序来制备。应当理解,在该上下文中的氘被视为式I的化合物中的取代基。

[0267] 此类较重同位素(特别是氘)的浓度可由同位素富集因子定义。在本公开的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意味着表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当位置被特别指定为“H”或“氢”时,则该位置被理解为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本公开的化合物中,特别指定为氘(D)的任何原子意味着表示氘。

[0268] 在许多情况下,本公开的化合物能够借助于氨基基团和/或羧基基团或与其类似的基团形成酸盐和/或碱盐。

[0269] 还提供本文所述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构形式、多晶型物和前药。“药学上可接受的”或“生理上可接受的”是指化合物、盐、组合物、剂型和其他物质,其可用于制备合适兽医或人药物使用的药物组合物。

[0270] 给定化合物的术语“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和特性并且不是生物学上或以其他方式不期望的盐。“药学上可接受的盐”或“生理学上可接受的盐”包括例如具有无机酸的盐和具有有机酸的盐。另外,如果获得本文所述的化合物作为酸加成盐,则可通过碱化酸盐的溶液来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则可通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并且根据用于从基础化合物制备酸加成盐的常规程序用酸处理溶液来产生加成盐,具体地药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将认识到可用于制备无毒药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的

盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。同样，药学上可接受的碱加成盐可由无机碱和有机碱制备。仅举例来说，衍生自无机碱的盐包括钠、钾、锂、铵、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐，诸如烷基胺(即NH_2(烷基))、二烷基胺(即HN(烷基)$_2$)、三烷基胺(即N(烷基)$_3$)、取代的烷基胺(即NH_2(取代的烷基))、二(取代的烷基)胺(即HN(取代的烷基)$_2$)、三(取代的烷基)胺(即N(取代的烷基)$_3$)、烯基胺(即NH_2(烯基))、二烯基胺(即HN(烯基)$_2$)、三烯基胺(即N(烯基)$_3$)、取代的烯基胺(即NH_2(取代的烯基))、二(取代的烯基)胺(即HN(取代的烯基)$_2$)、三(取代的烯基)胺(即N(取代的烯基)$_3$)、单环烷基胺、二环烷基胺或三环烷基胺(即NH_2(环烷基)、HN(环烷基)$_2$、N(环烷基)$_3$)、单芳基胺、二芳基胺或三芳基胺(即NH_2(芳基)、HN(芳基)$_2$、N(芳基)$_3$)或混合胺等。合适的胺的具体示例仅举例来说包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0271] 术语“取代的”意指指定原子或基团上的任一个或多个氢原子被一个或多个除氢以外的取代基替代，条件是不超过指定原子的正常价。该一个或多个取代基包括但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、胺基、酰氨基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤代基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、杂芳基、杂环基、羟基、肼基、亚氨基、氧代基、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸、烷基磺酰基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或它们的组合。通过定义具有无限附加的进一步取代基的取代基而获得的聚合物或类似的不定结构(例如，具有取代的烷基的取代的芳基，该取代的烷基自身被取代的芳基基团取代，该取代的芳基基团被取代的杂烷基进一步取代等)并不旨在包括在本文中。除非另有说明，否则本文所述化合物中的连续取代的最大数目是三个。例如，具有两个其他取代的芳基基团的取代的芳基基团的连续取代限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地，以上定义不旨在包括不允许的取代模式(例如，被5个氟取代的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基基团)。此类不允许的取代模式是技术人员熟知的。当用于修饰化学基团时，术语“取代的”可描述本文所定义的其他化学基团。除非另有说明，否则其中基团被描述为任选地被取代的，这些基团的任何取代基本身是未被取代。例如，在一些实施方案中，术语“取代的烷基”是指具有一个或多个取代基的烷基基团，该一个或多个取代基包括羟基、卤代基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在其他实施方案中，该一个或多个取代基可进一步被卤代基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代，其中的每一者被取代。在其他实施方案中，取代基可以进一步被卤代基、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代，这些中的每一个是未取代的。本领域技术人员将认识到，应该选择本文通式的化合物的取代基和其他部分以便提供足够稳定的化合物，以提供可被配制成可接受的稳定药物组合物的药学上有用的化合物。预期具有此类稳定性的化合物落在本发明的范围内。本领域技术人员应当理解，上述定义和取代基的任何组合不应导致不可操作的物质或化合物。

[0272] 如本文所用，“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。除非任何常规介质或药剂与活性成分不相容，否则考虑其在治疗组合物中的用途。还可将补充活性成分掺入组合物中。

[0273] 如本文所用,“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。除非任何常规介质或药剂与活性成分不相容,否则考虑其在治疗组合物中的用途。还可将补充活性成分掺入组合物中。

[0274] “溶剂化物”通过溶剂和化合物的相互作用形成。还提供了本文所述化合物的盐的溶剂化物。还提供了本文所述化合物的水合物。

[0275] II.组合

[0276] 通过施用本公开的PARP7抑制剂治疗的患者,通常表现出受益于用其他治疗剂治疗的疾病或病症。这些疾病或病症可为肿瘤性质的,或可与炎症、代谢障碍、胃肠障碍等有关。因此,本公开的一个方面是治疗癌症的方法,该方法包括将一种化合物与一种或多种可用于治疗此类疾病的化合物联合施用于有需要的受试者,特别是人类受试者。

[0277] 在一些实施方案中,本公开的化合物与另外的一种或多种活性成分共同配制。在一些实施方案中,其他活性成分以单独的剂型在大约相同的时间施用。在一些实施方案中,其他活性成分被相继施用,并且可以在与本公开的化合物相关的不同时间施用。

[0278] 在一些实施方案中,将本文提供的化合物或药物组合物与一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种)附加治疗剂一起施用。在一些实施方案中,该附加治疗剂包括例如抑制性免疫检查点阻滞剂或抑制剂、刺激性免疫检查点刺激剂、激动剂或活化剂、化学治疗剂、抗癌剂、放射治疗剂、抗肿瘤剂、抗增殖剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫治疗剂、治疗性抗原结合分子(例如,呈任何形式的单特异性和多特异性抗体或其片段,诸如DART®、Duobody®、BiTE®、BiKE、TriKE、XmAb®、TandAb®、scFv、Fab、Fab衍生物)、双特异性抗体、非免疫球蛋白抗体模拟物(例如包括adnectin、亲和体、affilin、affimer、affitin、alphabody、anticalin、肽适配体、犰狳重复蛋白(ARM)、atrimer、avimer、设计的锚蛋白重复蛋白(DARPin®)、fynomer、knottin、Kunitz结构域肽、单抗体和nanoCLAMP)、抗体-药物缀合物(ADC)、抗体-肽缀合物)、溶瘤病毒、基因修饰剂或基因编辑器、包含嵌合抗原受体(CAR)的细胞(例如包括T细胞免疫治疗剂、NK细胞免疫治疗剂或巨噬细胞免疫治疗剂)、包含工程化T细胞受体(TCR-T)的细胞,或它们的组合。

[0279] 例示性靶标

[0280] 在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂包括例如靶标(例如,多肽或多核苷酸)的抑制剂(inhibitor)、激动剂、拮抗剂、配体、调节剂、刺激剂、阻断剂、活化剂或抑制因子(suppressor),该靶标诸如:2’-5’-寡腺苷酸合成酶(OAS1;NCBI基因ID:4938);5’-3’核糖核酸外切酶1(XRN1;NCBI基因ID:54464);5’-胞外核苷酸酶(NT5E、CD73;NCBI基因ID:4907);ABL原癌基因1,非受体酪氨酸激酶(ABL1、BCR-ABL、c-ABL、v-ABL;NCBI基因ID:25);黑素瘤缺乏因子2(AIM2;NCBI基因ID:9447);乙酰-CoA酰基转移酶2(ACAA2;NCBI基因ID:10499);酸性磷酸酶3(ACP3;NCBI基因ID:55);腺苷脱氨酶(ADA、ADA1;NCBI基因ID:100);腺苷受体(例如,ADORA1(A1)、ADORA2A(A2a、A2AR)、ADORA2B(A2b、A2BR)、ADORA3(A3);NCBI基因ID:134、135、136、137);AKT丝氨酸/苏氨酸激酶1(AKT1、AKT、PKB;NCBI基因ID:207);丙氨酰氨肽酶膜(ANPEP、CD13;NCBI基因ID:290);ALK受体酪氨酸激酶(ALK、CD242;NCBI基因ID:238);α甲胎蛋白(AFP;NCBI基因ID:174);含铜胺氧化酶(例如,AOC1(DAO1)、AOC2、AOC3

(VAP1);NCBI基因ID:26、314、8639);雄激素受体(AR;NCBI基因ID:367);血管生成素(ANGPT1、ANGPT2;NCBI基因ID:284、285);血管紧张素II受体1型(AGTR1;NCBI基因ID:185);血管紧张素原(AGT;NCBI基因ID:183);载脂蛋白A1(APOA1;NCBI基因ID:335);线粒体相关凋亡诱导因子1(AIFM1、AIF;NCBI基因ID:9131);花生四烯酸5-脂氧合酶(ALOX5;NCBI基因ID:240);天冬酰胺酶(ASPG;NCBI基因ID:374569);类固醇同系物1(ASTE1;NCBI基因ID:28990);ATM丝氨酸/苏氨酸激酶(ATM;NCBI基因ID:472);ATP结合盒亚家族B成员1(ABCB1、CD243、GP170;NCBI基因ID:5243);ATP依赖性Clp蛋白酶(CLPP;NCBI基因ID:8192);ATR丝氨酸/苏氨酸激酶(ATR;NCBI基因ID:545);AXL受体酪氨酸激酶(AXL;NCBI基因ID:558);B和T淋巴细胞相关蛋白(BTLA、CD272;NCBI基因ID:151888);含有杆状病毒IAP重复的蛋白质(BIRC2(cIAP1)、BIRC3(cIAP2)、XIAP(BIRC4、IAP3)、BIRC5(存活素);NCBI基因ID:329、330、331、332);碱性糖蛋白(basigin)(Ok血型)(BSG、CD147;NCBI基因ID:682);B细胞淋巴瘤2(BCL2;NCBI基因ID:596);BCL2结合组分3(BBC3、PUMA;NCBI基因ID:27113);BCL2样(例如,BCL2L1(Bcl-x)、BCL2L2(BIM);Bcl-x;NCBI基因ID:598、10018);β3-肾上腺素能受体(ADRB3;NCBI基因ID:155);骨γ-羧基谷氨酸蛋白(BGLAP;NCBI基因ID:632);骨形态发生蛋白10配体(BMP10;NCBI基因ID:27302);缓激肽受体(例如,BDKRB1、BDKRB2;NCBI基因ID:623、624);B-RAF(BRAF;NCBI基因ID:273);断点簇区域(BCR;NCBI基因ID:613);含布罗莫结构域和外部结构域(BET)布罗莫结构域的蛋白质(例如,BRD2、BRD3、BRD4、BRDT;NCBI基因ID:6046、8019、23476、676);布鲁顿酪氨酸激酶(BTK;NCBI基因ID:695);钙粘着蛋白(例如,CDH3(p-钙粘着蛋白)、CDH6(k-钙粘着蛋白);NCBI基因ID:1001、1004);癌/睾丸抗原(例如,CTAG1A、CTAG1B、CTAG2;NCBI基因ID:1485、30848、246100);大麻素受体(例如,CNR1(CB1)、CNR2(CB2);NCBI基因ID:1268、1269);碳水化合物磺基转移酶15(CHST15;NCBI基因ID:51363);碳酸酐酶(例如,CA1、CA2、CA3、CA4、CA5A、CA5B、CA6、CA7、CA8、CA9、CA10、CA11、CA12、CA13、CA14;NCBI基因ID:759、760、761、762、763、765、766、767、768、770、771、11238、23632、56934、377677);癌胚抗原相关细胞粘附分子(例如,CEACAM3(CD66d)、CEACAM5(CD66e)、CEACAM6(CD66c);NCBI基因ID:1048、1084、4680);酪蛋白激酶(例如,CSNK1A1(CK1)、CSNK2A1(CK2);NCBI基因ID:1452、1457);半胱天冬酶(例如,CASP3、CASP7、CASP8;NCBI基因ID:836、840、841、864);连环蛋白β1(CTNNB1;NCBI基因ID:1499);组织蛋白酶G(CTSG;NCBI基因ID:1511);Cbl原癌基因B(CBLB、Cbl-b;NCBI基因ID:868);C-C基序趋化因子配体21(CCL21;NCBI基因ID:6366);C-C基序趋化因子受体2(CCR2;NCBI基因ID:729230);C-C基序趋化因子受体(例如,CCR3(CD193)、CCR4(CD194)、CCR5(CD195)、CCR8(CDw198);NCBI基因ID:1232、1233、1234、1237);CCAAT增强子结合蛋白α(CEBPA、CEBP;NCBI基因ID:1050);细胞粘附分子1(CADM1;NCBI基因ID:23705);细胞分裂周期7(CDC7;NCBI基因ID:8317);细胞通信网络因子2(CCN2;NCBI基因ID:1490);cereblon(CRBN;NCBI基因ID:51185);检查点激酶(例如,CHEK1(CHK1)、CHEK2(CHK2);NCBI基因ID:1111、11200);缩胆囊素B受体(CCKBR;、NCBI基因ID:887);绒毛膜生长催乳激素1(CSH1;NCBI基因ID:1442);密封蛋白(例如,CLDN6、CLDN18;NCBI基因ID:9074、51208);分化簇标志物(例如,CD1A、CD1C、CD1D、CD1E、CD2、CD3α(TRA)、CDβ(TRB)、CDγ(TRG)、CDδ(TRD)、CD4、CD8A、CD8B、CD19、CD20(MS4A1)、CD22、CD24、CD25(IL2RA、TCGFR)、CD28、CD33(SIGLEC3)、CD37、CD38、CD39(ENTPD1)、CD40(TNFRSF5)、CD44(MIC4、PGP1)、CD47(IAP)、CD48(BLAST1)、CD52、CD55(DAF)、

CD58(LFA3)、CD74、CD79a、CD79b、CD80(B7-1)、CD84、CD86(B7-2)、CD96(TACTILE)、CD99(MIC2)、CD115(CSF1R)、CD116(GMCSFR、CSF2RA)、CD122(IL2RB)、CD123(IL3RA)、CD128(IL8R1)、CD132(IL2RG)、CD135(FLT3)、CD137(TNFRSF9、4-1BB)、CD142(TF、TFA)、CD152(CTLA4)、CD160、CD182(IL8R2)、CD193(CCR3)、CD194(CCR4)、CD195(CCR5)、CD207、CD221(IGF1R)、CD222(IGF2R)、CD223(LAG3)、CD226(DNAM1)、CD244、CD247、CD248、CD276(B7-H3)、CD331(FGFR1)、CD332(FGFR2)、CD333(FGFR3)、CD334(FGFR4);NCBI基因ID:909、911、912、913、914、919、920、923、925、926、930、931、933、940、941、942、945、951、952、953、958、960、961、962、965、972、973、974、1043、1232、1233、1234、1237、1436、1438、1493、1604、2152、2260、2261、2263、2322、3480、3482、3559、3560、3561、3563、3577、3579、3604、3902、4267、6955、6957、6964、6965、8832、10666、11126、50489、51744、80381、100133941);从生蛋白(CLU;NCBI基因ID:1191);凝血因子(例如,F7、FXA;NCBI基因ID:2155、2159);IV型胶原α链(例如,COL4A1、COL4A2、COL4A3、COL4A4、COL4A5;NCBI基因ID:1282、1284、1285、1286、1287);胶原凝集素亚家族成员10(COLEC10;NCBI基因ID:10584);集落刺激因子(例如,CSF1(MCSF)、CSF2(GMCSF)、CSF3(GCSF);NCBI基因ID:1435、1437、1440);补体因子(例如,C3、C5;NCBI基因ID:718、727);COP9信号小体亚基5(COPS5;NCBI基因ID:10987);C型凝集素结构域家族成员(例如,CLEC4C(CD303)、CLEC9A(CD370)、CLEC12A(CD371);CD371;NCBI基因ID:160364、170482、283420);C-X-C基序趋化因子配体12(CXCL12;NCBI基因ID:6387);C-X-C基序趋化因子受体(CXCR1(IL8R1、CD128)、CXCR2(IL8R2、CD182)、CXCR3(CD182、CD183、IP-10R)、CXCR4(CD184);NCBI基因ID:2833、3577、3579、7852);细胞周期素D1(CCND1、BCL1;NCBI基因ID:595);细胞周期素依赖性激酶(例如,CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK12;NCBI基因ID:983、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1024、1025、8558、51755);细胞周期素G1(CCNG1;NCBI基因ID:900);细胞色素P450家族成员(例如,CYP2D6、CYP3A4、CYP11A1、CYP11B2、CYP17A1、CYP19A1、CYP51A1;NCBI基因ID:1565、1576、1583、1585、1586、1588、1595);细胞色素P450氧化还原酶(POR;NCBI基因ID:5447);细胞因子诱导型含SH2的蛋白(CISH;NCBI基因ID:1154);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152;NCBI基因ID:1493);DEAD盒解旋酶(例如,DDX5、DDX6、DDX58;NCBI基因ID:1655、1656、23586);δ样经典Notch配体(例如,DLL3、DLL4;NCBI基因ID:10683、54567);Diablo IAP结合线粒体蛋白(DIABLO、SMAC;NCBI基因ID:56616);二酰甘油激酶(例如,DGKA、DGKZ;NCBI基因ID:1606、8525);dickkopf WNT信号传导途径抑制剂(例如,DKK1、DKK3;NCBI基因ID:22943、27122);二氢叶酸还原酶(DHFR;NCBI基因ID:1719);二氢嘧啶脱氢酶(DPYD;NCBI基因ID:1806);二肽基肽酶4(DPP4;NCBI基因ID:1803);盘状结构域受体酪氨酸激酶(例如,DDR1(CD167)、DDR2;CD167;NCBI基因ID:780、4921);DNA依赖性蛋白激酶(PRKDC;NCBI基因ID:5591);DNA拓扑异构酶(例如,TOP1、TOP2A、TOP2B、TOP3A、TOP3B;NCBI基因ID:7150、7153、7155、7156、8940);多巴色素互变异构酶(DCT;NCBI基因ID:1638);多巴胺受体D2(DRD2;NCBI基因ID:1318);DOT1样组蛋白赖氨酸甲基转移酶(DOT1L;NCBI基因ID:84444);外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3(ENPP3、CD203c;NCBI基因ID:5169);EMAP样4(EML4;NCBI基因ID:27436);内皮糖蛋白(ENG;NCBI基因ID:2022);内质网氨肽酶(例如,ERAP1、ERAP2;NCBI基因ID:51752、64167);zeste同源物增强子2多梳抑制复合物2亚基(EZH2;NCBI基因ID:2146);肝配蛋白受体(例如,EPHA1、EPHA2EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA7、EPHB4;NCBI基因

ID:1969、2041、2042、2043、2044、2045、2050);肝配蛋白(例如,EFNA1、EFNA4、EFNB2;NCBI基因ID:1942、1945、1948);表皮生长因子受体(例如,ERBB1(HER1、EGFR)、ERBB1变体III(EGFRvIII)、ERBB2(HER2、NEU、CD340)、ERBB3(HER3)、ERBB4(HER4);NCBI基因ID:1956、2064、2065、2066);上皮细胞粘附分子(EPCAM;NCBI基因ID:4072);上皮丝裂原(EPGN;NCBI基因ID:255324);真核翻译延伸因子(例如,EEF1A2、EEF2;NCBI基因ID:1917、1938);真核翻译起始因子(例如,EIF4A1、EIF5A;NCBI基因ID:1973、1984);输出蛋白-1(XPO1;NCBI基因ID:7514);法尼醇X受体(NR1H4、FXR;NCBI基因ID:9971);Fas配体(FASLG、FASL、CD95L、CD178、TNFSF6;NCBI基因ID:356);脂肪酸酰胺水解酶(FAAH;NCBI基因ID:2166);脂肪酸合酶(FASN;FAS;NCBI基因ID:2194);Ig受体的Fc片段(例如,FCER1A、FCGRT、FCGR3A(CD16);NCBI基因ID:2205、2214、2217);Fc受体样5(FCRL5、CD307;NCBI基因ID:83416);成纤维细胞活化蛋白α(FAP;NCBI基因ID:2191);成纤维细胞生长因子受体(例如,FGFR1(CD331)、FGFR2(CD332)、FGFR3(CD333)、FGFR4(CD334);NCBI基因ID:2260、2261、2263、2264);成纤维细胞生长因子(例如,FGF1(FGFα)、FGF2(FGFβ)、FGF4、FGF5;NCBI基因ID:2246、2247、2249、2250);纤连蛋白1(FN1、MSF;NCBI基因ID:2335);fms相关受体酪氨酸激酶(例如,FLT1(VEGFR1)、FLT3(STK1、CD135)、FLT4(VEGFR2);NCBI基因ID:2321、2322、2324);fms相关受体酪氨酸激酶3配体(FLT3LG;NCBI基因ID:2323);粘着斑激酶2(PTK2、FAK1;NCBI基因ID:5747);叶酸水解酶1(FOLH1、PSMA;NCBI基因ID:2346);叶酸受体1(FOLR1;NCBI基因ID:2348);叉头框蛋白M1(FOXM1;NCBI基因ID:2305);弗林蛋白酶(FURIN、PACE;NCBI基因ID:5045);FYN酪氨酸激酶(FYN、SYN;NCBI基因ID:2534);半乳凝素(例如,LGALS3、LGALS8(PCTA1)、LGALS9;NCBI基因ID:3958、3964、3965);糖皮质激素受体(NR3C1、GR;NCBI基因ID:2908);葡糖醛酸糖苷酶β(GUSB;NCBI基因ID:2990);谷氨酸代谢型受体1(GRM1;NCBI基因ID:2911);谷氨酰胺酶(GLS;NCBI基因ID:2744);谷胱甘肽S-转移酶Pi(GSTP1;NCBI基因ID:2950);糖原合酶激酶3β(GSK3B;NCBI基因ID:2932);磷脂酰肌醇聚糖3(GPC3;NCBI基因ID:2719);促性腺激素释放激素1(GNRH1;NCBI基因ID:2796);促性腺激素释放激素受体(GNRHR;NCBI基因ID:2798);GPNMB糖蛋白nmb(GPNMB、骨活素(osteoactivin);NCBI基因ID:10457);生长分化因子2(GDF2、BMP9;NCBI基因ID:2658);生长因子受体结合蛋白2(GRB2、ASH;NCBI基因ID:2885);鸟苷酸环化酶2C(GUCY2C、STAR、MECIL、MUCIL,NCBI基因ID:2984);H19印记母系表达转录物(H19;NCBI基因ID:283120);HCK原癌基因Src家族酪氨酸激酶(HCK;NCBI基因ID:3055);热休克蛋白(例如,HSPA5(HSP70、BIP、GRP78)、HSPB1(HSP27)、HSP90B1(GP96);NCBI基因ID:3309、3315、7184);血红素加氧酶(例如,HMOX1(HO1)、HMOX2(HO1);NCBI基因ID:3162、3163);类肝素酶(HPSE;NCBI基因ID:10855);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIM3、CD366;NCBI基因ID:84868);肝细胞生长因子(HGF;NCBI基因ID:3082);HERV-H LTR-相关2(HHLA2、B7-H7;NCBI基因ID:11148);组胺受体H2(HRH2;NCBI基因ID:3274);组蛋白脱乙酰酶(例如,HDAC1、HDAC7、HDAC9;NCBI基因ID:3065、9734、51564);HRas原癌基因GTP酶(HRAS;NCBI基因ID:3265);低氧诱导因子(例如,HIF1A、HIF2A(EPAS1);NCBI基因ID:2034、3091);I-κ-B激酶(IKKβ;NCBI基因ID:3551、3553);IKAROS家族锌指(IKZF1(LYF1)、IKZF3;NCBI基因ID:10320、22806);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11;NCBI基因ID:152404);吲哚胺2,3-双加氧酶(例如,IDO1、IDO2;NCBI基因ID:3620、169355);诱导型T细胞共刺激物(ICOS、CD278;NCBI基因ID:29851);诱导型T细胞共刺激物配体(ICOSLG、

B7-H2;NCBI基因ID:23308);胰岛素样生长因子受体(例如,IGF1R、IGF2R;NCBI基因ID:3480、3482);胰岛素样生长因子(例如,IGF1、IGF2;NCBI基因ID:3479、3481);胰岛素受体(INSR、CD220;NCBI基因ID:3643);整联蛋白亚基(例如,ITGA5(CD49e)、ITGAV(CD51)、ITGB1(CD29)、ITGB2(CD18、LFA1、MAC1)、ITGB7;NCBI基因ID:3678、3685、3688、3695、3698);细胞间粘附分子1(ICAM1、CD54;NCBI基因ID:3383);白介素1受体相关激酶4(IRAK4;NCBI基因ID:51135);白介素受体(例如IL2RA(TCGFR、CD25)、IL2RB(CD122)、IL2RG(CD132)、IL3RA、IL6R、IL13RA2(CD213A2)、IL22RA1;NCBI基因ID:3598、3559、3560、3561、3563、3570、58985);白介素(例如,IL1A、IL1B、IL2、IL3、IL6(HGF)、IL7、IL8(CXCL8)、IL10(TGIF)、IL12A、IL12B、IL15、IL17A(CTLA8)、IL18、IL23A、IL24、IL-29(IFNL1);NCBI基因ID:3552、3553、3558、3562、3565、3569、3574、3586、3592、3593、3600、3605、3606、11009、51561、282618);异柠檬酸脱氢酶(NADP(+)1)(例如,IDH1、IDH2;NCBI基因ID:3417、3418);Janus激酶(例如,JAK1、JAK2、JAK3;NCBI基因ID:3716、3717、3718);激肽释放酶相关肽酶3(KLK3;NCBI基因ID:354);杀伤细胞免疫球蛋白样受体Ig结构域和长胞质尾(例如,KIR2DL1(CD158A)、KIR2DL2(CD158B1)、KIR2DL3(CD158B)、KIR2DL4(CD158D)、KIR2DL5A(CD158F)、KIR2DL5B、KIR3DL1(CD158E1)、KIR3DL2(CD158K)、KIR3DP1(CD158c)、KIR2DS2(CD158J);NCBI基因ID:3802、3803、3804、3805、3811、3812、57292、553128、548594、100132285);杀伤细胞凝集素样受体(例如,KLRC1(CD159A)、KLRC2(CD159c)、KLRC3、KLRRC4、KLRD1(CD94)、KLRG1、KLRK1(NKG2D、CD314);NCBI基因ID:3821、3822、3823、3824、8302、10219、22914);激酶插入结构域受体(KDR、CD309、VEGFR2;NCBI基因ID:3791);驱动蛋白家族成员11(KIF11;NCBI基因ID:3832);KiSS-1转移抑制因子(KISS1;NCBI基因ID:3814);KIT原癌基因受体酪氨酸激酶(KIT、C-KIT、CD117;NCBI基因ID:3815);KRAS原癌基因GTP酶(KRAS;NCBI基因ID:3845);乳转铁蛋白(LTF;NCBI基因ID:4057);LCK原癌基因Src家族酪氨酸激酶(LCK;NCBI基因ID:3932);LDL受体相关蛋白1(LRP1、CD91、IGFBP3R;NCBI基因ID:4035);含富亮氨酸重复序列蛋白15(LRRC15;NCBI基因ID:131578);白细胞免疫球蛋白样受体(例如,LILRB1(ILT2、CD85J)、LILRB2(ILT4、CD85D);NCBI基因ID:10288、10859);白三烯A4水解酶(LTA4H;NCBI基因ID:4048);用于活化T细胞的接头(LAT;NCBI基因ID:27040);促黄体激素/绒毛膜促性腺激素受体(LHCGR;NCBI基因ID:3973);含LY6/PLAUR结构域的3(LYPD3;NCBI基因ID:27076);淋巴细胞活化3(LAG3;CD223;NCBI基因ID:3902);淋巴细胞抗原(例如,LY9(CD229)、LY75(CD205);NCBI基因ID:4063、17076);LYN原癌基因Src家族酪氨酸激酶(LYN;NCBI基因ID:4067);淋巴细胞胞浆蛋白2(LCP2;NCBI基因ID:3937);赖氨酸脱甲基酶1A(KDM1A;NCBI基因ID:23028);溶血磷脂酸受体1(LPAR1、EDG2、LPA1、GPR26;NCBI基因ID:1902);赖氨酰氧化酶(LOX;NCBI基因ID:4015);赖氨酰氧化酶样2(LOXL2;NCBI基因ID:4017);巨噬细胞迁移抑制因子(MIF、GIF;NCBI基因ID:4282);巨噬细胞刺激1受体(MST1R、CD136;NCBI基因ID:4486);MAGE家族成员(例如,MAGEA1、MAGEA2、MAGEA2B、MAGEA3、MAGEA4、MAGEA5、MAGEA6、MAGEA10、MAGEA11、MAGEC1、MAGEC2、MAGED1、MAGED2;NCBI基因ID:4100、4101、4102、4103、4104、4105、4109、4110、9500、9947、10916、51438、266740);主要组织相容性复合物(例如,HLA-A、HLA-E、HLA-F、HLA-G;NCBI基因ID:3105、3133、3134、3135);穹窿体主蛋白(MVP、VAULT1;NCBI基因ID:9961);MALT1类半胱天冬酶(paracaspase)(MALT1;NCBI基因ID:10892);MAPK活化蛋白激酶2(MAPKAPK2;NCBI基因ID:9261);MAPK相互作用丝氨酸/苏氨酸激酶(例如,MKNK1、

MKNK2;NCBI基因ID:2872、8569);基质金属蛋白酶(例如,MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP19、MMP20、MMP21、MMP24、MMP25、MMP26、MMP27、MMP28;NCBI基因ID:4312、4313、4314、4316、4317、4318、4319、4320、4321、4322、4323、4324、4325、4326、4327、9313、10893、56547、64066、64386、79148、118856);MCL1细胞凋亡调节因子、BCL2家族成员(MCL1;NCBI基因ID:4170);MDM2原癌基因(MDM2;NCBI基因ID:4193);p53的MDM4调节因子(MDM4;BMFS6;NCBI基因ID:4194);雷帕霉素激酶的机制性靶标(MTOR、FRAP1;NCBI基因ID:2475);黑素-A(MLANA;NCBI基因ID:2315);黑皮质素受体(MC1R、MC2R;NCBI基因ID:4157、4148);MER原癌基因酪氨酸激酶(MERTK;NCBI基因ID:10461);间皮素(MSLN;NCBI基因ID:10232);MET原癌基因受体酪氨酸激酶(MET、c-Met、HGFR;NCBI基因ID:4233);甲硫氨酰氨肽酶2(METAP2、MAP2;NCBI基因ID:10988);MHC I类多肽相关序列(例如,MICA、MICB;NCBI基因ID:4277、100507436);丝裂原活化蛋白激酶(例如,MAPK1(ERK2)、MAPK3(ERK1)、MAPK8(JNK1)、MAPK9(JNK2)、MAPK10(JNK3)、MAPK11(p38β)、MAPK12;NCBI基因ID:5594、5595、5599、5600、5601、5602、819251);丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(例如,MAP3K5(ASK1)、MAP3K8(TPL2、AURA2);NCBI基因ID:4217、1326);丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1、HPK1;NCBI基因ID:11184);丝裂原活化蛋白激酶激酶(例如,MAP2K1(MEK1)、MAP2K2(MEK2)、MAP2K7(MEK7);NCBI基因ID:5604、5605、5609);MPL原癌基因血小板生成素受体(MPL;NCBI基因ID:4352);粘蛋白(例如,MUC1(包括其剪接变体(例如,包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z和REP))、MUC5AC、MUC16(CA125);NCBI基因ID:4582、4586、94025);MYC原癌基因bHLH转录因子(MYC;NCBI基因ID:4609);肌肉生长抑制素(MSTN、GDF8;NCBI基因ID:2660);肉豆蔻酰化的富丙氨酸蛋白激酶C底物(MARCKS;NCBI基因ID:4082);利钠肽受体3(NPR3;NCBI基因ID:4883);自然杀伤细胞细胞毒性受体3配体1(NCR3LG1、B7-H6;NCBI基因ID:374383);necdin,MAGE家族成员(NDN;NCBI基因ID:4692);nectin细胞粘附分子(例如,NECTIN2(CD112、PVRL2)、NECTIN4(PVRL4);NCBI基因ID:5819、81607);神经细胞粘附分子1(NCAM1、CD56;NCBI基因ID:4684);神经纤毛蛋白(例如,NRP1(CD304、VEGF165R)、NRP2(VEGF165R2);NCBI基因ID:8828、8829);神经营养受体酪氨酸激酶(例如,NTRK1(TRKA)、NTRK2(TRKB)、NTRK3(TRKC);NCBI基因ID:4914、4915、4916);NFKB活化蛋白(NKAP;NCBI基因ID:79576);NIMA相关激酶9(NEK9;NCBI基因ID:91754);NLR家族含热蛋白结构域蛋白3(NLRP3、NALP3;NCBI基因ID:114548);notch受体(例如,NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4;NCBI基因ID:4851、4853、4854、4855);NRAS原癌基因GTP酶(NRAS;NCBI基因ID:4893);核因子κB(NFKB1、NFKB2;NCBI基因ID:4790、4791);红细胞2样核因子2(例如,NFE2L2;NRF2;NCBI基因ID:4780);核受体亚家族4组A成员1(NR4A1;NCBI基因ID:3164);核仁素(NCL;NCBI基因ID:4691);核仁磷酸蛋白1(NPM1;NCBI基因ID:4869);含核苷酸结合寡聚化结构域蛋白2(NOD2;NCBI基因ID:64127);nudix水解酶1(NUDT1;NCBI基因ID:4521);O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT;NCBI基因ID:4255);阿片受体δ1(OPRD1;NCBI基因ID:4985);鸟氨酸脱羧酶1(ODC1;NCBI基因ID:4953);酮戊二酸脱氢酶(OGDH;NCBI基因ID:4967);甲状旁腺激素(PTH;NCBI基因ID:5741);PD-L1(CD274;NCBI基因ID:29126);骨膜蛋白(POSTN;NCBI基因ID:10631);过氧化物酶体增殖物活化受体(例如,PPARA(PPARα)、PPARD(PPARδ)、PPARG(PPARγ);NCBI基因ID:5465、5467、5468);磷酸酶和张力蛋白同系物(PTEN;NCBI基因ID:5728);磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PIK3CA(PI3Kα)、PIK3CB(PI3Kβ)、

PIK3CD(PI3Kδ)、PIK3CG(PI3Kγ);NCBI基因ID:5290、5291、5293、5294);磷脂酶(例如,PLA2G1B、PLA2G2A、PLA2G2D、PLA2G3、PLA2G4A、PLA2G5、PLA2G7、PLA2G10、PLA2G12A、PLA2G12B、PLA2G15;NCBI基因ID:5319、5320、5321、5322、7941、8399、50487、23659、26279、81579、84647);Pim原癌基因、丝氨酸/苏氨酸激酶(例如,PIM1、PIM2、PIM3;NCBI基因ID:5292、11040、415116);胎盘生长因子(PGF;NCBI基因ID:5228);纤溶酶原活化剂,尿激酶(PLAU、u-PA、ATF;NCBI基因ID:5328);血小板衍生生长因子受体(例如,PDGFRA(CD140A、PDGFR2)、FDGFRB(CD140B、PDGFR1);NCBI基因ID:5156、5159);丛蛋白B1(PLXNB1;NCBI基因ID:5364);脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155;NCBI基因ID:5817);polo样激酶1(PLK1;NCBI基因ID:5347);聚(ADP-核糖)聚合酶(例如,PARP1、PARP2、PARP3;NCBI基因ID:142、10038、10039);多梳蛋白EED(EED;NCBI基因ID:8726);豪猪O-酰基转移酶(PORCN;NCBI基因ID:64840);PRAME核受体转录调节因子(PRAME;NCBI基因ID:23532);前黑素体蛋白(PMEL;NCBI基因ID:6490);孕酮受体(PGR;NCBI基因ID:5241);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD-1、CD279;NCBI基因ID:5133);程序性细胞死亡1配体2(PDCD1LG2、CD273、PD-L2;NCBI基因ID:80380);prominin 1(PROM1、CD133;NCBI基因ID:8842);前髓细胞性白血病(PML;NCBI基因ID:5371);鞘脂活化蛋白原(prosaposin)(PSAP;NCBI基因ID:5660);前列腺素E受体4(PTGER4;NCBI基因ID:5734);前列腺素E合酶(PTGES;NCBI基因ID:9536);前列腺素-内过氧化物合酶(PTGS1(COX1)、PTGS2(COX2);NCBI基因ID:5742、5743);蛋白酶体20S亚基β9(PSMB9;NCBI基因ID:5698);蛋白质精氨酸甲基转移酶(例如,PRMT1、PRMT5;NCBI基因ID:3276、10419);蛋白激酶N3(PKN3;NCBI基因ID:29941);蛋白磷酸酶2A(PPP2CA;NCBI基因ID:5515);蛋白酪氨酸激酶7(无活性)(PTK7;NCBI基因ID:5754);蛋白酪氨酸磷酸酶受体(PTPRB(PTPB)、PTPRC(CD45R);NCBI基因ID:5787、5788);前胸腺素α(PTMA;NCBI基因ID:5757);嘌呤核苷磷酸化酶(PNP;NCBI基因ID:4860);嘌呤受体P2X7(P2RX7;NCBI基因ID:5027);含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R;NCBI基因ID:79037);Raf-1原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶(RAF1、c-Raf;NCBI基因ID:5894);RAR相关孤儿受体γ(RORC;NCBI基因ID:6097);ras同源物家族成员C(RHOC);NCBI基因ID:389);mTORC1结合的Ras同源物(RHEB;NCBI基因ID:6009);RB转录辅阻遏物1(RB1;NCBI基因ID:5925);受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(RIPK1;NCBI基因ID:8737);ret原癌基因(RET;NCBI基因ID:5979);视黄酸早期转录物(例如,RAET1E、RAET1G、RAET1L;NCBI基因ID:135250、154064、353091);视黄酸受体α(例如,RARA、RARG;NCBI基因ID:5914、5916);类视黄醇X受体(例如,RXRA、RXRB、RXRG;NCBI基因ID:6256、6257、6258);含Rho相关卷曲螺旋的蛋白激酶(例如,ROCK1、ROCK2;NCBI基因ID:6093、9475);核糖体蛋白S6激酶B1(RPS6KB1、S6K-β1;NCBI基因ID:6198);环指蛋白128(RNF128、GRAIL;NCBI基因ID:79589);ROS原癌基因1受体酪氨酸激酶(ROS1;NCBI基因ID:6098);回旋引导受体4(ROBO4;NCBI基因ID:54538);RUNX家族转录因子3(RUNX3;NCBI基因ID:864);S100钙结合蛋白A9(S100A9;NCBI基因ID:6280);分泌型卷曲相关蛋白2(SFRP2;NCBI基因ID:6423);分泌型磷蛋白1(SPP1;NCBI基因ID:6696);分泌球蛋白家族1A成员1(SCGB1A1;NCBI基因ID:7356);选择素(例如,SELE、SELL(CD62L)、SELP(CD62);NCBI基因ID:6401、6402、6403);信号素4D(SEMA4D;CD100;NCBI基因ID:10507)唾液酸结合Ig样凝集素(SIGLEC7(CD328)、SIGLEC9(CD329)、SIGLEC10;NCBI基因ID:27036、27180、89790);信号调节蛋白α(SIRPA、CD172A;NCBI基因ID:140885);信号转导子和转录活化剂(例如,STAT1、

STAT3、STAT5A、STAT5B;NCBI基因ID:6772、6774、6776、6777);长寿蛋白-3(SIRT3;NCBI基因ID:23410);信号传导淋巴细胞活化分子(SLAM)家族成员(例如,SLAMF1(CD150)、SLAMF6(CD352)、SLAMF7(CD319)、SLAMF8(CD353)、SLAMF9;NCBI基因ID:56833、57823、89886、114836);SLIT和NTRK样家族成员6(SLITRK6;NCBI基因ID:84189);平滑的卷曲类别受体(SMO;NCBI基因ID:6608);可溶性环氧化物水解酶2(EPHX2;NCBI基因ID:2053);溶质载体家族成员(例如,SLC3A2(CD98)、SLC5A5、SLC6A2、SLC10A3、SLC34A2、SLC39A6、SLC43A2(LAT4)、SLC44A4;NCBI基因ID:6520、6528、6530、8273、10568、25800、80736、124935);生长抑素受体(例如,SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5;NCBI基因ID:6751、6752、6753、6754、6755);sonic hedgehog信号分子(SHH;NCBI基因ID:6469);Sp1转录因子(SP1;NCBI基因ID:6667);鞘氨醇激酶(例如,SPHK1、SPHK2;NCBI基因ID:8877、56848);鞘氨醇-1-磷酸受体1(S1PR1、CD363;NCBI基因ID:1901);脾相关酪氨酸激酶(SYK;NCBI基因ID:6850);剪接因子3B因子1(SF3B1;NCBI基因ID:23451);SRC原癌基因非受体酪氨酸激酶(SRC;NCBI基因ID:6714);稳定蛋白(stabilin)1(STAB1、CLEVER-1;NCBI基因ID:23166);STEAP家族成员1(STEAP1;NCBI基因ID:26872);类固醇硫酸酯酶(STS;NCBI基因ID:412);干扰素反应刺激因子cGAMP相互作用因子1(STING1;NCBI基因ID:340061);超氧化物歧化酶1(SOD1、ALS1;NCBI基因ID:6647);细胞因子信号传导抑制因子(SOCS1(CISH1)、SOCS3(CISH3);NCBI基因ID:8651、9021);突触蛋白3(SYN3;NCBI基因ID:8224);多配体聚糖1(SDC1、CD138、多配体聚糖;NCBI基因ID:6382);突触核蛋白α(SNCA、PARK1;NCBI基因ID:6622);含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域蛋白4(TIMD4、SMUCKLER;NCBI基因ID:91937);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT;NCBI基因ID:201633);速激肽受体(例如,TACR1、TACR3;NCBI基因ID:6869、6870);TANK结合激酶1(TBK1;NCBI基因ID:29110);端锚聚合酶(TNKS;NCBI基因ID:8658);TATA-盒结合蛋白相关因子,RNA聚合酶I亚基B(TAF1B;NCBI基因ID:9014);T盒转录因子T(TBXT;NCBI基因ID:6862);TCDD诱导型聚(ADP-核糖)聚合酶(TIPARP、PAPR7;NCBI基因ID:25976);tec蛋白酪氨酸激酶(TEC;NCBI基因ID:7006);TEK受体酪氨酸激酶(TEK、CD202B、TIE2;NCBI基因ID:7010);端粒酶逆转录酶(TERT;NCBI基因ID:7015);生腱蛋白C(TNC;NCBI基因ID:3371);三素修复核酸外切酶(例如,TREX1、TREX2;NCBI基因ID:11277、11219);血栓调节蛋白(THBD、CD141;NCBI基因ID:7056);胸苷激酶(例如,TK1、TK2;NCBI基因ID:7083、7084);胸苷磷酸化酶(TYMP;NCBI基因ID:1890);胸苷酸合酶(TYMS;NCBI基因ID:7298);甲状腺激素受体(THRA、THRB;NCBI基因ID:7606、7608);促甲状腺激素受体(TSHR;NCBI基因ID:7253);TNF超家族成员(例如,TNFSF4(OX40L、CD252)、TNFSF5(CD40L)、TNFSF7(CD70)、TNFSF8(CD153、CD30L)、TNFSF9(4-1BB-L、CD137L)、TNFSF10(TRAIL、CD253、APO2L)、TNFSF11(CD254、RANKL2、TRANCE)、TNFSF13(APRIL、CD256、TRAIL2)、TNFSF13b(BAFF、BLYS、CD257)、TNFSF14(CD258、LIGHT)、TNFSF18(GITRL);NCBI基因ID:944、959、970、7292、8600、8740、8741、8743、8744、8995);Toll样受体(例如,TLR1(CD281)、TLR2(CD282)、TLR3(CD283)、TLR4(CD284)、TLR5、TLR6(CD286)、TLR7、TLR8(CD288)、TLR9(CD289)、TLR10(CD290);NCBI基因ID:7096、7097、7098、7099、10333、51284、51311、54106、81793);转铁蛋白(TF;NCBI基因ID:7018);转铁蛋白受体(TFRC、CD71;NCBI基因ID:7037);转化生长因子(例如,TGFA、TGFB1;NCBI基因ID:7039、7040);转化生长因子受体(例如,TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3;NCBI基因ID:7046、7048、7049);转化蛋白E7(E7;NCBI基因ID:1489079);转谷氨酰胺酶5(TGM5;NCBI基因

ID:9333);瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员1(TRPV1、VR1;NCBI基因ID:7442);含跨膜和免疫球蛋白结构域蛋白2(TMIGD2、CD28H、IGPR1;NCBI基因ID:126259);在骨髓细胞上表达的触发受体(TREM1(CD354)、TREM2;NCBI基因ID:54209、54210);trophinin(TRO、MAGED3;NCBI基因ID:7216);滋养层糖蛋白(TPBG;NCBI基因ID:7162);色氨酸2,3-双加氧酶(TDO2;NCBI基因ID:6999);色氨酸羟化酶(例如,TPH1、TPH2;NCBI基因ID:7166、121278);肿瘤相关钙信号转导子2(TACSTD2、TROP2、EGP1;NCBI基因ID:4070);肿瘤坏死因子(TNF;NCBI基因ID:7124);肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员(例如,TNFRSF1A(CD120a)、TNFRSF1B(CD120b)、TNFRSF4(OX40)、TNFRSF5(CD40)、TNFRSF6(CD95、FAS受体)、TNFRSF7(CD27)、TNFRSF8(CD30)、TNFRSF9(CD137、4-1BB)、TNFRSF10A(CD261)、TNFRSF10B(TRAIL、DR5、CD262)、TNFRSF10C、TNFRSF10D、TNFRSF11A、TNFRSF11B(OPG)、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TNFR13C(CD268、BAFFR)、TNFRSF14(CD270、LIGHTR)、TNFRSF16、TNFRSF17(CD269、BCMA)、TNFRSF18(GITR、CD357)、TNFRSF19、TNFRSF21、TNFRSF25;NCBI基因ID:355、608、939、943、958、3604、4804、4982、7132、7133、7293、8718、8764、8784、8792、8793、8794、8795、8797、23495、27242、51330、55504);肿瘤蛋白p53(TP53;NCBI基因ID:7157);肿瘤抑制因子2线粒体钙调节剂(TUSC2;NCBI基因ID:11334);TYRO3蛋白酪氨酸激酶(TYRO3;BYK;NCBI基因ID:7301);酪氨酸酶(TYR;NCBI基因ID:7299);酪氨酸羟化酶(TH;NCBI基因ID:7054);具有免疫球蛋白样和EGF样结构域的酪氨酸激酶1(例如,TIE1、TIE1;NCBI基因ID:7075);酪氨酸-蛋白磷酸酶非受体型11(PTPN11、SHP2;NCBI基因ID:5781);泛素缀合酶E2I(UBE2I、UBC9;NCBI基因ID:7329);泛素C-末端水解酶L5(UCHL5;NCBI基因ID:51377);泛素特异性肽酶7(USP7;NCBI基因ID:7874);泛素样修饰剂活化酶1(UBA1;NCBI基因ID:7317);UL16结合蛋白(例如,ULBP1、ULBP2、ULBP3;NCBI基因ID:79465、80328、80328);含缬酪肽的蛋白质(VCP、CDC48;NCBI基因ID:7415);血管细胞粘附分子1(VCAM1、CD106;NCBI基因ID:7412);血管内皮生长因子(例如,VEGFA、VEGFB;NCBI基因ID:7422、7423);波形蛋白(VIM;NCBI基因ID:7431);维生素D受体(VDR;NCBI基因ID:7421);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7-H4;NCBI基因ID:79679);V-set免疫调节受体(VSIR、VISTA、B7-H5;NCBI基因ID:64115);WEE1 G2检查点激酶(WEE1;NCBI基因ID:7465);WRN RecQ样解旋酶(WRN;RECQ3;NCBI基因ID:7486);WT1转录因子(WT1;NCBI基因ID:7490);含WW结构域的转录调节因子1(WWTR1;TAZ;NCBI基因ID:25937);X-C基序趋化因子配体1(XCL1、ATAC;NCBI基因ID:6375);X-C基序趋化因子受体1(XCR1、GPR5、CCXCR1;NCBI基因ID:2829);Yes1相关转录调节因子(YAP1;NCBI基因ID:10413);ζ链相关蛋白激酶70(ZAP70;NCBI基因ID:7535)。

[0281] 在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂包括,例如,靶向以下的药剂:5'-胞外核苷酸酶(NT5E或CD73;NCBI基因ID:4907);腺苷A_{2A}受体(ADORA2A;NCBI基因ID:135);腺苷A_{2B}受体(ADORA2B;NCBI基因ID:136);C-C基序趋化因子受体8(CCR8、CDw198;NCBI基因ID:1237);细胞因子诱导型含SH2的蛋白(CISH;NCBI基因ID:1154);二酰基甘油激酶α(DGKA、DAGK、DAGK1或DGK-α;NCBI基因ID:1606);fms样酪氨酸激酶3(FLT3、CD135;NCBI基因ID:2322);整联蛋白相关蛋白(IAP、CD47;NCBI基因ID:961);白介素-2(IL2;NCBI基因ID:3558);白介素2受体(IL2RA、IL2RB、IL2RG;NCBI基因ID:3559、3560、3561);柯尔斯顿大鼠肉瘤病毒(KRAS;NCBI基因ID:3845;包括突变体,诸如KRAS G12C或G12D);丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1)(也称为造血祖细胞激酶1(HPK1),NCBI基因ID:11184);骨髓细

胞白血病序列1细胞凋亡调节因子((MCL1;NCBI基因ID:4170);磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基δ(PIK3CD;NCBI基因ID:5293);程序性死亡配体1(PD-L1、CD274;NCBI基因ID:29126);程序性细胞死亡蛋白1(PD-1、CD279;NCBI基因ID:5133);原癌基因c-KIT(KIT、CD117;NCBI基因ID:3815);信号调节蛋白α(SIRPA、CD172A;NCBI基因ID:140885);TCDD诱导型聚(ADP-核糖)聚合酶(TIPARP、PARP7;NCBI基因ID:25976);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT;NCBI基因ID:201633);在骨髓细胞上表达的触发受体1(TREM1;NCBI基因ID:54210);在骨髓细胞上表达的触发受体2(TREM2;NCBI基因ID:54209);肿瘤相关钙信号转导子2(TACSTD2、TROP2、EGP1;NCBI基因ID:4070);肿瘤坏死因子受体超家族成员4(TNFRSF4、CD134、OX40;NCBI基因ID:7293);肿瘤坏死因子受体超家族成员9(TNFRSF9、4-1BB、CD137;NCBI基因ID:3604);肿瘤坏死因子受体超家族成员18(TNFRSF18、CD357、GITR;NCBI基因ID:8784);WRN RecQ样解旋酶(WRN;NCBI基因ID:7486);锌指蛋白Helios(IKZF2;NCBI基因ID:22807)。

[0282] 例示性作用机制

[0283] 免疫检查点调节剂

[0284] 在一些实施方案中,将本文提供的化合物与抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂以及/或者与一种或多种刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种刺激剂、活化剂或激动剂一起施用。抑制性免疫检查点的阻断或抑制可以正向调节T细胞或NK细胞活化并防止肿瘤微环境内癌细胞的免疫逃逸。刺激性免疫检查点的活化或刺激可以增强免疫检查点抑制剂在癌症治疗中的效果。在一些实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节T细胞应答(例如,在Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110)。在一些实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节NK细胞应答(例如,在Davis等人,Semin Immunol.(2017)31:64-75以及Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688)。调节性T-细胞(Treg)的抑制或Treg的耗尽可以减轻它们对抗肿瘤免疫应答的阻抑,并且具有抗癌作用(例如,在Plitas和Rudensky,Annu.Rev.Cancer Biol.(2020)4:459-77;Tanaka和Sakaguchi,Eur.J.Immunol.(2019)49:1140-1146中综述的)。

[0285] 免疫检查点蛋白或受体的示例包括CD27(NCBI基因ID:939)、CD70(NCBI基因ID:970);CD40(NCBI基因ID:958)、CD40LG(NCBI基因ID:959);CD47(NCBI基因ID:961)、SIRPA(NCBI基因ID:140885);CD48(SLAMF2;NCBI基因ID:962)、含跨膜和免疫球蛋白结构域的2(TMIGD2、CD28H;NCBI基因ID:126259)、CD84(LY9B、SLAMF5;NCBI基因ID:8832)、CD96(NCBI基因ID:10225)、CD160(NCBI基因ID:11126)、MS4A1(CD20;NCBI基因ID:931)、CD244(SLAMF4;NCBI基因ID:51744);CD276(B7H3;NCBI基因ID:80381);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA;NCBI基因ID:64115);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3;NCBI基因ID:152404);自然杀伤细胞细胞毒性受体3配体1(NCR3LG1、B7H6;NCBI基因ID:374383);HERV-H LTR-相关2(HHLA2、B7H7;NCBI基因ID:11148);诱导型T细胞共刺激物(ICOS、CD278;NCBI基因ID:29851);诱导型T细胞共刺激物配体(ICOSLG、B7H2;NCBI基因ID:23308);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4、OX40;NCBI基因ID:7293);TNF超家族成员4(TNFSF4、OX40L;NCBI基因ID:7292);TNFRSF8(CD30;NCBI基因ID:943)、TNFSF8(CD30L;NCBI基因ID:944);TNFRSF10A(CD261、DR4、TRAILR1;NCBI基因ID:8797)、TNFRSF9(CD137;NCBI基因ID:3604)、TNFSF9(CD137L;NCBI基因ID:8744);TNFRSF10B

