



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113473990 A

(43) 申请公布日 2021.10.01

(21) 申请号 201980079003.X

(22) 申请日 2019.10.07

(30) 优先权数据

62/742,787 2018.10.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.05.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/055036 2019.10.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/076723 EN 2020.04.16

(71) 申请人 锐新医药公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 加利福尼亚大学董事会

(72) 发明人 R·J·尼科尔斯 T·G·比沃纳

D·尼尔

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

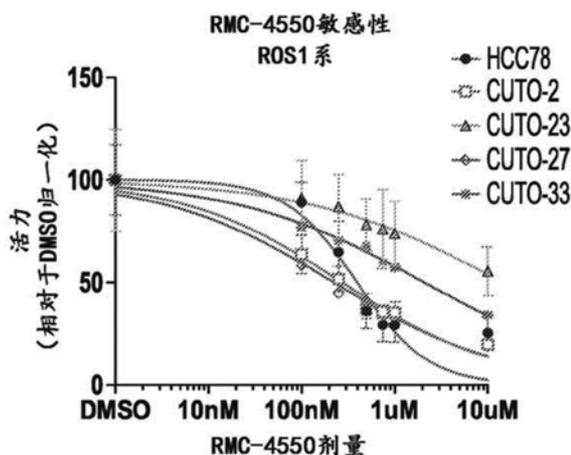
权利要求书5页 说明书96页 附图21页

(54) 发明名称

用于治疗癌症的SHP2抑制剂组合物

(57) 摘要

本公开文本提供了使用变构SHP2抑制剂治疗疾病或障碍的方法以及用于鉴定对此类变构SHP2抑制剂可能有反应的受试者的方法和诊断测试。特别地,本公开文本提供了与导致MAPK激活的某些致癌受体酪氨酸激酶(RTK)融合物相关的诊断和治疗用途,所述致癌受体酪氨酸激酶(RTK)融合物指示对变构SHP2抑制剂的敏感性。



1. 一种用于鉴定受试者是否患有对SHP2抑制敏感的癌症的方法,所述方法包括确定所述癌症是否包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,并且如果是,则将所述受试者鉴定为患有对SHP2抑制敏感的癌症。

2. 一种使用SHP2抑制剂治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括以下步骤:

a. 确定所述癌症是否包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及

b. 如果所述癌症包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,则向所述患者施用SHP2抑制剂。

3. 一种用SHP2抑制剂杀死癌细胞的方法,所述方法包括以下步骤:

a. 确定所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及

b. 如果所述癌细胞含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物,则使所述癌细胞与SHP2抑制剂接触。

4. 一种用SHP2抑制剂治疗患者的方法,其中所述患者患有癌症,所述方法包括以下步骤:

a. 通过以下方式确定所述患者是否患有SHP2敏感性癌症:

i. 从所述患者获得或已经获得生物样品;以及

ii. 对所述生物样品进行或已经进行测定以确定所述患者是否患有包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤;以及

b. 如果所述患者患有包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤,则向所述患者施用所述SHP2抑制剂。

5. 根据权利要求2-4中任一项所述的方法,其中所述SHP2抑制剂选自(i) NSC-87877; (ii) TN0155、(iii) 本文公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X中的任一种; (iv) 化合物C; (v) 表1中所列出的SHP2抑制剂; (vi) 表2中所列出的SHP2抑制剂;以及(vii) 其组合。

6. 根据权利要求2-4中任一项所述的方法,其中所述SHP2抑制剂是选自以下的SHP2抑制剂的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体: (i) NSC-87877; (ii) TN0155、(iii) 本文的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X中的任一种的化合物; (iv) 化合物C; (v) 表1中所列出的SHP2抑制剂;或(vi) 表2中所列出的SHP2抑制剂;或任何两种或更多种此类药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体的组合。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述致癌酪氨酸激酶融合物选自ROS1融合物、ALK融合物、RET融合物、NTRK1融合物、NTRK2融合物、和NTRK3融合物。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述致癌酪氨酸激酶融合物是SDC4-ROS1融合物或SLC34A2-ROS1融合物。

9. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述致癌酪氨酸激酶融合物选自FIG-ROS1融合物;LRIG3-ROS1融合物;EZR-ROS1融合物;和TPM3-ROS1融合物。

10. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述致癌酪氨酸激酶融合物选自EML4-ALK融合物。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述MAPK激活是通过测量增加的ERK

磷酸化来检测的。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中确定所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物是通过将获自所述患者的生物样品中的一种或多种细胞进行基因分型来实现的。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述基因分型确定所述癌症是否包含含有选自EML4-ALK、SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中如果所述癌症不包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的任何细胞,则所述方法包括施用选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法。

15. 一种用SHP2抑制剂治疗患有肿瘤的受试者的方法,所述方法包括:

a. 确定获自受试者的生物样品是否含有致癌酪氨酸激酶融合蛋白,所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白包含导致所述融合蛋白定位于内体中的N末端融合配偶体;以及

b. 如果所述生物样品含有包含导致所述融合蛋白定位于内体中的N末端融合配偶体的致癌酪氨酸激酶融合蛋白,则向所述受试者施用SHP2抑制剂。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白导致MAPK激活。

17. 根据权利要求1、2、4-13和15中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括施用选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法。

18. 根据权利要求1、2、4-13、15和17中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括施用另外的治疗剂。

19. 根据权利要求3所述的方法,其中所述接触发生在受试者体内。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述接触是经由向所述受试者施用所述SHP2抑制剂而发生的。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述方法进一步包括施用选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法。

22. 根据权利要求20或21所述的方法,其中所述方法进一步包括施用另外的治疗剂。

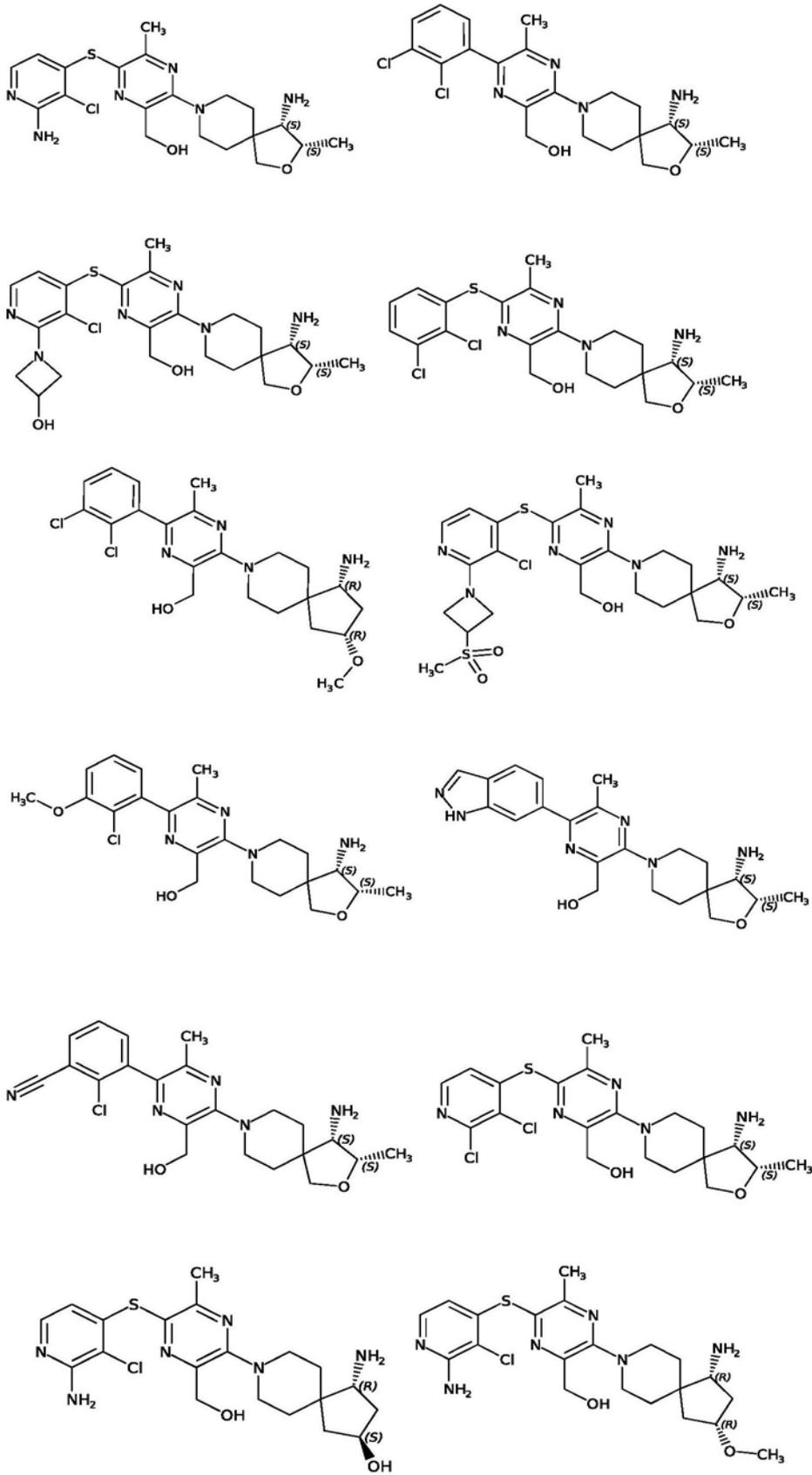
23. 根据权利要求18或22所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自TKI、MAPK通路抑制剂、EGFR抑制剂、ALK抑制剂、和MEK抑制剂。

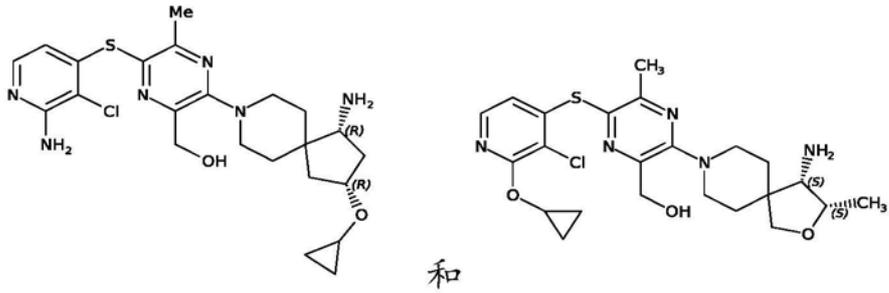
24. 根据权利要求18或22所述的方法,其中所述另外的治疗剂是(i) TKI、MAPK通路抑制剂、EGFR抑制剂、ALK抑制剂、或MEK抑制剂的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,或(ii)在(i)中所列举的任何两种或更多种此类药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体的组合。

25. 根据权利要求2-24中任一项所述的方法,其中所述SHP2抑制剂是化合物C。

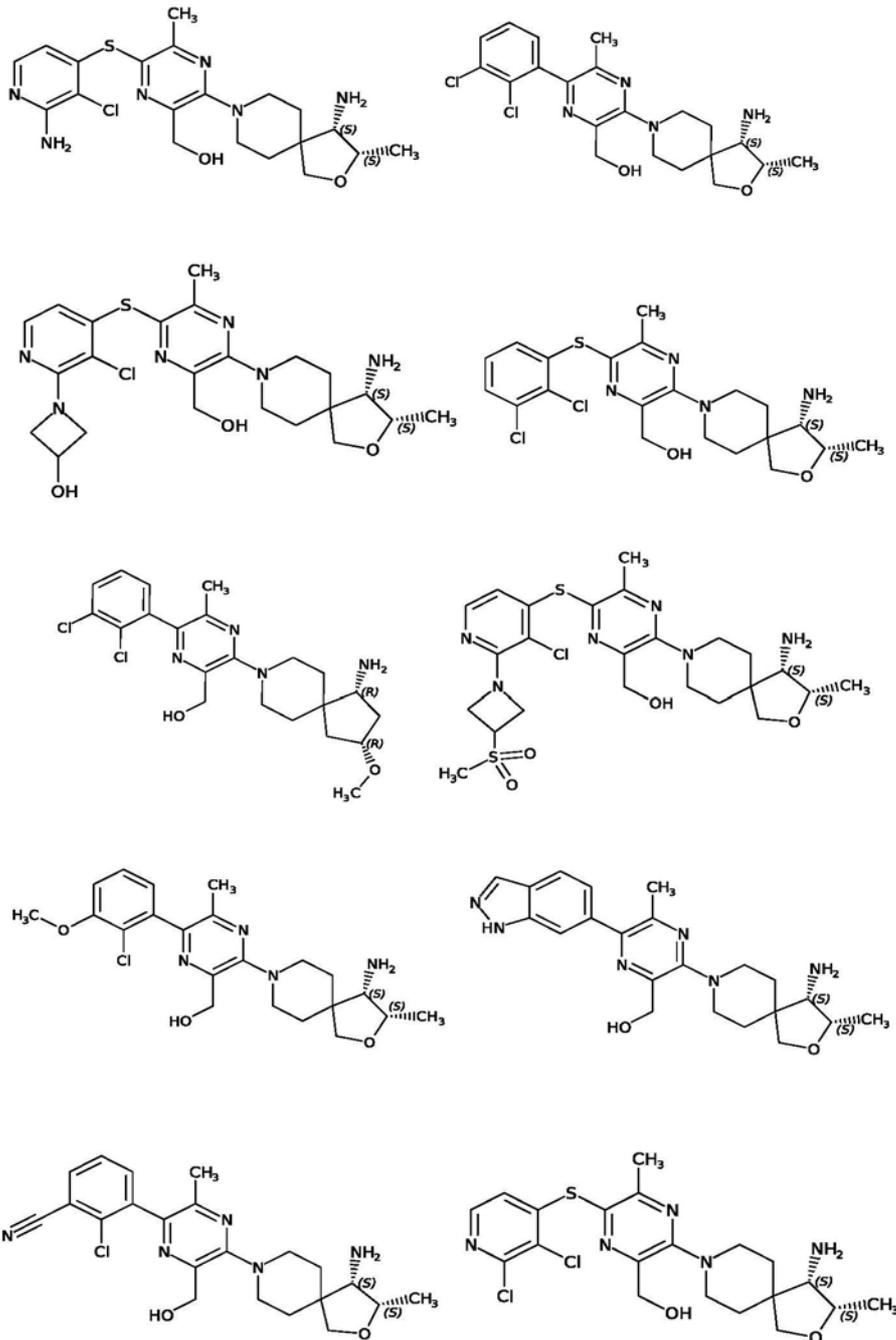
26. 根据权利要求2-24中任一项所述的方法,其中所述SHP2抑制剂是化合物C的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体、或异构体。

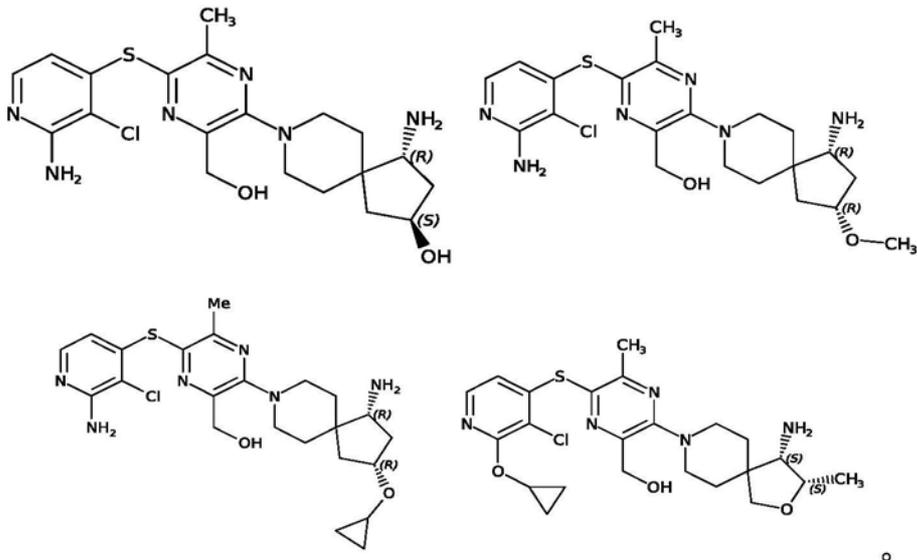
27. 根据权利要求2-24中任一项所述的方法,其中所述SHP2抑制剂选自由以下组成的SHP2抑制剂的组:





28. 根据权利要求2-24中任一项所述的方法,其中所述SHP2抑制剂是选自由以下组成的SHP2抑制剂的组的化合物的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体、或异构体:





用于治疗癌症的SHP2抑制剂组合物

交叉引用

[0001] 本申请要求2018年10月8日提交的美国临时申请号62/742,787的优先权,将其通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0002] 本公开文本涉及用蛋白质酪氨酸磷酸酶SHP2的抑制剂治疗疾病或障碍(例如,癌症)的方法。具体来说,本发明涉及治疗受试者的疾病或障碍(诸如癌症)的方法,所述受试者被鉴定为用变构SHP2抑制剂治疗的候选者。

背景技术

[0003] 癌症仍然是对人类健康的最致命的威胁之一。在美国,癌症每年影响近130万名新患者,并且是心脏病之后的第二大死因,大约每4例死亡中有1例是因癌症死亡(US 20170204187)。许多癌症是由受体酪氨酸激酶(RTK)的组成型或异常过度激活导致的。这种恶性RTK激活通过多种机制产生,包括体细胞遗传改变,诸如RTK基因中的错义突变、小的插入和缺失、拷贝数变化、和染色体重排。(Bergethon等人,2012;Kohno等人,2015;Li等人,2012;Lynch等人,2004;Paez等人,2004;Pao和Hutchinson,2012;Rikova等人,2007;Stephens等人,2004;Takeuchi等人,2009;Vaishnavi等人,2013)后一类的遗传改变包括临床上重要的一组癌症驱动基因,其突出的例子是除其他激酶外尤其是间变性淋巴瘤激酶(ALK)、ROS原癌基因1(ROS1)、RET、NTRK1、NTRK2、和NTRK3与多种融合配偶体的融合物。(Takeuchi等人,2012)这些基因重排通常导致产生其中非激酶配偶体以N末端与RTK激酶结构域融合物的嵌合蛋白(例如EML4-ALK、CD74-ROS1、SDC4-ROS1)。尽管酪氨酸激酶抑制剂(TKI)在许多患有由这些激酶融合物驱动的癌症的患者中有效(例如,靶向ALK和ROS1融合物的克唑替尼),但药物耐药性仍然是限制长期患者存活挑战。(Doebele等人,2012;Engelman等人,2007;Kobayashi等人,2005;Lynch等人,2004;Ou等人,2016;Pao等人,2005;Rotow和Bivona,2017;Shaw等人,2014;Shaw和Solomon,2015;Yun等人,2008)更好地理解控制这些激酶融合蛋白的致癌信号传导特性的机制对于鉴定互补或可替代分子策略以增强临床结果至关重要。

[0004] 部分理解了与RTK(诸如ROS1)的激酶结构域融合的非天然N末端蛋白导致激酶过度激活和癌症生长的机制。这些机制包括由于N末端基因配偶体的启动子的活性导致的C末端激酶过表达、融合激酶蛋白的组成型寡聚化、和激酶释放自抑制机制。(Medves和Demoulin,2012)癌蛋白激酶融合物的调节的相对较少理解的方面是特定融合癌蛋白的亚细胞膜定位可能促成其致癌特性的程度。这是特别相关的未回答的细胞生物学问题,因为人类癌症中存在的许多癌蛋白融合激酶(诸如ALK和ROS1变体)通常获得在天然RTK激酶结构域背景下的N末端配偶体(例如,EML4-ALK中的EML4、CD74-ROS1中的CD74)的亚细胞定位信号;因此,异常的亚细胞定位可能是其异常和致癌特性的重要特征。尽管出现的证据表明,在某些情况下,N末端融合配偶体可能导致与天然RTK相比融合RTK(例如,EML4-ALK)的

异常亚细胞定位,差异性亚细胞定位是否是在不同癌蛋白融合物中肿瘤发生的更普遍特征以及此类差异性亚细胞定位是否可能影响每种激酶融合物的致癌特性或对TKI治疗有反应仍不清楚。(Hrustanovic等人,2015)此外,尚不清楚N末端融合配偶体是否可以在使由致癌酪氨酸激酶融合物驱动的癌症对用包括例如SHP2抑制剂的癌症疗法的治疗敏感中发挥作用以及在何种程度上发挥作用。

发明内容

[0005] 本公开文本涉及治疗某些子集的受试者的疾病或障碍(诸如癌症)的方法,所述受试者已被确定为用变构SHP2抑制剂治疗的候选者。本公开文本部分地基于以下出人意料的发现:在一些实施方案中,SHP2抑制剂治疗对含有致癌酪氨酸激酶融合物的癌症的功效与融合物中酪氨酸激酶结构域的存在无关,而是与连接到酪氨酸激酶结构域的融合配偶体有关。含有致癌酪氨酸激酶融合物的某些癌细胞对SHP2抑制不敏感(例如,CD74-ROS1),而含有相同酪氨酸激酶结构域但是不同N末端融合配偶体的其他癌细胞(例如,SDC4-ROS1、SLC34A2-ROS1)至少部分地由于这些不同的融合蛋白对MAPK通路的差异性激活而变得对SHP2抑制敏感。此外,诸位发明人在本文中已经证明,在一些实施方案中,这种差异性MAPK激活可以由酪氨酸激酶融合物的亚细胞定位驱动,所述酪氨酸激酶融合物的亚细胞定位可以由与激酶结构域融合物的N末端蛋白确定。在一些实施方案中,本公开文本提供了一种用于鉴定受试者是否患有对SHP2抑制敏感的癌症的方法,所述方法包括确定所述癌症是否包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自ROS1融合物、ALK融合物、RET融合物、NTRK1融合物、NTRK2融合物、和NTRK3融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物是SDC4-ROS1融合物或SLC34A2-ROS1融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自FIG-ROS1融合物;LRIG3-ROS1融合物;EZR-ROS1融合物;和TPM3-ROS1融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自EML4-ALK融合物。在一些实施方案中,所述MAPK激活是通过测量增加的ERK磷酸化来检测的。在一些实施方案中,确定所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物是通过将获自所述患者的生物样品中的一种或多种细胞进行基因分型来实现的。在一些实施方案中,所述基因分型确定所述癌症是否包含含有选自EML4-ALK、SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白导致MAPK激活。在一些实施方案中,将根据以上方法已经被鉴定为患有对SHP2抑制敏感的癌症的受试者用SHP2抑制剂治疗。在一些实施方案中,所述SHP2抑制剂选自(i) NSC-87877; (ii) TN0155、(iii) 本文公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X中的任一种的SHP2抑制剂化合物; (iv) 化合物C; (v) 本文公开的表1中的化合物; (vi) 本文公开的表2中的化合物; 以及 (vii) 其组合。在一些实施方案中,所述SHP2抑制剂是以上(i) - (vi) 的SHP2抑制剂中的任何一种或多种的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体、或异构体或其组合。在一些实施方案中,将根据以上方法已经被鉴定为患有对SHP2抑制敏感的癌症的受试者用SHP2抑制剂与一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路的抑制剂或抗癌治疗剂)组合(例如,作为组合疗法)进行治疗。

[0006] 在一些实施方案中,本公开文本提供了一种使用SHP2抑制剂治疗患有癌症的受试

者的方法,所述方法包括以下步骤:(i) 确定所述癌症是否包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及(ii) 如果所述癌症包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,则向所述患者施用所述SHP2抑制剂。在一些实施方案中,所述SHP2抑制剂选自(i) NSC-87877;(ii) TN0155、(iii) 本文公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X中的任一种的SHP2抑制剂化合物;(iv) 化合物C;(v) 本文公开的表1中的化合物;(vi) 本文公开的表2中的化合物;以及(vii) 其组合。在一些实施方案中,将根据以上方法已经被确定患有包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的癌症的患者用SHP2抑制剂与一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路的抑制剂或抗癌治疗剂)组合(例如,作为组合疗法)进行治疗。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自ROS1融合物、ALK融合物、RET融合物、NTRK1融合物、NTRK2融合物、和NTRK3融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物是SDC4-ROS1融合物或SLC34A2-ROS1融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自FIG-ROS1融合物;LRIG3-ROS1融合物;EZR-ROS1融合物;和TPM3-ROS1融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自EML4-ALK融合物。在一些实施方案中,所述MAPK激活是通过测量ERK磷酸化来检测的。在一些实施方案中,确定所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物是通过将获自所述患者的生物样品中的一种或多种细胞进行基因分型来实现的。在一些实施方案中,所述基因分型确定所述癌症是否包含含有选自EML4-ALK、SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白导致MAPK激活。在一些实施方案中,如果以上方法中的确定步骤(i) 确定了所述癌症不包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,则所述方法包括施用选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法,但是不施用SHP2抑制剂。

[0007] 在一些实施方案中,本公开文本提供了一种用SHP2抑制剂杀死癌细胞的方法,所述方法包括以下步骤:(i) 确定所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物;以及(ii) 如果所述癌细胞含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物,则使所述癌细胞与SHP2抑制剂接触。在一些实施方案中,所述SHP2抑制剂选自(i) NSC-87877;(ii) TN0155、(iii) 本文公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X中的任一种的SHP2抑制剂化合物;(iv) 化合物C;(v) 本文公开的表1中的化合物;(vi) 本文公开的表2中的化合物;以及(vii) 其组合。在一些实施方案中,将根据以上方法确定含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的癌细胞用SHP2抑制剂与一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路的抑制剂或抗癌治疗剂)组合(例如,作为组合疗法)进行治疗。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自ROS1融合物、ALK融合物、RET融合物、NTRK1融合物、NTRK2融合物、和NTRK3融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物是SDC4-ROS1融合物或SLC34A2-ROS1融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自FIG-ROS1融合物;LRIG3-ROS1融合物;EZR-ROS1融合物;和TPM3-ROS1融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自EML4-ALK融合物。在一些实施方案中,所述MAPK激活是通过测量增加的ERK磷酸化来检测的。在一些实施方案中,确定所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物是通过将获自所述患者的生物样品中的一种或多种细胞进行基因

分型来实现的。在一些实施方案中,所述基因分型确定所述癌症是否包含含有选自EML4-ALK、SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白导致MAPK激活。在一些实施方案中,如果根据上述方法确定所述癌细胞不含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物,则所述方法包括使所述癌细胞与选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法但不与SHP2抑制剂接触,以便杀死癌细胞。

[0008] 在一些实施方案中,本公开文本提供了一种用SHP2抑制剂治疗患者的方法,其中所述患者患有癌症,所述方法包括以下步骤:(i)通过以下方式确定所述患者是否患有SHP2敏感性癌症:(a)从所述患者获得或已经获得生物样品;以及(b)对所述生物样品进行或已经进行测定,以确定所述患者是否患有包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤;以及(ii)如果所述患者患有包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤,则向所述患者施用SHP2抑制剂。在一些实施方案中,所述SHP2抑制剂选自(i)NSC-87877;(ii)TN0155、(iii)本文公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X中的任一种;(iv)化合物C;(v)本文公开的表1中的化合物;(vi)本文公开的表2中的化合物;以及(vii)其组合。在一些实施方案中,向根据以上方法的步骤(i)(b)已经确定患有包含含有导致MAPK的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤的患者施用所述SHP2抑制剂与一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路的抑制剂或抗癌治疗剂)组合(例如,作为组合疗法)。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自ROS1融合物、ALK融合物、RET融合物、NTRK1融合物、NTRK2融合物、和NTRK3融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物是SDC4-ROS1融合物或SLC34A2-ROS1融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自FIG-ROS1融合物;LRIG3-ROS1融合物;EZR-ROS1融合物;和TPM3-ROS1融合物。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合物选自EML4-ALK融合物。在一些实施方案中,所述MAPK激活是通过测量增加的ERK磷酸化来检测的。在一些实施方案中,确定所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物是通过将获自所述患者的生物样品中的一种或多种细胞进行基因分型来实现的。在一些实施方案中,所述基因分型确定所述癌症是否包含含有选自EML4-ALK、SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞。在一些实施方案中,所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白导致MAPK激活。在一些实施方案中,如果在以上方法的步骤(i)(b)中确定患者不患有包含含有导致的MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤,则所述方法包括向所述患者施用选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法,其中所述癌症疗法不包括施用SHP2抑制剂。

[0009] 在一些实施方案中,本公开文本提供了一种用SHP2抑制剂治疗患有肿瘤的患者受试者的方法,所述方法包括:确定获自受试者的生物样品是否含有致癌酪氨酸激酶融合蛋白,所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白包含导致所述融合蛋白定位于内体中的N末端融合配偶体;以及如果所述生物样品含有包含导致所述融合蛋白定位于内体中的N末端融合配偶体的致癌酪氨酸激酶融合蛋白,则向所述受试者施用SHP2抑制剂。在一些实施方案中,定位于内体中的致癌酪氨酸激酶融合蛋白导致在内体中的MAPK激活。在一些实施方案中,所述SHP2抑制剂选自(i)NSC-87877;(ii)TN0155、(iii)本文公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和

式X中的任一种; (iv) 化合物C; (v) 本文公开的表1中的化合物; (vi) 本文公开的表2中的化合物; 以及 (vii) 其组合。在一些实施方案中, 如果根据以上方法确定所述生物样品含有包含导致融合蛋白定位于内体中的N末端融合配偶体的致癌酪氨酸激酶融合蛋白, 则将所述SHP2抑制剂与一种或多种其他治疗剂(例如, MAP激酶通路的抑制剂或抗癌治疗剂) 组合(例如, 作为组合疗法) 施用。在一些实施方案中, 所述致癌酪氨酸激酶融合物选自ROS1融合物、ALK融合物、RET融合物、NTRK1融合物、NTRK2融合物、和NTRK3融合物。在一些实施方案中, 所述致癌酪氨酸激酶融合物是SDC4-ROS1融合物或SLC34A2-ROS1融合物。在一些实施方案中, 所述致癌酪氨酸激酶融合物选自FIG-ROS1融合物; LRIG3-ROS1融合物; EZR-ROS1融合物; 和TPM3-ROS1融合物。在一些实施方案中, 所述致癌酪氨酸激酶融合物选自EML4-ALK融合物。在一些实施方案中, 所述MAPK激活是通过测量增加的ERK磷酸化来检测的。在一些实施方案中, 确定所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物是通过将获自所述患者的生物样品中的一种或多种细胞进行基因分型来实现的。在一些实施方案中, 所述基因分型确定所述癌症是否包含含有选自EML4-ALK、SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞。在一些实施方案中, 所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白导致MAPK激活。

[0010] 在一些实施方案中, 本文公开的任一种方法可以进一步包括将SHP2抑制剂与一种或多种另外的疗法组合施用。在一些实施方案中, 本文公开的任一种方法可以进一步包括将SHP2抑制剂与选自化学疗法、免疫疗法、放射疗法、和外科肿瘤切除术的一种或多种另外的疗法组合施用。

[0011] 应当理解, 本文中所描述的多种实施方案的一种、一些或全部特性都可以组合以形成本发明的其他实施方案。本发明的这些和其他方面对于本领域技术人员将变得清楚。

附图说明

[0012] 图1. ROS1融合配偶体决定下游通路的差异性激活。(图1A) 此处研究的通常发生的ROS1融合癌蛋白的图。粉色指示跨膜结构域。(图1B) 基于CCTOP计算分析的ROS1融合物的拓扑排列。(Dobson等人, 2015a) (图1C) 在血清饥饿5h的情况下用GFP、SDC4-ROS1、CD74-ROS1、或SLC34A2-ROS1瞬时转染48h的293T细胞的免疫印迹分析。(图1D-1G) 表达具有siRNA介导的ROS1敲低(转染后55h)的(图1D) SDC4-ROS1、(图1E) SLC34A2-ROS1、或(图1F-1G) CD74-ROS1的患者来源的细胞系的免疫印迹分析。示出于(图1C-1G) 中的数据代表 ≥ 3 个独立的实验。

[0013] 图2MAPK通路信号传导对于SDC4-ROS1阳性系和SLC34A2-ROS1阳性系是必要和充分的, 但是对于CD74-ROS1阳性系不是必要和充分的。(图2A-2C) 用DMSO或剂量响应的ROS抑制剂克唑替尼处理6天的表达空载体或组成型活性的MEK-DD的ROS1融合物阳性患者来源的细胞系(图2A) HCC78、(图2B) CUTO-2和(图2C) CUTO-23的结晶紫定量。(图2D) 用DMSO或剂量响应的SHP2抑制剂RMC-4550处理6天的HCC78 (SLC34A2-ROS1)、CUTO-2 (SDC4-ROS1)、CUTO-23 (CD74-ROS1)、和CUTO-33 (CD74-ROS1) 细胞系的结晶紫定量。(图2E) 基于(图2D) 中的实验的结晶紫定量, 在指示的ROS1患者来源的细胞系中SHP2抑制剂RMC-4550的半数最大抑制浓度(IC50) 的确定。数据代表三个独立的实验。数据代表为平均值 \pm s.e.m.。

[0014] 图3在表达ROS1融合癌蛋白的细胞模型中MEK激活的作用。(图3A-3C) 用指示剂量的克唑替尼(criz) 处理6天的表达组成型活性的MEK-DD或空载体的(图3A) HCC78、(图3B)

CUTO-2、和(图3C)CUTO-23细胞的代表性结晶紫染色。 $n=3$ 个实验的定量示出于孔的下方。(图3D-3F)用DMSO或 $1\mu\text{M}$ 克唑替尼处理30分钟的表达空载体(EV)或MEK-DD的患者来源的细胞系(图3D)HCC78、(图3E)CUTO-2、和(图3F)CUTO-23的免疫印迹分析。所示的数据代表3个独立的实验。

[0015] 图4JAK/STAT通路激活不能拯救ROS1融合物阳性患者来源的细胞免受克唑替尼敏感性的影响。用DMSO或剂量响应的ROS1抑制剂克唑替尼(criz)处理6天的表达空载体或组成型活性的STAT3的ROS1融合物阳性患者来源的细胞系(图4A、图4D)HCC78、(图4B、图4E)CUTO-2、和(图4C、图4F)CUTO-23的(图4A-4C)结晶紫染色和(图4D-4F)定量。 $n=3$ 个实验的平均定量示出于孔的下方。(图4G-4I)用DMSO(-)或 $1\mu\text{M}$ 克唑替尼处理30分钟的表达空载体(EV)或CA-STAT3的(图4G)HCC78、(图4H)CUTO-2、和(图4I)CUTO-23细胞的免疫印迹分析。结晶紫和免疫印迹数据代表3个独立的实验。(图4D-4F)中的数据示为平均值 \pm s.e.m.。

[0016] 图5在表达ROS1融合癌蛋白的患者来源的NSCLC细胞系中SHP2抑制剂处理的MAPK通路抑制效果。(图5A-5C)用DMSO、 $0.1\mu\text{M}$ 、或 $1\mu\text{M}$ 的SHP2抑制剂(SHP2i)RMC-4550处理30分钟的(图5A)HCC78、(图5B)CUTO-2、和(图5C)CUTO-23细胞的免疫印迹分析。数据代表3个独立的实验。(图5D-5G)用指示剂量的RMC-4550处理6天的(图5D)HCC78、(图5E)CUTO-2、(图5F)CUTO-23、和(图5G)CUTO-33细胞的代表性结晶紫染色。 $n=3$ 个实验的平均定量示出于孔的下方。

[0017] 图6ROS1外显子断点不确定融合蛋白的接合MAPK通路的能力。在外显子32或外显子34中带有ROS1断点的表达SDC4-ROS融合物的293T细胞的免疫印迹。当以相似的蛋白质水平表达时,两种同种型均能够以相同的程度激活MAPK通路(如通过磷酸化ERK测量)。

[0018] 图7ROS1蛋白在等基因BEAS-2B系统中的定位揭示了融合癌蛋白的不同定位。稳定表达SDC4-ROS1、SLC34A2-ROS1、和CD74-ROS1的BEAS-2B细胞的免疫荧光和共聚焦显微术。第1、2行=SDC4-ROS1;第3、4行=SLC34A2-ROS1;第5、6行=CD74-ROS1。所用的抗体对以下具有特异性:(A-F)=ROS1;(G、I、K)=EEA1;(H、J、L)=钙联蛋白;和(M-R)=DAPI;(S-X)=左3列的重叠图像,其中(最右列)相邻的高倍率的代表性细胞图像(由白框画出)。图像代表 ≥ 10 个域(field)和至少2个生物重复实验。

[0019] 图8ROS1在患者衍生的细胞系中的定位揭示了不同的ROS1融合癌蛋白的亚细胞定位。表达(A-B)SDC4-ROS1、(C-D)SLC34A2-ROS、和(E-F、G-H)CD74-ROS1的患者来源的细胞系的免疫荧光和共聚焦显微术。最后两列示出了左3列的叠加图像,其中最右边的列示出了单独的代表性细胞的增加的倍率图,并且以白色框指示了高亮显示的细胞。图像代表 ≥ 10 个域和至少2个独立的实验。

[0020] 图9ROS1癌蛋白的定位调节下游信号传导通路的接合。(图9A)稳定表达靶向内体的FYVE标记的CD74-ROS构建体并且用指示的抗体染色的BEAS2-B细胞的免疫荧光和共聚焦显微术。最右图=单独细胞的增加的倍率图。共聚焦图像代表 ≥ 10 个域和至少2个独立实验。(图9B)用GFP、WT CD74-ROS1、或FYVE-CD74-ROS1转染的BEAS2-B细胞的免疫印迹分析。免疫印迹代表3个独立的实验。

[0021] 图10在ROS1融合癌蛋白驱动的癌症模型中的MAPK通路激活与体内增加的致瘤特性相关。(图10A)在等基因NIH-3T3细胞中ROS1融合癌蛋白表达的免疫印迹分析。(图10B)植入免疫受损小鼠的侧腹的在(图10A)中所述的表达NIH-3T3 ROS1融合癌蛋白的细胞的肿瘤

异种移植物的肿瘤生长率。(图10C)表达CD74-ROS1 WT或FYVE标记的CD74-ROS1的NIH-3T3细胞的肿瘤异种移植物的肿瘤生长率。(图10D)表达野生型(WT)或FYVE标记的CD74-ROS1的NIH-3T3肿瘤异种移植外植体的免疫印迹分析。每个泳道代表单独的肿瘤。(图10B-10C)中的数据 displays 为6个肿瘤的平均值 \pm s.e.m.。

[0022] 图11N末端融合配偶体和ROS1外显子的断点的流行率。(图11A)COSMIC数据集(以饼状图)中存在的ROS1融合配偶体和在病例报告中鉴定的其他ROS1融合配偶体的流行率。(图11B)对ROS1融合物的COSMIC数据分析证明融合物中对于特异性外显子断点的偏差。

[0023] 图12在EML4-ALK融合物细胞系中RMC-4550对ERK磷酸化的作用。用RMC-4550处理NCI-H3122肺腺癌细胞(表达EML4-ALK融合物)导致对ERK磷酸化的剂量依赖性抑制,如用AlphaLISA SureFire Ultra HV pERK测定试剂盒(Perkin Elmer)测量的。

[0024] 图13RMC-4550对EML4-ALK融合物细胞系的细胞增殖的作用。用RMC-4550处理NCI-H3122肺腺癌细胞(表达EML4-ALK融合物)导致对细胞增殖的剂量依赖性抑制,如使用3D CellTiter-Glo (CTG) 试剂盒(Promega)评估的。

[0025] 图14在CCDC6-RET融合物细胞系中RMC-4550对ERK磷酸化的作用。用RMC-4550处理LC-2/AD肺腺癌细胞(表达CCDC6-RET融合物)导致对ERK磷酸化的剂量依赖性抑制,如用AlphaLISA SureFire Ultra HV pERK测定试剂盒(Perkin Elmer)测量的。

具体实施方式

[0026] 下文所附说明中阐述了本发明的细节。虽然在本发明的实践或测试中可以使用与本文所述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料,但是现在描述说明性的方法和材料。本发明的其他特征、目标和优点将从具体实施方式和权利要求书变得清楚。在说明书和所附权利要求书中,除非上下文另外明确规定,否则单数形式还包括复数。除非另外定义,否则本文中使用的所有技术术语和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。将本说明书中引用的所有专利和出版物均通过引用以其整体并入本文。

通用方法

[0027] 除非另外指示,否则本发明的实践将采用细胞培养、分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术,所述技术都在本领域的技术范围内。此类技术在文献中已充分解释,诸如Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第三版(Sambrook等人,2001)Cold Spring Harbor Press;Oligonucleotide Synthesis (P.Herdewijn编辑,2004);Animal Cell Culture (R.I.Freshney编辑,1987);Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.);Handbook of Experimental Immunology (D.M.Weir & C.C.Blackwell编辑);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M.Miller & M.P.Calos编辑,1987);Current Protocols in Molecular Biology (F.M.Ausubel等人编辑,1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction (Mullis等人编辑,1994);Current Protocols in Immunology (J.E.Coligan等人编辑,1991);Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons,1999);Manual of Clinical Laboratory Immunology (B.Detrick, N.R.Rose和J.D.Folds编辑,2006);Immunochemical Protocols (J.Pound编辑,2003);Lab Manual in Biochemistry:Immunology and Biotechnology

(A.Nigam和A.Ayyagari编辑,2007);Immunology Methods Manual:The Comprehensive Sourcebook of Techniques(Ivan Lefkovits编辑,1996);Using Antibodies:A Laboratory Manual(E.Harlow和D.Lane编辑,1988);和其他文献。

定义

[0028] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术术语和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。虽然在本发明的实践或测试中可以使用与本文所述的那些方法和材料类似或等效的任何方法和材料,但描述优选方法和材料。出于本发明的目的,以下术语定义于下文中。

[0029] 冠词“一个/一种(a)”和“一个/一种(an)”在本公开文本中用于指一个/一种或多于一个/一种(即,至少一个/一种)所述冠词的语法宾语。举例来说,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0030] 除非另外说明,否则术语“和/或”在本公开文本中用于意指“和”或“或”。

[0031] 在整个本说明书中,除非上下文另外要求,否则词语“包含(comprise)”、“包含(comprises)”和“包含(comprising)”将被理解为暗示包括所述的步骤或要素或者步骤或要素的组,但不排除任何其他步骤或要素或者步骤或要素的组。“由……组成”意味着包括并限于在词组“由……组成”之后的任何内容。因此,词组“由……组成”指示,所列出的要素是必需的或强制性的,并且不可以存在任何其他要素。“基本上由……组成”意味着包括所述词组后所列出的任何要素,并且限于不会干扰或促进本公开文本针对所列出的要素详细说明的活性或作用的其他要素。因此,词组“基本上由……组成”指示,所列出的要素是必需的或强制性的,但其他要素是任选的并且可以存在或可以不存在,取决于它们是否显著影响所列出的要素的活性或作用。

[0032] 术语“例如(e.g.)”在本文中用于意指“例如(for example)”,并且将被理解为暗示包括所述的步骤或要素或者步骤或要素的组,但不排除任何其他步骤或要素或者步骤或要素的组。

[0033] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生,并且所述描述包括发生所述事件或情况的情形和不发生所述事件或情况的情形。例如,“任选经取代的芳基”涵盖如本文所定义的“芳基”和“经取代的芳基”二者。本领域普通技术人员将理解,对于含有一个或多个取代基的任何基团,此类基团不意图引入在空间上不实用、在合成上不可行和/或内在地不稳定的任何取代或取代模式。

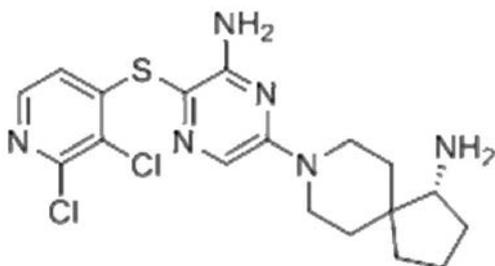
[0034] 如本公开文本中所用的术语“施用(administer)”、“施用(administering)”或“施用(administration)”是指将所公开化合物或所公开化合物的药学上可接受的盐或者组合物直接施用受试者,或者将所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐的前药衍生物或类似物或者组合物施用受试者,所述前药衍生物或类似物或者组合物可以在受试者体内形成等效量的活性化合物。

[0035] 如本文所用,术语“样品”或“生物样品”是指获自受试者(例如,人类受试者或患者)的样品,所述样品可以针对特定分子(例如,本文所述的一种或多种RTK融合物(例如,ROS1融合物、ALK融合物、RET融合物、NTRK1融合物、NTRK2融合物、或NTRK3融合物))进行测试。样品可以包括但不限于活检、组织、细胞、颊粘膜拭子(buccal swab)样品、体液(包括血液、血清、血浆、尿液、唾液、脑脊液、泪液、胸膜液等)。在一些实施方案中,适用于本文所述

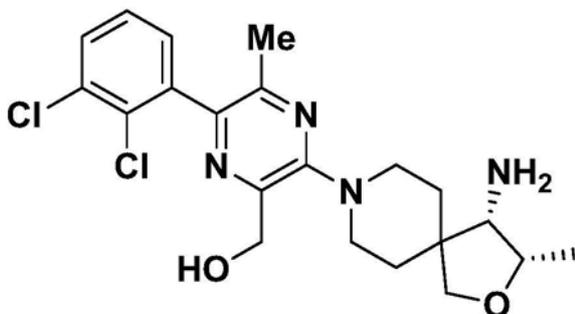
方法的样品含有遗传物质,例如基因组DNA (gDNA)。在一些实施方案中,样品含有核苷酸,例如, RNA (例如, mRNA) 或源自 mRNA 的 cDNA。在一些实施方案中,样品含有蛋白质。用于获得、处理和分析样品的方法和试剂是本领域已知的。可以在检测步骤之前进一步处理样品。例如,可以将细胞或组织样品中的 DNA 或蛋白质与样品的其他组分分离。可以将样品浓缩和/或纯化以分离 DNA 和/或蛋白质。可以使用本领域已知的标准技术从生物样品中收获细胞。例如,可以通过离心细胞样品并且重悬浮沉淀的细胞来收获细胞。可以将细胞重悬浮于缓冲溶液诸如磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中。在离心细胞悬浮液以获得细胞沉淀之后,可以将细胞裂解以提取 DNA (例如, 基因组 DNA) 和/或蛋白质。获自受试者的所有样品, 包括经受任何种类的进一步处理的那些, 均应认为是获自所述受试者的。

