



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106459131 B

(45)授权公告日 2019.04.12

(21)申请号 201580029785.8

(22)申请日 2015.06.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106459131 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(30)优先权数据

1409911.3 2014.06.04 GB

(续)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/062281 2015.06.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/185565 EN 2015.12.10

(73)专利权人 葛兰素史克知识产权开发有限公司

地址 英国米德尔塞克斯郡

(72)发明人 K.比加迪克 A.C.尚皮尼

D.M.科厄 D.尼德哈姆 D.T.塔佩

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 翟建伟 周齐宏

(51)Int.Cl.

C07H 19/213(2006.01)

(续)

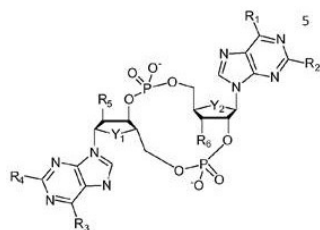
权利要求书2页 说明书53页

(54)发明名称

作为STING调节剂的环状二核苷酸

(57)摘要

式(I)化合物



(II)或其药学上可接

受的盐和互变异构体、含有所述化合物的组合、组合和药物及其制备方法。本发明还涉及所

(56)对比文件

Carly A. Shanahan.《Differential Analogue Binding by Two Classes of c-di-GMP Riboswitches》.《Journal of American chemical society》.2011,第133卷(第39期), 15583.

Carly A. Shanahan.《Differential Analogue Binding by Two Classes of c-di-GMP Riboswitches》.《Journal of American chemical society》.2011,第133卷(第39期), 15583.

Takafumi Tezuka.《Synthesis of 2'-Modified Cyclic Bis(3'-5')diadenylic Acids (c-di-AMPs) and Their Promotion of Cell Division in a Freshwater Green Alga》.《Chem. Lett.》.2012,第41卷(第12期), 1723-1725.

Yiling Luo.《Selective binding of 2'-F-c-di-GMP to Ct-E88 and Cb-E43, new class I riboswitches from Clostridium tetani and Clostridium botulinum respectively》.《Molecular biosystems》.2013,第9卷(第6期),1535.

(续)

审查员 冯伟

述化合物、组合、组合物和药物在治疗其中STING(干扰素基因刺激物)的调节是有益的疾病和病症中的用途和作为疫苗佐剂的用途,所述疾病和病症例如炎症、过敏性和自身免疫性疾病、感染性疾病、癌症。

[接上页]

(30) 优先权数据

1501466.5 2015.01.29 GB

(51) Int.Cl.

A61K 39/39(2006.01)

A61K 31/7084(2006.01)

C07F 9/6574(2006.01)

A61K 31/665(2006.01)

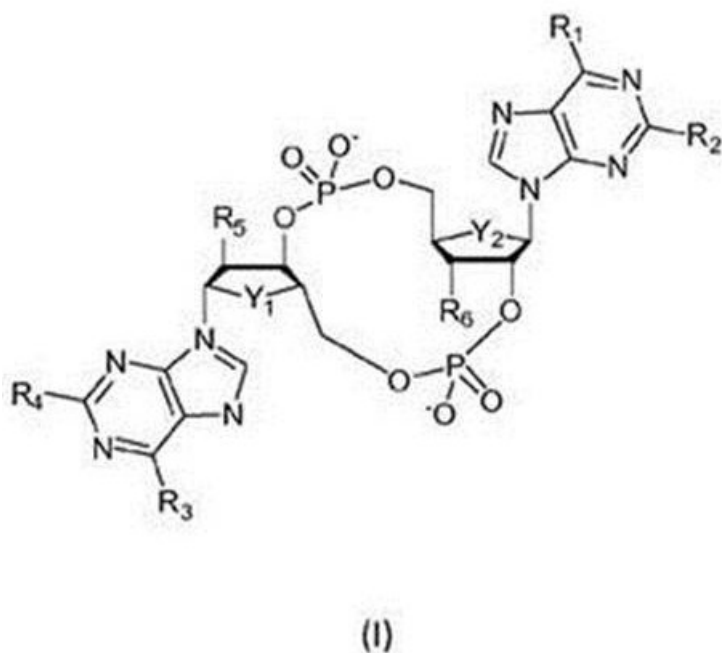
A61P 31/04(2006.01)

A61P 37/04(2006.01)

(56) 对比文件

Yiling Luo.《Selective binding of 2'-F-c-di-GMP to Ct-E88 and Cb-E43, new class I riboswitches from *Clostridium tetani* and *Clostridium botulinum* respectively》.《Molecular biosystems》.2013,第9卷(第6期),1535.

1. 式 (I) 化合物, 包括其互变异构体



其中

Y^1 和 Y^2 独立地为 CH_2 或 O ;

R_1 是 OH 且 R_2 是 NH_2 或 R^1 是 NH_2 且 R^2 是 H ;

R_3 是 OH 且 R_4 是 NH_2 或 R_3 是 NH_2 且 R^4 是 H ;

$R_5 = OH, F$;

$R_6 = OH, F$;

并且当 R_5 和 R_6 都是 OH 时, Y_1 和 Y_2 中至少一个是 CH_2

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y_1 和 Y_2 中至少一个是 CH_2 。

3. 根据权利要求1-2的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y^1 是 CH 且 Y^2 是 O 。

4. 根据权利要求1-2的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y^1 是 O 且 Y^2 是 CH 。

5. 根据权利要求1-2的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y^1 和 Y^2 都是 CH 。

6. 根据权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y^1 和 Y^2 都是 O 且 R_5 和 R_6 中至少一个是 F 。

7. 根据权利要求1-6的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 是 NH_2 且 R^4 是 H 。

8. 根据权利要求1-6的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 是 NH_2 且 R^1 是 OH 。

9. 根据权利要求1-8的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 是 NH_2 , R^4 是 H , R^2 是 NH_2 且 R^1 是 OH 。

10. 根据权利要求1-9的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 是 NH_2 , R^4 是 H , R^2 是 NH_2 , R^1 是 OH , R^5 是 OH 且 R^6 是 OH 。

11. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其是

(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-3,9,12,18-四羟基-2,4,11,13-四氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环

[13.2.1.0^{6, 10}]十八烷-3,12-二酮

(1R,6R,8R,9S,10R,15R,17R,18R)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1H-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-3,9,12,18-四羟基-2,4,11,13,16-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环

[13.2.1.0^{6, 10}]十八烷-3,12-二酮

(1S,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1H-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-3,9,12,18-四羟基-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环

[13.2.1.0^{6, 10}]十八烷-3,12-二酮

(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1H-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-9-氟-3,12,18-三羟基-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6, 10}]十八烷-3,12-二酮。

12. 根据权利要求1的所有式(I)或其药学上可接受的盐,其用于治疗,特别是用于治疗其中STING的调节是有益的疾病和病症。

13. 药物组合物,其包含根据权利要求1-11的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

14. 根据权利要求1-11的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗其中调节STING是有益的疾病和病症的药物中的用途。

15. 包含根据权利要求1-11的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂的组合产品。

16. 包含根据权利要求1-11的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂的组合产品,其用于治疗,特别是用于治疗其中STING的调节是有益的疾病和病症。

17. 包含根据权利要求1-11的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂的组合在制备用于治疗其中STING的调节是有益的疾病和病症的药物中的用途。

作为STING调节剂的环状二核苷酸

发明领域

[0001] 本发明涉及化合物、含有所述化合物的组合物、组合和药物及其制备方法。本发明还涉及所述化合物、组合、组合物和药物在治疗其中STING(干扰素基因刺激物)的调节是有益的疾病和病症中的用途和作为疫苗佐剂的用途,所述疾病和病症例如炎症、过敏性和自身免疫性疾病、感染性疾病、癌症。

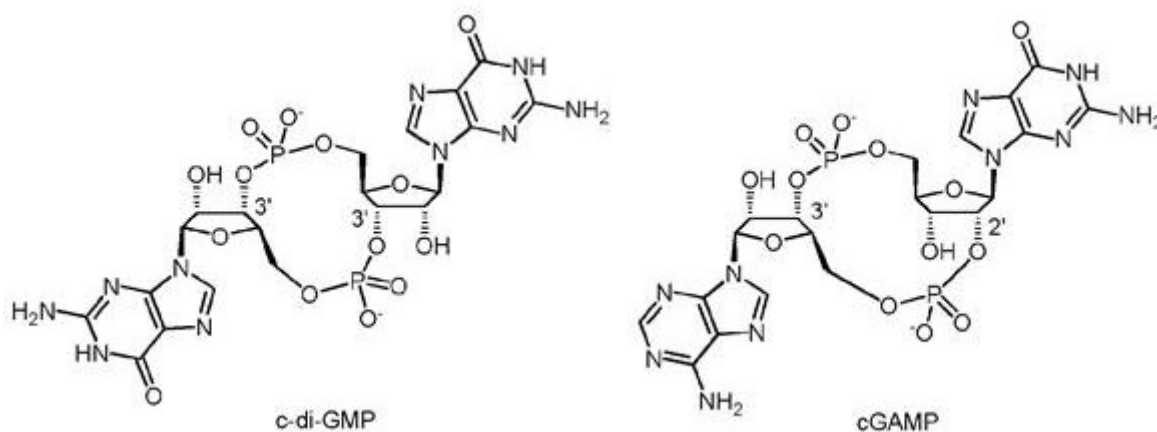
[0002] 发明背景

[0003] 脊椎动物不断受到微生物入侵的威胁,并已进化了免疫防御机制以消除感染性病原体。在哺乳动物中,该免疫系统包含两个分支;先天性免疫和适应性免疫。先天性免疫系统是由模式识别受体(PRR)引发的第一道防线,其检测来自病原体的配体以及损伤相关分子模式(Takeuchi O.等人, *Cell*, 2010:140, 805-820)。已经鉴定了越来越多的这些受体,包括Toll样受体(TLR)、C型凝集素受体、视黄酸诱导基因I(RIG-I)样受体和NOD样受体(NLR)以及双链DNA传感器。PRR的活化导致参与炎性应答的基因上调,包括抑制病原体复制和促进适应性免疫的I型干扰素、促炎细胞因子和趋化因子。

[0004] 适配子蛋白STING(干扰素基因刺激物),也称为TMEM 173、MPYS、MITA和ERIS,已被鉴定为对胞质核酸的先天性免疫应答中的中心信号传导分子(Ishikawa H和Barber G N, *Nature*, 2008:455, 674-678; W02013/1666000)。STING的活化导致IRF3和NF κ B途径的上调,从而导致干扰素- β 和其它细胞因子的诱导。STING对病原体或宿主来源的胞质DNA以及称为环状二核苷酸(CDN)的不寻常核酸的应答是至关重要的。

[0005] CDN首先被鉴定为负责控制原核细胞中的许多应答的细菌第二信使。细菌CDN,例如c-di-GMP是以两个3', 5' 磷酸二酯键为特征的对称分子。

[0006]



[0007] 经细菌CDN直接激活STING最近已通过X射线晶体学进行了证实(Burdette D L和Vance R E, *Nature Immunology*, 2013:14, 19-26)。因此,细菌CDN及其类似物已作为潜在的疫苗佐剂吸引了兴趣(Libanova R.等人, *Microbial Biotechnology* 2012:5, 168-176; W02007/054279, W02005/087238)。

[0008] 最近,已经阐明了对胞质DNA的应答,并且显示通过称为环GMP-AMP合酶(cGAS,以前称为C6orf150或MB21D1)的酶参与产生新颖哺乳动物CDN信号传导分子,其被称为cGAMP,

然后其激活STING。与细菌CDN不同,cGAMP是不对称分子,其特征在于它的混合的2',5'和3',5'磷酸二酯键。(Gao P等人,*Cell*,2013:153,1-14)。cGAMP(II)与STING的相互作用也已通过X射线晶体学证明(Cai X等人,*Molecular Cell*,2014:54,289-296)。

[0009] 干扰素首先被描述为可以保护细胞免受病毒感染的物质(Isaacs & Lindemann, *J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci.* 1957:147,258-267)。在人中,I型干扰素是由9号染色体上的基因编码的相关蛋白家族,并且编码干扰素 α (IFN α)的至少13种同种型和干扰素 β (IFN β)的一种同种型。重组IFN α 是第一个批准的生物治疗剂,并且已经成为病毒感染和癌症的重要疗法。除了对细胞的直接抗病毒活性外,已知干扰素是作用于免疫系统细胞的免疫应答的有效调节剂。

[0010] 给予可刺激先天性免疫应答包括活化I型干扰素和其它细胞因子的小分子化合物,可成为治疗或预防包括病毒感染的人疾病的重要策略。这种类型的免疫调节策略具有鉴定化合物的潜能,所述化合物不仅可用于感染性疾病而且可用于癌症(Krieg. *Curr. Oncol. Rep.*,2004:6(2),88-95)、过敏性疾病(Moisan J.等人,*Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*,2006:290,L987-995)、其它炎性病症例如肠易激综合征(Rakoff-Nahoum S.,*Cell.*,2004,23,118(2):229-41),以及作为疫苗佐剂(Persing等人,*Trends Microbiol.* 2002:10(10 Suppl),S32-7)。

[0011] 过敏性疾病与对过敏原的Th2偏向的免疫应答相关。Th2应答与升高的IgE水平相关,其通过对肥大细胞的作用促进对过敏原的超敏反应,导致例如在过敏性鼻炎和哮喘中见到的症状。在健康个体中,对过敏原的免疫应答与混合的Th2/Th1和调节性T细胞应答更加平衡。已显示I型干扰素的诱导导致局部环境中Th2型细胞因子的减少并促进Th1/Treg应答。在本文中,通过例如STING的活化诱导I型干扰素可以在过敏性疾病例如哮喘和过敏性鼻炎的治疗中提供益处(Huber J.P.等人,*J Immunol* 2010:185,813-817)。

[0012] 已显示本发明的某些化合物与STING结合并在与人PBMC孵育时诱导I型干扰素和其它细胞因子。诱导人干扰素的化合物可用于治疗各种病状,例如治疗过敏性疾病和其它炎性病症例如过敏性鼻炎和哮喘,治疗感染性疾病和癌症,并且还可用作疫苗佐剂。本发明的某些化合物可以结合STING,但作为拮抗剂起作用,并且这些可用于治疗例如自身免疫性疾病。

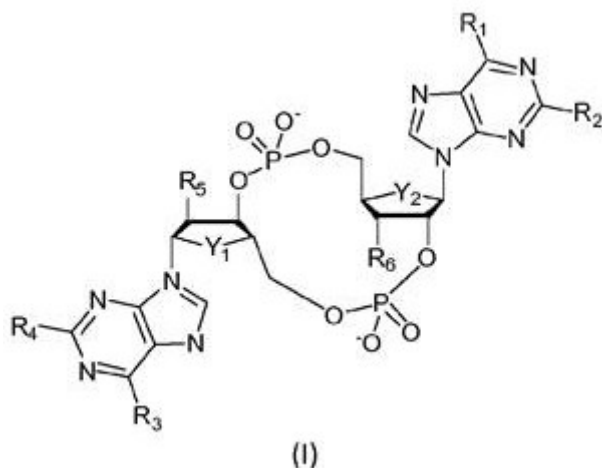
[0013] 本发明的某些化合物可以是有效的免疫调节剂,因此,应当小心处理。

[0014] 设想用活化或抑制剂靶向STING可能是治疗其中I型IFN途径的调节是有益的疾病和病症和作为疫苗佐剂的有希望的方法,所述疾病和病症包括炎性、过敏性和自身免疫性疾病、感染性疾病、癌症。

[0015] 发明概述

[0016] 在一个方面,提供了式(I)化合物

[0017]



[0018] 其中

[0019] Y^1 和 Y^2 独立地是 CH_2 或 O ;[0020] R_1 是 OH 且 R_2 是 NH_2 或 R^1 是 NH_2 且 R^2 是 H ;[0021] R_3 是 OH 且 R_4 是 NH_2 或 R_3 是 NH_2 且 R^4 是 H ;[0022] $R_5 = OH, F$;[0023] $R_6 = OH, F$;[0024] 并且当 R_5 和 R_6 都是 OH 时, Y_1 和 Y_2 中至少一个是 CH_2

[0025] (包括其互变异构体)或其药学上可接受的盐。

[0026] 在本发明的另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0027] 在本发明的另一方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0028] 在本发明的另一方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗其中调节STING是有益的疾病或病症。

[0029] 在本发明的另一方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗炎症、过敏性和自身免疫性疾病、感染性疾病、癌症和作为疫苗佐剂。

[0030] 在本发明的另一方面,提供了治疗个体的其中调节STING是有益的疾病或病症的方法,包括给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0031] 在本发明的另一方面,提供了治疗个体的炎症、过敏性和自身免疫性疾病、感染性疾病和癌症的方法,包括给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0032] 在本发明的另一方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗其中调节STING是有利的疾病或病症的药物中的用途。

[0033] 在本发明的另一方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗炎症、过敏性和自身免疫性疾病、感染性疾病和癌症的药物中的用途。

[0034] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂的组合。

[0035] 在本发明的另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0036] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂的组合,其用于治疗。

[0037] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂的组合,其用于治疗其中STING的调节是有益的疾病或病症。

[0038] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂的组合,其用于治疗炎症、过敏性和自身免疫性疾病、感染性疾病和癌症。

[0039] 在本发明的另一方面,提供了治疗个体的其中STING的调节是有益的疾病或病症的方法,包括给予治疗有效量的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂的组合。

[0040] 在本发明的另一方面,提供了治疗个体的炎症、过敏性和自身免疫性疾病、感染性疾病和癌症的方法,包括给予治疗有效量的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂的组合。

[0041] 在另一方面,还提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的疫苗佐剂。

[0042] 在另一方面,还提供了包含抗原或抗原组合物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的免疫原性组合物。

[0043] 在另一方面,还提供了包含抗原或抗原组合物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的免疫原性组合物,其用于治疗或预防疾病。

[0044] 在另一方面,还提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疾病的包含抗原或抗原组合物的免疫原性组合物中的用途。

[0045] 在另一方面,还提供了治疗或预防疾病的方法,包括向患有或易患疾病的人个体给予包含抗原或抗原组合物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的免疫原性组合物。

[0046] 在另一方面,还提供了包含抗原或抗原组合物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的疫苗组合物,其用于治疗或预防疾病。

[0047] 在另一方面,还提供了包含抗原或抗原组合物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的疫苗组合物,其用于治疗或预防疾病。

[0048] 在另一方面,还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疾病的包含抗原或抗原组合物的疫苗组合物中的用途。

[0049] 在另一方面,还提供了治疗或预防疾病的方法,包括向患有或易患疾病的人个体给予包含抗原或抗原组合物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的疫苗组合物。

[0050] 发明详述

[0051] 如本文所用,“本发明化合物”包括式(I)化合物及其盐的所有溶剂合物、复合物、多晶型物、放射性标记衍生物、互变异构体、立体异构体和光学异构体。

[0052] 如本文所用,术语“有效量”是指例如研究人员或临床医生所探求的引起组织、系统、动物或人的生物或医学应答的药物或药剂的量。此外,术语“治疗有效量”是指与未接受该量的相应个体相比,导致疾病、病状或副作用的改善的治疗、治愈、预防或改善,或降低疾病或病状的进展速率的任何量。该术语在其范围内还包括有效增强正常生理功能的量。

[0053] 术语“防止(prophylaxis)”包括预防(prevention)并且是指预防而不是治愈或治疗疾病的措施或程序。预防是指减少获得或发展疾病的风险,其导致疾病的至少一种临床症状不在可能暴露于致病剂的个体或疾病发生之前易患疾病的个体中发展。

[0054] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性或其它问题或并发症、与合理的收益/风险比

相称的那些化合物、材料、组合物和剂型。

[0055] 如本文所用,“药学上可接受的赋形剂”包括所有稀释剂、载体、粘合剂、助流剂和用于给予本发明化合物的药物制剂的其它组分。

[0056] 本发明化合物可以以固体或液体形式存在。在固体形式中,本发明化合物可以以从完全无定形至完全结晶的固态的连续体存在。术语“无定形”是指这种状态,其中材料在分子水平上缺乏长程有序,并且根据温度,可以显示固体或液体的物理性质。通常,这种材料不给出特征性X射线衍射图,并且尽管显示固体的性质,但更正式地描述为液体。在加热时,发生从固体到液体性质的变化,其特征不在于状态变化,通常为二级(“玻璃化转变”)。术语“结晶”是指其中材料在分子水平具有规则有序内部结构并且给出具有限定峰的特征性X射线衍射图的固相。这种材料当充分加热时也将显示液体的性质,但从固体到液体的变化的特征在于相变,通常为一级(“熔点”)。

[0057] 本发明化合物可以具有以多于一种形式结晶的能力,这是称为多晶型的特征,并且应当理解,这种多晶型形式(“多晶型物”)在本发明的范围内。多晶型通常可以作为对温度或压力或两者的变化的应答而发生,并且还可以由结晶过程的变化引起。多晶型物可通过本领域已知的各种物理特征例如x射线衍射图、溶解度和熔点来区分。