(CD262、DR5、TRAILR2;NCBI基因ID:8795)、TNFRSF10(TRAIL;NCBI基因ID:8743);TNFRSF14(HVEM、CD270;NCBI基因ID:8764)、TNFSF14(HVEML;NCBI基因ID:8740);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA);NCBI基因ID:151888);TNFRSF17(BCMA、CD269;NCBI基因ID:608)、TNFSF13B(BAFF;NCBI基因ID:10673);TNFRSF18(GITR;NCBI基因ID:8784)、TNFSF18(GITRL;NCBI基因ID:8995);MHC I类多肽相关序列A(MICA;NCBI基因ID:100507436);MHC I类多肽相关序列B(MICB;NCBI基因ID:4277);CD274(CD274、PDL1、PD-L1;NCBI基因ID:29126);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1;NCBI基因ID:5133);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152;NCBI基因ID:1493);CD80(B7-1;NCBI基因ID:941)、CD28(NCBI基因ID:940);nectin细胞粘附分子2(NECTIN2、CD112;NCBI基因ID:5819);CD226(DNAM-1;NCBI基因ID:10666);脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155;NCBI基因ID:5817);含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R;NCBI基因ID:79037);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT;NCBI基因ID:201633);含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域4(TIMD4;TIM4;NCBI基因ID:91937);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIMD3、TIM3;NCBI基因ID:84868);半乳凝集素9(LGALS9;NCBI基因ID:3965);淋巴细胞活化3(LAG3、CD223;NCBI基因ID:3902);信号传导淋巴细胞活化分子家族成员1(SLAMF1、SLAM、CD150;NCBI基因ID:6504);淋巴细胞抗原9(LY9、CD229、SLAMF3;NCBI基因ID:4063);SLAM家族成员6(SLAMF6、CD352;NCBI基因ID:114836);SLAM家族成员7(SLAMF7、CD319;NCBI基因ID:57823);UL16结合蛋白1(ULBP1;NCBI基因ID:80329);UL16结合蛋白2(ULBP2;NCBI基因ID:80328);UL16结合蛋白3(ULBP3;NCBI基因ID:79465);视黄酸早期转录物1E(RAET1E;ULBP4;NCBI基因ID:135250)视黄酸早期转录物1G(RAET1G;ULBP5;NCBI基因ID:353091)视黄酸早期转录物1L(RAET1L;ULBP6;NCBI基因ID:154064)杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR、CD158E1;NCBI基因ID:3811,例如利瑞鲁单抗(IPH-2102、IPH-4102));杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1、NKG2A、CD159A;NCBI基因ID:3821);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1、NKG2D、CD314;NCBI基因ID:22914);杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2、CD159c、NKG2C;NCBI基因ID:3822);杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3、NKG2E;NCBI基因ID:3823);杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4、NKG2F;NCBI基因ID:8302);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1;NCBI基因ID:3802);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2;NCBI基因ID:3803);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3;NCBI基因ID:3804);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1;NCBI基因ID:3824);杀伤细胞凝集素样受体G1(KLRG1;CLEC15A、MAFA、2F1;NCBI基因ID:10219);唾液酸结合Ig样凝集素7(SIGLEC7;NCBI基因ID:27036);以及唾液酸结合Ig样凝集素9(SIGLEC9;NCBI基因ID:27180)。

[0286] 在一些实施方案中,将本文提供的化合物与一种或多种T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂一起施用。例示性T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括CD274(CD274、PDL1、PD-L1);程序性细胞死亡1配体2(PDCD1LG2、PD-L2、CD273);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3);TNFRSF14(HVEM、CD270)、TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、

CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);淋巴细胞活化3(LAG3、CD223);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIMD3、TIM3);半乳凝集素9(LGALS9);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR、CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);以及杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1)。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂一起施用。例示性T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;诱导型T细胞共刺激物(ICOS、CD278);诱导型T细胞共刺激物配体(ICOSLG、B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4、OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4、OX40L);TNFRSF9(CD137)、TNFSF9(CD137L);TNFRSF18(GITR)、TNFSF18(GITRL);CD80(B7-1)、CD28;nectin细胞粘附分子2(NECTIN2、CD112);CD226(DNAM-1);CD244(2B4、SLAMF4)、脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155)。参见例如Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110。

[0287] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂一起施用。例示性NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾区1(KIR、CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1、NKG2A、CD159A);杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1、CD94);杀伤细胞凝集素样受体G1(KLRG1;CLEC15A、MAFA、2F1);唾液酸结合Ig样凝集素7(SIGLEC7);以及唾液酸结合Ig样凝集素9(SIGLEC9)。在一些实施方案中,本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂一起施用。例示性NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括CD16、CD226(DNAM-1);CD244(2B4、SLAMF4);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1、NKG2D、CD314);SLAM家族成员7(SLAMF7)。参见例如Davis等人,Semin Immunol.(2017)31:64-75;Fang等人,Semin Immunol.(2017)31:37-54;和Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688。

[0288] 在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)、CTLA4或TIGIT的蛋白质(例如,抗体或其片段或抗体模拟物)抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)、CTLA4或TIGIT的有机小分子抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括LAG3的蛋白质(例如,抗体或其片段或抗体模拟物)抑制剂。

[0289] 可以共同施用的CTLA4抑制剂的示例包括伊匹单抗、曲美木单抗、BMS-986218、AGEN1181、泽弗利单抗(AGEN1884)、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002(伊匹单抗生物类似物)、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、HBM-4003、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、以及多特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308(PD-1/CTLA4)、MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)和AK-104(CTLA4/PD-

1)。

[0290] 可以共同施用的PD-L1(CD274)或PD-1(PDCD1)的抑制剂的示例包括帕博利珠单抗、纳武单抗、西米普利单抗、匹地利珠单抗、AMP-224、MEDI0680(AMP-514)、斯巴达珠单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、BMS-936559、柯希利单抗(CK-301)、萨善利单抗(PF-06801591)、替雷利珠单抗(BGB-A317)、GLS-010(WBP-3055)、AK-103(HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、瑞弗利单抗(MGA-012)、BI-754091、巴替利单抗(AGEN-2034)、AMG-404、特瑞普利单抗(JS-001)、西曲利单抗(JNJ-63723283)、杰诺单抗(CBT-501)、LZM-009、帕洛利单抗(BCD-100)、洛达利单抗(LY-3300054)、SHR-1201、卡瑞利珠单抗(SHR-1210)、Sym-021、布迪加利单抗(ABBV-181)、PD1-PIK、BAT-1306、阿替利珠单抗(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、多塔利单抗(TSR-042)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001(WBP-3155、恩沃利单抗(KN-035)、信迪利单抗(IBI-308)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015(IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181、赛帕利单抗(AB122)、斯巴达珠单抗(PDR-001),和WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882或WO2018195321中公开的化合物,以及多特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308(PD-1/CTLA4)、MGD-013(PD-1/LAG-3)、FS-118(LAG-3/PD-L1)、RO-7247669(PD-1/LAG-3)、MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、RO-7121661(PD-1/TIM-3)、RG7769(PD-1/TIM-3)、TAK-252(PD-1/OX40L)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)、AK-104(CTLA4/PD-1)、FS-118(LAG-3/PD-L1)、FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、GEN-1046(PD-L1/4-1BB)、bintrafuspα(M7824;PD-L1/TGFβ-EC结构域)、CA-170(PD-L1/VISTA)、CDX-527(CD27/PD-L1)、LY-3415244(TIM3/PDL1)和INBRX-105(4-1BB/PDL1)。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是小分子抑制剂,诸如CA-170、GS-4224、GS-4416和拉泽替尼(GNS-1480;PD-L1/EGFR)。

[0291] 可以共同施用的TIGIT抑制剂的示例包括替瑞利尤单抗(RG-6058)、维博利单抗、度纳利单抗、度纳利单抗(AB154)、AB308、BMS-986207、AGEN-1307、COM-902或艾替利单抗(etigilimab)。

[0292] 可以共同施用的LAG3抑制剂的示例包括但不限于埃拉利单抗(LAG525)。

[0293] 抑制调节性T细胞(Treg)活性或Treg耗尽可减轻它们对抗肿瘤免疫应答的抑制,并具有抗癌作用。参见,例如Plitas和Rudensky,Annu.Rev.Cancer Biol.(2020)4:459-77;Tanaka和Sakaguchi,Eur.J.Immunol.(2019)49:1140-1146。在一些实施方案中,将本文提供的化合物与一种或多种Treg活性抑制剂或Treg耗尽剂一起施用。Treg抑制或耗尽可增强免疫检查点抑制剂在癌症治疗剂中的作用。

[0294] 在一些实施方案中,将本文提供的化合物与一种或多种Treg抑制剂一起施用。在一些实施方案中,Treg抑制剂可抑制Treg迁移到肿瘤微环境中。在一些实施方案中,Treg抑制剂可降低Treg的免疫抑制功能。在一些实施方案中,Treg抑制剂可调节细胞表型并诱导促炎性细胞因子的产生。示例性Treg抑制剂包括但不限于CCR4(NCBI基因ID:1233)拮抗剂和Ikaros锌指蛋白的降解剂(例如,Ikaros(IKZF1;NCBI基因ID:10320)、Helios(IKZF2;NCBI基因ID:22807)、Aiolos(IKZF3;NCBI基因ID:22806)和Eos(IKZF4;NCBI基因ID:64375)。

[0295] 可共同施用的Helios降解剂的示例包括但不限于I-57(Novartis)以及

WO2019038717、WO2020012334、WO202001177759和WO2021101919中公开的化合物。

[0296] 在一些实施方案中,将本文提供的化合物与一种或多种Treg耗尽剂一起施用。在一些实施方案中,Treg耗尽剂是抗体。在一些实施方案中,Treg耗尽抗体具有抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性。在一些实施方案中,Treg耗尽抗体被Fc工程化以具有增强的ADCC活性。在一些实施方案中,Treg耗尽抗体是抗体-药物缀合物(ADC)。Treg耗尽剂的例示性靶标包括但不限于CD25(IL2RA;NCBI基因ID:3559)、CTLA4(CD152;NCBI基因ID:1493);GITR(TNFRSF18;NCBI基因ID:8784);4-1BB(CD137;NCBI基因ID:3604)、OX-40(CD134;NCBI基因ID:7293)、LAG3(CD223;NCBI基因ID:3902)、TIGIT(NCBI基因ID:201633)、CCR4(NCBI基因ID:1233)和CCR8(NCBI基因ID:1237)。

[0297] 在一些实施方案中,可共同施用的Treg抑制剂或Treg耗尽剂包括与选自由以下项组成的组的细胞表面受体选择性结合的抗体或其抗原结合片段:C-C基序趋化因子受体4(CCR4)、C-C基序趋化因子受体7(CCR7)、C-C基序趋化因子受体8(CCR8)、C-X-C基序趋化因子受体4(CXCR4;CD184)、TNFRSF4(OX40)、TNFRSF18(GITR、CD357)、TNFRSF9(4-1BB、CD137)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152)、程序性细胞死亡1(PDCD1、PD-1)、唾液酸化Lewis x(CD15s)、CD27、胞外核苷酸三磷酸盐二磷酸水解酶1(ENTPD1;CD39)、C型蛋白酪氨酸磷酸酶受体(PTPRC;CD45)、神经细胞粘附分子1(NCAM1;CD56)、选择素L(SELL;CD62L)、整联蛋白亚基αE(ITGAE;CD103)、白介素7受体(IL7R;CD127)、CD40配体(CD40LG;CD154)、叶酸受体α(FOLR1)、叶酸受体β(FOLR2)、含富亮氨酸重复蛋白32(LRRC32;GARP)、IKAROS家族锌指2(IKZF2;HELIOS)、诱导型T细胞共刺激物(ICOS;CD278)、淋巴细胞活化3(LAG3;CD223)、转化生长因子β1(TGFB1)、甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2;CD366;TIM3)、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT)、TNF受体超家族成员1B(CD120b;TNFR2)、IL2RA(CD25)或它们的组合。

[0298] 可施用的Treg耗尽抗CCR8抗体的示例包括但不限于JTX-1811(GS-1811)(Jounce Therapeutics,Gilead Sciences)、BMS-986340(Bristol Meyers Squibb)、S-531011(Shionogi)、FPA157(Five Prime Therapeutics)、SRF-114(Surface Oncology)、HBM1022(Harbor BioMed)、IO-1(Oncurious)以及WO2021163064、WO2020138489和WO2021152186中公开的抗体。

[0299] 可施用的Treg耗尽抗CCR4抗体的示例包括莫格利珠单抗。

[0300] 抑制、耗尽或重编程肿瘤微环境中的非刺激性骨髓细胞可增强抗癌免疫应答(参见例如,Binnewies等人,Nat.Med.(2018)24(5):541-550;WO2016049641)。耗尽或重编程非刺激性骨髓细胞的例示性靶标包括在骨髓细胞上表达的触发受体、TREM-1(CD354,NCBI基因ID:54210)和TREM-2(NCBI基因ID:54209)。在一些实施方案中,将本文提供的化合物与一种或多种骨髓细胞耗尽剂或重编程剂诸如抗TREM-1抗体(例如,PY159;WO2019032624中公开的抗体)或抗TREM-2抗体(例如,PY314;WO2019118513中公开的抗体)一起施用。

[0301] 分化簇激动剂或活化剂

[0302] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与靶向分化簇(CD)标志物的药剂一起施用。可以共同施用的示例性的靶向CD标志物的药剂包括但不限于A6、AD-IL24、奈拉替尼、妥卡替尼(ONT 380)、莫博替尼(mobocertinib)(TAK-788)、特伐替尼(tesevatinib)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、曲妥珠单抗生物类似物(HLX-02)、玛格

妥昔单抗(margetuximab)、BAT-8001、培妥珠单抗(Perjeta)、培非司亭(pegfilgrastim)、RG6264、泽尼达妥单抗(zanidatamab)(ZW25)、cavatak、AIC-100、他拉福司(tagraxofusp)(SL-401)、HLA-A2402/HLA-A0201限制性表位肽疫苗、达沙替尼、伊马替尼、尼洛替尼、索拉非尼、甲磺酸乐伐替尼(lenvatinib mesylate)、卜欧尼基(ofranergene obadenovec)、苹果酸卡博替尼(cabozantinib malate)、AL-8326、ZLJ-33、KBP-7018、苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate)、帕唑帕尼衍生物(pazopanib derivatives)、AGX-73、瑞巴替尼(rebastinib)、NMS-088、德立替尼盐酸盐(lucitanib hydrochloride)、米哚妥林、西地尼布(cediranib)、度维替尼、司曲替尼(sitravatinib)、替沃扎尼(tivozanib)、马赛替尼(masitinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、二甲磺酸奥雷巴替尼(olverembatinib dimesylate)(HQP-1351)、卡博替尼、泊那替尼和L-苹果酸法米替尼(famitinib L-malate)、CX-2029(ABBV-2029)、SCB-313、CA-170、COM-701、CDX-301、GS-3583、asunercept(APG-101)、APO-010、和在以下文献中所公开的化合物:WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386、WO199203459、WO199221766、WO2004080462、WO2005020921、WO2006009755、WO2007078034、WO2007092403、WO2007127317、WO2008005877、WO2012154480、WO2014100620、WO2014039714、WO2015134536、WO2017167182、WO2018112136、WO2018112140、WO2019155067、WO2020076105、PCT/US2019/063091、WO19173692、WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、WO2018089628、WO2017096179、WO2018089628、WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882、WO2018195321、WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170、WO2020068752、Cancer Discov.2019年1月9(1):8;和Gariepy J.等人106th Annu Meet Am Assoc Immunologists(AAI)(5月9-13日,San Diego,2019,Abst 71.5);

[0303] 在一些实施方案中,可以共同施用的靶向CD标志物的药剂包括小分子抑制剂,诸如PBF-1662、BLZ-945、培米替尼(pemigatinib)(INCB-054828)、罗加替尼(rogaratinib)(BAY-1163877)、AZD4547、罗布替尼(roblitinib)(FGF-401)、奎扎替尼(quizartinib)二盐酸盐、SX-682、AZD-5069、PLX-9486、阿伐替尼(avapritinib)(BLU-285)、瑞派替尼(ripretinib)(DCC-2618)、甲磺酸伊马替尼、JSP-191、BLU-263、CD117-ADC、AZD3229、替拉替尼、伏罗尼布(vorolanib)、GO-203-2C、AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708、HM-30181A、莫替沙福肽(motixafortide)(BL-8040)、LY2510924、布利沙福(burixafor)(TG-0054)、X4P-002、马伏沙福(mavorixafor)(X4P-001-IO)、普乐沙福(plerixafor)、CTX-5861或REGN-5678(PSMA/CD28)。

[0304] 在一些实施方案中,可共同施用的靶向CD标志物的药剂包括小分子激动剂,诸如白介素2受体亚基γ、艾曲泊帕、雷他莫德、聚ICLC(NSC-301463)、Riboxxon、Apoxxim、RIBOXXIM®、MCT-465、MCT-475、G100、PEPA-10、依托奈明α(eftozanermin alfa)(ABBV-621)、E-6887、莫托莫德(motolimod)、瑞喹莫德、塞兰托莫德(selgantolimod)(GS-9688)、VTX-1463、NKTR-262、AST-008、CMP-001、考托莫德(cobitolimod)、替索莫德(tilsotolimod)、利尼莫德(litenimod)、MGN-1601、BB-006、IMO-8400、IMO-9200、阿托莫德

(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、来菲托莫德(lefitolimod)(MGN-1703)、CYT-003和PUL-042。

[0305] 在一些实施方案中,可以共同施用的靶向CD标志物的药剂包括抗体,诸如坦昔妥单抗(tafasitamab)(MOR208;MorphoSys AG)、伊奈利珠单抗(Inebilizumab)(MEDI-551)、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、IGN-002、利妥昔单抗生物类似物(PF-05280586)、伐立鲁单抗(varlilumab)(CDX-1127)、AFM-13(CD16/CD30)、AMG330、奥特妥珠单抗(otlertuzumab)(TRU-016)、伊沙妥昔单抗(isatuximab)、菲泽妥单抗(felzartamab)(MOR-202)、TAK-079、TAK573、达雷木单抗(daratumumab)(DARZALEX®)、TTX-030、塞鲁单抗(selicrelumab)(RG7876)、APX-005M、ABBV-428、ABBV-927、米佐利单抗(mitazalimab)(JNJ-64457107)、仑兹鲁单抗(lenziluma)、阿仑单抗(alemtuzuma)、依米妥珠单抗(emactuzumab)、AMG-820、FPA-008(卡比利珠单抗(cabiralizumab))、PRS-343(CD-137/Her2)、AFM-13(CD16/CD30)、贝兰他单抗莫福汀(belantamab mafodotin)(GSK-2857916)、AFM26(BCMA/CD16A)、欣洛奇芙普α(simlukafusp alfa)(RG7461)、乌瑞芦单抗(urelumab)、乌托鲁单抗(utomilumab)(PF-05082566)、AGEN2373、ADG-106、BT-7480、PRS-343(CD-137/HER2)、FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP)、雷莫芦单抗、CDX-0158、CDX-0159和FSI-174、瑞拉利单抗(relatlimab)(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、弗安利单抗(fianlimab)(REGN-3767)、INCAGN2385、安沙利单抗(encelimab)(TSR-033)、atipotuzumab、BrevaRex(Mab-AR-20.5)、MEDI-9447(奥来鲁单抗(oleclumab))、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930、CPI-006、PAT-SC1、利瑞鲁单抗(lirilumab)(IPH-2102)、拉可妥单抗(lacutamab)(IPH-4102)、莫那利珠单抗(monalizumab)、BAY-1834942、NEO-201(CEACAM 5/6)、碘(131I)艾妥单抗(apamistamab)(131I-BC8(lomab-B))、MEDI0562(tavolixizumab)、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、地舒单抗(denosumab)、BION-1301、MK-4166、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、CTB-006、INBRX-109、GEN-1029、派比奈单抗(pepinemab)(VX-15)、沃普利单抗(vopratelimab)(JTX-2011)、GSK3359609、考伯利单抗(cobolimab)(TSR-022)、MBG-453、INCAGN-2390、和在WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189和WO2018089628中所公开的化合物。

[0306] 在一些实施方案中,可以共同施用的靶向CD标志物的药剂包括细胞疗法,诸如CD19-ARTEMIS、TBI-1501、CTL-119huCART-19T细胞、liso-cel、利基迈仑赛(lisocabtagene maraleucel)(JCAR-017)、阿基仑赛(axicabtagene ciloleucel)(KTE-C19,Yescarta®)、阿基仑赛(KTE-X19)、US7741465、US6319494、UCART-19、他贝仑赛(tabelecleucel)(EBV-CTL)、T替沙仑赛(tisagenlecleucel)-T(CTL019)、表达CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt的T细胞、CD19/4-1BBL装甲的CAR T细胞疗法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28-ζT细胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01、IM19 CAR-T、TC-110、抗CD19 CAR T细胞疗法(B细胞急性淋巴细胞白血病,马来西亚国立大学(Universiti Kebangsaan Malaysia))、抗CD19 CAR T细胞疗法(急性淋巴细胞白血病/非霍奇金淋巴瘤,德国海德堡大学附属医院(University Hospital Heidelberg))、抗CD19 CAR T细胞疗法(沉默的IL-6表达,癌症,上海优卡迪生物医药科技有限公司(Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology))、MB-CART2019.1(CD19/CD20)、GC-197(CD19/CD7)、CLIC-1901、ET-019003、抗CD19-STAR-T细胞、AVA-001、BCMA-CD19 cCAR(CD19/APRIL)、ICG-134、ICG-132(CD19/CD20)、CTA-101、WZTL-

002、双重抗CD19/抗CD20 CAR T细胞(慢性淋巴细胞白血病/B细胞淋巴瘤)、HY-001、ET-019002、YTB-323、GC-012(CD19/APRIL)、GC-022(CD19/CD22)、表达CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt的Tn/mem、UCAR-011、ICTCAR-014、GC-007F、PTG-01、CC-97540、GC-007G、TC-310、GC-197、替沙仑赛-T、CART-19、替沙仑赛(CTL-019))、抗CD20 CAR T细胞疗法(非霍奇金淋巴瘤)、MB-CART2019.1(CD19/CD20)、WZTL-002双重抗CD19/抗CD20CAR-T细胞、ICG-132(CD19/CD20)、ACTR707 ATTCK-20、PBCAR-20A、LB-1905、CIK-CAR.CD33、CD33CART、双重抗BCMA/抗CD38CAR T细胞疗法、CART-ddBCMA、MB-102、IM-23、JEZ-567、UCART-123、PD-1敲除T细胞疗法(食管癌/NSCLC)、ICTCAR-052、Tn MUC-1CAR-T、ICTCAR-053、PD-1敲除T细胞疗法(食管癌/NSCLC)、AUTO-2、抗BCMACAR T细胞疗法、Descartes-011、抗BCMA/抗CD38 CAR T细胞疗法、CART-ddBCMA、BCMA-CS1 cCAR、CYAD-01(NKG2D配体调节剂)、KD-045、PD-L1 t-haNK、BCMA-CS1 cCAR、MEDI5083、抗CD276 CART和在WO2012079000或WO2017049166中所公开的疗法。

[0307] 分化簇47(CD47)抑制剂

[0308] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与CD47(IAP、MER6、OA3;NCBI基因ID:961)的抑制剂一起施用。CD47抑制剂的示例包括抗CD47 mAb(Vx-1004)、抗人CD47 mAb(CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人源化抗CD47抗体或CD47阻断剂、NI-1701、NI-1801、RCT-1938、ALX148、SG-404、SRF-231和TTI-621。另外的示例性抗CD47抗体包括CC-90002、莫洛利单抗(magrolimab)(Hu5F9-G4)、AO-176(Vx-1004)、莱他普利单抗(IBI-188)(letaplimab)、来佐利单抗(lemzoparlimab)(TJC-4)、SHR-1603、HLX-24、LQ-001、IMC-002、ZL-1201、IMM-01、B6H12、GenSci-059、TAY-018、PT-240、1F8-GMCSF、SY-102、KD-015、ALX-148、AK-117、TTI-621、TTI-622、或在WO199727873、WO199940940、WO2002092784、WO2005044857、WO2009046541、WO2010070047、WO2011143624、WO2012170250、WO2013109752、WO2013119714、WO2014087248、WO2015191861、WO2016022971、WO2016023040、WO2016024021、WO2016081423、WO2016109415、WO2016141328、WO2016188449、WO2017027422、WO2017049251、WO2017053423、WO2017121771、WO2017194634、WO2017196793、WO2017215585、WO2018075857、WO2018075960、WO2018089508、WO2018095428、WO2018137705、WO2018233575、WO2019027903、WO2019034895、WO2019042119、WO2019042285、WO2019042470、WO2019086573、WO2019108733、WO2019138367、WO2019144895、WO2019157843、WO2019179366、WO2019184912、WO2019185717、WO2019201236、WO2019238012、WO2019241732、WO2020019135、WO2020036977、WO2020043188和WO2020009725中所公开的化合物。在一些实施方案中,CD47抑制剂是RRx-001、DSP-107、VT-1021、IMM-02、SGN-CD47M或SIRPa-Fc-CD40L(SL-172154)。在一些实施方案中,CD47抑制剂是莫洛利单抗。

[0309] 在一些实施方案中,CD47抑制剂是靶向CD47的双特异性抗体,诸如IBI-322(CD47/PD-L1)、IMM-0306(CD47/CD20)、TJ-L1C4(CD47/PD-L1)、HX-009(CD47/PD-1)、PMC-122(CD47/PD-L1)、PT-217、(CD47/DLL3)、IMM-26011(CD47/FLT3)、IMM-0207(CD47/VEGF)、IMM-2902(CD47/HER2)、BH29xx(CD47/PD-L1)、IMM-03(CD47/CD20)、IMM-2502(CD47/PD-L1)、HMBD-004B(CD47/BCMA)、HMBD-004A(CD47/CD33)、TG-1801(NI-1701)或NI-1801。

[0310] SIRPα靶向剂

[0311] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质一起施用:SIRPα靶向剂(NCBI基因ID:140885;UniProt P78324)。SIRPα靶向剂的示例包括SIRPα抑制剂(诸如AL-008、RRx-001和CTX-5861)和抗SIRPα抗体(诸如FSI-189(GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、Q-1801(SIRPα/PD-L1))。使用的另外的SIRPα靶向剂例如在以下文献中描述:WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170和WO2020068752。

[0312] FLT3R激动剂

[0313] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与FLT3R激动剂一起施用。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与FLT3配体一起施用。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与FLT3L-Fc融合蛋白(例如,如WO2020263830中所述)一起施用。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与GS-3583或CDX-301一起施用。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与GS-3583一起施用。

[0314] TNF受体超家族(TNFRSF)成员激动剂或活化剂

[0315] 在一些实施方案中,本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种TNF受体超家族(TNFRSF)成员的激动剂一起施用,该激动剂例如以下中的一种或多种的激动剂:TNFRSF1A(NCBI基因ID:7132)、TNFRSF1B(NCBI基因ID:7133)、TNFRSF4(OX40、CD134;NCBI基因ID:7293)、TNFRSF5(CD40;NCBI基因ID:958)、TNFRSF6(FAS,NCBI基因ID:355)、TNFRSF7(CD27,NCBI基因ID:939)、TNFRSF8(CD30,NCBI基因ID:943)、TNFRSF9(4-1BB、CD137,NCBI基因ID:3604)、TNFRSF10A(CD261、DR4、TRAILR1,NCBI基因ID:8797)、TNFRSF10B(CD262、DR5、TRAILR2,NCBI基因ID:8795)、TNFRSF10C(CD263、TRAILR3,NCBI基因ID:8794)、TNFRSF10D(CD264、TRAILR4,NCBI基因ID:8793)、TNFRSF11A(CD265、RANK,NCBI基因ID:8792)、TNFRSF11B(NCBI基因ID:4982)、TNFRSF12A(CD266,NCBI基因ID:51330)、TNFRSF13B(CD267,NCBI基因ID:23495)、TNFRSF13C(CD268,NCBI基因ID:115650)、TNFRSF16(NGFR、CD271,NCBI基因ID:4804)、TNFRSF17(BCMA、CD269,NCBI基因ID:608)、TNFRSF18(GITR、CD357,NCBI基因ID:8784)、TNFRSF19(NCBI基因ID:55504)、TNFRSF21(CD358、DR6,NCBI基因ID:27242)和TNFRSF25(DR3,NCBI基因ID:8718)。

[0316] 可以共同施用的示例抗TNFRSF4(OX40)抗体包括MEDI6469、MEDI6383、他沃立珠单抗(MEDI0562)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368,以及WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281和WO2018089628中所述的那些。

[0317] 可以共同施用的示例抗TNFRSF5(CD40)抗体包括RG7876、SEA-CD40、APX-005M和ABBV-428。

[0318] 在一些实施方案中,共同施用抗TNFRSF7(CD27)抗体伐立鲁单抗(CDX-1127)。

[0319] 可以共同施用的示例抗TNFRSF9(4-1BB、CD137)抗体包括乌瑞鲁单抗、乌托鲁单抗(PF-05082566)、AGEN-2373和ADG-106。

[0320] 在一些实施方案中,共同施用抗TNFRSF17(BCMA)抗体GSK-2857916。

[0321] 可以共同施用的示例抗TNFRSF18(GITR)抗体包括MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323,以及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189和WO2018089628中所述的那些。在一些实施方案中,共同施用共同靶向TNFRSF4(OX40)和TNFRSF18(GITR)的抗体或其片段。此类抗体例如在WO2017096179和WO2018089628中描述。

[0322] 可共同施用的靶向TNFRSF家族成员的双特异性抗体包括PRS-343(CD-137/HER2)、AFM26(BCMA/CD16A)、AFM-13(CD16/CD30)、奥尼妥单抗(odronextamab)(REGN-1979;CD20/CD3)、AMG-420(BCMA/CD3)、INHIBRX-105(4-1BB/PDL1)、FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP)、普拉莫单抗(plamotamab)(XmAb-13676;CD3/CD20)、RG-7828(CD20/CD3)、CC-93269(CD3/BCMA)、REGN-5458(CD3/BCMA)和IMM-0306(CD47/CD20)。

[0323] 双特异性T细胞衔接物

[0324] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与双特异性T细胞衔接物(例如,不具有Fc)或抗CD3双特异性抗体(例如,具有Fc)一起施用。可以共同施用的例示性抗CD3双特异性抗体或BiTE包括度妥昔珠单抗(duvortuxizumab)(JNJ-64052781;CD19/CD3)、AMG-211(CEA/CD3)、AMG-160(PSMA/CD3)、RG7802(CEA/CD3)、ERY-974(CD3/GPC3)、PF-06671008(钙粘蛋白/CD3)、APVO436(CD123/CD3)、氟替珠单抗(flotetuzumab)(CD123/CD3)、奥尼妥单抗(odronextamab)(REGN-1979;CD20/CD3)、MCLA-117(CD3/CLEC12A)、JNJ-0819(heme/CD3)、JNJ-7564(CD3/heme)、AMG-757(DLL3-CD3)、AMG-330(CD33/CD3)、AMG-420(BCMA/CD3)、AMG-427(FLT3/CD3)、AMG-562(CD19/CD3)、AMG-596(EGFRvIII/CD3)、AMG-673(CD33/CD3)、AMG-701(BCMA/CD3)、AMG-757(DLL3/CD3)、AMG-211(CEA/CD3)、贝林妥欧单抗(blinatumomab)(CD19/CD3)、huGD2-BsAb(CD3/GD2)、ERY974(GPC3/CD3)、GEMoab(CD3/PSCA)、RG6026(CD20/CD3)、RG6194(HER2/CD3)、PF-06863135(BCMA/CD3)、SAR440234(CD3/CDw123)、JNJ-9383(MGD-015)、AMG-424(CD38/CD3)、泰妥单抗(tidutamab)(XmAb-18087(SSTR2/CD3))、JNJ-63709178(CD123/CD3)、MGD-007(CD3/gpA33)、MGD-009(CD3/B7H3)、IMCgp100(CD3/gp100)、XmAb-14045(CD123/CD3)、XmAb-13676(CD3/CD20)泰妥单抗(XmAb-18087;SSTR2/CD3)、卡妥索单抗(catumaxomab)(CD3/EpCAM)、REGN-4018(MUC16/CD3)、莫妥珠单抗(mosunetuzumab)(RG-7828;CD20/CD3)、CC-93269(CD3/BCMA)、REGN-5458(CD3/BCMA)、GRB-1302(CD3/Erbb2)、GRB-1342(CD38/CD3)、GEM-333(CD3/CD33)。视情况而定,抗CD3结合双特异性分子可具有或可不具有Fc。可以共同施用的例示性双特异性T细胞衔接物靶向CD3和如本文所述的肿瘤相关抗原,包括例如CD19(例如,博纳吐单抗);CD33(例如,AMG330);CEA(例如,MEDI-565);受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(ROR1)(Gohil等人,Oncoimmunology.(2017)5月17日;6(7):e1326437);PD-L1(Horn等人,Oncotarget.2017年8月3日;8(35):57964-57980);以及EGFRvIII(Yang等人,Cancer Lett.2017年9月10日;403:224-230)。

[0325] 双特异性和三特异性自然杀伤(NK)细胞衔接物

[0326] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与双特异性NK细胞衔接物(BiKE)或三特异性NK细胞衔接物(TriKE)(例如,不具有Fc)或者抗以下项的双特异性抗体(例如,具有Fc)一起施用:NK细胞活化受体,例如CD16A、C型凝集素受体(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H和NKG2F)、天然细胞毒性受体(NKp30、NKp44和NKp46)、杀伤细胞C型凝集素

样受体(NKp65、NKp80)、Fc受体Fc γ R(其介导抗体依赖性细胞毒性)、SLAM家族受体(例如,2B4、SLAM6和SLAM7)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)(KIR-2DS和KIR-3DS)、DNAM-1和CD137(41BB)。可以共同施用的例示性抗CD16双特异性抗体、BiKE或TriKE包括AFM26(BCMA/CD16A)和AFM-13(CD16/CD30)。视情况而定,抗CD16结合双特异性分子可具有或可不具有Fc。可以共同施用的例示性双特异性NK细胞衔接物靶向CD16和如本文所述的一种或多种肿瘤相关抗原,包括例如CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD123、EGFR、EpCAM、神经节苷脂GD2、HER2/neu、HLA II类和FOLR1。BiKE和TriKE例如在以下文献中描述:Felices等人,Methods Mol Biol.(2016)1441:333-346;Fang等人,Semin Immunol.(2017)31:37-54。

[0327] MCL1细胞凋亡调节因子,BCL2家族成员(MCL1)抑制剂

[0328] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:MCL1凋亡调节因子,BCL2家族成员(MCL1,TM;EAT;MCL1L;MCL1S;Mcl-1;BCL2L3;MCL1-ES;bcl2-L-3;mcl1/EAT;NCBI基因ID:4170)。MCL1抑制剂的示例包括tapotoclax(AMG-176)、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037、PRT-1419、GS-9716以及WO2018183418、WO2016033486和WO2017147410中所述的那些。

[0329] SHP2抑制剂

[0330] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与蛋白酪氨酸磷酸酶非受体11型(PTPN11;BPTP3、CFC、JMML、METCDS、NS1、PTP-1D、PTP2C、SH-PTP2、SH-PTP3、SHP2;NCBI基因ID:5781)的抑制剂一起施用。SHP2抑制剂的示例包括TNO155(SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630以及WO2018172984和WO2017211303中所述的那些。

[0331] 造血祖细胞激酶1(HPK1)抑制剂和降解剂

[0332] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1、HPK1;NCBI基因ID:11184)。造血祖细胞激酶1(HPK1)抑制剂的示例包括但不限于WO2020092621、WO2018183956、WO2018183964、WO2018167147、WO2018049152、WO2020092528、WO2016205942、WO2016090300、WO2018049214、WO2018049200、WO2018049191、WO2018102366、WO2018049152和WO2016090300中所述的那些。

[0333] 细胞凋亡信号调节激酶(ASK)抑制剂

[0334] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与ASK的抑制剂,例如,丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶5(MAP3K5;ASK1、MAPKKK5、MEKK5;NCBI基因ID:4217)一起施用。ASK1抑制剂的示例包括WO2011008709(Gilead Sciences)和WO 2013112741(Gilead Sciences)中所述的那些。

[0335] 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂

[0336] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:布鲁顿酪氨酸激酶(BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA;NCBI基因ID:695)。BTK抑制剂的示例包括(S)-6-氨基-9-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib)(ACP-196)、泽布替尼(zanubrutinib)(BGB-3111)、CB988、HM71224、依鲁替尼(ibrutinib)、M-2951(依武布替尼(evobrutinib))、M7583、替拉鲁替尼(tirabrutinib)(ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(spebrutinib)(CC-292)、TAK-020、维卡布替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、

DTRMWXHS-12、PCI-32765和TAS-5315。

[0337] 细胞周期素依赖性激酶(CDK)抑制剂

[0338] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:细胞周期素依赖性激酶1(CDK1、CDC2;CDC28A;P34CDC2;NCBI基因ID:983);细胞周期素依赖性激酶2(CDK2、CDKN2;p33(CDK2);NCBI基因ID:1017);细胞周期素依赖性激酶3(CDK3,NCBI基因ID:1018);细胞周期素依赖性激酶4(CDK4,CMM3;PSK-J3;NCBI基因ID:1019);细胞周期素依赖性激酶6(CDK6、MCPH12;PLSTIRE;NCBI基因ID:1021);细胞周期素依赖性激酶7(CDK7、CAK;CAK1;HCAK;MO15;STK1;CDKN7;p39MO15;NCBI基因ID:1022)或细胞周期素依赖性激酶9(CDK9、TAK;C-2k;CTK1;CDC2L4;PITALRE;NCBI基因ID:1025)。CDK 1、2、3、4、6、7和/或9的抑制剂包括阿贝西利(abemaciclib)、阿沃西地(alvocidib)(HMR-1275,夫拉平度(flavopiridol))、AT-7519、迪那西利(dinaciclib)、爱博新(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕博西利(palbociclib)、萨姆西利(samuraciclib)、瑞博西利(ribociclib)、利戈替布(rigosertib)、selinexor、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米尔西利(milciclib)、曲拉西利(trilaciclib)、辛莫罗塞替布(simurosertib)水合物(TAK931)和TG-02。

[0339] 盘状结构域受体(DDR)抑制剂

[0340] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下激酶的抑制剂组合:盘状结构域受体酪氨酸激酶1(DDR1、CAK、CD167、DDR、EDDR1、HGK2、MCK10、NEP、NTRK4、PTK3、PTK3A、RTK6、TRKE;NCBI基因ID:780);以及/或者盘状结构域受体酪氨酸激酶2(DDR2、MIG20a、NTRKR3、TKT、TYRO10、WRCN;NCBI基因ID:4921)。DDR抑制剂的示例包括达沙替尼(dasatinib)以及WO2014/047624(Gilead Sciences)、US2009-0142345(Takeda Pharmaceutical)、US2011-0287011(Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802(Chugai Pharmaceutical)和WO2013/034933(Imperial Innovations)中所公开的那些。

[0341] 靶向E3连接酶配体缀合物

[0342] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与靶向E3连接酶配体缀合物一起施用。此类缀合物具有靶蛋白结合部分和E3连接酶结合部分(例如,细胞凋亡蛋白的抑制剂(IAP)(例如,XIAP、c-IAP1、c-IAP2、NIL-IAP、Bruce和生存素)E3泛素连接酶结合部分、Von Hippel-Lindau E3泛素连接酶(VHL)结合部分、cereblon E3泛素连接酶结合部分、小鼠双分钟2同源物(MDM2)E3泛素连接酶结合部分),并且可以用于例如经由泛素途径促进或增加靶向蛋白的降解。在一些实施方案中,靶向E3连接酶配体缀合物包含:靶向或结合本文所述的蛋白质的靶向或结合部分,以及E3连接酶配体或结合部分。在一些实施方案中,靶向E3连接酶配体缀合物包含靶向或结合选自以下项的蛋白质的靶向或结合部分:Cbl原癌基因B(CBLB;Cbl-b、Nbla00127、RNF56;NCBI基因ID:868)和低氧诱导因子1亚基α(HIF1A;NCBI基因ID:3091)。在一些实施方案中,靶向E3连接酶配体缀合物包含激酶抑制剂(例如,小分子激酶抑制剂,例如BTK和E3连接酶配体或结合部分的小分子激酶抑制剂)。参见例如WO2018098280。在一些实施方案中,靶向E3连接酶配体缀合物包含:靶向或结合白介素-1(IL-1)受体相关激酶-4(IRAK-4);迅速加速性纤维肉瘤(RAF,诸如c-RAF、A-RAF和/或B-RAF)、c-Met/p38或BRD蛋白的结合部分;以及E3连接酶配体或结合部分。参见例如WO2019099926、WO2018226542、WO2018119448、WO2018223909、WO2019079701。可以共同施用

的另外的靶向E3连接酶配体缀合物例如在WO2018237026、WO2019084026、WO2019084030、WO2019067733、WO2019043217、WO2019043208和WO2018144649中有描述。

[0343] 组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂

[0344] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与组蛋白脱乙酰酶的抑制剂一起施用,所述组蛋白脱乙酰酶例如为组蛋白脱乙酰酶9(HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR;基因ID:9734)。HDAC抑制剂的示例包括艾贝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、贝利司他(belinostat)、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CUDC-907(非美诺司他(fimepinostat))、恩替司他(entinostat)、吉维司他(givinostat)、莫西司他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普瑞司他(pracinostat)、奎西诺司他(quisinostat)(JNJ-26481585)、瑞米司他、利可林司他(ricolinostat)、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立诺他、替莫司汀(tinostamustine)、瑞美司他(remetinostat)和恩替司他(entinostat)。

[0345] 吲哚胺-吡咯-2,3-双加氧酶(IDO1)抑制剂

[0346] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1;NCBI基因ID:3620)。IDO1抑制剂的示例包括BLV-0801、艾卡哚司他(epacadostat)、林罗司他(linrodostat)(F-001287、BMS-986205)、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德(indoximod)、NKTR-218、基于NLG-919的疫苗、PF-06840003、吡喃萘醌衍生物(SN-35837)、瑞米司他(resminostat)、SBLK-200802和shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455和LY-3381916。

[0347] Janus激酶(JAK)抑制剂

[0348] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:Janus激酶1(JAK1、JAK1A、JAK1B、JTK3;NCBI基因ID:3716);Janus激酶2(JAK2,JTK10;THCYT3;NCBI基因ID:3717);以及/或者Janus激酶3(JAK3、JAK-3、JAK3_HUMAN、JAKL、L-JAK、LJAK;NCBI基因ID:3718)。JAK抑制剂的示例包括AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、菲卓替尼(fedratinib)、非戈替尼(filgotinib)(GLPG0634)、甘地替尼(gandotinib)(LY2784544)、INCB039110(伊他替尼(itacitinib))、来他替尼(lestaurtinib)、莫米替尼(momelotinib)(CYT0387)、马来酸伊格替尼(NS-018)、帕克替尼(pacritinib)(SB1518)、培非替尼(peficitinib)(ASP015K)、鲁索替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)(以前称为枸橼酸托法替尼(tasocitinib))、INCB052793和XL019。

[0349] 赖氨酰氧化酶样蛋白(LOXL)抑制剂

[0350] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:LOXL蛋白,例如LOXL1(NCBI基因ID:4016)、LOXL2(NCBI基因ID:4017)、LOXL3(NCBI基因ID:84695)、LOXL4(NCBI基因ID:84171)和/或LOX(NCBI基因ID:4015)。LOXL2抑制剂的示例包括WO 2009017833(Arresto Biosciences)、WO 2009035791(Arresto Biosciences)和WO 2011097513(Gilead Biologics)中所述的抗体。

[0351] 基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂

[0352] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与基质金属蛋白酶(MMP)的抑制剂一起施用,所述抑制剂例如以下项的抑制剂:MMP1(NCBI基因ID:4312)、MMP2(NCBI基因ID:4313)、MMP3(NCBI基因ID:4314)、MMP7(NCBI基因ID:4316)、MMP8(NCBI基因ID:4317)、

MMP9(NCBI基因ID:4318)、MMP10(NCBI基因ID:4319)、MMP11(NCBI基因ID:4320)、MMP12(NCBI基因ID:4321)、MMP13(NCBI基因ID:4322)、MMP14(NCBI基因ID:4323)、MMP15(NCBI基因ID:4324)、MMP16(NCBI基因ID:4325)、MMP17(NCBI基因ID:4326)、MMP19(NCBI基因ID:4327)、MMP20(NCBI基因ID:9313)、MMP21(NCBI基因ID:118856)、MMP24(NCBI基因ID:10893)、MMP25(NCBI基因ID:64386)、MMP26(NCBI基因ID:56547)、MMP27(NCBI基因ID:64066)和/或MMP28(NCBI基因ID:79148)。MMP9抑制剂的示例包括马立马司他(BB-2516)、西马司他(Ro 32-3555)、GS-5745(安德卡利昔单抗)以及WO 2012027721(Gilead Biologics)中所述的那些。

[0353] RAS和RAS途径抑制剂

[0354] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:KRAS原癌基因GTP酶(KRAS;又名NS;NS3;CFC2;RALD;K-Ras;KRAS1;KRAS2;RASK2;KI-RAS;C-K-RAS;K-RAS2A;K-RAS2B;K-RAS4A;K-RAS4B;c-Ki-ras2;NCBI基因ID:3845);NRAS原癌基因GTP酶(NRAS;又名NS6;CMNS;NCMS;ALPS4;N-ras;NRAS1;NCBI基因ID:4893)或HRAS原癌基因GTP酶(HRAS;又名CTLO;KRAS;HAMSV;HRAS1;KRAS2;RASH1;RASK2;Ki-Ras;p21ras;C-H-RAS;c-K-ras;H-RASIDX;c-Ki-ras;C-BAS/HAS;C-HA-RAS1;NCBI基因ID:3265)。Ras抑制剂可以在多核苷酸(例如,转录抑制剂)或多肽(例如,GTP酶抑制剂)水平上抑制Ras。在一些实施方案中,抑制剂靶向Ras途径中的一种或多种蛋白质,例如抑制EGFR、Ras、Raf(A-Raf、B-Raf、C-Raf)、MEK(MEK1、MEK2)、ERK、PI3K、AKT和mTOR中的一种或多种。可以共同施用的例示性K-Ras抑制剂包括洛满舒膜(sotorasib)(AMG-510)、COTI-219、ARS-3248、WDB-178、BI-3406、BI-1701963、SML-8-73-1(G12C)、阿达格拉西布(adagrasib)(MRTX-849)、ARS-1620(G12C)、SML-8-73-1(G12C)、化合物3144(G12D)、Kobe0065/2602(Ras GTP)、RT11、MRTX-849(G12C)和K-Ras(G12D)选择性抑制肽,包括KRpep-2和KRpep-2d。例示性KRAS mRNA抑制剂包括抗KRAS U1适配物、AZD-4785、siG12D-LODER™和siG12D外泌体。可以共同施用的例示性MEK抑制剂包括比美替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)、PD-0325901、匹马赛替尼(pimasertib)、RG-7304、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼以及下文和本文所述的那些。可以共同施用的例示性Raf二聚体抑制剂包括BGB-283、HM-95573、LXH-254、LY-3009120、RG7304和TAK-580。可以共同施用的例示性ERK抑制剂包括LTT-462、LY-3214996、MK-8353、拉伏替尼(ravoxertinib)和乌利替尼(ulixertinib)。可以共同施用的例示性Ras GTP酶抑制剂包括利戈替布。可以共同施用的说明性PI3K抑制剂包括艾德利西布(Zydelig®)、阿博利西布、布帕利西布、吡替西布(pictilisib)、伊纳沃利西布(inavolisib)(RG6114)、ASN-003。可共同施用的例示性AKT抑制剂包括卡帕塞替尼和GSK2141795。可以共同施用的例示性PI3K/mTOR抑制剂包括达托利西布(dactolisib)、奥米利塞(omipalisib)、伏他利塞(voxtalisib)、吉达利塞(gedatolisib)、GSK2141795、GSK-2126458、依那利西布(RG6114)、沙帕色替(sapanisertib)、ME-344、西罗莫司(口服纳米无定形制剂,癌症)、外消旋酪氨酸(TYME-88(mTOR/细胞色素P450 3A4))、坦西莫司(TORISEL®,CCI-779)、CC-115、昂那色替(onatasertib)(CC-223)、SF-1126和PQR-309(比米利塞(bimiralisib))。在一些实施方案中,具有CDKN2A突变的Ras驱动的癌症(例如,NSCLC)可以通过共同施用MEK抑制剂司美替尼和CDK4/6抑制剂帕博西利来抑制。参见例如

Zhou等人,Cancer Lett.2017年11月1日;408:130-137。而且,K-RAS和突变体N-RAS可以通过不可逆的ERBB1/2/4抑制剂来那替尼来降低。参见例如Booth等人,Cancer Biol Ther.2018年2月1日;19(2):132-137。

[0355] 丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂

[0356] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:丝裂原活化蛋白激酶激酶7(MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4;NCBI基因ID:5609)。MEK抑制剂的示例包括安卓奎诺尔(antroquinonol)、比美替尼、考比替尼(GDC-0973,XL-518)、MT-144、司美替尼(AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(GSK1120212)、优普色替(uprosertib)+曲美替尼、PD-0325901、匹马赛替尼、LTT462、AS703988、CC-90003和瑞法替尼(refametinib)。

[0357] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[0358] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基,例如磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基α(PIK3CA、CLAPO、CLOVE、CWS5、MCAP、MCM、MCMTC、PI3K、PI3K-α、p110-α;NCBI基因ID:5290);磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基β(PIK3CB、P110BETA、PI3K、PI3KBETA、PIK3C1;NCBI基因ID:5291);磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基γ(PIK3CG、PI3CG、PI3K、PI3Kγ、PIK3、p110γ、p120-PI3K;基因ID:5494);以及/或者磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基δ(PIK3CD、APDS、IMD14、P110DELTA、PI3K、p110D,NCBI基因ID:5293)。在一些实施方案中,PI3K抑制剂是泛PI3K抑制剂。PI3K抑制剂的示例包括ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕利西布(BKM120)、BYL719(阿博利西布)、CH5132799、科潘利西布(BAY 80-6946)、杜韦利西布、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾德利西布(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞格替尼、RP5090、RP6530、SRX3177、塔塞利西布、TG100115、TGR-1202(恩布拉西布(umbralisib))、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147(SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青霉素、ZSTK474,以及在WO2005113556(ICOS)、WO 2013/052699(Gilead Calistoga)、WO2013116562(Gilead Calistoga)、WO2014100765(Gilead Calistoga)、WO2014100767(Gilead Calistoga)和WO2014201409(Gilead Sciences)中所述的化合物。

[0359] 脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂

[0360] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与以下物质的抑制剂一起施用:脾相关酪氨酸激酶(SYK、p72-Syk,NCBI基因ID:6850)。SYK抑制剂的示例包括6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺、BAY-61-3606、赛度替尼(cerdulatinib)(PRT-062607)、依托司替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib)(R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205AA、R112、R343、他马替尼(tamatinib)(R406)、古沙替尼(gusacitinib)(ASN-002),以及在US8450321(Gilead Connecticut)和US20150175616中所述的那些。

[0361] Toll样受体(TLR)激动剂

[0362] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与toll样受体(TLR)的激动剂一起施用,所述激动剂例如TLR1(NCBI基因ID:7096)、TLR2(NCBI基因ID:7097)、TLR3

(NCBI基因ID:7098)、TLR4(NCBI基因ID:7099)、TLR5(NCBI基因ID:7100)、TLR6(NCBI基因ID:10333)、TLR7(NCBI基因ID:51284)、TLR8(NCBI基因ID:51311)、TLR9(NCBI基因ID:54106)和/或TLR10(NCBI基因ID:81793)的激动剂。可以共同施用的示例TLR7激动剂包括DS-0509、GS-9620(维沙莫特)、维沙莫特类似物、LHC-165、TMX-101(咪喹莫特)、GSK-2245035、瑞喹莫德、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、BDB-001、DSP-0509,以及US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)和US20090047249(Gilead Sciences)、US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014056953(Janssen)、WO2014076221(Janssen)、WO2014128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中所公开的化合物。可以共同施用的TLR7/TLR8激动剂是NKTR-262。可以共同施用的示例TLR8激动剂包括E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫(motolimod)、瑞喹莫德、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052,以及US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中所公开的化合物。可以共同施用的示例TLR9激动剂包括AST-008、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利尼莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿格托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、来非莫特(leftolimod)(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10和PUL-042。TLR3激动剂的示例包括雷他莫德、聚ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475和ND-1.1。

[0363] 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)

[0364] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与酪氨酸激酶抑制剂(TKI)一起施用。TKI可靶向表皮生长因子受体(EGFR)以及成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的受体。TKI的示例包括但不限于阿法替尼、ARQ-087(德拉赞替尼)、asp5878、AZD3759、AZD4547、博舒替尼、布加替尼、卡博替尼、西地尼布、克伦奥尼布、达克替尼、达沙替尼、多韦替尼、E-6201、厄达替尼、厄洛替尼、吉非替尼、吉瑞替尼(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼、伊马替尼、KX2-391(Src)、拉帕替尼、来他替尼、乐伐替尼、米哚妥林、尼达尼布、ODM-203、奥希替尼(AZD-9291)、帕纳替尼、波齐替尼、奎扎替尼、拉多替尼、罗西替尼、索凡替尼(HMPL-012)、舒尼替尼、L-苹果酸法米替尼(MAC-4)、替沃尼布、TH-4000和MEDI-575(抗PDGFR抗体)。示例性的靶向EGFR的药剂包括奈拉替

尼、妥卡替尼(ONT-380)、特伐替尼、莫博替尼(TAK-788)、DZD-9008、伐利替尼、艾维替尼(abivertinib)(ACEA-0010)、EGF816(那扎替尼(nazartinib))、奥莫替尼(olmutinib)(BI-1482694)、奥希替尼(AZD-9291)、AMG-596(EGFRvIII/CD3)、利非尼布(lifirafenib)(BGB-283)、vectibix、拉泽替尼(lazertinib)(LECLAZA®)以及在以下文献中所公开的化合物:Booth等人,Cancer Biol Ther.2018年2月1日;19(2):132-137。靶向EGFR的抗体包括但不限于莫妥昔单抗(modotuximab)、沙西妥昔单抗(cetuximab sarotalocan)(RM-1929)、瑟瑞妥单抗(seribantumab)、奈昔木单抗、迪妥昔珠单抗莫福汀(depatuxizumab mafodotin)(ABT-414)、托木妥昔单抗(tomuzotuximab)、迪妥昔珠单抗(depatuxizumab)(ABT-806)和西妥昔单抗。

[0365] 化学治疗剂

[0366] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与化学治疗剂或抗肿瘤剂一起施用。

[0367] 如本文所用,术语“化学治疗剂”或“化学疗剂”(或在用化学治疗剂治疗的情况下的“化学疗法”)意在涵盖可用于治疗癌症的任何非蛋白质性(例如非肽性)化合物。化学治疗剂的示例包括但不限于:烷基化剂,诸如噻替哌和环磷酰胺(CYTOXAN®);烷基磺酸盐,诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮杂环丙烷,诸如苯佐替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙撑亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三乙撑磷酰胺、三乙撑硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺(trimemylolomelamine);内脂,例如布拉酸和布拉它辛酮;喜树碱,包括合成类似物拓扑替康;苔藓虫素、愈伤组织抑制素(callystatin);CC-1065,包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物;念珠藻素,尤其是念珠藻素1和念珠藻素8;尾海兔素;倍癌霉素,包括合成类似物KW-2189和CBI-TMI;艾榴塞洛素(eleutherobin);5-氮杂胞苷;水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑制素(spongistatin);氮芥,诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、环磷酰胺、葡磷酰胺、艾伏磷酰胺、苯达莫司汀、雌莫司汀、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、盐酸氧化二氯甲基二乙胺、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲洛磷胺和尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀;抗生素,诸如烯二炔抗生素(例如,卡奇霉素,尤其是卡奇霉素γII和卡奇霉素phiI1)、达尼霉素(包括达尼霉素A)、双膦酸盐(诸如氯膦酸盐)、埃斯帕米霉素、新抑癌素发色团和相关的发色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素(authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素、卡柔比星(carabicin)、卡尼米辛(carrninomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯并-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素(诸如丝裂霉素C)、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、奎那霉素、罗多比星、链霉黑素、链脲菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁和佐柔比星;抗代谢物,诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如去甲蝶呤、甲氨蝶呤、蝶罗呤和三甲曲沙;嘌呤类似物,诸如克拉屈滨、喷司他汀、氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤和硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨和氟尿苷;雄激素,诸如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷和睾内酯;抗肾上腺类,诸如氨鲁米特、米托坦和曲洛司坦;叶酸补充剂,诸如亚叶酸;

