



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111936136 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 05

(21) 申请号 201880084871.2
(22) 申请日 2018.11.14
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111936136 A

(43) 申请公布日 2020.11.13

(30) 优先权数据
62/586,124 2017.11.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.30

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/061117 2018.11.14

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/099564 EN 2019.05.23

(73) 专利权人 儿童医学中心公司
地址 美国马萨诸塞州
专利权人 达娜-法勃肿瘤研究所公司

(72) 发明人 奥费尔·利维 大卫·J·道林

弗朗切斯科·博列洛
大卫·A·斯科特
斯潘塞·E·布赖特曼
弗雷德里克·费鲁

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 郑斌 张福誉

(51) Int.Cl.
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2011053915 A1, 2011.03.03
CN 103261198 A, 2013.08.21
CN 103570625 A, 2014.02.12 (续)
审查员 王志锋

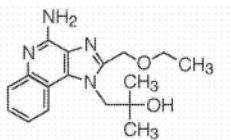
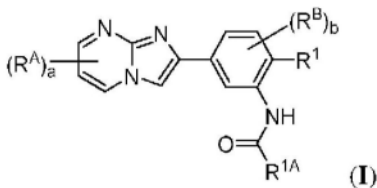
权利要求书8页 说明书89页 附图13页

(54) 发明名称

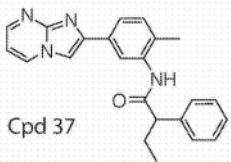
新咪唑并嘧啶化合物及其用途

(57) 摘要

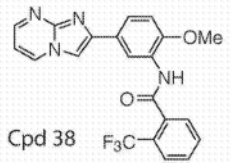
本公开内容提供了式(I)的化合物,及其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药和组合物。本文所述的化合物被用作免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的增强剂和/或修饰剂,并且作为用于疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病的)疫苗的佐剂或作为单独的抗感染剂或免疫应答修饰剂可用于治疗和/或预防疾病。本公开内容中还提供了包含或使用本文所述的化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。



R848 - 雷西莫特



Cpd 37



Cpd 38

[接上页]

(56) 对比文件

WO 2007064902 A2, 2007.06.07

WO 2014151784 A1, 2014.09.25

WO 2015086499 A1, 2015.06.18

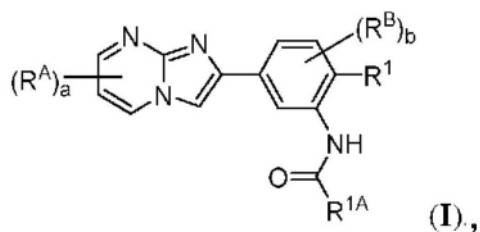
CN 1342162 A, 2002.03.27

Susan M. Young等. Duplex high-

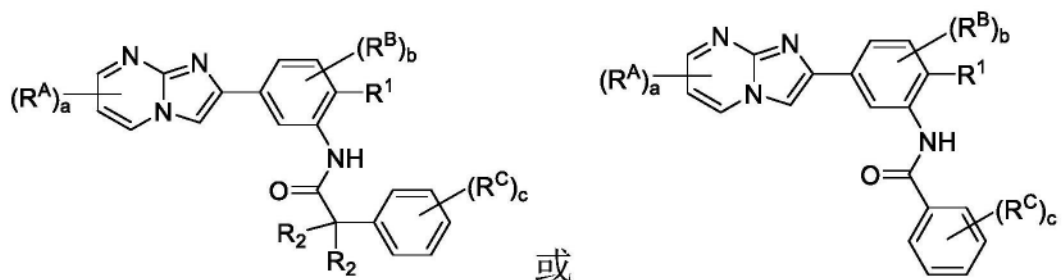
throughput flow cytometry screen
identifies two novel formylpeptide
receptor family probes.《Cytometry PART
A》.2008,第75A卷(第3期),第253-263页.

PubChem.PubChem.《网络公开Pubchem》
.2006,第1-5页.

1. 式 (I) 的化合物:



或其可药用盐, 其中所述化合物为下式:



其中:

R^1 是卤素或未经取代的 C_{1-6} 烷基;

每个 R^A 是卤素、未经取代的烷基、或 $-OR^a$;

每个 R^a 是未经取代的烷基;

每个 R^2 独立地是氢或经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基;

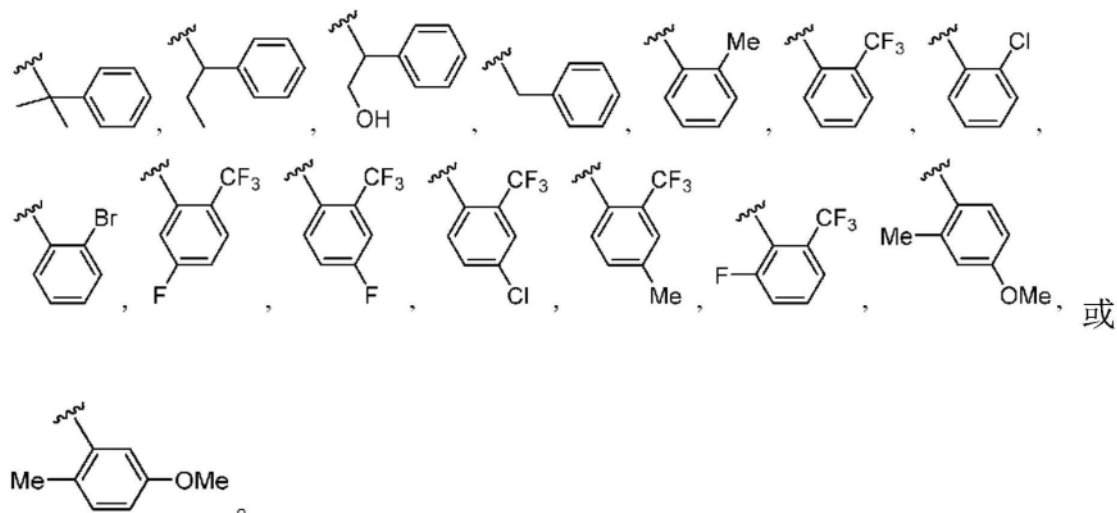
每个 R^C 独立地是卤素、经取代或未经取代的烷基、或 $-OR^a$;

a 是 1;

b 是 0; 并且

c 是 0、1 或 2。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^{1A} 为下式:

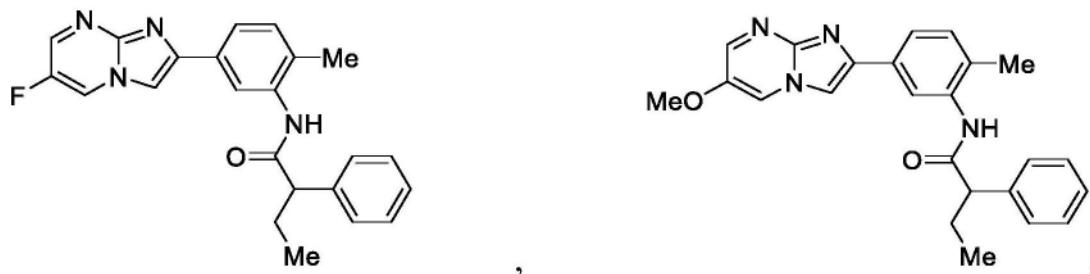


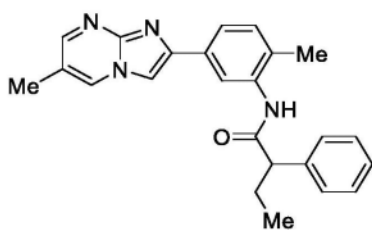
3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中至少一个 R^2 是经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基。

4. 权利要求 3 所述的化合物, 其中至少一个 R^2 是 Me 或 Et。

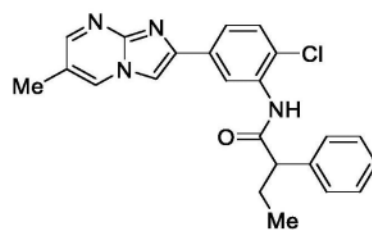
5. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^A 是卤素、未经取代的 C_{1-6} 烷基、或者 -O (经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)。

6. 权利要求5所述的化合物, 其中 R^A 是-F、Me或-OMe。
7. 权利要求1、3、4或6中任一项所述的化合物, 其中c是0。
8. 权利要求1、3、4或6中任一项所述的化合物, 其中c是1。
9. 权利要求1、3、4或6中任一项所述的化合物, 其中 R^C 是卤素或者经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基。
10. 权利要求1、3、4或6中任一项所述的化合物, 其中所述化合物为下式:

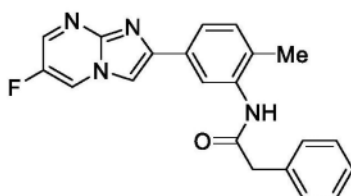




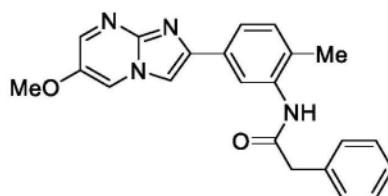
,



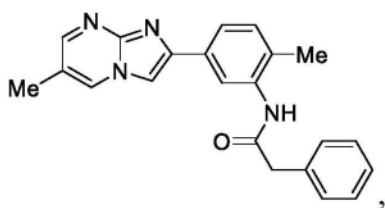
,



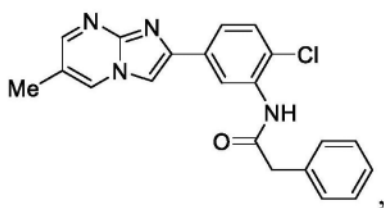
,



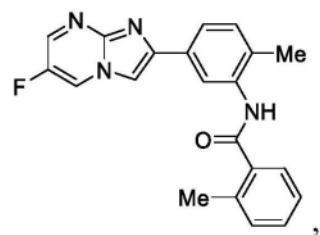
,



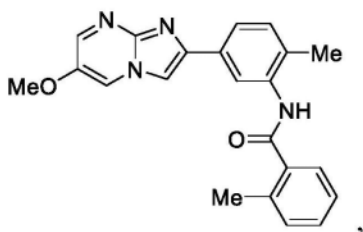
,



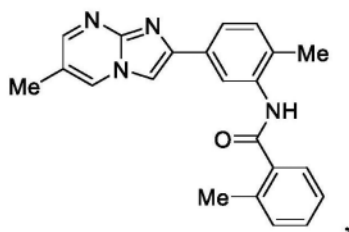
,



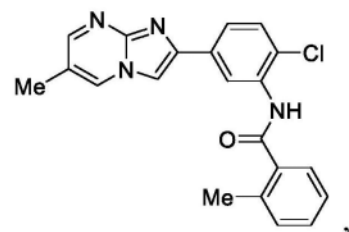
,



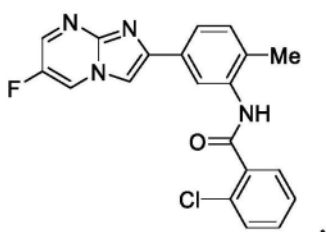
,



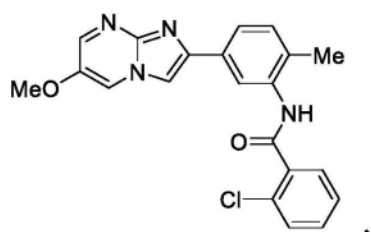
,



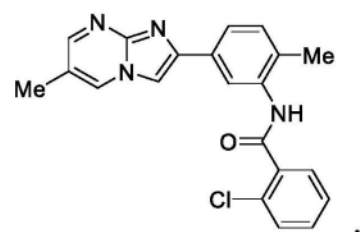
,



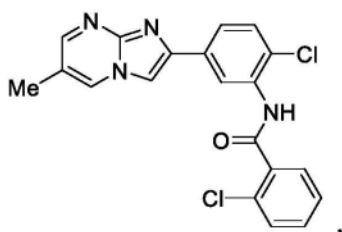
,



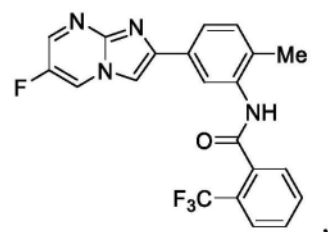
,



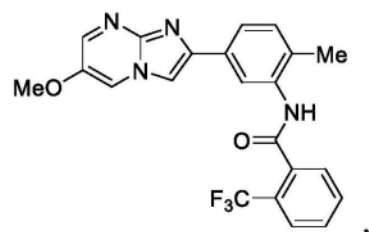
,



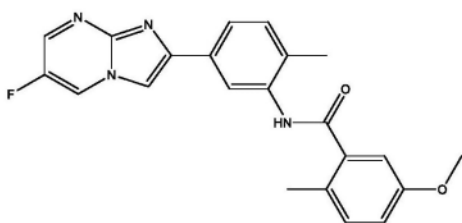
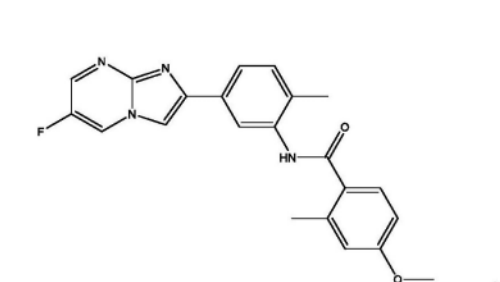
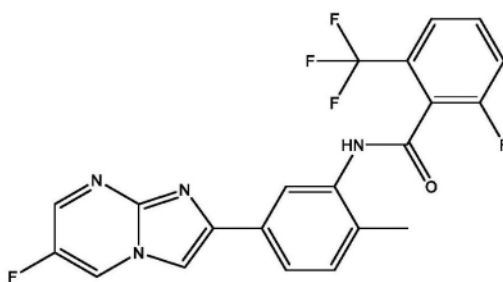
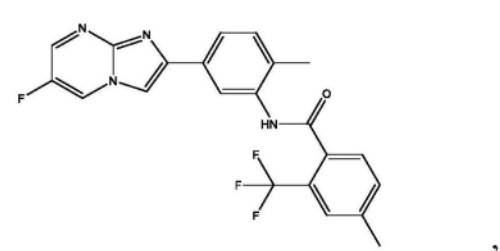
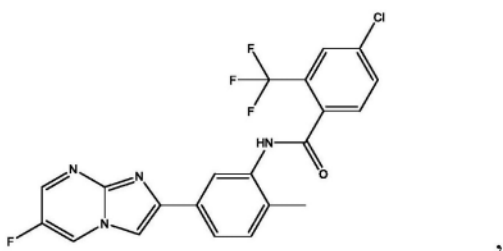
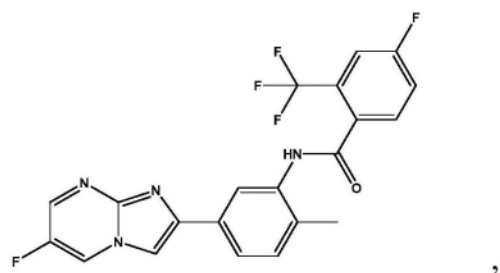
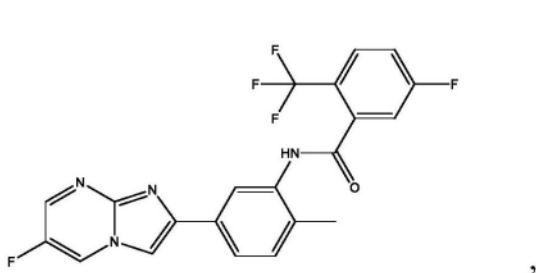
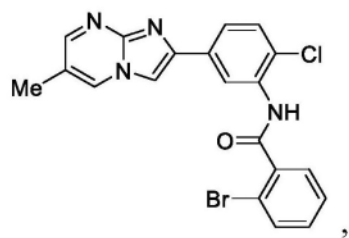
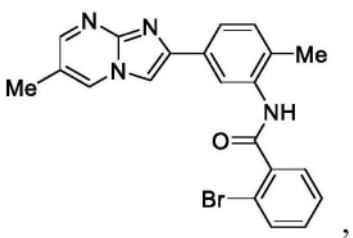
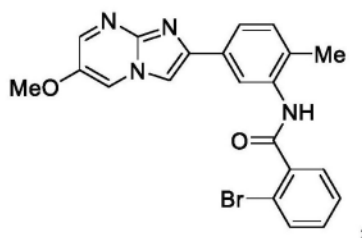
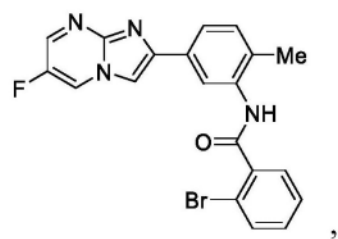
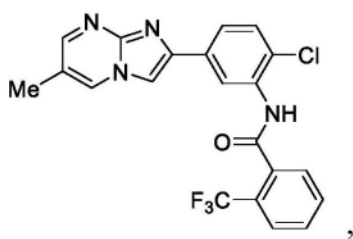
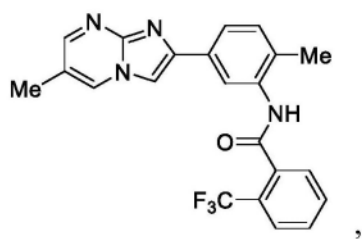
,

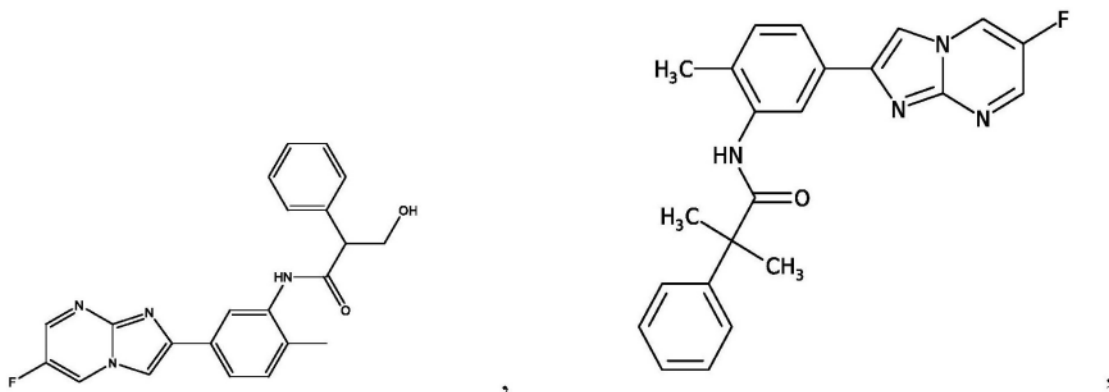


,



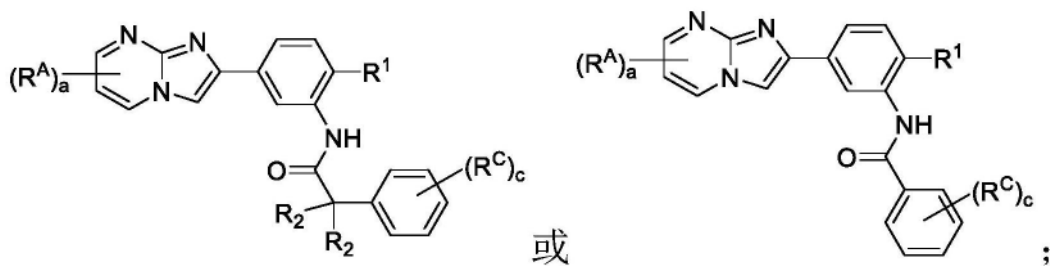
,





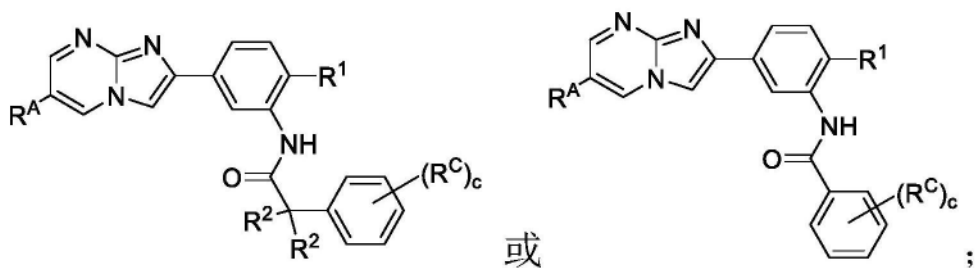
或其可药用盐。

11. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是下式:



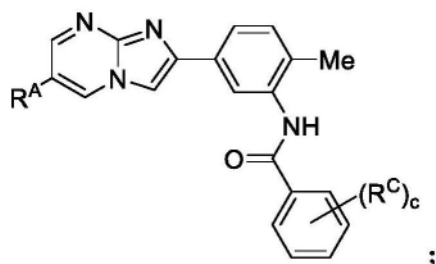
或其可药用盐。

12. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是下式:



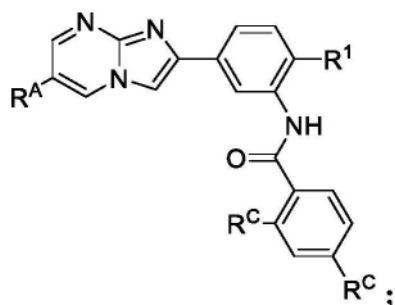
或其可药用盐。

13. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是下式:



或其可药用盐。

14. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是下式:



或其可药用盐。

15. 药物组合物,其包含权利要求1至14中任一项所述的化合物和任意的可药用赋形剂。

16. 权利要求15所述的药物组合物,其还包含另外的药剂。

17. 权利要求1至14中任一项所述的化合物或权利要求15至16中任一项所述的药物组合物在制备用于在有此需要的对象中治疗疾病的方法的药物中的用途,所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的权利要求1至14中任一项所述的化合物或权利要求15至16中任一项所述的药物组合物,其中所述疾病是增殖性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病或感染性疾病。

18. 权利要求17所述的用途,其中所述化合物是用于所述疾病的疫苗中的佐剂。

19. 权利要求17所述的用途,其中所述感染性疾病是病毒感染性疾病。

20. 权利要求17所述的用途,其中所述感染性疾病是流感。

21. 权利要求17所述的用途,其中所述感染性疾病是脓毒症。

22. 权利要求17所述的用途,其中所述感染性疾病是小儿感染性疾病。

23. 权利要求17所述的用途,其中所述感染性疾病是细菌感染性疾病。

24. 权利要求23所述的用途,其中所述细菌感染性疾病是由链球菌属 (*Streptococcus* spp) 感染引起的。

25. 权利要求23所述的用途,其中所述细菌感染性疾病是由百日咳鲍特菌 (*Bordetella pertussis*) 感染引起的。

26. 权利要求23所述的用途,其中细菌感染物是炭疽、白喉、破伤风、鲍特菌属 (*Bordetella* spp.)、流感嗜血杆菌B (*Haemophilus influenzae* type b)、奈瑟菌属 (*Neisseria* spp.)、弧菌属 (*Vibrio* spp.)、霍乱、耶尔森菌属 (*Yersinia* spp.)、葡萄球菌属 (*Staphylococci* spp.)、链球菌属 (*Streptococci* spp.) 或沙门菌属 (*Salmonella* spp.)。

27. 权利要求17所述的用途,其中所述感染性疾病是分枝杆菌感染性疾病。
28. 权利要求27所述的用途,其中所述分枝杆菌感染性疾病是结核感染或非结核分枝杆菌感染。
29. 权利要求17所述的用途,其中所述感染性疾病是病毒感染性疾病。
30. 权利要求29所述的用途,其中所述病毒感染性疾病是由以下引起的感染:腺病毒、脊髓灰质炎病毒、埃博拉病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒、水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、流感病毒、狂犬病毒、日本脑炎病毒、轮状病毒、人免疫缺陷病毒、呼吸道合胞病毒、天花病毒、黄热病病毒或寨卡病毒。
31. 权利要求17所述的用途,其中所述感染性疾病是寄生物感染性疾病。
32. 权利要求31所述的用途,其中所述寄生物感染性疾病是疟疾或利什曼病。
33. 权利要求17所述的用途,其中所述疾病是癌症。
34. 权利要求17所述的用途,其中所述疾病是变态反应。
35. 权利要求17所述的用途,其中所述疾病是纤维化疾病。
36. 权利要求17所述的用途,其中所述疾病是心血管疾病。
37. 权利要求17所述的用途,其中所述疾病是移植物排斥或移植物抗宿主疾病。
38. 权利要求17所述的用途,其中所述感染性疾病是真菌感染性疾病。
39. 权利要求38所述的用途,其中所述真菌感染性疾病是由以下引起的感染:念珠菌属(*Candida* spp.)、曲霉属(*Aspergillus* spp.)、隐球菌属(*Cryptococcus* spp.)、毛霉菌属(*Mucormycete*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)或申克孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*)。
40. 权利要求18所述的用途,其中所述疫苗提供针对一系列病原体的异源保护。
41. 权利要求17所述的用途,其中将所述组合物向所述对象施用一次。
42. 权利要求17所述的用途,其中将所述组合物向所述对象重复施用。
43. 权利要求17所述的用途,其中所述组合物通过皮内、肌肉内、阴道内、静脉内、鼻内、经口、皮下、外用和/或舌下施用。
44. 权利要求17所述的用途,其中所述组合物作为预防剂施用。
45. 权利要求17所述的用途,其中所述组合物与另一免疫调节剂、免疫调节抗体、免疫调节生物剂或限制免疫应答的分子途径的抑制剂作为组合疗法使用。
46. 权利要求17所述的用途,其中所述对象是人类婴儿。
47. 权利要求46所述的用途,其中所述人类婴儿在施用年龄小于28日。
48. 权利要求46所述的用途,其中所述人类婴儿在施用年龄小于4日。
49. 权利要求48所述的用途,其中所述人类婴儿在施用年龄小于2日。
50. 权利要求49所述的用途,其中所述人类婴儿在施用年龄小于24小时。
51. 权利要求46所述的用途,其中所述施用在出生时进行。
52. 权利要求50或51所述的用途,其中当所述对象年龄小于或等于28日时进行第二次施用。
53. 权利要求50或51所述的用途,其中当所述对象年龄小于6个月时进行第二次施用。
54. 权利要求46所述的用途,其中当所述人类婴儿年龄为2个月、4个月和6个月时进行

所述施用。

55. 权利要求46所述的用途,其中所述婴儿是早产的或具有低出生体重。

56. 权利要求27所述的用途,其中所述对象是成人。

57. 权利要求17所述的用途,其中所述对象是免疫受损的。

58. 权利要求1至14中任一项所述的化合物或权利要求15至16中任一项所述的药物组合在制备用于在有此需要的对象中增强免疫应答的方法的药物中的用途,所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的权利要求1至14中任一项所述的化合物或权利要求15至16中任一项所述的药物组合。

59. 权利要求1至14中任一项所述的化合物或权利要求15至16中任一项所述的药物组合在制备药物中的用途,其中所述药物是免疫调节剂。

60. 试剂盒,其包含:

权利要求1至14中任一项所述的化合物或权利要求15至16中任一项所述的药物组合物;以及

向对象施用所述化合物或药物组合物或使生物学样品接触所述化合物或药物组合物的说明书。

新咪唑并嘧啶化合物及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119 (e) 要求2017年11月14日提交的美国临时申请No. 62/586,124的权益,其整体内容通过引用并入本文。

[0003] 政府支持

[0004] 本公开内容是在美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 和美国国家变态反应与感染性疾病研究所 (National Institute of Allergy & Infectious Diseases, NIAID) 合同辅助开发计划 (Contract Adjuvant Discovery Program) 授予的 HHSN272201400052C 的政府支持下进行的。政府拥有本发明的某些权利。

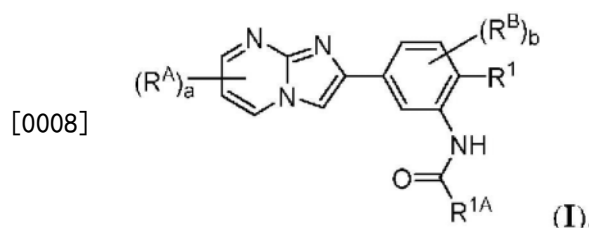
背景技术

[0005] 人免疫力对健康和疾病二者是至关重要,其在多种主要疾病(包括感染性疾病、变态反应、自身免疫性疾病、癌症和慢性疾病,例如心血管疾病和糖尿病)中发挥关键作用。对动物和人的研究表明,某些小分子充当了免疫激活剂。

发明内容

[0006] 本公开内容的一些方面至少部分地基于以下发现:咪唑并嘧啶化合物在体外诱导人白细胞的强烈活化并在体内充当佐剂。因此,本文提供了咪唑并嘧啶化合物,以用于增强人的免疫应答,包括先天性和适应性免疫应答。在一些实施方案中,咪唑并嘧啶化合物用作疫苗中的佐剂。佐剂可以增强、延长和调节对疫苗抗原的免疫应答,以使保护性免疫最大化。在一些方面,使用咪唑并嘧啶作为疫苗佐剂能够在易感人群(例如新生儿、婴儿、老年人或免疫功能低下个体)中有效地免疫。在一方面,本文描述了式 (I) 的化合物,及其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、和前药。本文所述的化合物是免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的增强剂和/或修饰剂。本文所述的化合物是用于疾病例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病的疫苗中的佐剂,或在有此需要的对象中作为单独的抗感染剂或免疫应答修饰剂。还提供了包含本文所述的化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。

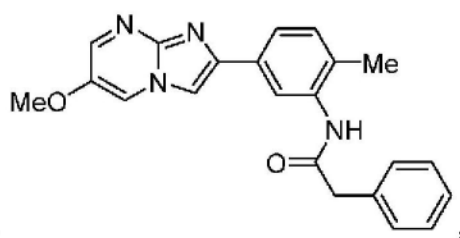
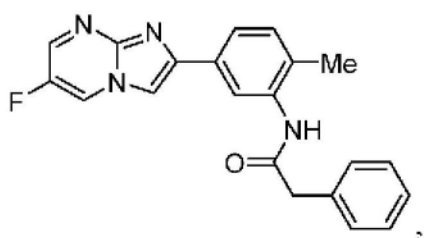
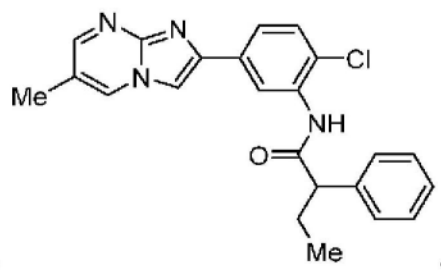
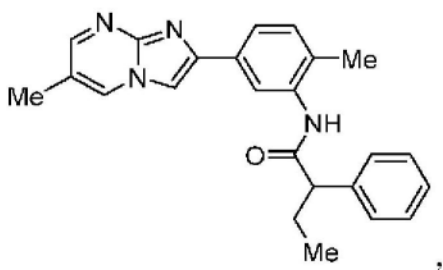
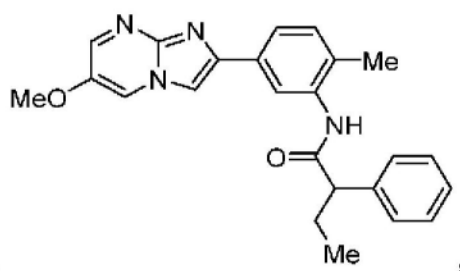
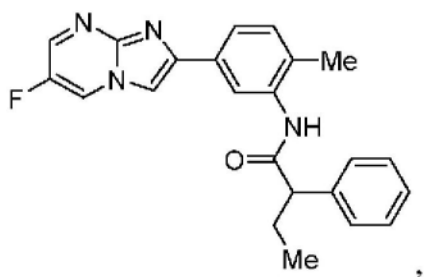
[0007] 在一方面,本公开内容提供了式 (I) 化合物:

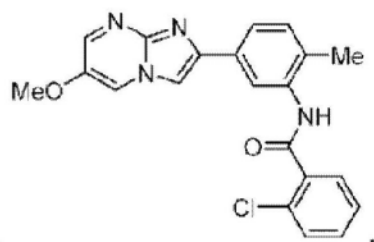
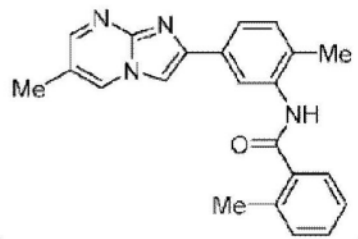
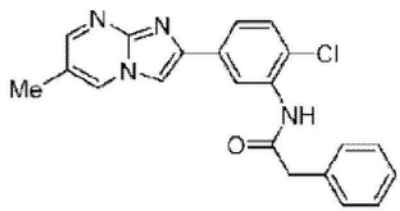
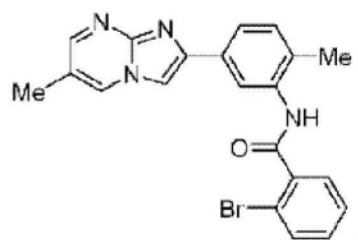
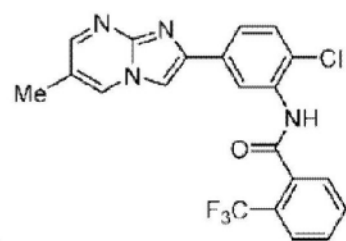


[0009] 及其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、和前药,其中 R^{1A} 、 R^A 、 R^B 、 R^1 、a和b在本文中定义。

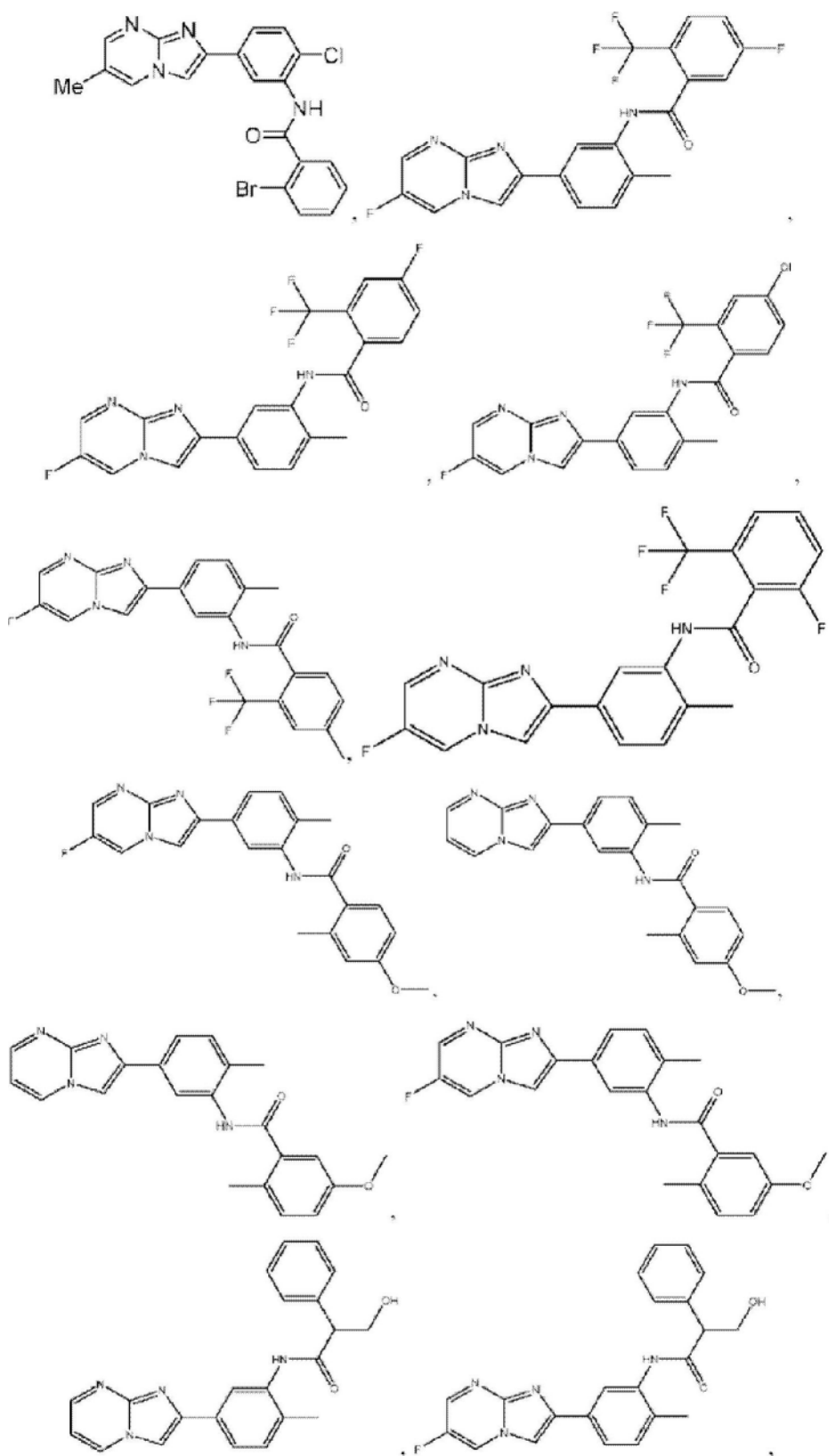
[0010] 式 (I) 的示例性化合物包括但不限于:

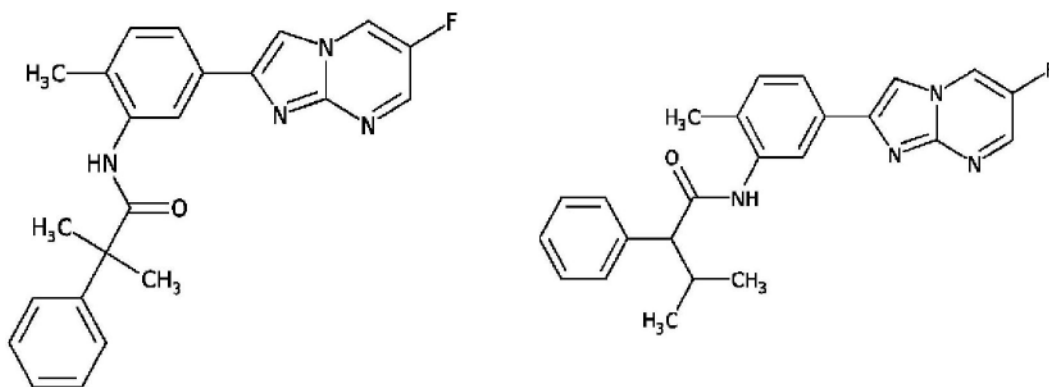
[0011]



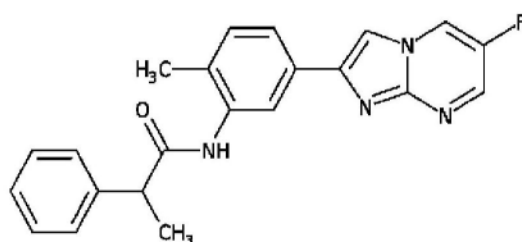
Cc1ccc(cc1C2=CN=C(F)N=C2)NC(=O)c3ccccc3C(F)(F)F

[0013]





[0014]



[0015] 及其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、和前药。

[0016] 在另一方面,本文描述了药物组合物,其包含本文所述的化合物和任选的可药用赋形剂。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物包含治疗或预防有效量的本文所述的化合物。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物还包含另外的药剂。所述药物组合物可以用作免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的增强剂和/或修饰剂,和/或用于疾病(例如增生性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)的疫苗中的佐剂,或作为单独的抗感染剂或免疫应答修饰剂。

