



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114981265 B

(45) 授权公告日 2025. 01. 03

(21) 申请号 202080088737.7	(72) 发明人 B·J·莫罗 J·G·休伯特 P·A·斯图普尔 M·A·卡梅里诺 M·L·丹尼斯 A·N·库祖普
(22) 申请日 2020.12.18	
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 114981265 A	(74) 专利代理机构 北京华睿卓成知识产权代理 事务所(普通合伙) 11436 专利代理师 程淼 刘海
(43) 申请公布日 2022.08.30	
(30) 优先权数据 1918761.6 2019.12.18 GB 2009944.6 2020.06.30 GB	(51) Int.Cl. C07D 413/14 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01) C07D 235/18 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2022.06.20	
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/AU2020/051394 2020.12.18	(56) 对比文件 US 5414010 A, 1995.05.09 WO 2017175147 A1, 2017.10.12
(87) PCT国际申请的公布数据 W02021/119753 EN 2021.06.24	审查员 贾丹
(73) 专利权人 CTXT私人有限公司 地址 澳大利亚维多利亚州	权利要求书9页 说明书114页

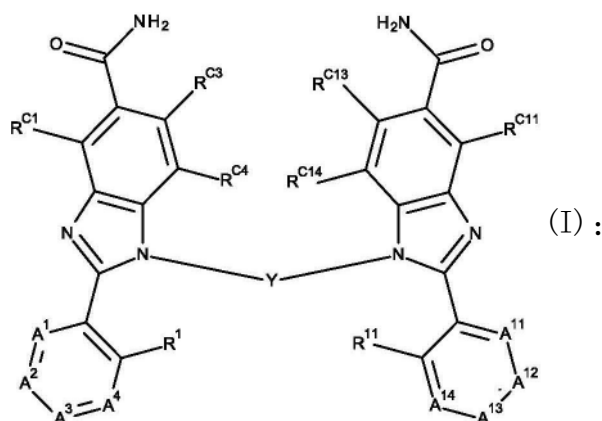
(54) 发明名称

化合物

(57) 摘要

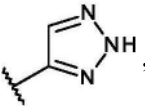
本公开涉及式(I)的化合物,它们是STING的调节剂。还公开了包含式(I)的化合物的药物组合物和使用式(I)的化合物治疗或预防通过调节STING改善的疾病的方法。

1. 式I的化合物:



其中:

Y为 $(\text{CH}_2)_n$, 其中n为2至4, 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$;

R^1 和 R^{11} 独立地选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{P}1}$ 、Br、F、四唑基、氧代-噁二唑基和 ,

其中 $\text{R}^{\text{P}1}$ 选自甲基和乙基;

A^1 为 CR^{A} 或N;

A^2 为 CR^{B} 或N;

A^3 为 CR^{C} 或N;

A^4 为 CR^{D} 或N;

其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的不超过两个为N;

R^{A} 、 R^{B} 、 R^{C} 和 R^{D} 中的一个、两个或三个, 如果存在, 选自H、F、Cl、Br、I、Me、Et、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、OEt、 CH_2OH 、 CH_2OMe 和OH;

其余的 R^{A} 、 R^{B} 、 R^{C} 和 R^{D} , 如果存在, 为H;

A^{11} 为 CR^{AA} 或N;

A^{12} 为 CR^{BB} 或N;

A^{13} 为 CR^{CC} 或N;

A^{14} 为 CR^{DD} 或N;

其中 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 中的不超过两个为N;

R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} 中的一个、两个或三个, 如果存在, 选自H、F、Cl、Br、I、Me、Et、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、OEt、 CH_2OH 、 CH_2OMe 和OH;

其余的 R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} , 如果存在, 为H;

$\text{R}^{\text{C}1}$ 、 $\text{R}^{\text{C}3}$ 和 $\text{R}^{\text{C}4}$ 独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、OEt、氰基、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 C_{2-4} 烯基和5元杂环基;

$\text{R}^{\text{C}11}$ 、 $\text{R}^{\text{C}13}$ 和 $\text{R}^{\text{C}14}$ 独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、OEt、氰基、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 C_{2-4} 烯基和5元杂环基;

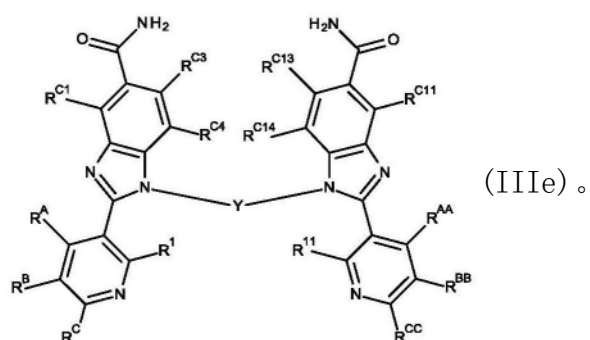
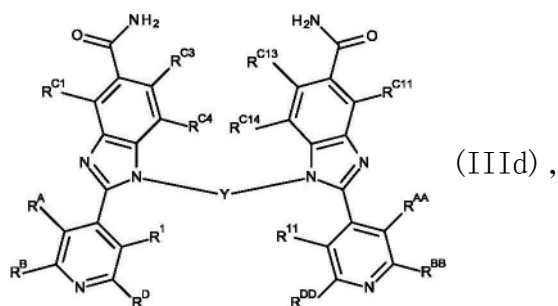
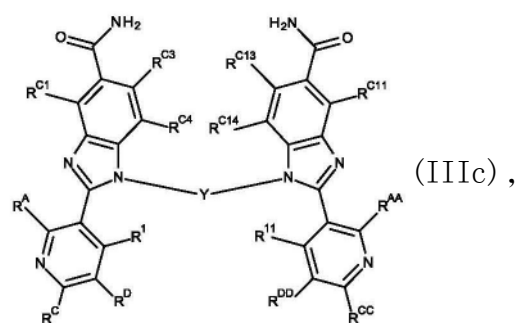
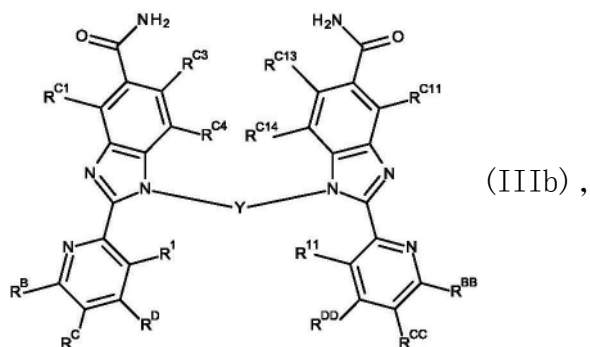
或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 $\text{A}^{11}=\text{A}^1$, $\text{A}^{12}=\text{A}^2$, $\text{A}^{13}=\text{A}^3$, $\text{A}^{14}=\text{A}^4$, $\text{R}^{\text{C}11}=\text{R}^{\text{C}1}$, $\text{R}^{\text{C}13}=\text{R}^{\text{C}3}$, $\text{R}^{\text{C}14}=\text{R}^{\text{C}4}$, $\text{R}^{11}=\text{R}^1$ 。

3. 根据权利要求1或2的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 A^1 为 CR^A , A^2 为 CR^B , A^3 为 CR^C , 和 A^4 为 CR^D 。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 A^{11} 为 CR^{AA} , A^{12} 为 CR^{BB} , A^{13} 为 CR^{CC} , 和 A^{14} 为 CR^{DD} 。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自式 IIIb、IIIc、IIId 和 IIIe:



6. 根据权利要求1或2所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中的一个、两个或三个, 如果存在, 选自H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基和OMe, 其余, 如果存在, 为H。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 选自组

合1-30:

组合	A ¹	A ²	A ³	A ⁴
1	CF	CH	CH	CH
2	CH	CBr	CH	CH
3	CH	CCl	CH	CH
4	CF	CCl	CH	CH
5	CH	CH	CH	CBr
6	CH	CH	CCl	CH
7	CH	CF	CF	CH
8	CH	CH	CH	CH
9	CF	CH	CF	CH
10	CF	CH	CCl	CH
11	CBr	CH	CH	CH
12	CCl	CH	CH	CH
13	N	CH	CCl	CH
14	CH	CCl	CCl	CH
15	CH	CF	CH	CH
16	CH	CMe	CH	CH
17	CH	N	CH	CH
18	CH	CH	CBr	CH
19	CH	CH	CCF ₃	CH
20	CH	CH	CEt	CH
21	CH	CH	CF	CH
22	CH	CH	CMe	CH
23	CH	CH	C-OMe	CH
24	CH	CH	CCl	CCl
25	CH	CH	CH	CF
26	CH	CH	CH	C-OMe
27	CH	CH	CH	N
28	Cl	CH	CH	CH
29	CH	CH	CCN	CH
30	CBr	CH	CCl	CH

8. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个、两个或三个,如果存在,选自H、F、Cl、Br、Me、CF₃、环丙基、氰基和OMe,其余,如果存在,为H。

9. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A¹¹、A¹²、A¹³和A¹⁴选自组合1-30:

组合	A ¹¹	A ¹²	A ¹³	A ¹⁴
1	CF	CH	CH	CH
2	CH	CBr	CH	CH
3	CH	CCl	CH	CH
4	CF	CCl	CH	CH
5	CH	CH	CH	CBr
6	CH	CH	CCl	CH
7	CH	CF	CF	CH
8	CH	CH	CH	CH
9	CF	CH	CF	CH
10	CF	CH	CCl	CH
11	CBr	CH	CH	CH
12	CCl	CH	CH	CH
13	N	CH	CCl	CH
14	CH	CCl	CCl	CH
15	CH	CF	CH	CH
16	CH	CMe	CH	CH
17	CH	N	CH	CH
18	CH	CH	CBr	CH
19	CH	CH	CCF ₃	CH
20	CH	CH	CEt	CH
21	CH	CH	CF	CH
22	CH	CH	CMe	CH
23	CH	CH	C-OMe	CH
24	CH	CH	CCl	CCl
25	CH	CH	CH	CF
26	CH	CH	CH	C-OMe
27	CH	CH	CH	N
28	Cl	CH	CH	CH
29	CH	CH	CCN	CH
30	CBr	CH	CCl	CH

10. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{C11}=R^{C1}, R^{C13}=R^{C3}和R^{C14}=R^{C4}。

11. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}、R^{C3}和R^{C4}选自组合1-4:

组合	R ^{C1}	R ^{C3}	R ^{C4}
1	H	H	H
2	H	H	F
3	OMe	H	H
4	OMe	H	F

12. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{C11}、R^{C13}和R^{C14}选自组合1-4:

组合	R ^{C11}	R ^{C13}	R ^{C14}
1	H	H	H
2	H	H	F
3	OMe	H	H
4	OMe	H	F

13. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y为(CH₂)₂。

14. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹和R¹¹选自C(=O)OH、四唑基和氧代-噁二唑基。

15. 根据权利要求1所述的化合物,其选自:

6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(3-氯苯甲酸) (1)

2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 二苯甲酸 (2)

2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(4-溴苯甲酸) (3)

2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 二苯甲酸 (4)

2 - (2 - (1H-四唑-5-基) 苯基) - 1 - (2 - (2 - (2H-四唑-5-基) 苯基) - 5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基) 乙基) - 1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (5)

1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双(2 - (2 - (2H-四唑-5-基) 苯基) - 4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (6)

2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(4-氯苯甲酸) (7)

6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(3,4-二氯苯甲酸) (8)

1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双(2 - (4-氯-2 - (2H-四唑-5-基) 苯基) - 4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (9)

2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(3-氟苯甲酸) (10)

2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(5-氯-3-氟苯甲酸) (11)

2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(4-氯-3-氟苯甲酸) (12)

6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(3-溴苯甲酸甲酯) (13)

6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(3-溴苯甲酸) (14)

6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(3,4-二氟苯甲酸) (15)

2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双

(3,5-二氟苯甲酸) (16)

1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双 (2- (4-氯-2- (5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基) 苯基) -4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (17)

2,2' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-7-氟-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (3,5-二氟苯甲酸) (18)

2,2' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (3-碘苯甲酸) (19.1和19.2)

6,6' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-7-氟-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (3-氯苯甲酸) (20)

6,6' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (2-溴苯甲酸甲酯) (21)

2,2' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (3-氯苯甲酸) (22)

1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双 (2- (2-氯-6- (2H-四唑-5-基) 苯基) -4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (23)

1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双 (2- (4-氯-2- (2H-1,2,3-三唑-4-基) 苯基) -4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (24)

6,6' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (3-甲基苯甲酸) (25)

2,2' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (4-甲基苯甲酸) (26)

6,6' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (3-氟苯甲酸) (27)

2,2' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (4-氟苯甲酸) (28)

2,2' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (3-溴苯甲酸) (29.1和29.2)

3,3' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 二异烟酸 (30)

2,2' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (5-氯烟酸) (31)

1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双 (2- (4-氯-2- (5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基) -4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (32)

6,6' - (乙烷-1,2-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (3-乙基苯甲酸) (33)

(E) -6,6' - (丁-2-烯-1,4-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (3-氯苯甲酸) (34)

6,6' - (丙烷-1,3-二基) 双 (5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双 (3-氯苯甲酸) (35)

6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(2-溴苯甲酸) (36)

1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(3,4-二氯-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (37)

6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-(三氟甲基)苯甲酸) (38)

6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸) (39)

1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(3-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (40)

6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-甲氧基苯甲酸) (41)

1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(5-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (42)

1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(2,4-二氟-6-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (43)

1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(2,4-二氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (44)

1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (45)

1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-氟-6-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (46)

2-(5-氨基甲酰基-1-(2-(5-氨基甲酰基-2-(4-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-氯-3-氟苯甲酸 (47)

1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(2-氟-6-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (48)

1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(2-氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (49)

1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (50)

2-(5-氨基甲酰基-1-(2-(5-氨基甲酰基-2-(2-羧基-4-氰基苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-氰基苯甲酸 (51)

2-(5-氨基甲酰基-1-(2-(5-氨基甲酰基-2-(4-氰基-2-(甲氧羰基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-氰基苯甲酸甲酯 (52)

或其药学上可接受的盐。

16. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1至15中任一项所定义的化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的辅料。

17. 如权利要求1至15中任一项所定义的化合物,或其药学上可接受的盐,在制备用于

治疗或预防通过调节STING改善的疾病的药物中的用途。

18. 如权利要求17所述的用途,其中所述疾病选自自由以下组成的组中的一种或多种:

- a) 癌症;
- b) 自身免疫性疾病;
- c) 炎性疾病;
- d) 神经退行性疾病;和
- e) 细胞增殖疾病。

19. 如权利要求17或18所述的用途,其中:

a) 所述癌症选自肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头癌、颈癌、子宫癌、卵巢癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、食道癌、小肠癌、肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、尿道癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、输尿管癌、膀胱癌、肾癌或肝癌;直肠癌;肛门区域的癌症;输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、肾盂、肾细胞癌;软组织肉瘤;粘液瘤;横纹肌瘤;纤维瘤;脂肪瘤;畸胎瘤;胆管癌;肝母细胞瘤;血管肉瘤;血管瘤;肝癌;纤维肉瘤;软骨肉瘤;骨髓瘤;骨髓增殖性病症,包括骨髓增殖性赘生物;慢性或急性白血病;淋巴细胞淋巴瘤;原发性CNS淋巴瘤;CNS赘生物;脊髓轴肿瘤;鳞状细胞癌;滑膜肉瘤;恶性胸膜间皮瘤;脑干神经胶质瘤;垂体腺瘤;支气管腺瘤;软骨瘤样错构瘤;间皮瘤;霍奇金病或前述癌症中的一种或更多种的组合;

b) 所述自身免疫性疾病选自婴儿期发病的STING相关性血管炎(SAVI);Aicardi Goutieres综合征(AGS);冻疮性狼疮;共济失调性毛细血管扩张症(也称为Louis-Bar综合征);视网膜血管病伴脑白质营养不良(RCVL);系统性红斑狼疮(SLE);皮肤狼疮;狼疮性肾炎;银屑病;糖尿病包括胰岛素依赖型糖尿病(IDDM);皮炎;人类免疫缺陷病毒(HIV);AIDS;多发性肌炎;系统性硬化症(硬皮病)和干燥综合征(SS);类风湿性关节炎;银屑病关节炎;多关节炎;重症肌无力;结节性多动脉炎;血管炎;皮肤血管炎;抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎;过敏性紫癜;自身免疫性肝炎;原发性硬化性胆管炎;Wegener肉芽肿病;显微镜下多血管炎;白塞病;脊椎炎;巨细胞动脉炎;风湿性多肌痛;Raynaud现象;原发性胆汁性肝硬化;中枢神经系统原发性血管炎;显微镜下多血管炎;视神经脊髓炎和混合性结缔组织病;

c) 所述炎性疾病选自肌肉骨骼炎症;血管炎症;神经炎症;消化系统炎症;眼部炎症;生殖系统炎症;具有炎症成分的自身免疫病况,此类病况包括普遍性急性播散性脱发、白塞病、Chagas病、婴儿期发病的STING相关性血管炎(SAVI)、Aicardi Goutieres综合征(AGS)、冻疮性狼疮、共济失调性毛细血管扩张症(也称为Louis-Bar综合征)、视网膜血管病伴脑白质营养不良(RCVL)、ANCA相关性血管炎、慢性疲乏综合征、自主神经功能障碍、脑脊髓炎、强直性脊柱炎、再生障碍性贫血、化脓性汗腺炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性卵巢炎、乳糜泻、克罗恩病、1型糖尿病、巨细胞动脉炎、goodpasture综合征、Grave病、Guillain-Barre综合征、Hashimoto病、过敏性紫癜、Kawasaki病、红斑狼疮、显微镜下结肠炎、显微镜下多动脉炎、混合性结缔组织病、多发性硬化症、重症肌无力、肌阵挛综合征、视神经炎、ord甲状腺炎、天疱疮、结节性多动脉炎、多肌痛、类风湿性关节炎、Reiter综合征、干燥综合征、颞动脉炎、Wegener肉芽肿、温性自身免疫性溶血性贫血、间质性膀胱炎、lyme病、硬斑病、银屑病、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎和白癜风;接触性超敏反应,包括由毒藤引起的皮炎的接触

性皮炎;荨麻疹;皮肤过敏;呼吸道过敏,包括花粉热、过敏性鼻炎;和麸质敏感性肠病(乳糜泻);阑尾炎;皮炎;皮肤炎;心内膜炎;纤维炎;牙龈炎;舌炎;肝炎;化脓性汗腺炎;虹膜炎;喉炎;乳腺炎;心肌炎;肾炎;中耳炎;胰腺炎;腮腺炎;心包炎;腹膜炎;咽炎;胸膜炎;肺炎;前列腺炎;肾盂肾炎;口腔炎;移植排斥;血清病;移植物抗宿主病;急性胰腺炎;慢性胰腺炎;急性呼吸窘迫综合征;Sezary综合征;先天性肾上腺增生;非化脓性甲状腺炎;与癌症相关的高钙血症;天疱疮;疱疹样大疱性皮炎;重度多形性红斑;剥脱性皮炎;脂溢性皮炎;季节性或常年性过敏性鼻炎;支气管哮喘;接触性皮炎;特应性皮炎;药物过敏反应;过敏性结膜炎;角膜炎;眼带状疱疹;虹膜炎和虹膜睫状体炎;脉络膜视网膜炎;视神经炎;症状性结节病;暴发性或播散性肺结核化疗;成人特发性血小板减少性紫癜;成人继发性血小板减少症;获得性(自身免疫性)溶血性贫血;成人白血病和淋巴瘤;儿童急性白血病;局部肠炎;自身免疫性血管炎;多发性硬化症;慢性阻塞性肺病;实体器官移植排斥反应;脓毒症;

d) 所述神经退行性疾病选自多发性硬化症;亨廷顿病;阿尔茨海默病;帕金森病;肌萎缩侧索硬化症(ALS);

e) 所述细胞增殖疾病选自关节炎包括类风湿性关节炎和再狭窄;纤维化疾病,包括肝硬化和动脉粥样硬化;系膜细胞增殖性疾病,包括肾小球肾炎、糖尿病肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、增殖性视网膜病、器官移植排斥和肾小球病;以及代谢紊乱,包括银屑病、糖尿病、慢性伤口愈合;和/或

f) 所述感染性疾病选自源自细菌的感染性疾病,包括结核病、衣原体感染和土拉菌病感染;寄生原生动物感染,包括疟疾;DNA病毒感染,包括疱疹病毒科、乳头瘤病毒科、腺病毒和肝炎病毒科;RNA病毒感染,包括逆转录病毒科、黄病毒科、正粘病毒科和冠状病毒科;以及流感,其中所述疱疹病毒科包括单纯疱疹病毒-1、Kaposi肉瘤相关病毒和Epstein-Barr病毒,所述乳头瘤病毒科包括人乳头瘤病毒,所述肝炎病毒科包括乙型肝炎病毒,所述逆转录病毒科包括人类免疫缺陷病毒,所述黄病毒科包括登革热病毒、丙型肝炎病毒,所述正粘病毒科包括流感病毒,所述冠状病毒科包括人冠状病毒和SARS冠状病毒,其包括SARS-CoV-2。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述移植排斥的器官选自肾脏、肝脏、心脏、肺、胰腺包括胰岛细胞、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种异体移植物、皮肤同种移植物和心脏瓣膜异种移植物中的一种或更多种。

21. 如权利要求17或18所述的用途,其中所述疾病选自由以下组成的组中的一种或多种:移植排斥;类风湿性关节炎;银屑病关节炎;多发性硬化症;1型糖尿病;哮喘;炎症性肠病;系统性红斑狼疮;银屑病;慢性肺病和伴有感染性疾病包括脓毒症的炎症。

化合物

[0001] 本申请要求英国临时申请号GB1918761.6(2019年12月18日提交)和英国临时申请号GB2009944.6(2020年6月30日提交)的优先权。GB1918761.6和GB2009944.6各自的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

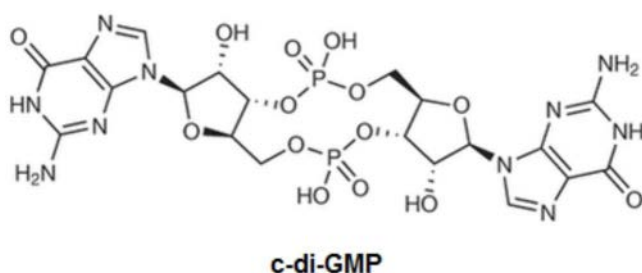
[0002] 本发明涉及取代的苯并咪唑二聚体及其作为药物,并且特别是用于治疗通过调节STING改善的疾病的用途。

背景技术

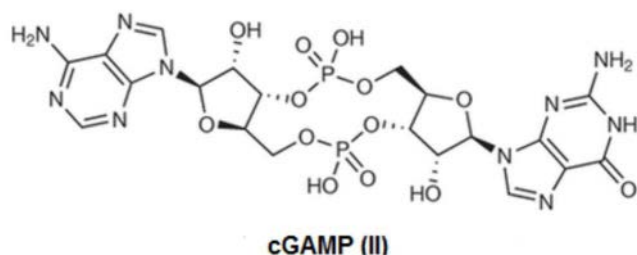
[0003] 脊椎动物不断受到微生物入侵的威胁,并已进化出免疫防御机制以消除感染性病原体。在哺乳动物中,这种免疫系统包括两个分支;先天免疫和适应性免疫。先天免疫系统是第一道防线,其由模式识别受体(PRR)启动,该PRR检测来自病原体的配体以及损伤相关的分子模式(Takeuchi 2010)。已识别越来越多的这些受体,包括Toll样受体(TLR)、C型凝集素受体、视黄酸诱导基因I(RIG-I)样受体和NOD样受体(NLR)以及双链DNA感应子。PRR的激活导致参与炎症反应的基因(包括抑制病原体复制和促进适应性免疫的1型干扰素、促炎细胞因子和趋化因子)上调。

[0004] 衔接蛋白STING(干扰素基因刺激物),也称为TMEM 173、MPYS、MITA和ERIS,已被识别为对细胞溶质核酸的先天免疫应答中的中心信号传导分子(Ishikawa 2008;W02013/166000)。STING的激活导致IRF3和NF- κ B通路上调,导致诱导1型干扰素,包括干扰素- β 和其他细胞因子。STING对于对病原体或宿主来源的细胞溶质DNA以及称为环状二核苷酸(CDN)的不常见核酸的反应至关重要。

[0005] CDN最初被识别为负责控制原核细胞中多种反应的细菌第二信使。细菌CDN(例如c-di-GMP)是以具有两个3',5'磷酸二酯键为特征的对称分子。



[0006]



[0007] 最近通过X射线晶体学已证实细菌CDN直接激活STING (Burdette 2013)。因此,细菌CDN及其类似物作为潜在的疫苗佐剂引起了人们的兴趣 (Libanova 2012;W02007/054279;W02005/087238)。

[0008] 最近,对细胞溶质DNA的反应已被阐明并显示涉及通过称为环状GMP-AMP合酶(cGAS,先前称为C6orf150或MB21D1)的酶产生新型哺乳动物CDN信号传导分子,该分子被鉴定为cGAMP,然后激活STING。与细菌CDN不同,cGAMP是不对称分子,其特征在于其混合的2',5'和3',5'磷酸二酯键(Gao 2013A)。X射线晶体学也已证明cGAMP(II)与STING的相互作用(Cai 2014)。

[0009] 干扰素最初被描述为可以保护细胞免受病毒感染的物质(Isaacs 1957)。在人中,I型干扰素是由9号染色体上的基因编码的相关蛋白家族,并且编码至少13种干扰素 α (IFN α)亚型和一种干扰素 β 亚型(IFN β)。重组IFN α 是首个获批的生物疗法,并已成为病毒感染和癌症的重要疗法。除了对细胞具有直接抗病毒活性外,已知干扰素是免疫应答的有效调节剂,作用于免疫系统的细胞。

[0010] 施用可以调节先天免疫应答(包括激活或抑制I型干扰素的产生)的小分子化合物和其他细胞因子,可能成为治疗或预防人类疾病(包括病毒感染和自身免疫性疾病)的重要策略。这种类型的免疫调节策略具有识别不仅对感染性疾病有用,而且对癌症(Zitvogel 2015)、过敏性疾病(Moisán 2006)、神经退行性疾病(例如肌萎缩侧索硬化症和多发性硬化症(Lemos 2014;Cirulli 2015;Freischmidt 2015))、其他炎症性病症(例如肠易激病(Rakoff-Nahoum 2004))有用以及作为疫苗佐剂(Persing 2002;Dubensky 2013)的化合物的潜力。

[0011] STING对于抗菌宿主防御(包括针对一系列DNA和RNA病毒和细菌的保护)至关重要(综述于McNab 2015;Ma 2016)。疱疹病毒科、黄病毒科、冠状病毒科、乳头状病毒科、腺病毒科、嗜肝DNA病毒科、正粘病毒科和副粘病毒科以及弹状病毒科已经进化出抑制STING介导的I型干扰素产生和逃逸宿主免疫控制的机制(Holm 2016;Ma 2015;Wu2015;Liu 2016;Chen 2014;Lau 2013;Ding 2013;Nitta 2013;Sun 2012;Aguirre 2012;Ishikawa 2009)。因此,STING的小分子激活可能有利于这些感染性疾病的治疗。

[0012] 相反,I型IFN产生的增加和延长与多种慢性感染相关,包括分枝杆菌(Collins 2015;Wassermann 2015;Watson 2015)、弗朗西斯氏菌(Franciscella) (Storek 2015;Jin 2011A)、衣原体(Prantner 2010)、疟原虫(Sharma) 2011)和HIV(Herzner 2015;Gao 2013B)。类似地,在患有复杂形式的自身免疫性疾病的患者中发现过量I型干扰素产生。人的遗传证据和动物模型研究的支持支持抑制STING导致驱动自身免疫性疾病的I型干扰素减少的假设(Crow 2006;Stetson 2008)。因此,STING抑制剂为具有与感染或复杂自身免疫疾病相关的慢性I型干扰素和促炎细胞因子产生的患者提供治疗。过敏性疾病与对过敏原的偏向Th2的免疫应答有关。Th2应答与IgE水平升高有关,IgE通过其对肥大细胞的影响促进对过敏原的超敏反应,导致例如过敏性鼻炎和哮喘中可见的症状。在健康个体中,对过敏原的免疫应答与混合的Th2/Th1和调节性T细胞应答更加平衡。已显示I型干扰素的诱导导致局部环境中Th2型细胞因子减少并促进Th1/Treg应答。在这种情况下,通过例如激活STING来诱导I型干扰素可能有益于治疗过敏性疾病,例如哮喘和过敏性鼻炎(Huber 2010)。

[0013] 与STING结合并充当激动剂的化合物已显示在与人PBMC孵育时诱导1型干扰素和其他细胞因子。诱导人干扰素的化合物可用于治疗各种病症,例如治疗过敏性疾病和其他炎症性病症(例如过敏性鼻炎和哮喘),治疗感染性疾病、神经退行性疾病、癌前综合征和癌症,还可用作免疫原性组合物或疫苗佐剂。与STING结合的化合物可以作为拮抗剂,并且可用于治疗,例如自身免疫性疾病。设想用激活剂或抑制剂靶向STING可能是预防和治疗调节1型IFN通路有益的疾病和病症(包括炎症、过敏和自身免疫性疾病,感染性疾病,癌症,癌前综合征)以及作为免疫原性组合物或疫苗佐剂的有前景方法。

[0014] 皮肤癌和各种皮肤病毒感染涉及免疫特权环境,并且激活对病变的局部免疫应答可能是外用治疗方法。STING激动剂可用于治疗病毒性疣、浅表性皮肤癌和癌前光化性角化病。通过双重作用机制,STING激活(例如,通过微针贴片递送或外用制剂)可用于通过产生抗病毒I型干扰素直接控制HPV,并通过增强先天免疫激活下游的适应性免疫应答间接控制HPV。STING激动剂可以激活病灶中的先天免疫应答并驱动抗HPV T细胞应答。

[0015] 最近有证据表明,肿瘤驻留树突细胞内STING通路的自发激活导致I型IFN产生和针对肿瘤的适应性免疫应答。此外,在肿瘤微环境内激活抗原呈递细胞(APC)中的该通路可驱动随后的T细胞针对肿瘤相关抗原的引发(Corrales 2015)。国际专利申请W02014/093936、W02014/189805、W02013/185052、W02015/077354和W02015/185565公开了某些环状二核苷酸及其在通过激活STING诱导免疫应答中的用途。

[0016] 此外,非CDN化合物已被描述为STING的活性激动剂。

[0017] 申请W02019/069269、W02019/069270、W02017/175156和W02017/175147和Ramanjulu 2018描述了某些基于氨基苯并咪唑和二氨基苯并咪唑的化合物及其在STING调节中的用途。

[0018] 申请W02019/027858和US2018/0093964描述了某些苯并[b]噻吩化合物及其作为STING激动剂的用途。W02019/195063描述了氮杂苯并噻吩化合物,并且W02019/195124描述了苯并噻吩和相关化合物及其作为STING激动剂的用途。W02019/219820描述了苯并噻吩、噻吩并吡啶和噻吩并嘧啶作为STING的调节剂。

[0019] 申请W02018/234808、W02018/234807、GB2563642A、W02018/234805描述了某些芳基氨基化合物及其作为STING调节剂的用途。

[0020] 申请W02019/165032描述了某些咪唑-哒嗪化合物及其作为STING激动剂的用途。

[0021] STING已知具有多态性,包括在第232位处编码组氨酸的等位基因,其对双-3',5'(规范)CDN不敏感,但对2',5'-3',5'(非规范,混合连接)CDN敏感(Diner 2013;Jin2011B)。已报道STING基因中的单核苷酸多态性影响对细菌来源的规范CDN的反应(Diner 2013;Gao 2013C;Conlon 2013)。已报道STING的五种主要单倍型(WT、R232H、HAQ、AQ和Q等位基因),它们在氨基酸第71、230、232和293位处不同(Jin 2011B;Yi 2013)。

[0022] 本发明的化合物调节STING的活性,因此,可以在预防和治疗其中调节STING(干扰素基因的刺激物)例如对于炎症、过敏和自身免疫性疾病、感染性疾病、癌症、癌前综合征和作为疫苗佐剂有益的疾病、病症和/或病症中提供有益的治疗效果。

[0023] 可在本文引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用以其全文并入本文。

[0024] 对本说明书中已包括的文件、作用、材料、装置、物品等的任何讨论不应被视为承认任何或所有这些事项构成现有技术基础的一部分或作为在与本申请的每个权利要求的

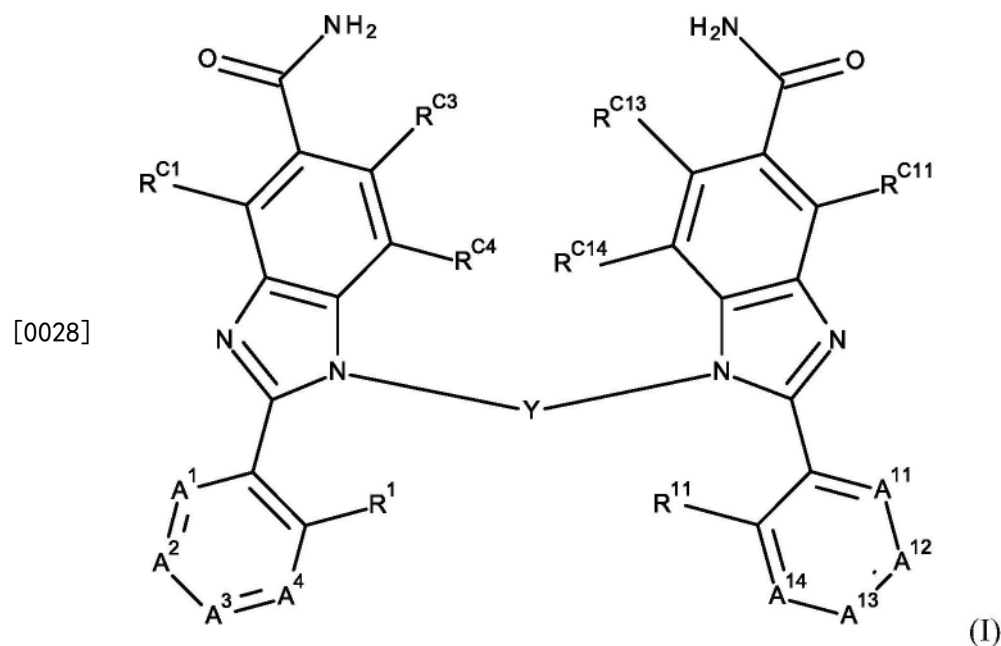
优先权日期之前存在的与本公开相关的领域中的公知常识。

[0025] 除非另有明确说明,否则本文中的任何实施方案应被视为比照适用于任何其他实施方案。

[0026] 本公开的范围不受本文所述的具体实施方案的限制,这些具体实施方案仅用于示例目的。如本文所述,功能等同的产品、组合物和方法显然在本发明的范围内。

发明内容

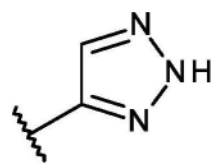
[0027] 本发明的第一方面提供了一种式I的化合物:



[0029] 其中:

[0030] Y为 $(\text{CH}_2)_n$,其中n为2至4,或 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$;

[0031] R^1 和 R^{11} 独立地选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{P}1}$ 、Br、F、四唑基、氧代-噁二唑基和



(2H-三唑-4-基),其中 $\text{R}^{\text{P}1}$ 选自甲基和乙基;

[0032] A^1 为 CR^{A} 或N;

[0033] A^2 为 CR^{B} 或N;

[0034] A^3 为 CR^{C} 或N;

[0035] A^4 为 CR^{D} 或N;

[0036] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的不超过两个可以为N;

[0037] R^{A} 、 R^{B} 、 R^{C} 和 R^{D} 中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、I、Me、Et、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、OEt、 CH_2OH 、 CH_2OMe 和OH;

[0038] 其余的 R^{A} 、 R^{B} 、 R^{C} 和 R^{D} (如果存在)为H;

[0039] A^{11} 为 CR^{AA} 或N;

[0040] A^{12} 为 CR^{BB} 或N;

[0041] A^{13} 为 CR^{CC} 或N;

[0042] A^{14} 为 CR^{DD} 或N;

[0043] 其中 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 中的不超过两个可以为N;

[0044] R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} 中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、I、Me、Et、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、OEt、 CH_2OH 、 CH_2OMe 和OH;

[0045] 其余的 R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} (如果存在)为H;

[0046] R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} 独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、OEt、氰基、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 C_{2-4} 烯基和 C_5 杂环基;

[0047] R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、OEt、氰基、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 C_{2-4} 烯基和 C_5 杂环基。

[0048] 本发明的第二方面提供了第一方面的化合物用于治疗方法中。第二方面还提供了一种药物组合物,该药物组合物包含第一方面的化合物和药学上可接受的辅料。

[0049] 本发明的第三方面提供了一种治疗或预防通过调节STING改善的疾病的方法,该方法包括向需要治疗的患者施用本发明的第一方面的化合物或本发明的第二方面的药物组合物。本发明的第三方面还提供了本发明的第一方面的化合物在制备用于治疗或预防通过调节STING改善的疾病的药物中的用途,以及本发明第一方面的化合物或其药物组合物用于治疗或预防通过调节STING改善的疾病。

具体实施方式

[0050] 定义

[0051] C_{3-6} 环烷基:如本文所用,术语“ C_{3-6} 环烷基”涉及通过从具有3至6个碳原子的饱和环状烃化合物的碳原子移除氢原子而获得的一价部分。 C_{3-6} 环烷基的实例包括但不限于环丙基(C_3)、环丁基(C_4)、环戊基(C_5)和环己基(C_6)。

[0052] C_{3-7} 杂环基:如本文所用,术语“ C_{3-7} 杂环基”涉及通过从单环杂环化合物的环原子(该部分具有3至7个环原子)移除氢原子而获得的单价部分;其中1-2个原子是杂原子,选自氧、硫或氮。 C_{3-7} 杂环基基团可以是非芳族或芳族环系统。芳族 C_{3-7} 杂环基基团可称为 C_{3-7} 杂芳基基团。

[0053] 在该背景下,前缀(例如 C_{3-7})表示环原子数或环原子数范围,无论是碳原子还是杂原子。因此,在一些实例中,前缀可以与定义环元原子数的可选前缀互换使用,例如,前缀“ C_{3-7} ”可以与前缀“3元至7元”互换。在一些实施方案中,本发明的化合物中的 C_{3-7} 杂环基部分可以是 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 或 C_7 杂环基或这些不同大小的环/环系统的任何组合,例如 C_{3-6} 、 C_{4-7} 或 C_{5-6} 杂环基基团。

[0054] C_{3-7} 杂环基的实例包括但不限于那些衍生自:

[0055] N_1 :氮丙啶(C_3)、氮杂环丁烷(C_4)、吡咯烷(四氢吡咯)(C_5)、吡咯啉(例如,3-吡咯啉、2,5二氢吡咯)(C_5)、2H-吡咯或3H-吡咯(异吡咯、异唑)(C_5)、吡咯(C_5)、哌啶(C_6)、二氢吡啶(C_6)、四氢吡啶(C_6)、吡啶(C_6)、氮杂(C_7)、氮杂环庚烷(C_7);

[0056] N_2 :二氮丙啶(C_3)、二氮杂环丁烷(C_4)、咪唑烷(C_5)、吡唑烷(二唑烷)(C_5)、咪唑啉(C_5)、吡唑啉(二氢吡唑)(C_5)、咪唑(C_5)、吡唑(C_5)、哌嗪(C_6)、吡嗪(C_6)、噻啶(C_6)、哒嗪(C_6)、二氮杂(C_7)、二氮杂环庚烷(C_7);

- [0057] O_1 : 氧杂环丁烷 (C_4)、四氢呋喃 (C_5) ; 噁烷 (C_6) ;
- [0058] O_2 : 二氧杂环丁烷 (C_4)、二氧戊环 (C_5) ; 二噁烷 (C_6)、二氧戊环 (C_5) ;
- [0059] N_1O_1 : 四氢噁唑 (C_5)、二氢噁唑 (C_5)、四氢异噁唑 (C_5)、二氢异噁唑 (C_5)、异噁唑 (C_5)、噁唑 (C_5)、吗啉 (C_6)、四氢噁唑 (C_6)、二氢噁唑 (C_6)、噁嗪 (C_6) ;
- [0060] S_1 : 硫杂环丙烷 (C_3)、硫杂环丁烷 (C_4)、硫杂环戊烷 (四氢噻吩) (C_5)、噻吩 (C_5)、硫杂环己烷 (四氢噻喃) (C_6)、噻吩烷 (C_7) ;
- [0061] N_1S_1 : 噻唑啉 (C_5)、噻唑烷 (C_5)、噻唑 (C_5)、异噻唑 (C_5)、硫代吗啉 (C_6)、噻嗪 (C_6) ;
- [0062] O_1S_1 : 硫代亚甲基 (C_5)、异硫代烷 (C_5)、氧杂硫醇 (C_5)、异氧杂硫醇 (C_5) 和氧杂硫杂环丁烷 (噻烷) (C_6) 。
- [0063] C_{1-4} 烷基: 如本文所用, 术语“ C_{1-4} 烷基”涉及通过从具有1至4个碳原子的饱和烃化合物的碳原子移除氢原子而获得的一价部分。
- [0064] 饱和烷基基团的实例包括但不限于 Me: 甲基 (C_1)、Et: 乙基 (C_2)、Pr: 丙基 (C_3) 和 Bu: 丁基 (C_4) 。
- [0065] 饱和直链烷基基团的实例包括但不限于 甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、nPr: 正丙基 (C_3) 和 nBu: 正丁基 (C_4) 。
- [0066] 饱和支链烷基基团的实例包括但不限于 iPr: 异丙基 (C_3 , $-C(CH_3)_2$)、iBu: 异丁基 (C_4)、sBu: 仲丁基 (C_4) 和 tBu: 叔丁基 (C_4) 。
- [0067] C_{2-4} 烯基: 如本文所用, 术语“ C_{2-4} 烯基”涉及具有2至4个碳原子并具有一个或更多个碳-碳双键的烷基。
- [0068] 不饱和烯基基团的实例包括但不限于 乙烯基 (ethenyl) (乙烯基 (vinyl), $-CH=CH_2$)、1-丙烯基 ($-CH=CH-CH_3$)、2-丙烯基 (烯丙基, $-CH=CH-CH_2$)、异丙烯基 (1-甲基乙烯基, $-C(CH_3)=CH_2$) 和 丁烯基 (C_4) 。
- [0069] C_{1-4} 氟代烷基: 如本文所用, 术语“ C_{1-4} 氟代烷基”涉及被一个或更多个氟原子取代的 C_{1-4} 烷基。
- [0070] 烷氧基: $-OR$, 其中 R 是如上定义的 C_{1-4} 烷基基团。它可以表示为 $-O-C_{1-4}$ 烷基。烷氧基基团的实例包括但不限于, 甲氧基 (OMe, C_1)、乙氧基 (OEt, C_2)、丙氧基 (C_3) 和 丁氧基 (C_4) 。
- [0071] 烷基氨基甲酰基: $-NHC(=O)OR$, 其中 R 是如上定义的 C_{1-4} 烷基。烷基氨基甲酰基基团的实例包括但不限于, $-N(H)C(=O)OCH_3$ 、 $-N(H)C(=O)OCH_2CH_3$ 和 $-N(H)C(=O)OC(CH_3)_3$ 。
- [0072] 烷基氨基甲酸酯: $-OC(=O)NRR'$, 其中 R 和 R' 独立地选自如上定义的 H 和 C_{1-4} 烷基。烷基氨基甲酸酯基团的实例包括但不限于 $-OC(=O)N(CH_3)_2$ 和 $-OC(=O)N(H)CH_3$ 。
- [0073] 烷基羧基酯: $-OC(=O)OR$, 其中 R 是如上定义的 C_{1-4} 烷基基团。烷基羧基酯基团的实例包括但不限于 $-OC(=O)OCH_3$ 、 $-OC(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)OC(CH_3)_3$ 和 $-OC(=O)OCH(CH_3)_2$ 。
- [0074] 氨基: $-N(R)R'$, 其中 R 和 R' 独立地选自如上定义的 H 和 C_{1-4} 烷基。氨基的实例包括但不限于 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_3$ 、 $-N(H)C(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 。
- [0075] 氨基 (氨基甲酰基 (carbamoyl)、氨甲酰基 (carbamylyl)、氨基羰基、羧酰胺、氨基酰基): $-C(=O)N(R)R'$, 其中 R 和 R' 独立地选自如上定义的 H 和 C_{1-4} 烷基。氨基基团的实例包括但不限于 $C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)CH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$ 和 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 。
- [0076] 酰氨基: $-N(R)C(=O)R'$, 其中 R 和 R' 独立地选自如上定义的 H 和 C_{1-4} 烷基。酰氨基的

实例包括但不限于 $-N(H)C(=O)CH_2CH_3$ 、 $-N(H)C(=O)CH_3$ 和 $-N(CH_3)C(=O)CH_3$ 。

[0077] 苯基： $-C_6H_5$ ，其中苯基本身可以任选地被一个或更多个 C_{1-4} 烷基基团、一个或更多个 C_{1-4} 氟烷基基团、一个或更多个 C_{1-4} 烷氧基基团、一个或更多个卤素取代基和一个或更多个氰基取代基取代。

[0078] 苄基： $-CH_2-$ 苯基，其中苯基如上定义。

[0079] 酯(羧酸酯(carboxylate)、羧酸酯(carboxylic acid ester)、氧羰基)： $-C(=O)OR$ ，其中R是酯取代基，例如，如上定义的 C_{1-4} 烷基基团、 C_{3-7} 杂环基基团或苯基基团，优选为 C_{1-4} 烷基基团。酯基团的实例包括但不限于 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 和 $-C(=O)OPh$ 。

[0080] 酰氧基(反向酯)： $-OC(=O)R$ ，其中R是酰氧基取代基，例如，如上定义的 C_{1-4} 烷基基团、 C_{3-7} 杂环基基团或苯基基团，优选为 C_{1-4} 烷基基团。酰氧基团的实例包括但不限于 $-OC(=O)CH_3$ (乙酰氧基)、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 和 $-OC(=O)Ph$ 。酰氧基团的其他实例包括但不限于甲酯(C_1)、乙酯(C_2)、丙酯(C_3)和丁酯(C_4)。

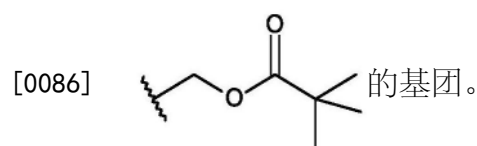
[0081] 天然存在的氨基酸：如本文所用，术语“天然存在的氨基酸”涉及通过从自然界中常见氨基酸化合物(例如，丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸)中的一种上的羧基基团或氨基基团移除氢原子而获得的单价部分。氨基酸特别选自异亮氨酸、亮氨酸和缬氨酸，最特别为缬氨酸。

[0082] 在这些基团的每一个中，与羧基和氨基基团键合的碳原子称为 α 碳，并且附接于其的羧基和氨基基团称为 α -羧基和 α -氨基基团。天然存在的氨基酸任选被 α -氨基基团上的保护基团或该部分上的任何其他氨基基团取代，保护基团包括但不限于乙酰基、甲基、苄基甲氧羰基(Fmoc)、羧基苄基(Cbz；苄氧羰基)、邻苯二甲酰亚胺和氨基甲酸叔丁酯(boc)基团。

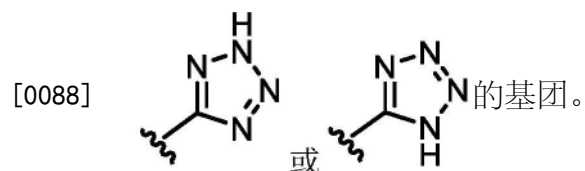
[0083] 磷酸酯： $-P(O)(OR)OR'$ ，其中R和R'独立地选自如上定义的 C_{1-4} 烷基。磷酸酯的实例包括但不限于 $-P(O)(OEt)_2$ 。

[0084] 氰基： $-C\equiv N$ 。

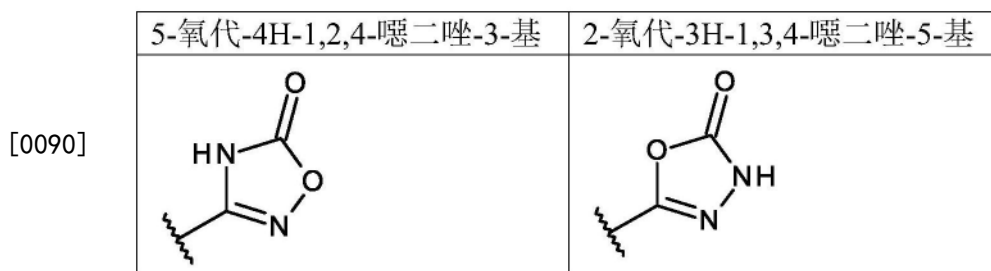
[0085] 新戊酰氧基甲基：式



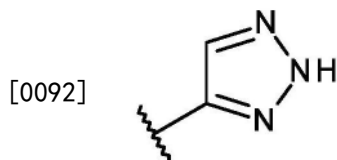
[0087] 四唑基：式



[0089] 氧代-噁二唑基：5元杂环化合物具有两个氮环原子、氧环原子和氧代取代基。氧代-噁二唑基的实例包括：



[0091] 2H-三唑-4-基:下式的基团:



