



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109843302 B

(45) 授权公告日 2022.11.29

(21) 申请号 201780054031.7

(72) 发明人 R.P.艾耶 A.谢里 S.帕德马纳班

(22) 申请日 2017.07.06

G.梅赫 S.周 S.恰拉 R.H.吉米
D.可莱利

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109843302 A

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(43) 申请公布日 2019.06.04

专利代理人 王颖煜 杨戬

(30) 优先权数据

62/359039 2016.07.06 US

(51) Int.CI.

A61K 31/7052 (2006.01)

62/363118 2016.07.15 US

A61K 31/7084 (2006.01)

62/403530 2016.10.03 US

A61K 39/12 (2006.01)

62/411424 2016.10.21 US

(56) 对比文件

62/444141 2017.01.09 US

US 2015329908 A1, 2015.11.19

62/462679 2017.02.23 US

CN 103864910 A, 2014.06.18

62/470746 2017.03.13 US

李雷.天然免疫识别的机制与途径.《国外医学.免疫学分册》.2002,(第05期),第272-276页.

62/508846 2017.05.19 US

Jianwei Zhao et al. Thiophosphate

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.03.04

Analogs of c-di-GMP: Impact on

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/040882 2017.07.06

Polymorphism.《Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids》.2010,第28卷(第5期),第352-378页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/009648 EN 2018.01.11

审查员 李圩田

(73) 专利权人 F-星治疗公司

权利要求书7页 说明书66页 附图94页

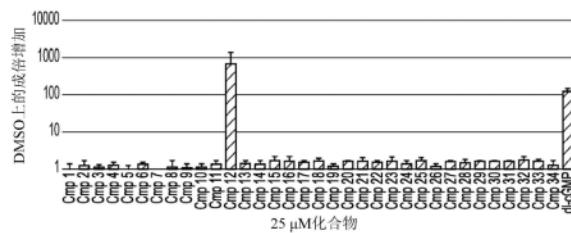
地址 英国剑桥郡

(54) 发明名称

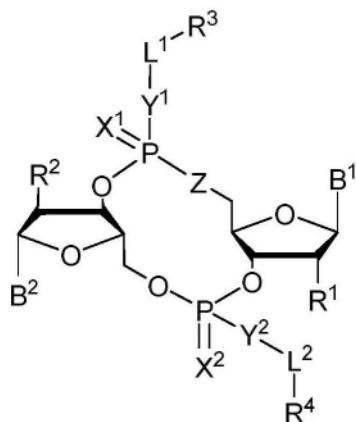
用于治疗疾病的化合物、组合物和方法

(57) 摘要

公开了用于激活或诱导模式识别受体(例如,STING、RIG-I、MDA5)的表达的化合物和组合物,以及其使用方法。



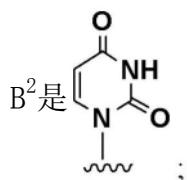
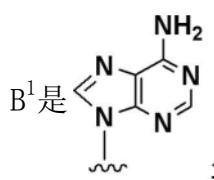
1. 一种式(I)的化合物：



式 (I)

或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中：

Z是0;



X¹和X²中的每一个是0;

Y¹和Y²中的每一个独立地是0或S;

L¹和L²中的每一个独立地不存在或是C₁-C₆烷基;

R¹和R²中的每一个独立地是卤代;

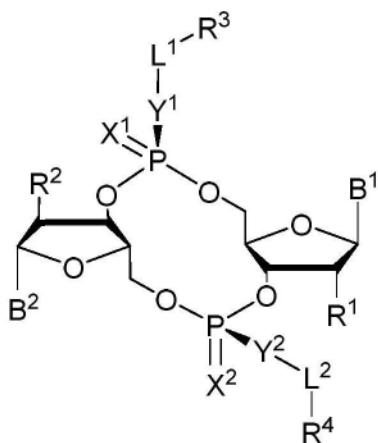
R³和R⁴中的每一个独立地是氢或苯基,其中所述苯基任选地被一个R⁸取代;

R⁵是氢;

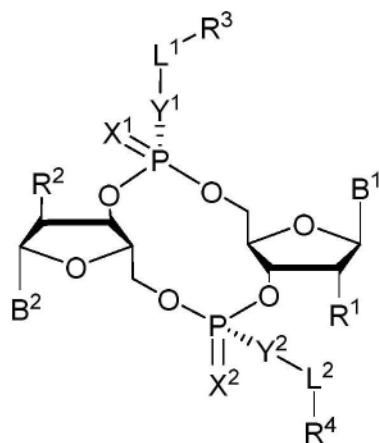
每个R⁸独立地是OC(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)O-C₁-C₂₀烷基、OC(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、0-苯基、OC(0)-苯基或N(R⁵)C(0)-苯基,其中每个苯基任选地被一个或多个R⁹取代;并且

每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基或0-C₁-C₂₀烷基。

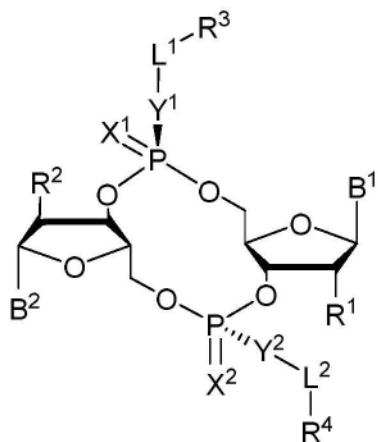
2. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(I-b)、(I-c)、(I-d)、或(I-e)的化合物:



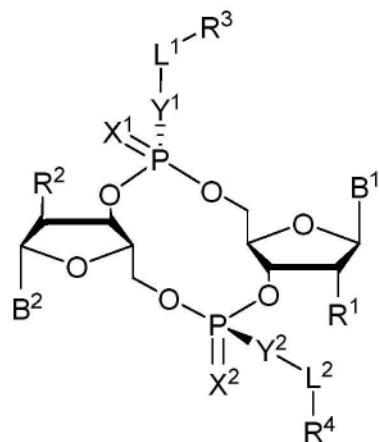
式 (I-b)



式 (I-c)



式 (I-d)

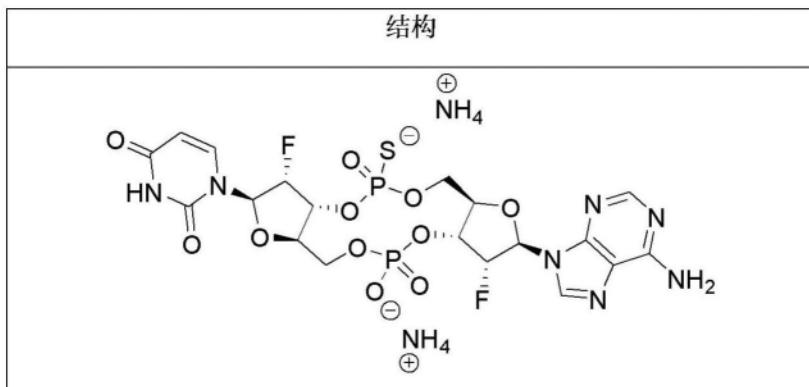


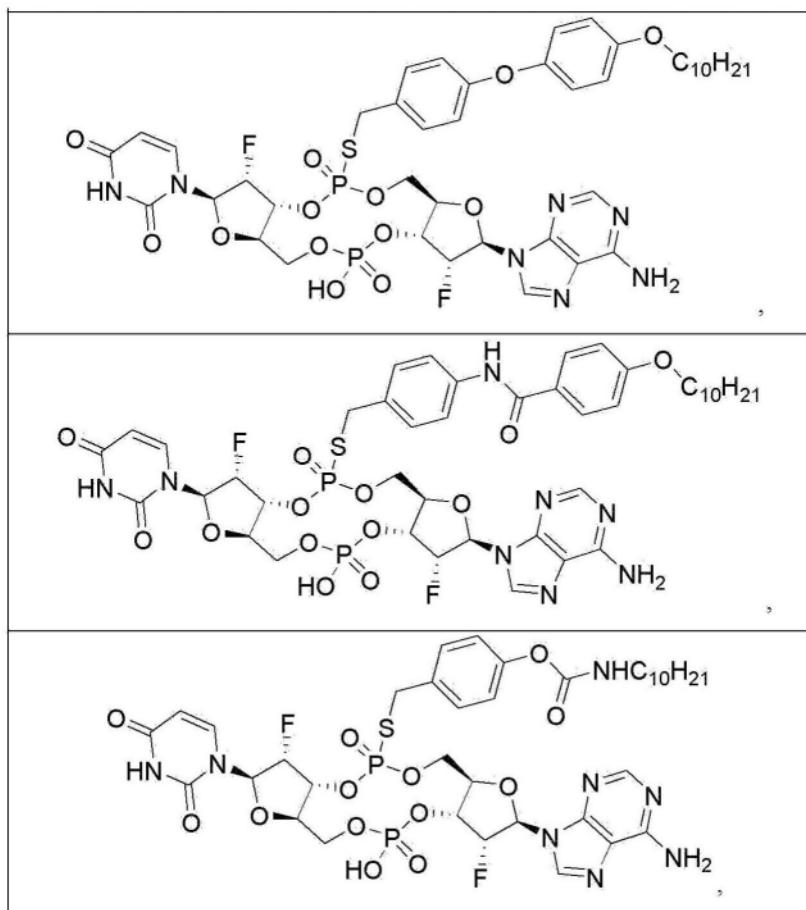
式 (I-e)

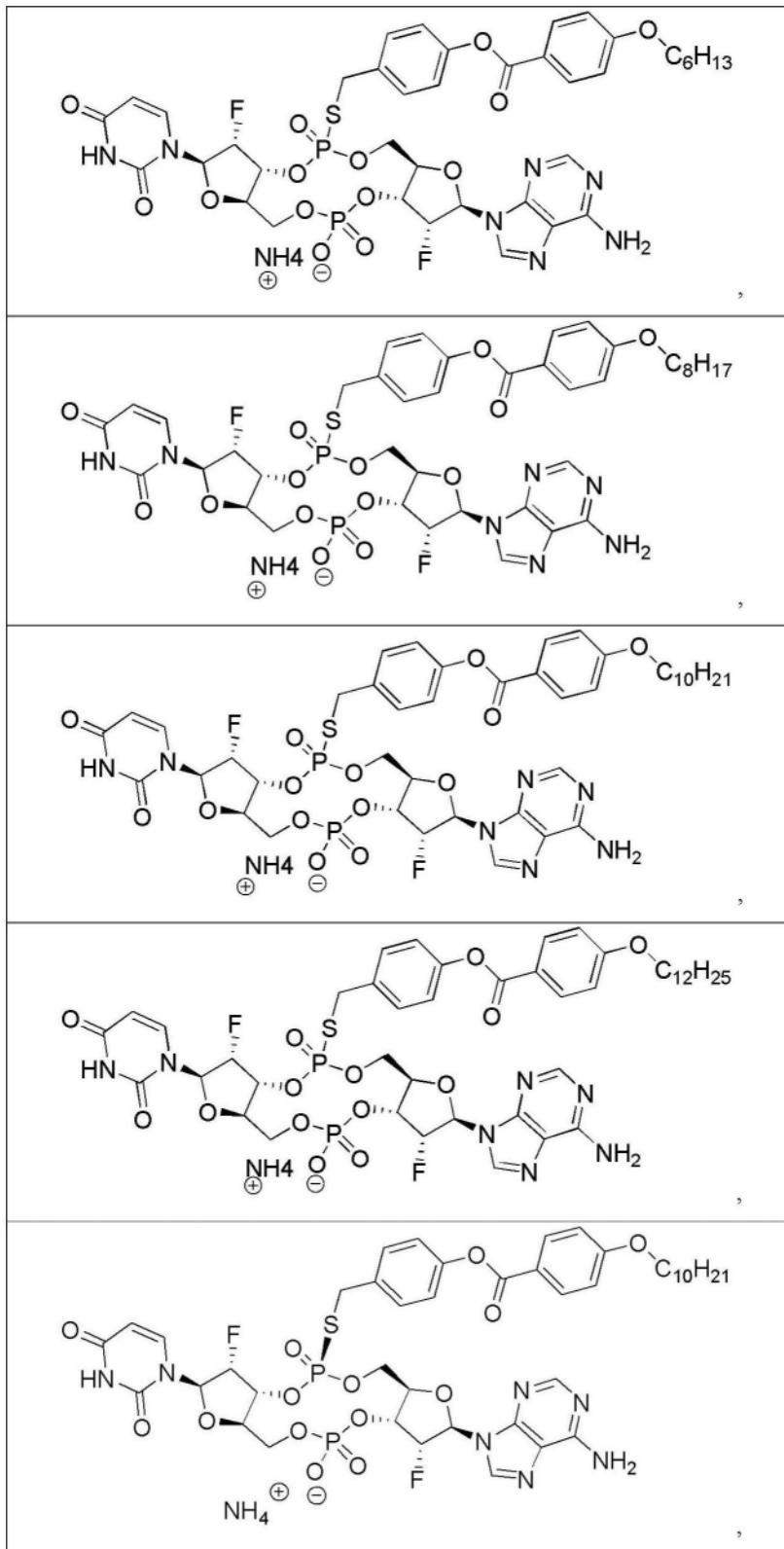
或其药学上可接受的盐,其中B¹、B²、X¹、X²、Y¹、Y²、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴中的每一个如权利要求1中所定义。

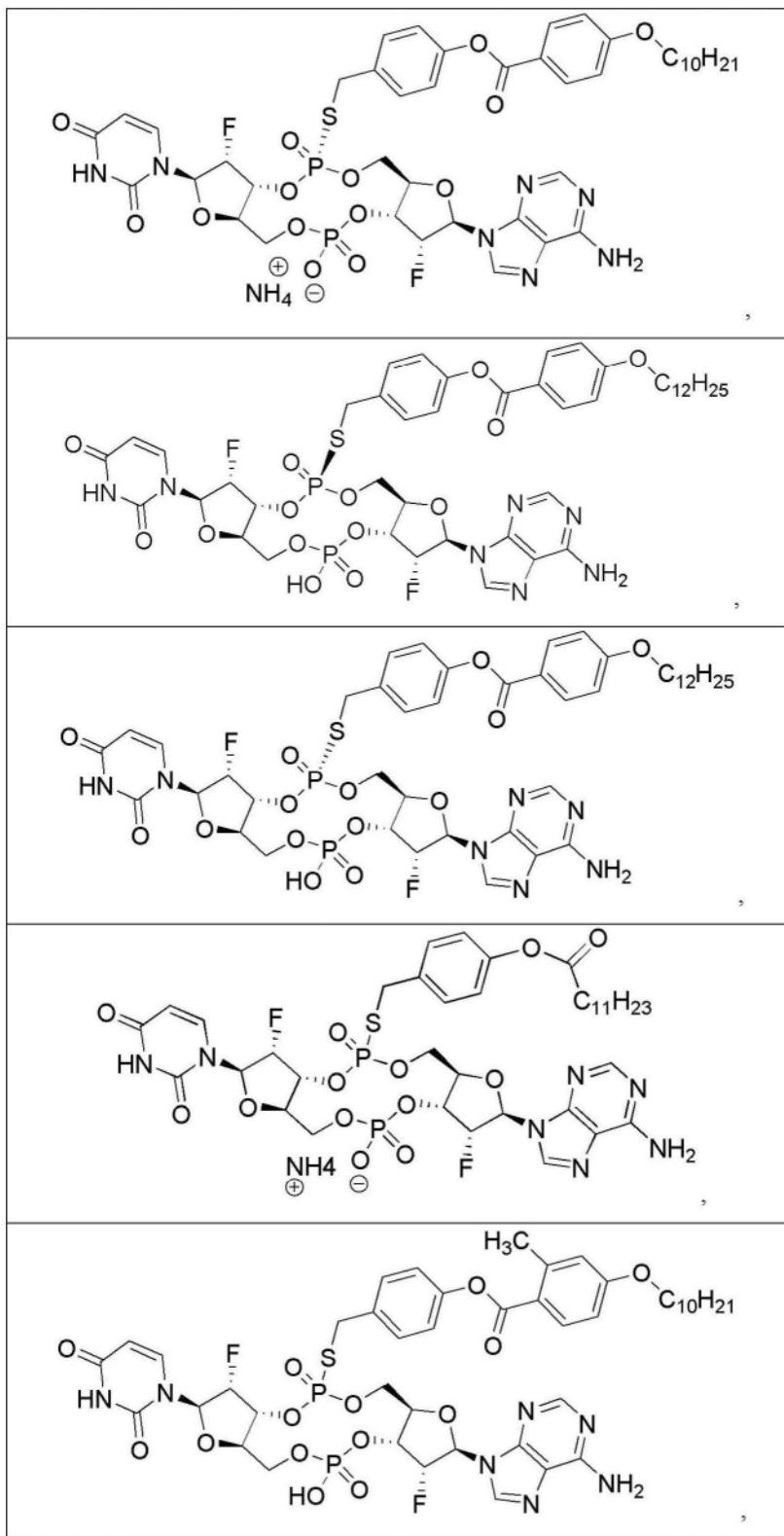
3. 权利要求1所述的化合物,其中R¹和R²中的每一个是卤代。
4. 权利要求1所述的化合物,其中R¹和R²中的每一个是氟代。
5. 权利要求1所述的化合物,其中Y¹是0。
6. 权利要求1所述的化合物,其中Y¹是S。
7. 权利要求1所述的化合物,其中Y²是0。
8. 权利要求1所述的化合物,其中Y²是S。
9. 权利要求1所述的化合物,其中Y¹是0和Y²是0。
10. 权利要求1所述的化合物,其中Y¹是S和Y²是S。
11. 权利要求1所述的化合物,其中Y¹是0和Y²是S。
12. 权利要求1所述的化合物,其中Y¹是S和Y²是0。
13. 权利要求1所述的化合物,其中L¹和L²中的每一个独立地是C₁-C₆烷基。
14. 权利要求1所述的化合物,其中L¹和L²中的每一个是CH₂。
15. 权利要求1所述的化合物,其中R³和R⁴中的每一个独立地是氢或苯基,其中所述苯基任选地被1个R⁸取代。
16. 权利要求1所述的化合物,其中R³是被1个R⁸取代的苯基,并且R⁴是氢。

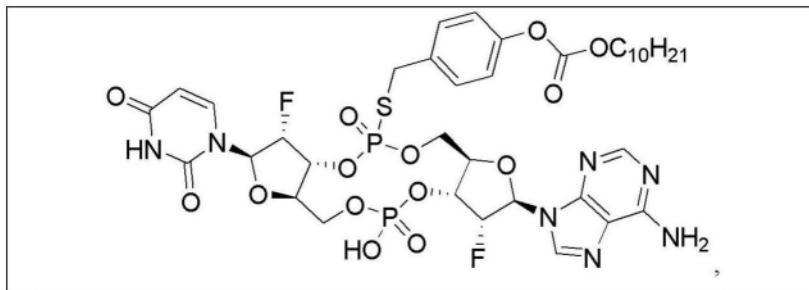
17. 权利要求1所述的化合物,其中R³和R⁴中的每一个独立地是被1个R⁸取代的苯基。
18. 权利要求1所述的化合物,其中Y¹和Y²中的每一个是0,并且R³和R⁴中的每一个独立地是氢。
19. 权利要求1所述的化合物,其中Y²是0,并且R⁴是氢。
20. 权利要求1所述的化合物,其中Y¹和Y²中的每一个独立地是S,并且R³和R⁴中的每一个是被1个R⁸取代的苯基。
21. 权利要求1所述的化合物,其中Y¹是S,并且R³是被1个R⁸取代的苯基。
22. 权利要求1所述的化合物,其中R⁸是被1-5个R⁹取代的OC(0)-苯基。
23. 权利要求1所述的化合物,其中R⁸是被1个R⁹取代的OC(0)-苯基。
24. 权利要求1所述的化合物,其中R⁹是O-C₁-C₁₂烷基。
25. 权利要求1所述的化合物,其中R⁹是O-CH₂(CH₂)₈CH₃。
26. 权利要求1所述的化合物,其中:
 R¹和R²中的每一个是卤代;
 Y¹和Y²中的每一个是S或0;
 L¹和L²中的每一个不存在或是CH₂;
 R³和R⁴中的每一个独立地是氢或苯基,其中所述苯基任选被一个R⁸取代;
 R⁸是任选被1个R⁹取代的OC(0)-苯基;和
 R⁹是O-C₁-C₂₀烷基。
27. 选自下列的化合物:











或其药学上可接受的盐。

28. 权利要求1-27任一项的化合物在制备用于治疗乳腺癌、黑素瘤、淋巴瘤、白血病或结肠直肠癌的药物中的用途。

29. 权利要求28所述的用途,其中所述癌症是乳腺癌。

30. 权利要求28所述的用途,其中所述癌症是结肠癌。

31. 权利要求28所述的用途，其中所述癌症是黑素瘤。

32. 权利要求28所述的用途,其中所述癌症是淋巴瘤。

33. 权利要求28所述的用途,其中所述癌症是白血病。

34. 权利要求28所述的用途,其中所述癌症是结肠直肠癌。

35. 权利要求28所述的用途，其中所述药物用于瘤内施用。

36. 权利要求28所述的用途，其中所述药物用于口服施用。

37. 权利要求28所述的用途，其中所述药物用于肠胃外施用。

38. 权利要求28所述的用途，其中所述药物用干静脉内施用。

39. 权利要求28所述的用途,其中所述药物用于皮下施用。

40 权利要求28所述的用途,其中所述药物用于腹腔内施用。

41 权利要求28所述的用途,其中所述药物用于肌肉内施用。

42 权利要求28所述的用途,其中所述药物进一步包括额外的

43. 权利要求42所述的用途，其中所述药物进一步包括额外的药剂为环磷酰胺。

18.仅将要求在所述的用途，以下所述嵌件的药用为干研磨剂。

用于治疗疾病的化合物、组合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求以下美国临时专利申请号的优先权权益：于2016年7月6日提交的62/359,039；于2016年7月15日提交的62/363,118；于2016年10月3日提交的62/403,530；于2016年10月21日提交的62/411,424；于2017年1月9日提交的62/444,141；于2017年2月23日提交的62/462,679；于2017年3月13日提交的62/470,746；以及于2017年5月19日提交的62/508,846；所述美国临时专利申请中的每一个的内容特此通过引用全部并入。

技术领域

[0003] 本公开涉及激活先天免疫防御系统并诱导模式识别受体在宿主中的表达的化合物和组合物，以及用于治疗增殖性疾病（例如，癌症）的方法。

背景技术

[0004] 先天免疫系统的关键特征是识别和消除外来物质。对这些致病性入侵者的识别通过宿主识别被称为病原体相关分子模式（PAMP）的进化上保守的微生物结构而发生（Jensen, S. 和 Thomsen, A.R., 《病毒学杂志（J Virol）》(2012) 86:2900-2910）。这些PAMP包含如核酸、脂多糖和糖蛋白等可以由多种微生物物种广泛共享并且对其存活和/或致病性至关重要的各种各样的分子结构。宿主识别可以通过多种途径发生，如激活模式识别受体（PRR），所述途径最终导致下游信号传导事件并以免疫应答的产生告终。

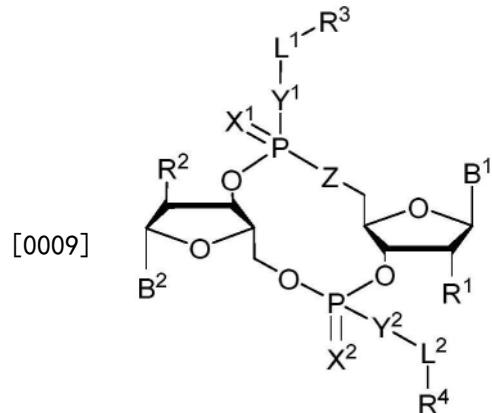
[0005] 迄今为止，已经识别了几种充当致病性感染的传感器的PRR。例如，视黄酸诱导基因-I（RIG-I）蛋白质是RNA解旋酶，其也充当微生物衍生RNA的传感器。RIG-I是宿主识别来自各种不同病毒家族的RNA病毒的重要因子，包含黄病毒科（例如，西尼罗河病毒、丙型肝炎病毒、日本脑炎病毒、登革病毒）、副粘病毒科（例如，仙台病毒，新城疫病毒、呼吸道合胞病毒、麻疹病毒）、弹状病毒科（例如，狂犬病病毒）、正粘病毒科（例如，甲型流感病毒、乙型流感病毒）和沙粒病毒科（例如，拉沙病毒），以及用于某些类型的癌症，如肝细胞癌的预后预测的生物标志物（Hou, J. 等人，《癌细胞（Cancer Cell）》(2014) 25:49-63）。干扰素基因刺激因子（STING）是细细胞溶质衔接蛋白，其激活TBK1-IRF3信号传导复合物，从而导致I型干扰素（IFN- β 和IFN- α ）和其它免疫途径蛋白质的诱导。其它PRR也在传感微生物衍生的核酸中起作用，包括NOD2、LGP2、MDA5和在细胞表面上和内体区室内表达的多种Toll样受体（TLR）。

[0006] 最近出版物已经强调了RIG-I和STING作为先天性和适应性免疫的介质的重要性，并且RIG-I和STING激动剂已被公认为癌症治疗中的免疫肿瘤学药剂（Li, X.Y. 等人，《分子与细胞肿瘤学（Mol Cell Oncol）》(2014) 1:e968016；Woo, S.R., 《免疫学趋势（Trends in Immunol）》(2015) 36:250-256）。具体地，RIG-I参与调节基本细胞过程，如造血增殖和分化、维持白血病干性和肝细胞癌的肿瘤发生，从而表明RIG-I发挥肿瘤抑制剂的基本作用。重要的是，已经显示细胞溶质DNA传感的STING途径在先天免疫传感中起到重要的机制作用，进而癌症中和在包括治疗和诊断在内的免疫肿瘤学应用的背景下驱动I型IFN产生。

发明内容

[0007] 本文描述了环状二核苷酸化合物、包括环状二核苷酸化合物的组合物、以及相关使用方法。

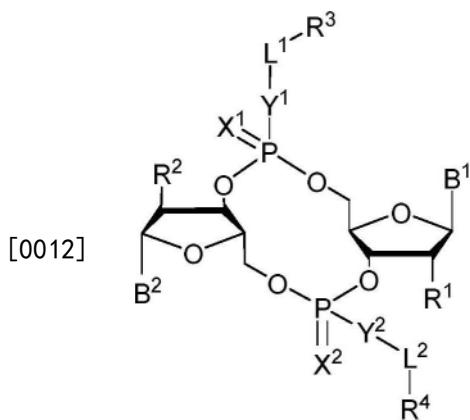
[0008] 在一方面,本公开的特征在于一种式(I)的化合物:



式 (I)

[0010] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:Z是S或O;B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、OC(0)OCC₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(0)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(0)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、N(R⁵)C(0)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、O-芳基、O-杂芳基、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基、C(0)O-芳基、OC(0)-杂芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)O-芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)N(R⁵)-芳基、C(0)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(0)-芳基、N(R⁵)₂C(0)-芳基、或N(R⁵)C(0)-杂芳基、S(0)N(R⁵)-芳基,其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、O-芳基、或O-杂芳基。

[0011] 在一些实施例中,所述化合物是式(I-a)的化合物:



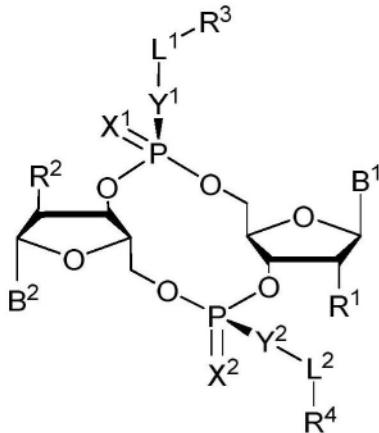
式 (I-a)

[0013] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)-C₁-C₂₀烷基、C(0)O-C₁-C₂₀烷基、OC(0)O-C₁-C₂₀烷基、C(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、N(R⁵)C(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、O-芳基、O-杂芳基、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基、C(0)O-芳基、OC(0)-杂芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)O-芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)N(R⁵)-芳基、C(0)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(0)-芳基、或N(R⁵)C(0)-杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、O-芳基、或O-杂芳基。

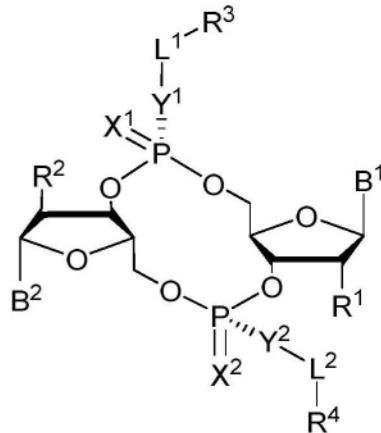
[0014] 在一些实施例中,B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被1到5个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被1到5个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被1到5个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基、C(0)O-芳基、OC(0)-

杂芳基或C(0)-杂芳基,其中每个烷基、芳基和杂芳基任选地被1到5个R⁹取代;并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、0-C₁-C₂₀烷基、卤代、-CN、OH、0-C₁-C₂₀烷基、0-C₁-C₂₀杂烷基、0-芳基、或0-杂芳基。

[0015] 在一些实施例中,所述化合物是式(I-b)、(I-c)、(I-d)、或(I-e)的化合物:

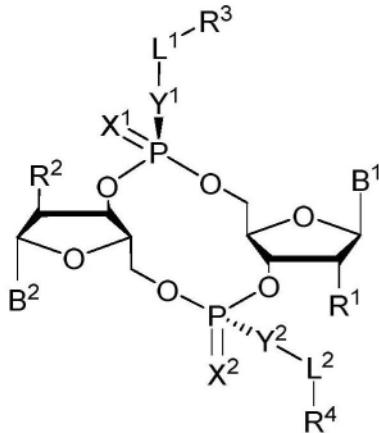


式 (I-b)

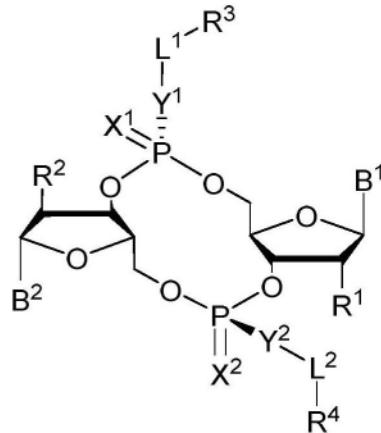


式 (I-c)

[0016]



式 (I-d)



式 (I-e)

[0017] 或其药学上可接受的盐,其中B¹、B²、X¹、X²、Y¹、Y²、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴和其子变体的定义如上文所述。

[0018] 在一些实施例中,B¹或B²中的至少一个是嘌呤基核碱基。在一些实施例中,B¹或B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基。在一些实施例中,B¹是嘌呤基核碱基。在一些实施例中,B²是嘧啶基核碱基。在一些实施例中,B¹是嘌呤基核碱基,并且B²是嘧啶基核碱基。在一些实施例中,B¹是腺苷基或鸟苷基。在一些实施例中,B²是胞嘧啶基、胸腺嘧啶基或尿嘧啶基。在一些实施例中,B¹是腺苷基或鸟苷基,并且B²是胞嘧啶基、胸腺嘧啶基或尿嘧啶基。在一些实施例中,B¹或B²中的每一个独立地是尿嘧啶基。在一些实施例中,B¹或B²中的每一个独立地是腺苷基。

[0019] 在一些实施例中,R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代或OR⁷。在一些实施例中,R¹和R²中的每一个独立地是卤代(例如,氟代)。在一些实施例中,R¹和R²中的每一个不是氢或OR⁷。

[0020] 在一些实施例中,X¹是0。在一些实施例中,X²是0。在一些实施例中,X¹和X²中的每

一个独立地是0。

[0021] 在一些实施例中, Y^1 是0或S。在一些实施例中, Y^2 是0或S。在一些实施例中, Y^1 和 Y^2 中的每一个独立地是0或S。在一些实施例中, Y^1 和 Y^2 中的一个是0, 并且 Y^1 和 Y^2 中的另一个是S。在一些实施例中,

[0022] Y^1 或 Y^2 中的每一个独立地是S。在一些实施例中, Y^1 或 Y^2 中的每一个独立地是0。

[0023] 在一些实施例中, L^1 是 C_1 - C_6 烷基(例如, CH_2)。在一些实施例中, L^2 是 C_1 - C_6 烷基(例如, CH_2)。在一些实施例中, L^1 和 L^2 中的每一个独立地是 C_1 - C_6 烷基(例如, CH_2)。

[0024] 在一些实施例中, R^3 是氢、芳基或杂芳基, 其中芳基和杂芳基任选地被1到5个 R^8 取代。在一些实施例中, R^3 是芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基中的每一个任选地被1到5个 R^8 取代。在一些实施例中, R^3 是被1个 R^8 取代的苯基。

[0025] 在一些实施例中, R^4 独立地是氢、芳基或杂芳基, 其中芳基和杂芳基任选地被1到5个 R^8 取代。在一些实施例中, R^4 是芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基中的每一个任选地被1到5个 R^8 取代。在一些实施例中, R^4 是被1个 R^8 取代的苯基。

[0026] 在一些实施例中, R^3 和 R^4 中的每一个独立地是氢、芳基或杂芳基, 其中芳基和杂芳基任选地被1到5个 R^8 取代。在一些实施例中, R^3 是芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基中的每一个任选地被1到5个 R^8 取代, 并且 R^4 是氢。在一些实施例中, R^3 是被1个 R^8 取代的苯基, 并且 R^4 是氢。在一些实施例中, R^3 和 R^4 中的每一个独立地是被1个 R^8 取代的苯基。

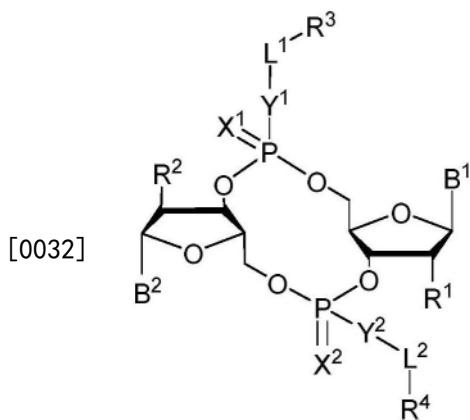
[0027] 在一些实施例中, Y^1 和 Y^2 中的每一个是0, 并且 R^3 和 R^4 中的每一个独立地是氢。在一些实施例中, Y^2 是0, 并且 R^4 是氢。在一些实施例中, Y^1 和 Y^2 中的每一个独立地是S, 并且 R^3 和 R^4 中的每一个独立地被1个 R^8 取代。在一些实施例中, Y^1 是S, 并且 R^3 被1个 R^8 取代。

[0028] 在一些实施例中, 每个 R^8 独立地是 C_1 - C_{20} 烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)、 C_1 - C_{20} 杂烷基、 $C(0)$ - C_1 - C_{20} 烷基、 $OC(0)$ - C_1 - C_{20} 烷基、 $OC(0)O$ - C_1 - C_{20} 烷基、 $OC(0)N(R^5)$ - C_1 - C_{20} 烷基、 O -芳基、 $C(0)$ -芳基、 $OC(0)$ -芳基或 $C(0)N(R^5)$ -芳基, 其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^9 取代。

[0029] 在一些实施例中, R^8 是任选地被1到5个 R^9 (例如, 1个 R^9) 取代的 $OC(0)$ -芳基。

[0030] 在一些实施例中, R^9 是 O - C_1 - C_{12} 烷基(例如, O - $CH_2(CH_2)_8CH_3$)。在一些实施例中, R^9 是 O - C_1 - C_{10} 烷基(例如, O - $CH_2(CH_2)_8CH_3$)。在一些实施例中, R^9 是 O - C_1 - C_8 烷基(例如, O - $CH_2(CH_2)_6CH_3$)。在一些实施例中, R^9 是 O - C_1 - C_6 烷基(例如, O - $CH_2(CH_2)_4CH_3$)。

[0031] 在一些实施例中, 所述化合物是式(I-f)的化合物:

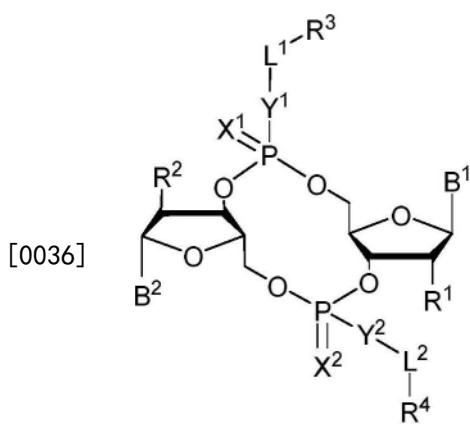


式 (I-f)

[0033] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是0或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是0、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基),其中每个C₁-C₂₀烷基和C₁-C₂₀杂烷基任选被R⁶取代;

[0034] R¹和R²中的每一个独立地是卤代;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被1到5个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₆烷基;R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个C₁-C₂₀烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被1到5个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个C₁-C₂₀烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被1到5个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基或OC(0)-杂芳基,其中每个C₁-C₂₀烷基、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基或OC(0)-杂芳基任选地被1到5个R⁹取代;并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、卤代、-CN、OH、O-C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀杂烷基、O-芳基或O-杂芳基。

[0035] 在一些实施例中,所述化合物是式 (I-g) 的化合物:



式 (I-g)

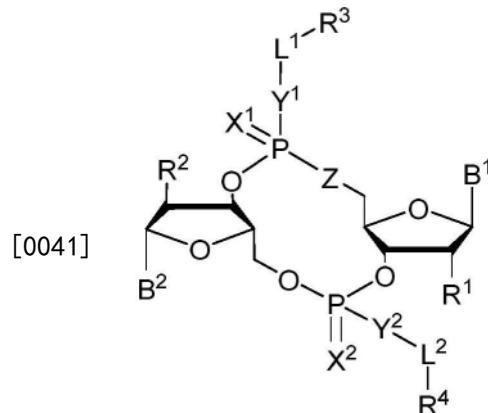
[0037] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是0;Y¹和Y²中的每一个独立地是0或S;L¹和L²中的每一个独立地不存在或独立地是C₁-C₆烷基;R¹和R²中的每一个独立地是卤代或OH;R³

和R⁴中的每一个独立地是任选地被1到5个R⁸取代的氢或芳基;每个R⁸独立地是任选地被1到5个R⁹取代的OC(0)-芳基;并且每个R⁹是独立地是O-C₁-C₁₂烷基。

[0038] 在一些实施例中,式(I)的化合物选自表1、表2的化合物或其药学上可接受的盐。

[0039] 在一些实施例中,式(I-a)的化合物选自表1、表2的化合物或其药学上可接受的盐。

[0040] 在另一方面,本公开的特征在于一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括:向所述受试者施用式(I)的化合物:

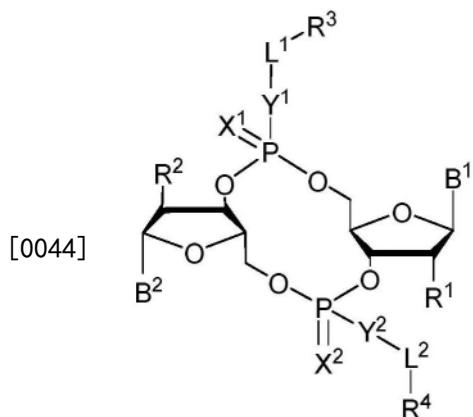


式 (I)

[0042] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:Z是S或O;B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、OC(0)OCC₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(0)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(0)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、N(R⁵)C(0)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、O-芳基、O-杂芳基、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基、C(0)O-芳基、OC(0)-杂芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)O-芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)N(R⁵)-芳基、C(0)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(0)-芳基、N(R⁵)₂C(0)-芳基,或N(R⁵)C(0)-杂芳基、S(0)N(R⁵)-芳基,其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、O-芳基、或O-杂芳基。

[0043] 在一些实施例中,本公开的特征在于一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包

括:向所述受试者施用式(I-a)的化合物:



式 (I-a)

[0045] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(O)-C₁-C₂₀烷基、OC(O)-C₁-C₂₀烷基、C(O)O-C₁-C₂₀烷基、OC(O)O-C₁-C₂₀烷基、C(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、N(R⁵)C(O)-C₁-C₂₀烷基、OC(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、O-芳基、O-杂芳基、C(O)-芳基、C(O)-杂芳基、OC(O)-芳基、C(O)O-芳基、OC(O)-杂芳基、C(O)O-杂芳基、C(O)O-芳基、C(O)O-杂芳基、C(O)N(R⁵)-芳基、C(O)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(O)-芳基、或N(R⁵)C(O)-杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、O-芳基、或O-杂芳基。

[0046] 在一些实施例中,所述癌症是乳腺癌、骨癌、脑癌、宫颈癌、结肠癌、胃肠道癌、眼癌、胆囊癌、淋巴结癌、血液癌、肺癌、肝癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、卵巢癌、阴茎癌、胰腺癌、子宫癌、睾丸癌、胃癌、胸腺癌、甲状腺癌或身体的其它部位的癌症(例如,肝癌)。在一些实施例中,所述癌症相对于非癌组织具有STING的差异表达,例如肝癌、黑素瘤、皮肤癌或甲状腺癌。

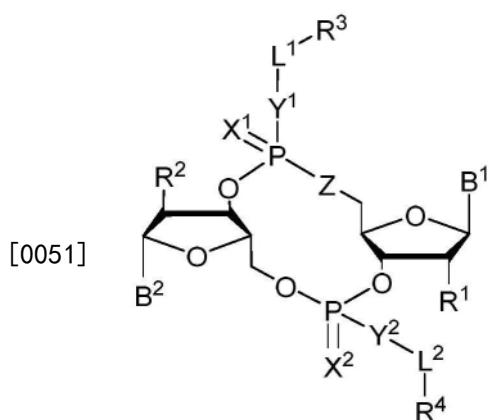
[0047] 在一些实施例中,所述癌症包括PD-1抗性肿瘤。

[0048] 在一些实施例中,所述方法包括:经口施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些实施例中,所述方法包括:经口施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些实施例中,所述方法包括:肠胃外施用(例如,皮下施用、肌肉内施用、腹膜内施用或静脉内施用)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药

物组合物。在一些实施例中,所述方法包括:肠胃外施用(例如,皮下施用、肌肉内施用、腹膜内施用或静脉内施用)式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些实施例中,所述方法包括:腹膜内施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些实施例中,所述方法包括:腹膜内施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些实施例中,所述方法包括:瘤内施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些实施例中,所述方法包括:瘤内施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0049] 在一些实施例中,所述方法进一步包括:施用额外的药剂(例如,抗癌剂或免疫肿瘤学药剂)。在一些实施例中,所述额外的药剂包括氨甲喋呤、5-氟尿嘧啶、阿霉素、长春新碱、博来霉素、长春花碱、达卡巴嗪、toposide、顺铂、表柔比星,或甲苯磺酸索拉非尼。

[0050] 在另一方面,本公开的特征在于一种组合物,其包括疫苗和疫苗佐剂,所述疫苗佐剂包括式(I)的化合物:

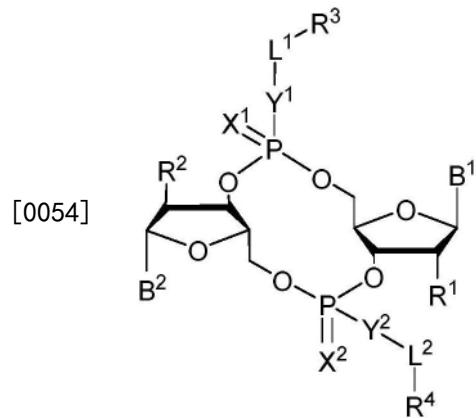


式 (I)

[0052] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:Z是S或O;B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、OC(O)OCC₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(O)-C₁-C₂₀烷基、OC(O)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(O)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、N(R⁵)C(O)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、0-芳基、0-杂芳基、C(O)-芳基、C(O)-杂芳基、OC(O)-芳基、C(O)-芳基、OC(O)-杂芳基、C(O)O-杂芳基、C(O)O-杂芳基、C(O)N(R⁵)-芳基、C(O)O-N(R⁵)-芳基、C(O)N(R⁵)-杂芳基、C(O)O-N(R⁵)-杂芳基。"

(0) $N(R^5)$ - 杂芳基、 $N(R^5)C(0)$ - 芳基、 $N(R^5)_2C(0)$ - 芳基、或 $N(R^5)C(0)$ - 杂芳基、 $S(0)_2N(R^5)$ - 芳基, 其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^9 取代; 并且每个 R^9 独立地是 C_1-C_{20} 烷基、 $0-C_1-C_{20}$ 烷基、 C_1-C_{20} 杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、0-芳基、或0-杂芳基。

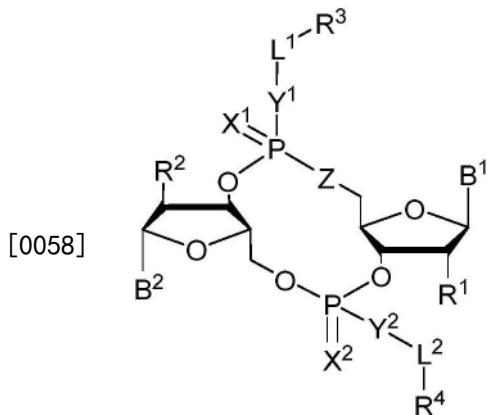
[0053] 在一些实施例中, 本公开的特征在于一种组合物, 其包括疫苗和疫苗佐剂, 所述疫苗佐剂包括式(I-a)的化合物:



[0055] 式 (I-a)

[0056] 或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 B^1 和 B^2 中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基; X^1 和 X^2 中的每一个独立地是0或S; Y^1 和 Y^2 中的每一个独立地是0、S或 NR^5 ; L^1 和 L^2 中的每一个独立地不存在、独立地是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 杂烷基, 其中每个烷基和杂烷基任选被 R^6 取代; R^1 和 R^2 中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、 C_1-C_{20} 烷基(例如, C_1-C_6 烷基)或 OR^7 ; R^3 和 R^4 中的每一个独立地是氢、 C_1-C_{20} 烷基(例如, C_1-C_6 烷基)、 C_1-C_{20} 杂烷基(例如, C_1-C_6 杂烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^8 取代; R^5 是氢或 C_1-C_{20} 烷基(例如, C_1-C_6 烷基); R^6 是卤代、-CN、 C_1-C_{20} 烷基(例如, C_1-C_6 烷基)、 OR^7 、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^9 取代; R^7 是氢、 C_1-C_{20} 烷基(例如, C_1-C_6 烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^9 取代; 每个 R^8 独立地是 C_1-C_{20} 烷基(例如, C_1-C_6 烷基)、 C_1-C_{20} 杂烷基、 $C(0)-C_1-C_{20}$ 烷基、 $0C(0)-C_1-C_{20}$ 烷基、 $C(0)0-C_1-C_{20}$ 烷基、 $0C(0)0-C_1-C_{20}$ 烷基、 $C(0)N(R^5)-C_1-C_{20}$ 烷基、 $N(R^5)C(0)-C_1-C_{20}$ 烷基、 $0C(0)N(R^5)-C_1-C_{20}$ 烷基、 $0-C_1-C_{20}$ 烷基、0-芳基、0-杂芳基、 $C(0)-芳基$ 、 $C(0)-杂芳基$ 、 $0C(0)-芳基$ 、 $C(0)0-芳基$ 、 $C(0)0-杂芳基$ 、 $C(0)0-芳基$ 、 $C(0)0-杂芳基$ 、 $C(0)N(R^5)-芳基$ 、 $C(0)N(R^5)-杂芳基$ 、 $N(R^5)C(0)-芳基$ 、或 $N(R^5)C(0)-杂芳基$, 其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^9 取代; 每个 R^9 独立地是 C_1-C_{20} 烷基、 $0-C_1-C_{20}$ 烷基、 C_1-C_{20} 杂烷基、 $卤代$ 、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、0-芳基、或0-杂芳基, 其中每个烷基、杂烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个 R^{10} 取代; 每个 R^{10} 独立地是 C_1-C_{20} 烷基、 C_1-C_{20} 烯基、 C_1-C_{20} 炔基、 C_1-C_{20} 炔基、 C_1-C_{20} 杂烷基、 $卤代$ 、-CN或OH、氧代; 并且每个 R^5 是独立地是氢或 C_1-C_{20} 烷基。

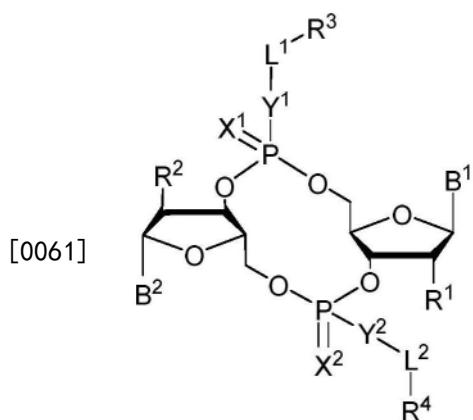
[0057] 在另一方面, 本公开的特征在于一种诱导用于受试者的免疫调节的模式识别受体 (PRR) 的表达的方法, 所述方法包括: 向所述受试者施用式(I)的化合物:



式 (I)

[0059] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:Z是S或O;B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、OC(O)OC₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(O)-C₁-C₂₀烷基、OC(O)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(O)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、N(R⁵)C(O)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、O-芳基、O-杂芳基、C(O)-芳基、C(O)-杂芳基、OC(O)-芳基、C(O)O-芳基、OC(O)-杂芳基、C(O)O-杂芳基、C(O)N(R⁵)-芳基、C(O)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(O)-芳基、N(R⁵)₂C(O)-芳基、或N(R⁵)C(O)-杂芳基、S(O)₂N(R⁵)-芳基,其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、O-芳基、或O-杂芳基。

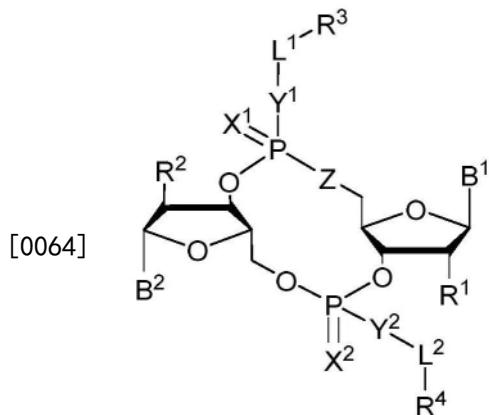
[0060] 在一些实施例中,本公开的特征在于一种诱导用于受试者的免疫调节的模式识别受体(PRR)的表达的方法,所述方法包括:向所述受试者施用式(I-a)的化合物:



式 (I-a)

[0062] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)-C₁-C₂₀烷基、C(0)O-C₁-C₂₀烷基、OC(0)O-C₁-C₂₀烷基、C(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、N(R⁵)C(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、O-芳基、O-杂芳基、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基、C(0)O-芳基、OC(0)-杂芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)O-芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)N(R⁵)-芳基、C(0)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(0)-芳基、或N(R⁵)C(0)-杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、O-芳基、或O-杂芳基。

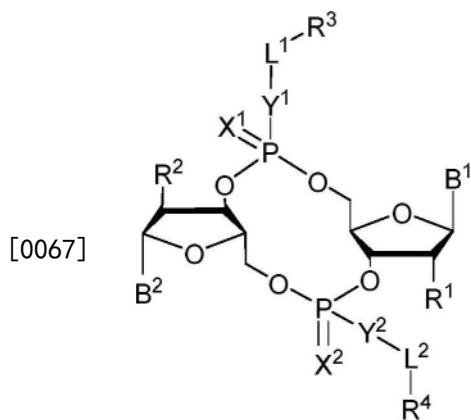
[0063] 在另一方面,本公开的特征在于一种在患有癌症的受试者体内诱导用于免疫调节的模式识别受体(PRR)的表达并且诱导治疗应答的方法,所述方法包括:向所述受试者施用式(I)的化合物:



式 (I)

[0065] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:Z是S或O;B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、OC(O)OCC₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(O)-C₁-C₂₀烷基、OC(O)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(O)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、N(R⁵)C(O)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、O-芳基、O-杂芳基、C(O)-芳基、C(O)-杂芳基、OC(O)-芳基、C(O)O-芳基、OC(O)-杂芳基、C(O)O-杂芳基、C(O)O-芳基、C(O)N(R⁵)-芳基、C(O)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(O)-芳基、N(R⁵)₂C(O)-芳基、或N(R⁵)C(O)-杂芳基、S(O)₂N(R⁵)-芳基,其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、O-C₁-C₂₀-NR¹⁰R¹⁰、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、O-芳基、或O-杂芳基。

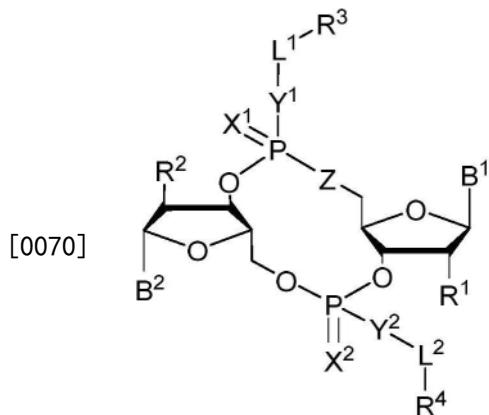
[0066] 在一些实施例中,本公开的特征在于一种在患有癌症的受试者体内诱导用于免疫调节的模式识别受体(PRR)的表达并且诱导治疗应答的方法,所述方法包括:向所述受试者施用式(I-a)的化合物:



式 (I-a)

[0068] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)-C₁-C₂₀烷基、C(0)O-C₁-C₂₀烷基、OC(0)O-C₁-C₂₀烷基、C(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、N(R⁵)C(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、O-芳基、O-杂芳基、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)O-芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)N(R⁵)-芳基、C(0)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(0)-芳基、或N(R⁵)C(0)-杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、O-芳基、或O-杂芳基。

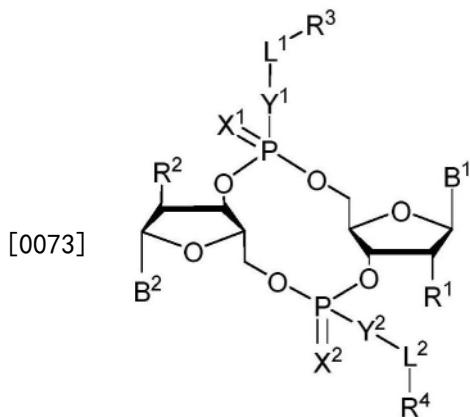
[0069] 在另一方面,本公开的特征在于一种在受试者体内诱导免疫应答的方法,所述方法包括:向所述受试者施用式(I)的化合物:



式 (I)

[0071] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:Z是S或O;B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、OC(O)OCC₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(O)-C₁-C₂₀烷基、OC(O)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(O)O-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、N(R⁵)C(O)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、O-芳基、O-杂芳基、C(O)-芳基、C(O)-杂芳基、OC(O)-芳基、C(O)O-芳基、OC(O)-杂芳基、C(O)O-杂芳基、C(O)O-芳基、C(O)O-杂芳基、C(O)N(R⁵)-芳基、C(O)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(O)-芳基、N(R⁵)₂C(O)-芳基、或N(R⁵)C(O)-杂芳基、S(O)₂N(R⁵)-芳基,其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、O-芳基、或O-杂芳基。

[0072] 在一些实施例中,本公开的特征在于一种在受试者体内诱导免疫应答的方法,所述方法包括:向所述受试者施用式(I-a)的化合物:



式 (I-a)

[0074] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)-C₁-C₂₀烷基、C(0)O-C₁-C₂₀烷基、OC(0)O-C₁-C₂₀烷基、C(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、N(R⁵)C(0)-C₁-C₂₀烷基、OC(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、O-芳基、O-杂芳基、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基、C(0)O-芳基、OC(0)-杂芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)O-芳基、C(0)O-杂芳基、C(0)N(R⁵)-芳基、C(0)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(0)-芳基、或N(R⁵)C(0)-杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、O-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、O-芳基、或O-杂芳基。

[0075] 在一些实施例中,所述免疫应答包括抗肿瘤免疫。在一些实施例中,所述免疫应答包括诱导PRR(例如,STING、RIG-I、MDA5)。

附图说明

[0076] 图1A到图1C示出了示例性化合物衔接/结合STING以激活I型IFN信号传导。图1A描述了STING激动剂的初筛的结果,其中稳定表达ISG54 (ISRE) - 启动子驱动的萤火虫荧光素酶基因的HEK293细胞用于筛选化合物库。用25uM示例性化合物处理用人STING和内部对照海肾荧光素酶转染的细胞,并且通过测量荧光素酶水平来评估IRF活性。

[0077] 图2A至图2F示出了示例性化合物(Cmd 1)与天然STING配体2'-3' cGAMP的效力比较。

[0078] 图3A和图3B示出了示例性化合物具有STING依赖性活性。

[0079] 图4示出了示例性化合物进行的IRF诱导。

- [0080] 图5A和图5B示出了示例性化合物与STING衔接并在HEK293细胞中激活STING依赖性I型IFN和NF- κ B信号传导。
- [0081] 图6示出了示例性化合物进行的NF- κ B诱导。
- [0082] 图7A到图7E示出了示例性化合物通过调节BAX和BCL-2水平引起细胞凋亡从而导致细胞死亡。
- [0083] 图8A和图8B示出了Cmd 1在急性单核细胞白血病细胞系(THP1)和PBMC中对细胞凋亡的选择性诱导。
- [0084] 图9A和图9B示出了与原代细胞PBMC相比,示例性化合物(Cmd 1)在急性单核细胞白血病细胞系(THP1)中引起对ISG和PRR相关基因的选择性和增强诱导。在THP1和PBMC中进行基因表达分析。
- [0085] 图10A和图10B示出了示例性化合物抑制肿瘤细胞生长。
- [0086] 图11A和图11B示出了示例性化合物具有STING依赖性IRF活性但不引起NF- κ B诱导。
- [0087] 图12示出了示例性化合物在THP1细胞中激活IRF信号传导。
- [0088] 图13A到图13D示出了示例性化合物和天然STING配体2'-3'cGAMP具有类似活性。
- [0089] 图14示出了示例性化合物直接结合到STING。
- [0090] 图15A和图15B示出了示例性化合物具有STING相关的IRF活性但不引起NF- κ B诱导。
- [0091] 图16示出了示例性化合物直接结合到STING。
- [0092] 图17A和图17B示出了示例性化合物具有STING相关活性。
- [0093] 图18A到图18D示出了示例性化合物与天然STING配体2'-3'cGAMP具有类似效力。
- [0094] 图19A和图19B示出了与原代细胞PBMC相比,示例性化合物在急性单核细胞白血病细胞系(THP1)中具有增强的活性。
- [0095] 图20A到图20C示出了示例性化合物进行的IRF诱导。
- [0096] 图21A到图21C示出了示例性化合物进行的IRF诱导。
- [0097] 图22A和图22B是曲线图,其示出了对Cmd 1、Cmd 1A和Cmd 1B在THP1双细胞中进行的百分比(%)IRF诱导(图22A)和百分比(%)NF- κ B(图22B)的评估,所述THP1双细胞携带受与NF- κ B共有转录应答元件的五个拷贝融合的IFN- β 最小启动子控制的分泌的胚胎碱性磷酸酶(SEAP)报告基因和受ISG54最小启动子控制的Lucia报告基因两者。
- [0098] 图23A到图23D是曲线图,其示出了Cmd 1对IRF的诱导(图23A和图23B)和对NF- κ B的诱导(图23C和图23D),并且表明在不使用转染剂的情况下,Cmd1被细胞摄取。
- [0099] 图24A和图24B是曲线图,其示出了Cmd 3对IRF的诱导,并且表明在不使用转染剂的情况下,Cmd 3被细胞摄取。
- [0100] 图25A到图25D是曲线图,其示出了Cmd 12对IRF的诱导(图25A和图25B)和对NF- κ B的诱导(图25C和图25D),并且表明在不使用转染剂的情况下,Cmd12被细胞摄取。
- [0101] 图26A到图26D是曲线图,其示出了Cmd 13对IRF的诱导(图26A和图26B)和对NF- κ B的诱导(图26C和图26D),并且表明在不使用转染剂的情况下,Cmd13被细胞摄取。
- [0102] 图27A到图27D是曲线图,其示出了Cmd 14对IRF的诱导(图27A和图27B)和对NF- κ B的诱导(图27C和图27D),并且表明在不使用转染剂的情况下,Cmd14被细胞摄取。

[0103] 图28A到图28D是曲线图,其示出了Cmd 15对IRF的诱导(图28A和图28B)和对NF- κ B的诱导(图28C和图28D),并且表明在不使用转染剂的情况下,Cmd15被细胞摄取。

[0104] 图29A和图29B是图表,其对Cmd 1、Cmd 3、Cmd 12、Cmd 13、Cmd 14和Cmd 15对IRF(图29A)和NF- κ B(图29B)的相对诱导进行比较。

[0105] 图30A和图30B是曲线图,其示出了Cmd 1在血清(图30A)和微粒体(图30B)中的稳定性。在图30B中,峰1和峰2分别表示Cmd 1-A和Cmd 1-B。

[0106] 图31A和图31B是曲线图,其示出了Cmd 15在血清(图31A)和微粒体(图31B)中的稳定性。在图31B中,峰1和峰2分别表示Cmd 15-A和Cmd 15-B。