[0017] 在某些实施方案中,对象患有本文所述的任何疾病(例如感染性疾病、自身免疫性疾病、变态反应、癌症或慢性病)。在一些实施方案中,对象具有发生本文所述的任何疾病(例如感染性疾病、自身免疫性疾病、变态反应、癌症或慢性病)的风险。在一些实施方案中,向患有疾病的对象施用抗原和咪唑并嘧啶化合物来治疗疾病(治疗用途)。在一些实施方案中,向具有出现疾病的风险的对象施用本文所述的化合物来降低对象出现疾病的可能性(例如降低20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或更多)(预防用途)。在某些实施方案中,对象是人类。在一些实施方案中,对象是人类新生儿。在一些实施方案中,对象是人类婴儿。在一些实施方案中,人类婴儿是小于或等于28日龄的新生儿。在一些实施方案中,人类婴儿的龄:0-28日、0-27日、0-26日、0-25日、0-24日、0-23日、0-22日、0-21日、0-20日、0-19日、0-18日、0-17日、0-16日、0-15日、0-14日、0-13日、0-12日、0-11日、0-10日、0-9日、0-8日、0-7日、0-6日、0-5日、0-4日、0-3日、0-2日、0-1日、0-12小时、0-6小时、0-2小时、0-1小时、1-28日、1-27日、1-26日、1-25日、1-24日、1-23日、1-22日、1-21日、1-20日、1-19日、1-18日、1-17日、1-16日、1-15日、1-14日、1-13日、1-12日、1-11日、1-10日、1-9日、1-8日、1-7日、1-6日、1-5日、1-4日、1-3日、1-2日、2-28日、2-27日、2-26日、2-25日、2-24日、

2-23日、2-22日、2-21日、2-20日、2-19日、2-18日、2-17日、2-16日、2-15日、2-14日、2-13日、2-12日、2-11日、2-10日、2-9日、2-8日、2-7日、2-6日、2-5日、2-4日、2-3日、3-28日、3-27日、3-26日、3-25日、3-24日、3-23日、3-22日、3-21日、3-20日、3-19日、3-18日、3-17日、3-16日、3-15日、3-14日、3-13日、3-12日、3-11日、3-10日、3-9日、3-8日、3-7日、3-6日、3-5日、3-4日、4-28日、4-27日、4-26日、4-25日、4-24日、4-23日、4-22日、4-21日、4-20日、4-19日、4-18日、4-17日、4-16日、4-15日、4-14日、4-13日、4-12日、4-11日、4-10日、4-9日、4-8日、4-7日、4-6日、4-5日、5-28日、5-27日、5-26日、5-25日、5-24日、5-23日、5-22日、5-21日、5-20日、5-19日、5-18日、5-17日、5-16日、5-15日、5-14日、5-13日、5-12日、5-11日、5-10日、5-9日、5-8日、5-7日、5-6日、6-28日、6-27日、6-26日、6-25日、6-24日、6-23日、6-22日、6-21日、6-20日、6-19日、6-18日、6-17日、6-16日、6-15日、6-14日、6-13日、6-12日、6-11日、6-10日、6-9日、6-8日、6-7日、7-28日、7-27日、7-26日、7-25日、7-24日、7-23日、7-22日、7-21日、7-20日、7-19日、7-18日、7-17日、7-16日、7-15日、7-14日、7-13日、7-12日、7-11日、7-10日、7-9日、7-8日、9-28日、9-27日、9-26日、9-25日、9-24日、9-23日、9-22日、9-21日、9-20日、9-19日、9-18日、9-17日、9-16日、9-15日、9-14日、9-13日、9-12日、9-11日、9-10日、10-28日、10-27日、10-26日、10-25日、10-24日、10-23日、10-22日、10-21日、10-20日、10-19日、10-18日、10-17日、10-16日、10-15日、10-14日、10-13日、10-12日、10-11日、11-28日、11-27日、11-26日、11-25日、11-24日、11-23日、11-22日、11-21日、11-20日、11-19日、11-18日、11-17日、11-16日、11-15日、11-14日、11-13日、11-12日、12-28日、12-27日、12-26日、12-25日、12-24日、12-23日、12-22日、12-21日、12-20日、12-19日、12-18日、12-17日、12-16日、12-15日、12-14日、12-13日、13-28日、13-27日、13-26日、13-25日、13-24日、13-23日、13-22日、13-21日、13-20日、13-19日、13-18日、13-17日、13-16日、13-15日、13-14日、14-28日、14-27日、14-26日、14-25日、14-24日、14-23日、14-22日、14-21日、14-20日、14-19日、14-18日、14-17日、14-16日、14-15日、15-28日、15-27日、15-26日、15-25日、15-24日、15-23日、15-22日、15-21日、15-20日、15-19日、15-18日、15-17日、15-16日、16-28日、16-27日、16-26日、16-25日、16-24日、16-23日、16-22日、16-21日、16-20日、16-19日、16-18日、16-17日、17-28日、17-27日、17-26日、17-25日、17-24日、17-23日、17-22日、17-21日、17-20日、17-19日、17-18日、18-28日、18-27日、18-26日、18-25日、18-24日、18-23日、18-22日、18-21日、18-20日、18-19日、19-28日、19-27日、19-26日、19-25日、19-24日、19-23日、19-22日、19-21日、19-20日、20-28日、20-27日、20-26日、20-25日、20-24日、20-23日、20-22日、20-21日、21-28日、21-27日、21-26日、21-25日、21-24日、21-23日、21-22日、22-28日、22-27日、22-26日、22-25日、22-24日、22-23日、23-28日、23-27日、23-26日、23-25日、23-24日、24-28日、24-27日、24-26日、24-25日、25-28日、25-27日、25-26日、26-28日、26-27日、或27-28日。在一些实施方案中，人类婴儿在施用(疫苗接种)时小于28日龄。在一些实施方案中，人类婴儿在施用(疫苗接种)时小于4日龄。在一些实施方案中，人类婴儿在施用(疫苗接种)时小于2日龄。在一些实施方案中，人类婴儿在施用(疫苗接种)时小于24日龄。在一些实施方案中，施用(疫苗接种)在出生时进行。在一些实施方案中，当对象小于或等于28日龄时进行第二次施用。在一些实施方案中，当对象小于6个月龄时进行第二次施用。在一些实施方案中，人类对象是人类新生儿(例如小于28日龄)，其接受1或2剂本文所述的疫苗。在一些实施方案中，人类新生儿在28日龄之前(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20日龄)

接受一剂,并且在28日龄之前或时接受第二剂。在一些实施方案中,人类对象在2个月、4个月、6个月、9个月或12个月龄时接受一剂,并且在2个月、4个月、6个月、9个月或12个月龄时在第一剂之后接受第二剂。在一些实施方案中,人类对象在小于或等于12个月龄(例如1、2、3、4、5、6、9或12个月龄)时接受第二剂。在一些实施方案中,人类对象在6个月龄之后(例如1岁、2岁、3岁)接受第二剂。在一些实施方案中,人类对象是早产或具有低出生体重。“早产”是指人类对象在周期40周之前出生。在一些实施方案中,人类对象在周期37周之前出生。在一些实施方案中,人类对象在周期32周之前出生。在一些实施方案中,人类对象在周期24周之前出生。在一些实施方案中,人类对象在周期40周、39周、38周、37周、36周、35周、34周、33周、32周、31周、30周、29周、28周、27周、26周、25周或24周之前出生。在一些实施方案中,人类对象大于28日龄(例如1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、2岁、3岁、4岁、5岁、10岁、11岁、12岁、13岁、14岁、15岁、16岁、17岁)。在一些实施方案中,人类对象出生时具有低出生体重(例如比正常出生体重低至少20%)。在一些实施方案中,人类对象具有未发育的(例如婴儿或新生儿)、虚弱的(老年个体)或受损的免疫系统。免疫受损的对象包括但不限于患有脓毒症的对象、HIV患者和受到辐射(例如用于治疗癌症)的患者。在一些实施方案中,人类对象是成人(例如大于18岁)。在一些实施方案中,人类对象是老年人(例如大于60岁)。在一些实施方案中,人类新生儿在施用本文所述的化合物时为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28日龄。在一些实施方案中,人类对象是婴儿。在某些实施方案中,对象是成人。在某些实施方案中,对象是老年人。在某些实施方案中,所述对象大于65岁。在一些实施方案中,对象是免疫受损的(例如由于原发性或获得性免疫缺陷)。在一些实施方案中,人类对象在65岁之后接受一个或两剂本文所述的疫苗。在某些实施方案中,对象是非人动物。在某些实施方案中,细胞是体外的。在某些实施方案中,细胞是体内的。

[0018] 在另一方面,本文描述了试剂盒,其包含具有本文所述的化合物或药物组合物的容器。本文所述的试剂盒可包含单剂量或多剂量的化合物或药物组合物。所述试剂盒可用于在对象、生物样品、组织或细胞中增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答),用于在有此需要的对象中治疗疾病(例如增殖性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病),和/或用于在有需要的对象中预防疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)。在某些实施方案中,本文所述的试剂盒还包含使用试剂盒中包含的化合物或药物组合物的说明书。

[0019] 在另一方面,本公开内容提供了在有需要的对象中增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的方法,所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的本文所述化合物或药物组合物。

[0020] 在另一方面,本公开内容提供了在生物样品、组织或细胞中增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的方法,所述方法包括使所述生物样品、组织或细胞与有效量的本文所述化合物或药物组合物接触。

[0021] 在另一方面,本公开内容提供了在有此需要的对象中治疗疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)的方法,所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的本文所述化合物或药物组合物。在另一方面,本公开内容提供了在有此需要的对象中预防疾病的方法,所述方法包括向所述对象施用预防有效量的本文所述的化合

物或药物组合物。

[0022] 在另一方面,本公开内容提供了本文所述的化合物和药物组合物,其用于本公开内容的方法(例如增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答),治疗和/或预防(例如增生性疾病)的方法。

[0023] 定义

[0024] 在下面更详细地描述了特定官能团和化学术语的定义。根据元素周期表(CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内页)来鉴定化学元素,并且通常如其中所述来定义特定的官能团。另外,有机化学的一般原理以及特定的功能部分和反应性描述于Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and March,March's Advanced Organic Chemistry,5th Edition,John Wiley & Sons, Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers, Inc.,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,3rd Edition,Cambridge University Press,Cambridge,1987。本公开内容不旨在以任何方式受限于本文所述的示例性取代基。

[0025] 本文所述的化合物可以包含一个或更多个不对称中心,因此可以以多种异构体形式(例如对映异构体和/或非对映异构体)存在。例如,本文所述的化合物可以是单一对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可以是立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或更多种立体异构体的混合物。异构体可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或优选的异构体可以通过不对称合成制备。参见,例如,Jacques et al.,Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilén et al.,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);and Wilén,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本公开内容还涵盖了作为基本上不含其他异构体的单一异构体以及替代地作为多种异构体的混合物的本文所述的化合物。

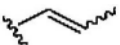
[0026] 当列出值的范围时,其旨在涵盖该范围内的每个值和子范围。例如,“C₁₋₆”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆。

[0027] 术语“脂肪族”包括饱和的和不饱和的、直链的(即,非支链的)、支链的、无环的、环状的或多环的脂肪族烃,其任选地被一个或更多个官能团取代。如本领域普通技术人员将理解的,“脂肪族”在本文中旨在包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和环炔基部分。因此,术语“烷基”包括直链、支链和环状烷基。类似的约定适用于其他通用术语,例如“烯基”、“炔基”等。此外,术语“烷基”、“烯基”、“炔基”等涵盖了经取代和未经取代的基团二者。在某些实施方案中,“低级烷基”用于表示具有1-6个碳原子的那些烷基(环状的、无环的、经取代的、未经取代的、支链的或非支链的)。

[0028] 在某些实施方案中,本公开内容中使用的烷基、烯基和炔基含有1-20个脂肪族碳原子。在某些另外的实施方案中,在本公开内容中使用的烷基、烯基和炔基含有1-10个脂肪族碳原子。在另一些实施方案中,本公开内容中使用的烷基、烯基和炔基含有1-8个脂肪族

碳原子。在另一些实施方案中,本公开内容中使用的烷基、烯基和炔基含有1-6个脂肪族碳原子。在另一些实施方案中,本公开内容中使用的烷基、烯基和炔基含有1-4个碳原子。因此,示例性脂肪族基团包括但不限于例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、-CH₂-环丙基、乙烯基、烯丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、-CH₂-环丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基、环戊基、-CH₂-环戊基、正己基、仲己基、环己基、-CH₂-环己基部分等,其再次可以具有一个或更多个取代基。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。代表性的炔基包括但不限于乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等。

[0029] 术语“烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、丙基(C₃) (例如正丙基、异丙基)、丁基(C₄) (例如正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基)、戊基(C₅) (例如正戊基、3-pentanyl、戊基、新戊基、3-甲基-2-丁基、叔戊基)和己基(C₆) (例如正己基)。烷基的其他实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另有说明,否则每个烷基独立地为未经取代的(“未经取代的烷基”)或被一个或更多个取代基(例如卤素,如F)取代(“经取代的烷基”)。在某些实施方案中,烷基是未经取代的C₁₋₁₀烷基(例如未取代的C₁₋₆烷基,例如-CH₃(Me)、未经取代的乙基(Et)、未经取代的丙基(Pr,例如未经取代的正丙基(n-Pr)、未经取代的异丙基(i-Pr))、未经取代的丁基(Bu,例如未经取代的正丁基(n-Bu)、未经取代的叔丁基(叔-Bu或t-Bu)、未经取代的仲丁基(sec-Bu)、未经取代的异丁基(i-Bu))。在某些实施方案中,烷基是经取代的C₁₋₁₀烷基(例如经取代的C₁₋₆烷基,例如-CF₃、Bn)。

[0030] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或更多个碳-碳双键且没有三键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。一个或更多个碳-碳双键可以在内部(例如在2-丁烯基中)或末端(例如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括上述的C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的其他实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(octatrienyl)(C₈)等。除非另有说明,否则每个烯基独立地任选地被取代,即,未经取代(“未经取代的烯基”)或被一个或更多个取代基取代(“经取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未经取代的C₂₋₁₀烯基。在某些实施方案中,烯基是经取代的C₂₋₁₀烯基。在烯基中,未指定其立体化学的C=C双键(例如-CH=CHCH₃或)可以是(E)-或(Z)-双键。

[0031] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或更多个碳-碳三键以及任选的一个或更多个双键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。一个或更多个碳-碳三键可以在内部(例如在2-丁炔基中)或末端(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括但不限于乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括上述的C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另有说明,否则每个炔基独立地任选地被取代,即,未经取代(“未经取代的炔基”)或被一个或更多个取代基取代(“经取代的炔基”)。在某些实施方案中,炔基是未经取代的C₂₋₁₀炔基。在某些实施方案中,炔基是经取代的C₂₋₁₀炔基。

[0032] “碳环基”或“碳环”是指在非芳香环体系中具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)和零个杂原子的非芳香环烃基的基团。在一些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈碳环基包括但不限于上述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、双环[2.2.1]庚基(C₇)、双环[2.2.2]辛基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀碳环基包括但不限于上述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如前述实例所示,在某些实施方案中,碳环基为单环(“单环碳环基”)或包含稠合、桥连或螺环体系,例如双环体系(“双环碳环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和。“碳环基”还包括这样的环体系,其中如上定义的碳环环与一个或更多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在碳环环上,并且在这种情况下,碳数继续表示碳环环体系中的碳数。除非另有说明,否则每个碳环基独立地任选地被取代,即,未经取代(“未经取代的碳环基”)或被一个或更多个取代基取代(“经取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未经取代的C₃₋₁₀碳环基。在某些实施方案中,碳环基是经取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0033] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括上述的C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括上述的C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另有说明,否则每个环烷基独立地为未经取代的(“未经取代的环烷基”)或被一个或更多个取代基取代(“经取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未

经取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,环烷基是经取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0034] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3至10元非芳族环体系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或更多个氮原子的杂环基中,化合价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂环基可以是单环的(“单环杂环基”)或稠合、桥连或螺环体系,例如双环体系(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环双环体系可在一个或两个环中包含一个或更多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上所定义的杂环环与一个或更多个碳环基稠合的环体系,其中连接点在碳环基或杂环环上,或其中如上所定义的杂环环与一个或更多个芳基或杂芳基稠合的环体系,其中连接点在杂环环上,并且在这种情况下,环成员数继续表示杂环环体系中的环成员数。除非另有说明,否则每个杂环基独立地任选地被取代,即,未经取代(“未经取代的杂环基”)或被一个或更多个取代基取代(“经取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未经取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是经取代的3-10元杂环基。

[0035] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0036] 含有一个杂原子的示例性的3元杂环基包括但不限于氮丙啶基(aziridinyl)、环氧乙烷基(oxiranyl)、环硫乙烷基(thiiranyl)。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基(azetidiny)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)和硫杂环丁烷基(thietanyl)。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、二氢噻吩基(dihydrothiophenyl)、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于二氧戊环基(dioxolanyl)、氧硫杂环戊基(oxasulfuranyl)、二硫戊环基(disulfuranyl)、噁唑烷-2-酮(oxazolidin-2-one)。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于三唑啉基(triazolinyl)、噁二唑啉基(oxadiazolinyl)和噻二唑啉基(thiadiazolinyl)。含有一个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基和噻烷基(thianyl)。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、二氧杂环己基(dioxanyl)。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于三嗪烷基(triazinanyl)。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)和硫杂环庚烷基(thiepanyl)。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基(aZocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。与C₆芳基环稠合的示例性5元杂环基((也称为5,6-双环杂环环))包括但不限于二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基(benzoxazolinonyl)等。与芳基环稠合的示例性6元杂环基(也称为6,6-双环杂环环))

包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0037] “芳基”是指单环或多环(例如双环或三环) $4n+2$ 芳族环体系(例如具有在环阵列中共享的6、10或14个 π 电子)的基团,其具有在芳族环体系中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子(C_{6-14} 芳基)。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(C_6 芳基;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(C_{10} 芳基;例如,萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(C_{14} 芳基;例如,蒽基)。“芳基”还包括其中如上定义的芳基环与一个或更多个碳环基或杂环基稠合的环体系,其中连接基团或点在芳基环上,并且在这种情况下,碳原子数继续表示芳基环体系中的碳原子数。除非另有说明,否则每个芳基独立地任选地被取代,即未经取代(“未经取代的芳基”)或被一个或更多个取代基取代(“经取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未经取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中,芳基是经取代的 C_{6-14} 芳基。

[0038] “芳烷基”是烷基和芳基的子集,并且是指被任选取代的芳基取代的任选取代的烷基。在某些实施方案中,芳烷基是任选取代的苣基。在某些实施方案中,芳烷基是苣基。在某些实施方案中,芳烷基是任选取代的苯乙基。在某些实施方案中,芳烷基是苯乙基。

[0039] “杂芳基”是指5-10元单环或双环 $4n+2$ 芳族环体系(例如具有在环阵列中共享6或10个 π 电子),其具有在芳族环体系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在包含一个或更多个氮原子的杂芳基中,在化合价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环环体系可在一个或两个环中包含一个或更多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或更多个碳环基或杂环基稠合的环体系,其中连接点在杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员数继续表示杂芳基环体系中的环成员数。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或更多个芳基稠合的环体系,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在这样的情况下,环成员数表示稠合的(芳基/杂芳基)环体系中的环成员数。在其中一个环不包含杂原子的双环杂芳基(例如吡啶基、喹啉基、呋唑基等)中,连接点可以在任一环上,即具有杂原子的环(例如2-吡啶基)或不包含杂原子的环(例如5-吡啶基)。

[0040] 在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳族环体系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳族环体系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳族环体系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另有说明,否则每个杂芳基独立地任选地被取代,即,未经取代(“未经取代的杂芳基”)或被一个或更多个取代基取代(“经取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未经取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是经取代的5-14元杂芳基。

[0041] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、~~噁~~唑基、异~~噁~~唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于三唑基、~~噁~~二唑基和噻二

唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括但不限于氮杂卓基(aZepinyl)、氧杂卓基(oxepinyl)和硫杂卓基(thiepinyl)。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噁吩基、异苯并噁吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基(indoliziny)和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基(naphthyridinyl)、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0042] “杂芳烷基”是烷基和杂芳基的子集,是指被任选取代的杂芳基取代的任选取代的烷基。

[0043] “不饱和的”或“部分不饱和的”是指包含至少一个双键或三键的基团。“部分不饱和的”环体系还旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但并不旨在包括芳族基团(例如芳基或杂芳基)。同样,“饱和的”是指不包含双键或三键的基团,即,包含所有单键的基团。

[0044] 作为二价桥连基团的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基进一步使用亚(例如亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚碳环基、亚杂环基、亚芳基和亚杂芳基)来指代。

[0045] 本文所述的原子、部分或基团在化合价允许的情况下可以是未经取代的或经取代的,除非另有明确说明。术语“任选取代的”是指经取代或未经取代的。

[0046] 除非另有明确说明,否则基团是任选取代的。术语“任选取代”是指是指经取代或未经取代的。在某些实施方案中,烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基是任选取代的(例如“经取代的”或“未经取代的”烷基、“经取代的”或“未经取代的”烯基、“经取代的”或“未经取代的”炔基、“经取代的”或“未经取代的碳环基、“经取代的”或“未经取代的杂环基、“经取代的”或“未经取代的芳基、或者“经取代的”或“未经取代的杂芳基)。通常,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选”,是指基团(例如碳或氮原子)上存在的至少一个氢被允许的取代基代替,允许的取代基为例如在取代后得到稳定化合物,例如不会通过重排、环化、消除或其他反应自发经历转化的化合物。除非另有说明,否则“经取代的”基团在基团的一个或更多个可取代的位置上具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置被取代时,每个位置的取代基可以相同或不同。预期术语“经取代的”包括利用有机化合物的所有允许的取代基的取代,导致形成稳定的化合物的本文所述任何取代基。本公开内容预期了任何和所有这样的组合以便获得稳定的化合物。为了本公开内容的目的,杂原子例如氮可以具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价并导致形成稳定的部分的本文所述的任何合适的取代基。在某些实施方案中,取代基是碳原子取代基。在某些实施方案中,取代基是氮原子取代基。在某些实施方案中,取代基是氧原子取代基。在某些实施方案中,取代基是硫原子取代基。

[0047] 示例性的碳原子取代基包括但不限于卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC

(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃X⁻、-P(OR^{cc})₃X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；其中X⁻是抗衡离子；

[0048] 或者碳原子上的两个偕氢(geminal hydrogen)被以下基团代替：=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}；

[0049] 每个R^{aa}独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，或者两个R^{aa}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

[0050] 每个R^{bb}独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，或者两个R^{bb}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；其中X⁻是抗衡离子；

[0051] 每个R^{cc}独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，或者两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

[0052] 每个R^{dd}独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)(OR^{ee})₂、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代，或者两个R^{dd}取代基可以连接形成=O或=S；其中X⁻是抗衡离子；

[0053] 每个 R^{ee} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4个或5个 R^{gg} 基团取代;

[0054] 每个 R^{ff} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,或者两个 R^{ff} 基团连接形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;并且

[0055] 每个 R^{gg} 独立地是卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC(C_{1-6} 烷基)、-ON(C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)₃⁺X⁻、-NH(C_{1-6} 烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C_{1-6} 烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基))、-N(OH)(C_{1-6} 烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC(C_{1-6} 烷基)、-SS(C_{1-6} 烷基)、-C(=O)(C_{1-6} 烷基)、-CO₂H、-CO₂(C_{1-6} 烷基)、-OC(=O)(C_{1-6} 烷基)、-OCO₂(C_{1-6} 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C_{1-6} 烷基)₂、-OC(=O)NH(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(=O)(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6} 烷基)₂、-NHC(=O)NH(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C_{1-6} 烷基)、-OC(=NH)(C_{1-6} 烷基)、-OC(=NH)OC(C_{1-6} 烷基)、-C(=NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-C(=NH)NH(C_{1-6} 烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-OC(NH)NH(C_{1-6} 烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C_{1-6} 烷基)、-SO₂N(C_{1-6} 烷基)₂、-SO₂NH(C_{1-6} 烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C(C_{1-6} 烷基)、-SO₂OC(C_{1-6} 烷基)、-OSO₂C(C_{1-6} 烷基)、-SOC(C_{1-6} 烷基)₃、-OSi(C_{1-6} 烷基)₃、-C(=S)N(C_{1-6} 烷基)₂、C(=S)NH(C_{1-6} 烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C_{1-6} 烷基)、-C(=S)SC(C_{1-6} 烷基)、-SC(=S)SC(C_{1-6} 烷基)、-P(=O)(OC(C_{1-6} 烷基))₂、-P(=O)(C_{1-6} 烷基)₂、-OP(=O)(C_{1-6} 烷基)₂、-OP(=O)(OC(C_{1-6} 烷基))₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或者两个 R^{gg} 取代基可以连接形成=O或=S;其中X⁻是抗衡离子。

[0056] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与带正电的基团缔合以便获得电中性的带负电的基团。阴离子抗衡离子可以是单价的(即,包含一个形式负电荷)。阴离子抗衡离子也可以是多价的(即,包含多于一个形式负电荷),例如二价或三价。示例性的抗衡离子包括卤离子(例如F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻)、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HCO₃⁻、HSO₄⁻、磺酸根离子(例如甲磺酸根、三氟甲烷磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根)、羧酸根离子(例如乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根、葡萄糖酸根等)、BF₄⁻、PF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻、SbF₆⁻、B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄⁻、B(C₆F₅)₄⁻、BPh₄⁻、Al(OC(CF₃)₃)₄⁻和碳硼烷阴离子(例如CB₁₁H₁₂⁻或(HCB₁₁Me₅Br₆)⁻)。可以是多价的示例性抗衡离子包括CO₃²⁻、HPO₄²⁻、PO₄³⁻、B₄O₇²⁻、SO₄²⁻、S₂O₃²⁻、羧酸根阴离子(例如酒石酸根、柠檬酸根、富马酸根、马来酸根、苹果酸根、丙二酸根、葡萄糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水杨酸根、邻苯二甲酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根等)和碳硼烷。

[0057] “卤素”或“卤代”是指氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)或碘(碘代,-I)。

[0058] “酰基”是指选自以下的部分:-C(=O)R^{aa}、-CHO、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}或-C(=S)SR^{aa},其中R^{aa}和R^{bb}如本文中所定义。

[0059] 氮原子在化合价允许时可以是经取代的或未经取代的,并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个与N原子连接的R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上文所定义。

[0060] 在某些实施方案中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基(也称为“氨基保护基”)。氮保护基包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上文所定义。氮保护基在本领域中是周知的,包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 3rd edition, John Wiley&Sons, 1999中详细描述的那些,所述文献通过引用并入本文。

[0061] 例如,氮保护基例如酰胺基团(例如-C(=O)R^{aa})包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙酰胺衍生物(N-benzoylphenylalanyl derivative)、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0062] 氮保护基例如氨基甲酸酯基团(例如-C(=O)OR^{aa})包括但不限于氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、9-苄基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺基)苄基甲基氨基甲酸酯、9-(2,7-二溴)苄基甲基氨基甲酸酯、2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基氨基甲酸酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲酰甲基氨基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苯基乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤代乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基氨基甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(t-Bumeoc)、2-(2'-和4'-吡啶基)乙基氨基甲酸酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基甲酰胺)乙基氨基甲酸酯、叔丁基氨基甲酸酯(BOC或Boc)、1-金刚烷基氨基甲酸酯(Adoc)、乙烯基氨基甲酸酯(Voc)、烯丙基氨基甲酸酯(Alloc)、1-异丙基烯丙基氨基甲酸酯(Ipaoc)、肉桂基氨基甲酸酯(Coc)、4-硝基肉桂基氨基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基氨基甲酸酯、N-羟基哌啶基氨基甲酸酯、烷基二硫基氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz)、对甲氧基苄基

氨基甲酸酯 (Moz)、对硝基苄基氨基甲酸酯、对溴苄基氨基甲酸酯、对氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基亚磺酰基苄基氨基甲酸酯 (MsZ)、9-蒎基甲基氨基甲酸酯、二苯基甲基氨基甲酸酯、2-甲硫基乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基氨基甲酸酯 (Dmoc)、4-甲硫基苯基氨基甲酸酯 (Mtpc)、2,4-二甲硫基苯基氨基甲酸酯 (Bmpc)、2-磷鎓基乙基氨基甲酸酯 (Peoc)、2-三苯基磷鎓基异丙基氨基甲酸酯 (Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰基乙基氨基甲酸酯、间氯-对-酰氧基苄基氨基甲酸酯、对-(二羟基硼烷基)苄基氨基甲酸酯、5-苯并异噁唑基 (benzisoxazolyl) 甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基氨基甲酸酯 (Tcroc)、间硝基苯基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苯基(邻硝基苯基)甲基氨基甲酸酯、叔戊基氨基甲酸酯、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对氰基苄基氨基甲酸酯、环丁基氨基甲酸酯、环己基氨基甲酸酯、环戊基氨基甲酸酯、环丙基甲基氨基甲酸酯、对癸氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基酰基乙烯基氨基甲酸酯、邻-(N,N-二甲基甲酰胺基)苄基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基氨基甲酸酯、2-呋喃基甲基氨基甲酸酯、2-碘乙基氨基甲酸酯、异茨烷基 (borynl) 氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、异烟酰基氨基甲酸酯、对-(p'-甲氧基苯基偶氮)苄基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、苯基氨基甲酸酯、对-(苯基偶氮)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三叔丁基苯基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵)苄基氨基甲酸酯和2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯。

[0063] 氮保护基例如磺酰胺基团(例如-S(=O)₂R^{aa})包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苄基磺酰胺、三氟甲磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0064] 其他氮保护基包括但不限于吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙酰胺衍生物、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-丙烯胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲胺(Fem)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲硫基亚甲基

胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)苄基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五烷基铬或钨)羰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝胺、N-亚硝胺(N-nitrosoamine)、胺N-氧化物、二苯基次膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代次膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代次膦酰胺(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯(dialkyl phosphoramidate)、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺(benzenesulfenamide)、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0065] 在某些实施方案中,存在于氧原子上的取代基是氧保护基(也称为“羟基保护基”)。氧保护基包括但不限于 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、and $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, 其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义。氧保护基是本领域公知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999详细描述的那些,该文献通过引用并入本文。

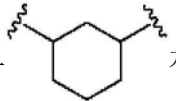
[0066] 示例性的氧保护基包括但不限于甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、叔丁硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基(2-(phenylselenyl)ethyl)、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基(levulinoyl)氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二噁吩-2-基、S,S-二氧苯并异噻唑基、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基(dimethylhexylsilyl)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯

基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基 (DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基 (TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧戊酸酯 (乙酰丙酸酯)、4,4- (乙二硫基) 戊酸酯 (乙酰丙酰基二硫缩醛)、新戊酸酯、adamantoate、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯 (mesitoate)、甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯 (Fmoc)、乙基碳酸酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯 (Troc)、2- (三甲基甲硅烷基) 乙基碳酸酯 (TMSEC)、2- (苯基磺酰基) 乙基碳酸酯 (Psec)、2- (三苯基磷基) 乙基碳酸酯 (Peoc)、异丁基碳酸酯、乙烯基碳酸酯、烯丙基碳酸酯、叔丁基碳酸酯 (BOC或Boc)、对硝基苯基碳酸酯、苄基碳酸酯、对甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、邻硝基苄基碳酸酯、对硝基苄基碳酸酯、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻- (二溴甲基) 苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2- (甲基硫甲氧基) 乙基、4- (甲硫基甲氧基) 丁酸酯、2- (甲硫基甲氧基甲基) 苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4- (1,1,3,3-四甲基丁基) 苯氧基乙酸酯、2,4-双 (1,1-二甲基丙基) 苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻- (甲氧基酰基) 苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸酯、烷基N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯 (mesylate)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯 (Ts)。

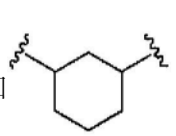
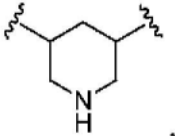
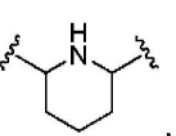
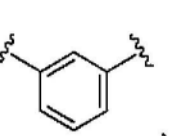
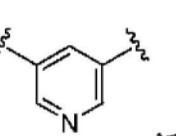
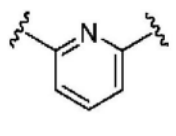
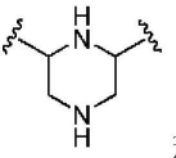
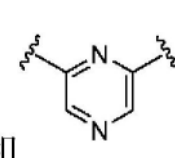
[0067] 在某些实施方案中,存在于硫原子上的取代基是硫保护基 (也称为“巯基保护基”)。硫保护基包括但不限于 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3X^+$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3X^+$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^c 如本文中所定义。硫保护基在本领域中是周知的,包括在 Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 中详细描述的那些,该文献通过引用并入本文。

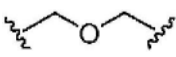
[0068] 如在本文中所使用的,“离去基团”(LG)是本领域理解的术语,是指在异裂键切割中离去一对电子的分子片段,其中分子片段是阴离子或中性分子。如用于中,离去基团可以是能够被亲核试剂取代的原子或基团。参见,例如,Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)。示例性的离去基团包括但不限于卤素 (例如氯、溴、碘) 和活化的经取代羟基 (例如 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义。

[0069] “烃链”是指经取代或未经取代的二价烷基、烯基或炔基。烃链包含 (1) 紧接在烃链的两个自由基团 (radical) 之间的一个或更多个碳原子链; (2) 任选地在碳原子链上的一个或更多个氢原子; 以及 (3) 任选地在碳原子链上的一个或更多个取代基 (不是氢的“非链取代基”)。碳原子链由连续连接的碳原子 (“链原子”) 组成,并且不包括氢原子或杂原子。但是,烃链的非链取代基可以包含任何原子,包括氢原子、碳原子和杂原子。例如,烃链 $-C^A H(C^B H_2 C^C H_3)-$ 包含一个链原子 C^A ,在 C^A 上一个氢原子和非链取代基 $-(C^B H_2 C^C H_3)$ 。术语“ C_x 烃链”,其中 x 是正整数,是指在烃链的两个自由基团之间包含 x 个链原子数的烃链。如果 x 有多于一

个可能值,则x的最小可能值用于定义烃链。例如, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 是 C_1 烃链,并且  是

C_3 烃链。当使用值的范围时,范围的含义如本文中所述。例如, C_{3-10} 烃链是指这样的烃链,其中紧接在烃链的两个自由基团之间的最短碳原子链的链原子数为3、4、5、6、7、8、9或10。烃链可以是饱和的(例如 $-(\text{CH}_2)_4-$)。烃链也可以是不饱和的,并且在烃链中的任何位置包含一个或更多个 $\text{C}=\text{C}$ 和/或 $\text{C}\equiv\text{C}$ 键。例如, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 都是未经取代的不饱和烃链的实例。在某些实施方案中,烃链是未经取代的(例如 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_4-$)。在某些实施方案中,烃链是经取代的(例如 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 和 $-\text{CF}_2-$)。烃链上的任意两个取代基可以连接形成任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取

代的杂芳基环。例如 , , , ,  和 , 都是烃链的实例。相反,在某些实施方案中,  和  不在

本文所述的烃链的范围内。当 C_x 烃链的链原子被杂原子替换时,所得的基团被称为 C_x 烃链,其中链原子被杂原子替换,与 C_{x-1} 烃链相反。例如,  是 C_3 烃链,其中一个链原子被氧原子替换。

[0070] 术语“可药用盐”是指在合理的医学判断范围内适合与人和低等动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应等并且是与合理的收益/风险比相称的盐。可药用盐是本领域众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了可药用盐,该文献通过引用并入本文。本文所述的化合物的可药用盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。可药用无毒酸加成盐的实例是与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或使用本领域已知的其他方法(例如离子交换)形成的氨基的盐。其他可药用盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊基丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸酯盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4^-$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。另外的可药用盐在适当时包括无毒的铵、季铵和使用抗衡离子如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的胺阳离子。

[0071] 术语“溶剂合物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂缔合的化合物或其盐的形式。

这种物理缔合可以包括氢键。常规的溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可以例如以结晶形式制备,并且可以被溶剂化。合适的溶剂合物包括可药用溶剂合物,并且还包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物二者。在某些情况下,例如,当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时,溶剂合物将能够分离。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物二者。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0072] 术语“水合物”是指与水缔合的化合物。通常,化合物的水合物中包含的水分子的数目与水合物中化合物分子的数目具有确定的比率。因此,化合物的水合物可以用例如通式 $R \cdot x H_2O$ 表示,其中R是化合物,x是大于0的数。给定的化合物可以形成多于一种水合物,包括,例如一水合物(x为1)、低级水合物(x为大于0且小于1的数字,例如半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多元水合物(x为大于1的数字,例如,二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0073] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由氢原子的至少一种形式上的迁移和化合价的至少一种改变(例如单键至双键,三键至单键,或反之亦然)所产生的两种或更多种可相互转化的化合物。互变异构体的确切比例取决于多种因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构化(即,提供互变异构对的反应)可以由酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮-到-烯醇、酰胺-到-酰亚胺、内酰胺-到-内酰亚胺,烯胺-到-亚胺和烯胺-到-(不同的烯胺)互变异构。

[0074] 还应理解,具有相同分子式但是在性质或其原子的键合顺序或其原子的空间排列方面不同的化合物被称作“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体称为“立体异构体”。

[0075] 彼此不为镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,并且彼此为不可重叠的镜像的那些被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,其键合到四个不同的基团时,一对对映异构体是可能的。对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型来表征,并且由Cahn和Prelog的R和S排序规则描述,或者通过分子旋转偏振光平面的方式表征,并被指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。含有相等比例的对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0076] 术语“多晶型物”是指化合物(或其盐、水合物或溶剂合物)的结晶形式。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的晶形通常具有不同的x射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学特性、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其他因素可能导致一种晶型占主导地位。化合物的各种多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0077] 术语“前药”是指具有可裂解基团并且通过溶剂分解或在生理条件下变为本文所述的在体内具有药物活性的化合物的化合物。这样的实例包括但不限于胆碱酯衍生物等,以及N-烷基吗啉酯等。本文所述化合物的其他衍生物在其酸和酸衍生物形式均具有活性,但是通常以酸敏感的形式在哺乳动物生物体中具有溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见,Bundgard,H.,Design of Prodrugs,pp.7-9,21-24,Elsevier,Amsterdam 1985)。前药包括本领域技术人员熟知的酸衍生物,例如通过母体酸与合适的醇反应制备的酯,或通过母体酸化合物与经取代或未经取代的胺反应制备的酰胺,或者酸酐或混合酸酐。衍生自

本文所述化合物上的侧链酸性基团的简单的脂族或芳族酯、酰胺和酸酐是特定的前药。在某些情况下,期望制备双酯型前药,例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。可以优选本文描述的化合物的C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、C₇-C₁₂经取代的芳基和C₇-C₁₂芳基烷基酯。

