



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106943596 A

(43) 申请公布日 2017. 07. 14

(21) 申请号 201610009214. 4

(22) 申请日 2016. 01. 07

(71) 申请人 博笛生物科技(北京)有限公司
地址 100600 北京市朝阳区秀水街1号
1-4-13

(72) 发明人 李立新

(74) 专利代理机构 北京金思港知识产权代理有限公司 11349
代理人 邵毓琴 李晶

(51) Int. Cl.

A61K 45/06(2006. 01)

A61K 39/395(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

权利要求书5页 说明书86页 附图10页

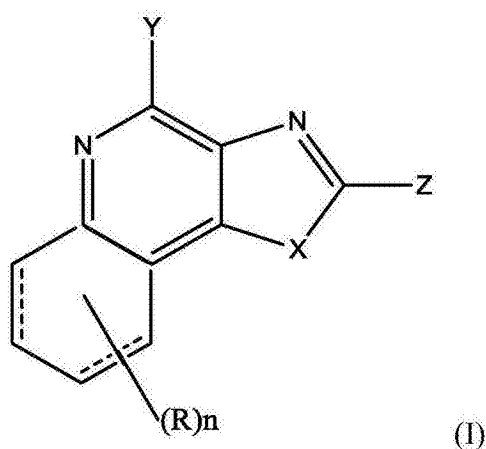
(54) 发明名称

用于治疗肿瘤的抗-CD20 组合

(57) 摘要

本发明涉及通过使用联合疗法治疗癌症的治疗组合和方法。具体而言,本发明提供一种用于治疗肿瘤的抗-CD20 组合,其包含:(i) 有效量的CD20 拮抗剂;和(ii) 有效量的免疫治疗剂,所述免疫治疗剂能够活化人浆细胞样树突细胞,髓样树突细胞,或NK细胞,或者它们的组合。本发明还提供包含本发明的组合的试剂盒以及通过将所述组合给药于受治者治疗受治者体内的疾病病症的方法。

1. 一种组合,其包含:
 - (i)有效量的CD20拮抗剂;和
 - (ii)有效量的免疫治疗剂,所述免疫治疗剂能够活化人浆细胞样树突细胞,髓样树突细胞,或NK细胞,或者它们的组合。
2. 如权利要求1所述的组合,其中,所述CD20拮抗剂是CD20结合拮抗剂。
3. 如权利要求2所述的组合,其中,所述CD20结合拮抗剂是抗体。
4. 如权利要求3所述的组合,其中,所述CD20结合拮抗剂是利妥昔单抗、奥法木单抗、维妥珠单抗、奥瑞珠单抗、AME-133v、PR0131921、GA101、替伊莫单抗、托西莫单抗或TRU-015。
5. 如权利要求1至4中任一项所述的组合,其中,所述免疫治疗剂是通式(I)至(XIXb)中的任一通式化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的组合,其中,所述免疫治疗剂具有下述通式(I)的结构:



其中,虚线表示存在化学键或不存在化学键,

X是S或-NR₁,R₁是-W₀-W₁-W₂-W₃-W₄;

W₀是化学键,烷基,烯基,炔基,烷氧基或-烷基-S-烷基--,

W₁是化学键,--O--,或-NR₂--,其中,R₂是氢,烷基或烯基,

W₂是化学键,--O--,--C(O)--,--C(S)--或-S(O)₂--,

W₃是化学键,--NR₃--,其中,R₃是氢,烷基或烯基,

W₄为:氢,烷基,烯基,炔基,烷氧基,环烷基,芳基,芳氧基,杂芳基或杂环基,它们中的每一个被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,环烷基,芳基,杂芳基,杂环基,--NH₂,硝基,--烷基-羟基,--烷基-芳基,--烷基-杂芳基,--烷基-杂环基,--O-R₄,--O-烷基-R₄,--烷基-O-R₄,--C(O)-R₄,--烷基-C(O)-R₄,--烷基-C(O)-O-R₄,--C(O)-O-R₄,--S-R₄,--S(O)₂-R₄,--NH-S(O)₂-R₄,--烷基-S-R₄,--烷基-S(O)₂-R₄,--NHR₄,--NR₄R₄,--NH-烷基-R₄,卤素,--CN,--NO₂和-SH,其中,R₄独立地为:氢,烷基,烯基,--烷基-羟基,芳基,杂芳基,杂环基或卤代烷基;

Z为:氢,烷基,烯基,炔基,烷氧基,芳基,卤代烷基,杂芳基,杂环基,它们中的每一个可被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,芳基,杂芳基,杂环基,卤素,氰基,硝基,--N(R₅)₂,--烷氧基-烷基,--烷氧基-烯基,--C(O)-烷基,--C(O)-O-烷基,--O-C(O)-烷基,--C(O)-N(R₅)₂,芳基,杂芳基,--CO-芳基和-CO-杂芳

基,其中,R₅分别独立地为:氢,烷基,卤代烷基,一烷基-芳基或-烷基杂芳基;

R为:氢,烷基,烷氧基,卤代烷基,卤素,芳基,杂芳基,杂环基,它们中的每一个被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,环烷基,芳基,杂芳基,杂环基,--NH₂,硝基,--烷基-羟基,--烷基-芳基,--烷基-杂芳基,--烷基-杂环基,--O-R₄,--O-烷基-R₄,--烷基-O-R₄,--C(O)-R₄,--C(O)-NH-R₄,--C(O)-NR₄R₄,--烷基-C(O)-R₄,--烷基-C(O)-O-R₄,--C(O)-O-R₄,--O-C(O)-R₄,--S-R₄,--C(O)-S-R₄,--S-C(O)-R₄,--S(O)₂-R₄,--NH-S(O)₂-R₄,--烷基-S-R₄,--烷基-S(O)₂-R₄,--NHR₄,--NR₄R₄,--NH-烷基-R₄,卤素,--CN和-SH,其中,R₄独立地为:氢,烷基,烯基,烷氧基,一烷基-羟基,芳基,杂芳基,杂环基,或卤代烷基;

n为0,1,2,3或4;

Y为-NR₆R₇,--CR₆R₇R₈或-烷基-NH₂,它们中的每一个可被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,--NH₂,卤素,--N(R₅)₂,--烷氧基-烷基,--烷氧基-烯基,--C(O)-烷基,--C(O)-O-烷基,--C(O)-N(R₅)₂,芳基,杂芳基,--CO-芳基和-CO-杂芳基,

其中,R₆,R₇和R₈独立地为:氢,烷基,烯基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,芳硫基,--烷基-羟基,--烷基-C(O)-O-R₉,--烷基-C(O)-R₉或-烷基-O-C(O)-R₉,其中,R₅分别独立地为氢,烷基,卤代烷基,--烷基-芳基或一烷基-杂芳基,其中,R₉为氢,烷基,烯基,卤素或卤代烷基;

任选地,X和Z一同形成5至9元环。

7.如权利要求6所述的组合,其中,所述免疫治疗剂是选自下列的化合物:

2-丙基噻唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

4-氨基-2-(乙氧基甲基)-a,a-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇,

1-(4-氨基-2-乙基氨基甲基咪唑并-[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇,

N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]-甲磺酰胺,

4-氨基-2-乙氧基甲基-aa-二甲基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇,

4-氨基-aa-二甲基-2-甲氧基乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇,

1-{2-[3-(苄氧基)丙氧基]乙基}-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-丁基脲,

N1-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)乙基]-2-氨基-4-甲基戊酰胺,

N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-苯基脲,

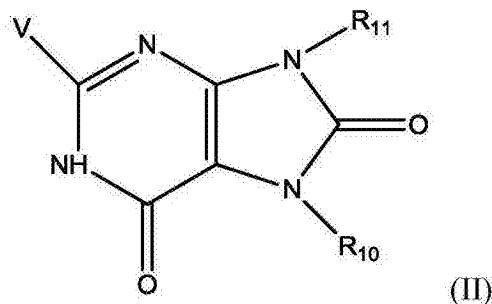
1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

1-{4-[(3,5-二氯苯基)磺酰基]丁基}-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

N-(2-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-环己基脲,

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-n'-(3-氰基苯基)硫脲,

- N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基]苯甲酰胺,
 2-丁基-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,
 N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}-2-乙氧基乙酰胺,
 1-[4-氨基-2-乙氧基甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,
 1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,
 N-{3-[4-氨基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺,
 1-[4-氨基-7-(5-羟基甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,
 3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙-1,2-二醇,
 1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-丙基脲,
 1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-环戊基脲,
 1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)-7-(4-羟基甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,
 4-[4-氨基-2-乙氧基甲基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺,
 2-乙氧基甲基-N1-异丙基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1,4-二胺,
 1-[4-氨基-2-乙基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,
 N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺,和
 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-环己基脲。
 8.如权利要求1至5中任一项所述的组合,其中,所述免疫治疗剂具有下式(II)的结构:



其中,V是-NR₆R₇,其中,R₆和R₇分别独立地为氢,烷基,烯基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,芳硫基,--烷基-羟基,--烷基-C(=O)-O-R₉,--烷基-C(=O)-R₉或-烷基-O-C(=O)-R₉,其中,R₉是氢,烷基,烯基,卤素或卤代烷基;

R₁₀和R₁₁独立地为氢,烷基,烯基,芳基,卤代烷基,杂芳基,杂环基或环烷基,它们中的每一个被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔

基,卤素, $-\text{N}(\text{R}_5)_2$, $-\text{烷氧基-烷基}$, $-\text{烷氧基-烯基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{烷基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O-烷基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_5)_2$,芳基,杂芳基, $-\text{CO-芳基}$,以及 $-\text{CO-杂芳基}$,其中, R_5 分别独立地为氢,烷基,卤代烷基, $-\text{烷基-芳基}$ 或 $-\text{烷基-杂芳基}$ 。

9.如权利要求1至8中任一项所述的组合,其中,所述组合能够提供针对癌症或肿瘤复发的系统保护作用。

10.如权利要求1至9中任一项所述的组合,其还包含有效量的其他治疗剂。

11.如权利要求10所述的组合,其中,所述其他治疗剂为抗癌剂。

12.如权利要求11所述的组合,其中,所述抗癌剂为抗代谢药物、拓扑异构酶I和拓扑异构酶II的抑制剂、烷基化剂、微管抑制剂、抗雄性激素剂、GnRh调节剂或者它们的混合物。

13.如权利要求10所述的组合,其中,所述其他治疗剂是化疗剂,选自:它莫西芬(tamoxifen),雷洛昔芬(raloxifene),阿那曲唑(anastrozole),依西美坦(exemestane),来曲唑(letrozole),imatanib,紫杉醇,环磷酰胺,洛伐他汀(lovastatin),minosine,吉西他滨(gemcitabine),阿糖胞苷(cytarabine),5-氟尿嘧啶,甲氨蝶呤,多西他赛(docetaxel),戈舍瑞林(goserelin),长春新碱,长春碱,氮杂酯唑(nocodazole),替尼泊苷(teniposide),依托泊苷(etoposide),吉西他滨,埃博霉素,长春瑞滨(vinorelbine),喜树碱,道诺霉素(daunorubicin),放线菌素D,米托蒽醌,吡啶,阿霉素,表柔比星,或去甲氧基柔红霉素。

14.如权利要求1至13中任一项所述的组合,其中,所述免疫治疗剂的量:

- (1)能够在富集的人血DC中诱导IFN- α ;
- (2)能够在富集的人血DC中诱导TNF- α ;
- (3)能够在富集的人血DC中诱导IL-12- α ;
- (4)能够激活肿瘤微环境中的CD45+免疫细胞;
- (5)能够激活肿瘤微环境中的CD4+和CD8+T细胞;
- (6)能够激活肿瘤微环境中的NK细胞;
- (7)能够激活肿瘤微环境中的浆细胞样树突细胞(pDC)和髓样树突细胞(mDC);
- (8)能够激活肿瘤微环境中的巨噬细胞和单核细胞;和/或
- (9)能够增加引流淋巴结中的迁移DC。

15.一种治疗需要这种治疗的受治者体内的疾病病症的方法,所述方法包括将权利要求1至14中任一项所述的组合给药于所述受治者。

16.如权利要求15所述的方法,其中,所述疾病病症是肿瘤。

17.如权利要求15所述的方法,其中,所述疾病病症包含异常细胞增殖。

18.如权利要求17所述的方法,其中,所述异常细胞增殖包含癌前病变。

19.如权利要求17所述的方法,其中,所述异常增殖的细胞是癌细胞。

20.如权利要求19所述的方法,其中,所述癌症选自:乳腺癌、结肠直肠癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、子宫内膜癌、滤泡性淋巴瘤、胃癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、肝细胞癌、肺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和肾细胞癌。

21.如权利要求15至20中任一项所述的方法,所述方法包括将包含所述免疫治疗剂的口服制剂以如下剂量每周两次给药于所述受治者,所述剂量为约0.0005mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0006mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0007mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0008mg/kg至约

0.02mg/kg、约0.0009mg/kg至约0.02mg/kg、约0.001mg/kg至约0.02mg/kg、约0.002mg/kg至约0.02mg/kg、约0.003mg/kg至约0.02mg/kg、约0.004mg/kg至约0.02mg/kg、约0.005mg/kg至约0.02mg/kg、约0.006mg/kg至约0.02mg/kg、约0.007mg/kg至约0.02mg/kg、约0.008mg/kg至约0.02mg/kg、约0.009mg/kg至约0.02mg/kg或约0.01mg/kg至约0.02mg/kg,包括所有端点值。

22.如权利要求15至20中任一项所述的方法,所述方法包括将包含所述免疫治疗剂的口服制剂以如下剂量每周两次给药于所述受治者,所述剂量为小于或等于约0.0005mg/kg、小于或等于约0.0006mg/kg、小于或等于约0.0007mg/kg、小于或等于约0.0008mg/kg、小于或等于约0.0009mg/kg、小于或等于约0.001mg/kg、小于或等于约0.002mg/kg、小于或等于约0.003mg/kg、小于或等于约0.004mg/kg、小于或等于约0.005mg/kg、小于或等于约0.006mg/kg、小于或等于约0.007mg/kg、小于或等于约0.008mg/kg、小于或等于约0.009mg/kg或者小于或等于约0.01mg/kg。

23.如权利要求15至20中任一项所述的方法,所述方法包括将包含所述免疫治疗剂的静脉用制剂以如下剂量每周一次给药于所述受治者,所述剂量为约0.0005mg/kg至约0.015mg/kg、约0.0006mg/kg至约0.015mg/kg、约0.0007mg/kg至约0.015mg/kg、约0.0008mg/kg至约0.015mg/kg、约0.0009mg/kg至约0.015mg/kg、约0.001mg/kg至约0.015mg/kg、约0.002mg/kg至约0.015mg/kg、约0.003mg/kg至约0.015mg/kg、约0.004mg/kg至约0.015mg/kg、约0.005mg/kg至约0.015mg/kg或者约0.006mg/kg至约0.015mg/kg,包括所有端点值。

24.如权利要求15至20中任一项所述的方法,所述方法包括将包含所述免疫治疗剂的静脉用制剂以如下剂量每周一次给药于所述受治者,所述剂量为小于或等于约0.003mg/kg、小于或等于约0.004mg/kg、小于或等于约0.005mg/kg、或者约0.006mg/kg至约0.01mg/kg。

25.如权利要求15至24中任一项所述的方法,其中,所述受治者体内的免疫治疗剂的局部浓度为约0.005μg/ml至约12μg/ml。

26.如权利要求15至25中任一项所述的方法,其中,所述受治者体内的免疫治疗剂的局部浓度为约0.05μg/ml至约0.5μg/ml、约0.1μg/ml至约0.5μg/ml、约0.15μg/ml至约0.5μg/ml、约0.2μg/ml至约0.5μg/ml、约0.3μg/ml至约0.5μg/ml或者约0.4μg/ml至约0.5μg/ml。

27.一种试剂盒,其包含权利要求1至14中任一项所述的组合。

用于治疗肿瘤的抗-CD20组合

技术领域

[0001] 本发明涉及使用联合疗法治疗癌症的治疗组合和方法。

背景技术

[0002] 治疗性抗体已用于临床应用二十多年。目前已有十五种抗肿瘤抗体药物用于临床,这些药物包括:美罗华(Rituxan(1997)),赫赛汀(Herceptin(1998)),Mylotarg(2000),Campath(2001),Zevalin(2002),Bexxer(2003),Avastin(2004),Erbix(2004),Vectibix(2006);Arzerra(2009);Benlysta(2011);Yervoy(2011);Adcetris(2011);Perjeta(2012);Kadcyla(2013),Gazyva(2013),Xgeva(2013),Blinxyto(2014),Cyramza(2014),Keytruda(2014),Darzalex(2015),Empliciti(2015),Portrazza(2015)和Unituxin(2015)。这些抗体靶定以下分子:EGFR、Her2、CD20、VEGF、CTLA4、RANKL、CD19、VEGFR2、PD1、CD38、SLAMF7和糖脂GD2。

[0003] 总体而言,治疗性抗体通过三种机制(Scott AM,Wolchok JD,Old LJ.Antibody therapy of cancer.Nat Rev Cancer.(2012),12:278-87)杀伤肿瘤细胞:(1)抗体直接作用,也就是阻断或激动配体/受体信号转导活性,诱导细胞凋亡并递送药物或细胞毒素剂。抗体受体活化活性可产生直接杀伤肿瘤细胞的作用。例如,一些抗体可与肿瘤细胞表面的受体结合,活化受体,导致细胞凋亡(例如,在线粒体中)。抗体还可通过受体拮抗活性介导肿瘤细胞杀伤。例如,一些抗体可与细胞表面受体结合并阻断二聚化作用、激酶活化作用以及下游信号转导,从而抑制增殖并促进细胞凋亡。抗体与酶的结合可导致中和作用、信号阻断以及细胞死亡。(2)免疫介导的细胞杀伤机制,该机制包括补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、T细胞功能调节,等等。免疫介导的肿瘤细胞杀伤可通过如下方式完成:诱导吞噬作用、活化补体、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性、通过单链可变片段(scFv)使基因修饰的T细胞靶定肿瘤,通过抗体介导的抗原交叉呈递至树突细胞而活化T细胞、抑制T细胞抑制性受体(例如,细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA4))。其中,抗体的Fc部分的特性对于CDC和ADCC介导的肿瘤细胞杀伤作用尤为重要。(3)抗体对肿瘤脉管系统和基质的特异性作用,通过捕获血管受体拮抗剂或配体诱导血管和基质细胞消融,包括:抑制基质细胞、将毒素递送至基质细胞以及将毒素递送至脉管系统(Scott AM,Wolchok JD,Old LJ.Antibody therapy of cancer.Nat Rev Cancer.2012,12(4):278-87)。

[0004] 治疗性单克隆抗体药物推进了抗癌药物的研究和开发。然而,仍然存在一些问题需要进一步研究解决,例如,抗体的免疫原性、长期使用肿瘤靶点的耐受性以及单纯地单一阻断信号转导通路的长期作用。简言之,大多数抗体难以实现对肿瘤细胞的长期有效的抑制和杀伤作用。

[0005] 抗体-药物偶联物将靶向功能与具有特定药代动力学的小分子药物结合。抗体-药物偶联物的结构是将具有靶向功能的单克隆抗体与具有特定药理特性的化合物连接。该技术需要治疗性抗体对靶点具有结合特异性,需要所述治疗性抗体与具有治疗作用或具有诸

如细胞毒性之类的其他作用的分子偶联。这种类型的抗体的作用受到许多因素的影响,例如,偶联的抗体的内吞作用,偶联的稳定性以及毒素的释放和杀伤活性。

[0006] 抗体-药物偶联物具有直接和间接抗癌作用。抗体阻断或活化配体/受体信号转导,诱导细胞凋亡,并且同时抗体可直接或间接地向肿瘤细胞呈递或递送有效载荷药物(例如,药物、毒素、小干扰RNA或放射性同位素)。治疗性抗体药物偶联物使用抗体和偶联的药物的双重特性,第一,与靶分子特异性结合的结合功能,第二,抗体自身的肿瘤细胞杀伤功能,以及第三,偶联的药物的特定作用。目前使用的抗体-药物偶联药物限于如何直接杀伤肿瘤细胞。然而,由于在抗体、连接体分子、毒素分子、偶联方面的严格的技术要求以及能够将毒素带入肿瘤微环境内的分子有限,在实际的临床研究中仍然存在一些难题。

发明内容

[0007] 一方面,本发明提供一种治疗组合,其包含:(i)有效量的CD20拮抗剂,例如特异性结合CD20的抗体或其功能性片段(例如,抗-CD20抗体);以及(ii)有效量的免疫治疗剂,所述免疫治疗剂能够活化人浆细胞样树突细胞、髓样树突细胞,或NK细胞,或其组合。

[0008] 在一些实施方式中,CD20拮抗剂是抗体。

[0009] 在一些实施方式中,所述抗体是利妥昔单抗、奥法木单抗、维妥珠单抗(veltuzumab)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、AME-133v、PRO131921、GA101、替伊莫单抗、托西莫单抗或TRU-015。

[0010] 在一些实施方式中,CD20拮抗剂是免疫粘附素。

[0011] 在一些实施方式中,在停止治疗之后,治疗在个体体内产生持续反应。

[0012] 在一些实施方式中,免疫治疗剂连续给药,间歇性给药。

[0013] 在一些实施方式中,免疫治疗剂在CD20拮抗剂之前给药。

[0014] 在一些实施方式中,免疫治疗剂与CD20拮抗剂同时给药。

[0015] 在一些实施方式中,免疫治疗剂在CD20拮抗剂之后给药。

[0016] 在一些实施方式中,所述个体患有结肠直肠癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、血液系统恶性肿瘤、肾细胞癌。

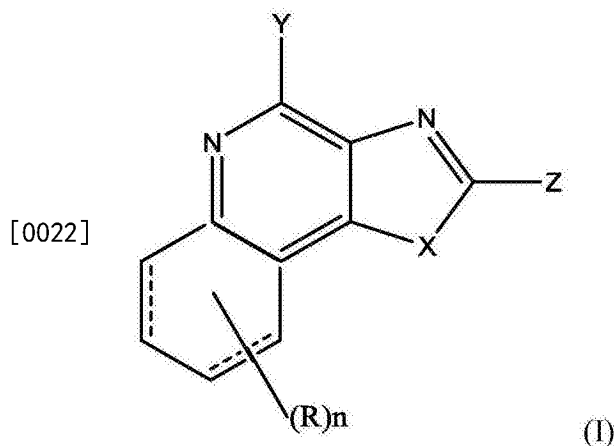
[0017] 在一些实施方式中,其中,CD20拮抗剂以如下方式给药:静脉给药、肌肉内给药、皮下给药、局部给药、口服给药、透皮给药、腹膜内给药、眼眶内给药、通过灌注给药、通过吸入给药、鞘内给药、脑室内给药或鼻内给药。

[0018] 在一些实施方式中,免疫治疗剂能够特异性结合人TLR7和/或TLR8。

[0019] 在一些实施方式中,免疫治疗剂包括:(a)单链RNA(ssRNA),优选地为ORN02、ORN06、ssPoly(U)、ssRNA40、ssRNA41、ssRNA-DR或Poly(dT);或者(b)受体配体类似物,优选地为CL075、CL097、CL264、CL307、Gardiquimod、洛索立宾、咪喹莫特或瑞喹莫德。

[0020] 在一些实施方式中,免疫治疗剂是通式(I)至通式(XIXb)中的任一通式化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0021] 在一些实施方式中,免疫治疗剂具有下述通式(I)的结构:



[0023] 其中,虚线表示存在化学键或不存在化学键,

[0024] X是S或-NR₁,R₁是-W₀-W₁-W₂-W₃-W₄;

[0025] W₀是化学键,烷基,烯基,炔基,烷氧基或-烷基-S-烷基-,

[0026] W₁是化学键,--O--,或-NR₂--,其中,R₂是氢,烷基或烯基,

[0027] W₂是化学键,--O--,--C(O)--,--C(S)--或-S(O)₂--,

[0028] W₃是化学键,--NR₃--,其中,R₃是氢,烷基或烯基,

[0029] W₄为:氢,烷基,烯基,炔基,烷氧基,环烷基,芳基,芳氧基,杂芳基或杂环基,它们中的每一个被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,环烷基,芳基,杂芳基,杂环基,--NH₂,硝基,--烷基-羟基,--烷基-芳基,--烷基-杂芳基,--烷基-杂环基,--O-R₄,--O-烷基-R₄,--烷基-O-R₄,--C(O)-R₄,--烷基-C(O)-R₄,--烷基-C(O)-O-R₄,--C(O)-O-R₄,--S-R₄,--S(O)₂-R₄,--NH-S(O)₂-R₄,--烷基-S-R₄,--烷基-S(O)₂-R₄,--NHR₄,--NR₄R₄,--NH-烷基-R₄,卤素,--CN,--NO₂和-SH,其中,R₄独立地为:氢,烷基,烯基,--烷基-羟基,芳基,杂芳基,杂环基或卤代烷基;

[0030] Z为:氢,烷基,烯基,炔基,烷氧基,芳基,卤代烷基,杂芳基,杂环基,它们中的每一个可被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,芳基,杂芳基,杂环基,卤素,氰基,硝基,--N(R₅)₂,--烷氧基-烷基,--烷氧基-烯基,--C(O)-烷基,--C(O)-O-烷基,--O-C(O)-烷基,--C(O)-N(R₅)₂,芳基,杂芳基,--CO-芳基和-CO-杂芳基,其中,R₅分别独立地为:氢,烷基,卤代烷基,--烷基-芳基或-烷基杂芳基;

[0031] R为:氢,烷基,烷氧基,卤代烷基,卤素,芳基,杂芳基,杂环基,它们中的每一个被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,环烷基,芳基,杂芳基,杂环基,--NH₂,硝基,--烷基-羟基,--烷基-芳基,--烷基-杂芳基,--烷基-杂环基,--O-R₄,--O-烷基-R₄,--烷基-O-R₄,--C(O)-R₄,--C(O)-NH-R₄,--C(O)-NR₄R₄,--烷基-C(O)-R₄,--烷基-C(O)-O-R₄,--C(O)-O-R₄,--O-C(O)-R₄,--S-R₄,--C(O)-S-R₄,--S-C(O)-R₄,--S(O)₂-R₄,--NH-S(O)₂-R₄,--烷基-S-R₄,--烷基-S(O)₂-R₄,--NHR₄,--NR₄R₄,--NH-烷基-R₄,卤素,--CN和-SH,其中,R₄独立地为:氢,烷基,烯基,烷氧基,--烷基-羟基,芳基,杂芳基,杂环基,或卤代烷基;

[0032] n为0,1,2,3或4;

[0033] Y为-NR₆R₇,--CR₆R₇R₈或-烷基-NH₂,它们中的每一个可被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,--NH₂,卤素,--N(R₅)₂,--烷氧

基-烷基,--烷氧基-烯基,--C(O)-烷基,--C(O)-O-烷基,--C(O)-N(R₅)₂,芳基,杂芳基,--CO-芳基和-CO-杂芳基,

[0034] 其中,R₆,R₇和R₈独立地为:氢,烷基,烯基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,芳硫基,--烷基-羟基,--烷基-C(O)-O-R₉,--烷基-C(O)-R₉或-烷基-O-C(O)-R₉,其中,R₅分别独立地为氢,烷基,卤代烷基,--烷基-芳基或--烷基-杂芳基,其中,R₉为氢,烷基,烯基,卤素或卤代烷基;并且

[0035] 任选地,X和Z可一同形成5至9元环。

[0036] 在一些实施方式中,所述免疫治疗剂是选自下列的化合物:

[0037] 2-丙基噻唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

[0038] 1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

[0039] 4-氨基-2-(乙氧基甲基)-a,a-二-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇,

[0040] 1-(4-氨基-2-乙基氨基甲基咪唑并-[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇,

[0041] N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基-]甲磺酰胺,

[0042] 4-氨基-2-乙氧基甲基-aa-二甲基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇,

[0043] 4-氨基-aa-二甲基-2-甲氧基乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇,

[0044] 1-{2-[3-(苄氧基)丙氧基]乙基}-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

[0045] N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-丁基脲,

[0046] N1-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)乙基]-2-氨基-4-甲基戊酰胺,

[0047] N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-苯基脲,

[0048] 1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

[0049] 1-{4-[(3,5-二氯苯基)磺酰基]丁基}-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

[0050] N-(2-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-环己基脲,

[0051] N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-n'-(3-氰基苯基)硫脲,

[0052] N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基]苯甲酰胺,

[0053] 2-丁基-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

[0054] N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}-2-乙氧基乙酰胺,

[0055] 1-[4-氨基-2-乙氧基甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,

[0056] 1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,

[0057] N-{3-[4-氨基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹

啉-7-基]苯基}甲磺酰胺,

[0058] 1-[4-氨基-7-(5-羟基甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,

[0059] 3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙-1,2-二醇,

[0060] 1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-丙基脲,

[0061] 1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-环戊基脲,

[0062] 1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)-7-(4-羟基甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,

[0063] 4-[4-氨基-2-乙氧基甲基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺,

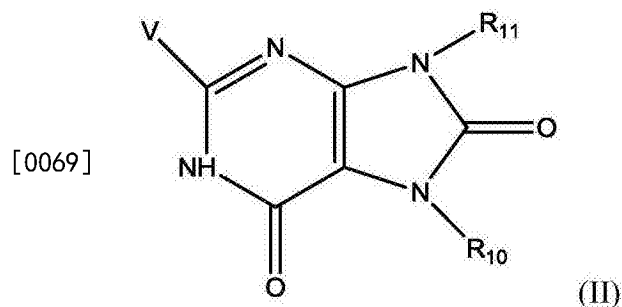
[0064] 2-乙氧基甲基-N1-异丙基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1,4-二胺,

[0065] 1-[4-氨基-2-乙基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,

[0066] N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺,和

[0067] N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-环己基脲。

[0068] 在一些实施方式中,所述免疫治疗剂具有下述通式(II)的结构:



[0070] 其中,V是-NR₆R₇,其中,R₆和R₇分别独立地为氢,烷基,烯基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,芳硫基,一烷基-羟基,一烷基-C(=O)-O-R₉,一烷基-C(=O)-R₉或-烷基-O-C(=O)-R₉,其中,R₉是氢,烷基,烯基,卤素或卤代烷基;

[0071] R₁₀和R₁₁独立地为氢,烷基,烯基,芳基,卤代烷基,杂芳基,杂环基或环烷基,它们中的每一个被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,卤素,--N(R₅)₂,--烷氧基-烷基,--烷氧基-烯基,--C(=O)-烷基,--C(=O)-O-烷基,--C(=O)-N(R₅)₂,芳基,杂芳基,--CO-芳基,以及-CO-杂芳基,其中,R₅分别独立地为氢,烷基,卤代烷基,--烷基-芳基或-烷基-杂芳基。

[0072] 在一些实施方式中,本发明的治疗组合或药物组合物还包括有效量的其他治疗剂,例如抗癌剂。

[0073] 在一些实施方式中,所述抗癌剂是抗代谢药物、拓扑异构酶I和拓扑异构酶II的抑制剂、烷基化剂、微管抑制剂、抗雄性激素剂、GNRh调节剂或者它们的混合物。

[0074] 在一些实施方式中,所述其他治疗剂是化疗剂,选自:它莫西芬(tamoxifen),雷洛

昔芬(raloxifene),阿那曲唑(anastrozole),依西美坦(exemestane),来曲唑(letrozole),imatinib,紫杉醇,环磷酰胺,洛伐他汀(lovastatin),minosine,吉西他滨(gemcitabine),阿糖胞苷(cytarabine),5-氟尿嘧啶,甲氨蝶呤,多西他赛(docetaxel),戈舍瑞林(goserelin),长春新碱,长春碱,噻氨酯吡唑(nocodazole),替尼泊苷(teniposide),依托泊苷(etoposide),吉西他滨,埃博霉素,长春瑞滨(vinorelbine),喜树碱,道诺霉素(daunorubicin),放线菌素D,米托蒽醌,吡啶,阿霉素,表柔比星,或去甲氧基柔红霉素。

[0075] 另一方面,本发明提供一种治疗受治者体内的疾病病症的方法,所述受治者需要这种治疗,所述方法包括将本文提供的治疗组合或药物组合物给药于所述受治者。

[0076] 另一方面,本发明提供预防经历过肿瘤或癌症治疗的受治者中肿瘤或癌症复发的方法,所述方法包括将本文提供的治疗组合或药物组合物给药于所述受治者。

[0077] 在一些实施方式中,所述疾病病症是肿瘤。在一些实施方式中,所述疾病病症包括异常细胞增殖。

[0078] 在一些实施方式中,所述异常细胞增殖包括癌前病变。在一些实施方式中,异常增殖的细胞是癌细胞。

[0079] 在一些实施方式中,癌症选自:乳腺癌、结肠直肠癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、子宫内膜癌、滤泡性淋巴瘤、胃癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、肝细胞癌、肺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和肾细胞癌。

[0080] 在一些实施方式中,所述免疫治疗剂的量是:

[0081] (1)能够在富集的人血DC中诱导IFN- α ;

[0082] (2)能够在富集的人血DC中诱导TNF- α ;

[0083] (3)能够在富集的人血DC中诱导IL-12- α ;

[0084] (4)能够激活肿瘤微环境中的CD45+免疫细胞;

[0085] (5)能够激活肿瘤微环境中的CD4+和CD8+T细胞;

[0086] (6)能够激活肿瘤微环境中的NK细胞;

[0087] (7)能够激活肿瘤微环境中的浆细胞样树突细胞(pDC)和髓样树突细胞(mDC);

[0088] (8)能够激活肿瘤微环境中的巨噬细胞和单核细胞;和/或

[0089] (9)能够增加引流淋巴结中的迁移DC。

[0090] 在一些实施方式中,所述方法包括将包含所述免疫治疗剂(例如,R848及其类似物)的口服制剂以如下剂量每周两次给药于所述受治者,所述剂量为约0.0005mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0006mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0007mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0008mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0009mg/kg至约0.02mg/kg、约0.001mg/kg至约0.02mg/kg、约0.002mg/kg至约0.02mg/kg、约0.003mg/kg至约0.02mg/kg、约0.004mg/kg至约0.02mg/kg、约0.005mg/kg至约0.02mg/kg、约0.006mg/kg至约0.02mg/kg、约0.007mg/kg至约0.02mg/kg、约0.008mg/kg至约0.02mg/kg、约0.009mg/kg至约0.02mg/kg或约0.01mg/kg至约0.02mg/kg。

[0091] 在一些实施方式中,所述方法包括将包含所述免疫治疗剂(例如,R848及其类似物)的口服制剂以如下剂量每周两次给药于所述受治者,所述剂量为小于或等于约0.005mg/kg、小于或等于约0.006mg/kg、小于或等于约0.007mg/kg、小于或等于约0.008mg/kg、

kg、小于或等于约0.009mg/kg或者小于或等于约0.01mg/kg。

[0092] 在一些实施方式中,所述方法包括将包含所述免疫治疗剂(例如,R848及其类似物)的静脉用制剂以如下剂量每周一次给药于所述受治者,所述剂量为约0.0005mg/kg至约0.015mg/kg、约0.0006mg/kg至约0.015mg/kg、约0.0007mg/kg至约0.015mg/kg、约0.0008mg/kg至约0.015mg/kg、约0.0009mg/kg至约0.015mg/kg、约0.001mg/kg至约0.015mg/kg、约0.002mg/kg至约0.015mg/kg、约0.003mg/kg至约0.015mg/kg、约0.004mg/kg至约0.015mg/kg、约0.005mg/kg至约0.015mg/kg或者约0.006mg/kg至约0.015mg/kg。在一些实施方式中,所述方法包括将包含所述免疫治疗剂(例如,R848及其类似物)的静脉用制剂以约0.0008mg/kg至约0.0067mg/kg的剂量每周一次给药于所述受治者。

[0093] 在一些实施方式中,所述方法包括将包含所述免疫治疗剂的静脉用制剂以如下剂量每周一次给药于所述受治者,所述剂量为小于或等于约0.003mg/kg、小于或等于约0.004mg/kg、小于或等于约0.005mg/kg、或约0.006mg/kg至约0.007mg/kg。

[0094] 在一些实施方式中,所述受治者体内的免疫治疗剂的局部浓度为约0.005 μ g/ml至约12 μ g/ml。

[0095] 在一些实施方式中,所述受治者体内的免疫治疗剂的局部浓度为约0.05 μ g/ml至约0.5 μ g/ml、约0.1 μ g/ml至约0.5 μ g/ml、约0.15 μ g/ml至约0.5 μ g/ml、约0.2 μ g/ml至约0.5 μ g/ml、约0.3 μ g/ml至约0.5 μ g/ml或者约0.4 μ g/ml至约0.5 μ g/ml。

[0096] 又一方面,本发明提供一种试剂盒,其包含本文提供的治疗组合,并且任选地包含说明书。

附图说明

[0097] 本发明的新特点在所附的权利要求书中具体说明。通过结合后面列举的对示例性的实施方式的详细描述可更好地对本发明的特点和优势加以理解,在示例性的实施方式中使用了本发明的原理,并且示例性的实施方式的附图如下:

[0098] 图1显示抗-CD20和TLRL协同增强对A20 B细胞淋巴瘤模型的抑瘤作用。向WT BALB/c小鼠($n=5$ /组)皮下注射 5×10^5 个A20细胞,并在第13天通过静脉注射的方式用100 μ g抗-小鼠CD20抗体单独治疗或用100 μ g抗-小鼠CD20抗体与TLRL联合治疗小鼠。每三天测量肿瘤体积和重量持续四周。

[0099] 图2A-2G显示由来自三个健康供体的富集的人DC分析细胞因子的产生。将富集的人DC接种于96孔平板并在37 $^{\circ}$ C的孵育器中直接用同种异体的未处理(培养基)或处理的不同浓度的TLRL培养20至22小时。收集上清液,通过ELISA分析人IFN- α 、IL-12(p70)和TNF- α 。数据以一式三份培养物的平均值 $\pm$ 均值的形式给出。进行来自三个健康供体的三个独立实验。A:TLRL诱导从供体1中富集的人血DC(CD3+/CD19+/CD14+/CD16+)中IFN- α 表达。B:实验#2中,TLRL诱导从供体2富集的人血DC中IFN- α 表达。C:实验#2中,TLRL诱导从供体2富集的人血DC中TNF- α 表达。D:实验#2中,TLRL诱导从供体2富集的人血DC中IL-12表达。E:实验#3中,TLRL诱导从供体3富集的人血DC中IFN- α 表达。F:实验#3中,TLRL诱导从供体3富集的人血DC中TNF- α 表达。G:实验#3中,TLRL诱导从供体3富集的人血DC中IL-12表达。

[0100] 图3显示TLRL注射后小鼠PBMC中IFN可诱导基因的表达。在不同时间点从用TRIzol试剂冷藏保存的PBMC中分离RNA,并通过定量RT-PCR确定IFN可诱导基因的相对表达。在

TLRL注射后5小时的时间段中,随时间推移检测MX2基因(3A),在注射后2小时通过不同剂量的TLRL测量MX2和ISG15基因(3B和3C)。数值表示所示的IFN可诱导基因相对于管家基因肌动蛋白的mRNA表达。柱状图表示来自3个独立动物的数据。 $**P<0.01$; $***P<0.001$ 。

[0101] 图4显示将TUBO肿瘤细胞单侧皮下植入小鼠($n=5$ /组)。两次治疗(第14天和第21天)之后,对小鼠实施安乐死,切下肿瘤组织并将肿瘤组织进行消化以分析T、NK、DC、巨噬细胞和中性粒细胞的存在(图4A和图4B)。图4C显示通过引流淋巴结组织中显著增多的迁移DC检验树突细胞(DC)分析。

具体实施方式

[0102] 通过结合用于举例说明的示例性应用,在下文中对本发明的多个方面进行描述。应当理解的是,列举出许多具体的细节、关系以及方法来全面理解本发明。然而,本领域普通技术人员可容易地意识到本发明可不按照具体细节中的一种或多于一种来实施或者可以其他方法来实施。本发明不受举例说明的操作顺序或事件顺序的限制,因为,一些操作可以不同的顺序进行和/或可同时与其他操作或事件一同进行。

[0103] 进一步地,不是所有举例说明的操作或事件都需要根据本发明的方法来实施。

[0104] 本文使用的术语是仅仅是为了说明具体实施方式,而无意限定本发明。除非另有明确说明,本文使用的单数形式冠词(“a”,“an”和“the”)意在包括复数形式。此外,在具体实施方式部分和/或权利要求中使用的术语“包括(“including”,“include”)、具有(“having”,“has”,“with”)或其变体意在包括与术语“包含(comprising)”类似的方式。

[0105] 术语“约”或“大约”是指由本领域普通技术人员测定的特定值在可接受的误差范围内,该误差范围部分取决于该值如何测量或确定,即,测量系统的限制。例如,“约”可意味着在本领域中每一操作在1个标准偏差范围内或超过一个标准偏差。可选地,“约”可意味着高达给定值的20%的范围,优选地高达给定值的10%的范围,更优选地高达给定值的5%的范围并且更优选地高达给定值的1%的范围。可选地,尤其对于生物系统或过程而言,该术语可意味着在某个值的某个数量级范围内,优选地在某个值的5倍范围内,更优选地在某个值的2倍范围内。在本申请和权利要求书中描述特定值的条件下,除非另有说明,应当假定术语“约”意味着在特定值的可接受的误差范围内。

[0106] I. 释义和缩写

[0107] 除非另有说明,本文使用的所有技术术语和科学术语通常具有与本发明所属技术领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。一般而言,本文使用的命名系统和细胞培养、分子遗传学、有机化学和核酸化学以及杂交中的实验操作是本领域熟知的且普遍使用的那些命名系统和实验操作。标准技术用于核酸和肽的合成。所述技术和操作通常根据本领域的常规方法和各种不同的常规参考文献进行,本领域的常规方法和各种不同的常规参考文献在本文中提供。本文使用的命名系统和下面描述的分析化学和有机合成中的实验操作是本领域熟知的且普遍使用的命名系统和实验操作。标准技术或其改良用于化学合成和化学分析。

[0108] 除非另有说明,术语“烷基”其自身或作为另一取代基的一部分是指含有指定数目的碳原子(即, C_1-C_{10} 是指1至10个碳原子)的直链或支链或环状烃自由基或者其组合,所述直链或支链或环状烃自由基或者其组合可为完全饱和的、单不饱和的或多不饱和的并且可

包括二价和多价自由基。饱和的烃自由基的实例包括但不限于如下基团,例如,甲基、乙基、*n*-丙基、异丙基、*n*-丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基、它们的同系物或异构体,例如,*n*-戊基、*n*-己基、*n*-庚基、*n*-辛基等等。不饱和烷基为具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包括但不限于:乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级同系物和异构体。除非另有说明,术语“烷基”还意在包括下面更加详细定义的那些烷基衍生物,例如,“杂烷基”。限定为烃基的烷基基团被称为“均烷基(homoalkyl)”。

[0109] 术语“亚烷基”其自身或作为另一取代基的一部分是指从烷烃衍生得到的二价自由基,例如,但不限于: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,并且还包括下面如“杂亚烷基”所描述的那些基团。通常,烷基(或亚烷基)基团可具有1至24个碳原子,本发明中优选地为具有10个或更少的碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链烷基或亚烷基基团,通常具有8个或更少的碳原子。

[0110] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以其常规含义使用,并且分别是指通过氧原子、氨基基团或硫原子与分子的剩余部分连接的那些烷基基团。

