



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105358177 B

(45)授权公告日 2018.11.23

(21)申请号 201480034166.3

(22)申请日 2014.04.16

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105358177 A

(43)申请公布日 2016.02.24

(30)优先权数据

61/813,094 2013.04.17 US

61/908,859 2013.11.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.12.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/034312 2014.04.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/172429 EN 2014.10.23

(73)专利权人 西格诺药品有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 安东尼娅·洛佩兹-吉罗纳

克里斯汀·梅·海格

拉杰什·乔普拉

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 45/06(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

A61K 31/454(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

(56)对比文件

CN 102245611 A, 2011.11.16,

审查员 杨秦

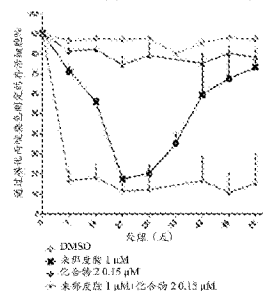
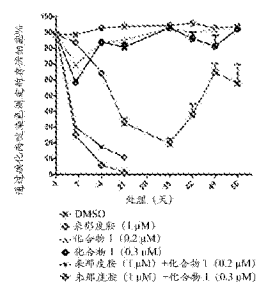
权利要求书1页 说明书178页 附图4页

(54)发明名称

包含TOR激酶抑制剂和IMiD化合物的联合疗法用于治疗癌症

(57)摘要

本文提供了用于治疗或预防癌症的方法,其包括给予患有癌症的患者有效量的TOR激酶抑制剂和有效量的IMiD[®]免疫调节药物。



1. 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、包合物、立体异构体、互变异构体或同位素体和泊马度胺的组合在制备用于治疗患者中多发性骨髓瘤的药物中的用途,其中7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、包合物、立体异构体、互变异构体或同位素体与泊马度胺的摩尔比为1:1;或

7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、包合物、立体异构体、互变异构体或同位素体和来那度胺的组合在制备用于治疗患者中多发性骨髓瘤的药物中的用途,其中7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、包合物、立体异构体、互变异构体或同位素体与来那度胺的摩尔比为1:1;或

1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、包合物、立体异构体、互变异构体或同位素体和泊马度胺的组合在制备用于治疗患者中多发性骨髓瘤的药物中的用途,其中1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、包合物、立体异构体、互变异构体或同位素体与泊马度胺的摩尔比为1:1;或

1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、包合物、立体异构体、互变异构体或同位素体和来那度胺的组合在制备用于治疗患者中多发性骨髓瘤的药物中的用途,其中1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、包合物、立体异构体、互变异构体或同位素体与来那度胺的摩尔比为1:1。

2. 权利要求1的用途,还包括给予抗CD20抗体。

3. 权利要求2的用途,其中,所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。

包含TOR激酶抑制剂和IMiD化合物的联合疗法用于治疗癌症

[0001] 本申请要求于2013年4月17日提交的第61/813,094号美国临时申请案和于2013年11月26日提交的第61/908,859号美国临时申请案的权益,将其全部内容以引用方式并入本文。

1. 技术领域

[0002] 本文提供了用于治疗或预防癌症的方法,包括向患有癌症的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂和有效量的IMiD[®]免疫调节药物。

2. 发明背景

[0004] 异常蛋白磷酸化和疾病的原因或结果之间的关系已知超过20年。因此,蛋白激酶已成为非常重要的一组药物靶标。参见Cohen,Nature,1:309-315 (2002)。各种蛋白激酶抑制剂已在临床上用于治疗各种疾病,如癌症和慢性炎症性疾病,包括糖尿病和中风。参见Cohen,Eur.J.Biochem.,268:5001-5010 (2001),Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease:The Promise and the Problems,Handbook of Experimental Pharmacology,Springer Berlin Heidelberg,167 (2005)。

[0005] 蛋白激酶是催化蛋白磷酸化并在细胞信号转导中起关键作用的大型且多样化的酶家族。蛋白激酶可以根据其靶蛋白产生正或负调节作用。蛋白激酶参与调节细胞功能的特定信号转导通路,例如但不限于,新陈代谢、细胞周期进程、细胞粘附、血管功能、细胞凋亡和血管生成。细胞信号转导的机能障碍与许多疾病相关,其中最具特征的包括癌症和糖尿病。细胞因子对信号转导的调节以及信号分子与原癌基因和肿瘤抑制基因的关系已得到充分证明。类似地,已证实了糖尿病与相关病症之间的关系和蛋白激酶的去调节水平。参见例如,Sridhar等人Pharmaceutical Research,17 (11):1345-1353 (2000)。病毒感染和与其相关的病症也与蛋白激酶的调节有关。Park等人,Cell 101 (7):777-787 (2000)。

[0006] 由于蛋白激酶调节几乎每个细胞过程,包括新陈代谢、细胞增殖、细胞分化和细胞存活,因此,它们是用于多种疾病状态的治疗性干预的有吸引力的靶标。例如,其中蛋白激酶起关键作用的细胞周期控制和血管生成是与许多疾病病症,例如但不限于癌症、炎症性疾病、异常血管生成及与其相关的疾病、动脉粥样硬化、黄斑变性、糖尿病、肥胖和疼痛有关的细胞过程。

[0007] 蛋白激酶已成为用于治疗癌症的有吸引力的靶标。Fabbro等人,Pharmacology&Therapeutics 93:79-98 (2002)。已提出蛋白激酶参与人类恶性肿瘤的发展可以通过以下方式发生:(1)基因组重排(例如,慢性髓性白血病中的BCR-ABL),(2)产生组成性活性激酶活性的突变,如急性髓性白血病和胃肠道肿瘤,(3)由原癌基因的活化或肿瘤抑制功能丧失导致的激酶活性的去调节,如在具有致癌RAS的癌症中,(4)由于过表达导致的激酶活性的去调节,如在EGFR的情况下和(5)可以促进瘤表型的发展和维持的生长因子的异位表达。Fabbro等人,Pharmacology&Therapeutics 93:79-98 (2002)。

[0008] 阐明蛋白激酶通路的复杂性以及各种蛋白激酶和激酶通路之间的关系和相互作用的复杂性凸显开发能够充当对多种激酶或多种激酶通路具有有益活性的蛋白激酶调节

剂、调控剂或抑制剂的药剂的重要性。因此,仍需要新的激酶调节剂。

[0009] 称为mTOR(哺乳动物的雷帕霉素靶标)的蛋白质,也称为FRAP、RAFTI或RAPT1,是2549个氨基酸的Ser/Thr蛋白激酶,其已显示为在调节细胞生长和增殖的mTOR/PI3K/Akt通路中最关键的蛋白质之一。Georgakis和Younes Expert Rev.Anticancer Ther.6(1):131-140(2006)。mTOR存在于两种复合物mTORC1和mTORC2中。mTORC1对雷帕霉素类似物(如替西罗莫司或依维莫司)敏感,而mTORC2主要是雷帕霉素不敏感的。显著地,雷帕霉素不是TOR激酶抑制剂。几种mTOR抑制剂已经或正在针对癌症治疗的临床试验中接受评价。替西罗莫司在2007年被批准用于肾细胞癌,而西罗莫司在1999年被批准用于预防肾移植排斥。依维莫司在2009年被批准用于使用血管内皮生长因子受体抑制剂时进展的肾细胞癌患者,在2010年被批准用于需要治疗但不是手术切除候选者的患者的与结节性硬化症(TS)相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA),并且在2011年被批准用于患有不可切除的、局部晚期或转移性疾病的患者的渐进性胰源性神经内分泌肿瘤(PNET)。仍需要抑制mTORC1和mTORC2复合物两者的TOR激酶抑制剂。

[0010] DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)是参与DNA双链断裂(DSB)的修复的丝氨酸/苏氨酸激酶。认为DSB是最致命的DNA损伤且内源性发生或响应电离辐射和化学治疗发生(综述见Jackson,S.P.,Bartek,J.The DNA-damage response in human biology and disease.Nature Rev 2009;461:1071-1078)。如果不修复,DSB将导致细胞周期停止和/或细胞死亡(Hoeijmakers,J.H.J.Genome maintenance mechanisms for preventing cancer.Nature 2001;411:366-374;van Gent,D.C.,Hoeijmakers,J.H.,Kanaar,R.Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection.Nat Rev Genet 2001;2:196-206)。为响应该损害,细胞已形成复杂机制来修复这样的断裂,并且这些机制可以形成治疗抗性的基础。存在两条用于修复DSB的主要通路,非同源末端连接(NHEJ)及同源重组(HR)。NHEJ使DNA的断裂末端集合在一起并在不参照第二模板的情况下使其再结合(Collis,S.J.,DeWeese,T.L.,Jeggo P.A.,Parker,A.R.The life and death of DNA-PK.Oncogene 2005;24:949-961)。相反地,HR依赖于提供介导可靠修复的模板的姐妹染色单体的接近度(Takata,M.,Sasaki,M.S.,Sonoda,E.,Morrison,C.,Hashimoto,M.,Utsumi,H.,等人Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells.EMBO J 1998;17:5497-5508;Haber,J.E.Partners and pathways repairing a double-strand break.Trends Genet 2000;16:259-264)。NHEJ修复大多数DSB。在NHEJ中,DSB被结合并随后活化DNA-PK的催化亚单位的Ku蛋白识别。这导致末端加工酶、聚合酶和DNA连接酶IV的募集和活化(Collis,S.J.,DeWeese,T.L.,Jeggo P.A.,Parker,A.R.The life and death of DNA-PK.Oncogene 2005;24:949-961)。NHEJ主要受DNA-PK的控制,因此DNA-PK的抑制是调节响应外因诱导的DSB的修复的有吸引力的方法。缺乏NHEJ通路组分的细胞在DSB修复方面有缺陷并且对电离辐射以及拓扑异构酶毒剂高度敏感(综述见Smith,G.C.M.,Jackson,S.P.The DNA-dependent protein kinase.Genes Dev 1999;13:916-934;Jeggo,P.A.,Caldecott,K.,Pidsley,S.,Banks,G.R.Sensitivity of Chinese hamster ovary mutants defective in DNA double strand break repair to topoisomerase II

inhibitors.Cancer Res 1989;49:7057-7063)。已报导DNA-PK抑制剂具有使癌细胞对治疗诱导的DSB敏感的相同作用(Smith,G.C.M.,Jackson,S.P.The DNA-dependent protein kinase.Genes Dev 1999;13:916-934)。

[0011] **IMiD[®]**免疫调节药物的作用机制是不同且复杂的。已知**IMiD[®]**免疫调节药物直接结合至小脑肽,其为E3泛素连接酶复合物的组分。这些复合物调节蛋白稳态。小脑肽介导**IMiD[®]**免疫调节药物的杀肿瘤效应,以及T细胞中某些免疫调节活性,使得细胞因子IL-2的产生增多,细胞因子IL-2对于免疫细胞增殖和免疫应答的产生是重要的。

[0012] **IMiD[®]**免疫调节药物通过CD4+和CD8+T细胞共同刺激、Tregs抑制、Th1细胞因子产生、NK和NKT细胞活化及抗体依赖性细胞毒性而具有免疫调节作用。这些化合物通过由BMSC、IL-6、MIP1- α 和RANK,尤其是细胞因子分泌的TNF α 、VEGF和 β FGF介导的抗血管生成作用、抗炎特性、粘附分子下调和抗成骨特性干扰肿瘤微环境。直接抗肿瘤作用由通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶,改变ERG和SPARC,下调NF κ B以及可变抑制胱天蛋白酶3、8和9介导的抗增殖活性引起。虽然通过类似的作用机制发挥作用,但每种IMiD化合物可以通过独特活性和效价曲线区分。

[0013] 本申请的第2部分中引用或确定的任何参考文献不应解释为承认该参考文献是本申请的现有技术。

[0014] 3.发明概述

[0015] 本文提供了用于治疗或预防癌症的方法,包括给予患有癌症的患者有效量的TOR激酶抑制剂和有效量的**IMiD[®]**免疫调节药物,栓所述癌症例如如本文所述的血液癌症。

[0016] 在某些实施方式中,本文提供了用于在患有慢性淋巴细胞性白血病的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的国际慢性淋巴细胞性白血病研讨会(IWCLL)的反应定义的方法,其包括给予所述患者与**IMiD[®]**免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有白血病的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的国家癌症研究所资助的慢性淋巴细胞性白血病工作组(NCI-WG CLL)反应定义的方法,包括给予所述患者与**IMiD[®]**免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有非霍奇金氏淋巴瘤的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的非霍奇金氏淋巴瘤的国际研讨会标准(IWC)的方法,包括给予所述患者与**IMiD[®]**免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有多发性骨髓瘤的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的多发性骨髓瘤的国际统一反应标准(IURC)的方法,包括给予所述患者与**IMiD[®]**免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有实体瘤的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的实体瘤反应评价标准(例如,RECIST 1.1)的方法,包括给予所述患者有效量的与**IMiD[®]**免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有前列腺癌的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的前列腺癌工作组2(PCWG2)标准的方法,包括给予所述患者与**IMiD[®]**免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了在患有多形性胶质母细胞瘤的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的多形性胶质母细胞瘤的神经肿瘤反应评估(RANO)工作组的方

法,包括给予所述患者与IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。

[0017] 在某些实施方式中,本文提供了用于提高患有癌症的患者的无癌症进展的存活的方法,包括给予所述患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。

[0018] 在某些实施方式中,TOR激酶抑制剂是如本文所述的化合物。在一些实施方式中,所述IMiD[®]免疫调节药物是如本文所述的化合物。

[0019] 本实施方式可以通过参考详细描述和实施例得到更充分的理解,该详细描述和实施例旨在例示非限定性实施方式。

4.附图说明

[0020] 图1A描绘了化合物1当与来那度胺组合使用时对多发性骨髓瘤细胞中的抗性获得的影响。使用来那度胺、化合物1或来那度胺与化合物1的组合连续处理H929细胞。通过碘化丙啶染色和流式细胞术评估细胞活力。图1B描绘了化合物2当与来那度胺组合使用时对多发性骨髓瘤细胞中的抗性获得的影响。使用来那度胺、化合物2或来那度胺与化合物2的组合连续处理H929细胞。通过碘化丙啶染色和流式细胞术评估细胞活力。

[0021] 图2描绘了化合物1对HepG2集落形成的影响。将HepG2细胞平板接种于琼脂中并用化合物1孵育8天,然后对集落进行计数。将数据计算为相对于仅用DMSO处理的细胞(=100%对照)的对照的百分比。每个数据点代表n=3的一式三份的实验的平均值。***对于DMSO对照p<0.001,由单因素方差分析(ANOVA)接着Dunnett事后检验获得。

[0022] 图3描绘了化合物1对SK-Hep-1集落形成的影响。将SK-HEP-1细胞平板接种于琼脂中并用化合物1孵育8-10天,然后对集落进行计数。将数据计算为相对于仅用DMSO处理的细胞(=100%对照)的对照的百分比。每个数据点代表n=3的一式三份的实验的平均值。***对于DMSO对照p<0.001,由单因素方差分析接着Dunnett事后检验获得。

[0023] 图4描绘了化合物1加上来那度胺对HepG2集落形成的影响。将HepG2细胞平板接种于琼脂中并用化合物孵育8天,然后对集落进行计数。将数据计算为相对于仅用DMSO处理的细胞(=100%对照)的对照的百分比。每个数据点代表n=3的一式三份的实验的平均值。***对于理论累加性p<0.001,**对于理论累加性p<0.01,通过非配对t检验获得。

[0024] 图5描绘了化合物1加上来那度胺对SK-Hep-1集落形成的影响。将SK-Hep-1细胞平板接种于琼脂中并用化合物孵育8天,然后对集落进行计数。将数据计算为相对于仅用DMSO处理的细胞(=100%对照)的对照的百分比。每个数据点代表n=3的一式三份的实验的平均值。*对于理论累加性p<0.05,由非配对t检验获得。

5.具体实施方式

[0025] 5.1定义

[0026] “烷基”是具有1至10个碳原子,通常1至8个碳,或在一些实施方式中1至6、1至4或2至6个碳原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的直链或支链非环状烃。代表性的烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。不饱和烷基的实例尤其包括但不限于,乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C

(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、-C≡CH、-C≡C(CH₃)、-C≡C(CH₂CH₃)、-CH₂C≡CH、-CH₂C≡C(CH₃)和-CH₂C≡C(CH₂CH₃)。烷基可以是取代的或未取代的。在某些实施方式中,当本文所述的烷基描述为“取代的”是,其可以被任何取代基或多个取代基取代,所述任何取代基或多个取代基如本文公开的示例性化合物和实施方式中存在的那些,以及卤素(氯、碘、溴或氟)、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷基氨基、羧基、硝基、氰基、巯基、硫醚、亚胺、酰亚胺、脒、胍、烯胺、氨基羰基、酰基氨基、膦酸基、膦、硫羰基、磺酰基、砒、磺酰胺、酮、醛、酯、脲、尿烷、脞、羟胺、烷氧基胺、芳烷氧基胺、N-氧化物、肼、酰肼、脰、叠氮化物、异氰酸酯、异硫氰酸酯、氰酸酯、硫氰酸酯、B(OH)₂或O(烷基)氨基羰基。

[0027] “烯基”是具有2至10个碳原子,通常2至8个碳原子,并且包括至少一个碳-碳双键的直链或支链非环状烃。代表性的直链和支链(C₂-C₈)烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、-3-辛烯基等。烯基的双键可以是非共轭的或与另一个不饱和基团共轭。烯基可以是未取代的或取代的。

[0028] “环烷基”是具有单环或多个稠环或桥环的3至10个碳原子的饱和的或部分饱和的环状烷基,其可以任选地被1至3个烷基取代。在一些实施方式中,环烷基具有3至8个环成员,而在其他实施方式中,环碳原子的数量为3至5、3至6或3至7个。以举例的方式,这样的环烷基包括单环结构,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等,或多环或桥环结构,如金刚烷基等。不饱和环烷基的实例尤其包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。环烷基可以是取代的或未取代的。以举例的方式,这样的取代的环烷基包括环己酮等。

[0029] “芳基”是具有单环(例如,苯基)或多个稠环(例如,萘基或蒽基)的6至14个碳原子的芳族碳环基团。在一些实施方式中,芳基在基团的环部分中包含6-14个碳,在其他实施方式中包含6至12或甚至6至10个碳原子。具体的芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基可以是取代的或未取代的。术语“芳基”还包括含有稠环的基团,如稠合的芳族-脂族环系统(例如,茚满基、四氢萘基等)。

[0030] “杂芳基”是在杂芳族环系统中具有一至四个杂原子作为环原子的芳基环系统,其中剩余的原子为碳原子。在一些实施方式中,杂芳基在基团的环部分中包含5至6个环原子,在其他实施方式中包含6至9或甚至6至10个原子。适合的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方式中,杂芳基环系统为单环的或二环的。非限定性实例包括但不限于,以下基团,如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基,苯并呋喃基(例如,异苯并呋喃-1,3-二亚胺)、吲哚基、氮杂吲哚基(例如,吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、喹啉基、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并(例如,氮杂苯并咪唑基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、硫萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基。

[0031] “杂环基”为其中一至四个环碳原子独立地被来自O、S和N组成的群组中的杂原子替代的芳族(也称为杂芳基)或非芳族环烷基。在一些实施方式中,杂环基包括3至10个环成

员,而其他这样的基团具有3至5个、3至6个或3至8个环成员。杂环基还可以在任意环原子处(即,在杂环的任何碳原子或杂原子处)结合到其他基团。杂环基烷基可以是取代的或未取代的。杂环基包括不饱和的、部分饱和的和饱和的环系统,例如,咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基。术语杂环基包括稠环种类,包括包含稠合芳族和非芳族基团的那些,例如,苯并三唑基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基和苯并[1,3]二氧杂环戊烯基。术语还包括含有杂原子的桥接多环系统,例如但不限于,喹啉基。杂环基的代表性实例包括但不限于,吡丙啶基、吡丁啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢硫吡喃基、氧硫杂环己烷、二氧杂环己烷基、二噻烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二硫杂环己烯基(dihydrodithiinylyl)、二氢二硫杂环己基(dihydrodithionyl)、高哌嗪基、喹啉基、吲哚基,二氢吲哚基、异吲哚基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基)、吲唑基、吲哚嗪基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二硫杂环己烯基、苯并氧硫杂环己烯基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基(氮杂苯并咪唑基;例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基)、三唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、茶啶基、蝶啶基、硫茶基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、二氢苯并二氧杂环己烯基、四氢吲哚基、四氢吲唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑并吡啶基和四氢喹啉基。代表性的取代的杂环基可以是单取代的或多次取代的,例如但不限于,被各种取代基如以下列举的那些2-、3-、4-、5-或6-取代的或二取代的吡啶基或吗啉基。

[0032] “环烷基烷基”是式-烷基-环烷基的基团,其中烷基和环烷基如上所定义。取代的环烷基烷基可以在基团的烷基、环烷基或烷基和环烷基两者部分处被取代。代表性的环烷基烷基包括但不限于,环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基乙基和环己基丙基。代表性的取代的环烷基烷基可以是单取代的或多次取代的。

[0033] “芳烷基”是式-烷基-芳基的基团,其中烷基和芳基如上所定义。取代的芳烷基可以在基团的烷基、芳基或烷基或芳基两者部分处被取代。代表性的芳烷基包括但不限于苄基和苯乙基和稠合(环烷基芳基)烷基,如4-乙基-茚满基。

[0034] “杂环基烷基”是式-烷基-杂环基的基团,其中烷基和杂环基如上所定义。取代的杂环基烷基可以在基团的烷基、杂环基或烷基和杂环基两者部分处被取代。代表性的杂环基烷基包括但不限于,4-乙基-吗啉基、4-丙基吗啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。

[0035] “卤素”为氯、碘、溴或氟。

[0036] “羟烷基”为被一个或多个羟基取代的如上所述的烷基。

[0037] “烷氧基”为-O-(烷基),其中烷基如上所定义。

[0038] “烷氧基烷基”为-(烷基)-O-(烷基),其中烷基如上所定义。

- [0039] “胺”基为式 $-\text{NH}_2$ 的基团。
- [0040] “羟胺”基为式 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{OH}$ 或 $-\text{NHOH}$ 的基团,其中 $\text{R}^\#$ 为如本文所定义的取代或未取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基。
- [0041] “烷氧基胺”基为式 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-$ 烷基或 $-\text{NHO}-$ 烷基的基团,其中 $\text{R}^\#$ 如上所定义。
- [0042] “芳烷氧基胺”基为式 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-$ 芳基或 $-\text{NHO}-$ 芳基的基团,其中 $\text{R}^\#$ 如上所定义。
- [0043] “烷基胺”基为式 $-\text{NH}-$ 烷基或 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 的基团,其中每个烷基独立地如上所定义。
- [0044] “氨基羰基”为式 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 的基团,其中每个 $\text{R}^\#$ 如上所定义。
- [0045] “酰基氨基”为式 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 的基团,其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。
- [0046] “O(烷基)氨基羰基”为式 $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 的基团,其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。
- [0047] “N-氧化物”基团为式 $-\text{N}^+-\text{O}^-$ 的基团。
- [0048] “羧基”为式 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 的基团。
- [0049] “酮”基为式 $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 的基团,其中 $\text{R}^\#$ 如上所定义。
- [0050] “醛”基为式 $-\text{CH}(=\text{O})$ 的基团。
- [0051] “酯”基为式 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 的基团,其中 $\text{R}^\#$ 如上所定义。
- [0052] “脲”基为式 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 的基团,其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。
- [0053] “亚胺”基为式 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 或 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ 的基团,其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。
- [0054] “酰亚胺”基为式 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}((\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#))_2)$ 的基团,其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。
- [0055] “氨基甲酸酯”基为式 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 的基团,其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。
- [0056] “脒”基为式 $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{NH}$ 或 $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{NH}$ 的基团,其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。
- [0057] “胍”基为式 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))_2$ 或 $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 的基团,其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。
- [0058] “烯胺”基为式 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{N}(\text{R}^\#)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}(\text{R}^\#))$ 或 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}_2)$ 的基团,其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。
- [0059] “肟”基为式 $-\text{C}(=\text{NO}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{CH}(=\text{NO}(\text{R}^\#))$ 或 $-\text{CH}(=\text{NOH})$ 的基团,其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。
- [0060] “酰肼”基为式 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=$

O) $N(R^{\#})NH_2$ 、 $-C(=O)NHNH(R^{\#})_2$ 或 $-C(=O)NHNH_2$ 的基团, 其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0061] “肼”基为式 $-N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-NHN(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})NH_2$ 、 $-NHNH(R^{\#})_2$ 或 $-NHNH_2$ 的基团, 其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0062] “胂”基为式 $-C(=N-N(R^{\#})_2)(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH(R^{\#}))(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH_2)(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})(N=C(R^{\#})_2)$ 或 $-NH(N=C(R^{\#})_2)$ 的基团, 其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0063] “叠氮”基为式 $-N_3$ 的基团。

[0064] “异氰酸酯”基为式 $-N=C=O$ 的基团。

[0065] “异硫氰酸酯”基为式 $-N=C=S$ 的基团。

[0066] “氰酸酯”基为式 $-OCN$ 的基团。

[0067] “硫氰酸酯”基为式 $-SCN$ 的基团。

[0068] “硫醚”基为式 $-S(R^{\#})$ 的基团, 其中 $R^{\#}$ 如上所定义。

[0069] “硫羰基”为式 $-C(=S)(R^{\#})$ 的基团, 其中 $R^{\#}$ 如上所定义。

[0070] “亚磺酰基”为式 $-S(=O)(R^{\#})$ 的基团, 其中 $R^{\#}$ 如上所定义。

[0071] “砒”基为式 $-S(=O)_2(R^{\#})$ 的基团, 其中 $R^{\#}$ 如上所定义。

[0072] “磺酰基氨基”为式 $-NHSO_2(R^{\#})$ 或 $-N(\text{烷基})SO_2(R^{\#})$ 的基团, 其中每个烷基和 $R^{\#}$ 如上所定义。

[0073] “磺酰胺”基为式 $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$ 或 $-S(=O)_2NH(R^{\#})$ 或 $-S(=O)_2NH_2$ 的基团, 其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0074] “磷酸酯”基为式 $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$ 或 $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$ 的基团, 其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0075] “膦”基为式 $-P(R^{\#})_2$ 的基团, 其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0076] 当本文所述的基团除烷基之外被描述为“取代的”时, 它们可以被任何合适的取代基或多个取代基取代。取代基的说明性的实例是见于本文公开的示例性化合物和实施方式那些, 以及卤素(氯、碘、溴或氟); 烷基; 羟基; 烷氧基; 烷氧基烷基; 氨基; 烷基氨基; 羧基; 硝基; 氰基; 巯基; 硫醚; 亚胺; 酰亚胺; 脒; 胍; 烯胺; 氨基羰基; 酰基氨基; 膦酸酯; 膦; 硫羰基; 亚磺酰基; 砒; 磺酰胺; 酮; 醛; 酯; 脲; 氨基甲酸酯; 脛; 羟胺; 烷氧基胺; 芳烷氧基胺; N-氧化物; 肼; 酰肼; 胂; 叠氮化物; 异氰酸酯; 异硫氰酸酯; 氰酸酯; 硫氰酸酯; 氧(-O); B(OH)₂、O(烷基)氨基羰基; 环烷基, 其可以是单环或稠合或非稠合多环(例如, 环丙基、环丁基、环戊基或环己基)或杂环基, 其可以是单环或稠合或非稠合多环(例如, 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻吩基); 单环或稠合或非稠合多环芳基或杂芳基(例如, 苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)芳氧基; 芳烷基氧基; 杂环基氧基; 和杂环基烷氧基。

[0077] 如本文所使用, 术语“药学上可接受的盐(或多种盐)”是指由药学上可接受的无毒酸或碱, 包括无机酸和碱以及有机酸和碱制备的盐。适合的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌由制备的金属盐或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。适合的无毒酸包括但不限于, 无机和有机酸, 如乙酸、藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、

氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。具体的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。具体的盐的实例包括盐酸和甲磺酸盐。其他是本领域熟知的,参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990)或Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing,Easton PA(1995)。

[0078] 如本文所使用并且除非另外指出,术语“包合物”是指这样的TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物或其盐,其呈包含其内捕获有客体分子(例如,溶剂或水)的空间(例如,通道)的晶格形式或其中TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物为客体分子的晶格形式。

[0079] 如本文所使用并且除非另外指出,术语“溶剂化物”是指这样的TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物或其盐,其还包括通过非共价分子间力结合的化学计量的或非化学计量的量的溶剂。在一种实施方式中,溶剂化物为水合物。

[0080] 如本文所使用并且除非另外指出,术语“水合物”是指这样的TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物或其盐,其还包括通过非共价分子间力结合的化学计量的或非化学计量的量的水。

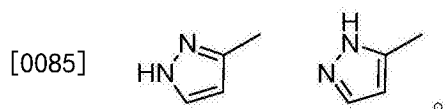
[0081] 如本文所使用并且除非另外指出,术语“前药”是指可以在生物条件下(体外或体内)水解、氧化或以另外方式反应以提供活性化合物,特别是TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物的TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物衍生物。前药的实例包括但不限于,TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物的衍生物和代谢物,其包括可生物水解的部分,如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰胺和可生物水解的磷酸酯类似物。在某些实施方式中,具有羧基官能团的化合物的前药为羧酸的低级烷基酯。羧酸酯便利地通过酯化存在于分子上的任何羧酸部分形成。前药通常可以使用熟知的方法制备,如Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery第6版(Donald J.Abraham编辑,2001,Wiley)和Design and Application of Prodrugs(H.Bundgaard编辑,1985,Harwood Academic Publishers GmFh)描述的那些。

[0082] 如本文所使用并且除非另外指出,术语“立体异构体”、“立体异构纯的”或“光学异构纯的”是指TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物的一种立体异构体,其基本上不含该化合物的其他立体异构体。例如,具有一个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含基本上不含该化合物的相反的对映异构体。具有两个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含该化合物的其他非对映异构体。典型的立体异构纯的化合物包含大于约80重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的该化合物的其他立体异构体,大于约90重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约10重量%的该化合物的其他立体异构体,大于约95重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约5重量%的该化合物的其他立体异构体或大于约97重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约3重量%的该化合物的其他立体异构体。TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物可以具有手性中心并且可以作为外消旋体、单个对映异构体或非对映异构体及其混合物存在。所有这样的异构形式均包括在本文

公开的实施方式内,包括其混合物。这样的TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物的立体异构纯形式的用途,以及那些形式的混合物的用途包括在本文公开的实施方式中。例如,包含等量或不等量的特定TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物的对映异构体的混合物可以用于本文公开的方法和组合物中。这些异构体可以不对称合成或使用标准技术如手性柱或手性拆分剂来拆分。参见例如,Jacques,J.,等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience,New York,1981);Wilens,S.H.,等人,Tetrahedron 33: 2725 (1977);Eliel,E.L.,Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill,NY, 1962);和Wilens,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN,1972)。

[0083] 还应注意,TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物可以包括E和Z异构体或其混合物,以及顺式和反式异构体或其混合物。在某些实施方式中,TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物分离为顺式或反式异构体。在其他实施方式中,TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物是顺式和反式异构体的混合物。

[0084] “互变异构体”是指化合物的相互平衡的异构形式。异构形式的浓度将取决于化合物所处的环境并且可以根据例如化合物是固体还是有机或水溶液而不同的。例如,在水溶液中,吡唑可以显示以下异构形式,其称为彼此的互变异构体:



[0086] 如本领域技术人员容易地理解的,各种官能团和其他结构可以显示互变异构性,并且TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物的所有互变异构体在本发明的范围内。

[0087] 还应注意TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物可以在一个或多个原子处包含非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素标记,所述放射性同位素例如氚(³H)、碘-125 (¹²⁵I)、硫-35 (³⁵S)或碳-14 (¹⁴C)或可以同位素富集例如氘(²H)、碳-13 (¹³C)或氮-15 (¹⁵N)。如本文所使用,“同位素体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集”是指原子的同位素组成不同于该原子的天然同位素组成。“同位素富集”还可以指含有至少一个这样的原子的化合物,所述原子的同位素组成不同于该原子的天然同位素组成。术语“同位素组成”是指给定原子存在的每种同位素的量。放射性标记和同位素富集的化合物用作治疗剂,例如癌症和炎症治疗剂;研究试剂,例如结合分析试剂;和诊断剂,例如体内造影剂。本文所述的TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物的所有同位素变体,无论有放射性与否,均意在包括在本文提供的实施方式的范围内。在一些实施方式中,提供了TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物的同位素体,例如,同位素体为氘、碳-13或氮-15富集的TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物。

[0088] 应注意,如果在描绘的结构与该结构的名称之间存在矛盾,则更多以描绘的结构为准。

[0089] 如本文所使用的“治疗”是指完全或部分减轻癌症或与癌症相关的症状,或减缓或阻止那些症状的进一步进展或恶化。

[0090] 如本文所使用的“预防”是指完全或部分预防癌症或其症状的发作、复发或扩散。

[0091] 与TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物有关的术语“有效量”是指能够完全或部分减轻与癌症相关的症状或减缓或阻止那些症状的进一步进展或恶化,或治疗或预防患有癌症或具有患上癌症的风险的个体中的癌症的单独或组合量。例如在药物组合物中的TOR激酶抑制剂或IMiD[®]免疫调节药物的有效量可以在将实现期望效果的水平下;例如,在用于经口及肠胃外给予的单位剂量中为约0.005mg/kg的个体体重至约100mg/kg的患者体重。

[0092] 术语“癌症”包括但不限于血液或血源性肿瘤和实体瘤。血源性肿瘤包括淋巴瘤、白血病和骨髓瘤。淋巴瘤和白血病是出现在白血球中的恶性肿瘤。术语“癌症”还指以能够侵袭周围组织和转移至新的身体位点的细胞增殖为特征的任意各种恶性肿瘤。良性和恶性肿瘤根据其存在的组织类型来分类。例如,纤维瘤是纤维结缔组织的瘤,黑色素瘤是色素(黑色素)细胞的异常生长。源自上皮组织,例如,皮肤、支气管和胃的恶性肿瘤,称为癌。例如发现于乳腺、前列腺和结肠的上皮腺组织的恶性肿瘤称为腺癌。结缔组织,例如,肌肉、软骨、淋巴组织和骨的恶性生长称为肉瘤。通过转移过程,肿瘤细胞迁移至身体的其他区域在远离初始出现的位点处的区域中建立瘤。骨组织是恶性肿瘤转移的最有利的部位之一,其出现在所有癌症病例的约30%中。在恶性肿瘤中,肺癌、乳腺癌、前列腺癌等尤其已知可能转移至骨中。

[0093] 在瘤、癌症、肿瘤生长或肿瘤细胞生长的情况下,抑制尤其可以通过原发或继发性肿瘤的出现延迟、原发或继发性肿瘤的发展减缓、原发或继发性肿瘤的发生减少、疾病的继发效应的严重性减缓或降低、肿瘤生长停止和肿瘤消退来评估。在极端情况下,完全抑制,在本文中称为预防或化学预防。在该情况下,术语“预防”包括完全预防临床上明显的瘤形成的发作,或预防处于风险的个体的瘤形成的临床前明显阶段的发作。该定义还意在包括预防转化成恶性细胞或阻止或逆转恶化前细胞进展为恶性细胞。这包括预防性治疗处于发展为瘤形成的风险的个体的治疗。

[0094] 本文所使用的术语“难治性B细胞非霍奇金氏淋巴瘤”定义为使用包含抗CD-20抗体的方案,例如包含利妥昔单抗的方案治疗而(i)未实现对治疗的至少部分反应或(ii)在治疗6个月内进展的B细胞非霍奇金氏淋巴瘤。

[0095] 本文所使用的术语“复发性B细胞非霍奇金氏淋巴瘤”定义为在使用包含抗CD-20抗体的方案,例如包含利妥昔单抗的方案治疗后≥6个月后,在实现对治疗的部分反应或完全反应后进展的B细胞非霍奇金氏淋巴瘤。

[0096] 普通技术人员将理解,表示为“B细胞淋巴瘤”的疾病作为一系列疾病或障碍存在。虽然有时就“侵袭性”B细胞淋巴瘤或“惰性”B细胞淋巴瘤讨论该系列B细胞淋巴瘤,但普通技术人员将理解表示为惰性的B细胞淋巴瘤可以进展并变成侵袭性B细胞淋巴瘤。相反地,B细胞淋巴瘤的侵袭性形式可以降级为B细胞淋巴瘤的惰性或稳定形式。所提及的是本领域技术人员通常理解的惰性和侵袭性B细胞淋巴瘤,其中认为这样的特征具有内在动态并取决于个体的具体情况。

[0097] 如本文所使用且除非另有规定,术语“与……组合”包括同时、共同或依序给予两种或多种治疗剂而无具体时间限制,除非另外指出。在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合给予。在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合给予,并且进一步与抗CD20抗体组合,所述抗CD20抗体例如利妥昔单抗(Rituxan[®]),

Biogen Idec/Genentech或MabThera[®], Hoffmann-La Roche)。在一种实施方式中,药剂同时存在于细胞或个体的体内或同时发挥其生物或治疗作用。在一种实施方式中,治疗剂在相同的组合物或单位剂型中。在其他实施方式中,治疗剂在不同的组合物或单位剂型中。在某些实施方式中,第一药剂可以在给予第二治疗剂之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1星期、2星期、3星期、4星期、5星期、6星期、8星期或12星期前),基本上与其同时或在其之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1星期、2星期、3星期、4星期、5星期、6星期、8星期或12星期后)或其任意组合给予。例如,在一种实施方式中,第一药剂可以在第二治疗剂之前,如1星期前给予。在另一种实施方式中,第一药剂可以在第二治疗剂之前(例如1天前)给予,随后与第二治疗剂同时给予。

[0098] 如本文所使用的术语“患者”和“个体”包括动物,包括但不限于动物如牛、猴、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠,在一个实施方式中包括哺乳动物,在另一个实施方式中包括人类。在一种实施方式中,“患者”或“个体”是患有癌症的人类。

[0099] 在癌症的情况下,抑制尤其可以通过抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌因子(包括肿瘤分泌激素,如导致类癌综合征的那些)、原发性或继发性肿瘤的出现延迟、原发性或继发性肿瘤的发展减缓、原发性或继发性肿瘤的出现减少、疾病的继发性影响的严重性降低或减缓、肿瘤生长停止和肿瘤消退、疾病进展时间(TTP)增加、无进展生存率(PFS)增加、总生存率(OS)增加。如本文所使用的OS是指由于任何病因的从随机化到死亡的时间,并且在意图治疗的群体中测量。如本文所使用的TTP是指从随机化到客观肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。如本文所使用,PFS是指从随机化直到客观肿瘤进展或死亡的时间。在一个实施方式中,PFS率将使用Kaplan-Meier估计值来计算。在极端情况下,完全抑制在本文中称为预防或化学预防。在该情况下,术语“预防”包括完全预防临床上明显的晚期癌症的发作或预防癌症的临床前明显的阶段的发作。该定义还旨在包括预防转化成恶性细胞或阻止或逆转恶化前细胞进展成恶性细胞。这包括预防性治疗处于患上癌症的风险的那些。

[0100] 在某些实施方式中,淋巴瘤的治疗可以由非霍奇金淋巴瘤(NHL)的国际研讨会标准(IWC)(参见Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME等人.Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J.Clin.Oncol:2007:(25) 579-586),使用以下显示的反应和终点定义来评估:

[0101]

反应	定义	结节团块	脾、肝	骨髓
CR	所有疾病迹象消失	(a) 在治疗前 FDG-亲和或 PET 阳性；如果 PET 阴性，则允许任何尺寸的团块 (b) 可变 FDG-亲和或 PET 阴性；在 CT 下消退至正常尺寸	不可触知、结节消失	在重复活检下明显浸润；如果形态学不确定，则免疫组织化学应为阴性
PR	可测量的疾病消退且无新位点	高达 6 个最大主要团块的 SPD 降低 $\geq 50\%$ ；其他结节的尺寸未增大 (a) 在治疗前 FDG-亲和或 PET 阳性；在先前涉及的位点处有一个或多个 PET 阳性 (b) 可变 FDG-亲和或 PET 阴性；在 CT 下消退	结节的 SPD（对于单一结节为最大横径）降低 $\geq 50\%$ ；肝或脾的尺寸未增大	如果在治疗前为阳性，则不相关；细胞类型应指明

[0102]

反应	定义	结节团块	脾、肝	骨髓
SD	未达到 CR/PR 或 PD	(a) 在治疗之前 FDG-亲和或 PET 阳性；在先前疾病位点 PET 阳性且在 CT 或 PET 下无新位点 (b) 可变 FDG-亲和或 PET 阴性；在 CT 下先前病变的尺寸无变化		
PD 或复发疾病	任何新病变或先前涉及的位点从最低点增大 $\geq 50\%$	在任意轴中出现 ≥ 1.5 cm 的新病变，一个以上结节的 SPD 增大 $\geq 50\%$ ，或先前确定的短轴中 ≥ 1 cm 的结节的最长直径增大 $\geq 50\%$ 如果在治疗前 FDG-亲和淋巴瘤或 PET 阳性，则病变 PET 阳性	任何先前病变的 SPD 从最低点增大 $\geq 50\%$	新的或复发的涉及

[0103] 缩写：CR，完全缓解；FDG， $[^{18}\text{F}]$ 氟脱氧葡萄糖；PET，正电子发射断层摄影术；CT，计算机断层摄影术；PR，部分缓解；SPD，直径乘积总和；SD，稳定疾病；PD，进行性疾病。

[0104]

终点	患者	定义	自何时测量
初级			
总生存率	全部	由于任何病因导致的死亡	进入研究
无进展的生存率	全部	由于任何病因导致的疾病进展或死亡	进入研究
二级			
无事件生存率	全部	由于任何病因导致的治疗失败或死亡	进入研究
到进展的时间	全部	到由于淋巴瘤导致的进展或死亡的时间	进入研究
无疾病生存率	处于 CR	到由于淋巴瘤或治疗的急性毒性导致的复发或死亡的时间	证明反应
反应持续时间	处于 CR 或 PR	到复发或进展的时间	证明反应
淋巴瘤特异性生存率	全部	到由于淋巴瘤导致的死亡的时间	进入研究
到下次治疗的时间	全部	到新治疗的时间	初级治疗结束

[0105] 缩写:CR:完全缓解;PR:部分缓解

[0106] 在一种实施方式中,淋巴瘤的终点为临床益处的证据。临床益处可以反应生活质量的改善,或患者症状、输注需求、频繁感染或其他参数减少。到淋巴瘤相关症状的再现或进展的时间可以用于该终点中。

[0107] 在某些实施方式中,CLL的治疗可以通过CLL的国际研讨会指南(参见Hallek M, Cheson BD,Catovsky D,等人Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996guidelines.Blood,2008;(111)12:5446-5456),使用其中显示的反应及终点定义来评估,具体为:

[0108]

参数	CR	PR	PD
A 组			
淋巴结病 [†]	无 > 1.5 cm	降低 ≥ 50%	升高 ≥ 50%
肝肿大	无	降低 ≥ 50%	升高 ≥ 50%
脾肿大	无	降低 ≥ 50%	升高 ≥ 50%
血淋巴细胞	< 4000/μL	从基线降低 ≥ 50%	比基线升高 ≥ 50%
骨髓 [‡]	正常细胞, < 30% 淋巴细胞, 无 B-淋巴小结。低增生骨髓界定 CRi (5.1.6)。	骨髓浸润或 B-淋巴小结降低 50%	
B 组			
血小板计数	> 100 000/μL	> 100 000/μL 或比基线升高 ≥ 50%	从 CLL 二次基线降低 ≥ 50%
血红蛋白	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL 或比基线升高 ≥ 50%	从 CLL 二次基线降低 > 2 g/dL
中性粒细胞 [‡]	> 1500/μL	> 1500/μL 或比基线提高 > 50%	

[0109] A组标准限定肿瘤负荷;B组标准限定造血系统(或骨髓)的功能。CR(完全缓解):必须满足所有标准,并且患者必须缺少疾病相关的体质症状s;PR(部分缓解):必须满足A组的至少两个标准加上B组的一个标准;SD是无进行性疾病(PD)并不能实现至少一种PR;PD:必须满足以上A组或B组的标准中的至少一个。多个淋巴结的乘积之和(通过临床试验中的CT扫描或通过全科诊疗中的体格检查来评价)。这些参数对于一些反应类别是不相关的。

[0110] 在某些实施方式中,多发性骨髓瘤的治疗可以通过多发性骨髓瘤的国际统一反应标准(IURC)(参见Durie BGM,Harousseau J-L,Miguel JS等人.International uniform response criteria for multiple骨髓瘤.Leukemia,2006;(10)10:1-7),使用以下所示的反应和终点定义来评估:

[0111]

反应子类	反应标准 ^a
sCR	如以下定义的CR加上 正常 FLC 比和 通过免疫组织化学或免疫荧光 ^o 得到在骨髓中不存在克

[0112]

反应子类	反应标准 ^a
	克隆细胞 ^b
CR	血清和尿液的阴性免疫固定和 任何软组织浆细胞瘤消失和 <5%的浆细胞在骨髓中 ^b
VGPR	血清和尿液 M-蛋白通过免疫固定可检测但通过电泳不可检测, 或血清 M-蛋白减少 90%或更多加上尿液 M-蛋白水平<100mg/24 h
PR	血清 M-蛋白减少≥50%且 24-h 尿液 M-蛋白减少≥90%或减少至<200mg/24 h 如果血清和尿液 M-蛋白不可测量 ^d , 则需要涉及和未涉及 FLC 水平之间的差异降低≥50%来代替 M-蛋白标准 如果血清和尿液 M-蛋白不可测量, 且无血清光分析 (serum free light assay) 也不可测量, 则需要浆细胞减少≥50%来代替 M-蛋白, 条件是骨髓浆细胞百分比≥30% 除以上列出的标准外, 如果存在于基线处, 还需要软组织浆细胞瘤的尺寸降低≥50%
SD (不建议用作反应指示; 疾病的稳定性通过提供到进展的时间估计来充分描述)	不满足 CR、VGPR、PR 或进行性疾病的标准

[0113] 缩写:CR,完全反应;FLC,游离轻链;PR,部分反应;SD,稳定疾病;sCR,严格完全反应;VGPR,非常好的部分反应;^a所有反应类别均需要在建立任何新治疗之前的任何时间进行的两个连续评估;如果进行了射线照相研究,所有类别也需要无已知的进行性或新的骨病变迹象。不需要以射线照相研究来满足这些反应要求;^b不需要用重复骨髓活检来证实;^c克隆细胞的存在/不存在基于 κ/λ 比。通过免疫组织化学和/或免疫荧光得到的异常 κ/λ 比需要最少100个浆细胞用于分析。反映异常克隆的存在的异常比例为 $\kappa/\lambda>4:1$ 或 $<1:2$ 。^d可测量的疾病由以下测量中的至少一种定义:骨髓浆细胞≥30%;血清M-蛋白≥1g/dl (≥10gm/l) [10g/l];尿液M-蛋白≥200mg/24h;血清FLC分析:涉及的FLC水平≥10mg/dl (≥100mg/l);条件是血清FLC比异常。

[0114] 在某些实施方式中,癌症的治疗可以通过实体瘤反应评价标准 (RECIST 1.1) 来评估(参见Thereasse P.等人.New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors.J.of the National Cancer Institute;2000;(92) 205-216和Eisenhauer E.A.,Therasse P.,Bogaerts J.等人.New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline (版本1.1).European J.Cancer;2009;(45) 228-247)。靶标和非靶标病变中的肿瘤反应与出现或不出现新病变的所有可能组合的总体反应如下:

[0115]

靶标病变	非靶标病变	新病变	总体反应
------	-------	-----	------

CR	CR	无	CR
CR	不完全反应/SD	无	PR
PR	非-PD	无	PR
SD	非-PD	无	SD
PD	任何	有或无	PD
任何	PD	有或无	PD
任何	任何	有	PD

[0116] CR=完全反应;PR=部分反应;SD=稳定疾病;和PD=进行性疾病。

[0117] 对于靶标病变的评价,完全反应(CR)是所有靶标病变消失;部分反应(PR)是以基线总最长直径作为参照,靶标病变的最长直径总和至少降低30%;进行性疾病(PD)是以从开始治疗或出现一个或多个新病变以来所记录的最小总最长直径作为参照,靶标病变的最长直径的总和至少增大20%;且稳定疾病(SD)为以从开始治疗以来所记录的最小总最长直径作为参照,既不足以降低至对部分反应合格,也不足以增大至对进行性疾病合格。

[0118] 对于非靶标病变的评价,完全反应(CR)是所有非靶标病变消失且肿瘤标志物水平正常化;不完全反应/稳定疾病(SD)是一个或多个非靶标病变持续和/或肿瘤标志物水平维持在正常限度以上;进行性疾病(PD)是出现一个或多个新病变和/或现有的非靶标病变明确进展。

[0119] 以下所述的程序、惯例和定义为实施神经肿瘤学反应评估(RANO)工作组关于高级神经胶质瘤的反应标准的建议提供指导(Wen P.,Macdonald,DR.,Reardon,DA.等人.Updated response assessment criteria for highgrade gliomas:Response assessment in neuro-oncology working group.J Clin Oncol2010;28:1963-1972)。针对时间点反应标准(TPR)的RANO标准的主要修改可以包括加入用于限定糖皮质激素剂量变化的操作惯例,并且个体的临床恶化组分的去除集中于目标放射学评估上。基线MRI扫描并定义为在手术后休息期结束时、在重新开始化合物治疗之前进行的评估。基线MRI用作用于评估完全反应(CR)和部分反应(PR)的参考。然而,在基线处或在随后的评估中获得的最小SPD(垂直直径乘积的总和)将命名为最低点评估并用作用于测定进展的参考。在任何方案限定的MRI扫描的前5天,个体不接受糖皮质激素或接受稳定剂量的糖皮质激素。稳定剂量被定义为在MRI扫描之前连续5天的相同每日剂量。如果开具的糖皮质激素剂量在基线扫描前5天内变化,则需要糖皮质激素使用满足上述标准的新的基线扫描。将使用以下定义。

[0120] 可测量的病变:可测量的病变是可以二维地测量的对比增强病变。测量由最大增强肿瘤直径(也称为最长直径,LD)组成。最大垂直直径在同一影象上测量。二维测量的十字线应交叉且将计算这些直径的乘积。

[0121] 最小直径:T1-加权影像,其中各部分为5mm,具有1mm空白。可测量的病变的最小LD设置为5mm乘5mm。入选和/或命名为靶标病变可以需要更大的直径。在基线后,变得比测量的最低要求更小或变得不再可经受二维测量的靶标病变将在5mm的缺省值下针对5mm以下的每个直径记录。消失的病变将记录为0mm乘0mm。

[0122] 多中心病变:被视为多中心(与连续相对)的病变为其中在两个(或多个)病变之间有正常介入脑组织的病变。对于具有离散的增强病灶的多中心病变,方法为分别测量满足入选标准的每个增强病变。如果在两个(或多个)病变之间没有正常脑组织,则将其视为相

同病变。

[0123] 不可测量的病变: 不满足如上定义的可测量的疾病的标准的所有病变, 以及所有非增强和其他真正不可测量的病变将被视为不可测量的病变。不可测量的病变包括小于规定的最小直径(即, 小于5mm乘5mm)的增强的病灶、非增强病变(例如, 如在T1加权对比后、T2加权或流体衰减反转恢复 (FLAIR) 影像上所见到的)、出血性或显著囊性或坏死性病变及软脑膜肿瘤。出血性病变通常具有固有T1加权高信号, 岂可曲解为增强肿瘤, 且出于该原因, 可以检查对比前T1加权影像以排除基线或区间亚急性出血。

[0124] 在基线处, 病变将如下分类: 靶标病变: 高达5个可测量的病变可以选作靶标病变, 其各自测量为至少10mm乘5mm, 代表个体的疾病; 非靶标病变: 所有其他病变, 包括所有不可测量的病变(包括质量效应和T2/FLAIR结果) 和未选作靶标病变的任何可测量的病变。在基线处, 靶标病变将如可测量的病变的定义中所述进行测量, 并且测定所有靶标病变的SPD。所有其他病变的存在将进行证明。在所有治疗后评价下, 病变作为靶标和非靶标病变的基线分类将保持, 并且病变将以随时间推移一致的方式证明和描述(例如, 以源文件和eCRF的相同顺序记录)。所有可测量的和不可测量的病变在研究的持续过程中必须使用与在基线处相同的技术评估(例如, 个体应在相同的MRI扫描仪上或至少使用相同的磁强度成像) 以降低解释变化的困难。在每次评估时, 将测量靶标病变并计算SPD。将分别定性评估非靶标病变并且将证明新病变(如果有的话)。在每次评价时, 将针对靶标病变、非靶标病变和新病变测定时间点反应。即使仅评估病变的子集, 也可以确定肿瘤进展。然而, 除非观察到进展, 否则当评估所有病变时才可以测定目标状态(稳定疾病、PR或CR)。

[0125] CR和PR的总体时间点反应的证实评估将在下一个定期评估中进行, 但如果扫描具有<28天的间隔, 则可以不进行确证。最佳反应与证实要求一起将来自该系列时间点。

[0126] 在某些实施方式中, 癌症的治疗可以通过在使用TOR激酶抑制剂治疗之前、过程中和/或之后的循环血液和/或肿瘤细胞和/或皮肤活检或肿瘤活检/吸出物中的S6RP、4E-BP1、AKT和/或DNA-PK的磷酸化的抑制来评估。例如, S6RP、4E-BP1、AKT和/或DNA-PK的磷酸化的抑制在B细胞、T细胞和/或单核细胞中评估。在其他实施方式中, 癌症的治疗可以通过在使用TOR激酶抑制剂治疗之前、过程中和/或之后的皮肤样品和/或肿瘤活检/吸出物中的DNA依赖性蛋白激酶 (DNA-PK) 活性的抑制来评估, 如通过评估作为DNA损伤路径的生物标志物的pDNA-PK S2056的量来评估。在一种实施方式中, 皮肤样品通过UV光照射。

[0127] 在极端情况下, 完全抑制在本文中称为预防或化学预防。在该情况下, 术语“预防”包括完全预防临床上明显的癌症的发作或预防实体瘤的临床前明显阶段的发作。该定义还旨在包括预防转化为恶性细胞的或阻止或逆转恶化前细胞进展为恶性细胞。这包括预防性治疗具有患上癌症的风险的那些。

[0128] 如本文所使用, 术语“抗体”或语法变形(即多种抗体)是指能够结合到表位的多肽(或多种多肽)。在一些实施方式中, 抗体是全长抗体。在一些实施方式中, 抗体小于全长(即抗体片段)但包含至少一个结合位点。在一些这样的实施方式中, 结合位点包含至少一条, 优选地至少两条具有抗体可变区的结构的序列。在一些实施方式中, 术语“抗体”包括具有与免疫球蛋白结合域同源或大体上同源的结合域的任何蛋白。在具体的实施方式中, 术语“抗体”包括具有显示与免疫球蛋白结合域有至少99%的同一性的结合域的多肽。在一些实施方式中, 抗体是具有显示与免疫球蛋白结合域有至少70%、至少80%、至少85%、至少

90%或至少95%的同一性的结合域的任何蛋白。根据本发明的抗体多肽可以通过任何可用的手段制备,包括例如,从天然来源或抗体文库分离、在宿主系统中或使用宿主系统重组制备、化学合成等或其组合。在一些实施方式中,抗体是单克隆的或多克隆的。在一些实施方式中,抗体可以是任何免疫球蛋白类别,包括任何人类类别IgG、IgM、IgA、IgD和IgE的成员。在某些实施方式中,抗体是IgG免疫球蛋白类别的成员。在一些实施方式中,术语“抗体”是指具有结合至感兴趣的表位的能力的抗体的任何衍生物。在一些实施方式中,抗体片段包含多个例如通过二硫键连接在一起的链。在一些实施方式中,抗体为人类抗体。在一些实施方式中,抗体为人源化抗体。在一些实施方式中,人源化抗体包括含有原子非人类免疫球蛋白的最小序列的嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或抗体片段(Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂或抗体的其他抗原结合子序列)。在一些实施方式中,人源化抗体是人类免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体的互补决定区(CDR)的残基被来自具有期望的特异性、亲和力和能力的非人类物种(供体抗体)如小鼠、大鼠或兔的CDR的残基替代。在具体的实施方式中,用于本发明的抗体结合到CD20的特定表位。在一些实施方式中,抗CD20抗体结合的CD20的表位包括例如,170ANPS173(Binder等人,Blood 2006,108(6):1975-1978)、FMC7(Deans等人,Blood 2008,111(4):2492)、Rp5-L和Rp15-C(CD20的模拟表位)(Perosa等人,J. Immunol. 2009,182:416-423)、182YCYSI185(Binder等人,Blood 2006,108(6):1975-1978)和WEWTI(182YCYSI185的模拟物)(Binder等人,Blood 2006,108(6):1975-1978)。在一些实施方式中,抗CD20抗体具有的针对CD20的表位的结合亲和力(Kd)小于12nM、小于11nM、小于10nM、小于9nM、小于8nM、小于7nM、小于6nM、小于5nM、小于4nM、小于3nM、小于2nM或小于1nM。

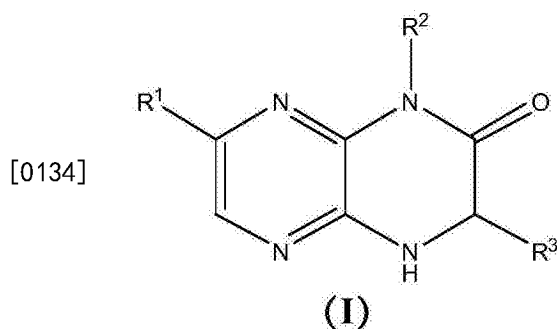
[0129] 如本文所使用,术语“生物仿制药”(例如,批准的参考产品/生物药物,如蛋白治疗剂、抗体等的生物仿制药)是指基于来自以下的数据类似于参考产品的生物产品(a)证明该生物产品与参考产品高度类似但临床无活性组分存在较小差异的分析性研究;(b)动物研究(包括毒性的评估);和/或(c)足以在一种或多种批准和意图使用参考产品以及寻求批准的合适的使用条件下证明安全性、纯度和效力(例如,生物产品和参考产品之间关于产品的安全性、纯度和效力的临床上有意义的差异)的一项或多项临床研究(包括评估免疫原性和药代动力学或药效学)。

[0130] 在一些实施方式中,生物相似的生物产品和参考产品利用提议的标签中规定、推荐或建议的一种或多种使用条件的相同的一种或多种作用机制,但其程度仅限于该参考产品已知的一种或多种作用机制。在一些实施方式中,提议的标签中规定、推荐或建议的针对生物产品的一种或多种条件先前已针对参考产品被批准。在一些实施方式中,给予途径、剂型和/或生物产品的优势与参考产品的那些相同。在一些实施方式中,制造、加工、包装或容纳生物产品的设备满足为确保该生物产品仍然安全、纯净及有效而设计的设计标准。参考产品可以在美国、欧洲或日本中的至少一个得到批准。生物仿制药可以是例如目前已知的抗体,其具有与市售抗体相同的一级氨基酸序列,但可以在不同的细胞类型或中制备或通过不同的生产、纯化或配制方法制备。

[0131] TOR激酶抑制剂

[0132] 本文提供的化合物通常称为“TOR激酶抑制剂”。在一个方面中,TOR激酶抑制剂不包括雷帕霉素或雷帕霉素类似物(雷帕类似物(rapalog))。

[0133] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂包括具有下式(I)的化合物:



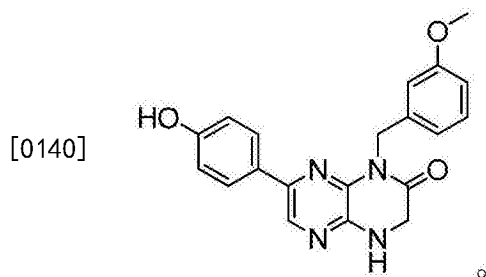
[0135] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、代谢物、同位素体和前药,其中:

[0136] R^1 为取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂环基烷基;

[0137] R^2 为H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的芳烷基或取代或未取代的环烷基烷基;

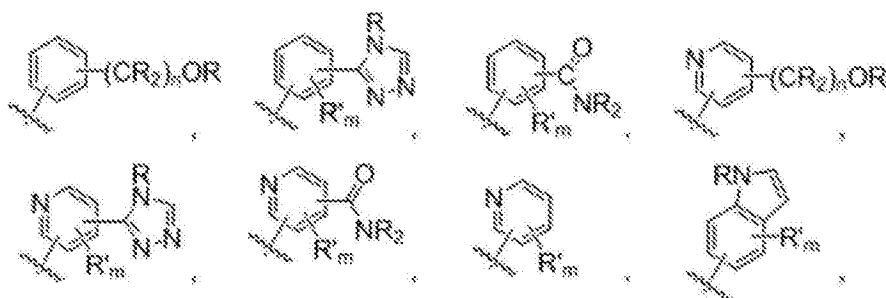
[0138] R^3 为H或取代或未取代的 C_{1-8} 烷基,

[0139] 其中在某些实施方式中,TOR激酶抑制剂不包括如下所述的7-(4-羟基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮:

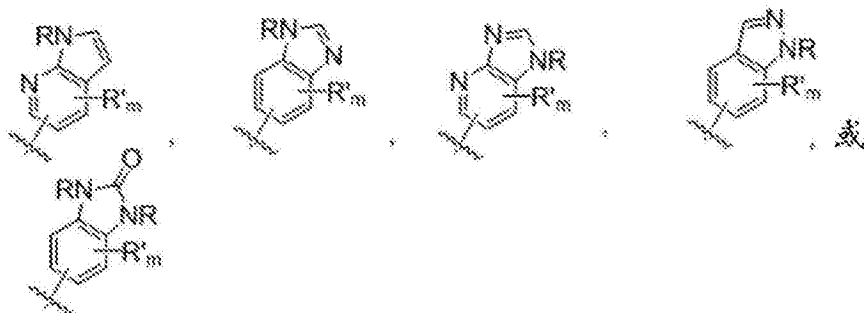


[0141] 在式(I)化合物的一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。例如, R^1 为苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吡咯基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基,其各自任选地被取代。在一些实施方式中, R^1 为被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的苯基:取代或未取代的 C_{1-8} 烷基(例如,甲基)、取代或未取代的杂环基(例如,取代或未取代的三唑基或吡唑基)、氨基羰基、卤素(例如,氟)、氰基、羟烷基和羟基。在其他实施方式中, R^1 为被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的吡啶基:取代或未取代的 C_{1-8} 烷基(例如,甲基)、取代或未取代的杂环基(例如,取代或未取代的三唑基)、卤素、氨基羰基、氰基、羟烷基(例如,羟基丙基)、-OR和-NR₂,其中每个R独立地为H或取代或未取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方式中, R^1 为任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基:取代或未取代的 C_{1-8} 烷基和-NR₂,其中R独立地为H或取代或未取代的 C_{1-4} 烷基。

[0142] 在一些实施方式中, R^1 为

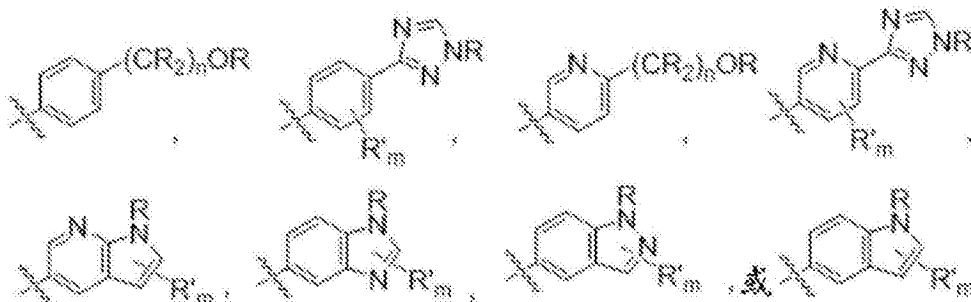


[0143]



[0144] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);R'在每次出现时独立地为取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基)、卤素(例如,氟)、氰基、-OR或-NR₂;m为0-3;n为0-3。本领域技术人员应理解,任何取代基R'可以连接至稠环系统中的任何环的任何适合的原子。

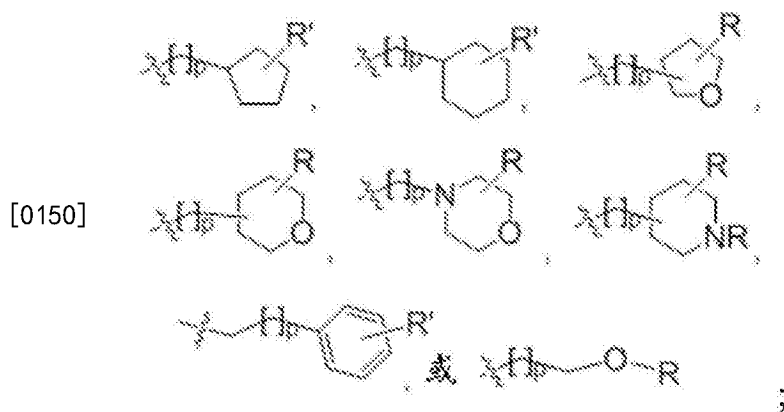
[0145] 在式(I)化合物的一些实施方式中, R^1 为



[0147] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基;R' 在每次出现时独立地为取代或未取代的C₁₋₄烷基、卤素、氰基、-OR或-NR₂;m为0-3;以及n为0-3。

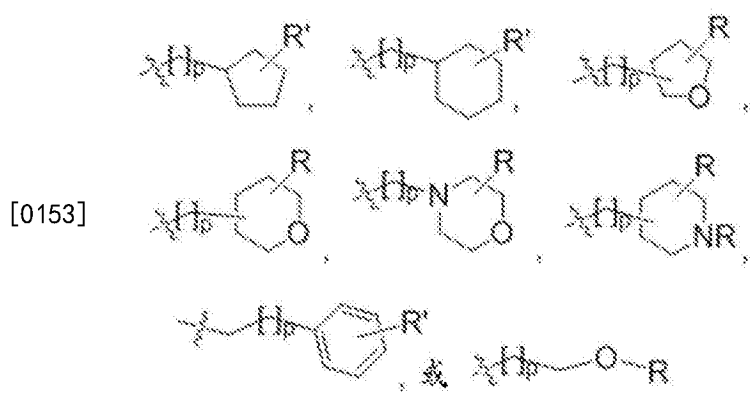
[0148] 在式(I)化合物的一些实施方式中, R²为H、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的C₁₋₄烷基-杂环基、取代或未取代的C₁₋₄烷基-芳基或取代或未取代的C₁₋₄烷基-环烷基。例如, R²为H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、(C₁₋₄烷基)-苯基、(C₁₋₄烷基)-环丙基、(C₁₋₄烷基)-环丁基、(C₁₋₄烷基)-环戊基、(C₁₋₄烷基)-环己基、(C₁₋₄烷基)-吡咯烷基、(C₁₋₄烷基)-哌啶基、(C₁₋₄烷基)-哌嗪基、(C₁₋₄烷基)-吗啉基、(C₁₋₄烷基)-四氢呋喃基或(C₁₋₄烷基)-四氢吡喃基, 其各自任选地被取代。

[0149] 在其他实施方式中, R²为H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基) (OR)、



[0151] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);R'在每次出现时独立地为H、-OR、氰基或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);以及p为0-3。

[0152] 在式(I)化合物的其他实施方式中,R²为H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR)、



[0154] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₂烷基;R'在每次出现时独立地为H、-OR、氰基或取代或未取代的C₁₋₂烷基;以及p为0-1。

[0155] 在式(I)化合物的其他实施方式中,R³为H。

[0156] 在本文所述的一些这样的实施方式中,R¹为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。例如,R¹为苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑基、吡唑基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基,其各自任选地被取代。在一些实施方式中,R¹为被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的苯基:取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环基、氨基羰基、卤素、氰基、羟烷基和羟基。在其他实施方式中,R¹为被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的吡啶基:C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环基、卤素、氨基羰基、氰基、羟烷基、-OR和-NR₂,其中每个R独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。在再其他的实施方式中,R¹为任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基:取代或未取代的C₁₋₈烷基和-NR₂,其中R独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。

[0157] 在某些实施方式中,式(I)化合物具有本文所述的R¹基团以及本文所述的R²基团。

[0158] 在式(I)化合物的一些实施方式中,化合物抑制TOR激酶。在式(I)化合物的其他实施方式中,化合物抑制DNA-PK。在式(I)化合物的某些实施方式中,化合物抑制TOR激酶和DNA-PK两者。

[0159] 在式(I)化合物的一些实施方式中,浓度为10μM的化合物抑制TOR激酶、DNA-PK、

PI3K或其组合至少约50%。式(I)化合物在任何适合的分析系统中可以显示为以上激酶的抑制剂。

[0160] 代表性的式(I) TOR激酶抑制剂包括来自表A的化合物。

[0161] 表A.

