



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118201612 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 14

(21) 申请号 202280067454.3

(22) 申请日 2022.08.03

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/110566 2021.08.04 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/109992 2022.08.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/011533 EN 2023.02.09

(71) 申请人 上海睿跃生物科技有限公司

地址 201202 上海市浦东新区川宏路230号
6幢

(72) 发明人 王佳亮 刘京 张成伟 杨婷

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 徐爱文 武晶晶

(51) Int. Cl.

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

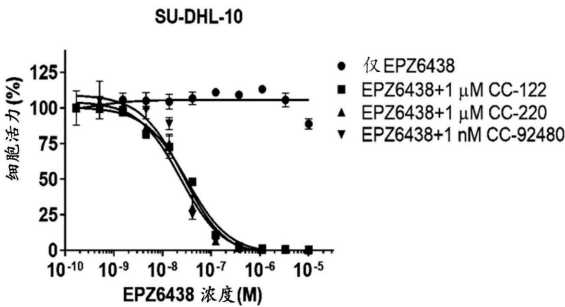
权利要求书15页 说明书78页 附图10页

(54) 发明名称

用于治疗淋巴瘤的组合疗法的组合物和方法

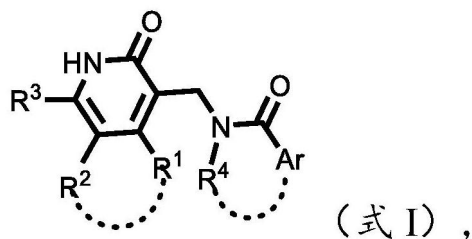
(57) 摘要

提供了组合物、其组合以及它们例如在治疗癌症诸如淋巴瘤中的用途。一些实施方案包括向患有所述癌症的对象提供Zeste同源物增强子2 (EZH2) 抑制剂和免疫调节药物。



1. 一种治疗方法, 包括:

向需要癌症治疗的对象施用第一化合物, 所述第一化合物包括式I的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;

R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基; 或者

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基; 或者

R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基, 并且 R^4 连接至Ar, 其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

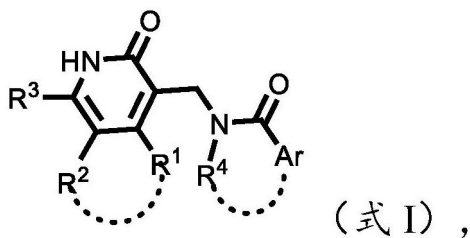
Ar选自芳基和杂芳基, 其各自可以是单环的、双环的或三环的环, 所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基; 或者

每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环; 以及

向所述对象施用包括免疫调节药物的第二化合物。

2. 一种组合物, 用于在治疗需要癌症治疗的对象中使用, 所述组合物包含:
第一化合物, 所述第一化合物包括式I的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;

R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基; 或者

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基; 或者

R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基, 并且 R^4 连接至Ar, 其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

Ar选自芳基和杂芳基, 其各自可以是单环的、双环的或三环的环, 所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

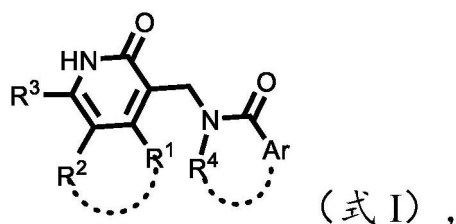
R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基; 或者

每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环; 以及

包括免疫调节药物的第二化合物。

3. 一种组合, 包含:

第一化合物,所述第一化合物包括式I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;

R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基;或者

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基,并且 R^4 连接至Ar,其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

Ar选自芳基和杂芳基,其各自可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环;以及

包括免疫调节药物的第二化合物。

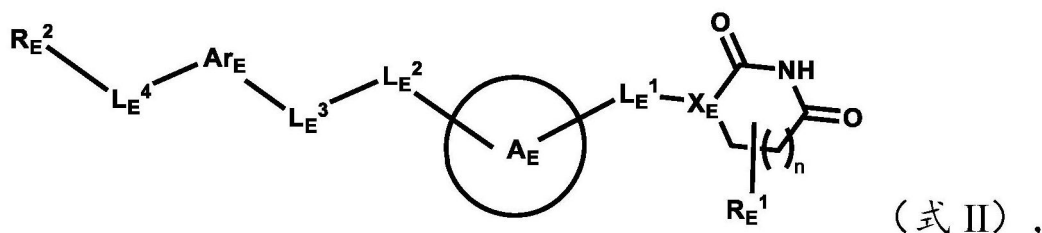
4. 如权利要求1、2或3所述的方法、组合物或组合,其中所述第一化合物是zeste同源物增强子2(EZH2)抑制剂。

5. 如权利要求4所述的方法、组合物或组合,其中所述EZH2抑制剂选自:他泽司他;lirametostat;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;(2R)-7-氯-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-2,4-二甲基-N-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯并[d]-[1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;(R)-9-氯-2-((1R,4R)-4-(二甲基氨基)环己基)-2,4-二甲基-6-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-7,8-二氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]异喹啉-5(6H)-酮;(S)-5,8-二氯-7-(甲氧基(氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2-((4-甲氧基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;伐美妥司他;1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-6-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(哌啶-1-基甲基)苯并呋喃-4-甲酰胺;以及(S)-1-(仲丁基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述免疫调节药物包括免疫调节酰亚胺药物(IMiD)。

7. 如权利要求6所述的方法、组合物或组合,其中所述IMiD包括赛拉隆蛋白调节剂。

8. 如权利要求7所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂包括式II的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

环 A_E 是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团,所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基;

X_E 选自 CR_E^1 和N;

R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;

R_E^2 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$;

其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团:任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$;

R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b$ -的二价基团;

其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7$ -和 $-NR_E^6$ -,条件是 $-L_E^a-L_E^b$ -不是 $-O-O-$;

R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

Ar_E 选自芳基和杂芳基,其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:
 R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$;

R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环;并且

n 选自0、1和2。

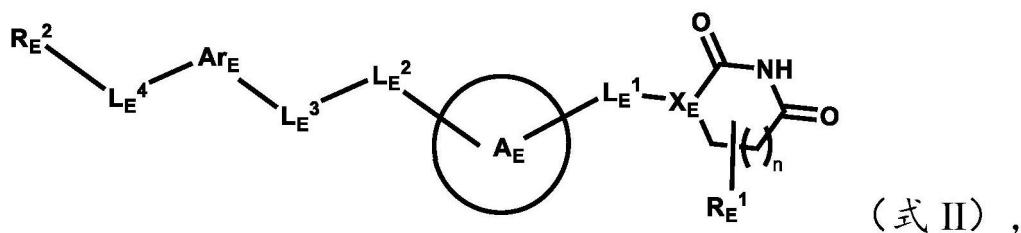
9. 如权利要求7或8所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂选自:伊贝度胺;美齐格度胺;(S)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;3-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;(S)-3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮;以及阿伐度胺;或其药学上可接受的盐。

10. 如权利要求7或8所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂不包括沙利度胺、来那度胺和/或泊马度胺。

11. 一种治疗方法,包括:

向需要癌症治疗的对象施用第一化合物,所述第一化合物包括EZH2抑制剂;以及

向所述对象施用第二化合物,所述第二化合物包括式II的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

环 A_E 是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团,所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基;

X_E 选自 CR_E^1 和N;

R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;

R_E^2 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$;

其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团:任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$;

R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团;

其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$,条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$;

R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

Ar_E 选自芳基和杂芳基,其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:
 R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$;

R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

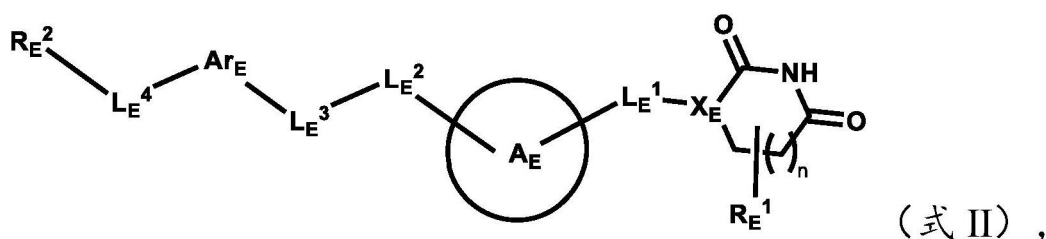
独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环；并且

n 选自0、1和2。

12. 一种组合物，用于在治疗需要癌症治疗的对象中使用，所述组合物包含：

第一化合物，所述第一化合物包括EZH2抑制剂；以及

第二化合物，所述第二化合物包括式II的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

环 A_E 是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团，所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环，所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基；

X_E 选自 CR_E^1 和N；

R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；

R_E^{2a} 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$ ；

其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团：任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$ ；

R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团;

其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$,条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$;

R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

Ar_E 选自芳基和杂芳基,其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:
 R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$;

R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

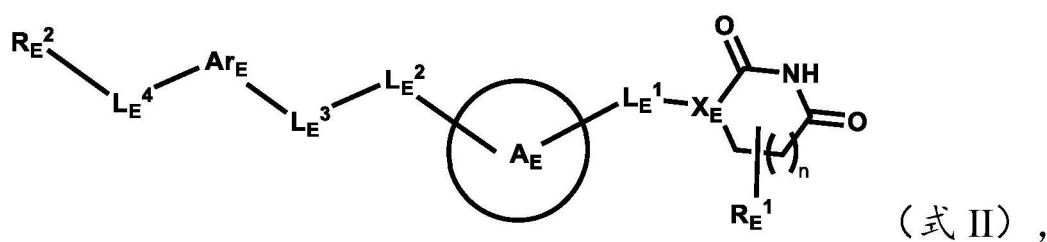
独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环;并且

n 选自0、1和2。

13.一种组合,包含:

第一化合物,所述第一化合物包括EZH2抑制剂;以及

第二化合物,所述第二化合物包括式II的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

环 A_E 是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团,所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基;

X_E 选自 CR_E^1 和N;

R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;

R_E^{2a} 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$;

其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团:任选取代的 C_1-C_8 亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 亚炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3-C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$;

R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团;

其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$,条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$;

R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

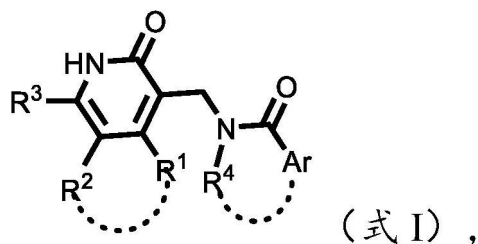
Ar_E 选自芳基和杂芳基,其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:
 R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$;

R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环;并且

n 选自0、1和2。

14. 如权利要求11至13中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述EZH2抑制剂包括式I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;并且

R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基;或者

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基,并且 R^4 连接至Ar,其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

Ar选自芳基和杂芳基,其各自可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环。

15. 如权利要求11至14中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述EZH2抑制剂选自:他泽司他;lirimetostat;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;(2R)-7-氯-2-(4-(3-甲氧

基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-2,4-二甲基-N-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苄并[d]-[1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;(R)-9-氯-2-((1r,4R)-4-(二甲基氨基)环己基)-2,4-二甲基-6-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-7,8-二氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]异喹啉-5(6H)-酮;(S)-5,8-二氯-7-(甲氧基(氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2-((4-甲氧基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;伐美妥司他;1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-6-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(哌啶-1-基甲基)苄并呋喃-4-甲酰胺;以及(S)-1-(仲丁基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

16. 如权利要求11至15中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述式II的化合物是赛拉隆蛋白调节剂。

17. 如权利要求16所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂选自:伊贝度胺;美齐格度胺;(S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异吡啶-1,3-二酮;3-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-1-氧代异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮;(S)-3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苄并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮;以及阿伐度胺;或其药学上可接受的盐。

18. 如权利要求16所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂不包括沙利度胺、来那度胺和/或泊马度胺。

19. 如权利要求11至18中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述癌症对EZH2抑制剂或IMiD具有抗性。

20. 一种治疗方法,包括:

鉴定患有对一种或多种EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的复发性或难治性癌症的对象;
向所述对象施用第一化合物,所述第一化合物包括EZH2抑制剂;以及
向所述对象施用第二化合物,所述第二化合物包括IMiD。

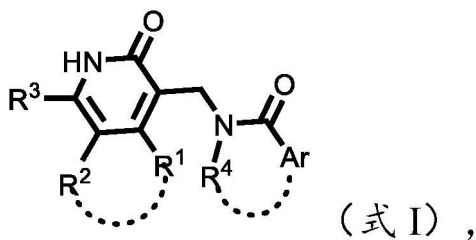
21. 一种组合物,用于在治疗鉴定为患有对一种或多种EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的复发性或难治性癌症的对象中使用,包含:

第一化合物,所述第一化合物包括EZH2抑制剂;以及
第二化合物,所述第二化合物包括IMiD。

22. 一种组合,用于在治疗对一种或多种EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的复发性或难治性癌症中使用,包含:

第一化合物,所述第一化合物包括EZH2抑制剂;以及
第二化合物,所述第二化合物包括IMiD。

23. 如权利要求20至22中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述EZH2抑制剂包括式I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;并且

R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基;或者

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基,并且 R^4 连接至Ar,其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

Ar选自芳基和杂芳基,其各自可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

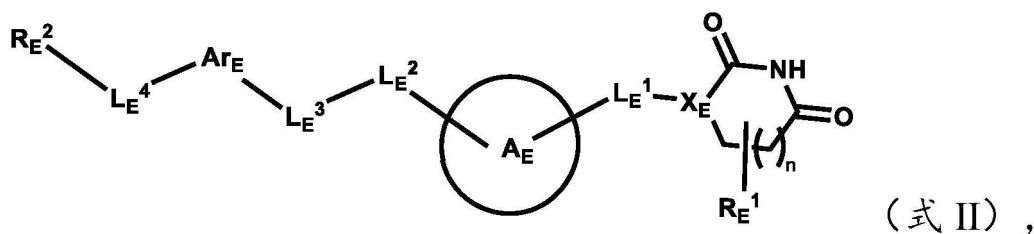
每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环。

24. 如权利要求20至23中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述EZH2抑制剂选自:他泽司他;lirametostat;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;(2R)-7-氯-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-2,4-二甲基-N-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡

啉-3-基)甲基)苯并[d]-[1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;(R)-9-氯-2-((1r,4R)-4-(二甲基氨基)环己基)-2,4-二甲基-6-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-7,8-二氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]异喹啉-5(6H)-酮;(S)-5,8-二氯-7-(甲氧基(氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2-((4-甲氧基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;伐美妥司他;1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-6-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(哌啶-1-基甲基)苯并呋喃-4-甲酰胺;以及(S)-1-(仲丁基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

25. 如权利要求20至23中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述IMiD包括赛拉隆蛋白调节剂。

26. 如权利要求25所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂包括式II的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

环 A_E 是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团,所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基;

X_E 选自 CR_E^1 和N;

R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;

R_E^2 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$;

其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团:任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$;

R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环

基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团；

其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$ ，条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$ ；

R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者

R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

Ar_E 选自芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代： R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$ ；

R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环；并且

n 选自0、1和2。

27. 如权利要求25或26所述的方法、组合物或组合，其中所述赛拉隆蛋白调节剂选自：伊贝度胺；美齐格度胺；(S)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮；3-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；(S)-3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮；以及阿伐度胺；或其药学上可接受的盐。

28. 如权利要求25或26所述的方法、组合物或组合，其中所述赛拉隆蛋白调节剂不包括沙利度胺、来那度胺和/或泊马度胺。

29. 如前述权利要求中任一项所述的方法、组合物或组合，其中所述第一化合物或所述第二化合物降低癌细胞活力。

30. 如前述权利要求中任一项所述的方法、组合物或组合，其中所述第一化合物和所述第二化合物协同降低癌细胞活力。

31. 如权利要求29或30所述的方法、组合物或组合，其中将所述癌细胞活力降低至少10%、至少20%或至少50%。

32. 如权利要求29至31中任一项所述的方法、组合物或组合，其中所述第一化合物和所述第二化合物的施用降低所述对象的所述癌细胞活力。

33. 如前述权利要求中任一项所述的方法、组合物或组合，其中相对于基线癌症症状，

所述第一化合物和所述第二化合物的施用改善所述对象的癌症症状。

34. 如权利要求33所述的方法、组合物或组合, 其中所述癌症症状包括不受控制的细胞生长或分裂、不明原因的疼痛、发烧、盗汗、疲劳、不明原因的体重减轻、虚弱、厌食或不明原因的出血。

35. 如前述权利要求中任一项所述的方法、组合物或组合, 其中所述癌症包括血液癌症。

36. 如权利要求35所述的方法、组合物或组合, 其中所述血液癌症包括淋巴瘤、多发性骨髓瘤或白血病。

37. 如权利要求35所述的方法、组合物或组合, 其中所述血液癌症包括淋巴瘤。

38. 如权利要求35或36所述的方法、组合物或组合, 其中所述淋巴瘤包括非霍奇金氏淋巴瘤。

39. 如权利要求38所述的方法、组合物或组合, 其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是滤泡性淋巴瘤 (FL) 或弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)。

40. 如前述权利要求中任一项所述的方法、组合物或组合, 进一步包括对所述对象的另外的癌症治疗。

41. 如前述权利要求中任一项所述的方法、组合物或组合, 其中所述另外的癌症治疗包括化学疗法、免疫疗法、放射疗法、干细胞移植、靶向疗法。

42. 如前述权利要求中任一项所述的方法、组合物或组合, 其中所述对象是哺乳动物。

43. 如前述权利要求中任一项所述的方法、组合物或组合, 其中所述对象是人。

用于治疗淋巴瘤的组合疗法的组合物和方法

背景技术

[0001] 淋巴瘤是一种常见的血液癌症形式,并且可能是造血系统最常见的癌症。标准护理是化学疗法和放射疗法。淋巴瘤可起源于淋巴细胞或其祖细胞,并且可以影响身体的任何器官或呈现出广泛范围的症状。根据美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)的数据,每年大约85,000人被诊断出患有淋巴瘤,并且预计约20,000人死于这种疾病。淋巴瘤可以分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)。HL可占大约10%的病例。HL的特征可以在于霍奇金和里德-斯德伯格(Hodgkin and Reed-Sternberg)(HRS)细胞的存在。几乎90%的HL病例可以通过手术和强化化学疗法的组合之后进行干细胞移植来治愈。其他淋巴瘤可以归类为非霍奇金淋巴瘤,其可以包括惰性滤泡性淋巴瘤(FL)或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0002] 一些淋巴瘤具有B细胞起源。生殖中心可以支持B细胞成熟过程中的增殖和存活。EZH2(一种组蛋白甲基转移酶)可以在生殖中心的B细胞中上调。EZH2可以包含多梳阻遏复合物2(PRC2)的催化亚基。PRC2可以催化组蛋白甲基化,例如组蛋白3残基27(H3K27)处的赖氨酸,导致周围染色质的转录沉默。EZH2的转录阻遏活性可以通过下调参与抗增殖、细胞凋亡或谱系定型的基因而参与生殖中心的形成以及B细胞的扩增和成熟。

[0003] 可以在淋巴瘤,特别是DLBCL、FL或伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤中发现EZH2通过突变或过表达的异常激活。EZH2在残基Y641、A677或A687中的任一个处的体细胞突变可以是常见的。这些突变可以包括增加癌细胞或恶性组织中H3K27处的三甲基化(H3K27me3)的水平,功能获得性突变。EZH2激活可与预后不良和治疗性抗性相关联。由于这种致癌作用,EZH2的小分子抑制剂对治疗癌症诸如淋巴瘤或其他血液癌症很有意义。

[0004] 他泽司他(Tazemetostat)(EPZ-6438)(一种选择性EZH2甲基转移酶抑制剂)已被批准用于治疗先前接受过至少2种全身性疗法并且肿瘤如通过FDA批准的测试检测的呈EZH2突变阳性的成年患者的复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)。据报道,无论EZH2突变状态如何,他泽司他在复发性或难治性(R/R)DLBCL患者中的应答率和临床益处都有限。可能需要另外的信号传导通路来补偿一些更具侵袭性的血液癌症诸如DLBCL中EZH2活性的丧失。

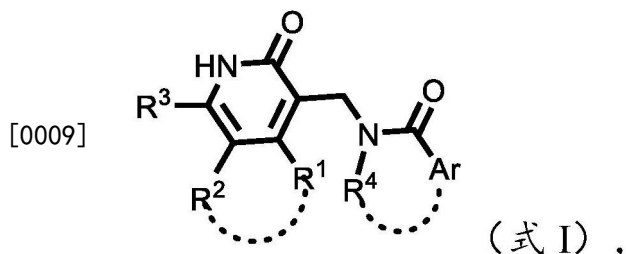
[0005] 最近Park等人,Combination Treatment with GSK126 and Pomalidomide Induces B-Cell Differentiation in EZH2 Gain-of-Function Mutant Diffuse Large B-Cell Lymphoma,Cancers 2020,12:2541;Tong等人,Combined EZH2 Inhibition and IKAROS Degradation Leads to Enhanced Antitumor Activity in Diffuse Large B-cell Lymphoma,Clin.Cancer Res 2021,27:5401-14;WO 2021/262962;以及Carrancio等人,摘要3932:Pathway interaction and mechanistic synergy of CC-99282,anovel cereblon E3 ligase modulator(CELMoD)agent,with enhancer of zeste homolog 2inhibitors(EZH2is),Cancer Res 2022,82:(12_增补):3932描述了组合疗法。

[0006] 尽管最近取得了进展,诸如BTK抑制剂和CAR-T疗法,但近四分之一的淋巴瘤患者最终会由于原发性和获得性抗性而死于所述疾病。因此,仍然需要创新疗法。

发明内容

[0007] 本发明证明EZH2抑制剂和IMiD的组合在淋巴瘤细胞系,包括对单独的任一种化合物具有难治性或抗性的那些中高度强效。本文所提供的方法、组合物和组合可用于治疗对单独的EZH2抑制剂或IMiD无应答的患者的一系列血液癌症,包括淋巴瘤。

[0008] 本文提供了治疗方法,包括向需要癌症治疗的对象施用第一化合物,所述第一化合物包含式I的结构:



[0010] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或类似物,其中:

[0011] R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;

[0012] R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0013] R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

[0014] R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

[0015] R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0016] R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基,并且 R^4 连接至Ar,其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

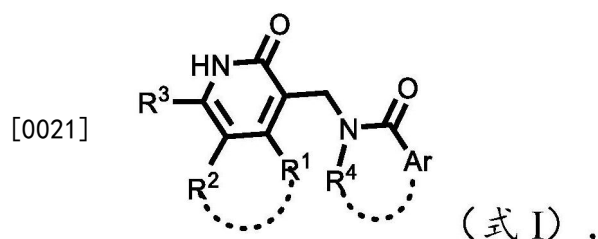
[0017] Ar选自芳基和杂芳基,其各自可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

[0018] R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空(null)、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;

C₁₂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0019] 每个R⁵、R⁶和/或R⁷中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环；以及向所述对象施用包括免疫调节药物的第二化合物。

[0020] 本公开还提供了一种组合物，用于在治疗需要癌症治疗的对象中使用，包含：第一化合物，所述第一化合物包含式I的结构：



[0022] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或类似物，其中：

[0023] R¹选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₂-C₈杂烯基、任选取代的C₂-C₈杂炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₁-C₈烷硫基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烷氧基、任选取代的C₃-C₁₂环烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基；

[0024] R²选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₂-C₈杂烯基、任选取代的C₂-C₈杂炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烷氧基、任选取代的C₃-C₁₂环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基；或者

[0025] R¹和R²与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基；

[0026] R³选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷氧基和任选取代的C₃-C₁₂环烷氨基；

[0027] R⁴选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者

[0028] R⁴是键、任选取代的C₁-C₈亚烷基或任选取代的C₁-C₈杂亚烷基，并且R⁴连接至Ar，其中R⁴和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环；

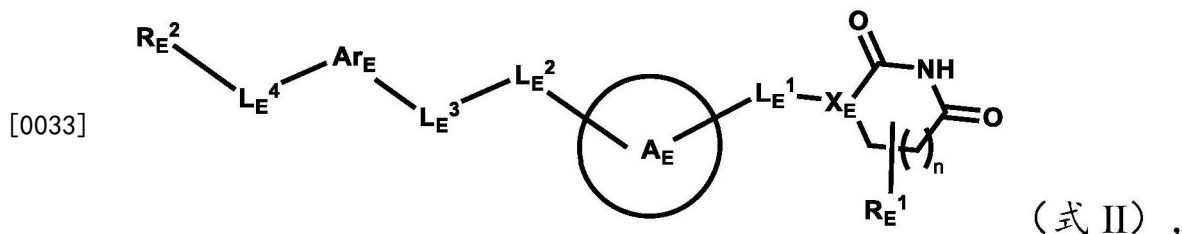
[0029] Ar选自芳基和杂芳基，其各自可以是单环的、双环的或三环的环，所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：R⁵、OR⁵、SR⁵、NR⁶R⁷、S(O)R⁵、S(O)₂R⁵、S(O)₂NR⁶R⁷、C(O)R⁵和C(O)NR⁶R⁷；

[0030] R⁵、R⁶和R⁷在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₂-C₈杂烯基、任选取代的C₂-C₈杂炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烷氧基、任选取代的C₃-C₁₂环烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷硫基、任选取代的C₃-C₁₂环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基；

基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0031] 每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环；以及包括免疫调节药物的第二化合物。

[0032] 本公开还提供了一种治疗方法，包括向需要癌症治疗的对象施用第一化合物，所述第一化合物包括EZH2抑制剂；以及向所述对象施用第二化合物，所述第二化合物包含式II的结构：



[0034] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或类似物，其中：

[0035] 环 A_E 是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团，所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环，所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基；

[0036] X_E 选自 CR_E^1 和N；

[0037] R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；

[0038] R_E^{2a} 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$ ；

[0039] 其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团：任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0040] R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$ ；

[0041] R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0042] R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0043] L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团；

[0044] 其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$ ，条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$ ；

[0045] R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者

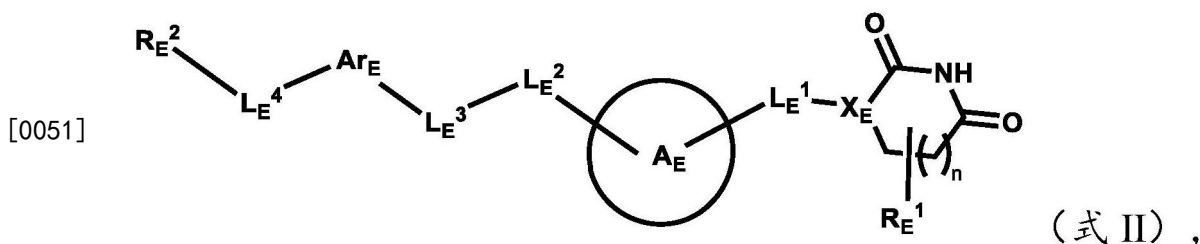
[0046] R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0047] Ar_E 选自芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代： R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$ ；

[0048] R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0049] 独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环；并且n选自0、1和2。

[0050] 本公开还提供了一种组合物，用于在治疗需要癌症治疗的对象中使用，包含：第一化合物，所述第一化合物包括EZH2抑制剂；以及第二化合物，所述第二化合物包含式II的结构：



[0052] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或类似物，其中：

[0053] 环 A_E 是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团，所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环，所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基；

[0054] X_E 选自 CR_E^1 和N；

[0055] R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；

[0056] R_E^{2a} 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$ ；

[0057] 其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团：任选取代的 C_1-C_8 亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 亚炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚烯基、任

选取代的C₂-C₈杂亚炔基、任选取代的C₃-C₁₂元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0058] R_E^{2a}选自R_E³、OR_E³、SR_E³、NR_E⁴R_E⁵、S(O)R_E³、S(O)₂R_E³、S(O)₂NR_E⁴R_E⁵、C(O)R_E³和C(O)NR_E⁴R_E⁵；

[0059] R_E³、R_E⁴和R_E⁵在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₂-C₈杂烯基、任选取代的C₂-C₈杂炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0060] R_E⁴和R_E⁵与它们所连接的原子一起可以任选地形成C₃-C₁₂元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0061] L_E¹、L_E²、L_E³和L_E⁴是独立地选自-L_E^a-L_E^b-的二价基团；

[0062] 其中L_E^a和L_E^b在每次出现时独立地选自空、-CO-、-O-、-S-、-CR_E⁶R_E⁷-和-NR_E⁶-，条件是-L_E^a-L_E^b-不是-O-O-；

[0063] R_E⁶和R_E⁷独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者

[0064] R_E⁶和R_E⁷与它们所连接的原子一起可以任选地形成C₃-C₁₂元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0065] Ar_E选自芳基和杂芳基，各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：R_E⁸、OR_E⁸、SR_E⁸、NR_E⁹R_E¹⁰、S(O)R_E⁸、S(O)₂R_E⁸、S(O)₂NR_E⁹R_E¹⁰、C(O)R_E⁸和C(O)NR_E⁹R_E¹⁰；

[0066] R_E⁸、R_E⁹和R_E¹⁰在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₂-C₈杂烯基、任选取代的C₂-C₈杂炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0067] 独立的R_E⁸、R_E⁹和R_E¹⁰中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环；并且n选自0、1和2。

[0068] 本公开还提供了一种组合，包含：第一化合物，所述第一化合物包括EZH2抑制剂；以及第二化合物，所述第二化合物包括IMiD。在所述组合的一些实施方案中，所述EZH2抑制剂包含如本文进一步所述的式I的结构或其药学上可接受的盐。在所述组合的一些实施方案中，所述IMiD包含如本文进一步所述的式II的结构或其药学上可接受的盐。在所述组合的其他实施方案中，所述EZH2抑制剂包含式I的结构或其药学上可接受的盐，并且所述IMiD包含式II的结构或其药学上可接受的盐。

[0069] 在一些实施方案中，所述方法、组合物或组合进一步包括对所述对象施用另外的癌症治疗。在一些实施方案中，所述另外的癌症治疗包括化学疗法、免疫疗法、放射疗法、干细胞移植、靶向疗法。在一些实施方案中，所述对象是哺乳动物。在一些实施方案中，所述对

象是人。

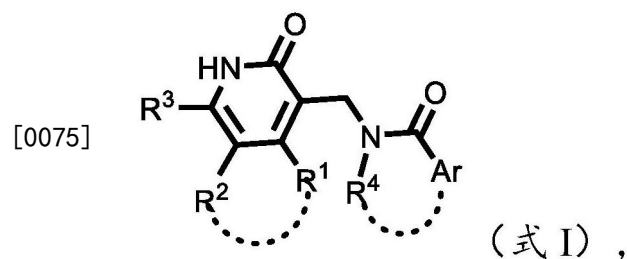
[0070] 本公开还提供了一种治疗方法,包括向鉴定为患有对一种或多种EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的复发性或难治性癌症的对象施用包括EZH2抑制剂的第一化合物和包括IMiD的第二化合物。

[0071] 本公开还提供了一种组合物,用于在治疗鉴定为患有对一种或多种EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的复发性或难治性癌症的对象中使用,包含包括EZH2抑制剂的第一化合物和包括IMiD的第二化合物。

[0072] 本公开还提供了一种组合,用于在治疗鉴定为患有对一种或多种EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的复发性或难治性癌症的对象中使用,包含包括EZH2抑制剂的第一化合物和包括IMiD的第二化合物。

[0073] 在一些实施方案中,所述第一化合物是zeste同源物增强子2 (EZH2) 抑制剂。在一些实施方案中,所述EZH2抑制剂包含如本文进一步所述的式I的结构或其药学上可接受的盐。

[0074] 在一些实施方案中,所述第一化合物是EZH2抑制剂,所述EZH2抑制剂包含式I的结构:



[0076] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或类似物,其中:

[0077] R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;并且

[0078] R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0079] R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

[0080] R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

[0081] R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者 R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂

亚烷基,并且 R^4 连接至Ar,其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

[0082] Ar选自芳基和杂芳基,其各自可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

[0083] R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

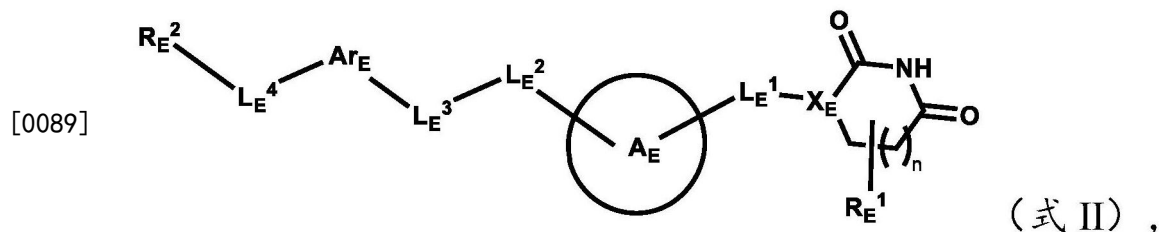
[0084] 每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环。

[0085] 在一些实施方案中,所述第一化合物是EZH2抑制剂。在一些实施方案中,所述EZH2抑制剂选自EPZ-6438(他泽司他)、CPI-1205(lirimetostat)、C24(CAS号1979157-17-9)、CPI-0209(CAS号2567686-02-4)、CPI-1328(CAS号2390367-27-6)、PF-06821497(CAS号1844849-10-1)、DS-3201(伐美妥司他(valemetostat))、UNC1999(CAS号1431612-23-5)、SHR2254(CAS号2098545-98-1)和GSK126(CAS号1346574-57-9)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述EZH2抑制剂是EPZ-6438、CPI-1205或C24。在一些实施方案中,所述EZH2抑制剂是GSK126。在一些实施方案中,所述EZH2抑制剂是CPI-0209或SHR2554。

[0086] 在本文的方法、组合物和组合的一些实施方案中,所述免疫调节药物是免疫调节酰亚胺药物(IMiD)。在一些实施方案中,所述IMiD包括赛拉隆蛋白(cereblon)调节剂(即,CRBN调节剂)。在一些实施方案中,所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1和/或IKZF3降解剂或调节剂。在一些实施方案中,所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1/3降解剂或调节剂。在一些实施方案中,所述IMiD是IKZF1/3降解剂或调节剂。

[0087] 在一些实施方案中,所述赛拉隆蛋白调节剂包含如本文进一步所述的式II的结构或其药学上可接受的盐。

[0088] 在一些实施方案中,所述第二化合物是赛拉隆蛋白调节剂,所述赛拉隆蛋白调节剂包含式II的结构:



[0090] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或类似物,其中:

[0091] 环 A_E 是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团,所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基

基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基；

[0092] X_E 选自 CR_E^1 和N；

[0093] R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；

[0094] R_E^2 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$ ；

[0095] 其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团：任选取代的 C_1-C_8 亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 亚炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3-C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0096] R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$ ；

[0097] R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0098] R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0099] L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团；

[0100] 其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$ ，条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$ ；

[0101] R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者

[0102] R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0103] Ar_E 选自芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代： R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$ ；

[0104] R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0105] 独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环；并且n选自0、1和2。