[0036] 如本公开文本中所用, 术语“载体”涵盖载体、赋形剂和稀释剂, 并且意指材料、组合物或媒剂, 如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料, 其参与将药剂从受试者身体的一个器官或部分携带或输送至身体的另一个器官或部分。

[0037] 术语“化合物A”、“Cmp A”、“RMC-3943”和“RMC-0693943”在本文中可互换使用, 是指具有以下结构的 SHP2 抑制剂:



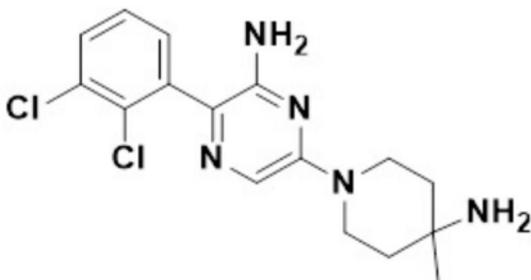
[0038] 术语“化合物B”、“Cmp B”、“RMC-4550”和“RMC-0694550”在本文中可互换使用, 是指具有以下结构的 SHP2 抑制剂:



[0039] 术语“化合物C”和“Cmp C”在本文中可互换使用, 是指与 RMC-3943 和 RMC-4550 结构相似的变构 SHP2 抑制剂化合物。化合物 C 公开于 PCT/US2017/041577 (WO 2018/013597) 中, 将其通过引用以其整体并入本文。

[0040] 实施例 9 示出了 RMC-3943、RMC-4550 和化合物 C 中的每一种的 SHP2 抑制活性。

[0041] 术语 SHP099 是指具有以下结构的 SHP2 抑制剂:



[0042] 除非另外说明,否则本公开文本中使用的术语“障碍”意指疾病、病症或患病,并且可与其互换使用。

[0043] 当与化合物结合使用时,“有效量”是引起所希望的反应所需要的化合物(例如, SHP2抑制剂)的量。在一些实施方案中,所述所希望的反应是生物反应,例如在受试者中。在一些实施方案中,所述化合物(例如, SHP2抑制剂)可以以有效量向受试者施用以在所述受试者中实现生物反应。在一些实施方案中,有效量是“治疗有效量”。

[0044] 术语“抑制剂”意指防止生物分子(例如,蛋白质、核酸)完成或开始反应的化合物。抑制剂可以通过竞争性、无竞争性或非竞争性方式来抑制反应。示例性抑制剂包括但不限于核酸、DNA、RNA、shRNA、siRNA、蛋白质、蛋白质模拟物、肽、模拟肽、抗体、小分子、化学物质、模拟酶、受体或其他蛋白质(例如,参与信号转导的蛋白质)的结合位点的类似物、治疗剂、药物组合物、药物、以及它们的组合。在一些实施方案中,抑制剂可以是核酸分子,包括但不限于降低细胞中功能蛋白的量的siRNA。因此,据称“能够抑制”特定蛋白质(例如, SHP2)的化合物包括任何此类抑制剂。

[0045] 术语“变构SHP2抑制剂”意指能够通过除了在除了酶的活性位点以外的位点结合至 SHP2来抑制SHP2的小分子化合物。本文公开的示例性变构SHP2抑制剂包括但不限于:(i) RMC-3943;(ii) RMC-4550、(iii) 化合物C;(iv) SHP099;(v) 本文公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X中的任一种的变构SHP2抑制剂化合物;(vi) TN0155,(vii) 本文公开的表1中的化合物;(viii) 本文公开的表2中的化合物;以及(ix) 其组合。如本文所用,术语“突变”指示对核酸和/或多肽的任何修饰,所述修饰产生改变的核酸或多肽。术语“突变”可以包括例如多核苷酸中单一或多个残基的点突变、缺失或插入,其包括基因的蛋白质编码区内出现的改变以及蛋白质编码序列外区域(诸如但不限于调节或启动子序列)中的改变、以及扩增和/或染色体断裂或易位。

[0046] “患者”或“受试者”是哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人类灵长类动物(诸如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴)。

[0047] 关于受试者的术语“预防(prevent)”或“预防(preventing)”是指保持疾病或障碍不折磨受试者。预防(Preventing)包括预防性治疗。例如,预防可以包括在受试者患有疾病之前向受试者施用本文公开的化合物,并且所述施用将使受试者免于患病。

[0048] 术语“向一名/所述受试者提供”治疗剂(例如, SHP2抑制剂)包括施用此类药剂。

[0049] 术语“RAS通路”和“RAS/MAPK通路”在本文中可互换使用,是指在多种细胞表面生长因子受体下游的信号转导级联,其中RAS(及其多种亚型和等位基因型)的激活是中心事件,其驱动决定细胞的增殖、激活、分化、动员和其他功能特性的多种细胞效应子事件。SHP2将正信号从生长因子受体传递至RAS激活/失活循环,所述循环由将GTP加载至RAS上以产生

功能活性GTP结合的RAS的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF,诸如SOS1)以及通过将GTP转化为GDP而促进信号终止的GTP加速蛋白(GAP,诸如NF1)来调节。通过此循环产生的GTP结合的RAS将必需的正信号传递至一系列丝氨酸/苏氨酸激酶,包括RAF和MAP激酶,从所述激酶发射其他信号至多种细胞效应子功能。

[0050] 术语“SHP2”意指“含有Src同源性2结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶2”,并且还称为SH-PTP2、SH-PTP3、Syp、PTP1D、PTP2C、SAP-2或PTPN11。本公开文本中的SHP2突变的编号是根据Uniprot Isoform 2的(登录号Q06124-2)

[0051] “治疗剂”是能够治疗疾病或障碍的任何物质,例如化合物或组合物。在一些实施方案中,可结合本公开文本使用的治疗剂包括但不限于SHP2抑制剂、ALK抑制剂、MEK抑制剂、RTK抑制剂(TKI)和癌症化学治疗剂。许多此类抑制剂在本领域中是已知的并且公开于本文中。

[0052] 术语“治疗有效量”和“治疗剂量”在本文中可互换使用,是指化合物(例如,SHP2抑制剂)的量,所述量在向受试者施用后有效用于治疗如本文所述的受试者的疾病或障碍。

[0053] 本文使用的术语“预防有效量”是指化合物(例如,SHP2抑制剂)的量,所述量在向受试者施用后有效用于预防或延迟如本文所述的受试者的疾病或障碍的发作。

[0054] 关于受试者的术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指直接地或通过增强另一种治疗的效果来改进受试者的疾病或障碍的至少一种症状、病状或标记物。治疗包括治愈、改进或至少部分改善障碍,并且可以包括所治疗疾病或病症的一种或多种可测量标志物的甚至极小的变化或改善。“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”不一定指示疾病或病症或其相关症状的完全根除或治愈。接受此治疗的受试者是有需要的任何受试者。临床改善的示例性标志物对于本领域技术人员将是清楚的。

综述

[0055] 本公开文本尤其涉及用单独的SHP2抑制剂或与另一种合适的治疗剂的组合治疗或预防疾病或障碍(例如,癌症)的方法、组合物和试剂盒。具体地,在一些方面,本公开文本涉及基于患有疾病或障碍(例如,癌症)的受试者中某些致癌酪氨酸激酶融合物突变的存在,将所述患有分层为用变构SHP2抑制剂治疗的候选者。

[0056] 如所附实施例所述,申请人研究了多种RTK融合物,以研究RTK融合配偶体在调节RTK活性和肿瘤发生中可能发挥的潜在作用。申请人出人意料地证明,不同的N末端融合配偶体驱动差异性亚细胞定位,其赋予不同的临床相关的RTK融合癌蛋白的不同的细胞信号传导和致癌特性。SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1融合癌蛋白驻留在内体上并且激活RAS/MAPK通路,并且表达这些融合癌蛋白的细胞对用SHP2抑制剂治疗敏感。然而,CD74-ROS1定位于内质网(ER),无法激活RAS/MAPK,并且表达这种融合癌蛋白的细胞对用SHP2抑制剂治疗不敏感。CD74-ROS1从ER到内体的强制重新定位恢复了RAS/MAPK信号传导,并且更好地激活RAS/MAPK的ROS1融合癌蛋白形成更具侵袭性的肿瘤。因此,由N末端融合配偶体控制的差异性亚细胞定位调节某些RTK融合癌蛋白的致癌机制和输出。

[0057] 因此,本公开文本部分地基于以下出人意料的发现:一些但不是全部致癌酪氨酸激酶融合物突变导致RAS/MAPK通路的激活,并且具有此类突变的癌症特别容易感于用SHP2抑制剂的治疗。此外,本公开文本部分地基于以下出人意料的发现:此类致癌酪氨酸激酶融合物的亚细胞定位可能在改变RTK的下游信号传导中以及在肿瘤发生中起作用。

[0058] 因此,在一些方面,本公开文本提供了一种用于通过确定癌症是否包含激活MAPK的RTK融合物来鉴定受试者是否患有对SHP2抑制敏感的癌症的方法。此类确定可以用于患者分层,其中患有包含激活MAPK的RTK融合物的癌症的患者可以单独或与一种或多种另外的其他治疗剂组合施用SHP2抑制剂。

[0059] 如本文所用,“患者分层”意指将一名或多名患者归类为患有可能或不可能可用治疗剂(例如,变构SHP2抑制剂)治疗的疾病或障碍(例如,癌症)。术语“患者分层”和“受试者分层”可互换使用。

[0060] 患者分层可以包括将患者归类为患有对变构SHP2抑制剂治疗敏感的肿瘤。患者分层可以基于肿瘤的存在或不存在,所述肿瘤包含一种或多种含有致癌并且激活MAPK通路的RTK融合物的细胞。

[0061] 术语“致癌RTK融合物”意指与癌症相关的RTK融合物。在一些实施方案中,所述术语涵盖独立地致癌的融合物(即,“癌症驱动”RTK融合物)和当所述融合物与一种或多种其他致癌突变组合发生时致癌的融合物。

[0062] 例如,为了患者分层的目的,可以通过本领域已知或本文所述的任何合适的方法来确定激活MAPK通路的致癌RTK融合物的存在。例如,但不以任何方式限制,在一些实施方案中,来自患者的生物样品(例如,细胞,诸如肿瘤细胞)可以针对RTK融合物(例如,已知激活MAPK通路的致癌RTK融合物)的存在或不存在进行基因分型。可以另外地或可替代地分析细胞或此类细胞的群体,以确定此类RTK融合物(如果存在)是否在患者的细胞中导致MAPK通路激活。

[0063] 可以使用本领域已知或本文所述的任何合适的方法来确定MAPK通路的激活。例如,可以通过免疫印迹;免疫荧光;或ELISA(例如,利用对MAPK信号传导分子的磷酸化形式具有特异性的抗体)确定MAPK通路的激活。参见例如实施例1。

[0064] 许多合适的基因分型方法是本领域已知的,以下所讨论的,并且适合用于本发明。这些可以包括例如测序方法、微阵列方法、质谱法、高通量测序方法,例如在单分子水平上。

[0065] 例如,但不以任何方式限制,在一些方面,来自患者的生物样品(例如,细胞,诸如肿瘤细胞)可以使用杂交检测方法进行基因分型,以确定所述细胞是否含有致癌RTK融合物(例如,已知激活MAPK通路的致癌RTK融合物)。

[0066] 杂交检测方法基于互补核酸序列之间的特异性杂交的形成,所述互补核酸序列用于检测一个或多个核酸序列突变。此类方法包括例如微阵列分析和实时PCR。也可以使用杂交方法,诸如Southern分析、Northern分析、或原位杂交(参见Current Protocols in Molecular Biology,Ausubel等人,编辑,John Wiley&Sons 2003,通过引用以其整体特此并入)。

[0067] 用于对细胞(例如,肿瘤细胞)进行基因分型以确定所述细胞是否含有RTK融合物(例如,已知激活MAPK通路的致癌RTK融合物)的其他合适方法例如包括直接手动测序(Church和Gilbert,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:1991-1995(1988);Sanger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA74:5463-5467(1977);Beavis等人美国专利号5,288,644,出于所有目的各自通过引用以其整体特此并入);自动荧光测序;单链构象多态性测定(SSCP);钳形变性凝胶电泳(CDGE);二维凝胶电泳(2DGE或TDGE);构象敏感凝胶电泳(CSGE);变性梯度凝胶电泳(DGGE)(Sheffield等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:232-236(1989))、迁移率

转变分析(Orita等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:2766-2770(1989),通过引用以其整体特此并入)、限制性酶分析(Flavell等人,Cell 15:25(1978);Geever等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA78:5081(1981),通过引用以其整体特此并入);定量实时PCR(Raca等人,Genet Test 8(4):387-94(2004),通过引用以其整体特此并入);异源双链分析;化学错配切割(CMC)(Cotton等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:4397-4401(1985),通过引用以其整体特此并入);RNA酶保护测定(Myers等人,Science230:1242(1985),通过引用以其整体特此并入);使用识别核苷酸错配的多肽,例如大肠杆菌(E.coli)mutS蛋白;等位基因特异性PCR。参见例如美国专利公开号2004/0014095,将其通过引用以其整体并入本文。

[0068] 在一个实施方案中,首先扩增存在于获自受试者的样品中的含有RTK融合物位点的基因组DNA(gDNA)或其片段(“区域”)。在一个实施方案中,RTK融合物gDNA是本文所述的一种或多种致癌RTK融合物。可以使用基于所述位点侧面的基因组和/或cDNA序列设计的寡核苷酸引物通过PCR扩增和分离此类区域。参见例如,PCR Primer:A Laboratory Manual,Dieffenbach和Dveksler,(编辑);McPherson等人,PCR Basics:From Background to Bench(Springer Verlag,2000,通过引用以其整体特此并入);Mattila等人,Nucleic Acids Res.,19:4967(1991),通过引用以其整体特此并入;Eckert等人,PCR Methods and Applications,1:17(1991),通过引用以其整体特此并入;PCR(编辑McPherson等人,IRL Press,牛津),通过引用以其整体特此并入;和美国专利号4,683,202,通过引用以其整体特此并入。可以采用的其他扩增方法包括连接酶链反应(LCR)(Wu和Wallace,Genomics,4:560(1989),Landegren等人,Science,241:1077(1988)、转录扩增(Kwoh等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,86:1173(1989))、自维持序列扩增(Guatelli等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,87:1874(1990)),通过引用以其整体特此并入、和基于核酸的序列扩增(NASBA)。用于选择PCR扩增引物的指南是本领域普通技术人员已知的。参见例如,McPherson等人,PCR Basics:From Background to Bench,Springer-Verlag,2000,通过引用以其整体特此并入。多种用于设计引物的计算机程序是可用的。

[0069] 在一个实施例中,从受试者获得样品(例如,包含基因组DNA的样品)。然后检查样品中的DNA以确定其RTK融合物图谱并且如本文所述。术语“RTK融合物图谱”是指存在或不存在任何一种或多种已知的RTK融合物突变(包括例如本文所述的致癌RTK融合物)。通过本文所述的任何方法,例如通过测序或基因组DNA、RNA、或cDNA中的基因与核酸探针(例如,DNA探针(其包括cDNA和寡核苷酸探针))或RNA探针的杂交,来确定图谱。核酸探针可以设计为与RTK融合物上的gDNA区域特异性或优先杂交。

[0070] 在一些实施方案中,如果替代的RTK融合物导致限制位点的产生或消除,则限制消化分析可以用于检测RTK融合物的存在。从个体获得含有基因组DNA的样品。可以使用聚合酶链反应(PCR)来扩增包含RTK融合物位点的区域(例如,与RTK融合的蛋白质的C末端和RTK蛋白的N末端)、和进行限制片段长度分析(参见Current Protocols in Molecular Biology,Ausubel等人,编辑,John Wiley&Sons 2003,通过引用以其整体特此并入)。相关DNA片段的消化模式指示特定RTK融合物的存在或不存在,并且因此指示对用SHP2抑制剂的治疗的易感性的存在或不存在。

[0071] 还可以使用序列分析来检测一种或多种RTK融合物(例如,本文所述的致癌RTK融

合物)。从受试者获得包含DNA或RNA的样品。如果希望,可以使用PCR或其他适当的方法来扩增涵盖RTK融合物位点的部分。然后使用任何标准方法确定序列,并且确定RTK融合物的存在。

[0072] 也可以使用等位基因特异性寡核苷酸来检测RTK融合物的存在,例如,通过使用扩增的寡核苷酸与等位基因特异性寡核苷酸(ASO)探针的斑点印迹杂交(参见例如Saiki等人,Nature(伦敦)324:163-166(1986))。“等位基因特异性寡核苷酸”(本文也称为“等位基因特异性寡核苷酸探针”)典型地是具有大约10-50个碱基对、优选大约15-30个碱基对的寡核苷酸,所述寡核苷酸与含有RTK融合物的核酸区特异性杂交。可以使用标准方法制备对特定的RTK融合物具有特异性的等位基因特异性寡核苷酸探针(参见Current Protocols in Molecular Biology,Ausubel等人,编辑,John Wiley&Sons 2003,通过引用以其整体特此并入)。

[0073] 在一些实施方案中,为了确定受试者中存在哪种RTK融合物,可以从受试者获得包含DNA的样品。可以使用PCR或另一种扩增程序来扩增涵盖RTK融合物位点的部分。

[0074] 实时焦磷酸DNA测序是检测RTK融合物的又另一种方法(Alderborn等人,(2000) Genome Research,10(8):1249-1258,通过引用以其整体特此并入)。另外的方法包括,例如,PCR扩增与变性高效液相色谱法(dHPLC)的组合(Underhill等人,Genome Research,第7卷,第10号,第996-1005页,1997,出于所有目的通过引用以其整体特此并入)。

[0075] 也可以使用高通量测序或下一代测序来检测本文所述的一种或多种RTK融合物。此类方法是本领域已知的(参见例如,Zhang等人,J Genet Genomics.2011Mar 20;38(3):95-109,出于所有目的通过引用以其整体特此并入;Metzker,Nat Rev Genet.2010Jan;11(1):31-46,出于所有目的通过引用以其整体特此并入)并且包括但不限于诸如以下技术:ABI SOLiD测序技术(现在由Life Technologies,加利福尼亚州卡尔斯巴德拥有);Roche 454FLX,其使用通过称为焦磷酸测序的合成技术进行测序(Roche,瑞士巴塞尔);Illumina基因组分析仪(Illumina,加利福尼亚州圣地亚哥);Dover Systems Polonator G.007(新汉普郡塞勒姆);Helicos(Helicos BioSciences Corporation,美国马塞诸塞州剑桥)、和Sanger。在一个实施方案中,DNA测序可以使用本领域熟知的方法进行,包括质谱技术和全基因组测序技术、单分子测序等。

[0076] 在一个实施方案中,使用纳米孔测序对核酸(例如,基因组DNA)进行测序,以确定本文所述的一种或多种RTK融合物的存在(例如,如Soni等人(2007).Clin Chem 53,第1996-2001页所述,出于所有目的通过引用以其整体特此并入)。纳米孔测序是单分子测序技术,借此将单分子DNA在其通过纳米孔时直接进行测序。纳米孔是直径大约1纳米的小孔。将纳米孔浸入传导流体中并且在其之间施加电势(电压),产生因离子通过纳米孔的传导而导致的轻微电流。流动的电流的量对于纳米孔的大小和形状是敏感的。在DNA分子通过纳米孔时,在DNA分子上的每个核苷酸以不同程度阻塞纳米孔,从而以不同程度改变通过纳米孔的电流的幅值。因此,在DNA分子通过纳米孔时电流的这种改变代表DNA序列的读取。如公开于美国专利号5,795,782、6,015,714、6,627,067、7,238,485和7,258,838以及美国专利申请号2006/003171和2009/0029477(出于所有目的各自通过引用以其整体特此并入)中的纳米孔测序技术适用于本文所述的方法。

[0077] 在一些实施方案中,本公开文本提供了一种使用SHP2抑制剂治疗患有癌症的受试

者的方法,所述方法包括以下步骤:(i) 确定所述癌症是否包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及(ii) 如果所述癌症包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,则向所述患者施用所述SHP2抑制剂。此类方法可以进一步包括向受试者施用与SHP2抑制剂组合的一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路的抑制剂或抗癌治疗剂)(例如,作为组合疗法)。此类方法可以另外地或可替代地进一步包括施用另外的疗法,例如,另外的癌症疗法。例如,在一些实施方案中,根据以上方法与选自化学疗法、免疫疗法、放射疗法和外科肿瘤切除术的癌症疗法组合施用SHP2抑制剂。在一些实施方案中,根据以上方法与选自化学疗法、免疫疗法、放射疗法和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法组合施用SHP2抑制剂。在一些实施方案中,本公开文本提供了一种方法,所述方法包括:确定所述癌症是否包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及如果所述癌症不包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,则施用选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法,但是不施用SHP2抑制剂。

[0078] 在一些实施方案中,本公开文本提供了一种用SHP2抑制剂杀死癌细胞的方法,所述方法包括以下步骤:(i) 确定所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物;以及(ii) 如果所述癌细胞含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物,则使所述癌细胞与SHP2抑制剂接触。在一些实施方案中,所述接触在受试者体内发生。在一些实施方案中,在所述受试者体内接触是经由向受试者施用SHP2抑制剂而发生的。用SHP2抑制剂杀死癌细胞的此类方法可以进一步包括使癌细胞与SHP2抑制剂和一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路的抑制剂或抗癌治疗剂)的组合(例如,作为组合疗法)接触。此类方法可以另外地或可替代地进一步包括施用另外的疗法,例如,另外的癌症疗法。例如,在一些实施方案中,根据以上方法与选自化学疗法、免疫疗法、放射疗法和外科肿瘤切除术的癌症疗法组合施用SHP2抑制剂。在一些实施方案中,根据以上方法与选自化学疗法、免疫疗法、放射疗法和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法组合施用SHP2抑制剂。在一些实施方案中,用SHP2抑制剂杀死癌细胞的方法包括(iii) 如果癌细胞不含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物,则使所述癌细胞与选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法接触,但是不与SHP2抑制剂接触。

[0079] 在一些实施方案中,本公开文本提供了一种用SHP2抑制剂治疗患者的方法,其中所述患者患有癌症,所述方法包括以下步骤:(i) 通过以下方式确定所述患者是否患有SHP2敏感性癌症:(a) 从所述患者获得或已经获得生物样品;以及(b) 对所述生物样品进行或已经进行测定,以确定所述患者是否患有包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤;以及(ii) 如果所述患者患有包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤,则向所述患者施用SHP2抑制剂。如实施例中所示,在一些实施方案中,导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的存在指示SHP2敏感性癌症。此类方法可以进一步包括向受试者施用与SHP2抑制剂组合的一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路的抑制剂或抗癌治疗剂)(例如,作为组合疗法)。此类方法可以另外地或可替代地包括施用另外的疗法(例如,另外的癌症疗法)。例如,在一些实施方案中,将SHP2抑制剂与选自化学疗法、免疫疗法、放射疗法和外科肿瘤切除术的癌症疗法组合施用于根据以上方法鉴定为患有SHP2敏感性癌症的患者。在一些实施方案中,将SHP2抑制剂与选自化学疗法、免疫疗法、放射疗法和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法组合施用于根据以上方法鉴定为患有SHP2敏感性癌症的患

者。在一些实施方案中,本公开文本提供了一种方法,所述方法包括以下步骤:(i)根据以上方法确定患者是否患有SHP2敏感性癌症;以及(ii)如果患者没有患有包含SHP2敏感性癌症的肿瘤(例如,如果所述患者没有患有包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤),则向所述患者施用选自化学疗法、放射疗法和/或外科肿瘤切除手术的癌症疗法,但是不向患者施用SHP2抑制剂。

[0080] 在一些实施方案中,本公开文本提供了一种用SHP2抑制剂治疗患有肿瘤的受试者的方法,所述方法包括:确定获自受试者的生物样品是否含有致癌酪氨酸激酶融合蛋白,所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白包含导致所述融合蛋白定位于内体中的N末端融合配偶体;以及如果所述生物样品含有包含导致所述融合蛋白定位于内体中的N末端融合配偶体的致癌酪氨酸激酶融合蛋白,则向所述受试者施用SHP2抑制剂。此类方法可以进一步包括向受试者施用与SHP2抑制剂组合的一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路的抑制剂或抗癌治疗剂)(例如,作为组合疗法)。此类方法可以另外地或可替代地包括施用另外的疗法(例如,另外的癌症疗法)。例如,在一些实施方案中,将SHP2抑制剂与选自化学疗法、免疫疗法、放射疗法和外科肿瘤切除手术的癌症疗法组合施用于根据以上方法鉴定为患有SHP2敏感性癌症的患者。在一些实施方案中,将SHP2抑制剂与选自化学疗法、免疫疗法、放射疗法和/或外科肿瘤切除手术的癌症疗法组合施用于根据以上方法鉴定为患有SHP2敏感性癌症的患者。

[0081] 在某些实施方案中,根据本文公开的方法向患者施用的本文所述的任何一种SHP2抑制剂可以与一种或多种其他治疗剂组合作为组合疗法施用。例如,SHP2抑制剂可以作为与用于治疗包含含有致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的癌症的另一种药剂的组合疗法向患者施用。组合疗法可以包括施用SHP2抑制剂和本领域中已知或本文公开的任何其他抗癌治疗剂。例如,可以将SHP2抑制剂与抗癌剂组合施用于向受试者,所述抗癌剂选自例如但不限于:有丝分裂抑制剂,诸如紫杉烷、长春花生物碱、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、长春瑞滨或长春氟宁;和其他抗癌剂,例如顺铂、5-氟尿嘧啶或5-氟-2-4(1H,3H)-嘧啶二酮(5FU);氟他胺;吉西他滨;检查点抑制剂(例如,检查点抑制剂抗体),诸如例如PD-1抗体(诸如例如,派姆单抗(或“Keytruda®”,Merck)、纳武单抗(或“Opdivo®”,BMS)、PDR001(NVS)、REGN2810(Sanofi/Regeneron))、PD-L1抗体(诸如例如阿维鲁单抗(或“MSB0010718C”或“Bavencio®”,PFE&Merck Kga)、度伐鲁单抗(或“Imfinzi®”或“MEDI-4736”,Medimmune&Celgene)、阿特珠单抗(或“Tecentriq®”或“MPDL-3280A”,Genentech&Roche)、匹地利珠单抗(或“CT-001”,Medivation-Now Pfizer)、JNJ-63723283(JNJ)、BGB-A317(BeiGene&Celgene)),或Preusser,M.等人(2015)Nat.Rev.Neurol.(通过引用以其整体并入本文)中公开的检查点抑制剂,包括但不限于伊匹单抗、曲美目单抗、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MEDI4736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利瑞鲁单抗、IPH2101、1-7F9和KW-6002;RTK抑制剂、EGFR抑制剂、ALK抑制剂、PI3K/AKT通路抑制剂、MAP激酶通路的抑制剂和MEK抑制剂。RTK抑制剂(TKI)可以抑制例如一种或多种RTK,所述RTK选自:表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生的生长因子受体(PDGFR)、erbB2、erbB4、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、具有免疫球蛋白样和表皮生长因子同源结构域的酪氨酸激酶(TIE-2)、胰岛素生长因子-I(IGFI)受体、巨噬细胞集落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、成纤维细胞生长因子(FGF)受体、Trk受体

(TrkA、TrkB和TrkC)、肝配蛋白(eph)受体、肝细胞生长因子受体(HGFR)、RET原癌基因和ALK。TKI可以包括但不限于Cancers(巴塞尔).2015年9月;7(3):1758-1784(通过引用以其整体并入本文)中描述的一种或多种TKI。TKI可以包括但不限于EGFR抑制剂或ALK抑制剂。TKI可以包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin®);西妥昔单抗(Erbitux®);帕尼单抗(Vectibix®);吉非替尼(Iressa®);厄洛替尼(Tarceva®);拉帕替尼(Tykerb®);阿法替尼;索拉非尼(Nexavar®);舒尼替尼(Sutent®);贝伐单抗(Avastin®);索拉替尼(soratinib);帕唑帕尼;尼洛替尼;布立尼布(BMS-540215);CHIR-258(TKI-258);SGX523;和伊马替尼(Gleevec®)。可以根据本公开文本与SHP2抑制剂组合使用的其他TKI可以包括但不限于Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (6) :803-818; Shawver等人 DDT第2卷, 第2期1997年2月;和Lofts, F. J. 等人, “Growth factor receptors as targets”, New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, 编辑Workman, Paul和Kerr, David, CRC press 1994, 伦敦(通过引用以其整体并入本文)中描述的生长因子受体抑制剂。组合疗法可以包括与本领域中已知或本文公开的PI3K/AKT通路的抑制剂(“PI3K/AKT抑制剂”)组合的SHP2抑制剂。PI3K/AKT抑制剂可以包括但不限于以下文献中所述的一种或多种PI3K/AKT抑制剂:Cancers (Basel). 2015年9月;7(3):1758-1784, 通过引用以其整体并入本文。例如, PI3K/AKT抑制剂可以选自以下中的一种或多种:NVP-BE2235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458。ALK抑制剂可以包括但不限于色瑞替尼、TAE-684(本文中也称为“NVP-TAE694”)、PF02341066(本文中也称为“克唑替尼”或“1066”)、艾乐替尼;布加替尼;恩曲替尼;恩沙替尼(X-396);洛拉替尼;ASP3026; CEP-37440; 4SC-203; TL-398; PLB1003; TSR-011; CT-707; TPX-0005和AP26113。ALK激酶抑制剂的另外的例子描述于WO 2005016894的实施例3-39中, 所述文献通过引用以其整体并入本文。SHP2抑制剂可以在一种或多种此类抗癌剂之前、之后或并行施用。在一些实施方案中, 此类组合可以提供显著的优点, 包括在疗法中叠加的或协同的活性。

[0082] 在一些特定的实施方案中, 本公开文本提供了用组合疗法治疗疾病或障碍(例如, 癌症)的方法, 所述组合疗法包括与本领域中已知或本文公开的MAP激酶(MAPK)通路的抑制剂(或“MAPK抑制剂”)组合的本领域中已知或本文公开的SHP2抑制剂。MAPK抑制剂可以是MEK抑制剂。用于本文所公开方法中的MAPK抑制剂可以包括但不限于Cancers (Basel). 2015年9月;7(3):1758-1784(通过引用以其整体并入本文)中所述的一种或多种MAPK抑制剂。例如, MAPK抑制剂可以选自以下中的一种或多种:曲美替尼、比美替尼、司美替尼、考比替尼、LErafAON(NeoPharm)、ISIS 5132; 维拉非尼、匹玛舍替、TAK733、R04987655(CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; 瑞美替尼(RDEA 119/BAY86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704); R05126766(Roche, 描述于PLoS One. 2014年11月25日;9(11)中, 通过引用以其整体并入本文); 和GSK1120212(或“JTP-74057”, 描述于Clin Cancer Res. 2011年3月1日;17(5):989-1000, 通过引用以其整体并入本文)。SHP2抑制剂可以在一种或多种此类MAPK抑制剂之前、之后或并行施用。在一些实施方案中, 此类组合可以提供显著的优点, 包括在疗法中叠加的或协同的活性。

[0083] 在一些实施方案中, 本公开文本提供了用组合疗法治疗疾病或障碍(例如, 癌症)的方法, 所述组合疗法包括与RAS的抑制剂(诸如AMG510、BI-2852、或ARS-3248)组合的SHP2

抑制剂。

[0084] 在一些特定的实施方案中,本公开文本提供了用组合疗法治疗疾病或障碍(例如,癌症)的方法,所述组合疗法包括与本领域中已知或本文公开的MAP激酶(MAPK)通路的抑制剂(或“MAPK抑制剂”)组合的以及与以上公开的任何一种或多种抗癌剂组合的本领域中已知或本文公开的SHP2抑制剂。SHP2抑制剂可以在一种或多种此类MAPK抑制剂之前、之后或并行施用。在一些实施方案中,此类组合可以提供显著的优点,包括在疗法中叠加的或协同的活性。

[0085] 可以根据本公开文本鉴定、评估、和/或治疗与激活MAPK的致癌RTK融合物相关的任何疾病或病症。在特定实施方案中,激活MAPK的致癌RTK融合物使突变的细胞对变构SHP2抑制剂敏感。根据本公开文本可以治疗的几种此类疾病或病症在本领域中是已知的。例如,在某些实施方案中,本公开文本提供了治疗疾病或病症的方法,所述疾病或病症选自但不限于造血和淋巴系统的肿瘤,包括骨髓增生综合征、骨髓增生异常综合征和白血病,例如急性髓性白血病和幼年型粒单核细胞白血病;食道癌;乳腺癌;肺癌;结肠癌;胃癌、神经母细胞瘤、膀胱癌、前列腺癌;胶质母细胞瘤;尿路上皮癌、子宫癌、腺样和卵巢浆液性囊腺癌、副神经节瘤、嗜铬细胞瘤、胰腺癌、肾上腺皮质癌、胃腺癌、肉瘤、横纹肌肉瘤、淋巴瘤、头颈癌、皮肤癌、腹膜癌、肠癌(小肠癌和大肠癌)、甲状腺癌、子宫内膜癌、胆道癌症、软组织癌、卵巢癌、中枢神经系统癌症(例如,原发性CNS淋巴瘤)、胃部癌症、垂体癌、生殖道癌症、尿道癌、唾液腺癌、宫颈癌、肝癌、眼癌、肾上腺癌症、自主神经节癌症、上呼吸道癌症、骨癌、睾丸癌、胸膜癌、肾癌、阴茎癌、甲状旁腺癌、脑膜癌症、外阴癌和黑色素瘤,所述方法包括本文公开的方法,诸如例如包含SHP2抑制剂的本文公开的单药疗法或组合疗法。

[0086] 在一些情况下,向患有包含激活MAPK的RTK融合物的癌症的患者施用SHP2抑制剂可能导致与向患有癌症的患者的一般群体施用SHP2抑制剂相比大于叠加的功效改善。例如,在某些方面,本公开文本提供了基于受试者的癌细胞中激活MAPK的RTK融合物的存在或不存在,针对用SHP2抑制剂的治疗将患者分层,其中与预期将由向患有癌症的一般群体施用SHP2抑制剂而引起的治疗相比,向已经确定具有此类激活MAPK的RTK融合物的患者施用SHP2抑制剂导致癌症的协同治疗。治疗的有效性可以基于任何可检测的读数。例如,在一些情况下,协同治疗基于肿瘤负荷的减少。在一些情况下,协同治疗基于SHP2抑制剂诱导的肿瘤杀死。

[0087] RTK融合物可以是致癌RTK融合物。已知多种RTK融合物在肿瘤发生中起作用。例如,在一些情况下,RTK融合物可以选自ALK融合物、ROS1融合物、RET融合物、和NTRK融合物(例如,NTRK1)。NTRK融合物可以另外地或可替代地是NTRK2或NTRK3融合物。RTK融合物可以包含RTK和SDC4、SLC34A2、FIG、LRIG3、EZR、TPM3、CD74、GOPC、KDE LR3、CCDC6、或EML4的至少一部分。例如,RTK融合物可以包含与ALK、ROS1、RET、NTRK1融合的选自SDC4、SLC34A2、FIG、LRIG3、EZR、TPM3、CD74、GOPC、KDELR3、CCDC6、或EML4的蛋白质。RTK融合物可以包含与ALK、ROS1、RET、NTRK1的N末端融合的选自SDC4、SLC34A2、FIG、LRIG3、EZR、TPM3、或EML4的蛋白质。例如,在一些方面,RTK融合物可以选自SDC4-ROS1、SLC34A2-ROS1、FIG-ROS1、LRIG3-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1、CD74-ROS1、GOPC-ROS1、KDELR3_v、CCDC6-ROS1。在特定的方面,RTK融合物可以选自SDC4-ROS1融合物;和SLC34A2-ROS1融合物。在特定的方面,RTK融合物可以选自FIG-ROS1融合物;LRIG3-ROS1融合物;EZR-ROS1融合物、和TPM3-ROS1融合物。在特

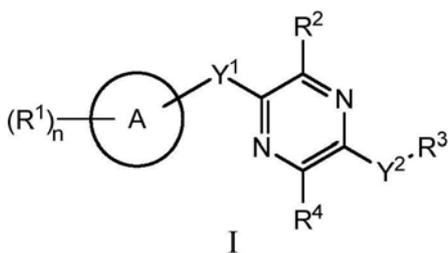
定的方面,RTK融合物可以是EML4-ALK融合物。在一些方面,RTK融合物可以选自ETV6-NTRK3融合物;TPM3-NTRK1融合物、MPRIP-NTRK1融合物、CD74-NTRK1融合物。在一些方面,RTK融合物可以包含与RTK(例如,与NTRK)融合的选自MPRIP;CD74;RABGAP1L;TPM3;TPR;TFG;PPL;CHTOP;ARHGEF2;NFASC;BCAN;LMNA;TP53;QKI;NACC2;VCL;AGBL4;TRIM24;AFAP1;SQSTM1;ETV6;BTB1;LYN;RBPMS的蛋白质。例如,在一些方面,RTK融合物可以选自MPRIP-NTRK1;CD74-NTRK1;RABGAP1L-NTRK1;TPM3-NTRK1;TPR-NTRK1;TFG-NTRK1;PPL-NTRK1;CHTOP-NTRK1;ARHGEF2-NTRK1;NFASC-NTRK1;BCAN-NTRK1;LMNA-NTRK1;TP53-NTRK1;QKI-NTRK2;NACC2-NTRK2;VCL-NTRK2;AGBL4-NTRK2;TRIM24-NTRK2;AFAP1-NTRK2;SQSTM1-NTRK2;ETV6-NTRK3;BTB1-NTRK3;LYN-NTRK3;RBPMS-NTRK3。在多种方面,以上列出的一种或多种融合物激活MAPK通路。

[0088] 在多种实施方案中,本文公开的组合物和方法(例如,用于治疗本文所讨论的此类疾病或障碍(例如,癌症)的方法)涉及向受试者施用有效量的SHP2抑制剂或包含SHP2抑制剂的组合物(例如,药物组合物)。术语“SHP2抑制剂”和“SHP2的抑制剂”在本文中可互换使用,是指能够抑制SHP2的任何化合物或物质。这些术语包括但不限于本文所述的“变构SHP2抑制剂”以及其他SHP2抑制剂。能够抑制SHP2的任何此类化合物或物质都可以用于本公开文本抑制SHP2的应用中。SHP2抑制剂的非限制性例子是本领域中已知的并且公开于本文中。例如,但不以任何方式限制,在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法可以利用SHP2抑制剂化合物C。在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法可以利用一种或多种SHP2抑制剂,所述一种或多种SHP2抑制剂选自但不限于本文表1中提供的任何SHP2抑制剂。在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法可以利用一种或多种SHP2抑制剂,所述一种或多种SHP2抑制剂选自但不限于本文表2中提供的任何SHP2抑制剂。在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法可以利用一种或多种SHP2抑制剂,所述一种或多种SHP2抑制剂选自但不限于Chen, Ying-Nan P等人, 148Nature第535卷2016年7月7日(通过引用以其整体并入本文)中公开的任何SHP2抑制剂,包括其中公开的SHP099。本文所述的组合物和方法可以利用一种或多种SHP2抑制剂,所述一种或多种SHP2抑制剂选自但不限于PCT申请PCT/US2017/041577(WO 2018013597);PCT/US2018/013018(WO 2018136264);和PCT/US2018/013023(WO 2018136265)中任一项公开的任何SHP2抑制剂,将各自通过引用以其整体并入本文。本文所述的组合物和方法可以利用一种或多种SHP2抑制剂,所述一种或多种SHP2抑制剂选自但不限于以下文献中公开的任何SHP2抑制剂:PCT申请PCT/IB2015/050343(WO 2015107493);PCT/IB2015/050344(WO 2015107494);PCT/IB2015/050345(WO201507495);PCT/IB2016/053548(WO2016/203404);PCT/IB2016/053549(WO 2016203405);PCT/IB2016/053550(WO 2016203406);PCT/US2010/045817(WO 2011022440);PCT/US2017/021784(WO2017156397);和PCT/US2016/060787(WO 2017079723);和PCT/CN2017/087471(WO 2017211303),将各自通过引用以其整体并入本文。本文所述的组合物和方法可以利用一种或多种SHP2抑制剂,所述一种或多种SHP2抑制剂选自但不限于Chen L等人, Mol Pharmacol. 2006年8月; 70(2): 562-70(通过引用以其整体并入本文)中公开的任何SHP2抑制剂,包括其中公开的NSC-87877。本文所述的组合物和方法可以利用以ClinicalTrials.gov标识符:NCT03114319描述的TN0155,其可在万维网地址:clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114319获得(通过引用以其整体并入本文)。本文所述的组合物和方法可以利用一种或多种SHP2抑制剂,所述

一种或多种SHP2抑制剂选自但不限于本文公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X中的任一种的SHP2抑制剂化合物。在一些实施方案中，本文所述的组合物和方法可以利用SHP2抑制剂化合物A。在一些实施方案中，本文所述的组合物和方法可以利用SHP2抑制剂化合物RMC-4550。

[0089] 因此，在一些实施方案中，本文所述的组合物和方法选自一种或多种SHP2抑制剂，所述一种或多种SHP2抑制剂选自但不限于(i) 本文公开的RMC-3943；(ii) 本文公开的RMC-4550；(iii) 本文公开的化合物C、(iv) 本文公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X中的任一种的SHP2抑制剂化合物；(v) 本文表1中所示的SHP2抑制剂；(vi) 本文表2中所示的SHP2抑制剂；(vii) 或其组合。

[0090] 本公开文本的一个方面涉及式I的化合物：



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基；

Y¹是-S-或直接键；

Y²是-NR^a-、-(CR^a)_m-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-、或-OC(O)O-；其中Y²左侧上的键如所绘示结合至吡嗪环，并且Y²部分右侧上的键结合至R³；

R¹在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵、或-CO₂R⁵，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代；

R²独立地是-OR^b、-CN、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代；并且其中杂环基或杂芳基不经由氮原子附接；

R^a在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-C₃-C₈环烷基、或-C₁-C₆烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代，其中2个R^a与它们二者都附接的碳原子一起可以组

合形成3至8元环烷基；

R^b 在每次出现时独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基取代；

R^3 独立地是 $-C_1-C_6$ 烷基或3至12元单环或多环杂环，其中每个烷基或杂环任选地被一个或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、或 $-NH_2$ 取代；或者

R^3 可以与 R^a 组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、或 $-NH_2$ 取代；

R^4 独立地是-H、-D或 $-C_1-C_6$ 烷基，其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、 $-NH_2$ 、卤素、或氧代基取代；或者

R^a 和 R^4 与它们所附接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环 C_3-C_{12} 环烷基或单环或多环3至12元杂环，其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代；

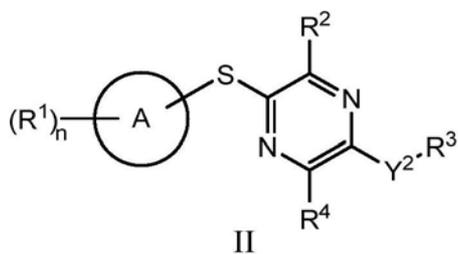
R^5 和 R^6 在每次出现时独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、或单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$ 取代；

m 在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6；并且

n 在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0091] 本公开文本的另一个方面涉及式II的化合物：



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基；

Y^2 是 $-NR^a-$ 、 $-(CR^a)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ；其中 Y^2 左侧上的键如所绘示结合至吡嗪环，并且 Y^2 部分右侧上的键结合至 R^3 ；

R^1 在每次出现时独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、-OH、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)$

NR^5R^6 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代；

R^2 独立地是 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基任选地被一个或多个 $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子衔接；

R^a 在每次出现时独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个 $-\text{NH}_2$ 取代，其中2个 R^a 与它们二者都衔接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

R^b 在每次出现时独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个 $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代；

R^3 独立地是 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或3至12元单环或多环杂环，其中每个烷基或杂环任选地被一个或多个 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、或 $-\text{NH}_2$ 取代；或者

R^3 可以与 R^a 组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、或 $-\text{NH}_2$ 取代；

R^4 独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基，其中每个烷基任选地被一个或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、卤素、或氧代基取代；或者

R^a 和 R^4 与它们所衔接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环 C_3-C_{12} 环烷基或单环或多环3至12元杂环，其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代；

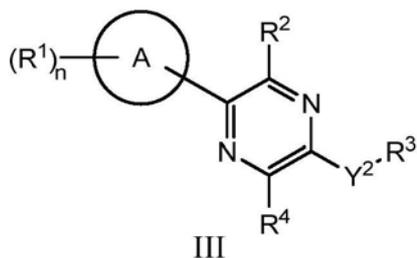
R^5 和 R^6 在每次出现时独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、卤素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 环烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 环烷基、或单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、或 $-\text{CN}$ 取代；

m 在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6；并且

n 在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0092] 本公开文本的另一个方面涉及式III的化合物：



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基；

Y^2 是 $-NR^a-$ 、 $-(CR^a)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ；其中 Y^2 左侧上的键如所绘示结合至吡嗪环，并且 Y^2 部分右侧上的键结合至 R^3 ；

R^1 在每次出现时独立地是 $-H-$ 、 $-D-$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代；

R^2 独立地是 $-OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子衔接；

R^a 在每次出现时独立地是 $-H-$ 、 $-D-$ 、 $-OH-$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、或 $-C_1-C_6$ 烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个 $-NH_2$ 取代，其中2个 R^a 与它们二者都衔接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