[0058] 式(I)化合物可以以溶剂化和非溶剂化形式存在。如本文所用,术语“溶剂合物”是指由溶质(在本发明中,式(I)化合物或盐)和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本发明目的的这些溶剂可以干扰溶质的生物活性。本领域技术人员将理解,可以形成用于结晶化合物的药学上可接受的溶剂合物,其中溶剂分子在结晶期间掺入到晶格中。掺入的溶剂分子可以是水分子或非水性的,例如乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯分子。掺有水分子的晶格通常称为“水合物”。水合物包括化学计量的水合物以及含有可变量水的组合物。本发明包括所有这些溶剂合物。

[0059] 还应注意,式(I)化合物可以形成互变异构体。“互变异构体”是指作为特定化合物结构的可互换形式并且在氢原子和电子的位移方面变化的化合物。因此,两个结构可以通过 π 电子和原子(通常为H)的移动而处于平衡。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为它们通过用酸或碱处理而迅速互变。应当理解,本发明化合物的所有互变异构体和互变异构体的混合物包括在本发明化合物的范围内。为了绝对清晰,在式(I)化合物中当 R^1 或 R^3 表示OH时,化合物将形成酮互变异构体(=O)。

[0060] 在本发明的一个方面, Y_1 和 Y_2 中至少一个是 CH_2 。

[0061] 在本发明的一个方面, Y^1 是CH且 Y^2 是O。

[0062] 在本发明的一个方面, Y^1 是O且 Y^2 是CH。

[0063] 在本发明的一个方面, Y^1 和 Y^2 都是CH。

[0064] 在本发明的一个方面, Y^1 和 Y^2 都是O且 R_5 和 R_6 中至少一个是F。

[0065] 在本发明的一个方面, R^3 是 NH_2 且 R^4 是H。

[0066] 在本发明的一个方面, R^2 是 NH_2 且 R^1 是OH。

[0067] 在本发明的一个方面, R^3 是 NH_2 , R^4 是H, R^2 是 NH_2 且 R^1 是OH。

[0068] 在本发明的一个方面, R^3 是 NH_2 , R^4 是H, R^2 是 NH_2 , R^1 是OH, R^5 是OH且 R^6 是OH。

[0069] 尽管上面对于每个变量通常已经单独列出了每个变量的方面,但本发明包括其中式(I)的几个或每个方面选自上面列出的每个方面的那些化合物。因此,本发明旨在包括每

个变量的方面的所有组合。

[0070] 本发明化合物的实例包括以下：

[0071] (1*S*,6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-3,9,12,18-四羟基-2,4,11,13-四氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮

[0072] (1*R*,6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-3,9,12,18-四羟基-2,4,11,13,16-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮

[0073] (1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*S*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-3,9,12,18-四羟基-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮

[0074] (1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-9-氟-3,12,18-三羟基-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮

[0075] 式(I)化合物可以是盐的形式。

[0076] 通常,本发明的盐是药学上可接受的盐。包括在术语“药学上可接受的盐”内的盐是指本发明化合物的无毒盐。关于合适的盐的综述参见Berge等人,J. Pharm. Sci. 1977, 66,1-19。

[0077] 合适的药学上可接受的盐可以包括酸加成盐。

[0078] 药学上可接受的酸加成盐可通过式(I)化合物与合适的无机或有机酸(例如氢溴酸、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸例如2-萘磺酸)的反应而形成,所述反应任选在合适的溶剂例如有机溶剂中进行,以得到盐,其通常例如通过结晶和过滤分离。式(I)化合物的药学上可接受的酸加成盐可包括或可以是例如氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、萘磺酸盐(例如2-萘磺酸盐)。

[0079] 其它非药学上可接受的盐,例如三氟乙酸盐,可用于例如分离本发明化合物,并且包括在本发明的范围内。

[0080] 本发明在其范围内包括式(I)化合物的所有可能的化学计量和非化学计量形式。

[0081] 尽管可能的是,为了用于治疗,本发明化合物可以作为原始化学品给予,但可以将作为活性成分的本发明化合物作为药物组合物呈现。这种组合物可以以药学领域熟知的方式制备,并且包含至少一种活性化合物。因此,本发明进一步提供了包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。赋形剂在与组合物的其它成分相容并且对其接受者无害的意义上必须是可接受的。按照本发明的另一方面,还提供了制备药物组合物的方法,所述药物组合物包括药剂或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的赋形剂。所述药物组合物可用于治疗和/或预防本文所述的任何病症。

[0082] 通常,本发明化合物以药学有效量给予。实际给予的化合物的量通常由医师根据相关情况确定,包括待治疗的病症、所选的给药途径、实际给予的化合物、单个患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0083] 药物组合物可以以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂型呈现。术语“单

位剂型”是指适合作为人个体和其它哺乳动物的单位剂量的物理上分离的单位,每个单位含有计算为产生所需治疗效果的预定量的活性物质,以及合适的药物赋形剂、媒介物或载体。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充的、预测量的安瓿或注射器,或在固体组合物的情况下为丸剂、片剂、胶囊等。

[0084] 优选的单位剂量组合物是含有活性成分的日剂量或亚剂量或其适当部分的那些。因此,这种单位剂量可以每天给予一次或多于一次。这种药物组合物可以通过药学领域熟知的任何方法制备。

[0085] 药物组合物可适于通过任何适当的途径,例如通过口服(包括口腔或舌下)、直肠、吸入、鼻内、局部(包括口腔、舌下或经皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)途径给予。这种组合物可以通过药学领域已知的任何方法,例如通过使活性成分与载体或赋形剂结合制备。

[0086] 适合于口服给予的药物组合物可以呈现为离散单位,例如胶囊或片剂;粉剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;可食用泡沫或搅打物(whip);或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0087] 例如,对于片剂或胶囊形式的口服给予,活性药物组分可以与口服的、无毒的药学上可接受的惰性赋形剂如乙醇、甘油、水等组合。粉剂通过将化合物减小至合适的细小尺寸并与类似制备的药物赋形剂如可食用碳水化合物(例如,淀粉或甘露醇)混合来制备。还可以存在调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0088] 胶囊通过如上所述制备粉末混合物并填充成形的明胶壳来制备。包括助流剂和润滑剂如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇的赋形剂可在填充操作之前加入到粉末混合物中。还可以加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改善胶囊摄入时药物的利用度。

[0089] 此外,当期望或需要时,也可以将包括合适的粘合剂、助流剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、崩解剂和着色剂的赋形剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂例如通过制备粉末混合物,制粒或制块(slug),加入润滑剂和崩解剂并压制成片剂来配制。粉末混合物通过将适当粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或碱以及任选地与粘合剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮、溶液阻滞剂如石蜡、吸收促进剂如季盐和/或吸收剂如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合来制备。粉末混合物可以通过用粘合剂如糖浆,淀粉糊,阿卡迪亚胶浆(acadia mucilage)或纤维素或聚合材料的溶液润湿并强制通过筛网来制粒。作为制粒的替代方法,粉末混合物可以通过压片机,结果是不完全形成的片状物(slug)破碎成颗粒。可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒以防止粘附到片剂形成模具。然后将润滑的混合物压制成片剂。本发明化合物也可以与自由流动的惰性载体混合,并直接压制成片剂,而不经制粒或制块步骤。可以提供由虫胶的密封包衣、糖或聚合物材料的包衣和蜡的抛光包衣组成的透明或不透明的保护包衣。可以向这些包衣中加入染料以区分不同的单位剂量。

[0090] 口服液体如溶液、悬浮液、糖浆和酏剂可以以剂量单位形式制备,使得给定量含有

预定量的化合物。糖浆可以通过将化合物溶于适当调味的水溶液中来制备,而酞剂通过使用无毒的醇媒介物来制备。悬浮液可以通过将化合物分散在无毒媒介物中来配制。还可以加入增溶剂和乳化剂如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚、防腐剂、矫味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人工甜味剂等。

[0091] 在适当的情况下,用于口服给予的剂量单位组合物可以是微胶囊化的。还可以例如通过将颗粒材料包衣或包埋在聚合物、蜡等中,制备组合物以延长或维持释放。

[0092] 本发明化合物还可以以脂质体递送系统,例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡的形式给予。脂质体可以由多种磷脂形成,例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。

[0093] 适于经皮给予的药物组合物可以呈现为离散贴剂,其意欲与接受者的表皮保持长时间的紧密接触。

[0094] 适于局部给予的药物组合物可以配制为软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉剂、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0095] 对于眼睛或其它外部组织,例如口腔和皮肤的治疗,组合物优选作为局部软膏或乳膏施用。当配制在软膏中时,活性成分可以与石蜡或水溶性软膏基质一起使用。或者,活性成分可以用水包油乳膏基质或油包水基质配制成乳膏。

[0096] 适于局部给予至眼睛的药物组合物包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮于合适的载体,特别是水性溶剂中。

[0097] 适于在口中局部给予的药物组合物包括锭剂(lozenge)、软锭剂(pastille)和口腔洗剂。

[0098] 适于直肠给予的药物组合物可以呈现为栓剂或灌肠剂。

[0099] 用于鼻或吸入给予的剂型可以方便地配制为气雾剂、溶液、悬浮液、滴剂、凝胶或干粉。

[0100] 用于鼻内给予的组合物包括通过滴剂或通过加压泵给予至鼻子的水性组合物。合适的组合物含有水作为用于该目的的稀释剂或载体。用于给予至肺或鼻子的组合物可以含有一种或多种赋形剂,例如一种或多种悬浮剂、一种或多种防腐剂、一种或多种表面活性剂、一种或多种张力调节剂、一种或多种共溶剂,并且可以包括组分以控制组合物的pH,例如缓冲系统。此外,组合物可以含有其它赋形剂如抗氧化剂,例如焦亚硫酸钠和掩味剂。还可以通过雾化将组合物给予至鼻子或呼吸道的其它区域。

[0101] 鼻内组合物可以允许式(I)化合物或其药学上可接受的盐被递送至鼻腔的所有区域(靶组织),并且进一步可以允许式(I)化合物或其药学上可接受的盐保持与靶组织接触更长时间段。用于鼻内组合物的合适的给药方案将是用于患者通过鼻子缓慢吸入随后在鼻腔被清除。在吸入期间,组合物将被给予至一个鼻孔,而另一个被手动压缩。然后对另一个鼻孔重复该程序。通常,每个鼻孔一次或两次喷雾将通过上述程序每天给予一次、两次或三次,理想地每天一次。特别感兴趣的是适合每天一次给予的鼻内组合物。

[0102] 如果包括的话,悬浮剂通常以0.1至5%(w/w),例如1.5%至2.4%(w/w)的量存在,基于组合物的总重量。药学上可接受的悬浮剂的实例包括但不限于Avicel®(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)、羧甲基纤维素钠、硅酸镁铝(veegum)、黄蓍胶、膨润土、甲基纤维素、黄原胶、卡波普和聚乙二醇。

[0103] 用于给予至肺或鼻子的组合物可以含有一种或多种赋形剂,其可以通过包含一种

或多种防腐剂来保护免受微生物或真菌污染和生长。药学上可接受的抗微生物剂或防腐剂的实例包括但不限于季铵化合物(例如苯扎氯铵、苜索氯铵、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶鎓、劳拉氯铵和米吡氯铵)、汞试剂(例如硝酸苯汞、乙酸苯汞和硫柳汞)、醇试剂(例如氯丁醇、苯乙醇和苜醇)、抗菌酯(例如对羟基苯甲酸的酯)、螯合剂如乙二胺四乙酸二钠(EDTA)和其它抗微生物剂例如氯己定、氯甲酚、山梨酸及其盐(例如山梨酸钾)和多粘菌素。药学上可接受的抗真菌剂或防腐剂的实例包括但不限于苯甲酸钠、山梨酸、丙酸钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯。如果包括的话,防腐剂可以以0.001至1% (w/w), 例如0.015%至0.5% (w/w) 的量存在, 基于组合物的总重量。

[0104] 组合物(例如其中至少一种化合物为悬浮液形式)可以包括一种或多种表面活性剂,其用于促进药物颗粒在组合物的水相中的溶解。例如,所使用的表面活性剂的量是在混合期间不会引起发泡的量。药学上可接受的表面活性剂的实例包括脂肪醇、酯和醚,例如聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯(聚山梨醇酯80)、聚乙二醇醚和泊洛沙姆。表面活性剂可以以约0.01至10% (w/w), 例如0.01至0.75% (w/w), 例如约0.5% (w/w) 的量存在, 基于组合物的总重量。

[0105] 可以包括一种或多种张力调节剂以实现与体液,例如鼻腔的流体的渗透压,导致刺激性水平降低。药学上可接受的张力调节剂的实例包括但不限于氯化钠、右旋糖、木糖醇、氯化钙、葡萄糖、甘油和山梨醇。如果存在,可以0.1至10% (w/w), 例如4.5至5.5% (w/w), 例如约5.0% (w/w) 的量包括张力调节剂, 基于组合物的总重量。

[0106] 本发明的组合物可以通过加入合适的缓冲剂如柠檬酸钠、柠檬酸、氨丁三醇、磷酸盐如磷酸二钠(例如十二水合物、七水合物、二水合物和无水形式)或磷酸钠及其混合物进行缓冲。

[0107] 如果存在,可以以0.1至5% (w/w), 例如1至3% (w/w) 的量包括缓冲剂, 基于组合物的总重量。

[0108] 掩味剂的实例包括三氯蔗糖、蔗糖、糖精或其盐、果糖、右旋糖、甘油、玉米糖浆、阿斯巴甜、安赛蜜、木糖醇、山梨醇、赤藓糖醇、甘草酸铵、索马甜、纽甜、甘露醇、薄荷醇、桉树油、樟脑、天然调味剂、人造调味剂及其组合。

[0109] 可以包括一种或多种共溶剂以有助于药物化合物和/或其它赋形剂的溶解性。药学上可接受的共溶剂的实例包括但不限于丙二醇、二丙二醇、乙二醇、甘油、乙醇、聚乙二醇(例如PEG300或PEG400)和甲醇。在一个实施方案中,共溶剂是丙二醇。

[0110] 如果存在,可以以0.05至30% (w/w), 例如1至25% (w/w), 例如1至10% (w/w) 的量包括共溶剂, 基于组合物的总重量。

[0111] 用于吸入给予的组合物包括通过加压泵或吸入器,例如,贮库干粉吸入器、单位剂量干粉吸入器、预计量多剂量干粉吸入器、鼻吸入器或加压气雾剂吸入器、喷雾器或吹入器给予至呼吸道的水性、有机或水性/有机混合物、干粉或结晶组合物。合适的组合物含有水作为用于该目的的稀释剂或载体,并且可以提供有常规赋形剂,例如缓冲剂、张力调节剂等。水性组合物也可以通过雾化给予至鼻子和呼吸道的其它区域。这种组合物可以是使用合适的液化推进剂从加压包装例如定量吸入器递送的水溶液或悬浮液或气雾剂。

[0112] 用于局部给予至鼻子(例如,用于治疗鼻炎)或给予至肺的组合物包括通过加压泵递送至鼻腔的加压气雾剂组合物和水性组合物。非加压的并且适于局部给予至鼻腔的组合物

物是特别令人感兴趣的。合适的组合物含有水作为用于该目的的稀释剂或载体。用于给予至肺或鼻子的水性组合物可以提供有常规赋形剂,例如缓冲剂、张力调节剂等。水性组合物也可以通过雾化给予至鼻子。

[0113] 流体分配器通常可用于将流体组合物递送到鼻腔。流体组合物可以是水性或非水性的,但通常是水性的。这种流体分配器可以具有分配喷嘴或分配孔口,在将用户施加的力施加到流体分配器的泵装置时,通过该分配喷嘴或分配孔口分配计量剂量的流体组合物。这种流体分配器通常提供有多个计量剂量的流体组合物的贮库,该剂量在顺序泵致动时是可分配的。分配喷嘴或孔口可构造成插入使用者的鼻孔中,用于将流体组合物喷雾分配到鼻腔中。在国际专利申请公开号W0 2005/044354 (Glaxo Group Limited) 中描述和示出了前述类型的流体分配器。分配器具有容纳流体排出装置的壳体,流体排出装置具有安装在用于容纳流体组合物的容器上的压缩泵。壳体具有至少一个可用手指操作的侧杆,其可相对于壳体向内移动,以通过凸轮在容器中向上移动容器,以使泵压缩并将计量剂量的组合物通过壳体的鼻喷嘴从泵杆泵出。在一个实施方案中,流体分配器是W0 2005/044354的图30-40中所示的一般类型。

[0114] 含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐的水性组合物也可以通过如国际专利申请公开号W02007/138084 (Glaxo Group Limited) 中公开的,例如参考其图22-46公开的,或如英国专利申请号GB0723418.0 (Glaxo Group Limited) 中公开的,例如参考其图7-32公开的泵递送。泵可以由如GB0723418.0的图1-6中公开的致动器致动。

[0115] 用于通过吸入局部递送至肺的干粉组合物可以例如呈现于例如明胶的胶囊和药筒中,或者例如层压铝箔的泡罩中,用于吸入器或吹入器中。粉末共混组合物通常含有用于吸入式(I)化合物或其药学上可接受的盐的粉末混合物和合适的粉末基质(载体/稀释剂/赋形剂物质),例如单糖、二糖或多糖(例如乳糖或淀粉)。除了药物和载体外,干粉组合物还可以包括其它赋形剂(例如三元合剂,例如糖酯,例如纤维二糖八乙酸酯,硬脂酸钙或硬脂酸镁)。

[0116] 在一个实施方案中,适于吸入给予的组合物可以并入到安装在合适的吸入装置内部的药物包装上提供的多个密封剂量容器中。容器可以是可破裂的、可剥离的或另外可以一次一个打开的,并且通过吸入给予的干粉组合物的剂量在吸入装置的口上给予,如本领域已知的。药物包可以采取多种不同的形式,例如盘形或细长条。代表性的吸入装置是由GlaxoSmithKline销售的DISKHALER™和DISKUST™装置。

[0117] 干粉可吸入组合物还可以作为吸入装置中的大容量贮库(bulk reservoir)提供,然后装置提供有计量装置,用于计量组合物从贮库到吸入通道的剂量,其中计量剂量能够通过患者在装置口处吸气来吸入。这种类型的示例性市售装置是TURBUHALER™ (AstraZeneca)、TWISTHALER™ (Schering) 和CLICKHALER™ (Innovata)。

[0118] 用于干粉可吸入组合物的另一种递送方法是用于使计量剂量的组合物以胶囊(每个胶囊一个剂量)提供,然后将其装载到吸入装置中,通常由患者按需要装载。该装置具有破裂、刺穿或以其它方式打开胶囊的装置,使得当患者在装置口处吸气时剂量能够被带入患者的肺中。作为这种装置的市售实例,可以提及ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) 和HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim)。

[0119] 适于吸入的加压气雾剂组合物可以是悬浮液或溶液,并且可以含有式(I)化合物

或其药学上可接受的盐和合适的推进剂,例如碳氟化合物或含氢氯氟烃或其混合物,特别是氢氟烷烃,特别是1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷或其混合物。气雾剂组合物可任选含有本领域熟知的其它组合物赋形剂,如表面活性剂例如油酸,卵磷脂或寡聚乳酸或其衍生物,例如如W0 94/21229和W0 98/34596 (Minnesotamining and Manufacturing Company) 中所述,和共溶剂例如乙醇。加压组合物通常保留在用阀(例如计量阀)封闭的罐(例如铝罐)中并装配到提供有口的致动器中。

[0120] 适于阴道给予的药物组合物可以作为阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂呈现。

[0121] 适于肠胃外给予的药物组合物包括水性和非水性无菌注射液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,其使组合物与预期接受者的血液等渗;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包括悬浮剂和增稠剂。组合物可以呈现于单位剂量或多剂量容器,例如密封的安瓿和小瓶中,并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在临使用前加入无菌液体载体,例如注射用水。临时注射液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0122] 应当理解,除了上述特别提及的成分之外,组合物还可以包括本领域中关于所讨论的制剂类型的常规的其它试剂,例如适于口服给予的那些可以包括调味剂。

[0123] 可以向需要其的哺乳动物给予反义或RNA干扰分子。或者,可以给予包含其的构建体。这种分子和构建体可以用于干扰目的蛋白质,例如组蛋白去甲基化酶的表达,并且因此改变组蛋白去甲基化。通常,递送是通过本领域已知的方法。

[0124] 反义或RNA干扰分子可以在体外递送至细胞或体内,例如递送至哺乳动物的肿瘤。可以使用递送节点而没有限制,包括:静脉内、肌内、腹膜内、动脉内、手术期间的局部递送、内窥镜、皮下和口服。可以选择载体用于任何特定应用的期望性质。载体可以是病毒或质粒。腺病毒载体在这方面是有用的。组织特异性、细胞类型特异性或其它可调节的启动子可用于控制抑制性多核苷酸分子的转录。也可以使用非病毒载体如脂质体或纳米球。

[0125] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐也可以与疫苗一起配制作为佐剂以调节其活性。这种组合物可以含有抗体或抗体片段或抗原组分,包括但不限于蛋白质、DNA、活或死细菌和/或病毒或病毒样颗粒,以及一种或多种具有佐剂活性的组分,包括但不限于铝盐、油和水乳剂、热休克蛋白、脂质A制剂和衍生物、糖脂、其它TLR激动剂如CpG DNA或类似药剂、细胞因子如GM-CSF或IL-12或类似药剂。

[0126] 药剂的治疗有效量将取决于多种因素,包括例如个体的年龄和体重、需要治疗的精确病症及其严重程度、制剂的性质和给药途径,并且最终由主治医生或兽医决定。特别地,待治疗的个体是哺乳动物,特别是人。