放疗剂,诸如镭-223;单端孢霉烯,尤其是T-2毒素、疣孢菌素(verracurin)A、杆孢菌素(roridin)A和蛇形菌素(anguidine);紫杉烷类,诸如紫杉醇(TAXOL®)、白蛋白结合型紫杉醇(abraxane)、多西他赛(TAXOTERE®)、卡巴他赛、BIND-014、替司他赛;萨比扎布林(sabizabulin)(Veru-111);铂类似物,诸如顺铂和卡铂、NC-6004纳米铂;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吖啶;赫布西尔(hestrabucil);比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;地吖醌;依氟鸟氨酸(elformthine);依利醋铵;埃博霉素;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;甲酰四氢叶酸;氯尼达明;美登木生物碱,诸如美登素和安丝菌素;米托胍腙;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吖啶;喷司他丁;蛋氨氮芥;吡柔比星;洛索蒽醌;氟嘧啶;亚叶酸;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;多糖-K(PSK);雷佐生;根霉素;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;曲贝替定、三亚胺醌;2,2',2"-三氯三甲胺;氨基甲酸酯;长春地辛;达卡巴嗪;甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托星(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;苯丁酸氮芥;吉西他滨(GEMZAR®);6-硫鸟嘌呤;巯嘌呤;甲氨蝶呤;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨(NAVELBINE®);诺消灵;替尼泊苷;依达曲沙;道诺霉素;氨喋呤;昔洛达(xeoloda);伊班膦酸盐;CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DFMO);类视色素,诸如视黄酸;卡培他滨;NUC-1031;FOLFOX(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂);FOLFIRI(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康);FOLFOXIRI(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康)、FOLFIRINOX(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂)以及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。此类试剂可以缀合到抗体或本文所述的任何靶向剂上,以形成抗体-药物缀合物(ADC)或靶向药物缀合物。

[0368] 抗激素剂

[0369] "化学治疗剂"的定义中还包括抗激素剂,诸如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM)、芳香酶抑制剂、抗雄激素以及任何上述物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物,其用于调节或抑制激素对肿瘤的作用。

[0370] 抗雌激素和SERM的示例包括他莫昔芬(包括NOLVADEXTM)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬盐酸盐、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(FARESTON®)。

[0371] 芳香酶的抑制剂调节肾上腺中雌激素的产生。示例包括4(5)-咪唑、氨鲁米特、醋酸甲地孕酮(MEGACE®)、依西美坦、福美司坦、法倔唑、伏氯唑(RIVISOR®)、来曲唑(FEMARA®)和阿那曲唑(ARIMIDEX®)。

[0372] 抗雄激素的示例包括阿帕鲁胺、阿比特龙、恩杂鲁胺、氟他胺、加来特龙、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204、恩博萨莫(enobosarm)(GTX-024)、达洛鲁胺(darolutamide)和IONIS-AR-2.5Rx(反义)。

[0373] 孕酮受体拮抗剂的示例包括奥那司酮。另外的孕酮靶向剂包括TRI-CYCLEN LO(炔诺酮+乙炔雌二醇)、诺孕酯+乙炔雌二醇(Tri-Cyclen)和左炔诺孕酮。

[0374] 抗血管生成剂

[0375] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与抗血管生成剂一起施用。

可以共同施用的抗血管生成剂包括类视色素酸及其衍生物、2-甲氧基雌二醇、ANGIOSTATIN®、ENDOSTATIN®、瑞格拉非尼、尼古帕尼、舒拉明、角鲨胺、金属蛋白酶1的组织抑制剂、金属蛋白酶2的组织抑制剂、血纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂1、血纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂2、软骨来源的抑制剂、紫杉醇(纳布-紫杉醇)、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白(鲑精蛋白)、硫酸化甲壳质衍生物(由皇后蟹壳制备)、硫酸化多糖肽聚糖复合物(sp-pg)、星形孢菌素、基质代谢调节剂(包括脯氨酸类似物,诸如1-氮杂环丁烷-2-甲酸(LACA)、顺式羟脯氨酸、d,I-3,4-脱氢脯氨酸、硫代脯氨酸)、α,α'-联吡啶、β-氨基丙腈延胡索酸盐、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑酮、甲氨蝶呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2-巨球蛋白-血清、鸡金属蛋白酶3抑制剂(ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制剂、β-环糊精十四硫酸酯、依泊霉素、烟曲霉素、硫代苹果酸金钠、d-青霉胺、β-1-抗胶原酶-血清、α-2-抗血纤维蛋白溶酶、比生群、氯苯扎利二钠、n-2-羧基苯基-4-氯邻氨基苯甲酸二钠或"CCA"、沙利度胺、抗血管生成甾族化合物、羧基氨基咪唑、金属蛋白酶抑制剂诸如BB-94、S100A9抑制剂诸如他喹莫德。其他抗血管新生剂包括抗体、优选针对这些血管生成生长因子的单克隆抗体:β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF同种型、VEGF-C、HGF/SF和Ang-1/Ang-2。可以共同施用的抗VEGFA抗体的示例包括贝伐单抗(bevacizumab)、伐努赛珠单抗(vanucizumab)、法瑞西单抗(faricimab)、迪帕西单抗(dilpacimab)(ABT-165;DLL4/VEGF)或那赛昔珠单抗(navicixizumab)(OMP-305B83;DLL4/VEGF)。

[0376] 抗纤维化剂

[0377] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与抗纤维化剂一起施用。可以共同施用的抗纤维化剂包括化合物诸如β氨基丙腈(BAPN),以及在US4965288中所公开的涉及赖氨酰氧化酶抑制剂及其在治疗与胶原异常沉积相关的疾病和病症中的用途和在US4997854中所公开的涉及抑制LOX以治疗各种病理纤维化状态的化合物的化合物,所述专利以引用方式并入本文。另外的示例性抑制剂在涉及诸如2-异丁基-3-氟-、氯-或溴-烯丙胺的化合物的US4943593、涉及2-(1-萘氧基甲基)-3-氟烯丙胺的US5021456、US5059714、US5120764、US5182297、US5252608、以及US20040248871中进行了描述,这些专利以引用方式并入本文。

[0378] 示例性抗纤维化剂还包括与赖氨酰氧化酶的活性位点的羰基基团反应的伯胺,并且更具体地,与羰基结合后产生通过共振稳定的产物的那些,诸如以下伯胺:乙二胺、肼、苯肼以及它们的衍生物;氨基脲和脲衍生物;氨基腈,诸如BAPN或2-硝基乙胺;不饱和或饱和的卤代胺,诸如2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺和对卤代苄胺;以及硒高半胱氨酸内酯。

[0379] 其他抗纤维化剂是渗入或不渗入细胞的铜螯合剂。示例性化合物包括间接抑制剂,其阻断源自赖氨酰氧化酶对赖氨酰和羟基赖氨酰残基氧化脱氨基的醛衍生物。示例包括硫醇胺(特别是D-青霉胺)及其类似物,诸如2-氨基-5-巯基-5-甲基己酸、D-2-氨基-3-甲基-3-((2-乙酰氨基乙基)二硫代)丁酸、p-2-氨基-3-甲基-3-((2-氨基乙基)二硫代)丁酸、4-((p-1-二甲基-2-氨基-2-羧基乙基)二硫代)丁烷硫酸钠、2-乙酰氨基乙基-2-乙酰氨基乙硫醇硫酸盐和4-巯基丁烷亚磺酸钠三水合物。

[0380] 抗炎剂

[0381] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与抗炎剂一起施用。示例性

抗炎剂包括但不限于以下项中的一种或多种的抑制剂:精氨酸酶(ARG1(NCBI基因ID:383)、ARG2(NCBI基因ID:384))、碳酸酐酶(CA1(NCBI基因ID:759)、CA2(NCBI基因ID:760)、CA3(NCBI基因ID:761)、CA4(NCBI基因ID:762)、CA5A(NCBI基因ID:763)、CA5B(NCBI基因ID:11238)、CA6(NCBI基因ID:765)、CA7(NCBI基因ID:766)、CA8(NCBI基因ID:767)、CA9(NCBI基因ID:768)、CA10(NCBI基因ID:56934)、CA11(NCBI基因ID:770)、CA12(NCBI基因ID:771)、CA13(NCBI基因ID:377677)、CA14(NCBI基因ID:23632))、前列腺素-内过氧化物合酶1(PTGS1、COX-1;NCBI基因ID:5742)、前列腺素-内过氧化物合酶2(PTGS2、COX-2;NCBI基因ID:5743)、分泌型磷脂酶A2、前列腺素E合酶(PTGES、PGES;基因ID:9536)、花生四烯酸5-脂氧合酶(ALOX5、5-LOX;NCBI基因ID:240)、可溶性环氧化物水解酶2(EPHX2、SEH;NCBI基因ID:2053)和/或丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶8(MAP3K8、TPL2;NCBI基因ID:1326)。在一些实施方案中,抑制剂是双重抑制剂,例如COX-2/COX-1、COX-2/SEH、COX-2/CA、COX-2/5-LOX的双重抑制剂。

[0382] 可以共同施用的前列腺素-内过氧化物合酶1(PTGS1,COX-1;NCBI基因ID:5742)的抑制剂的示例包括莫苯唑酸、GLY-230和TRK-700。

[0383] 可共同施用的前列腺素-内过氧化物合酶2(PTGS2,COX-2;NCBI基因ID:5743)的抑制剂的示例包括双氯芬酸、美洛昔康、帕瑞昔布、依托昔布、AP-101、塞来昔布、AXS-06、双氯芬酸钾、DRGT-46、AAT-076、美索舒利、罗美昔布、美洛昔康、伐地昔布、扎托洛芬、尼美舒利、阿尼扎芬、阿利考昔、西米考昔、地拉考昔、氟鲁咪唑、非罗昔布、马伐昔布、NS-398、帕米格雷、帕瑞昔布、罗贝昔布、罗非昔布、吴茱萸次碱、替莫昔布和扎托洛芬。可以共同施用的双COX1/COX2抑制剂的示例包括HP-5000、氯诺昔康、酮咯酸氨丁三醇、溴芬酸钠、ATB-346、HP-5000。可以共同施用的双COX-2/碳酸酐酶(CA)抑制剂的示例包括波马昔布和艾瑞昔布。

[0384] 可以共同施用的分泌型磷脂酶A2、前列腺素E合酶(PTGES、PGES;基因ID:9536)的抑制剂的示例包括LY3023703、GRC 27864,以及WO2015158204、WO2013024898、WO2006063466、WO2007059610、WO2007124589、WO2010100249、WO2010034796、WO2010034797、WO2012022793、WO2012076673、WO2012076672、WO2010034798、WO2010034799、WO2012022792、WO2009103778、WO2011048004、WO2012087771、WO2012161965、WO2013118071、WO2013072825、WO2014167444、WO2009138376、WO2011023812、WO2012110860、WO2013153535、WO2009130242、WO2009146696、WO2013186692、WO2015059618、WO2016069376、WO2016069374、WO2009117985、WO2009064250、WO2009064251、WO2009082347、WO2009117987和WO2008071173中所述的化合物。还发现二甲双胍可抑制COX2/PGE2/STAT3轴,并且可以共同施用二甲双胍。参见例如Tong等人,Cancer Lett.(2017)389:23-32;和Liu等人,Oncotarget.(2016)7(19):28235-46。

[0385] 可以共同施用的碳酸酐酶(例如,CA1(NCBI基因ID:759)、CA2(NCBI基因ID:760)、CA3(NCBI基因ID:761)、CA4(NCBI基因ID:762)、CA5A(NCBI基因ID:763)、CA5B(NCBI基因ID:11238)、CA6(NCBI基因ID:765)、CA7(NCBI基因ID:766)、CA8(NCBI基因ID:767)、CA9(NCBI基因ID:768)、CA10(NCBI基因ID:56934)、CA11(NCBI基因ID:770)、CA12(NCBI基因ID:771)、CA13(NCBI基因ID:377677)、CA14(NCBI基因ID:23632)中的一种或多种)的抑制剂的示例包括乙酰唑胺、甲醋唑胺、多佐胺、唑尼沙胺、布林佐胺和二氯苯磺胺。可共同施用的双重COX-

2/CA1/CA2抑制剂包括CG100649。

[0386] 可以共同施用的花生四烯酸5-脂氧合酶(ALOX5、5-LOX;NCBI基因ID:240)的抑制剂的示例包括甲氯芬那酸钠、齐留通(zileuton)。

[0387] 可以共同施用的可溶性环氧化物水解酶2(EPHX2、SEH;NCBI基因ID:2053)的双抑制剂包括WO2015148954中所述的化合物。可以共同施用的COX-2/SEH的双抑制剂包括WO2012082647中所述的化合物。可以共同施用的SEH和脂肪酸酰胺水解酶(FAAH;NCBI基因ID:2166)的双抑制剂包括WO2017160861中所述的化合物。

[0388] 可以共同施用的丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶8(MAP3K8、肿瘤进展位点2、TPL2;NCBI基因ID:1326)的抑制剂的示例包括GS-4875、GS-5290、BHM-078,以及以下文献中所述的那些:WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435;Teli等人,J Enzyme Inhib Med Chem.(2012)27(4):558-70;Gangwall等人,Curr Top Med Chem.(2013)13(9):1015-35;Wu等人,Bioorg Med Chem Lett.(2009)19(13):3485-8;Kaila等人,Bioorg Med Chem.(2007)15(19):6425-42;以及Hu等人,Bioorg Med Chem Lett.(2011)21(16):4758-61。

[0389] 肿瘤氧合剂

[0390] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与促进或增加肿瘤氧合或再氧合或者预防或减少肿瘤缺氧的药剂一起施用。可以共同施用的例示性药剂包括例如低氧诱导因子-1α(HIF-1α)抑制剂,诸如PT-2977、PT-2385;VEGF抑制剂,诸如贝伐珠单抗(bevasizumab)、IMC-3C5、GNR-011、塔尼单抗(tanibirumab)、LYN-00101、ABT-165;和/或氧载体蛋白(例如,血红素一氧化氮和/或氧结合蛋白(HNOX)),诸如WO2007137767、WO2007139791、WO2014107171和WO2016149562中描述的OMX-302和HNOX蛋白。

[0391] 免疫治疗剂

[0392] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与免疫治疗剂一起施用。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抗体。可以共同施用的示例性免疫治疗剂包括阿巴伏单抗(abagovomab)、AB308、ABP-980、阿德木单抗(adecatumumab)、阿夫土珠(afutuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿妥莫单抗(altumomab)、阿麦妥单抗(amatuximab)、安那莫单抗(anatumomab)、阿西莫单抗(arcitumomab)、阿替利珠单抗、巴威单抗(bavituximab)、贝妥莫单抗(bectumomab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、比瓦妥珠单抗(bivatuzumab)、博纳吐单抗(blinatumomab)、本妥昔单抗(brentuximab)、卡米丹鲁单抗(camidanlumab)、坎妥珠单抗(cantuzumab)、卡妥索单抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔单抗(cetuximab)、西他土珠单抗(citatuzumab)、西妥木单抗(cixutumumab)、克利妥珠单抗(clivatuzumab)、可那木单抗(conatumumab)、达西珠单抗(dacetuzumab)、达洛珠单抗(dalotuzumab)、达雷木单抗(daratumumab)、地莫单抗(detumomab)、迪妥昔单抗(dinutuximab)、度纳利单抗(domvanalimab)、曲齐妥单抗(drozitumab)、度利戈妥单抗(duligotumab)、杜西格单抗(dusigitumab)、埃克莫昔单抗(ecromeximab)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、依米妥单抗(emibetuzumab)、恩司昔单抗(ensituximab)、厄妥索单抗(ertumaxomab)、埃达珠单抗(etaracizumab)、法妥珠单抗(farletuzumab)、非拉妥珠单抗(ficlatuzumab)、芬妥木单抗(figitumumab)、弗兰妥他单抗(flanvotumab)、氟妥昔单抗(futuximab)、加尼单抗(ganitumab)、吉妥单抗(gemtuzumab)、吉妥昔单抗(girentuximab)、格伦巴单抗

(glembatumumab)、替伊莫单抗(ibritumomab)、伊戈单抗(igovomab)、伊马曲单抗(imgatuzumab)、英达妥昔单抗(indatuximab)、奥英妥珠单抗(inotuzumab)、英妥木单抗(intetumumab)、伊匹单抗(YERVOY®、MDX-010、BMS-734016和MDX-101)、伊妥木单抗(iratumumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、来沙木单抗(lexatumumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、洛尔妥珠单抗(lorvotuzumab)、卢卡木单抗(lucatumumab)、马帕木单抗(mapatumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、米拉妥珠(milatuzumab)、明瑞莫单抗(minretumomab)、米妥莫单抗(mitumomab)、莫格利珠单抗(mogamulizumab)、莫西妥单抗(moxetumomab)、那普妥莫单抗(naptumomab)、那呐妥单抗(narnatumab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、诺非妥莫单抗(nofetumomab)、OBI-833、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥卡妥珠单抗(ocaratuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉单抗(olaratumab)、奥纳妥珠单抗(onartuzumab)、奥珀妥珠单抗(oportuzumab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、帕尼单抗(panitumumab)、帕萨妥珠单抗(parsatuzumab)、假单康(pasudotox)、帕曲妥单抗(patritumab)、培妥莫单抗(pemtumomab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、平妥莫单抗(pintumomab)、普林木单抗(pritumumab)、雷克图玛单抗(racotumomab)、雷曲妥单抗(radretumab)、雷莫卢单抗(ramucirumab)(Cyramza®)、利妥木单抗(rilotumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、罗妥木单抗(robatumumab)、萨马利珠单抗(samalizumab)、沙妥莫单抗(satumomab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、索洛他单抗(solitomab)、辛妥珠单抗(simtuzumab)、塔卡珠单抗(tacatuzumab)、塔普妥单抗(taplitumomab)、特那妥单抗(tenatumomab)、替妥木单抗(teprotumumab)、替加妥珠单抗(tigatuzumab)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、土考妥珠单抗(tucotuzumab)、乌布妥昔单抗(ubilituximab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、沃瑟妥珠单抗(vorsetuzumab)、伏妥莫单抗(votumumab)、扎芦木单抗(zalutumumab)、赛帕利单抗(zimberelimab)和3F8。利妥昔单抗可用于治疗惰性B细胞癌症,包括边缘区淋巴瘤、WM、CLL和小淋巴细胞淋巴瘤。利妥昔单抗和化学治疗剂的组合是特别有效的。

[0393] 可进一步对例示的治疗抗体进行标记,或将其与放射性同位素颗粒(诸如铟-111、钇-90(90Y-克利妥珠单抗)或碘-131)组合。

[0394] 在一些实施方案中,免疫治疗剂是抗体-药物缀合物(ADC)。可以共同施用的例示性ADC包括但不限于药物缀合的抗体、其片段或靶向上文和本文列出的蛋白质或抗原的抗体模拟物。可共同施用的示例性ADC包括吉妥单抗、本妥昔单抗、贝兰他单抗(belantamab)(例如贝兰他单抗莫福汀)、卡米丹鲁单抗(camidanlumab)(例如卡米丹鲁单抗特斯林)、曲妥珠单抗(例如曲妥珠单抗-德鲁替康;曲妥珠单抗-美坦新)、奥英妥珠单抗、格伦巴单抗、拉安土单抗(anetumab)、米妥昔单抗(mirvetuximab)(例如,索星米妥昔单抗(mirvetuximab soravtansine))、迪妥昔珠单抗(depatuxizumab)、维达西单抗(vadastuximab)、拉贝珠单抗、拉地妥珠单抗(ladiratuzumab)(例如,拉地妥珠单抗维多汀)、替朗妥昔单抗(loncastuximab)(例如,替朗妥昔单抗特斯林)、沙西妥珠单抗(例如,沙西妥珠单抗戈维替康(sacituzumab govitecan))、达托波坦单抗(例如,达托波坦单抗德鲁替康;DS-1062;Dato-DXd)、帕曲妥单抗(例如,帕曲妥单抗德鲁替康)、利法妥珠单抗、维因

度单抗(indusatumab)、波拉妥珠单抗(polatuzumab)(例如,波拉妥珠单抗维多汀)、匹伐珠单抗(pinatuzumab)、克托西单抗(coltuximab)、尤匹菲妥单抗(upifitamab)(例如,瑞索尤匹菲妥单抗(upifitamab rilsodotin))、英达妥昔单抗、米拉妥珠单抗、罗弗皮珠单抗(例如,罗弗皮珠单抗特斯林)、恩夫图单抗(enfortumab)(例如,恩夫图单抗维多汀)、替索托单抗(tisotumab)(例如,替索托单抗维多汀)、特赛妥单抗(tusamitamab)(例如,特赛妥单抗拉夫坦辛)、迪西妥单抗(disitamab)(例如,迪西妥单抗维多汀)、特立妥珠单抗维多汀(ABBV-399)、AGS-16C3F、ASG-22ME、AGS67E、AMG172、AMG575、BAY1129980、BAY1187982、BAY94-9343、GSK2857916、Humax-TF-ADC、IMGN289、IMGN151、IMGN529、IMGN632、IMGN853、IMGC936、LOP628、PCA062、MDX-1203(BMS936561)、MEDI-547、PF-06263507、PF-06647020、PF-06647263、PF-06664178、RG7450、RG7458、RG7598、SAR566658、SGN-CD19A、SGN-CD33A、SGN-CD70A、SGN-LIV1A、SYD985、DS-7300、XMT-1660、IMMU-130和IMMU-140。可以共同施用的ADC例如在Lambert等人,Adv Ther(2017)34:1015-1035以及de Goeij,Current Opinion in Immunology(2016)40:14-23中描述。

[0395] 可以与药物缀合的抗体、其片段或抗体模拟物缀合的例示性治疗剂(例如,抗癌剂或抗肿瘤剂)包括但不限于一甲基瑞奥西汀E(MMAE)、一甲基瑞奥西汀F(MMAF)、卡奇霉素、安丝菌素、美登素或其类似物(例如,美坦新(mertansine)/恩坦新(emtansine)(DM1)、瑞维坦新(ravtansine)/索维坦新(soravtansine)(DM4))、蒽环类(例如,多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星)、吡咯并苯二氮杂卓(PBD)DNA交联剂SC-DR002(D6.5)、倍癌霉素、微管抑制剂(MTI)(例如,紫杉烷、长春花生物碱、埃博霉素)、吡咯并苯并二氮杂卓(PBD)或其二聚体、倍癌霉素(A、B1、B2、C1、C2、D、SA、CC-1065)以及本文所述的其他抗癌剂或抗肿瘤剂。在一些实施方案中,与药物缀合的抗体缀合的治疗剂是拓扑异构酶I抑制剂(例如,喜树碱类似物,诸如伊立替康或其活性代谢物SN38)。在一些实施方案中,可以与药物缀合的抗体、其片段或抗体模拟物缀合的治疗剂(例如,抗癌或抗肿瘤剂)包括免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,缀合的免疫检查点抑制剂是CD274(PDL1、PD-L1)、程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1)或CTLA4的缀合小分子抑制剂。在一些实施方案中,CD274或PDCD1的缀合小分子抑制剂选自由GS-4224、GS-4416、INCB086550和MAX10181组成的组。在一些实施方案中,CTLA4的缀合小分子抑制剂包括BPI-002。

[0396] 在一些实施方案中,可以共同施用的ADC包括靶向肿瘤相关钙信号转导子2(TROP-2;TACSTD2;EGP-1;NCBI基因ID:4070)的抗体。例示性抗TROP-2抗体包括但不限于TROP2-XPAT(Amunix)、BAT-8003(Bio-Thera Solutions)、TROP-2-IR700(Chiome Bioscience)、达托波坦单抗德鲁替康(Daiichi Sankyo,AstraZeneca)、GQ-1003(Genequantum Healthcare,Samsung BioLogics)、DAC-002(杭州多禧生物科技有限公司,上海君实生物医药科技股份有限公司)、沙西妥珠单抗戈维替康(Gilead Sciences)、E1-3s(Immunomedics/Gilead,IBC Pharmaceuticals)、TROP2-TRACTr(Janux Therapeutics)、LIV-2008(LivTech/Zhangjiang,Yakult Honsha,上海复宏汉霖生物技术股份有限公司)、LIV-2008b(LivTech/Chiome)、抗TROP-2a(Oncoxx)、抗TROP-2b(Oncoxx)、OXG-64(Oncoxx)、OXS-55(Oncoxx)、人源化抗Trop2-SN38抗体缀合物(上海诗健生物科技有限公司,TOT Biopharma)、抗Trop2抗体-CLB-SN-38缀合物(上海复旦张江生物医药股份有限公司)、SKB-264(四川科伦药业股份有限公司)、TROP2-Ab8(Abmart)、Trop2-IgG(南京医科大学(NMU))、

90Y-DTPA-AF650(北京大学第一医院)、hRS7-CM(SynAffix)、89Zr-DFO-AF650(University of Wisconsin-Madison)、抗Trop2抗体(Mediterranea Theranostic,LegoChem Biosciences)、KD-065(南京凯地生物科技有限公司)以及WO2020016662(Abmart)、WO2020249063(Bio-Thera Solutions)、US20190048095(Bio-Thera Solutions)、WO2013077458(LivTech/Chiome)、EP20110783675(Chiome)、WO2015098099(Daiichi Sankyo)、WO2017002776(Daiichi Sankyo)、WO2020130125(Daiichi Sankyo)、WO2020240467(Daiichi Sankyo)、US2021093730(Daiichi Sankyo)、US9850312(Daiichi Sankyo)、CN112321715(Biosion)、US2006193865(Immunomedics/Gilead)、WO2011068845(Immunomedics/Gilead)、US2016296633(Immunomedics/Gilead)、US2017021017(Immunomedics/Gilead)、US2017209594(Immunomedics/Gilead)、US2017274093(Immunomedics/Gilead)、US2018110772(Immunomedics/Gilead)、US2018185351(Immunomedics/Gilead)、US2018271992(Immunomedics/Gilead)、WO2018217227(Immunomedics/Gilead)、US2019248917(Immunomedics/Gilead)、CN111534585(Immunomedics/Gilead)、US2021093730(Immunomedics/Gilead)、US2021069343(Immunomedics/Gilead)、US8435539(Immunomedics/Gilead)、US8435529(Immunomedics/Gilead)、US9492566(Immunomedics/Gilead)、WO2003074566(Gilead)、WO2020257648(Gilead)、US2013039861(Gilead)、WO2014163684(Gilead)、US9427464(LivTech/Chiome)、US10501555(Abruzzo Theranostic/Oncoxx)、WO2018036428(四川科伦药业股份有限公司)、WO2013068946(Pfizer)、WO2007095749(Roche)和WO2020094670(SynAffix)中所述的那些。在一些实施方案中,抗Trop-2抗体选自hRS7、Trop-2-XPAT和BAT-8003。在一些实施方案中,抗Trop-2抗体是hRS7。在一些实施方案中,hRS7如美国专利号7,238,785、7,517,964和8,084,583中所公开,这些专利以引用方式并入本文。在一些实施方案中,抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗Trop-2抗体和抗癌剂。在一些实施方案中,接头包括USPN 7,999,083中公开的接头。在一些实施方案中,接头是CL2A。在一些实施方案中,抗体-药物缀合物的药物部分是化学治疗剂。在一些实施方案中,化学治疗剂选自多柔比星(DOX)、表柔比星、吗啉代多柔比星(吗啉代-DOX)、氰基吗啉代-多柔比星(氰基吗啉代-DOX)、2-吡咯啉基-多柔比星(2-PDOX)、CPT、10-羟基喜树碱、SN-38、拓扑替康(topotecan)、勒托替康(lurtotecan)、9-氨基喜树碱、9-硝基喜树碱、紫杉烷、格尔德霉素、安沙霉素和埃博霉素。在一些实施方案中,化学治疗部分是SN-38。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与沙西妥珠单抗戈维替康一起施用。

[0397] 在一些实施方案中,可以共同施用的ADC包括靶向癌胚抗原相关细胞粘附分子1(CEACAM1;CD66a;NCBI基因ID:634)的抗体。在一些实施方案中,CEACAM1抗体是hMN-14(例如,如WO1996011013中所述)。在一些实施方案中,CEACAM1-ADC如WO2010093395中所述(抗CEACAM-1-CL2A-SN38)。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与CEACAM1-ADC IMMU-130一起施用。

[0398] 在一些实施方案中,可以共同施用的ADC包括靶向由人白细胞抗原复合物(HLA-DR)编码的MHC II类细胞表面受体的抗体。在一些实施方案中,HLA-DR抗体是hL243(例如,如WO2006094192中所述)。在一些实施方案中,HLA-DR-ADC如WO2010093395中所述(抗HLA-DR-CL2A-SN38)。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与HLA-DR-ADC

IMMU-140一起施用。

[0399] 癌症基因疗法和细胞疗法

[0400] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与癌症基因疗法和细胞疗法一起施用。癌症基因疗法和细胞疗法包括将正常基因插入癌细胞中以替换突变或改变的基因;沉默突变基因的遗传修饰;直接杀死癌细胞的遗传方法;包括免疫细胞的输注,所述免疫细胞被设计成替换大部分患者自身的免疫系统以增强对癌细胞的免疫应答,或激活患者自身的免疫系统(T细胞或自然杀伤细胞)以杀死癌细胞,或找到并杀死癌细胞;改变细胞活性以进一步改变针对癌症的内源性免疫应答的遗传方法。

[0401] 细胞疗法

[0402] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种细胞疗法一起施用。例示性细胞疗法包括但不限于共同施用自然杀伤(NK)细胞、NK-T细胞、T细胞、细胞因子诱导杀伤(CIK)细胞、巨噬细胞(MAC)细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和/或树突细胞(DC)的群体中的一种或多种。在一些实施方案中,细胞疗法需要T细胞疗法,例如共同施用α/βTCR T细胞、γ/δTCR T细胞、调节性T(Treg)细胞和/或TRuC^{TM}T细胞的群体。在一些实施方案中,细胞疗法需要NK细胞疗法,例如共同施用NK-92细胞。视情况而定,细胞疗法可能需要共同施用对受试者而言是自体的、同基因的或同种异体的细胞。

[0403] 在一些实施方案中,细胞疗法需要共同施用包含嵌合抗原受体(CAR)的细胞。在此类疗法中,免疫效应细胞群经工程化以表达CAR,其中CAR包含肿瘤抗原结合结构域。在T细胞疗法中,T细胞受体(TCR)经工程化以靶向在肿瘤细胞的表面上呈递的肿瘤衍生肽。

[0404] 就CAR的结构而言,在一些实施方案中,CAR包含抗原结合结构域、跨膜结构域和胞内信号结构域。在一些实施方案中,胞内结构域包含初级信号结构域、共刺激结构域或初级信号结构域和共刺激结构域两者。在一些实施方案中,初级信号结构域包含选自由以下项组成的组的一种或多种蛋白质的功能信号结构域:CD3ζ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、常见FcRγ(FCERIG)、FcRβ(FcεRlb)、CD79a、CD79b、FcγRIIa、DAP10和DAP12。

[0405] 在一些实施方案中,共刺激结构域包含选自由以下项组成的组的一种或多种蛋白质的功能结构域:CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、与CD83特异性结合的配体、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM(LIGHTR)、SLAMF7、NKp80(KLRFI)、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1A(NCBI基因ID:909)、CD1B(NCBI基因ID:910)、CD1C(NCBI基因ID:911)、CD1D(NCBI基因ID:912)、CD1E(NCBI基因ID:913)、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2(CD18、LFA-1)、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46和NKG2D。

[0406] 在一些实施方案中,跨膜结构域包含选自由以下项组成的组的蛋白质的跨膜结构域:T细胞受体的α、β或ζ链、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM(LIGHTR)、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、CD160、CD19、IL2Rβ、

IL2Rγ、IL7R、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1A、CD1B、CD1C、CD1D、CD1E、ITGAE、CD103、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2(LFA-1、CD18)、ITGB7、TNFR2、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(TACTILE)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D和NKG2C。

[0407] 在一些实施方案中,TCR或CAR抗原结合结构域或本文所述的免疫治疗剂(例如,单特异性或多特异性抗体或其抗原结合片段或抗体模拟物)结合肿瘤相关抗原(TAA)。在一些实施方案中,肿瘤相关抗原选自由以下项组成的组:CD19;CD123;CD22;CD30;CD171;CS-1(也称为CD2子集1、CRACC、SLAMF7、CD319和19A24);C型凝集素样分子-1(CLL-1或CLECLI);CD33;表皮生长因子受体变体III(EGFRvlll);神经节苷脂G2(GD2);神经节苷脂GD3(αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer);神经节苷脂GM3(αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer);TNF受体超家族成员17(TNFRSF17、BCMA);Tn抗原((Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr));前列腺特异性膜抗原(PSMA);受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(RORI);肿瘤相关糖蛋白72(TAG72);CD38;CD44v6;癌胚抗原(CEA);上皮细胞粘附分子(EPCAM);B7H3(CD276);KIT(CD117);白介素-13受体亚基α-2(IL-13Ra2或CD213A2);间皮素;白介素11受体α(IL-11Ra);前列腺干细胞抗原(PSCA);蛋白酶丝氨酸21(Testisin或PRSS21);血管内皮生长因子受体2(VEGFR2);Lewis(Y)抗原;CD24;血小板衍生生长因子受体β(PDGFR-β);阶段特异性胚胎抗原-4(SSEA-4);CD20;δ样3(DLL3);叶酸受体α;受体酪氨酸蛋白激酶、ERBB2(Her2/neu);细胞表面相关粘蛋白1(MUC1);表皮生长因子受体(EGFR);神经细胞粘附分子(NCAM);前列腺酶;前列腺酸磷酸酶(PAP);突变的延伸因子2(ELF2M);肝配蛋白B2;成纤维细胞活化蛋白α(FAP);胰岛素样生长因子1受体(IGF-I受体)、碳酸酐酶IX(CAIX);蛋白酶体(Prosome、Macropain)亚基β型9(LMP2);糖蛋白100(gp100);由裂点簇区(BCR)和Abelson鼠白血病病毒癌基因同源物1(Abl)(bcr-abl)组成的癌基因融合蛋白;酪氨酸酶;肝配蛋白A型受体2(EphA2);岩藻糖基GM1;唾液酸化Lewis粘附分子(sLe);转谷氨酰胺酶5(TGS5);高分子量黑素瘤相关抗原(HMWMAA);邻乙酰基-GD2神经节苷脂(OAcGD2);叶酸受体β;肿瘤内皮标志物1(TEM1/CD248);肿瘤内皮标志物7相关(TEM7R);前列腺六跨膜上皮抗原I(STEAP1);封闭蛋白6(CLDN6);甲状腺刺激激素受体(TSHR);G蛋白偶联受体C类5组成员D(GPRCSD);染色体X开放阅读框61(CXORF61);CD97;CD179a;间变性淋巴瘤激酶(ALK);聚唾液酸;胎盘特异性1(PLAC1);globoH糖神经酰胺的六糖部分(GloboH);乳腺分化抗原(NY-BR-1);尿母细胞蛋白(uroplakin)2(UPK2);甲型肝炎病毒细胞受体1(HAVCR1);肾上腺受体β3(ADRB3);泛连接蛋白3(PANX3);G蛋白偶联受体20(GPR20);淋巴细胞抗原6复合物,基因座K 9(LY6K);嗅觉受体51E2(ORS IE2);TCRγ交替阅读框蛋白(TARP);Wilms肿瘤蛋白(WT1);癌症/睾丸抗原1(NY-ESO-1);癌症/睾丸抗原2(LAGE-la);黑素瘤相关抗原1(MAGE-A1);位于染色体12p上的ETS易位变体基因6(ETV6-AML);精子蛋白17(SPA17);X抗原家族成员1A(XAGE1);促血管生成素结合细胞表面受体2(Tie 2);黑素瘤癌睾丸抗原-1(MADCT-1);黑素瘤癌睾丸抗原-2(MAD-CT-2);fos-相关抗原1;肿瘤蛋白p53,(p53);p53突变体;prostein;生存素;端粒酶;前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1或半乳凝素8)、被T细胞1识别的黑素瘤抗原(MelanA或MARTI);大鼠肉瘤(Ras)突变体;人端粒酶逆转录酶(hTERT);肉瘤易位

断点;黑素瘤细胞凋亡抑制剂(ML-IAP);ERG(跨膜蛋白酶、丝氨酸2(TMPRSS2)ETS融合基因);N-乙酰基葡糖胺转移酶V(NA17);配对盒蛋白Pax-3(PAX3);雄激素受体;细胞周期素B1;v-myc禽骨髓细胞瘤病毒癌基因成神经细胞瘤衍生的同源物(MYCN);ras同源物家族成员C(RhoC);酪氨酸酶相关蛋白2(TRP-2);细胞色素P450 1B1(CYP IBI);CCCTC结合因子(锌指蛋白)样(BORIS或印记位点调节物兄弟因子)、被T细胞识别的鳞状细胞癌抗原3(SART3);配对盒蛋白Pax-5(PAX5);前顶体素结合蛋白sp32(OY-TES I);淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(LCK);A激酶锚定蛋白4(AKAP-4);滑膜肉瘤,X断点2(SSX2);晚期糖基化终产物受体(RAGE-I);肾遍在蛋白1(RUI);肾遍在蛋白2(RU2);豆荚蛋白;人乳头状瘤病毒E6(HPV E6);人乳头状瘤病毒E7(HPV E7);肠羧基酯酶;突变的热休克蛋白70-2(mut hsp70-2);CD79a;CD79b;CD72;白细胞相关免疫球蛋白样受体1(LAIRI);IgA受体的Fc片段(FCAR或CD89);白细胞免疫球蛋白样受体亚家族A成员2(LILRA2);CD300分子样家族成员f(CD300LF);C型凝集素结构域家族12成员A(CLEC12A);骨髓基质细胞抗原2(BST2);含有粘蛋白样激素受体样的EGF样模块2(EMR2);淋巴细胞抗原75(LY75);磷脂酰肌醇聚糖-3(GPC3);Fc受体样5(FCRL5);以及免疫球蛋白λ样多肽1(IGLL1)。在一些实施方案中,靶标是在MHC中呈递的肿瘤相关抗原的表位。

[0408] 在一些实施方案中,肿瘤抗原选自CD150、5T4、ActRIIA、B7、TNF受体超家族成员17(TNFRSF17、BCMA)、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纤连蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、HER1-HER2的组合、HER2-HER3的组合、HERV-K、HIV-1包膜糖蛋白gp120、HIV-1包膜糖蛋白gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11Rα、IL-13R-α2、IL-2、IL-22R-α、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1-细胞粘附分子、Lewis Y、L1-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配体、NKG2D配体、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1(DR4)、TRAIL-R2(DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶联受体、α-胎甲球蛋白(AFP)、血管生成因子、外源同源结合分子(ExoCBM)、癌基因产物、抗叶酸受体、c-Met、癌胚抗原(CEA)、细胞周期素(D1)、肝配蛋白B2、上皮肿瘤抗原、雌激素受体、胎儿乙酰胆碱e受体、叶酸结合蛋白、gp100、乙型肝炎表面抗原、k链、k轻链、kdr、λ链、活素、黑素瘤相关抗原、间皮素、小鼠双分钟2同源物(MDM2)、粘蛋白16(MUC16)、突变p53、突变ras、坏死抗原、癌胚胎抗原、ROR2、孕酮受体、前列腺特异性抗原、tEGFR、腱生蛋白、P2-Microgiobuiin、Fc受体样5(FcRL5)。

[0409] 在一些实施方案中,抗原结合结构域与在主要组织相容性复合物(MHC)分子中呈递的靶标或肿瘤相关抗原(TAA)的表位结合。在一些实施方案中,TAA是癌症睾丸抗原。在一些实施方案中,癌症睾丸抗原选自由以下项组成的组:精子头粒蛋白结合蛋白(ACRBP;CT23、OY-TES-1、SP32;NCBI基因ID:84519)、甲胎蛋白(AFP;AFPD、FETA、HPAFP;NCBI基因ID:174);A激酶锚定蛋白4(AKAP4;AKAP 82、AKAP-4、AKAP82、CT99、FSC1、HI、PRKA4、hAKAP82、p82;NCBI基因ID:8852)、ATP酶家族含AAA结构域蛋白2(ATAD2;ANCCA、CT137、PRO2000;NCBI基因ID:29028)、着丝粒支架1(KNL1;AF15Q14、CASC5、CT29、D40、MCPH4、PPP1R55、Spc7、hKNL-1、hSpc105;NCBI基因ID:57082)、中心体蛋白55(CEP55;C10orf3、CT111、MARCH、

URCC6;NCBI基因ID:55165)、癌症/睾丸抗原1A(CTAG1A;ESO1;CT6.1;LAGE-2;LAGE2A;NY-ESO-1;NCBI基因ID:246100)、癌症/睾丸抗原1B(CTAG1B;CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1;NCBI基因ID:1485)、癌症/睾丸抗原2(CTAG2;CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B;NCBI基因ID:30848)、CCCTC-结合因子样(CTCFL;BORIS、CT27、CTCF-T、HMGB1L1、dJ579F20.2;NCBI基因ID:140690)、连环蛋白α2(CTNNA2;CAP-R、CAPR、CDCBM9、CT114、CTNR;NCBI基因ID:1496)、癌症/睾丸抗原83(CT83;CXorf61、KK-LC-1、KKLC1;NCBI基因ID:203413)、细胞周期素A1(CCNA1;CT146;NCBI基因ID:8900)、DEAD盒解旋酶43(DDX43;CT13、HAGE;NCBI基因ID:55510)、发育多能性相关蛋白2(DPPA2;CT100、ECAT15-2、PESCRG1;NCBI基因ID:151871)、胎儿和成人睾丸表达蛋白1(FATE1;CT43,FATE;NCBI基因ID:89885)、FMR1邻居(FMR1NB;CT37、NY-SAR-35、NYSAR35;NCBI基因ID:158521)、含HORMA结构域蛋白1(HORMAD1;CT46、NOHMA;NCBI基因ID:84072)、胰岛素样生长因子2mRNA结合蛋白3(IGF2BP3;CT98、IMP-3、IMP3、KOC、KOC1、VICKZ3;NCBI基因ID:10643)、亮氨酸拉链蛋白4(LUZP4;CT-28、CT-8、CT28、HOM-TES-85;NCBI基因ID:51213)、淋巴细胞抗原6家族成员K(LY6K;CT97、HSJ001348、URLC10、ly-6K;NCBI基因ID:54742)、漩涡精子发生转座子沉默子(MAEL;CT128、SPATA35;NCBI基因ID:84944)、MAGE家族成员A1(MAGEA1;CT1.1、MAGE1;NCBI基因ID:4100);MAGE家族成员A3(MAGEA3;CT1.3、HIP8、HYPD、MAGE3、MAGEA6;NCBI基因ID:4102);MAGE家族成员A4(MAGEA4、CT1.4、MAGE-41、MAGE-X2、MAGE4、MAGE4A、MAGE4B;NCBI基因ID:4103);MAGE家族成员A11(MAGEA11;CT1.11、MAGE-11、MAGE11、MAGEA-11;NCBI基因ID:4110);MAGE家族成员C1(MAGEC1;CT7、CT7.1;NCBI基因ID:9947);MAGE家族成员C2(MAGEC2;CT10、HCA587、MAGEE1;NCBI基因ID:51438);MAGE家族成员D1(MAGED1、DLXIN-1、NRAGE;NCBI基因ID:9500);MAGE家族成员D2(MAGED2;11B6、BARTS5、BCG-1、BCG1、HCA10、MAGE-D2;NCBI基因ID:10916)、驱动蛋白家族成员20B(KIF20B;CT90、KRMP1、MPHOSPH1、MPP-1、MPP1;NCBI基因ID:9585)、NDC80着丝粒复合物的NUF2组分(NUF2;CDCA1、CT106、NUF2R;NCBI基因ID:83540)、核RNA输出因子2(NXF2;CT39、TAPL-2、TCP11X2;NCBI基因ID:56001)、含PAS结构域的阻遏蛋白1(PASD1;CT63、CT64、OXTES1;NCBI基因ID:139135)、PDZ结合激酶(PBK;CT84、HEL164、Nori-3、SPK、TOPK;NCBI基因ID:55872)、piwi样RNA介导的基因沉默2(PIWIL2;CT80、HILI、PIWIL1L、mili;NCBI基因ID:55124)、黑素瘤中优先表达的抗原(PRAME;CT130、MAPE、OIP-4、OIP4;NCBI基因ID:23532)、精子相关抗原9(SPAG9;CT89、HLC-6、HLC4、HLC6、JIP-4、JIP4、JLP、PHET、PIG6;NCBI基因ID:9043)、与细胞核相关的精子蛋白X连锁的家族成员A1(SPANXA1;CT11.1、CT11.3、NAP-X、SPAN-X、SPAN-Xa、SPAN-Xb、SPANX、SPANX-A;NCBI基因ID:30014)、SPANX家族成员A2(SPANXA2;CT11.1、CT11.3、SPANX、SPANX-A、SPANX-C、SPANXA、SPANXC;NCBI基因ID:728712)、SPANX家族成员C(SPANXC;CT11.3、CTp11、SPANX-C、SPANX-E、SPANXE;NCBI基因ID:64663)、SPANX家族成员D(SPANXD;CT11.3、CT11.4、SPANX-C、SPANX-D、SPANX-E、SPANXC、SPANXE、dJ171K16.1;NCBI基因ID:64648)、SSX家族成员1(SSX1;CT5.1、SSRC;NCBI基因ID:6756)、SSX家族成员2(SSX2;CT5.2、CT5.2A、HD21、HOM-MEL-40、SSX;NCBI基因ID:6757)、联会丝复合体蛋白3(SYCP3;COR1、RPRGL4、SCP3、SPGF4;NCBI基因ID:50511)、睾丸表达14细胞间桥形成因子(TEX14;CT113、SPGF23;NCBI基因ID:56155)、转录因子Dp家族成员3(TFDP3;CT30、DP4、HCA661;NCBI基因ID:51270)、丝氨酸蛋白酶50(PRSS50;CT20、TSP50;NCBI基因ID:29122)、TTK蛋白激酶(TTK;

CT96、ESK、MPH1、MPS1、MPS1L1、PYT;NCBI基因ID:7272)和锌指蛋白165(ZNF165;CT53、LD65、ZSCAN7;NCBI基因ID:7718)。与在主要组织相容性复合物(MHC)分子中呈递的癌症睾丸抗原的表位结合的T细胞受体(TCR)和TCR样抗体是本领域已知的并且可以用于本文所描述的异源二聚体中。与瘤形成相关的癌症睾丸抗原例如在Gibbs等人,Trends Cancer;2018年10月;4(10):701-712和CT数据库网站cta.lncc.br/index.php中汇总。与在MHC中呈递的NY-ESO-1的表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在以下文中描述:Stewart-Jones等人,Proc Natl Acad Sci USA.2009年4月7日;106(14):5784-8;WO2005113595、WO2006031221、WO2010106431、WO2016177339、WO2016210365、WO2017044661、WO2017076308、WO2017109496、WO2018132739、WO2019084538、WO2019162043、WO2020086158和WO2020086647。与在MHC中呈递的PRAME的表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在WO2011062634、WO2016142783、WO2016191246、WO2018172533、WO2018234319和WO2019109821中描述。与在MHC中呈递的MAGE表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在WO2007032255、WO2012054825、WO2013039889、WO2013041865、WO2014118236、WO2016055785、WO2017174822、WO2017174823、WO2017174824、WO2017175006、WO2018097951、WO2018170338、WO2018225732和WO2019204683中描述。与在MHC中呈递的甲胎蛋白(AFP)的表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在WO2015011450中描述。与在MHC中呈递的SSX2的表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在WO2020063488中描述。与在MHC中呈递的KK-LC-1(CT83)的表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在WO2017189254中描述。

[0410] 细胞疗法的示例包括Algenpantucel-L、Sipuleucel-T、芮孚仑赛(rivogenlecleucel)(BPX-501)US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、活化的同种异体自然杀伤细胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血干细胞、Imilecleucel-T、baltaleucel-T、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、FT-1050处理的骨髓干细胞疗法、CD4CARNK-92细胞、CryoStim、AlloStim、慢病毒转导的huCART-meso细胞、CART-22细胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T细胞、自体4H11-28z/fIL-12/EFGRt T细胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502,CMD-601、CMD-602、CSG-005。

[0411] 在一些实施方案中,一种或多种附加共同施用治疗剂可以根据它们的作用机制分类成例如以下组:

[0412] • 靶向腺苷脱氨酶的药剂,诸如喷司他丁或克拉屈滨;

[0413] • 靶向ATM的药剂,诸如AZD1390;

[0414] • 靶向MET的药剂,诸如赛沃替尼(savolitinib)、卡马替尼(capmatinib)、特泊替尼(tepotinib)、ABT-700、AG213、JNJ-38877618(OMO-1)、美乐替尼(merestinib)、HQP-8361、BMS-817378或TAS-115;

[0415] • 靶向丝裂原活化蛋白激酶的药剂,诸如安卓奎诺尔、比美替尼、考比替尼、司美替尼、曲美替尼、优普色替、米达美替尼(mirdametinib)(PD-0325901)、匹马赛替尼、瑞法替尼、或在以下文献中所公开的化合物:WO2011008709、WO2013112741、WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435、Zhou等人,Cancer Lett.2017年11月1日,408:130-137;Teli等人,J Enzyme Inhib Med Chem.(2012)27(4):558-70;Gangwall等人,

Curr Top Med Chem.(2013)13(9):1015-35;Wu等人,Bioorg Med Chem Lett.(2009)19(13):3485-8;Kaila等人,Bioorg Med Chem.(2007)15(19):6425-42;或Hu等人,Bioorg Med Chem Lett.(2011)21(16):4758-61;

[0416] •靶向胸苷激酶的药剂,诸如贝阿马基(aglatimagene besadenovec(ProstAtak、PancAtak、GliAtak、GMCI或AdV-tk);

[0417] •靶向白介素途径的药剂,诸如培吉白介素(Pegilodecakin)(AM-0010)(聚乙二醇化IL10)、CA-4948(IRAK4抑制剂);

[0418] •靶向细胞色素P450家族成员的药剂,诸如来曲唑、阿那曲唑、氨鲁米特、醋酸甲地孕酮(MEGACE®)、依西美坦、福美坦、法倔唑、伏氯唑(RIVISOR®)、来曲唑(FEMARA®)或阿那曲唑(ARIMIDEX®);

[0419] •靶向CD73的药剂,诸如CD73抑制剂(例如,奎利克鲁司他(quemliclustat)(AB680))或抗CD73抗体(例如,奥来鲁单抗(oleclumab));

[0420] •靶向DKK3的药剂,诸如MTG-201;

[0421] •靶向EEF1A2的药剂,诸如普利肽新;

[0422] •靶向EIF4A1的药剂,诸如劳拉替尼(rohinitib);

[0423] •靶向内皮糖蛋白的药剂,诸如TRC105(卡罗妥昔单抗(carotuximab));

[0424] •靶向输出蛋白1的药剂,诸如艾他尼索(eltanexor);

[0425] •靶向脂肪酸酰胺水解酶的药剂,诸如在WO2017160861中所公开的化合物;

[0426] •靶向热休克蛋白90β家族成员1的药剂,诸如安罗替尼(anlotinib);

[0427] •靶向乳转铁蛋白的药剂,诸如鲁特米肽(ruxotemitide)(LTX-315);

[0428] •靶向赖氨酰氧化酶的药剂,诸如在US4965288、US4997854、US4943593、US5021456、US5059714、US5120764、US5182297、US5252608或US20040248871中所公开的化合物;

[0429] •靶向MAGE家族成员的药剂,诸如KITE-718、MAGE-A10C796T或MAGE-A10 TCR;

[0430] •靶向MDM2的药剂,诸如ALRN-6924,CMG-097,单甲苯磺酸米拉地坦一水合物(milademetan monotosylate monohydrate)(DS-3032b)或AMG-232;

[0431] •靶向MDM4的药剂,诸如ALRN-6924;

[0432] •靶向黑素A的药剂,诸如MART-1F5 TCR工程化PBMC;

[0433] •靶向间皮素的药剂,诸如CSG-MESO或TC-210;

[0434] •靶向METAP2的药剂,诸如M8891或APL-1202;

[0435] •靶向NLRP3的药剂,诸如BMS-986299;

[0436] •靶向酮戊二酸脱氢酶的药剂,诸如德韦米司他(devimistat)(CPI-613);

[0437] •靶向胎盘生长因子的药剂,诸如阿柏西普;

[0438] •靶向SLC10A3的药剂,诸如在WO2015148954、WO2012082647或WO2017160861中所公开的化合物;

[0439] •靶向转化生长因子α(TGFα)的药剂,诸如在WO2019103203中所公开的化合物;

[0440] •靶向肿瘤蛋白p53的药剂,诸如kevetrin(刺激剂);

[0441] •靶向血管内皮生长因子A的药剂,诸如阿柏西普;

[0442] •靶向血管内皮生长因子受体的药剂,诸如呋喹替尼(fruquintinib)或MP0250;

[0443] • 靶向VISTA的药剂,诸如CA-170或HMBD-002;

[0444] • 靶向WEE1的药剂,诸如阿达色替(adavosertib)(AZD-1775);

[0445] • 靶向ABL1的小分子抑制剂,诸如伊马替尼、瑞巴替尼、阿西米尼(asciminib)或帕纳替尼(ponatinib)(ICLUSIG®);

[0446] • 靶向腺苷受体的小分子拮抗剂,诸如CPI-444、AZD-4635、普瑞丁奈、依曲地南(AB928)或PBF-509;

[0447] • 靶向花生四烯酸5-脂氧合酶的小分子抑制剂,诸如甲氯灭酸钠或齐留通;

[0448] • 靶向ATR丝氨酸/苏氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如BAY-937、塞拉色替(ceralasertib)(AZD6738)、AZD6783、VX-803或VX-970(柏唑色替(berzosertib));

[0449] • 靶向AXL受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如贝森替尼(bemcentinib)(BGB-324)、SLC-0211或吉瑞替尼(Axl/Flt3);

[0450] • 靶向布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)的小分子抑制剂,诸如(S)-6-氨基-9-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(ACP-196)、泽布替尼(BGB-3111)、CB988、泊塞替尼(HM71224)、依鲁替尼(Imbruvica)、M-2951(依武布替尼)、替拉鲁替尼(ONO-4059)、利扎布替尼(PRN-1008)、司培替尼(CC-292)、维卡布替尼、ARQ-531(MK-1026)、SHR-1459、DTRMWXHS-12或TAS-5315;

[0451] • 靶向神经营养受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如拉罗替尼、恩曲替尼或塞利曲替尼(selitrectinib)(LOXO-195);

[0452] • 靶向ROS原癌基因1受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如恩曲替尼、瑞波替尼(repotrectinib)(TPX-0005)或劳拉替尼;

[0453] • 靶向SRC原癌基因非受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如VAL-201、特班布林(tirbanibulin)(KX2-391)或马来酸伊格替尼(ilginatinib maleate)(NS-018);

[0454] • 靶向B细胞淋巴瘤2的小分子抑制剂,诸如喹托司特(navitoclax)(ABT-263)、维奈托克(venetoclax)(ABT-199、RG-7601)或AT-101(棉酚);

[0455] • 靶向含布罗莫结构域和外部结构域(BET)布罗莫结构域的蛋白质的小分子抑制剂,诸如ABBV-744、INCB-054329、INCB057643、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、NHWD-870、ODM-207、ZBC246、ZEN3694、CC-95775(FT-1101)、米维布塞(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610或GS-5829;