R^b 在每次出现时独立地是 $-H-$ 、 $-D-$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代；

R^3 独立地是 $-C_1-C_6$ 烷基或3至12元单环或多环杂环，其中每个烷基或杂环任选地被一个或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、或 $-NH_2$ 取代；或者

R^3 可以与 R^a 组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、或 $-NH_2$ 取代；

R^4 独立地是 $-H-$ 、 $-D$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基，其中每个烷基任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、卤素、或氧代基取代；或者

R^a 和 R^4 与它们所衔接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环 C_3-C_{12} 环烷基或单环或多环3至12元杂环，其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代；

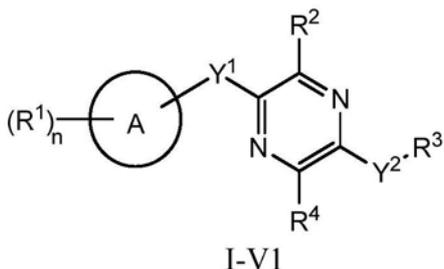
R^5 和 R^6 在每次出现时独立地是 $-H-$ 、 $-D-$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地是 $-H-$ 、 $-D-$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、或单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$ 取代；

m 在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6；并且

n 在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0093] 本公开文本的一个方面涉及式I-VI的化合物:



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基是5至12元单环的或5至12元多环的;

Y¹是-S-、直接键、-NH-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(=CH₂)-、-CH-、或-S(O)-;

Y²是-NR^a-,其中Y²左侧上的键如所绘示结合至吡嗪环,并且Y²部分右侧上的键如所绘示结合至R³;

R^a和R⁴与它们所附接的一个或多个原子一起组合形成单环或多环C₃-C₁₂环烷基或单环或多环3至12元杂环,其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代;其中所述杂环任选地在所述杂环中包含-S(O)₂-;

R¹在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-OH、-OR⁶、卤素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵、-CO₂R⁵、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁶、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基、或氧代基,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基、或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、=O、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代;

R²独立地是-NH₂、-OR^b、-CN、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、卤素、-C(O)OR^b、-C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不經由氮原子附接;

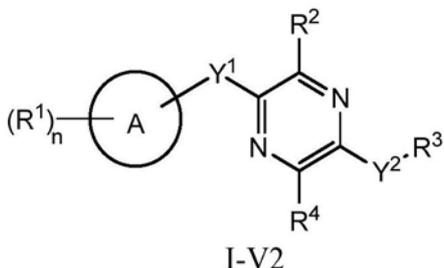
R^b在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-C₁-C₆烷基、-C₃-C₈环烷基、-C₂-C₆烯基、-(CH₂)_n-芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基、或-(CH₂)_n-芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁶、杂环、芳基、杂芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆烷基、-CF₃、-CHF₂、或-CH₂F取代;

R³独立地是-H、-C₁-C₆烷基、3至12元单环或多环杂环、5至12元螺杂环、C₃-C₈环烷基、或-(CH₂)_n-R^b,其中每个烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、-OR^b、-NHR^b、-(CH₂)_nOH、杂环基、或螺杂环基取代;

R⁵和R⁶在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-

C_6 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CN$ ；
 R^7 和 R^8 在每次出现时独立地是 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OR^b$ 或单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 取代；并且
 n 在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0094] 本公开文本的一个方面涉及式I-V2的化合物：



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体、和异构体，其中：

A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基是5至12元单环的或5至12元多环的；

Y^1 是 $-S-$ 、直接键、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-CH-$ 、或 $-S(O)-$ ；

Y^2 是 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左侧上的键如所绘示结合至吡嗪环，并且 Y^2 部分右侧上的键如所绘示结合至 R^3 ；

R^3 与 R^a 组合形成3至12元多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $=O$ 取代；

R^1 在每次出现时独立地是 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基、或氧代基，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基、或杂芳基任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基取代；

R^2 独立地是 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、卤素、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子衔接；

R^b 在每次出现时独立地是 $-H$ 、 $-D$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基、或 $-(CH_2)_n$ -芳基任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)$

R^6 、杂环、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CH_2F$ 取代；

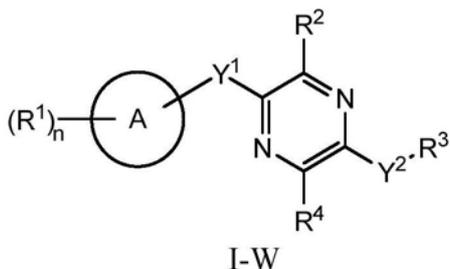
R^4 独立地是 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR^5$ 、 $-NH-OR^5$ 、 $-O-NR^5R^6$ 、 $-NHR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)NHR^5$ 、 $-NHS(O)_2R^5$ 、 $-NHS(O)_2NHR^5$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基，其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、卤素或氧代基取代；其中每个芳基或杂芳基任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代；

R^5 和 R^6 在每次出现时独立地是 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CN$ ；

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地是 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OR^b$ 或单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 取代；并且

n 在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0095] 本公开文本的一个方面涉及式I-W的化合物：



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体、和异构体，其中：

A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基是5至12元单环的或5至12元多环的；

Y^1 是 $-S-$ 、直接键、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-CH-$ 、或 $-S(O)-$ ；

Y^2 是 $-NR^a-$ 、 $-(CR^a)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ；其中 Y^2 左侧上的键如所绘示结合至吡嗪环，并且 Y^2 部分右侧上的键如所绘示结合至 R^3 ；

R^1 在每次出现时独立地是 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、单环或多环杂环基、螺杂环基、杂芳基、或氧代基，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、螺杂环基、或杂芳基任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基取代；

R^2 独立地是 $-OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、卤素、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂

芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经过氮原子附接；

R^a在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-C₃-C₈环烷基、-C₁-C₆烷基、3至12元杂环基或-(CH₂)_n-芳基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代，或者其中2个R^a与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

R^b在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-C₁-C₆烷基、-C₃-C₈环烷基、-C₂-C₆烯基、-(CH₂)_n-芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、环烷基、烯基、杂环、杂芳基、或-(CH₂)_n-芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁶、杂环、芳基、杂芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆烷基、-CF₃、-CHF₂、或-CH₂F取代；

R³独立地是-H、-C₁-C₆烷基、3至12元单环或多环杂环、5至12元螺杂环、C₃-C₈环烷基或-(CH₂)_n-R^b，其中每个烷基、螺杂环、杂环或环烷基任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、-OR^b、-NHR^b、-(CH₂)_nOH、杂环基或螺杂环基取代；或者

R³可以与R^a组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、卤素、-OH、-OR^b、-NH₂、-NHR^b、杂芳基、杂环基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-COOR^b、-CONHR^b、-CONH(CH₂)_nCOOR^b、-NHCOOR^b、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F或=O取代；

R⁴独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆卤代烷基、-C₁-C₆羟基烷基、-CF₂OH、-CHFOH、-NH-NHR⁵、-NH-OR⁵、-O-NR⁵R⁶、-NHR⁵、-OR⁵、-NHC(O)R⁵、-NHC(O)NHR⁵、-NHS(O)₂R⁵、-NHS(O)₂NHR⁵、-S(O)₂OH、-C(O)OR⁵、-NH(CH₂)_nOH、-C(O)NH(CH₂)_nOH、-C(O)NH(CH₂)_nR^b、-C(O)R^b、-NH₂、-OH、-CN、-C(O)NR⁵R⁶、-S(O)₂NR⁵R⁶、C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基，其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个-OH、-NH₂、-OR^b、卤素或氧代基取代；其中每个芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、-NH₂或卤素取代；或者

R^a和R⁴与它们所附接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环C₃-C₁₂环烷基或单环或多环3至12元杂环，其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代；其中所述杂环任选地在所述杂环中包含-S(O)₂-；

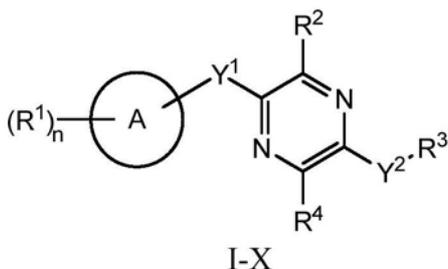
R⁵和R⁶在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR⁷、-SR⁷、卤素、-NR⁷R⁸、-NO₂、-CF₃或-CN；

R⁷和R⁸在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-OR^b或单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-NH₂、-NO₂或-CN取代；

m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6；并且

n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0096] 本公开文本的一个方面涉及式I-X的化合物：



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基；

Y¹是-S-或直接键；

Y²是-NR^a-、-(CR^a)₂-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a)₂O-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-或-OC(O)O-；其中Y²左侧上的键如所绘示结合至吡嗪环，并且Y²部分右侧上的键如所绘示结合至R³；

R¹在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵或-CO₂R⁵，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代；

R²独立地是-OR^b、-CN、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子衔接；

R^a在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-C₃-C₈环烷基、或-C₁-C₆烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代，其中2个R^a与它们二者都衔接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

R^b在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₃-C₈环烷基、-C₂-C₆烯基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代；

R³独立地是-H、-C₁-C₆烷基或3至12元单环或多环杂环，其中每个烷基或杂环任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH或-NH₂取代；或者

R³可以与R^a组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、或-NH₂取代；

R⁴独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-NH-NHR⁵、-NH-OR⁵、-O-NR⁵R⁶、-NHR⁵、-OR⁵、-NHC(O)R⁵、-NHC(O)NHR⁵、-NHS(O)₂R⁵、-NHS(O)₂NHR⁵、-S(O)₂OH、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁵R⁶、-S(O)₂NR⁵R⁶、

C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个-OH、-NH₂、卤素或氧代基取代;其中每个芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、-NH₂或卤素取代;或者

R^a和R⁴与它们所附接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环C₃-C₁₂环烷基或单环或多环3至12元杂环,其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代;其中所述杂环任选地在所述杂环中包含-S(O)₂-;

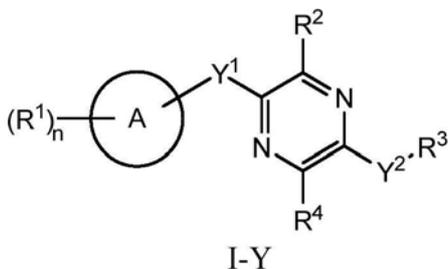
R⁵和R⁶在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR⁷、-SR⁷、卤素、-NR⁷R⁸、-NO₂或-CN;

R⁷和R⁸在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-NH₂、-NO₂、或-CN取代;

m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0097] 本公开文本的一个方面涉及式I-Y的化合物:



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基;

Y¹是-S-或直接键;

Y²是-NR^a-、-(CR^a)_m-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-或-OC(O)O-;其中Y²左侧上的键如所绘示结合至吡嗪环,并且Y²部分右侧上的键如所绘示结合至R³;

R¹在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵或-CO₂R⁵,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代;

R²独立地是-OR^b、-CN、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接;

R^a 在每次出现时独立地是-H、-D、-OH、-C₃-C₈环烷基、或-C₁-C₆烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代,其中2个 R^a 与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

R^b 在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₃-C₈环烷基、-C₂-C₆烯基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、杂芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆烷基、-CF₃、-CHF₂、或-CH₂F取代;

R^3 独立地是-H、-C₁-C₆烷基、3至12元单环或多环杂环、C₃-C₈环烷基或-(CH₂)_n-R^b,其中每个烷基、杂环或环烷基任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、-OR^b、-NHR^b、-(CH₂)_nOH、杂环基或螺杂环基取代;或者

R^3 可以与 R^a 组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、杂芳基、杂环基、-(CH₂)_nNH₂、-COOR^b、-CONHR^b、-CONH(CH₂)_nCOOR^b、-NHCOOR^b、-CF₃、-CHF₂、或-CH₂F取代;

R^4 独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-NH-NHR⁵、-NH-OR⁵、-O-NR⁵R⁶、-NHR⁵、-OR⁵、-NHC(O)R⁵、-NHC(O)NHR⁵、-NHS(O)₂R⁵、-NHS(O)₂NHR⁵、-S(O)₂OH、-C(O)OR⁵、-NH(CH₂)_nOH、-C(O)NH(CH₂)_nOH、-C(O)NH(CH₂)_nR^b、-C(O)R^b、-NH₂、-OH、-CN、-C(O)NR⁵R⁶、-S(O)₂NR⁵R⁶、C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个-OH、-NH₂、卤素或氧代基取代;其中每个芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、-NH₂或卤素取代;或者

R^a 和 R^4 与它们所附接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环C₃-C₁₂环烷基或单环或多环3至12元杂环,其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代;其中所述杂环任选地在所述杂环中包含-S(O)₂-;

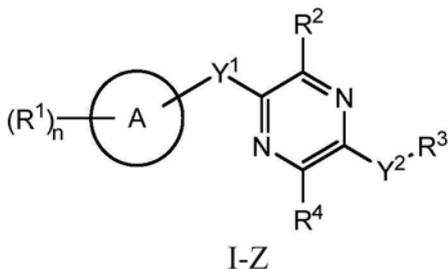
R^5 和 R^6 在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR⁷、-SR⁷、卤素、-NR⁷R⁸、-NO₂或-CN;

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-NH₂、-NO₂、或-CN取代;

m 在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

n 在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0098] 本公开文本的一个方面涉及式I-Z的化合物:



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

A是5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基;

Y^1 是-S-、直接键、-NH-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(=CH₂)-、-CH-或-S(O)-;

Y^2 是-NR^a-、-(CR^a)_m-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-或-C(S)N(R^a)-;其中 Y^2 左侧上的键如所绘示结合至吡嗪环,并且 Y^2 部分右侧上的键如所绘示结合至R³;

R¹在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵或-CO₂R⁵,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代;

R²独立地是-OR^b、-NH²、-CN、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、卤素、-C(O)OR^b、-C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接;

R^a在每次出现时独立地是-OH、-C₃-C₈环烷基或-C₁-C₆烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代,其中2个R^a与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

R^b在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₃-C₈环烷基、-C₂-C₆烯基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基、或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、杂芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆烷基、-CF₃、-CHF₂、或-CH₂F取代;

R³独立地是-H、-C₁-C₆烷基、3至12元单环或多环杂环、C₃-C₈环烷基或-(CH₂)_n-R^b,其中每个烷基、杂环或环烷基任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、-OR^b、-NHR^b、-(CH₂)_nOH、杂环基、或螺杂环基取代;或者

R³可以与R^a组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、杂芳基、杂环基、-(CH₂)_nNH₂、-COOR^b、-CONHR^b、-CONH(CH₂)_nCOOR^b、-NHCOOR^b、-CF₃、-CHF₂、或-CH₂F取代;

R⁴独立地是-C₁-C₆烷基、-NH-NHR⁵、-NH-OR⁵、-O-NR⁵R⁶、-NHR⁵、-OR⁵、-NHC(O)R⁵、-NHC(O)NHR⁵、-NHS(O)₂R⁵、-NHS(O)₂NHR⁵、-S(O)₂OH、-C(O)OR⁵、-NH(CH₂)_nOH、-C(O)NH(CH₂)_nOH、-C(O)NH(CH₂)_nR^b、-C(O)R^b、-NH₂、-OH、-C(O)NR⁵R⁶、-S(O)₂NR⁵R⁶、C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个-OH、-NH₂、卤素或氧代基取代;其中每个芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、-NH₂或卤素取代;或者

R^a和R⁴与它们所附接的一个或多个原子一起组合形成单环或多环C₃-C₁₂环烷基或单环或多环3至12元杂环,其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代;其中所述杂环任选

地在所述杂环中包含-S(O)₂-;

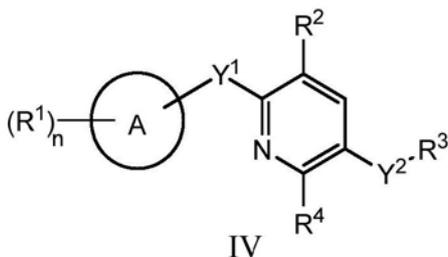
R⁵和R⁶在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR⁷、-SR⁷、卤素、-NR⁷R⁸、-NO₂或-CN;

R⁷和R⁸在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、或单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-NH₂、-NO₂、或-CN取代;

m在每次出现时独立地是1、2、3、4、5或6;并且

n在每次出现时独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0099] 本发明的一个方面涉及式IV的化合物:



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

A选自5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

Y¹是-S-或直接键;

Y²选自:-NR^a-、-(CR^a)_m-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-和-OC(O)O-;其中Y²左侧上的键如所绘示结合至吡啶环,并且Y²部分右侧上的键结合至R³;

R¹在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵或-CO₂R⁵,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代;

R²独立地是-OR^b、-CN、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子衔接;

R^a在每次出现时独立地选自-H、-D、-OH、-C₃-C₈环烷基和-C₁-C₆烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代,其中2个R^a与它们二者都衔接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

R^b独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆环烷基、-C₂-C₆烯基或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤

素、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基或杂芳基取代；

R^3 在每次出现时独立地选自 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基或3至12元单环或多环杂环，其中每个烷基或杂环任选地被一个或多个 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 取代；或者

R^3 可以与 R^a 组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 取代；

R^4 在每次出现时独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 或 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基，其中每个烷基任选地被一个或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、卤素或氧代基取代；或者

R^a 和 R^4 与它们所附接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环 C_3 - C_{12} 环烷基或单环或多环3至12元杂环，其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代；

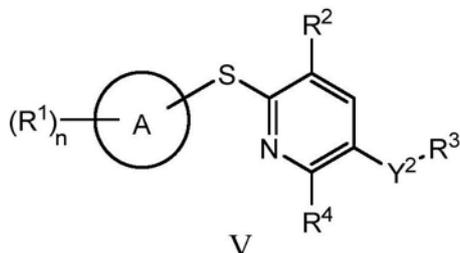
R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{C}_2$ - C_6 烯基、 $-\text{C}_4$ - C_8 环烯基、 $-\text{C}_2$ - C_6 炔基、 $-\text{C}_3$ - C_8 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、卤素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$ ；

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{C}_2$ - C_6 烯基、 $-\text{C}_4$ - C_8 环烯基、 $-\text{C}_2$ - C_6 炔基、 $-\text{C}_3$ - C_8 环烷基、单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 取代；

m 独立地是1、2、3、4、5或6；并且

n 独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0100] 本发明的另一个方面涉及式V的化合物：



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

A选自5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

Y^2 选自： $-\text{NR}^a$ 、 $-(\text{CR}^a)_m$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}$ 、 $-(\text{CR}^a)_m\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)$ 和 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$ ；其中 Y^2 左侧上的键如所绘示结合至吡啶环，并且 Y^2 部分右侧上的键结合至 R^3 ；

R^1 在每次出现时独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{C}_2$ - C_6 烯基、 $-\text{C}_4$ - C_8 环烯基、 $-\text{C}_2$ - C_6 炔基、 $-\text{C}_3$ - C_8 环烷基、 $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个 $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代；

R^2 独立地是 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{C}_2$ - C_6 烯基、 $-\text{C}_4$ - C_8 环烯基、 $-\text{C}_2$ - C_6 炔基、 $-\text{C}_3$ - C_8 环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原

子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经过氮原子联接；

R^a在每次出现时独立地选自-H、-D、-OH、-C₃-C₈环烷基和-C₁-C₆烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代，其中2个R^a与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

R^b独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆环烷基、-C₂-C₆烯基或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代；

R³在每次出现时独立地选自-C₁-C₆烷基或3至12元单环或多环杂环，其中每个烷基或杂环任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH或-NH₂取代；或者

R³可以与R^a组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被-C₁-C₆烷基、-OH或-NH₂取代；

R⁴在每次出现时独立地是-H、-D或-C₁-C₆烷基，其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、-NH₂、卤素或氧代基取代；或者

R^a和R⁴与它们所附接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环C₃-C₁₂环烷基或单环或多环3至12元杂环，其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代；

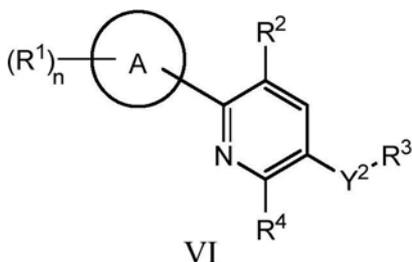
R⁵和R⁶在每次出现时各自独立地选自-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR⁷、-SR⁷、卤素、-NR⁷R⁸、-NO₂和-CN；

R⁷和R⁸在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-NH₂、-NO₂或-CN取代；

m独立地是1、2、3、4、5或6；并且

n独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0101] 本发明的另一个方面涉及式VI的化合物：



及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

A选自5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

Y²选自：-NR^a-、-(CR^a)_m-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-和-OC(O)O-

其中Y²左侧上的键如所绘示结合至吡啶环,并且Y²部分右侧上的键结合至R³;

R¹在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵或-CO₂R⁵,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代;

R²独立地是-OR^b、-CN、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子衔接;

R^a在每次出现时独立地选自-H、-D、-OH、-C₃-C₈环烷基和-C₁-C₆烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代,其中2个R^a与它们二者都衔接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

R^b独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆环烷基、-C₂-C₆烯基或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代;

R³在每次出现时独立地选自-C₁-C₆烷基或3至12元单环或多环杂环,其中每个烷基或杂环任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH或-NH₂取代;或者

R³可以与R^a组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环,其中每个杂环或螺杂环任选地被-C₁-C₆烷基、-OH或-NH₂取代;

R⁴在每次出现时独立地是-H、-D或-C₁-C₆烷基,其中每个烷基任选地被一个或多个-OH、-NH₂、卤素或氧代基取代;或者

R^a和R⁴与它们所衔接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环C₃-C₁₂环烷基或单环或多环3至12元杂环,其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代;

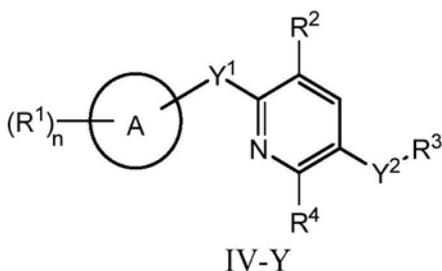
R⁵和R⁶在每次出现时各自独立地选自-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR⁷、-SR⁷、卤素、-NR⁷R⁸、-NO₂和-CN;

R⁷和R⁸在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-NH₂、-NO₂或-CN取代;

m独立地是1、2、3、4、5或6;并且

n独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0102] 本发明的一个方面涉及式IV-Y的化合物:



或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体、或异构体，其中：

A选自5至12元单环或多环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

Y¹是-S-或直接键；

Y²选自： $-\text{NR}^a-$ 、 $-(\text{CR}^a_2)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$ 、 $-(\text{CR}^a_2)_m\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、和 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ ；其中Y²左侧上的键如所绘示结合至吡啶环，并且Y²部分右侧上的键如所绘示结合至R³；

R¹在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵或-CO₂R⁵，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代；

R²独立地是-OR^b、-CN、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子衔接；

R^a在每次出现时独立地选自-H、-D、-OH、-C₃-C₈环烷基和-C₁-C₆烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代，其中2个R^a与它们二者都衔接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

R^b独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆环烷基、-C₂-C₆烯基或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、杂芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆烷基、CF₃、CHF₂、或CH₂F取代；

R³在每次出现时独立地选自-H、-C₁-C₆烷基、3至12元单环或多环杂环、C₃-C₈环烷基或-(CH₂)_n-R^b，其中每个烷基、杂环或环烷基任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、-OR^a、-NHR^a、-(CH₂)_nOH、杂环基或螺杂环基取代；或者

R³可以与R^a组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、杂芳基、杂环基、-(CH₂)_nNH₂、-COOR^a、-CONHR^b、-CONH(CH₂)_nCOOR^a、-NHCOOR^a、-CF₃、CHF₂或CH₂F取代；

R^4 在每次出现时独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH-NHR^5$ 、 $-NH-OR^5$ 、 $-O-NR^5R^6$ 、 $-NHR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)NHR^5$ 、 $-NHS(O)_2R^5$ 、 $-NHS(O)_2NHR^5$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂芳基，其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、卤素或氧代基取代；其中每个芳基或杂芳基任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素取代；或者

R^a 和 R^4 与它们所附接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环 C_3-C_{12} 环烷基或单环或多环3至12元杂环，其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代；其中所述杂环任选地在所述杂环中包含 $-S(O)_2-$ ；

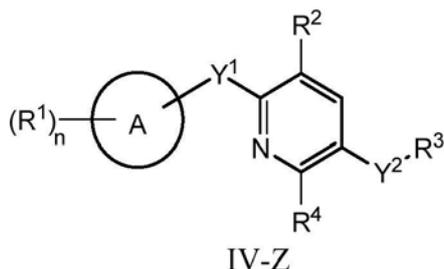
R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 和-CN；

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或-CN取代；

m 独立地是1、2、3、4、5或6；并且

n 独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0103] 本发明的一个方面涉及式IV-Z的化合物：



或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体、或异构体，其中：

A选自5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

Y^1 是-S-、直接键、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-CH-$ 、或 $-S(O)-$ ；

Y^2 选自： $-NR^a-$ 、 $-(CR^a)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 、和 $-OC(O)O-$ ；其中 Y^2 左侧上的键如所绘示结合至吡啶环，并且 Y^2 部分右侧上的键如所绘示结合至 R^3 ；

R^1 在每次出现时独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代；

R^2 独立地是 $-OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-NH_2$ 、卤素、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、或含有1-5

个选自N、S、P或O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不經由氮原子附接；

R^a在每次出现时独立地选自-H、-D、-OH、-C₃-C₈环烷基和-C₁-C₆烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代，其中2个R^a与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

R^b独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆环烷基、-C₂-C₆烯基或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、杂芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆烷基、CF₃、CHF₂、或CH₂F取代；

R³在每次出现时独立地选自-H、-C₁-C₆烷基、3至12元单环或多环杂环、C₃-C₈环烷基或-(CH₂)_n-R^b，其中每个烷基、杂环或环烷基任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、-OR^a、-NHR^a、-(CH₂)_nOH、杂环基或螺杂环基取代；或者

R³可以与R^a组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、杂芳基、杂环基、-(CH₂)_nNH₂、-COOR^a、-CONHR^b、-CONH(CH₂)_nCOOR^a、-NHCOOR^a、-CF₃、CHF₂或CH₂F取代；

R⁴在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-NH-NHR⁵、-NH-OR⁵、-O-NR⁵R⁶、-NHR⁵、-OR⁵、-NHC(O)R⁵、-NHC(O)NHR⁵、-NHS(O)₂R⁵、-NHS(O)₂NHR⁵、-S(O)₂OH、-C(O)OR⁵、-NH(CH₂)_nOH、-C(O)NH(CH₂)_nOH、-C(O)NH(CH₂)_nR^b、-C(O)R^b、NH₂、-OH、-CN、-C(O)NR⁵R⁶、-S(O)₂NR⁵R⁶、C₃-C₈环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂芳基，其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个-OH、-NH₂、卤素或氧代基取代；其中每个芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、-NH₂或卤素取代；或者

R^a和R⁴与它们所附接的一个或多个原子一起可以组合形成单环或多环C₃-C₁₂环烷基或单环或多环3至12元杂环，其中所述环烷基或杂环任选地被氧代基取代；其中所述杂环任选地在所述杂环中包含-S(O)₂-；

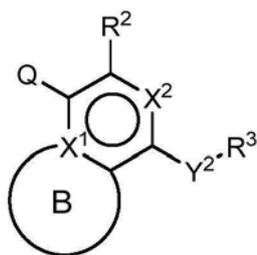
R⁵和R⁶在每次出现时各自独立地选自-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR⁷、-SR⁷、卤素、-NR⁷R⁸、-NO₂和-CN；

R⁷和R⁸在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-NH₂、-NO₂或-CN取代；

m独立地是1、2、3、4、5或6；并且

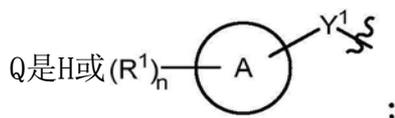
n独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0104] 本发明的一个方面涉及式VII的化合物：



VII

及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:



A选自5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^1 在每次出现时独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、-OH、卤素、 $-NO_2$ 、-CN、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代;

Y^1 是-S-、直接键、-NH-、 $-S(O)_2$ -、 $-S(O)_2$ -NH-、 $-C(=CH_2)$ -、-CH-、或 $-S(O)$ -;

X^1 是N或C;

X^2 是N或CH;

B(包括在附接点处的原子)是单环或多环5至12元杂环或单环或多环5至12元杂芳基;

R^2 独立地是H、 $-OR^b$ 、 $-NR^5R^6$ 、-CN、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-NH_2$ 、卤素、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接;

Y^2 选自: $-NR^a$ -、 $-(CR^a_2)_m$ -、 $-C(O)$ -、 $-C(R^a)_2NH$ -、 $-(CR^a_2)_mO$ -、 $-C(O)N(R^a)$ -、 $-N(R^a)C(O)$ -、 $-S(O)_2N(R^a)$ -、 $-N(R^a)S(O)_2$ -、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)$ -、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)$ -、 $-C(O)O$ -、 $-OC(O)$ -、 $-OC(O)N(R^a)$ -、 $-N(R^a)C(O)O$ -、 $-C(O)N(R^a)O$ -、 $-N(R^a)C(S)$ -、 $-C(S)N(R^a)$ -、和 $-OC(O)O$ -;其中 Y^2 左侧上的键如所绘示结合至环,并且 Y^2 部分右侧上的键如所绘示结合至 R^3 ;

R^a 在每次出现时独立地选自-H、-D、-OH、 $-C_3-C_8$ 环烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个 $-NH_2$ 取代,其中2个 R^a 与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

R^b 独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基;其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nOH$ 、-

C_1-C_6 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、或 CH_2F 取代；

R^3 在每次出现时独立地选自-H、 $-C_1-C_6$ 烷基、3至12元单环或多环杂环、 C_3-C_8 环烷基或 $-(CH_2)_n-R^b$ ，其中每个烷基、杂环或环烷基任选地被一个或多个 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代；或者

R^3 可以与 R^a 组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、杂芳基、杂环基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^a$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^a$ 、 $-NHCOOR^a$ 、 $-CF_3$ 、 CHF_2 或 CH_2F 取代；

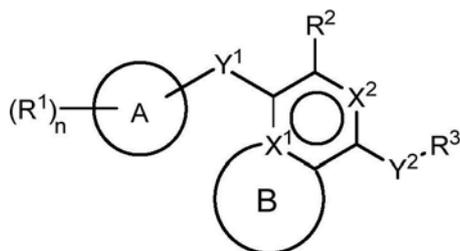
R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、卤素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 和-CN；

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或-CN取代；

m独立地是1、2、3、4、5或6；并且

n独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0105] 本发明的另一个方面涉及式VIII的化合物：



VIII

及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

A选自5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^1 在每次出现时独立地是-H、-D、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代；

Y^1 是-S-、直接键、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-CH-$ 、或 $-S(O)-$ ；

X^1 是N或C；

X^2 是N或CH；

B(包括在衔接点处的原子)是单环或多环5至12元杂环或单环或多环5至12元杂芳基；

R^2 独立地是H、 $-OR^b$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-NH_2$ 、卤素、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环

基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接；

Y²选自：-NR^a-、-(CR^a)_m-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-、和-OC(O)O-；其中Y²左侧上的键如所绘示结合至环，并且Y²部分右侧上的键如所绘示结合至R³；

R^a在每次出现时独立地选自-H、-D、-OH、-C₃-C₈环烷基和-C₁-C₆烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个-NH₂取代，其中2个R^a与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

R^b独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆环烷基、-C₂-C₆烯基或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、杂芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆烷基、CF₃、CHF₂、或CH₂F取代；

R³在每次出现时独立地选自-H、-C₁-C₆烷基、3至12元单环或多环杂环、C₃-C₈环烷基或-(CH₂)_n-R^b，其中每个烷基、杂环或环烷基任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、-OR^a、-NHR^a、-(CH₂)_nOH、杂环基或螺杂环基取代；或者

R³可以与R^a组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、杂芳基、杂环基、-(CH₂)_nNH₂、-COOR^a、-CONHR^b、-CONH(CH₂)_nCOOR^a、-NHCOOR^a、-CF₃、CHF₂或CH₂F取代；

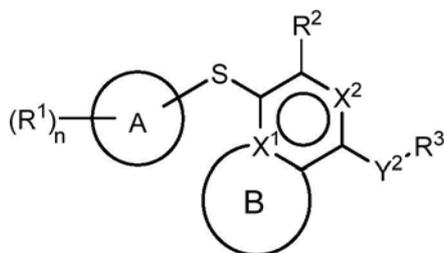
R⁵和R⁶在每次出现时各自独立地选自-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR⁷、-SR⁷、卤素、-NR⁷R⁸、-NO₂和-CN；

R⁷和R⁸在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-NH₂、-NO₂或-CN取代；

m独立地是1、2、3、4、5或6；并且

n独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0106] 本发明的另一个方面涉及式IX的化合物：



IX

及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体，其中：

A选自5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^1 在每次出现时独立地是-H、-D、- C_1 - C_6 烷基、- C_2 - C_6 烯基、- C_4 - C_8 环烯基、- C_2 - C_6 炔基、- C_3 - C_8 环烷基、-OH、卤素、- NO_2 、-CN、- NR^5R^6 、- SR^5 、- $S(O)_2NR^5R^6$ 、- $S(O)_2R^5$ 、- $NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、- $NR^5S(O)_2R^6$ 、- $S(O)NR^5R^6$ 、- $S(O)R^5$ 、- $NR^5S(O)NR^5R^6$ 、- $NR^5S(O)R^6$ 、- $C(O)R^5$ 或- CO_2R^5 ，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个-OH、卤素、- NO_2 、氧代基、-CN、- R^5 、- OR^5 、- NR^5R^6 、- SR^5 、- $S(O)_2NR^5R^6$ 、- $S(O)_2R^5$ 、- $NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、- $NR^5S(O)_2R^6$ 、- $S(O)NR^5R^6$ 、- $S(O)R^5$ 、- $NR^5S(O)NR^5R^6$ 、- $NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代；

X^1 是N或C；

X^2 是N或CH；

B(包括在衔接点处的原子)是单环或多环5至12元杂环或单环或多环5至12元杂芳基；

R^2 独立地是H、- OR^b 、- NR^5R^6 、-CN、- C_1 - C_6 烷基、- C_2 - C_6 烯基、- C_4 - C_8 环烯基、- C_2 - C_6 炔基、- NH_2 、卤素、- $C(O)OR^a$ 、- C_3 - C_8 环烷基、芳基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂芳基；其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个-OH、卤素、- NO_2 、氧代基、-CN、- R^5 、- OR^5 、- NR^5R^6 、- SR^5 、- $S(O)_2NR^5R^6$ 、- $S(O)_2R^5$ 、- $NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、- $NR^5S(O)_2R^6$ 、- $S(O)NR^5R^6$ 、- $S(O)R^5$ 、- $NR^5S(O)NR^5R^6$ 、- $NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基取代；并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子衔接；

Y^2 选自：- NR^a -、- $(CR^a)_m$ -、- $C(O)$ -、- $C(R^a)_2NH$ -、- $(CR^a)_mO$ -、- $C(O)N(R^a)$ -、- $N(R^a)C(O)$ -、- $S(O)_2N(R^a)$ -、- $N(R^a)S(O)_2$ -、- $N(R^a)C(O)N(R^a)$ -、- $N(R^a)C(S)N(R^a)$ -、- $C(O)O$ -、- $OC(O)$ -、- $OC(O)N(R^a)$ -、- $N(R^a)C(O)O$ -、- $C(O)N(R^a)O$ -、- $N(R^a)C(S)$ -、- $C(S)N(R^a)$ -、和- $OC(O)O$ -；其中 Y^2 左侧上的键如所绘示结合至环，并且 Y^2 部分右侧上的键如所绘示结合至 R^3 ；

R^a 在每次出现时独立地选自-H、-D、-OH、- C_3 - C_8 环烷基和- C_1 - C_6 烷基，其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个- NH_2 取代，其中2个 R^a 与它们二者都衔接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基；

R^b 独立地是-H、-D、- C_1 - C_6 烷基、- C_1 - C_6 环烷基、- C_2 - C_6 烯基或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、- NO_2 、氧代基、-CN、- R^5 、- OR^5 、- NR^5R^6 、- SR^5 、- $S(O)_2NR^5R^6$ 、- $S(O)_2R^5$ 、- $NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、- $NR^5S(O)_2R^6$ 、- $S(O)NR^5R^6$ 、- $S(O)R^5$ 、- $NR^5S(O)NR^5R^6$ 、- $NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、杂芳基、- $(CH_2)_nOH$ 、- C_1 - C_6 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、或 CH_2F 取代；

R^3 在每次出现时独立地选自-H、- C_1 - C_6 烷基、3至12元单环或多环杂环、 C_3 - C_8 环烷基或- $(CH_2)_nR^b$ ，其中每个烷基、杂环或环烷基任选地被一个或多个- C_1 - C_6 烷基、-OH、- NH_2 、- OR^a 、- NHR^a 、- $(CH_2)_nOH$ 、杂环基或螺杂环基取代；或者

R^3 可以与 R^a 组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被- C_1 - C_6 烷基、-OH、- NH_2 、杂芳基、杂环基、- $(CH_2)_nNH_2$ 、- $COOR^a$ 、- $CONHR^b$ 、- $CONH(CH_2)_nCOOR^a$ 、- $NHCOOR^a$ 、- CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F 取代；

R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自-H、-D、- C_1 - C_6 烷基、- C_2 - C_6 烯基、- C_4 - C_8 环烯基、- C_2 - C_6 炔基、- C_3 - C_8 环烷基、单环或多环3至12元杂环、- OR^7 、- SR^7 、卤素、- NR^7R^8 、- NO_2 和-CN；

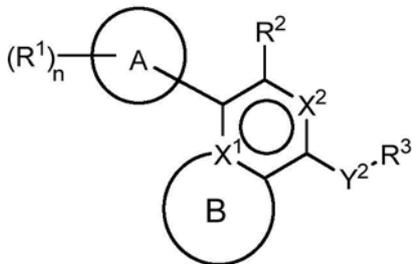
R^7 和 R^8 在每次出现时独立地是-H、-D、- C_1 - C_6 烷基、- C_2 - C_6 烯基、- C_4 - C_8 环烯基、- C_2 -

C_6 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、单环或多环3至12元杂环,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 取代;

m 独立地是1、2、3、4、5或6;并且

n 独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0107] 本发明的另一个方面涉及式X的化合物:



X

及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体,其中:

A选自5至12元单环或多环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^1 在每次出现时独立地是 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、或环烷基任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基、或杂芳基取代;

X^1 是N或C;

X^2 是N或CH;

B(包括在附接点处的原子)是单环或多环5至12元杂环或单环或多环5至12元杂芳基;

R^2 独立地是 H 、 $-OR^b$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-NH_2$ 、卤素、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂环基、或含有1-5个选自N、S、P或O的杂原子的杂芳基;其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地被一个或多个 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、杂环、芳基或杂芳基取代;并且其中所述杂环基或杂芳基不经由氮原子附接;

Y^2 选自: $-NR^a-$ 、 $-(CR^a)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 、和 $-OC(O)O-$;其中 Y^2 左侧上的键如所绘示结合至环,并且 Y^2 部分右侧上的键如所绘示结合至 R^3 ;

R^a 在每次出现时独立地选自 $-H$ 、 $-D$ 、 $-OH$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基,其中每个烷基或环烷基任选地被一个或多个 $-NH_2$ 取代,其中2个 R^a 与它们二者都附接的碳原子一起可以组合形成3至8元环烷基;

R^b 独立地是 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或含有1-5个选自N、S、P

或O的杂原子的杂环基；其中每个烷基、环烷基、烯基或杂环任选地被一个或多个-OH、卤素、-NO₂、氧代基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、杂环、芳基、杂芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆烷基、CF₃、CHF₂、或CH₂F取代；

R³在每次出现时独立地选自-H、-C₁-C₆烷基、3至12元单环或多环杂环、C₃-C₈环烷基或-(CH₂)_n-R^b，其中每个烷基、杂环或环烷基任选地被一个或多个-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、-OR^a、-NHR^a、-(CH₂)_nOH、杂环基或螺杂环基取代；或者

R³可以与R^a组合形成3至12元单环或多环杂环或5至12元螺杂环，其中每个杂环或螺杂环任选地被-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、杂芳基、杂环基、-(CH₂)_nNH₂、-COOR^a、-CONHR^b、-CONH(CH₂)_nCOOR^a、-NHCOOR^a、-CF₃、CHF₂或CH₂F取代；

R⁵和R⁶在每次出现时各自独立地选自-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环、-OR⁷、-SR⁷、卤素、-NR⁷R⁸、-NO₂和-CN；

R⁷和R⁸在每次出现时独立地是-H、-D、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、单环或多环3至12元杂环，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环任选地被一个或多个-OH、-SH、-NH₂、-NO₂或-CN取代；

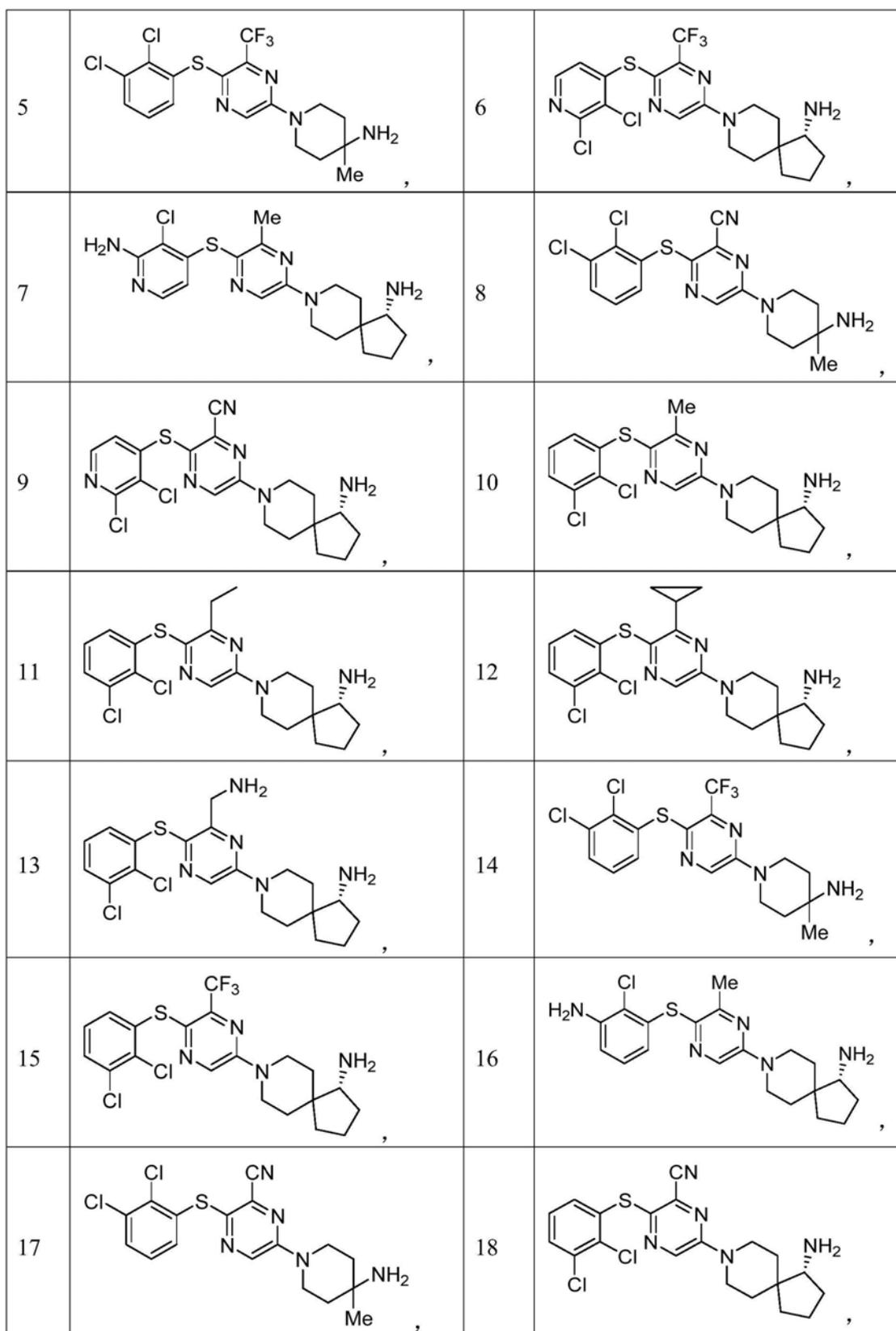
m独立地是1、2、3、4、5或6；并且

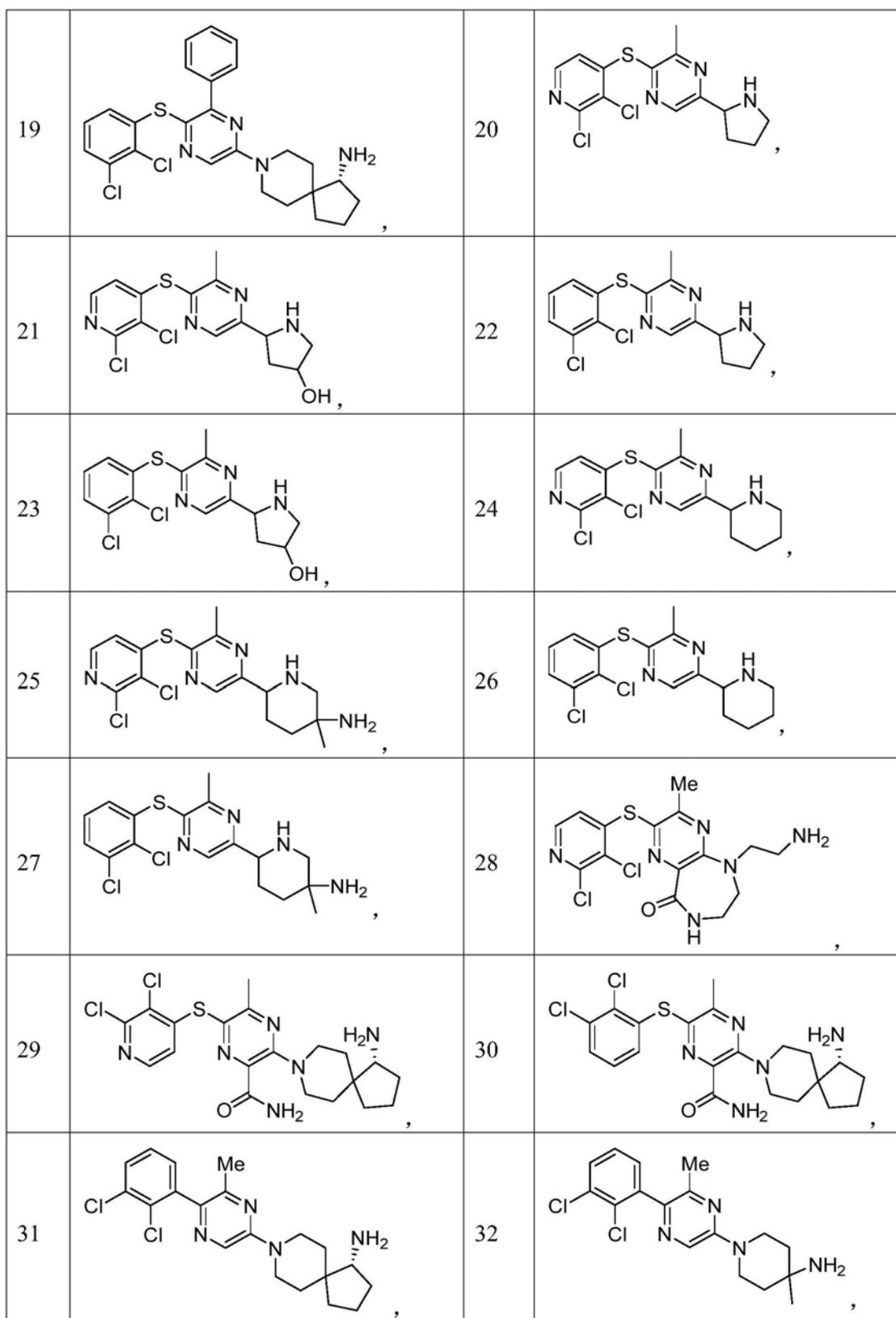
n独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0108] 本公开文本的另一个方面涉及表1中的化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