[0093] 如本文所用,除非上下文另有要求,否则术语“包含(comprise)”和该术语的变体,例如“包含(comprising,comprises)”和“包含的(comprised)”,并不旨在排除进一步的添加剂、组分、整体或步骤。

[0094] 必须注意的是,如本文和所附权利要求中使用的,单数形式“a”、“an”和“the”包括复数引用,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“一种盐”可以包括多种盐并且提及“至少一个杂原子”可以包括一个或更多个杂原子,等等。

[0095] 术语“和/或”可以表示“和”或“或”。

[0096] 名词后面的术语“(s)”考虑单数或复数形式,或两者。

[0097] 参考某个值或值范围来描述本发明的各种特征。这些值旨在与各种适当测量技术的结果相关,因此应解释为包括任何特定测量技术固有的误差范围。本文提及的一些值由术语“约”表示,以至少部分解释这种可变性。当用于描述值时,术语“约”可以表示该值的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 内的量。

[0098] 包括其他形式

[0099] 除非另有说明,否则上述包括的是这些取代基的熟知的离子、盐、溶剂化物和保护形式。例如,提及羧酸($-\text{COOH}$)还包括其阴离子(羧酸盐)形式($-\text{COO}^-$)、盐或溶剂化物,以及常规保护形式。类似地,提及氨基基团包括氨基基团的质子化形式($-\text{N}^+\text{HR}^1\text{R}^2$)、盐或溶剂化物,例如盐酸盐,以及氨基基团的常规保护形式。类似地,提及羟基基团还包括其阴离子形式($-\text{O}^-$)、盐或溶剂化物,以及常规保护形式。

[0100] 盐类

[0101] 制备、纯化和/或处理活性化合物的相应盐,例如药学上可接受的盐,可能是方便或期望的。药学上可接受的盐的实例在Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) 中讨论。

[0102] 例如,如果化合物是阴离子的,或具有可以是阴离子的官能团(例如 $-\text{COOH}$ 可以是 $-\text{COO}^-$),则可以与合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子(例如 Na^+ 和 K^+)、碱土金属阳离子(例如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+})以及其他阳离子(例如 Al^{3+})。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即 NH_4^+)和取代的铵离子(例如 NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。一些合适的取代的铵离子的实例是那些衍生自:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨基丁三醇,以及氨基酸,

例如赖氨酸和精氨酸。常见的季铵离子的一个实例是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[0103] 如果化合物是阳离子的,或具有可以是阳离子的官能团(例如 $-\text{NH}_2$ 可以是 $-\text{NH}_3^+$),则可以与合适的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[0104] 合适的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖醛酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘羧酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘液酸、油酸、草酸、棕榈酸、棕榈酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、甲苯磺酸、三氟乙酸和戊酸。合适的聚合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合酸的那些:单宁酸、羧甲基纤维素。

[0105] 溶剂化物

[0106] 制备、纯化和/或处理活性化合物的相应溶剂化物可能是方便的或期望的。术语“溶剂化物”在本文中以常规意义使用,是指溶质(例如活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂是水,则溶剂化物可方便地称为水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。

[0107] 前药

[0108] 可以将活性化合物制备为前药。特别地,羧基基团 R^1 和 R^{11} 可以以酯、酰氨基($-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$)和取代的酰氨基基团的形式存在。在一些实施方案中, R^1 和 R^{11} 可以独立地选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{P}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{P}}$,其中 R^{P} 选自:

[0109] (i) C_{3-6} 环烷基;

[0110] (ii) 任选地被选自以下的基团取代的 C_{3-7} 杂环基:

[0111] 甲基;和

[0112] 酯;以及

[0113] (iii) 任选地被选自以下的基团取代的直链或支链 C_{1-4} 烷基:

[0114] 烷氧基;

[0115] 氨基;

[0116] 酰胺;

[0117] 酰氨基;

[0118] 酰氧基;

[0119] 烷基羧基酯;

[0120] 烷基氨基甲酰基;

[0121] 烷基氨基甲酸酯;

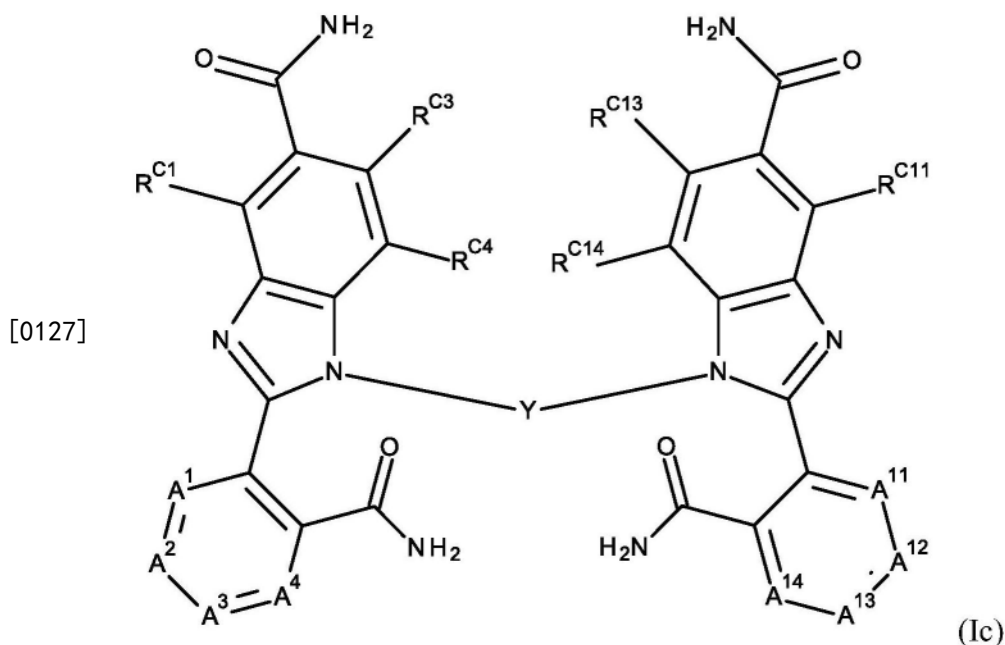
[0122] 苯基;

[0123] 膦酸酯;

[0124] 任选地被选自甲基和氧代的基团取代的 C_{3-7} 杂环基;

[0125] 天然存在的氨基酸,任选地被选自甲基、乙酰基和boc的基团N-取代;

[0126] 在一些实施方案中, R^1 和 R^{11} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。在这些实施方案中,化合物为式Ic的化合物:



[0128] 其中 A^1-A^4 、 $A^{11}-A^{14}$ 、 R^{C1} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C11} 、 R^{C13} 、 R^{C14} 和Y如上定义。

[0129] 在一些实施方案中, R^P 为任选取代的直链或支链 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^P 为未取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^P 为取代的 C_{1-4} 烷基。

[0130] 当 R^P 为 C_{1-4} 烷基时,在这些实施方案中的一些中, R^P 为甲基。在其他这些实施方案中, R^P 为乙基。在其他这些实施方案中, R^P 为丙基(例如异丙基、正丙基)。在其他这些实施方案中, R^P 为丁基(例如异丁基、仲丁基、叔丁基)。

[0131] 在一些实施方案中, R^P 为 C_{3-6} 环烷基。在这些实施方案中的一些中, R^P 为环丙基。在其他这些实施方案中, R^P 为环丁基。在其他这些实施方案中, R^P 为环戊基。在其他这些实施方案中, R^P 为环己基。

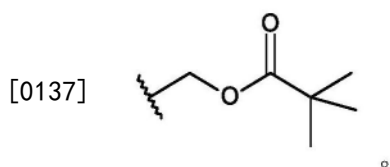
[0132] 在一些实施方案中, R^P 为 C_{3-7} 杂环基。在这些实施方案中的一些中, C_{3-7} 杂环基具有单个氮环原子。在这些实施方案中的一些中, R^P 为氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。在这些实施方案中的一些实施方案中, R^P 为氮杂环丁烷基。在这些实施方案中的一些中, R^P 为哌啶基。

[0133] R^P 上的取代基

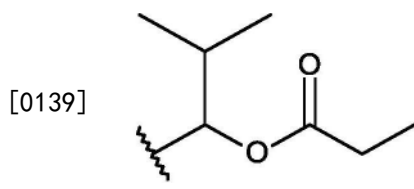
[0134] 在一些实施方案中,当 R^P 为 C_{3-7} 杂环基时,其被选自甲基和酯的基团取代。在一些实施方案中,当 R^P 为 C_{3-7} 杂环基时,其被甲基取代。在一些实施方案中,当 R^P 为 C_{3-7} 杂环基时,其被酯取代。

[0135] 在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被选自烷氧基、氨基、酰氨基、酰氨基、酰氧基、烷基羧基酯、烷基氨基甲酰基、烷基氨基甲酸酯、苯基、膦酸酯 C_{3-7} 杂环基的基团取代,任选地被选自甲基和氧代以及天然存在的氨基酸的基团取代,任选地被选自甲基、乙酰基和boc的基团N-取代。

[0136] 在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被选自酰氧基和苯基的基团取代。在一些实施方案中,当 R^P 为被酰氧基取代的直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其为新戊酰氧基甲基;下式的基团:



[0138] 在一些实施方案中,当 R^P 为被酰氧基取代的直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其为丙酰氧基异丁基;下式的基团:



[0140] 在一些实施方案中,当 R^P 为被苯基取代的直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其为苄基。

[0141] 在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被天然存在的氨基酸取代,任选地被选自甲基、乙酰基和boc的基团N-取代。在一些实施方案中,当 R^P 为被天然存在的氨基酸取代的直链或支链 C_{1-4} 烷基时,天然存在的氨基酸为缬氨酸。在一些实施方案中,当 R^P 为被天然存在的氨基酸取代的直链或支链 C_{1-4} 烷基时,天然存在的氨基酸为N-甲基缬氨酸。在一些实施方案中,当 R^P 为被天然存在的氨基酸取代的直链或支链 C_{1-4} 烷基时,天然存在的氨基酸为N-乙酰缬氨酸。在一些实施方案中,当 R^P 为被天然存在的氨基酸取代的直链或支链 C_{1-4} 烷基时,天然存在的氨基酸为N-boc缬氨酸。

[0142] 在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被氨基(amino)取代。在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被胺基(amido)取代。在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被酰胺基取代。在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被酰氧基取代。在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被烷基羧基酯取代。在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,它被烷基氨基甲酰基取代。在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被烷基氨基甲酸酯取代。在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被苯基取代。在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被膦酸酯取代。

[0143] 在一些实施方案中,当 R^P 为直链或支链 C_{1-4} 烷基时,其被 C_{3-7} 杂环基取代,任选地被选自甲基和氧代的基团取代。在一些实施方案中,当 R^P 为被 C_{3-7} 杂环基取代的直链或支链 C_{1-4} 烷基时, C_{3-7} 杂环基是二氧戊环,任选地被选自甲基和氧代的基团取代。

[0144] 异构体

[0145] 本发明的某些化合物可以以一种或更多种特定几何、光学、对映异构、非对映异构、差向异构、非对映异构、立体异构、互变异构、构象或异头形式存在,包括但不限于顺式和反式形式;E型和Z型;c型和t型和r型;内型和外型;R型和S型和内消旋型;D型和L型;d型和l型;(+)和(-)形式;酮、烯醇和烯醇化物形式;顺形式和反形式;向斜和背斜形式; α 和 β 形式;轴向和平伏形式;船形、椅形、扭曲形、信封形和半椅形;M型和P型; Δ 型和 Λ 型; R_a -和 S_a -形式;及其组合,以下统称为“异构体”(或“异构体形式”)。

[0146] 术语“手性”是指具有镜像伴侣的不可叠加性的分子,而术语“非手性”是指可叠加在其镜像伴侣上的分子。

[0147] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成但原子或基团在空间中的排列方式不

同的化合物。

[0148] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心并且其分子不是彼此镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序(例如电泳和色谱)下分离。

[0149] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。

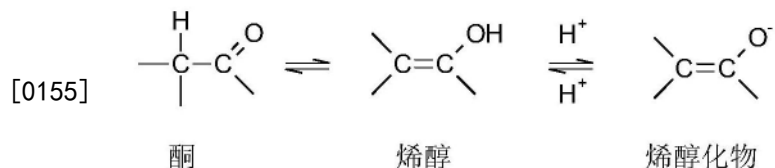
[0150] “阻转异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是由于围绕单键的旋转受限而产生的,其中围绕所述键的旋转受到充分阻碍,从而可以分离单个构象异构体,并且构象异构体是彼此不可重叠的镜像(对映异构体)或不是彼此镜像的立体异构体(非对映异构体)。

[0151] 本文使用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker,编辑,McGraw-Hill化学术语词典(1984)McGraw-Hill图书公司,纽约;以及Eliel,E.和Wilén,S.,“有机化合物的立体化学”,John Wiley&Sons,Inc.,纽约,1994。本发明的化合物可以含有不对称或手性中心,因此以不同的立体异构形式存在。本发明的化合物的所有立体异构形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体,以及它们的混合物,例如外消旋混合物,旨在构成本发明的一部分。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L,或R和S,M和P, Δ 和 Λ , R_a 和 S_a 用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示该化合物对平面偏振光的旋转符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。(+)或d为前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,(+)-立体异构体和(-)-立体异构体是相同的,除了它们是彼此不可叠加的镜像。这些特定立体异构体中的每一种均可以称为对映异构体,并且这些异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,在化学反应或过程中不存在立体选择或立体专一性的情况下可能出现这种情况。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映体物质的等摩尔混合物,不具有旋光活性。

[0152] 与本发明的化合物特别相关的是阻转异构,在二聚体的每一半中,两个芳环系统之间的单键旋转可能受限-当A1和/或A11呈一定大小时,可能发生这种情况。

[0153] 注意,除了如下文讨论的互变异构体形式外,本文使用的术语“异构体”明确排除的是结构(或构成)异构体(即异构体的不同之处在于原子之间的连接,而不仅仅是原子在空间中的位置)。例如,提及甲氧基基团-OCH₃不应解释为提及其结构异构体羟甲基基团-CH₂OH。类似地,提及邻氯苯基不应解释为提及其结构异构体间氯苯基。然而,提及一类结构可以包括属于该类的结构异构形式(例如,C₁₋₇烷基包括正丙基和异丙基;丁基包括正-、异-、仲-和叔-丁基;甲氧基苯基包括邻-、间-和对-甲氧基苯基)。

[0154] 上述排除不涉及互变异构形式,例如,酮、烯醇和烯醇化物形式,例如在以下互变异构对中:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟基偶氮和硝基/酸硝基。



[0156] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指不同能量的结构异构体,它们可以通过低能垒相互转化。例如,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体(prototropic

tautomer)) 包括通过质子迁移的互变,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过重组一些键合电子的相互转化。

[0157] 注意,术语“异构体”中特别包括的是具有一个或更多个同位素取代的化合物。例如,H可以是任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T);C可以是任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;O可以是任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O 等。

[0158] 可掺入本发明的化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如但不限于 ^2H (氘,D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。本发明的各种同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素(例如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C)的那些化合物。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或用于放射性治疗的患者。本发明的氘标记或取代的治疗化合物可以具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)性质,涉及分布、代谢和排泄(ADME)。用较重同位素(例如氘)取代可能带来某些治疗优势,这些优势源于更高的代谢稳定性,例如体内半衰期增加或剂量需求减少。 ^{18}F 标记的化合物可用于PET或SPECT研究。本发明的同位素标记的化合物及其前药通常可以通过方案中或实例中公开的程序以及下文所述的制备方法通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。此外,用较重同位素,特别是氘(即 ^2H 或D)取代可以提供某些治疗优势,这些优势源于更高的代谢稳定性,例如体内半衰期增加或剂量需求减少或治疗指数改善。应当理解,本文中的氘被视为取代基。这种较重同位素(特别是氘)的浓度可以由同位素富集因子来定义。在本发明的化合物中,任何未具体指定为特定同位素的原子是指代表该原子的任何稳定同位素。

[0159] 除非另有说明,否则提及特定化合物包括所有此类异构体形式,包括(全部或部分)外消旋体及其其他混合物。此类异构体形式的制备(例如不对称合成)和分离(例如分级结晶和色谱方法)的方法或者是本领域已知的或通过以已知方式采用本文教导的方法或已知方法容易地获得。

[0160] 多晶型物

[0161] 形成结晶固体的本文公开的化合物(以本文所述的各种形式中的任一种)可以表现出多晶型现象。化合物的所有多晶型形式均在本公开的范围內。

[0162] N-氧化物

[0163] 含氮基团也可以被氧化形成N-氧化物。

[0164] 治疗适应症

[0165] 本文公开的化合物可以在许多病症中提供治疗获益,特别是在治疗或预防通过调节STING改善的疾病中。

[0166] 本发明的一方面提供了治疗或预防STING介导的疾病和病症的方法,其中激动STING是有益的。示例性疾病/病症包括但不限于癌症和感染性疾病(例如由病毒(例如HIV、HBV、HCV、HPV、流感和冠状病毒(包括鼻病毒、SARS、MERS和SARS-CoV-2))和细菌引起的疾病)。本发明的另一方面提供了STING激动剂作为疫苗佐剂的用途。

[0167] 在一个实施方案中,本发明提供了本发明的化合物用于治疗。本发明还提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗。本发明特别提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗STING介导的疾病或病症。

[0168] 本发明还提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐用作疫苗佐剂。因此,还提供了包含式I的化合物或其药学上可接受的盐的免疫组合物或疫苗佐剂。在本发明的还一个实施方案中,提供了包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和一种或更多种免疫刺激剂的组合物。

[0169] 在另一个实施方案中,本发明提供了本发明的化合物用于治疗STING介导的疾病或病症和/或用作免疫组合物或疫苗佐剂。在另一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐,用于改善由STING介导的疾病或病症导致的器官损伤或损害。

[0170] 本发明进一步提供了本发明的化合物在生产用于治疗STING介导的疾病或病症的药物中的用途。本发明进一步提供了式I的化合物或其盐,特别是其药学上可接受的盐,在生产用于治疗STING介导的疾病或病症(例如本文所述疾病和病症)的药物中的用途。

[0171] 本发明进一步提供了式I的化合物或其盐,特别是其药学上可接受的盐,在生产疫苗中的用途。进一步提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗或预防疾病的包含抗原或抗原组合物的免疫原性组合物中的用途。进一步提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗或预防疾病的包含抗原或抗原性组合物的疫苗组合物中的用途。

[0172] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗STING介导的疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的人施用治疗有效量的本发明的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及治疗STING介导的疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的人施用治疗有效量的式I的化合物或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0173] 感染性疾病

[0174] 本发明的化合物可用于治疗感染性疾病,该感染性疾病是由病原体感染引发或同时发生的任何疾病。病原体被广泛定义为对人体组织环境而言外来的任何生物物种。引起疾病的常见病原体包括细菌(许多如TB)、病毒(许多如HBV、HIV、流感、冠状病毒)和寄生原生动物(如导致疟疾的恶性疟原虫)。本发明的化合物可用于治疗源自细菌的感染性疾病,例如TB感染(结核分枝杆菌)、衣原体、土拉菌感染(土拉弗朗西斯菌(*Francisella tularensis*))、疟原虫感染或DNA或RNA病毒感染。本发明的化合物可用于治疗源自DNA病毒家族的感染性疾病:疱疹病毒科(单纯疱疹病毒-1、Kaposi肉瘤相关病毒和Epstein-Barr病毒)、乳头瘤病毒科(人乳头瘤病毒)、腺病毒和肝炎病毒科(乙型肝炎病毒)。RNA病毒科的实例包括逆转录病毒科(人类免疫缺陷病毒)、黄病毒科(登革热病毒、丙型肝炎病毒)、正粘病毒科(流感)和冠状病毒科(人冠状病毒和SARS冠状病毒,包括SARS-CoV-2)。

[0175] 癌症

[0176] 如本文所用,术语“癌症”、“赘生物”和“肿瘤”可互换使用,并且以单数或复数形式,是指已经历恶性转化的细胞,这使得它们对于宿主生物体具有病理性。通过已建立的技术,特别是组织学检查,可以很容易地将原发性癌细胞与非癌细胞相区分。如本文所用,癌细胞的定义不仅包括原代癌细胞,还包括源自癌细胞祖先的任何细胞。这包括转移的癌细胞,以及源自癌细胞的体外培养物和细胞系。当提及一种通常表现为实体瘤的癌症时,“临床上可检测的”的肿瘤是指基于肿瘤块可检测到的肿瘤;例如,通过程序(例如计算机断层扫描(CT)扫描、磁共振成像(MRI)、X射线、超声或触诊)进行身体检查,和/或由于一种或更多种癌症特异性抗原的表达而可检测到可从患者获得的样品。肿瘤可以是造血(或血液的

或血液学的或血液相关的) 癌症, 例如源自血细胞或免疫细胞的癌症, 其可称为“液体肿瘤”。基于血液肿瘤的临床病况的具体实例包括白血病, 例如慢性粒细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和急性淋巴细胞白血病; 浆细胞恶性肿瘤, 例如多发性骨髓瘤、MGUS和Waldenstrom巨球蛋白血症; 淋巴瘤, 例如非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤; 等。

[0177] 癌症可以是其中存在异常数量的母细胞或非期望的细胞增殖或被诊断为血液癌症(包括淋巴和骨髓恶性肿瘤)的任何癌症。髓系恶性肿瘤包括但不限于急性髓系(或髓细胞或髓细胞或成髓细胞)白血病(未分化或分化)、急性早髓细胞(或早幼粒细胞或早髓细胞或原始粒细胞(promyeloblastic))白血病、急性髓单核细胞(或成髓细胞)白血病、急性单核细胞(或成单核细胞)白血病、红白血病和巨核细胞(或成巨核细胞)白血病。这些白血病可以统称为急性髓系(或髓细胞或髓性)白血病(AML)。髓系恶性肿瘤还包括骨髓增殖性疾病(MPD), 其包括但不限于慢性髓性(或髓系)白血病(CML)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、原发性血小板增多症(或血小板增多症)和真性红细胞增多症(PCV)。髓系恶性肿瘤还包括骨髓增生异常(或骨髓增生异常综合征或MDS), 可称为难治性贫血(RA)、难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)和难治性贫血伴转移性原始细胞增多(RAEBT); 以及骨髓纤维化(MFS)伴有或不伴有特发性骨髓化生。

[0178] 造血系统癌症还包括淋巴恶性肿瘤, 其可能影响淋巴结、脾脏、骨髓、外周血和/或结外部位。淋巴瘤包括B细胞恶性肿瘤, 其包括但不限于B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL可以是惰性的(或低级的)、中级的(或激进的)或高级的(极激进的)。惰性B细胞淋巴瘤包括滤泡性淋巴瘤(FL); 小淋巴细胞淋巴瘤(SLL); 边缘区淋巴瘤(MZL), 包括淋巴结MZL、结外MZL、脾MZL和脾MZL伴绒毛淋巴细胞; 淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL); 和粘膜相关淋巴组织(MALT或结外边缘区)淋巴瘤。中级B-NHL包括套细胞淋巴瘤(MCL)伴有或不伴有白血病、弥漫性大细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性大细胞(或3级或3B级)淋巴瘤和原发性纵隔淋巴瘤(PML)。高级B-NHL包括Burkitt淋巴瘤(BL)、Burkitt样淋巴瘤、小非裂细胞淋巴瘤(SNCL)和淋巴母细胞淋巴瘤。其他B-NHL包括免疫母细胞淋巴瘤(或免疫细胞瘤)、原发性渗出性淋巴瘤、HIV相关(或AIDS相关)淋巴瘤和移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD)或淋巴瘤。B细胞恶性肿瘤还包括但不限于慢性淋巴细胞白血病(CLL)、幼淋巴细胞白血病(PLL)、Waldenstrom巨球蛋白血症(WM)、毛细胞白血病(HCL)、大颗粒淋巴细胞(LGL)白血病、急性淋巴(或淋巴细胞或成淋巴细胞)白血病和Castleman病。NHL还可以包括T细胞非霍奇金淋巴瘤(T-NHL), 包括但不限于未特别指明的T细胞非霍奇金淋巴瘤(NOS)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母细胞淋巴瘤(AILD)、鼻自然杀伤(NK)细胞/T细胞淋巴瘤、 γ/δ 淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿和Sezary综合征。

[0179] 造血癌还包括霍奇金淋巴瘤(或疾病), 包括经典霍奇金淋巴瘤、结节性硬化性霍奇金淋巴瘤、混合细胞型霍奇金淋巴瘤、淋巴细胞为主型(LP)霍奇金淋巴瘤、结节性LP霍奇金淋巴瘤和淋巴细胞耗竭型霍奇金淋巴瘤。造血癌还包括浆细胞疾病或癌症, 例如多发性骨髓瘤(MM), 包括冒烟型MM、未确定(或未知或不清楚)的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、浆细胞瘤(骨, 髓外)、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)、Waldenstrom巨球蛋白血症、浆细胞白血病和原发性淀粉样变性(AL)。造血癌症还可以包括其他造血细胞的癌症, 包括多形核白细胞(或中性粒细胞)、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞、血小板、红细胞和自然杀伤细胞。包括本文称为“造血细胞组织”的造血细胞的组织包括骨髓; 外周血; 胸腺; 外周淋巴组织,

例如脾脏、淋巴结、与粘膜相关的淋巴组织(例如肠道相关淋巴组织)、扁桃体、Peyer斑和阑尾,以及与其他粘膜相关的淋巴组织,例如支气管内膜。

[0180] 本发明的化合物可能具有潜在有益抗肿瘤作用的癌症疾病和病况的实例包括但不限于肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头癌、颈癌、子宫癌、卵巢癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、食道癌、小肠癌、肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、尿道癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、输尿管癌、膀胱癌、肾癌或肝癌;直肠癌;肛门区域的癌症;输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、肾盂癌、肾细胞癌;软组织肉瘤;粘液瘤;横纹肌瘤;纤维瘤;脂肪瘤;畸胎瘤;胆管癌;肝母细胞瘤;血管肉瘤;血管瘤;肝癌;纤维肉瘤;软骨肉瘤;骨髓瘤;慢性或急性白血病;淋巴细胞性淋巴瘤;原发性CNS淋巴瘤;CNS赘生物;脊柱肿瘤;鳞状细胞癌;滑膜肉瘤;恶性胸膜间皮瘤;脑干胶质瘤;垂体腺瘤;支气管腺瘤;软骨瘤错构瘤;间皮瘤;Hodgkin病或一种或更多种上述癌症的组合。

[0181] 适当地,本发明涉及一种用于治疗癌症或减轻癌症严重程度的方法,该癌症选自由以下组成的组:脑(神经胶质瘤)、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、Cowden病、Lhermitte-Duclos病、Wilms瘤、Ewing肉瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨细胞瘤、甲状腺癌、淋巴细胞性T细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、急性淋巴细胞T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨核细胞白血病、多发性骨髓瘤、急性巨核细胞白血病、早幼粒细胞白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴细胞T细胞淋巴瘤、Burkitt淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、神经母细胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、外阴癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、口腔癌、口癌、GIST(胃肠道间质瘤)和睾丸癌。

[0182] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗实体瘤或液体肿瘤。在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗肉瘤、乳腺癌、结肠直肠癌、胃食管癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、透明细胞肾细胞癌(RCC)、淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)、肝细胞癌(HCC)和/或非霍奇金淋巴瘤(NHL)。适当地,本发明涉及一种用于治疗哺乳动物(包括人)的癌前综合征或减轻其严重程度的方法,其中该癌前综合征选自:宫颈上皮内瘤变、意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、宫颈病变、皮肤痣(黑色素瘤前体)、前列腺上皮内(导管内)瘤形成(PIN)、导管原位癌(DCIS)、结肠息肉和重度肝炎或肝硬化。

[0183] 在一方面,人患有实体瘤。在一方面,肿瘤选自头颈癌、胃癌、黑色素瘤、肾细胞癌(RCC)、食道癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌和胰腺癌。在一方面,人患有以下一种或更多种:结肠直肠癌(CRC)、食道癌、宫颈癌、膀胱癌、乳腺癌、头颈癌、卵巢癌、黑色素瘤、肾细胞癌(RCC)、EC鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、间皮瘤和前列腺癌。在另一方面,人患有液体肿瘤,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、滤泡性淋巴瘤、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病。在一个实施方案中,本发明的化合物可用于治疗皮肤癌(例如,非黑色素瘤皮肤癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌)或光化性角化病。除了清除浅表皮肤癌的场效应外,本发明的化合物还可以预防治疗患者中随后的

皮肤癌和癌变前光化性角化病的发展。

[0184] 自身免疫性疾病

[0185] 相关的自身免疫性疾病包括但不限于婴儿期发病的STING相关性血管炎 (SAVI)、Aicardi Goutieres综合征 (AGS)、冻疮性狼疮、共济失调性毛细血管扩张症 (也称为Louis-Bar综合征)、视网膜血管病伴脑白质营养不良 (RCVL)、系统性红斑狼疮 (SLE)、皮肤狼疮、狼疮性肾炎、银屑病、糖尿病包括胰岛素依赖型糖尿病 (IDDM)、皮肌炎、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、AIDS、多发性肌炎、系统性硬化症 (硬皮病) 和干燥综合征 (SS)、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、多关节炎、重症肌无力、结节性多动脉炎、血管炎、皮肤血管炎、抗中性粒细胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎、过敏性紫癜、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎、Wegener肉芽肿病、显微镜下多血管炎、白塞病、脊椎炎、巨细胞动脉炎、风湿性多肌痛、Raynaud现象、原发性胆汁性肝硬化、中枢神经系统原发性血管炎显微镜下多血管炎、视神经脊髓炎和混合性结缔组织病。

[0186] 炎症

[0187] 炎症代表一组对创伤的血管、细胞和神经反应。炎症可以表征为炎症细胞 (例如单核细胞、中性粒细胞和粒细胞) 进入组织的运动。这通常与内皮屏障功能降低和组织内水肿有关。炎症可分为急性或慢性。急性炎症是身体对有害刺激的最初反应,并且是通过增加血浆和白细胞从血液进入受伤组织的运动来实现的。生化事件级联使炎症反应传播和成熟,涉及局部血管系统、免疫系统和受伤组织内的各种细胞。长期炎症,称为慢性炎症,导致炎症部位存在的细胞类型发生进行性转变,其特征不在于炎症过程中组织同时破坏和愈合。

[0188] 当作为对感染的免疫应答的一部分或作为对创伤的急性反应发生时,炎症可能是有益的并且通常是自限性的。然而,炎症在多种情况下可能是有害的。这包括对感染因子的反应产生过度炎症,这可能导致严重的器官损伤和死亡 (例如,在脓毒症的情况下)。此外,慢性炎症通常是有害的,是许多慢性疾病的根源,对组织造成重度且不可逆的损伤。在这种情况下,免疫应答通常针对自身组织 (自身免疫),尽管对外来实体的慢性反应也可能导致旁观者对自身组织的损害。

[0189] 因此,抗炎疗法的目的是减少这种炎症,以在存在时抑制自身免疫,并实现生理过程或愈合和组织修复进展。

[0190] 本发明的化合物可用于治疗身体的任何组织和器官的炎症,包括肌肉骨骼炎症、血管炎症、神经炎症、消化系统炎症、眼部炎症、生殖系统炎症和其他炎症,如下例示

[0191] 肌肉骨骼炎症是指肌肉骨骼系统的任何炎症病况,特别是影响骨骼关节 (包括手、腕、肘、肩、颌、脊柱、颈部、臀部、膝盖、脚踝和足部的关节) 的那些病况,以及影响连接肌肉和骨骼的组织 (例如肌腱) 的病况。可用本发明的化合物治疗的肌肉骨骼炎症的实例包括关节炎 (包括,例如,骨关节炎、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、急性和慢性感染性关节炎、与痛风和假性痛风相关的关节炎和幼年特发性关节炎)、肌腱炎、滑膜炎、腱鞘炎、滑囊炎、纤维炎 (纤维肌痛)、上踝炎、肌炎和骨炎 (包括,例如,Paget病、耻骨骨炎和纤维性骨炎囊性)。

[0192] 眼部炎症是指眼睛任何结构 (包括眼睑) 的炎症。可用本发明的化合物治疗的眼部炎症的实例包括睑缘炎、睑松弛症、结膜炎、泪腺炎、角膜炎、干燥性角膜结膜炎 (干眼)、巩膜炎、倒睫和葡萄膜炎。

[0193] 可用本发明的化合物治疗的神经系统炎症的实例包括脑炎、Guillain-Barre综合征、脑膜炎、神经肌强直、发作性睡病、多发性硬化、脊髓炎、CNS血管炎和精神分裂症。

[0194] 可用本发明的化合物治疗的脉管系统或淋巴系统炎症的实例包括关节硬化、关节炎、静脉炎、脉管炎和淋巴管炎。

[0195] 可以用本发明的化合物治疗的消化系统炎性病症的实例包括胆管炎、胆囊炎、肠炎、小肠结肠炎、胃炎、胃肠炎、炎性肠病(例如克罗恩病和溃疡性结肠炎)、回肠炎和直肠炎。

[0196] 可用本发明的化合物治疗的生殖系统炎性病症的实例包括宫颈炎、绒毛膜羊膜炎、子宫内膜炎、附睾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿、尿道炎、阴道炎、外阴炎和外阴痛。

[0197] 本发明的化合物可用于治疗具有炎症成分的自身免疫病况。此类病况包括普遍性急性播散性脱发、白塞病、Chagas病、婴儿期发病的STING相关性血管炎(SAVI)、Aicardi Goutieres综合征(AGS)、冻疮性狼疮、共济失调性毛细血管扩张症(也称为Louis-Bar综合征)、视网膜血管病伴脑白质营养不良(RCVL)、ANCA相关性血管炎、慢性疲乏综合征、自主神经功能障碍、脑脊髓炎、强直性脊柱炎、再生障碍性贫血、化脓性汗腺炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性卵巢炎、乳糜泻、克罗恩病、1型糖尿病、巨细胞动脉炎、goodpasture综合征、Grave病、Guillain-Barre综合征、Hashimoto病、过敏性紫癜、Kawasaki病、红斑狼疮、显微镜下结肠炎、显微镜下多动脉炎、混合性结缔组织病、多发性硬化症、重症肌无力、肌阵挛综合征、视神经炎、ord甲状腺炎、天疱疮、结节性多动脉炎、多肌痛、类风湿性关节炎、Reiter综合征、干燥综合征、颞动脉炎、Wegener肉芽肿、温性自身免疫性溶血性贫血、间质性膀胱炎、lyme病、硬斑病、银屑病、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎和白癜风。

[0198] 本发明的化合物可用于治疗具有炎症成分的T细胞介导的超敏反应疾病。这些病况包括接触性超敏反应、接触性皮炎(包括由毒藤引起的皮炎)、荨麻疹、皮肤过敏、呼吸道过敏(花粉热、过敏性鼻炎)和麸质敏感性肠病(乳糜泻)。

[0199] 可用本发明的化合物治疗的其他炎症病况包括,例如,阑尾炎、皮炎、皮肤炎、心内膜炎、纤维炎、牙龈炎、舌炎、肝炎、化脓性汗腺炎、虹膜炎、喉炎、乳腺炎、心肌炎、肾炎、中耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、肺炎、前列腺炎、肾盂肾炎、口腔炎、移植排斥(累及器官例如肾脏、肝脏、心脏、肺、胰腺(例如胰岛细胞)、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种异体移植、皮肤同种移植和心脏瓣膜异种移植、血清病和移植抗宿主病)、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征、Sezary综合征、先天性肾上腺增生、非化脓性甲状腺炎、与癌症相关的高钙血症、天疱疮、疱疹样大疱性皮炎、重度多形性红斑、剥脱性皮炎、脂溢性皮炎、季节性或常年性过敏性鼻炎、支气管哮喘、接触性皮炎、特应性皮炎、药物过敏反应、过敏性结膜炎、角膜炎、眼带状疱疹、虹膜炎和虹膜睫状体炎、脉络膜视网膜炎、视神经炎、症状性结节病、暴发性或播散性肺结核化疗、成人特发性血小板减少性紫癜、成人继发性血小板减少症、获得性(自身免疫性)溶血性贫血、成人白血病和淋巴瘤、儿童急性白血病、局部肠炎、自身免疫性血管炎、多发性硬化症、慢性阻塞性肺病、实体器官移植排斥反应、脓毒症。优选的治疗包括移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、多发性硬化症、1型糖尿病、哮喘、炎症性肠病、系统性红斑狼疮、银屑病、慢性肺病和伴有感染性疾病(例如脓毒症)的炎症。在一个实施方案中,本发明的化合物可用于治疗哮喘。

[0200] 细胞增殖

[0201] 本发明的化合物还可用于治疗一种或更多种影响哺乳动物的疾病,其特征在于与新血管形成和/或血管通透性相关的病症领域的细胞增殖,包括血管增殖性疾病,包括关节炎(类风湿性关节炎)和再狭窄;纤维化疾病,包括肝硬化和动脉粥样硬化;系膜细胞增殖性疾病,包括肾小球肾炎、糖尿病肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、增殖性视网膜病、器官移植排斥和肾小球病;以及代谢紊乱,包括银屑病、糖尿病、慢性伤口愈合、炎症和神经退行性疾病。

[0202] 神经退行性疾病

[0203] 本发明的化合物可用于治疗神经退行性疾病。示例性神经退行性疾病包括但不限于多发性硬化症、亨廷顿病、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症(ALS)。

[0204] 组合

[0205] 本发明的化合物可以单独使用或与其他治疗剂联合使用。作为免疫应答的调节剂,本发明的化合物还可用于单药疗法或与另一种治疗剂联合用于治疗其中调节STING是有益的疾病和病况。因此,根据本发明的联合疗法包括施用式I的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种其他治疗活性剂。在一个实施方案中,根据本发明的联合疗法包括施用至少一种式I的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种其他治疗剂。式I的化合物及其药学上可接受的盐和其他治疗剂可以在单一药物组合物中一起施用或单独施用,并且当单独施用时,这可以同时进行或以任何顺序序贯进行。将选择式I的化合物及其药学上可接受的盐和其他治疗剂的量以及施用的相对时间以实现期望的联合治疗效果。因此,在另一方面,提供了一种组合,该组合包含式I的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或更多种其他治疗剂。

[0206] 式I的化合物及其药学上可接受的盐可以与一种或更多种其他治疗剂联合使用,这些治疗剂可用于预防或治疗过敏性疾病、炎性疾病或自身免疫性疾病,例如;抗原免疫疗法、抗组胺药、类固醇、非甾体抗炎药、支气管扩张剂(例如 β_2 激动剂、肾上腺素激动剂、抗胆碱能药物、茶碱)、甲氨蝶呤、白三烯调节剂和类似药物;单克隆抗体疗法,例如抗IgE、抗TNF、抗IL-5、抗IL-6、抗IL-12、抗IL-1和类似药物;受体疗法,例如依那西普和类似药物;抗原非特异性免疫疗法(例如干扰素或其他细胞因子/趋化因子、细胞因子/趋化因子受体调节剂、细胞因子激动剂或拮抗剂、TLR激动剂和类似药剂)。

[0207] 式I的化合物及其药学上可接受的盐可以与放疗和/或手术和/或可用于治疗癌症和癌前综合征的至少一种其他治疗剂联合使用。任何对正在治疗的易感肿瘤具有活性的抗肿瘤剂均可以联合使用。可用的典型抗肿瘤剂包括但不限于(a)抗微管剂,例如二萜类化合物(例如紫杉醇、多西他赛)和长春花生物碱(例如长春碱、长春新碱和长春瑞滨);(b)铂配位络合物(例如奥沙利铂、顺铂和卡铂);(c)烷化剂,例如氮芥(例如环磷酰胺、美法仑和苯丁酸氮芥)、恶氮膦、烷基磺酸盐(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀)和三氮烯(例如达卡巴嗪);(d)抗生素药剂,例如蒽环类抗生素(例如柔红霉素和多柔比星)、放线菌素(例如更生霉素)和博来霉素;(e)拓扑异构酶II抑制剂,例如鬼臼毒素(例如依托泊苷和替尼泊苷);(f)抗代谢物,例如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物(例如氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤和吉西他滨);(g)拓扑异构酶I抑制剂,例如喜树碱(例如伊立替康、拓扑替康和各种光学形式的7-(4-甲基哌嗪基-亚甲基)-10,11-乙撑二氧基-20-喜树

碱); (h) 激素和激素类似物 (例如用于治疗儿童恶性淋巴瘤和急性白血病的肾上腺皮质激素, 例如泼尼松和泼尼松龙; 氨基谷氨酰胺和其他芳香酶抑制剂, 例如阿那曲唑、来曲唑、伏罗唑和依西美坦, 可用于治疗含有雌激素受体的肾上腺皮质癌和激素依赖性乳腺癌; 孕激素, 例如醋酸甲地孕酮, 可用于治疗激素依赖性乳腺癌和子宫内膜癌; 雌激素和抗雌激素, 例如氟维司群、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮, 和5-还原酶, 例如非那雄胺和度他雄胺, 可用于治疗前列腺癌和良性前列腺肥大; 抗雌激素, 例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、艾多昔芬 (iodoxyfene), 以及选择性雌激素受体调节剂 (SERMS), 例如美国专利号5681835、5877219和6207716中描述的那些, 可用于治疗激素依赖性乳腺癌和其他易感癌症; 和促性腺激素释放激素 (GnRH) 及其类似物, 其刺激促黄体生成素 (LH) 和/或促卵泡激素 (FSH) 的释放以治疗前列腺癌, 例如, LHRH激动剂和拮抗剂, 例如醋酸戈舍瑞林和亮丙瑞林); (i) 信号转导通路抑制剂; (j) 非受体酪氨酸血管生成抑制剂; (k) 免疫治疗剂 (例如, 增加患者肿瘤细胞免疫原性的离体和体内方法, 例如用细胞因子如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染, 减少T细胞能量的方法, 使用转染的免疫细胞 (例如转染细胞因子的树突细胞) 的方法, 使用转染细胞因子的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法); (l) 促凋亡剂 (例如bc1-2反义寡核苷酸); (m) 细胞周期信号传导抑制剂; (n) 免疫肿瘤剂和 (o) 免疫刺激剂。

[0208] 信号转导通路抑制剂

[0209] 信号转导通路抑制剂是那些阻断或抑制引起细胞内变化的化学过程的抑制剂。如本文所用, 这种变化是细胞增殖或分化。可用于本发明的信号转导抑制剂包括受体酪氨酸激酶抑制剂、非受体酪氨酸激酶抑制剂、SH2/SH3结构域阻断剂、丝氨酸/苏氨酸激酶、磷脂酰肌醇3激酶、肌醇信号传导和Ras癌基因。

[0210] 几种蛋白酪氨酸激酶催化参与调节细胞生长的各种蛋白质中特定酪氨酸残基的磷酸化。此类蛋白酪氨酸激酶可广泛分类为受体或非受体激酶。

[0211] 受体酪氨酸激酶是具有胞外配体结合结构域、跨膜结构域和酪氨酸激酶结构域的跨膜蛋白。受体酪氨酸激酶参与细胞生长的调节, 通常称为生长因子受体。许多这些激酶的不适当或不受控制的激活, 即异常激酶生长因子受体活性, 例如通过过度表达或突变, 已被证明导致不受控制的细胞生长。因此, 此类激酶的异常活性与恶性组织生长有关。因此, 此类激酶的抑制剂可以提供癌症治疗方法。生长因子受体包括, 例如, 表皮生长因子受体 (EGFr)、血小板衍生生长因子受体 (PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮生长因子受体 (VEGFr)、具有免疫球蛋白样和表皮生长因子同源结构域的酪氨酸激酶 (TIE-2)、胰岛素生长因子-I (IGFI) 受体、巨噬细胞集落刺激因子 (cfms)、BTK、ckit、cmet、成纤维细胞生长因子 (FGF) 受体、Trk受体 (TrkA、TrkB和TrkC)、肝配蛋白 (eph) 受体和RET原癌基因。几种生长受体抑制剂正在开发中, 包括配体拮抗剂、抗体、酪氨酸激酶抑制剂和反义寡核苷酸。生长因子受体和抑制生长因子受体功能的药剂例如在Kath 2000; Shawver 1997; 和Lofts 1994中描述。

[0212] 不是生长因子受体激酶的酪氨酸激酶称为非受体酪氨酸激酶。可用于本发明的非受体酪氨酸激酶是抗癌药物的靶标或潜在靶标, 包括cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK (粘着斑激酶)、Brutons酪氨酸激酶和Bcr-Abl。此类非受体激酶和抑制非受体酪氨酸激酶功能的药剂在Sinh 1999; 和Bolen 1997中描述。

[0213] SH2/SH3结构域阻断剂是破坏多种酶或衔接蛋白(包括PI3-K p85亚基、Src家族激酶、衔接分子(She、Crk、Nek、Grb2)和Ras-GAP)中SH2或SH3结构域结合的药剂。在Smithgall 1995中讨论了作为抗癌药物靶标的SH2/SH3结构域。

[0214] 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,包括MAP激酶级联阻断剂,包括Raf激酶(rafk)、丝裂原或细胞外调节激酶(MEK)和细胞外调节激酶(ERK)的阻断剂;和蛋白激酶C家族成员阻断剂,包括PKC阻断剂(α 、 β 、 γ 、 ϵ 、 μ 、 λ 、 η 、 ζ)。IkB激酶家族(IKKa、IKKb)、PKB家族激酶、akt激酶家族成员和TGF β 受体激酶。此类丝氨酸/苏氨酸激酶及其抑制剂在Yamamoto 1999;Brodt 2000;Massagué1996;Philip 1995;Lackey 2000;美国专利号6268391;和Martínez-Lacaci 2000中描述。

[0215] 磷脂酰肌醇-3激酶家族成员的抑制剂包括Pekinese、ATM、DNA-PK和Ku的阻断剂也可用于本发明。此类激酶在Abraham 1996;Canman 1998;Jackson 1997;和Zhong2000中讨论。

[0216] 在本发明中也有用的是肌醇信号传导抑制剂,例如磷脂酶C阻断剂和肌醇类似物。此类信号抑制剂在Powis 1994中描述。

[0217] 另一组信号转导通路抑制剂是Ras癌基因抑制剂。此类抑制剂包括法呢基转移酶、香叶基-香叶基转移酶和CAAX蛋白酶以及反义寡核苷酸、核酶和免疫疗法的抑制剂。已显示此类抑制剂在含有野生型突变ras的细胞中阻断ras激活,从而起到抗增殖剂的作用。Ras致癌基因抑制在Scharovsky 2000;Ashby 1998;和Oliff 1999中讨论。

[0218] 如上所述,受体激酶配体结合的抗体拮抗剂也可用作信号转导抑制剂。这组信号转导通路抑制剂包括使用针对受体酪氨酸激酶的胞外配体结合域的人源化抗体。例如Imclone C225 EGFR特异性抗体(参见Green 2000);Herceptin® erbB2抗体(参见Stern2000);和2CB VEGFR2特异性抗体(参见Brekken 2000)。

[0219] 非受体酪氨酸血管生成抑制剂

[0220] 抗血管生成治疗剂(包括非受体MEK血管生成抑制剂)也可能是有用的。抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子作用的那些,(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐珠单抗[AvastinTM]),以及通过其他机制起作用的化合物(例如利诺胺、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂、内皮抑素和血管抑素)。

[0221] 细胞周期信号传导抑制剂

[0222] 细胞周期信号传导抑制剂抑制参与细胞周期控制的分子。称为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的蛋白激酶家族及其与称为细胞周期蛋白的蛋白家族的相互作用控制真核细胞周期的进程。不同细胞周期蛋白/CDK复合物的协同激活和失活对于细胞周期的正常进展是必要的。几种细胞周期信号抑制剂正在开发中。例如,细胞周期蛋白依赖性激酶的实例,包括CDK2、CDK4和CDK6及其抑制剂,例如在Rosania 2000中描述。

[0223] 免疫调节剂

[0224] 用于与式I的化合物联合施用或共同施用的其他治疗剂(例如,抗肿瘤剂)的另外实例是免疫调节剂。

[0225] 如本文所用,“免疫调节剂”是指包括影响免疫系统的单克隆抗体的任何物质。免疫调节剂可用作治疗癌症的抗肿瘤剂。例如,免疫调节剂包括但不限于抗CTLA-4抗体,例如伊匹木单抗(YERVOY)和抗PD-1抗体(欧狄沃/纳武利尤单抗和可瑞达/帕博利珠单抗)。其他

免疫调节剂包括但不限于ICOS抗体、OX-40抗体、PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体、41BB抗体和GITR抗体。

[0226] 抗PD-L1药剂

[0227] 与本发明的化合物联合施用或共同施用的其他治疗剂(抗肿瘤剂)的另外实例是抗PD-L1药剂。抗PD-L1抗体及其制备方法是本领域已知的。这种针对PD-L1的抗体可以是多克隆或单克隆的,和/或重组的,和/或人源化的。示例性PD-L1抗体公开于美国专利号8217149、8383796、8552154、9212224和8779108以及美国专利申请公开号2011/0280877、2014/0341902和2013/0045201。PD-L1(也称为CD274或B7-H1)的其他示例性抗体和使用方法公开于美国专利号7943743、8168179和7595048;W02014/055897、W02016/007235;和美国专利申请公开号2013/0034559和2015/0274835。PD-L1抗体正在开发作为用于治疗癌症的免疫调节剂。