[0456] • 靶向碳水化合物磺基转移酶15的小分子抑制剂,诸如STNM-01;

[0457] • 靶向碳酸酐酶的小分子抑制剂,诸如帕马考昔(polmacoxib)、乙酰唑胺或醋甲唑胺;

[0458] • 靶向连环蛋白β1的小分子抑制剂,诸如CWP-291或PRI-724;

[0459] • 靶向C-C基序趋化因子受体的小分子拮抗剂,诸如CCX-872、BMS-813160(CCR2/CCR5)或MK-7690(维立韦罗);

[0460] • 靶向C-X-C基序趋化因子受体(例如,CXCR4)的小分子拮抗剂,巴利福肽(blixafortide);

[0461] • 靶向cereblon的小分子抑制剂,诸如阿伐度胺(avadomide)(CC-122)、CC-92480、CC-90009或伊贝度胺(iberdomide);

[0462] • 靶向检查点激酶1的小分子抑制剂,诸如SRA737;

[0463] • 靶向补体成分的小分子抑制剂,诸如Imprime PGG(Biothera Pharmaceuticals);

[0464] • 靶向C-X-C基序趋化因子配体(例如,CXCL12)的小分子抑制剂,诸如培奥拉特塞(olaptesed pegol)(NOX-A12);

[0465] • 靶向细胞色素P450家族的小分子抑制剂,诸如ODM-209,LAE-201、塞维罗奈(seviteronel)(VT-464)、CFG920、阿比特龙或乙酸阿比特龙;

[0466] • 靶向DEAD盒解旋酶5的小分子抑制剂,诸如supinoxin(RX-5902);

[0467] • 靶向DGKα的小分子抑制剂,例如,诸如WO2021130638中所述;

[0468] • 靶向diablo IAP结合线粒体蛋白的小分子抑制剂,诸如BI-891065;

[0469] • 靶向二氢叶酸还原酶的小分子抑制剂,诸如普拉曲沙或培美曲塞二钠;

[0470] • 靶向DNA依赖性蛋白激酶的小分子抑制剂,诸如MSC2490484A(nedisertib)、VX-984、AsiDNA(DT-01)、LXS-196或索曲妥林;

[0471] • 靶向MARCKS的小分子抑制剂,诸如BIO-11006;

[0472] • 靶向RIPK1的小分子抑制剂,诸如GSK-3145094;

[0473] • 靶向含Rho相关卷曲螺旋的蛋白激酶的小分子抑制剂,诸如AT13148或KD025;

[0474] • 靶向DNA拓扑异构酶的小分子抑制剂,诸如伊立替康、培戈非替康(firtecan pegol)或氨柔比星;

[0475] • 靶向多巴胺受体D2的小分子抑制剂,诸如ONC-201;

[0476] • 靶向DOT1样组蛋白赖氨酸甲基转移酶的小分子抑制剂,诸如匹诺司他(pinometostat)(EPZ-5676);

[0477] • 靶向EZH2的小分子抑制剂,诸如他泽司他(tazemetostat)、CPI-1205或PF-06821497;

[0478] • 靶向脂肪酸合酶的小分子抑制剂,诸如TVB-2640(Sagimet Biosciences);

[0479] • 靶向成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)的小分子抑制剂,诸如贝玛妥珠单抗(bemarituzumab)(FPA144);

[0480] • 靶向粘着斑激酶(FAK、PTK2)的小分子抑制剂,诸如VS-4718、地法替尼(defactinib)或GSK2256098;

[0481] • 靶向叶酸受体1的小分子抑制剂,诸如普拉曲沙;

[0482] • 靶向FOXM1的小分子抑制剂,诸如硫链丝菌肽;

[0483] • 靶向半乳凝素3的小分子抑制剂,诸如贝匹斯汀(belapectin)(GR-MD-02);

[0484] • 靶向糖皮质激素受体的小分子拮抗剂,诸如瑞拉可兰(relacorilant)(CORT-125134);

[0485] • 靶向谷氨酰胺酶的小分子抑制剂包括但不限于CB-839(替拉格司他(telaglenastat))或双-2-(5-苯基乙酰氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙硫醚(BPTES);

[0486] • 靶向GNRHR的小分子抑制剂,诸如艾拉戈克、瑞格列克(relugolix)或地加瑞克;

[0487] • 靶向EPAS1的小分子抑制剂,诸如贝组替凡(belzutifan)(PT-2977(Merck&Co.));

[0488] • 靶向异柠檬酸脱氢酶(NADP(+))的小分子抑制剂,诸如限于艾伏尼布(ivosidenib)(AG-120)、伏昔尼布(vorasidenib)(AG-881)(IDH1和IDH2)、IDH-305或恩西

地平(enasidenib)(AG-221)；

[0489] • 靶向赖氨酸脱甲基酶1A的小分子抑制剂,诸如CC-90011；

[0490] • 靶向MAPK相互作用丝氨酸/苏氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如托米色替(tomivosertib)(eFT-508)；

[0491] • 靶向notch受体的小分子抑制剂,诸如AL-101(BMS-906024)；

[0492] • 靶向polo样激酶1(PLK1)的小分子抑制剂,诸如伏拉塞替(volasertib)或昂凡色替(onvansertib)；

[0493] • 靶向聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的小分子抑制剂,诸如奥拉帕尼(MK7339)、芦卡帕尼(rucaparib)、维利帕尼(veliparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)、ABT-767、帕米帕尼(BGB-290)、氟唑帕利(fluazolepali)(SHR-3162)、尼拉帕尼(JNJ-64091742)、stenoparib(2X-121(e-7499))、西米帕尼(simmiparib)、IMP-4297、SC-10914、IDX-1197、HWH-340、CEP 9722、CEP-8983、E7016、3-氨基苯甲酰胺或CK-102；

[0494] • 靶向多梳蛋白EED的小分子抑制剂,诸如MAK683；

[0495] • 靶向豪猪O-酰基转移酶的小分子抑制剂,诸如WNT-974；

[0496] • 靶向前列腺素-内过氧化物合酶的小分子抑制剂,诸如HP-5000、氯诺昔康、酮咯酸氨丁三醇、溴芬酸钠、奥萘普塞(otenaproxesul)(ATB-346)、莫苯唑酸(mofezolac)、GLY-230、TRK-700、双氯芬酸、美洛昔康、帕瑞考昔、依托考昔、塞来考昔、AXS-06、双氯芬酸钾、再配制的塞来考昔(DRGT-46)、AAT-076、美索舒利(meisuoshuli)、鲁米考昔、美洛昔康、伐地考昔、扎托洛芬、尼美舒利、阿尼扎芬、阿利考昔、西米考昔、地拉考昔、氟咪唑、非罗考昔、马伐考昔、帕米格雷、帕瑞考昔、罗贝考昔、罗非昔布、吴茱萸次碱、替马考昔、扎托洛芬或艾瑞昔布(imrecoxib)；

[0497] • 靶向蛋白质精氨酸N甲基转移酶的小分子抑制剂,诸如MS203、PF-06939999、GSK3368715或GSK3326595；

[0498] • 靶向PTPN11的小分子抑制剂,诸如TNO155(SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630(SAR442720)或在WO2018172984或WO2017211303中所公开的化合物；

[0499] • 靶向视黄酸受体的小分子拮抗剂,诸如他米巴罗汀(SY-1425)；

[0500] • 靶向核糖体蛋白S6激酶B1的小分子抑制剂,诸如MSC2363318A；

[0501] • 靶向S100钙结合蛋白A9的小分子抑制剂,诸如他喹莫德；

[0502] • 靶向选择素E的小分子抑制剂,诸如uproleselan钠(GMI-1271)；

[0503] • 靶向SF3B1的小分子抑制剂,诸如H3B-8800；

[0504] • 靶向Sirtuin-3的小分子抑制剂,诸如YC8-02；

[0505] • 靶向SMO的小分子抑制剂,诸如索尼德吉(sonidegib)(Odomzo®,以前称为LDE-225)、维莫德吉(vismodegib)(GDC-0449)、格拉斯吉布(glasdegib)(PF-04449913)、伊曲康唑、帕替德吉(patidegib)或他拉德吉(taladegib)；

[0506] • 靶向生长抑素受体的小分子拮抗剂,诸如OPS-201；

[0507] • 靶向鞘氨醇激酶2的小分子抑制剂,诸如奥帕尼布(opaganib)(Yeliva®,ABC294640)；

[0508] • 靶向STAT3的小分子抑制剂,诸如那布卡辛(napabucasin)(BBI-608)；

[0509] • 靶向端锚聚合酶的小分子抑制剂,诸如G007-LK或stenoparib(2X-121(e-

7499))；

[0510] • 靶向TFGBR1的小分子抑制剂,诸如galunisertib、PF-06952229；

[0511] • 靶向胸苷酸合酶的小分子抑制剂,诸如艾地曲塞(idetrexed)(ONX-0801)；

[0512] • 靶向肿瘤蛋白p53的小分子抑制剂,诸如CMG-097；

[0513] • 靶向含缬酪肽的蛋白质的小分子抑制剂,诸如CB-5083；

[0514] • 靶向WT1的小分子抑制剂,诸如ombipepimut-S(DSP-7888)；

[0515] • 靶向腺苷受体的小分子激动剂,诸如那莫诺生(namodenoson)(CF102)；

[0516] • 靶向天冬酰胺酶的小分子激动剂,诸如克瑞他酶(crisantaspase)(Erwinase®)、GRASPA(ERY-001、ERY-ASP)、培戈卡门冬酶(calaspargase pegol)或培门冬酶；

[0517] • 靶向CCAAT增强子结合蛋白α的小分子激动剂,诸如MTL-501；

[0518] • 靶向细胞色素P450家族的小分子激动剂,诸如米托坦；

[0519] • 靶向DExD/H盒解旋酶58的小分子激动剂,诸如RGT-100；

[0520] • 靶向GNRHR的小分子激动剂,诸如醋酸亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林缓释贮库(ATRIGEL)、双羟萘酸曲普瑞林或醋酸戈舍瑞林；

[0521] • 靶向GRB2的小分子激动剂,诸如普瑞柏生(prexigebersen)(BP1001)；

[0522] • 靶向NFE2L2的小分子激动剂,诸如奥马索龙(omaveloxolone)(RTA-408)；

[0523] • 靶向NOD2的小分子激动剂,诸如米法莫肽(脂质体)；

[0524] • 靶向RAR相关孤儿受体γ的小分子激动剂,诸如辛特罗格(LYC-55716)；

[0525] • 靶向视黄酸受体(RAR)的小分子激动剂,诸如维甲酸；

[0526] • 靶向STING1的小分子激动剂,诸如ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、环状-GAMP(cGAMP)或环状-二-AMP；

[0527] • 靶向甲状腺激素受体β的小分子激动剂,诸如左甲状腺素钠；

[0528] • 靶向肿瘤坏死因子的小分子激动剂,诸如他索纳明；

[0529] • 靶向含杆状病毒IAP重复序列蛋白5的反义药剂,诸如EZN-3042；

[0530] • 靶向GRB2的反义药剂,诸如普瑞柏生(prexigebersen)；

[0531] • 靶向热休克蛋白27的反义药剂,诸如apatorsen；

[0532] • 靶向STAT3的反义药剂,诸如丹伐特生(danvatirsen)(IONIS-STAT3-2.5Rx)；

[0533] • 靶向C-C基序趋化因子受体的基因疗法,诸如SB-728-T；

[0534] • 靶向白介素的基因疗法,诸如EGENE-001、tavokinogene telseplasmid、诺格白介素α(nogapendekin alfa)(ALT-803)、NKTR-255、NIZ-985(hetIL-15)、SAR441000或MDNA-55；

[0535] • 靶向claudin 18的抗体,诸如克劳迪单抗(claudiximab)；

[0536] • 靶向丛生蛋白的抗体,诸如AB-16B5；

[0537] • 靶向补体成分的抗体,诸如瑞利珠单抗(ravulizumab)(ALXN-1210)；

[0538] • 靶向C-X-C基序趋化因子配体的抗体,诸如BMS-986253(HuMax-Inflam)；

[0539] • 靶向δ样经典Notch配体4(DLL4)的抗体,诸如登赛珠单抗(demcizumab)、纳维西单抗(DLL4/VEGF)；

[0540] • 靶向EPH受体A3的抗体,诸如非巴珠单抗(fibatuzumab)(KB-004)；

[0541] • 靶向上皮细胞粘附分子的抗体,诸如莫奥妥珠单抗(oportuzumabmonatox)(VB4-845);

[0542] • 靶向成纤维细胞生长因子的抗体,诸如GAL-F2、B-701(沃凡妥单抗(vofatamab));

[0543] • 靶向肝细胞生长因子的抗体,诸如MP-0250;

[0544] • 靶向白介素的抗体,诸如卡那奴单抗(canakinumab)(ACZ885)、吉伏珠单抗(gevokizumab)(VPM087)、CJM-112、古塞库单抗(guselkumab)、塔妥珠单抗(talacotuzumab)(JNJ-56022473)、司妥昔单抗或托珠单抗;

[0545] • 靶向LRRC15的抗体,诸如ABBV-085或古妥珠单抗(cusatuzumab)(ARGX-110);

[0546] • 靶向间皮素的抗体,诸如BMS-986148、SEL-403或抗MSLN-MMAE;

[0547] • 靶向肌肉生长抑制素的抗体,诸如兰洛珠单抗(landogrozumab);

[0548] • 靶向notch受体的抗体,诸如他瑞妥单抗(tarextumab);

[0549] • 靶向TGFB1(TGFb1)的抗体,诸如SAR439459、ABBV-151、NIS793、SRK-181、XOMA089或在WO2019103203中所公开的化合物;

[0550] • 靶向fms相关受体酪氨酸激酶的疫苗,诸如HLA-A2402/HLA-A0201限制性表位肽疫苗;

[0551] • 靶向热休克蛋白27的疫苗,诸如PSV-AML(PhosphoSynVax);

[0552] • 靶向PD-L1的疫苗,诸如IO-120+IO-103(PD-L1/PD-L2疫苗)或IO-103;

[0553] • 靶向肿瘤蛋白p53的疫苗,诸如MVA-p53;

[0554] • 靶向WT1的疫苗,诸如WT-1类似物肽疫苗(WT1-CTL);

[0555] • 靶向含杆状病毒IAP重复序列蛋白5的细胞疗法,诸如肿瘤裂解物/MUC1/生存素PepTivator负载树突细胞疫苗;

[0556] • 靶向碳酸酐酶的细胞疗法,诸如DC-Ad-GMCAIX;

[0557] • 靶向C-C基序趋化因子受体的细胞疗法,诸如CCR5-SBC-728-HSPC;

[0558] • 靶向叶酸水解酶1的细胞疗法,诸如CIK-CAR.PSMA或CART-PSMA-TGFβRDN;

[0559] • 靶向GSTP1的细胞疗法,诸如CPG3-CAR(GLYCAR);

[0560] • 靶向HLA-A的细胞疗法,诸如FH-MCVA2TCR或NeoTCR-P1;

[0561] • 靶向白介素的细胞疗法,诸如CST-101;

[0562] • 靶向KRAS的细胞疗法,诸如抗KRAS G12D mTCR PBL;

[0563] • 靶向MET的细胞疗法,诸如抗cMet RNA CAR T;

[0564] • 靶向MUC16的细胞疗法,诸如JCAR-020;

[0565] • 靶向PD-1的细胞疗法,诸如PD-1敲除T细胞疗法(食管癌/NSCLC);

[0566] • 靶向PRAME的细胞疗法,诸如BPX-701;

[0567] • 靶向转化蛋白E7的细胞疗法,诸如KITE-439;

[0568] • 靶向WT1的细胞疗法,诸如WT1-CTL、ASP-7517或JTCR-016。

[0569] 例示的联合疗法

[0570] 淋巴瘤或白血病联合疗法

[0571] 一些化学治疗剂适用于治疗淋巴瘤或白血病。这些药剂包括阿地白介素、阿沃西地(alvocidib)、三水合阿米福司汀、氨基喜树碱、抗瘤酮A10、抗瘤酮AS2-1、抗胸腺细胞球

蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白抑制剂ABT-263、β阿理新(beta alethine)、BMS-345541、硼替佐米(VELCADE®)、硼替佐米(VELCADE®、PS-341)、苔藓抑素1、布舒凡(bulsulfan)、坎帕斯(campath)-1H、卡铂、卡非佐米(Kyprolis®)、卡莫司汀、乙酸卡泊芬净、CC-5103、苯丁酸氮芥、CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、姜黄素、CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、环磷酰胺、环孢霉素、阿糖胞苷、地尼白介素(denileukin diftitox)、地塞米松、多西他赛、尾海兔素10、多柔比星、盐酸多柔比星、DT-PACE(地塞米松、沙利度胺、顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷)、恩扎妥林、阿法依泊汀、依托泊苷、依维莫司(RAD001)、FCM(氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌)、FCR(氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗)、芬维A胺、非格司亭、夫拉平度(flavopiridol)、氟达拉滨、FR(氟达拉滨和利妥昔单抗)、格尔德霉素(17AAG)、hyperCVAD(超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松、甲氨蝶呤和阿糖胞苷)、ICE(异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷)、异环磷酰胺、盐酸伊立替康、干扰素α-2b、伊沙匹隆、来那度胺(REVLIMID®,CC-5013)、淋巴因子活化杀伤细胞、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥和泼尼松龙)、美法仑、美司钠、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、莫特沙芬钆、麦考酚酸莫酯、奈拉滨、奥巴克拉(obatoclax)(GX15-070)、奥利默森(oblimersen)、乙酸奥曲肽、ω-3脂肪酸、Omr-IgG-am(WNIG,Omrix)、奥沙利铂、紫杉醇、帕布昔利布(PD0332991)、乙二醇化非格司亭、乙二醇化脂质体盐酸多柔比星、哌立福辛、泼尼松龙、泼尼松、重组flt3配体、重组人血小板生成素、重组干扰素α、重组白介素-11、重组白介素-12、利妥昔单抗、R-CHOP(利妥昔单抗和CHOP)、R-CVP(利妥昔单抗和CVP)、R-FCM(利妥昔单抗和FCM)、R-ICE(利妥昔单抗和ICE)和R-MCP(利妥昔单抗和MCP)、罗斯科维汀(R-roscovitine)(塞利西利布(seliciclib),CYC202)、沙格司亭、柠檬酸西地那非、辛伐他汀、西罗莫司、苯乙烯基砜、他克莫司、坦螺旋霉素(tanespimycin)、替西罗莫司(CCI-779)、沙利度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、噻替哌、替吡法尼、长春新碱、硫酸长春新碱、二酒石酸长春瑞滨、SAHA(辛二酰苯胺异羟肟酸或辛二酰、苯胺和异羟肟酸)、维莫非尼(Zelboraf®)、维奈托克(ABT-199)。

[0572] 一种改良方法是放射免疫疗法,其中单克隆抗体与放射性同位素颗粒(诸如铟-111、钇-90和碘-131)组合。联合疗法的示例包括但不限于碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)、钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN®)和BEXXAR®与CHOP。

[0573] 可将上述疗法用干细胞移植或治疗补充或者与干细胞移植或治疗组合。治疗程序包括外周血干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体疗法、生物疗法、酶抑制剂疗法、全身辐照、干细胞输注、具有干细胞支持的骨髓消融、体外处理的外周血干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、低LET钴-60γ射线疗法、博来霉素、常规外科手术、放射疗法和非清髓性异基因造血干细胞移植。

[0574] 非霍奇金淋巴瘤联合疗法

[0575] 非霍奇金淋巴瘤(NHL)(尤其是B细胞来源的那些)的治疗包括使用单克隆抗体、标准化学疗法方法(例如CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、FCM(氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌)、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥、泼尼松龙),所有任选地包括利妥昔单抗(R)等)、放射免疫疗法以及它们的组合,尤其是抗体疗法与化学疗法的整合。

[0576] 用于治疗NHL/B细胞癌症的未缀合单克隆抗体的示例包括利妥昔单抗、阿仑单抗、人或人源化抗CD20抗体、鲁米昔单抗(lumiliximab)、抗TNF相关细胞凋亡诱导配体(抗TRAIL)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、加利昔单抗(galiximab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、SGN-40和抗CD74。

[0577] 用于治疗NHL/B细胞癌症的实验抗体药剂的示例包括奥法木单抗(ofatumumab)、ha20、PRO131921、阿仑单抗、加利昔单抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠单抗、鲁米昔单抗、阿泊珠单抗(apolizumab)、米拉妥珠单抗(milatuzumab)和贝伐珠单抗。

[0578] NHL/B细胞癌症的化学疗法的标准方案的示例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、R-FCM、R-CVP和R MCP。

[0579] NHL/B细胞癌症的放射免疫疗法的示例包括钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN®)和碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)。

[0580] 套细胞淋巴瘤联合疗法

[0581] 套细胞淋巴瘤(MCL)的治疗性治疗包括组合化学疗法,诸如CHOP、hyperCVAD和FCM。这些方案也可以用单克隆抗体利妥昔单抗补充以形成联合疗法R-CHOP、hyperCVAD-R和R-FCM。上述疗法中的任一种可与干细胞移植或ICE组合以治疗MCL。

[0582] 治疗MCL的替代方法是免疫疗法。一种免疫疗法使用单克隆抗体如利妥昔单抗。另一种使用癌症疫苗,诸如GTOP-99,这些癌症疫苗基于个体患者肿瘤的基因构成。

[0583] 治疗MCL的改良方法是放射免疫疗法,其中将单克隆抗体与放射性同位素颗粒(诸如碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)和钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN®)组合。在另一个示例中,BEXXAR®用于与CHOP顺序治疗。

[0584] 治疗MCL的其他方法包括自体干细胞移植联合高剂量化学疗法、施用蛋白酶体抑制剂诸如硼替佐米(VELCADE®或PS-341)或施用抗血管生成剂诸如沙利度胺,尤其是与利妥昔单抗组合。

[0585] 另一种治疗方法是与其他化学治疗剂组合施用导致Bcl-2蛋白降解并增加癌细胞对化学疗法(诸如奥利默森)的敏感性的药物。

[0586] 另一种治疗方法包括施用可以导致对细胞生长的抑制甚至细胞死亡的mTOR抑制剂。非限制性示例为西罗莫司、替西罗莫司(TORISEL®、CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309(比拉利西布(bimiralisib))、沃塔西布(voxtalisib)、GSK-2126458以及与RITUXAN®、VELCADE®或其他化学治疗剂组合的替西罗莫司。

[0587] 已经公开了其他最近的MCL疗法。此类示例包括夫拉平度、帕博西尼(PD0332991)、R-罗斯科维汀(塞利西利布、CYC202)、苯乙烯基砜、奥巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受体DR4和DR5抗体、替西罗莫司(TORISEL®、CCl-779)、依维莫司(RAD001)、BMS-345541、姜黄素、SAHA、沙利度胺、来那度胺(REVLIMID®、CC-5013)和格尔德霉素(17AAG)。

[0588] 华氏巨球蛋白血症联合疗法

[0589] 用于治疗华氏巨球蛋白血症(WM)的治疗剂包括阿地白介素、阿仑单抗、阿伏昔地、阿米福汀三水合物、氨基喜树碱、抗瘤酮A10、抗瘤酮AS2-1、抗胸腺细胞球蛋白、三氧化二

砷、自体人肿瘤来源的HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白抑制剂ABT-263、β-阿理新、硼替佐米(VELCADE®)、苔藓虫素1、布舒凡、坎帕斯-1H、卡铂、卡莫司汀、醋酸卡泊芬净、CC-5103、顺铂、氯法拉滨、环磷酰胺、环孢霉素、阿糖胞苷、地尼白介素、地塞米松、多西他塞、尾海兔素10、盐酸多柔比星、DT-PACE、恩扎妥林、阿法依泊汀、依帕珠单抗(hLL2-抗-CD22人源化抗体)、依托泊苷、依维莫司、芬维A胺、非格司亭、氟达拉滨、依鲁替尼、异磷酰胺、铟-111单克隆抗体MN-14、碘-131托西莫单抗、盐酸伊立替康、伊沙匹隆、淋巴因子活化的杀伤细胞、美法仑、美司钠、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、单克隆抗体CD19(诸如tisagenlecleucel-T、CART-19、CTL-019)、单克隆抗体CD20、莫特沙芬钆、麦考酚酸莫酯、奈拉滨、奥利默森、醋酸奥曲肽、Ω-3脂肪酸、奥沙利铂、紫杉醇、培非格司亭、PEG化脂质体盐酸多柔比星、喷司他丁、派瑞弗辛、泼尼松、重组flt3配体、重组人血小板生成素、重组干扰素α、重组白介素-11、重组白介素-12、利妥昔单抗、沙格司亭、柠檬酸西地那非(VIAGRA®)、辛伐他汀、西罗莫司、他克莫司、坦螺旋霉素、沙利度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、噻替哌、替吡法尼、托西莫单抗、优库路单抗(ulocuplumab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、硫酸长春新碱、二酒石酸长春瑞滨、伏立诺他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1类似肽疫苗、钇-90替伊莫单抗、钇-90人源化依帕珠单抗以及它们的任何组合。

[0590] 用于治疗WM的治疗程序的示例包括外周血干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体疗法、生物疗法、酶抑制剂疗法、全身辐照、干细胞输注、干细胞支持下进行骨髓消融、经体外处理的外周血干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、低LET钴-60γ射线疗法、博来霉素、常规外科手术、放射疗法和非骨髓消融性同种异体造血干细胞移植。

[0591] 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)联合疗法

[0592] 用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的治疗剂包括环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、抗CD20单克隆抗体、依托泊苷、博来霉素、针对WM列出的许多药剂,以及它们的任何组合,诸如ICE和RICE。在一些实施方案中,用于治疗DLBCL的治疗剂包括利妥昔单抗(Rituxan®)、环磷酰胺、盐酸多柔比星(羟基柔红霉素)、硫酸长春新碱(Oncovin®)、泼尼松、苯达莫司汀、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷、依鲁替尼、波拉妥珠单抗维多汀piiq、苯达莫司汀、库潘尼西、来那度胺(Revlimid®)、地塞米松、阿糖胞苷、顺铂、Yescarta®、Kymriah®、Polivy®(波拉妥珠单抗维多汀)、BR(苯达莫司汀(Treanda®))、吉西他滨、奥沙利钼(oxiplatin)、奥沙利铂、他法西他单抗、波拉妥珠单抗、环磷酰胺、或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗DLBCL的治疗剂包括R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+盐酸多柔比星(羟基柔红霉素)+硫酸长春新碱(Oncovin®)+泼尼松)、利妥昔单抗+苯达莫司汀、R-ICE(利妥昔单抗+异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)、利妥昔单抗+来那度胺、R-DHAP(利妥昔单抗+地塞米松+高剂量阿糖胞苷(Ara C)+顺铂)、Polivy®(波拉妥珠单抗维多汀)+BR(苯达莫司汀(Treanda®)和利妥昔单抗(Rituxan®)、R-GemOx(吉西他滨+奥沙利铂+利妥昔单抗)、Tafa-Len(他法西他单抗+来那度胺)、他法西他单抗+Revlimid®、波拉妥珠单抗+苯达莫司汀、吉西他滨+奥沙利铂、R-EPOCH(利妥昔单抗+磷酸依托泊苷+泼尼松+硫酸长春新碱(Oncovin®)+环磷酰胺+盐酸阿霉素(羟基柔红霉素))或CHOP(环磷酰胺+盐酸阿

霉素(羟基柔红霉素)+硫酸长春新碱(Oncovin®)+泼尼松)。在一些实施方案中,用于治疗DLBCL的治疗剂包括他法西他单抗、格菲妥单抗(glofitamab)、艾可瑞妥单抗(epcoritamab)、Lonca-T(替朗妥昔单抗特斯林)、Debio-1562、波拉妥珠单抗、Yescarta、JCAR017、ADCT-402、本妥昔单抗维多汀、MT-3724、奥尼妥单抗、Auto-03、Allo-501A或TAK-007。

[0593] 慢性淋巴细胞白血病联合疗法

[0594] 用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的治疗剂包括苯丁酸氮芥、环磷酰胺、氟达拉滨、喷司他丁、克拉屈滨、多柔比星、长春新碱、泼尼松、泼尼松龙、阿仑单抗、针对WM列出的许多药剂以及组合化学疗法和化学免疫疗法,包括以下常见组合方案:CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR和FR。

[0595] 高风险骨髓增生异常综合征(HR MDS)联合疗法

[0596] 用于治疗HR MDS的治疗剂包括阿扎胞苷(Vidaza®)、地西他滨(Dacogen®)、来那度胺(Revlimid®)、阿糖胞苷、伊达比星、柔红霉素以及它们的组合。在一些实施方案中,组合包括阿糖胞苷+柔红霉素和阿糖胞苷+伊达比星。在一些实施方案中,用于治疗HR MDS的治疗剂包括佩沃尼司他、维奈托克、萨巴托利单抗、瓜地他滨、利戈替布、艾伏尼布、恩西地平、塞利尼索、BGB324、DSP-7888或SNS-301。

[0597] 低风险骨髓增生异常综合征(LR MDS)联合疗法

[0598] 用于治疗LR MDS的治疗剂包括来那度胺、氮杂胞苷以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗LR MDS的治疗剂包括诺得司他(roxadustat)、罗特西普(luspatercept)、伊美司他、LB-100或利戈替布。

[0599] 急性髓样白血病(AML)联合疗法

[0600] 用于治疗AML的治疗剂包括阿糖胞苷、伊达比星、柔红霉素、米哚妥林(Rydapt®)、维奈托克、阿扎胞苷、依维替尼(ivasidenib)、吉瑞替尼、恩西地平、低剂量阿糖胞苷(LoDAC)、米托蒽醌、氟达拉滨、粒细胞集落刺激因子、伊达比星、吉瑞替尼(Xospata®)、恩西地平(Idhifa®)、艾伏尼布(Tibsovo®)、地西他滨(Dacogen®)、米托蒽醌、依托泊苷、吉妥珠单抗奥唑米星(Mylotarg®)、格拉斯吉布(Daurismo®)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗AML的治疗剂包括FLAG-Ida(氟达拉滨、阿糖胞苷(Ara-C)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和伊达比星)、阿糖胞苷+伊达比星、阿糖胞苷+柔红霉素+米哚妥林、维奈托克+阿扎胞苷、阿糖胞苷+柔红霉素或MEC(米托蒽醌、依托泊苷和阿糖胞苷)。在一些实施方案中,用于治疗AML的治疗剂包括佩沃尼司他、维奈托克、萨巴托利单抗、eprenetapopt或来佐利单抗。

[0601] 多发性骨髓瘤(MM)联合疗法

[0602] 用于治疗MM的治疗剂包括来那度胺、硼替佐米、地塞米松、达雷木单抗(Darzalex®)、泊马度胺、环磷酰胺、卡非佐米(Kyprolis®)、埃罗妥珠单抗(Empliciti)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗MM的治疗剂包括RVS(来那度胺+硼替佐米+地塞米松)、RevDex(来那度胺加地塞米松)、CYBORD(环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松)、Vel/Dex(硼替佐米加地塞米松)或PomDex(泊马度胺+低剂量地塞米松)。在一些实施

方案中,用于治疗MM的治疗剂包括JCARH125、TAK-573、贝兰他单抗莫福汀、ide-cel(CAR-T)。

[0603] 乳腺癌联合疗法

[0604] 用于治疗乳腺癌的治疗剂包括白蛋白结合的紫杉醇、阿那曲唑、阿替利珠单抗、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、表柔比星、依维莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟维司群、吉西他滨、伊沙匹隆、拉帕替尼、来曲唑、甲氨蝶呤、米托蒽醌、紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星、帕妥珠单抗、他莫昔芬、托瑞米芬、曲妥珠单抗、长春瑞滨以及它们的任何组合。在一些实施方案中,用于治疗乳腺癌(例如,HR+/-/HER2+/-)的治疗剂包括曲妥珠单抗(Herceptin®)、帕妥珠单抗(Perjeta®)、多西他赛、卡铂、帕博西利(Ibrance®)、来曲唑、曲妥珠单抗-美坦新(Kadcyla®)、氟维司群(Faslodex®)、奥拉帕尼(Lynparza®)、艾瑞布林、妥卡替尼、卡培他滨、拉帕替尼、依维莫司(Afinitor®)、依西美坦、甲磺酸艾瑞布林(Halaven®)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗乳腺癌的治疗剂包括曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛、曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛+卡铂、帕博西利+来曲唑、妥卡替尼+卡培他滨、拉帕替尼+卡培他滨、帕博西利+氟维司群或依维莫司+依西美坦。在一些实施方案中,用于治疗乳腺癌的治疗剂包括曲妥珠单抗-德鲁替康、达托波坦单抗德鲁替康(DS-1062)、恩夫图单抗维多汀(Padcev®)、巴利沙福肽(balixafortide)、艾拉司群或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗乳腺癌的治疗剂包括巴利沙福肽+艾瑞布林。

[0605] 三阴性乳腺癌(TNBC)联合疗法

[0606] 用于治疗TNBC的治疗剂包括阿替利珠单抗、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、表柔比星、氟尿嘧啶、紫杉醇以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗TNBC的治疗剂包括奥拉帕尼(Lynparza®)、阿替利珠单抗(Tecentriq®)、紫杉醇(Abraxane®)、艾瑞布林、贝伐珠单抗Avastin、卡铂、吉西他滨、甲磺酸艾瑞布林(Halaven®)、沙西妥珠单抗戈维替康(Trodelvy®)、帕博利珠单抗(Keytruda®)、顺铂、阿霉素、表柔比星或它们的组合。在一些实施方案中,治疗TNBC的治疗剂包括阿替利珠单抗+紫杉醇、贝伐珠单抗+紫杉醇、卡铂+紫杉醇、卡铂+吉西他滨或紫杉醇+吉西他滨。在一些实施方案中,用于治疗TNBC的治疗剂包括eryaspase、卡帕塞替尼、阿博利西布、芦卡帕尼+纳武单抗、阿替利珠单抗+紫杉醇+吉西他滨+卡培他滨+卡铂、帕他色替+紫杉醇、拉地妥珠单抗维多汀+帕博利珠单抗、度伐利尤单抗+DS-8201a、曲拉西利+吉西他滨+卡铂。在一些实施方案中,用于治疗TNBC的治疗剂包括曲妥珠单抗-德鲁替康(Enhertu®)、达托波坦单抗德鲁替康(DS-1062)、恩夫图单抗维多汀(Padcev®)、巴利沙福肽、adagloxad simolenin、nelipepimut-s(NeuVax®)、纳武单抗(Opdivo®)、芦卡帕尼、特瑞普利单抗(Tuoyi®)、卡瑞利珠单抗、卡帕塞替尼、度伐利尤单抗(Imfinzi®)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗TNBC的治疗剂包括纳武单抗+芦卡帕尼、贝伐珠单抗(Avastin®)+化学疗法、特瑞普利单抗+紫杉醇、特瑞普利单抗+白蛋白结合紫杉醇、卡瑞利

珠单抗+化学疗法、帕博利珠单抗+化学疗法、巴利沙福肽+艾瑞布林、度伐利尤单抗+曲妥珠单抗-德鲁替康、度伐利尤单抗+紫杉醇或卡帕塞替尼+紫杉醇。

[0607] 膀胱癌联合疗法

[0608] 用于治疗膀胱癌的治疗剂包括达托波坦单抗德鲁替康(datopotamab deruxtecan)(DS-1062)、曲妥珠单抗-德鲁替康(trastuzumab deruxtecan)(Enhertu®)、厄达替尼、依格尼西布(eganelisib)、乐伐替尼(lenvatinib)、贝培阿地白介素(bempegaldesleukin)(NKTR-214)或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗膀胱癌的治疗剂包括依格尼西布+纳武单抗、帕博利珠单抗(Keytruda®)+恩夫图单抗维多汀(Padcev®)、纳武单抗+伊匹单抗、度伐利尤单抗+曲美木单抗、乐伐替尼+帕博利珠单抗、恩夫图单抗维多汀(Padcev®)+帕博利珠单抗和贝培阿地白介素(bempegaldesleukin)+纳武单抗。

[0609] 结直肠癌(CRC)联合疗法

[0610] 用于治疗CRC的治疗剂包括贝伐珠单抗、卡培他滨、西妥昔单抗(cetuximab)、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、帕尼单抗(panitumumab)、阿柏西普以及它们的任何组合。在一些实施方案中,用于治疗CRC的治疗剂包括贝伐珠单抗(Avastin®)、甲酰四氢叶酸、5-FU、奥沙利铂(FOLFOX)、帕博利珠单抗(Keytruda®)、FOLFIRI、瑞戈非尼(Stivarga®)、阿柏西普(Zaltrap®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、Lonsurf(Orcantas®)、XELOX、FOLFOXIRI或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗CRC的治疗剂包括贝伐珠单抗+甲酰四氢叶酸+5-FU+奥沙利铂(FOLFOX)、贝伐珠单抗+FOLFIRI、贝伐珠单抗+FOLFOX、阿柏西普+FOLFIRI、西妥昔单抗+FOLFIRI、贝伐珠单抗+XELOX和贝伐珠单抗+FOLFOXIRI。在一些实施方案中,用于治疗CRC的治疗剂包括比美替尼+恩科菲尼(encorafenib)+西妥昔单抗、曲美替尼+达拉菲尼+帕尼单抗、曲妥珠单抗+帕妥珠单抗、那布卡辛+FOLFIRI+贝伐珠单抗、纳武单抗+伊匹单抗。

[0611] 食管和食管胃连接癌联合疗法

[0612] 用于治疗食管和食管胃连接部癌的治疗剂包括卡培他滨、卡铂、顺铂、多西他赛、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、紫杉醇、雷莫芦单抗(ramucirumab)、曲妥珠单抗以及它们的任何组合。在一些实施方案中,用于治疗胃食管连接癌(GEJ)的治疗剂包括赫赛汀、顺铂、5-FU、雷莫芦单抗或紫杉醇。在一些实施方案中,用于治疗GEJ癌的治疗剂包括ALX-148、AO-176或IBI-188。

[0613] 胃癌联合疗法

[0614] 用于治疗胃癌的治疗剂包括卡培他滨、卡铂、顺铂、多西他赛、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素、奥沙利铂、紫杉醇、雷莫芦单抗、曲妥珠单抗以及它们的任何组合。

[0615] 头颈癌联合疗法

[0616] 用于治疗头颈癌的治疗剂包括阿法替尼、博来霉素、卡培他滨、卡铂、西妥昔单抗、顺铂、多西他赛、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、甲氨蝶呤、纳武单抗、紫杉醇、帕博利珠单抗、长春瑞滨以及它们的任何组合。

[0617] 用于治疗头颈鳞状细胞癌(HNSCC)的治疗剂包括帕博利珠单抗、卡铂、5-FU、多西紫杉醇、西妥昔单抗(Erbitux®)、顺铂、纳武单抗(Opdivo®)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗HNSCC的治疗剂包括帕博利珠单抗+卡铂+5-FU、西妥昔单抗+顺铂+5-FU、西妥昔单抗+卡铂+5-FU、顺铂+5-FU和卡铂+5-FU。在一些实施方案中,用于治疗HNSCC的治疗剂包括度伐利尤单抗、度伐利尤单抗+曲美木单抗、纳武单抗+伊匹单抗、rovaluecel、帕博利珠单抗、帕博利珠单抗+艾卡哚司他、GSK3359609+帕博利珠单抗、乐伐替尼+帕博利珠单抗、瑞弗利单抗、瑞弗利单抗+依诺妥珠单抗(enobituzumab)、ADU-S100+帕博利珠单抗、艾卡哚司他+纳武单抗+伊匹单抗/利瑞鲁单抗。

[0618] 非小细胞肺癌联合疗法

[0619] 用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗剂包括阿法替尼、白蛋白结合的紫杉醇、艾乐替尼、阿替利珠单抗、贝伐珠单抗、贝伐珠单抗、卡博替尼、卡铂、顺铂、克唑替尼、达拉菲尼、多西他赛、埃罗替尼、依托泊苷、吉西他滨、纳武单抗、紫杉醇、帕博利珠单抗、培美曲塞、雷莫芦单抗、曲美替尼、曲妥珠单抗、凡德他尼、维莫非尼、长春花碱、长春瑞滨以及它们的任何组合。在一些实施方案中,用于治疗NSCLC的治疗剂包括艾乐替尼(Alecensa®)、达拉菲尼(Tafinlar®)、曲美替尼(Mekinist®)、奥希替尼(Tagrisso®)、恩曲替尼(Tarceva®)、克唑替尼(Xalkori®)、帕博利珠单抗(Keytruda®)、卡铂、培美曲塞(Alimta®)、纳布-紫杉醇(Abraxane®)、雷莫芦单抗(Cyramza®)、多西他赛、贝伐珠单抗(Avastin®)、布加替尼、吉西他滨、顺铂、阿法替尼(Gilotrif®)、纳武单抗(Opdivo®)、吉非替尼(Iressa®)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗NSCLC的治疗剂包括达拉菲尼+曲美替尼、帕博利珠单抗+卡铂+培美曲塞、帕博利珠单抗+卡铂+纳布-紫杉醇、雷莫芦单抗+多西他赛、贝伐珠单抗+卡铂+培美曲塞、帕博利珠单抗+培美曲塞+卡铂、顺铂+培美曲塞、贝伐珠单抗+卡铂+纳布-紫杉醇、顺铂+吉西他滨、纳武单抗+多西他赛、卡铂+培美曲塞、卡铂+纳布-紫杉醇或培美曲塞+顺铂+卡铂。在一些实施方案中,用于NSCLC的治疗剂包括达托波坦单抗德鲁替康(DS-1062)、曲妥珠单抗-德鲁替康(Enhertu®)、恩夫图单抗维多汀(Padcev®)、度伐利尤单抗、卡那奴单抗、西米普利单抗、诺格白介素α、阿维鲁单抗、替瑞利尤单抗、度纳利单抗、维博利单抗、欧司珀利单抗或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗NSCLC的治疗剂包括达托波坦单抗德鲁替康+帕博利珠单抗、达托波坦单抗德鲁替康+度伐利尤单抗、度伐利尤单抗+曲美木单抗、帕博利珠单抗+乐伐替尼+培美曲塞、帕博利珠单抗+奥拉帕尼、诺格白介素α(N-803)+帕博利珠单抗、替瑞利尤单抗+阿替利珠单抗、维博利单抗+帕博利珠单抗或欧司珀利单抗+替雷利珠单抗。

[0620] 小细胞肺癌联合疗法

[0621] 用于治疗小细胞肺癌(SCLC)的治疗剂包括阿替利珠单抗、苯达莫司汀、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、依托泊苷、吉西他滨、伊匹单抗(ipillimumab)、伊立替康、纳武单抗、紫杉醇、替莫唑胺、拓扑替康、长春新碱、长春瑞滨以及它们的任何组合。在一些实施方案中,用于治疗SCLC的治疗剂包括阿替利珠单抗、卡铂、顺铂、依托泊苷、紫杉醇、托泊替康、纳武单抗、度伐利尤单抗、曲拉西利或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗SCLC的治疗剂包括阿替利珠单抗+卡铂+依托泊苷、阿替利珠单抗+卡铂、阿替利珠单抗+依

托泊苷或卡铂+紫杉醇。

[0622] 卵巢癌联合疗法

[0623] 用于治疗卵巢癌的治疗剂包括5-氟尿嘧啶、白蛋白结合的紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、贝伐珠单抗、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、依托泊苷、依西美坦、吉西他滨、异磷酰胺、伊立替康、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、脂质体多柔比星、醋酸甲地孕酮、美法仑、奥拉帕尼、奥沙利铂、紫杉醇、帕唑帕尼、培美曲塞、他莫昔芬、拓扑替康、长春瑞滨以及它们的任何组合。

[0624] 胰腺癌联合疗法

[0625] 用于治疗胰腺癌的治疗剂包括5-FU、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、伊立替康、吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)(Abraxane®)、FOLFIRINOX以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗胰腺癌的治疗剂包括5-FU+甲酰四氢叶酸+奥沙利铂+伊立替康、5-FU+纳米脂质体伊立替康、甲酰四氢叶酸+纳米脂质体伊立替康和吉西他滨+纳布-紫杉醇。

[0626] 前列腺癌联合疗法

[0627] 用于治疗前列腺癌的治疗剂包括恩扎鲁胺(Xtandi®)、亮丙瑞林、三氟尿苷、替吡嘧啶(tipiracil)(Lonsurf)、卡巴他赛、泼尼松、阿比特龙(Zytiga®)、多西他赛、米托蒽醌、比卡鲁胺、LHRH、氟他胺、ADT、萨比扎布林(Veru-111)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗前列腺癌的治疗剂包括恩扎鲁胺+亮丙瑞林、三氟尿苷+替吡嘧啶(Lonsurf)、卡巴他赛+泼尼松、阿比特龙+泼尼松、多西他赛+泼尼松、米托蒽醌+泼尼松、比卡鲁胺+LHRH、氟他胺+LHRH、亮丙瑞林+氟他胺和阿比特龙+泼尼松+ADT。

[0628] 另外的示例性联合疗法

[0629] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种选自以下项的治疗剂一起施用:PI3K抑制剂、Trop-2结合剂、CD47拮抗剂、SIRPα拮抗剂、FLT3R激动剂、PD-1拮抗物、PD-L1拮抗剂、MCL1抑制剂、CCR8结合剂、HPK1拮抗物、DGKα抑制剂、CISH抑制剂、PARP-7抑制剂、Cbl-b抑制剂、KRAS抑制剂(例如,KRAS G12C或G12D抑制剂)、KRAS降解剂、β-连环蛋白降解剂、helios降解剂、CD73抑制剂、腺苷受体拮抗剂、TIGIT拮抗剂、TREM1结合剂、TREM2结合剂、CD137激动剂、GITR结合剂、OX40结合剂和CAR-T细胞疗法。

[0630] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种选自以下项的治疗剂一起施用:PI3Kd抑制剂(例如,艾德拉西布(idealisib))、抗Trop-2抗体药物缀合物(例如,沙西妥珠单抗戈维替康、达托波坦单抗德鲁替康(DS-1062))、抗CD47抗体或CD47阻断剂(例如,莫洛利单抗、DSP-107、AO-176、ALX-148、莱他普利单抗(IBI-188)、来佐利单抗、TTI-621、TTI-622)、抗SIRPα抗体(例如,GS-0189)、FLT3L-Fc融合蛋白(例如,GS-3583)、抗PD-1抗体(帕博利珠单抗、纳武单抗、赛帕利单抗)、小分子PD-L1抑制剂(例如,GS-4224)、抗PD-L1抗体(例如,阿替利珠单抗、阿维鲁单抗)、小分子MCL1抑制剂(例如,GS-9716)、小分子HPK1抑制剂(例如,GS-6451)、HPK1降解剂(PROTAC;例如,ARV-766)、小分子DGKα抑制剂、小分子CD73抑制剂(例如,奎利克鲁司他(AB680))、抗CD73抗体(例如,奥来鲁单抗)、双重A_{2a}/A_{2b}腺苷受体拮抗剂(例如,依曲地南(AB928))、抗TIGIT抗体(例如,替瑞利尤单抗、维博利单抗、度纳利单抗、AB308)、抗TREM1抗体(例如,PY159)、抗TREM2抗体(例如,PY314)、

CD137激动剂(例如,AGEN-2373)、GITR/OX40结合剂(例如,AGEN-1223)和CAR-T细胞疗法(例如,阿基仑赛(axicabtagene ciloleucel)、布瑞基奥仑赛(brexucabtagene autoleucel)、替沙仑赛(tisagenlecleucel))。

[0631] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种选自以下项的治疗剂一起施用:艾德拉西布、沙西妥珠单抗戈维替康、莫洛利单抗、GS-0189、GS-3583、赛帕利单抗、GS-4224、GS-9716、GS-6451、奎利克鲁司他(AB680)、依曲地南(AB928)、度纳利单抗、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、阿基仑赛和布瑞基奥仑赛。

[0632] III.药物组合物

[0633] 虽然活性成分可以单独施用,但是可能优选的是将它们作为药物制剂(组合物)提供。本发明的兽用和人用制剂均包括至少一种如上文所定义的活性成分,连同一种或多种其可接受的载体和任选的其他治疗成分。载体必须是"可接受的",即与制剂的其他成分相容并且对其接受者在生理上无害。

[0634] 这些制剂包括适用于前述施用途径的那些制剂。制剂可方便地以单位剂型提供,并且可通过药学领域熟知的方法中的任一种方法来制备。技术和制剂通常见于Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.,Easton,PA)。此类方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的非活性成分(例如,载体、药物赋形剂等)缔合的步骤。一般来讲,制剂通过将活性成分与液体载体或细分固体载体或两者均匀且紧密地缔合,然后,如果需要,使产品成形来制备。

[0635] 在某些实施方案中,适于口服施用的制剂作为离散单位诸如各自包含预先确定量的活性成分的胶囊、小袋或片剂提供。

[0636] 在某些实施方案中,药物制剂包含本发明的一种或多种化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂和任选的其他治疗剂。含有活性成分的药物制剂可以是适用于预期施用方法的任何形式。例如当用于口服用途时,可制备片剂、含片、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊、糖浆或酏剂。旨在口服使用的组合物可根据本领域已知用于制造药物组合物的任何方法制备,并且此类组合物可包含一种或多种药剂,包括甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以便提供适口的制剂。含有与适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、磷酸钙或磷酸钠;粒化剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或藻酸;粘结剂,诸如纤维素、微晶纤维素、淀粉、明胶或阿拉伯树胶;以及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可为未包衣的或可通过包括微胶囊化在内的已知技术来包衣,以延缓胃肠道中的崩解和吸附,从而在较长周期内提供持续作用。例如,可单独使用或与蜡一起使用延时材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0637] 与非活性成分组合以产生某一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。例如,在一些实施方案中,用于向人口服施用的剂型含有与适当且方便量的载体材料(例如,非活性成分或赋形剂材料)一起配制的约1mg至1000mg的活性材料。在某些实施方案中,载体材料在总组合物的约5%至约95%(重量:重量)之间变化。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物含有约1mg至800mg、1mg至600mg、1mg至400mg、1mg至200mg、1mg至100mg或1mg至50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,

本文所述的药物组合物含有不超过约400mg的式I化合物。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物含有约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0638] 应当理解,除了上文特别提及的成分之外,本文公开的制剂可包括与所讨论的制剂类型相关的本领域常规的其他药剂,例如那些适于口服施用的试剂可包括调味剂。

[0639] 还提供了兽药组合物,这些兽药组合物包含至少一种如上定义的活性成分以及兽药载体。

[0640] 兽药载体是可用于施用组合物的材料,并且可以是固体、液体或气体材料,它们在其他方面是惰性的或兽药领域可接受的并且与活性成分相容。这些兽药组合物可口服、经肠胃外或任何其他所需途径施用。

[0641] 活性成分的有效剂量至少取决于所治疗病症的性质、毒性、化合物是否用于预防(低剂量)、递送方法和药物制剂,并且将由临床医生使用常规剂量递增研究来确定。

[0642] IV.施用途径

[0643] 通过适合于待治疗病症的任何途径施用式I的一种或多种化合物(本文称为活性成分)或其药学上可接受的盐。合适的途径包括口服、直肠、鼻腔、局部(包括颊和舌下)、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、真皮内、鞘内和硬膜外)等。应当理解,优选的途径可随例如接受者的条件而改变。本发明化合物的优点是它们是口服生物可利用的并且可以口服给药。因此,在一个实施方案中,本文所述的药物组合物是口服剂型。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物是口服固体剂型。

[0644] 制剂实施例1

[0645] 制备含有以下成分的硬明胶胶囊:

[0646]

成分	量(mg/胶囊)
活性成分	30.0
淀粉	305.0
硬脂酸镁	5.0

[0647] 将上述成分混合并填充到硬明胶胶囊中。

[0648] 制剂实施例2

[0649] 使用以下成分制备片剂配方:

[0650]

成分	量(mg/片)
活性成分	25.0
微晶纤维素	200.0
胶体二氧化硅	10.0
硬脂酸	5.0

[0651] 将组分掺混并压制形成片剂。

[0652] 制剂实施例3

[0653] 制备含有以下组分的干粉吸入器制剂:

[0654] 成分	重量%
[0655] 活性成分	5
[0656] 乳糖	95

[0657] 将活性成分与乳糖混合,并将混合物添加到干粉吸入器具中。

[0658] 制剂实施例4

[0659] 各含30mg活性成分的片剂制备如下:

[0660]

成分	量（mg/片）
活性成分	30.0mg
淀粉	45.0mg
微晶纤维素	35.0mg
聚乙烯吡咯烷酮（呈10%的无菌水溶液）	4.0mg
羧甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
滑石	1.0mg
总量	120mg

[0661] 使活性成分、淀粉和纤维素通过20目美国筛并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得粉末混合,然后使其通过16目美国筛。将这样制备的颗粒在50℃至60℃处干燥并通过16目美国筛。然后将先前通过30目美国筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石添加到颗粒中,颗粒混合后,在压片机上压制得到片剂,每片重120mg。

[0662] 制剂实施例5

[0663] 如下制备各含25mg活性成分的栓剂:

[0664]

成分	量
[0665] 活性成分	25mg
[0666] 饱和脂肪酸甘油酯至	2,000mg

[0667] 使活性成分通过60目美国筛并悬浮在先前使用所需最小热量熔融的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倒入标称容量2.0g的栓剂模具中并使其冷却。

[0668] 制剂实施例6

[0669] 如下制备每5.0mL剂量各含50mg活性成分的悬浮液:

[0670]

成分	量
活性成分	50.0mg
黄原胶	4.0mg
羧甲基纤维素钠（11%）	
微晶纤维素（89%）	50.0mg
蔗糖	1.75g
苯甲酸钠	10.0mg
调味剂和着色剂	q.v.
纯净水至	5.0mL

[0671] 将活性成分、蔗糖和黄原胶掺混,通过10目美国筛,然后与先前制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠在水中的溶液混合。将苯甲酸钠、调味剂和着色剂用一些水稀释并且边搅拌边添加。然后添加足够的水以产生所需体积。

[0672] 制剂实施例7

[0673] 皮下制剂可如下制备:

[0674] 成分 量

[0675] 活性成分 5.0mg

[0676] 玉米油 1.0mL

[0677] 制剂实施例8

[0678] 制备具有以下组成的可注射制备物：

[0679]

成分	量
活性成分	2.0mg/mL
甘露醇，USP	50mg/mL
葡糖酸，USP	q.s.（pH 5-6）
水（蒸馏的、无菌的）	q.s.达到 1.0mL

[0680] 氮气，NF q.s.