[0107] 图32A和图32B是图表,其对Cmd 15和其异构体Cmd 15-A和Cmd 15-B对IRF的诱导(图32A)和对NF- κ B的诱导(图32B)进行比较。

[0108] 图33是图表,其示出了通过Cmd 15和其异构体Cmd 15-A和Cmd 15-B通对THP1细胞的%细胞毒性产生的对细胞凋亡的诱导。

[0109] 图34A和图34B示出了Cmd 1结合到STING以激活1型IFN信号传导,类似于2',3'-cGAMP。

[0110] 图35是图表,其示出了Cmd 1在小鼠巨噬细胞中激活1型IFN信号传导时具有高度活性,类似于2',3'-cGAMP。

[0111] 图36A和图36B是曲线图,其示出了Cmd 1、Cmd 5、Cmd 12、Cmd 13、Cmd 14和Cmd 15对人单核细胞(图36A)和小鼠巨噬细胞(图36B)中的天然STING配体3',3'-cGAMP更具活性。

[0112] 图37A和图37B是曲线图,其示出了Cmd 1和其异构体Cmd 1A和Cmd 1B在HEK293(图37A)和THP1(图37B)细胞中对I型IFN信号传导的诱导。

[0113] 图38A和图38B是图表,其示出了Cmd 1和Cmd 15在THP1细胞中诱导III型干扰素(IL-29)产生(图38A),并且在不使用转染试剂的情况下,Cmd 1和Cmd 15两者均被细胞摄取(图38B)。

[0114] 图39A和图39B是曲线图,其对作为STING激动剂的Cmd 1、Cmd 13、Cmd 15在THP1细胞中对I型IFN信号传导的诱导进行比较。

[0115] 图40A和图40B是图表,其对Cmd 15和Cmd 16对IRF(图42A)和NF- κ B(图42B)的诱导进行比较。

[0116] 图41A和图41B示出了Cmd1能够在人体中激活主要STING-HAQ多态性变体。

[0117] 图42示出了STING实验室产生的功能丧失STING突变体(STING-R238A和STING-Y167A)中的残基R238和Y167对于STING依赖性IFN应答的Cmd1以及cGAMP激活是关键的。

[0118] 图43示出了Cmd1在共培养的肿瘤/THP1细胞系统中的IRF-I型IFN活性。

[0119] 图44A和图44B示出了Cmd1在肿瘤细胞和THP1细胞中使用基于高内涵图像的方法抑制肿瘤细胞生长,并且是STING相关的。

[0120] 图45A和图45B示出了Cmd 1引起细胞凋亡急性单核细胞白血病细胞。

[0121] 图46A到图46E示出了Cmd 1在小鼠淋巴瘤细胞系A20中诱导细胞凋亡。

[0122] 图47A和图47B示出了Cmd1引起小鼠黑素瘤细胞的细胞凋亡。

[0123] 图48A到图48D示出了Cmd1抑制小鼠A20B细胞淋巴瘤肿瘤细胞。

[0124] 图49使用基于高内涵图像的方法示出了Cmd1的抗肿瘤活性。

[0125] 图50A到图50F示出了Cmd1对细胞死亡的诱导是STING介导的。

[0126] 图51A到图51C示出了凝胶迁移实验的结果,表明Cmd1结合到STING。合成携带荧光取代基的Cmd 1酷似结构类似物以用于凝胶迁移实验。图51A示出了具有20 μ M到0 μ M STING的250 μ M Cmd 1类似物。图51B示出了具有1mM到0mM Cmd 1类似物的10 μ M STING。图51C示出了用于检测STING的免疫印迹。

[0127] 图52A到图52P示出了对在Cmd 1处理后的IRF3和NF- κ B途径的分析:图52A到图52P示出了免疫印迹,其中用5 μ M Cmd 1或2'-3' cGAMP处理THP-1细胞。

[0128] 图53A到图53C示出了图像,其中用Cmd 1或DMSO对照对THP-1衍生的巨噬细胞进行处理2小时(图53A)、4小时(图53B)或6小时(图53C)并分析其核转位。在IXM(分子装置(MolecularDevices))(40x)上对细胞进行成像,并且使用ImageJ对其进行分析。

[0129] 图54A和图54B示出了对Cmd 1处理之后的IFN分泌和基因表达的评估。图54A是曲线图,其示出了用5uM Cmd 1或2'3'-cGAMP处理的THP-1细胞中的基因表达的成倍诱导。通过Taqman测定(Taqman Assays)评估基因表达。通过 $\Delta\Delta ct$ 方法计算成倍诱导。在图54B中,用1uM Cmd 1处理THP-1细胞,并通过Quansys Biosciences的(犹他州洛根)Q-PlexTM Human Custom、IFN和IL-1家族多重ELISA测定评估某些细胞因子的分泌。

[0130] 图54C和图54D示出了与A20小鼠B细胞淋巴瘤肿瘤细胞中的2'3'-cGAMP相比,示例性化合物(Cmd 1)对细胞凋亡相关基因和ISG的诱导。在图54D中,施用Cmd 1的细胞中的较高的BAX/BCL2比率通过上调胱天蛋白酶3促进细胞凋亡。

[0131] 图55A到图55G是曲线图,其示出了如通过多重ELISA测定的Cmd 1在野生型THP1细胞中对各种细胞因子的诱导。

[0132] 图56A到图56D是曲线图,其示出了示例性化合物(Cmd 1)强烈激活IRF-I型和III型IFN应答。

[0133] 图57是图表,其示出了示例性化合物(Cmd 1)激活人自然杀伤(NK)细胞并诱导IFN- γ 产生。

[0134] 图58A和图58B示出了示例性化合物(Cmd 1)在同系A20淋巴瘤模型中有效抑制淋巴瘤肿瘤生长。

[0135] 图59A到图59D是曲线图,其示出了与环磷酰胺组合施用的示例性化合物(Cmd 1)在同系A20淋巴瘤小鼠模型中导致无肿瘤存活。

[0136] 图60A和图60B示出了Cmd 1的单一疗法和Cmd 1加环磷酰胺的组合疗法在同系A20淋巴瘤小鼠模型中显著提高了小鼠的存活率。注意,在图60B中,VS1指的是Cmd 1。

[0137] 图61A到图61D是图像,其示出了关于取自用Cmd 1处理的小鼠的组织的免疫组织化学数据。图像示出了Cmd 1的抗肿瘤活性与对先天性和适应性免疫应答的诱导相关。

[0138] 图62A和图62B示出了示例性化合物(Cmd 1)在同系CT26结肠癌模型中高效抑制肿瘤生长。

[0139] 图63A和图63B示出了Cmd 1的单一疗法和Cmd 1加抗CTLA4抗体的组合疗法在同系CT26结肠癌小鼠模型中显著提高了小鼠的存活率。注意,在图63B中,VS1指的是Cmd 1。

[0140] 图64示出了在用肿瘤细胞重新攻击小鼠时,与对照相比,用Cmd 1或Cmd1+环磷酰胺处理后发现无肿瘤的小鼠未有经历肿瘤生长(A20淋巴瘤肿瘤攻击研究)。

[0141] 图65A到图65H是图像,其示出了在同系A20淋巴瘤模型中在从用载剂(图65A到图65D)或Cmd 1(图65E到图65H)处理的小鼠收集的肿瘤组织上使用抗CD38抗体获得的免疫组

织化学数据。图像示出了Cmd 1诱导CD8 T迁移到肿瘤部位中。

[0142] 图66A到图66H是图像,其示出了在同系A20淋巴瘤模型中在从用载剂(图66A到图66D)或Cmd 1(图66E到图66H)处理的小鼠收集的肿瘤组织上使用抗颗粒酶B抗体获得的免疫组织化学数据。图像示出了Cmd 1诱导NK细胞迁移到肿瘤部位中。

[0143] 图67A到图67H是图像,其示出了在同系A20淋巴瘤模型中在从用载剂(图67A到图67D)或Cmd 1(图67E到图67H)处理的小鼠收集的肿瘤组织上使用抗F4/80抗体获得的免疫组织化学数据。图像示出了Cmd 1诱导巨噬细胞迁移到肿瘤部位中。

[0144] 图68A到图68G示出了向一组正常细胞系施用Cmd 1,表明Cmd 1是非细胞毒性的。

[0145] 图69A到图69D示出了STING的棕榈酰化参与THP1细胞中对NF- κ B(图69A和图69B)和IRF-1型干扰素应答(图69C和图69D)的Cmd 1诱导激活。

[0146] 图70是曲线图,其示出了腹膜内施用Cmd 1在同系小鼠转移性乳腺癌模型中导致肿瘤体积显著下降,如实例12所述。

[0147] 图71是曲线图,其示出了口服剂量研究结果,表明所有参与受试者都处于可接受的体重范围内。

[0148] 图72是曲线图,其示出了Cmd 1、Cmd X和Cmd 21在同系小鼠A20淋巴瘤模型中的抗肿瘤活性。与载剂相比,所有化合物都示出了显著的肿瘤生长抑制。

[0149] 图73A和图73B是曲线图,其示出了当在CT26结肠癌模型中肿瘤内施用时Cmd 1的远端抗肿瘤活性。图73A示出了在启动治疗后13天内左侧肿瘤的肿瘤体积,并且图73B示出了右侧肿瘤的肿瘤体积。与载剂相比,Cmd 1示出了显著的肿瘤生长抑制。

[0150] 图74是曲线图,其示出了载剂以及10 μ g、30 μ g和100 μ g Cmd 1剂量在CT26结肠癌模型中对肿瘤生长的影响。与载剂相比,所有三个剂量的Cmd 1都示出了显著的肿瘤生长抑制。

[0151] 图75是曲线图,其示出了Cmd 1和载剂在4T1乳腺癌模型中对肿瘤生长的影响。与载剂相比,Cmd 1示出了显著的肿瘤生长抑制。

[0152] 图76A到图76D是条形图,通过流式细胞术测量的Cmd 1在脾脏、淋巴结和血液在第19天对CD8+ T细胞、CD4+ T细胞和MDSC的百分比诱导。与载剂相比,Cmd 1示出了CD8+ T细胞、CD4+ T细胞和MDSC的增加。

[0153] 图77是曲线图,其示出了载剂、Cmd 1、Cmd 1A(Cmd 1的异构体)和Cmd 21的抗肿瘤活性。所述曲线图示出了Cmd 1、Cmd 1A和Cmd 21抑制小鼠A20B细胞淋巴瘤肿瘤细胞。

[0154] 图78是Kaplan-Meier绘图,其示出了Cmd 1、Cmd 1A和Cmd 21在A26淋巴瘤模型中显著提高小鼠的存活率。

[0155] 图79是曲线图,其示出了瘤内施用Cmd 1、Cmd 21和Cmd 25在CT26结肠直肠癌模型中对肿瘤生长的影响。与载剂相比,Cmd 1、Cmd 21和Cmd 25示出了显著的肿瘤生长抑制。

[0156] 图80是曲线图,肿瘤内施用载剂、载剂和乙醇、Cmd 1、Cmd 1A和Cmd 1A在CT26结肠直肠癌模型中对肿瘤生长的影响。与载剂相比,Cmd 1、Cmd 21和Cmd 25示出了显著的肿瘤生长抑制。

[0157] 图81是曲线图,其示出了Cmd 1在兔血清(图81A)和人微粒体(图81B)中的稳定性。

[0158] 图82是发光图像,其示出了腹膜内施用Cmd 1在4T1乳腺癌同系小鼠模型中对肿瘤生长的影响。与载剂相比,所有三个剂量的Cmd 1都示出了显著的肿瘤生长抑制。

具体实施方式

[0159] 本公开涉及在受试者体内激活和/或诱导PRR(例如,STING)的表达的方法,具体地说涉及用于治疗增殖性疾病(例如,癌症)的方法。在一些实施例中,所述方法包括:施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。应注意,用这些化合物诱导任何PRR可以刺激干扰素和/或NF-KB产生,其可以通过反馈机制诱导作为诱导型基因的各种PRR的表达。

[0160] 定义

[0161] 如本文所用,冠词“一种(a和an)”是指冠词的一个或多于一个(例如,至少一个)语法对象。

[0162] “约”和“大约”通常应当是指在给定测量的性质或精度的情况下测量的量的可接受的误差程度。示例性误差程度处于给定值或值范围的百分之20(%)内,通常处于在10%内,并且更通常地处于5%内。

[0163] 如本文所用,术语“获取(acquire或acquiring)”当在本文中使用时是指通过“直接获取”或“间接获取”物理实体(例如,样品,例如血液样本或肝脏活组织检查样本)或值,例如数值来获得对所述物理实体或值的拥有。“直接获取”意指执行过程(例如,分析方法)以获得物理实体或值。“间接获取”是指从另一方或来源(例如,直接获取物理实体或值的第三方实验室)接收物理实体或值。直接获取值包括:执行包括样品或另一物质的物理变化的过程,例如,执行包括物质,例如样品的物理变化的分析过程;例如通过借助于例如质谱法(例如,LC-MS)对如血液等体液进行样品分析来执行分析方法,例如如本文所述的方法。

[0164] 如本文所用,术语“诱导(induce或induction of)”是指增加或增强某一功能,例如,增加或增强模式识别受体(例如,STING)的表达。在一些实施例中,“诱导PRR表达”是指诱导PRRRNA,例如STING RNA(例如,mRNA,例如,增加或增强)的转录,或PRR蛋白,例如STING蛋白的翻译(例如,增加或增强)。在一些实施例中,诱导PRR表达(例如,STING表达)是指增加或增强例如细胞中的PRR RNA,例如,或STING RNA(例如,mRNA)或STING蛋白的浓度。在一些实施例中,诱导PRR表达(例如,STING表达)是指增加例如细胞中的PRR RNA,例如STING RNA(例如,mRNA)或PRR蛋白,例如STING蛋白的拷贝数。在一些实施例中,诱导PRR(例如,STING)的表达可以指启动PRRRNA(例如,STING RNA(例如,mRNA))或转录或PRR蛋白(例如,STING蛋白)翻译。在一些实施例中,诱导PRR的表达(例如,STING)可以指PRRRNA(例如,STING RNA(例如,mRNA))转录的速率增加或PRR蛋白(例如,STING蛋白)表达的速率增加。

[0165] 如本文所用,术语“激活(activate或activation)”是指刺激或触发例如下游途径,例如下游信号传导途径的功能。在一些实施例中,激活模式识别受体(PRR)(例如,STING)是指例如通过与下游信号传导配偶体(例如,IFN- β 启动子刺激因子1(IP-1)、IRF3、IRF7、NF- κ B、干扰素(例如,IFN- α 或IFN- β)和/或细胞因子)的相互作用刺激特定蛋白质或途径。在一些实施例中,激活不同于诱导PRR的表达。在一些实施例中,可以在不导致诱导PRR表达(例如,STING的表达)的情况下激活PRR。在一些实施例中,激活可以包含诱导PRR(例如,STING)的表达。在一些实施例中,相比于参考标准(例如,PRR(例如,STING)的基础表达水平),激活PRR可以触发诱导PRR(例如,STING)表达约0.1%、约0.5%、约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%或更多。

[0166] 如本文所用,有效治疗病状(例如,本文所述的病状)的化合物、缀合物或物质的

量、“治疗有效量”、“有效量”或“有效疗程”是指在一次或多次单剂量或多剂量施用给受试者时有效治疗受试者、或治愈、缓解、减轻或改善患有病状(例如,微生物感染)的受试者的化合物、物质或组合物的量,其程度超过在没有这种治疗的情况下预期的程度。

[0167] 如本文所用,如在病状或疾病的背景下使用的术语“预防 (prevent 或 preventing)”是指向受试者施用药剂,例如,向受试者施用本公开的化合物(例如,式(I)的化合物),使得与在不施用所述药剂的情况下将观察到的情况相比,所述病状或疾病的至少一种症状的发作延迟。

[0168] 如本文所用,术语“参考治疗”或“参考标准”是指用作比较基础的标准化水平或标准化治疗。在一些实施例中,参考标准或参考治疗是本领域中公认的、众所周知的或充分表征的标准或治疗。在一些实施例中,参考标准描述了本文描述的方法的结果。在一些实施例中,参考标准描述了例如在启动例如用本文所述的化合物或组合物进行治疗之前的标记物在受试者或样品中的水平(例如,PRR,例如STING的诱导水平)。在一些实施例中,参考标准描述了例如在启动例如用本文所述的化合物或组合物进治疗之前的疾病或其症状的存在、进展或严重程度的度量。

[0169] 如本文所用,术语“受试者”旨在包括人类和非人类动物。示例性人类受试者包含患有病状,例如本文所述的病状的人类患者,或正常受试者。术语“非人类动物”包含所有脊椎动物,例如,非哺乳动物(如鸡、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物,如非人类灵长类动物、驯养和/或农业上有用的动物,例如,绵羊、狗、猫、牛、猪等。在本公开的示例性实施例中,受试者是土拨鼠(例如,东部土拨鼠(北美旱獭 *Marmota monax*))。

[0170] 如本文所用,术语“治疗 (treat或treating)”患有病状或疾病的受试者是指使受试者经历某一方案,例如,施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包括式(I)或其药学上可接受的盐的组合物,使得所述病状或疾病的至少一种症状得到治愈、愈合、缓解、减轻、改变、补救、缓和或改善。治疗包括施用有效缓解、减轻、改变、补救、缓和、改善或影响病状或疾病或所述病状或疾病的症状的量。治疗可以抑制病状或疾病的症状的恶化或变糟。

[0171] 如本文所用,术语“Cmd”是指词语“化合物(compound或Compound)”,并且所有这些术语被互换使用。

[0172] 本文提供了许多范围,例如,每天施用的药物量的范围。在一些实施例中,所述范围包括两个端点。在其它实施例中,所述范围排除一个或两个端点。举例来说,所述范围可以排除下端点。因此,在这种实施例中,排除下端点的250mg/天到400mg/天的范围将覆盖大于250mg/天、小于或等于400mg/天的量。

[0173] 定义

[0174] 如本文所用,术语“烷基”是指单价饱和的直链或支链烃,如由1到12、1到10或1到6个碳原子构成的直链或支链基团,其分别被称为C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₀烷基和C₁-C₆烷基。烷基的实例包含但不限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、仲戊基、异戊基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基、仲己基等。

[0175] 术语“烯基”和“炔基”是本领域公认的,并且是指长度类似并且可能取代上述烷基,但分别含有至少一个双键或三键的不饱和脂族基团。示例性烯基包含但不限于-CH=CH₂和-CH₂CH=CH₂。

[0176] 术语“亚烷基”是指烷基的双基。

- [0177] 术语“亚烯基”和“亚炔基”分别是指烯基和炔基的双基。
- [0178] 术语“亚甲基单元”是指存在于烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基部分中的二价- CH_2 -基团。
- [0179] 如本文所用,术语“碳环系统”是指单环或稠合、螺环稠合和/或桥连的双环或多环烃环系统,其中每个环是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元,但所有环都不是芳族的。
- [0180] 术语“碳环基”是指碳环系统的基团。代表性的碳环基包含环烷基(例如,环戊基、环丁基、环戊基、环己基等)和环烯基(例如,环戊烯基、环己烯基、环戊二烯基等)。
- [0181] 术语“芳环系统”是本领域公认的并且是指单环、双环或多环烃环系统,其中至少一个环是芳族的。
- [0182] 术语“芳基”是指芳环系统的基团。代表性的芳基包含如苯基、萘基和蒽基等完全芳环系统和如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘基亚胺基或四氢萘基等其中芳族碳环稠合到一个或多个非芳族碳环的环系统以及其它。
- [0183] 术语“杂烷基”是指“烷基”部分,其中碳分子中的至少一个已经被如O、S或N等杂原子取代。
- [0184] 术语“杂芳环系统”是本领域公认的,并且是指单环、双环或多环系统,其中至少一个环是芳族的并且包含杂原子;并且其中所有其它环都是杂环基(如下定义)。在某些情况下,芳族的且包括杂原子的环在这种环中含有1、2、3或4个独立选择的环杂原子。
- [0185] 术语“杂芳基”是指杂芳环系统的基团。代表性的杂芳基包含环系统,其中(i)每个环包括杂原子并且是芳族的,例如,咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基吡唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吲哚基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基;(ii)每个环是芳族的或是碳环基,至少一个芳环包括杂原子,并且至少一个其它环是烃环或例如吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮、5,6,7,8-四氢喹啉基和5,6,7,8-四氢异喹啉基;并且(iii)每个环是芳族的或是碳环基,并且至少一个芳环与另一个芳环共享桥头杂原子,例如,4H-喹嗪基。在某些实施例中,杂芳基是单环或双环,其中所述环中的每一个含有5或6个环原子,其中所述环原子中的1个、2个、3个或4个是独立地选自N、O和S的杂原子。
- [0186] 术语“杂环系统”是指单环或稠合、螺环稠合和/或桥连的双环和多环系统,其中至少一个环是饱和的或部分不饱和的(但不是芳族的)并且包括杂原子。杂环系统可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接到其侧基,并且环原子中任一个可以被任选取代。
- [0187] 术语“杂环基”是指杂环系统的基团。代表性的杂环基包含环系统,其中(i)每个环是非芳族的并且至少一个环包括杂原子,例如四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、十氢喹啉基、恶唑烷基,哌嗪基、二恶烷基、二氧戊环基、二氮杂卓基、噁氮呼基、噁氮杂卓基、吗啉基和奎宁环基;(ii)至少一个环是非芳族的并且包括杂原子,并且至少一个其它环是芳族碳环,例如1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基;(iii)至少一个环是非芳族的并且包括杂原子,并且至少一个其它环是芳族的并且包括杂原子,例如3,4-二氢-1H-吡喃并[4,3-c]吡啶和1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶。在某些实施例中,

杂环基是单环或双环,其中所述环中的每一个含有3到7个环原子,其中所述环原子中的1个、2个、3个或4个是独立地选自N、O和S的杂原子。

[0188] 术语“饱和杂环基”是指杂环系统的基团,其中每个环是饱和的,例如四氢呋喃、四氢-2H-吡喃、吡咯烷、哌啶和哌嗪。

[0189] “部分不饱和的”是指包括至少一个双键或三键的基团。“部分不饱和的”环系统进一步旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包含如本文所定义的芳族基团(例如,芳基或杂芳基)。同样,“饱和的”是指不含有双键或三键,即含有所有单键的基团。

[0190] 如本文所用,术语“核碱基”是发现连接到核苷——脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)的基本构建块——内的糖的含氮生物化合物。初级或天然存在的核碱基是胞嘧啶(DNA和RNA)、鸟嘌呤(DNA和RNA)、腺嘌呤(DNA和RNA)、胸腺嘧啶(DNA)和尿嘧啶(RNA),分别缩写为C、G、A、T和U。因为A、G、C和T出现在DNA中,所以这些分子被称为DNA碱基;A、G、C和U称为RNA碱基。腺嘌呤和鸟嘌呤属于被称为嘌呤(缩写为R)双环状类分子。胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶全都是嘧啶。其它不起遗传密码的正常部分的作用的核碱基被称为非天然存在的。

[0191] 如本文用,本公开的化合物可以含有“任选取代的”部分。通常,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选”,都意味着指定部分的一个或多个氢被适当的取代基替代。除非另有说明,否则“任选取代的”基团可以在所述基团的每个可取代位置处具有适当的取代基,并且在任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自指定组的取代基取代时,在每个位置处,取代基可以相同或不同。本公开所设想的取代基组合优选地是导致形成稳定或化学上可行的化合物的取代基组合。如本文所用,术语“稳定的”是指这样的化合物:所述化合物在经历允许其被生产、被检测并且在某些实施例中被恢复、被纯化并且被用于本文公开的目的中的一个或多个的条件时,其基本上不会变化。

[0192] 如本文所用,对于每种表达,例如烷基、m、n等的定义,当其在任何结构中出现多于一次时,其旨在独立于其在同一结构中的其它地方的定义。

[0193] 如本文用,本公开的化合物可以含有“任选取代的”部分。通常,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选”,都意味着指定部分的一个或多个氢被适当的取代基替代。除非另有说明,否则“任选取代的”基团可以在所述基团的每个可取代位置处具有适当的取代基,并且在任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自指定组的取代基取代时,在每个位置处,取代基可以相同或不同。本公开所设想的取代基组合优选地是导致形成稳定或化学上可行的化合物的取代基组合。如本文所用,术语“稳定的”是指这样的化合物:所述化合物在经历允许其被生产、被检测并且在某些实施例中被恢复、被纯化并且被用于本文公开的目的中的一个或多个的条件时,其基本上不会变化。

[0194] 模式识别受体

[0195] 本文中呈现的公开内容的特征在于用于在受试者,例如患有增殖性疾病(例如,癌症)的受试者体内激活和诱导PRR表达(例如,STING表达)的方法。模式识别受体(PRR)是识别保存在致病性入侵者中的病原体相关分子模式(PAMP)的一类广泛的蛋白质。PAMP通常是对病原体的存活和/或感染性是必需的生物合成途径的产物,例如,脂多糖、糖蛋白和核酸。通过PAMP的同源PRR来识别PAMP激活信号传导途径,所述信号传导途径导致产生免疫防御因子,如促炎和抗炎细胞因子、I型干扰素(IFN- α 、IFN- β)和/或干扰素刺激的基因(ISG)。众所周知,诱导先天免疫信号传导还会导致激活T细胞应答和诱导适应性免疫。这些下游免疫

作用对于通过细胞凋亡清除病毒以及通过细胞毒性T淋巴细胞和其它防御机制杀死感染细胞至关重要。众所周知,干扰素作用于可以触发ISG产生的ISRE(干扰素应答元件),所述ISG在抗病毒细胞防御中起重要作用。

[0196] 干扰素基因刺激因子(STING)是一种细胞溶质微生物衍生的DNA传感器,已经显示其对双链DNA和环状二核苷酸(例如,环状二GMP)特别敏感(Burdette,D.L.和Vance,R.E.(2013)《自然免疫学(Nat Immunol)》14:19-26)。STING的两个分子形成由存在于C-末端二聚化结构域中的 α -螺旋介导的同型二聚体,并且分子结合研究已经揭示,每个STING二聚体结合微生物核酸,例如DNA或环状二核苷酸的一个分子。在配体结合时,STING通过与RIG-I和IPS-1的相互作用激活先天免疫应答,从而导致干扰素产生(例如,IFN- α 和IFN- β)和其它下游信号传导事件。自发现以来,已经显示STING充当病毒(例如,腺病毒、单纯疱疹病毒、乙型肝炎病毒、水疱性口炎病毒、丙型肝炎病毒)、细菌(例如,单核细胞增生李斯特菌、嗜肺军团菌、结核分枝杆菌)和原生动物(恶性疟原虫(恶性疟原虫、伯氏疟原虫))的关键传感器。此外,已经显示STING在针对肿瘤抗原的先天免疫应答中起主要作用,从而在几种癌症中驱动树突细胞激活和随后的T细胞引发(Woo,S.R.等人,《免疫学趋势》(2015)36:250-256)。

[0197] 另一类PRR包含RIG-I,其是被称为主要检测来自外源的RNA的RIG-I样受体(RLR)的PRR家族的创始成员。其是大多数细胞中的微生物感染(例如,病毒感染)的关键传感器,并且在细胞溶质中以低水平组成型表达。在配体结合后,RIG-I的表达迅速增强,从而导致细胞中RIG-I浓度增加(Jensen,S.和Thomsen,A.R.,《病毒学杂志》(2012)86:2900-2910;Yoneyama M.等人,《自然免疫学》(2004)5:730-737)。RIG-I是ATP依赖性解旋酶,其含有中心DEXD/H盒ATP酶结构域和介导下游信号传导的串联N-末端半胱天冬酶募集结构域(CARD)。RIG-I的C末端包括ssRNA/dsRNA结合结构域,其在未结合时起作用以在N-末端沉默CARD功能。在不希望受理论束缚的情况下,据信,在识别靶RNA结构时,两个N-末端CARD被暴露,从而允许与下游结合配偶体——IFN- β 启动子刺激因子1(IPS-1)(也被称为线粒体抗病毒信号分子(MAVS)和CARDIF)——的CARD相互作用。这种相互作用反过来触发如诱导IRF3、IRF7、NF- κ B、IFN和细胞因子产生等导致宿主免疫应答的启动的进一步的下游信号传导。

[0198] 其它RLR与RIG-I同源,并以类似方式起作用,包含MDA5、LGP2和RN酶L。MDA5与RIG-I高度同源,并且已显示对在感染小核糖核酸病毒(例如,脑心肌炎病毒(EMCV)、泰勒病毒和门果病毒)、仙台病毒、狂犬病病毒、西尼罗河病毒、狂犬病病毒、轮状病毒、鼠肝炎病毒和鼠诺瓦克病毒时触发细胞因子应答来说至关重要。LPG2缺乏RIG-I和MDA5中存在的、负责与IPS-1直接相互作用以启动下游信号传导的CARD结构域。如此,LPG2被认为与如RIG-I和MDA5等其它携带CARD的RLR一起表现为先天免疫应答的调节剂。

[0199] 另一类PRR涵盖核苷酸结合和寡聚化结构域(NOD)样受体或包含微生物传感器NOD2的NLR家族(Caruso,R.等人,《免疫(Immunity)》(2014)41:898-908)。NOD2由N-末端CARD、中心定位的核苷酸结合寡聚化结构域和负责结合如细菌肽聚糖片段和微生物核酸等微生物PAMP的富含C-末端亮氨酸的重复结构域构成。配体结合激活NOD2并且被认为驱动与含CARD的激酶RIPK2的相互作用,这进而激活包含NF- κ B、MAPK、IRF7和IRF3在内的多种下游蛋白质,后者导致诱导1型干扰素。NOD2在多种细胞类型中表达,包含巨噬细胞、树突细胞、潘氏细胞、上皮细胞(例如,肺上皮细胞、肠上皮细胞)和成骨细胞。NOD2已被确定为由各种致病性入侵者引起的感染的传感器,所述致病性入侵者如原生动物(例如,弓形虫和伯氏疟

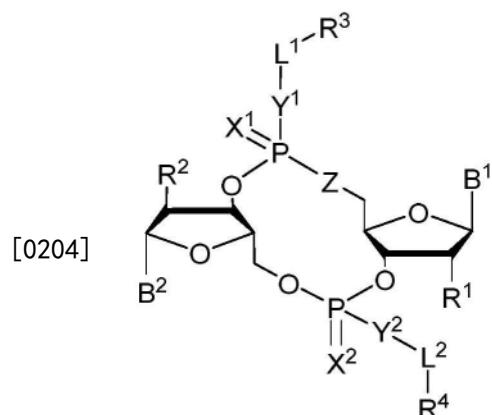
原虫)、细菌(例如,炭疽杆菌、伯氏疏螺旋体、类鼻疽伯克氏菌、肝螺杆菌、嗜肺军团菌、结核杆菌、痤疮丙酸杆菌、牙龈卟啉单胞菌、肠道沙门氏菌和肺炎链球菌)和病毒(例如,呼吸道合胞病毒和鼠诺如病毒-1) (Moreira,L.O.和Zamboni,D.S.《免疫学前沿(Front Immunol)》(2012) 3:1-12)。最近的研究已经显示,NOD2的突变可能导致如克罗恩病等炎症性疾病,从而导致刺激后的异常炎症应答。

[0200] 化合物

[0201] 本公开的特征在于用于在受试者(例如,患有增殖性疾病,例如癌症的患者)体内诱导PRR表达(例如,STING表达)的化合物和方法,其包括施用式(I)的化合物或其前药或药学上可接受的盐。

[0202] 在一些实施例中,本公开的特征在于一种式(I)的化合物,其中一个核昔的3'-OH末端通过如所示的键连接到第二核昔的5'-OH。在其它一些实施例中,一个核昔的2'-OH末端可以通过键连接到第二核昔的5'-OH。

[0203] 在一些实施例中,所述化合物是式(I)的化合物:

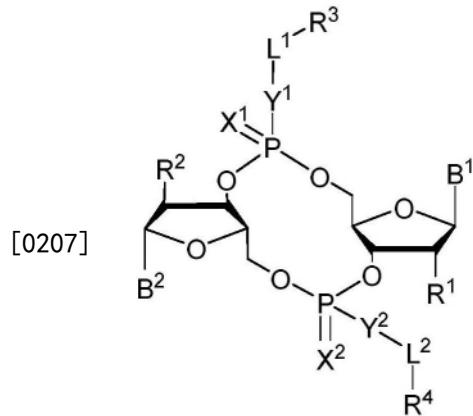


式 (I)

[0205] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:Z是S或O;B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代;R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)或OR⁷;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基(例如,C₁-C₆杂烷基)、OC(O)OC₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基);R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OR⁷、氧化、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C₁-C₂₀杂烷基、C(O)-C₁-C₂₀烷基、OC(O)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)OC₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)OC(O)OC₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、C(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、N(R⁵)C(O)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、OC(O)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基(例如,C₁-C₆烷基)、O-芳基、O-杂芳基、C(O)-芳基、C(O)-杂芳基、OC(O)-芳基、C

(0)0-芳基、0C(0)-杂芳基、C(0)0-杂芳基、C(0)0-芳基、C(0)0-杂芳基、C(0)N(R⁵)-芳基、C(0)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(0)-芳基、N(R⁵)₂C(0)-芳基、或N(R⁵)C(0)-杂芳基、S(0)₂N(R⁵)-芳基，其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁹取代；并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、0-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、0-芳基、或0-杂芳基。

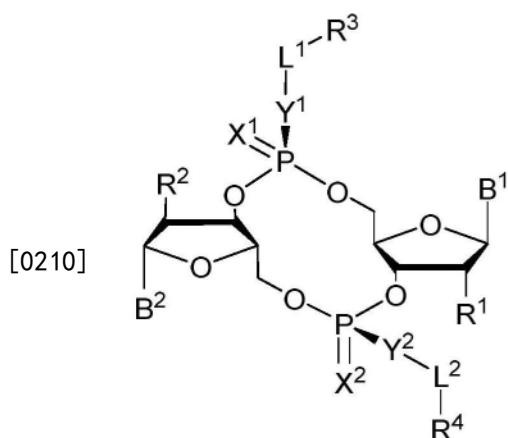
[0206] 在一些实施例中，所述化合物是式(I-a)的化合物：



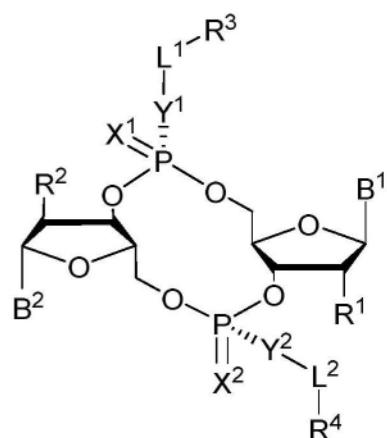
式 (I-a)

[0208] 或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基；X¹和X²中的每一个独立地是0或S；Y¹和Y²中的每一个独立地是0、S或NR⁵；L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₂₀烷基或C₁-C₂₀杂烷基，其中每个烷基和杂烷基任选被R⁶取代；R¹和R²中的每一个独立地是氢、卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基或0R⁷；R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被1到5个R⁸取代；R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基；R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基、0R⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被1到5个R⁹取代；R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被1到5个R⁹取代；每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、C(0)-C₁-C₂₀烷基、0C(0)-C₁-C₂₀烷基、C(0)0-C₁-C₂₀烷基、C(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、N(R⁵)C(0)-C₁-C₂₀烷基、0C(0)N(R⁵)-C₁-C₂₀烷基、0-芳基、0-杂芳基、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、0C(0)-芳基、0C(0)-杂芳基、C(0)0-芳基、C(0)0-杂芳基、C(0)N(R⁵)-芳基、C(0)N(R⁵)-杂芳基、N(R⁵)C(0)-芳基、N(R⁵)C(0)-杂芳基，其中每个烷基、杂烷基、芳基或杂芳基任选地被1到5个R⁹取代；每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、0-C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀杂烷基、卤代、-CN、OH、氧代、芳基、杂芳基、0-芳基、或0-杂芳基，其中每个烷基、杂烷基、芳基。

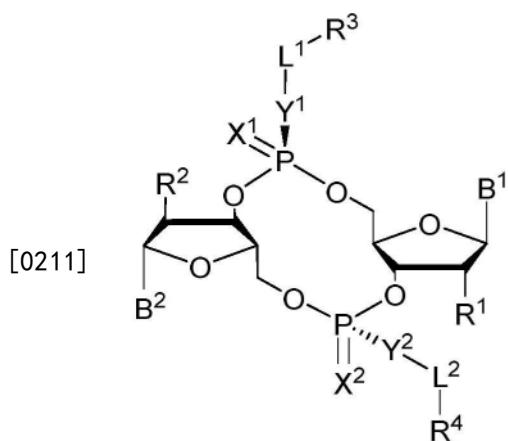
[0209] 在一些实施例中，所述化合物是式(I-b)、(I-c)、(I-d)、或(I-e)的化合物：



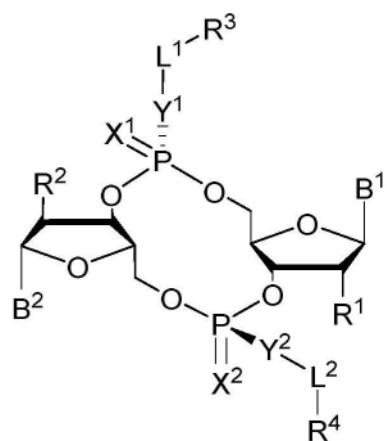
式 (I-b)



式 (I-c)



式 (I-d)

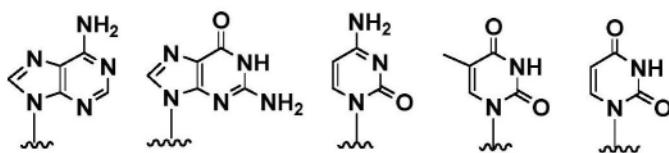


式 (I-e)

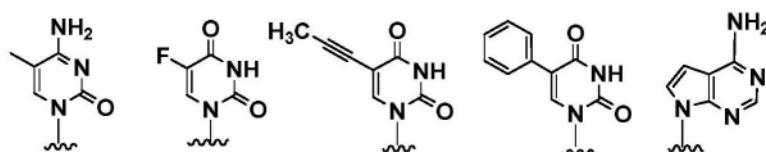
[0212] 或其药学上可接受的盐,其中B¹、B²、X¹、X²、Y¹、Y²、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴和其子变体如上文所述。

[0213] 在一些实施例中,B¹或B²中的至少一个是嘌呤基核碱基。在一些实施例中,B¹或B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基。在一些实施例中,B¹是嘌呤基核碱基。在一些实施例中,B²是嘧啶基核碱基。在一些实施例中,B¹是嘌呤基核碱基,并且B²是嘧啶基核碱基。

[0214] 在一些实施例中,B¹或B²中的每一个选自天然存在的核碱基或经修饰的核碱基。在一些实施例中,B¹或B²中的每一个选自腺苷基、鸟苷基、胞嘧啶基、胸腺嘧啶基、尿嘧啶基、5'-甲基胞嘧啶基、5'-氟尿嘧啶基、5'-丙炔基尿嘧啶基和7-脱氮腺苷基。在一些实施例中,B¹或B²中的每一个选自:



[0215]



[0216] 其中“~~~~”表示核碱基与核糖环的键联。

[0217] 在一些实施例中, B^1 或 B^2 中的一个选自天然存在的核碱基, 并且 B^1 或 B^2 中的另一个选自经修饰的核碱基。在一些实施例中, B^1 或 B^2 中的一个是腺苷基、鸟苷基、胸腺嘧啶基、胞嘧啶基或尿嘧啶基, 并且 B^1 或 B^2 中的另一个是 5'-甲基胞嘧啶基、5'-氟尿嘧啶基、5'-丙炔基尿嘧啶基和 7-脱氮腺苷基。

[0218] 在一些实施例中, B^1 是腺苷基或鸟苷基。在一些实施例中, B^2 是胞嘧啶基、胸腺嘧啶基或尿嘧啶基。在一些实施例中, B^1 是腺苷基或鸟苷基, 并且 B^2 是胞嘧啶基、胸腺嘧啶基或尿嘧啶基。在一些实施例中, B^1 和 B^2 中的每一个独立地是尿嘧啶基。在一些实施例中, B^1 和 B^2 中的每一个独立地是腺苷基。

[0219] 在一些实施例中, R^1 和 R^2 中的每一个独立地是氢、卤代或 OR^7 。在一些实施例中, R^1 和 R^2 中的每一个独立地是卤代(例如, 氟代)。在一些实施例中, R^1 和 R^2 中的每一个不是氢或 OR^7 。

[0220] 在一些实施例中, X^1 是 0。在一些实施例中, X^2 是 0。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的每一个独立地是 0。

[0221] 在一些实施例中, Y^1 是 0 或 S。在一些实施例中, Y^2 是 0 或 S。在一些实施例中, Y^1 和 Y^2 中的每一个独立地是 0 或 S。在一些实施例中, Y^1 和 Y^2 中的一个是 0, 并且 Y^1 和 Y^2 中的另一个是 S。在一些实施例中,

[0222] Y^1 或 Y^2 中的每一个独立地是 S。在一些实施例中, Y^1 或 Y^2 中的每一个独立地是 0。

[0223] 在一些实施例中, L^1 是 C_1 - C_6 烷基(例如, CH_2)。在一些实施例中, L^2 是 C_1 - C_6 烷基(例如, CH_2)。在一些实施例中, L^1 和 L^2 中的每一个独立地是 C_1 - C_6 烷基(例如, CH_2)。

[0224] 在一些实施例中, R^3 是氢、芳基或杂芳基, 其中芳基和杂芳基任选地被 1 到 5 个 R^8 取代。在一些实施例中, R^3 是芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基中的每一个任选地被 1 到 5 个 R^8 取代。在一些实施例中, R^3 是被 1 个 R^8 取代的苯基。

[0225] 在一些实施例中, R^4 独立地是氢、芳基或杂芳基, 其中芳基和杂芳基任选地被 1 到 5 个 R^8 取代。在一些实施例中, R^4 是芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基中的每一个任选地被 1 到 5 个 R^8 取代。在一些实施例中, R^4 是被 1 个 R^8 取代的苯基。

[0226] 在一些实施例中, R^3 和 R^4 中的每一个独立地是氢、芳基或杂芳基, 其中芳基和杂芳基任选地被 1 到 5 个 R^8 取代。在一些实施例中, R^3 是芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基中的每一个任选地被 1 到 5 个 R^8 取代, 并且 R^4 是氢。在一些实施例中, R^3 是被 1 个 R^8 取代的苯基, 并且 R^4 是氢。在一些实施例中, R^3 和 R^4 中的每一个独立地是被 1 个 R^8 取代的苯基。

[0227] 在一些实施例中, Y^1 和 Y^2 中的每一个是 0, 并且 R^3 和 R^4 中的每一个独立地是氢。在一些实施例中, Y^2 是 0, 并且 R^4 是氢。在一些实施例中, Y^1 和 Y^2 中的每一个独立地是 S, 并且 R^3 和 R^4 中的每一个独立地被 1 个 R^8 取代。在一些实施例中, Y^1 是 S, 并且 R^3 被 1 个 R^8 取代。

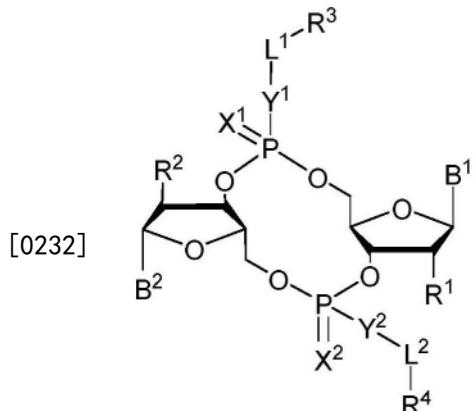
[0228] 在一些实施例中, 每个 R^8 独立地是 C_1 - C_{20} 烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)、 C_1 - C_{20} 杂烷基、 $C(0)$ - C_1 - C_{20} 烷基、 $OC(0)$ - C_1 - C_{20} 烷基、 $OC(0)O$ - C_1 - C_{20} 烷基、 $OC(0)N(R^5)$ - C_1 - C_{20} 烷基、 O -芳基、 $C(0)$ -芳基、 $OC(0)$ -芳基或 $C(0)N(R^5)$ -芳基, 其中每个烷基、杂烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^9 取代。

[0229] 在一些实施例中, R^8 是任选地被 1 到 5 个 R^9 (例如, 1 个 R^9) 取代的 $OC(0)$ -芳基。

[0230] 在一些实施例中, R^9 是 O - C_1 - C_{12} 烷基(例如, O - $CH_2(CH_2)_8CH_3$)。在一些实施例中, R^9 是

0-C₁-C₁₀烷基(例如,0-CH₂(CH₂)₈CH₃)。在一些实施例中,R⁹是0-C₁-C₈烷基(例如,0-CH₂(CH₂)₆CH₃)。在一些实施例中,R⁹是0-C₁-C₆烷基(例如,0-CH₂(CH₂)₄CH₃)。

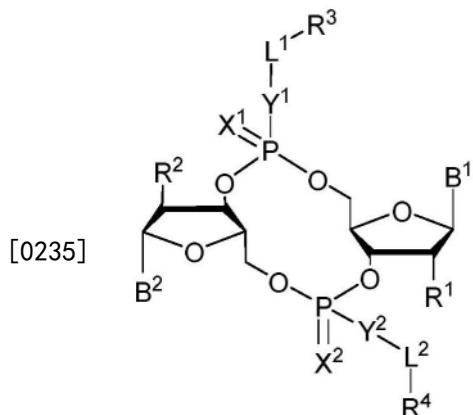
[0231] 在一些实施例中,所述化合物是式(I-f)的化合物:



式 (I-f)

[0233] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O或S;Y¹和Y²中的每一个独立地是O、S或NR⁵;L¹和L²中的每一个独立地不存在、独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基,其中每个C₁-C₆烷基和C₁-C₆杂烷基任选被R₆取代;R¹和R²中的每一个独立地是卤代;R³和R⁴中的每一个独立地是氢、C₁-C₂₀烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个C₁-C₂₀烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被1到5个R⁸取代;R⁵是氢或C₁-C₂₀烷基;R⁶是卤代、-CN、C₁-C₂₀烷基、OR⁷、氧代、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个C₁-C₂₀烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被1到5个R⁹取代;R⁷是氢、C₁-C₂₀烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个C₁-C₂₀烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被1到5个R⁹取代;每个R⁸独立地是C₁-C₂₀烷基、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基或OC(0)-杂芳基,其中每个C₁-C₂₀烷基、C(0)-芳基、C(0)-杂芳基、OC(0)-芳基或OC(0)-杂芳基任选地被1到5个R⁹取代;并且每个R⁹独立地是C₁-C₂₀烷基、卤代、-CN、OH、0-C₁-C₂₀烷基、0-C₁-C₂₀杂烷基、0-芳基或0-杂芳基。

[0234] 在一些实施例中,所述化合物是式(I-g)的化合物:



式 (I-g)

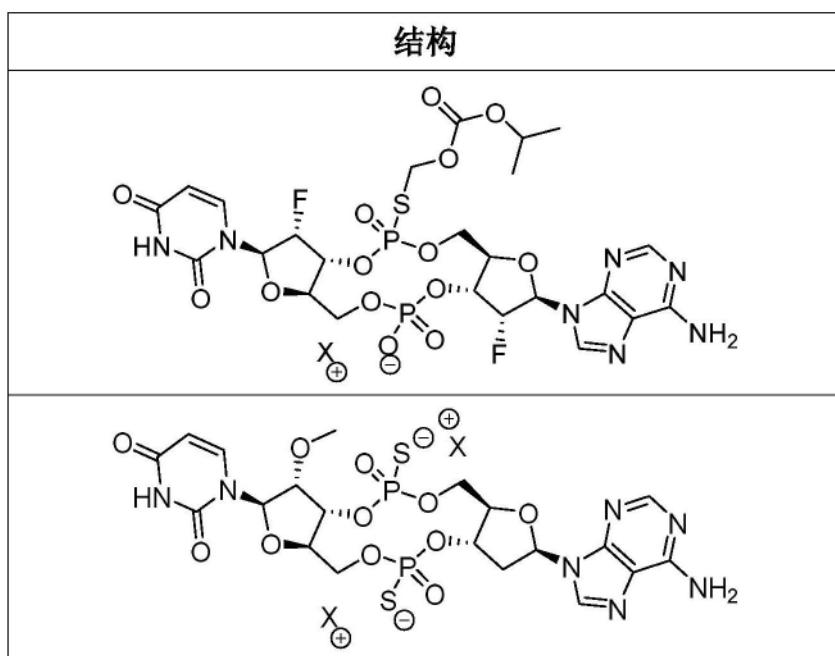
[0236] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中B¹和B²中的每一个独立地是嘌呤基核

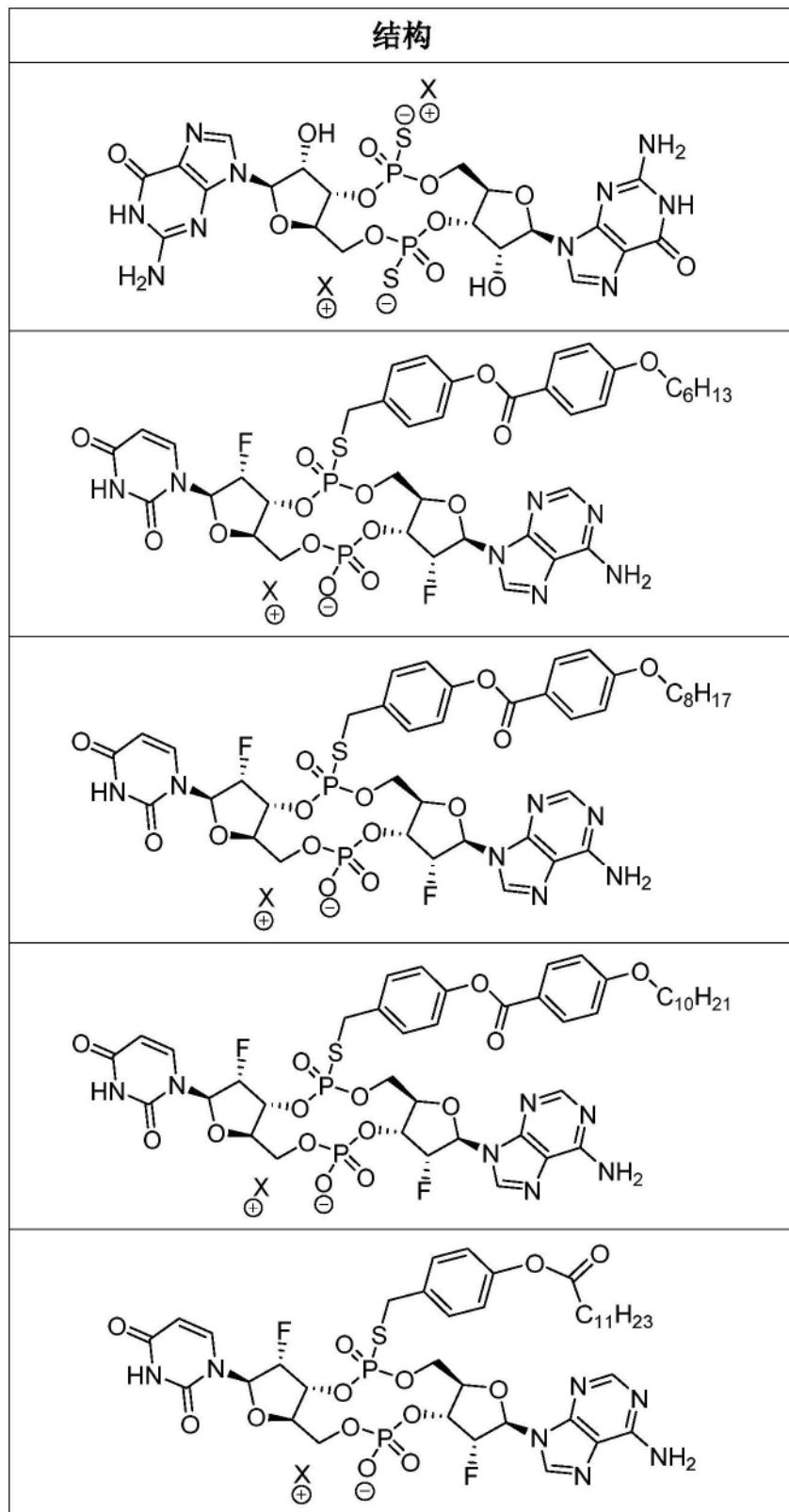
碱基或嘧啶基核碱基;X¹和X²中的每一个独立地是O;Y¹和Y²中的每一个独立地是O或S;L¹和L²中的每一个独立地不存在或独立地是C₁-C₆烷基;R¹和R²中的每一个独立地是卤代或OH;R³和R⁴中的每一个独立地是任选地被1到5个R⁸取代的氢或芳基;每个R⁸独立地是任选地被1到5个R⁹取代的OC(0)-芳基;并且每个R⁹是独立地是O-C₁-C₂₀烷基。

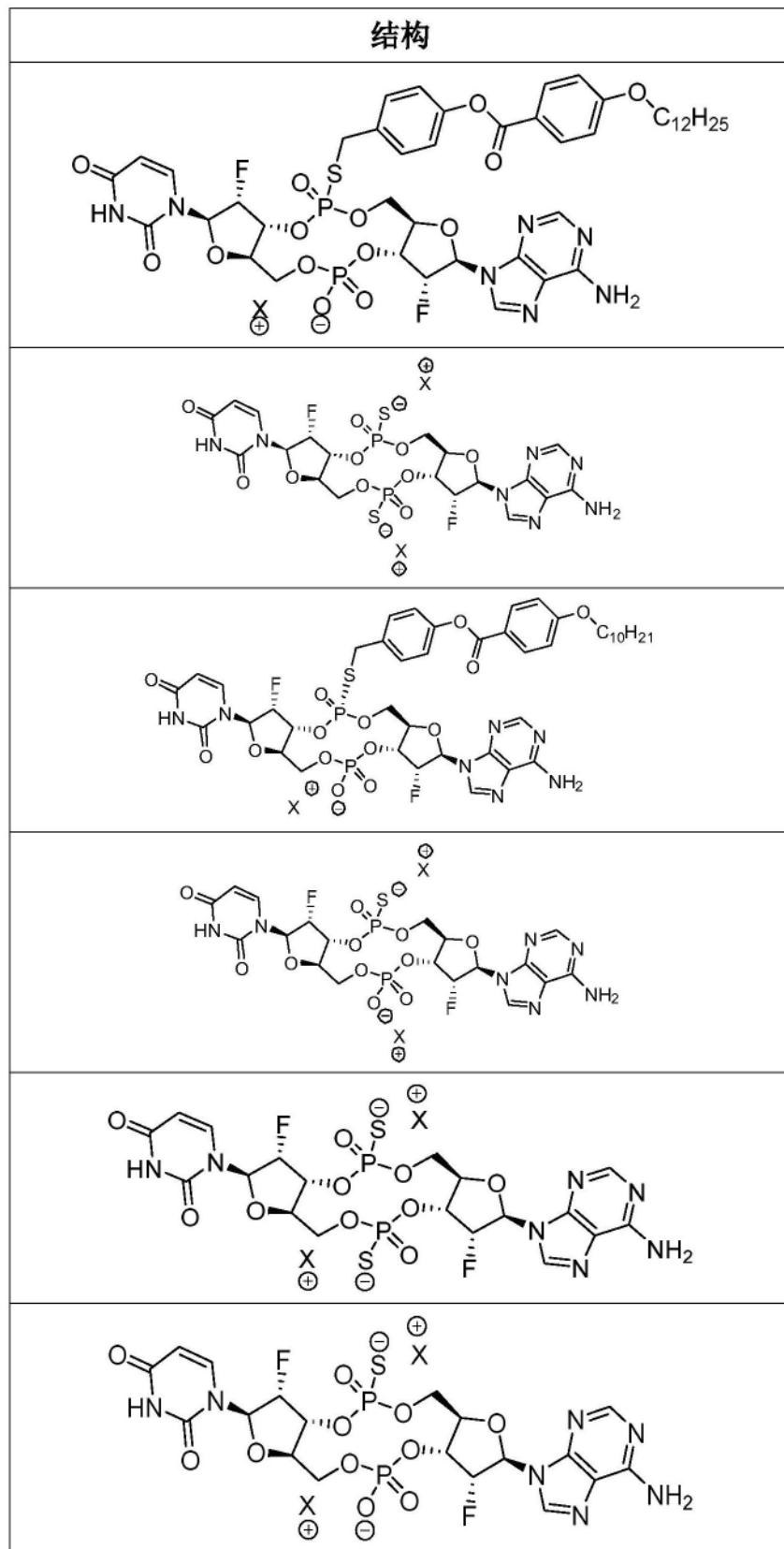
[0237] 在一些实施例中,所述化合物选自表1中所描绘的化合物:

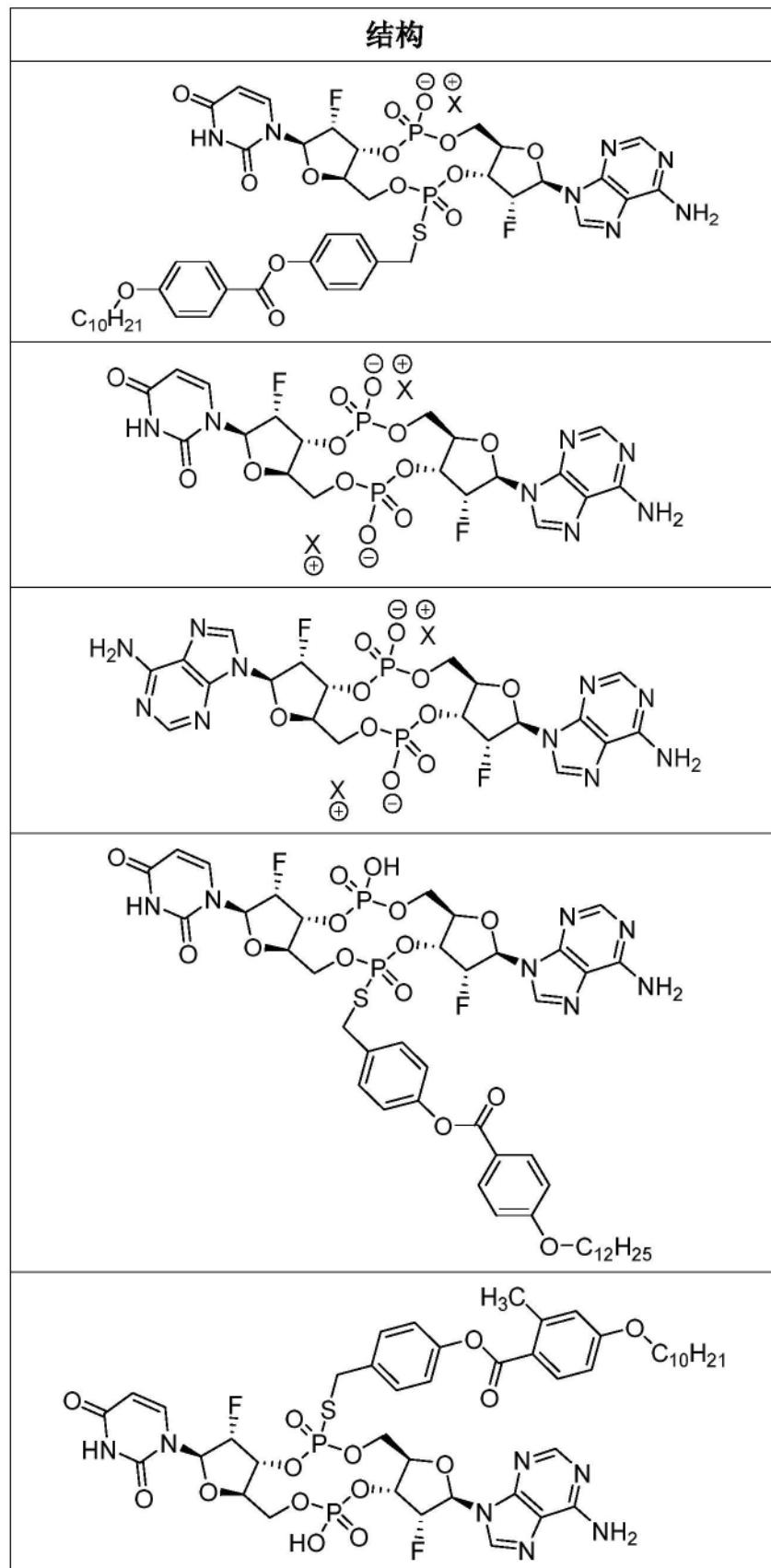
[0238] 表1:

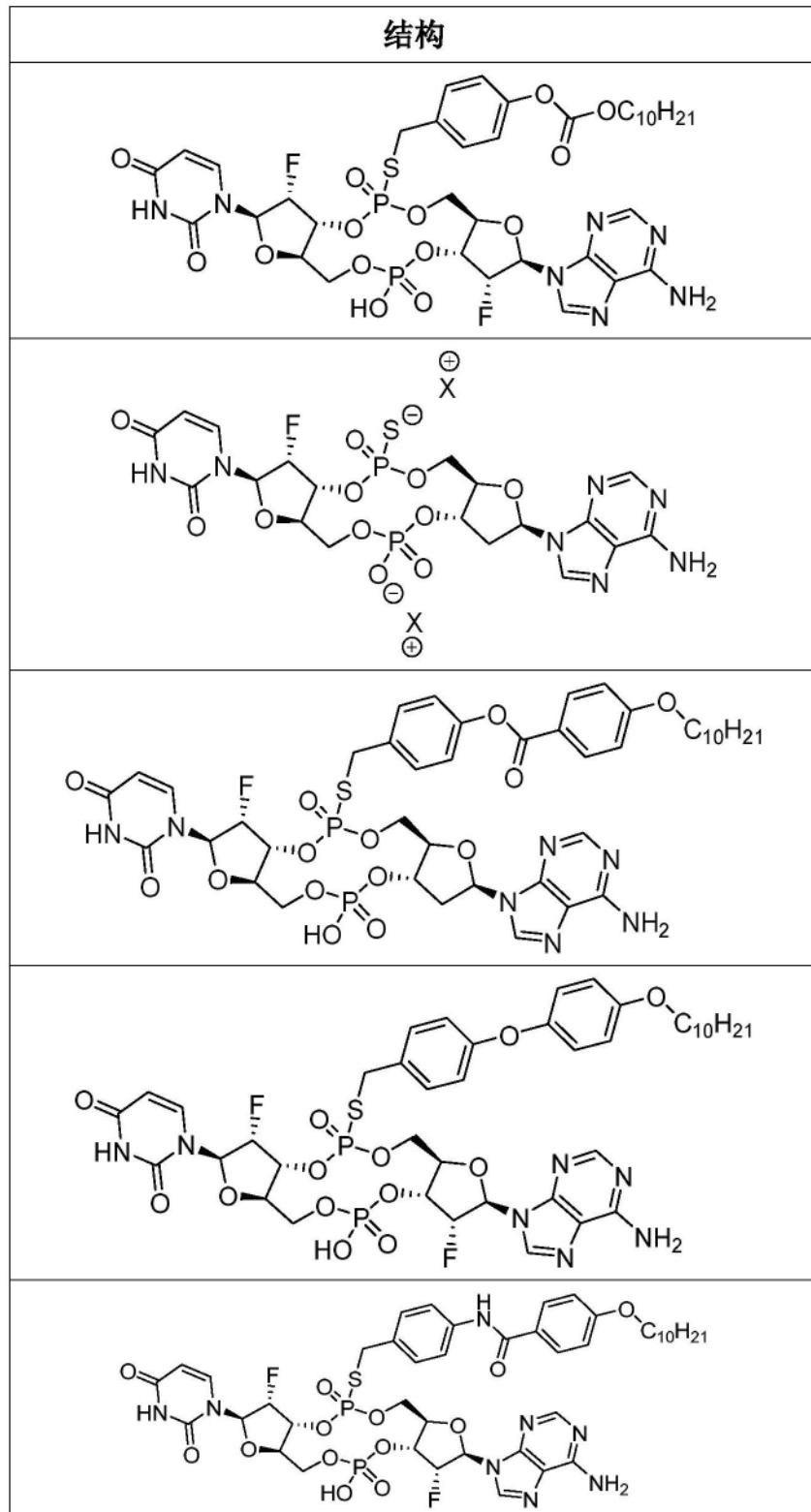
[0239]

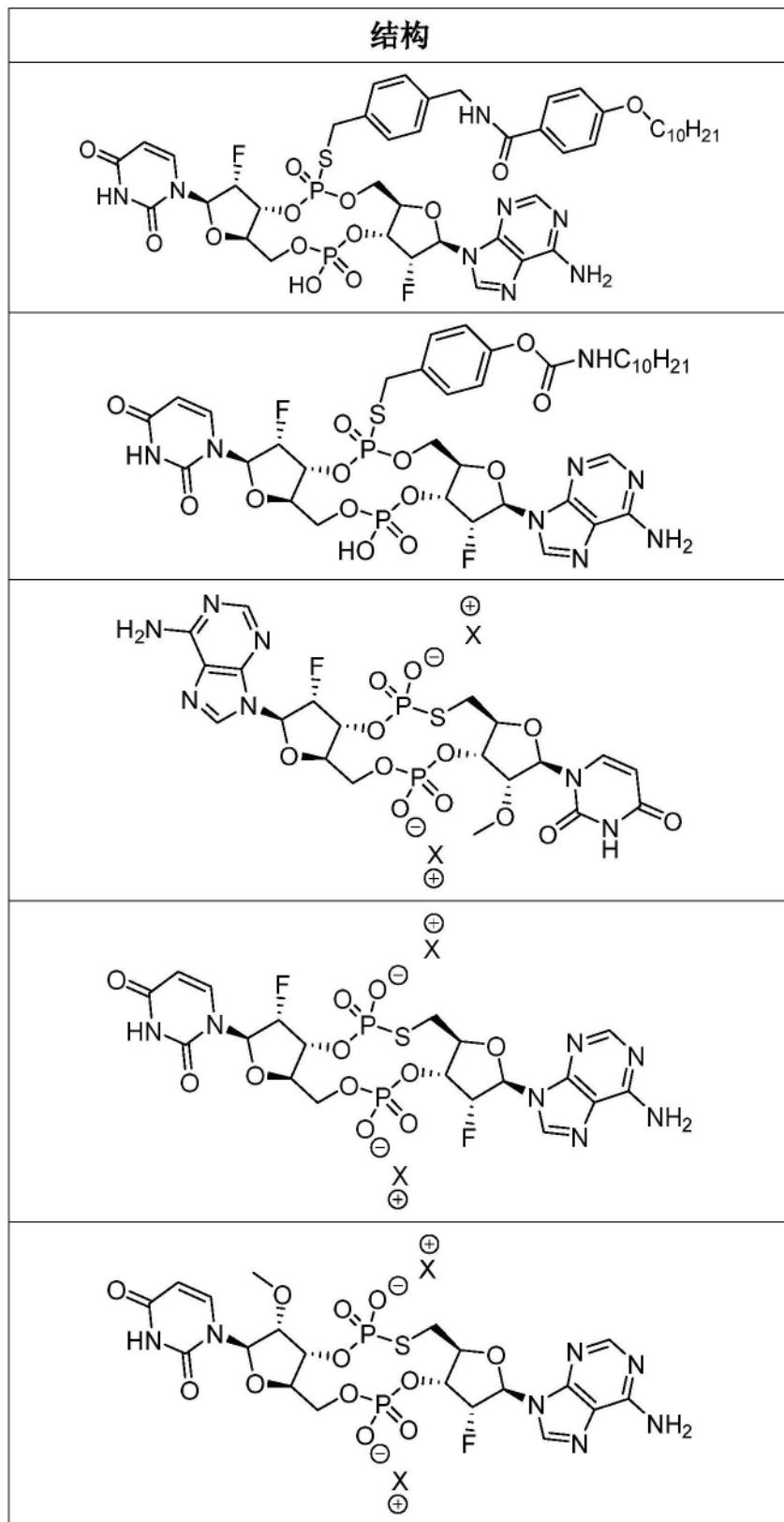






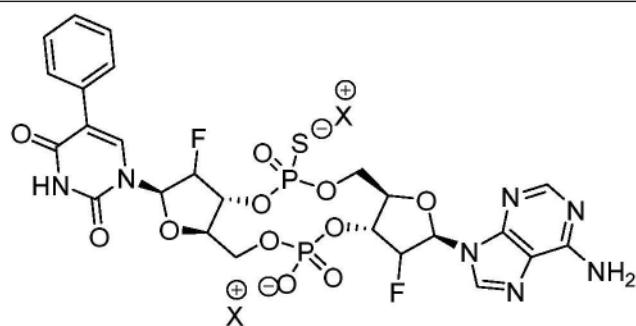






[0245]

结构



[0246] 其中X是任何药学上可接受的平衡离子,例如,锂、钠、钾、钙、镁、铝、铵、乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等(参见,例如,Berge等人,同上)。在一些实施例中,表1的化合物不是盐(例如,是游离酸或游离碱)。

[0247] 在一些实施例中,所述化合物选自表2中所描绘的化合物:

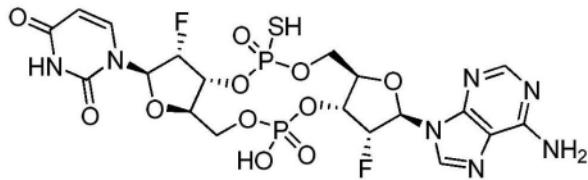
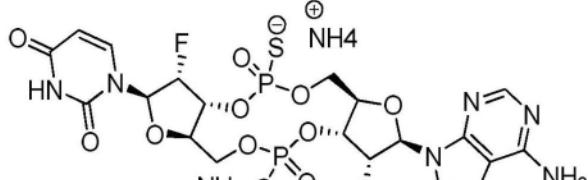
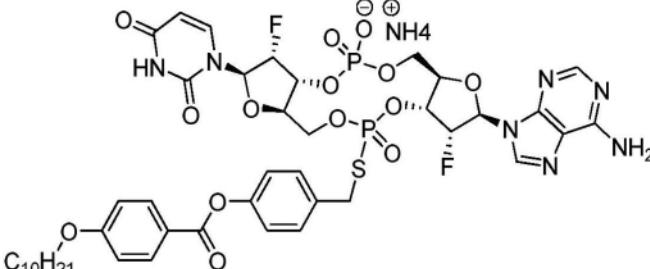
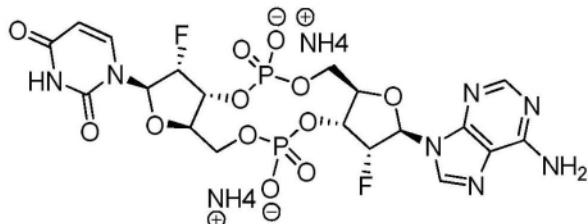
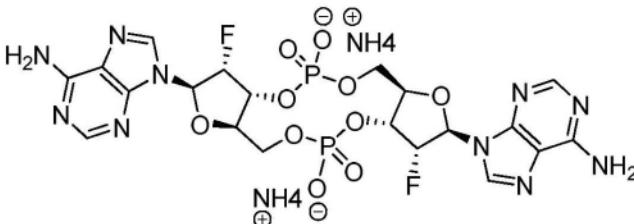
[0248] 表2:

化合物编号	结构
Cmd 5	
Cmd 16	

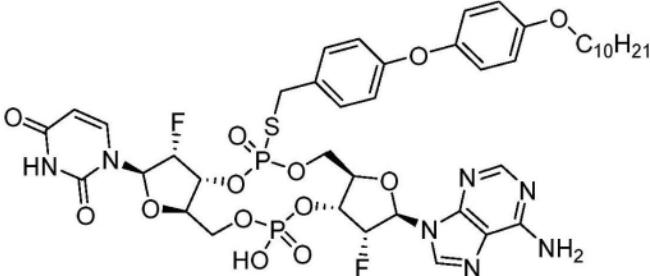
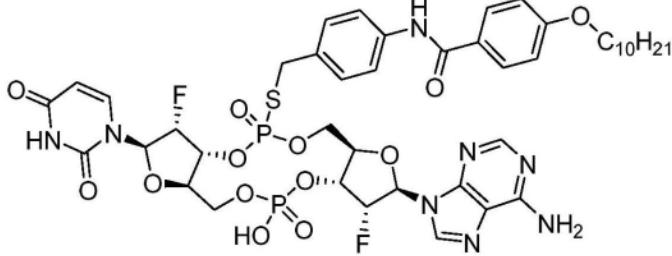
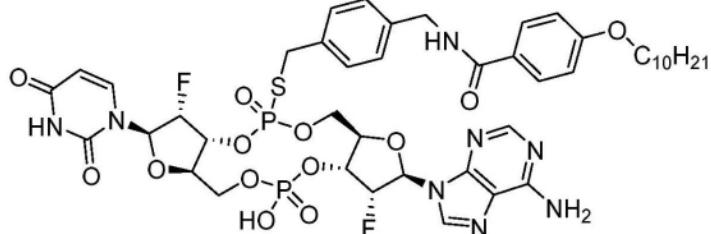
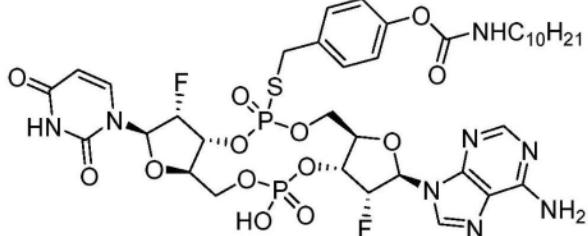
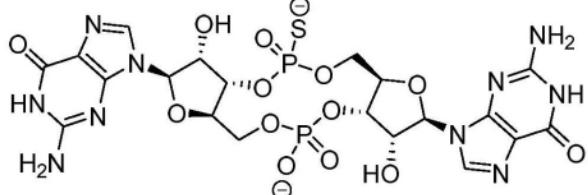
化合物编号	结构
Cmd 17	
Cmd 18	
[0250] Cmd 14	
Cmd 12	
Cmd 1	

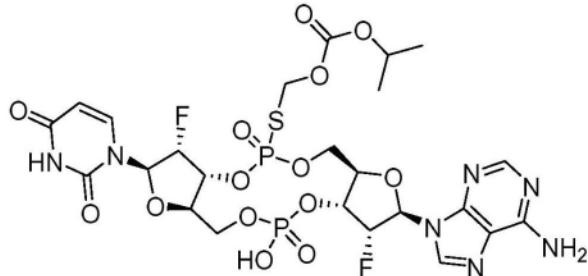
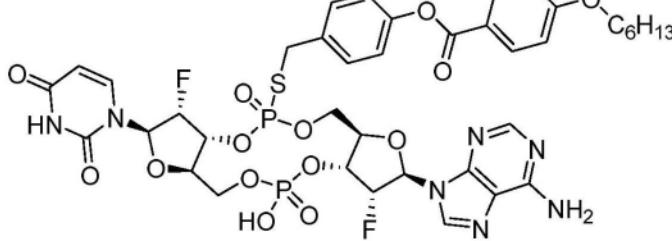
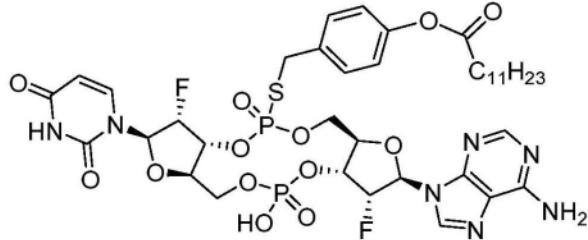
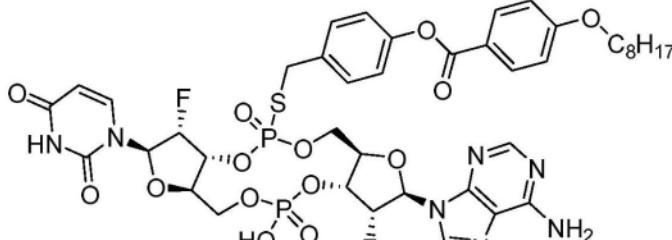
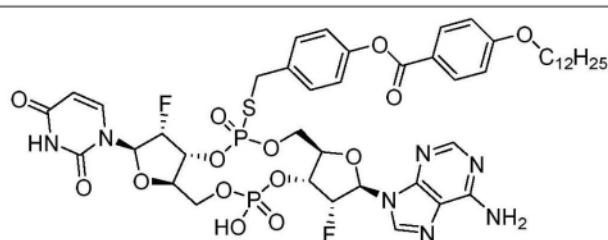
化合物编号	结构
Cmd 13	
Cmd 15	
Cmd 4 [0251]	
Cmd 2	
Cmd 1B	
Cmd 1A	

化合物编号	结构
Cmd 19	
Cmd 20	
[0252]	
Cmd 21	
Cmd 22	
Cmd 23	

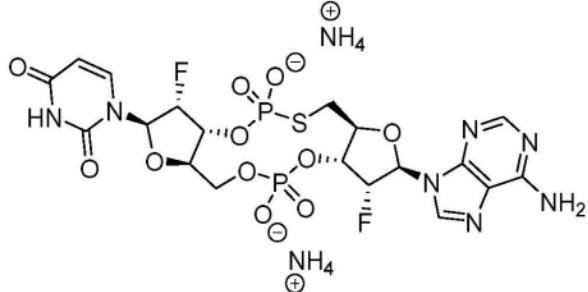
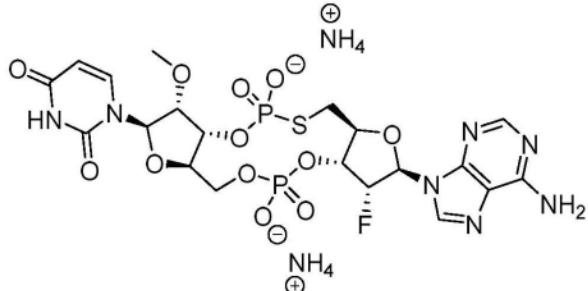
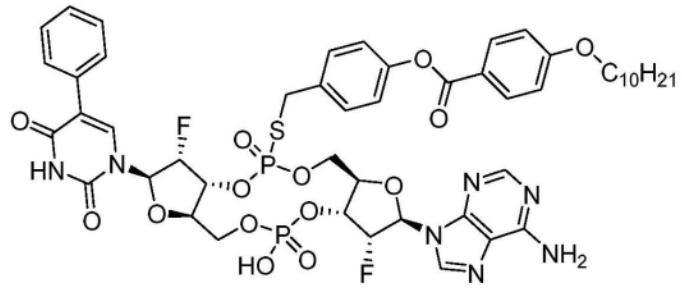
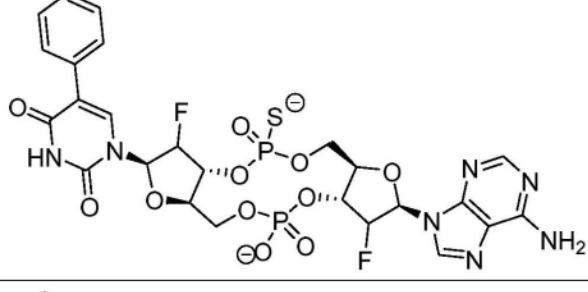
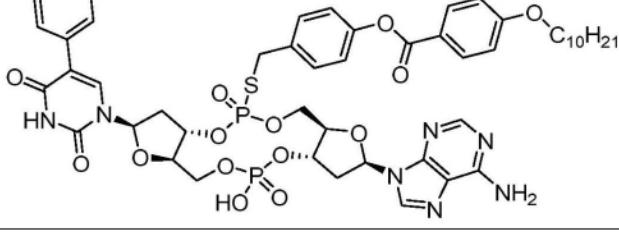
化合物编号	结构
Cmd 8	
Cmd 3	
[0253] Cmd 9	
Cmd 10	
Cmd 11	

化合物编号	结构
Cmd 24	
Cmd 25	
[0254]	
Cmd 27	
Cmd 28	

化合物编号	结构
Cmd 29	
Cmd 30	
[0255]	Cmd 31 
	Cmd 32 
	Cmd 33 

化合物编号	结构
Cmd 34	
Cmd 35	
[0256]	
Cmd 37	
Cmd 38	

化合物编号	结构
Cmd 39	
Cmd 40	
[0257] Cmd 41	
Cmd 42	
Cmd 43	

化合物编号	结构
Cmd 44	
Cmd 45	
[0258]	Cmd 46 
	Cmd 47 
	Cmd 48 

化合物编号	结构
Cmd 49	
Cmd 50 [0259]	
Cmd 51	
Cmd 52	

[0260] 或其药学上可接受的盐。

[0261] 在实施例中,本文描述的化合物呈药学上可接受的盐的形式。本文描述了示例性盐,如铵盐。在一些实施例中,所述化合物是单盐。在一些实施例中,所述化合物是二盐。在一些实施例中,本文描述的化合物(例如,表1或表2中的化合物)不是盐(例如,是游离酸或游离碱)。

[0262] 式(I)或式(I-a)的化合物是组合抗病毒和免疫调节活性两者的小分子核酸杂交体(环状二核苷酸)化合物。后一种活性通过刺激先天免疫应答介导例如病毒感染的肝细胞的受控细胞凋亡,这类似于同样在患有病毒感染的患者体内通过IFN- α 疗法实现的动作。

[0263] 在不希望受理论束缚的情况下,式(I)或式(I-a)化合物的作用机制需要其宿主免疫刺激活性,其可以通过激活PRR,例如RIG-I、NOD2和STING来诱导内源性IFN。激活可以通过将式(I)的化合物结合到PRR(例如,STING)的核苷酸结合结构域发生,如之前所述,并且可以进一步导致诱导PRR表达(例如,STING表达)。

[0264] 本文提供的化合物可以含有一个或多个不对称中心,并且因此作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映体、单个非对映体和非对映体混合物而出现。这些化合物的所有这些异构体形式明确地包含在所述范围内。除非另有说明,当化合物由结构命名或描绘而未指

定立体化学且具有一个或多个手性中心时,应理解的是,其表示所述化合物的所有可能的立体异构体。本文提供的化合物还可以含有键(例如,碳-碳键、磷-氧键或磷-硫键)或可以限制键旋转的取代基,例如由于存在环或双键而产生的限制。

[0265] 在一些实施例中,本文所述的方法包括:施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本文所述的方法包括:施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,式(I)化合物包括式(I)的化合物的异构体(例如,Rp-异构体或Sp异构体)或异构体(例如,Rp-异构体或Sp异构体)的混合物。在一些实施例中,式(I)化合物包括式(I-a)的化合物的异构体(例如,Rp-异构体或Sp异构体)或异构体(例如,Rp-异构体或Sp异构体)的混合物。

[0266] 使用方法

[0267] 本公开涉及用于通过施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在受试者体内诱导PRR(例如,STING)的表达的方法。在一些实施例中,受试者可能患有下文描述的病症,例如增殖性疾病,例如癌症。

[0268] 据报道,患有晚期实体瘤的许多患者表现出自发性T细胞发炎的肿瘤微环境,这预测对免疫疗法的预后和临床反应。最近的研究结果表明,细胞溶质DNA传感的STING途径是在肿瘤环境中驱动I型IFN产生的一种重要的先天免疫传感机制。对此途径的了解正引导新型免疫治疗策略的进一步发展。

[0269] 据报道,在早期结直肠癌中,肿瘤微环境内存在经激活的CD8+ T细胞显著的阳性预后结果。具有其它实体肿瘤组织学的患者似乎也具有可能具有类似的阳性预后值的自发性T细胞浸润。这些包含乳腺癌、肾细胞癌、黑素瘤、卵巢癌和胃肠道肿瘤。据信,T细胞浸润包含肿瘤抗原特异性T细胞,其响应于生长的肿瘤而可能通过免疫监视机制自发激活。即使这种尝试的宿主免疫应答不完全消除肿瘤,其也被认为延缓肿瘤进展并且因此产生改善的临床结果。此外,甚至是在没有外源性感染的情况下,先天免疫机制也可导致针对肿瘤抗原的适应性T细胞应答。在这方面,人类癌症基因表达谱分析研究揭示了I型IFN特征、T细胞浸润和临床结果之间的关联。因此,触发I型IFN产生的先天免疫传感途径可能表示关键的中间机制步骤。在黑素瘤的基因表达谱分析中,已发现肿瘤微环境的两个主要亚群表示指示T细胞浸润的转录谱的存在或不存在。事实上,黑色素瘤转移中的这些病变中的CD8+ T细胞、巨噬细胞以及一些B细胞和浆细胞与早期结直肠癌和其中经激活T细胞已经与良好预后相关的其它肿瘤中描述的表型类似。CD8+ T细胞是肿瘤微环境内所有免疫因子的上调所必需的。研究表明,IFN产生对于针对肿瘤抗原的最佳T细胞引发是必须的。有许多PRR响应于体内包含STING在内的生长的肿瘤而通过宿主DC触发IFN- β 产生。STING是由通过环状GMP-AMP合成酶(cGAS)产生的环状二核苷酸激活的衔接蛋白,所述cGAS进而被细胞溶质DNA直接激活。在存在这些环状二核苷酸和/或DNA的情况下,STING从内质网转移到各种核周组分;例如,已显示,高尔基体处的STING棕榈酰化对于STING激活是必需的(Mukai, K. 等人(2016)《自然通讯(Nat Commun)》doi:10.1038/ncomms11932)。

[0270] 经激活的STING形成聚集体、激活TBK1,所述TBK1进而磷酸化直接促成I型IFN基因转录的干扰素调节因子3(IRF3)。此途径已经涉及DNA病毒的传感,并且还涉及选定的自身免疫模型。此外,最近已经在患有由I型IFN产生增加表征的血管炎/肺部炎症综合征的人类患者中识别到了STING的激活突变。使用小鼠可移植肿瘤模型的机制研究揭示,STING敲除

小鼠和IRF3敲除小鼠在体内显示出针对肿瘤抗原的有缺陷的自发T细胞引发,并且排斥免疫原性肿瘤被烧蚀。同样地,在肿瘤浸润的DC的主要群体的胞质溶胶内发现肿瘤衍生的DNA,并且这与STING途径激活和IFN- β 产生相关联。因此,宿主STING途径似乎是检测肿瘤的存在的重要的先天免疫传感途径并且在体内驱动DC激活和针对肿瘤相关抗原的随后T细胞引发。在其它小鼠肿瘤系统中也报道了STING途径在体内的功能作用。据显示,诱导型神经胶质瘤模型导致I型IFN基因特征作为宿主应答的一部分而被诱导。这种诱导在STING敲除小鼠中显著减少,并且肿瘤生长更积极,从而导致小鼠存活时间更短。作为STING激动剂而外源性递送环状二核苷酸在体内产生治疗效果。对宿主I型IFN和宿主STING途径的关键作用也在B16.OVA和EL4.OVA模型中响应于冷冻消融而得到证实。有趣的是,所涉及的机制与在狼疮的Bm12小鼠模型中观察到的情况平行,因为宿主STING也是最大限度产生抗DNA抗体所必需的。因此,部分地由肿瘤DNA触发的抗肿瘤免疫应答与涉及由细胞外DNA驱动的自身免疫的机制重叠。还在诱导型结肠癌模型中探索了STING的作用。个体患者中的癌症支持STING途径激活的能力似乎可能与T细胞发炎的肿瘤微环境的自发产生有关。因为此表型与早期癌症患者的预后改善相关,并且还与转移性环境中的免疫疗法的临床反应相关,所以STING激活失败可能因此表示早期功能性阻滞,并且因此其本身可能具有作为生物标志物的预后/预测值。其次,激活或模拟宿主STING途径的输出的策略应当在临床中具有免疫治疗潜力。尽管非T细胞发炎的肿瘤似乎缺乏I型IFN转录特征的证据,但是在肿瘤微环境中通过APC促进强健的先天信号传导的策略可能有助于改善肿瘤抗原特异性CD8 $^{+}$ T细胞的交叉引发,并且还增强趋化因子产生以用于随后的溶瘤活性。

[0271] 癌症的治疗

[0272] 通过如cGAS、RIG-I和/STING等PRR识别核酸配体刺激I型干扰素(例如,IFN- α 或IFN- β)的产生,从而触发可能在易感细胞中导致细胞凋亡的一系列下游信号传导事件。近年来,已发现PRR表达的诱导与许多癌症之间的联系。例如,已显示,RIG-I表达在肝细胞癌中显著下调,并且在肿瘤中表现出低RIG-I表达的患者的存活时间较短且对IFN- α 疗法的应答较差(Hou,J.等人,《癌细胞(Cancer Cell)》(2014)25:49-63)。如此,已经表明,RIG-I表达水平以可用作预测预后和对免疫疗法的应答的生物标志物。在其它情况下,已经显示,诱导RIG-I表达诱导胰腺癌细胞、前列腺癌细胞、乳腺癌细胞、皮肤癌细胞和肺癌细胞的免疫原性细胞死亡(Duewell,P.等人,《细胞死亡与分化(Cell Death Differ)》(2014)21:1825-1837;Besch,R.等人,《临床研究杂志(J Clin Invest)》(2009)119:2399-2411;Kaneda,Y.,《肿瘤免疫学(Oncoimmunology)》(2013)2:e23566;Li,X.Y.等人,《分子与细胞肿瘤学(Mol Cell Oncol)》(2014)1:e968016),从而突显了免疫介导的癌症治疗的新方法。

[0273] STING被认为是cGAS-STING-IFN级联中的关键衔接蛋白,但是据报道它也是DNA的传感器。还已经鉴定了STING在响应于癌症而刺激先天免疫中的作用。最近的研究揭示,在如肿瘤浸润性树突细胞等某些抗原呈递细胞的细胞溶胶中存在可能是通过肿瘤细胞应激或细胞死亡产生的肿瘤衍生的DNA。已知的是,此肿瘤衍生的DNA激活cGAS,其引起已经显示激活STING的环核苷酸的产生,从而导致产生相关的I型干扰素(Woo,S.R.等人,《免疫》(2014)41:830-842)。刺激STING和由此产生的下游信号传导途径也可能有助于效应T细胞募集到发炎的肿瘤微环境中(Woo,S.R.,《免疫学趋势》(2015)36:250-256)。肿瘤微环境中的STING激活可以诱导适应性免疫应答,从而导致抗肿瘤活性。因此,在那些缺乏STING的肿

瘤中,通过激活抗原呈递细胞和树突细胞(APC和DC)以及诱导适应性免疫应答,本文所述的仍具有抗肿瘤活性。

[0274] 在一些实施例中,诱导PRR(例如,本文所述的PRR)的表达的方法包括:向患有癌症的受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,诱导PRR(例如,本文所述的PRR)的表达的方法包括:向患有癌症的受试者施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,诱导本文公开的STING的表达的方法包括:向患有癌症的受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,诱导本文公开的STING的表达的方法包括:向患有癌症的受试者施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,诱导本文公开的RIG-I的表达的方法包括:向患有癌症的受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,诱导本文公开的RIG-I的表达的方法包括:向患有癌症的受试者施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,诱导本文公开的NOD2的表达的方法包括:向患有癌症的受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,诱导本文公开的NOD2的表达的方法包括:向患有癌症的受试者施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述癌症选自:乳腺癌、骨癌、脑癌、宫颈癌、结肠癌、胃肠道癌、眼癌、胆囊癌、淋巴结癌、血液癌、肺癌、肝癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、卵巢癌、阴茎癌、胰腺癌、子宫癌、睾丸癌、胃癌、胸腺癌、甲状腺癌或身体的其它部位的癌症。在一些实施例中,所述癌症包括实体瘤(例如,癌、肉瘤或淋巴瘤)。在一些实施例中,所述癌症是肝细胞癌或肝脏的其它癌症。在一些实施例中,所述癌症是白血病或血液的其它癌症。在一些实施例中,所述癌症包括:乳腺癌、肾细胞癌、结肠癌、黑素瘤、卵巢癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、甲状腺癌、肾癌、睾丸癌、胃癌、尿路上皮癌、皮肤癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤或胃肠道间质瘤和实体瘤。在一些实施例中,癌细胞(例如,肿瘤细胞)包括诱导T细胞介导的抗肿瘤应答的特异性癌相关抗原。

[0275] 在一些实施例中,在患有本文公开的癌症的受试者体内诱导PRR(例如,STING、RIG-I、MDA5、LGP2)的表达的方法导致PRR表达(例如,STING表达)的增加。在一些实施例中,PRR(例如,STING)的表达由约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2、约2.5、约3、约4、约5、约7.5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约500、约1000、约1500、约2500、约5000、约10,000或更多的因子诱导。在一些实施例中,在施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐后约5分钟内发生PRR(例如,STING)的表达的诱导。在一些实施例中,在施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐后约5分钟内发生PRR(例如,STING)的表达的诱导。在一些实施例中,在施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐后约5分钟内发生PRR(例如,STING)的表达的诱导。在一些实施例中,施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐后约10分钟、约15分钟、约20分钟、约25分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约1.5小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约10小时、约12小时或更长时间内发生PRR(例如,STING)的表达的诱导。在一些实施例中,施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐后约10分钟、约15分钟、约20分钟、约25分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约1.5小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约10小时、约12小时或更长时间内发生PRR(例如,STING)的表达的诱导。已经认识到,通过化合物激活STING可以导致诱导如RIG-I、MDA5、NOD2等其

它PRR的表达,这可以进一步扩大肿瘤微环境中的IFN产生并且引发T细胞以增强抗肿瘤活性。

[0276] 在一些实施例中,在患有本文公开的癌症的受试者体内诱导PRR(例如,STING)的表达的方法导致PRR表达(例如,STING表达)的增加。在一些实施例中,PRR(例如,STING)的表达由约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2、约2.5、约3、约4、约5、约7.5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约500、约1000、约1500、约2500、约5000、约10,000或更多的因子诱导。在一些实施例中,在施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体后约5分钟内发生PRR(例如,STING)的表达的诱导。在一些实施例中,在施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体后约5分钟内发生PRR(例如,STING)的表达的诱导。在一些实施例中,施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐后约10分钟、约15分钟、约20分钟、约25分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约1.5小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约10小时、约12小时或更长时间内发生PRR(例如,STING)的表达的诱导。在一些实施例中,施用式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐后约10分钟、约15分钟、约20分钟、约25分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约1.5小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约10小时、约12小时或更长时间内发生PRR(例如,STING)的表达的诱导。

[0277] 药物组合物

[0278] 本公开的特征在于在受试者体内诱导PRR(例如,STING)的表达的方法,所述方法包括:施用式(I)或式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0279] 尽管本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)可以单独施用,但优选的是,将所述化合物作为药物组合物或配制品施用,其中所述化合物与一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载剂组合。根据本公开的化合物可以被配制成以任何方便的方式施用以用于人类或兽医学中。在某些实施例中,药物制剂中包含的化合物本身可以是有活性的,或者可以是前药,例如能够在生理环境中转化为活性化合物。无论选择哪种施用途径,可以以适当的水合形式使用的本公开的化合物和/或本公开的药物组合物都被配制成如下文所述的药学上可接受的剂型或通过所属领域的技术人员已知的其它常规方法配制。

[0280] 本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)在药物组合物中的量和浓度以及向受试者施用的药物组合物的量可以基于临床相关因素来选择,所述临床相关因素如受试者的医学相关特性(例如,年龄、体重、性别、其它医学病症等)、化合物在药物组合物中的溶解度、化合物的效力和活性、以及药物组合物的施用方式。有关施用途径和剂量方案的更多信息,读者可参阅《综合药物化学(Comprehensive Medicinal Chemistry)》第5卷第25.3章(Corwin Hansch;编辑委员会主席),培格曼出版社(Pergamon Press)1990。

[0281] 因此,本公开的另一方面提供了药学上可接受的组合物,其包括与一种或多种药学上可接受的载剂(添加剂)和/或稀释剂一起配制的治疗有效量或预防有效量的本文所述化合物(例如,式(I)的化合物)。如下文详细描述的,本公开的药物组合物可以被特别配制成例如通过皮下、肌肉内、腹膜内或静脉内注射作为例如无菌溶液或悬浮液以固体或液体形式施用,包含适于经口施用、瘤内施用、肠胃外施用的那些。然而,在某些实施例中,主题化合物可以简单地溶解或悬浮在无菌水中。在某些实施例中,药物制剂是无热原的,即不会

升高患者的体温。

[0282] 如本文所用,短语“全身施用(systemic administration或administered systemically)”和“外周施用(peripheral administration或administered peripherally)”是施用化合物而不是直接施用到中枢神经系统中,使得所述化合物进入患者系统的,并且因此经历代谢和其它类似过程,例如皮下施用。

[0283] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指在正确医学判断的范围内适合于与人类和动物的组织接触使用而不会产生过多毒性、刺激、过敏应答或其它问题或并发症的、与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0284] 如本文所用,短语“药学上可接受的载剂”是指如液体或固体填充剂、稀释剂、稳定剂、赋形剂、溶剂或包囊材料等涉及将主题拮抗剂从一个器官或身体的一部分承载或运输到另一个器官或身体的另一部分的药学上可接受的材料、组合物或媒剂。在与配制品的其它成分相容并且对患者无害的意义上来讲,每种载剂必须是“可接受的”。可以充当药学上可接受的载剂的材料的一些实例包含但不限于:(1)糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)粉状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石粉;(8)赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;(9)油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油;(10)二醇,如丙二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇、以及聚乙二醇;(12)酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)抗坏血酸;(17)无热原水;(18)等渗盐水;(19)林格氏溶液(Ringer's solution);(20)乙醇;(21)磷酸盐缓冲溶液;(22)环糊精,如Captisol®;以及(23)药物配制品中采用的其它无毒相容物质,如抗氧化剂和抗菌剂。

[0285] 如上所述,本文所述化合物的某些实施例可以含有如胺等碱性官能团,并且因此能够与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。在这方面,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的相对无毒的无机和有机酸加成盐。这些盐可以在本公开的化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过使呈游离碱形式的本公开的经纯化化合物单独与适当的有机或无机酸反应并分离由此形成的盐来制备。代表性的盐包含:氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘二甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛酸盐和十二烷基磺酸盐等(参见例如,Berge等人(1977)“药用盐(Pharmaceutical Salts)”,《药物科学杂志(J.Pharm.Sci.)》66:1-19)。

[0286] 在其它情况下,本公开的化合物可以含有一个或多个酸性官能团,并且因此能够与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。在这些情况下,术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物(例如,式(I)的化合物)的相对无毒的无机和有机碱加成盐。这些盐同样可以在化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过使呈游离酸形式的经纯化化合物单独与适当的碱,如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐、与氨或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备。代表性碱或碱土金属盐包含锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐等。可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包含乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等(参见例如,Berge等人,同上)。

[0287] 润湿剂、乳化剂和润滑剂,如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁、以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香味剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。药学上可接受的抗氧化剂的实例包含:(1)水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及(3)金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0288] 药学上可接受的载剂以及润湿剂、乳化剂、润滑剂、着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂、抗氧化剂和其它额外组分可以以本文所述组合物的约0.001%与99%之间的量存在。例如,所述药学上可接受的载剂以及润湿剂、乳化剂、润滑剂、着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂、抗氧化剂和其它额外组分可以以本文所述组合物的约0.005%、约0.01%、约0.05%、约0.1%、约0.25%、约0.5%、约0.75%、约1%、约1.5%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约85%、约90%、约95%或约99%存在。

[0289] 本公开的药物组合物可以呈适于口服施用的形式,例如液体或固体口服剂型。在一些实施例中,液体剂型包括悬浮液、溶液、甜浆剂、乳液、饮料、酏剂或糖浆。在一些实施例中,固体剂型包括胶囊、片剂、粉末、糖衣丸或粉末。药物组合物可以呈适于单次施用精确剂量的单位剂型。除了本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐之外,药物组合物还可以包括药学上可接受的载剂,并且可以任选地进一步包括一种或多种药学上可接受的赋形剂,如例如,稳定剂(例如粘合剂,例如聚合物,例如沉淀抑制剂)、稀释剂、粘合剂和润滑剂。

[0290] 在一些实施例中,本文所述的组合物包括用于口服施用的液体剂型,例如溶液或悬浮液。在其它实施例中,本文所述的组合物包含用于口服施用的、能够直接压制片剂的固体剂型。此外,所述片剂可以包含其它药物或药剂、载剂和或佐剂。示例性药物组合物包含压制片剂(例如,直接压制片剂),其例如包括本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐。

[0291] 本公开的配制品包含适于肠胃外施用的配制品。所述配制品可以方便地以单位剂型呈现并且可以通过制药业领域中熟知的任何方法来制备。可以与载剂材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据正在被治疗的宿主、具体施用模式而变化。可以与载剂材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常,在百分之百中,此量的范围将是活性成分的约1%到约99%,优选地约5%到约70%,最优选地约10%到约30%。适于肠胃外施用的本公开药物组合物包括本公开的化合物组合一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液、或仅在使用之前可重构成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使配制品与预期接受者的血液等渗的溶质、或悬浮剂或增稠剂。

[0292] 可以在本公开的药物组合物中采用的适当的水性和非水性载剂的实例包含水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、以及其适当的混合物、植物油,如橄榄油、和可注射的有机酯,如油酸乙酯。可以例如通过使用包衣材料,如卵磷脂、在分散液的情况下通过维持所需粒径、以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0293] 这些组合物还可以含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂以及分散剂。可以通过包含各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保防止微生物的作用。还可能期望将等渗剂,如糖、氯化钠等包含于这些组合物中。此外,可以通过包含延迟吸收的药剂,如单硬脂酸铝和明胶来实现可注射药物形式的延长吸收。

[0294] 在一些情况下,为了延长本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)的效果,可能期望减缓对来自皮下、腹膜内或肌肉内注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬液液来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶解速率,溶解速率进而可以取决于晶体大小和晶形。可替代地,通过将化合物溶解或悬浮于油性媒剂中来实现本公开化合物的肠胃外施用形式的延迟吸收。

[0295] 在一些实施例中,以持续方式施用本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)可能是有利的。应当理解,可以使用任何提供持续吸收曲线的配制品。在某些实施例中,可以通过将本公开的化合物与将其释放性质减缓至体循环的其它药学上可接受的成分、稀释剂或载剂组合来实现持续吸收。

[0296] 施用途径

[0297] 在本文所述的方法中使用的化合物和组合物可以根据所选择的施用途径以多种形式向受试者施用,如所属领域的技术人员将理解的。在本文所述的方法中使用的组合物的示例性施用途径包含局部、肠内或肠胃外应用。局部应用包含但不限于:表皮、吸入、灌肠、滴眼液、滴耳液和通过体内粘膜的应用。肠内应用包含经口施用、直肠施用、阴道施用和胃饲管。肠胃外施用包含:静脉内、动脉内、囊内、眶内、心内、皮内、经气管、皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外、胸骨内、腹膜内、皮下、肌肉内、经上皮、经鼻、肺内、鞘内、直肠和局部施用模式。肠胃外施用可以通过在选定的一段时间内连续输注来进行。在本公开的某些实施例中,包括式(I)的化合物的本文所述组合物是经口施用的。在本公开的某些实施例中,包括式(I-a)的化合物的本文所述组合物是经口施用的。在本公开的其它实施例中,包括式(I)的化合物的本文所述组合物是肠胃外(例如,腹膜内)施用的。认识到的是,对于实体瘤的治疗,还可以实施将化合物直接注射到肿瘤中(例如,肿瘤内施用)。在本公开的其它实施例中,包括式(I-a)的化合物的本文所述组合物是肠胃外(例如,腹膜内)施用的。认识到的是,对于实体瘤的治疗,还可以实施将化合物直接注射到肿瘤中(例如,肿瘤内施用)。

[0298] 对于静脉内、腹膜内或鞘内递送或直接注射(例如,肿瘤内),所述组合物必须是无菌且流动的,其程度为所述组合物可通过注射器递送。除水之外,载剂还可以是等渗缓冲盐水溶液、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等),以及其适当混合物。可以例如通过使用包衣,如卵磷脂、在分散液的情况下通过维持所需的粒径、以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。在许多情况下,优选的是,将等渗剂,例如糖、如甘露醇或山梨醇等多元醇以及氯化钠包含在组合物中。可注射组合物的长期吸收可以通过在组合物中包含延迟吸收的药剂,例如单硬脂酸铝和明胶来实现。

[0299] 对施用途径的选择将取决于是否要实现局部或全身效果。例如,对于局部效果,可以将组合物配制为局部施用并且直接应用于期望其作用的地方。对于全身性长期效果,可以将组合物配制为肠内施用并且通过消化道给予。对于全身性立即和/或短期效果,可以将组合物配制为肠胃外施用并且通过除通过消化道以外的途径施用。

[0300] 剂量

[0301] 本公开的组合物通过所属领域的技术人员已知的常规方法配制成可接受的剂型。可以改变本公开的组合物中的活性成分(例如,式(I)的化合物)的实际剂量水平以获得对于特定患者、组合物和施用模式有效实现期望治疗应答,而对患者无毒性的活性成分的量。所选择的剂量水平将取决于各种药代动力学因素,包含所采用的本公开的具体组合物的活性;施用途径;施用时间;所采用的具体药剂的吸收速率;治疗持续时间;与所采用的具体组合物组合使用的其它药物、物质和/或材料;所治疗的患者的年龄、性别、体重、病症、一般健康状况以及以前病史;以及医学领域中熟知的类似因素。具有所属领域普通技能的医生或兽医可以容易地确定并且开出所需组合物的有效量。例如,医生或兽医可以以比实现期望治疗效果所需的水平低的水平来开始在组合物中采用的本公开物质的剂量,并且逐渐增加剂量直至实现期望效果。通常,本公开的组合物的适当日剂量将是物质的所述量,所述量是有效产生治疗效果的最低剂量。这种有效剂量通常取决于上述因素。优选地,治疗组合物的有效日剂量可以作为在一天中以适当的间隔单独施用,任选地以单位剂型施用的两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量施用。

[0302] 优选的治疗剂量水平为每天向患有本文所述病状(例如,HBV感染)的受试者施用(例如,经口或腹膜内)的组合物的约0.1mg/kg到约1000mg/kg之间(例如,约0.2mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kg、1.5mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、150mg/kg、175mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg、500mg/kg、600mg/kg、700mg/kg、800mg/kg、900mg/kg或1000mg/kg)。优选的预防剂量水平为每天向受试者施用(例如,经口或腹膜内)的组合物的约0.1mg/kg到约1000mg/kg之间(例如,约0.2mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kg、1.5mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、150mg/kg、175mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg、500mg/kg、600mg/kg、700mg/kg、800mg/kg、900mg/kg或1000mg/kg)。还可以滴定剂量(例如,可以逐渐升高剂量,直到出现毒性迹象,如头痛、腹泻或恶心)。

[0303] 治疗频率也可以变化。受试者可以每天治疗一次或多次(例如,一次、两次、三次、四次或更多次)或每如此多小时(例如,约每2小时、4小时、6小时、8小时、12小时或24小时)治疗。组合物可每24小时施用1次或2次。治疗的时间过程可以属于不同的持续时间,例如,两天、三天、四天、五天、六天、七天、八天、九天、十天或更多天、两周、1个月、2个月、4个月、6个月、8个月、10个月或超过一年。例如,治疗可以是一天两次,持续三天;一天两次,持续七天;一天两次,持续十天。治疗周期可以以例如每周、每两个月或每月的间隔重复,所述间隔被不给予治疗的时期分开。治疗可以是单次治疗,或者可以持续与受试者的寿命一样长的时间(例如,多年)。

[0304] 患者选择和监测

[0305] 本文描述的本公开的方法需要向受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以激活PRR从而实现IFN、ISG和细胞因子的产生或者另外地诱导的PRR(例如,RIG-I、STING等)的表达。在一些实施例中,受试者患有或被诊断为患有病症,例如增殖性疾病,例

如癌症。因此,可以通过首先评估患者和/或受试者以确定受试者是否感染增殖性疾病,例如癌症来选择患者和/或受试者接受使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐进行的治疗。可以使用所属领域中已知的方法将受试者评估为感染增殖性疾病(例如,癌症)。还可以例如在施用本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐之后监测受试者。

[0306] 在一些实施例中,受试者是哺乳动物。在一些实施例中,所述受试者是人。在一些实施例中,受试者是成年人。在一些实施例中,受试者患有增殖性疾病,例如癌症。在一些实施例中,受试者患有乳腺癌、骨癌、脑癌、宫颈癌、结肠癌、胃肠道癌、眼癌、胆囊癌、淋巴结癌、血液癌、肺癌、肝癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、卵巢癌、阴茎癌、胰腺癌、子宫癌、睾丸癌、胃癌、胸腺癌、甲状腺癌或身体的其它部位的癌症。在一些实施例中,受试者患有包括实体瘤(例如,癌、肉瘤或淋巴瘤)的癌症。在一些实施例中,受试者患有肝细胞癌或肝脏的其它癌症。在一些实施例中,受试者患有白血病或血液的其它癌症。在一些实施例中,受试者患有乳腺癌、肾细胞癌、结肠癌、黑素瘤、卵巢癌、头颈鳞状细胞癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌或胃肠道间质癌。在一些实施例中,受试者具有癌细胞(例如,肿瘤细胞),其包括诱导T细胞应答的特异性癌相关抗原。

[0307] 在一些实施例中,受试者是未经治疗的。在一些实施例中,之前已经对受试者进行了增殖性疾病(例如,癌症)治疗。在一些实施例中,受试者已复发。

[0308] 组合疗法

[0309] 本文描述的化合物可以与其它已知疗法组合使用。如本文所用,“组合”施用意味着在受试者患有病状的过程期间向受试者递送两种(或更多种)不同的治疗,例如,在受试者已经被诊断为患有所述病状之后并且在所述病状已经治愈或消除或治疗由于其它原因已经停止之前递送所述两种或更多种治疗。在一些实施例中,对一种治疗的递送在对第二治疗的递送开始时仍然发生,使得在施用方面存在重叠。这在本文中有时被称为“同时”或“同时递送”。在其它实施例中,对一种治疗的递送在对另一种治疗的递送开始之前结束。在任一情况的一些实施例中,治疗由于组合施用而更有效。例如,第二治疗更有效,例如,在较少的第二治疗的情况下看到相当的效果,或者相比于在不存在第一治疗的情况下施用第二治疗的情形下将看到的程度,第二治疗在更大程度上减少症状,或者在第一治疗的情况下看到类似情形。在一些实施例中,递送使得症状或与病状相关的其它参数的减少大于在不存在另一种治疗的情况下递送的一种治疗将观察到的减少。两种治疗的效果可以是部分加性的、完全加性的或大于加性的。递送可以使得在递送第二治疗时仍然可以检测到所递送的第一治疗的效果。

[0310] 本文所述的化合物和所述至少一种额外的治疗剂可以在相同或单独的组合物中同时施用或顺序施用。对于顺序施用,可以首先施用本文所述的化合物,并且可以其次施用额外的药剂,或者可以颠倒施用顺序。

[0311] 在一些实施例中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与额外的药剂的组合具有协同或加性效应。在一些实施例中,术语“加性”是指这样的结果,其中当两种药剂组合使用时,药剂的组合以等于但不大于每种药剂的单独活性之和的方式起作用。

[0312] 在一些实施例中,式(I-a)的化合物或其药学上可接受的盐与额外的药剂的组合具有协同或加性效果。在一些实施例中,术语“加性”是指这样的结果,其中当两种药剂组合

使用时,药剂的组合以等于但不大于每种药剂的单独活性之和的方式起作用。在一些实施例中,术语“协同效果”或“协同”是指这样的结果,其中当两种药剂组合使用时,药剂的组合起作用以使所需要的每种单独药剂的浓度低于在没有其它药剂的情况下实现疗效所需的浓度。在一些实施例中,协同效果导致一种或两种药剂的最小抑制浓度降低,使得效果大于效果的总和。协同效果大于加性效果。在一些实施例中,本文中的组合物中的药剂可以表现出协同效果,其中特定浓度下的活性大于单独的任一药剂的活性至少约1.25倍、1.5倍、1.75倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍、10倍、12倍、15倍、20倍、25倍、50倍或100倍。

[0313] 例如,本文所述的方法中的任何方法可以进一步包括施用治疗有效量的额外药剂。示例性的额外药剂包含但不限于:抗增殖剂、抗癌剂、抗糖尿病剂、抗炎剂、免疫抑制剂和止痛剂。药剂包含有机小分子,如药物化合物(例如,由美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准的、如在美国联邦法规(Code of Federal Regulations (CFR))中提供的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、低聚糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、键联到蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素以及细胞。在一些实施例中,额外的药剂是抗癌剂,例如烷化剂(例如,环磷酰胺)。

[0314] 在实施例中,额外的药剂是免疫肿瘤学药剂,例如,激活免疫系统例如从而使其能够识别癌细胞并破坏癌细胞的药剂。示例性免疫肿瘤学化合物是抑制免疫检查点阻断途径的化合物。在实施例中,化合物是抗体,如PD-1或PD-L1抗体或共刺激抗体。在一些实施例中,化合物是抗CTLA4抗体。在另一个实施例中,药剂是基于细胞的药剂,如CAR-t疗法。

[0315] 实例

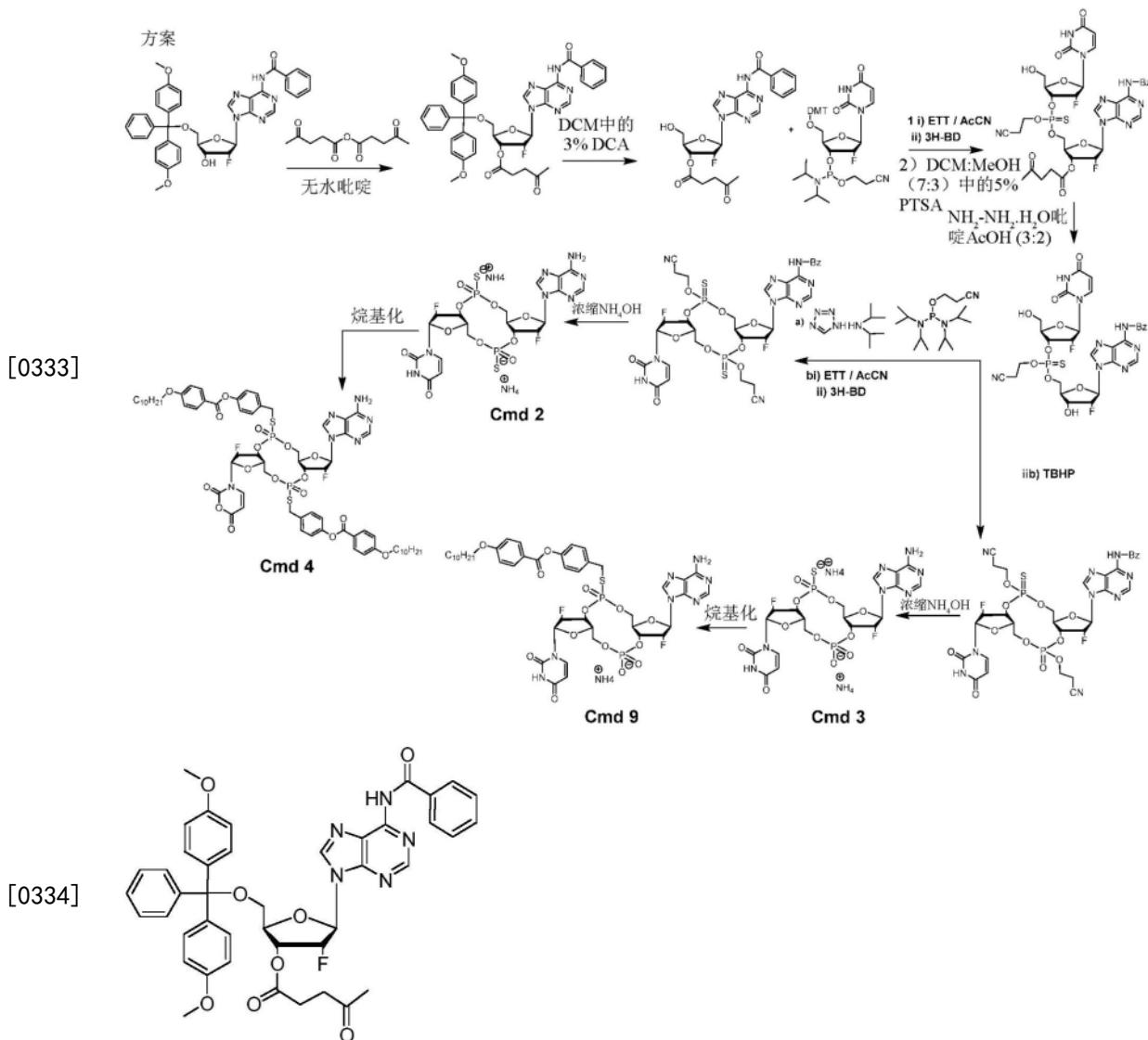
[0316] 本公开通过以下实例和合成方案得到进一步说明,所述实例和合成方案不应被解释为将本公开限制于本文中描述的具体程序的范围或精神内。应理解的是,所述实例是提供来说明某些实施例的并且并不由此旨在限制本公开的范围。应进一步理解的是,在不脱离本公开的精神和/或随附的权利要求书的范围的情况下,可以诉诸所属领域的技术人员可以想到的各种其它实施例、修改及其等效方案。

[0317] 在以下实例和本文其它地方使用的缩写词为:

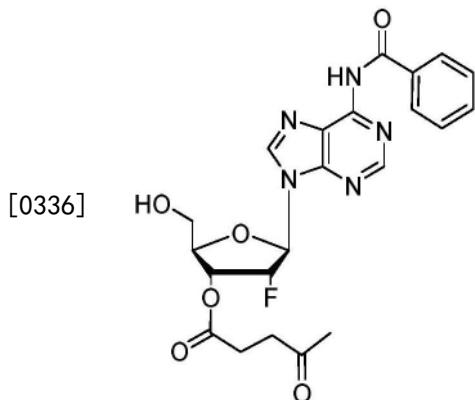
- [0318] DCA 二氯乙酸
- [0319] DCC N,N'-二环己基碳二亚胺
- [0320] DCM 二氯甲烷
- [0321] DMAP 4-二甲基氨基吡啶
- [0322] ETT 5-(乙硫基)-1H-四唑
- [0323] h 小时
- [0324] IPA 异丙醇
- [0325] LCMS 液相色谱法-质谱法
- [0326] MeOH 甲醇
- [0327] PTSA 对甲苯磺酸
- [0328] r.t. 室温
- [0329] THF 四氢呋喃
- [0330] TLC 薄层色谱法

[0331] 实例1:含成本公开的示例性化合物

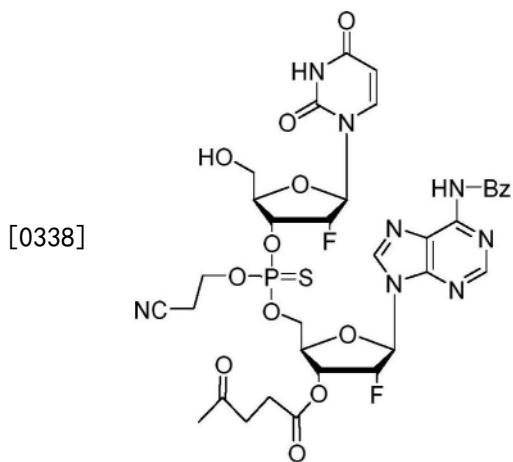
[0332] 合成环状二核苷酸前药9和4和环状硫代-二磷酸酯的程序



[0335] 合成5'-OH-3'-乙酰丙酰基-2'F-dA将乙酰丙酸(2.148g, 18.5mmol)溶解在干燥的二恶烷(50mL)中,并在冰水浴上将溶液冷却到5℃到10℃下。在1小时内逐份加入DCC(1.939g, 9.4mmol)。移去冰水浴,并且使反应在2小时内温升温到室温。滤出所得的二环己基脲沉淀物,并用干燥的二恶烷(10mL)洗涤。将滤液加入到5'DMT-2'F-3'OH-dA(5.0g, 7.4mmol)在干燥吡啶(50mL)中的溶液中,并且然后在氩气气氛下加入催化量的DMAP。在室温下搅拌2小时后,将混合物蒸发至干燥。将残余物溶于DCM(150mL)中,并且有机相用5% NaHCO₃(100mL)和盐水(100mL)洗涤、经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以提供作为白色固体的期望产物。



[0337] 脱三苯甲基化:将上述固体溶于DCM(100mL)中,并且将水(1.33mL,74mmol)加入到反应混合物中。然后加入DCM中6%DCA(100mL),并且将反应混合物在室温下搅拌10分钟到15分钟。通过加入甲醇(25mL)淬灭所得混合物,并且然后用5%NaHCO₃溶液(150mL)和盐水(150mL)洗涤。将组合的有机层经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。使用combi-flash硅胶柱色谱法纯化粗残余物,用DCM中的0%到5%MeOH洗脱,以给出3.45g(62%产率)作为白色固体的纯的期望产物。

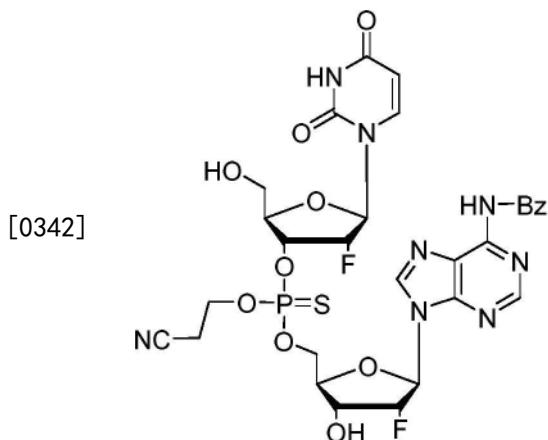


[0339] 偶联:将5'OH-3'-乙酰丙酰基化-2'F-脱氧-肌苷(700mg,1.48mmol)和5'DMT-2'F-3'CED-亚磷酰胺-脱氧-尿苷(1.66g,2.22mmol)混合物在高真空下干燥1到2小时。将氩气冲洗到含有反应混合物的圆底烧瓶上。将无水乙腈(40mL)加入到反应混合物中,然后在氩气气氛下在乙腈(5.0mL)中加入ETT(279mg,2.146mmol)。将所得混合物在室温下在氩气下搅拌2小时。一旦TLC分析显示反应完成,就加入水(80μL,2当量到亚酰胺)。