[0228] 在一个实施方案中,针对PD-L1的抗体是美国专利号8217149中公开的抗体。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体包含美国专利号8217149中公开的抗体的CDR。在另一个实施方案中,针对PD-L1的抗体是美国专利号8779108中公开的抗体。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体包含美国申请号8779108中公开的抗体的CDR。在另一个实施方案中,针对PD-L1的抗体是美国专利申请公开号2013/0045201中公开的抗体。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体包含美国专利申请公开号2013/0045201中公开的抗体的CDR。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体是BMS-936559(MDX-1105),其描述于W02007/005874。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体是MPDL3280A(RG7446)。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体是MEDI4736,其是W02011/066389和US 2013/034559中描述的抗PD-L1单克隆抗体。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体是TECENTRIQ™(阿替利珠单抗),其是抗PD-L1癌症免疫疗法,于2016年5月在美国获批用于特定类型的膀胱癌。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体是YW243.55.S70,其是W02010/077634和美国专利号8217149中描述的抗PD-L1。可用于本发明的方法的抗PD-L1抗体的实例及其制备方法描述于PCT专利申请W0 2010/077634、W0 2007/005874、W02011/066389、美国专利号8217149和US 2013/034559。

[0229] PD-1拮抗剂

[0230] 与本发明的化合物联合施用或共同施用的其他治疗剂(抗肿瘤剂)的另外实例是PD-1拮抗剂。“PD-1拮抗剂”意指阻断癌细胞上表达的PD-L1与免疫细胞(T细胞、B细胞或NKT细胞)上表达的PD-1结合,并且优选地还阻断癌细胞上表达的PD-L2与免疫细胞表达的PD-1结合。PD-1及其配体的替代名称或同义词包括:用于PD-1的PDCD1、PD1、CD279和SLEB2;用于PD-L1的PDCDILI、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H;以及用于PD-L2的PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btde和CD273。在本发明的方面的任何实施方案或本发明的实施方案中,其中人个体待治疗,PD-1拮抗剂阻断人PD-L1与人PD-1的结合,优选地阻断人PD-L1和PD-L2与人PD-1的结合。人PD-1氨基酸序列可见于NCBI基因座号:NP_005009。人PD-L1和PD-L2氨基酸序列可分别见于NCBI基因座号:NP_054862和NP_079515。

[0231] 可用于本发明任何方面的PD-1拮抗剂包括单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段,其与PD-1或PD-L1特异性结合,优选地与人PD-1或人PD-L1特异性结合。mAb可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包括人恒定区。在一些实施方案中,人恒定区选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区组成的组,并且在优选的实施方案中,人恒定区是IgG1或

IgG4恒定区。在一些实施方案中,抗原结合片段选自自由Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv和Fv片段组成的组。

[0232] 与人PD-1结合并在本发明的各个方面和实施方案中有用的mAb的实例描述于US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、W02004/004771、W02004/072286、W02004/056875和US2011/0271358。在本发明的任何方面和实施方案中用作PD-1拮抗剂的特定抗人PD-1mAb包括:MK-3475,一种人源化IgG4 mAb,具有WHO药物信息,第27卷,第2期,第161-162页(2013)中所述的结构,并且其包含图6中所示的重链和轻链氨基酸序列;纳武利尤单抗,一种人IgG4 mAb,具有WHO药物信息,第27卷,第1期,第68-69页(2013)中所述的结构,并且其包含图7中所示的重链和轻链氨基酸序列;W02008/156712中描述的人源化抗体h409A11、h409A16和h409A17,以及由Medimmune开发的AMP-514。

[0233] 在本发明的任何方面和实施方案中有用的其他PD-1拮抗剂包括与PD-1特异性结合,优选地与人PD-1特异性结合的免疫粘附素,例如,含有融合至恒定区(例如免疫球蛋白分子的Fc区)的PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分的融合蛋白。与PD-1特异性结合的免疫粘附分子的实例描述于W02010/027827和W02011/066342。在本发明的治疗方法、药物和用途中用作PD-1拮抗剂的特定融合蛋白包括AMP-224(也称为B7-DCIg),其是PD-L2-FC融合蛋白并与人PD-1结合。

[0234] 与人PD-L1结合并且可用于本发明的治疗方法、药物和用途的mAb的其他实例描述于W02013/019906、W02010/077634和US8383796。在本发明的治疗方法、药物和用途中用作PD-1拮抗剂的特定抗人PD-L1 mAb包括MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718C。

[0235] 可瑞达/帕博利珠单抗是由Merck上市的用于治疗肺癌的抗PD-1抗体。帕博利珠单抗的氨基酸序列和使用方法公开于美国专利号8168757。

[0236] 欧狄沃/纳武利尤单抗是由Bristol Myers Squibb上市的全长人源单克隆抗体,针对具有免疫增强活性的负性免疫调节人细胞表面受体PD-1(程序性死亡-1或程序性细胞死亡-1/PCD-1)。纳武利尤单抗通过其配体PD-L1和PD-L2结合并阻断Ig超家族跨膜蛋白PD-1的激活,从而激活T细胞和细胞介导的针对肿瘤细胞或病原体的免疫应答。激活的PD-1通过抑制PI3K/Akt通路激活负调节T细胞激活和效应子功能。纳武利尤单抗的其他名称包括:BMS-936558、MDX-1106和ONO-4538。用于纳武利尤单抗的氨基酸序列以及使用和制备方法公开于美国专利号US 8008449。

[0237] 针对ICOS的抗体

[0238] 用于与式I的化合物联合施用或共同施用的其他治疗剂(抗肿瘤剂)的另外实例是针对ICOS的抗体。ICOS是与CD28/CTLA-4-Ig超家族具有结构和功能关系的共刺激T细胞受体(Hutloff 1999)。ICOS的激活通过ICOS-L(B7RP-1/B7-H2)结合而发生。B7-1和B7-2(CD28和CTLA4的配体)均不结合或激活ICOS。然而,已证明ICOS-L与CD28和CTLA-4弱结合(Yao 2011)。ICOS的表达似乎仅限于T细胞。ICOS表达水平在不同的T细胞亚群和T细胞激活状态之间有所不同。ICOS表达已在静息TH17、T滤泡辅助细胞(TFH)和调节性T(Treg)细胞上显示;但是,与CD28不同;它在初始TH1和TH2效应T细胞群中表达不高(Paulos 2010)。通过TCR参与激活后,在CD4⁺和CD8⁺效应T细胞上高度诱导ICOS表达(Wakamatsu 2013)。

[0239] 具有激动剂活性的针对人ICOS的鼠抗体的CDR显示于PCT/EP2012/055735(W02012/131004)。ICOS的抗体也公开于W0 2008/137915、W0 2010/056804、EP1374902、

EP1374901和EP1125585。ICOS或ICOS结合蛋白的激动剂抗体公开于W02012/131004、W02014/033327、W02016/120789、US20160215059和US20160304610。在一个实施方案中,针对ICOS的激动剂抗体包括ICOS结合蛋白或其抗原结合部分,其包含以下中的一种或更多种:如SEQ ID NO:1所示的CDRH1;如SEQ ID NO:2所示的CDRH2;如SEQ ID NO:3所示的CDRH3;如SEQ ID NO:4所示的CDRL1;SEQ ID NO:5所示的CDRL2和/或如SEQ ID NO:6所示的CDRL3或每个CDR的直接等同物,其中直接等同物在W02016/120789(其通过引用以其全文并入本文)中公开的所述CDR中具有不超过两个氨基酸取代。在一个实施方案中,ICOS结合蛋白或其抗原结合部分是针对ICOS的激动剂抗体,其包含VH结构域和/或VL结构域,该VH结构域包含与SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列,该VL结构域包含与SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列,如W02016/120789中所示,其中所述ICOS结合蛋白与人ICOS特异性结合。在一个实施方案中,ICOS结合蛋白是ICOS的激动剂抗体,其包含VH结构域和VL结构域,该VH结构域包含SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列,该VL结构域包含SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列,如W02016/120789中所示。逸沃(伊匹木单抗)是由Bristol Myers Squibb上市的全长人CTLA-4抗体。伊匹木单抗的蛋白结构和使用的方法描述于美国专利号6984720和7605238。

[0240] CD134,也称为OX40,是TNFR受体超家族的成员,与CD28不同,它不在静息的幼稚T细胞上组成型表达。OX40是次级共刺激分子,在激活后24至72小时后表达;其配体OX40L也不在静息的抗原呈递细胞上表达,而是在其激活后表达。OX40的表达依赖于T细胞的完全激活;在不存在CD28的情况下,OX40的表达延迟,并且水平降低四倍。OX-40抗体、OX-40融合蛋白及其使用方法公开于美国专利号:US 7504101;US 7758852;US 7858765;US 7550140;US 7960515;W02012/027328;W02013/028231。在一个实施方案中,OX40抗原结合蛋白是在国际申请日为2011年8月23日的W02012/027328(PCT/US2011/048752)中公开的一种。在另一个实施方案中,抗原结合蛋白包含在国际申请日为2011年8月23日的W02012/027328(PCT/US2011/048752)中公开的抗体的CDR,或与公开的CDR序列具有90%同一性的CDR。在另一个实施方案中,抗原结合蛋白包含在国际申请日为2011年8月23日的W02012/027328(PCT/US2011/048752)中公开的抗体的VH、VL或两者,或与公开的VH或VL序列具有90%同一性的VH或VL。

[0241] 在另一个实施方案中,OX40抗原结合蛋白公开于国际申请日为2012年2月9日的W02013/028231(PCT/US2012/024570),其通过引用以其全文并入本文。在另一个实施方案中,抗原结合蛋白包含国际申请日为2012年2月9日的W02013/028231(PCT/US2012/024570)中公开的抗体的CDR,或与公开的CDR序列具有90%同一性的CDR。在进一步的实施方案中,抗原结合蛋白包含在国际申请日为2012年2月9日的W02013/028231(PCT/US2012/024570)中公开的抗体的VH、VL或两者,或与公开的VH或VL序列具有90%同一性的VH或VL。在一个实施方案中,OX40抗原结合蛋白是分离的OX40激动剂抗体,其包含与W02013/028231中所示的SEQ ID NO:10的氨基酸序列具有至少90%同一性的序列的轻链可变区和与W02013/028231中所示的SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少90%同一性的序列的重链可变区。在一个实施方案中,OX40抗原结合蛋白是分离的抗体,其包含W02013/028231中所示的SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链可变区和包含W02013/028231中所示的SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链可变区。

[0242] 免疫刺激剂

[0243] 用于与式I的化合物或其盐联合施用或共同施用的其他治疗剂的另外实例是免疫刺激剂。如本文所用,“免疫刺激剂”是指可以刺激免疫系统的任何药剂。如本文所用,免疫刺激剂包括但不限于疫苗佐剂,例如To11样受体激动剂,T细胞检查点阻断剂,例如针对PD-1和CTL4的mAb和T细胞检查点激动剂,例如针对OX-40和ICOS的激动剂mAb。如本文所用,“免疫刺激剂”是指可以刺激免疫系统的任何药剂。如本文所用,免疫刺激剂包括但不限于疫苗佐剂。

[0244] 如本文所用,术语“To11样受体”(或“TLR”)是指To11样受体蛋白家族的成员或其片段,其感知微生物产物和/或引发适应性免疫应答。在一个实施方案中,TLR激活树突细胞(DC)。To11样受体(TLR)是模式识别受体家族,最初被鉴定为识别微生物病原体的先天免疫系统的感应子。TLR识别微生物中的不同结构,通常称为“PAMP”(病原体相关分子模式)。与TLR结合的配体引发细胞内级联信号传导通路,这些通路诱导参与炎症和免疫的因子的产生。在人中,已鉴定十个TLR。在细胞表面上表达的TLR包括TLR-1、TLR-2、TLR-4、TLR-5和TLR-6,而TLR-3、TLR-7/8和TLR-9在ER隔室中表达。人DC亚群可以基于不同的TLR表达模式进行鉴定。举例来说,骨髓或“常规”DC亚群(mDC)在受刺激时表达TLR 1-8,并且产生一系列激活标志物(例如CD80、CD86、MHC I类和II类、CCR7)、促炎细胞因子和趋化因子。这种刺激和产生的表达的结果是抗原特异性CD4⁺和CD8⁺ T细胞引发。这些DC获得增强吸收抗原的能力,并将它们以适当的形式呈递给T细胞。相反,DC的浆细胞样亚群(pDC)在激活时仅表达TLR7和TLR9,从而激活NK细胞以及T细胞。由于垂死的肿瘤细胞可能对DC功能产生不利影响,因此有人提出用TLR激动剂激活DC可能有利于在癌症治疗的免疫疗法中引发抗肿瘤免疫。也有人提出,使用放疗和化疗成功治疗乳腺癌需要激活TLR4。

[0245] 本领域已知并在本发明中发现用途的TLR激动剂包括但不限于以下:Pam3Cys, TLR1/2激动剂;CFA, TLR2激动剂;MALP2, TLR2激动剂;Pam2Cys, TLR2激动剂;FSL-I, TLR-2激动剂;Hib-OMPC, TLR-2激动剂;聚肌苷:聚胞苷酸(Poly I:C), TLR3激动剂;聚腺苷-聚尿苷酸(poly AU), TLR3激动剂;用聚-L-赖氨酸和羧甲基纤维素(Hiltronol)稳定的聚肌苷-聚胞苷酸, TLR3激动剂;细菌鞭毛蛋白TLR5激动剂;咪喹莫特, TLR7激动剂;雷西莫特(resiquimod), TLR7/8激动剂;洛索立滨(loxoribine), TLR7/8激动剂;和未甲基化的CpG二核苷酸(CpG-ODN), TLR9激动剂。

[0246] 本领域已知并发现可用于本发明的另外的TLR激动剂还包括但不限于与TLR4受体结合的氨基烷基氨基葡萄糖苷磷酸(AGP), 已知其可用作疫苗佐剂和用于刺激细胞因子产生的免疫刺激剂,激活巨噬细胞,促进先天免疫应答,并增加免疫动物产生抗体。天然存在的TLR4激动剂的实例是细菌LPS。半合成TLR4激动剂的实例是单磷酸脂质A(MPL)。AGP及其通过TLR4的免疫调节作用在专利出版物中公开,例如W02006/016997、W0 2001/090129和/或美国专利号6113918,并已在文献中报道。另外的AGP衍生物公开于美国专利号7129219、美国专利号6525028和美国专利号6911434。某些AGP充当TLR4的激动剂,而另一些则被认为是TLR4拮抗剂

[0247] 除了上述免疫刺激剂,本发明的组合物可以进一步包含其他治疗剂,由于它们的佐剂性质,这些治疗剂可以起到刺激免疫系统对灭活肿瘤细胞上存在的癌抗原产生应答的作用。此类佐剂包括但不限于脂质、脂质体、诱导先天免疫的灭活细菌(例如,灭活或减毒李

斯特菌)、通过(NOD)样受体(NLR)介导先天免疫激活的组合物、视黄酸诱导基因(RIG)-I样受体(RLR)和/或C型凝集素受体(CLR)。PAMP的实例包括脂蛋白、脂多肽、肽聚糖、酵母聚糖、脂多糖、奈瑟菌孔蛋白、鞭毛蛋白、前纤维蛋白(profillin)、半乳糖神经酰胺、胞壁酰二肽。肽聚糖、脂蛋白和脂磷壁酸是革兰氏阳性菌的细胞壁组分。大多数细菌均表达脂多糖,MPL就是一个实例。鞭毛蛋白是指由致病菌和共生菌分泌的细菌鞭毛的结构组分,rt-半乳糖神经酰胺(rt.-GalCer)是自然杀伤T(NKT)细胞的激活剂。胞壁酰二肽是所有细菌共有的生物活性肽聚糖基序。

[0248] 由于它们的辅助特性,TLR激动剂优选与其他疫苗、佐剂和/或免疫调节剂联合使用,并且可以以多种组合联合使用。因此,在某些实施方案中,本文所述的与STING结合并诱导STING依赖性TBK1激活的式I的化合物以及表达和分泌刺激DC诱导、募集和/或成熟的一种或更多种细胞因子的灭活肿瘤细胞,如本文所述,可以与一种或更多种用于治疗目的的TLR激动剂一起施用。

[0249] 吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1)是关键免疫抑制酶,其通过促进调节性T细胞生成和阻断效应T细胞激活来调节抗肿瘤免疫应答,从而通过使癌细胞避免免疫监视来促进肿瘤生长(Lemos 2016;Munn 2016)。用于与本发明的式I的化合物联合施用或共同施用的其他活性成分(抗肿瘤剂)是IDO抑制剂。Epacadostat,((Z)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-[2-(氨磺酰氨基)乙基氨基]-1,2,5-噁二唑-3-甲脒)是高效选择性IDO1酶口服抑制剂,其可逆转肿瘤相关的免疫抑制并恢复有效的抗肿瘤免疫应答。Epacadostat公开于美国专利号8034953。

[0250] 与式I的化合物联合施用或共同施用的其他治疗剂(抗肿瘤剂)的另外实例是CD73抑制剂以及A2a和A2b腺苷拮抗剂。

[0251] 式I的化合物及其药学上可接受的盐可以与用于预防或治疗细菌和病毒感染的至少一种其他治疗剂联合使用。此类药剂的实例包括但不限于:聚合酶抑制剂,例如在WO 2004/037818中公开的那些,以及在WO 2004/037818和WO 2006/045613中公开的那些;JTK-003、JTK-019、NM-283、HCV-796、R-803、R1728、R1626,以及在WO 2006/018725、WO 2004/074270、WO 2003/095441、US2005/0176701、WO 2006/020082、WO 2005/080388、WO 2004/064925、WO 2004/065367、WO 2003/007945、WO 02/04425、WO 2005/014543、WO 2003/000254、EP 1065213、WO 01/47883、WO 2002/057287、WO 2002/057245中公开的那些和类似药剂;复制抑制剂,例如阿昔洛韦、泛昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦、拉米夫定和类似药剂;蛋白酶抑制剂,例如HIV蛋白酶抑制剂沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、福沙那韦、贝卡那韦(breacanavir)、阿扎那韦、替拉那韦、帕利那韦、拉西那韦,和HCV蛋白酶抑制剂BILN2061、VX-950、SCH503034;和类似药剂;核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂,例如齐多夫定、去羟肌苷、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦酯、福齐夫定、todoxil、恩曲他滨、阿洛韦定、氨多索韦(amdoxovir)、艾夫他滨(elvucitabine)、富马酸替诺福韦二吡呋酯、富马酸丙酚替诺福韦、富马酸/半富马酸替诺福韦酯,和类似药剂;非核苷类逆转录酶抑制剂(包括具有抗氧化活性的药剂,例如immunocal、奥替普拉(oltipraz)等),例如奈韦拉平、地拉韦定、依非韦伦、洛韦胺、immunocal、奥替普拉、卡普韦林(capravirine)、TMC-278、TMC-125、依曲韦林、利匹韦林和类似药剂;进入抑制剂,例如恩夫韦肽(T-20)、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、5-Helix和类似药剂;整合酶

抑制剂,例如多替拉韦、艾考恩丙替(elvitegravir)、拉替拉韦L-870,180和类似药剂;出芽抑制剂,例如PA-344和PA-457,以及类似药剂;趋化因子受体抑制剂,例如维立韦罗(Sch-C)、Sch-D、TAK779、马拉韦罗(UK-427,857)、TAK449,以及在WO 02/74769、WO 2004/054974、WO 2004/055012、WO 2004/055010、WO 2004/055016、WO 2004/055011和WO 2004/054581中公开的那些,以及类似药剂;药代动力学增强剂,例如考比司他;神经氨酸酶抑制剂,例如CS-8958、扎那米韦、奥司他韦、帕拉米韦和类似药剂;离子通道阻断剂,例如金刚烷胺或金刚乙胺和类似药剂;干扰RNA和反义寡核苷酸,例如ISIS-14803和类似药剂;作用机制未确定的抗病毒剂,例如在WO 2005/105761、WO 2003/085375、WO 2006/122011中公开的那些、利巴韦林和类似药剂。式I的化合物及其药学上可接受的盐还可以与可用于治疗卡波西肉瘤相关的疱疹病毒感染(KSHV和KSHV相关的)的其他治疗剂联合使用,包括但不限于化疗剂,例如博来霉素、长春碱、长春新碱、环磷酰胺、泼尼松、阿利维A酸和脂质体蒽环类药物(例如多柔比星、柔红霉素)、免疫治疗剂(例如利妥昔单抗、托珠单抗、司妥昔单抗)和其他(例如紫杉醇和雷帕霉素)。

[0252] 在本发明的一个实施方案中,至少一种其他治疗剂是抗分枝杆菌剂或杀菌抗生素。式I的化合物及其药学上可接受的盐还可以与可用于治疗TB感染(结核分枝杆菌)和土拉菌病(土拉弗朗西斯菌(*Francisella tularensis*))的至少一种其他治疗剂联合使用,包括但不限于一线口服剂异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素、利福布汀;注射剂,包括卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、链霉素;氟喹诺酮类药物,包括左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星;口服抑菌剂,对氨基水杨酸、环丝氨酸、特立齐酮、硫代酰胺、丙硫异烟胺;SQ-109PNU-100480、利福喷丁、利奈唑胺、PA-824、AZD5847、加替沙星、莫西沙星、Sirturo(贝达喹啉)、德拉马尼(OPC-67683)和耐药TB治疗中作用机制不明的药剂,包括氯法齐明、利奈唑胺、阿莫西林/克拉维酸、氨硫脲、亚胺培南/西司他丁、高剂量异烟肼、克拉霉素、环丙沙星。式I的化合物及其药学上可接受的盐还可以与抗分枝杆菌剂(例如异烟肼(INH)、艾胺丁醇(ehambutol)(Myambutol®)、利福平(Rifadin®)和吡嗪酰胺(PZA))、杀菌抗生素(例如利福布汀(Mycobutin®)或利福喷丁(Priftin®))、氨基糖苷类(Capreomycin®)、氟喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星)、硫代酰胺(乙硫异烟胺)、环孢素(Sandimmune®)、对氨基水杨酸(Paser®)、环丝氨酸(Seromycin®)、卡那霉素(Kantrex®)、链霉素、紫霉素、卷曲霉素(Capastat®)、富马酸贝达喹啉(Sirturo®)、噁唑烷酮(Sutezolid®)、PNU-100480或德拉马尼(OPC-67683)。

[0253] 式I的化合物及其药学上可接受的盐还可以与可用于治疗衣原体的至少一种其他治疗剂联合使用,包括但不限于阿奇霉素、多西环素、红霉素、左氧氟沙星、氧氟沙星。

[0254] 本发明的化合物还可以与可用于治疗疟原虫感染的至少一种其他治疗剂联合使用,包括但不限于氯喹、阿托伐醌-氯胍、蒿甲醚-苯茛醇、甲氟喹、奎宁、奎尼丁、强力霉素、克林霉素、青蒿琥酯、伯氨喹。

[0255] 在治疗肌萎缩侧索硬化症(ALS)中,式I的化合物或其药学上可接受的盐可以与以下联合使用:谷氨酸阻断剂(利鲁唑(Rilutek®)、奎尼丁(Nuedexta®)、抗胆碱能药(阿米替林®、Artane®、东莨菪碱贴片(TransdermScop®))、拟交感神经药(伪麻黄碱)、粘液溶解剂(愈创甘油醚)或镇痛药(曲马多(Ultram®);酮咯酸(Toradol®);吗啡;芬太尼贴片

(Duragesic®)

[0256] 在治疗多发性硬化症中,式I的化合物或其药学上可接受的盐可以与以下联合使用:皮质类固醇(泼尼松、甲泼尼龙)、干扰素 β 1-A(Avonex®、Extavia®、Rebif®、Betaseron®)、聚乙二醇干扰素 β -1A(Plegdy®)、醋酸格拉替雷(Copaxone®);醋酸格拉替雷(Glatopa® - Copaxone的通用等同物);富马酸二甲酯(Tecfidera®);芬戈莫德(Gilenya®);特立氟胺(Aubagio®);达法吡啶(Ampyra®);达珠单抗(Zinbryta);阿仑单抗(Lemtrada®);那他珠单抗(Tysabri®);或盐酸米托蒽醌(Novantrone®)。

[0257] 本发明的化合物还可用作佐剂以改善对任何给定抗原产生的免疫应答和/或降低有需要的患者(特别是人)的反应原性/毒性。因此,本发明的化合物可以与疫苗组合物联合使用以改变,尤其是增强免疫应答,例如通过增加保护的水平和/或持续时间或/或使得减少抗原剂量。

[0258] 式I的化合物及其药学上可接受的盐可以与用于预防或治疗病毒感染的一种或更多种疫苗或免疫原性抗原联合使用。此类疫苗或免疫抗原包括但不限于病原体来源的蛋白质或颗粒,例如减毒病毒、病毒颗粒和通常用作免疫物质的病毒蛋白。病毒和病毒抗原的实例包括但不限于脊髓灰质炎病毒、冠状病毒科和冠状病毒、鼻病毒(所有亚型)、腺病毒(所有亚型)、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、人乳头瘤病毒(包括所有亚型)、狂犬病病毒、人T细胞淋巴细胞病毒(所有亚型)、风疹病毒、腮腺炎病毒、柯萨奇病毒A(所有亚型)、柯萨奇病毒B(所有亚型)、人肠道病毒、疱疹病毒(包括巨细胞病毒、Epstein-Barr病毒、人疱疹病毒(所有亚型)、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒)、人类免疫缺陷病毒(HIV)(所有亚型)、Epstein-Barr病毒、呼肠孤病毒(所有亚型)、丝状病毒(包括Marburg病毒和埃博拉病毒(所有毒株))、沙粒病毒(包括淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒、拉沙病毒、胡宁病毒和马丘波病毒)、虫媒病毒(包括西尼罗河病毒)、登革热病毒(所有血清型)、寨卡病毒、科罗拉多蜱热病毒、辛德毕斯病毒、披膜病毒科(Togaviridae)、黄病毒科、布尼亚病毒科、呼肠孤病毒科、弹状病毒科、正粘病毒科、痘病毒包括(正痘病毒(天花病毒、猴痘病毒、痘苗病毒、牛痘病毒)、亚塔痘病毒(yatapoxvirus)(塔那痘病毒、Yaba猴肿瘤病毒)、副痘病毒、软体动物痘病毒)、黄热病、汉坦病毒(包括Hantaan、Seoul、Dobrava、Sin Nombre、Puumala和Dobrava-like Saaremaa)、人副流感病毒和流感病毒(所有类型)、H1N1流感和猪流感病毒、呼吸道合胞病毒(所有亚组)、轮状病毒(包括人轮状病毒A-E、牛轮状病毒、恒河猴轮状病毒)、多瘤病毒(包括猿猴病毒40、JC病毒、BK病毒、Coltivirus、eyach病毒、杯状病毒),以及细小病毒科(包括依赖病毒、细小病毒和红病毒)。

[0259] 因此,本发明提供了包含抗原或抗原组合物和式I的化合物或其药学上可接受的盐的免疫原性组合物。进一步提供了包含抗原或抗原组合物和式I的化合物或其药学上可接受的盐的疫苗组合物。式I的化合物及其药学上可接受的盐还可以与以下联合使用:可用于预防或治疗病毒感染(例如免疫疗法)的至少一种其他治疗剂(例如干扰素或其他细胞因子/趋化因子、细胞因子/趋化因子受体调节剂、细胞因子激动剂或拮抗剂和类似药剂);和治疗性疫苗、抗纤维化剂、抗炎剂(例如皮质类固醇或NSAID(非甾体抗炎剂))和类似药物。

[0260] 调节STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下联合施用:其他抗炎剂,包括口服或外用皮质类固醇、抗TNF剂、5-氨基水杨酸和美沙拉嗪制

剂、羟氯喹、硫嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素、钙调神经磷酸酶抑制剂、霉酚酸、mTOR抑制剂、JAK抑制剂、Syk抑制剂、抗炎生物制剂,包括抗IL6生物制品、抗IL1剂、抗IL17生物制品、抗CD22、抗整合素剂、抗IFN α 、抗CD20或CD4生物制品和针对T细胞或B细胞受体或白介素的其他细胞因子抑制剂或生物制品。

[0261] 例如,在治疗系统性红斑狼疮和相关狼疮病症中,调节STING的化合物,特别是式I的化合物,或其药学上可接受的盐,可以与至少一种其他治疗剂联合施用,包括皮质类固醇(例如泼尼松龙(Delatsone[®]、Orapred、Millipred、Omnipred、Econopred、Flo-Pred)、免疫抑制剂(例如甲氨蝶呤(Rhuematrex[®]、Trexall[®])、地塞米松(Decadron[®]、Solurex[®])、吗替麦考酚酯(Cellcept[®])、他克莫司[®]、西罗莫司[®])、B细胞疗法(贝利尤单抗(Benlysta[®])、B细胞抑制剂(Atacicept[®]、Apratuzumab[®](抗CD22)、SBI-087(抗CD20)、抗BAFF抗体(LY2127399、A623)、Velcade[®])、硫唑嘌呤(Azasan[®]、Imuran[®])、曲安奈德Clinacort[®]、Kenalog-10[®])、羟氯喹(Plaquenil[®])、沙利度胺(Immunoprin[®]、Contergan[®])、免疫球蛋白疗法

(HyQiva[®]、Flebogamma[®]、Gamunex[®]、Privigen[®]、Gammagard[®])、抗干扰素- α 疗法(Rontalizumab[®]、Sifalimumab[®]、AGS-009[®]、IFN Kinoid)、TLR7和TLR9阻断剂(IMO-3100)、抗细胞因子疗法(抗IL6(CNT0-136)、抗干扰素- γ (AMG811)、免疫调节疗法(Lupuzor[™]、Abatacept、Orencia[®]、AMG557、拉喹莫德、帕奎莫德、来氟米特、抗ICOS(Medi-570)、抗CD40配体抗体(CDP7657))和/或血小板聚集抑制剂(阿司匹林)。

[0262] 在治疗脉管炎和伴有中小血管炎症的疾病中,调节STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与烷化剂(环磷酰胺, Cytosan[®])、抗风湿性抗CD20抗体(Rituxan[®]、Rituximab[®])和抗TNF抑制剂(Etancept[®])联合施用。

[0263] 在治疗银屑病中,调节STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与依奇珠单抗、替拉珠单抗(MK-3222)或苏金单抗(AIN457)联合施用。在本发明的一个实施方案中,至少一种其他治疗剂选自吸入皮质类固醇、长效 β 激动剂、吸入皮质类固醇和长效 β 激动剂的组合、短效 β 激动剂、白三烯调节剂、抗IgE、甲基黄嘌呤支气管扩张剂、肥大细胞抑制剂和长效毒蕈碱拮抗剂。例如,在治疗哮喘中,抑制STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下联合施用:吸入皮质类固醇((ICS),例如丙酸氟替卡松(Flvent[®])、二丙酸倍氯米松(QVAR[®])、布地奈德(Pulmicort)、曲西奈德(Azmanex[®] Twisthaler[®])或环索奈德(Alvesco[®]))、长效 β 激动剂((LABA),例如富马酸福莫特罗(Foradil[®])、昔萘酸沙美特罗(Serevent[®]))、ICS和LABA的组合(例如糠酸氟替卡松和维兰特罗(Breo Ellipta[®]))、福莫特罗/布地奈德吸入剂(Symbicort[®])、丙酸倍氯米松/福莫特罗(Inuvair[®])和丙酸氟替卡松/沙美特罗(Advair[®]))、短效 β 激动剂((SABA),例如硫酸沙丁胺醇(ProAir[®]、Proventil HFA[®]、Ventolin HFA[®]、AccuNeb[®]吸入液)、酒石酸左沙丁胺醇(Xopenex[®] HFA)、异丙托溴铵/沙丁胺醇(Combivent[®] Respimat[®])、异丙托溴铵(Atrovent[®] HFA)、白三烯调节剂(例如孟鲁司特钠(Singulair[®])、扎鲁司特(Accolate[®])或齐留通(Zyflo[®]))以及抗IgE(例如奥马珠单抗(Xolair[®]))、甲基黄嘌呤支气管扩张剂(例如茶碱(

Accurbron®、Aerolate®、Aquaphyllin®、Asbron®、Bronkodyl®、Duraphyll®、Elixicon®、Elixomin®、Elixophyllin®、Labid®、Lanophyllin®、Quibron-T®、Slo-Bid®、Slo-Phyllin®、Somophyllin®、Sustaire®、Synophyllate®、T-Phyll®、Theo-24®、Theo-Dur®、Theobid®、Theochron®、Theoclear®、Theolair®、Theolixir®、Theophyl®、Theovent®、Uni-dur®、Uniphyll®)、肥大细胞抑制剂(例如色甘酸钠(Nasalcrom®)和奈多罗米钠(Tilade®))、长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA),例如糠酸莫米松/富马酸福莫特罗二水合物(Dulera®)。

[0264] 可能适用于治疗哮喘的联合疗法的其他药剂包括蛋白酪氨酸激酶抑制剂(马赛替尼)、CRTH2/D-前列腺素受体拮抗剂(AMG 853)、茚达特罗(Arcapta® Neohaler®)、肾上腺素吸入气雾剂(E004)、糠酸氟替卡松/丙酸氟替卡松、vinanterol吸入/糠酸氟替卡松粉剂(Relovair™)、丙酸氟替卡松/富马酸福莫特罗脱水剂(Flutiform®)、瑞替珠单抗(reslizumab)、沙丁胺醇干粉吸入剂、噻托溴铵(Spiriva® HandiHaler®)、福莫特罗/布地奈德(Symbicort® SMART®)、糠酸氟替卡松(Veramyst®)、Vectura's VR506、来瑞组单抗(lebrikizumab) (RG3637)、磷酸二酯酶(PDE)-3和(PDE)-4抑制剂(RPL554)组合。

[0265] 在本发明的一个实施方案中,至少一种其他治疗剂选自长效 β 激动剂、长效吸入抗胆碱能或毒蕈碱拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、吸入皮质类固醇长效 β 激动剂、短效 β 激动剂和吸入皮质类固醇。例如,在COPD的治疗中,调节STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下联合施用:LABA(例如昔萘酸沙美特罗(Serevent)、乌美溴铵/维兰特罗(Anoro Ellipta®)、乌美溴铵(Incrose Ellipta®)、酒石酸阿福莫特罗(Brovana®)、富马酸福莫特罗吸入粉剂(Foradil®)、马来酸茚达特罗(Arcapta® Neohaler®)或丙酸氟替卡松/富马酸依福莫特罗脱水剂(Flutiform®)、长效吸入剂抗胆碱能药(或毒蕈碱拮抗剂,例如噻托溴铵(Spiriva®)和阿地溴铵(Tudorza® Pressair®)、磷酸二酯酶(PDE-r)抑制剂(例如罗氟司特,Daliresp®)、ICS/LABA组合(例如糠酸氟替卡松和维兰特罗(Breo Ellipta®)、丙酸氟替卡松/沙美特罗(Advair®)、布地奈德/福莫特罗(Symbicort®)、莫米松/福莫特罗(Dulera®)、异丙托溴铵/硫酸沙丁胺醇(Duoneb®、Atrovent®)、沙丁胺醇/异丙托溴铵(Combivent Respimat®)、SABA(例如异丙托溴铵(Atrovent®)和硫酸沙丁胺醇(ProAir®, Proventil®))和ICS(例如布地奈德(Pulmicort®)和丙酸氟替卡松(Flovent®)、二丙酸倍氯米松(QVAR®)。

[0266] 可能适用于治疗COPD的联合疗法的其他药剂包括SCH527123(CXCR2拮抗剂)、格隆溴铵((NVA237) Seebri® Breezhaler®)、格隆溴铵和马来酸茚达特罗((QVA149) Ultibro® Breezhaler®)、格隆溴铵和富马酸福莫特罗(PT003)、马来酸茚达特罗(QVA149)、奥达特罗(Striverdi® Respimat®)、噻托溴铵(Spiriva®)/奥达特罗(Striverdi® Respimat®)和阿地溴铵/福莫特罗吸入剂。

[0267] 在本发明的一个实施方案中,至少一种其他治疗剂选自口服皮质类固醇、抗胸腺细胞球蛋白、沙利度胺、苯丁酸氮芥、钙通道阻断剂、局部润肤剂、ACE抑制剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、内皮素-1受体抑制剂、抗纤维化剂、质子泵抑制剂或伊马替尼、ARG201和托珠单

抗。例如,在治疗系统性硬皮病中,调节STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下联合施用:口服皮质类固醇(例如泼尼松龙(Delatsone®、Orapred、Millipred、Omnipred、Econopred、Flo-Pred)、免疫抑制剂(例如甲氨蝶呤(Rhuematrex®、Trexall®)、环孢素(Sandimmune®)、抗胸腺细胞球蛋白(Atgam®)、吗替麦考酚酯(CellCept®)、环磷酰胺(Cytosan®)、FK506(他克莫司)、沙利度胺(Thalomid®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、硫唑嘌呤(Imuran®、Azasan®)、钙通道阻断剂(例如硝苯地平(Procardia®、Adalat®)或尼卡地平(Cardene®)、局部润肤剂(硝酸甘油软膏)、ACE抑制剂(例如赖诺普利(Zestril®、Prinivil®)、地尔硫卓(Cardizem®、Cardizem SR®、Cardizem CD®、Cardia®、Dilacor®、Tiazac®)、血清素再摄取抑制剂(例如氟西汀(Prozac®)、内皮素-1受体抑制剂(例如波生坦(Tracleer®)或依前列醇(Flolan®、Veletri®、Prostacyclin®)、抗纤维化剂(例如秋水仙素(Colcrys®)、对氨基苯甲酸(PABA)、二甲基亚砜(DMSO)和D-青霉胺(Cuprimine®、Depen®)、干扰素 α 和干扰素 γ (INF-g))、质子泵抑制剂(例如奥美拉唑(Prilosec®)、甲氧氯普胺(Reglan®)、兰索拉唑(Prevacid®)、埃索美拉唑(Nexium®)、泮托拉唑(Protonix®)、雷贝拉唑(Aciphex®)或伊马替尼(Gleevec®)ARG 201(arGentis Pharmaceutical)、贝利尤单抗(Benlysta®)、托珠单抗(Actema®)。

[0268] 在治疗干燥综合征中,调节STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下联合施用:抗风湿剂(羟氯喹和Plaquenil®、Ridaura®、Kineret®)、胆碱能激动剂(Salagen®、Evoxac®)、JAK抑制剂(Xeljanz®和抗TNF治疗(Remicade®、Humira®、Enbrel®、Cimzia®、Simponi®)。在本发明的一个实施方案中,至少一种其他治疗剂是睫状神经营养生长因子或基因转移剂。例如,在色素性视网膜炎的治疗中,调节STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与睫状神经营养生长因子(NT-501-CNTF)或基因转移剂UshStat®联合施用。

[0269] 在本发明的一个实施方案中,至少一种其他治疗剂选自三价(IIV3)灭活流感疫苗、四价(IIV4)灭活流感疫苗、三价重组流感疫苗、四价减毒流感活疫苗、抗病毒剂或灭活流感疫苗。例如,在治疗流感中,调节STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下联合施用:三价(IIV3)灭活流感疫苗(例如Afluria®、Fluarix®、Flucelvax®、FluLaval®、Fluvirin®、Fluzone®)、四价(IIV4)灭活流感疫苗(例如Fluarix®Quadrivalent、Flulaval®Quadrivalent、Fluzone®Quadrivalent)、三价重组流感疫苗(例如FluBlok®)、四价减毒活流感疫苗(例如FluMist®Quadrivalent)、抗病毒剂(例如奥司他韦(Tamiflu®)、扎那米韦(Relenza®)、金刚乙胺(Flumadine®)或金刚烷胺(Symmetrel®),或Fluad®、Fludase、FluNhance®、Preflucel或VaxiGrip®

[0270] 在治疗葡萄球菌感染中,调节STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下联合施用:抗生素(例如 β -内酰胺头孢菌素(Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®等)、萘夫西林(Unipen®)、磺胺类药物(磺胺甲噁唑和甲氧苄啶(Bacrim®, Septra®)、柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)、乙酰磺胺异噁唑(Gantrisin®)等)或万古

霉素(Vancocin®)。

[0271] 在本发明的一个实施方案中,至少一种其他治疗剂选自外用免疫调节剂或钙调神经磷酸酶抑制剂、外用皮质类固醇、口服皮质类固醇、干扰素 γ 、抗组胺剂或抗生素。例如,在治疗特应性皮炎中,调节STING的化合物,特别是式I的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下联合施用:外用免疫调节剂或钙调神经磷酸酶抑制剂(例如吡美莫司(Elidel®)或他克莫司软膏(Protopic®)、外用皮质类固醇(例如氢化可的松(Synacort®、Westcort®)、倍他米松(Diprolene®)、氟替卡松(Cutivate®)、曲安奈德(Kenalog®)、氟轻松(Lidex®)和氯倍他索(Temovate®)、口服皮质类固醇(例如氢化可的松(Cortef®)、甲基泼尼松龙(Medrol®)或泼尼松龙(Pediapred®、Prelone®)、免疫抑制剂(例如环孢素(Neoral®)或干扰素 γ (Alferon N®、Infergen®、Intron A、Roferon-A®)、抗组胺药(用于止痒,例如Atarax®、Vistril®、Benadryl®)、抗生素(例如青霉素衍生物氟氯西林(Floxapen®)或双氯西林(Dynapen®)、红霉素(Eryc®、T-Stat®、Erythra-Derm®等)、非甾体免疫抑制剂(例如硫唑嘌呤(Imuran®、Azasan®)、甲氨蝶呤(Rhuematrex®、Trexall®)、环孢素(Sandimmune®)或吗替麦考酚酯(CellCept®)。

[0272] 本发明的化合物也可以与疫苗一起配制作作为佐剂以调节它们的活性。此类组合物可含有抗体或抗体片段或抗原组分,包括但不限于蛋白质、DNA、活的或死的细菌和/或病毒或病毒样颗粒,以及一种或更多种具有佐剂活性的组分,包括但不限于铝盐、油和水乳剂、热休克蛋白、脂质A制剂和衍生物、糖脂、其他TLR激动剂(例如CpG DNA或类似药剂)、细胞因子(例如GM-CSF或IL-12或类似药剂)。在本发明的还一方面,提供了包含式I的化合物或其药学上可接受的盐的疫苗佐剂。进一步提供了包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和抗原或抗原组合物的疫苗组合物。

[0273] 治疗方法

[0274] 本发明的化合物可以用于治疗方法。还提供了一种治疗方法,该方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。术语“治疗有效量”是足以显示患者获益的量。这种获益可以是至少改善至少一种症状。实际施用量、施用速度和施用时长将取决于待治疗情况的性质和严重程度。治疗处方,例如剂量的决定,是全科医生和其他医生的责任。

[0275] 施用

[0276] 活性化合物或包含活性化合物的药物组合物可以通过任何方便的施用途径施用于受试者,无论是全身性/外周性还是在期望作用部位,包括但不限于口服(例如通过摄入);外用(包括例如透皮、鼻内、眼部、颊部和舌下);肺部(例如通过吸入或吹入疗法,使用例如气雾剂,例如通过口或鼻);直肠;阴道;肠胃外,例如,通过注射,包括皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眶内、腹腔、气管内、皮下、关节内、蛛网膜下腔、玻璃体内和胸骨内;通过例如皮下、玻璃体内或肌内的贮库植入。受试者可以是真核生物、动物、脊椎动物、哺乳动物、啮齿动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如小鼠)、犬科动物(例如犬)、猫科动物(例如猫)、马科动物(例如马)、灵长类动物、猿猴(例如猴或猿)、猴(例如狨猴、狒狒)、猿类(例如大猩猩、黑猩猩、红毛猩猩、长臂猿)或人。

[0277] 在治疗肿瘤的一个实施方案中,可以使用肿瘤内注射。

[0278] 制剂

[0279] 虽然活性化合物或化合物的组合可以单独施用,优选将其作为包含至少一种活性化合物的药物组合物(例如制剂)提供,如上文所定义,连同一种或更多种药学上可接受的载体、佐剂、辅料、稀释剂、填充剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、润滑剂,或本领域技术人员熟知的其他材料和任选的其他治疗剂或预防剂。

[0280] 因此,本发明进一步提供了如上定义的药物组合物,以及制备药物组合物的方法,该方法包括混合至少一种如上定义的活性化合物,连同本文所述的一种或更多种药学上可接受的载体、辅料、缓冲剂、佐剂、稳定剂或其他材料。

[0281] 如本文所用,术语“药学上可接受的”涉及化合物、材料、组合物和/或剂型,它们是,在合理的医学判断范围内,适用于与受试者(例如人)的组织接触,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的获益/风险比相称。在与制剂的其他成分相容的意义上,每种载体、辅料等也必须是“可接受的”。

[0282] 合适的载体、辅料等可见于标准药学文本,例如,雷明顿药物科学,第18版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1990。

[0283] 制剂可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。这种方法包括使活性化合物与构成一种或更多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过将活性化合物与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后如有需要使产物成型来制备制剂。

[0284] 制剂可以是液体、溶液、混悬剂、乳剂、酏剂、糖浆剂、片剂、锭剂、颗粒剂、散剂、胶囊、扁囊剂、丸剂、安瓿、栓剂、阴道栓剂、软膏、凝胶、糊剂、霜剂、喷雾剂、薄雾剂、泡沫、乳液、油、丸剂、冲剂或气雾剂的形式。

[0285] 适用于口服施用(例如通过摄入)的制剂可以呈现为离散单元,例如胶囊、扁囊剂或片剂,每个单元含有预定量的活性化合物;作为粉末或颗粒;作为在水性或非水性液体中的溶液或混悬剂;或作为水包油液体乳液或油包水液体乳液;作为丸剂;作为煎膏剂;或作为糊剂。

[0286] 片剂可以通过常规方法制成,例如,压缩或模塑,任选地使用一种或更多种辅助成分。压制片剂可以通过在合适的机器中压制自由流动形式(例如粉末或颗粒)的活性化合物来制备,任选地与一种或更多种以下项混合:粘合剂(例如聚维酮、明胶、阿拉伯胶、山梨糖醇、黄蓍胶、羟丙基甲基纤维素);填充剂或稀释剂(例如乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉、二氧化硅);崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠);表面活性剂或分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸)。模压片剂可以通过在合适的机器中模压用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕并且可以被配制以提供其中的活性化合物的缓释或控释,例如,使用不同比例的羟丙基甲基纤维素,以提供期望的释放曲线。片剂可以任选地提供有肠溶衣,以提供在除胃之外的肠部分中释放。

[0287] 适用于外用施用(例如透皮、鼻内、眼部、口腔和舌下)的制剂可以配制成软膏、乳膏、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油剂。可选地,制剂可以包含用活性化合物和任选的一种或更多种辅料或稀释剂浸渍的贴剂或敷料,例如绷带或胶布。

[0288] 适用于口腔外用施用的制剂包括包含调味基础(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)的活性化合物的糖锭剂;包含惰性基础(例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)的活性化合物的锭剂;以及在合适的液体载体中包含活性化合物的漱口水。

[0289] 适用于眼部外用施用的制剂还包括滴眼剂,其中活性化合物溶解或悬浮于合适的载体中,尤其是活性化合物的水性溶剂中。

[0290] 适合经鼻施用的制剂,其中载体是固体,包括具有例如粒度在约20至约500微米的范围内的粗粉,其以吸入鼻烟的方式施用,即通过鼻通道从靠近鼻子的粉末容器中快速吸入。合适的制剂,其中载体是用于作为例如鼻喷雾剂、滴鼻剂或通过喷雾器的气雾剂施用的液体,包括活性化合物的水性或油性溶液。

[0291] 适合通过吸入施用的制剂包括那些以加压包装的气溶胶喷雾剂形式提供的制剂,使用合适的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。

[0292] 适合通过皮肤外用施用的制剂包括软膏、乳膏和乳剂。当配制成软膏时,活性化合物可以任选地与石蜡或与水混溶的软膏基质一起使用。可选地,可以将活性化合物配制成具有水包油乳膏基质的乳膏。如有需要,乳膏基质的水相可以包括例如至少约30%w/w的多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇,例如丙二醇、1,3-丁烷二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇及其混合物。外用制剂可期望地包括增强活性化合物通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。这种透皮增强剂的实例包括二甲亚砜和相关的类似物。

[0293] 当配制成外用乳液时,油相可任选地仅包含乳化剂(也称为乳化物),或者它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或者与脂肪和油两者的混合物。优选地,一起包括亲水性乳化剂与用作稳定剂的亲油性乳化剂。还优选同时包括油和脂肪。有或没有稳定剂的乳化剂一起构成所谓的乳化蜡,并且蜡与油和/或脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,其形成乳膏制剂的油性分散相。

[0294] 合适的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。为制剂选择合适的油或脂肪是基于实现期望的化妆品特性,因为活性化合物在可能用于药物乳液制剂的大多数油中的溶解度可能非常低。因此,乳膏应优选为非油脂、未染色和可清洗的产品,具有合适的稠度以避免从管或其他容器中泄漏。可以使用直链或支链一元或二元烷基酯,例如二异己二酸酯、硬脂酸异十六酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或称为Crodamol CAP的支链酯的混合物,后三种是优选的酯。根据所需性能,这些可以单独使用或组合使用。

[0295] 可选地,可以使用高熔点脂质,例如白色软石蜡和/或液体石蜡或其他矿物油。

[0296] 适用于直肠施用的制剂可以以栓剂的形式提供,其中包含合适的基质,包括例如可可脂或水杨酸盐。

[0297] 适用于阴道施用的制剂可以以阴道栓塞、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式提供,除了活性化合物之外,还含有本领域已知的合适的载体。