[0127] 所述药剂可以以日剂量给予。该量可以以每天单次剂量或更通常以每天多次(例如两次、三次、四次、五次或六次)亚剂量给予,使得总日剂量相同。

[0128] 适当地,根据本发明给予的本发明化合物的量将是选自每天0.01mg至1g的量(以游离或未成盐化合物计)。

[0129] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以单独使用或与其它治疗剂组合使用。式(I)化合物及其药学上可接受的盐和其它药学活性剂可以一起或分开给予,并且当分别给予时,可以在单独或组合的药物组合物中通过任何方便的途径同时或以任何顺序相继进行给予。

[0130] 将选择式(I)化合物或其药学上可接受的盐和其它药学活性剂的量和相对给予时间以实现期望的组合治疗效果。本发明化合物和其它治疗剂可以通过在包括两种化合物的单一药物组合物中同时给予来组合使用。或者,所述组合可以在分开的药物组合物中以相继方式分开给予,每个所述药物组合物包括一种化合物,其中例如首先给予本发明化合物,其次给予另一种化合物,反之亦然。这种相继给予可以在时间上接近(例如同时)或在时间上遥远。此外,即使以相同剂型给予化合物也不要紧,例如,一种化合物可以局部给予,而另一种化合物可以口服给予。合适地,两种化合物都口服给予。

[0131] 组合可以作为组合试剂盒呈现。本文使用的术语“组合试剂盒”或“试剂盒”是指用于给予根据本发明的组合的一种或多种药物组合物。当同时给予两种化合物时,组合试剂盒可以在单一药物组合物例如片剂中或在分开的药物组合物中含有两种化合物。当不同时给予化合物时,组合试剂盒将在单一包装中的分开的药物组合物中或在分开的包装中的分开的药物组合物中含有每种化合物。

[0132] 组合试剂盒也可以通过说明,例如剂量和给药说明提供。这种剂量和给药说明可以是提供给医生的类型,例如通过药物产品标签,或者它们可以是由医生提供给患者的类型,例如说明书。

[0133] 当以相继方式分开给予组合时,其中首先给予一种,其次给予另一种,反之亦然,这种相继给予可以在时间上接近或在时间上遥远。例如,包括在给予第一药剂之后数分钟至数十分钟给予另一种药剂,和在给予第一药剂后数小时至数天给予另一种药剂,其中时间的间隔没有限制,例如,一种药剂可以每天给予一次,而另一种药剂可以每天给予2或3次,或者一种药剂可以每周给予一次,而另一种药剂可以每天给予一次等。

[0134] 本领域技术人员将清楚,在适当的情况下,其它治疗成分可以以下列形式使用:盐,例如作为碱金属或胺盐或作为酸加成盐,或前药,或作为酯,例如低级烷基酯,或作为溶剂合物,例如水合物,以优化治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理特性,例如溶解度。还将清楚的是,在适当的情况下,治疗成分可以以光学纯的形式使用。

[0135] 当组合在相同的组合物中时,应当理解,两种化合物必须是稳定的,并且彼此和组合物的其它组分相容,并且可以配制用于给药。当单独配制时,它们可以以任何方便的组合物提供,方便地,以本领域中对这种化合物已知的方式。

[0136] 当式(I)化合物与对相同疾病、病症或病状有活性的第二治疗剂组合使用时,每种化合物的剂量可以不同于单独使用该化合物时的剂量。适当的剂量将是本领域技术人员容易理解的。

[0137] 在一个实施方案中,本发明的方法和用途中的哺乳动物是人。

[0138] 本发明化合物可用于治疗其中STING的调节是有益的疾病和病症。这包括炎症、过敏性和自身免疫性疾病、感染性疾病和癌症。

[0139] 作为免疫应答的调节剂,式(I)化合物及其药学上可接受的盐也可以作为单独或组合作为佐剂用于治疗其中STING的调节是有益的疾病和病症。

[0140] 在一个方面,所述疾病或病症是炎症、过敏性和自身免疫性病状。

[0141] 相关的自身免疫性疾病包括但不限于系统性红斑狼疮、牛皮癣、胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)、皮炎和干燥综合征(SS)。

[0142] 炎症代表一组对创伤的血管、细胞和神经响应。炎症可以表征为炎症细胞如单核

细胞、嗜中性粒细胞和粒细胞进入组织的运动。这通常涉及减少的内皮屏障功能和水肿进入组织。炎症可以分为急性或慢性。急性炎症是身体对有害刺激的初始响应,并且通过血浆和白细胞从血液到损伤组织的运动增加来实现。生化事件的级联扩散和成熟炎性响应,其涉及损伤组织内的局部血管系统、免疫系统和各种细胞。称为慢性炎症的长期炎症导致存在于炎症部位的细胞类型的进行性变化,并且其特征在于来自炎性过程的组织的同时破坏和愈合。

[0143] 当作为对感染的免疫应答的一部分或作为对创伤的急性应答发生时,炎症可能是有益的并且通常是自限制性的。然而,炎症在多种条件下可能是有害的。这包括响应感染剂产生过度炎症,这可导致显著的器官损伤和死亡(例如,在败血症的环境中)。此外,慢性炎症通常是有害的,并且是许多慢性疾病的根源,其对组织造成严重和不可逆的损伤。在这种情况下,免疫应答通常针对自身组织(自身免疫),尽管对外来实体的慢性应答也可能导致对自身组织的旁观者损伤(bystander damage)。

[0144] 因此,抗炎治疗的目的是减少这种炎症,以当存在时抑制自身免疫,并允许生理过程或愈合和组织修复进展。

[0145] 所述药剂可用于治疗身体的任何组织和器官的炎症,包括肌肉骨骼炎症、血管炎症、神经炎症、消化系统炎症、眼部炎症、生殖系统炎症和其它炎症,如下所示。

[0146] 肌肉骨骼炎症是指肌肉骨骼系统的任何炎性病症,特别是影响骨骼关节,包括手、腕、肘、肩、颞、脊柱、颈、髋部、膝盖、踝和脚的关节的那些病症,以及影响连接肌肉到骨骼的组织例如腱的病症。可以用本发明化合物治疗的肌肉骨骼炎症的实例包括关节炎(包括,例如,骨关节炎、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、急性和慢性感染性关节炎、与痛风和假性痛风有关的关节炎和幼年特发性关节炎)、腱炎、滑膜炎、腱鞘炎、滑囊炎、纤维组织炎(纤维肌痛)、上髌炎、肌炎和骨炎(包括,例如,佩吉特氏病、耻骨炎和囊性纤维性骨炎)。

[0147] 眼部炎症是指眼睛的任何结构,包括眼睑的炎症。可以用本发明化合物治疗的眼部炎症的实例包括睑炎、睑皮松弛症、结膜炎、泪腺炎、角膜炎、干性角结膜炎(干眼病)、巩膜炎、倒睫症和葡萄膜炎。

[0148] 可以用本发明化合物治疗的神经系统的炎症的实例包括脑炎、吉兰巴雷综合征、脑膜炎、神经性肌强直、发作性睡眠、多发性硬化、脊髓炎和精神分裂症。

[0149] 可以用本发明化合物治疗的脉管系统或淋巴系统的炎症的实例包括关节硬化、关节炎、静脉炎、血管炎和淋巴管炎。

[0150] 可以用本发明化合物治疗的消化系统的炎性病症的实例包括胆管炎、胆囊炎、肠炎、小肠结肠炎、胃炎、胃肠炎、炎性肠病(例如克罗恩病和溃疡性结肠炎)、回肠炎和直肠炎。

[0151] 可用本发明化合物治疗的生殖系统的炎性病症的实例包括子宫颈炎、绒毛膜羊膜炎、子宫内膜炎、附睾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿、尿道炎、阴道炎、外阴炎和外阴痛。

[0152] 所述药剂可用于治疗具有炎性组分的自身免疫病症。这种病症包括普遍性急性播散性脱发、Behcet氏病、查加斯病、慢性疲劳综合征、家族性自主神经异常、脑脊髓炎、强直性脊柱炎、再生障碍性贫血、化脓性汗腺炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性卵巢炎、乳糜泻、

克罗恩病、1型糖尿病、巨细胞动脉炎、古德帕斯彻综合征、格雷夫斯病、吉兰巴雷综合征、桥本氏病、过敏性紫癜、川崎病、红斑狼疮、显微镜下结肠炎、显微镜下多动脉炎、混合性结缔组织病、多发性硬化、重症肌无力、僵直性肌阵挛、视神经炎、ord's甲状腺炎、天疱疮、结节性多动脉炎、多肌痛、类风湿性关节炎、莱特尔氏综合征、干燥综合征、颞动脉炎、韦格纳肉芽肿病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、间质性膀胱炎、莱姆病、硬斑病、牛皮癣、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎和白癜风。

[0153] 所述药剂可用于治疗具有炎性组分的T细胞介导的超敏性疾病。这种病症包括接触性超敏反应、接触性皮炎(包括由毒葛所致)、荨麻疹、皮肤过敏、呼吸道过敏(枯草热、过敏性鼻炎)和谷蛋白敏感性肠病(乳糜泻)。

[0154] 可用药剂治疗的其它炎性病症包括例如阑尾炎、皮炎、皮炎、心内膜炎、纤维组织炎、牙龈炎、舌炎、肝炎、化脓性汗腺炎、虹膜炎、喉炎、乳腺炎、心肌炎、肾炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心外膜炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、肺炎、前列腺炎、肾盂肾炎和口腔炎、移植排斥(涉及器官如肾、肝、心、肺、胰腺(例如,胰岛细胞)、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种异体移植物、皮肤同种移植物和心脏瓣膜异种移植物、血清病和移植物抗宿主病)、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征、Sexary综合征、先天性肾上腺增生、非化脓性甲状腺炎、与癌症相关的高钙血症、天疱疮、大疱疱疹性皮炎、重症多形性红斑、剥脱性皮炎、脂溢性皮炎、季节性或常年性过敏性鼻炎、支气管哮喘、接触性皮炎、异位性皮炎、药物超敏反应、过敏性结膜炎、角膜炎、眼带状疱疹、虹膜炎和虹膜睫状体炎(oiridocyclitis)、脉络膜视网膜炎、视神经炎、症状性结节病、爆发性或播散性肺结核化疗、成人的特发性血小板减少性紫癜、成人的继发性血小板减少症、成人的获得性(自身免疫性)溶血性贫血、成人白血病和淋巴瘤、儿童急性白血病、局限性肠炎、自身免疫性血管炎、多发性硬化、慢性阻塞性肺病、实体器官移植排斥、败血症。优选的治疗包括移植排斥、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、多发性硬化、1型糖尿病、哮喘、炎性肠病、系统性红斑狼疮、牛皮癣、慢性肺部疾病和炎症伴感染病症(例如败血症)的治疗。

[0155] 在本发明的另一方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗炎症、过敏性和自身免疫性疾病。

[0156] 在另一方面,提供了治疗炎症、过敏性和自身免疫性疾病的方法,包括向需要其的人给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0157] 在另一方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗炎症、过敏性和自身免疫性疾病的药物中的用途。

[0158] 在一个方面,待治疗的疾病是哮喘。

[0159] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以与一种或多种可用于预防或治疗过敏性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病的其它药剂组合使用,例如:抗原免疫疗法、抗组胺剂、类固醇、NSAID、支气管扩张剂(例如 β_2 激动剂、肾上腺素激动剂、抗胆碱能剂、茶碱)、甲氨蝶呤、白细胞三烯调节剂和类似药剂;单克隆抗体疗法例如抗IgE、抗TNF、抗IL-5、抗IL-6、抗IL-12、抗IL-1和类似药剂;受体疗法例如依那西普和类似药剂;抗原非特异性免疫疗法(例如干扰素或其它细胞因子/趋化因子、细胞因子/趋化因子受体调节剂、细胞因子激动剂或拮抗剂、TLR激动剂和类似药剂)。

[0160] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于

治疗过敏性疾病、炎症或自身免疫性疾病的其它治疗剂的组合。

[0161] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗过敏性疾病、炎症或自身免疫性疾病的其它治疗剂的组合,其用于治疗。

[0162] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗过敏性疾病、炎症或自身免疫性疾病的其它治疗剂的组合,其用于治疗过敏性疾病、炎症或自身免疫性疾病。

[0163] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗过敏性疾病、炎症或自身免疫性疾病的其它治疗剂的组合在制备用于治疗过敏性疾病、炎症或自身免疫性疾病的药物中的用途。

[0164] 在另一方面,提供了治疗过敏性疾病、炎症或自身免疫性疾病的方法,包括向需要其的人给予治疗有效量的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗过敏性疾病、炎症或自身免疫性疾病的其它治疗剂的组合。

[0165] 在另一方面,提供了药物组合物,其包括包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗过敏性疾病、炎症或自身免疫性疾病的其它治疗剂的组合和一种或多种的药学上可接受的赋形剂。

[0166] 在一个方面,待用这种组合治疗的疾病是哮喘。

[0167] 在一个方面,待治疗的疾病或病症是癌症。

[0168] 其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物可具有潜在有益的抗肿瘤作用的癌症疾病和病症的实例包括但不限于肺、骨、胰腺、皮肤、头、颈、子宫、卵巢、胃、结肠、乳腺、食道、小肠、肠、内分泌系统、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、尿道、前列腺、阴茎、睾丸、输尿管、膀胱、肾或肝的癌症;直肠癌;肛门区癌;输卵管、子宫内膜、宫颈、阴道、外阴、肾盂、肾细胞的癌;软组织肉瘤;粘液瘤;横纹肌瘤;纤维瘤;脂肪瘤;畸胎瘤;胆管癌;肝母细胞瘤;血管肉瘤;血管瘤;肝癌;纤维肉瘤;软骨肉瘤;骨髓瘤;慢性或急性白血病;淋巴细胞性淋巴瘤;原发性CNS淋巴瘤;CNS的肿瘤;脊椎(spinal axis)肿瘤;鳞状细胞癌;滑膜肉瘤;恶性胸膜间皮瘤;脑干胶质瘤;垂体腺瘤;支气管腺瘤;软骨瘤样错构瘤;间皮瘤;霍奇金病或一种或多种前述癌症的组合。

[0169] 本发明化合物还可用于治疗一种或多种困扰哺乳动物的疾病,所述疾病的特征在于与新血管形成和/或血管通透性相关的病状领域中的细胞增殖,包括血管增殖性病状,包括关节炎(类风湿性关节炎)和再狭窄;纤维化病状,包括肝硬化和动脉粥样硬化;系膜细胞增殖性病状,包括肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、增殖性视网膜病、器官移植排斥和肾小球病;和代谢病状,包括牛皮癣、糖尿病、慢性伤口愈合、炎性和神经变性疾病。

[0170] 在本发明的另一方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症。

[0171] 在另一方面,提供了治疗癌症的方法,包括向需要其的人给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0172] 在另一方面,提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0173] 在一个实施方案中,本发明化合物可以与癌症治疗的其它治疗方法一起使用。特

别地,在抗肿瘤治疗中,设想与其它化疗剂、激素、抗体剂以及除了上述那些之外的外科手术和/或放射治疗的组合法。

[0174] 在一个实施方案中,所述其它抗癌疗法是外科手术和/或放射疗法。

[0175] 在一个实施方案中,所述其它抗癌疗法是至少一种另外的抗肿瘤剂。

[0176] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂的组合。

[0177] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂的组合,其用于治疗。

[0178] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂的组合,其用于治疗癌症。

[0179] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂的组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0180] 在另一方面,提供了治疗癌症的方法,包括向需要其的人给予治疗有效量的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂的组合。

[0181] 在另一方面,提供了药物组合物,其包括包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗剂特别是至少一种抗肿瘤剂的组合和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

[0182] 任何对于所治疗的易受影响肿瘤具有活性的抗肿瘤剂可以用于组合中。可用的典型抗肿瘤剂包括但不限于抗微管剂,例如二萜类化合物和长春花生物碱;铂配位络合物;烷化剂,例如氮芥、氧氮磷杂环己烯(oxazaphosphorines)、烷基磺酸酯、亚硝基脲和三氮烯类;抗生素,例如蒽环类、放线菌素和博来霉素;拓扑异构酶II抑制剂,例如表鬼臼毒素;抗代谢物,例如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物;拓扑异构酶I抑制剂,例如喜树碱;激素和激素类似物;信号转导通路抑制剂;非受体酪氨酸血管生成抑制剂;免疫治疗剂;促凋亡剂;和细胞周期信号转导抑制剂。

[0183] 抗微管或抗有丝分裂剂:

[0184] 抗微管或抗有丝分裂剂是在细胞周期的M期或有丝分裂期对肿瘤细胞的微管具有活性的阶段特异性药剂。抗微管剂的实例包括但不限于二萜类化合物和长春花生物碱。

[0185] 源自天然来源的二萜类化合物是在细胞周期的G₂/M期起作用的阶段特异性抗癌剂。据信,二萜类化合物通过与该蛋白质结合来稳定微管的 β -微管蛋白亚单位。然后蛋白质的分解似乎受到抑制,同时阻止有丝分裂,随后细胞死亡。二萜类化合物的实例包括但不限于紫杉醇及其类似物多西他赛。

[0186] 紫杉醇,5 β ,20-环氧-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮4,10-二乙酸酯2-苯甲酸酯,13[(2R,3S)-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸酯],是从太平洋紫杉树短叶红豆杉(*Taxus brevifolia*)中分离的天然二萜产物,并且可作为注射液TAXOL[®]商购得到。它是萜烯的紫杉烷家族的成员。紫杉醇已被批准临床用于治疗难治性卵巢癌(在美国)(Markman等人,Yale Journal of Biology and Medicine,64:583,1991;McGuire等人,Ann. Intem,Med.,111:273,1989)和用于治疗乳腺癌(Holmes等人,J. Nat. Cancer Inst.,83:1797,1991)。其是治疗皮肤肿瘤(Einzig等人,Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.,20:46)和头颈癌(Forastire等人,Sem. Oncol.,20:56,1990)的潜在候选物。该化合物还显

示了治疗多囊性肾病(Woo等人,Nature,368:750. 1994)、肺癌和疟疾的潜力。用紫杉醇治疗患者导致骨髓抑制(multiple cell lineages,Ignoff,R.J.等人,Cancer Chemotherapy Pocket Guide,1998),这与阈浓度(50nM)以上的给予持续时间有关(Kearns,C.M.等人,Seminars in Oncology,3(6) p.16-23,1995)。

[0187] 多西他赛,(2R,3S)-N-羧基-3-苯基异丝氨酸,N-叔丁基酯,13酯链上5 β -20-环氧-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮4-乙酸酯2-苯甲酸酯,三水合物;可作为注射液以TAXOTERE®商购得到。多西他赛指示用于治疗乳腺癌。多西他赛是使用从欧洲紫杉树的针叶提取的天然前体10-去乙酰基-浆果赤霉素III制备的适量(q.v.)紫杉醇的半合成衍生物。

[0188] 长春花生物碱是源自长春花植物的阶段特异性抗肿瘤剂。长春花生物碱通过与微管蛋白特异性结合而作用于细胞周期的M期(有丝分裂)。因此,结合的微管蛋白分子不能聚合成微管。有丝分裂被认为在中期停止,随后细胞死亡。长春花生物碱的实例包括但不限于长春碱、长春新碱和长春瑞滨。

[0189] 长春碱,长春花碱硫酸盐,可作为注射液以VELBAN®商购得到。尽管其可能指示作为各种实体瘤的二线治疗,但其主要指示用于治疗睾丸癌和各种淋巴瘤,包括霍奇金病;以及淋巴细胞性和组织细胞性淋巴瘤。骨髓抑制是长春碱的剂量限制性副作用。

[0190] 长春新碱,22-氧代-长春花碱硫酸盐,可以作为注射液以ONCOVIN®商购得到。长春新碱指示用于治疗急性白血病,并且还发现可用于霍奇金和非霍奇金恶性淋巴瘤的治疗方案。脱发和神经学效应是长春新碱的最常见的副作用,并且在较小程度上发生骨髓抑制和胃肠道粘膜炎症。

[0191] 长春瑞滨,3',4'-二去氢-4'-去氧-C'-去甲长春碱[R-(R*,R*)-2,3-二羟基丁二酸(1:2)(盐)],可作为酒石酸长春瑞滨注射液(NAVELBINE®)商购得到,其是一种半合成长春花生物碱。长春瑞滨指示为单一药剂或与其它化疗剂如顺铂组合用于治疗各种实体瘤,特别是非小细胞肺癌、晚期乳腺癌和激素难治性前列腺癌。骨髓抑制是长春瑞滨的最常见的剂量限制性副作用。

[0192] 铂配位络合物:

[0193] 铂配位络合物是非阶段特异性抗癌剂,其与DNA相互作用。铂络合物进入肿瘤细胞,经历水合作用并与DNA形成链内和链间交联,导致对肿瘤不利的生物效应。铂配位络合物的实例包括但不限于奥沙利铂、顺铂和卡铂。

[0194] 顺铂,顺式-二氨二氯铂,可作为注射液以PLATINOL®商购得到。顺铂主要指示用于治疗转移性睾丸癌和卵巢癌以及晚期膀胱癌。

[0195] 卡铂,二氨[1,1-环丁烷-二羧酸根(2-)-0,0']合铂,可以作为注射液以PARAPLATIN®商购得到。卡铂主要指示用于晚期卵巢癌的一线 and 二线治疗。