[0162] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0163] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0164] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0165] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0166] 1-乙基-7-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0167] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0168] 7-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0169] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0170] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0171] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0172] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0173] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0174] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0175] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0176] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0177] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0178] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0179] 7-(1H-吡咯-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]

吡嗪-2(1H)-酮;

[0180] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0181] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0182] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0183] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0184] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0185] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0186] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0187] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0188] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0189] 1-乙基-7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0190] 7-(2-羟基吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0191] 1-异丙基-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0192] 5-(8-异丙基-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;

[0193] 7-(1H-吡唑-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0194] 7-(2-氨基嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0195] 7-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0196] 7-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0197] 7-(6-羟基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0198] 7-(4-(1H-吡唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0199] 7-(吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0200] 7-(1H-吡唑-4-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0201] 7-(1H-吡唑-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0202] 7-(嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0203] 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0204] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0205] 1-乙基-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0206] 1-乙基-7-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0207] 7-(吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0208] 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0209] 1-甲基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0210] 2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-(8-(反式-4-甲氧基环己基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶1-氧化物;
- [0211] 4-甲基-5-(7-氧代-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶酰胺;
- [0212] 5-(8-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;
- [0213] 7-(1H-吡唑-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0214] 1-(反式-4-甲氧基环己基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0215] 3-((7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苯甲腈;
- [0216] 1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0217] 3-(7-氧代-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;
- [0218] 5-(8-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;
- [0219] 3-((7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苯甲腈;

[0220] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0221] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0222] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0223] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0224] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0225] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0226] 1-(反式-4-羟基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0227] 1-(顺式-4-羟基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0228] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0229] 1-异丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0230] 7-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0231] 1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0232] 1-(反式-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0233] 1-(顺式-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0234] 4-(7-氧代-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;

[0235] 7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0236] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0237] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0238] 1-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0239] 1-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-

基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0240] 1-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0241] 1-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0242] 7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0243] 1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0244] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0245] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0246] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0247] 1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0248] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0249] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0250] 7-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0251] 7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0252] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0253] 1-苄基-7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0254] 7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0255] 7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0256] 7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0257] 1-(反式-4-甲氧基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0258] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0259] 7-(5-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0260] 7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0261] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0262] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0263] 1-(环戊基甲基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0264] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0265] (S)-7-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0266] (R)-7-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0267] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0268] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0269] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0270] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0271] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0272] 7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0273] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0274] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0275] 7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0276] 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0277] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0278] (R)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)

乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0279] (S)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0280] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0281] 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0282] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0283] 7-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0284] 7-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0285] 1-(1-羟基丙烷-2-基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;和

[0286] 1-(2-羟基乙基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,

[0287] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、代谢物、同位素体和前药。

[0288] 5.3制备TOR激酶抑制剂的方法

[0289] 可通过标准的熟知的合成方法来获得TOR激酶抑制剂,参见例如, March, J. Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms, and Structure, 第4版, 1992。用于制备式(III)化合物及其中间体的起始原料有市售或可以使用已知的合成方法和试剂由市售材料制备。

[0290] 用于制备式(I)化合物的具体方法公开于2012年7月颁发的第8,110,578号美国专利和2013年10月29日颁发的第8,569,494号美国专利,将其各自的全部内容以引用方式并入本文。

[0291] 5.4 **IMiD[®]** 免疫调节药物

[0292] 如本文所使用并且除非另外指出,术语“**IMiD[®]** 免疫调节药物”(Celgene Corporation)包括抑制LPS诱导的单核细胞产生TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-6、MIP-1 α 、MCP-1、GM-CSF、G-CSF和COX-2的某些有机小分子。具体的**IMiD[®]**免疫调节药物在以下讨论。

[0293] TNF- α 是在急性炎症期间由巨噬细胞和单核细胞产生的炎性细胞因子。TNF- α 负责细胞内各种信号转导事件。不受特定理论的限制,本文提供的**IMiD[®]**免疫调节药物发挥的生物作用之一是降低骨髓细胞产生TNF- α 。本文提供的**IMiD[®]**免疫调节药物可以提高TNF- α mRNA的降解。

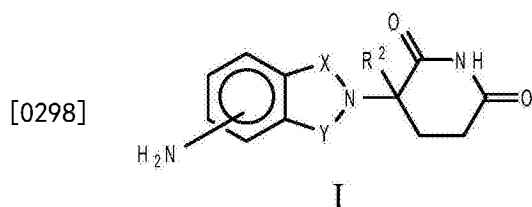
[0294] 此外,不受理论的限制,本文提供的**IMiD[®]**免疫调节药物还可以是T细胞的有效共刺激因子,并以剂量依赖方式急剧增加细胞增殖。本文提供的**IMiD[®]**免疫调节药物对

CD8+T细胞亚群的共刺激效应还可以大于对CD4+T细胞亚群的共刺激效应。此外,IMiD[®]免疫调节药物优选地具有针对骨髓细胞反应的抗炎特性,还可有效共刺激T细胞以产生大量的IL-2、IFN- γ ,并提高T细胞增殖和CD8+T细胞的细胞毒活性。另外,不受具体理论的限制,本文提供的IMiD[®]免疫调节药物可以通过细胞因子活化间接起作用 and 直接作用于自然杀伤(“NK”)细胞和自然杀伤T(“NKT”)细胞,并提高NK细胞产生有益的细胞因子,例如但不限于IFN- γ 的能力,并增强NK和NKT细胞的细胞毒活性。

[0295] IMiD[®]免疫调节药物的具体实例包括取代的苯乙烯的氰基和羧基衍生物,如在第5,929,117号美国专利中公开的那些;1-氧代-2-(2,6-二氧化-3-氟哌啶-3-基)异吲哚啉和1,3-二氧化-2-(2,6-二氧化-3-氟哌啶-3-基)异吲哚啉,如在第5,874,448和第5,955,476号美国专利中描述的那些;第5,798,368号美国专利描述的四取代的2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉;1-氧代和1,3-二氧化-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉(例如,沙利度胺的4-甲基衍生物),取代的2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)邻苯二甲酰亚胺和取代的2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉,包括但不限于,在第5,635,517号、第6,281,230号、第6,316,471号、第6,403,613号、第6,476,052号和第6,555,554号美国专利中公开的那些;第6,380,239号美国专利描述的吲哚啉环的4-或5-位被取代的1-氧代和1,3-二氧化异吲哚啉(例如,4-(4-氨基-1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)-4-氨基甲酰基丁酸);第6,458,810号美国专利描述的2-位被2,6-二氧化-3-羟基哌啶-5-基取代的异吲哚啉-1-酮和异吲哚啉-1,3-二酮(例如,2-(2,6-二氧化-3-羟基-5-氟哌啶-5-基)-4-氨基异吲哚啉-1-酮);第5,698,579号和第5,877,200号美国专利公开的一类非多肽环状酰胺;和异吲哚-酰亚胺化合物,如第7,091,353号美国专利描述的那些。IMiD[®]免疫调节药物的另外的具体实例包括异吲哚啉,如第7,405,237号和第7,816,393号美国专利描述的那些。将本文确定的各专利和专利申请的全部内容以引用方式并入本文。IMiD[®]免疫调节药物不包括沙利度胺。

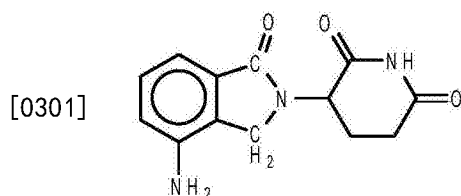
[0296] 本文提供的各种IMiD[®]免疫调节药物含有一个或多个手性中心,并且可以作为对映异构体的外消旋混合物或非对映异构体的混合物存在。本文提供了立体异构纯形式的该化合物的用途,以及那些形式的混合物的用途。例如,包括等量或不等量的本文提供的特定的IMiD[®]免疫调节药物的对映异构体的混合物可以用于本文提供的方法和组合物中。这些异构体可以是不对称合成的或使用标准技术如手性柱或手性拆分剂拆分的。参见例如, Jacques, J., 等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. 等人, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和 Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0297] 本文提供的优选的IMiD[®]免疫调节药物包括但不限于,如第5,635,517号美国专利所述的苯并环被氨基取代的1-氧代-和1,3-二氧化-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉,以引用方式将其并入本文。这些化合物具有结构I:

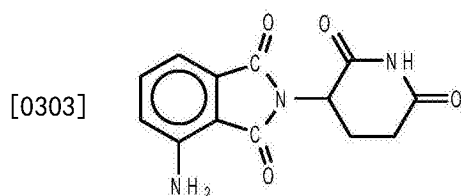


[0299] 其中X和Y之一为C=O, X和Y中另一个为C=O或CH₂, 且R²为氢或低级烷基, 特别是甲基。

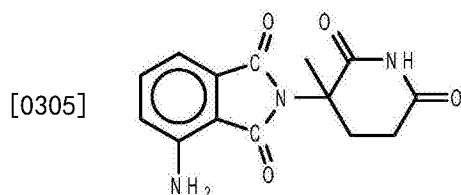
[0300] 具体的IMiD[®]免疫调节药物包括但不限于:



[0302] 1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异吲哚啉;



[0304] 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异吲哚啉; 和

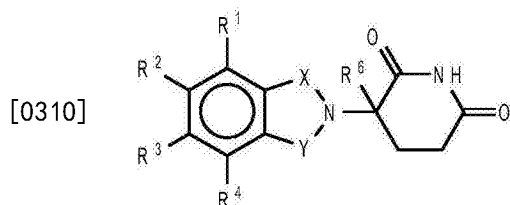


[0306] 1,3-二氧代-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异吲哚啉,

[0307] 及其光学异构体的异构体。化合物可以通过标准的合成方法获得(参见例如, 第5, 635, 517号美国专利, 以引用方式并入本文)。化合物还可以得自Celgene Corporation, Warren, NJ。

[0308] 本文提供的其他具体IMiD[®]免疫调节药物属于一类取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)邻苯二甲酰亚胺和取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉, 如第6, 281, 230号、第6, 316, 471号、第6, 335, 349号和第6, 476, 052号美国专利和第PCT/US97/13375号国际专利申请(国际公开号W0 98/03502)中描述的那些, 以引用方式将其各自并入本文。

[0309] 代表性的化合物具有式:



[0311] 其中:

[0312] X和Y之一为C=O且X和Y中另一个为C=O或CH₂;

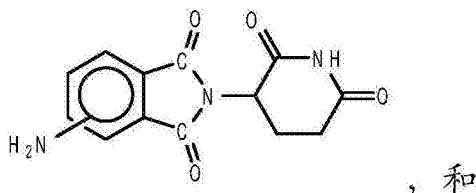
[0313] (i) R¹、R²、R³和R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基,或(ii) R¹、R²、R³和R⁴之一为-NHR⁵,且R¹、R²、R³和R⁴中剩余的为氢;

[0314] R⁵为氢或具有1至8个碳原子的烷基;

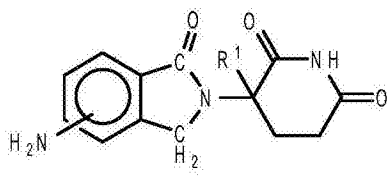
[0315] R⁶为氢、具有1至8个碳原子的烷基、苄基或卤素;

[0316] 条件是如果X和Y为C=O且(i) R¹、R²、R³和R⁴各自为氟或(ii) R¹、R²、R³或R⁴之一为氨基,则R⁶不为氢。

[0317] 该类的代表性的化合物具有式:

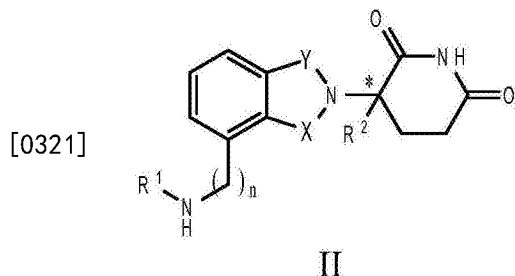


[0318]



[0319] 其中R¹为氢或甲基。在一个单独的实施方式中,本文提供了这些化合物的对映异构纯形式(例如,光学异构纯的(R)或(S)对映异构体)的用途。

[0320] 本文提供的再其他具体的IMiD[®]免疫调节药物属于第7,091,353号美国专利公开的异吲哚-酰亚胺类,将其以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式II:



[0322] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、包合物、对映异构体、非对映异构体、外消旋体和立体异构体的混合物,其中:

[0323] X和Y之一为C=O且另一个为CH₂或C=O;

[0324] R¹为H、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、苄基、芳基、(C₀-C₄)烷基-(C₁-C₆)杂环烷基、(C₀-C₄)烷基-(C₂-C₅)杂芳基、C(O)R³、C(S)R³、C(O)OR⁴、(C₁-C₈)烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)烷基-OR⁵、(C₁-C₈)烷基-C(O)OR⁵、C(O)NHR³、C(S)NHR³、C(O)NR³R^{3'}、C(S)NR³R^{3'}或(C₁-C₈)烷基-O(CO)R⁵;

[0325] R²为H、F、苄基、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基或(C₂-C₈)炔基;

[0326] R³和R^{3'}独立地为(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、苄基、芳基、(C₀-C₄)烷基-(C₁-C₆)杂环烷基、(C₀-C₄)烷基-(C₂-C₅)杂芳基、(C₀-C₈)烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)烷基-OR⁵、(C₁-C₈)烷基-C(O)OR⁵、(C₁-C₈)烷基-O(CO)R⁵或C(O)OR⁵;

[0327] R⁴为(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₄)烷基-OR⁵、苄基、芳基、(C₀-C₄)

烷基- (C₁-C₆) 杂环烷基或 (C₀-C₄) 烷基- (C₂-C₅) 杂芳基;

[0328] R⁵为 (C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基或 (C₂-C₅) 杂芳基;

[0329] R⁶每次出现时独立地为H、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基、(C₂-C₅) 杂芳基或 (C₀-C₈) 烷基-C(O)O-R⁵或R⁶基团可以连接以形成杂环烷基;

[0330] n为0或1;且

[0331] *代表手性碳中心。

[0332] 在具体的式II化合物中,当n为0时,则R¹为 (C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基、(C₀-C₄) 烷基- (C₁-C₆) 杂环烷基、(C₀-C₄) 烷基- (C₂-C₅) 杂芳基、C(O)R³、C(O)OR⁴、(C₁-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈) 烷基-OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-C(O)OR⁵、C(S)NHR³或 (C₁-C₈) 烷基-O(CO)R⁵;

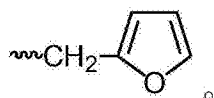
[0333] R²为H或 (C₁-C₈) 烷基;和

[0334] R³为 (C₁-C₈) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基、(C₀-C₄) 烷基- (C₁-C₆) 杂环烷基、(C₀-C₄) 烷基- (C₂-C₅) 杂芳基、(C₅-C₈) 烷基-N(R⁶)₂; (C₀-C₈) 烷基-NH-C(O)O-R⁵; (C₁-C₈) 烷基-OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-C(O)OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-O(CO)R⁵或C(O)OR⁵;且其他变量具有相同的定义。

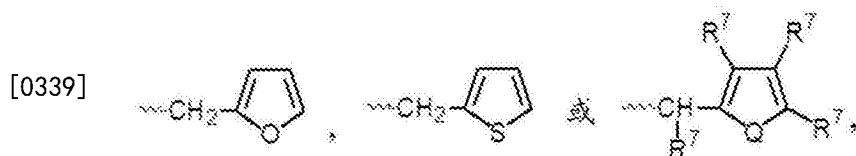
[0335] 在其他具体的式II化合物中,R²为H或 (C₁-C₄) 烷基。

[0336] 在其他具体的式II化合物中,R¹为 (C₁-C₈) 烷基或苄基。

[0337] 在其他具体的式II化合物中,R¹为H、(C₁-C₈) 烷基、苄基、CH₂OCH₃、CH₂CH₂OCH₃或



[0338] 在式II化合物的另一种实施方式中,R¹为



[0340] 其中Q为O或S,并且R⁷每次出现时独立地为H、(C₁-C₈) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基、卤素、(C₀-C₄) 烷基- (C₁-C₆) 杂环烷基、(C₀-C₄) 烷基- (C₂-C₅) 杂芳基、(C₀-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈) 烷基-OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-C(O)OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-O(CO)R⁵或C(O)OR⁵或相邻出现的R⁷可以一起形成双环烷基或芳基环。

[0341] 在其他具体的式II化合物中,R¹为C(O)R³。

[0342] 在其他具体的式II化合物中,R³为 (C₀-C₄) 烷基- (C₂-C₅) 杂芳基、(C₁-C₈) 烷基、芳基或 (C₀-C₄) 烷基-OR⁵。

[0343] 在其他具体的式II化合物中,杂芳基为吡啶基、呋喃基或噻吩基。

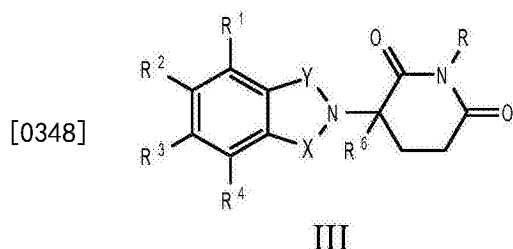
[0344] 在其他具体的式II化合物中,R¹为C(O)OR⁴。

[0345] 在其他具体的式II化合物中,C(O)NHC(O)的H可以被 (C₁-C₄) 烷基、芳基或苄基替代。

[0346] 该类别中的化合物的另外的实例包括但不限于:[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基甲基]-酰胺;2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯;4-(氨基甲基)-2-(2,6-二氧代(3-

哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮;N-(2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基)-乙酰胺;N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}环丙基-甲酰胺;2-氯-N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}乙酰胺;N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-3-吡啶基甲酰胺;3-{1-氧代-4-(苄基氨基)异吲哚啉-2-基}哌啶-2,6-二酮;2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-4-(苄基氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}丙酰胺;N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}-3-吡啶基甲酰胺;N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}庚酰胺;N-{(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甲基}-2-呋喃基甲酰胺;乙酸{N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基甲酰基}甲酯;N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)戊酰胺;N-(2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-2-噻吩基甲酰胺;N-{[2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基]甲基}(丁基氨基)甲酰胺;N-{[2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基]甲基}(辛基氨基)甲酰胺;和N-{[2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基]甲基}(苄基氨基)甲酰胺。

[0347] 本文提供的再其他具体的IMiD[®]免疫调节药物属于第6,555,554号美国专利、第WO 98/54170号国际公开和第6,395,754号美国专利中公开的异吲哚-酰亚胺类,将其各自以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式III:



[0349] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、包合物、对映异构体、非对映异构体、外消旋体和立体异构体的混合物,其中:

[0350] X和Y之一为C=O,且另一个为CH₂或C=O;

[0351] R为H或CH₂OCOR';

[0352] (i) R¹、R²、R³或R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基,或(ii) R¹、R²、R³或R⁴之一为硝基或-NHR⁵且R¹、R²、R³或R⁴中剩余的为氢;

[0353] R⁵为氢或具有1至8个碳的烷基

[0354] R⁶为氢、具有1至8个碳原子的烷基、苯并、氯或氟;

[0355] R' 为R⁷-CHR¹⁰-N(R⁸R⁹);

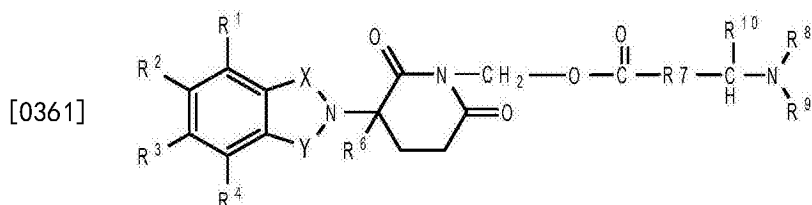
[0356] R⁷为间亚苯基或对亚苯基或-(C_nH_{2n})-,其中n具有0至4的值;

[0357] R⁸和R⁹各自彼此独立地为氢或具有1至8个碳原子的烷基,或R⁸和R⁹一起作为四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基或-CH₂CH₂X₁CH₂CH₂-,其中X₁为-O-、-S-或-NH-;

[0358] R¹⁰为氢、具有1至8个碳原子的烷基或苯基;和

[0359] *表示手性碳中心。

[0360] 其他代表性的化合物具有式:



[0362] 其中：

[0363] X和Y之一为C=O且X和Y中另一个为C=O或CH₂；

[0364] (i) R¹、R²、R³或R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基，或(ii) R¹、R²、R³和R⁴之一为-NHR⁵且R¹、R²、R³和R⁴中剩余的为氢；

[0365] R⁵为氢或具有1至8个碳原子的烷基；

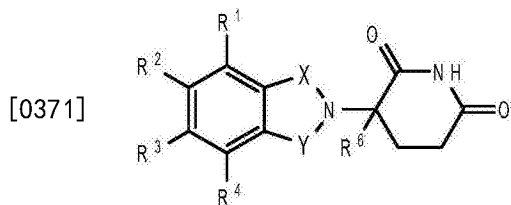
[0366] R⁶为氢、具有1至8个碳原子的烷基、苯并、氯或氟；

[0367] R⁷为间亚苯基或对亚苯基或-(C_nH_{2n})-，其中n具有0至4的值；

[0368] R⁸和R⁹各自彼此独立地为氢或具有1至8个碳原子的烷基，或R⁸和R⁹一起作为四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基或-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-，其中X¹为-O-、-S-或-NH-；和

[0369] R¹⁰为氢、具有8个碳原子的烷基或苯基。

[0370] 其他代表性的化合物具有式：



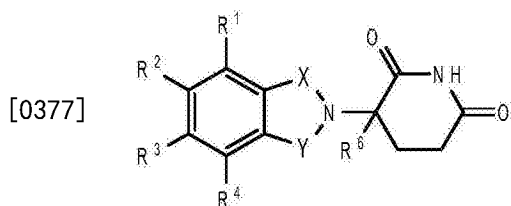
[0372] 其中

[0373] X和Y之一为C=O且X和Y中另一个为C=O或CH₂；

[0374] R¹、R²、R³和R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基，或(ii) R¹、R²、R³和R⁴之一为硝基或保护的氨基，且R¹、R²、R³和R⁴中剩余的为氢；和

[0375] R⁶为氢、具有1至8个碳原子的烷基、苯并、氯或氟。

[0376] 其他代表性的化合物具有式：



[0378] 其中：

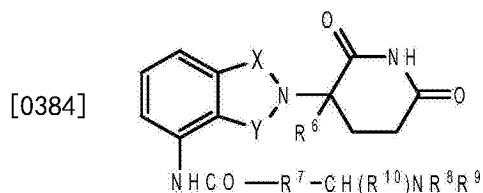
[0379] X和Y之一为C=O且X和Y中另一个为C=O或CH₂；

[0380] (i) R¹、R²、R³和R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基，或(ii) R¹、R²、R³和R⁴之一为-NHR⁵且R¹、R²、R³和R⁴中剩余的为氢；

[0381] R⁵为氢、具有1至8个碳原子的烷基或CO-R⁷-CH(R¹⁰)NR⁸R⁹，其中R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰各自如本文所定义；和

[0382] R⁶为具有1至8个碳原子的烷基、苯并、氯或氟。

[0383] 化合物的具体实例具有式：



[0385] 其中：

[0386] X和Y之一为C=O且X和Y中另一个为C=O或CH₂；

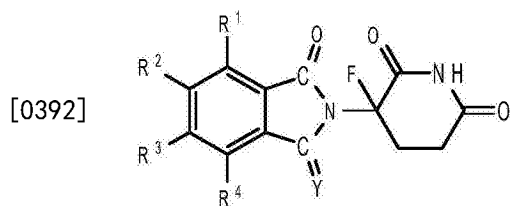
[0387] R⁶为氢、具有1至8个碳原子的烷基、苄基、氯或氟；

[0388] R⁷为间亚苯基、对亚苯基或-(C_nH_{2n})-，其中n具有0至4的值；

[0389] R⁸和R⁹各自彼此独立地为氢或具有1至8个碳原子的烷基，或R⁸和R⁹一起作为四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基或-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-，其中X¹为-O-、-S-或-NH-；和

[0390] R¹⁰为氢、具有1至8个碳原子的烷基或苯基。

[0391] 本文提供的其他具体的IMiD[®]免疫调节药物包括但不限于，1-氧代-2-(2,6-二氧代-3-氟哌啶-3-基)异吲哚啉和1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代-3-氟哌啶-3-基)异吲哚啉，如第5,874,448号和第5,955,476号美国专利描述的那些，将其各自以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式：

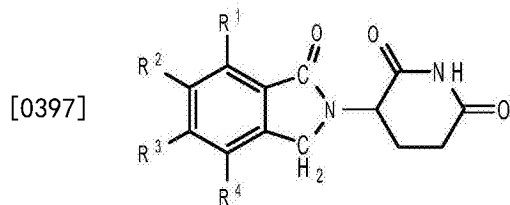


[0393] 其中：

[0394] Y为氧或H²，和

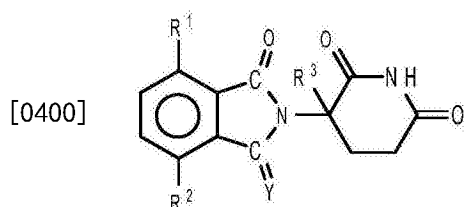
[0395] R¹、R²、R³和R⁴各自彼此独立地为氢、卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基或氨基。

[0396] 本文提供的其他具体的IMiD[®]免疫调节药物包括但不限于，第5,798,368号美国专利描述的四取代的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉，将其以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式：



[0398] 其中R¹、R²、R³和R⁴各自彼此独立地为卤素、具有1至4个碳原子的烷基或具有1至4个碳原子的烷氧基。

[0399] 本文提供的其他具体的IMiD[®]免疫调节药物包括但不限于，第6,403,613号美国专利公开的1-氧代和1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉，将其以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式：



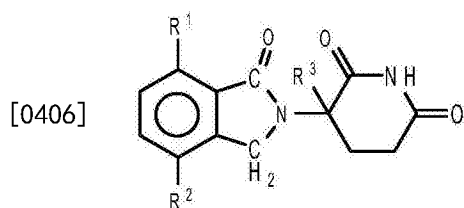
[0401] 其中

[0402] Y为氧或H₂,

[0403] R¹和R²中的第一个为卤素、烷基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基, R¹和R²中的第二个独立于第一个地为氢、卤素、烷基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基, 和

[0404] R³为氢、烷基或苄基。

[0405] 化合物的具体实例具有式:



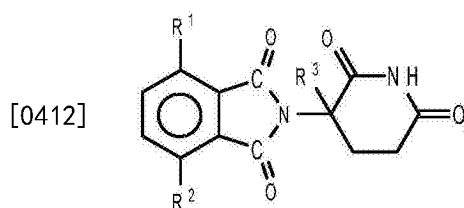
[0407] 其中

[0408] R¹和R²中的第一个为卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、其中每个烷基具有1至4个碳原子的二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基;

[0409] R¹和R²中的第二个独立于第一个地为氢、卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、其中烷基具有1至4个碳原子的烷基氨基、其中每个烷基具有1至4个碳原子的二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基; 和

[0410] R³为氢、具有1至4个碳原子的烷基或苄基。具体实例包括但不限于, 1-氧代-2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲基异吲哚啉。

[0411] 其他代表性的化合物具有式:



[0413] 其中:

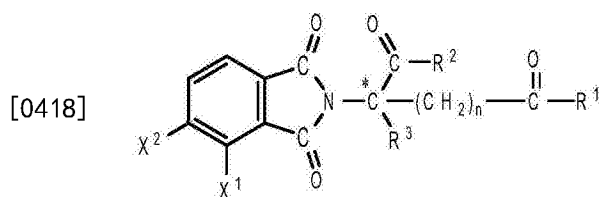
[0414] R¹和R²中的第一个为卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、其中每个烷基具有1至4个碳原子的二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基;

[0415] R¹和R²中的第二个独立于第一个地为氢、卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、其中烷基具有1至4个碳原子的烷基氨基、其中每个烷基具有1至4个碳原子的二烷基氨基、氰基或氨基甲酰基; 和

[0416] R³为氢、具有1至4个碳原子的烷基或苄基。

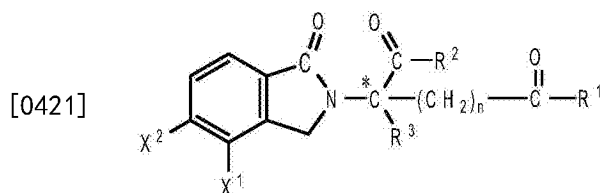
[0417] 其他具体的IMiD[®]免疫调节药物本文提供的包括但不限于, 第6,380,239号美国

专利和第7,244,759号美国专利描述的吡啶啉环的4-或5-位被取代的1-氧代和1,3-二氧代异吡啶啉,将其以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式:



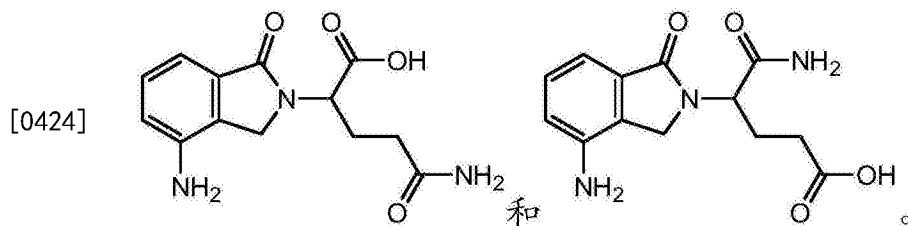
[0419] 其中指定为C*的碳原子构成手性中心(当n不为零且R¹与R²不同时);X¹和X²之一为氨基、硝基、具有1至6个碳的烷基或NH-Z,并且X¹或X²中另一个为氢;R¹和R²各自彼此独立地为羟基或NH-Z;R³为氢、具有1至6个碳的烷基、卤素或卤代烷基;Z为氢、芳基、具有1至6个碳的烷基、甲酰基或具有1至6个碳的酰基;且n具有0、1或2的值;条件是如果X¹为氨基,且n为1或2,则R¹和R²均不为羟基;及其盐。

[0420] 另外的代表性的化合物具有式:

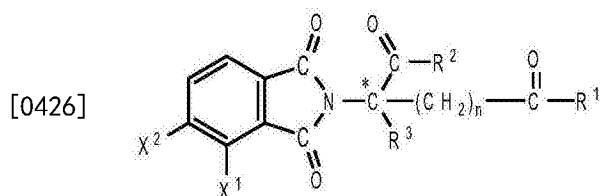


[0422] 其中当n不为零且R¹不为R²时,指定为C*的碳原子构成手性中心;X¹和X²之一为氨基、硝基、具有1至6个碳的烷基或NH-Z,并且X¹或X²中另一个为氢;R¹和R²各自彼此独立地为羟基或NH-Z;R³为具有1至6个碳的烷基、卤素或氢;Z为氢、芳基或烷基或具有1至6个碳的酰基;且n具有0、1或2的值。

[0423] 具体实例包括但不限于,2-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-4-氨基甲酰基-丁酸和4-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-4-氨基甲酰基-丁酸,其分别具有以下结构,及其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药和立体异构体:

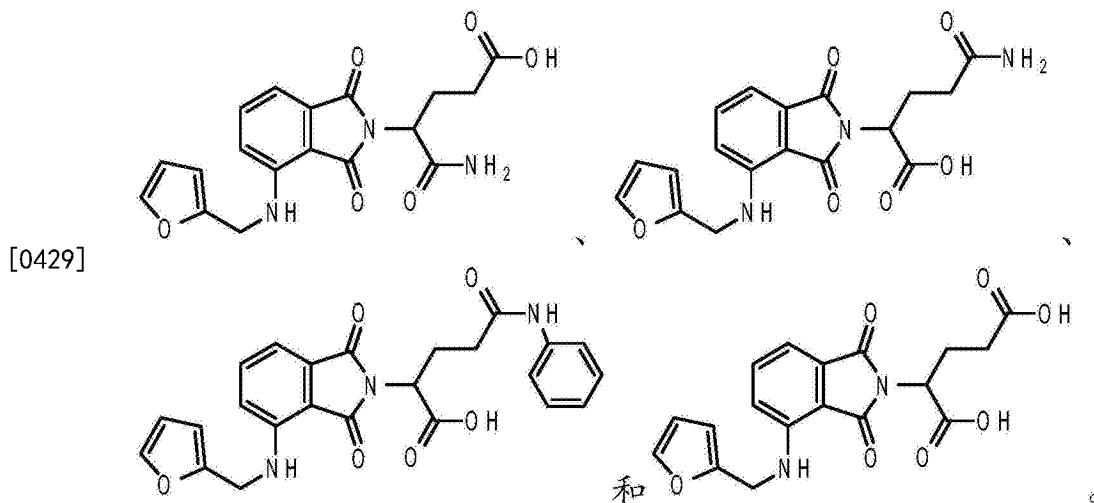


[0425] 其他代表性的化合物具有式:

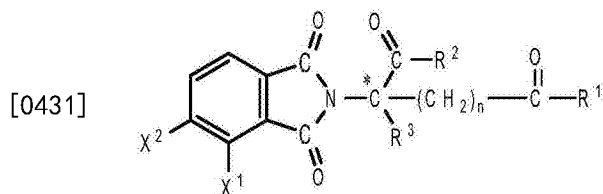


[0427] 其中当n不为零且R¹不为R²时,指定为C*的碳原子构成手性中心;X¹和X²之一为氨基、硝基、具有1至6个碳的烷基或NH-Z,并且X¹或X²中另一个为氢;R¹和R²各自彼此独立地为羟基或NH-Z;R³为具有1至6个碳的烷基、卤素或氢;Z为氢、芳基或烷基或具有1至6个碳的酰基;且n具有0、1或2的值;及其盐。

[0428] 具体实例包括但不限于,4-氨基甲酰基-4-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-丁酸、4-氨基甲酰基-2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-丁酸、2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-4-苯基氨基甲酰基-丁酸和2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-氨基]-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-戊二酸,其分别具有以下结构,及其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药和立体异构体:



[0430] 化合物的其他具体实例具有式:



[0432] 其中:

[0433] X^1 和 X^2 之一为硝基或NH-Z,并且 X^1 或 X^2 中另一个为氢;

[0434] R^1 和 R^2 各自彼此独立地为羟基或NH-Z;

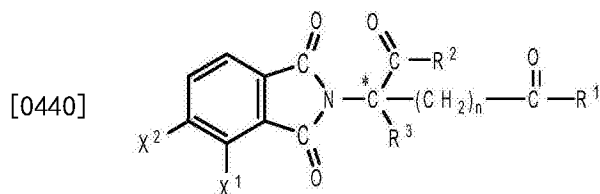
[0435] R^3 为具有1至6个碳的烷基、卤素或氢;

[0436] Z为氢、芳基、具有1至6个碳的酰基或具有1至6个碳的烷基;和

[0437] n具有0、1或2的值;和

[0438] 如果 $-COR^2$ 和 $-(CH_2)_nCOR^1$ 不同,则指定为C*的碳原子构成手性中心。

[0439] 其他代表性的化合物具有式:



[0441] 其中:

[0442] X^1 和 X^2 之一为具有1至6个碳的烷基;

[0443] R^1 和 R^2 各自彼此独立地为羟基或NH-Z;

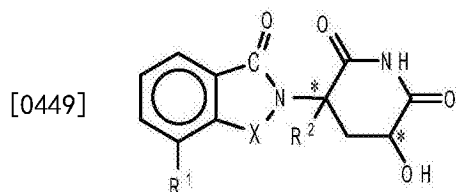
[0444] R^3 为具有1至6个碳的烷基、卤素或氢;

[0445] Z为氢、苯基、具有1至6个碳的酰基或具有1至6个碳的烷基；和

[0446] n具有0、1或2的值；和

[0447] 如果 $-\text{COR}^2$ 和 $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^1$ 不同，则指定为C*的碳原子构成手性中心。

[0448] 本文提供的再其他具体的IMiD[®]免疫调节药物包括但不限于，第6,458,810号美国专利中描述的2-位被2,6-二氧化-3-羟基哌啶-5-基取代的异吲哚啉-1-酮和异吲哚啉-1,3-二酮，将其以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式：



[0450] 其中：

[0451] 指定为*的碳原子构成手性中心；

[0452] X为 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CH}_2-$ ；

[0453] R^1 为具有1至8个碳原子的烷基或 $-\text{NHR}^3$ ；

[0454] R^2 为氢、具有1至8个碳原子的烷基或卤素；和

[0455] R^3 为氢，

[0456] 未取代的或被具有1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代的具有1至8个碳原子的烷基，

[0457] 具有3至18个碳原子的环烷基，

[0458] 未取代的或被具有1至8个碳原子的烷基、具有1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代的苯基，

[0459] 未取代的或被具有1至8个碳原子的烷基、具有1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代的苄基，或 $-\text{COR}^4$ ，其中

[0460] R^4 为氢，

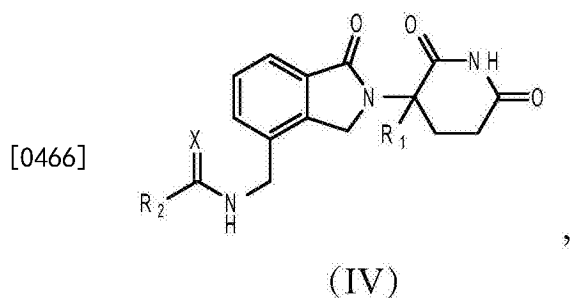
[0461] 未取代的或被具有1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代的具有1至8个碳原子的烷基，

[0462] 具有3至18个碳原子的环烷基，

[0463] 未取代的或被具有1至8个碳原子的烷基、具有1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代的苯基，或

[0464] 未取代的或被具有1至8个碳原子的烷基、具有1至8个碳原子的烷氧基、卤素、氨基或具有1至4个碳原子的烷基氨基取代的苄基。

[0465] 本文提供的再其他具体的IMiD[®]免疫调节药物属于第US 2007/0049618号美国专利申请公开中公开的异吲哚-酰亚胺类，将其全部内容以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式IV：



[0467] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药,其中:

[0468] X为O或S;

[0469] R₁为H或甲基;

[0470] R₂为:(C₂-C₆) 烷基,不包括环烷基;(C₄-C₆) 环烷基;(C₁-C₄) 烷氧基;

[0471] 被(C₁-C₄) 烷氧基取代的(C₁-C₆) 烷基;

[0472] (C₀-C₁) 烷基-苯基,其中苯基任选地被卤素、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基或氰基中的一个或多个取代;

[0473] (C₀-C₁) 烷基-(5至6元杂芳基),其中杂芳基任选地被(C₁-C₄) 烷基或卤素中一个或多个取代;或

[0474] (C₀-C₃) 烷基-NR₃R₄;

[0475] R₃和R₄彼此独立地为:

[0476] H;(C₁-C₆) 烷基;(C₃-C₆) 环烷基;

[0477] (C₀-C₁) 烷基-(C₆-C₁₀) 芳基,其中芳基任选地被(C₁-C₄) 烷氧基、卤素、甲基、氰基或-O-CH₂-O-中一个或多个取代;

[0478] (C₀-C₁) 烷基-(5至10元杂芳基),其中杂芳基被(C₁-C₄) 烷氧基、卤素或甲基中一个或多个取代;或C(O)R₅;和

[0479] R₅为(C₁-C₄) 烷氧基或(C₁-C₂) 烷基-O-(C₁-C₂) 烷基;

[0480] 附带条件是如果R₃和R₄之一为H,则另一个不为乙基。

[0481] 在一种实施方式中,X为O。在另一种实施方式中,X为S。在另一种实施方式中,R²为任选地被一个或多个卤素取代的苯基。

[0482] 在另一种实施方式中,R²为NHR⁴。在具体的实施方式中,R⁴为(C₆-C₁₀) 芳基或5至10元杂芳基,其二者任选地被(C₁-C₄) 烷氧基、卤素和甲基中一个或多个取代。特别地,芳基或杂芳基为苯基、吡啶基或萘基。

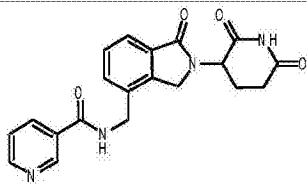
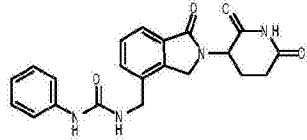
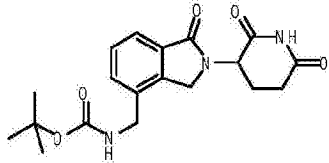
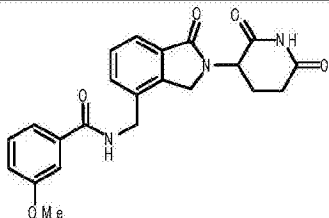
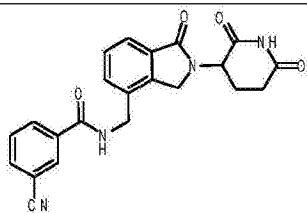
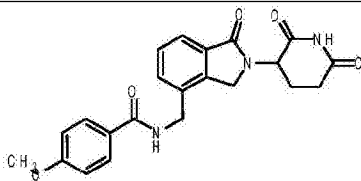
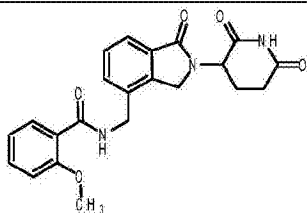
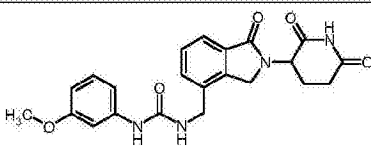
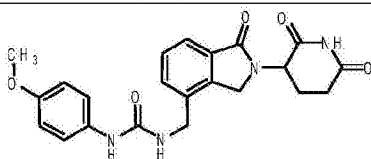
[0483] 式(IV)化合物的实例包括但不限于,列举在下表B中的那些:

[0484] 表B. 式IV化合物

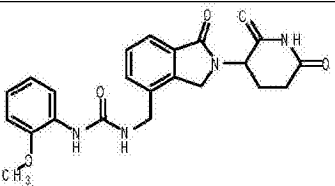
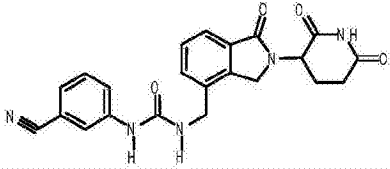
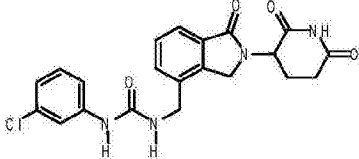
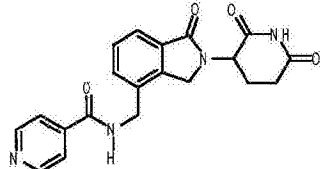
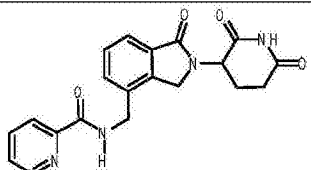
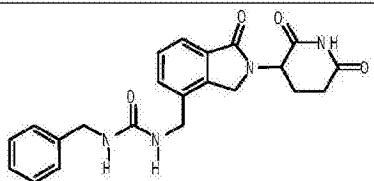
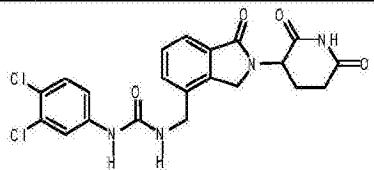
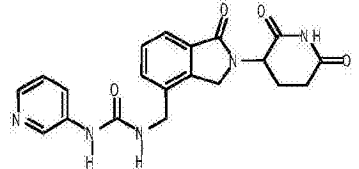
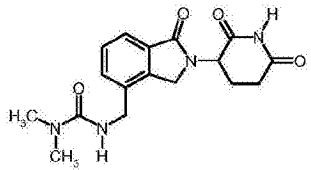
[0485]

编号	结构	名称
1		N-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-苯基-乙酰胺
2		1-环己基-3-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
3		N-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-苯甲酰胺
4		呋喃-2-羧酸[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺
5		N-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-丁酰胺
6		3-氯-N-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-苯甲酰胺
7		1-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-丙基-脲

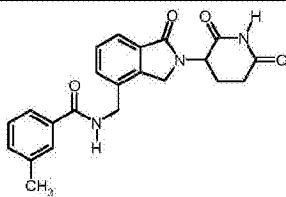
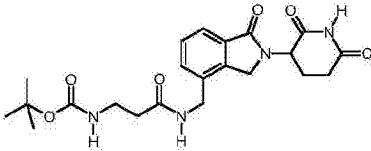
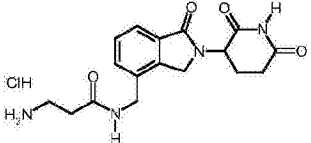
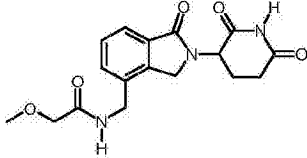
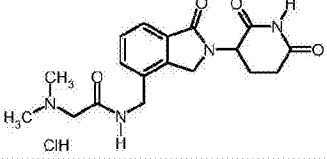
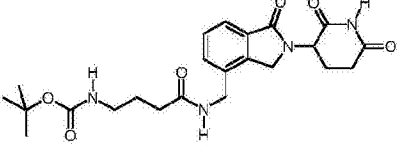
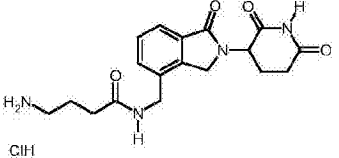
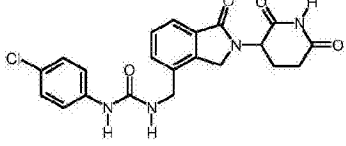
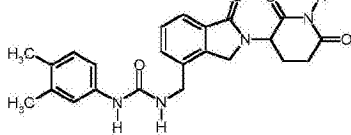
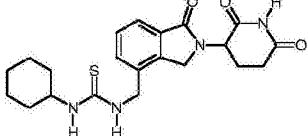
[0486]

编号	结构	名称
8		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-烟酰胺
9		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-苯基-脲
10		[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁基酯
11		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
12		3-氰基-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-苯甲酰胺
13		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-4-甲氧基-苯甲酰胺
14		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺
15		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲
16		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲

[0487]

编号	结构	名称
17		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-(2-甲氧基-苯基)-脲
18		1-(3-氰基-苯基)-3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
19		1-(3-氯-苯基)-3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
20		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-异烟酰胺
21		吡啶-2-羧酸 [2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺
22		1-苄基 3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
23		1-(3,4-二氯-苯基)-3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
24		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-吡啶-3-基-脲
25		3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-1,1-二甲基-脲

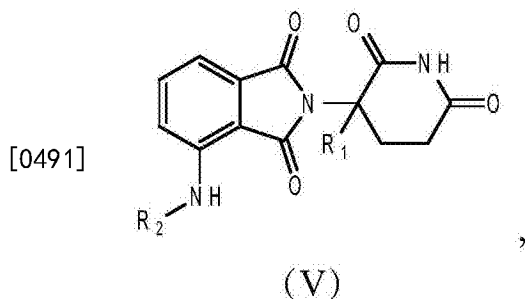
[0488]

编号	结构	名称
26		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-甲基-苯甲酰胺
27		(2-[[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-氨基甲基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯
28		3-氨基-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-丙酰胺盐酸盐
29		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-甲氧基-乙酰胺
30		2-二甲基氨基-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺盐酸盐
31		(3-[[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-氨基甲基]-丙基)-氨基甲酸叔丁酯
32		4-氨基-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-丁酰胺盐酸盐
33		1-(4-氯-苯基)-3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
34		1-(3,4-二甲基-苯基)-3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
35		1-环己基-3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-硫脲

[0489]

编号	结构	名称
36		3,4-二氯-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-苯甲酰胺
37		1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]脲
38		1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-萘-1-基-脲
39		1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-萘-2-基-脲

[0490] 再其他的代表性的化合物具有式V:



[0492] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药,

[0493] 其中:

[0494] R₁为H或甲基;和

[0495] R₂为:(C₆-C₁₀)芳基,其任选地被以下一个或多个取代:任选地被NH₂、NH(CH₃)或N(CH₃)₂取代的(C₁-C₈)烷基;任选地被NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂或3至6元杂环烷基取代的(C₁-C₄)烷氧基;(C₃-C₆)环烷基;(C₅-C₁₀)芳氧基;羟基;NH₂;NH(CH₃);N(CH₃)₂; -CH₂-CH₂-CH₂-;卤素;或-O-CH₂-O-;

[0496] 任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷氧基取代的(C₃-C₆)烷基;[0497] 任选地被羧基取代的(C₁-C₂)烷基;[0498] (C₁-C₆)烷基-(C₃-C₆)环烷基;或

[0499] 5至10元杂环;

[0500] 附带条件是如果R₂为戊基,则R₁为甲基。[0501] 在一种实施方式中,R₂为任选地被(C₁-C₄)烷氧基或-O-CH₂-O-中一个或多个取代

的苯基。在另一种实施方式中, R_2 为被一个或多个被 $N(CH_3)_2$ 取代的 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基。在另一种实施方式中, R_2 为任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷氧基取代的 (C_3-C_6) 烷基。

[0502] 式(V)化合物的实例包括但不限于, 列举在下表C中的那些:

[0503] 表C. 式V化合物

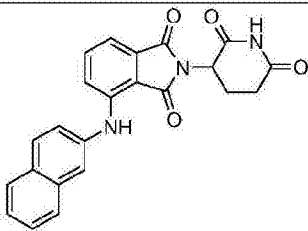
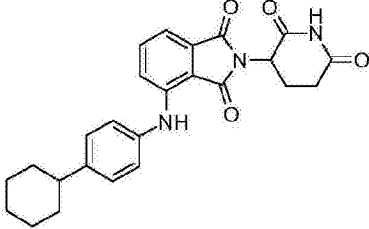
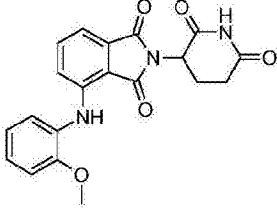
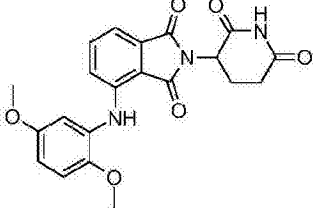
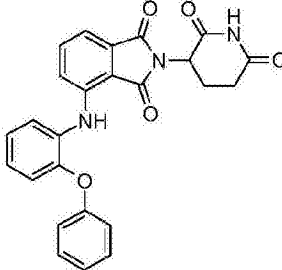
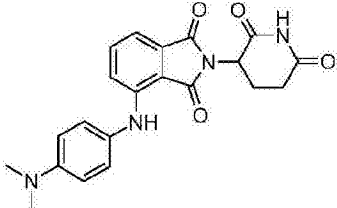
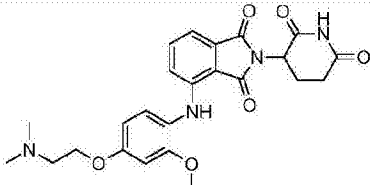
[0504]

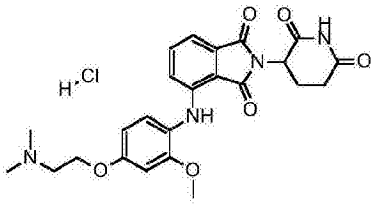
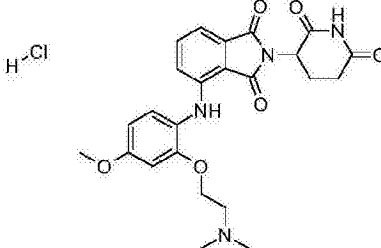
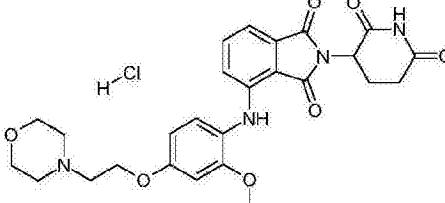
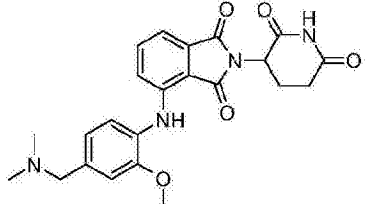
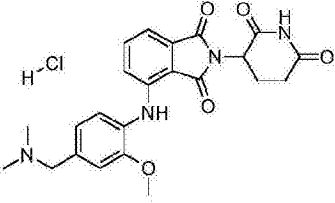
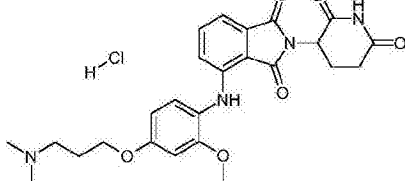
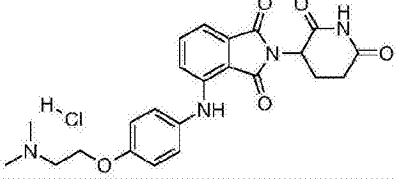
编号	结构	名称
40		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-苯基氨基异吲哚-1,3-二酮
41		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-(3,4-亚甲基二氧基苯基氨基)异吲哚-1,3-二酮
42		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-(3,4-二甲氧基苯基氨基)异吲哚-1,3-二酮
43		2-(3-甲基-2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-戊基氨基异吲哚-1,3-二酮
44		4-(环丙基甲基氨基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
45		[2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基-氨基]乙酸
46		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-(2-甲氧基-1-甲基乙基氨基)异吲哚-1,3-二酮

[0505]

编号	结构	名称
47		4-(4-叔丁基苯基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
48		4-(4-异丙基苯基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
49		2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-(茚满-5-基氨基)-异吲哚-1,3-二酮
50		4-(2,4-二甲氧基苯基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
51		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-甲氧基苯基氨基)异吲哚-1,3-二酮
52		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基氨基)-异吲哚-1,3-二酮
53		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基氨基)-异吲哚-1,3-二酮

[0506]

编号	结构	名称
54		i. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(萘-2-基氨基) 异吲哚-1,3-二酮
55		4-(4-环己基苯基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
56		4-(2-甲氧基苯基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
57		4-(2,5-二甲氧基苯基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
58		4-(2-苯氧基苯基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
59		4-(4-二甲基氨基苯基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
60		4-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)-2-甲氧基苯基氨基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮

编号	结构	名称
61		4-[4-(2-(二甲基氨基乙氧基)-2-甲氧基苯基氨基]-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐
62		4-[2-(2-(二甲基氨基乙氧基)-4-甲氧基苯基氨基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮盐酸盐
63		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[2-甲氧基-4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基氨基]-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐
64		4-(4-(二甲基氨基甲基)-2-甲氧基苯基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
65		4-(4-(二甲基氨基甲基)-2-甲氧基苯基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮盐酸盐
66		4-[4-(3-(二甲基氨基丙氧基)-2-甲氧基苯基氨基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮盐酸盐
67		4-[4-(2-(二甲基氨基-乙氧基)-苯基氨基]-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮

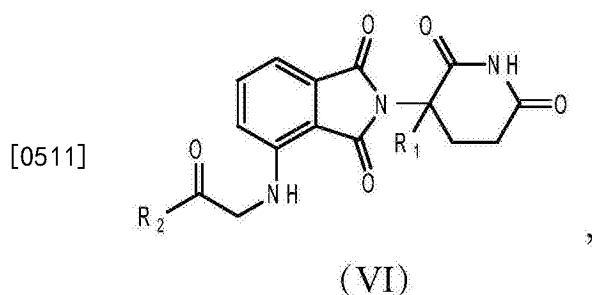
[0507]

[0508]

编号	结构	名称
68		4-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-异丙氧基-苯基氨基]-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮
69		2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-(4-甲氧基-2-苯氧基-苯基氨基)-异吲哚-1,3-二酮
70		4-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-苯氧基-苯基氨基]-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮
71		2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基]-异吲哚-1,3-二酮
72		2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基]-异吲哚-1,3-二酮
73		2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[2-甲氧基-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-异吲哚-1,3-二酮
74		2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[2-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-异吲哚-1,3-二酮
75		2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[2-氟-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基]-异吲哚-1,3-二酮

编号	结构	名称
76		4-(2,4-二甲氧基-苯基氨基)-2-[(3S)-3-甲基-2,6-二氧代-哌啶-3-基]-异吲哚-1,3-二酮
[0509] 77		4-(茚满-5-基氨基)-2-[(3S)-3-甲基-2,6-二氧代-哌啶-3-基]-异吲哚-1,3-二酮
78		2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-(3-甲氧基-苯基氨基)-异吲哚-1,3-二酮

[0510] 再其他的代表性的化合物具有式VI：



[0512] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药，

[0513] 其中：

[0514] R₁为H或甲基；和

[0515] R₂为：任选地被 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基中一个或多个取代的氨基，或

[0516] 苯基；3至6元杂环烷基；或 (C₁-C₄) 烷氧基。

[0517] 在一个具体的实施方式中，R₂为-NH(CH₃) 或-N(CH₃)₂。在另一种实施方式中，R₂为 (C₃-C₆) 环烷基。

[0518] 式 (VI) 化合物的实例包括但不限于，列举在下表D中的那些：

[0519] 表D. 式VI化合物

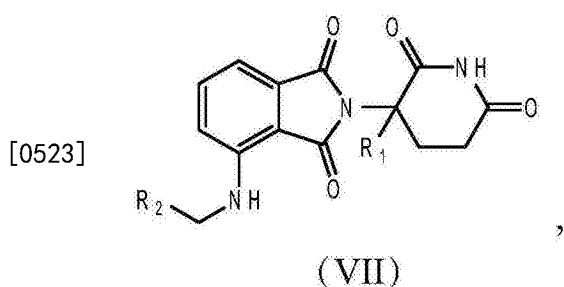
[0520]

编号	结构	名称
79		2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-N-甲基乙酰胺

[0521]

编号	结构	名称
80		[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]乙酸甲酯
81		2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-N-甲基乙酰胺
82		N-环丙基-2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]乙酰胺
83		4-(2-(吡咯丁-1-基)-2-氧代乙基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
84		2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-N-苯基-乙酰胺

[0522] 再其他代表性的化合物具有式VII:



[0524] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药,

[0525] 其中R₁为H或甲基;和R₂为5至6元杂芳基;[0526] 附带条件是如果R₂为呋喃或噻吩,则R₁为甲基;和[0527] 附带条件是如果R₂为吡啶,则该吡啶不在3位处连接于核。[0528] 在一个具体的实施方式中,R₂不为吡啶。

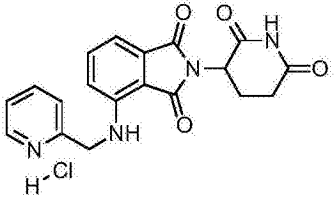
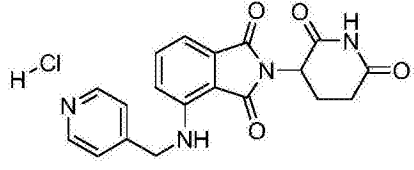
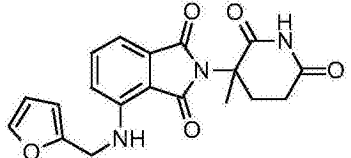
[0529] 式VII化合物的实例包括但不限于,列举在下表E中的那些:

[0530] 表E. 式VII化合物

[0531]

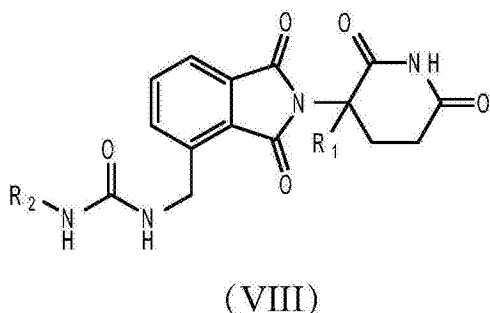
编号	结构	名称
----	----	----

[0532]

编号	结构	名称
85		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[(吡啶-2-基-甲基)氨基]异吲哚-1,3-二酮盐酸盐
86		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[(吡啶-4-基-甲基)氨基]异吲哚-1,3-二酮盐酸盐
87		4-[(呋喃-2-基甲基)氨基]-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮

[0533] 再其他代表性的化合物具有式VIII:

[0534]



[0535] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药:

[0536] 其中:

[0537] R₁为H或甲基;和[0538] R₂为:H;甲基;乙基;[0539] 被(C₁-C₆)烷基、卤素、(C₁-C₄)烷氧基、氰基或-O-CH₂-O-中一个或多个取代的苯基;[0540] 任选地被(C₁-C₆)烷基、卤素、(C₁-C₄)烷氧基或氰基中一个或多个取代的萘基;或[0541] 任选地被(C₁-C₆)烷基、卤素、(C₁-C₄)烷氧基或氰基中一个或多个取代的5至10元杂芳基;[0542] 附带条件是如果R₂为乙基,则R₁为甲基;和[0543] 附带条件是如果R₂为吡啶,则吡啶不在3位处连接于核。[0544] 在一个具体的实施方式中,R₂为任选地被甲基、卤素、(C₁-C₄)烷氧基、氰基和-O-CH₂-O-中一个或多个取代的苯基。在另一种实施方式中,R₂为萘基。在另一种实施方式中,R₂

不为吡啶。

[0545] 式(VIII)化合物的实例包括但不限于,列举在下表F中的那些:

[0546] 表F. 式VIII化合物

[0547]

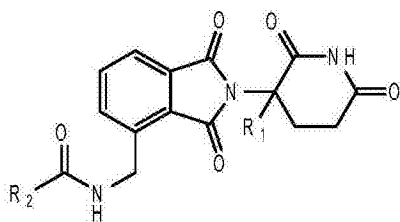
编号	结构	名称
88		1-乙基-3-[2-(3-甲基-2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
89		1-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲
90		1-(3-氯-苯基)-3-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
91		1-(3-氰基-苯基)-3-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
92		1-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲
93		1-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-(2-甲氧基-苯基)-脲
94		1-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-3-[2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]脲
95		1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-[2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]脲
96		1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]脲

[0548]

编号	结构	名称
97		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-萘-1-基-脲
98		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-萘-2-基-脲
99		1-(3,4-二甲基-苯基)-3-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲
100		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-间甲基-苯基-脲
101		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-吡啶-2-基-脲
102		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-对甲基-苯基-脲
103		1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-邻甲基-苯基-脲
104		[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-脲

[0549] 再其他代表性的化合物具有式 (IX) :

[0550]



[0551]

(IX)

[0552] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药，

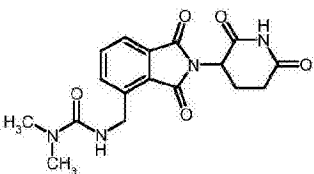
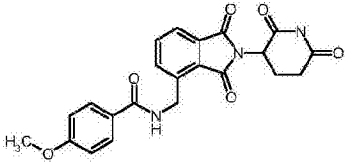
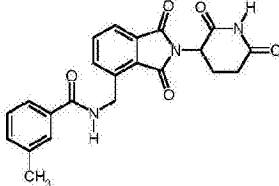
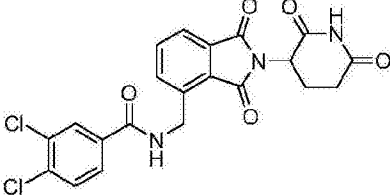
[0553] 其中：

[0554] R_1 为H或甲基；和[0555] R_2 为： $N(CH_3)_2$ ；[0556] 被以下一个或多个取代的 (C_0 - C_1) 烷基- (C_6 - C_{10}) 芳基：甲基，其自身任选地被一个或多个卤素取代； (C_1 - C_4) 烷氧基，其自身任选地被一个或多个卤素取代；或卤素；[0557] 任选地被 (C_1 - C_4) 烷基、 (C_1 - C_4) 烷氧基或卤素中一个或多个取代的 (C_0 - C_1) 烷基- (5至10元杂芳基)；或[0558] (5至6元杂芳基)-苯基，其中该杂芳基苯基各自独立地任选地被 (C_1 - C_4) 烷基或 (C_1 - C_4) 烷氧基中一个或多个取代；[0559] 附带条件是 R_2 不为未取代的吡啶、呋喃或噻吩。[0560] 在一个具体的实施方式中， R_2 为被甲基、 (C_1 - C_4) 烷氧基和卤素中一个或多个取代的苯基。在另一种实施方式中， R_2 为任选地被 (C_1 - C_4) 烷基和卤素中一个或多个取代的吡嗪、嘧啶、喹啉或异喹啉。在另一种实施方式中， R_2 为被一个或多个 (C_1 - C_4) 烷基取代的5元杂芳基。

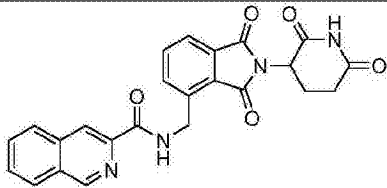
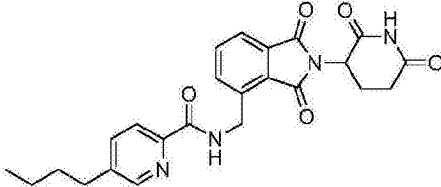
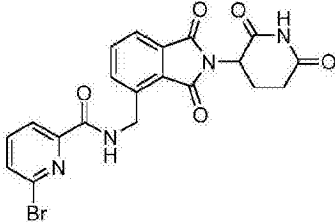
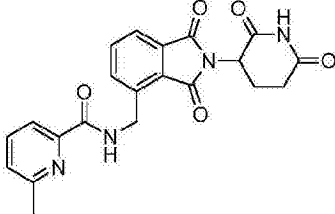
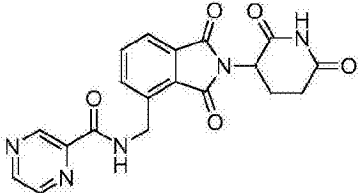
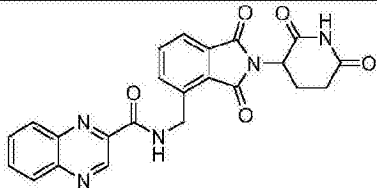
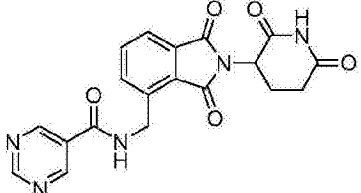
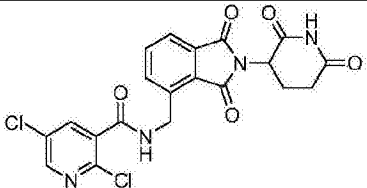
[0561] 式 (IX) 化合物的实例包括但不限于列举在下表G中的那些：