[0681] 制剂实施例9

[0682] 制备具有以下组成的局部制备物：

[0683]

成分	克
活性成分	0.2-10
司盘（Span）60	2.0
吐温（Tween）60	2.0
矿物油	5.0
矿脂	0.10
对羟基苯甲酸甲酯	0.15
对羟基苯甲酸丙酯	0.05
BHA（丁基化羟基苯甲醚）	0.01
水	q.s.至 100

[0684] 将除了水以外的所有上述成分组合并且边搅拌边加热至60℃。然后边剧烈搅拌边添加足量的60℃的水以将成分乳化，然后添加适量水。100g

[0685] 制剂实施例10

[0686] 持续释放组合物

[0687]

成分	重量范围%
活性成分	50-95
微晶纤维素（填料）	1-35
甲基丙烯酸共聚物	1-35
氢氧化钠	0.1-1.0
羟丙基甲基纤维素	0.5-5.0
硬脂酸镁	0.5-5.0

[0688] 本公开的持续释放制剂可以如下制备：将化合物和pH依赖性粘合剂以及任何任选的赋形剂充分混合（干混）。然后在喷射到掺混粉末中的强碱水溶液的存在下，将干混的混合物制粒。将颗粒干燥、过筛、与任选的润滑剂（诸如滑石或硬脂酸镁）混合并压制成片剂。优选的强碱水溶液是碱金属氢氧化物诸如氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化钠在水中的溶液（任选含有至多25％的水混溶性溶剂诸如低级醇）。所得片剂可用任选的成膜剂包衣，用

于鉴别、掩味目的和改善吞咽的容易度。成膜剂通常将以片剂重量的2%至4%范围内的量存在。合适的成膜剂是本领域熟知的,包括羟丙基甲基纤维素、阳离子甲基丙烯酸酯共聚物(甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯/甲基丙烯酸甲基-丁基酯共聚物-Eudragit® E-Röhm. Pharma)等。这些成膜剂可以任选地含有着色剂、增塑剂和其他补充成分。

[0689] 压缩片剂优选具有足以承受8Kp压缩的硬度。片剂大小将主要取决于片剂中化合物的量。片剂将包含300mg至1100mg化合物游离碱。优选地,片剂将包含400mg-600mg、650mg-850mg和900mg-1100mg的量的化合物游离碱。

[0690] 为了影响溶解速率,控制含有化合物的粉末被湿混的时间。优选地,总粉末混合时间,即粉末暴露于氢氧化钠溶液的时间,将在1分钟至10分钟并且优选2分钟至5分钟的范围。制粒后,将颗粒从制粒机中取出并置于流化床干燥器中以在约60℃下干燥。

[0691] 制剂实施例11

[0692] 使用以下成分制备片剂配方:

[0693]

成分	量(mg/片)
活性成分	300.0
微晶纤维素	100.0
胶体二氧化硅	10.0
硬脂酸	5.0

[0694] 将组分掺混并压制形成片剂。

[0695] IV.缩写和缩略语列表

	缩写	含义
[0696]		
[0697]	℃	摄氏度
[0698]	Ac	乙酰基
[0699]	AD-H	己二酸二酰肼
[0700]	ADP	腺苷二磷酸
[0701]	aq.	水溶液
[0702]	ATP	腺苷三磷酸
[0703]	D	双峰
[0704]	DCM	二氯甲烷
[0705]	dd	双二重峰
[0706]	ddd	双双二重峰
[0707]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0708]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺(Hünig碱)
[0709]	DMA	二甲基乙酰胺
[0710]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0711]	DMF	二甲基甲酰胺
[0712]	DMP	戴斯-马丁过碘烷
[0713]	DMSO	二甲基亚砜
[0714]	Dt	双峰-三重峰

[0715]	EC_{50}	半最大有效浓度
[0716]	EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
[0717]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0718]	Eq	当量
[0719]	ES/MS	电喷质谱
[0720]	Et	乙基
[0721]	EtOAc	乙酸乙酯
[0722]	EtOH	乙醇(乙基醇)
[0723]	FBS	胎牛血清
[0724]	G	克
[0725]	h	小时
[0726]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐
[0727]	HEPES	2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸
[0728]	HCl	盐酸
[0729]	HOAc	乙酸
[0730]	HPLC	高效液相色谱法
[0731]	Hrs	小时
[0732]	Hz	赫兹
[0733]	IC_{50}	半最大抑制浓度
[0734]	i-pr	异丙基
[0735]	Isolute®	聚苯乙烯-二乙烯基苯共聚物
[0736]	J	耦合常数(MHz)
[0737]	LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
[0738]	LiOH	氢氧化锂
[0739]	LiI	碘化锂
[0740]	M	摩尔
[0741]	M	多重峰
[0742]	M+	质量峰
[0743]	M+H+	质量峰加氢
[0744]	Me	甲基
[0745]	MeCN	乙腈
[0746]	MeOH	甲醇(甲基醇)
[0747]	Me_6Sn_2	六甲基二锡烷(六甲基二锡)
[0748]	Mg	毫克
[0749]	$MgSO_4$	硫酸镁
[0750]	MHz	兆赫
[0751]	Min	分钟
[0752]	ml/mL	毫升

[0753]	mM	毫摩尔
[0754]	Mmol	毫摩尔
[0755]	$NaHCO_3$	碳酸氢钠
[0756]	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
[0757]	n-	正常
[0758]	nBu/Bu	正-丁基(正丁基)
[0759]	NaH	氢化钠
[0760]	$NaHCO_3$	碳酸氢钠
[0761]	nL	纳升
[0762]	Nm	纳米
[0763]	NMP	1-甲基吡咯烷-2-酮
[0764]	NMR	核磁共振
[0765]	Ph	苯基
[0766]	psi	磅/平方英寸
[0767]	Q	四重峰
[0768]	q.s.	足以实现所述功能的量
[0769]	rac-BINAP Pd G3	甲磺酸[2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘](2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)
[0770]	RP	反相
[0771]	Rt	室温
[0772]	RuPhos®	甲磺酸-2'-甲基氨基-1,1'-联苯-2-基-环钯第4代
[0773]	S	单峰
[0774]	T	三重峰
[0775]	t-BuBrettPhos Pd G3	2-(二-叔丁基膦基)-2′,4′,6′-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]甲磺酸钯(II)
[0776]	TEA	三甲胺
[0777]	THF	四氢呋喃
[0778]	TFA	三氟乙酸
[0779]	XPhos PdG4®	二环已基-[2-[2,4,6-三(丙-2-基)苯基]苯基]膦;甲磺酸;N-甲基-2-苯基苯胺;钯

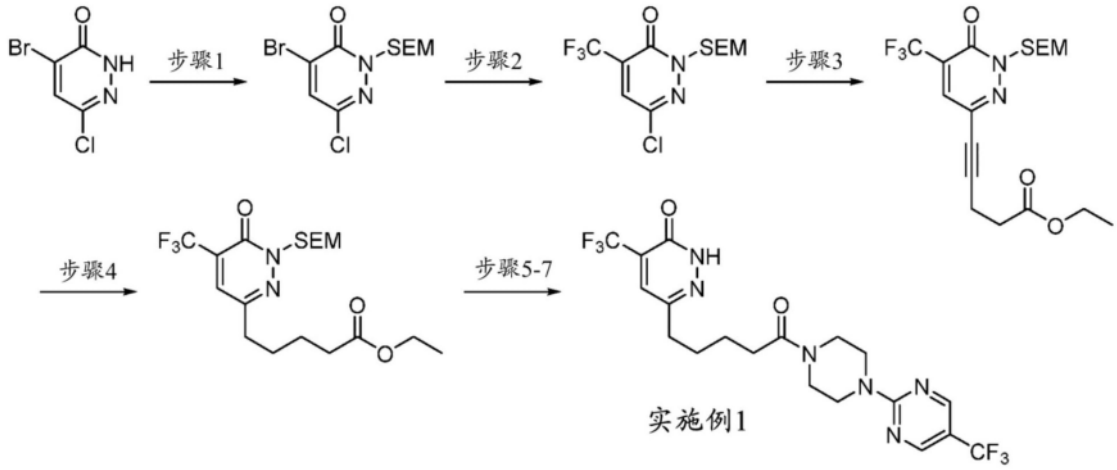
[0780] V.实施例

[0781] 包括以下实施例以证明本公开的具体实施方案。本领域技术人员应当理解,随后的实施例中公开的技术代表在本公开的实践中充分起作用的技术,并且因此可被认为是构成其实践的具体模式。然而,根据本公开,本领域技术人员应当理解,在不脱离本公开的精神和范围的情况下,可在公开的具体实施方案中进行许多改变并且仍然获得相似或类似的结果。

[0782] V.合成实施例

[0783] 实施例1 6-(5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊基)-4-(三氟

甲基)哒嗪-3(2H)-酮的制备

[0784] 

[0785] 步骤1.在0℃处向4-溴-6-氯哒嗪-3(2H)-酮(1.5g,7.2mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(412mg,10.7mmol,60％,在矿物油中),接着添加SEM-Cl(1.52mL,8.6mmol)。允许反应混合物在室温处搅拌16小时。将混合物用冷水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(0-40％ EtOAc-己烷)纯化残余物,得到4-溴-6-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.62(s,1H),7.26(s,1H),3.78-3.67(m,2H),1.02-0.89(m,2H),0.00(s,9H)。

[0786] 步骤2.在室温处向4-溴-6-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(500mg,1.47mmol)在NMP(5mL)中的搅拌溶液中添加CuI(56mg,0.294mmol)和2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(848mg,4.42mmol)。反应用隔膜密封并在80℃处加热过夜。通过LCMS确认反应的完成。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(0-30％EtOAc-己烷)纯化粗品,得到6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮。ES/MS:m/z 351.1[M+Na]$^+$。

[0787] 步骤3.向可密封的厚壁烧瓶中装入6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(175mg,0.532mmol)、CuI(10mg,0.053mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(49mg,0.043mmol)、THF(2.0mL)、戊-4-炔酸乙酯(134mg,1.06mmol)和二异丙胺(0.15mL,1.06mmol)。将烧瓶密封并将反应混合物在80℃处搅拌过夜。冷却后,过滤混合物。向滤液中添加水,接着用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(0-50％ EtOAc-己烷)纯化粗品,得到5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊-4-炔酸乙酯。ES/MS:m/z 441.2[M+Na]$^+$。

[0788] 步骤4.将5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊-4-炔酸乙酯(181mg,0.43mmol)和Pd/C(46mg的10％ Pd/C,湿的)在EtOAc和MeOH(各1.0mL)中的混合物在Parr振荡器上在30psi H_2下振荡过夜。将混合物通过硅藻土过滤,并用EtOAc/MeOH冲洗过滤垫。浓缩滤液,得到5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊酸乙酯。ES/MS:m/z445.2[M+Na]$^+$。

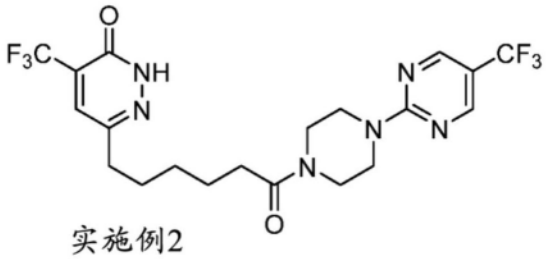
[0789] 步骤5.向5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,

6-二氢哒嗪-3-基)戊酸乙酯(183mg,0.43mmol)在THF(3mL)中的悬浮液中添加1N LiOH(1.1mL)。将反应混合物在40℃处搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释并用1N HCl淬灭。用EtOAc萃取后,将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。粗品5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊酸无需进一步纯化即可使用。ES/MS:m/z 417.2$[M+Na]^+$。

[0790] 步骤6.将来自以上的粗品5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊酸(约0.43mmol)溶解在DMF(3mL)中,并且添加2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶(盐酸盐,140mg mg,0.520mmol),接着添加N,N-二异丙基乙胺(302μL,1.73mmol)和HATU(214mg,1.30mmol)。在室温处搅拌30分钟后,将反应混合物在EtOAc和水之间分配。将有机相用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法(10-100% EtOAc-己烷)纯化粗品,得到6-(5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮。ES/MS:m/z 609.2$[M+H]^+$。

[0791] 步骤7.将6-(5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(168mg,0.276mmol)溶解在DCM(1mL)和TFA(1mL)中。搅拌1小时后,将反应混合物浓缩。将所得残余物溶解在MeOH(1mL)中并用乙二胺(0.148mL,2.21mmol)在室温处处理1小时。浓缩后,将残余物直接通过制备型HPLC纯化(5%-100% MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到呈单-TFA盐的6-(5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.47(s,1H),8.73(d,J=1.0Hz,2H),7.89(s,1H),3.89-3.77(m,4H),3.58-3.52(m,4H),2.64(t,J=7.4Hz,2H),2.39(t,J=7.3Hz,2H),1.64(p,J=7.4Hz,2H),1.53(p,J=7.3Hz,2H)。ES/MS:m/z 501.0$[M+H]^+$。

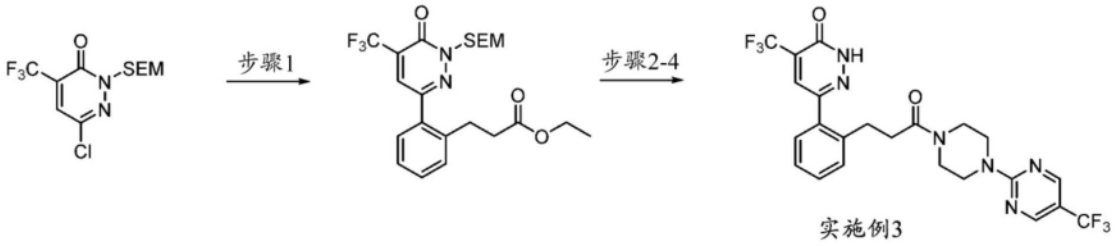
[0792] 实施例2:6-(6-氧代-6-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)己基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0793] 

实施例2

[0794] 按照与实施例1类似的程序,在步骤3中使用己-5-炔酸甲酯代替戊-4-炔酸乙酯制备。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.45(s,1H),8.73(s,2H),7.90(s,1H),3.89-3.77(m,4H),3.59-3.52(m,4H),2.62(t,J=7.6Hz,2H),2.36(t,J=7.5Hz,2H),1.67-1.48(m,4H),1.32(p,J=7.9Hz,2H).m/z 493.2$[M+H]^+$。

[0795] 实施例3:6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0796] 

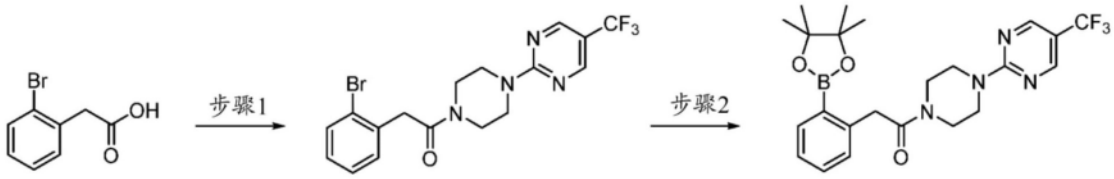
[0797] 步骤1.将6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(50mg,0.152mmol)与3-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基]丙酸乙酯(56mg,0.182mmol)、XPhos Pd G4(13mg,0.015mmol)、氟化铯(69mg,0.456mmol)和水(0.1mL)在二噁烷(0.75mL)中合并。将混合物用N2脱气并且加热至80℃,搅拌2小时。将反应物吸附到Isolute上并通过柱色谱法纯化(3:1EtOAc/EtOH的庚烷溶液),得到3-[2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]苯基]丙酸乙酯。ES/MS:m/z 442.8[M-28]$^+$。

[0798] 步骤2.将3-[2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]苯基]丙酸乙酯按照实施例1步骤5皂化,得到3-[2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]苯基]丙酸。ES/MS:m/z414.8[M-28]$^+$。

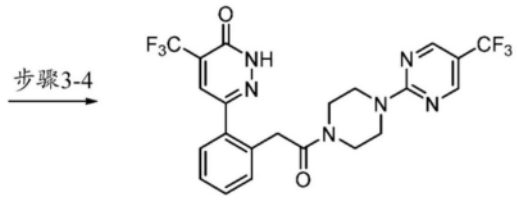
[0799] 步骤3.3-[2-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]苯基]丙酸按照实施例1步骤6进行反应,得到6-[2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 679.3[M+Na]$^+$。

[0800] 步骤4.将6-[2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮按照实施例1步骤7脱保护,得到6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.88(s,1H),8.72(s,2H),8.08(s,1H),7.47-7.37(m,3H),7.38-7.28(m,1H),3.78(t,J=5.0Hz,4H),3.50(dt,J=19.3,5.3Hz,4H),2.89(t,J=7.7Hz,2H),2.65(t,J=7.8Hz,2H)。ES/MS:m/z 527.1[M+H]$^+$。

[0801] 实施例4:6-(2-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮



[0802]



实施例4

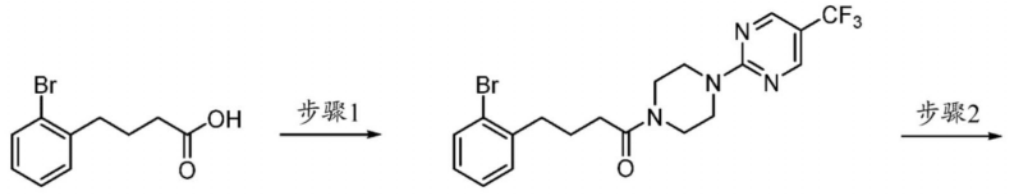
[0803] 步骤1.使2-(2-溴苯基)乙酸(215mg,1.0mmol)按照实施例1步骤6反应。通过柱色谱法纯化(3:1EtOAc/EtOH的庚烷溶液),得到2-(2-溴苯基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙烯酮。ES/MS:m/z 429.1[M+H]$^+$。

[0804] 步骤2.将2-(2-溴苯基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙烯酮(25mg,0.058mmol)与双(频哪醇合)二硼(19mg,0.076mmol)、KOAc(17mg,0.175mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷(5mg,0.006mmol)在二噁烷(0.5mL)中合并。将所得混合物用N2脱气并且加热至100℃,搅拌4小时。将反应通过硅藻土过滤,并用EtOAc冲洗过滤垫。含有2-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙烯酮的滤液以粗品形式用于下一步骤。

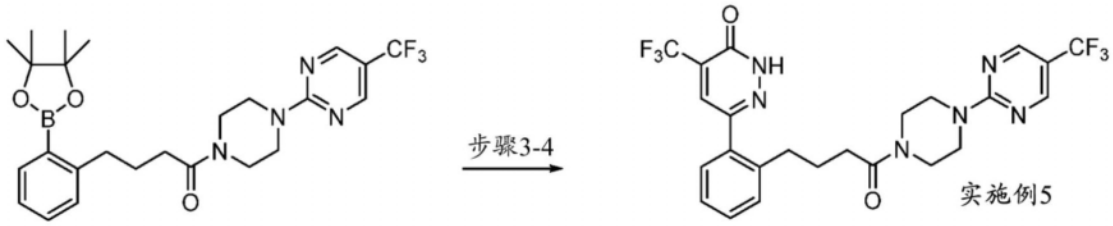
[0805] 步骤3.使粗品2-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙酮按照实施例3步骤1进行反应,得到6-[2-[2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 642.5[M+H]$^+$。

[0806] 步骤4.将6-[2-[2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮按照实施例1步骤7脱保护,得到6-(2-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.82(s,1H),8.75(s,2H),7.98(s,1H),7.52(dd,J=7.2,1.7Hz,1H),7.47-7.34(m,2H),7.32(dd,J=7.2,1.6Hz,1H),3.90(s,2H),3.87-3.75(m,4H),3.58(t,J=5.3Hz,2H),3.51(t,J=5.3Hz,2H)。ES/MS:m/z 513.1[M+H]$^+$。

[0807] 实施例5:6-(2-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮



[0808]



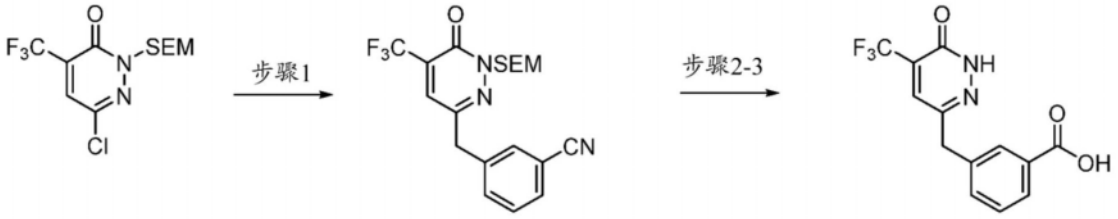
[0809] 步骤1.使4-(2-溴苯基)丁酸(150mg,0.62mmol)按照实施例1步骤6进行反应。向反应中添加水,产生沉淀,收集沉淀,用水洗涤,并干燥,得到4-(2-溴苯基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁-1-酮。ES/MS:m/z 457.3[M+H]$^+$。

[0810] 步骤2.使4-(2-溴苯基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁-1-酮按照实施例4步骤2反应,得到4-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁-1-酮,将其以粗品形式用于下一步骤。

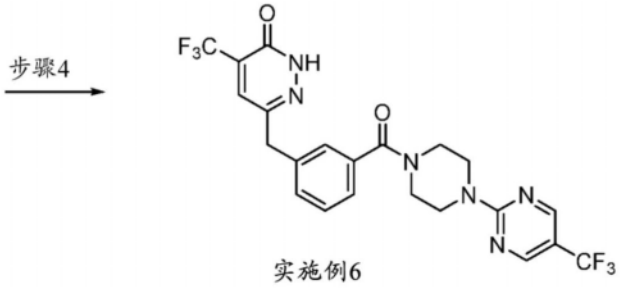
[0811] 步骤3.使粗品4-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁-1-酮按照实施例3步骤1反应。通过柱色谱法纯化(EtOAc的己烷溶液),得到6-[2-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 670.8[M+H]$^+$。

[0812] 步骤4.将6-[2-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]苯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮按照实施例1步骤7脱保护,得到6-(2-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.86(s,1H),8.73(s,2H),8.02(s,1H),7.47-7.27(m,4H),3.81(dt,J=20.2,5.2Hz,4H),3.49(dt,J=15.3,5.3Hz,4H),2.67(dd,J=9.0,6.5Hz,2H),2.30(t,J=7.2Hz,2H),1.71(p,J=7.4Hz,2H)。ES/MS:m/z 541.1[M+H]$^+$。

[0813] 实施例6:4-(三氟甲基)-6-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)哒嗪-3(2H)-酮



[0814]



实施例6

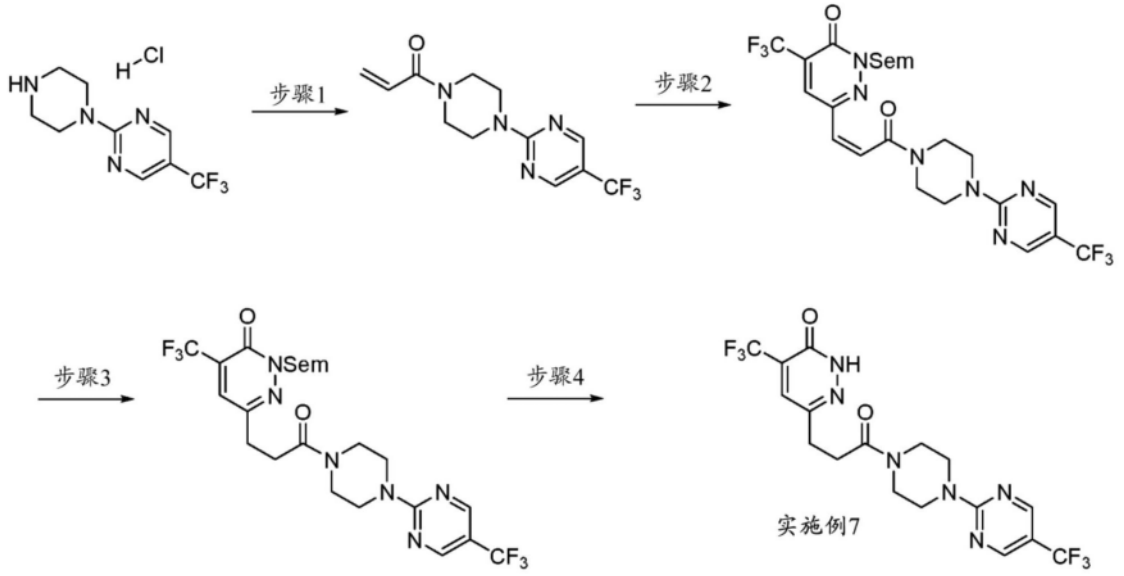
[0815] 步骤1.使6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(90mg,0.274mmol)按照实施例3步骤1使用3-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)甲基]苄腈(80mg,0.328mmol)进行反应。通过柱色谱法纯化(EtOAc的己烷溶液),得到3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]甲基]苄腈。ES/MS:m/z 432.1[M+Na]$^+$。

[0816] 步骤2.将3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]甲基]苄腈(53mg,0.129mmol)与Ghaffar-Parkins催化剂(6mg,0.013mmol)在EtOH(0.6mL)和水(0.2mL)的混合物中合并,并加热至80℃保持18小时。将反应通过硅藻土过滤,并用EtOH冲洗过滤垫。浓缩滤液,得到3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]甲基]苯甲酰胺,将其不经纯化用于下一步骤。ES/MS:m/z 450.1[M+Na]$^+$。

[0817] 步骤3.将3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]甲基]苯甲酰胺溶解在二噁烷中,并用浓HCl水溶液处理。将反应加热至120℃,搅拌3小时,然后浓缩,得到呈棕色残余物的3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-基]甲基]苯甲酸,其以粗品形式用于下一步骤。ES/MS:m/z 299.1[M+H]$^+$。

[0818] 步骤4.使3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-基]甲基]苯甲酸按照实施例1步骤6进行反应。水后处理(workup)和浓缩后,将残余物直接通过制备型HPLC纯化(5-100%MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到4-(三氟甲基)-6-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)哒嗪-3(2H)-酮。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.57(s,1H),8.74(s,2H),7.92(s,1H),7.47-7.36(m,3H),7.33(d,J=7.3Hz,1H),4.05(s,2H),3.98-3.79(m,4H),3.77-3.60(m,2H),3.55-3.34(m,2H)。ES/MS:m/z 513.1[M+H]$^+$。

[0819] 实施例7:6-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮



[0820]

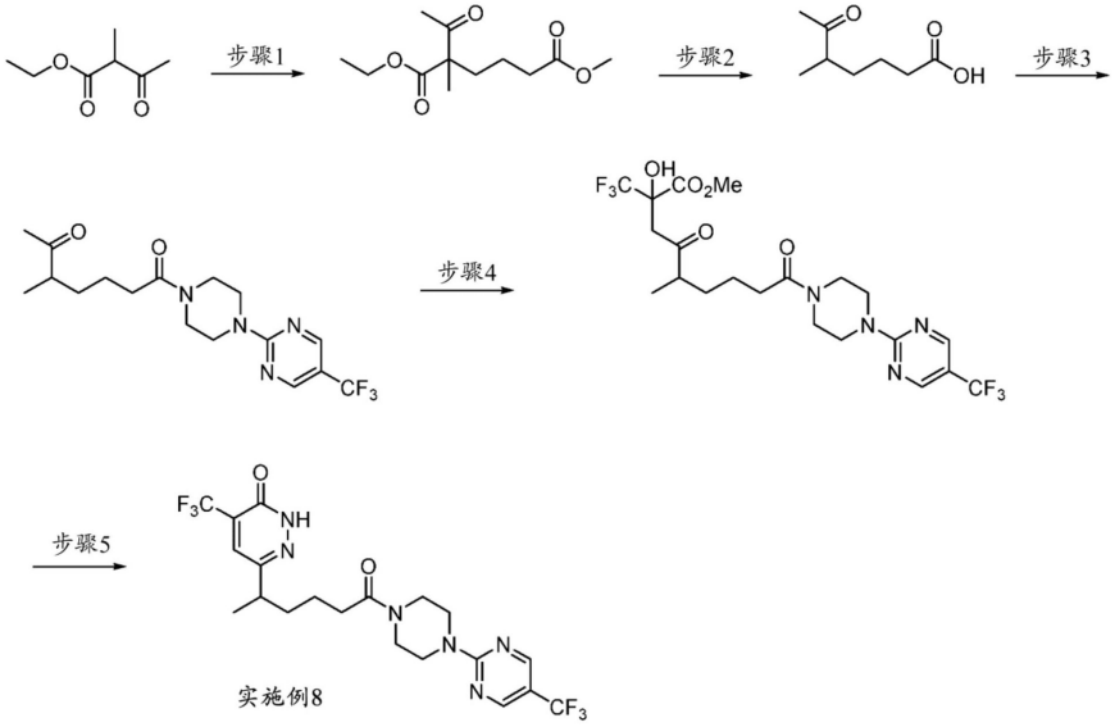
[0821] 步骤1.在0℃处向2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(200mg,0.744mmol)和TEA(.42mL,3.0mmol)在DCM(5mL)中的搅拌悬浮液中滴加丙-2-烯酰氯(0.08mL,1.12mmol)。在0℃处搅拌2小时后,用NaHCO3水溶液淬灭反应并用DCM萃取3次。将合并的有机层真空浓缩并吸附到Isolute上。通过柱色谱法纯化(3:1EtOAc/EtOH的庚烷溶液),得到1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。ES/MS:m/z 287.1[M+H]$^+$。

[0822] 步骤2.将1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(66mg,0.23mmol)与6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(69mg,0.21mmol)、XPhos Pd G4(18mg,0.021mmol)、乙酸钠(21mg,0.252mmol)和四丁基碘化铵(14mg,0.038mmol)在DMA(0.8mL)中合并。将混合物用N2脱气并且加热至100℃,搅拌3天。将反应倒入水中并用DCM萃取3次。将合并的有机层真空浓缩并吸附到Isolute上。通过柱色谱法纯化(EtOAc的己烷溶液),得到6-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-烯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 579.1[M+H]$^+$。

[0823] 步骤3.将6-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-烯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(101mg,0.175mmol)与Pd/C(0.02mmol的10% Pd/C,湿的)在EtOAc和EtOH(各1.0mL)中合并。将混合物用N2吹扫,抽空,然后装配含有H_2的气球并在环境温度处搅拌18小时。将混合物通过硅藻土过滤,并用DCM冲洗过滤垫。浓缩滤液,得到6-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 580.9[M+H]$^+$。

[0824] 步骤4.将6-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮按照实施例1步骤7脱保护,得到6-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.46(s,1H),8.74(s,2H),7.95(s,1H),3.88(t,J=5.1Hz,2H),3.81(dd,J=6.6,4.1Hz,2H),3.58(dt,J=10.6,5.3Hz,4H),2.89(t,J=7.1Hz,2H),2.78(t,J=7.2Hz,2H)。ES/MS:m/z 451.0[M+H]$^+$。

[0825] 实施例8:6-(6-氧代-6-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)己烷-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0826] 

实施例8

[0827] 步骤1.在N2下,边搅拌边向含有NaH(60%,在矿物油中,159mg,4.16mmol)的烧瓶中添加DMF(4mL)。滴加2-甲基乙酰乙酸乙酯(500mg,3.47mmol)在DMF(1mL)中的溶液,并在N2下在环境温度处搅拌所得混合物。1小时后,分批添加4-溴丁酸甲酯(0.66mL,5.20mmol),并搅拌反应。3天后,将反应用水和NaHCO3水溶液淬灭并萃取到EtOAc中3次。将合并的萃取物用盐水洗涤,浓缩,并吸附至isolute。通过柱色谱法纯化(EtOAc的己烷溶液),得到O1-O6-甲基2-乙酰基-2-甲基-己二酸乙酯。ES/MS:m/z 245.2$[M+H]^+$。

[0828] 步骤2.将O1-O6-甲基2-乙酰基-2-甲基-己二酸乙酯(700mg,2.87mmol)与HCl水溶液(1M,15mL)合并并且加热至100℃,搅拌2天。冷却后,将反应用乙醚萃取3次。将合并的萃取物用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。粗品5-甲基-6-氧代-庚酸不经纯化用于下一步骤。ES/MS:m/z 181.1$[M+Na]^+$。

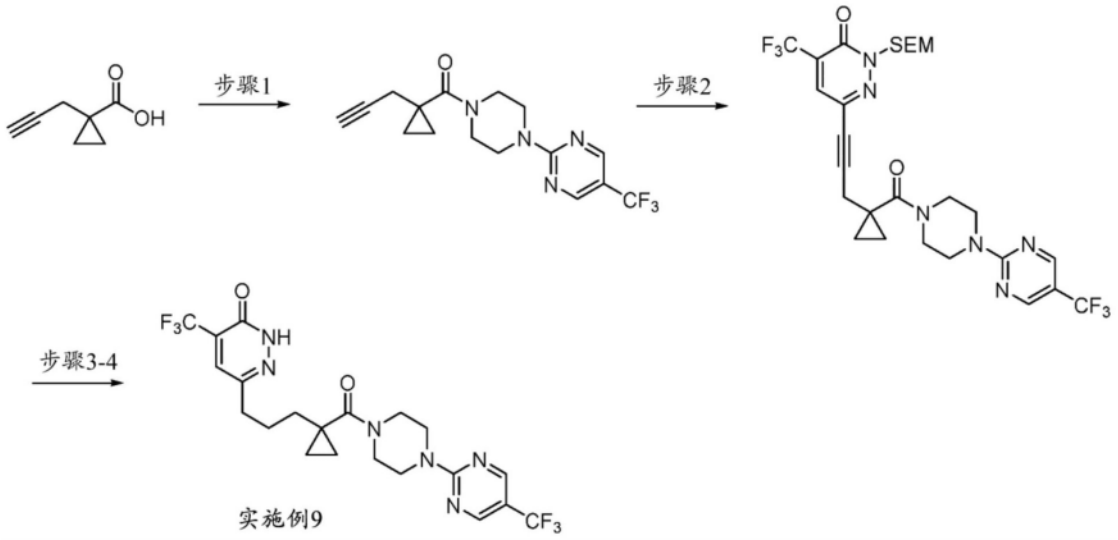
[0829] 步骤3.使粗品5-甲基-6-氧代-庚酸按照实施例1步骤6反应。在水后处理和浓缩后,通过柱色谱法(EtOAc的己烷溶液)纯化残余物,得到5-甲基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]庚烷-1,6-二酮。ES/MS:m/z 373.2$[M+H]^+$.

[0830] 步骤4.将5-甲基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]庚烷-1,6-二酮(400mg,1.07mmol)和3,3,3-三氟-2-氧代-丙酸甲酯(115uL,1.13mmol)在小瓶中纯净合并,并加热至100℃过夜。将反应溶解在DCM中,吸附到Isolute上,并通过柱色谱法(EtOAc的己烷溶液)纯化,得到2-羟基-5-甲基-4,9-二氧代-2-(三氟甲基)-9-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]壬酸甲酯。ES/MS:m/z 529.3$[M+H]^+$。

[0831] 步骤5.将一水合肼(23uL,0.473mmol)添加到2-羟基-5-甲基-4,9-二氧代-2-(三氟甲基)-9-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]壬酸甲酯(50mg,0.095mmol)在HOAc(0.5mL)中的搅拌溶液中,并将所得混合物加热至120℃。3小时后,再添加23uL一水合肼,接着在120℃处再加热18小时。将冷却的反应真空浓缩并通过制备型HPLC纯化(5-100% MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到6-(6-氧代-6-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)己烷-

2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.50(s,1H),8.73(s,2H),7.91(s,1H),3.82(dt,J=20.7,5.0Hz,4H),3.58-3.50(m,4H),2.84(h,J=7.0Hz,1H),2.44-2.27(m,2H),1.73-1.60(m,1H),1.58-1.34(m,3H),1.18(d,J=6.9Hz,3H)。ES/MS:m/z 493.1[M+H]$^+$。

[0832] 实施例9:4-(三氟甲基)-6-(3-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)环丙基)丙基)哒嗪-3(2H)-酮

[0833] 

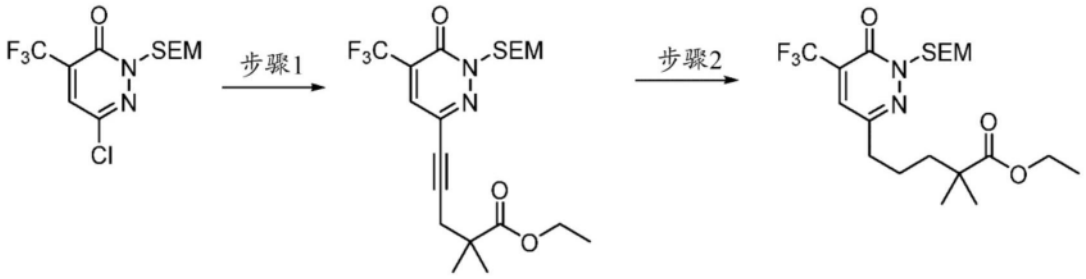
[0834] 步骤1.使1-丙-2-炔基环丙烷甲酸(300mg,2.42mmol)按照实施例1步骤6进行反应。向反应中加水,产生沉淀,收集沉淀,用水洗涤,并干燥,得到(1-丙-2-炔基环丙基)-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮。ES/MS:m/z 339.1[M+H]$^+$。

[0835] 步骤2.使(1-丙-2-炔基环丙基)-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮按照实施例1步骤3进行反应。通过柱色谱法纯化(3:1EtOAc/EtOH的庚烷溶液),得到4-(三氟甲基)-6-[3-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环丙基]丙-1-炔基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 631.2[M+H]$^+$。

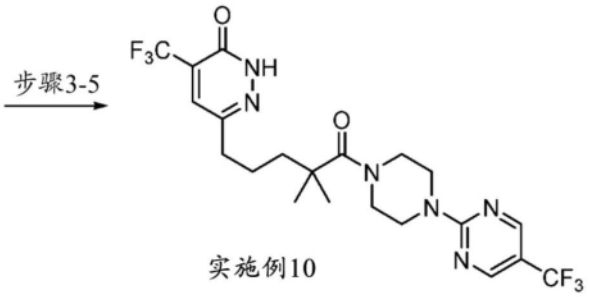
[0836] 步骤3.使4-(三氟甲基)-6-[3-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环丙基]丙-1-炔基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮按照实施例1步骤4还原,得到4-(三氟甲基)-6-[3-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环丙基]丙基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z634.9[M+H]$^+$。

[0837] 步骤4.使4-(三氟甲基)-6-[3-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环丙基]丙基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮按照实施例1步骤7脱保护,得到4-(三氟甲基)-6-(3-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)环丙基)丙基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.45(s,1H),8.74(s,2H),7.86(s,1H),3.90-3.78(m,4H),3.62(br.s,4H),2.63(t,J=7.4Hz,2H),1.65(p,J=7.5Hz,2H),1.48(dd,J=9.9,5.9Hz,2H),0.85-0.78(m,2H),0.63-0.55(m,2H)。ES/MS:m/z 505.1[M+H]$^+$。

[0838] 实施例10:6-(4,4-二甲基-5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮



[0839]



实施例10

[0840] 步骤1.使6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(250mg,0.760mmol)和2,2-二甲基戊-4-炔酸甲酯(282mg,2.01mmol)按照实施例1步骤3进行反应。通过柱色谱法纯化(EtOAc的己烷溶液),得到2,2-二甲基-5-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]戊-4-炔酸甲酯ES/MS:m/z 404.9[M-28]$^+$。

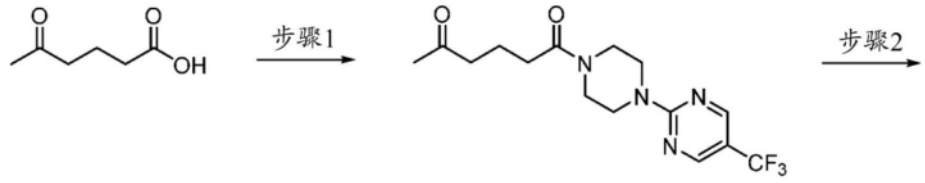
[0841] 步骤2.使2,2-二甲基-5-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]戊-4-炔酸甲酯(289mg,0.668mmol)按照实施例1步骤4还原,得到2,2-二甲基-5-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]戊酸甲酯。ES/MS:m/z 408.8[M-28]$^+$。

[0842] 步骤3.使2,2-二甲基-5-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]戊酸甲酯(292mg,0.668mmol)按照实施例1步骤5进行反应,得到2,2-二甲基-5-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]戊酸。ES/MS:m/z 422.9[M+H]$^+$。

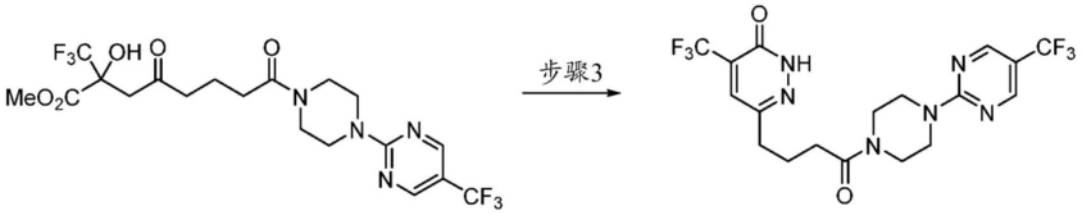
[0843] 步骤4.使2,2-二甲基-5-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]戊酸(282mg,0.668mmol)按照实施例1步骤6进行反应。通过柱色谱法纯化(EtOAc的己烷溶液),得到6-[4,4-二甲基-5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 637.1[M+H]$^+$。

[0844] 步骤5.将6-[4,4-二甲基-5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮按照实施例1步骤7脱保护,得到6-(4,4-二甲基-5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.45(s,1H),8.73(s,2H),7.88(s,1H),3.80(dd,J=6.8,3.7Hz,4H),3.67-3.56(m,4H),2.61(t,J=6.7Hz,2H),1.65-1.50(m,4H),1.20(s,6H)。ES/MS:m/z 507.1[M+H]$^+$。

[0845] 实施例11:6-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮



[0846]



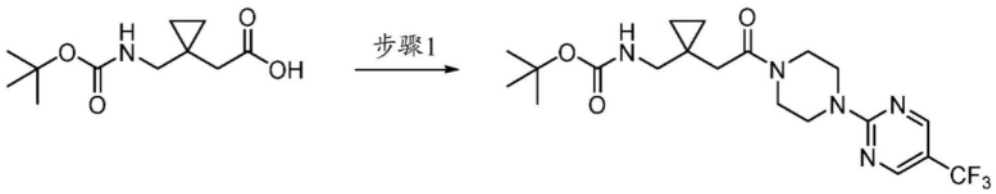
实施例11

[0847] 步骤1.使5-氧代己酸(0.133mL,1.12mmol)按照实施例1步骤6进行反应。向反应中加水使固体沉淀,收集沉淀,用水洗涤,并干燥,得到1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]己烷-1,5-二酮。ES/MS:m/z 345.1[M+H]$^+$。

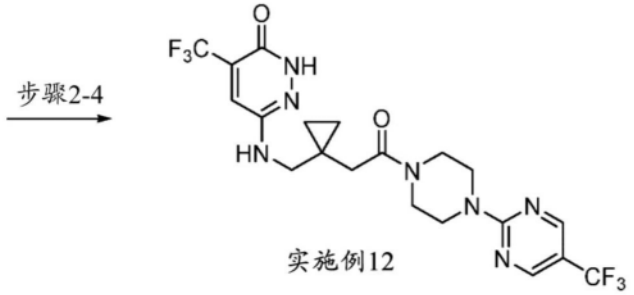
[0848] 步骤2.将1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]己烷-1,5-二酮(275mg,0.799mmol)和3,3,3-三氟-2-氧代-丙酸甲酯(90uL,0.88mmol)在小瓶中纯净合并,并加热至100℃,保持5小时。将反应溶解在DCM中,吸附到Isolute上,并通过柱色谱法(EtOAc的己烷溶液)纯化,得到2-羟基-4,8-二氧代-2-(三氟甲基)-8-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]辛酸甲酯。ES/MS:m/z 501.2[M+H]$^+$。

[0849] 步骤3.使2-羟基-4,8-二氧代-2-(三氟甲基)-8-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]辛酸甲酯(85mg,0.170mmol)按照实施例8步骤5进行反应,得到6-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.45(s,1H),8.73(d,J=0.9Hz,2H),7.88(d,J=1.0Hz,1H),3.83(dt,J=24.1,5.1Hz,4H),3.59-3.51(m,4H),2.67(t,J=7.4Hz,2H),2.41(t,J=7.3Hz,2H),1.87(dt,J=15.5,7.9Hz,2H)。ES/MS:m/z 3465.1[M+H]$^+$。

[0850] 实施例12:6-(((1-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)环丙基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮



[0851]



实施例12

[0852] 步骤1.使2-[1-[(叔-丁氧基羰基氨基)甲基]环丙基]乙酸(171mg,0.744mmol)按

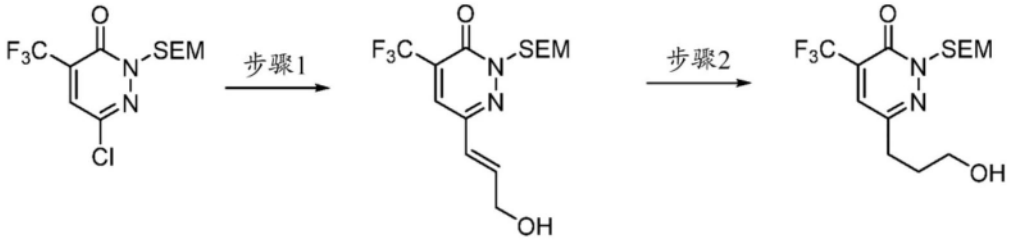
照实施例1步骤6进行反应。向反应中加水使固体沉淀,收集沉淀,用水洗涤,并干燥,得到N-[[1-[2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]环丙基]甲基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS:m/z 443.9[M+H]$^+$。

[0853] 步骤2.将N-[[1-[2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]环丙基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(108mg,0.244mmol)按照实施例27步骤2脱保护,得到2-[1-(氨基甲基)环丙基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙酮;2,2,2-三氟乙酸。ES/MS:m/z 344.1[M+H]$^+$。

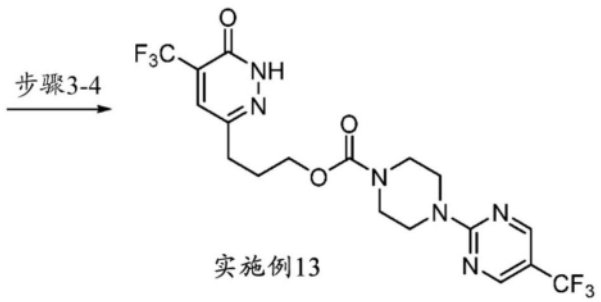
[0854] 步骤3.将2-[1-(氨基甲基)环丙基]-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙烯酮的三氟乙酸盐加合物(0.244mmol)与6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(80mg,0.244mmol)、2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(30mg,0.049mmol)、Pd(OAc)$_2$(5mg,0.024mmol)和Cs_2CO_3(239mg,0.732mmol)在甲苯(1mL)中合并。将混合物超声处理20秒,用N_2吹扫20秒,并在微波反应器中加热至120℃,保持2小时。将反应物吸附到Isolute上并通过柱色谱法纯化(3:1EtOAc/EtOH的庚烷溶液),得到6-[[1-[2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]环丙基]甲基氨基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 636.2[M+H]$^+$。

[0855] 步骤4.将6-[[1-[2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]环丙基]甲基氨基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮按照实施例1步骤7脱保护,得到6-(((1-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)环丙基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.26(s,1H),8.75-8.70(m,2H),7.53(s,1H),6.57(s,1H),3.84-3.78(m,4H),3.58-3.49(m,4H),3.10(s,2H),0.54-0.47(m,2H),0.48-0.39(m,2H)。ES/MS:m/z 506.2[M+H]$^+$。

[0856] 实施例13:4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)丙酯



[0857]



实施例13

[0858] 步骤1.使6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(330mg,1.0mmol)和(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)丙-2-烯-1-醇(277mg,1.51mmol)按照实施例3步骤1进行反应。通过柱色谱法纯化(EtOAc的己烷溶液,ELS检测),提供6-[(E)-3-羟基丙-1-烯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)

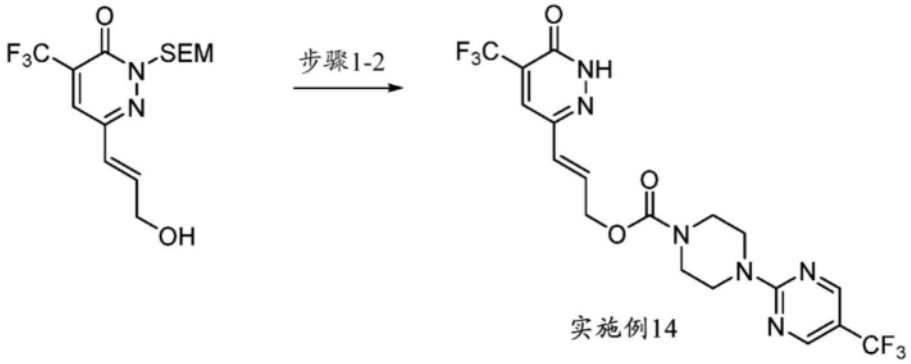
哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 373.1[M+Na]$^+$。

[0859] 步骤2.使6-[(E)-3-羟基丙-1-烯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮按照实施例7步骤3还原。通过柱色谱法纯化(EtOAc的己烷溶液,ELS检测),提供6-(3-羟丙基)-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 375.2[M+Na]$^+$。

[0860] 步骤3.向6-(3-羟丙基)-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(61mg,0.173mmol)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中添加CDI(31mg,0.190mmol)。将反应搅拌2小时,然后添加2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(61mg,0.225mmol)和DIEA(72uL,0.42mmol)。20小时后,将反应物吸附到Isolute上并通过柱色谱法纯化(EtOAc的己烷溶液),得到4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸3-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]丙酯。ES/MS:m/z 611.0[M+H]$^+$。

[0861] 步骤4.将4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸3-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]丙酯按照实施例1步骤7进行脱保护,得到4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)丙酯。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.38(s,1H),8.76-8.71(m,2H),7.95-7.90(m,1H),4.08(t,J=6.2Hz,2H),3.87-3.80(m,4H),3.47-3.40(m,4H),2.73(t,J=7.4Hz,2H),1.96(p,J=6.5Hz,2H)。ES/MS:m/z 481.2[M+H]$^+$。

[0862] 实施例14:(E)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)烯丙酯

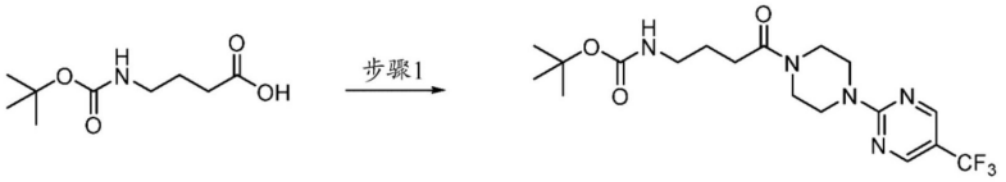
[0863] 

[0864] 步骤1.在0℃处,向6-[(E)-3-羟基丙-1-烯基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(40mg,0.114mmol)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中添加CDI(20mg,0.126mmol)。在0℃处30分钟后添加2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(40mg,0.148mmol)和DIEA(24uL,0.137mmol)在DCM(1mL)中的溶液。使反应达到环境温度并搅拌18小时,然后吸附到Isolute上并通过柱色谱法纯化(EtOAc的己烷溶液),得到[(E)-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸3-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]烯丙酯]。ES/MS:m/z 608.9[M+H]$^+$。

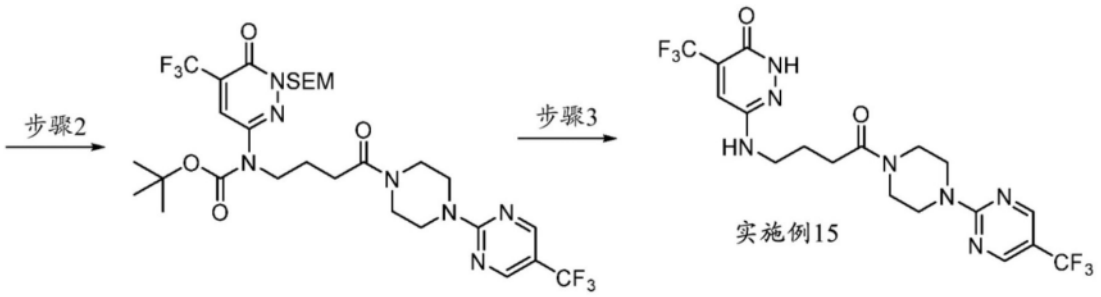
[0865] 步骤2.将[(E)-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸3-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]烯丙酯]按照实施例1步骤7进行脱保护,得到(E)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)烯丙酯。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.68(s,1H),8.76-8.72(m,2H),8.26(s,1H),6.75(dt,J=16.3,5.4Hz,1H),6.57(dt,J=16.2,1.6Hz,1H),4.78(dd,J=5.4,1.6Hz,

2H),3.92-3.84(m,4H),3.65-3.48(m,4H)。ES/MS:m/z 479.2[M+H]$^+$。

[0866] 实施例15:6-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮



[0867]

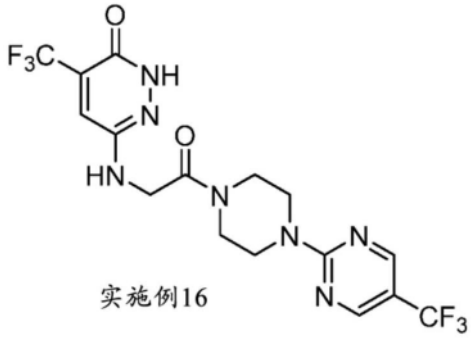


[0868] 步骤1.在小瓶中放置在DMF(2mL)中的4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(100mg,0.49mmol)、2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(114mg,0.49mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.34mL,2.0mmol)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸正膦-2,4,6-三氧化物(50重量%丙基膦酸酐的EtOAc溶液,626mg,0.98mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时后,将其用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),并通过快速色谱法纯化(100%已烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100% MeOH),得到(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=418.5[M+H]$^+$。

[0869] 步骤2.在小瓶中放置在二噁烷(3mL)中的(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁基酯(85mg,0.20mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(132mg,0.40mmol)、XPhos Pd G4(35mg,0.041mmol)和Cs_2CO_3(199mg,0.61mmol)。将混合物超声处理20秒,用N_2吹扫20秒,并在80℃处搅拌2小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%已烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100%MeOH),得到(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=710.7[M+H]$^+$。

[0870] 步骤3.在小瓶中放置在二噁烷(4mL)中的4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.17mmol)。向其中添加4M HCl的二噁烷溶液(2.1mL,8.5mmol)。将混合物搅拌16小时后,将其浓缩并通过反相色谱法纯化,得到6-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.31(s,1H),8.73(s,2H),7.43(s,1H),6.59(m,1H),3.84(m,4H),3.56(m,4H),3.11(m,2H),2.44(m,2H),1.79(m,2H)。ES/MS m/z=480.4[M+H]$^+$。

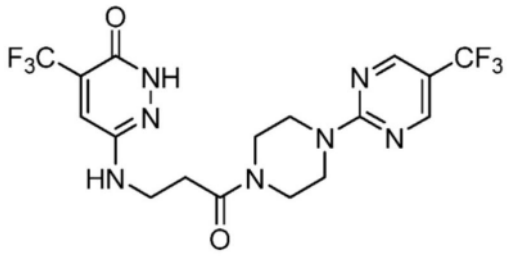
[0871] 实施例16:6-((2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0872] 

实施例16

[0873] 如实施例15中所述,使用(叔丁氧羰基)甘氨酸代替4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.38(s,1H),8.74(s,2H),7.81(s,1H),6.82(m,1H),4.04(m,2H),3.88(m,5H),3.58(m,3H)。ES/MS m/z=452.5[M+H]$^+$。