[0196] 烷化剂:

[0197] 烷化剂是非阶段特异性抗癌剂和强亲电子药剂。通常,烷化剂通过烷基化经DNA分子的亲核部分如磷酸基(phosphate)、氨基、巯基、羟基、羧基和咪唑基与DNA形成共价键。这种烷基化破坏了核酸功能,导致细胞死亡。烷化剂的实例包括但不限于氮芥,例如环磷酰胺,美法仑和苯丁酸氮芥;烷基磺酸酯,例如白消安;亚硝基脲,例如卡莫司汀;和三氮烯类,例如达卡巴嗪。

[0198] 环磷酰胺, 2-[双(2-氯乙基)氨基]四氢-2H-1,3,2-氧氮磷杂环己烯2-氧化物一水合物, 可作为注射液或片剂以CYTOXAN® 商购得到。环磷酰胺指示为单一药剂或与其它化疗剂组合用于治疗恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病。

[0199] 美法仑, 4-[双(2-氯乙基)氨基]-L-苯丙氨酸, 可作为注射液或片剂以ALKERAN® 商购得到。美法仑指示用于姑息性治疗多发性骨髓瘤和不可切除的卵巢上皮癌。骨髓抑制是美法仑的最常见的剂量限制性副作用。

[0200] 苯丁酸氮芥, 4-[双(2-氯乙基)氨基]苯丁酸, 可作为LEUKERAN® 片剂商购得到。苯丁酸氮芥指示用于姑息性治疗慢性淋巴性白血病和恶性淋巴瘤如淋巴肉瘤、巨滤泡型淋巴瘤和霍奇金病。

[0201] 白消安, 二甲磺酸-1,4-丁二醇酯, 可作为MYLERAN® 片剂商购得到。白消安指示用于姑息性治疗慢性骨髓性白血病。

[0202] 卡莫司汀, 1,3-[双(2-氯乙基)-1-亚硝基脲], 可作为单瓶的冻干材料以BiCNU® 商购获得。卡莫司汀作为单一药剂或与其它药剂组合指示用于姑息性治疗脑肿瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤。

[0203] 达卡巴嗪, 5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)-咪唑-4-甲酰胺, 可作为单瓶的物质以DTIC-Dome® 商购获得。达卡巴嗪指示用于治疗转移性恶性黑素瘤并且与其它药剂组合用于霍奇金病的二线治疗。

[0204] 抗生素抗肿瘤剂:

[0205] 抗生素抗肿瘤剂是非阶段特异性药剂, 其结合或插入DNA。通常, 这种作用导致稳定的DNA络合物或链断裂, 其破坏核酸的正常功能, 导致细胞死亡。抗生素抗肿瘤剂的实例包括但不限于放线菌素如更生霉素、蒽环类如柔红霉素和多柔比星; 和博来霉素。

[0206] 更生霉素, 也称为放线菌素D, 可以注射形式以COSMEGEN® 商购得到。更生霉素指示用于治疗威尔曼瘤和横纹肌肉瘤。

[0207] 柔红霉素, (8S-顺式)-8-乙酰基-10-[(3-氨基-2,3,6-三去氧- α -L-来苏-己吡喃糖基) 氧基]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12并四苯二酮盐酸盐, 可以脂质体注射形式以DAUNOXOME® 或作为注射剂以CERUBIDINE® 商购得到。柔红霉素指示用于在急性非淋巴细胞性白血病和晚期HIV相关的卡波西肉瘤的治疗中诱导缓解。

[0208] 多柔比星, (8S,10S)-10-[(3-氨基-2,3,6-三去氧- α -L-来苏-己吡喃糖基) 氧基]-8-乙醇酰基, 7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12并四苯二酮盐酸盐, 可作为注射形式以RUBEX® 或ADRIAMYCIN RDF® 商购得到。多柔比星主要指示用于治疗急性成淋巴细胞性白血病和急性髓系白血病, 但也是治疗一些实体瘤和淋巴瘤的有用成分。

[0209] 博来霉素是从轮枝链霉菌 (*Streptomyces verticillus*) 菌株中分离的细胞毒性糖肽类抗生素的混合物, 可以BLENOXANE® 商购得到。博来霉素作为单一药剂或与其它药剂组合指示用于姑息性治疗鳞状细胞癌、淋巴瘤和睾丸癌。

[0210] 拓扑异构酶II抑制剂:

[0211] 拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于表鬼臼毒素。

[0212] 表鬼臼毒素是源自曼德拉草 (mandrake) 植物的阶段特异性抗肿瘤剂。表鬼臼毒素通常通过与拓扑异构酶II和DNA形成三元复合物导致DNA链断裂而影响细胞周期的S和G₂期中的细胞。链断裂积累, 接着细胞死亡。表鬼臼毒素的实例包括但不限于依托泊苷和替尼泊

苷。

[0213] 依托泊苷, 4'-去甲基-表鬼臼毒素9[4,6-0-(R)-亚乙基-β-D-吡喃葡萄糖苷], 可作为注射液或胶囊以VePESID®商购获得, 并且通常称为VP-16。依托泊苷作为单一药剂或与其它化疗剂组合指示用于治疗睾丸癌和非小细胞肺癌。

[0214] 替尼泊苷, 4'-去甲基-表鬼臼毒素9[4,6-0-(R)-噻吩亚甲基-β-D-吡喃葡萄糖苷], 可作为注射液以VUMON®商购获得, 并且通常称为VM-26。替尼泊苷作为单一药剂或与其它化疗剂组合指示用于治疗儿童的急性白血病。

[0215] 抗代谢物肿瘤剂:

[0216] 抗代谢物肿瘤剂是通过抑制DNA合成或通过抑制嘌呤或嘧啶碱基合成从而限制DNA合成而作用于细胞周期的S期(DNA合成)的阶段特异性抗肿瘤剂。因此, S期不继续进行, 接着细胞死亡。抗代谢物抗肿瘤剂的实例包括但不限于氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤和吉西他滨。

[0217] 5-氟尿嘧啶, 5-氟-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮, 可作为氟尿嘧啶商购获得。给予5-氟尿嘧啶导致抑制胸苷酸合成, 并且也掺入到RNA和DNA二者中。结果通常是细胞死亡。5-氟尿嘧啶作为单一药剂或与其它化疗剂组合指示用于治疗乳腺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌和胰腺癌。其它氟嘧啶类似物包括5-氟脱氧尿苷(氟尿苷)和5-氟脱氧尿苷一磷酸。

[0218] 阿糖胞苷, 4-氨基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-2(1H)-嘧啶酮, 可作为CYTOSAR-U®商购获得, 并且通常称为Ara-C。认为阿糖胞苷通过将阿糖胞苷末端掺入到生长的DNA链中来抑制DNA链延长, 而在S期显示细胞阶段特异性。阿糖胞苷作为单一药剂或与其它化疗剂组合指示用于治疗急性白血病。其它胞苷类似物包括5-氮杂胞苷和2',2'-二氟脱氧胞苷(吉西他滨)。

[0219] 巯基嘌呤, 1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮一水合物, 可作为PURINETHOL®商购得到。巯基嘌呤通过至今尚未确定的机制抑制DNA合成, 而在S期显示细胞阶段特异性。巯基嘌呤作为单一药剂或与其它化疗剂组合指示用于治疗急性白血病。有用的巯基嘌呤类似物是硫唑嘌呤。

[0220] 硫鸟嘌呤, 2-氨基-1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮, 可作为TABLOID®商购得到。硫鸟嘌呤通过至今尚未确定的机制抑制DNA合成, 而在S期显示细胞阶段特异性。硫鸟嘌呤作为单一药剂或与其它化疗剂组合指示用于治疗急性白血病。其它嘌呤类似物包括喷司他丁、赤羟基壬基腺嘌呤、磷酸氟达拉滨和克拉屈滨。

[0221] 吉西他滨, 2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷一盐酸盐(β-异构体), 可作为GEMZAR®商购得到。吉西他滨通过阻断细胞通过G1/S边界的进展而在S期显示细胞阶段特异性。吉西他滨与顺铂组合指示用于治疗局部晚期非小细胞肺癌和单独用于治疗局部晚期胰腺癌。

[0222] 甲氨蝶呤, N-[4[[(2,4-二氨基-6-蝶啶基) 甲基] 甲基氨基] 苯甲酰基]-L-谷氨酸, 可作为甲氨蝶呤钠商购得到。甲氨蝶呤通过抑制合成嘌呤核苷酸和胸苷酸所需的二氢叶酸还原酶抑制DNA合成、修复和/或复制, 而在S期显示细胞阶段特异性效应。甲氨蝶呤作为单一药剂或与其它化疗剂组合指示用于治疗绒毛膜癌、脑膜白血病、非霍奇金淋巴瘤, 以及乳腺癌、头癌、颈癌、卵巢癌和膀胱癌。

[0223] 拓扑异构酶I抑制剂:

[0224] 喜树碱, 包括喜树碱和喜树碱衍生物, 可作为拓扑异构酶I抑制剂得到或在开发

中。喜树碱的细胞毒活性被认为与其拓扑异构酶I抑制活性有关。喜树碱的实例包括但不限于伊立替康、托泊替康和下文所述的7-(4-甲基哌嗪子基-亚甲基)-10,11-亚乙基二氧基-20-喜树碱的各种光学形式。

[0225] 盐酸伊立替康, (4S)-4,11-二乙基-4-羟基-9-[(4-哌啶子基哌啶子基)羰基氧基]-1H-吡喃并[3',4',6,7]氮茛并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮盐酸盐,可作为注射液CAMPTOSAR®商购得到。伊立替康是喜树碱的衍生物,其与其活性代谢物SN-38一起结合到拓扑异构酶I-DNA复合物。细胞毒性被认为作为由拓扑异构酶I:DNA:伊立替康或SN-38三元复合物与复制酶的相互作用引起的不可修复的双链断裂的结果而发生。伊立替康指示用于治疗结肠或直肠的转移性癌症。

[0226] 盐酸托泊替康, (S)-10-[(二甲基氨基)甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4',6,7]氮茛并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮单盐酸盐,可作为注射液HYCAMTIN®商购获得。托泊替康是喜树碱的衍生物,其结合拓扑异构酶I-DNA复合物并防止由拓扑异构酶I响应于DNA分子的扭转张力而引起的单链断裂的再连接。托泊替康指示用于转移性卵巢癌和小细胞肺癌的二线治疗。

[0227] 激素和激素类似物:

[0228] 激素和激素类似物是用于治疗癌症的有用化合物,其中在激素和癌症的生长和/或生长缺乏之间存在关系。可用于癌症治疗的激素和激素类似物的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇,例如泼尼松和泼尼松龙,其可用于治疗儿童的恶性淋巴瘤和急性白血病;氨鲁米特和其它芳香酶抑制剂,例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑和依西美坦,其可用于治疗肾上腺皮质癌和激素依赖性乳腺癌,其含有雌激素受体;孕激素,例如醋酸甲地孕酮,其可用于治疗激素依赖性乳腺癌和子宫内膜癌;雌激素、雌激素和抗雌激素,例如氟维司群、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、乙酸环丙孕酮和5 α -还原酶例如非那雄胺和度他雄胺,其用于治疗前列腺癌和良性前列腺增生;抗雌激素,例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、吲哚昔芬(iodoxyfene),以及选择性雌激素受体调节剂(SERMS),如美国专利号5,681,835、5,877,219和6,207,716中描述的那些,其可用于治疗激素依赖性乳腺癌和其它易受影响的癌症;和促性腺激素释放激素(GnRH)及其类似物,其刺激促黄体生成素(LH)和/或促卵泡激素(FSH)的释放,可用于治疗前列腺癌,例如LHRH激动剂和拮抗剂如醋酸戈舍瑞林和亮丙瑞林。

[0229] 信号转导通路抑制剂:

[0230] 信号转导通路抑制剂是阻断或抑制引起细胞内变化的化学过程的那些抑制剂。如本文所用,这种变化是细胞增殖或分化。可用于本发明的信号转导抑制剂包括下列的抑制剂:受体酪氨酸激酶、非受体酪氨酸激酶、SH2/SH3结构域阻断剂、丝氨酸/苏氨酸激酶、磷脂酰肌醇-3激酶、肌醇信号转导和Ras致癌基因。

[0231] 几种蛋白酪氨酸激酶催化参与调节细胞生长的各种蛋白质中特定酪氨酸残基的磷酸化。这种蛋白酪氨酸激酶可以广义地分类为受体或非受体激酶。

[0232] 受体酪氨酸激酶是具有胞外配体结合结构域、跨膜结构域和酪氨酸激酶结构域的跨膜蛋白。受体酪氨酸激酶参与细胞生长的调节,并通常称为生长因子受体。许多这些激酶的不适当或不受控制的活化,即异常激酶生长因子受体活性,例如通过过表达或突变导致,已显示导致不受控制的细胞生长。因此,这种激酶的异常活性已经与恶性组织生长相联系。

因此,这种激酶的抑制剂可以提供癌症治疗方法。生长因子受体包括例如表皮生长因子受体(EGFr)、血小板衍生生长因子受体(PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮生长因子受体(VEGFr)、具有免疫球蛋白样和表皮生长因子同源结构域的酪氨酸激酶(TIE-2)、胰岛素样生长因子-I(IGFI)受体、巨噬细胞集落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、成纤维细胞生长因子(FGF)受体、Trk受体(TrkA、TrkB和TrkC)、肝配蛋白(eph)受体和RET原癌基因。几种生长受体抑制剂正在开发中,包括配体拮抗剂、抗体、酪氨酸激酶抑制剂和反义寡核苷酸。生长因子受体和抑制生长因子受体功能的药剂描述于例如Kath,John C.,Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818;Shawver等人,DDT Vol 2, No. 2 February 1997;和Lofts,F. J.等人,“Growth factor receptors as targets”,New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy,ed. Workman,Paul和Kerr,David,CRC press 1994,London中。

[0233] 酪氨酸激酶,其不是生长因子受体激酶,被称为非受体酪氨酸激酶。可用于本发明的作为抗癌药物靶标或潜在靶标的非受体酪氨酸激酶包括cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK(粘着斑激酶)、Brutons酪氨酸激酶和Bcr-Abl。这种非受体激酶和抑制非受体酪氨酸激酶功能的药剂描述于Sinh,S.和Corey,S.J.,(1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5):465 - 80;和Bolen,J.B.,Brugge,J.S.,(1997) Annual review of Immunology. 15:371-404中。

[0234] SH2/SH3结构域阻断剂是破坏各种酶或衔接蛋白中的SH2或SH3结构域结合的药剂,所述酶或衔接蛋白包括PI3-K p85亚单元、Src家族激酶、衔接分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)和Ras-GAP。作为抗癌药物靶标的SH2/SH3结构域论述于Smithgall,T.E. (1995),Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32中。

[0235] 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,包括MAP激酶级联阻断剂,其包括Raf激酶(rafk)、丝裂原或细胞外调节激酶(MEK)和细胞外调节激酶(ERK)的阻断剂;和蛋白激酶C家族成员阻断剂,包括PKC(α 、 β 、 γ 、 ϵ 、 μ 、 λ 、 ι 、 ζ)、I κ B激酶家族(IKK α 、IKK β)、PKB家族激酶、akt激酶家族成员和TGF β 受体激酶的阻断剂。这种丝氨酸/苏氨酸激酶及其抑制剂描述于Yamamoto,T.,Taya,S.,Kaibuchi,K.,(1999),Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803;Brodts,P.,Samani,A.,和Navab,R. (2000),Biochemical Pharmacology,60. 1101-1107;Massague,J.,Weis-Garcia,F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64;Philip,P.A.,和Harris,A.L. (1995),Cancer Treatment and Research. 78:3-27,Lackey,K.等人,Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,(10),2000,223-226;U.S. Patent No. 6,268,391;和Martinez-Iacaci,L.等人,Int. J. Cancer (2000),88(1),44-52中。

[0236] 磷脂酰肌醇-3激酶家族成员的抑制剂,包括PI3激酶、ATM、DNA-PK和Ku的阻断剂也可用于本发明。这种激酶论述于Abraham,R.T. (1996),Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8;Canman,C.E.,Lim,D.S. (1998),Oncogene 17 (25) 3301-3308;Jackson,S.P. (1997),International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7): 935-8;和Zhong,H.等人,Cancer res,(2000) 60(6),1541-1545中。

[0237] 还可用于本发明的是肌醇信号转导抑制剂,例如磷脂酶C阻断剂和肌醇类似物。这种信号抑制剂描述于Powis,G.,和Kozikowski A.,(1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed.,Paul Workman和David Kerr,CRC press 1994,London中。

[0238] 另一组信号转导通路抑制剂是Ras致癌基因的抑制剂。这种抑制剂包括法尼基转

移酶、香叶烯基转移酶和CAAX蛋白酶的抑制剂以及反义寡核苷酸、核酶和免疫疗法。这种抑制剂已经显示阻断含有野生型突变ras的细胞中的ras活化,从而起到抗增殖剂的作用。Ras致癌基因抑制论述于Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7 (4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 - 102; 和Biochim. Biophys. Acta, (1989) 1423 (3):19-30中。

[0239] 如上所述,受体激酶配体结合的抗体拮抗剂也可以用作信号转导抑制剂。这组信号转导通路抑制剂包括将人源化抗体用于受体酪氨酸激酶的细胞外配体结合结构域。例如Imclone C225 EGFR特异性抗体(参见Green, M.C.等人, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26 (4), 269-286); Herceptin® erbB2抗体(参见Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2 (3), 176-183); 和2CB VEGFR2特异性抗体(参见Brekken, R.A.等人, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124)。

[0240] 抗血管生成剂:

[0241] (i) 包括非受体MEK血管生成抑制剂的抗血管生成剂也可能是有用的。抗血管生成剂例如抑制血管内皮生长因子的作用的那些(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[Avastin™], 以及通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂、内皮他丁和血管他丁)。

[0242] 免疫治疗剂:

[0243] 用于免疫治疗方案的药剂也可以与式(I)化合物组合使用。免疫治疗方法, 包括例如增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法, 例如用细胞因子如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染, 降低T细胞无能的方法, 使用转染的免疫细胞例如细胞因子转染的树突细胞的方法, 使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0244] 促凋亡剂:

[0245] 用于促凋亡方案的药剂(例如, bcl-2反义寡核苷酸)也可用于本发明的组合中。

[0246] 细胞周期信号转导抑制剂

[0247] 细胞周期信号转导抑制剂抑制参与细胞周期控制的分子。称为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的蛋白激酶家族及其与称为细胞周期蛋白的蛋白质家族的相互作用控制通过真核细胞周期的进展。不同细胞周期蛋白/CDK复合物的配位活化和失活对于通过细胞周期的正常进展是必需的。几种细胞周期信号转导的抑制剂正在开发中。例如, 细胞周期蛋白依赖性激酶包括CDK2、CDK4和CDK6及其抑制剂的实例描述于例如Rosania等人, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (2):215-230中。

[0248] 在一个实施方案中, 本发明的组合包含式I的化合物或其盐或溶剂合物和至少一种抗肿瘤剂, 所述抗肿瘤剂选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导通路抑制剂、非受体酪氨酸MEK血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂和细胞周期信号转导抑制剂。

[0249] 在一个实施方案中,本发明的组合包含式I的化合物或其盐或溶剂合物和至少一种抗肿瘤剂,所述抗肿瘤剂是选自二萜类化合物和长春花生物碱的抗微管剂。

[0250] 在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂是二萜类化合物。

[0251] 在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂是长春花生物碱。

[0252] 在一个实施方案中,本发明的组合包含式I的化合物或其盐或溶剂合物和至少一种抗肿瘤剂,所述抗肿瘤剂是铂配位络合物。

[0253] 在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂是紫杉醇、卡铂或长春瑞滨。

[0254] 在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂是卡铂。

[0255] 在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂是长春瑞滨。

[0256] 在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂是紫杉醇。

[0257] 在一个实施方案中,本发明的组合包含式I的化合物及其盐或溶剂合物和至少一种抗肿瘤剂,所述抗肿瘤剂是信号转导通路抑制剂。

[0258] 在另一实施方案中,信号转导通路抑制剂是生长因子受体激酶VEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、erbB2、EGFr、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC或c-fms的抑制剂。

[0259] 在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是丝氨酸/苏氨酸激酶rafk、akt或PKC- ζ 的抑制剂。

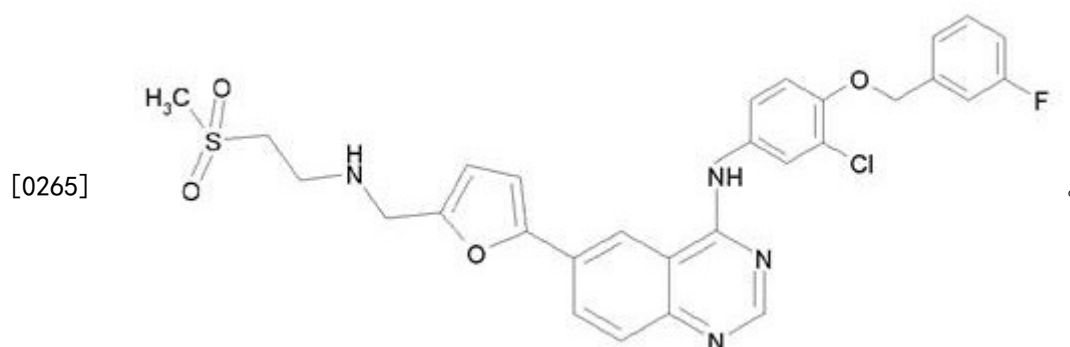
[0260] 在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是选自src家族激酶的非受体酪氨酸激酶的抑制剂。