[0562] 表G. 式IX化合物

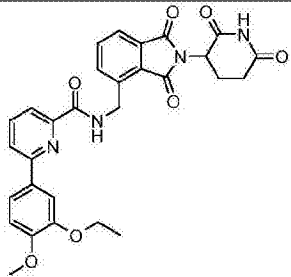
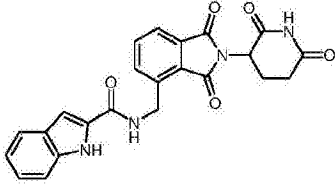
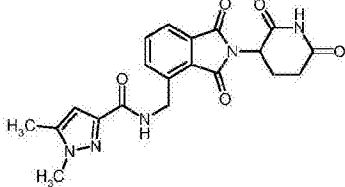
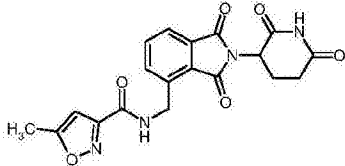
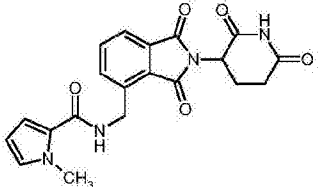
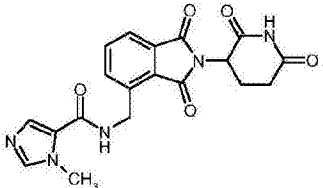
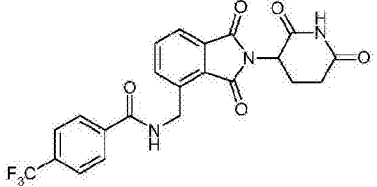
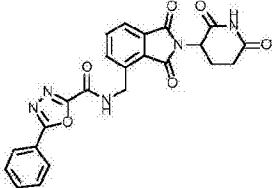
[0563]

编号	结构	名称
105		3-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-1,1-二甲基-脲
106		N-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-4-甲氧基-苯甲酰胺
107		N-[2-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-甲基-苯甲酰胺
108		3,4-二氯-N-[2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基-甲基]苯甲酰胺

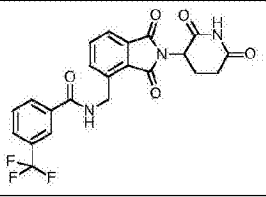
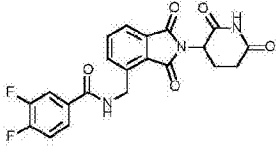
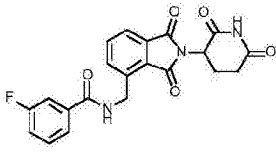
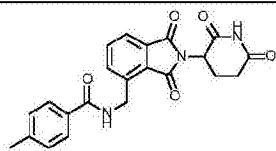
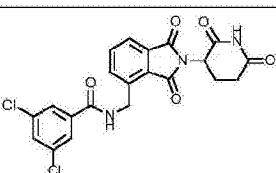
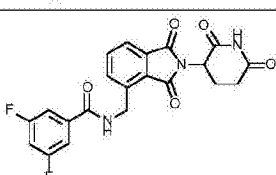
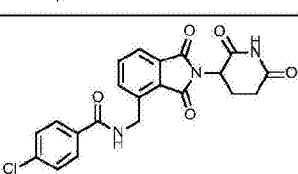
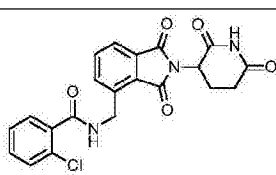
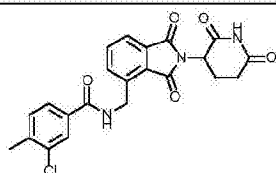
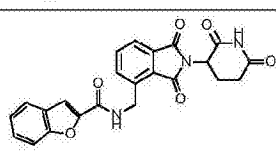
[0564]

编号	结构	名称
109		异喹啉-3-羧酸[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]酰胺
110		5-丁基吡啶-2-羧酸[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]酰胺
111		6-溴吡啶-2-羧酸[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]酰胺
112		6-甲基吡啶-2-羧酸[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]酰胺
113		吡嗪-2-羧酸[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基-甲基]酰胺
114		喹啉-2-羧酸[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]酰胺
115		嘧啶-5-羧酸[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]酰胺
116		2,5-二氯-N-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基-甲基]烟酰胺

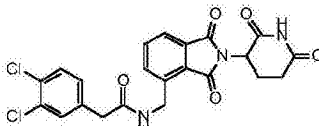
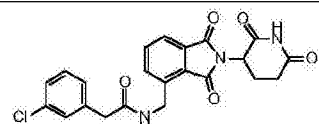
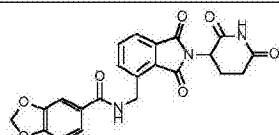
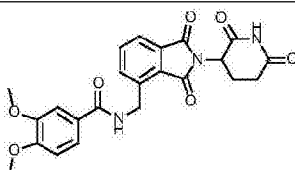
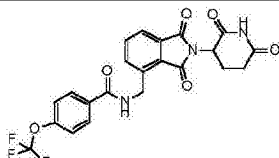
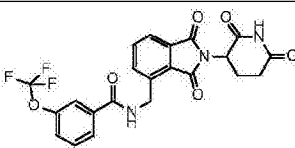
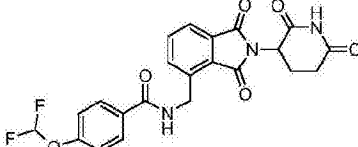
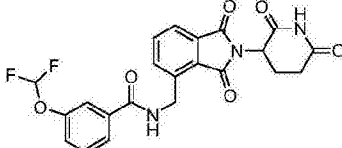
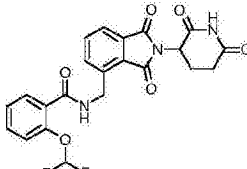
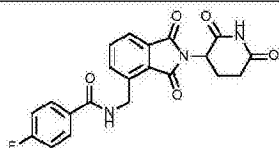
[0565]

编号	结构	名称
117		6-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡啶-2-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]酰胺
118		1H-吲哚-2-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺
119		1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺
120		5-甲基-异噁唑-3-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺
121		1-甲基-1H-吡唑-2-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺
122		3-甲基-3H-咪唑-4-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺
123		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺
124		5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]酰胺

[0566]

编号	结构	名称
125		N-[2-(2,6-二氧代-吲哚-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺
126		N-[2-(2,6-二氧代-吲哚-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3,4-二氟-苯甲酰胺
127		N-[2-(2,6-二氧代-吲哚-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-氟-苯甲酰胺
128		N-[2-(2,6-二氧代-吲哚-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-4-甲基-苯甲酰胺
129		3,5-二氯-N-[2-(2,6-二氧代-吲哚-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-苯甲酰胺
130		N-[2-(2,6-二氧代-吲哚-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3,5-二氟-苯甲酰胺
131		4-氯-N-[2-(2,6-二氧代-吲哚-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-苯甲酰胺
132		2-氯-N-[2-(2,6-二氧代-吲哚-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-苯甲酰胺
133		3-氯-N-[2-(2,6-二氧代-吲哚-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-4-甲基-苯甲酰胺
134		苯并呋喃-2-羧酸[2-(2,6-二氧代-吲哚-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺

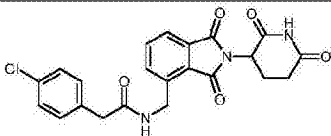
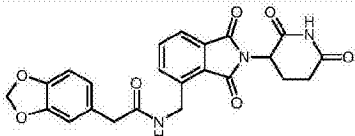
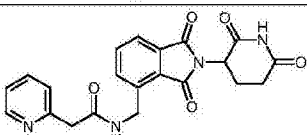
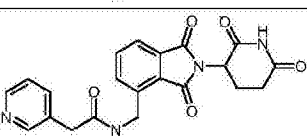
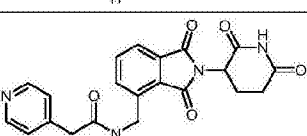
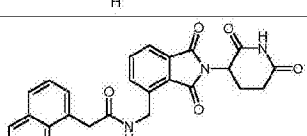
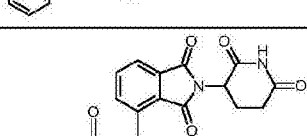
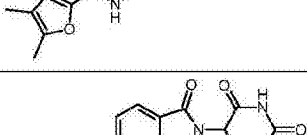
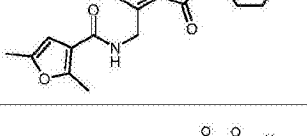
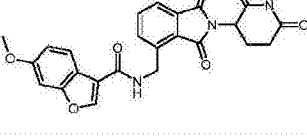
[0567]

编号	结构	名称
135		2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺
136		2-(3-氯-苯基)-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺
137		苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-羧酸 [2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺
138		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基-甲基]-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺
139		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺
140		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-三氟甲氧基-苯甲酰胺
141		4-二氟甲氧基-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-苯甲酰胺
142		3-二氟甲氧基-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-苯甲酰胺
143		2-二氟甲氧基-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-苯甲酰胺
144		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-4-氟-苯甲酰胺

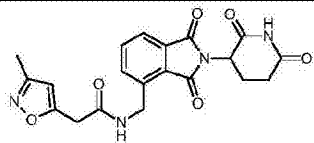
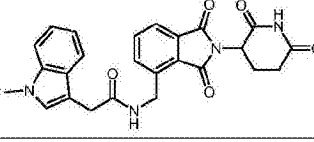
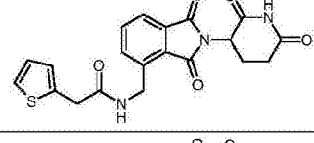
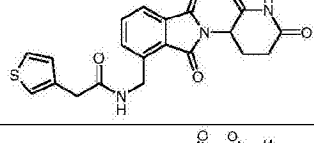
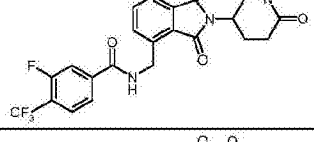
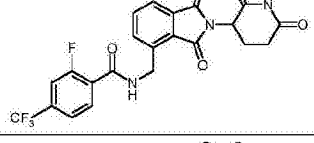
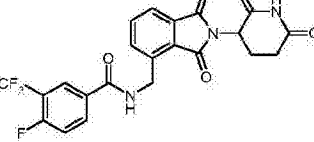
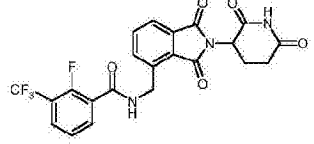
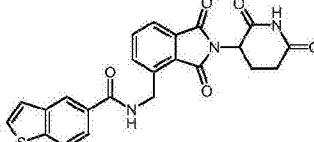
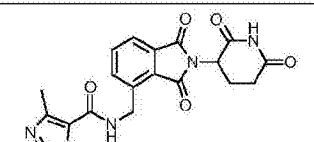
[0568]

编号	结构	名称
145		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(4-氟-苯基)-乙酰胺
146		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(3-氟-苯基)-乙酰胺
147		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(2-氟-苯基)-乙酰胺
148		2-(3,5-二氟-苯基)-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺
149		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酰胺
150		2-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺
151		(N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺
152		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺
153		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-乙酰胺
154		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(3-氟-4-甲基-苯基)-乙酰胺
155		2-(3,5-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺

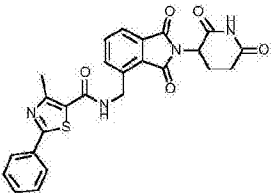
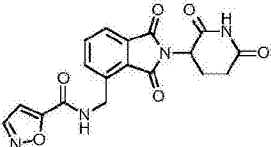
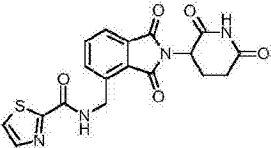
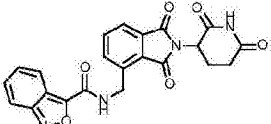
[0569]

编号	结构	名称
156		2-(4-氯-苯基)-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺
157		2-苯并[1,3]二氧代-5-基-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺
158		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-吡啶基-2-基-乙酰胺
159		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-吡啶基-3-基-乙酰胺
160		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-吡啶-4-基-乙酰胺
161		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-萘-1-基-乙酰胺
162		2-(4,5-二甲基-呋喃-2-基)-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺
163		2-(2,5-二甲基-呋喃-3-基)-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺
164		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙酰胺
165		2-(2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-基)-N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-乙酰胺

[0570]

编号	结构	名称
166		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酰胺
167		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)-乙酰胺
168		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺
169		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺
170		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-氟-4-三氟甲基-苯甲酰胺
171		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-氟-4-三氟甲基-苯甲酰胺
172		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰胺
173		N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-氟-3-三氟甲基-苯甲酰胺
174		苯并[b]噻吩-5-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺
175		4-甲基-噁唑-5-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺

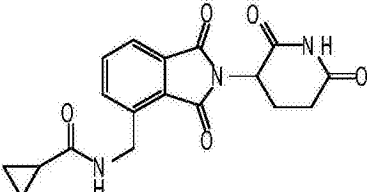
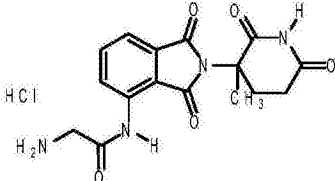
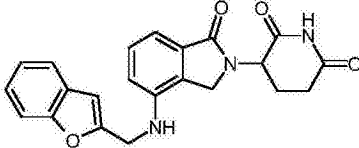
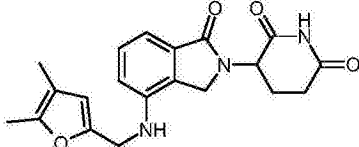
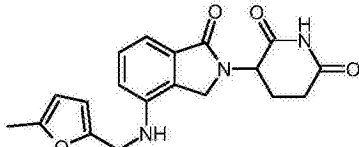
[0571]

编号	结构	名称
176		4-甲基-2-苯基-噻唑-5-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基甲基]酰胺
177		异噁唑-5-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基甲基]-酰胺
178		噻唑-2-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基甲基]-酰胺
179		苯并[c]异噁唑-3-羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基甲基]-酰胺

[0572] 再其他代表性的化合物为列举在下表H中的那些,及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药。

[0573] 表H

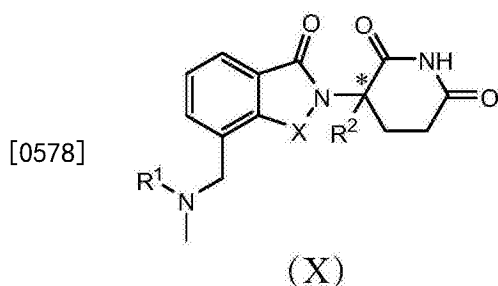
[0574]

180		环丙烷羧酸[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-酰胺
181		2-氨基-N-[2-(3-甲基-2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-乙酰胺
182		3-{4-[(苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-哌啶-2,6-二酮
183		3-{4-[(4,5-二甲基-呋喃-2-基甲基)-氨基]-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-哌啶-2,6-二酮
184		3-{4-[(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-氨基]-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-哌啶-2,6-二酮

[0575] 在具体的实施方式中,本文提供了以上列举的化合物的立体异构纯的(R)异构体和立体异构纯的(S)异构体。

[0576] 在具体的实施方式中,本文提供了2-氨基-N-[2-(3-甲基-2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-乙酰胺的立体异构纯的(R)异构体和立体异构纯的(S)异构体及其外消旋混合物。

[0577] 本文提供的再其他具体的IMiD[®]免疫调节药物属于第US 2008/0214615号美国专利申请公开中公开的一类N-甲基氨基甲基异吲哚化合物,将其全部内容以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式X:



[0579] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药,其中:

[0580] *表示手性中心;

[0581] X为CH₂或C=O;

[0582] R^1 为H、(C₁-C₈) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、芳基、(C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基、(C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₉) 杂芳基、C(O) R³、C(S) R³、C(O) OR⁴、(C₁-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈) 烷基-OR⁵、(C₁-C₈) 烷基-C(O) OR⁵、C(O) NHR³、C(S) NHR³、C(O) NR³R^{3'}、C(S) NR³R^{3'}或(C₁-C₈) 烷基-O(CO) R⁵;

[0583] R^2 为H、CH₃或(C₂-C₈) 烷基;

[0584] R^3 和 $R^{3'}$ 独立地为

[0585] (C₁-C₈) 烷基;

[0586] (C₃-C₇) 环烷基;

[0587] (C₂-C₈) 烯基;

[0588] (C₂-C₈) 炔基;

[0589] 苄基;

[0590] 任选地被以下一个或多个取代的(C₀-C₄) 烷基-(C₅-C₁₀) 芳基:

[0591] (C₁-C₆) 烷基,所述烷基自身任选地被一个或多个卤素取代,

[0592] (C₁-C₆) 烷氧基,所述烷氧基自身任选地被一个或多个卤素取代,

[0593] SCY₃,其中Y为氢或卤素,

[0594] NZ₂,其中Z为氢或(C₁-C₆) 烷基,

[0595] (C₁-C₆) 亚烷基二氧基,或

[0596] 卤素;

[0597] (C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基;

[0598] (C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₉) 杂芳基;

[0599] (C₀-C₈) 烷基-N(R⁶)₂;

[0600] (C₁-C₈) 烷基-OR⁵;

[0601] (C₁-C₈) 烷基-C(O) OR⁵;

[0602] (C₁-C₈) 烷基-O(CO) R⁵;或

[0603] C(O) OR⁵;

[0604] R^4 为(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₁-C₄) 烷基-OR⁵、苄基、芳基、(C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基或(C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₉) 杂芳基;

[0605] R^5 为(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、(C₅-C₁₀) 芳基或(C₂-C₉) 杂芳基;

[0606] R^6 每次出现时独立地为H、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、苄基、(C₅-C₁₀) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基或(C₀-C₈) 烷基-C(O) O-R⁵,或

[0607] 两个 R^6 基团可以连接形成杂环烷基。

[0608] 在一种实施方式中,X为C=O。在另一种实施方式中,X为CH₂。

[0609] 在一种实施方式中, R^1 为H。在另一种实施方式中, R^1 为CH₃。在另一种实施方式中, R^1 为(C₂-C₈) 烷基。在另一种实施方式中, R^1 为(C₃-C₇) 环烷基。在另一种实施方式中, R^1 为(C₂-C₈) 烯基。在另一种实施方式中, R^1 为(C₂-C₈) 炔基。在另一种实施方式中, R^1 为苄基。在另一种实施方式中, R^1 为芳基。在另一种实施方式中, R^1 为(C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基。在另一种实施方式中, R^1 为(C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₉) 杂芳基。在另一种实施方式中, R^1 为C(O) R³。在另一种实施方式中, R^1 为C(S) R³。在另一种实施方式中, R^1 为C(O) OR⁴。在另一种实施方式中, R^1 为(C₁-C₈) 烷基-N(R⁶)₂。在另一种实施方式中, R^1 为(C₁-C₈) 烷基-OR⁵。在另一种实施方式中, R^1

为(C₁-C₈)烷基-C(O)OR⁵。在另一种实施方式中,R¹为C(O)NHR³。在一种实施方式中,R¹为C(O)NH-(C₀-C₄)烷基-(C₅-C₁₀)芳基,其中所述芳基任选地被下文所述被取代。在另一种实施方式中,R¹为C(S)NHR³。在另一种实施方式中,R¹为C(O)NR³R^{3'}。在另一种实施方式中,R¹为C(S)NR³R^{3'}。在另一种实施方式中,R¹为(C₁-C₈)烷基-O(CO)R⁵。

[0610] 在一种实施方式中,R²为H。在另一种实施方式中,R²为(C₁-C₈)烷基。

[0611] 在一种实施方式中,R³为(C₁-C₈)烷基。在另一种实施方式中,R³为(C₃-C₇)环烷基。在另一种实施方式中,R³为(C₂-C₈)烯基。在另一种实施方式中,R³为(C₂-C₈)炔基。在另一种实施方式中,R³为苄基。在另一种实施方式中,R³为任选地被以下一个或多个取代的(C₀-C₄)烷基-(C₅-C₁₀)芳基:(C₁-C₆)烷基,所述烷基自身任选地被一个或多个卤素取代;(C₁-C₆)烷氧基,所述烷氧基自身任选地被一个或多个卤素取代;SCY₃,其中Y为氢或卤素;NZ₂,其中Z为氢或(C₁-C₆)烷基;(C₁-C₆)亚烷基二氧基;或卤素。在另一种实施方式中,R³为(C₀-C₄)烷基-(C₁-C₆)杂环烷基。在另一种实施方式中,R³为(C₀-C₄)烷基-(C₂-C₉)杂芳基。在另一种实施方式中,R³为(C₀-C₈)烷基-N(R⁶)₂。在另一种实施方式中,R³为(C₁-C₈)烷基-OR⁵。在另一种实施方式中,R³为(C₁-C₈)烷基-C(O)OR⁵。在另一种实施方式中,R³为(C₁-C₈)烷基-O(CO)R⁵。在另一种实施方式中,R³为C(O)OR⁵。

[0612] 在一种实施方式中,R^{3'}为(C₁-C₈)烷基。在另一种实施方式中,R^{3'}为(C₃-C₇)环烷基。在另一种实施方式中,R^{3'}为(C₂-C₈)烯基。在另一种实施方式中,R^{3'}为(C₂-C₈)炔基。在另一种实施方式中,R^{3'}为苄基。在另一种实施方式中,R^{3'}为芳基。在另一种实施方式中,R^{3'}为(C₀-C₄)烷基-(C₁-C₆)杂环烷基。在另一种实施方式中,R^{3'}为(C₀-C₄)烷基-(C₂-C₉)杂芳基。在另一种实施方式中,R^{3'}为(C₀-C₈)烷基-N(R⁶)₂。在另一种实施方式中,R^{3'}为(C₁-C₈)烷基-OR⁵。在另一种实施方式中,R^{3'}为(C₁-C₈)烷基-C(O)OR⁵。在另一种实施方式中,R^{3'}为(C₁-C₈)烷基-O(CO)R⁵。在另一种实施方式中,R^{3'}为C(O)OR⁵。

[0613] 在一种实施方式中,R⁴为(C₁-C₈)烷基。在另一种实施方式中,R⁴为(C₂-C₈)烯基。在另一种实施方式中,R⁴为(C₂-C₈)炔基。在另一种实施方式中,R⁴为(C₁-C₄)烷基-OR⁵。在另一种实施方式中,R⁴为苄基。在另一种实施方式中,R⁴为芳基。在另一种实施方式中,R⁴为(C₀-C₄)烷基-(C₁-C₆)杂环烷基。在另一种实施方式中,R⁴为(C₀-C₄)烷基-(C₂-C₉)杂芳基。

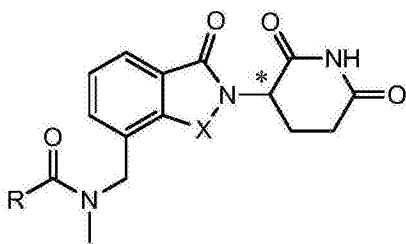
[0614] 在一种实施方式中,R⁵为(C₁-C₈)烷基。在另一种实施方式中,R⁵为(C₂-C₈)烯基。在另一种实施方式中,R⁵为(C₂-C₈)炔基。在另一种实施方式中,R⁵为苄基。在另一种实施方式中,R⁵为(C₅-C₁₀)芳基。在另一种实施方式中,R⁵为(C₂-C₉)杂芳基。

[0615] 在一种实施方式中,R⁶为H。在另一种实施方式中,R⁶为(C₁-C₈)烷基。在另一种实施方式中,R⁶为(C₂-C₈)烯基。在另一种实施方式中,R⁶为(C₂-C₈)炔基。在另一种实施方式中,R⁶为苄基。在另一种实施方式中,R⁶为(C₅-C₁₀)芳基。在另一种实施方式中,R⁶为(C₂-C₉)杂芳基。在另一种实施方式中,R⁶为(C₀-C₈)烷基-C(O)O-R⁵。在另一种实施方式中,两个R⁶基团连接形成杂环烷基。

[0616] 在其他实施方式中,本文提供了如上所述的X、R¹、R²、R³、R^{3'}、R⁴、R⁵和/或R⁶的任意组合。

[0617] 在一种实施方式中,代表性的化合物具有式:

[0618]



[0619] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药,其中:

[0620] *表示手性中心;

[0621] X为CH₂或C=O;

[0622] R为(C₁-C₆)烷基;(C₁-C₆)烷氧基;氨基;(C₁-C₆)烷基-氨基;二烷基氨基,其中烷基各自独立地为(C₁-C₆)烷基;任选地被(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或卤素中一个或多个取代的(C₀-C₄)烷基-(C₆-C₁₀)芳基;任选地被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代的5至10元杂芳基;-NHR';或(C₀-C₈)烷基-N(R'')₂;

[0623] R'为:(C₁-C₆)烷基;

[0624] 任选地被以下一个或多个取代的(C₀-C₄)烷基-(C₆-C₁₀)芳基:

[0625] (C₁-C₆)烷基,所述烷基自身任选地被一个或多个卤素取代,

[0626] (C₁-C₆)烷氧基,所述烷氧基自身任选地被一个或多个卤素取代,

[0627] (C₁-C₆)亚烷基二氧基,或

[0628] 卤素;或

[0629] 任选地被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代的5至10元杂芳基;和

[0630] R''每次出现时独立地为H、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、苄基、(C₆-C₁₀)芳基、5至10元杂芳基或(C₀-C₈)烷基-C(O)O-(C₁-C₈)烷基。

[0631] 在一种实施方式中,X为C=O。在另一种实施方式中,X为CH₂。

[0632] 在一种实施方式中,R为(C₁-C₆)烷基。在某些具体的实施方式中,R为甲基、乙基、丙基、环丙基或己基

[0633] 在另一种实施方式中,R为(C₁-C₆)烷氧基。在某些具体的实施方式中,R为叔丁氧基。

[0634] 在另一种实施方式中,R为氨基。在另一种实施方式中,R为(C₁-C₆)烷基-氨基。在另一种实施方式中,R为二烷基氨基,其中烷基各自独立地为(C₁-C₆)烷基。在某些具体的实施方式中,R为二甲基氨基。

[0635] 在另一种实施方式中,R为任选地被一个或多个(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或卤素取代的(C₀-C₄)烷基-(C₆-C₁₀)芳基。在某些具体的实施方式中,R为任选地被一个或多个甲基和/或卤素取代的苯基或-CH₂-苯基。

[0636] 在另一种实施方式中,R为任选地被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代的5至10元杂芳基。在某些具体的实施方式中,R为吡啶基或呋喃基。

[0637] 在另一种实施方式中,R为-NHR'。

[0638] 在一种实施方式中,R'为任选地被一个或多个卤素取代的(C₁-C₆)烷基。在某些具体的实施方式中,R'为甲基、乙基、丙基、叔丁基、环己基或三氟甲基。

[0639] 在另一种实施方式中,R'为任选地被一个或多个(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-

C₆) 亚烷基二氧基或卤素取代的 (C₀-C₄) 烷基- (C₆-C₁₀) 芳基。在某些具体的实施方式中, R' 为任选地被甲基、甲氧基和/或氯中一个或多个取代的苯基。在另一种实施方式中, R' 为萘基。在另一种实施方式中, R' 为被 (C₁-C₆) 亚烷基二氧基 (具体地亚甲基二氧基) 取代的苯基。在另一种实施方式中, R' 为甲苯甲酰基。

[0640] 在另一种实施方式中, R' 为任选地被一个或多个 (C₁-C₆) 烷基取代的5至10元杂芳基。在某些具体的实施方式中, R' 为吡啶基或萘基。

[0641] 在一种实施方式中, R为 (C₀-C₈) 烷基-N(R'')₂。

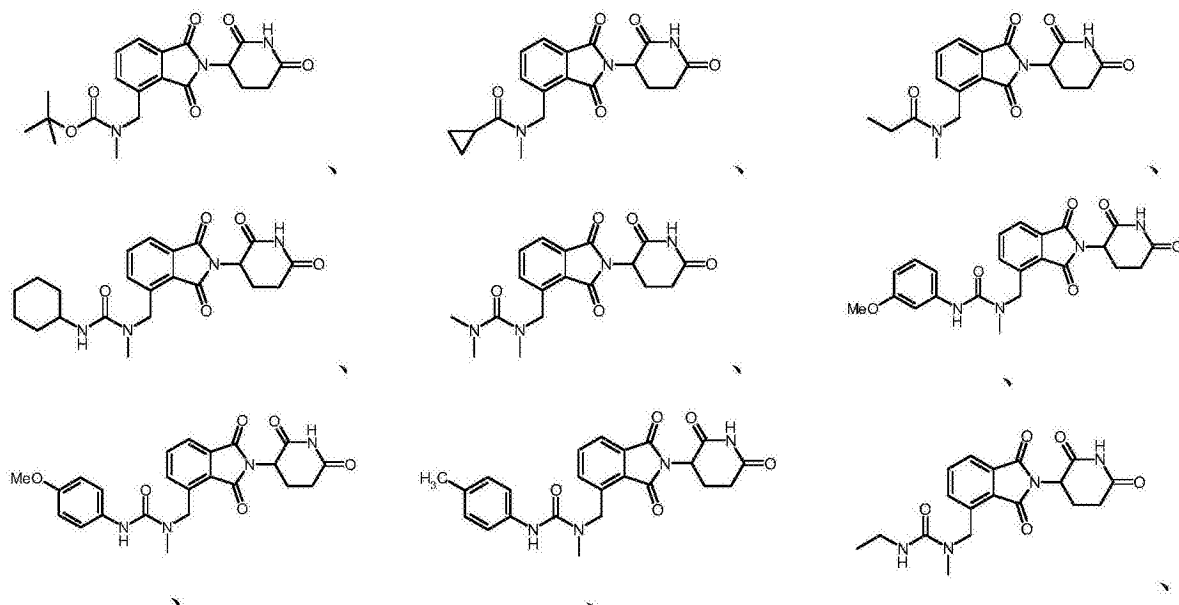
[0642] 在另一种实施方式中, R'' 为H。在另一种实施方式中, R'' 为 (C₁-C₈) 烷基。在另一种实施方式中, R'' 为 (C₂-C₈) 烯基。在另一种实施方式中, R'' 为 (C₂-C₈) 炔基。在另一种实施方式中, R'' 为苄基。在另一种实施方式中, R'' 为 (C₆-C₁₀) 芳基。在另一种实施方式中, R'' 为5至10元杂芳基。在另一种实施方式中, R'' 为 (C₀-C₈) 烷基-C(O)O- (C₁-C₈) 烷基。在具体的实施方式中, 一个R'' 为H且另一个R'' 为 (C₀-C₈) 烷基-C(O)O- (C₁-C₈) 烷基, 特别是-COO-异丁基。

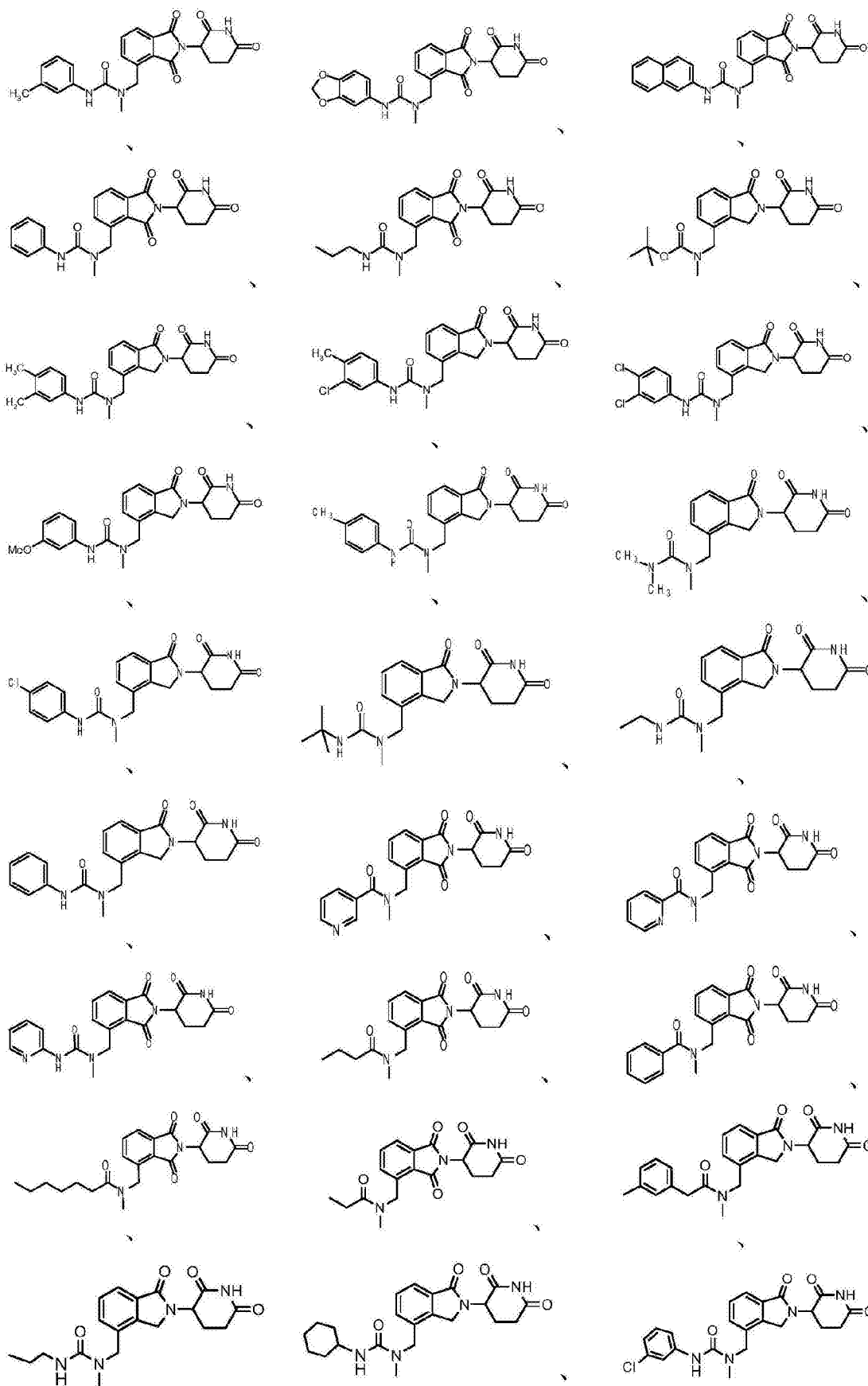
[0643] 在其他实施方式中, 本文提供了如上所述的X、R和/或R' 的任意组合。

[0644] 实例包括但不限于, 列举在下表I中的那些或其药学上可接受的盐、溶剂化物 (例如, 水合物) 或立体异构体:

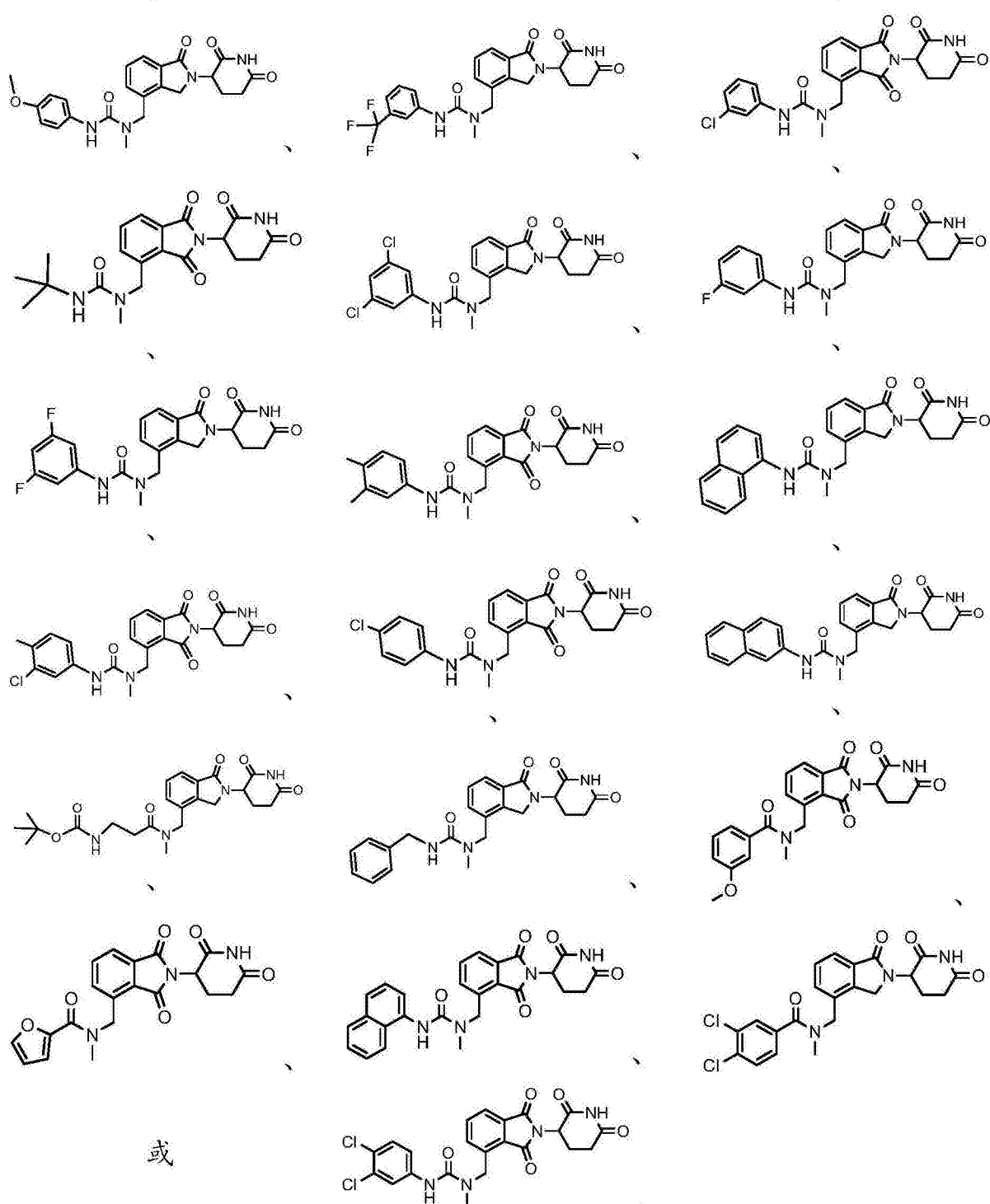
[0645] 表I

[0646]

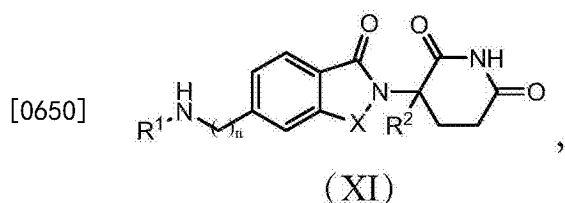




[0648]



[0649] 本文提供的再其他具体的IMiD[®]免疫调节药物属于第US 2009/0142297号美国专利申请公开中公开的一类5-取代的异吲哚化合物,将其全部内容以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式XI:



[0651] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药,其中:

[0652] n为0或1;

[0653] X为CH₂, C=O或C=S;

[0654] R¹为:

[0655] a) -(CH₂)_mR³或-CO(CH₂)_mR³, 其中

[0656] m为0、1、2或3; 和

[0657] R³为任选地被一个或多个卤素取代的5-10元芳基或杂芳基;

[0658] b) -C=YR⁴, 其中

[0659] Y为O或S; 和

[0660] R⁴为: (C₁-C₁₀) 烷基; (C₁-C₁₀) 烷氧基; (C₀-C₁₀) 烷基-(5至10元杂芳基或杂环), 所述杂芳基或杂环任选地被 (C₁-C₆) 烷基、卤素、氧代、(C₁-C₆) 烷氧基或-Z-(C₁-C₆) 烷基中一个或多个取代, 其中Z为S或SO₂, 并且其中所述 (C₁-C₆) 烷基可以任选地被一个或多个卤素取代; (C₀-C₁₀) 烷基-(5至10元芳基), 所述芳基任选地被以下一个或多个取代: 卤素; (C₁-C₆) 烷氧基, 其自身任选地被一个或多个卤素取代; (C₁-C₆) 烷基, 其自身任选地被一个或多个卤素取代; 或-Z-(C₁-C₆) 烷基, 其中Z为S或SO₂, 并且其中所述 (C₁-C₆) 烷基可以被一个或多个卤素任选地取代; 或 (C₁-C₆) 烷基-CO-O-R¹², 其中R¹²为H或 (C₁-C₆) 烷基; 或

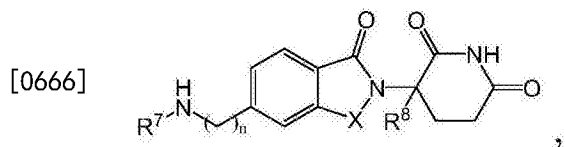
[0661] c) -C=ZNHR⁶, 其中

[0662] Z为O或S; 和

[0663] R⁶为: (C₁-C₁₀) 烷基; (C₁-C₁₀) 烷氧基; 任选地被以下一个或多个取代的5至10元芳基或杂芳基: 卤素; 氰基; (C₁-C₆) 亚烷基二氧基; (C₁-C₆) 烷氧基, 其自身任选地被一个或多个卤素取代; (C₁-C₆) 烷基, 其自身任选地被一个或多个卤素取代; 或 (C₁-C₆) 烷硫基, 其自身任选地被一个或多个卤素取代; 和

[0664] R²为H或 (C₁-C₆) 烷基。

[0665] 代表性的化合物具有式:



[0667] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药,其中:

[0668] n为0或1;

[0669] X为CH₂或C=O;

[0670] R⁷为-(CH₂)_mR⁹, 其中m为0、1、2或3, R⁹为任选地被一个或多个卤素取代的5-10元芳基或杂芳基; 和

[0671] R⁸为H或 (C₁-C₆) 烷基。

[0672] 在一种实施方式中, X为C=O。在另一种实施方式中, X为CH₂。

[0673] 在一种实施方式中, n 为 0。在另一种实施方式中, n 为 1。

[0674] 在一种实施方式中, m 为 0。在另一种实施方式中, m 为 1。在另一种实施方式中, m 为 2。在另一种实施方式中, m 为 3。

[0675] 在一种实施方式中, R^9 为 5-10 元芳基。在某些具体的实施方式中, R^9 为任选地被一个或多个卤素取代的苯基。

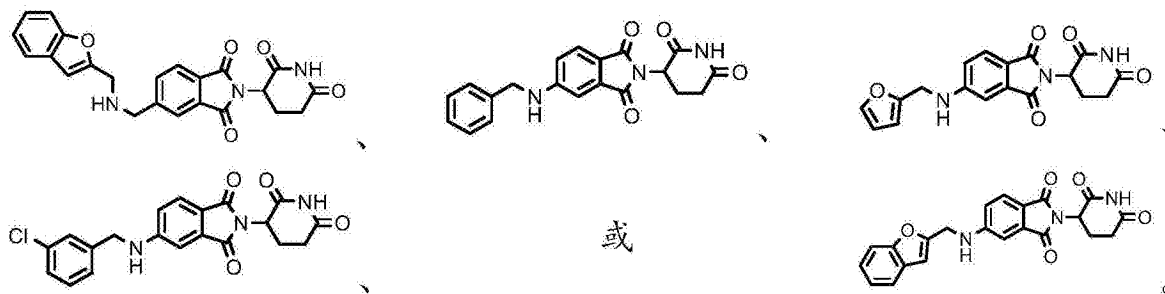
[0676] 在一种实施方式中, R^9 为 5-10 元杂芳基。在某些具体的实施方式中, R^9 为呋喃基或苯并呋喃基。

[0677] 在一种实施方式中, R^8 为 H。在另一种实施方式中, R^8 为 (C_1-C_6) 烷基。在某些具体的实施方式中, R^8 为甲基。

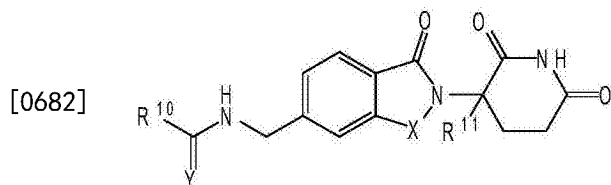
[0678] 本发明包括以上实施方式的所有组合。

[0679] 实例包括但不限于以下列举的那些或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如, 水合物)、前药或立体异构体:

[0680]



[0681] 其他代表性的化合物具有式:



[0683] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药, 其中:

[0684] X 为 CH_2 或 $C=O$;

[0685] Y 为 O 或 S;

[0686] R^{10} 为: (C_1-C_{10}) 烷基; (C_1-C_{10}) 烷氧基; (C_0-C_{10}) 烷基- (5 至 10 元杂芳基或杂环), 所述杂芳基或杂环任选地被以下一个或多个取代: (C_1-C_6) 烷基, 其自身被一个或多个卤素取代; 卤素; 氧代基; (C_1-C_6) 烷氧基, 其自身被一个或多个卤素取代; 或 $-Z-$ (C_1-C_6) 烷基, 其中 Z 为 S 或 SO_2 , 且其中所述 (C_1-C_6) 烷基可以任选地被一个或多个卤素取代; (C_0-C_{10}) 烷基- (5 至 10 元芳基), 所述芳基任选地被以下一个或多个取代: 卤素; (C_1-C_6) 烷氧基, 其自身任选地被一个或多个卤素取代; (C_1-C_6) 烷基, 其自身任选地被一个或多个卤素取代; 或 $-Z-$ (C_1-C_6) 烷基, 其中 Z 为 S 或 SO_2 , 且其中所述 (C_1-C_6) 烷基可以任选地被一个或多个卤素取代; 或 (C_1-C_6) 烷基- $CO-O-R^{12}$, 其中 R^{12} 为 H 或 (C_1-C_6) 烷基; 和

[0687] R^{11} 为 H 或 (C_1-C_6) 烷基。

[0688] 在一种实施方式中, X 为 CH_2 。在另一种实施方式中, X 为 $C=O$ 。

[0689] 在一种实施方式中, Y 为 O。在另一种实施方式中, Y 为 S。

[0690] 在一种实施方式中, R^{10} 为 (C_1-C_{10}) 烷基。在某些具体的实施方式中, R^{10} 为 (C_5-C_{10}) 烷基。在某些具体的实施方式中, R^{10} 为戊基或己基。

[0691] 在一种实施方式中, R^{10} 为 (C_1-C_{10}) 烷氧基。在某些具体的实施方式中, R^{10} 为 (C_5-C_{10}) 烷氧基。在某些具体的实施方式中, R^{10} 为戊氧基或己氧基。

[0692] 在一种实施方式中, R^{10} 为 5 至 10 元杂芳基。在某些具体的实施方式中, R^{10} 为噻吩基或呋喃基。

[0693] 在一种实施方式中, R^{10} 为任选地被一个或多个卤素取代的 5 至 10 元芳基。在某些具体的实施方式中, R^{10} 为任选地被一个或多个卤素取代的苯基。

[0694] 在一种实施方式中, R^{10} 为任选地被 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基取代的 5 至 10 元芳基或杂芳基, 所述 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基自身任选地被一个或多个卤素取代。在某些具体的实施方式中, R^{10} 为被 (C_1-C_3) 烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基取代的苯基, 所述 (C_1-C_3) 烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基被一个或多个卤素取代。在某些具体的实施方式中, R^{10} 为被甲基或甲氧基取代的苯基, 所述甲基或甲氧基被 1、2 或 3 个卤素取代。

[0695] 在一种实施方式中, R^{10} 为被 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基取代的芳基或杂芳基, 其中所述烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R^{10} 为被 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基取代的芳基或杂芳基, 其中所述烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。

[0696] 在一种实施方式中, R^{10} 为 (C_1-C_6) 烷基- $CO-O-R^{12}$ 且 R^{12} 为 (C_1-C_6) 烷基。在一个具体的实施方式中, R^{10} 为丁基- $CO-O-tBu$ 。

[0697] 在一种实施方式中, R^{10} 为 (C_1-C_6) 烷基- $CO-O-R^{12}$ 和 R^{12} 为 H。在一个具体的实施方式中, R^{10} 为丁基- $COOH$ 。

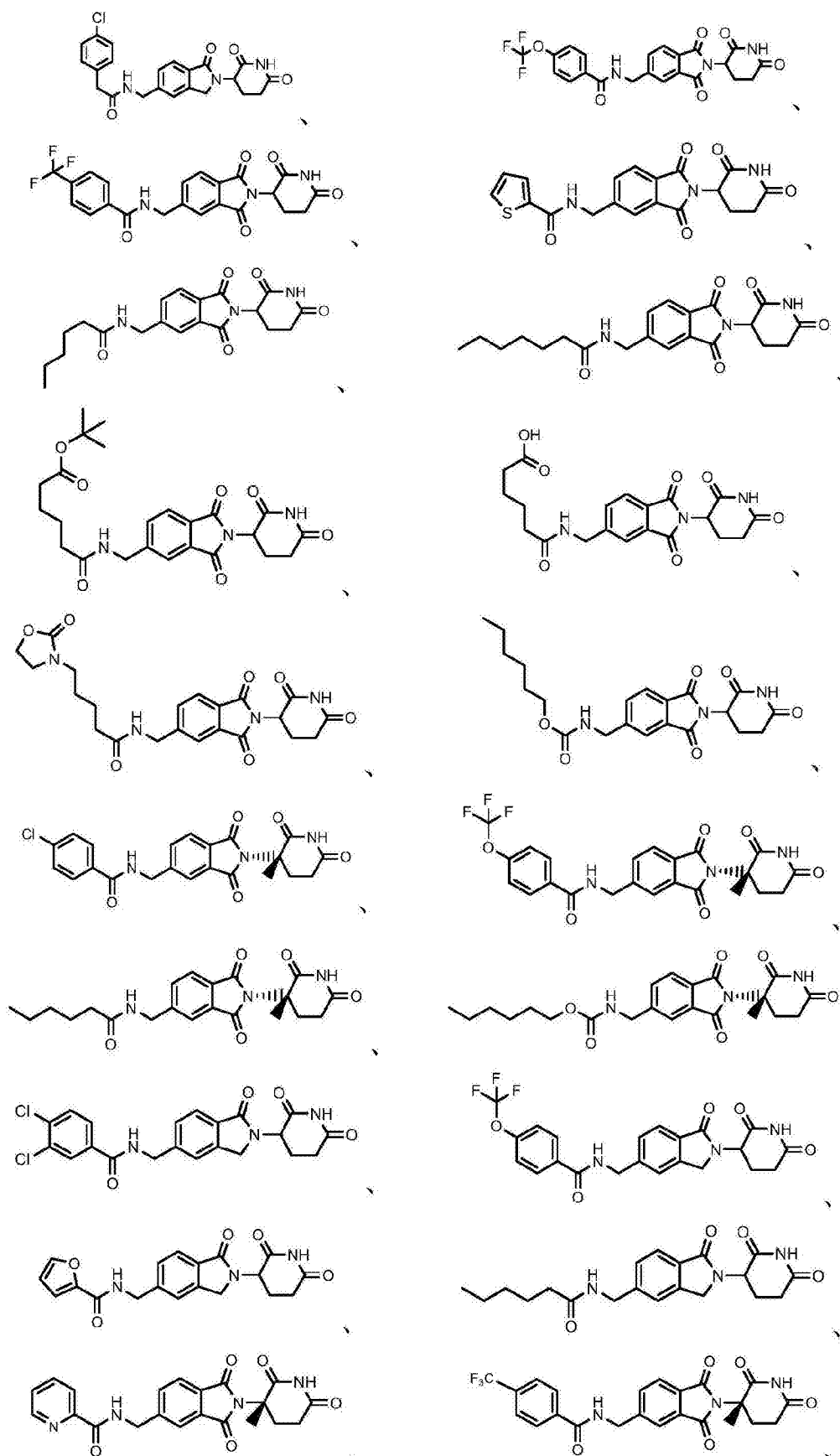
[0698] 在一种实施方式中, R^{11} 为 H。在另一种实施方式中, R^{11} 为 (C_1-C_6) 烷基。在某些具体的实施方式中, R^{11} 为甲基。

[0699] 本发明包括以上实施方式的所有组合。

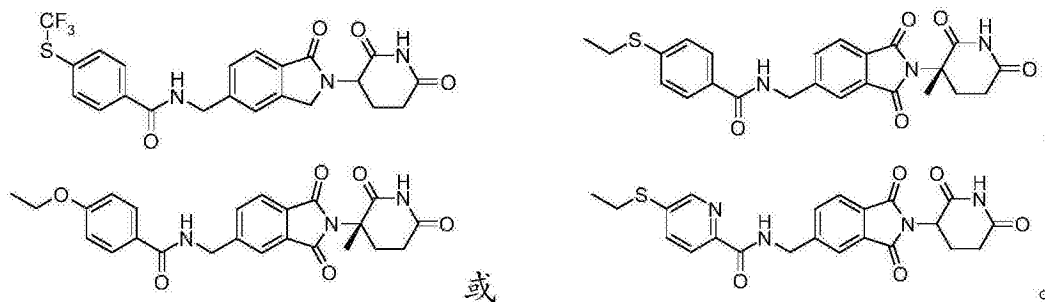
[0700] 实例包括但不限于, 列举在下表 J 中的那些或其药学上可接受的盐、溶剂化物 (例如, 水合物) 或立体异构体:

[0701] 表 J

[0702]



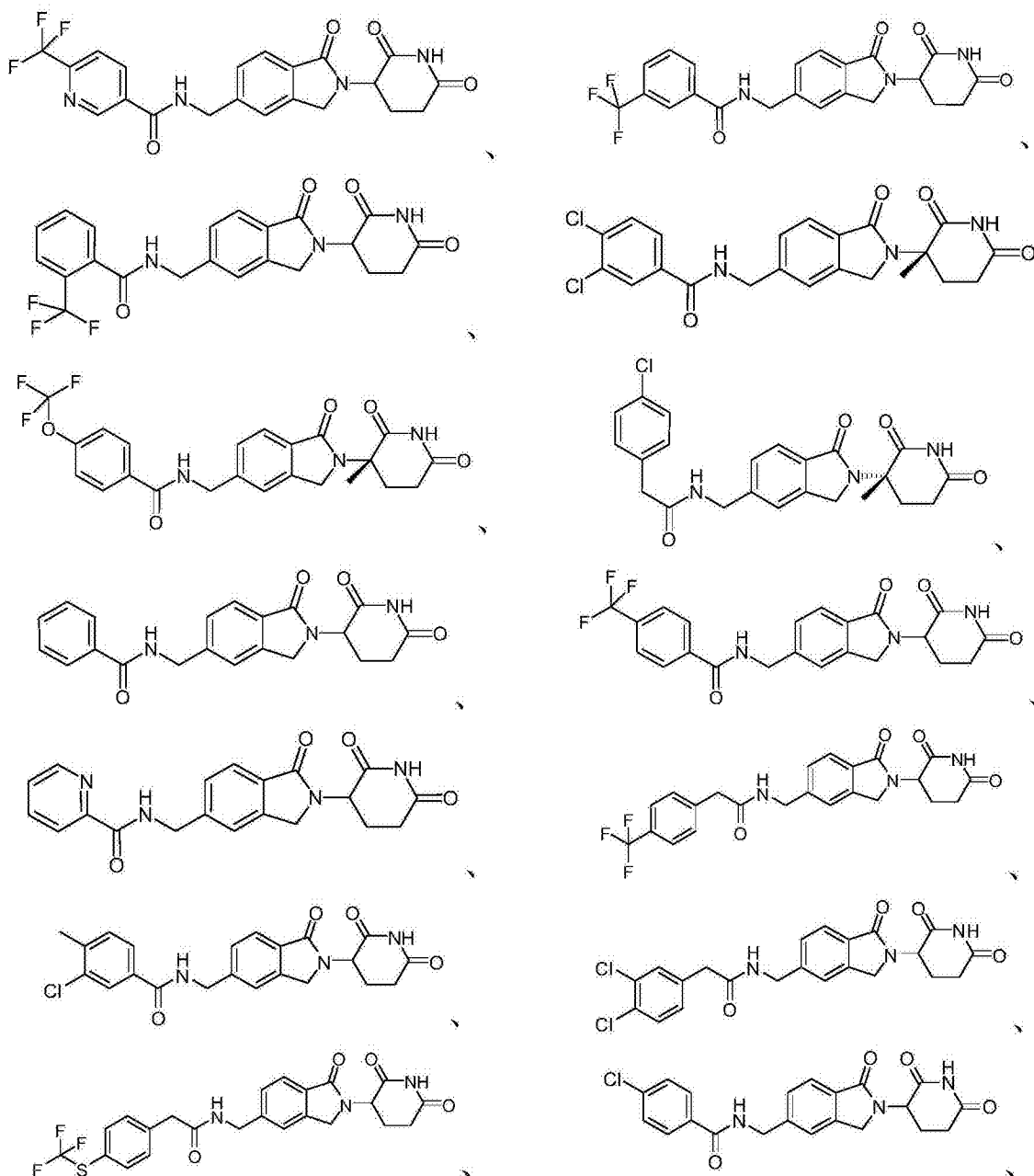
[0704]



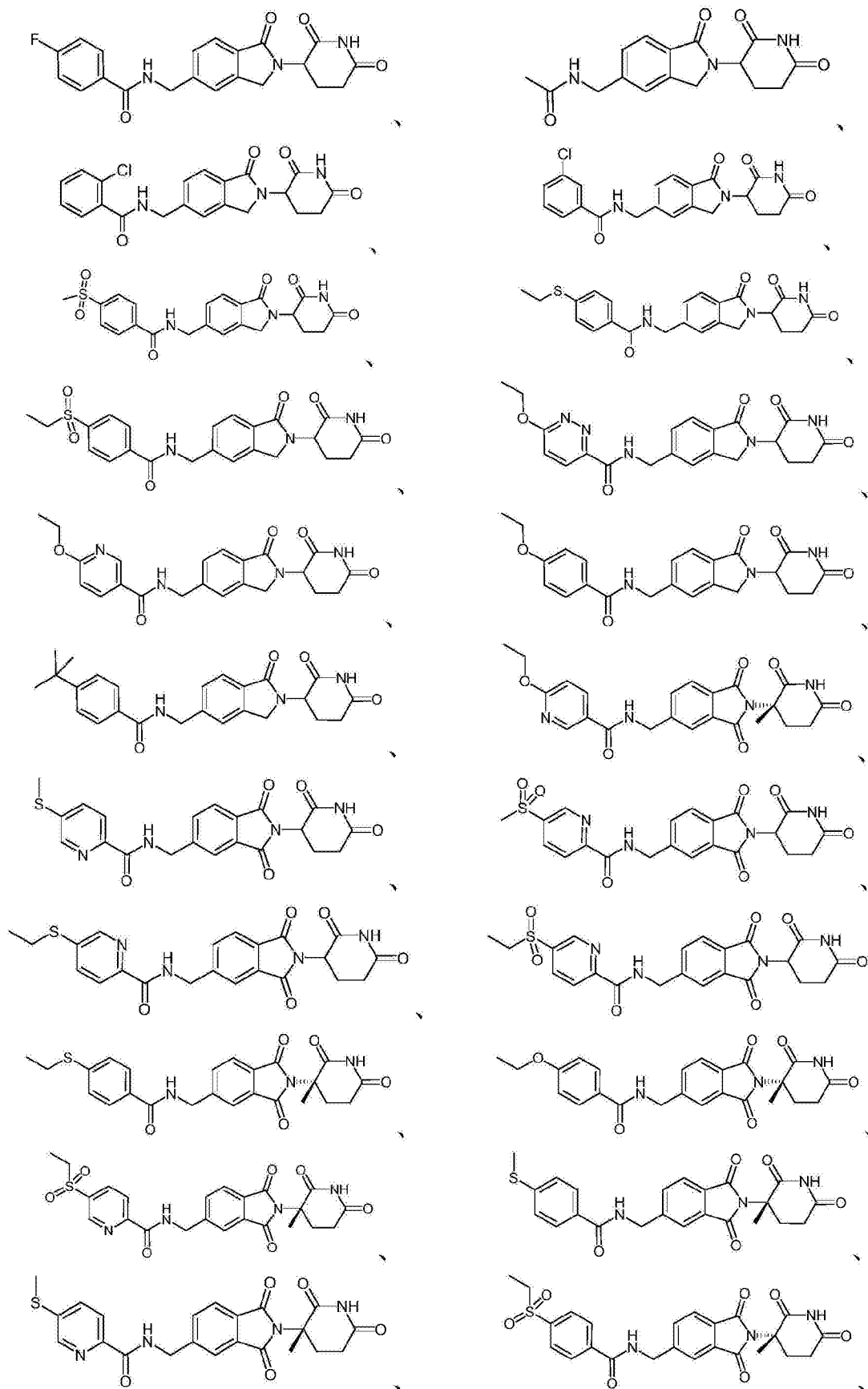
[0705] 其他实例包括但不限于列举在下表K中的那些或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)或立体异构体:

[0706] 表K

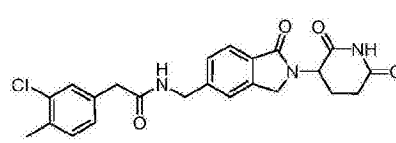
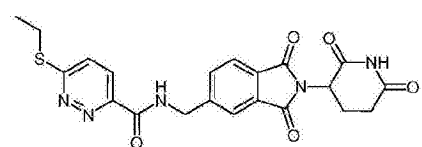
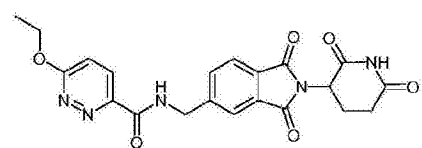
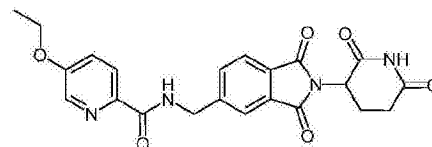
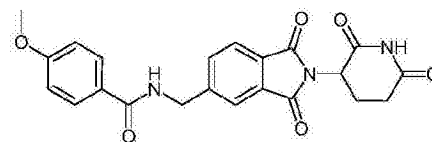
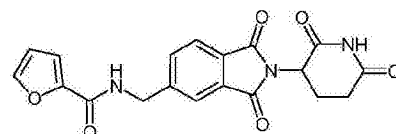
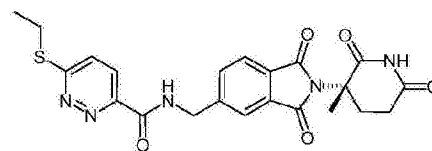
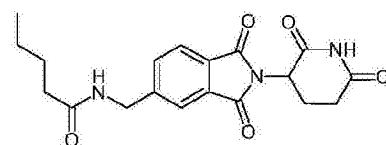
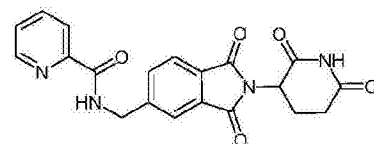
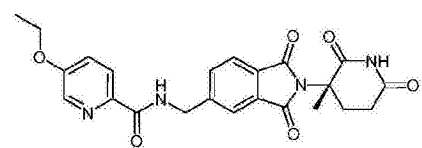
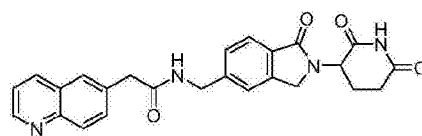
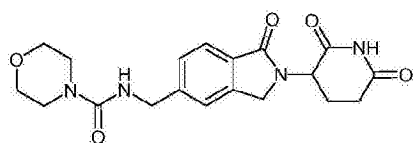
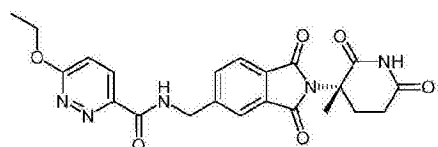
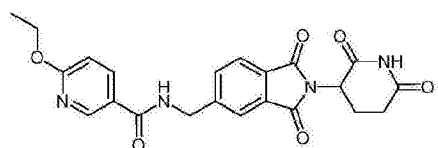
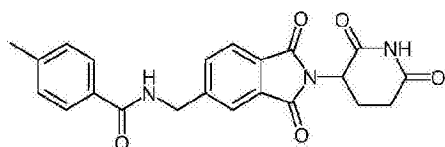
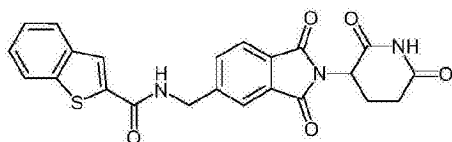
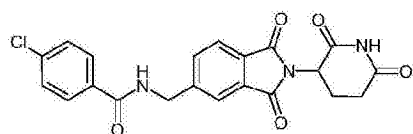
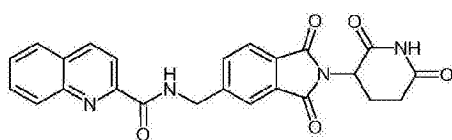
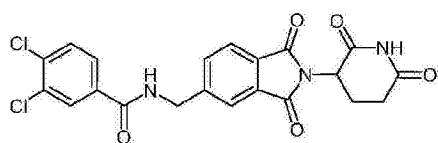
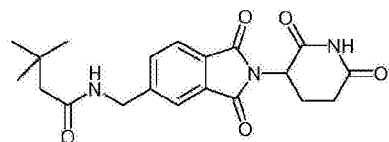
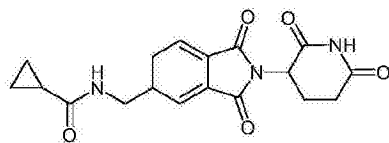
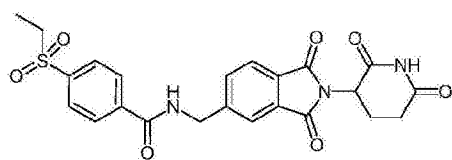
[0707]