[0078] 术语“小分子”是指具有相对低分子量的天然存在或人工产生(通过化学合成)的分子。通常,小分子是有机化合物(即,其含有碳)。小分子可以包含多个碳-碳键、立体中心和其他官能团(例如胺、羟基、羰基和杂环等)。在某些实施方案中,小分子的分子量不大于约1,000g/mol、不大于约900g/mol、不大于约800g/mol、不大于约700g/mol、不大于约600g/mol、不大于约500g/mol、不大于约400g/mol、不大于约300g/mol、不大于约200g/mol或不大于约100g/mol。在某些实施方案中,小分子的分子量为至少约100g/mol、至少约200g/mol、至少约300g/mol、至少约400g/mol、至少约500g/mol、至少约600g/mol、至少约700g/mol、至少约800g/mol、或至少约900g/mol、或至少约1,000g/mol。上述范围的组合(例如至少约200g/mol且不大于约500g/mol)也是可能的。在某些实施方案中,小分子是治疗活性剂,例如药物(例如联邦规则法典(C.F.R.)提供的由美国食品和药物管理局批准的分子)。小分子还可以与一个或更多个金属原子和/或金属离子络合。在这种情况下,小分子也被称为“小有机金属分子”。优选的小分子具有生物活性,因为它们在动物,优选哺乳动物,更优选人中产生生物学作用。小分子包括但不限于放射性核素和显像剂。在某些实施方案中,小分子是药物。优选地,尽管不是必须的,药物是已经被适当的政府机构或监管机构认为是在人或动物中安全有效使用的药物。例如,FDA在21C.F.R. §§330.5、331至361、和440至460(其通过引用并入本文)下列出了批准用于人类的药物;FDA在21C.F.R. §§500至589(其通过引用并入本文)下列出了兽用药。根据本发明的使用,所有列出的药物被认为是可接受的。

[0079] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0080] 考虑向其施用的“对象”是指人类(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科对象(例如婴儿、儿童、青少年)或成人对象(例如年轻人、中年人或老人)或非人类动物。在某些实施方案中,非人类动物是哺乳动物(例如灵长类动物(例如食蟹猴或恒河猴),商业相关的哺乳动物(例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫或狗)或鸟(例如商业相关的鸟类,例如鸡、鸭、鹅或火鸡)。在某些实施方案中,非人类动物是鱼、爬行动物或两栖动物。非人类动物可以是在任何发育阶段的雄性或雌性。非人类动物可以是转基因动物或基因工程动物。“患者”是指需要治疗疾病的人类对象。对象也可以是植物。在某些实施方案中,植物是陆地植物。在某些实施方案中,植物是非维管陆地植物。在某些实施方案中,植物是维管陆地植物。在某些实施方案中,植物是种子植物。在某些实施方案中,植物是栽培植物。在某些实施方案中,植物是双子叶植物。在某些实施方案中,植物是单子叶植物。在某些实施方案中,植物是开花植物。在一些实施方案中,植物是谷物植物,例如玉蜀黍、玉米、小麦、大米、燕麦、大麦、黑麦或小米。在一些实施方案中,植物是豆类,例如豆类植物,例如大豆植物。在一些实施方案中,植物是树或灌木。

[0081] 术语“生物学样品”是指任何样品,包括组织样品(例如组织切片和组织的针刺活检);细胞样品(例如细胞学涂片(例如Pap或血液涂片)或通过显微切割获得的细胞样品);全生物学样品(例如酵母或细菌样品);或者细胞级分、片段或细胞器(例如通过裂解细胞获得并通过离心或其他方式分离其组分)。生物学样品的其他实例包括血液、血清、尿液、精

液、粪便、脑脊液、间质液、粘液、泪液、汗液、脓液、活检组织(例如通过外科活检或针刺活检获得)、乳头抽吸物、乳汁、阴道液、唾液、拭子(例如颊拭子)或含有衍生自第一生物学样品的生物分子的任何材料。

[0082] 术语“施用”、“给予”或“给药”是指植入、吸收、摄入、注射、吸入、或以其他方式向对象中或上引入本文所述的化合物或其组合物。

[0083] 术语“治疗”是指对于本文所述的疾病的逆转、减轻、延迟发作或抑制进展。在一些实施方案中,治疗可在疾病的一种或更多种迹象或症状已经出现或已经被观察到之后施用。在另一些实施方案中,治疗可在没有疾病的迹象或症状的情况下施用。例如,治疗可在症状发作之前施用至易感对象(例如鉴于症状史和/或鉴于对病原体的暴露)。治疗也可在症状消失之后继续,例如以延迟和/或预防复发。

[0084] 术语“预防”是指针对未患有和未曾患有疾病但具有出现疾病的风险或者曾患有不是该疾病的疾病但处于该疾病复发风险中的对象的预防性治疗。在一些实施方案中,所述对象比人群中的一般健康成员有更高的疾病的发病风险或更高疾病的复发风险。

[0085] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”可互换使用。

[0086] 本文所述化合物的“有效量”是指足以引起期望的生物学响应的量。本文所述化合物的有效量可根据例如以下因素而变化:期望的生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的病症、施用方式以及对象的年龄和健康状况。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防性治疗。在某些实施方案中,有效量是单剂量中的本文所述的化合物的量。在某些实施方案中,有效量是在多剂量中的本文所述的化合物的组合量。当本文提及有效量的组合物时,其表示该量是预防和/或治疗有效的,这取决于对象和/或要治疗的疾病。确定有效量或剂量在本领域技术人员的能力范围内。

[0087] 本文所述化合物的“治疗有效量”是足以提供在治疗病症中的治疗益处或者延迟或最小化与该病症有关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量是指单独或与其他疗法组合来提供治疗该病症的治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可包括改善整体治疗、减轻或消除病症的症状、迹象或病因和/或增强另一治疗剂的疗效的量。

[0088] 本文所述化合物的“预防有效量”是有效预防病症或与该病症相关的一种或多种症状,或预防其复发的量。化合物的预防有效量是指单独或与其他药物组合来提供在预防该病症中预防性益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可包括提高整体预防或提高另一预防剂的预防功效的量。

[0089] “抗原”是指与抗体或受体结合的实体,或诱导抗体产生的实体。在一些实施方案中,抗原增加特异性结合抗原的抗体的产生。在一些实施方案中,抗原包含蛋白质或多肽。这样的蛋白质或肽在本文中被称作“免疫原性多肽”。在一些实施方案中,术语“抗原”涵盖编码免疫原性多肽的核酸(例如DNA或RNA分子)。在一些实施方案中,抗原来自微生物病原体。例如,抗原可以包含细菌、病毒、真菌和其他微生物的部分(外壳、胶囊、细胞壁、鞭毛、菌毛和毒素)。在一些实施方案中,抗原是癌症特异性抗原。

[0090] “免疫原性”是指当施用于对象(例如哺乳动物对象,如人)时,组合物引起免疫应答。如本文所用,“免疫应答”是指免疫系统的细胞对刺激(例如对抗原或佐剂)的应答,所述细胞例如B细胞、T细胞(CD4或CD8)、调节性T细胞、抗原呈递细胞、树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞、NKT细胞、NK细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞或嗜中性粒细胞。如本文所用,“免

疫应答”是指免疫系统的细胞对刺激(例如对抗原或佐剂)的应答,所述细胞例如抗原呈递细胞、树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞、NKT细胞、NK细胞或其他先天性淋巴样细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞或嗜中性粒细胞、B细胞、T细胞(CD4或CD8)、调节性T细胞。

[0091] “抗原特异性应答”或“适应性免疫应答”是指CD4T细胞、CD8T细胞或B细胞通过其抗原特异性受体的应答。在一些实施方案中,免疫应答是T细胞应答,例如CD4+应答或CD8+应答。这些细胞的这样的应答可以包括例如细胞毒性、增殖、细胞因子或趋化因子的产生、运输或吞噬作用,并且可以取决于经历该应答的免疫细胞的性质。

[0092] 在一些实施方案中,抗原特异性免疫应答包括对抗原的体液和/或细胞介导的免疫应答两者。“体液免疫应答”是抗体介导的免疫应答,并且涉及诱导和产生识别并以一定亲和力结合本发明的免疫原性组合物中的抗原的抗体,而“细胞介导的免疫应答”是由T细胞和/或其他白细胞介导的免疫应答。“细胞介导的免疫应答”由与主要组织相容性复合体(MHC)的I类或II类分子、CD1或其他非经典MHC样分子缔合的抗原表位的呈递引起。这激活了抗原特异性CD4+T辅助细胞或CD8+细胞毒性淋巴细胞(“CTL”)。CTL对与由经典或非经典MHC编码并在细胞表面表达的蛋白质缔合来呈递的肽抗原具有特异性。CTL有助于诱导和促进细胞内微生物的细胞内破坏,或裂解被这种微生物感染的细胞。细胞免疫的另一方面涉及辅助T细胞的抗原特异性应答。辅助T细胞的作用是帮助刺激非特异性效应细胞的功能,并使非特异性效应细胞的活性集中于展示与其表面上的经典或非经典MHC分子缔合的肽或其他抗原的细胞。“细胞介导的免疫应答”也指由活化的T细胞和/或其他白细胞产生的细胞因子、趋化因子和其他这样的分子的产生,包括来源于CD4+和CD8+ T细胞的那些。特定抗原或组合物刺激细胞介导的免疫应答的能力可以通过多种测定来确定,例如通过淋巴增殖(淋巴细胞活化)测定、CTL细胞毒性细胞测定、通过测定在致敏对象中对抗原特异的T淋巴细胞,或通过测量T细胞响应于抗原再刺激的细胞因子产生。这样的测定是本领域周知的。参见,例如,Erickson et al. (1993) J. Immunol. 151:4189-4199;和Doe et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24:2369-2376。

[0093] 在一些实施方案中,由本文所述的组合物引起的免疫应答是先天性免疫应答。“先天性免疫应答”是指先天免疫系统的应答。先天免疫系统使用一组种系编码的受体(“模式识别受体”或“PRR”)来识别微生物中存在的保守分子模式。这些分子模式出现在微生物的某些成分中,包括:脂多糖、肽聚糖、脂磷壁酸、磷脂酰胆碱、细菌特异性蛋白质(包括脂蛋白)、细菌DNA、病毒单链和双链RNA、未甲基化的CpG-DNA、甘露聚糖和多种其他细菌和真菌细胞壁成分。这样的分子模式也可以出现在其他分子(例如植物生物碱)中。这些先天免疫识别的靶标称为病原体相关分子模式(PAMP),因为它们是由微生物而不是由受感染的宿主生物产生的。在一些实施方案中,由本文所述的组合物引起的先天免疫应答通过增强对随后刺激的先天性免疫应答而赋予了对广泛的病原微生物的异源(“非特异性”)免疫力,这种现象称为“训练的免疫力”,先天记忆的一种形式,例如,如Netea等人所述(Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. Cell Host Microbe. 2017 Mar 8; 21(3): 297-300,通过引用并入本文)。

[0094] “佐剂”是指改变其他试剂(例如疫苗中抗原)的作用的药理学或免疫学试剂。佐剂通常包含在疫苗中,以增强接受者对象对抗原的免疫应答。佐剂的使用允许利用相同剂量的抗原在对象中诱导更大的免疫应答,或以较低剂量的注射抗原诱导相似水平的免疫应

答。本领域技术人员已知的佐剂包括但不限于：铝盐、脂质体、脂多糖 (LPS)、抗原的分子笼、细菌细胞壁的成分、内吞核酸如双链RNA (dsRNA)、单链DNA (ssDNA) 和未甲基化的含CpG二核苷酸的DNA。佐剂被认为以多种方式起作用,例如但不限于增加抗原的表面积,延长抗原在体内的保留时间从而使淋巴系统有时间接触抗原,减慢抗原的释放,将抗原靶向巨噬细胞,活化巨噬细胞,活化白细胞(例如抗原呈递细胞(例如单核细胞、巨噬细胞和/或树突状细胞)),或以其他方式引起免疫系统细胞的广泛活化,参见例如H.S.Warren et al., *Annu.Rev.Immunol.*, 4:369(1986),其通过引用并入本文。异源免疫是指这样的现象:其中针对刺激或病原体的免疫应答历史可以提供对第二种无关的刺激或病原体的免疫水平(例如如Chen et al., *Virology* 2015 482:89-97所述,其通过引用并入本文)。例如,抗原诱导针对多种无关病毒(甲型流感病毒和EB病毒 (EBV) 的交叉反应性记忆CD8⁺ T细胞),如Watkin et al., *J Allerg Clin Immunol* 2017 Oct;140(4)1206-1210,其通过引用并入本文。在一些实施方案中,本文所述的化合物诱导和/或增强异源保护。

[0095] 因此,佐剂诱导和增加特定类型的免疫应答的能力以及对该能力的鉴定是选择用于针对特定病原体的疫苗用途的特定佐剂的关键因素。本领域技术人员已知的佐剂包括但不限于:铝盐(本文中称为“明矾(alum)”),脂质体,脂多糖 (LPS) 或其衍生物,例如单磷酸脂质A (MPLA),抗原的分子笼,细菌细胞壁成分,内吞核酸,例如双链RNA (dsRNA)、单链RNA (ssRNA)、单链DNA (ssDNA) 和未甲基化的含CpG二核苷酸的DNA。典型的佐剂包括水和油乳剂,例如弗氏佐剂和MF59,以及化学化合物,例如氢氧化铝或明矾。目前,美国目前获得许可的疫苗仅包含有限数量的佐剂,例如提高TH 2细胞产生的明矾和通过Toll样受体4 (TLR4) 激活免疫的MPLA。许多最有效的佐剂包括细菌或其产物,例如微生物,例如牛分枝杆菌 (*Mycobacterium bovis*) 的减毒株、卡介苗 (*Bacillus Calmette-Guérin*, BCG);微生物成分,例如明矾沉淀的白喉类毒素,细菌脂多糖和内毒素或其衍生物,例如MPLA。

[0096] 如在本文中所使用的,术语“感染性疾病”是指由致病生物因子引起的疾病,所述致病生物因子是由被感染的人、动物或储库直接地或通过中间植物或动物宿主、载体或无生命的环境间接地传播至易感宿主而引起的。参见Last J M.ed. *A dictionary of epidemiology*. 4th ed., New York:Oxford University Press, 1988。感染性疾病也称为可传递的疾病或可传染的疾病。在某些实施方案中,在给定宿主中,感染性疾病在其大部分或甚至全部病程中可能是无症状的。感染性病原体包括一些病毒、细菌、真菌、原生动物、多细胞寄生物和称为朊病毒的异常蛋白质。

[0097] “增生性疾病”是指由于细胞增殖导致的异常生长或延伸而引起的疾病(Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。增生性疾病可能与以下相关:1) 正常静止细胞的病理性增殖;2) 细胞从其正常位置的病理性迁移(例如肿瘤细胞的转移);3) 蛋白水解酶例如基质金属蛋白酶(例如胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶)的病理性表达;或4) 病理性血管生成,如在增生性视网膜病变和肿瘤转移中。示例性的增生性疾病包括癌症(即“恶性肿瘤”)、良性肿瘤、血管生成、炎症疾病和自身免疫性疾病。

[0098] 术语“血管生成(angiogenesis)”是指从预先存在的血管形成新血管的生理过程。血管生成不同于血管发生(vasculogenesis),后者是由中胚层细胞前体从头开始形成内皮细胞。发育中的胚胎中的第一批血管通过血管发生形成,此后血管生成负责正常或异常发

育过程中的大多数血管生长。血管生成是生长和发育以及伤口愈合和肉芽组织形成中的重要过程。然而,血管生成也是肿瘤从良性状态转变为恶性状态的基本步骤,导致血管生成抑制剂在治疗癌症中的应用。血管生成蛋白例如生长因子(例如VEGF)可以化学地刺激血管生成。“病理性血管生成”是指导致疾病和/或与疾病相关的异常(例如过度或不足)血管生成。

[0099] 术语“赘生物”和“肿瘤”在本文可互换使用并且是指异常的组织块,其中该块的生长超过正常组织的生长并且与正常组织的生长不协调。赘生物或肿瘤可以是“良性的”或“恶性的”,这取决于以下特征:细胞分化的程度(包括形态和功能)、生长速率、局部侵袭和转移。“良性赘生物”一般是分化良好的,在特征上比恶性赘生物生长得更慢,并且保持局限于起源部位。此外,良性赘生物没有浸润、侵袭、或转移到远处部位的能力。示例性良性赘生物包括但不限于脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、雀斑和皮脂腺增生。在一些情况下,某些“良性”肿瘤随后可能产生恶性赘生物,这可能由肿瘤的赘生性细胞的一个亚群中发生另外的遗传变化所引起,并且这些肿瘤被称为“恶变前赘生物”。示例性恶变前赘生物是畸胎瘤。相比之下,“恶性赘生物”一般是低分化的(间变)并且具有特征性地快速生长,伴有进行性浸润、侵袭以及对周围组织的破坏。此外,恶性赘生物一般具有转移到远处部位的能力。术语“转移”、“转移的”或“转移性”是指癌细胞从原发性或原始肿瘤向另一器官或组织的扩散或迁移,并且通常可通过“继发性肿瘤”或“继发性细胞团”的存在来识别,“继发性肿瘤”或“继发性细胞团”具有原发性或原始肿瘤的组织类型,而不是继发性(转移性)肿瘤所在的器官或组织的类型。例如,已经迁移到骨骼的前列腺癌被称为转移的前列腺癌,并且包括在骨组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0100] 术语“癌症”是指以不受控制的增殖并且具有渗透和破坏正常身体组织的能力的异常细胞的发育为特征的一类疾病。参见例如Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990。示例性癌症包括但不限于血液系统恶性肿瘤。其他示例性癌症包括但不限于肺癌(例如支气管癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);肾癌(例如肾母细胞瘤(又称Wilms肿瘤)、肾细胞癌);听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(例如淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤);阑尾癌;良性单克隆丙种球蛋白病;胆管癌(例如胆管上皮癌);膀胱癌;乳腺癌(例如乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳腺癌、乳腺髓样癌);脑癌(例如脑膜瘤、胶质母细胞瘤、胶质瘤(例如星形细胞瘤、少突胶质瘤)、成神经管细胞瘤);支气管癌;类癌肿瘤;宫颈癌(例如宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结直肠癌(例如结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如子宫癌、子宫肉瘤);食道癌(例如食道腺癌、巴雷特腺癌(Barrett's adenocarcinoma));尤因肉瘤(Ewing's sarcoma);眼癌(例如眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤);家族性嗜酸性粒细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞瘤;头颈部癌(例如头颈部鳞状细胞癌、口腔癌(例如口腔鳞状细胞癌)、咽喉癌(例如喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));重链病(例如 α 链病、 γ 链病、 μ 链病);成血管细胞瘤;下咽癌;炎性肌成纤维细胞瘤;免疫细胞性淀粉样变性;肝癌(例如肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞瘤);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如系统性肥大细胞增多症);肌肉癌;骨髓增生异常综合征(MDS);间皮瘤;骨髓增生性病症(MPD)(例如真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、特发性髓样化生(agranulocytic myeloid metaplasia, AMM)(也被称为骨髓纤维化

(MF))、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、嗜酸性粒细胞增多综合征(HES))；神经母细胞瘤；神经纤维瘤(例如1型或2型神经纤维瘤病(NF)、神经鞘瘤病)；神经内分泌癌(例如胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌肿瘤)；骨肉瘤(例如骨癌)；卵巢癌(例如囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌)；乳头状腺癌；胰腺癌(例如胰腺腺癌、导管内乳头状粘液性赘生物(IPMN)、胰岛细胞瘤)；阴茎癌(例如阴茎和阴囊的佩吉特氏病(Paget's disease))；松果体瘤；原始神经外胚层肿瘤(PNT)；浆细胞瘤形成；副肿瘤综合征；上皮内赘生物；前列腺癌(例如前列腺腺癌)；直肠癌；横纹肌肉瘤；唾液腺癌；皮肤癌(例如鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC))；小肠癌(例如阑尾癌)；软组织肉瘤(例如恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤)；皮脂腺癌；小肠癌；汗腺癌；滑膜瘤；睾丸癌(例如精原细胞瘤、睾丸胚胎癌)；甲状腺癌(例如甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、甲状腺髓样癌)；尿道癌；阴道癌；以及外阴癌(例如外阴的佩吉特氏病)。在一些实施方案中，使用本公开内容的组合物和方法治疗的癌症是黑色素瘤。

[0101] 术语“炎性疾病”是指由炎症所引起、由炎症产生、或产生炎症的疾病。术语“炎性疾病”还可以指失调的炎性反应，所述反应导致巨噬细胞、粒细胞、和/或T淋巴细胞的过度反应，从而造成异常的组织损伤和/或细胞死亡。炎性疾病可以是急性或慢性炎性病症并且可以由感染或非感染原因所引起。炎性疾病包括但不限于动脉粥样硬化、动脉硬化症、自身免疫性疾病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、风湿性多肌痛(PMR)、痛风性关节炎、变性关节炎、肌腱炎、粘液囊炎、银屑病、囊性纤维化、关节骨炎、类风湿性关节炎、炎性关节炎、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、巨细胞性动脉炎、进行性系统性硬化(硬皮病)、强直性脊柱炎、多发性肌炎、皮肌炎、天疱疮、类天疱疮、糖尿病(例如I型)、重症肌无力、桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫斯病(Graves' disease)、古德帕斯彻病(Goodpasture's disease)、混合型结缔组织病、硬化性胆管炎、炎性肠病、克罗恩病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、恶性贫血、炎性皮肤病、普通型间质性肺炎(UIP)、石棉肺、硅肺、支气管扩张症、铍中毒、滑石沉着病、尘肺病、类肉瘤病、脱屑性间质性肺炎、淋巴间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)和相关形式的脉管炎(颞动脉炎和多发性结节性动脉炎)、炎性皮肤病、肝炎、迟发型超敏反应(例如毒漆藤皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑炎、速发型超敏反应、哮喘、花粉热、过敏、急性过敏反应、风湿热、肾小球肾炎、肾盂肾炎、蜂窝织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、缺血(缺血性损伤)、再灌注损伤、阑尾炎、动脉炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮肌炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎、胃炎、胃肠炎、牙龈炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、睾丸炎、扁桃体炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、外阴阴道炎、脉管炎、慢性支气管炎、骨髓炎、视神经炎、颞动脉炎、横贯性脊髓炎、坏死性筋膜炎和坏死性小肠结肠炎。眼炎性疾病包括但不限于手术后炎症。

[0102] “自身免疫性疾病”是指由于对象的身体对体内正常存在的物质和组织的不适当的免疫应答而引起的疾病。换句话说，免疫系统将身体的某些部分误认为是病原体，并攻击

其自身的细胞。这可能仅限于某些器官(例如在自身免疫性甲状腺炎中)或涉及不同地方的特定组织(例如Goodpasture病,其可能会影响肺和肾两者中的基底膜)。自身免疫性疾病的治疗通常是利用免疫抑制,例如降低免疫应答的药物。示例性自身免疫性疾病包括但不限于肾小球肾炎、Goodpasture综合征、坏死性血管炎、淋巴结炎、结节性动脉周炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、溃疡性结肠炎、系统性硬化病、皮炎/多肌炎、抗磷脂抗体综合征、硬皮病、寻常性天疱疮、ANCA相关血管炎(例如韦格纳肉芽肿病、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis))、葡萄膜炎、干燥综合征、克罗恩病、莱特尔综合征(Reiter's syndrome)、强直性脊柱炎、莱姆病(Lyme disease)、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome)、桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)和心肌病。

[0103] “慢性疾病”是指持续三个月或更长时间的疾病。示例性慢性疾病包括但不限于关节炎、心血管疾病(例如心脏病)、卒中、癌症(例如乳腺癌或结肠癌)、慢性呼吸系统疾病、糖尿病、癫痫、癫痫发作、肥胖症和口腔健康问题。

[0104] “疫苗”或“疫苗组合物”是指在将疫苗施用于对象后激活或增强对象对抗原的免疫应答的组合物。

附图说明

[0105] 附图并未旨在按比例绘制。在附图中,在多个附图中示出的每个相同或几乎相同的组件由相同的附图标记表示。为了清楚起见,在每个图中可能并未标出每个组件。在图中:

[0106] 图1A-1D是散点图,显示了来自TNF AlphaLISA筛选的命中化合物对成年外周血单核细胞(PBMC)的刺激。将PBMC刺激18小时。(图1A-1C)一式两份(x和y轴)运行的来自3个独特的成年PBMC样品/供体的各散点图。(图1D)在3个独特的成年供体之间比较命中维恩图,其中24个命中被鉴定为通过了对至少2个供体的分析阈值,并且~10个命中是所有人共有的,每个供体的 $rZ > 3$ 。

[0107] 图2A-2B证明化合物037和038从成人和老年PBMC诱导TNF和IL-1 β 。(图2A)用TLR7/8激动剂R848和来自TNF AlphaLISA筛选的24种确认的命中化合物刺激人成年(顶部)和老年(底部)PBMC 18小时。通过ELISA在无细胞上清液中评估TNF(左图)和IL-1 β (右图)。数据显示为N=5的中位数和四分位数范围。(图2B)化合物037和038(属于同一类别的两种小分子)被确定为先天性免疫细胞因子的最强诱导剂。

[0108] 图3A-3B描述了与R848相比,037化合物的效力和功效。(图3A)在用七种不同浓度(0.05 μ M-33 μ M)的R848或化合物037刺激人成年外周血单核细胞(PBMC)18小时(N=8-12)之后,通过ELISA测量的TNF产生。(图3B)在用浓度为10 μ M的化合物037和R848刺激PBMC之后,通过ELISA测量的TNF产生。化合物R848是小分子咪唑并喹啉,其通过PRR(TLR7/8和炎症小体)激活人白细胞。

[0109] 图4是雷达图,表明与R848相比,化合物037诱导了广泛的浓度依赖性细胞因子应答,其具有独特的效力、功效和细胞因子模式。显示的是用四种不同浓度(0.1 μ M-33 μ M)的化合物037或R848刺激成年外周血单核细胞(PBMC)之后的9重多重细胞因子测定。在10%的自体血浆中刺激18小时的人成年PBMC的免疫极化细胞因子产生的雷达图,表示为相对于RPMI

未刺激对照的倍数变化 (N=4)。

[0110] 图5A-5B证明,虽然化合物037从人原代外周血单核细胞诱导强烈的TNF- α 产生,但通过NF- κ B驱动的荧光素酶表达,其对THP1-Lucia细胞几乎没有活性。(图5A)用33 μ M的化合物037或R848刺激人成年PBMC 18小时。通过ELISA在无细胞上清液中评估人TNF的产生 (N=5)。(图5B)与阳性对照化合物R848相比,037基本上不激活THP1细胞,如通过NF- κ B驱动的荧光素酶表达 (N=4) 测量的。结果显示为中位数、第25个和第75个百分位数 (框) 以及第5个和第95个百分位数 (须) $^{**}p<0.01$,通过对数转换数据的重复测量单因子ANOVA和Dunn多重比较并且将每种化合物与DMSO (对照条件) 进行比较确定。

[0111] 图6A-6B显示了化合物037和市售化合物037类似物 (咪唑并嘧啶) 对人成年PBMC的活性。用33 μ M的化合物037及其类似物刺激人成年PBMC 18小时。通过ELISA在无细胞上清液中评估人TNF的产生。结果显示为中位数、第25个和第75个百分位数 (框) 以及第5个和第95个百分位数 (须),并表示为与R848 (图6A) 相比的TNF产生百分比 (TNF%) 或ng/ml的TNF浓度 (图6B) (N=3-5)。 $^{**}p<0.01$,通过对数转换数据的重复测量单因子ANOVA和Dunn多重比较并且将每种化合物与DMSO (对照条件) 进行比较确定。

[0112] 图7A-7B显示了化合物037和从头合成的化合物037类似物 (咪唑并嘧啶) 对人成年PBMC的活性。用33 μ M的化合物037及其类似物刺激人成年PBMC 18小时。通过ELISA在无细胞上清液中评估人TNF的产生。结果显示为中位数、第25个和第75个百分位数 (框) 以及第5个和第95个百分位数 (须),并表示为与R848 (图7A) 相比的TNF产生百分比 (TNF%) 或ng/ml的TNF浓度 (图7B) (N=5)。类似物按TNF%从左到右排序 (最左边是化合物037)。化合物037类似物已根据TNF%分为以下类别:高活性-A类:TNF% $>15\%$;中等活性-B类: $1\%<TNF\%\leq 15\%$;低活性-C类:TNF% $\leq 1\%$ 。 $^{**}p<0.01$,通过对数转换数据的重复测量单因子ANOVA和Dunn多重比较并且将每种化合物与DMSO (对照条件) 进行比较确定。

[0113] 图8证明化合物037类似物02-144-3激活人PBMC和小鼠脾细胞二者。用33 μ M的化合物037及其类似物刺激分离自6-8周龄的C57BL/6小鼠的脾细胞和人成年PBMC 18小时。通过ELISA在无细胞上清液中评估鼠IL-6和人TNF的产生。结果以散点图表示,其中每个点代表每种化合物的人TNF (N=3-5) 或鼠IL-6 (N=6) 的中位数产生。

[0114] 图9显示了化合物037类似物的体外和体内活性之间的相关性。将6-8周龄的C57BL/6小鼠在第0天 (初次免疫) 和第28天 (加强免疫) 用单独的rHA或者与化合物02-184-02 (无活性类似物)、化合物037、化合物02-144-3 (对人和鼠细胞二者具有活性的类似物) 或明矾一起配制的rHA进行免疫接种。在第28天 (加强免疫之前) 和第42天 (加强免疫之后14天) 收集血清样品,并通过ELISA测量抗rHA IgG效价。结果显示为每组10只小鼠的中位数、第25个和第75个百分位数 (框) 以及第5个和第95个百分位数 (须)。 $^{*}p<0.05$ 和 $^{**}p<0.01$,通过Kruskal-Wallis和Dunn多重比较检验确定。

[0115] 图10在人新生儿全血测定中证明咪唑并嘧啶诱导TNF产生。将人新生儿脐带血用不含热原的肝素抗凝,并用11 μ M的化合物037类似物家族或R848刺激18小时。离心之后,收集上清液并冷冻保存,然后通过ELISA测量TNF产生。N=5。 $^{**}p<0.01$,通过对数转换数据的重复测量单因子ANOVA和Dunn多重比较并且将每种化合物与DMSO (对照条件) 进行比较确定。

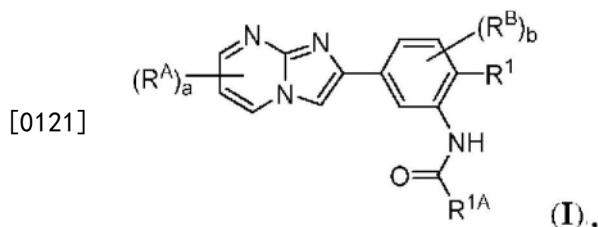
[0116] 某些实施方案的详细描述

[0117] 本文描述了式 (I) 的化合物, 及其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、和前药。本文所述的化合物是免疫应答 (例如先天性和/或适应性免疫应答) 的增强剂和/或修饰剂, 和/或用于疾病例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病的疫苗中的佐剂, 或作为单独的抗感染剂或免疫应答修饰剂。本文所述化合物可用于在有此需要的对象中治疗或预防疾病 (例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)。还提供了包含本文所述的化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。

[0118] 化合物

[0119] 本公开内容的一个方面涉及本文所述的化合物。本文所述的化合物是免疫应答 (例如先天性和/或适应性免疫应答) 的增强剂和/或修饰剂, 和/或用于疾病例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病的疫苗中的佐剂, 或作为单独的抗感染剂或免疫应答修饰剂。在某些实施方案中, 本文所述的化合物是免疫调节剂。在某些实施方案中, 本文所述的化合物是式 (I) 的化合物, 或者其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0120] 一方面, 本公开内容提供了式 (I) 的化合物:



[0122] 及其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、和前药, 其中:

[0123] R^{1A} 是经取代或未经取代的苯基或者经取代或未经取代的苄基, 或者经取代或未经取代的6元杂芳基;

[0124] R^1 是氢、卤素、经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 或 $-N(R^{a1})_2$;

[0125] 每个 R^A 是卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的碳环基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^{a1})_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 或 $-NO_2$;

[0126] 每个 R^B 是卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的碳环基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^{a1})_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 或 $-NO_2$;

[0127] 每个 R^a 独立地是氢、经取代或未经取代的酰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的碳环基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、在与氮原子连接时的氮保护基、在与氧原子连接时的氧保护基, 或者在与硫原子连接时的硫保护基;

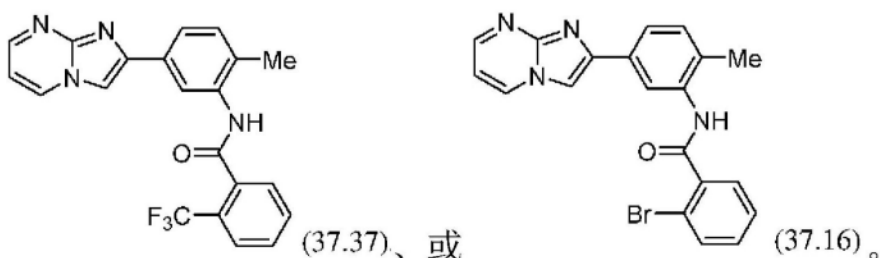
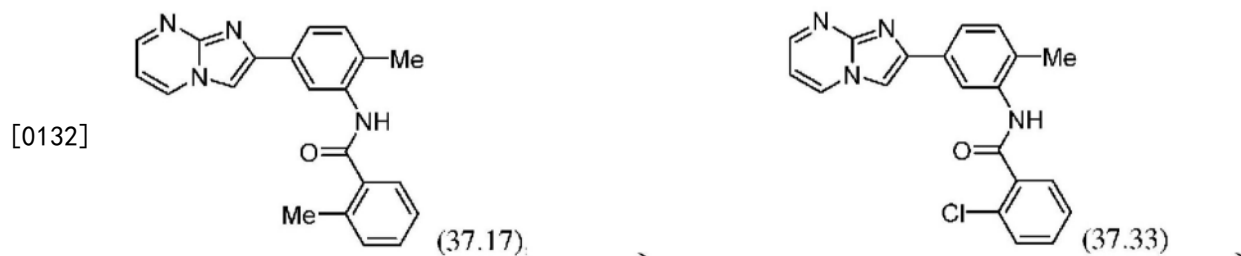
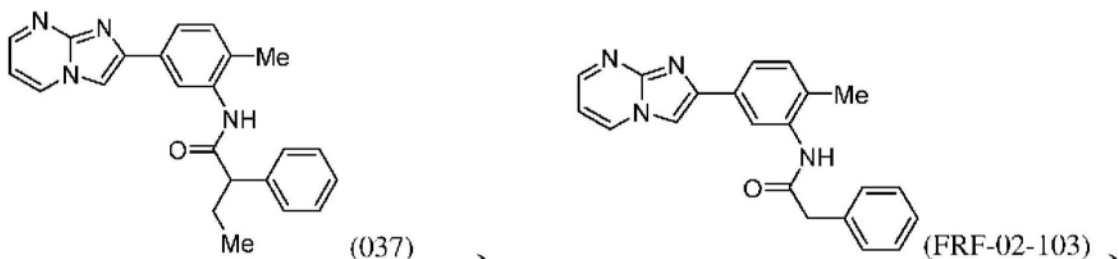
[0128] 每个 R^{a1} 独立地是氢、经取代或未经取代的酰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的碳环基、经取代或未经

取代的杂环基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、在与氮原子连接时的氮保护基,或者两个 R^{a1} 连接形成经取代或未经取代的杂环基环或者经取代或未经取代的杂芳基环;

[0129] a是0、1、2或3;并且

[0130] b是0、1、2或3;

[0131] 其中所述化合物不是下式:



[0133] 式(I)在苯环上包含取代基 R^1 。在某些实施方案中, R^1 是氢。在某些实施方案中, R^1 是卤素(例如F、Cl、Br或I)。在某些实施方案中, R^1 是经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基(例如经取代或未经取代的Me或经取代或未经取代的Et)。在某些实施方案中, R^1 是Me。在某些实施方案中, R^1 是Et。在某些实施方案中, R^1 是 $-OR^a$ (例如-OH、-O(经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如-OMe、-OEt、-OPr、-OBu或-OBn)。在某些实施方案中, R^1 是 $-N(R^{a1})_2$ (例如-NH₂、-NH(经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如-NHMe)、或-N(经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)-(经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如-NMe₂))。

[0134] 式(I)包含取代基 R^{1A} 。在某些实施方案中, R^{1A} 是经取代或未经取代的苯基。在某些

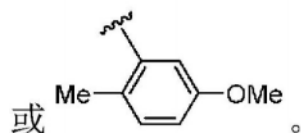
实施方案中, R^{1A} 具有式 其中每个 R^C 是卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代

或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的碳环基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^{a1})_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 、或 $-NO_2$;并且c是0、1、2、3、4或5。在某些实

实施方案中,至少一个 R^C 是卤素。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是F。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是Br。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是Cl。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是I。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是经取代或未经取代的烷基(例如 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是经取代或未经取代的Me。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是Me。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是经取代的甲基(例如 $-CF_3$ 或Bn)。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是 $-CF_3$ 。在某些实施方案中,至少一个 R^A 是经取代或未经取代的烯基(例如经取代或未经取代的 C_{2-6} 烯基)。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是经取代或未经取代的炔基(例如经取代或未经取代的 C_{2-6} 炔基)。在某些实施方案中,至少一个 R^A 是经取代或未经取代的碳环基(例如在碳环体系中包含零、一个或两个双键的经取代或未经取代的3至7元单环碳环基)。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是经取代或未经取代的杂环基(例如经取代或未经取代的5至10元单环或双环杂环,其中杂环中的一个或两个原子独立地是氮、氧或硫)。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是经取代或未经取代的芳基(例如经取代或未经取代的6至10元芳基)。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是经取代或未经取代的杂芳基(例如经取代或未经取代的5至6元单环杂芳基,其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫;或者经取代或未经取代的9至10元双环杂芳基,其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫)。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是 $-OR^a$ (例如 $-OH$ 或 $-O$ (经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如 $-OMe$))。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是 $-OMe$ 。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是 $-N(R^{a1})_2$ (例如 $-NH_2$ 、 $-NH$ (经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如 $-NHMe$)或 $-NMe_2$)。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是 $-SR^a$ (例如 $-SH$ 、 $-S$ (经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如 $-SMe$ 、 $-Set$ 、 $-SPr$ 、 $-SBu$ 或 $-SBn$)、或 $-S$ (经取代或未经取代的苯基)(例如 $-SPh$))。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是 $-CN$ 。在某些实施方案中,至少一个 R^A 是 $-C(=O)R^a$ (例如 $-C(=O)$ (经取代或未经取代的烷基)或 $-C(=O)$ (经取代或未经取代的苯基))。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是 $-C(=O)OR^a$ (例如 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ (经取代或未经取代的烷基)(例如 $-C(=O)OMe$)、或 $-C(=O)O$ (经取代或未经取代的苯基))。在某些实施方案中,至少一个 R^A 是 $-C(=O)N(R^{a1})_2$ (例如 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (经取代或未经取代的烷基)、 $-C(=O)NH$ (经取代或未经取代的苯基)、 $-C(=O)N$ (经取代或未经取代的烷基)-(经取代或未经取代的烷基)、或 $-C(=O)N$ (经取代或未经取代的苯基)-(经取代或未经取代的烷基))。在某些实施方案中,至少一个 R^C 是 $-NO_2$ 。

[0135] 在某些实施方案中, R^{1A} 为下式:

在某些实施方案中, R^{1A} 为下式:




 式 R^2 其中每个 R^2 独立地是氢、卤素、经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、


 其中R²是氢、卤素、经取代或未经取代的C¹⁻⁶烷基、-OR^a、或-N(R^{a1})₂；每个

[0137]