[0111] 除非另有说明,术语“杂烷基”其自身或与另一术语结合是指由规定数目的碳原子和至少一个选自O、N、Si和S的杂原子构成的、稳定的直链或支链或环状烃自由基或者其组合,并且,其中,氮和硫原子可被任选地氧化并且氮杂原子可被任选地季铵化。杂原子O、N和S以及Si可位于杂烷基的任何内部位置或者位于烷基与分子的剩余部分连接的位置。实例包括但不限于: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。最多两个杂原子可以连续,例如, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。类似地,术语“杂亚烷基”其自身或作为另一取代基的一部分是指从杂烷基衍生得到的二价自由基,例如但不限于: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烷基基团而言,杂原子还可占据链端中的一个末端或者链端的两个末端(例如,亚烷基氧、亚烷基二氧、亚烷基氨基、亚烷基二氨基,等等)。而且,对于亚烷基和杂亚烷基的连接基团而言,所写的连接基团的分子式中的方向并不暗示连接基团的方向。例如,分子式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 代表 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 。

[0112] 一般而言,“酰基取代基”也选自上面列举的基团。如本文使用的术语“酰基取代基”是指连接至本发明的化合物的多环核心的基团且该基团满足直接或间接地连接至本发明的化合物的多环核心的羰基碳的化合价。

[0113] 除非另有说明,术语“环烷基”和“杂环烷基”其自身或者与其他术语的组合分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式。此外,对于杂环烷基而言,杂原子可占据杂环与分子的剩余部分连接的位置。环烷基的实例包括但不限于:环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基,等等。杂环烷基的实例包括但不限于:1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基,等等。

[0114] 除非另有说明,术语“卤代”或“卤素”其自身或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴或碘原子。此外,诸如“卤代烷基”之类的术语意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例

如,术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不限于:三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯代丁基、3-溴代丙基,等等。

[0115] 本文使用的术语“卤代烷基”是指被一个或多于一个本文所定义的卤素基团取代的本文定义的烷基。卤代烷基优选地可为单卤代烷基、二卤代烷基或多卤代烷基(包括全卤代烷基)。单卤代烷基在烷基基团中可具有一个碘、溴、氯或氟。二卤代烷基和多卤代烷基在烷基基团中可具有两个或多于两个相同的卤素原子或不同的卤素基团的组合。优选地,多卤代烷基包含多达12个,10个或8个,或6个,或4个,或3个,或2个卤素基团。卤代烷基的非限定性实例包括氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、氯代甲基、二氯代甲基、三氯代甲基、五氟代乙基、七氟代丙基、二氟代氯代甲基、二氯代氟代甲基、二氟代乙基、二氟代丙基、二氯代乙基和二氯代丙基。全卤代烷基是指所有的氢原子均被卤素原子取代的烷基。

[0116] 本文使用的术语“杂芳基”是指具有1至8个选自N、O、S或Se的杂原子的5元至14元单环或双环或稠合的多环系统。优选地,杂芳基为5元至10元环系统。典型的杂芳基基团包括2-噻吩基或3-噻吩基,2-呋喃基或3-呋喃基,2-吡咯基或3-吡咯基,2-咪唑基、4-咪唑基或5-咪唑基,3-吡唑基、4-吡唑基或5-吡唑基,2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基,3-异噻唑基、4-异噻唑基或5-异噻唑基,2-恶唑基、4-恶唑基或5-恶唑基,3-异恶唑基、4-异恶唑基或5-异恶唑基,3-1,2,4-三唑基或5-1,2,4-三唑基,4-1,2,3-三唑基或5-1,2,3-三唑基,四唑基,2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基,3-哒嗪基或4-哒嗪基,3-吡嗪基、4-吡嗪基或5-吡嗪基,2-吡嗪基,2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基。

[0117] 术语“杂芳基”还指杂芳香族环与一个或多于一个芳基环、环状脂肪族环或杂环烷基环稠合的基团,其中,自由基或连接点位于杂芳香族环上。非限定性实例包括但不限于:1-中氮茛基(indoliziny),2-中氮茛基,3-中氮茛基,5-中氮茛基,6-中氮茛基,7-中氮茛基或8-中氮茛基,1-异吡啶基,3-异吡啶基,4-异吡啶基,5-异吡啶基,6-异吡啶基或7-异吡啶基,2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡啶基,5-吡啶基,6-吡啶基或7-吡啶基,2-吡唑基,3-吡唑基,4-吡唑基,5-吡唑基,6-吡唑基或7-吡唑基,2-噻吩基,4-噻吩基,5-噻吩基,6-噻吩基,7-噻吩基或8-噻吩基,1-噻嗪基,2-噻嗪基,3-噻嗪基,4-噻嗪基,6-噻嗪基,7-噻嗪基,8-噻嗪基或9-噻嗪基,2-噻啉基,3-噻啉基,4-噻啉基,5-噻啉基,6-噻啉基,7-噻啉基或8-噻啉基,1-异噻啉基,3-异噻啉基,4-异噻啉基,5-异噻啉基,6-异噻啉基,7-异噻啉基或8-异噻啉基,1-2,3-二氮杂萘基,4-2,3-二氮杂萘基,5-2,3-二氮杂萘基,6-2,3-二氮杂萘基,7-2,3-二氮杂萘基或8-2,3-二氮杂萘基,2-1,5-二氮杂萘基,3-1,5-二氮杂萘基,4-1,5-二氮杂萘基,5-1,5-二氮杂萘基或6-1,5-二氮杂萘基,2-喹啉基,3-喹啉基,5-喹啉基,6-喹啉基,7-喹啉基或8-喹啉基,3-噌啉基,4-噌啉基,5-噌啉基,6-噌啉基,7-噌啉基或8-噌啉基,2-蝶啶基,4-蝶啶基,6-蝶啶基或7-蝶啶基,1-4aH呋唑基,2-4aH呋唑基,3-4aH呋唑基,4-4aH呋唑基,5-4aH呋唑基,6-4aH呋唑基,7-4aH呋唑基或8-4aH呋唑基,1-呋唑基,2-呋唑基,3-呋唑基,4-呋唑基,5-呋唑基,6-呋唑基,7-呋唑基或8-呋唑基,1-呋啉基,3-呋啉基,4-呋啉基,5-呋啉基,6-呋啉基,7-呋啉基,8-呋啉基或9-呋啉基,1-菲啶基,2-菲啶基,3-菲啶基,4-菲啶基,6-菲啶基,7-菲啶基,8-菲啶基,9-菲啶基或10-菲啶基,1-吡啶基,2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡啶基,5-吡啶基,6-吡啶基,7-吡啶基,8-吡啶基或9-吡啶基,1-萘嵌二氮杂苯基,2-萘嵌二氮杂苯基,4-萘嵌二氮杂苯基,5-萘嵌二氮杂苯基,6-萘嵌二氮杂苯基,7-萘嵌二氮杂苯基,8-萘嵌二氮杂苯基或9-萘嵌二氮杂苯基(perimidinyl),2-菲咯啉

基,3-菲咯啉基,4-菲咯啉基,5-菲咯啉基,6-菲咯啉基,8-菲咯啉基,9-菲咯啉基或10-菲咯啉基,1-吩嗪基,2-吩嗪基,3-吩嗪基,4-吩嗪基,6-吩嗪基,7-吩嗪基,8-吩嗪基或9-吩嗪基,1-噻吩嗪基,2-噻吩嗪基,3-噻吩嗪基,4-噻吩嗪基,6-噻吩嗪基,7-噻吩嗪基,8-噻吩嗪基,9-噻吩嗪基或10-噻吩嗪基,1-吩恶嗪基,2-吩恶嗪基,3-吩恶嗪基,4-吩恶嗪基,6-吩恶嗪基,7-吩恶嗪基,8-吩恶嗪基,9-吩恶嗪基或10-吩恶嗪基,1-苯并异喹啉基,3-苯并异喹啉基,4-苯并异喹啉基,5-苯并异喹啉基,6-苯并异喹啉基,7-苯并异喹啉基,8-苯并异喹啉基,9-苯并异喹啉基或10-苯并异喹啉基,2-噻吩并[2,3-b]呋喃基,3-噻吩并[2,3-b]呋喃基,4-噻吩并[2,3-b]呋喃基或5-噻吩并[2,3-b]呋喃基,2-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基,3-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基,5-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基,6-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基,7-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基,8-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基,9-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基,10-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基或11-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基,2-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基,3-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基,5-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基,6-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基或7-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基,2-5H-吡啶并[2,3-d]-o-恶嗪基,3-5H-吡啶并[2,3-d]-o-恶嗪基,4-5H-吡啶并[2,3-d]-o-恶嗪基,5-5H-吡啶并[2,3-d]-o-恶嗪基,7-5H-吡啶并[2,3-d]-o-恶嗪基或8-5H-吡啶并[2,3-d]-o-恶嗪基,1-1H-吡唑并[4,3-d]-恶唑基,3-1H-吡唑并[4,3-d]-恶唑基或5-1H-吡唑并[4,3-d]-恶唑基,2-4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基,4-4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基或5-4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基,3-吡嗪并[2,3-d]哒嗪基,5-吡嗪并[2,3-d]哒嗪基或8-吡嗪并[2,3-d]哒嗪基,2-咪唑并[2,1-b]噻唑基,3-咪唑并[2,1-b]噻唑基,5-咪唑并[2,1-b]噻唑基或6-咪唑并[2,1-b]噻唑基,1-呋喃并[3,4-c]噌啉基,3-呋喃并[3,4-c]噌啉基,6-呋喃并[3,4-c]噌啉基,7-呋喃并[3,4-c]噌啉基,8-呋喃并[3,4-c]噌啉基或9-呋喃并[3,4-c]噌啉基,1-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基,2-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基,3-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基,4-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基,5-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基,6-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基,8-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基,9-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基,10-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基或11-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基,2-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基,3-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基,6-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基或7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基,7-苯并[b]噻吩基,2-苯并恶唑基,4-苯并恶唑基,5-苯并恶唑基,6-苯并恶唑基或7-苯并恶唑基,2-苯并咪唑基,4-苯并咪唑基,5-苯并咪唑基,6-苯并咪唑基或7-苯并咪唑基,2-苯并噻唑基,4-苯并噻唑基,4-苯并噻唑基,5-苯并噻唑基,6-苯并噻唑基或7-苯并噻唑基,1-苯并氧杂茛基,2-苯并氧杂茛基,4-苯并氧杂茛基,5-苯并氧杂茛基,6-苯并氧杂茛基,7-苯并氧杂茛基,8-苯并氧杂茛基或9-苯并氧杂茛基(benzoxapinylyl),2-苯并恶嗪基,4-苯并恶嗪基,5-苯并恶嗪基,6-苯并恶嗪基,7-苯并恶嗪基或8-苯并恶嗪基,1-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂茛基,2-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂茛基,3-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂茛基,5-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂茛基,6-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂茛基,7-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂茛基,8-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂茛基,9-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂茛基,10-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂茛基或11-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂茛基(benzazapinylyl)。典型的稠合杂芳基基团包括但不限于:2-喹啉基,3-喹啉基,4-喹啉基,5-喹啉基,6-喹啉基,7-喹啉基或8-喹啉基,1-异喹啉基,3-异喹啉基,4-异喹啉基,5-异喹啉基,6-异喹啉基,7-异喹啉基或8-异喹啉基,2-吲哚基,3-吲哚基,4-吲哚基,5-吲哚基,6-吲哚基或7-吲哚基,2-苯并

[b]噻吩基,3-苯并[b]噻吩基,4-苯并[b]噻吩基,5-苯并[b]噻吩基,6-苯并[b]噻吩基或7-苯并[b]噻吩基,2-苯并恶唑基,4-苯并恶唑基,5-苯并恶唑基,6-苯并恶唑基或7-苯并恶唑基,2-苯并咪唑基,4-苯并咪唑基,5-苯并咪唑基,6-苯并咪唑基或7-苯并咪唑基,2-苯并噻唑基,4-苯并噻唑基,5-苯并噻唑基,6-苯并噻唑基或7-苯并噻唑基。

[0118] 如本文使用的术语“杂环基”或“杂环”是指被任选地取代的完全饱和的或不饱和的、芳香族的或非芳香族的环基团,例如,其为4元至7元单环系统,7元至12元双环系统或者10元至15元三环系统,其在至少一个含有碳原子的环中具有至少一个杂原子。含有杂原子的杂环基团中的每一个环可具有选自氮原子、氧原子和硫原子的1个,2个或3个杂原子,其中,氮原子和硫原子还可被任选地氧化。杂环基团可在杂原子或碳原子处连接。

[0119] 示例性的单环杂环基团包括:吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、三唑基、恶唑基、恶唑烷基、异恶唑啉基、异恶唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、恶二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂卓基(2-oxoazepinyl)、氮杂卓基(azepinyl)、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吗啉基、噻吗啉基亚砷、噻吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基、1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基,等等。

[0120] 示例性的双环杂环基团包括:吲哚基、二氢吲哚基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、苯并恶唑基、苯并噻吩基、苯并噻嗪基、奎宁环基、喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、苯并呋喃基、色酮基(chromonyl)、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(例如,呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、1,3-二氧-1,3-二氢异吲哚-2-基、二氢喹唑啉基(例如,3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、2,3-二氮杂萘基,等等。

[0121] 示例性的三环杂环基团包括:呋唑基、二苯并氮杂卓基、二噻吩并氮杂卓基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、吩恶嗪基、吩噻嗪基、咕吨基、咪唑基,等等。

[0122] 术语“杂环基”进一步是指被1个、2个或3个选自下列基团的取代基取代的如上所定义的杂环基团:

[0123] (a)烷基;

[0124] (b)羟基(或者被保护的羟基);

[0125] (c)卤素;

[0126] (d)氧,即, $=O$;

[0127] (e)氨基,烷基氨基或二烷基氨基;

[0128] (f)烷氧基;

[0129] (g)环烷基;

[0130] (h)羧基;

[0131] (i)杂环氧基,其中,杂环氧基是指通过氧桥键连接的杂环基团;

[0132] (j)烷基- $O-C(=O)-$;

[0133] (k)巯基;

[0134] (l)硝基;

- [0135] (m)氰基;
- [0136] (n)氨磺酰基或亚磺酰氨基;
- [0137] (o)芳基;
- [0138] (p)烷基-C(O)-O--;
- [0139] (q)芳基-C(O)-O--;
- [0140] (r)芳基-S--;
- [0141] (s)芳氧基;
- [0142] (t)烷基-S--;
- [0143] (u)甲酰基,即,HC(O)--;
- [0144] (v)氨基甲酰基;
- [0145] (w)芳基-烷基--;以及
- [0146] (x)被烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、烷基-C(O)-NH--、烷基氨基、二烷基氨基或卤素取代的芳基。

[0147] 本文使用的术语“烯基”是指具有2个至20个碳原子且含有至少一个双键的直链或支链烃基。所述烯基优选地具有约2个至8个碳原子。

[0148] 除非另有说明,术语“芳基”是指多不饱和芳香族烃取代基,其可为单环或多环(优选地为1个环至3个环),其可为稠合的或共价连接的。术语“杂芳基”是指含有1个至4个选自N、O和S的杂原子的芳基基团(或芳环),其中,氮原子和硫原子可被任选地氧化并且氮原子可被任选地季铵化。杂芳基基团可通过杂原子连接至分子的剩余部分。芳基和杂芳基的非限定性实例包括:苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡唑基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述芳基和杂芳基环系统的每一个的取代基选自下述可接受的取代基基团。

[0149] 为了简洁起见,当与其他术语(例如,芳氧基、芳硫氧基、芳基烷基)组合使用时,术语“芳基”包括上述芳环和杂芳环。因此,术语“芳基烷基”意在包括其中芳基连接至烷基的那些自由基(例如,苄基、苯乙基、吡啶甲基,等等),所述烷基包括碳原子(例如,亚甲基)被例如氧原子取代的那些烷基(例如,苯氧基甲基、2-吡啶基氧甲基、3-(1-萘基氧)丙基,等等)。

[0150] 上述术语(例如“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)的每一个包括所指定的自由基的取代形式和未取代形式这两者。每种类型的自由基的优选的取代基在下文提供。

[0151] 烷基和杂烷基自由基(包括通常称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基通常分别被称为“烷基取代基”和“杂烷基取代基”,并且它们可为选自下列多种基团中的一种或多种,但不限于下列基团: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-卤素$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ 和 $-NO_2$, 数量为0至 $(2m'+1)$,其中, m' 为该自由基的碳原子总数。 R' , R'' , R''' 和 R'''' 优选地分别独立地

指氢、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基(例如,被1个至3个卤素取代的芳基),取代或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基,或者芳基烷基基团。例如,当本发明的化合物包括一个以上R基团时,R基团中的每一个独立地选自各R',R'',R'''和R''''基团(当存在这些基团中的一个以上时)。当R'和R''连接至相同的氮原子时,它们可与氮原子结合形成5元环、6元环或7元环。例如,-NR'R''意在包括但不限于:1-吡咯烷基和4-吗啉基。通过以上对取代基的讨论,本领域技术人员会理解的是,术语“烷基”意在包括如下基团:该基团包括连接至除了氢基团以外的基团的碳原子,例如,卤代烷基(例如,-CF₃和-CH₂CF₃)和酰基(例如,-C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃,等等)。

[0152] 类似于对于烷基自由基的取代基的描述,芳基取代基和杂芳基取代基通常被分别称为“芳基取代基”和“杂芳基取代基”,并且为不同的,选自例如,卤素,-OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -卤素, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN和-NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, 氟代(C₁-C₄)烷氧基和氟代(C₁-C₄)烷基,数量为0至芳香族环系统上开放的化合价的总数,并且其中,R',R'',R'''和R''''优选地独立地选自:氢、(C₁-C₈)烷基和杂烷基、未取代的芳基和杂芳基,(未取代的芳基)-(C₁-C₄)烷基以及(未取代的芳基)氧-(C₁-C₄)烷基。例如,当本发明的化合物包含一个以上R基团时,R基团中的每一个独立地选自各R',R'',R'''和R''''基团(当存在这些基团中的一个以上时)。

[0153] 芳环或杂芳环的相邻原子上的芳基取代基中的两个可任选地被通式-T-C(O)-(CRR')_q-U-的取代基取代,其中,T和U独立地为-NR-, -O-, -CRR'-或单个化学键,并且q为0至3的整数。可选地,芳环或杂芳环的相邻原子上的取代基中的两个可任选地被通式-A-(CH₂)_r-B-的取代基取代,其中,A和B独立地为-CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'-或单个化学键,并且r为1至4的整数。由此形成的新环中的单个化学键中的一个可被双键任选地取代。可选地,芳基环或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可任选地被通式-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-的取代基取代,其中,s和d独立地为0至3的整数,并且X为-O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, 或-S(O)₂NR'-。取代基R,R',R''和R'''优选地独立地选自氢或者取代或未取代的(C₁-C₆)烷基。

[0154] 本文使用的术语“杂原子”包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0155] 本文使用的术语“芳氧基”是指-O-芳基和-O-杂芳基这两者,其中,芳基和杂芳基是本文所定义的。

[0156] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”是指保持本发明的化合物的生物功效和性质的盐,其不是生物学上不理想的,也不是其他不理想的。在许多情况下,本发明的化合物能够通过存在的氨基和/或羧基或其类似基团(例如,苯酚或羟肟酸(hydroxyamic acid))形成酸式盐和/或碱式盐。药学上可接受的酸加成盐可通过无机酸和有机酸形成。可衍生形成盐的无机酸包括,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸,等等。可衍生形成盐的有机酸包括,例如,醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸,等等。药学上可接受的碱加成盐可通过无机碱和有机碱形成。可衍生形成盐的无机碱包括,例如,钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐,等等,特别优选地为铵盐、钾盐、钠

盐、钙盐和镁盐。可衍生形成盐的有机碱包括,例如,伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然生成的取代的胺)、环胺、碱性离子交换树脂,等等,尤其例如,异丙基胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由母体化合物,碱性基团或酸性基团合成。一般而言,这种盐可通过这些化合物的游离酸形式与化学计量量的合适的碱(例如,氢氧化钠,氢氧化钙,氢氧化镁或氢氧化钾,碳酸盐,碳酸氢盐,等等)的反应来制备或者可通过这些化合物的游离碱形式与化学计量量的合适的酸的反应来制备。这些反应通常在水或有机溶剂中进行,或者在水和有机溶剂的混合物中进行。通常,在实际应用中,非水性介质(例如,醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈)为优选的。其他合适的盐的列表可在例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,(1985)中找到,该参考文献通过引用并入本文。

[0157] 本文使用的术语“药学上可接受的载体/赋形剂”包括本领域普通技术人员已知的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如,抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、药物、药物稳定剂、结合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料,等等,以及它们的组合(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Printing Company,1990,pp.1289-1329,该参考文献通过引用并入本文)。除了迄今已知的与活性成分不相容的任何常规载体之外,上述药学上可接受的载体/赋形剂可在治疗组合物或药物组合物中使用。

[0158] 本文使用的术语“受治者”是指动物。优选地,所述动物为哺乳动物。受治者还指例如,灵长类动物(例如,人类),牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔子、大鼠、小鼠、鱼、鸟,等等。在优选的实施方式中,所述受治者为人类。

[0159] 本文使用的术语“治疗组合”或“组合”是指一种或多于一种活性药物(即,具有治疗效用的化合物)的组合。典型地,本发明的治疗组合中的每个化合物均存在于包含该化合物和药学上可接受的载体的药物组合物中。作为治疗方案的一部分,本发明的治疗组合中的各个化合物可同时给药或分开给药。

[0160] II. 组合物

[0161] 总体而言,本发明提供一种通过使用联合疗法治疗癌症的治疗组合、药物组合物和方法。更加具体而言,将免疫疗法(例如,使用Toll-样受体配体“TLRL”活化先天性免疫中的DC并与获得性免疫相关联)和靶向疗法(使用靶向治疗剂,例如诸如抗-CD20抗体之类的CD20拮抗剂)联合用于治疗诸如乳腺癌、胃癌和肺癌之类的癌症。

[0162] 一方面,本发明提供一种治疗组合或药物组合物,其包含:(i)有效量的CD20拮抗剂(靶向治疗剂);(ii)有效量的免疫治疗剂,所述免疫治疗剂能够活化人树突细胞、NK细胞、单核细胞、巨噬细胞或肿瘤细胞或者它们的组合;以及任选地(iii)一种或多于一种药学上可接受的载体。

[0163] 治疗组合可以单一的药物组合物的形式提供,这样,靶向治疗剂和免疫治疗剂这两者可一同给药。在可选的实施方式中,治疗组合可以使用多于一种药物组合物来提供。在这些实施方式中,靶向治疗剂可配制于一种药物组合物中并且免疫治疗剂可配制于另一药物组合物中,这样,药物组合物可分开给药,例如,在不同的时间,通过不同的给药途径,等等。因此,这也可以不同的给药方案提供靶向治疗剂和免疫治疗剂。

[0164] 除非另有说明,本文所述的化合物可包括任何药学上可接受的形式化合物,包

括异构体(例如,非对映异构体或对映异构体),盐,溶剂化物,多晶型物,等等。具体而言,如果化合物是光学活性的,那么本文所述的化合物可包括化合物的对映异构体中的每一个以及对映异构体的外消旋混合物。

[0165] 总体而言,靶向治疗剂和免疫治疗剂彼此不相互连接,例如,不通过共价连接体连接。

[0166] A. CD20拮抗剂

[0167] 总体而言,本文提供的组合包括诸如CD20拮抗剂之类的实体,其能够特异性结合至特定靶点,例如,CD20。所述实体能够特异性结合至CD20或者能够相对于非靶点优先结合至CD20。

[0168] 本文中的“特异性结合”或“优先结合”是指在两个结合搭档之间(例如,在靶向部分及其结合搭档之间)的结合对两个结合搭档具有选择性并且可不从想要的或非特异性相互作用中区分出来。例如,抗原结合部分结合特异性抗原决定簇的能力可通过酶联免疫吸附分析法(ELISA)或其他本领域技术人员熟悉的技术(例如,表面等离子共振技术(在BIAcore仪器上分析)(Liljeblad等人,Glyco J 17,323-329(2000)) and 传统的结合分析(Heeley,Endocr Res 28,217-229(2002)))测量。术语“抗-[抗原]抗体”和“结合[抗原]的抗体”是指能够通过足够的亲合力结合各自的抗原的抗体,这样,所述抗体用作靶向抗原的诊断剂和/或治疗剂。在一些实施方式中,抗-[抗原]抗体结合不相关的蛋白质的程度小于所测量(例如,通过放射性免疫分析(RIA))的抗体抗原结合程度的约10%。在一些实施方式中,结合[抗原]的抗体的解离常数(KD)小于1 μ M、小于100nM、小于10nM、小于1nM、小于0.1nM、小于0.01nM或小于0.001nM(例如,10⁻⁸M或更小,例如,10⁻⁸M至10⁻¹³M,例如,10⁻⁹M至10⁻¹³M)。应当理解的是,上述定义还可应用于与抗原结合的抗原结合部分。

[0169] 本文中的“CD20拮抗剂”是指如下分子:其抑制CD20与其结合搭档中的一个或多个于一个发生相互作用。本文使用的CD20拮抗剂包括CD20结合拮抗剂。

[0170] 本文使用的“CD20结合拮抗剂”是指如下分子:其降低、阻断、抑制、取消或干扰由CD20与其结合搭档中的一个或多个于一个的相互作用而产生的信号转导。

[0171] 在一些实施方式中,CD20拮抗剂是单克隆抗-CD20抗体。

[0172] CD20是由单克隆抗体托西莫单抗界定的第一种B-细胞特异性抗原。人CD20由位于染色体11q12.2上的基因MS4A1基因编码。CD20分子是具有四个跨膜结构域的297个氨基酸的磷蛋白。其在B-细胞发育中起重要作用。CD20已经成为靶向B-细胞衍生的疾病的免疫治疗的极佳生物标志物。已知CD20通过结合Src家族酪氨酸激酶(例如Lyn、Fyn和Lck)起作用,并且CD20被认为作为胞内蛋白质的磷酸化级联的结果参与其中。CD20为基本保持在B细胞的膜上而不会在抗体结合之后解离或内在化的四次跨膜蛋白。

[0173] 在一些实施方式中,CD20拮抗剂为单克隆抗-CD20抗体,所述单克隆抗-CD20抗体选自利妥昔单抗、奥法木单抗、维妥珠单抗、奥瑞珠单抗、AME-133v、PRO131921、GA101、替伊莫单抗、托西莫单抗和TRU-015。

[0174] 利妥昔单抗,第一代CD20mAb,可诱导补体-依赖性细胞毒性(CDC)和抗体-依赖性细胞毒性(ADCC),从而产生其针对淋巴细胞的临床活性。CDC表示通过利妥昔单抗进行的细胞杀伤的主要机理。然而,因为补体活化水平较低或活化补体的细胞毒性降低,一些淋巴瘤细胞(即10%CLL细胞)对CDC具有抗性。此外,利妥昔单抗可在结合CD20后导致B细胞凋亡并

因此可直接抑制细胞生长。最近,报道了由mAb引起的细胞杀伤的新型机理涉及通过NADPH介导的活性氧类。

[0175] “利妥昔单抗”抗体是针对人CD20抗原的含有基因工程嵌合人 γ 1鼠恒定结构域的单克隆抗体。该嵌合抗体含有人 γ 1恒定结构域且该嵌合抗体在US5,736,137中被称为“C2B8”。

[0176] 第二代抗-CD20mAb包括奥法木单抗、维妥珠单抗和奥瑞珠单抗。这些mAb被人源化以减少免疫原性。

[0177] 奥法木单抗(Genmab)是I型完全人抗-CD20 IgG1 κ mAb。奥法木单抗结合CD20分子的小胞外环(ECL)和大胞外环两者,并且在杀伤靶细胞方面比利妥昔单抗更加有效。已经显示针对利妥昔单抗敏感性和利妥昔单抗抗性细胞,奥法木单抗比利妥昔单抗的效果更强。奥法木单抗针对利妥昔单抗抗性细胞的活性和较强的CDC效果被认为是由CD20分子的小环的邻近表位和较高的C1q活化能力引起的。奥法木单抗(arzerra)已被批准用于氟达拉滨和阿仑单抗(FA-ref)治疗失败的复发性或难治的CLL的治疗。以固定剂量每周静脉内(IV)给予奥法木单抗,剂量1为300mg,在随后的剂量中每周7次2000mg。在此之后,每四周给予另外4个剂量。

[0178] 奥瑞珠单抗(PR070769)(Genentech/Roche/Biogen)是另一I型第二代人源化mAb,该mAb与利妥昔单抗在轻链和重链可变区的CDR中的若干个氨基酸位点处不同。与利妥昔单抗相比,该mAb通过提高对淋巴系统恶性肿瘤的疗效并增加Fc γ RIIIa受体(CD16)的低亲和变体的结合亲和力而具有提高的ADCC和较低的CDC活性。

[0179] 与利妥昔单抗相比,维妥珠单抗(IMMU-106,hA20)具有更强的结合亲和力并对CDC具有更强的影响。维妥珠单抗是人源化的I型抗-CD20 IgG1mAb,通过重组方式构建,互补决定区(CDR)与利妥昔单抗相同,除了单个氨基酸改变(在可变重链的CDR3中,由Asp101取代了Asn101)。这个改变导致在三种人淋巴瘤细胞系中解离率显著降低并且使CDC细胞毒性增加。

[0180] 第三代人源化CD-20mAb具有工程化Fc区以增加其对Fc γ RIIIa受体的结合亲和性。已有至少三种第三代mAb,AME-133v,PR0131921和GA101。

[0181] AME-133v(LY2469298,ocaratuzumab)(Applied Molecular Evolution/Eli Lilly)是I型人源化IgG1mAb。其与CD20的结合亲和性增加了13至20倍,与Fc γ RIIIa受体的低亲和性(F/F和F/V)变体的亲和力提高5至7倍。这可能是克服对利妥昔单抗应答速率较低和应答持续时间较短的机理。

[0182] PR0131921(Genentech)是人源化IgG1(奥瑞珠单抗),其具有改良的Fc以提高CDC和ADCC活性超过利妥昔单抗。

[0183] GA101(R05072759,obinutuzumab)(Glycart/Roche)是完全人源化II型IgG1mAb,其来自母体B-Ly1小鼠抗体的人源化和随后Fc区的糖基化工程。GA101通过与利妥昔单抗完全不同的方向在较大表位上结合CD20。看起来GA101通过直接杀伤和NK-细胞介导的ADCC作用具有更强的活性。已经表明GA101在利妥昔单抗抗性细胞系中具有活性。

[0184] 在一些实施方式中,靶向治疗剂包括Fab,Fab',F(ab')₂,单结构域抗体,T和Abs二聚物,Fv,scFv,dsFv,ds-scFv,Fd,线性抗体,微小抗体、双体抗体、双特异性抗体片段、bibody、tribody、sc-双体抗体、 $\kappa(\lambda)$ body,BiTE,DVD-Ig,SIP,SMIP,DART,或者含有一个或

多于一个CDR的抗体类似物。

[0185] 抗体

[0186] 在一些实施方式中,靶向治疗剂包括抗体或其功能片段。

[0187] 本文使用的“免疫球蛋白”或“抗体”是指全长(即,天然生成的或通过正常免疫球蛋白基因片段重组过程形成的)免疫球蛋白分子(例如,IgG抗体)或免疫球蛋白分子的免疫活性(即,特异性结合)部分,例如抗体片段。在本发明要求保护的范围内,抗体或抗体片段可被偶联或衍生。这些抗体包括IgG1,IgG2a,IgG3,IgG4(以及IgG4亚型)和IgA同种型。

[0188] 本文的术语“抗体”以其广义使用并包含各种不同的抗体结构,包括但不限于:单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出期望的抗原结合活性并且包含免疫球蛋白的Fc区域或等同于该Fc区域的区域。本文中可互换使用的术语“全长抗体”、“完整抗体”和“整个抗体”是指具有与天然抗体结构基本类似的结构抗体或者具有含本文定义的Fc区域的重链的抗体。

[0189] 本文的“天然抗体”是指具有不同结构的天然生成的免疫球蛋白分子。例如,天然IgG抗体为约150,000道尔顿的异源四聚体糖蛋白,其由被二硫键连接的两个相同的轻链和两个相同的重链构成。从N端至C端,每一重链具有可变区(VH),也称为可变重链结构域或重链可变结构域,重链之后为三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3),也称为重链恒定区。类似地,从N端至C端,每一轻链具有可变区(VL),也称为可变轻链结构域或轻链可变结构域,轻链之后为恒定轻链结构域(CL),也称为轻链恒定区。基于抗体恒定结构域的氨基酸序列,抗体的轻链可指定为两种类型(称为 κ 和 λ)中的一种。

[0190] 本文中的“抗体片段”是指不同于完整抗体的分子,所述分子包含结合抗原的完整抗体的一部分,所述抗原与完整抗体结合。抗体片段的实例包括但不限于:Fv,Fab,Fab',Fab'-SH,F(ab')₂,双体抗体,线性抗体,单链抗体分子(例如,scFv),单结构域抗体和由抗体片段形成的多特异性抗体。关于一些抗体片段的综述请参见,Hudson等人,Nat Med 9,129-134(2003)。关于scFv片段的综述请参见例如,Plickthun,in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,vol.113,Rosenburg和Moore编辑,Springer-Verlag,New York,pp.269-315(1994);以及W0 93/16185;和美国专利第5,571,894号和第5,587,458号。关于含有挽救受体结合表位残基且具有提高的体内半衰期的Fab和F(ab')₂片段的讨论,请参见美国专利第5,869,046号。双体抗体为可为二价的或双特异性的具有两个抗原结合位点的抗体片段。请参见例如,EP 404,097;W0 1993/01161;Hudson等人,Nat Med 9,129-134(2003);和Hollinger等人,Proc Natl Acad Sci USA 90,6444-6448(1993)。三体抗体和四体抗体也在Hudson等人,Nat Med 9,129-134(2003)中描述。单结构域抗体为含有抗体的所有或部分重链可变结构域或者含有抗体的所有或部分轻链可变结构域的抗体片段。在一些实施方式中,单结构域抗体为人单结构域抗体(Domantis,Inc.,Waltham,MA;参见例如,美国专利No.6,248,516 B1)。抗体片段可通过各种不同的技术制备,所述技术包括但不限于:如本文描述的,完整抗体的蛋白水解消化以及通过重组宿主细胞(例如,大肠杆菌或噬菌体)生成。

[0191] 本文中的“抗原结合结构域”是指包含与抗原的全部或部分特异性结合且互补的区域的抗体的一部分。抗原结合结构域可通过例如,一个或多个抗体可变结构域(也称为抗体可变区)来提供。具体而言,抗原结合结构域包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链

可变区(VH)。

[0192] 本文中的“可变区”或“可变结构域”是指涉及使抗体与抗原结合的抗体重链结构域或轻链结构域。天然抗体的重链和轻链的可变结构域(分别为VH和VL)通常具有类似的结构,其中,每一结构域包含四个保守的框架区(FR)和三个高变区(HVR)。参见例如,Kindt等人,Kuby Immunology,第六版,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007)。单个VH或VL结构域可足以带来抗原结合特异性。

[0193] 本文中的“高变区”或“HVR”是指序列高度可变和/或形成结构限定的环(“高变环”)的抗体可变结构域的各个区域。一般而言,天然四链抗体包含六个HVR,三个在VH(H1、H2、H3)中,三个在VL(L1、L2、L3)中。HVR通常包含来自高变环的氨基酸残基和/或来自互补决定区(CDR)的氨基酸残基,后者具有最高的序列可变性和/或涉及抗原识别。除了VH中的CDR1,CDR通常包含形成高变环的氨基酸残基。高变区(HVR)也被称为“互补决定区(CDR)”并且与形成抗原结合区的可变区部分有关的这些术语在本文中互换使用。该特定区域已由Kabat等人,U.S.Dept.of Health and Human Services,Sequences of Proteins of Immunological Interest(1983)和Chothia等人,J Mol Biol 196:901-917(1987)描述,其中,当彼此比较时,定义包括氨基酸残基的重叠或子集。然而,关于抗体的CDR或其变体的任何定义的应用意在本文定义的和本文使用的术语的范围内。包含特定CDR的确切的残基数目随CDR的序列和尺寸的不同而不同。在给出抗体的可变区氨基酸序列的条件下,本领域技术人员可常规确定哪些残基包含特定CDR。

[0194] 本发明的抗体可为嵌合抗体、人源化抗体、人抗体或抗体融合蛋白。

[0195] 本文中的“嵌合抗体”是指包含抗体重链和轻链这两者的可变结构域的重组蛋白质,所述可变结构域包括来源于一个物种的抗体(优选地为啮齿动物抗体,更优选地为鼠科动物抗体)的互补决定区(CDR),而抗体分子的恒定结构域来源于人抗体的恒定结构域。对于兽医应用而言,嵌合抗体的恒定结构域可来源于其它物种的恒定结构域,所述其它物种例如,类人类灵长类动物、猫或狗。

[0196] 本文中的“人源化抗体”是指如下重组蛋白:在该重组蛋白中,来自于一个物种的抗体(例如,啮齿动物抗体)的CDR从啮齿动物抗体的可变重链和可变轻链转移至人重链可变结构域和人轻链可变结构域中。抗体分子的恒定结构域来源于人抗体的恒定结构域。在一些实施方式中,人源化抗体的框架区的特定残基,尤其是接触或靠近CDR序列的那些特定残基,可被修饰,例如可被来自于原始啮齿动物、类人类灵长类动物的相应残基或其他抗体代替。

[0197] 本文中的“人抗体”是指例如从转基因小鼠中获得的抗体,所述转基因小鼠已被“改造”为响应抗原刺激生成特定的人抗体。在该技术中,人重链基因座和人轻链基因座的元件被引入来源于胚胎干细胞系的小鼠品系中,所述胚胎干细胞系包含内源性重链基因座和轻链基因座的靶向断裂。转基因小鼠可合成对人抗原具有特异性的人抗体,并且小鼠可用于生成分泌人抗体的杂交瘤。从转基因小鼠中获得人抗体的方法由Green等人,Nature Genet.7:13(1994),Lonberg等人,Nature 368:856(1994),Taylor等人,Int.Immun.6:579(1994)描述。完全人抗体还可通过基因转染法或染色体转染法以及噬菌体展示技术来构建,所有这些方法为本领域已知的。请参见例如,McCafferty等人,Nature 348:552-553(1990),其中描述了通过来自于未免疫的供体的免疫球蛋白可变结构域基因谱系体外生成

人抗体及其片段。在该技术中,抗体可变结构域基因框内克隆至丝状噬菌体的主要或次要外壳蛋白基因中,并且在噬菌体颗粒的表面上展示为功能抗体片段。因为丝状颗粒包含噬菌体基因组的单链DNA拷贝,基于抗体的功能性质的选择还导致对编码表现出那些性质的抗体的基因的选择。通过该方式,噬菌体模仿B细胞的一些性质。噬菌体展示可以多种形式进行,关于噬菌体展示的综述请参见例如,Johnson和Chiswell,Current Opinion in Structural Biology 3:5564-571(1993)。人抗体还可通过体外活化B细胞产生。请参见美国专利第5,567,610号和第5,229,275号,该美国专利的全部内容通过引用并入本文。

[0198] 本文中的“抗体融合蛋白”是指通过重组产生的抗原结合分子,其中,连接相同或不同的天然抗体、具有相同或不同特异性的单链抗体或抗体片段中的两个或多于两个。融合蛋白包含至少一个特异性结合位点。融合蛋白的化合价表示融合蛋白具有的与抗原或表位结合的结合臂或结合位点的总数,即,单价的、二价的、三价的或多价的。多价的抗体融合蛋白是指该抗体融合蛋白可利用多种与抗原结合的相互作用,因此增加与抗原或不同抗原结合的亲和力。特异性表示抗体融合蛋白能够与多少种不同类型的抗原或表位结合,即,单特异性、双特异性、三特异性、多特异性。使用这些定义,天然抗体(例如,IgG)为二价的,因为其具有两个结合臂,但是其为单特异性的,因为其结合一种类型的抗原或表位。单特异性多价融合蛋白具有一个以上用于相同抗原或表位的结合位点。例如,单特异性双体抗体为具有两个与相同的抗原反应的结合位点的融合蛋白。融合蛋白可包含不同抗体成分的多价或多特异性组合或同一抗体成分的多个拷贝。融合蛋白还可包含治疗剂。

[0199] 在一些实施方式中,靶向部分包括probody,例如,美国专利US8,518,404;US8,513,390;以及美国专利申请公开US 20120237977A1,US 20120149061A1,US 20130150558A1中所公开的那些,这些美国专利以及美国专利申请公开的全部内容通过引用并入本文。

[0200] Probody是在癌症微环境中被选择性地活化的单克隆抗体,从而使治疗性抗体的活性聚焦于肿瘤并且不会影响健康组织。

[0201] 总体而言,probody包括至少抗体或其抗体片段(统称为“AB”),其能够特异性结合靶点,其中,AB被遮盖部分(MM)修饰。当AB被MM修饰且存在靶点时,AB与其靶点的特异性结合相对于未修饰的AB与MM的特异性结合或母体AB与靶点的特异性结合被降低或被抑制。MM与AB的解离常数(Kd)通常大于AB与靶点的Kd。当AB被MM修饰并且存在靶点时,AB与其靶点的特异性结合相对于未修饰的AB与MM的特异性结合或母体AB与靶点的特异性结合被降低或被抑制。当AB连接至MM或被MM修饰时,MM可“遮盖”或降低或抑制AB与其靶点的特异性结合。当AB连接至MM或被MM修饰时,这种连接或修饰可影响降低或抑制AB与其靶点特异性结合的能力结构变化。

[0202] 在一些实施方式中,probody是可活化的抗体(AA),在该可活化的抗体中,被MM修饰的AB还可包括一种或多于一种可裂解的部分(CM)。这种AA表现出可活化地/可转换地结合至AB的靶点。AA通常包括被遮盖部分(MM)修饰或连接至遮盖部分(MM)的抗体或抗体片段(AB)以及可修饰或可裂解部分(CM)。在一些实施方式中,CM包含用作目标蛋白酶的底物的氨基酸序列。在其他实施方式中,CM提供通过还原作用可裂解的半胱氨酸-半胱氨酸二硫键。在其他实施方式中,CM提供通过光解作用可活化的光解底物。

[0203] AA的CM和AB可如下进行选择:AB代表目标靶点的结合部分,CM代表与靶点共同定

位于受治者体内的治疗位点的蛋白酶的底物。可选地或此外,CM是半胱氨酸-半胱氨酸二硫键,该二硫键的还原作用可导致该二硫键裂解。AA包括蛋白酶-可裂解CM或半胱氨酸-半胱氨酸二硫键中的至少一种,并且在一些实施方式中,AA包括两种类型的CM。可选地或进一步地,AA可包括由光源活化的、光致不稳定的底物。例如,在能够裂解CM中的某个位点的蛋白酶在治疗位点的含靶点的组织(例如,患病组织,例如,接受治疗的或诊断出的患病组织)中的水平相对于非治疗位点的组织(例如,健康组织)中的水平相对较高的情况下,本文公开的AA具有特定的用途。例如,能够还原CM中的某个位点的还原剂在治疗或诊断位点的含靶点的组织中的水平相对于非治疗或非诊断位点的组织中的水平相对较高。本文公开的AA还具有特定的用途,例如,在能够光解CM中的某个位点的光源(例如,激光的方式)被引入治疗或诊断位点的含靶点的组织中。