[0340] 硫化:在硅烷化烧瓶中,将Beaucage试剂(3H-BD)(592mg,2.96mmol)溶于乙腈(5.0mL)中。在氩气气氛下将上述偶联反应混合物转移到硫化试剂(3H-BD)在乙腈中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌45分钟以完成硫化反应。加入甲醇(10mL),并且然后将反应混合物搅拌30分钟。在减压下蒸发所得混合物至干燥。将粗残余物溶于DCM(100mL)中并用水(75mL)洗涤。分离DCM层,经Na₂SO₄干燥并用于脱三苯甲基化步骤。

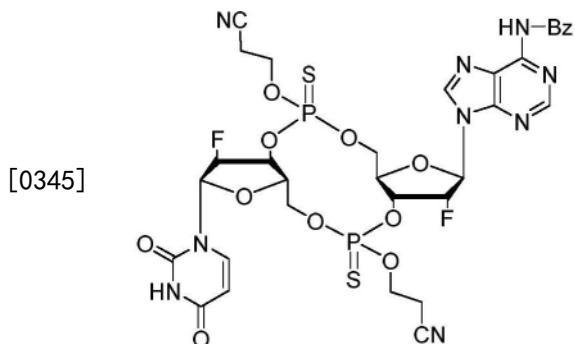
[0341] 脱三苯甲基化:将上述所得到的含有硫化产物的DCM层在冰水浴中冷却。加入DCM:MeOH(7:3,100mL)中的5%PTSA溶液并将反应混合物搅拌15分钟以完成脱三苯甲基化反应。然后加入水(50mL)并将所得混合物搅拌另一15分钟。将反应混合物转移到分液漏斗中,并且分离水层。用5%NaHCO₃溶液(100mL)洗涤有机层,水层的pH高于7.0。将组合的有机层经

Na_2SO_4 干燥，并在减压下浓缩，以给出粗产物。使用 combiflash 硅胶柱色谱法纯化粗产物，用 DCM 中的 0% 到 5% MeOH 洗脱，以给出 960mg 作为白色固体的纯的期望产物。

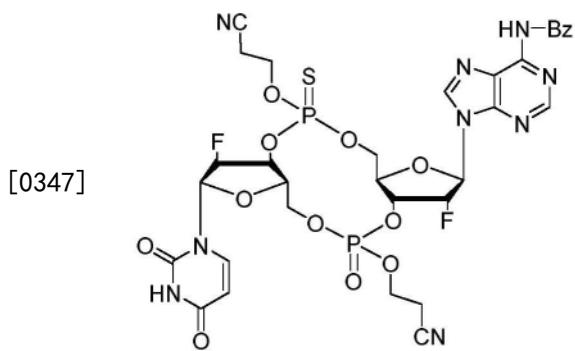


[0343] 乙酰丙酰基脱保护：在吡啶：乙酸 (3:2) 的混合物中用 0.5M 一水合肼处理 3'-乙酰丙酰基保护的二核苷酸硫代磷酸酯，并将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟。一旦 TLC 分析显示反应完成，然后就加入 2,4-戊二酮 (2.0mL) 以淬灭未反应的水合肼。在减压下除去挥发物，并且将反应混合物在 DCM 中的 25% IPA (50mL) 与水 (50mL) 之间分配。收集有机层并在减压下蒸发至干燥以给出浓稠液体，将所述浓稠液体与甲苯 (2 × 15mL) 共蒸发以提供粗残余物，将所述粗残余物在 CombiFlash 硅胶柱色谱法上使用 DCM 中的 0% 到 10% MeOH 纯化以给出 725mg 作为白色固体的纯的期望产物。

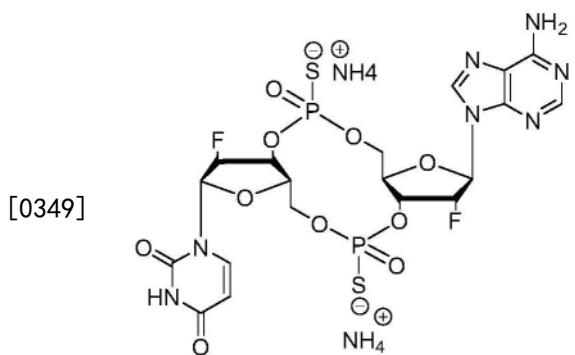
[0344] 环化：将二核苷酸硫代磷酸酯三个月 (1 当量) 和 2-氰基乙基四异丙基亚磷酰二胺 (二亚酰胺) (1 当量) 溶于干燥乙腈和干燥 DCM (2:1, 30mL) 的混合物中。在惰性气氛下，在 1 小时时期内将二异丙基氨基四唑 (1 当量) 分 4 份加入到反应混合物中。将溶液在 r.t. 下搅拌额外的 2 小时，并且然后将 ETT (2.0 当量) 加入到反应混合物中，搅拌过夜。然后将脱氧水 (29 μ L) 加入到反应混合物中。



[0346] 硫化 (合成保护的环状偶磷硫代二磷酸酯)：将 Beaucage 试剂 (3H-BD) (2.0 当量) 溶于硅烷化烧瓶中的乙腈中。将上述环化产物的一部分 (三分之二) 在氩气气氛下加入到硫化试剂中，并且将反应混合物在室温下搅拌 45 分钟。然后加入甲醇 (10mL) 并将所得混合物搅拌 30 分钟。在减压下蒸发溶剂，并且将粗残余物溶于 DCM (50mL) 中并用水 (50mL) 洗涤。分离 DCM 层，经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。使用 CombiFlash 硅胶柱色谱法纯化粗产物，用 DCM 中的 0% 到 10% MeOH 洗脱，以给出 150mg 纯的期望产物。

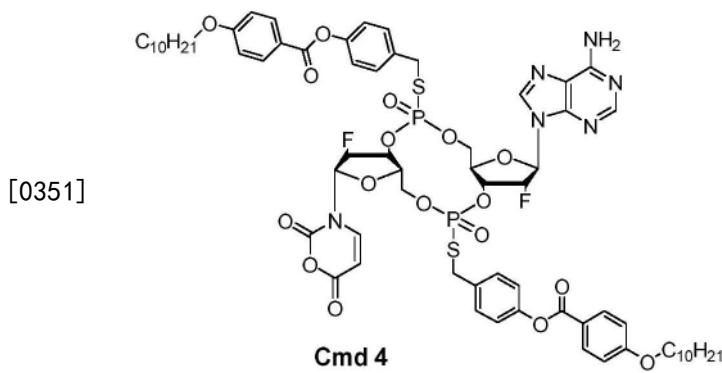


[0348] 氧化(合成受保护的环状偶磷一硫代二磷酸酯):在0℃下将TBHP(4.0当量)加入到环化产物的第二部分(三分之一)的搅拌溶液中,并且在15分钟内将反应混合物升温至r.t.。通过加入饱和亚硫酸氢钠溶液来淬灭过量的TBHP,并在减压下将所得混合物蒸发。将粗残余物溶于DCM(25mL)中并用水(20mL)洗涤。分离有机层,并且经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。使用CombiFlash硅胶柱色谱法纯化所得粗产物,用DCM中的0%到10%MeOH洗脱,以给出60mg纯的期望产物。



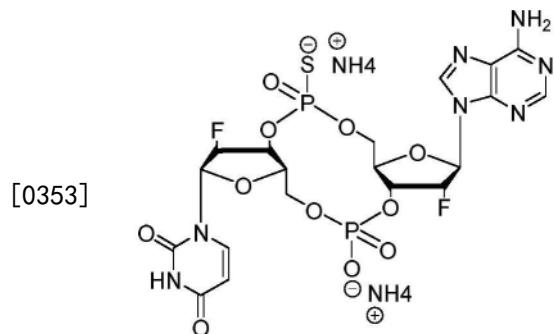
Cmd 2

[0350] 脱保护环状偶磷硫代二磷酸酯[合成Cmd 2]:将受保护的环状偶磷硫代二磷酸酯(60mg)溶于浓缩 NH_4OH (2.0mL)中并在r.t.下搅拌过夜。一旦LCMS显示反应完成,就在减压下蒸发混合物以除去氨。将水层用乙酸乙酯(5×5mL)洗涤,分离并冻干以提供100mg作为白色蓬松固体的粗产物。



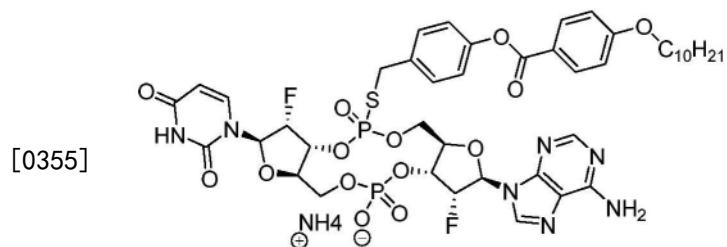
[0352] 烷基化环状偶磷硫代二磷酸酯[合成Cmd 4]:将环状偶磷硫代二磷酸酯(25mg)溶于水(250 μL)中。然后加入4-(碘甲基)苯基4-(癸氧基)苯甲酸酯(42mg)在THF:丙酮(1:1, 2.0mL)的混合物中的溶液。反应混合物的pH约为3.5到4.0。将反应混合物在r.t.下搅拌40小时。使用CombiFlash硅胶柱色谱法纯化粗产物,用DCM中的0%到10%IPA洗脱,以给出25mg

作为黄棕色固体的期望产物。



Cmd 3

[0354] 脱保护环状偶磷一硫代二磷酸酯[合成Cmd 3]:将受保护的环状偶磷一硫代二磷酸酯(60mg)溶于浓缩NH₄OH(5.0mL)中并且然后在r.t.下搅拌过夜。一旦LCMS显示反应,就在减压下蒸发混合物以除去氨。将水层用乙酸乙酯(5×5mL)洗涤,分离并冻干以提供50mg作为白色蓬松固体的粗期望产物。



Cmd 1

[0356] 烷基化环状偶磷一硫代二磷酸酯[合成Cmd 1]:将环状偶磷一硫代二磷酸酯(20mg)溶于水(200μL)中。然后加入4-(碘甲基)苯基4-(癸氧基)苯甲酸酯(18mg)在THF:丙酮(1:1,1.4mL)的混合物中的溶液。反应混合物pH约为4.0。将反应混合物在r.t.下搅拌过夜,并在减压下除去溶剂。将所得粗残余物重新溶于水:乙腈(1:1,2.0mL)中。形成沉淀物(未反应的烷基化试剂)并通过离心除去。将母液冻干,并通过使用C₁₈sep pack柱(Waters),4.0g、用0.2M乙酸铵缓冲液纯化粗产物。用乙腈:水(1:1)洗脱化合物。收集纯级分并冻干,以提供5mg到6mg作为白色蓬松固体的纯的期望产物。

[0357] 实例2. HEK293细胞中ISG54和NF-κβ的体外激活

[0358] 在此实验中,用本公开的示例性化合物或2',3'-cGAMP作为对照一式两份地处理稳定表达ISG54ISRE-荧光素酶报告基因或NF-κβ-荧光素酶报告基因的HEK293细胞(SZ14),每个在洋地黄皂苷缓冲液中处理5小时,以筛选潜在的STING激动剂。使用Steady-glo缓冲系统(Promega)测定ISG54或NF-κβ活性,并将其表示为总结于下表3中的EC₅₀值。通常,半数最大有效浓度(EC₅₀)是指在指定的暴露时间之后在基线与最大值之间的中途诱导应答的药物的浓度。此计算适用于具有酶抑制活性的化合物,因为未经处理样品的基线可以设定为100%酶活性,并且因此基于此100%最大基础评估%抑制。对于这些研究,EC₅₀值涉及达到高于设定为0%的未经处理样品的值50%活性水平所需的浓度。

[0359] 在表3中,“A”表示小于50nM的EC₅₀;“B”表示50nM与500nM之间的EC₅₀;“C”表示500nM与1μM之间的EC₅₀;“D”表示1μM与2μM之间的EC₅₀;并且“E”表示大于2μM的EC₅₀。数据被显示为单独接受DMSO(化合物载剂)的细胞上的成倍诱导,作为每兴奋剂重复孔的平均值

+/-标准偏差。

[0360] 表3:本公开的示例性化合物的EC₅₀值

[0361]

化合物编号	IRFEC ₅₀	NF-KBEC ₅₀
Cmd 5	E	E
Cmd 17	E	E
Cmd 18	E	E
Cmd 14	A	A
Cmd 12	A	A
Cmd 1	A	B
Cmd 13	A	B
Cmd 15	A	A
Cmd 4	D	E
Cmd 2	D	E
Cmd 1B	A	B
Cmd 1A	A	B
Cmd 20	E	E
Cmd 21	C	E
Cmd 22	A	B
Cmd 23	A	B
Cmd 25	A	B
Cmd 26	A	A
Cmd 29	B	C
Cmd 30	C	E
Cmd 31	C	E
Cmd 32	B	B

[0362] 实例3.评估THP细胞中IRF-I型IFN活性

[0363] 将THP1-双细胞用脂质转染胺中的本公开的示例性化合物(例如,化合物2或化合物3)或脂质转染胺中的2',3'-cGAMP作为对照以不同浓度一式三份地处理22小时。使用Quanti-luc试剂测定细胞培养上清液中IRF诱导型荧光素酶报告基因活性的水平,并将其总结于图9中。数据被显示为单独接受DMSO(化合物载剂)的细胞上的成倍诱导,作为每兴奋剂重复孔的平均值+/-标准偏差。

[0364] 实例4.测定示例性化合物的细胞毒性

[0365] 使用Cell titer Glo测定(Promega)评估示例性化合物在THP1细胞中的细胞毒性。在完全培养基中生长的THP1双细胞用不同浓度的化合物或DMSO对照处理。通过评估培养物中活细胞的数量测定CellTiter-Glo®发光细胞活力/细胞毒性,所述评估基于通过荧光素酶反应产生的“发光型”发光信号定量存在的ATP。与DMSO处理的样品相比,通过发光的成倍变化计算%细胞凋亡。

[0366] 实例5.量化STING结合

[0367] 稳定表达ISG54ISRE-荧光素酶报告基因的SZ14HEK293细胞用化合物示例性化合

物Cmd 1、2'3'-cGAMP(天然STING配体)或DMSO、在存在洋地黄皂苷的情况下处理5到6小时。测定ISRE-荧光素酶活性并将其标准化为DMSO处理的细胞(平均值±每兴奋剂一式三份孔的标准偏差)。

[0368] 可替代地,在96孔板中的原始- ISG-双细胞用化合物/脂、cGAMP/脂复合物或单独的化合物在37°C,5%CO₂下一式三份地刺激22到24小时。使用Invivogen Quanti-luc测量细胞培养上清液中所分泌的荧光素酶的活性。数据被显示为DMSO处理的细胞上的成倍诱导(平均值±每兴奋剂一式三份孔的标准偏差)。

[0369] 实例6.通过示例性化合物诱导THP细胞中III型IFN(IL-29)的产生

[0370] 将THP1-双(WT)细胞用单独的示例性化合物或cGAMP/脂一式三份处理21小时。使用ELISA测定培养上清液中IL-29的水平。显示的结果是一式两份孔的平均值±标准偏差。

[0371] 实例7.图9示出了Cmd1通过细胞凋亡引起细胞死亡。使用**Caspase-Glo® 3/7**测定(Promega)评估THP1细胞中的细胞凋亡。用Lipofectamine LTX、用不同浓度的Cmd 1或2'3'-cGAMP或DMSO对照处理在完全培养基中生长的THP1双细胞。通过使用含有四肽序列DEVD的促发光半胱天冬酶-3/7底物测量胱天蛋白酶-3和-7活性,所述四肽序列DEVD被裂解以释放氨基荧光素,即用于产生光的荧光素酶的底物。孵育20小时之后,通过测量氨基-荧光素的水平来评估细胞凋亡活性。与DMSO处理的样品相比,通过发光的成倍变化计算%细胞凋亡。CC50值通过Xlfit中的曲线拟合生成。

[0372] 实例8.图10示出了Cmd 1在急性单核细胞白血病细胞系(THP1)和PBMC中对细胞凋亡的选择性诱导。使用**Caspase-Glo® 3/7**测定(Promega)评估THP1细胞和PBMC中的细胞凋亡。用Lipofectamine LTX、用不同浓度的Cmd 1或2'3'-cGAMP或DMSO对照处理在完全培养基中生长的THP1细胞和PBMC。通过使用含有四肽序列DEVD的促发光半胱天冬酶-3/7底物测量胱天蛋白酶-3和-7活性,所述四肽序列DEVD将被裂解以释放氨基荧光素,即用于产生光的荧光素酶的底物。孵育20小时之后,通过测量氨基荧光素的水平来评估细胞凋亡活性。与DMSO处理的样品相比,通过发光的成倍变化计算%细胞凋亡。

[0373] 实例9.图11示出了与原代细胞PBMC相比,Cmd 1在急性单核细胞白血病细胞系(THP1)中引起对ISG和PRR相关基因的选择性和增强诱导。THP1和PBMC中的基因表达分析:用Lipofectamine LTX、用5uM的Cmd 1或2'3'-cGAMP或DMSO对照处理在完全培养基中生长的THP1细胞和PBMC。孵育20小时后,提取RNA,并通过实时PCR评估不同干扰素刺激基因(ISG)和各种模式识别受体(PRR)的基因表达。通过 $\Delta\Delta ct$ 方法计算成倍诱导。

[0374] 实例10.图12示出了Cmd 1抑制肿瘤细胞生长。每天用Cmd 1(无脂质转染胺)或重组IFN(U-IFN)处理一次96孔板中的肿瘤细胞,持续3天。用1%多聚甲醛固定细胞并用DAPI染色。在ImageXpress上对细胞进行自动成像,并使用MetaXpress软件分析存活细胞的总数。结果被显示为每组细胞总数或通过标准化为DMSO处理的细胞来计算的%减少。

[0375] 实例11.图21示出了与原代细胞PBMC相比,Cmd 4在急性单核细胞白血病细胞系(THP1)中具有增强的活性。THP1和PBMC中的基因表达分析:用Lipofectamine LTX、用5uM的Cmd 4或2',3'-cGAMP或DMSO对照处理在完全培养基中生长的THP1细胞和PBMC。孵育20小时后,提取RNA,并通过实时PCR评估不同干扰素刺激基因(ISG)和各种模式识别受体(PRR)的基因表达。通过 $\Delta\Delta ct$ 方法计算成倍诱导。

[0376] 实例12.在乳腺癌模型中通过腹膜内施用示例性化合物的疗效。

[0377] 在4T1.1uc2原位小鼠乳腺癌模型中研究了腹膜内施用Cmd 1的疗效。将7到10周龄之间的三十只雌性BALB/c小鼠基于第1天体重随机分成四个治疗组，并根据下表4中概述的方案进行治疗。将Cmd 1溶于盐水中并以10mL/kg (0.200mL/20g小鼠) 施用，其中细胞注射体积为0.05mL/小鼠。

[0378] 表4. 乳腺癌模型中的IP施用:研究方案

Gr.	N	方案 1				
		药剂	mg/kg	途径	时间表	
[0379]	1	10	媒剂	-	ip	第5天、第7天、第9天、第11天、第14、第18天
	2	10	Cmd 1	10	ip	第5天、第7天、第9天、第11天、第14、第18天
	3	5	媒剂	-	ip	第5天、第7天、第9天、第11天、第14、第18天
	4	5	Cmd 1	10	ip	第5天、第7天、第9天、第11天、第14、第18天

[0380] 单独监测每只动物。实验的终点是肿瘤体积为2000mm²或45天。第1组和第2组中的动物在第5天开始经历全身生物发光成像，并且之后每周进行一次(第12天、第19天、第26天、第33天和第41天)。在终点时，分析血液和组织(肺、淋巴结、脾和肿瘤)以发现转移和生物标志物(CD45、CD3、CD4、CD8、CD11b、CD25、Ly-6G、Ly-6C、FoxP3)水平的存在。如图70所示，与对照相比，用Cmd 1处理的小鼠显示出肿瘤生长显著降低。

[0381] 实例13. 测定口服施用的示例性化合物的最大耐受剂量。

[0382] 为了研究口服施用的化合物的最大耐受剂量，将7到10周龄的15只雌性BALB/c小鼠分成三个治疗组。根据下表5中列出的时间表，每组经口施用Cmd 1或载剂。以10mL/kg (0.200mL/20g小鼠) 提供Cmd 1。在每天一次或每天两次经口施用Cmd 1直至60mg/kg/天后，不存在不良的临床症状，并且化合物具有良好的耐受性，如表5所示。

[0383] 表5. 口服MTD研究方案和结果

组	n	治疗方案 1					治疗方案 2			BW 最低 点	TR	NTR	NTRm	平均死 亡日
		药剂	媒剂	mg/kg	途径	时间表	媒剂	途径	时间表					
1	5	Cmd 1		60	po	qd × 10	-	-	-	--	0	0	0	-
2	5	Cmd 1		60	po	bid × 10 第一天 1 剂	-	-	-	-3.6% (11)	0	0	0	-
3	5	盐水		-	po	qd × 9		ip	qd × 1 (从第 10 天开 始)	--	0	1	0	-

[0385] 等效物

[0386] 本文引用的每个专利、专利申请和出版物的公开内容通过引用整体结合在此。虽然已经参照具体方面描述了本公开，但是明显的是，在不偏离本公开的真实精神和范围的情况下，所属领域的其他技术人员可以设计出其它方面和变体。所附权利要求旨在理解为包含所有这种方面和等效变体。被称为通过引用结合在本文中的任何专利、出版物或其它

公开资料全部或部分结合在此,但结合成为仅仅为所结合的资料与本公开中阐述的现有定义、声明或其它公开资料不冲突。如此,并且在必要的程度上,本文中明确阐述的公开内容取代通过引用结合的任何冲突资料。

[0387] 虽然已经参考本公开的优选实施例具体示出和描述了本公开,但是所属领域的技术人员应理解的是,可以在不背离所附权利要求所涵盖的本公开的范围的情况下在其中做出形式和细节方面的各种改变。