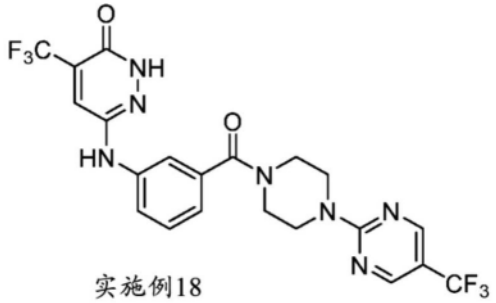
[0874] 实施例17:6-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0875] 

实施例17

[0876] 如实施例15中所述,使用3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸代替4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.35(s,1H),8.73(s,2H),7.51(s,1H),6.64(m,1H),3.85(m,4H),3.57(m,4H),3.32(m,2H),2.63(m,2H)。ES/MS m/z=466.5[M+H]$^+$。

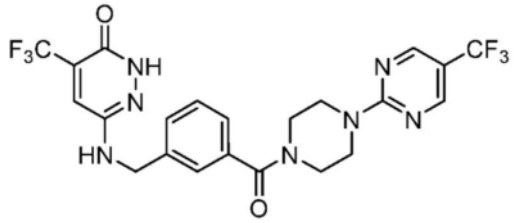
[0877] 实施例18:4-(三氟甲基)-6-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

[0878] 

实施例18

[0879] 如实施例15所述合成标题化合物,不同之处在于,使用3-氨基苯甲酸代替4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.46(s,1H),8.53(s,2H),7.69-7.31(m,4H),7.18-6.98(m,2H),4.12-3.49(m,8H)。ES/MS m/z=514.5[M+H]$^+$。

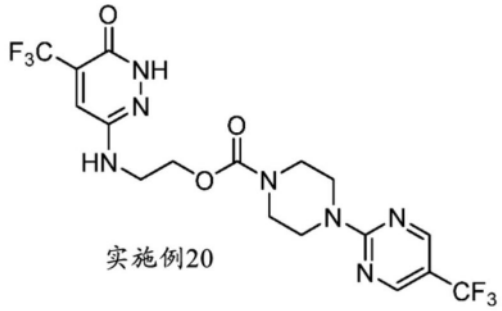
[0880] 实施例19:4-(三氟甲基)-6-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

[0881] 

实施例19

[0882] 如实施例15中所述,使用3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯甲酸代替4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.35(s,1H),8.73(s,2H),7.55(s,1H),7.47-7.28(m,5H),7.14(m,1H),4.36(m,2H),3.36(m 8H)。ES/MS m/z=528.6[M+H]$^+$。

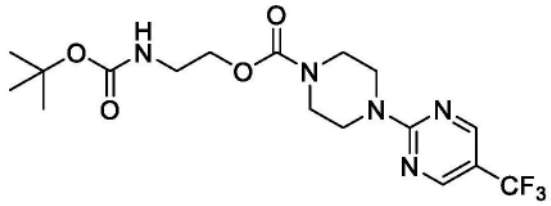
[0883] 实施例20:4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)乙酯

[0884] 

实施例20

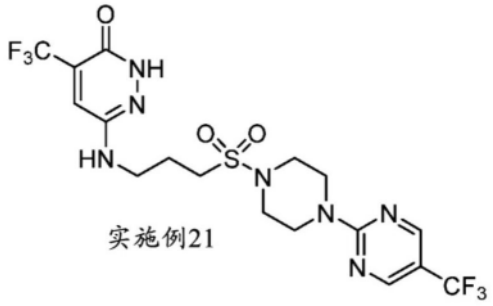
[0885] 如实施例15中所述合成标题化合物,不同之处在于,分别使用4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酯和RuPhos Pd G4代替(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯和XPhos Pd G4。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.37(s,1H),8.73(s,2H),7.50(s,1H),6.73(m,1H),4.15(m,2H),3.84(m,4H),3.37(m,6H)。ES/MS m/z=482.2[M+H]$^+$。

[0886] 中间体1:4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酯

[0887] 

[0888] 在小瓶中放置在DCM(2mL)中的2-(羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.620mmol)、2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(144mg,0.620mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.324mL,1.86mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时,接着添加2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(144mg,0.620mmol)。将所得混合物在室温处搅拌72小时后,将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100% MeOH),得到4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酯。ES/MS m/z=420.6[M+H]$^+$。

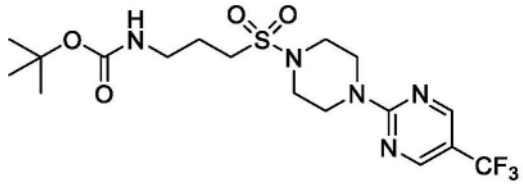
[0889] 实施例21:4-(三氟甲基)-6-((3-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)丙基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

[0890] 

实施例21

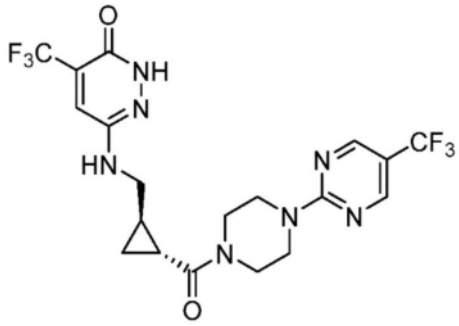
[0891] 如实施例15所述合成标题化合物,不同之处在于,分别使用(3-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)丙基)氨基甲酸叔丁酯和RuPhos Pd G4代替(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯和XPhos Pd G4。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.34(s,1H),8.75(s,2H),7.40(s,1H),6.64(m,1H),3.93(m,4H),3.33(m,4H),3.23-3.01(m,4H),1.93(m,2H)。ES/MS m/z=516.1[M+H]$^+$。

[0892] 中间体2:(3-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0893] 

[0894] 在小瓶中放置在DCM(1mL)中的2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(100mg,0.431mmol)、(3-(氯磺酰基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(122mg,0.474mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.300mL,1.72mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100% MeOH),得到3-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=454.1[M+H]$^+$。

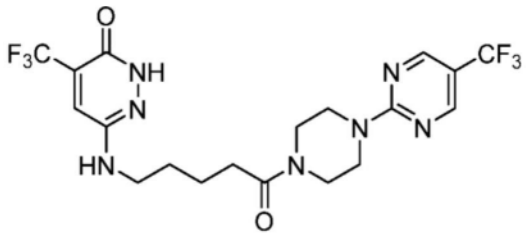
[0895] 实施例22:4-(三氟甲基)-6-((((1R,2R)-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)环丙基)甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

[0896] 

实施例22

[0897] 如实施例15所述合成标题化合物,不同之处在于,分别使用(1R,2R)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环丙烷-1-甲酸和RuPhos Pd G4代替步骤1中的4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸和步骤2中的XPhos Pd G4。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.36(s,1H),8.74(s,2H),7.47(s,1H),6.73(m,1H),3.35(m,9H),2.01(m,1H),1.65-1.39(m,1H),1.29-0.58(m,3H)。ES/MS m/z=492.2[M+H]$^+$。

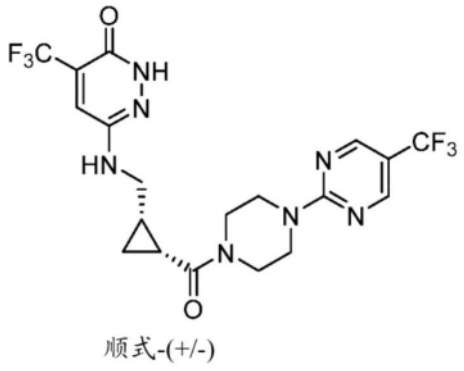
[0898] 实施例23:6-((5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0899] 

实施例23

[0900] 如实施例15所述合成标题化合物,不同之处在于,分别使用5-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸和RuPhos Pd G4代替步骤1中的4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸和步骤2中的XPhos Pd G4。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.29(s,1H),8.73(s,2H),7.45(s,1H),6.56(m,1H),3.83(m,4H),3.56(m,4H),3.08(m,2H),2.39(m,2H),1.70-1.42(m,4H)。ES/MS m/z=494.3[M+H]$^+$。

[0901] 实施例24:顺式-(+)-4-(三氟甲基)-6-(((2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)环丙基)甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

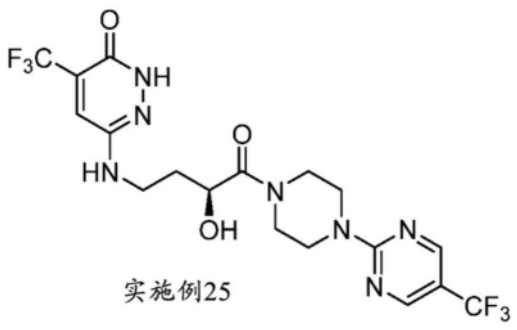
[0902] 

顺式-(+/-)

实施例24

[0903] 如实施例15所述合成标题化合物,不同之处在于,分别使用顺式-(±)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环丙烷-1-甲酸和RuPhos Pd G4代替步骤1中的4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸和步骤2中的XPhos Pd G4。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.30(s,1H),8.73(s,2H),7.41(s,1H),6.61(s,1H),4.09-3.23(m,8H),3.03(m,2H),2.11(m,1H),1.68-1.48(m,1H),1.03-0.85(m,2H)。ES/MS m/z=492.2[M+H]$^+$。

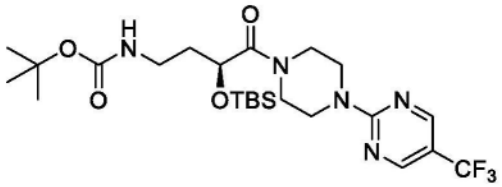
[0904] 实施例25:(S)-6-((3-羟基-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0905] 

实施例25

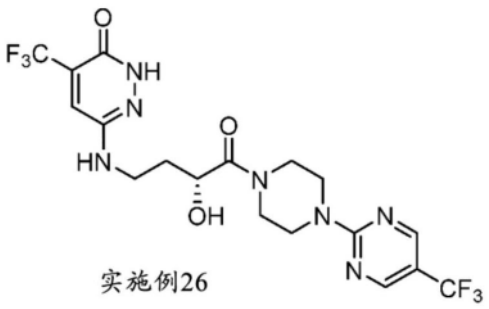
[0906] 如实施例15所述合成标题化合物,不同之处在于,分别使用(S)-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯和RuPhos Pd G4代替(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯和XPhos Pd G4。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.34(s,1H),8.74(s,2H),7.44(s,1H),6.59(s,1H),4.42(m,1H),3.85(m,5H),3.18(m,6H),1.90(m,1H),1.71(m,1H)。ES/MS m/z=496.2[M+H]$^+$。

[0907] 中间体3:(S)-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

[0908] 

[0909] 在小瓶中放置在DMF(3mL)中的(S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丁酸(200mg,0.91mmol)、咪唑(186mg,2.7mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(22mg,0.18mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(276mg,1.8mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时后,用0.1M HCl淬灭并用Et_2O萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。将所得粗混合物再溶解于THF(2mL)中。在0℃处向其中添加1M KOH溶液(2mL)。将混合物在相同温度处搅拌1小时后,将其在水和Et_2O之间分配。然后,将水层用1N HCl酸化至约pH 5,并用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、过滤、浓缩并再溶解于DMF(2mL)中。向其中添加2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(70mg,0.30mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.21mL,1.2mmol)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸正膦-2,4,6-三氧化物(50重量%丙基膦酸酐的EtOAc溶液,382mg,0.60mmol)。将所得混合物在室温处搅拌16小时后,将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100%EtOAc,然后100%DCM至100% MeOH),得到(S)-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=548.5[M+H]$^+$。

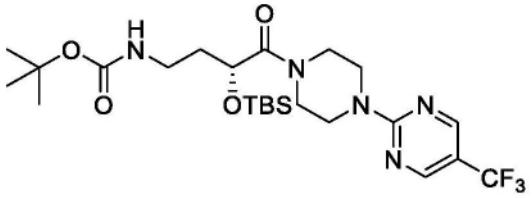
[0910] 实施例26:(R)-6-((3-羟基-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0911] 

[0912] 如实施例15所述合成标题化合物,不同之处在于,分别使用(R)-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯和RuPhos Pd G4代替(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯和XPhos Pd G4。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.34(s,1H),8.74(s,2H),7.44(s,1H),6.59(m,1H),4.42(m,1H),3.92-3.72(m,5H),3.42(m,6H),1.89(m,1H),1.80-1.62(m,

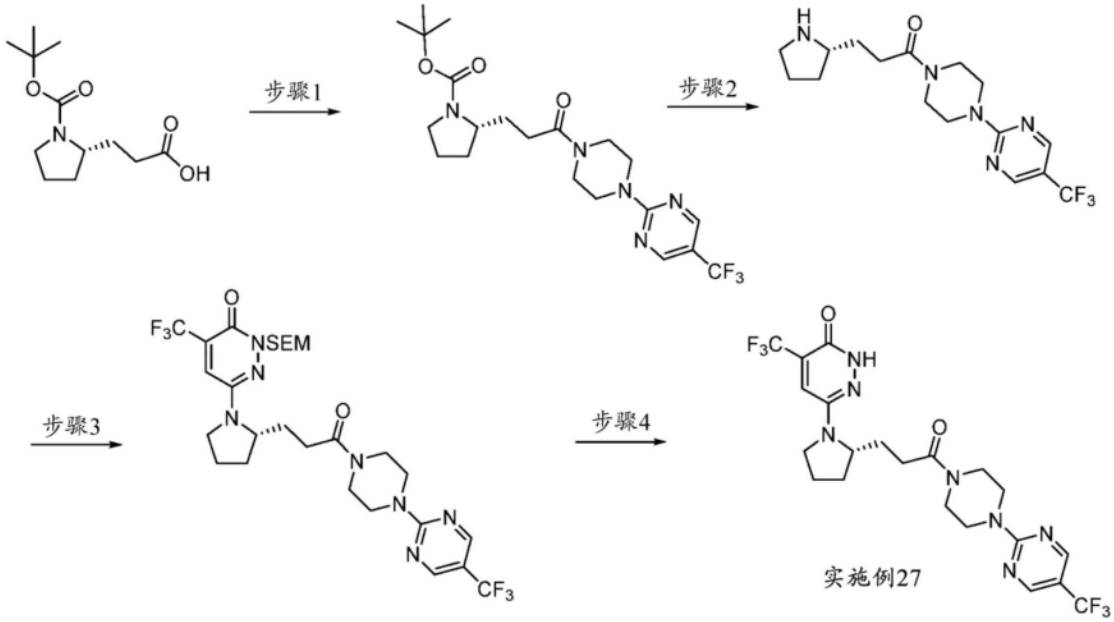
1H)。ES/MS m/z＝496.2[M+H]$^+$。

[0913] 中间体4:(R)-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

[0914] 

[0915] 如中间体3中所述,使用(R)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丁酸代替(S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丁酸合成标题中间体。ES/MS m/z＝548.5[M+H]$^+$。

[0916] 实施例27:(S)-6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0917] 

[0918] 步骤1.在小瓶中放置在DMF(2mL)中的2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(200mg,0.86mmol)、(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)丙酸(231mg,0.95mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.60mL,3.5mmol)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸正膦-2,4,6-三氧化物(50重量%丙基膦酸酐的EtOAc溶液,1100mg,1.7mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100% MeOH),得到(S)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。.ES/MS m/z＝458.3[M+H]$^+$。

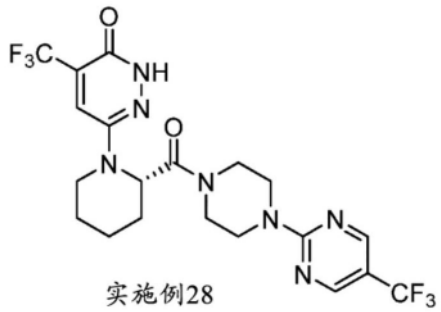
[0919] 步骤2.在小瓶中放置在DCM(2mL)中的(S)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(246mg,0.54mmol)和TFA(0.82mL,11mmol)。将混合物在室温处搅拌2小时后,将其浓缩并且不经纯化用于下一步骤。

[0920] 步骤3.在小瓶中放置在二噁烷(2.0mL)中的(S)-3-(吡咯烷-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(100mg,0.28mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(276mg,0.84mmol)、RuPhos Pd G4(26mg,0.030mmol)和Cs_2CO_3(495mg,1.5mmol)。将混合物超声处理20秒,用N_2吹扫20秒,并在80℃处搅拌16小

时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100%MeOH),得到(S)-6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮。ES/MS m/z=650.4[M+H]$^+$。

[0921] 步骤4.在小瓶中放置在DCM(1mL)中的(S)-6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(15mg,0.023mmol)和TFA(0.088mL,1.2mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时后,将其浓缩并再溶解于MeOH(1mL)中。向其中添加乙二胺(0.032mL,0.47mmol),并将所得混合物在室温处搅拌1小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化,接着用反相色谱法再纯化,得到(S)-6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.53(s,1H),8.74(s,2H),7.97(s,1H),3.84(m,6H),3.65-3.48(m,4H),2.45-2.26(m,2H),1.98-1.70(m,6H),1.56-1.35(m,1H)。ES/MS m/z=520.3[M+H]$^+$。

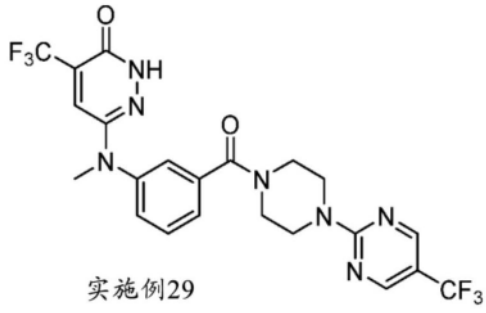
[0922] 实施例28:(S)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)哒嗪-3(2H)-酮

[0923] 

实施例28

[0924] 如实施例27所述合成标题化合物,不同之处在于,分别使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸和XPhos Pd G4代替步骤1中的(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)丙酸和步骤2中的RuPhos Pd G4。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ11.61(s,1H),8.52(s,2H),7.57(s,1H),4.88(m,1H),4.33-3.32(m,8H),1.95-1.53(m,4H),1.26(m,3H),0.89-0.80(m,1H)。ES/MS m/z=506.5[M+H]$^+$。

[0925] 实施例29:6-(甲基(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

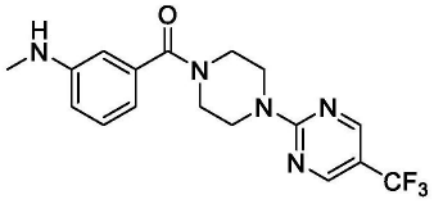
[0926] 

实施例29

[0927] 如实施例27所述合成标题化合物,不同之处在于,使用(3-(甲基氨基)苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮和XPhos Pd G4分别代替步骤2中的(S)-3-(吡咯烷-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮和RuPhos Pd G4。1H NMR

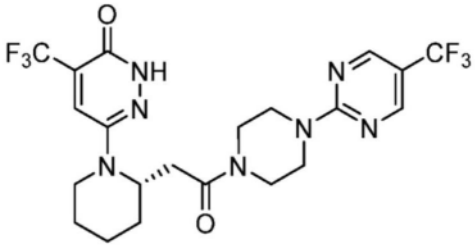
(400MHz,氯仿-d)δ10.86(s,1H),8.52(s,2H),7.50(m,1H),7.35-7.28(m,3H),7.21(m,1H),3.94(m,4H),3.55(m,2H),3.36(s,3H),1.33-1.23(m,2H)。ES/MS m/z＝528.5[M+H]$^+$。

[0928] 中间体5:(3-(甲基氨基)苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮

[0929] 

[0930] 在小瓶中放置在DMF(2mL)中的3-(甲基氨基)苯甲酸(100mg,0.662mmol)、2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(154mg,0.662mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.461mL,2.65mmol)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸正膦-2,4,6-三氧化物(50重量%丙基膦酸酐的EtOAc溶液,842mg,1.32mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时,然后将其上样到二氧化硅预填充柱上并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100% MeOH),得到(3-(甲基氨基)苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮。ES/MS m/z＝365.8[M+H]$^+$。

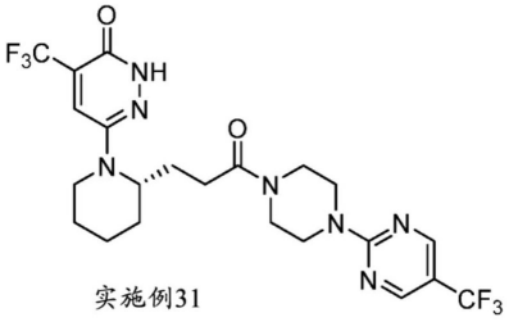
[0931] 实施例30:(S)-6-(2-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0932] 

实施例30

[0933] 如实施例27所述合成标题化合物,不同之处在于,分别使用(S)-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-基)乙酸和XPhos Pd G4代替步骤1中的(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)丙酸和步骤2中的RuPhos Pd G4。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.81(s,1H),8.51(s,2H),7.74(s,1H),4.56(m,1H),4.07-3.51(m,6H),3.04-2.87(m,1H),2.81(m,1H),2.57(m,1H),1.90-1.39(m,6H),1.26(s,1H),1.01-0.69(m,2H)。ES/MS m/z＝520.3[M+H]$^+$。

[0934] 实施例31:(S)-6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

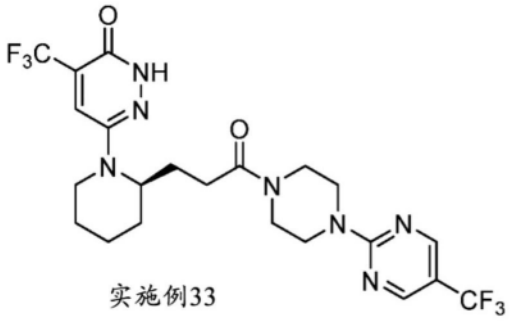
[0935] 

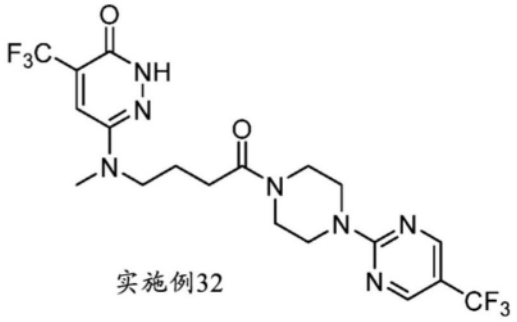
实施例31

[0936] 如实施例27所述合成标题化合物,不同之处在于,分别使用(S)-3-(1-(叔丁氧基

羰基)哌啶-2-基)丙酸和XPhos Pd G4代替步骤1中的(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)丙酸和步骤2中的RuPhos Pd G4。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.29(s,1H),8.50(s,2H),7.61(s,1H),4.14(s,1H),3.89(m,4H),3.70(m,2H),3.56-3.47(m,2H),2.99(m,1H),2.35(m2H),2.09(m,1H),1.95(m,1H),1.69(m,4H),1.26(m,1H),0.98-0.77(m,2H)。ES/MS m/z=534.6[M+H]$^+$。

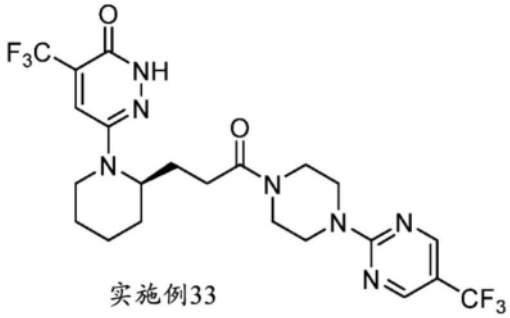
[0937] 实施例32:6-(甲基(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0938] 



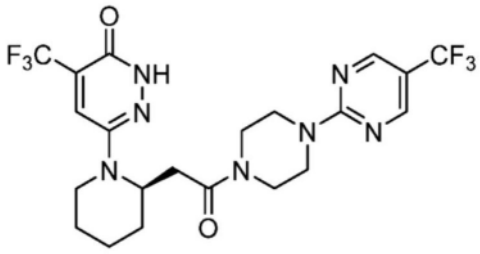
[0939] 如实施例27中所述,使用4-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丁酸代替(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)丙酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.57(s,1H),8.73(s,2H),7.83(s,1H),3.83(m,4H),3.55(m,4H),3.33(m,2H),2.90(s,3H),2.38(m,2H),1.73(m,2H)。ES/MS m/z=494.5[M+H]$^+$。

[0940] 实施例33:(R)-6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0941] 

[0942] 如实施例27所述,使用(R)-3-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-基)丙酸代替(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)丙酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.84(s,1H),8.50(s,2H),7.60(s,1H),4.14(m,1H),3.89(m,4H),3.70(m,3H),3.49(m,2H),3.06-2.84(m,1H),2.36(m,2H),2.02(m,2H),1.79-1.15(m,5H),0.89(m,1H)。ES/MS m/z=534.1[M+H]$^+$。

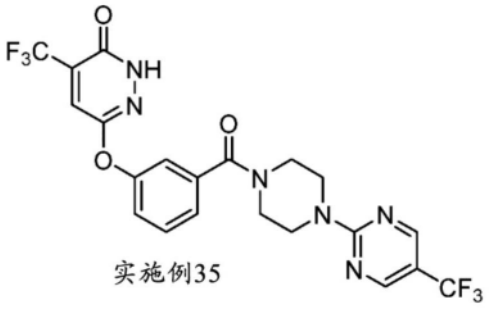
[0943] 实施例34:(R)-6-(2-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0944] 

实施例34

[0945] 如实施例27所述,使用(R)-2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-基)乙酸代替(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)丙酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.60(s,1H),8.73(s,2H),7.97(s,1H),4.48(m,1H),3.98-3.33(m,8H),3.03-2.71(m,2H),2.50(m,3H),1.82-1.32(m,6H)。ES/MS m/z=520.6[M+H]$^+$。

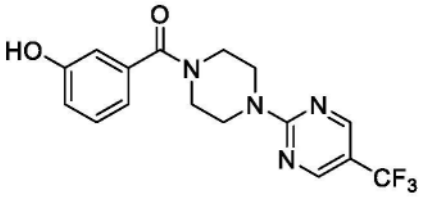
[0946] 实施例35:4-(三氟甲基)-6-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[0947] 

实施例35

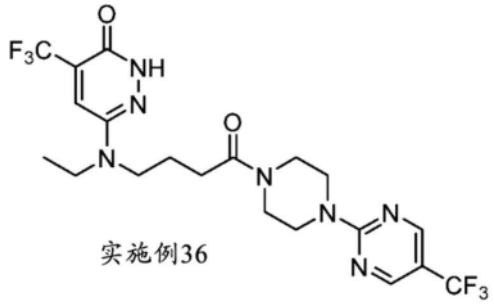
[0948] 如实施例27所述,使用(3-羟基苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮代替(S)-3-(吡咯烷-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.99(s,1H),8.74(s,2H),8.03(s,1H),7.54(m,1H),7.39-7.19(m,3H),4.10-3.53(m,8H)。ES/MS m/z=515.2[M+H]$^+$。

[0949] 中间体6:(3-羟基苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮

[0950] 

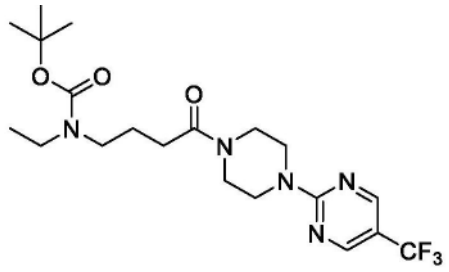
[0951] 在小瓶中放置在DMF(2mL)中的2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(200mg,0.86mmol)、3-羟基苯甲酸(131mg,0.95mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.60mL,3.5mmol)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸正膦-2,4,6-三氧化物(50重量%丙基膦酸酐的EtOAc溶液,1096mg,1.7mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100%EtOAc,然后100%DCM至100% MeOH),得到(3-羟基苯基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮。ES/MS m/z=353.1[M+H]$^+$。

[0952] 实施例36:6-(乙基(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0953] 

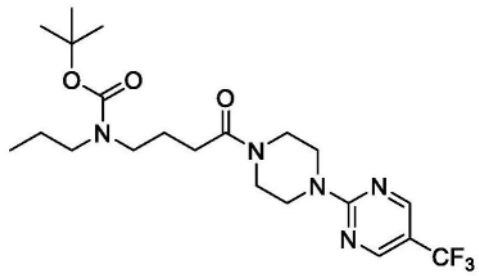
[0954] 如实施例27所述,使用4-(乙基氨基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-酮代替(S)-3-(吡咯烷-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.55(s,1H),8.73(s,2H),7.98-7.51(m,1H),4.15-3.20(m,12H),2.39(m,2H),1.74(m,2H),1.07(t,J=7.0Hz,3H)。ES/MS m/z=508.2[M+H]$^+$。

[0955] 中间体7:(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁基乙酯

[0956] 

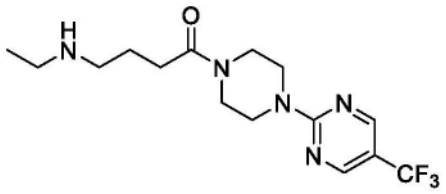
[0957] 在小瓶中放置在DMF(1mL)中的(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.24mmol),并将溶液冷却至0℃。向其中添加NaH(60%,14mg,0.36mmol)。将所得混合物温热至室温并在相同温度处搅拌10分钟,接着添加碘乙烷(75mg,0.48mmol)。将所得混合物在室温处搅拌4小时后,用饱和$NaHCO_3$淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100% MeOH),得到(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁基乙酯。ES/MS m/z=446.3[M+H]$^+$。

[0958] 中间体8:(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)(丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0959] 

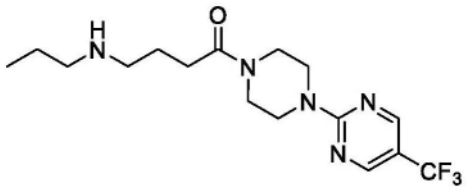
[0960] 如中间体9中所述,使用1-碘丙烷代替碘乙烷来合成标题化合物。ES/MS m/z=460.3[M+H]$^+$。

[0961] 中间体9:4-(乙基氨基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-酮

[0962] 

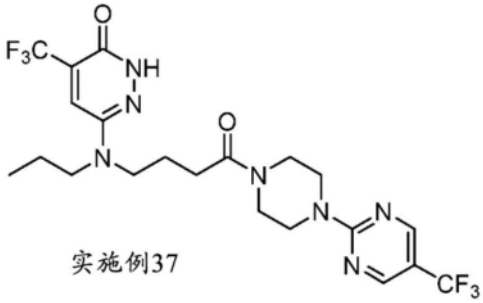
[0963] 在小瓶中放置在DCM(1mL)中的(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁基乙酯(80mg,0.18mmol)和TFA(0.14mL,1.8mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时后,将其浓缩并且不经纯化用于下一步骤。

[0964] 中间体10:4-(丙基氨基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-酮

[0965] 

[0966] 如中间体7中所述,使用(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)(丙基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸乙酯合成标题中间体。

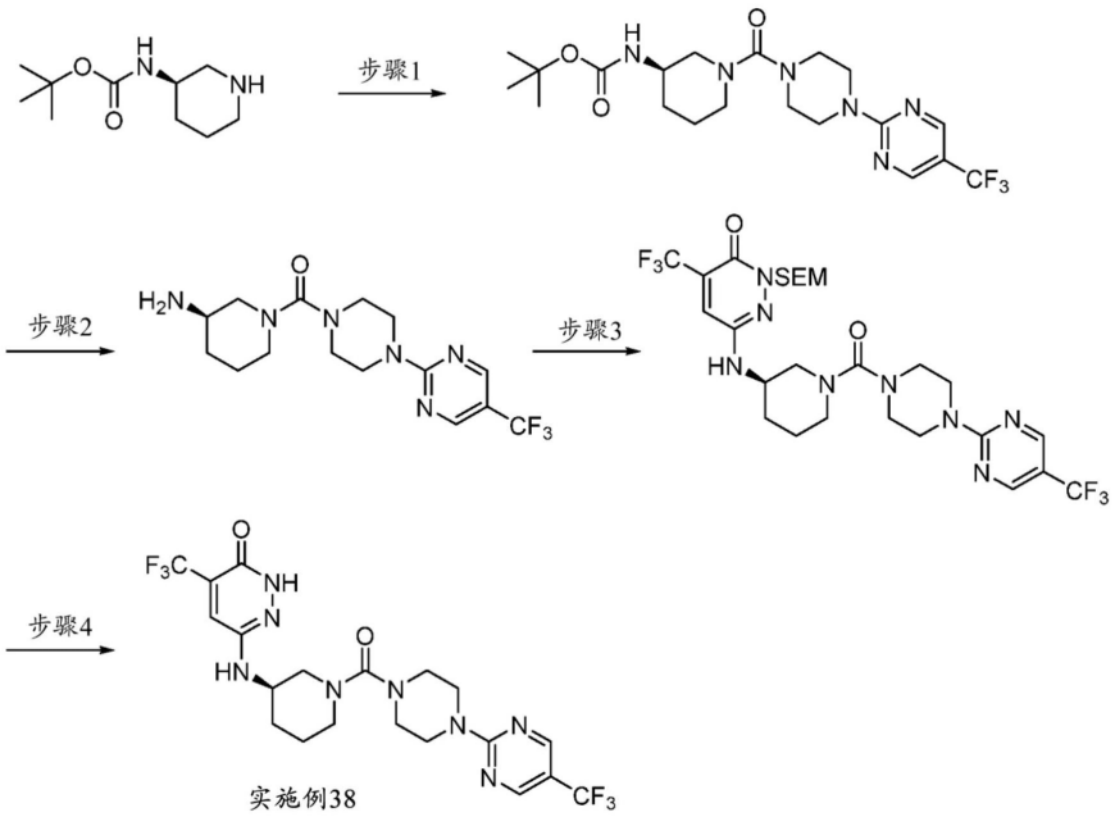
[0967] 实施例37:6-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)(丙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0968] 

[0969] 如实施例27所述,使用4-(丙基氨基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-酮代替(S)-3-(吡咯烷-2-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.54(s,1H),8.73(s,2H),7.81(s,1H),3.84(m,4H),3.67-3.23(m,8H),2.39(m,2H),1.73(m,2H),1.52(m,2H),0.85(t,J=7.3Hz,3H)。ES/MS m/z=522.2[M+H]$^+$。

[0970] 实施例38:(R)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

[0971]



实施例38

[0972] 步骤1.在小瓶中放置在DCM(1mL)中的(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(86mg,0.43mmol)、1,1'-羰二咪唑(70mg,0.43mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.32mL,1.9mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时,接着添加2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(100mg,0.43mmol)。然后将混合物在80℃处搅拌5天,冷却至室温,上样到二氧化硅预填充柱上,无需后处理,并且通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100% MeOH),得到(R)-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=459.3[M+H]$^+$。

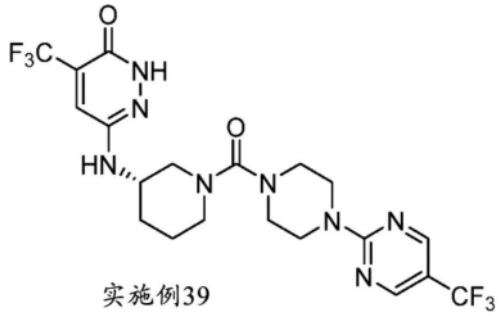
[0973] 步骤2.在小瓶中放置在DCM(1mL)中的(R)-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(62mg,0.14mmol)和TFA(0.21mL,2.7mmol)。将混合物在室温处搅拌2小时,浓缩并且不经纯化用于下一步骤。

[0974] 步骤3.在微波反应小瓶中放置在甲苯(1mL)/二噁烷(0.25mL)中的6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(20mg,0.061mmol)、(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(26mg,0.073mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.4mg,0.0061mmol)、2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(7.6mg,0.012mmol)和Cs_2CO_3(99mg,0.30mmol)。将混合物超声处理20秒,用N2吹扫20秒,放置在微波反应器中,并在120℃处搅拌1小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100% MeOH),得到(R)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-3-基)氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮。ES/MS m/z=651.4[M+H]$^+$。

[0975] 步骤4.在小瓶中放置在DCM(1mL)中的(R)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-3-基)氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(65mg,0.10mmol)和TFA(0.38mL,5.0mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时后,

将其浓缩并再溶解于MeOH(1mL)中。向其中添加乙二胺(0.33mL,5.0mmol),并将所得混合物在室温处搅拌16小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化,接着用反相色谱法再纯化,得到(R)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.45(s,1H),8.71(s,2H),7.48(s,1H),6.58(s,1H),4.16-3.29(m,7H),3.27-3.07(m,4H),2.91(m,1H),2.76(m,1H),1.92(m,1H),1.76(m,1H),1.47(m,2H)。ES/MS m/z=521.3[M+H]$^+$。

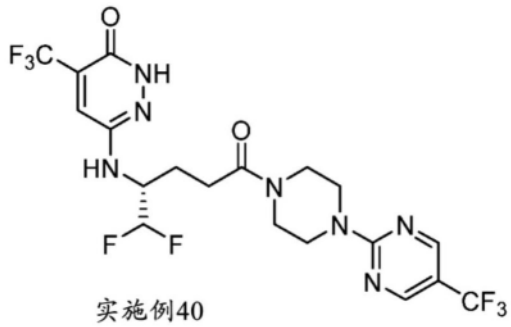
[0976] 实施例39:(S)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

[0977] 

实施例39

[0978] 如实施例38所述,使用(S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯代替(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.45(s,1H),8.71(s,2H),7.48(s,1H),6.69-6.48(m,1H),4.21-3.59(m,5H),3.51(m,1H),3.38(m,1H),3.20(m,4H),2.91(m,1H),2.76(m,1H),1.92(m,1H),1.77(m,1H),1.48(m,2H)。ES/MS m/z=521.3[M+H]$^+$。

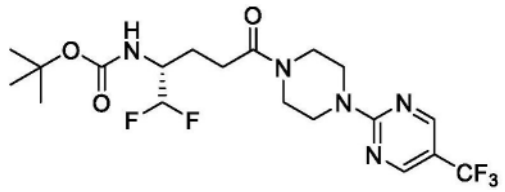
[0979] 实施例40:(R)-6-((1,1-二氟-5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0980] 

实施例40

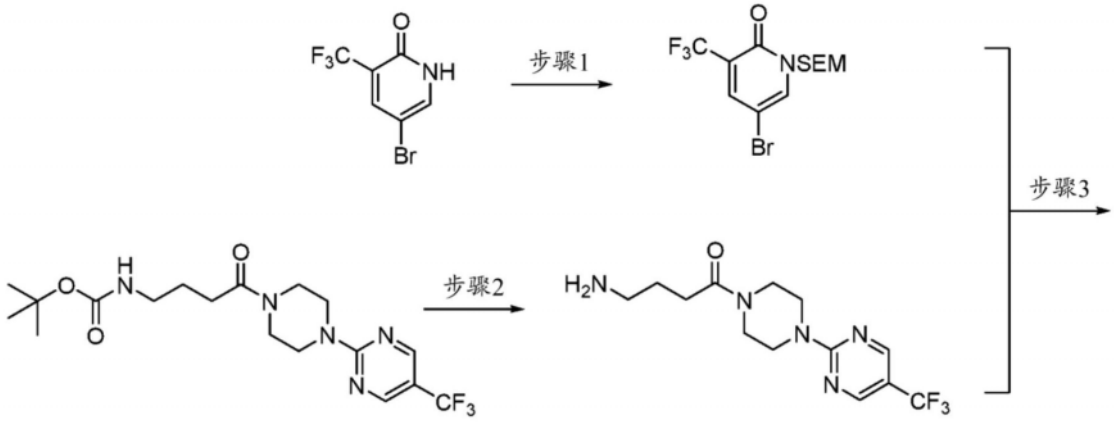
[0981] 如实施例38所述,使用(R)-(1,1-二氟-5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替(R)-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.53(d,J=0.8Hz,2H),7.28-7.27(m,1H),6.12(s,1H),6.01-5.82(m,1H),4.10-3.45(m,6H),3.04-2.36(m,6H),2.25-2.01(m,2H)。ES/MS m/z=530.1[M+H]$^+$。

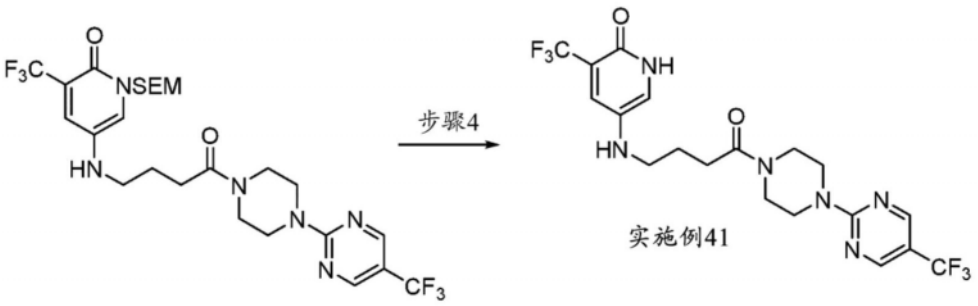
[0982] 中间体11:(R)-(1,1-二氟-5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0983] 

[0984] 在小瓶中放置在DMF(2mL)中的(R)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5,5-二氟戊酸(200mg,0.79mmol)、2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(183mg,0.79mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.55mL,3.2mmol)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸正膦-2,4,6-三氧化物(50重量%丙基膦酸酐的EtOAc溶液,1005mg,1.6mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100% MeOH),得到(R)-(1,1-二氟-5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=468.2[M+H]$^+$。

[0985] 实施例41:5-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮

[0986] 



[0987] 步骤1.在小瓶中放置在DMF(5mL)中的5-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(1.0g,5.1mmol)并将溶液冷却至0℃。在0℃处向其中分批添加NaH(60%,0.29g,7.6mmol)。将混合物在相同温度处搅拌10分钟,接着添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(1.1mL,6.1mmol)。然后将其缓慢温热至室温并在相同温度处搅拌16小时。将混合物冷却至0℃,用水淬灭,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到5-溴-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮。ES/MS m/z=372.0[M+H]$^+$。

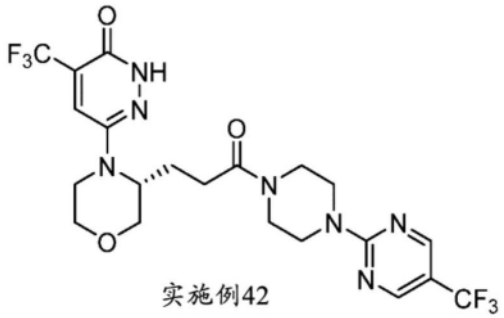
[0988] 步骤2.在小瓶中放置在DCM(1mL)中的(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.48mmol)和TFA(0.73mL,9.6mmol)。将混合物在室温处搅拌2小时。然后将其浓缩并且不经纯化用于下一步骤。

[0989] 步骤3.在小瓶中放置在二噁烷(2mL)中的5-溴-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(50mg,0.13mmol)、4-氨基-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧

啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-酮(85mg,0.27mmol)、t-BuBrettPhos Pd G3(23mg,0.027mmol)和Cs_2CO_3(263mg,0.81mmol)。将混合物超声处理20秒,用N2吹扫20秒,并在110℃处搅拌1小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc,然后100% DCM至100%MeOH),得到5-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮。ES/MS m/z=609.8$[M+H]^+$。

[0990] 步骤4.在小瓶中放置在DCM(1mL)中的5-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(30mg,0.049mmol)和TFA(0.19mL,2.5mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时后,将其浓缩并再溶解于MeOH(1mL)中。向其中添加乙二胺(0.066mL,0.98mmol),并将所得混合物在室温处搅拌16小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化,接着用反相色谱法再纯化,得到5-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.74(s,2H),7.68(m,1H),7.11(s,1H),3.84(m,4H),3.57(m,4H),2.98(m,2H),2.51-2.38(m,2H),1.77(m,2H)。ES/MS m/z=479.4$[M+H]^+$。

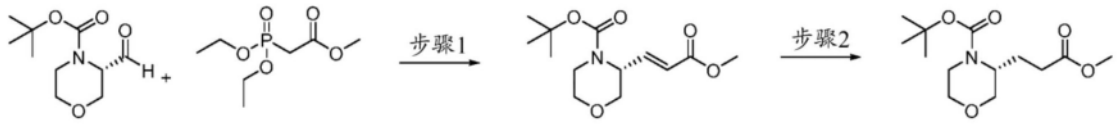
[0991] 实施例42:(R)-6-(3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)吗啉基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0992] 

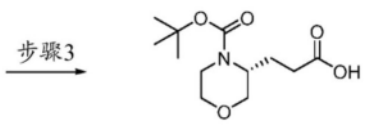
实施例42

[0993] 如实施例27中所述,使用3-[(3R)-4-叔丁氧基羰基吗啉-3-基]丙酸代替(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.70(s,1H),8.73(s,2H),7.92(s,1H),3.90-3.73(m,7H),3.60-3.42(m,7H),3.14-3.03(m,1H),2.39(t,J=7.0Hz,2H),1.96(dq,J=14.6,7.5,7.0Hz,1H),1.73(dq,J=10.8,5.4,4.1Hz,1H)。ES/MS m/z=536.1$[M+H]^+$。

[0994] 中间体12:3-[(3R)-4-叔丁氧基羰基吗啉-3-基]丙酸



[0995]



中间体12

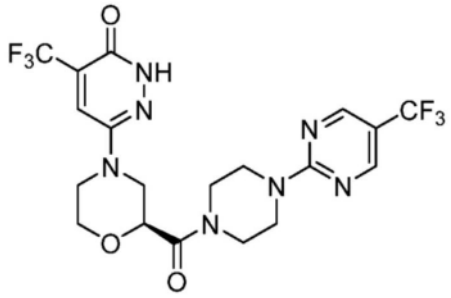
[0996] 步骤1.在0℃处,向NaH(22.3mg,0.971mmol,60%在矿物油中)在THF(1.0mL)中的

搅拌悬浮液中添加(3S)-3-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯(200mg,0.883mmol)在THF(2.0mL)中的溶液。在单独的烧瓶中,在0℃处向NaH(26.4mg,1.15mmol,60％在矿物油中)在THF(1.0mL)中的搅拌悬浮液中添加二乙基膦酰乙酸甲酯(241mg,1.15mmol)在THF(2.2mL)中的溶液,并将混合物搅拌5分钟。将二乙基膦酰乙酸甲酯溶液添加到(3S)-3-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯阴离子的混合物中,并将所得浆液搅拌16小时,并使其逐渐温热至室温。然后将混合物用水稀释,用浓HCl酸化至pH 1并用EA萃取(x3)。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到(3R)-3-[(E)-3-甲氧基-3-氧代-丙-1-烯基]吗啉-4-甲酸叔丁酯,其无需进一步纯化使用。ES/MS:m/z 294.1[M+Na]$^+$。

[0997] 步骤2.向(3R)-3-[(E)-3-甲氧基-3-氧代-丙-1-烯基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(239mg,0.881mmol)在甲醇(4.0mL)中的脱气溶液中添加10％ Pd/C(25mg)。使用氢气球使混合物氢饱和,然后在环境温度处在氢气气氛下搅拌16小时。经由过滤去除催化剂,并将滤液真空浓缩并通过柱色谱法纯化(0-100％ EA的己烷溶液),得到(3R)-3-(3-甲氧基-3-氧代-丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯。ES/MS:m/z 294.1[M+Na]$^+$。

[0998] 步骤3.向(3R)-3-(3-甲氧基-3-氧代-丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(76mg,0.278mmol)在EtOH(1.7mL)中的溶液中添加LiOH(66.6mg,2.78mmol)在水(1.7mL)中的溶液。2小时后,蒸发挥发物,并且将残余物溶解在EA和水中,并用浓HCl酸化至pH 4-5。将有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到3-[(3R)-4-叔丁氧基羰基吗啉-3-基]丙酸。ES/MS:m/z282.1[M+Na]$^+$。

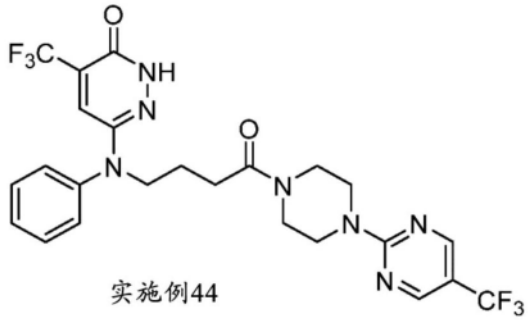
[0999] 实施例43(S)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吗啉基)哒嗪-3(2H)-酮

[1000] 

实施例43

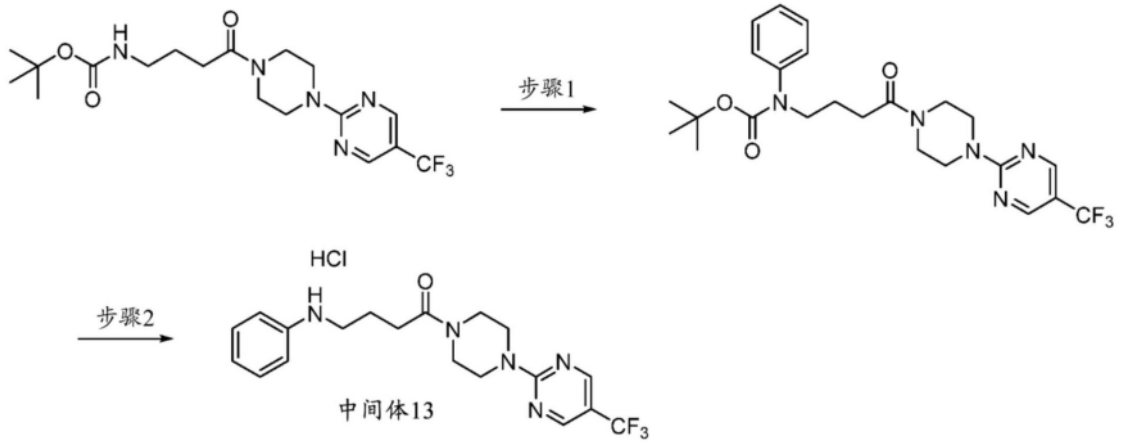
[1001] 如实施例27所述,使用(S)-4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸代替(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.78(s,1H),8.74(s,2H),8.00(s,1H),4.41(dd,J=9.8,2.4Hz,1H),3.93-3.65(m,10H),3.58(t,J=5.1Hz,2H),3.02(dd,J=13.0,9.9Hz,1H),2.91(td,J=12.9,12.2,3.3Hz,1H)。ES/MS:m/z 508.1[M+H]$^+$。

[1002] 实施例44:6-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)(苯基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[1003] 

[1004] 如实施例15所述,使用4-(苯基氨基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-酮盐酸盐代替(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.82(s,1H),8.73(s,2H),7.41(t,J=7.8Hz,2H),7.28-7.24(m,3H),7.21(t,J=7.3Hz,1H),3.85-3.76(m,6H),3.52(dt,J=13.3,5.1Hz,4H),2.40(t,J=7.2Hz,2H),1.81(p,J=7.3Hz,2H)。ES/MS:m/z 556.1[M+H]$^+$。

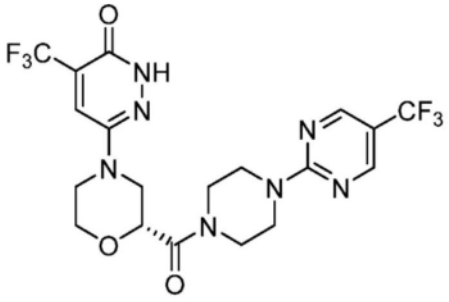
[1005] 中间体13:4-(苯基氨基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-酮盐酸盐

[1006] 

[1007] 步骤1.将N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.12mmol)、溴苯(151mg,0.96mmol)、RuPhos Pd G3(20mg,0.02mmol)、Cs_2CO_3(156mg,0.48mmol)在二噁烷(0.40mL)中的混合物用氮气吹扫,并在85℃处搅拌16小时。完成后,将混合物用EA稀释并通过硅藻土垫过滤。蒸发滤液,并将残余物通过柱色谱法纯化,用5-100% EA的己烷溶液洗脱,得到N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]-N-苯基-氨基甲酸叔丁酯。ES/MS:m/z 494.3[M+H]$^+$。

[1008] 步骤2.将N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]-N-苯基-氨基甲酸叔丁酯(33.8mg,0.069mmol)溶解在DCM(1.0mL)中并在环境温度处搅拌。添加TFA(0.12mL,3.4mmol),并将反应搅拌15小时。真空去除挥发物,得到4-苯胺基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁-1-酮盐酸盐。

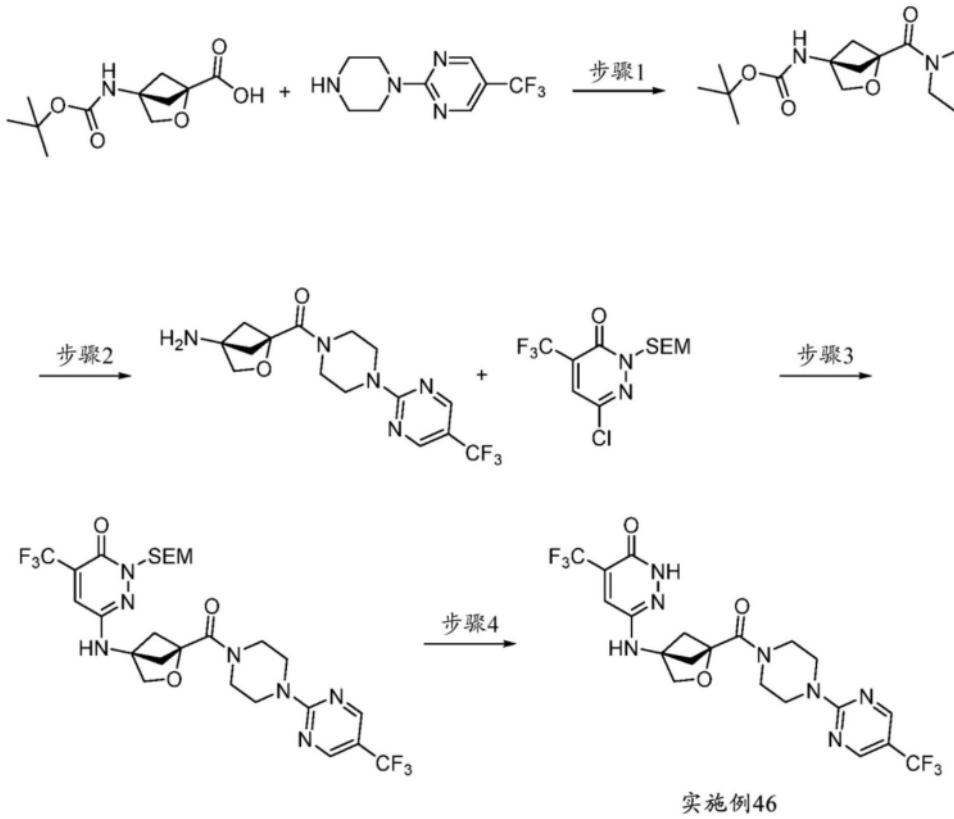
[1009] 实施例45:(R)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吗啉基)哒嗪-3(2H)-酮

[1010] 