[0261] 在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是c-src的抑制剂。

[0262] 在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是Ras致癌基因的抑制剂,其选自法尼基转移酶和香叶烯基转移酶的抑制剂。

[0263] 在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是选自PI3K的丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂。

[0264] 在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是双重EGFr/erbB2抑制剂,例如N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-甲磺酰基]乙基}氨基)甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺(以下结构):



[0266] 在一个实施方案中,本发明的组合包含式I的化合物或其盐或溶剂合物和至少一种抗肿瘤剂,所述抗肿瘤剂是细胞周期信号转导抑制剂。

[0267] 在其它实施方案中,细胞周期信号转导抑制剂是CDK2、CDK4或CDK6的抑制剂。

[0268] 在一个方面,待治疗的疾病是感染性疾病,例如由细菌或病毒引起的。在本发明的另一方面,提供了用于治疗感染性疾病的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0269] 在另一方面,提供了治疗感染性疾病的方法,包括向需要其的人给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0270] 在另一方面,提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗感染性疾病的药物中的用途。

[0271] 在一个实施方案中,本发明化合物可以与治疗感染性疾病的其它治疗方法一起使用。特别地,设想抗病毒剂和抗菌剂。

[0272] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以与一种或多种可用于预防或治疗细菌和病毒感染的药剂组合使用。这种药剂的实例包括但不限于:聚合酶抑制剂,例如WO 2004/037818-A1中公开的那些,以及WO 2004/037818和WO 2006/045613中公开的那些;JTK-003、JTK-019、NM-283、HCV-796、R-803、R1728、R1626以及WO 2006/018725、WO 2004/074270、WO 2003/095441、US2005/0176701、WO 2006/020082、WO 2005/080388、WO 2004/064925、WO 2004/065367、WO 2003/007945、WO 02/04425、WO 2005/014543、WO 2003/000254、EP 1065213、WO 01/47883、WO 2002/057287、WO 2002/057245中公开的那些和类似药剂;复制抑制剂,例如阿昔洛韦、泛昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦、拉米夫定和类似药剂;蛋白酶抑制剂,例如HIV蛋白酶抑制剂沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、福沙那韦、贝卡那韦、阿扎那韦、替拉那韦、帕利那韦、拉西那韦和HCV蛋白酶抑制剂BILN2061、VX-950、SCH503034;和类似药剂;核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂,例如齐多夫定、地达诺新、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦酯、福齐夫定、todoxil、恩曲他滨、阿洛夫定、amdovoxir、艾夫他滨和类似药剂;非核苷逆转录酶抑制剂(包括具有抗氧化活性的药剂,例如怡妙康、奥替普拉等),例如奈韦拉平、地拉韦啉、依法韦仑、洛韦胺、怡妙康、奥替普拉、卡普韦林、TMC-278、TMC-125、依曲韦林和类似药剂;进入抑制剂,例如恩夫韦地(T-20)、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、5-Helix和类似药剂;整合酶抑制剂,例如L-870,180和类似药剂;芽殖抑制剂,例如PA-344和PA-457,以及类似的药剂;趋化因子受体抑制剂,例如vicriviroc (Sch-C)、Sch-D、TAK779、maraviroc (UK-427,857)、TAK449,以及WO 02/74769、WO 2004/054974、WO 2004/055012、WO 2004/055010、WO 2004/055016、WO 2004/055011和WO 2004/054581中公开的那些,以及类似药剂;神经氨酸酶抑制剂,例如CS-8958、扎那米韦、奥司他韦、帕拉米韦和类似药剂;离子通道阻断剂,例如金刚烷胺或金刚乙胺和类似药剂;和干扰RNA和反义寡核苷酸和例如ISIS-14803和类似药剂;未确定作用机制的抗病毒剂,例如WO 2005/105761、WO 2003/085375、WO 2006/122011中公开的那些、利巴韦林和类似药剂。式(I)化合物及其药学上可接受的盐还可以与一种或多种其它药剂组合使用,所述药剂可用于预防或治疗病毒感染,例如免疫治疗(例如干扰素或其它细胞因子/趋化因子、细胞因子/趋化因子受体调节剂、细胞因子激动剂或拮抗剂和类似药剂);和治疗疫苗、抗纤维化剂、抗炎剂例如皮质类固醇或NSAID(非甾体抗炎剂)和类似药剂。

[0273] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗感染性疾病的其它治疗剂的组合。

[0274] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗感染性疾病的其它治疗剂的组合,其用于治疗。

[0275] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗感染性疾病的其它治疗剂的组合,其用于治疗感染性疾病。

[0276] 在另一方面,提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗感染性疾病的其它治疗剂的组合在制备用于治疗感染性疾病的药物中的用途。

[0277] 在另一方面,提供了治疗感染性疾病的方法,包括向需要其的人给予治疗有效量的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗感染性疾病的其它治疗剂的组合。

[0278] 在另一方面,提供了药物组合物,其包括包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗感染性疾病的其它治疗剂的组合和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0279] 因此,还提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的疫苗佐剂。

[0280] 还提供了包含抗原或抗原组合物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的免疫原性组合物。

[0281] 还提供了包含抗原或抗原组合物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的疫苗组合物。

[0282] 还提供了治疗或预防疾病的方法,包括向患有或易患疾病的人个体给予包含抗原或抗原组合物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的免疫原性组合物。

[0283] 还提供了治疗或预防疾病的方法,包括向患有或易患疾病的人个体给予包含抗原或抗原组合物和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的疫苗组合物。

[0284] 还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疾病的包含抗原或抗原组合物的免疫原性组合物中的用途。

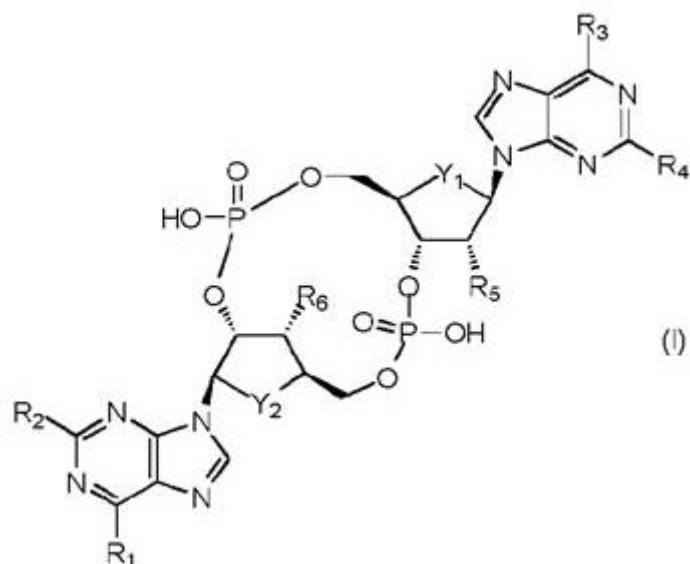
[0285] 还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疾病的包含抗原或抗原组合物的疫苗组合物中的用途。

[0286] 式(I)化合物可以通过如下面方案和/或下述具体实施例中所述的有机合成领域已知的方法制备。在所有方法中,应充分理解的是,按照化学的一般原理,在必要时可以使用敏感或反应性基团的保护基。根据有机合成的标准方法处理保护基(T. W. Green和P. G. M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons)。这些基团在化合物合成的方便阶段使用本领域技术人员容易明白的方法除去。选择方法以及反应条件和它们的执行顺序应与式(I)化合物的制备一致。

[0287] 化合物制备

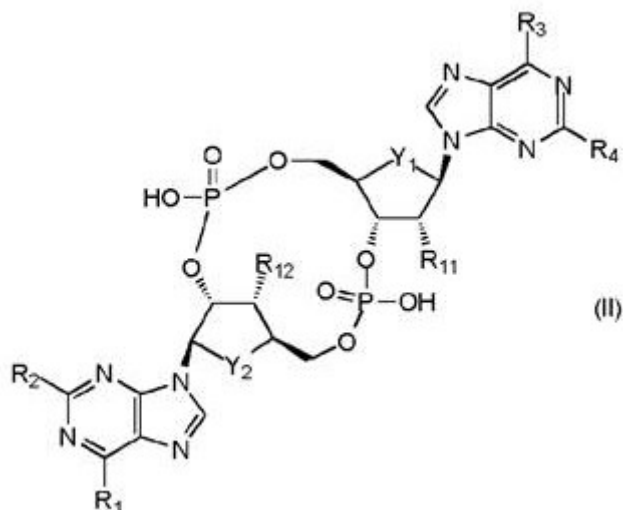
[0288] 式(I)化合物及其盐可通过下文所述的方法制备,其构成本发明的其它方面。

[0289]



[0290] 因此,提供了制备式 (I) 化合物的方法,其中R₅和R₆都是OH,该方法包括式 (II) 化合物的脱保护:

[0291]

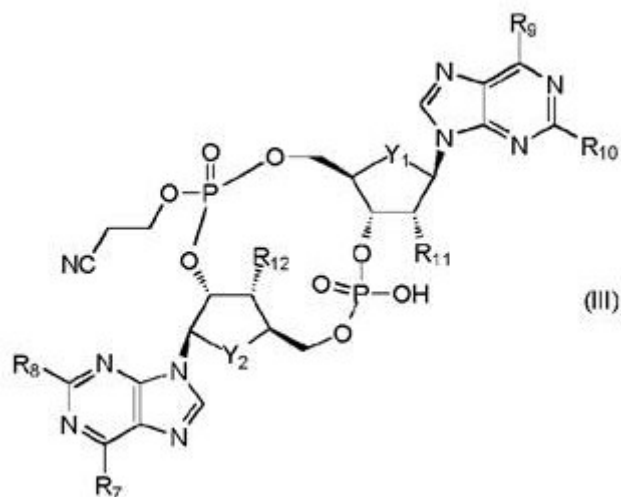


[0292] 其中R₁、R₂、R₃、R₄、Y₁和Y₂如上文对式 (I) 化合物所定义,R₁₁和R₁₂是合适的保护基,例如叔丁基二甲基甲硅烷氧基 (OTBDMS),然后如果需要,制备如此形成的化合物盐。类似的方法将用于制备其中R₅和R₆之一是氟的式 (I) 化合物,在这种情况下,只有R₁₁或R₁₂之一将是适当保护的羟基,例如叔丁基二甲基甲硅烷氧基 (OTBDMS)

[0293] 例如,将式 (II) 化合物溶于合适的溶剂,例如吡啶中,并在合适的温度,例如50-55℃下加热,然后用三乙胺三氢氟酸盐和三乙胺的混合物处理合适的时间段,例如2-3小时。通过加入溶剂例如丙酮沉淀并且如果需要,进行纯化来分离产物 (II)。

[0294] 式 (II) 化合物可以通过式 (III) 化合物的脱保护来制备:

[0295]



[0296] 其中, Y₁、Y₂、R₁₁和R₁₂如上文对式 (II) 化合物所定义, 且R₇、R₈、R₉和R₁₀定义为

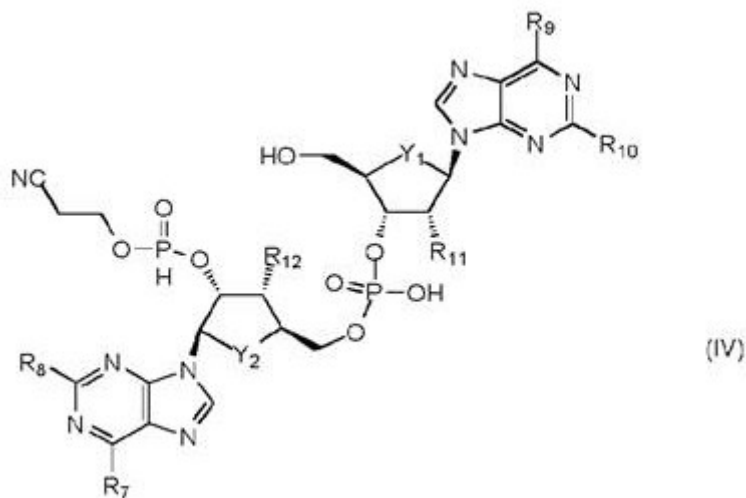
[0297] 当R₇ = OH且R₈ = NHC*i*Pr或R₇ = NHBz且R₈ = H时

[0298] R₉ = OH且R₁₀ = NHC*i*Pr或R₉ = NHBz且R₁₀ = H

[0299] 例如, 将式 (III) 化合物溶于合适的混合物, 例如甲胺的甲醇溶液或氨水的甲醇溶液中, 并在合适的温度, 例如50-55℃下加热合适的时间段, 例如2-24小时。通过除去溶剂并且如果需要, 进行纯化来分离产物 (II)。

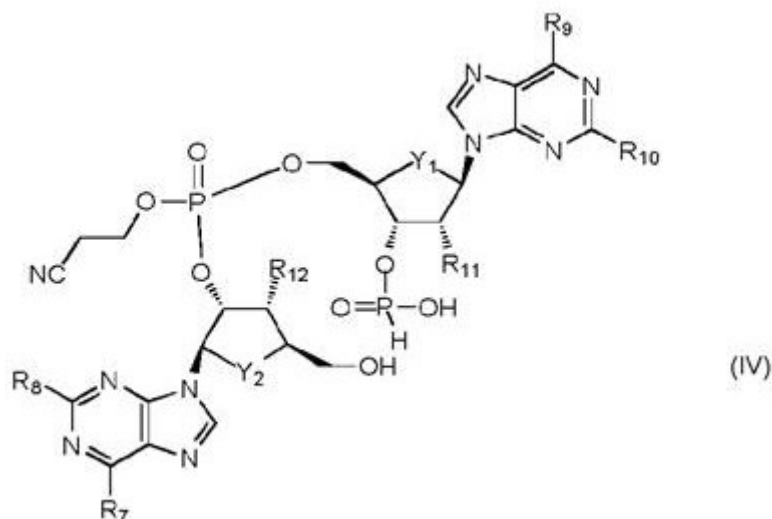
[0300] 式 (III) 化合物可通过式 (IV) 化合物的反应制备:

[0301]



[0302] ..应为:-

[0303]

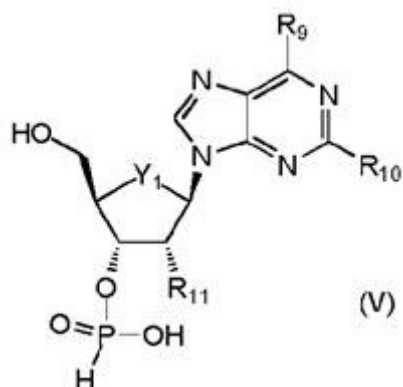


[0304] 其中, Y_1 、 Y_2 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 如上文对式(III)化合物所定义。

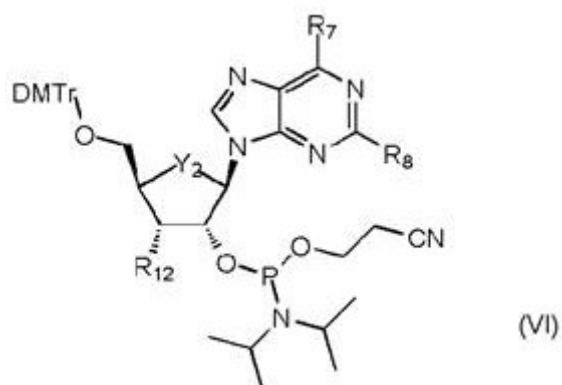
[0305] 例如,将式(IV)化合物溶于合适的溶剂,例如吡啶中,并用合适的偶联剂,例如2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物处理,并在合适的温度,例如20℃下加热合适的时间段,例如1-2小时。通过加入合适的溶剂,例如水淬灭反应,然后在加入氧化剂,例如碘后,在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如15分钟。通过除去溶剂并且如果需要,进行纯化来分离产物(III)。

[0306] 式(IV)化合物可以通过式(V)化合物与式(VI)化合物的反应制备:

[0307]



[0308]

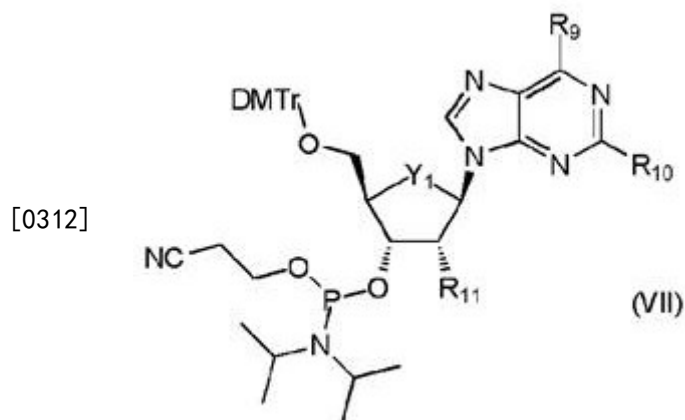


[0309] 其中, Y_1 、 Y_2 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 如上文对式(III)化合物所定义,并且DMTr是4,4'-二甲氧基三苯甲基保护基。

[0310] 例如,在分子筛存在下,将式(VI)化合物溶于合适的溶剂,例如乙腈中,并用溶于

合适溶剂,例如乙腈中的式(V)化合物的溶液处理,并在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如1-2小时。加入合适的氧化剂溶液,例如叔丁基过氧化氢的癸烷溶液,并将混合物在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如0.5小时。在淬灭过量氧化剂,例如通过加入亚硫酸氢钠水溶液,并蒸发溶剂后,将残余物溶于合适的溶剂,例如二氯甲烷和水的混合物中,并用合适的试剂,例如二氯乙酸处理,并在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如15-30分钟。通过加入合适的溶剂,例如吡啶,并通过蒸发浓缩,得到含有产物(IV)的溶液。

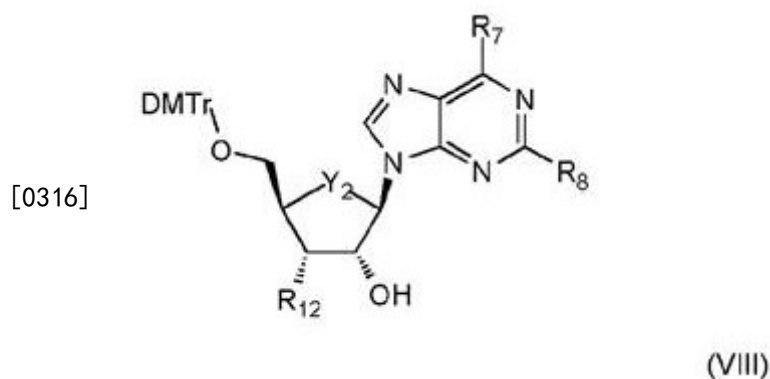
[0311] 式(V)化合物可以通过式(VII)化合物的反应制备。



[0313] 其中,Y₁、R₉和R₁₀如上文对式(III)化合物所定义,并且DMTr是4,4'-二甲氧基三苯甲基保护基。

[0314] 例如,将式(VII)化合物溶于合适的混合物,例如含有水的乙腈中,用三氟乙酸吡啶鎓处理,并在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如1分钟,然后加入叔丁胺并将混合物在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如10分钟。通过蒸发溶剂,然后溶于合适的溶剂,例如含有水的二氯甲烷中分离产物,用二氯乙酸处理并在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如10分钟。通过加入吡啶,然后与乙腈共沸混合物,得到产物(V)的乙腈浓溶液。

[0315] 式(VI)化合物可以通过式(VIII)化合物的反应制备

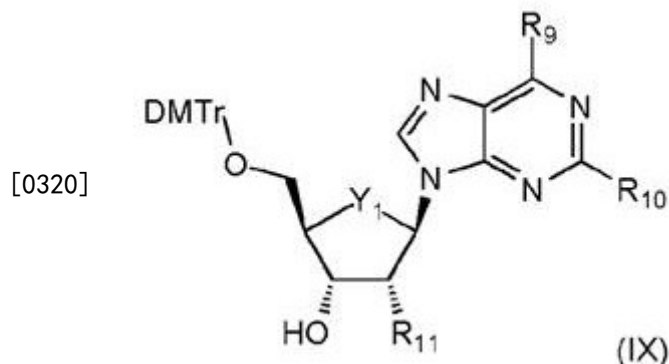


[0317] 其中,Y₂、R₇、R₈和R₁₂如上文对式(III)化合物所定义。并且DMTr是4,4'-二甲氧基三苯甲基保护基。

[0318] 例如,在与合适的溶剂,例如乙腈共沸后,将式(VIII)化合物溶于合适的溶剂,例如二氯甲烷中,并与亚磷酸酯化试剂,例如3-((双(二异丙基氨基)膦基)氧基)丙腈在碱,例

如1H-四唑存在下反应,并在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如20小时。在水处理和纯化后分离产物(VI)。