[0204] 在一些实施方式中,AA可提供降低的毒性和/或降低的不良副作用,如果AB没有被遮盖或抑制其与靶点的结合,那么在非治疗位点处AB的结合会产生毒性和/或不良副作用。在AA包含通过促进二硫键还原的还原剂可裂解的CM的情况下,当目标靶点存在于理想治疗位点时,这些AA中的AB可选择用于进行AB的活化,所述理想治疗位点的特征为还原剂水平升高,这样,治疗位点的环境的还原电势高于例如非治疗位点的环境的还原电势。

[0205] 总体而言,AA可通过选择目标AB并且构建AA的剩余部分来设计,这样,当构象受到限制时,MM提供对AB的遮盖或降低AB与其靶点的结合。结构设计标准要考虑到提供这种功能特性。

[0206] 包含靶向部分的CD20拮抗剂

[0207] 在一些方面,CD20拮抗剂是靶向治疗剂,其包含靶向部分,例如ADC。

[0208] 本文中的“靶向部分(TM)”或“靶向剂”是指特异性地或选择性地与目标分子、细胞、颗粒、组织或聚集体结合的分子、复合物或聚集体,所述目标分子、细胞、颗粒、组织或聚集体通常称为“靶点”或“标志物”并且本文将进一步详细讨论这些目标分子、细胞、颗粒、组织或聚集体。

[0209] 在一些实施方式中,靶向部分包含免疫球蛋白、蛋白质、肽、小分子、纳米颗粒或核酸。

[0210] 诸如抗体(例如,嵌合抗体、人源化抗体和人抗体)、受体的配体、植物凝集素和糖类以及一些酶的底物之类的示例性的靶向剂在本领域中被识别并且不受限制地用于实施本发明。其他靶向剂包括一类如下化合物:该化合物不包括特异性分子识别基序,该化合物包括将分子质量加至活化部分的纳米颗粒、诸如聚(乙二醇)之类的大分子、多糖,以及聚氨基酸。额外的分子质量影响活化部分的药代动力学,例如血清半衰期。

[0211] 在一些实施方式中,靶向部分为抗体,抗体片段,双特异性抗体或其他基于抗体的分子或化合物。然而,靶向部分的其他实例为本领域已知的并且可使用靶向部分的其他实例,例如,适体、avimer、受体结合配体、核酸、生物素-亲和素结合对、结合肽或蛋白质,等等。术语“靶向部分”和“结合部分”在本文中同义使用。

[0212] 本文中的“靶点”或“标志物”是指能够特异性结合特定的靶向部分的任何实体。在一些实施方式中,靶点与一个或多个特定的细胞或组织类型特别相关。在一些实施方式中,靶点与一种或多种特定的疾病状态特别相关。在一些实施方式中,靶点与一种或多种特定的发育阶段特别相关。例如,细胞类型特异性标志物在该细胞类型中的表达

水平通常是其在参比细胞群中的表达水平的至少两倍。在一些实施方式中,细胞类型特异性标志物的水平是其在参比细胞群中的平均表达水平的至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少50倍、至少100倍或者至少1,000倍。细胞类型特异性标志物的检测或测量可将一种目标细胞类型或多种目标细胞类型与许多其他细胞类型、大多数其他细胞类型或所有其他细胞类型区别开。在一些实施方式中,靶点可包含本文所描述的蛋白质、碳水化合物、脂质和/或核酸。

[0213] 如果一种物质与核酸靶向部分特异性结合,那么该物质可被认为是为了本文所述的目的而“被靶向的”。在一些实施方式中,核酸靶向部分在严格条件下与靶点特异性结合。如果靶向部分与靶点特异性结合,那么含有靶向部分的本发明的复合物或化合物被认为是“靶向的”,从而将整个复合物或化合物组合物递送至特定的器官、组织、细胞、细胞外基质成分和/或细胞内腔室。

[0214] 在一些实施方式中,根据本发明的化合物包含靶向部分,所述靶向部分特异性结合与器官、组织、细胞、细胞外基质成分和/或细胞内腔室有关的一个或多个靶点(例如,抗原)。在一些实施方式中,化合物包含靶向部分,所述靶向部分特异性结合与特定器官或器官系统有关的靶点。在一些实施方式中,根据本发明的化合物包含核靶向部分,该核靶向部分特异性结合一个或多个细胞内靶点(例如,细胞器、细胞内蛋白质)。在一些实施方式中,化合物包含靶向部分,所述靶向部分特异性结合与病态的器官、组织、细胞、细胞外基质成分和/或细胞内腔室有关的靶点。在一些实施方式中,化合物包含靶向部分,所述靶向部分特异性结合与特定细胞类型(例如,内皮细胞、癌细胞、恶性癌细胞、前列腺癌细胞,等等)有关的靶点。

[0215] 在一些实施方式中,根据本发明的化合物包含靶向部分,所述靶向部分与对一种或多种特定组织类型(例如,肝脏组织和前列腺组织)具有特异性的靶点结合。在一些实施方式中,根据本发明的化合物包含靶向部分,所述靶向部分与对一种或多种特定细胞类型(例如,T细胞和B细胞)具有特异性的靶点结合。在一些实施方式中,根据本发明的化合物包含靶向部分,所述靶向部分与对一种或多种特定疾病状态(例如,肿瘤细胞和健康细胞)具有特异性的靶点结合。在一些实施方式中,根据本发明的化合物包含靶向部分,所述靶向部分与对一种或多种特定发育阶段(例如,干细胞和分化的细胞)具有特异性的靶点结合。

[0216] 在一些实施方式中,靶点可为标志物,所述标志物仅仅或主要与一种或几种细胞类型、一种或几种疾病和/或一种或几种发育阶段有关。细胞类型特异性标志物在该细胞类型中的表达水平通常是其在参比细胞群中的表达水平的至少两倍,例如,所述参比细胞群可由含有几乎等量的来自多种(例如,5-10种,或者更多)不同的组织或器官的细胞的混合物构成。在一些实施方式中,细胞类型特异性标志物的表达水平是其在参比细胞群中的平均表达水平的至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少50倍、至少100倍或至少1000倍。细胞类型特异性标志物的检测和测量可将一种目标细胞类型或多种目标细胞类型与许多其他细胞类型、大多数其他细胞类型或所有其他细胞类型区别开。

[0217] 在一些实施方式中,靶点包含蛋白质、碳水化合物、脂质和/或核酸。在一些实施方式中,靶点包含蛋白质和/或其特征部分,例如,肿瘤标志物、整联蛋白、细胞表面受体、跨膜

蛋白、细胞间蛋白、离子通道、膜转运蛋白、酶、抗体、嵌合蛋白、糖蛋白,等等。在一些实施方式中,靶点包含碳水化合物和/或其特征部分,例如,糖蛋白,糖(例如,单糖、二糖、多糖)、多糖包被(即,大多数真核细胞的外表面上富集碳水化合物的外周区域),等等。在一些实施方式中,靶点包含脂质和/或其特征部分,例如,油、脂肪酸、甘油酯、激素、类固醇(例如,胆固醇、胆汁酸)、维生素(例如,维生素E)、磷脂、神经鞘脂、脂蛋白,等等。在一些实施方式中,靶点包含核酸和/或其特征部分,例如,DNA核酸、RNA核酸、修饰的DNA核酸、修饰的RNA核酸、包括DNA、RNA、修饰的DNA和修饰的RNA的任何组合在内的核酸。

[0218] 本领域已知多种标志物。典型的标志物包括细胞表面蛋白质,例如,受体。示例性的受体包括但不限于:转铁蛋白受体、LDL受体、生长因子受体(例如,表皮生长因子受体家族成员(例如,EGFR、Her2、Her3、Her4))或血管内皮生长因子受体、细胞因子受体、细胞粘附分子、整合蛋白、选择素和CD分子。所述标志物可为仅仅存在于或大量存在于恶性肿瘤细胞上的分子,例如,肿瘤抗原。

[0219] 在一些实施方式中,所述靶向部分特异性结合肿瘤细胞,或者相对于非肿瘤细胞优先结合肿瘤细胞。

[0220] 靶向部分与肿瘤细胞的结合可使用本领域已知的方法检测。

[0221] 在一些实施方式中,所述肿瘤细胞为癌细胞、肉瘤细胞、淋巴瘤细胞、骨髓瘤细胞或中枢神经系统癌症细胞。

[0222] 在一些实施方式中,所述靶向部分能够特异性结合肿瘤抗原,或者相对于非肿瘤抗原优先结合肿瘤抗原。

[0223] 在一些特定的实施方式中,靶点为肿瘤标志物。在一些实施方式中,肿瘤标志物为存在于肿瘤中的抗原,所述抗原不存在于正常器官、组织和/或细胞中。在一些实施方式中,肿瘤标志物为抗原,所述抗原在肿瘤中比在正常器官、组织和/或细胞中更加普遍。在一些实施方式中,肿瘤标志物为抗原,所述抗原在恶性肿瘤细胞中比在正常细胞中更加普遍。

[0224] 临床上,此系统可用于递送选择性攻击肿瘤细胞的药物。叶酸具有小分子量,不具有免疫原性且具有高稳定性,并且叶酸的合成并不昂贵。更重要的是,药物和载体之间的化学偶联简单,因此,使用FA作为靶向分子构建药物递送系统用于癌症治疗已成为研究热点。目前,临床实验中的EC145(FA化疗药物偶联化合物)可有效攻击癌细胞(Pribble P和Edelman MJ.EC145:a novel targeted agent for adenocarcinoma of the lung.Expert Opin.Investig.Drugs(2012)21:755-761)。

[0225] 在一些实施方式中,所述靶向部分包含Fab、Fab'、F(ab')₂、单结构域抗体、T和Abs二聚体、Fv、scFv、dsFv、ds-scFv、Fd、线性抗体、微小抗体、双体抗体、双特异性抗体片段、bibody、tribody、sc-双体抗体、κ(λ)body、BiTE、DVD-Ig、SIP、SMIP、DART或者含有一个或多个CDR的抗体类似物。

[0226] 在一些实施方式中,靶向部分为抗体或抗体片段,该靶向部分基于其对抗原的特异性进行选择,所述抗原在目标靶细胞或靶位点上表达。已识别出多种不同的肿瘤特异性抗原或其他疾病特异性抗原,并且那些抗原的抗体已用于或计划用于治疗这些肿瘤或其他疾病。本领域已知的抗体可用于本发明的化合物,尤其用于治疗与靶抗原有关的疾病。可被本发明的抗体-连接体-药物偶联物靶定的目标抗原(及其相关疾病)的实例包括:CD2, CD19, CD20, CD22, CD27, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD47, CD52, CD56, CD70, CD79, CD137,

4-1BB, 5T4, AGS-5, AGS-16, 血管生成素2, B7.1, B7.2, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, BT-062, BTLA, CAIX, 癌胚抗原, CTLA4, Cripto, ED-B, ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, EGFL7, EpCAM, EphA2, EphA3, EphB2, FAP, 纤连蛋白, 叶酸盐受体, 神经节苷酯GM3, GD2, 糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR), gp100, gpA33, GPNMB, ICOS, IGF1R, 整联蛋白 α v, 整联蛋白 α v β , KIR, LAG-3, Lewis Y, 间皮素, c-MET, MN碳酸酐酶IX, MUC1, MUC16, 粘连蛋白-4, NKGD2, NOTCH, OX40, OX40L, PD-1, PDL1, PSCA, PSMA, RANKL, ROR1, ROR2, SLC44A4, 多配体蛋白聚糖-1, TACI, TAG-72, 腱生蛋白, TIM3, TRAILR1, TRAILR2, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3。

[0227] 在一些实施方式中, 靶向部分包含颗粒(靶向颗粒), 优选地为纳米颗粒, 任选地为连接至靶向分子的靶向纳米颗粒, 所述靶向分子可特异性结合或优先结合靶点。在一些实施方式中, 靶向颗粒其自身引导本发明的化合物(例如, 通过在肿瘤细胞或肿瘤组织中的富集), 而无需与其连接额外的靶向分子。

[0228] 本文中的“纳米颗粒”是指直径小于1000nm的任何颗粒。在一些实施方式中, 治疗剂和/或靶向分子可与聚合物基体结合。在一些实施方式中, 靶向分子可与聚合物基体的表面共价结合。在一些实施方式中, 共价结合由连接体介导。在一些实施方式中, 治疗剂可与聚合物基体表面结合, 封装在聚合物基体内, 被聚合物基体包围, 和/或分散于整个聚合物基体。美国专利第8,246,968号, 该美国专利的全部内容在此通过引用并入本文。

[0229] 总体而言, 本发明的纳米颗粒包含任何类型的颗粒。根据本发明可使用任何颗粒。在一些实施方式中, 颗粒是可生物降解的且生物相容的。总体而言, 生物相容性物质对细胞无毒。在一些实施方式中, 如果将某种物质加至细胞中产生小于细胞死亡的某一阈值的结果, 那么认为该物质是生物相容的。在一些实施方式中, 如果将某种物质加至细胞中不诱导副作用, 那么认为该物质为生物相容的。总体而言, 可生物降解的物质是经过治疗相关时间段(例如, 数周、数月或者数年)在生理学条件下发生分解的物质。在一些实施方式中, 可生物降解的物质为可通过细胞机制进行分解的物质。在一些实施方式中, 可生物降解的物质是可通过化学过程分解的物质。在一些实施方式中, 颗粒是生物相容且可生物降解的物质。在一些实施方式中, 颗粒是生物相容性物质, 但不是可生物降解的物质。在一些实施方式中, 颗粒是可生物降解的物质, 但不是生物相容性物质。

[0230] 在一些实施方式中, 颗粒的粒度大于肾排泄极限(例如, 直径大于6nm的颗粒)。在一些实施方式中, 颗粒尺寸为足以避免通过肝脏从血流中清除的大小(例如, 直径小于1000nm的颗粒)。总体而言, 颗粒的生理化学特性应当允许靶向颗粒通过降低肾排泄和肝脏清除在血浆中长期循环。

[0231] 通常, 理想的是使用尺寸、形状和/或组成相对均匀的颗粒群, 这样, 每一颗粒具有类似的性质。例如, 至少80%的颗粒, 至少90%的颗粒或至少95%的颗粒的直径或最大尺寸为平均直径或最大尺寸加减5%, 10%或20%。在一些实施方式中, 颗粒群的尺寸、形状和/或组成可为不均一的。

[0232] ζ (Zeta)电位为颗粒表面电势的测量值。在一些实施方式中, 颗粒的 ζ 电位为-50mV至+50mV。在一些实施方式中, 颗粒的 ζ 电位为-25mV至+25mV。在一些实施方式中, 颗粒的 ζ 电位为-10mV至+10mV。在一些实施方式中, 颗粒的 ζ 电位为-5mV至+5mV。在一些实施方式中, 颗粒的 ζ 电位为0mV至+50mV。在一些实施方式中, 颗粒的 ζ 电位为0mV至+25mV。在一些实施方式中, 颗粒的 ζ 电位为0mV至+10mV。在一些实施方式中, 颗粒的 ζ 电位为0mV至+5mV。在一些实施

方式中,颗粒的 ζ 电位为-50mV至0mV。在一些实施方式中,颗粒的 ζ 电位为-25mV至0mV。在一些实施方式中,颗粒的 ζ 电位为-10mV至0mV。在一些实施方式中,颗粒的 ζ 电位为-5mV至0mV。在一些实施方式中,颗粒的 ζ 电位基本为中性(即,约0mV)。

[0233] 根据本发明可使用多种不同的颗粒。在一些实施方式中,颗粒为球形或类球形。在一些实施方式中,颗粒为球形或类球形。在一些实施方式中,颗粒为扁平的或板状的。在一些实施方式中,颗粒为立方体或类立方体。在一些实施方式中,颗粒为卵形或椭圆形。在一些实施方式中,颗粒为圆柱形、圆锥形或金字塔形。

[0234] 在一些实施方式中,颗粒为微颗粒(例如,微球)。总体而言,“微颗粒”是指直径小于1000 μm 的任何颗粒。在一些实施方式中,颗粒为微微型颗粒(picoparticle)(例如,微微球体)。总体而言,“微微型颗粒”是指直径小于1nm的任何颗粒。在一些实施方式中,颗粒为脂质体。在一些实施方式中,颗粒为胶束。

[0235] 颗粒可为实心的或中空的并且可包含一个或多于一个层(例如,纳米壳,纳米环)。在一些实施方式中,每层相对于其他各层具有独特的组成和独特的性质。例如,颗粒可具有核/壳结构,其中,核为一层,壳为另一层。颗粒可包含多个不同的层。在一些实施方式中,一层可为充分交联的,另一层不充分交联,等等。在一些实施方式中,不同层中的一层,几层或所有层可包含一种或多于一种待递送的治疗剂或诊断剂。在一些实施方式中,一层包含待递送的药剂,另一层不含待递送的药剂,等等。在一些实施方式中,每个单独的层包含不同的待递送的药剂或药剂的集合。

[0236] 在一些实施方式中,颗粒为多孔的,其是指颗粒包含孔或通道,所述孔或通道通常比颗粒的尺寸小。例如,颗粒可为多孔二氧化硅颗粒,例如,介孔二氧化硅纳米颗粒,或者颗粒可具有介孔二氧化硅涂层(Lin等人,2005,J. Am. Chem. Soc., 17:4570)。颗粒可具有直径为约1nm至约50nm的孔,例如,直径为约1nm至20nm的孔。颗粒体积的约10%至95%可由孔或通道内的空隙构成。

[0237] 颗粒可具有涂层。例如,如果颗粒包含对细胞具有毒性的物质,那么生物相容性涂层的使用可为有优势的。合适的涂层物质包括但不限于:诸如牛血清白蛋白(BSA)之类的天然蛋白质、诸如聚乙二醇(PEG)或PEG衍生物之类的生物相容性亲水聚合物、磷脂-(PEG)、二氧化硅、脂质、聚合物、诸如葡萄聚糖之类的碳水化合物、可与本发明的纳米颗粒结合的其他纳米颗粒,等等。涂层可通过诸如浸蘸、使用层-层技术、自组装、共轭作用等的多种方式涂敷或组装。自组装是指自发地组装成高级结构的过程,该过程依赖于高级结构的成分(例如,分子)彼此之间的自然吸引作用。该过程通常基于尺寸、形状、组成或化学性质通过分子的随机运动和键的形成而发生。

[0238] 聚合物的实例包括聚亚烷基(例如,聚乙烯),聚碳酸酯(例如,聚(1,3-二氧杂环己烷-2酮)),聚酐(例如,聚(癸二酸酐)),聚羧基酸(例如,聚(β -羟基链烷酸酯)),聚延胡索酸酯,聚己酸内酯,聚酰胺(例如,聚己内酰胺),聚缩醛树脂,聚醚,聚酯(例如,聚乳酸,聚乙醇酸交酯),聚(原酸酯),聚乙烯醇,聚氨酯,聚磷腈,聚丙烯酸酯,聚甲基丙烯酸酯,聚氰基丙烯酸酯,聚脲,聚苯乙烯和聚胺。在一些实施方式中,根据本发明的聚合物包括已由美国食品药品监督管理局(FDA)根据21 C.F.R. §177.2600批准用于人体的聚合物,包括但不限于:聚酯(例如,聚乳酸,聚乙醇酸,聚(乳酸-co-乙醇酸)),聚己酸内酯,聚戊内酯,聚(1,3-二氧杂环己烷-2酮)),聚酐(例如,聚(癸二酸酐)),聚醚(例如,聚乙二醇),聚氨酯,聚甲基丙烯酸酯,

聚丙烯酸酯和聚氰基丙烯酸酯。

[0239] 在一些实施方式中,颗粒可为非聚合颗粒(例如,金属颗粒,量子点,陶瓷颗粒,含无机材料的聚合物,骨衍生的材料,骨代用品,病毒颗粒,等等)。在一些实施方式中,待递送的治疗剂或诊断剂可与这样的非聚合颗粒的表面结合。在一些实施方式中,非聚合颗粒为非聚合成分的聚集体,例如,金属原子(例如,金原子)的聚集体。在一些实施方式中,待递送的治疗剂或诊断剂可与非聚合成分的聚集体的表面结合和/或封装在非聚合成分的聚集体内、被非聚合成分的聚集体围绕和/或分散于整个非聚合成分的聚集体。

[0240] 颗粒(例如,纳米颗粒,微颗粒)可使用本领域已知的任何方法制备。例如,颗粒剂型可通过下列方法以及本领域普通技术人员熟知的其他方法形成:例如纳米沉淀,流动聚焦流体通道,喷雾干燥,单乳液和双乳液溶剂蒸发,溶剂萃取,相分离,研磨,微乳液操作,微制造,纳米制造,牺牲层,简单和复合凝聚。可选地或额外地,已经描述了用于单分散半导体纳米颗粒,导电性纳米颗粒,磁性纳米颗粒,有机纳米颗粒和其他纳米颗粒的水性和有机溶剂合成方法(Pellegrino等人,2005,Small,1:48;Murray等人,2000,Ann.Rev.Mat.Sci.,30:545;以及Trindade等人,2001,Chem.Mat.,13:3843)。

[0241] 制备用于递送封装的药剂的微颗粒的方法在文献中描述(参见,例如,Doubrow,编辑,“Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy,”CRC Press,Boca Raton,1992;Mathiowitz等人,1987,J.Control.Release,5:13;Mathiowitz等人,1987,Reactive Polymers,8:275;以及Mathiowitz等人,1988,J.Appl.Polymer Sci.,35:755)。

[0242] 在一些实施方式中,靶向部分包含核酸靶向部分。

[0243] 总体而言,核酸靶向部分是结合与器官、组织、细胞、细胞外基质成分和/或细胞内腔室有关的成分(靶点)的任何多核苷酸。

[0244] 在一些实施方式中,核酸靶向部分为适体。

[0245] 适体通常为与特定目标结构结合的多核苷酸,所述特定目标结构与特定器官、组织、细胞、细胞外基质成分和/或细胞内腔室有关。总体而言,适体的靶向功能基于适体的三维结构。在一些实施方式中,适体与靶点的结合通常由适体和靶点这两者的二维和/或三维结构之间的相互作用介导。在一些实施方式中,适体与靶点的结合不仅仅基于适体的基本序列,还取决于适体和/或靶点的三维结构。在一些实施方式中,适体通过Watson-Crick互补碱基配对与其靶点结合,所述Watson-Crick碱基配对被破坏碱基配对的结构(例如,发夹环)阻碍。

[0246] 在一些实施方式中,核酸靶向部分为spiegelmers(PCT公布W0 98/08856,W0 02/100442和W0 06/117217)。总体而言,spiegelmers为合成的镜像核酸,其可特异性结合靶点(即,镜像适体)。spiegelmers通过如下结构特征表征:所述结构特征使得它们不易受外切-核酸酶和内切-核酸酶的影响。

[0247] 本领域普通技术人员会意识到的是,根据本发明可使用任何能够特异性结合靶点的核酸靶向部分(例如,适体或spiegelmers)。在一些实施方式中,根据本发明待使用的核酸靶向部分可靶定与疾病、失调和/或病症有关的标志物。在一些实施方式中,根据本发明待使用的核酸靶向部分可靶定癌相关靶点。在一些实施方式中,根据本发明待使用的核酸靶向部分可靶定肿瘤标志物。使用根据本发明的核酸靶向部分可靶定任何类型的癌症标志物和/或任何肿瘤标志物。举例而言,核酸靶向部分可靶定与前列腺癌、肺癌、乳腺癌、直肠

结肠癌、膀胱癌、胰腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、骨癌、食管癌、肝癌、胃癌、脑肿瘤、皮肤黑色素瘤和/或白血病有关的标志物。

[0248] 本发明的核酸(包括核酸靶向部分和/或待递送的功能性RNA,例如, RNAi-诱导实体,核酶, tRNA,等等,下面进一步详细描述)可根据任何可获得的技术制备,包括但不限于:化学合成、酶合成、较长的前体的酶裂解或化学裂解,等等。合成RNA的方法为本领域已知的(参见例如, Gait, M. J. (编辑) *Oligonucleotide synthesis: a practical approach*, Oxford [Oxfordshire], Washington, D. C.: IRL Press, 1984; 和 Herdewijn, P. (编辑) *Oligonucleotide synthesis: methods and applications*, *Methods in molecular biology*, v. 288 (Clifton, N. J.) Totowa, N. J.: Humana Press, 2005)。

[0249] 形成核酸靶向部分的核酸可包含天然生成的核苷, 修饰的核苷, 具有在一个或多个核苷之间插入的烃连接体(例如, 亚烷基)或聚醚连接体(例如, PEG连接体)的天然生成的核苷, 具有在一个或多个核苷之间插入的烃连接体或PEG连接体的修饰的核苷, 或它们的组合。在一些实施方式中, 核酸靶向部分的核苷酸或修饰的核苷酸可被烃连接体或聚醚连接体取代, 只要核酸靶向部分的结合亲合力和选择性基本不会由于取代(例如, 核酸靶向部分对靶点的解离常数不应大于约 $1 \times 10^{-3} \text{M}$)而降低。

[0250] 本领域普通技术人员已知, 根据本发明的核酸可包含天然生成的核酸中发现的全部类型的核苷酸或者可包括一种或多种核苷酸类似物或具有与天然生成的核酸的结构不同的结构。美国专利第6,403,779号、第6,399,754号、第6,225,460号、第6,127,533号、第6,031,086号、第6,005,087号、第5,977,089号, 这些美国专利中的参考文献公开了多种不同的具体核苷类似物和可使用的修饰。参见 Crooke, S. (编辑) *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications* (第一版), Marcel Dekker; ISBN: 0824705661; 第一版(2001)以及其中的参考文献。例如, 2'-修饰包括卤代、烷氧基和烯丙氧基。在一些实施方式中, 2'-OH基团被选自下列的基团取代: H, OR, R, 卤素, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂或CN, 其中, R为C₁-C₆烷基, 烯基, 或炔基, 并且卤素为F, Cl, Br或I。修饰的连接键的实例包括硫代磷酸酯和5'-N-亚磷酰胺连接键。

[0251] 根据本发明, 可使用包含多种不同的核苷酸类似物、修饰的骨架或非天然生成的核苷间连接键的核酸。本发明的核酸可包括天然核苷(即, 腺苷、胸苷、鸟苷、胞苷、尿苷、脱氧腺苷、脱氧胸苷、脱氧鸟苷、脱氧胞苷)或修饰的核苷。修饰的核苷酸的实例包括碱基修饰的核苷(例如, 阿糖胞苷(aracytidine)、肌核苷、异鸟苷、水粉茛菪素(nebularine)、假尿苷、2,6-二氨基嘌呤、2-氨基嘌呤、2-硫代胸苷、3-脱氮-5-氮杂胞苷、2'-脱氧尿苷、3-硝基吡咯、4-甲基吡咯、4-硫代尿苷、4-硫代胸苷、2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、2-硫代尿苷、5-溴代胞苷、5-碘代尿苷、肌核苷、6-氮尿苷、6-氯代嘌呤、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氮杂腺苷、8-叠氮腺苷、苯并咪唑、M1-甲基腺苷、吡咯并嘧啶、2-氨基-6-氯代嘌呤、3-甲基腺苷、5-丙炔基胞苷、5-丙炔基尿苷、5-溴代尿苷、5-氟代尿苷、5-甲基胞苷、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氧腺苷、8-氧鸟苷、O(6)-甲基鸟嘌呤和2-硫代胞苷), 化学或生物修饰的碱基(例如, 甲基化的碱基), 修饰的糖类(例如, 2'-氟代核糖、2'-氨基核糖、2'-叠氮核糖、2'-O-甲基核糖、L-对映异构体核苷阿糖和己糖), 修饰的磷酸酯基团(例如, 硫代磷酸酯和5'-N-亚磷酰胺连接键)以及它们的组合。用于核酸的化学合成的天然核苷酸单体和修饰的核苷酸单体易于获得。在一些情况下, 含有这些修饰的核酸相对于仅由天然生成的核苷酸构成的核酸表现出

改善的性质。在一些实施方式中,本文所述的核酸修饰被用于降低和/或防止核酸酶(例如,核酸外切酶,核酸内切酶,等等)消化。例如,核酸的结构可通过在一条链或两条链的3'端包括核苷酸类似物以降低消化来稳定。

[0252] 修饰的核酸不需要沿着分子的全长进行一致性修饰。不同的核苷酸修饰和/或骨架结构可存在于核酸的各个不同位置。本领域普通技术人员可理解的是,核苷酸类似物或其他修饰可位于使核酸的功能基本不受影响的核酸的任何位置。举例而言,修饰可位于使核酸靶向部分特异性结合靶点的能力基本不受影响的核酸靶向部分的任何位置。修饰的区域可位于一条链或两条链的5'端和/或3'端。例如,已使用如下修饰的核酸靶向部分:位于该修饰的核酸靶向部分中的两条链中的任一条链的5'端和/或3'端处的大约1至5个残基为核苷酸类似物和/或具有骨架修饰。所述修饰可为5'或3'末端修饰。一条或两条核酸链可包含至少50%未修饰的核苷酸,至少80%未修饰的核苷酸,至少90%未修饰的核苷酸或100%未修饰的核苷酸。

[0253] 例如,根据本发明的核酸可包含对糖类、核苷或核苷间连接键的修饰,例如,美国专利申请公开第2003/0175950号,第2004/0192626号,第2004/0092470号,第2005/0020525号以及第2005/0032733号中描述的那些。本发明包括具有本文所述的修饰中的任何一种或多种的任何核酸的应用。例如,已报道了多种末端偶联物(例如,脂质(例如,胆固醇)、石胆酸、月桂酸(aluric acid)、长支链烷基)改善细胞摄取。例如,可使用本领域已知的任何合适的测试方法检测类似物和修饰,从而选择使治疗剂或诊断剂的递送得以改善、使核酸的靶向部分与靶点的特异性结合得以改善等等的那些类似物和修饰。在一些实施方式中,根据本发明的核酸可包括一个或多个非天然核苷连接键。在一些实施方式中,一个或多个位于核酸靶向部分的3'端、5'端或3'端和5'端这两端的内在核苷酸被倒转生成诸如3'-3'连接键或5'-5'连接键之类的连接键。

[0254] 在一些实施方式中,根据本发明的核酸不是合成的,其为已从天然环境中分离出来的天然生成的实体。

[0255] 可使用任何方法来设计新的核酸靶向部分(请参见例如下列美国专利:6,716,583;6,465,189;6,482,594;6,458,543;6,458,539;6,376,190;6,344,318;6,242,246;6,184,364;6,001,577;5,958,691;5,874,218;5,853,984;5,843,732;5,843,653;5,817,785;5,789,163;5,763,177;5,696,249;5,660,985;5,595,877;5,567,588和5,270,163以及下列美国专利申请公开:2005/0069910,2004/0072234,2004/0043923,2003/0087301,2003/0054360和2002/0064780)。本发明提供一种用于设计新的核酸靶向部分的方法。本发明还提供一种用于从候选核酸靶向部分的混合物中分离或识别新的核酸靶向部分的方法。

[0256] 可设计和/或识别与蛋白质、碳水化合物、脂质和/或核酸结合的核酸靶向部分。在一些实施方式中,核酸靶向部分可被设计和/或识别为在与蛋白质和/或其特征部分结合的本发明的复合物中使用,所述蛋白质和/或其特征部分例如,肿瘤标志物、整合素、细胞表面受体、跨膜蛋白、细胞间蛋白质、离子通道、膜转运蛋白、酶、抗体、嵌合蛋白,等等。在一些实施方式中,核酸靶向部分可被设计和/或识别为在与碳水化合物和/或其特征部分结合的本发明的复合物中使用,所述碳水化合物和/或其特征部分例如,糖蛋白、糖类(例如,单糖、二糖和多糖)、多糖包被(即,大多数真核细胞的外表面上的碳水化合物富集的外周区域),等等。在一些实施方式中,核酸靶向部分可被设计和/或识别为在与脂质和/或其特征部分结

合的本发明的复合物中使用,所述脂质和/或其特征部分例如,油、饱和脂肪酸、不饱和脂肪酸、甘油酯、激素、类固醇(例如,胆固醇、胆汁酸)、维生素(例如,维生素E)、磷脂、神经鞘脂、脂蛋白,等等。在一些实施方式中,核酸靶向部分可被设计和/或识别为在与核酸和/或其特征部分结合的本发明的复合物中使用,所述核酸和/或其特征部分例如,DNA核酸、RNA核酸、修饰的DNA核酸、修饰的RNA核酸和包括DNA、RNA、修饰的DNA和修饰的RNA的任何组合的核酸,等等。

[0257] 可使用任何可获得的方法设计和/或识别核酸靶向部分(例如,适体或spiegelmer)。在一些实施方式中,核酸靶向部分通过从候选的核酸混合物中识别核酸靶向部分来设计和/或识别。指数富集配体系统进化(SELEX)或其改良方法为从候选的核酸混合物中识别与靶点结合的核酸靶向部分的常用方法。

[0258] 选择性结合任何靶点的核酸靶向部分可通过SELEX方法或其改良方法分离,条件是所述靶点可用作SELEX方法中的靶点。

[0259] B. 免疫治疗剂

[0260] 总体而言,本发明的组合或组合物包含免疫治疗剂。

[0261] 本文中的“免疫治疗剂”是指能够刺激或加强人体免疫系统或肿瘤细胞的化合物、分子或药剂。免疫治疗剂用于通过诱导、加强或抑制免疫反应治疗疾病。本发明的免疫治疗剂一般被设计为诱导或增强免疫反应,而不是抑制免疫反应。

[0262] 总体而言,本发明的免疫治疗剂直接或间接地作用于tol1-样受体、核苷酸-寡聚结构域-样受体、RIG-I-样受体、c型凝集素受体或胞质DNA感受器,或者它们的组合。具体而言,本发明的免疫治疗剂能够活化人浆细胞样树突细胞、髓样树突细胞、NK细胞或肿瘤细胞,或者它们的组合。

[0263] 在一些实施方式中,本发明的免疫治疗剂活化人免疫细胞或肿瘤细胞,或者它们的组合,所述人免疫细胞包括但不限于:树突细胞、巨噬细胞、单核细胞、髓样抑制细胞、NK细胞、B细胞、T细胞。

[0264] 树突细胞为最强的抗原呈递细胞。树突细胞在启动先天性免疫反应和获得性免疫反应中发挥主要作用。树突细胞还在诱导和维持免疫耐受方面发挥关键作用。

[0265] 本文中的“树突细胞(DC)”是指异质细胞群,其包括两个主要的亚型,即髓样DC(mDC)和浆细胞样DC(pDC)(Steinman等人,1979,J.Exp.Med.,149,1-16)。这两种血液DC亚组最初通过它们的CD11c(整合素补体受体)和CD123(IL-3R α)的表达来区分。pDC和mDC群中的每一种构成人体内PBMC群的约0.2%至约0.6%。

[0266] 本文中的“pDC”是指浆细胞样树突细胞,并且它们代表了在血液和外周淋巴器官中发现的树突细胞的亚型。这些细胞表达表面标志物CD123、BDCA-2(CD303)和BDCA-4(CD304)和HLA-DR,但是不表达CD11c,CD14,CD3,CD20或CD56,这使pDC与一般树突细胞、单核细胞、T细胞、B细胞和NK细胞得以区分。作为先天性免疫系统的成分,这些细胞表达细胞内Toll样受体7和9,这使病毒和细菌核酸能够得到检测,所述病毒和细菌核酸例如,ssRNA或CpG DNA基序。在刺激和随后的活化之后,这些细胞产生大量I型干扰素(主要为IFN- α 和IFN- β)和III型干扰素(例如,IFN- λ),这两种干扰素是介导多种作用的重要的多效性抗病毒化合物。通过产生大量I型干扰素、细胞因子和趋化因子,浆细胞样树突细胞广泛参与人体先天性免疫反应和获得性免疫反应。它们可调节NK细胞、T细胞、B细胞和其他涉及免疫反

应强度、持续期和反应模式的细胞,因此,它们在肿瘤、感染和自体免疫疾病中发挥非常重要的作用(Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol*. 2005; 23: 275-306. Gilliet M, Cao W, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008 Aug; 8(8): 594-606)。

[0267] 本文中的“mDC”是指髓样树突细胞,并且它们表示血液和外周淋巴器官中发现的循环树突细胞的亚型。这些细胞表达表面标志物CD11c, CD1a, HLA-DR以及BDCA-1(CD1c)和BDCA-3(CD141)中的任一种。它们不表达BDCA-2或CD123,这使mDC与pDC得以区分。mDC也不表达CD3, CD20或CD56。作为先天性免疫系统的成分, mDC表达Toll样受体(TLR),该受体包括TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6和TLR8,其使细菌和病毒成分能够得到检测。在刺激和随后的活化之后,这些细胞为最有效的抗原呈递细胞,从而活化抗原特异性CD4和CD8T细胞。此外, mDC具有产生大量IL-12和IL23的能力,这种能力对于诱导Th1介导的或Th17细胞介导的免疫非常重要。

[0268] 研究发现许多实体瘤(例如,乳腺癌和头颈癌,卵巢癌)中具有pDC的浸润(Treilleux I, Blay JY, Bendriss-Vermare N等人, Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7466-7474, Hartmann E, Wollenberg B, Rothenfusser S等人, Identification and functional analysis of tumor-infiltrating plasmacytoid dendritic cells in head and neck cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 6478-6487. Zou WP, Machelon V, Coulomb-L'Hermin A, 等人, Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells. *Nat Med* 2001; 7: 1339-1346),并且研究还发现由肿瘤细胞分泌的因子抑制DC成熟(Gabrilovich DI, Corak J, Ciernik IF等人, Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 483-490. Bell D, Chomarat P, Broyles D等人, In breast carcinoma tissue, immature dendritic cells reside within the tumor, whereas mature dendritic cells are located in peritumoral areas. *J Exp Med* 1999; 190: 1417-1425. Menetrier-Caux C, Montmain G, Dieu MC等人, Inhibition of the differentiation of dendritic cells from CD34(+) progenitors by tumor cells: role of interleukin-6 and macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1998; 92: 4778-4791)。这些未成熟的DC细胞无法在提高抗肿瘤免疫方面发挥作用。相比之下,肿瘤微环境中的DC通过抑制抗肿瘤免疫和促进血管生成而促进肿瘤生长。有证据表明Toll样受体7激动剂咪喹莫特和Toll样受体9激动剂CpG药物可刺激肿瘤微环境中的pDC,从而抑制肿瘤发展(Dummer R, Urosevic M, Kempf W等人, Imiquimod in basal cell carcinoma: how does it work? *Br J Dermatol* 2003; 149: 57-58. Miller RL, Gerster JF, Owens ML等人, Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1-14. Hofmann MA, Kors C, Audring H等人, Phase 1 evaluation of intralesionally injected TLR9-agonist PF-3512676 in patients with basal cell carcinoma or metastatic melanoma. *J Immunother* 2008; 31: 520-

527)。

[0269] 自然杀伤(NK)细胞为一类细胞毒性淋巴细胞,其构成免疫系统的主要成分。NK细胞为由CD56或CD16的表达和T细胞受体(CD3)的缺乏界定的外周血液淋巴细胞的一个亚型。所述自然杀伤细胞以MHC非限制性方式识别并杀伤转化的细胞系而无需引发。NK细胞在抑制肿瘤和防止细胞受到病毒感染方面发挥重要作用。NK细胞识别靶细胞并递送足够的信号以触发靶点溶解的过程由细胞表面上的大量抑制性受体和活化受体确定。将NK自身与改变的NK自身区分开涉及抑制性受体对MHC-1分子和诸如CD48和Clr-1b之类的非MHC配体的识别。感染的或损伤的细胞(改变的自身)的NK识别通过由各种活化受体(包括, NKG2D, Ly49H和NKp46/Ncr1)识别的应激诱导的配体(例如, MICA, MICB, Rael, H60, Mult1)或病毒编码的配体(例如, m157, 血凝素)调节。

[0270] NK细胞代表异体或自体干细胞移植之后数月外周血液中的主要淋巴样细胞,并且它们在这个时间段对病原体免疫发挥主要作用(Reittie等人(1989)Blood 73:1351-1358; Lowdell等人(1998)Bone Marrow Transplant 21:679-686)。NK细胞在移植、移植抗宿主疾病、抗白血病活性和移植后感染方面的作用在如下文献中回顾:Lowdell(2003)Transfusion Medicine 13:399-404。

[0271] 人NK细胞通过天然细胞毒性和抗体依赖性细胞毒性(ADCC)介导肿瘤细胞的溶解和病毒感染的细胞的溶解。

[0272] 人NK细胞由阳性和阴性细胞溶解信号控制。阴性(抑制性)信号通过包含受体CD94/NKG2A的C-植物凝集素结构域和一些杀伤免疫球蛋白样受体(KIR)转导。通过抑制性信号对NK溶解的调节被称为“自我缺失”假说,其中,特异性HLA(在靶细胞表面表达的I类等位基因)与NK细胞上的抑制性受体结合。肿瘤细胞和一些病毒感染的细胞(例如, CMV)上的HLA分子的下调使这种抑制降低至目标阈值以下并且如果靶细胞还携带NK引发和活化分子,那么靶细胞可变得易受NK细胞介导的溶解影响。TLR7、TLR8或TLR9激动剂可活化mDC和pDC这两者,从而生成I型IFN并表达诸如GITR配体之类的共刺激分子,随后活化NK细胞,从而生成IFN- γ 并有效促进NK细胞杀伤功能。

[0273] 抑制性受体归为两组,一组为称为杀伤免疫球蛋白样受体(KIR)的Ig-超家族,另一组为植物凝集素家族(NKG2,在细胞表面与CD94形成二聚体)。KIR具有2个结构域的细胞外结构或3个结构域的细胞外结构并且与HLA-A、HLA-B或HLA-C结合。NKG2/CD94复合物结合HLA-E。

[0274] 抑制性KIR具有多达4个细胞内结构域,所述结构域包含ITIM并且被表征得最好的抑制性KIR为已知与HLA-C分子结合的KIR2DL1、KIR2DL2和KIR2DL3。KIR2DL2和KIR2DL3结合第一组HLA-C等位基因,而KIR2DL1结合第二组等位基因。一些白血病/淋巴瘤细胞表达第一组HLA-C等位基因和第二组HLA-C等位基因这两者并且已知这些白血病/淋巴瘤细胞为抗NK介导的细胞溶解的。

[0275] 关于阳性活化信号,ADCC被认为是通过CD16介导的,并且已识别了大量导致天然细胞毒性的触发受体,包括CD2, CD38, CD69, NKRP-1, CD40, B7-2, NK-TR, NKp46, NKp30和NKp44。此外,带有短胞浆内尾部的几种KIR分子也为刺激性的。已知这些KIR(KIR2DS1, KIR2DS2和KIR2DS4)与HLA-C结合,它们的细胞外结构域与它们的相关抑制性KIR相同。活化KIR缺乏ITIM,反而与导致NK细胞活化的DAP12结合。控制抑制性KIR和活化KIR的表达的机