[0298] 适用于肠胃外施用(例如通过注射,包括皮肤、皮下、肌肉、静脉内和皮内)的制剂包括水性和非水性等渗、无热原、无菌注射溶液,其中可以含有抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬剂,

可以包括混悬剂和增稠剂,以及脂质体或外泌体或其他微粒系统,其旨在用于使化合物靶向血液组分或者一个或更多个器官。用于此类制剂的合适等渗载体的实例包括氯化钠注射液、林格溶液或乳酸林格注射液。通常,溶液中活性化合物的浓度为约1ng/mL至约10 μ g/mL,例如约10ng/mL至约1 μ g/mL。制剂可存在于单位剂量或多剂量密封容器中,例如安瓿和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前即时添加无菌液体载体,例如注射用水。即用注射液和混悬剂可以由无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备。制剂可以是脂质体或外来体或其他微粒系统的形式,其旨在用于使活性化合物靶向血液组分或者一种或更多种器官。

[0299] 剂量

[0300] 本领域技术人员将理解,化合物的适当剂量以及包含该化合物的组合物可以因患者而异。确定最佳剂量通常涉及治疗获益水平与任何风险或有害副作用的平衡。选择的剂量水平将取决于多种因素,包括但不限于特定化合物的活性,施用途径,施用时间,化合物的排泄速率,治疗的持续时间,联合使用的其他药物、化合物和/或材料,病况的严重程度,以及患者的物种、性别、年龄、体重、病况、一般健康状况和既往病史。化合物的量和施用途径最终将由医生、兽医或临床医生自行决定,尽管通常选择剂量以在作用部位达到局部浓度从而达到期望的效果,而基本上不引起有害或不利的副作用。

[0301] 施用可以在整个治疗过程中以单次给药、连续或间歇(例如,以适当的时间间隔分次给药)进行。确定最有效的施用方式和施用剂量的方法是本领域技术人员熟知的,并且随用于治疗制剂、治疗的目的、被治疗的靶细胞和被治疗的受试者而变化。可以进行单次或多次施用,剂量水平和模式由治疗医师、兽医或临床医师选择。

[0302] 通常,活性化合物的合适剂量在每天每千克受试者体重约100ng至约25mg(更典型地约1 μ g至约10mg)的范围内。当活性化合物是盐、酯、酰胺、前药等时,施用量根据母体化合物计算,因此实际使用的重量按比例增加。

[0303] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将活性化合物施用于人患者:约100mg,每天3次。

[0304] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将活性化合物施用于人患者:约150mg,每天2次。

[0305] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将活性化合物施用于人患者:约200mg,每天2次。

[0306] 然而,在一个实施方案中,根据以下剂量方案将活性化合物施用于人患者:约50或约75mg,每天3或4次。

[0307] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将活性化合物施用于人患者:约100或约125mg,每天2次。

[0308] 治疗

[0309] 如本文所用,术语“治疗”在治疗病况的背景下通常涉及治疗和疗法,无论是人还是动物(例如,在兽医应用中),其中实现了一些期望的治疗效果,例如,抑制病况进展,并且包括降低进展速度、停止进展速度、病况消退、病况改善和病况治愈。还包括作为预防措施(即预防、防止)的治疗。

[0310] 如本文所用,术语“治疗有效量”涉及活性化合物的量,或包含活性化合物的材料、

组合物或剂量,当根据期望的治疗方案施用,其有效地产生一些期望的治疗效果,与合理的获益/风险比相称。

[0311] 类似地,如本文所用,术语“预防有效量”涉及活性化合物的量,或包含活性化合物的材料、组合物或剂量,当根据期望的治疗方案施用,其有效产生一些期望的预防效果,与合理的获益/风险比相称。

[0312] 受试者/患者

[0313] 受试者/患者可以是动物,哺乳动物、胎盘哺乳动物、有袋动物(例如袋鼠、袋熊)、单孔目动物(例如鸭嘴兽)、啮齿动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如小鼠)、兔形目动物(例如兔)、鸟类(例如鸟)、犬科动物(例如犬)、猫科动物(例如猫)、马科动物(例如马)、猪科动物(例如猪)、绵羊科动物(例如绵羊)、牛科动物(例如牛)、灵长类动物、猿猴(例如猴或猿)、猴(例如狨猴、狒狒)、猿(例如大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)或人。

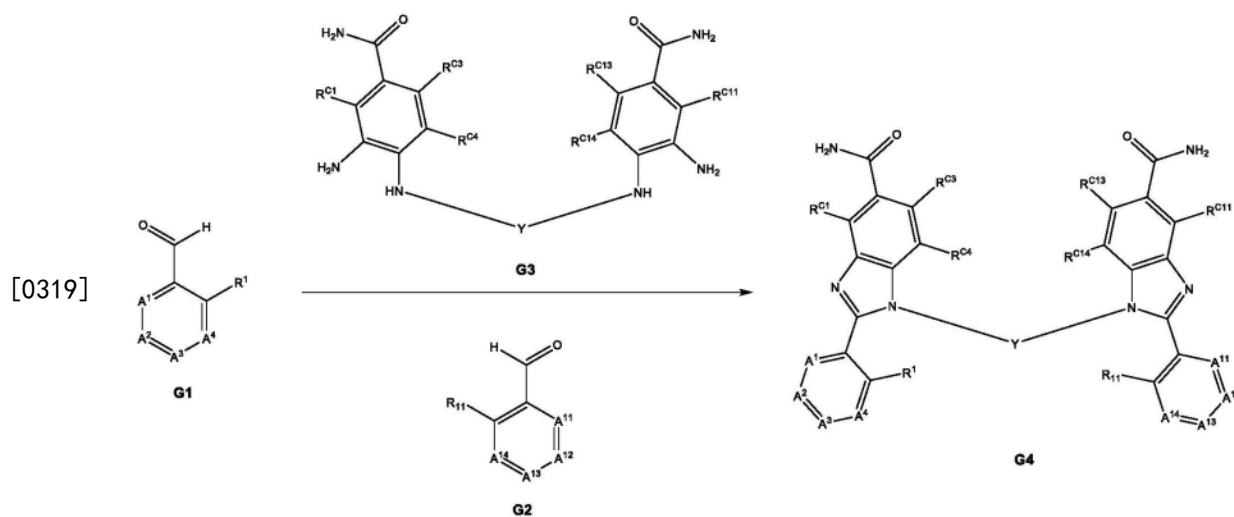
[0314] 此外,受试者/患者可以是其任何发育形式,例如胎儿。在一个优选实施方案中,受试者/患者是人。

[0315] 一般合成方法

[0316] 本发明的化合物可以使用以下一般方法和使用实例中详细描述的程序来制备。提及的反应条件是说明性而非限制性的,例如,本领域技术人员可以使用多种合成方法来合成功能化合物,例如但不限于文献中描述的方法(例如但不限于March的高级有机化学:反应、机理和结构,第7版或Larock的综合有机转化:综合有机转化:官能团制备指南)。

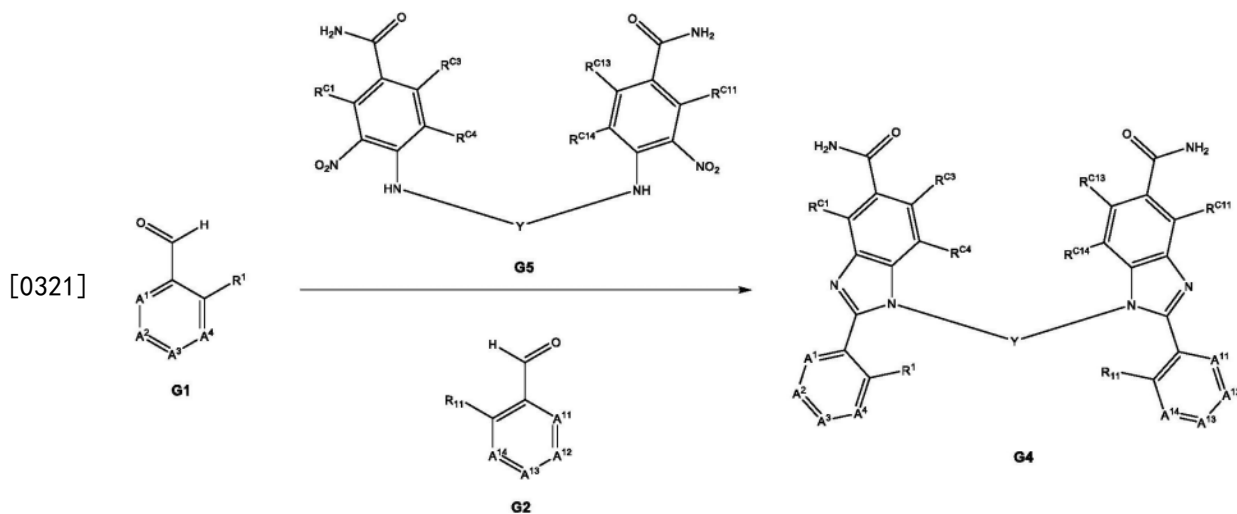
[0317] 如上所述的式I的化合物可以通过以下概述的合成策略来制备,其中上述定义适用。因此,在任何以下一般合成方案中, A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 、 A^{14} 、 R^1 、 R^{11} 、 R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C13} 、 R^{C14} 、 R^P 和 Y 被定义为本文所述的本发明的任何化合物,包括式(I)及其任何实施方案。

[0318] 一般合成1



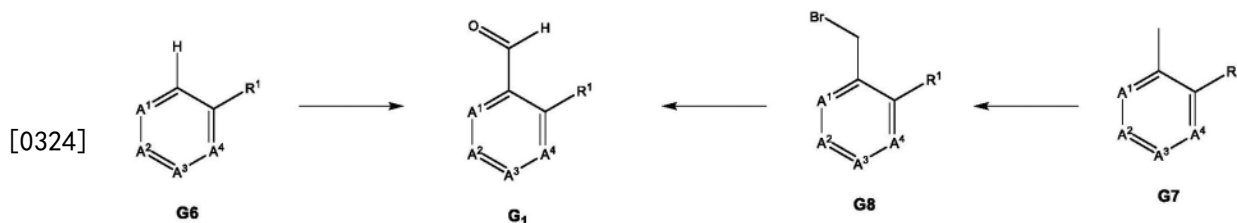
[0320] 方案1a示出了具有G4结构的化合物的合成。在存在(a)合适的酸(例如但不限于乙酸)或(b)亚硫酸氢钠或(c)焦亚硫酸钠或(d) Oxone®的情况下,将一当量的具有取代基 R^1 、 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 的醛G1可以与一当量的具有取代基 R^{11} 、 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 的醛G2和一当量的四苯胺G3反应,得到G4型化合物。在一些实例中,将两当量的相同醛(即 $G1=G2$, $R^1=R^{11}$, $A^1=A^{11}$, $A^2=A^{12}$, $A^3=A^{13}$, $A^4=A^{14}$)与一当量的四苯胺G3反应,得到G4型化合物。四苯胺也可以是对称

的($R^{C1}=R^{C11}$, $R^{C3}=R^{C13}$, $R^{C4}=R^{C14}$)。在其他实例中,使用以下条件,例如但不限于如方案1b所示用连二亚硫酸钠加热,可以将醛G1和G2与等量的二硝基/二苯胺化合物G5反应。



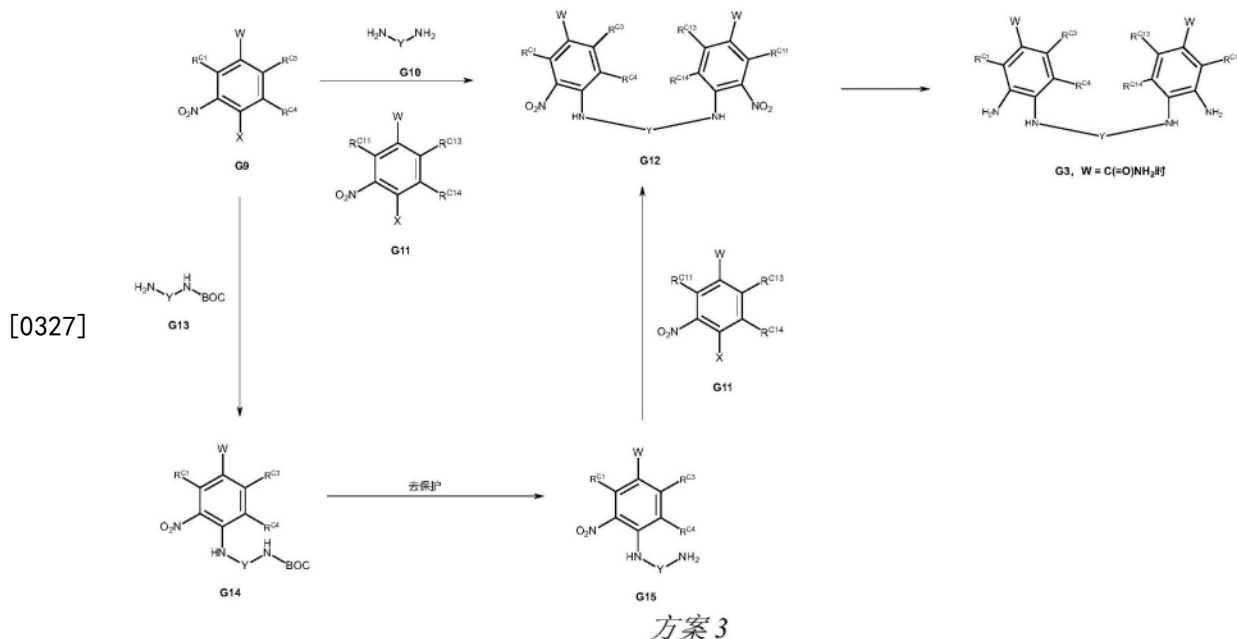
[0322] 本领域技术人员将理解,如方案1a和1b所示,化合物G1-G5上的取代基 R^A ($A^1=CR^A$ 时)、 R^B ($A^2=CR^B$ 时)、 R^C ($A^3=CR^C$ 时)和 R^D ($A^4=CR^D$ 时), R^{AA} ($A^{11}=CR^{AA}$ 时)、 R^{BB} ($A^{12}=CR^{BB}$ 时)、 R^{CC} ($A^{13}=CR^{CC}$ 时)和 R^{DD} ($A^{14}=CR^{DD}$ 时), R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} 、 R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 可以是卤素原子或其他合适的离去基团(例如硼酸或硼酸酯、-OH、-O-三氟甲醚、-OC(O)烯丙基等)以实现过渡-金属催化转化,例如Ulmann、Negishi、Stille、Suzuki-Miyaura、Sonogashira和Buchwald-Hartwig偶合,或用于 $SnAr$ 置换以产生化合物I类型的进一步实例。

[0323] 一般合成2



[0325] 结构G1的化合物可以通过用烷基锂(例如但不限于正丁基锂)或氨基锂碱(例如但不限于二异丙基氨基锂)处理适当取代的芳烃或杂芳烃G6,随后用N,N-二甲基甲酰胺猝灭所得锂化物质来获得。结构G1的化合物也可以通过中间体G7的溴化来获得,以在存在引发剂(例如但不限于过氧化苯甲酰)的情况下,使用合适的溴源(例如但不限于N-溴代琥珀酰亚胺)形成烷基溴G8。G8的氧化反应可以用合适的氧化剂(例如但不限于N-甲基吗啉N-氧化物)进行,得到G1型化合物。G1型醛也可以通过本领域技术人员熟知的许多其他方法制备,例如但不限于苯甲醇的氧化、与有机锂化合物的反应以及酸/酯/腈的还原。

[0326] 一般合成3

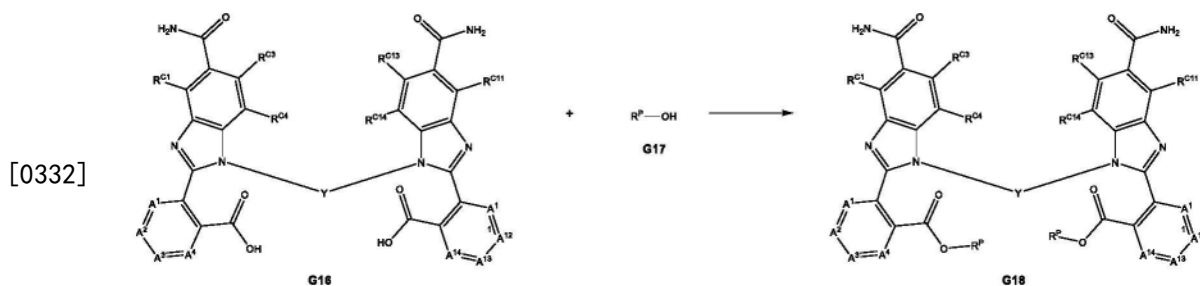


[0328] 方案3示出了可以制备式G3化合物的方法,其中“X”是合适的离去基团(例如但不限于卤素原子)或活化的离去基团(例如但不限于三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯)。在方案3中,“W”被定义为伯酰胺 $C(=O)NH_2$ 或使用本领域技术人员已知的条件可以转化为伯酰胺的基团,例如但不限于酯- $C(=O)OR^P$ 、羧酸- CO_2H 、活化的酸(例如酰卤或混合酸酐)或腈-CN。

[0329] 获得式G3化合物的第一步是将被合适的离去基团G9取代的苯基化合物与G10型的二胺和等量的被合适的离去基团G11取代的另一种苯基化合物反应,得到双-硝基物质G12。在一些实例中,双硝基化合物G12将是对称的,其中 $R^{C1}=R^{C11}$, $R^{C3}=R^{C13}$, $R^{C4}=R^{C14}$ 。可选地,可以通过首先将被合适的离去基团G9取代的苯基化合物与被合适的保护基团(例如但不限于Boc基团)单保护的二胺G13反应来获得G12型化合物,得到中间体G14。使用例如酸性条件对胺进行去保护得到G15型中间体,其随后可以与被合适的离去基团G11取代的苯基化合物反应,得到二硝基中间体G12。化合物G12中芳族硝基的还原可以通过本领域技术人员熟知的方法完成,包括但不限于,在氢气气氛中使用10%Pd/C或雷尼镍,在酸性介质中使用铁或锌,或使用连二亚硫酸钠进行催化加氢,得到G3型四苯胺化合物。

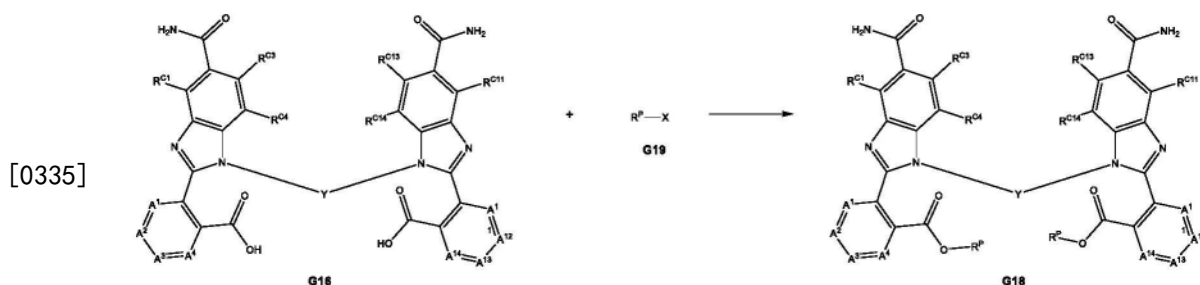
[0330] 本领域技术人员将理解化合物G3、G9、G11、G12、G143和G15上的取代基 R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} , R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 可以是卤素原子或其他合适的离去基团(例如硼酸或硼酸酯、-OH、-O-三氟甲磺酰基、-OC(O)烯丙基等)以实现过渡金属催化的转化,例如Ulmann、Negishi、Stille、Suzuki-Miyaura、Sonogashira和Buchwald-Hartwig偶合,或用于SnAr位移以产生化合物I类型的进一步实例。

[0331] 一般合成4



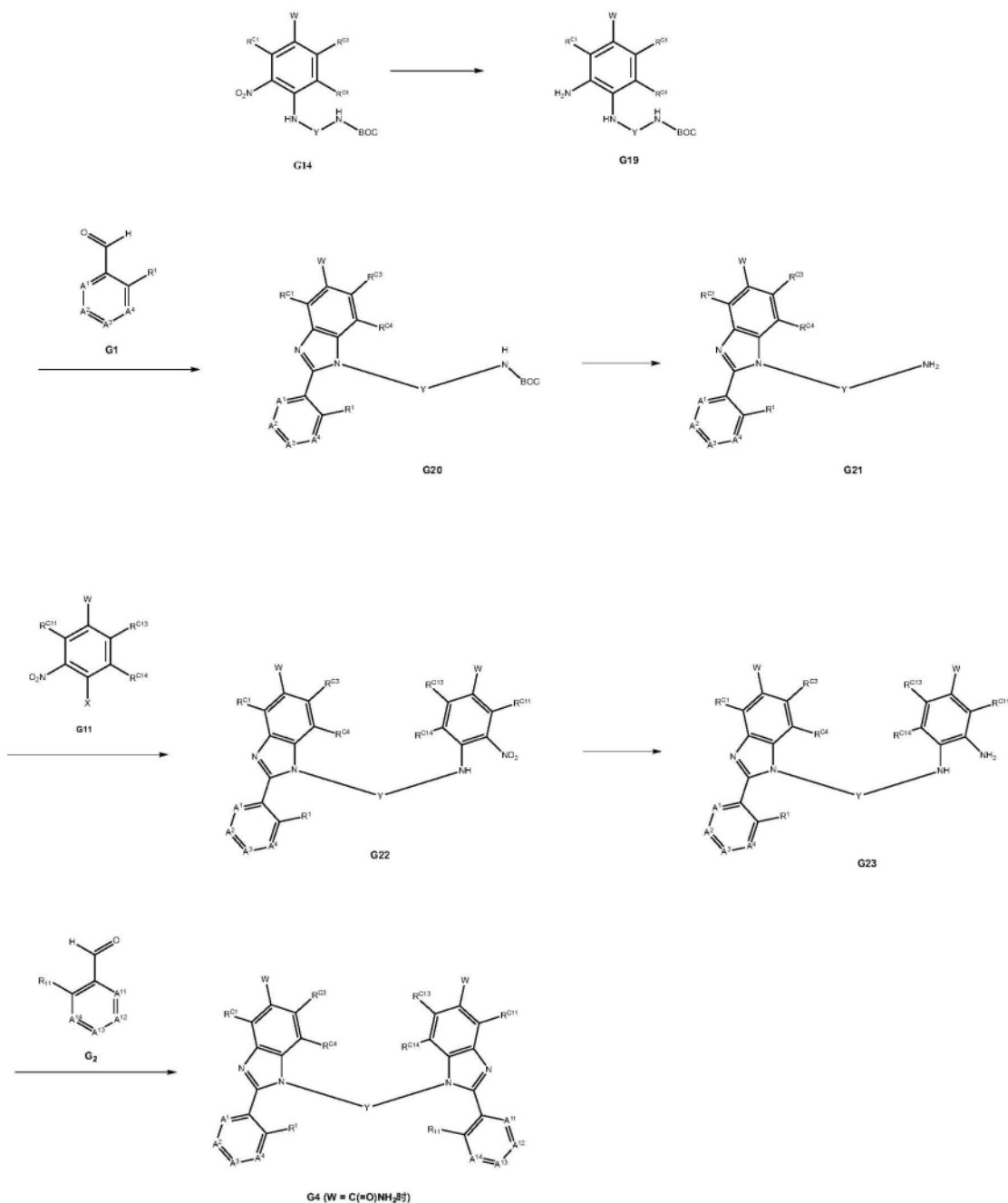
[0333] 将二酸G16转化为二酯G18的条件对本领域技术人员是显而易见的,但包括过量的合适的亲核试剂G17和催化剂例如浓硫酸(用于形成酯),如方案4a所示。可选地,在存在催化剂(例如但不限于4-二甲氨基吡啶)的情况下,在与亲核试剂G17反应之前,G16可以首先经偶合剂活化,该偶合剂例如但不限于,1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺或N,N'-二环己基碳二亚胺。二酯G16的二酰胺类似物可以通过对于本领域技术人员显而易见的条件(包括与方案4a中描述的类似条件),用适当官能化的亲核试剂代替亲核试剂G17,将二酸G16转化来制备。

[0334] 二酯G18也可以通过在存在合适的碱(例如但不限于碳酸铯)的情况下,将二酸G16与合适的卤代烷G19反应来获得,如方案4b中所示。



[0336] 一般合成5

[0337]

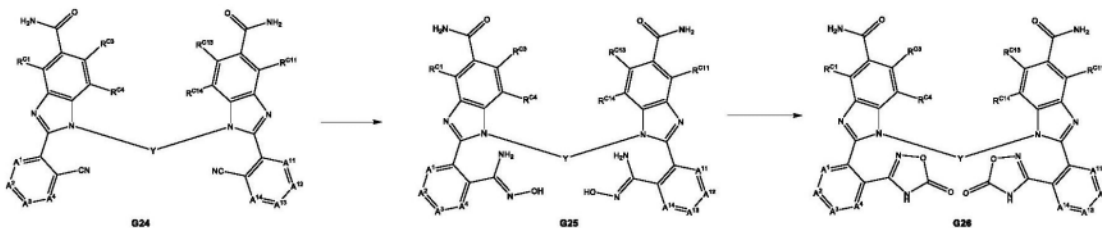


方案5

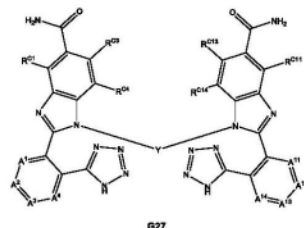
[0338] 方案5示出了合成具有结构G4的化合物的可选途径,其中“W”被定义为伯酰胺C(=O)NH₂或使用本领域技术人员已知的条件可转化为伯酰胺的基团,例如但不限于酯-C(=O)OR^P、羧酸-CO₂H、活化的酸(例如酰卤或混合酸酐)或腈-CN。可以使用以下条件将硝基中间体G14还原为二苯胺中间体,例如但不限于在氢气氛下在多相催化剂(例如Pd/C)上搅拌,得到G19。在存在(a)合适的酸(例如但不限于乙酸)或(b)亚硫酸氢钠或(c)焦亚硫酸钠或(d)Oxone®的情况下,该二苯胺与醛中间体G1缩合提供,得到G20型中间体。在酸性条件下处理单Boc保护的材料释放伯胺,得到G21型化合物。在存在碱(例如但不限于三乙胺)的情况下,可以用被合适的G11型离去基团取代的苯基化合物进行第二亲核芳族取代,得到G22。可以使用例如但不限于在氢气氛下在非均相催化剂(例如Pd/C)上搅拌的条件,进行硝基化合物G22的还原步骤,得到G23。在存在(a)合适的酸(例如但不限于乙酸)或(b)亚硫酸氢钠(c)焦

亚硫酸钠或(d) Oxone®的情况下,二苯胺中间体G23可以与等量的G2型醛缩合得到G4型双苯并咪唑化合物。

[0339] 一般合成6



[0340]

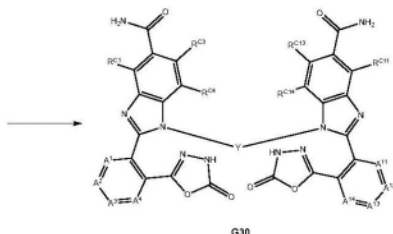


方案 6a

[0341] 式G26或G27的化合物可以通过常见的脒中间体G24获得(方案6a)。G24型化合物可使用一般合成1和一般合成5中描述的化学方法获得,其中R1/R11被脒-CN基团取代。用盐酸羟胺处理适当取代的脒G24可以得到G25型的N-羟脒中间体。随后用提供羰基(C=O)等同物(例如但不限于羰基二咪唑)的试剂处理中间体G25,得到G26型的5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基衍生物。可选地,在存在碱(例如但不限于三乙胺)和叠氮化物源(例如叠氮化钠)的情况下,脒G24可用于一步形成四唑化合物G27。



[0342]



方案 6b

[0343] G30型化合物是G26的区域异构体,并且可以由酸G16制备。在存在碱(例如但不限于N,N-二异丙基乙胺)的情况下,使用偶合剂(例如但不限于1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺和羟基苯并三唑),将酸G16与在一个氮原子上被合适的保护基团(“PG”,例如但不限于叔丁氧羰基(Boc))取代的脒的偶合,得到G28型保护中间体。使用本领域技术人员熟知的条件移除保护基团得到G29型化合物,其可以与提供羰基(C=O)等同物的试剂(例如但不

限于羰基二咪唑)反应,得到G30型的2-氧代-3H-1,3,4-噁二唑-5-基衍生物。

[0344] 进一步的实施方案

[0345] 在一些实施方案中,附接至Y的两个部分相同,即 $A^{11}=A^1$, $A^{12}=A^2$, $A^{13}=A^3$, $A^{14}=A^4$, $R^{C11}=R^{C1}$, $R^{C13}=R^{C3}$, $R^{C14}=R^{C4}$, $R^{11}=R^1$ 。

[0346] A^1 - A^4 和 A^{11} - A^{14}

[0347] 在一些实施方案中, A^1 为 CR^A 。

[0348] 在其他实施方案中, A^1 为N。

[0349] 在一些实施方案中, A^2 为 CR^B 。

[0350] 在其他实施方案中, A^2 为N。

[0351] 在一些实施方案中, A^3 为 CR^C 。

[0352] 在其他实施方案中, A^3 为N。

[0353] 在一些实施方案中, A^4 为 CR^D 。

[0354] 在其他实施方案中, A^4 为N。

[0355] 在一些实施方案中, A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的两个为N。

[0356] 在其他实施方案中, A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的一个为N。

[0357] 在其他实施方案中, A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 均不是N,即 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 分别是 CR^A 、 CR^B 、 CR^C 和 CR^D 。

[0358] 在一些实施方案中, A^{11} 为 CR^{AA} 。

[0359] 在其他实施方案中, A^{11} 为N。

[0360] 在一些实施方案中, A^{12} 为 CR^{BB} 。

[0361] 在其他实施方案中, A^{12} 为N。

[0362] 在一些实施方案中, A^{13} 为 CR^{CC} 。

[0363] 在其他实施方案中, A^{13} 为N。

[0364] 在一些实施方案中, A^{14} 为 CR^{DD} 。

[0365] 在其他实施方案中, A^{14} 为N。

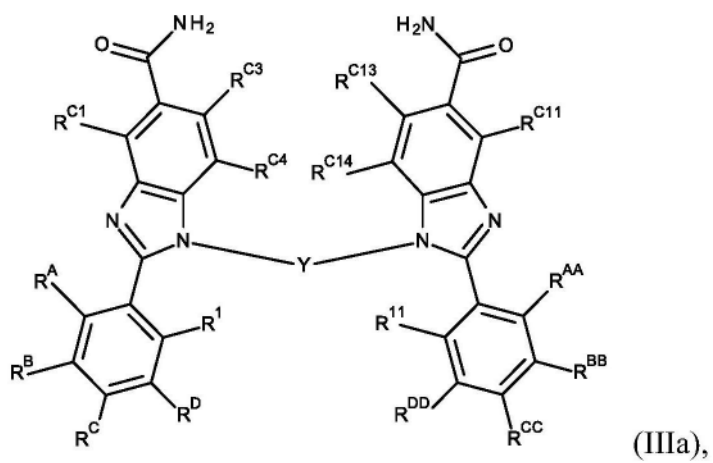
[0366] 在一些实施方案中, A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 中的两个为N。

[0367] 在其他实施方案中, A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 中的一个为N。

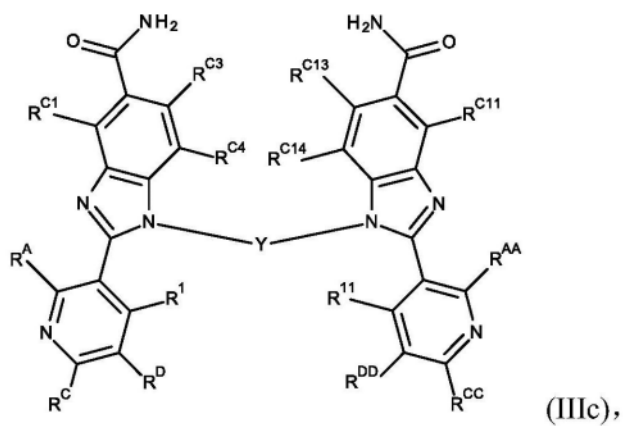
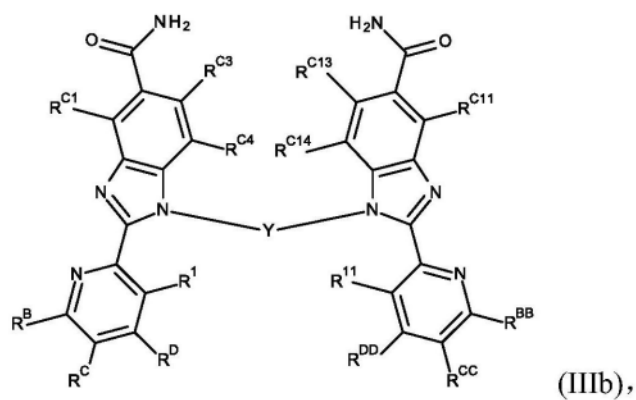
[0368] 在其他实施方案中, A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 均不是N,即 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 分别为 CR^{AA} 、 CR^{BB} 、 CR^{CC} 和 CR^{DD} 。

[0369] 在一些实施方案中,式I的化合物选自式(IIIa) - (IIIe)的化合物:

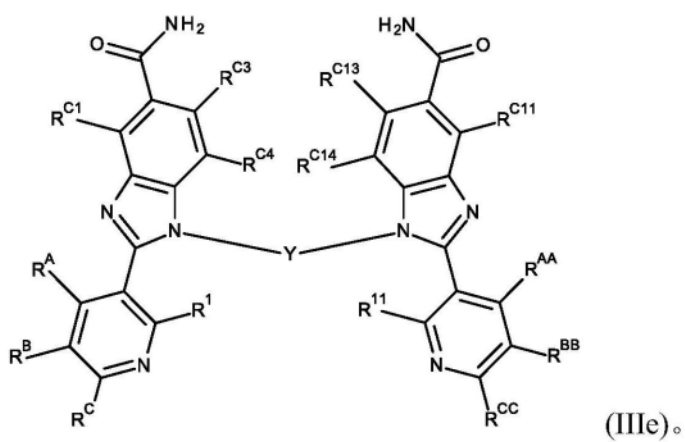
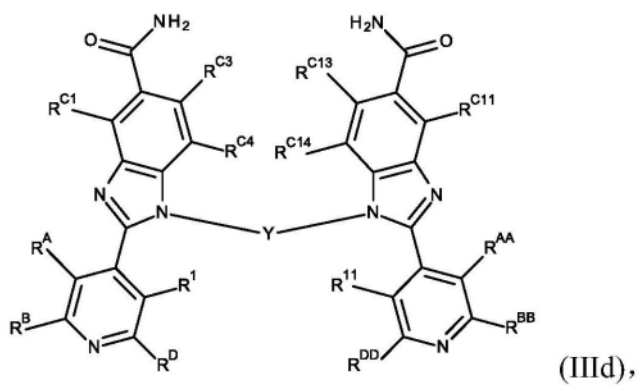
[0370]



(IIIa),



[0371]

[0372] R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} (如果存在)[0373] 在一些实施方案中, R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} (如果存在) 选自H、F、Cl、Br、I、

Me、Et、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH。在一些实施方案中，R^A、R^B、R^C、R^D、R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD} (如果存在) 独立地选自H、F、Cl和Br，优选为H、Cl和F。

[0374] 在一些实施方案中，R^A、R^B、R^C和R^D中的一个 (如果存在)，以及R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个 (如果存在) 选自H、F、Cl、Br、I、Me、Et、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH。其余 (如果存在) 为H。

[0375] 在其他实施方案中，R^A、R^B、R^C和R^D中的两个 (如果存在)，以及R^A、R^B、R^C、R^D、R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的两个 (如果存在) 选自H、F、Cl、Br、I、Me、Et、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH。其余 (如果存在) 为H。

[0376] 在进一步的实施方案中，R^A、R^B、R^C和R^D中的三个 (如果存在)，以及R^A、R^B、R^C、R^D、R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的三个 (如果存在) 选自H、F、Cl、Br、I、Me、Et、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH。其余 (如果存在) 为H。

[0377] 在一些实施方案中，R^A、R^B、R^C和R^D中的一个、两个或三个 (如果存在)，以及R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个、两个或三个 (如果存在) 选自H、F、Cl、Br、Me、CF₃、环丙基、氰基和OMe。其余 (如果存在) 为H。在这些实施方案中的一些中，R^A、R^B、R^C和R^D中的一个、两个或三个 (如果存在)，以及R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个、两个或三个 (如果存在) 选自H、F、Cl、Br、Me、CF₃和环丙基以及OMe。其余 (如果存在) 为H。在这些实施方案中的一些中，R^A、R^B、R^C和R^D中的一个、两个或三个 (如果存在)，以及R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个、两个或三个 (如果存在) 选自H、F、Cl、Br、Me和CF₃和OMe。

[0378] 在一些实施方案中，R^A、R^B、R^C和R^D中的一个 (如果存在)，以及R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个、两个或三个 (如果存在) 选自F、Cl、Br、I、Me、Et、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH。其余 (如果存在) 为H。

[0379] 在其他实施方案中，R^A、R^B、R^C和R^D中的两个 (如果存在)，以及R^A、R^B、R^C、R^D、R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个、两个或三个 (如果存在) 选自F、Cl、Br、I、Me、Et、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH。其余 (如果存在) 为H。

[0380] 在进一步的实施方案中，R^A、R^B、R^C和R^D中的三个 (如果存在)，以及R^A、R^B、R^C、R^D、R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个、两个或三个 (如果存在) 选自F、Cl、Br、I、Me、Et、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH。其余 (如果存在) 为H。

[0381] 在一些实施方案中，R^A、R^B、R^C和R^D中的一个、两个或三个 (如果存在)，以及R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个 (如果存在) 选自F、Cl、Br、I、Me、Et、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH。其余 (如果存在) 为H。

[0382] 在其他实施方案中，R^A、R^B、R^C和R^D中的一个、两个或三个 (如果存在)，以及R^A、R^B、R^C、R^D、R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的两个 (如果存在) 选自F、Cl、Br、I、Me、Et、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH。其余 (如果存在) 为H。

[0383] 在进一步的实施方案中，R^A、R^B、R^C和R^D中的一个、两个或三个 (如果存在)，以及R^A、R^B、R^C、R^D、R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的三个 (如果存在) 选自F、Cl、Br、I、Me、Et、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH。其余 (如果存在) 为H。

[0384] 在一些实施方案中，R^A和R^{AA}选自H、Br和F，优选为H和F。在一些实施方案中，R^A为H。在一些实施方案中，R^{AA}为H。在一些实施方案中，R^A和R^{AA}为H。在一些实施方案中，R^A为F。在一些实施方案中，R^{AA}为F。在一些实施方案中，R^A和R^{AA}为F。

[0385] 在一些实施方案中, R^B 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、 CH_2OH 和 CH_2OMe 。在一些实施方案中, R^{BB} 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、 CH_2OH 和 CH_2OMe 。在一些实施方案中, R^B 和 R^{BB} 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、 CH_2OH 和 CH_2OMe 。在一些实施方案中, R^B 和/或 R^{BB} 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基和 OMe。在一些实施方案中, R^B 和/或 R^{BB} 选自 H、F、Br 和 Cl。在一些实施方案中, R^B 和/或 R^{BB} 选自 H、F 和 Cl。在一些实施方案中, R^B 和/或 R^{BB} 选自 H 和 Cl。在一些实施方案中, R^B 和/或 R^{BB} 为 H。在一些实施方案中, R^B 和/或 R^{BB} 为 F。在一些实施方案中, R^B 和/或 R^{BB} 为 Cl。

[0386] 在一些实施方案中, R^C 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、 CH_2OH 和 CH_2OMe 。在一些实施方案中, R^{CC} 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、 CH_2OH 和 CH_2OMe 。在一些实施方案中, R^C 和 R^{CC} 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、 CH_2OH 和 CH_2OMe 。在一些实施方案中, R^C 和/或 R^{CC} 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基和 OMe。在一些实施方案中, R^C 和/或 R^{CC} 选自 H、F、Br 和 Cl。在一些实施方案中, R^C 和/或 R^{CC} 选自 H、F 和 Cl。在一些实施方案中, R^C 和/或 R^{CC} 为 H。在一些实施方案中, R^C 和/或 R^{CC} 为 F。在一些实施方案中, R^C 和/或 R^{CC} 为 Cl。

[0387] 在一些实施方案中, R^D 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、 CH_2OH 和 CH_2OMe 。在一些实施方案中, R^{DD} 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、 CH_2OH 和 CH_2OMe 。在一些实施方案中, R^D 和 R^{DD} 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、 CH_2OH 和 CH_2OMe 。在一些实施方案中, R^D 和/或 R^{DD} 选自 H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基和 OMe。在一些实施方案中, R^D 和/或 R^{DD} 选自 H、F、Br 和 Cl。在一些实施方案中, R^D 和/或 R^{DD} 选自 H、F 和 Cl。在一些实施方案中, R^D 和/或 R^{DD} 为 H。在一些实施方案中, R^D 和/或 R^{DD} 为 F。在一些实施方案中, R^D 和/或 R^{DD} 为 Cl。

[0388] 在一些实施方案中, R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中的 1 个或 2 个 (如果存在) 为卤素, 并且其余为 H。在这些实施方案中, 优选的卤素原子为 Cl、Br 和 F, 更优选为 Cl 和 F, 最优选为 F。在这些实施方案中, R^A 和 R^C 中的 1 个或 2 个为卤素, 并且 R^B 和 R^D 为 H。

[0389] 在一些实施方案中, R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} 中的 1 个或 2 个 (如果存在) 为卤素, 并且其余为 H。在这些实施方案中, 优选的卤素原子为 Cl、Br 和 F, 更优选为 Cl 和 F, 最优选为 F。在这些实施方案中, R^{AA} 和 R^{CC} 中的 1 个或 2 个为卤素, 并且 R^B 和 R^D 为 H。

[0390] 在一些实施方案中, A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 选自下表中的组合 1.1-1.30:

[0391]

组合	A^1	A^2	A^3	A^4
1.1	CF	CH	CH	CH
1.2	CH	CBr	CH	CH
1.3	CH	CCl	CH	CH
1.4	CF	CCl	CH	CH
1.5	CH	CH	CH	CBr
1.6	CH	CH	CCl	CH
1.7	CH	CF	CF	CH
1.8	CH	CH	CH	CH
1.9	CF	CH	CF	CH
1.10	CF	CH	CCl	CH
1.11	CBr	CH	CH	CH
1.12	CCl	CH	CH	CH

1.13	N	CH	CCl	CH
1.14	CH	CCl	CCl	CH
1.15	CH	CF	CH	CH
1.16	CH	CMe	CH	CH
1.17	CH	N	CH	CH
1.18	CH	CH	CBr	CH
1.19	CH	CH	CCF ₃	CH
1.20	CH	CH	CEt	CH
1.21	CH	CH	CF	CH
1.22	CH	CH	CMe	CH
1.23	CH	CH	C-OMe	CH
1.24	CH	CH	CCl	CCl
1.25	CH	CH	CH	CF
1.26	CH	CH	CH	C-OMe
1.27	CH	CH	CH	N
1.28	CI	CH	CH	CH
1.29	CH	CH	CCN	CH
1.30	CBr	CH	CCl	CH

[0392] 在一些实施方案中, A¹¹、A¹²、A¹³和A¹⁴选自下表中的组合2.1-2.30:

组合	A ¹¹	A ¹²	A ¹³	A ¹⁴
2.1	CF	CH	CH	CH
2.2	CH	CBr	CH	CH
2.3	CH	CCl	CH	CH
2.4	CF	CCl	CH	CH

[0393]

[0394]

2.5	CH	CH	CH	CBr
2.6	CH	CH	CCl	CH
2.7	CH	CF	CF	CH
2.8	CH	CH	CH	CH
2.9	CF	CH	CF	CH
2.10	CF	CH	CCl	CH
2.11	CBr	CH	CH	CH
2.12	CCl	CH	CH	CH
2.13	N	CH	CCl	CH
2.14	CH	CCl	CCl	CH
2.15	CH	CF	CH	CH
2.16	CH	CMe	CH	CH
2.17	CH	N	CH	CH
2.18	CH	CH	CBr	CH
2.19	CH	CH	CCF ₃	CH
2.20	CH	CH	CEt	CH
2.21	CH	CH	CF	CH
2.22	CH	CH	CMe	CH
2.23	CH	CH	C-OMe	CH
2.24	CH	CH	CCl	CCl
2.25	CH	CH	CH	CF
2.26	CH	CH	CH	C-OMe
2.27	CH	CH	CH	N
2.28	Cl	CH	CH	CH
2.29	CH	CH	CCN	CH
2.30	CBr	CH	CCl	CH

[0395] 在一些实施方案中, A¹、A²、A³、A⁴、A¹¹、A¹²、A¹³和A¹⁴选自下表中的组合3.1-3.8:

[0396]

组合	A ¹ /A ¹¹	A ² /A ¹²	A ³ /A ¹³	A ⁴ /A ¹⁴
1	CF	CH	CH	CH
2	CH	CBr	CH	CH
3	CH	CCl	CH	CH
4	CF	CCl	CH	CH
5	CH	CH	CH	CBr
6	CH	CH	CCl	CH
7	CH	CF	CF	CH
8	CH	CH	CH	CH

[0397] 其中, 组合1、3、4、6和7可以是优选的。

[0398] 在进一步的实施方案中, A¹、A²、A³、A⁴、A¹¹、A¹²、A¹³和A¹⁴选自下表中的组合9-28:

[0399]

组合	A ¹ /A ¹¹	A ² /A ¹²	A ³ /A ¹³	A ⁴ /A ¹⁴
9	CF	CH	CF	CH
10	CF	CH	CCl	CH
11	CBr	CH	CH	CH
12	CCl	CH	CH	CH
13	N	CH	CCl	CH

[0400]

14	CH	CCl	CCl	CH
15	CH	CF	CH	CH
16	CH	CMe	CH	CH
17	CH	N	CH	CH
18	CH	CH	CBr	CH
19	CH	CH	CCF ₃	CH
20	CH	CH	CEt	CH
21	CH	CH	CF	CH
22	CH	CH	CMe	CH
23	CH	CH	C-OMe	CH
24	CH	CH	CCl	CCl
25	CH	CH	CH	CF
26	CH	CH	CH	C-OMe
27	CH	CH	CH	N
28	Cl	CH	CH	CH
29	CH	CH	CCN	CH
30	CBr	CH	CCl	CH

[0401] 其中,组合9和10可以是优选的。

[0402] 在一些实施方案中,组合1、3、6和9可以是优选的。

[0403] 在一些实施方案中,组合1和10可以是优选的。

[0404] 在一些实施方案中,组合10可以是优选的。

[0405] 在一些实施方案中,组合1可以是优选的。

[0406] Y

[0407] 在一些实施方案中,Y为(CH₂)_n,其中n为2至3。在一些实施方案中,Y为(CH₂)₂。在一些实施方案中,Y为(CH₂)₃。在一些实施方案中,Y为(CH₂)₄。

[0408] 在其他实施方案中,Y为-CH₂-CH=CH-CH₂-。

[0409] R^{C1}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C11}、R^{C13}和R^{C14}

[0410] 在一些实施方案中,R^{C1}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C11}、R^{C13}和R^{C14}均为H。

[0411] 在其他实施方案中,R^{C1}、R^{C3}和R^{C4}中的两个以及R^{C11}、R^{C13}和R^{C14}中的两个为H,并且其他选自定义的基团(H除外)。

[0412] 在其他实施方案中,R^{C1}、R^{C3}和R^{C4}中的一个以及R^{C11}、R^{C13}和R^{C14}中的一个为H,并且其他独立地选自定义的基团(H除外)。

[0413] 在一些实施方案中,R^{C1}、R^{C3}和R^{C4}独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、氰基、CF₃和CH₂OH。在这些实施方案的一些中,R^{C1}、R^{C3}和R^{C4}独立地选自H、Cl、F、CF₃、OMe和CH₂OH。在这些实施方案的另一些中,R^{C1}、R^{C3}和R^{C4}独立地选自H、Cl和OMe。在其他实施方案中,R^{C1}、R^{C3}和R^{C4}独立地选自H、F和OMe。在这些实施方案的另一些中,R^{C1}、R^{C3}和R^{C4}独立地选自H和OMe。

[0414] 在一些实施方案中,R^{C11}、R^{C13}和R^{C14}独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、氰基、CF₃和CH₂OH。在这些实施方案的一些中,R^{C11}、R^{C13}和R^{C14}独立地选自H、Cl、F、CF₃、OMe和CH₂OH。在这些实施方案的另外一个中,R^{C11}、R^{C13}和R^{C14}独立地选自H、Cl和OMe。在其他实施方案中,R^{C1}、R^{C3}和R^{C4}独立地选自H、F和OMe。在这些实施方案的另一些中,R^{C11}、R^{C13}和R^{C14}独立地选自H和OMe。

[0415] 在一些实施方案中,R^{C1}为OMe。

[0416] 在一些实施方案中, R^{C11} 为OMe。

[0417] 在一些实施方案中, R^{C3} 为H。

[0418] 在一些实施方案中, R^{C13} 为H。

[0419] 在一些实施方案中, R^{C4} 为H或F, 优选为H。

[0420] 在一些实施方案中, R^{C14} 为H或F, 优选为H。

[0421] 在一些实施方案中, R^{C1} 和 R^{C11} 为OMe, R^{C3} 和 R^{C13} 为H, 并且 R^{C4} 和 R^{C14} 均为H或F, 优选为H。