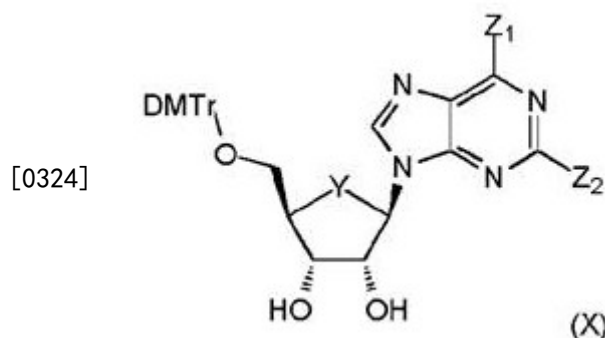
[0319] 式(VII)化合物可以通过式(IX)化合物的反应制备



[0321] 其中, Y₁、R₉、R₁₀和R₁₁如上文对式(III)化合物所定义,并且DMTr是4,4'-二甲氧基三苯甲基保护基。

[0322] 例如,在与合适的溶剂,例如乙腈共沸后,将式(IX)化合物溶于合适的溶剂,例如二氯甲烷中,并与亚磷酸酯化试剂,例如3-((双(二异丙基氨基)膦基)氧基)丙腈在碱,例如1H-四唑存在下反应,并在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如20小时。在水处理和纯化后分离产物(VII)。

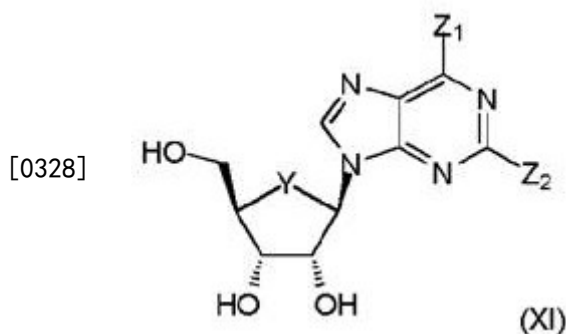
[0323] 式(VIII)化合物和式(IX)化合物可通过式(X)化合物的反应制备



[0325] 其中, Y是Y₁或Y₂且Z₁是R₇或R₉且Z₂是R₈或R₁₀,如上文对式(III)化合物所定义,并且DMTr是4,4'-二甲氧基三苯甲基保护基。

[0326] 例如,将式(X)化合物溶于合适的溶剂,例如吡啶中,并在碱,例如咪唑的存在下与甲硅烷基化试剂,例如叔丁基二甲基甲硅烷基氯反应,并在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如4-20小时。在水处理和色谱分离后分离产物(VIII)和(IX)。

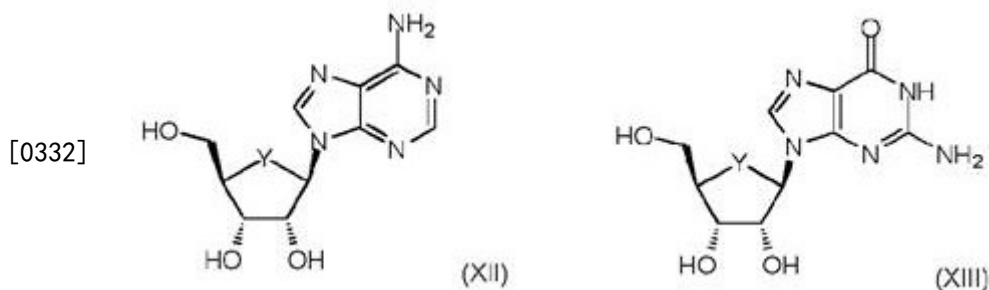
[0327] 式(X)化合物可通过式(XI)化合物的反应制备



[0329] 其中Y、Z₁和Z₂如上文对式(X)化合物所定义。

[0330] 例如,将式(XI)化合物溶于合适的溶剂,例如吡啶中,并与4,4'-二甲氧基三苯甲基氯反应,并在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如4-20小时。在水处理并且如果需要,进行纯化后分离产物(X)。

[0331] 式(XI)化合物可以通过式(XII)或式(XIII)化合物的反应制备



[0333] 其中Y如上文对式(XI)化合物所定义。

[0334] 例如,将式(XII)化合物溶于合适的溶剂,例如吡啶中,并与三甲基甲硅烷基氯反应,并在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如2小时。冷却至0℃后,加入苯甲酰氯。将混合物在合适的温度,例如0-20℃下搅拌合适的时间段,例如18-20小时,然后用水处理,接着用碱水溶液,例如0.88氨溶液处理。通过蒸发溶剂并用水洗涤来分离Z₁ = NHBz 和 Z₂ = H的产物(XI)。

[0335] 例如,将式(XIII)化合物溶于合适的溶剂,例如吡啶中,并与三甲基甲硅烷基氯反应,并在合适的温度,例如20℃下搅拌合适的时间段,例如2-4小时。冷却至0℃后,加入异丁酰氯。将混合物在合适的温度,例如0-20℃下搅拌合适的时间段,例如1-20小时,然后冷却至合适的温度例如0℃,用水处理,接着用碱水溶液,例如0.88氨溶液处理。通过蒸发溶剂,随后水处理并且如果需要,进行纯化来分离Z₁ = OH和Z₂ = NHCOiPr的产物(XI)。

[0336] 本发明的方面通过参考以下实施例来说明但不以任何方式限于以下实施例。

[0337] 分析方法

[0338] ¹H NMR

[0339] ¹H NMR光谱在CDCl₃、DMSO-d₆、CD₃CN或D₂O中在Bruker DPX 400或Bruker Avance DRX, Varian Unity 400光谱仪或JEOL Delta上记录,均在400MHz下工作。所用内标为四甲基硅烷或残留的质子化溶剂,对于CDCl₃为7.25ppm,或对于DMSO-d₆为2.50ppm。

[0340] LCMS

[0341] 系统A

- [0342] 柱:50mm x 2.1mm ID,1.7 μ m Acquity UPLC BEH C₁₈
- [0343] 流速:1mL/min.
- [0344] 温度:40℃
- [0345] UV检测范围:210至350nm
- [0346] 质谱:使用交替扫描正和负模式电喷雾电离在质谱仪上记录
- [0347] 溶剂: A:0.1% v/v甲酸水溶液
- [0348] B:0.1% v/v甲酸乙腈
- [0349] 梯度:

时间 (min.)	A%	B%
0	97	3
1.5	0	100
1.9	0	100
2.0	97	3。
- [0354] 系统B
- [0355] 柱:50mm x 2.1mm ID,1.7 μ m Acquity UPLC BEH C₁₈
- [0356] 流速:1mL/min.
- [0357] 温度:40℃
- [0358] UV检测范围:210至350nm
- [0359] 质谱:使用交替扫描正和负模式电喷雾电离在质谱仪上记录
- [0360] 溶剂: A:10mM碳酸氢铵水溶液,用氨溶液调节至pH10
- [0361] B:乙腈
- [0362] 梯度:

时间 (min.)	A%	B%
0	99	1
1.5	3	97
1.9	3	97
2.0	0	100。
- [0367] 系统C
- [0368] 柱:50mm x 2.1mm ID,1.7 μ m Acquity UPLC CSH C₁₈
- [0369] 流速:1mL/min.
- [0370] 温度:40℃
- [0371] 注入体积0.5 μ L
- [0372] UV检测范围:210至350nm
- [0373] 质谱:使用交替扫描正和负模式电喷雾电离在质谱仪上记录
- [0374] 溶剂: A:0.1% v/v甲酸水溶液
- [0375] B:0.1% v/v甲酸乙腈
- [0376] 梯度:

时间 (min.)	A%	B%
0	97	3
1.5	5	95
1.9	5	95
2.0	97	3。

[0381] 系统D

[0382] 柱:50mm x 2.1mm ID,1.7 μ m Acquity UPLC CSH C₁₈

[0383] 流速:1mL/min.

[0384] 温度:40℃

[0385] 注入体积0.3 μ L

[0386] UV检测范围:210至350nm

[0387] 质谱:使用交替扫描正和负模式电喷雾电离在质谱仪上记录

[0388] 溶剂: A:10mM碳酸氢铵水溶液,用氨溶液调节至pH10

[0389] B:乙腈

[0390] 梯度: 时间 (min.) A% B%

[0391] 0 97 3

[0392] 0.05 97 3

[0393] 1.5 5 95

[0394] 1.9 5 95

[0395] 2.0 97 3。

[0396] 系统E

[0397] 柱:50mm x 2.1mm ID,1.7 μ m Acquity UPLC BEH C₁₈

[0398] 流速:1mL/min.

[0399] 温度:40℃

[0400] UV检测范围:210至350nm

[0401] 质谱:使用交替扫描正和负模式电喷雾电离在质谱仪上记录

[0402] 溶剂: A:10mM碳酸氢铵水溶液,用氨溶液调节至pH10

[0403] B:乙腈

[0404] 梯度: 时间 (min.) A% B%

[0405] 0 99 1

[0406] 1.5 3 97

[0407] 1.9 3 97

[0408] 2.0 99 1。

[0409] 质量定向自动化制备HPLC (MDAP)

[0410] 在下面给出的条件下进行质量定向自动化制备HPLC。UV检测是来自210nm至350nm波长的平均信号,并且在质谱仪上使用交替扫描正和负模式电喷雾电离记录质谱。

[0411] 方法A

[0412] 方法A在Sunfire C₁₈柱(通常为150mm×30mm i.d.5 μ m装填直径)上在环境温度下进行。使用的溶剂是:

[0413] A = 0.1% v/v甲酸水溶液

[0414] B = 0.1% v/v甲酸的乙腈溶液。

[0415] 方法B

[0416] 方法B在XBridge C₁₈柱(通常为100mm×30mm i.d.5 μ m装填直径)上在环境温度下进行。使用的溶剂是:

[0417] A = 10mM碳酸氢铵水溶液,用氨溶液调节至pH10

[0418] B =乙腈。

[0419] 方法C

[0420] 方法C在Sunfire C₁₈柱(通常为150mm×30mm i.d.5μm装填直径)上在环境温度下进行。使用的溶剂是:

[0421] A = 0.1% v/v三氟乙酸水溶液

[0422] B = 0.1% v/v三氟乙酸的乙腈溶液。

[0423] 缩写

[0424] 以下列表提供了本文所用的某些缩写的定义。应当理解,该列表不是穷尽的,但本文下面未定义的那些缩写的含义对于本领域技术人员将是容易明白的。

[0425] DCM 二氯甲烷

[0426] DMF *N,N*-二甲基甲酰胺

[0427] DMSO 二甲亚砜

[0428] DMTr 二甲氧基三苯甲基

[0429] THF 四氢呋喃

[0430] EtOAc 乙酸乙酯

[0431] MeOH 甲醇

[0432] EtOH 乙醇

[0433] MeCN 乙腈

[0434] HCl 盐酸

[0435] HPLC 高效液相色谱

[0436] MDAP 质量定向自动化制备HPLC

[0437] SPE 固相萃取

[0438] MeOH 甲醇

[0439] TBDMS 叔丁基二甲基甲硅烷基

[0440] TBME 叔丁基甲基醚

[0441] TFA 三氟乙酸

[0442] DIPEA *N,N*-二异丙基乙胺。

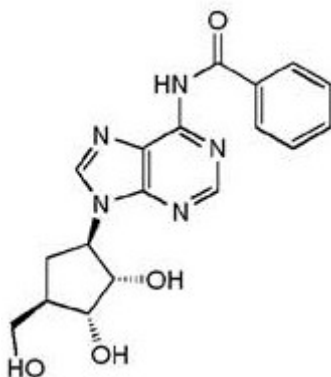
[0443] 命名

[0444] 使用Chem Draw (CambridgeSoft) 或Marvin Sketch (ChemAxon) 中的命名工具从结构命名化合物。

[0445] 反应中间体

[0446] 中间体1:N-(9-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-二羟基-4-(羟甲基)环戊基)-9*H*-嘌呤-6-基)苯甲酰胺

[0447]

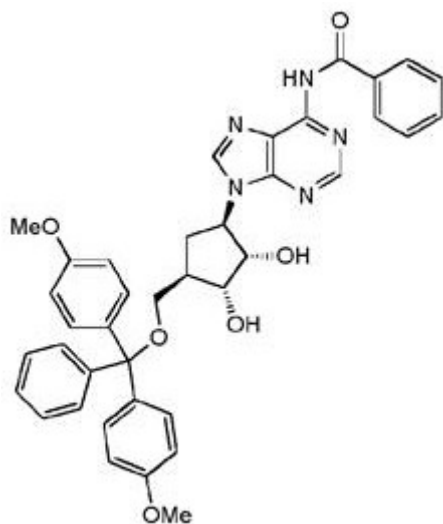


[0448] 在氮气氛围下将三甲基氯硅烷 (17.94mL, 141mmol) 加入到 (1R,2S,3R,5R)-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟甲基)环戊烷-1,2-二醇 (5.00g, 18.85mmol) (Yang Y. 等人, *J. Org. Chem.*, 2004:69, 3993-3996) 的无水吡啶 (80mL) 悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在冰/水浴中冷却至0℃, 并经3分钟滴加苯甲酰氯 (3.72mL, 32.0mmol)。将混合物温热至室温, 并在氮气氛围下搅拌19.5小时。将反应混合物在冰/水浴中冷却至0℃, 用水 (15mL) 淬灭并在0℃下搅拌5分钟。将混合物温热至室温后, 加入0.88M氨溶液 (39.5mL, 714mmol), 并将混合物在室温下搅拌20分钟。将反应混合物真空蒸发, 得到白色固体。将冷水 (100mL) 加入到固体中, 并将悬浮液过滤。固体用冷水 (3 x 25mL) 和乙醚 (3 x 25mL) 洗涤。将固体的小样品在干燥枪中干燥1小时, 并通过¹H NMR分析。将剩余的固体在干燥枪中干燥16小时, 得到标题化合物, 为白色固体 (5.977g)。

[0449] LCMS (系统E): $t_{\text{RET}} = 0.52\text{min}$; MH^+ 370。

[0450] 中间体2: N-(9-((1R,2S,3R,4R)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2,3-二羟基环戊基)-9H-嘌呤-6-基)苯甲酰胺

[0451]



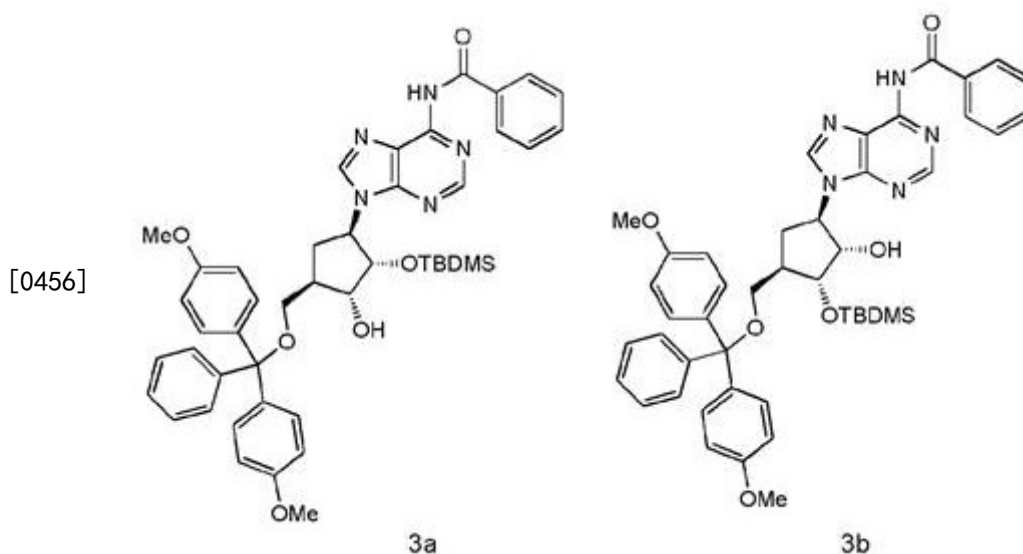
[0452] 将N-(9-((1R,2S,3R,4R)-2,3-二羟基-4-(羟甲基)环戊基)-9H-嘌呤-6-基)苯甲酰胺与无水吡啶 (3 x 20mL) 共沸三次。将4,4'-二甲氧基三苯甲基氯 (1.11g, 3.28mmol) 的无水吡啶 (6mL) 溶液滴加到N-(9-((1R,2S,3R,4R)-2,3-二羟基-4-(羟甲基)环戊基)-9H-嘌呤-6-基)苯甲酰胺 (1.164g, 3.15mmol) 的无水吡啶 (19mL) 悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌3.5小时。

[0453] 将反应混合物真空蒸发, 并将所得油状物在乙酸乙酯 (100mL) 与饱和碳酸氢钠水

溶液(100mL)之间分配。分离有机层,并将水层用另外的乙酸乙酯(100mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,使用疏水玻璃料干燥,并真空蒸发,得到白色固体(2.058g)。将固体溶于最小体积的二氯甲烷中,加载至100g二氯甲烷预处理的二氧化硅柱筒上,并使用0-5%甲醇/二氯甲烷梯度,历时60分钟(检测波长=240nm)纯化。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为白色固体(1.475g)。

[0454] LCMS(系统E): $t_{\text{RET}} = 1.18\text{min}$; MH^+ 672。

[0455] 中间体3a和3b: *N*-(9-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基环戊基)-9*H*-嘌呤-6-基)苯甲酰胺(3a)和 *N*-(9-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基环戊基)-9*H*-嘌呤-6-基)苯甲酰胺(3b)



[0457] 在室温下将咪唑(0.436g, 6.40mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(0.405g, 2.69mmol)加入到*N*-(9-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2,3-二羟基环戊基)-9*H*-嘌呤-6-基)苯甲酰胺(1.433g, 2.133mmol)的无水吡啶(5mL)搅拌溶液中。将反应混合物在氮气氛下搅拌3小时。将反应混合物在二氯甲烷(50mL)与水(50mL)之间分配。分离有机层,并将水层用二氯甲烷(50mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,使用疏水玻璃料干燥,并真空蒸发,得到无色油状物。将该油状物与甲苯(2×30mL)共沸,得到白色固体(1.54g)。将固体溶于DMSO(5mL)中,施加到预处理的反相Biotage 120g KP-C18-HS柱筒上,并使用1柱体积的50%乙腈水溶液洗脱,然后使用50-80%乙腈水溶液梯度洗脱20柱体积(检测波长230nm)。

[0458] 合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物3a,为白色固体(477mg)和标题化合物3b,为白色固体(674mg)。

[0459] 中间体3a

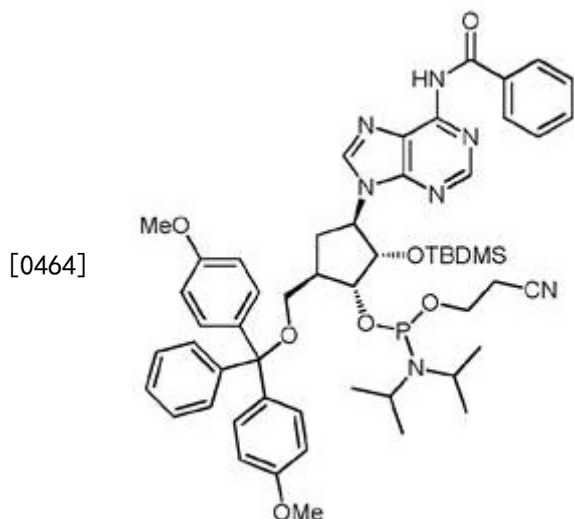
[0460] LCMS(系统A): $t_{\text{RET}} = 1.47\text{min}$; MH^+ 786

[0461] 中间体3b

[0462] LCMS(系统A): $t_{\text{RET}} = 1.56\text{min}$; MH^+ 786。

[0463] 中间体4: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-5-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环戊基(2-氰基乙基)二异

丙基亚磷酰胺



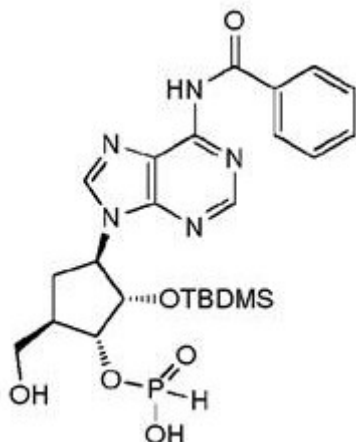
[0465] 将 N -(9-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基环戊基)-9*H*-嘌呤-6-基)苯甲酰胺(379mg,0.482mmol)在无水乙腈(2×10 mL)中共沸。在室温下将3-((双(二异丙基氨基)膦基)氧基)丙腈(0.191mL,0.603mmol)和1*H*-四唑(43mg,0.614mmol)加入到共沸的 N -(9-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基环戊基)-9*H*-嘌呤-6-基)苯甲酰胺(378mg,0.482mmol)的无水二氯甲烷(5.5mL)搅拌溶液中。将反应混合物在氮气氛下搅拌20小时。

[0466] 加入3-((双(二异丙基氨基)膦基)氧基)丙腈(0.031mL,0.096mmol)和1*H*-四唑(7mg,0.100mmol),并将反应混合物在氮气下再搅拌4小时。反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)洗涤。分离有机层,并将水层用另外的二氯甲烷(50mL)萃取。使用疏水玻璃料干燥合并的有机萃取物,并真空蒸发,得到无色玻璃状物(577mg)。使用1%三乙胺的二氯甲烷(140mL)溶液、二氯甲烷(140mL)、乙酸乙酯(140mL)和环己烷(140mL)预处理20g二氧化硅柱筒。将无色玻璃状物装载至最小体积的二氯甲烷中,并使用0-100%乙酸乙酯的环己烷梯度洗脱60分钟(检测波长=254nm)。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为白色泡沫(292mg)。