制仍然还不清楚。

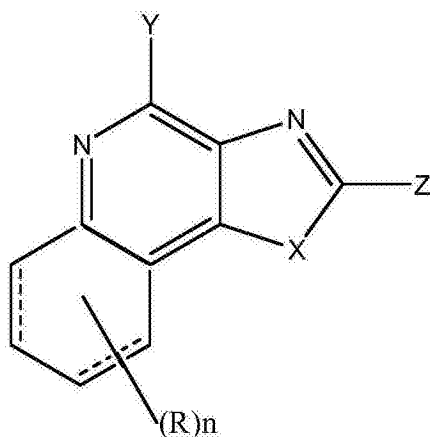
[0276] 一些报道已描述了TLR在小鼠或人癌症或癌症细胞系中的表达。例如,TLR1至TLR6通过结肠、肺、前列腺和黑色素瘤小鼠肿瘤细胞系表达(Huang B等人,Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance.Cancer Res.2005;65(12):5009-5014),TLR3在人乳腺癌细胞中表达(Salaun B,Coste I,Rissoan MC,Lebecque SJ,Renno T.TLR3 can directly trigger apoptosis in human cancer cells.J Immunol.2006;176(8):4894-4901),肝癌和胃癌细胞表达TLR2和TLR4(Huang B等人,Listeria monocytogenes promotes tumor growth via tumor cell toll-like receptor 2 signaling.Cancer Res.2007;67(9):4346-4352),并且TLR9(Droemann D等人,Human lung cancer cells express functionally active Toll-like receptor 9.Respir Res.2005;6:1)和TLR4(He W,Liu Q,Wang L,Chen W,Li N,Cao X.TLR4signaling promotes immune escape of human lung cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance.Mol Immunol.2007;44(11):2850-2859)通过人肺癌细胞表达。在人肺癌肿瘤细胞中发现TLR7和TLR8(Cherfils-Vicini J,Platonova S,Gillard M,Laurans L,Validire P,Caliandro R,Magdeleinat P,Mami-Chouaib F,Dieu-Nosjean MC,Fridman WH,Damotte D,Sautès-Fridman C,Cremier I.J.Clin Invest.2010;120(4):1285-1297)。

[0277] TLR为感应微生物产物和/或启动获得性免疫反应的蛋白质家族。TLR活化树突细胞(DC)。TLR为含有富含亮氨酸的重复单元胞外结构域、跨膜结构域和细胞内TIR(Toll/白介素受体)结构域的保守跨膜分子。TLR识别微生物中的不同结构,通常称为“PAMP”(病原体相关分子模式)。与TLR结合的配体引起细胞内信号通路的级联反应,该级联反应诱导参与炎症和免疫的因子的生成。

[0278] 在一些实施方式中,所述免疫治疗剂为TLR7和/或TLR8激动剂。TLR7和TLR8在系统发育和结构上相关。TLR7由人pDC和B细胞选择性表达。TLR8主要由mDC、单核细胞、巨噬细胞和骨髓抑制细胞表达。TLR7特异性激动剂活化浆细胞样DC(pDC),从而生成大量1型IFN并且表达高水平的共刺激分子,所述共刺激分子促进T细胞、NK细胞、B细胞和mDC的活化。TLR8特异性激动剂活化髓样DC、单核细胞、巨噬细胞或髓样抑制细胞,从而生成大量1型IFN、IL-12和IL-23,并且表达高水平的MHC I类分子、MHC II类分子和共刺激分子,所述MHC I类分子、MHC II类分子和共刺激分子促进抗原特异性CD4和CD8+T细胞的活化。

[0279] 在一些实施方式中,免疫治疗剂是由下式(I)的结构表示的TLR7和/或TLR8激动剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0280]



[0281] (I)

[0282] 其中,虚线表示存在化学键或不存在化学键,

[0283] X是S或-NR₁,R₁是-W₀-W₁-W₂-W₃-W₄;[0284] W₀是化学键,烷基,烯基,炔基,烷氧基或-烷基-S-烷基-,[0285] W₁是化学键,--O--,或-NR₂--,其中,R₂是氢,烷基或烯基,[0286] W₂是化学键,--O--,--C(O)--,--C(S)--或-S(O)₂--,[0287] W₃是化学键,--NR₃--,其中,R₃是氢,烷基或烯基,

[0288] W₄是氢,烷基,烯基,炔基,烷氧基,环烷基,芳基,芳氧基,杂芳基或杂环基,它们中的每一个被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,环烷基,芳基,杂芳基,杂环基,--NH₂,硝基,--烷基-羟基,--烷基-芳基,--烷基-杂芳基,--烷基-杂环基,--O-R₄,--O-烷基-R₄,--烷基-O-R₄,--C(O)-R₄,--烷基-C(O)-R₄,--烷基-C(O)-O-R₄,--C(O)-O-R₄,--S-R₄,--S(O)₂-R₄,--NH-S(O)₂-R₄,--烷基-S-R₄,--烷基-S(O)₂-R₄,--NHR₄,--NR₄R₄,--NH-烷基-R₄,卤素,--CN,--NO₂和-SH,其中,R₄独立地为氢,烷基,烯基,--烷基-羟基,芳基,杂芳基,杂环基或卤代烷基;

[0289] Z是氢,烷基,烯基,炔基,烷氧基,芳基,卤代烷基,杂芳基,杂环基,它们中的每一个可被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,芳基,杂芳基,杂环基,卤素,氰基,硝基,--N(R₅)₂,--烷氧基-烷基,--烷氧基-烯基,--C(O)-烷基,--C(O)-O-烷基,--O-C(O)-烷基,--C(O)-N(R₅)₂,芳基,杂芳基,--CO-芳基和-CO-杂芳基,其中,R₅分别独立地为氢,烷基,卤代烷基,--烷基-芳基或-烷基-杂芳基;

[0290] R为氢,烷基,烷氧基,卤代烷基,卤素,芳基,杂芳基,杂环基,它们中的每一个被一个或多个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,环烷基,芳基,杂芳基,杂环基,--NH₂,硝基,--烷基-羟基,--烷基-芳基,--烷基-杂芳基,--烷基-杂环基,--O-R₄,--O-烷基-R₄,--烷基-O-R₄,--C(O)-R₄,--C(O)-NH-R₄,--C(O)-NR₄R₄,--烷基-C(O)-R₄,--烷基-C(O)-O-R₄,--C(O)-O-R₄,--O-C(O)-R₄,--S-R₄,--C(O)-S-R₄,--S-C(O)-R₄,--S(O)₂-R₄,--NH-S(O)₂-R₄,--烷基-S-R₄,--烷基-S(O)₂-R₄,--NHR₄,--NR₄R₄,--NH-烷基-R₄,卤素,--CN和-SH,其中,R₄独立地为氢,烷基,烯基,烷氧基,--烷基-羟基,芳基,杂芳基,杂环基,或卤代烷基;

[0291] n为0,1,2,3或4;

[0292] Y为-NR₆R₇,--CR₆R₇R₈或-烷基-NH₂,它们中的每一个可被一个或多个选自下列

基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯基,炔基, $-\text{NH}_2$,卤素, $-\text{N}(\text{R}_5)_2$, $-\text{烷氧基}-\text{烷基}$, $-\text{烷氧基}-\text{烯基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{烷基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{烷基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_5)_2$,芳基,杂芳基, $-\text{CO}-\text{芳基}$ 和 $-\text{CO}-\text{杂芳基}$,

[0293] 其中, R_6 , R_7 和 R_8 独立地为氢,烷基,烯基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,芳硫基, $-\text{烷基}-\text{羟基}$, $-\text{烷基}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_9$, $-\text{烷基}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_9$ 或 $-\text{烷基}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_9$,其中, R_5 分别独立地为氢,烷基,卤代烷基, $-\text{烷基}-\text{芳基}$ 或 $-\text{烷基}-\text{杂芳基}$,其中, R_9 为氢,烷基,烯基,卤素或卤代烷基;

[0294] 任选地, X 和 Z 一同可形成5至9元环。

[0295] 在一些实施方式中,通式(I)中的 X 为 S 。

[0296] 在一些实施方式中,通式(I)中的 X 为 $-\text{NR}_1$, R_1 为烷基, $-\text{烷基}-\text{W}_4$, $-\text{烷基}-\text{O}-\text{W}_4$, $-\text{烷基}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{W}_4$, $-\text{烷氧基}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{W}_4$, $-\text{烷基}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{W}_4$, $-\text{烷氧基}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{W}_4$, $-\text{烷基}-\text{S}(\text{O})_2-\text{W}_4$,或 $-\text{烷基}-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{W}_4$,其中, W_4 为上面所定义的。

[0297] 在一些实施方式中,通式(I)中的 Z 为氢、烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、卤代烷基,它们中的每一个被一个至三个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基、烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氰基、 $-\text{烷氧基}-\text{烷基}$ 、硝基和 $-\text{N}(\text{R}_5)_2$,其中, R_5 分别独立地为氢、烷基、卤代烷基、 $-\text{烷基}-\text{芳基}$ 或 $-\text{烷基}-\text{杂芳基}$ 。

[0298] 在一些实施方式中,通式(I)中的 Y 为 $-\text{NH}_2$, $-\text{烷基}-\text{NH}_2$,它们中的每一个被一个至三个选自烷基、烷氧基、烯基和炔基的取代基任选地取代。

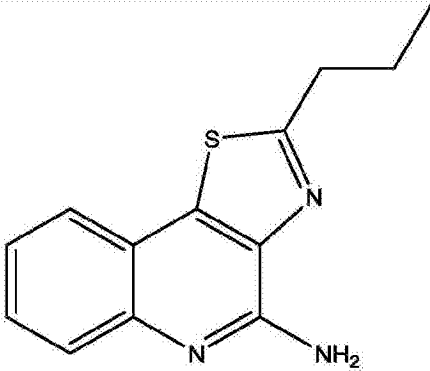
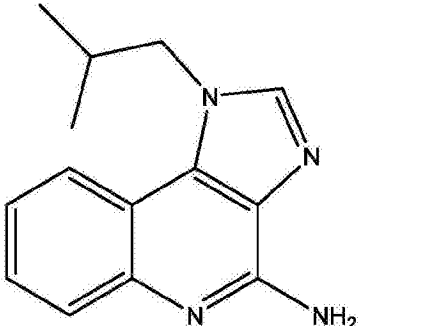
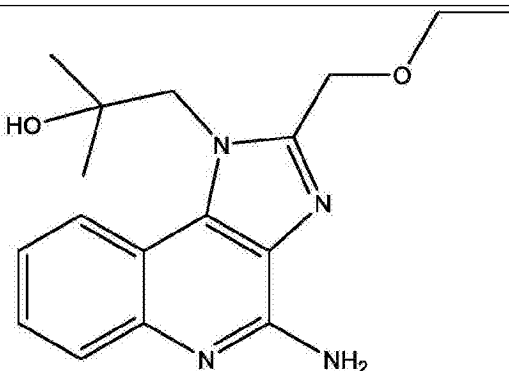
[0299] 在一些实施方式中,通式(I)中的 n 为1或2。

[0300] 在一些实施方式中,通式(I)中的 R 为芳基或杂芳基,它们中的每一个被一个至三个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基, $-\text{烷基}-\text{羟基}$, $-\text{O}-\text{R}_4$, $-\text{O}-\text{烷基}-\text{R}_4$, $-\text{烷基}-\text{O}-\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_4\text{R}_4$, $-\text{烷基}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_4$, $-\text{烷基}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_4$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_4$, $-\text{S}-\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}_4$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_4$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_4$, $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_4$, $-\text{烷基}-\text{S}-\text{R}_4$, $-\text{烷基}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_4$, $-\text{NHR}_4$, $-\text{NR}_4\text{R}_4$, $-\text{NH}-\text{烷基}-\text{R}_4$,卤素, $-\text{CN}$ 和 $-\text{SH}$,其中, R_4 独立地为氢,烷基,烯基,烷氧基, $-\text{烷基}-\text{羟基}$,芳基,杂芳基,杂环基或卤代烷基。

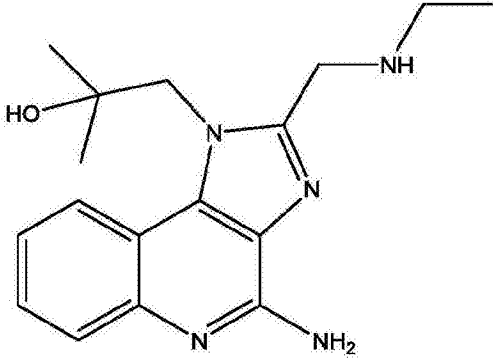
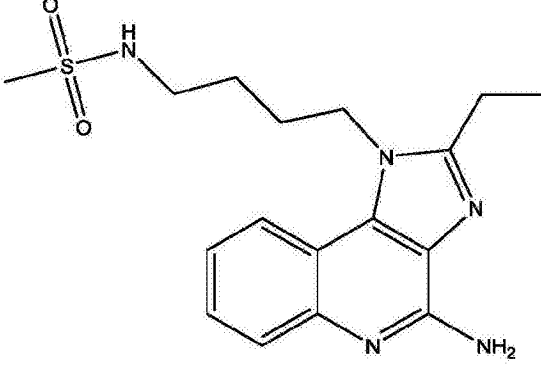
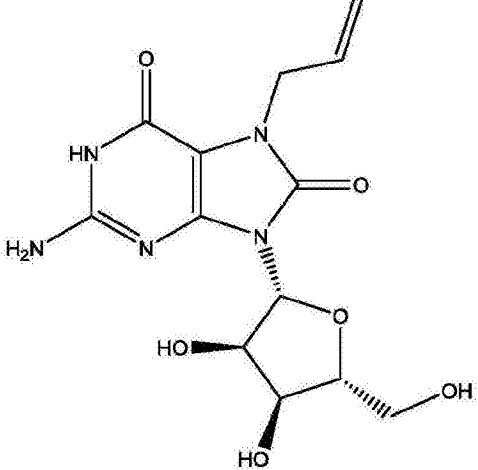
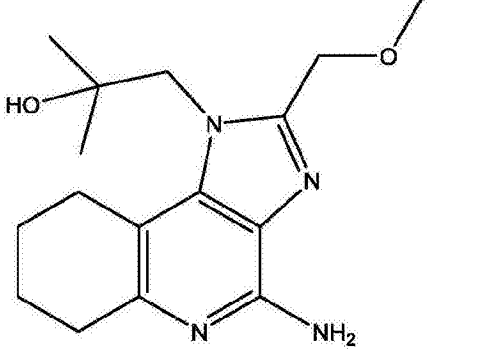
[0301] 在一些实施方式中,免疫治疗剂是选自表1的TLR7和/或TLR8激动剂。表1中的化合物在下列参考文献中详细描述并表征:US4,689,338,US5,389,640,US5,226,575,US6,110,929,US6,194,425,US5,352,784,US6,331,539,US5,482,936,US6,451,810,W02002/46192,W02002/46193,W02002/46194,US2004/0014779和US2004/0162309。

[0302] 表1:代表性的TLR7和/或TLR8激动剂

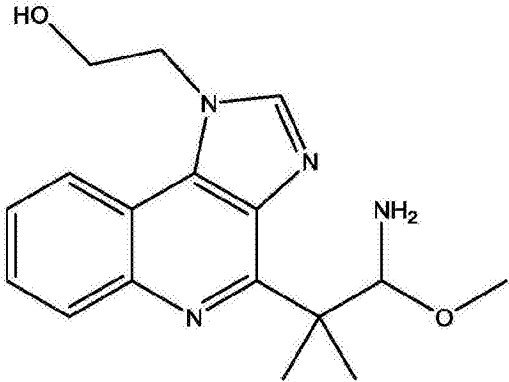
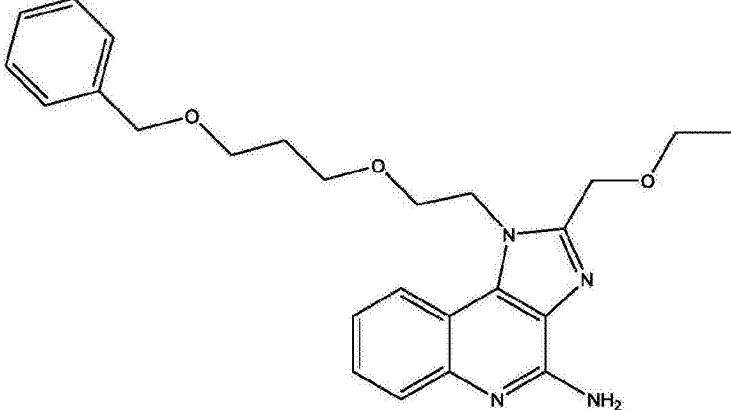
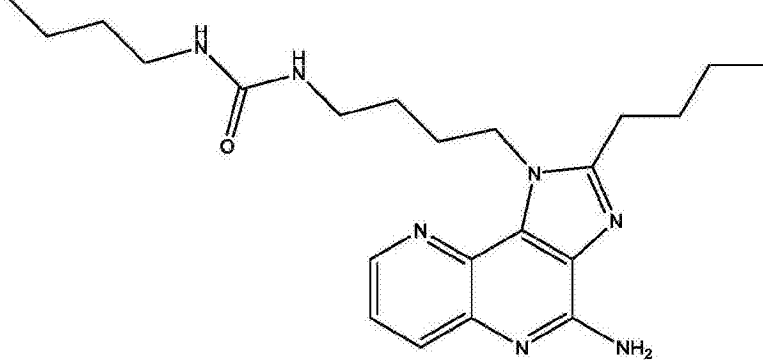
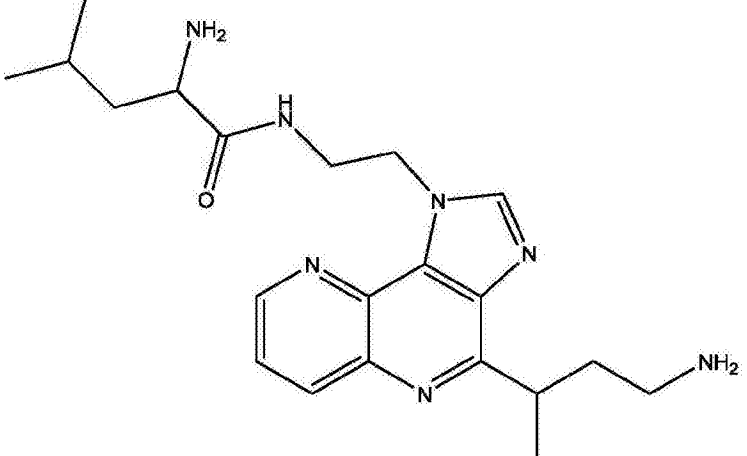
[0303]

名称	结构
2-丙基噻唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (CL075)	
1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (咪喹莫特)	
4-氨基-2-(乙氧基甲基)-a,a-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇 (瑞喹莫德)	

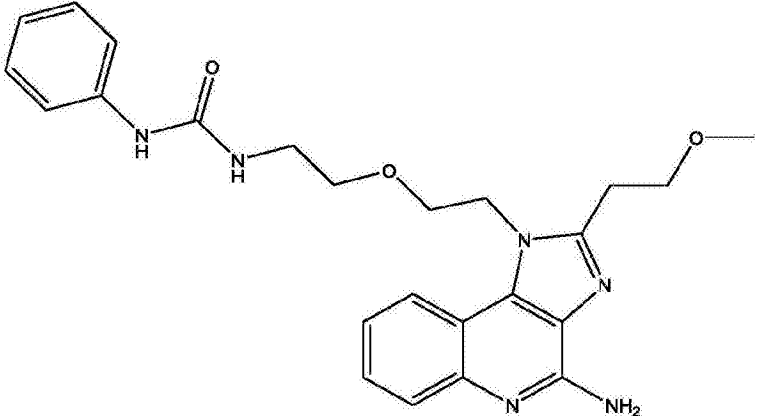
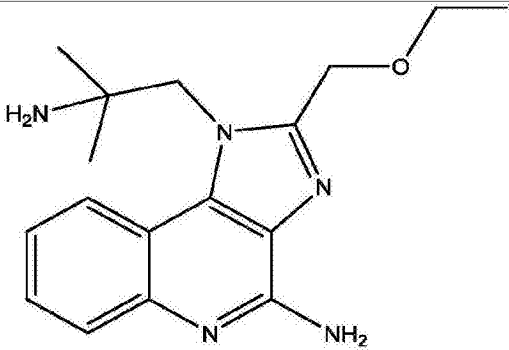
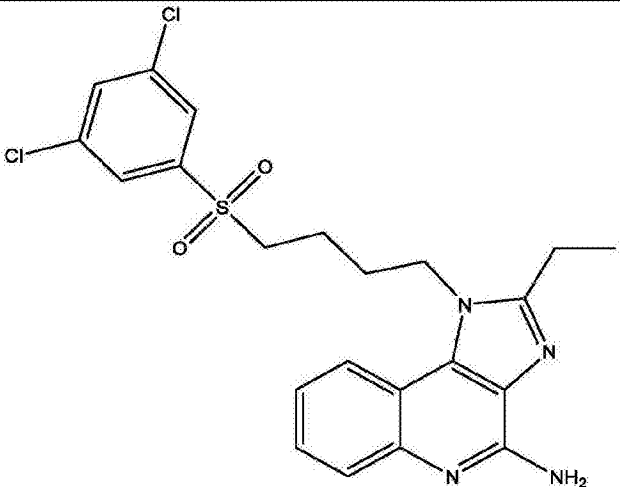
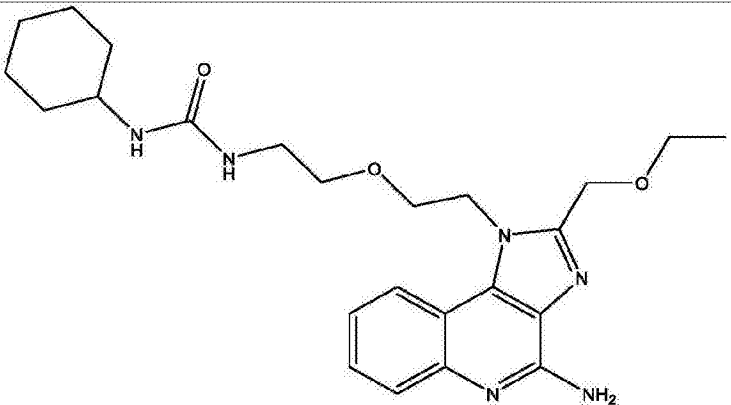
[0304]

1-(4-氨基-2-乙基氨基甲基咪唑并-[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇 (噶德莫特)	
N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺 (CM001)	
7-烯丙基-7,8-二氢-8-氧-鸟嘌呤核苷 (洛索立宾)	
4-氨基-2-乙氧基甲基-aa-二甲基-6,7,8,9-四氢-1h-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇	

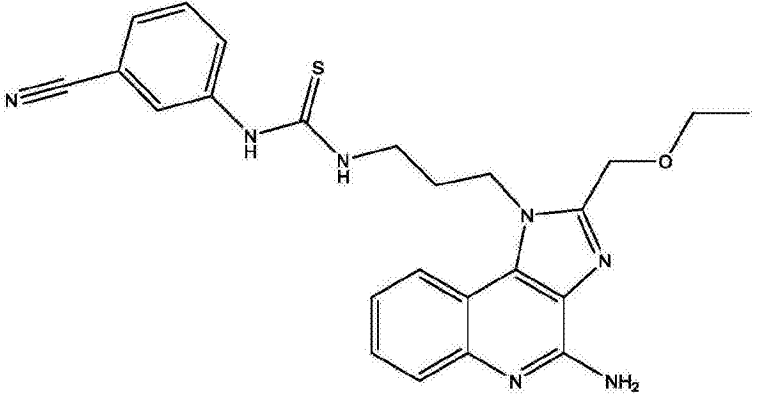
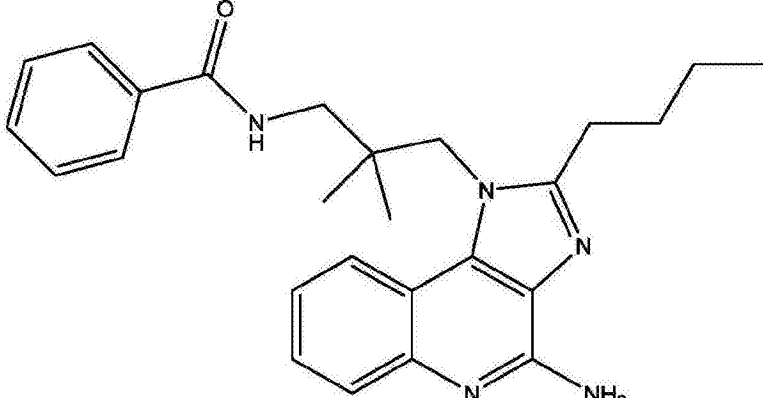
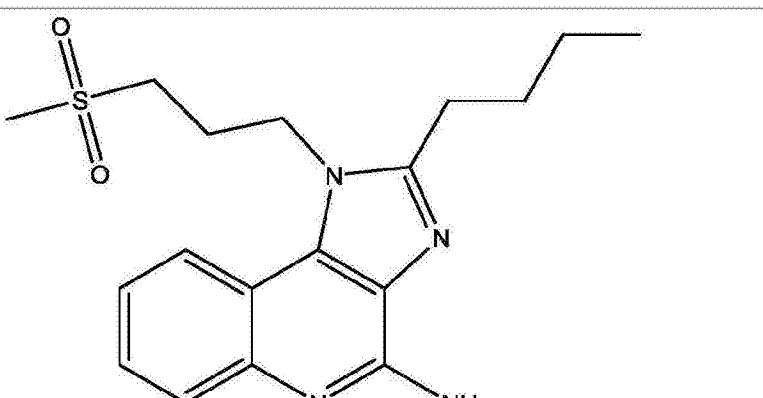
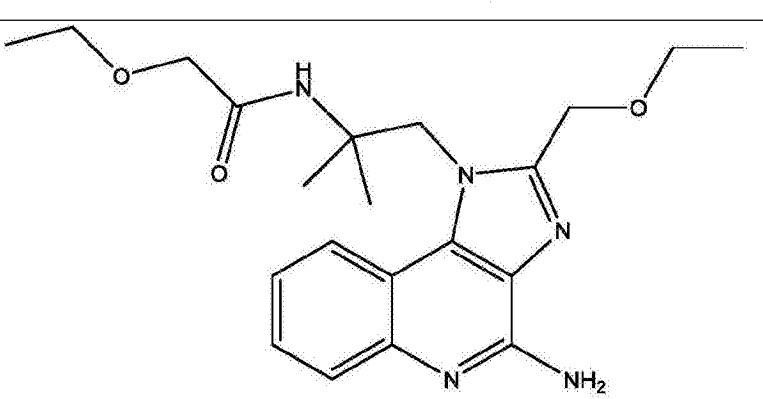
[0305]

4-氨基-aa-二甲基-2-甲氧基乙基-1h-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇	
1-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	
N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-丁基脒	
N1-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)乙基]-2-氨基-4-甲基戊酰胺	

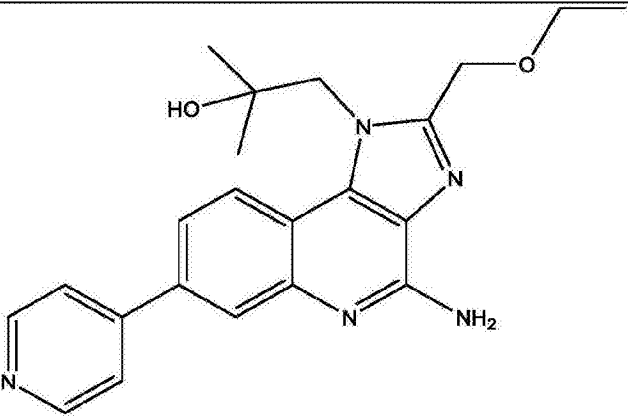
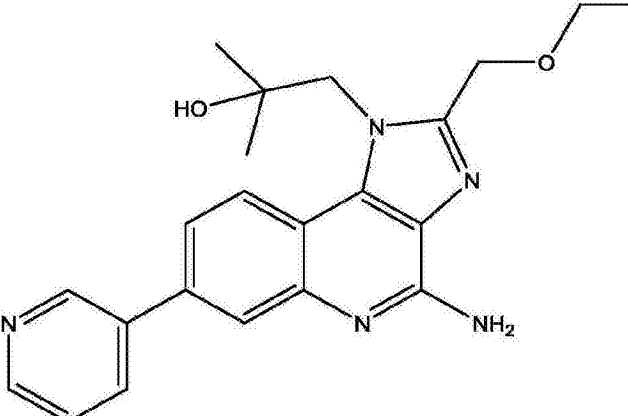
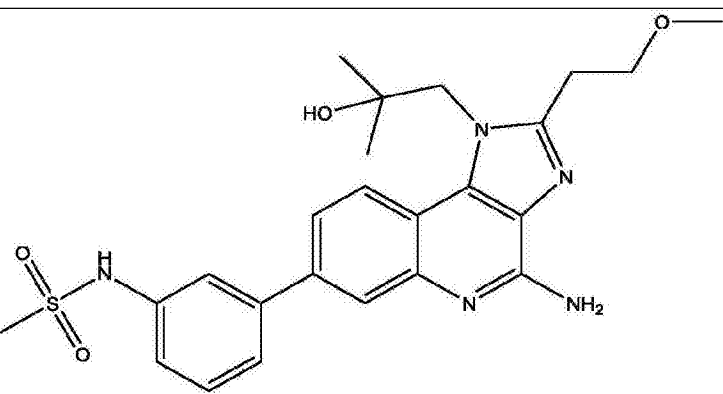
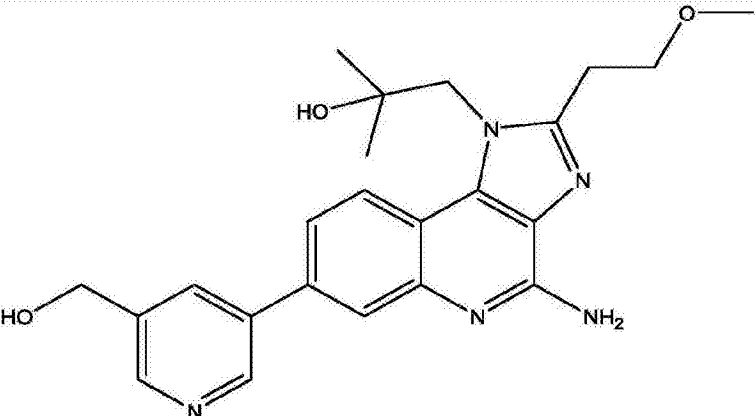
[0306]

N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-苯基脲	
1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	
1-{4-[(3,5-二氯苯基)磺酰基]丁基}-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	
N-(2-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-环己基脲	

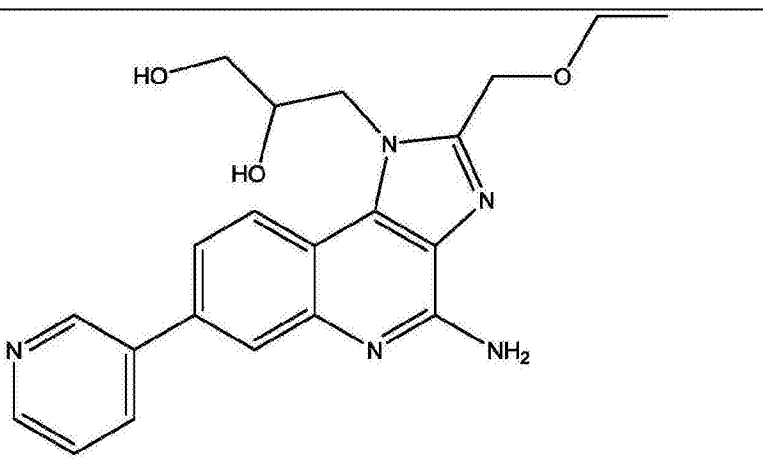
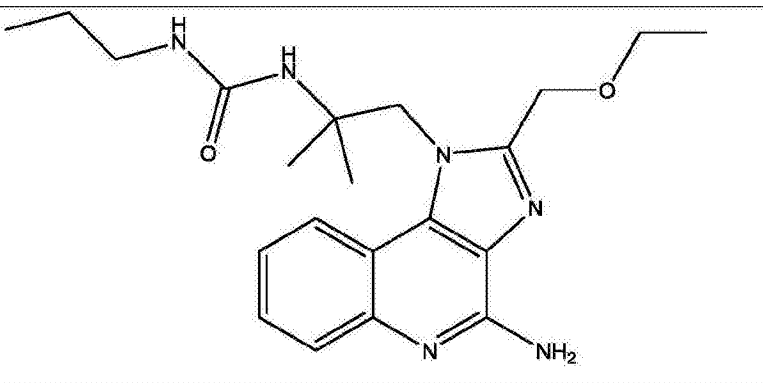
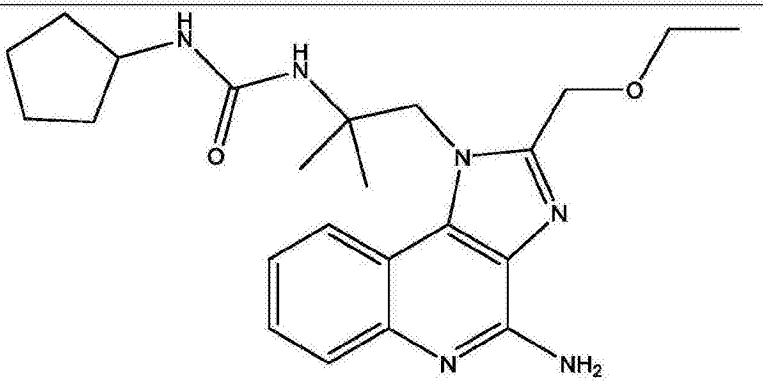
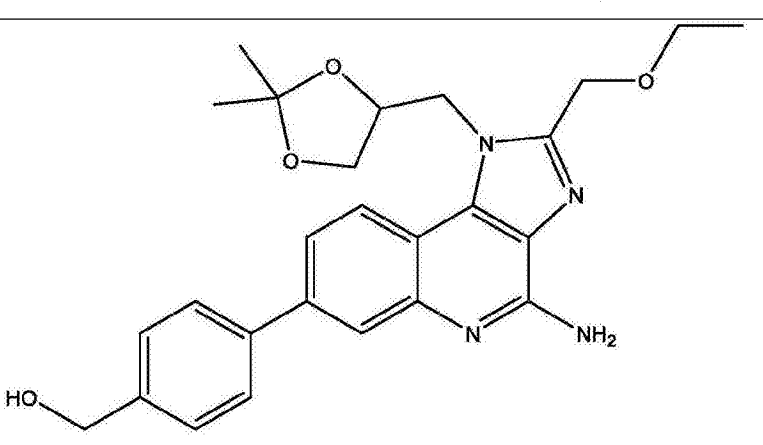
[0307]

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-n'-(3-氰基苯基)硫脲	
N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基]苯甲酰胺	
2-丁基-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	
N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}-2-乙氧基乙酰胺	

[0308]

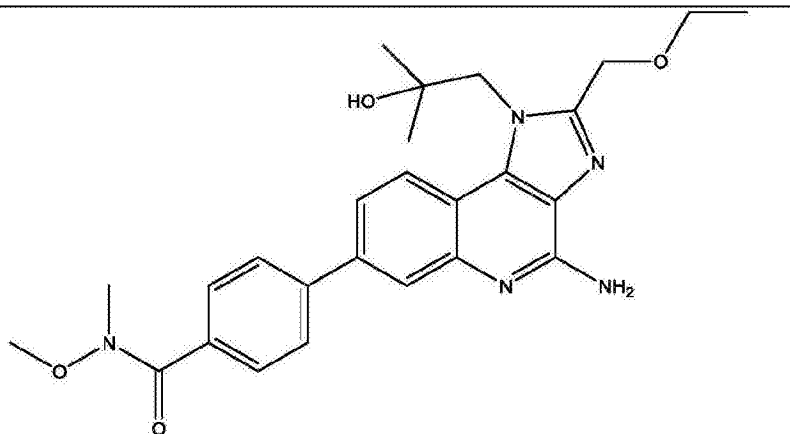
1-[4-氨基-2-乙氧基甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	
1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	
N-{3-[4-氨基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺	
1-[4-氨基-7-(5-羟甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	

[0309]

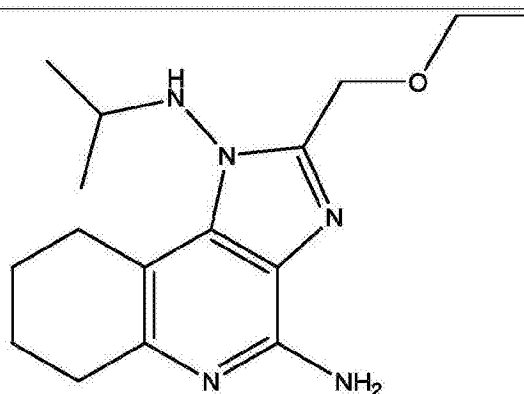
3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙烷-1,2-二醇	
1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-丙基脲	
1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-环戊基脲	
1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)-7-(4-羟甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	

[0310]

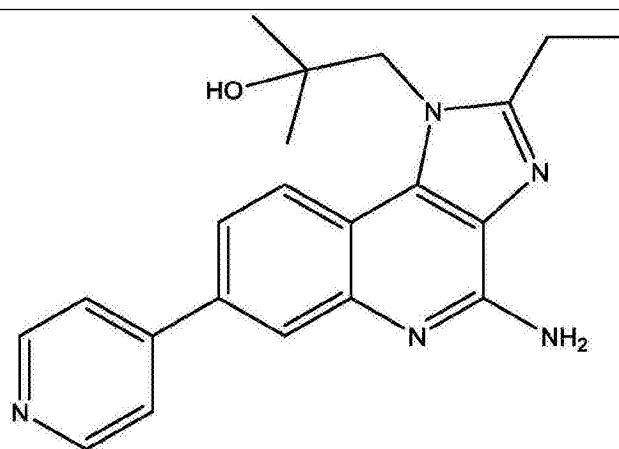
4-[4-氨基-2-乙氧基甲基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺



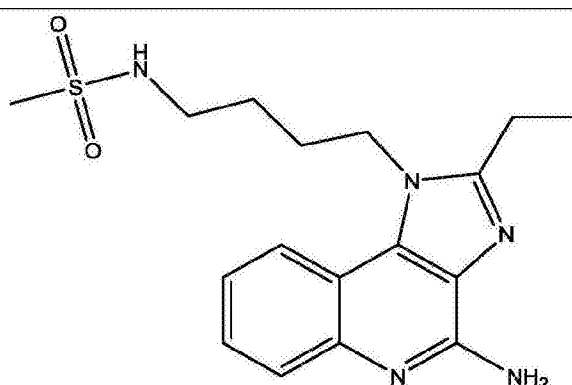
2-乙氧基甲基-N1-异丙基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1,4-二胺



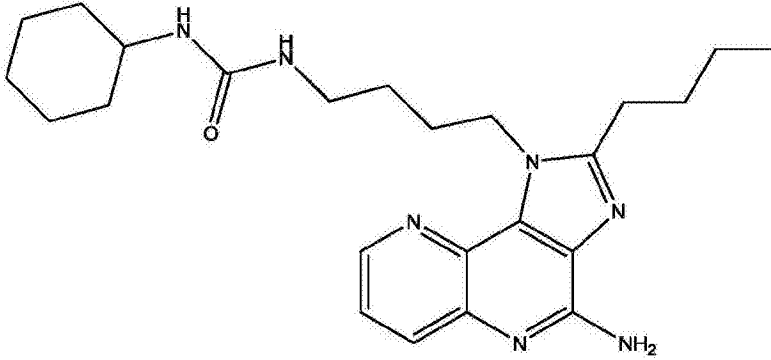
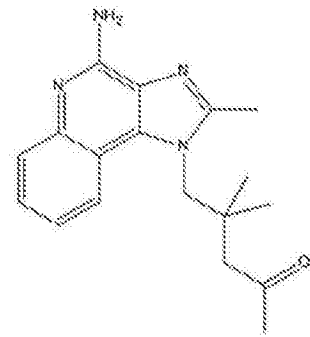
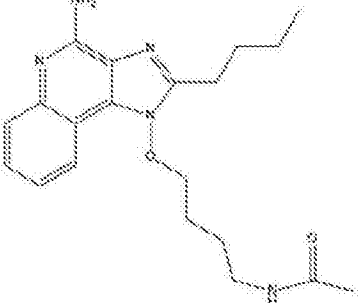
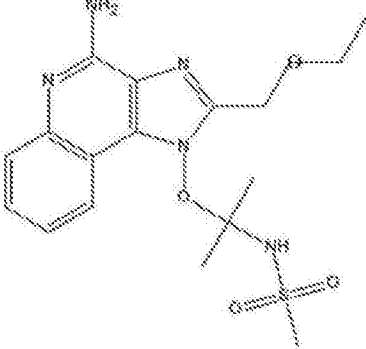
1-[4-氨基-2-乙基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇



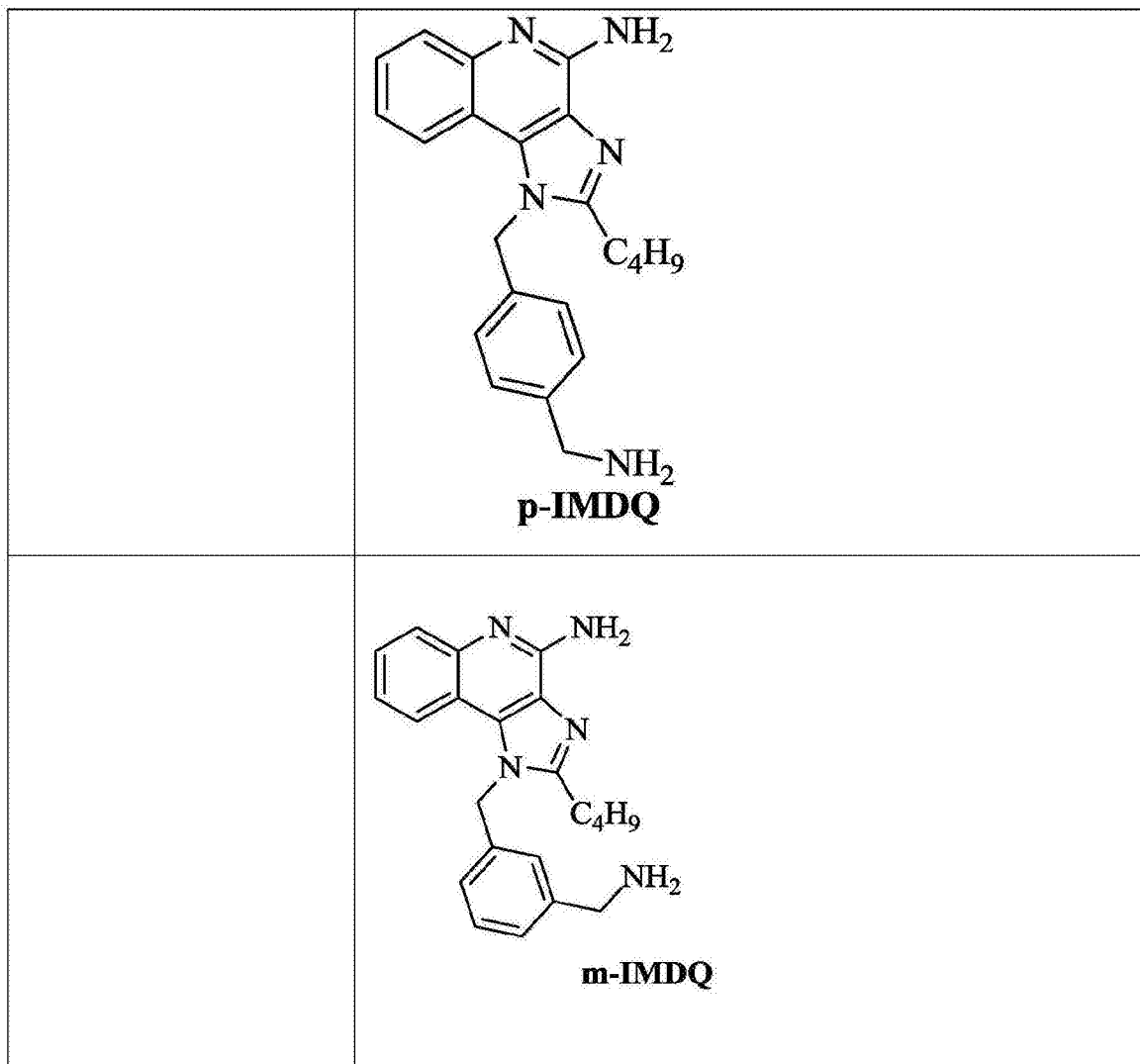
N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺



[0311]

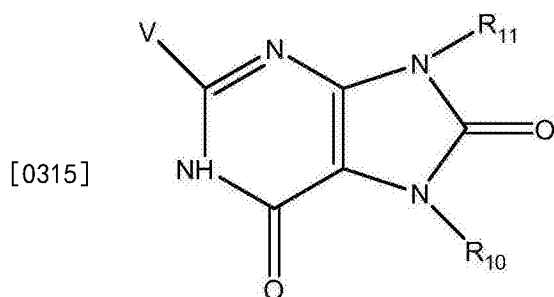
N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]蔡啶-1-基)丁基]-n'-环己基脲	
3M-34240	
3M-052	
3M-854A	

[0312]



[0313] 优选地,在一些实施方式中,所述免疫治疗剂为瑞喹莫德或咪喹莫特。

[0314] 在一些实施方式中,所述免疫治疗剂是下式(II)的结构所代表的TLR调节剂(例如,TLR7和/或TLR8激动剂)或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



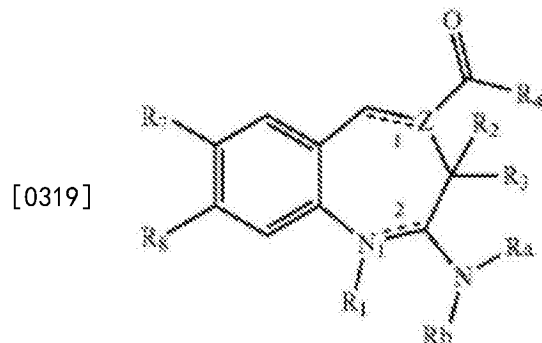
(II)

[0316] 其中,V是-NR₆R₇,其中,R₆和R₇分别独立地为氢,烷基,烯基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,芳硫基,--烷基-羟基,--烷基-C(O)-O-R₉,--烷基-C(O)-R₉或-烷基-O-C(O)-R₉,其中,R₉是氢,烷基,烯基,卤素或卤代烷基;

[0317] R₁₀和R₁₁独立地为氢,烷基,烯基,芳基,卤代烷基,杂芳基,杂环基或环烷基,它们中的每一个被一个或多于一个选自下列基团的取代基任选地取代:羟基,烷氧基,烷基,烯

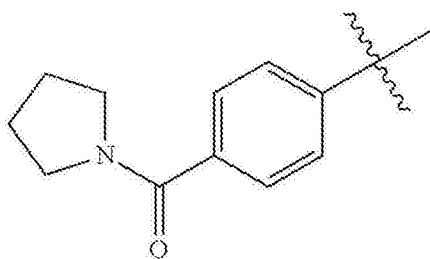
基,炔基,卤素, $-\text{N}(\text{R}_5)_2$, $-\text{烷氧基}-\text{烷基}$, $-\text{烷氧基}-\text{烯基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{烷基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{烷基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_5)_2$,芳基,杂芳基, $-\text{CO}-\text{芳基}$,以及 $-\text{CO}-\text{杂芳基}$,其中, R_5 分别独立地为氢,烷基,卤代烷基, $-\text{烷基}-\text{芳基}$ 或 $-\text{烷基}-\text{杂芳基}$ 。

[0318] 在一些实施方式中,所述免疫治疗剂是下式(III)的结构所代表的TLR调节剂(例如,TLR7和/或TLR8激动剂):



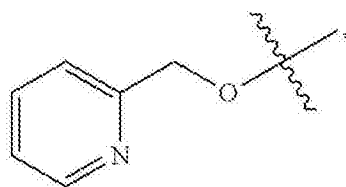
(III)

[0320] 其中, --- 是双键或单键; R_2 和 R_3 独立地选自:H和低级烷基,或者, R_2 和 R_3 连接形成具有3至7个环成员的饱和碳环; R_7 和 R_8 中的一个是:



或

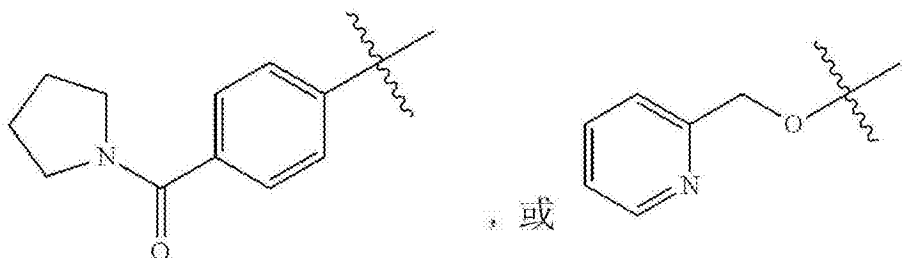
[0321]



[0322] 并且, R_7 和 R_8 中的另一个是氢; R_4 是 $-\text{NR}_c\text{R}_d$ 或 $-\text{OR}_{10}$; R_c 和 R_d 是低级烷基,其中,该烷基被一个或多个 $-\text{OH}$ 任选地取代; R_{10} 是烷基,其中,该烷基被一个或多个 $-\text{OH}$ 任选地取代; Z 是C, --- 是双键,或者 Z 是N, --- 是单键; R_a 和 R_b 独立地选自:H、烷基、烯基、炔基和 R_e ,其中,所述烷基被一个或多个 $-\text{OR}_{10}$ 或 R_e 任选地取代, R_e 选自: $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{烷基})$ 和 $-\text{N}(\text{烷基})_2$;当 --- 为双键时, R_1 不存在,或者当 --- 为单键时, N_1-R_1 与 R_a 或 R_b 中的一个连接形成具有5至7个环成员的饱和的、部分不饱和的或者不饱和的杂环,并且 R_a 或 R_b 中的另一个可为氢或为了适应环不饱和度的需求而不存在;并且应用下列A至D中的至少一个:A) R_7 不是氢;B) R_8 不是氢且 R_a 和 R_b 中的至少一个不是氢;C) Z 是N;或D) N_1-R_1 与 R_a 或 R_b 中的一个连接形成具有5至7个环成员的饱和的、部分不饱和的,或不饱和的杂环。US20140088085A1,其中公开的全部内容通过引用并入本文。

[0323] 在一些实施方式中,式(III)的化合物中的 R_7 是:

[0324]



[0325] 此外,在式(III)的化合物中, R_a 和 R_b 中的至少一个不是氢,或者,例如, R_a 和 R_b 中的一个为烷基, R_a 和 R_b 中的另一个是氢。而且,式(III)中的烷基被 R_e 取代。在不同的实施方式中, R_a 和 R_b 这两者都是烷基,或者, R_a 和 R_b 中的一个为 R_e , R_a 和 R_b 中的另一个是氢。例如,式(III)中的 R_8 不是氢。

[0326] 在一些可选的实施方式中, N_1 和式(III)中的 R_a 或 R_b 中的一个连接形成具有5至7个环成员的饱和的、部分不饱和的或者不饱和的杂环,并且, R_a 或 R_b 中的另一个是氢,或者,为了适应环不饱和度的需求而不存在,其中,所述环是五元环,或者,例如,所述环是:

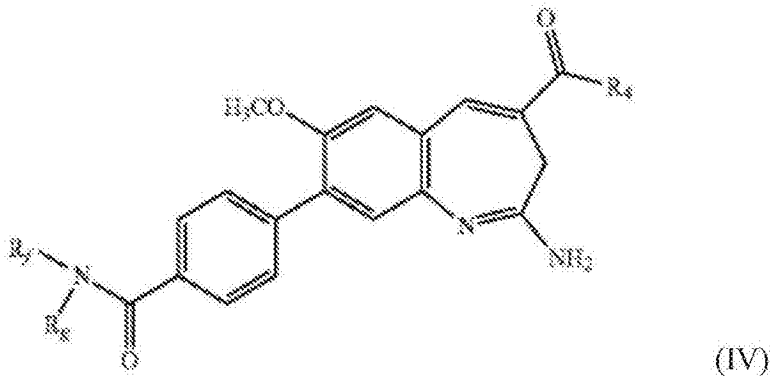
[0327]



[0328] 在一些实施方式中,式(III)的化合物中的 R_2 和 R_3 中的至少一个不是氢,或者,例如, R_2 和 R_3 连接形成饱和碳环,其中,所述饱和碳环是环丙基。可选地,式(III)的化合物中的Z是N。

[0329] 在一些实施方式中,TLR激动剂或调节剂具有下式(IV)的结构:

[0330]

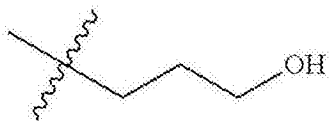


(IV)

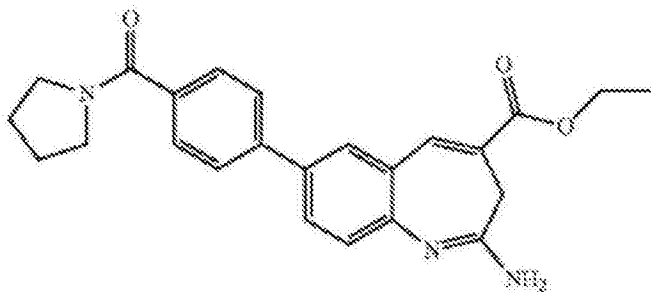
[0331] 其中, R_4 选自: $-NR_cR_d$ 和 $-OR_{10}$; R_c 和 R_d 是低级烷基,其中,所述烷基被一个或多个 $-OH$ 任选地取代; R_{10} 是烷基,其中,所述烷基被一个或多个 $-OH$ 任选地取代; R_f 和 R_g 是低级烷基,或者, R_f 和 R_g 与连接于其上的氮原子一同形成具有4至6个环成员的饱和的杂环。例如,式(IV)的化合物中的 R_f 和 R_g 与连接于其上的氮原子一同形成饱和的杂环,其中,所述杂环是吡咯烷。

[0332] 在一些可选的实施方式中,式(III)或式(IV)中的 R_4 是 $-OR_{10}$,其中, R_{10} 是烷基或乙基。在另一实施方式中,式(III)或式(IV)中的 R_4 是 $-NR_cR_d$,其中, R_c 和 R_d 均为烷基或均为丙基。而且,在一些实施方式中, R_c 或 R_d 中的至少一个是被一个 $-OH$ 取代的烷基,并且, R_c 和 R_d 中的至少一个是:

[0333]

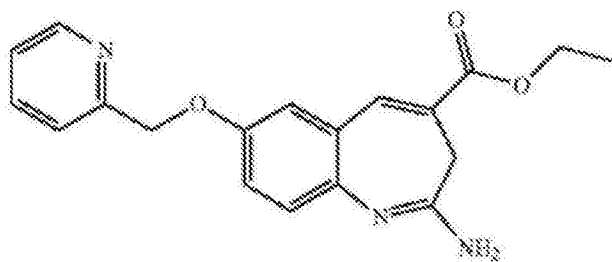
[0334] 并且余下的R_c或R_d是丙基。

[0335] 在一些可选的实施方式中,TLR是选自以下的化合物:

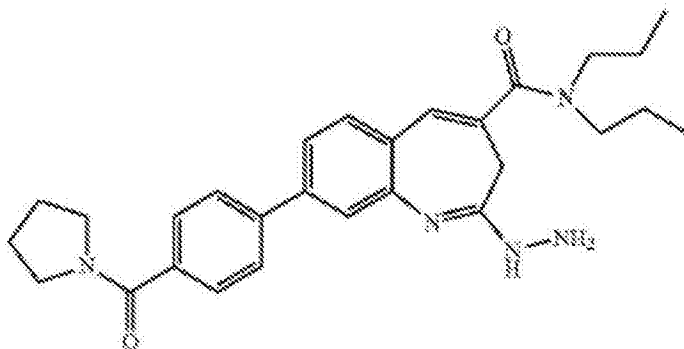


[0336]

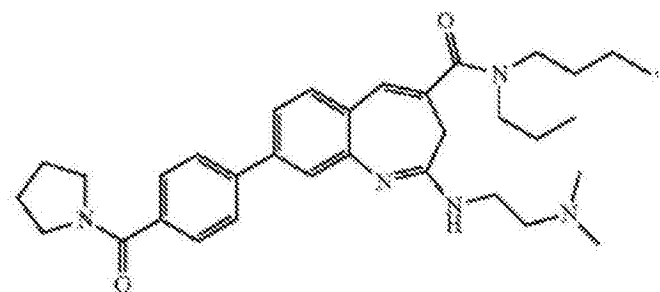
和



[0337] 可选地,所述化合物选自:

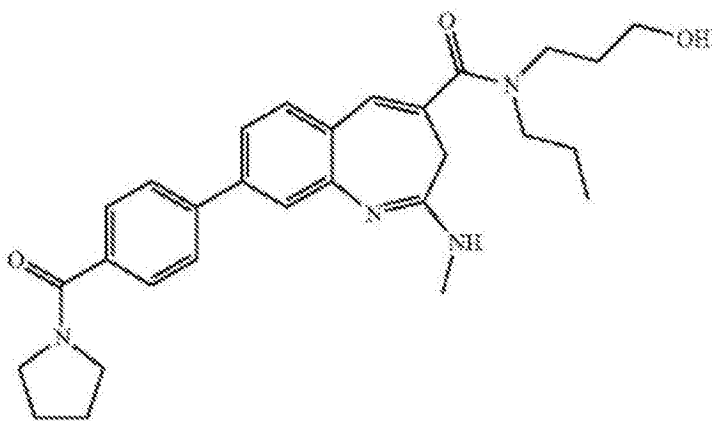


[0338]

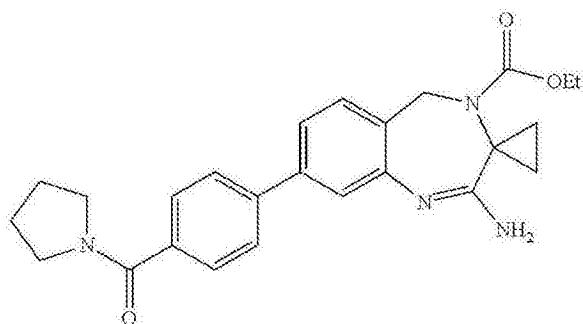


, 和

[0339]

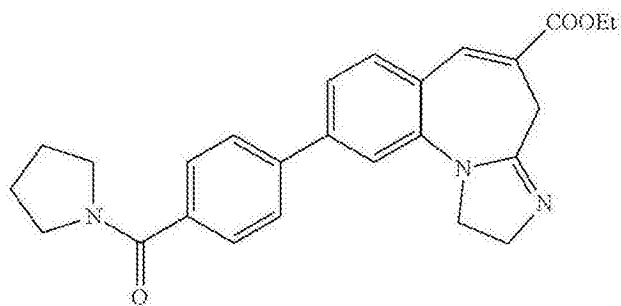


[0340] 在一些可选的实施方式中,TLR激动剂化合物是:

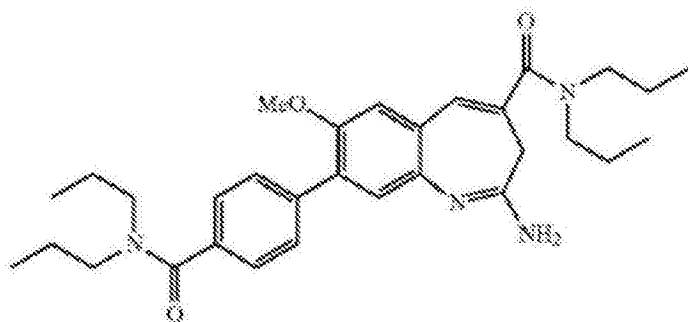
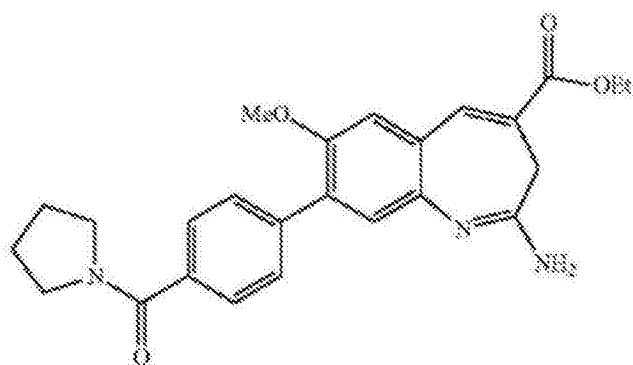


或

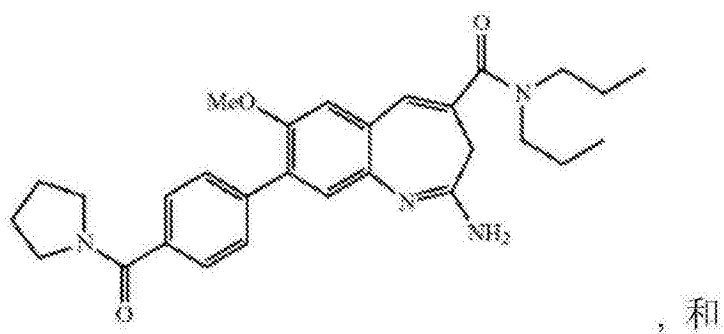
[0341]



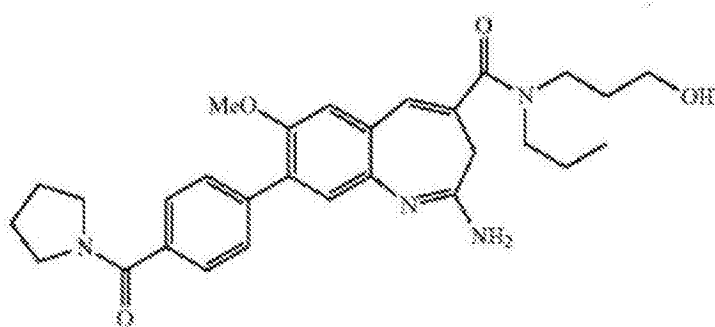
[0342] 在一些可选的实施方式中,TLR激动剂是选自以下的化合物:



[0343]

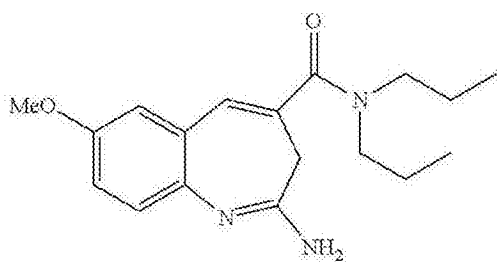


, 和

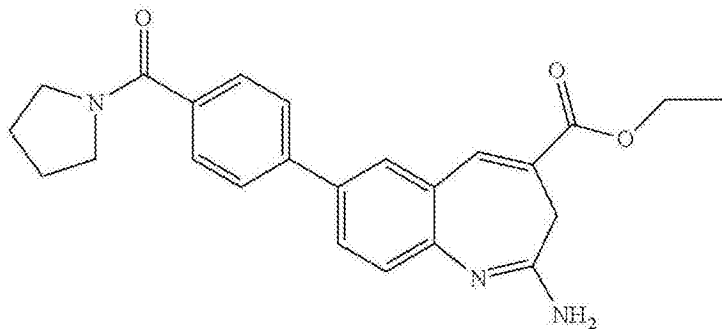


[0344] 在一些可选的实施方式中,TLR激动剂是:

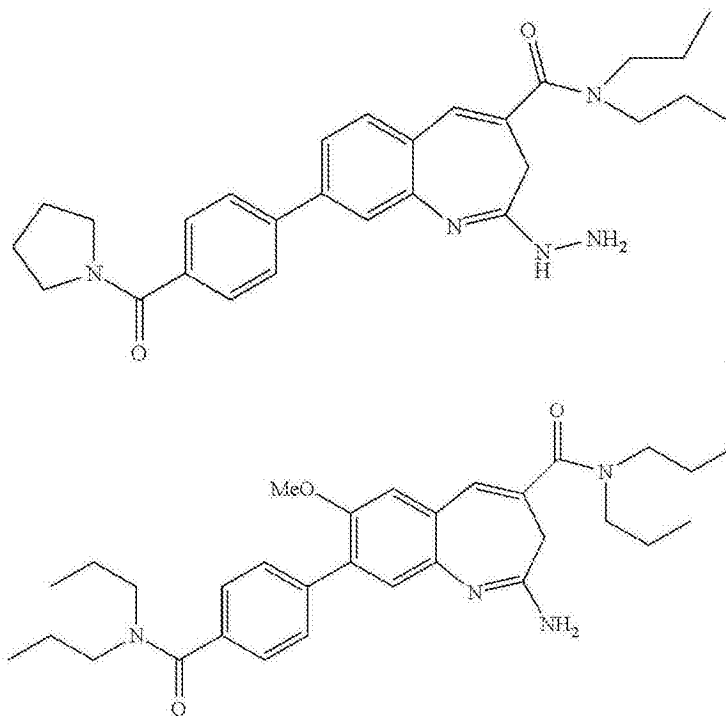
[0345]

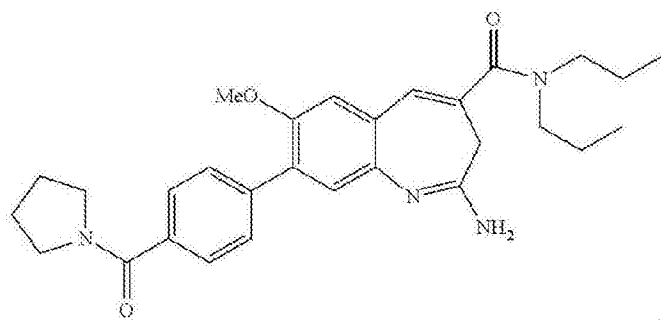
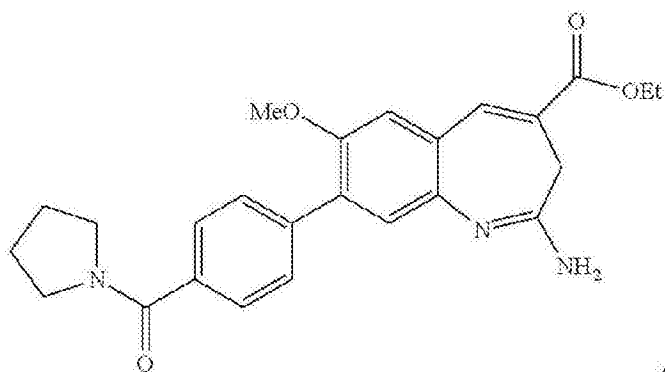


[0346] 在一些可选的实施方式中,TLR激动剂是选自以下的化合物:

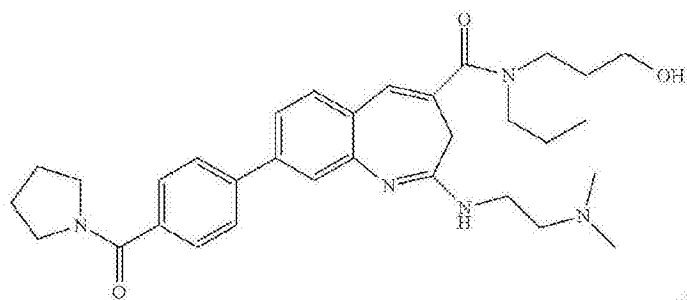
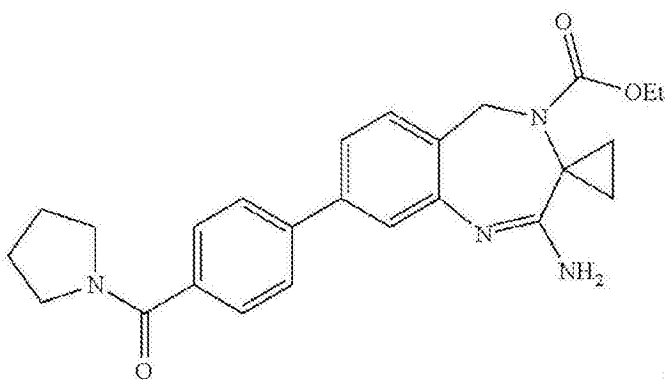
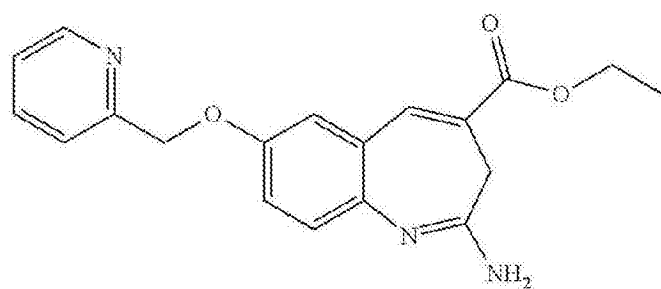


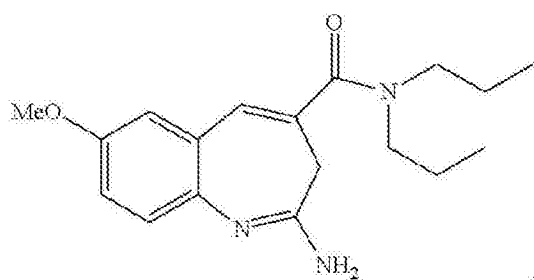
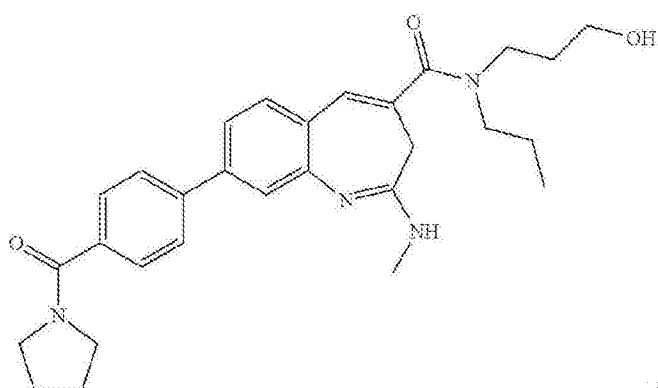
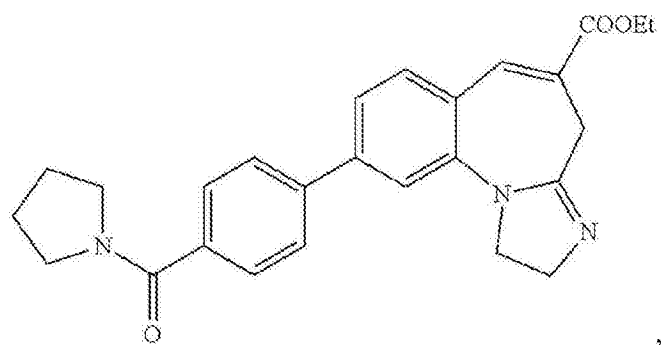
[0347]



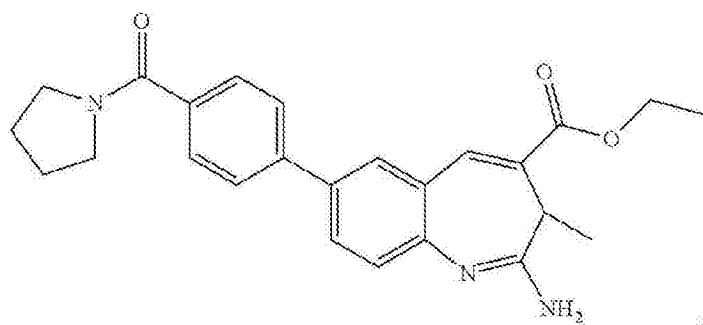
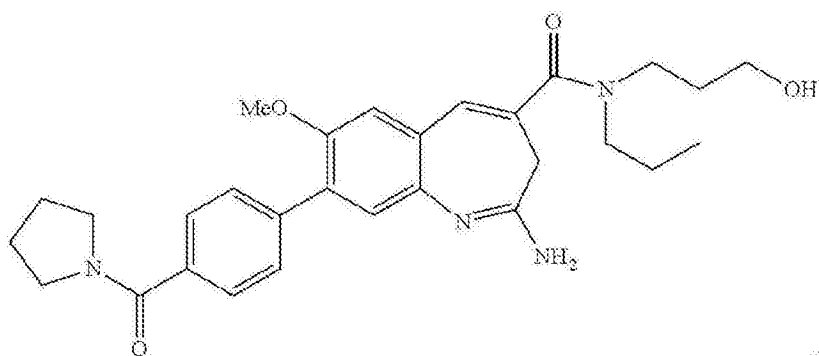


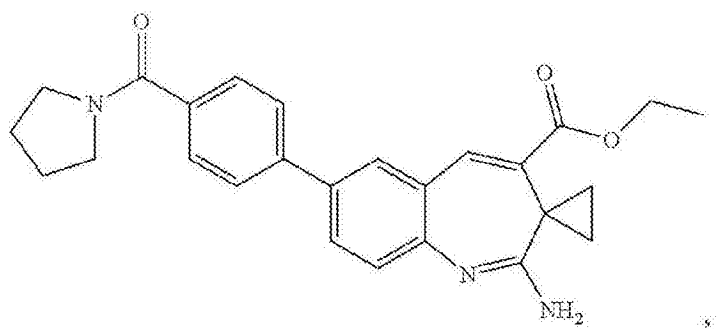
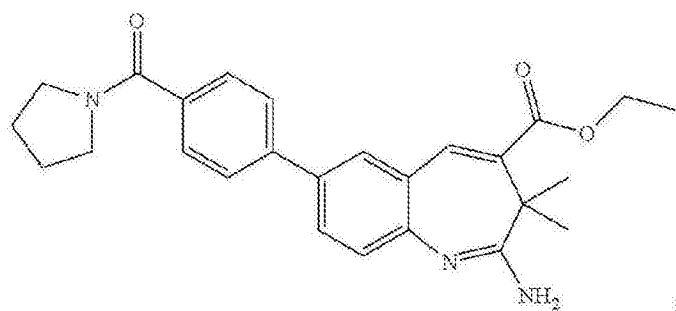
[0348]



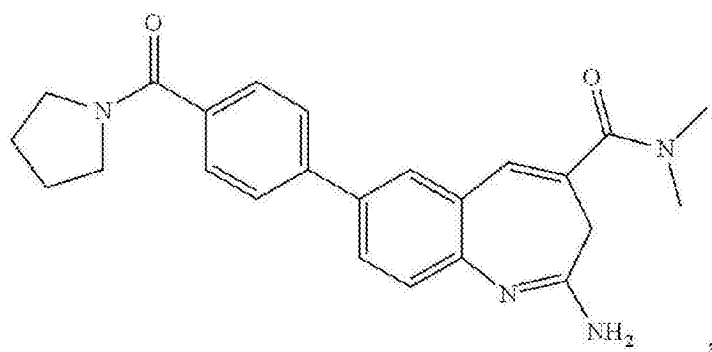
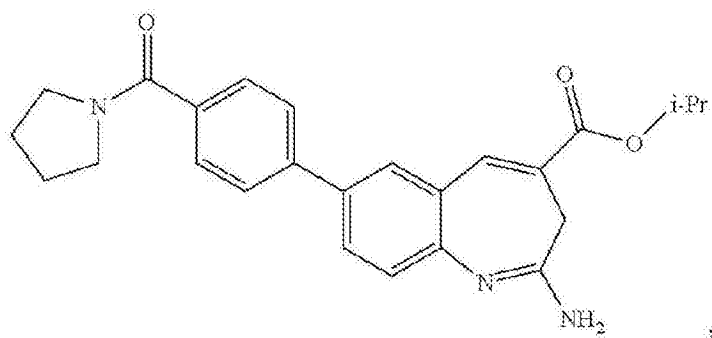
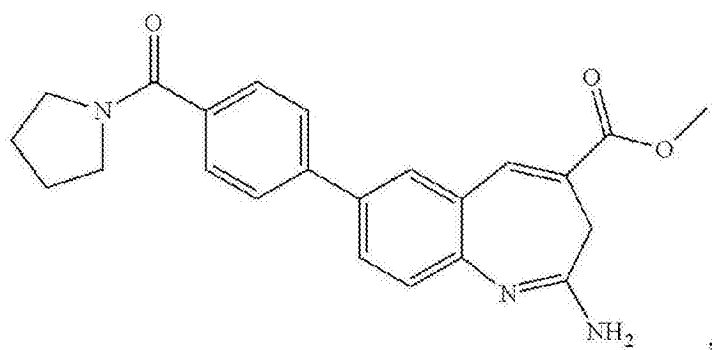


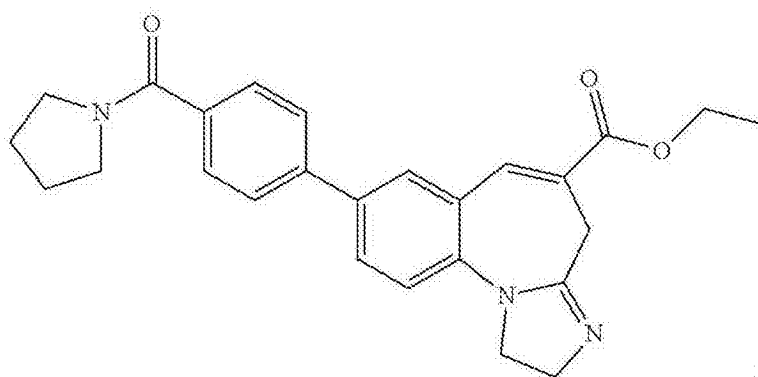
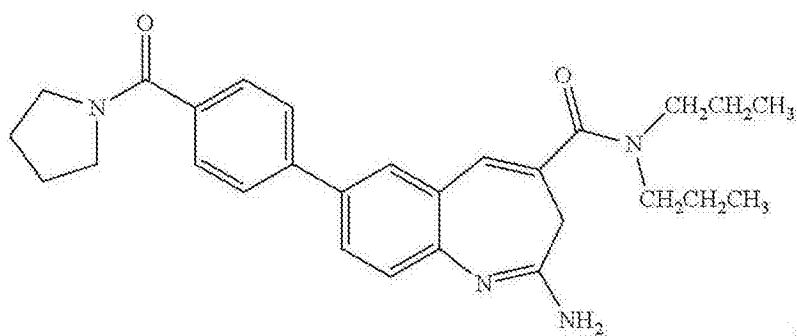
[0349]



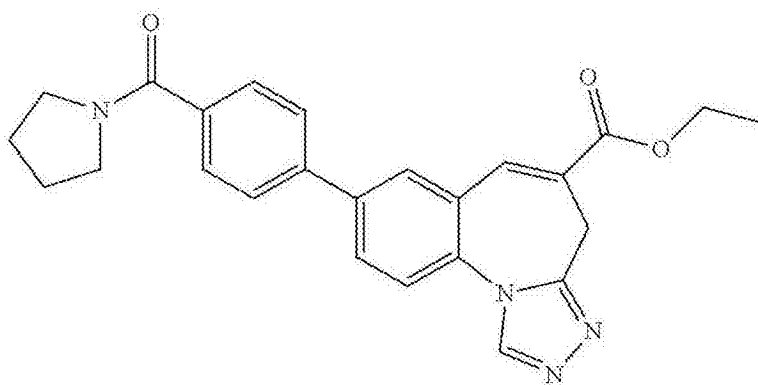
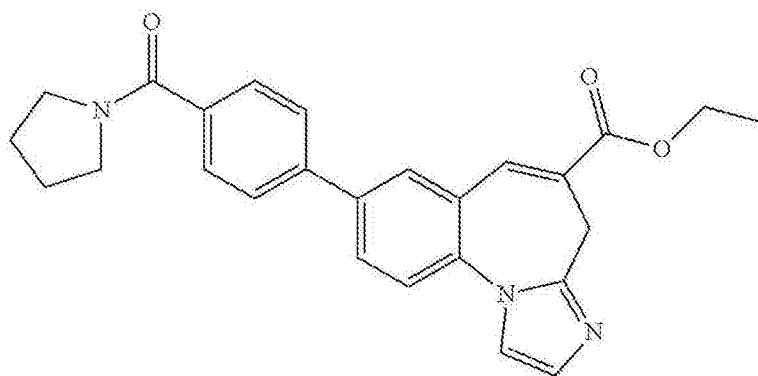


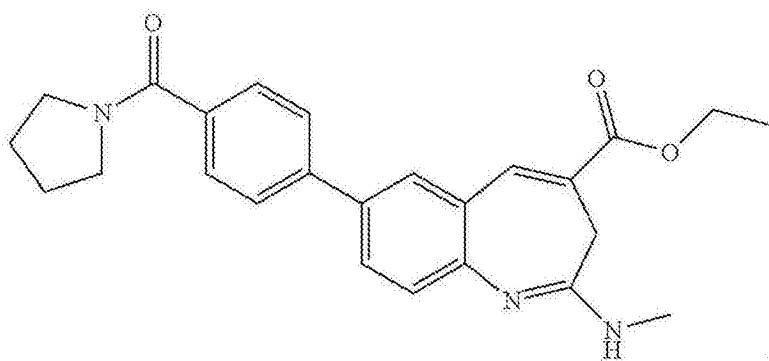
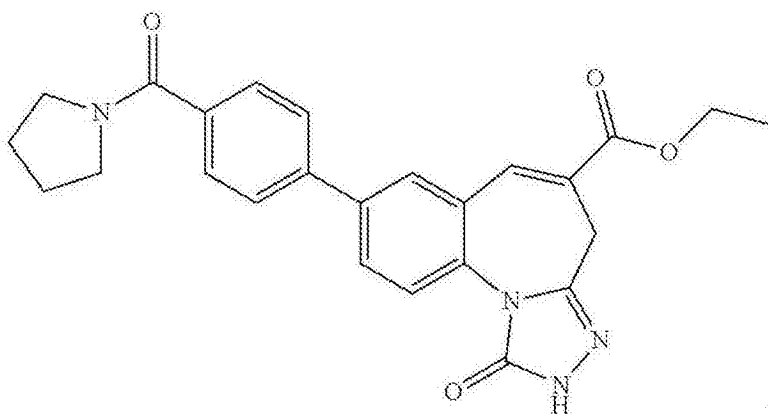
[0350]



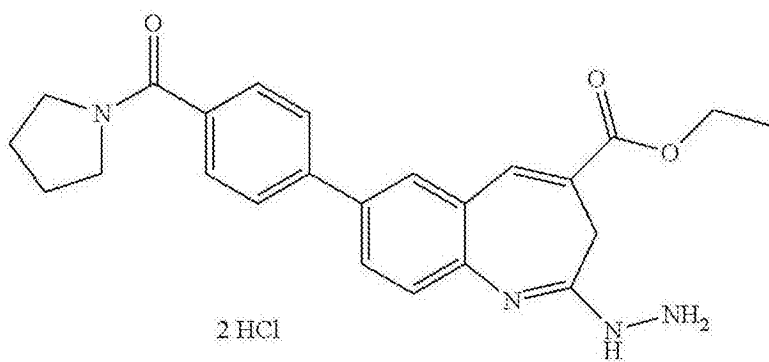
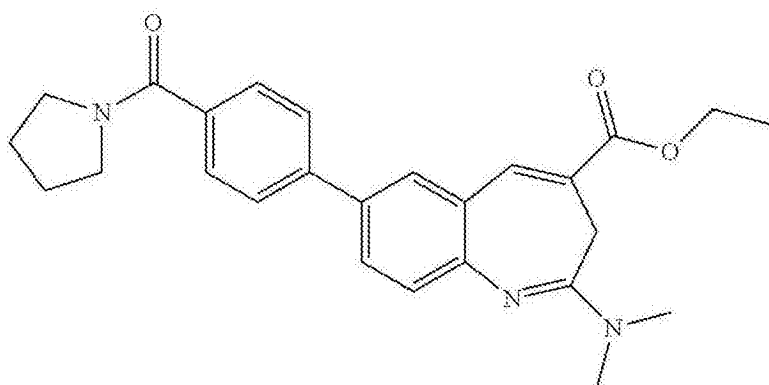


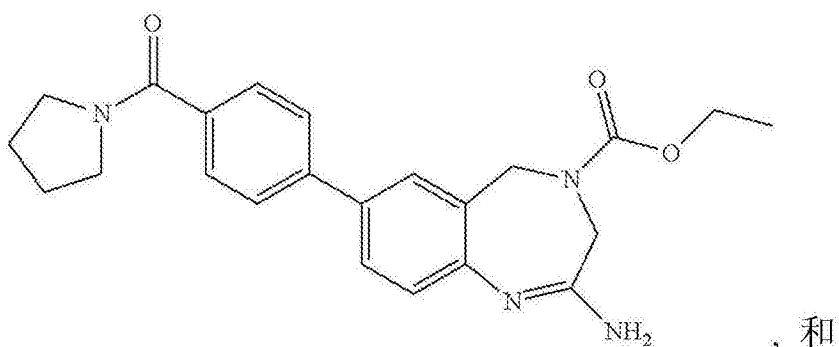
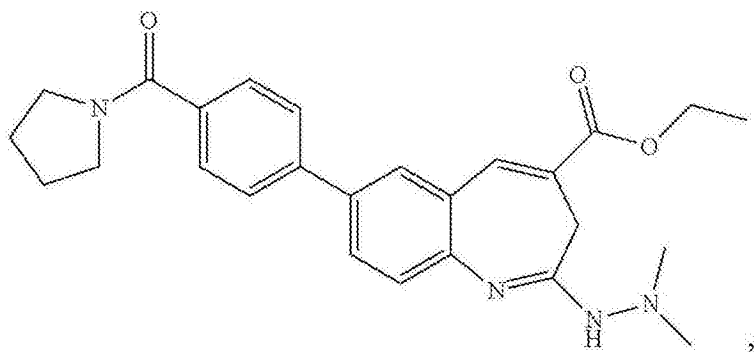
[0351]