实施例45

[1011] 如实施例27所述使用(R)-4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸代替(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)丙酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.78(s,1H),8.74(s,2H),8.00(s,1H),4.41(dd,J=9.8,2.6Hz,1H),3.87(dd,J=23.7,18.0Hz,7H),3.59(d,J=5.2Hz,5H),3.02(dd,J=13.2,9.9Hz,1H),2.93(dd,J=12.7,3.3Hz,1H)。ES/MS:m/z 508.2[M+H]$^+$。

[1012] 实施例46:5-(三氟甲基)-3-[[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮的合成

[1013] 

实施例46

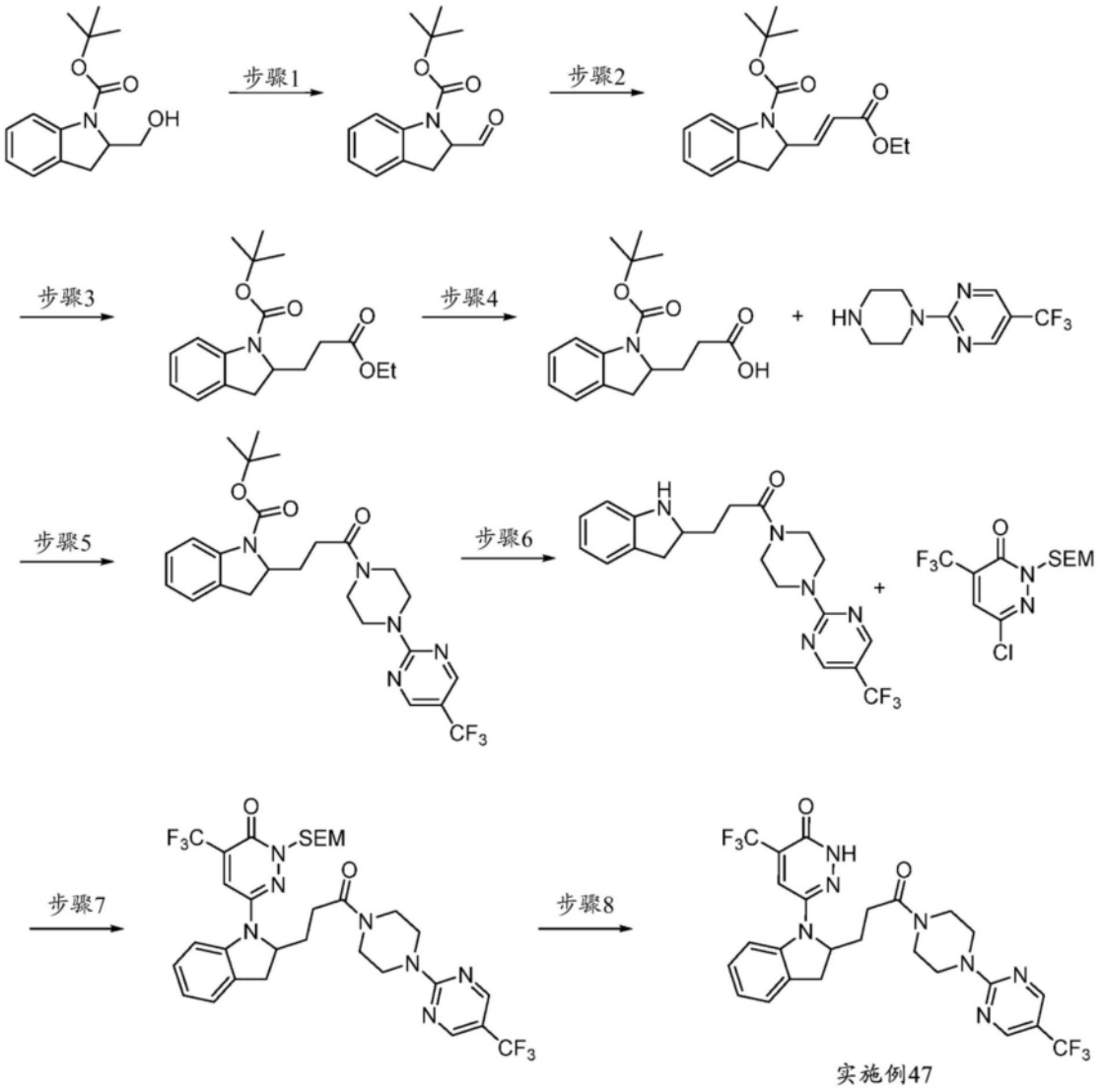
[1014] 步骤1:将4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-1-甲酸(100mg,0.41mmol)、2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(110mg,0.41mmol)和HATU(145mg,0.62mmol)悬浮在DCM(3.3mL)中并在环境温度处搅拌。然后添加DIPEA(0.22mL,1.2mmol),并将反应物搅拌2.5小时。将溶液在饱和$NaHCO_3$和DCM之间分配。然后将分离的有机层用10%$KHSO_4$水溶液洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发。将其使用100%己烷→100% EtOAc的梯度经由快速柱色谱法纯化,得到N-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS:m/z 458.3[M+H]$^+$。

[1015] 步骤2:将N-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基]氨基甲酸叔丁酯(104mg,0.22mmol)溶解在DCM(4.0mL)中并在环境温度处搅拌。添加TFA(0.17mL,2.2mmol)。将反应物搅拌7小时,此时挥发物全部蒸发。将残余物在DCM与1NNaOH水溶液之间分配。分离各相并再用DCM萃取水相3次。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,得到粗品(4-氨基-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-1-基)-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮,该粗品直接用于下一步骤。ES/MS:m/z 358.5$[M+H]^+$。

[1016] 步骤3:向粗品(4-氨基-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-1-基)-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮中添加rac-BINAP Pd G3(11mg,0.011mmol)和碳酸铯(141mg,0.43mmol)。将其抽空/用氮气回填三次,然后将6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(142mg,0.43mmol)以在PhMe(1.5mL)中的溶液的形式添加。然后将反应加热至100℃并搅拌19小时。然后将反应物冷却,用EtOAc稀释并通过硅藻土塞过滤。用另外的EtOAc洗脱硅藻土并蒸发滤液。将棕色残余物使用100%己烷→100%EtOAc的梯度经由快速柱色谱法纯化,得到4-(三氟甲基)-6-[[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基]氨基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 650.3$[M+H]^+$。

[1017] 步骤4:将4-(三氟甲基)-6-[[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基]氨基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(45mg,0.066mmol)溶解在DCM(2.0mL)中并在环境温度处搅拌。添加TFA(0.05mL,0.66mmol),并将反应物搅拌1小时。然后蒸发挥发物并将残余物溶解在MeOH(1.0mL)中并在环境温度处搅拌。添加乙二胺(0.04mL,0.66mmol),将反应物搅拌30分钟,此时将其蒸发至干,并将残余物经由反相制备型HPLC纯化(5%-100% MeCN水溶液,0.1%TFA),得到5-(三氟甲基)-3-[[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.46(s,1H),8.75-8.73(m,2H),7.47(s,1H),7.41(s,1H),3.89-3.82(m,6H),3.81-3.75(m,2H),3.61-3.55(m,2H),2.39-2.31(m,2H),2.14-2.06(m,2H)。ES/MS:m/z 520.2$[M+H]^+$。

[1018] 实施例47:3-[2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]吲哚啉-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮的合成

[1019] 

[1020] 步骤1:在-78℃处将DMSO(0.68mL,9.6mmol)缓慢添加到在DCM(12mL)中的草酰氯(0.45mL,5.2mmol)中。10分钟后,滴加在DCM(5mL)中的2-(羟甲基)二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯(1.0g,4.0mmol)并将反应搅拌30分钟。然后添加TEA(2.8mL,20mmol),在-78℃处搅拌10分钟后,将反应温热至环境温度,此时通过添加水淬灭反应。用DCM萃取3次,合并的有机物用饱和NH_4Cl水溶液洗涤,然后经$MgSO_4$干燥。过滤并蒸发挥发物,得到呈橙色残余物的粗品2-甲酰基二氢吲哚-1-甲酸丁酯,其不经纯化使用。

[1021] 步骤2:将来自前一步骤的粗品2-甲酰基二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯溶解在THF(10mL)中,并在0℃处冰浴中搅拌。添加(乙酯基亚甲基)三苯基正膦(840mg,2.4mmol),并将反应保持在冷却浴中20分钟,然后温热至环境温度。16小时后,添加另外的(乙酯基亚甲基)三苯基正膦(280mg,0.8mmol)并将反应再搅拌2小时,此时蒸发溶剂。将所得橙色油状物溶于22mL 2:1乙醚:己烷中,并在环境温度处搅拌。经由过滤除去固体并蒸发滤液。使用100%己烷→50% EtOAc/Hex的梯度经由快速柱色谱法纯化,得到2-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.64(br s,1H),7.23-7.14(m,2H),6.96(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.83(dd,J=15.6,6.1Hz,1H),5.77(dd,J=15.6,1.3Hz,1H),5.10-5.00(m,1H),4.10(q,J=7.1Hz,2H),3.45(dd,J=16.4,10.6Hz,1H),2.85(dd,J

＝16.5,3.0Hz,1H),1.18(t,J＝7.1Hz,3H)。

[1022] 步骤3:将2-[(E)-3-乙氧基-3-氧代-丙-1-烯基]二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯(819mg,2.5mmol)和10％ Pd/C(80mg)溶于EtOH(25mL)中,并且在氢气气球下搅拌,并在环境温度处搅拌2小时。经由过滤去除催化剂并蒸发滤液,得到粗品2-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯,其不经纯化使用。ES/MS:m/z 320.1[M+H]$^+$。

[1023] 步骤4:将2-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯(801mg,2.4mmol)溶解在THF(10mL)、MeOH(3.0mL)和水(2.0mL)中。将溶液在环境温度处搅拌并添加LiOH(171mg,7.2mmol)。1.5小时后,蒸发挥发物,并将残余物在EtOAc和10％$KHSO_4$水溶液之间分配。将水溶液用EtOAc再萃取2次,并将合并的有机物用$MgSO_4$干燥。过滤并真空去除溶剂,提供粗品3-(1-叔丁氧羰基二氢吲哚-2-基)丙酸,将其直接用于下一步骤。ES/MS:m/z 292.1[M+H]$^+$。

[1024] 步骤5:将粗品3-(1-叔丁氧羰基二氢吲哚-2-基)丙酸(300mg,0.82mmol)溶解在DCM(5mL)中并在环境温度处搅拌。依次添加2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(221mg,0.82mmol)、HATU(291mg,1.2mmol)和DIPEA(0.43mL,2.5mmol),并将反应搅拌2.5小时。然后添加饱和$NaHCO_3$水溶液并分离各相。将有机层用10％$KHSO_4$水溶液洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发。将残余物经由快速柱色谱法纯化,得到2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯。ES/MS:m/z 506.3[M+H]$^+$。

[1025] 步骤6:将2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯(391mg,0.77mmol)溶解在DCM(5.0mL)中并在环境温度处搅拌。添加TFA(0.59mL,7.7mmol),并将反应搅拌3小时。然后去除挥发物,并且将残余物溶于1N NaOH中,并用DCM萃取3次。合并的萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,得到3-二氢吲哚-2-基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮。这直接用于下一步骤中。ES/MS:m/z 405.6[M+]。

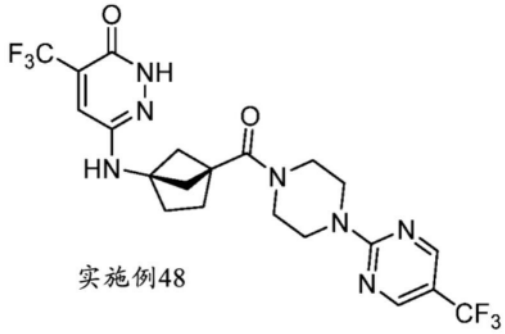
[1026] 步骤7:向粗品3-二氢吲哚-2-基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮(100mg,0.25mmol)中添加RuPhos Pd G4(11mg,0.01mmol)、RuPhos(12mg,0.02mmol)和Cs_2CO_3(161mg,0.49mmol)。然后将其抽空/用氮气回填三次,并将6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(162mg,0.49mmol)以在PhMe(1.5mL)中的溶液的形式添加。将反应在100℃下搅拌4小时,然后冷却,用EtOAc稀释并通过硅藻土垫过滤。蒸发滤液并使用10％EtOAc/Hex→100％ EtOAc的梯度经由快速柱色谱法纯化琥珀色残余物,得到6-[2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]二氢吲哚-1-基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 698.4[M+H]$^+$。

[1027] 步骤8:将6-[2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]二氢吲哚-1-基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(143mg,0.20mmol)溶解在DCM(5.0mL)中并在环境温度处搅拌。添加TFA(0.15mL,2.0mmol)并将反应搅拌16小时,此时再添加TFA(0.15mL,2.0mmol)。2.5小时后,反应看起来几乎完成,并蒸发挥发物。然后将粗品溶解在MeOH(5.0mL)中并在环境温度处搅拌。添加乙二胺(0.26mL,3.9mmol)并将反应搅拌30分钟,然后蒸发至干。将残余物经由反相制备型HPLC纯化(5％-100％ MeCN的水溶液,0.1％ TFA),得到3-[2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]二氢吲哚-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ

12.96(s,1H),8.77-8.71(m,2H),8.33(s,1H),7.72(d,J＝8.0Hz,1H),7.22(d,J＝7.3Hz,1H),7.17-7.11(m,1H),6.89(td,J＝7.4,1.0Hz,1H),4.68-4.58(m,1H),3.94-3.75(m,4H),3.67-3.47(m,4H),3.30(dd,J＝16.2,9.2Hz,1H),2.92(dd,J＝16.3,2.6Hz,1H),2.61-2.52(m,2H),1.96-1.85(m,1H),1.65-1.52(m,1H)。ES/MS:m/z 568.3[M+H]$^+$。

[1028] 实施例48:5-(三氟甲基)-3-[[4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-1-二环[2.1.1]己烷基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮

[1029]

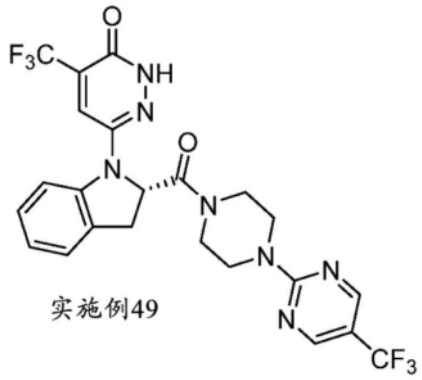


实施例48

[1030] 以与用于实施例46的途径类似的方法,从可商购的4-(叔丁氧基羰基氨基)二环[2.1.1]己烷-1-甲酸开始制备标题化合物,得到5-(三氟甲基)-3-[[4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-1-二环[2.1.1]己烷基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.35(s,1H),8.76-8.71(m,2H),7.40(s,1H),7.14(s,1H),3.89-3.79(m,4H),3.57-3.49(m,4H),2.19-2.10(m,2H),1.97-1.83(m,4H),1.82-1.73(m,2H)。ES/MS:m/z 518.2[M+H]$^+$。

[1031] 实施例49:5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]二氢吲哚-1-基]-1H-哒嗪-6-酮

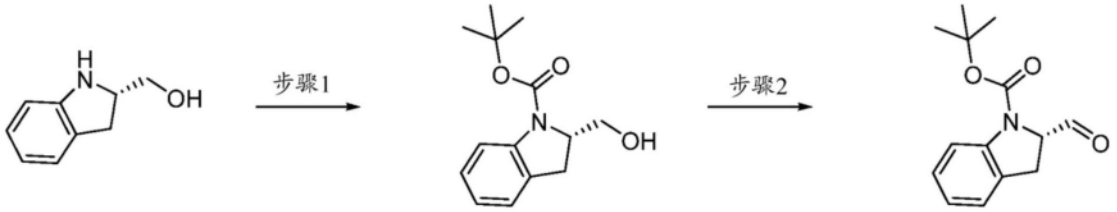
[1032]



实施例49

[1033] 以与实施例47路线中步骤6-8类似的方法,从Boc-L-二氢吲哚-2-甲酸开始制备标题化合物,得到5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]二氢吲哚-1-基]-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.04(s,1H),8.77(d,J＝0.9Hz,2H),7.70-7.62(m,2H),7.23-7.13(m,2H),6.89(td,J＝7.4,1.0Hz,1H),5.76(dd,J＝11.1,4.3Hz,1H),4.20-4.01(m,2H),3.90-3.77(m,2H),3.76-3.56(m,4H),3.47-3.36(m,1H),3.11(dd,J＝16.4,4.2Hz,1H)。ES/MS:m/z 540.2[M+H]$^+$。

[1034] 中间体14:(2S)-2-甲酰基二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯的合成

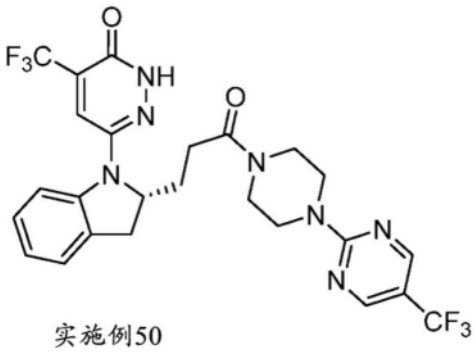
[1035] 

中间体14

[1036] 步骤1:将[(2S)-二氢吲哚-2-基]甲醇(300mg,2.0mmol)溶解在DCM(3.0mL)中,并在环境温度处搅拌。添加Boc_2O(527mg,2.4mmol)并将反应搅拌16小时,此时将其蒸发至干。这样得到粗品(2S)-2-(羟甲基)二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯,其不经纯化继续使用。

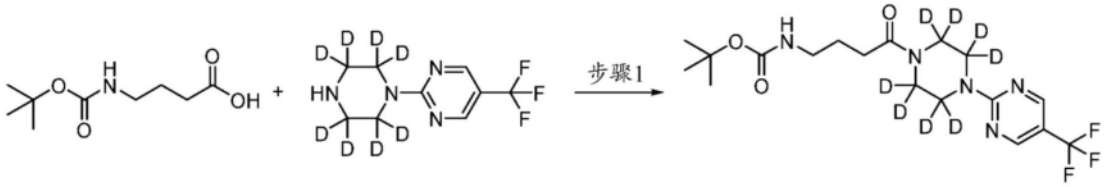
[1037] 步骤2:将粗品(2S)-2-(羟甲基)二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯溶解于DCM(10mL)中,并在冰中在0℃处搅拌。添加DMP(938mg,2.2mmol)并将反应搅拌3.5小时,同时缓慢温热至环境温度。经由过滤除去固体并蒸发滤液。使用100%hex→30% EtOAc/Hex的梯度,经由快速柱色谱法纯化残余物,得到(2S)-2-甲酰基二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯(391mg,两步75%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.59(s,1H),7.75(s,1H),7.24-7.13(m,2H),6.95(td,J=7.4,1.1Hz,1H),4.98-4.84(m,1H),3.49-3.33(m,1H),3.19-3.03(m,1H),1.47(s,9H)。

[1038] 实施例50:3-[(2R)-2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]吲哚-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮

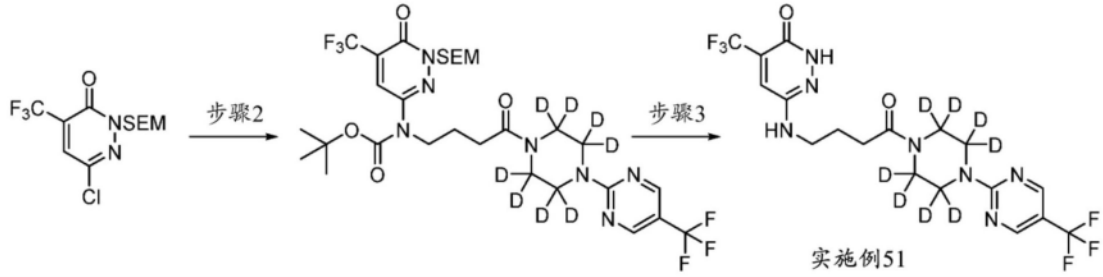
[1039] 
实施例50

[1040] 以与实施例47途径中步骤2-8类似的方法,从(2S)-2-甲酰基二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯开始制备标题化合物,得到3-[(2R)-2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]二氢吲哚-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.96(s,1H),8.74(d,J=0.9Hz,2H),8.33(s,1H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.22(dd,J=7.4,1.4Hz,1H),7.17-7.10(m,1H),6.89(td,J=7.4,1.0Hz,1H),4.69-4.59(m,1H),3.95-3.75(m,4H),3.68-3.48(m,4H),3.30(dd,J=16.2,9.3Hz,1H),2.92(dd,J=16.3,2.5Hz,1H),2.59-2.52(m,1H),2.48-2.41(m,1H),1.98-1.83(m,1H),1.67-1.53(m,1H)。ES/MS:m/z 568.3$[M+H]^+$。

[1041] 实施例51:3-[[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮的合成



[1042]

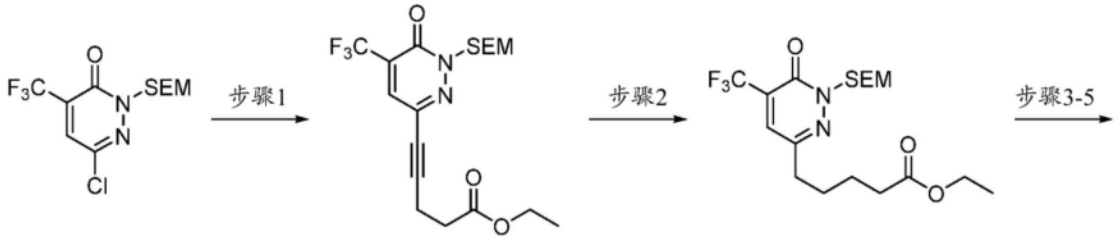


[1043] 步骤1.在小瓶中放置在DMF(1.13mL)中的4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(100mg,0.49mmol)、2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪(118mg,0.49mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.257mL,1.48mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(187mg,0.492mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时后,将其用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到N-[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=426.269[M+H]

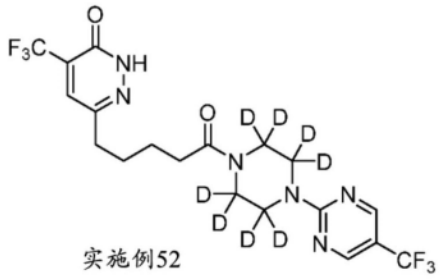
[1044] 步骤2.在二噁烷(5.4mL)中的N-[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]氨基甲酸酯(182mg,0.43mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(422mg,1.3mmol)、RuPhos Pd G4(73mg,0.086mmol)和Cs_2CO_3(418mg,1.3mmol)。将混合物超声处理20秒,用N_2吹扫20秒,并在80℃处搅拌2小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到N-[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]-N-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=718.489$[M+H]^+$。

[1045] 步骤3.在小瓶中放置在二噁烷(7.4mL)中的N-[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]-N-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯(112mg,0.16mmol)。向其中添加4M HCl的二噁烷溶液(0.53mL,2.1mmol)。将混合物搅拌16小时后,将其浓缩并通过反相色谱法纯化,得到3-[[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.31(s,1H),8.73(d,J=0.9Hz,2H),7.43(d,J=1.0Hz,1H),6.59(s,1H),3.11(d,J=4.8Hz,2H),2.43(q,J=8.7,8.1Hz,2H),1.78(p,J=7.2Hz,2H)。ES/MS m/z=488.1$[M+H]^+$。

[1046] 实施例52:3-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-5-氧代-戊基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮



[1047]



[1048] 步骤1.向可密封的厚壁烧瓶中装入6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(175mg,0.532mmol)、CuI(10mg,0.053mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(49mg,0.043mmol)、THF(2.0mL)、戊-4-炔酸乙酯(134mg,1.06mmol)、四丁基碘化铵(216mg,0.59mmol)和二异丙胺(0.15mL,1.06mmol)。将烧瓶密封并将反应混合物在80℃处搅拌过夜。冷却后,过滤混合物。向滤液中添加水,接着用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(0-100%EtOAc-己烷)纯化粗品,得到5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊-4-炔酸乙酯。ES/MS:m/z 441.195$[M+Na]^+$。

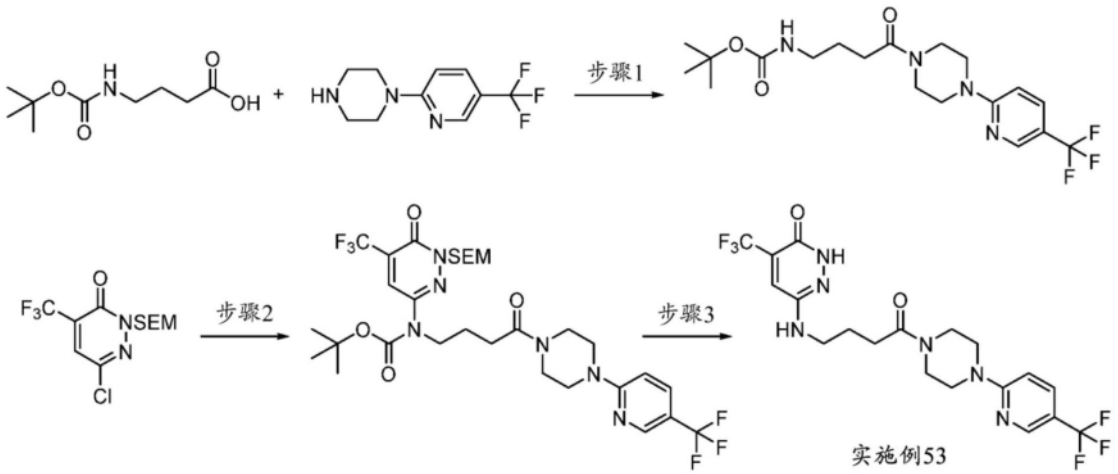
[1049] 步骤2.将5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊-4-炔酸乙酯(109mg,0.26mmol)和Pd/C(28mg的10% Pd/C,湿的)在EtOAc和MeOH(各1.0mL)中的混合物在Parr振荡器上在30psi H_2下振荡过夜。将混合物通过硅藻土过滤,并用EtOAc/MeOH冲洗过滤垫。浓缩滤液,得到5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊酸乙酯。ES/MS:m/z 445.2$[M+Na]^+$。

[1050] 步骤3.向5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊酸乙酯(88mg,0.21mmol)在THF(3mL)中的悬浮液中添加1N LiOH(0.52mL)。将反应混合物在40℃处搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释并用1N HCl淬灭。用EtOAc萃取后,将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。粗品5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊酸无需进一步纯化即可使用。ES/MS:m/z 395.0$[M+H]^+$。

[1051] 步骤4.将来自以上的粗品5-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)戊酸(约0.21mmol)溶解在DMF(1.3mL)中,并且添加2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪(55mg mg,0.23mmol),接着添加N,N-二异丙基乙胺(0.13mL,0.76mmol)和HATU(94mg,0.25mmol)。在室温处搅拌30分钟后,将反应混合物在EtOAc和水之间分配。将有机相用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化粗品(100%已烷至100%EtOAc),得到6-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-5-氧代-戊基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 617.3$[M+H]^+$。

[1052] 步骤5.将6-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-5-氧代-戊基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(35mg,0.057mmol)溶解在DCM(1mL)和TFA(0.13mL)中。搅拌1小时后,将反应混合物浓缩。将所得残余物溶解在MeOH(1mL)中并用乙二胺(0.03mL,0.45mmol)在室温处处理1小时。浓缩后,将残余物直接通过制备型HPLC纯化(5%-100% MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到呈单-TFA盐的3-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-5-氧代-戊基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.47(s,1H),8.73(d,J=0.9Hz,2H),7.89(d,J=1.0Hz,1H),2.65(t,J=7.4Hz,2H),2.39(t,J=7.3Hz,2H),1.63(tt,J=7.6,5.8Hz,2H),1.58-1.49(m,2H)。ES/MS m/z=487.1[M+H]$^+$。

[1053] 实施例53:3-[[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮的合成

[1054] 

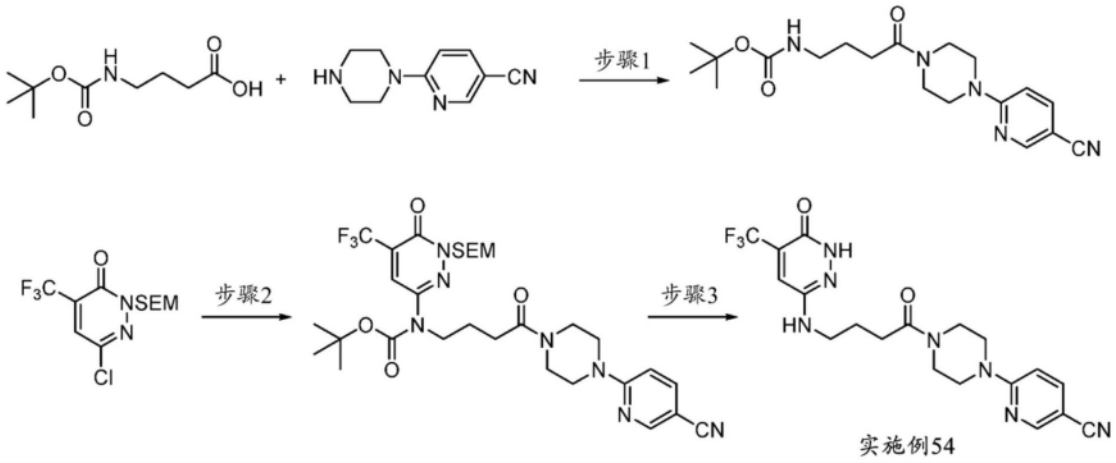
[1055] 步骤1.在小瓶中放置在DMF(1.13mL)中的4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(100mg,0.49mmol)、1-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪(114mg,0.49mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.257mL,1.48mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(187mg,0.492mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时后,将其用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丁基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=417.27[M+H]$^+$。

[1056] 步骤2.在二噁烷(5.4mL)中的N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丁基]氨基甲酸叔丁酯(178mg,0.43mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(422mg,1.3mmol)、RuPhos Pd G4(73mg,0.086mmol)和Cs_2CO_3(418mg,1.3mmol)。将混合物超声处理20秒,用N_2吹扫20秒,并在80℃处搅拌2小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丁基]-N-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=709.43[M+H]$^+$。

[1057] 步骤3.在小瓶中放置在二噁烷(12mL)中的N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丁基]-N-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯(187mg,0.26mmol)。向其中添加4M HCl的二噁烷溶液(2mL,

7.9mmol)。将混合物搅拌16小时后,将其浓缩并通过反相色谱法纯化,得到3-[[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.31(s,1H),8.43(d,J=2.6Hz,1H),7.83(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),7.43(s,1H),6.97(d,J=9.1Hz,1H),6.60(s,1H),3.69(dd,J=6.8,3.8Hz,4H),3.64-3.61(m,4H),3.11(t,J=6.9Hz,2H),2.44(t,J=7.4Hz,2H),1.78(p,J=7.2Hz,2H)。ES/MS m/z=479.1[M+H]$^+$。

[1058] 实施例54:6-[4-[4-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-基]氨基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-腈的合成

[1059] 

实施例54

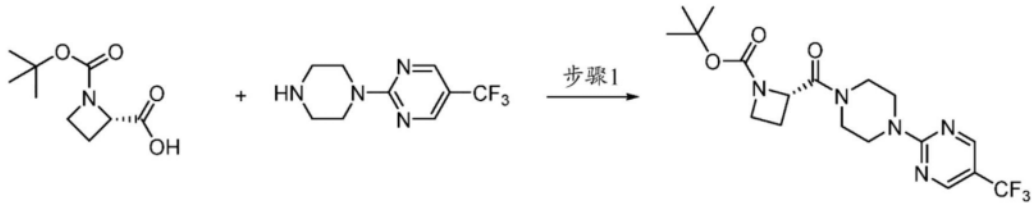
[1060] 步骤1.在小瓶中放置在DMF(1.13mL)中的4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(100mg,0.49mmol)、6-哌嗪-1-基吡啶-3-腈(93mg,0.49mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.257mL,1.48mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(187mg,0.492mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时后,将其用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到N-[4-[4-(5-氰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=374.2[M+H]$^+$。

[1061] 步骤2.在二噁烷(4.1mL)中的N-[4-[4-(5-氰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]氨基甲酸叔丁酯(123mg,0.33mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(325mg,0.99mmol)、RuPhos Pd G4(56mg,0.066mmol)和Cs_2CO_3(322mg,0.99mmol)。将混合物超声处理20秒,用N_2吹扫20秒,并在80℃处搅拌2小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到N-[4-[4-(5-氰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]-N-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=666.4[M+H]$^+$。

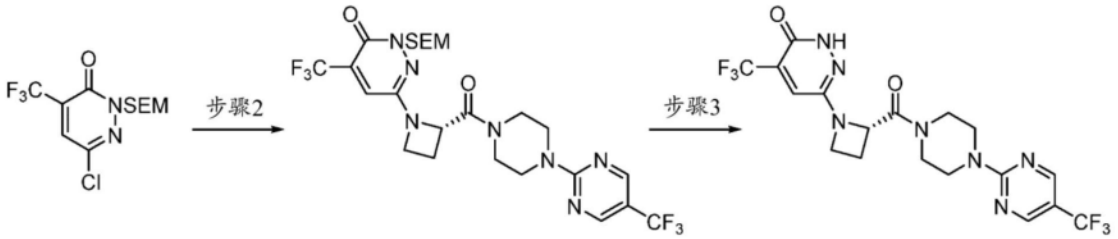
[1062] 步骤3.在小瓶中放置在二噁烷(10mL)中的N-[4-[4-(5-氰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]-N-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯(147mg,0.22mmol)。向其中添加4MHCl的二噁烷溶液(1.7mL,6.6mmol)。将混合物搅拌16小时后,将其浓缩并通过反相色谱法纯化,得到6-[4-[4-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-基]氨基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.31(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),7.88(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.43(d,J=1.0Hz,

1H),6.94(d,J＝9.1Hz,1H),3.72(dd,J＝6.7,3.8Hz,2H),3.65(dt,J＝7.1,4.3Hz,2H),3.56(t,J＝4.7Hz,4H),3.10(t,J＝6.9Hz,2H),2.43(t,J＝7.4Hz,2H),1.77(p,J＝7.2Hz,2H)。ES/MS m/z＝436.2[M+H]$^+$。

[1063] 实施例55:5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]氮杂环丁烷-1-基]-1H-哒嗪-6-酮的合成



[1064]



实施例55

[1065] 步骤1.在小瓶中放置在DMF(1.14mL)中的(2S)-1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-2-甲酸(100mg,0.50mmol)、2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(134mg,0.50mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.26mL,1.49mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(208mg,0.547mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时后,将其用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),并通过快速色谱法纯化(100％己烷至100％ EtOAc),得到(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。ES/MS m/z＝416.2[M+H]$^+$。

[1066] 步骤2.在小瓶中放置在二氯甲烷(3.8mL)中的(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(179mg,0.43mmol)。向其中添加三氟乙酸(0.33mL,4.3mmol)。将混合物搅拌1小时后,将其浓缩并继续进行,得到6-[4-[[(2S)-氮杂环丁烷-2-基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮ES/MS m/z＝317.2[M+H]$^+$。

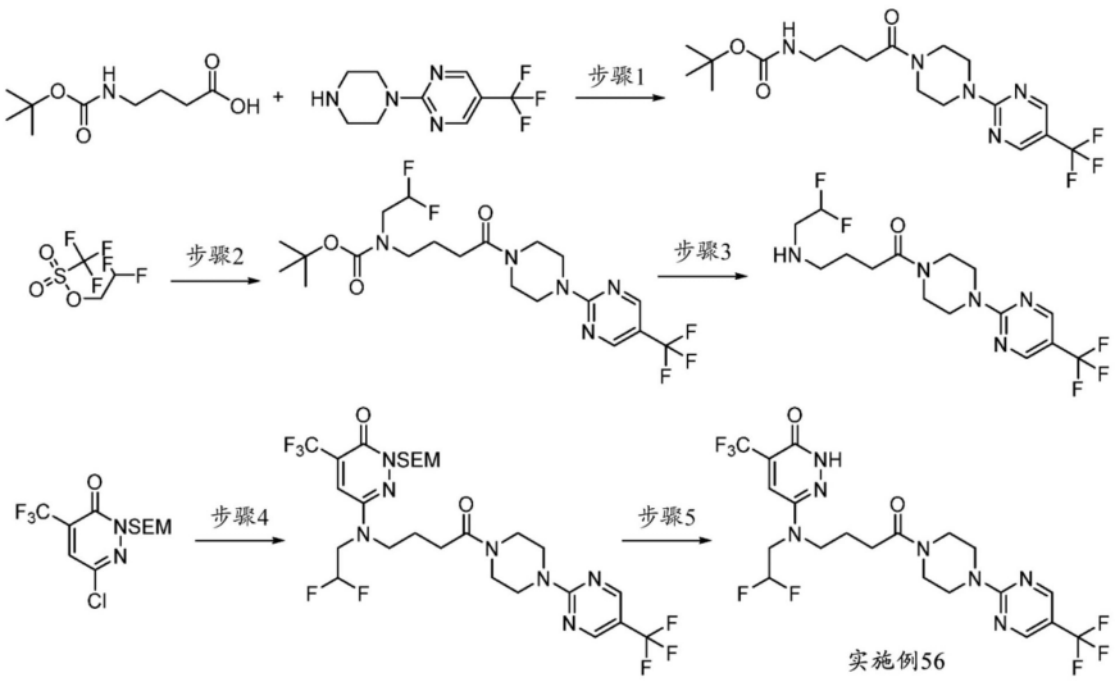
[1067] 步骤3.在二噁烷(3.3mL)中的[(2S)-氮杂环丁烷-2-基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮(83mg,0.26mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(260mg,0.79mmol)、RuPhos Pd G4(45mg,0.053mmol)和Cs_2CO_3(257mg,0.79mmol)。将混合物超声处理20秒,用N_2吹扫20秒,并在80℃处搅拌2小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100％己烷至100％ EtOAc),得到4-(三氟甲基)-6-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]氮杂环丁烷-1-基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS m/z＝608.3[M+H]$^+$。

[1068] 步骤4.将4-(三氟甲基)-6-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]氮杂环丁烷-1-基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(70mg,0.11mmol)溶解在DCM(5mL)和TFA(0.088mL)中。搅拌1小时后,将反应混合物浓缩。将所得残余物溶解在MeOH(1mL)中并用乙二胺(0.08mL,1.1mmol)在室温处处理1小时。浓缩后,将残余物直接通过制

备型HPLC纯化(5%-100% MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到呈单-TFA盐的5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]氮杂环丁烷-1-基]-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.61(s,1H),8.75(d,J=0.9Hz,2H),7.44(d,J=1.0Hz,1H),5.15(dd,J=9.0,6.7Hz,1H),3.94(td,J=14.8,14.1,7.1Hz,2H),3.81(t,J=7.5Hz,4H),3.69-3.59(m,1H),3.56-3.35(m,3H),2.69(ddd,J=16.9,10.0,6.6Hz,1H),2.41-2.27(m,1H)。ES/MS m/z=478.2[M+H]$^+$。

[1069] 实施例56:3-[2,2-二氟乙基-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮的合成

[1070]



[1071] 步骤1.在小瓶中放置在DMF(5.64mL)中的4-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸(500mg,2.46mmol)、2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(661mg,2.46mmol)、N,N-二异丙基乙胺(1.29mL,7.38mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(935mg,2.3mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时后,将其用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),并通过快速色谱法纯化(100%已烷至100% EtOAc),得到N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=418.2[M+H]$^+$。

[1072] 步骤2.在小瓶中放置在DMF(2.51mL)中的N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.36mmol)。将反应冷却至0℃并添加氢化钠(15mg,0.40mmol)。将反应搅拌10分钟。向其中添加2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(154mg,0.72mmol)。将混合物搅拌1小时后,将其用饱和氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤有机物并浓缩。经由快速色谱法纯化(100%已烷至100% EtOAc),得到N-(2,2-二氟乙基)-N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=482.3[M+H]$^+$。

[1073] 步骤3.在小瓶中放置在二氯甲烷(3mL)中的N-(2,2-二氟乙基)-N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.17mmol)。向其中添

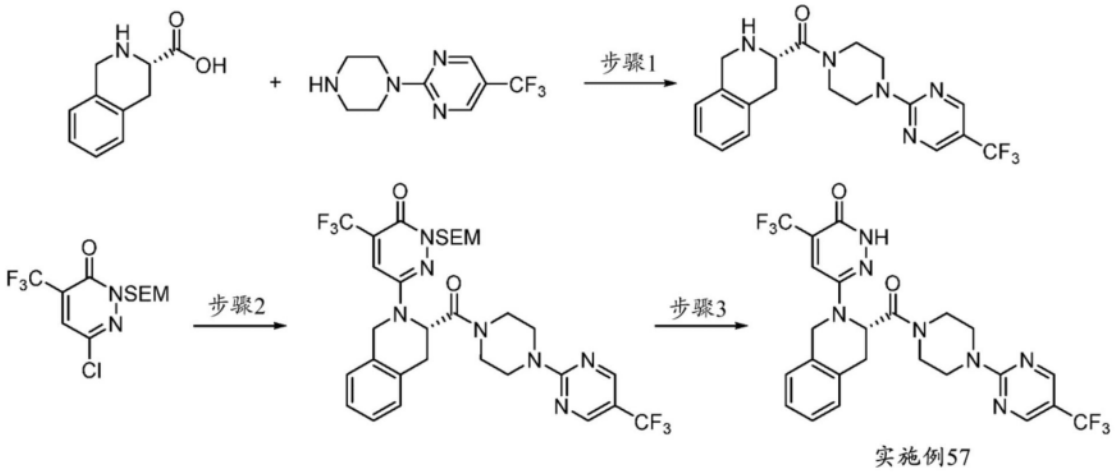
加三氟乙酸(0.5mL,65mmol)。将混合物搅拌1小时后,将其浓缩并继续进行,得到N-(2,2-二氟乙基)-N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]-4-(2,2-二氟乙基氨基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁-1-酮氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=382.1[M+H]$^+$。

[1074] 步骤4.在二噁烷(1.5mL)中的4-(2,2-二氟乙基氨基)-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁-1-酮(47mg,0.12mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(122mg,0.37mmol)、RuPhos Pd G4(21mg,0.025mmol)和Cs_2CO_3(121mg,0.37mmol)。将混合物超声处理20秒,用N_2吹扫20秒,并在80℃处搅拌2小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到6-[2,2-二氟乙基-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS m/z=674.4[M+H]$^+$。

[1075] 步骤5.将6-[2,2-二氟乙基-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(77mg,0.11mmol)溶解在DCM(5mL)和TFA(0.088mL)中。搅拌1小时后,将反应混合物浓缩。将所得残余物溶解在MeOH(1mL)中并用乙二胺(0.08mL,1.1mmol)在室温处处理1小时。浓缩后,将残余物直接通过制备型HPLC纯化(5%-100% MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到呈单-TFA盐的3-[2,2-二氟乙基-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.70(s,1H),8.74(d,J=0.9Hz,2H),7.95(s,1H),6.17(tt,J=55.9,3.9Hz,1H),3.88-3.85(m,4H),3.82-3.78(m,2H),3.56(tt,J=6.8,3.9Hz,4H),3.43(t,J=7.7Hz,2H),2.39(t,J=6.8Hz,2H),1.75(p,J=7.0Hz,2H)。ES/MS m/z=544.2[M+H]$^+$。

[1076] 实施例57:5-(三氟甲基)-3-[(3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-1H-哒嗪-6-酮的合成

[1077]



实施例57

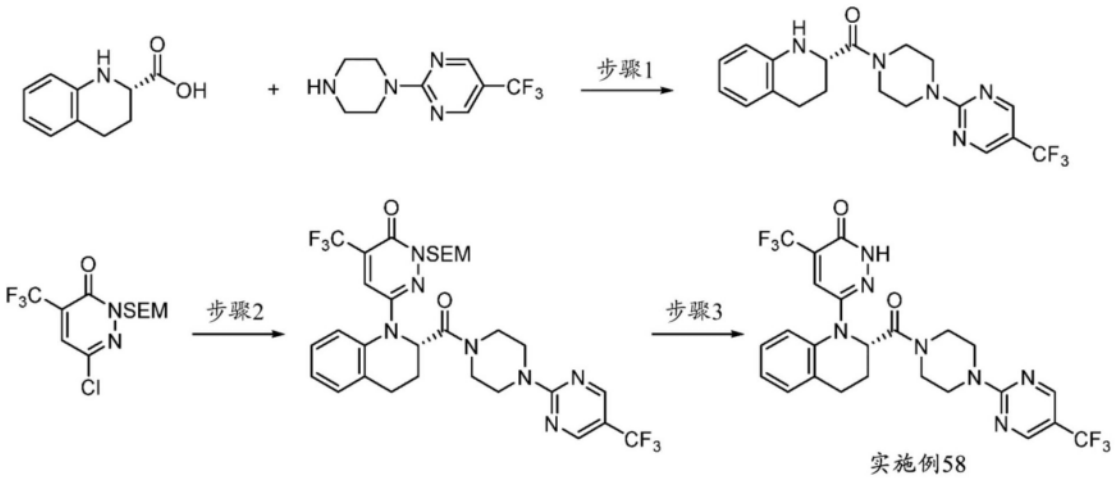
[1078] 步骤1.在小瓶中放置在DMF(4.67mL)中的(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸(100mg,0.56mmol)、2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(303mg,1.13mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.295mL,1.69mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(236mg,0.621mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时后,将其用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),并通过快速色谱法

纯化(100%已烷至100% EtOAc),得到[(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮。ES/MS m/z=392.1[M+H]$^+$。

[1079] 步骤2.在二噁烷(3.9mL)中的[(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮(121mg,0.31mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(305mg,0.93mmol)、RuPhos Pd G4(53mg,0.062mmol)和Cs_2CO_3(302mg,0.93mmol)。将混合物超声处理20秒,用N_2吹扫20秒,并在80℃处搅拌2小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%已烷至100% EtOAc),得到4-(三氟甲基)-6-[(3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS m/z=684.4[M+H]$^+$。

[1080] 步骤3.将4-(三氟甲基)-6-[(3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(86mg,0.13mmol)溶解在DCM(5.5mL)和TFA(0.096mL)中。搅拌1小时后,将反应混合物浓缩。将所得残余物溶解在MeOH(1mL)中并用乙二胺(0.08mL,1.1mmol)在室温处处理1小时。浓缩后,将残余物直接通过制备型HPLC纯化(5%-100% MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到呈单-TFA盐的5-(三氟甲基)-3-[(3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-1H-哒嗪-6-。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.82(s,1H),8.75(s,2H),8.02(s,1H),7.30-7.04(m,4H),5.32(dd,J=6.7,3.4Hz,1H),4.86(d,J=15.6Hz,1H),4.64(d,J=15.6Hz,1H),4.07-3.95(m,2H),3.90(d,J=12.5Hz,1H),3.75(t,J=12.8Hz,2H),3.63(d,J=10.6Hz,1H),3.50(s,1H),3.25(dt,J=18.5,9.2Hz,2H),3.01(dd,J=16.4,3.3Hz,1H)。ES/MS m/z=554.2[M+H]$^+$。

[1081] 实施例58:5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-1H-哒嗪-6-酮的合成

[1082] 

[1083] 步骤1.在小瓶中放置在DMF(3.5mL)中的(2S)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-甲酸(75mg,0.42mmol)、2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(227mg,0.85mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.221mL,1.27mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(177mg,0.47mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时后,将其用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),并通过快速色谱法纯化(100%已烷至100% EtOAc),得到(2S)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-甲酸。ES/MS m/z=392.3[M+

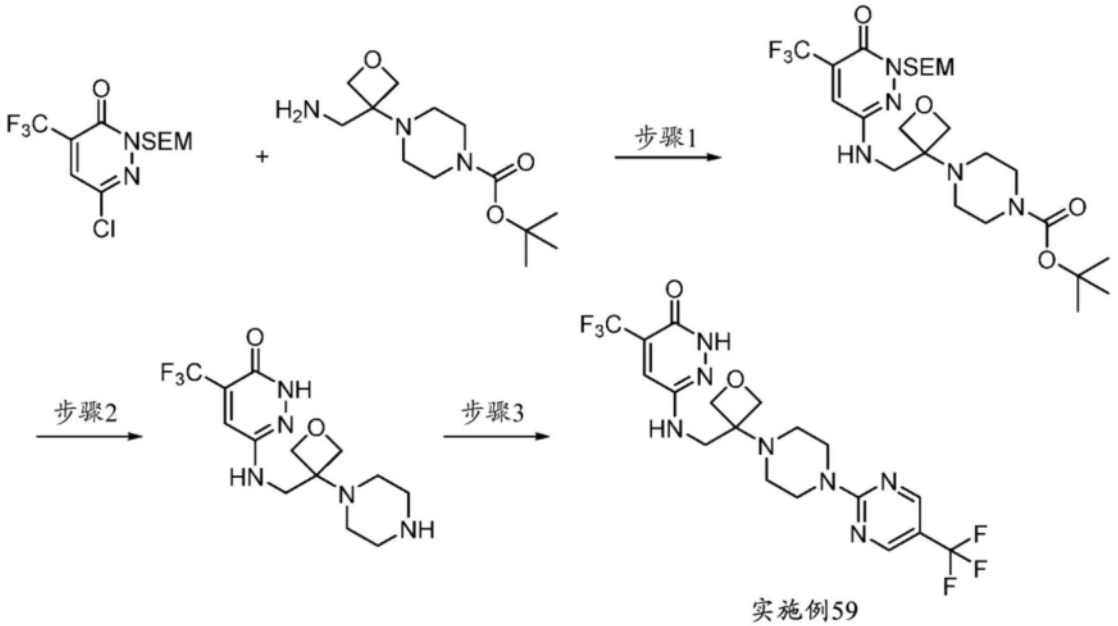
H]$^+$。

[1084] 步骤2.在二噁烷(2.6mL)中的[(2S)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮(81mg,0.21mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮(204mg,0.62mmol)、RuPhos Pd G4(35mg,0.041mmol)和Cs_2CO_3(102mg,0.62mmol)。将混合物超声处理20秒,用N_2吹扫20秒,并在80℃处搅拌2小时。然后将其上样到二氧化硅预填充柱上而不进行后处理,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到4-(三氟甲基)-6-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS m/z=684.4[M+H]$^+$。

[1085] 步骤3.将4-(三氟甲基)-6-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(103mg,0.15mmol)溶解在DCM(6.6mL)和TFA(0.12mL,1.51mmol)中。搅拌1小时后,将反应混合物浓缩。将所得残余物溶解在MeOH(1mL)中并用乙二胺(0.1mL,1.51mmol)在室温处处理1小时。浓缩后,将残余物直接通过制备型HPLC纯化(5%-100% MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到呈单-TFA盐的5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.99(s,1H),8.76(d,J=0.9Hz,2H),7.65(s,1H),7.18(t,J=7.5Hz,2H),7.08-6.88(m,2H),5.06(t,J=7.9Hz,1H),4.08(t,J=15.7Hz,2H),3.97-3.67(m,2H),3.59(td,J=9.5,4.9Hz,2H),3.29(t,J=10.3Hz,1H),2.68(ddd,J=14.3,6.3,4.0Hz,1H),2.63-2.53(m,1H),2.45(dd,J=12.2,6.2Hz,1H),1.69-1.50(m,1H)。ES/MS m/z=554.1[M+H]$^+$。

[1086] 实施例59:5-(三氟甲基)-3-[[3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]氧杂环丁烷-3-基]甲基氨基]-1H-哒嗪-6-酮的合成

[1087]



实施例59

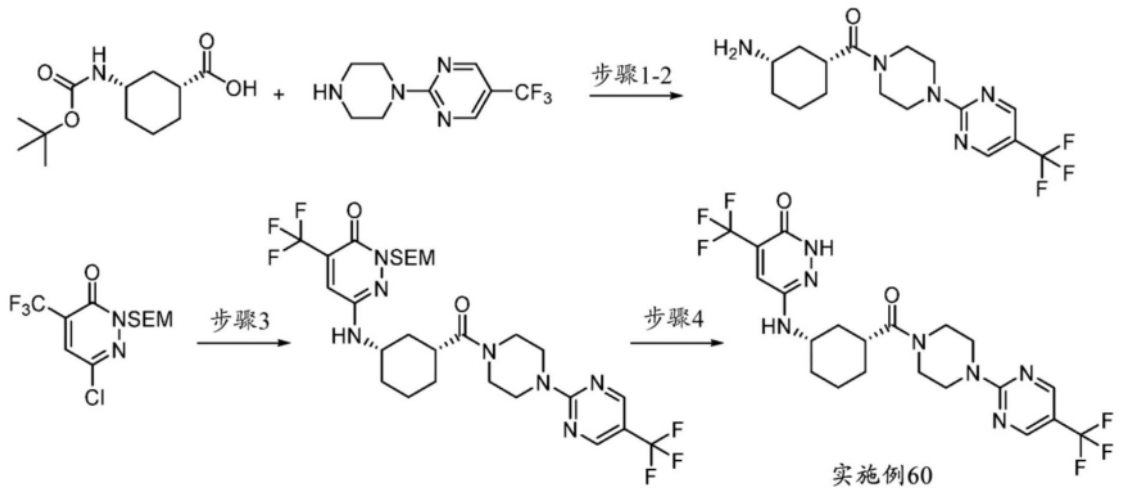
[1088] 步骤1:在微波小瓶中放置在甲苯(3mL)中的6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(100mg,0.30mmol)、4-[3-(氨基甲基)氧杂环丁烷-3-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(99mg,0.37mmol)、乙酸钯(6.8mg,0.03mmol)、2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-

联萘(38mg,0.06mmol)和碳酸铯(198mg,0.61mmol)。将混合物用氮气鼓泡并微波加热至120℃保持3小时。将反应混合物上样至柱上并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100%EtOAc),得到4-[3-[[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]氨基]甲基]氧杂环丁烷-3-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=565.4[M+H]$^+$。

[1089] 步骤2:在小瓶中放置4-[3-[[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]氨基]甲基]氧杂环丁烷-3-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(105mg,0.19mmol)、三氟乙酸(0.5mL)和DCM(1.0mL)。将混合物在室温处搅拌3小时。浓缩反应物,得到3-[(3-哌嗪-1-基氧杂环丁烷-3-基)甲基氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮。ES/MS m/z=334.7[M+H]$^+$。

[1090] 步骤3:在小瓶中放置在NMP(1mL)中的3-[(3-哌嗪-1-基氧杂环丁烷-3-基)甲基氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮(62mg,0.19mmol)和碳酸钾(129mg,0.93mmol)。将混合物加热至80℃持续1小时。将混合物冷却并通过含MeOH的硅藻土垫过滤,浓缩,并通过反相色谱法纯化,得到5-(三氟甲基)-3-[[3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]氧杂环丁烷-3-基]甲基氨基]-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.40(s,1H),8.74(s,2H),7.57(s,1H),6.75(s,1H),4.65(d,J=7.1Hz,2H),4.45(d,J=7.0Hz,2H),3.63(d,J=10.2Hz,2H),2.96(s,4H)。ES/MS m/z=480.1[M+H]$^+$。

[1091] 实施例60:5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环己基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮的合成

[1092] 