表1

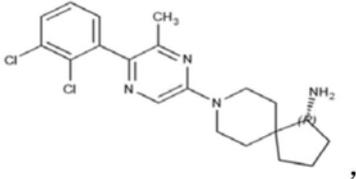
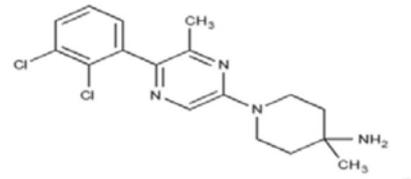
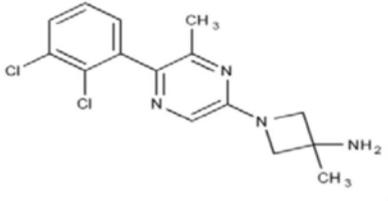
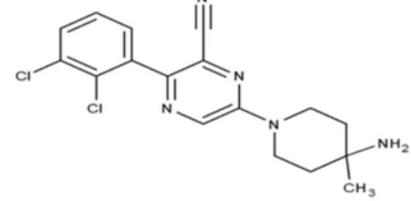
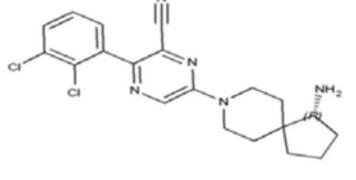
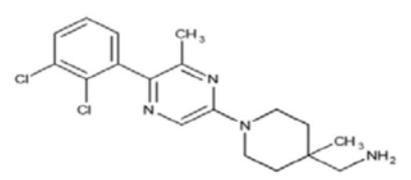
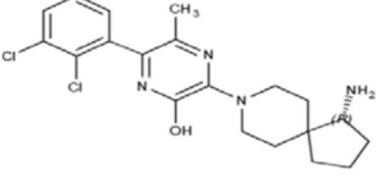
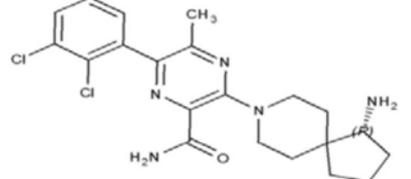
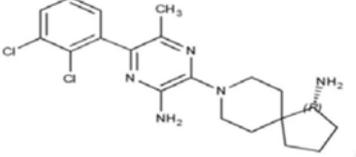
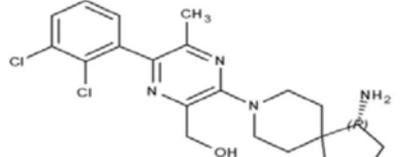
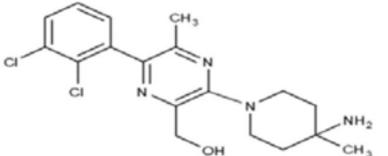
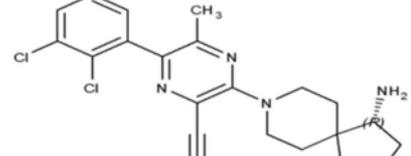
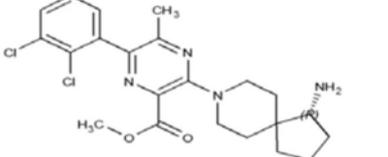
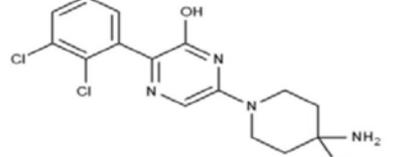
化合物编号	结构	化合物编号	结构
1		2	
3		4	

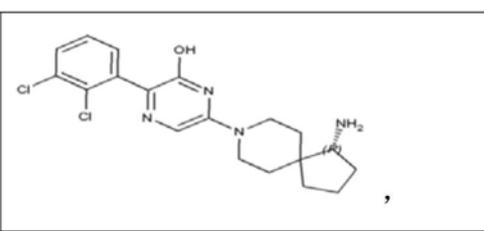
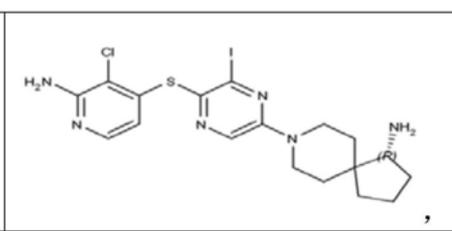
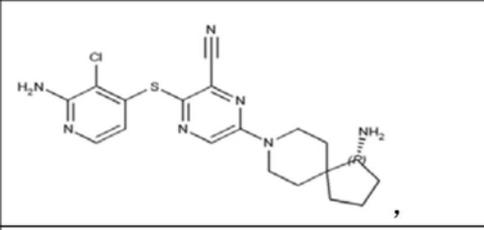
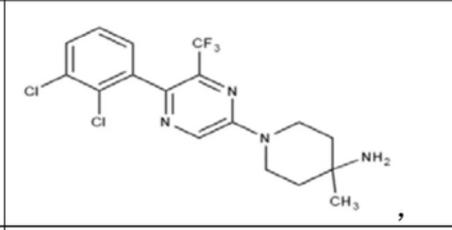
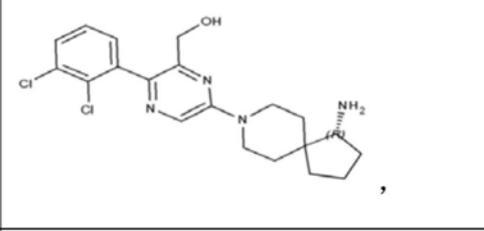
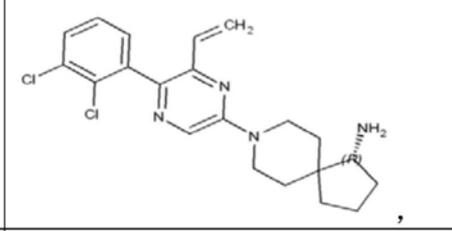
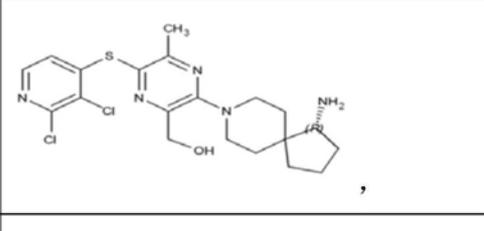
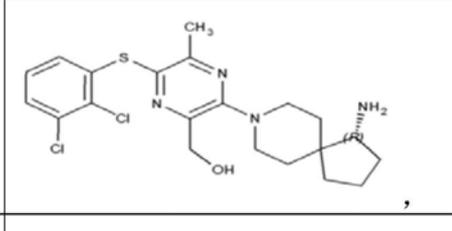
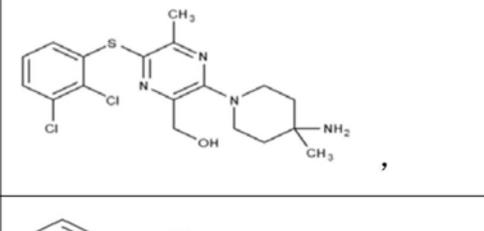
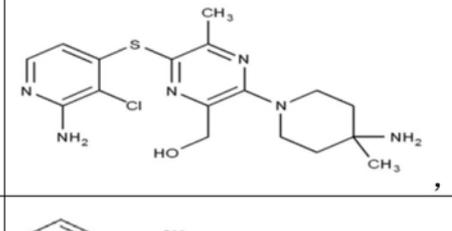
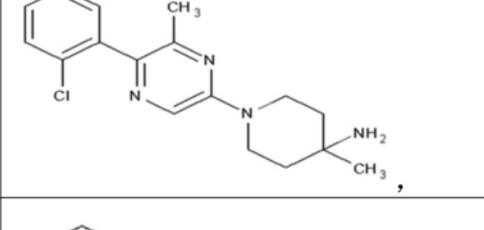
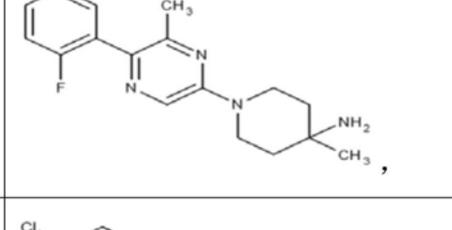
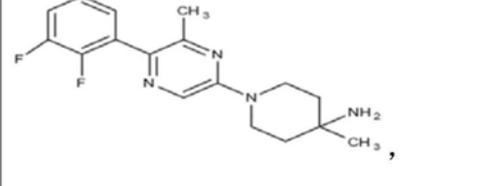
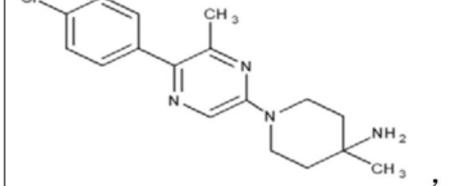


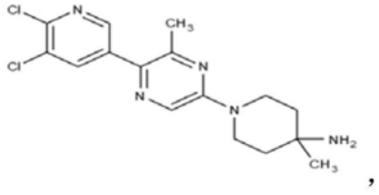
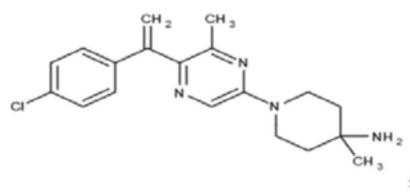
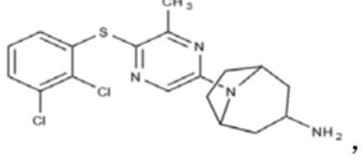
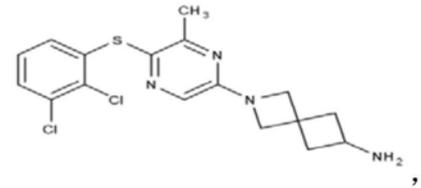
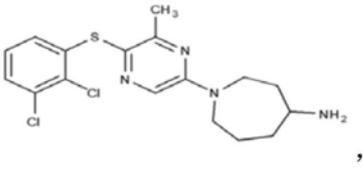
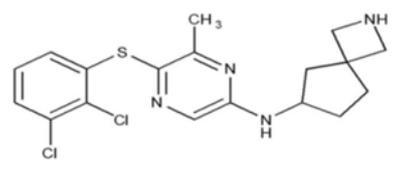
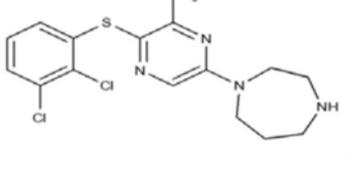
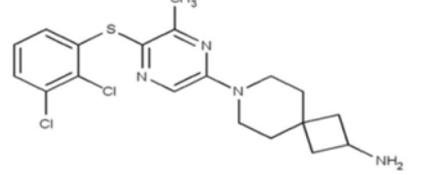
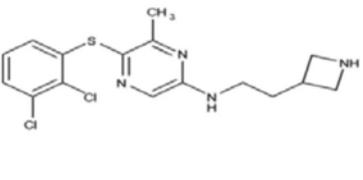
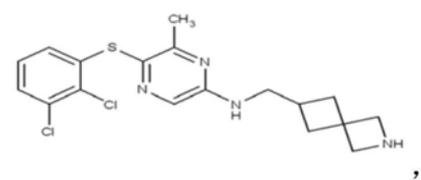
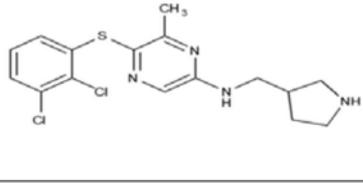
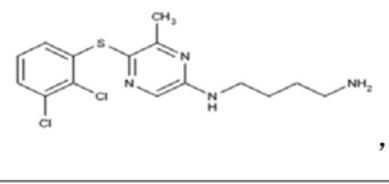
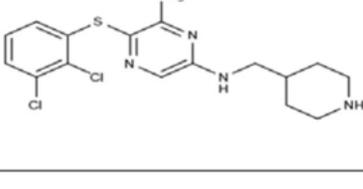
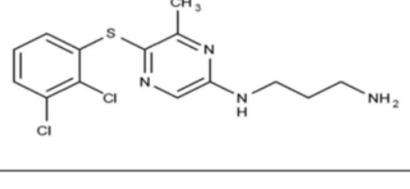
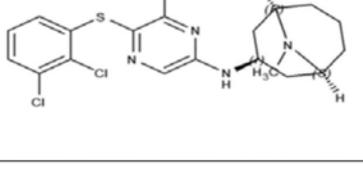
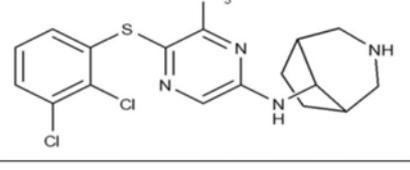


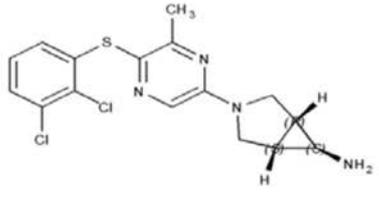
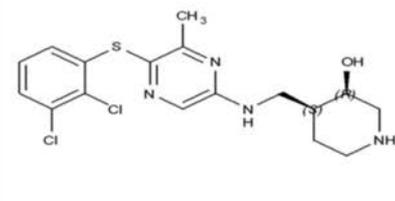
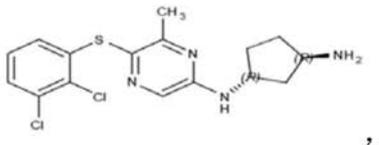
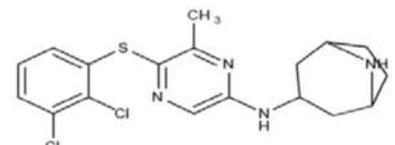
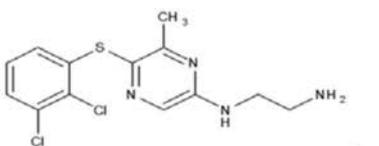
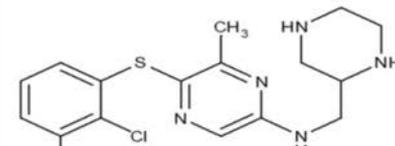
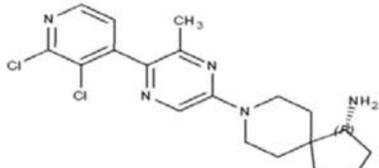
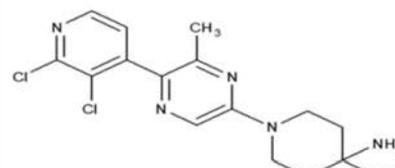
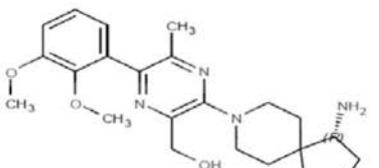
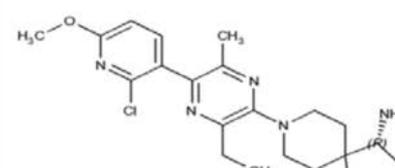
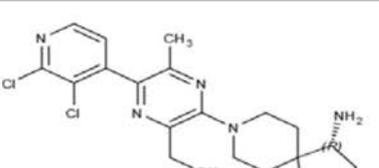
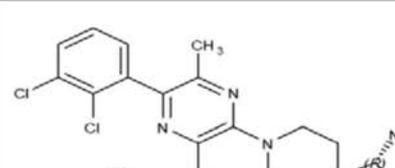
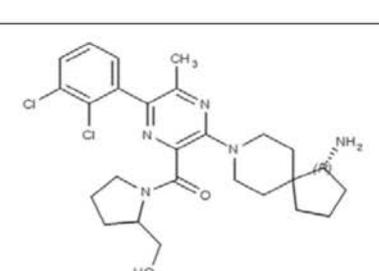
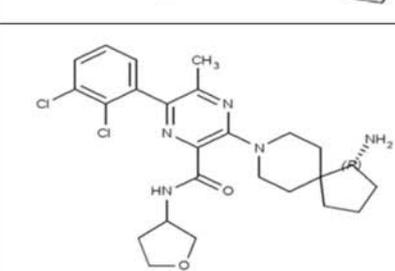
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41			
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	

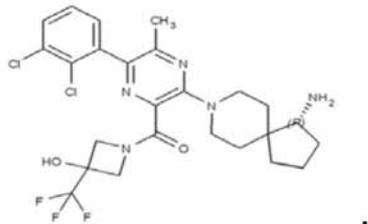
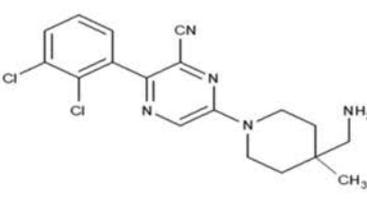
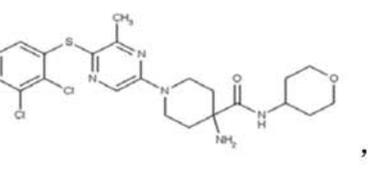
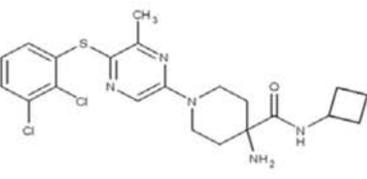
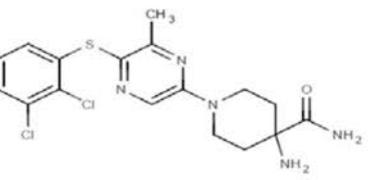
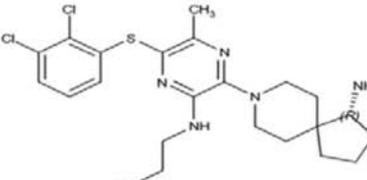
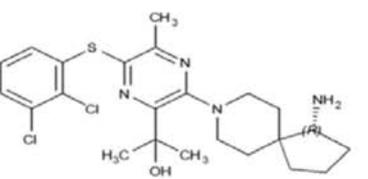
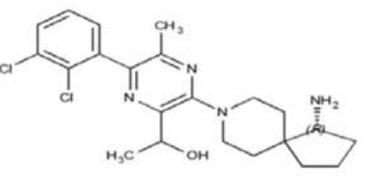
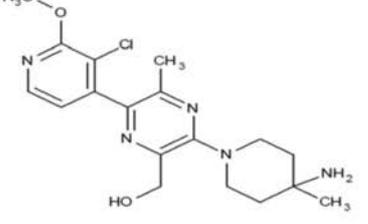
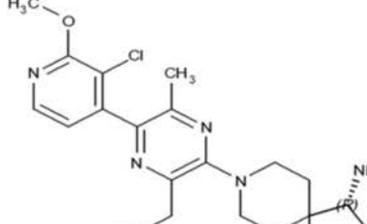
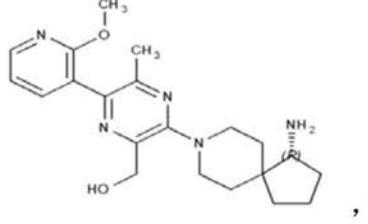
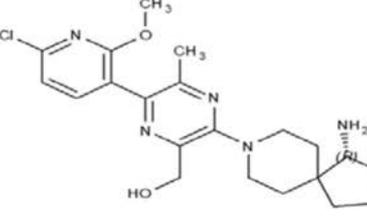
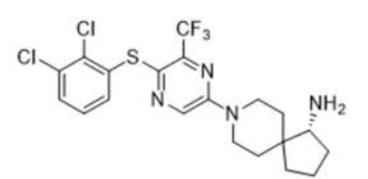
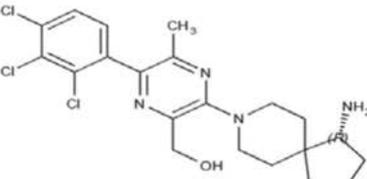
A-7		A-8	
A-9		A-10	
A-11		A-12	
A-13		A-14	
A-15		A-16	
A-17		A-18	
A-19		A-20	
A-21		A-22	

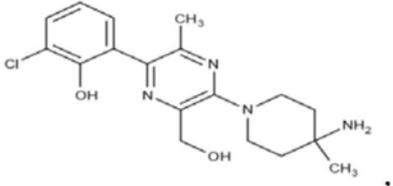
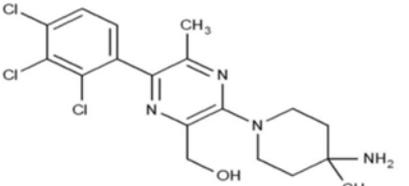
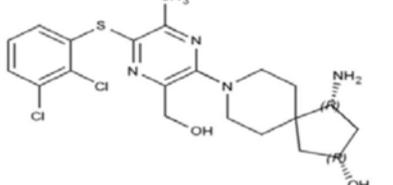
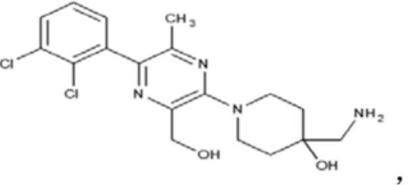
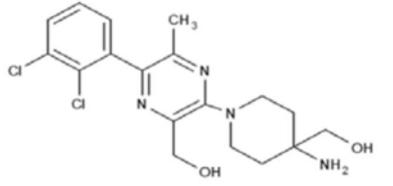
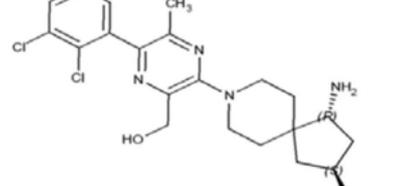
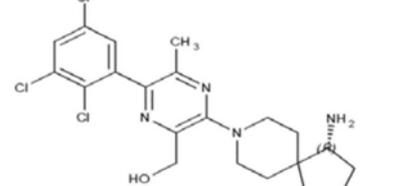
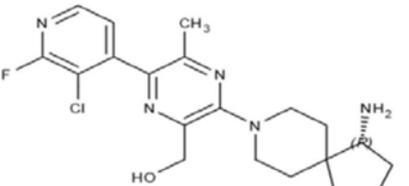
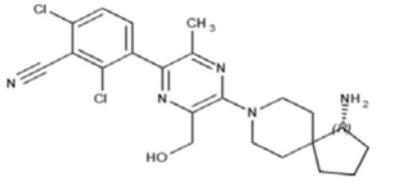
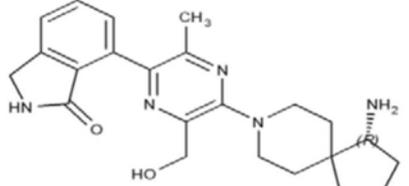
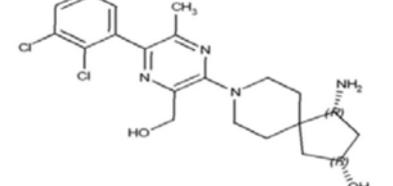
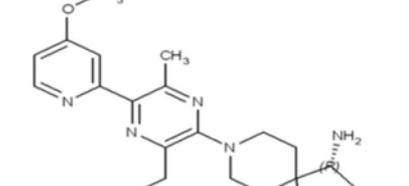
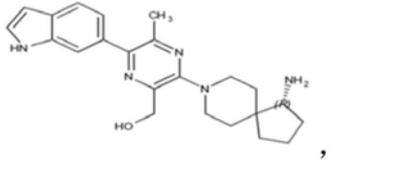
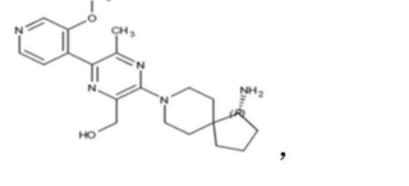
A-2 3		A-2 4	
A-2 5		A-2 6	
A-2 7		A-2 8	
A-2 9		A-3 0	
A-3 1		A-3 2	
A-3 3		A-3 4	
A-3 5		A-3 6	

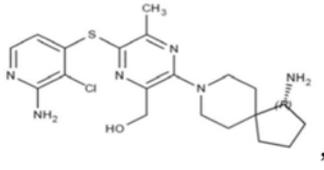
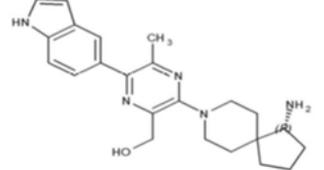
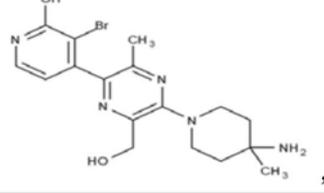
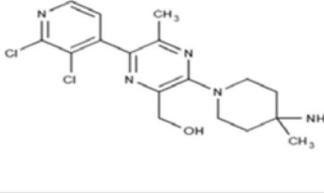
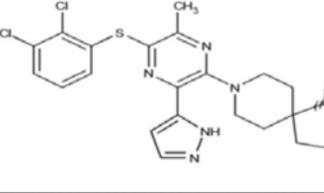
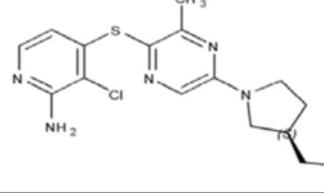
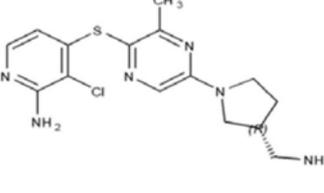
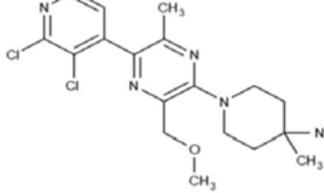
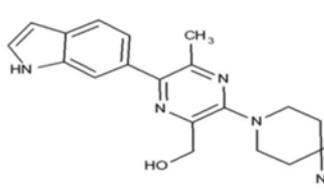
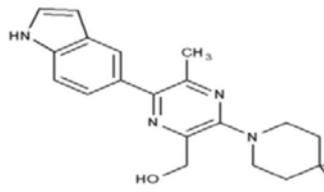
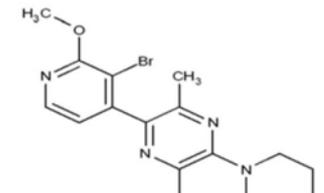
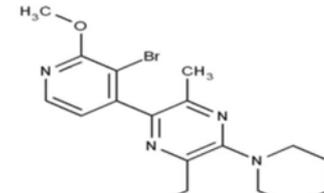
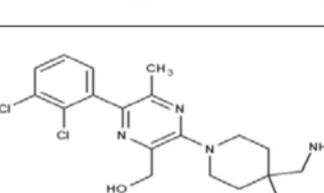
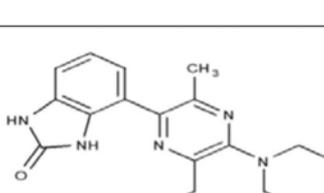
A-3 7		A-3 8	
A-3 9		A-4 0	
A-4 1		A-4 2	
A-4 3		A-4 4	
A-4 5		A-4 6	
A-4 7		A-4 8	
A-4 9		A-5 0	

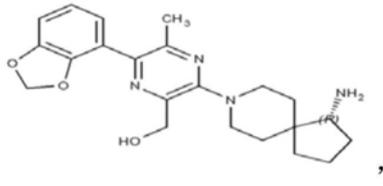
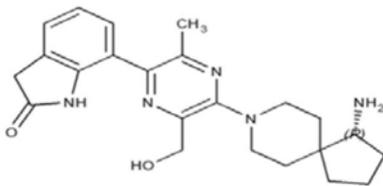
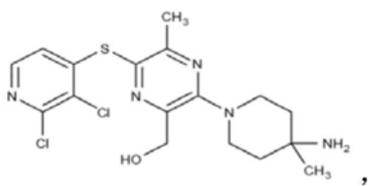
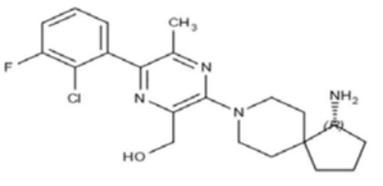
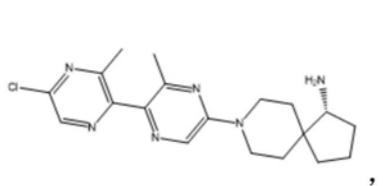
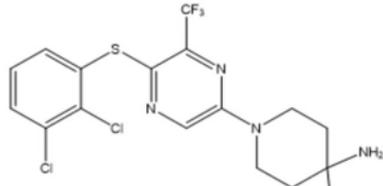
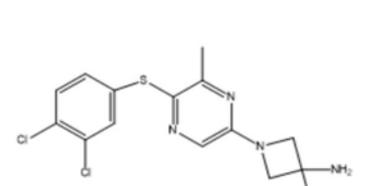
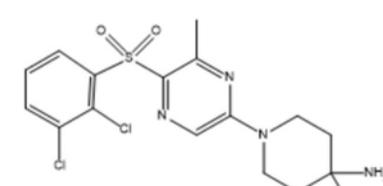
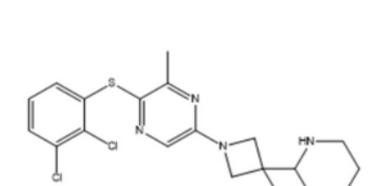
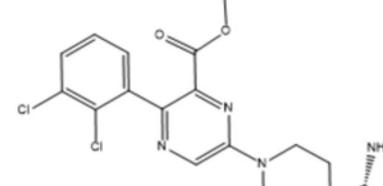
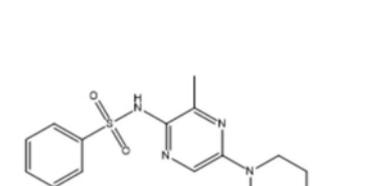
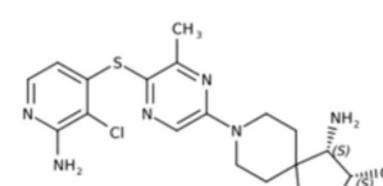
A-5 1		A-5 2	
A-5 3		A-5 4	
A-5 5		A-5 6	
A-5 7		A-5 8	
A-5 9		A-6 0	
A-6 1		A-6 2	
A-6 3		A-6 4	
A-6 5		A-6 6	

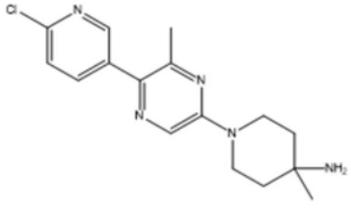
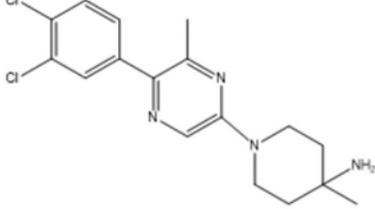
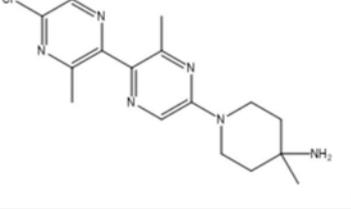
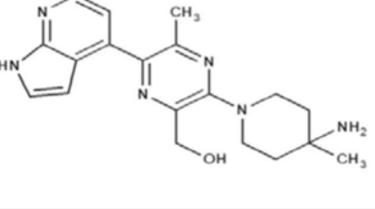
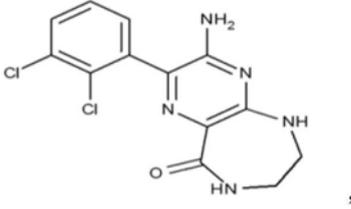
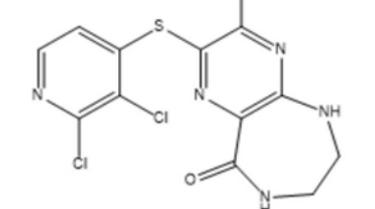
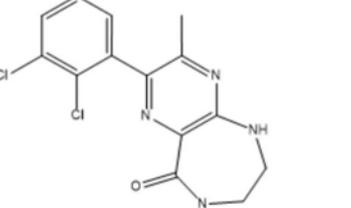
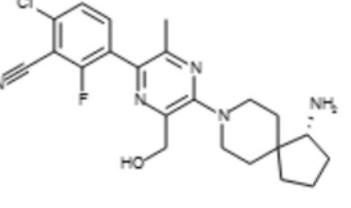
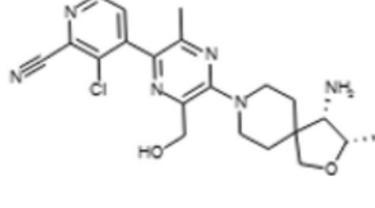
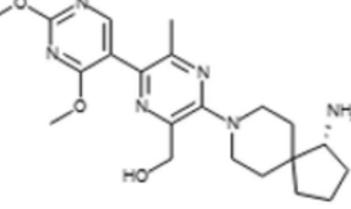
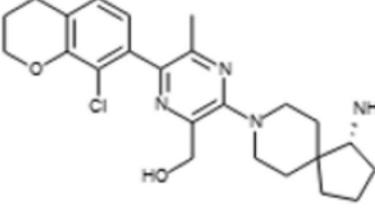
<p>A-6 7</p>		<p>A-6 8</p>	
<p>A-6 9</p>		<p>A-7 0</p>	
<p>A-7 1</p>		<p>A-7 2</p>	
<p>A-7 3</p>		<p>A-7 4</p>	
<p>A-7 5</p>		<p>A-7 6</p>	
<p>A-7 7</p>		<p>A-7 8</p>	
<p>A-7 9</p>		<p>A-8 0</p>	

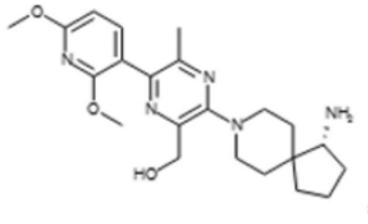
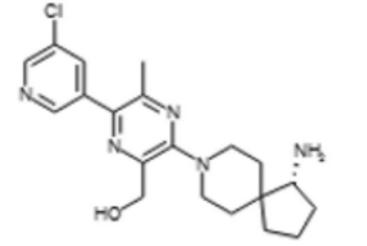
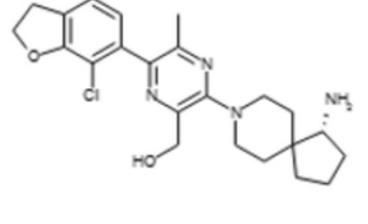
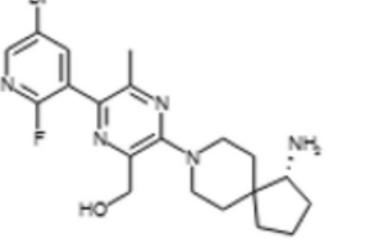
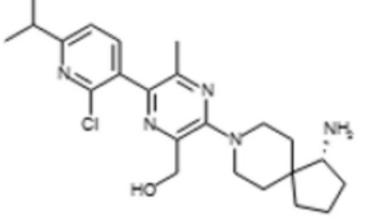
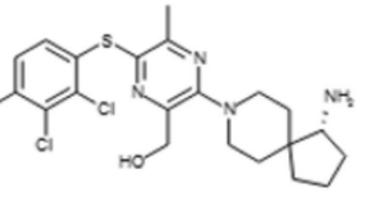
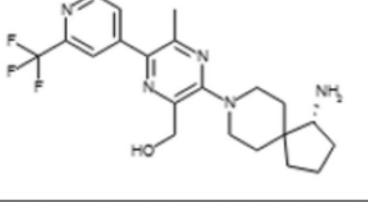
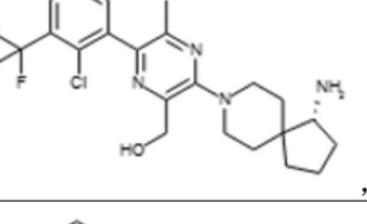
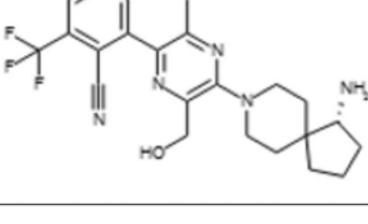
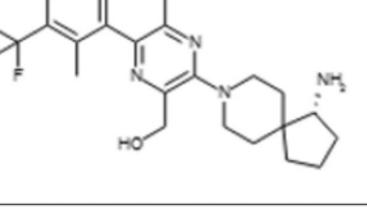
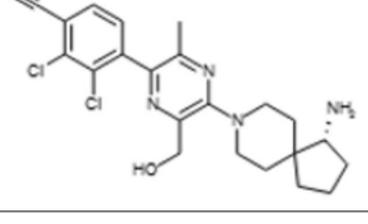
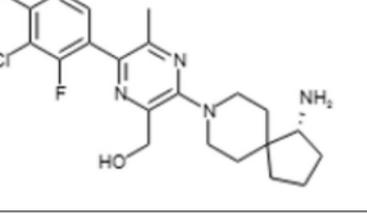
A-8 1		A-8 2	
A-8 3		A-8 4	
A-8 5		A-8 6	
A-8 7		A-8 8	
A-8 9		A-9 0	
A-9 1		A-9 2	
A-9 3		A-9 4	

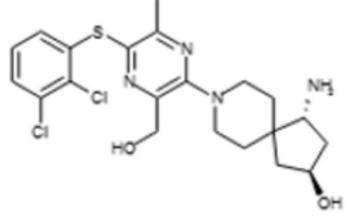
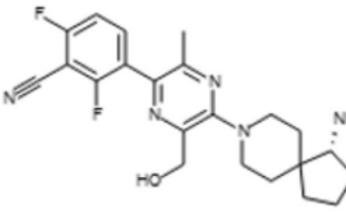
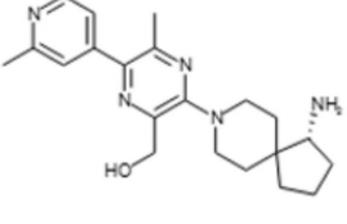
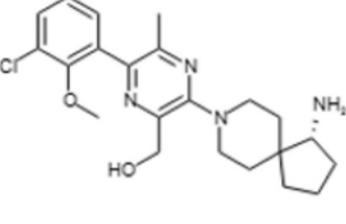
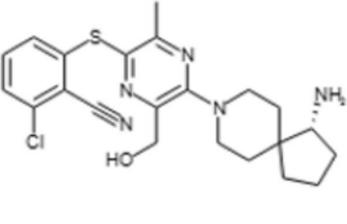
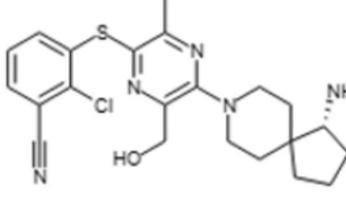
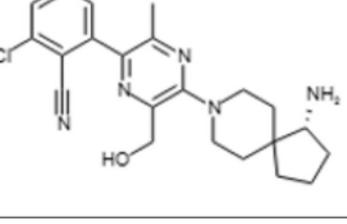
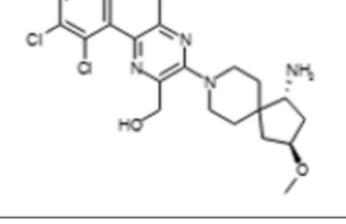
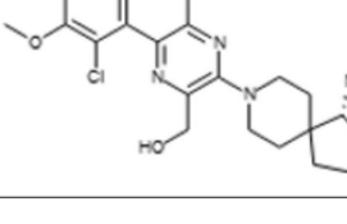
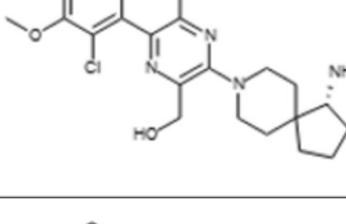
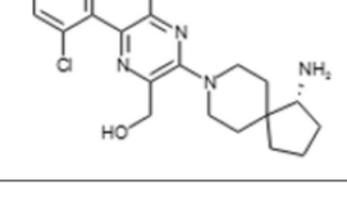
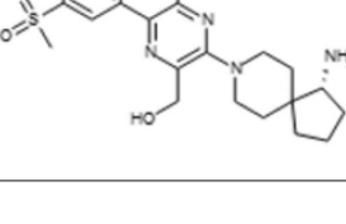
A-9 5		A-9 6	
A-9 7		A-9 8	
A-9 9		A-1 00	
A-1 01		A-1 02	
A-1 03		A-1 04	
A-1 05		A-1 06	
A-1 07		A-1 08	

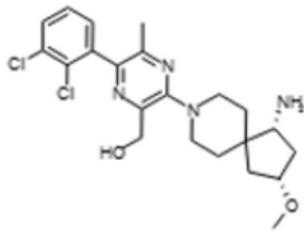
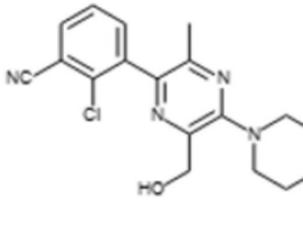
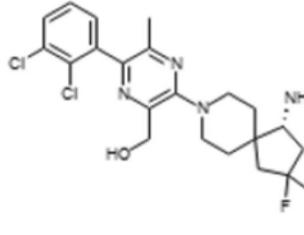
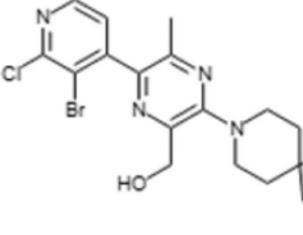
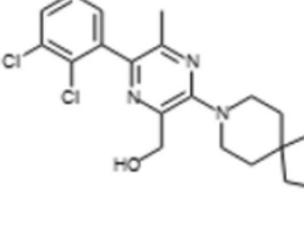
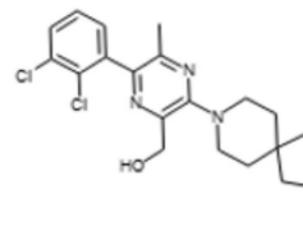
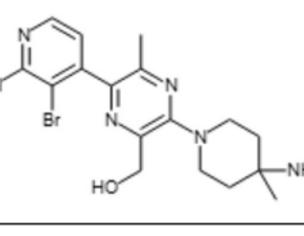
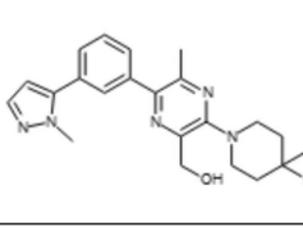
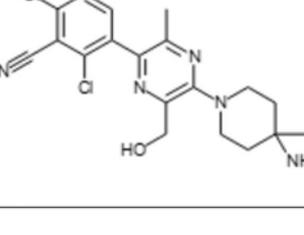
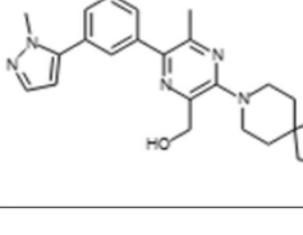
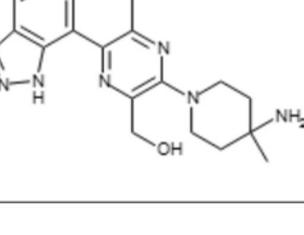
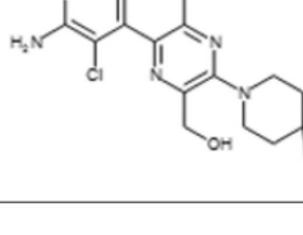
A-1 09		A-1 10	
A-1 11		A-1 12	
A-1 13		A-1 14	
A-1 15		A-1 16	
A-1 17		A-1 18	
A-1 19		A-1 20	
A-1 21		A-1 22	