[0422] 在一些实施方案中, R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} 选自以下组合1-4:

[0423]

组合	R^{C1}	R^{C3}	R^{C4}
1	H	H	H
2	H	H	F
3	OMe	H	H
4	OMe	H	F

[0424] 在一些实施方案中, 组合3和4可以是优选的。

[0425] 在一些实施方案中, 组合3可以是优选的。

[0426] 在一些实施方案中, R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 选自以下组合1-4:

[0427]

组合	R^{C11}	R^{C13}	R^{C14}
1	H	H	H
2	H	H	F
3	OMe	H	H
4	OMe	H	F

[0428] 在一些实施方案中, 组合3和4可以是优选的。

[0429] 在一些实施方案中, 组合3可以是优选的。

[0430] 在一些实施方案中, R^{C1} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 选自以下组合1-4:

[0431]

组合	R^{C1}/R^{C11}	R^{C3}/R^{C13}	R^{C4}/R^{C14}
1	H	H	H
2	H	H	F
3	OMe	H	H
4	OMe	H	F

[0432] 在一些实施方案中, 组合3和4可以是优选的。

[0433] 在一些实施方案中, 组合3可以是优选的。

[0434] R^1 和 R^{11}

[0435] 在一些实施方案中, R^1 和 R^{11} 选自 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、F、Br、四唑基和氧代-噁二唑基。

[0436] 在一些实施方案中, R^1 和 R^{11} 选自 $C(=O)OH$ 、四唑基和氧代-噁二唑基。

[0437] 在一些实施方案中, R^1 和 R^{11} 为 $-C(=O)OH$ 。

[0438] 在其他实施方案中, R^1 和 R^{11} 为四唑基。

[0439] 在其他实施方案中, R^1 和 R^{11} 为氧代-噁二唑基, 例如5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-

基和2-氧代-3H-1,3,4-噁二唑-5-基。

[0440] 在其他实施方案中, R^1 和 R^{11} 为三唑基。

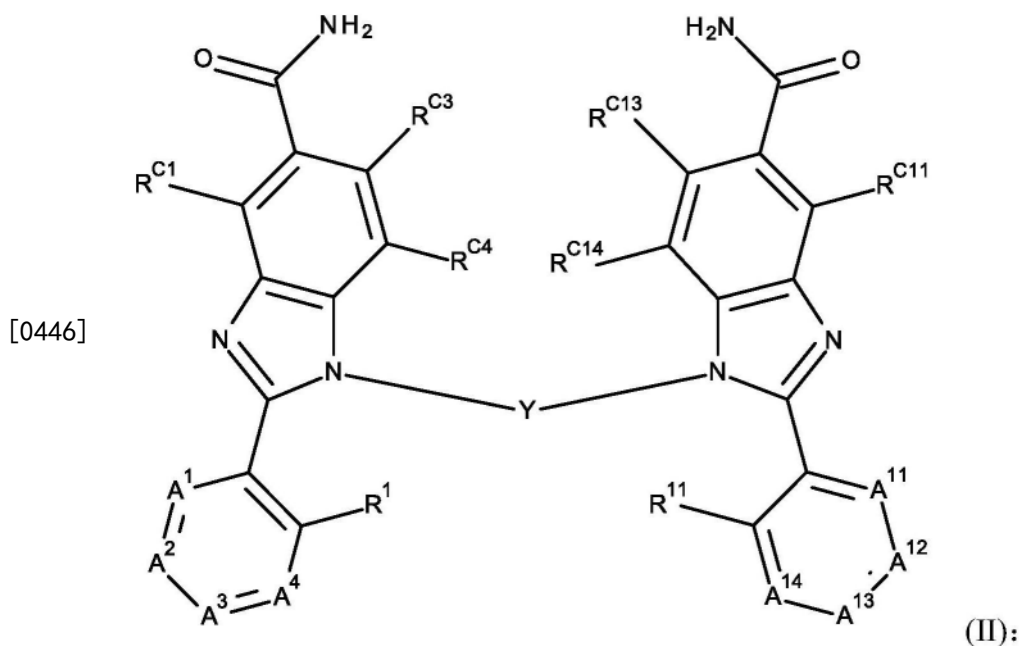
[0441] 在其他实施方案中, R^1 和 R^{11} 为Br或F。

[0442] 在一些实施方案中, R^1 和 R^{11} 不相同。在这些实施方案中, R^{C1} 可以与 R^{C11} 相同, R^{C3} 可以与 R^{C13} 相同, 以及 R^{C4} 可以与 R^{C14} 相同, 并且 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 可以分别与 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 相同或不同。在一些实施方案中, R^1 为四唑基并且 R^{11} 为C(=O)OH。

[0443] 在一些实施方案中, R^1 和 R^{11} 为C(=O)OR^{P1}。在这些实施方案中, R^{P1} 优选为甲基。

[0444] 其他实施方案

[0445] 在一些实施方案中, 该化合物为式 (II) 的化合物:



[0447] 其中:

[0448] Y为(CH₂)_n, 其中n为2至4;

[0449] R^1 和 R^{11} 选自-C(=O)OH和四唑基;

[0450] A^1 为CR^A或N;

[0451] A^2 为CR^B或N;

[0452] A^3 为CR^C或N;

[0453] A^4 为CR^D或N;

[0454] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中不超过两个可以为N;

[0455] R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、Me、CF₃、环丙基、氰基、OMe、OEt、CH₂OH、CH₂OMe和OH;

[0456] 其余的 R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D (如果存在)为H;

[0457] A^{11} 为CR^{AA}或N;

[0458] A^{12} 为CR^{BB}或N;

[0459] A^{13} 为CR^{CC}或N;

[0460] A^{14} 为CR^{DD}或N;

[0461] 其中 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 中不超过两个可以为N;

[0462] R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} 中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、OEt、 CH_2OH 、 CH_2OMe 和OH;

[0463] 其余的 R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} (如果存在)为H;

[0464] R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} 独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、氰基、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 C_{2-4} 烯基和 C_5 杂环基;

[0465] R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、氰基、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 C_{2-4} 烯基和 C_5 杂环基。

[0466] 实施例

[0467] 如本文所述,提供以下实施例仅用于说明本发明并且不旨在限制本发明的范围。

[0468] 缩略语

[0469] 为了方便,许多化学部分使用熟知的缩写表示,包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(nPr)、异丙基(iPr)、正丁基(nBu)、叔丁基(tBu)、苯基(Ph)、苄基(Bn)、甲氧基(MeO)、乙氧基(EtO)、三甲基甲硅烷基(TMS)和乙酰基(Ac)。

[0470] 为了方便,许多化合物使用熟知的缩写表示,包括但不限于甲醇(MeOH)、氘代甲醇($MeOD-d_4$ 或 CD_3OD)、乙醇(EtOH)、异丙醇(i-PrOH)、乙醚或二乙基醚(Et_2O)、乙酸乙酯($EtOAc$)、乙酸($AcOH$)、乙腈(MeCN或ACN)、二氯甲烷(二氯甲烷,DCM)、三氟乙酸(TFA)、二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)、二甲亚砜(DMSO)、氘代氯仿($CDCl_3$)、二乙胺(DEA)、氘代二甲亚砜($DMSO-d_6$)、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC1.HCl)、间氯过氧苯甲酸(mCPBA)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(dppf)、叔丁氧羰基(Boc,BOC)、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、三乙胺(Et_3N 或TEA)、2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA或DIEA)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)($PdCl_2(dppf)$)、反式二氯双(三苯基膦)钯(II)($PdCl_2(PPh_3)_2$)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)($Pd_2(dba)_3$)、四(三苯基膦)钯(0)($Pd(PPh_3)_4$)、丙基膦酸酐(T3P)、六甲基磷酰胺(HMPA)、1,2-二氯乙烷(DCE)、氧化铬(VI)(CrO_3)、n-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、氢氧化钾(KOH)、过氧化苯甲酰(BPO)、四氯化碳(CCl_4)、石油醚(Pet.Ether)、碳酸钾(K_2CO_3)、硫酸钠(Na_2SO_4)、二异丙胺锂(LDA)、偶氮二异丁腈(AIBN)、N-甲基吗啉N-氧化物(NMO)、过氧化苯甲酰(BPO)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)和1-羟基苯并三唑(HOBt)。

[0471] 另外,TLC是指薄层色谱。

[0472] 一般实验详细信息

[0473] 除非另有说明,否则以下概括适用。 ^1H NMR光谱在Bruker AVANCE III(400MHz)上记录。信号的多重性由以下缩写表示:s,单峰;d,二重峰;t,三重峰;q,四重峰;dd,双二重峰;dt,双三重峰;tt,三个三重峰;td,三个二重峰;ddd,两个双二重峰;br,宽峰;m,多重。所有观察到的偶合常数J以赫兹报告。并不总是观察到可交换质子。

[0474] LCMS数据使用下述条件生成。氯同位素报告为 ^{35}Cl ,溴同位素报告为 ^{79}Br 或 ^{81}Br 或 $^{79}Br/^{81}Br$ 两者。

[0475] LC-MS方法A(LCMS-A):

[0476] 设备信息

[0477] LC型号:Agilent 1200

- [0478] (泵类型:二元泵,检测器类型:DAD)
- [0479] MS型号:Agilent G6110A四极杆
- [0480] LCMS参数
- [0481] LC:柱:Xbridge-C18,2.5 μ m,2.1 $\times$ 30mm
- [0482] 柱温:30 $^{\circ}$ C
- [0483] 采集波长:214nm,254nm
- [0484] 流动相:A:0.07% HCOOH水溶液,B:MeOH
- [0485] MS:离子源:ES+(或ES-) MS范围:50~900m/z
- [0486] 碎裂电压:60 干燥气体流量:10L/min
- [0487] 雾化器压力:35psi 干燥气体温度:350 $^{\circ}$ C
- [0488] Vcap:3.5kV
- [0489] 梯度表:

流速 (mL/min)	T (min)	A (%)	B (%)
0.5	0.0	70	30
0.5	0.2	70	30
0.5	1.8	5	95
0.5	2.4	5	95
0.5	2.6	70	30
0.5	3.5	70	30

- [0491] 样品制备
- [0492] 将样品溶解于甲醇中,浓度为约0.11~1mg/mL,然后通过0.22 μ m针头过滤器过滤。
(进样量:1~10 μ L)

- [0493] LC-MS方法B (LCMS-B) :
- [0494] 设备信息
- [0495] LC型号:Agilent 1200
- [0496] (泵类型:二元泵,检测器类型:DAD)
- [0497] MS型号:Agilent G6110A四极杆
- [0498] LCMS参数
- [0499] LC:柱:Xbridge-C18,2.5 μ m,2.1 $\times$ 30mm
- [0500] 柱温:30 $^{\circ}$ C
- [0501] 采集波长:214nm,254nm
- [0502] 流动相:A:0.07% HCOOH水溶液,B:MeOH
- [0503] MS:离子源:ES+(或ES-) MS范围:50~900m/z
- [0504] 碎裂电压:60 干燥气体流量:10L/min
- [0505] 雾化器压力:35psi 干燥气体温度:350 $^{\circ}$ C
- [0506] Vcap:3.5kV
- [0507] 梯度表:

流速 (mL/min)	T (min)	A (%)	B (%)
0.5	0.0	70	30

0.5	0.3	70	30
0.5	0.6	50	50
0.5	0.9	40	60
0.5	1.2	30	70
0.5	3.2	5	95
0.5	3.5	5	95
0.5	4.0	70	30
0.5	5.0	70	30

[0509] 样品制备

[0510] 将样品溶解于甲醇中,浓度为约0.11 ~ 1mg/mL,然后通过0.22 μ m针头过滤器过滤。
(进样量:1 ~ 10 μ L)

[0511] LC-MS方法C(LCMS-C):

[0512] 设备信息

[0513] LC型号:Waters 2695alliance

[0514] (泵类型:四元泵,检测器:2996光电二极管阵列探测器)

[0515] MS型号:Micromass ZQ

[0516] LCMS参数

[0517] LC:柱:Xbridge-C18,3.5 μ m,2.1 $\times$ 50mm

[0518] 柱温:30 $^{\circ}$ C

[0519] 采集波长:214nm,254nm

[0520] 流动相:A:0.07% HCOOH水溶液,B:MeOH

[0521] MS:离子源:ES+(或ES-) MS范围:50 ~ 900m/z

[0522] 毛细管电压:3kV锥孔电压:3V萃取电压:3V

[0523] 干燥气体流量:600L/hr锥孔:50L/hr

[0524] 去溶剂化温度:300 $^{\circ}$ C

[0525] 源温度:100 $^{\circ}$ C

[0526] 梯度表:

[0527]

流速 (mL/min)	T(min)	A (%)	B (%)
0.3	0.0	80	20
0.3	0.5	80	20
0.3	0.8	50	50
0.3	1.2	35	65
0.3	2.0	20	80
0.3	4.0	5	95
0.3	5.0	5	95
0.3	5.8	15	85
0.3	6.2	80	20
0.3	8.0	80	20

[0528] 样品制备

[0529] 将样品溶解于甲醇中,浓度为约0.11~1mg/mL,然后通过0.22 μ m针头过滤器过滤。
(进样量:1~10 μ L)

[0530] 其他色谱

[0531] 在Merck硅胶60F254铝背板上进行分析薄层色谱,使用UV光下的荧光猝灭或碱性KMnO₄浸液或茚三酮浸液进行可视化。

[0532] 使用Tk1st(中国),特级:(HPTLC): $8\pm 2\mu\text{m}>80\%$; (TLC):10-40 μm 进行制备型薄层色谱(prepare TLC)。型号:GF254。化合物通过UV(254nm)可视化。

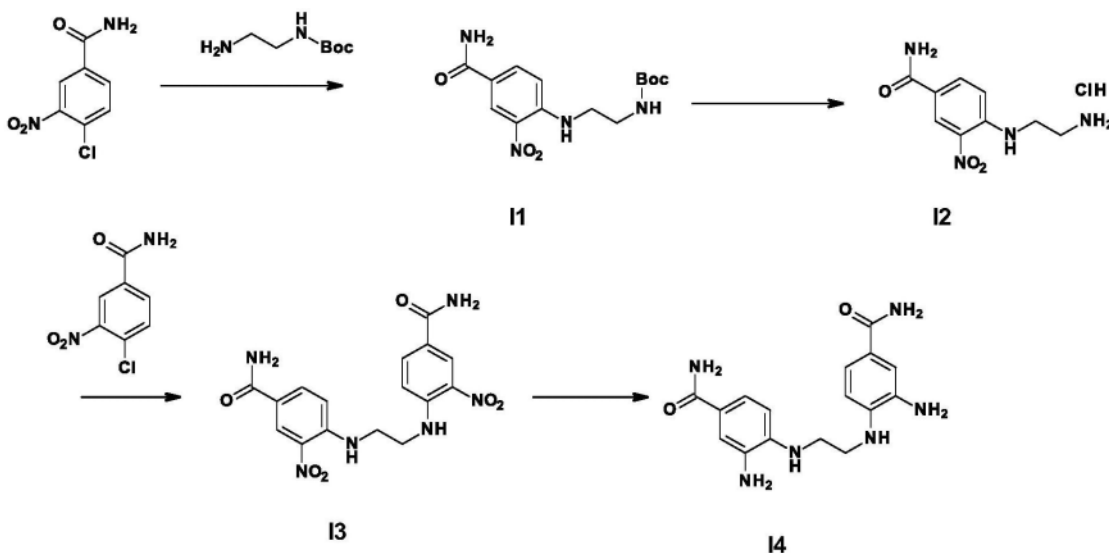
[0533] 使用Tk1st(中国),特级,100-200目硅胶进行柱层析。

[0534] 必要时,无水溶剂购自Sigma-Aldrich或使用常规方法干燥。除非另有说明,否则将无机酸或碱的溶液制成水溶液。

[0535] 除非另有说明,否则氯化氢、氢氧化钠、碳酸钾和碳酸氢钠的溶液是水溶液。

[0536] 中间体制备

[0537] (I) 4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基苯甲酰胺) (I4)



[0539] (a) (2-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (I1)

[0540] 将4-氯-3-硝基苯甲酰胺(8.0g, 39.9mmol)、(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(6.40g, 39.9mmol)和Et₃N(8.1g, 79.8mmol)在NMP(80mL)中的悬浮液在N₂下于150℃加热过夜。加入水(500mL),随后加入石油醚/EtOAc(5:1, 300mL)并过滤收集所得沉淀,得到标题化合物(12.0g, 92%),为黄色固体。LCMS-B:rt 3.2min, m/z 347.1[M+Na]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65(s, 1H), 8.44(t, J=5.8Hz, 1H), 8.05-7.92(m, 2H), 7.27(s, 1H), 7.14(d, J=9.1Hz, 1H), 7.04(t, J=5.8Hz, 1H), 3.46-3.45(m, 2H), 3.20-3.19(m, 2H), 1.35(s, 9H)。

[0541] (b) 4-((2-氨基乙基)氨基)-3-硝基苯甲酰胺盐酸盐 (I2)

[0542] 将(2-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(I1)(12.0g, 37.0mmol)和5.5M HCl在二噁烷溶液(200mL)的混合物在室温下搅拌过夜。然后减压除去溶剂,得到标题化合物(8.0g, 96%),为黄色固体。LCMS-B:rt 1.2min, m/z 225.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65(d, J=2.1Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.25(s, 2H), 8.05(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.25(d, J=9.0Hz, 1H), 5.62(br s, 3H), 3.76-3.74(m, 2H), 3.01-2.97(m, 2H)。

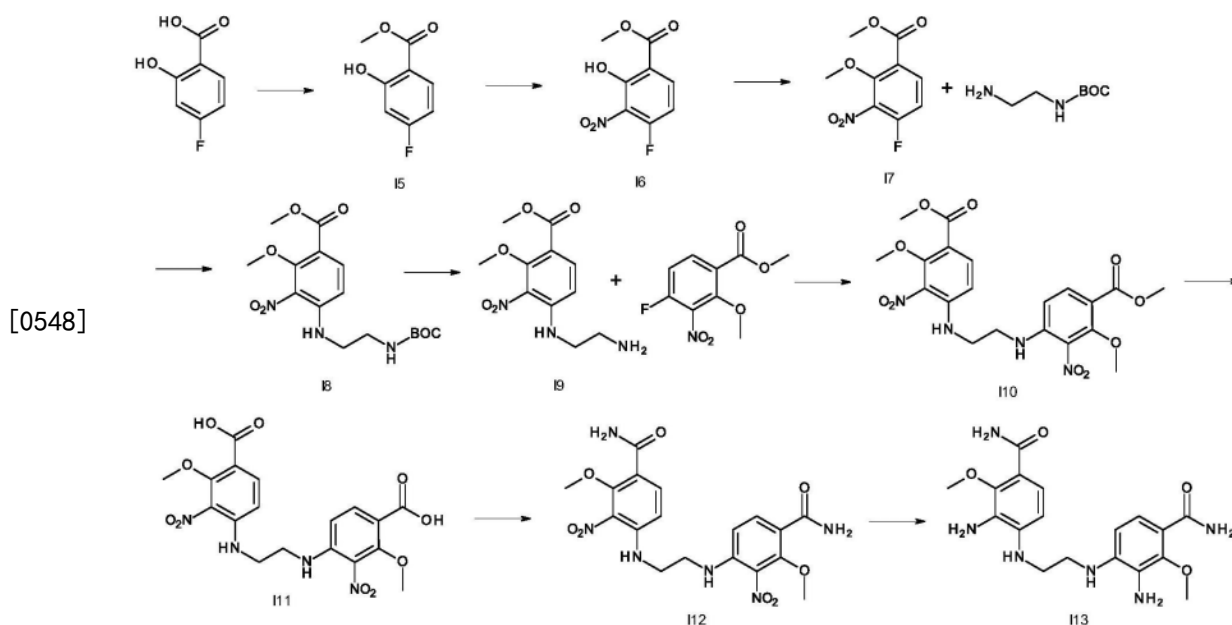
[0543] (c) 4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-硝基苯甲酰胺) (I3)

[0544] 将4-((2-氨基乙基)氨基)-3-硝基苯甲酰胺盐酸盐(I2) (7.6g, 33.9mmol)、4-氯-3-硝基苯甲酰胺(6.80g, 33.9mmol)和Et₃N(20.6g, 203mmol)在NMP(80mL)中的悬浮液在N₂下于150℃加热过夜。另外加入4-((2-氨基乙基)氨基)-3-硝基苯甲酰胺盐酸盐(I2) (800mg, 3.57mmol)和Et₃N(3.0g, 29.6mmol), 并将混合物在N₂下于150℃加热过夜。使混合物冷却至室温, 用石油醚/EtOAc (1:1, v/v, 500mL) 稀释并过滤收集所得沉淀, 得到标题化合物(12.0g, 91%), 为黄色固体。LCMS-B:rt 1.3min, m/z 389.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.62(s, 4H), 7.99-7.95(m, 4H), 7.30-7.28(m, 4H), 3.70-3.64(m, 4H)。

[0545] (d) 4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基苯甲酰胺)(I4)

[0546] 将4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-硝基苯甲酰胺)(I3) (12g, 30.9mmol)和10%Pd/C(2.0g)在DMF(200mL)中的悬浮液在H₂气氛下于100℃加热过夜。过滤混合物并减压浓缩滤液, 得到标题化合物(9.0g, 90%), 为黑色固体。LCMS-B:rt 0.3min, m/z 329.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.44(s, 2H), 7.13(d, J=8.2Hz, 2H), 7.11(s, 2H), 6.74(s, 2H), 6.46(d, J=8.0Hz, 2H), 5.05(s, 2H), 4.58(s, 4H), 3.41-3.36(m, 4H)。

[0547] (ii) 4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) I13



[0549] (a) 4-氟-2-羟基苯甲酸甲酯(I5)

[0550] 将4-氟-2-羟基苯甲酸(50.0g, 320.3mmol)和浓H₂SO₄(40mL, 672.7mmol)在MeOH(600mL)中的混合物在N₂下加热回流16h。将混合物倒入水(500mL)中并用EtOAc(500mL×3)萃取。合并的有机萃取物用水(500mL×2)、盐水(500mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=100:1至20:1)纯化, 得到标题化合物(50.0g, 91%), 为白色固体。LCMS-A(ES-API):rt 1.80min, m/z 171.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.8(s, 1H), 7.83(dd, J=8.9, 6.8Hz, 1H), 6.90-6.70(m, 2H), 3.88(s, 3H)。

[0551] (b) 4-氟-2-羟基-3-硝基苯甲酸甲酯(I6)

[0552] 在N₂下于0℃, 向4-氟-2-羟基苯甲酸甲酯I5(50.0g, 294.0mmol)在浓H₂SO₄(100mL)中的溶液中滴加浓HNO₃(20mL, 382.1mmol), 并使混合物升温至室温并搅拌16h。将混合物缓慢倒入水(2.0L)中并用EtOAc(1.5L×3)萃取。合并的有机萃取物用水(1.5L×2)、盐水(1.5L)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(100%石油醚)纯化, 得

到标题化合物和未表征的区域异构体的混合物(50g, ~3.75:1未表征的区域异构体/标题化合物)。该混合物无需进一步纯化或表征即可用于下一步。LCMS-A(ES-API):rt 1.57min(次要)m/z 216.0[M+H]⁺和rt 1.68min(主要)m/z 216.1[M+H]⁺。

[0553] (c) 4-氟-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯(I7)

[0554] 将4-氟-2-羟基-3-硝基苯甲酸甲酯(含有主要的未表征的区域异构体) I6(50.0g)、CH₃I(99.0g, 697mmol)和K₂CO₃(64.1g, 465mmol)在DMF(200mL)中的混合物在N₂下于室温搅拌16h。将混合物倒入水(1.0L)中,用EtOAc(1.0L×3)萃取,合并的有机萃取物用水(1.0L×2)、盐水(1.0L)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=100:1至40:1)纯化并收集含有少量组分的级分,得到标题化合物(14.0g, 21%, 经两步),为白色固体。LCMS-C(ES-API):rt 3.53min, m/z 230.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.12(dd, J=9.1, 6.5Hz, 1H), 7.50(t, J=9.0Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.91(s, 3H)。

[0555] (d) 4-((2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)氨基)-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯(I8)

[0556] 将4-氟-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯I7(6.0g, 26.2mmol)、(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(4.2g, 26.2mmol)和Et₃N(5.3g, 52.4mmol)在NMP(100mL)中的混合物在N₂下于80℃加热16h。将混合物倒入水(500mL)中,用EtOAc(500mL×3)萃取,合并的有机萃取物用水(500mL×2)、盐水(500mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=100:1至10:1)纯化,得到标题化合物(9.5g, 98%),为黄色固体。LCMS-C(ES-API):rt 4.43min, m/z 392.1[M+Na]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.79(d, J=9.2Hz, 1H), 6.96(t, J=5.5Hz, 1H), 6.74(d, J=9.2Hz, 1H), 6.70(t, J=5.7Hz, 1H), 3.79(s, 6H), 3.27-3.21(m, 2H), 3.11-3.06(m, 2H), 1.37(s, 9H)。

[0557] (e) 4-((2-氨基乙基)氨基)-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯盐酸盐(I9)

[0558] 将4-((2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)氨基)-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯I8(9.5g, 25.7mmol)和3M HCl在二噁烷溶液(200mL)中的混合物在N₂下于室温搅拌16h。减压浓缩混合物,得到标题化合物(6.0g, 87%),为白色固体。LCMS-C(ES-API):rt 0.82min, m/z 270.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.81(dd, J=9.2, 3.8Hz, 1H), 6.82-6.71(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.31-3.28(m, 4H)。

[0559] (f) 4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯)(I10)

[0560] 将4-((2-氨基乙基)氨基)-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯盐酸盐I9(5.5g, 18.0mmol)、4-氟-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯I7(4.68g, 20.4mmol)和Et₃N(6.2g, 61.3mmol)在NMP(100mL)中的溶液在N₂下于80℃加热16h。将混合物倒入水(600mL)中并过滤收集所得沉淀,得到标题化合物(8.0g, 82%),为黄色固体。LCMS-C(ES-API):rt 4.75min, m/z 477.1[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.76(d, J=9.2Hz, 2H), 6.77-6.74(m, 4H), 3.78(s, 6H), 3.77(s, 6H), 3.40(br s, 4H)。

[0561] (g) 4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(2-甲氧基-3-硝基苯甲酸)(I11)

[0562] 将4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯)I10(4.0g, 8.4mmol)和NaOH(2.0g, 50.2mmol)在EtOH水(50mL/50mL)中的混合物于80℃加热16h。减压除去大部分EtOH并将残留物用水(50mL)稀释并用2M HCl水溶液酸化至pH 4-5。过滤收集所得沉淀,得到标题化合物(3.5g, 93%),为黄色固体。LCMS-C(ES-API):rt 3.45min, m/z 473.1[M+Na]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.6(br s, 2H), 7.77(d, J=9.1Hz, 2H), 6.74

(d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 6.69 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.44 (br s, 4H)。

[0563] (h) 4,4' - (乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺) (I12)

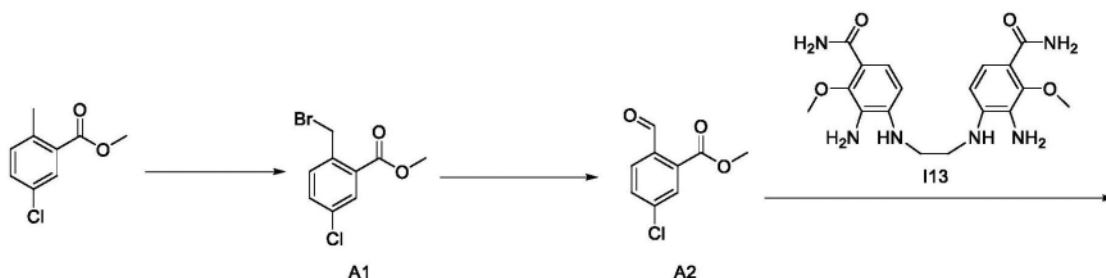
[0564] 将4,4' - (乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(2-甲氧基-3-硝基苯甲酸) I11 (3.4g, 7.6mmol)、 NH_4Cl (2.4g, 45.3mmol)、 HOBt (3.1g, 22.7mmol)、 $\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$ (4.3g, 22.7mmol) 和 DIPEA (5.9g, 45.3mmol) 在 DMF (300mL) 中混合物在 N_2 下于室温搅拌 16h。将混合物倒入水 (600mL) 中并过滤收集所得沉淀, 得到标题化合物 (2.4g, 71%), 为黄色固体。LCMS-C (ES-API): rt 3.02min, m/z 471.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.42 (br s, 4H), 6.77 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 6.60 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.39-3.36 (m, 4H)。

[0565] (I) 4,4' - (乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) (I13)

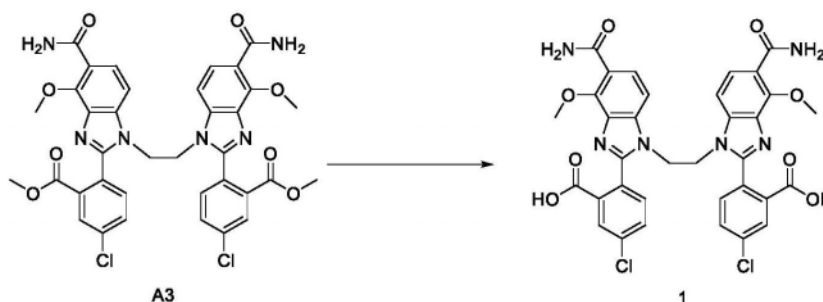
[0566] 将4,4' - (乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺) I12 (1.0g, 2.3mmol) 和 10% Pd/C (200mg) 在 MeOH (150mL) 中的混合物在 H_2 气氛 (3MPa) 下于室温搅拌 3 天。过滤混合物并减压浓缩滤液, 得到标题化合物 (120mg)。滤饼用 DMSO 洗涤, 滤液经冷冻干燥, 得到另外的标题化合物 (680mg)。合并分离的固体, 得到标题化合物 (800mg, 92%), 为棕色固体。LCMS-B (ES-API): rt 1.09min, m/z 388.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.39 (br s, 2H), 7.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.10 (br s, 2H), 6.37 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 5.23 (br s, 2H), 4.42 (br s, 4H), 3.66 (s, 6H), 3.35 (br s, 4H)。

[0567] 实施例

[0568] 实施例1: 6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸)



[0569]



[0570] (a) 2-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯 (A1)

[0571] 向5-氯-2-甲基苯甲酸甲酯 (5.0g, 27.1mmol) 在 CCl_4 (50mL) 中的溶液加入 NBS (5.3g, 29.8mmol) 和 AIBN (2.2g, 13.5mmol), 并将混合物在 N_2 下回流 4h。将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱 (石油醚) 纯化, 得到标题化合物 (3.0g, 34%), 为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz,

DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

[0572] (b) 5-氯-2-甲酰基苯甲酸甲酯(A2)

[0573] 向2-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯A1(480mg, 1.83mmol)在THF(7.0mL)中的溶液加入NMO(429mg, 3.66mmol), 并将混合物在 N_2 下于100℃加热16h。将混合物倒入水(30mL)中, 用EtOAc(30mL $\times$ 3)萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。将残留物通过柱色谱(石油醚/EtOAc=1:0至250:1)纯化, 得到标题化合物(170mg, 47%), 为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 3.68min, m/z 198.8[M+H] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 3H), 3.92 (s, 3H)。

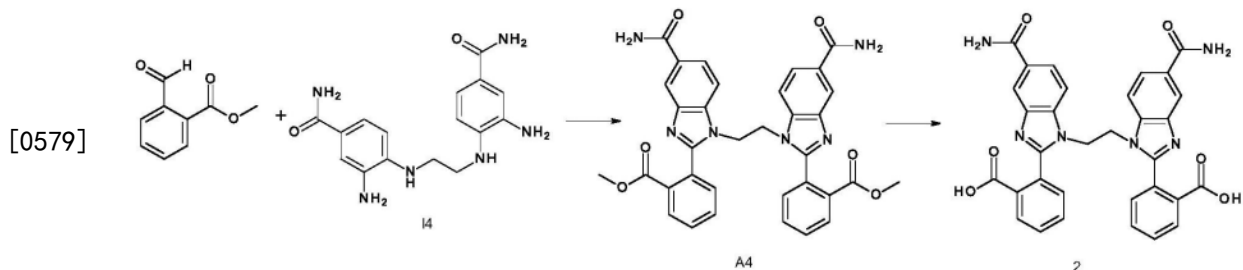
[0574] (c) 6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸甲酯)(A3)

[0575] 将5-氯-2-甲酰基苯甲酸甲酯A2(83mg, 0.42mmol)、4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺)I13(80mg, 0.21mmol)和 $NaHSO_3$ (44mg, 0.42mmol)在DMF(4mL)中的混合物在 N_2 下于100℃加热16h。将混合物用水稀释直至形成沉淀, 过滤收集沉淀, 得到标题化合物(130mg, 83%), 为棕色固体。LCMS-B(ES-API):rt 3.95min, m/z 745.4[M+H] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.68 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.28 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.36 (s, 6H), 4.25 (s, 4H), 3.61 (s, 6H)。

[0576] (d) 6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸)(1)

[0577] 将6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸酯)A3(120mg, 0.16mmol)和NaOH(39mg, 0.96mmol)在EtOH/ H_2O (5mL/5mL)中的混合物于80℃加热3h。减压除去大部分EtOH并用1M HCl水溶液将残留物的pH值调节至4-5。通过过滤收集得到的沉淀物并通过与DCM/MeOH(10:1)研磨进行纯化, 得到标题化合物(44mg, 38%), 为棕色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.66min, m/z 717.3[M+H] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.64 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.14 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.39 (s, 6H), 4.27 (s, 4H)。

[0578] 实施例2-2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))二苯甲酸(2)



[0580] (a) 2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))二苯甲酸二甲酯(A4)

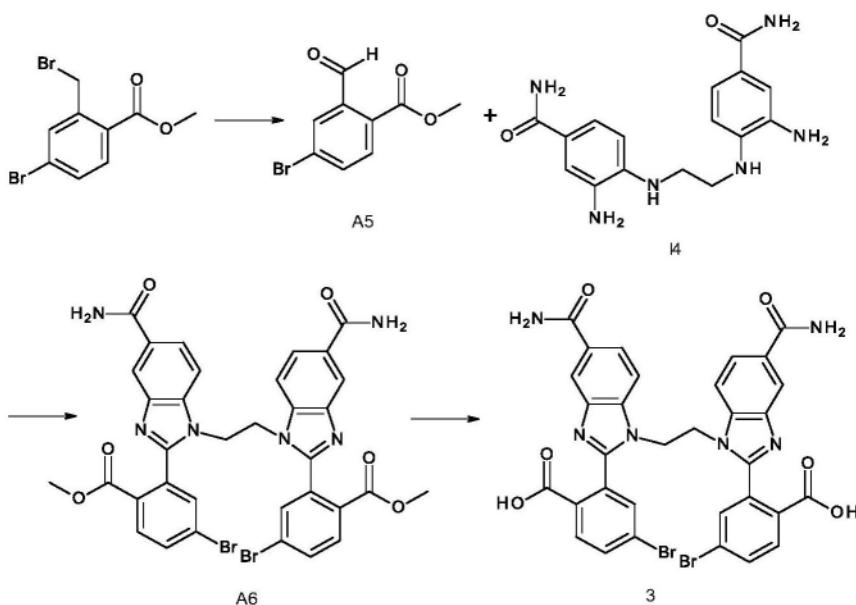
[0581] 将4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基苯甲酰胺)I4(500mg 1.52mmol)、2-甲酰基苯甲酸甲酯(499mg 3.04mmol)和 $NaHSO_3$ (316mg 3.04mmol)在DMF

(30mL) 中的溶液在 N_2 下于120℃加热过夜。过滤收集所得沉淀,用水和DCM洗涤并减压干燥,得到标题化合物(100mg,26%),为灰色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.59min;m/z 617.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.18(d,J=1.0Hz,2H),8.01(br s,2H),7.89(dd,J=7.9,1.3Hz,2H),7.65(dd,J=8.5,1.6Hz,2H),7.54-7.43(m,2H),7.28(br s,2H),7.22(d,J=8.5Hz,2H),7.21-7.16(m,2H),6.52(d,J=7.5Hz,2H),4.26(s,4H),3.53(m,6H)。

[0582] (b) 2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 二苯甲酸(2)

[0583] 将2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 二苯甲酸酯A4(120mg 0.19mmol)和NaOH(47mg 1.17mmol)在EtOH/水(10mL/2mL)中的混合物在 N_2 下于50℃加热过夜。减压除去溶剂,残留物用水(3mL)稀释并用1M HCl水溶液酸化至pH 4-5。过滤收集所得沉淀,用水洗涤并于60℃干燥,得到标题化合物(25mg,22%),为黑色固体。LCMS-B(ES-API):rt 0.33min;m/z 589.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.22(s,2H),8.08(br s,2H),7.91(d,J=7.5Hz,2H),7.67(d,J=8.5Hz,2H),7.52(t,J=7.4Hz,2H),7.41(br s,2H),7.36-7.28(m,2H),7.21-7.28(m,2H),6.74-6.59(m,2H),4.42(s,4H)。

[0584] 实施例3-2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(4-溴苯甲酸)(3)



[0586] (a) 4-溴-2-甲酰基苯甲酸甲酯(A5)

[0587] 在0℃下向4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(2.0g,6.5mmol)在乙腈(31mL)中的溶液加入NMO(50%水溶液,4.6g,19.7mmol),并将混合物于0℃搅拌过夜。混合物用水稀释,用EtOAc萃取,有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=50:1)纯化,得到标题化合物(622mg,39%),为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 3.93min;m/z 242.9[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.4(s,1H),8.01-7.95(m,2H),7.85(d,J=8.2Hz,1H),3.90(s,3H)。

[0588] (b) 2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基)) 双(4-溴苯甲酸甲酯)(A6)

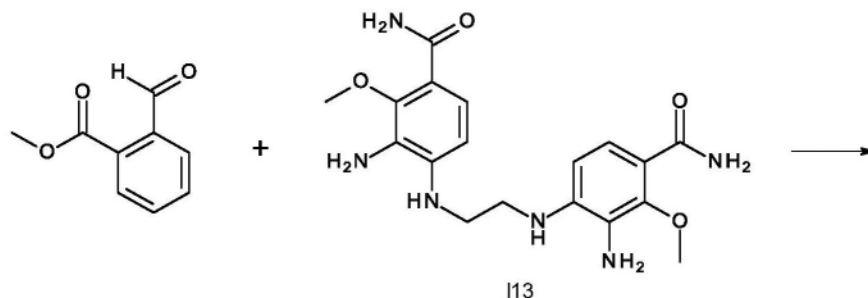
[0589] 向4-溴-2-甲酰基苯甲酸甲酯A5(200mg,0.82mmol)和4,4' - (乙烷-1,2-二基双(氮

杂二基))双(3-氨基苯甲酰胺) I4 (135mg, 0.41mmol) 在DMF (9mL) 中的溶液加入NaHSO₃ (85mg, 0.82mmol), 并将混合物在N₂下于120℃加热过夜。加入水, 混合物用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (165mg, 52%), 为黄色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.99min, m/z 773.0/775.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 2H), 7.97 (br s, 2H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.76-7.73 (m, 4H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.27 (br s, 2H), 6.82 (s, 2H), 4.31 (s, 4H), 3.58 (s, 6H)。

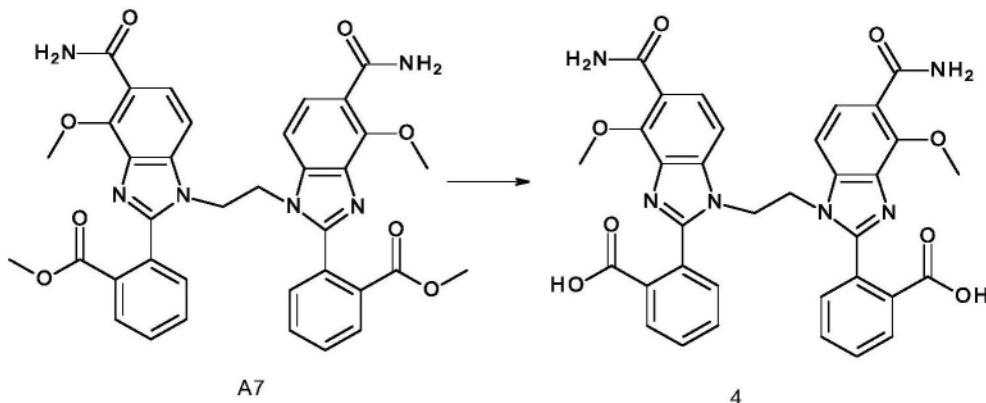
[0590] (c) 2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(4-溴苯甲酸) (3)

[0591] 向2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(4-溴苯甲酸酯) A6 (100mg, 0.13mmol) 在EtOH (6mL) 中的溶液加入NaOH (31mg, 0.78mmol) 在水 (4mL) 中的溶液, 并将混合物于室温搅拌过夜。减压除去大部分EtOH, 用水稀释残留物, 用2M HCl水溶液酸化至pH 3-4, 过滤收集所得沉淀并减压干燥, 得到标题化合物 (17mg, 18%), 为黄色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.48min, m/z 745.0/747.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 2H), 8.00 (br s, 2H), 7.83 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.75-7.65 (m, 4H), 7.37-7.21 (m, 4H), 6.79 (br s, 2H), 4.39 (s, 4H)。

[0592] 实施例4-2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))二苯甲酸 (4)



[0593]



[0594] (a) 2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))二苯甲酸二甲酯 (A7)

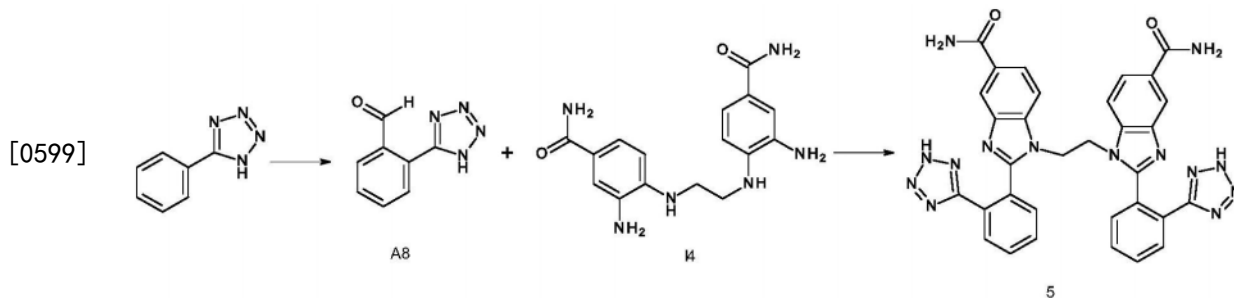
[0595] 将2-甲酰基苯甲酸甲酯 (197mg, 1.20mmol)、4,4' - (乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) I13和NaHSO₃ (52mg, 0.50mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物在N₂气氛下于120℃加热过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc分配, 导致形成沉淀。通过过滤收集沉淀并于DCM/MeOH=20/1研磨, 然后减压干燥, 得到标题化合物 (115mg, 14%), 为白色固

体。LCMS-C (ES-API) :rt 3.1min, m/z 677.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.70 (br s, 2H), 7.61 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.46 (br s, 2H), 7.34 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.70 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.36 (s, 6H), 4.22 (s, 4H), 3.56 (s, 6H)。

[0596] (b) 2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))二苯甲酸(4)

[0597] 将2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))二苯甲酸酯A7(70mg,0.10mmol)和NaOH(40.0mg,1.00mmol)在MeOH/水(10mL/1mL)中的混合物于室温搅拌过夜。减压除去大部分MeOH并用1M HCl水溶液将残留物酸化至pH5。过滤收集所得沉淀并减压干燥,得到标题化合物(16mg,25%),为灰色固体。LCMS-C(ES-API):rt 2.3min,m/z 649.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.94(d,J=7.9Hz,2H),7.70(br s,2H),7.56(d,J=8.6Hz,2H),7.51(t,J=7.8Hz,2H),7.45(br s,2H),7.27(t,J=7.5Hz,2H),6.69(d,J=8.7Hz,2H),6.54(d,J=7.6Hz,2H),4.37(s,6H),4.18(s,4H)。

[0598] 实施例5-2-(2-(1H-四唑-5-基)苯基)-1-(2-(2-(2-(2H-四唑-5-基)苯基)-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(5)



[0600] (a) 2-(1H-四唑-5-基)苯甲醛 (A8)

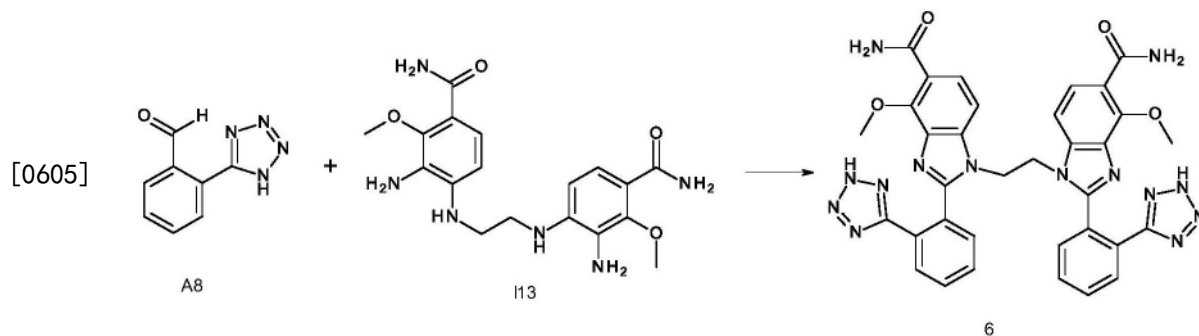
[0601] 在氮气下于-78℃,向5-苯基-1H-四唑(5.0g,34.2mmol)在THF(100mL)中的溶液滴加仲丁基锂(1.3M,54.0mL,69.0mmol),并将混合物于-78℃搅拌30min。滴加DMF(20mL,300mmol),并将混合物温热至室温并搅拌10min。反应用1M HCl水溶液(100mL)猝灭,并且混合物用EtOAc(300mL×3)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=5:1-4:1)纯化,得到标题化合物(4.0g,67%),为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 1.03min;m/z 175.0[M+H]⁺。

[0602] (b) 2-(2-(1H-四唑-5-基)苯基)-1-(2-(2-(2-(2H-四唑-5-基)苯基)-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (5)

[0603] 将2-(1H-四唑-5-基)苯甲醛A8(500mg, 2.88mmol)、4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基苯甲酰胺)I4(472mg, 1.44mmol)和NaHSO₃(299mg, 2.88mmol)在DMF(10mL)中的溶液于125℃加热过夜。将混合物倒入水(10mL)中,过滤收集所得沉淀,用水洗涤,然后与MeOH研磨,得到标题化合物(300mg, 17%),为棕色固体。LCMS-C(ES-API):rt 0.59min;m/z 635.2[M-H]⁻. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.15(d, J=1.6Hz, 2H), 7.97(br s, 2H), 7.91(d, J=7.8Hz, 2H), 7.66(dd, J=8.4, 1.7Hz, 2H), 7.54(t, J=7.6Hz, 2H), 7.28(br s, 2H), 7.14-7.12(m, 4H), 6.63(d, J=7.4Hz, 2H), 4.20(s, 4H)。

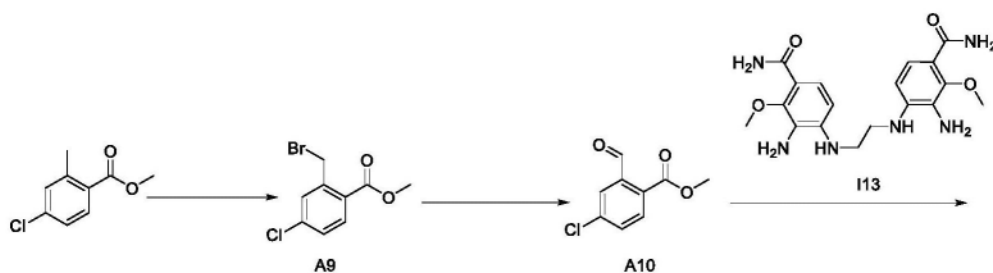
[0604] 实施例6-1, 1'- (乙烷-1,2-二基) 双 (2- (2- (2H-四唑-5-基) 苯基) -4-甲氧基-1H-

苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (6)

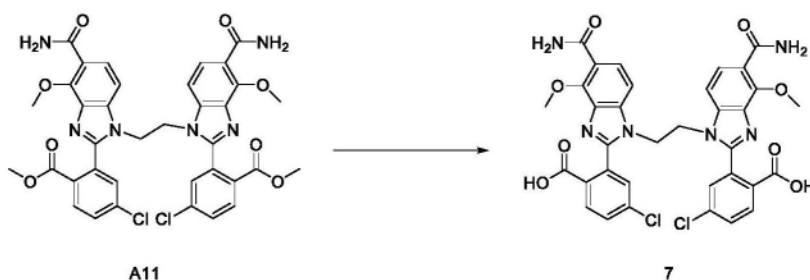


[0606] 将4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) I13 (50mg, 0.13mmol)、2-(2H-四唑-5-基)苯甲醛A8 (45mg, 0.26mmol) 和NaHSO₃ (40mg, 0.39mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物在氮气下于120℃加热过夜。将混合物冷却至室温, 倒入水 (50mL) 中并加入EtOAc (50mL)。过滤收集所得沉淀物, 并通过制备型HPLC (Varian-940-LC; BOSTON, 10μm, 250×2.12mm柱, 用含0.1% HCO₂H的ACN水溶液梯度洗脱, 流速为15mL/min), 得到标题化合物 (4mg, 4%), 为白色固体。LCMS-C (ES-API): rt 2.36min; m/z 697.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.69 (br s, 2H), 7.59-7.55 (m, 4H), 7.44 (br s, 2H), 7.25 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.76 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.69 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.28 (s, 6H), 4.08 (s, 4H)。