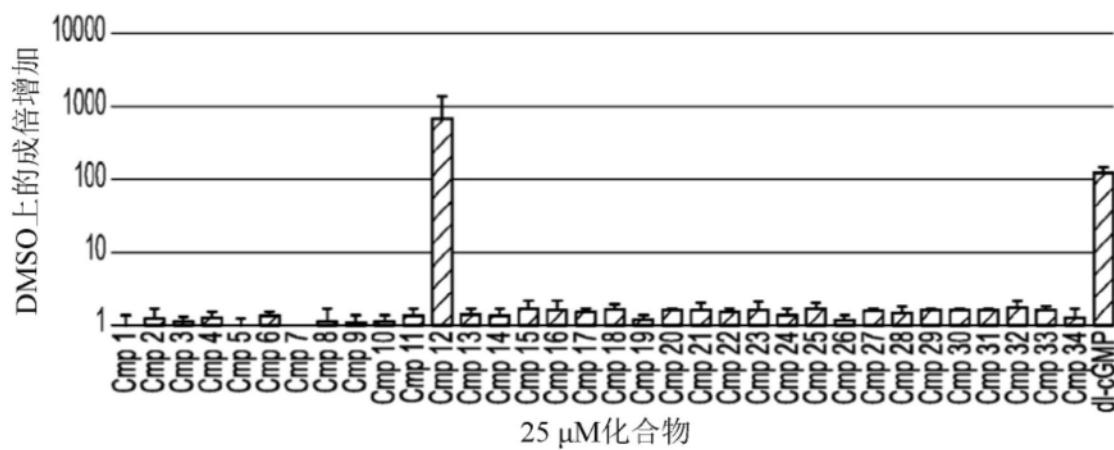


图1A

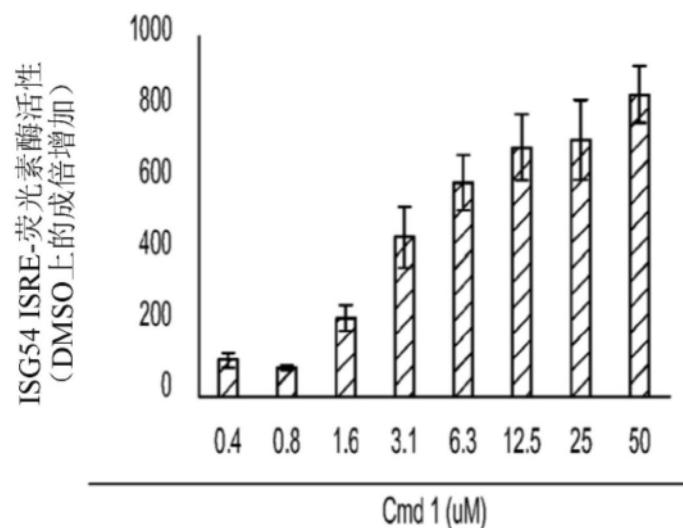


图1B

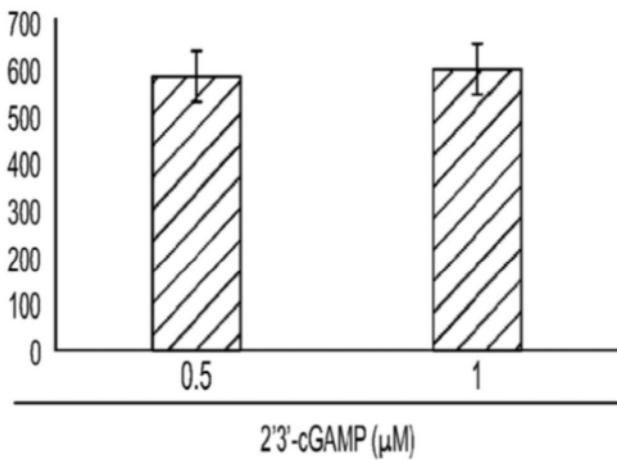


图1C

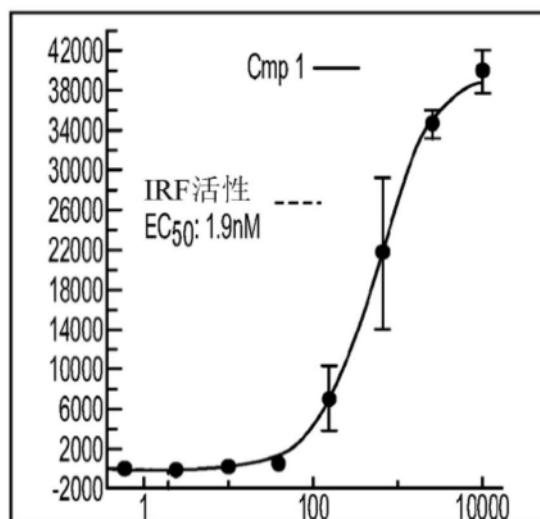


图2A

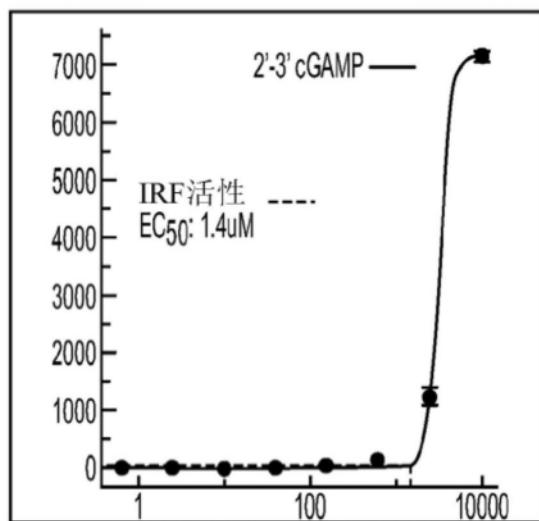


图2B

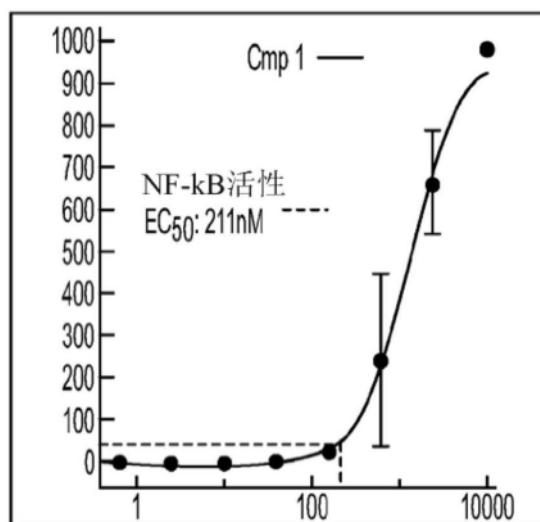


图2C

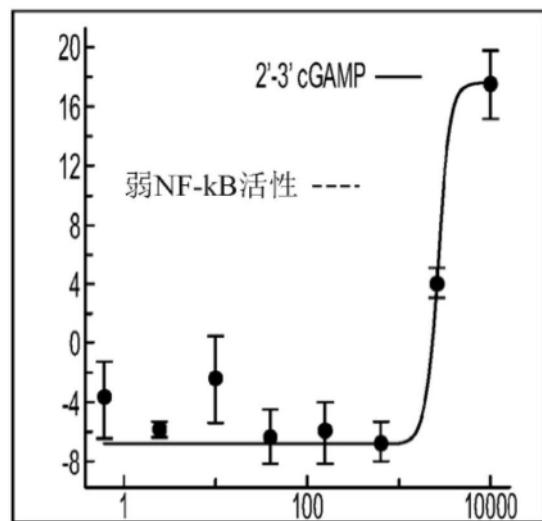


图2D

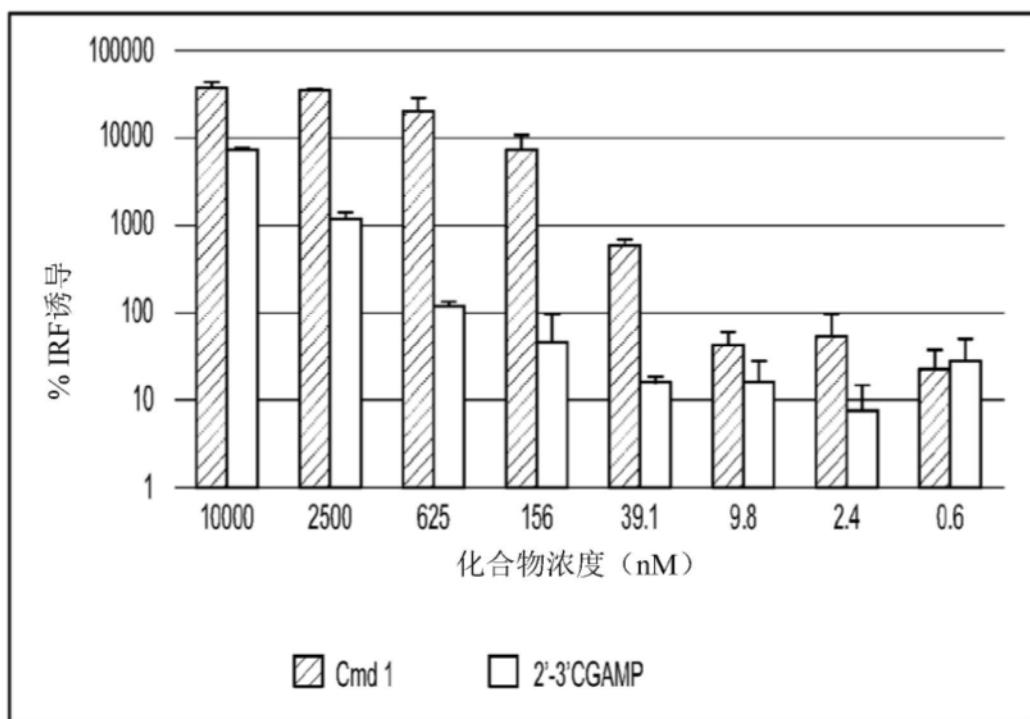


图2E

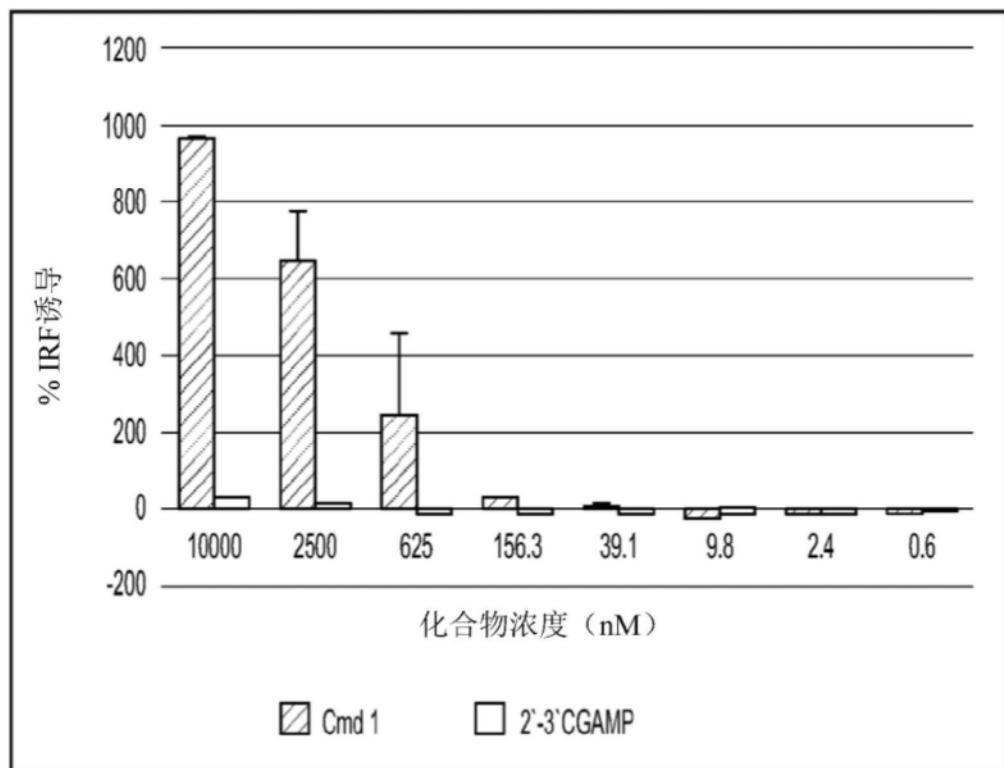


图2F

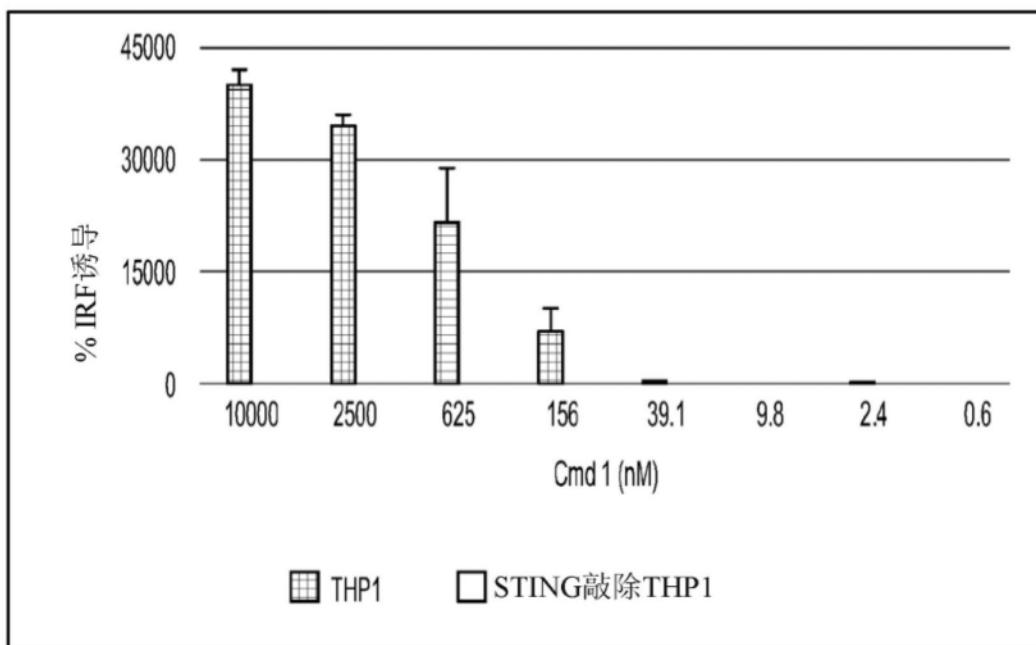


图3A

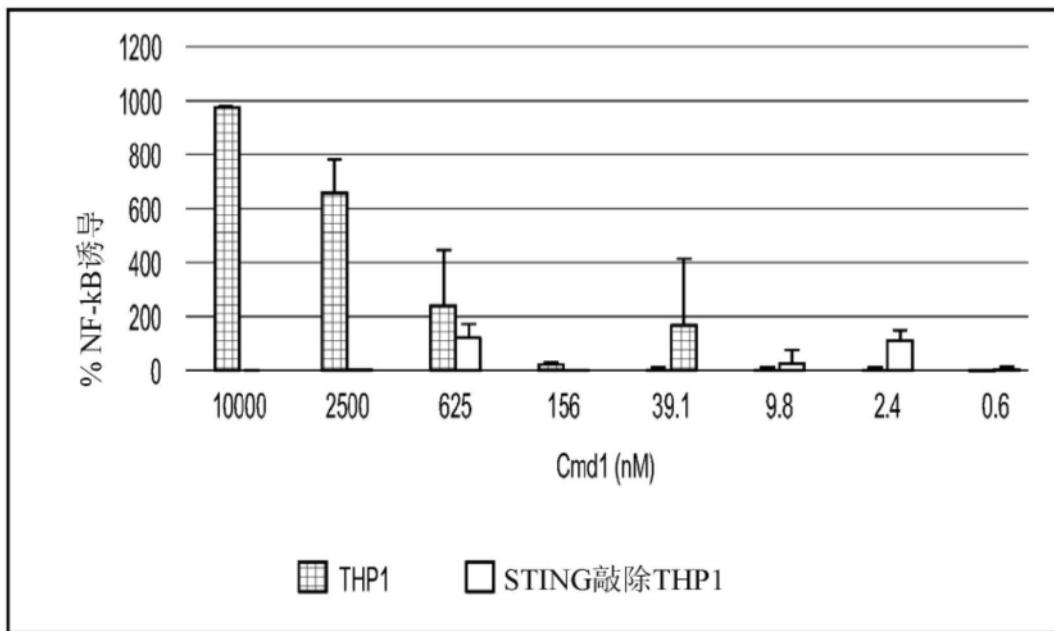


图3B

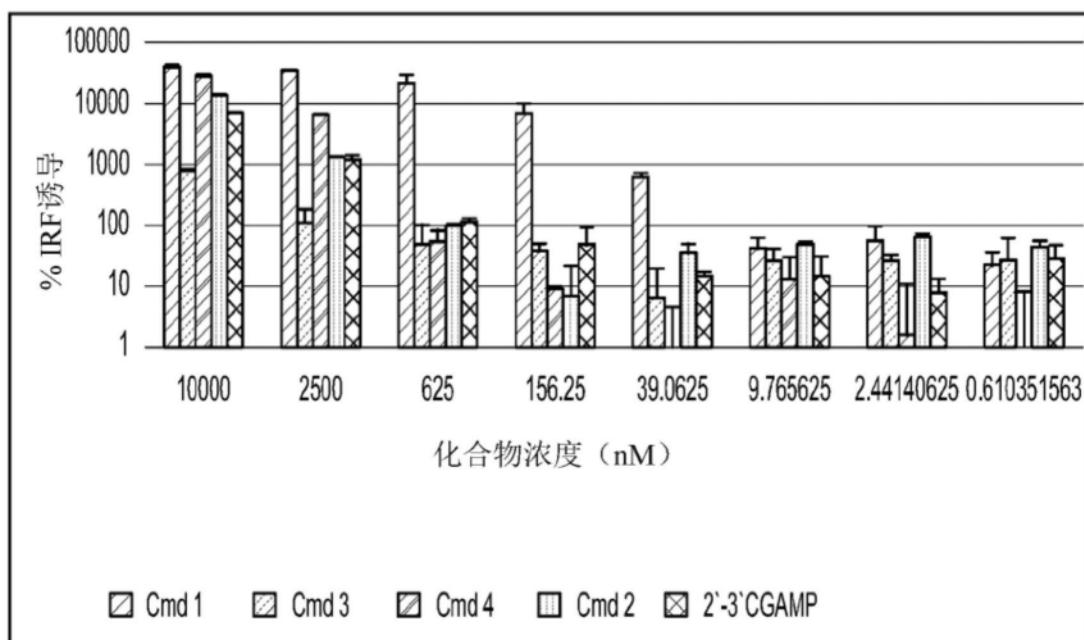


图4

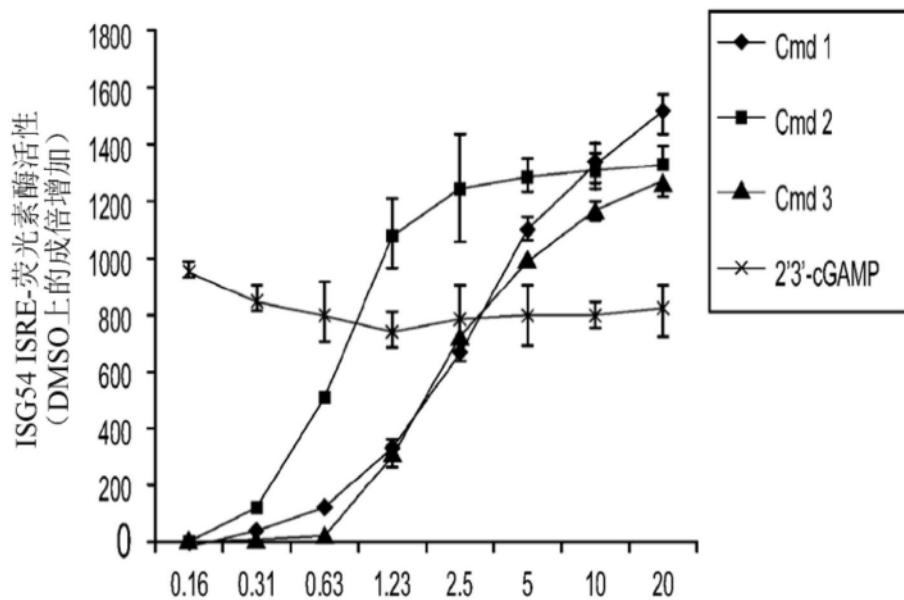


图5A

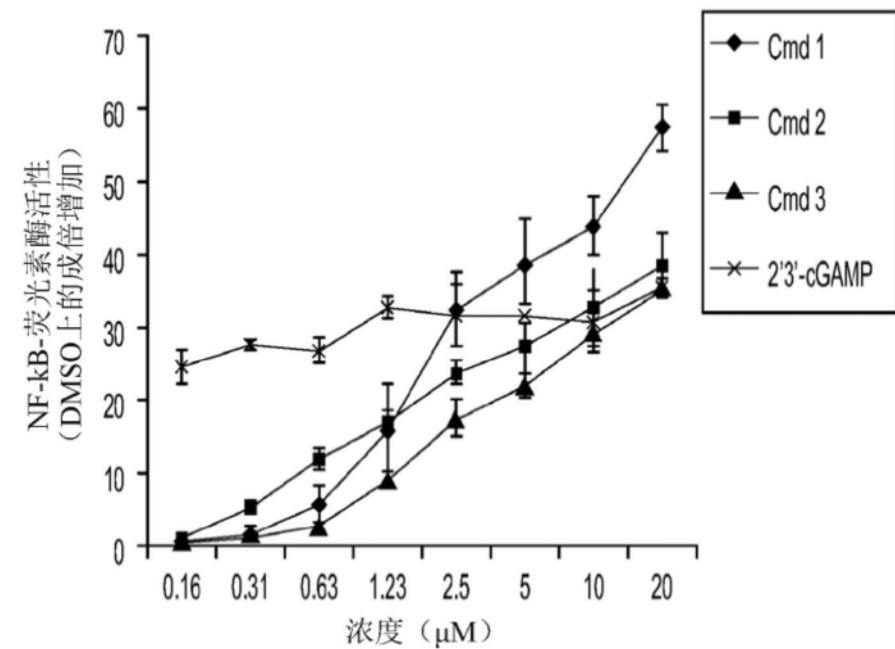


图5B

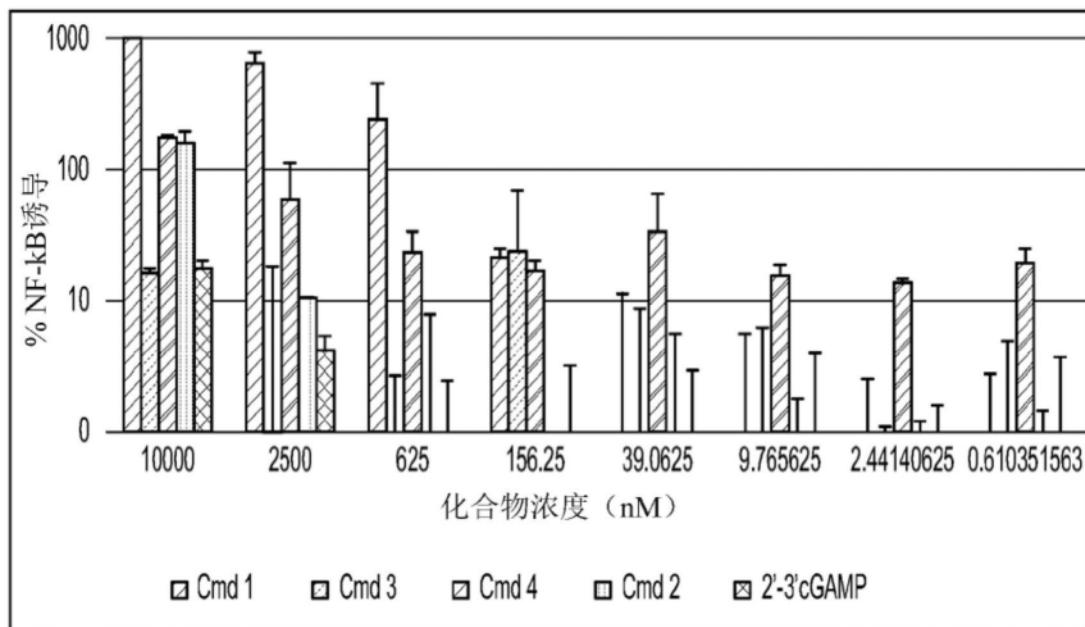


图6

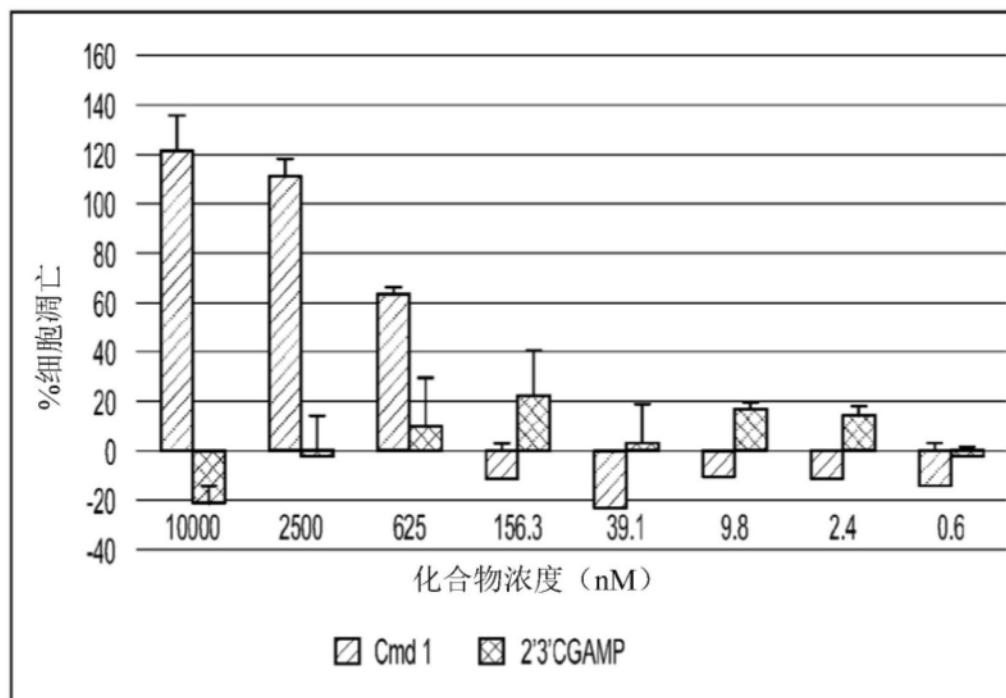


图7A

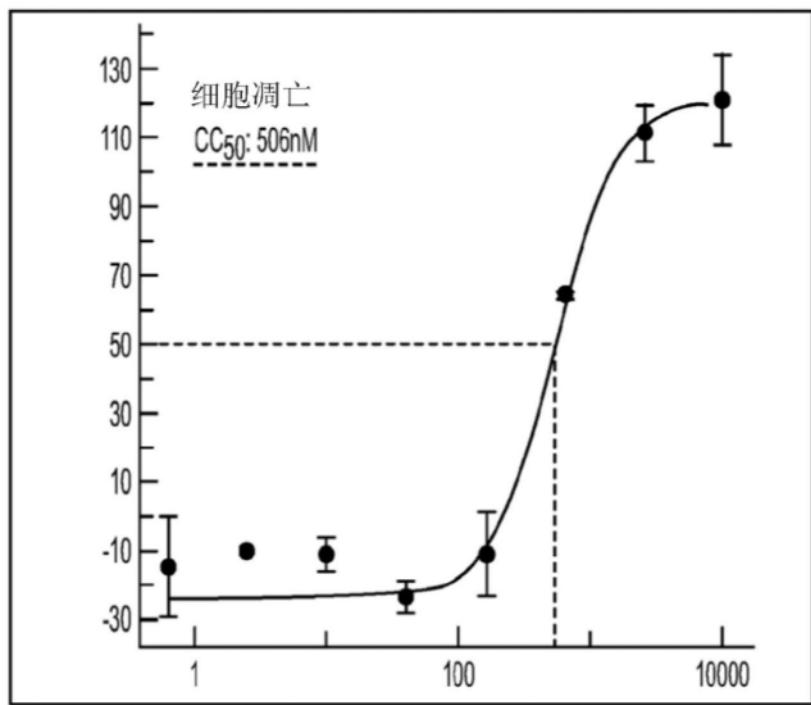


图7B

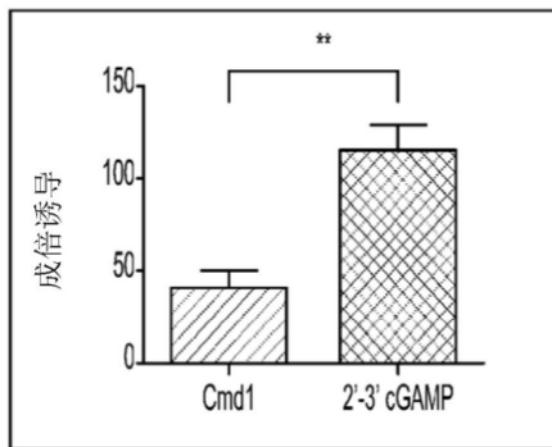


图7C

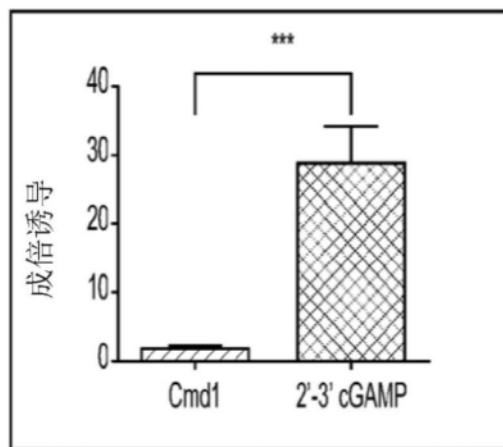


图7D

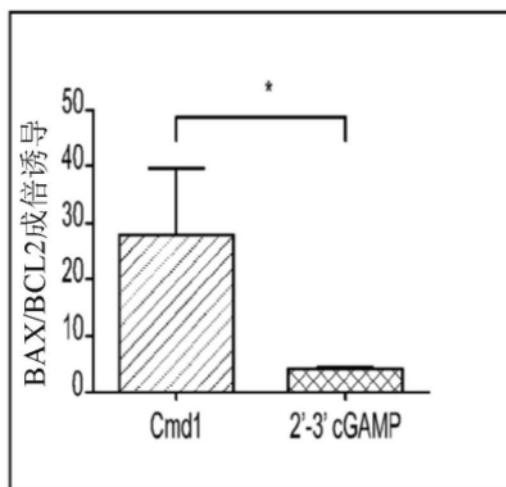


图7E

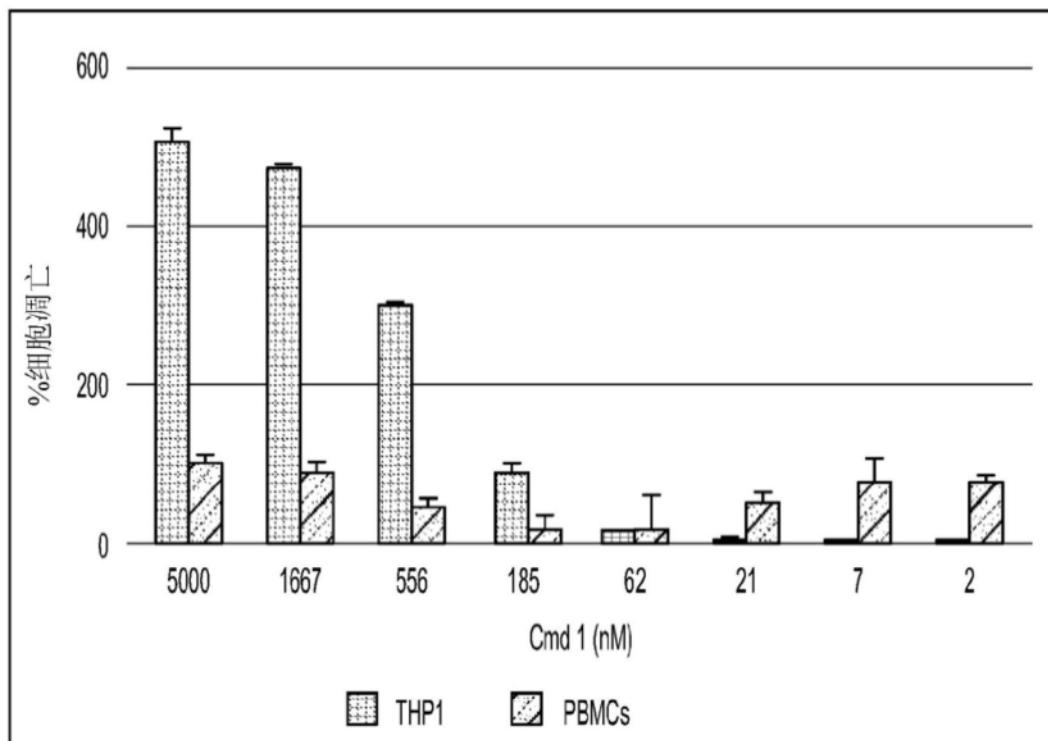


图8A

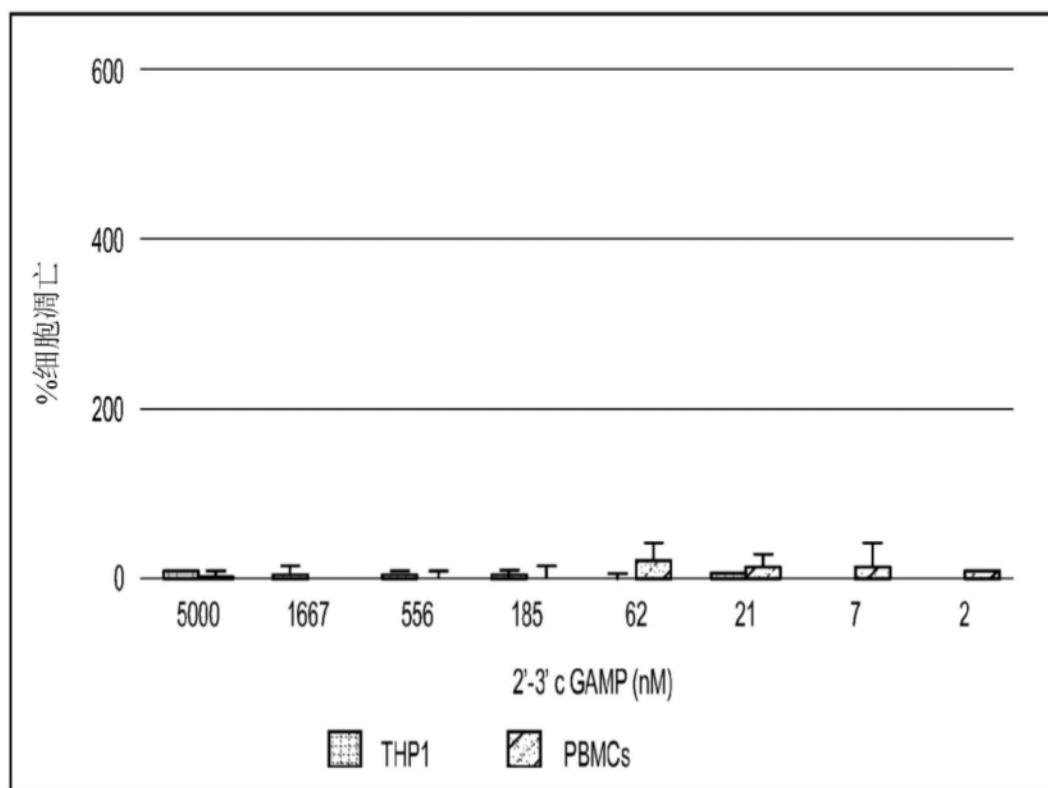


图8B

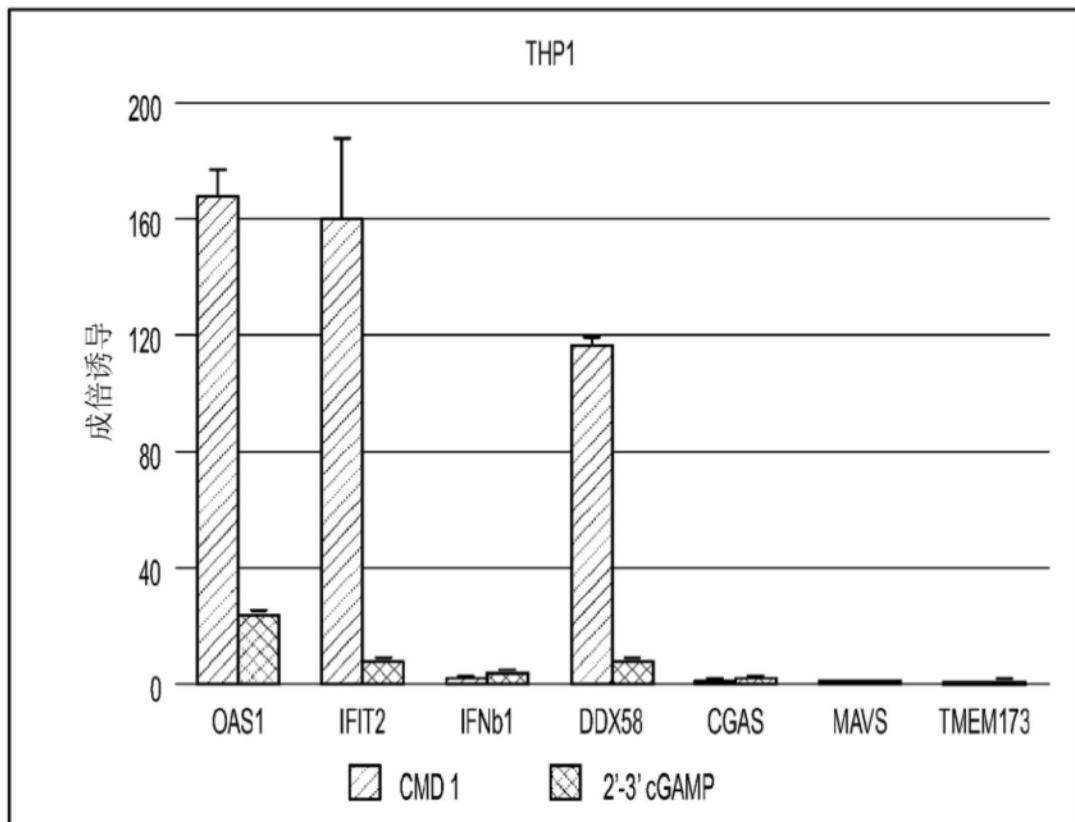


图9A

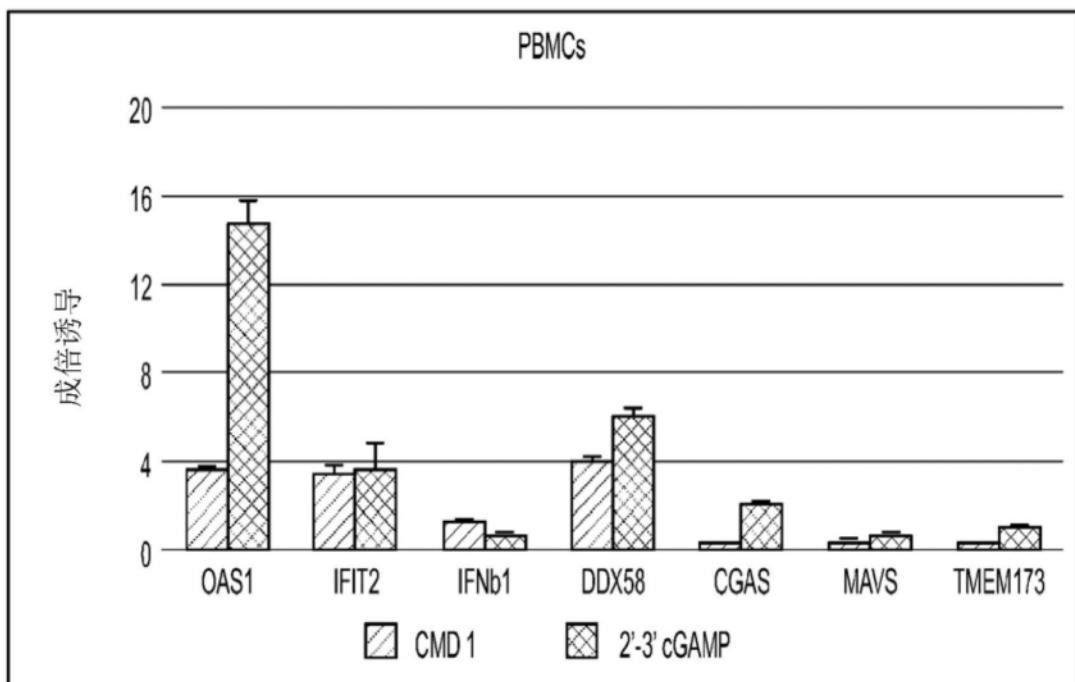


图9B

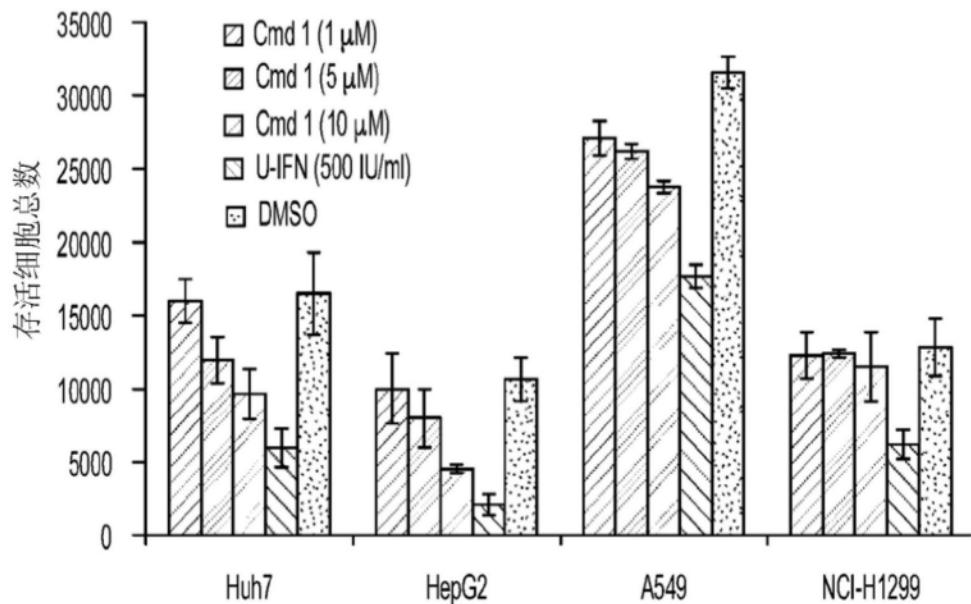


图10A

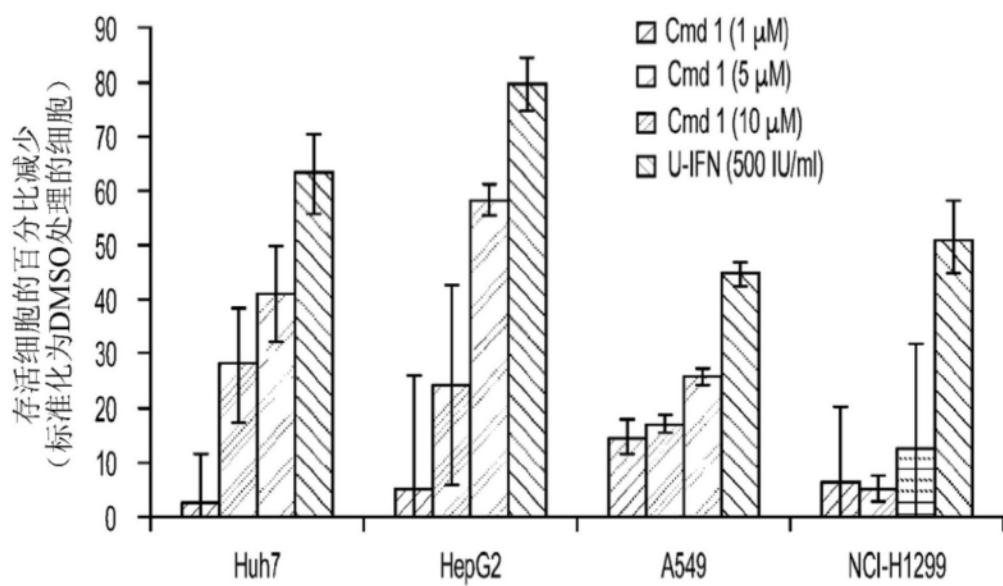


图10B

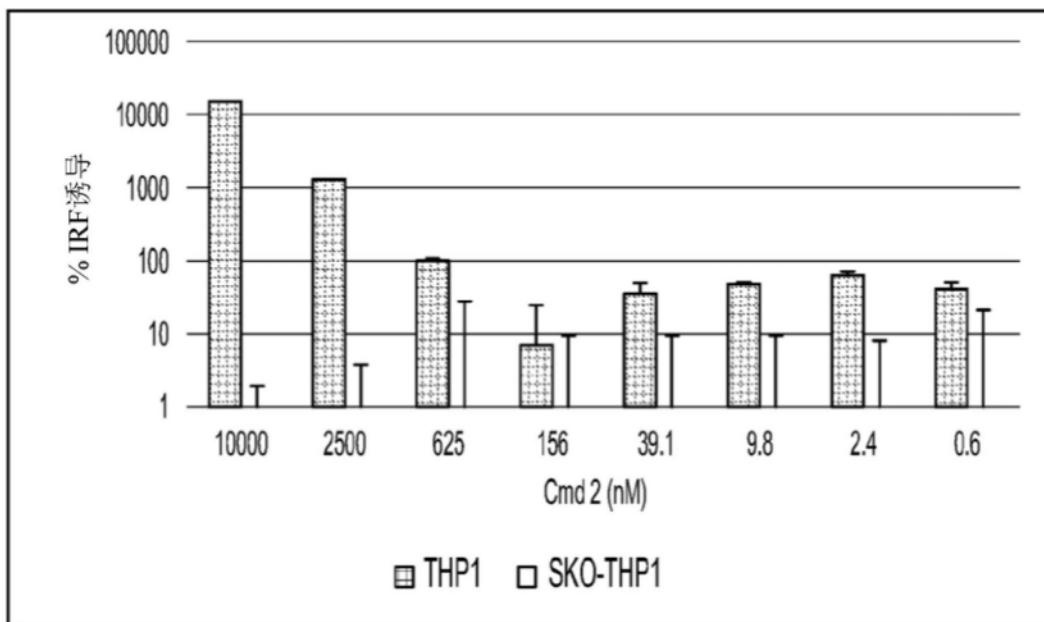


图 11A

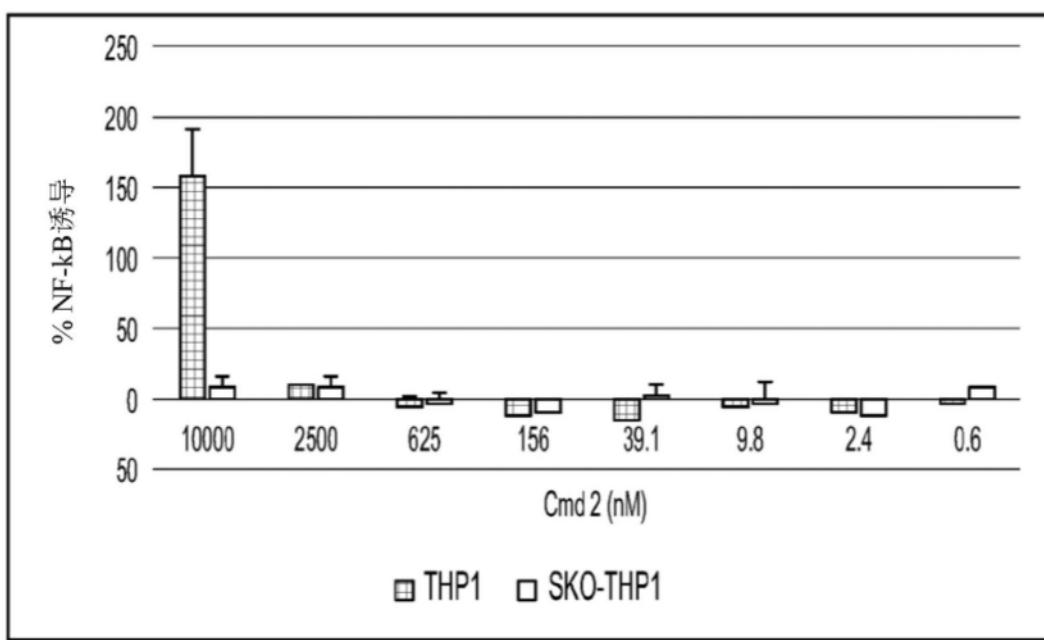


图 11B

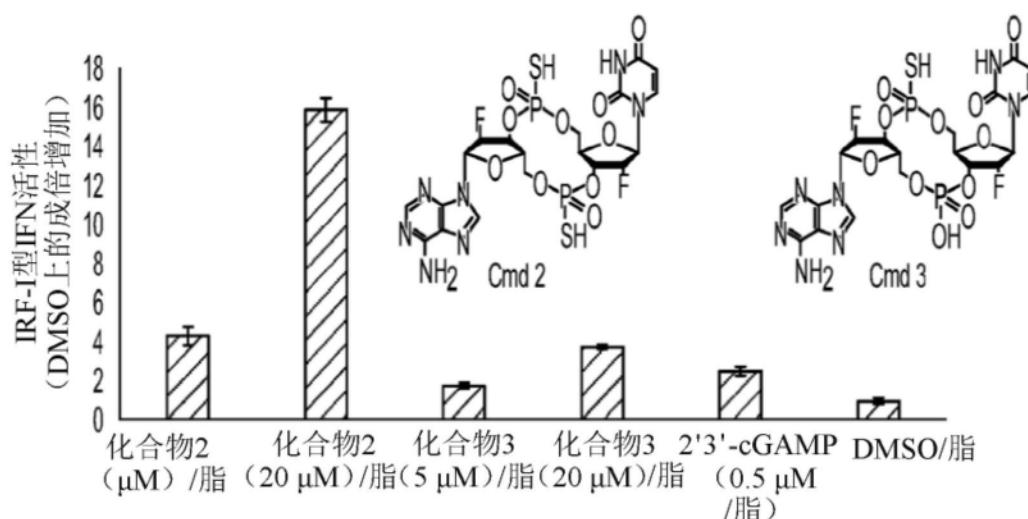


图12

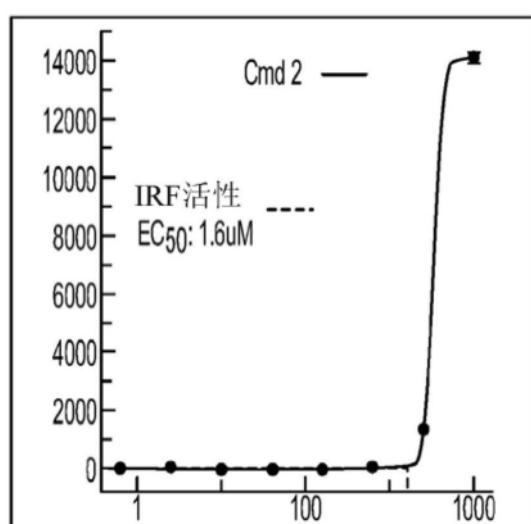


图13A

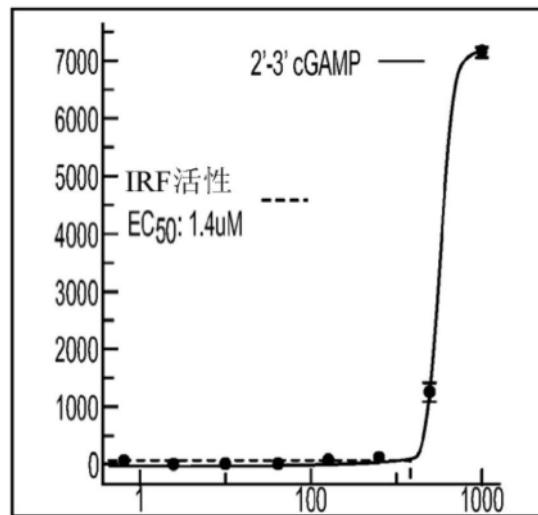


图13B

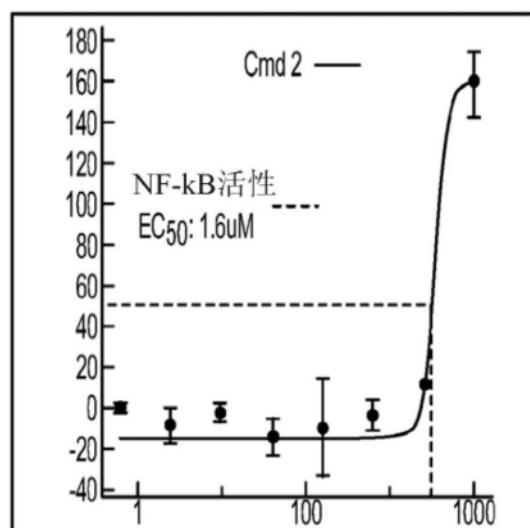


图13C

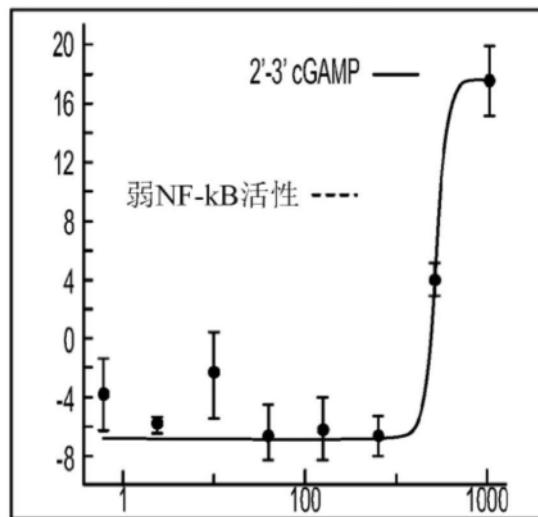


图13D

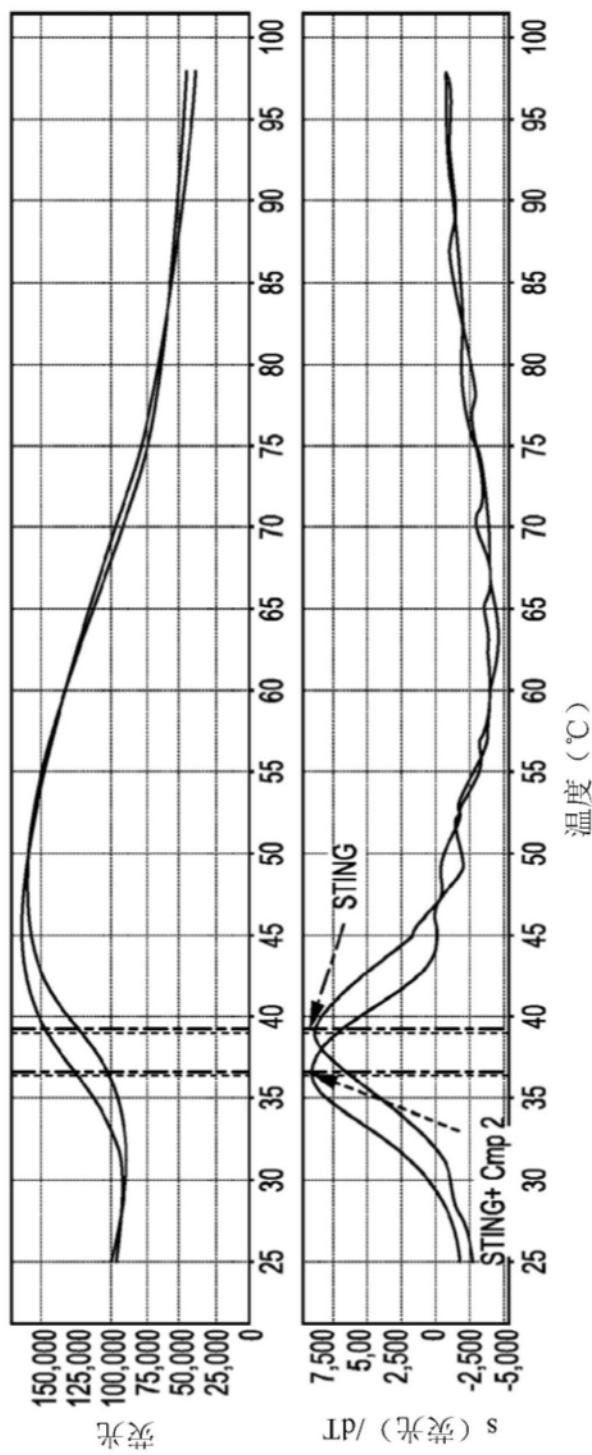


图14

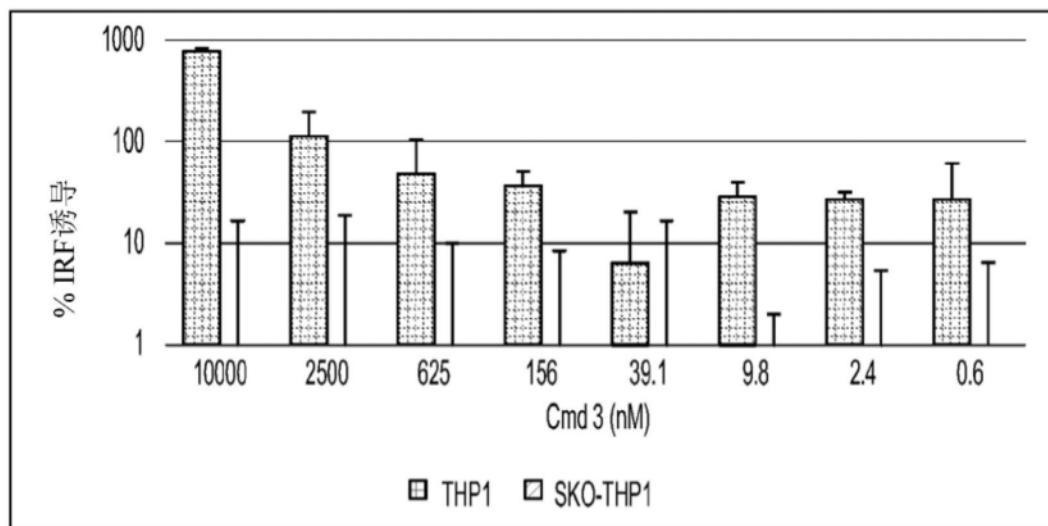


图15A

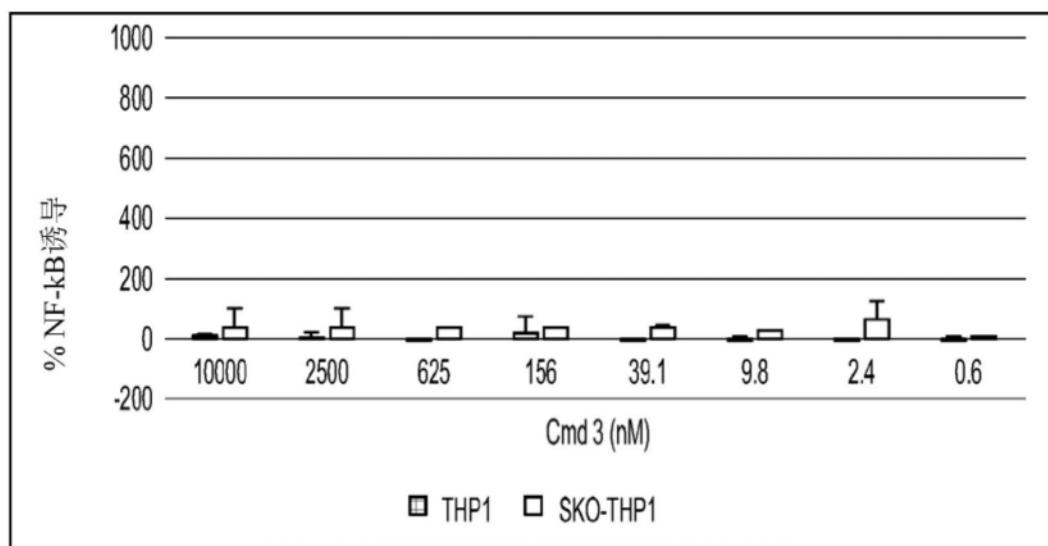


图15B

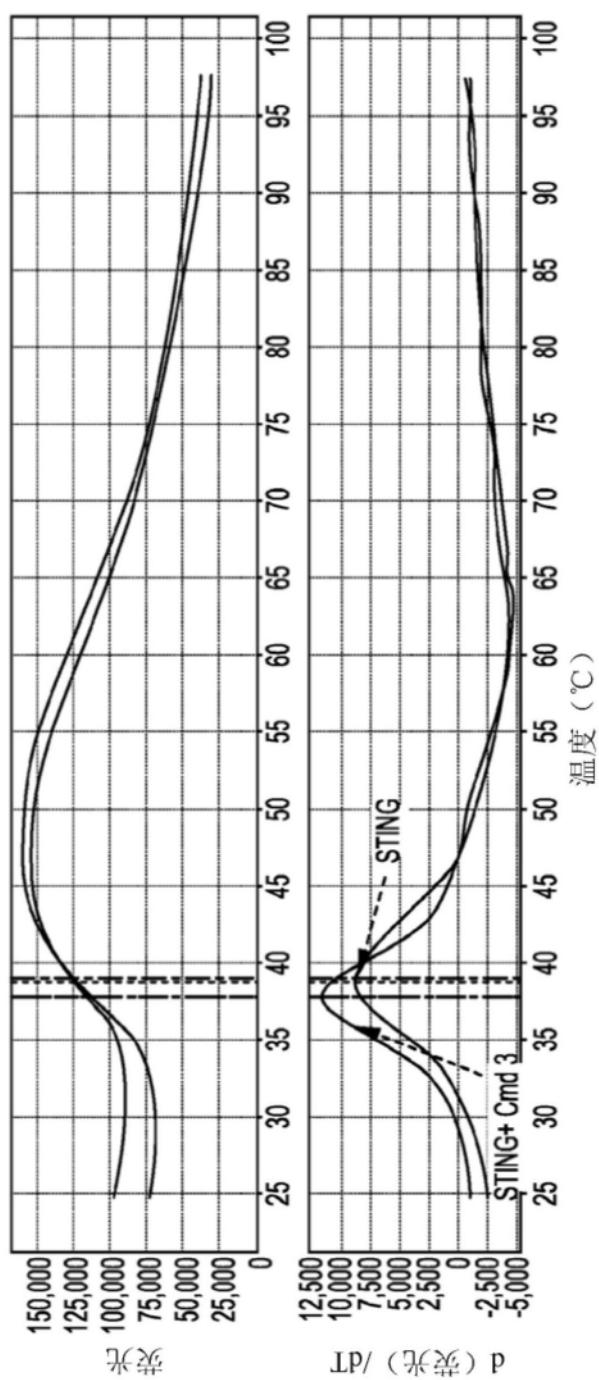


图16

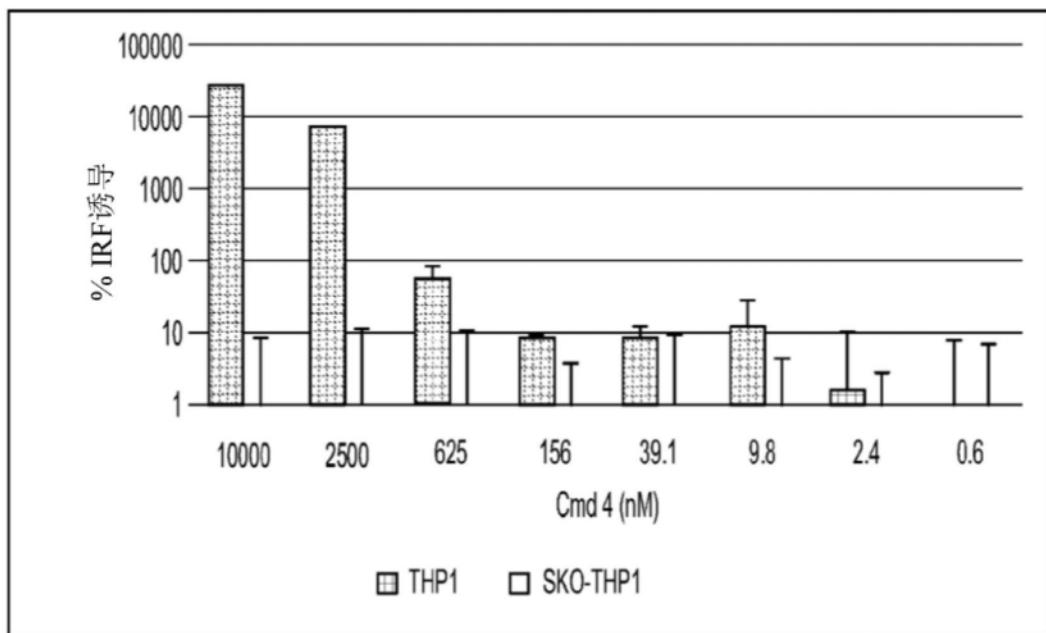


图17A

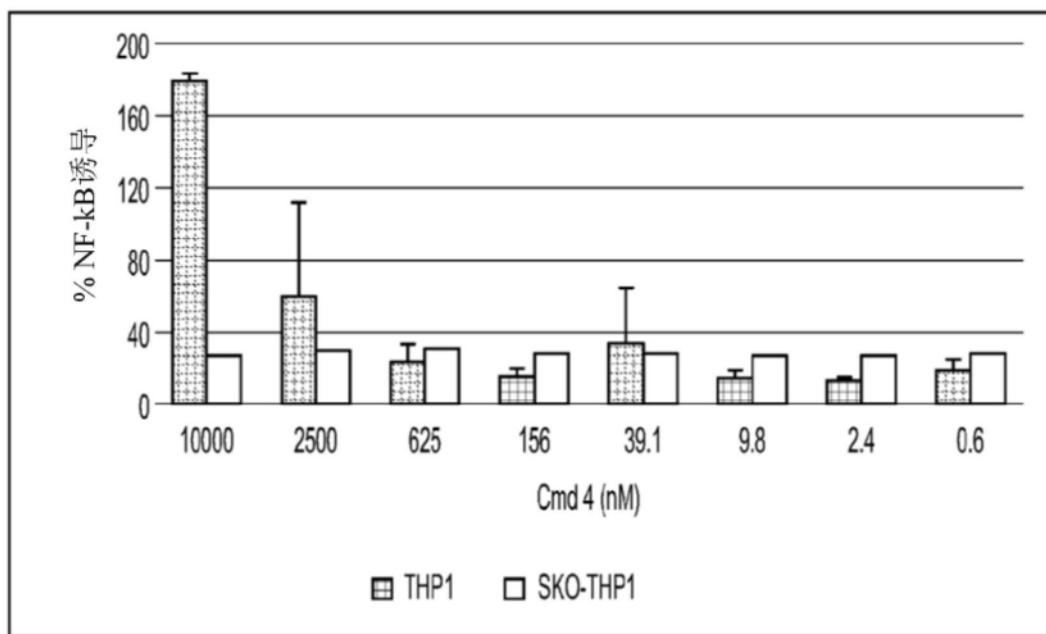


图17B

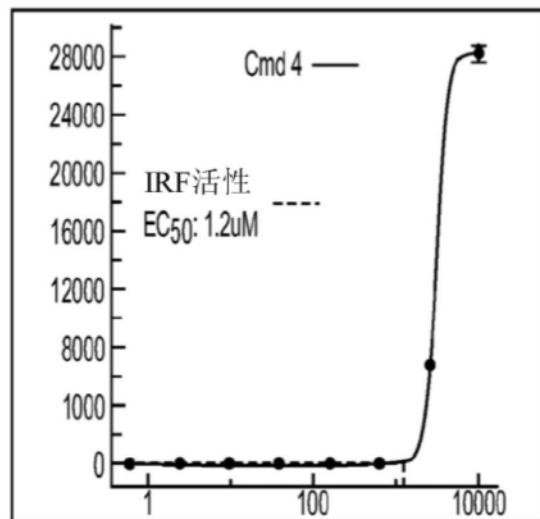


图18A

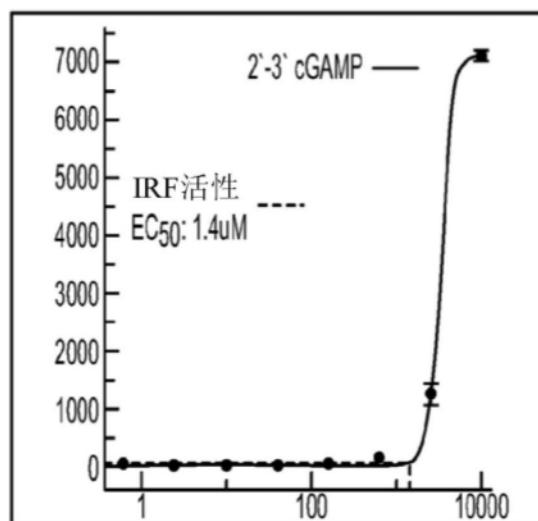


图18B

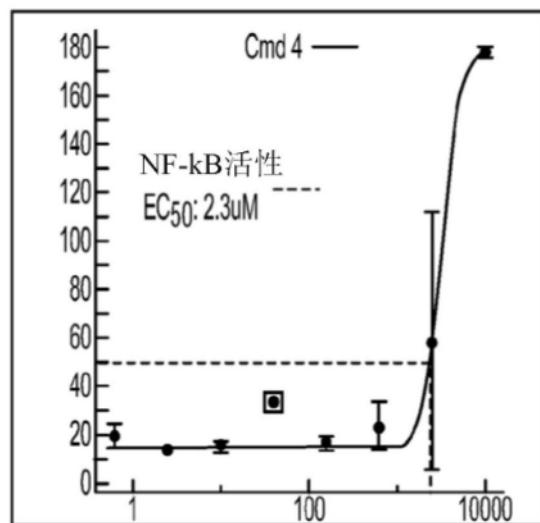


图18C

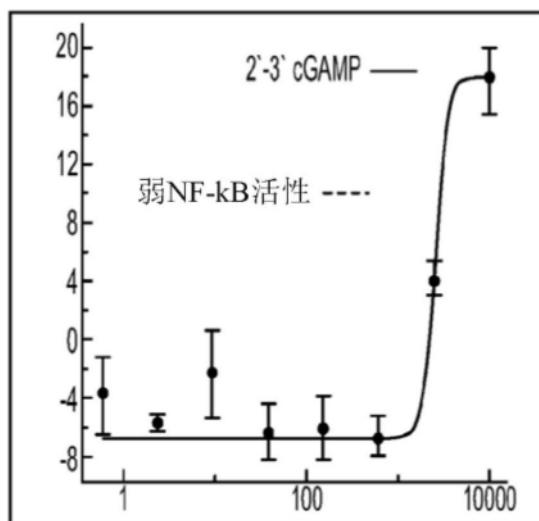


图18D

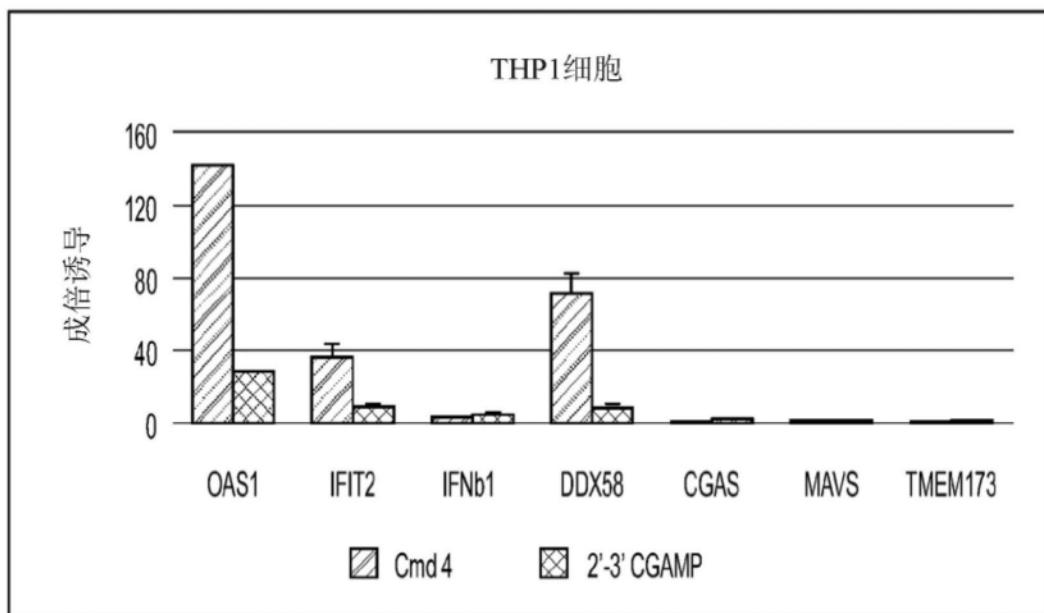


图19A

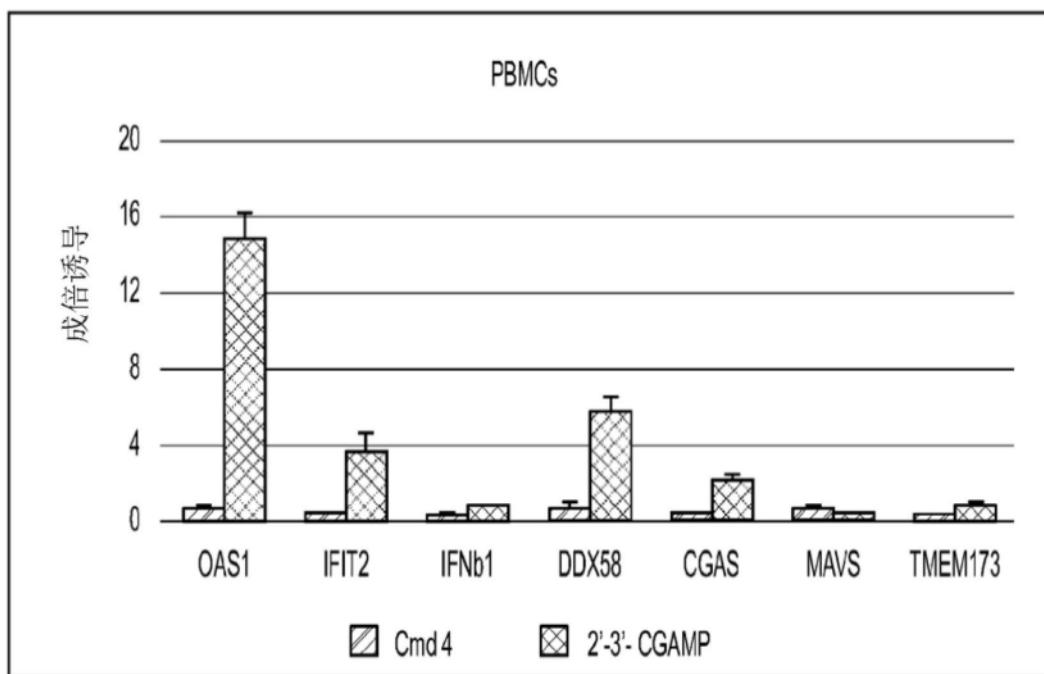


图19B

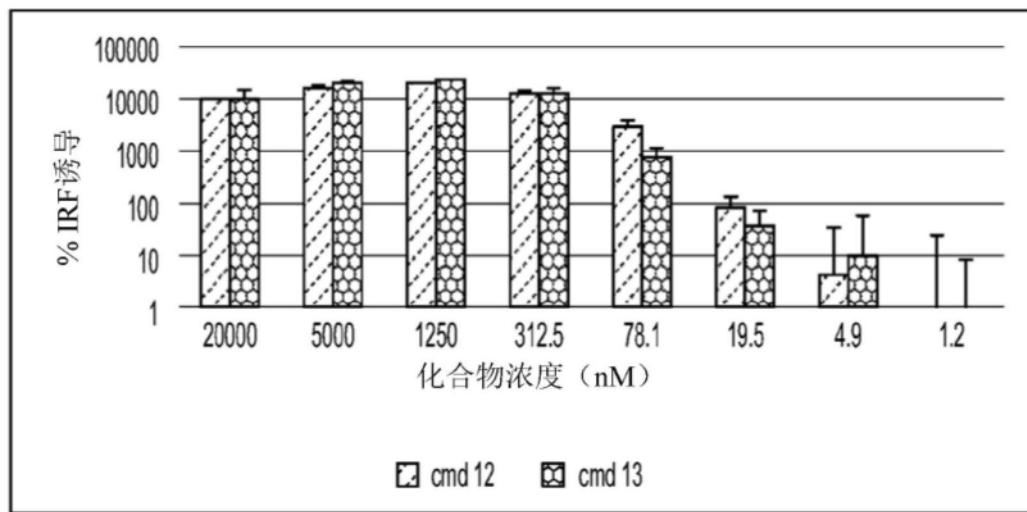


图20A

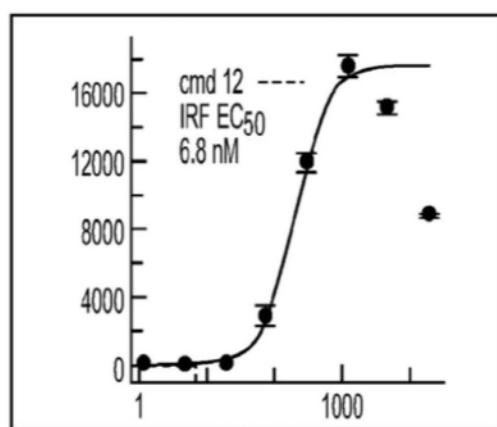


图20B

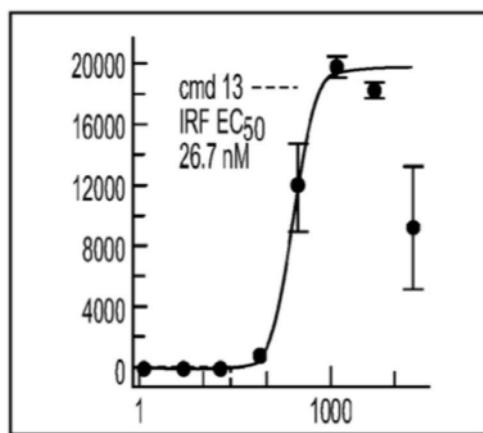


图20C

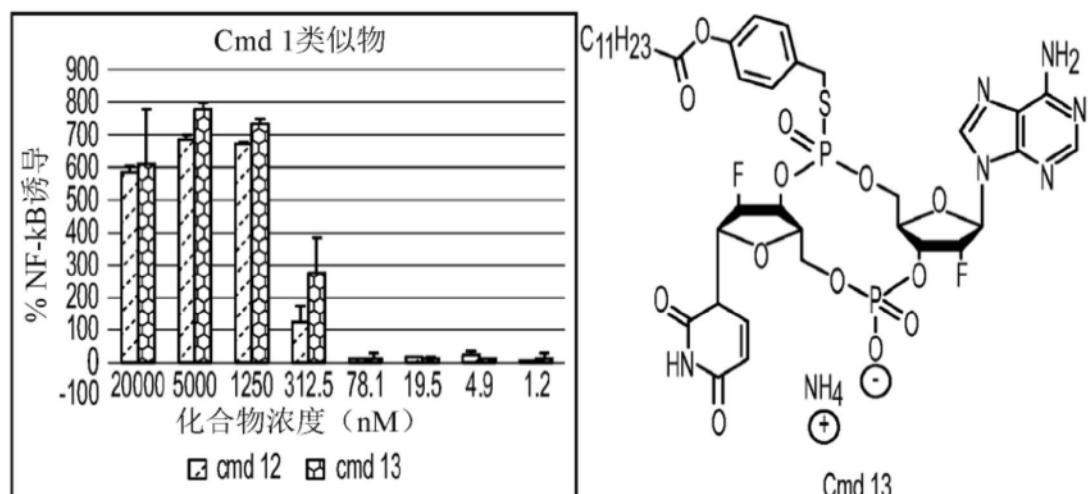


图21A

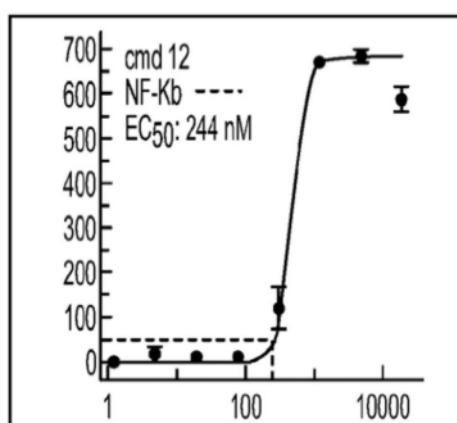


图21B