[0106] 在一些实施方案中,所述第二化合物是IMiD,优选赛拉隆蛋白调节剂。在一些实施方案中,所述赛拉隆蛋白调节剂选自CC-220 (伊贝度胺 (iberdomide))、CC-92480 (美齐格度胺 (mezigdomide))、CC-99282 (CAS号:2379572-34-4)、DKY709 (CAS号:2291360-73-9)、CFT7455 (CAS号:2504235-67-8) 和CC-122 (阿伐度胺 (avadomide)) 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述第二化合物是CC-122、CC-220或CC-92480。在一些实施方案中,所述第二化合物是CC-99282或CFT7455。在一些实施方案中,所述第二化合物是沙利度胺 (thalidomide)、来那度胺 (lenalidomide) 或泊马度胺 (pomalidomide)。

[0107] 在一些实施方案中,所述第一化合物或所述第二化合物降低癌细胞活力。在一些实施方案中,所述第一化合物和所述第二化合物协同降低癌细胞活力。在一些实施方案中,将所述癌细胞活力降低至少10%、至少20%或至少50%。在一些实施方案中,所述第一化合物和所述第二化合物的施用降低所述对象的所述癌细胞活力。

[0108] 在一些实施方案中,相对于基线癌症症状,所述第一化合物和所述第二化合物的施用改善所述对象的癌症症状。在一些实施方案中,所述癌症症状包括不受控制的细胞生长或分裂。在一些实施方案中,所述癌症症状包括不明原因的疼痛、发烧、盗汗、疲劳、不明原因的体重减轻、虚弱、厌食或不明原因的出血。

[0109] 在一些实施方案中,所述癌症是血液癌症。在一些实施方案中,所述血液癌症是淋巴瘤、多发性骨髓瘤或白血病。在一些实施方案中,所述癌症是淋巴瘤。在一些实施方案中,所述淋巴瘤是非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)。在一些实施方案中,所述非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL) 是滤泡性淋巴瘤 (FL) 或弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)。

[0110] 在一些实施方案中,所述癌症对EZH2抑制剂或IMiD具有抗性。在一些实施方案中,所述癌症是对EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的血液癌症。在一些实施方案中,所述癌症是对EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的淋巴瘤。

附图说明

[0111] 在所附权利要求书中具体阐述了本发明的新颖性特征。通过参考对在其中利用到本发明的原理的说明性实施方案加以阐述的以下详细描述和附图,将会获得对本发明的特征和优点的更好的理解,在附图中:

[0112] 图1A示出了在1 μ M CC-122、1 μ M CC-220或1nM CC-92480的存在或不存下用EPZ-6438处理的SU-DHL-10细胞的细胞活力的图。

[0113] 图1B示出了在1 μ M CC-122、1 μ M CC-220或1nM CC-92480的存在或不存下用EPZ-6438处理的OCI-LY7细胞的细胞活力的图。

[0114] 图1C示出了在1 μ M CC-122、1 μ M CC-220或1nM CC-92480的存在或不存下用GSK126处理的SU-DHL-10细胞的细胞活力的图。

[0115] 图1D示出了在1 μ M CC-122、1 μ M CC-220或1nM CC-92480的存在或不存下用GSK126处理的OCI-LY7细胞的细胞活力的图。

[0116] 图1E示出了在1 μ M CC-122、1 μ M CC-220或1nM CC-92480的存在或不存下用CPI-1205处理的SU-DHL-10细胞的细胞活力的图。

[0117] 图1F示出了在1 μ M CC-122、1 μ M CC-220或1nM CC-92480的存在或不存下用CPI-1205处理的OCI-LY7细胞的细胞活力的图。

[0118] 图2A示出了在1 μ M EPZ6438、C24、GSK126或CPI-1205的一部分的存在或不存下用CC-122处理的SU-DHL-10细胞的细胞活力的图。

[0119] 图2B示出了在1 μ M EPZ6438、C24、GSK126或CPI-1205的存在或不存下用CC-122处理的OCI-LY7细胞的细胞活力的图。

[0120] 图2C示出了在1 μ M EPZ6438、GSK126或CPI-1205或者2 μ M C24的存在或不存下用CC-220处理的SU-DHL-10细胞的细胞活力的图。

[0121] 图2D示出了在1 μ M EPZ6438、C24、GSK126或CPI-1205的存在或不存下用CC-220处理的OCI-LY7细胞的细胞活力的图。

[0122] 图3A示出了用EZH2抑制剂CPI-0209或SHR2554、或者IMiD CC-99282或CFT7455处理的OCI-LY7细胞的细胞活力的图。

[0123] 图3B示出了用EZH2抑制剂CPI-0209或SHR2554、或者IMiD CC-99282或CFT7455处理的SU-DHL-10细胞的细胞活力的图。

[0124] 图4A示出了在10nM CC-99282或1nM CFT7455的存在或不存下用EZH2抑制剂CPI-0209处理的OCI-LY7细胞的细胞活力的图。

[0125] 图4B示出了在10nM CC-99282或1nM CFT7455的存在或不存下用EZH2抑制剂SHR2554处理的OCI-LY7细胞的细胞活力的图。

[0126] 图4C示出了在10nM CC-99282或1nM CFT7455的存在或不存下用EZH2抑制剂CPI-0209处理的SU-DHL-10细胞的细胞活力的图。

[0127] 图4D示出了在10nM CC-99282或1nM CFT7455的存在或不存下用EZH2抑制剂SHR2554处理的SU-DHL-10细胞的细胞活力的图。

[0128] 图5A示出了在100nM CPI-0209或SHR2554的存在或不存下用CC-99282处理的OCI-LY7细胞的细胞活力的图。

[0129] 图5B示出了在100nM CPI-0209或SHR2554的存在或不存下用CFT7455处理的OCI-LY7细胞的细胞活力的图。

[0130] 图5C示出了在100nM CPI-0209或SHR2554的存在或不存下用CC-99282处理的SU-DHL-10细胞的细胞活力的图。

[0131] 图5D示出了在100nM CPI-0209或SHR2554的存在或不存下用CFT7455处理的SU-DHL-10细胞的细胞活力的图。

具体实施方式

[0132] 本文公开了用于治疗有需要的对象的癌症的方法、组合物和组合。癌症可以包括但不限于淋巴瘤(一种常见的血液癌症形式)。淋巴瘤常影响儿童或青少年。在过去的二十年里,靶向疗法的进展改善了预后。然而,近四分之一的淋巴瘤患者最终会由于原发性和获得性抗性而死于所述疾病。zeste同源物增强子2(EZH2)可以包括在B细胞发育的调控分化中起主要作用的组蛋白甲基转移酶。EZH2的异常激活损害B细胞的分化并且促进细胞转化。再发性EZH2功能获得性突变发现于滤泡性淋巴瘤(FL)和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的重要子集。

[0133] IKZF1和IKZF3是免疫调节药物(IMiD)的潜在靶标。沙利度胺是IMiD的示例。沙利度胺在20世纪50年代导致了数以万计的出生缺陷。尽管有这些副作用,但沙利度胺或其他

IMiD可用于治疗血液癌症或免疫疾病,例如多发性骨髓瘤。其他IMiD(包括但不限于来那度胺或泊马度胺)也可用于治疗多发性骨髓瘤。沙利度胺或其他IMiD可以通过诱导IKZF1和IKZF3降解来杀死骨髓瘤细胞。一些IMiD可以具有改善的IKZF1或IKZF3降解效率。一些此类改善的IMiD可以包括但不限于CC-122、CC-220、CC-92480和CFT4755。例如,关于IKZF1或IKZF3降解,CC-92480的效力可以是旧IMiD的1000倍。在一些情况下,实体癌症对IMiD不敏感。来那度胺可用于作为单一疗法治疗复发性/难治性(R/R)套细胞淋巴瘤,或者也可用于与利妥昔单抗(rituximab)组合治疗R/R滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤。来那度胺与人源化CD19单克隆抗体坦昔妥单抗(tafasitamab)的组合使用也可用于治疗R/R DLBCL。相比之下,泊马度胺单独施用时有时可对淋巴瘤的功效有限。IMiD诸如CC-122或CC-220可用于治疗淋巴瘤或骨髓瘤。

[0134] 本文所提供的方法、组合物和组合可用于治疗对单独的EZH2抑制剂或IMiD无应答的患者的一系列血液癌症,包括淋巴瘤。

[0135] EZH2抑制剂和IMiD的组合在EZH2突变型和野生型细胞系中提供协同作用。共同治疗比单独的任一类药剂更强效,这表明无论EZH2突变状态如何,此类组合可用于治疗癌症,诸如淋巴瘤。特别地,EZH2抑制剂和IMiD的组合降低了构成B细胞淋巴瘤细胞的细胞的活力,表明此类组合可用于治疗癌症,诸如淋巴瘤或其他血液癌症。发现EZH2抑制剂和IMiD的组合使癌细胞对治疗敏感,并且改善单独的任一种化合物的治疗作用。因此,此类组合可以为难治性或对治疗(诸如用单独的EZH2抑制剂或IMiD的既往治疗)具有抗性的癌症提供有用的治疗选择。

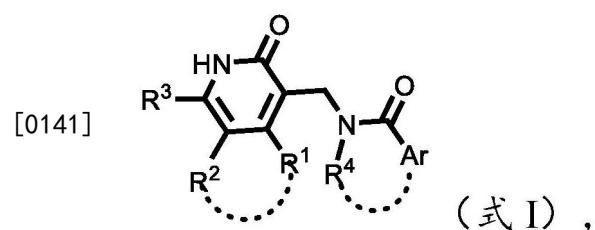
[0136] 本文所述的每个实施方案都在其范围内设想本文所述小分子化合物的药学上可接受的盐。因此,短语“或其药学上可接受的盐”隐含在本文所述的所有小分子化合物的描述中。

[0137] 本文所述的本发明可以在本文未具体公开的任何元素的不存在下适当实施。因此,例如,在本文的每个例子中,术语“包含”、“基本上由.....组成”和“由.....组成”中的任一个可以用其他两个术语中的任一个代替。

[0138] 第一化合物

[0139] 本文公开了包含第一化合物的方法、组合物和组合。第一化合物可用于本文所述的任一种方法,诸如治疗方法中。第一化合物可以包含在用于在治疗方法中使用的组合物中。第一化合物可以包含在用于在治疗癌症中使用的组合中。在一些实施方案中,第一化合物包括EZH2抑制剂。在一些实施方案中,EZH2抑制剂包含在治疗方法、组合中,或在具有第二化合物的组合物中。

[0140] 在一些实施方案中,第一化合物包括式I的化合物:



[0142] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或类似物,其中:

[0143] R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基；并且

[0144] R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基；或者

[0145] R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基；

[0146] R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基；

[0147] R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者

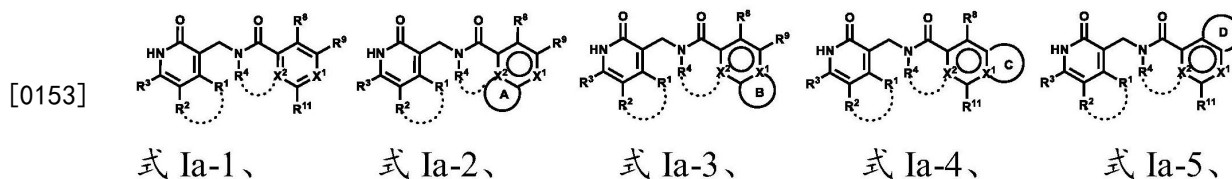
[0148] R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基，并且 R^4 连接至Ar，其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环；

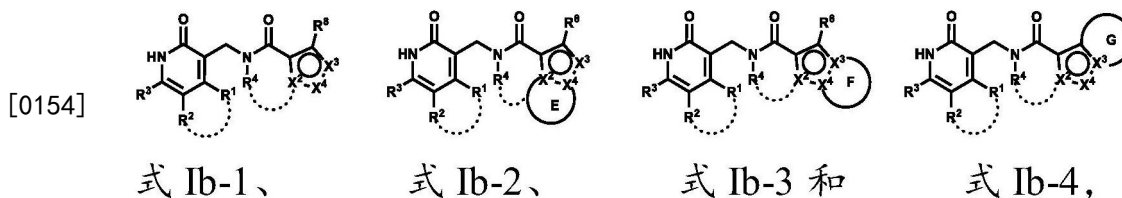
[0149] Ar选自芳基和杂芳基，其各自可以是单环的、双环的或三环的环，所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代： R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$ ；

[0150] R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0151] 每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环。

[0152] 在一些实施方案中，Ar选自任选取代的单环芳基。在一些实施方案中，Ar选自任选取代的单环杂芳基。在一些实施方案中，Ar选自任选取代的双环芳基。在一些实施方案中，Ar选自任选取代的双环杂芳基。在一些实施方案中，第一化合物(例如，EZH2抑制剂)选自式Ia-1、Ia-2、Ia-3、Ia-4、Ia-5、Ib-1、Ib-2、Ib-3和Ib-4的化合物：

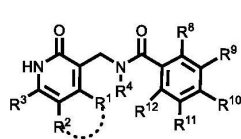




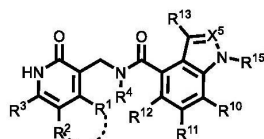
[0155] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是式I中定义的;环A、环B、环C、环D、环E、环F和环G独立地选自任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; X^1 选自N或 CR^{10} ; X^2 选自N、 NR^{12} 或 CR^{12} ; X^3 选自S、N、 NR^9 或 CR^9 ; X^4 选自S、N、 NR^{11} 或 CR^{11} ; R^8 、 R^{10} 和 R^{12} 独立地选自键、氢、卤素、羟基、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基; R^9 选自 $-L^{9a}-R^{9a}-L^{9b}-R^{9b}$,其中 L^{9a} 和 L^{9b} 独立地选自空、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{9'}$ 、 $-CR^{9'}R^{9''}$ 、 $-C(O)-NR^{9'}$ 和 $-S(O)_2-NR^{9'}$; R^{9a} 选自空和由以下组成的任选取代的二价基团: C_1 - C_8 亚烷基、 C_2 - C_8 亚烯基、 C_2 - C_8 亚炔基、 C_1 - C_8 杂亚烷基、 C_2 - C_8 杂亚烯基、 C_2 - C_8 杂亚炔基、 C_3 - C_{12} 元环亚烷基、3-12元杂亚环基、芳基和杂芳基; R^{9b} 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基和由以下组成的任选取代的基团: C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 杂烷基、 C_2 - C_8 杂烯基、 C_2 - C_8 杂炔基、 C_3 - C_{12} 元环烷基、3-12元杂环基、芳基和杂芳基;并且 $R^{9'}$ 和 $R^{9''}$ 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、羟基、氨基和由以下组成的任选取代的基团: C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 杂烷基、 C_2 - C_8 杂烯基、 C_2 - C_8 杂炔基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷氨基、 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基、 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 环烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷氨基、3-12元杂环基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环基氨基、芳基烷基、芳基- $O-$ 、芳基-氨基、杂芳基烷基、杂芳基- $O-$ 、杂芳基烷基-氨基、芳基和杂芳基;或者独立的 R^{9a} 、 R^{9b} 、 $R^{9'}$ 和 $R^{9''}$ 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环; R^{11} 选自 $-L^{11a}-R^{11a}-L^{11b}-R^{11b}$,其中 L^{11a} 和 L^{11b} 独立地选自空、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{11'}$ 、 $-CR^{11'}R^{11''}$ 、 $-C(O)-NR^{11'}$ 和 $-S(O)_2-NR^{11'}$; R^{11a} 选自空和由以下组成的任选取代的二价基团: C_1 - C_8 亚烷基、 C_2 - C_8 亚烯基、 C_2 - C_8 亚炔基、 C_1 - C_8 杂亚烷基、 C_2 - C_8 杂亚烯基、 C_2 - C_8 杂亚炔基、 C_3 - C_{12} 元环亚烷基、3-12元杂亚环基、芳基和杂芳基; R^{11b} 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基和由以下组成的任选取代的基团: C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 杂烷基、 C_2 - C_8 杂烯基、 C_2 - C_8 杂炔基、 C_3 - C_{12} 元环烷基、3-12元杂环基、芳基和杂芳基;并且 $R^{11'}$ 和 $R^{11''}$ 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、羟基、氨基和由以下组成的任选取代的基团: C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 杂烷基、 C_2 - C_8 杂烯基、 C_2 - C_8 杂炔基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷氨基、 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基、 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 环烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷氨基、3-12元杂环基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环基氨基、芳基烷基、芳基- $O-$ 、芳基-氨基、杂芳基烷基、杂芳基- $O-$ 、杂芳基烷基-氨基、芳基和杂芳基;或者独立的 R^{11a} 、 R^{11b} 、 $R^{11'}$ 和 $R^{11''}$ 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;并且 R^4 选自键、氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基,或者 R^4 任选地通过 X^2 、 R^{12} 、环A或环E连接至Ar并且与它们所连接的原子一起可以任选地

形成任选取代的4-7元杂环基。

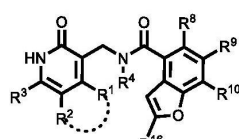
[0156] 在一些实施方案中,环A、环B、环D、环E独立地选自任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。环A选自任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。环B选自任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,环C选自任选取代的环烷基、任选取代的杂环基。环D选自任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。环E选自任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, X^1 是N。在一些实施方案中, X^1 是 CR^{10} 。在一些实施方案中, X^2 是N。在一些实施方案中, X^2 是 NR^{12} 。在一些实施方案中, X^2 是 CR^{12} 。在一些实施方案中, X^3 是S。在一些实施方案中, X^3 是N。在一些实施方案中, X^3 是 NR^9 。在一些实施方案中, X^3 是 CR^9 。在一些实施方案中, X^4 是S。在一些实施方案中, X^4 是N。在一些实施方案中, X^4 是 NR^{11} 。在一些实施方案中, X^4 是 CR^{11} 。在一些实施方案中, R^4 选自氢或任选取代的 C_1-C_8 烷基。在一些实施方案中, R^4 是H。在一些实施方案中, R^4 和 X^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基。在一些实施方案中, R^4 和 R^{12} 与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基。在一些实施方案中, R^4 是二价基团并且在 X^2 或 R^{12} 位置处连接至Ar基团,并且 R^4 是任选取代的 C_1-C_8 亚烷基基团。在一些实施方案中, R^4 是 $(CH_2)_2$ 或 $(CH_2)_3$ 并且在 X^2 处连接至Ar基团,并且 X^2 是C。在一些实施方案中, R^4 是 $(CH_2)_2$ 或 $(CH_2)_3$ 并且在 R^{12} 处连接至Ar基团。在一些实施方案中, R^4 是二价基团并且通过环A或环E连接至Ar基团。在一些实施方案中,第一化合物(例如,EZH2抑制剂)选自式Ia-1a、Ia-1b、Ia-2a、Ia-2b、Ia-3a、Ia-3b、Ia-3c、Ia-3d、Ia-4a、Ia-4b、Ia-4c、Ia-4d、Ia-5a、Ia-5b、Ib-1a、Ib-1b、Ib-1c、Ib-1d、Ib-2a或Ib-2b的化合物:



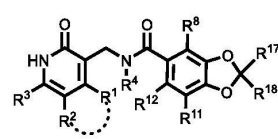
式 Ia-1a、



式 Ia-5a、

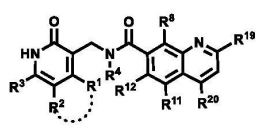


式 Ia-2a、

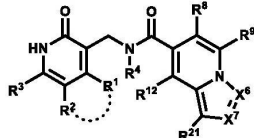


式 Ia-4a、

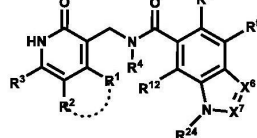
[0157]



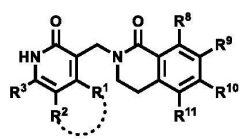
式 Ia-4c、



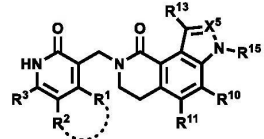
式 Ia-3a、



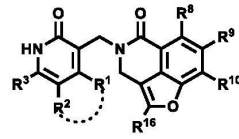
式 Ia-3c、



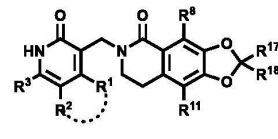
式 Ia-1b、



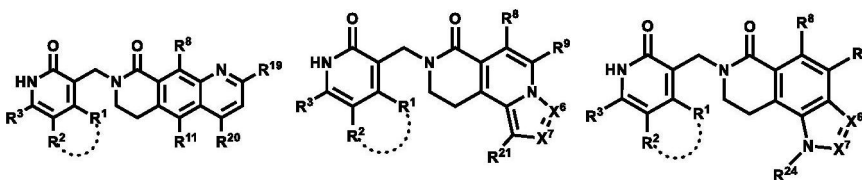
式 Ia-5b、



式 Ia-2b、



式 Ia-4b、

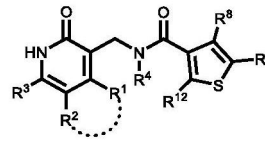
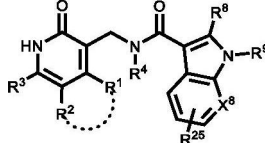
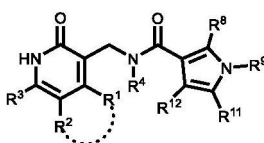


式 Ia-4d、

式 Ia-3b、

式 Ib-3d、

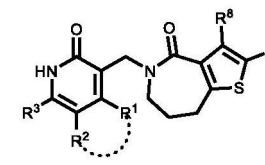
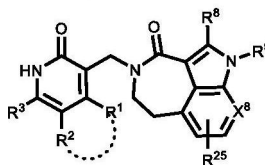
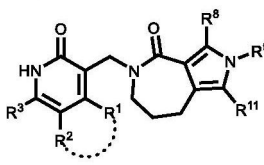
[0158]



式 Ib-1a、

式 Ib-2a、

式 Ib-1c、



式 Ib-1b、

式 Ib-2b、

式 Ib-1d、

[0159] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是式I中定义的； R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 是式Ia-1、Ia-2、Ia-3、Ia-4、Ia-5、Ib-1、Ib-2、Ib-3和Ib-4中定义的； X^5 选自N或 CR^{14} ； X^6 选自N或 CR^{22} ； X^7 选自N或 CR^{23} ； R^{13} 、 R^{14} 、 R^{19} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{25} 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基； R^{15} 、 R^{17} 和 R^{24} 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基； R^{16} 选自 $-L^{16b}-R^{16b}$ ，其中 L^{16b} 选自空、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{16'}$ 、 $-CR^{16'}$ 、 $R^{16''}$ 、 $-C(O)-NR^{16'}$ 和 $-S(O)_2-NR^{16'}$ ； R^{16b} 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；并且 $R^{16'}$ 和 $R^{16''}$ 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的3-12元杂环基氧基、任选取代的3-12元杂环基氨基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳基- O -、任选取代的芳基-氨基-、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基- O -、任选取代的杂芳基烷基-氨基-、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者每个 R^{16b} 、 $R^{16'}$ 和 $R^{16''}$ 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成任选取代的 C_3 - C_{12} 元环烷基环或任选取代的

3-12元杂环基环; R^{18} 选自 $-R^{18a}-L^{18b}-R^{18b}$,其中 L^{18b} 选自空、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{18b}-$ 、 $-CR^{18b}R^{18b}-$ 、 $-C(O)-NR^{18b}-$ 和 $-S(O)_2-NR^{18b}-$; R^{18a} 选自空和由以下组成的二价基团:任选取代的 C_1-C_8 亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 亚炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3-C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基; R^{18b} 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_3-C_{12} 元环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且 R^{18a} 和 R^{18b} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氨基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的3-12元杂环基氧基、任选取代的3-12元杂环基氨基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳基- $O-$ 、任选取代的芳基-氨基-、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基- $O-$ 、任选取代的杂芳基烷基-氨基-、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者每个 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18a} 和 R^{18b} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成任选取代的 C_3-C_{12} 元环烷基环或任选取代的3-12元杂环基环; R^{20} 选自 $-L^{20a}-R^{20a}-L^{20b}-R^{20b}$,其中 L^{20a} 和 L^{20b} 独立地选自空、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{20b}-$ 、 $-CR^{20b}R^{20b}-$ 、 $-C(O)-NR^{20b}-$ 和 $-S(O)_2-NR^{20b}-$; R^{20a} 选自空、任选取代的 C_1-C_8 亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 亚炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3-C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基; R^{20b} 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_3-C_{12} 元环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基; R^{20a} 和 R^{20b} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氨基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的3-12元杂环基氧基、任选取代的3-12元杂环基氨基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳基- $O-$ 、任选取代的芳基-氨基-、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基- $O-$ 、任选取代的杂芳基烷基-氨基-、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者独立的 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20a} 和 R^{20b} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成任选取代的 C_3-C_{12} 元环烷基环或任选取代的3-12元杂环基环。

[0160] 在一些实施方案中, R^1 选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基和任选取代的 C_1-C_8 烷硫基。在一些实施方案中, R^1 选自 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 和 $SCH_2CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^1 选自 CH_3 、

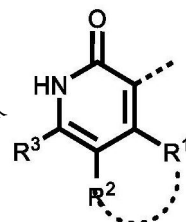
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 OCH_3 和 SCH_3 。

[0161] 在一些实施方案中, R^2 选自氢、卤素和任选取代的 C_1 - C_8 烷基。在一些实施方案中, R^2 选自H、F、Cl和 CH_3 。在一些实施方案中, R^2 是H。

[0162] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-6元碳环基、任选取代的3-6元杂环基、6元芳基或任选取代的5-6元杂芳基环。

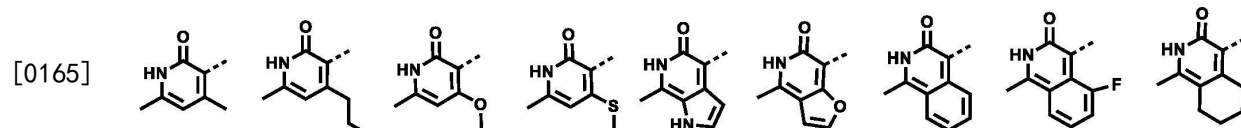
[0163] 在一些实施方案中, R^3 选自氢、卤素和任选取代的 C_1 - C_8 烷基。在一些实施方案中, R^3 选自H、F、Cl和 CH_3 。在一些实施方案中, R^3 是 CH_3 。

[0164] 在一些实施方案中, EZH2抑制剂的任选取代的2-吡啶酮部分



包括式

P-1、P-2、P-3、P-4、P-5、P-6、P-7、P-8或P-9的部分:



P-1、 P-2、 P-3、 P-4、 P-5、 P-6、 P-7、 P-8 和 P-

[0166]

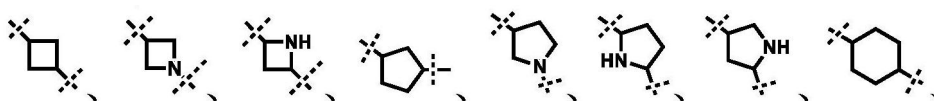
9。

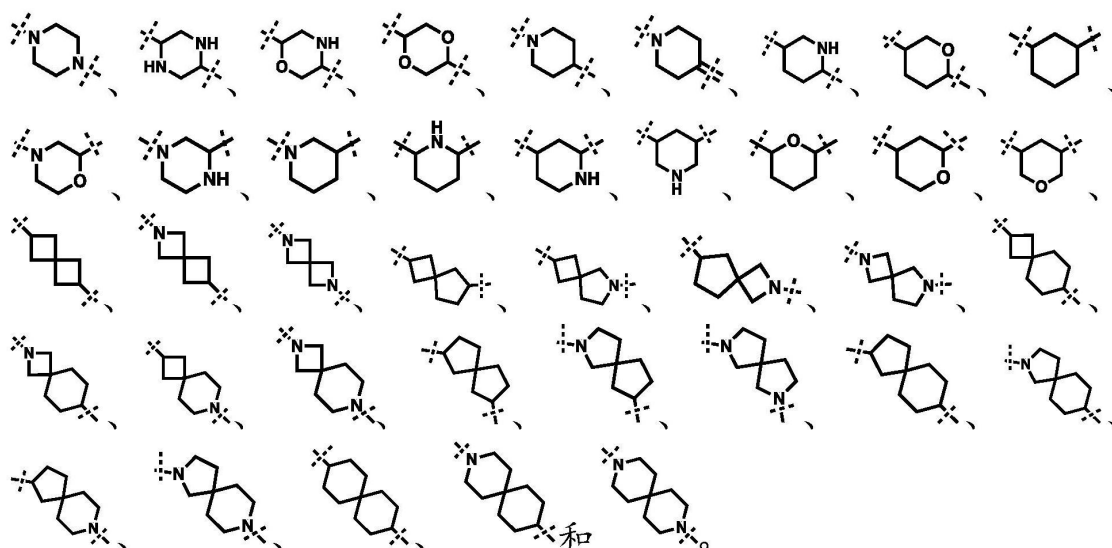
[0167] 在一些实施方案中, X^5 是N。在一些实施方案中, X^5 是 CR^{14} 。在一些实施方案中, X^6 是N。在一些实施方案中, X^6 是 CR^{22} 。在一些实施方案中, X^7 是N。在一些实施方案中, X^7 是 CR^{23} 。

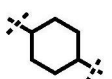
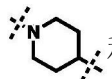
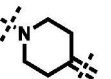
[0168] 在一些实施方案中, R^8 选自氢、卤素、氰基和任选取代的 C_1 - C_8 烷基。在一些实施方案中, R^8 选自H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、CN、F、Cl和Br。在一些实施方案中, R^8 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 和Cl。

[0169] 在一些实施方案中, L^{9a} 和 L^{9b} 独立地选自空、-O-、- $\text{NR}^{9'}$ -、- $\text{CR}^{9'}\text{R}^{9''}$ -、-C(O)-和-C(O)- $\text{NR}^{9'}$ -。在一些实施方案中, L^{18b} 选自空、-O-、- $\text{NR}^{18'}$ -、- $\text{CR}^{18'}\text{R}^{18''}$ -、-C(O)-和-C(O)- $\text{NR}^{18'}$ -。在一些实施方案中, $\text{R}^{9'}$ 、 $\text{R}^{9''}$ 、 $\text{R}^{18'}$ 和 $\text{R}^{18''}$ 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的3-12元杂环基氧基和任选取代的3-12元杂环基氨基。在一些实施方案中, 当 $\text{R}^{9''}$ 为空时, - $\text{CR}^{9'}\text{R}^{9''}$ -是-C(=R $^{9'}$)-。在一些实施方案中, 当 $\text{R}^{9''}$ 为空时, - $\text{CR}^{9'}\text{R}^{9''}$ - R^{9a} -是-C(R $^{9'}$)=R 9a -。在一些实施方案中, 当 $\text{R}^{9''}$ 为空时, - $\text{CR}^{9'}\text{R}^{9''}$ - R^{9b} 是-C(R $^{9'}$)=R 9b 。在一些实施方案中, R^{9a} 和 R^{18a} 独立地选自空、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基、 C_2 - C_8 亚炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{9a} 和 R^{18a} 独立地选自空、任选取代的 C_3 - C_{12} 元环亚烷基和任选取代的3-12元杂亚环基。

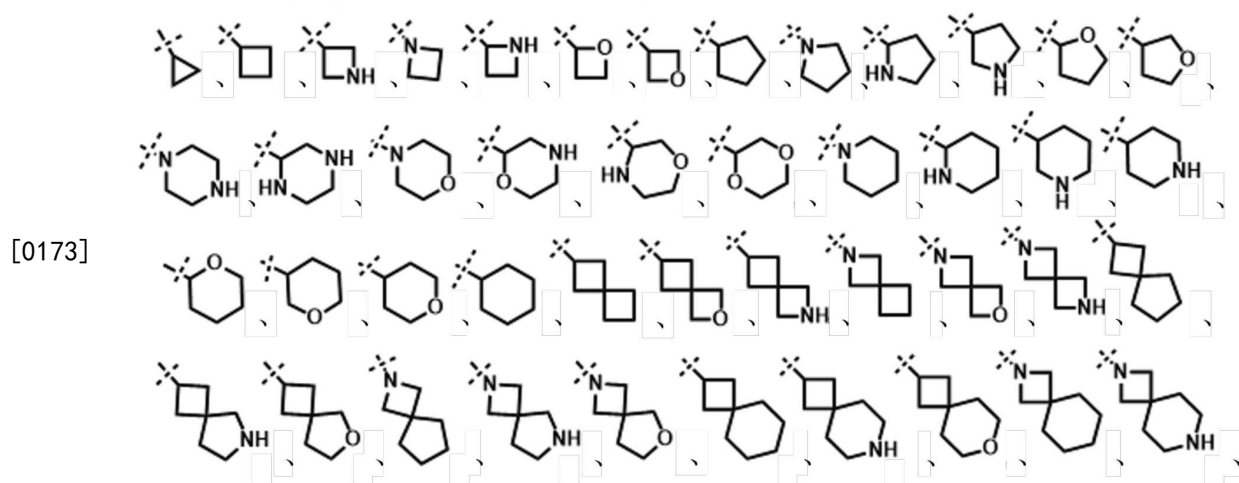
[0170] 在一些实施方案中, R^{9a} 和 R^{18a} 独立地选自空或由以下组成的任选取代的基团:



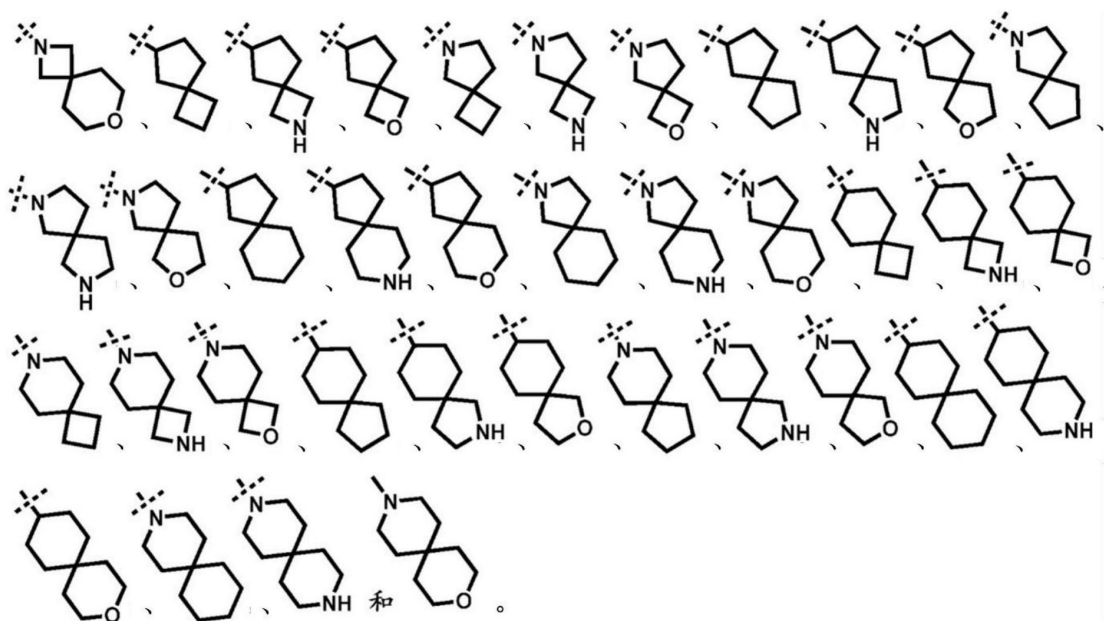


[0171] 在一些实施方案中, R^{9a} 和 R^{18a} 独立地选自空、、 和 。

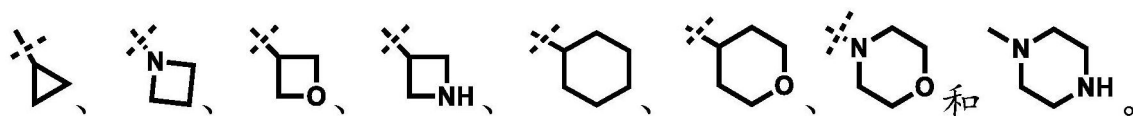
[0172] 在一些实施方案中, R^{9b} 和 R^{18b} 独立地选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 元环烷基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{9b} 和 R^{18b} 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基和由以下组成的任选取代的基团:



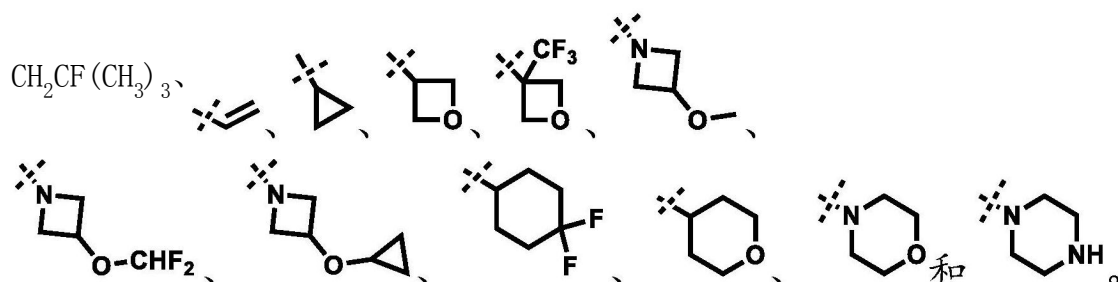
[0174]



[0175] 在一些实施方案中, R^{9b} 和 R^{18b} 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基和由以下组成的任选取代的基团

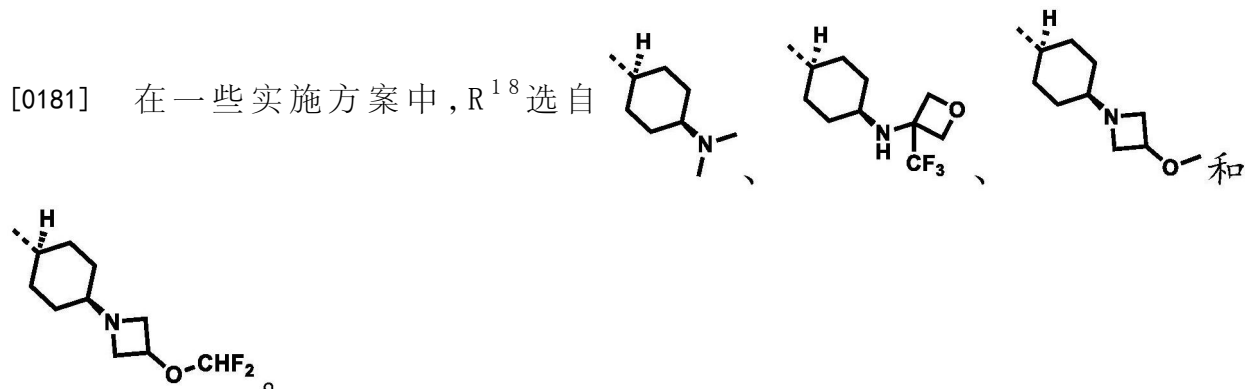
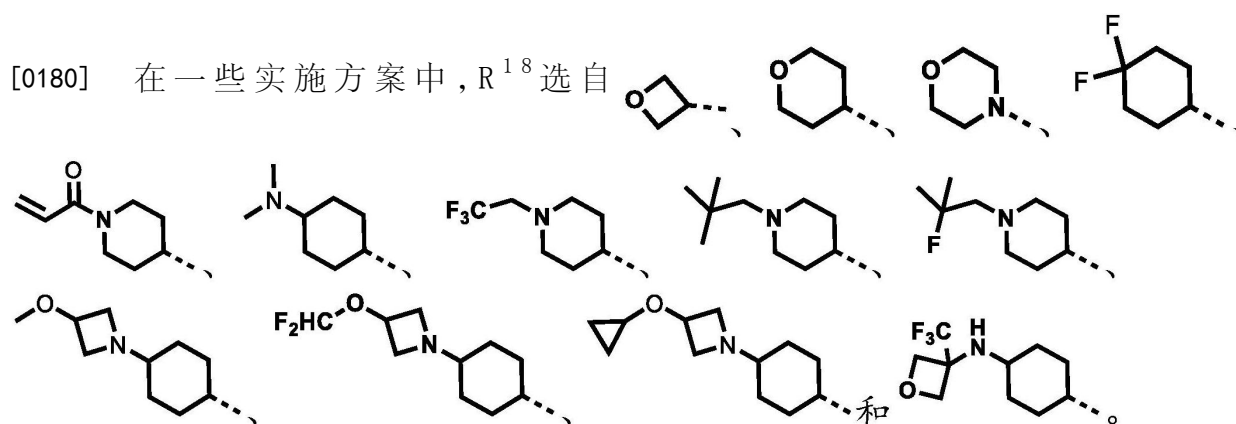
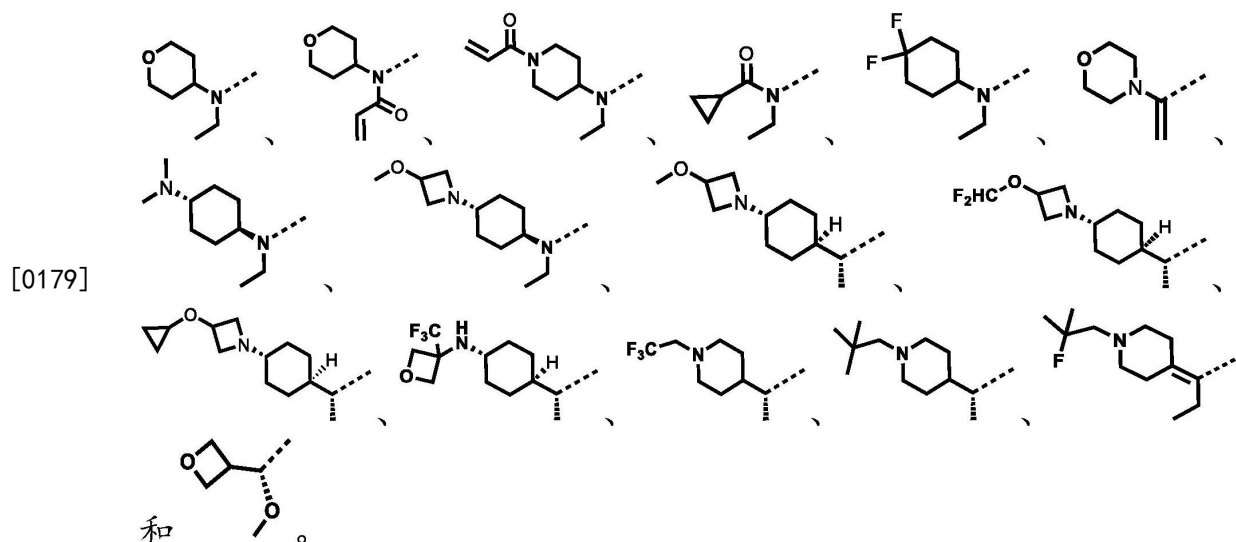


[0176] 在一些实施方案中, R^{9b} 和 R^{18a} 独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、



[0177] 在一些实施方案中, 独立的 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成任选取代的 C_3-C_{12} 元环烷基环或任选取代的 3-12 元杂环基环。在一些实施方案中, R^{9c} 和 R^{9d} 与它们所连接的原子一起可以任选地形成任选取代的 C_3-C_{12} 元环烷基环或任选取代的 3-12 元杂环基环。在一些实施方案中, 每个 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 和 R^{18d} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_{12} 元环烷基环或 3-12 元杂环基环。在一些实施方案中, R^{18c} 和 R^{18d} 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_{12} 元环烷基环或 3-12 元杂环基环。

[0178] 在一些实施方案中, R^9 选自

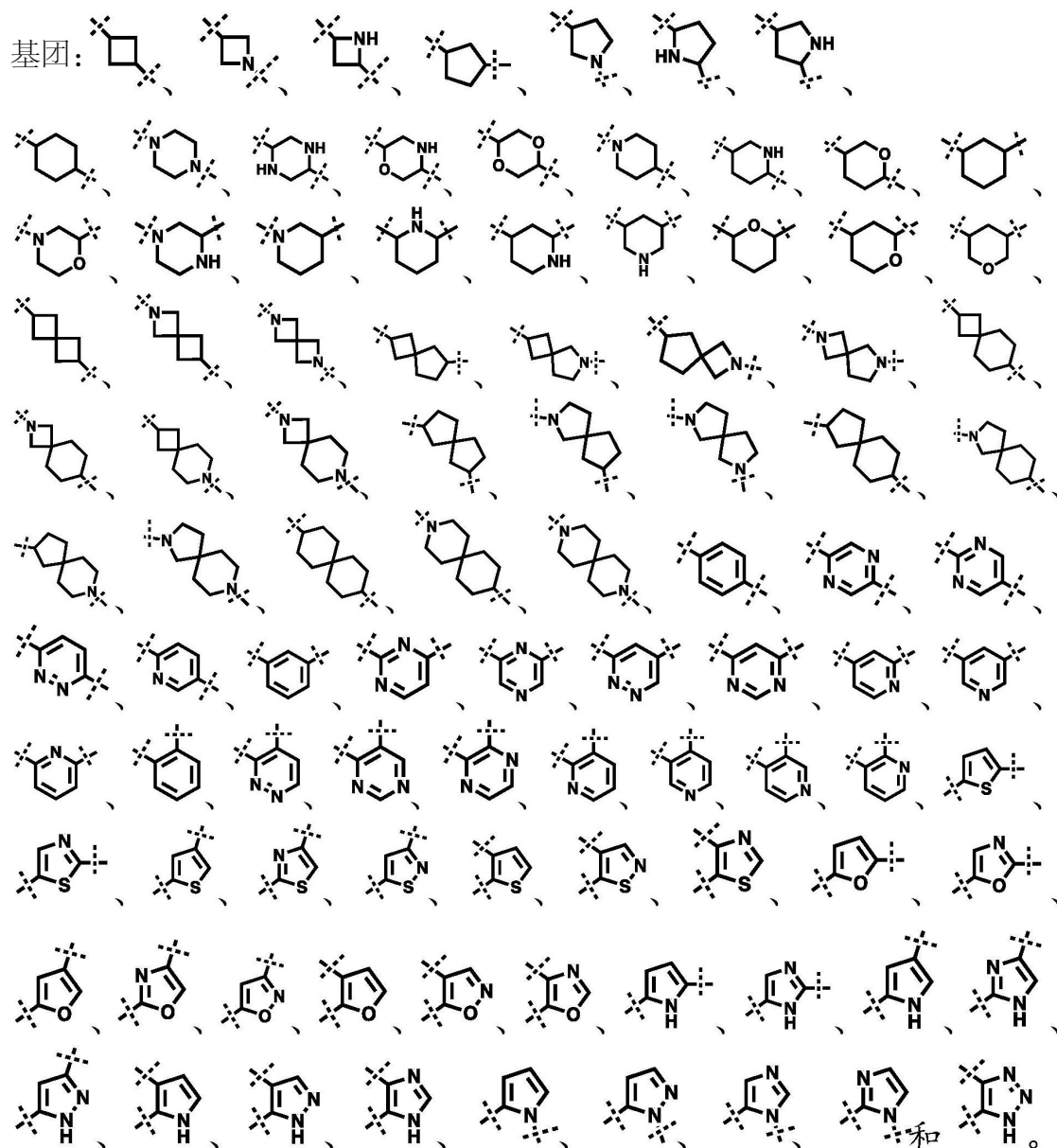


[0182] 在一些实施方案中, R^{10} 选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基和任选取代的 C_1-C_8 烷氧基。在一些实施方案中, R^{10} 是 H。在一些实施方案中, L^{11a} 和 L^{11b} 独立地选自空、-O-、-NR^{11'}-、-CR^{11'}-、-C(O)-和-C(O)-NR^{11'}-。在一些实施方案中, L^{11a} 为空并且 L^{11b} 选自空、-O-、-NR^{11'}-、-CR^{11'}-、-C(O)-和-C(O)-NR^{11'}-。在一些实施方案中, L^{16b} 选自空、-O-、-NR^{16'}-、-CR^{16'}-、-C(O)-和-C(O)-NR^{16'}-。在一些实施方案中, L^{20a} 和 L^{20b} 独立地选自空、-O-、-NR^{20'}-、-CR^{20'}-、-C(O)-和-C(O)-NR^{20'}-。在一些实施方案中, L^{20a} 为空并且 L^{20b} 选自空、-O-、-NR^{20'}-、-CR^{20'}-、-C(O)-和-C(O)-NR^{20'}-。

[0183] 在一些实施方案中, $R^{11'}$ 、 $R^{11''}$ 、 $R^{16'}$ 、 $R^{16''}$ 、 $R^{20'}$ 和 $R^{20''}$ 在每次出现时独立地选自氢、卤素和由以下组成的任选取代的基团: C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 杂烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷氨基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷氨基、3-12元杂环基、3-12元杂环基氧

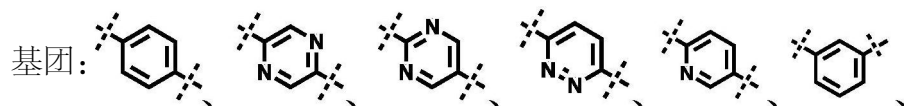
基和3-12元杂环基氨基。在一些实施方案中, R^{11a} 和 R^{20a} 独立地选自空和由以下组成的任选取代的二价基团: C_1-C_8 亚烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 亚炔基、 C_3-C_{12} 元环亚烷基、3-12元杂亚环基、芳基和杂芳基。

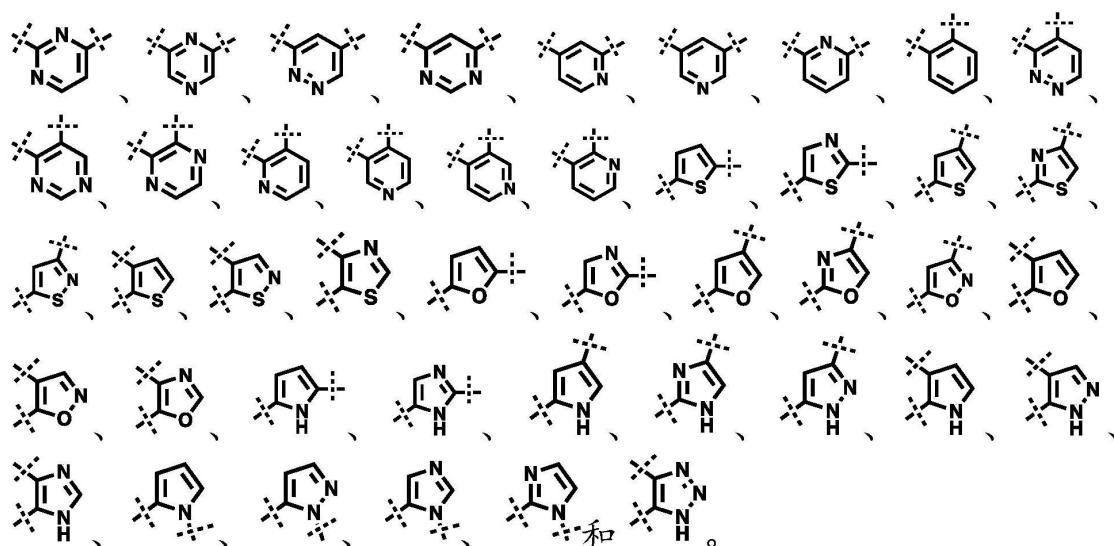
[0184] 在一些实施方案中, R^{11a} 和 R^{20a} 独立地选自空、 $-C\equiv C-$ 或由以下组成的任选取代的



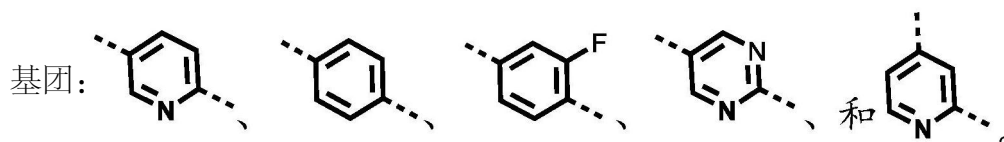
[0185] 在一些实施方案中, R^{11a} 和 R^{20a} 独立地选自空和由以下组成的任选取代的二价基团: C_2-C_8 亚炔基、芳基和杂芳基。

[0186] 在一些实施方案中, R^{11a} 和 R^{20a} 独立地选自空、 $-C\equiv C-$ 或由以下组成的任选取代的



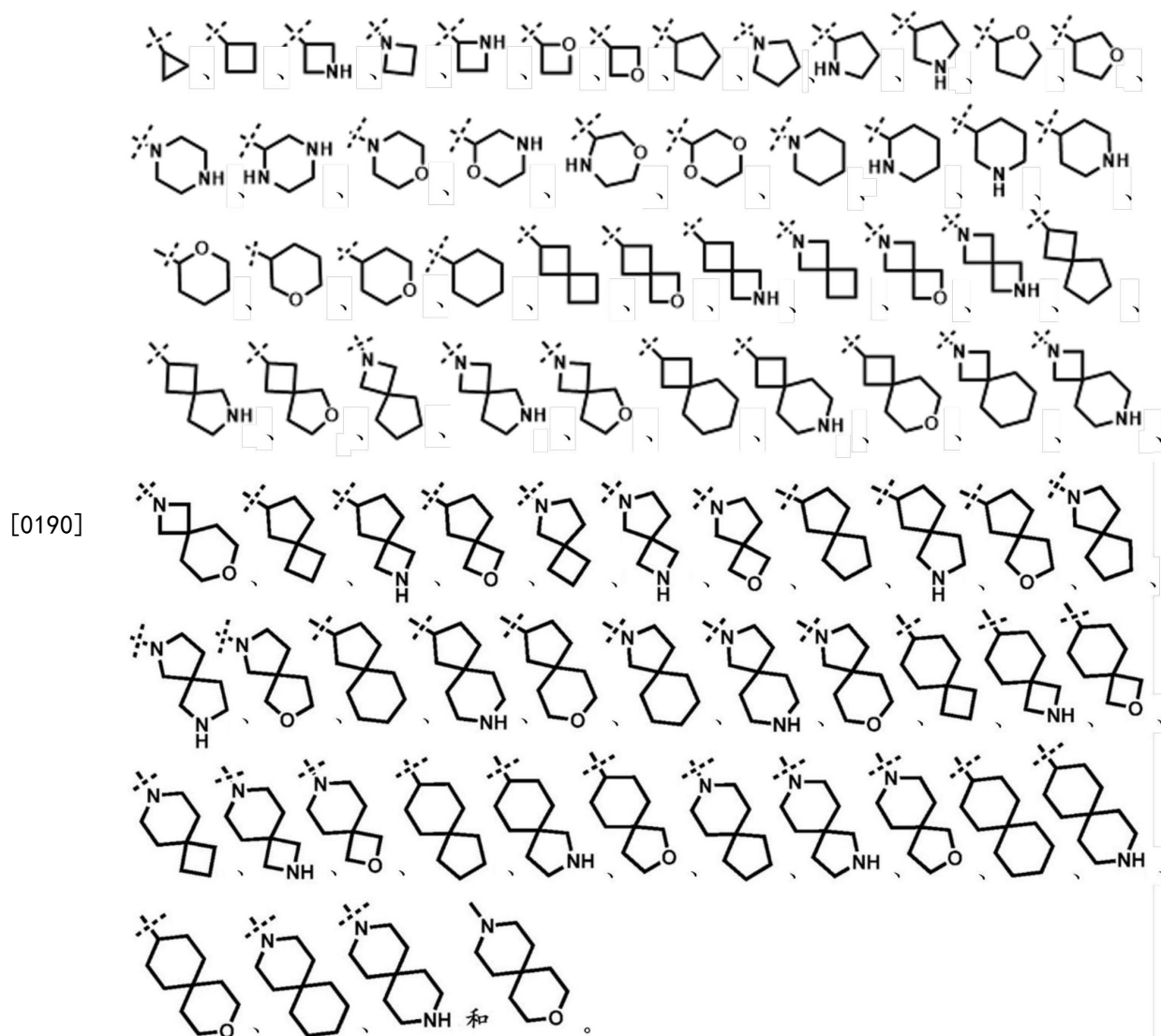


[0187] 在一些实施方案中, R^{11a} 和 R^{20a} 独立地选自空、 $-C\equiv C-$ 、或由以下组成的任选取代的

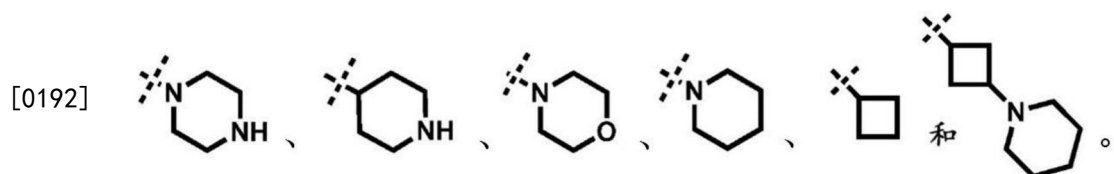


[0188] 在一些实施方案中, R^{11b} 、 R^{16b} 和 R^{20b} 独立地选自氢、卤素、氰基和由以下组成的任选取代的基团: C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_3-C_{12} 元环烷基、3-12元杂环基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中, R^{11b} 、 R^{16b} 和 R^{20b} 独立地选自氢、卤素、氰基和由以下组成的任选取代的基团: C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 元环烷基和3-12元杂环基。

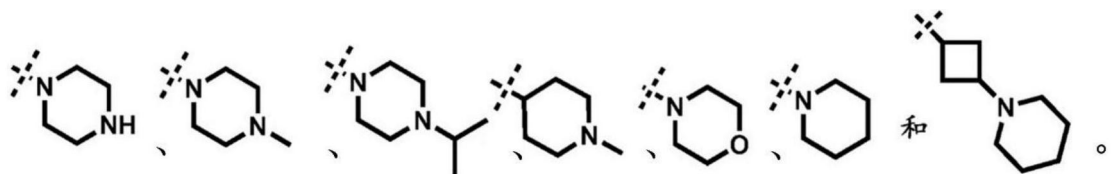
[0189] 在一些实施方案中, R^{11b} 、 R^{16b} 和 R^{20b} 独立地选自H、F、Cl、Br、CN或由以下组成的任选取代的基团



[0191] 在一些实施方案中, R^{11b} 、 R^{16b} 和 R^{20b} 独立地选自H、F、Cl、Br或由以下组成的任选取代的基团



[0193] 在一些实施方案中, R^{11b} 、 R^{16b} 和 R^{20b} 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、




[0194] 在一些实施方案中, R^{11} 和 R^{20} 独立地选自: H、Cl、Br、CN、



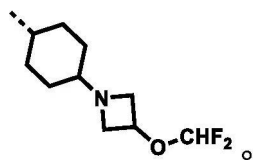
[0196] 在一些实施方案中, R¹⁶ 独立地选自:

和

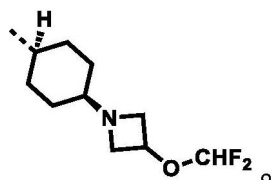
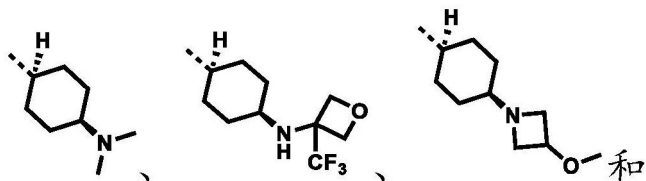
自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的C₃-C₁₂杂环烷基和任选取代的3-12元杂环基。在一些实施方案中，R¹⁶是  在一些实施

[0198] 在一些实施方案中, R¹⁸选自

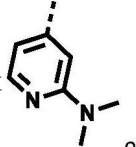
[0198] 在一些实施方案中, R¹⁸选自



[0199] 在一些实施方案中, R^{18} 选自

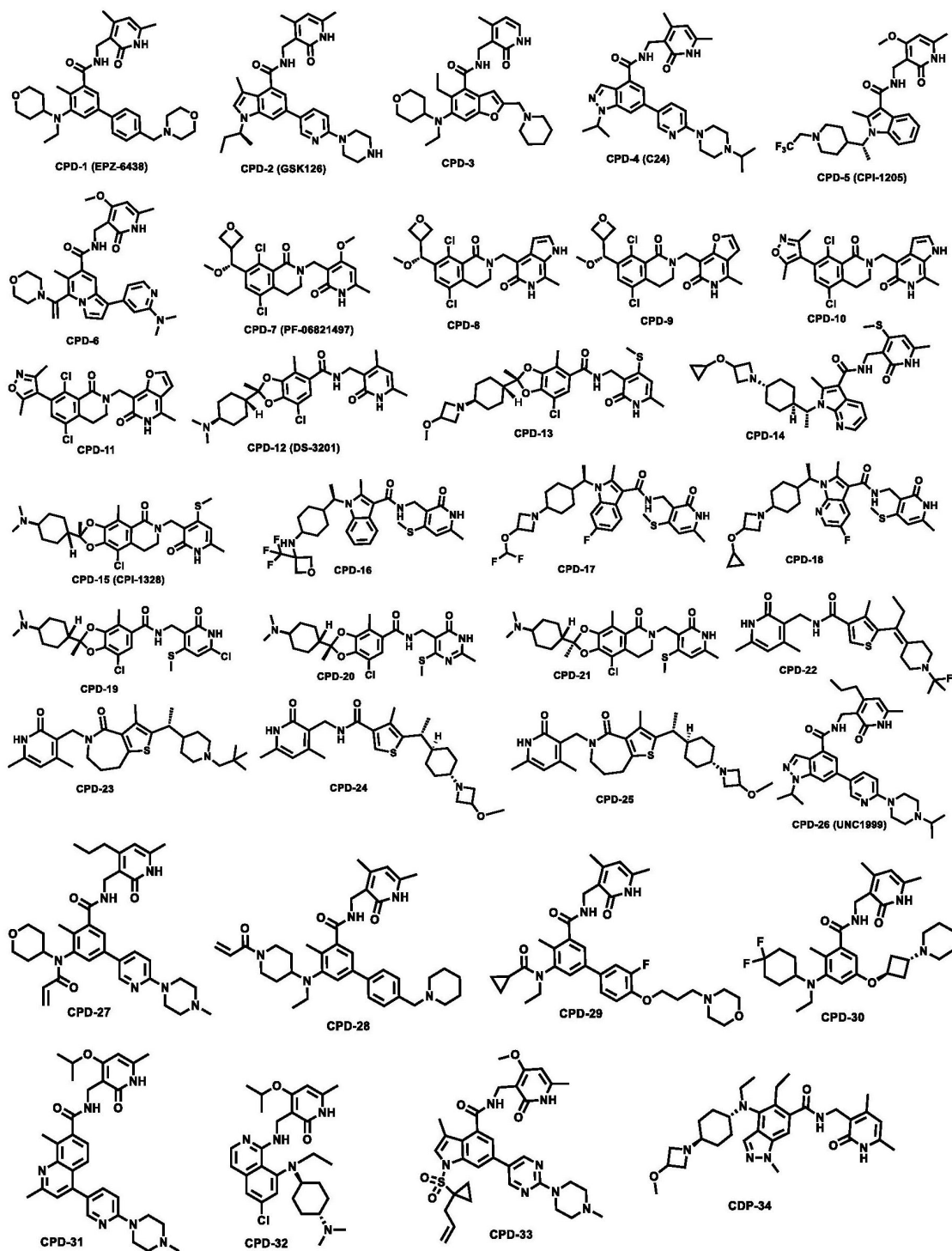


[0200] 在一些实施方案中, R^{21} 和 R^{24} 独立地选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 杂环烷基和任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 杂环烷基和任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{21} 选自任选取代的芳基和任选取代的杂

芳基。在一些实施方案中, R^{21} 是  在一些实施方案中, R^{24} 选自任选取代的 C_1 - C_8 烷

基。在一些实施方案中, R^{24} 是 CH_3 。

[0201] 在一些实施方案中, 第一化合物 (例如, EZH2 抑制剂) 选自:



[0202]

[0203] 在一些实施方案中,第一化合物是EZH2抑制剂。在一些实施方案中,EZH2抑制剂选自EPZ-6438(他泽司他)、CPI-1205(lirametostat)、C24(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡咯-4-甲酰胺;CAS号1979157-17-9)、CPI-0209((2R)-7-氯-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-2,4-二甲基-N-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;CAS号2567686-02-4)、CPI-1328((R)-9-氯-2-((1r,4R)-4-(二甲基氨基)环己基)-2,4-二甲基-6-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-7,8-二氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]异喹啉-5(6H)-酮;CAS号2390367-27-6)、PF-

06821497 ((S)-5,8-二氯-7-(甲氧基(氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2-((4-甲氧基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;CAS号1844849-10-1)、DS-3201(伐美妥司他)、UNC1999(1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-4-甲酰胺;CAS号1431612-23-5)、SHR2254(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-6-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(哌啶-1-基甲基)苯并呋喃-4-甲酰胺;CAS号2098545-98-1)和GSK126((S)-1-(仲丁基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡咯-4-甲酰胺;CAS号1346574-57-9)或其药学上可接受的盐。

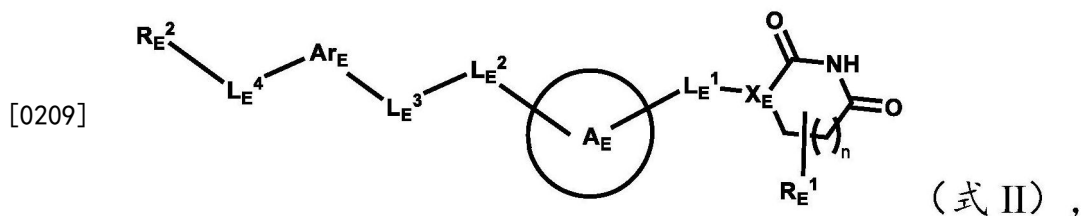
[0204] 在一些实施方案中,第一化合物(例如,EZH2抑制剂)是EPZ-6438、CPI-1205、CPI-0209、DS-3201、PF-06821497、SHR2554、GSK126、CPI-1328、C24或UNC1999。在一些实施方案中,第一化合物是EPZ-6438、GSK126、CPI-1205、C24、CPI-0209或SHR2554。在一些实施方案中,第一化合物是EPZ-6438。在一些实施方案中,第一化合物是CPI-1205。在一些实施方案中,第一化合物是CPI-0209。在一些实施方案中,第一化合物是DS-3201。在一些实施方案中,第一化合物是PF-06821497。在一些实施方案中,第一化合物是SHR2554。在一些实施方案中,第一化合物是GSK126。在一些实施方案中,第一化合物是CPI-1328。在一些实施方案中,第一化合物是C24。在一些实施方案中,第一化合物是UNC1999。

[0205] 第二化合物

[0206] 在一些实施方案中,本文公开了包含第二化合物的方法、组合物和组合。第二化合物可用于本文所述的任何方法,诸如治疗方法中。第二化合物可以包含在用于在治疗方法中使用的组合物中。第二化合物可以包含在用于在治疗癌症中使用的组合中。在一些实施方案中,第二化合物包括免疫调节药物。免疫调节药物可以包括免疫调节酰亚胺药物(IMiD)。IMiD可以包括赛拉隆蛋白调节剂诸如赛拉隆蛋白抑制剂。在一些实施方案中,所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1和/或IKZF3降解剂或调节剂。在一些实施方案中,所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1/3降解剂或调节剂。在一些实施方案中,所述IMiD是IKZF1/3降解剂或调节剂。

[0207] 在一些实施方案中,免疫调节药物包含在治疗方法中,或在具有第一化合物的组合物中。

[0208] 赛拉隆蛋白(CRBN)可以包括由CRBN基因编码的蛋白质。在一些实施方案中,IMiD包括CRBN调节剂。CRBN调节剂可以结合CRBN。在一些实施方案中,第二化合物(例如,赛拉隆蛋白调节剂)包括式II的化合物:



[0210] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或类似物,其中:

[0211] 环AE是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团,所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三

环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基；

[0212] X_E 选自 CR_E^1 和N；

[0213] R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；

[0214] R_E^{2b} 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$ ；

[0215] 其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团：任选取代的 C_1-C_8 亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 亚炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3-C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0216] R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$ ；

[0217] R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0218] R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0219] L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团；

[0220] 其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$ ，条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$ ；

[0221] R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者

[0222] R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

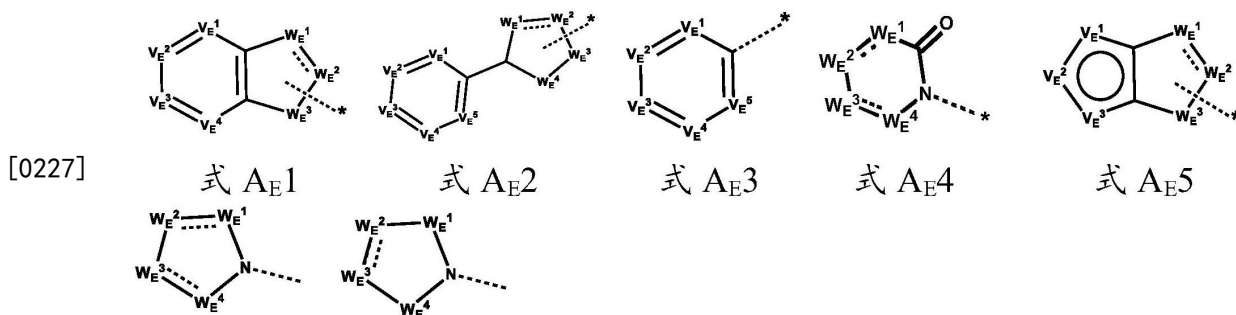
[0223] Ar_E 选自芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代： R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$ ；

[0224] R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_2-C_8 杂烯基、任选取代的 C_2-C_8 杂炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0225] 独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳

环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环；并且n选自0、1和2。

[0226] 在一些实施方案中，环 A_E 是选自式 A_E1 、 A_E2 、 A_E3 、 A_E4 、 A_E5 、 A_E6 和 A_E7 的二价基团：



[0228] 式 A_E6 和式 A_E7 ，其中*指示与 L_E^1 的附接，或者在 L_E^1 为空时指示 X_E ； L_E^2 附接至环 A_E 上任何可能的位置； --- 指示单键或双键； V_E^1 、 V_E^2 、 V_E^3 、 V_E^4 和 V_E^5 在每次出现时各自独立地选自键、C、 CR_E^{11} 、S、N和 NR_E^{11} ；或者 V_E^1 和 V_E^2 、 V_E^2 和 V_E^3 、 V_E^3 和 V_E^4 或 V_E^4 和 V_E^5 组合在一起以任选地形成任选取代的芳基环或任选取代的杂芳基环； R_E^{11} 在每次出现时独立地选自不存在、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者 R_E^{11} 和另一 R_E^{11} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基环、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；并且 W_E^1 、 W_E^2 、 W_E^3 和 W_E^4 各自独立地选自 $-N=$ 、 $-C\equiv$ 、 $-CR_E^{12}=$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-CR_E^{12}R_E^{13}-$ 、 $-NR_E^{12}-$ 、 $-CR_E^{12}=CR_E^{13}-$ 、 $-N=CR_E^{12}-$ 和 $-N=N-$ ；或者 W_E^1 和 W_E^2 、 W_E^2 和 W_E^3 或 W_E^3 和 W_E^4 组合在一起以任选地形成任选取代的芳基环或任选取代的杂芳基环，其中 R_E^{12} 和 R_E^{13} 在每次出现时独立地选自不存在、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者相同原子上或相邻原子上的 R_E^{12} 和 R_E^{13} 与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基环、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0229] 在一些实施方案中， V_E^1 、 V_E^2 、 V_E^3 、 V_E^4 和 V_E^5 在每次出现时各自独立地选自键、C、 CR_E^{11} 、S、N和 NR_E^{11} ；或者 V_E^1 和 V_E^2 、 V_E^2 和 V_E^3 、 V_E^3 和 V_E^4 或 V_E^4 和 V_E^5 组合以任选地形成任选取代的芳基环或任选取代的杂芳基环。

[0230] 在一些实施方案中，环 A_E 是由式 A_E1 组成的基团，并且其中 V_E^1 、 V_E^2 、 V_E^3 和 V_E^4 各自独立地选自键、C、 CR_E^{11} 、S、N和 NR_E^{11} 。

[0231] 在一些实施方案中，环 A_E 是由式 A_E2 组成的基团，并且其中 V_E^1 、 V_E^2 、 V_E^3 、 V_E^4 和 V_E^5 在每次出现时各自独立地选自键、C、 CR_E^{11} 、S、N和 NR_E^{11} 。

[0232] 在一些实施方案中，环 A_E 是由式 A_E3 组成的基团，并且其中 V_E^1 、 V_E^2 、 V_E^3 、 V_E^4 和 V_E^5 各自独立地选自键、C、 CR_E^{11} 、S、N和 NR_E^{11} ；或者 V_E^1 和 V_E^2 、 V_E^2 和 V_E^3 、 V_E^3 和 V_E^4 或 V_E^4 和 V_E^5 组合在一起以任选地形成任选取代的芳基环或任选取代的杂芳基环。


[0233] 在一些实施方案中，环 A_E 是由式 A_E4 组成的基团，并且其中 --- 是单键并且 W_E^1 、 W_E^2 、 W_E^3 和 W_E^4 各自独立地选自 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-CR_E^{12}R_E^{13}-$ 和 $-NR_E^{12}-$ 。


[0234] 在一些实施方案中，环 A_E 是由式 A_E4 组成的基团，并且其中 --- 是双键并且 W_E^1 、 W_E^2 、


W_E^3 和 W_E^4 各自独立地选自 $-N=$ 和 $-CR_E^{12}=$ 。

[0235] 在一些实施方案中,环 A_E 是由式 A_E5 组成的基团,并且其中 V_E^1 、 V_E^2 和 V_E^3 各自独立地选自 CR_E^{11} 、 S 、 N 和 NR_E^{11} ,条件是 V_E^1 、 V_E^2 和 V_E^3 中的至少一者是 S 、 N 或 NR_E^{11} 。

[0236] 在一些实施方案中,环 A_E 是由式 A_E1 、 A_E2 和 A_E5 组成的基团,并且 W_E^1 、 W_E^2 、 W_E^3 和 W_E^4 各自独立地选自 $-N=$ 、 $-CR_E^{12}=$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^{12}R_E^{13}-$ 和 $-NR_E^{12}-$ 。

[0237] 在一些实施方案中,环 A_E 是由式 A_E6 组成的基团,并且其中是双键并且 W_E^1 、 W_E^2 、 W_E^3 和 W_E^4 各自独立地选自 $-N=$ 、 $-CR_E^{12}=$ 。

[0238] 在一些实施方案中,环 A_E 是由式 A_E7 组成的基团,并且其中是双键并且 W_E^1 和 W_E^4 独立地选自 $-CO-$ 和 $CR_E^{12}R_E^{13}-$;并且 W_E^2 和 W_E^3 独立地选自 $-N=$ 和 $-CR_E^{12}=$ 。

[0239] 在一些实施方案中,环 A_E 是由式 A_E7 组成的基团,并且其中是单键并且 W_E^1 、 W_E^2 、 W_E^3 和 W_E^4 各自独立地选自 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-CR_E^{12}R_E^{13}-$ 和 $-NR_E^{12}-$ 。

[0240] 在一些实施方案中, R_E^{11} 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氨基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的3至12元杂环基,或者两个独立的 R_E^{11} 基团与它们所连接的原子一起任选地形成 C_3-C_{12} 环烷基、3-12元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

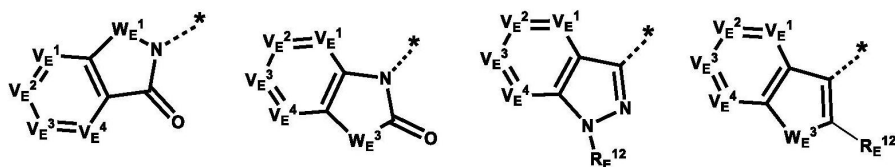
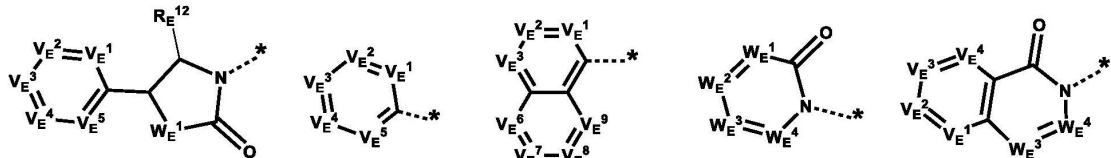
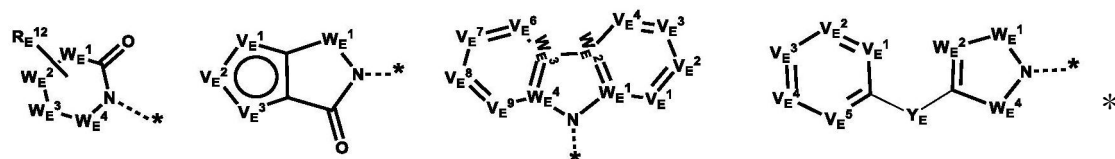
[0241] 在一些实施方案中, R_E^{11} 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、硝基和任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的3至12元杂环基,或者两个独立的 R_E^{11} 基团与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R_E^{11} 在每次出现时选自 H 、 F 、 Cl 、 Me 、 OMe 、 OCF_3 、 $O-iPr$ 或 $O-cPr$ 。在一些实施方案中,两个相邻的 R_E^{11} 与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0242] 在一些实施方案中, R_E^{12} 和 R_E^{13} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的3至12元杂环基;或者两个独立的 R_E^{12} 、两个独立的 R_E^{13} 或一个 R_E^{12} 和一个 R_E^{13} 与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基或任选取代的3-12元杂环基。

[0243] 在一些实施方案中, R_E^{12} 和 R_E^{13} 在每次出现时独立地选自 H 、 F 或 Me 。

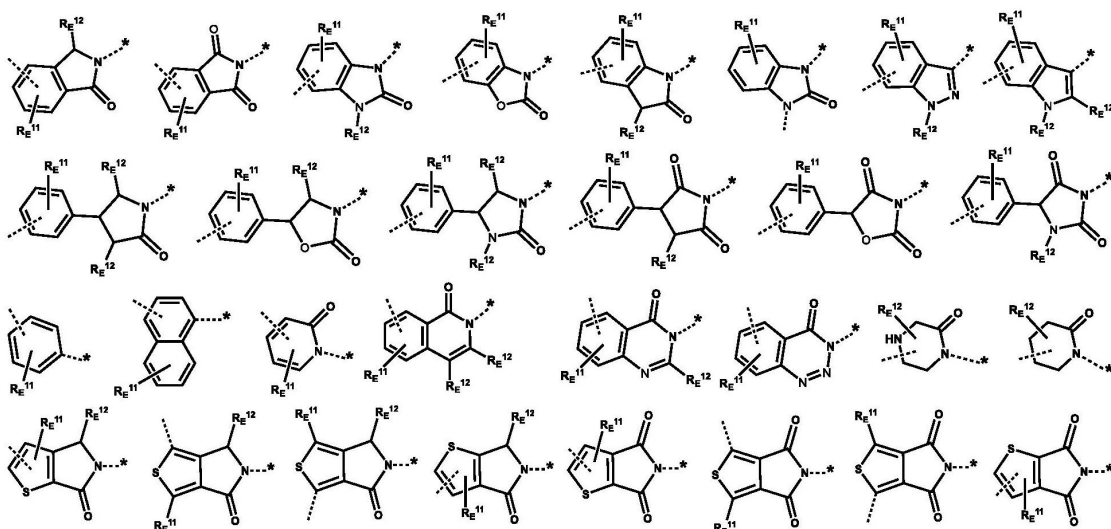
[0244] 在一些实施方案中,两个独立的 R_E^{12} 、两个独立的 R_E^{13} 或一个 R_E^{12} 和一个 R_E^{13} 与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0245] 在一些实施方案中,环 A_E 是选自式 A_E1-a 、 A_E1-b 、 A_E1-c 、 A_E1-d 、 A_E2-a 、 A_E3-a 、 A_E3-b 、 A_E4-a 、 A_E4-b 、 A_E4-c 、 A_E5-a 、 A_E6-a 和 A_E7-a 的部分:

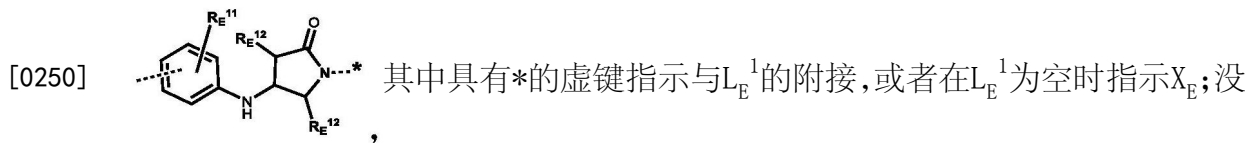
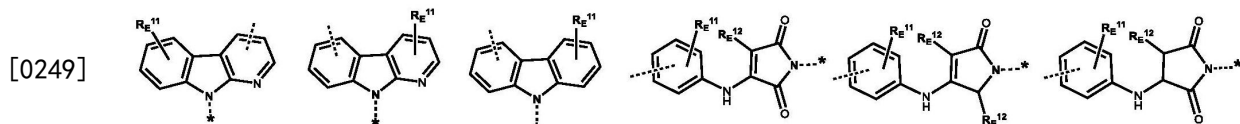
[0246] 式 A_E1-a、式 A_E1-b、式 A_E1-c、式 A_E1-d、式 A_E2-a、式 A_E3-a、式 A_E3-b、式 A_E4-a、式 A_E4-b、式 A_E4-c、式 A_E5-a、式 A_E6-a 和 式 A_E7-a, 其中

指示与L_E¹的附接,或者在L_E¹为空时指示X_E;L_E²附接至环A_E上的任何可能位置;V_E¹、V_E²、V_E³、V_E⁴、V_E⁵、W_E¹、W_E²、W_E³、W_E⁴和R_E¹²如式A_E1、A_E2、A_E3、A_E4、A_E5、A_E6和A_E7中所定义;V_E⁶、V_E⁷、V_E⁸和V_E⁹各自独立地选自键、C、CR_E¹⁴和N;或者V_E¹和V_E²、V_E²和V_E³、V_E³和V_E⁴或V_E⁴和V_E⁵组合在一起以任选地形成C₆芳基环或5、6或7元杂芳基环;Y_E选自空、-CO-、-O-、-S-、-CR_E¹⁵R_E¹⁶-和-NR_E¹⁵-;并且R_E¹⁴、R_E¹⁵和R_E¹⁶在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的1-6元杂烷基、任选取代的2-6元杂烯基、任选取代的2-6元杂炔基、任选取代的C₁-C₆烷氧基、任选取代的C₁-C₆烷氨基、任选取代的3-8元碳环基和任选取代的3-8元杂环基。在一些实施方案中,Y_E选自空、-CO-、-O-、-S-、-CH₂-和-NH-。在一些实施方案中,Y_E选自-NH-。

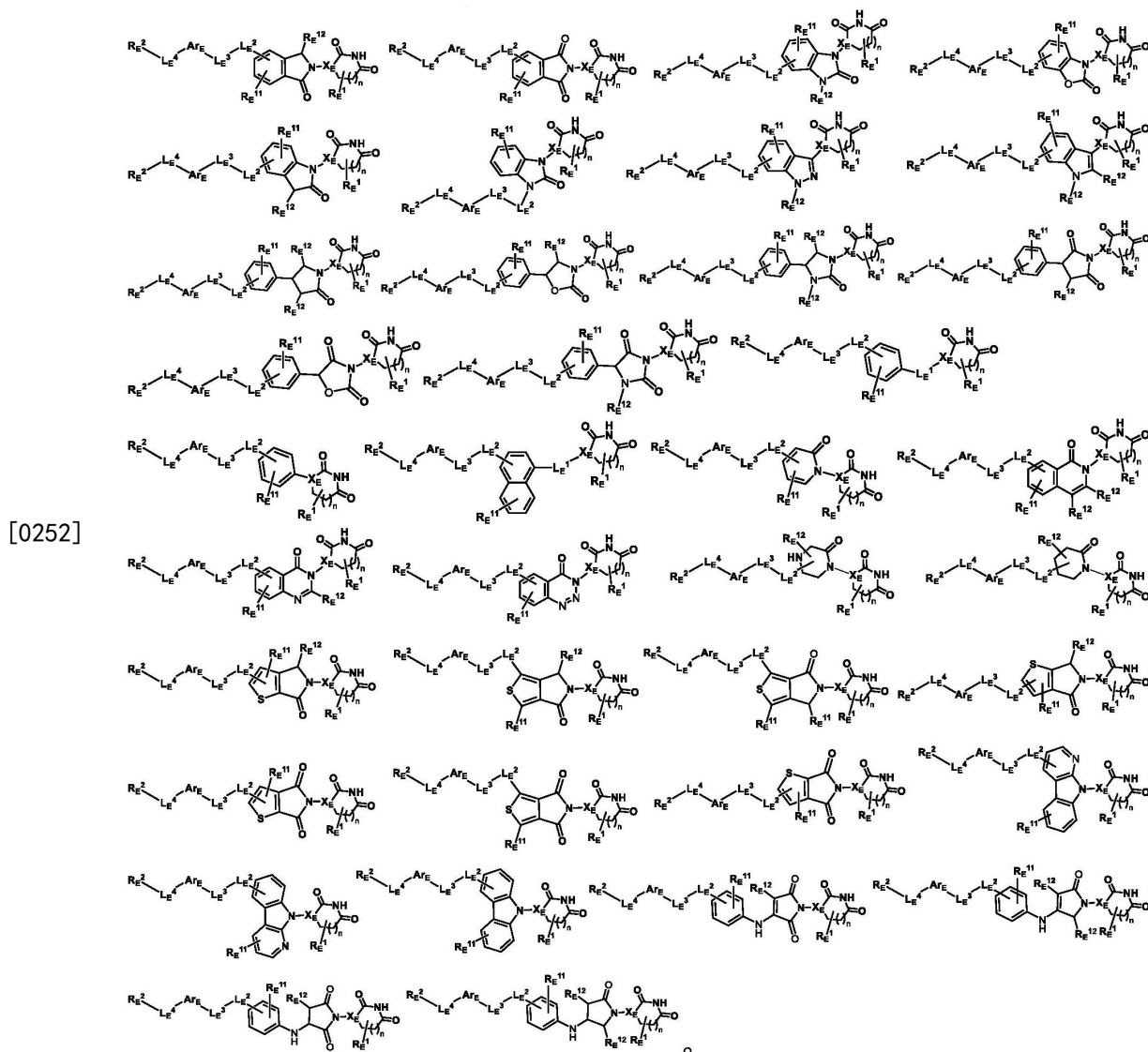
[0247] 在一些实施方案中,环A_E是选自由以下组成的任选取代的基团的部分:



[0248]



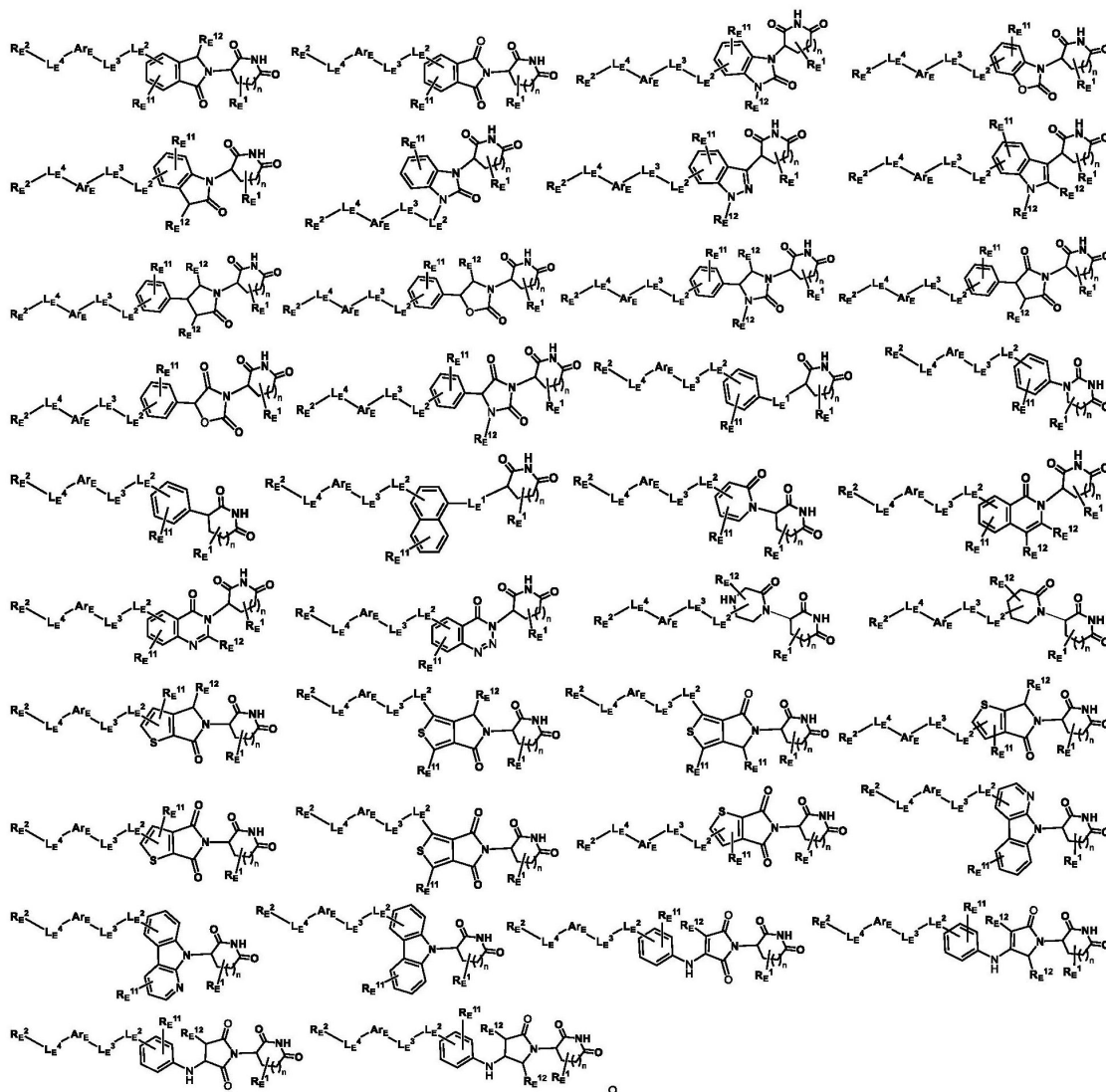
[0251] 在一些实施方案中,CRBN调节剂是由以下组成的化合物:



[0253] 在一些实施方案中,X_E是CR_E¹。在一些实施方案中,X_E是CH。在一些实施方案中,X_E是N。

[0254] 在一些实施方案中,第二化合物(例如,赛拉隆蛋白调节剂)是由以下组成的化合物:

[0255]



[0256] 在一些实施方案中, L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团;其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$,条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$,其中 R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 、 $-NH(C_3-C_6\text{环烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})(C_3-C_6\text{环烷基})$ 和 $C_1-C_4\text{烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{杂烷基}$,或者 R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环。

[0257] 在一些实施方案中, L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团;其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$,条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$,其中 R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCF_3$ 、 $-NH(iPr)$ 、 $-NH(cPr)$ 、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-iPr$ 和 $-cPr$,或者 R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3-C_6 元环烷基环或3-6元杂环基环。

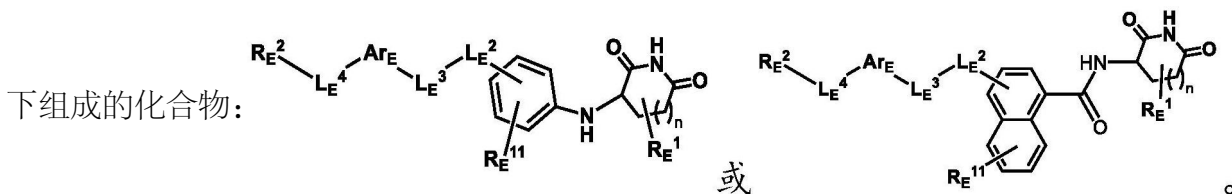
[0258] 在一些实施方案中, L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团;其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})-$ 、 $-N(C_3-C_6\text{环烷基})-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1-C_4\text{烷基})-$ 、 $-CH(C_3-C_6\text{环烷基})-$ 、 $-C(C_1-C_4\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})-$ 、 $-C(C_1-C_4\text{烷基})(C_3-C_6\text{环烷基})-$ 、 $-C(C_2-C_6\text{亚烷基})-$ 和 $-C(C_2-C_6\text{杂亚烷基})-$ 。

[0259] 在一些实施方案中, L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自以下的二价基团:空、 $-CONH-$ 、

CO-N(C₁-C₄烷基)-、-CO-N(C₃-C₆环烷基)-、-NH-、-N(C₁-C₄烷基)-、-N(C₃-C₆环烷基)-、-CO-、-NH-CO-、-N(C₁-C₄烷基)-CO-、-N(C₃-C₆环烷基)-CO-、-O-、-S-、-CH₂-、-CH(C₁-C₄烷基)-、-CH(C₃-C₆环烷基)-、-C(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)-、-C(C₁-C₄烷基)(C₃-C₆环烷基)-、-C(C₂-C₆亚烷基)-、-C(C₂-C₆杂亚烷基)-、-O-CH₂-、-O-CH(C₁-C₄烷基)-、-O-CH(C₃-C₆环烷基)-、-O-C(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)-、-O-C(C₁-C₄烷基)(C₃-C₆环烷基)-、-O-C(C₂-C₆亚烷基)-、-O-C(C₂-C₆杂亚烷基)-、-NH-CH₂-、-NH-CH(C₁-C₄烷基)-、-NH-CH(C₃-C₆环烷基)-、-NH-C(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)-、-NH-C(C₁-C₄烷基)(C₃-C₆环烷基)-、-NH-C(C₂-C₆亚烷基)-和-NH-C(C₂-C₆杂亚烷基)-。

[0260] 在一些实施方案中, L_E¹、L_E²、L_E³和L_E⁴是独立地选自-L_E^a-L_E^b-的二价基团; 其中L_E^a和L_E^b在每次出现时独立地选自空、-CO-、-O-、-S-、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-C(CH₂)₂-、-NH-、-N(CH₃)-、-N(CF₃)-、-N(iPr)-和-N(cPr)-。在一些实施方案中, L_E¹、L_E²、L_E³和L_E⁴是独立地选自空、-CONH-、-NH-、-O-、-S-和-CH₂-的二价基团。在一些实施方案中, L_E¹是选自空、-CONH-和-NH-的二价基团。在一些实施方案中, 环A_E具有式A_E1、A_E2、A_E3、A_E4、A_E5、A_E6和A_E7, 并且L_E¹为空。

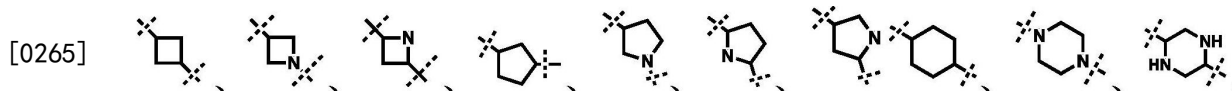
[0261] 在一些实施方案中, 环A_E具有式A_E3, L_E¹是-CONH-或-NH-, 并且CRBN调节剂是由以下组成的化合物:



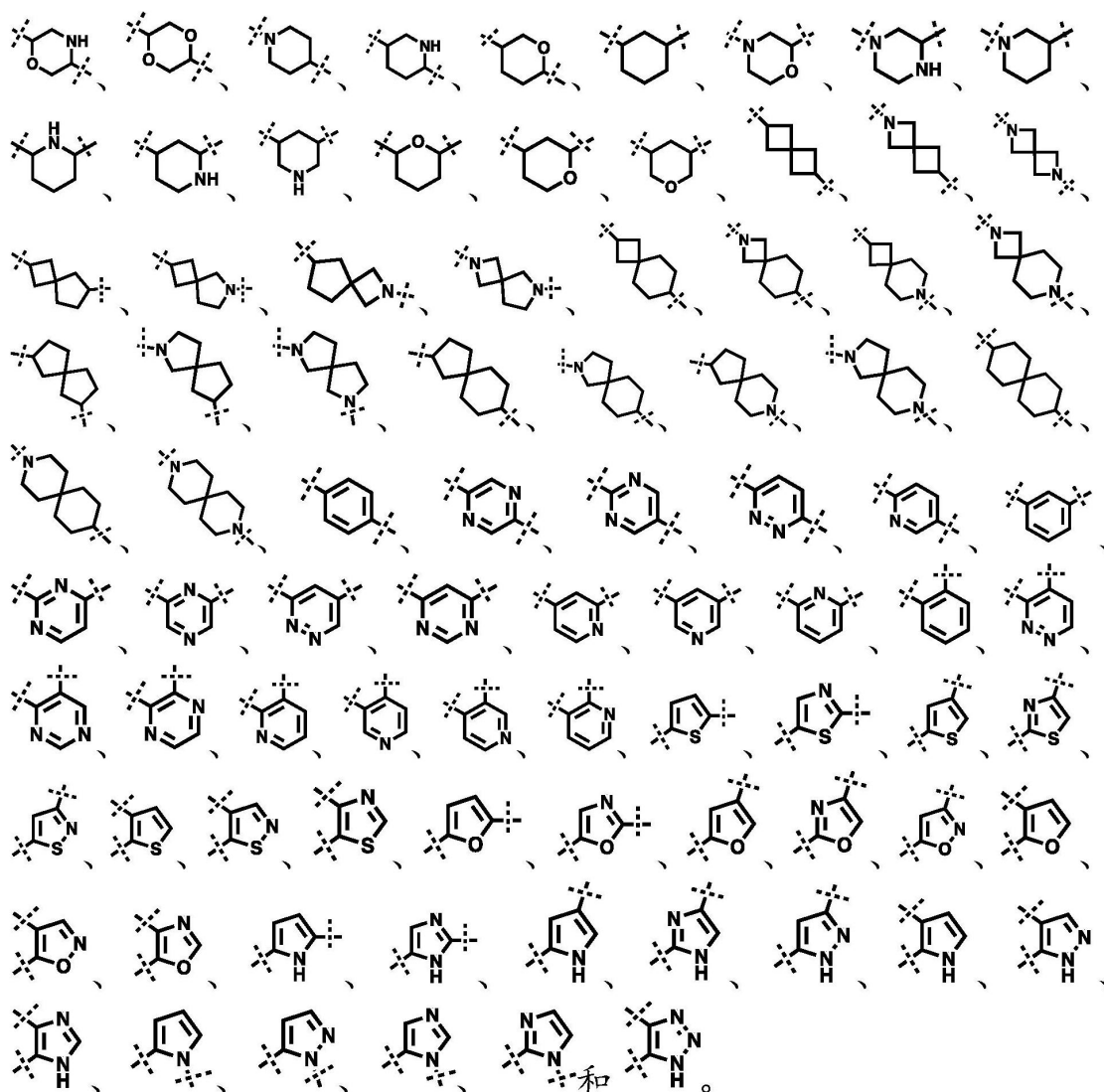
[0262] 在一些实施方案中, L_E²是选自空、-O-、-NH-、-CH₂-、-S-和-CONH-的二价基团。在一些实施方案中, L_E³是选自空和-CH₂-的二价基团。在一些实施方案中, L_E⁴是选自空和-CH₂-的二价基团。在一些实施方案中, R_E¹选自H、F、Cl、CH₃、CF₃或CHF₂。在一些实施方案中, R_E¹是H。在一些实施方案中, R_E²选自-R_E^{2b}-R_E^{2a}; 其中R_E^{2b}为空, 或选自任选取代的C₃-C₁₂元环亚烷基和任选取代的3-12元杂亚环基; 并且R_E^{2a}选自氢、卤素、氰基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0263] 在一些实施方案中, R_E²选自-R_E^{2b}-R_E^{2a}; 其中R_E^{2b}为空, 或选自任选取代的C₃-C₁₂环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基; 并且R_E^{2a}选自任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0264] 在一些实施方案中, R_E^{2b}选自空或由以下组成的任选取代的基团:

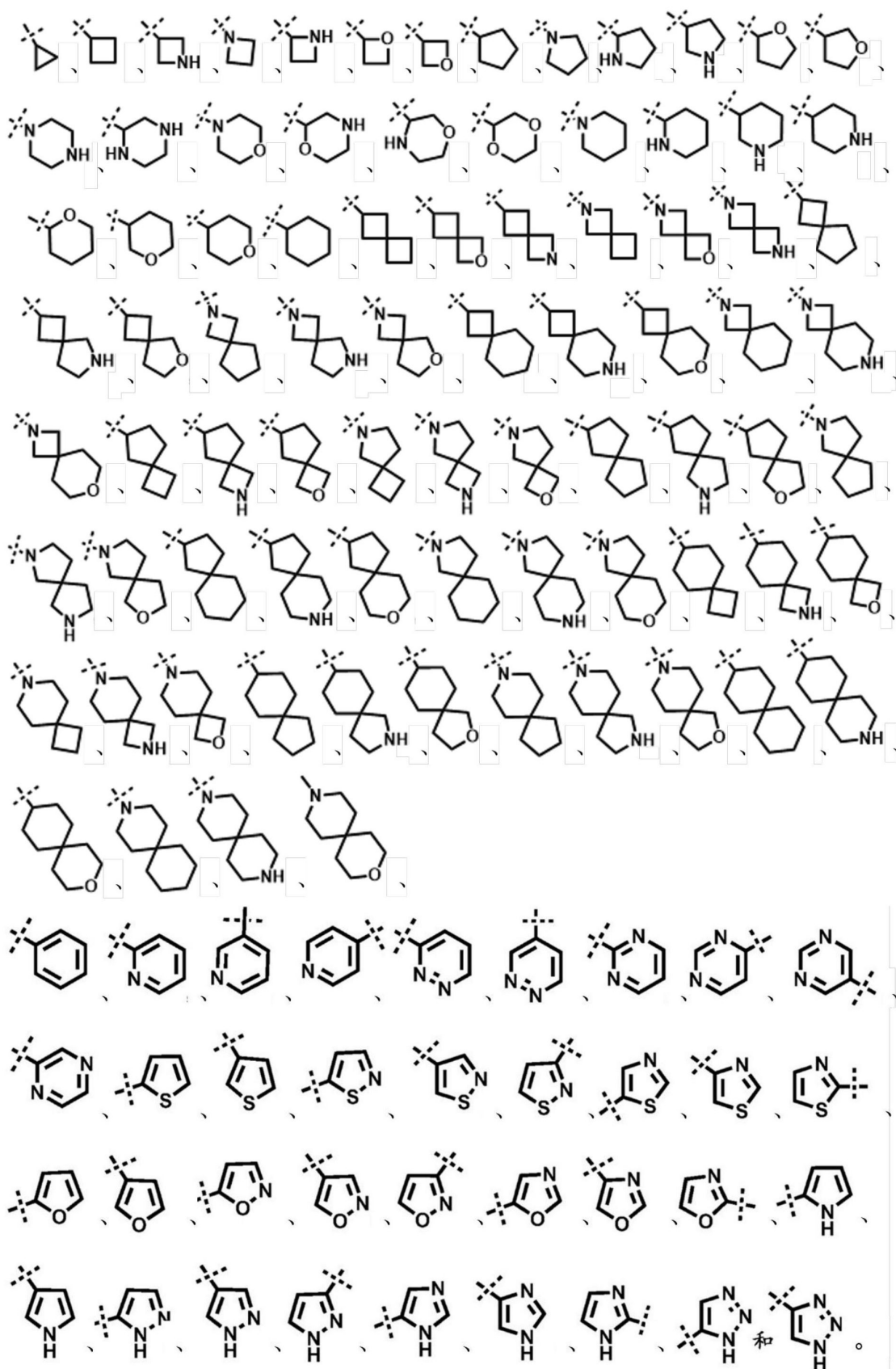



[0266]



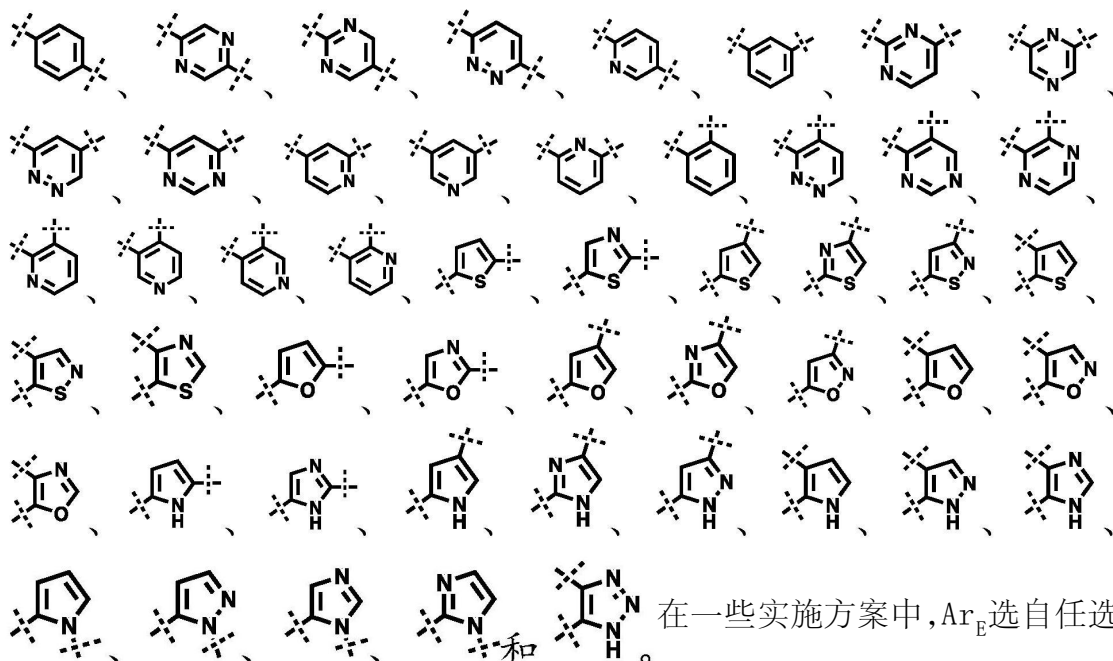
[0267] 在一些实施方案中, R_E^{2a} 选自空、氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基或由以下组成的任选取代的基团:

[0268]



[0269] 在一些实施方案中, R_E^2 选自 。

[0270] 在一些实施方案中, Ar_E 选自由以下组成的任选取代的基团:

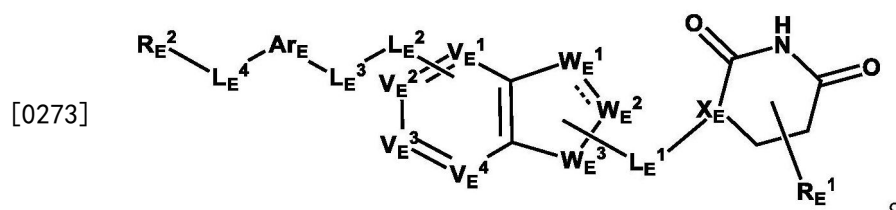


取代的芳基。在一些实施方案中, Ar_E 选自任选取代的苯基。在一些实施方案中, Ar_E 选自

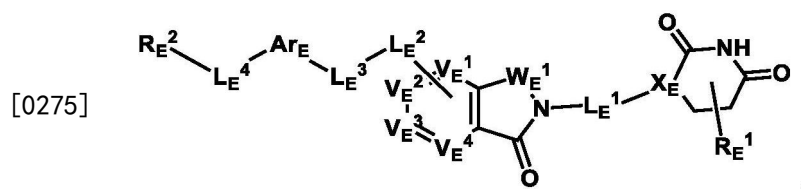


[0271] 在一些实施方案中, n 是 0 或 1。在一些实施方案中, n 是 1。

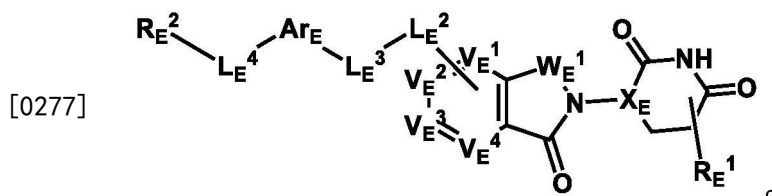
[0272] 在一些实施方案中, 环 A_E 是式 A_E1 , 并且第二化合物 (例如, CRBN 调节剂) 是由以下组成的化合物:



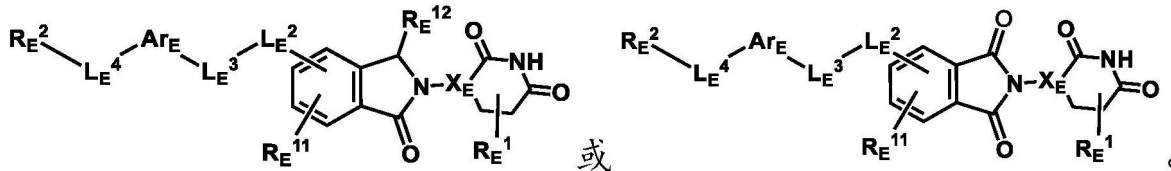
[0274] 在一些实施方案中, 环 A_E 是式 A_E1-a , 并且第二化合物 (例如, CRBN 调节剂) 是由以下组成的化合物:



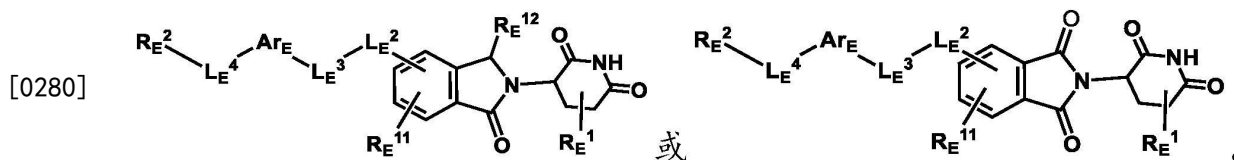
[0276] 在一些实施方案中, 环 A_E 是式 A_E1-a ; L_E^1 为空; 并且第二化合物 (例如, CRBN 调节剂) 是由以下组成的化合物:



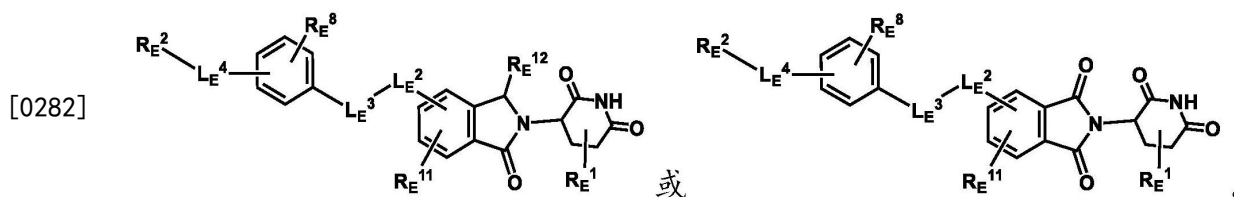
[0278] 在一些实施方案中,环 A_E 是式 $A_E 1-a$; L_E^1 为空; V_E^1 、 V_E^2 、 V_E^3 和 V_E^4 是CH; W_E^1 是 CHR_E^{12} 或CO; 并且第二化合物(例如CRBN调节剂)是由以下组成的化合物:



[0279] 在一些实施方案中,环 A_E 是式 $A_E 1-a$; L_E^1 为空; V_E^1 、 V_E^2 、 V_E^3 和 V_E^4 是CH; W_E^1 是 CHR_E^{12} 或CO; X_E 是CH, 并且第二化合物(例如CRBN调节剂)是由以下组成的化合物:



[0281] 在一些实施方案中,环 A_E 是式 $A_E 1-a$; L_E^1 为空; V_E^1 、 V_E^2 、 V_E^3 和 V_E^4 是CH; W_E^1 是 CHR_E^{12} 或CO; X_E 是CH, Ar_E 是任选取代的苯基; 并且第二化合物(例如,CRBN调节剂)是由以下组成的化合物:

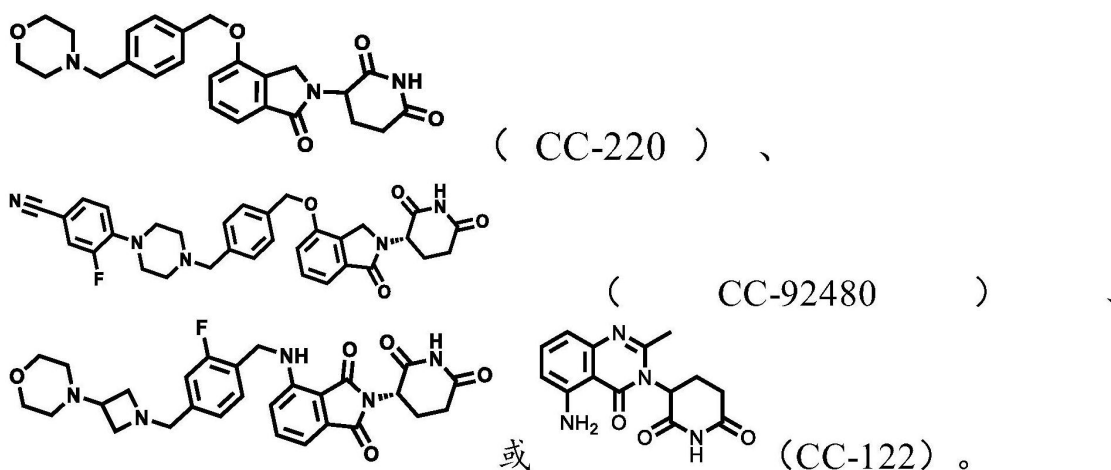


[0283] 在一些实施方案中,第二化合物是IMiD, 优选赛拉隆蛋白调节剂。在一些实施方案中,赛拉隆蛋白调节剂选自CC-220(伊贝度胺)、CC-92480(美齐格度胺)、CC-99282((S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;CAS号:2379572-34-4)、DKY709(3-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;CAS号:2291360-73-9)、CFT7455((S)-3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮;CAS号:2504235-67-8)和CC-122(阿伐度胺)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述第二化合物是CC-122、CC-220或CC-92480。在一些实施方案中,所述第二化合物是CC-99282或CFT7455。在一些实施方案中,所述第二化合物是沙利度胺、来那度胺或泊马度胺。在一些实施方案中,所述IMiD是IKZF1和/或IKZF3降解剂或调节剂。在一些实施方案中,所述IMiD是IKZF1/3降解剂或调节剂。

[0284] 在一些实施方案中,第二化合物(例如,CRBN调节剂)选自CC-220、CC-92480、CC-99282、DKY709、CFT7455和CC-122或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,第二化合物是CC-220。在一些实施方案中,第二化合物是CC-92480。在一些实施方案中,第二化合物是CC-99282。在一些实施方案中,第二化合物是DKY709。在一些实施方案中,第二化合物是

CFT7455。在一些实施方案中,第二化合物是CC-122。

[0285] 在一些实施方案中,第二化合物(例如CRBN调节剂)是由以下组成的化合物:



[0286] 在一些实施方案中,第二化合物(例如,CRBN调节剂)包括沙利度胺、来那度胺或泊马度胺。在一些实施方案中,CRBN调节剂是CC-220。在一些实施方案中,CRBN调节剂是CC-92480。在一些实施方案中,CRBN调节剂是CC-122。在一些实施方案中,CRBN调节剂是沙利度胺。在一些实施方案中,CRBN调节剂是来那度胺。在一些实施方案中,CRBN调节剂是泊马度胺。在一些实施方案中,CRBN调节剂是伊贝度胺。在一些实施方案中,第二化合物不包括沙利度胺、来那度胺和/或泊马度胺。

[0287] 在一些实施方案中,所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1和/或IKZF3降解剂或调节剂。在一些实施方案中,所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1/3降解剂或调节剂。在一些实施方案中,所述IMiD是IKZF 1/3降解剂或调节剂。

[0288] 第一化合物和第二化合物的组合

[0289] 第一化合物和第二化合物可以组合在本文所述的方法中。例如,在治疗方法中可以将第一化合物和第二化合物两者施用(例如,共同施用或分开施用)至对象。第一化合物和第二化合物可以组合在组合物中,诸如用于在治疗方法中使用的组合物中。第一化合物和第二化合物可以在组合中一起使用。

[0290] 用于治疗癌症的两种化合物的组合可用于克服癌症抗性。在一些实施方案中,第一化合物是EZH2抑制剂,并且第二化合物是免疫调节酰亚胺药物(IMiD)。在一些实施方案中,第一化合物是EZH2抑制剂,并且第二化合物是赛拉隆蛋白抑制剂。IMiD诸如赛拉隆蛋白抑制剂可以抑制癌细胞的生长、诸如通过T细胞或自然杀伤(NK)细胞改善免疫系统功能或抑制血管生成。

[0291] 在一些实施方案中,所述方法、组合物和组合包含第一化合物和第二化合物。在一些实施方案中,所述方法、组合物和组合包含EZH2抑制剂和作为免疫调节药物的第二化合物。在一些实施方案中,所述方法、组合物和组合包含EZH2抑制剂和IMiD。在一些组合物中,所述方法、组合物和组合包含EZH2抑制剂和赛拉隆蛋白调节剂。

[0292] 在一些实施方案中,所述方法、组合物和组合包含第一化合物、第二化合物以及一种或多种另外的癌症治疗。另外的癌症治疗可以是本文所公开的那些中的任一种。在一些实施方案中,所述方法、组合物和组合包含EZH2抑制剂、IMiD(例如,赛拉隆蛋白调节剂)和一种另外的癌症治疗。在一些实施方案中,所述方法、组合物和组合包含EZH2抑制剂、赛拉

隆蛋白调节剂和一种或多种另外的癌症治疗。在一些实施方案中,所述方法、组合物和组合包含EZH2抑制剂和赛拉隆蛋白调节剂以及两种另外的癌症治疗。在一些实施方案中,所述方法、组合物和组合包含EZH2抑制剂和赛拉隆蛋白调节剂以及三种另外的癌症治疗。在一些实施方案中,所述方法、组合物和组合包含EZH2抑制剂和赛拉隆蛋白调节剂以及四种另外的癌症治疗。在一些实施方案中,所述方法、组合物和组合包含EZH2抑制剂和赛拉隆蛋白调节剂以及五种另外的癌症治疗。

[0293] 在一些情况下,第一化合物是EPZ-6438(他泽司他)。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和第二化合物。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和IMI_D。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和赛拉隆蛋白调节剂。在一些此类实施方案中,第一化合物是EPZ-6438(他泽司他)并且第二化合物是选自CC-122、CC-220、CC-92480、CC-99282和CFT7455的赛拉隆蛋白调节剂。

[0294] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-122(阿伐度胺)。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0295] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-220(伊贝度胺)。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0296] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-92480。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-92480以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-92480以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和CC-92480以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0297] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和沙利度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和沙利度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和沙利度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和沙利度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0298] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和来那度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和来那度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和来那度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和来那度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0299] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和泊马度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和泊马度胺以用

于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和泊马度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含EPZ-6438(他泽司他)和泊马度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0300] 在一些情况下,第一化合物是GSK126。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和第二化合物。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和IMiD。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和赛拉隆蛋白调节剂。在一些此类实施方案中,第一化合物是GSK126,并且第二化合物是选自CC-122、CC-220、CC-92480、CC-99282和CFT7455的赛拉隆蛋白调节剂。

[0301] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-122(阿伐度胺)。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0302] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-220(伊贝度胺)。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0303] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-92480。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-92480以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-92480以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含GSK126和CC-92480以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0304] 在一些情况下,第一化合物是CPI-1205(lirametostat)。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和第二化合物。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和IMiD。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和赛拉隆蛋白调节剂。在一些此类实施方案中,第一化合物是CPI-1205(lirametostat)并且第二化合物是选自CC-122、CC-220、CC-92480、CC-99282和CFT7455的赛拉隆蛋白调节剂。

[0305] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-122(阿伐度胺)。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0306] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-220(伊贝度胺)。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-220(伊贝度胺)以

用于治疗多发性骨髓瘤。

[0307] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-92480。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-92480以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-92480以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和CC-92480以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0308] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和沙利度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和沙利度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和沙利度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和沙利度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0309] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和来那度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和来那度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和来那度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和来那度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0310] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和泊马度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和泊马度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和泊马度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-1205(lirametostat)和泊马度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0311] 在一些实施方案中,第一化合物是C24。在一些实施方案中,所述组合物和方法包含C24和第二化合物。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和IMiD。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和赛拉隆蛋白调节剂。在一些此类实施方案中,第一化合物是C24并且第二化合物是选自CC-122、CC-220、CC-92480、CC-99282和CFT7455的赛拉隆蛋白调节剂。

[0312] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-122(阿伐度胺)。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-122(阿伐度胺)以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0313] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-220(伊贝度胺)。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-220(伊贝度胺)以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0314] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-92480。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-92480以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和CC-92480以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组

合物、组合和方法包含C24和CC-92480以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0315] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和沙利度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和沙利度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和沙利度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和沙利度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0316] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和来那度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和来那度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和来那度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和来那度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0317] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和泊马度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和泊马度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和泊马度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含C24和泊马度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0318] 在一些情况下,第一化合物是CPI-0209。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和第二化合物。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和IMiD。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和赛拉隆蛋白调节剂。在一些此类实施方案中,第一化合物是CPI-0209并且第二化合物是选自CC-122、CC-220、CC-92480、CC-99282和CFT7455的赛拉隆蛋白调节剂。

[0319] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和CC-99282。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和CC-99282以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和CC-99282以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和CC-99282以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0320] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和CFT7455。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和CFT7455以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和CFT7455以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和CFT7455以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0321] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和沙利度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和沙利度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和沙利度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和沙利度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0322] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和来那度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和来那度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和来那度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和来那度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0323] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和泊马度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和泊马度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和泊马度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含CPI-0209和泊马度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0324] 在一些情况下,第一化合物是SHR2554。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方

法包含SHR2554和第二化合物。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和IMiD。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和赛拉隆蛋白调节剂。在一些此类实施方案中,第一化合物是SHR2554并且第二化合物是选自CC-122、CC-220、CC-92480、CC-99282和CFT7455的赛拉隆蛋白调节剂。

[0325] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和CC-99282。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和CC-99282以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和CC-99282以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和CC-99282以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0326] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和CFT7455。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和CFT7455以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和CFT7455以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和CFT7455以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0327] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和沙利度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和沙利度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和沙利度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和沙利度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0328] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和来那度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和来那度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和来那度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和来那度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0329] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和泊马度胺。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和泊马度胺以用于治疗癌症。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和泊马度胺以用于治疗淋巴瘤。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含SHR2554和泊马度胺以用于治疗多发性骨髓瘤。

[0330] 药物组合物

[0331] 在一些实施方案中,本文公开了药物组合物,所述药物组合物包含第一化合物或第二化合物。第一药物组合物可以包含第一化合物。第二药物组合物可以包含第二化合物。在一些实施方案中,本文公开了药物组合物,所述药物组合物包含第一化合物和第二化合物。例如,药物组合物可以包含第一化合物和第二化合物两者。在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种另外的药物癌症治疗。在一些实施方案中,将本文所述的任一种化合物与药学上可接受的载剂组合。药学上可接受的载剂本文中也可以称为药学上可接受的赋形剂、生理上可接受的赋形剂或生理上可接受的载剂。药学上可接受的载剂可以基于所选择的施用途径进行选择。

[0332] 在一些实施方案中,所述组合物是药物组合物。在一些实施方案中,所述组合物是无菌的。在一些实施方案中,所述组合物进一步包含药学上可接受的载剂。

[0333] 在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括水。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括缓冲液。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括盐水溶液。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括水、缓冲液或盐水溶液。在一些实施方案中,所述组合物包含脂质体。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括脂质体、脂质、纳米颗粒、蛋白

质、蛋白质-抗体复合物、肽、纤维素、纳米凝胶或其组合。

[0334] 治疗方法

[0335] 在一些实施方案中,本文公开了治疗癌症的方法。所述方法可以包括施用本文所述的任何组合物。在一些实施方案中,治疗癌症包括将组合物施用至有需要的对象。在一些实施方案中,所述方法包括将组合物施用至患有癌症的对象。第一化合物的施用在第一化合物之前、之后或与其同时。在一些实施方案中,EZH2抑制剂在IMiD之前施用。在一些实施方案中,EZH2抑制剂与IMiD同时施用。在一些实施方案中,EZH2抑制剂在IMiD之后施用。在一些实施方案中,EZH2抑制剂在赛拉隆蛋白调节剂之前施用。在一些实施方案中,EZH2抑制剂与赛拉隆蛋白调节剂同时施用。在一些实施方案中,EZH2抑制剂在赛拉隆蛋白调节剂之后施用。

[0336] 在某些实施方案中,本文公开了用于治疗癌症的组合物、组合和方法。所述治疗包括向需要癌症治疗的对象施用第一化合物并且向该对象施用第二化合物。在一些实施方案中,第一化合物是zeste同源物增强子2 (EZH2) 抑制剂。EZH2抑制剂可以包括一种或多种EZH2抑制剂。在一些实施方案中,第二化合物包括免疫调节药物。第一化合物可以在第二化合物之前施用,与第二化合物同时施用,或在第二化合物之后施用。

[0337] 本文所公开的组合物、组合和方法可用于治疗癌症。在一些实施方案中,癌症是血液癌症。在一些实施方案中,血液癌症包括淋巴瘤、白血病或多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,血液癌症包括淋巴瘤。在一些实施方案中,血液癌症包括白血病。在一些实施方案中,血液癌症包括多发性骨髓瘤。

[0338] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法用于治疗血液癌症。淋巴瘤、白血病和多发性骨髓瘤可以各自展现出不同的症状表现、预后和测试/成像结果。例如,淋巴瘤涉及淋巴细胞,而骨髓瘤涉及产生异常蛋白质的浆细胞。该异常蛋白质已知为不同的名称,诸如单克隆免疫球蛋白、单克隆蛋白(M-蛋白)、M-刺突蛋白或副蛋白。由于这些癌症的复杂性,治疗方法可以在将一种癌症与另一种癌症进行比较时有所改变。虽然治疗方法基于多种因素(诸如癌症的类型和分期、患者合并症、年龄等)而改变,但一般的一线治疗通常根据所治疗的癌症而不同。例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤可以用环磷酰胺、多柔比星、长春新碱或泼尼松加利妥昔单抗治疗,而对于多发性骨髓瘤,用于适合移植的患者的诱导疗法可以包括硼替佐米(bortezomib)、来那度胺或地塞米松。

[0339] 在一些实施方案中,血液癌症包括淋巴瘤。在一些实施方案中,淋巴瘤包括霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,淋巴瘤包括非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括伯基特淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括淋巴母细胞性淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括间变性大细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括套细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括滤泡性淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括粘膜相关性淋巴样组织(MALT)淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括边缘区淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括原发性中枢神经系统淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括外周T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括急性淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括成人T细胞白血病-淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇

金氏淋巴瘤包括小淋巴细胞性淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括原发性皮肤B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括蕈样肉芽肿/赛塞里综合征(Sezary syndrome)。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括多毛细胞白血病。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom Macroglobulinemia)。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤是移植后淋巴细胞增殖性疾病。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤包括滤泡性淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0340] 在一些实施方案中,需要癌症治疗的对象患有癌症。在一些实施方案中,对象患有1期淋巴瘤、2期淋巴瘤、3期淋巴瘤或4期淋巴瘤。当淋巴瘤存在于一组淋巴结或一个器官上时,存在1期淋巴瘤。当两个或多个淋巴结受到影响,并且癌症在横隔膜上方或下方时,存在2期淋巴瘤。当淋巴瘤同时存在于横隔膜上方和下方时,存在3期淋巴瘤。当在淋巴系统之外时,存在4期淋巴瘤。淋巴系统包括脾脏和胸腺。在一些实施方案中,治疗将癌症的分期从4期降低到3期、从4期降低到2期、从4期降低到1期、从3期降低到2期、从3期降低到1期或从2期降低到1期。

[0341] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法降低癌症转移的能力。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法减小继发性肿瘤的大小或量。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法减小原发性肿瘤的大小或量。

[0342] 在一些实施方案中,将所述组合物、组合和方法施用至展示出淋巴瘤的体征和/或症状的对象。在一些实施方案中,将所述组合物、组合和方法施用至疑似患有淋巴瘤的对象。在一些实施方案中,将所述组合物、组合和方法施用至患有淋巴瘤的对象。

[0343] 在一些实施方案中,所公开的治疗增加对象群体的存活率。在一些情况下,存活率测量为5年存活率。在一些实施方案中,与未接受治疗的群体相比,存活率增加。在一些实施方案中,与接受不同治疗方案的群体相比,存活率增加。在一些实施方案中,存活率增加1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%或20%。在一些实施方案中,存活率增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%或至少20%。

[0344] 在一些实施方案中,所述组合物或方法降低癌细胞活力。在一些实施方案中,EZH2抑制剂降低癌细胞活力。在一些实施方案中,IMiD降低癌细胞活力。在一些实施方案中,赛拉隆蛋白调节剂降低癌细胞活力。在一些实施方案中,第一化合物和第二化合物降低癌细胞活力。在一些实施方案中,第一化合物和第二化合物降低对象的癌细胞的活力。在一些实施方案中,第一化合物和第二化合物降低当从对象移除时的癌细胞的活力。癌细胞活力可以包括细胞存活的能力、成功生存的能力(即存活)、繁殖能力、扩散(即,转移)能力或生长能力。在一些实施方案中,第一化合物或第二化合物将癌细胞活力降低至少10%、至少25%或至少50%。在一些实施方案中,第一化合物或第二化合物将癌细胞活力降低至少约10%至约100%。在一些实施方案中,第一化合物或第二化合物将癌细胞活力降低至少约10%至约20%、约10%至约25%、约10%至约30%、约10%至约40%、约10%至约50%、约10%至约60%、约10%至约70%、约10%至约75%、约10%至约80%、约10%至约90%、约10%至约100%、约20%至约25%、约20%至约30%、约20%至约40%、约20%至约50%、约20%至约60%、约20%至约70%、约20%至约75%、约20%至约80%、约20%至约90%、约20%至约

100%、约25%至约30%、约25%至约40%、约25%至约50%、约25%至约60%、约25%至约70%、约25%至约75%、约25%至约80%、约25%至约90%、约25%至约100%、约30%至约40%、约30%至约50%、约30%至约60%、约30%至约70%、约30%至约75%、约30%至约80%、约30%至约90%、约30%至约100%、约40%至约50%、约40%至约60%、约40%至约70%、约40%至约75%、约40%至约80%、约40%至约90%、约40%至约100%、约50%至约60%、约50%至约70%、约50%至约75%、约50%至约80%、约50%至约90%、约50%至约100%、约60%至约70%、约60%至约75%、约60%至约80%、约60%至约90%、约60%至约100%、约70%至约75%、约70%至约80%、约70%至约90%、约70%至约100%、约75%至约80%、约75%至约90%、约75%至约100%、约80%至约90%、约80%至约100%或约90%至约100%。在一些实施方案中,第一化合物或第二化合物将癌细胞活力降低至少约10%、约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约75%、约80%、约90%或约100%。在一些实施方案中,第一化合物或第二化合物将癌细胞活力降低至少约10%、约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约75%、约80%或约90%。在一些实施方案中,第一化合物或第二化合物将癌细胞活力降低至少至多约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约75%、约80%、约90%或约100%。

[0345] 在一些实施方案中,第一化合物和第二化合物协同降低癌细胞活力。当第一化合物和第二化合物同时或在不同时间施用,可以实现协同作用。

[0346] 在一些实施方案中,对象是动物。动物的非限制性示例包括哺乳动物,诸如灵长类动物、牛、马、山羊、猪、狗、猫或小鼠。在一些实施方案中,所述对象是哺乳动物。在一些实施方案中,所述对象是灵长类动物。在一些实施方案中,所述对象是人。

[0347] 癌症症状

[0348] 癌症可以包括通常被证明是灾难性的致命疾病,并且癌症的症状通常可以导致患有癌症的对象的生活质量问题。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法用于治疗癌症症状。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法用于减轻癌症症状的严重程度。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法改善症状。在一些实施方案中,相对于基线癌症症状,所公开的治疗改善对象的癌症症状。基线症状可以在对象接受癌症治疗之前、在对象被诊断出患有癌症之前或在对象接受本文所述的组合物以外的癌症治疗之后测量。在一些实施方案中,相对于经受用不同癌症疗法的治疗时所经历的癌症症状,所公开的治疗改善了对象的癌症症状。示例性癌症症状包括不明原因的疼痛、发烧、盗汗、疲劳、不明原因的体重减轻、虚弱、厌食或不明原因的出血。在一些实施方案中,癌症症状包括淋巴瘤症状。症状还可以包括因通过淋巴结肿大对器官上的压迫而经历的那些症状、淋巴结病、脾肿大、咳嗽、呼吸急促、胸部不适、食欲下降、恶心或呕吐、腹痛或肿胀、饱胀感、皮疹或瘙痒、酒精不耐受、面部和臂部肿胀、原发性皮肤病变、神经系统症状、疼痛或上腔静脉综合征。另外,癌症症状可以包括B症状。B症状是指发热、盗汗和体重减轻的全身性症状,并且通常与霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤两者相关联。在一些实施方案中,癌症症状包括单一结区域或结外位点处的肿大块。在一些情况下,所述组合物、组合和方法用于治疗B症状。

[0349] 所公开的治疗可用于治疗或预防并发症。在一些实施方案中,所公开的治疗导致并发症的较少数量或较轻的严重程度。并发症可以是由于疾病本身或因疾病的治疗而发生的。通常,癌症的治疗可涉及并发症,所述并发症可以包括肿瘤溶解综合征、发热性嗜中性

粒细胞减少症、中枢神经系统再发、乙型肝炎病毒再激活、由于继发于疗法或疾病的血小板减少症的出血、血栓形成或进行性多灶性白质脑病。在一些实施方案中,本文所公开的组合物、组合和方法导致预后的变化。由于本发明的克服抗性的能力,本文所公开的治疗可用于减轻与癌症的既往治疗相关联的并发症。对某些治疗表现出抗性的癌症可能需要更高剂量的药物,或者可导致没有任何后续益处的治疗的暴露。在任一种情况下,本文所述的组合物、组合和方法可用于减轻因癌症对其具有抗性的治疗所经历的并发症的严重程度或数量。另外,所述组合物、组合和方法可用于减轻与癌症本身相关联的并发症,这是由于治疗癌症、减轻癌症的量或维持癌症的量的所述治疗的能力。

[0350] 实验室结果、成像和活检

[0351] 在一些实施方案中,例如在测量或确定本文所述的方法、组合物或组合导致对癌症的治疗时,从对象获得实验室结果、图像或活检。在一些实施方案中,当实验室结果、图像或活检指示癌症的存在时,向对象施用组合物。在一些实施方案中,当实验室结果、图像或活检指示淋巴瘤的存在时,向对象施用组合物。可以获得实验室结果、图像或活检以确定治疗有效性。在一些实施方案中,实验室结果是在所公开的治疗开始之前获得的。在一些实施方案中,实验室结果是在所公开的治疗已开始之后获得的。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法导致增加、减少或维持与实验室结果、成像或活检相关联的值。在一些实施方案中,从对象获得组织样品。组织样品可以在治疗之前、治疗期间或治疗之后获得。在一些实施方案中,所公开的治疗在从接受不同疗法的患者获得实验室结果、图像或活检之后施用。实验室结果、图像或活检可以证明所述组合物或方法对治疗癌症有益,癌症未进展,或者癌症正在消退。另外,实验室结果、图像或活检可以证明既往治疗无效或不如所期望有效。活检样品可以是液体活检、骨髓活检、淋巴结或结外活检、皮肤活检(cutaneous biopsy)、立体定向活检、皮肤活检(skin biopsy)、经支气管或胃肠道活检、基于异常功能测试结果的其他器官活检(例如肝脏或肾脏活检),或者活检可以包括淋巴结切除活检或针芯活检。

[0352] 成像的非限制性示例包括用氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG-PET)/计算机断层扫描(CT)、计算机断层扫描、正电子发射断层扫描(PET)的成像。可以对胸部、腹部、颈部、耳部或骨盆进行成像,以帮助确定治疗有效性或疾病应答性。

[0353] 在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法将可用于减少癌症的体征和症状,诸如贫血、血小板减少症、乳酸脱氢酶升高、白细胞减少症、红细胞沉降速率升高、低白蛋白血症以及与肝脏、肾脏或甲状腺相关联的异常。在一些实施方案中,与对象接受所公开的治疗之前相比,接受所公开的治疗的对象的对象症状学减少。在一些实施方案中,与在不同治疗方案下所经历的症状学相比,接受所公开的治疗的对象的对象症状学减少。在一些实施方案中,与当未接受任何治疗时所经历的症状学相比,接受所公开的治疗的对象的对象症状学减少。

[0354] 抗性

[0355] 在一些实施方案中,癌症对治疗具有抗性。在一些实施方案中,所述组合物或方法可用于治疗混合癌症,诸如在患有多种原发性癌症或原发性癌症和继发性癌症的混合的患者中。在一些实施方案中,癌症可以对先前接受的治疗具有抗性。在一些实施方案中,癌症是对治疗具有抗性的复发性或难治性癌症。在一些实施方案中,所述组合物或方法用于治

疗抗性癌症。在一些实施方案中,所述组合物或方法用于治疗难治性癌症。

[0356] 在一些实施方案中,癌症对EZH2抑制剂具有抗性。在一些实施方案中,癌症对免疫调节药物(IMiD)具有抗性。在一些实施方案中,癌症对一种或多种EZH2抑制剂和/或免疫调节药物具有抗性。在一些实施方案中,癌症对一种或多种EZH2抑制剂具有难治性。在一些实施方案中,癌症对一种或多种IMiD具有难治性。在一些实施方案中,癌症对一种或多种EZH2抑制剂和/或IMiD具有难治性。癌症可以对EZH2抑制剂诸如EPZ-6438(他泽司他)具有抗性。EZH2抑制剂的使用在治疗癌症方面展示出希望;然而,对这些药物诸如他泽司他的抗性已被鉴定为问题。例如,在DLBCL的治疗中,研究已证明对他泽司他和GSK126的抗性的发展。因此,需要限制对EZH2抑制剂的抗性。本文所提供的治疗和方法可以提供对于治疗这种抗性癌症可用的机制。获得性抗性可出现在再发性癌症或难治性癌症中,并且抗性可以是内在的或获得性的。在涉及抗性癌症的情况中,能够克服抗性的治疗选择对于治疗对象至关重要。抗性癌症由于多种因素可难以治疗,并且它们可增加治疗的复杂性。使患有癌症的对象经受多种无效治疗可使对象暴露于不良药物作用的风险,而无法提供治疗癌症所需的益处,并且此类无效治疗将导致对象可能承担不必要的费用。再发性癌症可难以治疗,因为癌症可已经对既往治疗发展抗性,并且对象可表现出与既往治疗相关的不良作用。既往治疗可已经无效,并且可导致再发性癌症。贯穿本公开,再发性癌症和复发性癌症是同义使用的。

[0357] 可用于克服抗性的治疗可以有助于降低与治疗癌症相关联的费用。使用对癌症具有抗性的治疗可导致不必要的费用和不必要的不良药物反应暴露。因此,克服抗性的治疗可用于降低不必要的药物暴露。另外,为抗性癌症提供治疗选择可以有助于减少对象暴露于的不同治疗的数量和/或减少任何一种治疗对对象的总暴露。在任一种情况下,减少暴露在预防由此类治疗引起的不良药物反应方面可以是有益的。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法减少因用既往治疗的治疗而经历的副作用数量和/或副作用的严重程度。

[0358] 另外的癌症治疗。

[0359] 癌症治疗可以包括使用多种不同形式的治疗。在一些情况下,癌症治疗包括使用包含多种不同癌症治疗的治疗方案。例如,患有癌症的对象通常用药物和放射治疗。本文所公开的组合物、组合和方法当单独使用或与另一抗癌疗法组合使用时可用于治疗癌症。尽管本文所述的组合物、组合和方法可用于治疗癌症,诸如抗性癌症,但另外的癌症治疗当与所公开的组合物、组合和方法组合使用时可以是有益的。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含一种另外的癌症治疗。在一些实施方案中,所述组合物、组合和方法包含一种或多种另外的癌症治疗。在一些实施方案中,另外的癌症治疗包括化学疗法、免疫疗法、放射疗法、干细胞移植或靶向疗法。示例性另外的癌症治疗包括地塞米松、顺铂、阿糖胞苷、利妥昔单抗、阿基伦塞(axicabtagene ciloleucel)、司利弗明(tisagenlecleucel)、苯达莫司汀(bendamustine)、维布妥昔单抗(brentuximab vedotin)、依鲁替尼(ibrutinib)、维泊妥珠单抗(polatuzumab vedotin)、阿卡拉布替尼(Acalabrutinib)、盐酸考泮利司(Copanlisib)、奈拉滨(Nelarabine)、阿基伦塞、贝利司他(Belinostat)、盐酸苯达莫司汀、卡莫司汀(Carmustine)、硫酸博莱霉素(Bleomycin Sulfate)、硼替佐米、布瑞基奥仑赛(Brexucabtagene Autoleucel)、利基迈仑赛(Lisocabtagene Maraleucel)、泽布替尼(Zanubrutinib)、阿卡拉布替尼、卡莫司汀、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、盐酸考泮利司、度