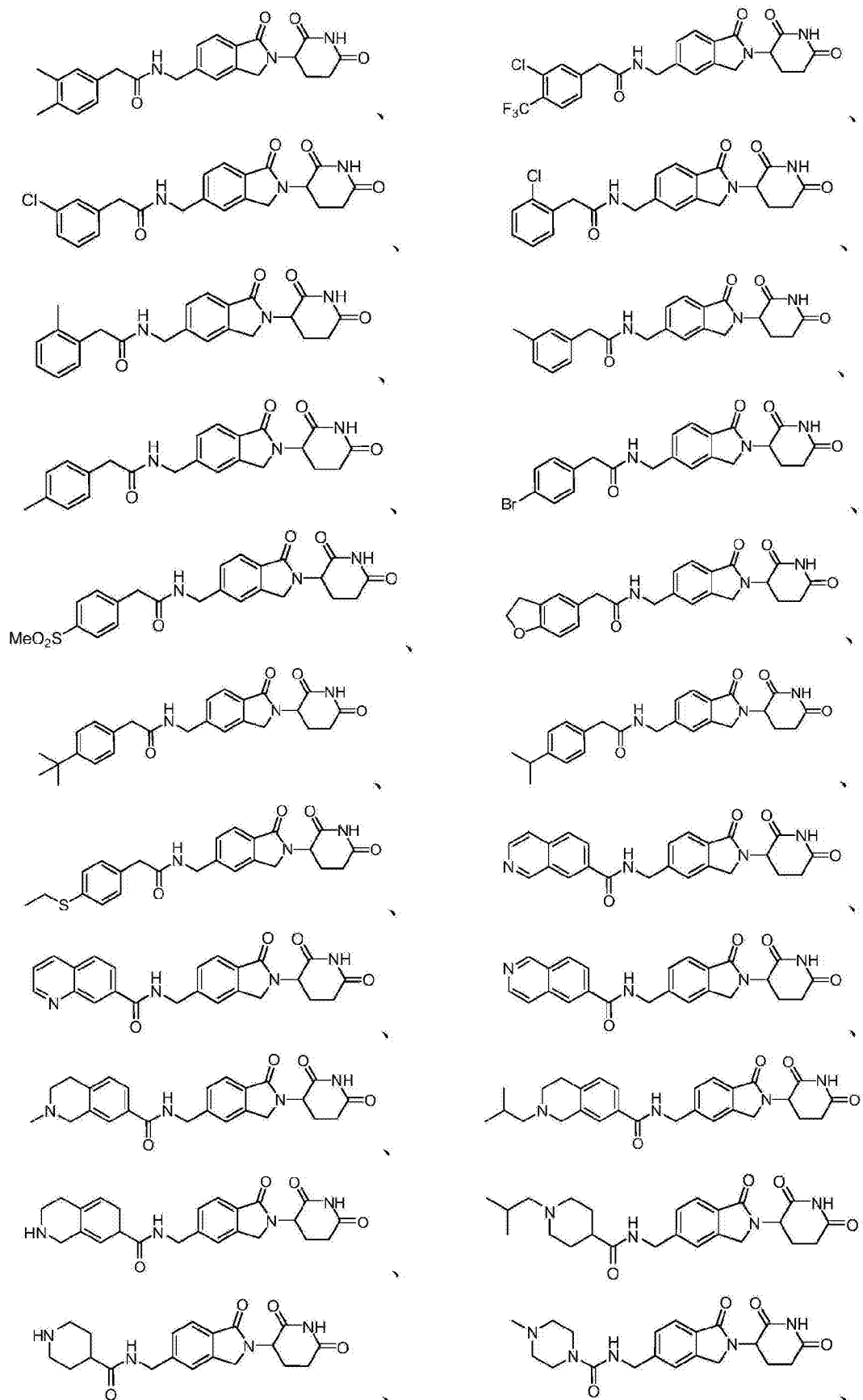


[0708]

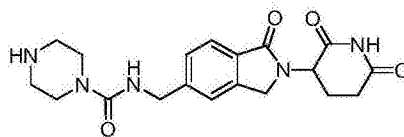


[0709]

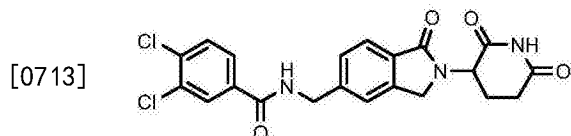




[0711] 或

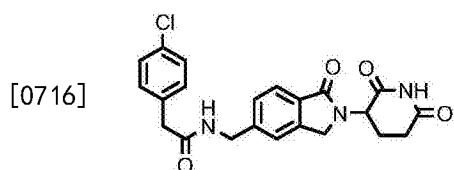


[0712] 在一种实施方式中,所述免疫调节化合物为:



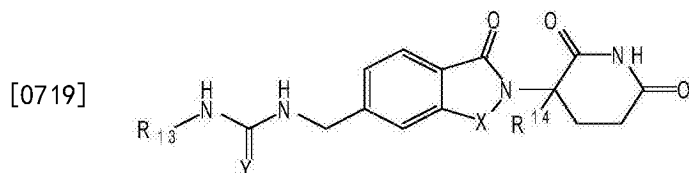
[0714] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0715] 在一种实施方式中,所述免疫调节化合物为:



[0717] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0718] 再其他代表性的化合物具有式:



[0720] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和前药,其中:

[0721] X为CH₂或C=O;

[0722] Y为O或S;

[0723] R¹³为:(C₁-C₁₀) 烷基;(C₁-C₁₀) 烷氧基;任选地被以下一个或多个取代的5至10元芳基或杂芳基:卤素;氰基;(C₁-C₆) 亚烷基二氧基;(C₁-C₆) 烷氧基,其自身任选地被一个或多个卤素取代;(C₁-C₆) 烷基,其自身任选地被一个或多个卤素取代;或(C₁-C₆) 烷硫基,其自身任选地被一个或多个卤素取代;和

[0724] R¹⁴为H或(C₁-C₆) 烷基。

[0725] 在一种实施方式中,X为CH₂。在另一种实施方式中,X为C=O。

[0726] 在一种实施方式中,Y为O。在另一种实施方式中,Y为S。

[0727] 在一种实施方式中,R¹³为(C₁-C₁₀) 烷基。在某些具体的实施方式中,R¹³为(C₁-C₆) 烷基。在某些具体的实施方式中,R¹³为丙基、丁基、戊基或己基。

[0728] 在一种实施方式中,R¹³为(C₁-C₁₀) 烷氧基。

[0729] 在一种实施方式中,R¹³为任选地被氰基取代的5至10元芳基或杂芳基。在某些具体的实施方式中,R¹³为任选地被氰基取代的苯基。

[0730] 在一种实施方式中,R¹³为任选地被(C₁-C₆) 亚烷基二氧基取代的5至10元芳基或杂芳基。在某些具体的实施方式中,R¹³为任选地被亚甲基二氧基取代的苯基。

[0731] 在一种实施方式中,R¹³为任选地被一个或多个卤素取代的5至10元芳基或杂芳基。在某些具体的实施方式中,R¹³为任选地被一个或多个卤素取代的苯基。

[0732] 在另一种实施方式中, R^{13} 为任选地被 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 5 至 10 元芳基或杂芳基, 所述 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基自身任选地被一个或多个卤素取代。在某些具体的实施方式中, R^{13} 为任选地被甲基或甲氧基取代的苯基, 所述甲基或甲氧基自身任选地被 1、2 或 3 个卤素取代。

[0733] 在另一种实施方式中, R^{13} 为任选地被 (C₁-C₆) 烷硫基取代的 5 至 10 元芳基或杂芳基, 所述 (C₁-C₆) 烷硫基自身任选地被一个或多个卤素取代。

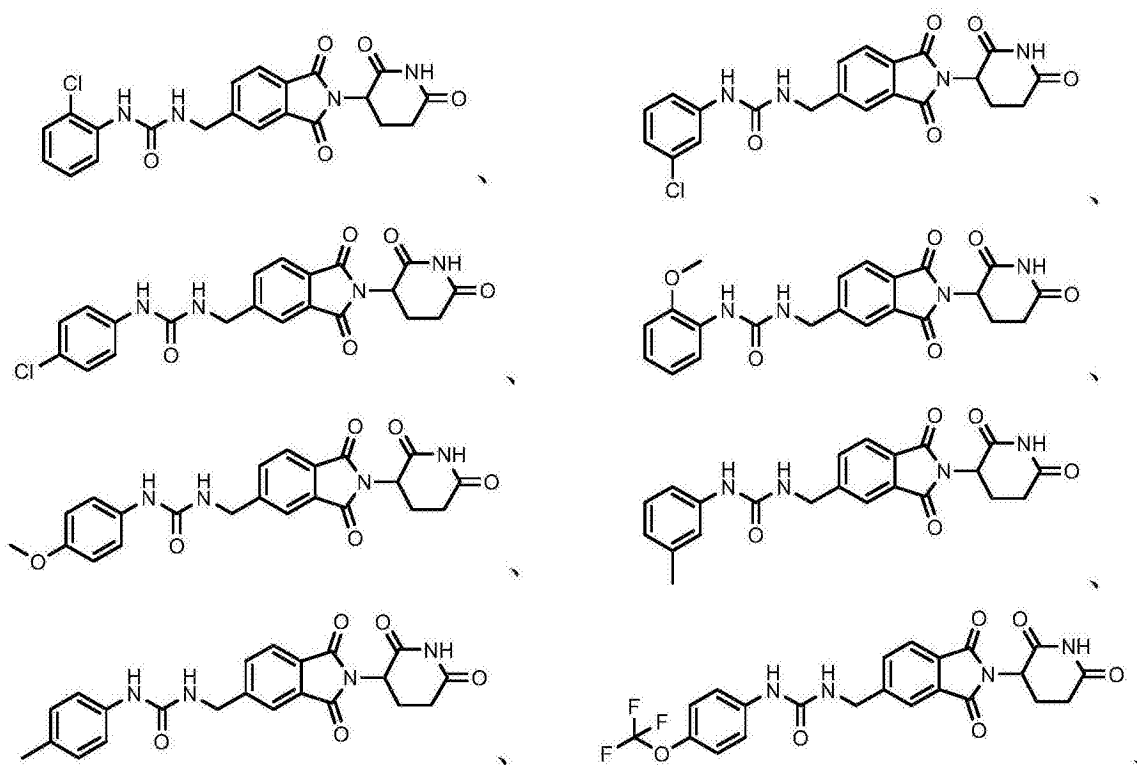
[0734] 在另一种实施方式中, R^{14} 为 H。在另一种实施方式中, R^{14} 为 (C₁-C₆) 烷基。在某些具体的实施方式中, R^{14} 为甲基。

[0735] 本发明包括以上实施方式的所有组合。

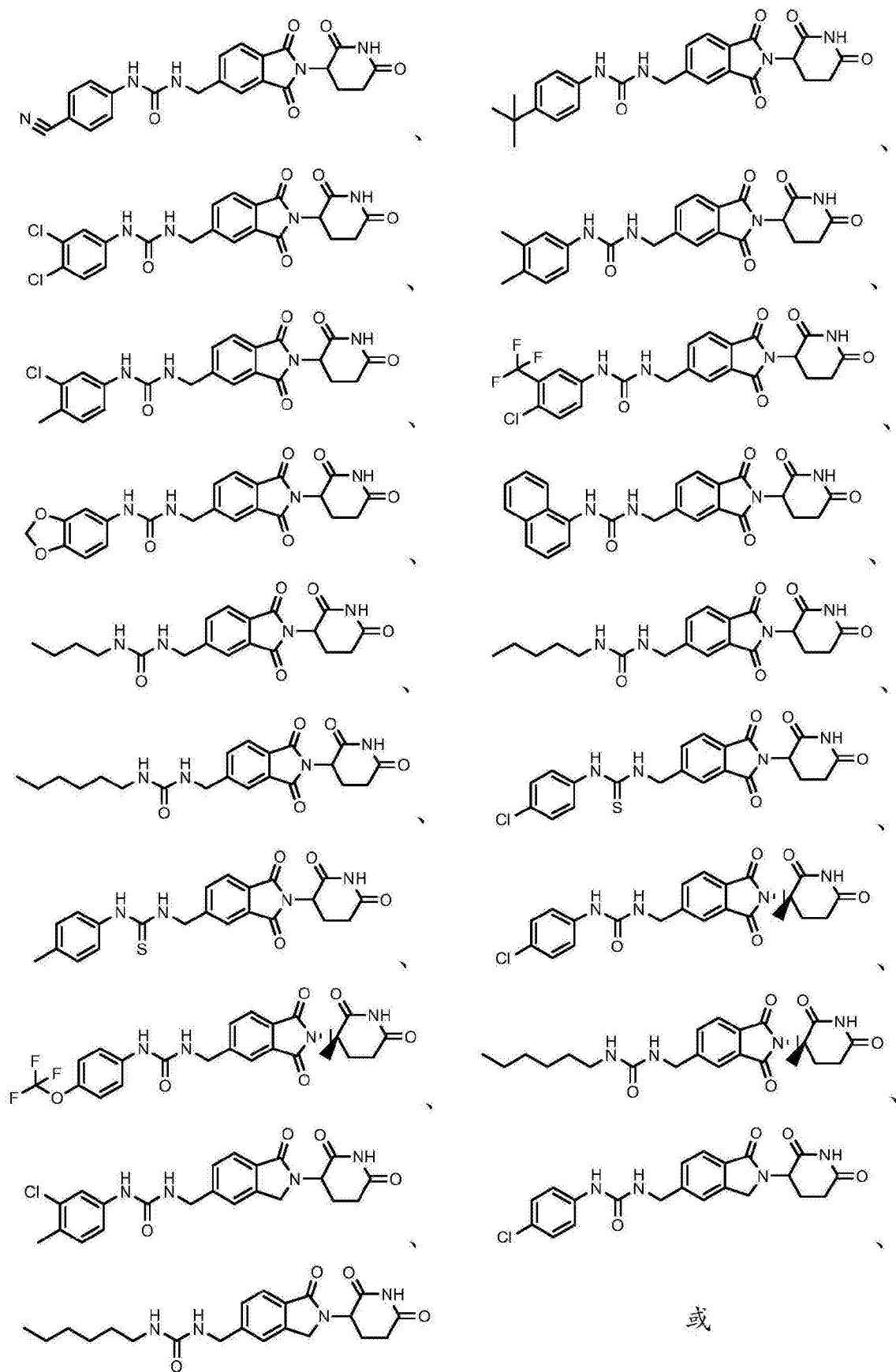
[0736] 实例包括但不限于列举在下表 L 中的那些或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如, 水合物)、前药或立体异构体:

[0737] 表 L

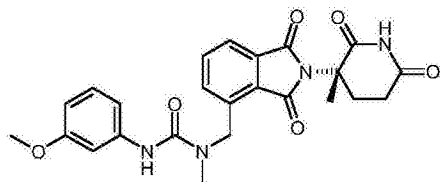
[0738]



[0739]



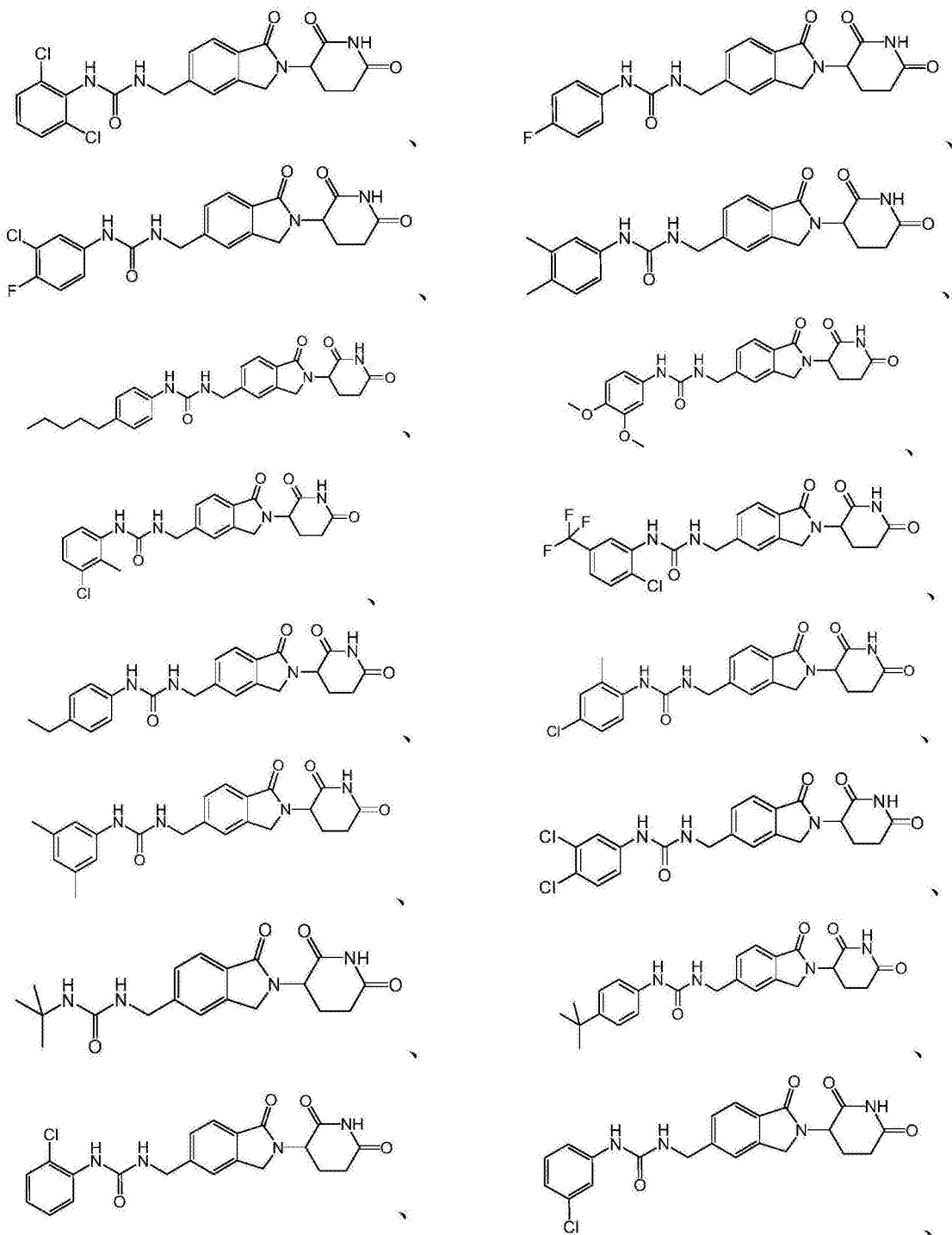
[0740]



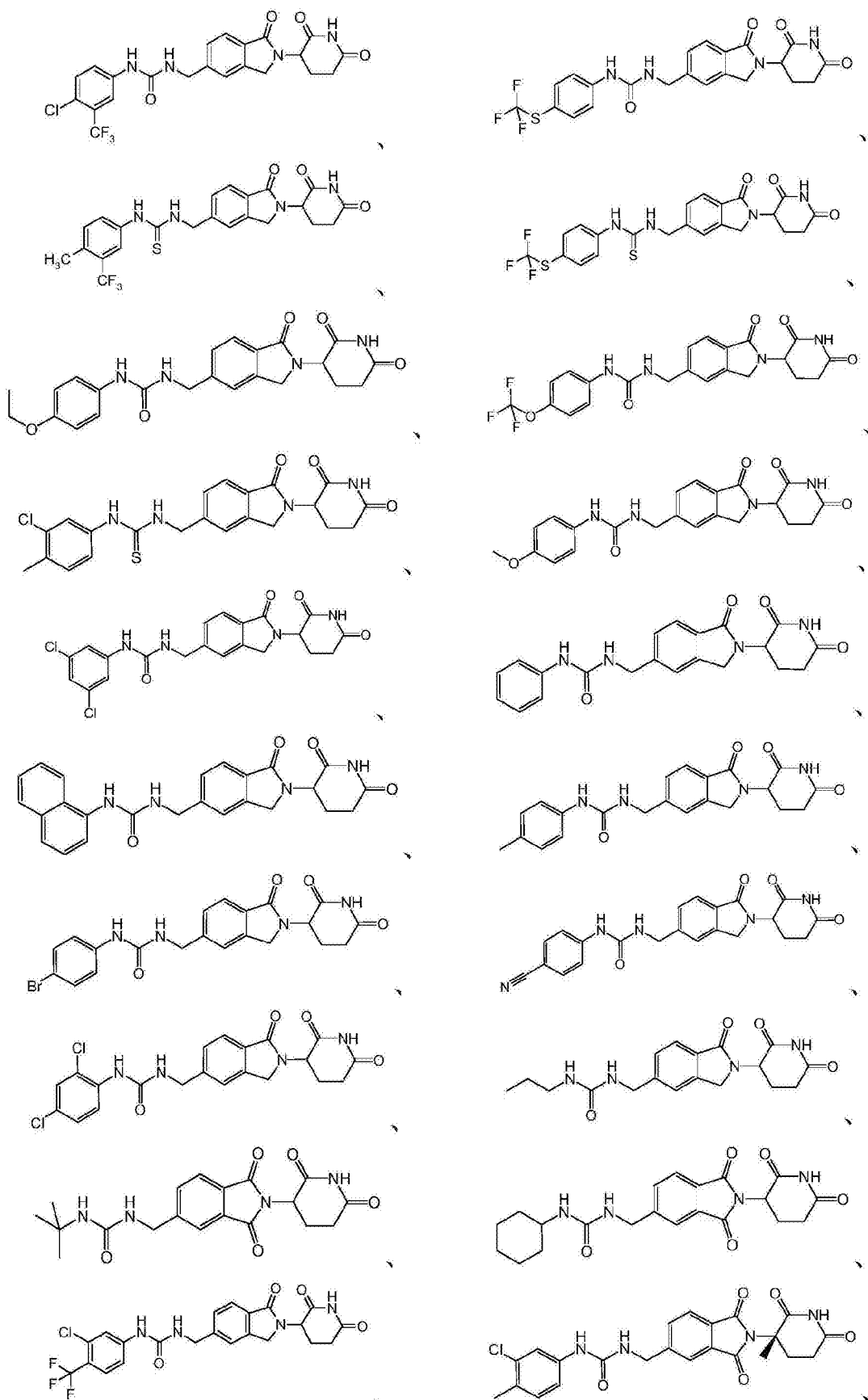
[0741] 其他包括但不限于列举在下表M中的那些,或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、前药或立体异构体:

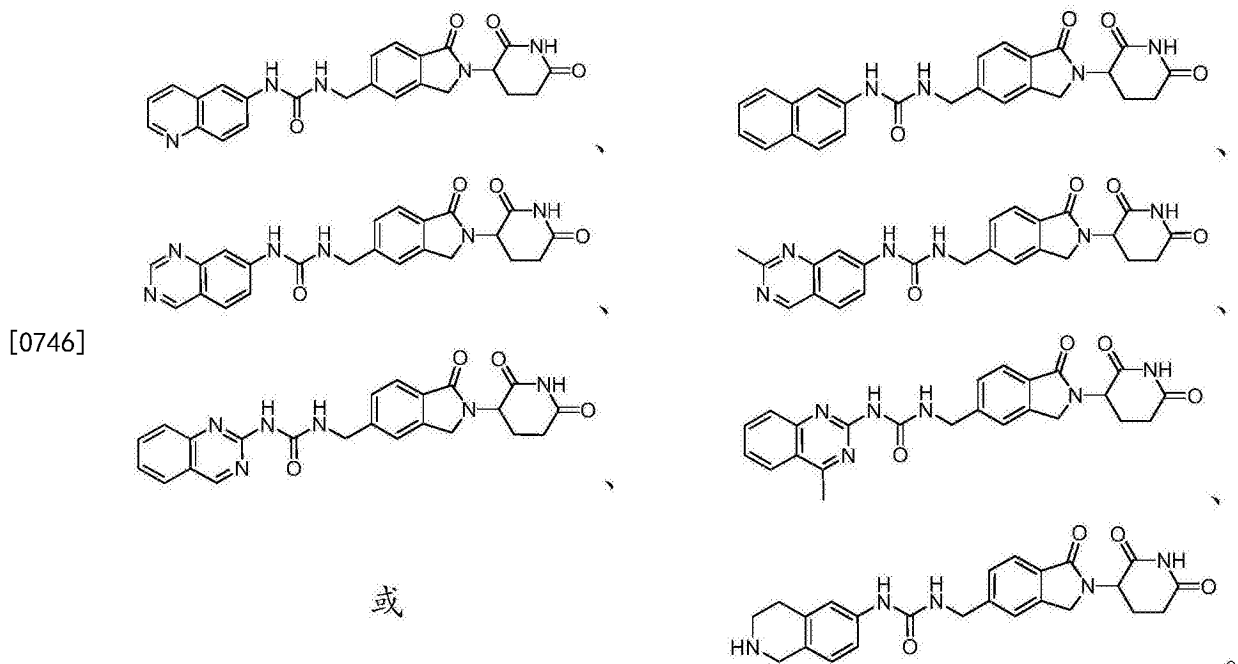
[0742] 表M

[0743]

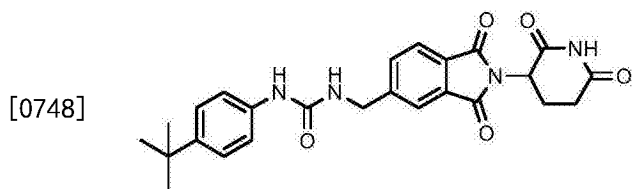


[0744]



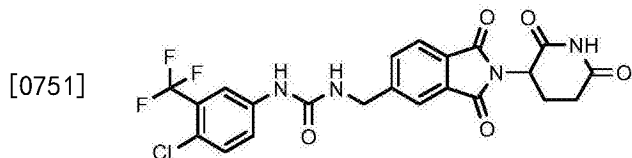


[0747] 在一种实施方式中,所述免疫调节化合物为:



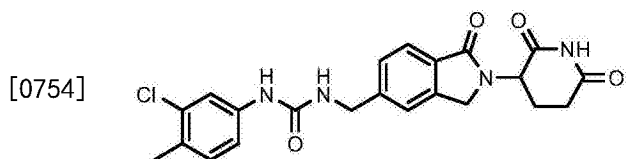
[0749] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0750] 在一种实施方式中,所述免疫调节化合物为:



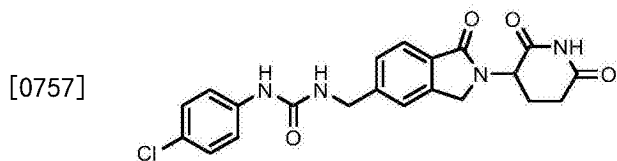
[0752] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0753] 在一种实施方式中,所述免疫调节化合物为:



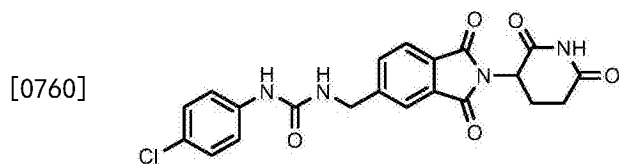
[0755] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0756] 在一种实施方式中,所述免疫调节化合物为:



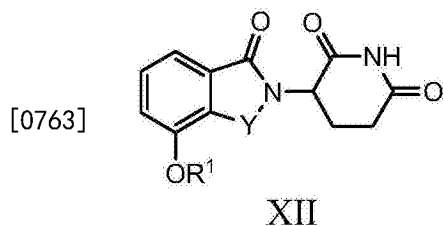
[0758] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0759] 在一种实施方式中,所述免疫调节化合物为:



[0761] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0762] 本文提供的再其他具体的 IMiD[®] 免疫调节药物属于第8,153,659号美国专利中公开的一类4'-O-取代的异吲哚啉化合物,将其全部内容以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式XII:



[0764] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体,其中Y为C=O或CH₂和R¹为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基氨基羰基、烷基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基、环烷基羰基、杂芳基羰基或杂环基羰基;其中R¹任选地被一个或多个,在某些实施方式中,1、2、3或4个取代基取代,所述取代基为一个、两个或三个选自烷氧基、卤素、烷基、羧基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、硝基、胺、腈、卤代烷基、羟基和烷基磺酰基的基团。

[0765] 在一种实施方式中,Y为C=O。在另一种实施方式中,Y为CH₂。

[0766] 在某些实施方式中,R¹为任选地被一个或多个,在一种实施方式中,一个、两个或三个选自烷氧基、卤素、烷基和烷基磺酰基的基团取代的烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。在一种实施方式中,R¹为芳基、芳烷基或杂芳基烷基。在某些实施方式中,基团R¹中的芳基或杂芳基环为5或6元单环。在某些实施方式中,基团R¹中的杂芳基为含有1-3个选自O、N和S的杂原子的5或6元单环。在某些实施方式中,基团R¹中的芳基或杂芳基为双环。在某些实施方式中,杂芳基环包含1-3个选自O、N和S的杂原子并且通过环中的杂原子连接至烷基。在某些实施方式中,杂芳基环通过环中的碳原子连接至烷基。

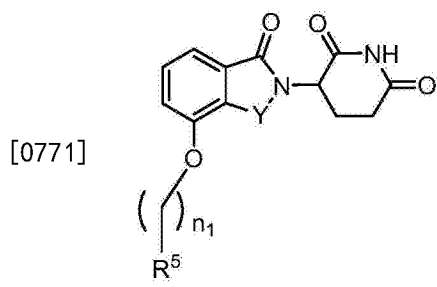
[0767] 在一种实施方式中,R¹为苯基、苄基、萘基甲基、喹啉基甲基、苯并呋喃基甲基、苯并噻吩基甲基、呋喃基甲基或噻吩基甲基,其任选地被一个或多个,在一种实施方式中,一个、两个或三个选自烷氧基、卤素、烷基和烷基磺酰基的基团取代。在一种实施方式中,R¹任选地被一个或两个选自甲氧基、氯、溴、氟、甲基和甲基磺酰基的取代基取代。

[0768] 在其他实施方式中,R¹为2-甲氧基苯基、苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3,4-二氯苄基、3,5-二氯苄基、3-氟苄基、3-溴苄基、3-甲基苄基、4-甲基磺酰基苄基、3-甲氧基苄基、萘基甲基、3-喹啉基甲基、2-喹啉基甲基、2-苯并呋喃基甲基、2-苯并噻吩基甲基、3-氯噻吩-2-基甲基、4-氟苯并噻吩-2-基甲基、2-呋喃基甲基、5-氯噻吩-2-基甲基或1-萘-2-基乙基。

[0769] 在一种实施方式中,R¹为杂环基。在某些实施方式中,基团R¹中的杂环基环为含有1-3个选自O、N和S的杂原子的5或6元单环。在某些实施方式中,基团R¹中的杂环基环为哌啶

基或四氢吡喃基。

[0770] 代表性的化合物具有式：



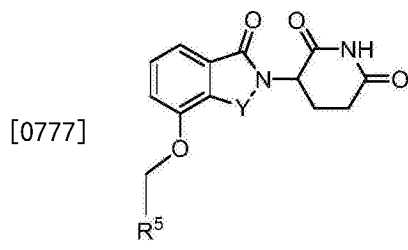
[0772] 其中Y为C=O或CH₂，且R⁵为任选地被一个、两个或三个选自以下的基团取代的芳基或杂芳基：烷基、卤素、烷氧基、羧基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、硝基、胺、腈、卤代烷基、羟基和烷基磺酰基；n₁为0-5，其他变量如本文别处所述。

[0773] 在一种实施方式中，Y为C=O。在另一种实施方式中，Y为CH₂。

[0774] 在一种实施方式中，n₁为0或1。在某些实施方式中，R⁵选自任选地被一个或两个选自以下的基团取代的苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和喹啉基：甲基、甲氧基、氯、氟、溴和甲基磺酰基。在其他实施方式中，R⁵为苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、3-甲基苯基、4-甲基磺酰基苯基、3-甲氧基苯基、萘基、3-喹啉基、2-喹啉基、2-苯并呋喃基、2-苯并噻吩基、3-氯噻吩-2-基、4-氟苯并噻吩-2-基、2-呋喃基、5-氯噻吩-2-基或1-萘-2-基。

[0775] 在一种实施方式中，n₁为0或1。在某些实施方式中，R⁵选自任选地被一个或两个选自以下的基团取代的苯基、苄基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和喹啉基：甲基、甲氧基、氯、氟、溴和甲基磺酰基。

[0776] 其他代表性的化合物具有式

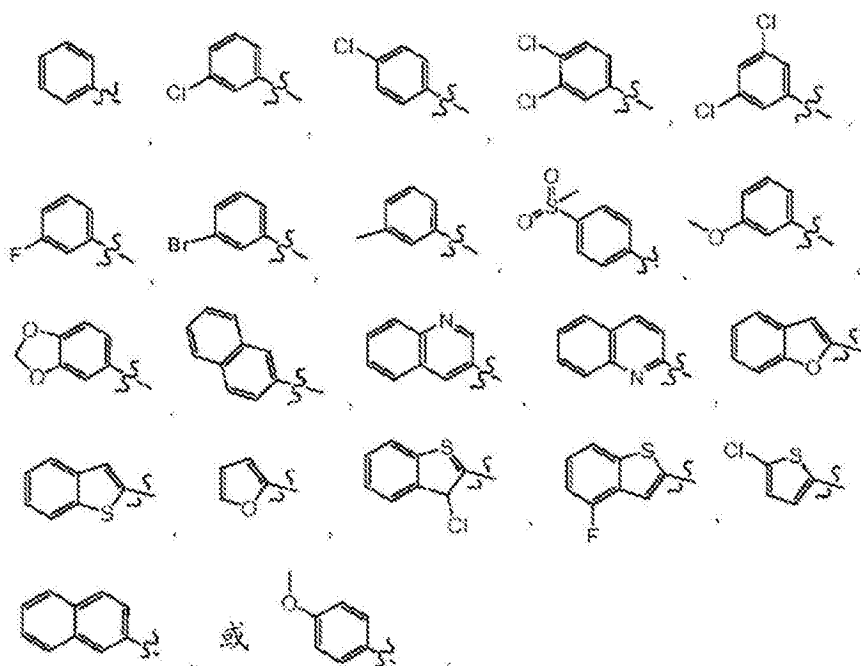


[0778] 其中所述变量如本文别处所述。

[0779] 在一种实施方式中，Y为C=O。在另一种实施方式中，Y为CH₂。

[0780] 在一种实施方式中，R⁵为

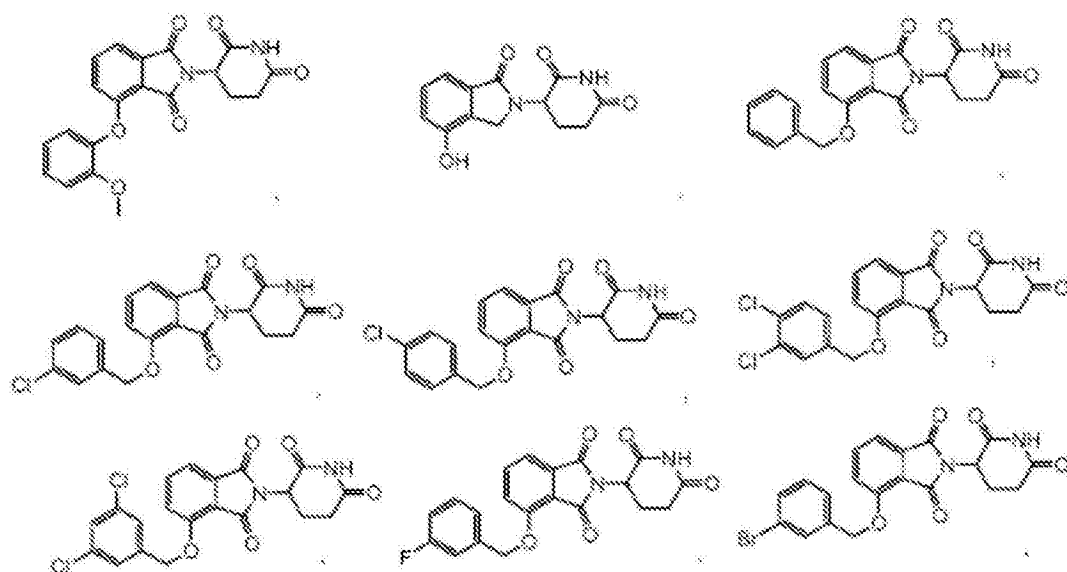
[0781]



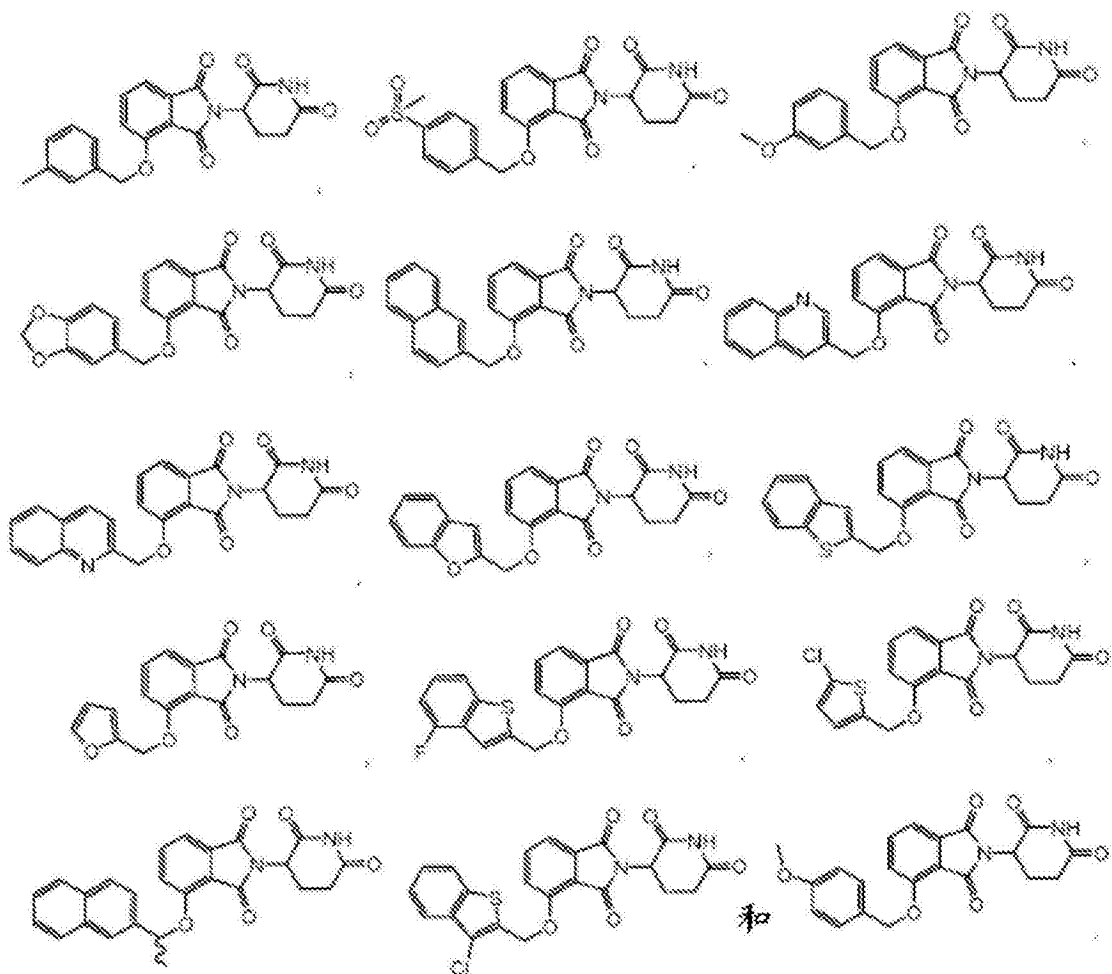
[0782] 实例包括但不限于,列举在下表N中的那些,或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、前药、包合物或立体异构体:

[0783] 表N

[0784]



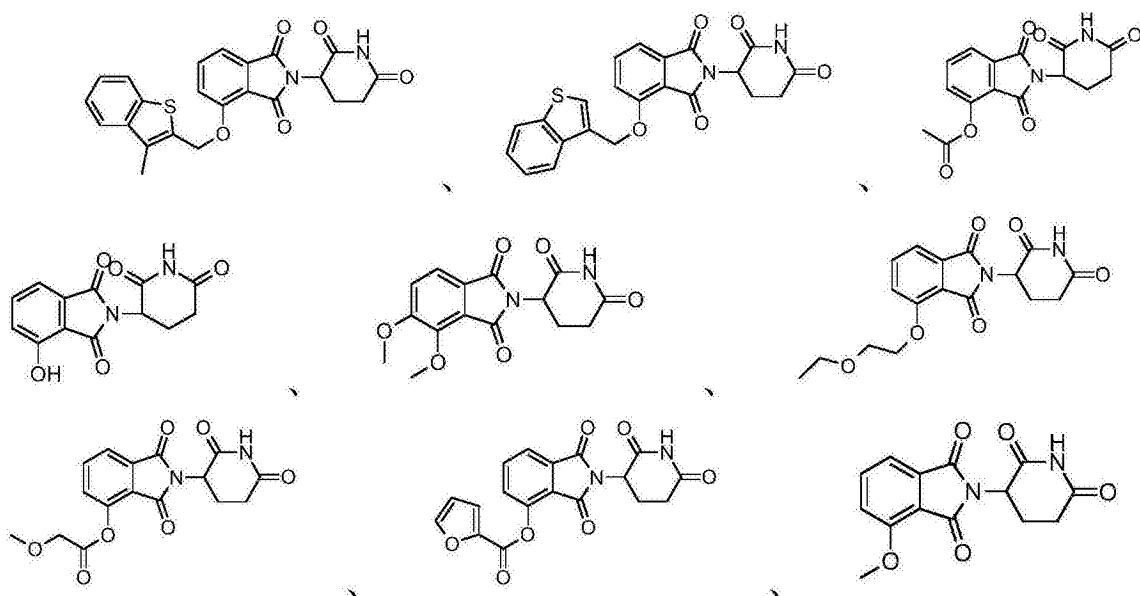
[0785]



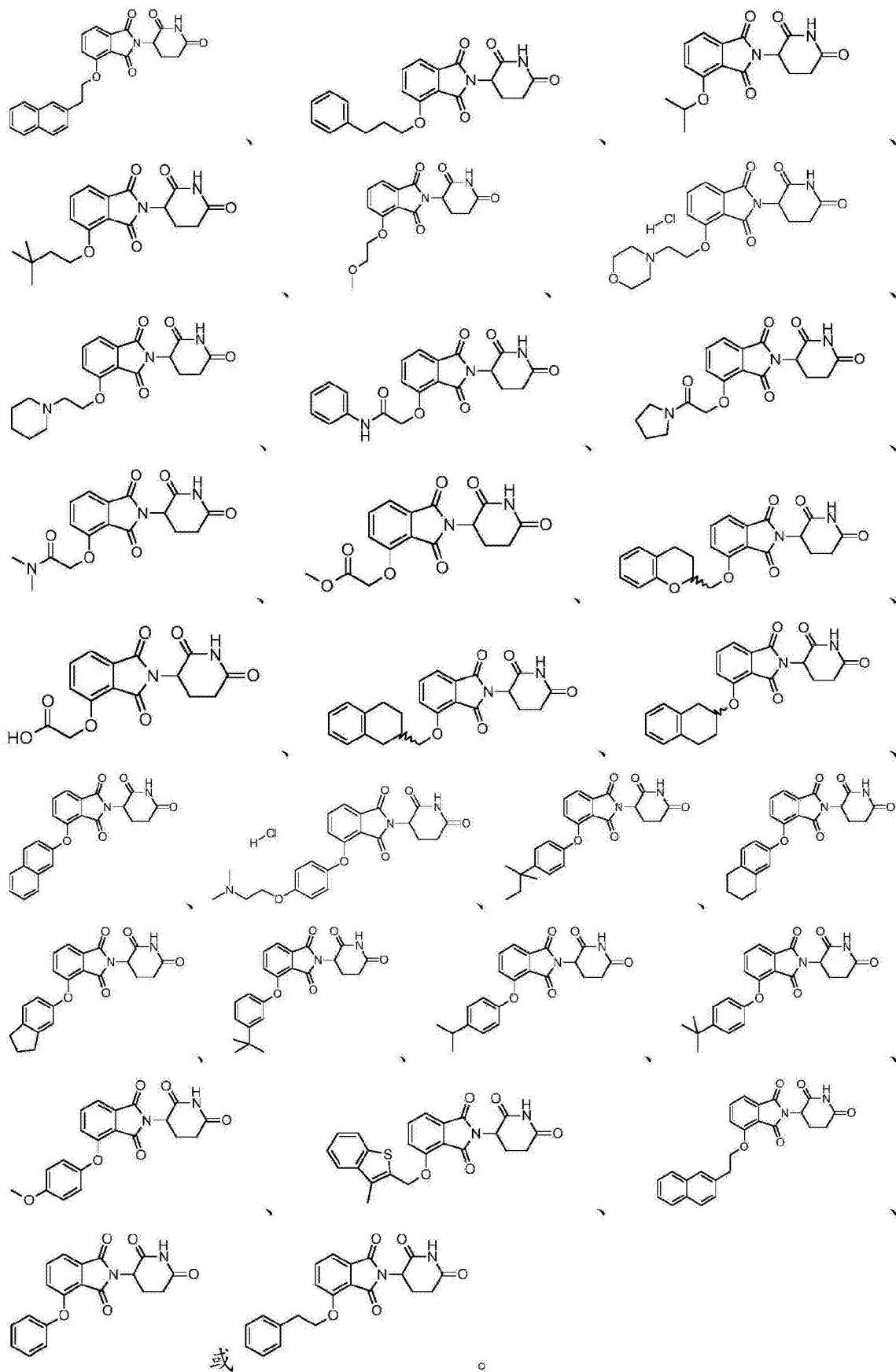
[0786] 在某些实施方式中,化合物为列举在下表0中的那些,或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、前药、包合物或立体异构体:

[0787] 表0:

[0788]



[0789]

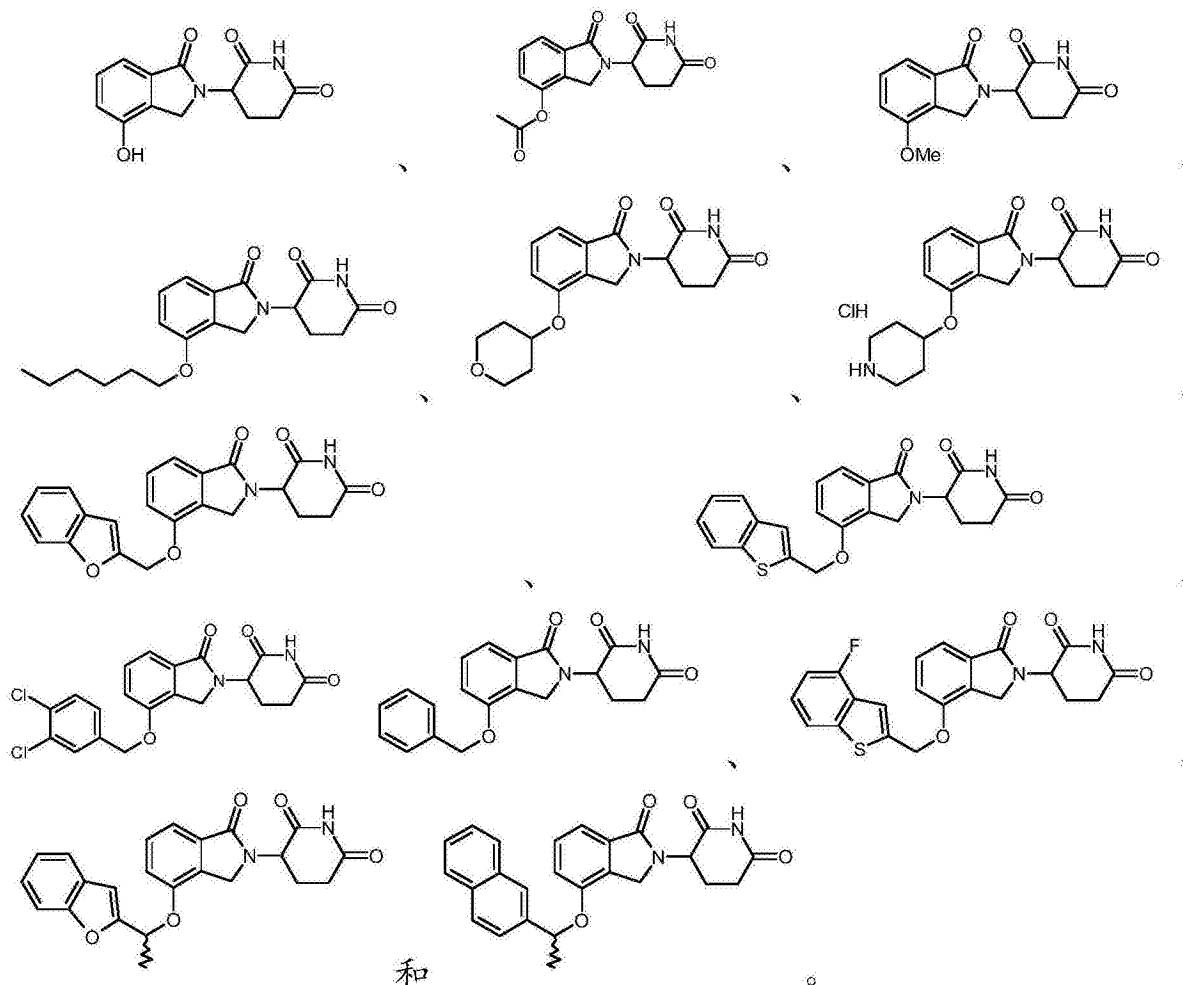


[0790] 在一种实施方式中,化合物选自列举在下表P中的那些,或其药学上可接受的盐、

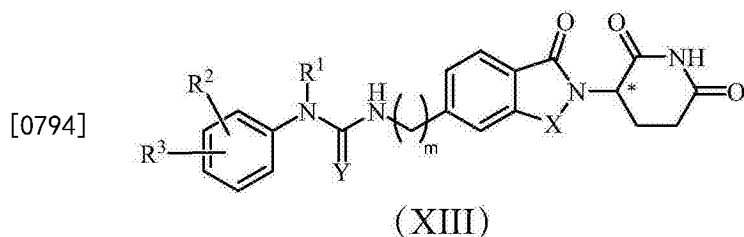
溶剂化物(例如,水合物)、前药、包合物或立体异构体:

[0791] 表P

[0792]



[0793] 本文提供的再其他具体的IMiD[®]免疫调节药物属于第8,129,375号美国专利中公开的一类异吲哚啉化合物,将其全部内容以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式XIII:



[0795] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体,其中:

[0796] X为C(=O)或CH₂;

[0797] Y为O、氰胺基(N≡N)或胺基(NH);

[0798] m为0、1、2或3的整数;

[0799] R¹为氢或C₁₋₆烷基;

[0800] R²为氢、-NO₂、C₁₋₁₀烷基、C₀₋₆烷基-(5至10元杂芳基)、C₀₋₆烷基-(5至6元杂环基)、

C₀₋₆烷基-OH、C₀₋₄烷基-NH₂、-NHCO-C₁₋₆烷基、-OR²¹或-(CH₂-Z)₀₋₂-(5至10元杂芳基),其中杂芳基和杂环基各自任选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代;

[0801] R³为氢、卤素、-NO₂、C₀₋₆烷基-(5至10元杂芳基)、C₀₋₆烷基-(5至6元杂环基)、C₀₋₆烷基-OH、C₀₋₄烷基-NH₂、-NHCO-C₁₋₆烷基、-OR²¹或-(CH₂-Z)₀₋₂-(5至10元杂芳基),其中杂芳基和杂环基各自任选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代;

[0802] R²¹为C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、5至6元杂环基或-CO(CH₂)₀₋₂R²²,其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代;

[0803] R²²为-NH₂或5至6元杂环基;和

[0804] Z为CH₂、NH或O;

[0805] 附带条件是当R¹为氢时,则R²不为氢或C₁₋₁₀烷基;

[0806] 附带条件是当Y为O时,则R³不为卤素;和

[0807] 附带条件是当Y为O和R³为卤素时,则R²为C₀₋₆烷基-(5-6元杂环基)。

[0808] 在某些实施方式中,X为CH₂。在某些实施方式中,X为C(=O)。

[0809] 在某些实施方式中,Y为O。在某些实施方式中,Y为氰胺基。在某些实施方式中,Y为胺基。

[0810] 在某些实施方式中,Z为CH₂。在某些实施方式中,Z为NH。在某些实施方式中,Z为O。

[0811] 在某些实施方式中,m为0。在某些实施方式中,m为1。在某些实施方式中,m为2。在某些实施方式中,m为3。

[0812] 在某些实施方式中,R¹为氢。在某些实施方式中,R¹为任选地被一个、两个或三个如本文所述的取代基Q取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方式中,R¹为甲基。

[0813] 在某些实施方式中,R²为氢。在某些实施方式中,R²为卤素。在某些实施方式中,R²为硝基。在某些实施方式中,R²为C₁₋₁₀烷基。在某些实施方式中,R²为C₀₋₆烷基-(5至10元杂芳基),其中杂芳基任选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代。在某些实施方式中,R²为C₀₋₆烷基-(5至6元杂环基),其中所述杂环基任选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代。在某些实施方式中,R²为C₀₋₆烷基-OH。在某些实施方式中,R²为C₀₋₄烷基-NH₂。在某些实施方式中,R²为-NHCO-C₁₋₆烷基。在某些实施方式中,R²为-OR²¹,其中R²¹如本文所述。在某些实施方式中,R²为-(CH₂-Y)₀₋₂-(5至10元杂芳基),其中所述芳基为选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代。在某些实施方式中,R²为氢、氨基、乙酰胺基、羟基、硝基、氨基甲基、羟基甲基、2-甲基-1H-咪唑-1-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、4-甲基哌嗪-1-基)甲基、2-甲基-2H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、2-甲基噻唑-4-基、4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基、吗啉基甲基、(吡啶-4-基)甲基、(吡啶-4-基氧基)甲基、苯氧基、吡啶-2-基氧基、哌啶-4-基氧基、2-氨基乙酰氧基或2-哌嗪-1-基乙酰氧基。

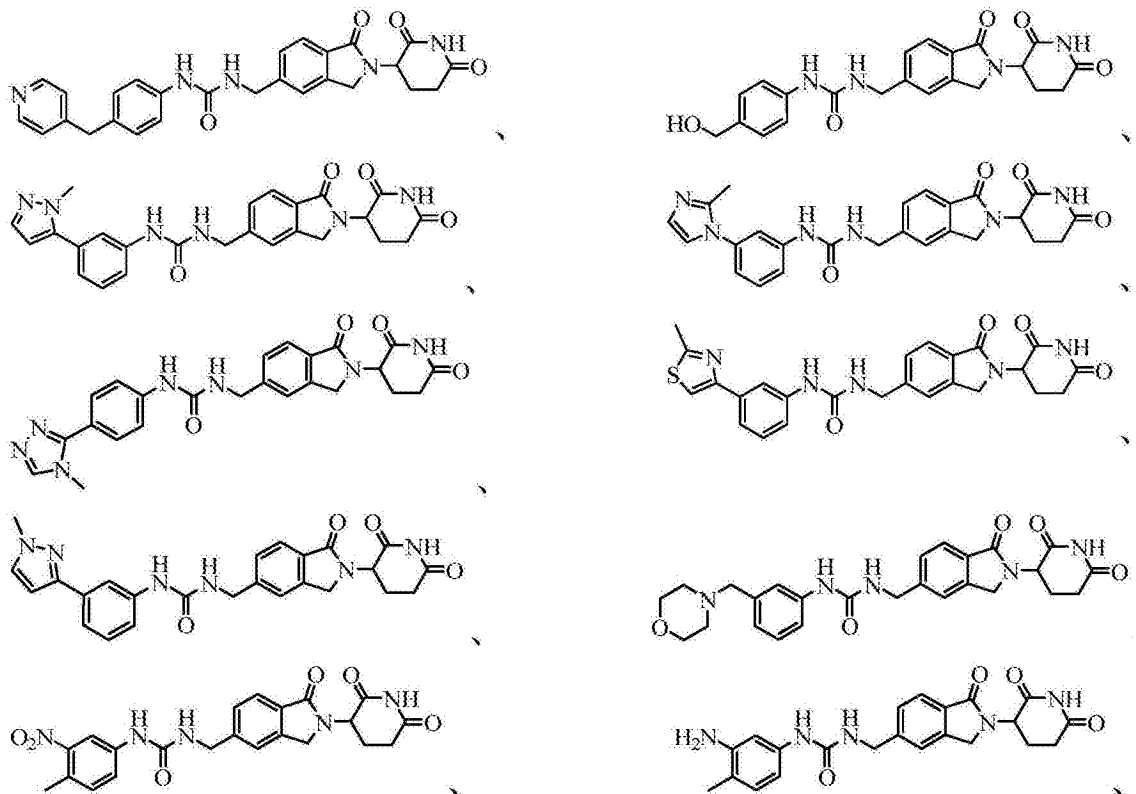
[0814] 在某些实施方式中,R³为氢。在某些实施方式中,R³为硝基。在某些实施方式中,R³为C₀₋₆烷基-(5至10元杂芳基),其中所述杂芳基任选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代。在某些实施方式中,R³为C₀₋₆烷基-(5至6元杂环基),其中所述杂环基任选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代。在某些实施方式中,R³为C₀₋₆烷基-OH。在某些实施方式中,R³为C₀₋₄烷基-NH₂。在某些实施方式中,R³为-NHCO-C₁₋₆烷基。在某些实施方式中,R³为-OR²¹,其中R²¹如本文所述。在某些实施方式中,R³为-(CH₂-Y)₀₋₂-(5至10元杂芳基),其中所述杂芳基任选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代。在某些实施方式中,R³为氢、氨基、乙酰胺基、羟基、硝基、甲基、氨基甲基、羟基甲

基、2-甲基-1H-咪唑-1-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、4-甲基哌嗪-1-基) 甲基、2-甲基-2H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、2-甲基噻唑-4-基、4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基、吗啉基甲基、(吡啶-4-基) 甲基、(吡啶-4-基氧基) 甲基、苯氧基、吡啶-2-基氧基、哌啶-4-基氧基、2-氨基乙酰氧基或2-哌嗪-1-基乙酰氧基。

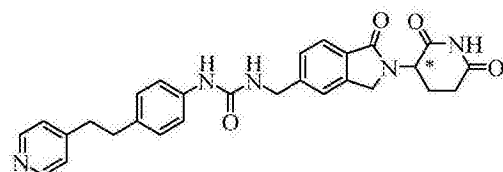
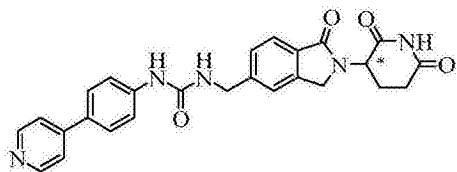
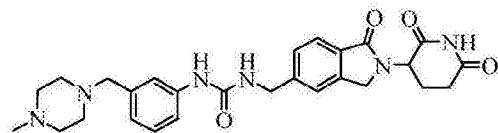
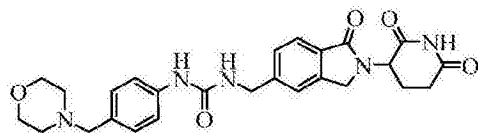
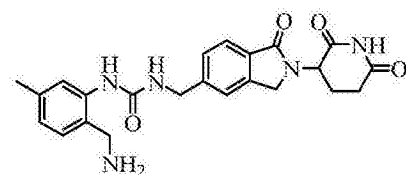
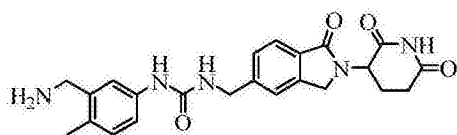
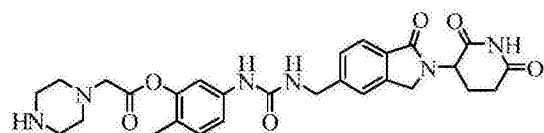
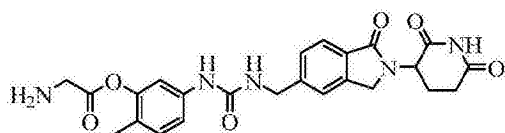
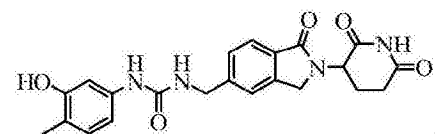
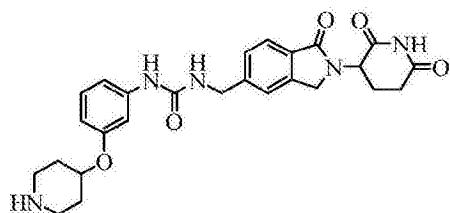
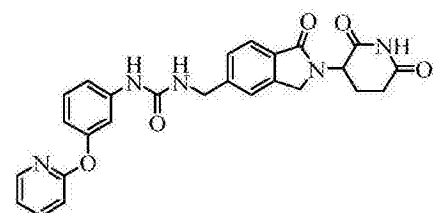
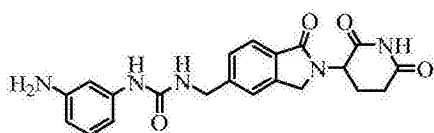
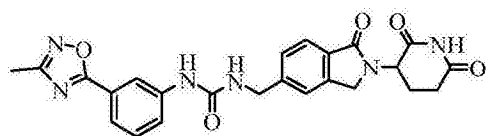
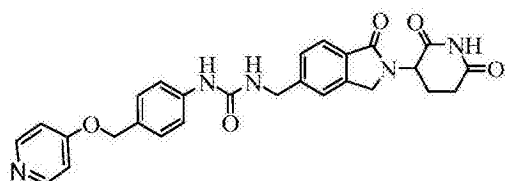
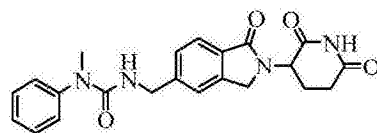
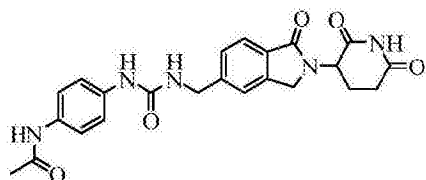
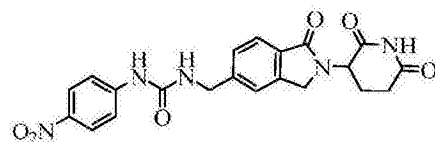
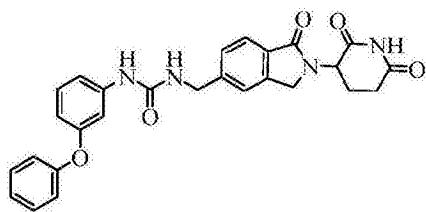
[0815] 在一种实施方式中, 化合物选自列举在下表Q中的那些:

[0816] 表Q

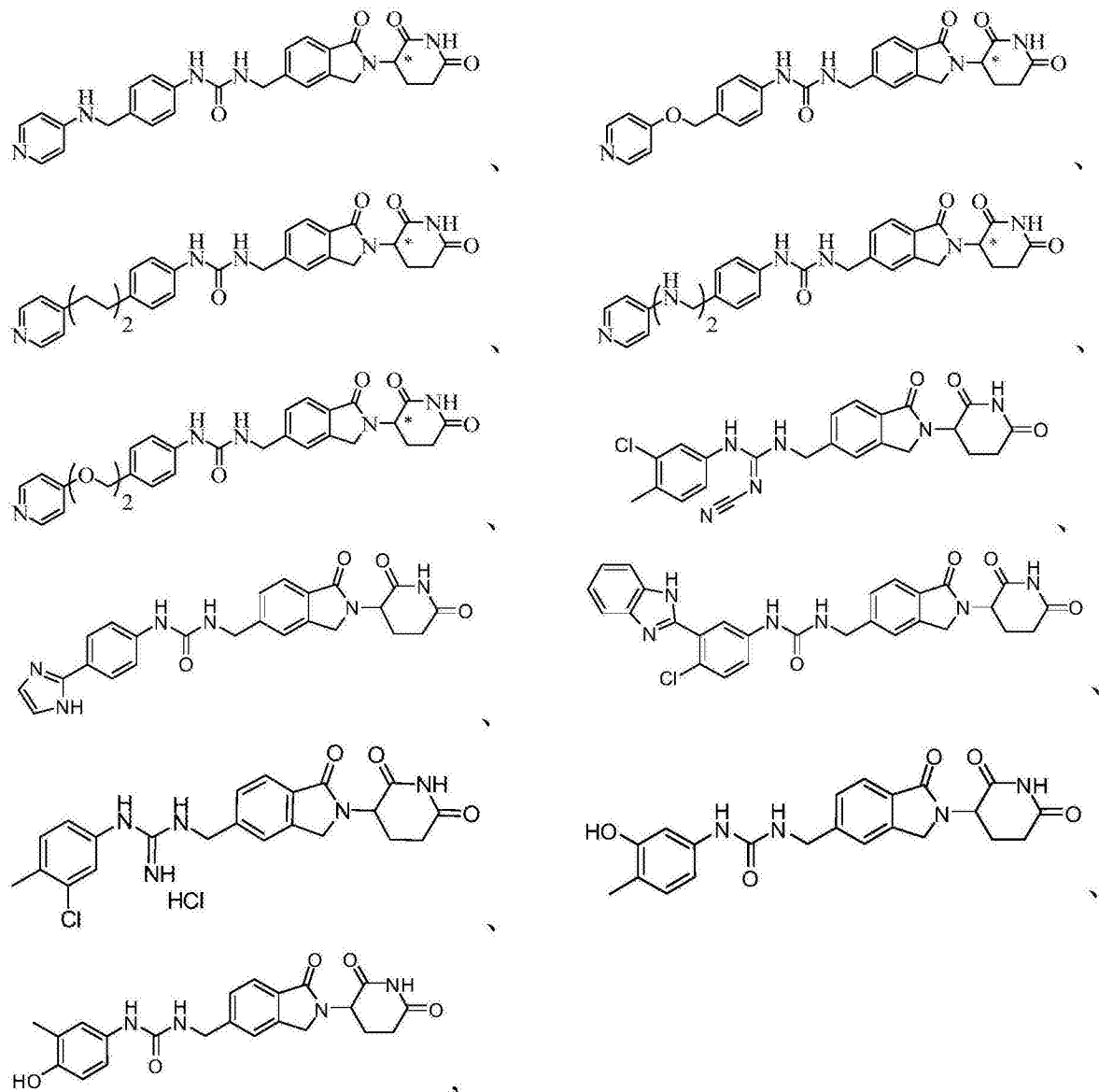
[0817]



[0818]

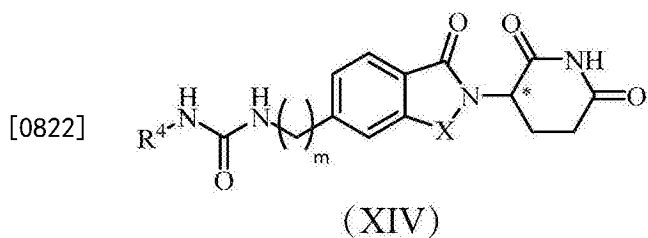


[0819]



[0820] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药和立体异构体。

[0821] 在另一种实施方式中,代表性的化合物具有式XIV:



[0823] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体,其中:

[0824] X为C(=O)或CH₂;

[0825] m为0、1、2或3的整数;

[0826] R⁴为C₃₋₁₀环烷基、5至10元杂环基、5至10元杂芳基或C₀₋₄烷基-NR⁴¹R⁴²;其中所述环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个卤素、C₁₋₆烷基、-CO-NR⁴³R⁴⁴、-COOR⁴⁵或C₀₋₄

烷基-C₆₋₁₀芳基取代,其中所述芳基自身可以任选地被一个或多个卤素取代;和

[0827] R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴和R⁴⁵各自独立地为氢或C₁₋₆烷基。

[0828] 在某些实施方式中,X为CH₂。在某些实施方式中,X为C(=O)。

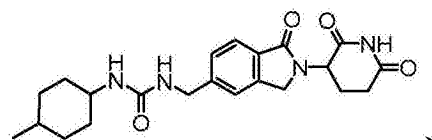
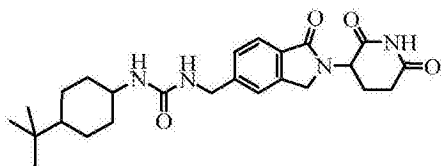
[0829] 在某些实施方式中,m为0。在某些实施方式中,m为1。在某些实施方式中,m为2。在某些实施方式中,m为3。