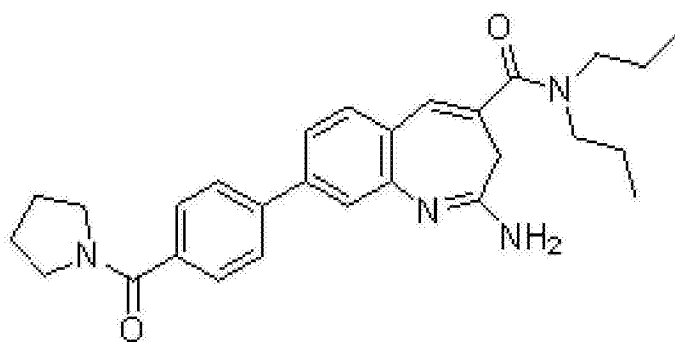
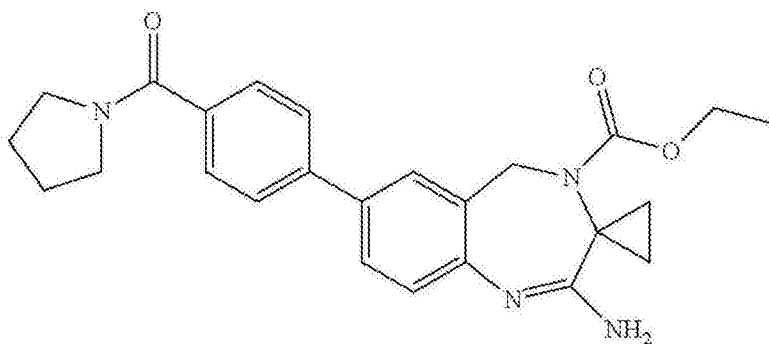


[0352]





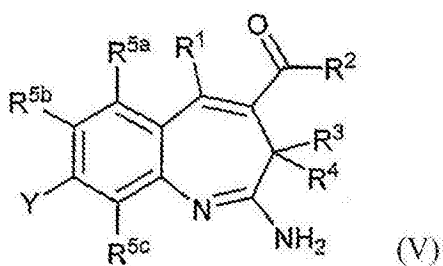
[0353]



(VTX-2337)。

[0354] 在一些实施方式中,所述免疫治疗剂是下式(V)的结构所代表的TLR调节剂(例如, TLR7和/或TLR8激动剂)及其代谢物、溶剂化物、互变异构体和前药:

[0355]



(V)

[0356] 其中,Y是 CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^6$ 或芳基环或杂芳基环,其中,所述芳基环和所述杂芳基环被一个或多个于一个基团取代,所述基团独立地选自:烯基、炔基、Br、CN、OH、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 ,并且,其中,所述芳基环和所述杂芳基环进一步被一个或多个于一个独立地选自F、Cl、 CF_3 、 CF_3O 、 HCF_2O 、烷基、杂烷基和 ArO 的基团任选地取代;

[0357] R^1 、 R^3 和 R^4 独立地选自:H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中,所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述杂烷基、所述环烷基、所述环烯基、所述杂环烷基、所述芳基和杂芳基被一个或多个于一个基团任选地取代,所述基团独立地选自:烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 ,

[0358] 或, R^3 和 R^4 与连接于其上的原子一同形成饱和的或部分不饱和的碳环,其中,所述碳环被一个或多个于一个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代;

[0359] R^2 和 R^8 独立地选自:H、 OR^6 、 NR^6R^7 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中,所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述杂烷基、所述环烷基、所述环烯基、所述杂环烷基、所述芳基和杂芳基被一个或多个于一个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代;

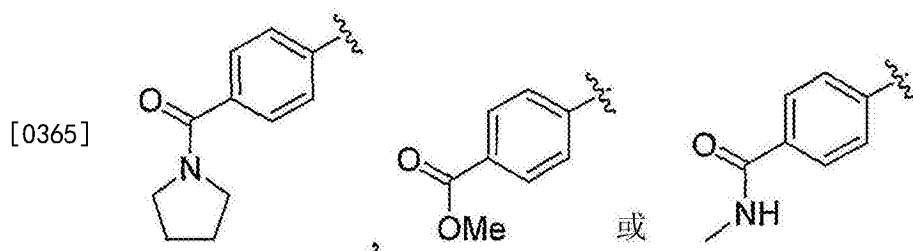
[0360] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 独立地为:H、F、Cl、Br、I、OMe、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 或 CF_3 ;以及

[0361] R^6 和 R^7 独立地选自:H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中,所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述杂烷基、所述环烷基、所述环烯基、所述杂环烷基、所述芳基和所述杂芳基被一个或多个于一个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代;

[0362] 或, R^6 和 R^7 与连接于其上的原子一同形成饱和的或部分不饱和的杂环,其中,所述杂环被一个或多个于一个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代。在一些实施方式中, R^1 、 R^3 和 R^4 分别为氢。在一些实施方式中, R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 分别为氢。WO 2007024612 A2公开的全部内容通过引用并入本文。

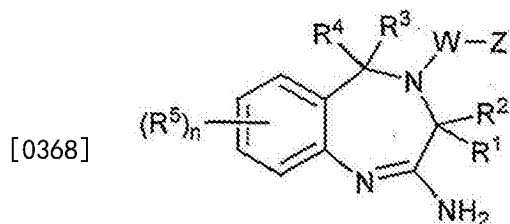
[0363] 在式(V)的化合物的一些实施方式中, R^2 是 OR^6 。在一些实施方式中, R^6 是烷基,例如, (C_{1-4}) 烷基。在特定的实施方式中, R^6 是乙基。

[0364] 在式(V)的化合物的一些实施方式中, R^2 是 NR^6R^7 。在一些实施方式中, R^6 和 R^7 独立地为H、烷基(例如, (C_{1-6}) 烷基)或杂烷基(例如, (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{2-4}) 烷基)。在特定的实施方式中, R^6 和 R^7 独立地为H、乙基、丙基或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在式(V)的化合物的一些实施方式中,Y是芳基,例如,苯基。在一些实施方式中,芳基被 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 取代,例如,对- $\text{R}^8\text{C}(=\text{O})$ 苯基。在一些实施方式中, R^8 是 OR^6 、 NR^6R^7 或杂环烷基。在一些实施方式中, R^6 和 R^7 独立地为H或烷基,例如, (C_{1-6}) 烷基。在一些其他实施方式中, R^6 和 R^7 与连接于其上的氮原子一同形成4至6元氮杂环烷基环,例如,吡咯烷基。在一些实施方式中,Y是:



[0366] 在式(V)的化合物的一些实施方式中, Y是 CF_2CF_3 。

[0367] 在一些实施方式中, 免疫治疗剂是下式(VI)的结构所代表的TLR调节剂(例如, TLR8激动剂)及其代谢物、溶剂化物、互变异构体以及药学上可接受的前药和盐:



(VI)

[0369] 其中: Z是H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 OR^6 或 NR^6R^7 , 其中, 所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述杂烷基、所述环烷基、所述杂环烷基、所述芳基和所述杂芳基被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{氨基}$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代;

[0370] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自: H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中, 所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述杂烷基、所述环烷基、所述环烯基、所述杂环烷基、所述芳基和所述杂芳基被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{氨基}$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代;

[0371] 或, R^1 和 R^2 与连接于其上的原子一同形成饱和的或部分不饱和的碳环, 其中, 所述碳环被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{氨基}$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代;

[0372] 或, R^3 和 R^4 一同为氧;

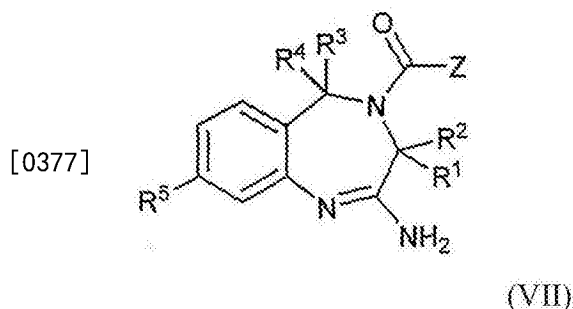
[0373] R^5 独立地选自: H、F、Cl、Br、I、OMe、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃和 CF_2CF_3 ;

[0374] R^6 和 R^7 独立地选自: H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中, 所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述杂烷基、所述环烷基、所述环烯基、所述杂环烷基、所述芳基和所述杂芳基被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{氨基}$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代;

[0375] 或, R^6 和 R^7 与连接于其上的原子一同形成饱和的或部分不饱和的杂环, 其中, 所述杂环被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{氨基}$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、

$\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代；并且， n 是0、1、2、3或4。W02007040840A2，其公开的全部内容通过引用并入本文。

[0376] 在一些实施方式中，免疫治疗剂是下式(VII)的结构所代表的TLR调节剂(例如，TLR8激动剂)及其代谢物、溶剂化物、互变异构体以及药学上可接受的盐和前药：



[0378] 其中： Z 是H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 OR^6 或 NR^6R^7 ，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述杂烷基、所述环烷基、所述杂环烷基、所述芳基和所述杂芳基被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代；

[0379] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自：H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述杂烷基、所述环烷基、所述环烯基、所述杂环烷基、所述芳基和所述杂芳基被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代；

[0380] 或， R^1 和 R^2 与连接于其上的原子一同形成饱和的或部分不饱和的碳环，其中，所述碳环被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代；

[0381] 或， R^3 和 R^4 一同为氧；

[0382] R^5 为H、F、Cl、Br、I、OMe、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 或 CF_2CF_3 ；

[0383] R^6 和 R^7 独立地选自：H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述杂烷基、所述环烷基、所述环烯基、所述杂环烷基、所述芳基和所述杂芳基被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代；

[0384] 或， R^6 和 R^7 与连接于其上的原子一同形成饱和的或部分不饱和的杂环，其中，所述杂环被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 和 SO_2R^6 的基团任选地取代；并且，

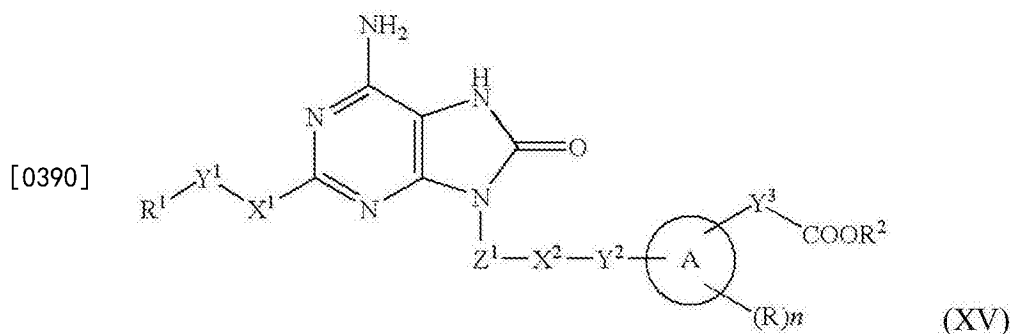
[0385] n 是0、1、2、3或4。

[0386] 在一些实施方式中， Z 是 OR^6 。在一些实施方式中， R^6 是烷基，例如， $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。在特定实施方式中， R^6 是乙基、丙基、异丙基或异丁基。

[0387] 在一些实施方式中, Z是 NR^6R^7 。在一些实施方式中, R^6 和 R^7 独立地为H或烷基, 例如, (C_{1-6}) 烷基。在一些实施方式中, R^6 和 R^7 是乙基。在一些实施方式中, n是0或1。

[0388] 在一些实施方式中, R^5 是 CF_2CF_3 。在一些实施方式中, R^3 是H或烷基, 例如, (C_{1-4}) 烷基, 并且 R^4 是H。在一些实施方式中, R是烷基, 例如, (C_{1-4}) 烷基。在一些实施方式中, R是甲基。在其他特定实施方式中, R^3 是H。在一些实施方式中, R是H或烷基, 例如, (C_{1-4}) 烷基, 并且R是H。在一些实施方式中, R^1 是烷基。在一些实施方式中, R^1 是甲基。在一些特定实施方式中, R^1 是H。

[0389] 在一些实施方式中, 活化部分是下式(XV)的结构所表示的TLR7和/或TLR8激动剂:



[0391] 其中, 环A代表6元至10元芳香碳环或5元至10元杂芳香环。

[0392] R代表卤素原子、烷基、羟基烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或含有1至2个环杂原子的4元至7元环, 所述1至2个环杂原子选自: 1个至2个氮原子以及任选地0至1个氧原子或0至1个硫原子;

[0393] n代表0至2的整数, 当n是2时, R可以相同或可以不同。

[0394] Z^1 代表取代的或未取代的亚烷基或取代的或未取代的环亚烷基基团;

[0395] X^2 代表氧原子、硫原子、 SO_2 、 NR^5 、 CO 、 CONR^5 、 NR^5CO 、 SO_2NR^5 、 NR^5SO_2 、 NR^5CONR^6 或 NR^5CSNR^6 (其中, R^5 和 R^6 分别独立地为氢原子、取代的或未取代的烷基, 或取代的或未取代的环烷基);

[0396] Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分别独立地代表单键或亚烷基;

[0397] X^1 代表氧原子、硫原子、 SO_2 、 NR^4 (其中, R^4 是氢原子或烷基)或单键;

[0398] R^2 代表氢原子、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基, 或者取代的或未取代的环烷基; 以及

[0399] R^1 代表氢原子、羟基、烷氧基、烷氧基羰基、卤代烷基、卤代烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基, 或者取代的或未取代的环烷基。连接体连接至所述激动剂的可能的连接位点中的一个, 例如, 连接至 $-\text{NH}_2$ 。

[0400] 在一些实施方式中, R^1 代表氢、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_5 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{10} 杂芳基, 或 C_3 - C_8 环烷基, 这些基团中的每一个被一个或多个取代基任选地取代, 所述取代基独立地选自: 卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_5 烷氧基羰基、氨基(NH_2)、(单)- C_1 - C_6 烷基氨基和(二)- C_1 - C_6 烷基氨基;

[0401] Y^1 代表单键或 C_1 - C_6 亚烷基;

[0402] X^1 代表单键、氧原子、硫原子、磺酰基(SO_2)或 NR^3 ;

[0403] Z^1 代表 C_2 - C_6 亚烷基或 C_3 - C_8 环亚烷基, 每个基团被至少一个羟基任选地取代;

[0404] X^2 代表 NR^4 ;

[0405] Y^2 代表单键或 C_1-C_6 亚烷基;

[0406] Y^3 代表单键或 C_1-C_6 亚烷基;

[0407] n 是整数0、1或2;

[0408] R 代表卤素或 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 羟基烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、氨基(NH_2)、(单)- C_1-C_6 烷基氨基、(二)- C_1-C_6 烷基氨基或含有环氮原子以及任选地一个或多个独立地选自氮、氧和硫的其他杂原子的 C_3-C_8 饱和杂环,所述杂环被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_5 烷基羰基和 C_2-C_5 烷氧基羰基的取代基任选地取代;

[0409] R^2 代表氢或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_3-C_8 环烷基,每个基团被一个或多个独立地选自卤素、羟基或 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_{10} 酰氧基、氨基(NH_2)、(单)- C_1-C_6 烷基氨基、(二)- C_1-C_6 烷基氨基以及含有环氮原子和任选地一个或多个独立地选自氮、氧和硫的其他杂原子的 C_3-C_8 饱和杂环的取代基任选地取代,其中,所述 C_2-C_{10} 酰氧基选自: C_2-C_5 烷基羰氧基、 C_2-C_5 烯基羰氧基、 C_2-C_5 炔基羰氧基、 C_6-C_9 芳基羰氧基和 C_5-C_9 杂芳基羰氧基,所述酰氧基基团中的每一个可被一个或多个独立地选自卤素、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和苯基的取代基任选地取代,条件是酰氧基中碳原子的总数不超过10;所述杂环被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_5 烷基羰基和 C_2-C_5 烷氧基羰基的取代基任选地取代;

[0410] R^3 代表氢或 C_1-C_6 烷基;

[0411] R^4 代表 CO_2R^5 、 SO_2R^5 、 COR^5 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $CONR^6R^7$;

[0412] R^5 独立地代表:

[0413] (i) 3元至8元杂环,其包含1个或2个选自环基团 NR^8 、 $S(O)_m$ 或氧的杂原子,所述3元至8元杂环被一个或多个独立地选自卤素、羟基或 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基的取代基任选地取代,或

[0414] (ii) C_6-C_{10} 芳基或 C_5-C_{10} 杂芳基,这两者中的每一个可被一个或多个独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、羧基、 $S(O)_mR^9$ 、 OR^{10} 、 CO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^9$ 、 $NR^{10}CO_2R^9$ 、 $NR^{10}COR^9$ 的取代基任选地取代,或

[0415] (iii) C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_3-C_8 环烷基,它们中的每一个可被一个或多个独立地选自卤素、 CN 、 C_3-C_8 环烷基、 $S(O)_pR^{12}$ 、 OR^{13} 、 COR^{13} 、 CO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{13}COR^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 或 C_6-C_{10} 芳基或 C_5-C_{10} 杂芳基或杂环的取代基任选地取代,其中, C_6-C_{10} 芳基或 C_5-C_{10} 杂芳基或杂环可被一个或多个独立地选自 C_1-C_6 烷基(被羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、氨基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基、 $NH_2C(O)-$ 、 C_1-C_6 烷氧 $NHC(O)-$ 、二- C_1-C_6 烷基 $NC(O)-$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、吡咯烷基、吡咯烷基羰基、呋喃基、哌啶基、甲基哌啶基或苯基任选地取代)、 C_2-C_6 烯基(被苯基任选地取代)、卤素、羟基、氰基、羧基、氨基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基、 $NH_2C(O)-$ 、 C_1-C_6 烷基 $NHC(O)-$ 、二- C_1-C_6 烷基 $NC(O)-$ 、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基、 C_1-C_6 烷基羰基甲基氨基、苯基(被羟基、氟或甲基任选地取代)、吡咯烷基、吡啶基、哌啶基、苯并噻唑基或噻唑基的取代基任选地取代;

[0416] R^6 代表氢或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基或杂环,它们中的每一个

可被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、OR¹⁵、S(O)_qR¹⁵、CO₂R¹⁶、COR¹⁶、NR¹⁶R¹⁷、CONR¹⁶R¹⁷、NR¹⁶COR¹⁷、NR¹⁶CO₂R¹⁵、SO₂NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁶SO₂R¹⁵或C₆-C₁₀芳基或C₅-C₁₀杂芳基或杂环的取代基任选地取代,其中,C₆-C₁₀芳基或C₅-C₁₀杂芳基或杂环被一个或多个独立地选自C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、卤素、S(O)_qR¹⁵、CO₂R¹⁶、COR¹⁶、羟基或氰基的取代基任选地取代;以及

[0417] R⁷代表氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₃-C₈环烷基,它们中的每一个可被一个或多个独立地选自卤素、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基或C₅-C₁₀杂芳基、羧基、氰基、OR¹⁵、羟基或NR¹⁸R¹⁹的取代基任选地取代,或

[0418] R⁶和R⁷与连接于其上的氮原子一同形成3元至8元饱和的或部分饱和的杂环,该杂环任选地还含有选自氮、S(O)_m或氧的杂原子或杂基团,所述杂环可被一个或多个独立地选自卤素、羟基、羧基、氰基、OR²⁰、NR²¹R²²、S(O)_qR²³、COR²⁴、CO₂R²⁴、NR²⁴R²⁵、CONR²⁴R²⁵、NR²⁴COR²⁵、NR²⁴CO₂R²³、SO₂NR²⁴R²⁵、NR²⁴SO₂R²³、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、杂环、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₃-C₈环烷基的取代基任选地取代,其中,C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、杂环、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₃-C₈环烷基被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧、氰基、OR²⁰、S(O)_qR²³、COR²⁴、CO₂R²⁴、NR²⁴R²⁵、CONR²⁴R²⁵、NR²⁴CO₂R²³、NR²⁴COR²⁵、SO₂NR²⁴R²⁵、NR²⁴SO₂R²³、杂环或C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基的取代基任选地取代,其中,杂环或C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基被一个或多个独立地选自C₁-C₆烷基、卤素、羟基或氰基的取代基任选地取代;

[0419] R⁸代表氢,CO₂R²⁶、COR²⁶、SO₂R²⁶、C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基,它们中的每一个可被一个或多个独立地选自卤素、羟基和NR²⁷R²⁸的取代基任选地取代;

[0420] R¹⁰,R¹¹,R¹⁶,R¹⁷,R¹⁸,R¹⁹,R²¹,R²²,R²⁶,R²⁷或R²⁸分别独立地代表氢和C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基;

[0421] R²⁴和R²⁵分别独立地代表氢和C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基;或

[0422] R²⁴和R²⁵与连接于其上的氮原子一同形成3元至8元饱和的或部分饱和的杂环,该杂环任选地还含有选自氮、S(O)_m或氧的其他杂原子或杂基团;

[0423] R⁹,R¹²,R¹⁵和R²³代表C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基;

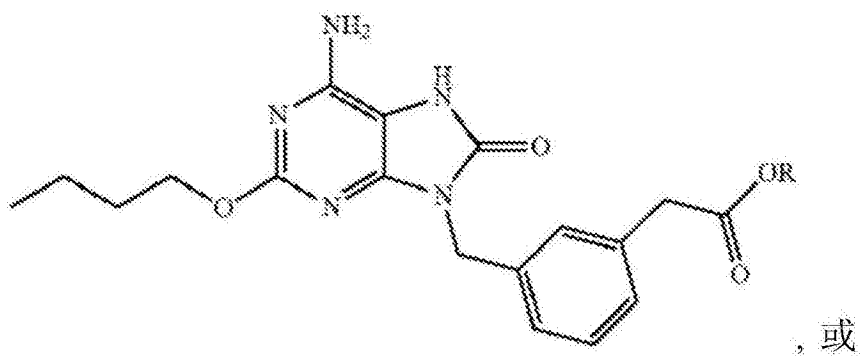
[0424] R¹³和R¹⁴分别如R⁶和R⁷所定义的;

[0425] R²⁰代表被一个或多个独立地选自卤素、羟基或OR²³的取代基任选地取代的C₁-C₆烷基;

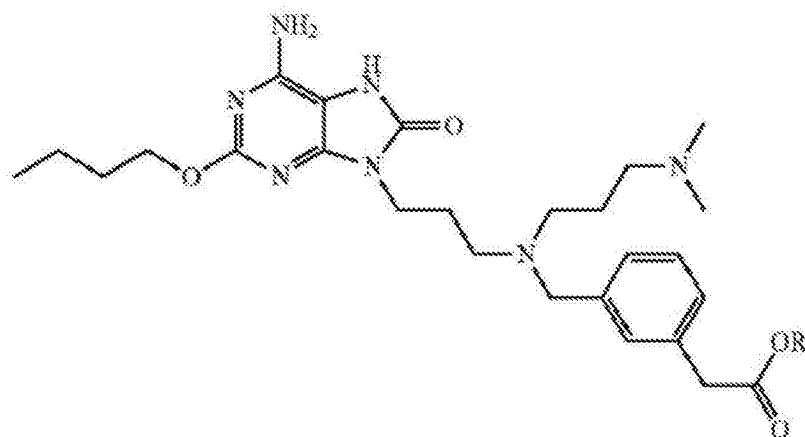
[0426] m、p、q和r分别独立地代表整数0、1或2;并且

[0427] A代表C₆-C₁₀芳基或C₅-C₁₂杂芳基。参见W02008004948A1,US8,138,172,和US8,575,180,这些专利文献的全部内容通过引用并入本文。

[0428] 在一些实施方式中,活化部分是具有下述结构的TLR7和/或TLR8激动剂:



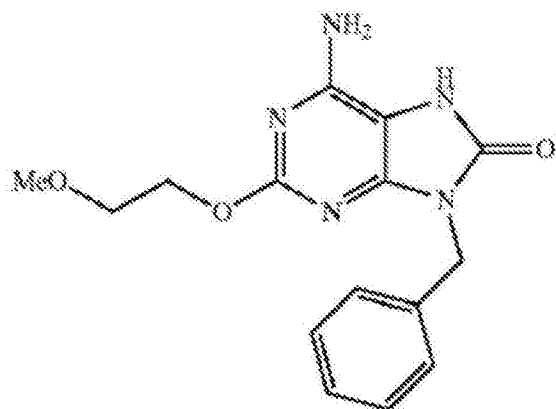
[0429]



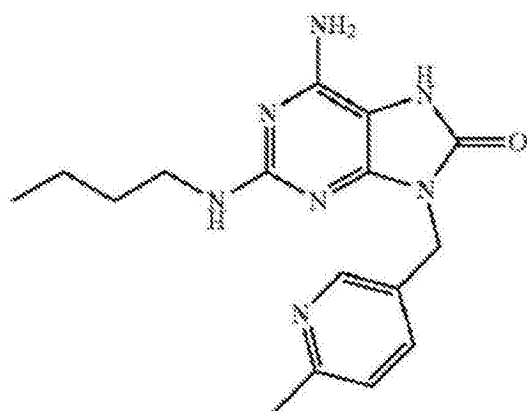
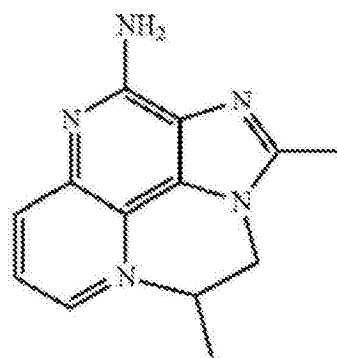
[0430] 其中,R是Me或H。

[0431] 在一些实施方式中,活化部分是具有下述结构的TLR7和/或TLR8激动剂:

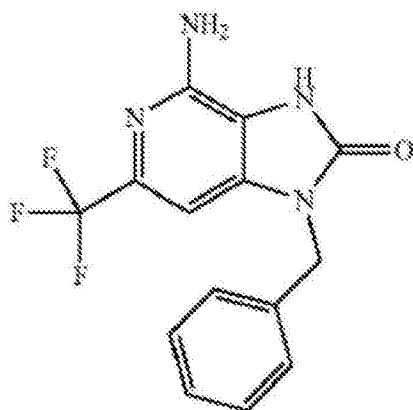
[0432]



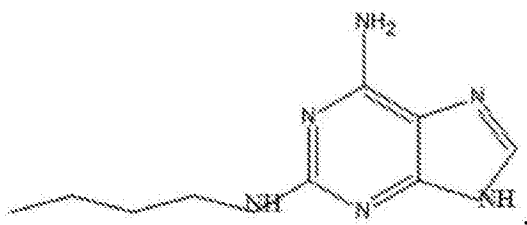
(SM-360320),



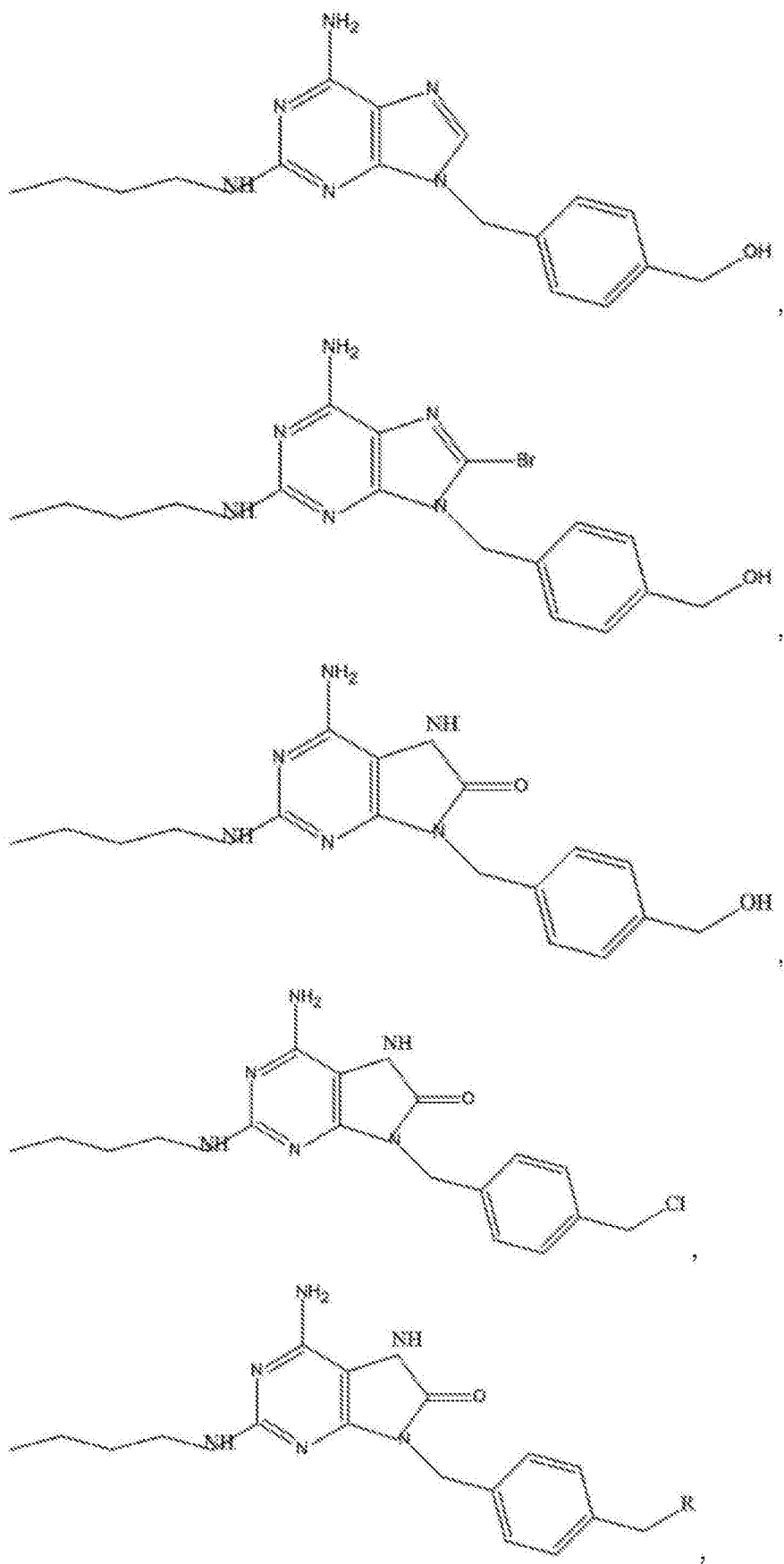
(SM-276001),

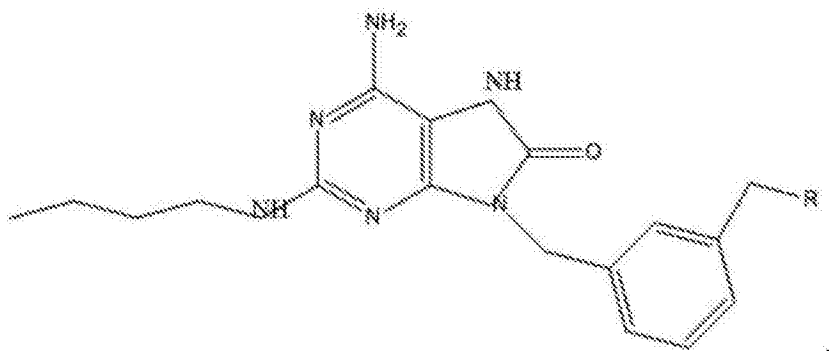


(PF-4171455),

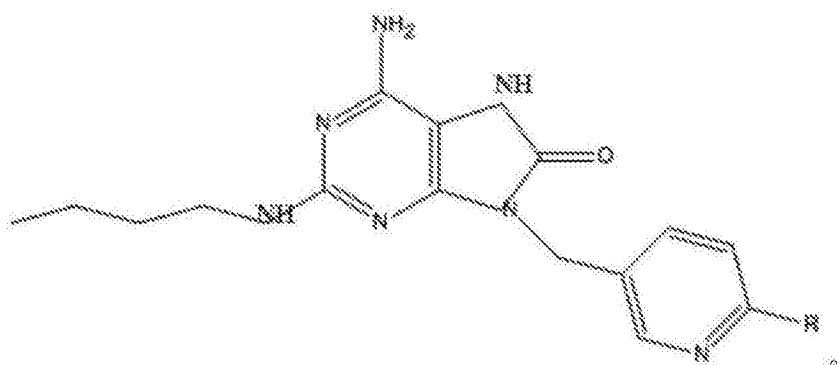
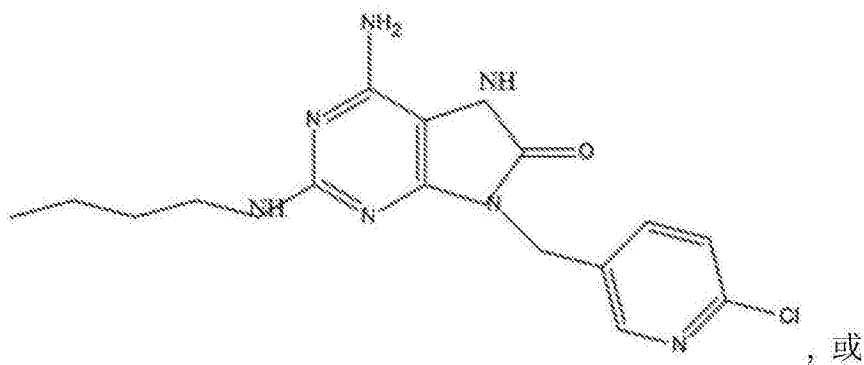


[0433]



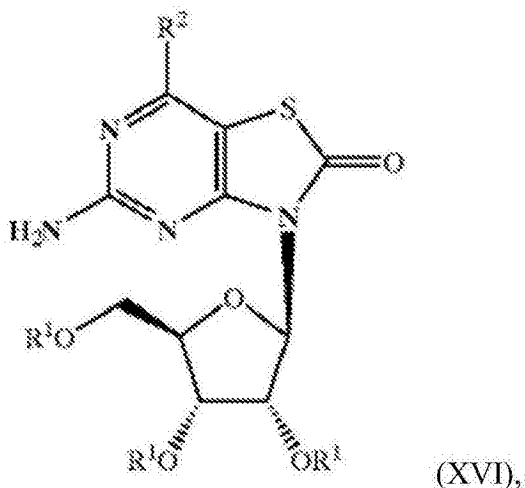


[0434]



[0435] 在一些实施方式中,活化部分是具有下式(XVI)的结构的TLR7和/或TLR8激动剂:

[0436]



[0437] 其中, R^1 独立地为H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 或外消旋的氨基酸基团 $-\text{C}(\text{O})\text{CHNH}_2\text{R}^4$, L-或D-氨基酸基团 $-\text{C}(\text{O})\text{CHNH}_2\text{R}^4$, 其中, R^3 是取代的或未取代的烷基, 并且 R^4 是H, 或取代的或未取代的烷基;

[0438] R^2 是H, O, OR^5 或 $\text{N}(\text{R}^6)_2$, 其中, R^5 独立地为H或烷基, 并且, 其中, R^6 独立地为H, 取代的

或未取代的烷基,环烷基或者 R^6 与氮一同形成取代的或未取代的杂环烷基环,并且,其中,如果R是-OH,那么R基团中的至少一个是外消旋的氨基酸基团 $-C(O)CHNH_2R^4$,L-或D-氨基酸基团 $-C(O)CHNH_2R^4$ 。参见US6,924,271,该美国专利的全部内容通过引用并入本文。

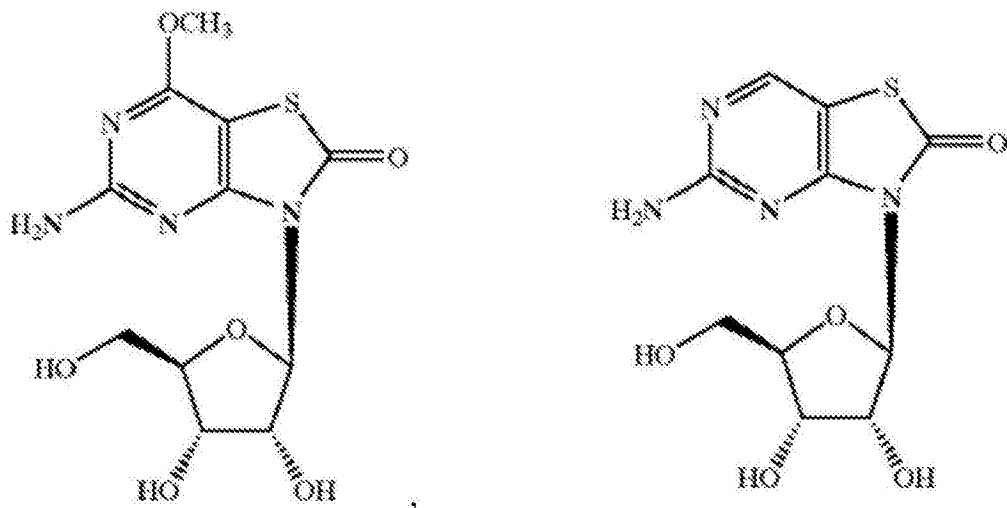
[0439] 在一些实施方式中, R^1 基团中的至少一个是外消旋的氨基酸基团 $-C(O)CHNH_2R^4$,L-或D-氨基酸基团 $-C(O)CHNH_2R^4$,其中, R^4 是取代的或未取代的烷基,并且,其中,剩下的 R^1 基团是H, R^2 是 OR^5 或 $N(R^6)_2$,其中, R^5 独立地选自H或烷基,并且,其中,R独立地为H、取代的或未取代的烷基、环烷基,或者R与氮一同形成取代的或未取代的杂环烷基环。

[0440] 在一些实施方式中, R^1 基团中的至少一个是L-氨基酸基团 $-C(O)CHNH_2R^4$,其中, R^4 是取代的或未取代的烷基,并且,其中,剩下的 R^1 基团是H; R^2 是 OR^5 或 $N(R^6)_2$,其中, R^4 是取代的烷基,并且,其中, R^6 独立地为H或取代的或未取代的烷基。

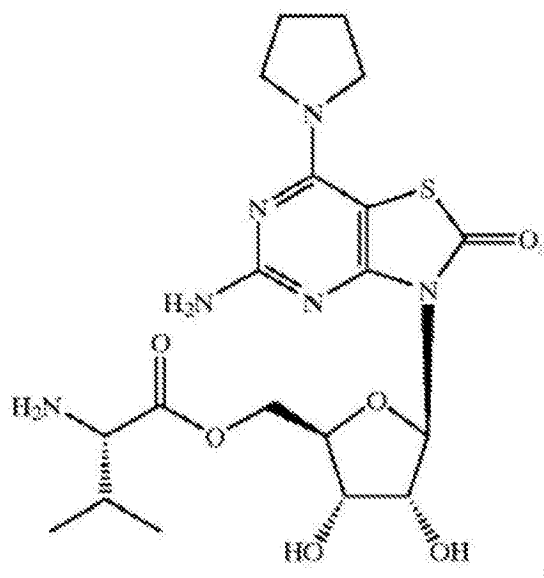
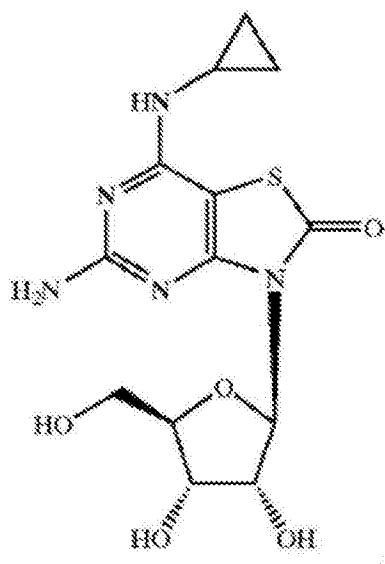
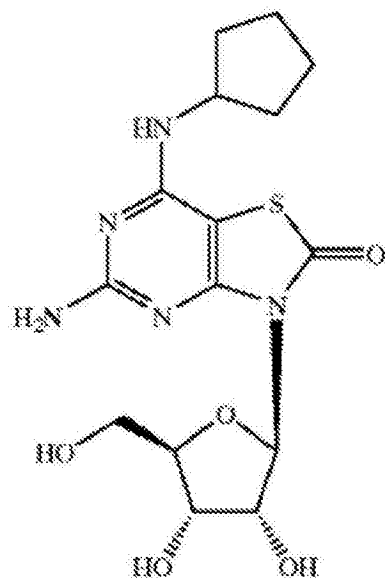
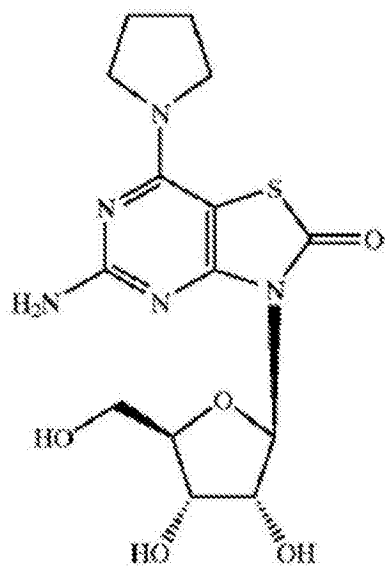
[0441] 在一些实施方式中, R^1 基团中的至少一个是L-氨基酸基团 $-C(O)CHNH_2R^4$,其中, R^4 是 $-CH(CH_3)_2$,并且,其中,剩下的 R^1 基团是H,并且 R^2 是OH。

[0442] 在一些实施方式中,TLR7和/或TLR8激动剂选自下列化合物:

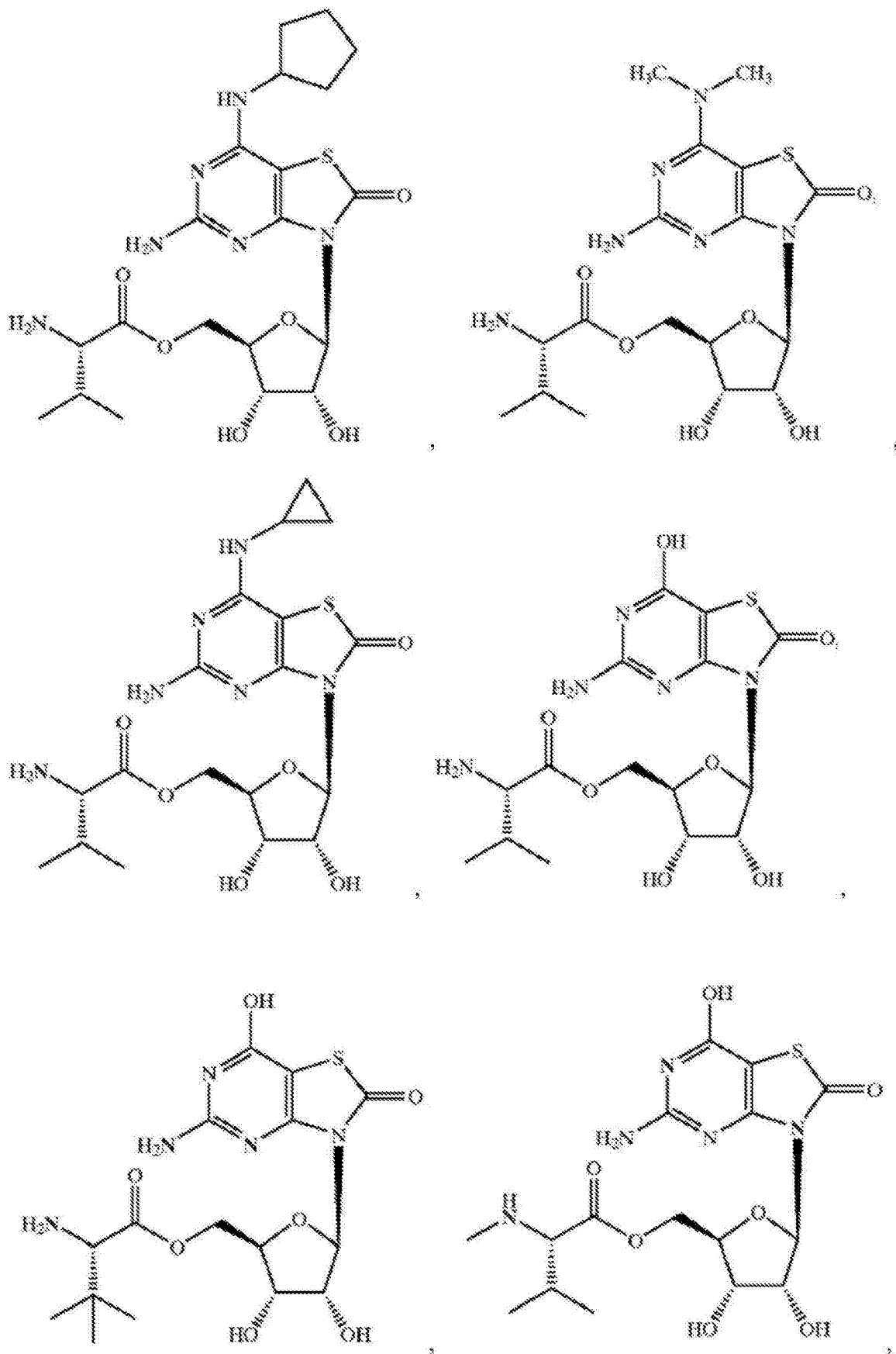
[0443]