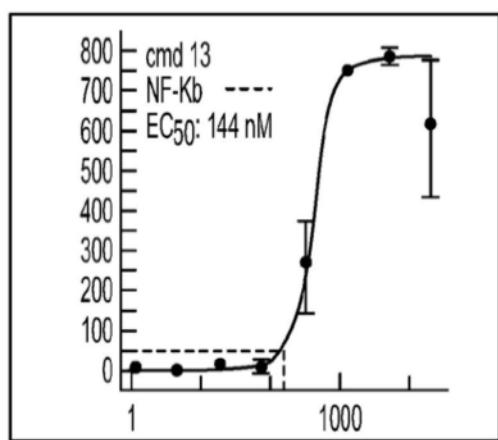


图21C

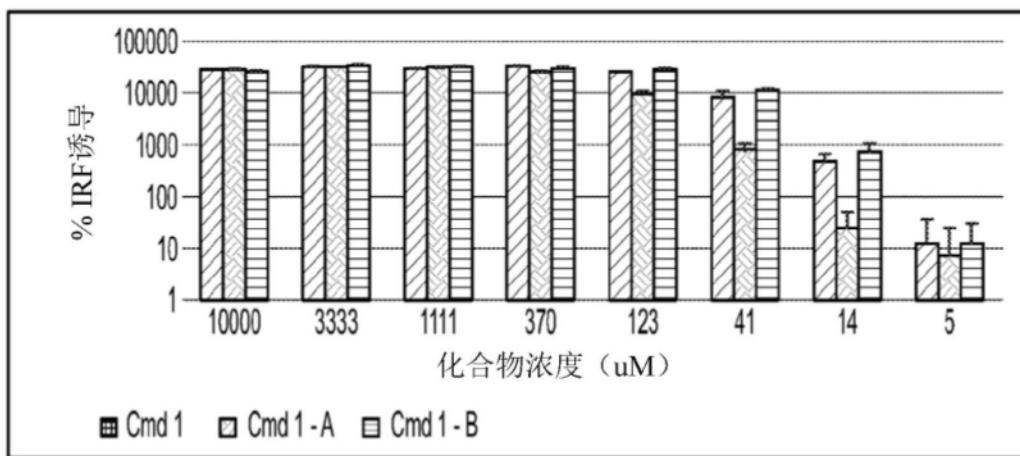


图22A

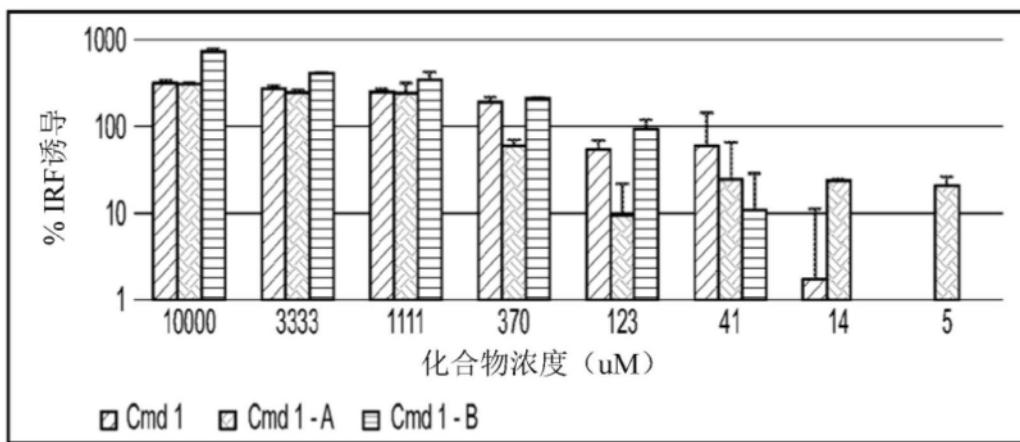


图22B

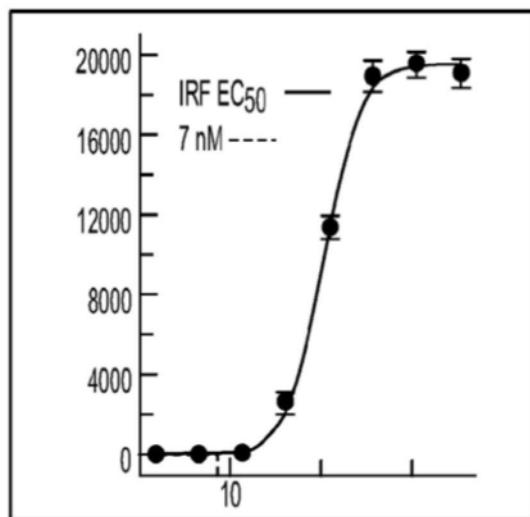


图23A

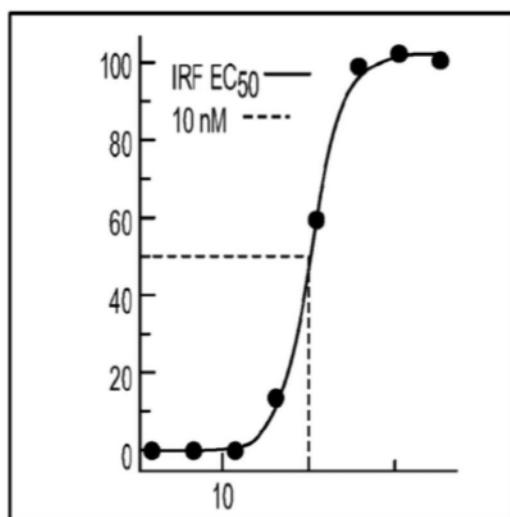


图23B

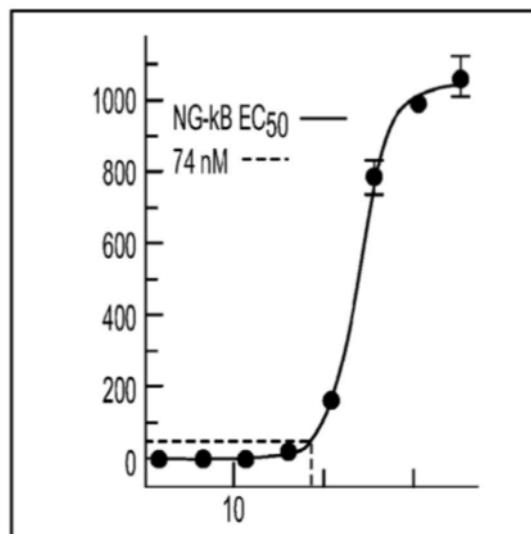


图23C

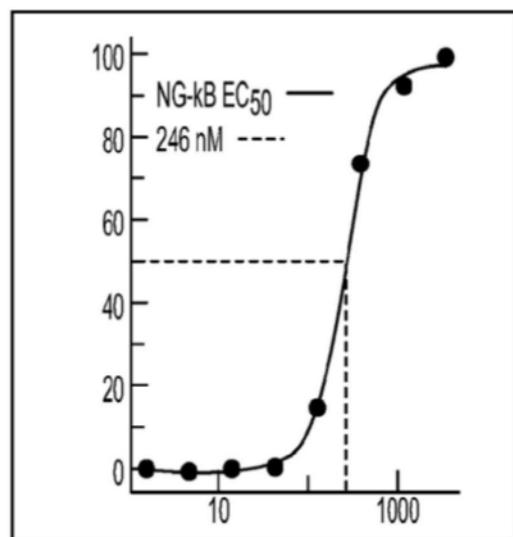


图23D

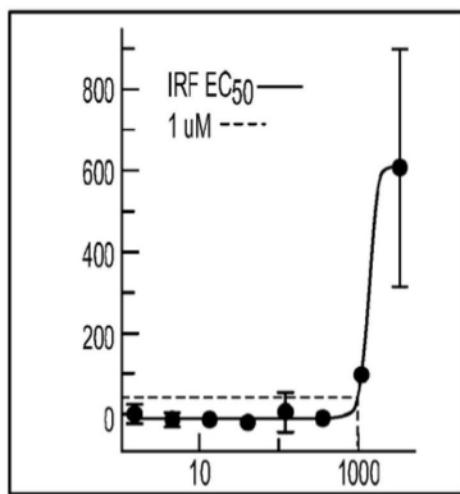


图24A

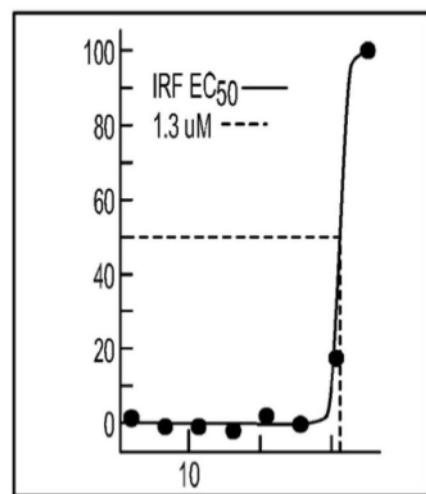


图24B

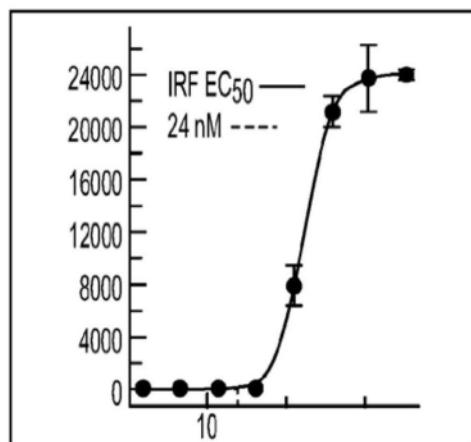


图25A

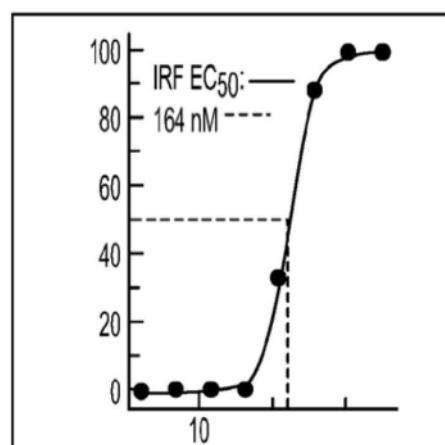


图25B

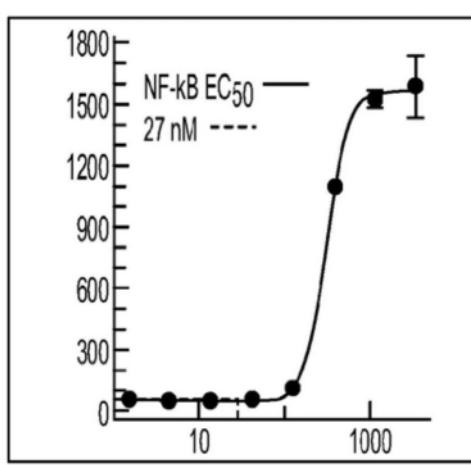


图25C

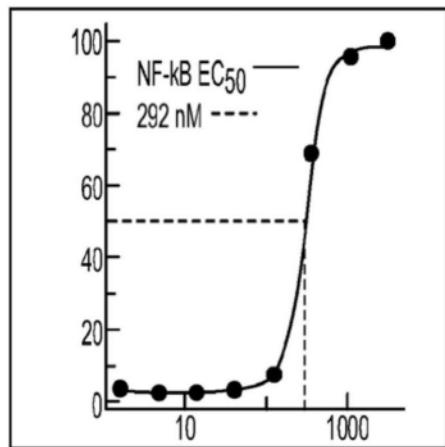


图25D

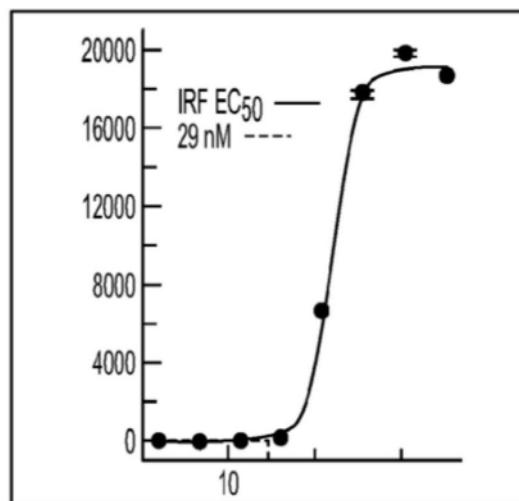


图26A

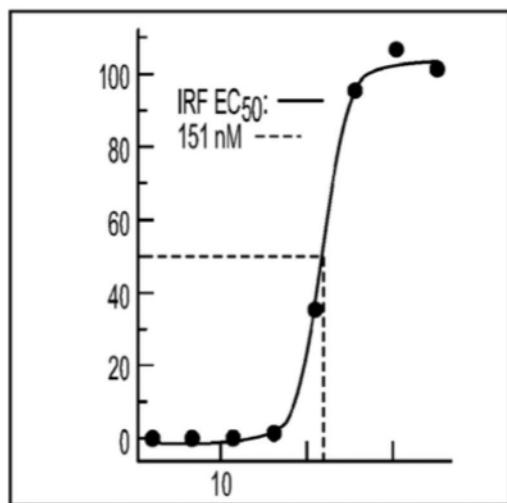


图26B

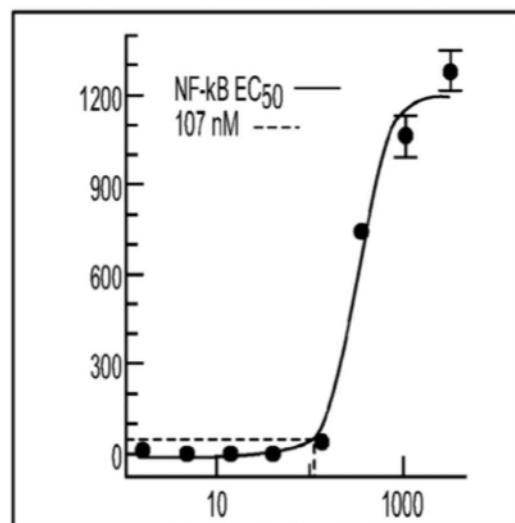


图26C

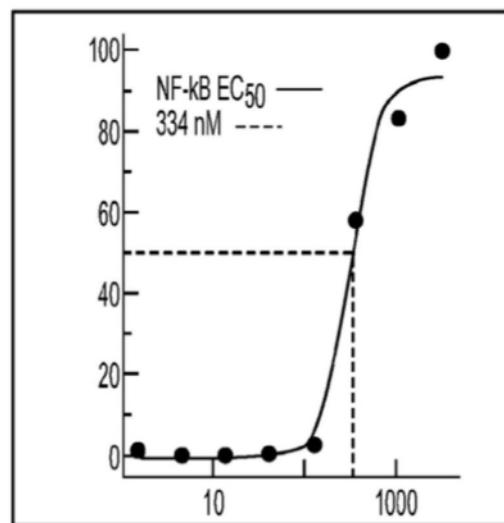


图26D

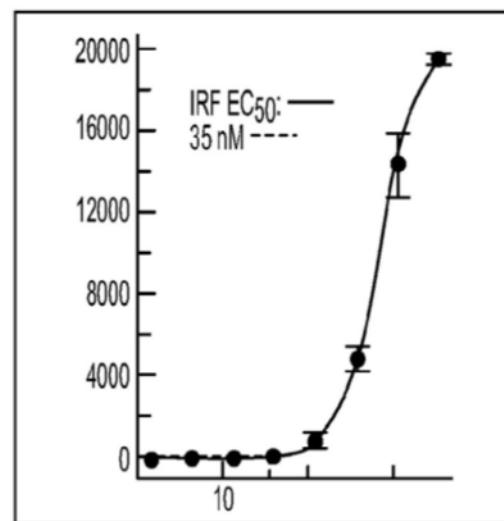


图27A

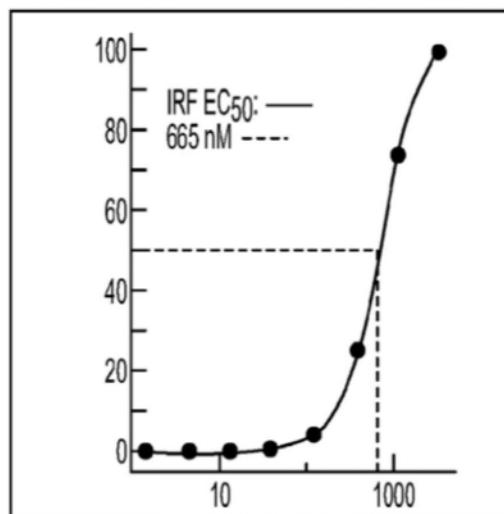


图27B

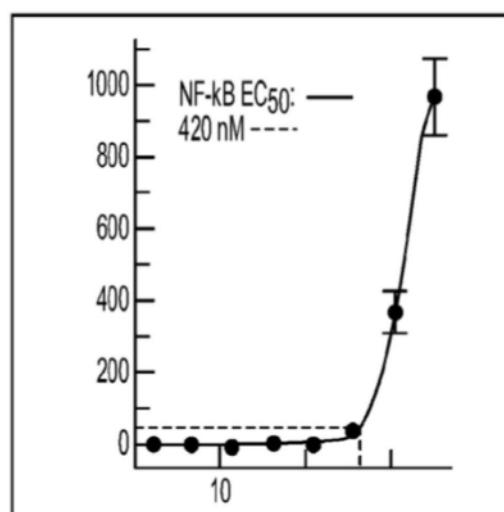


图27C

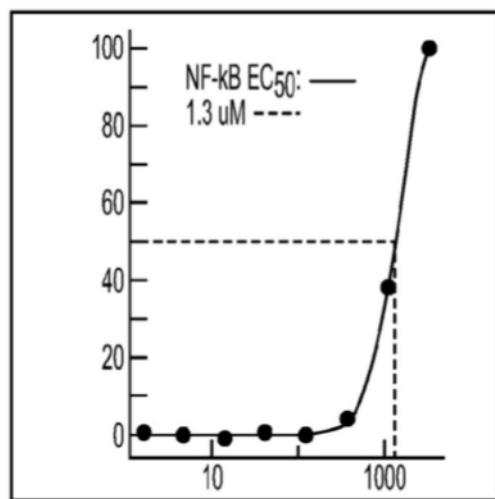


图27D

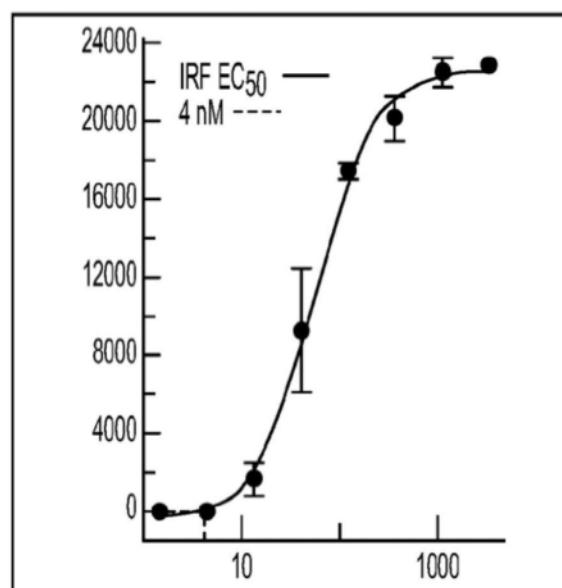


图28A

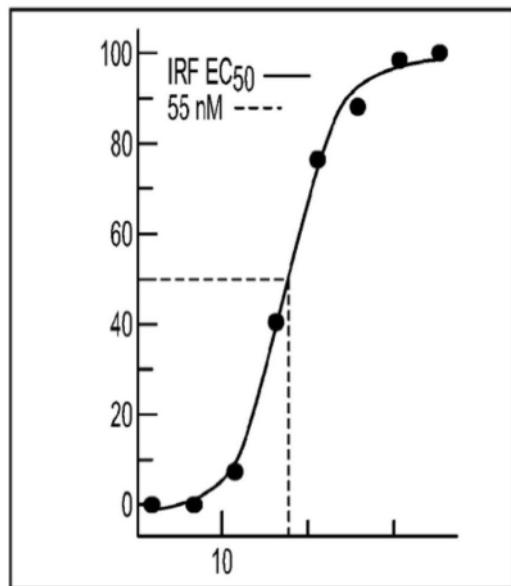


图28B

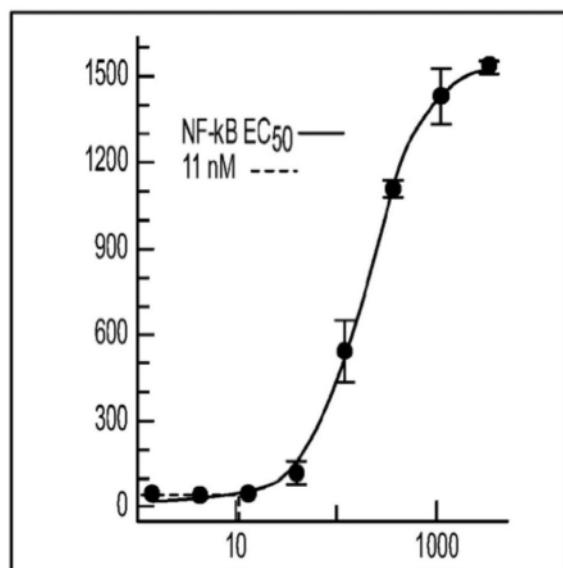


图28C

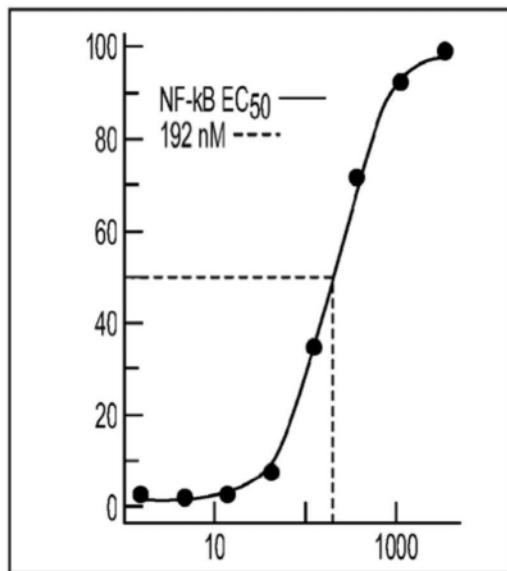


图28D

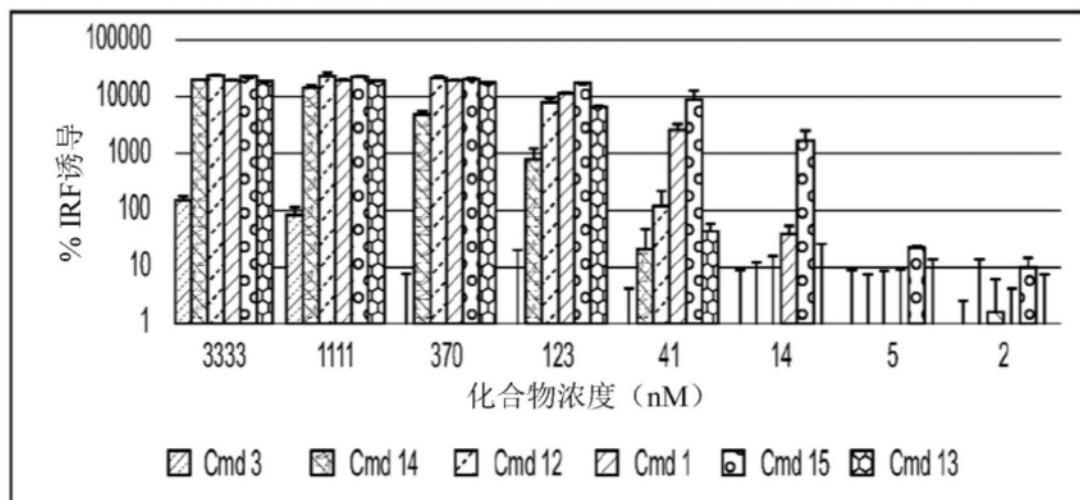


图29A

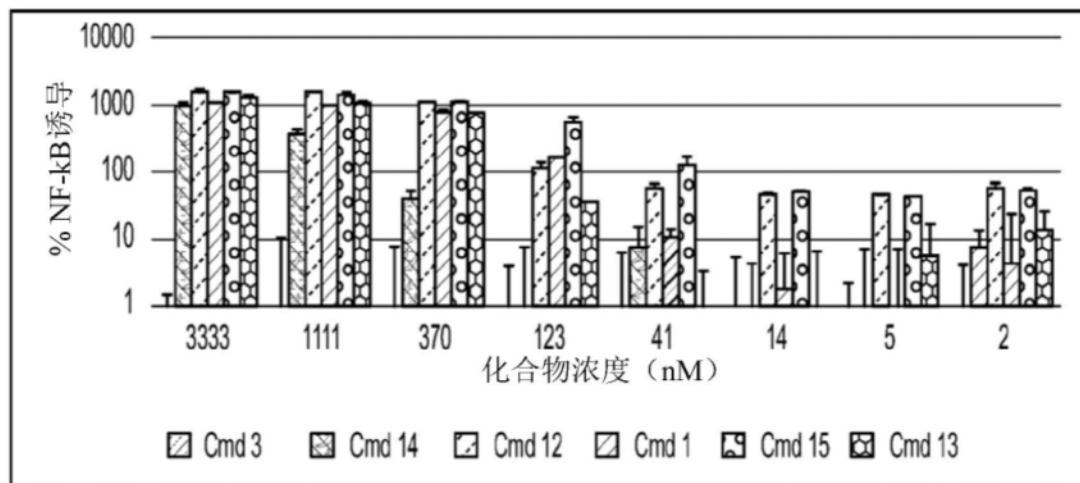


图29B

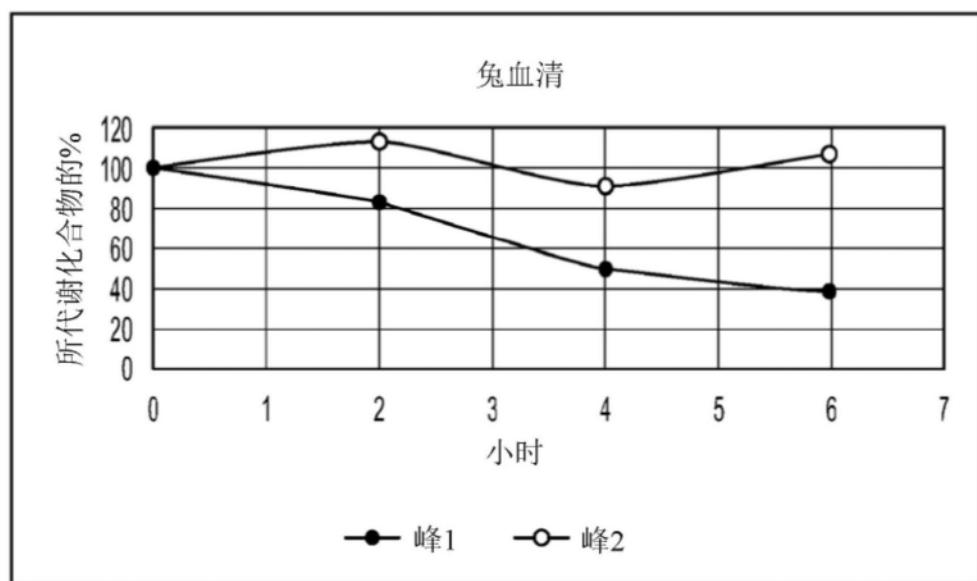


图30A

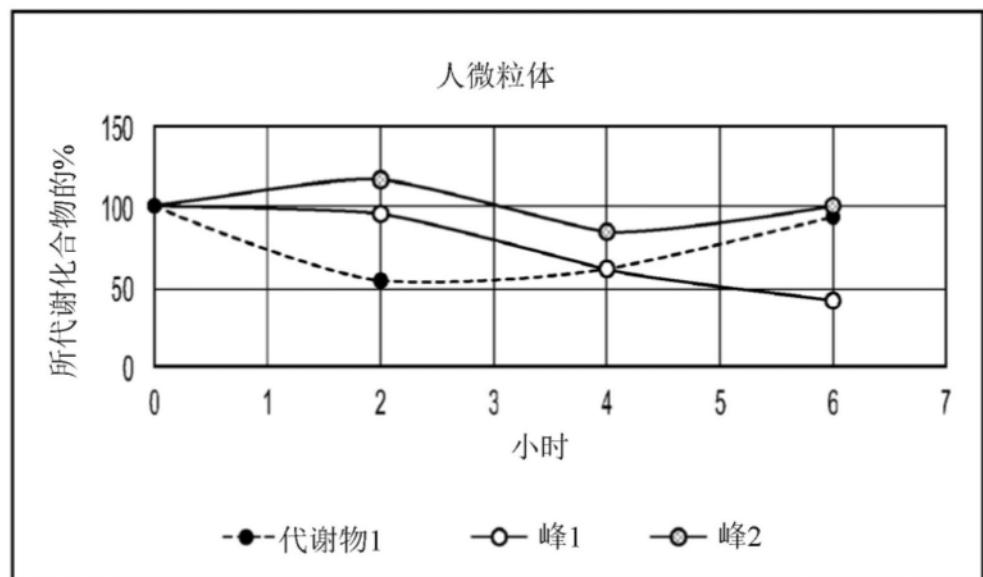


图30B

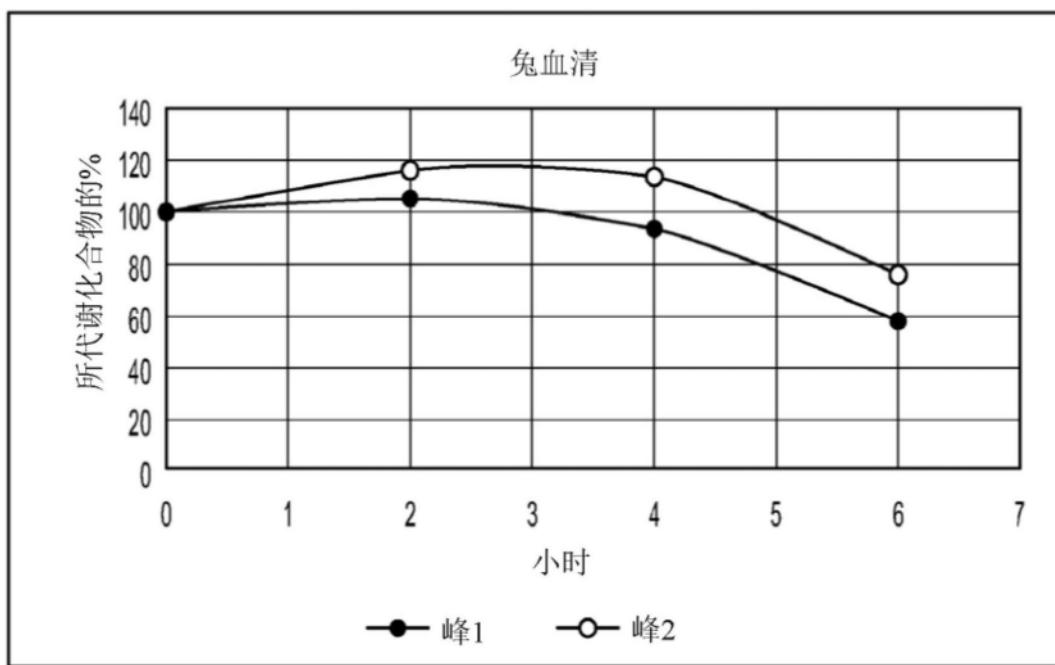


图31A

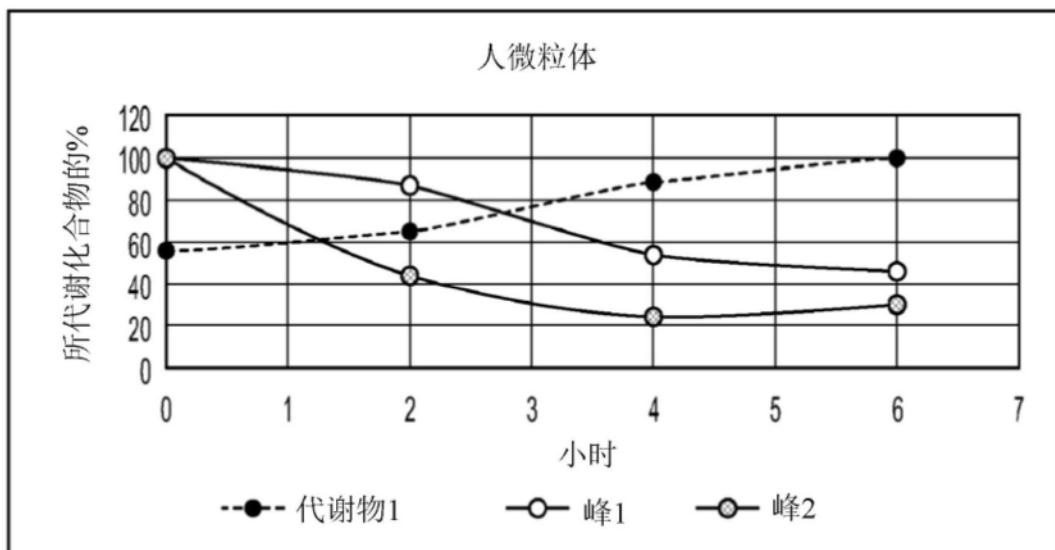


图31B

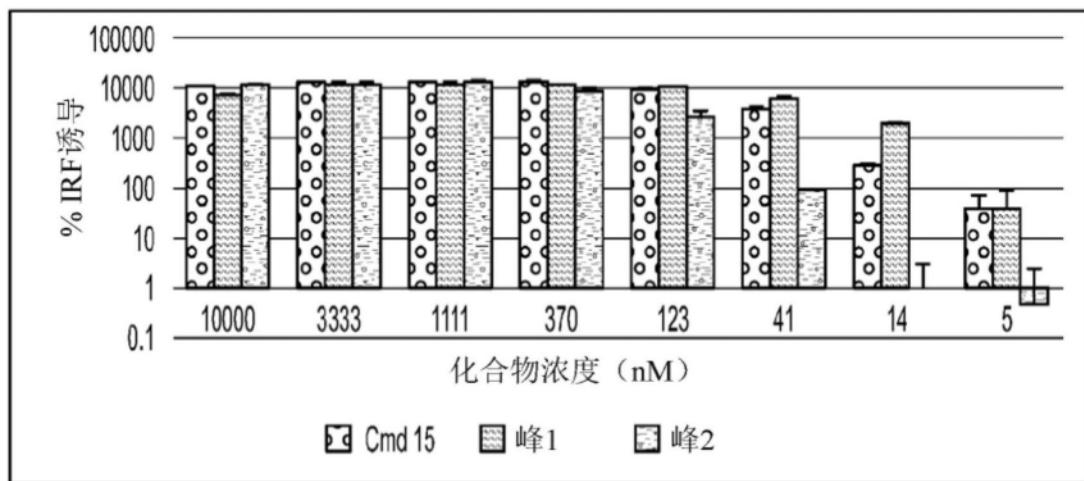


图32A

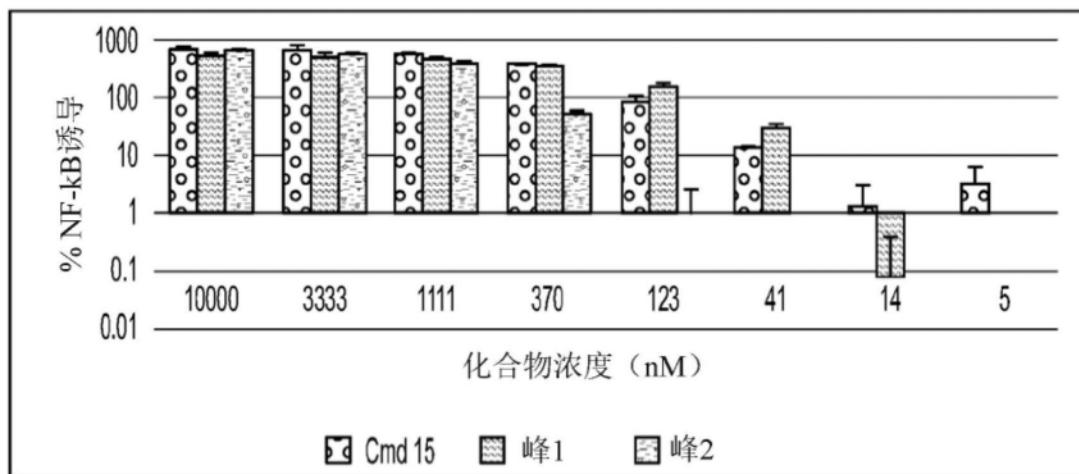


图32B

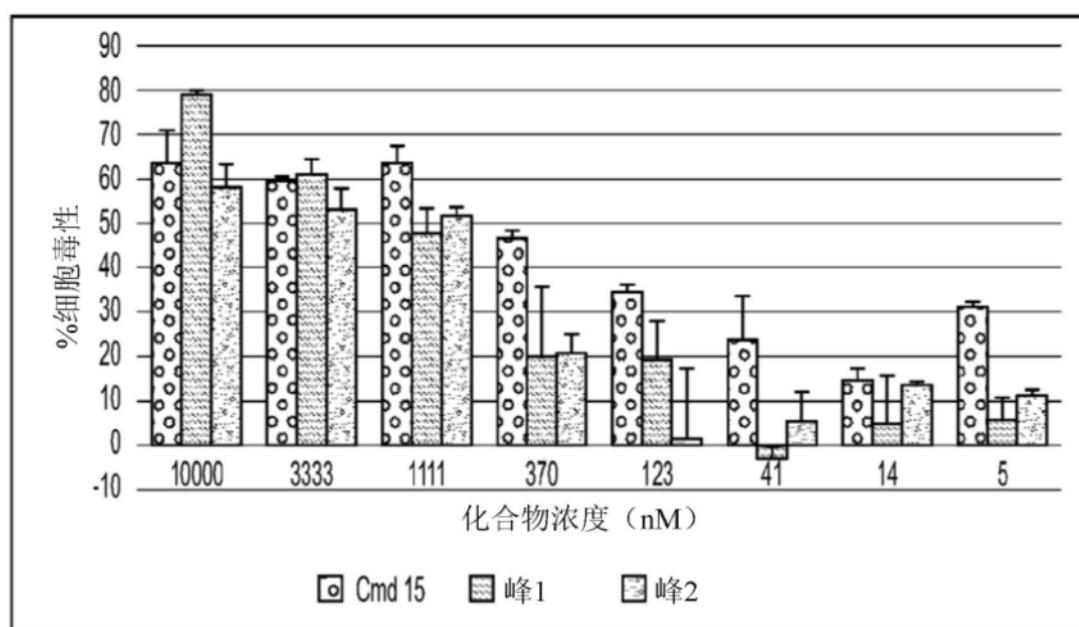


图33

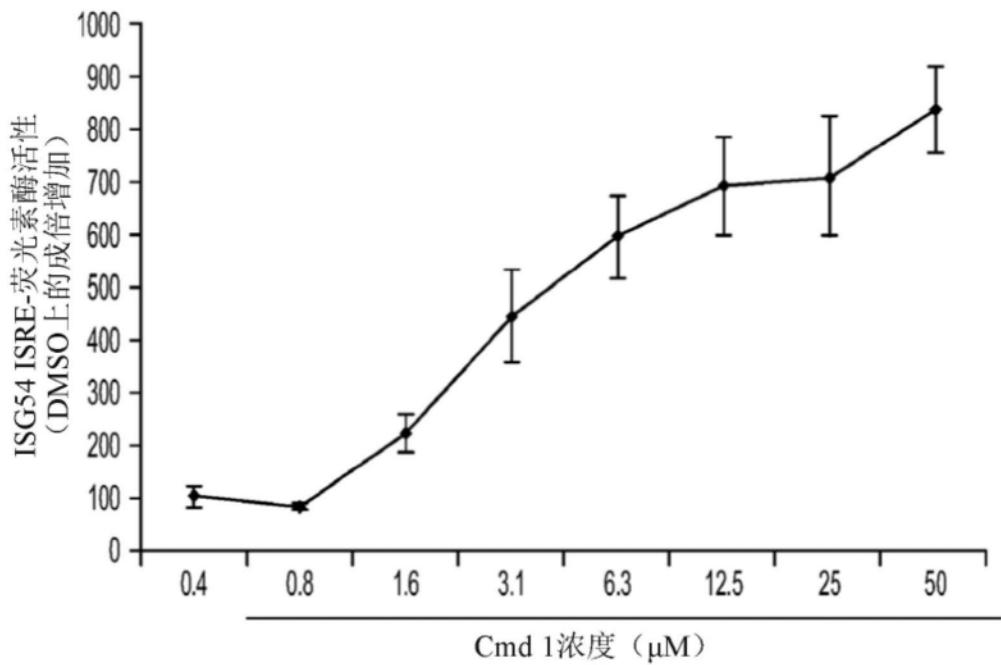


图34A

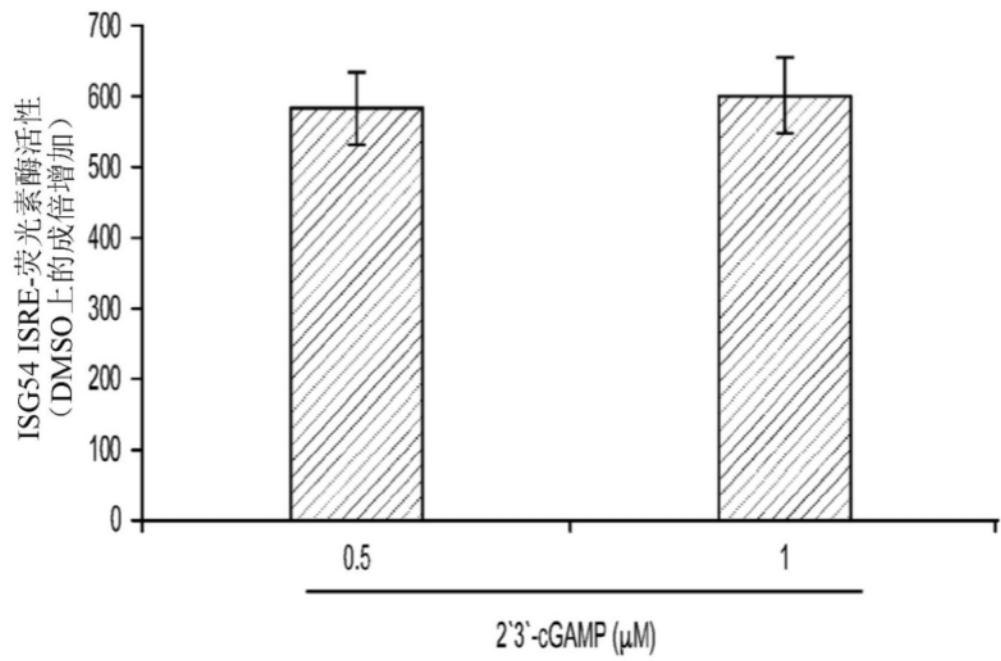


图34B

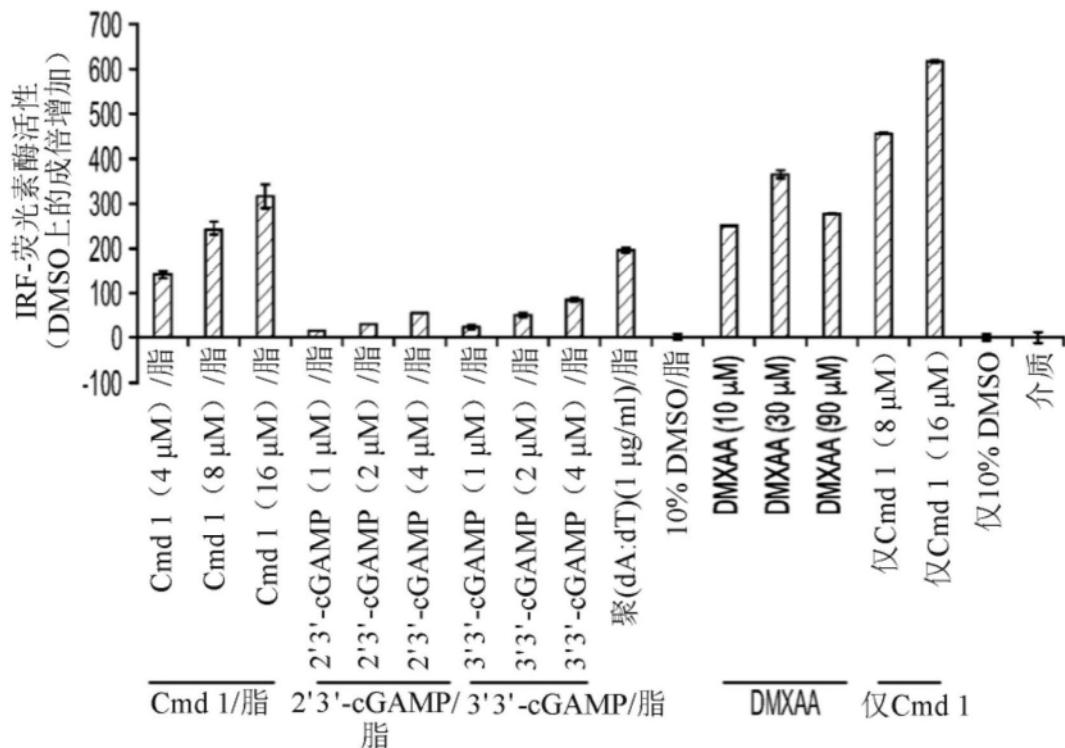


图35

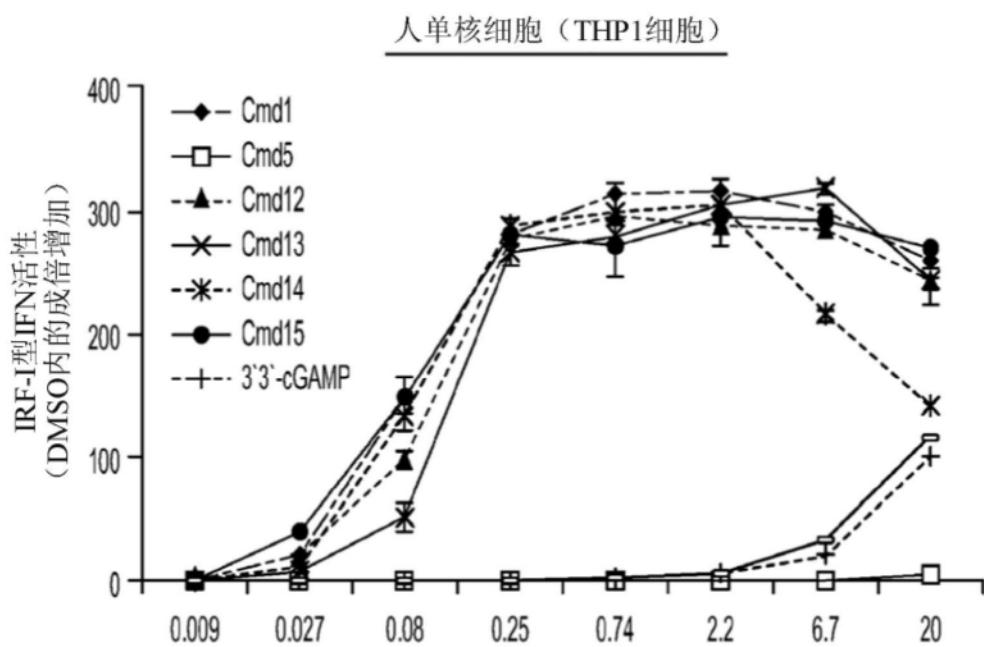


图36A

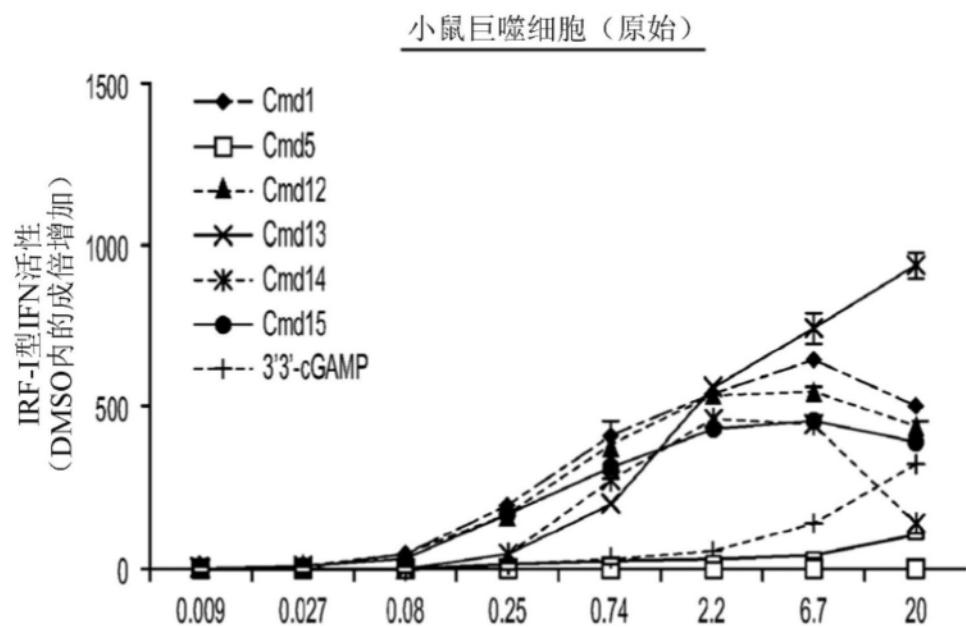


图36B

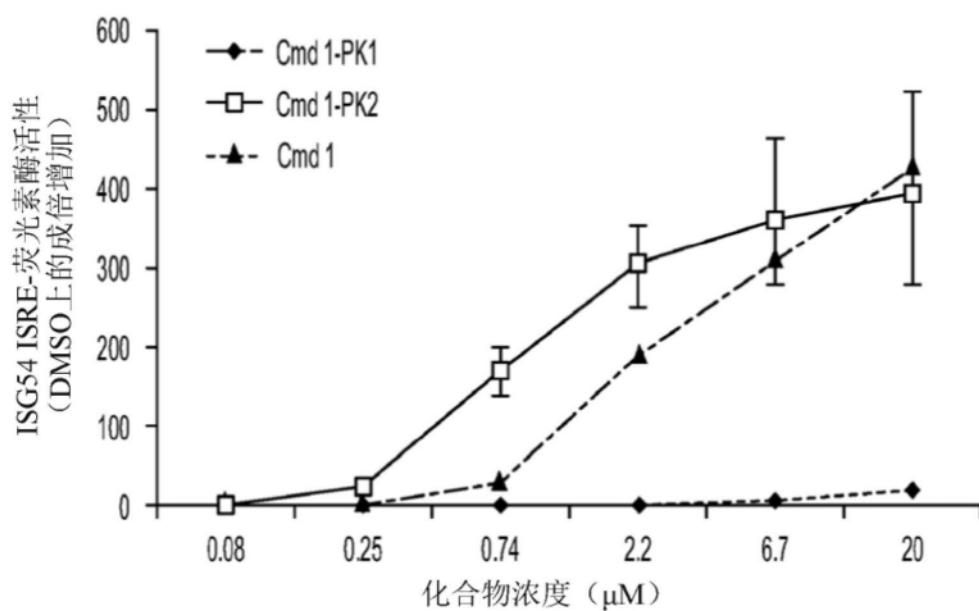


图37A

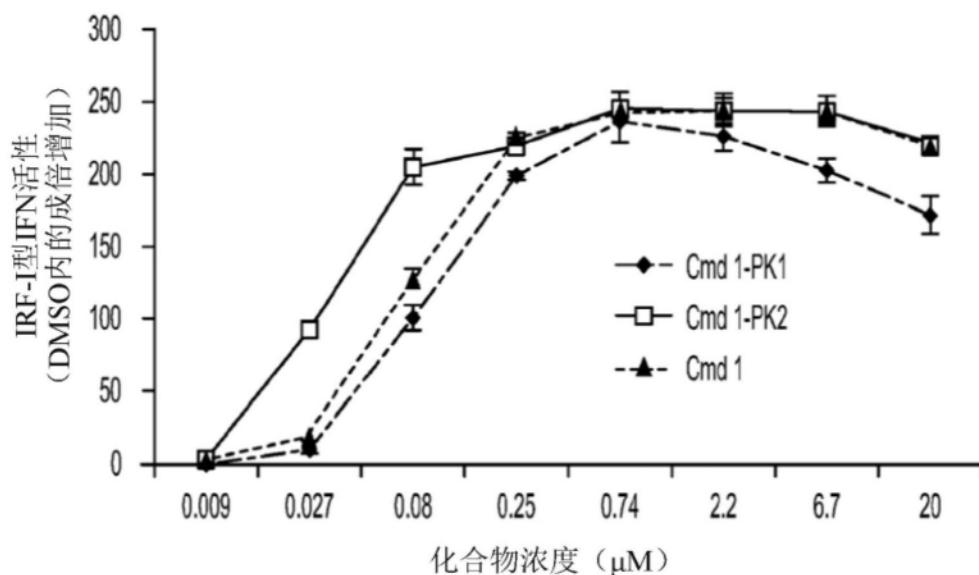


图37B

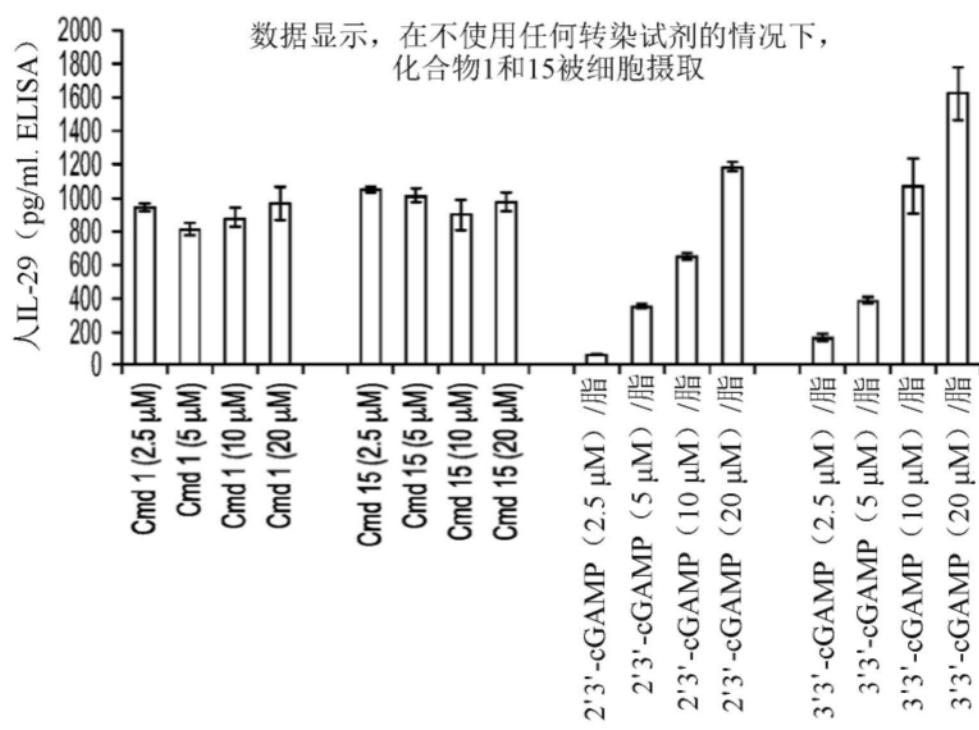


图38A

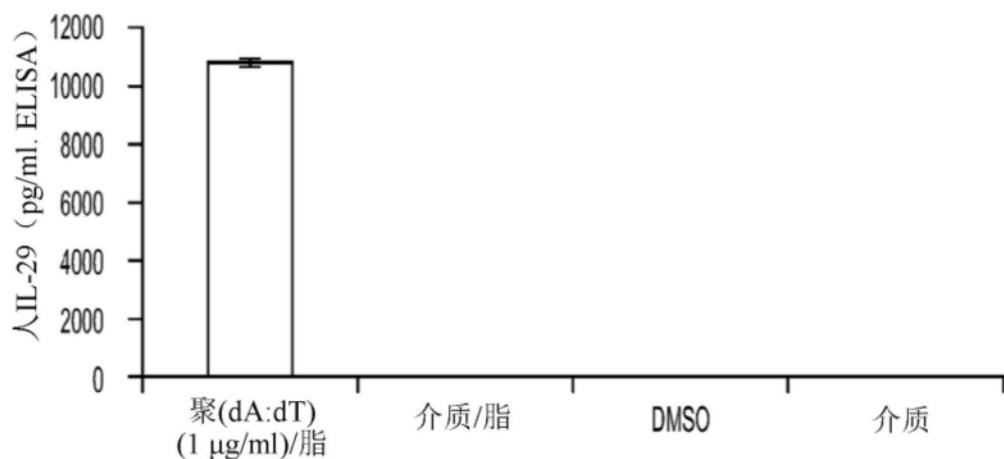


图38B

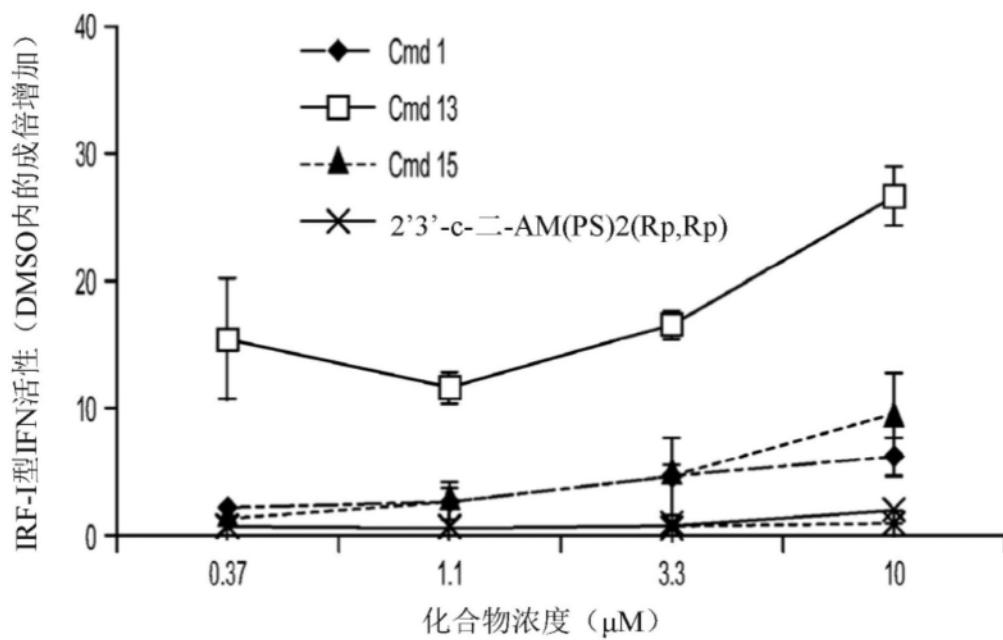


图39A

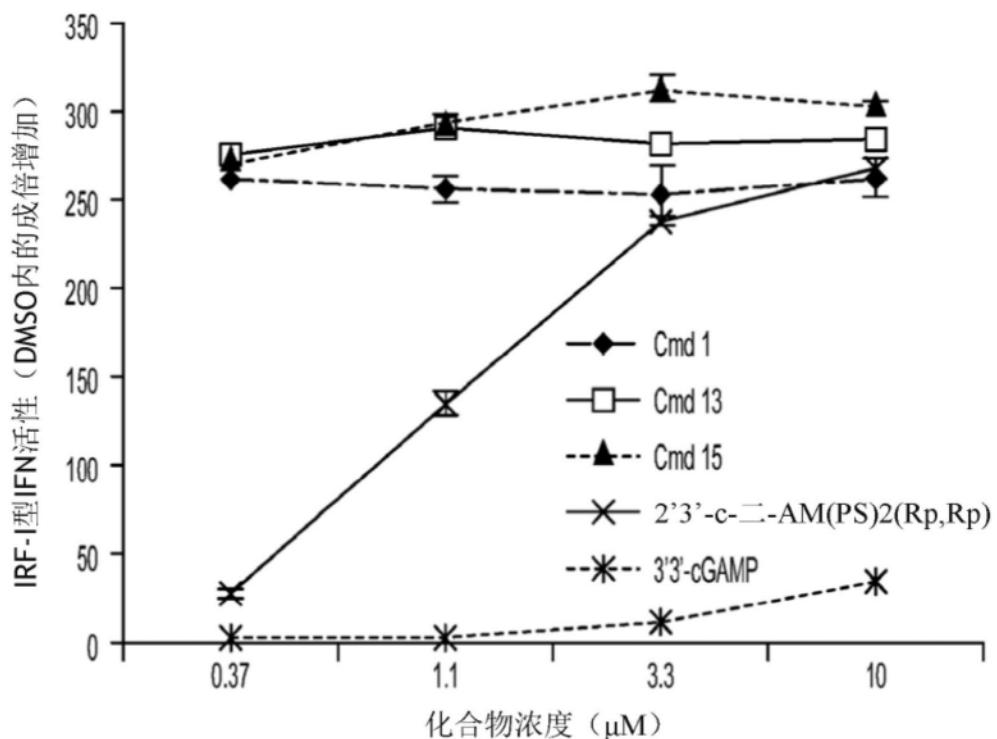


图39B

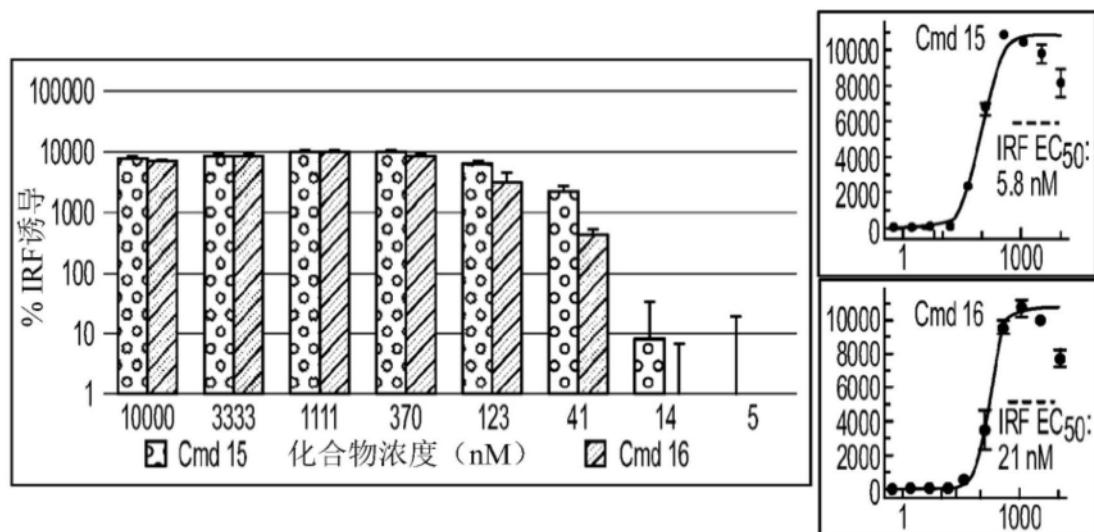


图40A

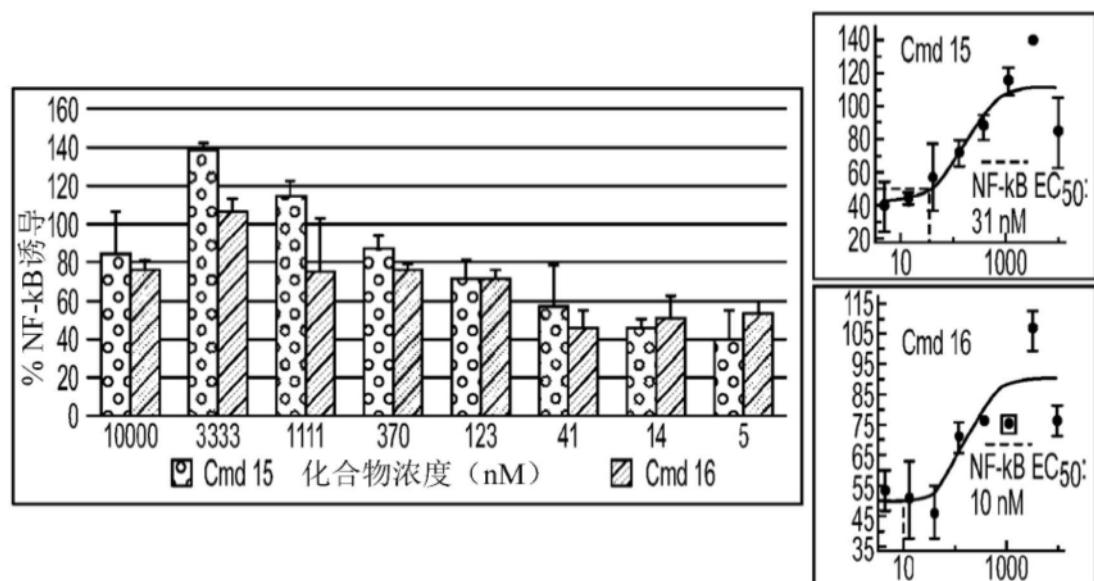


图41B

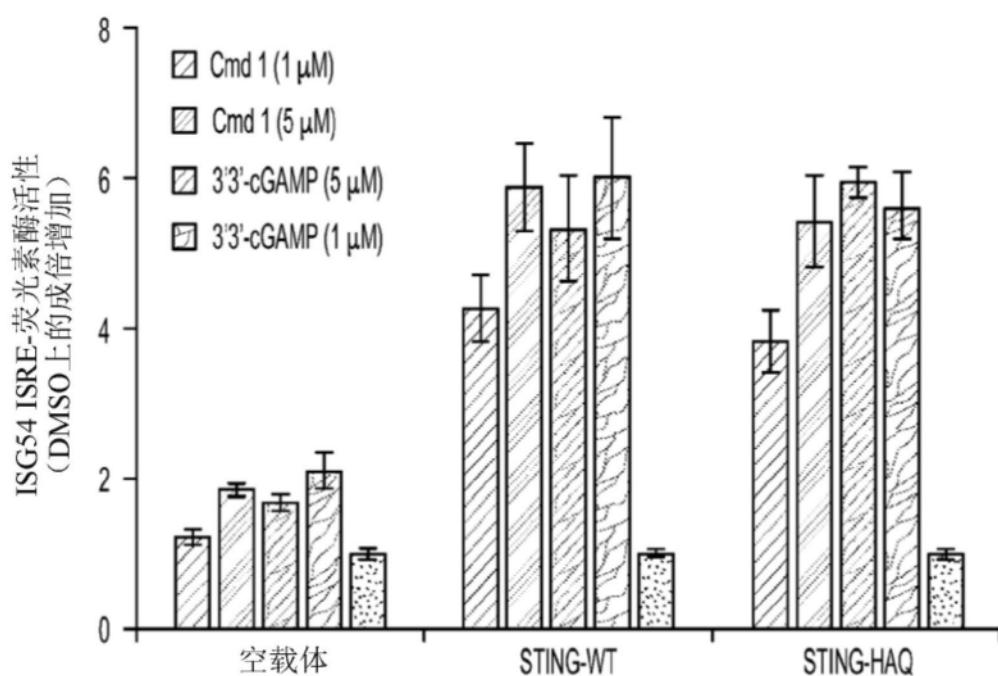


图41A

多态性	人群百分比
WT STING	57.9%
R71H-G230A-R293Q (HAQ)	20.4%
R232H	13.7%
G230A-R293Q (AQ)	5.2%
R293Q	1.5%