[0830] 在某些实施方式中,R⁴为选地被一个或多个(C₁₋₆)烷基或C₀₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方式中,R⁴为任选地被一个或多个(C₁₋₆)烷基或C₀₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基取代的5至6元杂环基。在某些实施方式中,R⁴为C₀₋₄烷基-NR⁴¹R⁴²,其中R⁴¹和R⁴²各自描述在本文中。

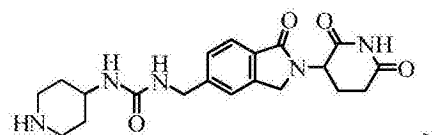
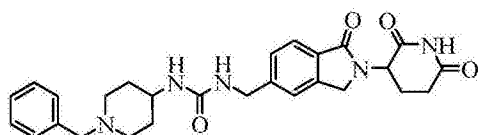
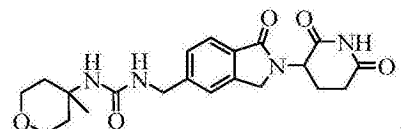
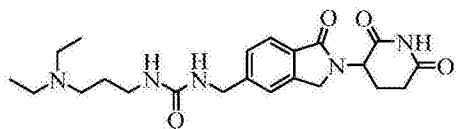
[0831] 在某些实施方式中,R⁴为3-(N,N-二乙基氨基)丙基、4-乙酰胺基苯基、3-(2-氨基乙酰氧基)-4-甲基苯基、3-氨基甲基-4-甲基苯基、2-氨基甲基-5-甲基苯基、3-氨基苯基、3-氨基-4-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-羟基甲基苯基、3-羟基-4-甲基苯基、3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基、4-甲基-3-硝基苯基、3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基、4-甲基-3-(2-哌嗪-1-基乙酰氧基)-苯基、3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基、3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基、3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基、3-(2-甲基噻唑-4-基)苯基、4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基、3-(吗啉基甲基)苯基、4-(吗啉基甲基)苯基、4-硝基苯基、苯基、3-(哌啶-4-基氧基)苯基、4-(吡啶-4-基)甲基苯基、4-((吡啶-4-基氧基)甲基)苯基、3-(吡啶-2-基氧基)苯基、3-苯氧基苯基、4-叔丁基环己基、顺式-4-叔丁基环己基、反式-4-叔丁基环己基、4-甲基环己基、顺式-4-甲基环己基、反式-4-甲基环己基、1-苄基哌啶-4-基、4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基、哌啶-4-基、4-苯基环己基、顺式-4-苯基环己基或反式-4-苯基环己基。

[0832] 在一种实施方式中,所述化合物选自列举在下表R中的那些:

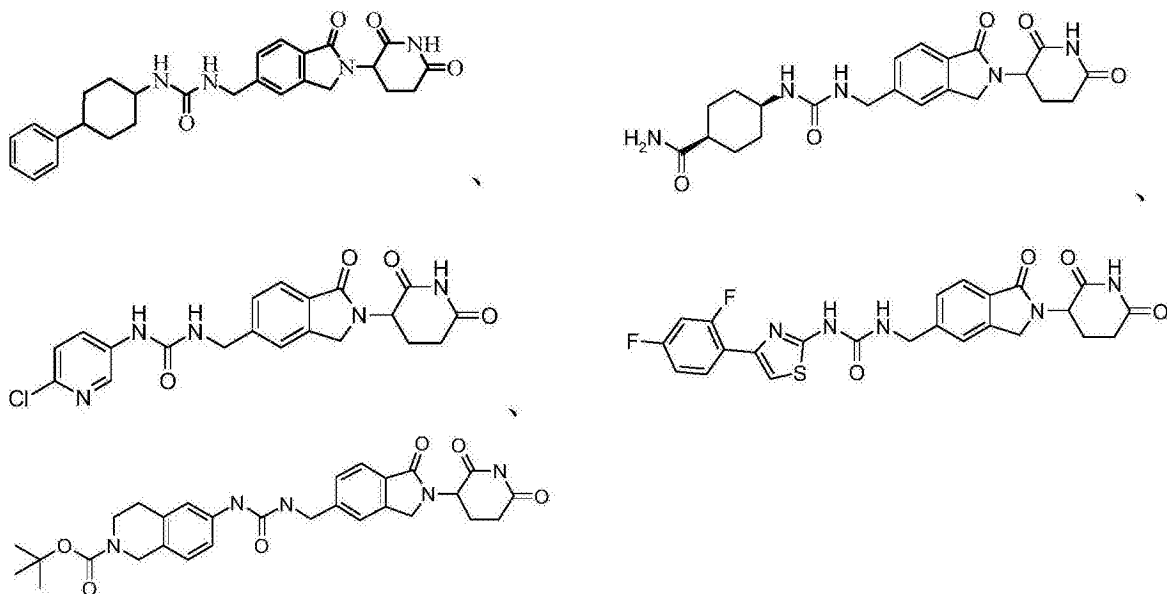
[0833] 表R



[0834]

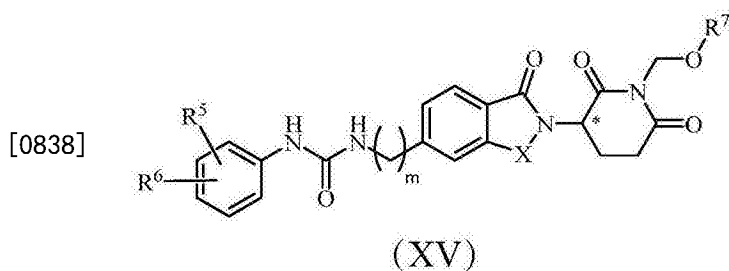


[0835]



[0836] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0837] 在又一种实施方式中,代表性的化合物具有式XV:



[0839] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体,其中:

[0840] X为C(=O)或CH₂;

[0841] m为0、1、2或3的整数;

[0842] R⁵和R⁶各自独立地为:氢、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、-NO₂、C₁₋₆烷氧基、-Z-C₁₋₆烷基、C₀₋₆烷基-(5至10元杂芳基)、C₀₋₆烷基-(5至6元杂环基)、C₀₋₆烷基-OH、C₀₋₄烷基-NH₂、-NHCO-C₁₋₆烷基、-OR²¹或-(CH₂-Y)₀₋₂-(5至10元杂芳基),

[0843] 其中Z为S或SO₂;[0844] 其中R²¹如上所定义;[0845] 其中以上杂芳基和杂环基各自任选地被一个或多个C₁₋₆烷基取代;和

[0846] 其中以上烷基或烷氧基可以任选地被以下一个或多个取代:卤素;氰基;硝基;氨基;C₁₋₆亚烷基二氧基;C₁₋₆烷氧基,其自身任选地被一个或多个卤素取代;或C₁₋₆烷硫基,其自身任选地被一个或多个卤素取代;

[0847] R⁷为-COR⁷¹或-PO(OR⁷²)(OR⁷³);

[0848] R⁷¹为C₁₋₁₀烷基、C₆₋₁₀芳基或5至6元杂环基;其中所述烷基、芳基、杂环基可以任选地被一个或多个氨基、C₁₋₆烷基氨基、di(C₁₋₆烷基)氨基或-COOR⁷⁴取代;和

[0849] R⁷²、R⁷³和R⁷⁴各自独立地为氢或C₁₋₁₀烷基。[0850] 在某些实施方式中,X为CH₂。在某些实施方式中,X为C(=O)。

[0851] 在某些实施方式中, m 为 0。在某些实施方式中, m 为 1。在某些实施方式中, m 为 2。在某些实施方式中, m 为 3。

[0852] 在某些实施方式中, R^5 为氢。在某些实施方式中, R^5 为卤素。在某些实施方式中, R^5 为氟或氯。

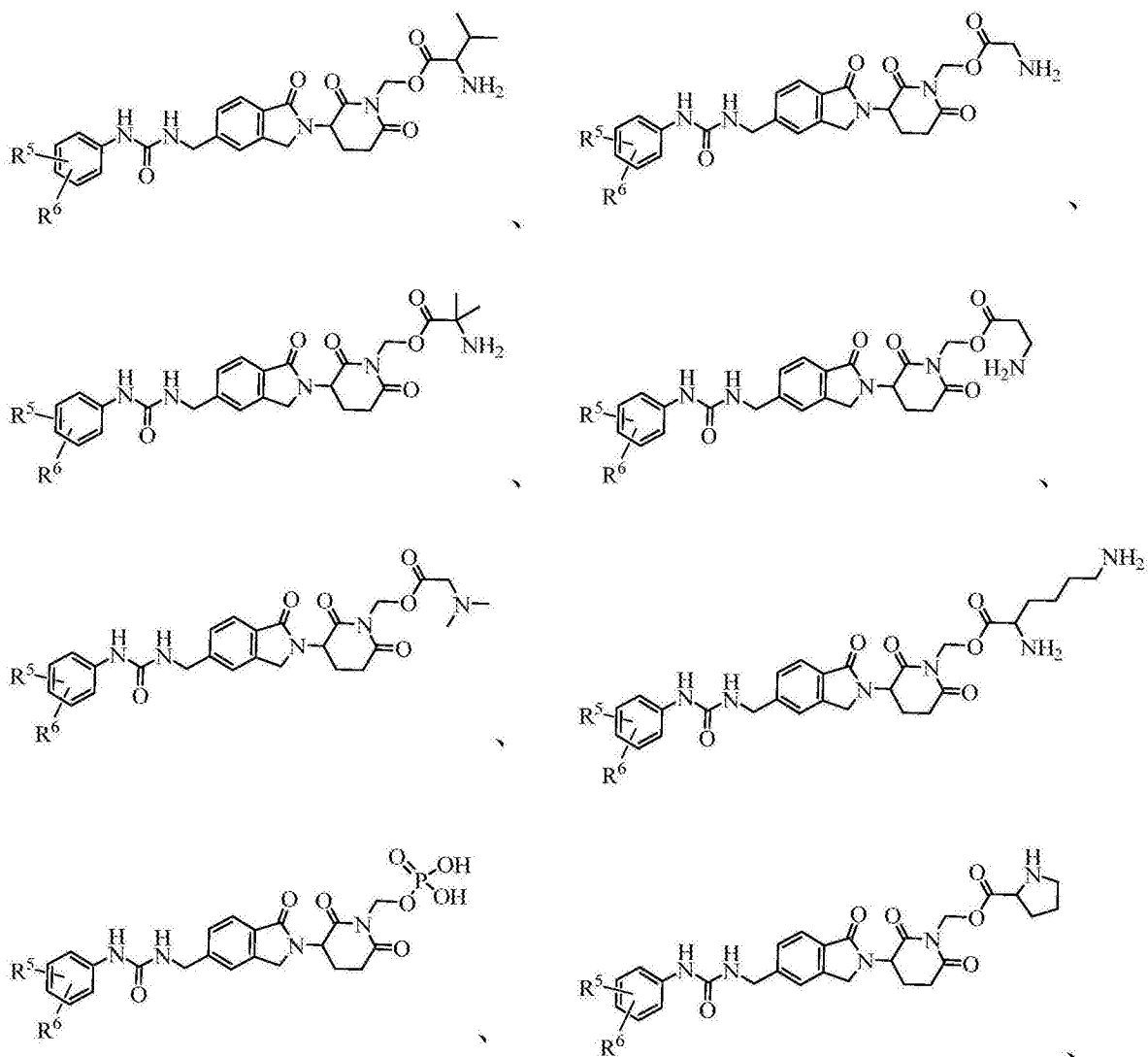
[0853] 在某些实施方式中, R^6 为氢。在某些实施方式中, R^6 为卤素。在某些实施方式中, R^6 为氟或氯。

[0854] 在某些实施方式中, R^7 为 $-\text{COR}^{41}$, 其中 R^{41} 如本文所述。在某些实施方式中, R^7 为 $-\text{PO}(\text{OR}^{42})(\text{OR}^{43})$, 其中 R^{42} 和 R^{43} 各自如本文所述。

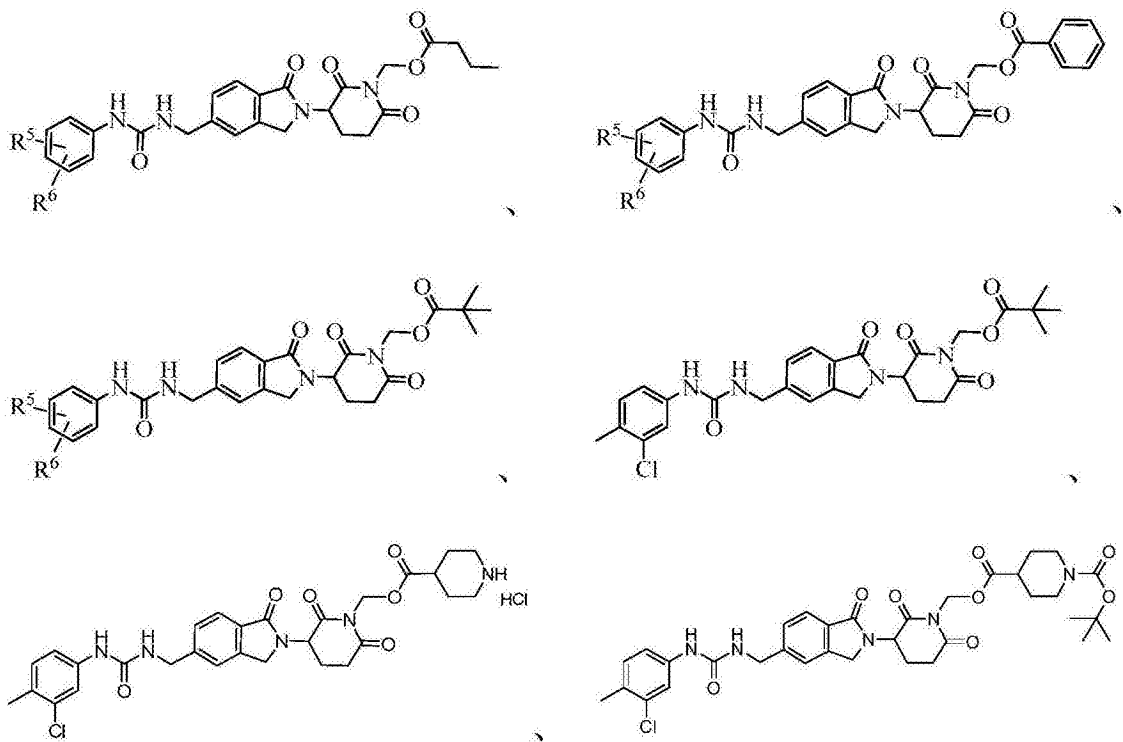
[0855] 在一种实施方式中, 化合物选自列举在下表 S 中的那些:

[0856] 表 S

[0857]



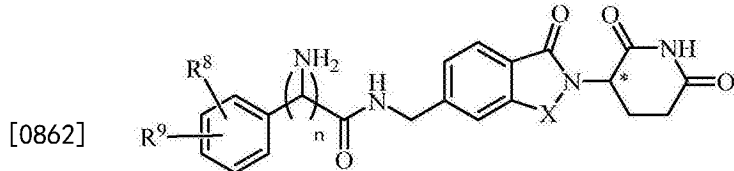
[0858]



[0859] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体,其中

[0860] R^5 和 R^6 如以上所定义。

[0861] 在又一种实施方式中,代表性的化合物具有式XVI:



(XVI)

[0863] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体,其中:

[0864] X为C(=O)或CH₂;

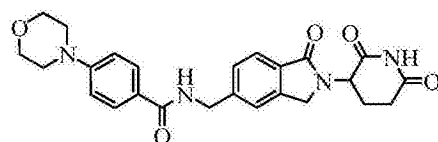
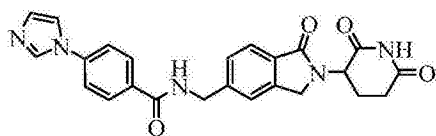
[0865] n为0或1的整数;

[0866] R^8 为氢或卤素;和[0867] R^9 为氢、氨基或5至10元杂芳基或杂环基;[0868] 附带条件是当m为0时, R^9 不为氢。[0869] 在某些实施方式中,X为CH₂。在某些实施方式中,X为C(=O)。

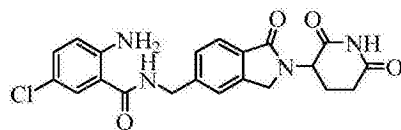
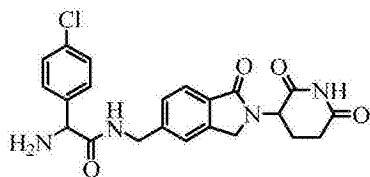
[0870] 在某些实施方式中,n为0。在某些实施方式中,n为1。

[0871] 在某些实施方式中, R^8 为氢。在某些实施方式中, R^8 为卤素。在某些实施方式中, R^8 为氟或氯。[0872] 在某些实施方式中, R^9 为氢。在某些实施方式中, R^9 为氨基。在某些实施方式中, R^9 为5至10元杂芳基。在某些实施方式中, R^9 为5至10元杂环基。

[0873] 在一种实施方式中,所述化合物为:



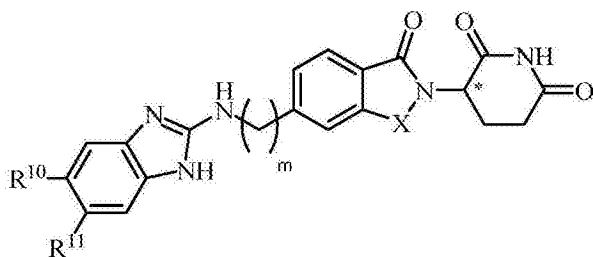
[0874]



[0875] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0876] 在又一种实施方式中,代表性的化合物具有式XVII:

[0877]



(XVII)

[0878] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体,其中:

[0879] X为C(=O)或CH₂;

[0880] m为0、1、2或3的整数;

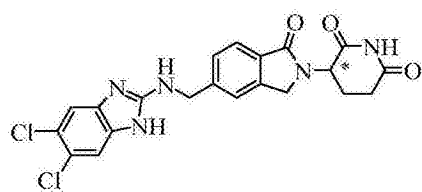
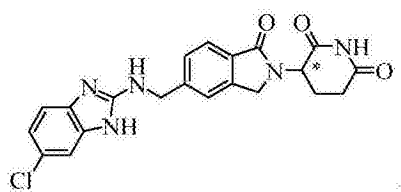
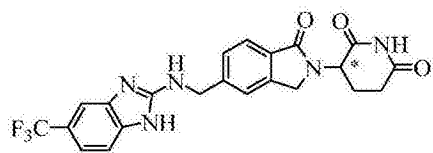
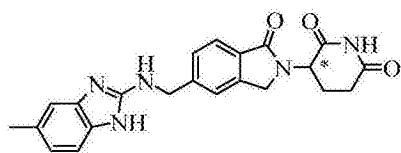
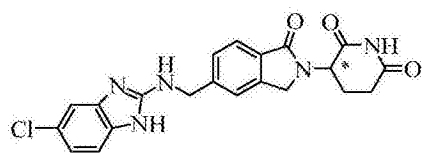
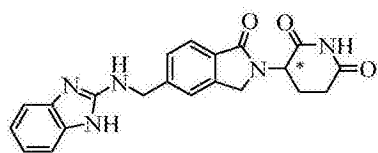
[0881] R¹⁰和R¹¹各自独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基或C₆₋₁₀芳氧基,其中所述烷基和芳基各自任选地被一个或多个卤素取代。[0882] 在某些实施方式中,X为CH₂。在某些实施方式中,X为C(=O)。

[0883] 在某些实施方式中,m为0。在某些实施方式中,m为1。在某些实施方式中,m为2。在某些实施方式中,m为3。

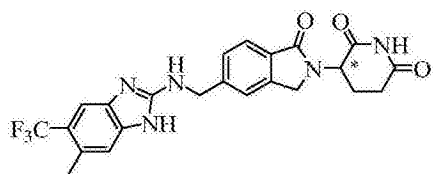
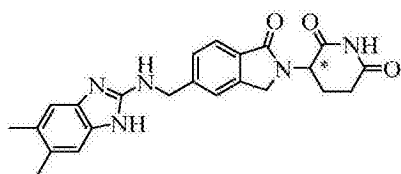
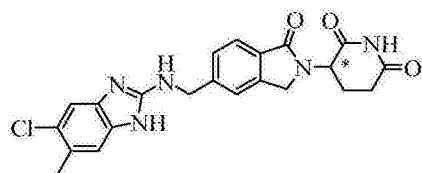
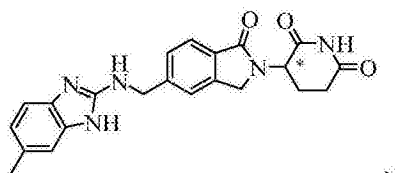
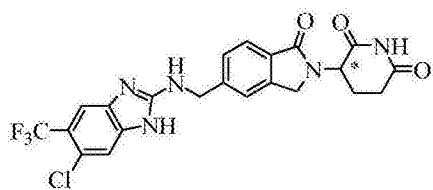
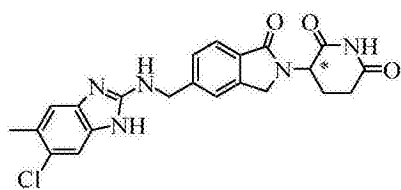
[0884] 在某些实施方式中,R¹⁰为氢。在某些实施方式中,R¹⁰为卤素。在某些实施方式中,R¹⁰为氟或氯。在某些实施方式中,R¹⁰为任选地被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方式中,R¹⁰为任选地被一个或多个卤素取代的C₆₋₁₀芳氧基。[0885] 在某些实施方式中,R¹¹为氢。在某些实施方式中,R¹¹为卤素。在某些实施方式中,R¹¹为氟或氯。在某些实施方式中,R¹¹为任选地被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方式中,R¹¹为任选地被一个或多个卤素取代的C₆₋₁₀芳氧基。

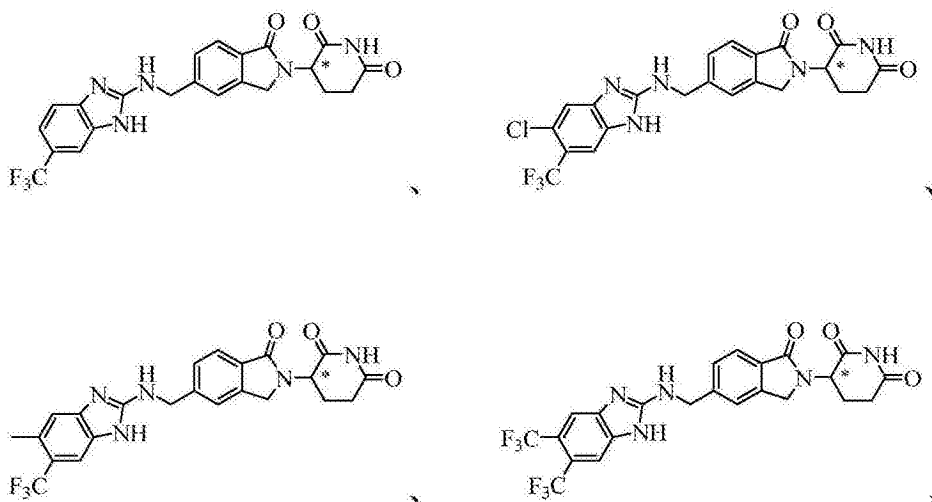
[0886] 在一种实施方式中,所述化合物选自列举在下表T中的那些:

[0887] 表T

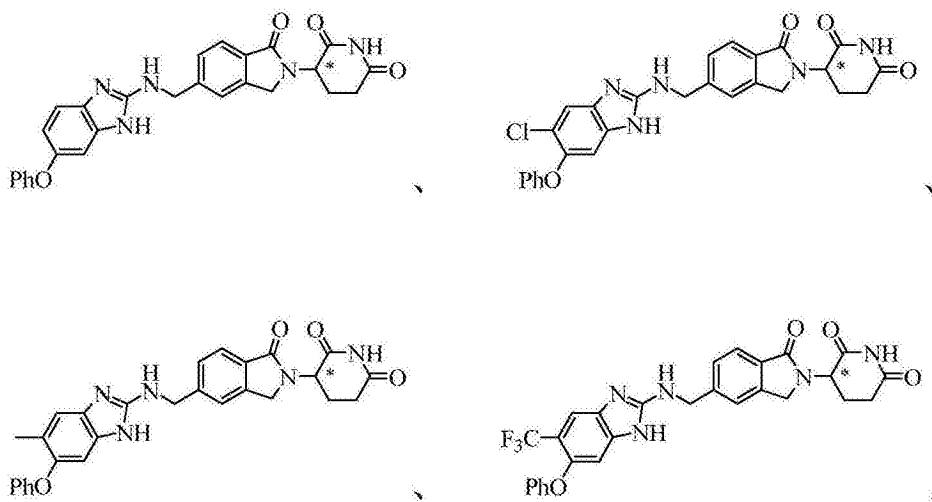


[0888]



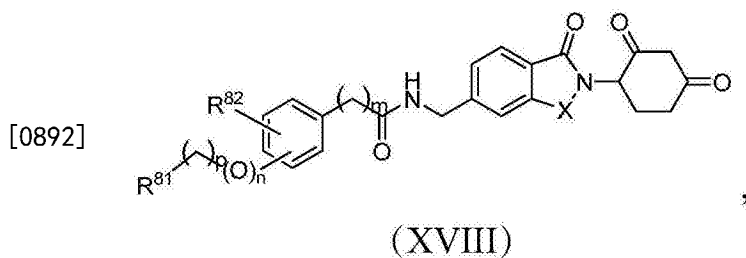


[0889]



[0890] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0891] 在又一种实施方式中,代表性的化合物具有式XVIII:



[0893] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体,其中:

[0894] X为CH₂或C=O

[0895] m和n各自独立地为0或1;

[0896] p为0、1、2或3;

[0897] R⁸¹为任选地被C₁₋₆烷基取代的5至6元杂环基;和[0898] R⁸²为氢或卤素。[0899] 在一种实施方式中,X为CH₂。在另一种实施方式中,X为C=O。

[0900] 在一种实施方式中,m为0。在另一种实施方式中,m为1。在另一种实施方式中,n为0。在另一种实施方式中,n为1。

[0901] 在一种实施方式中,p为0。在另一种实施方式中,p为1。在另一种实施方式中,p为2。在另一种实施方式中,p为3。

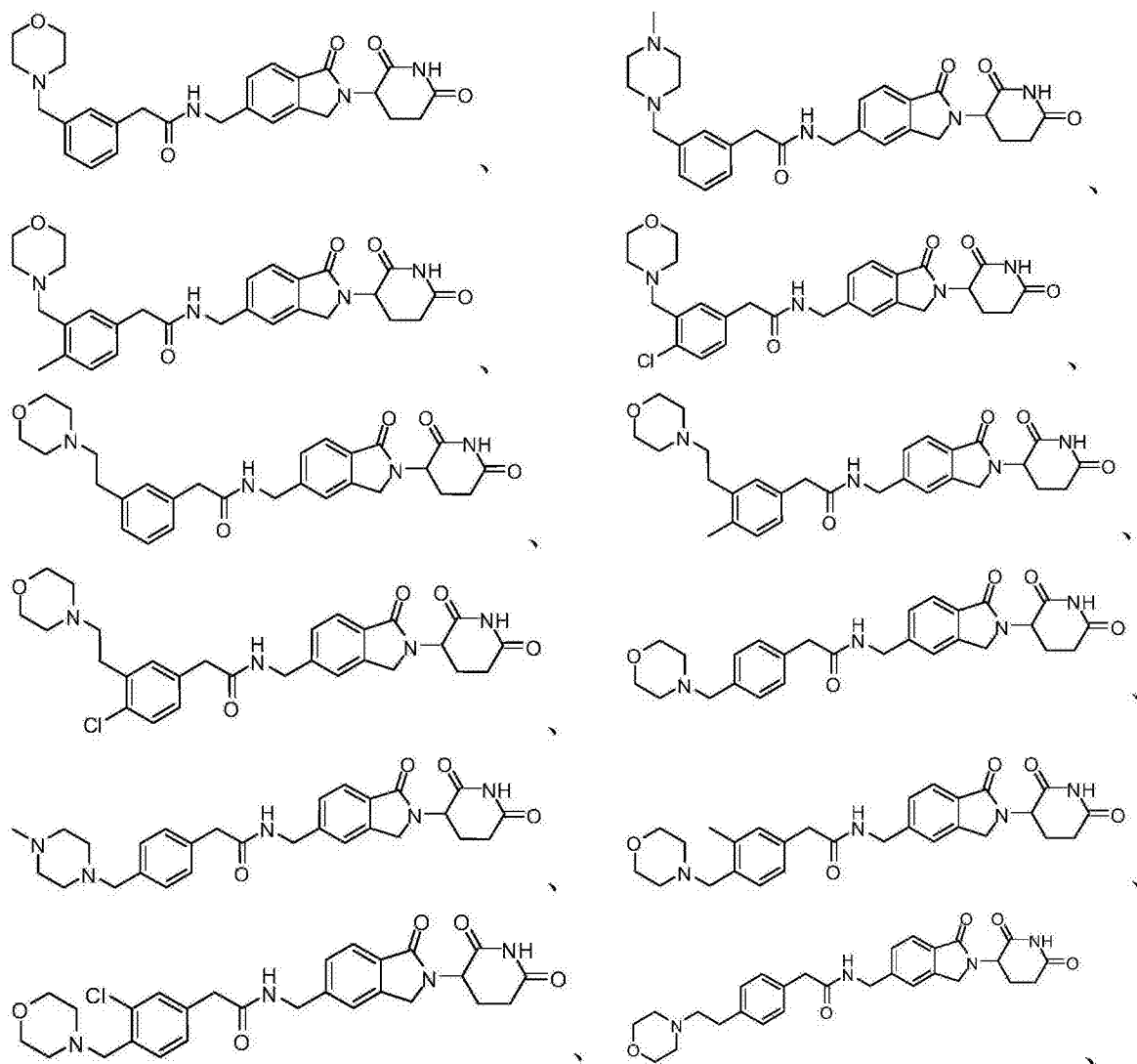
[0902] 在一种实施方式中, R^{81} 为5元杂环。在另一种实施方式中,该5元杂环被 C_{1-6} 烷基取代。在另一种实施方式中, R^{81} 为6元杂环。在另一种实施方式中,该6元杂环被 C_{1-6} 烷基取代。

[0903] 在一种实施方式中, R^{82} 为氢。在另一种实施方式中, R^{82} 为卤素。

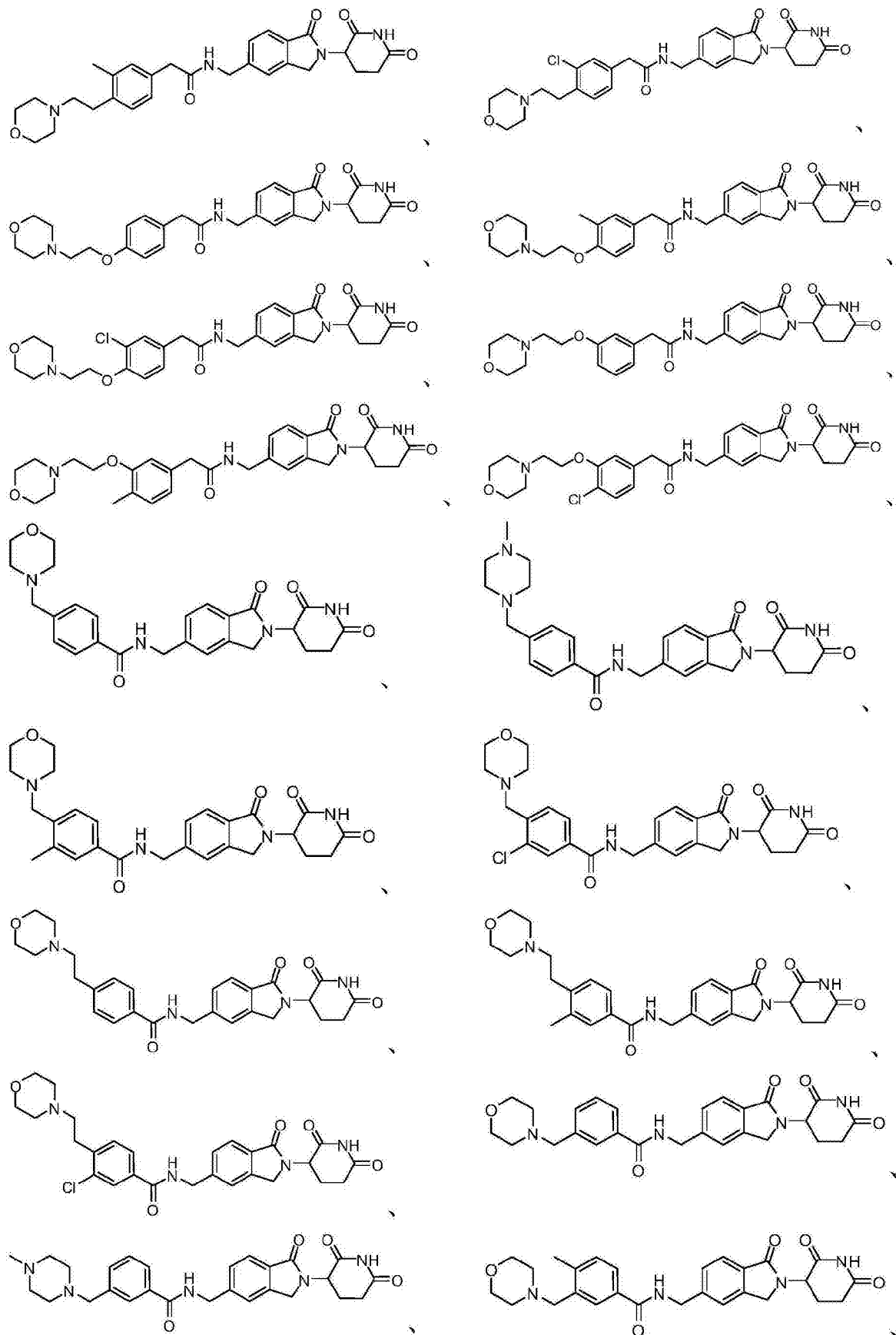
[0904] 在一种实施方式中,所述化合物选自列举在下表U中的那些:

[0905] 表U

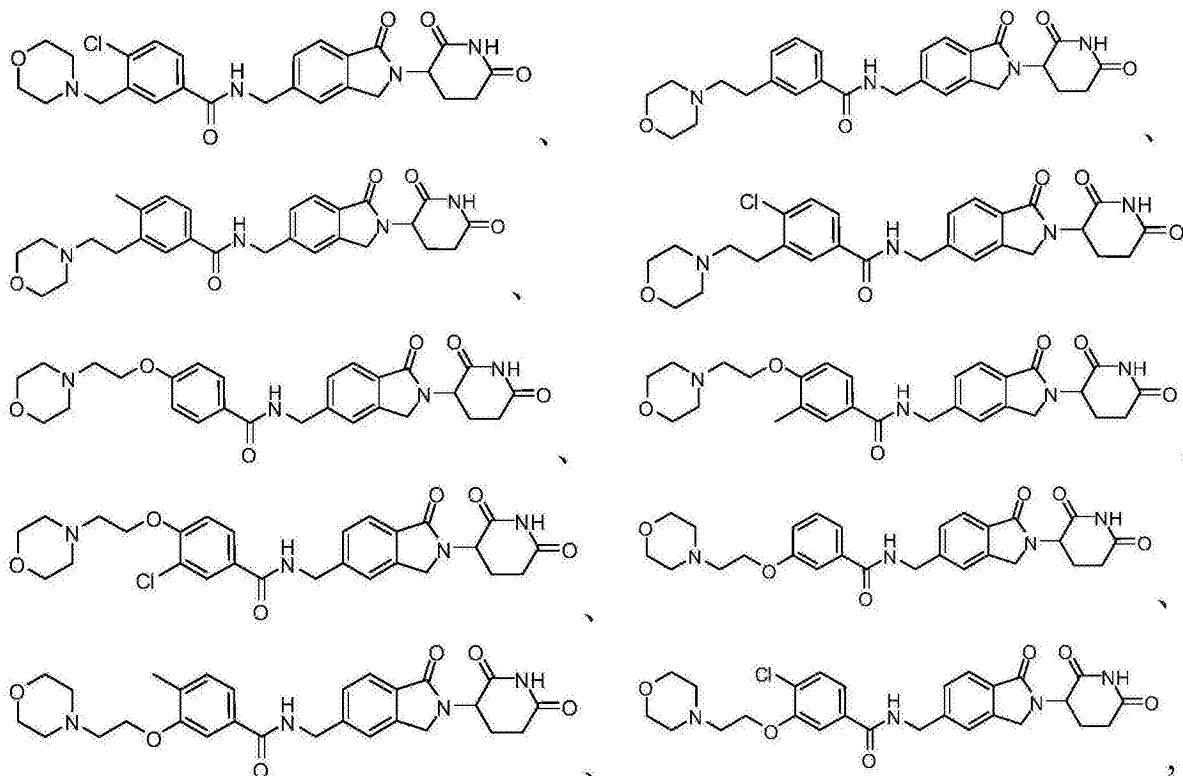
[0906]



[0907]



[0908]

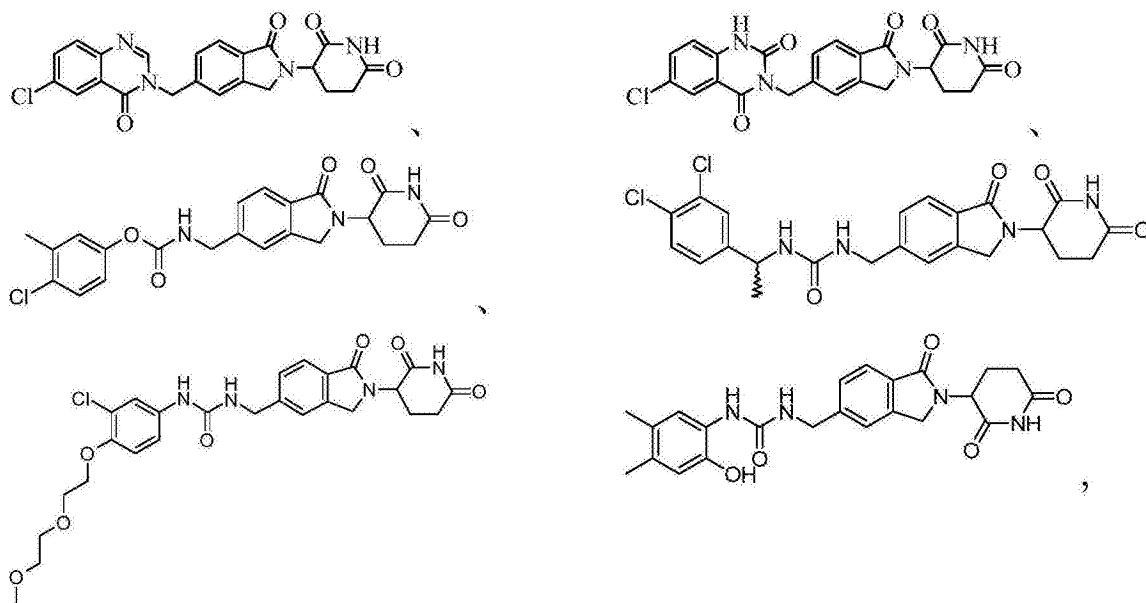


[0909] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0910] 在又一种实施方式中,代表性的化合物具有下表V中的下式:

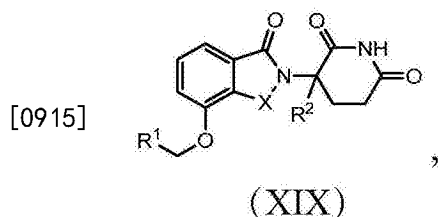
[0911] 表V

[0912]



[0913] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[0914] 本文提供的再其他具体的IMiD[®]免疫调节药物属于第US 2011/0196150号美国专利申请公开中公开的一类4'-芳基甲氧基异吲哚啉化合物,将其全部内容以引用方式并入本文。代表性的化合物具有式XIX:



[0916] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

[0917] X为C=O或CH₂;

[0918] R¹为-Y-R³;

[0919] R²为H或(C₁-C₆)烷基;

[0920] Y为:6至10元芳基、杂芳基或杂环,其各自可以任选地被一个或多个卤素取代;或键;

[0921] R³为:- (CH₂)_n-芳基、-O- (CH₂)_n-芳基或- (CH₂)_n-O-芳基,其中所述芳基任选地被以下一个或多个取代:(C₁-C₆)烷基,其自身任选地被一个或多个卤素取代;(C₁-C₆)烷氧基,其自身被一个或多个卤素取代;氧代基;氨基;羧基;氰基;羟基;卤素;氘;任选地被一个或多个(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或卤素取代的6至10元芳基或杂芳基;-CONH₂;或-COO- (C₁-C₆)烷基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;

[0922] - (CH₂)_n-杂环、-O- (CH₂)_n-杂环或- (CH₂)_n-O-杂环,其中所述杂环任选地被以下一个或多个取代:(C₁-C₆)烷基,其自身任选地被一个或多个卤素取代;(C₁-C₆)烷氧基,其自身被一个或多个卤素取代;氧代基;氨基;羧基;氰基;羟基;卤素;氘;任选地被一个或多个(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或卤素取代的6至10元芳基或杂芳基;-CONH₂;或-COO- (C₁-C₆)烷基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;或- (CH₂)_n-杂芳基、-O- (CH₂)_n-杂芳基或- (CH₂)_n-O-杂芳基,其中所述杂芳基任选地被以下一个或多个取代:(C₁-C₆)烷基,其自身任选地被一个或多个卤素取代;(C₁-C₆)烷氧基,其自身被一个或多个卤素取代;氧代基;氨基;羧基;氰基;羟基;卤素;氘;选地被一个或多个(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或卤素取代的6至10元芳基或杂芳基;-CONH₂;或-COO- (C₁-C₆)烷基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;和n为0、1、2或3。

[0923] 在一种实施方式中,X为C=O。在另一种实施方式中,C为CH₂。

[0924] 在一种实施方式中,R²为H。在另一种实施方式中,R²为(C₁-C₆)烷基。

[0925] 在一种实施方式中,Y为芳基。在另一种实施方式中,Y为杂芳基。在另一种实施方式中,Y为杂环。在另一种实施方式中,Y为键。

[0926] 在一种实施方式中,R³为未取代的- (CH₂)_n-芳基。在另一种实施方式中,R³为被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代的- (CH₂)_n-芳基,所述(C₁-C₆)烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中,R³为被一个或多个(C₁-C₆)烷氧基取代的- (CH₂)_n-芳基,所述(C₁-C₆)烷氧基自身被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中,R³为被一个或多个氧代基取代的- (CH₂)_n-芳基。在另一种实施方式中,R³为被一个或多个氨基取代的- (CH₂)_n-芳基。在另一种实施方式中,R³为被一个或多个羧基取代的- (CH₂)_n-芳基。在另一种实施方式中,R³为被一个或多个氰基取代的- (CH₂)_n-芳基。在另一种实施方式中,R³为被一个或多个羟基取代的- (CH₂)_n-芳基。在另一种实施方式中,R³为被一个或多个卤素取代的- (CH₂)_n-芳基。在另一种实施方式中,R³为被一个或多个氘取代的- (CH₂)_n-芳基。在另一种实施方式中,R³为

被一个或多个6至10元芳基取代的 $-(CH_2)_n$ -芳基,所述6至10元芳基任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个6至10元杂芳基取代的 $-(CH_2)_n$ -芳基,所述6至10元杂芳基任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或卤素取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 $-CONH_2$ 取代的 $-(CH_2)_n$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 $-COO-$ (C_1-C_6) 烷基取代的 $-(CH_2)_n$ -芳基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0927] 在一种实施方式中, R^3 为未取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基,所述 (C_1-C_6) 烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 (C_1-C_6) 烷氧基取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基,所述 (C_1-C_6) 烷氧基自身被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个氧代基取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个氨基取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个羧基取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个氰基取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个羟基取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个卤素取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个氘取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个6至10元芳基取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基,所述6至10元芳基任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个6至10元杂芳基取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基,所述6至10元杂芳基任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或卤素取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 $-CONH_2$ 取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 $-COO-$ (C_1-C_6) 烷基取代的 $-O-(CH_2)_n$ -芳基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0928] 在一种实施方式中, R^3 为未取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基,所述 (C_1-C_6) 烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 (C_1-C_6) 烷氧基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基,所述 (C_1-C_6) 烷氧基自身被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个氧代基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个氨基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个羧基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个氰基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个羟基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个卤素取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个氘取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个6至10元芳基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基,所述6至10元芳基任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个6至10元杂芳基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基,所述6至10元杂芳基任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或卤素取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 $-CONH_2$ 取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 $-COO-$ (C_1-C_6) 烷基取代的 $-(CH_2)_n-O$ -芳基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0929] 在一种实施方式中, R^3 为未取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环,所述 (C_1-C_6) 烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R^3 为被一个或多个 (C_1-C_6) 烷氧基取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环,所述

(C₁-C₆) 烷氧基自身被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氧代基取代的-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氨基取代的-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羧基取代的-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氰基取代的-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羟基取代的-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个卤素取代的-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氘取代的-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个6至10元芳基取代的-(CH₂)_n-杂环, 所述6至10元芳基任选地被一个或多个(C₁-C₆) 烷基取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个6至10元杂芳基取代的-(CH₂)_n-杂环, 所述6至10元杂芳基任选地被一个或多个(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基或卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个-CONH₂取代的-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个-COO- (C₁-C₆) 烷基取代的-(CH₂)_n-杂环, 其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0930] 在一种实施方式中, R³为未取代的-O-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个(C₁-C₆) 烷基取代的-O-(CH₂)_n-杂环, 所述(C₁-C₆) 烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个(C₁-C₆) 烷氧基取代的-O-(CH₂)_n-杂环, 所述(C₁-C₆) 烷氧基自身被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氧代基取代的-O-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氨基取代的-O-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羧基取代的-O-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氰基取代的-O-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羟基取代的-O-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个卤素取代的-O-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氘取代的-O-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个6至10元芳基取代的-O-(CH₂)_n-杂环, 所述6至10元芳基任选地被一个或多个(C₁-C₆) 烷基取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个6至10元杂芳基取代的-O-(CH₂)_n-杂环, 所述6至10元杂芳基任选地被一个或多个(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基或卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个-CONH₂取代的-O-(CH₂)_n-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个-COO- (C₁-C₆) 烷基取代的-O-(CH₂)_n-杂环, 其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0931] 在一种实施方式中, R³为未取代的-(CH₂)_n-O-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个(C₁-C₆) 烷基取代的-(CH₂)_n-O-杂环, 所述(C₁-C₆) 烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个(C₁-C₆) 烷氧基取代的-(CH₂)_n-O-杂环, 所述(C₁-C₆) 烷氧基自身被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氧代基取代的-(CH₂)_n-O-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氨基取代的-(CH₂)_n-O-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羧基取代的-(CH₂)_n-O-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氰基取代的-(CH₂)_n-O-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羟基取代的-(CH₂)_n-O-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个卤素取代的-(CH₂)_n-O-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氘取代的-(CH₂)_n-O-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个6至10元芳基取代的-(CH₂)_n-O-杂环, 所述6至10元芳基任选地被一个或多个(C₁-C₆) 烷基取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个6至10元杂芳基取代的-(CH₂)_n-O-杂环, 所述6至10元杂芳基任选地被一个或多个(C₁-C₆) 烷基、

(C₁-C₆) 烷氧基或卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个-CONH₂取代的-(CH₂)_n-O-杂环。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个-COO-(C₁-C₆) 烷基取代的-(CH₂)_n-O-杂环, 其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0932] 在一种实施方式中, R³为未取代的-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个(C₁-C₆) 烷基取代的-(CH₂)_n-杂芳基, 所述(C₁-C₆) 烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个(C₁-C₆) 烷氧基取代的-(CH₂)_n-杂芳基, 所述(C₁-C₆) 烷氧基自身被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氧代基取代的-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氨基取代的-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羧基取代的-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氰基取代的-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羟基取代的-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个卤素取代的-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氘取代的-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个6至10元芳基取代的-(CH₂)_n-杂芳基, 所述6至10元芳基任选地被一个或多个(C₁-C₆) 烷基取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个6至10元杂芳基取代的-(CH₂)_n-杂芳基, 所述6至10元杂芳基任选地被一个或多个(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基或卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个-CONH₂取代的-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个-COO-(C₁-C₆) 烷基取代的-(CH₂)_n-杂芳基, 其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0933] 在一种实施方式中, R³为未取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个(C₁-C₆) 烷基取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基, 所述(C₁-C₆) 烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个(C₁-C₆) 烷氧基取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基, 所述(C₁-C₆) 烷氧基自身被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氧代基取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氨基取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羧基取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氰基取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羟基取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个卤素取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氘取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个6至10元芳基取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基, 所述6至10元芳基任选地被一个或多个(C₁-C₆) 烷基取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个6至10元杂芳基取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基, 所述6至10元杂芳基任选地被一个或多个(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基或卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个-CONH₂取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个-COO-(C₁-C₆) 烷基取代的-O-(CH₂)_n-杂芳基, 其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0934] 在一种实施方式中, R³为未取代的-(CH₂)_n-O-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个(C₁-C₆) 烷基取代的-(CH₂)_n-O-杂芳基, 所述(C₁-C₆) 烷基自身任选地被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个(C₁-C₆) 烷氧基取代的-(CH₂)_n-O-杂芳基, 所述(C₁-C₆) 烷氧基自身被一个或多个卤素取代。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氧代基取代的-(CH₂)_n-O-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个氨基取代的-(CH₂)_n-O-杂芳基。在另一种实施方式中, R³为被一个或多个羧基取代的-(CH₂)_n-O-杂芳基。

基。在另一种实施方式中， R^3 为被一个或多个氰基取代的 $-(CH_2)_n-O-$ 杂芳基。在另一种实施方式中， R^3 为被一个或多个羟基取代的 $-(CH_2)_n-O-$ 杂芳基。在另一种实施方式中， R^3 为被一个或多个卤素取代的 $-(CH_2)_n-O-$ 杂芳基。在另一种实施方式中， R^3 为被一个或多个氘取代的 $-(CH_2)_n-O-$ 杂芳基。在另一种实施方式中， R^3 为被一个或多个6至10元芳基取代的 $-(CH_2)_n-O-$ 杂芳基，所述6至10元芳基任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基取代。在另一种实施方式中， R^3 为被一个或多个6至10元杂芳基取代的 $-(CH_2)_n-O-$ 杂芳基，所述6至10元杂芳基任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或卤素取代。在另一种实施方式中， R^3 为被一个或多个 $-CONH_2$ 取代的 $-(CH_2)_n-O-$ 杂芳基。在另一种实施方式中， R^3 为被一个或多个 $-COO-(C_1-C_6)$ 烷基取代的 $-(CH_2)_n-O-$ 杂芳基，其中所述烷基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0935] 在一种实施方式中， n 为0。在另一种实施方式中， n 为1。在另一种实施方式中， n 为2。

[0936] 包括由本文针对 X 、 R^1 、 R^2 、 Y 、 R^3 和 n 提供的定义所得到的所有具体组合。

[0937] 在一种实施方式中， X 为 CH_2 。

[0938] 在一种实施方式中， Y 为芳基。在另一种实施方式中， Y 为苯基。

[0939] 在其中 Y 为苯基的另一种实施方式中， R^3 为 $-(CH_2)_n-$ 杂环。在一种实施方式中，杂环为吗啉基、哌啶基或吡咯烷基。

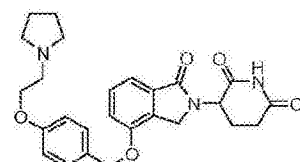
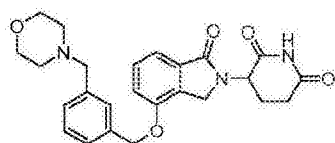
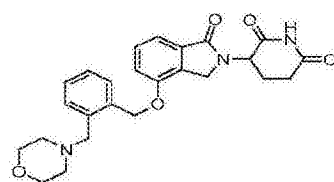
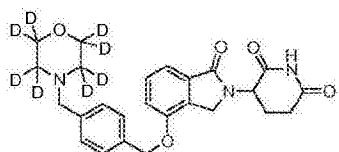
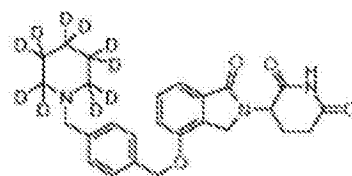
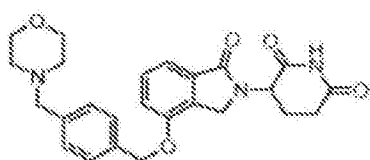
[0940] 在一种实施方式中， Y 为杂芳基。在另一种实施方式中， Y 为10元杂芳基。在另一种实施方式中， Y 为苯并[d]噻唑。在另一种实施方式中， Y 为苯并呋喃。在另一种实施方式中， Y 为喹啉。

[0941] 在其中 Y 为杂芳基的另一种实施方式中， R^3 为 $-(CH_2)_n-$ 杂环。在一种实施方式中，杂环为吗啉基、哌啶基或吡咯烷基。

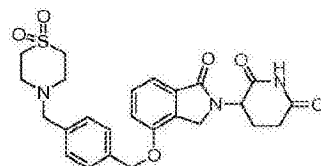
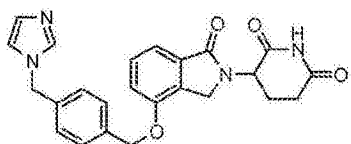
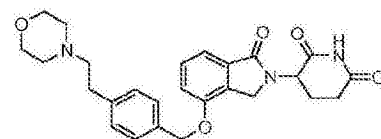
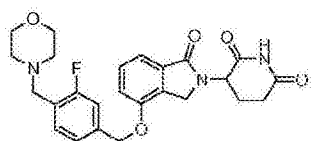
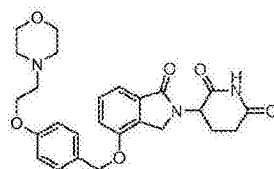
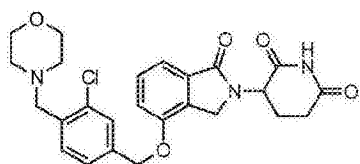
[0942] 在一种实施方式中， Y 为键。在其中 Y 为键的另一种实施方式中， R^3 为 $-(CH_2)_n-$ 杂环或 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基。

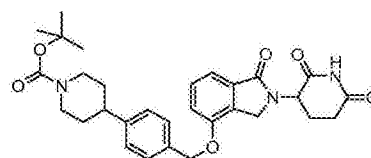
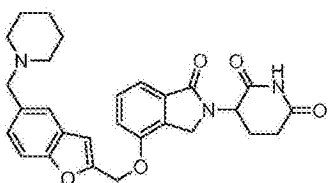
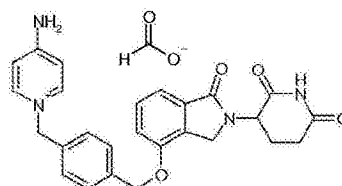
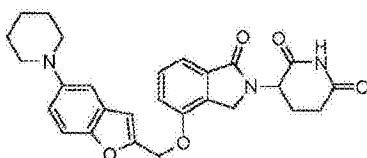
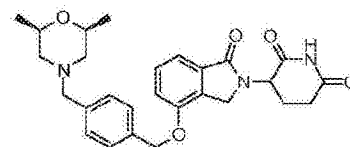
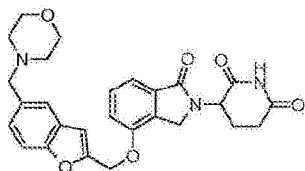
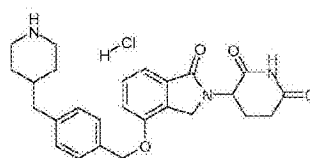
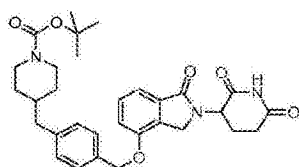
[0943] 在一种实施方式中，实例包括但不限于列举在下表W中的那些：

[0944] 表W

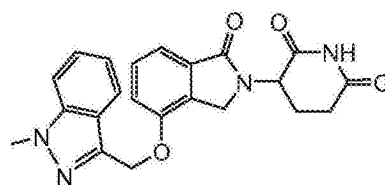
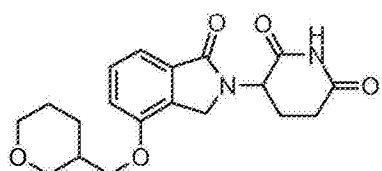
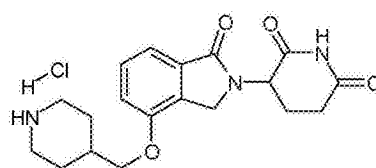
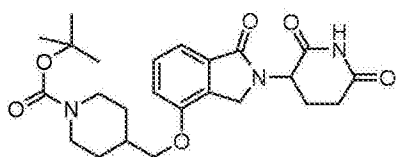
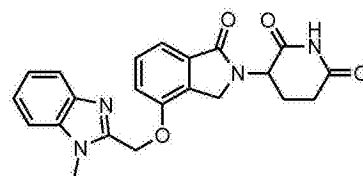
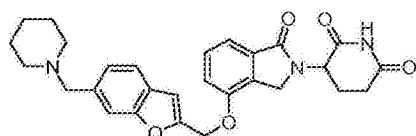
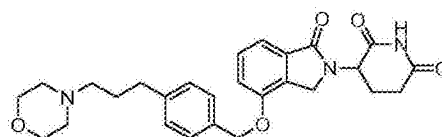
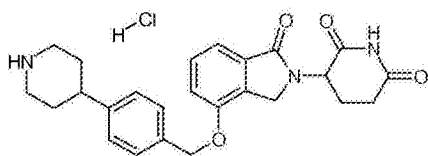


[0945]

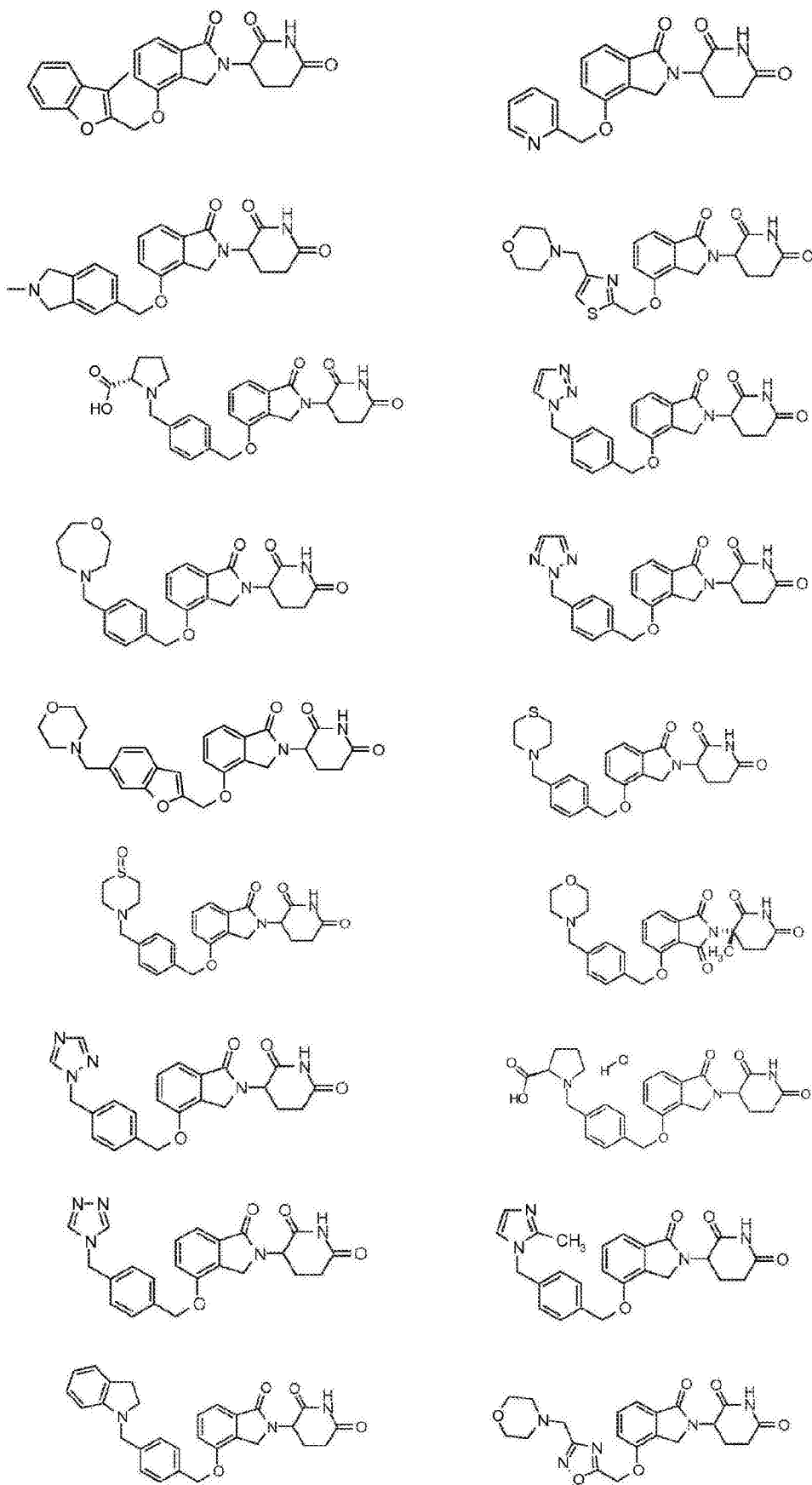


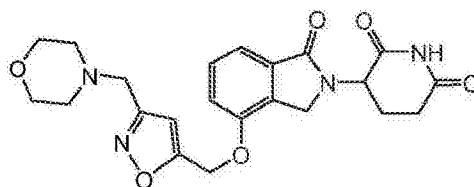
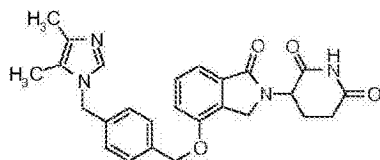
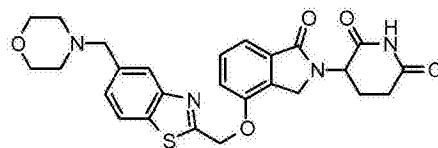
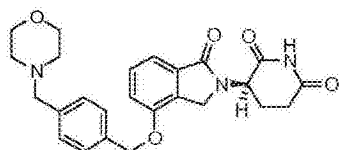
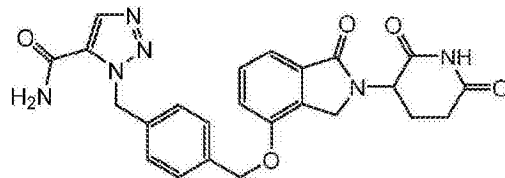
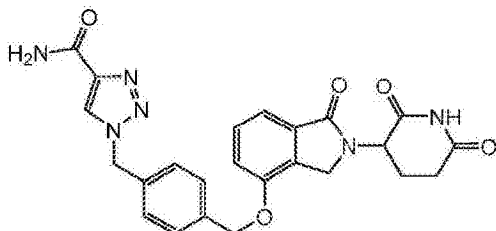
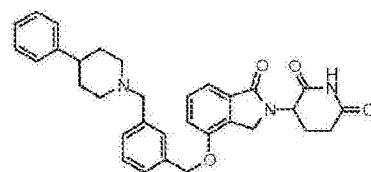
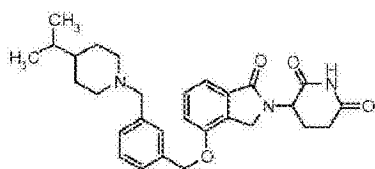


[0946]

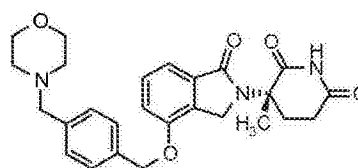
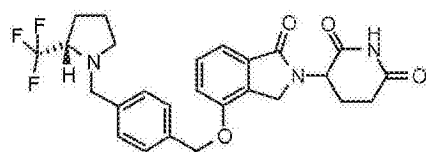
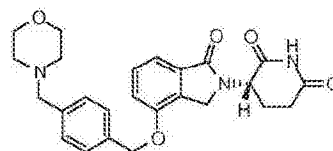
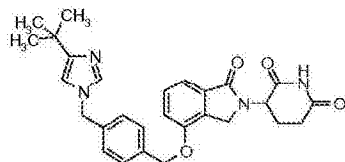
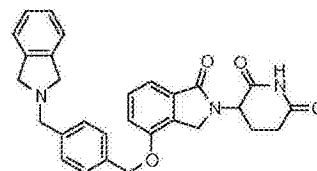
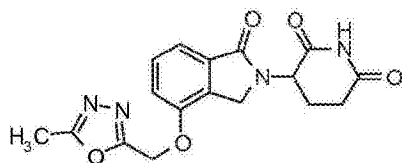
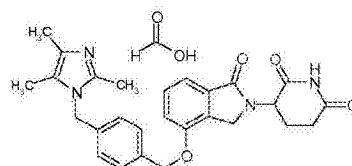
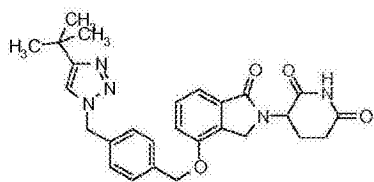


[0947]

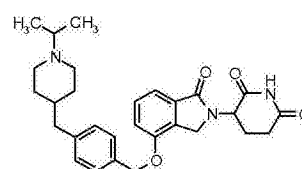
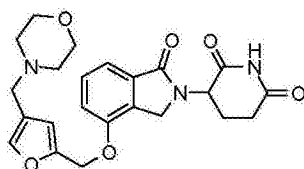
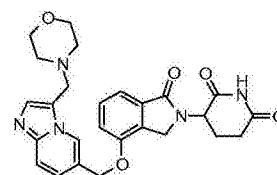
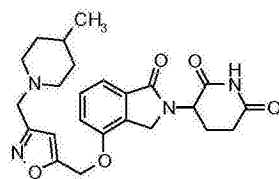
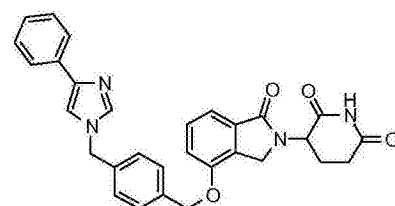
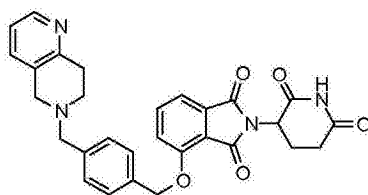
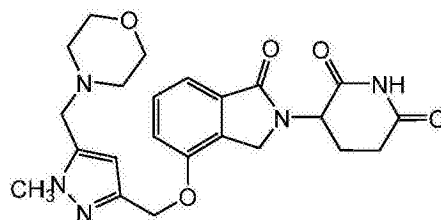
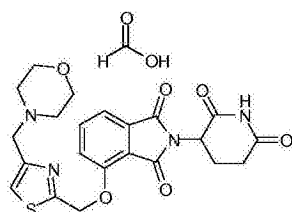
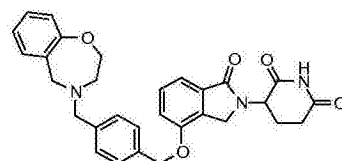
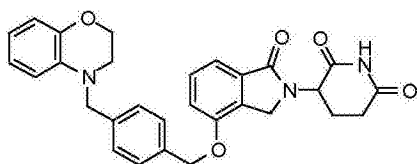
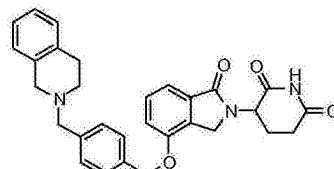
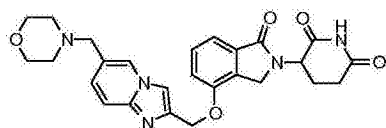
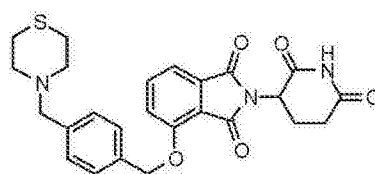
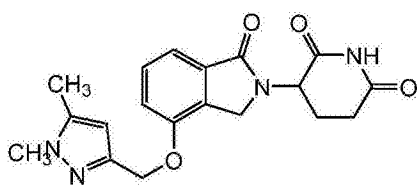