下式:  , 或

[0139] 在某些实施方案中, R^{1A} 是经取代或未经取代的6元杂芳基。

[0140] 在某些实施方案中, R^{1A} 是经取代或未经取代的吡啶, 经取代或未经取代的嘧啶或经取代或未经取代的吡嗪。

[0141] 式(I)可在咪唑并嘧啶环上包含一个或更多个 R^A 。当式(I)包含两个或更多个 R^A 时, 任意两个 R^A 可以彼此相同或不同。在某些实施方案中, a 是0。在某些实施方案中, a 是1。在某些实施方案中, a 是2。在某些实施方案中, a 是3。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是卤素。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是F。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是Br、Cl或I。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是经取代或未经取代的烷基(例如经取代的或未经取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是Me。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是经取代的甲基(例如- CF_3 或Bn)。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是Et。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是经取代的乙基。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是 n -Pr。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是 i -Pr。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是经取代的丙基(例如全氟丙基)。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是Me、Et或 n -Pr。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是经取代或未经取代的烯基(例如经取代或未经取代的 C_{2-6} 烯基)。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是经取代或未经取代的炔基(例如经取代或未经取代的 C_{2-6} 炔基)。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是经取代或未经取代的碳环基(例如在碳环体系中包含零、一个或两个双键的经取代或未经取代的3至7元单环碳环基)。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是经取代或未经取代的杂环基(例如经取代或未经取代的5至10元单环或双环杂环, 其中杂环环中的一个或两个原子独立地是氮、氧或硫)。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是经取代或未经取代的芳基(例如经取代或未经取代的6至10元芳基)。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是经取代或未经取代的杂芳基(例如经取代或未经取代的5至6元单环杂芳基, 其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫; 或者经取代或未经取代的9至10元双环杂芳基, 其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫)。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是- OR^a (例如-OH或-O(经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如-OMe))。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是-OMe。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是- $N(R^{a1})_2$ (例如- NH_2 、-NH(经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如-NHMe)或-NMe₂)。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是- SR^a (例如-SH、-S(经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如-SMe、-Set、-SPr、-SBu或-SBn)、或-S(经取代或未经取代的苯基)(例如-SPh))。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是-CN。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是-C(=O) R^a (例如-C(=O)(经取代或未经取代的烷基)或-C(=O)(经取代或未经取代的苯基))。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是-C(=O) OR^a (例如-C(=O)OH、-C(=O)O(经取代或未经取代的烷基)(例如-C(=O)OMe)、或-C(=O)O(经取代或未经取代的苯基))。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是-C(=O) $N(R^{a1})_2$ (例如-C(=O) NH_2 、-C(=O)NH(经取代或未经取代的烷基)、-C(=O)NH(经取代或未经取代的苯基)、-C(=O)N(经取代或未经取代的烷基)-(经取代或未经取代的烷基)、或-C(=O)N(经取代或未经取代的苯基)-(经取代或未经取代的烷基))。在某些实施方案中, 至少一个 R^A 是- NO_2 。

[0142] 式(I)可在苯环上包含一个或更多个 R^B 。当式(I)包含两个或更多个 R^B 时, 任意两个 R^B 可以彼此相同或不同。在某些实施方案中, b 是0。在某些实施方案中, b 是1。在某些实施方案中, b 是2。在某些实施方案中, b 是3。在某些实施方案中, 至少一个 R^B 是卤素。在某些实施方案中, 至少一个 R^B 是F。在某些实施方案中, 至少一个 R^B 是Br、Cl或I。在某些实施方案中, 至

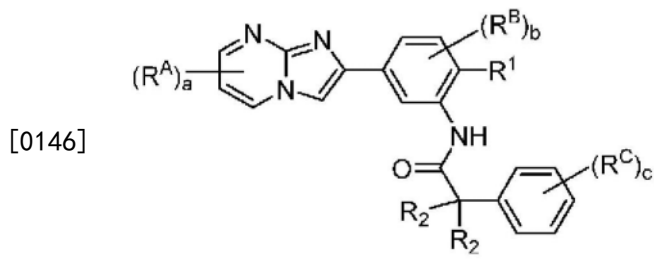
少一个 R^B 是经取代或未经取代的烷基(例如取代的或未经取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是Me。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是经取代的甲基(例如 $-CF_3$ 或Bn)。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是Et。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是经取代的乙基。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是n-Pr。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是i-Pr。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是经取代的丙基(例如全氟丙基)。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是Me、Et或n-Pr。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是经取代或未经取代的烯基(例如经取代或未经取代的 C_{2-6} 烯基)。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是经取代或未经取代的炔基(例如经取代或未经取代的 C_{2-6} 炔基)。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是经取代或未经取代的碳环基(例如在碳环体系中包含零、一个或两个双键的经取代或未经取代的3至7元单环碳环基)。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是经取代或未经取代的杂环基(例如经取代或未经取代的5至10元单环或双环杂环,其中杂环环中的一个或两个原子独立地是氮、氧或硫)。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是经取代或未经取代的芳基(例如经取代或未经取代的6至10元芳基)。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是经取代或未经取代的杂芳基(例如经取代或未经取代的5至6元单环杂芳基,其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫;或者经取代或未经取代的9至10元双环杂芳基,其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫)。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是 $-OR^a$ (例如 $-OH$ 或 $-O$ (经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如 $-OMe$))。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是 $-OMe$ 。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是 $-N(R^{a1})_2$ (例如 $-NH_2$ 、 $-NH$ (经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如 $-NHMe$)或 $-NMe_2$)。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是 $-SR^a$ (例如 $-SH$ 、 $-S$ (经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)(例如 $-SMe$ 、 $-Set$ 、 $-SPR$ 、 $-SBu$ 或 $-SBn$)、或 $-S$ (经取代或未经取代的苯基)(例如 $-SPh$))。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是 $-CN$ 。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是 $-C(=O)R^a$ (例如 $-C(=O)$ (经取代或未经取代的烷基)或 $-C(=O)$ (经取代或未经取代的苯基))。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是 $-C(=O)OR^a$ (例如 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ (经取代或未经取代的烷基)(例如 $-C(=O)OMe$)、或 $-C(=O)O$ (经取代或未经取代的苯基))。在某些实施方案中,至少一个 R^B 是 $-C(=O)N(R^{a1})_2$ (例如 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (经取代或未经取代的烷基)、 $-C(=O)NH$ (经取代或未经取代的苯基)、 $-C(=O)N$ (经取代或未经取代的烷基)-(经取代或未经取代的烷基)、或 $-C(=O)N$ (经取代或未经取代的苯基)-(经取代或未经取代的烷基))。在某些实施方案中至少一个 R^B 是 $-NO_2$ 。

[0143] 式(I)可包含一个或更多个 R^a 。在某些实施方案中,至少一个 R^a 是氢。在某些实施方案中,至少一个 R^a 是经取代或未经取代的酰基(例如 $-C(=O)Me$)。在某些实施方案中,至少一个 R^a 是经取代或未经取代的烷基(例如 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中,至少一个 R^a 是经取代或未经取代的烯基(例如经取代或未经取代的 C_{2-6} 烯基)。在某些实施方案中,至少一个 R^a 是经取代或未经取代的炔基(例如经取代或未经取代的 C_{2-6} 炔基)。在某些实施方案中,至少一个 R^a 是经取代或未经取代的碳环基(例如在碳环体系中包含零、一个或两个双键的经取代或未经取代的3至7元单环碳环基)。在某些实施方案中,至少一个 R^a 是经取代或未经取代的杂环基(例如经取代或未经取代的5至10元单环或双环杂环,其中杂环环中的一个或两个原子独立地是氮、氧或硫)。在某些实施方案中,至少一个 R^a 是经取代或未经取代的芳基(例如经取代或未经取代的6至10元芳基)。在某些实施方案中,至少一个 R^a 是经取代或未经取代的杂芳基(例如经取代或未经取代的5至6元单环杂芳基,其中杂芳基环体系中的一个、

两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫；或者经取代或未经取代的9至10元双环杂芳基，其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫)。在某些实施方案中，至少一个 R^a 在与氮原子连接时为氮保护基(例如Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts)。在某些实施方案中，至少一个 R^a 在与氧原子连接时为氧保护基(例如甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基)。在某些实施方案中，至少一个 R^a 在与硫原子连接时为硫保护基。

[0144] 式(I)可以包含一个或更多个 R^{a1} 。在某些实施方案中，至少一个 R^{a1} 是氢。在某些实施方案中，至少一个 R^{a1} 是经取代或未经取代的酰基(例如 $-C(=O)Me$)。在某些实施方案中，至少一个 R^{a1} 是经取代或未经取代的烷基(例如 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中，至少一个 R^{a1} 是经取代或未经取代的烯基(例如经取代或未经取代的 C_{2-6} 烯基)。在某些实施方案中，至少一个 R^{a1} 是经取代或未经取代的炔基(例如经取代或未经取代的 C_{2-6} 炔基)。在某些实施方案中，至少一个 R^{a1} 是经取代或未经取代的碳环基(例如在碳环体系中包含零、一个或两个双键的经取代或未经取代的3至7元单环碳环基)。在某些实施方案中，至少一个 R^{a1} 是经取代或未经取代的杂环基(例如经取代或未经取代的5至10元单环或双环杂环环，其中杂环环中的一个或两个原子独立地是氮、氧或硫)。在某些实施方案中，至少一个 R^{a1} 是经取代或未经取代的芳基(例如经取代或未经取代的6至10元芳基)。在某些实施方案中，至少一个 R^{a1} 是经取代或未经取代的杂芳基(例如经取代或未经取代的5至6元单环杂芳基，其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫；或者经取代或未经取代的9至10元双环杂芳基，其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫)。在某些实施方案中，至少一个 R^{a1} 在与氮原子连接时为氮保护基(例如Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts)。在某些实施方案中，两个 R^{a1} 连接以形成经取代或未经取代的杂环环(例如经取代或未经取代的5至10元单环或双环杂环环，其中杂环环中的一个或两个原子独立地为氮、氧或硫)。在某些实施方案中，两个 R^{a1} 连接以形成经取代或未经取代的杂芳基环(例如经取代或未经取代的5至6元单环杂芳基，其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫；或者经取代或未经取代的9至10元双环杂芳基，其中杂芳基环体系中的一个、两个、三个或四个原子独立地是氮、氧或硫)。

[0145] 在某些实施方案中，式(I)的化合物为下式：



[0147] 或其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药，其中：

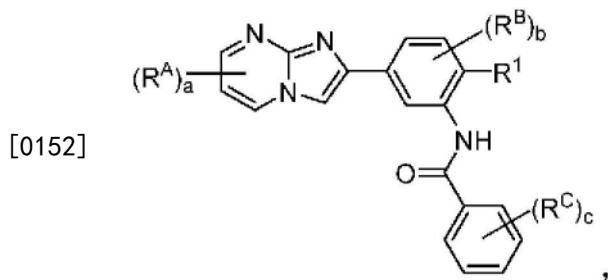
[0148] 每个 R^2 独立地是氢、卤素、经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 或 $-N(R^{a1})_2$ ；

[0149] 每个 R^C 独立地是卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的碳环基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^{a1})_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=$

0) OR^a 、 $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 、或 $-NO_2$; 并且

[0150] c 是 0、1、2、3、4 或 5。

[0151] 在某些实施方案中, 式 (I) 的化合物为下式:

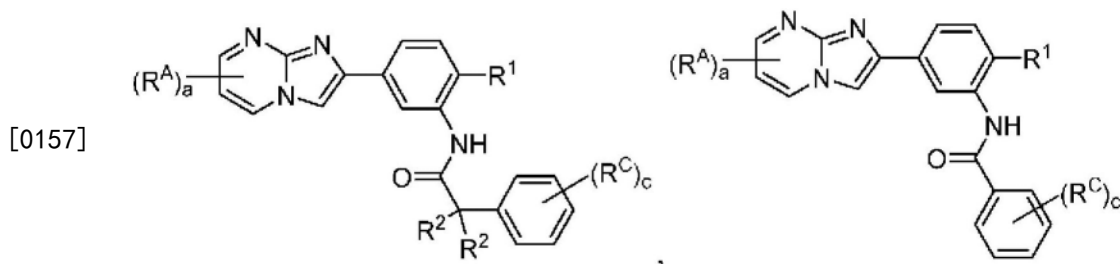


[0153] 或其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药, 其中:

[0154] 每个 R^C 独立地是卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的碳环基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^{a1})_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 、或 $-NO_2$; 并且

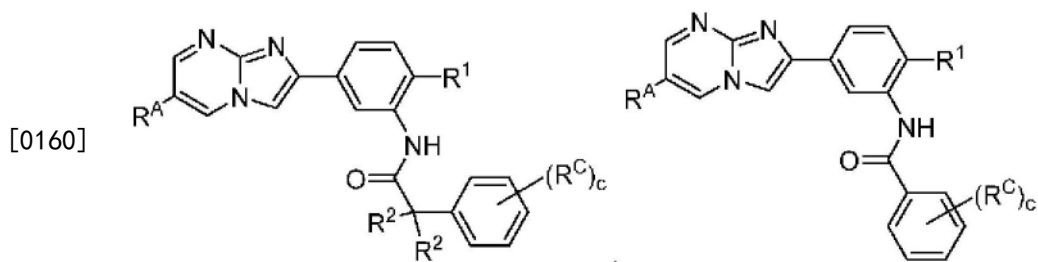
[0155] c 是 0、1、2、3、4 或 5。

[0156] 在某些实施方案中, 式 (I) 的化合物为下式:



[0158] 或其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

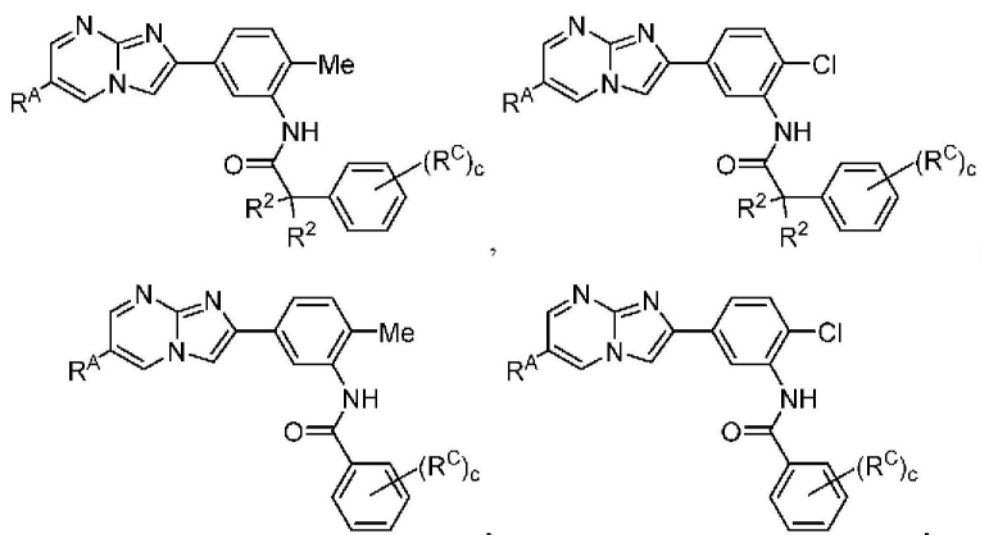
[0159] 在某些实施方案中, 式 (I) 的化合物为下式:



[0161] 或其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药

[0162] 在某些实施方案中, 式 (I) 的化合物为下式:

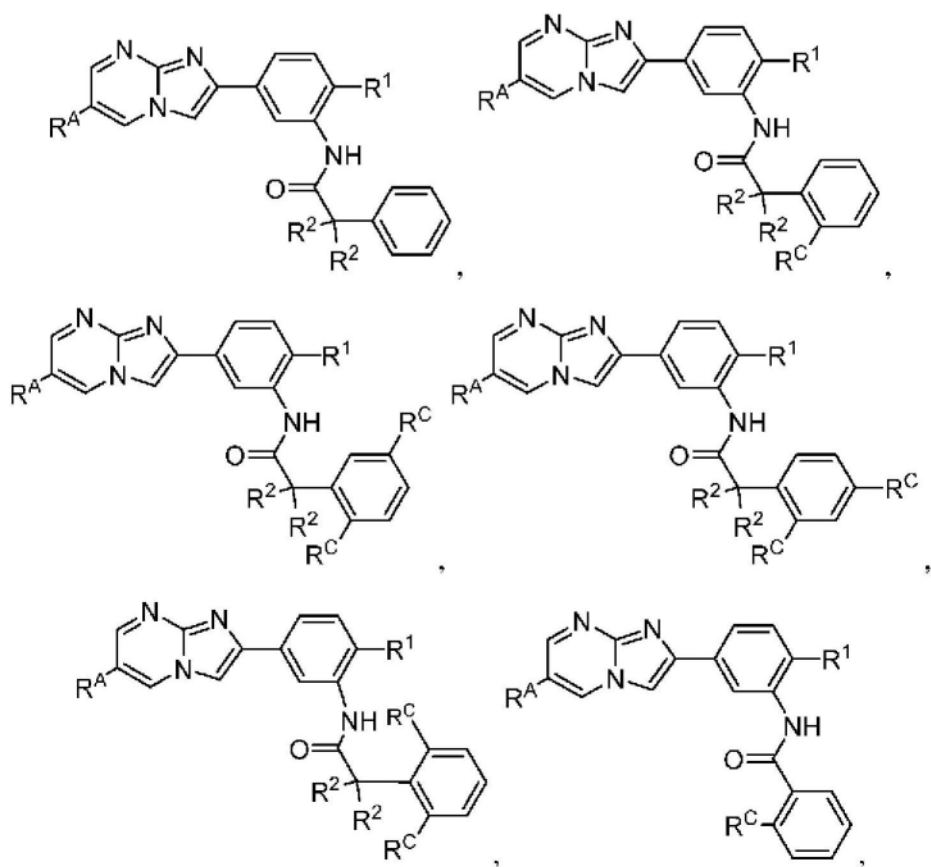
[0163]



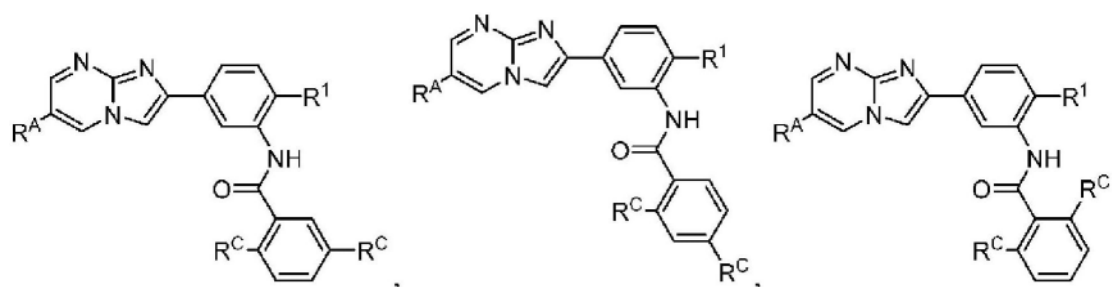
[0164] 或其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0165] 在某些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

[0166]

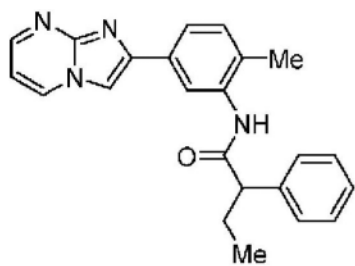


[0167]

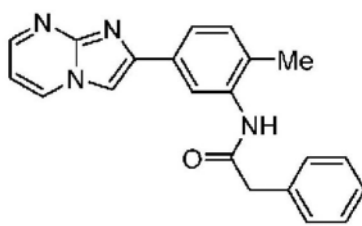


[0168] 或其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

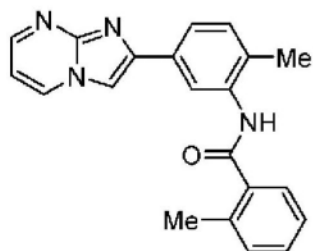
[0169] 在某些实施方案中,式(I)的化合物不是下式:



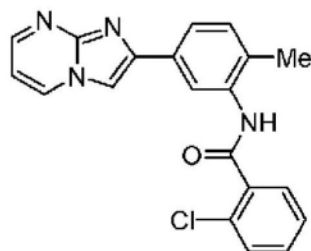
(037),



(FRF-02-103),

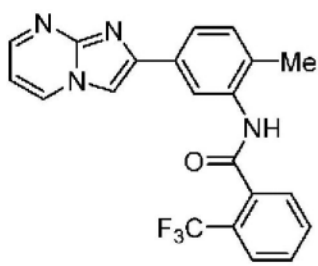


(37.17),

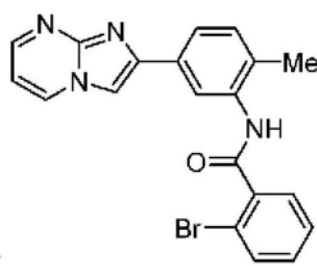


(37.33),

[0170]



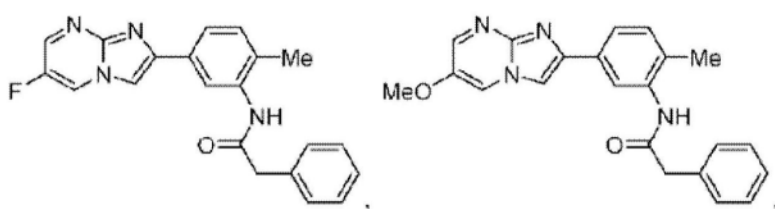
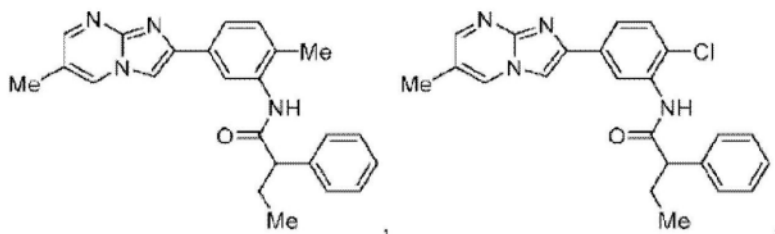
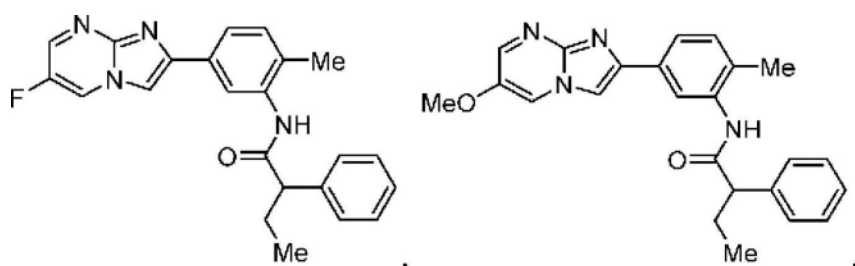
(37.37), 或



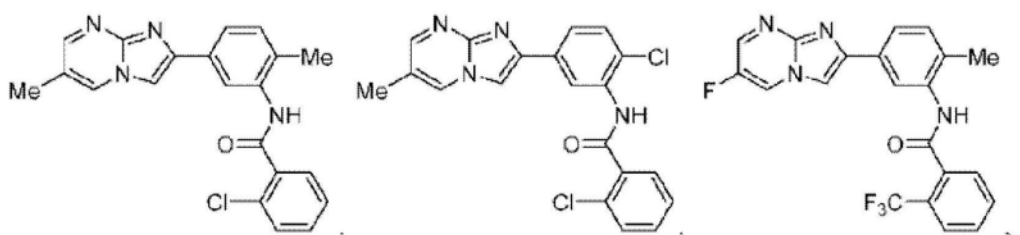
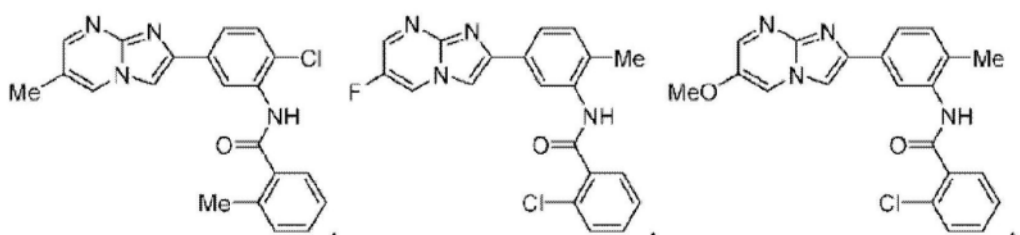
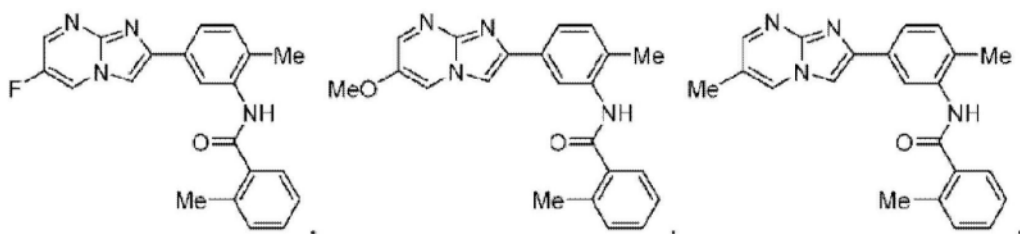
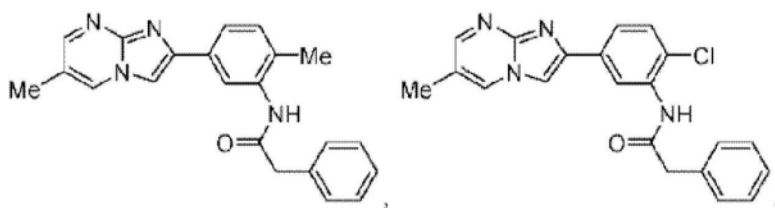
(37.16)

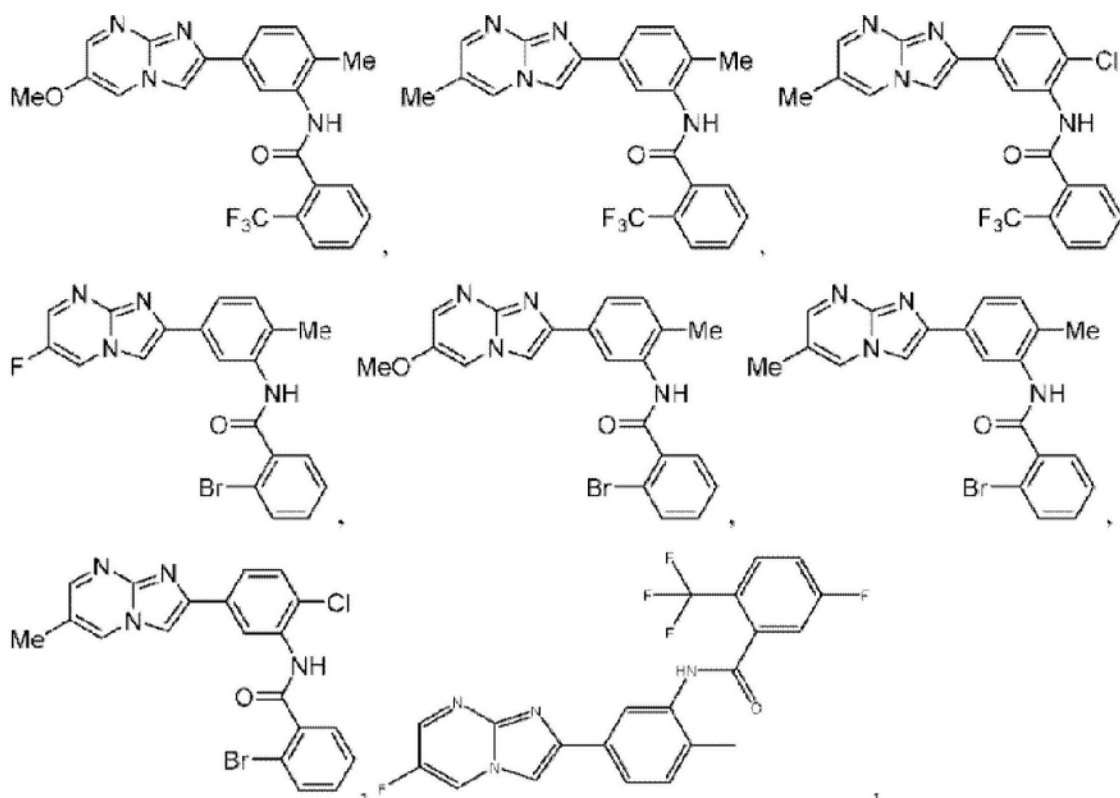
[0171] 或其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0172] 在某些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

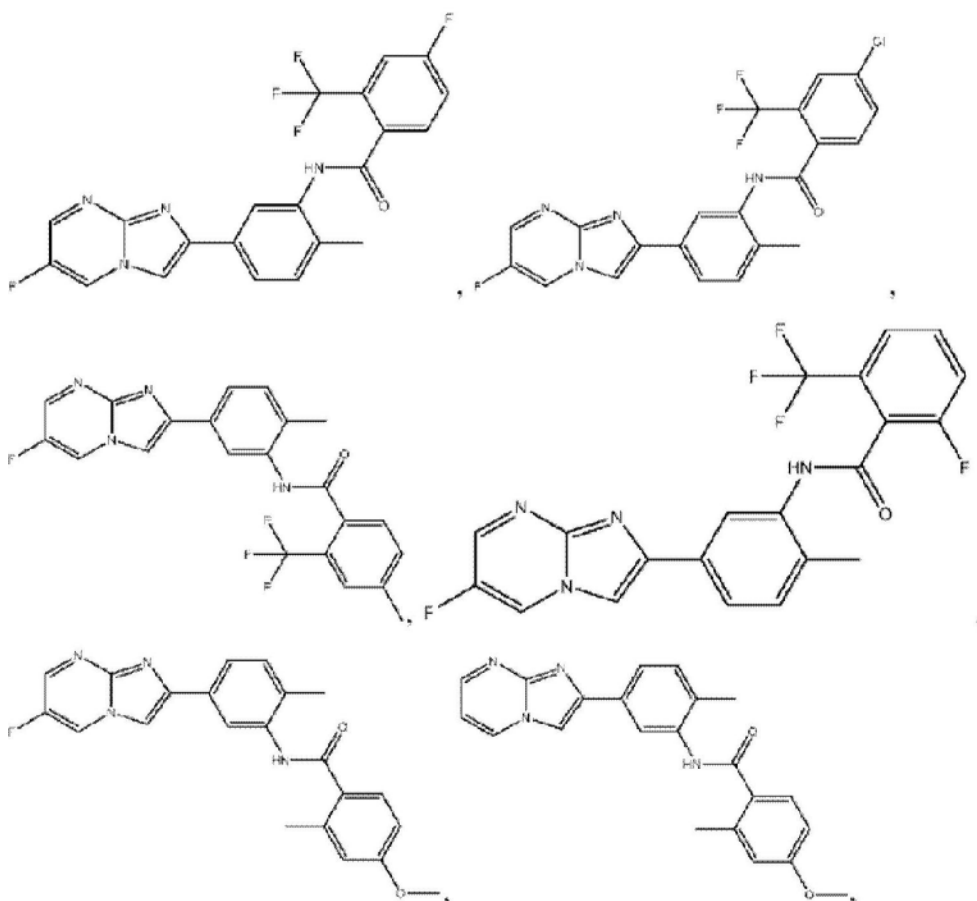


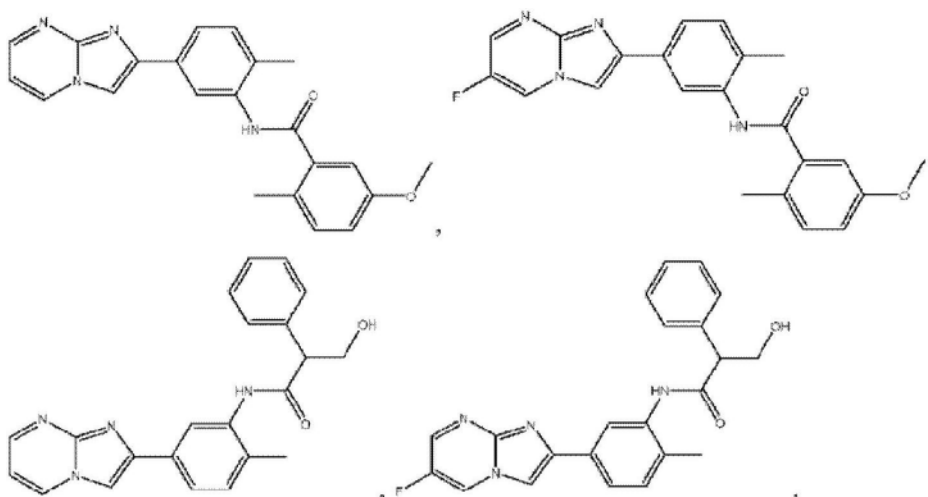
[0173]



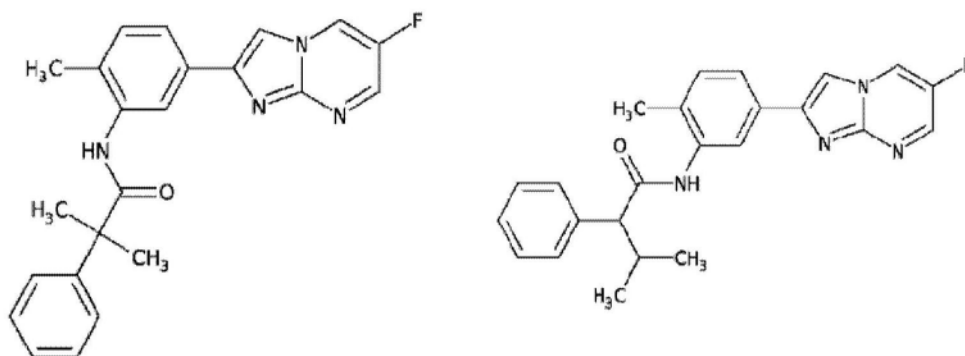


[0174]





[0175]



[0176] 或其可药用盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0177] 药物组合物、试剂盒和施用

[0178] 本公开内容还提供了药物组合物,其包含本文所述的化合物和任选的可药用赋形剂。在某些实施方案中,本文所述的化合物具有式(I)。

[0179] 在某些实施方案中,本文所述的化合物以有效量提供在药物组合物中。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防有效量。在某些实施方案中,治疗有效量是有效增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的量。在某些实施方案中,治疗有效量是有效治疗疾病(例如增生性疾病)的量。在某些实施方案中,治疗有效量是有效作为用于疾病例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病的疫苗中的佐剂或者作为单独的抗感染剂或免疫应答修饰剂的量。在某些实施方案中,预防有效量是有效用于增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)和预防疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)的量。

[0180] 在某些实施方案中,有效量是有效地使免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)增强至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少98%的量。在某些实施方案中,有效量是有效地使免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)增强不超过10%、不超过20%、不超过30%、不超过40%、不超过50%、不超过60%、不超过70%、不超过80%、不超过90%、不超过95%或不超过98%的量。

[0181] 在某些实施方案中,对象是动物。动物可以是任一性别,并且可以处于任何发育阶段。在某些实施方案中,本文所述的对象是人。在某些实施方案中,对象是非人动物。在某些实施方案中,对象是哺乳动物。在某些实施方案中,对象是非人哺乳动物。本文所述的化合物在兽医疫苗中的用途也在本公开内容的范围内。本文所用的“伴侣动物”是指宠物和其他家养动物。伴侣动物的非限制性实例包括狗和猫;家畜,例如马、牛、猪、绵羊、山羊和鸡;以及其他动物,例如小鼠、大鼠、豚鼠和仓鼠。在某些实施方案中,对象是家养动物,例如狗、猫、牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,对象是伴侣动物,例如狗或猫。在某些实施方案中,对象是家畜,例如牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,对象是动物园动物。在另一个实施方案中,对象是研究动物,例如啮齿类动物(例如小鼠、大鼠、豚鼠和仓鼠)、狗、猪、兔或非人灵长类动物。在某些实施方案中,动物是基因工程动物。在某些实施方案中,动物是转基因动物(例如转基因小鼠和转基因猪)。在某些实施方案中,对象是鱼或爬行动物。

[0182] 在某些实施方案中,细胞存在于体外。在某些实施方案中,细胞存在于体内。

[0183] 可以通过药理学领域中已知的任何方法制备本文所述的药物组合物。通常,这样的制备方法包括使本文所述的化合物(即“活性成分”)与载体或赋形剂和/或一种或更多种其他辅助成分结合,然后如果需要和/或期望,进行成型,和/或将产品包装成期望的单剂量或多剂量单位。

[0184] 药物组合物可以作为单单位剂量和/或作为多个单单位剂量散装制备、包装和/或出售。“单位剂量”是包含预定量的活性成分的离散量的药物组合物。活性成分的量通常等于将被施用于对象的活性成分的剂量和/或该剂量的方便的分数,例如该剂量的一半或三分之一。

[0185] 本文所述的药物组合物中的活性成分、可药用赋形剂和/或任何其他成分的相对量将取决于所治疗对象的身份、大小和/或病症以及进一步取决于施用组合物的途径而变化。组合物可以包含0.1%至100% (w/w) 的活性成分。

[0186] 用于制造提供的药物组合物的可药用赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。组合物中也可以存在赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和加香剂。

[0187] 示例性的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及其混合物。

[0188] 示例性的成粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、淀粉乙醇酸钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘渣、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基吡咯烷酮)(交聚维酮)、羧甲基淀粉钠(淀粉乙

醇酸钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶凝淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0189] 示例性的表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄蓍胶、chondrux、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶体粘土(例如膨润土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、三乙酸甘油酯单硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(carbomer)(例如羧基聚甲烯(carboxy polymethylene)、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Tween[®]20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇(Tween[®]60)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(Tween[®]80)、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span[®]40)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(Span[®]60)、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯(Span[®]65)、单油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯(Span[®]80)、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij[®]45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧基亚甲基硬脂酸酯和Solutol[®])、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如Cremophor[®])、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚(Brij[®]30))、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、Pluronic[®]F-68、poloxamer P-188、溴化十六烷基三甲铵(cetrimonium bromide)、氯化十六烷基吡啶鎓(cetylpyridinium chloride)、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、多库酯钠(docusate sodium)和/或其混合物。

[0190] 示例性的粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然和合成树胶(例如阿拉伯树胶、海藻酸钠、爱尔兰藓(Irish moss)的提取物、潘瓦尔胶(panwar gum)、茄替胶(ghatti gum)、伊莎珀尔果壳(isapol husks)的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum[®])和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、海藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇和/或其混合物。

[0191] 示例性的防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、抗原生动物防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂和其他防腐剂。在某些实施方案中,防腐剂是抗氧化剂。在另一些实施方案中,防腐剂是螯合剂。

[0192] 示例性的抗氧化剂包括生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0193] 示例性的螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等)、

柠檬酸及其盐和水合物(例如柠檬酸一水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物、以及酒石酸及其盐和水合物。示例性的抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、溴化十六烷基三甲铵、氯化十六烷基吡啶[®]、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯基乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞(thimerosal)。

[0194] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0195] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯和苯基乙醇。

[0196] 示例性的酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0197] 其他防腐剂包括生育酚、乙酸生育酚、甲磺酸得立肟(deteroxime mesylate)、溴化十六烷基三甲铵、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant[®] Plus、Phenonip[®]、对羟基苯甲酸甲酯、Germall[®] 115、Germaben[®] II、Neolone[®]、Kathon[®]和Euxyl[®]。