[0607] 实施例7-2, 2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(4-氯苯甲酸) (7)



[0608]



[0609] (a) 2-(溴甲基)-4-氯苯甲酸甲酯 (A9)

[0610] 向4-氯-2-甲基苯甲酸甲酯 (2.0g, 10.8mmol) 在CCl₄ (40mL) 中的溶液加入NBS (2.0g, 11.9mmol) 和AIBN (1.0g, 5.42mmol), 并将混合物在N₂下于80℃加热过夜。将混合物倒入水中, 用EtOAc萃取, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。将残留物通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=100:1) 纯化, 得到标题化合物 (2.3g, 82%), 为无色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

[0611] (b) 4-氯-2-甲酰基苯甲酸甲酯 (A10)

[0612] 向2-(溴甲基)-4-氯苯甲酸甲酯 (A9) (2.3g, 8.73mmol) 在THF (30mL) 中的溶液加入NMO (2.0g, 17.5mmol), 并将混合物在N₂下加热回流16h。另外加入NMO (1.0g, 8.73mmol) 和THF (15mL), 并将混合物在N₂下回流加热另外4h。将混合物倒入水 (40mL) 中, 用EtOAc (40mL × 3) 萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。将残留物通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 200:1 至 150:1 至 120:1) 纯化, 得到标题化合物 (380mg, 22%), 为黄色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.71min, m/z 199.0, 201.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.94-7.81 (m, 3H), 3.91 (s, 3H)。

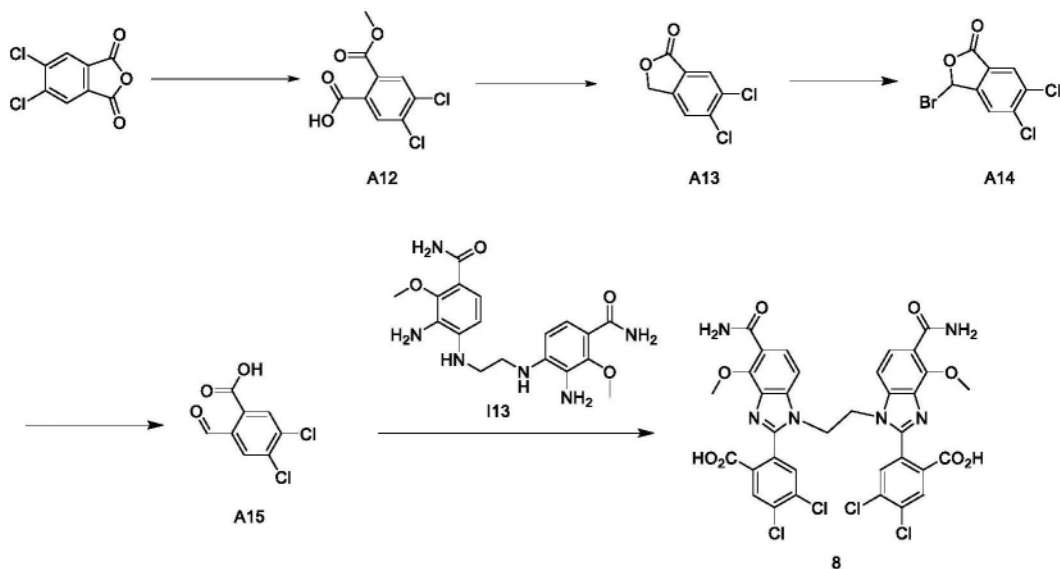
[0613] (c) 2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(4-氯苯甲酸甲酯) (A11)

[0614] 将4-氯-2-甲酰基苯甲酸甲酯 (A10) (0.100g, 0.50mmol)、4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) (I13) (0.098g, 0.25mmol) 和NaHSO₃ (0.052g, 0.50mmol) 在DMF (4mL) 中的混合物在N₂下于100℃加热16h。将混合物倒入水 (10mL) 中, 用EtOAc (10mL × 3) 萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。将残留物与MeOH研磨, 得到标题化合物 (66mg, 35%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.15min, m/z 745.2, 747.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.68-7.66 (m, 4H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.1Hz, 2H), 7.45 (d, J = 1.9Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.80 (br s, 2H), 4.38 (s, 6H), 4.29 (s, 4H), 3.60 (s, 6H)。

[0615] (d) 2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(4-氯苯甲酸) (7)

[0616] 将2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(4-氯苯甲酸酯) (A11) (66mg, 0.09mmol) 和NaOH (21mg, 0.53mmol) 在EtOH/H₂O (5mL/5mL) 中的混合物于室温搅拌过夜。将混合物倒入水 (10mL) 中并用EtOAc (10mL × 3) 洗涤。将水相用1M HCl水溶液调节至pH 4-5, 过滤收集得到的沉淀, 与10:1 DCM/MeOH研磨, 得到标题化合物 (7.4mg, 11%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.75min, m/z 717.1, 719.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (br s, 2H), 7.91 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.0Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.5, 1.8Hz, 2H), 7.43 (d, J = 2.0Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.56 (br s, 2H), 4.41 (s, 6H), 4.27 (s, 4H)。

[0617] 实施例8-6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3,4-二氯苯甲酸) (8)



[0619] (a) 4,5-二氯-2-(甲氧羰基)苯甲酸 (A12)

[0620] 将5,6-二氯异苯并呋喃-1,3-二酮 (5g, 23mmol) 在甲醇 (50mL) 中的溶液加热回流 5h。将混合物减压浓缩, 得到标题化合物 (5.7g, 100%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.45min; m/z 249.0/251.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)。

[0621] (b) 5,6-二氯异苯并呋喃-1(3H)-酮 (A13)

[0622] 于0℃, 向4,5-二氯-2-(甲氧基羰基)苯甲酸 (A12) (1.0g, 4.0mmol) 和Et₃N (1.1mL, 8.0mmol) 在无水THF (20mL) 中的溶液滴加ClCO₂Et (654mg, 6.0mmol)。将混合物搅拌40min, 然后过滤。滤液用无水THF (10mL) 稀释并加入水 (0.36mL), 随后分批加入NaBH₄ (303mg, 8.0mmol), 搅拌混合物直至TLC分析显示所有起始材料耗尽。过滤混合物并减压浓缩滤液, 得到标题化合物 (812mg, 87%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.61min, m/z 202.9, 205.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.41 (s, 2H)。

[0623] (c) 3-溴-5,6-二氯异苯并呋喃-1(3H)酮 (A14)

[0624] 将5,6-二氯异苯并呋喃-1(3H)-酮 (A13) (580mg, 2.86mmol)、NBS (610mg, 3.43mmol) 和AIBN (46.9mg, 0.286mmol) 在苯 (20mL) 中的混合物在N₂下回流加热过夜。将混合物减压浓缩, 残留物通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 100:1 至 50:1) 纯化, 得到标题化合物 (545mg, 68%), 为棕色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。

[0625] (d) 4,5-二氯-2-甲酰基苯甲酸 (A15)

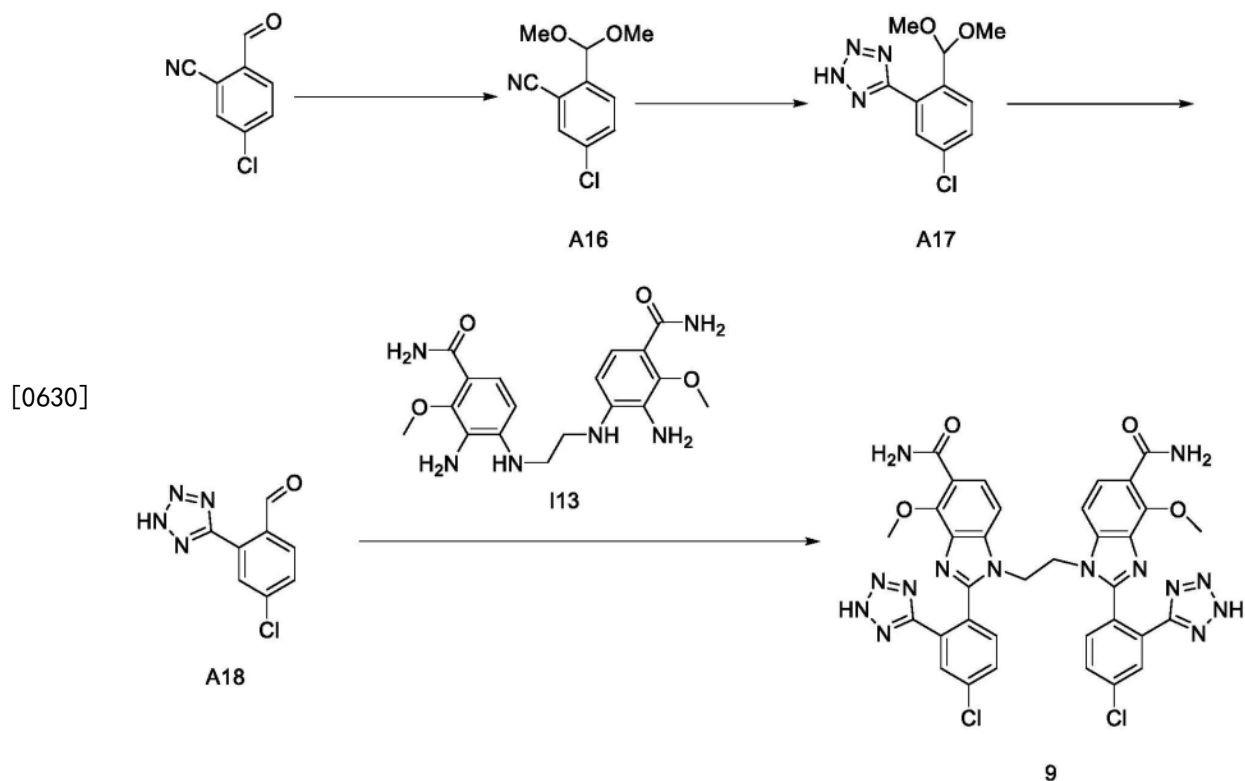
[0626] 将3-溴-5,6-二氯异苯并呋喃-1(3H)-酮 (A14) (547mg, 1.95mmol) 在水 (10mL) 中的混合物加热回流90min。然后通过冷冻干燥除去水, 得到标题化合物 (410mg, 96%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.29min, m/z 218.9, 220.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.1 (br s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H)。

[0627] (e) 6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3,4-二氯苯甲酸) (8)

[0628] 将4,5-二氯-2-甲酰基苯甲酸 (A15) (0.100g, 0.459mmol)、4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) (I13) (0.089g, 0.23mmol) 和NaHSO₃

(0.119g, 1.15mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物在 N_2 下于 $80^\circ C$ 加热过夜。混合物通过冷冻干燥浓缩, 残留物通过制备型 HPLC (Agilent, YMC-C18, $150 \times 20mm$, $5\mu m$ 柱, 用含 0.1% 甲酸的 ACN 水溶液梯度洗脱, 流速为 15.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 (13.7mg, 8%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.90min, m/z 785.3, 787.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.43 (br s, 2H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.88 (br s, 2H), 4.41 (s, 6H), 4.31 (s, 4H)。

[0629] 实施例 9-1, 1' - (乙烷-1, 2-二基) 双 (2- (4-氯-2- (2H-四唑-5-基) 苯基) -4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (9)



[0631] (a) 5-氯-2- (二甲氧基甲基) 苄腈 (A16)

[0632] 向 5-氯-2-甲酰基苄腈 (2.0g, 12.1mmol) 在 MeOH (60mL) 中的溶液加入三甲氧基甲烷 (2.51g, 24.2mmol) 和 TsOH (0.21g, 1.21mmol), 并将混合物在 N_2 下于 $80^\circ C$ 加热过夜。减压除去溶剂并将残留物溶解于 EtOAc 中, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤, 过滤并减压浓缩。将残留物通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 100:1 至 60:1) 纯化, 得到标题化合物 (1.7g, 66%), 为黄色油状物。LCMS-A (ES-API): rt 3.86min, m/z 234.0, 236.0 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.26 (s, 6H)。

[0633] (b) 5- (5-氯-2- (二甲氧基甲基) 苯基) -2H-四唑 (A17)

[0634] 向 5-氯-2- (二甲氧基甲基) 苄腈 (A16) (1.0g, 4.73mmol) 在 NMP (20mL) 中的溶液加入 $Et_3N \cdot HCl$ (1.95g, 14.2mmol) 和 NaN_3 (1.54g, 23.6mmol), 并将混合物在 N_2 下于 $110^\circ C$ 加热 3h。通过冻干除去大部分 NMP, 将残留物溶解于 DCM/MeOH (10:1) 中并过滤。将滤液减压浓缩, 残留物经硅胶色谱 (DCM/MeOH = 50:1 至 10:1) 纯化, 得到标题化合物 (1.1g, 含一些 NMP), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS-B (ES-API): rt 3.2min, m/z 277.1,

279.1 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.22 (s, 6H)。

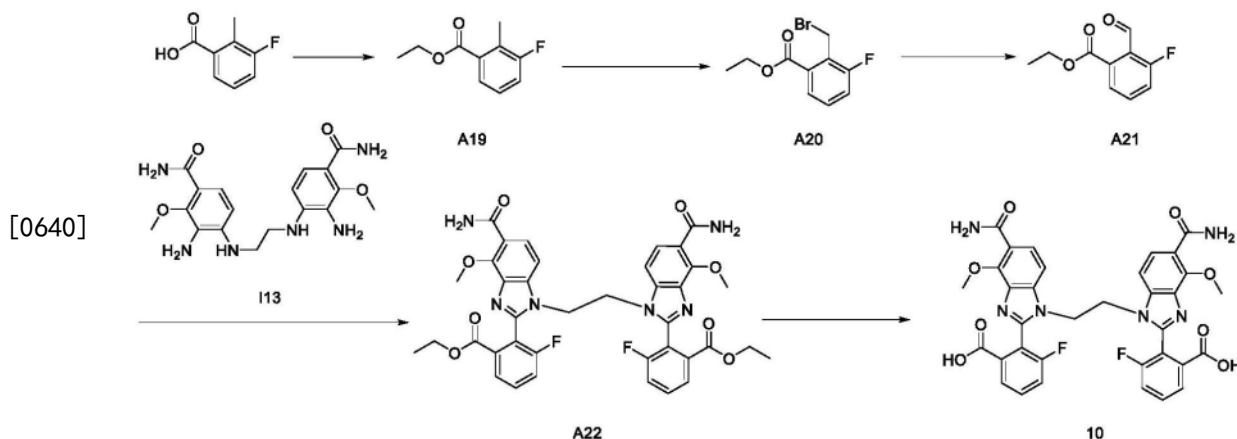
[0635] (c) 4-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯甲醛 (A18)

[0636] 将5-(5-氯-2-(二甲氧基甲基)苯基)-2H-四唑 (A17) (1.1g) 和2M H₂SO₄水溶液 (21.0mL, 42.0mmol) 在丙酮 (30mL) 中的混合物于室温搅拌3h。混合物用EtOAc萃取, 合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过制备型TLC (DCM/MeOH=5:1) 纯化, 得到标题化合物 (0.66g, 67%, 经两步), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.83min, m/z 209.0, 211.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H)。

[0637] (d) 1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (9)

[0638] 向4-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯甲醛 (A18) (0.100g, 0.481mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液加入4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) (I13) (0.093mg, 0.240mmol) 和NaHSO₃ (0.050mg, 0.481mmol), 并将混合物在N₂下于80℃加热过夜。减压浓缩混合物, 残留物通过制备型HPLC (Varian-940-LC, YMC-C18, 5μm, 150×20mm柱, 用含0.1%甲酸的ACN水溶液梯度洗脱, 流速为15mL/min) 纯化, 得到标题化合物 (50mg, 27%) 为白色固体。LCMS-A (ES-API): rt 2.57min, m/z 765.2, 767.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 6.98 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.56 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.38 (s, 6H), 3.88 (s, 4H)。

[0639] 实施例10-2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氟苯甲酸) (10)



[0641] (a) 3-氟-2-甲基苯甲酸乙酯 (A19)

[0642] 向3-氟-2-甲基苯甲酸 (5.0g, 32.5mmol) 在DMF (80mL) 中的溶液加入K₂CO₃ (13.5g, 97.5mmol) 和EtI (7.6g, 48.8mmol), 并将混合物在N₂下于室温搅拌3小时。混合物用水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=1:0至100:1) 纯化, 得到标题化合物 (5.4g, 91%), 为黄色油状物。LCMS-B (ES-API): rt 4.12min, m/z 183.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.39 (d, J=2.3Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0643] (b) 2-(溴甲基)-3-氟苯甲酸乙酯 (A20)

[0644] 向3-氟-2-甲基苯甲酸乙酯 (A19) (5.4g, 29.7mmol) 在CCl₄ (100mL) 中的溶液加入NBS (6.33g, 35.6mmol) 和AIBN (2.43g, 14.8mmol), 并将混合物于80℃加热过夜。混合物用水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1:0至100:1)纯化, 得到标题化合物 (6.2g, 86%), 为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.75-7.71 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 4.95 (d, J=1.7Hz, 2H), 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0645] (c) 3-氟-2-甲酰基苯甲酸乙酯 (A21)

[0646] 向2-(溴甲基)-3-氟苯甲酸乙酯 (A20) (6.2g, 23.8mmol) 在THF (20mL) 中的溶液加入NMO (11.2g, 95.4mmol), 并将混合物加热回流过夜。混合物用水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1:0至50:1)纯化, 得到标题化合物 (3.6g, 77%), 为无色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.3 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 4.34 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H)。

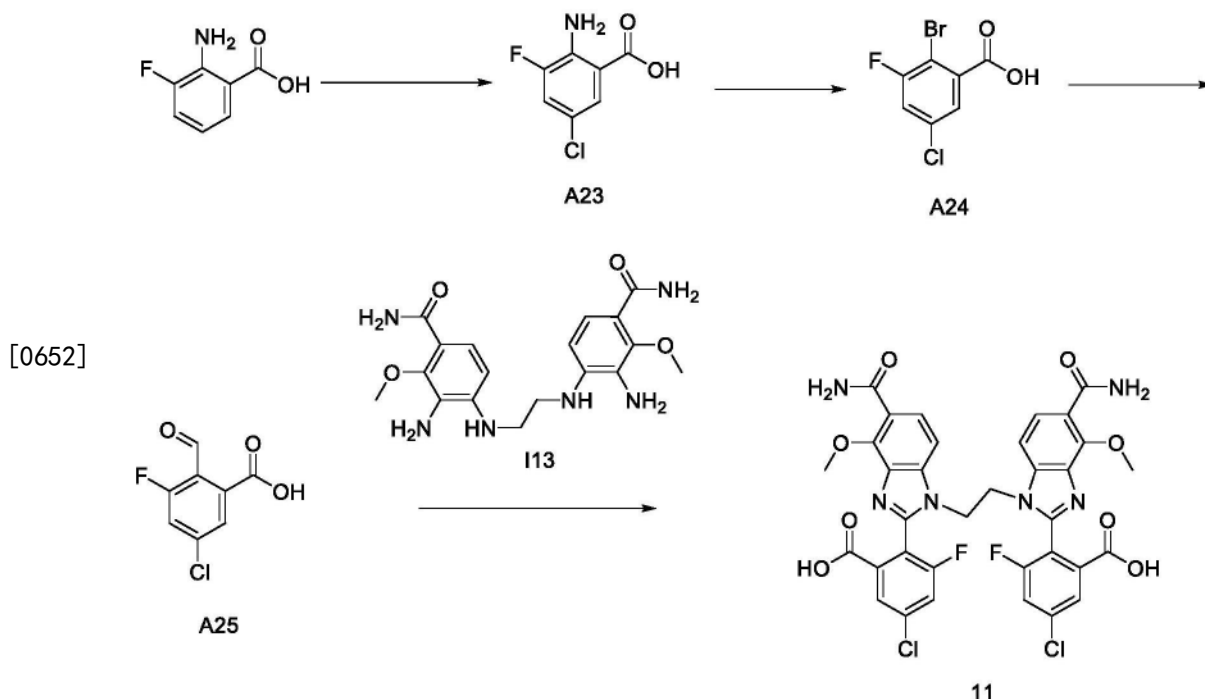
[0647] (d) 2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氟苯甲酸乙酯) (A22)

[0648] 向3-氟-2-甲酰基苯甲酸乙酯 (A21) (0.800g, 4.49mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液加入4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺 (I13)) (0.872g, 2.25mmol) 和NaHSO₃ (0.930g, 8.98mmol), 并将混合物于100℃加热过夜。另外加入3-氟-2-甲酰基苯甲酸乙酯 (A21) (0.100g, 0.51mmol), 并将混合物于100℃加热过夜。混合物用水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。固体灰色残留物用石油醚/EtOAc=10:1 (50mL×2) 冲洗, 得到标题化合物 (1.1g, 75%), 为灰色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.12min, m/z 741.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.84 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.80-7.60 (m, 6H), 7.56-7.36 (m, 6H), 4.80 (br s, 2H), 4.30 (s, 6H), 4.11 (br s, 2H), 3.99-3.85 (m, 4H), 0.77 (t, J=6.4Hz, 6H)。

[0649] (e) 2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氟苯甲酸) (10)

[0650] 将2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氟苯甲酸酯) (A22) (1.1g, 1.49mmol) 在5:1EtOH/水 (6mL) 中的溶液加入NaOH (0.600g, 14.9mmol), 并将混合物于室温搅拌16h。减压除去大部分EtOH并用1M HCl水溶液将含水残留物调节至pH 5。过滤收集所得沉淀物并通过制备型HPLC (Varian-940-LC, YMC-C18, 150×20mm, 5μm柱, 含0.1%甲酸的ACN水溶液梯度洗脱, 流速为15.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 (17mg, 2%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.49min, m/z 685.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.2 (s, 2H), 7.80-7.61 (m, 8H), 7.46 (s, 2H), 7.29-7.21 (m, 4H), 4.49 (br s, 2H), 4.31 (s, 6H), 4.17 (br s, 2H)。

[0651] 实施例11-2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(5-氯-3-氟苯甲酸) (11)



[0653] (a) 2-氨基-5-氯-3-氟苯甲酸 (A23)

[0654] 将2-氨基-3-氟苯甲酸 (5.0g, 0.03mol) 和NCS (5.6g, 0.04mmol) 在DMF (80mL) 中的混合物在N₂下于室温搅拌过夜。加入DCM (60mL), 并将混合物用水 (2×60mL) 洗涤。在第二次洗涤期间, 形成沉淀, 过滤收集沉淀并用水洗涤, 然后真空干燥, 得到标题化合物 (4.0g, 71%), 为棕色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.3min, m/z 189.9, 191.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.51-7.50 (m, 1H), 7.44 (dd, J=11.2, 2.5Hz, 1H).

[0655] (b) 2-溴-5-氯-3-氟苯甲酸 (A24)

[0656] 在0℃下, 在10min内向2-氨基-5-氯-3-氟苯甲酸 (A23) (4.0g, 0.021mol) 在ACN (100mL) 中的溶液滴加40% HBr水溶液 (16.9g, 0.083mol)。然后在1h内滴加NaNO₂ (1.6g, 0.023mol) 在水 (20mL) 中的溶液, 并将混合物于0℃搅拌5min。然后在30min内分批加入CuBr (3.6g, 0.025mol), 并将混合物于70℃加热1h。加入水 (80mL), 过滤收集所得沉淀并真空干燥, 得到标题化合物 (2.0g, 41%), 为棕色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.4min, m/z 252.9, 254.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.0 (br s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.4, 1.4Hz, 1H)。

[0657] (c) 5-氯-3-氟-2-甲酰基苯甲酸 (A25)

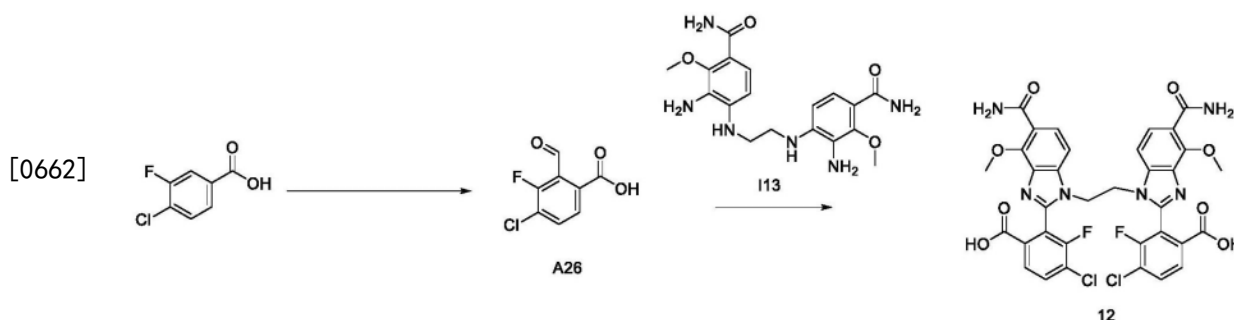
[0658] 在-30℃下, 向2-溴-5-氯-3-氟苯甲酸 (A24) (2.0g, 0.008mol) 在无水THF (50mL) 中的溶液滴加i-PrMgCl (2M THF溶液, 16.0mL, 0.032mol), 并将混合物搅拌2h。然后加入DMF (6mL), 使混合物升温至室温并搅拌2h。减压除去溶剂, 残留物用1M HCl水溶液稀释, 用EtOAc (30mL×3) 萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤并减压浓缩。残留物通过C18反相色谱 (Biotage) 纯化, 用水/MeOH梯度洗脱, 得到标题化合物 (1.1g, 69%), 为棕色固体。¹H NMR分析显示产物的乳醇形式。LCMS-B (ES-API): rt 2.90min, m/z 202.9, 204.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (br s, 1H), 7.91 (dd, J=8.8, 1.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H)。

[0659] (d) 2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二

基))双(5-氯-3-氟苯甲酸)(11)

[0660] 将5-氯-3-氟-2-甲酰基苯甲酸(A25)(0.800g,3.95mmol)、4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺)(I13)(0.767g,1.97mmol)和NaHSO₃(0.205g,1.97mmol)在DMF(20mL)中的混合物在N₂下于60℃加热过夜。加入水(30mL),过滤收集所得沉淀物,并通过制备型HPLC(Agilent,YMC-C18,150×20mm,5μm柱,用含0.1%甲酸的ACN水溶液梯度洗脱,流速为15.0mL/min)纯化,得到标题化合物(301mg,20%)为灰色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.75min,m/z 753.3,755.3[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 7.76-7.63(m,6H),7.47(s,2H),7.42-7.24(m,4H),4.68-4.43(m,2H),4.31(s,6H),4.25-4.05(m,2H)。

[0661] 实施例12-2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(4-氯-3-氟苯甲酸)(12)



[0663] (a)4-氯-3-氟-2-甲酰基苯甲酸(A26)

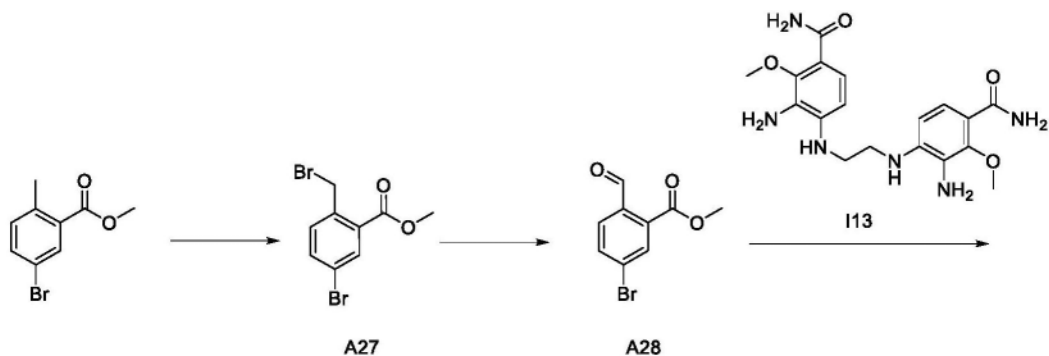
[0664] 在N₂下于-78℃,向二异丙胺(695mg,6.87mmol)在THF(20mL)中的溶液加入n-BuLi(2.5M的己烷溶液,3.0mL,7.5mmol),并将混合物于-78℃搅拌1h。然后加入4-氯-3-氟苯甲酸(1.0g,5.73mmol)并继续搅拌另外1h。加入DMF(1.3g,17.2mmol),并将混合物温热至室温并搅拌2h。用饱和NH₄Cl水溶液猝灭反应混合物并用EtOAc洗涤。减压浓缩水相,残留物通过硅胶色谱纯化(石油醚至石油醚/EtOAc=1:1至DCM/MeOH=10:1),得到标题化合物(1.0g),为白色固体。LCMS分析表明其是标题化合物/未反应的4-氯-3-氟苯甲酸的约1:5混合物,其不经进一步纯化直接用于下一步。LCMS-B(ES-API):标题化合物rt 2.99min,m/z 203.0,205.0[M+H]⁺。

[0665] (b)2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(4-氯-3-氟苯甲酸)(12)

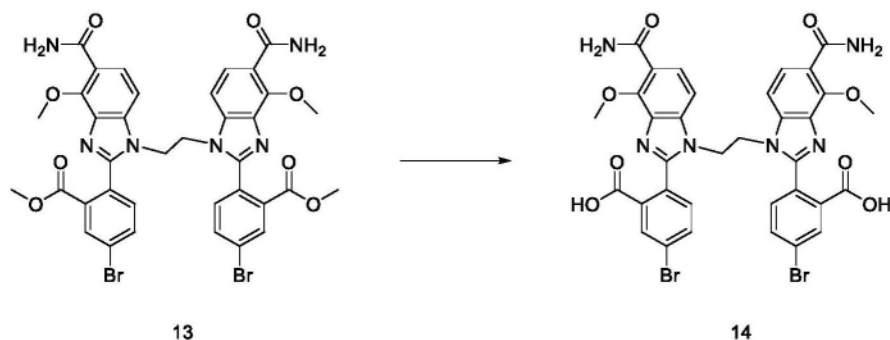
[0666] 向4-氯-3-氟-2-甲酰基苯甲酸/4-氯-3-氟苯甲酸(A26)(104mg)和4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺)(I13)(100mg,0.26mmol)的~1:5混合物在DMF(8mL)中的溶液加入NaHSO₃(107mg,1.03mmol),并将混合物在N₂下于120℃加热过夜。混合物通过制备型HPLC(Agilent,YMC-C18,150×20mm,5μm柱,用含0.1%甲酸的CAN水溶液梯度洗脱,流速为15.0mL/min)纯化,得到标题化合物(5mg),为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.66min,m/z 753.1,755.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 7.77(d,J=8.6Hz,2H),7.68(d,J=3.0Hz,2H),7.63-7.59(m,4H),7.42(br s,2H),7.03(d,J=8.5Hz,2H),4.50-4.47(m,2H),4.37(s,6H),4.24-4.21(m,2H)。

[0667] 实施例13-6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-溴苯甲酸甲酯)(13)和6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基

基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-溴苯甲酸)(14)



[0668]



[0669] (a) 5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(A27)

[0670] 将5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(1.0g, 4.4mmol)、NBS(0.56g, 4.4mmol)和AIBN(0.36g, 2.2mmol)在CCl₄(20mL)中的混合物在N₂下于80℃加热2h。另外加入NBS(56.3mg, 0.44mmol)并于80℃继续加热1h。另外加入NBS(56.3mg, 0.44mmol)并继续于80℃加热1h。加入水(30mL),混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=120:1至80:1)纯化,得到标题化合物(1.01g, 75%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.98(d, J=2.2Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.56(d, J=8.3Hz, 1H), 4.98(s, 2H), 3.88(s, 3H)。

[0671] (b) 5-溴-2-甲酰基苯甲酸甲酯(A28)

[0672] 将5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(A27)(1.01g, 3.3mmol)和NMO(1.55g, 13.2mmol)在THF(20mL)中的溶液在N₂下加热回流过夜。加入水(20mL),混合物用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=100:1至70:1)纯化,得到标题化合物(217mg, 26%),为黄色固体。LCMS-B(ES-API):rt 3.7min, m/z 243.0, 245.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.3(s, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.00(dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.80(d, J=8.3Hz, 1H), 3.91(s, 3H)。

[0673] (c) 6,6'- (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-溴苯甲酸甲酯)(13)

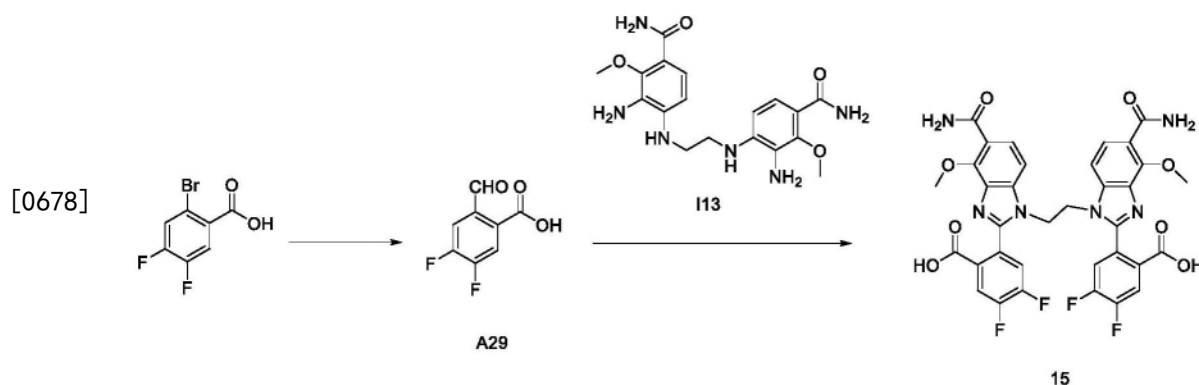
[0674] 将5-溴-2-甲酰基苯甲酸甲酯(A28)(100mg, 0.41mmol)、4,4'- (乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺)的混合物(I13)(81.6mg, 0.21mmol)和NaHSO₃(21.9mg, 0.21mmol)在DMF(5mL)中的混合物在N₂下于120℃加热过夜。加入水(20mL),过滤收集所得沉淀并真空干燥,得到标题化合物(66mg, 38%),为黑色固体。LCMS-B(ES-API):rt 3.17min, m/z 833.1, 835.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.94(d, J=2.1Hz, 2H), 7.72-

7.69 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.11 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.36 (s, 6H), 4.25 (s, 4H), 3.61 (s, 6H)。

[0675] (d) 6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-溴苯甲酸) (14)

[0676] 向6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-溴苯甲酸甲酯) (13) (60mg, 0.07mmol) 在9:1EtOH/水 (5.5mL) 中的溶液加入NaOH (28mg, 0.7mmol), 并将混合物于室温搅拌过夜。减压除去大部分EtOH并用2M HCl水溶液将含水残留物调节至pH 5。过滤收集所得沉淀物并真空干燥, 得到标题化合物 (35mg, 62%), 为黑色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.66min, m/z 805.1, 807.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 7.72 (br s, 2H), 7.65 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.45 (br s, 2H), 7.33 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.60 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.37 (s, 6H), 4.25 (s, 4H)。

[0677] 实施例15-6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3,4-二氟苯甲酸) (15)



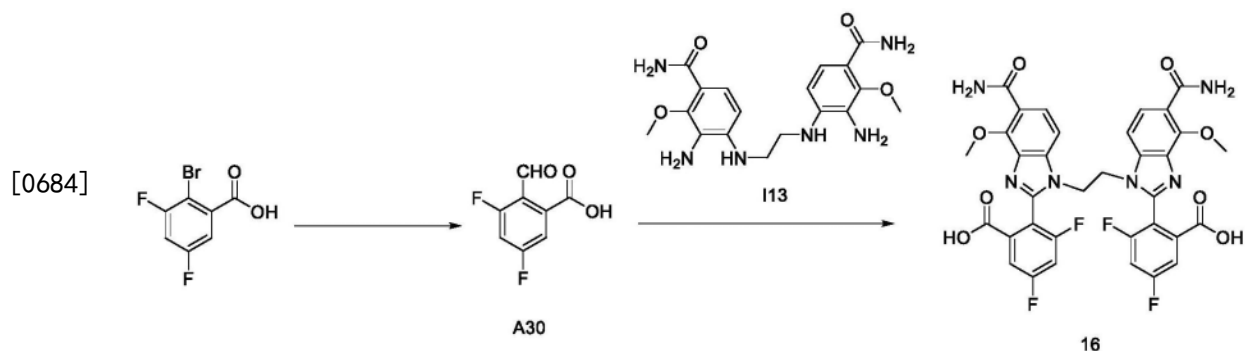
[0679] (a) 4,5-二氟-2-甲酰基苯甲酸 (A29)

[0680] 在在 N_2 下于 -78°C , 向2-溴-4,5-二氟苯甲酸 (500mg, 2.11mmol) 在THF (5mL) 中的溶液滴加n-BuLi (2.5M己烷溶液, 1.70mL, 4.22mmol), 并将混合物于 -78°C 搅拌45min。然后加入DMF (0.20mL, 2.53mmol) 并于 -78°C 继续搅拌2h。反应用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭, 混合物在EtOAc和水之间分配。分离各层并将水相冷冻干燥。残留物通过制备型TLC (DCM/MeOH=10:1) 纯化, 得到标题化合物 (16mg, 4%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.50min; m/z 187.0 $[M+H]^+$ 。

[0681] (b) 6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3,4-二氟苯甲酸) (15)

[0682] 将4,5-二氟-2-甲酰基苯甲酸 (A29) (16mg, 0.086mmol)、4,4' - (乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) (I13) (23mg, 0.07mmol) 和 NaHSO_3 (14mg, 0.13mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物于 120°C 加热过夜。混合物在EtOAc和水之间分配, 分离各层, 将水层冷冻干燥。残留物通过制备型HPLC (Agilent, YMC-C18, $150 \times 20\text{mm}$, $5\mu\text{m}$ 柱, 用含0.1%甲酸的ACN水溶液梯度洗脱, 流速为 15.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 (10mg, 32%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.54min; m/z 721.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (dd, $J=8.3, 4.9\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.08 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 4.48-4.46 (m, 2H), 4.34 (s, 6H), 4.23-4.22 (m, 2H)。

[0683] 实施例16-2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3,5-二氟苯甲酸) (16)



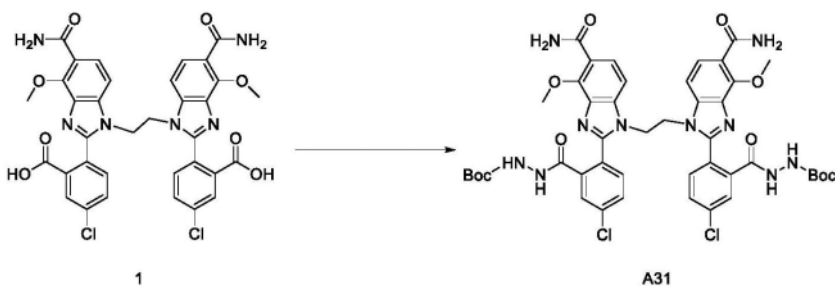
[0685] (a) 3,5-二氟-2-甲酰基苯甲酸 (A30)

[0686] 于-30℃,向2-溴-3,5-二氟苯甲酸(500mg,2.11mmol)在无水THF(10mL)中的溶液加入*i*-PrMgCl(2M THF溶液,2.2mL,4.4mmol),并将混合物于-30℃搅拌3h。加入DMF(1.5mL),并将混合物升温至室温并搅拌2h。将混合物减压浓缩,残留物用0.5M HCl水溶液稀释,用DCM萃取,合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=100:0至100:1)纯化,得到标题化合物(130mg,33%),为黄色固体。¹H NMR分析显示产物的乳醇形式。LCMS-B(ES-API):rt 2.69min,m/z 186.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.44(br s,1H),7.75(td,J=9.3,2.1Hz,1H),7.62(dd,J=7.0,2.1Hz,1H),6.82(br s,1H)。

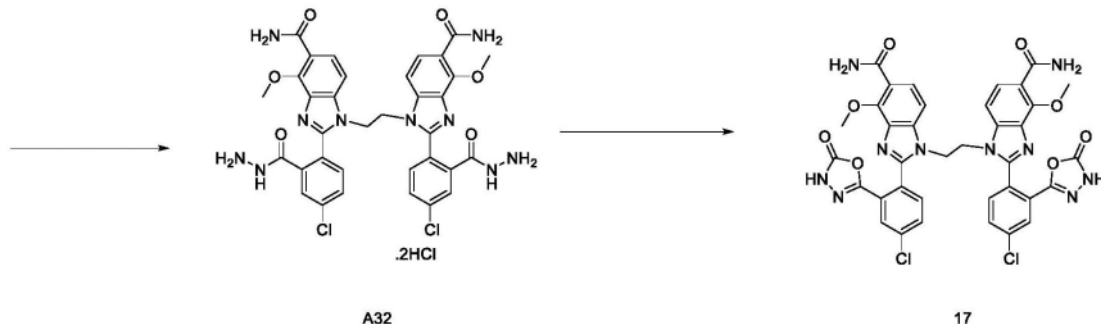
[0687] (b) 2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3,5-二氟苯甲酸) (16)

[0688] 将3,5-二氟-2-甲酰基苯甲酸(A30)(130mg,0.70mmol)、4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺)(I13)(136mg,0.35mmol)和NaHSO₃(73mg,0.70mmol)在DMF(8mL)中的溶液在N₂下于120℃加热16h。减压浓缩混合物直至形成沉淀,过滤收集沉淀并通过制备型HPLC(Agilent,YMC-C18,150×20mm,5μm柱,用含0.1%甲酸的ACN水溶液梯度洗脱,流速为15.0mL/min)纯化,得到标题化合物(2.5mg,1%),为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.55min,m/z 721.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.76-7.62(m,4H),7.60-7.50(m,2H),7.47(d,J=2.8Hz,2H),7.30-7.06(m,2H),7.26(d,J=8.6Hz,2H),4.63-4.42(m,2H),4.32(s,6H),4.24-4.08(m,2H)。¹H NMR(400MHz,60℃,DMSO-d₆) δ7.75(d,J=8.6Hz,2H),7.66-7.51(m,4H),7.38-7.16(m,4H),7.20(d,J=8.6Hz,2H),4.43-4.24(m,10H)。

[0689] 实施例17-1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (17)



[0690]



[0691] (a) 2,2' - (2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(5-氯苯甲酰基))双(肼-1-羧酸叔丁酯) (A31)

[0692] 将6,6' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸) (1) (0.300g, 0.42mmol)、肼甲酸叔丁酯 (0.332g, 2.52mmol)、EDCI·HCl (0.240g, 1.26mmol)、HOBt (0.169g, 1.26mmol) 和DIPEA (0.324g, 2.52mmol) 在DMF (12mL) 中的混合物在N₂下于室温搅拌16h。将混合物倒入水 (30mL) 中并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (30×2mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (410mg, >100%), 为黄色油状物, 其无需进一步纯化直接用于下一步。

[0693] (b) 1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-(肼羰基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)二盐酸盐 (A32)

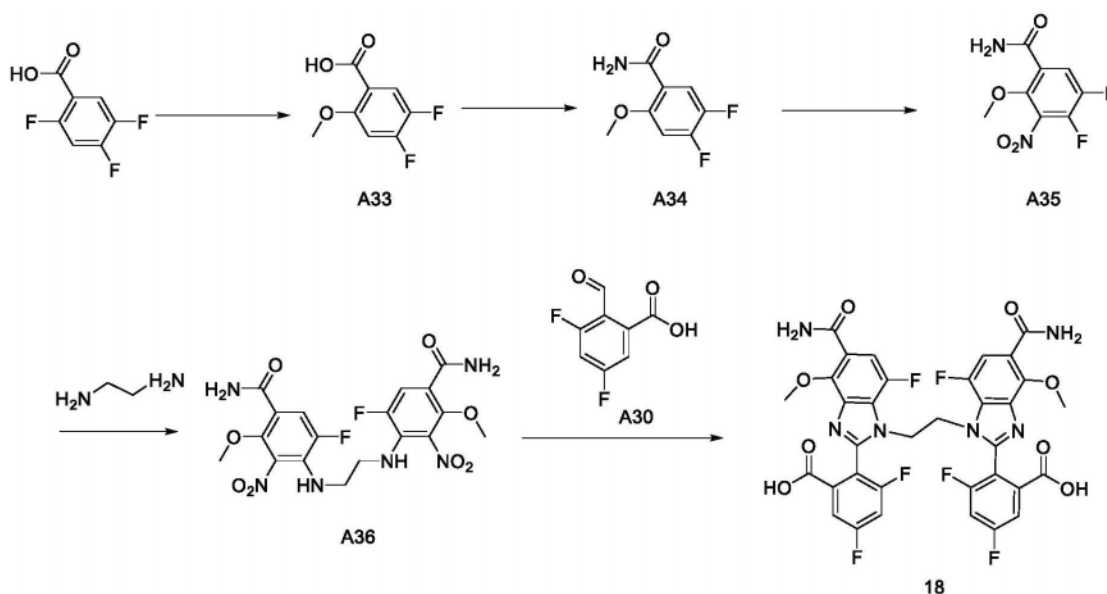
[0694] 将2,2' - (2,2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(5-氯苯甲酰基))双(肼-1-羧酸酯) (A31) (410mg, 假定前一步的定量产率, 0.42mmol) 和3M HCl在二噁烷溶液 (6mL) 中的混合物于室温搅拌4h。将混合物减压浓缩, 得到标题化合物 (400mg, >100%), 为灰色固体, 其不经进一步纯化直接用于下一步。LCMS-B (ES-API): rt 1.67min, m/z 745.3, 747.3 [M+H]⁺。

[0695] (c) 1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (17)

[0696] 将1,1' - (乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-(肼羰基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)二盐酸盐 (A32) (90mg, 假设前一步的定量产率, 0.095mmol)、CDI (59mg, 0.36mmol) 和Et₃N (37mg, 0.36mmol) 在DMF (4mL) 中的混合物在N₂下于40℃加热16h。将混合物倒入水 (20mL) 中, 用EtOAc (15mL×3) 萃取, 合并的有机萃取物用水 (15×2mL)、盐水 (15mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过制备型HPLC (Agilent, BOSTON, 250×2.12mm, 10μm柱, 用含0.1%甲酸的ACN水梯度洗脱, 流速为20.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 (5mg, 7%), 为灰色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.75min, m/z 797.4, 799.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.6 (br s, 2H), 7.71 (br s, 2H), 7.66 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.60 (d, J=

8.6Hz, 2H), 7.46 (br s, 2H), 7.05 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.38 (s, 6H), 4.21 (s, 4H)。

[0697] 实施例18-2, 2' - (乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-7-氟-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3,5-二氟苯甲酸) (18)



[0699] (a) 4,5-二氟-2-甲氧基苯甲酸 (A33)

[0700] 根据Bioorg.Med.Chem.Lett.2016,26,2455中描述的程序由2,4,5-三氟苯甲酸制备。LCMS-B(ES-API):rt 2.98min,m/z 189.0[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.99(dd,J=10.5,9.1Hz,1H),6.90(dd,J=11.2,6.0Hz,1H),4.05(s,3H)。

[0701] (b) 4,5-二氟-2-甲氧基苯甲酰胺 (A34)

[0702] 于0℃,向4,5-二氟-2-甲氧基苯甲酸(A33)(16.5g,85mmol)在无水DCM(300mL)中的溶液加入DMF(10滴)和(COCl)₂(15mL,17mmol),并将混合物升温至室温并搅拌3h。减压除去溶剂并将残留物溶解于无水DCM(30mL)中并冷却至0℃。加入浓NH₄OH水溶液(26-28%水溶液,70mL),并将混合物于室温搅拌过夜。减压除去大部分DCM,过滤收集所得沉淀并于50℃干燥过夜,得到标题化合物(15.5g,97%),为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.76min,m/z 188.0.[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.76(dd,J=11.5,9.6Hz,1H),7.70(br s,1H),7.66(br s,1H),7.32(dd,J=12.7,6.5Hz,1H),3.89(s,3H)。

[0703] (c) 4,5-二氟-2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺 (A35)

[0704] 在30min内向4,5-二氟-2-甲氧基苯甲酰胺(A34)(12.0g,64.2mmol)在浓H₂SO₄(150mL)中的溶液滴加KNO₃(9.74g,96.3mmol)在浓H₂SO₄(5mL)中的混合物,将反应温度保持在0℃。加入完成后,TLC分析显示起始材料被消耗。混合物用水稀释,用EtOAc萃取,合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(DCM/MeOH=1:0至200:1至100:1)纯化,得到标题化合物(4.5g,30%),为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 3.12min,m/z 232.9[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.99(br s,1H),7.96(dd,J=10.4,8.8Hz,1H),7.92(br s,1H),3.89(s,3H)。