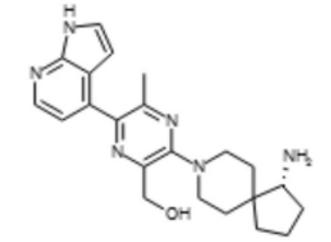
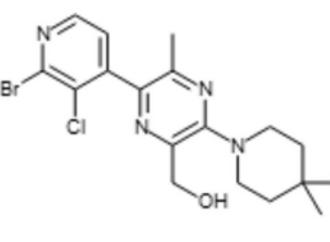
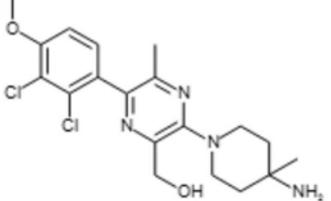
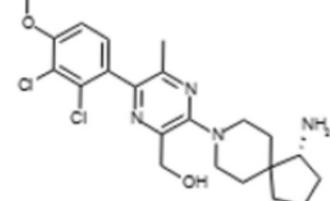
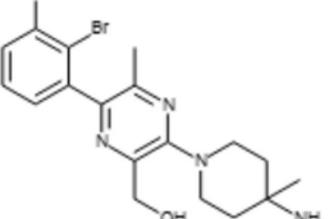
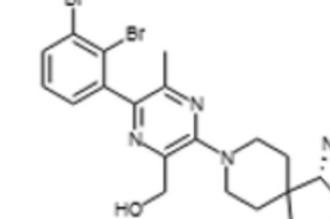
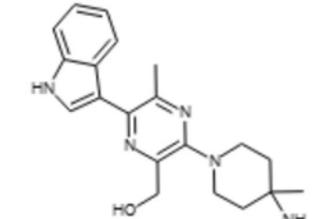
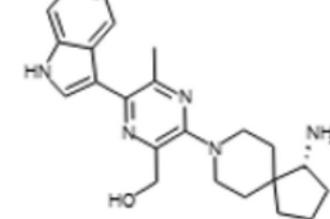
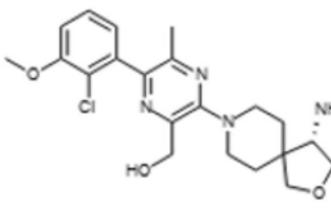
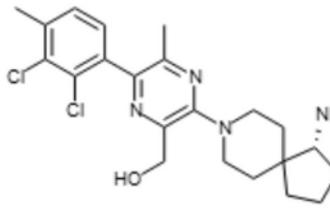
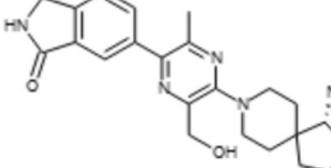
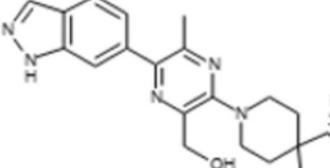
A-1 23		A-1 24	
A-1 25		A-1 26	
A-1 27		A-1 28	
A-1 29		A-1 30	
A-1 31		A-1 132	
A-1 33		A-1 34	

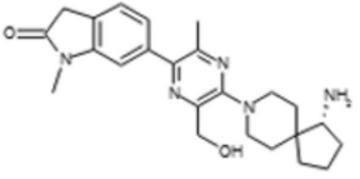
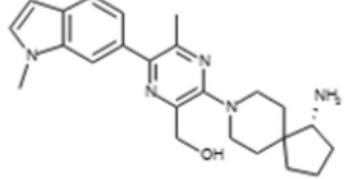
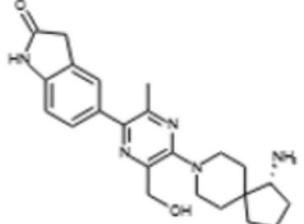
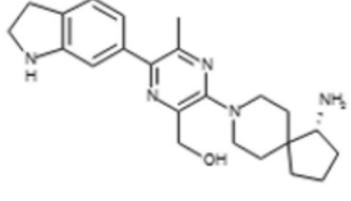
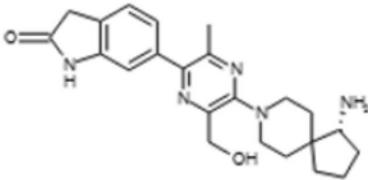
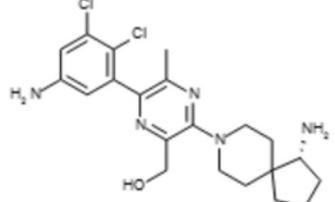
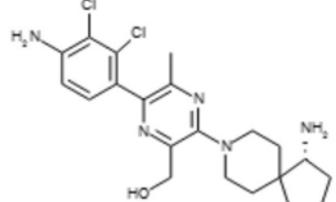
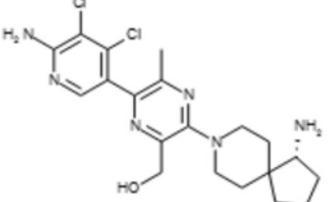
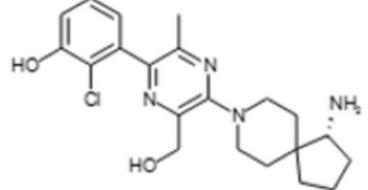
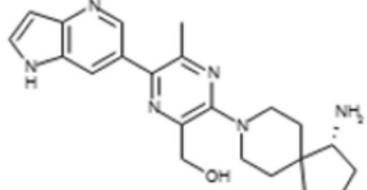
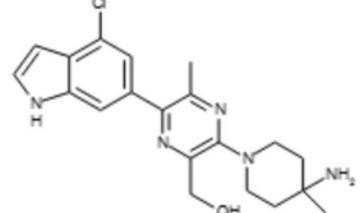
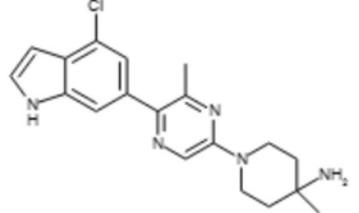
<p>A-1 35</p>		<p>A-1 36</p>	
<p>A-1 37</p>		<p>A-1 38</p>	
<p>A-1 39</p>		<p>A-1 40</p>	
<p>A-1 41</p>			
<p>A-1 42</p>		<p>A-1 43</p>	
<p>A-1 44</p>		<p>A-1 45</p>	

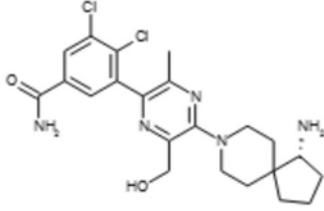
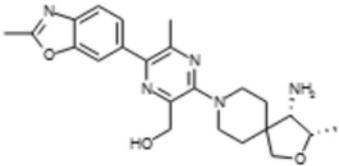
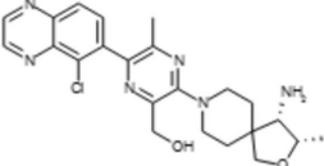
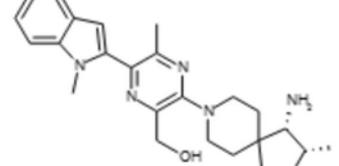
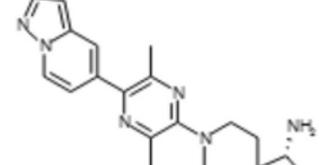
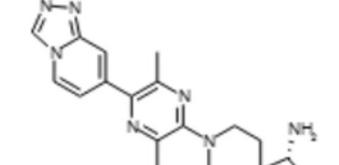
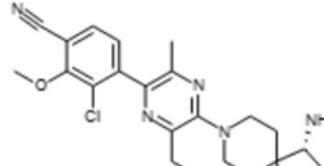
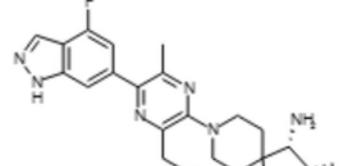
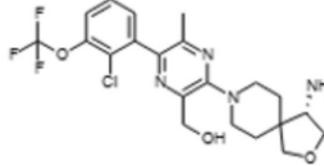
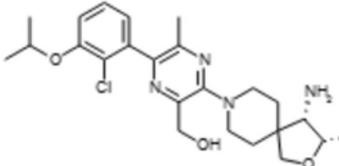
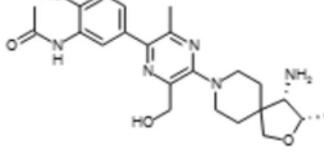
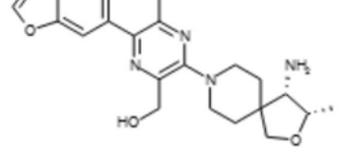
A-1 46		A-1 47	
A-1 48		A-1 49	
A-1 50		A-1 51	
A-1 52		A-1 53	
A-1 54		A-1 55	
A-1 56		A-1 57	

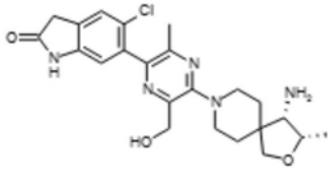
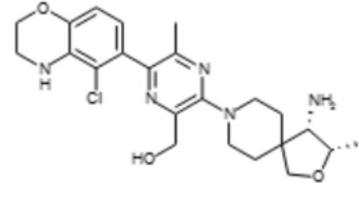
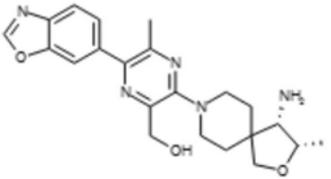
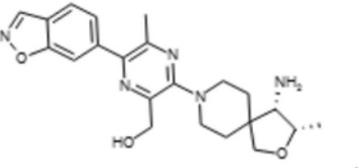
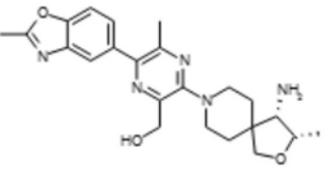
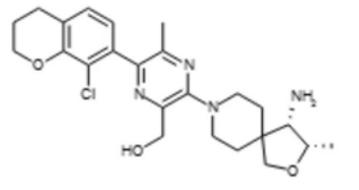
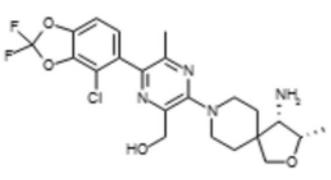
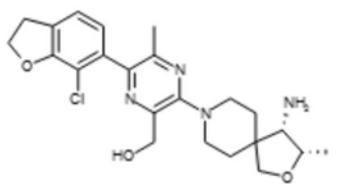
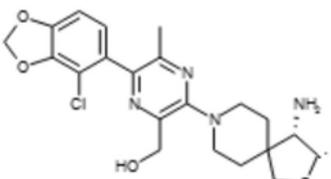
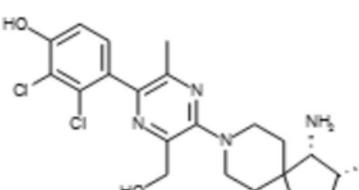
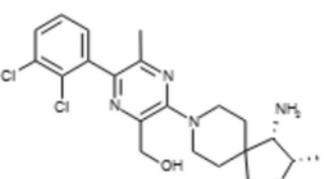
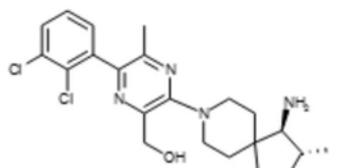
A-1 58		A-1 59	
A-1 60		A-1 61	
A-1 62		A-1 63	
A-1 64		A-1 65	
A-1 66		A-1 67	
A-1 68		A-1 69	

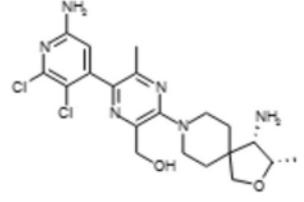
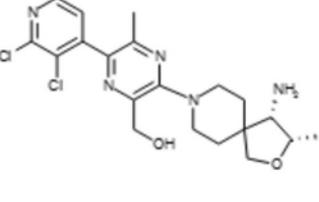
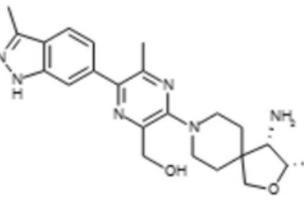
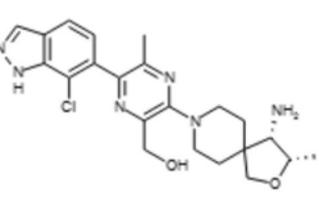
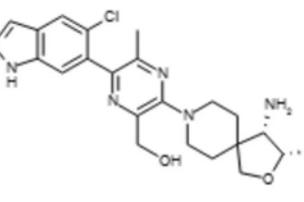
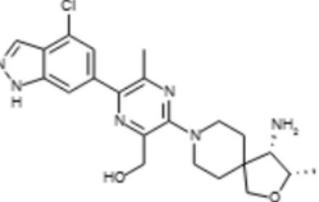
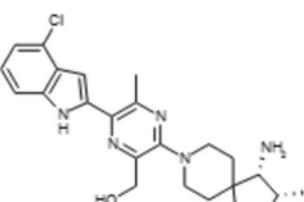
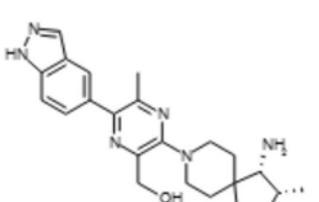
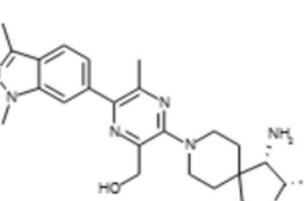
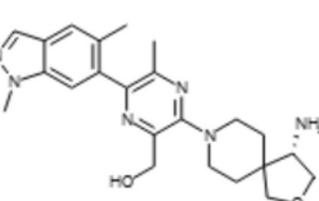
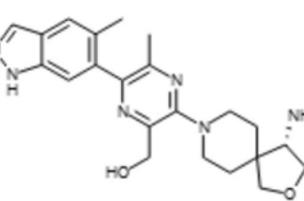
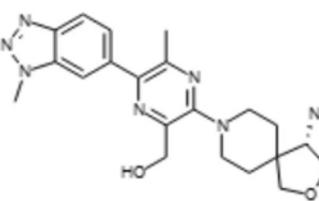
A-1 70		A-1 71	
A-1 72		A-1 73	
A-1 74		A-1 75	
A-1 76		A-1 77	
A-1 78		A-1 79	
A-1 80		A-1 81	

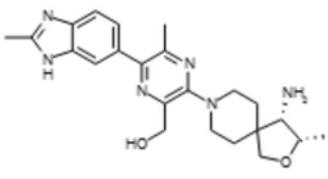
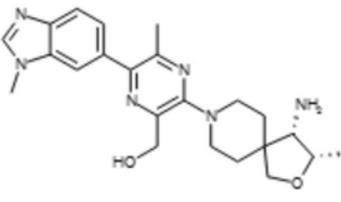
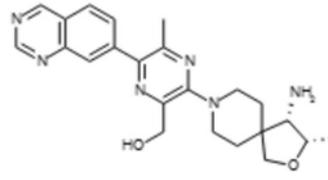
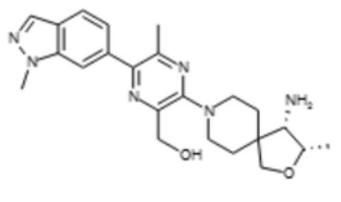
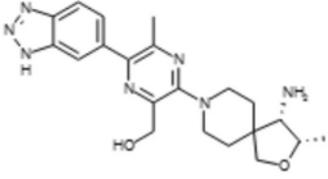
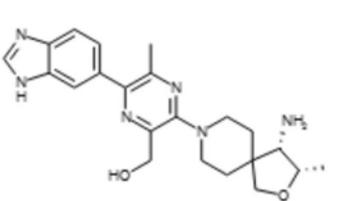
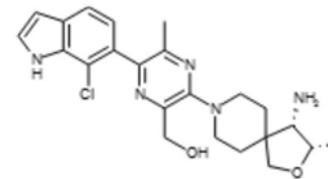
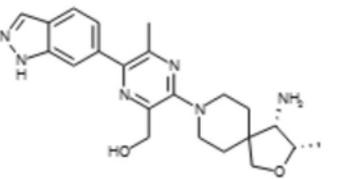
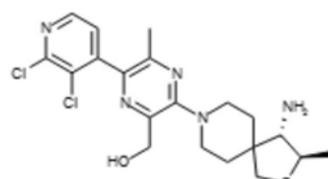
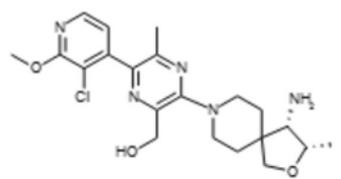
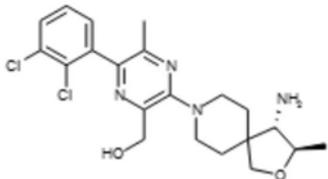
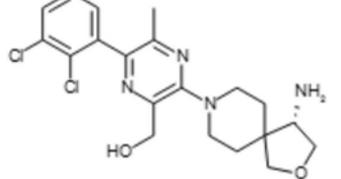
A-1 82		A-1 83	
A-1 84		A-1 85	
A-1 86		A-1 87	
A-1 88		A-1 89	
A-1 90		A-1 91	
A-1 92		A-1 93	

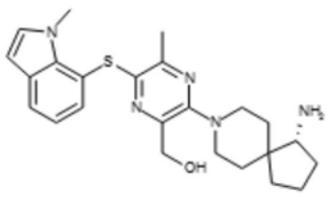
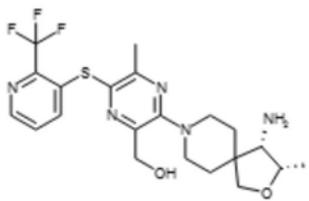
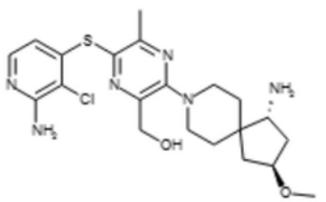
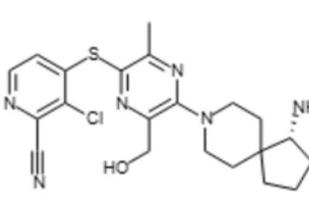
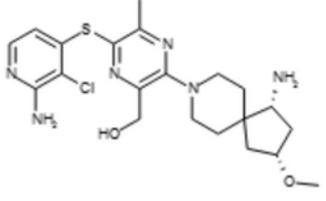
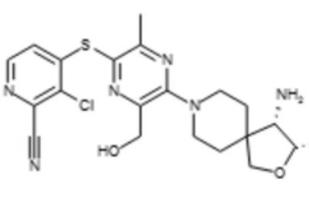
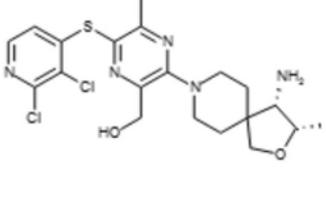
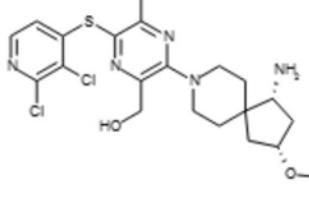
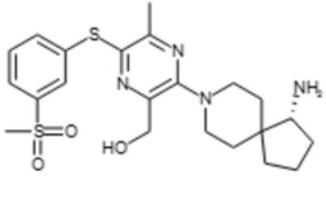
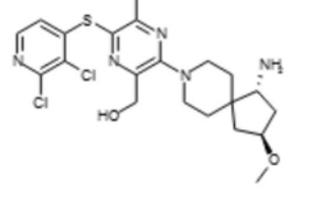
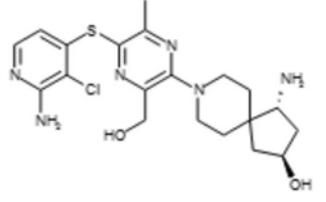
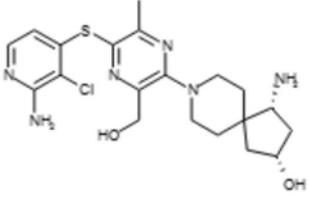
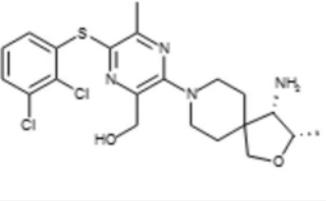
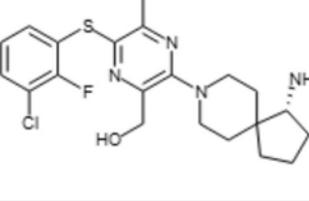
<p>A-1 94</p>		<p>A-1 95</p>	
<p>A-1 96</p>		<p>A-1 97</p>	
<p>A-1 98</p>		<p>A-1 99</p>	
<p>A-2 00</p>		<p>A-2 01</p>	
<p>A-2 02</p>		<p>A-2 03</p>	
<p>A-2 04</p>		<p>A-2 05</p>	

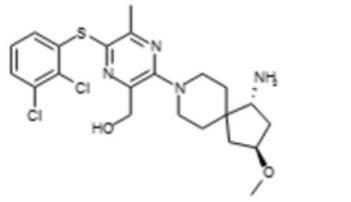
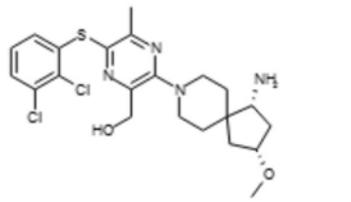
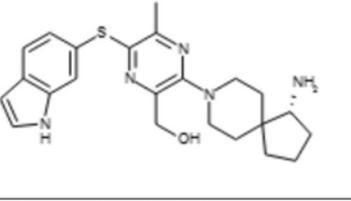
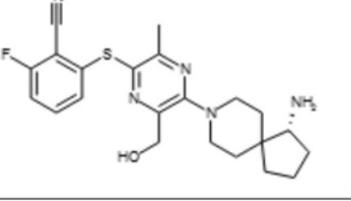
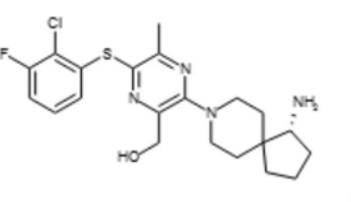
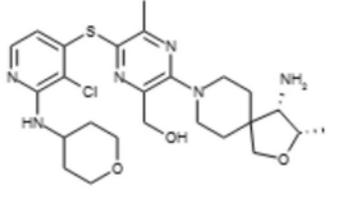
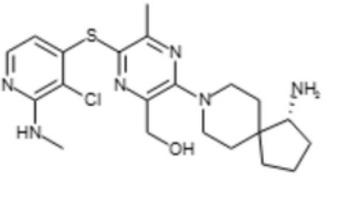
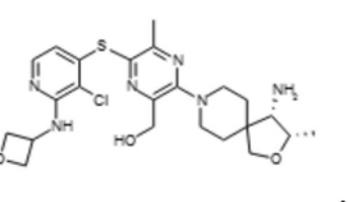
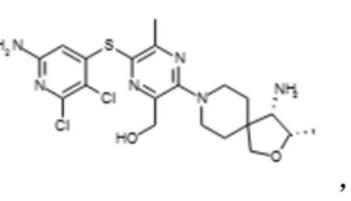
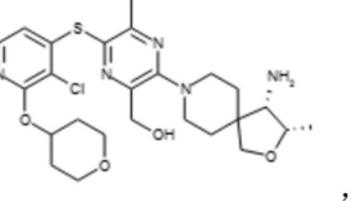
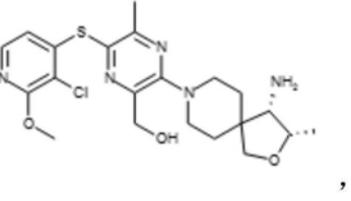
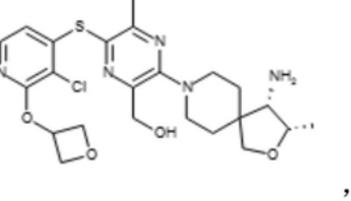
A-2 06		A-2 07	
A-2 08		A-2 09	
A-2 10		A-2 11	
A-2 12		A-2 13	
A-2 14		A-2 15	
A-2 16		A-2 17	

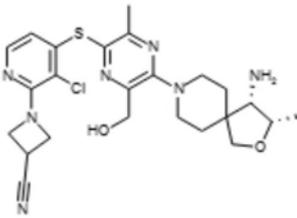
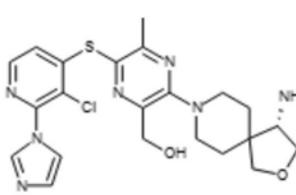
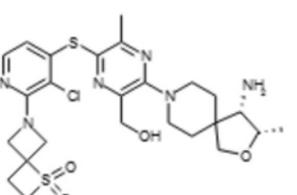
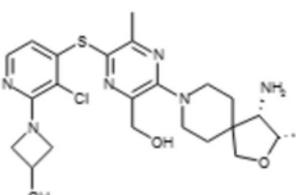
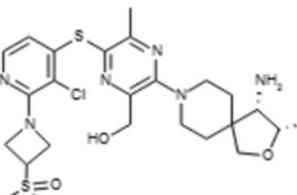
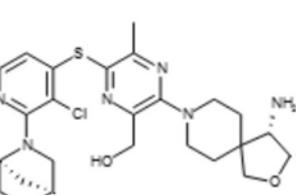
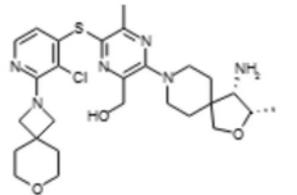
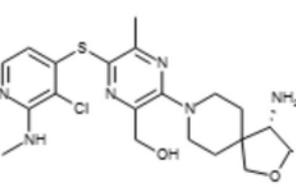
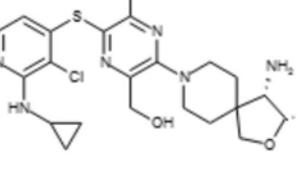
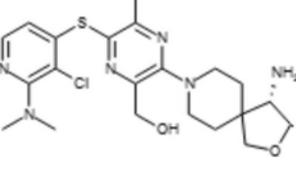
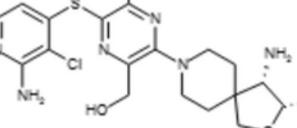
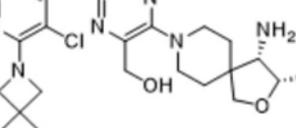
<p>A-2 18</p>		<p>A-2 19</p>	
<p>A-2 20</p>		<p>A-2 21</p>	
<p>A-2 22</p>		<p>A-2 23</p>	
<p>A-2 24</p>		<p>A-2 25</p>	
<p>A-2 26</p>		<p>A-2 27</p>	
<p>A-2 28</p>		<p>A-2 29</p>	

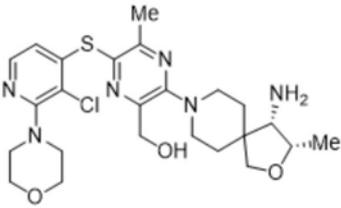
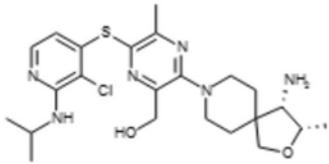
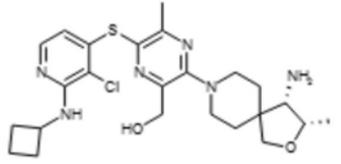
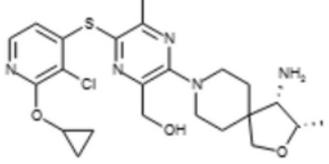
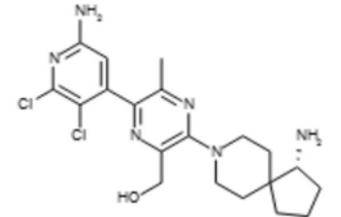
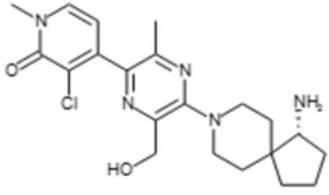
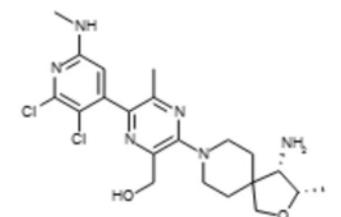
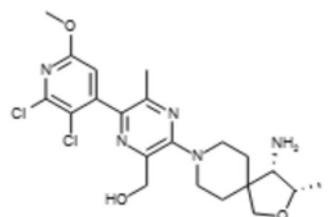
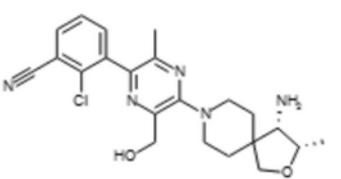
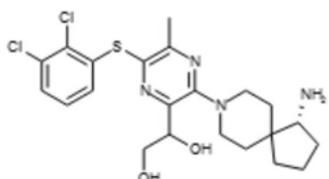
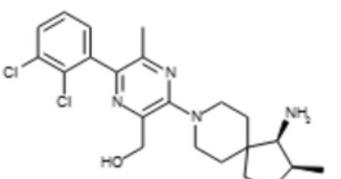
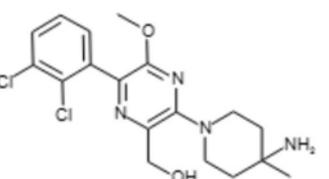
<p>A-2 30</p>		<p>A-2 31</p>	
<p>A-2 32</p>		<p>A-2 33</p>	
<p>A-2 34</p>		<p>A-2 35</p>	
<p>A-2 36</p>		<p>A-2 37</p>	
<p>A-2 38</p>		<p>A-2 39</p>	
<p>A-2 40</p>		<p>A-2 41</p>	

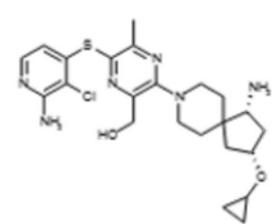
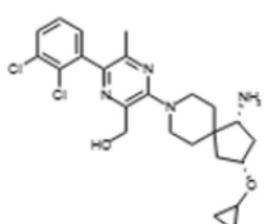
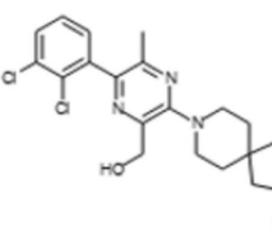
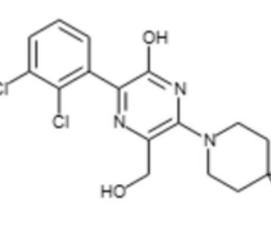
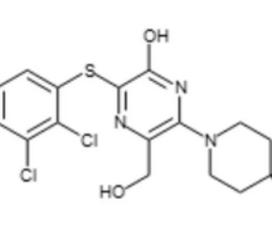
<p>A-2 42</p>		<p>A-2 43</p>	
<p>A-2 44</p>		<p>A-2 45</p>	
<p>A-2 46</p>		<p>A-2 47</p>	
<p>A-2 48</p>		<p>A-2 49</p>	
<p>A-2 50</p>		<p>A-2 51</p>	
<p>A-2 52</p>		<p>A-2 53</p>	

A-2 54		A-2 55	
A-2 56		A-2 57	
A-2 58		A-2 59	
A-2 60		A-2 61	
A-2 62		A-2 63	
A-2 64		A-2 65	
A-2 66		A-2 67	

A-2 68		A-2 69	
A-2 70		A-2 71	
A-2 72		A-2 73	
A-2 74		A-2 75	
A-2 76		A-2 77	
A-2 78		A-2 79	

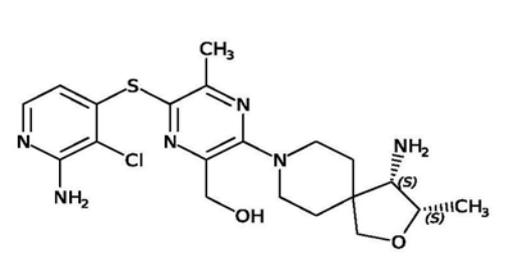
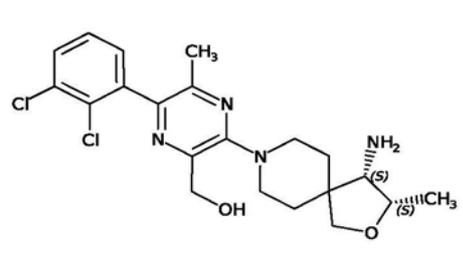
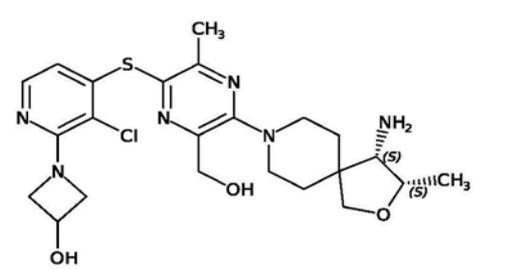
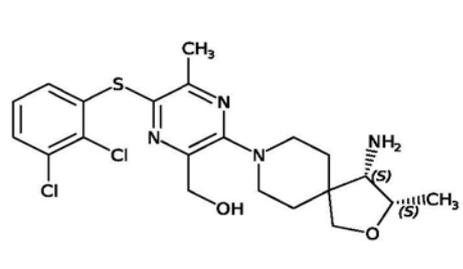
A-2 80		A-2 81	
A-2 82		A-2 83	
A-2 84		A-2 85	
A-2 86		A-2 87	
A-2 88		A-2 89	
A-2 90		A-2 91	

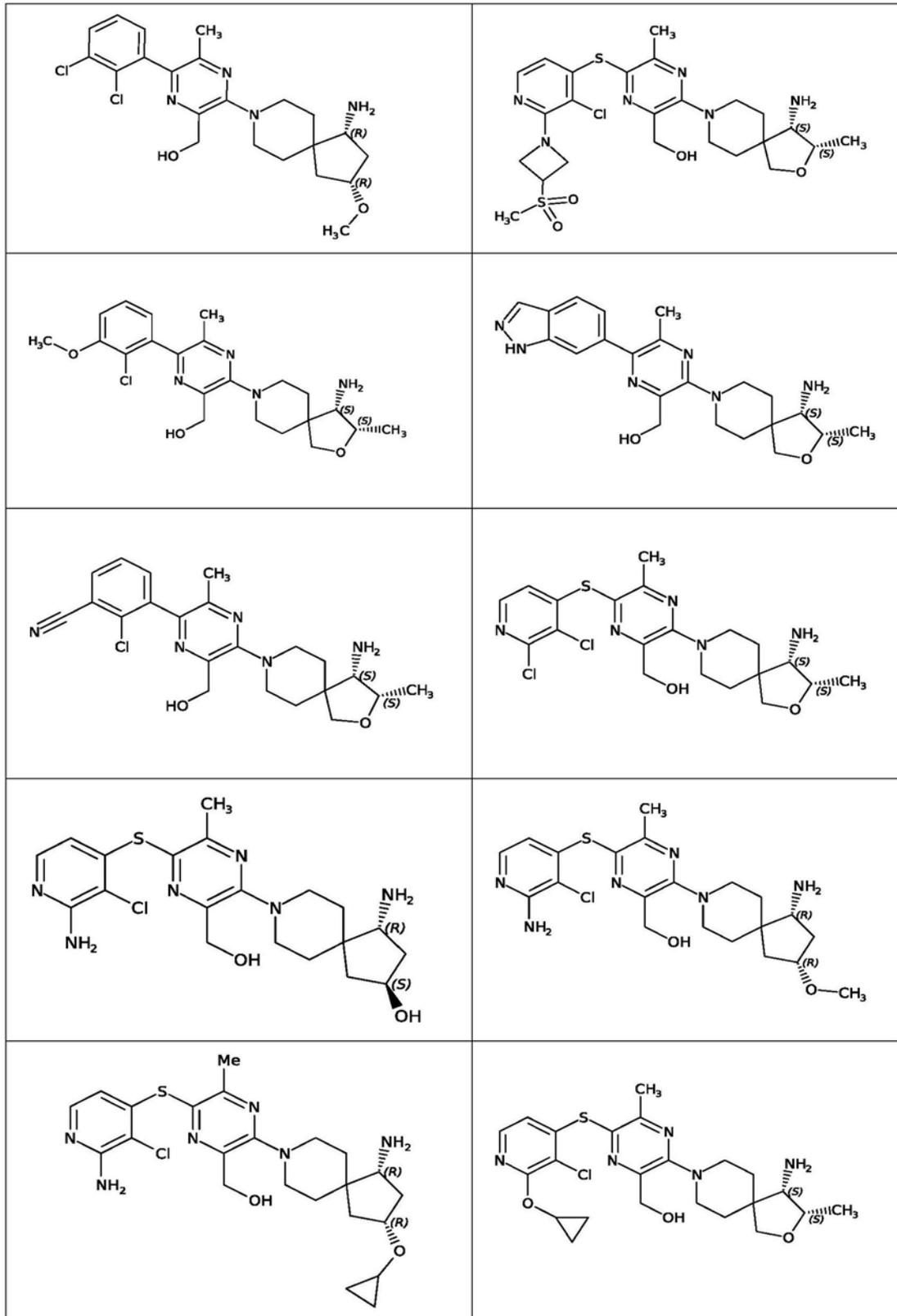
<p>A-2 92</p>		<p>A-2 93</p>	
<p>A-2 94</p>		<p>A-2 95</p>	
<p>A-2 96</p>		<p>A-2 97</p>	
<p>A-2 98</p>		<p>A-2 99</p>	
<p>A-3 00</p>		<p>A-3 01</p>	
<p>A-3 02</p>		<p>A-3 03</p>	

A-3 04		A-3 05	
A-3 06		A-3 07	
A-3 08			

[0109] 本公开文本的另一个方面涉及表2中的化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

表2

结构	结构
	
	



[0110] 术语“芳基”是指具有1至2个芳香族环的环状芳香族烃基,包括单环或二环基团,诸如苯基、联苯基或萘基。在含有两个芳香族环(二环等)的情况下,芳基的芳香族环可以在单个点(例如,联苯)连接,或稠合(例如,萘基)。芳基可以任选地在任何附接点被一个或多个取代基(例如,1至5个取代基)取代。示例性取代基包括但不限于-H、卤素、-O-C₁-C₆烷基、-

基。

[0115] 术语“环烷基”意指含有3-18个碳原子的单环或多环饱和碳环。环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基、降冰片烯基、二环[2.2.2]辛基或二环[2.2.2]辛烯基。 C_3 - C_8 环烷基是含有在3与8个之间的碳原子的环烷基。环烷基可以是稠合的(例如,十氢化萘)或桥接的(例如,降冰片烷)。

[0116] 术语“环烯基”意指含有4-18个碳原子的单环非芳香族不饱和碳环。环烯基的例子包括但不限于环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和降冰片烯基。 C_4 - C_8 环烯基是含有4与8个之间的碳原子的环烯基。

[0117] 在一些实施方案中,术语“杂环基”或“杂环烷基”或“杂环”是指含有碳和选自氧、磷、氮和硫的杂原子的单环或多环3至24元环,并且其中不存在在环碳或杂原子之间共享的离域 π 电子(芳香性)。杂环基环包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、吡喃基、噻喃基、四氢吡喃基、二氧戊环基(dioxalanyl)、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂卓基、氧杂卓基、二氮杂卓基、莨菪烷基和高莨菪烷基(homotropanyl)。杂环基或杂环烷基环也可以是稠合的或桥接的,例如可以是二环。

[0118] 在一些实施方案中,“杂环基”或“杂环烷基”或“杂环”是含有3-24个原子的饱和、部分饱和或不饱和单环或二环,其中至少一个原子选自氮、硫或氧,除非另外说明,否则所述至少一个原子可以是碳或氮连接的,其中 $-CH_2-$ 基团可以任选地被 $-C(O)-$ 替代,或者环硫原子可以任选地氧化形成S-氧化物。“杂环基”可以为含有5或6个原子的饱和、部分饱和或不饱和单环或二环,其中至少一个原子选自氮、硫或氧,除非另外说明,否则其可以为碳或氮连接的,其中 $-CH_2-$ 基团可以任选地被 $-C(O)-$ 替代,或者环硫原子可以任选地氧化形成一种或多种S-氧化物。术语“杂环基”的非限制性例子和合适的值是噻唑烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2,5-二氧化吡咯烷基、2-苯并噁唑啉酮基、1,1-二氧化四氢噻吩基、2,4-二氧化咪唑烷基、2-氧代-1,3,4-(4-三唑啉基)、2-噁唑烷酮基、5,6-二氢尿嘧啶基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、1,2,4-噁二唑基、2-氮杂二环[2.2.1]庚基、4-噻唑烷酮基、吗啉代、2-氧代四氢吡喃基、四氢吡喃基、2,3-二氢苯并吡喃基、苯并噻吩基、四氢吡喃基、哌啶基、1-氧代-1,3-二氢异吲哚基、哌嗪基、硫代吗啉代、1,1-二氧化硫代吗啉代、四氢吡喃基、1,3-二氧戊环基、高哌嗪基、噻吩基、异噁唑基、咪唑基、吡咯基、噻二唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、吡喃基、吲哚基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、4-吡啶酮基、喹啉基和1-异喹啉酮基。

[0119] 如本文所用,术语“卤基”或“卤素”意指氟、氯、溴或碘基团。

[0120] 术语“羰基”是指包含双键键合至氧原子的碳原子的官能团。其在本文中缩写为“氧代基”、 $C(O)$ 、或 $C=O$ 。

[0121] “螺环”或“螺环状”意指生碳二环环系统,其中两个环通过单个原子连接。环的大小和性质可以不同,或者环的大小和性质可以相同。例子包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺环中的一个或两个环可以与另一个碳环、杂环、芳香族环或杂芳香族环稠合。螺环中的一个或多个碳原子可以被杂原子(例如,O、N、S或P)取代。 C_5 - C_{12} 螺环是含有在5与12个之间的碳原子的螺环。在一些实施方案中, C_5 - C_{12} 螺环是含有5至12个碳原子的螺环。一个或多个碳原子可以被杂原子取代。

[0122] 术语“螺环杂环”、“螺杂环基”或“螺杂环”应理解为意指螺环,其中至少一个环是杂环(例如,至少一个环是咪唑基、吗啉基或哌啶基)。螺环杂环可以含有介于5个与12个之间的原子,其中至少一个原子是选自N、O、S和P的杂原子。在一些实施方案中,螺环杂环可以含有5至12个原子,其中至少一个原子是选自N、O、S和P的杂原子。

[0123] 术语“互变异构体”是指一组化合物,其具有相同的原子数和原子类型,但键连接性不同并且相互平衡。“互变异构体”是这组化合物的单一成员。典型地,绘制单一互变异构体,但应理解,此单一结构意在代表可能存在的所有可能的互变异构体。例子包括烯醇-酮互变异构。在绘制酮时,应理解,烯醇和酮形式都是本公开文本的一部分。

[0124] SHP2抑制剂可以作为单药疗法单独施用,或者作为组合疗法与一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路抑制剂或抗癌治疗剂)组合施用。SHP2抑制剂可以作为药物组合物施用。SHP2抑制剂可以在一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路抑制剂或抗癌治疗剂)之前、之后和/或并行施用。如果与一种或多种其他治疗剂并行施用,此类施用可以是同时的(例如,在单一组合物中)或者可以通过两种或更多种单独组合物,任选地通过相同或不同施用方式(例如,局部、全身、经口、静脉内等)施用。在一些实施方案中,SHP2抑制剂可以与癌症免疫疗法、放射疗法、和/或与外科肿瘤切除术,并且另外地或可替代地与一种或多种其他治疗剂(例如,MAP激酶通路的抑制剂或抗癌治疗剂)组合施用。

[0125] 所公开的组合物和化合物(例如,SHP2抑制剂和/或其他治疗剂)的施用可以通过用于治疗剂的任何施用方式来完成。这些方式包括全身或局部施用,诸如口服、经鼻、肠胃外、经皮、皮下、经阴道、经颊、经直肠或局部施用方式。

[0126] 根据预期的施用方式,所公开的化合物或药物组合物可以呈固体、半固体或液体剂型,例如注射剂、片剂、栓剂、丸剂、定时释放胶囊、酞剂、酞剂、乳液、糖浆、粉剂、液体、悬浮液等,有时呈单位剂量并且与常规制药实践一致。同样,它们还可以以静脉内(推注和输注两者)、腹膜内、皮下或肌内形式施用,并且都使用制药领域技术人员熟知的形式。适于递送SHP2抑制剂(单独地或例如与根据本公开文本的另一种治疗剂组合)的药物组合物及其制备方法对于本领域技术人员将是清楚的。此类组合物及其制备方法可以例如在以下文献中找到:Remington's Pharmaceutical Sciences,第19版(Mack Publishing Company, 1995),将所述文献以其整体并入本文。

[0127] 说明性药物组合物是片剂和明胶胶囊,其包含单独的或与根据本公开文本的另一种治疗剂组合的SHP2抑制剂以及药学上可接受的载体,诸如a) 稀释剂,例如纯化水、甘油三酯油(诸如氢化或部分氢化植物油或其混合物)、玉米油、橄榄油、葵花油、红花油、鱼油(诸如EPA或DHA)或其酯或甘油三酯或其混合物、 ω -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇;也用于片剂;c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖类(诸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成胶(诸如阿拉伯胶、黄耆胶或海藻酸钠)、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮(如果希望);d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐或泡腾剂混合物;e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂;f) 乳化剂或分散剂,诸如Tween® 80、Labrasol®、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、

gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂；和/或g) 促进化合物吸收的试剂，诸如环糊精、羟丙基-环糊精、PEG400、PEG200。