[0198] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸钙、氢氧化磷酸钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、缓血酸胺(tromethamine)、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇及其混合物。

[0199] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及其混合物。

[0200] 示例性的天然油包括杏仁油(almond oil)、杏核油(apricot kernel oil)、鳄梨油、巴巴苏油、香柠檬油、黑加仑籽油、玻璃苣油、杜松油、春黄菊油、加拿大油菜油、香菜油、巴西棕榈油、蓖麻油、肉桂油、可可脂、椰子油、鲑鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鹌鹑油、桉树油、夜来香油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇、葫芦油、葡萄籽油、榛子坚果油、牛膝草(hyssop)油、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴(jojoba)油、夏威夷坚果油、杂薰衣草油、薰衣草油、柠檬油、山苍子(litsea cubeba)油、澳洲坚果(macademia nut)油、锦葵油、芒果籽油、白芒花籽油、貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙油、橙色连鳍鲑油、棕榈油、棕榈仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香木油、山茶花油、香薄荷油、沙棘油、芝麻油、牛油树脂、硅酮油、大豆油、向日葵油、茶树油、茴油、椿木(tsubaki)油、香根草油、胡桃油和小麦胚芽油。示例性的合成油包括但不限于硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、二甲基硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅酮油及其混合物。

[0201] 用于经口和肠胃外施用的液体剂型包括可药用乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性成分外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外,经口组合物还可包含佐剂,例如润湿剂、乳化和助悬剂、甜味剂、矫味剂和加香剂。在用于肠胃外施用的某些实施方案中,将本文所述的缀合物与增溶剂例如Cremophor[®]、醇、油、改性油、二醇、聚山梨酸酯、环糊精、聚合物及其混合物混合。

[0202] 可注射制剂(例如无菌可注射水性或油性混悬剂)可根据已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂、混悬剂或乳剂,例如,作为1,3-丁二醇中的溶液剂。可采用的可接受的载剂和溶剂是水、林格氏溶液(U.S.P.)和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。出于这一目的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸用于制备可注射制剂。

[0203] 可注射制剂可例如通过经由细菌滞留过滤器过滤,或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0204] 为了延长药物的效果,常常希望减缓对来自皮下或肌肉注射的药物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或非晶材料的液体混悬剂来实现。于是药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率进而可取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将药物溶解或悬浮于油载剂中来实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0205] 用于直肠或阴道施用的组合物通常是可通过使本发明所述的缀合物与合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备的栓剂,所述赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它们在环境温度下为固体但是在体温下为液体,并且因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0206] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,活性成分与至少一种惰性的可药用赋形剂或载体(例如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下物质混合:a)填充剂或增充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)湿润剂,例如甘油;d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶解阻滞剂,例如石蜡;f)吸收促进剂,例如季铵化合物;g)润湿剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;h)吸收剂,例如高岭土和膨润土;以及i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0207] 也可采用类似类型的固体组合物作为软和硬填充明胶胶囊中的填料,所述胶囊使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可制备有包衣和外壳,例如肠溶衣和药物配制领域众所周知的其它包衣。其可任选含有遮光剂并且还可具有这样的组成,该组成使得其仅或优先地在肠道的某一部分中释放活性成分,任选地以延迟的方式释放。可使用的包封组合物的实例包括聚合物和蜡。也

可采用类似类型的固体组合物作为软和硬填充明胶胶囊中的填料,所述胶囊使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0208] 活性成分可以是具有一种或更多种上述赋形剂的微胶囊形式。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可制备有包衣和外壳,例如肠溶衣、控释包衣以及药物配制领域周知的其他包衣。在这样的固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。如一般的做法,这样的剂型还可包含惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片辅助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,剂型可包含缓冲剂。其可任选地包含遮光剂并且还可具有这样的组成,该组成使得其仅或优先地在肠道的某一部分中释放活性成分,任选地以延迟的方式释放。可使用的包封剂的实例包括聚合物和蜡。

[0209] 用于本文所述化合物的外用和/或透皮施用的剂型可包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,在无菌条件下根据需要将活性成分与可药用载体或赋形剂和/或任何需要的防腐剂和/或缓冲剂混合。另外,本公开内容考虑了透皮贴剂的使用,透皮贴剂通常具有提供活性成分向身体的受控递送的额外优点。这样的剂型可以例如通过将活性成分溶解和/或分配在适当的介质中来制备。替代地或另外地,可以通过提供速率控制膜和/或通过将活性成分分散在聚合物基质和/或凝胶中来控制速率。

[0210] 用于在递送本文所述的皮内药物组合物中使用的合适装置包括短针装置。可以通过限制针有效刺入皮肤的长度的装置来施用皮内组合物。替代地或另外地,常规注射器可用于皮内施用的经典Mantoux方法中。喷射注射装置是合适的,该装置通过液体喷射注射器和/或通过刺穿角质层并产生到达真皮的喷射的针将液体制剂递送到真皮。弹道粉末/颗粒递送装置是合适的,该装置使用压缩气体使粉末形式的化合物加速通过皮肤外层至真皮。

[0211] 适用于外用的制剂包括但不限于液体和/或半液体制剂,例如搽剂、洗剂、水包油和/或油包水乳剂,例如乳膏剂、软膏剂和/或糊剂和/或溶液剂和/或混悬剂。尽管活性成分的浓度可高至活性成分在溶剂中的溶解度极限,但是外用制剂可以例如包含约1%至约10% (w/w) 的活性成分。用于外用制剂可进一步包含一种或更多种本文所述的其他成分。

[0212] 本文所述的药物组合物可以以适于通过口腔来肺部施用的制剂的形式制备、包装和/或出售。这样的制剂可以包含干颗粒,所述干颗粒包含活性成分并且直径为约0.5至约7纳米或约1至约6微米。这样的组合物方便地为干粉形式,用于使用以下来施用:使用包含干粉贮存器的装置,可以将抛射剂流引导至其中以分散粉末,和/或使用自抛射溶剂/粉剂分配容器,例如包含溶解和/或悬浮在密封容器中的低沸点抛射剂中的活性成分的装置。这样的粉末包含颗粒,其中按重量计至少98%的颗粒具有大于0.5微米的直径并且按数量计至少95%的颗粒具有小于7微米的直径。或者,按重量计至少95%的颗粒具有大于1微米的直径并且按数量计至少90%的颗粒具有小于6微米的直径。干粉组合物可包含固体细粉稀释剂,例如糖,并且以单位剂型方便地提供。

[0213] 低沸点抛射剂通常包括在大气压下沸点低于65°F的液体抛射剂。通常,抛射剂可占组合物的50至99.9% (w/w),而活性成分可占组合物的0.1至20% (w/w)。抛射剂可进一步包含其他成分,例如液体非离子和/或固体阴离子表面活性剂和/或固体稀释剂(其粒径可与包含活性成分的颗粒相同数量级)。

[0214] 配制用于肺部递送的本文所述的药物组合物可以以溶液和/或混悬液的液滴形式提供活性成分。这样的制剂可以以包含活性成分的水性和/或稀醇溶液和/或混悬液(任选地无菌)来制备、包装和/或出售,并且可以方便地使用任何气雾化和/或雾化装置进行施用。这样的制剂可以进一步包含一种或更多种其他成分,包括但不限于矫味剂(例如糖精钠)、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂(例如羟基苯甲酸甲酯)。通过这种施用途径提供的液滴的平均直径可以为约0.1至约200纳米。

[0215] 本文所述的可用于肺部递送的制剂可用于鼻内递送本文所述的药物组合物。适于鼻内施用的另一种制剂是包含活性成分并且具有约0.2至500微米的平均颗粒的粗粉。通过从保持在鼻腔附近的粉末容器经鼻道快速吸入来施用这种制剂。

[0216] 用于经鼻施用的制剂可以例如包含约少至0.1% (w/w) 至多至100% (w/w) 的活性成分,并且可以包含一种或更多种本文所述的其他成分。本文所述的药物组合物可以以用于经颊施用的制剂制备、包装和/或出售。这样的制剂可以例如为使用常规方法制备的片剂和/或锭剂的形式,并且可以包含例如0.1至20% (w/w) 的活性成分,余量包含口腔可溶解的和/或可降解的组合物和任选的一种或更多种本文所述的其他成分。或者,用于经颊施用的制剂可以包含含有活性成分的粉末和/或气雾化和/或雾化的溶液和/或混悬液。当分散时,这样的粉末、气雾化和/或雾化制剂可以具有约0.1至约200纳米的平均颗粒和/或液滴尺寸,并且可以进一步包含一种或更多种本文所述的其他成分。

[0217] 本文所述的药物组合物可以以用于眼部施用的制剂制备、包装和/或出售。这样的制剂可以例如是滴眼剂的形式,其包含在水性或油性液体载体或赋形剂中的活性成分的0.1-1.0% (w/w) 的溶液和/或混悬液。这样的滴剂可以进一步包含缓冲剂、盐和/或一种或更多种本文所述的其他成分。其他有用的眼部施用制剂包括包含微晶形式和/或在脂质体制剂中的活性成分的那些。滴耳剂和/或滴眼剂也被考虑在本公开内容的范围内。

[0218] 尽管本文所提供的药物组合物的描述主要针对适合于对人施用的药物组合物,但是本领域技术人员应理解,这样的组合物通常适合于对各种动物施用。为了使组合物适合于向各种动物施用,适合于对人施用的药物组合物的修改是周知的,并且普通技术的兽医药理学家可以通过普通实验来设计和/或进行这样的修改。

[0219] 本文提供的化合物通常以剂量单位形式配制,以易于施用和剂量均匀。然而,应理解,本文所述的组合物的总每日用量将由医师在合理的医学判断范围内决定。对于任何特定对象或生物体的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的疾病和疾病的严重程度;使用的特定活性成分的活性;使用的特定组合物;对象的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径和使用的特定活性成分的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的特定活性成分组合使用或同时使用的药物;以及医学领域周知的类似因素。

[0220] 本文提供的化合物和组合物可以通过任何途径施用,包括肠内(例如经口)、肠胃外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、真皮内、直肠、阴道内、腹膜内、外用(如通过粉剂、软膏剂、乳膏剂和/或滴剂)、粘膜、鼻、颊、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口腔喷雾剂、鼻喷雾剂和/或气雾剂。特别考虑的途径是经口施用、静脉内施用(例如全身静脉内注射)、通过血液和/或淋巴液供应的区域性施用、和/或直接施用至受影响部位。通常,最合适的施用途径取决于多种因素,包括药剂的性质(例如其在胃肠道环境中的稳定性)和/或对象的状况(例如对象是否能够耐受经口施用)。在某些实施

方案中,本文所述的化合物或药物组合物适合于外用至对象的眼睛。在某些实施方案中,将化合物或组合物皮内、肌内、阴道内、静脉内、鼻内、经口、皮下、外用和/或舌下施用。在某些实施方案中,化合物或组合物作为预防剂施用。在某些实施方案中,化合物或组合物与另一种免疫调节剂、免疫调节抗体、免疫调节生物剂或限制免疫应答的分子途径的抑制剂作为组合疗法施用。在某些实施方案中,免疫调节剂是模式识别受体激动剂(例如明矾或Toll样受体(TLR)激动剂)。在某些实施方案中,免疫调节抗体或免疫调节生物剂是细胞因子、趋化因子或集落刺激因子。

[0221] 达到有效量所需的化合物的确切量因对象而异,取决于例如对象的物种、年龄和一般状况,副作用或疾病的严重程度,特定化合物的特性,施用方式等。有效量可以包含在单剂量(例如单经口剂量)或多剂量(例如多经口剂量)中。在某些实施方案中,当将多剂量施用于对象或应用于生物学样品、组织或细胞时,多剂量中的任意两个剂量包含不同或基本相同量的本文所述化合物。在某些实施方案中,当将多剂量施用于对象或应用于生物学样品、组织或细胞时,向对象施用多剂量或向生物学样品、组织或细胞应用多剂量的频率为一天三个剂量、一天两个剂量、一天一个剂量、每隔一天一个剂量、每三天一个剂量、每周一个剂量、每两周一个剂量、每三周一个剂量或每四周一个剂量。在某些实施方案中,向对象施用多剂量或向生物学样品、组织或细胞应用多剂量的频率为每天一个剂量。在某些实施方案中,向对象施用多剂量或向生物学样品、组织或细胞应用多剂量的频率为每天两个剂量。在某些实施方案中,向对象施用多剂量或向生物学样品、组织或细胞应用多剂量的频率为每天三个剂量。在某些实施方案中,当将多剂量施用于对象或应用于生物学样品、组织或细胞时,多剂量的第一剂量和最后剂量之间的持续时间为一天、两天、四天、一周、两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、六个月、九个月、一年、两年、三年、四年、五年、七年、十年、十五年、二十年,或者对象、组织或细胞的寿命。在某些实施方案中,多剂量的第一剂量和最后剂量之间的持续时间为三个月、六个月或一年。在某些实施方案中,多剂量的第一剂量和最后剂量之间的持续时间为对象、组织或细胞的寿命。在某些实施方案中,本文所述的剂量(例如单剂量,或多剂量的任一剂量)独立地包含以下量的本文所述化合物:0.1 μ g至1 μ g、0.001mg至0.01mg、0.01mg至0.1mg、0.1mg至1mg、1mg至3mg、3mg至10mg、10mg至30mg、30mg至100mg、100mg至300mg、300mg至1,000mg、或1g至10g,包括端值。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包含1mg至3mg(包括端点)的本文所述的化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包含3mg至10mg(包括端点)的本文所述的化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包含10mg至30mg(包括端点)的本文所述的化合物。在某些实施方案中,本所述的剂量独立地包含30mg至100mg(包括端点)的本文所述的化合物。

[0222] 本文所述的剂量范围提供了向成人施用所提供的药物组合物的指导。向例如儿童或青少年施用的量可以由医生或本领域技术人员确定,并且可以低于或等于向成人施用的量。

[0223] 如本文所述的化合物或组合物可以与一种或更多种另外的药剂(例如治疗和/或预防活性剂)组合施用。化合物或组合物可以与另外的药剂组合施用,所述另外的药剂改善其在以下中的活性(例如效力和/或功效):在有此需要的对象中治疗疾病,在有此需要的对象中预防疾病,在对象、生物学样品、组织或细胞中增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答),作为用于疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢

性疾病)的疫苗中的佐剂,改善生物利用度,改善安全性,降低耐药性,降低和/或改变新陈代谢,抑制排泄,和/或改变在对象、生物学样品、组织或细胞中的分布,或作为单独的抗感染或免疫应答修饰剂。还应当理解,所采用的疗法对于相同的疾病可以达到期望的效果,和/或可以达到不同的效果。在某些实施方案中,包含本文所述的化合物和另外的药剂的本文所述的药物组合物显示出协同作用,所述协同作用在包含所述化合物和所述另外的药物之一而不是两者的药物组合物中不存在。

[0224] 所述化合物或组合物可以与一种或更多种另外的药剂同时或在其之前或之后施用,所述另外的药剂可以用作例如组合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。药剂包括有机小分子,例如药物化合物(例如联邦规则法典(CFR)提供的由美国食品和药物管理局批准用于人或兽医用途的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、与蛋白质连接的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在某些实施方案中,另外的药剂是可用于治疗和/或预防疾病(例如增生性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)的药剂。可以以针对该药剂确定的剂量和/或时间表来施用每种另外的药剂。另外的药剂也可以彼此一起和/或与本文所述的化合物或组合物一起以单剂量施用或以不同剂量分开施用。在方案中采用的特定组合将考虑本文所述的化合物与另外的药剂的相容性和/或要实现的期望的治疗和/或预防效果。通常,预期以不超过其单独使用时水平的水平的组合使用另外的药剂。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于单独使用的水平。

[0225] 另外的药剂包括但不限于抗增殖剂、抗癌剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗菌剂、抗病毒剂、心血管药物、降胆固醇药、抗糖尿病药、抗过敏药、避孕药、止痛药及其组合。在某些实施方案中,另外的药剂是抗增殖剂(例如抗癌剂)。在某些实施方案中,另外的药剂是抗白血病剂。在某些实施方案中,另外的药剂是ABITREXATE(氨甲蝶呤)、ADE、Adriamycin RDF(盐酸阿霉素)、Ambochlorin(苯丁酸氮芥)、ARRANON(奈拉滨)、ARZERRA(奥法木单抗)、BOSULIF(博舒替尼)、BUSULFEX(白消安)、CAMPATH(阿仑单抗)、CERUBIDINE(盐酸道诺霉素)、CLAFEN(环磷酰胺)、CLOFAREX(氯法拉滨)、CLOLAR(氯法拉滨)、CVP、CYTOSAR-U(阿糖胞苷)、CYTOXAN(环磷酰胺)、ERWINAZE(菊欧氏杆菌门冬酰胺酶(Asparaginase *Erwinia Chrysanthemi*))、FLUDARA(磷酸氟达拉滨)、FOLEX(氨甲蝶呤)、FOLEX PFS(氨甲蝶呤)、GAZYVA(奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab))、GLEEVEC(甲磺酸伊马替尼)、Hyper-CVAD、ICLUSIG(盐酸帕那替尼)、IMBRUVICA(依鲁替尼)、LEUKERAN(苯丁酸氮芥)、LINFOLIZIN(苯丁酸氮芥)、MARQIBO(硫酸长春新碱脂质体)、METHOTREXATE LPF(氨甲蝶呤)、MEXATE(氨甲蝶呤)、MEXATE-AQ(氨甲蝶呤)、盐酸米托蒽醌、MUSTARGEN(盐酸氮芥)、MYLERAN(白消安)、NEOSAR(环磷酰胺)、ONCASPAR(培门冬酶)、PURINETHOL(巯基嘌呤)、PURIXAN(巯基嘌呤)、Rubicin(盐酸道诺霉素)、SPRYCEL(达沙替尼)、SYNRIBO(高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate))、TARABINE PFS(阿糖胞苷)、TASIGNA(尼洛替尼)、TREANDA(盐酸苯达莫司汀)、TRISENOX(三氧化二砷)、VINCASAR PFS(硫酸长春新碱)、ZYDELIG(艾代拉里斯(idelalisib))或其组合。在某些实施方案中,另外的药剂是抗淋巴瘤药物。在某些实施方案中,另外的药剂是ABITREXATE(氨甲蝶呤)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、ADCETRIS(本妥昔单抗)、ADRIAMYCIN PFS(盐酸多柔比星)、ADRIAMYCIN RDF(盐酸多柔比星)、AMBOCHLORIN(苯丁酸

氮芥)、AMBOCLORIN(苯丁酸氮芥)、ARRANON(奈拉滨)、BEACOPP、BECENUM(卡莫司汀)、BELEODAQ(贝利司他(belinostat))、BEXXAR(托西莫单抗和碘I 131托西莫单抗)、BICNU(卡莫司汀)、BLENOXANE(博来霉素)、CARMUBRIS(卡莫司汀)、CHOP、CLAFEN(环磷酰胺)、COPP、COPP-ABV、CVP、CYTOXAN(环磷酰胺)、DEPOCYT(脂质体阿糖胞苷)、DTIC-DOME(达卡巴嗪)、EPOCH、FOLEX(氨甲喋呤)、FOLEX PFS(氨甲喋呤)、FOLOTYN(普拉曲沙(pralatrexate))、HYPER-CVAD、ICE、IMBRUVICA(依鲁替尼)、INTRON A(重组干扰素 α -2b)、ISTODAX(罗米地辛(romidepsin))、LEUKERAN(苯丁酸氮芥)、LINFOLIZIN(苯丁酸氮芥)、Lomustine、MATULANE(盐酸丙卡巴肼)、METHOTREXATE LPF(氨甲喋呤)、MEXATE(氨甲喋呤)、MEXATE-AQ(氨甲喋呤)、MOPP、MOZOBIL(普乐沙福(plerixafor))、MUSTARGEN(盐酸氮芥)、NEOSAR(环磷酰胺)、OEPA、ONTAK(地尼白介素(denileukin diftitox))、OPPA、R-CHOP、REVLIMID(来那度胺)、RITUXAN(利妥昔单抗)、STANFORD V、TREANDA(盐酸苯达莫司汀)、VAMP、VELBAN(硫酸长春碱)、VELCADE(硼替佐米)、VELSAR(硫酸长春碱)、VINCASAR PFS(硫酸长春新碱)、ZEVALIN(依替莫单抗)、ZOLINZA(伏立诺他)、ZYDELIG(艾代拉里斯(idelalisib))或其组合。在某些实施方案中,另外的药剂是REVLIMID(来那度胺)、DACOGEN(地西他滨)、VIDAZA(阿扎胞苷)、CYTOSAR-U(阿糖胞苷)、IDAMYCIN(伊达比星)、CERUBIDINE(道诺霉素)、LEUKERAN(苯丁酸氮芥)、NEOSAR(环磷酰胺)、FLUDARA(氟达拉滨)、LEUSTATIN(克拉屈滨)或其组合。在某些实施方案中,另外的药剂是ABITREXATE(氨甲喋呤)、ABRAXANE(紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂)、AC、AC-T、ADE、ADRIAMYCIN PFS(盐酸阿霉素)、ADRUCIL(氟尿嘧啶)、AFINITOR(依维莫司)、AFINITOR DISPERZ(依维莫司)、ALDARA(咪喹莫特)、ALIMTA(培美曲塞二钠)、AREDIA(帕米膦酸二钠)、ARIMIDEX(阿那曲唑)、AROMASIN(依西美坦)、AVASTIN(贝伐单抗)、BECENUM(卡莫司汀)、BEP、BICNU(卡莫司汀)、BLENOXANE(博来霉素)、CAF、CAMPTOSAR(盐酸伊立替康)、CAPOX、CAPRELSA(凡德他尼)、CARBOPLATIN-TAXOL、CARMUBRIS(卡莫司汀)、CASODEX(比卡鲁胺)、CEENU(洛莫司汀)、CERUBIDINE(盐酸道诺霉素)、CERVARIX(重组HPV二价疫苗)、CLAFEN(环磷酰胺)、CMF、COMETRIQ(苹果酸卡博替尼)、COSMEGEN(放线菌素)、CYFOS(异环磷酰胺)、CYRAMZA(雷莫芦单抗)、CYTOSAR-U(阿糖胞苷)、CYTOXAN(环磷酰胺)、DACOGEN(地西他滨)、DEGARELIX、DOXIL(盐酸阿霉素脂质体)、DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE、DOX-SL(盐酸阿霉素脂质体)、DTIC-DOME(达卡巴嗪)、EFUDEX(氟尿嘧啶)、ELLENCE(盐酸表柔比星)、ELOXATIN(奥沙利铂)、ERBITUX(西妥昔单抗)、ERIVEDGE(维莫德吉(vismodegib))、ETOPOPHOS(磷酸依托泊苷)、EVACET(盐酸阿霉素脂质体)、FARESTON(托瑞米芬)、FASLODEX(氟维司群)、FEC、FEMARA(来曲唑)、FLUOROPLEX(氟尿嘧啶)、FOLEX(氨甲喋呤)、FOLEX PFS(氨甲喋呤)、FOLFIRI、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFIRINOX、FOLFOX、FU-LV、GARDASIL(重组人乳头瘤病毒(HPV)四价疫苗)、GEMCITABINE-CISPLATIN、GEMCITABINE-OXALIPLATIN、GEMZAR(盐酸吉西他滨)、GILOTRIF(马来酸阿法替尼)、GLEEVEC(甲磺酸伊马替尼)、GLIADEL(卡莫司汀植入物)、GLIADEL WAFER(卡莫司汀植入物)、HERCEPTIN(曲妥珠单抗)、HYCAMTIN(盐酸拓扑替康)、IFEX(异环磷酰胺)、IFOSFAMIDUM(异环磷酰胺)、INLYTA(阿昔替尼)、INTRON A(重组干扰素 α -2b)、IRESSA(吉非替尼)、IXEMPRA(伊沙匹隆)、JAKAFI(磷酸鲁索替尼)、JEVTANA(卡巴他赛)、KADCYLA(曲妥珠单抗)、KEYTRUDA(派姆单抗)、KYPROLIS(卡非佐米)、LIPODOX(盐酸阿霉素脂质体)、LUPRON(乙酸亮丙瑞林)、LUPRON DEPOT(乙酸亮丙瑞林)、LUPRON DEPOT-3 MONTH(乙酸亮丙瑞林)、

LUPRON DEPOT-4 MONTH(乙酸亮丙瑞林)、LUPRON DEPOT-PED(乙酸亮丙瑞林)、MEGACE(乙酸甲地孕酮)、MEKINIST(曲美替尼)、METHAZOLASTONE(替莫唑胺)、METHOTREXATE LPF(氨甲喋呤)、MEXATE(氨甲喋呤)、MEXATE-AQ(氨甲喋呤)、MITOXANTRONE HYDROCHLORIDE、MITOZYTREX(丝裂霉素c)、MOZOBIL(普乐沙福)、MUSTARGEN(盐酸氮芥)、MUTAMYCIN(丝裂霉素c)、MYLOSAR(阿扎胞苷)、NAVELBINE(酒石酸长春瑞滨)、NEOSAR(环磷酰胺)、NEXAVAR(甲苯磺酸索拉非尼)、NOLVADEX(柠檬酸他莫昔芬)、NOVALDEX(柠檬酸他莫昔芬)、OFF、PAD、PARAPLAT(卡铂)、PARAPLATIN(卡铂)、PEG-INTRON(聚乙二醇干扰素 α -2b)、PEMETREXED DISODIUM、PERJETA(帕妥珠单抗)、PLATINOL(顺铂)、PLATINOL-AQ(顺铂)、POMALYST(泊马度胺)、强的松、PROLEUKIN(阿地白介素)、PROLIA(狄诺塞麦)、PROVENGE(西普鲁塞(sipuleucel-t))、REVLIMID(来那度胺)、RUBIDOMYCIN(盐酸道诺霉素)、SPRYCEL(达沙替尼)、STIVARGA(瑞格非尼)、SUTENT(苹果酸舒尼替尼)、SYLATRON(聚乙二醇干扰素 α -2b)、SYLVANT(司妥昔单抗)、SYNOVIR(沙利度胺)、TAC、TAFINLAR(达拉非尼)、TARABINE PFS(阿糖胞苷)、TARCEVA(盐酸厄洛替尼)、TASIGNA(尼洛替尼)、TAXOL(紫杉醇)、TAXOTERE(多西他赛)、TEMODAR(替莫唑胺)、THALOMID(沙利度胺)、TOPOSAR(依托泊苷)、TORISEL(替西罗莫司)、TPF、TRISENOX(三氧化二砷)、TYKERB(二甲苯磺酸拉帕替尼)、VECTIBIX(帕尼单抗)、VEIP、VELBAN(硫酸长春碱)、VELCADE(硼替佐米)、VELSAR(硫酸长春碱)、VEPESID(依托泊苷)、VIADUR(乙酸亮丙瑞林)、VIDAZA(阿扎胞苷)、VINCASAR PFS(硫酸长春新碱)、VOTRIENT(盐酸帕唑帕尼)、WELLCOVORIN(亚叶酸钙)、XALKORI(克唑替尼)、XELODA(卡培他滨)、XELOX、XGEVA(狄诺塞麦)、XOFIGO(镭223二氯化物)、XTANDI(恩扎鲁胺)、YERVOY(伊匹单抗)、ZALTRAP(阿柏西普(ziv-aflibercept))、ZELBORAF(维罗非尼)、ZOLADEx(乙酸戈舍瑞林)、ZOMETA(唑来膦酸)、ZYKADIA(赛立替尼)、ZYTIGA(乙酸阿比特龙)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸多韦替尼(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOKTM)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120 (**VARGATEF®**)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、tivozanib(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647和/或XL228)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米(Velcade))、mTOR抑制剂(例如雷帕霉素、替西罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD-001)、地磷莫司、AP23573(Ariad)、AZD8055(AstraZeneca)、BEZ235(Novartis)、BGT226(Novartis)、XL765(Sanofi Aventis)、PF-4691502(Pfizer)、GDC0980(Genentech)、SF1126(Semafoe)和OSI-027(OSI))、oblimersen、吉西他滨、洋红霉素、亚叶酸、培美曲塞、环磷酰胺、达卡巴嗪、procarbazine、泼尼松龙、地塞米松、喜树碱(camptothecin)、普卡霉素(plicamycin)、门冬酰胺酶、氨基蝶呤、氨甲蝶呤、甲基丝裂霉素(porfiromycin)、马法兰(melphalan)、异长春碱(leurosine)、环氧长春碱(leurosine)、苯丁酸氮芥、曲贝替定(trabectedin、procarbazine)、圆皮海绵内酯(discodermolide)、洋红霉素、氨基蝶呤和六甲蜜胺或其组合。在某些实施方案中,另外的药剂是HMT的结合剂或抑制剂(例如EZH1、EZH2、DOT1)。在某些实施方案中,另外的药剂是蛋白激酶抑制剂(例如酪氨酸蛋白激酶抑制剂)。在某些实施方案中,另外的药剂选自表观遗传或转录调节剂(例如DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂)、抗有丝分裂药物(例如紫杉醇和长春花生物碱)、激素受体调节剂(例如雌激素受体调节剂和雄激素受体调节剂)、细胞信号通路抑制剂(例如酪氨酸蛋白激酶抑制剂)、蛋白质稳定性调节剂(例如蛋白

酶体抑制剂)、Hsp90抑制剂、糖皮质激素、全反式维甲酸和其他促进分化的药剂。在某些实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物可以与抗癌疗法组合施用,所述抗癌疗法包括但不限于手术、放射疗法、移植(例如干细胞移植、骨髓移植)、免疫疗法和化学疗法。

[0226] 本公开内容还涵盖了试剂盒(例如药物包装)。所提供的试剂盒可包含本文所述的药物组合物或化合物以及容器(例如小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配器包装,或其他合适的容器)。在一些实施方案中,提供的试剂盒可任选地进一步包括第二容器,该第二容器包含用于稀释或混悬本文所述的药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,将在第一容器和第二容器中提供的本文所述的药物组合物或化合物组合以形成一个单位剂型。

[0227] 因此,在一个方面,提供了试剂盒,其包括含有本文所述的化合物或药物组合物的第一容器。在某些实施方案中,所述试剂盒可用于在有此需要的对象中治疗疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)。在某些实施方案中,所述试剂盒可用于在有此需要的对象中预防疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)。在某些实施方案中,所述试剂盒可在对象、生物样品、组织或细胞中用作免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的增强剂和/或修饰剂,用于疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)的疫苗的佐剂,或者用作单独的抗感染或免疫应答修饰剂。

[0228] 在某些实施方案中,本文所述的试剂盒进一步包括使用试剂盒中包含的化合物或药物组合物的说明书。本文所述的试剂盒还可以包括监管机构(例如美国食品和药物管理局(FDA))所要求的信息。在某些实施方案中,试剂盒中包括的信息为处方信息。在某些实施方案中,试剂盒和说明书提供用于在有此需要的对象中治疗疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)。在某些实施方案中,试剂盒和说明书提供用于在有此需要的对象中预防疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)。在某些实施方案中,试剂盒和说明书提供用于在对象、生物样品、组织或细胞中增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)。在某些实施方案中,试剂盒和说明书提供使用化合物作为用于对象、生物样品、组织或细胞中的疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)的疫苗的佐剂,或作为单独的抗感染剂或免疫应答修饰剂。本文所述的试剂盒可包含一种或更多种本文所述的另外的药剂作为独立的组合物。

[0229] 治疗方法及用途

[0230] 本文所述的化合物能够增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)。因此,本公开内容还提供了在对象、生物样品、组织或细胞中增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的方法。本公开内容进一步提供了这样的方法,其将所述化合物作为用于在有此需要的对象中治疗广泛多种疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病和慢性疾病)的疫苗的佐剂,或者作为单独的抗感染剂或免疫应答修饰剂。

[0231] 在另一方面,本公开内容提供了增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的方法,所述方法包括向对象施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0232] 在另一方面,本公开内容提供了在生物样品、组织或细胞中增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的方法,所述方法包括使生物样品、组织或细胞与有效量

的本文所述的化合物或药物组合物接触。

[0233] 在某些实施方案中,通过本文所述的化合物、药物组合物、试剂盒、用途或方法,使免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)增强至少1%、至少3%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在某些实施方案中,通过本文所述的化合物、药物组合物、试剂盒、用途或方法,使对象、生物学样品、组织或细胞中免疫应答增强不超过1%、不超过3%、不超过10%、不超过20%、不超过30%、不超过40%、不超过50%、不超过60%、不超过70%、不超过80%或不超过90%。

[0234] 本公开内容的另一方面涉及使用化合物作为用于在有此需要的对象中治疗疾病的疫苗中的佐剂的方法,所述方法包括向对象施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。本公开内容的一些方面提供疫苗作为亚单位疫苗、减毒疫苗或缀合物疫苗。在一些实施方案中,疫苗刺激对象的免疫系统将抗原识别为外来物,并且如果对象随后暴露于病原体,无论其是否是减毒、灭活或杀死的,都将增强对象的免疫应答。疫苗可以是预防性的,例如预防或减轻将来暴露于病原体的有害作用,或者是治疗性的,例如在对象已经暴露于病原体之后激活对象对病原体的免疫应答。在一些实施方案中,疫苗组合物用于保护或治疗生物体来对抗疾病(例如感染性疾病或癌症)。在一些实施方案中,疫苗是亚单位疫苗(例如重组亚单位疫苗)、减毒疫苗(例如含有减毒病原体,例如细菌细胞或病毒基因组)、活疫苗(例如含有活的减毒病原体,例如细菌或病毒)或缀合疫苗(例如含有与免疫原性更强的抗原共价连接的免疫原性不是很强的抗原的疫苗)。缀合疫苗的一个非限制性实例包括与强蛋白抗原连接的LPS。本公开内容的另一方面涉及使用化合物在有此需要的对象中作为单独的抗感染剂或免疫应答修饰剂的方法,所述方法包括向对象施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0235] 在某些实施方案中,本文所述的疾病是增生性疾病。在某些实施方案中,本文所述的疾病是癌症。在某些实施方案中,本文所述的疾病是增生(例如生发中心(GC)增生)。在某些实施方案中,本文所述的疾病是脑癌、乳腺癌或前列腺癌。在某些实施方案中,本文所述的疾病是良性肿瘤。在某些实施方案中,本文所述的疾病是病理性血管生成或与病理性血管生成有关。在某些实施方案中,本文所述的疾病是炎性疾病。在某些实施方案中,本文所述的疾病是自身免疫性疾病。在某些实施方案中,本文所述的疾病是感染性疾病。在某些实施方案中,本文所述的疾病是微生物病原体(例如来自分枝杆菌、细菌、真菌、病毒、寄生物或朊病毒)的感染。在某些实施方案中,本文所述的疾病是微生物感染性疾病。在某些实施方案中,感染性疾病是病毒感染性疾病。在某些实施方案中,被治疗或预防的病毒感染性疾病是流感感染。在某些实施方案中,感染性疾病是脓毒症。在某些实施方案中,感染性疾病是小儿感染性疾病。在某些实施方案中,感染性疾病是新生儿、婴儿和/或学龄儿童的疾病。在某些实施方案中,感染性疾病是变态反应。

[0236] 在某些实施方案中,感染性疾病是细菌感染性疾病。在某些实施方案中,被治疗或预防的细菌感染性疾病是革兰氏阳性细菌的感染。示例性的革兰氏阳性细菌包括但不限于葡萄球菌属(*Staphylococcus* spp.)、链球菌属(*Streptococcus* spp.)、微球菌属(*Micrococcus* spp.)、消化球菌属(*Peptococcus* spp.)、消化链球菌属(*Peptostreptococcus* spp.)、肠球菌属(*Enterococcus* spp.)、杆菌属(*Bacillus* spp.)、梭菌属(*Clostridium* spp.)、乳杆菌属(*Lactobacillus* spp.)、李斯特菌属(*Listeria*

spp.)、丹毒丝菌属(*Erysipelothrix* spp.)、丙酸杆菌属(*Propionibacterium* spp.)、真细菌属(*Eubacterium* spp.)、棒状杆菌属(*Corynebacterium* spp.)、二氧化碳嗜纤维菌属(*Capnocytophaga* spp.)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium* spp.)和加德纳菌属(*Gardnerella* spp.)。示例性的革兰氏阳性细菌包括但不限于葡萄球菌属、链球菌属、微球菌属、消化球菌属、消化链球菌属、肠球菌属、杆菌属、梭菌属、乳杆菌属、李斯特菌属、丹毒丝菌属、丙酸杆菌属、真细菌属和棒状杆菌属。在某些实施方案中,革兰氏阳性细菌是厚壁菌门(Firmicutes)的细菌。在某些实施方案中,革兰氏阳性细菌是链球菌。

[0237] 在某些实施方案中,被治疗或预防的细菌感染是革兰氏阴性细菌的感染。示例性革兰氏阴性细菌种类包括但不限于埃希菌(*Escherichia*)、柠檬酸杆菌(*Citrobacter*)、肠杆菌(*Enterobacter*)、克雷伯菌(*Klebsiella*)、变形杆菌(*Proteus*)、沙雷菌(*Serratia*)、志贺菌(*Shigella*)、沙门菌(*Salmonella*)、摩氏摩根菌(*Morganella*)、普鲁威登菌(*Providencia*)、爱德华菌(*Edwardsiella*)、欧文菌(*Erwinia*)、哈夫尼菌(*Hafnia*)、耶尔森菌(*Yersinia*)、不动杆菌(*Acinetobacter*)、弧菌(*Vibrio*)、气单胞菌(*Aeromonas*)、假单胞菌(*Pseudomonas*)、嗜血杆菌(*Haemophilus*)、巴斯德菌(*Pasteurella*)、弯曲菌(*Campylobacter*)、螺杆菌(*Helicobacter*)、布兰汉氏菌(*Branhamella*)、莫拉菌(*Moraxella*)、莫拉菌(*Neisseria*)、韦荣球菌(*Veillonella*)、梭形杆菌(*Fusobacterium*)、拟杆菌(*Bacteroides*)、放线杆菌(*Actinobacillus*)、凝聚杆菌(*Aggregatibacter*)、农杆菌(*Agrobacterium*)、卟啉单胞菌(*Porphyromonas*)、普雷沃菌(*Prevotella*)、瘤胃杆菌(*Ruminobacter*)、罗氏菌(*Roseburia*)、柄杆菌(*Caulobacter*)、弗朗西丝菌(*Francisella*)、疏螺旋体(*Borrelia*)、密螺旋体(*Treponema*)、布鲁氏菌(*Brucella*)、鲍特菌(*Bordetella*)和立克次体(*Rickettsia*)。在一些实施方案中,细菌感染物是炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*) (引起炭疽)、百日咳鲍特菌(*Bordetella pertussis*) (引起百日咳)、白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*) (引起白喉)、破伤风梭菌(*Clostridium tetani*) (引起破伤风)、流感嗜血杆菌b(*Haemophilus influenzae* type b)、肺炎球菌(*pneumococcus*) (引起肺炎球菌感染)、葡萄球菌属(包括A或B组链球菌)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*) (引起脑膜炎球菌病)、伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*) (引起伤寒)、霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*) (引起霍乱)或鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*) (引起鼠疫)。在一些实施方案中,细菌感染物是炭疽、白喉、破伤风、鲍特菌属、流感嗜血杆菌b、奈瑟菌属、弧菌属、霍乱、耶尔森菌属、葡萄球菌属、链球菌属或沙门菌属。在一些实施方案中,细菌感染性疾病是炭疽、白喉、破伤风、百日咳、流感嗜血杆菌b、肺炎球菌感染、脑膜炎球菌病、霍乱、鼠疫、葡萄球菌病、A或B组链球菌或肺炎球菌感染、或伤寒。