[0467] LCMS(系统E): $t_{\text{RET}} = 1.70$ min; MH^+ 986。

[0468] 中间体5: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟基甲基)环戊基氢膦酸酯

[0469]



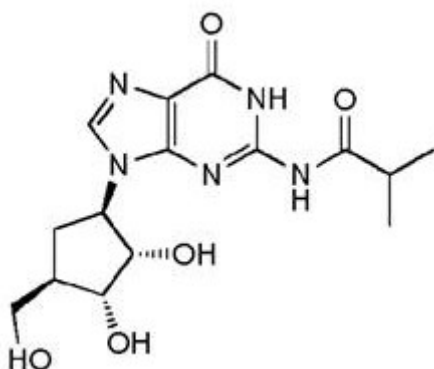
[0470] 在室温下向 (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*) -3-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-5-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环戊基(2-氰基乙基)二异丙基亚磷酸胺 (285mg, 0.289mmol) 的乙腈 (1.5mL) 和水 (0.011mL, 0.611mmol) 溶液中加入三氟乙酸吡啶鎓 (67mg, 0.347mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1分钟。加入叔丁胺 (1.442mL, 13.73mmol)，并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。将反应混合物真空蒸发 (35℃水浴)，得到白色泡沫，将其溶于乙腈 (3mL) 中，并真空蒸发，得到白色泡沫。将泡沫再次溶于乙腈 (3mL) 中，并真空蒸发，得到白色泡沫。将泡沫溶于二氯甲烷 (6.85mL) 和水 (0.052mL, 2.89mmol) 中。加入二氯乙酸 (0.21mL, 2.54mmol)，并将红色溶液在室温下搅拌10分钟。通过 LCMS 分析反应混合物证实存在标题化合物。

[0471] LCMS (系统E): $t_{\text{RET}} = 0.73\text{min}$; MH^+ 548。

[0472] 反应混合物用吡啶 (0.411mL, 5.09mmol) 淬灭并真空浓缩至约2mL体积 (35-40℃水浴)。将所得白色悬浮液与无水乙腈 (3×3mL) (35-40℃水浴) 共沸，在第一和第二共沸物上浓缩至约2mL体积，并在最终共沸物上浓缩至约1mL体积。用suba封条塞住烧瓶，用氮气抽空/冲洗，并将白色悬浮液立即用于下一反应序列。

[0473] 中间体6: N-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-2,3-二羟基-4-(羟甲基)环戊基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-2-基)异丁酰胺

[0474]

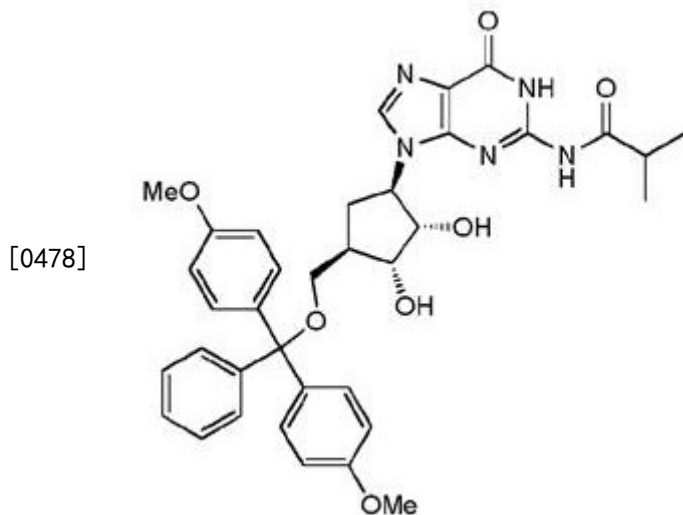


[0475] 在氮气氛围下经2小时将三甲基氯硅烷 (2.71mL, 21.33mmol) 分批 (5批) 加入到2-氨基-9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-2,3-二羟基-4-(羟甲基)环戊基)-1*H*-嘌呤-6(9*H*)-酮 (1.00g, 3.56mmol) (Exall A.M.等人, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, 1991:2467-77) 的无水吡啶 (25mL) 悬浮液中。将反应在室温下再搅拌1.5小时。将反应在冰/水浴中冷却至0℃，并经3分钟滴加异丁酰氯

(1.117mL, 10.67mmol)。将混合物温热至室温,并搅拌1小时。将反应混合物在冰/水浴中冷却至0℃,并用水(15mL)淬灭。在0℃下搅拌5分钟后,将反应温热至室温。将氨(0.880, 7.40mL, 134mmol)加入到混合物中,并搅拌60分钟。真空蒸发反应混合物,得到棕色固体。将棕色固体在水(100mL)与二氯甲烷(100mL)之间分配。有机层用水(50mL)反萃取。合并水层,并真空蒸发,得到棕色固体。棕色固体用甲醇(3×50mL)研磨,并将液体部分倾析,然后真空蒸发,得到深棕色固体(3.919g)。将深棕色固体溶于DMSO(16mL)中,并通过色谱使用400g反相C-18二氧化硅柱筒,用1个柱体积的5%乙腈(+0.1% 0.88氨溶液)/10mM碳酸氢铵水溶液(用氨调节至pH 10)洗脱,随后用5-30%乙腈(+0.1% 0.88氨溶液)/10mM碳酸氢铵水溶液(用氨调节至pH 10)梯度洗脱20个柱体积纯化。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为白色固体(1.022g)。

[0476] LCMS(系统E): $t_{\text{RET}} = 0.46\text{min}$; MH^+ 352。

[0477] 中间体7: N-(9-((1R,2S,3R,4R)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2,3-二羟基环戊基)-6-氧代-6,9-二氢-1H-嘌呤-2-基)异丁酰胺



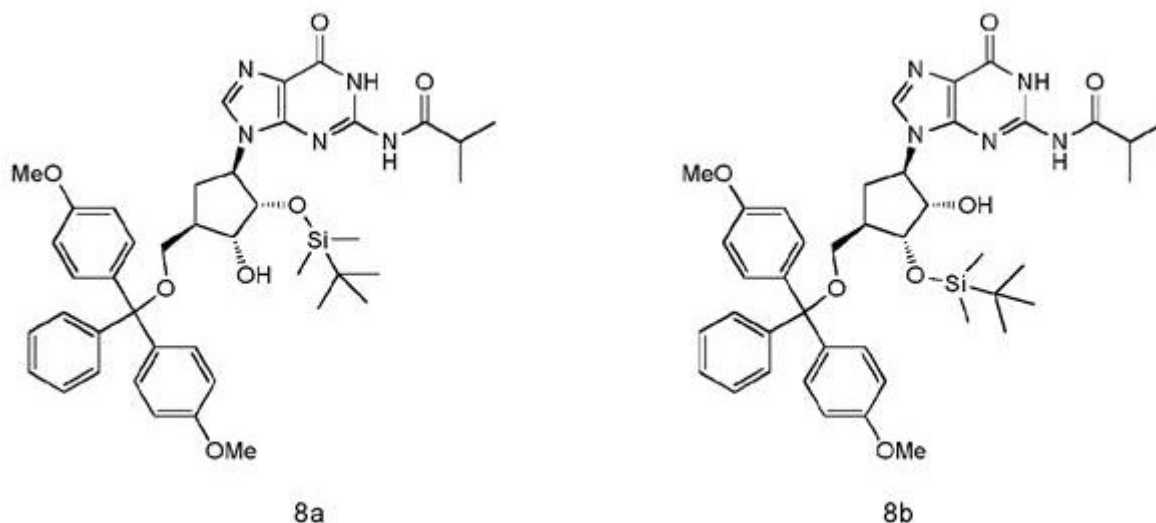
[0479] 将N-(9-((1R,2S,3R,4R)-2,3-二羟基-4-(羟甲基)环戊基)-6-氧代-6,9-二氢-1H-嘌呤-2-基)异丁酰胺(1.025g, 2.92mmol)与无水吡啶(2×20mL)共沸两次。在室温下经5分钟将4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(1.028g, 3.03mmol)的无水吡啶(5.5mL)溶液滴加到共沸的N-(9-((1R,2S,3R,4R)-2,3-二羟基-4-(羟甲基)环戊基)-6-氧代-6,9-二氢-1H-嘌呤-2-基)异丁酰胺(1.025g, 2.92mmol)的无水吡啶(17mL)溶液中。将反应在室温下搅拌90分钟。将另外部分的4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(0.356g, 1.051mmol)的无水吡啶(2mL)溶液加入到反应混合物中,并继续搅拌1小时。将反应混合物真空蒸发,并将所得油状物在乙酸乙酯(100mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)之间分配。分离有机层,并用盐水(30mL)洗涤,使用疏水玻璃料干燥,并真空蒸发,得到黄色固体(2.4g)。将固体物质溶于最小体积的二氯甲烷中,装载至100g二氯甲烷预处理的二氧化硅柱筒上,并通过色谱使用0-8%甲醇的二氯甲烷梯度经25柱体积(检测波长=240nm)纯化。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为白色固体(1.3g)。

[0480] LCMS(系统E): $t_{\text{RET}} = 1.13\text{min}$; MH^+ 654。

[0481] 中间体8a和8b: N-(9-((1R,2S,3R,4R)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基环戊基)-6-氧代-6,9-二氢-1H-嘌呤-2-

基) 异丁酰胺 (8a) 和 *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基环戊基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-2-基) 异丁酰胺 (8b)

[0482]



[0483] 在室温下将咪唑 (2.298g, 33.8mmol) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (2.204g, 14.63mmol) 加入到 *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2,3-二羟基环戊基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-2-基) 异丁酰胺 (7.355g, 11.25mmol) 的无水吡啶 (29mL) 搅拌溶液中。将反应混合物在氮气氛围下搅拌6小时。将溶液在水 (100mL) 与二氯甲烷 (100mL) 之间分配。分离有机层, 并将水层用二氯甲烷 (100mL) 反萃取。使用 MgSO_4 和疏水玻璃料干燥合并的有机萃取物, 然后真空蒸发, 得到灰白色泡沫 (8.903g)。将一部分泡沫 (3.308g) 溶于 DMSO (12mL) 中, 施加到预处理的反相 Biotage 400g KP-C18-HS 柱筒上, 并使用1柱体积的 55% 乙腈水溶液洗脱, 然后使用 55-75% 乙腈的水溶液梯度洗脱 20 柱体积 (检测波长 237nm)。将适当的级分合并成两批, 并真空蒸发, 得到标题化合物 8a, 为白色固体 (1.223g) 和标题化合物 8b, 为白色固体 (1.268g)。

[0484] 中间体 8a

[0485] LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 1.51\text{min}$; MH^+ 768

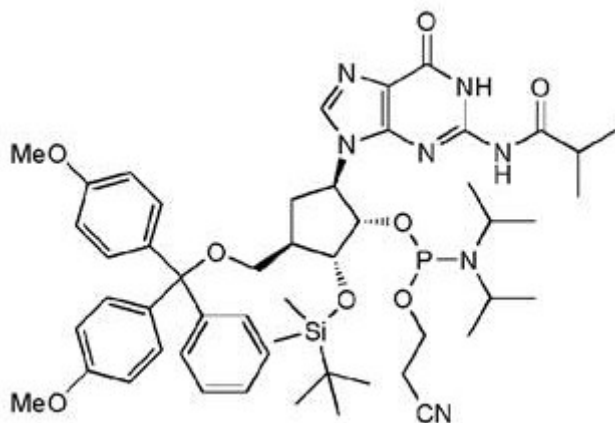
[0486] 中间体 8b

[0487] LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 1.59\text{min}$; MH^+ 768。

[0488] 将混合的级分真空蒸发, 并与剩余的初始白色泡沫 (5.595g) 合并。将物质溶于 DMSO (15mL) 中, 施加到预处理的反相 Biotage 400g KP-C18-HS 柱筒上, 并使用1柱体积的 55% 乙腈水溶液洗脱, 然后使用 55-75% 乙腈水溶液梯度洗脱 20 个柱体积 (检测波长 237nm)。将适当的级分合并成两批, 并真空蒸发, 得到额外批次的标题化合物 8a, 为白色固体 (1.837g) 和额外批次的标题化合物 8b, 为白色固体 (1.844g)

[0489] 中间体 9: (1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-3-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基) 环戊基 (2-氰基乙基) 二异丙基亚磷酰胺

[0490]

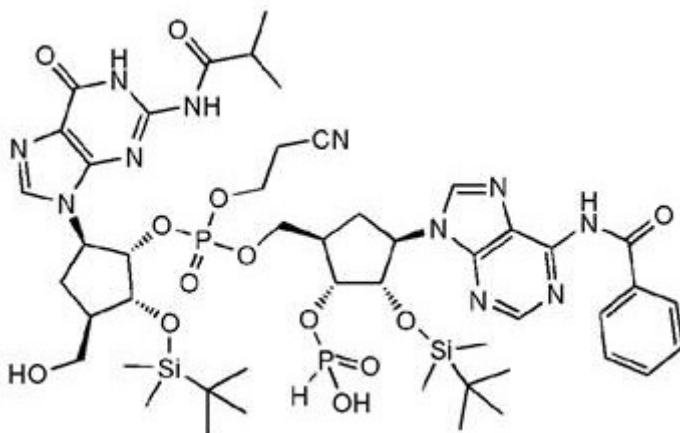


[0491] 将 N -(9-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基环戊基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-2-基)异丁酰胺(455mg,0.592mmol)在无水乙腈(2×10mL)中共沸。在室温下将3-((双(二异丙基氨基)磷基)氧基)丙腈(0.226mL,0.711mmol)和1*H*-四唑(50mg,0.714mmol)加入到共沸的 N -(9-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-4-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基环戊基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-2-基)异丁酰胺(455mg,0.592mmol)的无水二氯甲烷(7mL)搅拌溶液中。将反应混合物在氮气氛围下搅拌20小时。反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)洗涤。分离有机层,水层用另外的二氯甲烷(50mL)萃取。使用疏水玻璃料干燥合并的有机萃取物,并真空蒸发,得到白色泡沫(640mg)。使用在1%三乙胺的二氯甲烷(140mL)溶液、二氯甲烷(140mL)、乙酸乙酯(140mL)和环己烷(140mL)预处理20g二氧化硅柱筒。将粗物质溶于最小体积的二氯甲烷中,然后装载至柱上,并使用0-100%乙酸乙酯/环己烷梯度洗脱40分钟(检测波长=254nm)。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为白色泡沫(460mg)。

[0492] LCMS(系统E): $t_{\text{RET}} = 1.69, 1.73\text{min}$; MH^+ 968。

[0493] 中间体10: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((((((1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(羟甲基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)环戊基)氧基)(2-氰基乙氧基)磷酰基)氧基)甲基)环戊基氢磷酸酯

[0494]



[0495] 将(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲

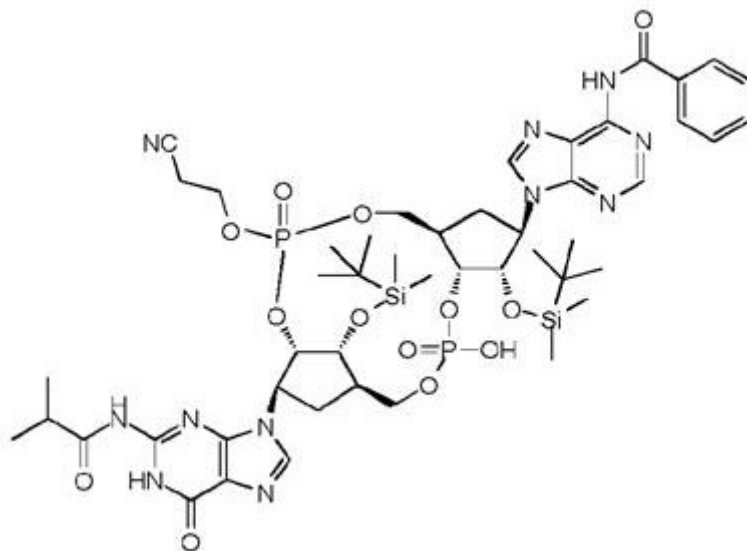
基甲硅烷基)氧基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)环戊基(2-氰基乙基)二异丙基亚磷酰胺(363mg, 0.375mmol)溶于无水乙腈(2.5mL)中,加入三个3Å分子筛,并将溶液在氮气氛下储存约45分钟(注意-在放置时形成沉淀,需要轻微加热以再次形成溶液)。在氮气氛下在室温下经30秒向粗(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟甲基)环戊基氢磷酸酯(物质的理论质量:158mg, 0.289mmol)的无水乙腈(1mL)悬浮液中滴加(1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-3-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)环戊基(2-氰基乙基)二异丙基亚磷酰胺(363mg, 0.375mmol)的无水乙腈(2.5mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌50分钟。加入无水叔丁基过氧化氢溶液(~5.5*M*, 在癸烷中)(0.157mL, 0.866mmol),并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。加入另一份无水叔丁基过氧化氢溶液(~5.5*M*, 在癸烷中)(0.157mL, 0.866mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在冰/水浴中冷却,并用33%亚硫酸氢钠水溶液(0.288mL)淬灭。将混合物真空蒸发,并将残余油状物在带塞的烧瓶中储存在冰箱中20小时。然后将该物质溶于二氯甲烷(9.2mL)和水(0.052mL, 2.89mmol)中。加入二氯乙酸(0.276mL, 3.35mmol),并将浅橙色溶液在室温下搅拌15分钟。

[0496] 反应混合物用无水吡啶(3mL)淬灭,并真空浓缩(35-40℃水浴)至约3mL体积。加入另外的无水吡啶(7.5mL),并将反应混合物再次真空浓缩(35-40℃水浴)至约3mL体积,将其在带塞的烧瓶中储存在冰箱中16小时。将含有标题化合物的粗混合物用于下一反应序列。

[0497] LCMS(系统B): $t_{\text{RET}} = 0.96\text{--}0.98\text{min}$; MH^+ 1128。

[0498] 中间体11:*N*-{9-[(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-9,18-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-(2-氰基乙氧基)-12-羟基-17-[2-(2-甲基丙酰胺基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基]-3,12-二氧代-2,4,11,13-四氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0⁶,¹⁰]十八烷-8-基]-9*H*-嘌呤-6-基}苯甲酰胺

[0499]



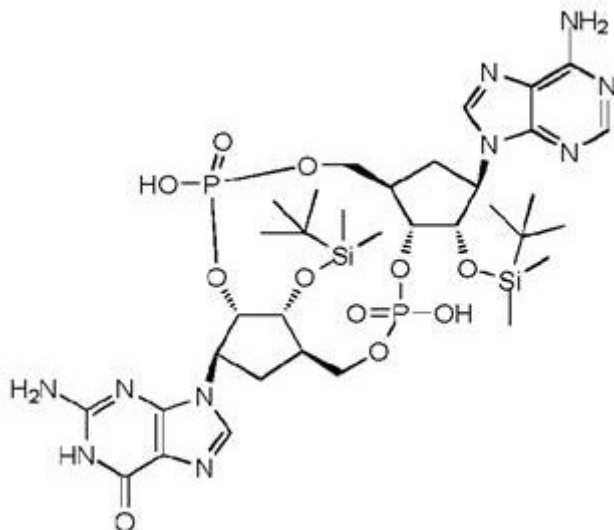
[0500] 向粗(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((((((1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(羟甲基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)环戊基)氧基)(2-氰基乙氧基)磷酰基)氧基)甲基)环戊基氢磷酸酯(粗混合物中所需物质的理论质量:326mg, 0.289mmol)的无水吡啶

(3mL总体积的吡啶和粗物质)中加入另外的无水吡啶(6mL)。加入2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物(187mg,1.011mmol),并将反应混合物在室温下搅拌15分钟。将另一份2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物(100mg,0.542mmol)加入到反应混合物中,并继续搅拌40分钟。用水(0.28mL,15.54mmol)淬灭反应,并立即加入碘(95mg,0.376mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,然后倒至0.14%亚硫酸氢钠水溶液(41mL)上。5分钟后,分批加入固体碳酸氢钠(1.17g)(注意:气体放出),混合物用乙酸乙酯/乙醚(1:1)萃取。分离有机层,水层用乙酸乙酯/乙醚(1:1)反萃取。使合并的有机层通过疏水玻璃料,并真空蒸发,得到深黄色油状物(1.206g)。将粗物质溶于最小体积的二氯甲烷中,施加到二氯甲烷预处理的100g二氧化硅柱筒上,并使用0-25%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱22个柱体积(检测波长260nm)。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为浅黄色固体(143mg)。

[0501] LCMS(系统B): $t_{\text{RET}} = 1.00-1.07 \text{ min}$; MH^+ 1127。

[0502] 中间体12: $N-\{9-[(1S,6R,8R,9S,10R,15R,17R,18R)-17-(2\text{-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1H-嘌呤-9-基})-9,18\text{-双}[(\text{叔丁基二甲基甲硅烷基})\text{氧基}]-3,12\text{-二羟基-3,12-二氧代-2,4,11,13-四氧杂-}3\lambda^5,12\lambda^5\text{-二磷杂三环}[13.2.1.0^6,^{10}]\text{十八烷-8-基}]-9H\text{-嘌呤-6-基}\}$ 苯甲酰胺