[0128] 液体(特别是可注射)组合物可以例如通过溶解、分散等来制备。例如，将SHP2抑制剂(单独的或与根据本公开文本的另一种治疗剂组合)溶解于药学上可接受的溶剂(例如水、盐水、水性右旋糖、甘油、乙醇等)中或与所述溶剂混合，以由此形成可注射等渗溶液或悬浮液。可以使用蛋白质(诸如白蛋白、乳糜颗粒或血清蛋白)来溶解SHP2抑制剂(单独的或与根据本公开文本的另一种治疗剂组合的)。

[0129] 还可以将SHP2抑制剂配制为单独的或与根据本公开文本的另一种治疗剂组合的栓剂，其可以由脂肪乳液或悬浮液制备；使用聚亚烷基二醇(诸如丙二醇)作为载体。

[0130] SHP2抑制剂也可以单独地或与根据本公开文本的另一种治疗剂组合，以脂质体递送系统的形式施用，所述脂质体递送系统诸如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可以由多种磷脂形成，含有胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。在一些实施方案中，脂质组分的膜与药物水溶液水合，以形成囊封药物的脂质层，如例如美国专利号5,262,564中所述，将所述专利的内容通过引用特此并入。

[0131] SHP2抑制剂还可以通过使用单克隆抗体作为单独载体来递送，所公开化合物与所述抗体偶联。SHP2抑制剂还可以与作为可靶向药物载体的可溶聚合物偶联。此类聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。另外，SHP2抑制剂可以与一类可用于实现药物受控释放的可生物降解的聚合物偶联，所述聚合物是例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯、以及水凝胶的交联的或两亲性嵌段共聚物。在一个实施方案中，所公开化合物并非共价结合至聚合物，例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯。

[0132] 肠胃外注射施用通常用于皮下、肌内或静脉内注射和输注。注射剂能以常规形式制备，作为液体溶液或悬浮液或适于在注射前溶解于液体中的固体形式。

[0133] 本发明的另一个方面涉及药物组合物，其包含SHP2抑制剂(单独的或与根据本公开文本的另一种治疗剂组合的)和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体还可以包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0134] 因此，本公开文本提供了包含一种或多种SHP2抑制剂的组合物(例如，药物组合物)，其用在本文所公开的方法(例如，SHP2单药疗法)中。此类组合物可以包含SHP2抑制剂和例如一种或多种载体、赋形剂、稀释剂和/或表面活性剂。

[0135] 本公开文本提供了包含一种或多种SHP2抑制剂和一种或多种另外的治疗剂的组合物(例如，药物组合物)，其用在本文所公开的方法(例如，SHP2组合疗法)中。此类组合物可以包含SHP2抑制剂、另外的治疗剂(例如，TKI、MAPK通路抑制剂、EGFR抑制剂、ALK抑制剂、MEK抑制剂)和例如一种或多种载体、赋形剂、稀释剂和/或表面活性剂。

[0136] 本公开文本提供了包含一种或多种SHP2抑制剂和一种或多种MEK抑制剂的组合物(例如，药物组合物)，其用于本文所公开的方法(例如，SHP2组合疗法)中。此类组合物可以包含SHP2抑制剂、MEK抑制剂和例如一种或多种载体、赋形剂、稀释剂和/或表面活性剂。此类组合物可以基本上由SHP2抑制剂、MEK抑制剂和例如一种或多种载体、赋形剂、稀释剂和/或表面活性剂组成。此类组合物可以由SHP2抑制剂、MEK抑制剂和例如一种或多种载体、赋

形剂、稀释剂和/或表面活性剂组成。例如,本公开文本的组合物的一个非限制性例子可以包含以下,本质上由以下组成,或者由以下组成:(a) SHP2抑制剂;(b) 选自以下中的一种或多种的MEK抑制剂:曲美替尼(GSK1120212);司美替尼(AZD6244);考比替尼(GDC-0973/XL581)、比美替尼、维拉非尼、匹玛舍替、TAK733、R04987655(CH4987655);CI-1040;PD-0325901;瑞美替尼(RDEA 119/BAY 86-9766);R05126766、AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704);和GSK1120212;和(c) 一种或多种载体、赋形剂、稀释剂和/或表面活性剂。本公开文本的组合物的另一个非限制性例子可以包含以下,基本上由以下组成或由以下组成:(a) MEK抑制剂;(b) 选自以下的SHP2抑制剂:(i) RMC-3943;(ii) RMC-4550;(iii) 化合物C;(iv) SHP099;(v) 本文公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX和式X中任一种的SHP2抑制剂化合物;(vi) TN0155;(vii) 本文公开的表1的化合物;(viii) 本文公开的表2的化合物;和(xi) 其组合;以及(c) 一种或多种载体、赋形剂、稀释剂、和/或表面活性剂。

[0137] 组合物可以分别根据常规混合、制粒或包衣方法来制备,并且本发明药物组合物可以含有按重量或体积计约0.1%至约99%、约5%至约90%或约1%至约20%的公开的治疗剂。因此,此类组合物可以含有按重量或体积计从约0.1%至约99%、从约5%至约90%、或从约1%至约20%的所公开的化合物C。组合物可以含有按重量或体积计从约0.1%至约99%、从约5%至约90%、或从约1%至约20%的所公开的RMC-4550。组合物可以含有按重量或体积计从约0.1%至约99%、从约5%至约90%、或从约1%至约20%的表1中所列出的SHP2抑制剂化合物。组合物可以含有按重量或体积计从约0.1%至约99%、从约5%至约90%、或从约1%至约20%的表2中所列出的SHP2抑制剂化合物。组合物可以含有按重量或体积计从约0.1%至约99%、从约5%至约90%、或从约1%至约20%的两种或更多种SHP2抑制剂(例如,按重量或体积计的化合物C和一种或多种另外的SHP2抑制剂)的组合。

[0138] 利用所公开的化合物的剂量方案是根据多种因素来选择的,所述因素包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学状况;要治疗的病症的严重程度;施用途径;患者的肾功能或肝功能;以及所采用的特定的所公开化合物。本领域普通技术医师或兽医可以容易地确定和开出预防、抵抗病症或阻止病症进展所需的药物的有效量。

[0139] 如治疗病症所需,SHP2抑制剂在用于所指示效果时的有效剂量在约0.5mg至约5000mg范围内。用于体内或体外用途的组合物可以含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500、或5000mg所公开化合物,或在所述剂量列表中的从一个量至另一个量的范围内。在一些实施方案中,所述组合物呈可以刻痕的片剂的形式。

[0140] 本发明还提供了用于治疗疾病或障碍的试剂盒,其具有SHP2抑制剂、一种或多种载体、赋形剂、稀释剂和/或表面活性剂、以及用于确定来自受试者的样品(例如,肿瘤样品)是否可能对SHP2治疗敏感的手段。在一些实施方案中,用于确定的手段包括用于确定样品是否包含RTK融合物的手段。在一些实施方案中,用于确定的手段包括用于确定样品是否包含激活MAPK通路的和RTK融合物的手段。在一些实施方案中,用于确定的手段包括用于确定样品是否包含本文所述的任何RTK融合物突变的手段。此类手段包括但不限于直接测序,以及利用高敏感性诊断测定(使用CE-IVD标志),例如如Domagala等人,Pol J Pathol 3:145-164(2012)(通过引用以其整体并入本文)中所述,包括TheraScreen® PCR;AmoyDx;PNAClamp;RealQuality;EntroGen;LightMix;StripAssay®;Hybcell plexA;Devyser;

Surveyor;Cobas;和TheraScreen Pyro。在一些实施方案中,用于确定的手段包括用于确定包含本文所述的RTK融合物突变的样品是否激活MAPK通路的手段。因此,所述手段可以是免疫印迹;免疫荧光;或ELISA。

[0141] 将本说明书中提到的或任何申请数据表中列举的所有美国专利、美国专利申请公开案、美国专利申请、PCT专利申请、PCT专利申请公开案、国外专利、国外专利申请和非专利出版物都通过引用以其整体并入本文。从上文将理解,虽然已出于说明目的在本文中描述了本发明的具体实施方案,但可以在不背离本发明的精神和范围的情况下做出多种修改。

示例性实施方案

[0142] 本公开文本的一些实施方案是实施方案I,如下:

[0143] 实施方案I-1.一种用于鉴定受试者是否患有对SHP2抑制敏感的癌症的方法,所述方法包括确定所述癌症是否包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,并且如果是,则将所述受试者鉴定为患有对SHP2抑制敏感的癌症。

[0144] 实施方案I-1a.一种SHP2抑制剂,其用于治疗患有癌症的受试者的方法中,其中所述癌症包括含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞。

[0145] 实施方案I-1b.一种选择患有癌症的受试者用于SHP2抑制剂治疗的方法,其中所述方法包括在体外确定所述癌症是否包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;并且其中如果所述生物样品含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物,则将所述受试者选择用于SHP2抑制剂治疗。

[0146] 实施方案I-1c.一种SHP2抑制剂,其用于治疗患有癌症的受试者的方法中,其中所述方法包括:

在体外确定所述癌症是否包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及

如果所述癌症包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,则向所述受试者施用SHP2抑制剂。

[0147] 实施方案I-2.一种使用SHP2抑制剂治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括以下步骤:

确定所述癌症是否包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及

如果所述癌症包含含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,则向所述患者施用SHP2抑制剂。

[0148] 实施方案I-3.一种用SHP2抑制剂杀死癌细胞的方法,所述方法包括以下步骤:

确定一种或多种所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及

如果一种或多种所述癌细胞含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物,则使所述癌细胞与SHP2抑制剂接触。

[0149] 实施方案I-3a.一种SHP2抑制剂,其用于杀死癌细胞的方法中,其中一种或多种所述癌细胞含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物。

[0150] 实施方案I-3b.SHP2抑制剂用于制造用于杀死含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的药剂的用途。

[0151] 实施方案I-3c.一种SHP2抑制剂,其用于杀死癌细胞的方法中,其中所述方法包括在体外确定一种或多种所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及

如果一种或多种所述癌细胞含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物,则使所述癌细胞与SHP2抑制剂接触。

[0152] 实施方案I-4.一种用SHP2抑制剂治疗患者的方法,其中所述患者患有癌症,所述方法包括以下步骤:

通过以下方式确定所述患者是否患有SHP2敏感性癌症:

从所述患者获得或已经获得生物样品;以及

对所述生物样品进行或已经进行测定以确定所述患者是否患有包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤;以及

如果所述患者患有包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞的肿瘤,则向所述患者施用所述SHP2抑制剂。

[0153] 实施方案I-4b.一种选择患有癌症的患者用于SHP2抑制剂治疗的方法;

其中所述方法包括通过以下方式在体外确定所述患者是否患有SHP2敏感性癌症:

从患者获得或已经获得生物样品;以及

对所述生物样品进行或已经进行体外测定,以确定所述生物样品是否包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及

其中如果所述生物样品包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,则将所述患者选择用于SHP2抑制剂治疗。

[0154] 实施方案I-4c.一种SHP2抑制剂,其用于治疗患有癌症的患者的方法中,其中所述方法包括以下步骤:

通过以下方式体外确定所述患者是否患有SHP2敏感性癌症:

从患者获得或已经获得生物样品;以及

对所述生物样品进行或已经进行体外测定,以确定所述样品是否包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞;以及

如果所述生物样品包含一种或多种含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞,则向所述患者施用所述SHP2抑制剂。

[0155] 实施方案I-5.根据实施方案I-1、I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、和I-4c中任一项所述的方法,其中所述SHP2抑制剂选自(i) NSC-87877; (ii) TN0155、(iii) PCT/US2017/041577 (WO 2018/013597中) (通过引用以其整体并入本文) 中公开的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X中的任一种; (iv) 化合物C; (v) 表1中所列出的SHP2抑制剂; (vi) 表2中所列出的SHP2抑制剂;以及(vii) 其组合。

[0156] 实施方案I-5b.根据实施方案I-1、I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、和I-4c中任一项所述的方法,其中所述SHP2抑制剂是选自以下的SHP2抑制剂的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体: (i) NSC-87877; (ii) TN0155、(iii) 本文的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX、和式X d中的任一种; (iv) 化合物

C; (v) 表1中所列出的SHP2抑制剂;或(vi)表2中所列出的SHP2抑制剂;或任何两种或更多种此类药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体的组合。

[0157] 实施方案I-6.根据实施方案I-1、I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5;和I5-b中任一项所述的方法,其中所述致癌酪氨酸激酶融合物选自ROS1融合物、ALK融合物、RET融合物、NTRK1融合物、NTRK2融合物、和NTRK3融合物。

[0158] 实施方案I-7.根据实施方案I-1、I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b、和I-6中任一项所述的方法,其中所述致癌酪氨酸激酶融合物是SDC4-ROS1融合物或SLC34A2-ROS1融合物。

[0159] 实施方案I-8.根据实施方案I-1、I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b、和I-6中任一项所述的方法,其中所述致癌酪氨酸激酶融合物选自FIG-ROS1融合物;LRIG3-ROS1融合物;EZR-ROS1融合物、和TPM3-ROS1融合物。

[0160] 实施方案I-9.根据实施方案I-1、I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b、和I-6中任一项所述的方法,其中所述致癌酪氨酸激酶融合物选自EML4-ALK融合物。

[0161] 实施方案I-10.根据实施方案I-1、I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b、、I-6、I-7、I-8、和I-9中任一项所述的方法,其中所述MAPK激活是通过测量增加的ERK磷酸化来检测的。

[0162] 实施方案I-11.根据实施方案I-1、I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b、、I-6、I-7、I-8、I-9、和I-10中任一项所述的方法,其中确定所述癌细胞是否含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物是通过将获自所述患者的生物样品中的一种或多种细胞进行基因分型来实现的。

[0163] 实施方案I-12.根据实施方案I-1、I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b、、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、和I-11中任一项所述的方法,其中所述基因分型确定所述癌症是否包含含有选自EML4-ALK、SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1的致癌酪氨酸激酶融合物的细胞。

[0164] 实施方案I-13.根据实施方案I-1、I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b;I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、和I-12中任一项所述的方法,其中如果所述癌症不包含任何含有导致MAPK激活的致癌酪氨酸激酶融合物,则所述方法包括施用选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法。

[0165] 实施方案I-14.一种用SHP2抑制剂治疗患有肿瘤的受试者的方法,所述方法包括:
确定获自受试者的生物样品是否含有致癌酪氨酸激酶融合蛋白,所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白包含导致所述融合蛋白定位于内体中的N末端融合配偶体;以及

如果所述生物样品含有包含导致所述融合蛋白定位于内体中的N末端融合配偶体的致癌酪氨酸激酶融合蛋白,则向所述受试者施用SHP2抑制剂。

[0166] 实施方案I-15.根据实施方案I-14所述的方法,其中所述致癌酪氨酸激酶融合蛋白导致MAPK激活。

[0167] 实施方案I-16.根据实施方案I-1、I-1c、I-2、I-4、I-4c、I-5、I5-b;I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-14、和I-15中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括施用选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法。

[0168] 实施方案I-17. 根据实施方案I-1、I-1c、I-2、I-4、I-4c、I-5、I5-b; I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-14、I-15和I-16中任一项所述的方法, 其中所述方法进一步包括施用另外的治疗剂(例如, TKI、MAPK通路抑制剂、EGFR抑制剂、ALK抑制剂、MEK抑制剂)。

[0169] 实施方案I-18. 根据实施方案I-3所述的方法, 其中所述接触在受试者体内发生。

[0170] 实施方案I-19. 根据实施方案I-18所述的方法, 其中所述接触是经由向所述受试者施用所述SHP2抑制剂而发生的。

[0171] 实施方案I-20. 根据实施方案I-19所述的方法, 其中所述方法进一步包括施用选自化学疗法、放射疗法、和/或外科肿瘤切除术的癌症疗法。

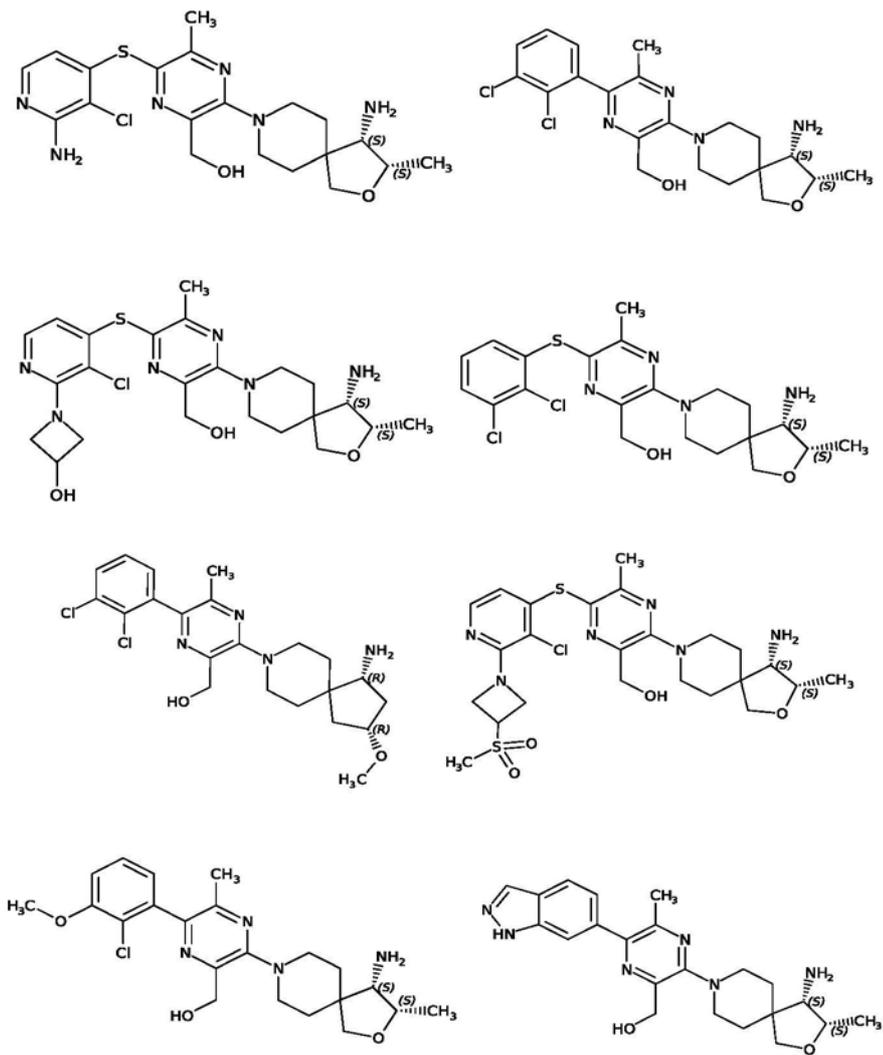
[0172] 实施方案I-21. 根据实施方案I-19或I-20所述的方法, 其中所述方法进一步包括施用另外的治疗剂(例如, TKI、MAPK通路抑制剂、EGFR抑制剂、ALK抑制剂、MEK抑制剂)。

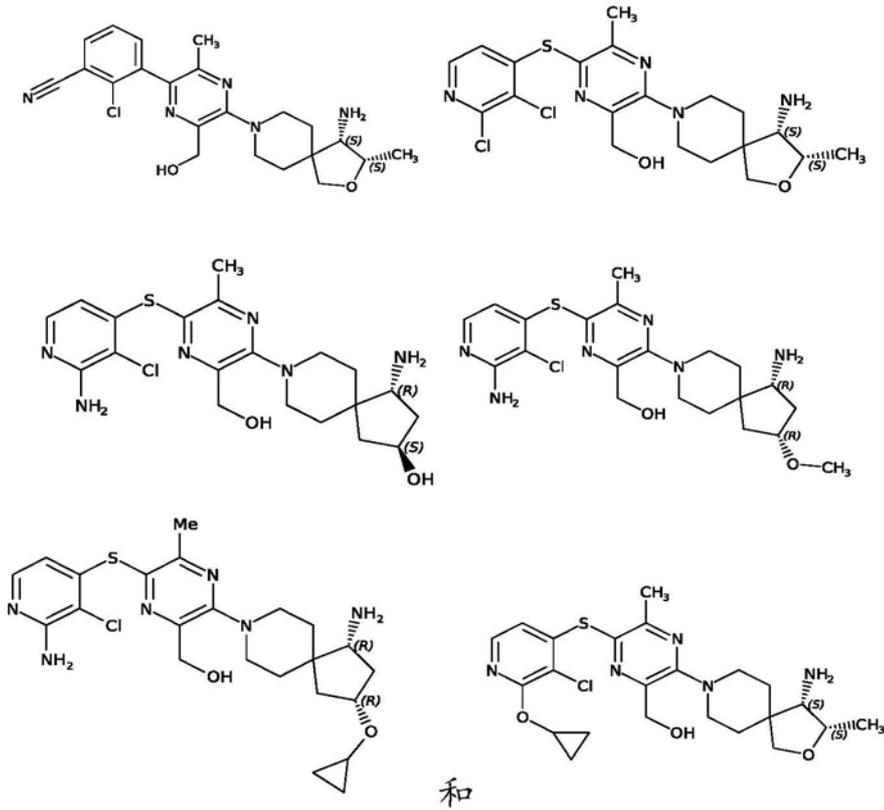
[0173] 实施方案I-22. 根据实施方案I-19或I-20所述的方法, 其中所述方法进一步包括施用另外的治疗剂, 其中所述另外的治疗剂是 (i) TKI、MAPK通路抑制剂、EGFR抑制剂、ALK抑制剂、或MEK抑制剂的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体, 或 (ii) 在(i)中所列举的任何两种或更多种此类药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体的组合。

[0174] 实施方案I-22. 根据实施方案I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、I-18、I-19、I-20、和I-21中任一项所述的方法, 其中所述SHP2抑制剂是化合物C。

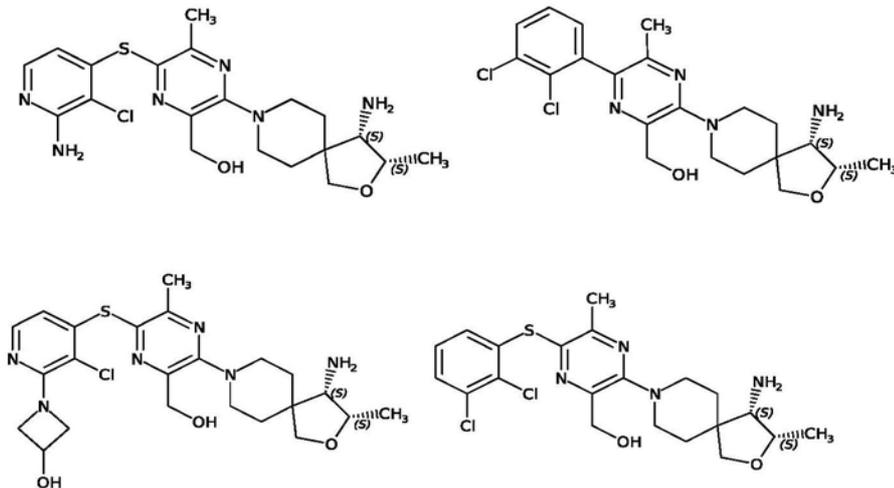
[0175] 实施方案I-22b. 根据实施方案I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、I-18、I-19、I-20、和I-21中任一项所述的方法, 其中所述SHP2抑制剂是化合物C的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体、或异构体。

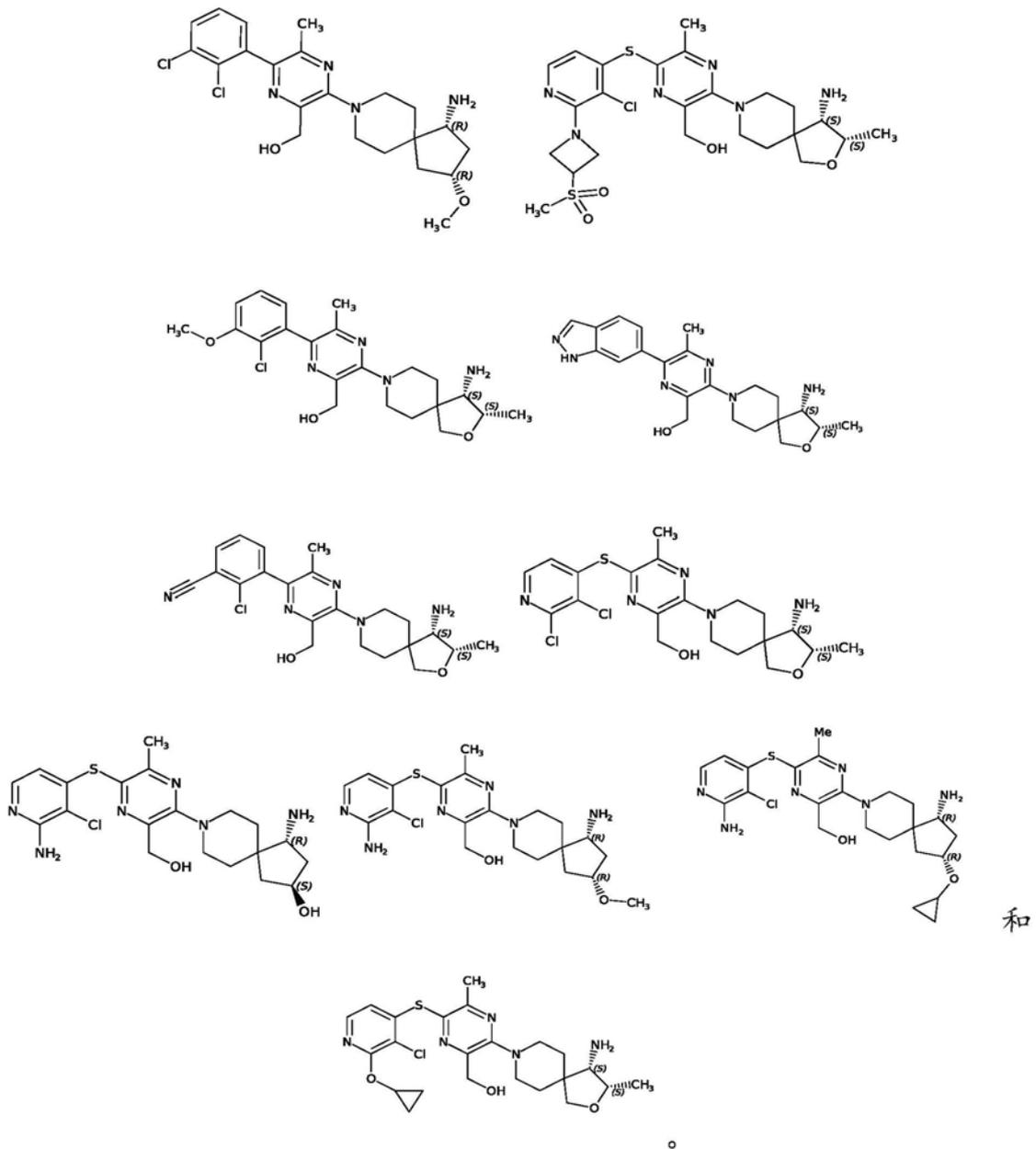
[0176] 实施方案I-23. 根据实施方案I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、I-18、I-19、I-20、和I-21中任一项所述的方法, 其中所述SHP2抑制剂选自由以下组成的SHP2抑制剂的组:





[0177] 实施方案I-23b. 根据实施方案I-1a、I-1b、I-1c、I-2、I-3、I-3a、I-3b、I-3c、I-4、I-4b、I-4c、I-5、I5-b、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、I-18、I-19、I-20、和I-21中任一项所述的方法, 其中所述SHP2抑制剂是选自由以下组成的SHP2抑制剂的组的化合物的药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体、或异构体:





实施例

[0178] 本公开文本通过以下实施例和合成实施例进一步阐明,所述实施例和合成实施例不应解释为将本公开文本限制在本文所述的具体程序的范围或精神内。应当理解,提供实施例是为了说明某些实施方案,并且因此不旨在限制本公开文本的范围。应当进一步理解,在不背离本公开文本的精神和/或所附权利要求书的范围的情况下,可能不得不诉诸本领域技术人员可能提出的多种其他实施方案、修改及其等同物。

实施例1

材料和方法

[0179] 除非另外说明,否则本文公开的实施例利用以下材料和方法。

[0180] 细胞培养。将所有的细胞系维持在37°C,5%CO₂下的加湿培养箱中。将患者来源的ROS1阳性肺腺癌系HCC78、CUT0-2、CUT0-23、和CUT0-33以及正常肺上皮系BEAS2-B均维持在补充有10%FBS和100ug/mL的青霉素/链霉素的RPMI-1640中。将HEK-293T细胞和NIH-3T3细

胞维持在补充有10%FBS和100ug/mL的青霉素/链霉素的高葡萄糖DMEM中。CUTO-2、CUTO-23、和CUTO-33细胞是来自Robert Doebele博士(科罗拉多大学(University of Colorado),美国科罗拉多州丹佛市)的慷慨的礼物。

[0181] 化合物。将克唑替尼(Selleck Chemicals,美国德克萨斯州休斯顿)和SHP2抑制剂RMC-4550(Revolution Medicines,美国加利福尼亚州红木城)、化合物C(Revolution Medicines,美国加利福尼亚州红木城)、和RMC-3943(Revolution Medicines,美国加利福尼亚州红木城)溶解于DMSO中。

[0182] 抗体。使用以下Cell Signaling Technology(美国马萨诸塞州丹佛斯)抗体:磷酸化ROS1(Y2274,#3078)、ROS1(#3287)、磷酸化ALK(Y1604,#3341)、ALK(#3633)、磷酸化STAT3(Y705,#9145)、STAT3(#9139)、磷酸化AKT(S473,#5012)、AKT(#2920)、磷酸化ERK(Y202/204,#4370)、ERK(#4694)、磷酸化MEK1/2(Ser 217/221,#9121)、MEK1(#2352)、抗兔IgG,HRP连接的抗体(#7074)、抗鼠IgG,HRP连接的抗体(#7076)。使用以下Sigma-Aldrich(美国密苏里州圣路易斯)抗体: β -肌动蛋白(#A2228)。使用以下Santa Cruz Biotechnology(美国加利福尼亚州圣克鲁斯)抗体:EEA1(sc-6415)。使用以下(英国剑桥)抗体:钙联蛋白-Alexa Fluor® 488(ab202574)、PTP1B(ab201974)。使用以下Life Technologies Thermo Fisher Scientific(美国马萨诸塞州沃尔特姆)抗体:Alexa Fluor® 488驴抗鼠(#21202)、Alexa Fluor® 499猴抗山羊(#11055)、Alexa Fluor® 594驴抗兔(#21207)。

[0183] DNA转染。使用TransIt®-LT1转染试剂(Mirus Bio LLC,美国威斯康星州麦迪逊)将293T细胞进行瞬时转染。

[0184] 免疫印迹。对于免疫印迹,将细胞用冰冷的PBS洗涤并且刮在冰冷的RIPA缓冲液[25mM Tris·HCl(pH 7.6)、150mM NaCl、1%NP-40、1%脱氧胆酸钠、0.1%SDS,补充有1X HALT蛋白酶抑制剂混合物和1X HALT磷酸酶抑制剂混合物(Thermo Fisher Scientific,马萨诸塞州沃尔瑟姆)]中。用超声和离心将裂解物澄清。使裂解物经受SDS/PAGE,然后用指示的抗体进行印迹。使用Amersham ECL Prime试剂(GE Healthcare Life Sciences)和在ImageQuant LAS 4000(GE Healthcare Life Science,美国伊利诺伊州芝加哥)上的化学发光来检测信号。在收集裂解物之前,将293T细胞进行血清饥饿(0%S)5小时,并且将ROS1 BEAS2-B细胞进行血清饥饿(0%S)24小时。

[0185] siRNA敲低。将细胞接种在6孔板中。第二天,将siRNA用DharmaFECT转染试剂(Thermo Fisher Scientific)在无血清培养基中重悬至5uM的终浓度,然后将其用移液器移到细胞上。55小时后收获裂解物。使用以下来自Sigma-Aldrich的ROS1 siRNA:Hs01_00183685(siROS1#1)和Hs01_00183690(siROS1#2)。非靶向对照siRNA购自Dharmacon(GE Life Sciences)。

[0186] 构建体。SDC4-ROS和CD74-ROS的慢病毒表达构建体是来自Christine Lovly博士(范德比尔特大学,美国田纳西州纳什维尔)的慷慨的礼物。SLC34A2-ROS的慢病毒表达构建体是来自Monika Davare博士(OHSU,美国奥勒冈州波特兰)的慷慨的礼物。在Addgene上购买MEK-DD(#15268)和CA-STAT3(#24983)的逆转录病毒表达构建体。

[0187] 病毒转导。在转染前一天,将293T病毒包装细胞铺板在10cm培养皿中。使用TransIt®-LT1转染试剂(Mirus Bio LLC,美国威斯康星州麦迪逊),将它们用慢病毒或逆

转录病毒表达构建体和适当的包装质粒进行转染。转染后48-72小时收集病毒上清液,并且将其用于在1X聚乙烯的存在下转导细胞系,持续24小时。感染后72小时,将培养基换为标准生长培养基加适当的可选择标记物(除NIH-3T3用2 μ g/mL嘌呤霉素进行选择外,所有细胞系均用1 μ g/mL嘌呤霉素)。将CA-STAT3感染的细胞在BD FACS Aria II (BD Biosciences,加利福尼亚州圣何塞)上针对GFP阳性进行分类。

[0188] 结晶紫测定。将细胞以10%汇合度接种在12孔板中并且在第二天用药物处理。使它们生长6-8天,然后用4%多聚甲醛固定并且用结晶紫染色。在ImageQuant LAS 4000 (GE Healthcare,美国伊利诺伊州芝加哥)上使用透光法拍摄染色细胞的照片。将结晶紫溶解于500 μ l 1%SDS中并且使用SpectraMax分光光度计 (Molecular Devices,美国加利福尼亚州森尼韦尔)基于470nm吸光度进行定量。通过相对于DMSO处理的对照进行归一化来确定相对细胞活力。所有结晶紫图像均是代表性的并且定量值来自n=3个实验。使用Prism 6 (Graphpad Software,美国加利福尼亚州拉霍拉)通过多重t检验分析确定统计学显著性。

[0189] 免疫荧光。将细胞接种于4孔LabTek® II Chamber Slides (Thermo Fisher Scientific)中。第二天,将细胞用4%多聚甲醛固定15分钟,洗涤,并且在封闭缓冲液(含1%BSA和0.3%Triton X-100的1X PBS)中孵育1小时。将封闭缓冲液吸出,并且在4°C下在黑暗中将细胞用一抗孵育过夜。第二天,将细胞洗涤,在室温下在黑暗中将细胞用二抗孵育1小时,洗涤,然后使用具有DAPI (Cell Signaling Technology,马萨诸塞州丹佛斯)的ProLong® Gold Antifade试剂进行封固(mount)。将载玻片使用具有CSU-W1旋转盘共聚焦的Nikon Ti显微镜(Nikon Imaging Center,UCSF)进行分析。

[0190] 异种移植。通过在8周龄NOD/SCID小鼠侧腹中注射在基质胶中的1x 10⁶个细胞(图5b)或5x 10⁵个细胞(图5c)来产生NIH-3T3异种移植物。一旦肿瘤达到150mm³的尺寸,就将小鼠随机分配到治疗组中(n=6个肿瘤/治疗组)。

实施例2

ROS1融合癌蛋白差异性地激活RAS/MAPK通路

[0191] 在1%-2%的肺腺癌中发现了涉及RTK ROS1的融合物。(Bergethon等人,2012; Takeuchi等人,2012) ROS1是最后剩余的孤儿受体酪氨酸激酶之一,并且关于所述蛋白质的野生型功能知之甚少。野生型ROS1含有基本的N末端细胞外结构域,所述结构域的结构表明细胞外基质蛋白可以用作配体。(Acquaviva等人,2009)在驱动癌症的ROS1基因融合物中不包括此细胞外结构域,这使得ROS1的跨膜和整个激酶结构域与多种N末端融合配偶体融合。(Davies and Doebele,2013;Takeuchi等人,2012)目前为止,在癌症中已经鉴定出针对ROS1激酶融合物的10种不同的N末端融合配偶体(图11)。(Forbes等人,2017)最常见的ROS1融合配偶体是CD74(发现于约50%的ROS1融合物中)。(Kohn等人,2015)其他最常观察到的ROS1融合配偶体包括SDC4、SLC34A2、LRIG3、EZR、和TPM3。(Davies和Doebele,2013; Govindan等人,2012;Seo等人,2012)所有的这些N末端配偶体缺乏明显统一的蛋白质结构域或功能,这增加了并非所有的这些融合蛋白均相同地促进致癌信号传导和癌症生长的可能性。尚不完全了解在ROS1癌蛋白融合物中的N末端配偶体是否调节每种激酶融合物的亚细胞定位和致癌特性或对TKI治疗有反应。

[0192] 我们测试了不同的ROS1癌蛋白融合物接合不同的下游信号传导通路并且展现出不同的致癌特性的假设,并且研究了特定的N末端融合配偶体在通过差异性亚细胞定位调

节此类差异性表型中的机制作用。

[0193] 为了研究差异性ROS1癌蛋白融合物的潜在差异性功能特性,首先我们工程化改造了遗传控制的等基因系统来表达患者肿瘤中存在的一些最常见的ROS1融合癌蛋白形式,包括CD74-ROS1、SDC4-ROS1、和SLC34A2-ROS1(图1A)。(Forbes等人,2017)使用已经建立的预测计算分析,我们确定了所有这些融合物被拓扑预测为导致面向细胞质的激酶结构域(图1B)。(Dobson等人,2015a;2015b)如通过ROS1磷酸化所测量的,所有三种ROS1融合物均证明了激酶的组成型激活(图1C)。尽管我们测试的每种ROS1融合物在同等程度上激活了JAK/STAT信号传导通路(通过STAT3磷酸化测量),但是ROS1融合物激活RAS/MAPK通路(通过ERK磷酸化测量)的能力在所测试的不同的ROS1融合蛋白中显著不同(图1C)。SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1融合物均激活MAPK通路。相比之下,CD74-ROS1融合物基本上不诱导RAS/MAPK通路信号传导(图1C)。为了确认在患者来源的NSCLC模型中是否概括了不同的ROS1融合物对MAPK通路的这种差异性激活,我们在ROS1融合物阳性患者来源的NSCLC细胞系中进行了短期siRNA介导的ROS1敲低,所述NSCLC细胞系表达在我们的等基因系统中研究的相同的融合物。我们观察到SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1(而不是CD74-ROS1)融合蛋白的敲低导致MAPK通路的抑制(图1D-1G),从而印证了我们在等基因系统中的观察结果。

实施例3

RAS/MAPK通路信号传导对于表达特异性激活RAS/MAPK信号传导的ROS1融合癌蛋白的细胞的存活是必要和充分的

[0194] 基于这些发现,我们假设MAPK通路可能在控制ROS1融合癌蛋白下游的细胞存活中起更重要的作用,我们发现与那些能力较弱的相比,所述ROS1融合癌蛋白可以更好地接合此通路。确实,我们发现通过表达组成型活性突变形式的MEK (MEK-DD) 而对MAPK通路的超激活足以拯救表达SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1融合物(其激活MAPK)而非CD74-ROS1融合物(其不激活MAPK)的细胞(图2A-C,图3)免受ROS1抑制剂(克唑替尼)敏感性的影响(Hrustanovic等人,2015)。相比之下,在所有测试的ROS1融合癌蛋白中,通过表达组成型活性突变形式的STAT3 (CA-STAT3) 而对JAK/STAT信号传导的超激活不能拯救细胞免受克唑替尼敏感性的影响,这表明在这些系统中JAK/STAT信号传导在调节细胞存活中的作用不太重要(图4)(Hrustanovic等人,2015)。

实施例4

SHP2抑制有效杀死含有MAPK依赖性ROS-1融合物的癌细胞

[0195] 将致癌RTK激活与下游RAS/MAPK信号传导联系起来的新兴机制涉及非受体蛋白酪氨酸磷酸酶SHP2,所述SHP2由PTPN11基因编码并且对于增强RAS-GTP水平和RAF-MEK-ERK激活至关重要。(Chen等人,2016) SHP2还可以激活JAK-STAT和/或磷酸肌醇3-激酶-AKT通路。SHP2有助于多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持和迁移。

[0196] 因此,我们假设SHP2促进在NSCLC ROS1融合癌蛋白下游的MAPK通路激活。确实,用变构SHP2抑制剂RMC-4550的SHP2抑制在患者来源的其中MAPK通路在ROS1融合物的下游运行的NSCLC细胞系(HCC78,CUT0-2)中有效,但是在其中MAPK通路在ROS1融合物不关联的细胞(CUT0-23,CUT0-33)中无效(图2D-2E,图5)。我们收集的数据显示,在具有SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1融合物的细胞中,而不是在具有CD74-ROS1融合物的那些细胞中,MAPK通路激活对于细胞存活是必要并且充分的。

实施例5

ROS1癌蛋白融合物的差异性亚细胞定位调节差异性信号传导通路激活。

[0197] 我们检查了几种可能的机制,所述机制可能是在不同的ROS1融合癌蛋白的下游运行的差异性信号传导通路激活的基础。一种可能的机制是,存在于不同的融合物基因中的不同的外显子断点(例如,与N末端配偶体融合的ROS1外显子32与外显子34)可能有助于差异性通路接合。然而,我们发现,无论外显子断点是在ROS1外显子32中还是在34中,在特定ROS1融合物的下游观察到的差异性通路激活均相似(图6)。此外,我们注意到基于DNA序列分析,整个ROS1激酶结构域被保留并且在不同的融合物形式之间是相同的。我们进一步发现,在不同的融合癌蛋白之间蛋白质表达水平没有显著差异,这可以容易地解释差异性通路接合(图1C)。总之,这些数据表明N末端融合配偶体在驱动差异性信号通路激活中的潜在作用。

[0198] 使用免疫荧光和共聚焦显微术分析,在我们工程化改造为表达SDC4-ROS1、SLC34A2-ROS1和CD74-ROS1融合蛋白的等基因BEAS2-B正常支气管上皮细胞系(ROS1 B2B)中以及在可用的ROS1融合物患者来源的细胞系中(图7、图8),我们均检查了这些融合物的亚细胞定位。我们发现不同的ROS融合物具有不同的亚细胞分布。在点状结构中发现了SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1(其激活MAPK通路),所述点状结构与建立的内体标记物EEA-1共定位(Mu等人,1995)。相比之下,基本上不激活RAS/MAPK信号传导的CD74-ROS1定位于显示核周增强的不同模式中,并且与钙联蛋白和PTP1B(建立的ER的标记物)共定位。(Ahluwalia等人,1992)。这些数据表明,差异性亚细胞区室定位与在含有不同的N末端融合配偶体的不同的ROS1癌蛋白融合物下游的差异性MAPK通路激活相关。

实施例6

CD74-ROS1到内体的重新定位诱导RAS/MAPK通路激活

[0199] 接下来,我们直接测试亚细胞定位是否是通路激活所需要的。野生型CD74编码不变链,所述不变链是II型跨膜受体,所述II型跨膜受体参与MHC分子通过ER向内吞溶酶体的运输。CD74含有15个氨基酸的N末端细胞质延伸部分,所述延伸部分将CD74锚定到ER。(Khalil等人,2005; Schröder, 2016)我们创建了FYVE锌指结构域标记的CD74-ROS构建体以将融合蛋白重新定位到内体。(Hayakawa等人,2004)在表达此构建体的BEAS2-B细胞中的ROS1的免疫荧光分析显示出FYVE-CD74-ROS1蛋白从ER到点状结构的重新定位,在所述点状结构处其部分地与内体标记物EEA-1共定位,这使得联想到SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1亚细胞定位(图9A)。此外,与CD74-ROS1相反,FYVE-CD74-ROS1蛋白的表达诱导MAPK通路激活,这表明ROS1融合癌蛋白的特异性亚细胞定位在介导RAS/MAPK通路信号传导中至关重要(图9B)。未观察到STAT3磷酸化的差异,这表明在经由差异性亚细胞区室调节而调节的信号传导表型中的通路特异性(图9B)。因此,在不同的ROS1融合物之间观察到的差异性MAPK通路激活是通过融合物特异性和不同的亚细胞区室定位控制的,所述融合物特异性和不同的亚细胞区室定位是由N末端融合配偶体赋予的。

实施例7

激活RAS/MAPK通路的ROS1融合物在体内形成更具侵袭性的肿瘤

[0200] 接下来,我们研究这些ROS1融合物激活RAS/MAPK通路的差异性能力的潜在致癌显著性。尽管进行了多次尝试,但是目前可用的有限数量的ROS1融合物阳性患者来源的系均

未成功生长,因为在免疫受损小鼠和患者来源的异种移植物(PDX)模型中的肿瘤异种移植物目前不可用。因此,为了检查体内肿瘤生长,我们产生了遗传控制的等基因系统,在所述系统中NIH-3T3细胞被工程化改造为表达SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1(其激活MAPK信号传导)和CD74-ROS1(其不激活MAPK信号传导)融合物(图10A)。在免疫受损小鼠中进行标准的肿瘤异种移植物研究,以评估体内差异性致癌特性。如所预期,表达所有三种ROS1融合物的NIH-3T3细胞在小鼠中形成了肿瘤,而表达空载体的对照NIH-3T3细胞则没有(图10B并且数据未示出)。有趣的是,与CD74-ROS1融合物驱动的肿瘤相比,如通过体内生长速率评估,表达SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1融合物的细胞形成了更具有侵袭性的肿瘤(图10B)。此外,我们产生了表达内体靶向FYVE-CD74-ROS1融合蛋白(其能够激活MAPK通路)的NIH-3T3细胞,并且将这些细胞的体内生长速率与表达野生型CD74-ROS1(其未展现出基本的MAPK通路激活)的NIH-3T3细胞进行比较(图10C)。有趣的是,我们发现FYVE-CD74-ROS1肿瘤比野生型CD74-ROS1显著更快的速率生长(图10D)。这些数据表明,与表达不激活MAPK并且定位于ER的ROS1融合癌蛋白的肿瘤相比,由于重新定位到内体从而可以激活MAPK通路的ROS1融合癌蛋白的表达导致肿瘤更具侵袭性。