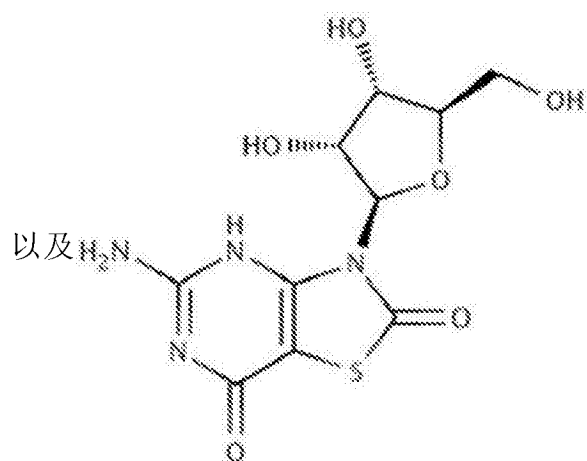


[0445]



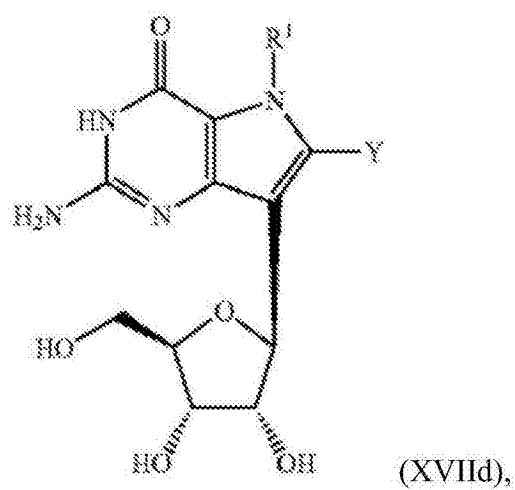
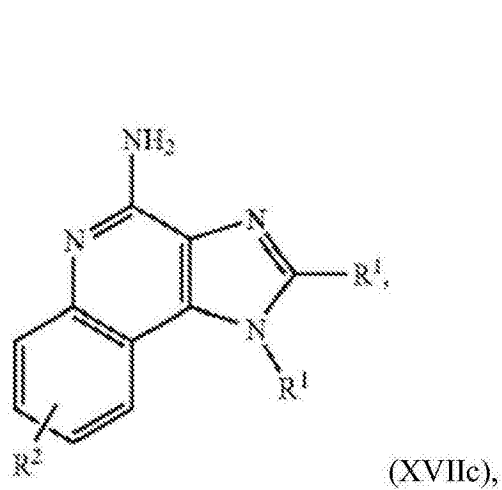
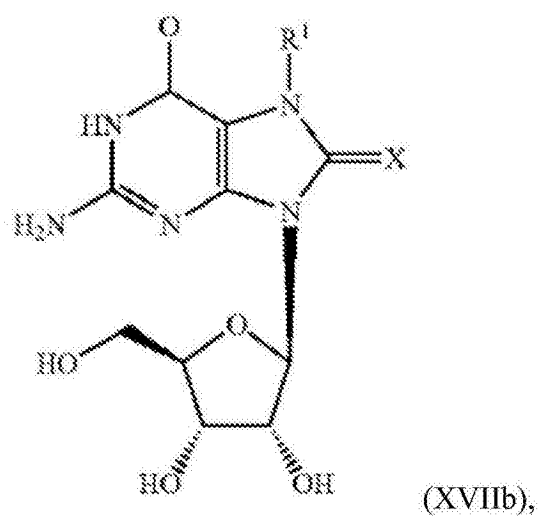
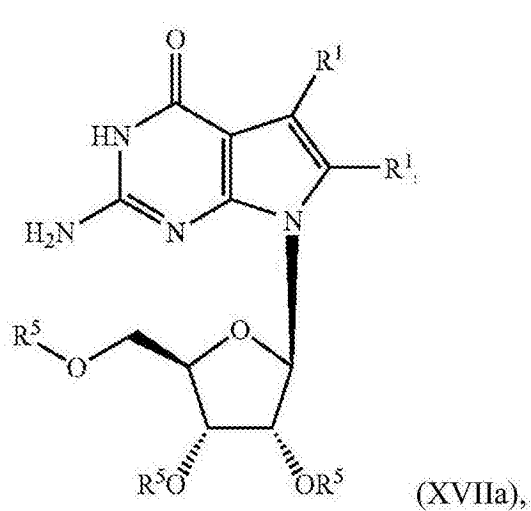
[0446]

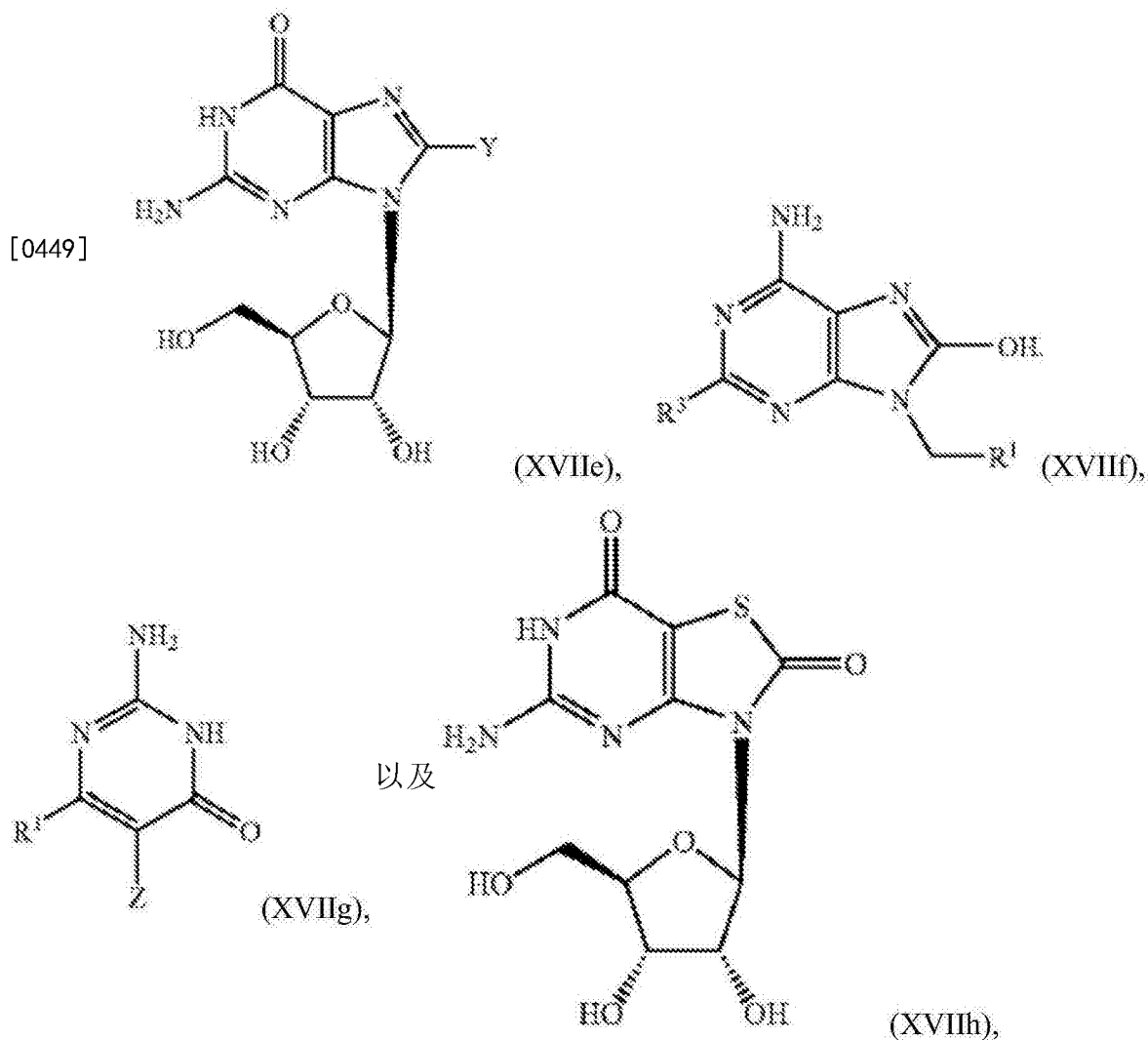




[0447] 在一些实施方式中,活化部分是具有下述结构的TLR7和/或TLR8激动剂:

[0448]





[0450] 其中：

[0451] R^1 分别为H或取代的或未取代的烷基、烯基或炔基，或者取代的或未取代的芳基或杂芳基，在所述烷基、所述烯基或所述炔基中可插入一个或多个O，S或N杂原子；

[0452] R^2 是H，OH，SH，卤素，或取代的或未取代的烷基、烯基或炔基，或取代的或未取代的-O-(烷基)，-O-(芳基)，-O-(杂芳基)，-S-(烷基)，-S-(芳基)，-S-(杂芳基)，芳基或杂芳基，在所述烷基，所述烯基或所述炔基中可插入一个或多个O，S或N杂原子；

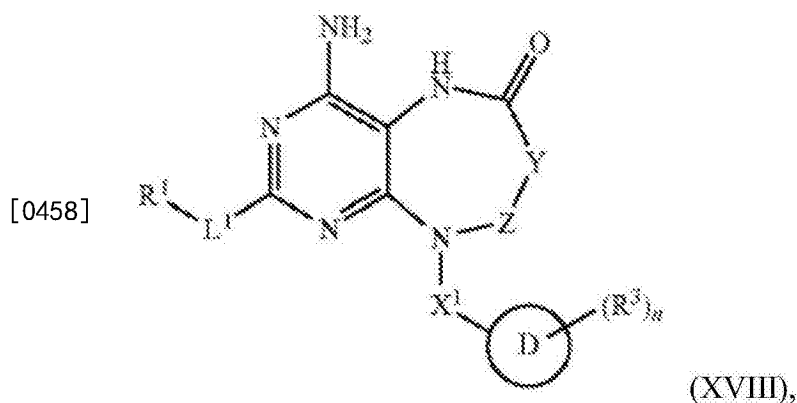
[0453] R^3 是H，OH，或SH，或取代的或未取代的烷基，烯基，炔基，芳基，杂芳基，-O-(烷基)，-O-(芳基)，-O-(杂芳基)，-S-(烷基)，-S-(芳基)，-S-(杂芳基)，-NH(烷基)，-NH(芳基)，-NH(杂芳基)，-NH(R^4)(烷基)，-NH(R^4)(芳基)，或-NH(R^4)(杂芳基)，其中， R^4 是取代的或未取代的烷基；

[0454] X是O或S；

[0455] Y是H，卤素，OH， OR^4 ，SH， SR^4 ，或取代的或未取代的烷基或芳基，以及

[0456] Z是H，卤素，OH， OR^4 ，SH，或 SR^4 。参见，US7,576,068，该美国专利的全部内容通过引用并入本文。

[0457] 在一些实施方式中，活化部分是具有下式(XVIII)的结构的TLR7和/或TLR8激动剂：



[0459] 其中:

[0460] Y—Z是—CR⁴R⁵—, —CR⁴R⁵—CR⁴R⁵—, —C(O)CR⁴R⁵—, —CR⁴R⁵C(O)—, —NR⁸C(O)—, —C(O)NR⁸—, —CR⁴R⁵S(O)₂—, 或—CR⁵—CR⁵—;

[0461] L¹是—NR⁸—, —O—, —S—, —N(R⁸)C(O)—, —S(O)₂—, —S(O)—C(O)N(R⁸)—, —N(R⁸)S(O)₂—, —S(O)₂N(R⁸)—或共价键;

[0462] R¹是烷基, 取代的烷基, 卤代烷基, 烯基, 取代的烯基, 炔基, 取代的炔基, 杂烷基, 取代的杂烷基, 碳环, 取代的碳环, 碳环烷基, 取代的碳环烷基, 杂环, 取代的杂环, 杂环烷基, 或取代的杂环烷基, 芳基烷基, 取代的芳基烷基, 杂芳基烷基, 取代的杂芳基烷基, 碳环杂烷基, 取代的碳环杂烷基, 杂环杂烷基, 取代的杂环杂烷基, 芳基杂烷基, 取代的芳基杂烷基, 杂芳基杂烷基或取代的杂芳基杂烷基;

[0463] X¹是亚烷基, 取代的亚烷基, 杂亚烷基, 取代的杂亚烷基, 亚烯基, 取代的亚烯基、亚炔基、取代的亚炔基、碳环烯基、取代的碳环烯基、杂环烯基、取代的杂环烯基、—NR⁸—, —O—, —C(O)—, —S(O)—, S(O)₂—, 或化学键;

[0464] D是碳环, 取代的碳环, 杂环或取代的杂环, 其中, 所述碳环、所述取代的碳环、所述杂环或所述取代的杂环是被一个或两个—L²—NR⁶R⁷取代; 或

[0465] D是杂环, 取代的杂环, 杂芳基或取代的杂芳基, 其中, 所述杂环, 所述取代的杂环, 所述杂芳基或所述取代的杂芳基包含一个至四个氮原子;

[0466] L²分别独立地为亚烷基, 取代的亚烷基, 杂亚烷基, 取代的杂亚烷基或共价键;

[0467] R³分别独立地为卤素, 氰基, 叠氮基, 硝基, 烷基, 取代的烷基, 羟基, 氨基, 杂烷基, 取代的杂烷基, 烷氧基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, —CHO, —C(O)OR⁸, —S(O)R⁸, —S(O)₂R⁸; —C(O)NR⁹R¹⁰, —N(R⁹)C(O)R⁸, 碳环, 取代的碳环, 碳环烷基, 取代的碳环烷基, 烯基, 取代的烯基, 炔基, 取代的炔基, —S(O)₂NR⁹R¹⁰, —N(R⁹)S(O)₂R⁸, —N(R⁹)S(O)₂OR¹⁰, —OS(O)₂NR⁹R¹⁰;

[0468] n是0, 1, 2, 3, 4或5;

[0469] R⁴和R⁵分别独立地为H, 烷基, 取代的烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 取代的杂烷基, 碳环, 取代的碳环, 碳环烷基, 取代的碳环烷基, 杂环, 取代的杂环, 杂环烷基, 取代的杂环烷基, 芳基烷基, 取代的芳基烷基, 杂芳基烷基, 取代的杂芳基烷基, 碳环杂烷基, 取代的碳环杂烷基, 杂环杂烷基, 取代的杂环杂烷基, 芳基杂烷基, 取代的芳基杂烷基, 杂芳基杂烷基或取代的杂芳基杂烷基, 氰基, 叠氮基, OR⁸, —C(O)H, —C(O)R⁸, —S(O)R⁸, —S(O)₂R⁸, —C(O)OR⁸, 或—C(O)NR⁹R¹⁰; 或

[0470] R⁴和R⁵与连接于其上的碳一同形成碳环, 取代的碳环, 杂环或取代的杂环, 或

[0471] 当 R^4 和 R^5 位于相同的碳原子上时, R^4 和 R^5 与连接于其上的碳一同形成 $-C(O)-$ 或 $-C(NR^8)-$;或

[0472] 位于相邻碳原子上的两个 R^4 或两个 R^5 与连接于其上的碳一同形成3元至6元碳环,取代的碳环,杂环或取代的杂环;

[0473] R^6 和 R^7 分别独立地为H,烷基,取代的烷基,烯基,取代的烯基,炔基,取代的炔基,卤代烷基,杂烷基,取代的杂烷基,碳环,取代的碳环,碳环烷基,取代的碳环烷基,杂环,取代的杂环,杂环烷基,取代的杂环烷基,芳基烷基,取代的芳基烷基,杂芳基烷基,取代的杂芳基烷基,碳环杂烷基,取代的碳环杂烷基,杂环杂烷基,取代的杂环杂烷基,芳基杂烷基,取代的芳基杂烷基,杂芳基杂烷基或取代的杂芳基杂烷基, $-C(O)H$, $-C(O)R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)OR^8$,或 $-C(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2NR^9R^{10}$;或

[0474] R^6 和 R^7 与连接于其上的氮一同形成取代的或未取代的杂环,该杂环可含有一个或多个选自N,O,P或S的额外的杂原子;或

[0475] R^7 与 L^2 以及与其连接的N一同形成取代的或未取代的3元至8元杂环,该杂环可含有一个或多个选自N,O,S或P的额外的杂原子;

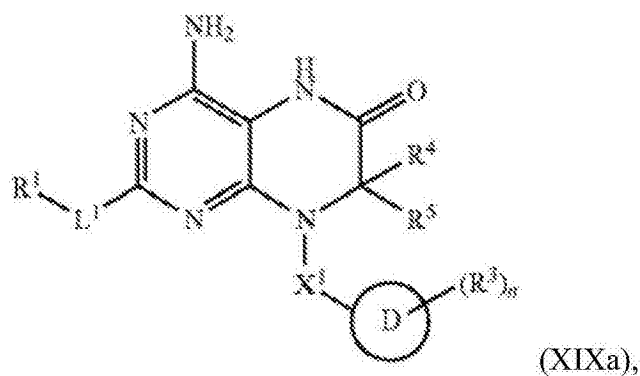
[0476] R^8 是H,烷基,取代的烷基,卤代烷基,烯基,取代的烯基,炔基,取代的炔基,杂烷基,取代的杂烷基,碳环,取代的碳环,碳环烷基,取代的碳环烷基,杂环,取代的杂环,杂环烷基,取代的杂环烷基,芳基烷基,取代的芳基烷基,杂芳基烷基,取代的杂芳基烷基,碳环杂烷基,取代的碳环杂烷基,杂环杂烷基,取代的杂环杂烷基,芳基杂烷基,取代的芳基杂烷基,杂芳基杂烷基,或取代的杂芳基杂烷基;以及

[0477] R^9 和 R^{10} 分别独立地为H,烷基,取代的烷基,烯基,取代的烯基,炔基,取代的炔基,卤代烷基,杂烷基,取代的杂烷基,碳环,取代的碳环,碳环烷基,取代的碳环烷基,杂环,取代的杂环,杂环烷基,取代的杂环烷基,芳基烷基,取代的芳基烷基,杂芳基烷基,取代的杂芳基烷基,碳环杂烷基,取代的碳环杂烷基,杂环杂烷基,取代的杂环杂烷基,芳基杂烷基,取代的芳基杂烷基,杂芳基杂烷基,或取代的杂芳基杂烷基;或

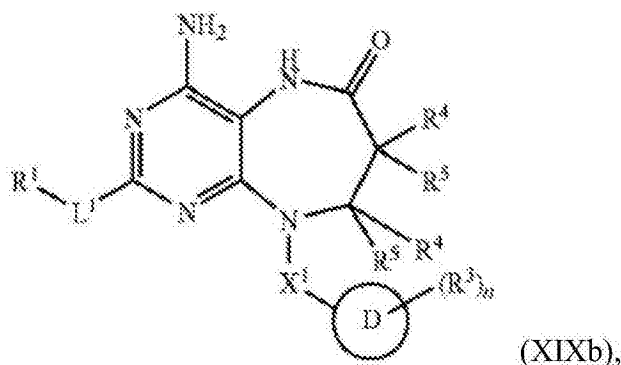
[0478] R^9 和 R^{10} 与键合于其上的氮一同形成取代的或未取代的杂环;

[0479] 其中,每个取代的烷基,取代的烯基,取代的炔基,取代的杂烷基,取代的碳环,取代的碳环烷基,取代的杂环,取代的杂环烷基,取代的芳基烷基,取代的杂芳基烷基,取代的碳环杂烷基,取代的杂环杂烷基,取代的芳基杂烷基,取代的杂芳基杂烷基,取代的亚烷基,取代的杂亚烷基,取代的亚烯基,取代的亚炔基,取代的碳环烯基或取代的杂环烯基被一个至四个取代基独立地取代,所述取代基选自:卤素, $-R$, $-O^-$, $=O$, $-OR$, $-SR$, $-S^-$, $-NR_2$, $-N(+)R_3$, $-NR$, $-C(\text{卤素})_3$, $-CR(\text{卤素})_2$, $-CR_2(\text{卤素})$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N-C-O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_2$, $-N_3$, $-NRC(-O)R$, $-NRC(-O)OR$, $-NRC(-O)NRR$, $-C(-O)NRR$, $-C(-O)OR$, $-OC(-O)NRR$, $-OC(-O)OR$, $-C(-O)R$, $-S(-O)_2OR$, $-S(-O)_2R$, $-OS(-O)_2OR$, $-S(-O)_2NR$, $-S(-O)R$, $-NRS(-O)_2R$, $-NRS(-O)_2NRR$, $-NRS(-O)_2OR$, $-OP(-O)(OR)_2$, $-P(-O)(OR)_2$, $-P(O)(OR)(O)R$, $-C(-O)R$, $-C(-S)R$, $-C(-O)OR$, $-C(-S)OR$, $-C(-O)SR$, $-C(-S)SR$, $-C(-O)NRR$, $-C(-S)NRR$, $-C(=NR)NRR$,和 $-NRC(=NR)NRR$,其中,R分别独立地为H,烷基,环烷基,芳基,芳基烷基或杂环。参见,US20100143301A1,该美国专利的全部内容通过引用并入本文。

[0480] 在一些实施方式中,活化部分为具有下述结构的TLR7和/或TLR8激动剂:



[0481]



[0482] 其中:

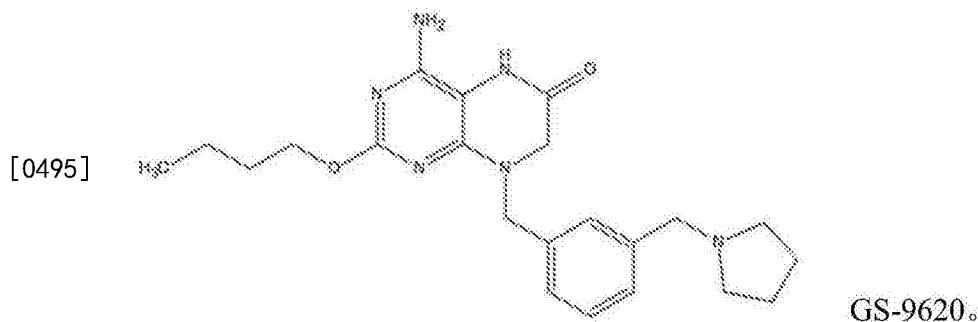
[0483] L^1 是—NH—或—O—;[0484] R^1 是烷基,取代的烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂环烷基,取代的杂环烷基,碳环烷基或取代的碳环烷基;[0485] R^4 和 R^5 分别独立地为H或 C_1 - C_6 烷基,或者, R^4 和 R^5 与连接于其上的碳一同为—C(O)—;[0486] X^1 是 C_1 - C_6 亚烷基, C_1 - C_6 杂亚烷基,或 C_1 - C_6 取代的杂亚烷基;[0487] D是苯基,联苯基,吡啶基,其中,所述苯基,所述联苯基或所述吡啶基被 $-L^2-NR^6R^7$ 取代;或

[0488] D是吡啶基,哌啶基,吡嗪基或1,2,3,4-四氢异喹啉基;

[0489] n是0或1;

[0490] R^3 是卤素,氰基,烷基,碳环,碳环烷基,卤代烷基,—C(O)OR⁶,—C(O)NR⁹R¹⁰或—CHO;[0491] L^2 是 C_1 - C_6 亚烷基或共价键;[0492] R^6 和 R^7 分别独立地为H,烷基或杂芳基;或[0493] R^6 和 R^7 与连接于其上的氮一同形成取代或未取代的包含0至2个选自N,O或S的杂原子的4元至6元杂环。

[0494] 在一些实施方式中,活化部分是具有下述结构的TLR7和/或TLR8激动剂:



[0496] C. 治疗组合中的免疫治疗剂的量

[0497] 另一方面,本发明提供一种治疗组合,其包含适于对诸如肿瘤和癌症之类的疾病进行联合治疗的量的靶向治疗剂和免疫治疗剂。

[0498] 在一些实施方式中,所述免疫治疗剂的量:(1)能够在富集的人血DC中诱导IFN- α ; (2)能够在富集的人血DC中诱导TNF- α ; (3)能够在富集的人血DC中诱导IL-12- α ; (4)能够激活肿瘤微环境中CD45+免疫细胞; (5)能够激活肿瘤微环境中的CD4+和CD8+T细胞; (6)能够激活肿瘤微环境中的NK细胞; (7)能够激活肿瘤微环境中的浆细胞样树突细胞(pDC)和髓样树突细胞(mDC); (8)能够激活肿瘤微环境中的巨噬细胞和单核细胞;和/或(9)能够增加引流淋巴结中的迁移DC。

[0499] 用于检测免疫治疗剂的活性的方法为:1)检测免疫疗法刺激的人树突细胞中释放的细胞因子的分析方法;2)检测通过免疫疗法提高的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性的分析方法;3)免疫疗法治疗的肿瘤模型中的疗效研究。

[0500] 在一些实施方式中,所述免疫治疗剂(例如,瑞喹莫德或其类似物)以如下量通过使用口服剂型或静脉用剂型进行口服给药或静脉内给药,所述量为使所述免疫治疗剂的局部(例如,实体瘤的肿瘤位置或其附近)浓度为约0.005 μ g/ml至约1 μ g/ml、约0.005 μ g/ml至约2 μ g/ml、约0.005 μ g/ml至约3 μ g/ml、约0.005 μ g/ml至约4 μ g/ml、约0.005 μ g/ml至约5 μ g/ml、约0.005 μ g/ml至约6 μ g/ml、约0.005 μ g/ml至约7 μ g/ml、约0.005 μ g/ml至约8 μ g/ml、约0.005 μ g/ml至约9 μ g/ml、约0.005 μ g/ml至约10 μ g/ml、约0.005 μ g/ml至约11 μ g/ml或约0.005 μ g/ml至约12 μ g/ml(包括所有端点值)。

[0501] 所述免疫治疗剂的局部(例如,实体瘤的肿瘤位置或其附近)浓度可使用本领域已知的方法检测,例如,测量组织或血清浓度。治疗剂的局部有效浓度取决于其通过不同途径的吸收、组织分布和代谢过程,并且治疗剂的血浆药代动力学和组织浓度可使用本领域已知的方法进行常规测量。

[0502] 在一些实施方式中,所述免疫治疗剂以如下量进行给药,所述量为使所述免疫治疗剂的局部(例如,实体瘤的肿瘤位置或其附近)浓度为约0.05 μ g/ml至约0.5 μ g/ml、约0.1 μ g/ml至约0.5 μ g/ml、约0.15 μ g/ml至约0.5 μ g/ml、约0.2 μ g/ml至约0.5 μ g/ml、约0.3 μ g/ml至约0.5 μ g/ml或约0.4 μ g/ml至约0.5 μ g/ml(包括所有端点值)。

[0503] 在一些实施方式中,将包含所述免疫治疗剂(例如,瑞喹莫德或其类似物)的口服制剂以如下剂量每周两次给药于受治者,所述剂量为:约0.0005mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0006mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0007mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0008mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0009mg/kg至约0.02mg/kg、约0.001mg/kg至约0.02mg/kg、约0.002mg/kg至约0.02mg/kg、约0.003mg/kg至约0.02mg/kg、约0.004mg/kg至约0.02mg/kg、约0.005mg/kg至

约0.02mg/kg、约0.006mg/kg至约0.02mg/kg、约0.007mg/kg至约0.02mg/kg、约0.008mg/kg至约0.02mg/kg、约0.009mg/kg至约0.02mg/kg、约0.01mg/kg至约0.02mg/kg、约0.015mg/kg至约0.02mg/kg(包括所有端点值)。在一些实施方式中,将包含所述免疫治疗剂(例如,瑞喹莫德或其类似物)的口服制剂以如下剂量每周两次给药于受治者,所述剂量为:约0.0005mg/kg至约0.0006mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.0007mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.0008mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.0009mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.001mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.002mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.003mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.004mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.005mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.006mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.007mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.008mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.009mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.01mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.015mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.02mg/kg(包括所有端点值)。

[0504] 在一些实施方式中,将包含所述免疫治疗剂(例如,瑞喹莫德或其类似物)的口服制剂以如下剂量每周两次给药于受治者,所述剂量为:小于或等于约0.0005mg/kg、小于或等于约0.0006mg/kg、小于或等于约0.0007mg/kg、小于或等于约0.0008mg/kg、小于或等于约0.0009mg/kg、小于或等于约0.001mg/kg、小于或等于约0.002mg/kg、小于或等于约0.003mg/kg、小于或等于约0.004mg/kg、小于或等于约0.005mg/kg、小于或等于约0.006mg/kg、小于或等于约0.007mg/kg、小于或等于约0.008mg/kg、小于或等于约0.009mg/kg、小于或等于约0.01mg/kg。

[0505] 在一些实施方式中,将包含所述免疫治疗剂(例如,瑞喹莫德或其类似物)的静脉用制剂以如下剂量每周一次给药于受治者,所述剂量为:约0.0005mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0006mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0007mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0008mg/kg至约0.02mg/kg、约0.0009mg/kg至约0.02mg/kg、约0.001mg/kg至约0.02mg/kg、约0.002mg/kg至约0.02mg/kg、约0.003mg/kg至约0.02mg/kg、约0.004mg/kg至约0.02mg/kg、约0.005mg/kg至约0.02mg/kg、约0.006mg/kg至约0.02mg/kg、约0.007mg/kg至约0.02mg/kg、约0.008mg/kg至约0.02mg/kg、约0.009mg/kg至约0.02mg/kg、约0.01mg/kg至约0.02mg/kg、约0.015mg/kg至约0.02mg/kg(包括所有端点值)。在一些实施方式中,将包含所述免疫治疗剂(例如,瑞喹莫德或其类似物)的静脉用制剂以如下剂量每周一次给药于受治者,所述剂量为:约0.0005mg/kg至约0.0006mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.0007mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.0008mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.0009mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.001mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.002mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.003mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.004mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.005mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.006mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.007mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.008mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.009mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.01mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.015mg/kg、约0.0005mg/kg至约0.02mg/kg(包括所有端点值)。

[0506] 在一些实施方式中,所述方法包括将包含所述免疫治疗剂(例如,瑞喹莫德或其类似物)的静脉用制剂以约0.0008mg/kg至约0.0133mg/kg的剂量每周一次给药于受治者。

[0507] 在一些实施方式中,将包含所述免疫治疗剂(例如,瑞喹莫德或其类似物)的静脉用制剂以如下剂量每周一次给药于受治者,所述剂量为:小于或等于约0.003mg/kg、小于或等于约0.004mg/kg、小于或等于约0.005mg/kg、小于或等于约0.006mg/kg、小于或等于约

0.007mg/kg。关于免疫治疗剂的安全剂量请参见Jurk等人,Nature Immunology,Vol.4, No.6”499(2002),和Pockros等人,Hepatology,47:174-182(2007),该参考文献的全部内容通过引用并入本文。

[0508] III. 药物制剂和给药方式

[0509] 本发明还涉及包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多于一种药学上可接受的载体的药物制剂。

[0510] 本文所述的化合物(包括其药学上可接受的载体(例如,其加成盐或水合物))可使用多种不同的给药模式或途径递送至患者。合适的给药途径包括但不限于:吸入给药、透皮给药、口服给药、直肠给药、透过粘膜给药、肠道给药和肠胃外给药(包括肌肉内、皮下和静脉注射)。优选地,包含作为靶向部分的抗体或抗体片段的本发明的化合物以肠胃外的方式给药,更优选地,以静脉注射方式给药。

[0511] 本文使用的术语“给药”意在包括直接和间接地将化合物递送至期望的作用位点的所有方式。

[0512] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐和/或其水合物可单独给药,与本发明的其他化合物联合给药和/或与其他治疗剂联合以混合剂的形式给药。当然,对可与本发明的化合物联合给药的治疗剂的选择部分取决于正在被治疗的病症。

[0513] 例如,当向患有由依赖于自诱导物的生物体引起的疾病病症的患者给药时,本发明的化合物可以混合剂的形式给药,所述混合剂含有用于治疗疼痛、感染和其他症状以及通常与疾病有关的副作用的药剂。这些药剂包括例如,镇痛剂、抗生素,等等。

[0514] 当向正在进行癌症治疗的患者给药时,化合物可以混合剂的形式给药,所述混合剂包含抗癌剂和/或补充增效剂。所述化合物还可以含有治疗放疗的副作用的药剂的混合剂的形式给药,所述治疗放疗的副作用的药剂例如,止吐药,防辐射剂,等等。

[0515] 可与本发明的化合物联合给药的补充增效剂包括例如,三环类抗抑郁药(例如,米帕明(imipramine)、地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、曲米帕明(trimipramine)、多塞平(doxepin)、去甲替林(nortriptyline)、普罗替林(protriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)和马普替林(maprotiline)),非三环类抗抑郁药(例如,舍曲林(sertraline)、曲唑酮(trazodone)和西酞普兰(citalopram)),Ca²⁺拮抗剂(例如,维拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)、尼群地平(nitrendipine)和卡罗维林(caroverine)),两性霉素,三苯乙醇类似物(例如,它莫昔芬(tamoxifen)),抗心律失常药物(例如,奎尼丁(quinidine)),抗高血压药物(例如,利血平(reserpine)),硫醇消耗物(例如,丁硫氨酸和亚砷亚胺)以及甲酰四氢叶酸钙。

[0516] 本发明的活性化合物以其自身的形式给药或者以药物组合物的形式给药,在所述药物组合物中,所述活性化合物与一种或多于一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂混合。根据本发明使用的药物组合物通常使用一种或多于一种生理学可接受的载体以常规方式配制,所述生理学可接受的载体包含赋形剂和佐剂,所述生理学可接受的载体有利于将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂。合适的剂型取决于所选择的给药途径。

[0517] 对于透过粘膜给药而言,在剂型中使用适于待穿透的屏障的渗透剂。这些渗透剂通常为本领域已知的。

[0518] 对于口服给药而言,化合物易于通过将活性化合物与本领域已知的药学上可接受

的载体结合配制。这些载体能够使本发明的化合物配制成由待治疗的患者口服的片剂、药丸、糖衣药丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆状物和悬浮液。口服的药物制剂可通过如下方式获得：将固体赋形剂与活性剂化合物混合，任选地研磨得到的混合物，并对颗粒混合物进行加工，如果想要得到片剂或糖衣片芯的话，需要在该过程之前加入合适的佐剂。具体而言，合适的赋形剂为填充剂（例如，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇的糖），纤维素制剂（例如，玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、土豆淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠）和/或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。如果需要的话，可加入崩解剂，例如，交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐（例如，海藻酸钠）。

[0519] 向糖衣片芯提供合适的包衣。为了实现这个目的，可使用浓缩的糖溶液，该溶液可任选地含有阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆用溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加至片剂或糖衣药丸包衣中，用于识别或表征不同的活性化合物剂量组合。

[0520] 可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推合式胶囊和由明胶和增塑剂（例如，丙三醇或山梨糖醇）制成的软的密封的胶囊。推合式胶囊可含有与诸如乳糖之类的填充剂、诸如淀粉之类的粘合剂和/或诸如滑石粉或硬脂酸镁之类的润滑剂和任选地稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中，活性化合物可溶解于或悬浮于合适的液体中，例如，脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外，可加入稳定剂。用于口服给药的所有剂型的剂量应当适于这种给药方式。

[0521] 对于口腔给药而言，组合物可以通过常规方式配制的片剂或含片的形式给药。

[0522] 对于吸入给药而言，根据本发明使用的化合物便于通过使用合适的推进剂（例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体）以由加压包或喷雾器提供的喷雾的形式递送。在使用加压喷雾的情况下，剂量单位可通过提供递送计量的量的阀来确定。在吸入器或吹入器中使用的胶囊和药筒（例如，明胶胶囊和药筒）可被配制为含有化合物和合适粉末基体（例如，乳糖或淀粉）的粉末混合物的剂型。

[0523] 化合物可被配制为通过注射（例如，快速注射或连续输注）方式肠胃外给药的剂型。注射为本发明的组合物的优选的给药方法。用于注射的剂型可以带有添加的防腐剂的单位剂量形式提供，例如，以安瓶或多剂量容器的形式提供。组合物可采用诸如油性载体或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液之类的形式并且可含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂之类的调配剂（formulatory），并且可加入例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐（例如，海藻酸钠）。

[0524] 用于肠胃外给药的药物剂型包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。此外，活性化合物的悬浮液可制备成合适的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油（例如，芝麻油）或合成的脂肪酸酯（例如，油酸乙酯或甘油三酯）或脂质体。水性注射悬浮液可包含如下物质：该物质增加悬浮液的粘度，例如，羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地，悬浮液还可含有合适的稳定剂或药剂，该稳定剂或药剂增加化合物的溶解度，从而制备高度浓缩的溶液。对于注射而言，本发明的药剂可被配制成水性溶液，优选地配制成生理相容性缓冲液（例如，Hanks溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液）。

[0525] 可选地，活性成分可为使用前溶解于合适的载体中的粉末形式，所述合适的载体例如，无菌无热原水。

[0526] 化合物还可被配制成直肠用组合物,例如,栓剂或保留灌肠剂型,例如含有常规栓剂基体(例如可可油或其他甘油酯)。

[0527] 除了前述剂型之外,化合物还可被配制成长效制剂。这种长期起效的剂型可通过植入或经皮递送(例如,皮下递送或肌肉内递送)、肌肉内注射或透皮贴剂给药。因此,例如,化合物可通过合适的聚合材料或疏水性材料(例如,可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制或可将化合物配制成微溶衍生物,例如,配制成微溶的盐。

[0528] 药物组合物还可包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这些载体或赋形剂的实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖类、淀粉、纤维素衍生物、明胶和诸如聚乙二醇之类的聚合物。

[0529] 优选的药物组合物为配制成注射剂型的组合物,例如,静脉注射剂型,并且该优选的药物组合物包含基于总的100%重量的药物组合物的约0.01%重量至约100%重量的本发明的化合物。药物配体偶联物可为抗体-细胞毒素偶联物,其中,选择靶向特定癌症的抗体。

[0530] 在一些实施方式中,本发明的药物组合物还包含其他治疗剂。

[0531] 在一些实施方式中,所述其他治疗剂为抗癌剂。

[0532] 在一些实施方式中,其他抗癌剂选自:抗代谢药物、拓扑异构酶I和拓扑异构酶II的抑制剂、烷基化剂、微管抑制剂、抗雄性激素剂、GnRh调节剂或者它们的混合物。

[0533] 在一些实施方式中,所述其他治疗剂为化疗剂。

[0534] 本文中的“化疗剂”是指在治疗癌症中有用的化学化合物。实例包括但不限于:吉西他滨(Gemcitabine),伊立替康(Irinotecan),阿霉素(Doxorubicin),5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil),阿糖胞苷(Cytosine arabinoside,“Ara-C”),环磷酰胺(Cyclophosphamide),塞替派(Thiotepa),白消安(Busulfan),细胞毒素,紫杉酚,甲氨蝶呤(Methotrexate),顺铂(Cisplatin),美法仑(Melphalan),长春碱(Vinblastine)和卡铂(Carboplatin)。

[0535] 在一些实施方式中,第二化疗剂选自:他莫昔芬(tamoxifen),雷洛昔芬(raloxifene),阿那曲唑(anastrozole),依西美坦(exemestane),来曲唑(letrozole),伊马替尼(imatinib),紫杉醇(paclitaxel),环磷酰胺(cyclophosphamide),洛伐他汀(lovastatin),含羞草素(minosine),吉西他滨(gemcitabine),阿糖胞苷(cytarabine),5-氟尿嘧啶,甲氨蝶呤,多西他赛(docetaxel),戈舍瑞林(goserelin),长春新碱(vincristine),长春碱(vinblastine),诺考达唑(nocodazole),替尼泊苷(teniposide),依托泊苷(etoposide),吉西他滨,埃博霉素(epothilone),长春瑞滨(vinorelbine),喜树碱(camptothecin),柔红霉素(daunorubicin),放线菌素D(actinomycin D),米托蒽醌(mitoxantrone),吖啶(acridine),阿霉素(doxorubicin),表柔比星(epirubicin)或去甲氧基柔红霉素(idarubicin)。

[0536] IV. 试剂盒

[0537] 另一方面,本发明提供一种试剂盒,所述试剂盒包含本文提供的治疗组合以及使用所述治疗组合的说明书。所述试剂盒还包括容器和任选地一种或多种小瓶、测试管、烧瓶、瓶子或注射器。其他形式的试剂盒对于本领域技术人员而言是显而易见的并且在本发明的范围内。

[0538] V. 医疗用途

[0539] 另一方面,本发明提供一种用于治疗受治者体内的疾病病症的方法,所述受治者需要这种治疗,所述方法包括将治疗组合或药物组合物给药于所述受治者,所述治疗组合或药物组合物包含治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0540] 除了上述组合物和构建体之外,本发明还提供本发明的组合的多种用途。本发明的组合的用途包括:杀死肿瘤细胞或癌细胞或者抑制肿瘤细胞或癌细胞的生长、增殖或复制,治疗癌症、治疗癌前症状、预防肿瘤细胞或癌细胞繁殖、预防癌症、预防表达自体免疫抗体的细胞繁殖。这些用途包括将有效量的本发明的化合物给药于有此需要的诸如哺乳动物或人类之类的动物。

[0541] 本发明的组合可用于治疗诸如人类之类的受治者体内的疾病(例如,癌症)。本发明提供用于治疗肿瘤的组合及其用途,其中治疗肿瘤通过以药学上可接受的方式向受治者提供药学有效量的本发明的组合物来进行。

[0542] 本文中的“癌症”是指人体内的病理状态,其特征为不受控制的细胞增殖。实例包括但不限于:癌症、淋巴瘤、母细胞瘤和白血病。癌症的更加具体的实例包括但不限于:肺(小细胞和非小细胞)癌、乳腺癌、前列腺癌、类癌性癌症、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肝癌(肝细胞癌)、肝母细胞瘤、结肠直肠癌、头颈癌、鳞状细胞癌、食管癌、卵巢癌、子宫癌、子宫内膜癌、间皮瘤、黑色素瘤、肉瘤、骨肉瘤、脂肪肉瘤、甲状腺癌、硬纤维瘤、急性髓细胞白血病(AML)和慢性髓细胞白血病(CML)。