[0238] 在某些实施方案中,革兰氏阴性细菌是百日咳鲍特菌。在某些实施方案中,细菌感染性疾病是百日咳。在一些实施方案中,抗原是来自革兰氏阴性细菌的脂多糖内毒素(LPS)。革兰氏阴性细菌物种的非限制性实例包括:奈瑟菌属物种,包括淋病奈瑟菌(*Neisseria gonorrhoeae*)和脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*);布兰汉氏菌属物种,包括*Branhamella catarrhalis*;埃希菌属的物种,包括大肠埃希菌(*Escherichia coli*);肠杆菌属物种;变形杆菌属物种,包括奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*);假单胞菌属物种,包括铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、鼻疽假单胞菌(*Pseudomonas*

mallei)和假鼻疽假单胞菌(*Pseudomonas pseudomallei*);克雷伯菌属物种,包括肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*);沙门菌属物种;志贺菌属物种;沙雷菌属物种;不动杆菌属物种;嗜血杆菌属物种,包括流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)和杜克雷嗜血杆菌(*Haemophilus ducreyi*);布鲁氏菌属物种;耶尔森菌属物种,包括鼠疫耶尔森菌和小肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*);弗朗西丝菌属物种,包括土拉热弗朗西丝菌(*Francisella tularensis*);巴斯德菌属(*Pasteurella*)物种,包括多杀巴斯德菌(*Pasteurella multocida*),霍乱弧菌;黄杆菌属物种,脑膜脓毒性黄杆菌(*meningosepticum*);弯曲菌属物种,包括空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*);拟杆菌属物种(口腔、咽部),包括脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*);梭形杆菌属物种,包括具核梭形杆菌(*Fusobacterium nucleatum*);肉芽肿荚膜杆菌(*Calymmatobacterium granulomatis*);链杆菌属(*Streptobacillus*)物种,包括念珠状链杆菌(*Streptobacillus moniliformis*);军团菌属(*Legionella*)物种,包括嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)。

[0239] 其他类型的细菌包括抗酸杆菌、螺旋体和放线菌。抗酸杆菌的实例包括分枝杆菌属物种,包括结核分枝杆菌和麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)。螺旋体的实例包括密螺旋体属物种,包括梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*)、细弱密螺旋体(*Treponema pertenuis*);疏螺旋体属物种,包括伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*) (莱姆病)和回归热螺旋体(*Borrelia recurrentis*);以及钩端螺旋体属(*Leptospira*)物种。放线菌的实例包括:放线菌属物种,包括衣氏放线菌(*Actinomyces israelii*);以及诺卡菌属(*Nocardia*)物种,包括星形诺卡菌(*Nocardia asteroides*)。

[0240] 在某些实施方案中,细菌是埃希菌属、肠杆菌属(例如阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*))、沙门菌属(例如肠炎沙门菌(*Salmonella enteritidis*)、伤寒沙门菌)、志贺菌属、假单胞菌属(例如铜绿假单胞菌、海绵假单胞菌(*Pseudomonas pachastrellae*)、施氏假单胞菌(*Pseudomonas stutzeri*))、莫拉菌属(例如卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*))、奈瑟菌属(例如淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌)、螺杆菌属(例如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*))、单胞菌属(*Stenotrophomonas* spp.)、弧菌属(例如霍乱弧菌)、军团菌属(嗜肺军团菌)、嗜血杆菌属(例如流感嗜血杆菌)、克雷伯菌属(例如肺炎克雷伯菌)、变形杆菌属(例如奇异变形杆菌)、沙雷菌属(黏质沙雷菌(*Serratia marcescens*))、链球菌属、葡萄球菌属、棒状杆菌属、李斯特菌属和梭菌属、杆菌属(例如炭疽杆菌)、鲍特菌属(例如百日咳鲍特菌);疏螺旋体属(例如伯氏疏螺旋体);布鲁氏菌属(例如流产布鲁氏菌(*Brucella abortus*)、犬种布鲁氏菌(*Brucella canis*)、马耳他布鲁氏菌(*Brucella melitensis*)、猪种布鲁氏菌(*Brucella suis*));弯曲菌属(例如空肠弯曲菌);衣原体属(*Chlamydia* spp.)和嗜衣原体属(*Chlamydophila* spp.) (例如肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、鹦鹉热嗜衣原体(*Chlamydophila psittaci*));梭菌属(例如肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)、艰难梭菌(*Clostridium difficile*)、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、破伤风梭菌);棒状杆菌属(例如白喉棒状杆菌);肠球菌属(例如粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*));埃希菌属(例如大肠埃希菌、肠毒素大肠埃希菌(*Enterotoxigenic E. coli*)、肠致病性大肠埃希菌(*enteropathogenic E. coli*);*E. coli* 0157:H7);弗朗西丝

菌属(例如土拉热弗朗西丝菌);嗜血杆菌属(例如流感嗜血杆菌);螺杆菌属(例如幽门螺杆菌);军团菌属(例如嗜肺军团菌);钩端螺旋体属(例如问号钩端螺旋体(*Leptospira interrogans*));李斯特菌属(例如单核细胞性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*));分枝杆菌属(例如麻风分枝杆菌、结核分枝杆菌、溃疡分枝杆菌(*Mycobacterium ulcerans*));支原体属(*Mycoplasma* spp.) (例如肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*));奈瑟菌属(例如淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌);假单胞菌属(例如铜绿假单胞菌);立克次体属(例如立氏立克次体(*Rickettsia rickettsii*));沙门菌属(例如伤寒沙门菌、鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*));志贺菌属(例如宋氏志贺菌(*Shigella sonnei*));葡萄球菌属(例如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*));链球菌属(例如无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*));密螺旋体属(例如梅毒螺旋体);*Pseudodimeria*属(例如*P. maritima*);海杆菌属(*Marinobacter* spp.) (例如,*Marinobacter hydrocarbonoclasticus*、*Marinobacter yinifirmus*)、食烷菌属(*Alcanivorax* spp.) (例如柴油食烷菌(*alcanivorax dieselolei*));*Acetivibrio*属(例如,*A. venetianus*);盐单胞菌(*Halomonas* spp.) (例如,*H. shengliensis*);*Labrenzia*属;*Microbulifer*属(例如*M. schleiferi*);瓦氏菌属(*Shewanella* spp.) (例如海藻希瓦菌(*S. algae*));弧菌属(例如霍乱弧菌、解藻酸弧菌(*Vibrio alginolyticus*)、*Vibrio hepatarius*);和耶尔森菌属(例如鼠疫耶尔森菌)。

[0241] 在某些实施方案中,感染性疾病是癌症。在某些实施方案中,感染性疾病是纤维化疾病、心血管疾病、移植物排斥或移植物抗宿主病。在某些实施方案中,细菌感染性疾病是炭疽、白喉、破伤风、百日咳、流感嗜血杆菌b、肺炎球菌感染、脑膜炎球菌病、霍乱、鼠疫、葡萄球菌病、A组链球菌感染、A组肺炎球菌感染、B组链球菌感染、B组肺炎球菌感染或伤寒。在某些实施方案中,感染性疾病是分枝杆菌感染性疾病。在某些实施方案中,分枝杆菌感染性疾病是结核感染或非结核分枝杆菌感染。

[0242] 在某些实施方案中,感染性疾病是病毒感染性疾病。在某些实施方案中,病毒感染性疾病是以下的感染:逆转录病毒、人类免疫缺陷病毒(包括HIV-1、HDTV-III、LAVE、HTLV-III/LAV、HIV-III、HIV-LP)、巨细胞病毒(CMV)、小RNA病毒、脊髓灰质炎病毒、甲型肝炎病毒、肠道病毒、人柯萨奇病毒、鼻病毒、埃可病毒、卡西病毒(*Calcivirus*)、披膜病毒、马脑炎病毒、风疹病毒、黄病毒、登革病毒、脑炎病毒、黄热病毒、冠状病毒、弹状病毒、水疱性口炎病毒、狂犬病毒、丝状病毒、埃博拉病毒、副黏病毒、副流感病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、正黏病毒、流感病毒、布尼亚病毒(*Bunyavirus*)、汉坦病毒(*Hantaan virus*)、白蛉病毒和Nairo病毒、沙粒病毒(*Arena virus*)、出血热病毒、呼肠孤病毒、环状病毒、轮状病毒、双RNA病(*Birnavirus*)、嗜肝DNA病毒(*Hepadnavirus*)、乙型肝炎病毒、细小病毒、乳多空病毒(*Papovaviridae*)、乳头瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、疱疹病毒(包括单纯疱疹病毒1和2)、水痘带状疱疹病毒、痘病毒、天花病毒、牛痘病毒、虹彩病毒(*Irido viruses*)、丁型肝炎病毒、非甲非乙型肝炎病毒、丙型肝炎、诺沃克病毒、星状病毒和未分类的病毒。在某些实施方案中,病毒感染性疾病是以下的感染:腺病毒、脊髓灰质炎病毒、埃博拉病毒、疱疹病毒(例如单纯疱疹病毒)、巨细胞病毒和水痘带状疱疹病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类感染乳头瘤病毒、流感病毒、狂犬

病毒、日本脑炎病毒、轮状病毒、人类免疫缺陷病毒、呼吸道合胞病毒、天花病毒、黄热病毒或寨卡病毒。在某些实施方案中,病毒感染性疾病是脊髓灰质炎、水痘或带状疱疹。在某些实施方案中,病毒感染性疾病是人免疫缺陷病毒(HIV)或呼吸道合胞病毒(RSV)的感染。在某些实施方案中,感染性疾病是寄生物感染性疾病。在某些实施方案中,寄生物感染性疾病是疟疾、利什曼原虫、其他原生动物或蠕虫的感染。在某些实施方案中,寄生物感染性疾病是疟原虫物种的感染,例如疟原虫物种,包括恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)、三日疟原虫(*Plasmodium malariae*)、卵形疟原虫(*Plasmodium ovale*)和间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)和刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)。血液传播和/或组织寄生物包括疟原虫物种,巴贝虫物种,包括田鼠巴贝虫(*Babesia microti*)和分歧巴贝虫(*Babesia divergens*),利什曼原虫物种,包括热带利什曼原虫(*Leishmania tropica*)、利什曼原虫物种、巴西利什曼原虫(*Leishmania braziliensis*)、杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)、锥虫物种,包括冈比亚锥虫(*Trypanosoma gambiense*)、罗德西亚锥虫(*Trypanosoma rhodesiense*) (非洲昏睡病)和克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*) (恰加斯病)。在某些实施方案中,寄生物感染性疾病是疟疾或利什曼病。

[0243] 在某些实施方案中,感染性疾病是真菌感染性疾病。在某些实施方案中,真菌感染性疾病是隐球菌属物种,包括新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*),组织胞浆菌物种,包括荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*),球孢子菌属物种,包括粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*),副球孢子菌属物种,包括巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*),芽生菌属物种,包括皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*),衣原体属物种,包括沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*),念珠菌属物种,包括白念珠菌(*Candida albicans*),孢子丝菌属物种,包括申克孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*),曲霉属物种和毛霉菌病真菌。在一些实施方案中,真菌是真菌是念珠菌属、曲霉属、隐球菌属、*Mucormycete*、皮炎芽生菌(引起芽生菌病)或引起地方性真菌病的真菌,例如荚膜组织胞浆菌(引起组织胞质菌病)或申克孢子丝菌(引起孢子丝菌病)。在某些实施方案中,疫苗提供针对一系列病原体的异源保护。其他医学上相关的微生物已在文献中进行了广泛的描述,例如,参见C.G.A Thomas, *Medical Microbiology*, Bailliere Tindall, Great Britain 1983,其通过引用并入本文。在某些实施方案中,本文所述的疾病是慢性疾病。在某些实施方案中,慢性疾病是关节炎、心血管疾病如心脏病、中风、癌症(例如乳腺癌或结肠癌)、慢性呼吸道疾病、糖尿病、癫痫、癫痫发作、肥胖症或口腔健康问题。

[0244] 在另一方面,本公开内容提供了在有此需要的对象中预防待用本文所述的化合物或药物组合物治疗的疾病的方法,所述方法包括向对象施用预防有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0245] 在另一方面,本公开内容提供了本文所述的化合物,其用于本文所述的方法,例如增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的方法,治疗疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)的方法,以及通过使用化合物作为用于疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)的药物或疫苗中的佐剂或作为单独的抗感染剂或免疫应答调节剂来治疗疾病和/或预防疾病的方法。在某些实施方案中,本发明提供了本文所述的化合物,其用作免疫调节剂。在某些实施方案中,药物是免疫调节剂。

[0246] 在另一方面,本公开内容提供了本文所述的化合物,其用于在对象中治疗和/或预防增生性疾病。在另一方面,本公开内容提供了本文所述的化合物,其用作药物。

[0247] 在另一方面,本公开内容提供了本文所述药物组合物,其用于本文所述的方法,例如增强免疫应答(例如先天性和/或适应性免疫应答)的方法,治疗疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)的方法,以及通过使用化合物作为用于疾病(例如增生性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病或慢性疾病)的药物或疫苗中的佐剂或作为单独的抗感染剂或免疫应答调节剂来治疗疾病和/或预防疾病的方法。在某些实施方案中,本发明提供了本文所述的化合物,其用作免疫调节剂。在某些实施方案中,药物是免疫调节剂。

实施例

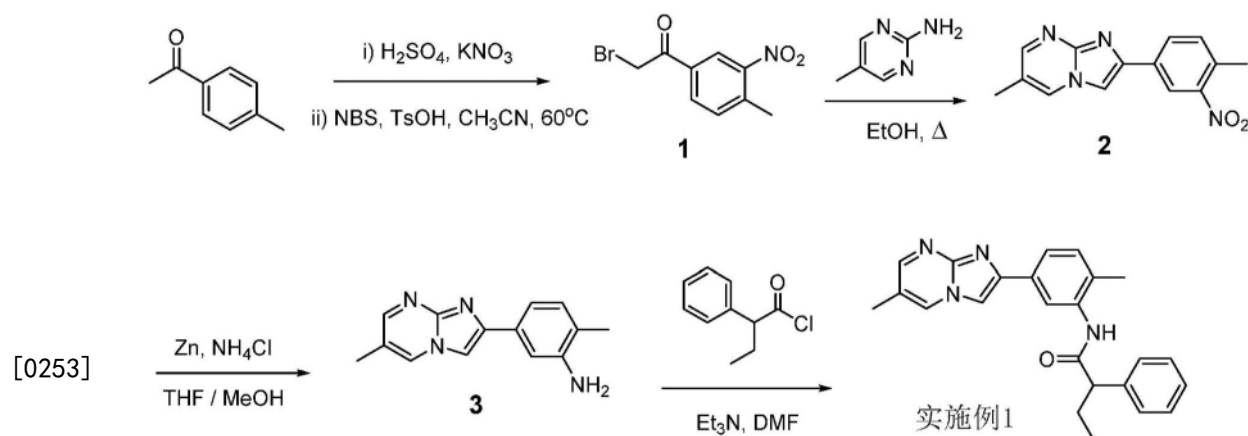
[0248] 为了可以更充分地理解本公开内容,阐述了以下实施例。提供本申请中描述的合成和生物学实施例以举例说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并且不以任何方式解释为限制其范围。

[0249] 本文所述的化合物的制备

[0250] 本文提供的化合物可以使用以下一般方法和程序由容易获得的起始材料制备。例如,式(I)的化合物可以根据方案1制备。其中给出了典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等),但是也可以采用其他工艺条件,除非另有说明。最佳反应条件可能随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但是这样的条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。

[0251] 实施例的制备

[0252] 方案1-实施例1的制备

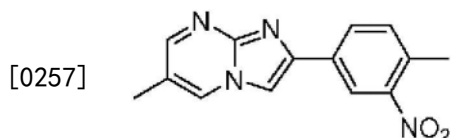


[0254] 将4'-甲基苯乙酮(1g, 7.5mmol)溶解在浓H₂SO₄(10mL)中并将溶液冷却至0℃。分批加入KNO₃(1g, 9.9mmol),并将混合物在0℃搅拌2小时,然后倾倒入碎冰(100g)上,并用

EtOAc (2x 50mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤并且浓缩,得到1.3g黄色固体,将硝基中间体 (200mg, 1.1mmol) 溶解在乙腈 (2mL) 中。加入NBS (237mg, 1.3mmol) 和p-TsOH (200mg, 1.1)。将反应混合物在60°C加热4小时,然后用EtOAc (20mL) 稀释,并用饱和Na₂S₂O₃溶液和盐水水滴。浓缩有机层,得到作为黄色固体的标题化合物 (260mg, 产率91%)。

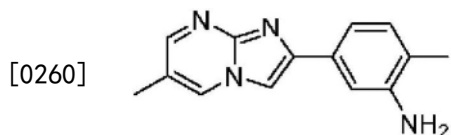
[0255] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.56 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.70 (s, 3H)。

[0256] 6-甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶 (2)



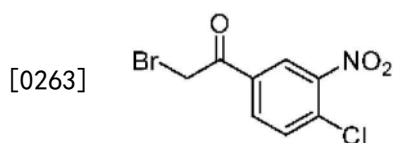
[0258] 将2-溴-1-(4-甲基-3-硝基苯基)乙酮 (300mg, 1.16) 和2-氨基-5-甲基嘧啶 (200mg, 1.83mmol) 溶解在EtOH (10mL) 中,并将溶液回流过夜。将该溶液用DCM稀释并用NaHCO₃溶液洗涤。浓缩有机层,并通过柱色谱法纯化残余物。得到作为黄色固体的标题化合物 (102mg, 产率30%)。MS m/z 269.9 [M+H]⁺。

[0259] 2-甲基-5-(6-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯胺 (3)



[0261] 将6-甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶 (600mg, 2.24mmol) 溶解在THF和甲醇 (3:1, 4mL) 中。将锌粉 (2.3g, 35.4mmol) 和NH₄Cl (2g, 37.0mmol) 加入溶液中,并将混合物搅拌1小时。过滤固体,并将滤液浓缩,溶解在EtOAc中,然后用水洗涤。浓缩有机相,得到作为黄色固体的标题化合物 (400mg, 75%产率)。MS m/z 238.7 [M+H]⁺。

[0262] 2-溴-1-(4-氯-3-硝基苯基)乙-1-酮 (4)

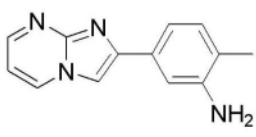
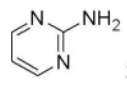


[0264] 使用与针对1所述类似的程序,由4'-氯苯乙酮制备2-溴-1-(4-氯-3-硝基苯基)乙-1-酮。

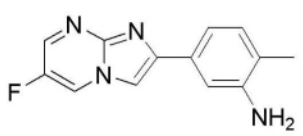
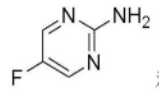
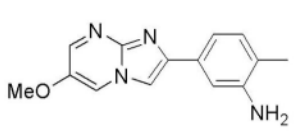
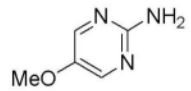
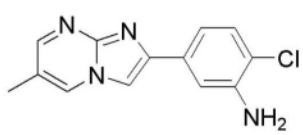
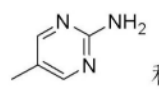
[0265] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 5.02 (s, 2H)。

[0266] 通过与3类似的方法,由相应的氨基嘧啶和1或4制备苯胺5-8。

[0267]

苯胺	名称	¹ H NMR (d ₆ -DMSO)	m/z [M+1] ⁺	起始材料
5	 5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯胺	(500MHz) 8.92 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)	224.91	 和 1

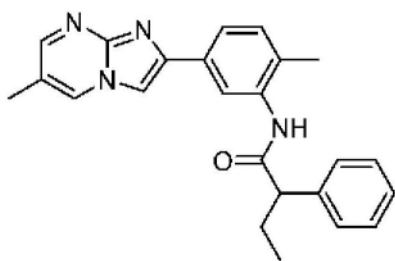
[0268]

6	 5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯胺	(500MHz) 9.18 (m, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)	242.98	 和 1
7	 5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯胺	(500MHz) 8.66 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)	254.68	 和 1
8	 2-氯-5-(6-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯胺		259.1	 和 4

[0269] 实施例1 FRF-02-144-1

[0270] N-(2-甲基-5-(6-甲基咪唑[1,2-a]嘧啶-2-基)苯基)-2-苯基丁酰胺

[0271]



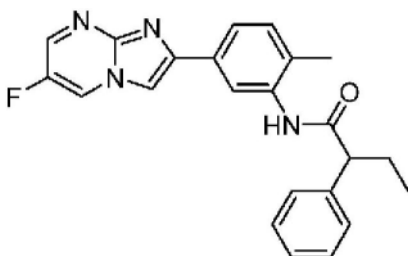
[0272] 将2-甲基-5-(6-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯胺(75mg, 0.32mmol)溶解在DMF(5mL)中。加入三乙胺(0.09mL, 0.64mmol)和2-苯基丁酰氯(150mg, 0.82mmol), 并将混合物搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释, 并用饱和NaHCO₃溶液(20mL)洗涤。浓缩有机相, 并通过快速色谱纯化, 得到标题化合物(26mg, 21%产率)。

[0273] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.59(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.41(d, 1H), 8.23(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.44(m, 2H), 7.37(m, 2H), 7.27(m, 2H), 3.69(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.10(m, 1H), 1.74(m, 1H), 0.94(t, 3H). MS m/z 385.3[M+H]⁺.

[0274] 实施例2 FRF-02-119

[0275] N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-苯基丁酰胺

[0276]



[0277] 将2-苯基丁酸(16mg, 0.099mmol)、二异丙基乙胺(29μL, 0.165mmol)和HATU(38mg, 0.099mmol)溶解在DMF(6mL)中。20分钟后, 加入5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯胺(20mg, 0.082mmol)。搅拌18小时后, 再加入另一部分2-苯基丁酸(8mg)、二异丙基乙胺(15μL)和HATU(18.5mg), 并将混合物再搅拌4小时。将混合物用DCM稀释, 用盐水洗涤, 浓缩, 并将残余物通过硅胶上的柱色谱法(DCM中的0至5%MeOH)纯化, 得到标题化合物(19mg, 56%产率)。

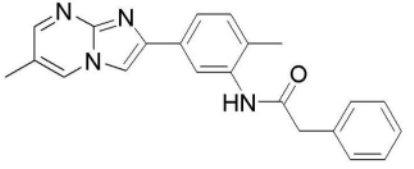
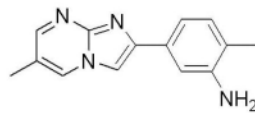
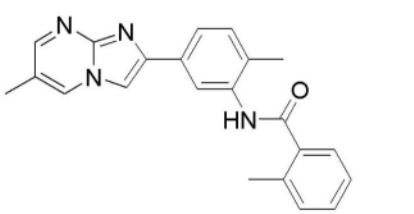
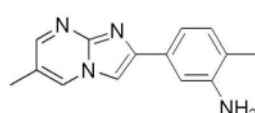
[0278] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ9.57(s, 1H), 9.18(m, 1H), 8.69(d, 1H), 8.33(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.70(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.36(m, 2H), 7.27(m, 2H), 3.70(m, 1H), 2.12(s, 3H), 2.09(m, 1H), 1.74(m, 1H), 0.94(t, 3H). MS m/z 389.16[M+H]⁺.

[0279] 通过与实施例1和2类似的方法, 由相应的苯胺和酰氯或羧酸制备以下所示的实施例3-31。

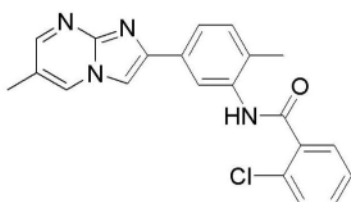
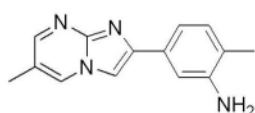
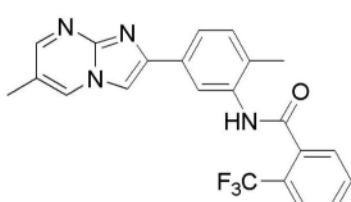
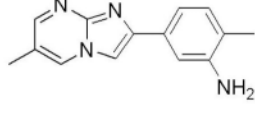
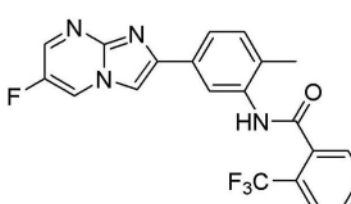
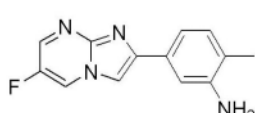
[0280]

实施例 (和 FRF 编号)	名称	¹ H NMR (d ₆ -DMSO)	m/z [M+1] +	起始材料
----------------------	----	--	-------------------	------

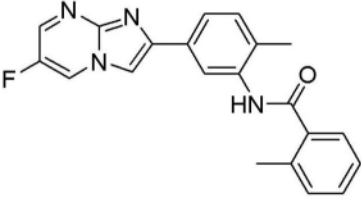
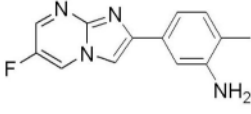
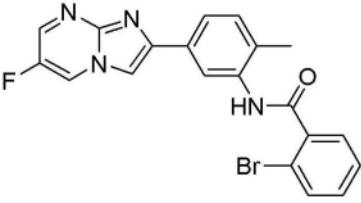
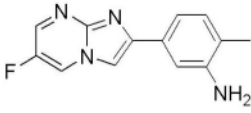
[0281]

3 FRF-02-162-1	 <i>N</i>-(2-甲基-5-(6-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯基)-2-苯基乙酰胺	(400MHz) 9.60 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)	357.4	 和 2-苯基乙酰氯
4 FRF-02-162-2	 2-甲基-<i>N</i>-(2-甲基-5-(6-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯基)苯甲酰胺	(400MHz) 9.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), DMSO 掩盖了 3 个质子	357.4	 和 2-甲基苯甲酰氯

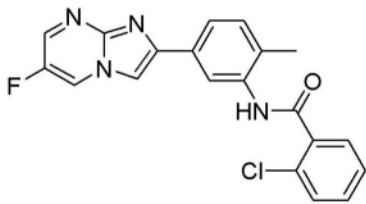
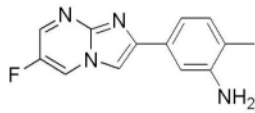
[0282]

5	 FRF-02-144-2 2-氯-N-(2-甲基-5-(6-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯基)苯甲酰胺	(400MHz) 10.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	377.3	 和 2-氯苯甲酰氯
6	 FRF-02-144-3 N-(2-甲基-5-(6-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	(400MHz) 10.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 2.31 (s, 6H)	411.2	 和 2-(三氟甲基)苯甲酰氯
7		(500MHz) 10.13 (s, 1H), 9.23 (m, 1H),	414.86	 和 2-(三氟甲基)苯甲酰氯

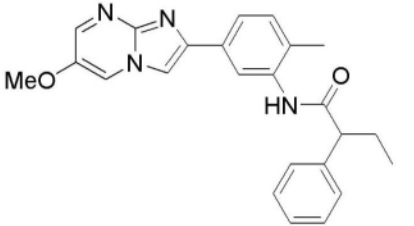
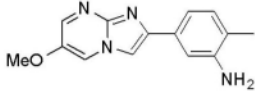
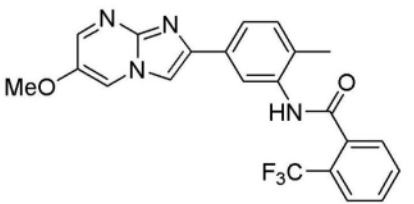
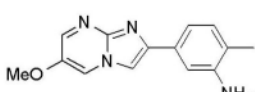
[0283]

FRF-02-118	N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	8.72 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 2.32 (s, 3H)	氯
8 FRF-02-117	 N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺	(500MHz) 9.87 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	 和 2-甲基苯甲酰氯
9 FRF-02-	 N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-溴苯甲酰胺	(500MHz) 10.07 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H),	 和 2-溴苯甲酰氯

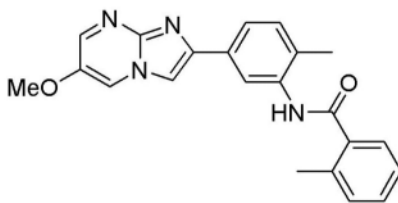
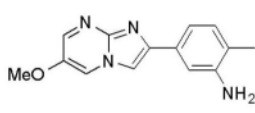
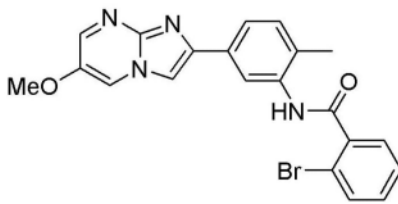
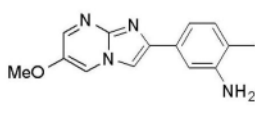
[0284]

116	2-溴-N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)苯甲酰胺	8.38 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 2.36 (s, 3H)		
10 FRF-02- 115	 2-氯-N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)苯甲酰胺	(500MHz) 10.09 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 2.35 (s, 3H)	381.25	 和 2-氯苯甲酰氯

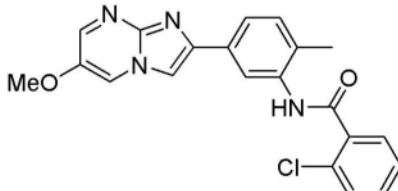
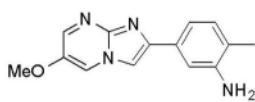
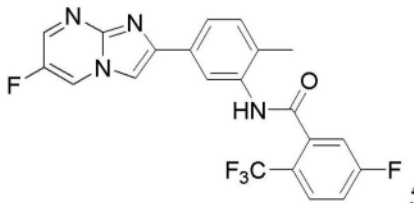
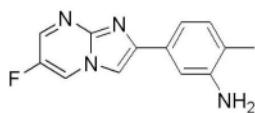
[0285]

11 FRF-02-137	 <i>N</i>-(5-(6-甲氧基咪唑并[1,2-<i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-苯基丁酰胺	(500MHz) 9.56 (s, 1H), 8.64(d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.94 (t, 3H)	401.4	 和 2-苯基丁酸
12 FRF-02-135	 <i>N</i>-(5-(6-甲氧基咪唑并[1,2-<i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	(500MHz) 10.11 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (m, 2H),	426.9	 和 2-(三氟甲基)苯甲酰氯

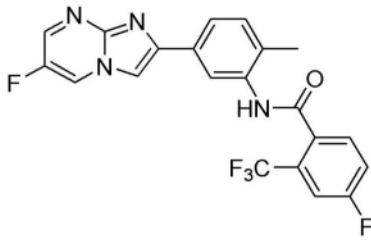
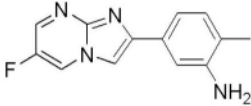
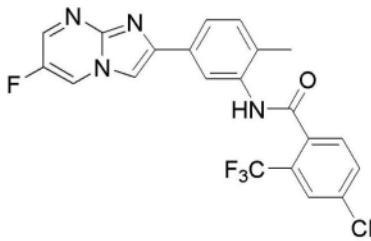
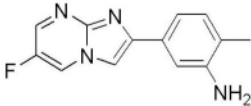
[0286]

		7.74 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)		
13 FRF-02-134	 <i>N</i>-(5-(6-甲氧基咪唑并[1,2-<i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺	(500MHz) 9.85 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)	372.98	 和 2-甲基苯甲酰氯
14 FRF-02-132	 2-溴-<i>N</i>-(5-(6-甲氧基咪唑并[1,2-<i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)苯甲酰胺	(500MHz) 10.05 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m,	439.09	 和 2-溴苯甲酰氯

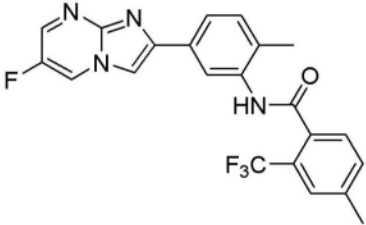
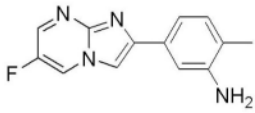
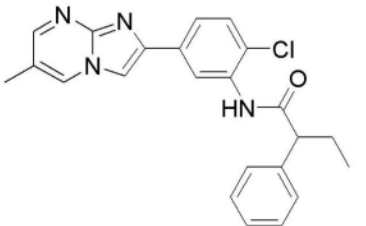
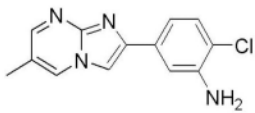
[0287]

		1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)		
15 FRF-02-131	 2-氯-N-(5-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)苯甲酰胺	(500MHz) 10.06 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	393.22	 和 2-氯苯甲酰氯
16 FRF-02-166	 5-氟-N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	(500MHz) 10.19 (s, 1H), 9.24 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H),	433.3	 和 5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸

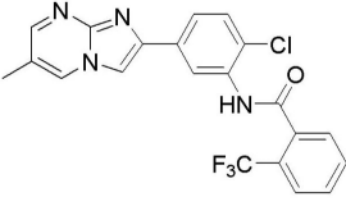
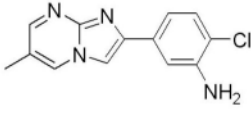
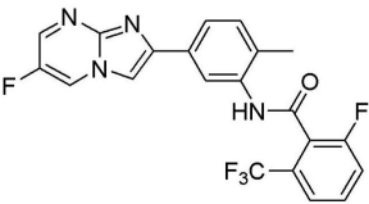
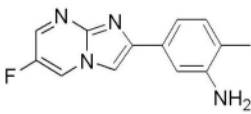
[0288]

		7.97 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 2.32 (s, 3H)		
17	 4-氟-N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	(500MHz) 10.15 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 2.31 (s, 3H)	433.28	 和 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸
18	 4-氯-N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	(500MHz) 10.17 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, 1H),	449.17	 和 4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸

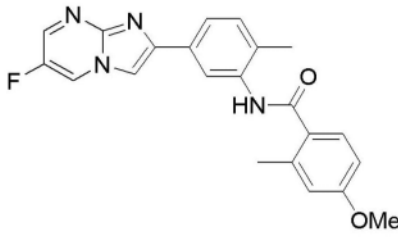
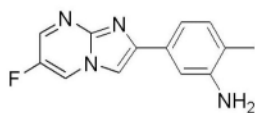
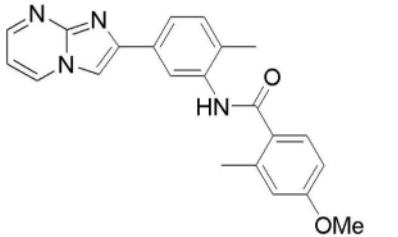
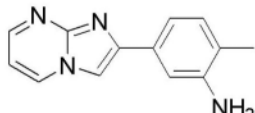
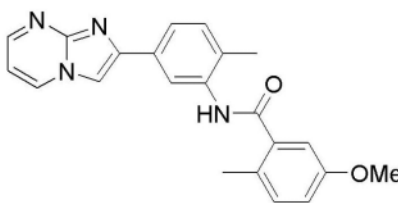
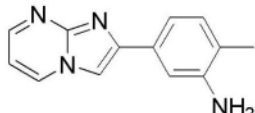
[0289]

		7.94 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 2.31 (s, 3H)		
19 FRF-02-171	 <i>N</i>-(5-(6-氟咪唑并[1,2-<i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	(500MHz) 10.05 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)	428.93	 和 4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酸
20 FRF-02-174-1	 <i>N</i>-(2-氯-5-(6-甲基咪唑并[1,2-<i>a</i>]嘧啶-2-基)苯基)-2-苯基丁酰胺	(400MHz) 9.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (m,	405.3	 和 2-苯基丁酰氯

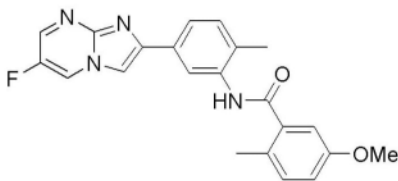
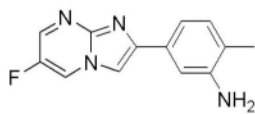
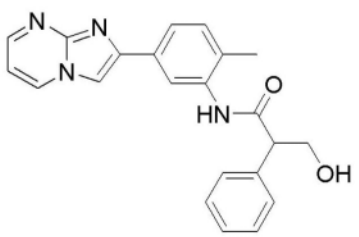
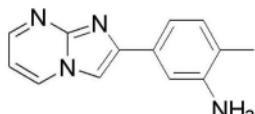
[0290]

		2H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.93 (t, 3H)		
21 FRF-02-174-2	 <i>N</i>-(2-氯-5-(6-甲基咪唑并[1,2-<i>a</i>]嘧啶-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	(400MHz) 10.43 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 2.32 (s, 3H)	431.3	 和 2-(三氟甲基)苯甲酰胺
22 FRF-02-175	 2-氟-<i>N</i>-(5-(6-氟咪唑并[1,2-<i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺	(500MHz) 10.37 (s, 1H), 9.21 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.38 (d,	432.93	 和 2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺

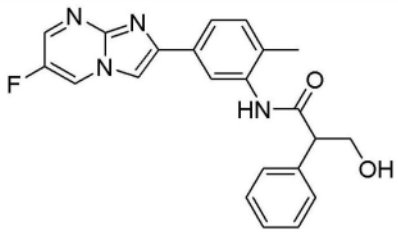
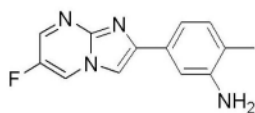
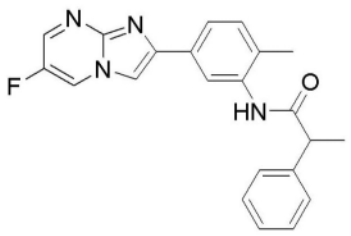
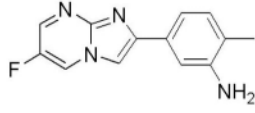
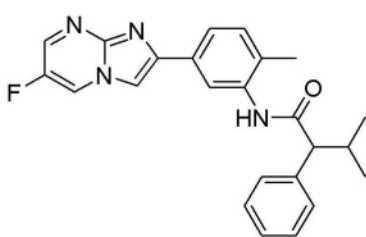
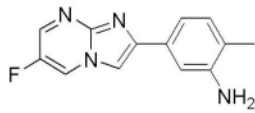
[0291]

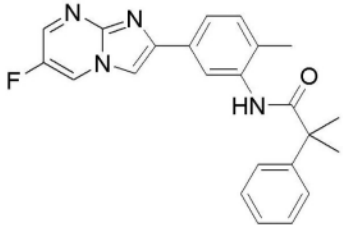
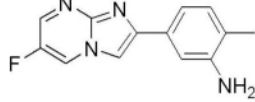
		1H), 2.30 (s, 3H)		
23 FRF-02- 176	 <i>N</i>-(5-(6-氟咪唑并[1,2-<i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4-甲氧基-2-甲基苯甲酰胺	(500MHz) 9.70 (s, 1H), 9.22 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)	391.05	 和 4-甲氧基-2-甲基苯甲酸
24 FRF-02- 182	 <i>N</i>-(5-(咪唑并[1,2-<i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4-甲氧基-2-甲基苯甲酰胺		373.3	 和 4-甲氧基-2-甲基苯甲酸
25			373.1	

[0292]