结论

[0201] 我们的发现提供了这样的证据,所述证据首次证明了涉及相同RTK配偶体的基因重排中存在的特定的N末端融合配偶体可以通过导致可替代的亚细胞区室定位来直接控制差异性信号传导通路接合。这些发现对于癌症生长的分子和细胞生物学基础的理解具有重要意义,并且在癌蛋白RTK的差异性亚细胞定位与其致癌机制和特性之间建立了联系。此类研究提供了基本的洞悉,并且可能对于设计新型诊断和治疗策略以改善临床结局可能至关重要。

[0202] 基因组学的进步已导致对肿瘤(包括NSCLC)更精确的遗传分类,并且通过基因型导向的靶向疗法改善了临床结局。一个突出的例子是在用ROS1抑制剂(诸如克唑替尼)治疗的具有ROS1融合物阳性NSCLC的患者中观察到19个月无进展存活期。(Shaw和Solomon, 2015)在当前的全球临床实践中,癌症中ROS1融合物的诊断最常经由分离FISH(荧光原位杂交)测定来进行。因此,未鉴定特定的N末端融合配偶体。我们的研究表明,尽管所检查的所有ROS融合物均以相似的程度激活JAK/STAT通路,但是它们激活MAPK通路的能力各不相同。SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1融合物激活MAPK通路,而CD74-ROS1不激活MAPK通路。我们发现,对于ROS1,这种差异性MAPK通路激活是由于不同的ROS1融合物的差异性亚细胞区室定位。

[0203] 在我们的研究中利用的患者来源的CD74-ROS1 cDNA含有靶向ER的基序,所述基序将ROS1融合物锚定到ER上,并且限制其激活MAPK的能力。有趣的是,野生型CD74的较短同种型缺乏这种N末端靶向ER的基序,这为一些CD74-ROS1肿瘤可能表达这种较短同种型并且可能能够接合MAPK提供了可能性。(Schröder, 2016)在我们的研究中,单独融合蛋白的激活MAPK通路的能力与肿瘤侵袭性相关,这表明仅以二元方式鉴定融合癌蛋白的存在或不存在的当前诊断可能是不充分的。更精确地鉴定融合配偶体(例如,经由下一代DNA或RNA测序)对于针对治疗(单药或组合疗法)将患者更好地分层可能至关重要。尽管许多ROS1融合物阳性肿瘤最初对克唑替尼有反应,但是几乎所有的肿瘤均对疗法产生了耐药性。我们发现MAPK通路激活对于表达SDC4-ROS1和SLC34A2-ROS1的细胞的存活是必要并且充分的,这表明MAPK通路的重新激活可能是对克唑替尼单药疗法耐药的机制。与这一观点一致,在这些

ROS1融合物驱动癌症的背景下,关于RAS激活突变或对克唑替尼的上调驱动耐药性的报道有限。(Cargnelutti等人,2015;Zhu等人,2017)。

实施例8

SHP2抑制对ERK磷酸化和另外的致癌酪氨酸激酶融合物细胞系的增殖的影响

[0204] 为了将以上结果扩展到其他酪氨酸激酶融合物,我们测试了用RMC-4550抑制SHP2是否能够在NCI-H3122和LC-2/AD肺腺癌细胞(分别含有EML4-ALK和CCDC6-RET融合物并且先前已经显示激活MAPK信号传导)中抑制ERK磷酸化和体外增殖。如以下实施例8方法部分所述进行实验。

[0205] 如图12和图13所示,用RMC-4550处理NCI-H3122细胞分别产生对ERK磷酸化(139nM的EC₅₀)和细胞增殖(837nM的EC₅₀)的剂量依赖性抑制。类似地,如图14所示,对LC-2/AD细胞的RMC-4550处理导致对ERK磷酸化的剂量依赖性抑制(17nM的EC₅₀),这些结果证实了以上结果,即激活MAPK信号传导的酪氨酸激酶融合物易感于SHP2抑制。

[0206] 因此,本文呈现的数据支持将精确诊断步骤实施于由酪氨酸激酶融合物驱动的癌症的治疗,由此,应将具有激活MAPK通路的酪氨酸激酶融合物的患者分层为接受SHP2抑制剂的治疗组(单独的或与一种或多种其他治疗剂(例如,MEK抑制剂)组合的),并且由此,应将具有不激活MAPK通路的酪氨酸激酶融合物的患者用可替代疗法治疗。

实施例8方法:

[0207] EML4-ALK融合物系-磷酸化ERK (pERK) (图12数据)

[0208] 将NCI-H3122细胞以在完全培养基中30000个细胞/孔的密度接种于96孔格式板中,并且在5%CO₂中在37°C下孵育过夜。在接种后大约18小时,在5%CO₂中在37°C下,将细胞用范围为从10uM至约170pM的浓度的RMC-4550或0.1%DMSO(作为媒介物对照)处理60分钟。制备细胞裂解物并且使用AlphaLISA® SureFire® Ultra HV pERK测定试剂盒(Perkin Elmer)测定pERK水平。

[0209] EML4-ALK融合物系-细胞增殖(图13数据)

[0210] 将NCI-H3122细胞以2500或5000个细胞/孔的密度接种于96孔格式超低粘附板中,在300x g下离心10分钟,并且在5%CO₂中在37°C下在完全培养基中孵育72小时以诱导球状体形成。在5%CO₂中在37°C下,将细胞用范围为从10uM至约170pM的浓度的RMC-4550或0.1%DMSO(作为媒介物对照)处理5天。使用3D CellTiter-Glo® (CTG) 试剂盒(Promega)测定细胞活力。

[0211] CCDC6-RET融合物系-磷酸化ERK (pERK) (图14数据)

[0212] 将LC-2/AD肺腺癌细胞以在完全培养基中20000、30000、或40000个细胞/孔的密度接种于96孔格式板中,并且在5%CO₂中在37°C下孵育过夜。在接种后大约18小时,在5%CO₂中在37°C下,将细胞用范围为从10uM至约170pM的浓度的RMC-4550或0.1%DMSO(作为媒介物对照)处理60分钟。制备细胞裂解物并且使用AlphaLISA® SureFire® Ultra HV pERK测定试剂盒(Perkin Elmer)测定pERK水平。

实施例9

SHP2变构抑制测定

[0213] 目的:为了证明RMC-3943、RMC-4550、和化合物C对SHP2活性的抑制。

[0214] 不希望受理论束缚, SHP通过双酪氨酸磷酸化肽与其Src同源性2 (SH2) 结构域的结合而实现变构激活。后者的激活步骤导致SHP2的自身抑制界面的释放, 这又使SHP2蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP) 具有活性并且可用于底物识别和反应催化。以快速荧光测定形式, 使用替代底物DiFMUP监测SHP2的催化活性。

[0215] 磷酸酶反应是在室温下在96孔黑色聚苯乙烯板 (平底, 非结合表面) (Corning, 目录号3650) 中使用100 μ L的最终反应体积和以下测定缓冲液条件来进行的: 50mM HEPES (pH 7.2)、100mM NaCl、0.5mM EDTA、0.05%P-20、1mM DTT。

[0216] 使用测定监测RMC-3943、RMC-4550、和化合物C对SHP2的抑制, 在所述测定中, 将0.2nM的SHP2与0.5 μ M的激活肽1 (序列: H₂N-LN (pY) IDLDLV (dPEG8) LST (pY) ASINFQK-酰胺) (SEQ ID NO:1) 或激活肽2 (序列: H₂N-LN (pY) AQLWHA (dPEG8) LTI (pY) ATIRRF-酰胺) (SEQ ID NO:2) 一起孵育。在25 $^{\circ}$ C下孵育30-60分钟后, 将替代底物DiFMUP (Invitrogen, 目录号D6567) 添加至反应中, 并且使用酶标仪 (Envision, Perkin-Elmer或Spectramax M5, Molecular Devices) 依据动力学读数来确定活性。激发波长和发射波长分别为340nm和450nm。初始速率由数据的线性拟合来确定, 并且抑制剂剂量反应曲线是使用归一化的IC₅₀回归曲线拟合与基于对照的归一化来分析。

[0217] 使用以上方案, RMC-3943、RMC-4550、和化合物C对SHP2的抑制示出于表2中。

[0218] 表2: RMC-3943、RMC-4550、和化合物C对SHP2的抑制

化合物	SHP2 IC ₅₀ , nM
RMC-3943	2.19
RMC-4550	1.55
化合物C	1.29

参考文献

Acquaviva, J., Wong, R., Charest, A., 2009. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase ROS in development and cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 1795, 37-52. doi:10.1016/j.bbcan.2008.07.006

Ahluwalia, N., Bergeron, J. J., Wada, I., Degen, E., Williams, D. B., 1992. The p88 molecular chaperone is identical to the endoplasmic reticulum membrane protein, calnexin. *J. Biol. Chem.* 267, 10914-10918.

Bergethon, K., Shaw, A. T., Ou, S.-H. I., Katayama, R., Lovly, C. M., McDonald, N. T., Massion, P. P., Siwak-Tapp, C., Gonzalez, A., Fang, R., Mark, E. J., Batten, J. M., Chen, H., Wilner, K. D., Kwak, E. L., Clark, J. W., Carbone, D. P., Ji, H., Engelman, J. A., Mino-Kenudson, M., Pao, W., Iafrate, A. J., 2012. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J. Clin. Oncol.* 30, 863-870. doi:10.1200/JCO.2011.35.6345

Cargnelutti, M., Corso, S., Pergolizzi, M., Mévellec, L., Aisner, D. L., Dziadziuszko, R., Varella-Garcia, M., Comoglio, P. M., Doebele, R. C., Vialard, J., Giordano, S., 2015. Activation of RAS family members confers resistance to ROS1 targeting drugs. *Oncotarget* 6, 5182-5194. doi:10.18632/oncotarget.3311

Charest, A., Wilker, E. W., McLaughlin, M. E., Lane, K., Gowda, R., Coven, S.,

McMahon,K.,Kovach,S.,Feng,Y.,Yaffe,M.B.,Jacks,T.,Housman,D.,2006.ROS fusion tyrosine kinase activates a SH2 domain-containing phosphatase-2/phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin signaling axis to form glioblastoma in mice.Cancer Res.66,7473-7481.doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-1193

Charest,Alan,Kheifets,V.,Park,J.,Lane,K.,McMahon,K.,Nutt,C.L.,Housman,D.,2003.Oncogenic targeting of an activated tyrosine kinase to the Golgi apparatus in a glioblastoma.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.100,916-921.doi:10.1073/pnas.242741799

Chen,Y.-N.P.,LaMarche,M.J.,Chan,H.M.,Fekkes,P.,Garcia-Fortanet,J.,Acker,M.G.,Antonakos,B.,Chen,C.H.-T.,Chen,Z.,Cooke,V.G.,Dobson,J.R.,Deng,Z.,Fei,F.,Firestone,B.,Fodor,M.,Fridrich,C.,Gao,H.,Grunenfelder,D.,Hao,H.-X.,Jacob,J.,Ho,S.,Hsiao,K.,Kang,Z.B.,Karki,R.,Kato,M.,Larrow,J.,La Bonte,L.R.,Lenoir,F.,Liu,G.,Liu,S.,Majumdar,D.,Meyer,M.J.,Palermo,M.,Perez,L.,Pu,M.,Price,E.,Quinn,C.,Shakya,S.,Shultz,M.D.,Slisz,J.,Venkatesan,K.,Wang,P.,Warmuth,M.,Williams,S.,Yang,G.,Yuan,J.,Zhang,J.-H.,Zhu,P.,Ramsey,T.,Keen,N.J.,Sellers,W.R.,Stams,T.,Fortin,P.D.,2016.Allosteric inhibition of SHP2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases.Nature 535,148-152.doi:10.1038/nature18621

Davies,K.D.,Doebele,R.C.,2013.Molecular pathways:ROS1 fusion proteins in cancer.Clin.Cancer Res.19,4040-4045.doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2851

Dobson,L.,Reményi,I.,Tusnády,G.E.,2015a.CCTOP:a Consensus Constrained TOPology prediction web server.Nucleic Acids Res.43,W408-12.doi:10.1093/nar/gkv451

Dobson,L.,Reményi,I.,Tusnády,G.E.,2015b.The human transmembrane proteome.Biol.Direct 10,31.doi:10.1186/s13062-015-0061-x

Doebele,R.C.,Pilling,A.B.,Aisner,D.L.,Kutateladze,T.G.,Le,A.T.,Weickhardt,A.J.,Kondo,K.L.,Linderman,D.J.,Heasley,L.E.,Franklin,W.A.,Varella-Garcia,M.,Camidge,D.R.,2012.Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer.Clin.Cancer Res.18,1472-1482.doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2906

Engelman,J.A.,Zejnullahu,K.,Mitsudomi,T.,Song,Y.,Hyland,C.,Park,J.O.,Lindeman,N.,Gale,C.-M.,Zhao,X.,Christensen,J.,Kosaka,T.,Holmes,A.J.,Rogers,A.M.,Cappuzzo,F.,Mok,T.,Lee,C.,Johnson,B.E.,Cantley,L.C.,**Jänne**,P.A.,2007.MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling.Science 316,1039-1043.doi:10.1126/science.1141478

Forbes,S.A.,Beare,D.,Boutselakis,H.,Bamford,S.,Bindal,N.,Tate,J.,Cole,C.G.,Ward,S.,Dawson,E.,Ponting,L.,Stefancsik,R.,Harsha,B.,Kok,C.Y.,Jia,M.,Jubb,H.,Sondka,Z.,Thompson,S.,De,T.,Campbell,P.J.,2017.COSMIC:somatic

cancer genetics at high-resolution. *Nucleic Acids Res.* 45, D777-D783. doi:10.1093/nar/gkw1121

Govindan, R., Ding, L., Griffith, M., Subramanian, J., Dees, N.D., Kanchi, K.L., Maher, C.A., Fulton, R., Fulton, L., Wallis, J., Chen, K., Walker, J., McDonald, S., Bose, R., Orntz, D., Xiong, D., You, M., Dooling, D.J., Watson, M., Mardis, E.R., Wilson, R.K., 2012. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell* 150, 1121-1134. doi:10.1016/j.cell.2012.08.024

Hayakawa, A., Hayes, S.J., Lawe, D.C., Sudharshan, E., Tuft, R., Fogarty, K., Lambricht, D., Corvera, S., 2004. Structural basis for endosomal targeting by FYVE domains. *J. Biol. Chem.* 279, 5958-5966. doi:10.1074/jbc.M310503200

Hrustanovic, G., Olivass, V., Pazarentzos, E., Tulpule, A., Asthana, S., Blakely, C.M., Okimoto, R.A., Lin, L., Neel, D.S., Sabnis, A., Flanagan, J., Chan, E., Varella-Garcia, M., Aisner, D.L., Vaishnavi, A., Ou, S.-H.I., Collisson, E.A., Ichihara, E., Mack, P.C., Lovly, C.M., Karachaliou, N., Rosell, R., Riess, J.W., Doebele, R.C., Bivona, T.G., 2015. RAS-MAPK dependence underlies a rational polytherapy strategy in EML4-ALK-positive lung cancer. *Nat. Med.* 21, 1038-1047. doi:10.1038/nm.3930

Khalil, H., Brunet, A., Thibodeau, J., 2005. A three-amino-acid-long HLA-DRbeta cytoplasmic tail is sufficient to overcome ER retention of invariant-chain p35. *J. Cell. Sci.* 118, 4679-4687. doi:10.1242/jcs.02592

Kobayashi, S., Boggon, T.J., Dayaram, T., Jänne, P.A., Kocher, O., Meyerson, M., Johnson, B.E., Eck, M.J., Tenen, D.G., Halmos, B., 2005. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 352, 786-792. doi:10.1056/NEJMoa044238

Kohno, T., Nakaoku, T., Tsuta, K., Tsuchihara, K., Matsumoto, S., Yoh, K., Goto, K., 2015. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 4, 156-164. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.11.11

Li, C., Sun, Y., Fang, R., Han, X., Luo, X., Wang, R., Pan, Y., Hu, H., Zhang, Y., Pao, W., Shen, L., Ji, H., Chen, H., 2012. Lung adenocarcinomas with HER2-activating mutations are associated with distinct clinical features and HER2/EGFR copy number gains. *J Thorac Oncol* 7, 85-89. doi:10.1097/JTO.0b013e318234f0a2

Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R.A., Brannigan, B.W., Harris, P.L., Haserlat, S.M., Supko, J.G., Haluska, F.G., Louis, D.N., Christiani, D.C., Settleman, J., Haber, D.A., 2004. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 350, 2129-2139. doi:10.1056/NEJMoa040938

Medves, S., Demoulin, J.-B., 2012. Tyrosine kinase gene fusions in cancer: translating mechanisms into targeted therapies. *J. Cell. Mol. Med.* 16, 237-248. doi:10.1111/j.1582-4934.2011.01415.x

Mu, F.T., Callaghan, J.M., Steele-Mortimer, O., Stenmark, H., Parton, R.G., Campbell, P.L., McCluskey, J., Yeo, J.P., Tock, E.P., Toh, B.H., 1995. EEA1, an early endosome-associated protein. EEA1 is a conserved alpha-helical peripheral membrane protein flanked by cysteine "fingers" and contains a calmodulin-binding IQ motif. *J. Biol. Chem.* 270, 13503-13511.

Nichols, R.J., Haderk, F., Stahlhut, C., Schulze, C.J., Hemmati, G., Wildes, D., Tzitzilonis, C., Mordec, K., Marquez, A., Romero, J., Hsieh, D., Kiss, G., Koltun, E.S., Gill, A.L., Singh, M., Goldsmith, M.A., Smith, J.A.M., Bivona, T.G., 2017. Efficacy of SHP2 phosphatase inhibition in cancers with nucleotide-cycling oncogenic RAS, RAS-GTP dependent oncogenic BRAF and NF1 loss. doi:10.1101/188730

Ou, S.-H.I., Ahn, J.S., De Petris, L., Govindan, R., Yang, J.C.-H., Hughes, B., Léna, H., Moro-Sibilot, D., Bearz, A., Ramirez, S.V., Mekhail, T., Spira, A., Bordogna, W., Balas, B., Morcos, P.N., Monnet, A., Zeaiter, A., Kim, D.-W., 2016. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J. Clin. Oncol.* 34, 661-668. doi:10.1200/jco.2015.63.9443

Paez, J.G., **Jänne**, P.A., Lee, J.C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, F.J., Lindeman, N., Boggon, T.J., Naoki, K., Sasaki, H., Fujii, Y., Eck, M.J., Sellers, W.R., Johnson, B.E., Meyerson, M., 2004. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304, 1497-1500. doi:10.1126/science.1099314

Pao, W., Hutchinson, K.E., 2012. Chipping away at the lung cancer genome. *Nat. Med.* 18, 349-351. doi:10.1038/nm.2697

Pao, W., Miller, V.A., Politi, K.A., Riely, G.J., Somwar, R., Zakowski, M.F., Kris, M.G., Varmus, H., 2005. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* 2, e73. doi:10.1371/journal.pmed.0020073

Rikova, K., Guo, A., Zeng, Q., Possemato, A., Yu, J., Haack, H., Nardone, J., Lee, K., Reeves, C., Li, Y., Hu, Y., Tan, Z., Stokes, M., Sullivan, L., Mitchell, J., Wetzel, R., Macneill, J., Ren, J.M., Yuan, J., Bakalarski, C.E., Villen, J., Kornhauser, J.M., Smith, B., Li, D., Zhou, X., Gygi, S.P., Gu, T.-L., Polakiewicz, R.D., Rush, J., Comb, M.J., 2007. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 131, 1190-1203. doi:10.1016/j.cell.2007.11.025

Rotow, J., Bivona, T.G., 2017. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat. Rev. Cancer* 17, 637-658. doi:10.1038/nrc.2017.84

Schröder, B., 2016. The multifaceted roles of the invariant chain CD74-- More than just a chaperone. *Biochim. Biophys. Acta* 1863, 1269-1281. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.03.026

Seo, J.-S., Ju, Y.S., Lee, W.-C., Shin, J.-Y., Lee, J.K., Bleazard, T., Lee, J., Jung, Y.J., Kim, J.-O., Shin, J.-Y., Yu, S.-B., Kim, J., Lee, E.-R., Kang, C.-H., Park, I.-

K., Rhee, H., Lee, S.-H., Kim, J.-I., Kang, J.-H., Kim, Y.T., 2012. The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma. *Genome Res.* 22, 2109-2119. doi:10.1101/gr.145144.112

Shaw, A.T., Kim, D.-W., Mehra, R., Tan, D.S.W., Felip, E., Chow, L.Q.M., Camidge, D.R., Vansteenkiste, J., Sharma, S., De Pas, T., Riely, G.J., Solomon, B.J., Wolf, J., Thomas, M., Schuler, M., Liu, G., Santoro, A., Lau, Y.Y., Goldwasser, M., Boral, A.L., Engelman, J.A., 2014. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 370, 1189-1197. doi:10.1056/NEJMoa1311107

Shaw, A.T., Solomon, B.J., 2015. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 683-684. doi:10.1056/NEJMc1415359

Stephens, P., Hunter, C., Bignell, G., Edkins, S., Davies, H., Teague, J., Stevens, C., O'Meara, S., Smith, R., Parker, A., Barthorpe, A., Blow, M., Brackenbury, L., Butler, A., Clarke, O., Cole, J., Dicks, E., Dike, A., Drozd, A., Edwards, K., Forbes, S., Foster, R., Gray, K., Greenman, C., Halliday, K., Hills, K., Kosmidou, V., Lugg, R., Menzies, A., Perry, J., Petty, R., Raine, K., Ratford, L., Shepherd, R., Small, A., Stephens, Y., Tofts, C., Varian, J., West, S., Widaa, S., Yates, A., Brasseur, F., Cooper, C.S., Flanagan, A.M., Knowles, M., Leung, S.Y., Louis, D.N., Looijenga, L.H.J., Malkowicz, B., Pierotti, M.A., Teh, B., Chenevix-Trench, G., Weber, B.L., Yuen, S.T., Harris, G., Goldstraw, P., Nicholson, A.G., Futreal, P.A., Wooster, R., Stratton, M.R., 2004. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature* 431, 525-526. doi:10.1038/431525b

Takeuchi, K., Choi, Y.L., Togashi, Y., Soda, M., Hatano, S., Inamura, K., Takada, S., Ueno, T., Yamashita, Y., Satoh, Y., Okumura, S., Nakagawa, K., Ishikawa, Y., Mano, H., 2009. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokine identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 15, 3143-3149. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-3248

Takeuchi, K., Soda, M., Togashi, Y., Suzuki, R., Sakata, S., Hatano, S., Asaka, R., Hamanaka, W., Ninomiya, H., Uehara, H., Lim Choi, Y., Satoh, Y., Okumura, S., Nakagawa, K., Mano, H., Ishikawa, Y., 2012. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat. Med.* 18, 378-381. doi:10.1038/nm.2658

Vaishnavi, A., Capelletti, M., Le, A.T., Kako, S., Butaney, M., Ercan, D., Mahale, S., Davies, K.D., Aisner, D.L., Pilling, A.B., Berge, E.M., Kim, J., Sasaki, H., Park, S., Kryukov, G., Garraway, L.A., Hammerman, P.S., Haas, J., Andrews, S.W., Lipson, D., Stephens, P.J., Miller, V.A., Varella-Garcia, M., **Jänne**, P.A., Doebele, R.C., 2013. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat. Med.* 19, 1469-1472. doi:10.1038/nm.3352

Yun, C.-H., Mengwasser, K.E., Toms, A.V., Woo, M.S., Greulich, H., Wong, K.-K., Meyerson, M., Eck, M.J., 2008. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105,

2070-2075.doi:10.1073/pnas.0709662105

Zhu,Y.-C.,Lin,X.-P.,Li,X.-F.,Wu,L.-X.,Chen,H.-F.,Wang,W.-X.,Xu,C.-W.,Shen,J.-F.,Wei,J.-G.,Du,K.-Q.,2017.Concurrent ROS1 gene rearrangement and KRAS mutation in lung adenocarcinoma:A case report and literature review.Thorac Cancer 30,863.doi:10.1111/1759-7714.12518

等效形式

[0219] 虽然已经结合上述具体实施方案描述了本发明,但是其许多替换、修改和其他变型对本领域普通技术人员将是清楚的。所有此类替换、修改和变型旨在落在本发明的精神和范围内。将在本说明书中引用的和/或在申请数据表中列举的所有美国专利申请公开案、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公开案通过引用以其整体并入本文。如果必要的话,可以修改实施方案的方面,以采用不同专利、申请和公开案的概念以提供又另外的实施方案。根据上文详细说明,可以对实施方案作出这些和其他改变。总体上,在以下权利要求书中,所使用的术语不应解读为将权利要求书限制为说明书和权利要求书中公开的具体实施方案,而应解读为包括所有可能的实施方案连同这些权利要求所享有的等效权利的全部范围。因此,权利要求书不受本公开文本的限制。

FIG. 1A

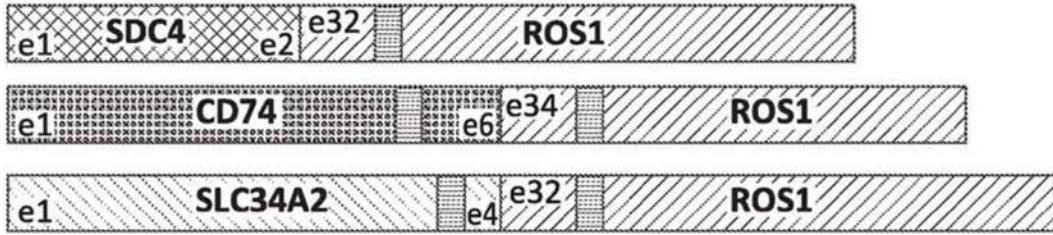


FIG. 1B

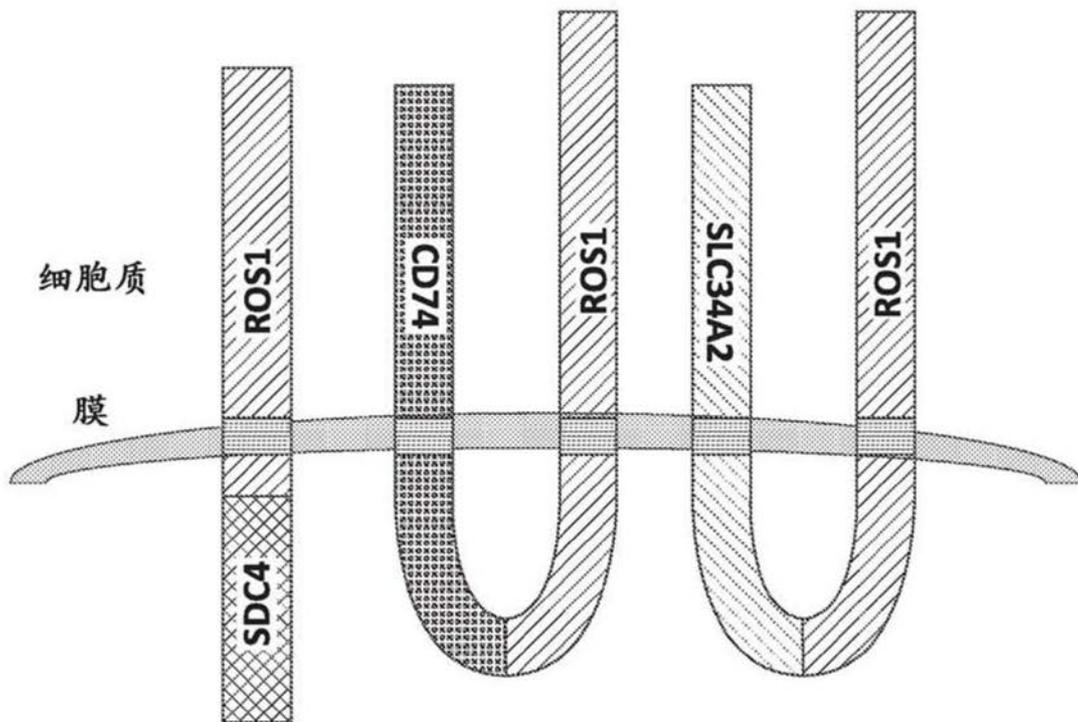


图1

FIG. 1C

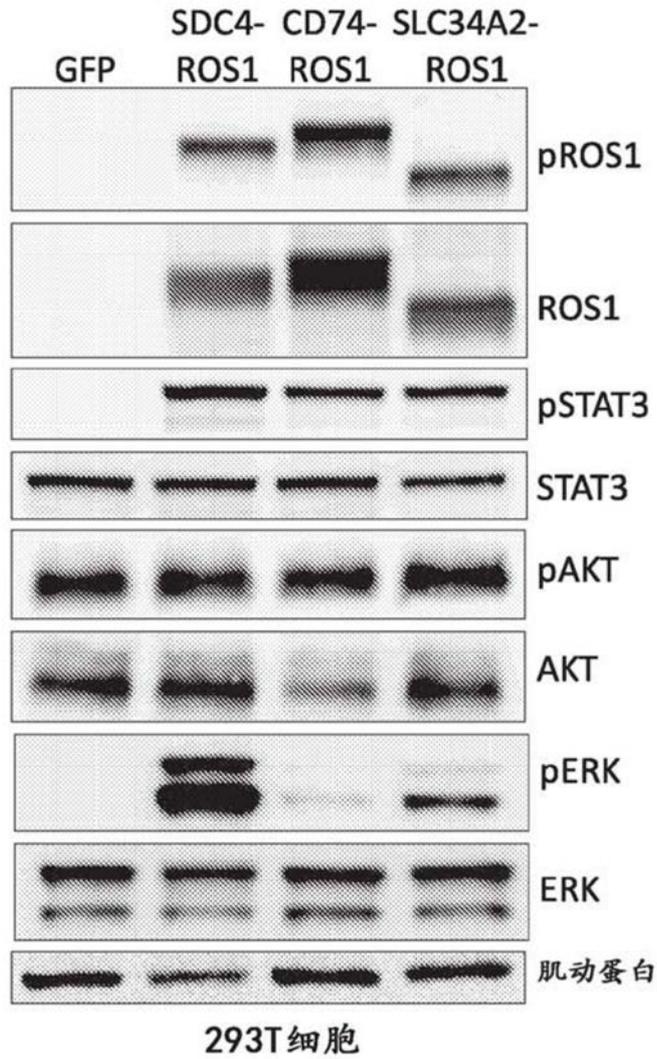


图1 (续)

FIG. 1D

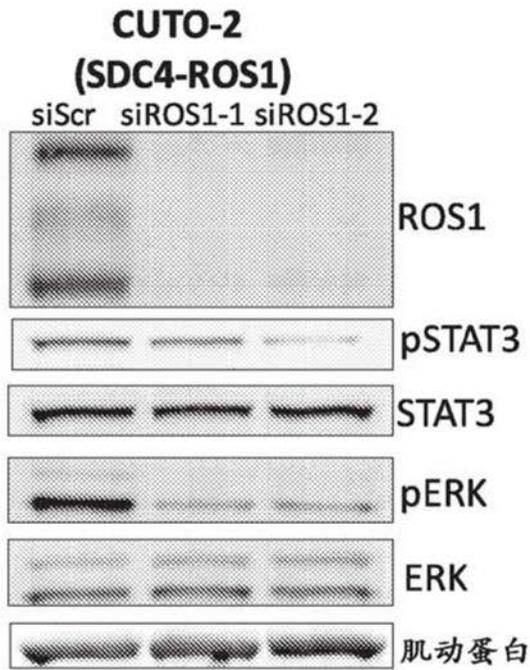


FIG. 1E

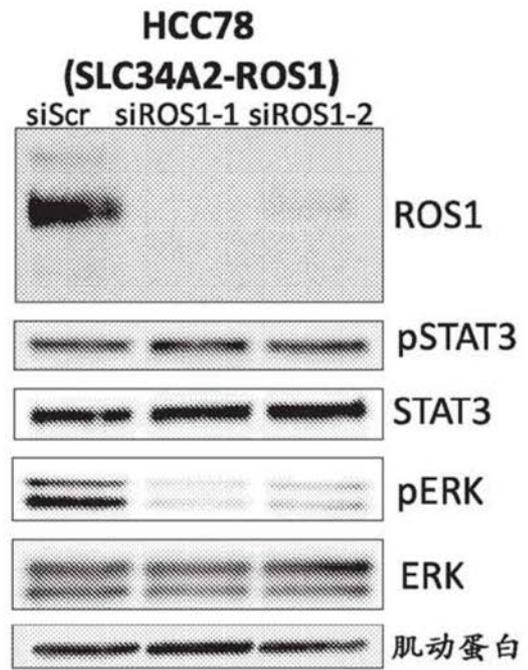


FIG. 1F

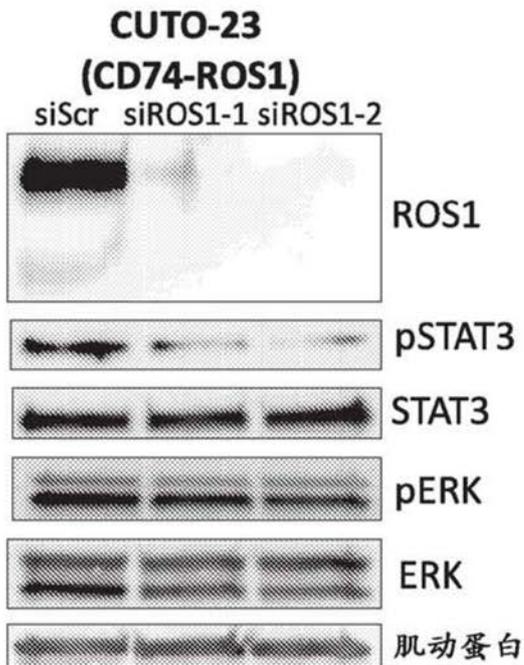


FIG. 1G

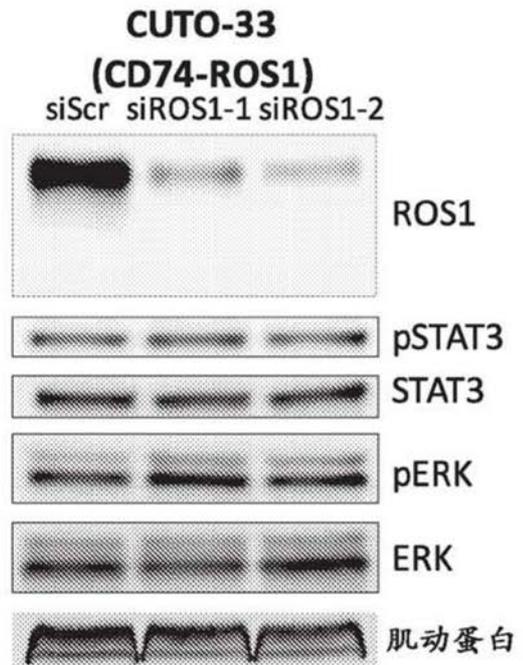


图1(续)

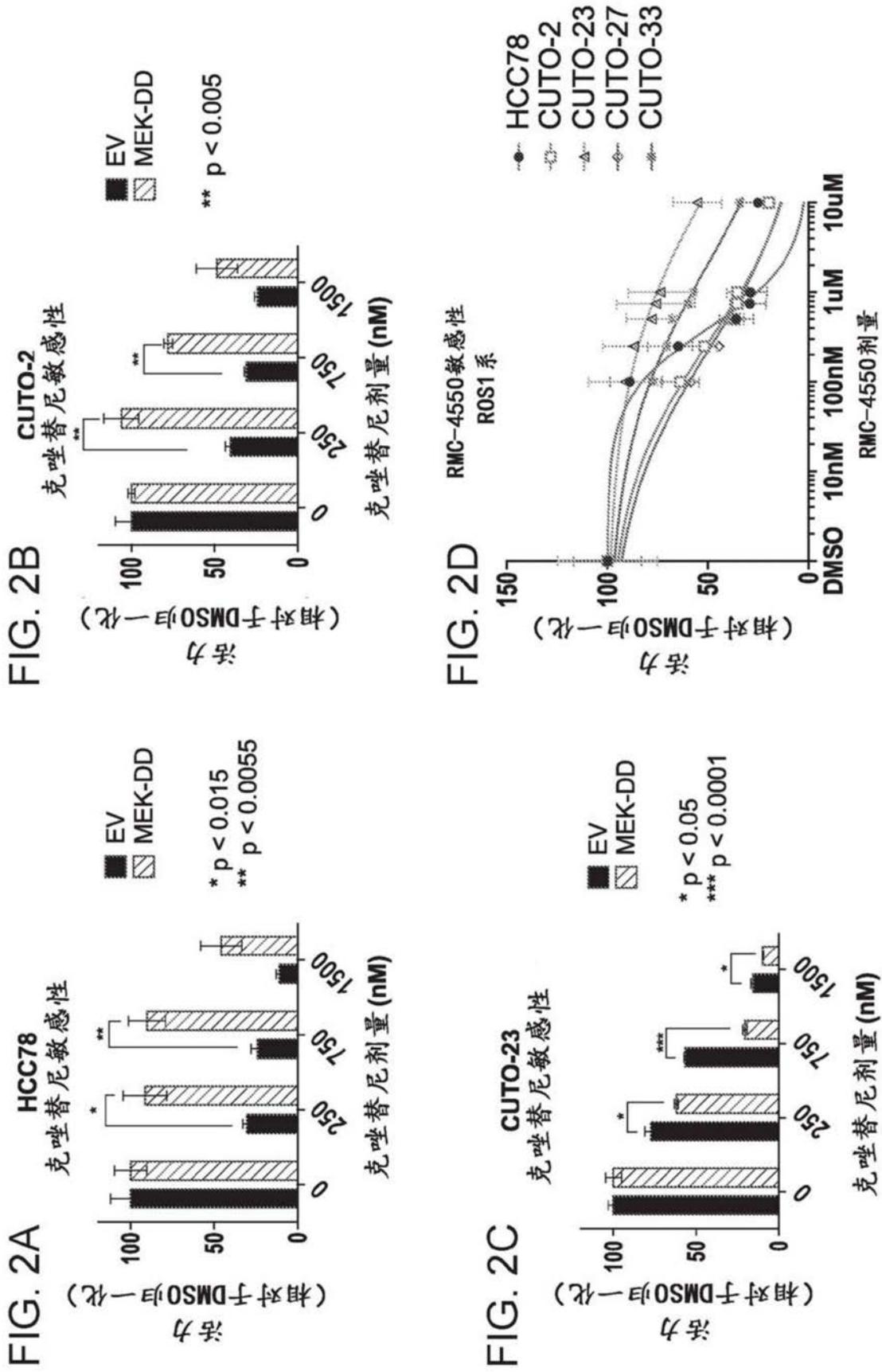


图2

FIG. 3A

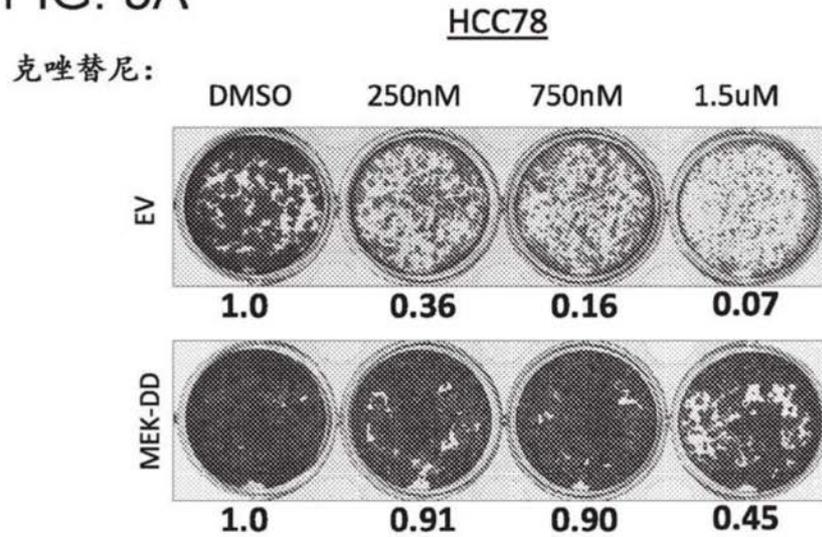


FIG. 3B

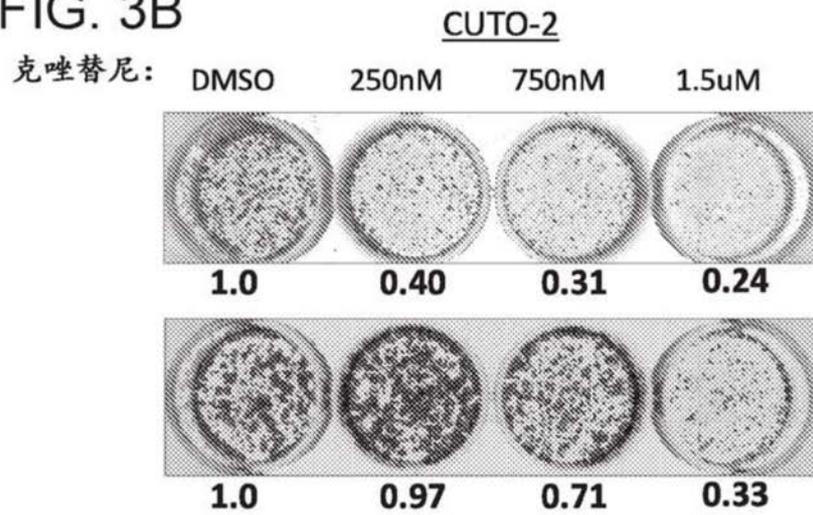


FIG. 3C

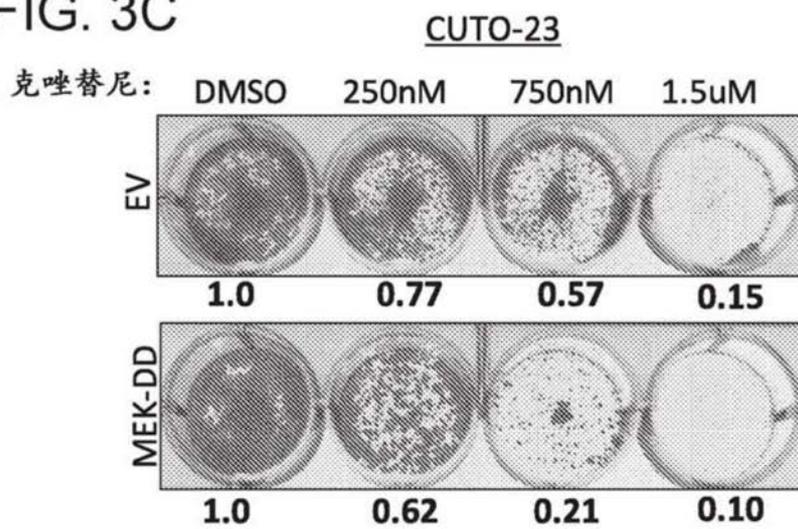


图3

FIG. 3D

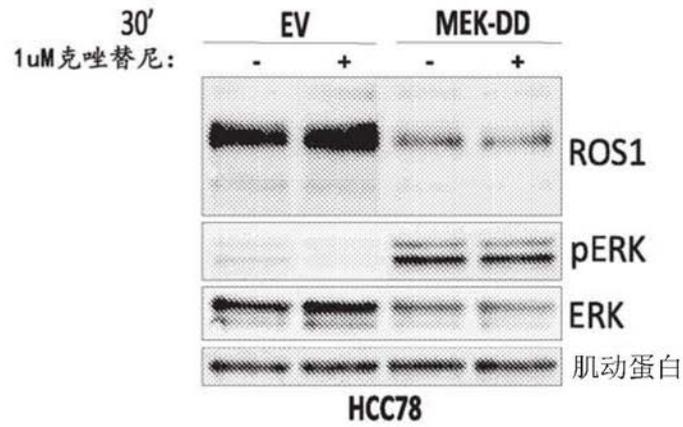


FIG. 3E

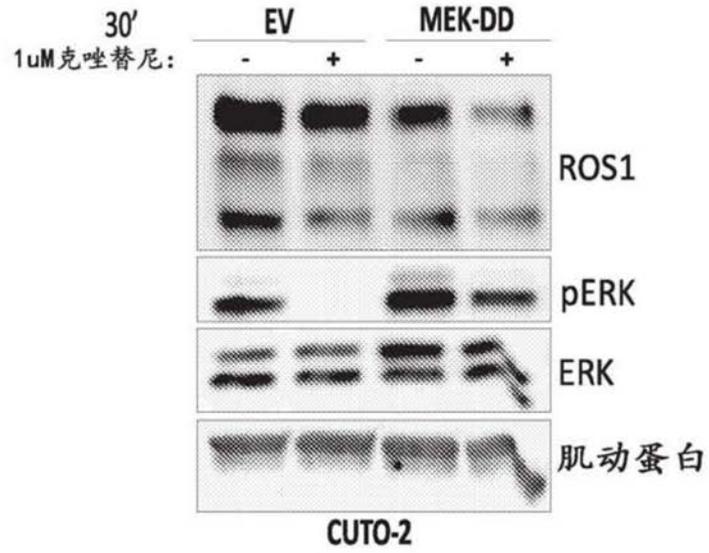


FIG. 3F

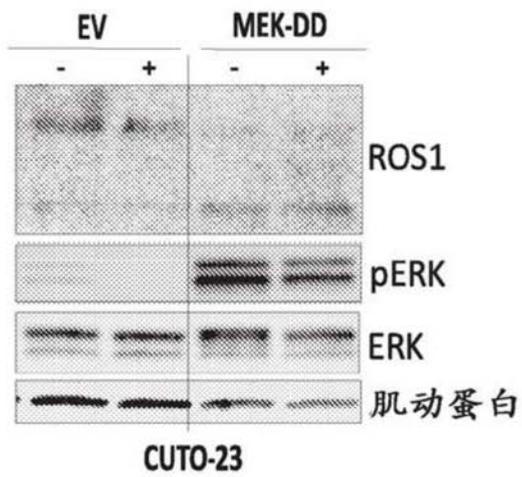


图3(续)