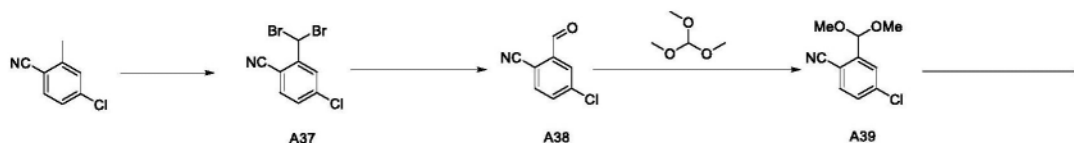
[0705] (d) 4,4' - (乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺) (A36)

[0706] 向4,5-二氟-2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺 (A35) (2.5g, 10.8mmol) 在DMF (13mL) 中的溶液加入 K_2CO_3 (4.48g, 32.4mmol) 和乙二胺 (324mg, 5.4mmol), 并将混合物于室温搅拌过夜。搅拌下将混合物小心倒入冰水中, 过滤收集所得沉淀, 用水 (10mL) 洗涤并于50℃干燥过夜, 得到标题化合物 (1.91g, 73%), 为黄色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.07min, m/z 485.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (br s, 2H), 7.54 (br s, 2H), 7.47 (d, J=13.9Hz, 2H), 6.27-6.20 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.34-3.33 (m, 4H)。

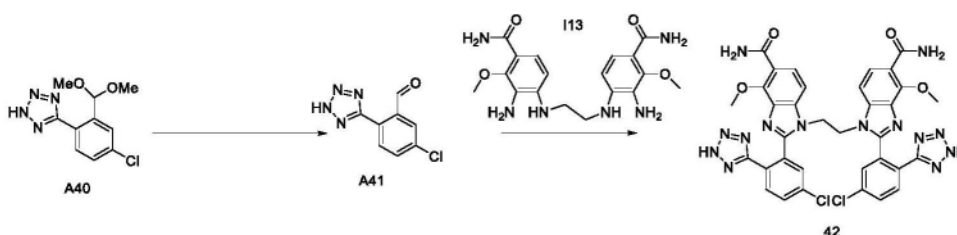
[0707] (e) 2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-7-氟-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3,5-二氟苯甲酸) (18)

[0708] 向4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺) (A36) (0.200g, 0.41mmol) 在1:1DMSO/MeOH (8mL) 中的溶液加入3,5-二氟-2-甲酰基苯甲酸 (A30) (0.152g, 0.82mmol) 和 $Na_2S_2O_4$ (0.214g, 1.23mmol)。烧瓶装有冷凝器并将混合物于120℃加热6h。减压浓缩混合物以除去大部分溶剂, 并将残留物用水 (20mL) 稀释并用1M HCl水溶液调节至pH 5。过滤收集所得沉淀物, 在真空下于50℃干燥过夜, 然后通过制备型HPLC (Agilent, YMC-C18, 150×20mm, 5 μ m柱, 用含0.1% TFA的ACN水溶液梯度洗脱, 流速为15.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 (20.7mg, 7%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.71min, m/z 757.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 2H), 7.71-7.61 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.15 (br s, 2H), 4.50-4.36 (m, 4H), 4.24 (s, 6H)。

[0709] 实施例19-1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(5-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (42)



[0710]



[0711] (a) 4-氯-2-(二溴甲基)苕腈 (A37)

[0712] 将4-氯-2-甲基苕腈 (10.0g, 66.0mmol)、NBS (35.2g, 198mmol) 和BPO (1.60g, 6.60mmol) 在 CCl_4 (200mL) 中的溶液在 N_2 下回流加热24h。减压浓缩混合物, 残留物通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=500:1至200:1) 纯化, 得到标题化合物 (13.0g, 64%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 7.40 (s, 1H)。

[0713] (b) 4-氯-2-甲酰基苕腈 (A38)

[0714] 向4-氯-2-(二溴甲基)苕腈A37 (10.0g, 32.3mmol) 在乙腈 (75mL) 中的溶液加入 $AgNO_3$ (16.5g, 97.0mmol) 在水 (17mL) 中的溶液, 并将混合物回流加热20min, 然后冷却至室温。通过过滤除去沉淀并用DCM (3×200mL) 洗涤。合并的滤液用水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干

燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=100:1至20:1)纯化,得到标题化合物(5.30g,99%),为黄色固体。LCMS-B(ES-API):rt 3.35min,m/z 166.0,168.0[M+H]⁺。

[0715] (c) 4-氯-2-(二甲氧基甲基)苄腈(A39)

[0716] 向4-氯-2-甲酰基苄腈A38(5.00g,30.2mmol)在MeOH(150mL)中的溶液加入三甲氧基甲烷(6.41g,60.4mmol)和TsOH(520mg,3.02mmol),并将混合物回流加热16h。减压浓缩混合物,残留物用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用EtOAc萃取。有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=100:1至70:1)纯化,得到标题化合物(5.30g,83%),为黄色油状物。LCMS-B(ES-API):rt 3.83min,m/z 212.1,214.1[M+H]⁺。

[0717] (d) 5-(4-氯-2-(二甲氧基甲基)苯基)-2H-四唑(A40)

[0718] 将4-氯-2-(二甲氧基甲基)苄腈(3.00g,14.2mmol)、Et₃N·HCl(2.73g,19.9mmol)和NaN₃(2.76g,42.5mmol)在DMF(40mL)中的混合物在N₂下于110℃加热16h。将混合物倒入水(200mL)中并用EtOAc(100mL×3)洗涤。将水层冻干,残留物通过硅胶色谱(DCM/MeOH=100:1至20:1)纯化,得到标题化合物(2.20g,61%),为黄色油状物。LCMS-B(ES-API):rt 3.27min,m/z 253.0,255.0[M-H]⁻。

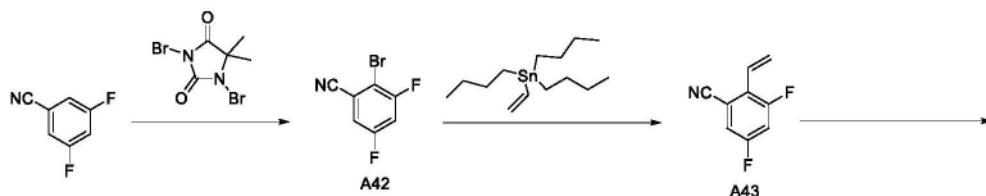
[0719] (e) 5-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯甲醛(A41)

[0720] 向5-(4-氯-2-(二甲氧基甲基)苯基)-2H-四唑A40(900mg,3.53mmol)在丙酮(36mL)中的溶液加入2M H₂SO₄水溶液(36mL,70.6mmol),并将混合物于室温搅拌16h。混合物用EtOAc萃取,合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(365mg,50%),为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.94min,m/z 209.0,211.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.3(s,1H),7.98(d,J=2.0Hz,1H),7.97-7.96(m,2H)。

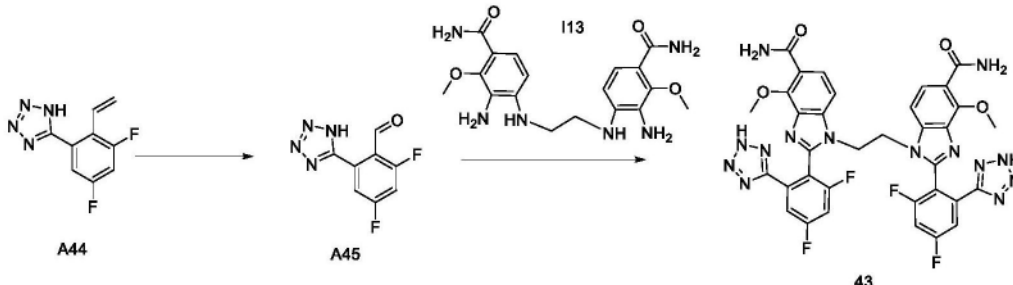
[0721] (f) 1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(5-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(42)

[0722] 将4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺)I13(200mg,0.51mmol)、5-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯甲醛A41(236mg,0.58mmol)和Oxone®(380mg,0.61mmol)在DMF(6mL)中的溶液在N₂下于室温搅拌2h。将混合物倒入水(30mL)中,过滤收集得到的沉淀,用甲醇重结晶,得到标题化合物(55mg,14%),为灰色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.76min,m/z 765.0,767.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.67-7.65(m,4H),7.61(d,J=8.1Hz,2H),7.45(br s,2H),6.93-6.91(m,4H),4.29(s,6H),4.17(s,4H)。

[0723] 实施例20-1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(2,4-二氟-6-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(43)



[0724]



[0725] (a) 2-溴-3,5-二氟苄腈 (A42)

[0726] 在30分钟内向3,5-二氟苄腈 (5.00g, 35.9mmol)、1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (10.3g, 36.0mmol) 和ACN (5.90g, 143.8mmol) 在DCM (75mL) 中的溶液滴加浓 H_2SO_4 (14.1g, 143.8mmol)。将混合物升温至室温, 然后于 50°C 加热4h。混合物在1M亚硫酸钠水溶液 (120mL) 和DCM (70mL) 之间分配, 分离各层并用1M亚硫酸钠水溶液 (120mL)、水 (70mL) 洗涤有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 200:1 至 100:1) 纯化, 得到标题化合物 (7.2g, 92%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98-7.94 (m, 1H), 7.92 (dd, $J=8.9, 2.8\text{Hz}$, 1H)。

[0727] (b) 3,5-二氟-2-乙烯基苯甲腈 (A43)

[0728] 向2-溴-3,5-二氟苄腈A42 (5.00g, 22.9mmol) 和三丁基 (乙烯基) 锡烷 (21.8g, 68.8mmol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.65g, 2.29mmol), 并将混合物在 N_2 下回流加热16h。将混合物倒入水 (400mL) 中, 用EtOAc (200mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机萃取物用水 (100 $\times$ 2mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 500:1 至 200:1) 纯化, 得到标题化合物 (2.00g, 54%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86-7.72 (m, 2H), 6.77 (dd, $J=17.8, 11.8\text{Hz}$, 1H), 6.05 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H), 5.82 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H)。

[0729] (c) 5-(3,5-二氟-2-乙烯基苯基)-1H-四唑 (A44)

[0730] 将3,5-二氟-2-乙烯基苄腈A43 (2.00g, 12.1mmol)、 $t_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (2.34g, 18.8mmol) 和 NaN_3 (2.36g, 36.3mmol) 在DMF (40mL) 中的溶液在 N_2 下于 110°C 加热16h。将混合物倒入水 (400mL) 中并用EtOAc (250mL $\times$ 3) 洗涤。将水相冻干, 残留物通过硅胶色谱 (DCM/MeOH = 100:1 至 20:1) 纯化, 得到标题化合物 (500mg, 20%), 为棕色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.23min, m/z 209.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0731] (d) 2,4-二氟-6-(1H-四唑-5-基) 苯甲醛 (A45)

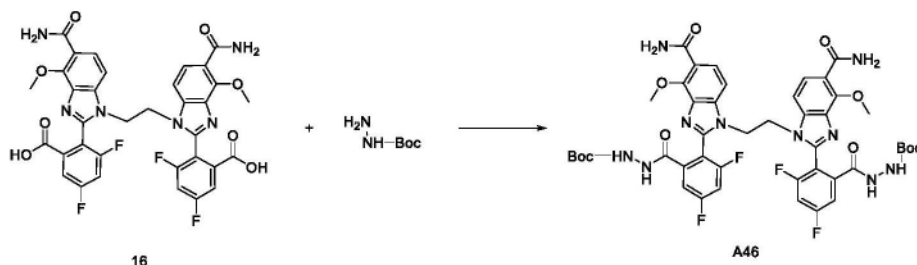
[0732] 将5-(3,5-二氟-2-乙烯基苯基)-1H-四唑A44 (500mg, 2.40mmol) 在DCM/MeOH (6mL/6mL) 中的溶液冷却至 -70°C 并用 O_3 气体鼓泡直至蓝色持续存在。然后加入二甲基硫醚 (746mg, 12.0mmol), 将混合物升温至室温并搅拌1h。减压浓缩混合物, 残留物通过硅胶色谱 (DCM/MeOH = 100:1 至 50:1) 纯化, 得到标题化合物 (360mg, 71%), 为黄色固体。LCMS-B (ES-

API):rt 2.34min,m/z 211.0[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.1(s,1H),7.78-7.70(m,1H),7.67(d,J=8.9Hz,1H)。

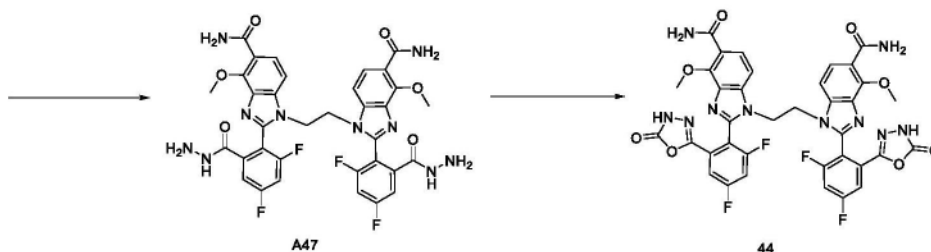
[0733] (e)1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(2,4-二氟-6-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(43)

[0734] 将4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) I13 (160mg,0.41mmol)、2,4-二氟-6-(1H-四唑-5-基)苯甲醛A45(190mg,0.90mmol)和Oxone® (304mg,0.49mmol)在DMF(8mL)中的溶液在N₂下于室温搅拌1h。将混合物倒入水(50mL)中,过滤收集所得沉淀。通过制备型HPLC(Agilent,BOSTON 250×2.12mm,10μm柱,用含0.1% HCO₂H的ACN水溶液梯度洗脱,流速为20.0mL/min)纯化,得到标题化合物(5mg,2%),为灰色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.57min,m/z 769.4[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.73-7.66(m,4H),7.59(d,J=8.4Hz,2H),7.48-7.40(m,4H),7.06-6.97(m,2H),4.75-4.63(m,2H),4.36-4.23(m,2H),4.16(s,6H)。

[0735] 实施例21-1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(2,4-二氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(44)



[0736]



[0737] (a) 2,2'-(2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3,5-二氟苯甲酰基))双(肼-1-羧酸叔丁酯)(A46)

[0738] 向2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3,5-二氟苯甲酰基)16(500mg,0.7mmol)在THF(2.5mL)中的溶液加入T3P®(50%w/w EtOAc溶液,2.23g,3.5mmol)、氨基甲酸叔丁酯(370mg,2.8mmol)和Et₃N(1.4g,14.0mmol),并将混合物于室温搅拌过夜。减压除去溶剂,LCMS分析显示反应不完全。将残留物溶解于THF(2.5mL)中,并加入T3P®(50%w/w EtOAc溶液,2.23g,3.5mmol)、氨基甲酸叔丁酯(370mg,2.8mmol)和Et₃N(1.4g,14.0mmol),并将混合物于80℃加热7h。减压除去溶剂,LCMS分析显示反应不完全。将残留物溶解于THF(2.5mL)中,并加入T3P®(50%w/w EtOAc溶液,2.23g,3.5mmol)、氨基甲酸叔丁酯(370mg,2.8mmol)和Et₃N(1.4g,14.0mmol),并将混合物于室温搅拌过夜。减压除去溶剂,LCMS分析显示反应不完全。将残留物溶解于THF(2.5mL)中,并加入T3P®(50%w/w EtOAc溶液,2.23g,3.5mmol)、氨基甲酸叔丁酯(370mg,2.8mmol)和Et₃N(1.4g,14.0mmol),并将混合物于50℃加热4h。在压力下除去溶剂并将残留物用乙醚

(×3) 洗涤,得到标题化合物(290mg,44%),为浅棕色固体。LCMS-C(ES-API):rt 3.61min;m/z 949.4[M+H]⁺。

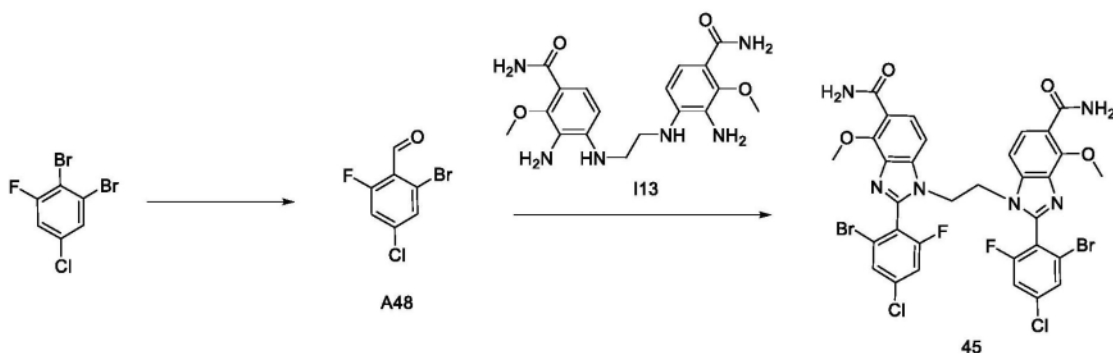
[0739] (b) 1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双(2- (2,4-二氟-6- (肼羰基) 苯基) -4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) 盐酸盐(A47)

[0740] 向二叔丁基2,2' - (2,2' - (乙烷-1,2-二基) 双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基) 的溶液中) 双(3,5-二氟苯甲酰基)) 双(肼-1-羧酸盐) A46 (290mg, 0.3mmol) 在二噁烷(1mL) 中的溶液滴加4M HCl在二噁烷(20mL) 中的溶液,然后将混合物于室温搅拌2h。减压浓缩混合物,残留物用乙醚、石油醚和DCM洗涤,得到标题化合物(290mg), 为黄色固体,其不经进一步纯化直接用于下一步。LCMS-C(ES-API):rt 2.22min;m/z 749.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.3(s, 2H), 10.4(s, 2H), 7.77-7.74(m, 6H), 7.39-7.34(m, 8H), 5.00-4.00(m, 10H)。

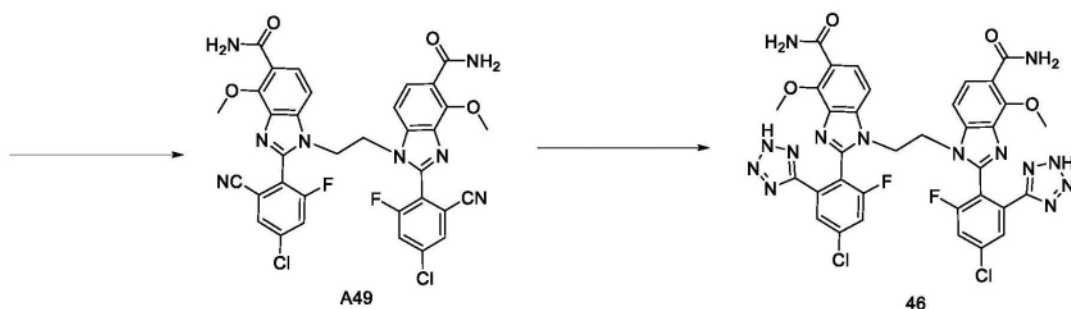
[0741] (c) 1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双(2- (2,4-二氟-6- (5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基) 苯基) -4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (44)

[0742] 向1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双(2- (2,4-二氟-6- (肼羰基) 苯基) -4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) 盐酸盐A47 (100mg, 假设为0.10mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液加入CDI (64.9mg, 0.40mmol) 和Et₃N (40.5mg, 0.40mmol), 并将混合物于40℃加热过夜。减压浓缩混合物,残留物通过制备型HPLC (Agilent YMC-C18, 5μm, 250×20mm柱, 用含0.1%甲酸的ACN水溶液梯度洗脱, 流速为15.0mL/min) 纯化,得到标题化合物(2.5mg, 3%), 为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 4.08min,m/z 801.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 室温, DMSO-d₆) δ12.7(br s, 2H), 7.81-7.73(m, 3H), 7.69-7.51(m, 6H), 7.17(d, J=8.4Hz, 2H), 6.85(s, 1H), 4.56(d, J=9.6Hz, 2H), 4.39(s, 6H), 4.18(d, J=9.6Hz, 2H). ¹H NMR (400MHz, 60℃, DMSO-d₆) δ12.6(s, 2H), 7.66-7.56(m, 7H), 7.34(s, 2H), 7.13(d, J=8.8Hz, 2H), 6.87(s, 1H), 4.50(s, 2H), 4.35(s, 6H), 4.18(s, 2H)。

[0743] 实施例22: 1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双(2- (2-溴-4-氯-6-氟苯基) -4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (45) 和1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双(2- (4-氯-2-氟-6- (2H-四唑-5-基) 苯基) -4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (46)



[0744]



[0745] (a) 2-溴-4-氯-6-氟苯甲醛 (A48)

[0746] 在 N_2 下于 -65°C ,向1,2-二溴-5-氯-3-氟苯(2.0g,6.94mmol)在无水THF(10mL)中的溶液以混合物的温度不超过 -50°C 的速率滴加 $i\text{-PrMgCl}$ (2M THF溶液,3.81mL,7.63mmol)。然后将混合物冷却至 -72°C 并搅拌1h。然后以混合物的温度不超过 -55°C 的速率滴加DMF(2.54g,34.6mmol),并于 -70°C 继续搅拌15min。通过滴加水(5mL)猝灭混合物,然后用EtOAc(50mL $\times$ 2)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,残留物通过硅胶色谱(石油醚)纯化,得到标题化合物(800mg,50%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.20(d, $J=1.2\text{Hz}$,1H),7.45(t, $J=1.7\text{Hz}$,1H),7.13(dd, $J=10.0$,2.0Hz,1H)。

[0747] (b) 1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(45)

[0748] 将2-溴-4-氯-6-氟苯甲醛(A48)(1.34g,5.67mmol)、4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺)(I13)(1.0g,2.57mmol)和 $NaHSO_3$ (670mg,6.44mmol)在DMF(16.8mL)中的混合物于 80°C 加热过夜。将混合物冷却至室温,倒入水中,过滤收集所得沉淀。收集的固体用甲酸重结晶,得到标题化合物(700mg,33%),为棕色固体。LCMS-B(ES-API):rt 3.28min,m/z 820.9,822.9[M+H] $^+$ 。

[0749] (c) 1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-氰基-6-氟苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(A49)

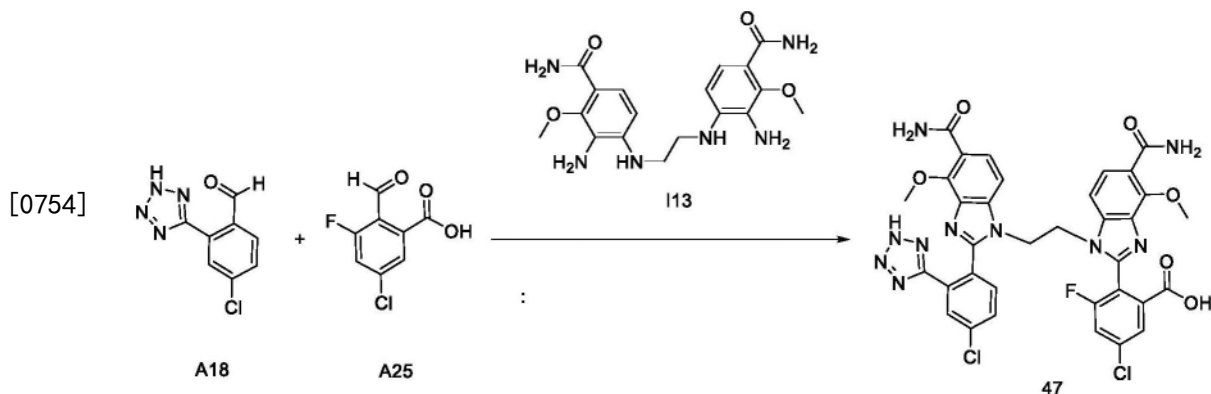
[0750] 将1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)的混合物(45)(700mg,0.85mmol)和CuCN(228mg,2.55mmol)在NMP(3.5mL)中的溶液于 170°C 加热4h。将混合物冷却至室温,倒入水中,过滤收集所得沉淀。收集的固体通过硅胶色谱(DCM/MeOH,100:1至10:1)纯化,得到标题化合物(330mg,54%),为棕色固体。

LCMS-C(ES-API):rt 3.49min,m/z 715.06[M+H]⁺。

[0751] (d) 1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双(2-(4-氯-2-氟-6-(2H-四唑-5-基) 苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (46)

[0752] 将1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双(2-(4-氯-2-氟-6-氟苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (A49) (130mg, 0.182mmol)、Et₃N·HCl (150mg, 1.09mmol) 和NaN₃ (141.7mg, 2.18mmol) 在DMF (2.4mL) 中的混合物在N₂下于80℃加热过夜。将混合物恢复至室温并倒入水中。未形成沉淀, 因此将混合物于55℃减压浓缩, 残留物通过硅胶色谱(DCM/MeOH, 5:1, 含2.5% v/v浓NH₄OH水溶液), 然后通过制备型HPLC(Agilent, YMC-C18, 150×20mm, 5.0μm柱, 用含0.1% TFA的MeOH水溶液梯度洗脱, 流速为15.0mL/min), 得到标题化合物(14.7mg, 11%), 为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.68min,m/z 801.2, 803.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.96-7.63(m, 6H), 7.58-7.33(m, 4H), 7.24-7.09(m, 2H), 4.84-4.55(m, 2H), 4.43-4.25(m, 2H), 4.14(s, 6H)。

[0753] 实施例23: 2-(5-氨基甲酰基-1-(2-(5-氨基甲酰基-2-(4-氯-2-(2H-四唑-5-基) 苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基) 乙基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-氯-3-氟苯甲酸 (47)

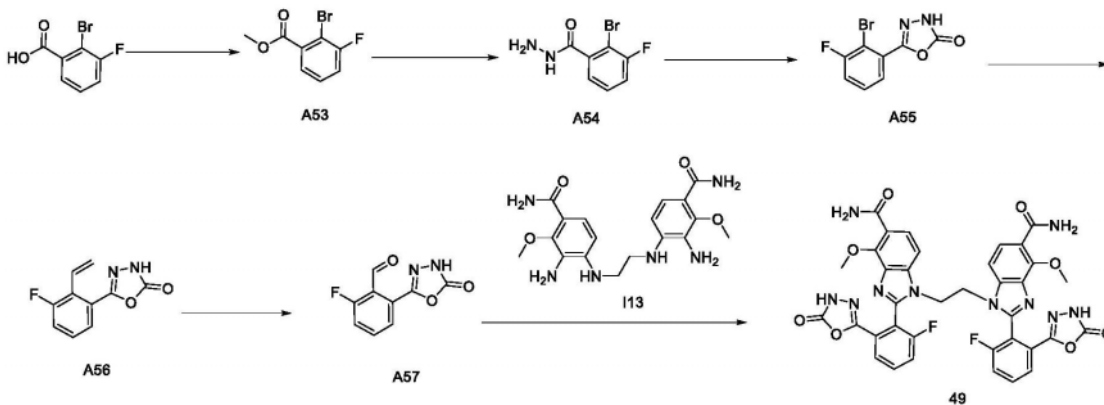


[0755] 将4,4' - (乙烷-1,2-二基双(氮杂二基)) 双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) (I13) (100mg, 0.26mmol)、4-氯-2-(2H-四唑-5-基) 苯甲醛 (A18) (54mg, 0.26mmol)、5-氯-3-氟-2-甲酰基苯甲酸 (A25) (52mg, 0.26mmol) 和NaHSO₃ (80mg, 0.78mmol) 在DMF (8.0mL) 中的混合物在N₂气氛下于120℃加热16h。将混合物冷却至室温, 倒入水 (40mL) 中, 过滤收集所得沉淀。通过制备型HPLC(Agilent 10prep-C18, 10μm, 250×21.3mm柱, 用含有0.1% 甲酸的ACN水溶液梯度洗脱, 流速为20mL/min), 得到标题化合物 (8.0mg, 4%), 为白色固体。LCMS-B(ES-API):rt 2.630min,m/z 759.1, 761.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.97(d, J=1.6Hz, 1H), 7.74-7.62(m, 5H), 7.51-7.42(m, 2H), 7.23-6.96(m, 4H), 6.71-6.61(m, 1H), 4.41-4.25(m, 2H), 4.37(s, 3H), 4.27(s, 3H), 4.22-4.11(m, 2H)。

[0756] 实施例24: 1,1' - (乙烷-1,2-二基) 双(2-(2-氟-6-(2H-四唑-5-基) 苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (48)

洗脱,流速为15.0mL/min)纯化,得到标题化合物(4.6mg,5%),为棕色固体。LCMS-B (ES-API):rt 2.445min;m/z 733.2[M+H]⁺.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.03(d,J=7.8Hz,1H), 7.83(d,J=7.9Hz,2H),7.70-7.58(m,4H),7.56-7.37(m,4H),6.96(d,J=8.2Hz,2H),6.49(d,J=8.4Hz,1H),4.40-4.25(m,2H),4.19(s,6H),4.09-3.99(m,2H)。

[0766] 实施例25:1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(2-氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(49)



[0768] (a) 2-溴-3-氟苯甲酸甲酯(A53)

[0769] 向2-溴-3-氟苯甲酸(5.00g,22.9mmol)在MeOH(40mL)中的溶液加入浓H₂SO₄(3.0mL),并将混合物加热回流过夜。混合物用水稀释,DCM萃取,有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(4.8g,90%),为白色固体。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ7.71-7.49(m,3H),3.88(s,3H)。

[0770] (b) 2-溴-3-氟苯甲酰肼(A54)

[0771] 向2-溴-3-氟苯甲酸甲酯(A53)(4.8g,20.6mmol)在EtOH(30mL)中的溶液加入水合肼(80%水溶液,16.0g,329mmol),并将混合物于55℃加热3h。将混合物恢复至室温,倒入冰水中,过滤收集所得沉淀并真空干燥,得到标题化合物(3.2g,67%),为白色固体。LCMS-B (ES-API):rt 1.54min;m/z 233.0,235.0[M+H]⁺.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ9.64(br s,1H),7.52-7.40(m,2H),7.20(ddd,J=6.9,2.0,0.8Hz,1H),4.53(br s,2H)。

[0772] (c) 5-(2-溴-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(A55)

[0773] 向2-溴-3-氟苯甲酰肼(A54)(3.2g,13.7mmol)在DMF(26.0mL)中的溶液加入Et₃N(4.2g,41.2mmol)和CDI(6.7g,41.2mmol),并将混合物于40℃加热3h。将混合物倒入水中,用DCM萃取,有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=5:1)纯化,得到标题化合物(1.5g,43%),为白色固体。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ12.9(br s,1H),7.67-7.59(m,3H)。

[0774] (d) 5-(3-氟-2-乙烯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(A56)

[0775] 向5-(2-溴-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(A55)(600.0mg,2.33mmol)和三丁基(乙烯基)锡烷(2.2g,6.98mmol)在甲苯(9mL)中的溶液加入Pd(PPh₃)₄(265.8mg,0.23mmol),并将混合物在N₂下加热回流16h。将混合物倒入水(20mL)中,用EtOAc(9mL×3)萃取,合并的有机萃取物用水(9mL×2)、盐水(9mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=50:1至10:1)纯化,得到标题化合物(420mg,87%),为白色固体。LCMS-B (ES-API):rt 3.307min;m/z 207.0[M+H]⁺.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ

12.7 (br s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.99 (dd, $J=17.9, 11.8$ Hz, 1H), 5.78 (ddd, $J=17.9, 2.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.67 (dt, $J=11.8, 1.8$ Hz, 1H)。

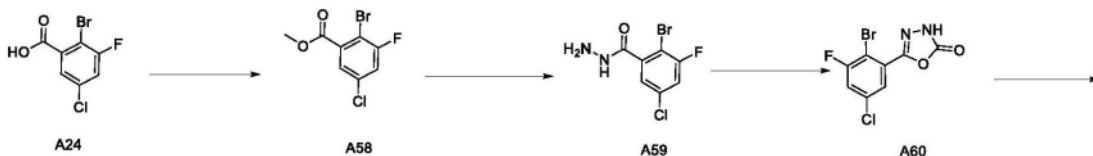
[0776] (e) 2-氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醛 (A57)

[0777] 将5-(3-氟-2-乙烯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (A56) (200mg, 0.97mmol) 在DCM/MeOH (6.0mL/6.0mL) 中的溶液冷却至 -70°C 并用 O_3 气体鼓泡直至淡蓝色持续存在。加入二甲基硫醚 (746mg, 12.0mmol), 将混合物恢复至室温, 然后搅拌1h。减压浓缩混合物, 得到标题化合物 (250mg), 为黄色油状物, 其不经进一步纯化直接用于下一步。LCMS-B (ES-API): rt 2.69min, m/z 207.0 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

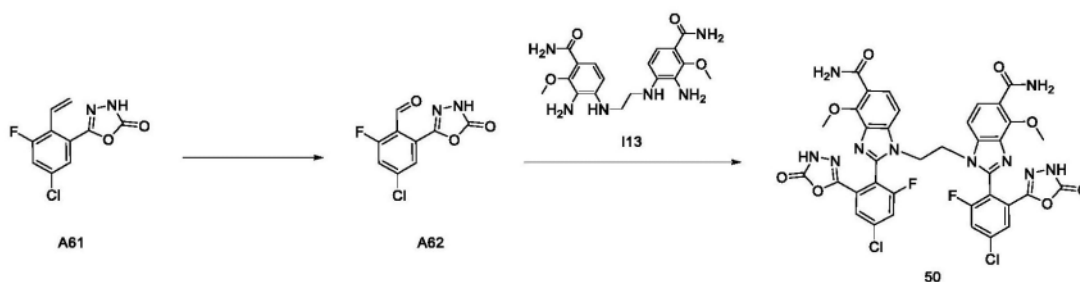
[0778] (f) 1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(2-氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (49)

[0779] 将2-氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醛 (A57) (来自上一步的粗物质, 250mg)、4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基))双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) (I13) (120mg, 0.41mmol) 和Oxone® (304mg, 0.49mmol) 在DMF (3.0mL) 中的溶液于室温搅拌1h。将混合物倒入水 (10.0mL) 中, 过滤收集所得沉淀物并通过制备型HPLC (Agilent YMC-C18, $5\mu\text{m}$, $150\times 20\text{mm}$ 柱, 用含0.1%甲酸的ACN水溶液梯度洗脱, 流速为15.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 (9.0mg, 2.4%, 经两步), 为白色固体。NMR分析表明存在约0.05当量的甲酸。LCMS-B (ES-API): rt 2.63min, m/z 765.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90-7.62 (m, 6H), 7.62-7.46 (m, 5H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 1H), 4.67-4.54 (m, 2H), 4.29 (s, 6H), 4.18-4.05 (m, 2H)。

[0780] 实施例26: 1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (50)



[0781]



[0782] (a) 2-溴-5-氯-3-氟苯甲酸甲酯 (A58)

[0783] 向2-溴-5-氯-3-氟苯甲酸 (A24) (4.0g, 15.8mmol) 在DMF (52mL) 中的溶液加入 CH_3I (4.5g, 31.6mmol) 和 K_2CO_3 (6.4g, 47.4mmol), 并将混合物于室温搅拌30min。混合物用水稀释, 用EtOAc萃取, 有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 1:0至50:1) 纯化, 得到标题化合物 (3.97g, 95%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=2.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

[0784] (b) 2-溴-5-氯-3-氟苯甲酰肼 (A59)

[0785] 向2-溴-5-氯-3-氟苯甲酸甲酯(A58) (1.5g, 5.6mmol) 在EtOH(10mL) 中的溶液加入水合肼(80%水溶液, 5.6g, 89.5mmol), 然后将混合物于55℃加热2h。将混合物恢复至室温, 倒入冰水中, 过滤收集所得沉淀并真空干燥, 得到标题化合物(1.4g, 93%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.71 (br s, 1H), 7.74 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.34 (dd, J=2.4, 1.3Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H)。

[0786] (c) 5-(2-溴-5-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(A60)

[0787] 向2-溴-5-氯-3-氟苯甲酰肼(A59) (1.4g, 5.6mmol) 在DMF (15.0mL) 中的溶液加入CDI (2.5g, 15.7mmol) 和Et₃N (1.6g, 15.7mmol), 并将混合物在N₂下于40℃加热过夜。将混合物冷却至室温, 倒入水中并用DCM萃取。有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=50:1至10:1) 纯化, 得到标题化合物(630mg, 42%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.543min; m/z 292.9, 294.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.90 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.0, 1.2Hz, 1H)。

[0788] (d) 5-(5-氯-3-氟-2-乙烯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(A61)

[0789] 向5-(2-溴-5-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(A60) (630mg, 2.17mmol) 在甲苯(7.0mL) 中的溶液加入三丁基(乙烯基) 锡烷(2.06g, 6.5mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (375.3mg, 0.325mmol), 并将混合物在N₂下加热回流过夜。将混合物减压浓缩, 残留物通过硅胶色谱(石油醚至石油醚/EtOAc=20:1) 纯化, 得到标题化合物(380mg, 73%), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 3.656min; m/z 241.0, 242.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.9 (s, 1H), 7.76 (dd, J=10.9, 2.1Hz, 1H), 7.76 (dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J=18.0, 12.0Hz, 1H), 5.82-5.68 (m, 2H)。

[0790] (e) 4-氯-2-氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基) 苯甲醛(A62)

[0791] 将5-(5-氯-3-氟-2-乙烯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(A61) (380mg, 1.58mmol) 在DCM/MeOH(1:1, 5.0mL) 中的溶液冷却至-78℃并通入O₃气体直至淡蓝色持续存在。然后加入二甲基硫醚(490mg, 7.9mmol), 并将混合物恢复至室温并搅拌1h。将混合物于25℃浓缩, 得到标题化合物(200mg), 为棕色油状物, 其不经进一步纯化直接用于下一步。LCMS-B (ES-API): rt 3.144min; m/z 241.0, 243.0 [M-H]⁻。

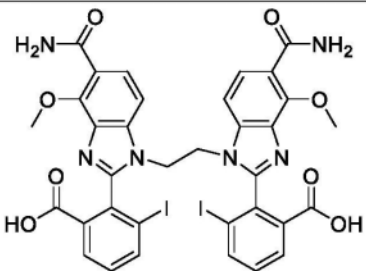
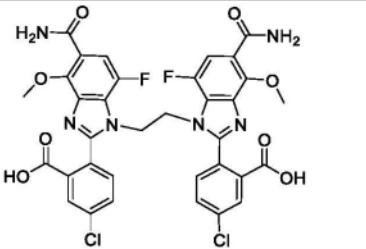
[0792] (f) 1,1'-(乙烷-1,2-二基) 双(2-(4-氯-2-氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基) 苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (50)

[0793] 将4-氯-2-氟-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基) 苯甲醛(A62) 溶液(来自上一步的粗品, 200mg)、4,4'-(乙烷-1,2-二基双(氮杂二基)) 双(3-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺) (I13) (87.5mg, 0.23mmol) 和Oxone® (170mg, 0.276mmol) 在DMF (1.0mL) 中的溶液于室温搅拌1h。然后将混合物用水稀释, 冷冻干燥, 残留物通过硅胶色谱(DCM与DCM/MeOH=10:1) 纯化, 然后通过制备型HPLC (Agilent YMC-C18, 5μm, 150×20mm柱, 用含0.1%甲酸的ACN水溶液梯度洗脱, 流速为15.0mL/min), 得到标题化合物(7.2mg, 1.1%, 经2步), 为白色固体。LCMS-B (ES-API): rt 2.799min; m/z 833.1, 835.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.73 (br s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.55-7.46 (m, 4H), 7.06 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.89 (br s, 2H), 4.50-4.39 (m, 2H), 4.33 (s, 6H), 4.15-4.04 (m, 2H)。

[0794] 进一步的实施例

[0795] 以下示例化合物通过类似方法制备。

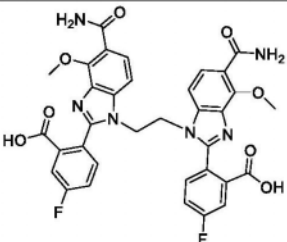
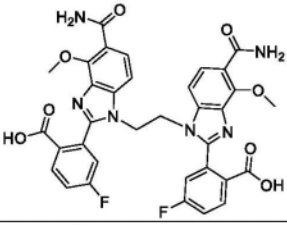
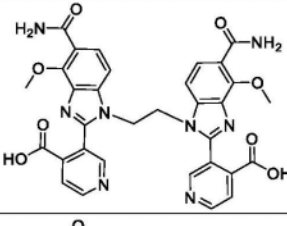
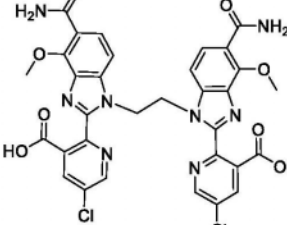
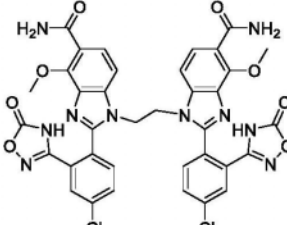
[0796]

	结构	名称	表征数据
19.1 和 19.2		2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-碘苯甲酸)阻转异构体(内消旋体和外消旋体)混合物分成两个峰(未指定): 峰 1: 19.1 峰 2: 19.2	19.1: LCMS-B (ES-API): rt 2.88 min, m/z 901.0 [M+H] ⁺ . 19.2: LCMS-B (ES-API): rt 3.07 min, m/z 901.0 [M+H] ⁺ .
20		6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-7-氟-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.77 min, m/z 753.3, 755.3 [M+H] ⁺ .

[0797]

21		Dimethyl 6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(2-溴苯甲酸酯)	LCMS-B (ES-API): rt 3.37 min, m/z 833.1, 835.1 [M+H] ⁺ .
22		2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸) 三种阻转异构体的混合物(内消旋体和外消旋体)	LCMS-B (ES-API): rt 2.75 & 2.92 min, m/z 717.1, 719.1 [M+H] ⁺ .
23		1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(2-氯-6-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) 分离的阻转异构体混合物(内消旋体和外消旋体): 峰 2(未指定的立体化学)	LCMS-B (ES-API): rt 2.87 min, m/z 765.2, 767.2 [M+H] ⁺ .
24		1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)	LCMS-B (ES-API): rt 2.77 min, m/z 763.4, 765.4 [M+H] ⁺ .
25		6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-甲基苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.48 min, m/z 677.3 [M+H] ⁺ .
26		2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(4-甲基苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.61 min, m/z 677.3 [M+H] ⁺ .

[0798]

27		6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氟苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.48 min, m/z 685.2 [M+H] ⁺ .
28		2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(4-氟苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.56 min, m/z 685.2 [M+H] ⁺ .
29.1 和 29.2		2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-溴苯甲酸) 阻转异构体(内消旋体和外消旋体)混合物分成两个峰(未指定): 峰 1: 29.1 峰 2: 29.2	29.1: LCMS-A (ES-API): rt 0.49 min, m/z 745.0, 747.0 [M+H] ⁺ . 29.2: LCMS-A (ES-API): rt 0.58 min, m/z 744.9, 746.9 [M+H] ⁺ .
30		3,3'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))二异烟酸	LCMS-B (ES-API): rt 3.09 min, m/z 651.2 [M+H] ⁺ .
31		2,2'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(5-氯烟酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.85 min, m/z 719.3, 721.3 [M+H] ⁺ .
32		1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(4-氯-2-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)	LCMS-B (ES-API): rt 2.77 min, m/z 797.4, 799.4 [M+H] ⁺ .

[0799]

33		6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-乙基苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.75 min, m/z 705.4 [M+H] ⁺ .
34		(E)-6,6'-(丁-2-烯-1,4-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 3.04 min, m/z 743.3, 745.3 [M+H] ⁺ .
35		6,6'-(丙烷-1,3-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.92 min, m/z 731.3, 733.3 [M+H] ⁺ .
36		6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(2-溴苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.53 min, m/z 805.0, 807.0 [M+H] ⁺ .
37		1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(3,4-二氯-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)	LCMS-B (ES-API): rt 2.73 min, m/z 833.1, 835.1 [M+H] ⁺ .
38		6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-(三氟甲基)苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.90 min, m/z 785.2 [M+H] ⁺ .
39		6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-氯苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 3.47 min, m/z 657.1, 659.1 [M+H] ⁺ .

[0800]	40		1,1'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(3-氯-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)	LCMS-B (ES-API): rt 2.58 min, m/z 765.2, 787.2 [M+H] ⁺ .
	41		6,6'-(乙烷-1,2-二基双(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1,2-二基))双(3-甲氧基苯甲酸)	LCMS-B (ES-API): rt 2.36 min, m/z 709.2 [M+H] ⁺ .
	51		2-(5-氨基甲酰基-1-(2-(5-氨基甲酰基-2-(2-羧基-4-氰基苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-氰基苯甲酸	LCMS-B (ES-API): rt 2.215 min, m/z 699.3 [M+H] ⁺ .
	52		2-(5-氨基甲酰基-1-(2-(5-氨基甲酰基-2-(4-氰基-2-(甲氧羰基)苯基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-氰基苯甲酸甲酯	LCMS-B (ES-API): rt 2.817 min, m/z 727.4 [M+H] ⁺ .