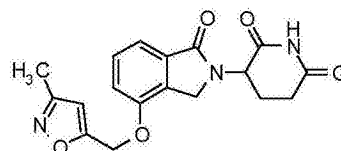
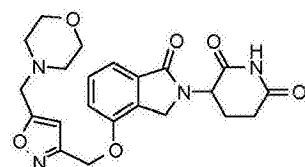
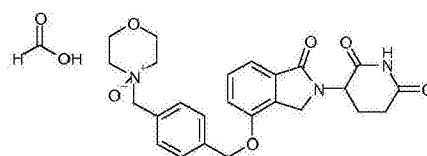
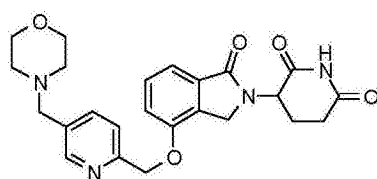
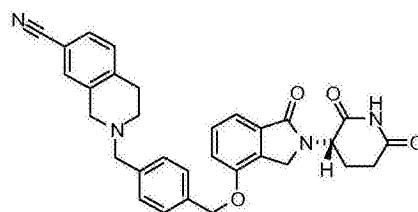
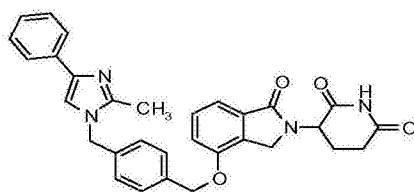
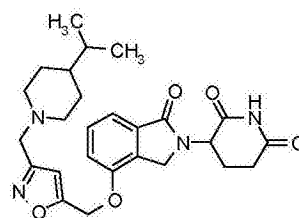
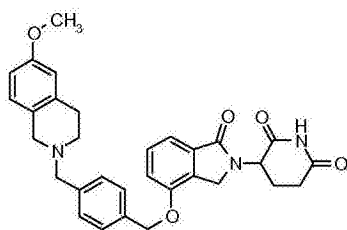
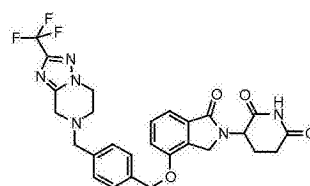
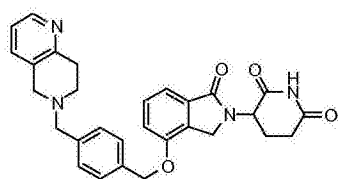
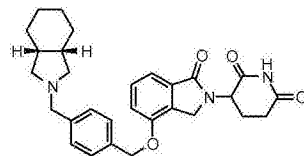
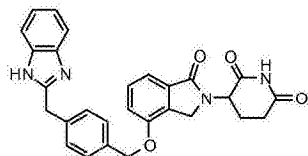
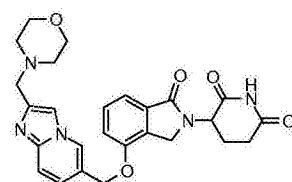
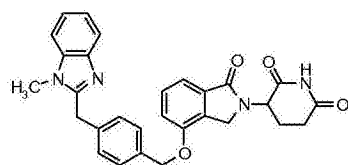
[0948]

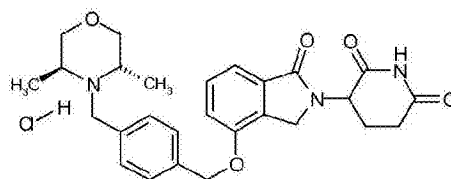
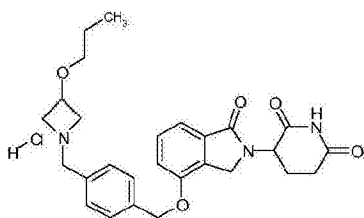
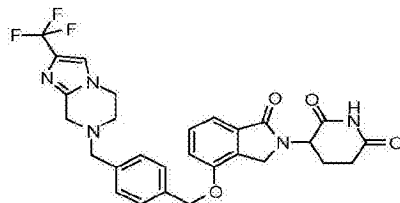
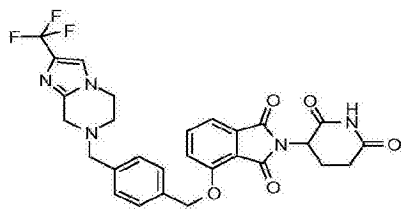
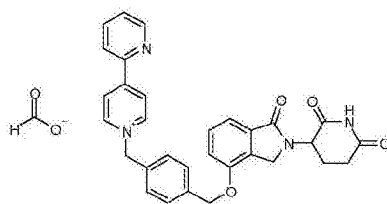
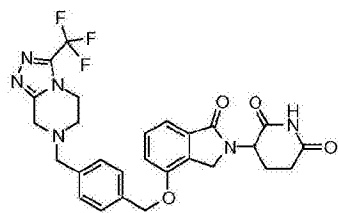


[0949]

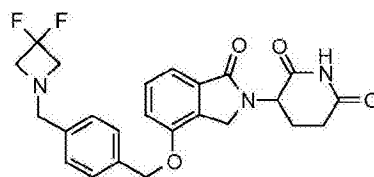
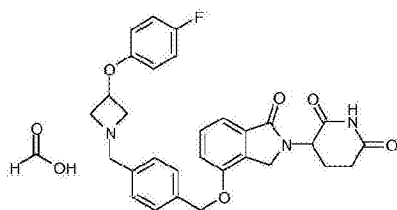
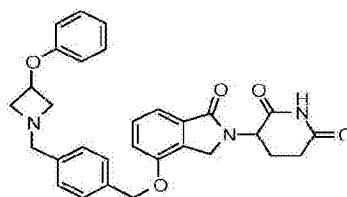
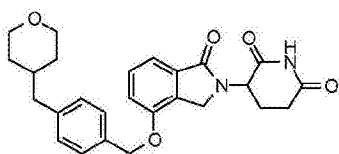
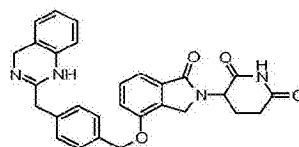
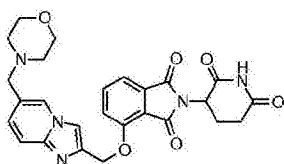
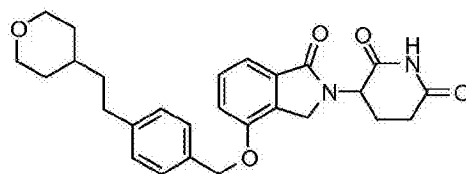
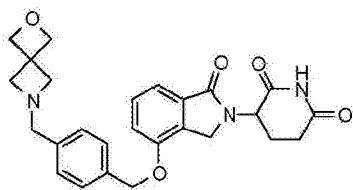


[0950]

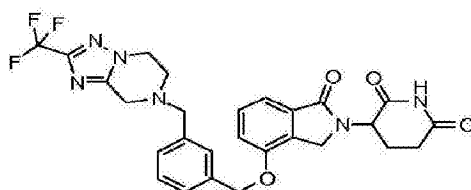
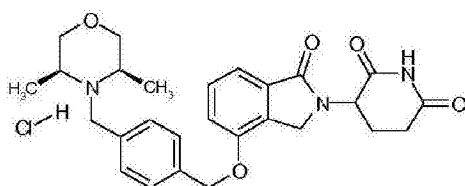
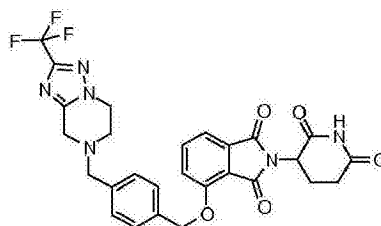
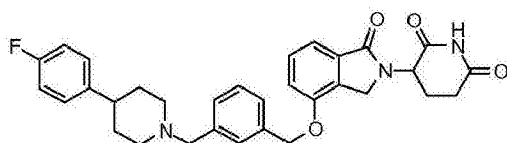
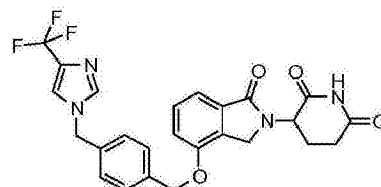
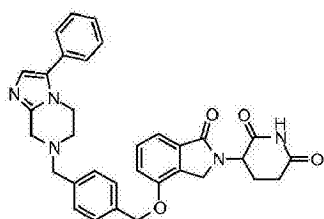
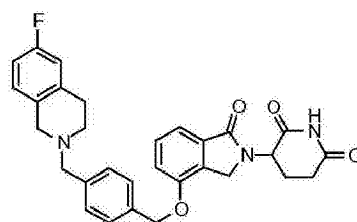
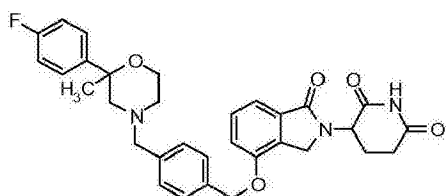
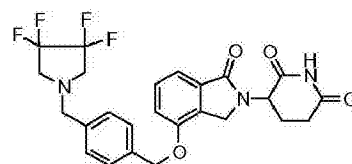
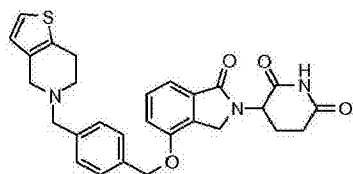
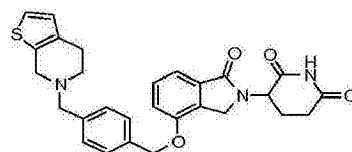
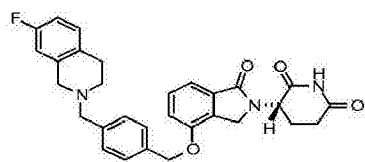
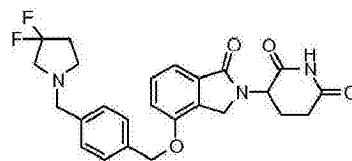
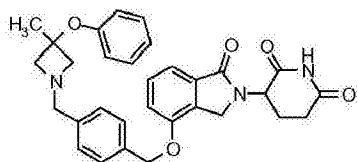


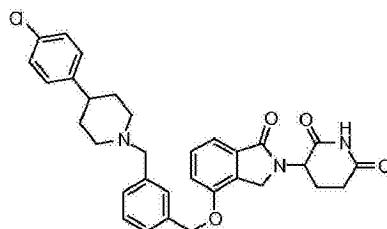
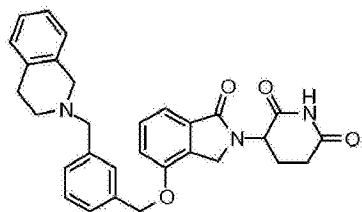
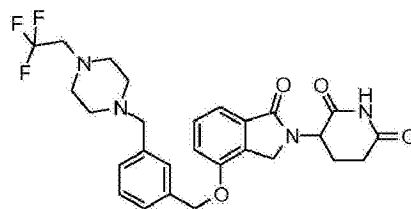
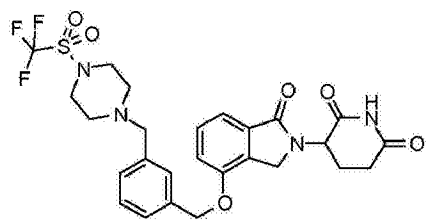


[0951]

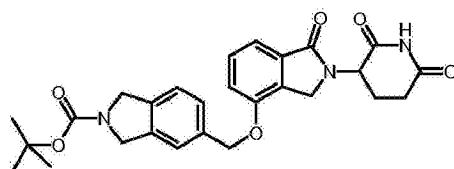
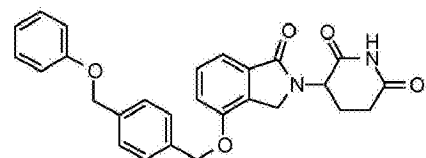
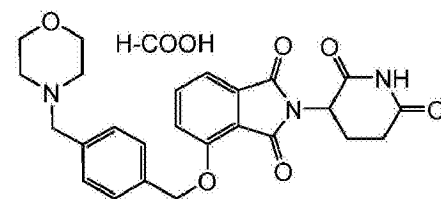
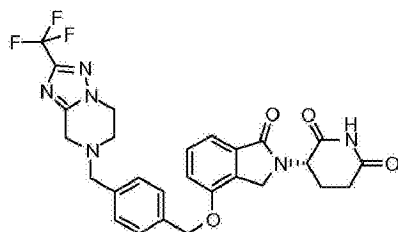
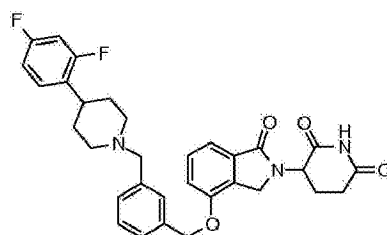
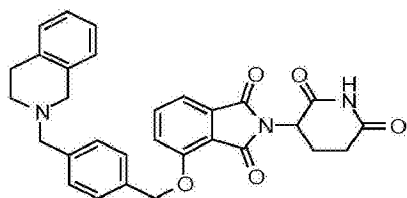


[0952]





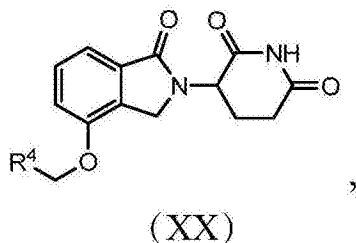
[0953]



[0954] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0955] 在另一种实施方式中,代表性的化合物具有式 (XX) :

[0956]



[0957] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

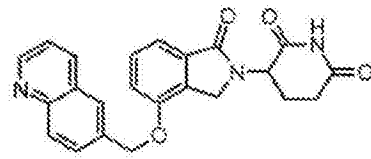
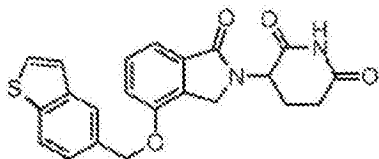
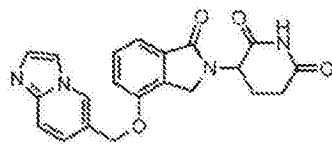
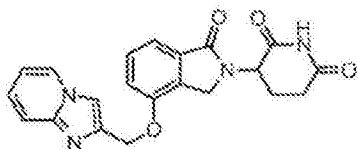
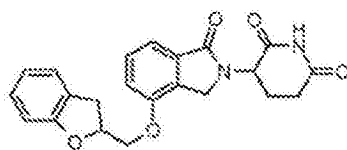
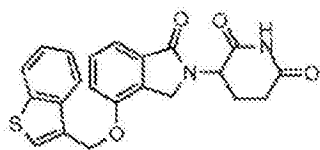
[0958] R^4 为未取代的9至10元双环,其为苯并噻唑、喹啉、异喹啉、蔡、2,3-二氢-1H-茚、苯并[d][1,2,3]三唑、咪唑并[1,2-a]吡啶、苯并呋喃、2,3-二氢苯并呋喃、苯并噻吩、苯并[d]

噁唑异吡啶啉或色满；附带条件是如果该双环为苯并呋喃或苯并噻吩，则该环不通过2-位连接至异吡啶啉环。

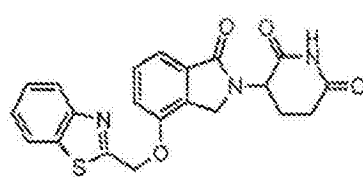
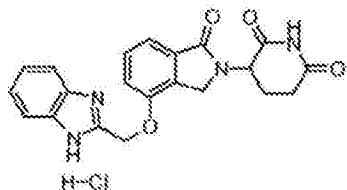
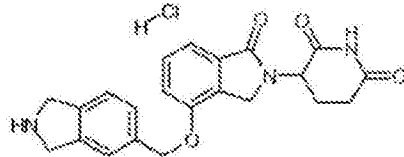
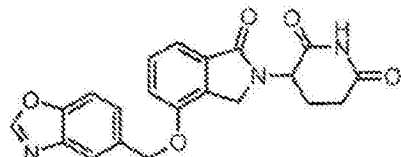
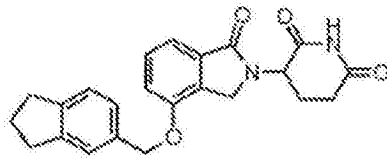
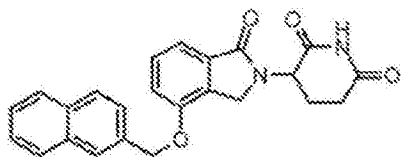
[0959] 在一种实施方式中， R^4 为苯并噻唑。在另一种实施方式中， R^4 为喹啉。在另一种实施方式中， R^4 为异喹啉。在另一种实施方式中， R^4 为萘。在另一种实施方式中， R^4 为2,3-二氢-1H-茚。在另一种实施方式中， R^4 为苯并[d][1,2,3]三唑。在另一种实施方式中， R^4 为咪唑并[1,2-a]吡啶。在另一种实施方式中， R^4 为苯并呋喃。在另一种实施方式中， R^4 为2,3-二氢苯并呋喃。在另一种实施方式中， R^4 为苯并噻吩。在另一种实施方式中， R^4 为苯并[d]噁唑异吡啶啉。在另一种实施方式中， R^4 为色满。

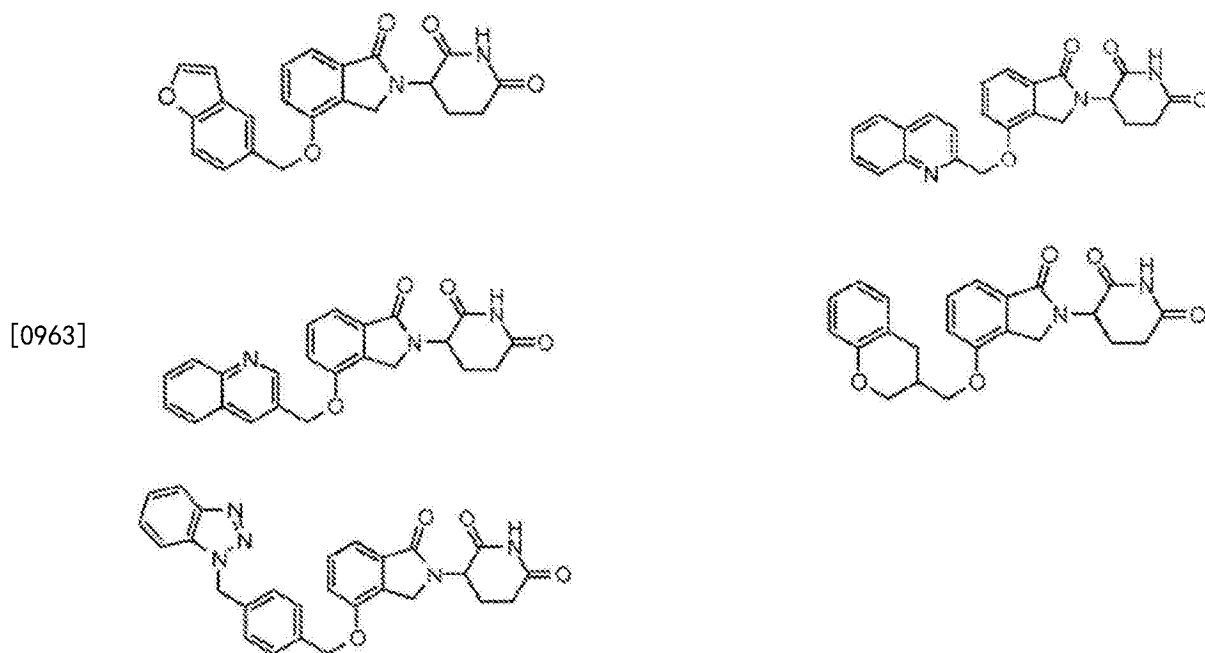
[0960] 在一种实施方式中，具体实例包括但不限于列举在下表X中的那些：

[0961] 表X



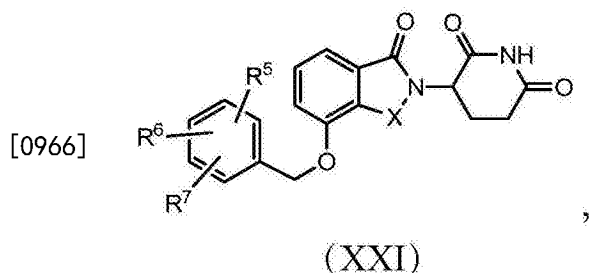
[0962]





[0964] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0965] 在另一种实施方式中,代表性的化合物具有式 (XXI) :



[0967] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

[0968] X为CH₂或C=O;

[0969] R⁵、R⁶和R⁷各自独立地为氢、卤素、硝基、氨基甲酰基、氨基、-SO₂R⁸、-CONR⁹R¹⁰、-(C₁-C₆) 烷基或-(C₁-C₆) 烷氧基,所述烷基或烷氧基可以任选地被一个或多个卤素、氨基、羟基或NR⁹R¹⁰取代;

[0970] R⁸为:任选地被(C₁-C₆) 烷基或(C₆-C₁₀) 芳基取代的(C₁-C₆) 烷基;任选地被(C₁-C₆) 烷基或(C₆-C₁₀) 芳基取代的氨基;或任选地被(C₁-C₆) 烷基或(C₆-C₁₀) 芳基取代的6至10元杂环;

[0971] R⁹和R¹⁰各自独立地为氢、6至10元芳基、-COO-(C₁-C₆) 烷基、-(C₀-C₆) 烷基-CHO、-(C₀-C₆) 烷基-COOH、-(C₀-C₆) 烷基-NR⁹R¹⁰、-(C₀-C₆) 烷基-(5至10元杂环)、-(C₁-C₆) 烷基-OH、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基或(C₃-C₆) 环烷基;或

[0972] R⁹和R¹⁰可以一起形成含有一个或多个杂原子的任选地取代的5至6元环;和

[0973] R⁹和R¹⁰各自独立地为氢或(C₁-C₆) 烷基;

[0974] 附带条件是R⁵-R⁷不能全部为氢;和

[0975] 附带条件是如果R⁵-R⁷之一为氢且R⁵-R⁷中剩余的两个均为氯,则该两个氯原子不能位于苯基环的3和4位。

[0976] 在一种实施方式中,R⁵为氢。在另一种实施方式中,R⁵为卤素。在另一种实施方式

中, R^5 为硝基。在另一种实施方式中, R^5 为氨基甲酰基。在另一种实施方式中, R^5 为氨基。在另一种实施方式中, R^5 为 $-SO_2R^8$ 。在另一种实施方式中, R^5 为 $-CONR^9R^{10}$ 。在另一种实施方式中, R^5 为任选地被一个或多个卤素、氨基、羟基或 NR^9R^{10} 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在另一种实施方式中, R^5 为任选地被一个或多个卤素、氨基、羟基或 NR^9R^{10} 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基。

[0977] 在一种实施方式中, R^6 为氢。在另一种实施方式中, R^6 为卤素。在另一种实施方式中, R^6 为硝基。在另一种实施方式中, R^6 为氨基甲酰基。在另一种实施方式中, R^6 为氨基。在另一种实施方式中, R^6 为 $-SO_2R^8$ 。在另一种实施方式中, R^6 为 $-CONR^9R^{10}$ 。在另一种实施方式中, R^6 为任选地被一个或多个卤素、氨基、羟基或 NR^9R^{10} 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在另一种实施方式中, R^6 为任选地被一个或多个卤素、氨基、羟基或 NR^9R^{10} 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基。

[0978] 在一种实施方式中, R^7 为氢。在另一种实施方式中, R^7 为卤素。在另一种实施方式中, R^7 为硝基。在另一种实施方式中, R^7 为氨基甲酰基。在另一种实施方式中, R^7 为氨基。在另一种实施方式中, R^7 为 $-SO_2R^8$ 。在另一种实施方式中, R^7 为 $-CONR^9R^{10}$ 。在另一种实施方式中, R^7 为任选地被一个或多个卤素、氨基、羟基或 NR^9R^{10} 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在另一种实施方式中, R^7 为任选地被一个或多个卤素、氨基、羟基或 NR^9R^{10} 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基。

[0979] 在一种实施方式中, R^8 为任选地被 (C_1-C_6) 烷基或 (C_6-C_{10}) 芳基取代的 (C_1-C_6) 烷基。在另一种实施方式中, R^8 为任选地被 (C_1-C_6) 烷基或 (C_6-C_{10}) 芳基取代的氨基。在另一种实施方式中, R^8 为任选地被 (C_1-C_6) 烷基或 (C_6-C_{10}) 芳基取代的 6 至 10 元杂环。

[0980] 在一种实施方式中, R^9 为氢。在另一种实施方式中, R^9 为 6 至 10 元芳基。在另一种实施方式中, R^9 为 $-COO-(C_1-C_6)$ 烷基。在另一种实施方式中, R^9 为 $-(C_0-C_6)$ 烷基-CHO。在另一种实施方式中, R^9 为 $-(C_0-C_6)$ 烷基-COOH。在另一种实施方式中, R^9 为 $-(C_0-C_6)$ 烷基- $NR^9R^{10'}$ 。在另一种实施方式中, R^9 为 $-(C_0-C_6)$ 烷基- (5 至 10 元杂环)。在另一种实施方式中, R^9 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基-OH。在另一种实施方式中, R^9 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- (C_1-C_6) 烷基。在另一种实施方式中, R^9 为 (C_1-C_6) 烷基。在另一种实施方式中, R^9 为 (C_3-C_6) 环烷基。

[0981] 在一种实施方式中, R^{10} 为氢。在另一种实施方式中, R^{10} 为 6 至 10 元芳基。在另一种实施方式中, R^{10} 为 $-COO-(C_1-C_6)$ 烷基。在另一种实施方式中, R^{10} 为 $-(C_0-C_6)$ 烷基-CHO。在另一种实施方式中, R^{10} 为 $-(C_0-C_6)$ 烷基-COOH。在另一种实施方式中, R^{10} 为 $-(C_0-C_6)$ 烷基- $NR^9R^{10'}$ 。在另一种实施方式中, R^{10} 为 $-(C_0-C_6)$ 烷基- (5 至 10 元杂环)。在另一种实施方式中, R^{10} 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基-OH。在另一种实施方式中, R^{10} 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- (C_1-C_6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{10} 为 (C_1-C_6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{10} 为 (C_3-C_6) 环烷基。

[0982] 在一种实施方式中, R^9 和 R^{10} 一起形成 5 至 6 元环。在一种实施方式中, 所述环含有一个或多个杂原子。在一种实施方式中, 所述杂原子选自 N、S 和 O。

[0983] 在一种实施方式中, R^9 为氢。在另一种实施方式中, R^9 为 (C_1-C_6) 烷基。

[0984] 在一种实施方式中, $R^{10'}$ 为氢。在另一种实施方式中, $R^{10'}$ 为 (C_1-C_6) 烷基。

[0985] 在某些实施方式中, 本文提供了由 R^5-R^{10} 和 $R^9-R^{10'}$ 的任意组合产生的化合物。

[0986] 在一种实施方式中, R^5-R^7 之一为氢且 R^5-R^7 中剩余的两个为卤素。在一种实施方式中, R^5-R^7 之一为氢且 R^5-R^7 中剩余的两个为 (C_1-C_6) 烷氧基。在一种实施方式中, R^5-R^7 之一为氢且 R^5-R^7 中剩余的两个为 (C_1-C_6) 烷基。在一种实施方式中, R^5 为氢、 R^6 为卤素且 R^7 为 (C_1-C_6) 烷氧基。

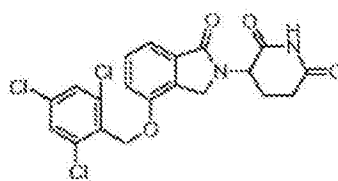
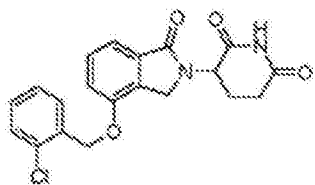
[0987] 在一种实施方式中, R^5-R^7 中两个为氢且 R^5-R^7 中剩余的一个为卤素。在一种实施方式中,

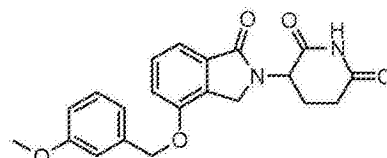
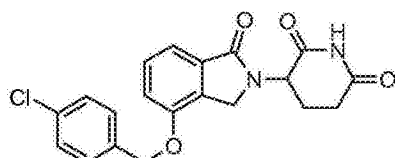
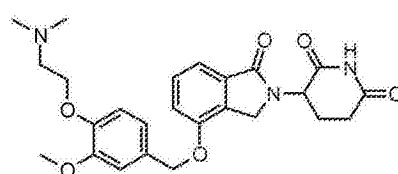
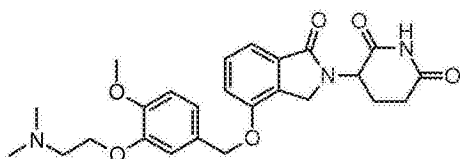
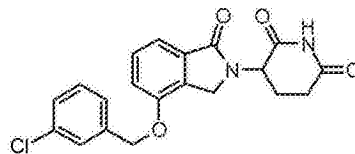
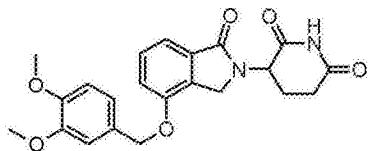
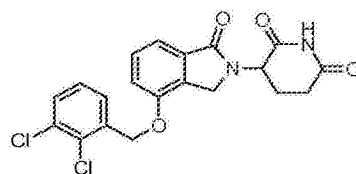
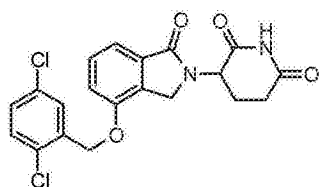
式中, R^5-R^7 中两个为氢且 R^5-R^7 中剩余的一个为 (C_1-C_6) 烷氧基。在一种实施方式中, R^5-R^7 中两个为氢且 R^5-R^7 中剩余的一个为 (C_1-C_6) 烷基。

[0988] 在一种实施方式中, 具体实例包括但不限于列举在下表Y中的那些:

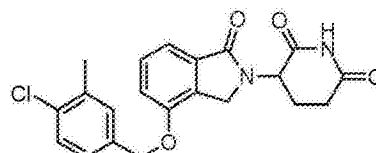
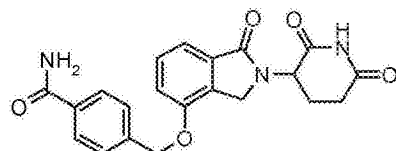
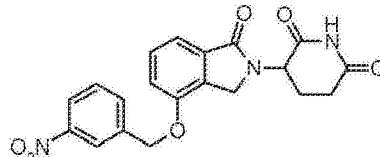
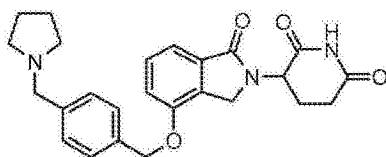
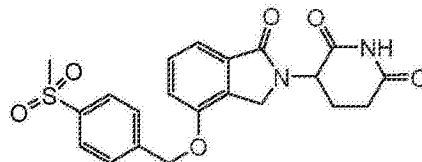
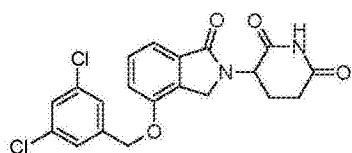
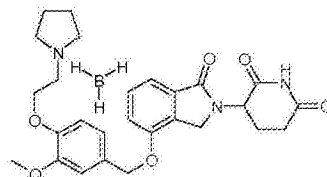
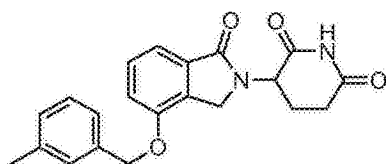
[0989] 表Y

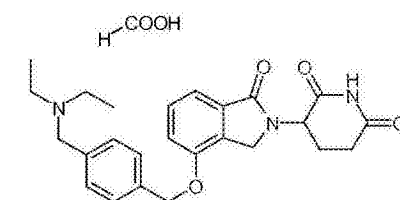
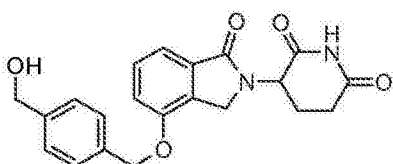
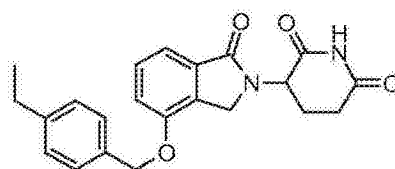
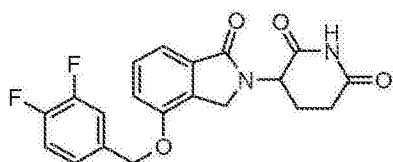
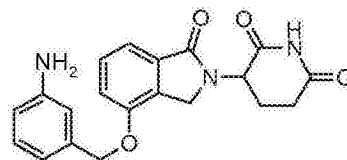
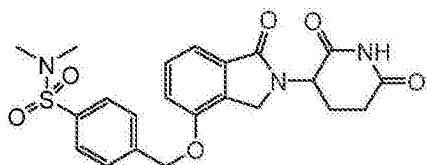
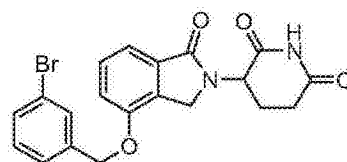
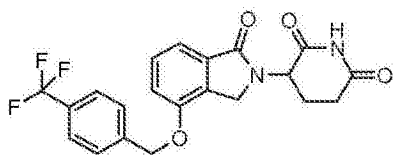
[0990]



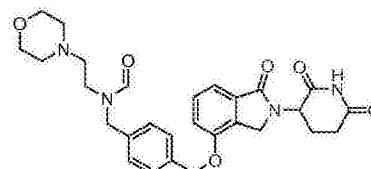
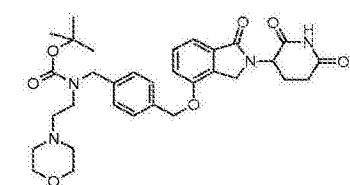
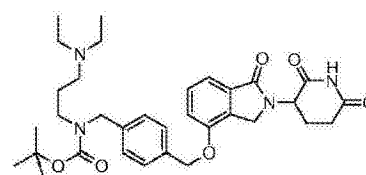
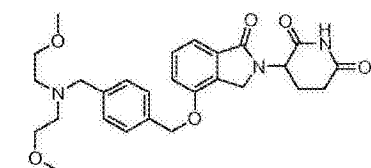
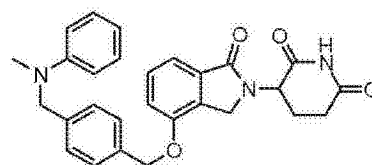
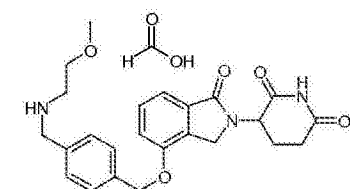
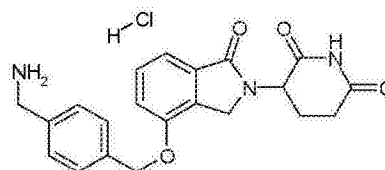
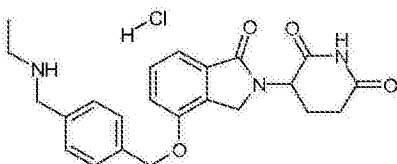


[0991]

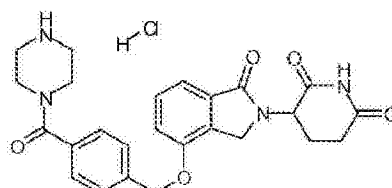
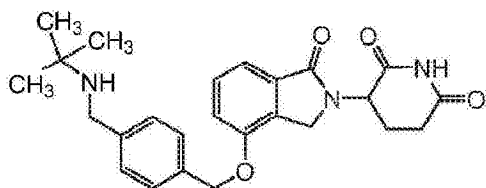
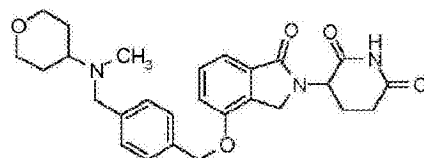
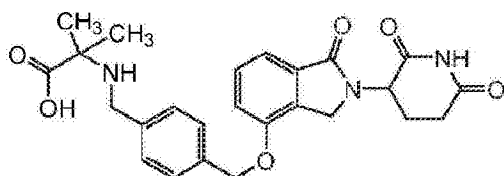
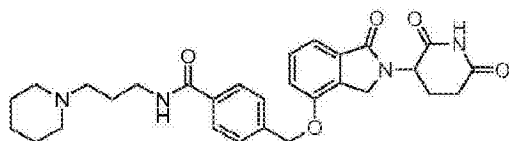
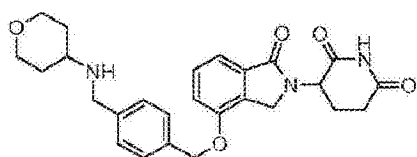
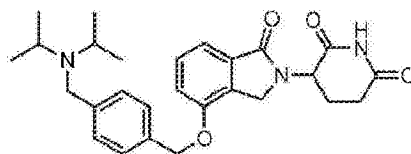
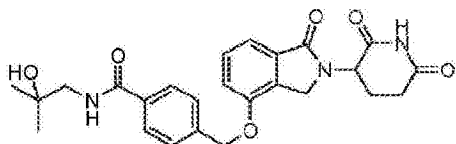
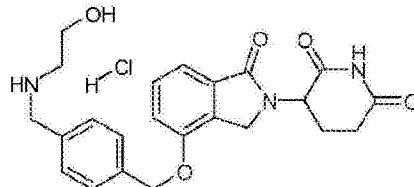
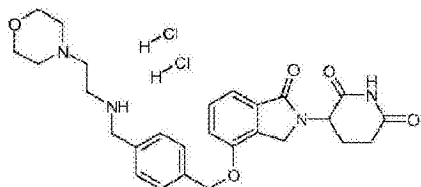
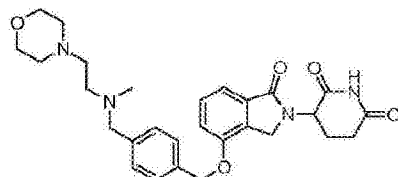
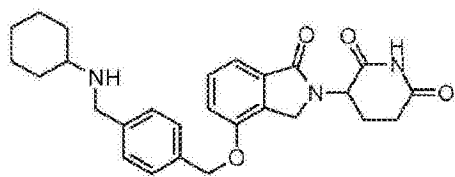
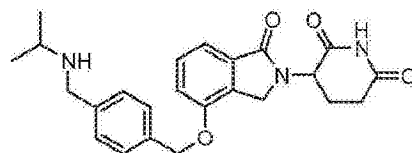
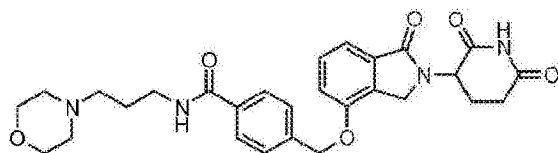
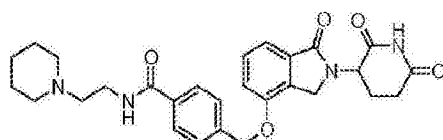
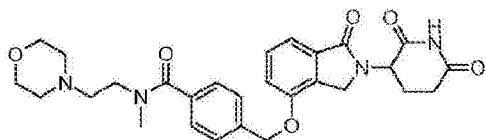


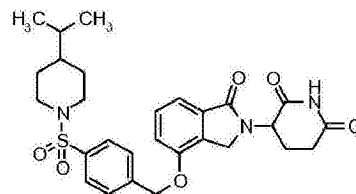
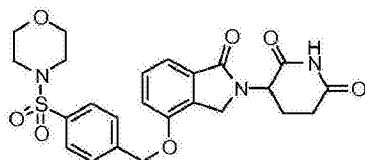


[0992]

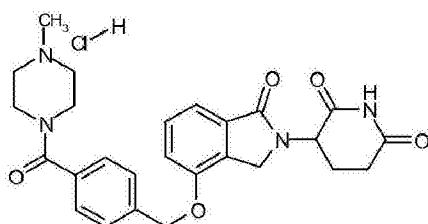
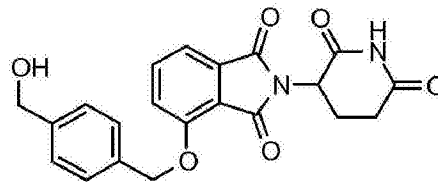
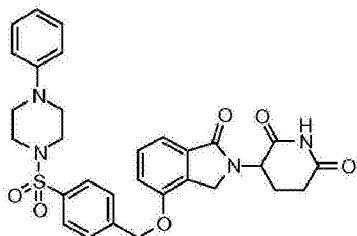


[0993]





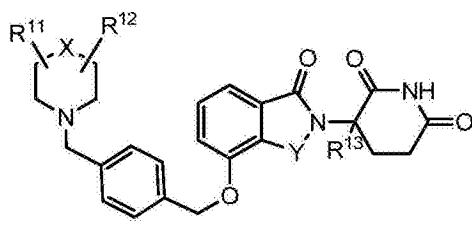
[0994]



[0995] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0996] 在另一种实施方式中,代表性的化合物具有式 (XXII) :

[0997]



(XXII)

[0998] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中:

[0999] X为N或C;

[1000] Y为CH₂或C=O;

[1001] R¹¹和R¹²各自独立地为氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₆)环烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-(C₆-C₁₀)芳基、-C(=O)(C₁-C₆)烷基、-C(=O)(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)(C₆-C₁₀)芳基、-C(=O)(C₁-C₆)烷基、卤素、羟基、氧代基、3至10元杂环、6至10元杂芳基、-NHC(=O)(C₁-C₆)烷基、-(CH₂)_n-苯基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₃-C₆)环烷基、-SO₂(C₆-C₁₀)芳基或-NR¹⁴R¹⁵,其中每个基团的烷基、芳基或杂芳基部分可以任选地被一个或多个卤素、羟基或-(C₁-C₆)烷氧基取代;

[1002] R¹³为氢或-(C₁-C₆)烷基;[1003] R¹⁴和R¹⁵各自独立地为氢或-(C₁-C₆)烷基;和

[1004] n为0、1、2或3。

[1005] 在一种实施方式中,X为N。在另一种实施方式中,X为C。

[1006] 在一种实施方式中,Y为CH₂。在另一种实施方式中,Y为C=O。

[1007] 在一种实施方式中,R¹¹为氢。在另一种实施方式中,R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一种实施方式中,R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₆)环烷基。在另一种实施方式中,R¹¹为-(C₁-C₆)烷氧基

基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-(C6-C10) 芳基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-CO (C1-C6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-CO (C3-C6) 环烷基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-CO (C6-C10) 芳基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-COO (C1-C6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{11} 为卤素。在另一种实施方式中, R^{11} 为羟基。在另一种实施方式中, R^{11} 为氧代基。在另一种实施方式中, R^{11} 为3至10元杂环。在另一种实施方式中, R^{11} 为6至10元杂芳基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-NHCO (C1-C6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-(CH₂)_n-苯基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-SO² (C1-C6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-SO² (C3-C6) 环烷基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-SO₂ (C6-C10) 芳基。在另一种实施方式中, R^{11} 为-NR¹⁴R¹⁵。在另一种实施方式中, R^{11} 的烷基、芳基或杂芳基部分被一个或多个卤素、羟基和/或-(C1-C6) 烷氧基取代。

[1008] 在一种实施方式中, R^{12} 为氢。在另一种实施方式中, R^{12} 为-(C1-C6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-(C1-C6) 烷基-(C3-C6) 环烷基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-(C1-C6) 烷氧基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-(C6-C10) 芳基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-CO (C1-C6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-CO (C3-C6) 环烷基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-CO (C6-C10) 芳基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-COO (C1-C6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{12} 为卤素。在另一种实施方式中, R^{12} 为羟基。在另一种实施方式中, R^{12} 为氧代基。在另一种实施方式中, R^{12} 为3至10元杂环。在另一种实施方式中, R^{12} 为6至10元杂芳基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-NHCO (C1-C6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-(CH₂)_n-苯基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-SO₂ (C1-C6) 烷基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-SO₂ (C3-C6) 环烷基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-SO₂ (C6-C10) 芳基。在另一种实施方式中, R^{12} 为-NR¹⁴R¹⁵。在另一种实施方式中, R^{12} 的烷基、芳基或杂芳基部分被一个或多个卤素、羟基和/或-(C1-C6) 烷氧基取代。

[1009] 在一种实施方式中, R^{13} 为氢。在另一种实施方式中, R^{13} 为-(C1-C6) 烷基。

[1010] 在一种实施方式中, R^{14} 为氢。在另一种实施方式中, R^{14} 为-(C1-C6) 烷基。

[1011] 在一种实施方式中, R^{15} 为氢。在另一种实施方式中, R^{15} 为-(C1-C6) 烷基。

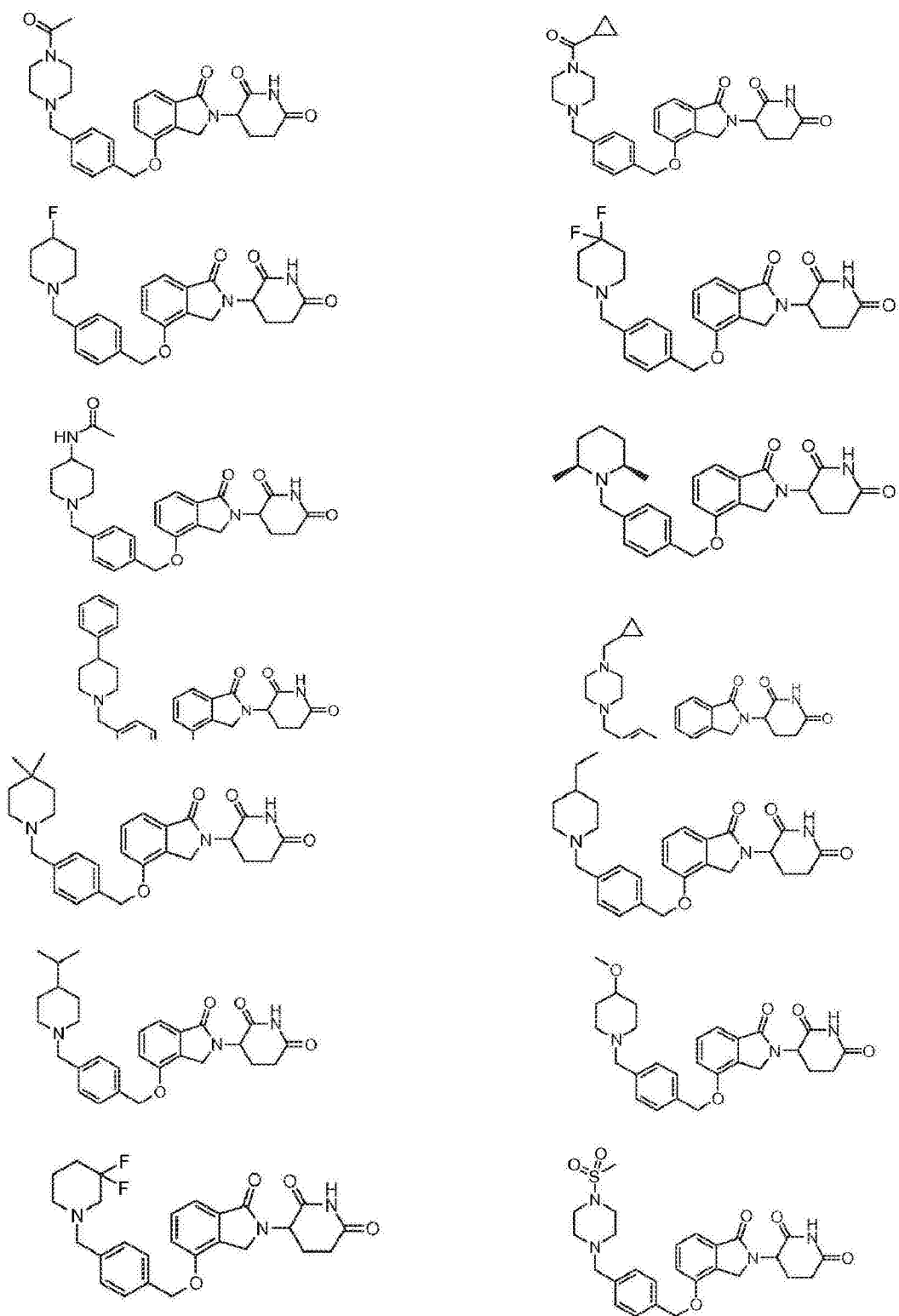
[1012] 在一种实施方式中, n 为0。在另一种实施方式中, n 为1。在另一种实施方式中, n 为2。在另一种实施方式中, n 为3。

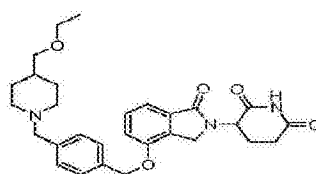
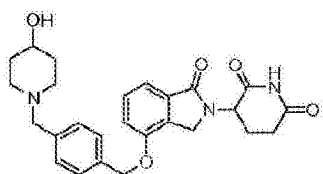
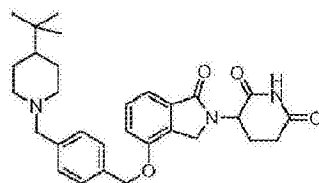
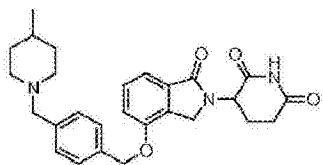
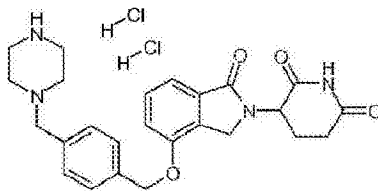
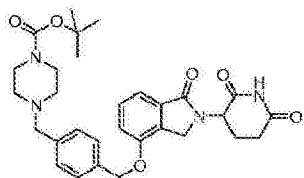
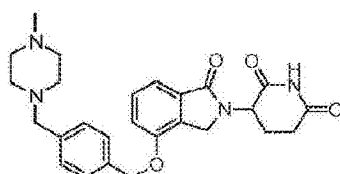
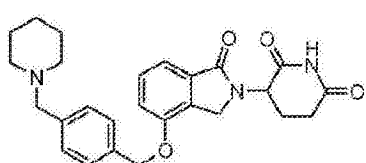
[1013] 在一种实施方式中, 本文提供了如以上所定义的X、Y、 R^{11} - R^{15} 和 n 的任意组合所产生的化合物。

[1014] 在一种实施方式中, 具体实例包括但不限于列举在下表Z中的那些:

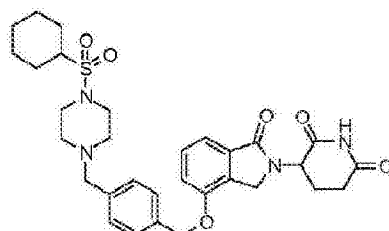
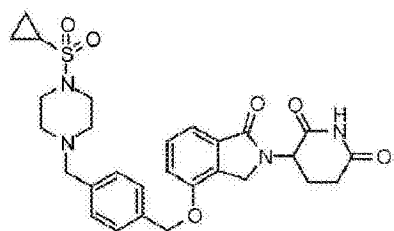
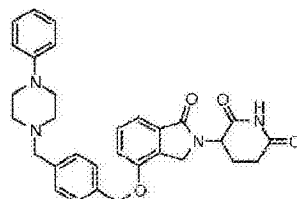
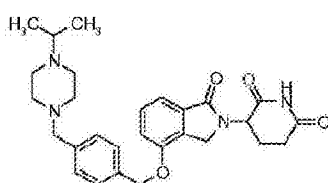
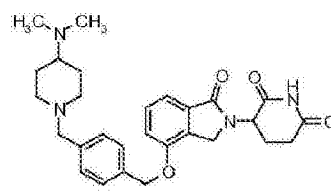
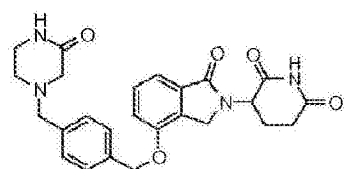
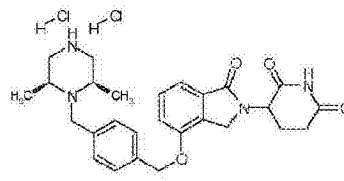
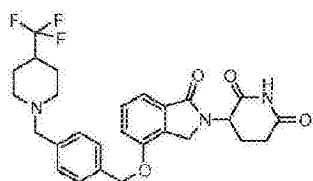
[1015] 表Z

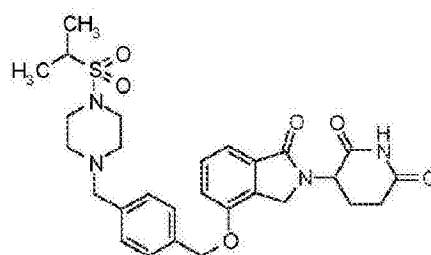
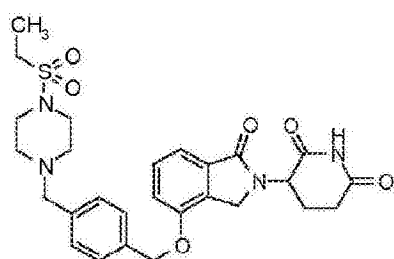
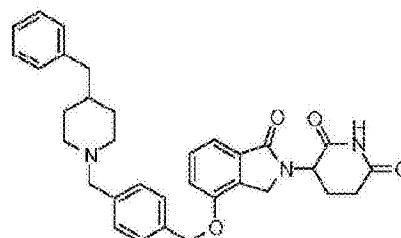
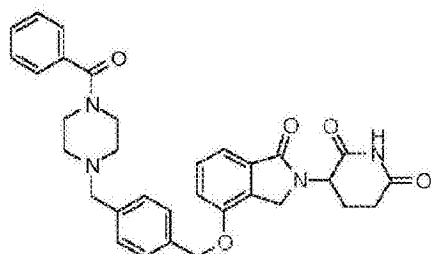
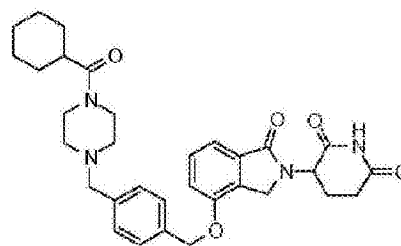
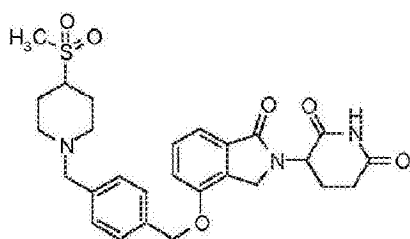
[1016]



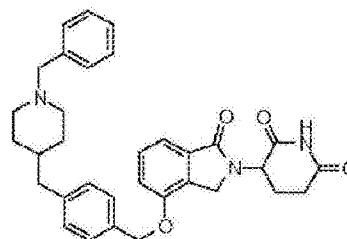
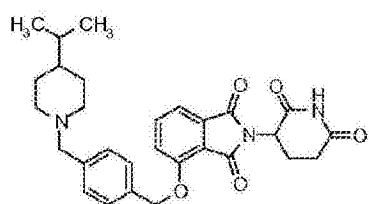
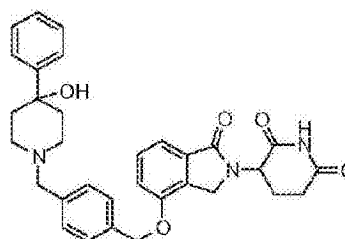
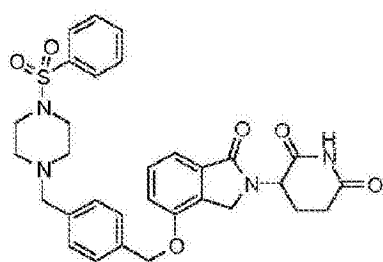
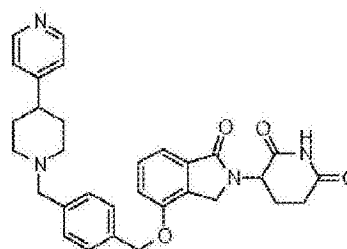
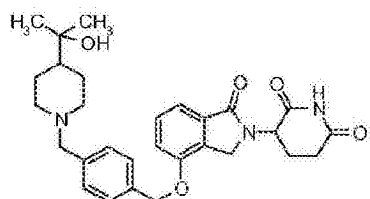


[1017]

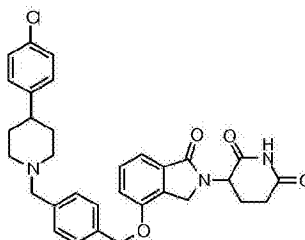
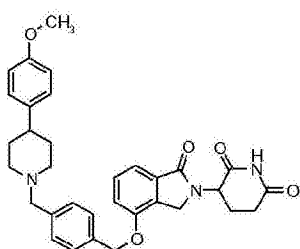
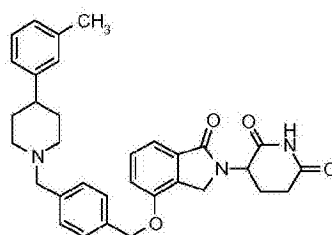
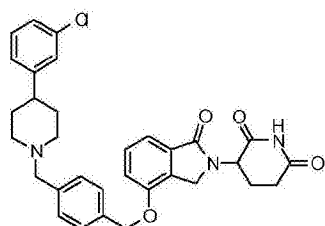
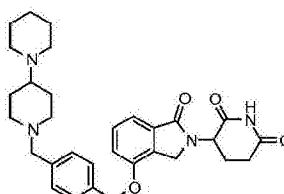
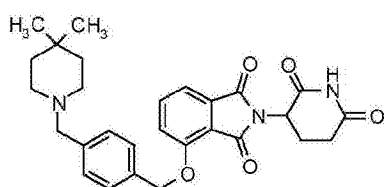
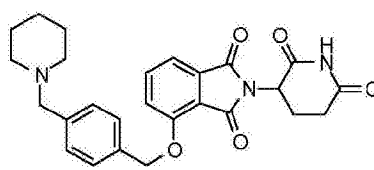
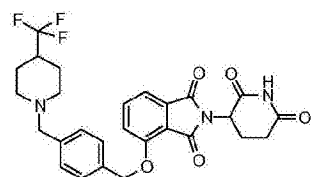
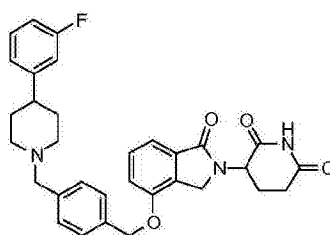
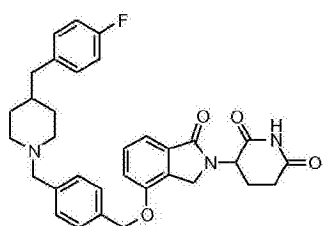
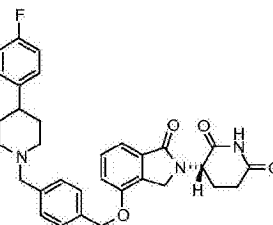
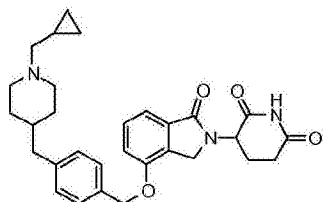
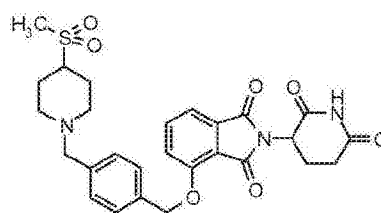
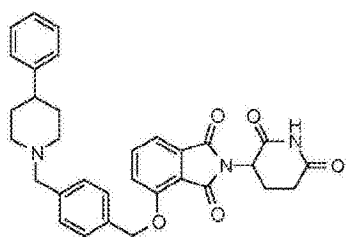




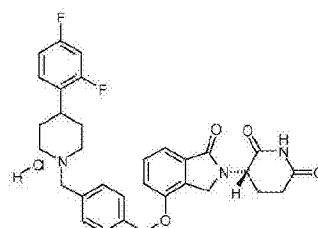
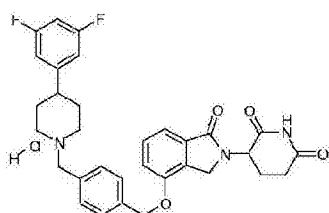
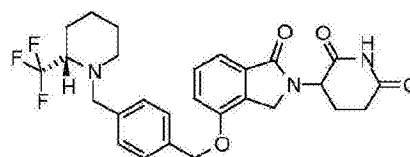
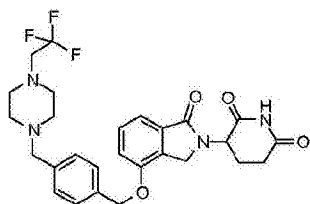
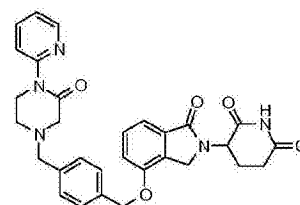
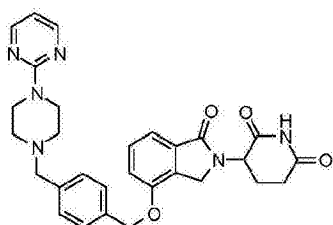
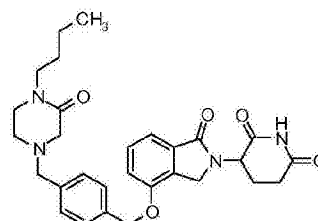
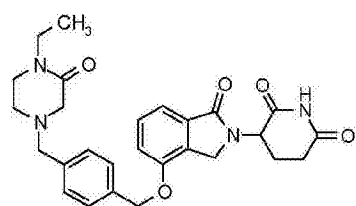
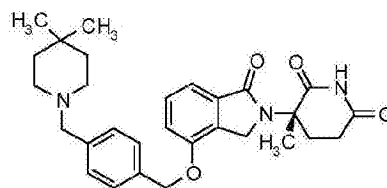
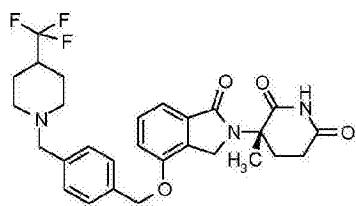
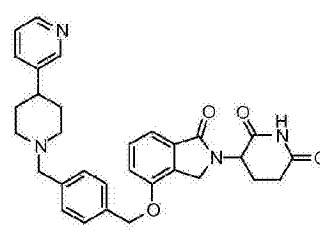
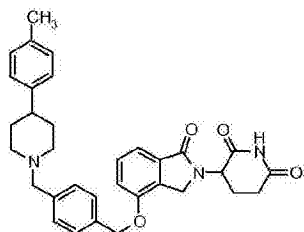
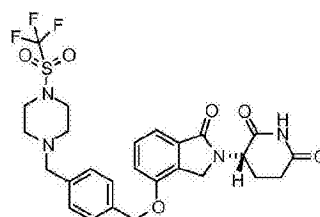
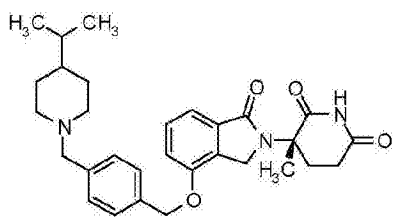
[1018]



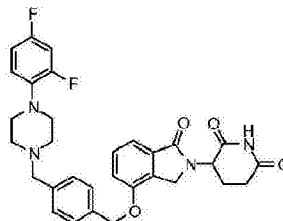
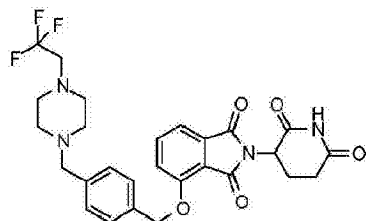
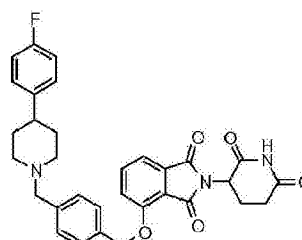
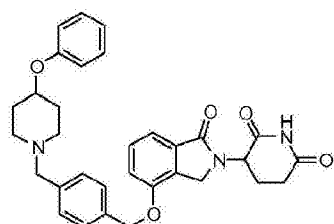
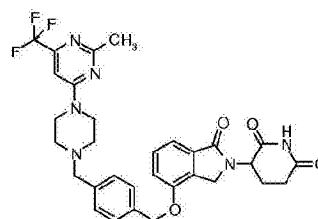
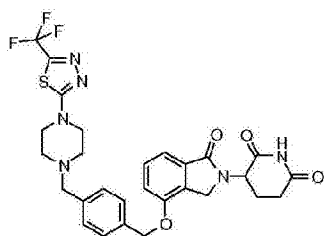
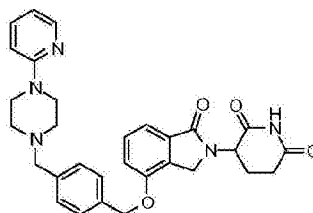
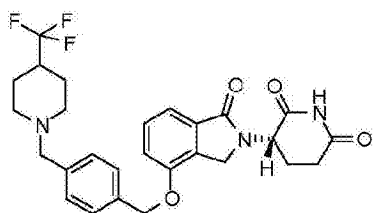
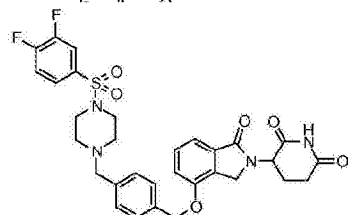
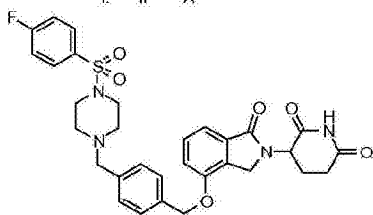
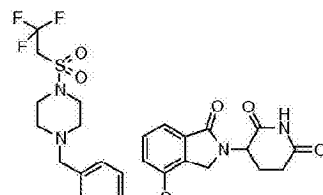
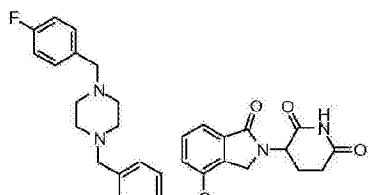
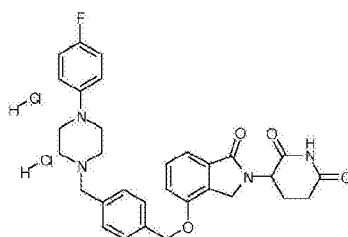
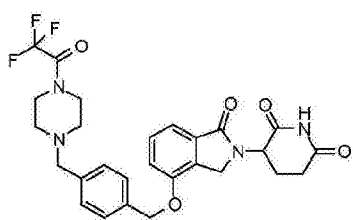
[1019]