FIG. 4A

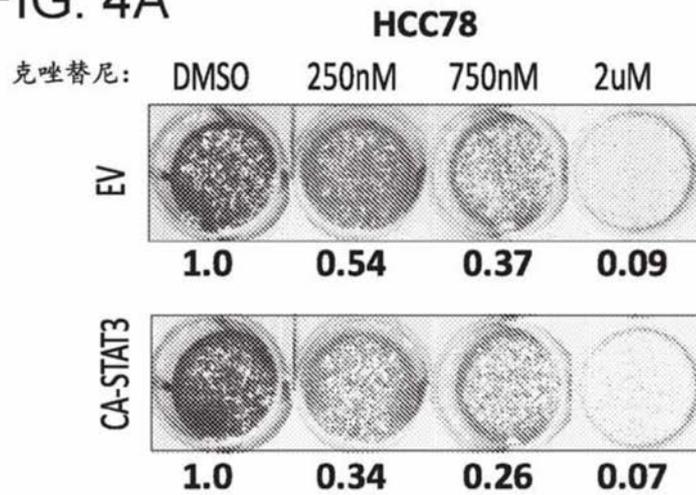


FIG. 4B

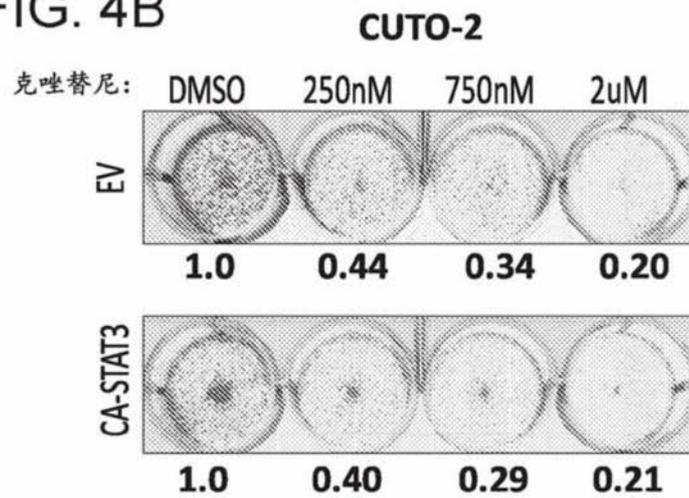


FIG. 4C

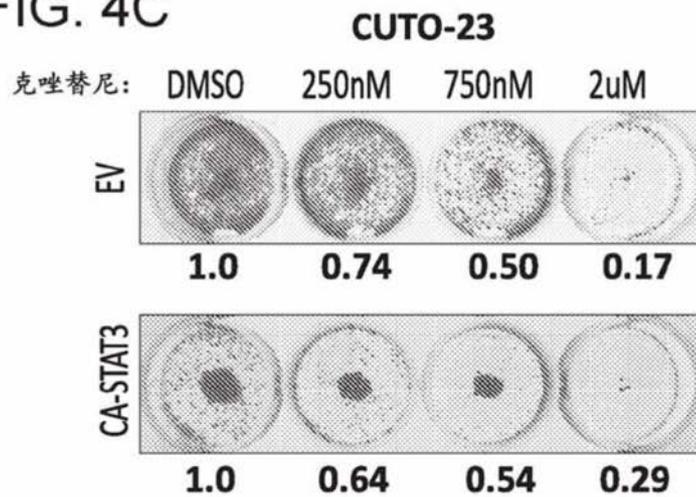


图4

FIG. 4D

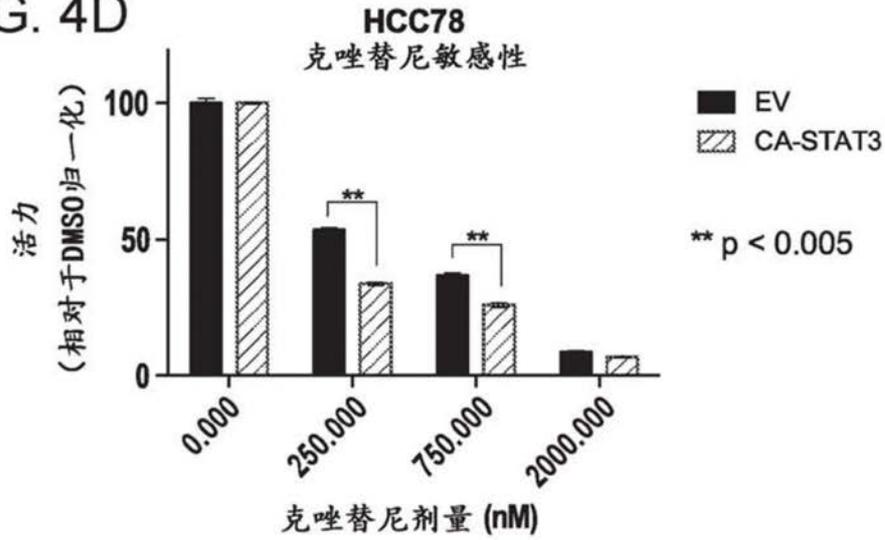


FIG. 4E

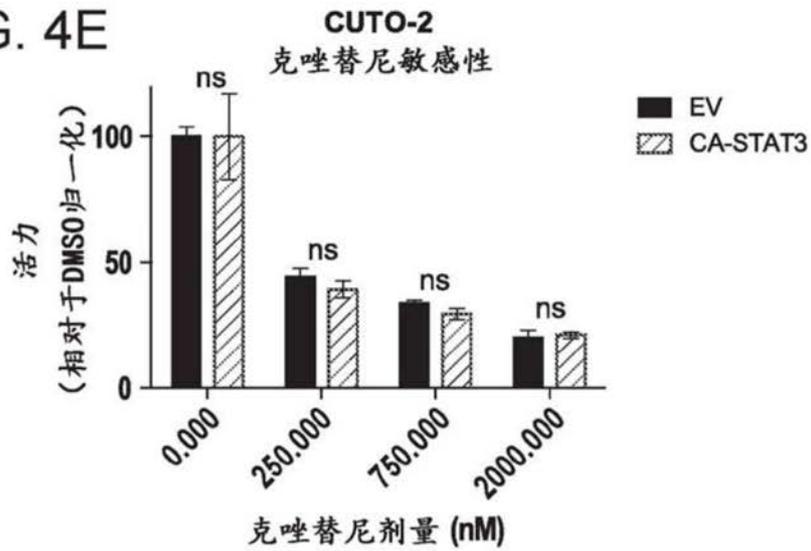


FIG. 4F

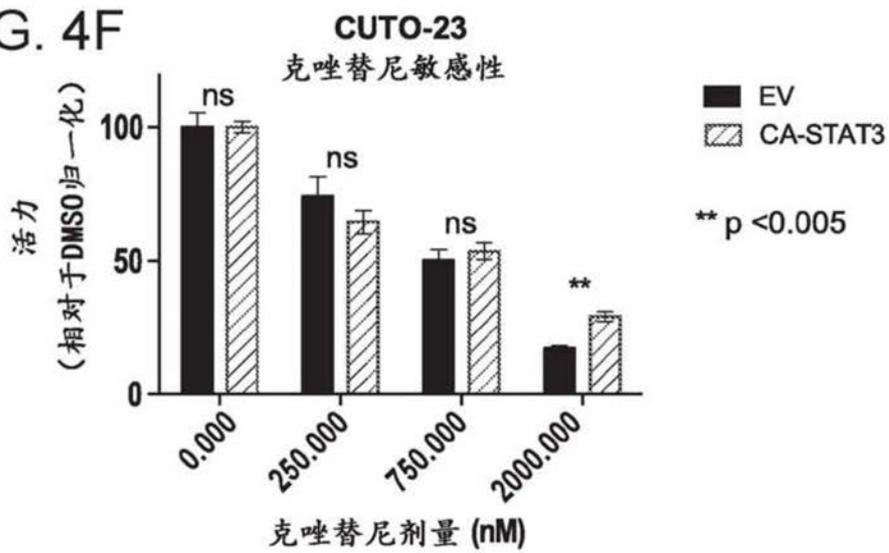


图4(续)

FIG. 4G

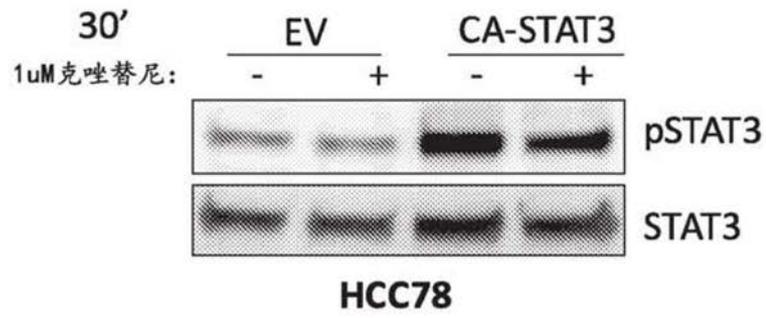


FIG. 4H

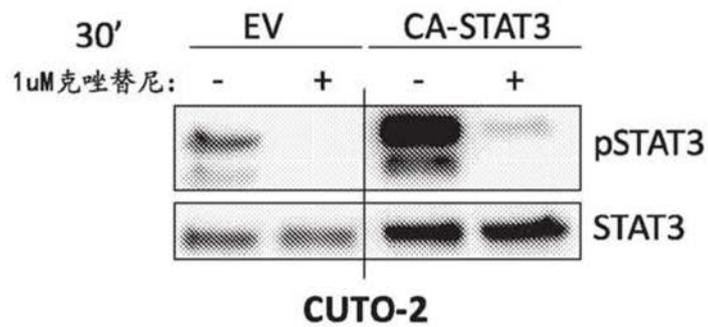


FIG. 4I

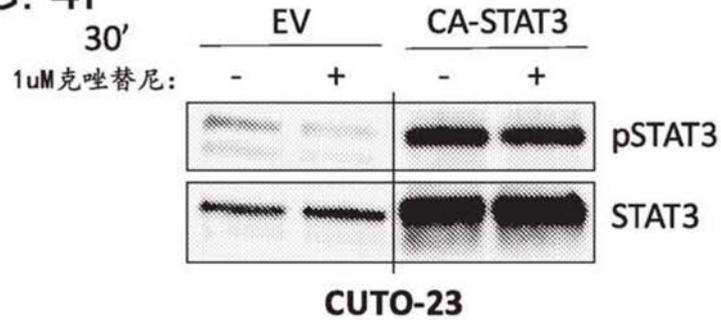


图4(续)

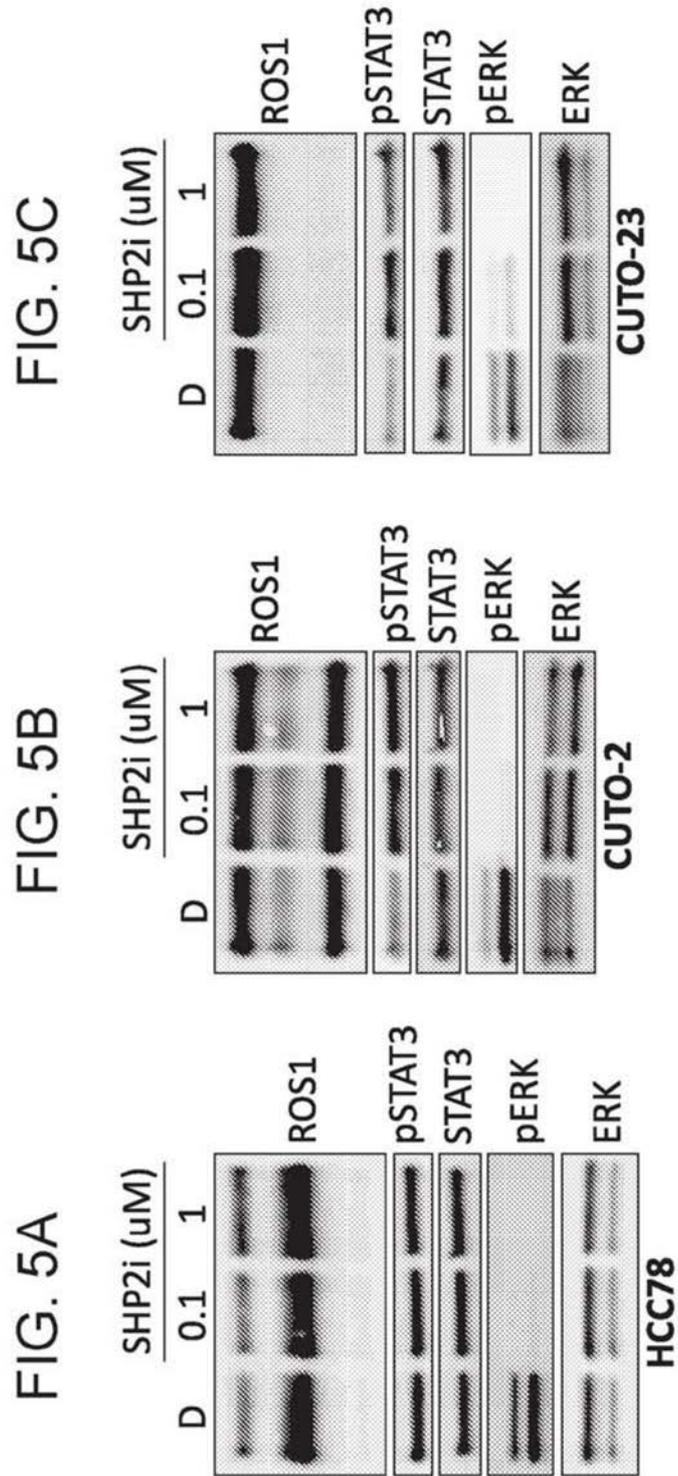


图5

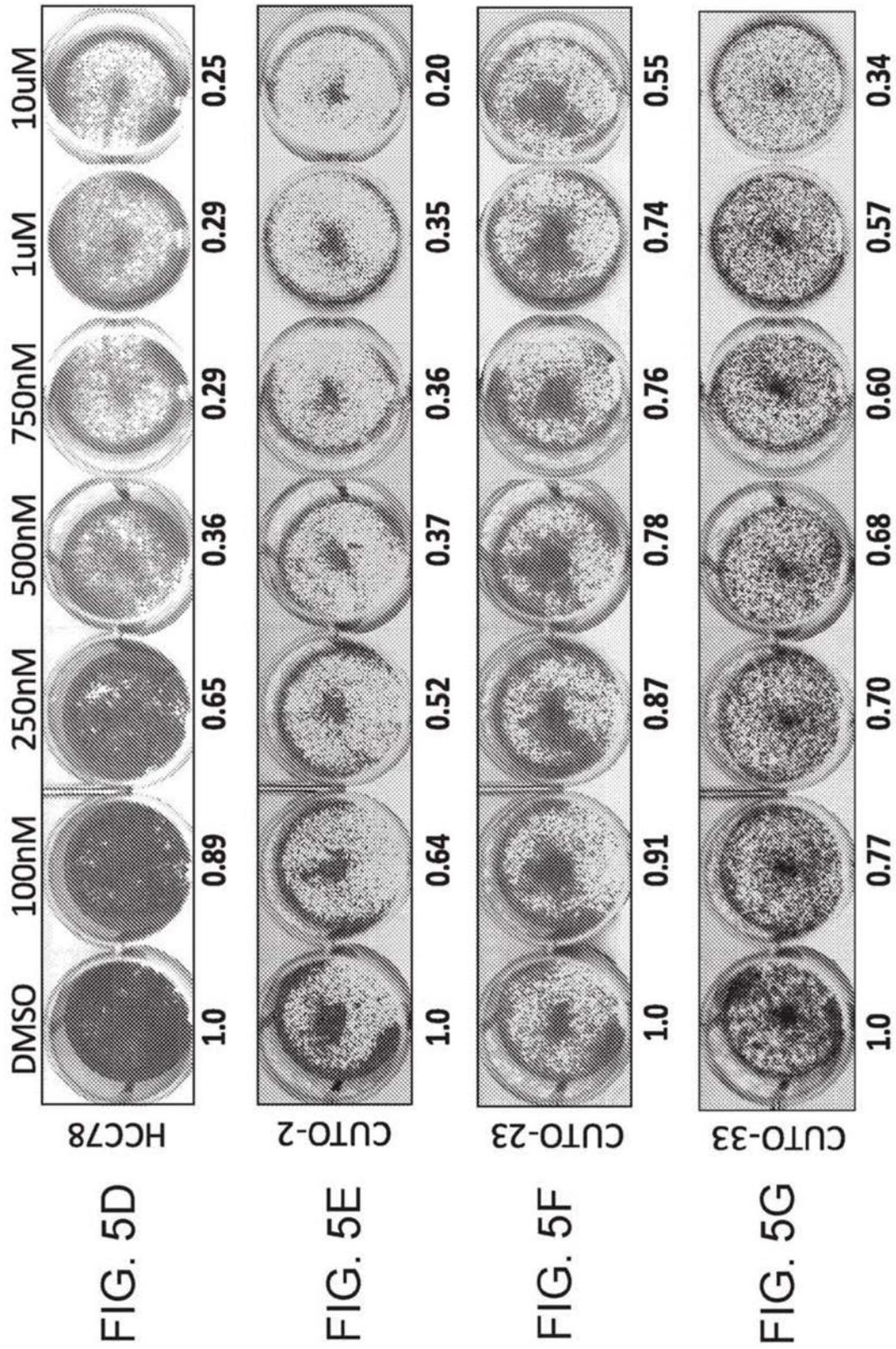


图5(续)

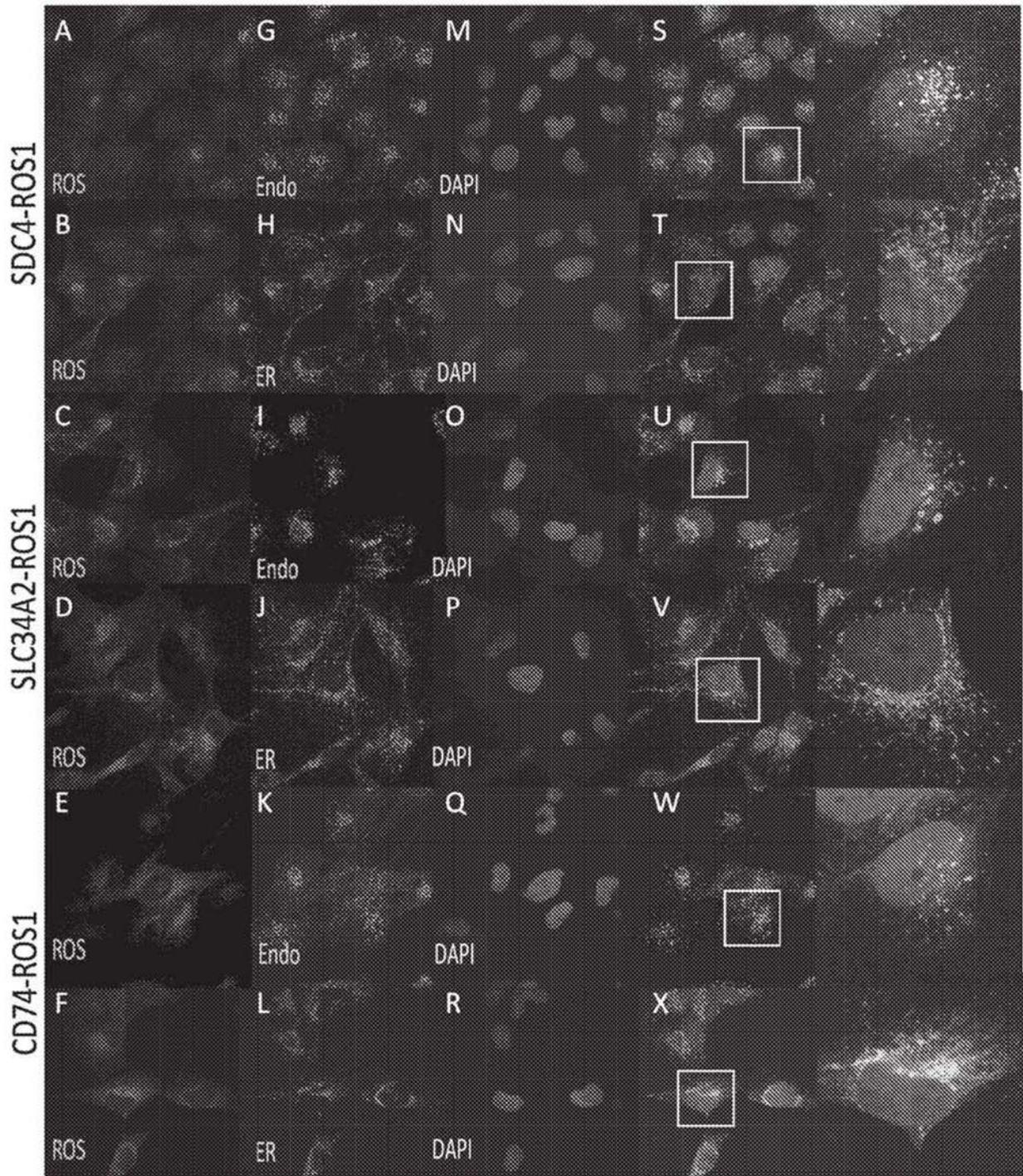


图7

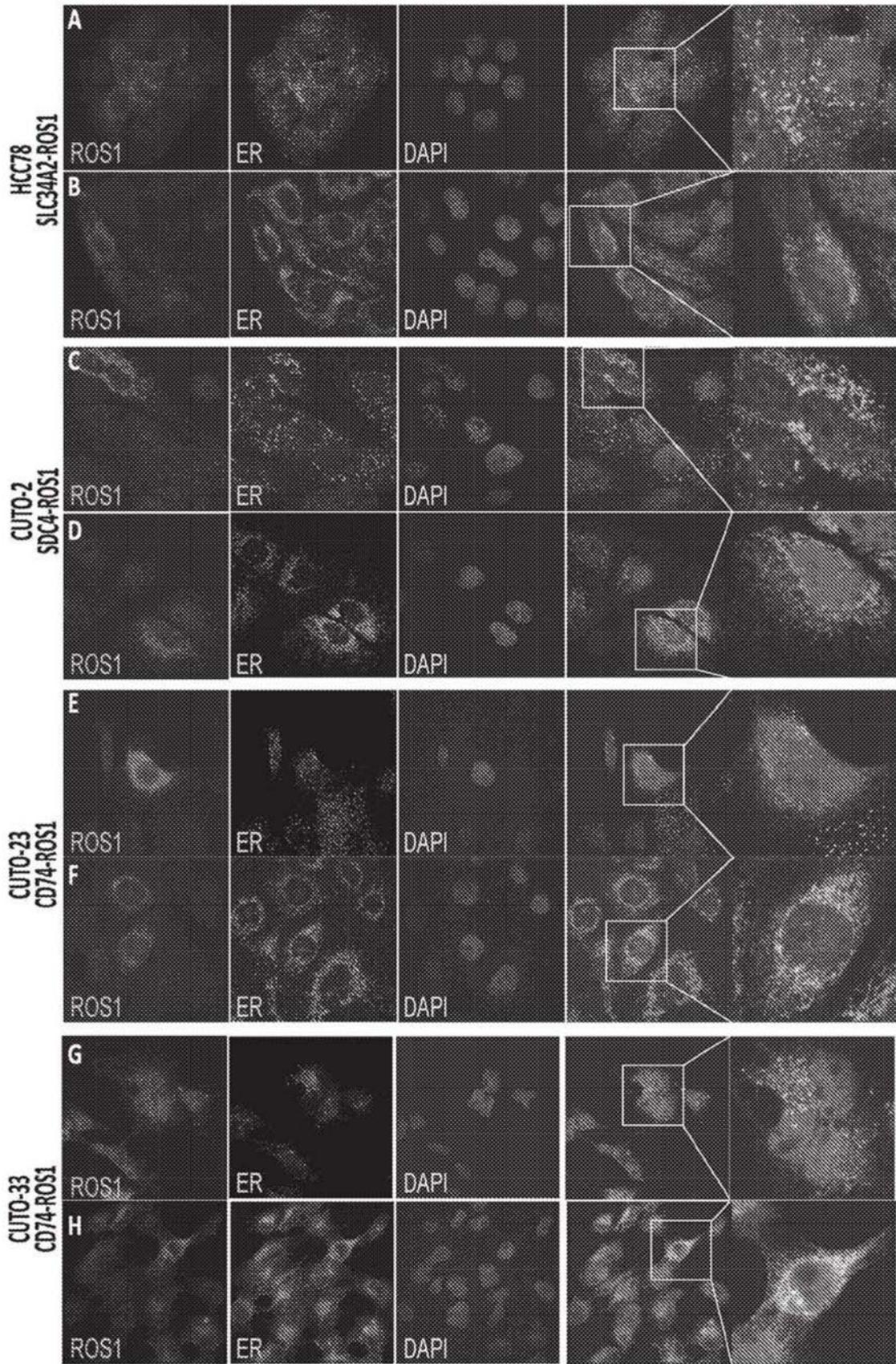


图8

FIG. 9A

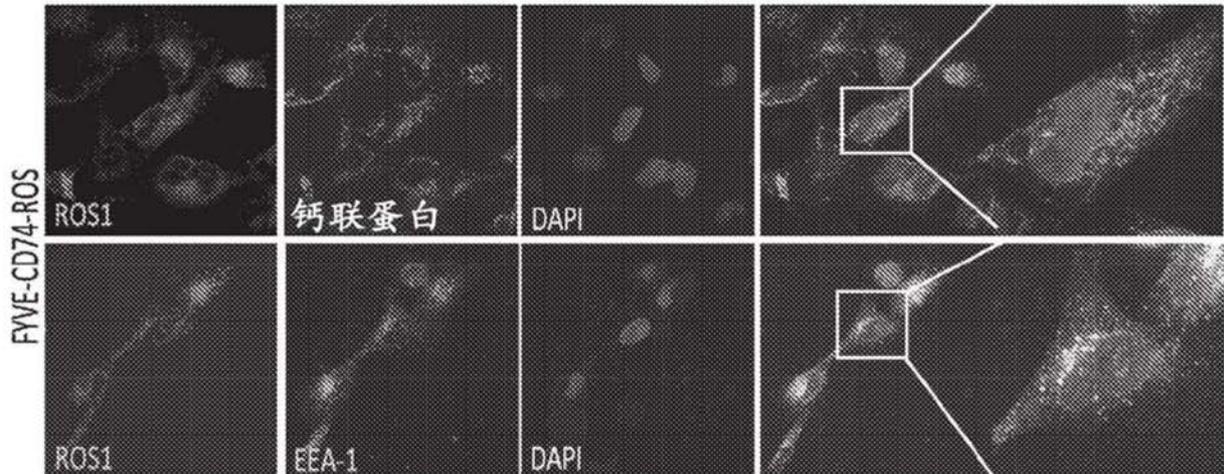


FIG. 9B

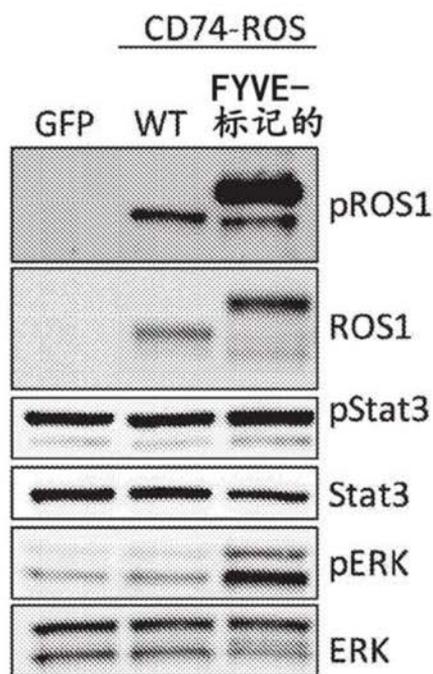


图9

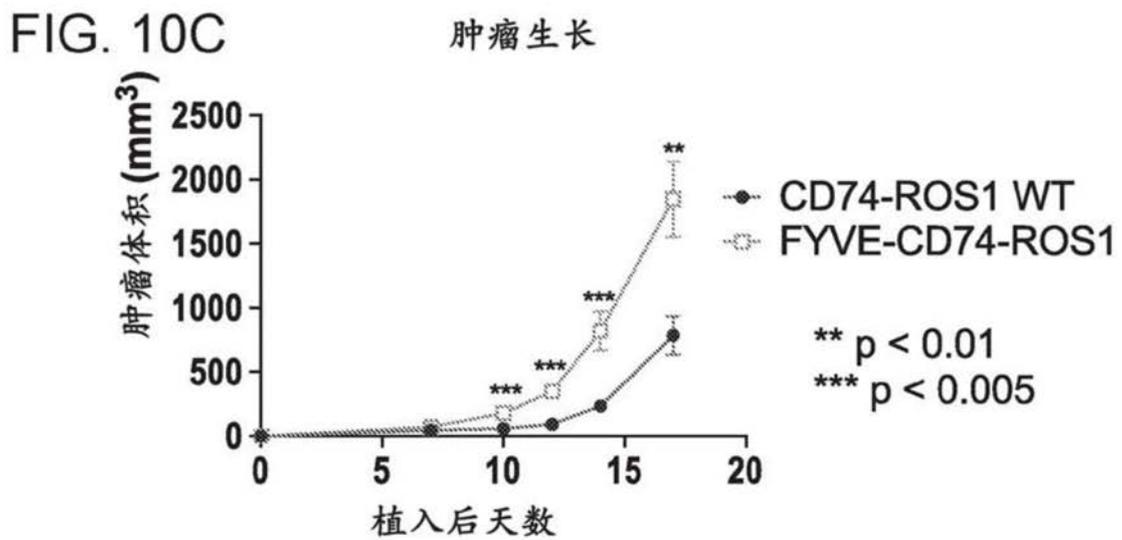
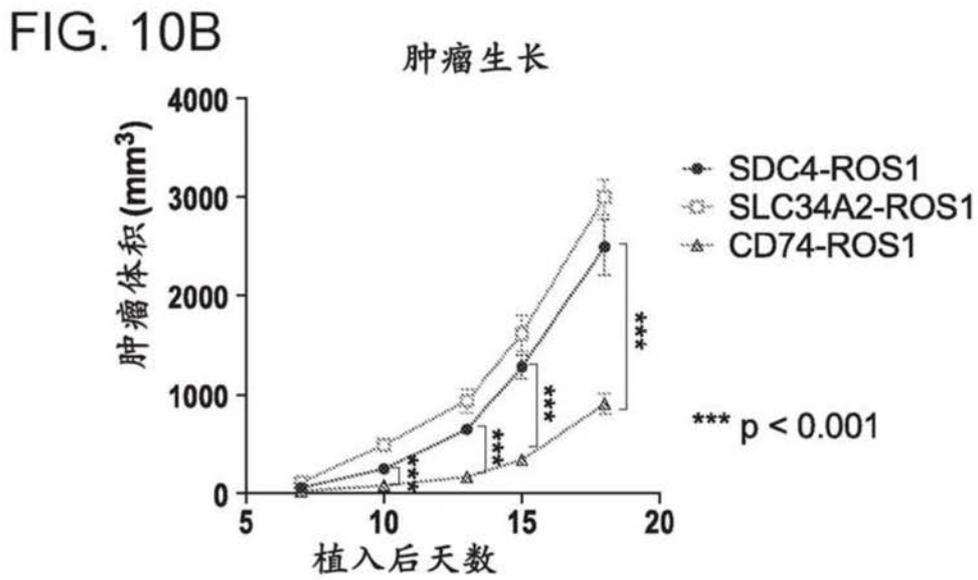
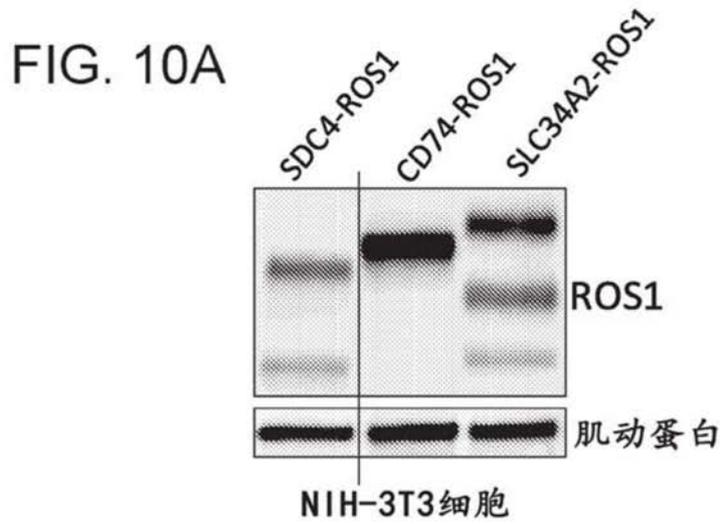


图10

FIG. 10D

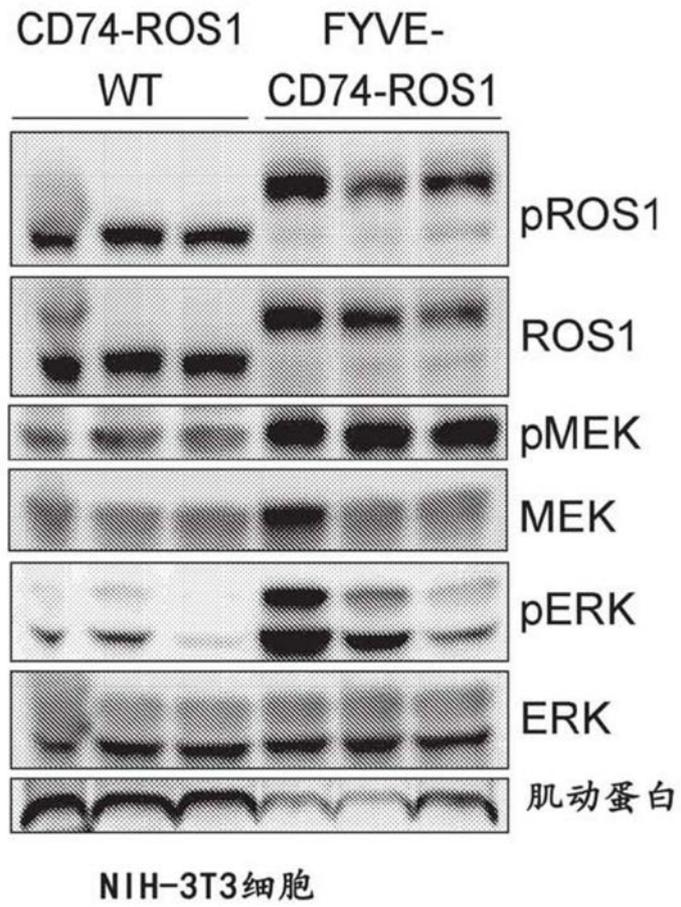
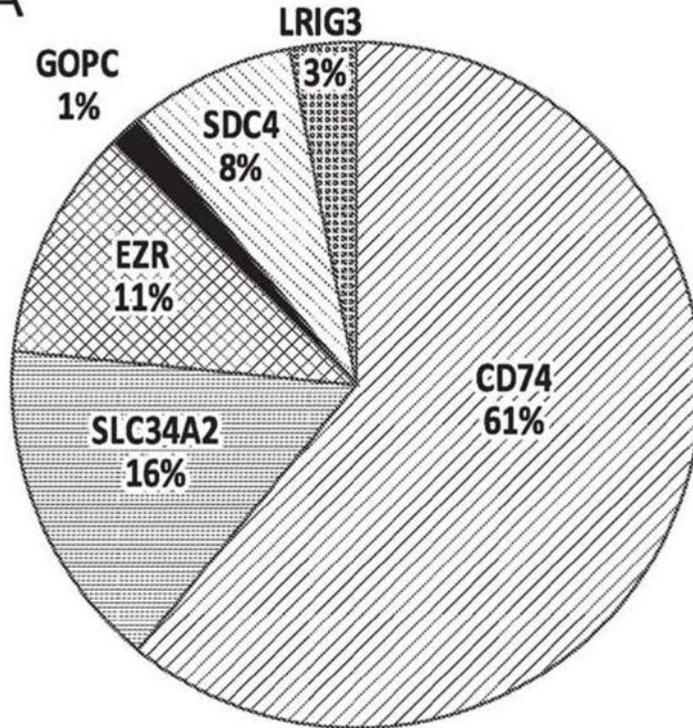


图10(续)

FIG. 11A

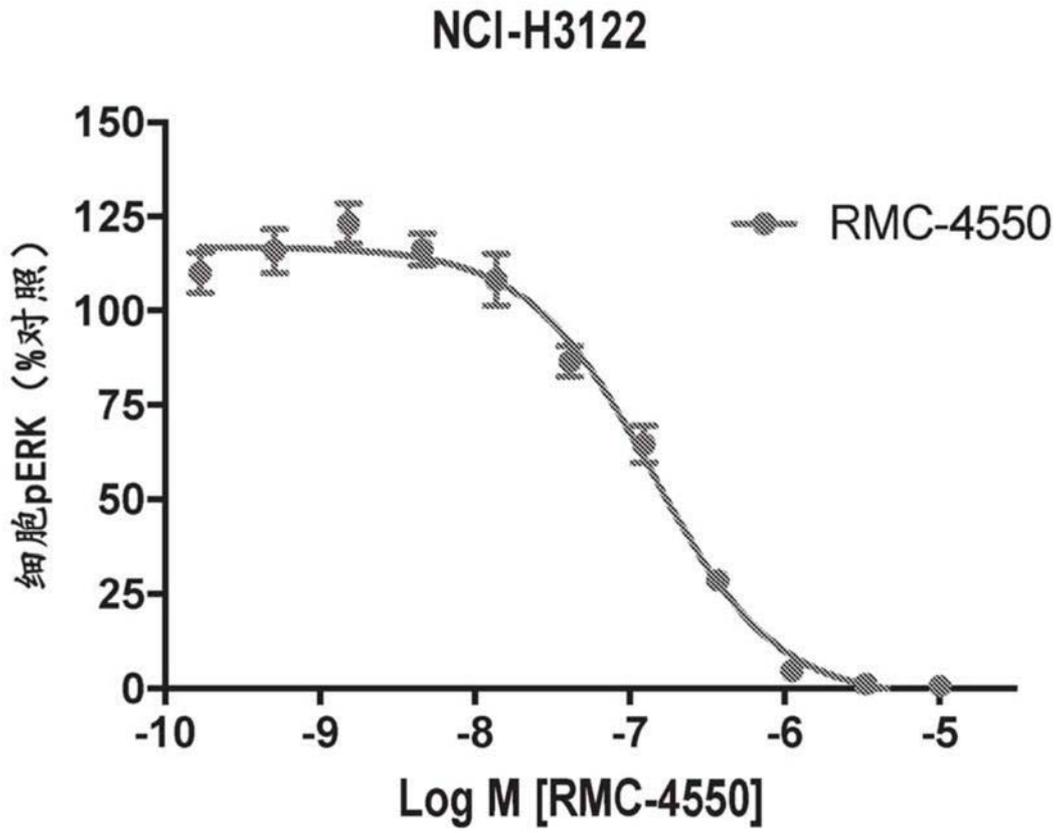


其他鉴定的配偶体:
FIG, TPM3, KDELR3, CCDC6

FIG. 11B

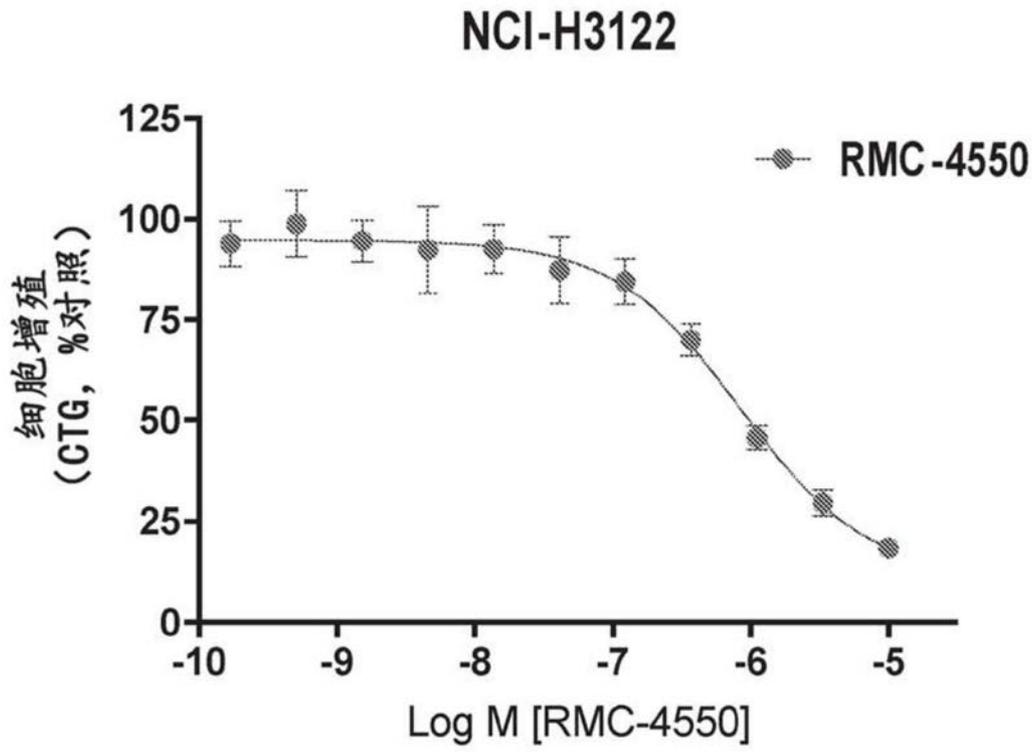
N末端融合配偶体	ROS1外显子断点	数量	比例
SDC4 (e1-2)	e32	3	75%
SDC4 (e1-2)	e34	1	25%
CD74 (e1-6)	e32	3	8%
CD74 (e1-6)	e34	33	92%
SLC34A2 (e1-4)	e32	8	100%
SLC34A2 (e1-4)	e34	0	0%

图11



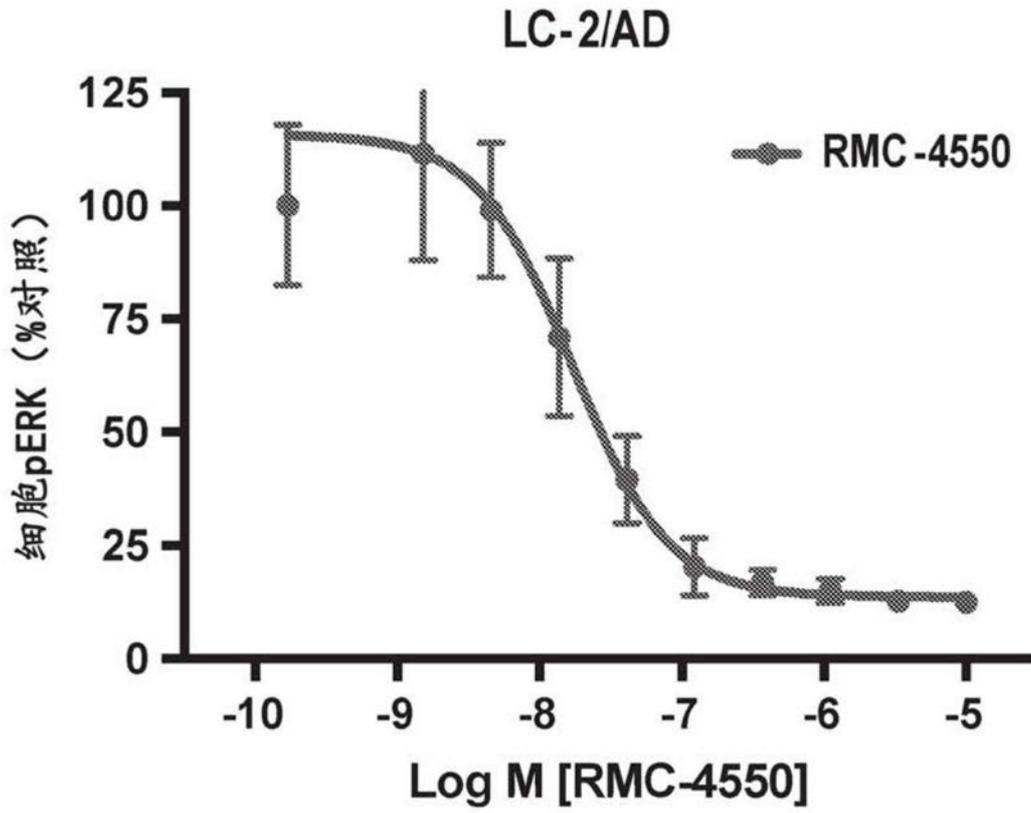
细胞数	EC ₅₀ (nM)
30,000	139

图12



细胞数	EC ₅₀ (nM)
2500	837

图13



细胞数	EC ₅₀ (nM)
30,000	17.0

图14