[0801] 测定

[0802] 在以下测定中测试本文公开的化合物作为STING调节剂的活性。每种检测方法均旨在测试化合物与STING潜在相互作用的不同方面。因此,化合物被认为是有活性的,只要它们在这些测定中的任何一种(或多种)中表现出结合或调节作用。

[0803] 蛋白产生和纯化

[0804] 使用根据Yi等人(2013)的等位基因命名法指定的三种不同重组人STING蛋白变体进行生物物理实验。编码人STING(WT)的氨基酸残基149至345(Swiss Prot Q86WV6)的密码子优化的DNA序列(用于在大肠杆菌中表达),人STING(HAQ)和人STING(R232H)由GenScript USA Inc(Piscataway, New Jersey, USA)合成。将它们连接到经修饰的pET43a大肠杆菌表达载体中,该载体设计用于编码N-末端His标签,然后是烟草蚀刻病毒蛋白酶(TEV)切割位点和STING基因序列。以下列出了三种等位基因变体的所得蛋白质序列:

[0805] His-TEV-hSTING(WT)

[0806] MGHHHHHGTENLYFQGSE¹⁴⁹KGNFNVAGLWSYYIGYLRLLPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTGDRAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEVTGVS³⁴⁵

[0807] His-TEV-hSTING (R232H)

[0808] MGHHHHHHGTEENLYFQGSE¹⁴⁹KGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLLILPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQ
RLYILLPLDCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTGDHAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMS
QYSQAGFSREDRLAQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEVTVG³⁴⁵

[0809] His-TEV-hSTING (HAQ)

[0810] MGHHHHHHGTEENLYFQGSE¹⁴⁹KGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLLILPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQ
RLYILLPLDCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTADRAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMS
QYSQAGFSREDRLAQAKLFCQTLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEVTVG³⁴⁵

[0811] 为了产生重组人STING蛋白,将编码上述构建体的表达质粒转化到大肠杆菌BL21DE3菌株中,并在2×1L体积的补充有100μg/ml氨苄青霉素的Terrific肉汤(TB)中于37℃振荡生长直至OD₆₀₀达到0.8。然后将培养物冷却至16℃,通过加入异丙基β-D-1-硫代半乳糖吡喃糖苷至终浓度为0.5mM来诱导蛋白表达,并将培养物再振荡过夜16h。表达后,细胞培养物以5000×g离心20min,细胞沉淀于-70℃冷冻保存。

[0812] 通过在裂解缓冲液(25mM Tris-HCl pH 8.0、300mM NaCl、5mM DTT、2mM MgCl₂、10mM咪唑、0.5mg/ml溶菌酶、benzonase核酸内切酶[EMD Millipore]、1mM PMSF,完全蛋白酶抑制剂片剂,不含EDTA[Roche])中,使用比例为每1g细胞7ml缓冲液解冻细胞沉淀开始蛋白纯化。通过冰冷的Avestin C5细胞破碎机3次进一步裂解细胞,然后于4℃以48,000×g离心。上清液(细胞裂解液)通过5μm过滤器过滤并上样至用IMAC洗涤缓冲液1(25mM Tris-HCl pH 8.0、300mM NaCl、5mM DTT、10mM咪唑)预平衡的5mL HiTrap IMAC Sepharose FF柱(GE Healthcare)上,使用Profinia亲和层析纯化系统(Bio-Rad)。然后依次用IMAC洗涤缓冲液1和IMAC洗涤缓冲液2(25mM Tris-HCl pH 8.0、300mM NaCl、5mM DTT、20mM咪唑)洗涤IMAC柱,并用IMAC洗脱缓冲液(25mM Tris-HCl pH 8.0、300mM NaCl、5mM DTT、250mM咪唑)洗脱结合的His-TEV-hSTING蛋白。通过在储存缓冲液(25mM Tris-HCl、pH 8.0、150mM NaCl、5mM DTT 0.02% [w/v]叠氮化钠)中预平衡的HiLoad 26/60 Superdex 75柱进一步纯化IMAC洗脱的蛋白。最后,使用Amicon Ultra离心过滤装置(Ultra-15 MWC0 10kDa)将hSTING蛋白浓缩至≥2mg/ml,在液氮中快速冷冻并储存在-70℃冰箱中。

[0813] 差示扫描荧光法(DSF)

[0814] 差示扫描荧光法(DSF)是用于识别结合并稳定(或有时使其不稳定)纯化蛋白的低分子量配体的快速筛选方法(Niesen 2007)。DSF在荧光染料存在的情况下监测蛋白的热解折叠,通常使用实时PCR仪器进行。蛋白展开的温度通过染料的荧光增加来测量,该染料对蛋白质的疏水部分具有亲和力,这些疏水部分在展开过程中逐渐暴露。染料的荧光在水性环境中被猝灭,但当染料与未折叠蛋白质上的疏水位点结合时,其荧光增加。将荧光强度绘制为温度的函数,生成可通过两态跃迁描述的S形曲线。过渡曲线的拐点(T_m)使用简单的方程计算,例如玻尔兹曼方程。

[0815] 使用先前描述的方法(Seabrook&Newman, 2013)测量STING蛋白(有和没有结合配体)的热稳定性,使用96孔PCR微孔板(AB Gene, ABGAB-0600/W)重复三次测试样品。在20μL终体积中,将1×HBS缓冲液(50mM HEPES, pH 7.4, 150mM NaCl)中的2μM蛋白与SYPRO橙色染料(Sigma-Aldrich S5692,最终反应混合物稀释度1:1200)和化合物混合(最终浓度为100μM)。将密封板置于Bio-Rad CFX96/C1000热循环仪和FRET扫描模式(λ激发为490nm,在λ发射

为570nm时读取)。从20℃至100℃以每30秒0.5℃的增量记录熔化曲线,并在每个增量处读取读数。使用Rosa (2015)描述的“熔断分析(Meltdown analysis)”方案分析数据。从与配体孵育的蛋白质获得的 T_m 中减去单独STING蛋白(1% [v/v] DMSO)获得的解链温度(T_m),以生成下表中列出的 ΔT_m 值。针对3种不同的STING蛋白变体—人STING(WT)、人STING(HAQ)和人STING(R232H),生成每种化合物的DSF数据。

[0816]

实施例	DSF huSTING (HAQ) ΔT_m (°C)	DSF huSTING (WT) ΔT_m (°C)
1	9.44	5.07
2	-3.48	-6.94
3	2.66	-0.02
4	7.23	3.28
5	6.04	1.33
6	5.44	0.94
7	5.88	-2.49
8	23.22	6.38
9	11.31	5.06
10	18.43	9.63
11	22.12	10.62
12	28.33	4.56
14	9.15	4.74
15	4.78	-0.91
16	17.24	7.95
17	11.95	3.05
18	19.08	2.40
19.1	31.74	19.29
19.2	21.66	6.58
20	3.69	-3.00
21	5.83	2.33
22	28.16	16.96
23	29.21	14.96
24	-0.08	-3.16
25	-15.64	-18.45
26	6.33	1.13

[0817]

实施例	DSF huSTING (HAQ) ΔT_m (°C)	DSF huSTING (WT) ΔT_m (°C)
27	6.17	2.62
28	-2.19	-6.60
29.1	7.46	-0.07
29.2	-5.65	-6.70
30	2.14	0.29
31	3.98	0.18
32	3.99	0.51
33	4.06	1.17
34	0.49	-2.39
35	1.28	-2.51
36	5.24	2.04
37	2.80	-0.24
38	3.68	0.38
39	0.86	-4.35
40	-1.74	-7.45
41	4.52	1.09
42	6.3	2.04
43	22.22	9.87
44	13.05	0.88
45	1.24	-0.34
46	28.61	14.38
48	25.49	11.8
49	21.32	10.22
50	26.42	12.47
51	1.6	-0.85

[0818] 表面等离子共振 (SPR)

[0819] 使用表面等离子共振 (SPR) 与固定在链霉亲和素芯片表面上的最低限度生物素化 STING 蛋白定量配体与 STING 蛋白的结合相互作用。以这种方式获得高活性的 STING 蛋白质表面,其不受胺偶合方法所需的低 pH 值的影响。使用先前描述的方法 (Chhabra2012) 对纯化的 huSTING 蛋白进行最低限度的生物素化。简言之,将 1×TBS 缓冲液 (25mM Tris-HCl, pH 7.5, 150mM NaCl, 5mM DTT) 中的约 20nmol 重组 STING 蛋白与 EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-LC-生物素 (ThermoFisher Scientific, cat#21338), 摩尔比为 1:0.6, 在冰上孵育 2 小时。为了去除任何未反应的生物素试剂, 蛋白质/生物素混合物通过 Superdex 75 (10/300GL) 柱, 该柱用 10mM HEPES、pH 7.4、150mM NaCl、5mM DTT、5% [v/v] 甘油平衡。收集含有生物素化的 huSTING 蛋白的蛋白峰, 并在 -80℃ 下以等分试样形式储存。

[0820] 如前所述 (Zender 2013), 链霉亲和素同时固定在与 Biacore 仪器 (Biacore S200 或 Biacore T200, GE Healthcare) 对接的 CM5 传感器芯片的所有四个通道中。在 SPR 结合缓冲液 (50mM HEPES, pH 7.4, 150mM NaCl, 2% [v/v] DMSO) 中, 在 8℃ 下, 通过在单个通道中以 2 μ L/min 的恒定流速直至达到所需的捕获水平, 通常为 3000 至 7000RU (1RU=1pg/mm²)。

[0821] 所有结合实验均在 8℃ 下在 SPR 结合缓冲液中进行。为了确定结合亲和力, 使用剂

量-效应实验分析化合物与固定化STING蛋白的相互作用。将新鲜的10mM DMSO化合物溶液直接稀释到SPR结合缓冲液中,浓度通常为50 μ M,然后进一步稀释2倍或3倍,以达到5点或7点浓度系列范围。每个配体浓度系列以60 μ L/min的恒定流速注射,结合时间为90秒,解离时间为180秒。这些针对具有较长停留时间的化合物进行了修改,以使曲线可以达到稳态,或者使化合物在随后的注射之前完全解离。在适当的情况下,使用单循环动力学形式(Karlsson 2006)测试结合更紧密的化合物(约KD<1 μ M),具有较长的结合和解离时间(通常分别为450秒和1800秒)。

[0822] Scrubber 2(www.biologic.com.au)用于数据处理,其中信号以空白表面(链霉亲和素+D-生物素)为参考,并进一步校正DMSO折射率变化,然后使用缓冲液“双重参考”-空白注射(Papalia 2006)。将响应拟合到Scrubber中可用的1:1稳态亲和力模型或1:1动力学模型(包括质量传输组件)。

[0823]

实施例	SPR (HAQ) K_D (μ M)
1	16.6
2	67
3	>10
4	28.6
5	19.3
6	11.9
9	2.66
10	0.183
11	0.078
15	6.34
16	0.166
17	0.416
18	0.144
19.1	0.002
20	12.8
21	1.09
22	0.002
23	0.002
24	22
25	19.3
26	32.5
29.1	0.936
30	90
31	55
32	90
33	78
34	26

[0824]

35	35
37	0.200
38	>100
39	300
40	64
实施例	SPR (HAQ) K_D (μ M)
41	83
42	14.8
43	0.096
44	0.423
45	28.9
46	0.025
48	0.030
49	0.031
50	0.014

[0825]

实施例	SPR (WT) K_D (μ M)
1	200
2	80
3	700
4	>10
5	30
6	40
9	40
10	5.86
11	1.08
15	1000
16	1.52
17	9.5
18	2.01
19.1	0.034
20	96
21	5.380
22	0.077
23	0.043
24	102
25	250
26	>40
29.1	33
30	126

31	88
32	>80
33	107
34	74
35	>100
36	58
38	>100
40	180
41	200
42	139.1
43	1.79
44	11.1
45	29.6

[0826]	实施例	SPR (WT) K_D (μ M)
	46	0.413
	48	0.512
	49	0.755
	50	0.359

[0827] THP-1报告细胞系测定

[0828] THP-1STING Lucia ISG细胞 (InvivoGen#thpI-isg) 在含有2mM L-谷氨酰胺、25mM HEPES、100 μ g/mL Normocin (InvivoGen) 和10%热灭活FBS的RPMI-1640中培养。细胞以 7×10^5 个细胞/mL的密度接种,保持在37°C/5%CO₂,每3-4天传代一次。选择压力通过每第二次添加100 μ g/mL Zeocin来保持。

[0829] 测定条件:收获细胞并以 5×10^5 个细胞/mL的浓度重悬于新鲜生长培养基中。将这种细胞制剂中的20 μ L每孔分配到384孔细胞培养板 (Greiner, #781098X) 中,并在37°C/5%CO₂下孵育2小时。

[0830] 从DMSO中的10mM化合物储备溶液开始,通过2.5倍连续稀释制备浓度效应曲线 (通常为11剂)。使用针工具 (0.1 μ L转移) 将化合物稀释液转移到细胞培养板中,对照孔与DMSO相匹配。阳性对照孔在5 μ L培养基中加入ML RR S2 CDA (Med Chem Express HY12885B), 最终浓度为40 μ M。所有其他孔只接受另外的5 μ L培养基以平衡体积。将板在37°C/5%CO₂下孵育24小时。

[0831] 对于检测步骤,根据生产商的说明制备QUANTI-Luc (InvivoGen#rep-qlcl), 并将每孔10 μ L添加到培养板中。在轨道振荡器上将板摇动10秒并在室温下在黑暗中放置2分钟,然后在Perkin Elmer Envision读板器上读取发光。

[0832] 数据分析:发光原始数据相对于阳性对照孔和未用化合物处理的阴性对照孔的信号进行归一化活性%。以下公式用于计算原始信号的标准化活性%:

[0833] 活性% = (样品-阴性) / (阳性-阴性)

[0834] THP-1STING Lucia ISG细胞EC₅₀可评估STING的人HAQ同种型的活性。为了评估化合物对WT人STING同种型的活性,进行等同方法,其中使用的细胞是THP-1-Dual KI-

hSTING-R232 (InvivoGen#thpd-r232)。

[0835]

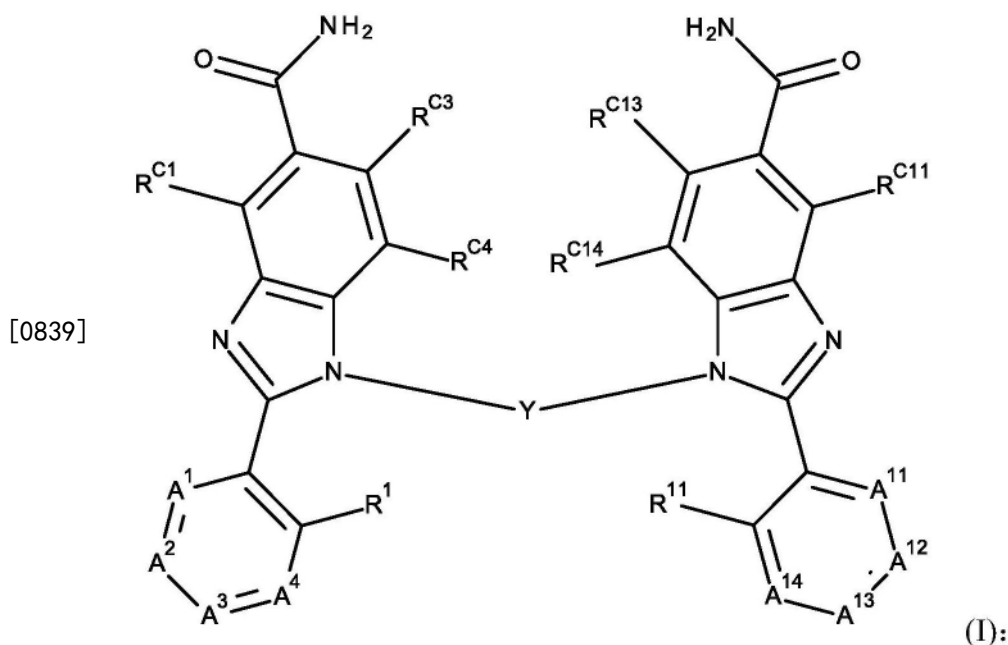
实施例	EC ₅₀ THP-1 STING Lucia ISG 细胞(μM)	EC ₅₀ THP-1 Dual KI- hSTING-R232 细胞(μM)
1	1.07	0.895
2	>40	>40
3	>40	>40
4	15.9	32.5
5	24.8	6.4
6	0.902	0.936
7	1.55	1.43
8	0.540	0.426
9	0.777	0.715
10	1.59	1.39
11	0.830	0.683
12	2.65	2.55
13	>40	>40

[0836]

实施例	EC ₅₀ THP-1 STING Lucia ISG 细胞(μM)	EC ₅₀ THP-1 Dual KI- hSTING-R232 细胞(μM)
14	1.31	1.99
15	2.56	2.46
16	0.738	0.840
17	0.290	0.360
18	0.326	0.566
19.1	0.297	0.232
19.2	14.9	11.7
20	1.30	2.78
21	1.49	1.63
22	1.53	1.45
23	2.50	2.47
24	2.67	4.19
25	2.96	3.20
26	3.38	3.22
27	11.25	10.52
28	12.6	>40
29.1	18.4	9.85
29.2	>40	>40
30	39.1	28.9
31	>40	>40
32	>40	29.7
33	>40	>40
34	>40	>40
35	>40	>40
36	>40	>40
37	>40	>40
38	>40	>40
39	>40	>40
40	>40	>40
41	>40	>40
42	3.211	4.385
43	0.5743	0.4401
44	0.5576	0.3797
45	6.788	3.248
46	0.2175	0.1946
47	0.497	0.5493
48	0.4148	0.2694
49	0.136	0.1905
50	0.1736	0.03117

[0837] 发明陈述

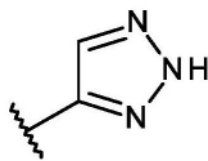
[0838] 1. 式I的化合物:



[0840] 其中:

[0841] Y为 $(\text{CH}_2)_n$, 其中n为2至4, 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$;

[0842] R^1 和 R^{11} 独立地选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{P}1}$ 、Br、F、四唑基、氧代-噁二唑基和



(2H-三唑-4-基), 其中 $\text{R}^{\text{P}1}$ 选自甲基和乙基;

[0843] A^1 为 CR^{A} 或N;

[0844] A^2 为 CR^{B} 或N;

[0845] A^3 为 CR^{C} 或N;

[0846] A^4 为 CR^{D} 或N;

[0847] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的不超过两个可以为N;

[0848] R^{A} 、 R^{B} 、 R^{C} 和 R^{D} 中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、I、Me、Et、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、OEt、 CH_2OH 、 CH_2OMe 和OH;

[0849] 其余的 R^{A} 、 R^{B} 、 R^{C} 和 R^{D} (如果存在)为H;

[0850] A^{11} 为 CR^{AA} 或N;

[0851] A^{12} 为 CR^{BB} 或N;

[0852] A^{13} 为 CR^{CC} 或N;

[0853] A^{14} 为 CR^{DD} 或N;

[0854] 其中 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 中的不超过两个可以为N;

[0855] R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} 中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、I、Me、Et、 CF_3 、环丙基、氰基、OMe、OEt、 CH_2OH 、 CH_2OMe 和OH;

[0856] 其余的 R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} (如果存在)为H;

[0857] $\text{R}^{\text{C}1}$ 、 $\text{R}^{\text{C}3}$ 和 $\text{R}^{\text{C}4}$ 独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、OEt、氰基、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 C_{2-4} 烯基和 C_5 杂环基;

[0858] $\text{R}^{\text{C}11}$ 、 $\text{R}^{\text{C}13}$ 和 $\text{R}^{\text{C}14}$ 独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、OEt、氰基、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 C_{2-4} 烯基

基和C₅杂环基;

[0859] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、异构体、互变异构体、多晶型物和/或N-氧化物。

[0860] 2. 根据陈述1的化合物, 其中 $A^{11}=A^1$, $A^{12}=A^2$, $A^{13}=A^3$, $A^{14}=A^4$, $R^{C11}=R^{C1}$, $R^{C13}=R^{C3}$, $R^{C14}=R^{C4}$, $R^{11}=R^1$ 。

[0861] 3. 根据陈述1或2的化合物, 其中 A^1 为CR^A。

[0862] 4. 根据陈述1或2的化合物, 其中 A^1 为N。

[0863] 5. 根据陈述1至4中任一项的化合物, 其中 A^2 为CR^B。

[0864] 6. 根据陈述1至4中任一项的化合物, 其中 A^2 为N。

[0865] 7. 根据陈述1至6中任一项的化合物, 其中 A^3 为CR^C。

[0866] 8. 根据陈述1至6中任一项的化合物, 其中 A^3 为N。

[0867] 9. 根据陈述1至6中任一项的化合物, 其中 A^4 为CR^D。

[0868] 10. 根据陈述1至6中任一项的化合物, 其中 A^4 为N。

[0869] 11. 根据陈述1或2的化合物, 其中 A^1 为CR^A, A^2 为CR^B, A^3 为CR^C, 并且 A^4 为CR^D。

[0870] 12. 根据陈述1或2的化合物, 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的一个为N。

[0871] 13. 根据陈述1或2的化合物, 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的两个为N。

[0872] 14. 根据陈述1至13中任一项的化合物, 其中 A^{11} 为CR^{AA}。

[0873] 15. 根据陈述1至13中任一项的化合物, 其中 A^{11} 为N。

[0874] 16. 根据陈述1至15中任一项的化合物, 其中 A^{12} 为CR^{BB}。

[0875] 17. 根据陈述1至15中任一项的化合物, 其中 A^{12} 为N。

[0876] 18. 根据陈述1至17中任一项的化合物, 其中 A^{13} 为CR^{CC}。

[0877] 19. 根据陈述1至17中任一项的化合物, 其中 A^{13} 为N。

[0878] 20. 根据陈述1至19中任一项的化合物, 其中 A^{14} 为CR^{DD}。

[0879] 21. 根据陈述1至19中任一项的化合物, 其中 A^{14} 为N。

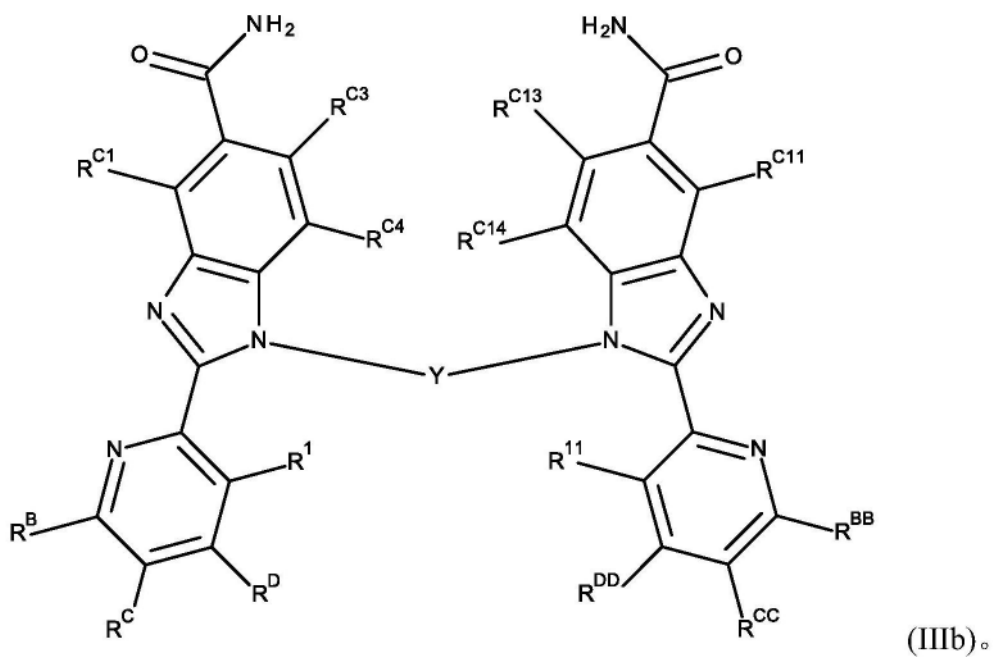
[0880] 22. 根据陈述1至13中任一项的化合物, 其中 A^{11} 为CR^{AA}, A^{12} 为CR^{BB}, A^{13} 为CR^{CC}, 并且 A^{14} 为CR^{DD}。

[0881] 23. 根据陈述1至13中任一项的化合物, 其中 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 中的一个为N。

[0882] 24. 根据陈述1至13中任一项的化合物, 其中 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 和 A^{14} 中的两个为N。

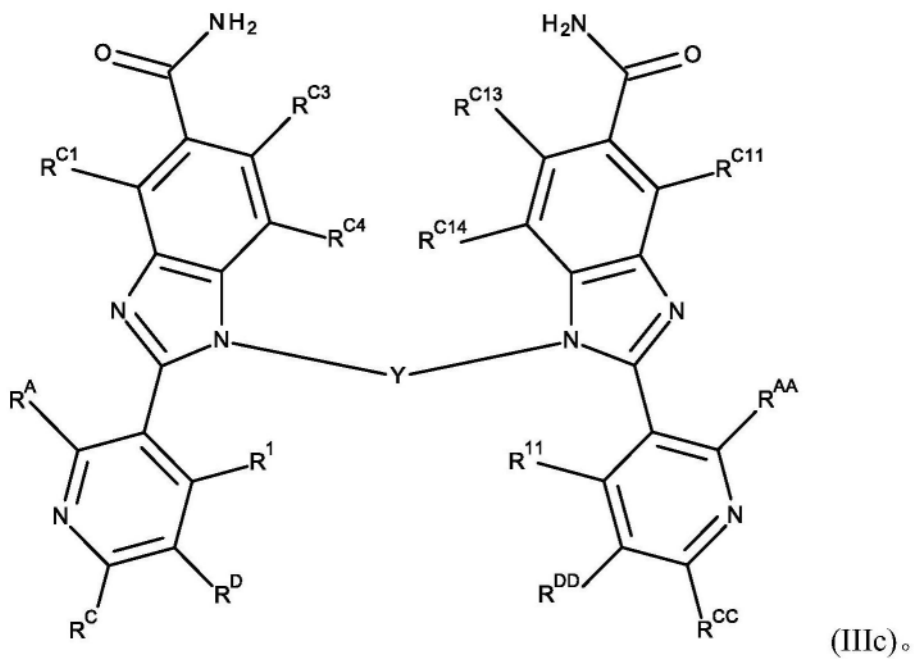
[0883] 25. 根据陈述1至13中任一项的化合物, 其中该化合物为式IIIb的化合物:

[0884]



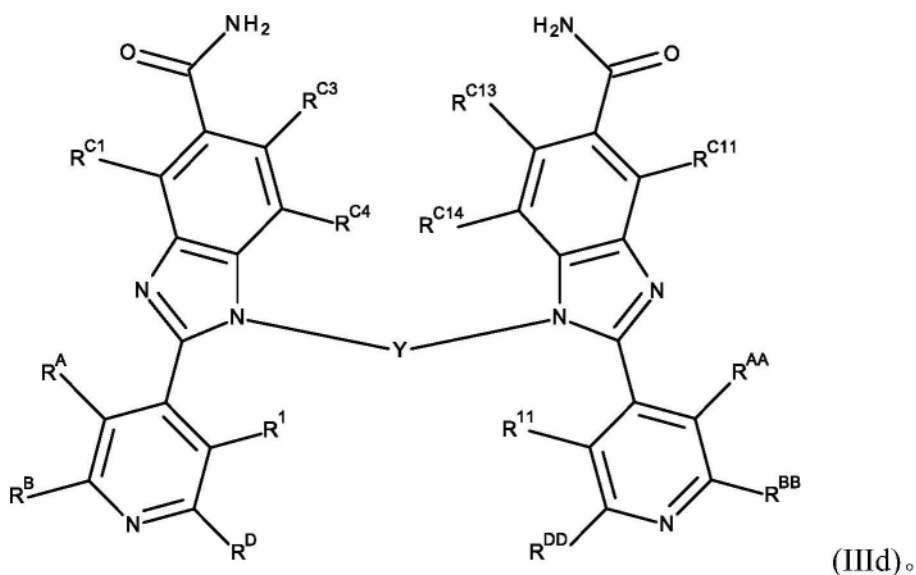
[0885] 26. 根据陈述1至13中任一项的化合物,其中该化合物为式IIIc的化合物:

[0886]



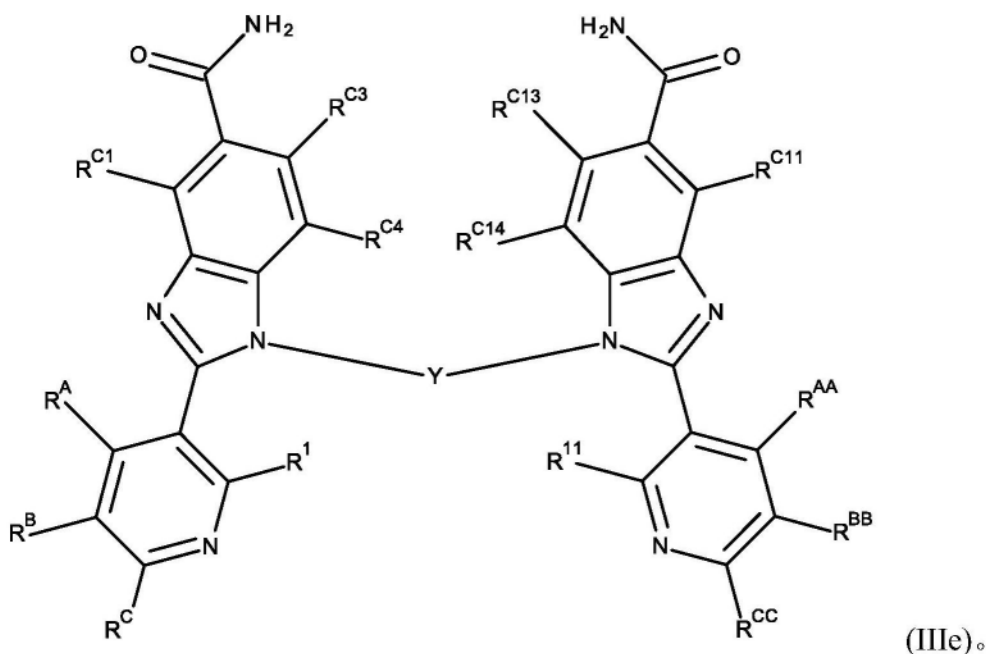
[0887] 27. 根据陈述1至13中任一项的化合物,其中该化合物为式IIId的化合物:

[0888]



[0889] 28. 根据陈述1至13中任一项的化合物,其中该化合物为式IIIe的化合物:

[0890]



[0891] 29. 根据陈述1至28中任一项的化合物,其中 R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基、氰基和OMe,其余(如果存在)为H。

[0892] 30. 根据陈述1至28中任一项的化合物,其中 R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 、环丙基和OMe,其余(如果存在)为H。

[0893] 31. 根据陈述1至28中任一项的化合物,其中 R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、Me、 CF_3 和OMe,其余(如果存在)为H。

[0894] 32. 根据陈述1至31中任一项的化合物,其中 R^A (如果存在)选自H和F。

[0895] 33. 根据陈述1至32中任一项的化合物,其中 R^B (如果存在)选自H、F和Cl。

[0896] 34. 根据陈述33的化合物,其中 R^B (如果存在)选自H和Cl。

[0897] 35. 根据陈述1至34中任一项的化合物,其中 R^C (如果存在)选自H、F和Cl。

[0898] 36. 根据陈述1至35中任一项的化合物,其中 R^D (如果存在)选自H、F和Cl。

[0899] 37. 根据陈述11的化合物,其中 R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 选自以下组合中的一种:

[0900]

组合	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D
1	F	H	H	H
2	H	Br	H	H
3	H	Cl	H	H
4	F	Cl	H	H
5	H	H	H	Br
6	H	H	Cl	H
7	H	F	F	H
8	H	H	H	H
9	CF	CH	CF	CH
10	CF	CH	CCl	CH
11	CBr	CH	CH	CH
12	CCl	CH	CH	CH
13	N	CH	CCl	CH
14	CH	CCl	CCl	CH
15	CH	CF	CH	CH
16	CH	CMe	CH	CH
17	CH	N	CH	CH
18	CH	CH	CBr	CH
19	CH	CH	CCF ₃	CH
20	CH	CH	CEt	CH
21	CH	CH	CF	CH
22	CH	CH	CMe	CH
23	CH	CH	C-OMe	CH
24	CH	CH	CCl	CCl
25	CH	CH	CH	CF
26	CH	CH	CH	C-OMe
27	CH	CH	CH	N
28	Cl	CH	CH	CH
29	CH	CH	CCN	CH
30	CBr	CH	CCl	CH

[0901] 38. 根据陈述37的化合物, 其中R^A、R^B、R^C和R^D选自组合1、3、6和9。

[0902] 39. 根据陈述1至38中任一项的化合物, 其中R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、Me、CF₃、环丙基、氰基和OMe, 其余(如果存在)为H。

[0903] 40. 根据陈述1至38中任一项的化合物, 其中R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、Me、CF₃、环丙基和OMe, 其余(如果存在)为H。

[0904] 41. 根据陈述1至38中任一项的化合物, 其中R^{AA}、R^{BB}、R^{CC}和R^{DD}中的一个、两个或三个(如果存在)选自H、F、Cl、Br、Me、CF₃和OMe, 其余(如果存在)为H。

[0905] 42. 根据陈述1至41中任一项的化合物, 其中R^{AA} (如果存在) 选自H和F。

- [0906] 43. 根据陈述1至42中任一项的化合物, 其中 R^{BB} (如果存在) 选自H、F和Cl。
- [0907] 44. 根据陈述43的化合物, 其中 R^{BB} (如果存在) 选自H和Cl。
- [0908] 45. 根据陈述1至44中任一项的化合物, 其中 R^{CC} (如果存在) 选自H、F和Cl。
- [0909] 46. 根据陈述1至45中任一项的化合物, 其中 R^{DD} (如果存在) 选自H、F和Cl。
- [0910] 47. 根据陈述22的化合物, 其中 R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} 选自以下组合中的一种:

[0911]

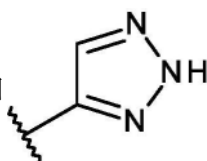
组合	R^{AA}	R^{BB}	R^{CC}	R^{DD}
1	F	H	H	H
2	H	Br	H	H
3	H	Cl	H	H
4	F	Cl	H	H
5	H	H	H	Br
6	H	H	Cl	H
7	H	F	F	H
8	H	H	H	H
9	CF	CH	CF	CH
10	CF	CH	CCl	CH
11	CBr	CH	CH	CH
12	CCl	CH	CH	CH
13	N	CH	CCl	CH
14	CH	CCl	CCl	CH
15	CH	CF	CH	CH
16	CH	CMe	CH	CH
17	CH	N	CH	CH
18	CH	CH	CBr	CH
19	CH	CH	CCF ₃	CH
20	CH	CH	CEt	CH
21	CH	CH	CF	CH
22	CH	CH	CMe	CH
23	CH	CH	C-OMe	CH
24	CH	CH	CCl	CCl
25	CH	CH	CH	CF
26	CH	CH	CH	C-OMe
27	CH	CH	CH	N
28	Cl	CH	CH	CH
29	CH	CH	CCN	CH
30	CBr	CH	CCl	CH

- [0912] 48. 根据陈述47的化合物, 其中 R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^{CC} 和 R^{DD} 选自组合1、3、6和9。
- [0913] 49. 根据陈述1至48中任一项的化合物, 其中 R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} 独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、氰基、CF₃和CH₂OH。

- [0914] 50. 根据陈述1至49中任一项的化合物, 其中 R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} 独立地选自H、Cl、F、 CF_3 、OMe和 CH_2OH
- [0915] 51. 根据陈述1至50中任一项的化合物, 其中 R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} 独立地选自H、F和OMe。
- [0916] 52. 根据陈述1至51中任一项的化合物, 其中 R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} 中的两个为H, 并且其他选自除了H之外的定义的基团。
- [0917] 53. 根据陈述1至52中任一项的化合物, 其中 R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} 中的一个为H, 并且另外两个独立地选自除了H之外的定义的基团。
- [0918] 54. 根据陈述1至52中任一项的化合物, 其中 R^{C1} 、 R^{C3} 和 R^{C4} 为H。
- [0919] 55. 根据陈述1至48中任一项的化合物, 其中:
- [0920] R^{C1} 为H;
- [0921] R^{C3} 为H; 和
- [0922] R^{C4} 为F。
- [0923] 56. 根据陈述1至48中任一项的化合物, 其中:
- [0924] R^{C1} 为OMe;
- [0925] R^{C3} 为H; 和
- [0926] R^{C4} 为H或F。
- [0927] 57. 根据陈述1至56中任一项的化合物, 其中 $R^{C11}=R^{C1}$, $R^{C13}=R^{C3}$ 并且 $R^{C14}=R^{C4}$ 。
- [0928] 58. 根据陈述1至56中任一项的化合物, 其中 R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 独立地选自H、Cl、F、Br、Me、OMe、氰基、 CF_3 和 CH_2OH 。
- [0929] 59. 根据陈述1至56中任一项的化合物, 其中 R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 独立地选自H、Cl、F、 CF_3 、OMe和 CH_2OH 。
- [0930] 60. 根据陈述1至56中任一项的化合物, 其中 R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 独立地选自H、F和OMe。
- [0931] 61. 根据陈述1至60中任一项的化合物, 其中 R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 中的两个为H, 并且另一个选自除了H之外的定义的基团。
- [0932] 62. 根据陈述1至60中任一项的化合物, 其中 R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 中的一个为H, 并且另外两个独立地选自除了H之外的定义的基团。
- [0933] 63. 根据陈述1至60中任一项的化合物, 其中 R^{C11} 、 R^{C13} 和 R^{C14} 为H。
- [0934] 64. 根据陈述1至56中任一项所述的化合物, 其中:
- [0935] R^{C11} 为H;
- [0936] R^{C13} 为H; 和
- [0937] R^{C14} 为F。
- [0938] 65. 根据陈述1至56中任一项的化合物, 其中:
- [0939] R^{C11} 为OMe;
- [0940] R^{C13} 为H; 和
- [0941] R^{C14} 为H。
- [0942] 66. 根据陈述1至65中任一项的化合物, 其中Y为 $(CH_2)_n$, 其中n为2至3。
- [0943] 67. 根据陈述1至65中任一项的化合物, 其中Y为 $(CH_2)_2$ 。
- [0944] 68. 根据陈述1至65中任一项的化合物, 其中Y为 $(CH_2)_3$ 。
- [0945] 69. 根据陈述1至65中任一项的化合物, 其中Y为 $(CH_2)_4$ 。

[0946] 70. 根据陈述1至65中任一项的化合物, 其中Y为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 。

[0947] 71. 根据陈述1至70中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^{11} 选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{P}1}$ 、

四唑基, 氧代-噁二唑基和  (2H-三唑-4-基), 其中 $\text{R}^{\text{P}1}$ 选自甲基和乙基。

[0948] 72. 根据陈述1至71中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^{11} 选自 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、四唑基和氧代-噁二唑基。

[0949] 73. 根据陈述71或72的化合物, 其中 R^1 和 R^{11} 为 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

[0950] 74. 根据陈述71或72的化合物, 其中 R^1 和 R^{11} 为四唑基

[0951] 75. 根据陈述71或72的化合物, 其中 R^1 和 R^{11} 为氧代-噁二唑基。

[0952] 76. 根据陈述1至76中任一项所述的化合物, 其中该化合物选自化合物1-52中任一项。

[0953] 77. 根据陈述1-75中任一项的化合物, 其中该化合物选自化合物1-51中的任一项。

[0954] 78. 根据陈述1-77中任一项的化合物, 其中该化合物是药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、异构体、互变异构体、多晶型物或N-氧化物的形式, 或它们以任何比例的组合。

[0955] 79. 如陈述1至78中任一项所定义的化合物, 用于治疗方法中。

[0956] 80. 一种药物组合物, 该药物组合物包含如陈述1至78中任一项所定义的化合物和药学上可接受的辅料。

[0957] 81. 一种治疗或预防通过调节STING改善的疾病的方法, 该方法包括向需要治疗的患者施用如陈述1至78中任一项所定义的化合物或根据陈述80的药物组合物。

[0958] 82. 如陈述1至78中任一项所定义的化合物在生产用于治疗或预防通过调节STING改善的疾病的药物中的用途。

[0959] 83. 如陈述1至78中任一项所定义的化合物, 或根据陈述78的药物组合物, 用于治疗或预防通过调节STING改善的疾病。

[0960] 参考文献

[0961]

	参考文献	DOI
Abraham 1996	Abraham, R. T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8(3), 412-8	10.1016/S0952-7915(96)80132-4
Aguirre 2012	Aguirre, S., <i>et al</i> , PLoS Pathog, 2012: 8(10), e1002934	10.1371/journal.ppat.1002934
Ashby 1998	Ashby, M. N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9(2), 99-102	10.1097/00041433-199804000-00004
Bolen 1997	Bolen, J. B., Brugge, J. S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404	10.1146/annurev.immunol.15.1.371
Brekken 2000	Brekken, R. A. <i>et al</i> , Cancer Res. (2000), 60(18), 5117-5124	PMID: 11016638
Brodt 2000	Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60, 1101-1107	10.1016/S0006-2952(00)00422-6
Burdette 2013	Burdette, D. L., <i>et al</i> , Nature Immunology, 2013: 14, 19-26	10.1038/ni.2491
Cai 2014	Cai, X., <i>et al</i> , Molecular Cell, 2014: 54, 289-296	10.1016/j.molcel.2014.03.040
Canman 1998	Canman, C. E., Lim, D. S. (1998), Oncogene 17(25), 3301-3308	10.1038/sj.onc.1202577
Chen 2014	Chen, X., <i>et al</i> , Protein & Cell, 2014: 5, 369-381	10.1007/s13238-014-0026-3
Chhabra 2012	Chhabra, S., <i>et al</i> , PLoS ONE (2012), 7(1) e29444	10.1371/journal.pone.0029444
Cirulli 2015	Cirulli, E. T., <i>et al</i> , Science, 2015: 347, 1436-1441	10.1126/science.aaa3650
Collins 2015	Collins, A. C., <i>et al</i> , Cell Host & Microbe, 2015: 17, 820-828	10.1016/j.chom.2015.05.005
Conlon 2013	Conlon, J., <i>et al</i> , J. Immunol. 2013: 190, 5216-5225	10.4049/jimmunol.1300097
Corrales 2015	Corrales, L., <i>et al</i> , Clin. Cancer Res., 2015: 21, 4774-4779	10.1158/1078-0432.CCR-15-1362
Crow 2006	Crow, Y. J., <i>et al</i> , Nat. Genet., 2006: 38, 917-920	10.1038/ng1845
Diner 2013	Diner, E. J., <i>et al</i> , Cell Reports, 2013: 3, 1355-1361	10.1016/j.celrep.2013.05.009
Ding 2013	Ding, Q., <i>et al</i> , J. Hepatol., 2013: 59, 52-58	10.1016/j.jhep.2013.03.019
Dubensky 2013	Dubensky, T. W., <i>et al</i> , Ther. Adv. Vaccines, 2013: 1, 131-134	10.1177/2051013613501988
Freischmidt 2015	Freischmidt, A., <i>et al</i> , Nat. Neurosci., 2015: 18, 631-636	10.1038/nn.4000
Gao 2013A	Gao, P., <i>et al</i> , Cell, 2013: 153, 1094-1107	10.1016/j.cell.2013.04.046
Gao 2013B	Gao, D., <i>et al</i> , Science, 2013: 341, 903-906	10.1126/science.1240933
Gao 2013C	Gao, P., <i>et al</i> , Cell, 2013: 154, 748-762	10.1016/j.cell.2013.07.023

[0962]

Green 2000	Green, M. C. <i>et al</i> , Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286	10.1053/ctrv.2000.0176
Herzner 2015	Herzner, A.-M., <i>et al</i> , Nat. Immunol., 2015, 16, 1025-1033	10.1038/ni.3267
Holm 2016	Holm, C. K., <i>et al</i> , Nat. Comm., 2016: 7, 10680	10.1038/ncomms10680
Huber 2010	Huber, J. P., <i>et al</i> , J. Immunol., 2010: 185, 813-817	10.4049/jimmunol.1000469
Hutloff 1999	Hutloff, A., <i>et al</i> , Nature (1999), 397: 263-266	10.1038/16717
Isaacs 1957	Isaacs, A., <i>et al</i> , Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci., 1957: 147, 258-267	10.1098/rspb.1957.0048
Ishikawa 2008	Ishikawa, H., <i>et al</i> , Nature, 2008: 455, 674-678	10.1038/nature07317
Ishikawa 2009	Ishikawa, H., <i>et al</i> , Nature, 2009: 461, 788-792	10.1038/nature08476
Jackson 1997	Jackson, S. P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29(7): 935-8	10.1016/S1357-2725(97)00006-X
Jin 2011A	Jin, L., <i>et al</i> , J. Immunol., 2011: 187, 2595-2601	10.4049/jimmunol.1100088
Jin 2011B	Jin, L., <i>et al</i> , Genes and Immunity, 2011: 12, 263-269	10.1038/gene.2010.75
Kath 2000	Kath, J. C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818	10.1517/13543776.10.6.803
Karlsson 2006	Karlsson, R., <i>et al</i> , Anal. Biochem., 2006, 349, 136-147.	10.1016/j.ab.2005.09.034
Lackey 2000	Lackey, K. <i>et al</i> , Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 10(3), 2000, 223-226	10.1016/S0960-894X(99)00668-X
Lau 2013	Lau, L., <i>et al</i> , Science, 2013: 350, 568-571	10.1126/science.aab3291
Lemos 2014	Lemos, H., <i>et al</i> , J. Immunol., 2014: 192, 5571-5578	10.4049/jimmunol.1303258
Lemos 2016	Lemos, H., <i>et al</i> , Cancer Res. (2016), 76(8), 2076-81	10.1158/0008-5472.CAN-15-1456
Libanova 2012	Libanova, R., <i>et al</i> , Microbial Biotechnology, 2012: 5, 168-176	10.1111/j.1751-7915.2011.00306.x
Liu 2016	Liu, Y., <i>et al</i> , J. Virol., 2016: 90, 9406-9419	10.1128/JVI.00748-16
Lofts 1994	Lofts, F. J., <i>et al</i> , "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London	ISBN 9780849349058
Ma 2015	Ma, Z., <i>et al</i> , PNAS, 2015: 112, E4306-E4315	10.1073/pnas.1503831112
Ma 2016	Ma, Z., <i>et al</i> , Cell Host & Microbe, 2016: 19, 150-158	10.1016/j.chom.2016.01.010

[0963]

Martínez-Lacaci 2000	Martínez-Lacaci, L., <i>et al</i> , Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52	10.1002/1097-0215(20001001)88:1<44::AID-IJC7>3.0.CO;2-8
Massagué 1996	Massagué, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys "Cell Signalling". 27:41-64	ISBN: 9780879694845
McNab 2015	McNab, F., <i>et al</i> , Nat. Rev. Immunol., 2015: 15, 87-103	10.1038/nri3787
Moisan 2006	Moisan, J., <i>et al</i> , Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-L995	10.1152/ajplung.00440.2005
Munn 2016	Munn, D. H., <i>et al</i> , Trends Immunol. (2016), 37(3), 193-207	10.1016/j.it.2016.01.002
Niesen 2007	Niesen, F. H., <i>et al</i> , Nat. Protoc. (2007), 2(9), 2212-2221	10.1038/nprot.2007.321
Nitta 2013	Nitta, S., <i>et al</i> , Hepatology, 2013: 57, 46-58	10.1002/hep.26017
Oliff 1999	Oliff, A. (1999), Biochim. Biophys. Acta, 1423(3), 19-30	10.1016/S0304-419X(99)00007-4
Papalia 2006	Papalia, G. A., <i>et al</i> , Anal. Biochem. (2006), 359, 94-105	10.1016/j.ab.2006.08.021
Paulos 2010	Paulos, C. M., <i>et al</i> , Sci Transl Med (2010), 2(55); 55ra78	10.1126/scitranslmed.3000448
Persing 2002	Persing, D. H., <i>et al</i> , Trends Microbiol., 2002: 10(10 Suppl), S32-S37	10.1016/S0966-842X(02)02426-5
Philip 1995	Philip, P. A., and Harris, A. L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27	10.1007/978-1-4615-2007-8_1
Powis 1994	Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London, 81-96	ISBN: 9780849349058
Prantner 2010	Prantner, D., <i>et al</i> , J. Immunol., 2010: 184, 2551-2560	10.4049/jimmunol.0903704
Rakoff-Nahoum 2004	Rakoff-Nahoum, S., <i>et al</i> , Cell, 2004: 118, 229-241	10.1016/j.cell.2004.07.002
Ramanjulu 2018	Ramanjulu J., <i>et al</i> , Nature, 2018, 564, 439-443	10.1038/s41586-018-0705-y
Rosa 2015	Rosa, N., <i>et al</i> , J. Biomol. Screen. 2015, 20(7) 898-905	10.1177/1087057115584059
Rosania 2000	Rosania, G. R., <i>et al</i> , Exp. Opin. Ther. Patents (2000), 10(2), 215-230	10.1517/13543776.10.2.215
Scharovsky 2000	Scharovsky, O. G., <i>et al</i> , (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4), 292-8	10.1159/000025462
Seabrook & Newman 2013	Seabrook, S. A. and Newman, J., ACS Comb. Sci. (2013), 15, 387-392	10.1021/co400013v

[0964]

Sharma 2011	Sharma, S., <i>et al</i> , Immunity, 2011: 35, 194-207	10.1016/j.immuni.2011.05.016
Shawver 1997	Shawver et al, DDT Vol 2, No. 2 February 1997 (50-63)	10.1016/S1359-6446(96)10053-2
Sinh 1999	Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8(5): 465-80	10.1089/152581699319920
Smithgall 1995	Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32	10.1016/1056-8719(95)00082-7
Stern 2000	Stern, D. F., Breast Cancer Res. (2000), 2(3), 176-183	10.1186/bcr51
Stetson 2008	Stetson, D. B., <i>et al</i> , Cell, 2008: 134, 587-598	10.1016/j.cell.2008.06.032
Storek 2015	Storek, K. M., <i>et al</i> , J. Immunol., 2015: 194, 3236-3245	10.4049/jimmunol.1402764
Sun 2012	Sun, L., <i>et al</i> , PloS One, 2012: 7(2), e30802	10.1371/journal.pone.0030802
Takeuchi 2010	Takeuchi, O., <i>et al</i> , Cell, 2010: 140, 805-820	10.1016/j.cell.2010.01.022
Wakamatsu 2013	Wakamatsu, E., <i>et al</i> , PNAS USA (2013), 110(3), 1023-8	10.1073/pnas.1220688110
Wassermann 2015	Wassermann, R., <i>et al</i> , Cell Host & Microbe, 2015: 17, 799-810	10.1016/j.chom.2015.05.003
Watson 2015	Watson, R. O., <i>et al</i> , Cell Host & Microbe, 2015: 17, 811-819	10.1016/j.chom.2015.05.004
Wu 2015	Wu, J.-J. <i>et al</i> , Cell Host & Microbe, 2015: 18, 333-344	10.1016/j.chom.2015.07.015
Yamamoto 1999	Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126(5) 799-803	10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022519
Yao 2011	Yao, S., <i>et al</i> , Immunity (2011), 34(5), 729-40	10.1016/j.immuni.2011.03.014
Yi 2013	Yi, G., <i>et al</i> , PLOS One, 2013: 8(10), e77846	10.1371/journal.pone.0077846
Zender 2013	Zender, M., <i>et al</i> , J. Med. Chem. (2013), 56, 6761-6774	10.1021/jm400830r
Zhong 2000	Zhong, H. <i>et al</i> , Cancer Res, (2000), 60(6), 1541-1545	PMID: 10749120
Zitvogel 2015	Zitvogel, L., <i>et al</i> , Nature Reviews Immunology, 2015, 15, 405-414	10.1038/nri3845
	WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)	
	WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)	

[0965]

专利
GB2563642A
EP1065213
EP1125585
EP1374901
EP1374902
US2005/0176701
US2011/0271358
US2011/0280877
US2013/0034559
US2013/0045201
US2014/0341902
US2015/0274835
US2016/0215059
US2016/0304610
US2018/0093964
US5681835
US5877219
US6113918
US6207716
US6268391
US6525028
US6911434
US6984720
US7129219
US7488802
US7504101
US7521051
US7550140
US7595048
US7605238
US7758852
US7858765
US7943743
US7960515
US8008449
US8034953
US8168179
US8168757
US8217149
US8354509
US8383796
US8552154
US8779108
US9212224
WO01/47883
WO2001/090129
WO02/04425
WO02/74769

[0966]

WO2002/057245
WO2002/057287
WO2003/000254
WO2003/007945
WO2003/085375
WO2003/095441
WO2004/004771
WO2004/037818
WO2004/054581
WO2004/054974
WO2004/055010
WO2004/055011
WO2004/055012
WO2004/055016
WO2004/056875
WO2004/064925
WO2004/065367
WO2004/072286
WO2004/074270
WO2005/014543
WO2005/080388
WO2005/087238
WO2005/105761
WO2006/016997
WO2006/018725
WO2006/020082
WO2006/045613
WO2006/122011
WO2007/005874
WO2007/054279
WO2008/137915
WO2008/156712
WO2010/027827
WO2010/056804
WO2010/077634
WO2011/066342
WO2011/066389
WO2012/027328
WO2012/131004
WO2013/019906
WO2013/028231
WO2013/166000
WO2013/185052
WO2014/033327
WO2014/055897
WO2014/093936
WO2014/189805
WO2015/077354
WO2015/185565

[0967]

WO2016/007235
WO2016/120789
WO2017/175147
WO2017/175156
WO2018/234805
WO2018/234807
WO2018/234808
WO2019/069269
WO2019/027858
WO2019/069270
WO2019/165032
WO2019/195063
WO2019/195124
WO 2019/219820