图41B

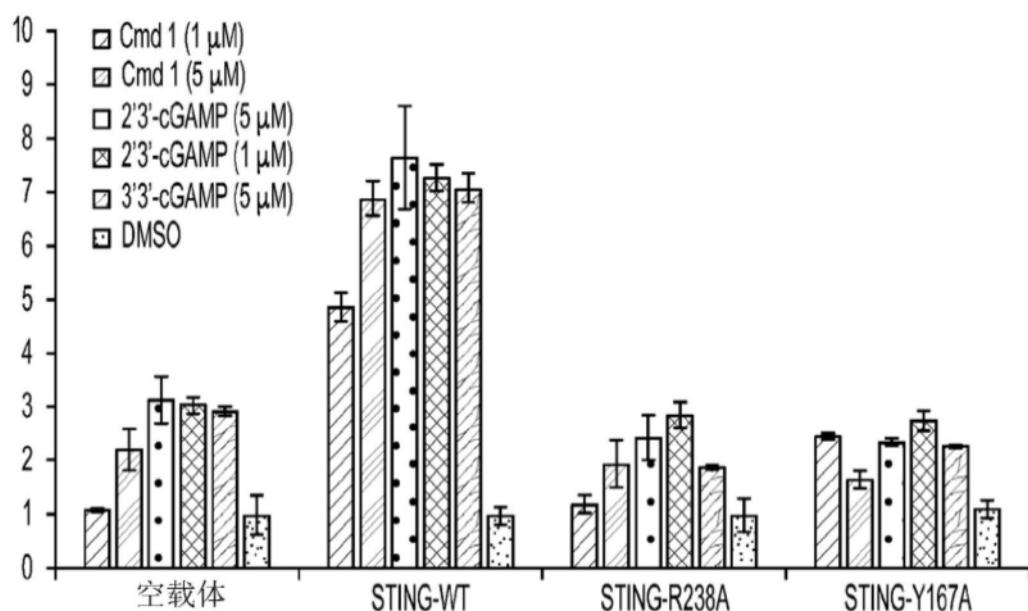


图42

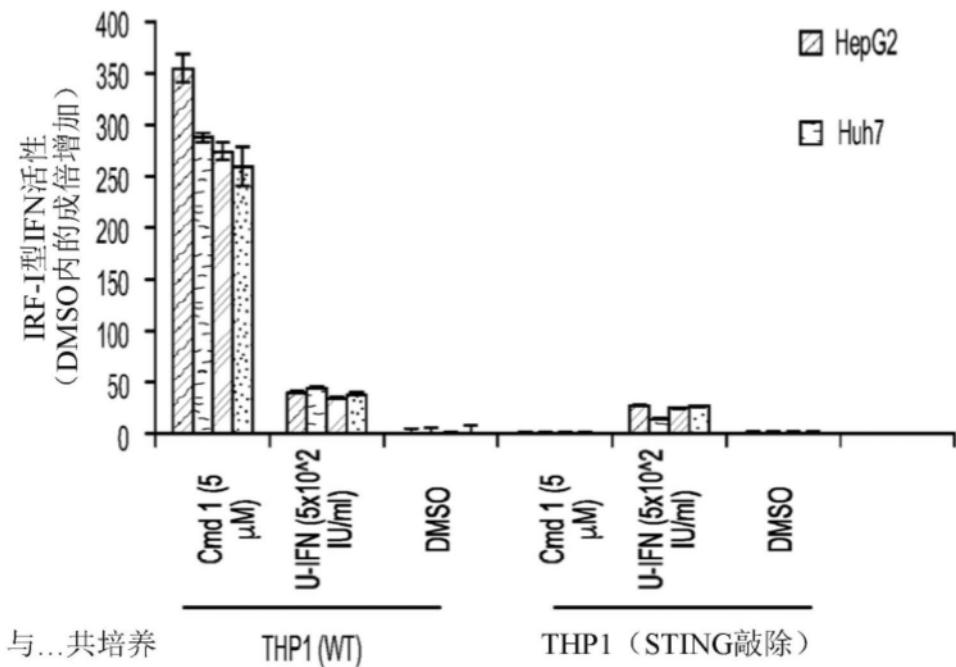


图43

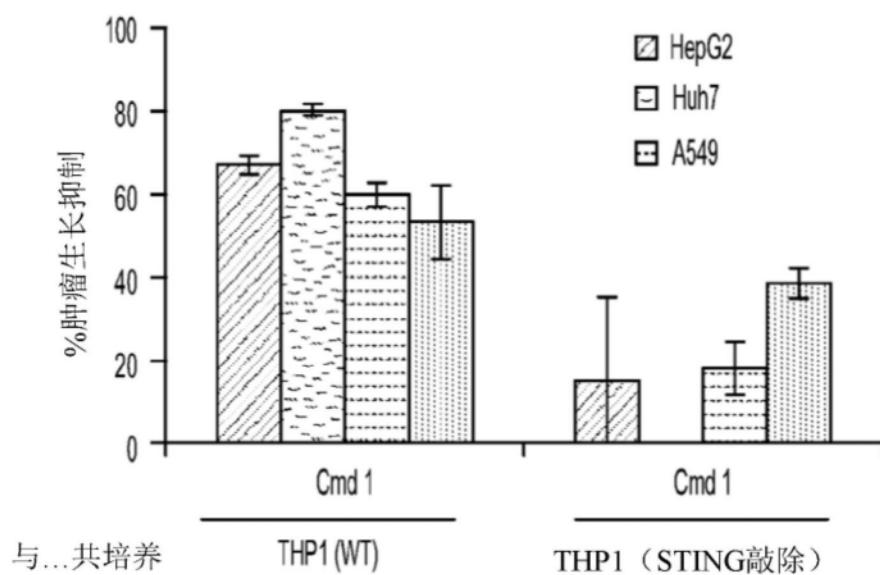


图44A

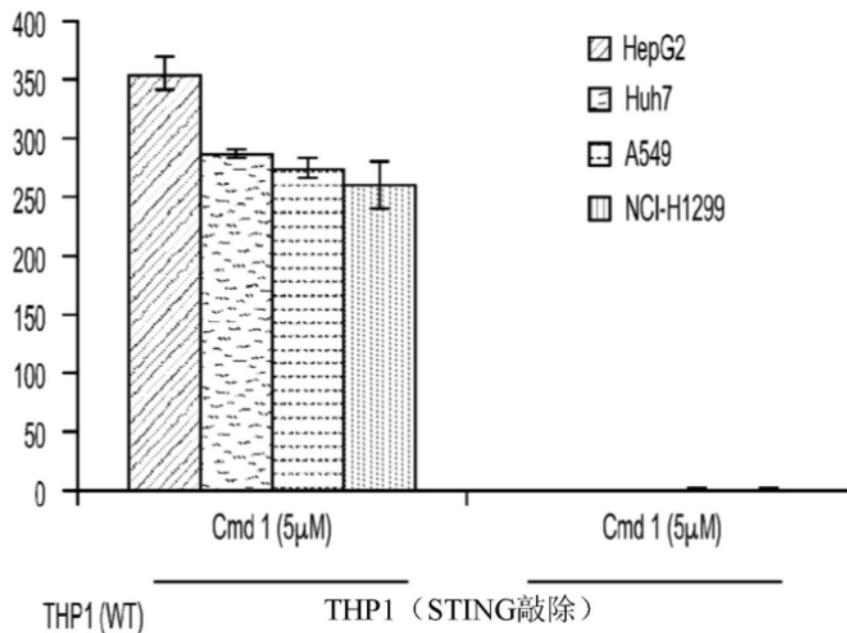


图44B

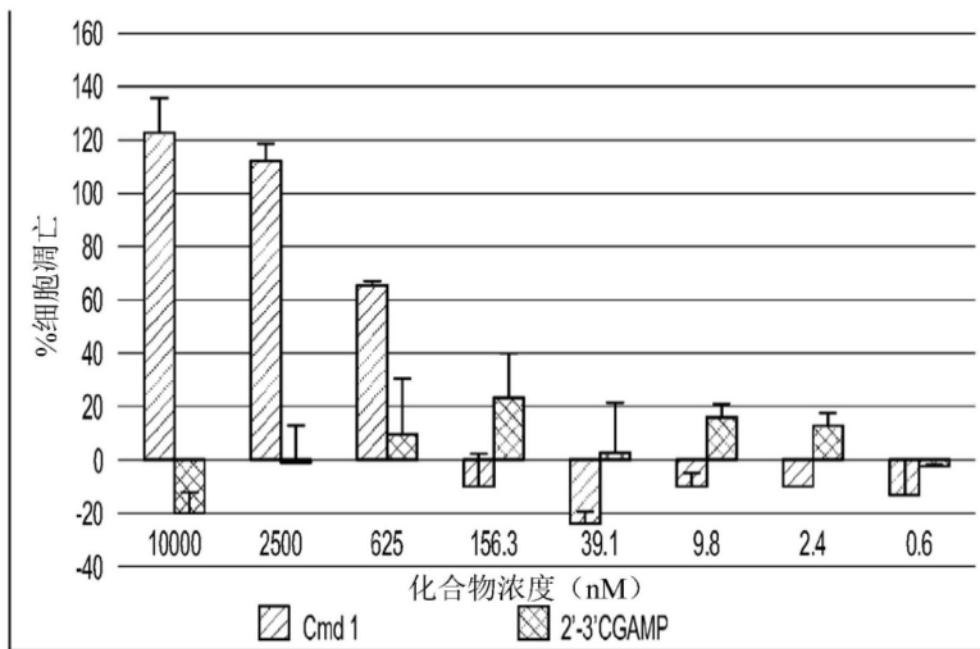


图45A

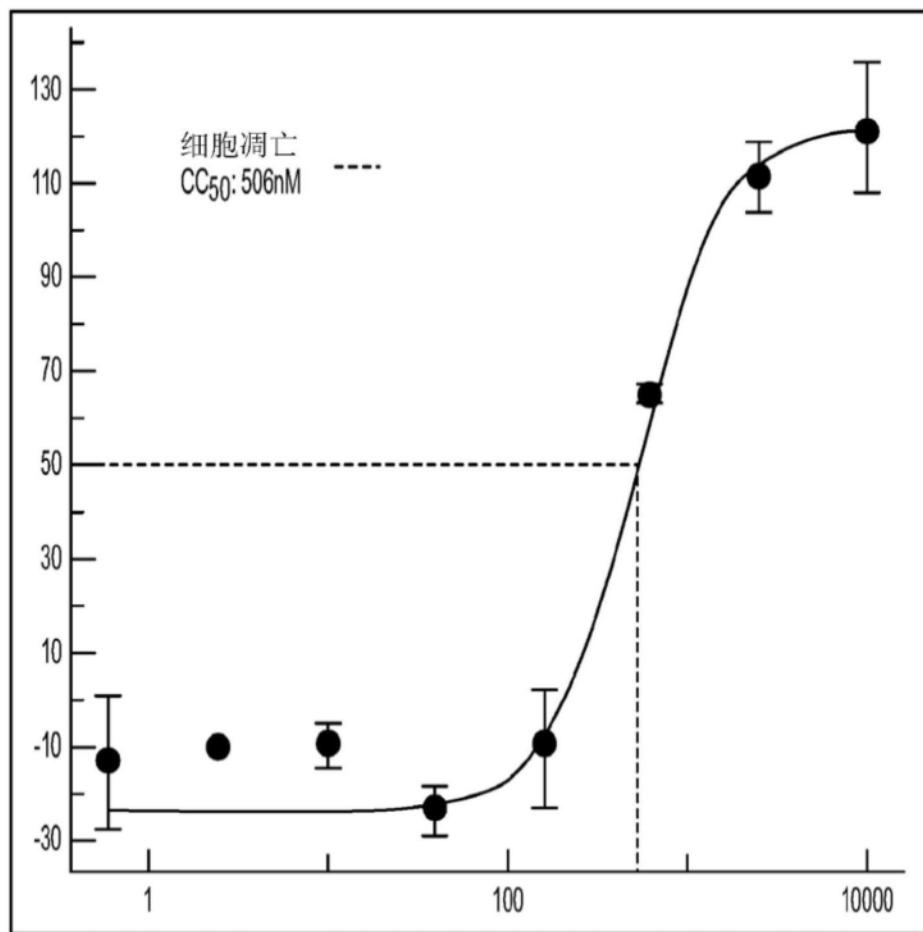


图45B

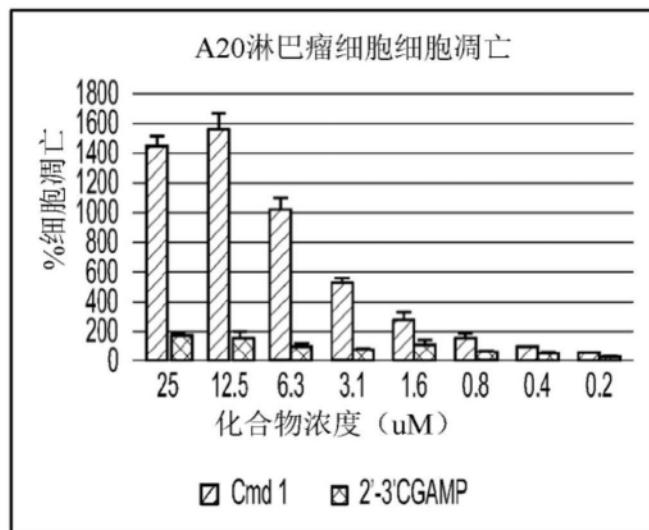


图46A

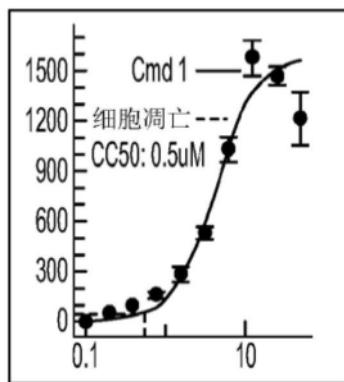


图46B

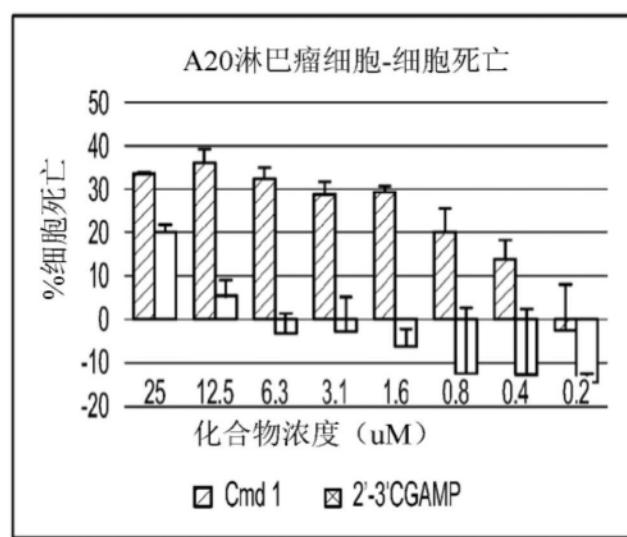


图46C

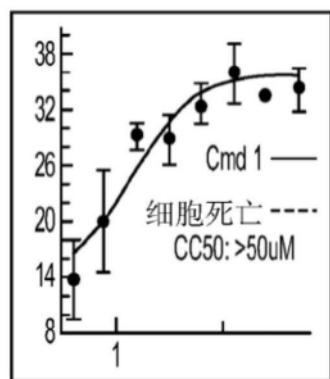


图46D

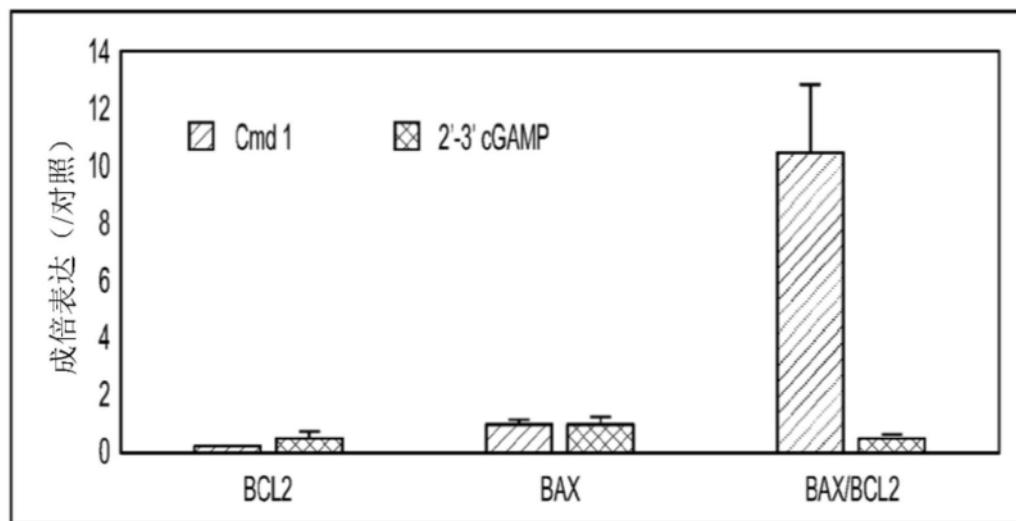


图46E

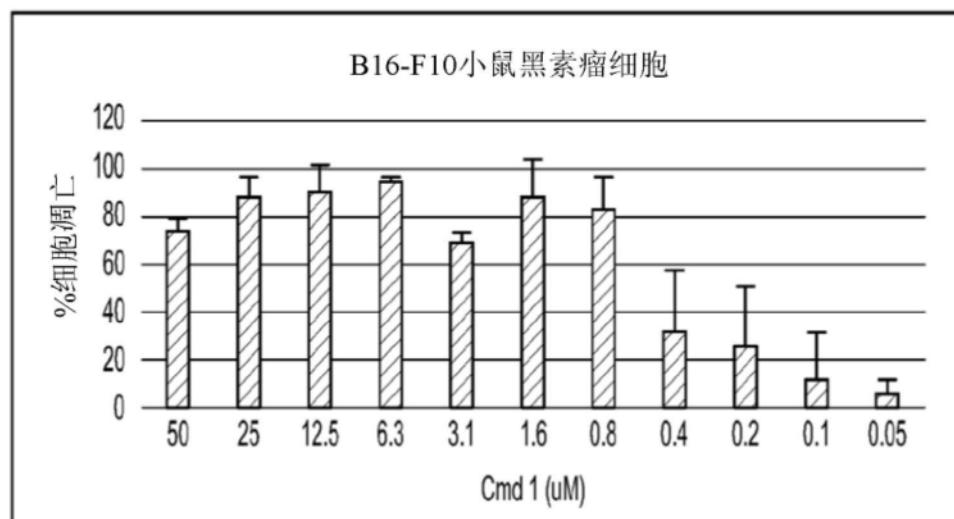


图47A

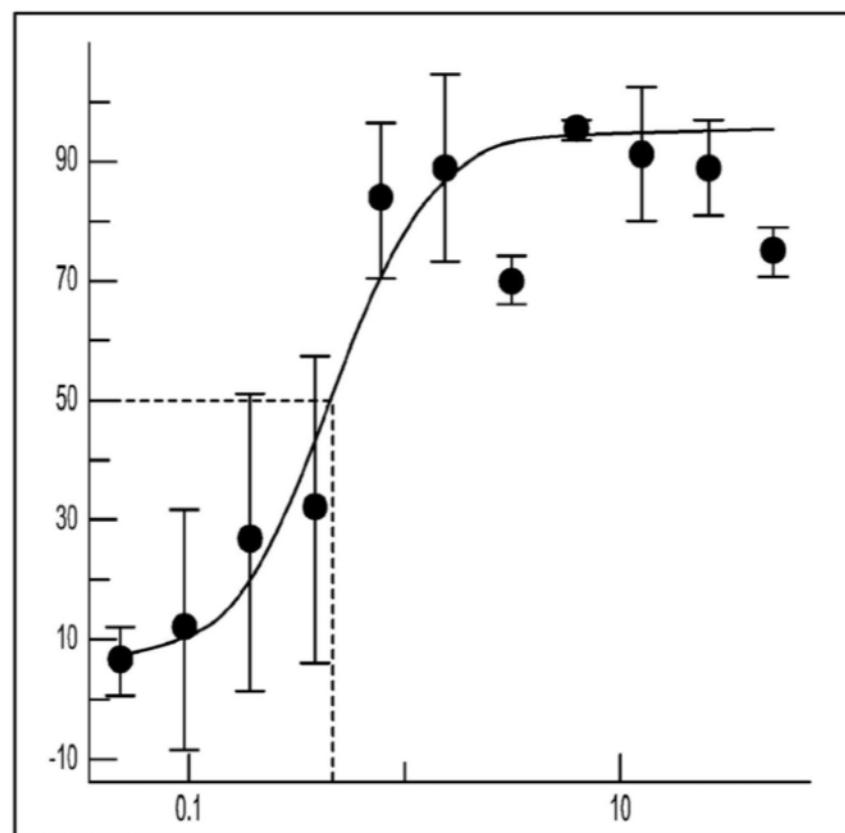


图47B

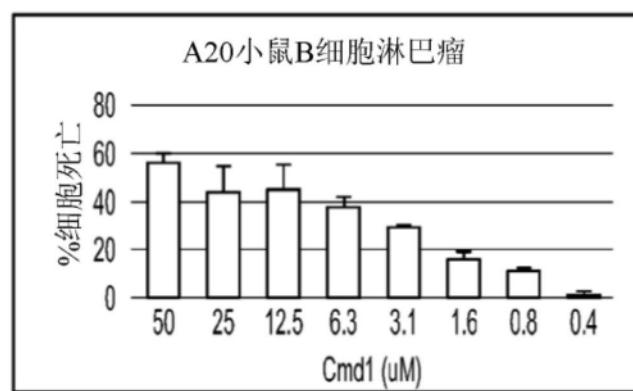


图48A

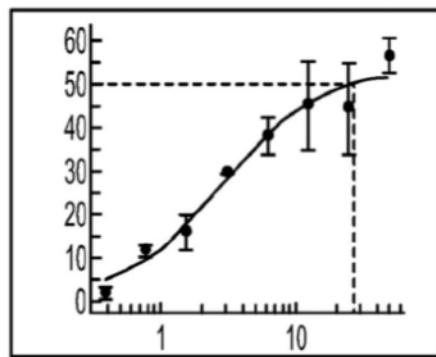


图48B

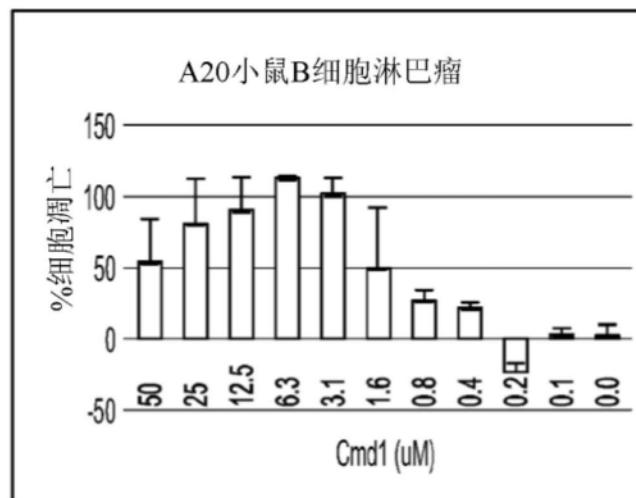


图48C

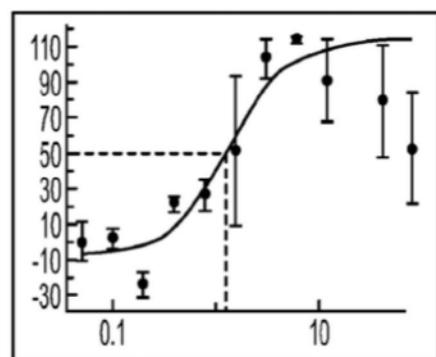


图48D

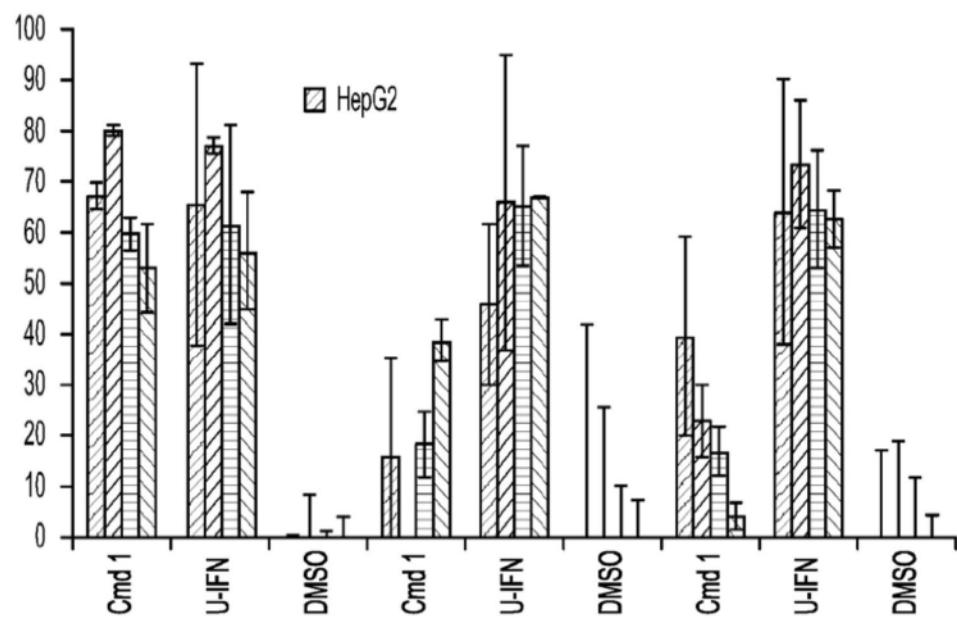


图49

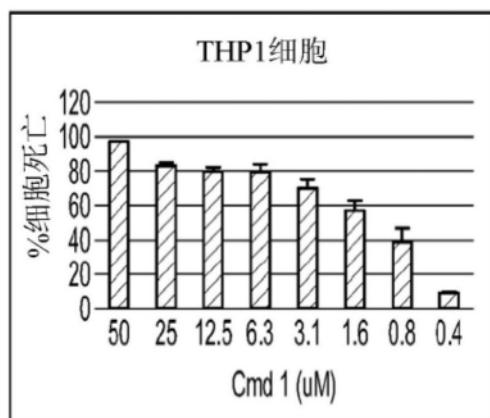


图50A

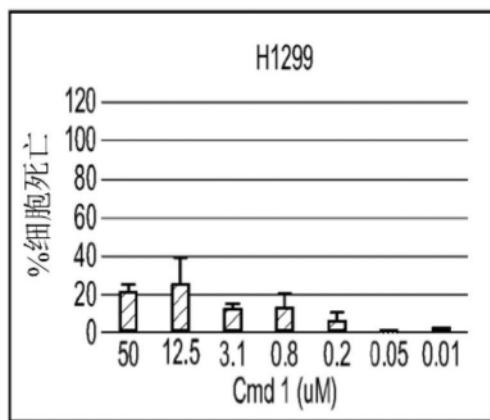


图50B

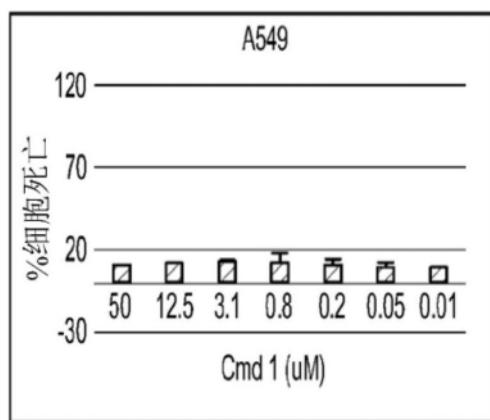


图50C

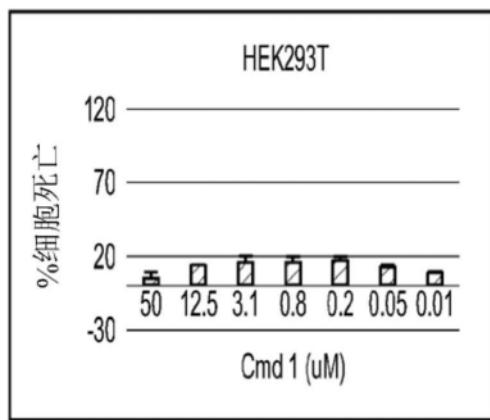


图50D

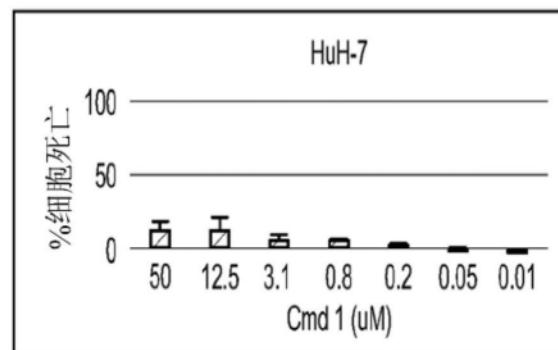


图50E

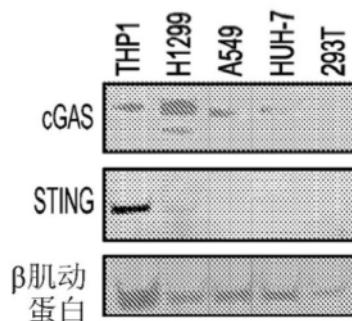


图50F

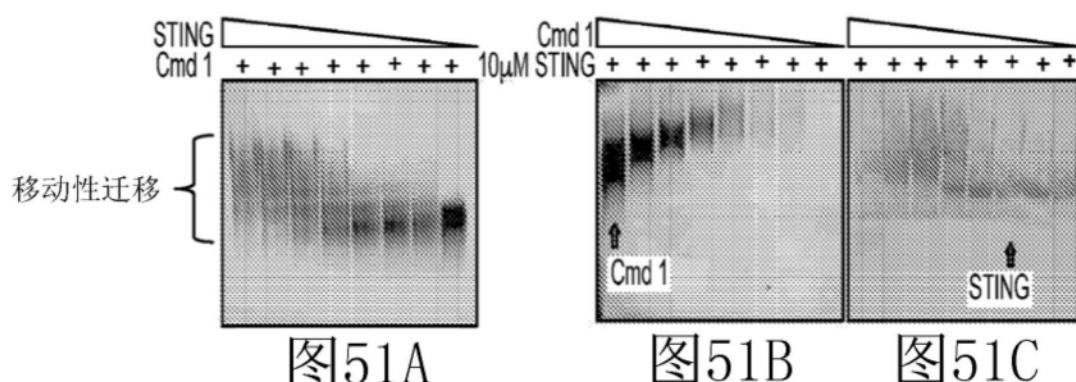


图51A

图51B

图51C

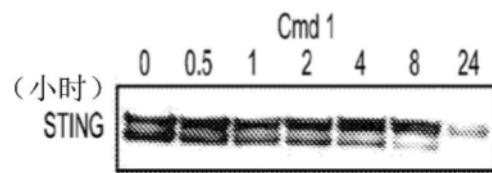


图52A

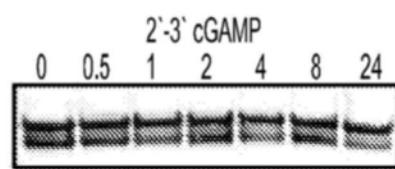


图52B

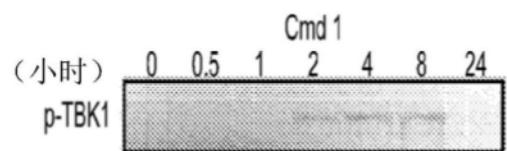


图52C

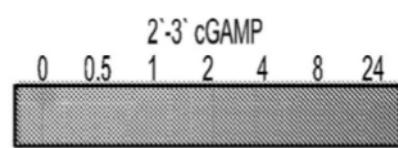


图52D

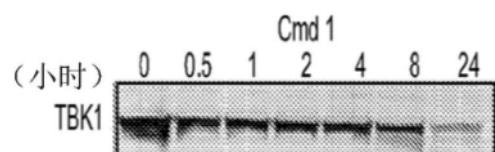


图52E

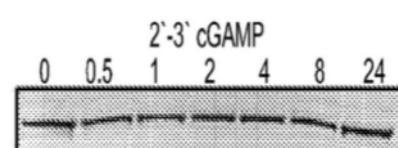


图52F

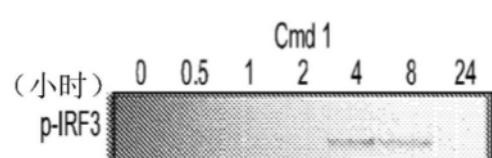


图52G

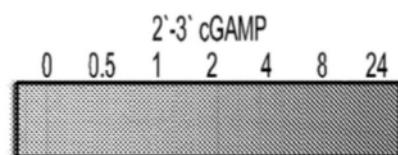


图52H

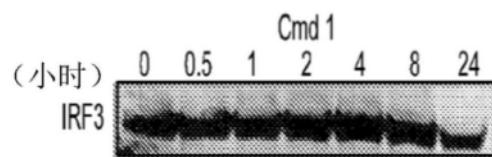


图52I

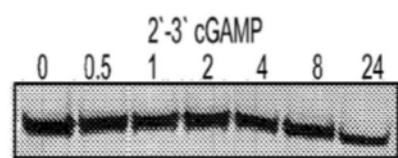


图52J

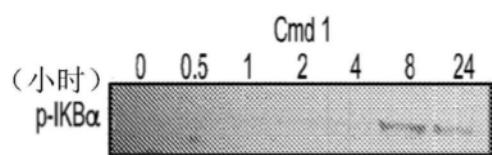


图52K

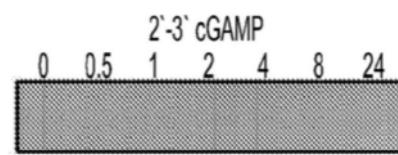


图52L

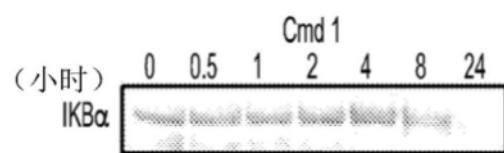


图52M

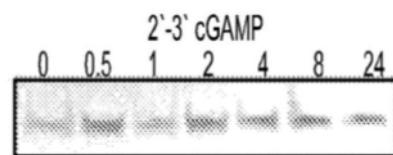


图52N

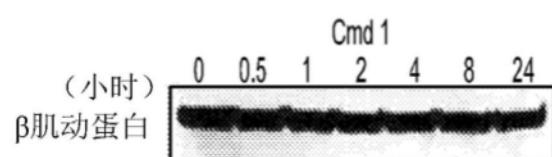


图52O

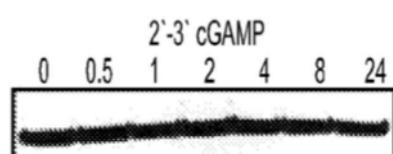


图52P

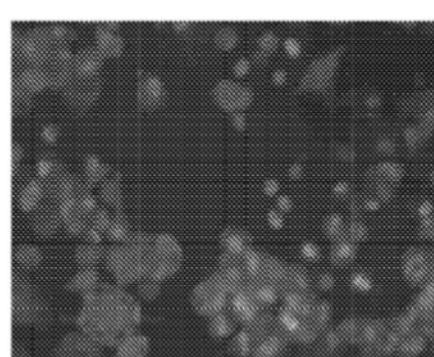


图53A

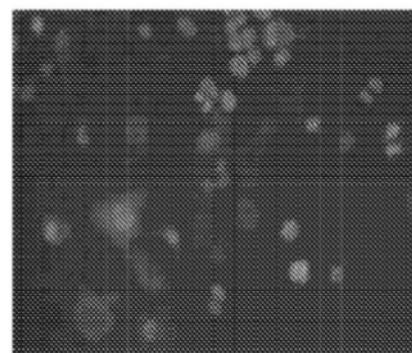


图53B

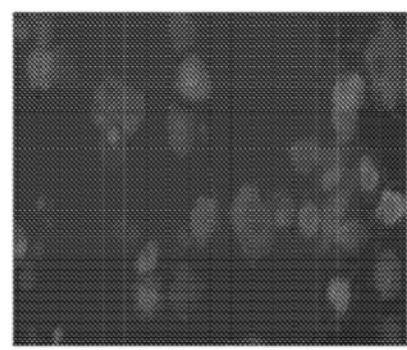


图53C

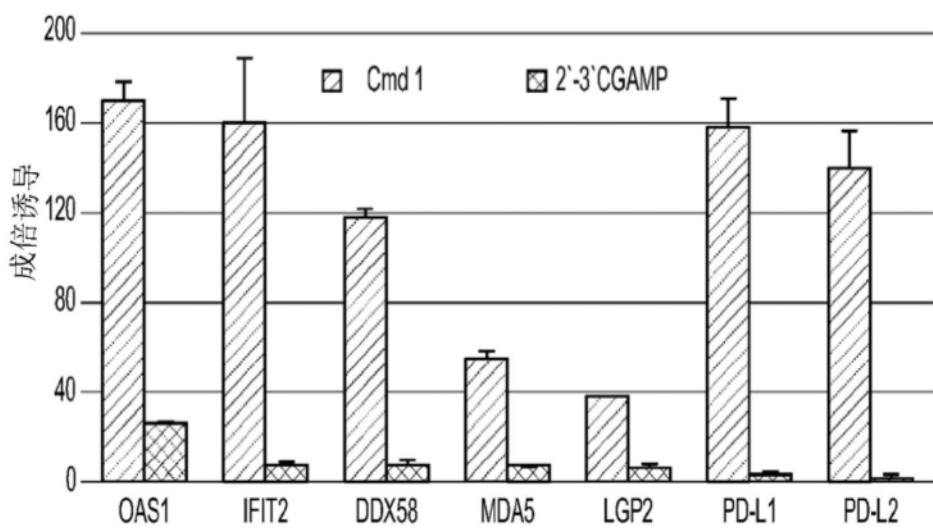


图54A

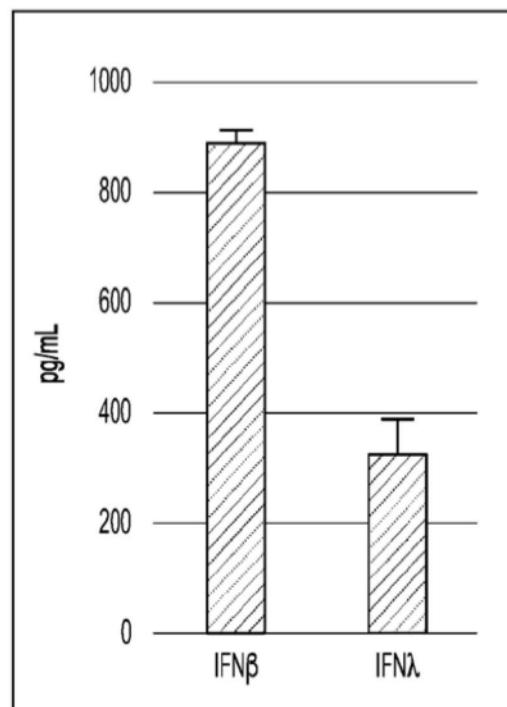


图54B

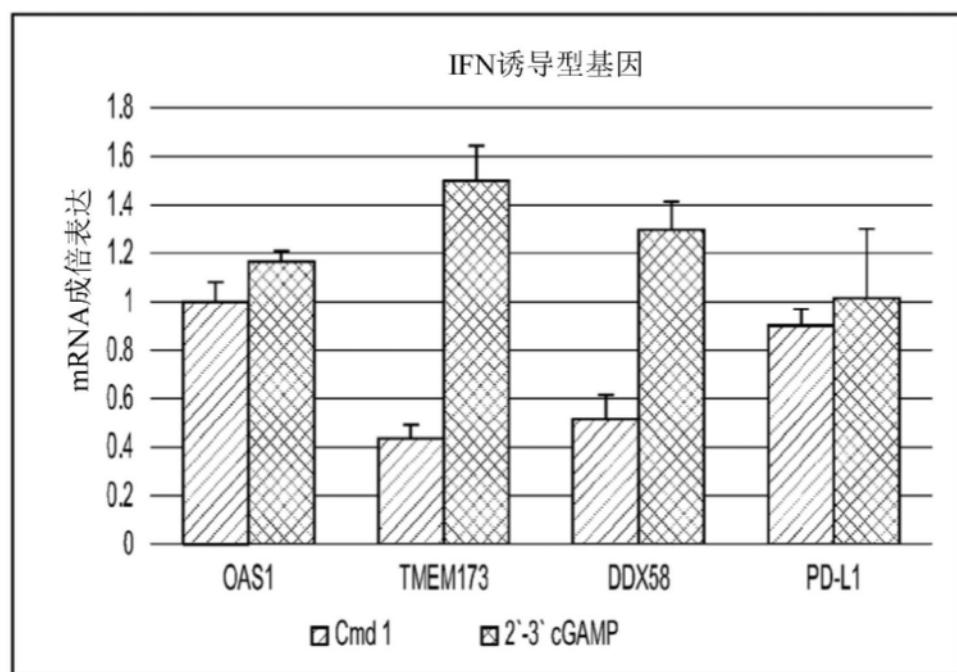


图54C

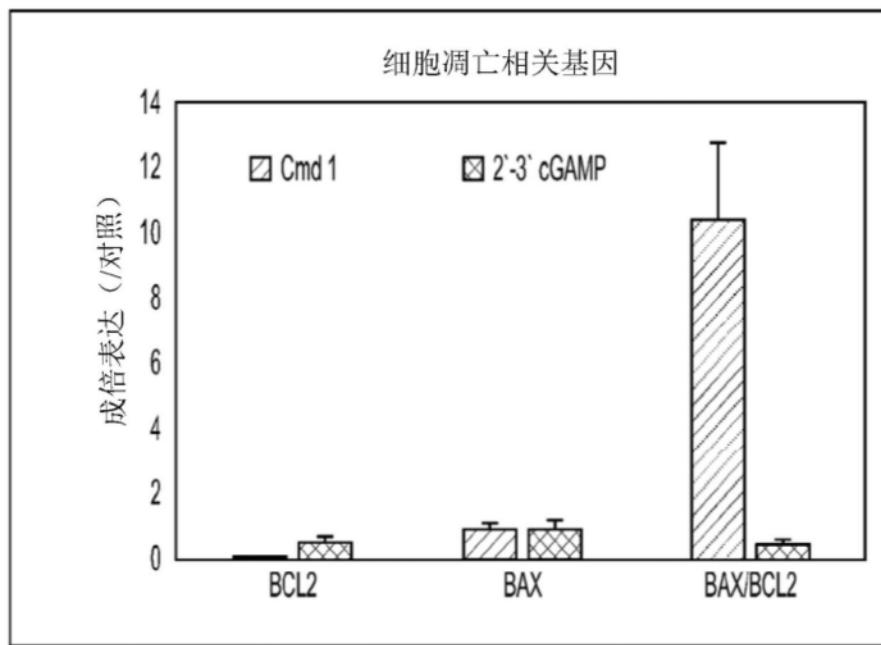


图54D

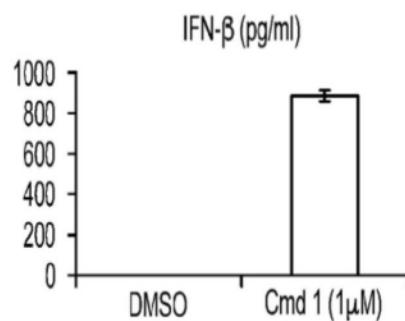


图55A

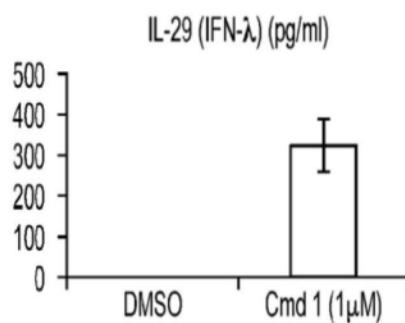


图55B

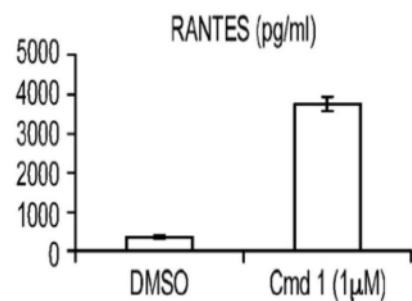


图55C

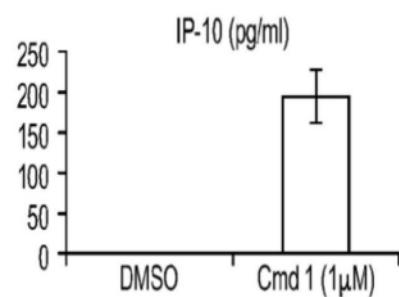


图55D

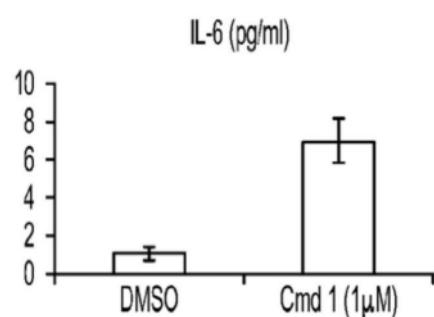


图55E

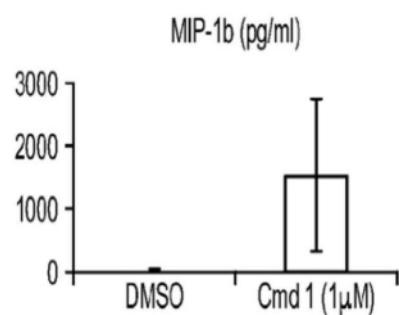


图55F

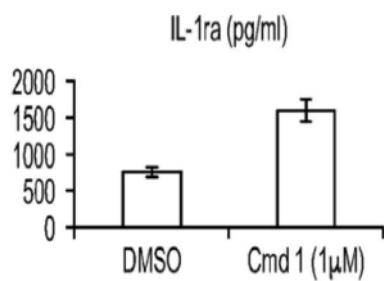
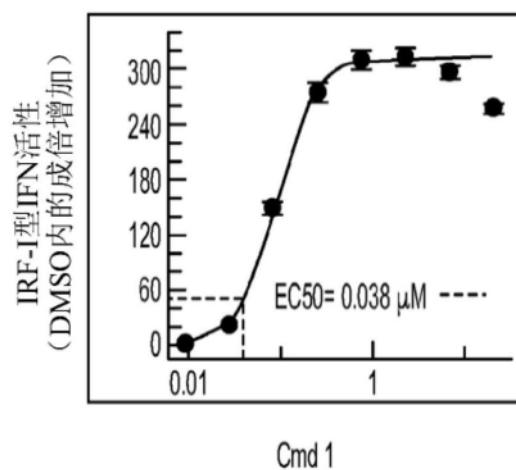


图55G



Cmd 1

图56A

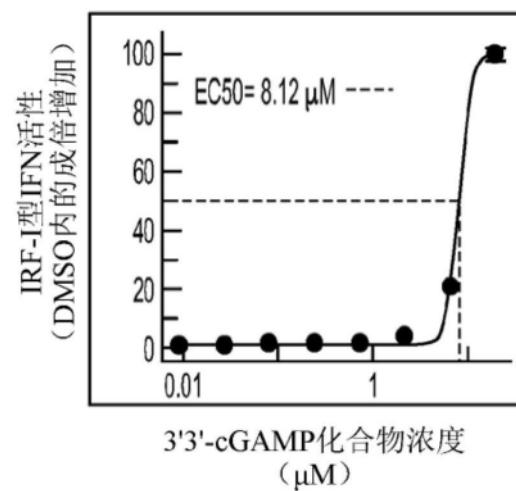


图56B

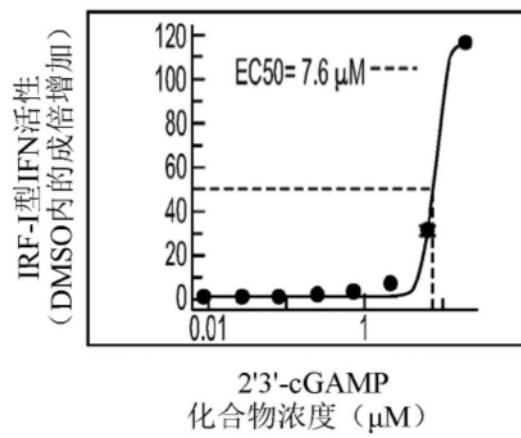


图56C

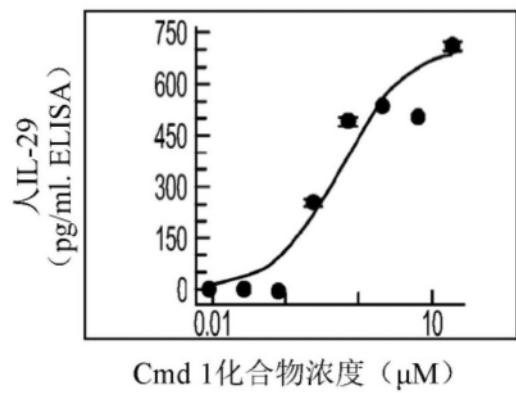


图56D

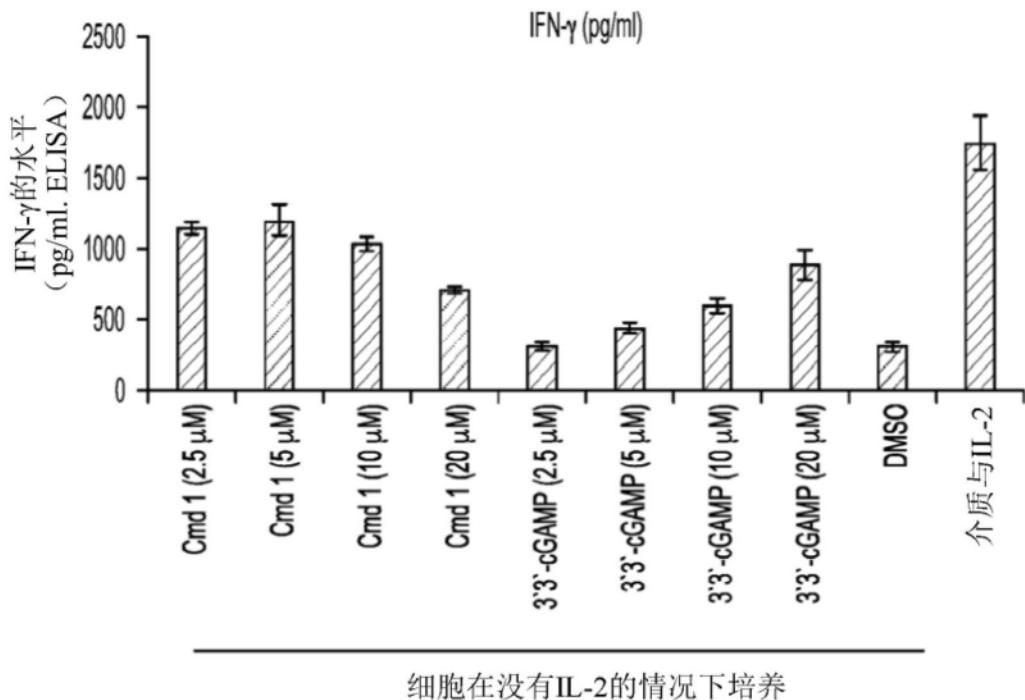


图57

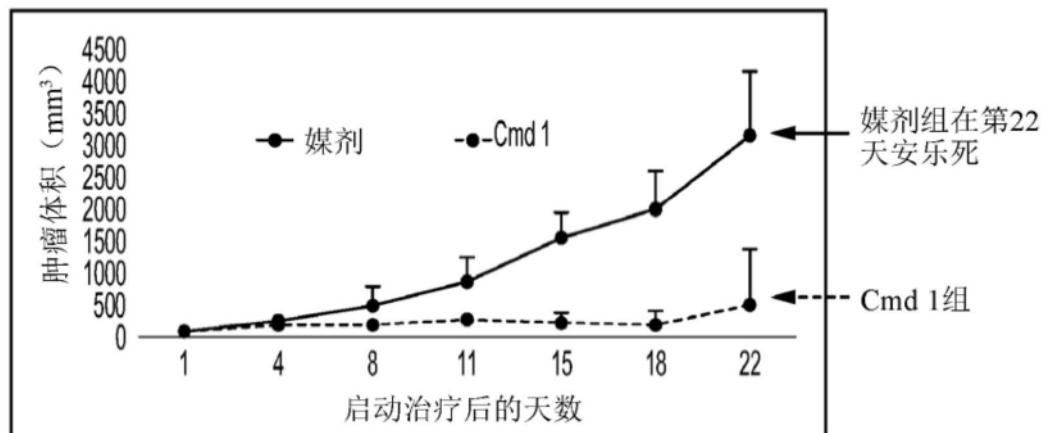


图58A

组	数量	药剂	给药	途径
媒剂	10	盐水	1,2,4,6 & 8	瘤内 (i.t)
Cmd 1	10	100 μ g	1,2,4,6 & 8	瘤内 (i.t)

图58B

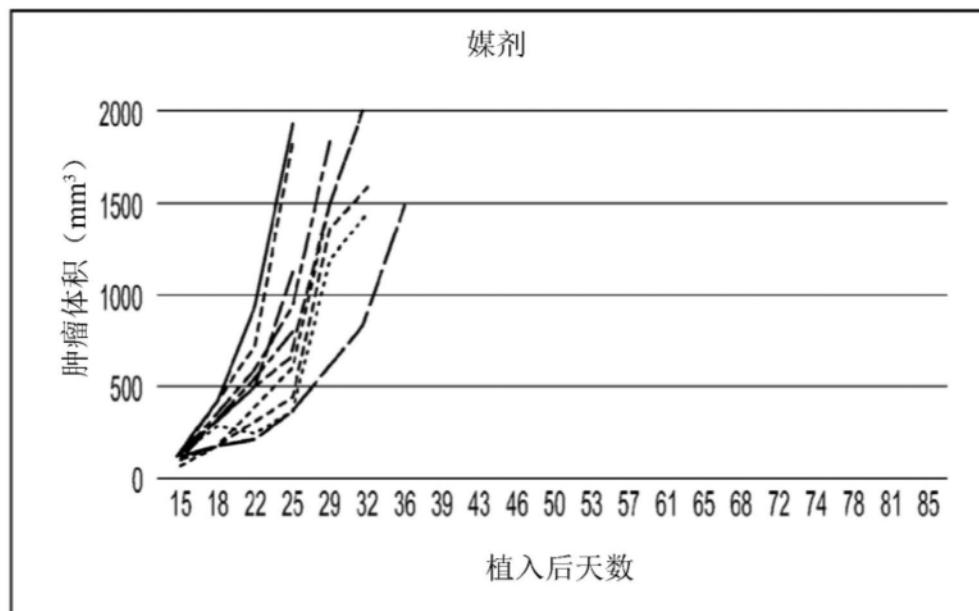


图59A

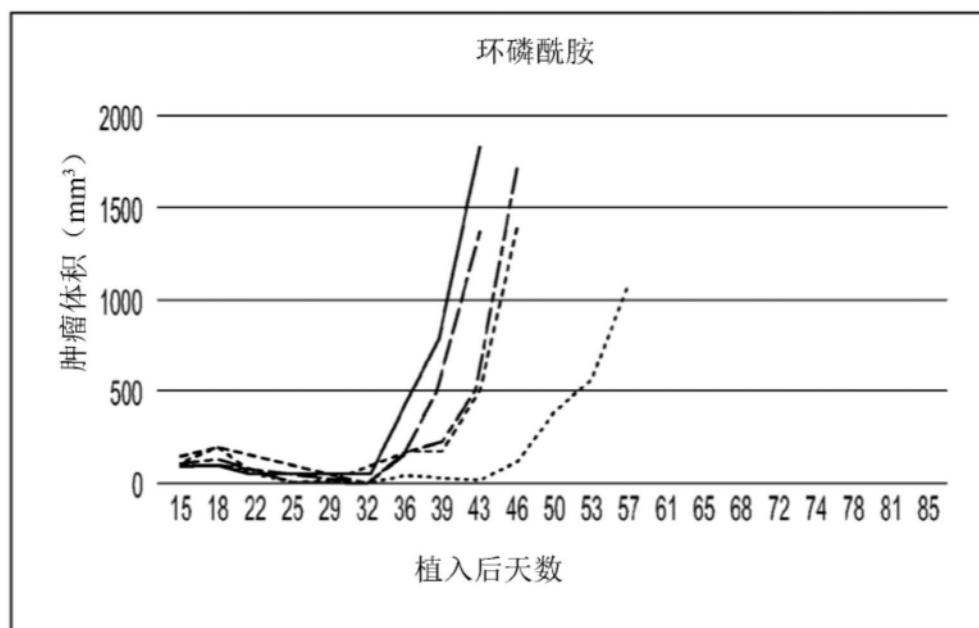


图59B

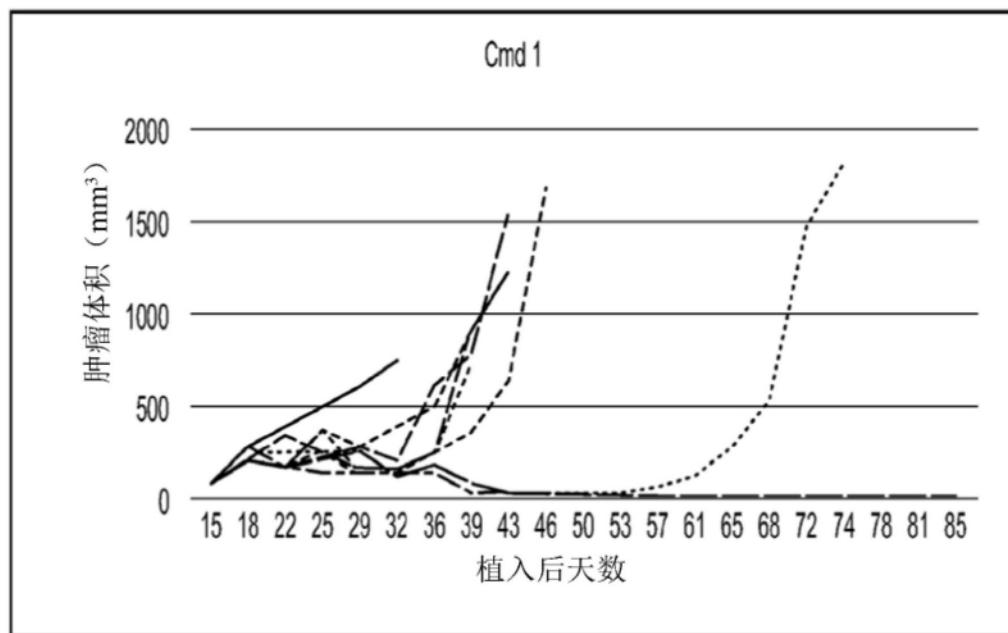


图59C

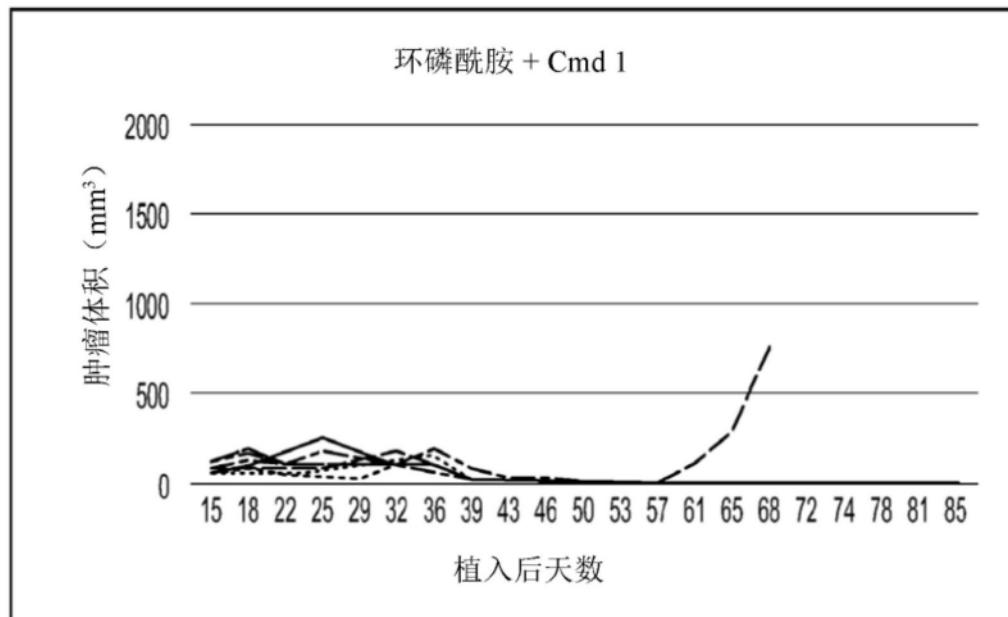


图59D

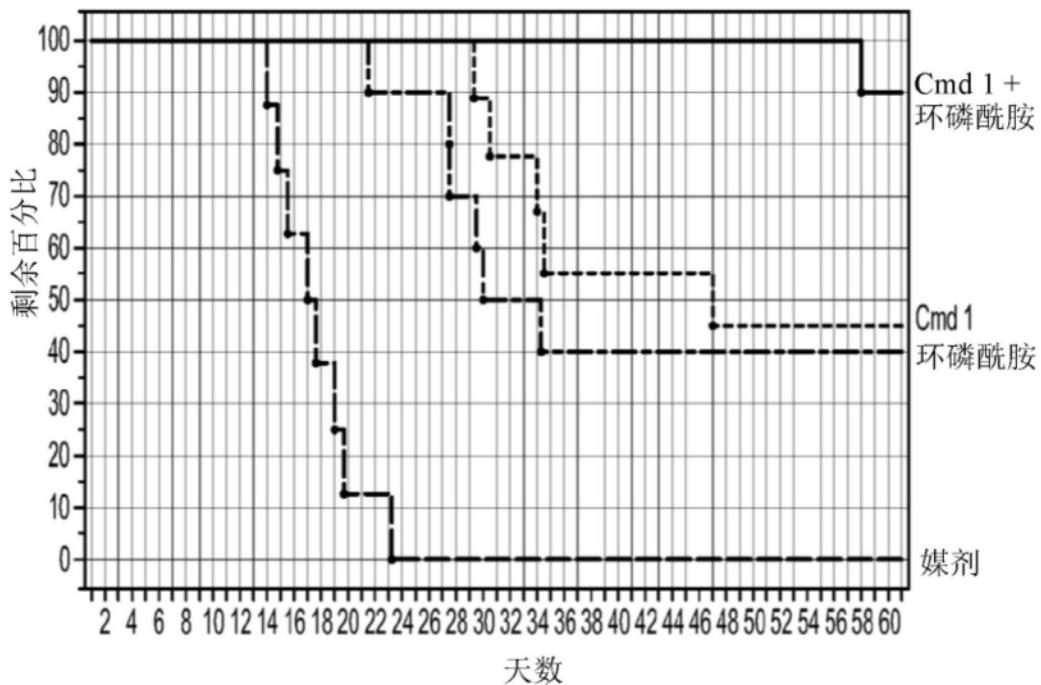
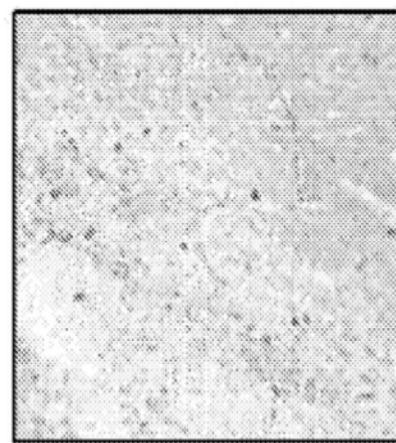


图60A

- 第1组: 媒剂 (itu, 第3、4、6、8、10天)
- - - 第2组: VS1 (100&微; g/动物, itu, 第3、4、6、8、10天)
- · - 第3组: 环磷酰胺 (100 mg/kg, ip, 第1、2天)
- · - 第4组: 环磷酰胺 (100 mg/kg, ip, 第1、2天), VS1 (100&微; g/动物, itu, 第3、4、6、8、10天)

图60B

20x



40x

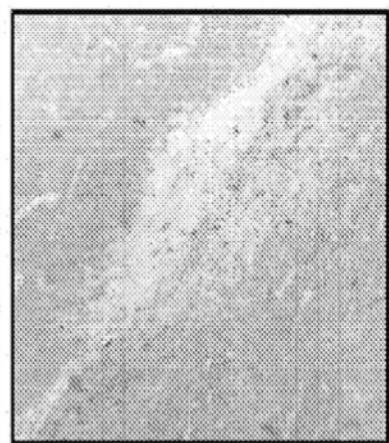


图61A

图61B

20x

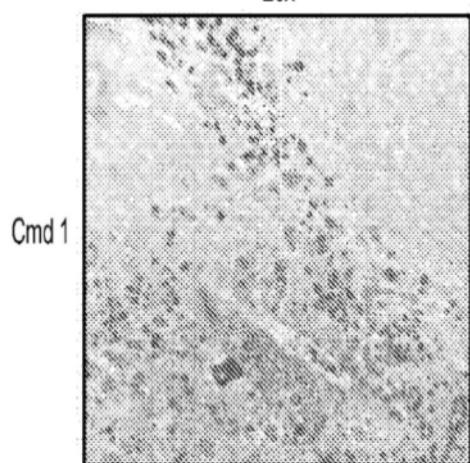


图61C

40x

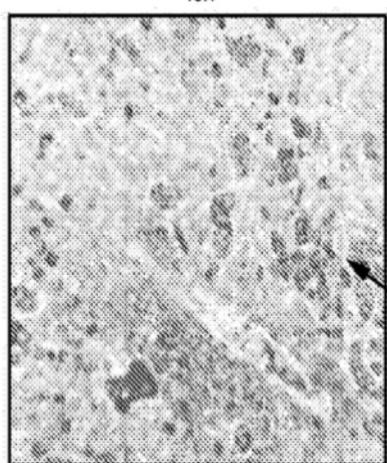


图61D

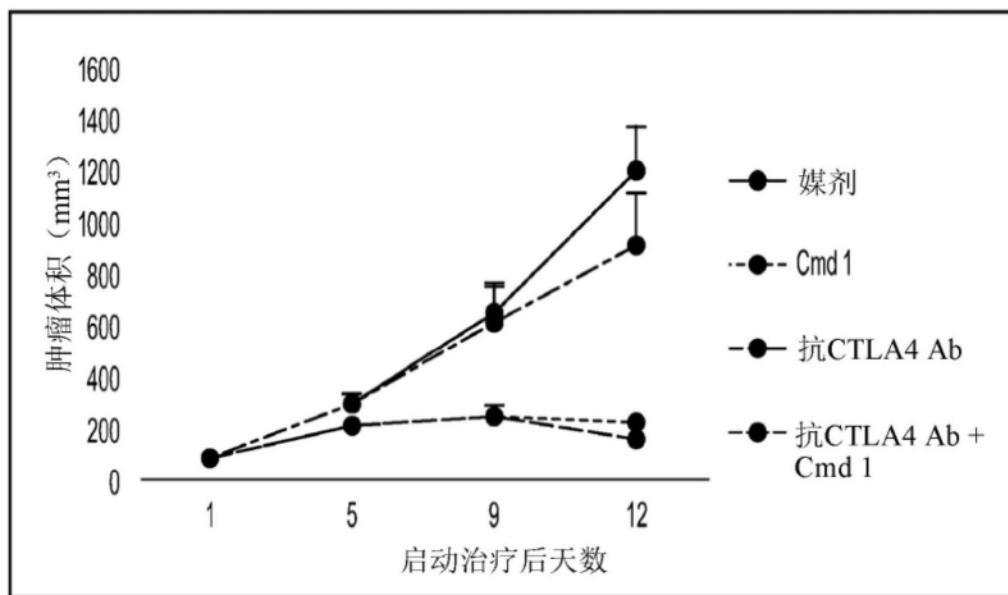


图62A

组	数量	药剂	给药	途径	平均肿瘤体积 (第12天) mm ³
媒剂	10	盐水	1,4,7,10 & 17	i.t	1196
Cmd 1	10	50 μg	1,4,7,10 & 17	i.t	222
抗CTLA4 Ab	10	5 mg/kg (随后是2.5 mg/kg)	1,(4 & 7)	i.p	906
抗CTLA4 Ab + Cmd 1	10	5 mg/kg (随后是2.5 mg/kg) + (50 μg)	1,(4 & 7) + (1,4,7,10 & 17)	i.p + (i.t)	173

图62B

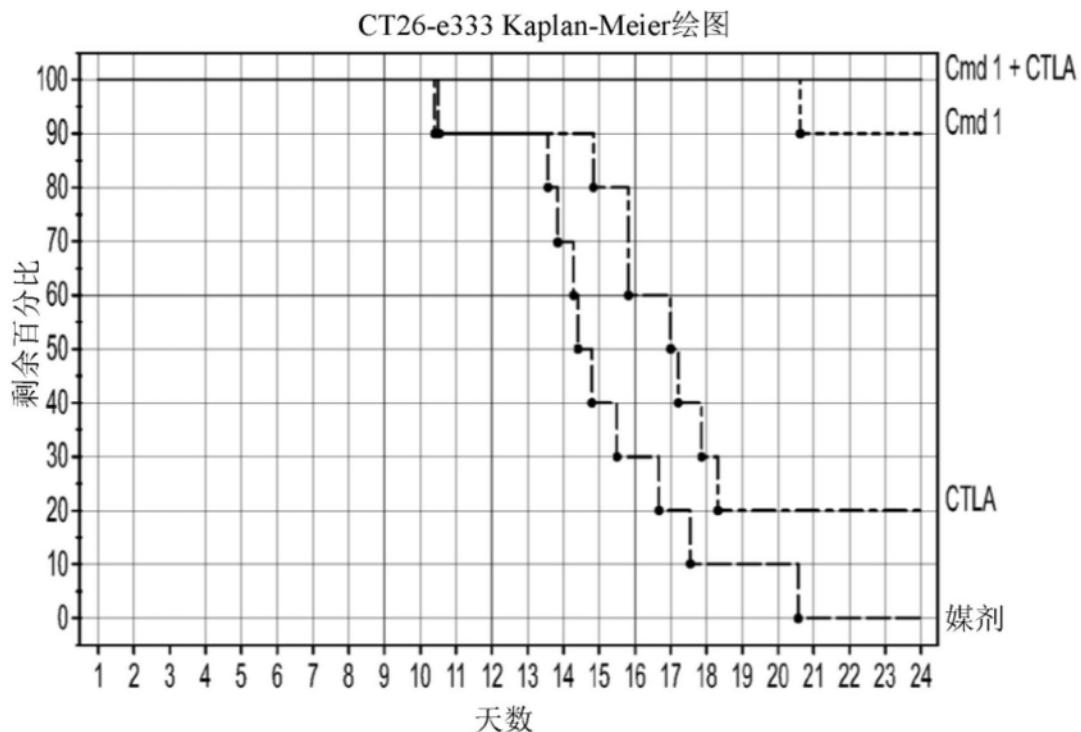


图63A

- 第1组：媒介 (itu, 第1、4、7、10、17天)
- 第2组：VS1 (50&微; g/动物, itu, 第1、4、7、10、17天)
- 第3组：抗CTLA4 9H10 (5 mg/kg, ip, 第1天), 抗CTLA4 9H10 (2.5 mg/kg, ip, 第4、7天)
- 第4组：抗CTLA4 9H10 (5 mg/kg, ip, 第1天), 抗CTLA4 9H10 (2.5 mg/kg, ip, 第4、7天), VS1 (50&微; g/动物, itu, 第1、4、7、10、17天)