FRF-02-183	<i>N</i> -(5-(咪唑并[1,2- <i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-5-甲氧基-2-甲基苯甲酰胺			和 5-甲氧基-2-甲基苯甲酸
26 FRF-02-187	 <i>N</i> -(5-(6-氟咪唑并[1,2- <i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-5-甲氧基-2-甲基苯甲酰胺	(500MHz) 9.84 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	391.05	 和 5-甲氧基-2-甲基苯甲酸
27 FRF-02-193	 3-氢- <i>N</i> -(5-(咪唑并[1,2- <i>a</i>]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-苯基丙酰胺		373.4	 和 3-氢-2-苯基丙酸

[0293]

28	 FRF-02-194 N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-氢-2-苯基丙酰胺		391.26	 和 3-氢-2-苯基丙酸
29	 FRF-03-081 N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-苯基丙酰胺	(500MHz) 9.51 (s, 1H), 9.19 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 3.97 (q, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (d, 3H)	375.1	 和 2-苯基丙酸
30	 FRF-03-082 N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-苯基-3-甲基丁酰胺		403.4	 和 3-甲基-2-苯基丁酸

	基苯基)-3-甲基-2-苯基丁酰胺			
31		(500MHz) 9.19 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)	389.2	 和 2-甲基-2-苯基丙酸
[0294]	FRF-03-084-1	N-(5-(6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-甲基-2-苯基丙酰胺		

[0295] 本文所述化合物的生物测定

[0296] 实施例1.咪唑并嘧啶化合物的免疫调节活性

[0297] 人免疫力对健康和疾病二者是至关重要,其在感染性疾病、过敏性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤疾病和慢性疾病中起着发挥关键作用。在这种情况下,人们对开发调节人免疫系统以预防和/或治疗疾病的方法越来越感兴趣。感染性疾病是生命早期发病和死亡的主要原因。免疫接种是预防感染性疾病的关键策略。但是,对新生儿和婴儿进行免疫接种可能会导致不佳的应答,通常需要多次加强剂量,并且可能会受到减弱的免疫力的限制。佐剂是增强疫苗诱导的免疫力的关键方法。佐剂可以增强、延长和调节对疫苗抗原的免疫应答,以使保护性免疫最大化,并且可以潜在地能够在脆弱人群(例如在非常年轻和老人中或对于缺乏有效疫苗的疾病)中实现有效免疫。疫苗佐剂也具有作为癌症免疫疗法的巨大潜力。已经报道了可用作佐剂的小分子。对于一些分子,已经也证明了在将免疫应答重定向以离开过敏(例如恢复Th1/Th2平衡)中的效用(例如J Immunol March 15,1998,160(6)2555-2559和Adv Drug Deliv Rev.2009 Mar 28;61(3):256-62中所述,其通过引用并入本文)。

[0298] 本文描述了新的分子方法,其使用咪唑并嘧啶小分子的制剂来塑造人的免疫应答,以在体外以及在体内作为佐剂诱导人白细胞的强烈活化。鉴定为具有免疫增强和佐剂活性的母体化合物被称为“化合物037”,因为它是Levy Lab(波士顿儿童医院)订购的用于命中验证的第37种化合物。

[0299] 为了鉴定强烈激活人免疫细胞的免疫调节剂/佐剂,在筛选中针对THP1 NF- κ B报告细胞测试了约200,000种小分子。由于有证据表明诸如THP1细胞的细胞培养系可能无法

模拟天然原代人白细胞的应答,因此还采用了更小规模的新的高通量筛选方法,其中使用来自三个不同成人供体的原代人血液单核细胞(PBMC)筛选了约9,000种市售化合物(集中于从THP 1筛选中具有相对高的命中数的小分子文库板)(TNF α LISA测定)(图1A-1C)。

[0300] TNF AlphaLISA筛选包括三个部分:1)人外周血收集和PBMC分离-在书面同意下收集人成年外周血。使用Ficoll密度梯度从血液中分离PBMC。将PBMC在含有20%的自体血浆和10%的DMSO的1ml RPMI中以每小瓶5000万个细胞储存在-80°C,直到使用;2)TNF α LISA测定-在第1天,将PBMC在37°C水浴中融化3分钟,并用PBS洗涤两次。获得台盼蓝活细胞计数,并将细胞以 6.67×10^5 个活细胞/ml重悬在具有10%自体血浆的DMEM中。将细胞以每孔30 μ l分配在Corning 2712黑色384孔细胞培养板中(终浓度为20,000个细胞/孔)。将对照手动添加至细胞,并通过自动针转移添加测试化合物。然后将板在37°C/5%CO₂的湿度控制的培养箱中孵育18小时。在测定的第2天,将板离心分离,并将2 μ l上清液收集到Perkin Elmer Alpha板中。使用Perkin Elmer HumanTNF α 试剂盒(cat#AL208F)检测上清液中TNF α 的存在。将板在EnVision仪器(Perkin Elmer)上运行以检测615nm的光发射;3)命中调用方法(Hit Calling Method)-在两个重复以及3个人PBMC样品中的至少2个中产生稳定的大于2的Z评分的测试化合物被认为是命中。

[0301] 基于抗体包被的荧光激发/发射珠,Alpha技术(PerkinElmer)能够以与高通量筛选兼容的免洗涤、高灵敏度的定量测定来检测和筛选目标分子(在这种情况下为TNF α)。

[0302] 筛选的化学文库包括来自多种来源的已知生物活性和商业文库,包括商业文库例如ChemDiv、ChemBridge和Asinex(请参阅所有文库的随附pdf文件)。所有文库均由Institute of Chemistry and Cell Biology (ICCB) -Longwood (Harvard Medical School) 拥有并提供。在PBMC TNF α LISA筛选中鉴定了化合物037。

[0303] 基于小分子在所筛选的三个人成年供体中的至少两个中诱导TNF产生的能力来确定命中(图1D)。从该筛选中,咪唑并嘧啶化合物作为在体外诱导稳健的TNF产生中具有最大效力的化学家族出现(图2A-2B)。这些结果在通过ELISA测量细胞因子产生的常规人PBMC测定以及其他Th极化细胞因子(IL-12p70、IL-6、IL-1 β 等)的多重测定中得到了证实(图3A、3B和4)。值得注意的是,咪唑并嘧啶在测试的任何格式化测定中均未激活人THP1细胞系,如通过对THP1 NF- κ B报道细胞系缺乏活性所证实(图5A-5B)。

[0304] 在原代细胞和THP1细胞之间咪唑并嘧啶的活性的巨大差异是值得注意的,因为为了实际方便起见,许多常规高通量筛选都采用诸如THP-1细胞的细胞系,这突出了PBMC筛选方法在将咪唑并嘧啶鉴定为免疫刺激化合物中的新颖性和重要性。还在体外证实了咪唑并嘧啶激活人新生儿和老年人白细胞以及鼠白细胞的能力(图2A,8和10),扩展了该化合物家族的潜在效用(例如用于高感染风险的亚群)。

[0305] 另外,在流感免疫接种的鼠模型中的体内研究表明,咪唑并嘧啶的添加显著增强了成年小鼠的疫苗应答(图9)。接种重组流感血凝素(rHA)+咪唑并嘧啶的小鼠与接种单独rHA的小鼠相比表现出更高的抗体效价,并且与接种rHA+最常用的疫苗佐剂明矾的小鼠相比表现出相等或增强的效价。

[0306] 在PBMC测定(图6A、6B和表1)中,以R848作为阳性对照,对化合物037的其他市售类似物进行了分析,以在咪唑并嘧啶系列中产生一些初始结构活性关系(SAR)。某些结构特征似乎对活性很重要,并且制备并测试了另一组咪唑并嘧啶,其中一些实施例在该测定中显

示出与化合物037和R848等效或更高的活性(例如图7A和7B以及表1)。

[0307] 总之,咪唑并嘧啶化合物具有作为免疫调节剂/佐剂的活性,在体外激活人白细胞并在小鼠体内表现出佐剂性。

[0308] 本文所述的咪唑并嘧啶化合物可以用作单独的药剂来改变人的免疫应答,例如,局部施用以通过增强免疫应答来治疗感染;经口给予以增强粘膜免疫力或鼻内给予以治疗呼吸道感染或降低过敏(例如过敏性鼻炎);局部或全身注射以增强针对肿瘤和癌症的免疫应答。化合物还可以预防性地给予以诱导增强的免疫力,以在高风险人群中广泛抵抗感染或辐射损伤。辅助疗法也可以是与其它治疗相结合以用于本文所述的病症。此外,所述化合物可用作疫苗佐剂,与疫苗抗原一起配制以增强、加速和/或拓宽免疫应答和/或减少所需剂量的数量(“剂量节省”),考虑到疫苗抗原的成本以及当需要疫苗加强以实现保护性免疫应答时多次门诊访问的挑战,这是非常重要的。

[0309] 本文所述的咪唑并嘧啶化合物、组合物和方法是有利的,这是因为但不限于以下原因:

[0310] (1) 适于大规模生产/使用的可承受规模扩大的小分子类别;

[0311] (2) 从药物化学的角度来看,这些化合物的分子支架对于生产和创造同系物/类似物似乎是相对有利的;

[0312] (3) 这些化合物对人类细胞具有活性,包括处于极端年龄(例如新生儿和老年人)的那些,以及

[0313] (4) 相对于其他已建立的小分子佐剂(例如不同于R848),该化合物诱导独特的细胞因子模式,表明具有独特的活性。

[0314] 表1. 与化合物R848相比,示例性咪唑并嘧啶化合物对刺激PBMC中TNF产生的活性

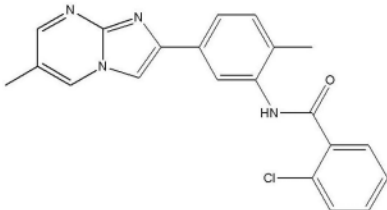
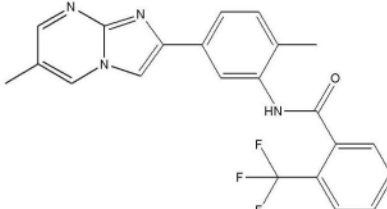
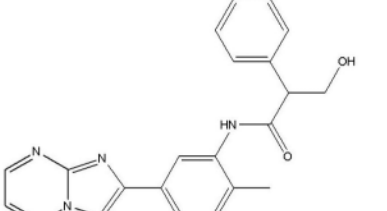
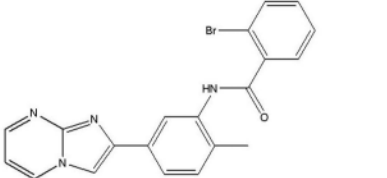
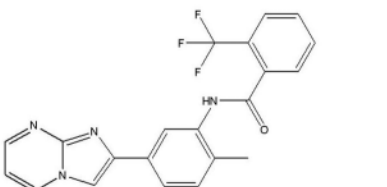
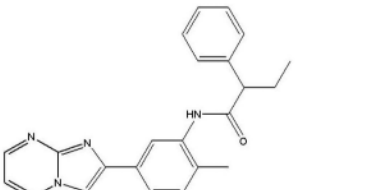
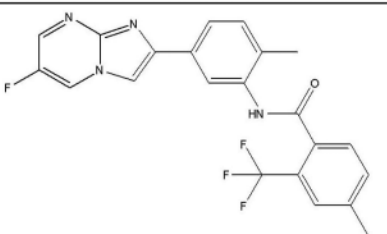
[0315] 表1提供了与基准化合物R848相比,示例性化合物对刺激PBMC中TNF产生的活性。具体地,在用33 μ M的化合物037类似物家族或化合物R848刺激成年PBMC 18小时之后,通过ELISA测量TNF产生。与R848(N=3-5)相比,类似物按TNF产生的中位数百分比(TNF%)从上至下排名。根据TNF%将化合物分为以下几类:高活性-A类:TNF% > 15%;中等活性-B类:1% < TNF% $\leq$ 15%;低活性-C类:TNF% $\leq$ 1%。

[0316] 表1. 与化合物R848相比,示例性咪唑并嘧啶化合物对刺激PBMC中TFN产生的活性

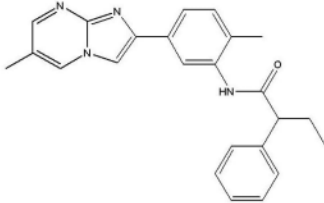
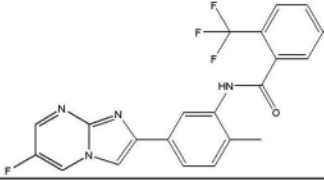
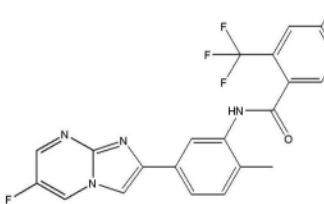
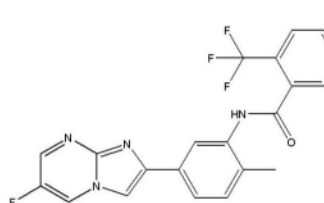
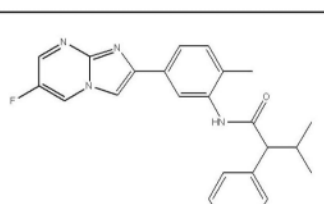
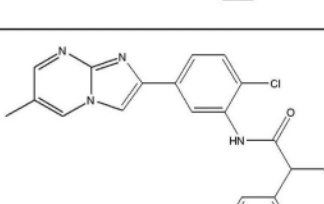
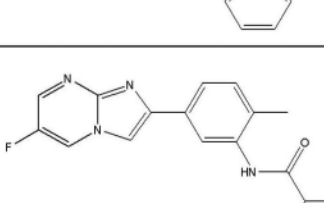
[0317]

化合物 ID	TNF (中 位数)	TNF % (中位数)	活性分 类	# 重复	系列	分子量	化合物结构
-----------	---------------	----------------	----------	------	----	-----	-------

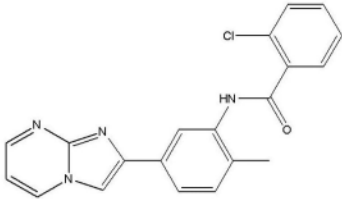
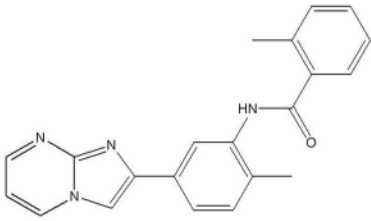
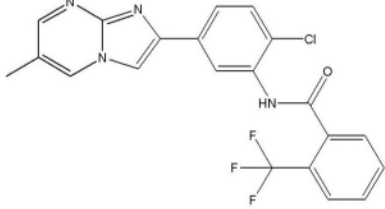
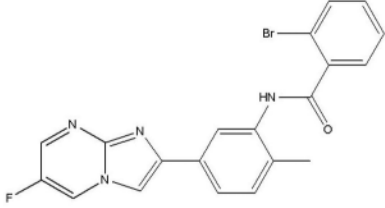
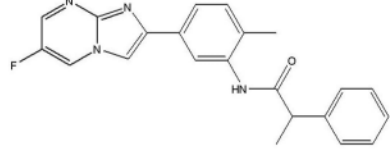
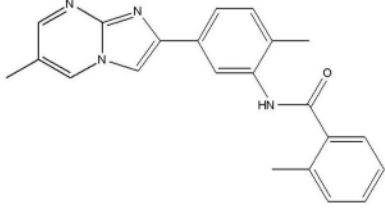
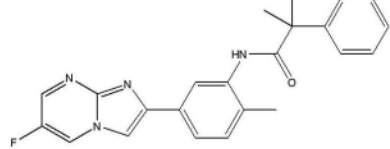
[0318]

FRF-02-144-2	2.5245	104.32	A	5	6-Me 咪唑并嘧啶	376.84	
FRF-02-144-3	5.397	99.81	A	5	6-Me 咪唑并嘧啶	410.40	
FRF-02-193	2.997	91.73	A	5	咪唑并嘧啶	372.43	
37.16	3.5625	90.17	A	3	咪唑并嘧啶	407.27	
37.37	3.73	71.12	A	3	咪唑并嘧啶	396.37	
Compound 37	2.403	69.79	A	5	咪唑并嘧啶	370.46	
FRF-02-171	2.1615	65.93	A	5	6-F 咪唑并嘧啶	428.39	

[0319]

FRF-02-144-1	3.144	55.24	A	5	6-Me 咪唑并嘧啶	384.48	
FRF-02-166	2.0745	53.91	A	5	6-F 咪唑并嘧啶	432.35	
FRF-02-167	1.101	51.62	A	5	6-F 咪唑并嘧啶	432.35	
FRF-02-118	1.8795	43.53	A	5	6-F 咪唑并嘧啶	414.36	
FRF-03-082	1.008	41.65	A	5	6-F 咪唑并嘧啶		
FRF-02-174-1	0.924	35.71	A	5	6-Me 咪唑并嘧啶	404.90	
FRF-02-187	1.191	31.32	A	5	6-F 咪唑并嘧啶	390.42	

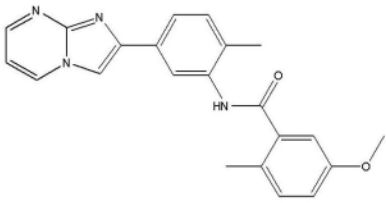
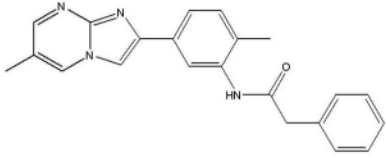
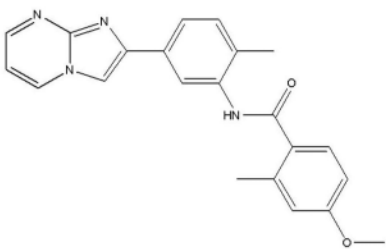
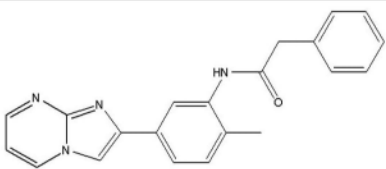
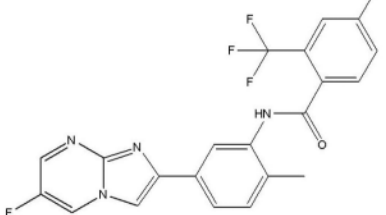
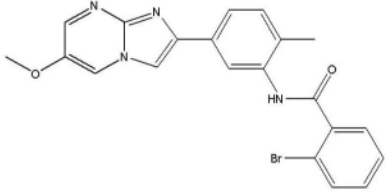
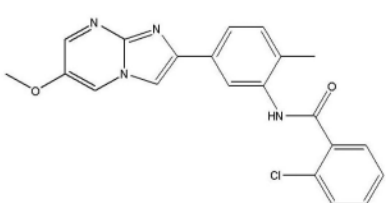
[0320]

37.33	0.288	22.94	A	4	咪唑并嘧啶	362.82	
37.17	0.865	20.64	A	3	咪唑并嘧啶	342.40	
FRF-02-174-2	0.1455	13.99	B	5	6-Me 咪唑并嘧啶	430.82	
FRF-02-116	0.594	8.48	B	5	6-F 咪唑并嘧啶	425.26	
FRF-03-081	0.3195	7.51	B	5	6-F 咪唑并嘧啶		
FRF-02-162-2	0.309	6.34	B	5	6-Me 咪唑并嘧啶	356.43	
FRF-03-084-1	0.24	6.00	B	5	6-F 咪唑并嘧啶		

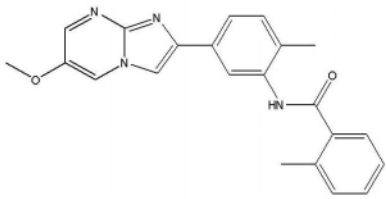
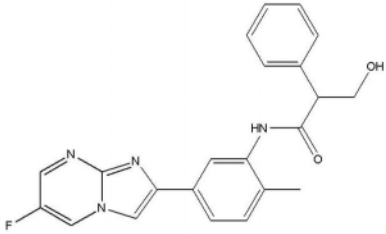
[0321]

FRF-02-119	0.219	4.35	B	5	6-F 咪唑并嘧啶	388.45	
FRF-02-176	0.087	3.81	B	5	6-F 咪唑并嘧啶	390.42	
FRF-02-117	0.138	3.06	B	5	6-F 咪唑并嘧啶	360.39	
FRF-02-115	0.0625	2.42	B	5	6-F 咪唑并嘧啶	380.81	
FRF-02-135	0.0705	1.60	B	5	6-MeO 咪唑并嘧啶	426.40	
FRF-02-175	0.063	1.43	B	5	6-F 咪唑并嘧啶	432.35	
FRF-02-137	0.04	1.27	B	5	6-MeO 咪唑并嘧啶	400.48	

[0322]

FRF-02-183	0.008	0.77	C	5	咪唑并嘧啶	372.43	
FRF-02-162-1	0.008	0.42	C	5	6-Me 咪唑并嘧啶	356.43	
FRF-02-182	0.008	0.39	C	5	咪唑并嘧啶	372.43	
FRF-02-103	0.008	0.18	C	5	咪唑并嘧啶	342.40	
FRF-02-169	0.008	0.18	C	5	6-F 咪唑并嘧啶	448.81	
FRF-02-132	0.008	0.18	C	5	6-MeO 咪唑并嘧啶	437.30	
FRF-02-131	0.008	0.18	C	5	6-MeO 咪唑并嘧啶	392.84	

[0323]

FRF-02-134	0.008	0.18	C	5	6-MeO 咪唑并嘧啶	372.43	
FRF-02-194	0.008	0.18	C	5	6-F 咪唑并嘧啶	390.42	

[0324] 材料和方法

[0325] 概述. 为了鉴定强烈激活人免疫细胞的免疫调节剂/佐剂, 进行了针对THP1细胞测试的约200,000种小分子的筛选。由于有证据表明诸如THP-1细胞的细胞培养系可能无法模拟天然原代人白细胞的应答, 因此还采用了更小规模的新的高通量筛选方法, 其中使用来自三个不同成人供体的原代人血液单核细胞 (PBMC) 和TNFaLISA测定 (购自PerkinElmer) 筛选了约9,000种市售化合物, 集中于从THP 1筛选中具有相对高的命中数的小分子文库板。参见Schildberger et al., Mediators of Inflammation, Volume 2013, Article ID 697972 (2013)。

[0326] THP-1细胞系和培养条件。THP1-LuciaTM细胞系获自Invivogen (San Diego, CA)。THP1-Lucia细胞是源自白血病男孩的血液的人单核细胞, 其含有NF-kB可诱导的Luc报道基因构建体。这允许通过量化来自分泌的荧光素酶的发光来测量NF-kB的活化。在补充有10%非热灭活胎牛血清 (FBS)、10mM HEPES、1.0mM丙酮酸钠、50ug/ml Pen-Strep和100ug/mL NormocinTM的RPMI 1640中培养THP1-Lucia细胞。一旦培养, 将细胞保存具有5% CO₂和潮湿的气氛的37°C培养箱中。每2-3天对细胞进行传代, 并且不允许超过2.0x 10⁶个细胞/ml培养基的浓度。

[0327] 化学文库。筛选出的化学文库包含来自多种来源的已知生物活性和商业文库 (例如商业文库如ChemDiv、ChemBridge和Asinex; 参见所有文库的随附pdf文件)。所有文库由Institute of Chemistry and Cell Biology (ICCB) - Longwood (Harvard Medical School) 拥有并提供。

[0328] NF-kB诱导的发光测定。使用Combi液体分配器将第15至18代之间并悬浮在培养基中的THP1-Lucia细胞以30,000个细胞/30μl/孔分配到384孔黑色透明底板 (Corning 3712) 中。为了与具有已知免疫刺激活性的基准小分子进行比较, 用0.3% DMSO中的50μM R848 (TLR7/8激动剂) 刺激相同浓度的细胞, 并通过多通道移液器以相同的体积添加到第24列的没有细胞的每个其他孔中。将5μl的THP1培养基中的700nM乙酸肉豆蔻佛波醇 (Phorbol myristate acetate, PMA) 和2.3% DMSO (已知的外周血细胞丝裂原) 通过多通道移液器添加到第23列的每个其他孔中 (孔中的终浓度: 0.3%中的100nM DMSO)。将5μl含2.3% DMSO的THP1培养基通过多通道移液器添加到第23列的其余孔中 (终浓度为0.3% DMSO)。使用Seiko针转移机将在100% DMSO中稀释的100nL文库化合物等分试样从其原始的384孔板转移至测

定板。将每个文库板针处理两次,得到两个具有相同条件的测定板用于比较。然后将板在潮湿条件下于37℃和5%CO₂中孵育24小时。孵育之后,使用Vprep液体转移机从每个孔中取出10μL上清液并转移至白板(Corning 3570)。将在THP1培养基中1:2000稀释的10μL重组Lucia蛋白(Invivogen)添加到空孔24P中。使用Combi液体分配器将在无菌水以1:3稀释的50μL/孔的Quanti-Luc底物(Invivogen)添加测定板上。添加底物之后,立即使用PerkinElmer Envision读板器读取发光。

[0329] THP1细胞粘附测定。在上述孵育和上清液转移之后,手动洗涤每个黑色测定板。首先,通过颠倒摇动板将剩余的悬浮细胞排入15%漂白剂浴中。然后将板浸没在1×PBS的7L浴中。浸没后,将每个板左右剧烈摇动,以释放孔中形成的任何气泡。然后将板移出并再次在漂白剂白浴中摇动。每个板重复该过程3次。

[0330] 使用Combi液体分配器将30μL/孔的具有1%多聚甲醛的PBS中的2μg/mL Hoechst 33342的混合物添加到经洗涤的测定板中。将板置于黑暗中染色并固定20分钟。然后将经洗涤和染色的测定板装载到Acumen激光扫描细胞仪上。使用仪器测量每个孔的总荧光面积和物体(核)数量。

[0331] TNFαLISA测定。根据批准的方案收集人成年外周血。使用Ficoll密度梯度从血液中分离PBMC。将PBMC在含有20%自体血浆和10%DMSO的1mL RPMI中以每小瓶5x 10⁷个细胞储存在-80℃,直到使用。在第1天,将PBMC在37℃水浴中融化3分钟,并用PBS洗涤两次。通过台盼蓝染色评估生存力,然后将细胞以6.67x 10⁵个活细胞/ml重悬在具有10%自体血浆的DMEM中。在Coming 2712黑色384孔细胞培养板中每孔分配30μl细胞(终浓度为20,000个细胞/孔)。将对照手动添加至细胞,并通过自动针转移添加测试化合物。然后将板在37℃/5%CO₂的湿度控制的培养箱中孵育24小时。在测定的第2天,将板离心分离,并将2μl上清液收集到Perkin Elmer Alpha板中。使用Perkin Elmer Human TNFα试剂盒(cat#AL208F)检测上清液中TNFα的存在。将板在EnVision(Perkin Elmer)仪器上运行以检测615nm处的光发射。

[0332] 命中调用方法。在两个重复以及3个人PBMC样品中的≥2个中产生稳定的>2的Z评分的测试化合物被认为是命中。将以下命中调用标准操作程序(SOP)用于THP-1和TNFαLISA测定:

[0333] 所有数据是来自E列的log10转换的(log10)-CrossTalk校正的发光数据,并且F是K和L列的log10转换(log10)。仅对实验孔进行了评估,并使用“if”逻辑语句引用C列。以下示出了Q列计算的示例,来自E列的对数转换数据:

[0334] =IF(C2="X",LOG10(E2),"")

[0335] 使用调整的中位数绝对偏差(MAD)值为每个实验孔计算稳定的Z评分。首先,从对数转换后的数据中生成板中位数和MAD值。在M和N列中计算每个孔值的绝对偏差,其示例如下所示:

[0336] =IF(C2="X",ABS(K2-\$I\$3),"") 其中K2是对数转换后的数据点,并且I3是该板在该读数时的中位数。

[0337] 然后,将MAD计算为U-X各列的中位数乘以1.4286,其示例如下所示:

[0338] =MEDIAN(M2:M385)*1.4286

[0339] 然后将稳定的Z评分计算为(well_value-median_plate)/(MAD_plate*1.4286),

下面显示了示例性计算：

[0340] =IF(\$C2="Z",((K2-\$I\$3)/\$I\$5),"") 其中K2是对数转换的孔值,I3是该读数的板实验中位数,I5是该读数的板实验MAD。

[0341] 在两个重复中具有2或更大的稳定Z评分值的任何孔被视为命中。如以下示例所示,在Q列中对此进行评估：

[0342] =IF(AND((O2>\$I\$7),(P2>\$J\$7),(\$C2="X")),TRUE,FALSE),其中O2和P2是发光读数重复的稳定Z值,而I7和J7表示发光稳定Z评分阈值(2)。如果化合物符合这些命中标准,则将在Q列中返回“TRUE”。

[0343] 对于确定为命中的任何孔,板:孔化合物ID将显示在R列中,如下示例所示：

[0344] =IF(Q2,CONCATENATE(A2,":",B2),"") 其中Q2是确定化合物命中状态的TRUE/FALSE值,而A2是板ID,B2是孔ID。

[0345] 人MoDC阵列。将肝素化的人成年外周血分层到Ficoll-Hypaque梯度(Ficoll-Paque PREMIUM,GE Healthcare,Waukesha,WI)血液单核细胞(PBMC)层上。按照制造商的说明(Miltenyi Biotec,Auburn,CA),使用CD14作为泛标记,通过磁微珠的阳性选择从单核细胞级分中分离出单核细胞。如先前所述[1-5],通过流式细胞术对CD14的评估,单核细胞制剂的常规纯度>95%。将分离的单核细胞在RPMI 1640培养基中以 0.4×10^6 个细胞/ml培养在组织培养皿中,所述培养基含有新鲜的10%自体贫血小板血浆,补充了重组人(rh) IL-4 (50ng/ml)和rhGM-CSF(100ng/ml)(R&D Systems,Minneapolis,MN),一个在培养的第3天补充新鲜培养基和细胞因子。5-6天之后,通过轻轻吸取仅松散粘附的级分来收获>90%纯度的未成熟MoDC,通常为HLA-DR⁺,CD14⁻,DC-SIGN⁺[3],并且以96孔格式以期望的密度重新铺板。

[0346] ELISA和多重分析物测定。通过ELISA测定源自人PBMC和DC刺激的上清液中的TNF(ThermoFisher Scientific;Waltham,MA,USA)。使用定制的Milliplex®人Th17磁珠板根据制造商的说明(Millipore,Chicago,IL,USA)测量细胞培养物上清液中的细胞因子和趋化因子表达谱(例如IFN γ 、IL-9、IL-10、IL-12(p70)、IL-13、IL-1 β 、IL-23、IL-27、IL-28A、IL-33、IL-6、MIP-3 α /CCL20、和TNF)。在Luminex®100/200™系统和xPOTENT®软件(Luminex,Austin,TX)上读取和分析测定。将最小阈值设置为每个单独测定的最小可检测浓度,定义为高于平均背景的三个标准偏差。

[0347] 体外PBMC刺激。

[0348] 使用Ficoll密度梯度从血液中分离PBMC。PBMC可以新鲜使用,或者在含有20%自体血浆和10%DMSO的1mL RPMI中以每小瓶 5×10^7 个细胞储存在-80℃,直到使用。通过将0.66 μ l DMSO溶解的化合物(10mM)转移到圆底96孔板的每个孔中来制备刺激板。将分离自人成年供体的PBMC以 10^5 个细胞/200 μ l RPMI的浓度重悬,并补充10%的贫血小板血浆。将200 μ l的细胞混悬液转移至每个孔中,导致最终化合物浓度为33 μ M。孵育约18小时(37℃,5%CO₂)之后,将板离心(500x g,室温,5分钟),并且收获上清液用于进一步分析。

[0349] 新生儿全血分析

[0350] 在剖宫产后立即从足月新生儿(n=5)收集人新生儿脐带血,使用无热原肝素作为抗凝剂。将脐带血在RPMI 1640培养基中以1:1(v/v)稀释。将一微升的每种所示化合物以11 μ M的终浓度添加到包含200微升的稀释血液的96孔圆底板中的每个孔中。然后将板在37℃

的5%CO₂存在下于潮湿的培养箱中孵育18小时。孵育(37°C, 5%CO₂)约18小时之后,将板离心(500x g, 室温, 5分钟),并且收集上清液用于进一步分析。

[0351] 动物

[0352] C57BL/6和BALB/c小鼠获自Taconic Biosciences或Charles River Laboratories,并以特定的无病原体条件饲养在波士顿儿童医院的动物研究设施中。

[0353] 脾细胞分离和体外刺激

[0354] 从6-8周龄的C57BL/6小鼠收获脾脏。对于脾细胞分离,将脾脏通过70μM滤网捣碎,用PBS洗涤,并在基于氯化铵的裂解缓冲液(BD Biosciences)中孵育2分钟以裂解红细胞。然后对细胞计数,并在200ul完全培养基(RPMI 1640加上10%热灭活的胎牛血清[FBS, GE Healthcare HyClone]、50μM 2-巯基乙醇、2mM L-谷氨酰胺、100U/ml青霉素/链霉素[Gibco ThermoFisher Scientific])中以每孔 2×10^6 个铺板(圆底96孔板),所述培养基含有0.66μl DMSO溶解的化合物(10mM)以使最终化合物浓度为33μM。在孵育(37°C, 5%CO₂) 18小时之后,将板离心(500x g, 室温, 5分钟),并且收集上清液用于进一步分析。

[0355] 抗原、免疫接种和抗体定量

[0356] 对于免疫接种实验,对成年小鼠在右股后部用含有0.33μg的每种以下重组流感病毒血凝素(rHA)的50μl疫苗进行肌肉(i.m.)免疫接种:A/Michigan/45/2015(H1N1)、A/Hong Kong/4801/2014(H3N2)和B/Brisbane/60/2008,其包含在2016-2017年FluBlok疫苗制剂(Protein Sciences Corp.)中。以初免-加强方案对小鼠进行免疫(间隔四周的两次注射)。所有实验组中的疫苗均用10%(v/v)DMSO(除了用小分子进行免疫的组,因为其在DMSO中溶解)和5%(v/v)Tween-80配制。如针对特定实验组所指示的,疫苗还用氢氧化铝(100μg)和/或化合物037(100nmol,最终DMSO浓度为10%)配制。在初免后28天(加强前血液样品)和加强后14天收集血清用于抗体检测。通过ELISA来定量rHA特异性IgG。将高结合的平底96孔板(Corning Life Sciences)用pH 9.6的碳酸盐缓冲液中的1μg/ml rHA涂覆,在4°C下孵育过夜,并在室温(RT)下用PBS+BSA 1%(Sigma-Aldrich)封闭1小时。然后,在PBS+BSA 1%中以1:100的初始稀释度和1:4系列稀释度添加疫苗接种小鼠的血清,并在室温下孵育2小时。然后洗涤板,并在室温下用HRP缀合的抗小鼠IgG(Southern Biotech)孵育1小时。在孵育结束时,将板再次洗涤,并用四甲基联苯胺(BD Biosciences)显色5分钟,然后用1N H₂SO₄终止。在具有SoftMax Pro版本5的Versamax酶标仪(二者均来自Molecular Devices)上于450nm读取光密度,并使用背景光密度的三倍作为截止值来计算终点效价。

[0357] 统计分析。使用Prism v.5.0b(GraphPad软件)和Microsoft Excel(Microsoft Corporation, Redmond, WA)产生统计学显著性和图形输出。结果被认为在p值<0.05时具有显著性,并表示如下:*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001。

[0358] 参考文献

[0359] 1.Dowling, D.J., et al., The ultra-potent and selective TLR8 agonist VTX-294 activates human newborn and adult leukocytes. PLoS One, 2013. 8(3): p.e58164.

[0360] 2.Palmer, C.D., et al., The effect of stable macromolecular complexes of ionic polyphosphazene on HIV Gag antigen and on activation of human dendritic cells and presentation to T-cells. Biomaterials, 2014. 35(31): p.8876-86.

[0361] 3.Philbin ,V.J.,et al.,Imidazoquinoline Toll-like receptor 8 agonists activate human newborn monocytes and dendritic cells through adenosine-refractory and caspase-1-dependent pathways.J Allergy Clin Immunol,2012.130(1):p.195-204 e9.

[0362] 4.Ganapathi,L.,et al.,The Imidazoquinoline Toll-Like Receptor-7/8 Agonist Hybrid-2 Potently Induces Cytokine Production by Human Newborn and Adult Leukocytes.PLoS One,2015.10(8):p.c0134640.

[0363] 5.Dowling,D.J.,et al.,Toll-like receptor 8 agonist nanoparticles mimic immunomodulating effects of the live BCG vaccine and enhance neonatal innate and adaptive immune responses.J Allergy Clin Immunol,2017.

[0364] 6.Dowling,D.J.,et al.,TLR7/8 adjuvant overcomes newborn hyporesponsiveness to pneumococcal conjugate vaccine at birth,JCI Insight.2017;2(6).