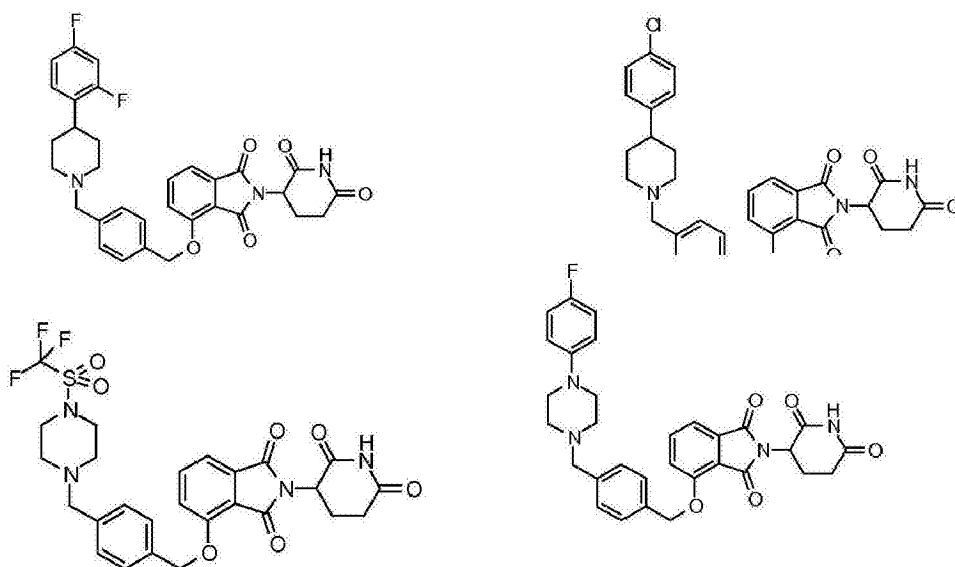
[1020]



[1021]



[1022]

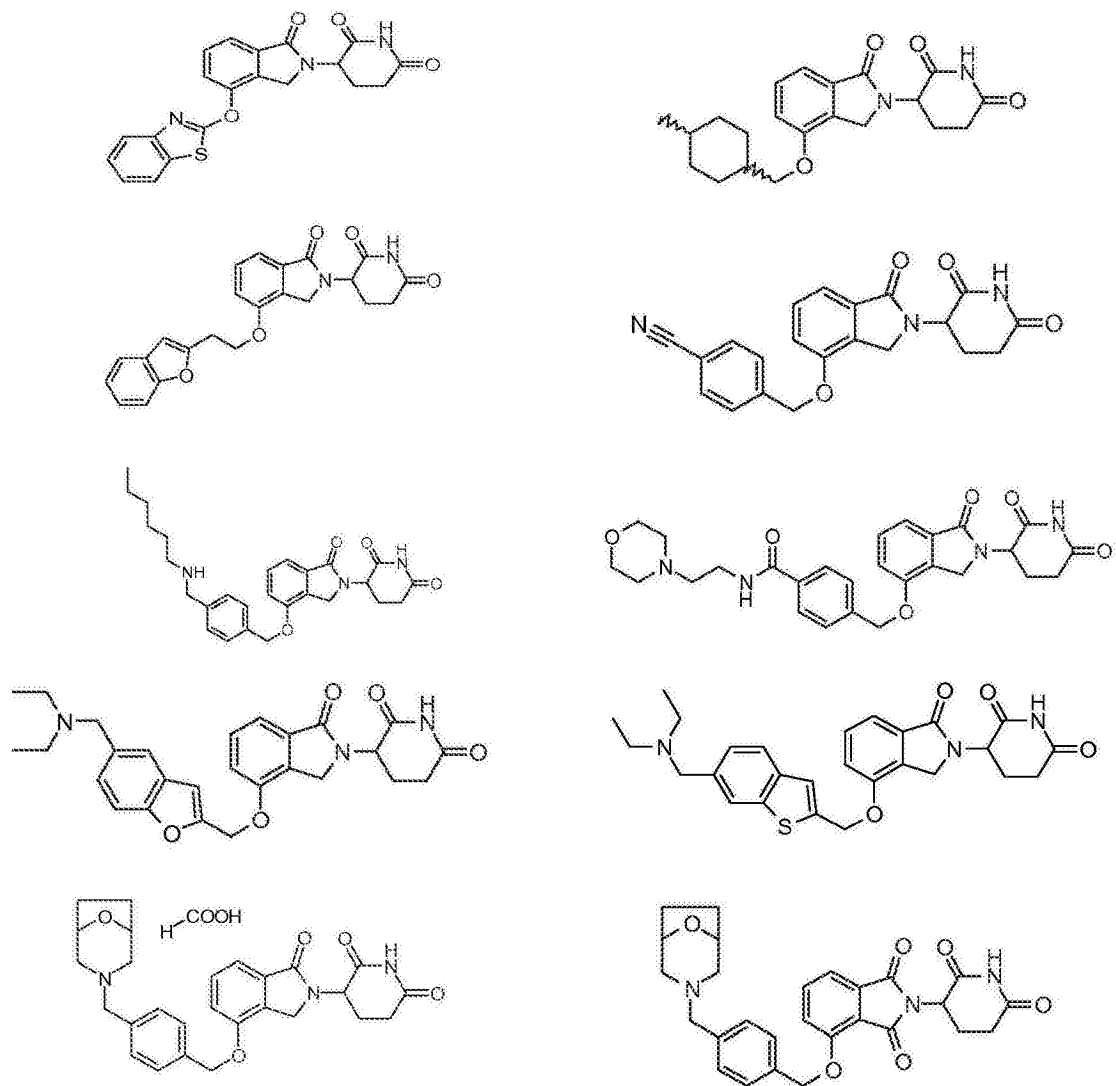


[1023] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

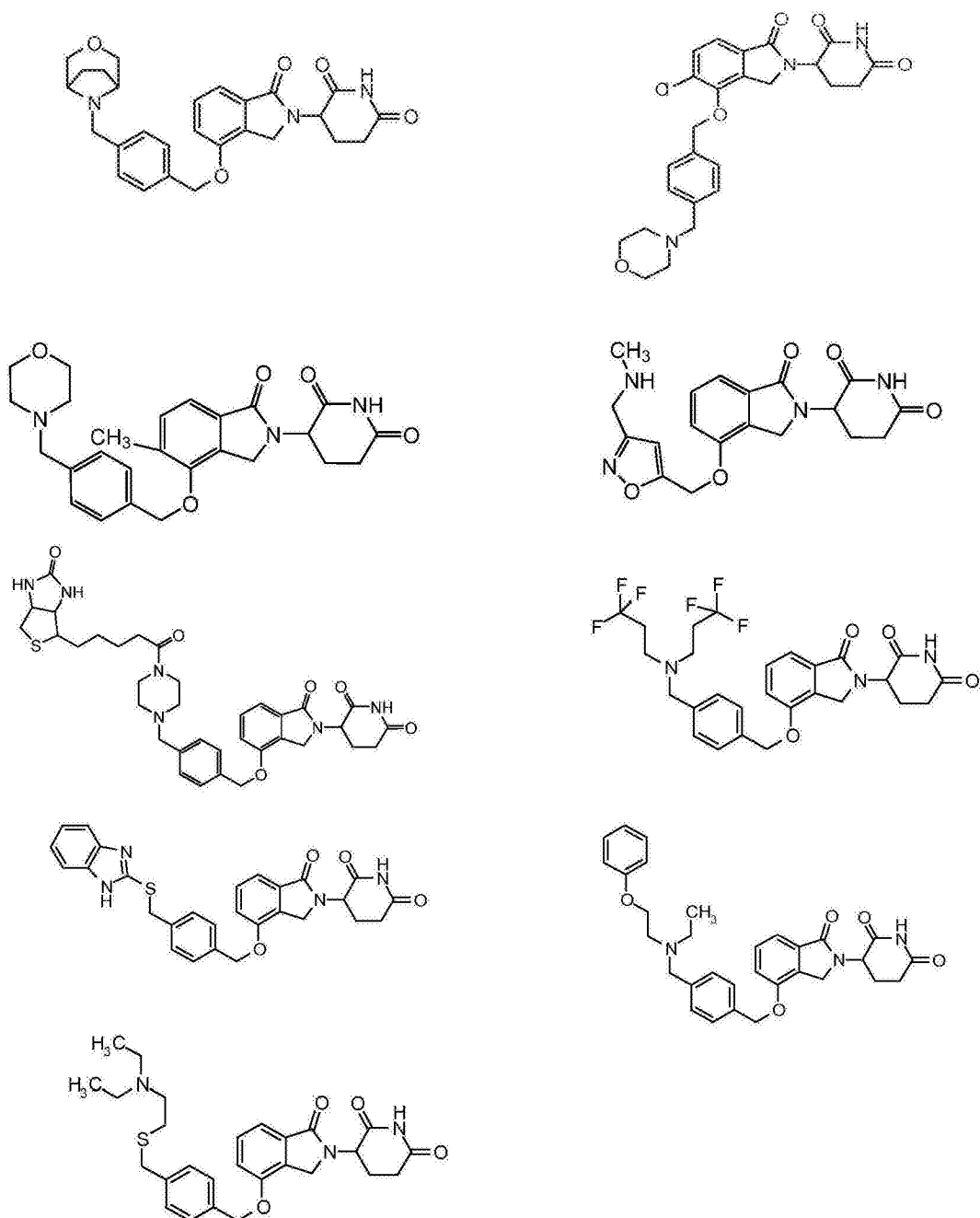
[1024] 在另一种实施方式中,代表性的化合物为列举在下表AA中的那些:

[1025] 表AA

[1026]



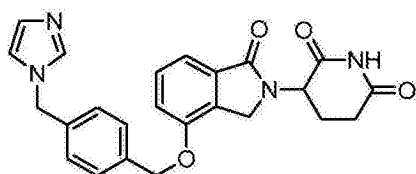
[1027]



[1028] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[1029] 在一种实施方式中,所述免疫调节化合物为:

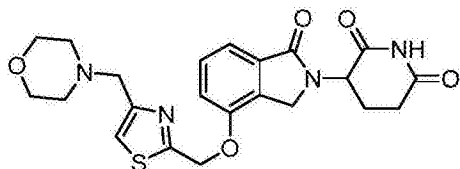
[1030]



[1031] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[1032] 在一种实施方式中,所述免疫调节化合物为:

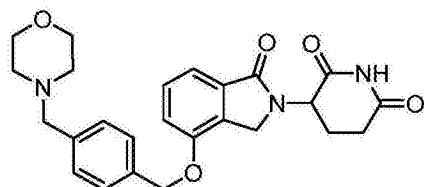
[1033]



[1034] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[1035] 在一种实施方式中,所述免疫调节化合物为:

[1036]



[1037] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。

[1038] 描述的所有化合物可以商购到或根据本文公开的专利或专利公开制备。此外,光学异构纯的化合物可以不对称合成或使用已知的拆分剂或手性柱以及其它标准的合成有机化学技术拆分。

[1039] 应注意,如果在描绘的结构和该结构的名称之间存在矛盾,则更多以描绘的结构为准。此外,如果结构或结构的一部分的立体化学未以例如粗线或虚线表示,则结构或结构的一部分应解释为包括其所有立体异构体。

[1040] 说明性的 IMiD[®] 免疫调节药物包括但不限于,来那度胺(REVLIMID[®])、泊马度胺(Actimid[™]; POMALYST[®])、(S)-3-(4-(4-(吗啉基甲基)苄氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-苯基-乙酰胺、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-苯基氨基异吲哚-1,3-二酮、2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-N-甲基乙酰胺、1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-对甲苯基-脲或N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-吡啶-4-基-乙酰胺。

[1041] 5.5 抗CD20抗体

[1042] CD20,以单克隆抗体托西莫单抗定义的第一个B细胞特异性抗原,在B细胞发育中起到关键作用。人类CD20为位于染色体11q12.2上的基因MS4A1编码的具有四个跨膜区的297个氨基酸(30-至35-kDa)的磷蛋白。CD20在B细胞发育中起关键作用,并且是靶向B细胞衍生的疾病的免疫疗法的生物标志物。CD20是在分化早期由B淋巴细胞以及由大多数B细胞淋巴瘤表达,但不由分化的浆细胞表达的完整膜蛋白。当与抗体结合时,CD20留在B细胞膜上,而不会解离或内化。CD20通过结合于酪氨酸激酶的Src家族,如Lyn、Fyn和Lck而发挥作用,并且因此认为参与细胞内蛋白的磷酸化级联反应。抗CD20抗体大致分为I型和II型抗体,两种类型的抗CD 20抗体在活化Fc-Fc γ R相互作用如抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和吞噬作用方面显示相同的能力。I型抗CD20抗体将CD20重新分配到膜脂质筏中,并有效地活化补体依赖性细胞毒性(CDC)。II型抗CD20抗体较弱地活化CDC但更加有效地诱导直接的程序性细胞死亡。

[1043] 本领域普通技术人员可以容易地确定并选择用于本发明的另外的抗CD20抗体。例

如,在一些实施方式中,这样的抗体描述在例如,第8,153,125号、第8,147,832号、第8,101,179号、第8,084,582号、第8,057,793号和第7,879,984号美国专利,和第2011/0129412号、第2012/0183545号、第2012/0134990号和第2012/0034185号美国专利公开中。

[1044] 在一些实施方式中,用于本发明的抗CD20抗体为I型抗体。在一些实施方式中,用于本发明的抗CD20为II型抗体。

[1045] 在一些实施方式中,抗CD20抗体为结合于选自170ANPS173和182YCYSI185的CD20表位的抗体。

[1046] 在一些实施方式中,抗CD20抗体对CD20的表位的结合亲和力(Kd)小于12nM、小于11nM、小于10nM、小于9nM、小于8nM、小于7nM、小于6nM、小于5nM、小于4nM、小于3nM、小于2nM或小于1nM。

[1047] 利妥昔单抗仅为抗CD20抗体的一个实例。在一些实施方式中,用于本发明的抗CD20抗体包括例如,利妥昔单抗(Rituxan®或MabThera®)、Gazyva®(即奥比努妥木单抗(obinutuzumab))和Arzerra®(奥法妥木单抗)。为了便于参考,本文详细描述的方法 and 方案涉及示例性的抗CD20抗体(即,利妥昔单抗);然而,这样的参考不旨在将本发明限制于单一的抗CD20抗体。事实上,所有对利妥昔单抗或其生物仿制药的参考均应被本领域技术人员理解为包括一类抗CD20抗体。例如,将理解的是,在提及CD20抗体或利妥昔单抗的情况下,可以替代给予抗CD20抗体奥法妥木单抗(Arzerra®)或奥比努妥木单抗(Gazyva®)。在一些这样的实施方式中,奥法妥木单抗根据以下时间表以12个剂量给予:300mg初始剂量,接着是1周后每周2000mg剂量,持续7个剂量,接着是4周后每4周2000mg,持续4个剂量。在一些这样的实施方式中,奥比努妥木单抗如下给予六个28-天的周期:第1周期的第1天100mg;第1周期的第2天900mg;第1周期的第8和第15天1000mg;和第2-6周期的第1天1000mg。因此,在一些实施方式中,术语“利妥昔单抗”包括满足获得在选自美国、欧洲和日本的国家或地区作为相同或生物仿制药获得上市许可所需的要求的所有相应的抗CD20抗体。

[1048] 在一些实施方式中,抗CD20抗体具有与利妥昔单抗或其生物仿制药相同或相似的活性。在一些实施方式中,抗CD20抗体结合于与利妥昔单抗或其片段相同或相似的区域或表位。在一些实施方式中,抗CD20抗体与利妥昔单抗或其片段竞争结合至CD20。在一些实施方式中,抗CD20抗体与利妥昔单抗或其片段具有生物等效性。在一些实施方式中,抗CD20抗体为利妥昔单抗或其片段的生物仿制药。在一些实施方式中,抗CD20抗体为利妥昔单抗的变体或衍生物,包括功能片段、衍生物或抗体结合物。

[1049] 利妥昔单抗(Rituxan®或MabThera®)为针对存在于正常B淋巴细胞和B细胞CLL以及大多数形式的非霍奇金氏B细胞淋巴瘤中的CD20细胞表面分子的基因工程化的细胞溶解的嵌合鼠科/人类单克隆IgG1 κ 抗体。利妥昔单抗针对CD20抗原的结合亲和力为约8.0nM。利妥昔单抗可以诱导补体依赖性细胞毒性(CDC)和抗体依赖性细胞毒性(ADCC),产生其针对淋巴瘤细胞的临床活性。利妥昔单抗在与CD20结合时还可以导致B细胞的细胞凋亡,从而导致细胞生长的直接抑制。

[1050] 利妥昔单抗由在含有抗生素庆大霉素的营养培养基中的哺乳动物细胞(中国仓鼠卵巢)悬浮培养物产生。庆大霉素在终产物中是不可检测的。利妥昔单抗为用于静脉注射的

无菌、澄清、无色、无防腐剂的液体浓缩物。利妥昔单抗在100mg/10mL或500mg/50mL的一次性小瓶中以10mg/mL的浓度提供。利妥昔单抗在聚山梨醇酯80 (0.7mg/mL)、柠檬酸钠二水合物 (7.35mg/mL)、氯化钠 (9mg/mL) 和注射用水中配制。**Rituxan®** (或**MabThera®**) 的pH为6.5。

[1051] 利妥昔单抗已在临床研究中进行研究并批准与氟达拉滨和环磷酰胺组合用于治疗患有CLL的患者,以及与甲氨蝶呤组合治疗患有风湿性关节炎的患者。利妥昔单抗也被批准用于治疗非霍奇金氏淋巴瘤、韦格纳肉芽肿和显微

[1052] 5.6使用方法

[1053] 本文提供了用于治疗或预防癌症的方法,包括给予患有癌症的患者有效量的TOR激酶抑制剂和有效量的**IMiD®**免疫调节药物。在一些实施方式中,所述癌症对**IMiD®**免疫调节药物治疗具有抗性。

[1054] 本文还提供了用于治疗或预防对**IMiD®**免疫调节药物治疗具有抗性的癌症的方法,包括给予患有对**IMiD®**免疫调节药物治疗具有抗性的癌症的患者有效量的TOR激酶抑制剂(例如,单独或在缺乏**IMiD®**免疫调节药物的情况下)。

[1055] 本文还提供了用于预防对癌症治疗的抗性的方法,所述方法包括给予患有癌症的患者有效量的TOR激酶抑制剂和有效量的**IMiD®**免疫调节药物。在一种实施方式中,所述抗性为对**IMiD®**免疫调节药物治疗的抗性。在另一种实施方式中,所述抗性为对TOR激酶抑制剂治疗的抗性。

[1056] 本文提供了用于治疗或预防癌症的方法,包括给予患有癌症的患者有效量的TOR激酶抑制剂和有效量的地塞米松。

[1057] 在某些实施方式中,所述癌症为血源性肿瘤。

[1058] 在某些实施方式中,所述癌症为淋巴瘤、白血病或多发性骨髓瘤。

[1059] 在某些实施方式中,癌症为非霍奇金氏淋巴瘤。在某些实施方式中,非霍奇金氏淋巴瘤为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、急性髓性白血病(AML)、套细胞淋巴瘤(MCL)或ALK⁺间变性大细胞淋巴瘤。在一种实施方式中,非霍奇金氏淋巴瘤为晚期实体非霍奇金氏淋巴瘤。在一种实施方式中,非霍奇金氏淋巴瘤为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[1060] 在某些实施方式中,癌症为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[1061] 在某些实施方式中,癌症为B细胞淋巴瘤。

[1062] 在某些实施方式中,B细胞淋巴瘤为选自以下的B细胞非霍奇金氏淋巴瘤:弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤/白血病、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(包括结外边缘区B细胞淋巴瘤和结内边缘区B细胞淋巴瘤)、淋巴浆细胞性淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症。在一些实施方式中,B细胞淋巴瘤为慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)。在一种实施方式中,B细胞淋巴瘤为华氏巨球蛋白血症。

[1063] 在一种实施方式中,B细胞非霍奇金氏淋巴瘤为难治性B细胞非霍奇金氏淋巴瘤。在一种实施方式中,B细胞非霍奇金氏淋巴瘤为复发性B细胞非霍奇金氏淋巴瘤。

[1064] 在某些实施方式中,癌症为T细胞淋巴瘤。

[1065] B细胞障碍慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤 (CLL/SLL) 代表一系列相同疾病过程的2种结果,其不同之处在于血液/骨髓侵害 (CLL) 相对于淋巴结侵害 (SLL) 的程度。

[1066] 在其他实施方式中,癌症为多发性骨髓瘤。

[1067] 在某些实施方式中,癌症为头部、颈部、眼、口腔、喉部、食管、支气管、咽喉、咽部、胸部、骨、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、宫颈、乳腺、卵巢、睾丸或其他生殖器官、皮肤、甲状腺、血液、淋巴结、肾脏、肝脏、胰腺和脑部或中枢神经系统的癌症。

[1068] 在其他实施方式中,癌症为实体瘤。在某些实施方式中,实体瘤为复发性或难治性实体瘤。

[1069] 在一种实施方式中,实体瘤为神经内分泌肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为肠源性神经内分泌肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为非胰源性的。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为非胰源性或肠源性的。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为未知的原发来源。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为产生症状性内分泌的肿瘤或非功能性肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为局部不可切除的适度转移性分化良好的低度(1级)或中度(2级)肿瘤。

[1070] 在一种实施方式中,实体瘤为非小细胞肺癌 (NSCLC)。

[1071] 在另一种实施方式中,实体瘤为多形性胶质母细胞瘤 (GBM)。

[1072] 在另一种实施方式中,实体瘤为肝细胞癌 (HCC)。

[1073] 在另一种实施方式中,实体瘤为乳腺癌。在一种实施方式中,乳腺癌为激素受体阳性。在一种实施方式中,乳腺癌为雌激素受体阳性 (ER+、ER+/Her2或ER+/Her2+)。在一种实施方式中,乳腺癌为雌激素受体阴性 (ER-/Her2+)。在一种实施方式中,乳腺癌为三阴性 (TN) (不表达对应于雌激素受体 (ER)、孕酮受体 (PR) 的基因和/或蛋白,且不过表达Her2/neu蛋白的乳腺癌)。

[1074] 在另一种实施方式中,实体瘤为结肠直肠癌 (CRC)。

[1075] 在另一种实施方式中,实体瘤为唾液腺癌。

[1076] 在另一种实施方式中,实体瘤为胰腺癌。

[1077] 在另一种实施方式中,实体瘤为胰腺癌。

[1078] 在另一种实施方式中,实体瘤为肾上腺癌。

[1079] 在另一种实施方式中,实体瘤为食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤。

[1080] 在一种实施方式中,实体瘤为晚期实体瘤。

[1081] 在另一种实施方式中,癌症为头颈鳞状细胞癌。

[1082] 在另一种实施方式中,癌症为E-26 (ETS) 过表达的抗去势性前列腺癌。

[1083] 在另一种实施方式中,癌症为E-26 (ETS) 过表达的尤文氏肉瘤。

[1084] 在其他实施方式中,癌症为晚期恶性肿瘤、淀粉样变性、神经母细胞瘤、脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发性脑转移、多形性胶质母细胞瘤、胶质母细胞瘤、脑干胶质瘤、预后不良的恶性脑肿瘤、恶性胶质瘤、复发性恶性胶质瘤、间变型星形细胞瘤、间变型少突神经胶质瘤、神经内分泌肿瘤、直肠腺癌、Dukes C&D结肠直肠癌、不可切除的结肠直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波西氏肉瘤、核型急性髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、低度滤泡性淋巴瘤、恶性黑色素

瘤、恶性间皮瘤、恶性胸腔积液间皮瘤综合征、腹膜癌、浆液性乳头状癌、妇科肉瘤、软组织肉瘤、硬皮病、皮肤血管炎、朗格汉斯细胞组织细胞增多病、平滑肌肉瘤、进行性骨化性纤维发育不良、激素难治性前列腺癌、切除后高风险软组织肉瘤、不可切除的肝细胞癌、华氏巨球蛋白血症、无症状性骨髓瘤、惰性骨髓瘤、输卵管癌、雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素依赖性IV期非转移性前列腺癌、激素不敏感性前列腺癌、化疗不敏感性前列腺癌、甲状腺乳头状癌、滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌和平滑肌瘤。在具体的实施方式中,癌症为转移性的。在另一种实施方式中,癌症为化疗或放射难治性的或抗化疗或放射的;特别地,为沙利度胺难治性的。

[1085] 在其他实施方式中,癌症为与涉及TOR、PI3K或Akt激酶及其突变体或同工型的通路相关的癌症。在本文提供的的方法的范围内的其他癌症包括与以下激酶的通路相关的那些:PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 、KDR、GSK3 α 、GSK3 β 、ATM、ATX、ATR、cFMS和/或DNA-PK激酶及其突变体或同工型。在一些实施方式中,与mTOR/PI3K/Akt通路相关的癌症包括实体和血源性肿瘤,例如,多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、急性髓性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病;和实体瘤,例如,乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌和前列腺癌;胶质母细胞瘤;肾癌;肝细胞癌;结肠癌;神经内分泌肿瘤;头颈肿瘤;和肉瘤,如尤文氏肉瘤。

[1086] 在某些实施方式中,本文提供了用于在患有慢性淋巴细胞性白血病的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的国际慢性淋巴细胞性白血病研讨会 (IWCLL) 反应定义的方法,包括给予所述患者有效量的与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有实体瘤的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的实体瘤反应评价标准(例如,RECIST 1.1)的方法,包括给予所述患者有效量的与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有白血病的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的国家癌症研究所资助的慢性淋巴细胞性白血病工作组 (NCI-WG CLL) 反应定义的方法,包括给予所述患者与IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有前列腺癌的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的前列腺癌工作组2 (PCWG2) 标准的方法,包括给予所述患者与IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有非霍奇金氏淋巴瘤的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的非霍奇金氏淋巴瘤的国际研讨会标准 (IWC) 的方法,包括给予所述患者与IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有多发性骨髓瘤的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的多发性骨髓瘤的国际统一反应标准 (IURC) 的方法,包括给予所述患者与IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供了在患有多形性胶质母细胞瘤的患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的多形性胶质母细胞瘤的神经肿瘤反应评估 (RANO) 工作组的方法,包括给予所述患者与IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。

[1087] 在某些实施方式中,本文提供了用于提高患有癌症的患者的无肿瘤进展的存活的方法,包括给予所述患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。

[1088] 在一种实施方式中,本文提供了用于预防或延迟患者的进行性疾病的实体瘤反应评价标准(例如,RECIST 1.1)的方法,包括给予患有癌症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。在一种实施方式中,进行性疾病的预防或延迟的特征为靶病变的的总体尺寸与治疗前相比改变,例如-30%至+20%,或通过靶病变的的总体尺寸与治疗前相比改变,例如-30%至+20%来实现。在另一种实施方式中,靶病变的尺寸改变为总体尺寸与治疗前相比降低大于30%,例如,靶病变尺寸降低大于50%。在另一种实施方式中,预防的特征为非靶病变的进展与治疗前相比尺寸降低或进展延迟或由此实现。在一种实施方式中,预防通过靶病变的数量与治疗前相比降低来实现或以此为特征。在另一种实施方式中,预防通过非靶病变的数量或质量与治疗前相比降低来实现或以此为特征。在一种实施方式中,预防通过靶病变与治疗前相比缺少或消失来实现或以此为特征。在另一种实施方式中,预防通过非靶病变与治疗前相比缺少或消失来实现或以此为特征。在另一种实施方式中,预防通过与治疗前相比预防新病变来实现或以此为特征。在又一种实施方式中,预防通过与治疗前相比预防疾病进展的临床征兆或症状(如癌症相关的恶病质或疼痛增加)来实现或以此为特征。

[1089] 在某些实施方式中,本文提供了用于降低与治疗前相比患者的靶病变的尺寸的方法,包括给予患有癌症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。

[1090] 在某些实施方式中,本文提供了用于降低与治疗前相比患者的非靶病变的尺寸的方法,包括给予患有癌症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。

[1091] 在某些实施方式中,本文提供了用于实现与治疗前相比患者的靶病变的数量降低的方法,包括给予患有癌症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。

[1092] 在某些实施方式中,本文提供了用于实现与治疗前相比患者的非靶病变的数量降低的方法,包括给予患有癌症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。

[1093] 在某些实施方式中,本文提供了用于实现患者的所有靶病变均不存在的方法,包括给予患有癌症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。

[1094] 在某些实施方式中,本文提供了用于实现患者的所有非靶病变均不存在的方法,包括给予患有癌症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂。

[1095] 在某些实施方式中,本文提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括给予患有癌症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂,其中所述治疗产生通过实体瘤反应评价标准(例如,RECIST1.1)测定的完全反应、部分反应或稳定疾病。

[1096] 在某些实施方式中,本文提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括给予患有癌症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂,其中所述治疗与治疗前相比导致靶病变尺寸降低、非靶病变尺寸降低和/或新的靶和/或靶病变不存在。

[1097] 在某些实施方式中,本文提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括给予患有癌

症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂,其中所述治疗导致预防或延迟临床进展,如癌症相关的恶病质或疼痛增加。

[1098] 在一些实施方式中,本文提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括给予患有癌症的患者与有效量的IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的TOR激酶抑制剂,其中所述治疗尤其导致以下一个或多个:抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、减轻肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌因子(包括肿瘤分泌激素,如导致类癌综合征的那些)、延迟原发或继发性肿瘤的出现、减缓原发或继发性肿瘤的发展、降低原发或继发性肿瘤的发生、减缓或降低疾病的继发效应的严重性、肿瘤生长停止和肿瘤消退、疾病进展时间(TTP)增加、无进展生存率(PFS)增加和/或总生存率(OS)增加。

[1099] 本文提供了使用Ikaros、Aiolos作为TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的组合的预测或预防因素治疗或管理癌症的方法。在某些实施方式中,本文提供了针对TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的组合,使用Ikaros、Aiolos作为预测或预防因素,用于筛选或确定如本文所述的癌症患者(例如,多发性骨髓瘤、DLBCL、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和/或MDS患者)的方法。在一种实施方式中,本文提供了预测患者对使用本文提供的组合治疗癌症的反应的方法,所述方法包括获得来自患者的生物材料,并测量Ikaros或Aiolos的存在或不存在。在一种实施方式中,mRNA或蛋白纯化自肿瘤,并且生物标志物的存在或不存在由基因或蛋白表达分析来测量。在某些实施方式中,生物标志物的存在或不存在通过定量实时PCR(QRT-PCR)、微阵列、流式细胞术或免疫荧光来测量。在其他实施方式中,生物标志物的存在或不存在通过基于酶联免疫吸附剂分析的方法或本领域已知的其他类似方法来测量。与非霍奇金氏淋巴瘤有关的生物标志物描述于例如,第2011/0223157号美国专利公开中,将其全部内容以引用方式并入本文。在某些实施方式中,生物标志物为Aiolos。在另一种实施方式中,生物标志物为Ikaros。在某些实施方式中,生物标志物为Ikaros和Aiolos两者。在某些实施方式中,生物标志物为本文提供的生物标志物的组合。在某些实施方式中,生物标志物还包括CRBN。在具体的实施方式中,癌症为DLBCL。

[1100] 在另一种实施方式中,本文提供了预测患者对在癌症患者中的治疗的反应的方法,所述方法包括获得来自患者的癌细胞,在TOR激酶抑制剂和MiD[®]免疫调节药物的组合的存在或不存在下培养细胞,纯化来自培养的细胞的蛋白或RNA,以及通过例如蛋白或基因表达分析测量生物标志物的存在或不存在。监测的表达可以是例如,mRNA表达或蛋白表达。在一种实施方式中,癌症者为淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、实体瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、DLBCL、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、MDS或黑色素瘤患者。在某些实施方式中,生物标志物为Aiolos。在另一种实施方式中,生物标志物为Ikaros。在某些实施方式中,生物标志物为Ikaros和Aiolos两者。在某些实施方式中,生物标志物还包括CRBN。在具体的实施方式中,癌症为DLBCL。

[1101] 在另一种实施方式中,本文提供了监测在癌症患者中的对TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物治疗的组合的肿瘤反应的方法。方法包括获得来自患者的生物样品,测量生物样品中的生物标志物的表达,给予患者TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的组合,之后获得来自患者的第二生物样品,测量第二生物样品中的生物标志物表达,以及比

较表达水平,其中治疗后升高的生物标志物表达水平表明可能有有效的肿瘤反应。在某些实施方式中,生物标志物为Aiolos。在另一种实施方式中,生物标志物为Ikaros。在某些实施方式中,生物标志物为Ikaros和Aiolos两者。在某些实施方式中,生物标志物还包括CRBN。在具体的实施方式中,癌症为DLBCL。

[1102] 在某些实施方式中,CRBN蛋白水平未下调或降低,而Ikaros蛋白水平和/或Aiolos蛋白水平下调或降低。在一些实施方式中,这样的表型表明患者具有或可能发展针对该化合物的获得性抗性。在某些实施方式中,生物标志物为c-Myc。在某些实施方式中,c-Myc水平降低。在其他实施方式中,生物标志物为CD44。在某些实施方式中,CD44水平升高。在一些实施方式中,这样的表型表明患者具有或可能发展针对该化合物的获得性抗性。在其他实施方式中,Ikaros水平和/或Aiolos蛋白水平下降表明有效的使用该化合物的治疗。

[1103] 在一种实施方式中,治疗后的生物标志物表达水平降低表明可能有有效的肿瘤反应。监测的生物标志物表达可以是,例如,mRNA表达或蛋白表达。在某些实施方式中,生物标志物为Aiolos。在另一种实施方式中,生物标志物为Ikaros。在某些实施方式中,生物标志物为Ikaros和Aiolos两者。在具体的实施方式中,肿瘤为DLBCL。

[1104] 在一种实施方式中,治疗后生物标志物表达水平升高表明可能有有效的肿瘤反应。监测的生物标志物表达可以是例如,mRNA表达或蛋白表达。在具体的实施方式中,肿瘤为DLBCL。

[1105] 在另一个方面中,本文提供了评估TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的组合在治疗癌症中的功效的方法,包括:(a)给予患有癌症的患者该组合;(b)获得来自患者的第一样品;(c)测定第一样品中的CRBN相关蛋白的水平;和(d)将来自步骤(c)的CRBN相关蛋白的水平与获得自参照样品的相同蛋白的水平进行比较,其中与参照物相比水平的变化表明该组合在治疗癌症中的功效。在某些实施方式中,CRBN相关蛋白为Ikaros。在其他实施方式中,CRBN相关蛋白为Aiolos。在一些实施方式中,CRBN相关蛋白为Ikaros和Aiolos。在一些实施方式中,本文提供了评估TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的组合在治疗癌症中的功效的方法,包括:(a)给予患有癌症的患者该组合;(b)获得来自患者的第一样品;(c)测定第一样品中的Ikaros和/或Aiolos蛋白的水平;和(d)将来自步骤(c)的Ikaros和/或Aiolos的水平与获得自参照样品的相同蛋白的水平进行比较,其中与参照物相比Ikaros和/或Aiolos蛋白水平的下降表明该组合在治疗癌症中的功效。

[1106] 在一些实施方式中,样品获得自肿瘤活组织检查,结节活组织检查或来自骨髓、脾、肝、脑或乳房的活组织检查。

[1107] 在某些实施方式中,步骤(c)包括:(i)使来自步骤(b)的第一样品内的蛋白与免疫特异性结合于CRBN相关蛋白的第一抗体接触;(ii)使结合于第一抗体的蛋白与具有可检测标记的第二抗体接触,其中所述第二抗体免疫特异性结合于CRBN相关蛋白,并且其中所述第二抗体免疫特异性结合于CRBN相关蛋白上的与第一抗体不同的表位;(iii)检测结合于蛋白的第二抗体的存在;和(iv)基于第二抗体中的可检测标记的量测定CRBN相关蛋白的量。

[1108] 在某些实施方式中,步骤(c)包括:(i)使第一样品内的RNA与包含特异性结合于RNA以生成具有与RNA互补的序列的第一DNA分子的序列的引物接触;(ii)扩增对应于编码CRBN相关蛋白的基因的片段的DNA;和(iii)基于扩增的DNA的量测定CRBN相关蛋白的RNA水

平。

[1109] 在某些实施方式中,如果CRBN相关蛋白的水平(例如,蛋白或RNA水平)与参照物相比下降,则组合可能有效治疗癌症。在某些实施方式中,如果CRBN相关蛋白的水平(例如,蛋白或RNA水平)与参照物相比升高,则组合可能有效治疗癌症。在一种实施方式中,通过使用在给予个体该组合之前获得自患者的第二样品制备参照物;其中第二样品来自与第一样品相同的来源。在另一种实施方式中,使用获得自未患有癌症的健康个体的第二样品制备参照物;其中第二样品来自与第一样品相同的来源。在某些实施方式中,CRBN相关蛋白为Ikaros,并且Ikaros蛋白的水平与参照物相比降低。在其他实施方式中,CRBN相关蛋白为Aiolos,并且Aiolos蛋白的水平与参照物相比降低。在一些实施方式中,CRBN相关蛋白为Ikaros和Aiolos,并且Ikaros蛋白和Aiolos蛋白两者的水平与参照物相比降低。

[1110] 在本文提供的方法的一种实施方式中,CRBN相关蛋白为分子量为58kDa的IKZF3(Aiolos)。在本文提供的方法的另一种实施方式中,CRBN相关蛋白为分子量为42kDa的IKZF3(Aiolos)。在另一种实施方式中,TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的组合下调Aiolos表达(例如,蛋白或基因表达)。在具体的实施方式中,Aiolos蛋白水平降低。

[1111] 在本文提供的方法的各种实施方式中,TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的组合下调Ikaros表达(例如,蛋白或基因表达)。在某些实施方式中,TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的组合使Ikaros蛋白水平降低。在一些实施方式中,Aiolos蛋白水平降低,并且Ikaros蛋白水平降低。

[1112] CRBN或CRBN相关蛋白(例如,Ikaros、Aiolos或其组合)可以用作生物标志物以指示使用TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的组合治疗疾病的有效性或进展。因此,在某些实施方式中,本文提供的方法可用于表征个体在接受TOR激酶抑制剂和5-取代的喹唑啉酮治疗之前、期间或之后的个体中的疾病或障碍(例如癌症,例如DLBCL)个体。

[1113] 在某些实施方式中,DLBCL或患有DLBCL的患者对使用TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的组合治疗的敏感度与Aiolos和/或Ikaros水平有关。

[1114] 在本文提供的方法的各种实施方式中,CRBN相关蛋白为Ikaros、Aiolos或其组合。在一些实施方式中,这些CRBN相关蛋白与本文提供的其他CRBN相关蛋白(如Ikaros、Aiolos)组合评价,在某些实施方式中,评价Ikaros和Aiolos。在其他实施方式中,评价Ikaros、Aiolos和CRBN,或其任意组合。

[1115] Aiolos (IKZF3) 为锌指蛋白的Ikaros家族的成员。IKZF3为参与调节淋巴细胞发育(例如,B淋巴细胞增殖和分化)的造血特异性转录因子。IKZF3的DNA-结合域识别GGGA的核心模体。IKZF3显示参与染色质重塑,调节Bcl家族成员,在T细胞中结合于HDACs、mSin3、Mi-2并充当转录抑制子。已显示Aiolos-Foxp3相互作用使人类T细胞中的IL-2表达沉默。

[1116] 在一些实施方式中,TOR激酶抑制剂为如本文所述的化合物。在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂为式(I)的化合物。在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂为来自表A的化合物。在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂为化合物1(本文所述的分子式为C₂₁H₂₇N₅O₃的TOR激酶抑制剂)。在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂为化合物2(本文所述的分子式为C₁₆H₁₆N₈O的TOR激酶抑制剂)。在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂为化合物3(本文所述的分子式为C₂₀H₂₅N₅O₃的TOR激酶抑制剂)。在一种实施方式中,化合物1为7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡

啉-3-基)-1-((1r,4r)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并-[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,供选择地命名为7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R*,4R*)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在另一种实施方式中,化合物2为1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其互变异构体,例如,1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在另一种实施方式中,化合物3为1-((反式)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,供选择地命名为1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在一种实施方式中,化合物3为化合物1的代谢物。

[1117] 在一些实施方式中,IMiD[®]免疫调节药物为如本文所述的化合物。在一种实施方式中,IMiD[®]免疫调节药物为来那度胺。在另一种实施方式中,IMiD[®]免疫调节药物为泊马度胺。在又一种实施方式中,IMiD[®]免疫调节药物为(S)-3-(4-(4-(吗啉基甲基)苄氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶啉-4-基甲基]-2-苯基-乙酰胺、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-苯基氨基异吡啶啉-1,3-二酮、2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶啉-4-基氨基]-N-甲基乙酰胺、1-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶啉-4-基甲基]-3-对甲苯基-脲或N-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶啉-4-基甲基]-2-吡啶-4-基-乙酰胺。

[1118] TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合给予可以进一步与放射治疗或手术组合。在某些实施方式中,TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合给予正在经历放射治疗、之前已经历放射治疗或将经历放射治疗的患者。在某些实施方式中,TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合给予已经历手术,如肿瘤切除手术的患者。

[1119] 本文另外提供了用于治疗之前已接受癌症治疗的患者以及之前未经治疗的患者的方法。本文另外提供了治疗已经历手术以试图治疗癌症的患者以及未经历手术的患者的方法。由于患有癌症的患者具有异质的临床表现和不同的临床结果,因此给予患者的治疗可以根据他/她的预后而变化。熟练的临床医生将能够容易地在没有过度实验的情况下确定能够用于治疗患有癌症的个别患者的具体的第二药剂、手术类型和基于非药物标准的治疗。

[1120] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物和抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])组合给予。因此,本文提供了用于治疗或预防癌症的方法,包括给予患有癌症的患者有效量的TOR激酶抑制剂,有效量的IMiD[®]免疫调节药物和有效量的抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])。在具体的实施方式中,化合物1与IMiD[®]免疫调节药物和抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])组合给予。在一个具体的实施方式中,使用TOR激酶抑制剂、IMiD[®]免疫调节

药物和抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])的组合治疗或预防的癌症为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[1121] 在某些实施方式中,TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合循环地给予患者。循环治疗涉及给予活性剂一段时间,接着停止一段时间,并且重复该序贯给予。循环治疗能够降低抗性的发展,避免或降低副作用和/或改进治疗功效。TOR激酶抑制剂、IMiD[®]免疫调节药物和抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])组合给予也可以该循环进行。

[1122] 在一些实施方式中,TOR激酶抑制剂每日给予一次或QD,IMiD[®]免疫调节药物每日给予两次或BID,和抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])每月给予一次或每4周一次。供选择地和/或另外地,在一个或多个28天的周期中,TOR激酶抑制剂可以每日给予一次,IMiD[®]免疫调节药物可以每日给予一次或两次,并且抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])可以给予一次。

[1123] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物以单剂量或分剂量组合给予约3天、约5天、约一周、约两周、约三周、约四周(例如,28天)、约五周、约六周、约七周、约八周、约十周、约十五周或约二十周,接着停止约1天至约十周。在一种实施方式中,本文提供的方法考虑约一周、约两周、约三周、约四周、约五周、约六周、约八周、约十周、约十五周或约二十周的循环治疗。在一些实施方式中,TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物以单剂量或分剂量组合给予约3天、约5天、约一周、约两周、约三周、约四周(例如,28天)、约五周或约六周,其中停止约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29或30天。在一些实施方式中,停止期为1天。在一些实施方式中,停止期为3天。在一些实施方式中,停止期为7天。在一些实施方式中,停止期为14天。在一些实施方式中,停止期为28天。给药循环的频率、数量和长度可以增加或降低。

[1124] 在一种实施方式中,本文提供的方法包括:i)给予个体第一每日剂量的与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂;ii)任选地停止至少一天的时间,其间不给予个体IMiD[®]免疫调节药物;iii)给予个体第二剂量的与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂;和iv)重复步骤ii)到iii)多次。

[1125] 在一种实施方式中,本文提供的方法包括在第1天给予个体一个剂量的IMiD[®]免疫调节药物,接着在第2天及随后的几天给予个体与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂。

[1126] 在某些实施方式中,与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂连续给予约1至约52周。在某些实施方式中,与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂连续给予约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月。在某些实施方式中,与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂连续给予约7、约14、约21、约28、约35、约42、约84或约112天。

[1127] 在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合给予时,TOR激酶抑制剂连续给予28天,而IMiD[®]免疫调节药物连续给予21天,接着7天不给予IMiD[®]免疫调节药物。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合给予时,

TOR激酶抑制剂在28天中的一天或多天给予,而IMiD[®]免疫调节药物连续给予21天,接着7天不给予IMiD[®]免疫调节药物。在一种实施方式中,在28天的周期中,IMiD[®]免疫调节药物在第1天单独给予,IMiD[®]免疫调节药物和TOR激酶抑制剂在第2-21天组合给予,并且TOR激酶抑制剂在第22-28天单独给予。在一些这样的实施方式中,从第2周期开始,IMiD[®]免疫调节药物和TOR激酶抑制剂两者在第1天给予,IMiD[®]免疫调节药物连续给予至第21天,而TOR激酶抑制剂连续给予至第28天。如上所述的28天周期只要需要就可以继续,如继续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更长。

[1128] 在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物在28天周期中组合给予时,IMiD[®]免疫调节药物在第1-7天单独给予,且TOR激酶抑制剂在第8-28天单独给予。这样的28天周期只要需要就可以继续,如继续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更长。

[1129] 在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合给予时,TOR激酶抑制剂以约2.5mg至约50mg每天(如约2.5mg、约10mg、约15mg、约16mg、约20mg、约30mg或约45mg每天)的量给予,且IMiD[®]免疫调节药物以约0.10mg至约150mg/天(如约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg每天)的量给予。在某些实施方式中,约2.5mg每天的TOR激酶抑制剂与约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg每天的IMiD[®]免疫调节药物组合给予。在某些实施方式中,约10mg每天的TOR激酶抑制剂与约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg每天的IMiD[®]免疫调节药物组合给予。在某些实施方式中,约15mg每天的TOR激酶抑制剂与约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg每天的IMiD[®]免疫调节药物组合给予。在某些实施方式中,约16mg每天的TOR激酶抑制剂与约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg每天的IMiD[®]免疫调节药物组合给予。在某些实施方式中,约20mg每天的TOR激酶抑制剂与约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg每天的IMiD[®]免疫调节药物组合给予。在某些实施方式中,约30mg每天的TOR激酶抑制剂与约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg每天的IMiD[®]免疫调节药物组合给予。在某些实施方式中,约45mg每天的TOR激酶抑制剂与约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg每天的IMiD[®]免疫调节药物组合给予。TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物可以各自独立地每天给予一次(QD)、两次(BD)或三次(TID)。

[1130] 在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合给予时,TOR激酶抑制剂:IMiD[®]免疫调节药物之比为约1:1至约1:10。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物组合给予时,TOR激酶抑制剂:IMiD[®]免疫调节药物之比为小于约1:1、小于约1:3或小于约1:10。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调

节药物组合给予时, TOR激酶抑制剂: IMiD[®]免疫调节药物之比为约1:1、约1:3或约1:10。

[1131] 以下实施方式涉及当来那度胺与TOR激酶抑制剂(和任选地地塞米松、强的松或抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®]))组合给予时,所给予的来那度胺的量。在某些实施方式中,当来那度胺与TOR激酶抑制剂组合给予时,给予约1mg至约50mg每天或约5mg至约25mg每天的来那度胺。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与来那度胺在28天周期中组合给予时,约2.5mg至约25mg(例如,约25mg)每天的来那度胺与TOR激酶抑制剂在第1-21天组合给予。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与来那度胺在28天周期中组合给予时,约2.5mg至约25mg(例如,约20mg)每天的来那度胺与TOR激酶抑制剂在第2-22天组合给予。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与来那度胺在28天周期中组合给予时,约5mg至约25mg每天的来那度胺与TOR激酶抑制剂在第1-21天组合给予,其中来那度胺的起始剂量为约5mg每天,起可以在第1-21天递增至约25mg每天。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与来那度胺和地塞米松在28天周期中组合给予时,约5mg至约25mg(例如,约25mg)每天的来那度胺与TOR激酶抑制剂在第1-21天组合给予,同时,在第1-4天、第9-12天和第17-20天给予约40mg每天的地塞米松(或在第四个28天的周期后,在第1-4天给予约40mg每天的地塞米松)。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与来那度胺组合给予时,每3天、每2天或每24小时给予约5mg至约25mg的来那度胺,其中来那度胺的起始剂量为每3天、每2天或每24小时约5mg,其可以递增至约10mg每天。当TOR激酶抑制剂与来那度胺在28天周期中组合给予时, TOR激酶抑制剂可以在28天周期的一天或多天给予。在具体的实施方式中, TOR激酶抑制剂在28天周期的每天给予。

[1132] 以下实施方式涉及当泊马度胺与TOR激酶抑制剂(和任选地地塞米松、强的松或抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®]))组合给予时,所给予的泊马度胺的量。在某些实施方式中,当泊马度胺与TOR激酶抑制剂组合给予时,给予约0.5mg至约5mg每天(例如,约1mg、约2mg、约2.5mg、约3mg或约4mg每天)的泊马度胺。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与泊马度胺在28天周期中组合给予时,约4mg的泊马度胺与TOR激酶抑制剂在第1-21天PO组合给予,其中发生毒性事件时,给予的泊马度胺的量可以降低至约1mg每天PO,其中如果毒性持续,则可以停止给予泊马度胺。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与泊马度胺和地塞米松在28天周期中组合给予时,约0.5mg至约5mg每天(例如,约1mg、约2mg、约2.5mg、约3mg或约4mg每天)的泊马度胺与TOR激酶抑制剂在第1-21天组合给予,同时,在第1-4天、第9-12天和第17-20天给予约40mg每天的地塞米松(或在第四个28天的周期后,在第1-4天给予约40mg每天的地塞米松)。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与泊马度胺和地塞米松在28天周期中组合给予时,约0.5mg至约5mg每天(例如,约1mg、约2mg、约2.5mg、约3mg或约4mg每天)的泊马度胺与TOR激酶抑制剂在第1-21天组合给予,同时每周一次给予约40mg每天的地塞米松(或针对大于70周岁的患者给予20mg每周的地塞米松)。当TOR激酶抑制剂与泊马度胺在28天周期中组合给予时, TOR激酶抑制剂可以在28天周期的一天或多天给予。在具体的实施方式中, TOR激酶抑制剂在28天周期的每天给予。

[1133] 以下实施方式涉及当与TOR激酶抑制剂(和任选地地塞米松、强的松或抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®]))组合给予时,给予的其他IMiD[®]免疫调节药物的量。在某些实施方式中,当IMiD[®]免疫调节药物与TOR激酶抑制剂组合给予时,给

予约0.03mg至约25mg每天(例如,约0.3mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg或约6mg每天)的IMiD[®]免疫调节药物。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物在28天周期中组合给予时,约0.03mg至约25mg每天(例如,约0.3mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg或约6mg每天)的IMiD[®]免疫调节药物与TOR激酶抑制剂在第1-21天组合给予。在某些实施方式中,当TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物在28天周期中组合给予时,每天一次、每3天一次或每周一次给予约0.03mg至约25mg每天(例如,约0.3mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg或约6mg每天)的IMiD[®]免疫调节药物。在某些实施方式中,IMiD[®]免疫调节药物为(S)-3-(4-(4-(吗啉基甲基)苄氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、N-[2-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-苯基-乙酰胺、2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-苯基氨基异吲哚-1,3-二酮、2-[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-N-甲基乙酰胺、1-[2-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-对甲苯基-脲或N-[2-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-吡啶-4-基-乙酰胺。当TOR激酶抑制剂与IMiD[®]免疫调节药物在28天周期中组合给予时,TOR激酶抑制剂可以在28天周期的一天或多天给予。在具体的实施方式中,TOR激酶抑制剂在28天周期的每天给予。

[1134] 在某些实施方式中,本文提供的方法还包括抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])与TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物组合给予,其中给予的抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])的量为约250mg/m²至约500mg/m²,每28天一次,给予的TOR激酶抑制剂的量为约10mg至约40mg每天,且给予的IMiD[®]免疫调节药物的量为约0.5mg至约5mg每天。在一个特定的实施方式中,本文提供的方法还包括抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])与TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物组合给予,其中给予的抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])的量为约375mg/m²或约500mg/m²,每28天一次,给予的TOR激酶抑制剂的量为约20mg或约30mg每天,且给予的IMiD[®]免疫调节药物的量为约2mg或约3mg每天。在一些这样的实施方式中,IMiD[®]免疫调节药物为来那度胺。在其他实施方式中,IMiD[®]免疫调节药物为泊马度胺。在又其他的实施方式中,IMiD[®]免疫调节药物为(S)-3-(4-(4-(吗啉基甲基)苄氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、N-[2-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-苯基-乙酰胺、2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-苯基氨基异吲哚-1,3-二酮、2-[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-N-甲基乙酰胺、1-[2-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-对甲苯基-脲或N-[2-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-吡啶-4-基-乙酰胺。

[1135] 在本文提供的方法的一些实施方式中,该方法包括给予需要其的患者包含利妥昔单抗的药物组合物,其中利妥昔单抗作为输注以50mg/hr的速率给予。在一些实施方式中,利妥昔单抗的输注速率每30分钟增加50mg/hr,至最多400mg/hr。在一些实施方式中,利妥昔单抗的输注速率每30分钟增加100mg/hr,至最多400mg/hr。因此,在一些实施方式中,利

妥昔单抗输注速率为100mg/hr。在一些实施方式中,利妥昔单抗的输注速率为150mg/hr。在一些实施方式中,利妥昔单抗的输注速率为200mg/hr。在一些实施方式中,利妥昔单抗的输注速率为250mg/hr。在一些实施方式中,利妥昔单抗的输注速率为300mg/hr。在一些实施方式中,利妥昔单抗的输注速率为350mg/hr。在一些实施方式中,利妥昔单抗的输注速率为400mg/hr。

[1136] 在一些实施方式中,在第1周期第2天给予375mg/m²利妥昔单抗,并且在第2周期第1天给予500mg/m²利妥昔单抗。在一些实施方式中,在第1周期第2天给予375mg/m²利妥昔单抗,并且在第2周期第1天和第3周期第1天各给予500mg/m²利妥昔单抗。在一些实施方式中,在第1周期第2天给予375mg/m²利妥昔单抗,并且在第2周期第1天、第3周期第1天和第4周期第1天各给予500mg/m²利妥昔单抗。在一些实施方式中,在第1周期第2天给予375mg/m²利妥昔单抗,并且在第2周期第1天、第3周期第1天、第4周期第1天和第5周期第1天各给予500mg/m²利妥昔单抗。在一些实施方式中,在第1周期第2天给予375mg/m²利妥昔单抗,并且在第2周期第1天、第3周期第1天、第4周期第1天、第5周期第1天和第6周期第1天各给予500mg/m²利妥昔单抗。

[1137] 在某些实施方式中,本文提供的每个方法还包括给予与TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物组合的有效量的地塞米松。在一些这样的实施方式中,地塞米松给予的剂量为约10mg至约50mg,例如约40mg。

[1138] 在某些实施方式中,本文提供的每个方法还包括给予与TOR激酶抑制剂和IMiD免疫调节药物组合的有效量的强的松。在一些这样的实施方式中,强的松给予的剂量为约10mg至约50mg,例如约30mg。

[1139] 5.7药物组合物和给予途径

[1140] 本文提供了包含有效量的TOR激酶抑制剂和有效量的IMiD[®]免疫调节药物的组合,和包含有效量的TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物和药学上可接受的载体或溶媒的组合。

[1141] 在一些实施方式中,本文所述的药物组合物适用于经口、经肠胃外、经粘膜、经皮或局部给予。

[1142] 组合物可以以常规制剂形式经口或经肠胃外给予患者,所述常规制剂形式如胶囊、微囊、片剂、颗粒剂、散剂、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂和糖浆。适合的制剂可以使用常规的有机或无机添加剂,通过通常采用的方法来制备,所述有机或无机添加剂如赋形剂(例如,蔗糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(例如,纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如,淀粉、羧基甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代的羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如,硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石或月桂基硫酸钠)、芳香剂(例如,柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或橘子粉)、防腐剂(例如,苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、尼泊金甲酯或尼泊金丙酯)、稳定剂(例如,柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、助悬剂(例如,甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如,羟丙基甲基纤维素)、稀释剂(例如,水)和底蜡(例如,可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。药物组合物中的TOR激酶抑制剂的有效量可以在将显示希望的效果的水平;例如,在用于经口和经肠胃外给予的单位剂量中约0.005mg/kg患者体重至约10mg/kg患者体重。

[1143] 待给予患者的TOR激酶抑制剂的剂量和IMiD[®]免疫调节药物的剂量相当广泛地可变并且可以依照卫生保健从业者判断。一般地，TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物可以约0.005mg/kg患者体重至约10mg/kg患者体重的剂量一天一至四次给予患者，但是以上剂量可以根据患者的年龄、体重和医学病症和给予类型而适当变化。在一种实施方式中，剂量为约0.01mg/kg患者体重至约5mg/kg患者体重、约0.05mg/kg患者体重至约1mg/kg患者体重、约0.1mg/kg患者体重至约0.75mg/kg患者体重或约0.25mg/kg患者体重至约0.5mg/kg患者体重。在一种实施方式中，每天给予一个剂量。在任何给定的情况下，给予的TOR激酶抑制剂的量将取决于诸如活性组分的溶解度、使用的制剂和给予途径等因素。

[1144] 在另一种实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，其包含约1mg至约2000mg、约1mg至约200mg、约35mg至约1400mg、约125mg至约1000mg、约250mg至约1000mg、约500mg至约1000mg、约1mg至约30mg、约1mg至约25mg或约2.5mg至约20mg的单独或与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂。在另一种实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，其包含1mg、2.5mg、5mg、8mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、45mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg或1400mg的单独或与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂。在另一种实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，其包含约2.5mg、约8mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg或约45mg的单独或与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂。

[1145] 在一种具体实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，其包含约10mg、约15mg、约30mg、约45mg、约50mg、约75mg、约100mg或约400mg的与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂。在一个具体的实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，其包含约5mg、约7.5mg或约10mg的与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂。

[1146] 在一种具体实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，其包含约0.10mg至约200mg（如约0.1mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约25mg、约50mg、约100mg、约150mg或约200mg）的与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂。

[1147] 在某些实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，其中TOR激酶抑制剂:IMiD[®]免疫调节药物之比为约1:1至约1:10。在某些实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，其中TOR激酶抑制剂:IMiD[®]免疫调节药物之比为小于约1:1、小于约1:3或小于约1:10。在某些实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，其中TOR激酶抑制剂:IMiD[®]免疫调节药物之比为约1:1、约1:3或约1:10。

[1148] TOR激酶抑制剂可以每天与IMiD[®]免疫调节药物组合给予一次、两次、三次、四次或更多次。

[1149] TOR激酶抑制剂可以出于便利的原因与IMiD[®]免疫调节药物组合经口给予。在一种实施方式中，当经口给予时，与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂与膳食和水一起给予。在另一种实施方式中，与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂分散在水或果汁（例如，苹果汁或橙汁）中并作为混悬剂经口给予。在另一种实施方式中，当经口给予

时,与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂在禁食状态下给予。

[1150] TOR激酶抑制剂还可以与IMiD[®]免疫调节药物组合经静脉(如静脉输注)或经皮下(如皮下注射)给予。给予模式由卫生保健从业者判断,并且可以部分取决于医学病症的位点。

[1151] 在一种实施方式中,本文提供了含有与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂而不含另外的载体、赋形剂或溶媒的胶囊。

[1152] 在另一种实施方式中,本文提供了包含有效量的TOR激酶抑制剂、有效量的IMiD[®]免疫调节药物和药学上可接受的载体或溶媒的组合物,其中药学上可接受的载体或溶媒可以包括赋形剂、稀释剂或其混合物。在一种实施方式中,组合物为药物组合物。

[1153] 组合物可以是片剂、咀嚼片、胶囊、溶液、肠胃外溶液、锭剂、栓剂和混悬剂等的形式。组合物可以经配制而在剂量单位中含有每日剂量或每日剂量的适宜部分,所述剂量单位可以是单一片剂或胶囊或适宜体积的液体。在一种实施方式中,溶液由水溶性盐如盐酸盐来制备。一般地,所有组合物均根据药物化学中的已知方法制备。胶囊可以通过将TOR激酶抑制剂与适合的载体或稀释剂混合并用适当量的混合物填充胶囊来制备。常用的载体和稀释剂包括但不限于,惰性粉状物质,如多种不同的淀粉;粉状纤维素,尤其是结晶和微晶纤维素;糖,如果糖、甘露醇和蔗糖;谷粉;和类似的可食用粉末。

[1154] 片剂可以通过直接压制、湿法造粒或干法造粒来制备。其制剂通常加入稀释剂、粘合剂、润滑剂及崩解剂以及该化合物。典型的稀释剂包括,例如,多种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐(如氯化钠)和糖粉。粉状纤维素衍生物也是有用的。在一种实施方式中,药物组合物是不含乳糖的。典型的片剂粘合剂为以下物质,如淀粉、明胶和糖(如乳糖、果糖、葡萄糖等)。天然和合成树胶也是适宜的,其包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可以充当粘合剂。本文提供了包含化合物1的说明性的片剂制剂。

[1155] 片剂制剂中的润滑剂可能需要润滑剂以防止片剂和冲压机粘在模具中。润滑剂可以选自这样的滑的固体,如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油。片剂崩解剂是在润湿时膨胀以使片剂破碎并释放化合物的物质。其包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶和树胶。更具体地,可以使用例如玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉状天然海绵、阴离子交换树脂、藻酸、瓜尔树胶、柑橘渣和羧基甲基纤维素以及月桂基硫酸钠。片剂可以包覆有作为香味剂和密封剂的糖,或包覆有成膜保护剂以改变片剂的溶解性质。组合物还可以配制成咀嚼片,例如通过在制剂中使用物质如甘露醇配制。

[1156] 当希望作为栓剂给予与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂时,可以使用典型的基质。可可脂是传统的栓剂基质,其可以通过加入蜡以轻微升高其熔点而改变。特别地包含各种分子量的聚乙二醇的水可混溶性栓剂基质广泛使用。

[1157] 与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂的作用可以通过适当的制剂而延迟或延长。例如,与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂缓慢溶解的小丸可以被制备并加入片剂或胶囊剂中或作为缓释可植入装置。该技术还包括制备数种不同溶解速率的小丸并使用小丸的混合物填充胶囊。片剂或胶囊剂可以包覆有在可预测的期间抵抗溶解的膜。即使是肠胃外制剂也可以通过将与IMiD[®]免疫调节药物组合的TOR激酶抑制剂溶解或

悬浮在允许其缓慢分散于血清中的油性或乳化的溶媒中制备成长效的。

[1158] 在某些实施方式中,化合物1在2013年6月6日公开的第2013-0142873号美国专利申请公开中所述的制剂中给予,将其全部内容以引用方式并入本文(具体参见第[0323]段至第[0424]段,和第[0636]段至第[0655]段)。在其他实施方式中,化合物1在2013年5月29日提交的第61/828,506号美国临时专利申请中所述的制剂中给予,将其全部内容以引用方式并入本文(具体参见第[0246]段至第[0403]段,和第[0571]段至第[0586]段)。

[1159] 在某些实施方式中,化合物2在2013年4月17日提交的第61/813,064号美国临时申请中所述的制剂中给予,将其全部内容以引用方式并入本文(具体参见第[0168]段至第[0189]段,和第[0262]段至第[0294]段)。在其他实施方式中,化合物2在2013年12月3日提交的第61/911,201号美国临时申请中所述的制剂中给予,将其全部内容以引用方式并入本文(具体参见第[0170]段至第[0190]段,和第[0264]段至第[0296]段)。

[1160] 5.8 试剂盒

[1161] 在某些实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的试剂盒。

[1162] 在某些实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂的一个或多个单位剂型(如本文所述的那些)和IMiD[®]免疫调节药物的一个或多个单位剂型(如本文所述的那些)的试剂盒。

[1163] 在一些实施方式中,本文所述的试剂盒另外地包含抗CD-20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®])。在其他实施方式中,试剂盒另外地包含地塞米松或强的松。

[1164] 在某些实施方式中,本文提供的试剂盒还包括使用说明书,例如用于给予TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物的使用说明书。

[1165] 6. 实施例

[1166] 6.1 生化分析

[1167] mTOR HTR-FRET分析. 以下是可用于测定测试化合物的TOR激酶抑制活性的分析的实例。将TOR激酶抑制剂溶于DMSO中并制备成10mM储备液,并且适当稀释用于实验。试剂制备如下:

[1168] “单纯TOR缓冲液”(用于稀释高甘油TOR部分):10mM Tris pH 7.4,100mM NaCl,0.1%吐温-20,1mM DTT。将Invitrogen mTOR(目录号PV4753)稀释在该缓冲液中至0.200μg/mL的分析浓度。

[1169] ATP/底物溶液:0.075mM ATP,12.5mM MnCl₂,50mM Hepes,pH 7.4,50mMβ-GOP,250nM微囊藻素LR,0.25mM EDTA,5mM DTT和3.5μg/mL GST-p70S6。

[1170] 检测试剂溶液:50mM HEPES,pH 7.4,0.01%Triton X-100,0.01%BSA,0.1mM EDTA,12.7μg/mL Cy5-αGST Amersham(目录号PA92002V),9ng/mLα-磷酸化p70S6(Thr389)(细胞信号转导小鼠单克隆号9206L),627ng/mLα-小鼠Lance Eu(Perkin Elmer目录号AD0077)。

[1171] 向20μL单纯TOR缓冲液中加入0.5μL测试化合物的DMSO溶液。为了起始反应,将5μL的ATP/底物溶液加入到20μL的单纯TOR缓冲溶液(对照)及以上制备的化合物溶液中。60min后通过加入5μL的60mM EDTA溶液停止分析;随后加入10μL检测试剂溶液并且使混合物静置

至少2小时,之后在经设定以检测LANCE Eu TR-FRET (在320nm下激发且在495/520nm下发射)的Perkin-Elmer Envision酶标仪上读数。

[1172] 在TOR HTR-FRET分析中测试TOR激酶抑制剂且发现其中具有活性,其中在分析中某些化合物具有低于10 μ M的IC₅₀,一些化合物具有0.005nM至250nM的IC₅₀,其他具有250nM至500nM的IC₅₀,其他具有500nM至1 μ M的IC₅₀,并且其他具有1 μ M至10 μ M的IC₅₀。

[1173] DNA-PK分析.使用Promega DNA-PK分析试剂盒(目录号V7870)中提供的程序进行DNA-PK分析.DNA-PK酶可以购自Promega (Promega目录号V5811)。

[1174] 如本文所述的选择的TOR激酶抑制剂在该分析中具有或预期具有10 μ M以下的IC₅₀,其中一些如本文所述的TOR激酶抑制剂具有1 μ M以下的IC₅₀而其他具有0.10 μ M以下的IC₅₀。