维利塞 (Duvelisib)、克唑替尼 (Crizotinib)、环磷酰胺、地尼白介素 (Denileukin Diftitox)、盐酸多柔比星 (Doxorubicin)、度维利塞、普拉曲沙 (Pralatrexate)、奥比妥珠单抗 (Obinutuzumab)、替伊莫单抗 (Ibritumomab, Tiuxetan)、依鲁替尼、艾代拉利司 (Idelalisib)、依鲁替尼、重组干扰素 α -2b、罗米地辛 (Romidepsin)、派姆单抗 (Pembrolizumab)、司利弗明、苯丁酸氮芥、利基迈仑赛、甲氨蝶呤钠、莫格利珠单抗 (Mogamulizumab)-kpkc、坦昔妥单抗 (Tafasitamab)-cxix、普乐沙福 (Plerixafor)、奈拉滨、奥比妥珠单抗、地尼白介素、派姆单抗、普乐沙福、维泊妥珠单抗-piiq、维泊妥珠单抗-piiq、莫格利珠单抗-kpkc、普拉曲沙、泼尼松、重组干扰素 α -2b、利妥昔单抗和人透明质酸酶、利妥昔单抗、罗米地辛、塞利尼索 (Selinexor)、坦昔妥单抗-cxix、氢溴酸他泽司他、布瑞基奥仑赛 (Brexucabtagene, Autoleucel)、司利弗明、甲氨蝶呤钠、甲磺酸厄布利塞 (Umbralisib Tosylate)、硼替佐米、维奈托克 (Venetoclax)、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、伏立诺他 (Vorinostat)、克唑替尼、塞利尼索、阿基伦塞、泽布替尼、替伊莫单抗和艾代拉利司或其任何组合。在一些实施方案中,另外的癌症治疗包括

[0360] 在一些实施方案中,第一化合物或第二化合物也可以与前述治疗中的任一种一起包括。在一些实施方案中,所述组合物包含第一化合物、第二化合物和第三化合物。在一些实施方案中,所述组合物包含第一化合物、第二化合物和一种或多种另外的癌症治疗。在一些实施方案中,所述组合物包含第一化合物、第二化合物、第三化合物和第四化合物。所述一种或多种另外的癌症治疗、第三化合物和第四化合物可以包括前述治疗中的任一种。

[0361] 在一些实施方案中,所述组合物是用于癌症的一线治疗。在一些实施方案中,所述组合物是用于癌症的二线治疗。在一些实施方案中,所述组合物是用于癌症的三线治疗。

[0362] 组合物和试剂盒

[0363] 可以将化合物配制在组合物中。一些实施方案涉及包含化合物的组合物。所述组合物可以包含本文所述的任何化合物。例如,所述组合物可以包括本文所公开的组合物。所述组合物可以包含EZH2抑制剂和IMiD。施用化合物可以包括施用包含该化合物的组合物。所述组合物可以是药物组合物。

[0364] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物作为两种纯化学品施用。在其他实施方案中,将本文所述的化合物与基于所选施用途径选择的药学上可接受的载剂组合。

[0365] 在一些实施方案中,所述组合物是药物组合物。在一些实施方案中,所述组合物是无菌的。在一些实施方案中,所述组合物进一步包含药学上可接受的载剂。

[0366] 在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括水。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括缓冲液。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括盐水溶液。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括水、缓冲液或盐水溶液。在一些实施方案中,所述组合物包含脂质体。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括脂质体、脂质、纳米颗粒、蛋白质、蛋白质-抗体复合物、肽、纤维素、纳米凝胶或其组合。

[0367] 在某些实施方案中,将本公开的化合物包含在药物组合物中,所述药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂、载剂和稀释剂。在某些实施方案中,将本公开的化合物悬浮于无菌溶液中来施用。

[0368] 在某些实施方案中,将本公开的化合物冻干运输/储存并在施用前重构。在某些实施方案中,冻干抗体组合物包含填充剂,诸如甘露醇、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖、葡聚糖40或

其组合。可以将冻干组合物包含在由玻璃或其他合适的非反应性材料构成的小瓶中。当化合物配制在组合物中时(无论是否重构)可以在一定pH(通常小于7.0)下缓冲。在某些实施方案中,pH可以在4.5与6.5、4.5与6.0、4.5与5.5、4.5与5.0或5.0与6.0之间。

[0369] 本文还描述了试剂盒,所述试剂盒包含在合适容器中的本文所述的一种或多种化合物以及选自以下的一种或多种另外的组分:使用说明书;稀释剂、赋形剂、载剂和用于施用的装置。

[0370] 在某些实施方案中,本文描述了制备癌症治疗剂的方法,所述方法包括将一种或多种药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂与本公开的化合物混合。在某些实施方案中,本文描述了制备用于储存或运输的癌症治疗剂的方法,包括冻干本公开的一种或多种组分。

[0371] 定义

[0372] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语、符号以及其他技术和科学术语或专业术语旨在具有与所要求保护的主体所属领域的普通技术人员通常所理解的相同意义。在一些情况下,为了清楚和/或为了便于参考而在本文中定义具有通常理解的含义的术语,并且本文中包含的此类定义不一定应当被解释为表示与本领域通常所理解的含义有实质性差异。

[0373] 贯穿本申请,各种实施方案可以以范围形式呈现。应当理解,范围形式的描述仅仅是为了方便和简洁,而不应当被解释为对本公开范围的硬性限制。因此,范围的描述应当被视为具有确切公开的所有可能的子范围以及该范围内的单独数值。例如,范围诸如1至6的描述应当被视为具有确切公开的子范围,诸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等,以及此范围内的单独数字,例如1、2、3、4、5和6。无论范围的宽度如何,这都是适用的。

[0374] 除非上下文另有明确指示,否则如说明书和权利要求中所用,单数形式“一个/种(a/an)”以及“所述(the)”包括复数指示物。例如,术语“样品”包括一个样品或多个样品,包括其混合物。

[0375] 术语“确定”、“测量”、“评价”、“评估”、“测定”和“分析”在本文中通常可互换使用以指测量形式。所述术语包括确定要素是否存在(例如,检测)。这些术语可以包括定量、定性、或定量和定性确定。评估可以是相对的或绝对的。除了根据背景确定某物是存在还是不存在之外,“检测……的存在”还可以包括确定存在的某物的量。

[0376] 术语“对象”、“个体”或“患者”在本文中通常可互换使用。“对象”可以是含有所表达的遗传物质的生物实体。生物实体可以是植物、动物或微生物,包括例如细菌、病毒、真菌和原生动物。对象可以是在体内获得或体外培养的生物实体的组织、细胞及其后代。对象可以是哺乳动物。哺乳动物可以是人。对象可被诊断或怀疑处于疾病的高风险中。在一些情况下,对象不一定被诊断或怀疑处于疾病的高风险中。

[0377] 如本文所用,术语“约”数字是指该数字加或减该数字的15%。术语“约”范围是指该范围减其最低值的15%且加其最大值的15%。

[0378] 如本文所用,术语“治疗(treatment/treating)”用于指用于在受者中获得有益或所需结果的药物或其他干预方案。有益或所需结果包括但不限于治疗性益处和/或预防益处。治疗性益处可以是指根除或改善正在进行治疗的潜在病症或其症状。另外,治疗性益处可以通过根除或改善与潜在病症相关联的一种或多种生理症状以使得在对象中观察到改善来实现,尽管对象仍可被潜在病症困扰。预防性作用包括延缓、防止或消除疾病或病症的

出现,延缓或消除疾病或病症的症状发作,减缓、终止或逆转疾病或病症的进展,或其任何组合。对于预防性益处,可以对有发生特定疾病风险的对象或对报告疾病的一种或多种生理症状的对象(即使可以还未作出此疾病的诊断)进行治疗。

[0379] “氨基”是指-NH₂基团。

[0380] “氰基”是指-CN基团。

[0381] “硝基”是指-NO₂基团。

[0382] “氧杂”是指-O-基团。

[0383] “氧代”是指=O基团。

[0384] “硫代”是指=S基团。

[0385] “亚氨基”是指=N-H基团。

[0386] “肟基”是指=N-OH基团。

[0387] “胼基”是指=N-NH₂基团。

[0388] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成,不含不饱和度,具有一至十五个碳原子的直链或支链烃链基团(例如C₁-C₁₅烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一至十三个碳原子(例如C₁-C₁₃烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一至八个碳原子(例如C₁-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至五个碳原子(例如C₁-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至四个碳原子(例如C₁-C₄烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至三个碳原子(例如C₁-C₃烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至两个碳原子(例如C₁-C₂烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个碳原子(例如C₁烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五至十五个碳原子(例如C₅-C₁₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五至八个碳原子(例如C₅-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含二至五个碳原子(例如C₂-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含三至五个碳原子(例如C₃-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基通过单键而附接至分子的其余部分。除非在本说明书中另有具体说明,否则烷基任选地被以下取代基中的一个或多个取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、R^a、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t是1或2)、-S(O)_tR^a(其中t是1或2)和-S(O)_tN(R^a)₂(其中t是1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0389] “烷氧基”是指式-O-烷基的通过氧原子键合的基团,其中烷基是如上定义的烷基链。

[0390] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。示例性卤代烷基包括三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2三氟乙基、1,2二氟乙基、3溴2氟丙基和1,2二溴乙基。

[0391] “杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”是指取代的或未取代的烷基、烯基和炔基,其分别

具有选自碳以外的原子的一个或多个主链原子。选自碳以外的原子的示例性主链原子包括例如O、N、P、Si、S或其组合,其中氮、磷和硫原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。如果指定,则数值范围是指链总长度。例如,3元至8元杂烷基具有3至8个原子的链长度。与分子的其余部分的连接可以通过杂烷基、杂烯基或杂炔基链中的杂原子或碳。除非在本说明书中另有明确说明,否则杂烷基、杂烯基或杂炔基任选地被一个或多个取代基诸如本文所述的那些取代基取代。

[0392] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成,含有至少一个碳-碳双键,并具有二至十二个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施方案中,烯基包含二至八个碳原子。在其他实施方案中,烯基包含二至四个碳原子。烯基通过单键而附接至分子的其余部分,例如乙烯基、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在本说明书中另有具体说明,否则烯基任选地被以下取代基中的一个或多个取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、胍基、三甲基甲硅烷基、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0393] “炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成,含有至少一个碳-碳三键,具有二至十二个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施方案中,炔基包含二至八个碳原子。在其他实施方案中,炔基包含二至四个碳原子。炔基通过单键而附接至分子的其余部分,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在本说明书中另有具体说明,否则炔基任选地被以下取代基中的一个或多个取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、胍基、三甲基甲硅烷基、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0394] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分与基团连接,仅由碳和氢组成,不含不饱和度并具有一至十二个碳原子的直链或支链二价烃链,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链通过单键而附接至分子的其余部分,并通过单键而附接至基团。亚烷基链与分子的其余部分的附接点以及与基团的附接点是通过亚烷基链中的一个碳或

通过所述链内的任何两个碳。在某些实施方案中,亚烷基包含一至八个碳原子(例如 C_1-C_8 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至五个碳原子(例如 C_1-C_5 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至四个碳原子(例如 C_1-C_4 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至三个碳原子(例如 C_1-C_3 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至两个碳原子(例如 C_1-C_2 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个碳原子(例如 C_1 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含五至八个碳原子(例如 C_5-C_8 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含二至五个碳原子(例如 C_2-C_5 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含三至五个碳原子(例如 C_3-C_5 亚烷基)。除非在本说明书中另有具体说明,否则亚烷基链任选地被以下取代基中的一个或多个取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0395] “芳基”是指通过从环碳原子上除去氢原子而衍生自芳香族单环或多环烃环系的基团。芳香族单环或多环烃环系仅含有氢和五至十八个碳原子的碳,其中环系中的至少一个环是完全不饱和的,即它含有环状的、符合Hückel理论的离域的 $(4n+2)\pi$ 电子体系。芳基所衍生自的环系包括但不限于诸如苯、茚、茚满、茚、四氢萘和萘等基团。除非在本说明书中另有具体说明,否则术语“芳基”或前缀“芳-”(诸如在“芳烷基”中)意在包括任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代的芳基:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 R^a 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地是直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有指明,否则以上取代基中的每一个是未取代的。

[0396] “芳烷基”是指式 $-R^c$ -芳基的基团,其中 R^c 是如上定义的亚烷基链,例如亚甲基、亚

乙基等。芳烷基的亚烷基链部分任选地如上针对亚烷基链所述地被取代。芳烷基的芳基部分任选地如上针对芳基所述地被取代。

[0397] “碳环基”或“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烃基,其包括具有三至十五个碳原子的稠合或桥联环系。在某些实施方案中,碳环基包含三至十个碳原子。在其他实施方案中,碳环基包含五至七个碳原子。碳环基通过单键而附接至分子的其余部分。碳环基是饱和的(即仅含有C-C单键)或不饱和的(即含有一个或多个双键或三键)。完全饱和的碳环基也称为“环烷基”。单环环烷基的示例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。不饱和的碳环基也称为“环烯基”。单环环烯基的示例包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环碳环基包括例如金刚烷基、降冰片基(即双环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。除非在本说明书中另有具体说明,否则术语“碳环基”意在包括任选地被选自以下的一个或多个取代基取代的碳环基:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 R^a 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地是直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有指明,否则以上取代基中的每一个是未取代的。

[0398] “碳环基烷基”是指式 $-R^c$ -碳环基的基团,其中 R^c 是如上定义的亚烷基链。亚烷基链和碳环基任选地如上定义地被取代。

[0399] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘取代基。

[0400] “氟烷基”是指如上定义的烷基,其被一个或多个如上定义的氟基团取代,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施方案中,氟烷基的烷基部分任选地如上针对烷基定义地被取代。

[0401] “杂环基”或“杂环烷基”是指稳定的3元至18元非芳香族环基团,其包含二至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子。除非本说明书中另有具体说明,否则杂环基是单环的、双环的、三环的或四环的环系,其任选地包括稠合或桥联环系。杂环基中的杂原子任选地被氧化。如果存在,一个或多个氮原子任选地被季铵化。杂环基是部分或完全饱和的。杂环基通过环的任何原子而附接至分子的其余部分。此类杂环基的示例包括但不限于二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡

咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三硫杂环己烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化-硫代吗啉基。除非在本说明书中另有具体说明,否则术语“杂环基”意在包括任选地被选自以下的一个或多个取代基取代的如上定义的杂环基:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 R^a 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t是1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地是直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有指明,否则以上取代基中的每一个是未取代的。

[0402] “N-杂环基”或“N-附接的杂环基”是指含有至少一个氮的如上定义的杂环基,并且其中杂环基与分子的其余部分的附接点是通过杂环基中的氮原子。N-杂环基任选地如上针对杂环基所述地被取代。此类N-杂环基的示例包括但不限于1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基和咪唑烷基。

[0403] “C-杂环基”或“C-附接的杂环基”是指含有至少一个杂原子的如上定义的杂环基,并且其中杂环基与分子的其余部分的附接点是通过杂环基中的碳原子。C-杂环基任选地如上针对杂环基所述地被取代。此类C-杂环基的示例包括但不限于2-吗啉基、2-哌啶基或3-哌啶基或4-哌啶基、2-哌嗪基、2-吡咯烷基或3-吡咯烷基等。

[0404] “杂芳基”是指衍生自3至18元芳香族环基团的基团,其包含二至十七个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子。如本文所用,杂芳基是单环的、双环的、三环的或四环的环系,其中环系中的至少一个环是完全不饱和的,即它含有环状的、符合Hückel理论的离域的 $(4n+2)\pi$ 电子系统。杂芳基包括稠合或桥联环系。杂芳基中的杂原子任选地被氧化。如果存在,一个或多个氮原子任选地被季铵化。杂芳基通过环的任何原子而附接至分子的其余部分。杂芳基的示例包括但不限于氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂萘基、苯并[b][1,4]噁唑基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己二烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl)(苯并苯硫基(benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、环戊并[d]嘧啶

基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、𠄎唑基、𠄎噪基、𠄎唑基、异𠄎噪基、𠄎噪啉基、异𠄎噪啉基、异喹啉基、𠄎噪嗪基、异噁唑基、5,8-甲桥-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噤二唑基、2-氧代氮杂萆基、噤唑基、氧杂环丙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噤嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌吟基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和苯硫基(即噻吩基)。除非在本说明书中另有具体说明,否则术语“杂芳基”意在包括任选地被选自以下的一个或多个取代基取代的如上定义的杂芳基:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 R^a 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_t R^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_t R^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_t OR^a$ (其中t是1或2)和 $-R^b-S(O)_t N(R^a)_2$ (其中t是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地是直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有指明,否则以上取代基中的每一个是未取代的。

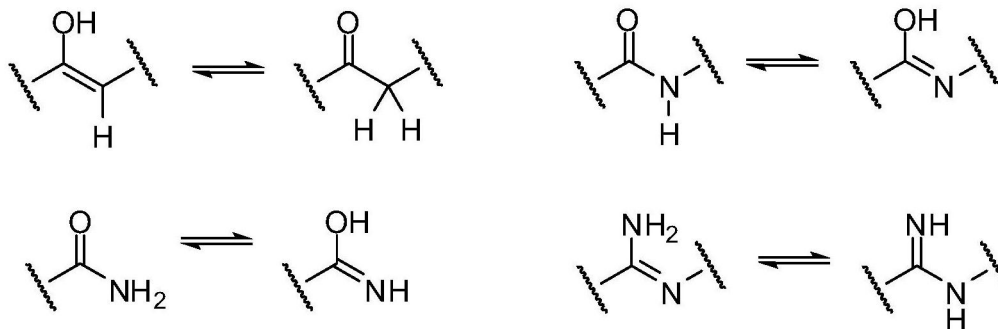
[0405] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的如上定义的杂芳基,并且其中杂芳基与分子的其余部分的附接点是通过杂芳基中的氮原子。N-杂芳基任选地如上针对杂芳基所述地被取代。

[0406] “C-杂芳基”是指如上定义的杂芳基,并且其中杂芳基与分子的其余部分的附接点是通过杂芳基中的碳原子。C-杂芳基任选地如上针对杂芳基所述地被取代。

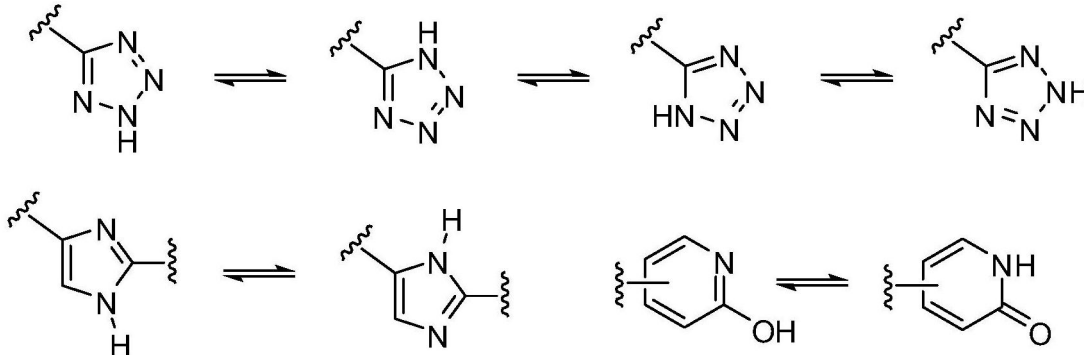
[0407] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物含有一个或多个不对称中心,因此产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式,其在绝对立体化学方面定义为(R)-或(S)-。除非另有说明,否则本文所公开的化合物的所有立体异构形式旨在均被本公开考虑到。当本文所述的化合物含有烯双键时,除非另有说明,否则本公开旨在包括E和Z几何异构体(例如顺式或反式)。同样,所有可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式,以及所

有互变异构形式也旨在被包括在内。术语“几何异构体”是指烯双键的E或Z几何异构体(例如顺式或反式)。术语“位置异构体”是指围绕中心环的结构异构体,诸如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0408] “互变异构体”是指一种分子,其中质子从分子的一个原子转移到同一分子的另一个原子是可能的。在某些实施方案中,本文呈现的化合物作为互变异构体存在。在可能发生互变异构的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于几个因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些示例包括:



[0409]



[0410] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物以不同的富集同位素形式使用,例如在 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和/或 ^{14}C 的含量方面富集。在一个特定实施方案中,化合物在至少一个位置被氘化。此类氘化形式可以通过美国专利号5,846,514和6,334,997中所述的程序制备。如美国专利号5,846,514和6,334,997中所述,氘化可以改善代谢稳定性和/或功效,从而增加药物作用的持续时间。

[0411] 除非另有说明,否则本文所述的结构旨在包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,除了氢被氘或氚替代或碳被 ^{13}C 富集或 ^{14}C 富集的碳替代之外,具有本发明结构的化合物在本公开的范围。

[0412] 本公开的化合物任选地在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用同位素标记,例如像氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。用 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{125}I 进行同位素取代均被考虑。本发明的化合物的所有同位素变型,无论是否具有放射性,均被涵盖在本发明的范围内。

[0413] 在某些实施方案中,本文所公开的化合物的一些或全部 ^1H 原子被 ^2H 原子替代。含氘的化合物的合成方法是本领域已知的,并且仅作为非限制性示例包括以下合成方法。

[0414] 氘取代的化合物通过使用各种方法来合成,所述各种方法诸如描述于:Dean,

Dennis C.;编者Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development.[于:Curr., Pharm.Des.,2000;6(10)]2000,第110页;George W.;Varma,Rajender S.The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;和Evans,E.Anthony.Synthesis of radiolabeled compounds, J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0415] 氘代起始材料容易获得并且经过本文所述的合成方法以提供含氘的化合物的合成。大量含氘的试剂和结构单元可从化学品供应商,诸如Aldrich Chemical Co.商购获得。

[0416] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。本文所述的任何一种化合物的药学上可接受的盐旨在涵盖任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述的化合物的优选药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

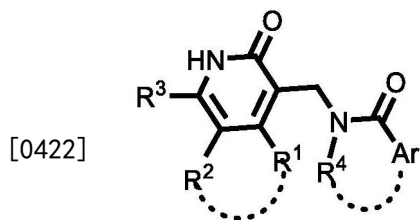
[0417] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和特性的那些盐,其在生物学或其他方面不是不期望的,并且由无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等形成。还包括与有机酸形成的盐,所述有机酸诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳香族酸、脂肪族和芳香族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还考虑了氨基酸的盐,诸如精氨酸盐、葡萄糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见,例如Berge S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”Journal of Pharmaceutical Science,66:1-19(1997))。在一些实施方案中,根据技术人员熟悉的方法和技术,通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备碱性化合物的酸加成盐。

[0418] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学或其他方面不是不期望的。这些盐是通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备的。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐由金属或胺诸如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下有机碱的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环状胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人,同上。

[0419] 实施方案

[0420] 在一些优选的实施方案中,本发明提供了实施方案E1至E49。E1.一种治疗方法,包括:

[0421] 向需要癌症治疗的对象施用第一化合物,所述第一化合物包括式I的化合物:



(式 I),

[0423] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0424] R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;

[0425] R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0426] R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

[0427] R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

[0428] R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0429] R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基,并且 R^4 连接至Ar,其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

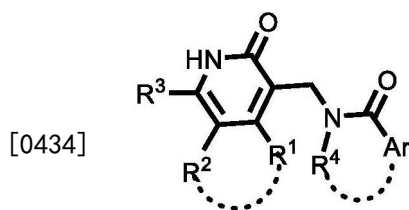
[0430] Ar选自芳基和杂芳基,其各自可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

[0431] R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0432] 每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环;以及向所述对象施用包括免疫调节药物的第二化合物。

[0433] E2.一种组合物,用于在治疗需要癌症治疗的对象中使用,包含:第一化合物,所述

第一化合物包括式I的化合物:



(式 I),

[0435] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0436] R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;

[0437] R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0438] R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

[0439] R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

[0440] R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0441] R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基,并且 R^4 连接至Ar,其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

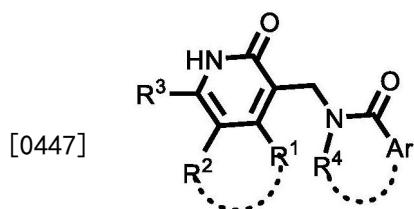
[0442] Ar选自芳基和杂芳基,其各自可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

[0443] R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0444] 每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环;以及包括免疫调节药物的第二化合物。

[0445] E3.一种组合疗法,包含:

[0446] 第一化合物,所述第一化合物包括式I的化合物:



(式 I) ,

[0448] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0449] R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;

[0450] R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0451] R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

[0452] R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

[0453] R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0454] R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基,并且 R^4 连接至Ar,其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

[0455] Ar选自芳基和杂芳基,其各自可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

[0456] R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0457] 每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环;以及包括免疫调节药物的第二化合物。

[0458] E4.如实施方案E1、E2或E3所述的方法、组合物或组合,其中所述第一化合物是zeste同源物增强子2(EZH2)抑制剂。

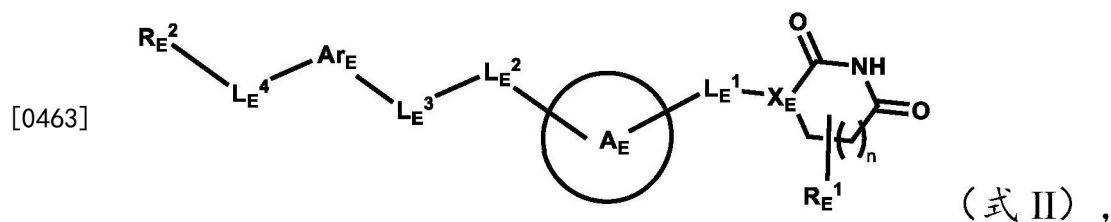
[0459] E5.如实施方案E4所述的方法、组合物或组合,其中所述EZH2抑制剂选自:他泽司

他;lirametostat;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;(2R)-7-氯-2-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-2,4-二甲基-N-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯并[d]-[1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;(R)-9-氯-2-((1r,4R)-4-(二甲基氨基)环己基)-2,4-二甲基-6-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-7,8-二氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]异喹啉-5(6H)-酮;(S)-5,8-二氯-7-(甲氧基(氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2-((4-甲氧基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;伐美妥司他;1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-6-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(哌啶-1-基甲基)苯并呋喃-4-甲酰胺;以及(S)-1-(仲丁基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0460] E6.如实施方案E1至E5中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述免疫调节药物包括免疫调节酰亚胺药物(IMiD)。

[0461] E7.如实施方案E6所述的方法、组合物或组合,其中所述IMiD包括赛拉隆蛋白调节剂。

[0462] E8.如实施方案E7所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂包括式II的化合物:



[0464] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0465] 环A_E是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团,所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基;

[0466] X_E选自CR_E¹和N;

[0467] R_E¹在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基和任选取代的3-12元杂环基;

[0468] R_E²选自-R_E^{2b}-R_E^{2a};

[0469] 其中R_E^{2b}为空或选自以下的二价基团:任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₁-C₈杂亚烷基、任选取代的C₂-C₈杂亚烯基、任选取代的C₂-C₈杂亚炔基、任选取代的C₃-C₁₂元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0470] R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$;

[0471] R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0472] R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

[0473] L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b$ 的二价基团;

[0474] 其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7$ 和 $-NR_E^6-$,条件是 $-L_E^a-L_E^b$ 不是 $-O-O-$;

[0475] R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0476] R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

[0477] Ar_E 选自芳基和杂芳基,其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$;

[0478] R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0479] 独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环;并且n选自0、1和2。

[0480] E9.如实施方案E7或E8所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂选自:伊贝度胺;美齐格度胺;(S)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;3-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;(S)-3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮;以及阿伐度胺;或其药学上可接受的盐。

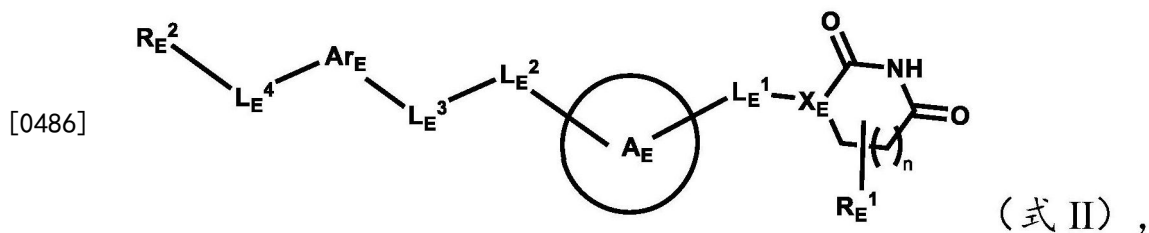
[0481] E10.如实施方案E7或E8所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂不包括沙利度胺、来那度胺和/或泊马度胺。

[0482] E11.如实施方案E7或E8所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1和/或IKZF3降解剂或调节剂。

[0483] E12.如实施方案E11所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1/3降解剂或调节剂。

[0484] E13.一种治疗方法,所述治疗方法包括:

[0485] 向需要癌症治疗的对象施用包括EZH2抑制剂的第一化合物;以及向所述对象施用包括式II的化合物的第二化合物:



[0487] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0488] 环A_E是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团,所述二价基团中的每一个可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基;

[0489] X_E选自CR_E¹和N;

[0490] R_E¹在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基和任选取代的3-12元杂环基;

[0491] R_E²选自-R_E^{2b}-R_E^{2a};

[0492] 其中R_E^{2b}为空或选自以下的二价基团:任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₁-C₈杂亚烷基、任选取代的C₂-C₈杂亚烯基、任选取代的C₂-C₈杂亚炔基、任选取代的C₃-C₁₂元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0493] R_E^{2a}选自R_E³、OR_E³、SR_E³、NR_E⁴R_E⁵、S(O)R_E³、S(O)₂R_E³、S(O)₂NR_E⁴R_E⁵、C(O)R_E³和C(O)NR_E⁴R_E⁵;

[0494] R_E³、R_E⁴和R_E⁵在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₂-C₈杂烯基、任选取代的C₂-C₈杂炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0495] R_E⁴和R_E⁵与它们所连接的原子一起可以任选地形成C₃-C₁₂元环烷基环或3-12元杂环基环;

[0496] L_E¹、L_E²、L_E³和L_E⁴是独立地选自-L_E^a-L_E^b-的二价基团;

[0497] 其中L_E^a和L_E^b在每次出现时独立地选自空、-CO-、-O-、-S-、-CR_E⁶R_E⁷-和-NR_E⁶-,条件是-L_E^a-L_E^b-不是-O-O-;

[0498] R_E⁶和R_E⁷独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0499] R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

[0500] Ar_E 选自芳基和杂芳基,其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$;

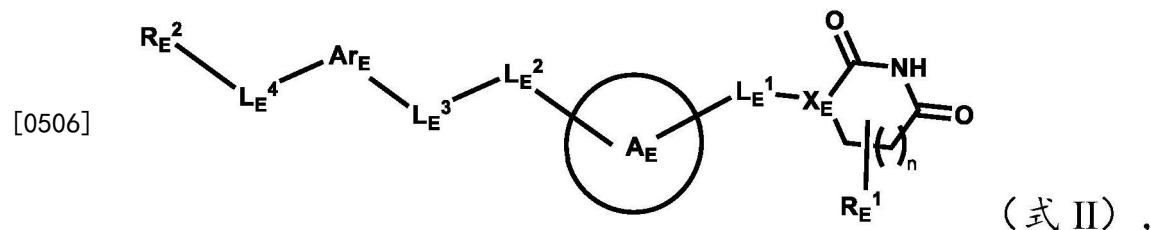
[0501] R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0502] 独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环;并且n选自0、1和2。

[0503] E14. 一种组合物,用于在治疗需要癌症治疗的对象中使用,包含:

[0504] 第一化合物,所述第一化合物包括EZH2抑制剂;以及

[0505] 第二化合物,所述第二化合物包括式II的化合物:



[0507] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0508] 环 A_E 是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团,所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基;

[0509] X_E 选自 CR_E^1 和N;

[0510] R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;

[0511] R_E^2 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$;

[0512] 其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团:任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0513] R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$;

[0514] R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8

杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0515] R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0516] L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b$ 的二价基团；

[0517] 其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7$ 和 $-NR_E^6-$ ，条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$ ；

[0518] R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者

[0519] R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0520] Ar_E 选自芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代： R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$ ；

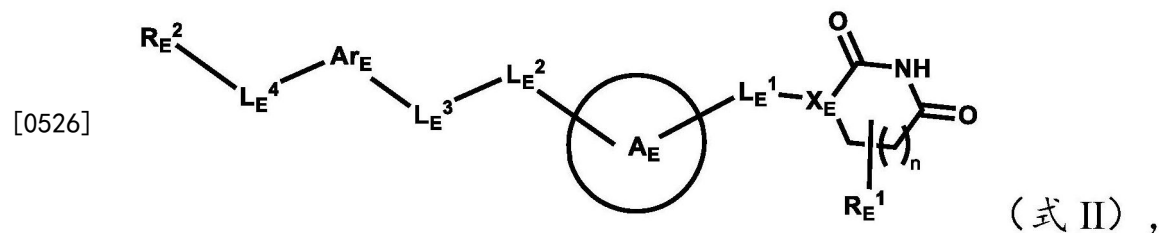
[0521] R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0522] 独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环；并且n选自0、1和2。

[0523] E15.一种组合，包含：

[0524] 第一化合物，所述第一化合物包括EZH2抑制剂；以及

[0525] 第二化合物，所述第二化合物包括式II的化合物：



[0527] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0528] 环 A_E 是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团，所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环，所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基；

[0529] X_E 选自 CR_E^1 和N;

[0530] R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;

[0531] R_E^{2a} 选自 $-R_E^{2b}-R_E^{2a}$;

[0532] 其中 R_E^{2b} 为空或选自以下的二价基团:任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂亚炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0533] R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$;

[0534] R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0535] R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

[0536] L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团;

[0537] 其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$,条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$;

[0538] R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

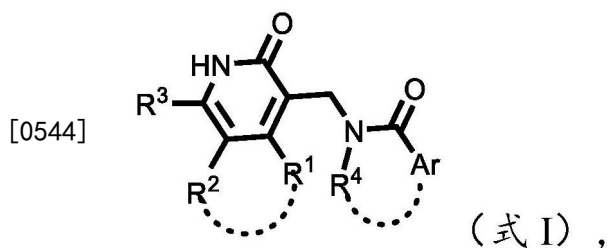
[0539] R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环;

[0540] Ar_E 选自芳基和杂芳基,其各自任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$;

[0541] R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0542] 独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环;并且n选自0、1和2。

[0543] E16.如实施方案E13至E15中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述EZH2抑制剂包括式I的化合物:



[0545] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0546] R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;并且

[0547] R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0548] R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

[0549] R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

[0550] R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0551] R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基,并且 R^4 连接至Ar,其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

[0552] Ar选自芳基和杂芳基,其各自可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

[0553] R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0554] 每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环。