[0365] 等同方案和范围

[0366] 在权利要求中,未用数量词限定的名词可以是指一个/种或更多个/种,除非指示相反情况或从上下文中明显看出。在组的一个或更多个成员之间包含“或”的权利要求或描述被认为满足以下:对于给定的产品或过程,存在、使用或以其他方式相关一个、多于一个或所有的组成员,除非指示相反情况或从上下文中明显看出。本发明包括其中对于给定产品或过程存在、使用或以其他方式相关恰好一个组成员的实施方案。本发明包括其中对于给定产品或过程存在、使用或以其他方式相关多于一个或所有组成员的实施方案。

[0367] 此外,本发明涵盖其中将来自一个或更多个所列权利要求的限制、元素、条款和描述性术语引入到另一个权利要求中的所有变型、组合和排列。例如,可以对从属于另一权利要求的任何权利要求进行修改,以包含在从属于相同基础权利要求的任何其他权利要求中发现的一个或更多个限制。在元素以列表形式提出时,例如马库什组格式,则还公开了元素的每个子组,并且可以从组中删除任何元素。应当理解,通常,在将本发明或本发明的方面称为包含特定元素和/或特征的情况下,则本发明的某些实施方案或本发明的方面由或基本上由这样的元素和/或特征组成。为了简单起见,这些实施方案未在本文言语中明确给出。还应注意,术语“包括”和“包含”旨在是开放式的,并允许包括另外的元素或步骤。在给出范围时,包括端点。此外,除非另外指示或者另外从上下文中明显的或者本领域普通技术人员理解的,表示为范围的值在本发明的不同实施方案中可以假设指示范围内的任何具体值或子范围,直至范围下限单位的十分之一,除非上下文另有明确规定。

[0368] 本申请涉及多个已发布的专利、公开的专利申请、期刊文章和其他出版物,所有这些均通过引用并入本文。如果在任何并入的参考文献与本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。另外,落入现有技术范围内的本发明的任何特定实施方案可以明确地从任意一个或更多个权利要求中排除。因为这样的实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以即使本文未明确提出排除,也可以将它们排除。本发明的任何特定实施方案可以出于任何原因从任何权利要求中排除,无论是否与现有技术存在有关。

[0369] 本领域技术人员认识或者仅使用常规实验就能够确定本文所述的具体实施方案的许多等同方案。本文所述的本发明实施方案的范围不旨在限于上述描述,而是在所附权

利要求书中给出。本领域普通技术人员将理解,可以在不背离所附权利要求所限定的本发明的精神或范围的情况下对该描述进行多种改变和修改。

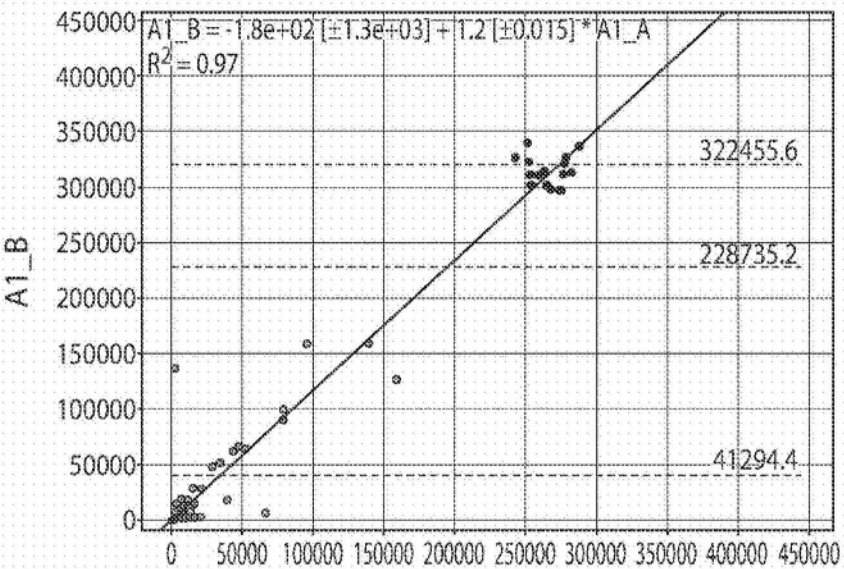


图1A

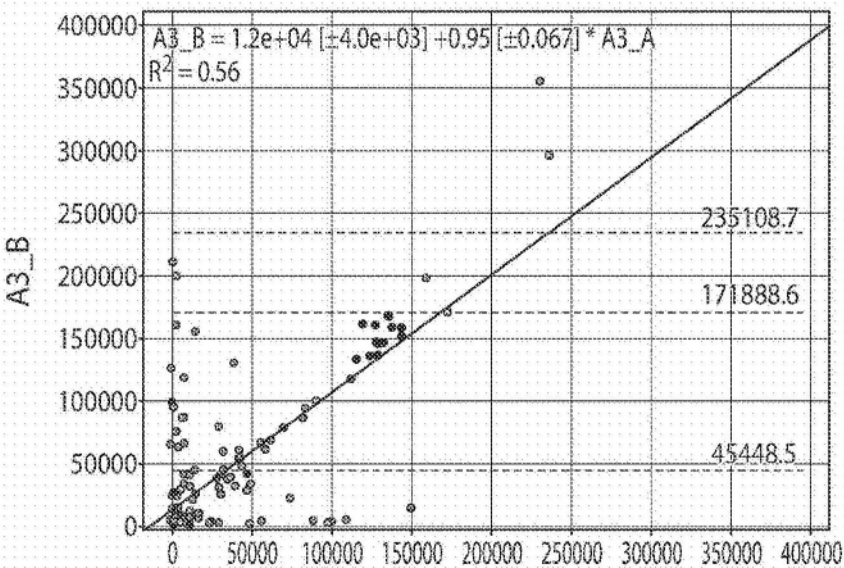


图1B

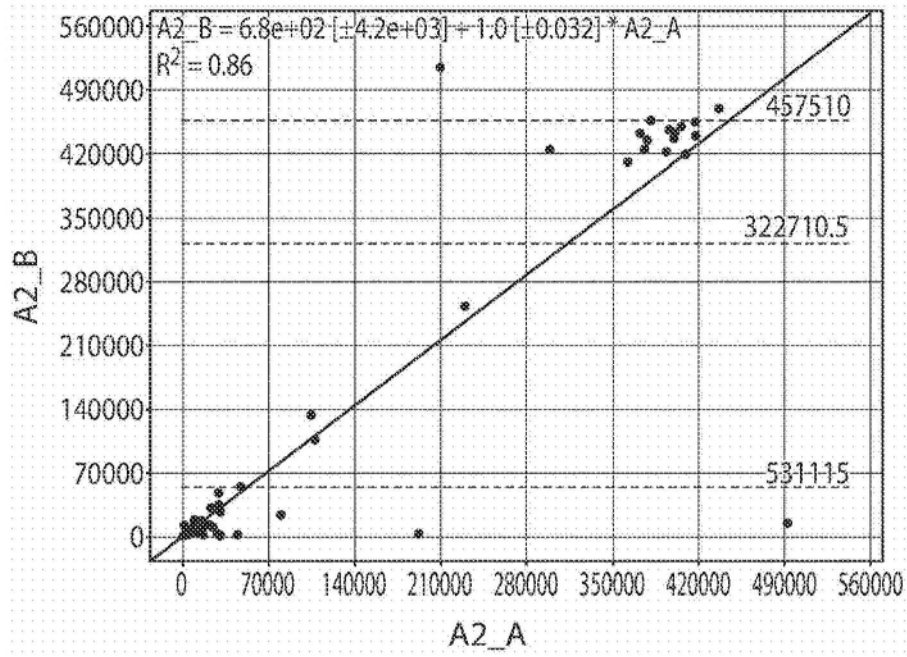


图1C

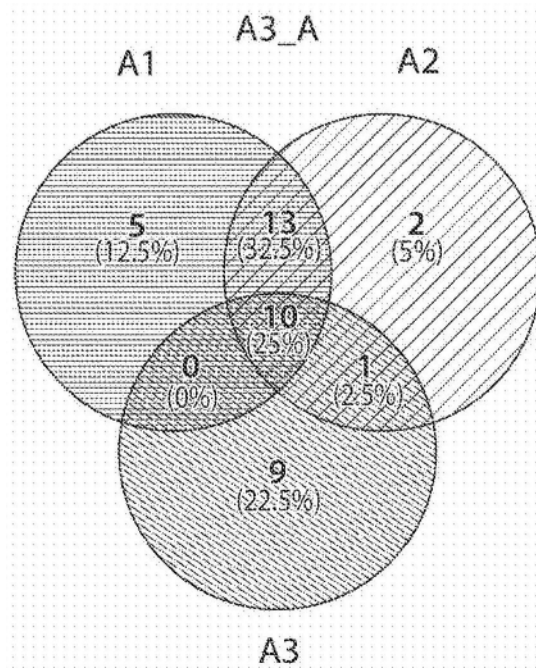


图1D

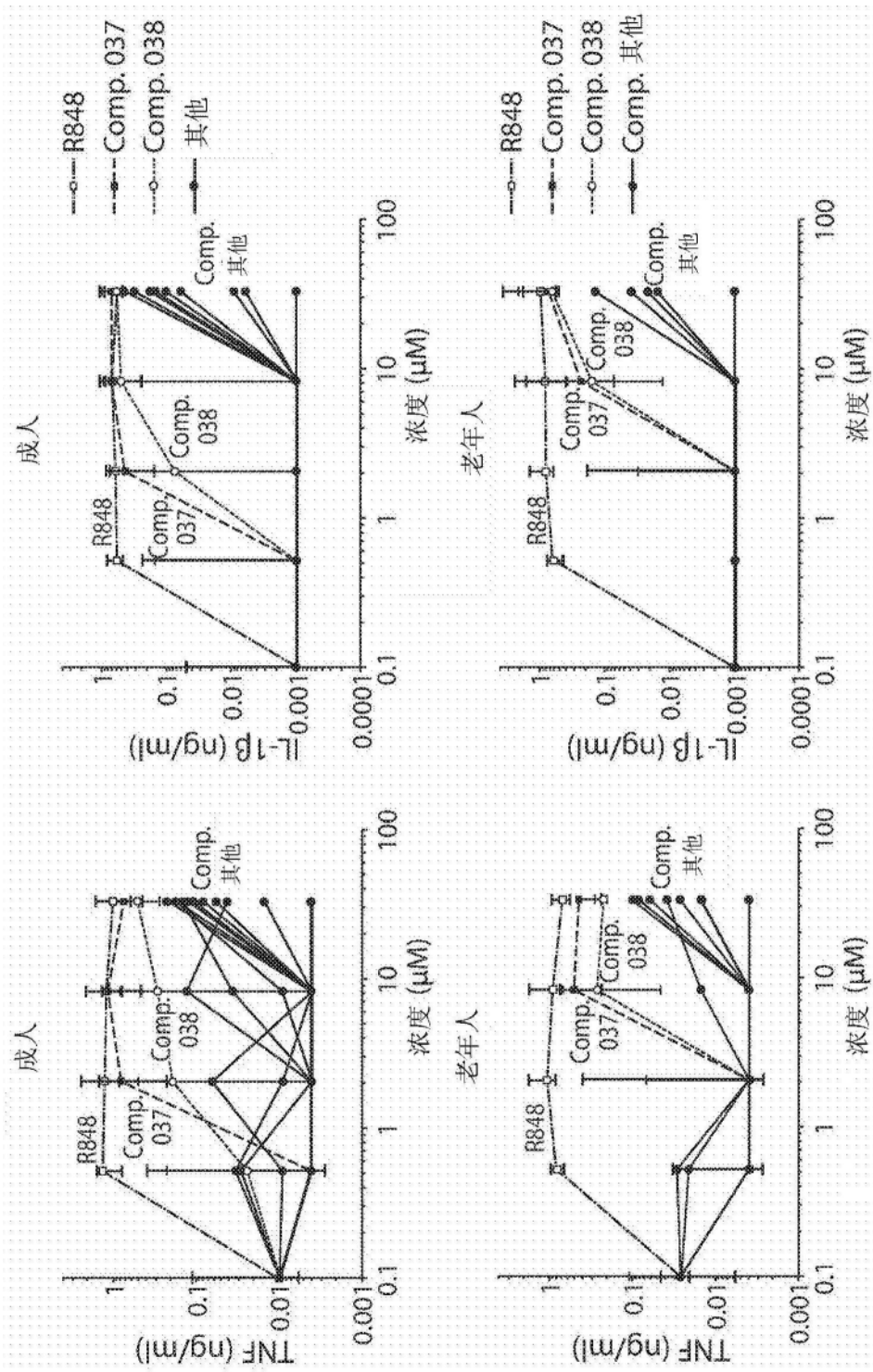


图2A

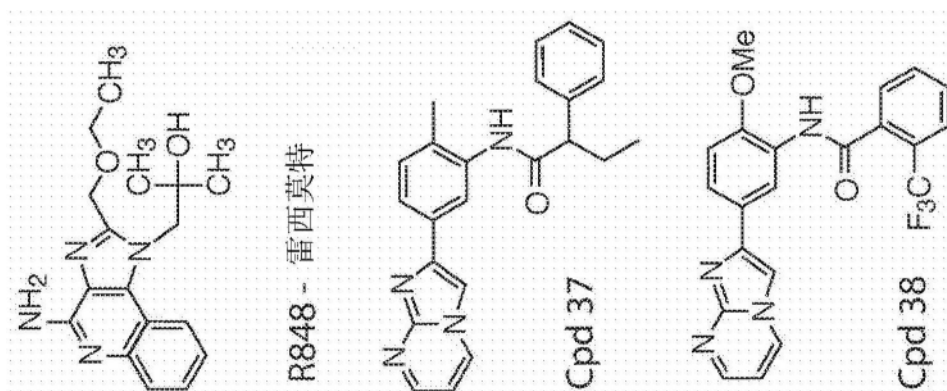


图2B

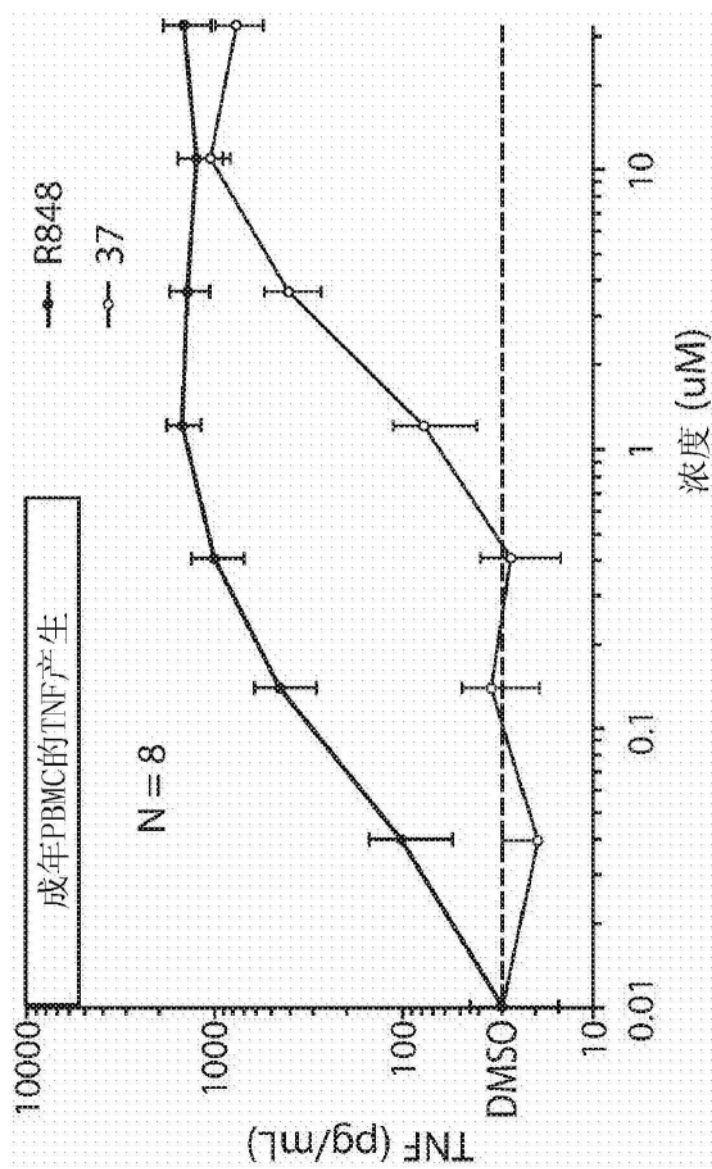


图3A

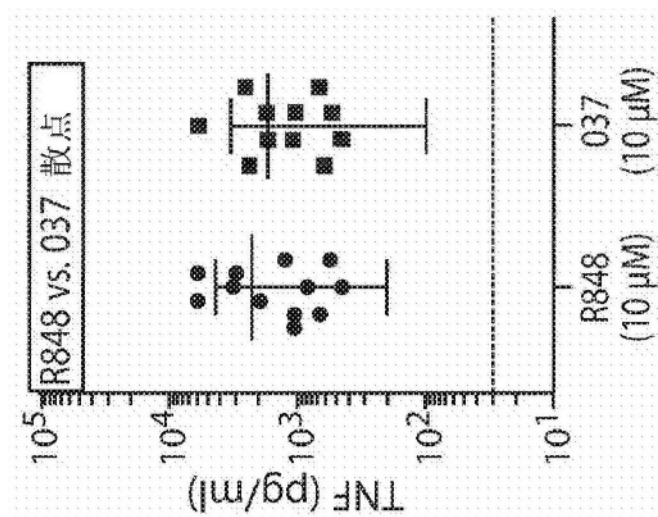


图3B

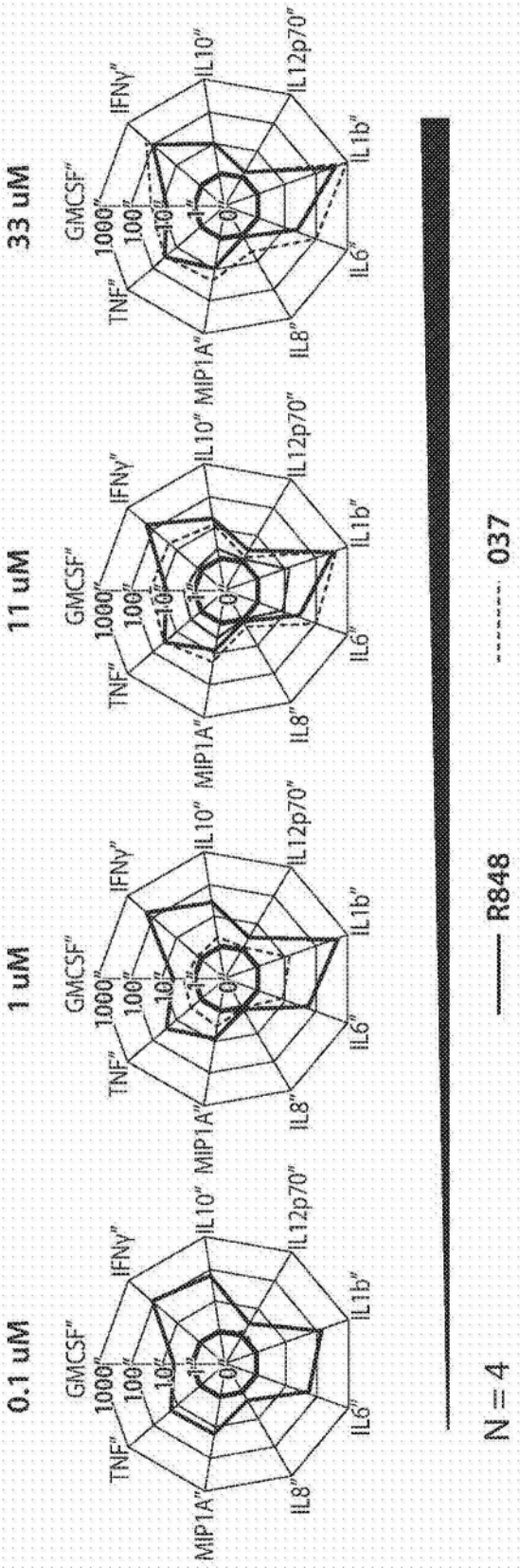


图4

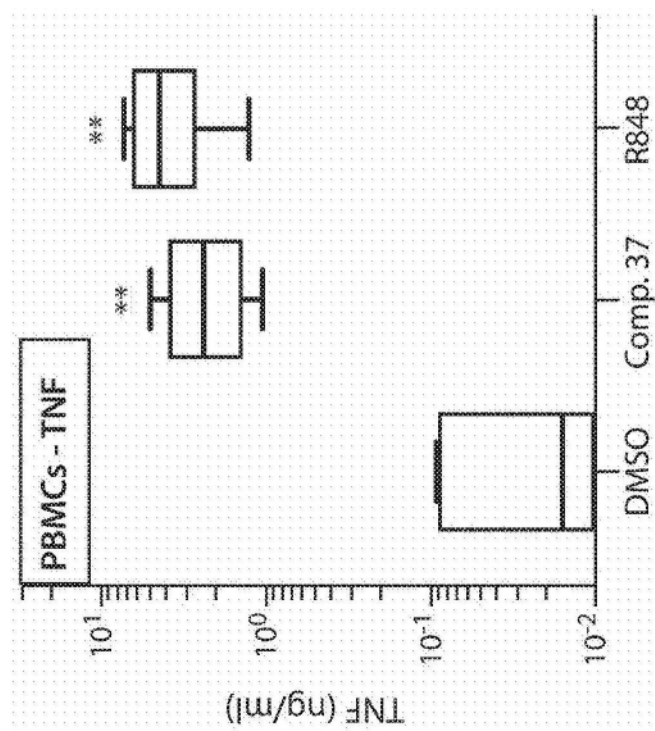


图5A

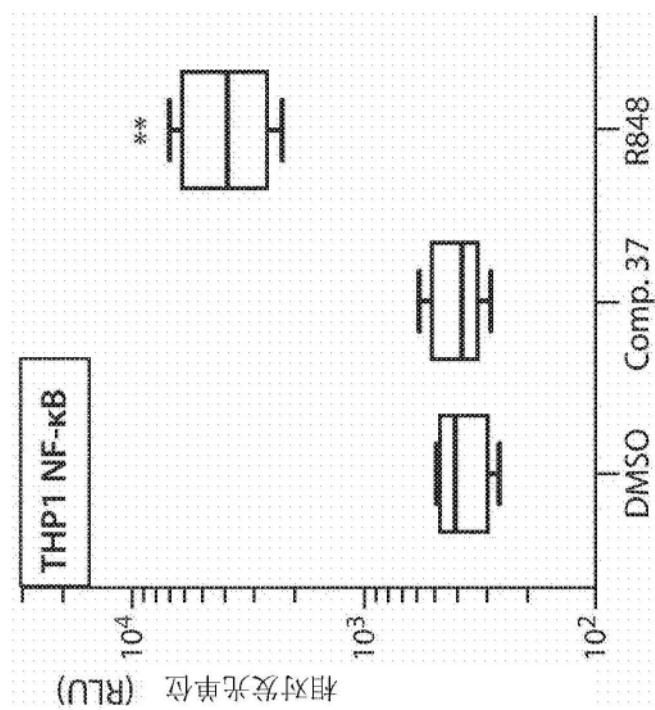
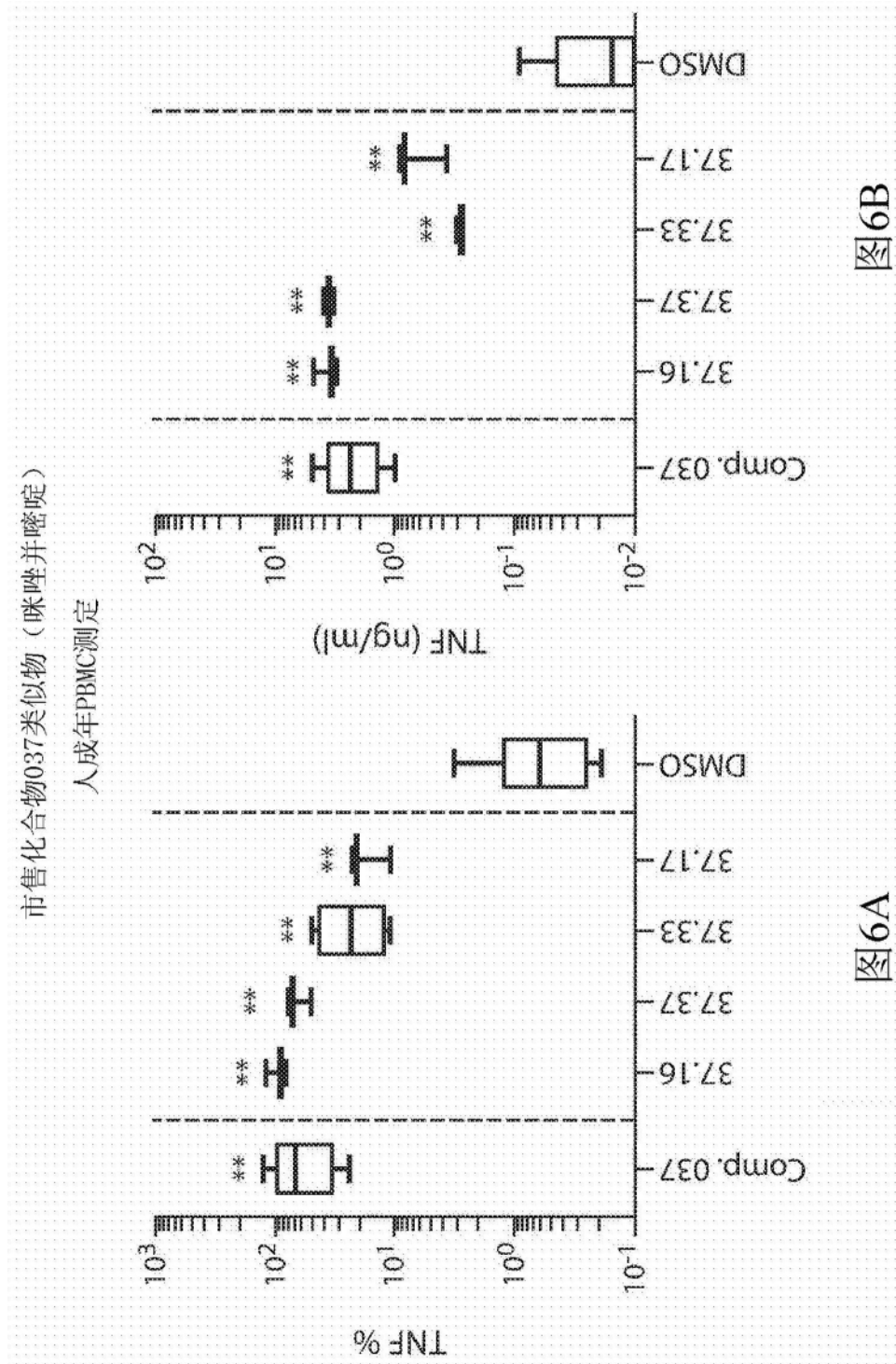


图5B



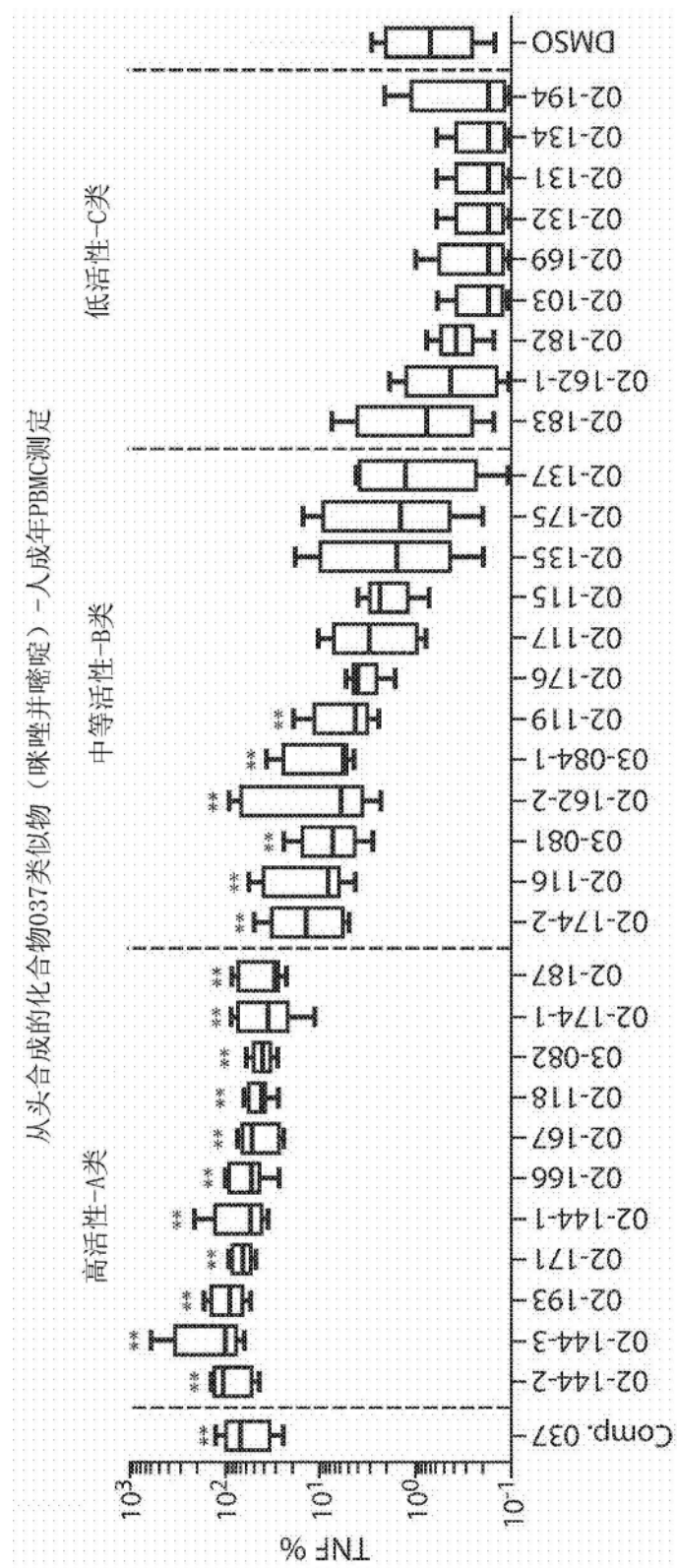


图7A

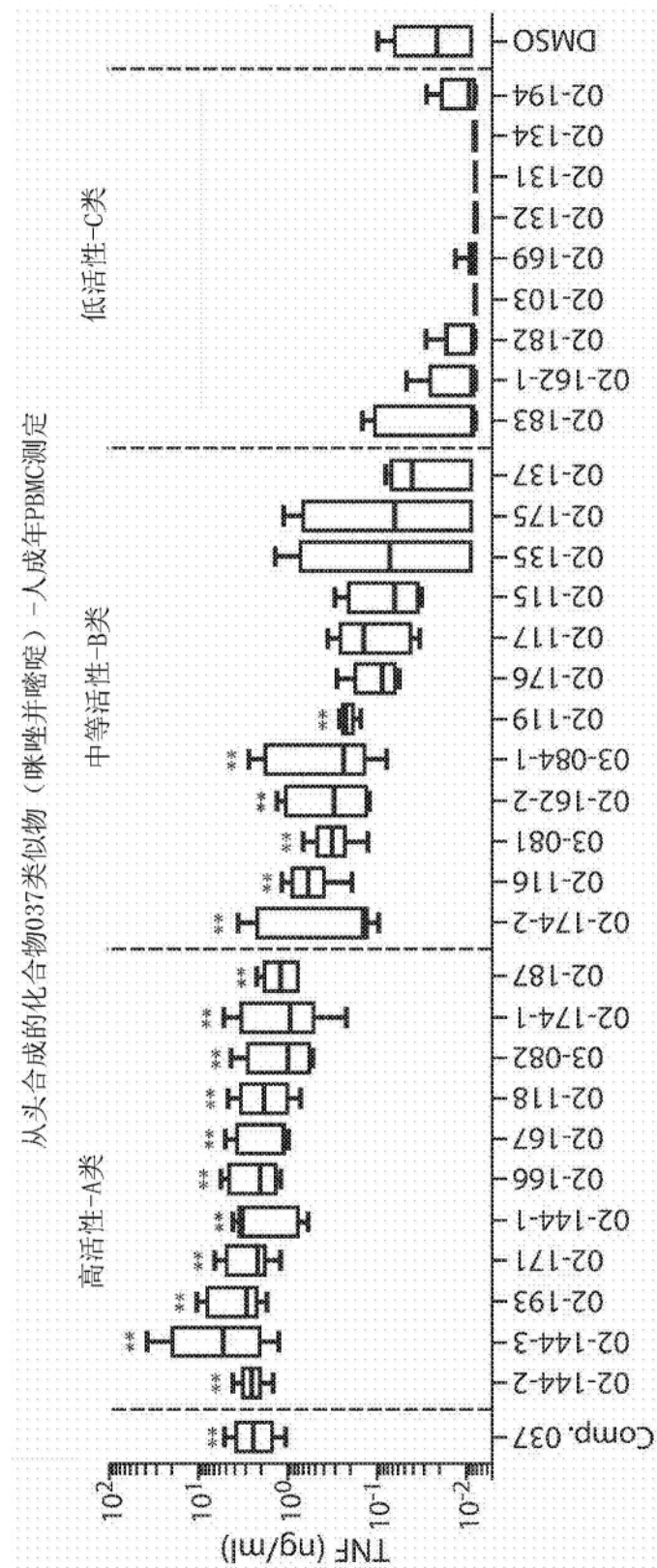


图7B

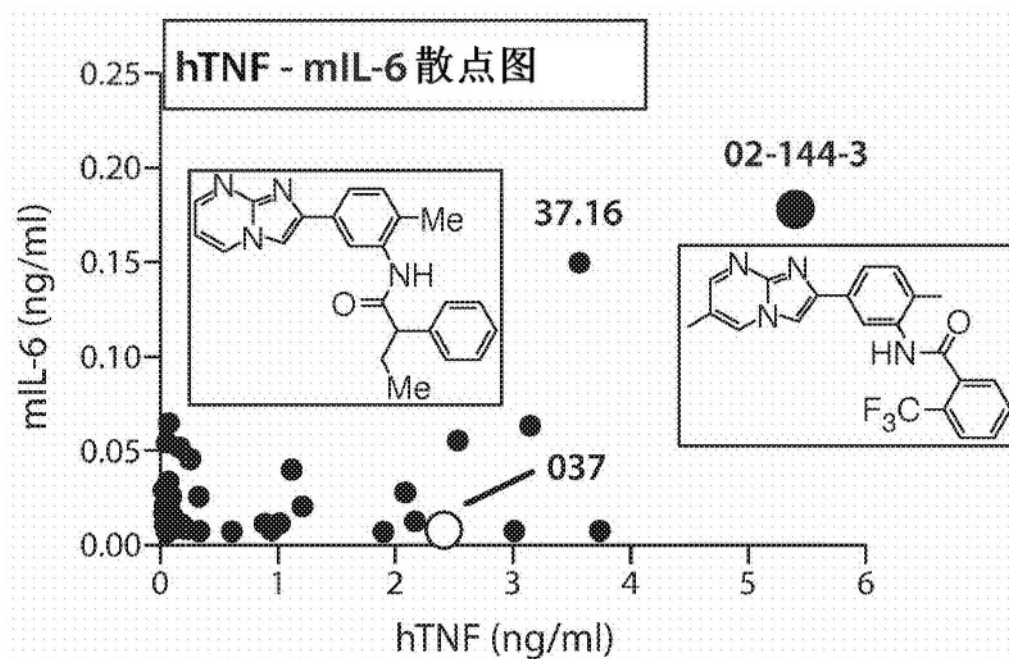


图8

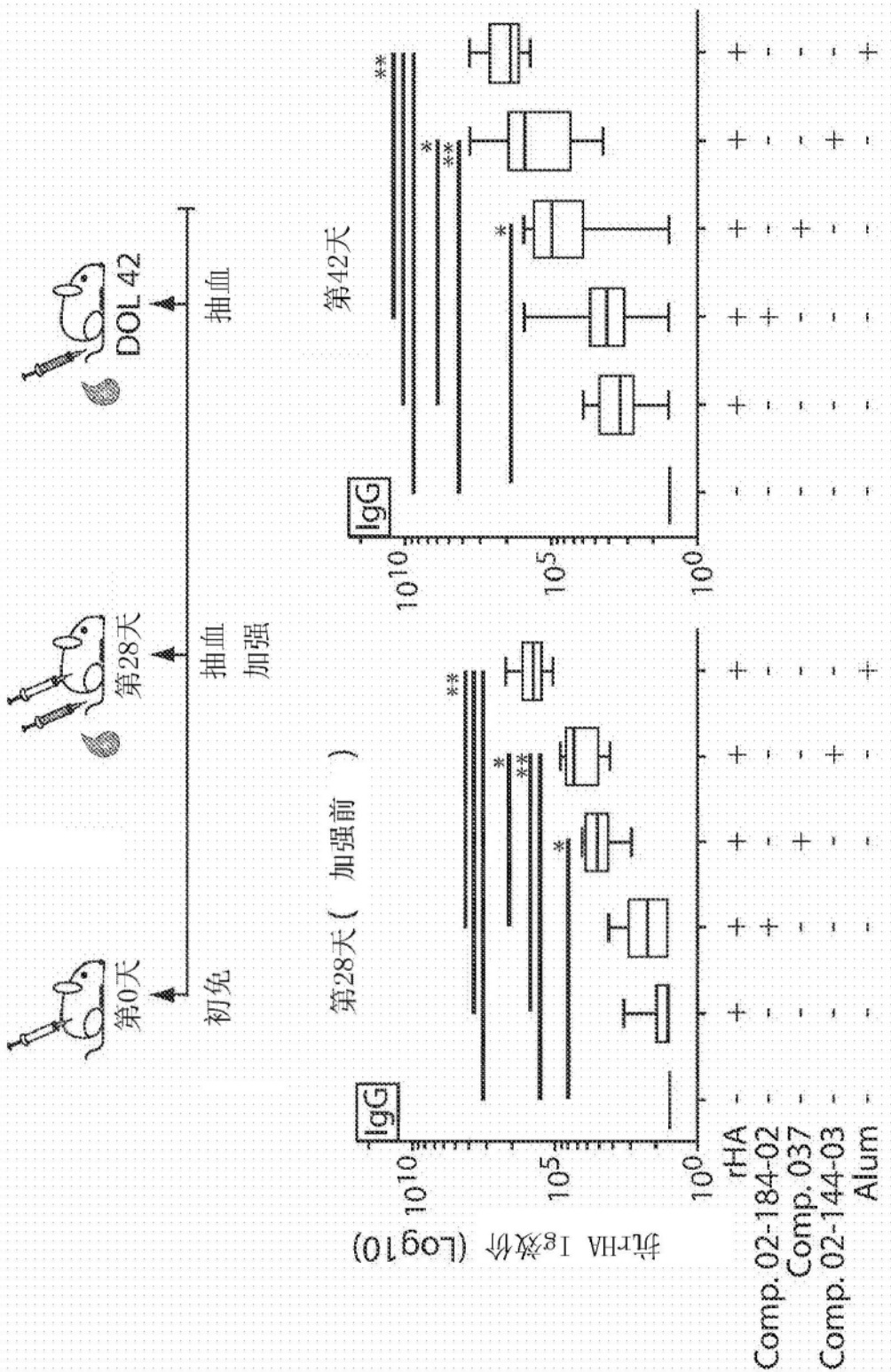


图9

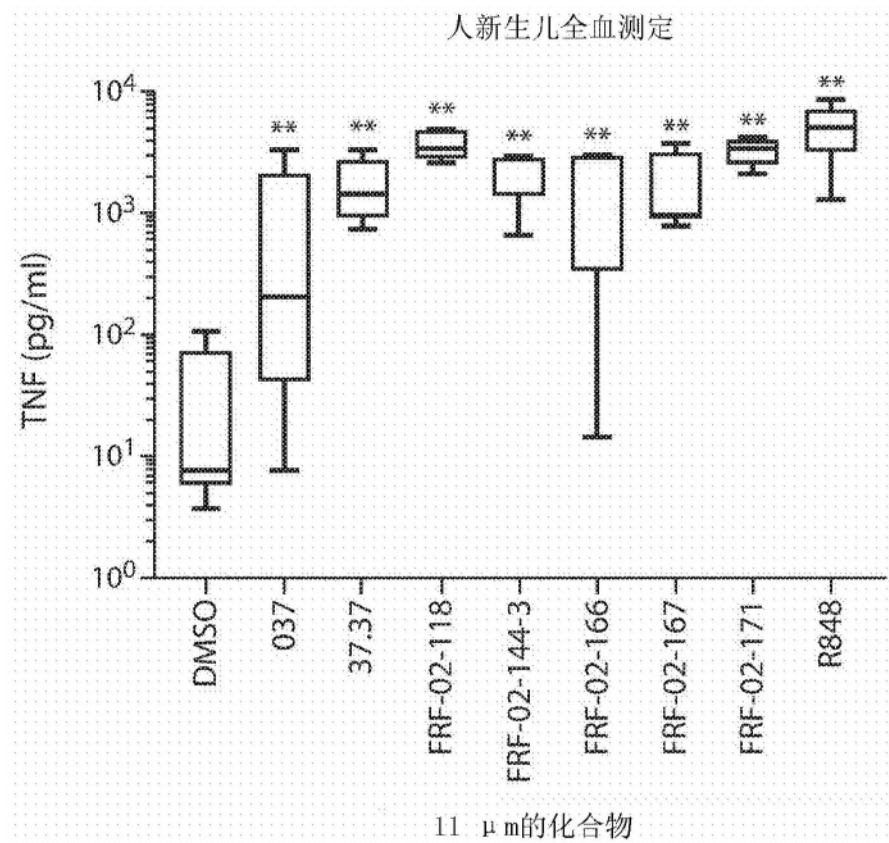


图10