[1175] 6.2基于细胞的分析

[1176] 6.2.1hPMBC中的TNF α 抑制分析

[1177] 来自正常供体的人类外周血单核细胞(hPBMC)通过Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, N.J., USA) 密度离心获得。在补充有10%AB+人血清 (Gemini Bio-products, Woodland, Calif., USA)、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素 (Life Technologies)的RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, N.Y., USA) 中培养细胞。

[1178] PBMC (2.10⁵个细胞)一式三份地平皿培养在96孔平底Costar组织培养板 (Corning, N.Y., USA) 中。在化合物不存在或存在的情况下,使用LPS (from *Salmonella abortus equi*, Sigma cat.no.L-1887, St. Louis, MO., USA) 以1ng/mL的终浓度刺激细胞。将本文提供的化合物溶于DMSO (Sigma) 中并在即将使用前在培养基中进一步稀释。所有分析中的最终DMSO浓度可以为约0.25%。在LPS刺激的1小时前将化合物加入细胞中。然后在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂中孵育细胞18-20小时,然后收集上清液,用培养基稀释并通过ELISA (Endogen, Boston, Mass., USA) 分析TNF α 水平。使用非线性回归S形剂量反应计算IC₅₀,将顶部限制到100%以及将底部限制到0%,允许可变斜率 (GraphPad Prism v3.02)。

[1179] 6.2.2肿瘤细胞分析

[1180] 材料和方法。细胞系和细胞培养物:细胞系购自美国模式培养物保藏所(ATCC)并保持在ATCC推荐的培养基中。使用的或可以使用的卵巢癌细胞系包括以下:Ovcar-3、Ovcar-4、Ovcar-5、Oncar-8和Caov-3。使用的或可以使用的多发性骨髓瘤(MM)细胞系包括以下:NCI-H929、LP-1、MM1.s、U266B1、DF-15和RPMI-8226人MM源性细胞系。**REVLIMID**[®]抗性细胞系H929/R1、H929/R2、H929/R3和H929/R4通过将H929亲代细胞(H929)持续暴露于浓度递增的**REVLIMID**[®]最少5个月来建立。对照细胞系H929/D通过将H929亲代细胞连续暴露于0.1%DMSO来建立。每3天用10 μ M **REVLIMID**脉冲处理建立的H929/R1、H929/R2、H929/R3和H929/R4一次,而每3天用0.1%DMSO脉冲处理H929/D一次。肝细胞癌、乳腺癌、肺癌和黑色素瘤细胞系购自商业来源(ATCC、DSMZ、HSRRB)并且通常在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下保持在含有10%胎牛血清的RPMI1640或DMEM中。使用的或可以使用的肝细胞癌(HCC)细胞系包括以下:Hep3B、HepG2、HuH-7、PLC-PRF-5、SK-HEP-1、SNU-182、SNU-387、SNU-398、SNU-423、SNU-449和SNU-387。

[1181] 使用TOR激酶抑制剂与第二活性剂的组合测量细胞增殖抑制的协同作用。首先使用TOR激酶抑制剂和单个第二活性剂进行细胞活力分析,以测定用于后续组合研究的剂量范围。为了保持TOR激酶抑制剂和第二活性剂的类似效力,最高组合剂量在接近每个化合物

IC₅₀处开始,其中在稀释过程中具有1:1或1:10的恒定比例。TOR激酶抑制剂和第二活性剂各自添加到一个含有终浓度为0.2%的DMSO的孔中(一式三份)。在相同板中一式三份地使用TOR激酶抑制剂和每个第二活性剂同时或依序(含有0.2%DMSO)处理细胞。将受化合物处理影响的细胞数量归一化至DMSO对照(100%活力)并将数据输入CalcuSyn软件(V2.1, Biosoft)中。根据具有数学建模和模拟的Chou-Talalay's CI方法,使用CalcuSyn,通过组合指数(CI)量化协同作用。如果CI值为0.1-0.3,则其指示强协同作用,0.3-0.7指示协同作用,0.7-0.85指示中等协同作用,0.85-0.90指示轻微协同作用,以及0.90-1.10指示累加作用(Trends Pharmacol.Sci.4,450-454,1983)。ED₅₀为实现50%生长抑制的半数有效量。

[1182] MM细胞系的交替细胞活力分析。使用Vi-cell XR细胞活力分析仪(Beckman Coulter)监测细胞密度和活力。一旦细胞活力>90%且细胞密度为~5x10⁵细胞s/mL(对数期),则在终浓度为0.1%的溶媒(DMSO)中,以指定浓度的TOR激酶抑制剂和/或第二活性剂孵育细胞。对于组合研究,TOR激酶抑制剂和第二活性剂一式三份地同时添加到细胞中。处理5天后,通过对非固定的细胞进行的流式细胞术,以及使用7-氨基放线菌素D(7AAD)(Molecular Probes,Carlsbad,CA,USA)排除物(0.25%终染料浓度)进行活力评估来测定细胞增殖。利用流式细胞术限制靶细胞测量7AAD阴性和7AAD阳性细胞。在具有标准BD FACS Array System软件(BDBiosciences,Palo Alto,CA)的FACS Array流式细胞仪上分析染色的细胞。计算存活细胞(7AAD阴性)相对于使用溶媒(DMSO)对照处理的细胞的百分比。对于单一化合物处理(分别为TOR激酶抑制剂和第二活性剂),使用来自IDBS的软件XLfit绘制来自三次重复的平均值以获得IC₅₀值。XLfit中用于测定IC₅₀的公式为模型编号205,其利用4参数逻辑模型或S形剂量反应模型计算IC₅₀值。结果列于表2、3、4、5和6中。

[1183] 表1.使用的人MM细胞系

[1184]

细胞系	敏感性	分类
LP-1	抗地塞米松	cMyc,MMSET,p53mut,p18mut
DF15	敏感	cMAF/MAB
U266	敏感	CD-1,cMyc,p53mut,RBdel
RPMI8266	抗来那度胺	cMyc,cMAP/MAB,K-RAS,p53Mut,CD-2
H929	敏感	cMyc,MMSET,N-RAS,p18mut
H929/D	敏感	cMyc,MMSET,N-RAS,p18mut
H929/R1	抗来那度胺	cMyc,MMSET,N-RAS,p18mut
H929/R2	抗来那度胺	cMyc,MMSET,N-RAS,p18mut
H929/R3	抗来那度胺	cMyc,MMSET,N-RAS,p18mut
H929/R4	抗来那度胺	cMyc,MMSET,N-RAS,p18mut
MM1.s	敏感	cMAF/MAB

[1185] 表2.化合物1和地塞米松在选择的MM细胞系中的组合研究

[1186]

细胞系	组合 (1:1) IC50 (μM)	CI @ ED50	协同作用
LP-1	0.38	0.6	协同作用
DF15	0.0073	0.52	协同作用
U266	0.083	0.52	协同作用
RPMI8226	0.0003	0.053	非常强
H929	0.044	0.29	强协同作用
H929D	0.0986	0.50	协同作用
H929/R1	0.2	0.47	协同作用
H929/R4	0.066	0.25	强协同作用
MM1S	0.00017	0.069	非常强

[1187] 表3. 化合物1和来那度胺在选择的MM细胞系中的组合研究

[1188]

细胞系	组合 (1:1) IC50 (μM)	CI @ ED50	协同作用
RPMI8226	0.144	0.69	中等协同作用
H929	0.148	0.54	协同作用
MM1S	0.094	0.83	中等协同作用
LP-1	0.410	0.56	协同作用
DF15	0.074	0.68	协同作用
U266	0.210	0.72	适中协同作用
H929/D1	0.130	0.58	协同作用
H929/R1	0.420	1.19	轻微协同作用
H929/R4	0.430	0.45	协同作用

[1189] 表4. 化合物1和泊马度胺在选择的MM细胞系中的组合研究

[1190]

细胞系	组合 (1:1) IC50 (μM)	CI @ ED50	协同作用
H929	0.04	0.74	协同作用
H929/D1	0.04	0.49	协同作用
H929/R1	0.14	0.52	协同作用
H929/R2	0.09	0.65	协同作用
H929/R3	0.14	0.35	协同作用
H929/R4	0.17	0.42	协同作用

[1191] 表5. 化合物2和来那度胺在选择的MM细胞系中的组合研究

[1192]

细胞系	组合 (1:1) IC50 (μM)	CI @ ED50	协同作用
H929	0.06	0.58	协同作用
H929/D1	0.08	0.59	协同作用
H929/R1	0.12	0.83	协同作用
H929/R2	0.17	0.77	协同作用
H929/R3	0.23	N/A	无协同作用
H929/R4	0.22	N/A	无协同作用

[1193] N/A=不适用, 由于来那度胺的增殖曲线具有负斜率, 因此不计算CI。

[1194] 表6. 化合物2和泊马度胺在选择的MM细胞系中的组合研究

[1195]

细胞系	组合 (1:1) IC50 (μM)	CI @ ED50	协同作用
H929	0.02	0.30	协同作用
H929/D1	0.03	0.35	协同作用
H929/R1	0.11	0.60	协同作用
H929/R2	0.12	0.71	协同作用
H929/R3	0.94	0.53	协同作用
H929/R4	0.18	0.64	协同作用

[1196] 化合物1和来那度胺治疗对多发性骨髓瘤细胞的抗性获得的影响。反应性骨髓瘤细胞系的连续来那度胺治疗导致来那度胺抗性骨髓瘤细胞系的生成(参见Lopez-Girona A 等人, Leukemia 26 (11):2326-2335, 2012)。此处, 在体外评价化合物1与来那度胺组合对抗

性获得的影响。以300,000细胞/mL烧瓶的密度将H929细胞一式三份地接种在10mL完全培养基中。以指示的浓度(参见图1A)将来那度胺、化合物1或来那度胺与化合物1的组合添加到培养基中。每隔3-4天对细胞进行计数,通过碘化丙啶染色和流式细胞术评估活力,移除旧培养基,然后以300,000细胞/mL烧瓶的密度再次接种于含有相同新鲜药物处理物的新的完全培养基中。与单一药剂处理相比,化合物1与来那度胺的共处理有效地阻止对任一药剂具有抗性的H929细胞的出现(图1A)。

[1197] 生成来那度胺抗性H929细胞系(H929R10-1至4),其小脑肽蛋白具有~50%降低(参见Lopez-Girona A等人,Leukemia 26(11):2326-2335,2012)。单一药剂化合物1显示不依赖于小脑肽水平的对这些抗性细胞系的强力的抗增殖效应。此外,在与来那度胺、地塞米松或泊马度胺组合时,化合物1在来那度胺敏感和抗性骨髓瘤细胞系(表5-6)中均显示协同效应。这表明化合物2在多发性骨髓瘤细胞系中的体外活性不依赖于小脑肽蛋白水平。

[1198] 化合物2和来那度胺治疗对多发性骨髓瘤细胞抗性的获得的影响。连续来那度胺治疗导致在反应性骨髓瘤细胞系中出现获得性抗性。在体外评价化合物2对抗性获得的影响。以300,000细胞/mL烧瓶的密度将H929细胞一式两份地接种在10mL完全培养基中。以指示的浓度(参见图1B)将来那度胺、化合物2或来那度胺与化合物2的组合添加到培养基中。每隔3-4天对细胞进行计数,通过碘化丙啶染色和流式细胞术评估活力,移除旧培养基,使用培养基冲洗细胞两次,然后以300,000细胞/mL烧瓶的密度再次接种于含有相同新鲜药物处理物的新的完全培养基中。化合物2与来那度胺的共处理有效地阻止对任一药剂的抗性的出现(图1B)。

[1199] 生成来那度胺抗性H929细胞系(H929R10-1至4),其小脑肽蛋白具有~50%降低参见Lopez-Girona A等人,Leukemia 26(11):2326-2335,2012)。单一药剂化合物2显示不依赖于小脑肽水平的对这些抗性细胞系的强力的抗增殖效应。此外,在与组合来那度胺或泊马度胺组合时,化合物2在来那度胺敏感和抗性骨髓瘤细胞系(表2-4)中均显示协同效应。这表明化合物1在多发性骨髓瘤细胞系中的体外活性不依赖于小脑肽蛋白水平。

[1200] 肝细胞细胞系的细胞活力分析。通过声分配器(EDC Biosystems)将TOR激酶抑制剂和第二药剂添加到空的384孔透明平底黑色聚苯乙烯TC处理的板(目录号3712,Corning, MA)中。将TOR激酶抑制剂横穿板连续稀释3倍以获得九种浓度,且第二药剂沿板向下连续稀释3倍以获得七种浓度。进行两种药剂的正交滴定以产生63种不同的化合物组合。也单独添加两种化合物以测定其作为单一药剂的作用。DMSO(无化合物)用作100%活力对照及背景(无细胞)。最终分析DMSO浓度为0.2%(v/v)。以优化密度直接将细胞添加到化合物上以确保培养四天后细胞生长在分析的线性检测范围内。在其终点处,使用Promega的Cell Titer-Glo发光细胞活力分析(目录号G7573, Promega, WI),使用制造商的标准操作程序测定细胞活力。将扣除背景的发光计数转化为相对于DMSO处理的对照细胞的细胞活力百分比。使用XLFit4(IDBS, UK),通过使用4参数逻辑模型/S形剂量反应模型 $[y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))]$ 拟合每个浓度下的对照数据百分比生成剂量反应曲线。为了评价两种药剂对细胞系的组合效应,通过比较其组合反应与两种药剂单独的理论累加反应来分析数据。使用分数乘积法(Webb 1961): $(fu)_{A,B} = (fu)_A \times (fu)_B$ 计算两种药剂(A和B)的预期的累加作用,其中 fu = 未受治疗影响的分数。当观察到的未受影响的分数的组合小于 $(fu)_{A,B}$ 时,确定为组合协同作用,而当观察到的未受影响的分数的组合 = $(fu)_{A,B}$ 时,确定为累加作

用。结果列于表7中。

[1201] 表7. TOR激酶抑制剂和第二活性剂在选择的HCC细胞系中与来那度胺的组合

[1202]

HCC细胞系	组合	协同作用
HepG2	化合物1+来那度胺	弱协同作用

[1203] 人肝细胞癌定着非依赖性生长分析中化合物1与来那度胺的组合效应。

[1204] 概述。在2个人肝细胞癌细胞系HepG2和SK-Hep-1中,通过集落形成分析评估化合物1对定着非依赖性生长(AIG)的作用。化合物1在两个细胞系中,在0.1至100μM的浓度下显示剂量依赖性和显著的抗集落形成活性。化合物1在两个细胞系中均与来那度胺协同抑制集落形成。

[1205] 研究目的。该研究的目的是评价化合物1和化合物1与来那度胺的组合在2个人肝细胞癌细胞系中对肿瘤细胞定着非依赖性生长的直接作用。该评价在集落形成分析中进行。

[1206] 材料和方法。细胞系/细胞。人细胞系HepG2和SK-Hep-1细胞获得自美国模式培养物保藏所(ATCC;Manassas,VA)。在具有10%Premium FBS(Lonza,Walkersville,MD)的DMEM(达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium))(Mediatech;Mannasas,VA)中培养细胞。

[1207] 实验程序。(1)单药剂集落形成分析。将Nobel琼脂(1.2克;BD;Franklin Lakes,NJ)放置在100-mL无菌瓶中。添加无菌水(100mL)并施加微波直到琼脂沸腾。混合等体积的琼脂和2X RPMI介质(ECE Scientific;Doylestown,PA)并将300μL转移至24孔平底板(BD;Franklin Lakes,NJ)的每个孔中。将板保持在4℃下直到琼脂固化。收获HepG2和SK-Hep-1细胞的培养物并以 3.6×10^3 个细胞/mL重悬于培养基中。在无菌管中混合等量的琼脂、2X RPMI和细胞悬液(1:1:1),并立即将500μL/孔转移至24孔板中。将板保持在4℃下直到琼脂固化。将含有化合物或DMSO的培养基(500μL)添加至每个孔中(每个处理的最终DMSO浓度为0.2%)。在0.1、0.3、1、3、10和30μM的终浓度下测试化合物1。一式三份进行细胞处理。在37℃下,在5%CO₂气氛中孵育细胞8-10天。使用Nikon DXM1200数码相机和Nikon ACT1软件拍摄每个孔的照片(2X放大倍率)并保存为TIFF文件。ImageQuant TL(GE Healthcare;Piscataway,NJ)集落计数软件用于对集落进行计数。(2)组合研究集落形成分析。Nobel琼脂(1.2克;BD;Franklin Lakes,NJ)放置于100-mL无菌瓶中。添加无菌水(100mL)并施加微波直到琼脂沸腾。混合等体积的琼脂和2X RPMI介质(ECE Scientific;Doylestown,PA)并将300μL转移至24孔平底板(BD;Franklin Lakes,NJ)的每个孔中。将板保持在4℃下直到琼脂固化。收获HepG2和SK-Hep-1细胞的培养物并以 3.6×10^3 个细胞/mL重悬于培养基中。在无菌管中混合等量的琼脂、2X RPMI和细胞悬液(1:1:1),并立即将500μL/孔转移至24孔板中。将板保持在4℃下直到琼脂固化。将含有化合物或DMSO的培养基(500μL)添加至每个孔中(每个处理的最终DMSO浓度为0.2%)。使用单一处理对细胞进行处理如下:在0.1和0.3μM的终浓度下测试化合物1。一式三份地进行细胞处理。在37℃下,在5%CO₂气氛中孵育细胞8-10天。使用Nikon DXM1200数码相机和Nikon ACT1软件拍摄每个孔的照片(2X放大倍率)并保存为TIFF文件。使用ImageQuant TL(GE Healthcare;Piscataway,NJ)集落计数软件对集落进行计数。

[1208] 数据分析。集落形成的抑制百分比通过归一化至DMSO对照(100%对照)来计算。使用GraphPad Prism v5.01,使用单因素方差分析和Dunnett事后检验或非配对t检验计算相对于DMSO对照的显著性。为了评价组合效应,通过比较组合反应与两种药剂的理论累加反应来分析来自三个独立实验的数据。使用分数乘法[Webb]: $(fu)A, B = (fu)A \times (fu)B$ 计算两种药剂(A和B)的预期的累加作用,其中 fu =未受治疗影响的分数。当观察到的未受影响的分数的组合显著小于 $(fu)A, B$ 时,确定为组合协同作用,而当观察到的未受影响的分数的组合等于 $(fu)A, B$ 时,确定为累加作用。当观察到的未受影响的分数显著大于 $(fu)A, B$ 时,发生部分累加效应。

[1209] 结果。在HepG2细胞中使用单一药剂处理的集落形成分析的结果显示在图2中。使用0.1、0.3、1、3、10和30 μ M化合物处理的1HepG2细胞显示显著的集落形成抑制,分别为对照的74、57、33、24、16和11% (p 值 <0.001)。

[1210] 在SK-Hep-1细胞中使用单一药剂处理的集落形成分析的结果显示在图3中。使用0.3-30 μ M化合物1处理后,在SK-Hep-1细胞中观察到集落形成的显著抑制(对照的0-45%) (p 值 <0.001)。

[1211] 在HepG2细胞中的化合物1组合集落形成分析的结果显示在图4和表8中。图4显示化合物1与来那度胺的所有组合均有协同作用(p 值0.01-0.001)。

[1212] SK-Hep-1细胞中化合物1组合集落形成分析的结果显示在图5和表9中。图5显示0.1 μ M化合物1与10 μ M来那度胺的组合具有部分累加性(不显著)。当50 μ M来那度胺与0.1 μ M化合物1组合时,具有累加效应。0.3 μ M化合物1与10 μ M来那度胺的组合具有累加性,但0.3 μ M CC与50 μ M来那度胺协同地减少集落形成(p 值 <0.05)。

[1213] 结论。化合物1与组合来那度胺对定着非依赖性生长的作用通过在HepG2和SK-Hep-1细胞中的集落形成分析来评估。在两个细胞系中,化合物1在0.1至100 μ M的浓度下显示剂量依赖性和显著的抗集落形成。

[1214] 在HepG2细胞中,化合物1与来那度胺的组合具有协同效应。

[1215] 在SK-HEP-1细胞中,化合物1与来那度胺的组合具有部分累加效应至协同效应。

[1216] 表8. 化合物1HepG2集落形成分析的结果

[1217]

化合物	集落形成(对照%)	组合效应	实际相对于理论对照%的 p 值
0.1 μ M 化合物 1 + 10 μ M 来那度胺	46	协同作用	**

[1218]

化合物	集落形成 (对照%)	组合效应	实际相对于理论对照%的 p 值
0.1 μ M 化合物 1 + 50 μ M 来那度胺	53	协同作用	**
0.3 μ M 化合物 1 + 10 μ M 来那度胺	72	协同作用	**
0.3 μ M 化合物 1 + 50 μ M 来那度胺	74	协同作用	***

[1219] 将HepG2细胞平板接种于琼脂中并使用化合物孵育8天,然后对集落进行计数。数据计算为相对于仅使用DMSO处理的细胞(=0%抑制)的抑制百分比。结果代表n=3个一式三份的实验的平均值。使用分数乘积法计算化合物组合的组合效应。***对于理论累加性 $p < 0.001$; **对于理论累加性 $p < 0.01$,通过非配对t检验获得。ns=非显著。

[1220] 表9. 化合物1SK-Hep-1集落形成分析的结果

[1221]

化合物	集落形成 (对照的 %)	组合效应	实际相对于理论对照%的 p 值
0.1 μ M 化合物 1 + 10 μ M 来那度胺	21	部分累加	ns
0.1 μ M 化合物 1 + 50 μ M 来那度胺	34	累加	ns
0.3 μ M 化合物 1 + 10 μ M 来那度胺	39	累加	ns
0.3 μ M 化合物 1 + 50 μ M 来那度胺	50	协同作用	*

[1222] 将SK-Hep-1细胞平板接种于琼脂中并使用化合物孵育8天,然后对集落进行计数。数据计算为相对于仅使用DMSO处理的细胞(=0%抑制)的抑制百分比。结果代表n=3个一式三份的实验的平均值。使用分数乘积法计算化合物组合的组合效应。*相对于理论累加性 $p < 0.05$,通过非配对t检验获得。ns=非显著。

[1223] TOR激酶抑制剂和第二活性剂的活性。

[1224] 可以使用例如卵巢癌细胞系,在细胞活力分析中与TOR激酶抑制剂组合测试的第二活性剂的其他实例为例如,其他IMiD[®]免疫调节药物。

[1225] 可以使用例如多发性骨髓瘤细胞系,在细胞活力分析中与TOR激酶抑制剂组合测试的第二活性剂的其他实例为例如,地塞米松和IMiD[®]免疫调节药物中的一个或多个。

[1226] 可以使用例如肝细胞癌细胞系,在细胞活力分析中与TOR激酶抑制剂组合测试的第二活性剂的其他实例为例如,其他IMiD[®]免疫调节药物。

[1227] 在一些实例中,已在上述细胞活力分析中测试或可以测试第三活性剂,例如,抗

CD-20抗体,例如利妥昔单抗。

[1228] 6.3体内分析

[1229] DLBCL异种移植模型。将人DLBCL (WSU-DLCL2) 癌细胞系注射至SCID (重症综合性免疫缺陷) 小鼠中。在体外培养基中繁殖癌细胞系。通过将 1×10^6 个细胞注射至小鼠中产生荷瘤动物。在动物接种后,允许肿瘤在随机分组之前生长至特定尺寸。将负荷100至400mm³的异种移植模瘤的小鼠集中在一起并随机分配至不同治疗组中。将TOR激酶抑制剂和IMiD[®]免疫调节药物(和任选地抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(Rituxan[®]或MabThera[®]))以各种剂量水平给予荷瘤小鼠。此外,参考化学治疗剂如CHOP治疗(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松的组合)以及阴性对照包括在研究中。给予途径可以包括皮下(SC)、腹膜内(IP)、静脉内(IV)、肌肉内(IM)和经口(PO)。在研究过程中测量肿瘤和体重,并记录发病率和死亡率。使用卡尺每周两次测量肿,并使用公式 $W^2 \times L/2$ 计算肿瘤体积。

[1230] OCI-Ly10DLBCL异种移植模型。OCI-Ly10细胞源自弥漫性大B细胞淋巴瘤,非霍奇金氏淋巴瘤的一种类型。简言之,雌性CB.17SCID小鼠皮下接种 5×10^6 个OCI-Ly10细胞,并且允许肿瘤生长至约50-300mm³。具有类似尺寸的肿瘤的负荷异种移植的小鼠集中在一起并随机分配到不同的治疗组中。典型的疗效研究设计涉及基于先前的单一药剂研究,将一种或多种化合物以各种剂量水平和时间表给予荷瘤小鼠。在约28天的治疗中,每两周使用卡尺测量肿瘤体积,并使用标准方法,例如使用公式 $W^2 \times L/2$ 计算肿瘤体积。可以任选地在治疗后进一步测量肿瘤体积。将使用标准统计方法进行统计分析。

[1231] 6.4DLBCL临床方案A

[1232] 新型组合和利妥昔单抗在弥漫性大B细胞淋巴瘤中的1B期多中心开放标签研究。该研究为TOR激酶抑制剂化合物1、化合物A(3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代喹啉-3(4H)-基)-吡啶-2,6-二酮)和化合物AA(N-(3-(5-氟-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺)当在患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的个体中组合给予以及与利妥昔单抗组合给予时的1B期多中心开放标签研究。

[1233] 该研究的主要目的是测定化合物A、化合物1和化合物AA当作为双重药经口给予以及利妥昔单抗组合给予时的安全性和耐受性,以及确定每个组合的不耐受剂量(NTD)和最大耐受剂量(MTD)。研究的次要目的是提供关于每种药物组合的初步疗效的信息,并且在作为单一药剂经口给予之后以及在组合治疗后表征化合物A、化合物1(和M1代谢物)和化合物AA的药代动力学(PK),以评估药物相互作用。

[1234] 研究设计。该研究为在至少一线的标准治疗失败的患有复发性/难治性DLBCL的个体中,作为双重药和作为与利妥昔单抗组合的三重药经口给予的化合物A、化合物1和化合物AA的1B期剂量递增临床研究。研究将针对每个新型药剂使用标准3+3剂量递增设计探索两种药物剂量,其中更高的剂量定群包括添加固定剂量的利妥昔单抗。治疗组包括:化合物A+利妥昔单抗(A组)、化合物A+化合物1+/-利妥昔单抗(B组)、化合物A+化合物AA+/-利妥昔单抗(C组)和化合物AA+化合物1+/-利妥昔单抗(D组)。

[1235] 所有治疗物将以28天的周期给予。化合物A、化合物1和化合物AA在每个28天的周期的第1-28天按连续给药时间表经口给予,每天一次(QD)或每天两次(BID)。当方案中包括利妥昔单抗时,其将采用仅在每个28天周期的第1天静脉内(IV)给予的标准的固定剂量(375mg/m²)。将在两种剂量水平下探索所有三种化合物,所述剂量水平包括:化合物A(2.0

和3.0mg QD)、化合物1 (20和30mg QD) 和化合物AA (375和500mg BID)。针对B、C和D组的最高的两种双重药剂量水平将在含有和不含利妥昔单抗的情况下探索双重药。

[1236] 将使用“3+3”剂量递增设计来确定每个组合的初始毒性。个体将基于研究者选择及开放空位被分配至研究治疗组。3名个体的定群将以限定的剂量增量服用研究药物,且在3个可评价个体中1个发生剂量限制性毒性(DLT)的情况下,将定群扩大至6名个体。

[1237] DLT的可评价个体定义为在第1周期期间接受至少80%的计划剂量的化合物A、化合物1或化合物AA;在第1周期期间接受至少80%的计划剂量的利妥昔单抗(仅在含利妥昔单抗的定群中);和在接受至少一种剂量的任意研究药物后经历研究药物相关的DLT的个体。非由于DLT的不可评价的个体将被替换。在任何剂量定群中的另外的个体可以根据安全审查委员会的决定来招募(SRC)。

[1238] 当定群中的6个可评价个体中的2个在第1周期经历药物相关的DLT时,将该剂量视为不耐受剂量(NTD)。最大耐受剂量(MTD)定义为6个可评价个体中的0个或1个在第1周期期间经历DLT的最后一个在NTD以下的剂量水平。如果在任一组合的第一剂量水平下观察到6个DLT中的2个,则可以根据SRC的决定探索更低的剂量组合。可以评价化合物1的中间剂量(NTD和NTD之前的最后一个剂量水平之间的剂量)以准确确定组合的MTD。

[1239] 在完成剂量递增后,选择的组合治疗组可以扩大到至多约20名个体每组。扩大可以在剂量递增阶段中建立的MTD下进行,或基于研究数据审查在供选择的可耐受的组合剂量水平下进行。

[1240] 用于分析基因异常、基因表达和治疗活性的生物标志物的成对肿瘤活组织检查在剂量递增阶段是任选的,但在剂量扩展阶段是强制性的。

[1241] 研究群体将由18岁或以上的患有复发性或难治性DLBCL且在至少一个标准一线治疗方案后出现疾病进展的男性及女性组成。允许先前进行自体干细胞移植(招募前3个月以上)。

[1242] 招募预期耗费约24个月(18个月用于剂量递增,6个月用于扩展)。完成积极治疗和治疗后随访预期耗费另外6-12个月。整个研究预期持续约3年。

[1243] 在该1b期中探索的剂量水平如下所示:

[1244]

剂量水平	A 组		B 组			C 组			D 组		
	化合物A (mg/每天)	利妥昔单抗 (mg/m ² D1q28)	化合物A (mg/每天)	化合物1 (mg/每天)	利妥昔单抗 (mg/m ² D1q28)	化合物A (mg/每天两次)	化合物AA (mg/每天)	利妥昔单抗 (mg/m ² D1q28)	化合物1 (mg/每天)	化合物AA (mg/每天两次)	利妥昔单抗 (mg/m ² D1q28)
1	2	375	2	20		2	375		20	375	
2a			2	30		2	500		20	500	
2b			2	30	375	2	500	375	20	500	375
3a			3	30		3	500		30	500	
3b	3	375	3	30	375	3	500	375	30	500	375

[1245] 如果在剂量水平1下发生不可接受的毒性,则允许降低化合物A (1mg QD) 和化合物1 (15mg QD) 的起始剂量。未计划降低化合物AA的起始剂量。

[1246] 对于A组和C组,化合物A降低;对于D组,化合物1剂量将降低。对于B组,安全审查委员会 (SRC) 将决定降低双重药中两种药物中哪一者的剂量。

[1247] 在A组 (化合物A+利妥昔单抗) 中,由于仅有化合物A递增,因此剂量递增将从剂量水平1进行至3b。在B、C和D组中,一旦剂量水平2a (双重药) 已清除,剂量水平2b (双重药+利妥昔单抗) 及3a (在没有利妥昔单抗的情况下双重药的剂量递增) 可以同时招募。两个剂量水平2b和3a必须清除以进入剂量水平3b。

[1248] 化合物A、化合物1和化合物AA将每天给药,并且利妥昔单抗将在每个28天周期的第1天给药。对于剂量递增和扩展阶段,在第1周期期间将对给药时间表进行轻微改变以便于单独或组合的每种药物的PK和PD评价。从第2周期开始及之后,所有口服药物将在第1天开始并持续至第28天,并且利妥昔单抗将在第1天给予。

[1249] 研究药物在第1周期的给予如下所述:

[1250] 在B组中:化合物1将在第1周期第1天开始,接着是PK和PD取样,并且持续至第28天。化合物A将在第1周期第2天开始,并且持续至第28天。利妥昔单抗将在第1周期第8天给予。

[1251] 在C组中:化合物A将在第1周期第1天开始,接着是PK和PD取样,并且持续至第28天。化合物AA将在第1周期第2天开始,并且持续至第28天。利妥昔单抗将在第1周期第8天给予。

[1252] 在D组中:化合物1将在第1周期第1天开始,接着是PK和PD取样,并且持续至第28天。化合物AA将在第1周期第2天开始,并且持续至第28天。利妥昔单抗将在第1周期第8天给予。

[1253] 在任何定群中在第1天给予第一剂量后,在可以开始下一个更高的方案制定的剂量定群之前,观察个体至少28天。在第1周期期间不允许进行研究药物的个体内剂量递增,但如果SRC批准,则可允许在第1周期以外的周期中进行。允许一种或两种药物由于毒性而剂量降低和暂时中断,但在第1周期期间剂量降低将构成DLT。

[1254] 如果出现疾病进展迹象、不可接受的毒性或个体/医师决定退出时,可以停止研究治疗。个体可以根据研究者的判断在超过疾病进展后继续接受研究药物。

[1255] 根据定群定群大小,在剂量递增过程中招募的个体的估计的总数为约50至100。在扩展阶段期间,将评价约30至60个另外的个体s (每种选择的方案10-20个) 的安全性、PK、PD和初步抗肿瘤作用。

[1256] 将每隔2个周期评价个体的疗效直到第6周期,每隔3个周期评价个体的疗效直到第12周期,之后每隔6个月评价。所有治疗的个体将被列入疗效分析。主要疗效变量为肿瘤反应率。肿瘤反应将由研究者基于NHL/DLBCL的国际研讨会标准 (IWC) 确定。

[1257] 该研究的安全变量包括不良事件 (AE)、安全临床实验室变量、12导联心电图 (ECG)、左心室射血分数 (LVEF) 评估、体格检查、生命体征、暴露于研究治疗、合并用药评估和育龄女性 (FCBP) 妊娠测试。

[1258] 在剂量递增期间中,SRC将基于其对给定剂量定群的所有可用的临床和实验室安全性数据的审查决定评价更高的剂量水平或宣布MTD。

[1259] SRC也将选择定群扩展的关注的治疗方案的剂量和时间表。一个或多个方案可以选择用于定群扩展。SRC将在整个研究中继续定期审查安全性数据并对研究持续性和剂量改变作出适当建议。

[1260] 化合物A、化合物1和化合物AA的浓度-时间曲线将由在给予作为单一药剂的研究药物后以及在组合治疗后收集的连续血液样品来测定。

[1261] 将评估化合物A和化合物AA对化合物1和M1PK的影响,也将评估化合物AA对化合物A PK的影响。化合物A、化合物1和M1代谢物及化合物AA的全身暴露将于安全性、PD和活性结果相关。

[1262] 6.5临床方案B

[1263] 新型组合和利妥昔单抗在弥漫性大B细胞淋巴瘤中的1B期多中心开放标签研究。该研究为TOR激酶抑制剂化合物1、化合物A (3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代喹啉-3(4H)-基)-哌啶-2,6-二酮) 和化合物AA (N-(3-(5-氟-2-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基氨基) 苯基) 丙烯酰胺) 当在患有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的个体中组合给予以及与利妥昔单抗组合给予时的1B期多中心开放标签研究。

[1264] 该研究的主要目的是测定化合物A、化合物1和化合物AA当作为双重药经口给予以及作为与利妥昔单抗组合的三重药经口给予时的安全性和耐受性,测定化合物A当与利妥昔单抗组合给予时的安全性和耐受性,以及确定每个组合的不耐受剂量 (NTD) 和最大耐受剂量 (MTD) 和/或推荐的2期剂量 (RP2D)。研究的次要目的是提供关于每种药物组合的初步疗效的信息,并且在作为单一药剂组合经口给予之后表征化合物A、化合物1和化合物AA的稳态药代动力学 (PK),以评估药物相互作用。

[1265] 研究设计。该研究为在至少一线的标准治疗失败的患有复发性/难治性DLBCL的个体中,作为双重药和作为与利妥昔单抗组合的三重药经口给予的化合物A、化合物1和化合物AA,以及化合物A加上利妥昔单抗双重药的1b期剂量递增和扩展临床研究。研究的剂量递增阶段将针对每个新型药剂使用标准3+3剂量递增设计探索一种或多种药物剂量,其中更高的剂量定群包括添加固定剂量的利妥昔单抗,接着扩展关注的选择的定群。如果未达到更高的剂量水平,则可在双重药MTD下评价添加的利妥昔单抗。治疗组包括:化合物A+化合物1+/-利妥昔单抗 (A组)、化合物A+化合物AA+/-利妥昔单抗 (B组)、化合物AA+化合物1+/-利妥昔单抗 (C组) 和化合物A+利妥昔单抗 (D组)。

[1266] 所有治疗最初将以28天的周期给予。化合物A、化合物1和化合物AA最初在每个28天的周期的第1至28天按连续给药时间表经口给予,每天一次 (QD) 或每天两次 (BID)。当方案中包括利妥昔单抗时,其在每个周期中将仅作为375mg/m²的标准固定静脉内 (IV) 剂量给予一次 (第1周期的第8天,和每个后续周期的第1天)。将在一种或两种剂量水平下探索所有三种化合物,所述剂量水平包括:化合物A (2.0和3.0mg QD)、化合物1 (20和30mg QD) 和化合物AA (500mg BID)。最高的两个双重药剂量水平 (或如果在更低的剂量水平下,MTD) 将探索与利妥昔单抗的组合。

[1267] 将使用标准“3+3”剂量递增设计来确定每个组合的初始毒性。个体将基于研究者选择及开放空位被分配至研究治疗组。3名个体的定群将以限定的剂量增量服用研究药物,且在3个可评价个体中1个发生剂量限制性毒性 (DLT) 的情况下,将定群扩大至6名个体。

[1268] DLT的可评价个体定义为在第1周期期间接受至少80%的计划剂量的化合物A、化

合物1或化合物AA而未经历DLT的个体,和在第1周期期间接受至少80%的计划剂量的利妥昔单抗(仅在含利妥昔单抗的定群中)而未经历DLT的个体;或在接受至少一种剂量的任意研究药物后经历DLT的个体。不可评价的个体将被替换。在任何剂量定群中的另外的个体可以根据安全审查委员会的决定来招募(SRC)。

[1269] 当定群中的6个可评价个体中的2个在第1周期经历药物相关的DLT时,将该剂量视为NTD。MTD定义为6个可评价个体中的0个或1个在第1周期期间经历DLT的最后一个在NTD以下的剂量水平。如果在任一组合的第一剂量水平下观察到6个DLT中的2个,则可以根据SRC的决定探索更低的剂量组合。可以评价研究药物的中间剂量(NTD和NTD之前的最后一个剂量水平之间的剂量)以准确确定组合的MTD。还可以评价降低在周期中的研究药物的总暴露的供选择的时间表的耐受性。

[1270] 在完成剂量递增后,选择的组合治疗组可以扩大到至多约20名个体每组。扩大可以在剂量递增阶段中建立的MTD下进行,或基于研究数据审查在供选择的可耐受的组合剂量水平下进行。

[1271] 用于分析基因异常、RNA和蛋白表达和治疗活性的生物标志物的成对肿瘤活组织检查在剂量递增阶段是任选的,但在剂量扩展阶段是强制性的。

[1272] 研究群体将由18岁或以上的患有复发性或难治性DLBCL且在至少两个先前的标准治疗方案后出现疾病进展的男性及女性组成,且在化疗敏感患者中进行自体干细胞移植是符合条件的。招募还将包括在ASCT之前选择的高风险个体和在其他方面不符合ASCT的个体。

[1273] 纳入标准:个体必须满足以下标准以招募到研究中:(1)在进行任何研究相关的评估或程序之前,理解并自愿签署知情同意文件;(2)同意恢复用于分析的档案肿瘤组织(在档案组织不可用的情况下,发起人可以允许例外);(3)同意接受成对肿瘤活组织检查(筛选和治疗中)以用于遗传分析和生物标志物评价(仅扩展定群)(在特殊情况下可以放弃该要求);(4)在至少两种先前的标准治疗方案(例如,R-CHOP或类似的一线方案和至少一个二线抢救方案)和化疗敏感患者的ASCT之后患有组织学或细胞学确诊的复发性或难治性DLBCL(包括转型低度淋巴瘤)的18岁以上的男性和女性,其中以下情况例外:(i)在ASCT前背景下预后较差、定义为原发性难治性疾病、在一线治疗后12个月内复发、患有具有Bcl-2/Myc基因重排或过表达的“二次打击”淋巴瘤或在复发时具有高IPI分数(2,3)的个体;(ii)拒绝ASCT或根据研究者的判断在其他方面不适合ASCT的年龄>65的个体;(5)至少一个可测量疾病的位点(长轴>1.5cm或长轴和短轴>1.0cm);(6)ECOG PS为0或1;(7)个体必须具有以下实验值:(i)在没有生长因子支持的情况下嗜中性细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 达7天;(ii)血红蛋白(Hgb) $\geq 8g/dL$;(iii)在未输血的情况下血小板(plt) $\geq 50 \times 10^9/L$ 达7天(如果接受培非格司亭,则14天);(iv)钾在正常范围内或可用补充剂校正;(v)AST/SGOT和ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 正常值上限(ULN)或如果存在肝肿瘤则 $\leq 5.0 \times$ ULN;(vi)血清胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN;(vii)使用Cockcroft-Gault方程估算的血清肌酐清除率 $\geq 50mL/min$;(8)育龄女性(FCBP)(育龄女性为1)未经历子宫切除(手术切除子宫)或双侧卵巢切除术(手术切除两个卵巢)或2)自然绝经后未超过至少连续24个月(即,在之前的连续24个月期间在任何时间有月经的性成熟女性)必须:(i)同意在整个研究期间使用至少两种有效避孕方法(口服、可注射或可移植的激素避孕药;输卵管结扎;子宫内装置;具有杀精剂的避孕屏障;或切除输精

管的伴侣),其中之一必须是屏障,并在最后的研究药物剂量之后多达28天;(ii)在筛选时具有阴性血清妊娠测试(敏感性为至少25mIU/mL);(iii)在研究治疗的第1周期第1天之前72小时内具有阴性血清或尿液妊娠测试(由研究者判断)(应注意如果在之前的72小时内进行筛选血清妊娠测试,则其可以用作研究治疗第1天之前的测试);(iv)在任何研究药物的最后一次剂量后避孕28天;(v)同意在研究过程中接受持续性妊娠测试;(9)男性必须完全禁欲或同意在与怀孕女性或育龄女性发生性接触期间使用避孕套(建议乳胶避孕套)且在参与研究时在给药中断期间避免怀孕,并在研究药物停止后持续至少28天,即使其已经历成功的输精管切除术;(10)招募至治疗组的接受化合物A的所有个体必须:(i)理解(研究产品)IP可能具有潜在的致畸风险;(ii)同意在服用IP时放弃献血或捐精并在停用IP后持续至少28天;(iii)同意不与另外的人共用IP;(iv)被告知怀孕预防措施和胎儿暴露风险,并同意PPRMP的要求;(11)能够遵循研究随访计划和其他方案要求。

[1274] 排除标准:存在以下任何情况将使个体从招募中排除:(1)症状性中枢神经系统损害;(2)已知的症状性急性或慢性胰腺炎;(3)尽管有医疗管理,但持续性腹泻或吸收障碍 $\geq$ NCI CTCAE 2级;(4)外周神经病变 $\geq$ NCI CTCAE 2级;(5)心脏功能受损或临床显著的心脏病,包括以下任一种:(i)由MUGA或ECHO测得的LVEF $<45\%$;(ii)完全性左束支或双束支传导阻滞;(iii)先天性长QT综合征;(iv)持续性或有临床意义的室性心律失常;(v)在筛查ECG时QTcF >460 毫秒(重复三次记录的平均值);(vi)在开始研究药物之前 ≤ 3 个月出现不稳定的心绞痛或Uns表心绞痛或心肌梗塞;(vii)肌钙蛋白T值 $>0.4\text{ng/mL}$ 或BNP $>300\text{pg/mL}$ (基线肌钙蛋白T $>\text{ULN}$ 或BNP $>100\text{pg/mL}$ 的个体是符合条件的,但在招募至试验中之前必须具有心脏病学家评价,以用于基线评估和心脏保护治疗优化);(6)接受积极治疗的患有糖尿病的个体或具有以下两种情况之一的个体(仅针对在包含化合物1的组中治疗的个体):(i)空腹血糖(FBG) $\geq 126\text{mg/dL}$ (7.0mmol/L);(ii)HbA1c $\geq 6.5\%$;(7)之前在第一次给药前 ≤ 3 个月接受过ASCT ≤ 3 ;(8)先前接受过具有标准或降低的强度调节的同种异体干细胞移植;(9)在开始研究药物前 ≤ 5 个半衰期或4周内(以短的为准),接受过先前的全身性针对癌症的治疗或研究形式;(10)先前接受过双重mTORC1/mTORC2抑制剂(仅化合物1)或BTK抑制剂(仅化合物AA组)治疗(允许先前使用雷帕霉素类似物、PI3K或AKT抑制剂、来那度胺和利妥昔单抗治疗);(11)在开始研究药物之前 ≤ 2 星期进行过大手术的个体(个体必须从可能混淆研究药物的安全性评价的最近的手术或治疗的任何影响中恢复;放射疗法无需特异性清除);(12)怀孕或哺乳女性(未采用两种避孕方式的具有生殖潜能的成人);(13)具有已知HIV感染的个体;(14)具有已知的慢性活动性肝炎B或C病毒(HBV/HCV)感染的个体;(15)具有治疗相关的骨髓增生异常综合征的个体;(16)长期使用质子泵抑制剂或H2拮抗剂或在第一次给药7天内针对包含化合物AA的组(B和C)中经治疗的个体使用。患有慢性胃食管返流疾病、消化不良和消化性溃疡病的个体在招募到该研究中之前应谨慎评价其对该治疗的适合性(这些药物在整个研究中禁止合并用药);(17)使个体处于不可接受的风险下或妨碍个体顺从研究的任意其他显著的医疗病症、实验室异常或精神疾病;(18)需要积极持续的全身治疗的继发性第二癌症病史。

[1275] 招募预期耗时约24个月完成(18个月用于剂量递增,6个月用于扩展)。完成积极治疗和治疗后随访预期将另外耗时6-12个月。整个研究预期持续约3年。

[1276] 如方案和/或统计分析计划中事先规定的,试验结束定义为最后一次随访最后一

名个体以完成研究的日期,或初步、二次和/或探索性分析所需的来自最后一名个体的最后一个数据点的接收日期,以较晚的日期为准。

[1277] 将在该1b期探索的剂量水平如下所示:

[1278]

剂量水平	A 组		B 组		C 组		D 组	A、B、C、D 组
	化合物 A (mg QD)	化合物 1 (mg QD)	化合物 A (mg QD)	化合物 AA (mg BID)	化合物 1 (mg QD)	化合物 AA (mg BID)	化合物 A (mg QD)	Ritux (mg/m ²) (q 28)
1	2	20	--	--	--	--		--
2	2	30	2	500	20	500		--
3	2	30	2	500	20	500	2	375
4	3	30	3	500	30	500	3	375

[1279] BID=每天两次;QD=每天一次;q28=每28天一次(第1周期第8天;后续周期的第1天);Ritux=利妥昔单抗

[1280] 所有治疗周期的长度均为28天。对于A组,给药将在剂量水平1下开始,对于B组和C组,将在剂量水平2下开始,对于D组,将在剂量水平3下开始。在开始下一个更高的剂量水平之前,必须清除每个剂量水平。如果在初始剂量水平下发生不可接受的毒性,则允许降低化合物A(1.5mg QD和1mg QD)和化合物1(15mg QD)的剂量。另外,允许基于SRC审查探索化合物A的供选择的时间表(7天中的5天每天给药)。未计划降低化合物AA的起始剂量。

[1281] 对于B组和D组,化合物A剂量将降低;对于C组,化合物1剂量将降低。对于A组, SRC将决定降低双重药中的两种药物中哪一种的剂量。

[1282] 化合物A、化合物1和化合物AA将在28天周期中以连续基础每日给药。化合物A给药可以基于SRC审查改变为7天中的5天(周期长度仍为28天)。为了使肿瘤溶解综合征的风险最小,当给予利妥昔单抗时,其将在第1周期的第8天给药,然后在每个后续周期的第1天给药。

[1283] 在任何定群中在第1天给予第一剂量后,在可以开始下一个更高的方案制定剂量定群之前,将观察个体至少28天。在第1周期期间不允许进行研究药物的个体内剂量递增,但如果SRC批准,则可允许在之后的周期中进行。允许一种或两种药物由于毒性而剂量降低和暂时中断,但在第1周期期间剂量降低将构成DLT。

[1284] 如果出现疾病进展迹象、不可接受的毒性或个体/医师决定退出时,可以停止研究治疗。个体可以根据研究者的判断在超过疾病进展后继续接受研究药物。

[1285] 根据定群定群大小,在剂量递增过程中招募的个体的估计的总数为约36至72。在扩展阶段期间,将评价约40至80个另外的个体s(每种选择的方案10至20个)的安全性、PK、PD和初步抗肿瘤作用。

[1286] 将每隔2个周期评价个体的疗效直到第6周期,每隔3个周期评价个体的疗效直到第12周期,之后每隔6个月评价。所有治疗的个体将被列入疗效分析。主要疗效变量为肿瘤反应率和持续时间。肿瘤反应将由研究者基于恶性淋巴瘤的国际研讨会标准(IWC)确定(Cheson等人,J Clin Oncol,2007,25(5):579-586)。

[1287] 次要和探索性终点包括评价血液和/或肿瘤中的化合物A、化合物1和化合物AA药效学和预测性生物标志物,及探索PK、PD、毒性和活性关系。

[1288] 该研究的安全变量包括不良事件(AE)、安全临床实验室变量、12导联心电图(ECG)、东部合作肿瘤组体能状态(ECOG-PS)、左心室射血分数(LVEF)评估、体格检查、生命体征、暴露于研究治疗、合并用药评估和育龄女性(FCBP)妊娠测试。

[1289] 在剂量递增期间, SRC将基于其对给定剂量定群的所有可用的临床和实验室安全性数据的审查决定评价更高的剂量水平或宣布MTD。

[1290] SRC也将选择定群扩展的关注的治疗方案的剂量和时间表。一个或多个方案可以选择用于定群扩展。SRC将在整个研究中继续定期审查安全性数据并对研究持续性和剂量改变作出适当建议。

[1291] 在C组中将测定化合物A、化合物1、化合物1的M1代谢物和化合物AA的稳态血浆药代动力学。在所有组中,化合物A、化合物1和化合物AA的稀疏血浆浓度将在药物组合的单次剂量给予后以及在稳态下评价(除了C组中的剂量水平2以外,其将在稳态下经历密集PK监测)。还可以探索药物暴露与安全性、PD和临床终点的相关性作为探索性终点。

[1292] 将探索每种新型药剂在基线处及在研究治疗中的药效学生物标志物,包括:1) 化合物A, CRBN基质在B和T细胞中的调控; 2) 化合物1, mTOR信号转导通路生物标志物(p4E-BP1、pAKT和可能的其他生物标志物); 3) 化合物AA、B细胞受体信号转导通路生物标志物(pBTK、pERK和可能的其他生物标志物)。

[1293] 统计方法学概述。统计分析将视需要或在适用时通过研究阶段、治疗组和剂量水平进行。所有分析的性质将是描述性的。主要关注的疗效变量为肿瘤反应和持续时间。包括(FDG)-PET结果的其他初步疗效变量将使用分类变量的频率表格或连续变量的描述性统计来总结。疗效分析将针对招募的经治疗的和疗效可评价的群体重复进行,其中使用治疗群体的结果视为主要结果。安全性数据的所有总结将使用接受至少一种剂量的研究药物的个体(安全群体)进行。

[1294] 除非另外指出,所有生物标志物相关数据表示将基于具有至少一种基线和一种研究中评价的治疗的个体(生物标志物可评价的群体)。描述性统计将针对基线提供,并通过治疗组和整体从连续的生物标志物终点的基线改变。

[1295] 在剂量递增阶段期间,将招募约36至72名个体。之后,在剂量扩展阶段期间,可以在每个选择的定群中招募20名个体,由于该研究的主要目的是测定安全性/耐受性和MTD/RP2D,因此将不会提前规定任一阶段的精确样品尺寸。

[1296] 6.6 化合物制剂

[1297] 在本文提供的方法中有用的化合物1的说明性制剂列于下表10-13中。

[1298] 表10

[1299]

成分	含量	
	mg	% w/w
化合物 1	20.0	15.38
乳糖单水合物, NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
硬脂酸, NF	0.52	0.40
硬脂酸镁, NF	1.30	1.00
总计	130.0	100
欧巴代黄 03K12429	5.2	4.0

[1300] 表11

[1301]

成分	含量	
	mg	% w/w
化合物 1	5.0	3.80
乳糖单水合物, NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
硬脂酸, NF	0.52	0.40
硬脂酸镁, NF	1.30	1.00
总计	130.0	100
欧巴代 II 粉 85F94211	5.2	增重 4%

[1302] 表12

[1303]

成分	含量			
	mg			% w/w
化合物 1	15.0	20.0	30.0	15.38
乳糖单水合物, NF (Fast Flo 316)	48.37	64.50	96.75	49.62

[1304]

成分	含量			
	mg			% w/w
微晶纤维素, NF (Avicel pH 112)	30.23	40.30	60.45	31.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (Ac-Di-Sol)	2.925	3.90	5.85	3.00
硬脂酸镁, NF	0.975	1.30	1.95	1.00
总计	97.50	130.0	195.00	100
欧巴代黄 03K12429	3.9	5.2	7.8	4.0
欧巴代 II 粉 85F94211				4.0
欧巴代粉 03K140004				4.0

[1305] 表13

成分	含量	
	mg	% w/w
化合物 1	45.00	15.38
乳糖单水合物, NF (Fast Flo 316)	143.955	49.22
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	90.675	31.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (Ac-Di-Sol)	8.775	3.00
硬脂酸, NF	1.170	0.40
硬脂酸镁, NF	2.925	1.00
总计	292.50	100
欧巴代粉 03K140004	11.70	4.0

[1307] 在本文提供的方法中有用的化合物2的说明性制剂列于下表14中。

[1308] 表14: 示例性片剂

[1309]

	% w/w (mg)			
批号	1	2	3	4
成分				
化合物 2 (活性成分)	10	10	10	10
甘露醇 (Mannogem EZ)	适量	适量	适量	适量
微晶纤维素 (PH 112)	25	25	25	25
羟乙酸淀粉钠	3	3	3	3
二氧化硅	1	1	1	1
硬脂酸	0.5	0.5	0.5	0.5
EDTA 二钠			0.5	0.5
BHT		0.4		0.4
硬脂酸镁	0.65	0.65	0.65	0.65
总计	100	100	100	100

[1310]

	% w/w (mg)			
批号	1	2	3	4
颜色	黄色	黄色	黄色	黄色

[1311] 已引用许多参考文献,其公开内容以全文引用方式并入本文中。本文公开的实施方式的范围不受实施例中公开的具体实施方式的限制,所述具体实施方式旨在作为所公开的实施方式的数个方面的说明,且本发明包括功能上等价的任何实施方式。事实上,除本文中显示和描述的修改外,本文公开的实施方式的各种修改对本领域技术人员将是显而易见的,且旨在落入所附权利要求的范围内。

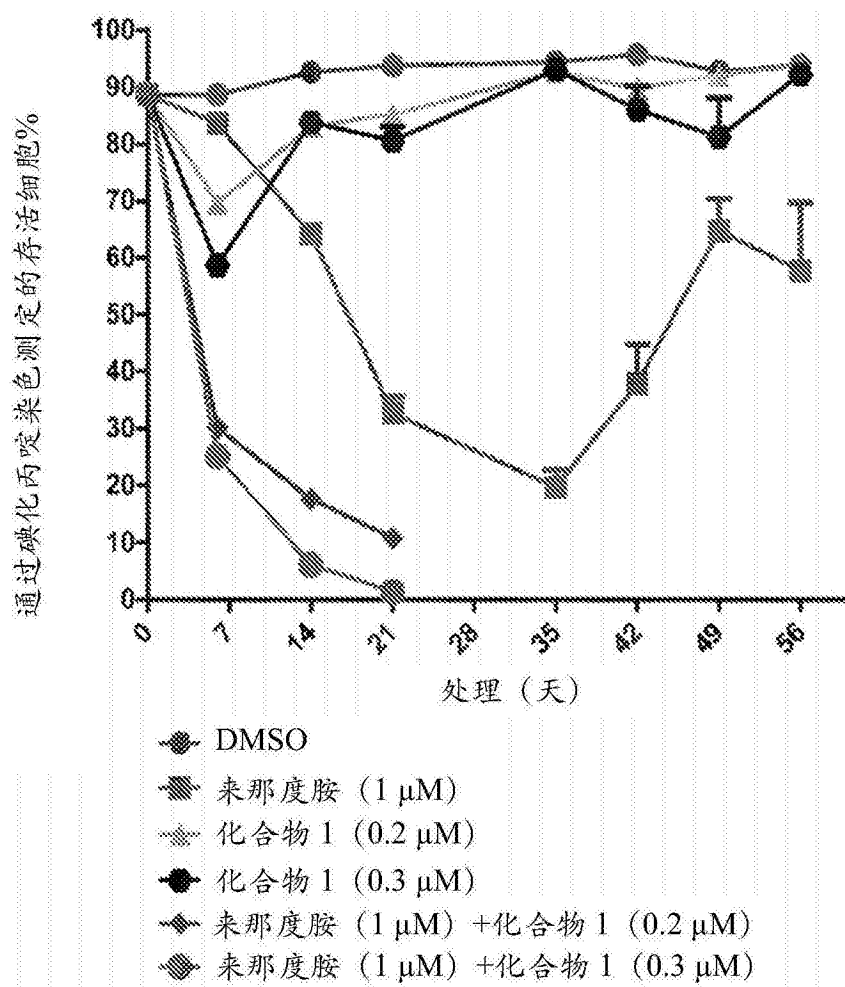


图1A

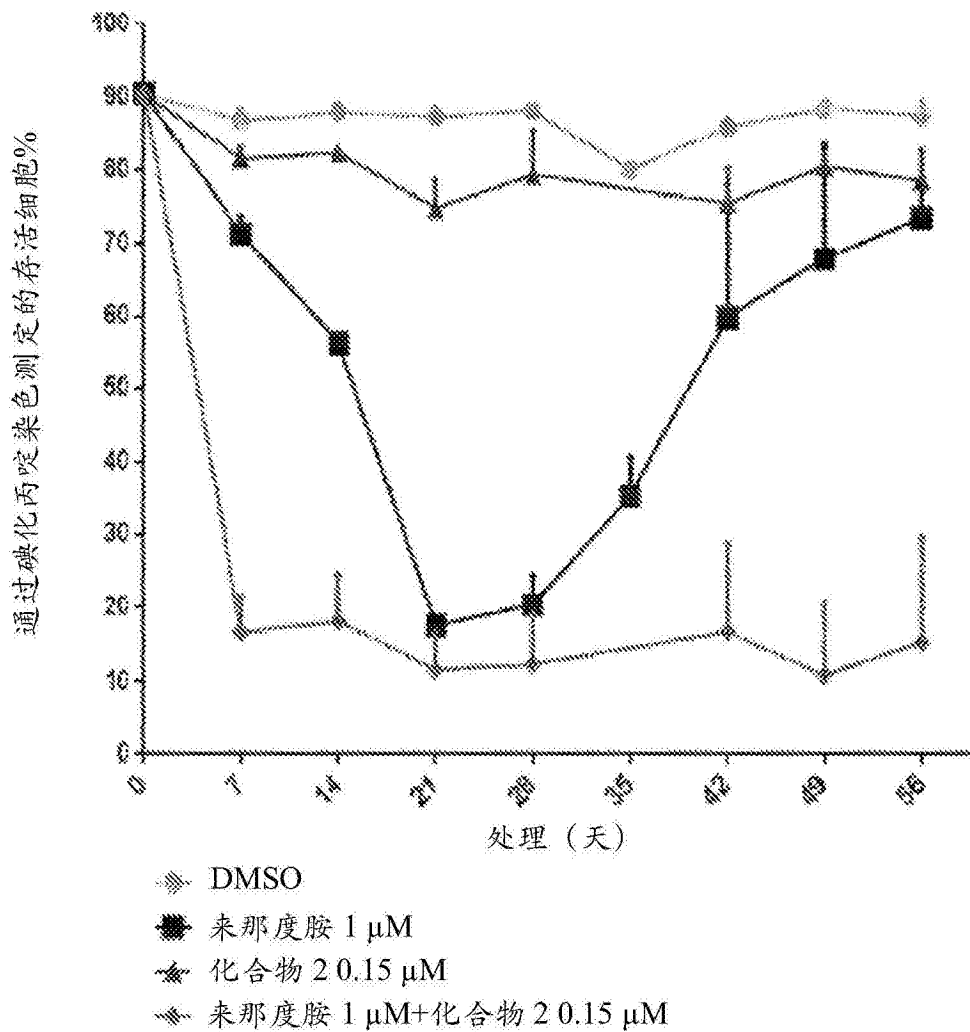


图1B

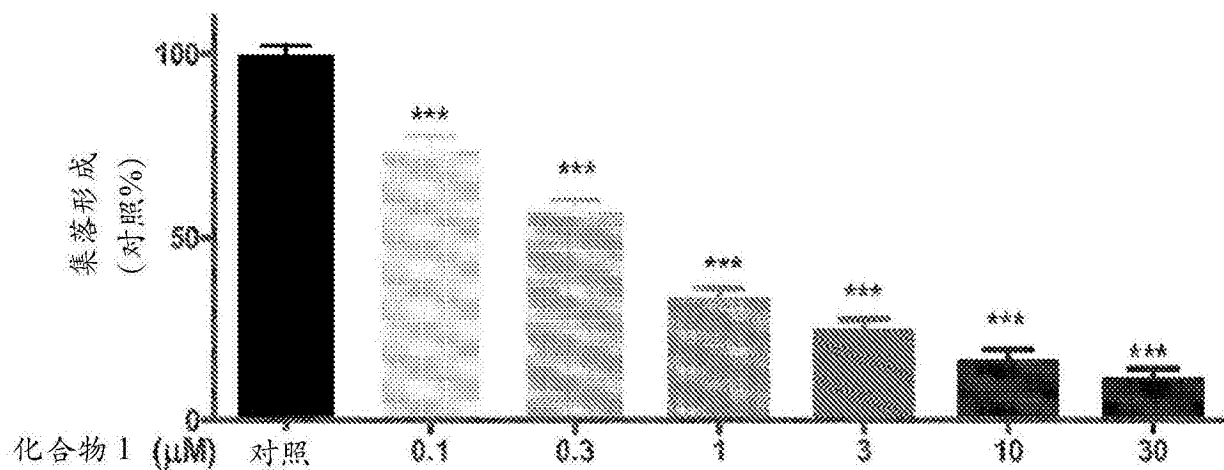


图2

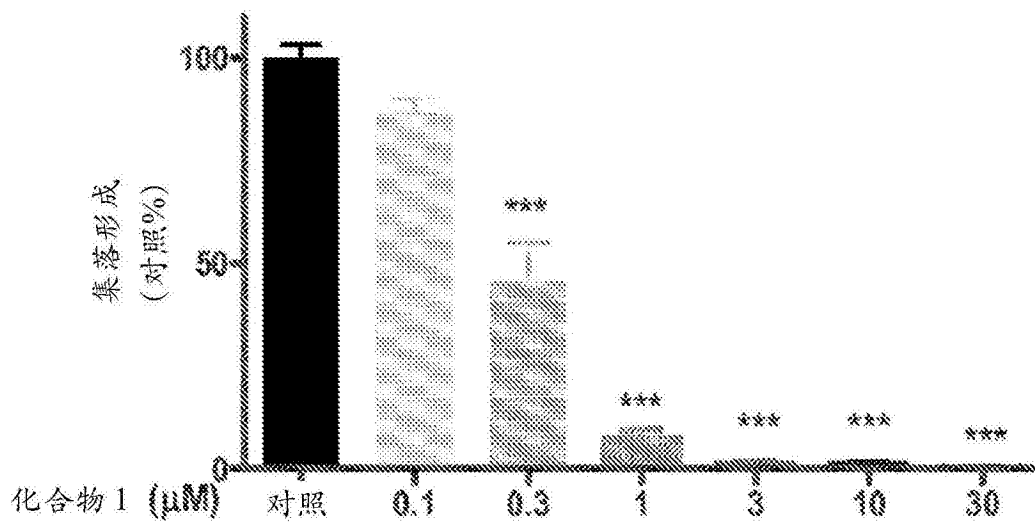


图3

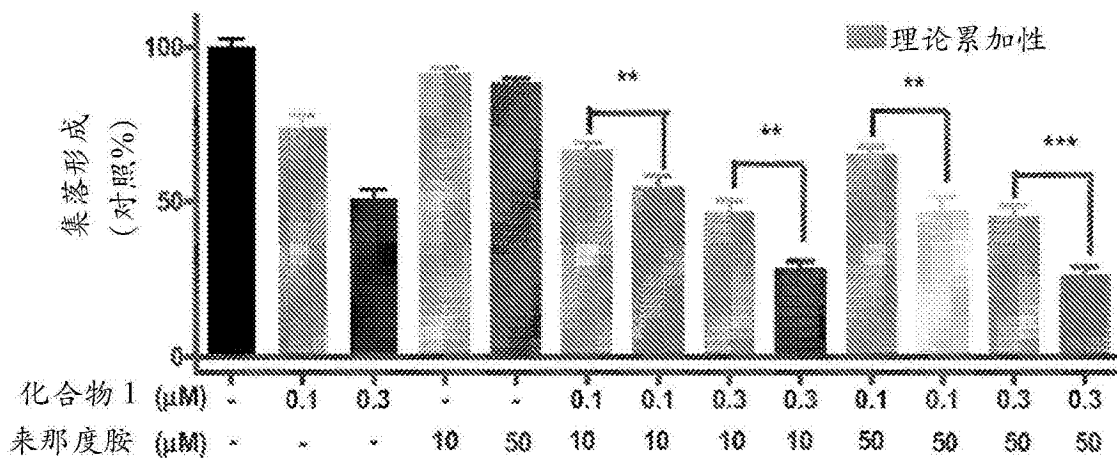


图4

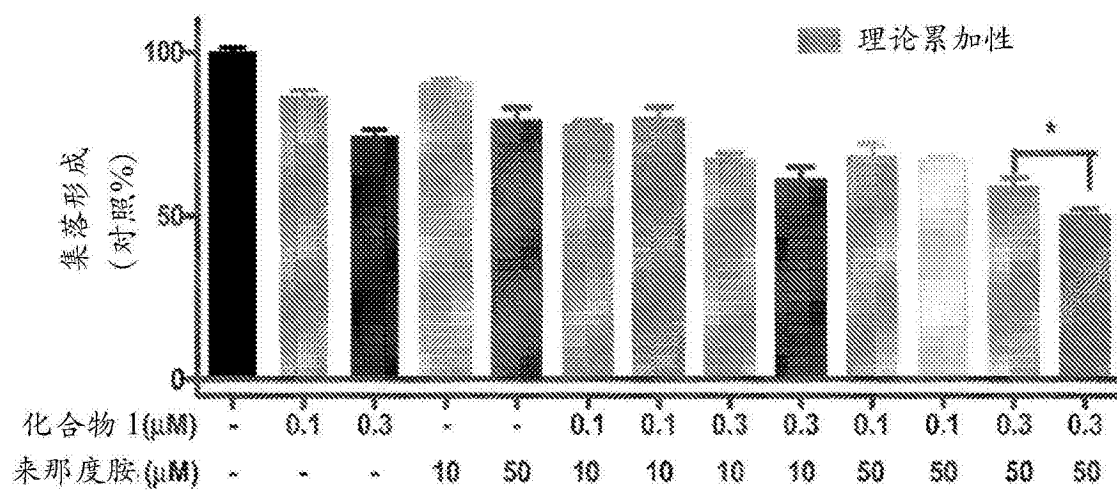


图5