[0555] E17.如实施方案E13至E16中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述EZH2抑制剂选自:他泽司他;lirametostat;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;(2R)-7-氯-2-(4-

(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-2,4-二甲基-N-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯并[d]-[1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;(R)-9-氯-2-((1r,4R)-4-(二甲基氨基)环己基)-2,4-二甲基-6-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-7,8-二氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]异喹啉-5(6H)-酮;(S)-5,8-二氯-7-(甲氧基(氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2-((4-甲氧基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;伐美妥司他;1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-6-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(哌啶-1-基甲基)苯并呋喃-4-甲酰胺;以及(S)-1-(仲丁基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。E18.如实施方案E13至E17中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述式II的化合物是赛拉隆蛋白调节剂。

[0556] E19.如实施方案E18所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂选自:伊贝度胺;美齐格度胺;(S)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异吡啶-1,3-二酮;3-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-1-氧代异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮;(S)-3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮;以及阿伐度胺;或其药学上可接受的盐。

[0557] E20.如实施方案E18所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂不包括沙利度胺、来那度胺和/或泊马度胺。

[0558] E21.如实施方案E18所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1和/或IKZF3降解剂或调节剂。

[0559] E22.如实施方案E18或E21所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1/3降解剂或调节剂。

[0560] E23.如实施方案E1至E22中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述癌症对EZH2抑制剂或IMiD具有抗性。

[0561] E24.一种治疗方法,包括:

[0562] 鉴定患有对一种或多种EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的复发性或难治性癌症的对象;

[0563] 向所述对象施用第一化合物,所述第一化合物包括EZH2抑制剂;以及

[0564] 向所述对象施用第二化合物,所述第二化合物包括IMiD。

[0565] E25.一种组合物,用于在治疗鉴定为患有对一种或多种EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的复发性或难治性癌症的对象中使用,包含:

[0566] 第一化合物,所述第一化合物包括EZH2抑制剂;以及

[0567] 第二化合物,所述第二化合物包括IMiD。

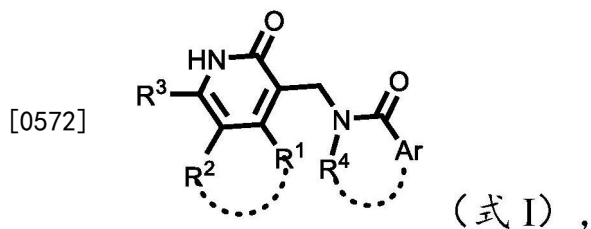
[0568] E26.一种组合,用于在治疗对一种或多种EZH2抑制剂或IMiD具有抗性的复发性或难治性癌症中使用,包含:

[0569] 第一化合物,所述第一化合物包括EZH2抑制剂;以及

[0570] 第二化合物,所述第二化合物包括IMiD。

[0571] E27.如实施方案中E24至E26中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述EZH2

抑制剂包括式I的化合物:



[0573] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0574] R^1 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷硫基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷硫基和任选取代的3-12元杂环基;并且

[0575] R^2 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0576] R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起可以任选地形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、6元芳基或5-6元杂芳基;

[0577] R^3 选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氧基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷氨基;

[0578] R^4 选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的3-12元环烷基和任选取代的3-12元杂环基;或者

[0579] R^4 是键、任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基或任选取代的 C_1 - C_8 杂亚烷基,并且 R^4 连接至Ar,其中 R^4 和Ar与它们所连接的原子一起可以任选地形成4-7元杂环基环;

[0580] Ar选自芳基和杂芳基,其各自可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 NR^6R^7 、 $S(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $C(O)R^5$ 和 $C(O)NR^6R^7$;

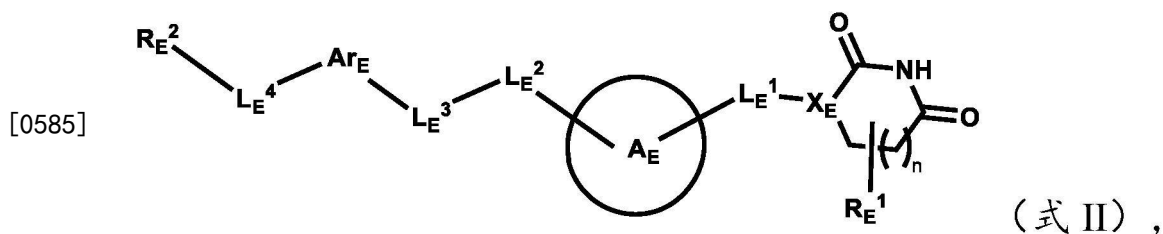
[0581] R^5 、 R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者

[0582] 每个 R^5 、 R^6 和/或 R^7 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环。

[0583] E28.如实施方案E24至E27中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述EZH2抑制剂选自:他泽司他;lirametostat;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;(2R)-7-氯-2-(4-

(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)环己基)-2,4-二甲基-N-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯并[d]-[1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;(R)-9-氯-2-((1r,4R)-4-(二甲基氨基)环己基)-2,4-二甲基-6-((6-甲基-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-7,8-二氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]异喹啉-5(6H)-酮;(S)-5,8-二氯-7-(甲氧基(氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2-((4-甲氧基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;伐美妥司他;1-异丙基-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-6-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(哌啶-1-基甲基)苯并呋喃-4-甲酰胺;以及(S)-1-(仲丁基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。E29.如实施方案E24至E28中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述IMiD包括赛拉隆蛋白调节剂。

[0584] E30.如实施方案E29所述的方法、组合物或组合,其中所述赛拉隆蛋白调节剂包括式II的化合物:



[0586] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0587] 环A_E是选自3-15元环烷基、3-15元杂环基、6-15元芳基或5-15元杂芳基的二价基团,所述二价基团中的每一者可以是单环的、双环的或三环的环,所述单环的、双环的或三环的环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈杂烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氨基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的6元芳基和任选取代的5-6元杂芳基;

[0588] X_F 选自 CR_F^1 和N;

[0589] R_E^1 在每次出现时选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；

[0590] R_F^{2a} 选自 $-R_F^{2b}-R_F^{2a}$;

[0591] 其中R_E^{2b}为空或选自以下的二价基团：任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₁-C₈杂亚烷基、任选取代的C₂-C₈杂亚烯基、任选取代的C₂-C₈杂亚炔基、任选取代的C₃-C₁₂元环亚烷基、任选取代的3-12元杂亚环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0592] R_E^{2a} 选自 R_E^3 、 OR_E^3 、 SR_E^3 、 $NR_E^4R_E^5$ 、 $S(O)R_E^3$ 、 $S(O)_2R_E^3$ 、 $S(O)_2NR_E^4R_E^5$ 、 $C(O)R_E^3$ 和 $C(O)NR_E^4R_E^5$;

[0593] R_E^3 、 R_E^4 和 R_E^5 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_9 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代

烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0594] R_E^4 和 R_E^5 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0595] L_E^1 、 L_E^2 、 L_E^3 和 L_E^4 是独立地选自 $-L_E^a-L_E^b-$ 的二价基团；

[0596] 其中 L_E^a 和 L_E^b 在每次出现时独立地选自空、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_E^6R_E^7-$ 和 $-NR_E^6-$ ，条件是 $-L_E^a-L_E^b-$ 不是 $-O-O-$ ；

[0597] R_E^6 和 R_E^7 独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的3-12元杂环基；或者

[0598] R_E^6 和 R_E^7 与它们所连接的原子一起可以任选地形成 C_3 - C_{12} 元环烷基环或3-12元杂环基环；

[0599] Ar_E 选自芳基和杂芳基，其中每一者任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代： R_E^8 、 OR_E^8 、 SR_E^8 、 $NR_E^9R_E^{10}$ 、 $S(O)R_E^8$ 、 $S(O)_2R_E^8$ 、 $S(O)_2NR_E^9R_E^{10}$ 、 $C(O)R_E^8$ 和 $C(O)NR_E^9R_E^{10}$ ；

[0600] R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 在每次出现时独立地选自空、氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_8 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_8 杂炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的3-12元杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者

[0601] 独立的 R_E^8 、 R_E^9 和 R_E^{10} 中的两者与它们所连接的原子一起可以任选地形成3-12元碳环基环、3-12元杂环基环、芳基环或杂芳基环；并且n选自0、1和2。

[0602] E31.如实施方案E29或E30所述的方法、组合物或组合，其中所述赛拉隆蛋白调节剂选自：伊贝度胺；美齐格度胺；(S)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((2-氟-4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)甲基)苄基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮；3-(5-(1-苄基哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；(S)-3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮；以及阿伐度胺；或其药学上可接受的盐。

[0603] E32.如实施方案E29或E30所述的方法、组合物或组合，其中所述赛拉隆蛋白调节剂不包括沙利度胺、来那度胺和/或泊马度胺。

[0604] E33.如实施方案E29或E30所述的方法、组合物或组合，其中所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1和/或IKZF3降解剂或调节剂。

[0605] E34.如实施方案E11所述的方法、组合物或组合，其中所述赛拉隆蛋白调节剂是IKZF1/3降解剂或调节剂。

[0606] E235.如前述实施方案中任一项所述的方法、组合物或组合，其中所述第一化合物或所述第二化合物降低癌细胞活力。

[0607] E36.如前述实施方案中任一项所述的方法、组合物或组合，其中所述第一化合物和所述第二化合物协同降低癌细胞活力。

[0608] E37.如实施方案E35或E36所述的方法、组合物或组合，其中将所述癌细胞活力降

低至少10%、至少20%或至少50%。

[0609] E38.如实施方案E35至E37中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述第一化合物和所述第二化合物的施用降低所述对象的所述癌细胞活力。

[0610] E39.如前述实施方案中任一项所述的方法、组合物或组合,其中相对于基线癌症症状,所述第一化合物和所述第二化合物的施用改善所述对象的癌症症状。

[0611] E40.如实施方案E39所述的方法、组合物或组合,其中所述癌症症状包括不受控制的细胞生长或分裂、不明原因的疼痛、发烧、盗汗、疲劳、不明原因的体重减轻、虚弱、厌食或不明原因的出血。

[0612] E41.如前述实施方案中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述癌症包括血液癌症。

[0613] E42.如实施方案E41所述的方法、组合物或组合,其中所述血液癌症包括淋巴瘤、多发性骨髓瘤或白血病。

[0614] E43.如实施方案E41所述的方法、组合物或组合,其中所述血液癌症包括淋巴瘤。

[0615] E44.如实施方案E41或E42所述的方法、组合物或组合,其中所述淋巴瘤包括非霍奇金氏淋巴瘤。

[0616] E45.如实施方案E44所述的方法、组合物或组合,其中所述非霍奇金氏淋巴瘤是滤泡性淋巴瘤(FL)或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0617] E46.如前述实施方案中任一项所述的方法、组合物或组合,所述方法、组合物或组合进一步包括向所述对象施用另外的癌症治疗。

[0618] E47.如前述实施方案中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述另外的癌症治疗包括化学疗法、免疫疗法、放射疗法、干细胞移植、靶向疗法。

[0619] E48.如前述实施方案中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述对象是哺乳动物。

[0620] E49.如前述实施方案中任一项所述的方法、组合物或组合,其中所述对象是人。

[0621] 实施例

[0622] 包括以下实施例仅出于说明目的,并不一定旨在限制本发明的范围。

[0623] 实施例1:EZH2抑制剂和IMiD的组合

[0624] EZH2和IMiD的靶标(诸如IKZF1和IKZF3)可与淋巴细胞发育和淋巴细胞生成有牵连。EZH2抑制剂和IMiD两者可以在多种淋巴瘤亚型中具有临床活性,但这些治疗剂在患者中单独施用时的益处可能不大。另一方面,EZH2抑制剂和IMiD的组合可以是更有效的。

[0625] 细胞培养

[0626] 在培养的人细胞中进行实验以使用EZH2突变型DLBCL细胞系SU-DHL-10和EZH2野生型系OCI-LY7评估组合的EZH2抑制剂和免疫调节药物(例如,IMiD)治疗的功效。细胞从Nanjing Cobioer Biotechnology购买。将SU-DHL-10和OCI-LY7细胞在37°C、5% CO₂下在补充有10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中培养。使用短串联重复序列(STR)测定验证细胞。支原体测试结果是阴性的。

[0627] 细胞活力测定

[0628] 将培养的细胞以5000个细胞/孔的密度接种于96孔测定板中并且用10 μ M的测试化合物,之后用11点3倍系列稀释液或8点10倍系列稀释液处理。5天后,根据制造商的说明书

使用CellTiter-Glo测定试剂盒 (Promega) 确定细胞活力。确定剂量-应答曲线并且使用GraphPad Prism软件遵循非线性回归(最小二乘拟合)方法计算 IC_{50} 值。图中的每个数据点表示至少两个技术重复的平均值 \pm 标准偏差。

[0629] 使用SU-DHL-10和OCI-LY7细胞,测试的EZH2抑制剂和IMiD中没有一种作为单一药剂有效降低细胞活力。在浓度足以诱导IKZF1和IKZF3的降解,但不足以杀死细胞的IMiD的存在下用EZH2抑制剂处理细胞。以 $1\mu M$ 的浓度测试CC-122和CC-220;以 $1nM$ 的浓度测试CC-92480和CFT7455;并且以 $10nM$ 的浓度测试CC-99282。

[0630] SU-DHL-10和OCI-LY7细胞对当与IMiD CC-122、CC-220或CC-92480中的任一种组合时的EPZ-6438(他泽司他)、GSK126和CPI-1205高度敏感。SU-DHL-10和OCI-LY7细胞对当与IMiD CC-99282或CFT7455组合时的CPI-0209和SHR2554高度敏感。

[0631] 图1证明在SU-DHL-10和OCI-LY7细胞中EZH2抑制剂与IMiD的组合相对于单独的EZH2抑制剂提高淋巴瘤敏感性。在 $1\mu M$ CC-122、 $1\mu M$ CC-220或 $1nM$ CC-92480的不存在或存在下用 $10\mu M$ 的EPZ-6438、GSK126或CPI-1205,之后用11点3倍系列稀释液处理细胞。在细胞活力测定前将细胞孵育5天。

[0632] 图1A显示在SU-DHL-10细胞中EPZ-6438与IMiD的组合提高淋巴瘤敏感性。EPZ-6438与CC-122、CC-220或CC-92480中的任一种的组合比用单独的EPZ-6438的治疗更多地降低细胞活力。

[0633] 图1B证明在OCI-LY7细胞中EPZ-6438与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。EPZ-6438与CC-122或CC-92480中的任一种的组合比用单独的EPZ-6438的治疗更多地降低细胞活力。

[0634] 图1C证明在SU-DHL-10细胞中GSK126与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。GSK126与CC-122、CC-220或CC-92480中的任一种的组合比用单独的GSK126的治疗更多地降低细胞活力。

[0635] 图1D证明在OCI-LY7细胞中GSK126与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。GSK126与CC-122、CC-220或CC-92480中的任一种的组合比用单独的GSK126的治疗更多地降低细胞活力。

[0636] 图1E证明在SU-DHL-10细胞中CPI-1205与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CPI-1205与CC-122、CC-220或CC-92480中的任一种的组合比用单独的CPI-1205的治疗更多地降低细胞活力。

[0637] 图1F证明在OCI-LY7细胞中CPI-1205与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CPI-1205与CC-122、CC-220或CC-92480中的任一种的组合比用单独的CPI-1205的治疗更多地降低细胞活力。

[0638] 图2证明EZH2抑制剂提高淋巴瘤对IMiD的敏感性。在 $1\mu M$ CC-122、 $1\mu M$ CC-220或 $1nM$ CC-92480的不存在或存在下用 $10\mu M$ 的EZH2抑制剂EPZ-6438、GSK126或CPI-1205,之后用11点3倍系列稀释液处理SU-DHL-10和OCI-LY7细胞。在细胞活力测定前将细胞孵育5天。在SU-DHL-10和OCI-LY7细胞中IMiD和EZH2抑制剂的组合相对于单独的IMiD提高淋巴瘤敏感性。SU-DHL-10细胞对CC-122和CC-220具有难治性,而OCI-LY7细胞对CC-122和CC-220具有少量应答(图2A-2D)。在EPZ-6438、C24、GSK126或CPI-1205的存在下,SU-DHL-10和OCI-LY7细胞两者对CC-122和CC-220高度敏感(图2A-2D)。强效EZH2抑制剂EPZ-6438与CC-122和CC-220

的组合导致最显著的细胞敏感性提高。更具体地,在1 μ M EPZ-6438的存在下,CC-122的IC₅₀值在SU-DHL-10细胞中为89nM并且在OCI-LY7细胞中为380nM。更强效的IKZF1/3降解剂CC-220在SU-DHL-10和OCI-LY7细胞系中分别具有9.5nM和30nM的IC₅₀值。

[0639] 图2A证明在SU-DHL-10细胞中CC-122与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CC-122与CC-122、CC-220或CC-92480中的任一种的组合比用单独的CC-122的治疗更多地降低细胞活力。

[0640] 图2B证明在OCI-LY7细胞中CC-122与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CC-122与CC-122、CC-220或CC-92480中的任一种的组合比用单独的CC-122的治疗更多地降低细胞活力。

[0641] 图2C证明在SU-DHL-10细胞中CC-220与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CC-220与CC-122、CC-220或CC-92480中的任一种的组合比用单独的CC-220的治疗更多地降低细胞活力。

[0642] 图2D证明在OCI-LY7细胞中CC-220与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CC-220与CC-122、CC-220或CC-92480中的任一种的组合比用单独的CC-220的治疗更多地降低细胞活力。

[0643] 图3示出了在SU-DHL-10和OCI-LY7细胞中用EZH2抑制剂和IMiD的单一药剂治疗对细胞活力的影响。以10 μ M的浓度之后是8点10倍系列稀释液测试化合物。OCI-LY7细胞对SHR2554具有难治性,对CPI-0209具有少量应答,并且对CC-99282和CFT7455具有中度应答(图3A)。SU-DHL-10细胞对SHR2554具有少量应答,并且对CPI-0209、CC-99282和CFT7455具有中度应答(图3B)。

[0644] 图3A示出了两种EZH2抑制剂(CPI-0209和SHR2554)和两种IKZF1/3降解剂(CC-99282和CFT7455)在OCI-LY7细胞中在治疗5天后的单一药剂活性。

[0645] 图3B示出了两种EZH2抑制剂(CPI-0209和SHR2554)和两种IKZF1/3降解剂(CC-99282和CFT7455)在SU-DHL-10细胞中在治疗5天后的单一药剂活性。

[0646] 图4进一步证明在SU-DHL-10和OCI-LY7细胞中IMiD提高淋巴瘤对EZH2抑制剂的敏感性。在10nM CC-99282或1nM CFT7455的不存在或存在下,用10 μ M的EZH2抑制剂、CPI-0209和SHR2554,之后用8点10倍系列稀释液处理细胞。在细胞活力测定前将细胞孵育5天。

[0647] 图4A证明在OCI-LY7细胞中CPI-0209与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CPI-0209与CC-99282或CFT7455的组合比用单独的CPI-0209的治疗更多地降低细胞活力。

[0648] 图4B证明在OCI-LY7细胞中SHR2554与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。SHR2554与CC-99282或CFT7455的组合比用单独的SHR2554的治疗更多地降低细胞活力。

[0649] 图4C证明在SU-DHL-10细胞中CPI-0209与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CPI-0209与CC-99282或CFT7455的组合比用单独的CPI-0209的治疗更多地降低细胞活力。

[0650] 图4D证明在SU-DHL-10细胞中SHR2554与IMiD的不同组合提高淋巴瘤敏感性。SHR2554与CC-99282或CFT7455的组合比用单独的SHR2554的治疗更多地降低细胞活力。

[0651] 图5进一步证明在SU-DHL-10和OCI-LY7细胞中IMiD提高淋巴瘤对EZH2抑制剂的敏感性。在100nM CPI-0209或100nM SHR2554的不存在或存在下用10 μ M的IMiD CC-99282或CFT7455,之后用8点10倍系列稀释液处理细胞。

[0652] 图5A证明在OCI-LY7细胞中CC-99282与EZH2抑制剂的不同组合提高淋巴瘤敏感

性。CC-99282与CPI-0209或SHR2554的组合比用单独的CC-99282的治疗更多地降低细胞活力。

[0653] 图5B证明在OCI-LY7细胞中CFT7455与EZH2抑制剂的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CFT7455与CPI-0209或SHR2554的组合比用单独的CFT7455的治疗更多地降低细胞活力。

[0654] 图5C显示在SU-DHL-10细胞中CC-99282与EZH2抑制剂的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CC-99282与CPI-0209或SHR2554的组合比用单独的CC-99282的治疗更多地降低细胞活力。

[0655] 图5D显示在SU-DHL-10细胞中CFT7455与EZH2抑制剂的不同组合提高淋巴瘤敏感性。CFT7455与CPI-0209或SHR2554的组合比用单独的CFT7455的治疗更多地降低细胞活力。

[0656] 本文所提供的实施例显示在SU-DHL-10细胞和OCI-LY7细胞中EZH2抑制剂和IMiD的组合提供了协同作用,并且比单独的任一类药剂更有效。无论EZH2突变状态如何,此类组合可用于治疗淋巴瘤。数据证明与单独使用单个组分相比,EZH2抑制剂和IMiD的组合提供了导致较低癌细胞活力的作用。EZH2抑制剂和IMiD的组合降低了构成B细胞淋巴瘤(诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤)的细胞的活力,如通过构成B细胞淋巴瘤(诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤)的SU-DHL-10细胞和OCI-LY7细胞的降低的细胞活力所证明的。

[0657] 因此,EZH2抑制剂和IMiD的此类组合可用于治疗癌症,诸如淋巴瘤或其他血液癌症。数据证明EZH2抑制剂和IMiD的组合使癌症对该组合敏感并且提高单独的任一种化合物的治疗作用。因此,该组合可以为对治疗(诸如用仅使用该组合中的一种药物的既往治疗)具有抗性的癌症提供有用的治疗选择。

[0658] 虽然本文已经示出并描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员明显的是,此类实施方案仅以实例的方式提供。本领域技术人员现在可想到许多改变、变化和替代而不脱离本发明。应理解本文描述的发明的实施方案的各种替代方案可以用于实施本发明。以下权利要求意在界定本发明的范围并且由此覆盖这些权利要求的范围内的方法和结构及其等同方案。