图63B

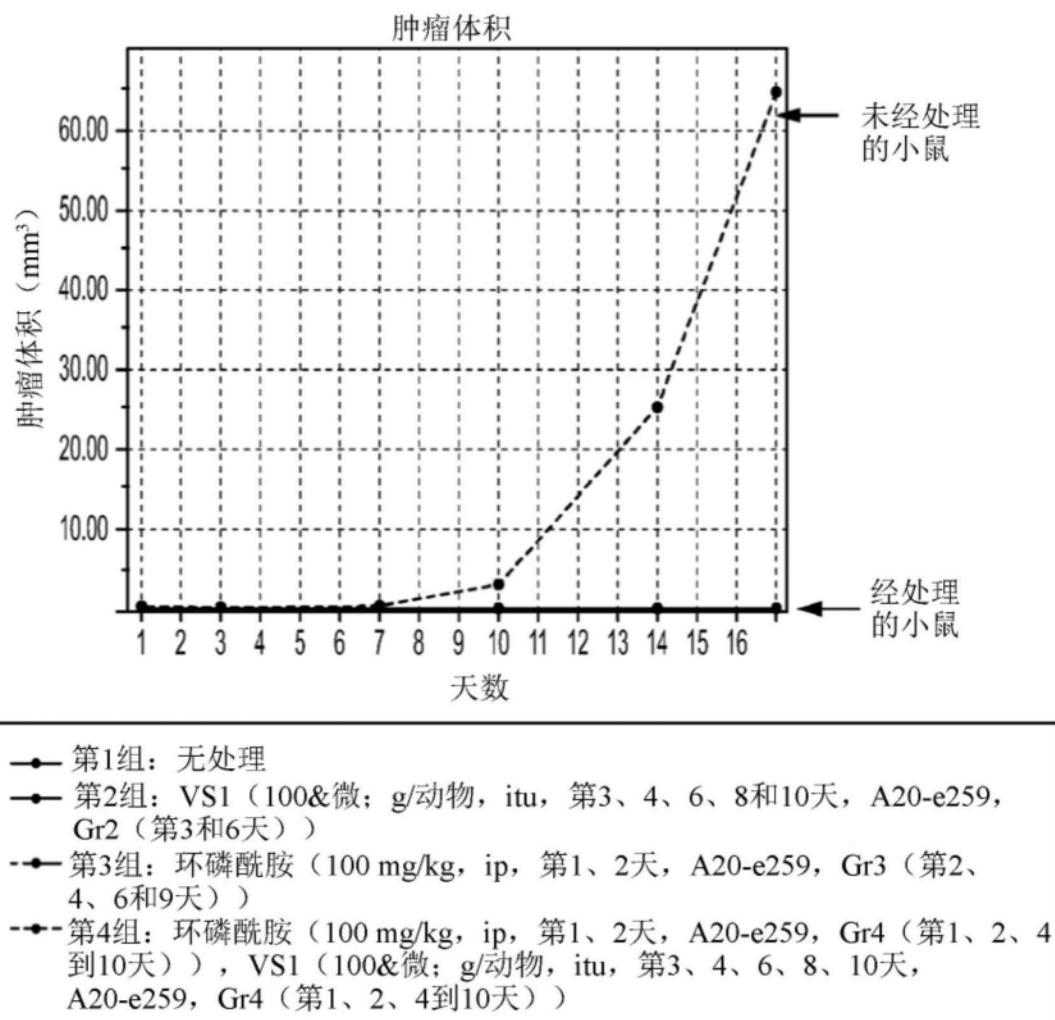


图64

来自媒剂的肿瘤组织

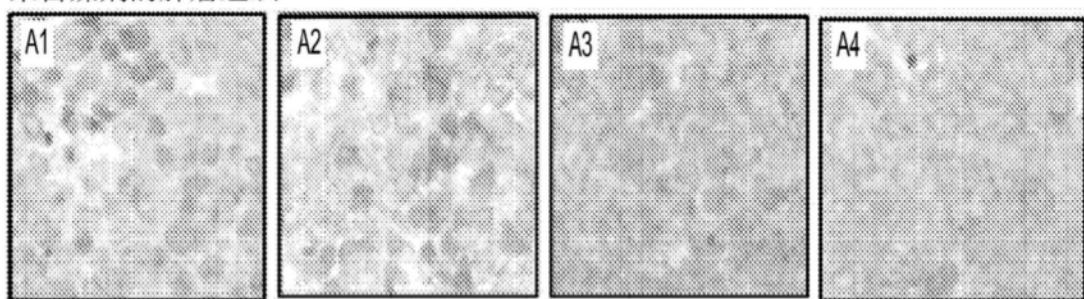


图65A

图65B

图65C

图65D

第3、4、6、8和10天来自Cmd 1 (i.t) 的肿瘤组织

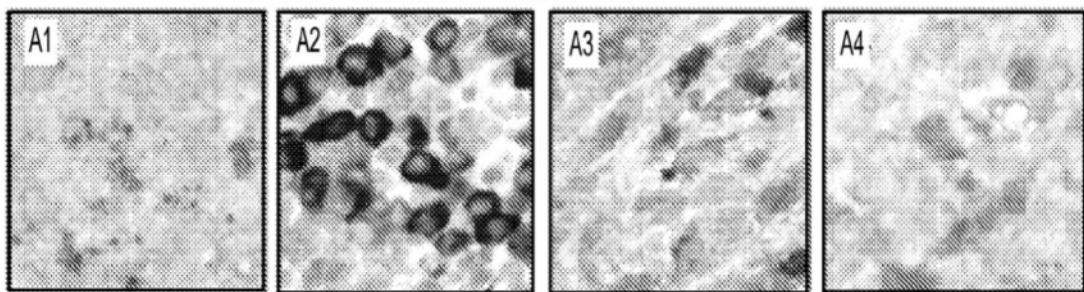


图65E

图65F

图65G

图65H

来自媒剂组的肿瘤组织

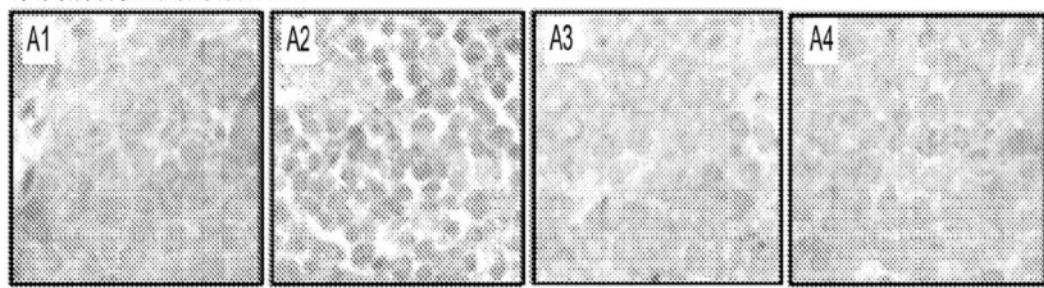


图66A

图66B

图66C

图66D

第3、4、6、8和10天来自Cmd 1组 (i.t) 的肿瘤组织

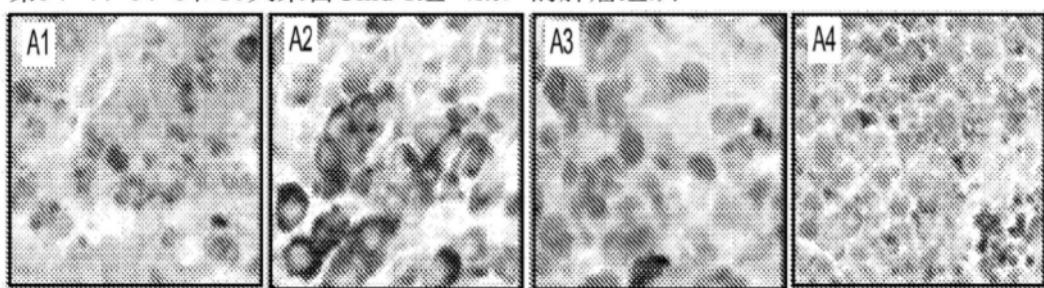


图66E

图66F

图66G

图66H

来自媒剂组的肿瘤组织

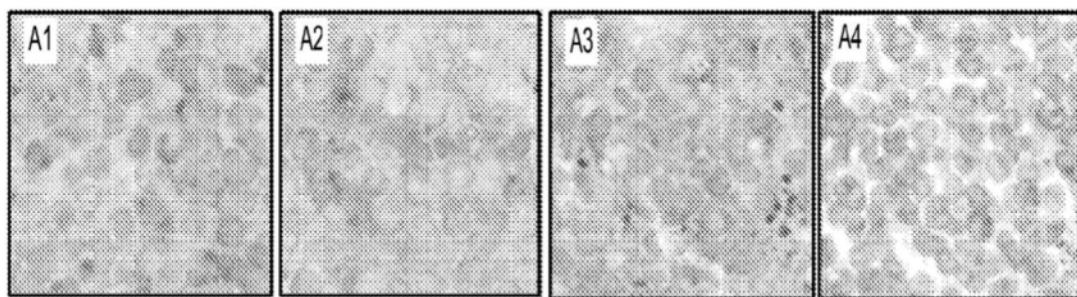


图67A

图67B

图67C

图67D

第3、4、6、8和10天来自Cmd 1组 (i.t) 的肿瘤组织

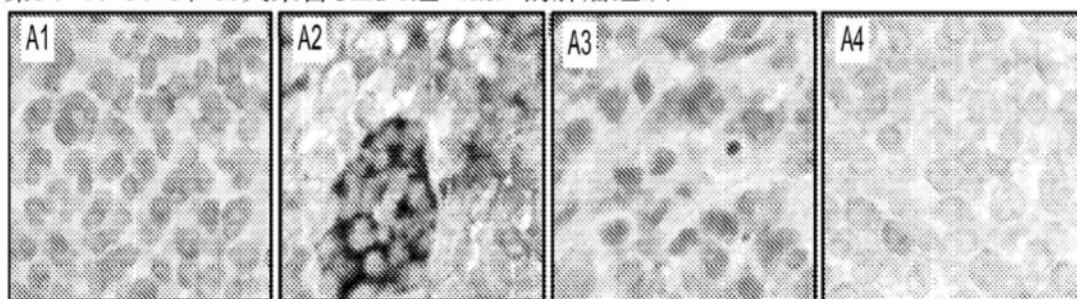


图67E

图67F

图67G

图67H

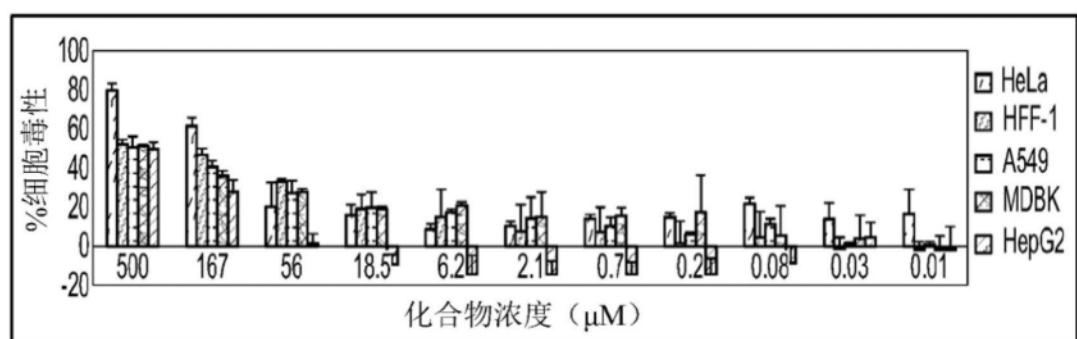


图68A

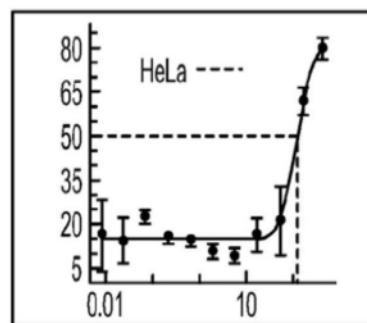


图68B

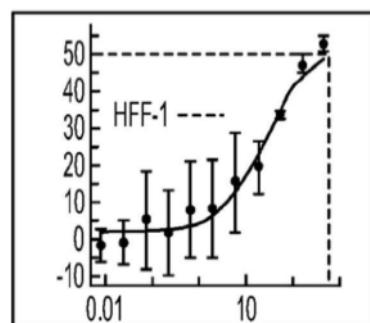


图68C

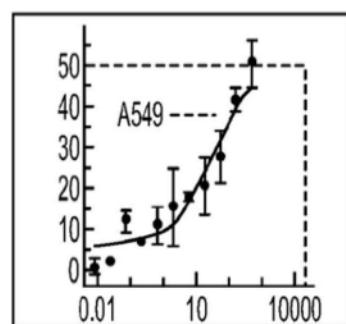


图68D

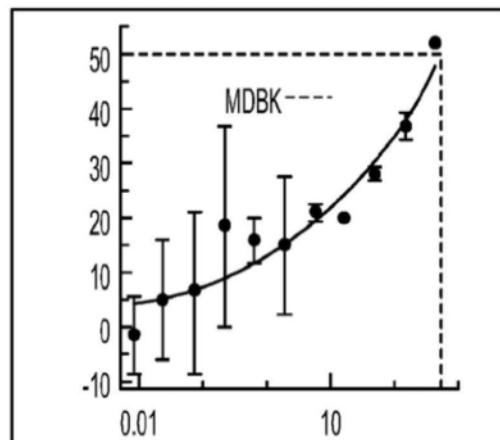


图68E

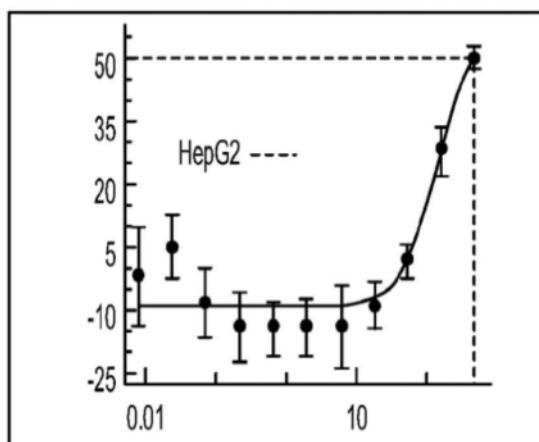


图68F

名称	HeLa	HFF-1	A549	MDBK	HepG2
CC ₅₀ (μM)	128	> 500	> 500	> 500	481

图68G

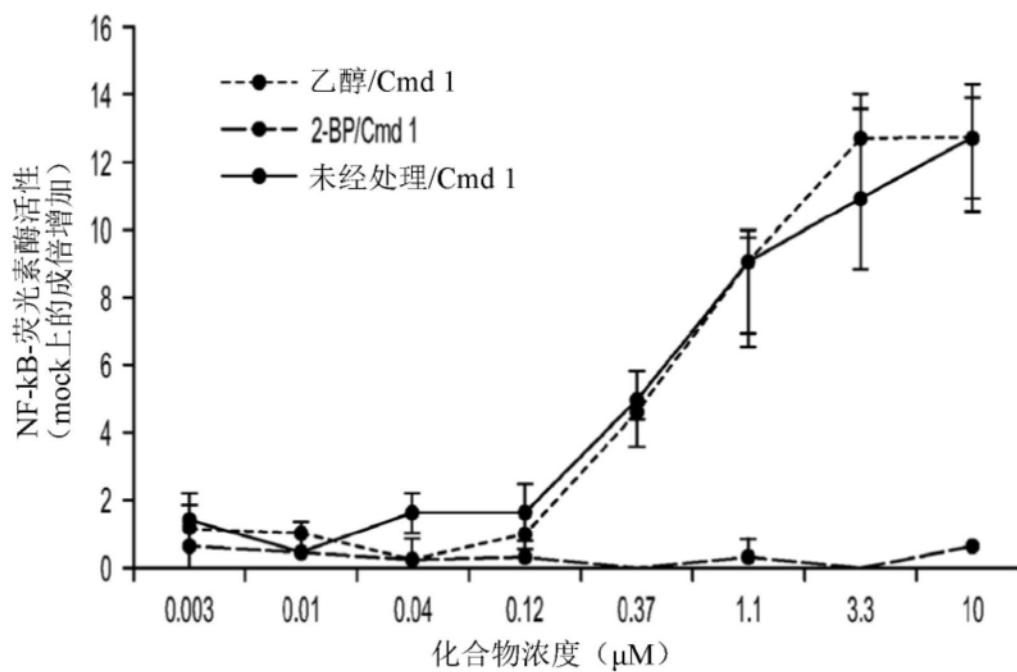


图69A

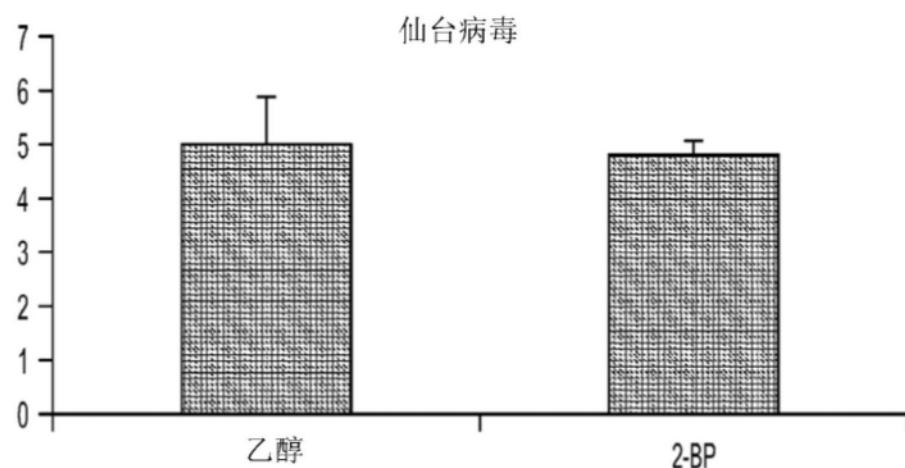


图69B

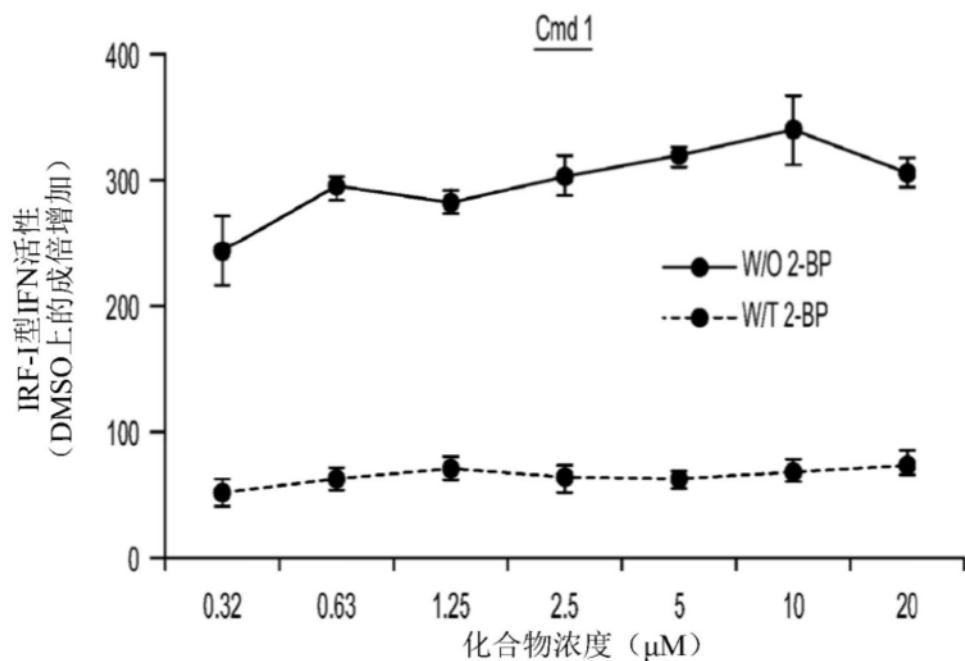


图69C

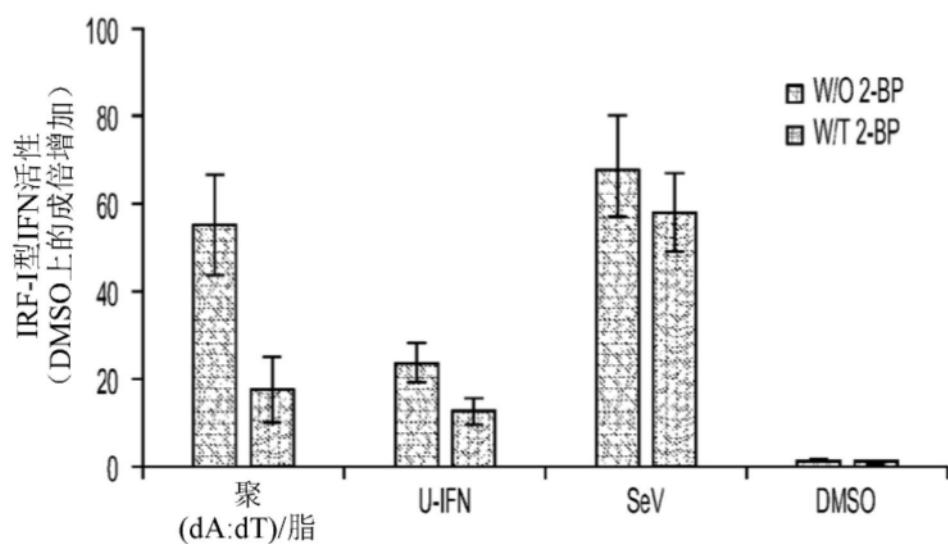


图69D

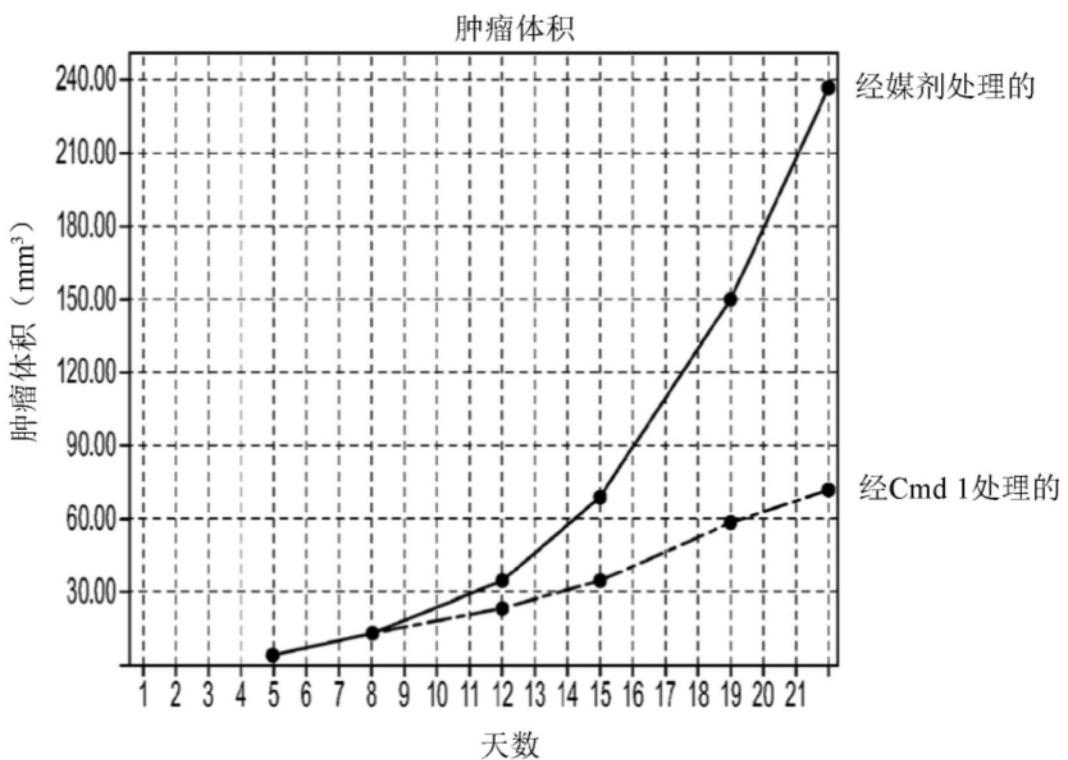


图70

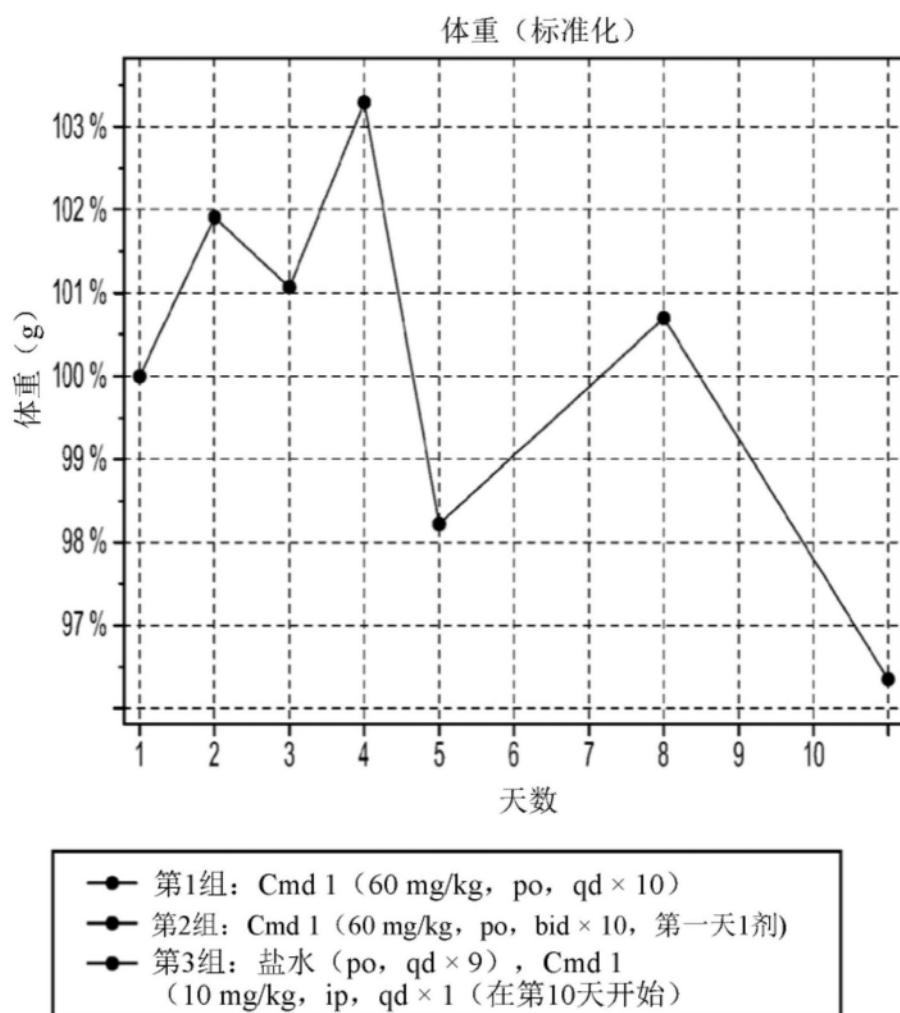


图71

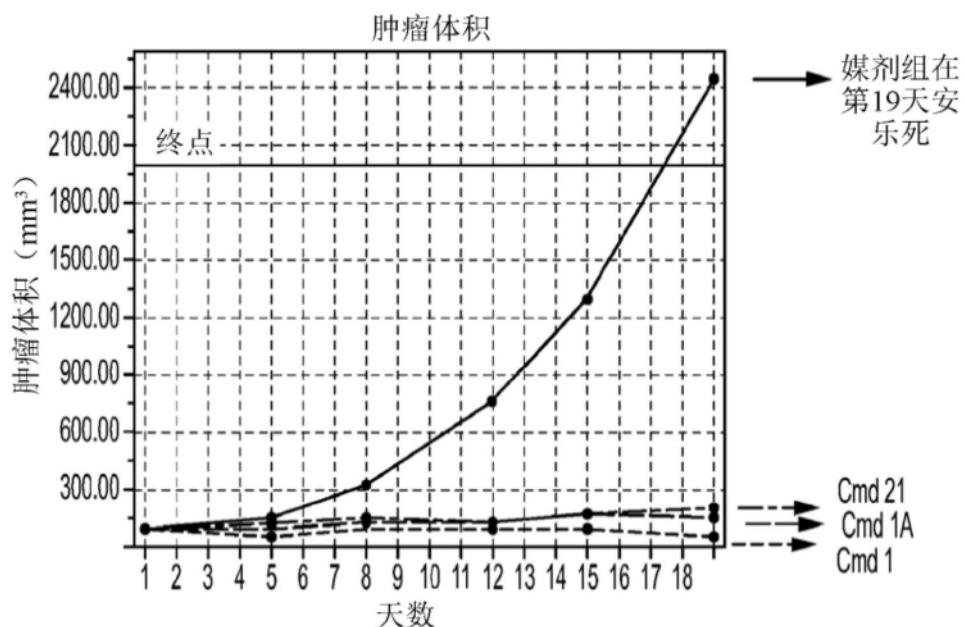
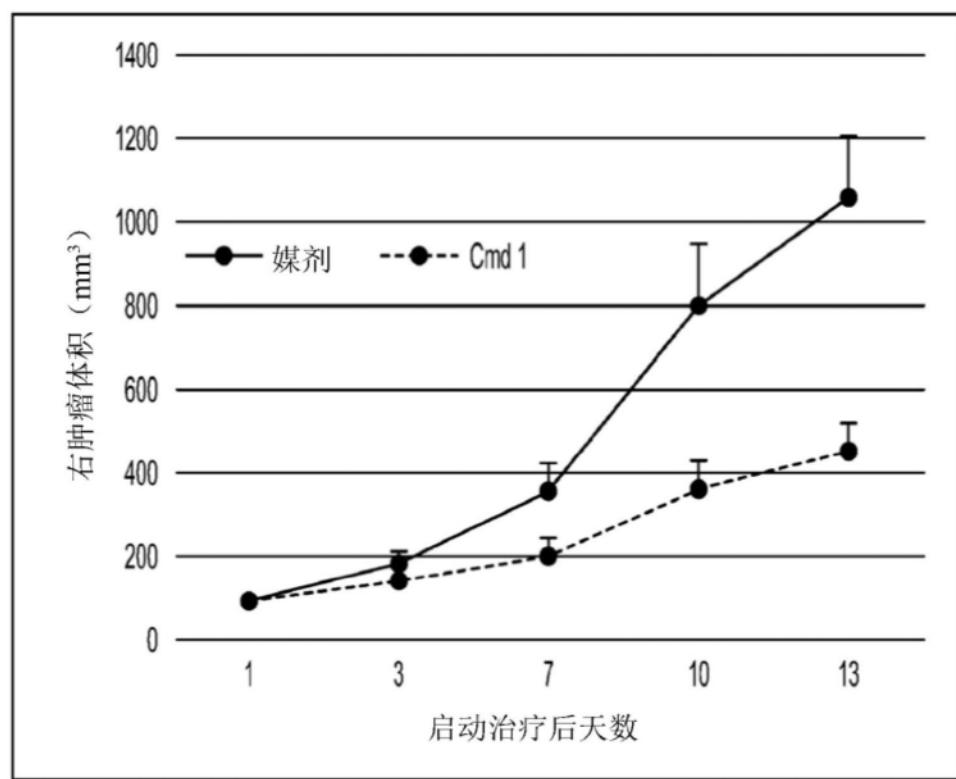
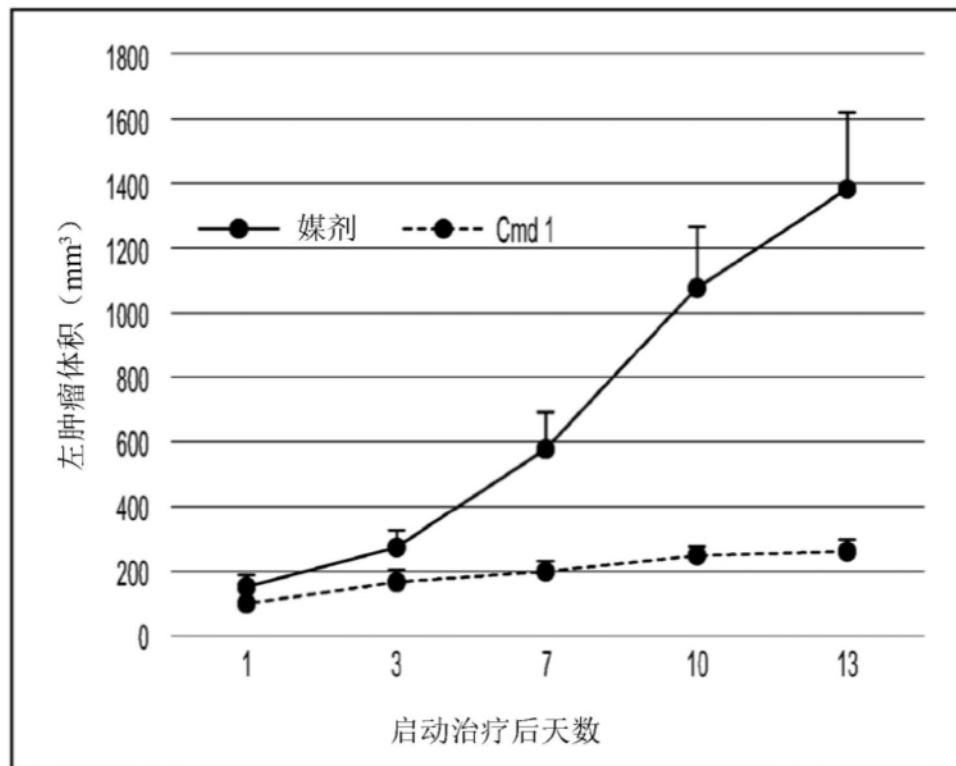
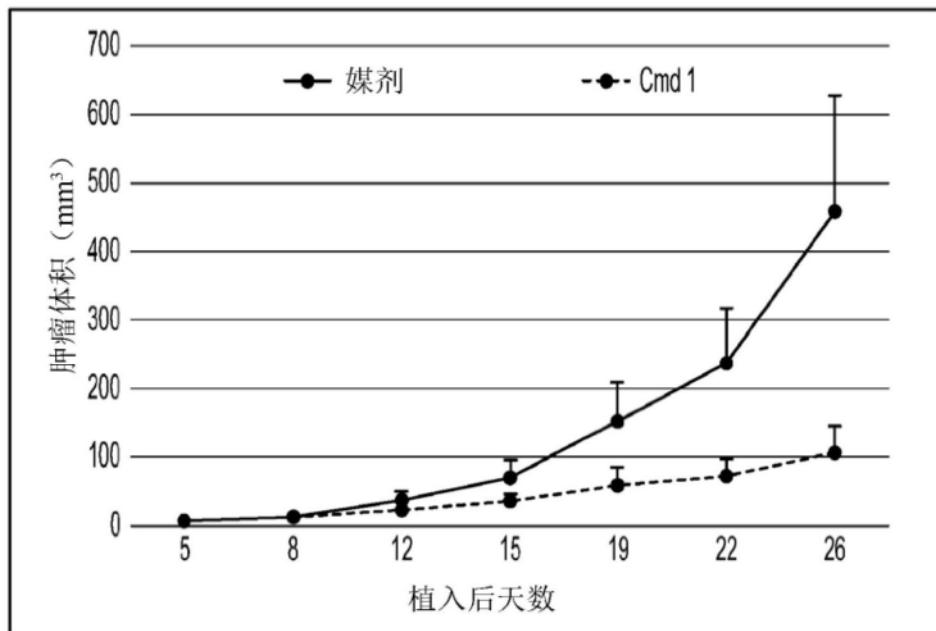
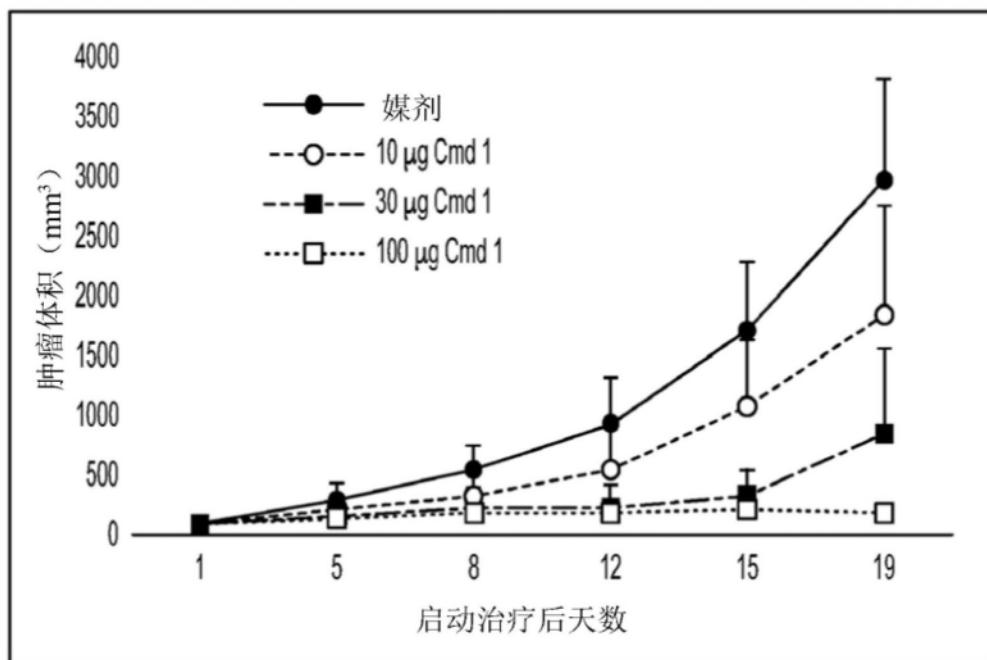


图72





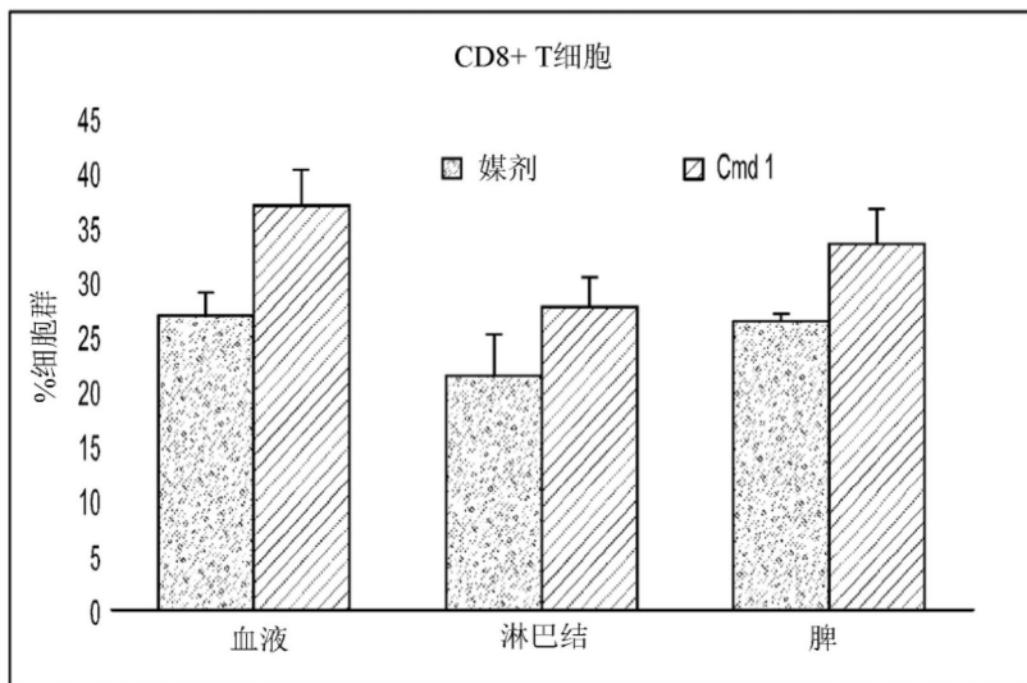


图76A

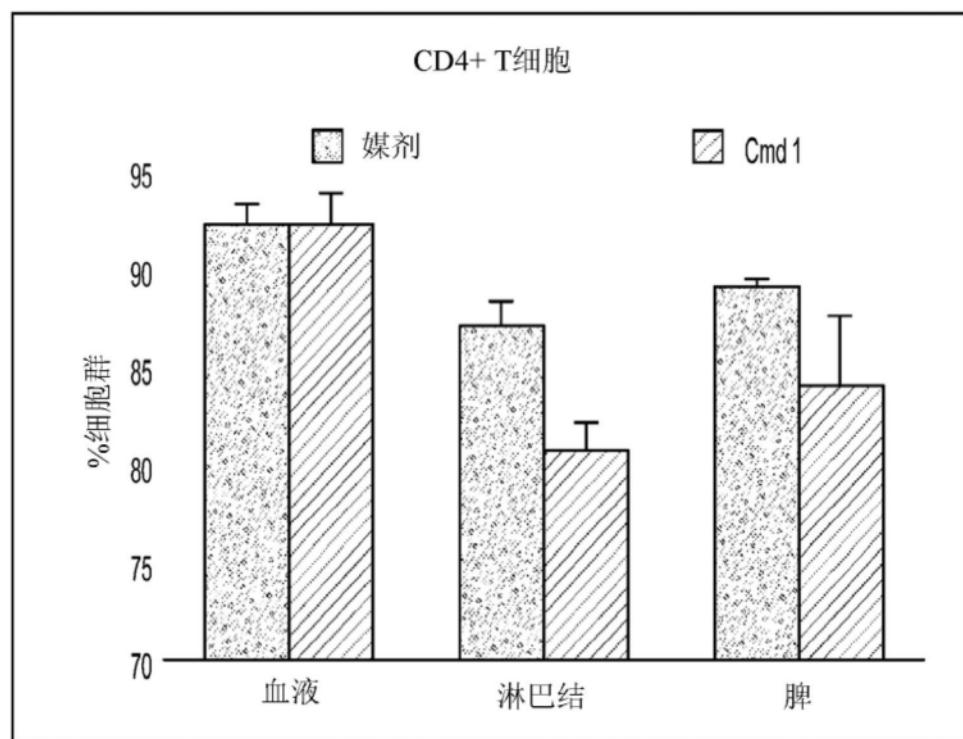


图76B

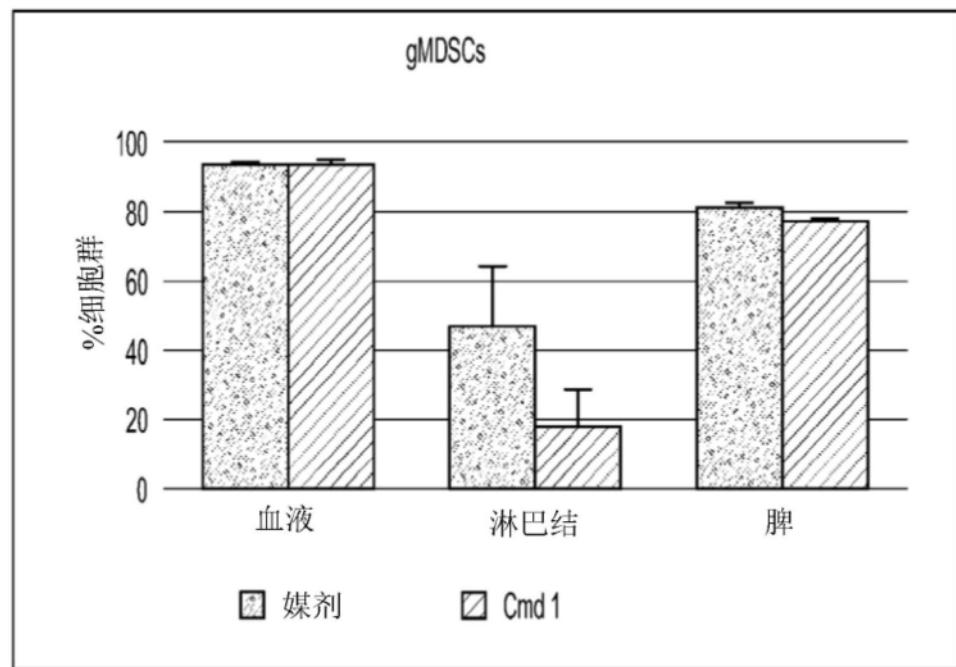


图76C

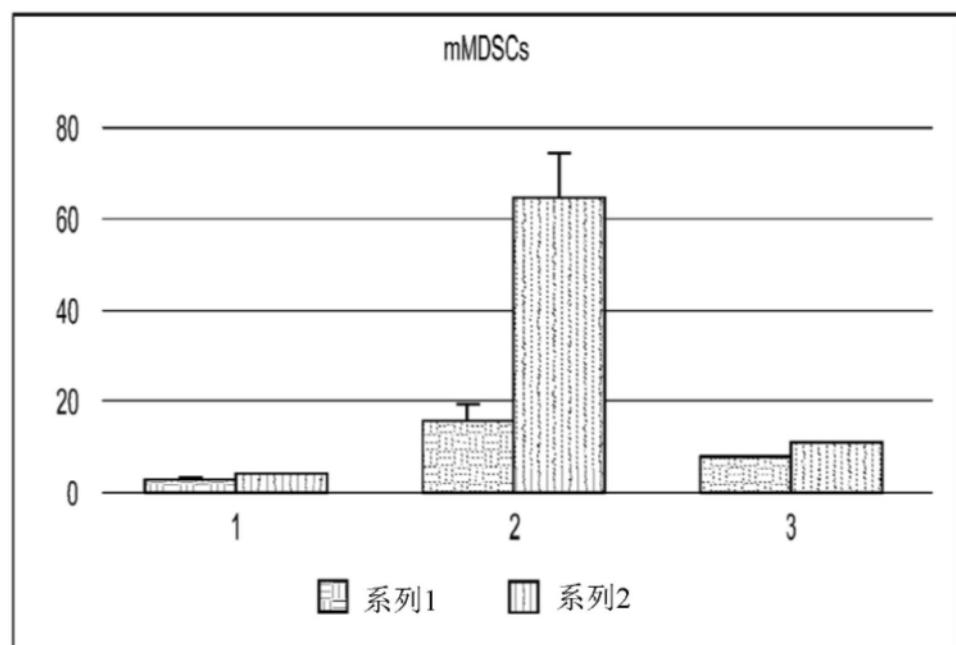


图76D

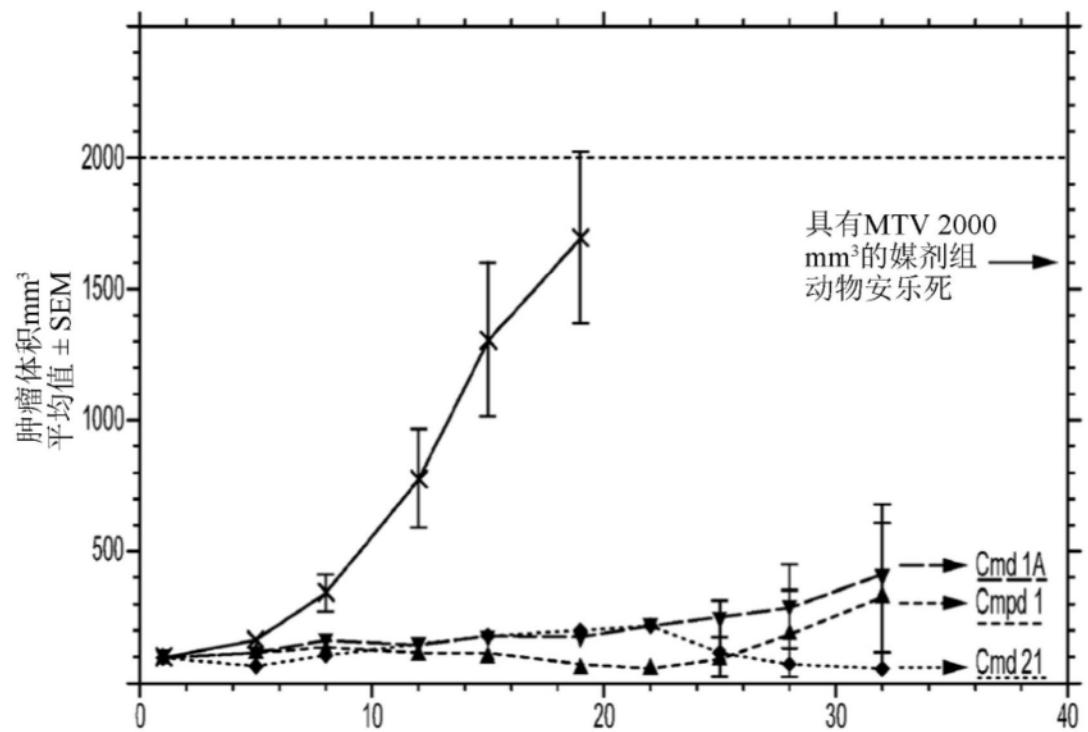


图77

A20-e267S1 Kaplan-Meier绘图

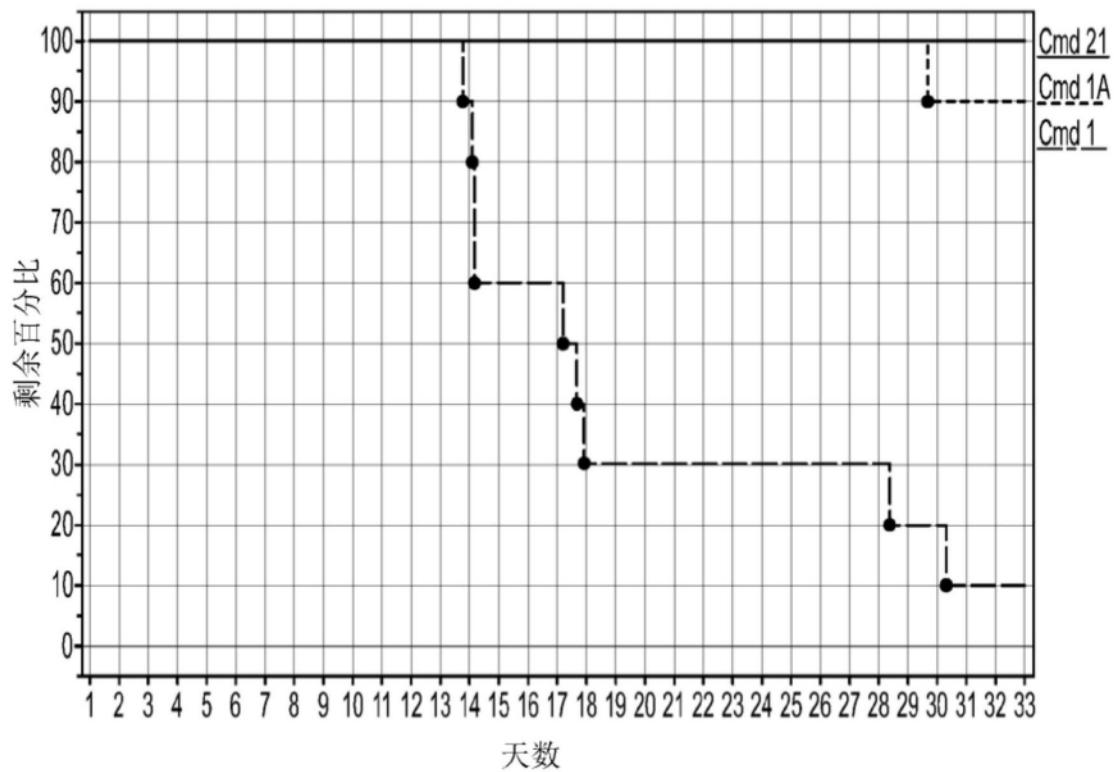


图78

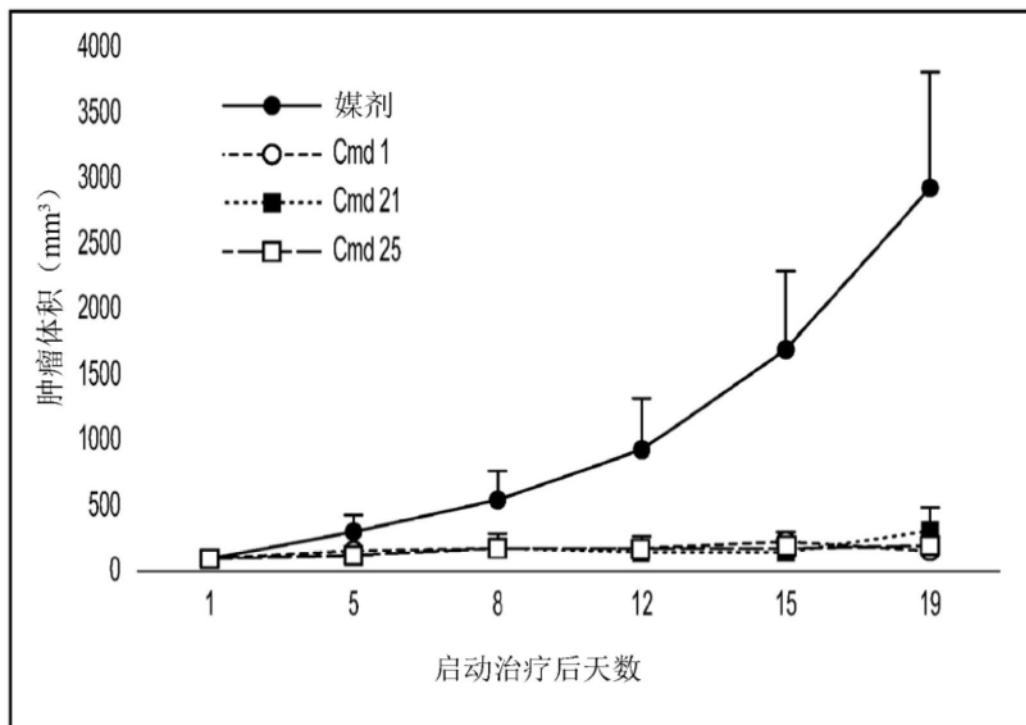


图79

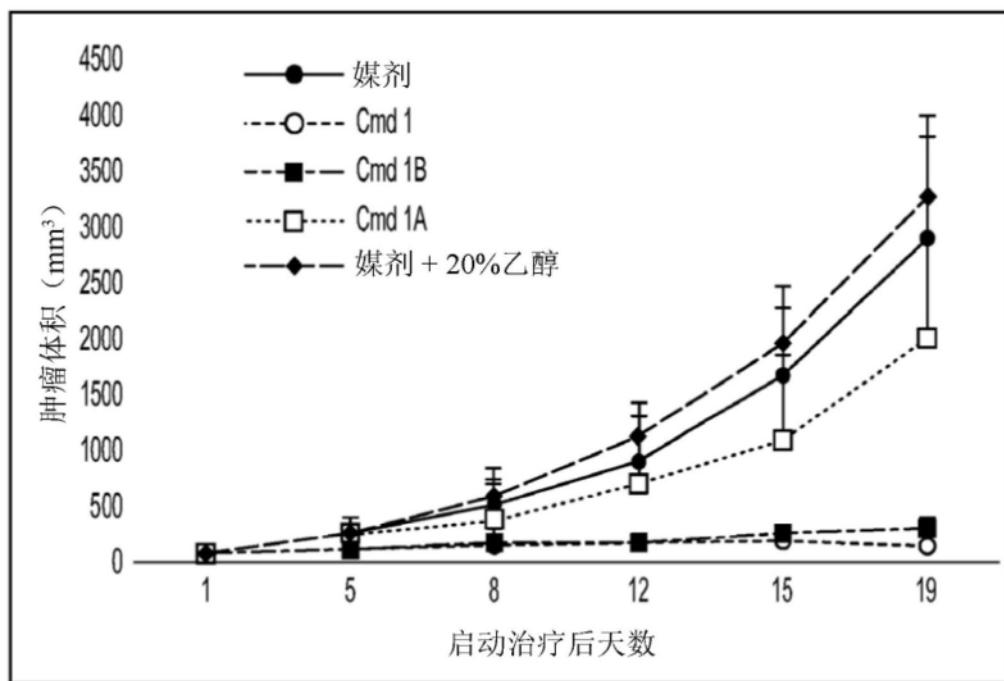


图80

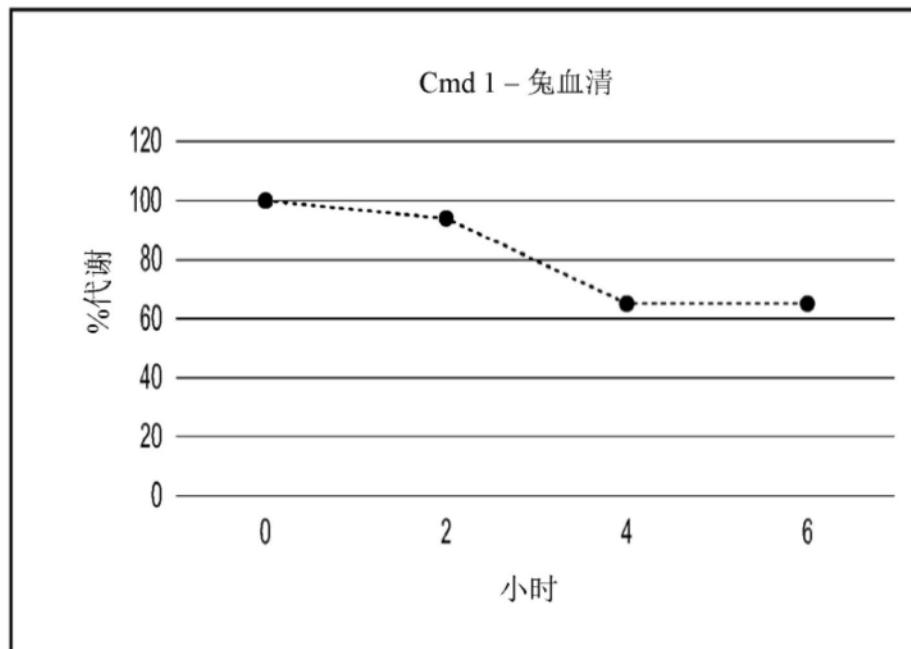


图81A

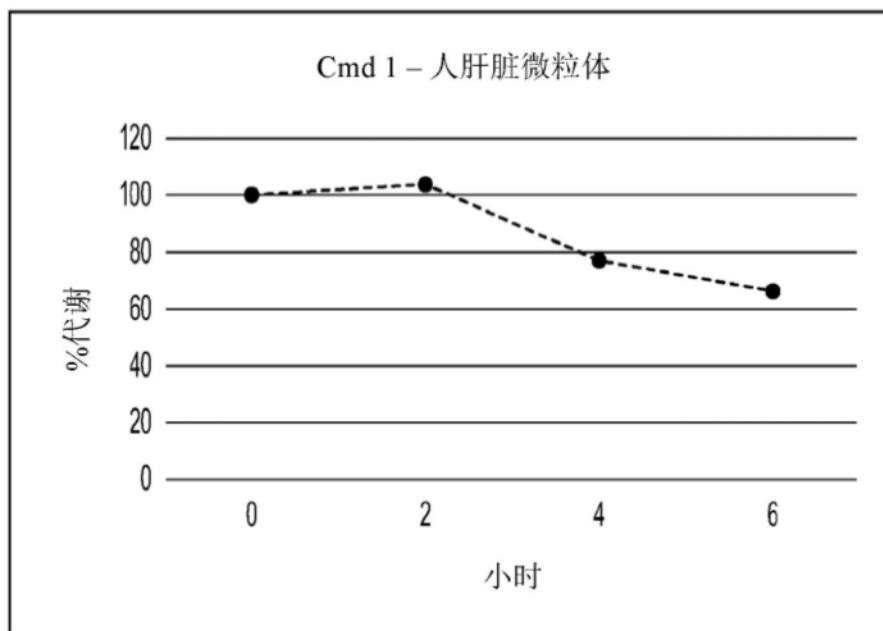


图81B

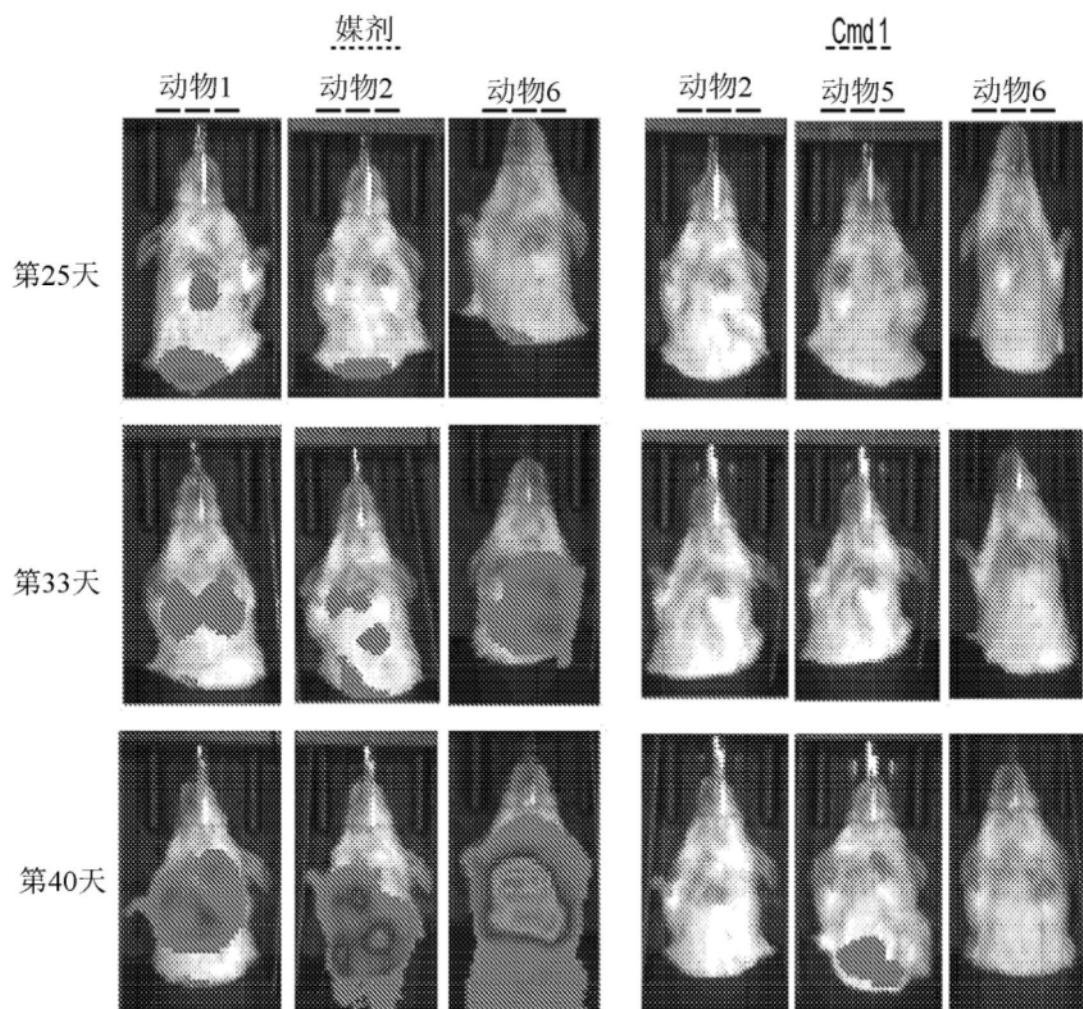


图82