[1093] 步骤1:在小瓶中放置MeCN(7mL)中的(1R,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸(350mg,1.4mmol)、2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(386mg,1.4mmol)、HATU(823mg,2.2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.3mL,7.2mmol)。将混合物在室温处搅拌1.5小时。用饱和$NaHCO_3$淬灭反应,用DCM稀释,并剧烈搅拌。浓缩有机层,得到N-[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环己基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=458.3[M+H]$^+$。

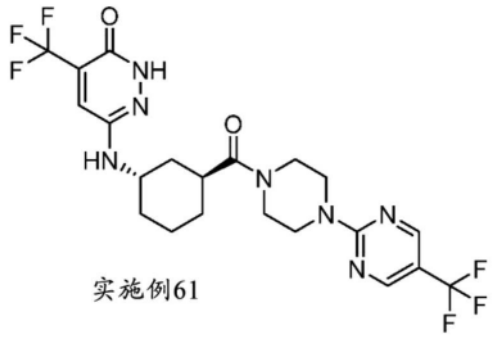
[1094] 步骤2:在小瓶中放置N-[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(658mg,1.4mmol)、三氟乙酸(1.0mL)和DCM(1.0mL)。将混合物在室温处搅拌2小时。将反应浓缩并通过快速柱色谱法纯化(DCM/MeOH),得到[(1R,3S)-3-氨基环己基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮。ES/MS m/z=358.7[M+H]$^+$。

[1095] 步骤3:在微波小瓶中放置在甲苯(3mL)中的6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲

硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(100mg,0.30mmol)、[(1R,3S)-3-氨基环己基]-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]甲酮(130mg,0.37mmol)、乙酸钯(6.8mg,0.03mmol)、2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(38mg,0.06mmol)和碳酸铯(198mg,0.61mmol)。将混合物用氮气鼓泡并微波加热至120℃保持1小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,浓缩,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到4-(三氟甲基)-6-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环己基]氨基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮。ES/MS m/z=650.4[M+H]$^+$。

[1096] 步骤4:在小瓶中放置4-(三氟甲基)-6-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环己基]氨基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(115mg,0.18mmol)、三氟乙酸(1.0mL)和DCM(1.0mL)。将混合物在室温下搅拌90分钟并浓缩。添加MeOH(1.0mL)和乙二胺(0.1mL)。将反应在室温处搅拌30分钟并通过反相色谱法纯化,得到5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环己基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.31(s,1H),8.73(d,J=0.9Hz,2H),7.49-7.27(m,1H),4.04-3.40(m,6H),2.91-2.72(m,1H),2.09-1.95(m,2H),1.85-1.59(m,1H),1.54-0.95(m,4H)。ES/MS m/z=520.1[M+H]$^+$。

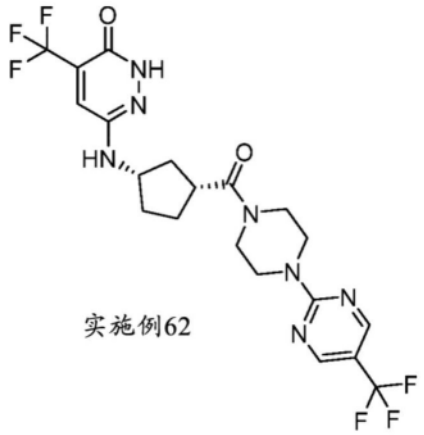
[1097] 实施例61:5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环己基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮。

[1098] 

实施例61

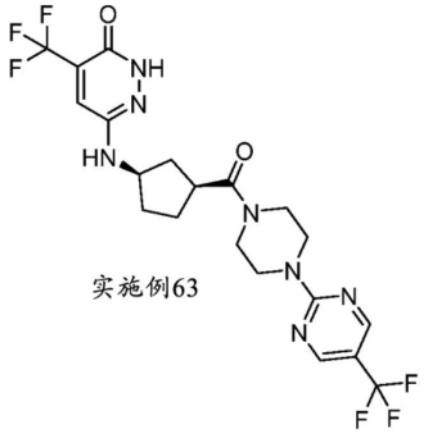
[1099] 如实施例60所述,使用反式-3-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸代替(1R,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.31(s,1H),8.73(s,2H),7.40(s,1H),6.52(s,1H),3.86(dtd,J=19.8,14.1,8.8Hz,4H),3.49(s,5H),2.79(td,J=11.5,10.0,5.8Hz,1H),2.01(d,J=12.2Hz,2H),1.88-1.62(m,3H),1.52-0.99(m,5H)。ES/MS m/z=520.2[M+H]$^+$。

[1100] 实施例62:5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环戊基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮

[1101] 

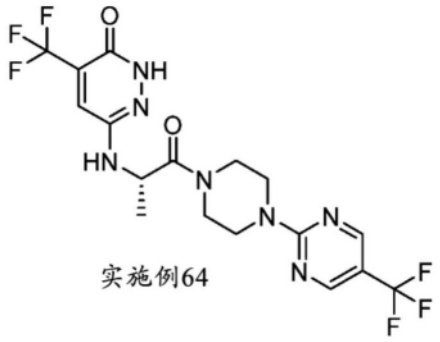
[1102] 如实施例60所述,使用(1R,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环戊烷甲酸代替(1R,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.50(d,J=0.8Hz,2H),7.31(t,J=1.1Hz,1H),3.97(p,J=6.5Hz,1H),3.85(dt,J=18.8,5.3Hz,4H),3.61(q,J=6.1,5.6Hz,5H),3.20-3.10(m,3H),2.24(dt,J=13.1,7.6Hz,1H),2.01-1.53(m,5H)。ES/MS m/z=506.2[M+H]$^+$。

[1103] 实施例63:5-(三氟甲基)-3-[[(1R,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环戊基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮

[1104] 

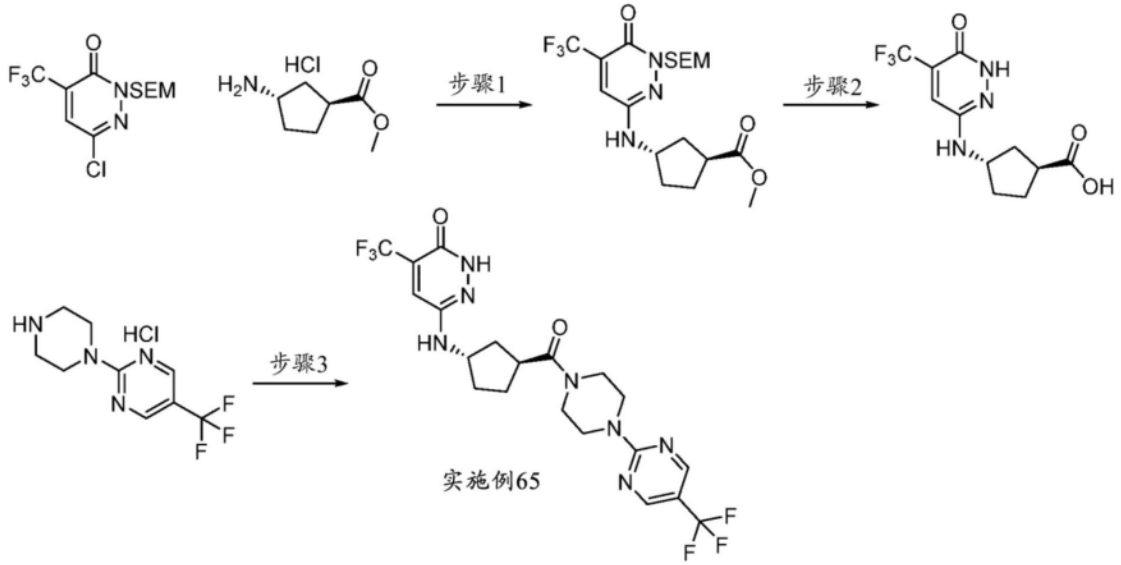
[1105] 如实施例60所述,使用(1S,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环戊烷甲酸代替(1R,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.30(s,1H),8.74(d,J=0.9Hz,2H),7.44(d,J=1.0Hz,1H),6.69(s,1H),3.89-3.78(m,4H),3.68-3.52(m,4H),3.13(p,J=8.4Hz,1H),2.24(dt,J=12.7,7.6Hz,1H),1.94(dq,J=13.5,7.0Hz,1H),1.82(q,J=7.5Hz,2H),1.66(dt,J=12.8,8.4Hz,1H),1.50(dq,J=12.0,7.2Hz,1H)。ES/MS m/z=506.2[M+H]$^+$。

[1106] 实施例64:3-[[(1S)-1-甲基-2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮

[1107] 

[1108] 如实施例60所述,使用(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸代替(1R,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷甲酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.39(s,1H),8.75(d,J=0.9Hz,2H),7.61(d,J=1.0Hz,1H),6.93(s,1H),4.63(q,J=6.8Hz,1H),4.09-3.37(m,7H),1.27(d,J=6.8Hz,3H)。ES/MS m/z=466.1[M+H]$^+$。

[1109] 实施例65:5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环戊基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮

[1110] 

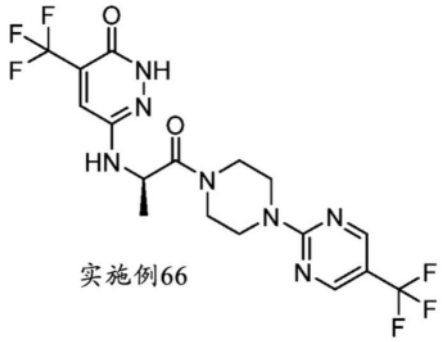
[1111] 步骤1:在微波小瓶中放置在甲苯(3mL)中的6-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-酮(100mg,0.30mmol)、(1S,3S)-3-氨基环戊烷甲酸甲酯盐酸盐(66mg,0.37mmol)、乙酸钯(6.8mg,0.03mmol)、2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(38mg,0.06mmol)和碳酸铯(297mg,0.91mmol)。将混合物用氮气鼓泡并微波加热至120℃保持1小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,浓缩,并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100%EtOAc),得到(1S,3S)-3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]氨基]环戊烷甲酸甲酯。ES/MS m/z=436.2[M+H]$^+$。

[1112] 步骤2:在小瓶中放置(1S,3S)-3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)哒嗪-3-基]氨基]环戊烷甲酸甲酯(51mg,0.12mmol)、4M HCl的二噁溶液(1.0mL)和水(1.0mL)。将混合物加热至80℃并搅拌过夜。浓缩反应,得到(1S,3S)-3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-基]氨基]环戊烷甲酸。ES/MS m/z=292.1[M+H]$^+$。

[1113] 步骤3:在小瓶中放置在DMF(1.2mL)中的(1S,3S)-3-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-基]氨基]环戊烷甲酸(34mg,0.12mmol)、2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐

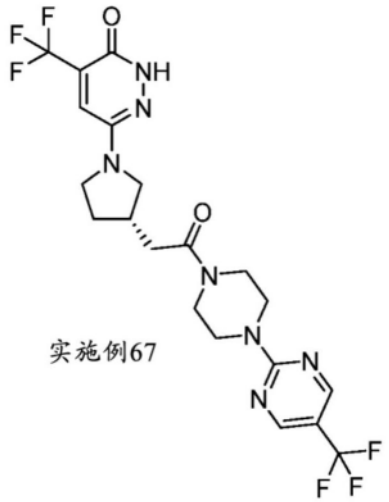
(39mg,0.14mmol)、HATU(69mg,0.18mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.2mL,1.2mmol)。将混合物在室温处搅拌3小时。用饱和$NaHCO_3$淬灭反应,用DCM稀释,并剧烈搅拌。将有机层浓缩并通过反相色谱法纯化,得到5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环戊基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.31(s,1H),8.74(d,J=0.9Hz,2H),7.41(d,J=1.0Hz,1H),6.63(s,1H),4.04-3.71(m,3H),3.70-3.49(m,4H),3.37-3.11(m,1H),2.18-1.86(m,3H),1.72(ddd,J=12.9,9.0,5.8Hz,2H),1.52(dt,J=12.4,6.0Hz,1H)。ES/MS m/z=506.2$[M+H]^+$。

[1114] 实施例66:3-[[(1R)-1-甲基-2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮

[1115] 

[1116] 如实施例65所述合成标题化合物,不同之处在于,使用(2R)-2-氨基丙酸甲酯盐酸盐代替(1S,3S)-3-氨基环戊烷甲酸甲酯盐酸盐。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.51(d,J=0.9Hz,2H),7.41(d,J=1.0Hz,1H),4.64(q,J=7.0Hz,1H),4.20-3.27(m,10H),1.31(d,J=7.0Hz,3H)。ES/MS m/z=466.1$[M+H]^+$。

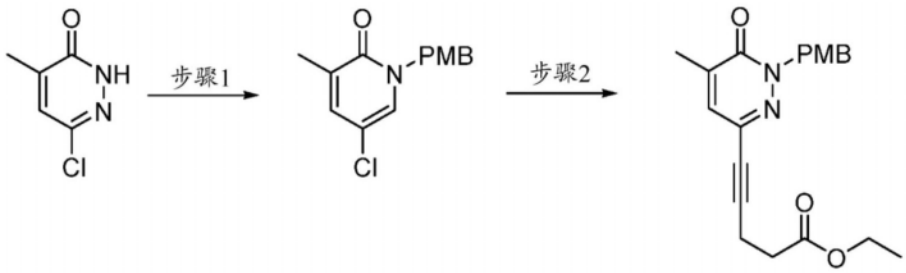
[1117] 实施例67:3-[(3S)-3-[2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]吡咯烷-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮

[1118] 

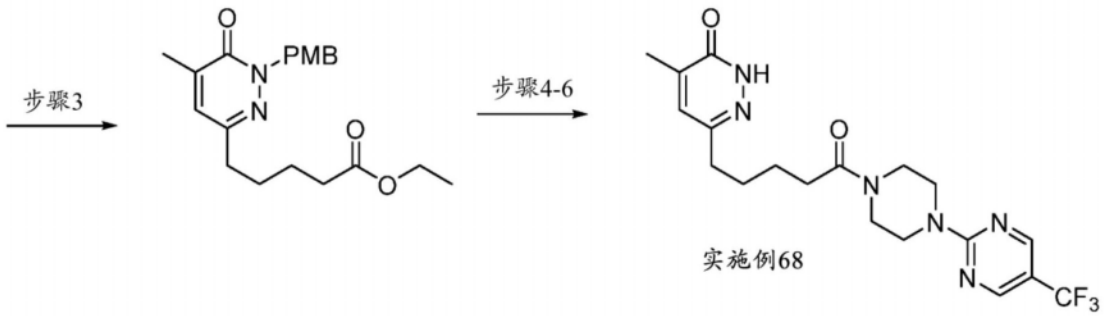
[1119] 如实施例65所述合成标题化合物,不同之处在于,使用2-[(3S)-1-[6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-基]吡咯烷-3-基]乙酸代替(1S,3S)-3-氨基环戊烷甲酸甲酯盐酸盐。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.50(d,J=0.8Hz,2H),7.44(d,J=1.1Hz,1H),3.86(dt,J=18.0,5.5Hz,4H),3.71-3.25(m,7H),3.10-2.90(m,1H),2.80-2.43(m,3H),2.26-2.09(m,1H),1.67(dq,J=12.4,8.2Hz,1H)。ES/MS m/z=506.2$[M+H]^+$。

[1120] 实施例68:5-甲基-3-[5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊

基]-1H-哒嗪-6-酮



[1121]



[1122] 步骤1.向3-氯-5-甲基-1H-哒嗪-6-酮(1.0g,6.92mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(956mg,6.92mmol),接着添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(1.08g,6.92mmol)。允许反应混合物在室温处搅拌16小时。将混合物用冷水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(0-100%EtOAc-己烷),得到6-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 265.4$[M+H]^+$。

[1123] 步骤2.向可密封的厚壁烧瓶中装入6-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-哒嗪-3-酮(200mg,0.76mmol)、CuI(14mg,0.076mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(70mg,0.060mmol)、THF(2.0mL)、戊-4-炔酸乙酯(143mg,1.13mmol)、四丁基碘化铵(279mg,0.755mmol)和二异丙胺(0.21mL,1.51mmol)。将烧瓶密封并将反应混合物在80℃处搅拌过夜。冷却后,过滤混合物。向滤液中添加水,接着用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(0-50% EtOAc-己烷)纯化粗品,得到5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基]戊-4-炔酸乙酯。ES/MS:m/z 355.5$[M+H]^+$。

[1124] 步骤3.将5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基]戊-4-炔酸乙酯(225mg,0.6mmol)和Pd/C(35mg的10% Pd/C,湿的)在MeOH(5.0mL)中的混合物在H_2气球下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤,并用MeOH冲洗过滤垫。浓缩滤液,得到5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基]戊酸乙酯。ES/MS:m/z 359.5$[M+H]^+$。

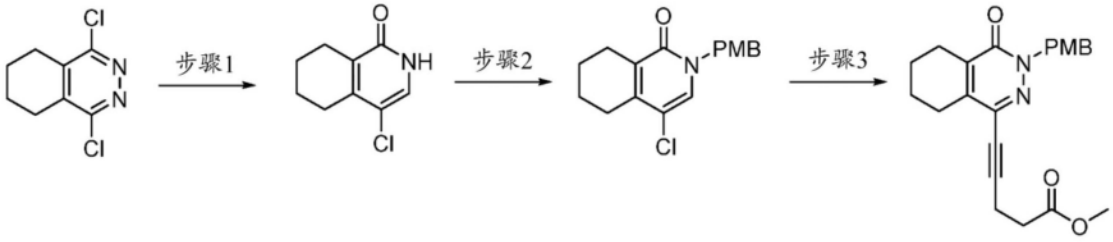
[1125] 步骤4.向5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基]戊酸乙酯(236mg,0.66mmol)在THF(3mL)中的悬浮液中添加1N LiOH(1.3mL)。将反应混合物在室温处搅拌16小时。将混合物用EtOAc稀释并用1N HCl淬灭。用EtOAc萃取后,将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。粗品5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基]戊酸。ES/MS:m/z 331.5$[M+H]^+$。

[1126] 步骤5.将来自以上的粗品5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基]戊酸(70mg,0.212mmol)溶解在DMF(3mL)中,并且添加2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶(盐酸盐,57mg mg,0.212mmol),接着添加N,N-二异丙基乙胺(0.11mL,0.64mmol)和HATU

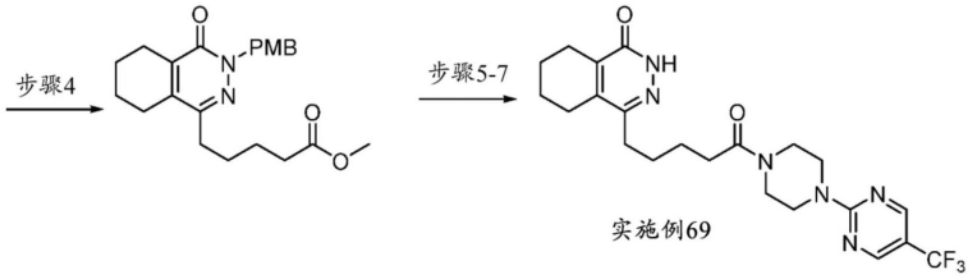
(81mg,0.21mmol)。在室温处搅拌30分钟后,将反应混合物在EtOAc和水之间分配。将有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化粗品(0-100% EtOAc-己烷),得到2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-[5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]哒嗪-3-酮。ES/MS:m/z 545.5$[M+H]^+$。

[1127] 步骤6.将2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-[5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]哒嗪-3-酮(80mg,0.146mmol)溶解在TFA(0.7mL)和浓硫酸(2滴)中。将所得物在80℃处搅拌1小时,之后将反应混合物浓缩。将所得残余物直接通过制备型HPLC纯化(5%-100%MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到5-甲基-3-[5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]-1H-哒嗪-6-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.62(s,1H),8.73(s,2H),7.24(d,J=1.4Hz,1H),3.83(dt,J=21.7,5.3Hz,4H),3.56(d,J=5.6Hz,6H),2.38(t,J=7.2Hz,2H),2.02(s,3H),1.57(dp,J=27.3,7.2Hz,4H)。ES/MS:m/z 425.1$[M+H]^+$。

[1128] 实施例69:5-甲基-3-[5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]-1H-哒嗪-6-酮



[1129]



[1130] 步骤1:将1,4-二氯-5,6,7,8-四氢酞嗪(500mg,2.5mmol)溶解在6NHCl(3.2mL)中并加热至85℃保持6小时。将反应混合物冷却并用水稀释。将所得固体过滤,用水洗涤并在高真空下干燥,得到4-氯-5,6,7,8-四氢-2H-酞嗪-1-酮。ES/MS:m/z 185.9$[M+H]^+$。

[1131] 步骤2:向4-氯-5,6,7,8-四氢-2H-酞嗪-1-酮(600mg,3.25mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(449mg,3.25mmol),接着添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(509mg,3.25mmol)。允许反应混合物在室温处搅拌16小时。将混合物用冷水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(0-100% EtOAc-己烷),得到4-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-酮。ES/MS:m/z 305.5$[M+H]^+$。

[1132] 步骤3:向可密封的厚壁烧瓶中装入4-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-酮(200mg,0.67mmol)、CuI(13mg,0.067mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(61mg,0.052mmol)、THF(2.0mL)、戊-4-炔酸甲酯(110mg,0.98mmol)、四丁基碘化铵(267mg,0.722mmol)和二异丙胺(0.18mL,1.31mmol)。将烧瓶密封并将反应混合物在80℃处搅拌过夜。冷却后,过滤混合物。

向滤液中添加水,接着用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(0-50%EtOAc-己烷)纯化粗品,得到5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基]戊-4-炔酸甲酯。ES/MS:m/z 381.5[M+H]$^+$。

[1133] 步骤4:将5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基]戊-4-炔酸甲酯(111mg,0.29mmol)和Pd/C(16mg的10% Pd/C,湿的)在MeOH(5.0mL)中的混合物在H_2气球下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤,并用MeOH冲洗过滤垫。浓缩滤液,得到5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基]戊酸甲酯。ES/MS:m/z 385.5[M+H]$^+$。

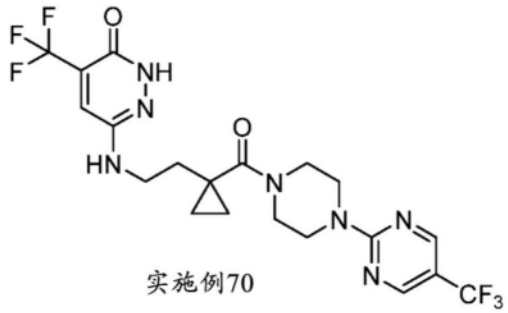
[1134] 步骤5:向5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基]戊酸甲酯(81mg,0.21mmol)在THF(3mL)中的悬浮液中添加1N LiOH(0.42mL)。将反应混合物在室温处搅拌16小时。将混合物用EtOAc稀释并用1N HCl淬灭。用EtOAc萃取后,将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。粗品5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基]戊酸。ES/MS:m/z 371.5[M+H]$^+$。

[1135] 步骤6:将来自以上的粗品5-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基]戊酸(80mg,0.216mmol)溶解在DMF(3mL)中,并且添加2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶(盐酸盐,58mg mg,0.216mmol),接着添加N,N-二异丙基乙胺(0.11mL,0.64mmol)和HATU(82mg,0.216mmol)。在室温处搅拌30分钟后,将反应混合物在EtOAc和水之间分配。将有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化粗品(0-100%EtOAc-己烷),得到2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-酮。ES/MS:m/z 585.1[M+H]$^+$。

[1136] 步骤7:将2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-酮(71mg,0.121mmol)溶解在TFA(0.6mL)和浓硫酸(2滴)中。将所得物在80℃处搅拌1小时,之后将反应混合物浓缩。将所得残余物直接通过制备型HPLC纯化(5%-100%MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到4-[5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]-5,6,7,8-四氢-2H-酞嗪-1-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.51(s,1H),8.73(s,2H),3.97(s,4H),3.86(t,J=5.2Hz,2H),3.79(d,J=5.5Hz,2H),3.56(d,J=5.2Hz,4H),2.38(dt,J=11.3,6.2Hz,4H),1.81-1.42(m,8H)。ES/MS:m/z 465.2[M+H]$^+$。

[1137] 实施例70:5-(三氟甲基)-3-[2-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环丙基]乙基氨基]-1H-哒嗪-6-酮

[1138]

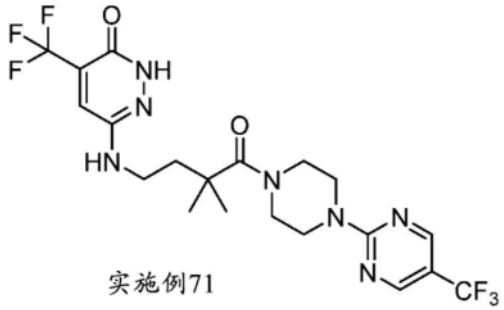


实施例70

[1139] 如实施例15所述,使用1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]环丙烷甲酸代替4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.34(s,1H),8.74(s,

2H),7.43(s,1H),6.50(s,1H),3.84(t,J＝4.9Hz,4H),3.62(s,4H),3.11(t,J＝7.5Hz,2H),1.71(t,J＝7.6Hz,2H),0.83(d,J＝4.8Hz,2H),0.65(s,2H).)。ES/MS m/z＝506.1[M+H]$^+$。

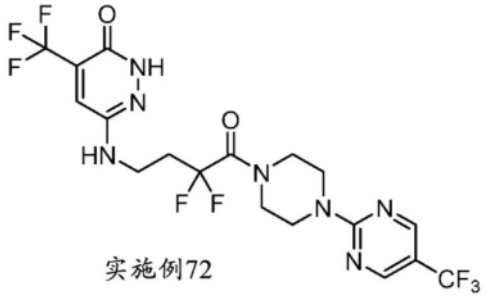
[1140] 实施例71:3-[[3,3-二甲基-4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮

[1141] 

实施例71

[1142] 如实施例15所述,使用4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,2-二甲基-丁酸代替4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.33(s,1H),8.73(s,2H),7.40(s,1H),6.54(s,1H),3.82(t,J＝4.9Hz,4H),3.66(t,J＝5.3Hz,4H),3.17-2.89(m,2H),1.85(t,J＝8.0Hz,2H),1.25(s,6H)。ES/MS m/z＝508.1[M+H]$^+$。

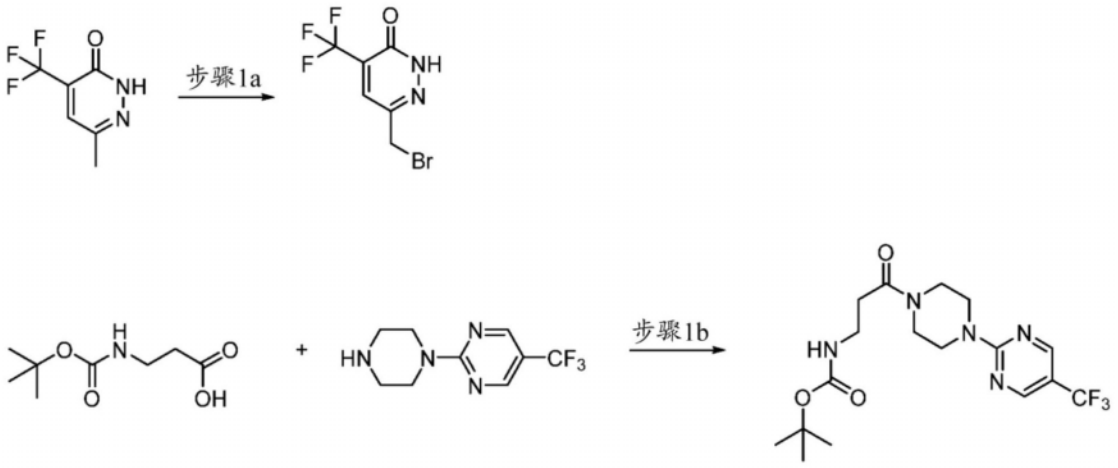
[1143] 实施例72:3-[[3,3-二氟-4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮

[1144] 

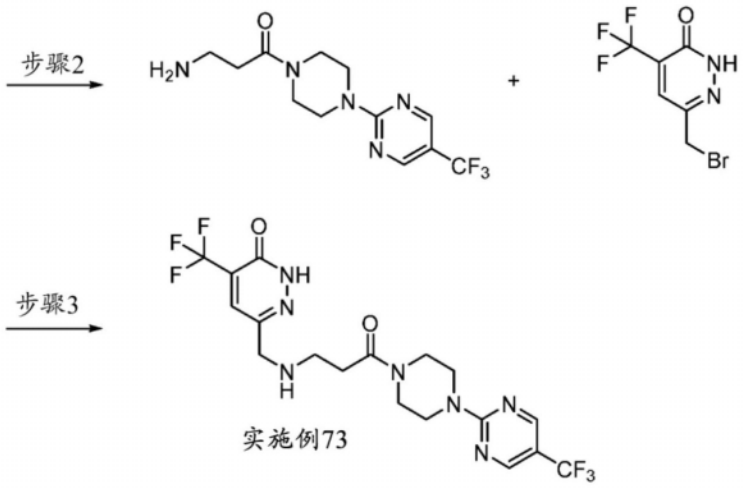
实施例72

[1145] 如实施例15所述,使用4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,2-二氟-丁酸代替4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.41(s,1H),8.75(s,2H),7.45(s,1H),6.72(s,1H),3.91-3.85(m,4H),3.76(d,J＝5.3Hz,2H),3.66(d,J＝5.3Hz,2H),3.33(s,2H),2.47-2.37(m,2H)。ES/MS m/z＝516.1[M+H]$^+$。

[1146] 实施例73:6-(((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮



[1147]



[1148] 步骤1a:向3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮(2g,11.2mmol)在CCl_4(20mL)中的搅拌混合物中添加N-溴琥珀酰亚胺(3g,16.9mmol),接着添加过氧化苯甲酰(100mg,0.4mmol)。允许反应混合物回流搅拌18小时。将混合物倒入冰水中并用DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(0-100% EtOAc-己烷),得到3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮。ES/MS:m/z 257.3$[M+H]^+$。

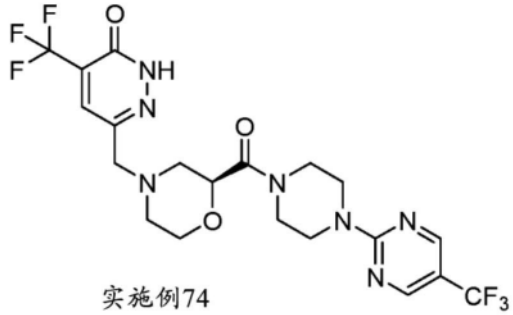
[1149] 步骤1b:在小瓶中放置在DMF(4mL)中的3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(0.3g,1.59mmol)、2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐(0.42g,1.59mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.83mL,4.76mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.6g,1.59mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时后,将其用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),并通过快速色谱法纯化(100%己烷至100% EtOAc),得到N-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z=404.1$[M+H]^+$

[1150] 步骤2:在小瓶中放置N-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,1mmol)、TFA(4.6mL)和DCM(4mL)。将混合物在室温处搅拌1小时。浓缩反应物,得到4-氨基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁-1-酮。ES/MS m/z=305.2$[M+H]^+$。

[1151] 步骤3:将3-氨基-1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙-1-酮(116mg mg,0.382mmol)和3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮(98mg,0.382mmol)溶解在MeCN

(3mL)中。将所得物在室温处搅拌1小时,之后将反应混合物浓缩。将所得残余物直接通过制备型HPLC纯化(5%-100% MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到3-[[[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]氨基]甲基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.93(s,2H),8.75(s,2H),8.06(s,1H),4.25(s,2H),3.90(d,J=5.4Hz,2H),3.84(t,J=5.4Hz,2H),3.61(s,2H),3.55(d,J=5.6Hz,2H),3.26(s,2H),2.83(t,J=6.6Hz,2H)。ES/MS:m/z 480.1[M+H]$^+$。

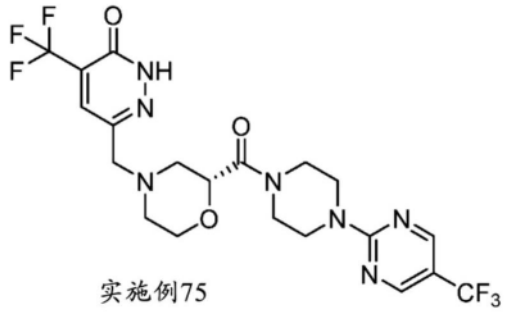
[1152] 实施例74:5-(三氟甲基)-3-[[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]吗啉-4-基]甲基]-1H-哒嗪-6-酮

[1153] 

实施例74

[1154] 如实施例73所述,使用(2S)-4-叔丁氧基羰基吗啉-2-甲酸代替3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.74(s,1H),8.07(dd,J=3.9,1.0Hz,1H),7.98(s,2H),4.72(s,1H),4.62(s,1H),3.89(d,J=15.4Hz,3H),3.81(d,J=8.1Hz,4H),3.60(d,J=20.3Hz,8H)。ES/MS m/z=522.1[M+H]$^+$。

[1155] 实施例75:5-(三氟甲基)-3-[[(2R)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]吗啉-4-基]甲基]-1H-哒嗪-6-酮

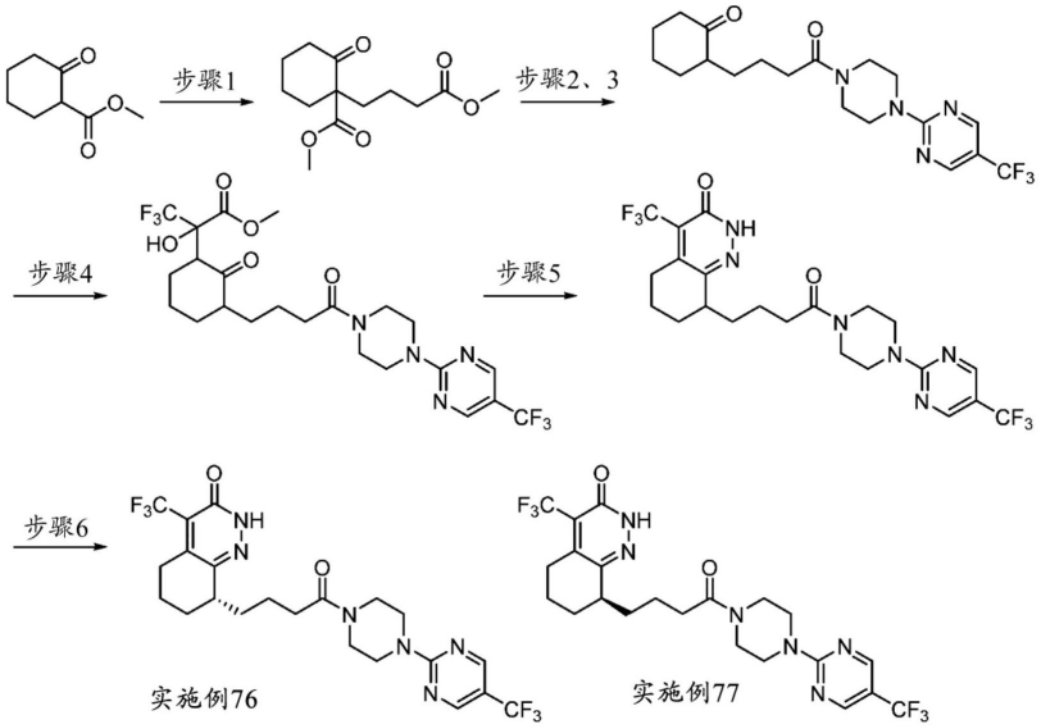
[1156] 

实施例75

[1157] 如实施例73所述,使用(2R)-4-叔丁氧基羰基吗啉-2-甲酸代替3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.74(s,1H),8.07(dd,J=3.9,1.1Hz,1H),7.96(s,2H),4.67(d,J=37.2Hz,2H),3.89(s,4H),3.82(s,3H),3.59(d,J=20.8Hz,8H)。ES/MS m/z=522.1[M+H]$^+$。

[1158] 实施例76和实施例77:(S)-8-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢噌啉-3(2H)-酮和(R)-8-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢噌啉-3(2H)-酮的制备

[1159]



[1160] 步骤1:在0℃处,向2-氧代环己烷-1-甲酸甲酯(1.8g,11.5mmol)在DMF(12mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(530mg,13.8mmol,60%在矿物油中)。将混合物在0℃处搅拌45分钟,然后添加4-溴丁酸甲酯(6.2g,34.6mmol)。允许反应混合物在室温处搅拌过夜。将混合物用冷水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO4干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(0-70% EtOAc-己烷),得到1-(4-甲氧基-4-氧代丁基)-2-氧代环己烷-1-甲酸甲酯。ES/MS:m/z 257.2[M+H]$^+$。

[1161] 步骤2:将1-(4-甲氧基-4-氧代丁基)-2-氧代环己烷-1-甲酸甲酯(766mg,2.99mmol)在10% HCl(24mL)中的溶液在回流下搅拌过夜。冷却后,将混合物用Et2O萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO4干燥并真空浓缩。粗品4-(2-氧代环己基)丁酸直接用于下一步骤。ES/MS:m/z 171.1[M+H]$^+$。

[1162] 步骤3:将粗品4-(2-氧代环己基)丁酸(约1.95mmol)溶解在DMF(5mL)中,并且添加2-哌嗪-1-基-5-(三氟甲基)嘧啶(盐酸盐,966mg mg,1.95mmol),接着添加N,N-二异丙基乙胺(1.36mL,7.82mmol)和HATU(966mg,2.54mmol)。在室温处搅拌30分钟后,将反应混合物在EtOAc和水之间分配。将有机相用盐水洗涤,用MgSO4干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(10-100% EtOAc-己烷),得到2-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)环己-1-酮。ES/MS:m/z 399.2[M+H]$^+$。

[1163] 步骤4:在-78℃处,向2-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)环己-1-酮(500mg,1.25mmol)在THF中的溶液添加2.0M LDA(0.690mL,1.38mmol)。将混合物在-78℃处搅拌30分钟,然后滴加3,3,3-三氟-2-氧代-丙酸甲酯(215mg,1.38mmol)。在-78℃处搅拌30分钟后,将反应混合物用饱和NH4Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取两次。将有机相用盐水洗涤,用MgSO4干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(10%-100% EtOAc-己烷),得到呈非对映异构体混合物的3,3,3-三氟-2-羟基-2-(2-氧代-3-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)丙酸甲酯。ES/MS:m/z 555.2[M+

H]+。

[1164] 步骤5:在115℃处,向3,3,3-三氟-2-羟基-2-(2-氧代-3-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)环己基)丙酸甲酯(245mg,0.442mmol)在AcOH中的溶液添加NH2NH2.H2O(64μL,1.33mmol)。将混合物在115℃处搅拌2小时,接着再添加3次NH2NH2.H2O(64μL,1.33mmol),各自间隔2小时。冷却后,浓缩混合物。将残余物直接通过制备型HPLC纯化(5%-100% MeCN的水溶液,0.1% TFA),得到呈单-TFA盐的8-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢噌啉-3(2H)-酮。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.38(s,1H),8.73(s,2H),3.91-3,76(m,4H),3.59-3.51m,4H),2.92-2.84(m,2H),2.78-2.69(m,1H),2.42-2.35(m,2H),1.96-1.69(m,3H),1.69-1.45(m,3H)。ES/MS:m/z 519.1[M+H]+。

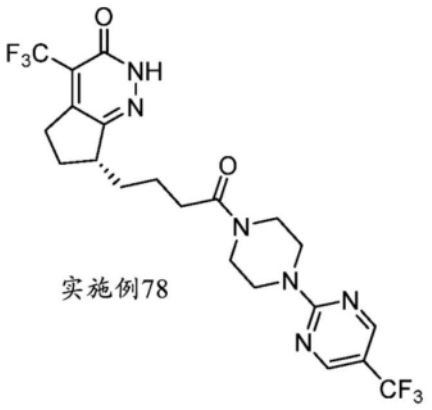
[1165] 步骤6:实施例76和实施例77经由手性SFC分离(AD-H,5μm,21x250mm柱;35% EtOH作为共溶剂;100巴;40℃)。第一洗脱峰被指定为(S)-构型(实施例76),并且第二洗脱峰被指定为(R)-构型(实施例77)。最终的化合物不含TFA。

[1166] 实施例76:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.38(s,1H),8.73(s,2H),3.91-3,76(m,4H),3.59-3.51m,4H),2.92-2.84(m,2H),2.78-2.69(m,1H),2.42-2.35(m,2H),1.96-1.69(m,3H),1.69-1.45(m,3H)。ES/MS:m/z 519.1[M+H]+。

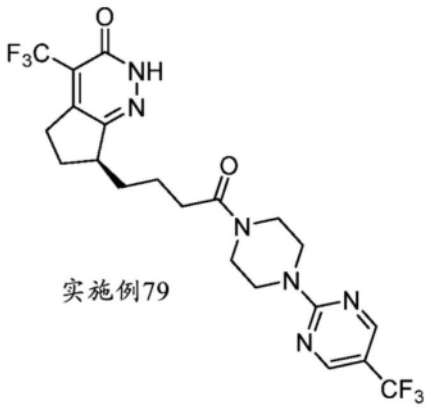
[1167] 实施例77:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.38(s,1H),8.73(s,2H),3.91-3,76(m,4H),3.59-3.51m,4H),2.92-2.84(m,2H),2.78-2.69(m,1H),2.42-2.35(m,2H),1.96-1.69(m,3H),1.69-1.45(m,3H)。ES/MS:m/z 519.1[M+H]+。

[1168] 实施例78和实施例79:(R)-7-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氢-3H-环戊[c]哒嗪-3-酮和(S)-7-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氢-3H-环戊[c]哒嗪-3-酮。按照与实施例76和实施例77相似的程序,使用2-氧代环戊烷-1-甲酸乙酯代替步骤1中的2-氧代环己烷-1-甲酸甲酯进行制备。

[1169]



实施例78

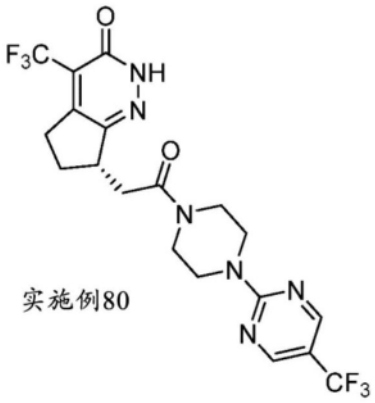


实施例79

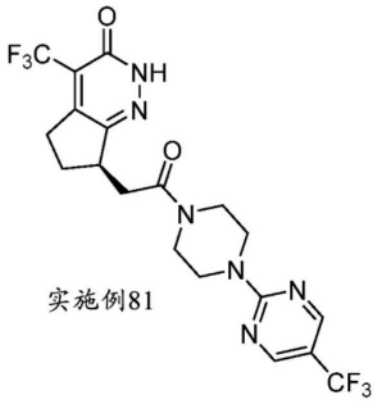
[1170] 实施例78:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.18(s,1H),8.73(s,2H),3.90-3.77(m,4H),3.56(m,4H),3.11-2.84(m,3H),2.41(t,J=7.4Hz,2H),2.33-2.23(m,1H),1.87-1.77(m,1H),1.76-1.58(m,3H),1.49-1.38(m,1H)。ES/MS:m/z 505.2[M+H]+。

[1171] 实施例79:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.18(s,1H),8.73(s,2H),3.90-3.77(m,4H),3.56(m,4H),3.11-2.84(m,3H),2.41(t,J=7.4Hz,2H),2.33-2.23(m,1H),1.87-1.77(m,1H),1.76-1.58(m,3H),1.49-1.38(m,1H)。ES/MS:m/z 505.2[M+H]+。

[1172] 实施例80和实施例81:(S)-7-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氢-3H-环戊[c]哒嗪-3-酮(S)-7-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氢-3H-环戊[c]哒嗪-3-酮。按照与实施例76和实施例77相似的方法,从步骤3开始,使用可商购的2-(2-氧代环戊基)乙酸制备。

[1173] 

实施例80



实施例81

[1174] 实施例80:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.18(s,1H),3.94-3.76(m,4H),3.66-3.51(m,4H),3.39(qd,J=8.5,4.3Hz,1H),3.12-2.93(m,2H),2.90(dd,J=16.4,4.4Hz,1H),2.67(dd,J=16.4,8.5Hz,1H),2.36(dtd,J=12.1,8.3,3.6Hz,1H),1.75(dq,J=12.6,8.9Hz,1H)。ES/MS:m/z477.2$[M+H]^+$。

[1175] 实施例81:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.18(s,1H),3.94-3.76(m,4H),3.66-3.51(m,4H),3.39(qd,J=8.5,4.3Hz,1H),3.12-2.93(m,2H),2.90(dd,J=16.4,4.4Hz,1H),2.67(dd,J=16.4,8.5Hz,1H),2.36(dtd,J=12.1,8.3,3.6Hz,1H),1.75(dq,J=12.6,8.9Hz,1H)。ES/MS:m/z 477.2$[M+H]^+$。

[1176] 化合物表格

[1177] 根据本文所述的实施例和程序(并且在实施例/程序下的表1中指示)使用适当的起始物质和适当的保护基团化学物质根据需要制备以下化合物

[1178]

实施例	名称
1	6-(5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
2	6-(6-氧代-6-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)己基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
3	6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
4	6-(2-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
5	6-(2-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
6	4-(三氟甲基)-6-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)哒嗪-3(2H)-酮
7	6-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
8	6-(6-氧代-6-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)己烷-2-基)-4-(三氟甲基)哒

	嗪-3(2H)-酮
9	4-(三氟甲基)-6-(3-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)环丙基)丙基)哒嗪-3(2H)-酮
10	6-(4,4-二甲基-5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
11	6-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
12	6-(((1-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)环丙基)甲基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
13	4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸 3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)丙酯
14	(E)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸 3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)烯丙酯
15	6-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
16	6-((2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
17	6-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
18	4-(三氟甲基)-6-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮
[1179] 19	4-(三氟甲基)-6-((3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮
20	4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸 2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)乙酯
21	4-(三氟甲基)-6-((3-((4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)丙基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮
22	4-(三氟甲基)-6-((((1R,2R)-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)环丙基)甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮
23	6-((5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
24	顺式-(+)-4-(三氟甲基)-6-(((2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)环丙基)甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮
25	(S)-6-((3-羟基-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
26	(R)-6-((3-羟基-4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
27	(S)-6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
28	(S)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)哒嗪-3(2H)-酮
29	6-(甲基(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[1180]

30	(S)-6-(2-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
31	(S)-6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
32	6-(甲基(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
33	(R)-6-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
34	(R)-6-(2-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
35	4-(三氟甲基)-6-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯氧基)哒嗪-3(2H)-酮
36	6-(乙基(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
37	6-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)(丙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
38	(R)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮
39	(S)-4-(三氟甲基)-6-((1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮
40	(R)-6-((1,1-二氟-5-氧代-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)戊烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
41	5-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮
42	(R)-6-(3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)吗啉基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
43	(S)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吗啉基)哒嗪-3(2H)-酮
44	6-((4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)(苯基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
45	(R)-4-(三氟甲基)-6-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)吗啉基)哒嗪-3(2H)-酮
46	5-(三氟甲基)-3-[[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮
47	3-[2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]吲哚-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮
48	5-(三氟甲基)-3-[[4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-1-二环[2.1.1]己烷基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮
49	5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]二氢吲哚-1-基]-1H-哒嗪-6-酮
50	3-[(2R)-2-[3-氧代-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丙基]吲哚-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮
51	3-[[4-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代-丁基]

[1181]

	氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮
52	3-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-八氘-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-5-氧代-戊基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮
53	3-[[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮
54	6-[4-[4-[[6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-基]氨基]丁酰基]哌嗪-1-基]吡啶-3-腈
55	5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]氮杂环丁烷-1-基]-1H-哒嗪-6-酮
56	3-[2,2-二氟乙基-[4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮
57	5-(三氟甲基)-3-[(3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-1H-哒嗪-6-酮
58	5-(三氟甲基)-3-[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-1H-哒嗪-6-酮
59	5-(三氟甲基)-3-[[3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]氧杂环丁烷-3-基]甲基氨基]-1H-哒嗪-6-酮
60	5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环己基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮
61	5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环己基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮
62	5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3R)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环戊基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮
63	5-(三氟甲基)-3-[[(1R,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环戊基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮
64	3-[[(1S)-1-甲基-2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮
65	5-(三氟甲基)-3-[[(1S,3S)-3-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环戊基]氨基]-1H-哒嗪-6-酮
66	3-[[(1R)-1-甲基-2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮
67	3-[(3S)-3-[2-氧代-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]乙基]吡咯烷-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮
68	5-甲基-3-[5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]-1H-哒嗪-6-酮
69	4-[5-氧代-5-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]戊基]-5,6,7,8-四氢-2H-酞嗪-1-酮
70	5-(三氟甲基)-3-[2-[1-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]环丙基]乙基氨基]-1H-哒嗪-6-酮
71	3-[[3,3-二甲基-4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮
72	3-[[3,3-二氟-4-氧代-4-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]丁基]氨基]-5-(三氟甲基)-1H-哒嗪-6-酮

[1182]

73	6-(((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
74	5-(三氟甲基)-3-[[(2S)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]吗啉-4-基]甲基]-1H-哒嗪-6-酮
75	5-(三氟甲基)-3-[[(2R)-2-[4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羰基]吗啉-4-基]甲基]-1H-哒嗪-6-酮
76	(S)-8-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢噌啉-3(2H)-酮
77	(R)-8-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢噌啉-3(2H)-酮
78	(R)-7-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氢-3H-环戊[c]哒嗪-3-酮
79	(S)-7-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氢-3H-环戊[c]哒嗪-3-酮
80	(S)-7-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氢-3H-环戊[c]哒嗪-3-酮
81	(R)-7-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)-2,5,6,7-四氢-3H-环戊[c]哒嗪-3-酮

[1183] 生物学数据

[1184] PARP7的探针置换测定法

[1185] 在体外使用Mesoscale Discovery电化学发光测定法测量来自PARP7NAD+结合位点的生物素化探针(RBN011147;Wigle等人,Cell Chemical Biology,2020,第877-887页)的置换。将20微升在PBS缓冲液中的生物素化探针(78nM,2x Kd)在室温处在MSD链霉亲和素包被板(目录号L21SA)中温育1小时。然后将板用PBS洗涤3次,随后在含有1% BSA的PBS缓冲液中封闭过夜。以3次PBS洗涤去除BSA,将剩余的PBS从板中弹出,并且向384孔MSD板的每个孔中添加10ml的PARP7测定缓冲液(20mM Hepes pH 7.4、100mM NaCl、0.1% BSA、1mM DTT、0.002%吐温-20)。接下来,向含有固定化探针的MSD板中添加10ml在Greiner LDV聚丙烯板(#781201)中以每种测试化合物的剂量反应曲线在室温处温育1小时的10nM PARP7蛋白质。使相互作用达到平衡1.5小时,然后向每个孔中添加10ul SULFO-TAG标记的抗GST抗体(目录号R32AA-1),并允许在室温处再温育1.5小时。最后,使用Bravo液体处理器向每个孔中添加10ml MSD读取缓冲液T(4x,目录号R92C-1)以防止孔中的气泡,并且随后在MSD仪器中对板进行读数。然后测量光强度以定量与板上的固定化探针结合的PARP7的量。因此,化合物置换PARP7/探针相互作用的能力导致光发射减少。使用含有DMSO的对照孔(阴性)和10uM(R)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮的对照孔(阳性)来计算%抑制,然后将值根据化合物浓度作图,并应用4-参数拟合以导出IC_{50}值。

[1186] 磷酸-STAT1(Tyr701 LANCE Ultra TR-FRET检测测定法

[1187] 可从Perkin Elmer获得的LANCE Ultra磷酸-STAT1(Tyr701)试剂盒被设计用于使用简单、均质的LANCE Ultra夹心测定法(目录号TRF4028M)来检测细胞裂解物中的磷酸化STAT1。该测定法旨在评估NCI-H1373细胞中细胞STAT1(在Tyr701处磷酸化)的内源水平的化合物诱导。在含有10%热灭活FBS、GlutaMAX、1%青霉素-链霉素的RPMI 1640培养基中培养NCI-H1373细胞。使用Echo Qualified 384孔聚丙烯微板透明平底来源板,使用Echo声学

液体处理器将60纳升化合物稀释液转移到Greiner(#781080)细胞培养微板中。将NCI-H1373细胞以30,000个细胞/孔接种到这些化合物点样的培养板中的60uL体积的生长培养基中。将板在5％ CO_2加湿培养箱中在37℃处温育48小时。去除培养基,并根据制造商建议的方案处理细胞。简要地,向每个孔中添加20mL补充的裂解缓冲液,并允许以400rpm振荡1小时。接下来,向每个孔中添加5ul在检测缓冲液中制备的重新混合的抗体溶液(体积/体积),并允许在室温处温育过夜。将板以300rpm离心1分钟后,将板在设置用于Eu3+穴状化合物的EnVision读板仪上读数,并在两个不同波长(665nm和620nm)测量荧光发射。然后计算每个孔的HTRF比率(665nM/620nM)以确定细胞裂解物中pSTAT1的量,然后将数据针对10uM rac-(R)-5-((1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮阳性对照和DMSO阴性对照进行归一化。然后将这些值根据化合物浓度作图,并应用4-参数拟合以导出EC50值。

[1188] 生物学数据

[1189]

实施例	MSD ProbeDisp PARP7 IC_{50} (nM)	NH1373 pSTAT1 EC_{50} (nM)
1	0.288	60.611
2		10000

[1190]

3		10000
4	36.271	10000
5	33.333	10000
6	0.405	128.7
7	0.958	348.99
8	1.388	708.23
9	1.442	1796.2
10	33.333	10000
11	4.67	1497.2
12	0.364	200.92
13	1.334	1161.8
14	1.219	1002.7
15	0.263	71.941
16	1.145	171.19
17	12.112	972.95
18	32.693	10000
19	16.279	10000
20	1.759	10000
21	18.647	10000
22	2.57	10000
23	0.521	531.79
24	1.022	2944.3
25	0.141	21.253
26	1.599	901.09
27	0.212	9.308
28	0.879	264.45
29	30.552	10000
30	2.323	779.44
31	0.671	172.23
32	0.233	75.588
33	2.915	1219.2
34	4.455	1687.3
35	33.333	10000
36	0.179	51.616
37	0.28	133.53
38	2.707	1871.7
39	0.719	1026.5
40	0.275	63.035
41	33.333	10000
42	0.598	901.49
43	20.114	10000
44	0.151	74.082
45	33.333	10000
46	33.333	10000
47	0.232	178.54
48	33.333	10000
49	1.103	857.78

[1191]

50	0.357	220.88
51	0.165	122.9
52	0.359	208.56
53	0.34	218.03
54	0.408	690.5
55	0.339	282.26
56	0.877	452.42
57	4.37	1713.7
58	4.363	2110.3
59	33.333	10000
60	1.073	10000
61	1.781	10000
62	1.289	2198
63	33.333	10000
64	0.918	335.36
65	33.333	10000
66	33.333	10000
67	0.848	2272.1
68	5.664	1315.4
69	0.755	159.84
70	0.372	318.64
71	1.335	2559.2
72	0.497	206.29
73	1.788	2029.1
74	2.014	1794.8
75	5.116	1352.1
76	0.225	37.8
77	1.412	523.38
78	0.142	24.126
79	2.712	316.26
80	1.007	428.9
81	33.333	10000