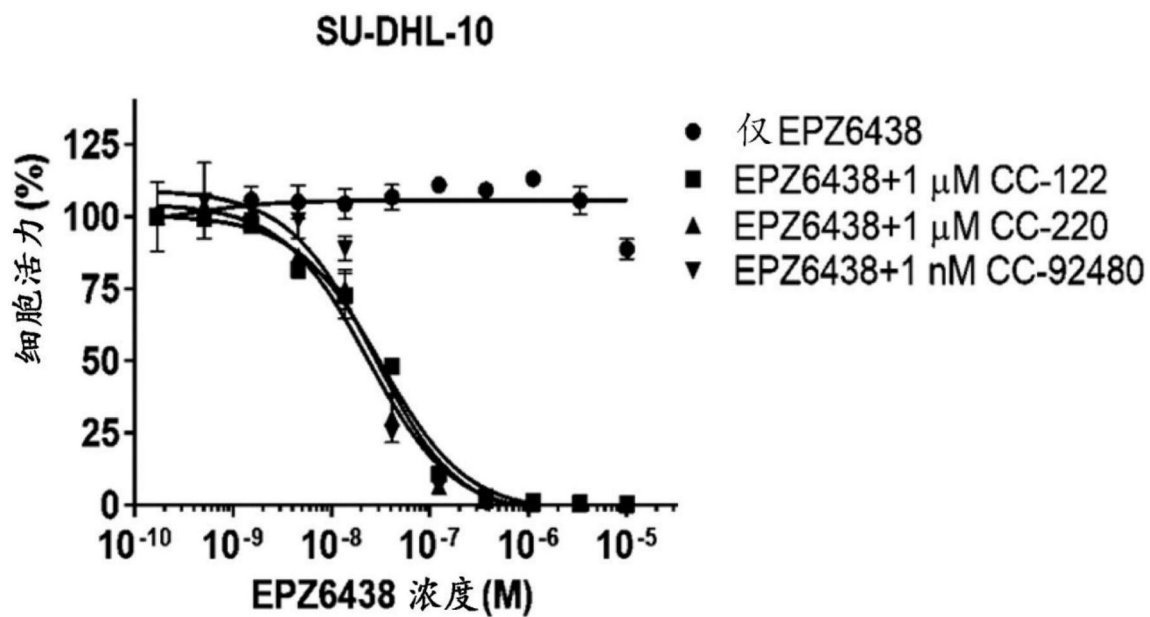


图1A

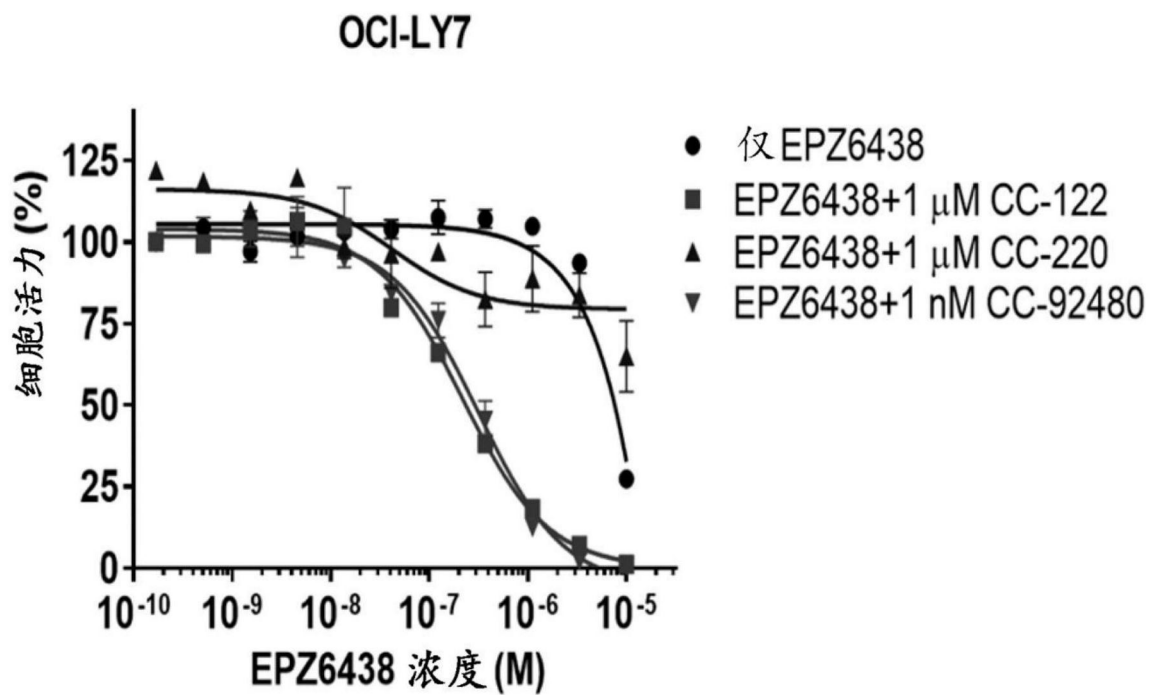


图1B

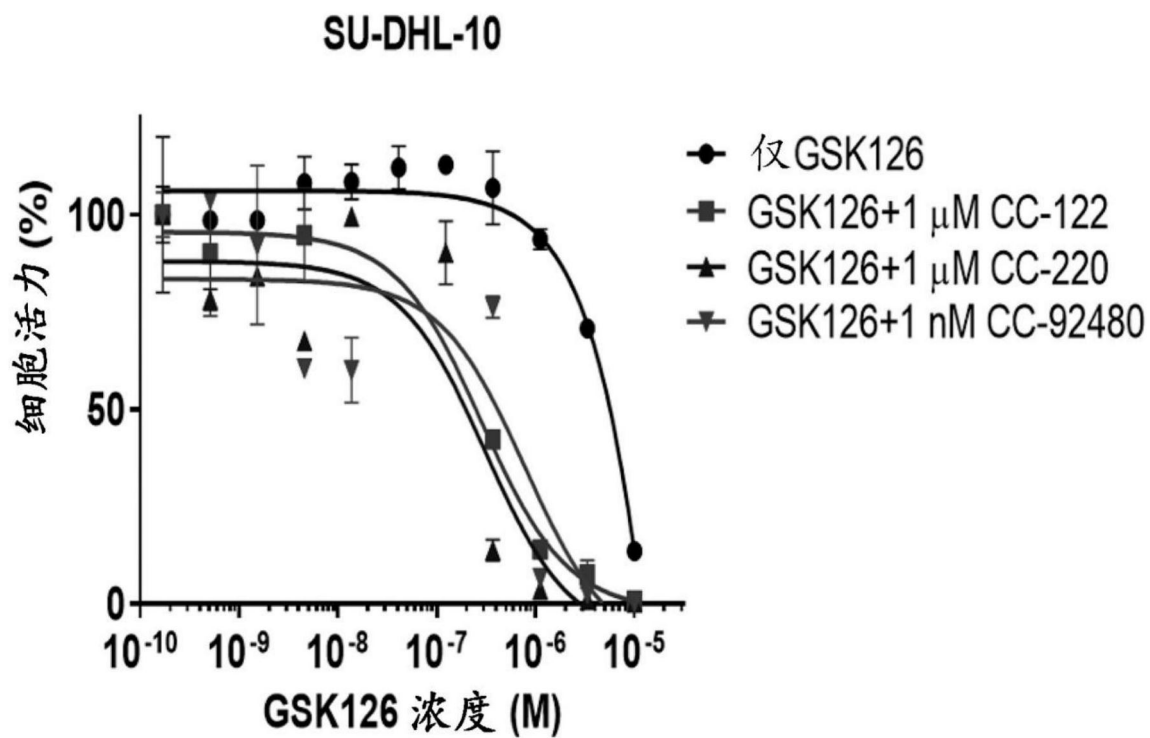


图1C

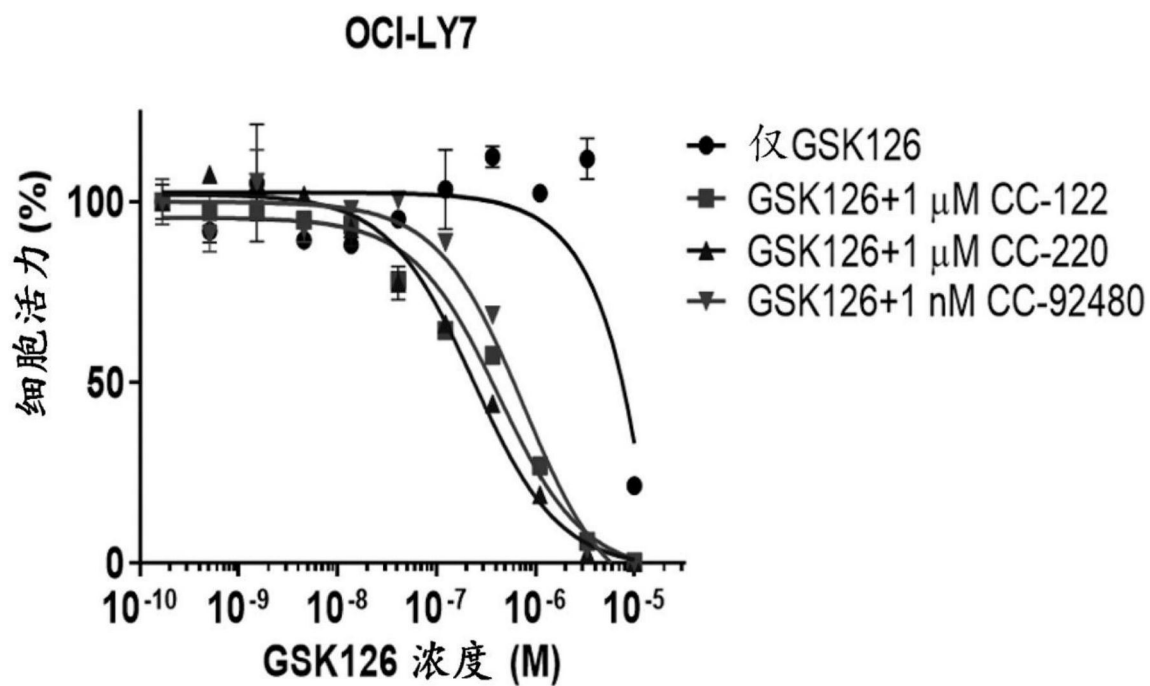


图1D

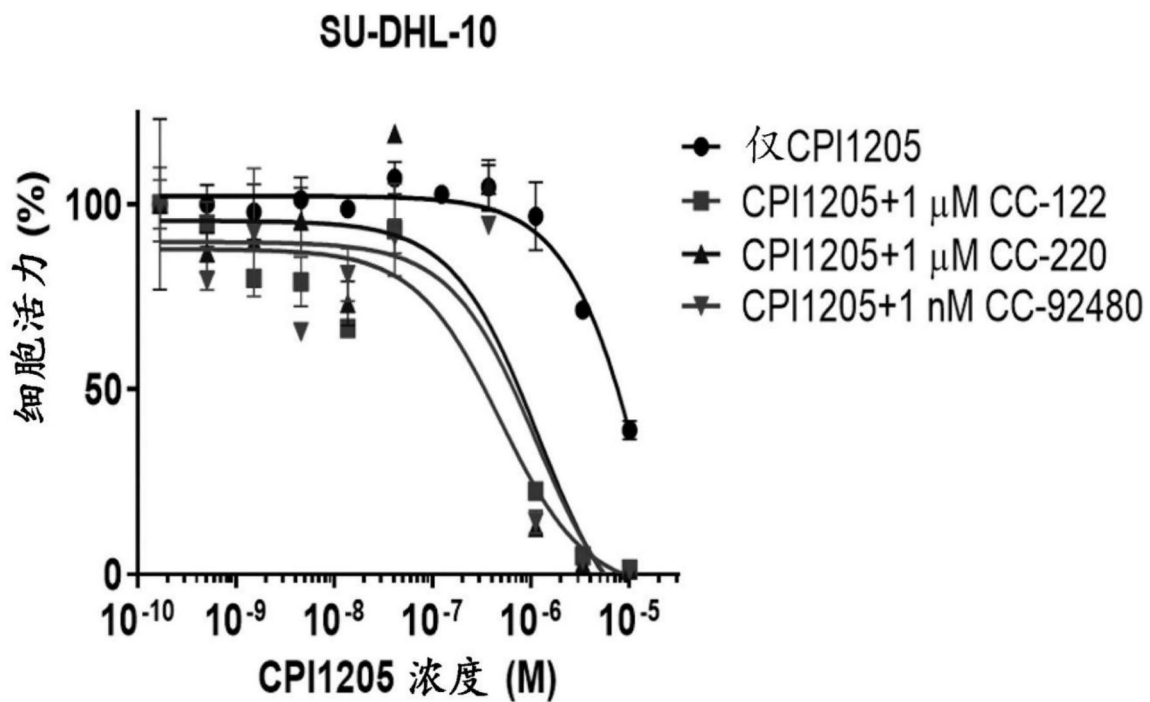


图1E

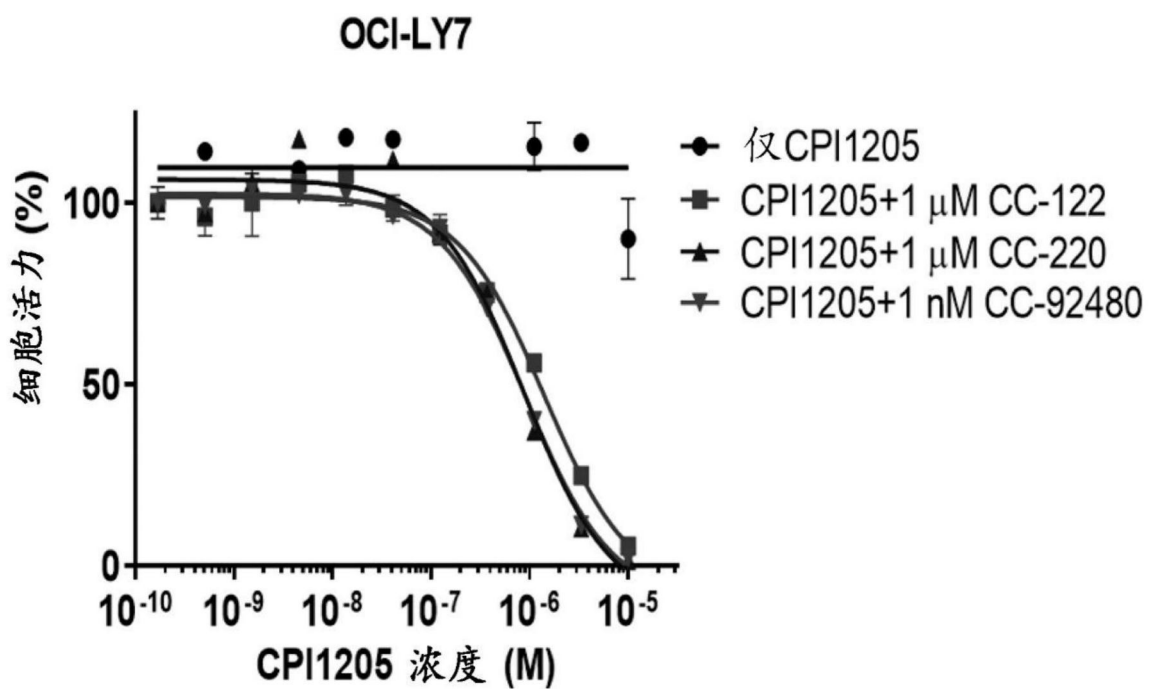


图1F

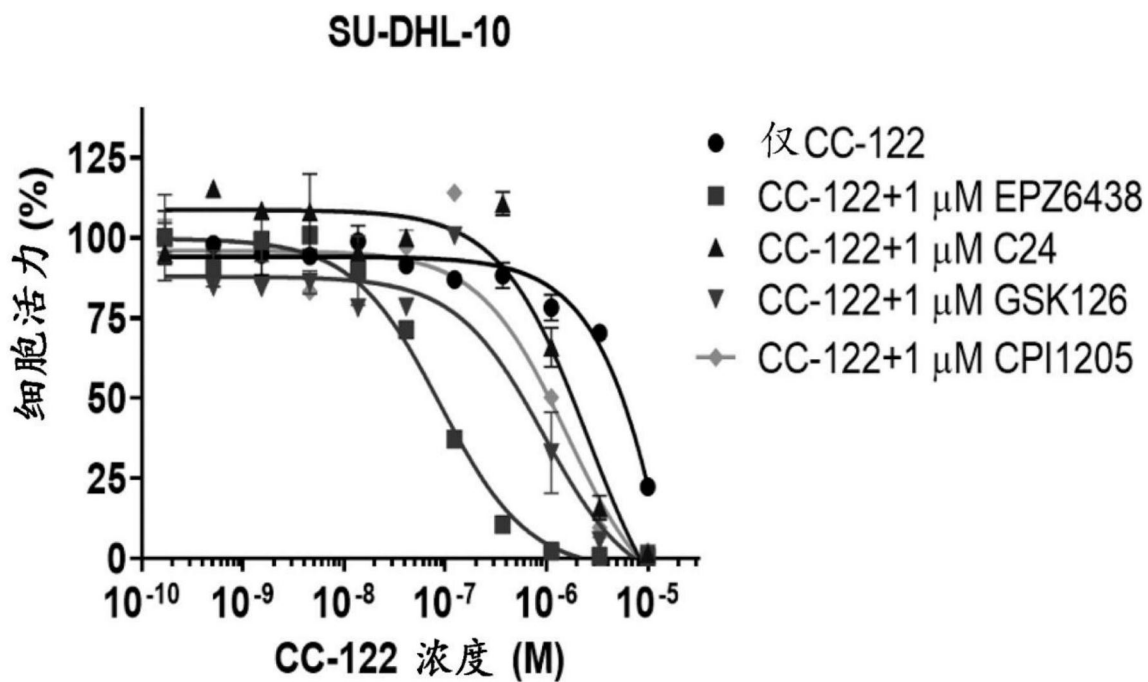


图2A

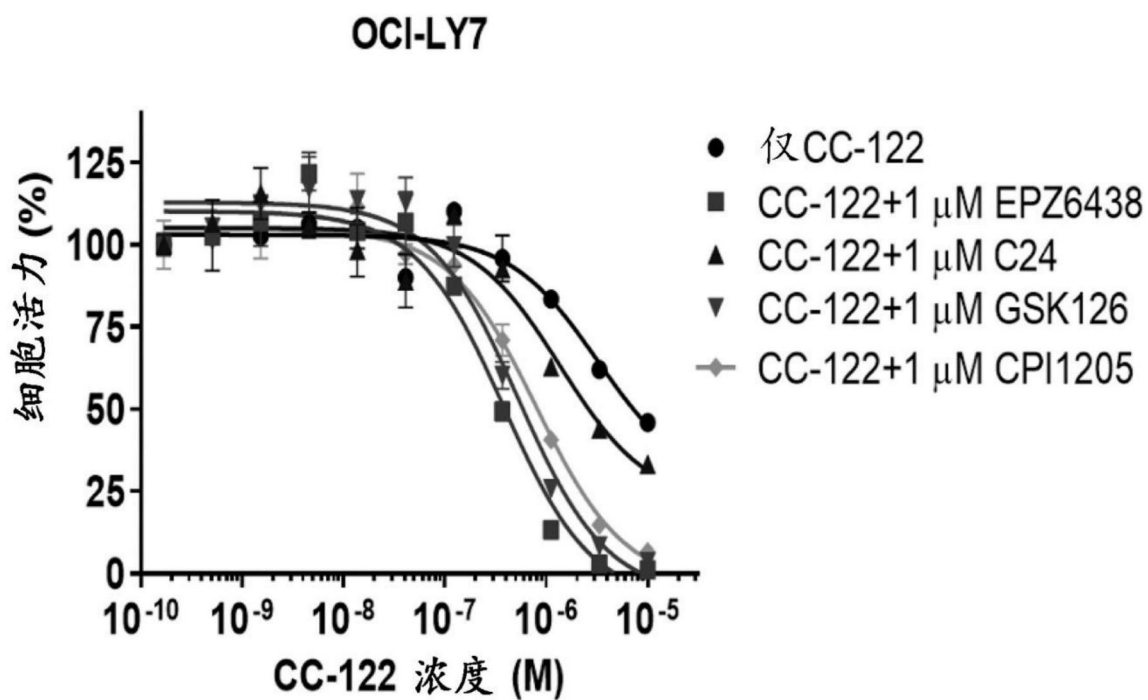


图2B

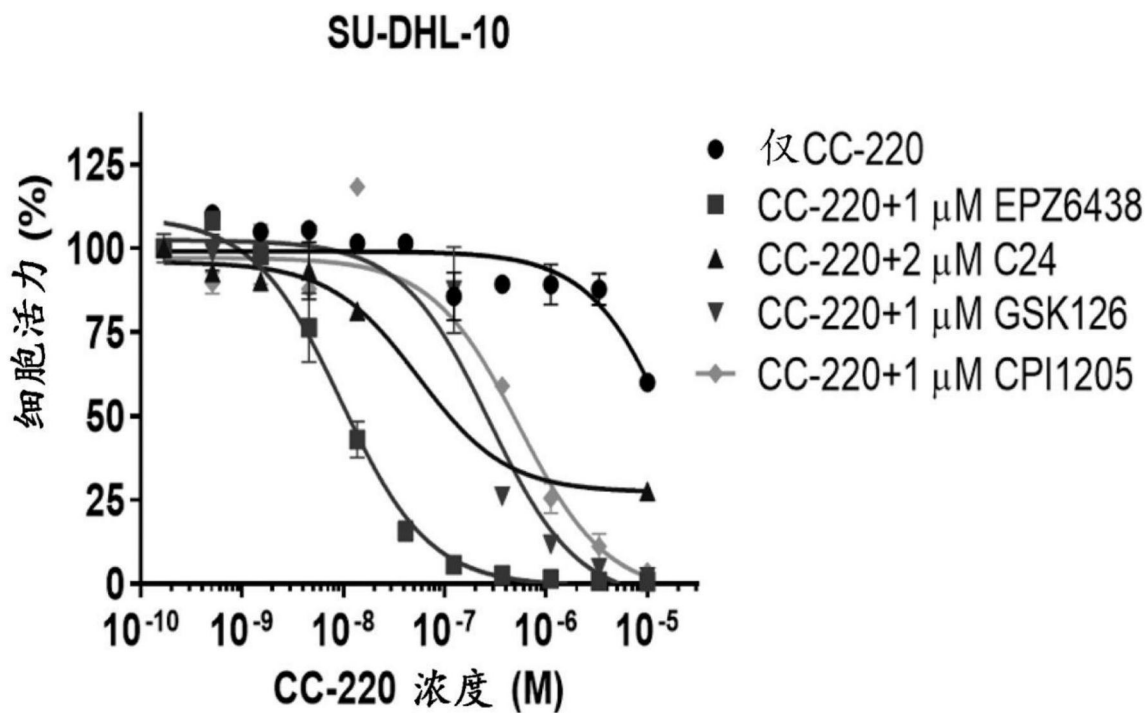


图2C

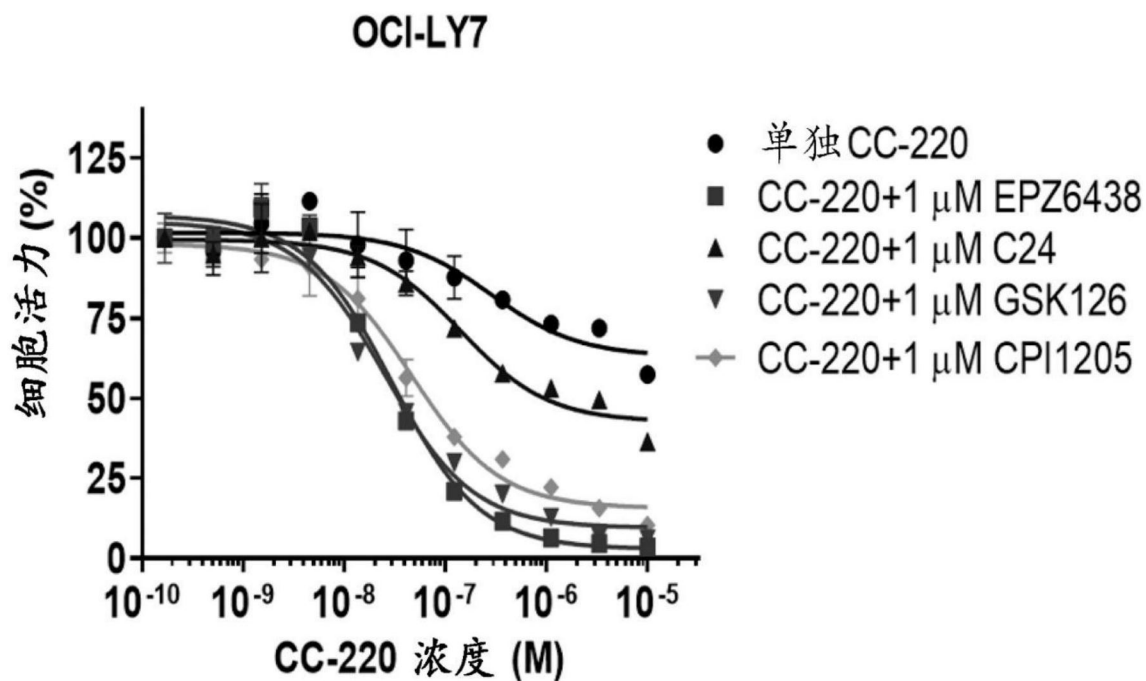


图2D

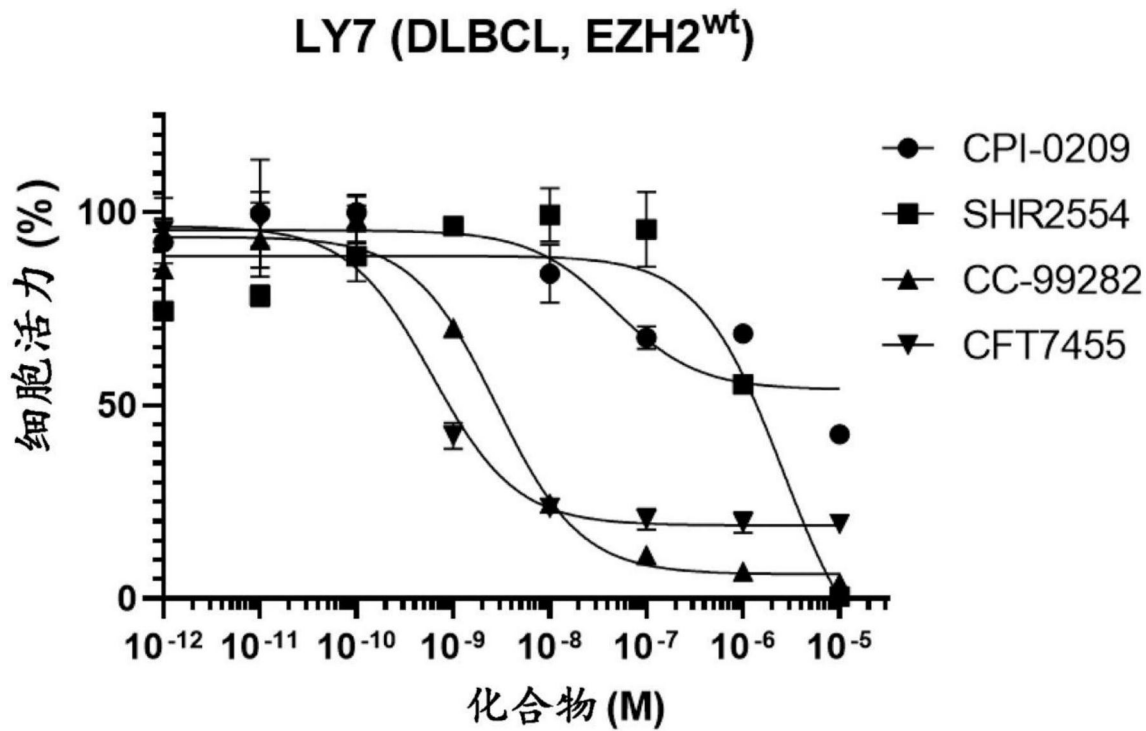


图3A

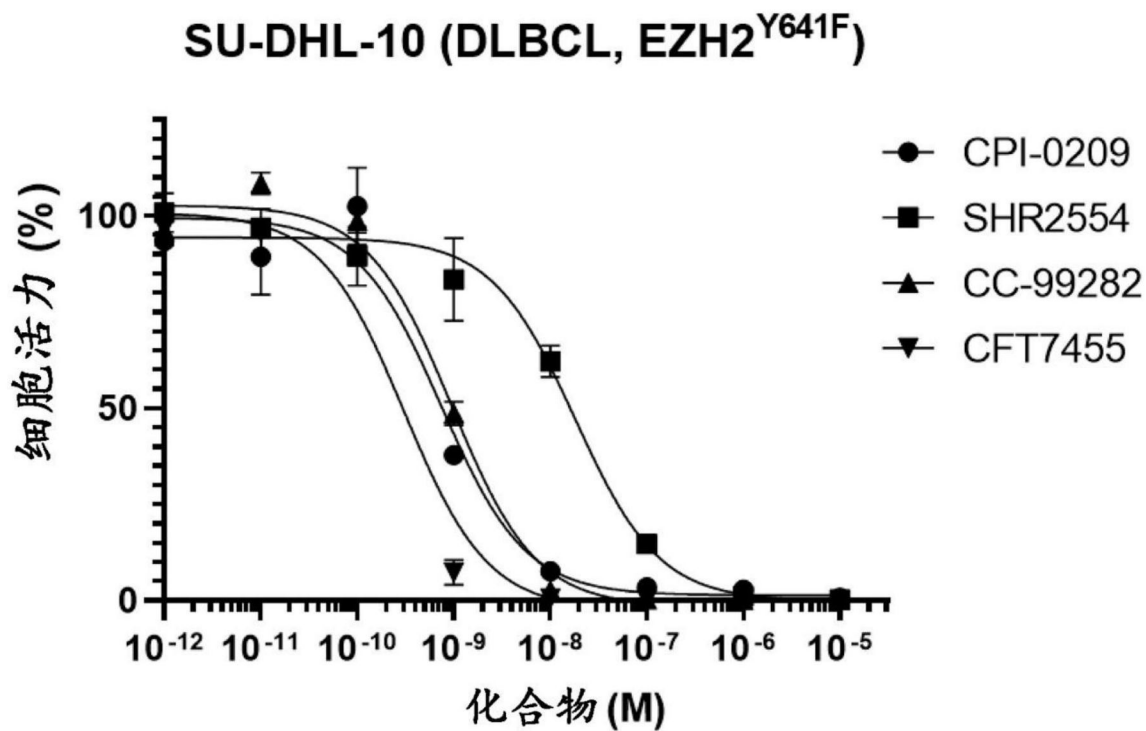


图3B

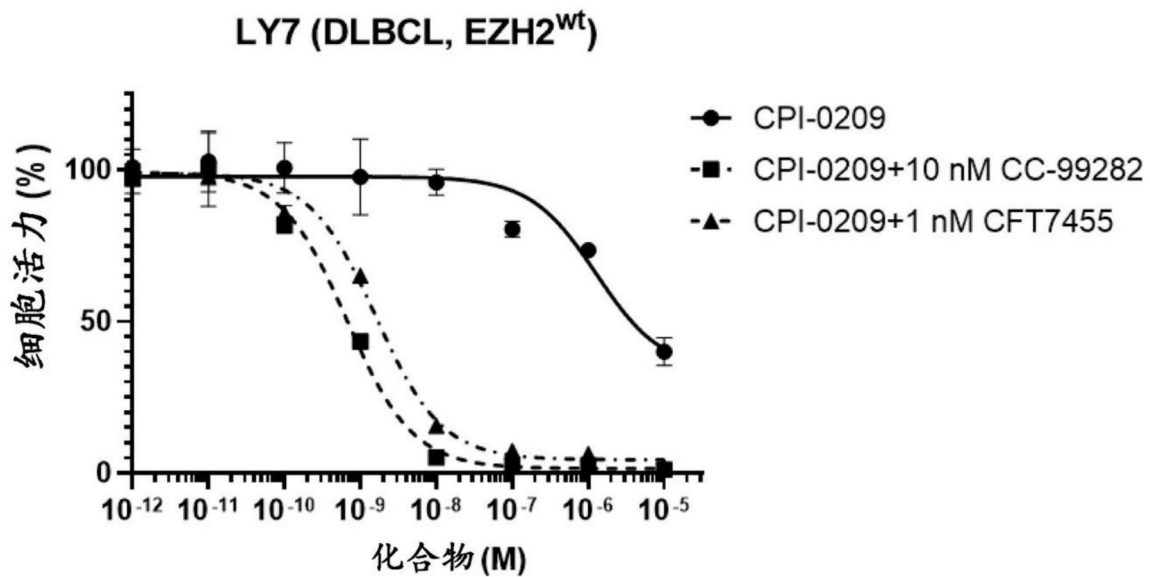


图4A

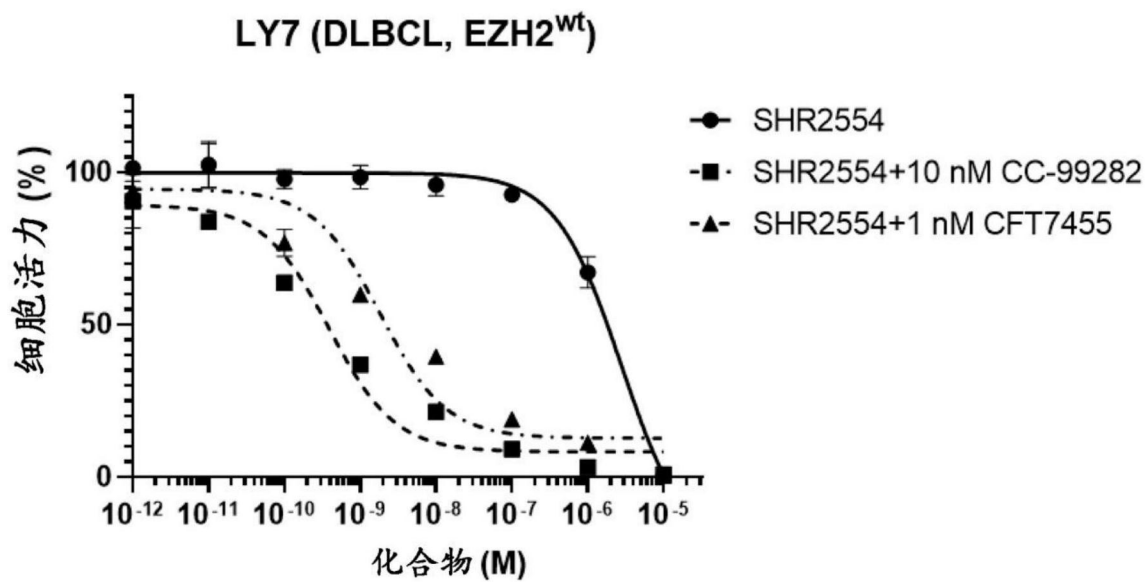


图4B

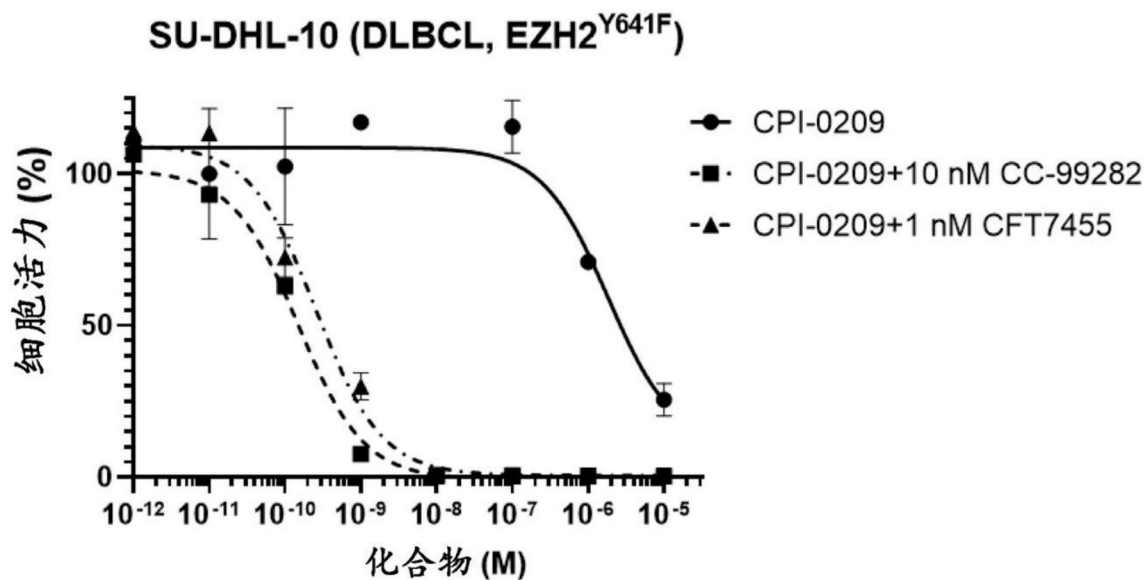


图4C

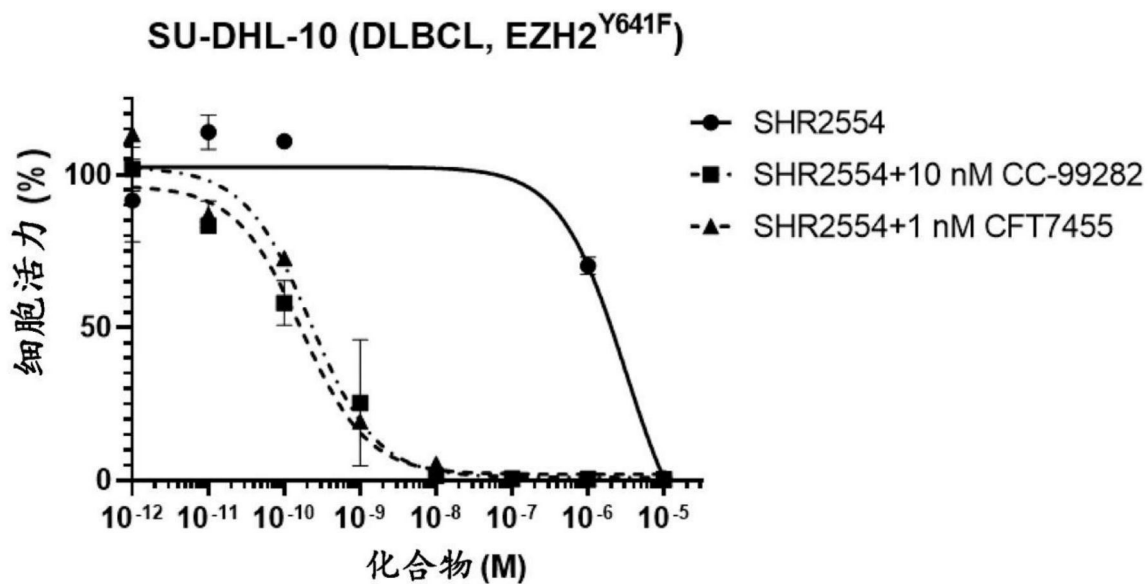


图4D

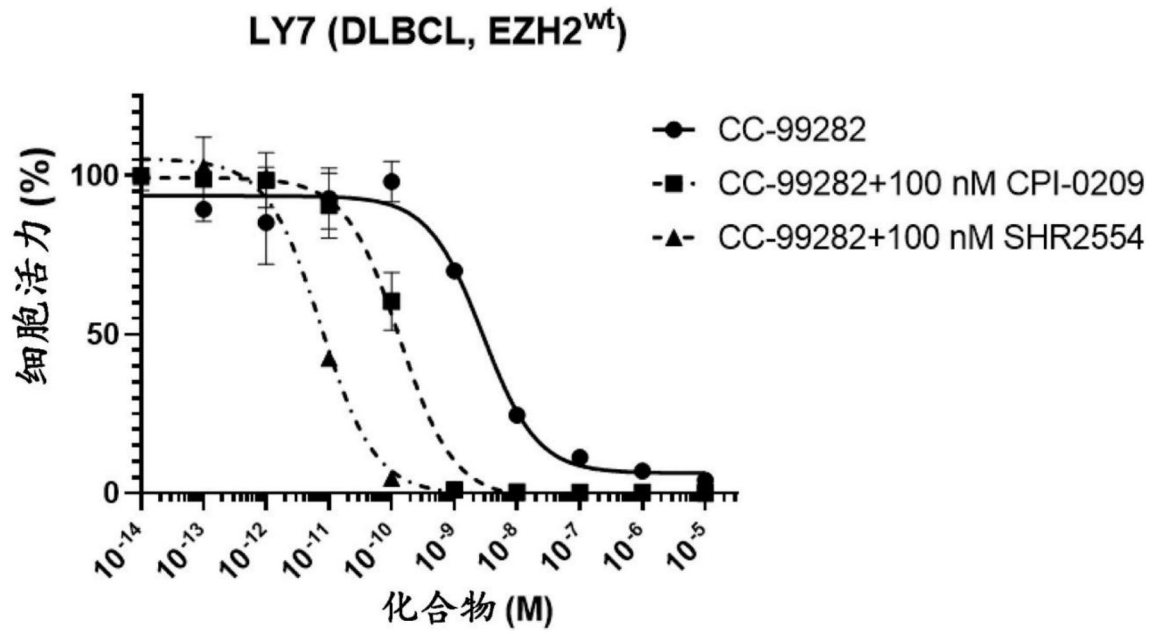


图5A

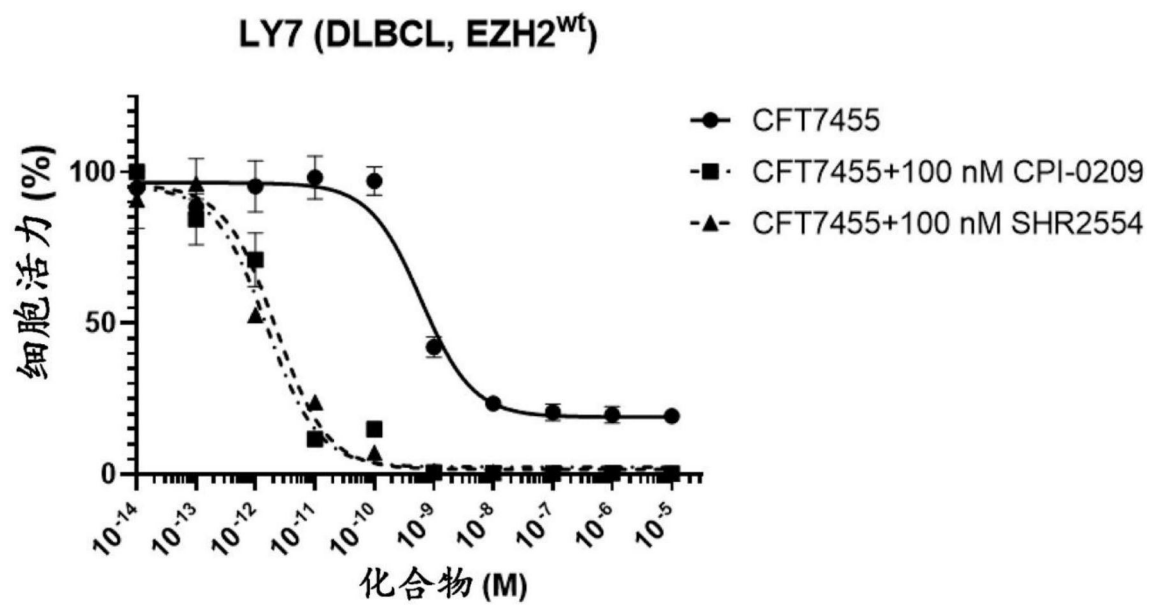


图5B

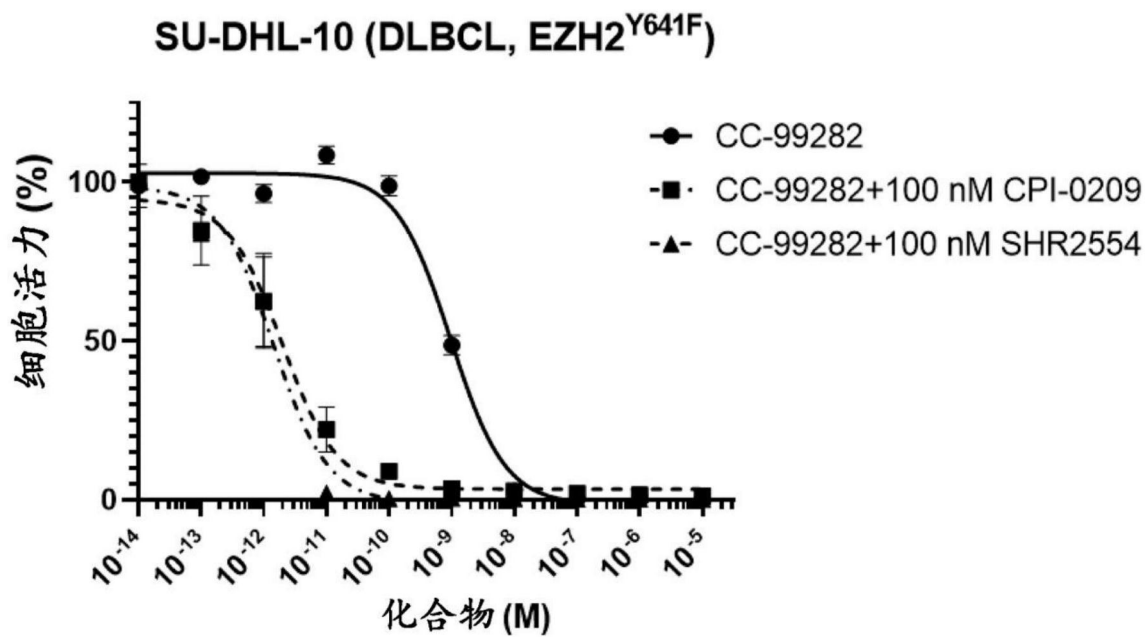


图5C

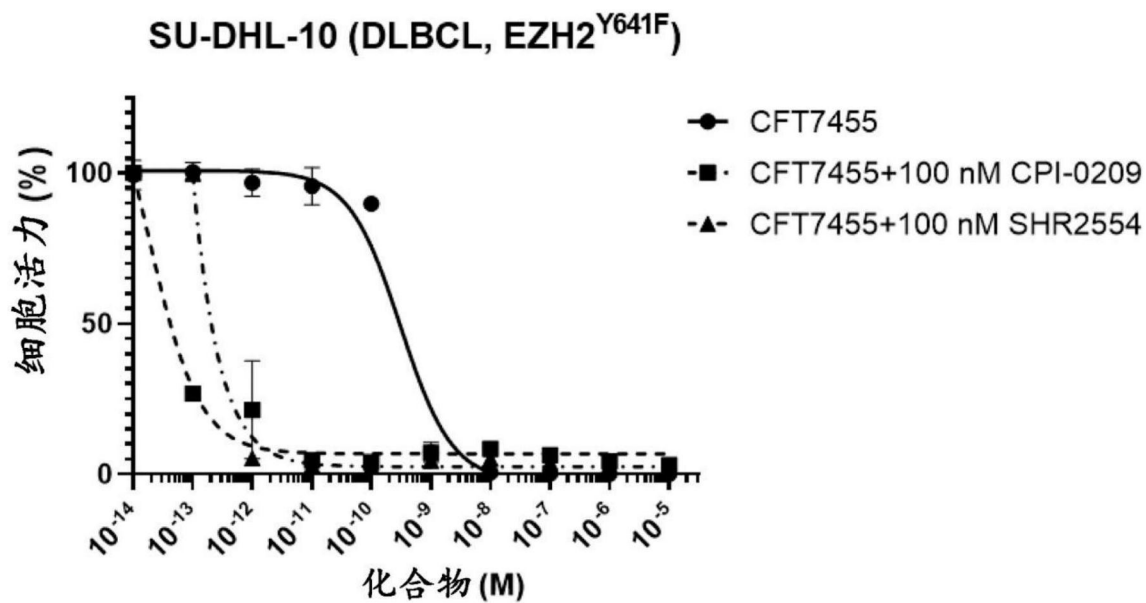


图5D