[0543] 本文中的“抑制”或“治疗”是指降低、治疗性和预防性治疗,其中,目的是降低或预防指定的病理性失调或病症。在一个实施例中,给药本发明的化合物之后,癌症患者可经历肿瘤尺寸减小。“治疗”包括(1)抑制患有或表现出疾病的病理或症状的受治者体内的疾病;(2)缓解患有或表现出疾病的病理或症状的受治者体内的疾病;和/或(3)影响患有或表现出疾病的病理或症状的受治者或患者体内的疾病的任何可测量的降低。本发明的化合物在一定程度上可防止癌细胞生长和/或杀死癌细胞,在该程度上的本发明的化合物可为抑制细胞生长的和/或细胞毒性的。

[0544] 本文中的“治疗有效量”是指有效“治疗”受治者或哺乳动物体内的失调的本文提供的化合物的量。在治疗癌症的情况下,治疗有效量的药物可降低癌细胞的数目,使肿瘤尺寸减小,抑制癌细胞浸润进入外周器官,抑制肿瘤转移,抑制肿瘤生长至某一程度,和/或一定程度地减轻与癌症相关的症状中的一种或多于一种。

[0545] 与一种或多于一种其他治疗剂“联合”给药包括同时给药和以任何顺序连续给药。本文使用的术语“药物组合”是指通过混合活性成分或组合活性成分得到的产品,并且包括活性成分的固定组合和非固定组合这两者。术语“固定组合”是指活性成分(例如通式(1)的化合物)和联合药剂以单个实体或剂量同时给药于患者。术语“非固定组合”是指活性成分(例如通式(1)的化合物)和联合药剂作为分开的实体同时或按顺序(没有特定的时间限制)给药于患者,这种给药向患者体内提供治疗有效量的活性成分。后者还用于混合剂治疗,例如,给药三种或三种以上活性成分。

[0546] 在一些实施方式中,所述疾病病症为肿瘤或癌症。在一些实施方式中,癌症或肿瘤选自:胃癌、结肠癌、直肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫体癌、卵巢癌、睾丸

癌、膀胱癌、肾癌、脑癌/中枢神经系统癌症、头颈癌、咽喉癌、霍奇金氏疾病、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病、黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌、急性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、尤因氏肉瘤、小细胞肺癌、绒毛膜上皮癌、横纹肌肉瘤、Wilms肿瘤、神经母细胞瘤、多毛细胞白血病、口咽癌、食道癌、喉癌、肾癌或淋巴瘤。

[0547] 在一些实施方式中,所述疾病病症包括异常细胞增殖,例如癌前病变。

[0548] 本发明尤其对于治疗动物体内的癌症和抑制动物体内的肿瘤细胞或癌细胞的繁殖有用。癌症或癌前病症包括肿瘤、转移或任何特征为不受控制的细胞生长的疾病或失调,癌症或癌前病症可通过给药本发明的药物-配体复合物来治疗或预防。化合物将活化部分递送至肿瘤细胞或癌细胞。在一些实施方式中,靶向部分与癌细胞或肿瘤细胞相关抗原特异性结合。由于活化部分靠近配体,所以在内在化之后,活化部分可通过例如受体介导的内吞作用被摄取进入肿瘤细胞或癌细胞的内部。抗原可连接至肿瘤细胞或癌细胞或者可为与肿瘤细胞或癌细胞有关的细胞外基质蛋白质。一旦进入细胞内部,连接体以水解的方式裂解或被肿瘤细胞相关蛋白酶或癌细胞相关蛋白酶以酶的方式裂解,从而释放活化部分。释放的活化部分随后自由扩散并诱导或提高免疫细胞或肿瘤细胞的免疫活性。在可选的实施方式中,活化部分从化合物肿瘤微环境中裂解出来,随后药物渗入细胞。

[0549] 可被本发明的化合物靶定的癌前症状的代表性的实例包括:化生、增生、异常、结肠直肠息肉、光化性角化病、光化性唇炎、人乳头瘤病毒、白斑、扁平苔藓和博温氏病。

[0550] 可被本发明的化合物靶定的癌症或肿瘤的代表性实例包括:肺癌、结肠癌、前列腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌、中枢神经系统癌、肾脏癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、口腔癌、鼻咽癌、子宫颈癌和白血病。对于本领域普通技术人员来说明显的是,可选择使活化部分靶定待用药物治疗的肿瘤组织的在化合物中使用的特定靶向部分(即,选择对肿瘤特异性抗原具有特异性的靶向剂)。这种靶向部分的实例是本领域已知的,实例包括用于治疗乳腺癌的抗Her2,用于治疗淋巴瘤的抗CD20,用于治疗前列腺癌的抗PSMA和用于治疗淋巴瘤(包括非霍奇金淋巴瘤)的抗CD30。

[0551] 在一些实施方式中,异常增殖的细胞是癌细胞。

[0552] 在一些实施方式中,癌症选自:乳腺癌、结肠直肠癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、子宫内膜癌、滤泡性淋巴瘤、胃癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、肝细胞癌、肺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和肾细胞癌。

[0553] 另一方面,本发明提供预防经历过肿瘤或癌症治疗的受治者中肿瘤或癌症复发的方法,所述方法包括将本文提供的治疗组合或药物组合物给药于所述受治者。本文提供的治疗组合或药物组合物能够提供针对癌症或肿瘤复发的系统保护作用。不受任何特定理论的束缚,假设提供的免疫治疗剂可例如通过激活DC刺激患者体内的免疫系统,这可具有提供针对患者体内复发的保护作用的持久效应。

[0554] 癌症或肿瘤复发是在治疗后或者在一个时间段后癌症/肿瘤的恢复,在所述时间段中所述癌症/肿瘤不能被检测到。相同的癌症/肿瘤可在其第一次开始出现的部位恢复或者在体内其它部位恢复。例如,前列腺癌可在前列腺区中恢复(即使该腺体被切除),或者其可在骨骼中恢复。不论哪种情况,这都是前列腺癌复发。

[0555] 为了预防癌症或肿瘤复发,将本文提供的治疗组合或药物组合物给药于经历过治疗的患者,所述治疗例如外科手术,或使用标准护理的治疗或使用具有治疗(治疗有效)剂

量的本文提供的治疗组合或药物组合物的治疗。用于预防癌症/肿瘤的剂量与治疗的剂量相同,或者优选地,少于治疗的剂量,并且使用与治疗相同的治疗方案,或者优选地低于,治疗所采用的给药频率。在一些实施方式中,预防剂量为治疗剂量的10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%,并且预防剂量给药频率比治疗方案低一半、三倍、四倍或五倍。

[0556] 在一些实施方式中,本发明提供用于杀伤细胞的化合物。所述化合物以足以杀伤所述细胞的量给药于细胞。在示例性的实施方式中,所述化合物给药于带有所述细胞的受治者。在另一示例性的实施方式中,所述给药使肿瘤的生长延迟或停止,所述肿瘤包括所述细胞(例如,所述细胞可为肿瘤细胞)。对于延迟生长的给药而言,所述细胞的生长速度应当为比给药前的生长速度小至少10%。优选地,生长速度会延迟至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或完全停止。

[0557] 此外,本发明提供用作药物的本发明的化合物或药物组合物。本发明还提供用于杀伤肿瘤细胞或癌细胞、抑制或延迟肿瘤细胞或癌细胞的增殖或者用于治疗涉及TLR7和/或TLR8的疾病的化合物或药物组合物。

[0558] 有效剂量

[0559] 适用于本发明的药物组合物包括包含治疗有效量的活性成分的组合,所述治疗有效量即为有效实现期望目的的量。对特定应用有效的实际量将(尤其)取决于治疗中的病症。有效量的确定恰好在本领域技术人员的能力范围内(尤其是根据本文具体公开的内容)。

[0560] 对于本文所述的任何化合物而言,治疗有效量可最先通过细胞培养检测法确定。目标血药浓度为能够抑制细胞生长或分裂的活性化合物的浓度。在优选的实施方式中,细胞活性的至少25%被抑制。能够诱导至少约30%、50%、75%或甚至90%或者更高的细胞活性抑制的活性化合物的目标血药浓度为目前优选的。可监测患者体内的细胞活性抑制的百分数,从而评估所达到的血药浓度的适当性,并且可上调或下调剂量以实现期望的抑制百分数。

[0561] 如本领域已知的,用于人体的治疗有效量还可通过动物模型来确定。例如,用于人体的剂量可被配制成实现已在动物体内发现的有效循环浓度。如上所述,人体内的剂量可通过监测细胞抑制和上调或下调剂量来调节。

[0562] 治疗有效剂量还可通过已知的表现出类似药理学活性的化合物的人体数据来确定。所使用的剂量可基于与已知化合物比较的所给药的化合物的相对生物利用度和效力来调节。

[0563] 基于上述方法和本领域熟知的其他方法为实现人体内的最大效力对剂量进行调节恰好在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0564] 在局部给药的情况下,所给药的化合物的全身循环浓度不是特别重要。在这种情况下,给药化合物以达到在局部区域有效实现期望的结果的浓度。

[0565] 本文公开的特定抗体的治疗有效量还可作为与免疫治疗剂的组合中的成分给药,以单一混合物的形式给药或分开给药。在一些实施方式中,治疗有效量是消除或减小患者肿瘤负担的量或者是预防或降低转移的细胞的增殖的量。剂量可取决于多种参数,包括肿瘤本身的性质、患者的历史、患者的情况、可能共同使用的其他溶瘤药剂以及给药方法。给

药方法包括注射(例如,肠胃外注射、皮下注射、静脉内注射、腹膜内注射,等等),对于注射而言,抗体被配制在无毒的药物可接受的载体中,所述载体例如水、林格氏溶液、葡萄糖溶液、5%人血清白蛋白、不挥发的油、油酸乙酯或脂质体。典型的剂量可以是约0.01mg/kg至约20mg/kg,例如约0.1mg/kg至约10mg/kg。其他有效给药方法和有效剂量可通过常规实验确定并且在本发明的范围内。

[0566] 当将药剂用于联合治疗时,所给药的药剂(本文公开的)的治疗有效量可随所期望的效果以及待治疗的受治者而发生改变。例如,所述受治者可以静脉内的方式接受至少1mg/kg(例如,1mg/kg至20mg/kg,2.5mg/kg至10mg/kg,或3.75mg/kg至5mg/kg)的每种抗体药剂。剂量可以分开的若干剂的形式(例如,每天2剂、3剂或4剂)给药,或者可以单一剂量给药。

[0567] 在联合给药的方法中,药剂可与本发明中使用的抗体同时给药,或者药剂可在本发明中使用的抗体之前或之后给药。

[0568] 对于其他给药模式而言,剂量和间隔可分开调节,从而提供对于治疗中的特定临床适应症有效的给药化合物的血药浓度。例如,在一种实施方式中,根据本发明的化合物可以相对高的浓度每天多次给药。可选地,更加理想的是,以最小有效浓度给药本发明的化合物并且使用较低频率的给药方案。这会提供与个体的疾病的严重程度相称的治疗方案。

[0569] 使用本文的教导可安排有效的治疗方案,而不导致较大的毒性,并且还完全有效地治疗特定患者表现出的临床症状。这种安排应当包括通过考虑多种因素仔细选择活性化合物,所述多种因素例如,化合物效力、相对生物利用度、患者体重、存在的不良副作用及其严重性、优选的给药模式和所选择的药剂的毒性特征。

[0570] 虽然本文描述并显示了本发明的优选的实施方式,但是对于本领域技术人员而言显而易见的是,这些实施方式仅仅是举例说明。本领域技术人员可对这些实施方式作出多种改变、修改和替换,而不背离本发明。应当理解的是,本文所述的本发明的可选实施方式可用于实践本发明。通过所附的权利要求来限定本发明的范围,并且这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物也被所附的权利要求涵盖。

[0571] 实施例

[0572] 本发明进一步通过下述实施例举例说明,但本发明不限于此,下述实施例举例说明本发明的化合物的制备方法。

[0573] 实施例1

[0574] 肿瘤接种和对肿瘤生长的评价

[0575] 根据机构内动物护理和使用委员会(IACUC)设定的动物实验指南,所有BALB/c小鼠在特定的无病原条件下饲养,并且使用6周至16周龄的BALB/c小鼠。所有实验由机构动物护理和使用委员会批准并符合相关管理标准。将 5×10^5 个A20 B淋巴瘤细胞皮下注射至同源小鼠的剃毛的右侧并评估肿瘤体积。在使用TLRL检测抗-小鼠CD20mAb的作用的实验中,在接种肿瘤之后第13天,静脉注射100ug抗-CD20mAb(内部表达)或100ug抗-CD20mAb与TLRL的混合物或者对照mIgG。沿着三个正交轴(x,y和z)测量肿瘤体积并且计算肿瘤体积= $(xyz)/2$,如果小鼠体重损失超过20%或者小鼠患病非常严重且无法获取足够的食物或水,那么将小鼠从研究中移除并实施安乐死(图1)。

[0576] 实施例2

[0577] 从PBMC中富集人树突细胞(DC)

[0578] 通过Ficoll离心,由从健康的自愿供体中获得的血沉层制备人PBMC。通过使用负向消减,由带有来自人PBMC的抗CD3抗体、抗CD19抗体、抗CD20抗体、抗CD14抗体和抗CD16抗体的混合物的磁珠(Miltenyi Biotec Inc.San Diego,CA)富集树突细胞。用山羊抗小鼠FITC(谱系)、HLA-DR-APCCy7、CD123-BV421和CD11C-APC对富集的DC进行染色。染色的细胞在BD LSR Fortessa(BD Biosciences)上进行分析。抗CD3单克隆抗体、抗CD4单克隆抗体、抗CD11C单克隆抗体、抗CD19单克隆抗体、抗CD14单克隆抗体、抗CD16单克隆抗体、抗CD123单克隆抗体购自BD Biosciences,CA或Biolegend, San Diego,CA。

[0579] 对富集的人DC的刺激以及细胞因子的表达

[0580] 将 $1-2 \times 10^5$ 富集的DC接种于100 μ l培养基中的96孔板中,将100 μ l稀释的刺激剂(包括TLRL)加至平板中并在37℃的孵育器中培养20至22小时。收集上清液并通过ELISA(Mabtech AB,Sweden)分析人IFN- α , IL-12(p70)和TNF- α 。

[0581] 实施例3

[0582] 通过TLRL检测由IFN可诱导基因在小鼠PBMC中的表达对系统免疫的激活

[0583] 在所显示的时间点向购自Vital River的雌性6至8周龄的Balb/c小鼠静脉内注射TLRL,抽取小鼠血样并通过qPCR检测IFN可诱导基因。

[0584] 一旦确定了表达IFN可诱导基因的峰值时间,使用不同剂量的TLRL进行不同的实验。在所显示的时间点,抽取小鼠血样并且检测IFN可诱导基因。执行定量实时PCR并且相对于两种管家基因(肌动蛋白)的几何平均值对基因表达数据进行标准化。

[0585] 小鼠肌动蛋白:F:CATTGCTGACAGGATGCAGAAGG(SEQ ID NO.:1),

[0586] 小鼠肌动蛋白R:TGCTGGAAGGTGGACAGTGAGG(SEQ ID NO.:2);

[0587] 小鼠Inf-b:F:CTCCAGCACTGGGTGGAATG(SEQ ID NO.:3),

[0588] 小鼠Inf-b R:AGTGGAGAGCAGTTGAGGAC(SEQ ID NO.:4);

[0589] 小鼠Mx2:F:GTGGCAGAGGGAGAATGTCG(SEQ ID NO.:5),

[0590] 小鼠Mx2R:TAAACAGCATAACCTTTTGCGA(SEQ ID NO.:6);

[0591] 小鼠Ifn-a:F:CCTGAGAGAGAAGAAACACAGCC(SEQ ID NO.:7),

[0592] 小鼠Ifn-a R:GGCTCTCCAGACTTCTGCTCTG(SEQ ID NO.:8);

[0593] 小鼠ISG15:F:CAGCAATGGCCTGGGACCTAA(SEQ ID NO.:9),

[0594] 小鼠ISG15R:GGAAAGCCGGCACACCAATC(SEQ ID NO.:10)。

[0595] 统计学分析

[0596] 所有比较的显著性使用Student双尾t检测计算,假设模拟组和样品组之间的方差不相等,当 $p < 0.05$ 时认为结果是显著的。参数之间的相关性使用斯皮尔曼秩相关测试评价, P 值 < 0.05 被认为是统计学上显著的。

[0597] 实施例4

[0598] 检测通过联合治疗的小鼠肿瘤模型中的免疫细胞激活

[0599] 将TUBO细胞($3-5 \times 10^5$)皮下注射至6至8周龄麻醉小鼠的背部中。通过每周一次静脉注射100 μ g在500 μ L 1 $\times$ PBS中稀释的抗-neu抗体(克隆7.16.4)治疗小鼠或与TLRL联合治疗小鼠。第二次治疗后一天,在无菌条件下切除肿瘤和引流淋巴结并用剪刀剪碎成块。随后在室温下,在40mL含有胶原酶(IV型)、脱氧核糖核酸酶和透明质酸酶的完全RPMI1640

(Invitrogen)中搅拌剪碎的组织持续3小时。通过孔径为50mm的尼龙-网筛过滤细胞悬浮液以除去细胞团块,随后将滤液进行离心(250rpm,10分钟)。在完全RPMI1640中洗涤并重悬细胞小粒。将一份4mL分解的肿瘤的细胞悬液加至通过在RPMI 1640中用等体积的75 Ficoll-Paque覆盖100 Ficoll-Paque(Pharmacia Fine Chemicals,Piscataway,NJ)垫形成的梯度液体上方。在室温下,800rpm下离心梯度液(14mL)30分钟。收集细胞并在新鲜培养基中洗涤三次,在完全RPMI1640中重悬细胞以进行FACS分析。

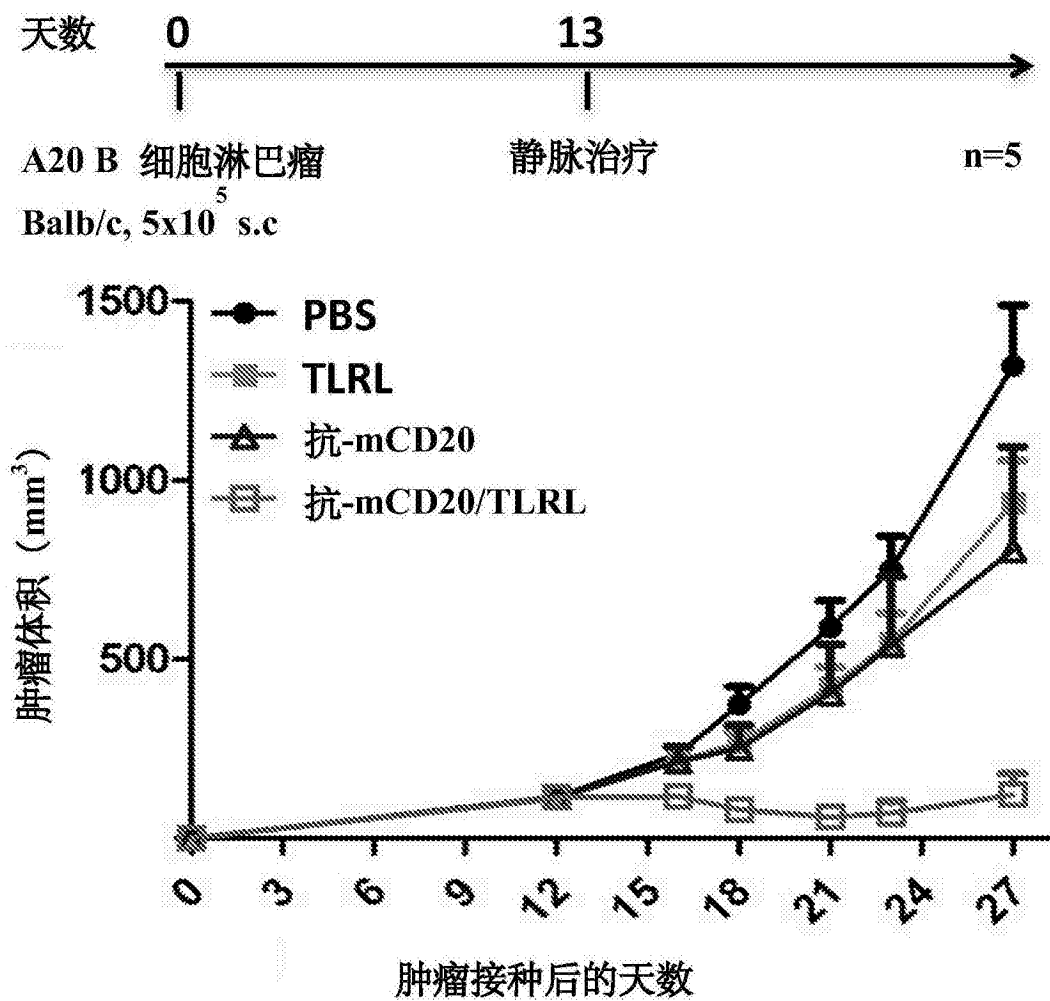
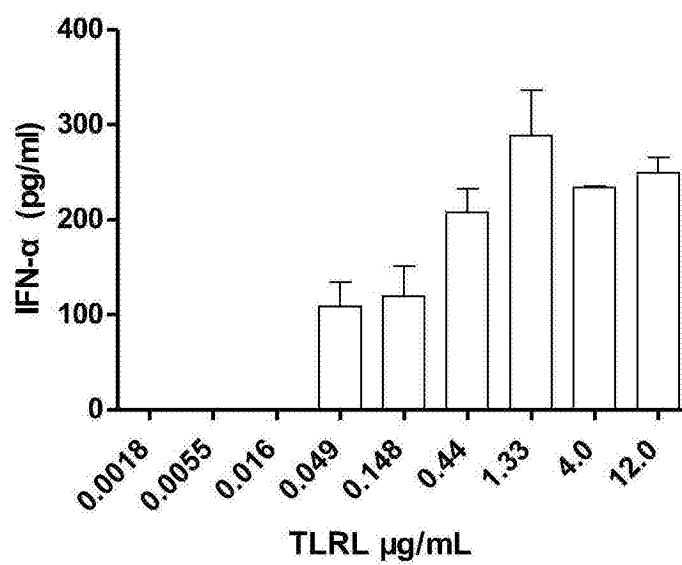
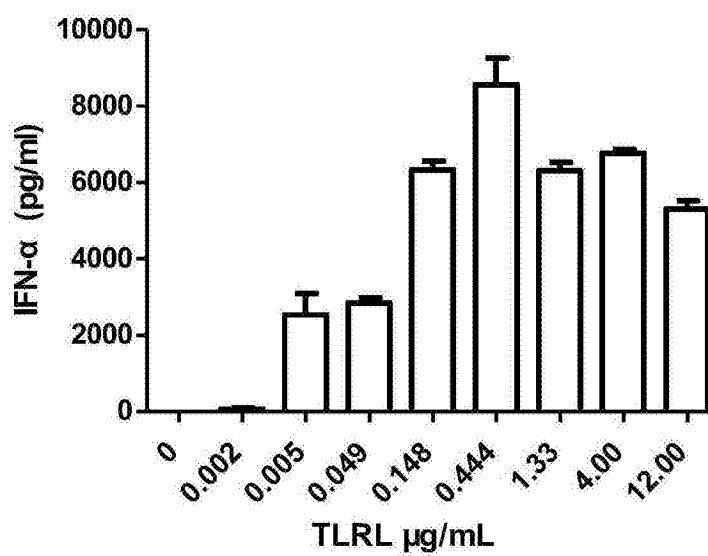


图1

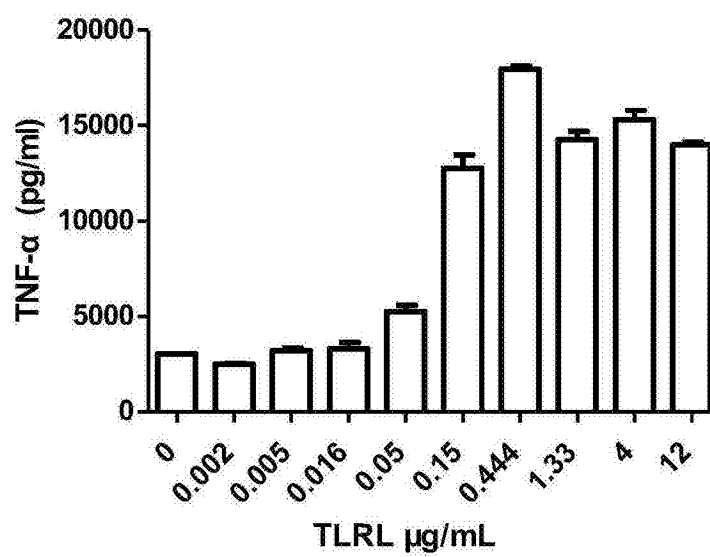
A



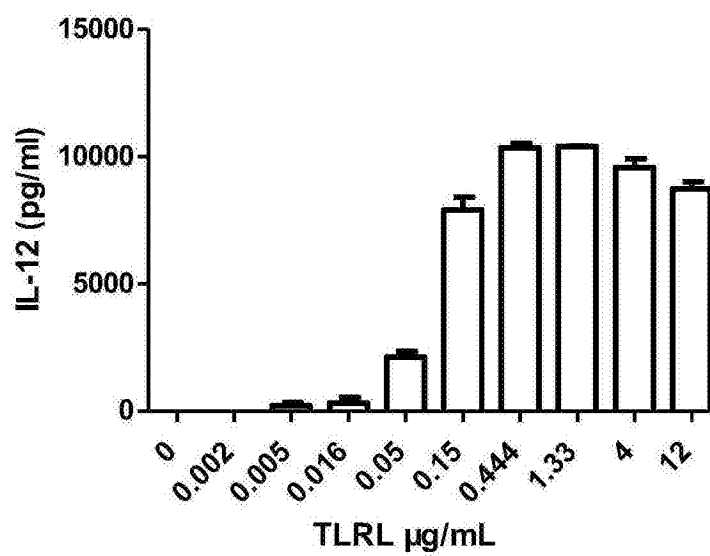
B



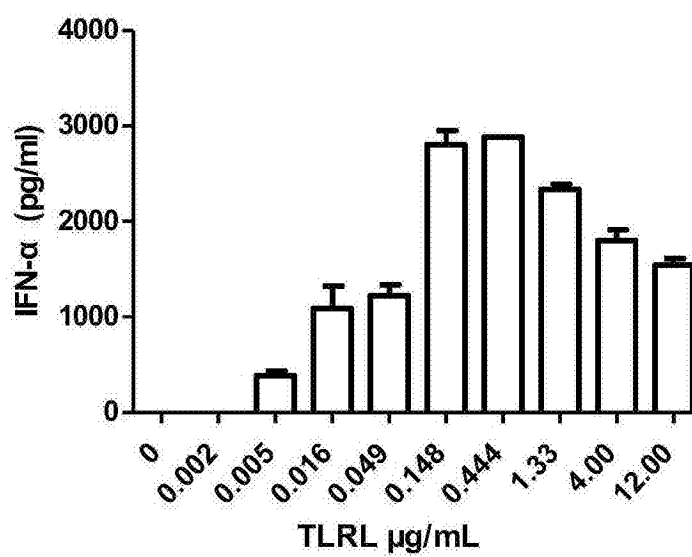
C.



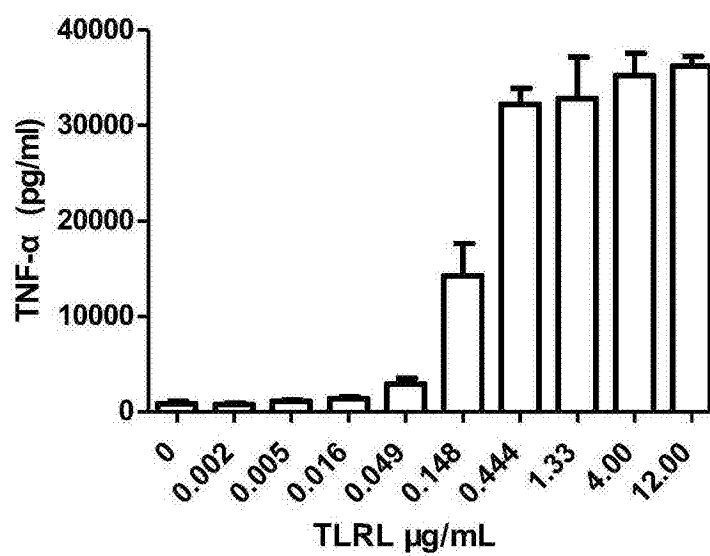
D.



E.



F.



G.

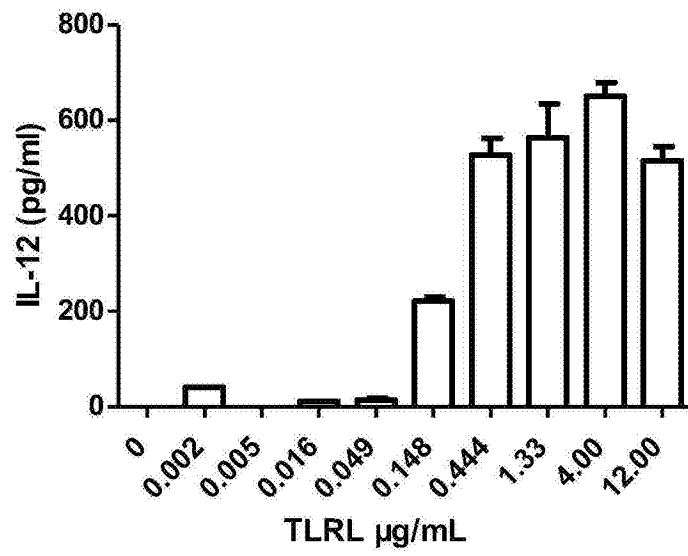
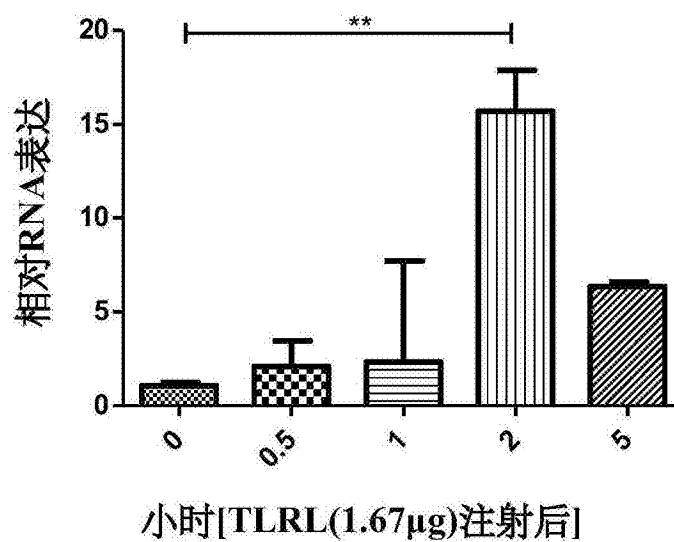
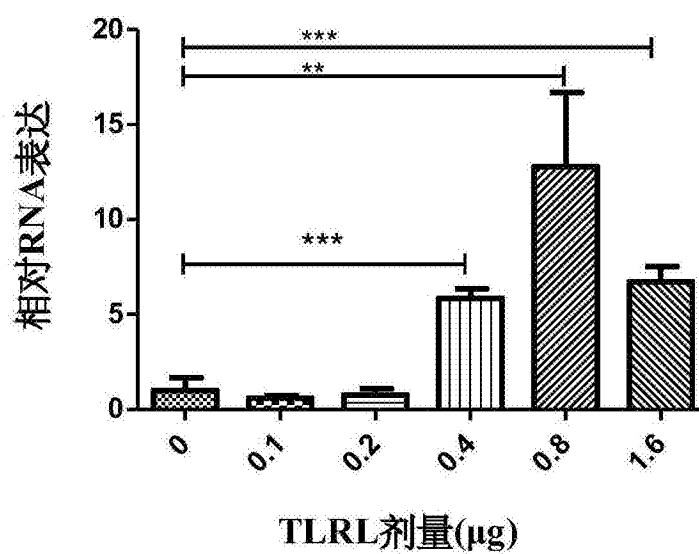


图2

A



B



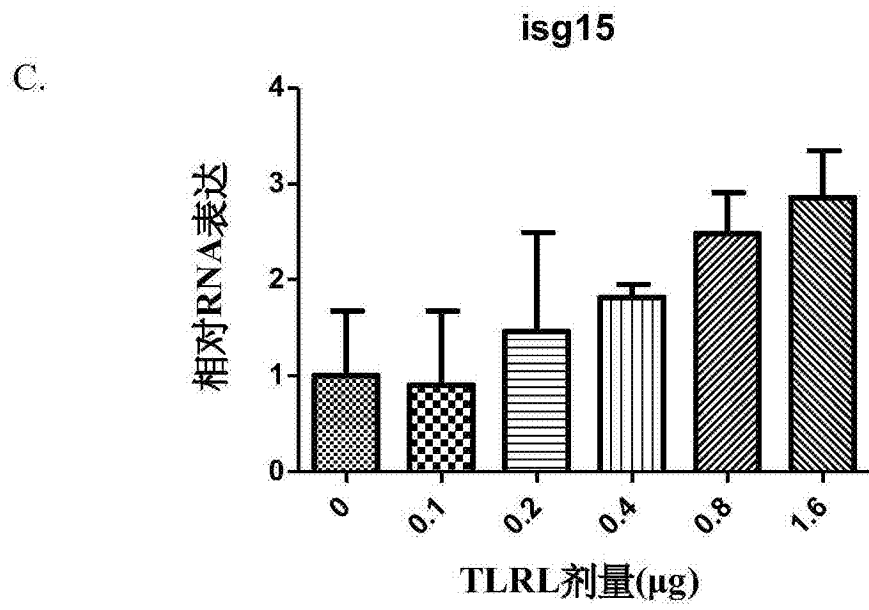
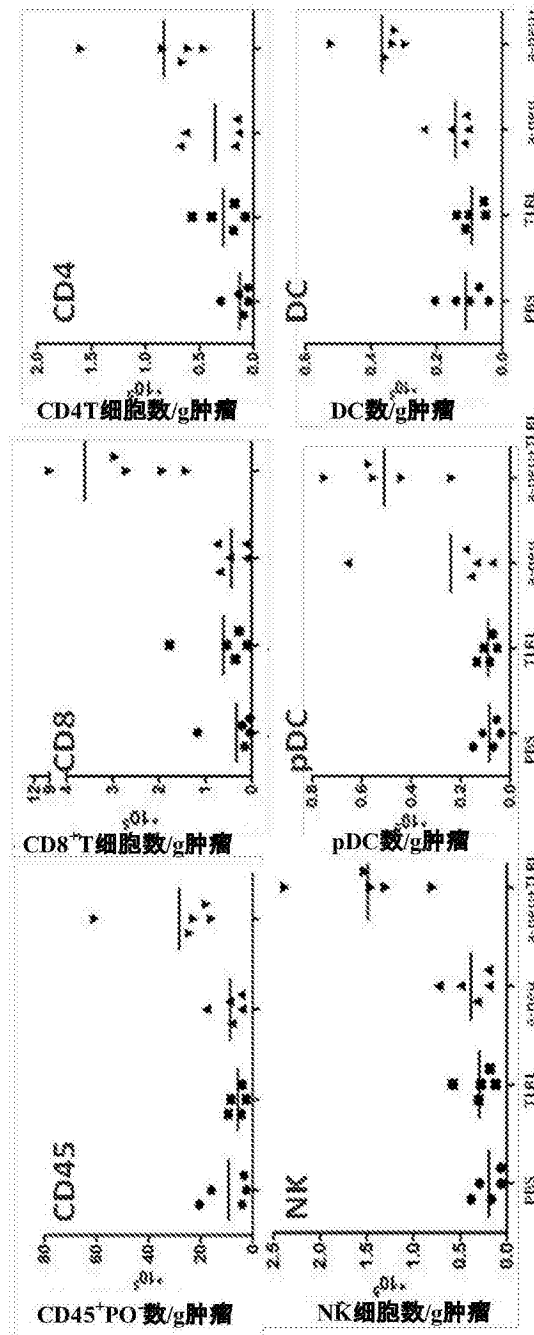
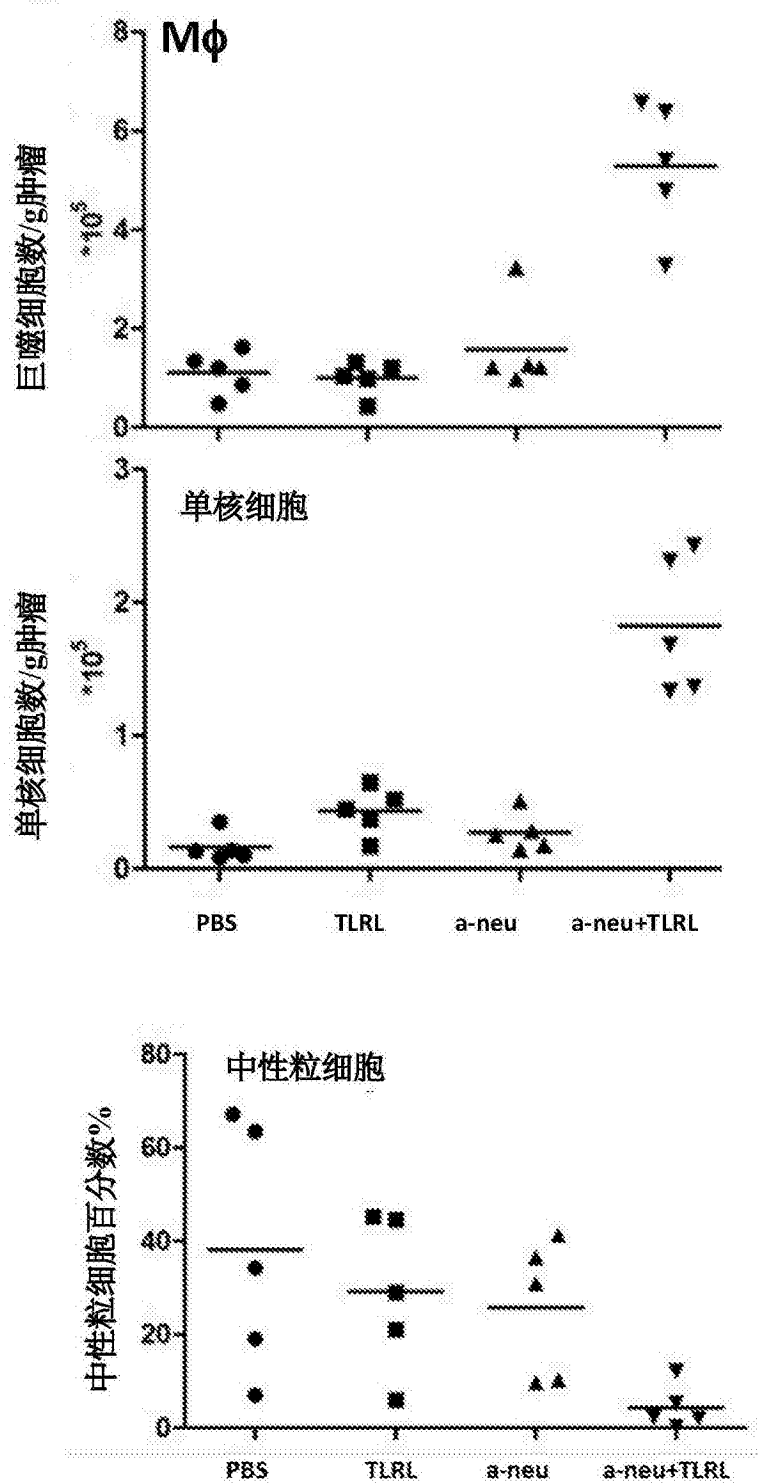


图3

A



B



C

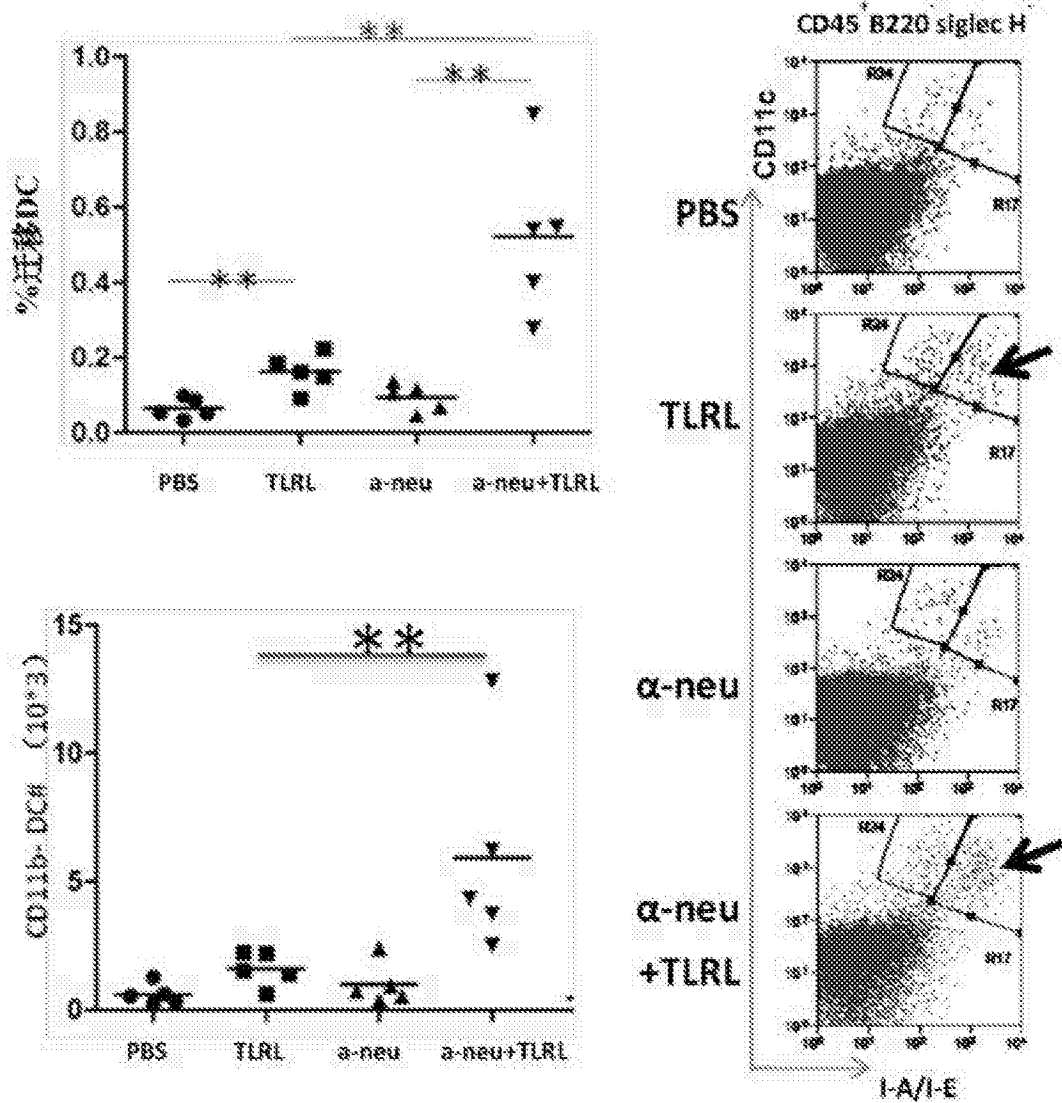


图4