[0503]

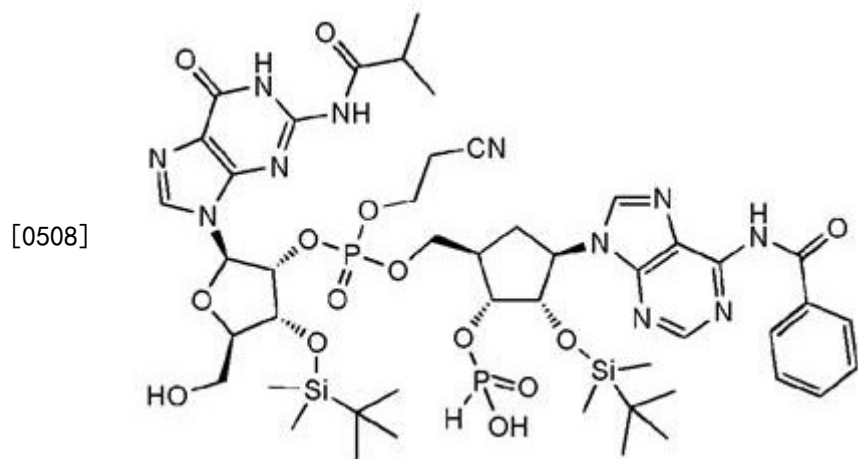


[0504] 将甲胺(33wt.%,在无水乙醇中)(3.35mL,26.9mmol)加入到 $N-\{9-[(1S,6R,8R,9S,10R,15R,17R,18R)-9,18\text{-双}[(\text{叔丁基二甲基甲硅烷基})\text{氧基}]-3-(2\text{-氰基乙氧基})-12\text{-羟基-17-[2-(2-甲基丙酰氨基)-6-氧代-6,9-二氢-1H-嘌呤-9-基}]-3,12\text{-二氧代-2,4,11,13-四氧杂-}3\lambda^5,12\lambda^5\text{-二磷杂三环}[13.2.1.0^6,^{10}]\text{十八烷-8-基}]-9H\text{-嘌呤-6-基}\}$ 苯甲酰胺(143mg,0.127mmol)中。将溶液在室温下搅拌2小时。再加入3.35mL(26.9mmol)的甲胺(33wt.%,在无水乙醇中),并将溶液在室温下再搅拌19小时。在室温下在甲胺(33wt.%,在无水乙醇中)中脱保护不再进行,将反应混合物真空蒸发,并向剩余的残余物中加入氨溶液(0.88)(11mL)和甲醇(4mL)。将悬浮液在密封容器在50℃下搅拌22小时,然后在密封容器(微波小瓶)中在55℃下搅拌4小时。将反应混合物真空蒸发,并将剩余的残余物悬浮于氨溶液(0.88)(6mL)和甲醇(2mL)中。将悬浮液在密封容器在55℃下搅拌18小时,然后真空蒸发反应混合物,得到浅黄色固体。

[0505] 将固体溶于最小体积的DMSO中,施加到预处理的反相Biotage 120g KP-C18-HS柱筒上,并使用15-40%乙腈(+0.1% 0.88氨溶液)/10mM碳酸氢铵水溶液(用氨溶液调节至pH 10)梯度洗脱18个柱体积(检测波长254nm)。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为白色固体(29mg)。

[0506] LCMS(系统B): $t_{\text{RET}} = 0.71\text{min}$; MH^+ 899。

[0507] 中间体13: (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((((((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟甲基)-2-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)四氢呋喃-3-基)氧基)(2-氰基乙氧基)磷酰基)氧基)甲基)环戊基氢磷酸酯

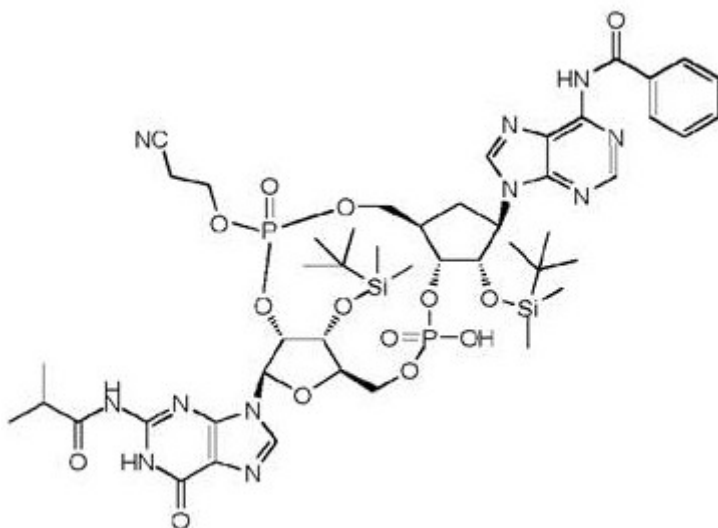


[0509] 从(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)四氢呋喃-3-基(2-氰基乙基)二异丙基亚磷酰胺(950mg, 0.979mmol)和粗(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟甲基)环戊基氢磷酸酯(413mg, 0.755mmol)以类似于中间体10进行制备。得到粗标题化合物的无水吡啶(8mL)溶液,其直接用于下一反应。

[0510] LCMS(系统D): $t_{\text{RET}} = 1.01\text{min}$; MH^+ 1131。

[0511] 中间体14: N-{9-[(1*R*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-9,18-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-(2-氰基乙氧基)-12-羟基-17-[2-(2-甲基丙酰胺基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基]-3,12-二氧代-2,4,11,13,16-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-8-基]-9*H*-嘌呤-6-基}苯甲酰胺

[0512]



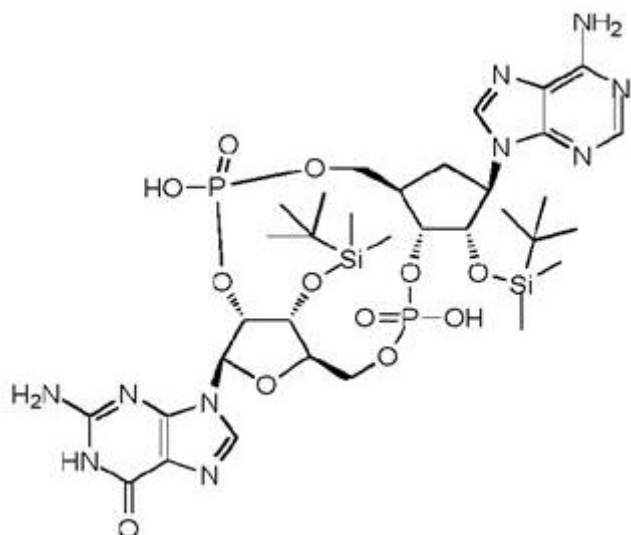
[0513] 向粗 (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*) -3-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((((((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟甲基)-2-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)四氢呋喃-3-基)氧基)(2-氰基乙氧基)磷酸基)氧基)甲基)环戊基氢磷酸酯(粗混合物中所需物质的理论质量:853mg, 0.755mmol)的无水吡啶(8mL)溶液中加入另外的无水吡啶(15mL)。加入2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物(488mg, 2.64mmol), 并将反应混合物在氮气下在室温下搅拌45分钟。加入更多的2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物(488mg, 2.64mmol), 并将反应混合物在氮气下在室温下再搅拌45分钟。然后加入更多的2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物(139mg, 0.755mmol), 并将反应混合物在氮气下在室温下再搅拌45分钟, 当反应用水(1.086mL, 60.35mmol, 相对于DMOCP为10当量)淬灭时, 立即加入碘(249mg, 0.982mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟, 然后倒至0.14%亚硫酸氢钠水溶液(110mL)上。5min后, 分批加入固体碳酸氢钠(3.058g), 混合物用乙酸乙酯:乙醚(1:1)(125mL)萃取。分离有机层, 水层用乙酸乙酯:乙醚(1:1)(125mL)反萃取。使合并的有机层通过疏水玻璃料, 并真空蒸发, 得到橙色油状物(2.26g)。将该粗产物的一部分(1.06g)溶于最小体积的二氯甲烷中, 施加到二氯甲烷预处理的100g二氧化硅柱筒上, 并使用0-25%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱20个柱体积(检测波长280nm)。合并适当的级分, 并真空蒸发, 得到白色固体(200mg)。将剩余的粗产物(1.20g)溶于最小体积的二氯甲烷中, 并以相同方式纯化, 得到白色固体(270mg)。将两批白色固体合并, 得到粗标题化合物(470mg)。

[0514] LCMS(系统D): $t_{\text{RET}} = 1.06-1.08\text{min}$; MH^+ 1129。

[0515] 该物质直接用于下一反应

[0516] 中间体15: (1*R*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-9,18-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3,12-二羟基-2,4,11,13,16-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环 [13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮

[0517]

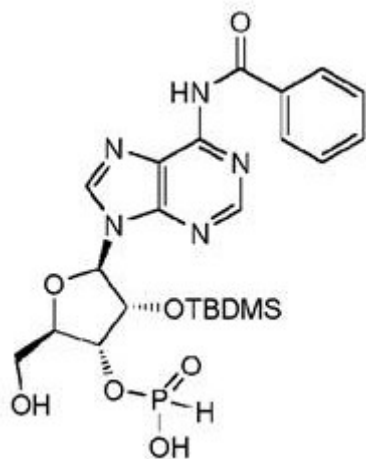


[0518] 向粗N-{9-[(1*R*,6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-9,18-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-(2-氰基乙氧基)-12-羟基-17-[2-(2-甲基丙酰胺基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基]-3,12-二氧化-2,4,11,13,16-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-8-基]-9*H*-嘌呤-6-基}苯甲酰胺(470mg,0.417mmol)的甲醇(8mL)溶液中加入0.88氨溶液(8mL)。将悬浮液在密封的微波小瓶中在55℃下搅拌64小时。将冷却的反应混合物真空蒸发(将甲醇加入到反应混合物中以减少蒸发期间的起泡),得到浅黄色固体(478mg),将其溶于最小体积的DMSO中,施加到预处理的反相Biotage 120 KP-C18-HS柱筒,并使用15-40%乙腈(+0.1% 0.88氨溶液)/10mM碳酸氢铵水溶液(用氨溶液调节至pH 10)梯度洗脱18个柱体积(检测波长254nm)。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为白色固体(163mg)。

[0519] LCMS(系统D): $t_{\text{RET}} = 0.73\text{min}$; MH^+ 901。

[0520] 中间体16: (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基氢磷酸酯

[0521]

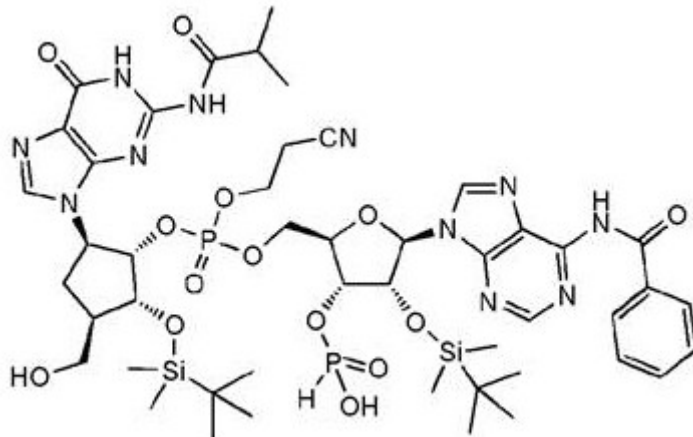


[0522] 从(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢呋喃-3-基(2-氰基乙基)二异丙基亚磷酰胺(628mg,0.636mmol)以类似于中间体5进行制备,得到标题化合物的无水乙腈悬浮液(约2mL)

[0523] LCMS(系统E): $t_{\text{RET}} = 0.74\text{min}$; MH^+ 550。

[0524] 中间体17: (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((((((1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(羟甲基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)环戊基)氧基)(2-氰基乙氧基)磷酸基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基氢磷酸酯

[0525]

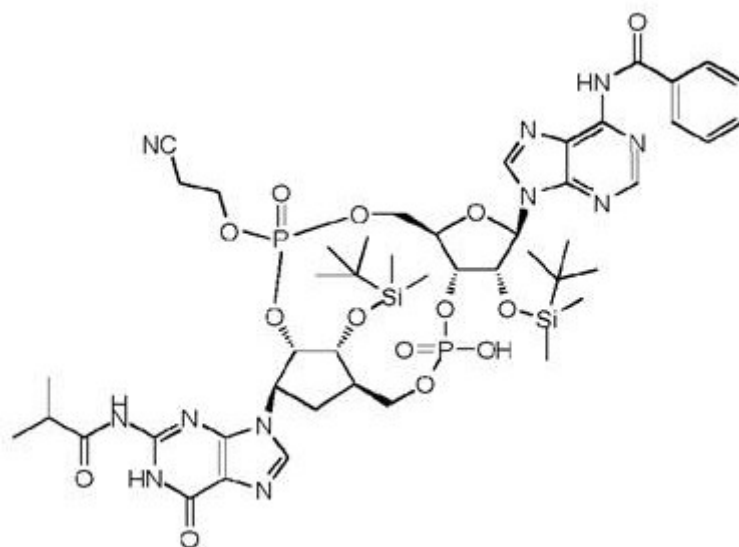


[0526] 从(1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-3-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)环戊基(2-氰基乙基)二异丙基亚磷酰胺(801mg, 0.827mmol)和粗(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基氢磷酸酯(物质的理论质量: 350mg, 0.636mmol)以类似于中间体10进行制备。得到粗标题化合物的无水吡啶溶液(6mL), 其直接用于下一反应。

[0527] LCMS(系统B): $t_{\text{RET}} = 1.00\text{min}$; MH^+ 1130。

[0528] 中间体18: N-{9-[(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-9,18-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-(2-氰基乙氧基)-12-羟基-17-[2-(2-甲基丙酰胺基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基]-3,12-二氧代-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-8-基]-9*H*-嘌呤-6-基}苯甲酰胺

[0529]



[0530] 通过用2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物(2 x 411mg,

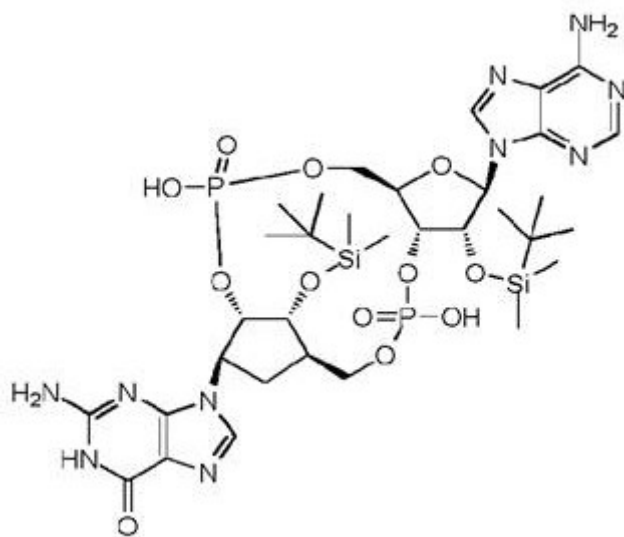
2.226mmol和1 x 116mg,0.635mmole) 处理粗 (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((((((1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(羟甲基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)环戊基)氧基)(2-氰基乙氧基)磷酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基氢磷酸酯(粗混合物中所需物质的理论质量:0.719g,0.636mmol),并用水(0.915mL)和碘(210mg,0.827mmol)淬灭,以类似于中间体14进行制备,并在后处理和色谱纯化后得到粗制标题化合物,为浅黄色固体(290mg)。

[0531] LCMS(系统B): $t_{\text{RET}} = 1.06, 1.08\text{min}$; MH^+ 1128。

[0532] 该物质直接用于下一反应

[0533] 中间体19: (1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-9,18-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3,12-二羟基-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮

[0534]

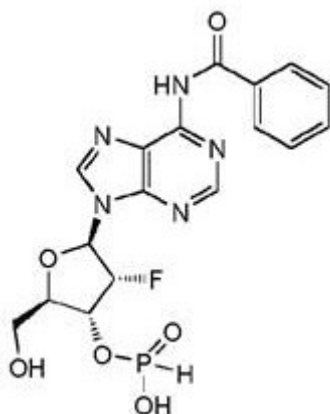


[0535] 向粗N-{9-[(1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-9,18-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-(2-氰基乙氧基)-12-羟基-17-[2-(2-甲基丙酰胺基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基]-3,12-二氧代-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-8-基]-9*H*-嘌呤-6-基}苯甲酰胺(290mg,0.257mmol)的甲醇(7mL)溶液中加入0.88氨溶液(7mL)。将悬浮液在密封的微波小瓶在55℃下搅拌94小时,然后冷却并真空蒸发(将甲醇加入到反应混合物中以减少蒸发期间的起泡),得到浅黄色固体。将该固体溶于甲醇(9mL)中,并加入0.88氨溶液(9mL)。将所得悬浮液在密封的微波小瓶在55℃下搅拌22小时,然后冷却并真空蒸发(将甲醇加入到反应混合物中以减少蒸发期间的起泡),得到浅黄色固体(260mg)。将该物质溶于最小体积的DMSO中,施加到预处理的反相Biotage 120g KP-C18-HS柱筒上,并使用15-40%乙腈(+0.1% 0.88氨溶液)/10mM碳酸氢铵水溶液(用氨溶液调节至pH 10)梯度洗脱17个柱体积(检测波长254nm)。合并适当的级分,并真空蒸发(将乙腈加入到级分中以减少蒸发期间的起泡),得到粗标题化合物,为白色固体(71mg)。

[0536] LCMS(系统B): $t_{\text{RET}} = 0.77\text{min}$; MH^+ 901。

[0537] 中间体20: (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基氢磷酸酯

[0538]

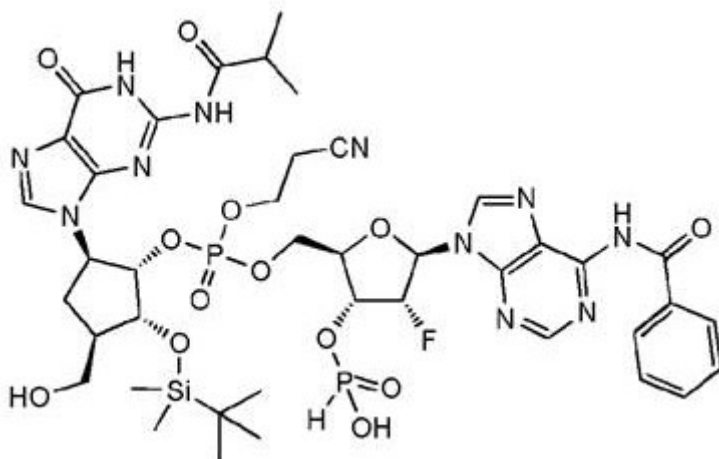


[0539] 从(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-氟四氢呋喃-3-基(2-氰基乙基)二异丙基亚磷酰胺(453mg, 0.517mmol)以类似中间体5进行制备,得到粗标题化合物的无水乙腈悬浮液(约2mL)

[0540] LCMS(系统E): $t_{\text{RET}} = 0.50\text{min}$; MH^+ 438。

[0541] 中间体21: (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((((((1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(羟甲基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)环戊基)氧基)(2-氰基乙氧基)磷酰基)氧基)甲基)-4-氟四氢呋喃-3-基氢磷酸酯

[0542]

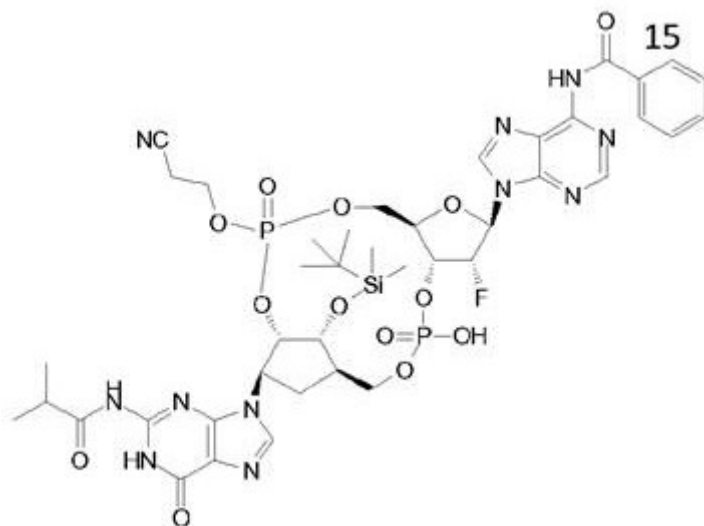


[0543] 从(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)环戊基(2-氰基乙基)二异丙基亚磷酰胺(651mg, 0.672mmol)和粗((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基氢磷酸酯(物质的理论质量:226mg, 0.517mmol)以类似于中间体10进行制备。得到粗标题化合物的无水吡啶溶液(5mL),其直接用于下一反应。

[0544] LCMS(系统B): $t_{\text{RET}} = 0.89\text{min}$; MH^+ 1018。

[0545] 中间体22: N-{9-[(1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-18-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-(2-氰基乙氧基)-9-氟-12-羟基-17-[2-(2-甲基丙酰胺基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基]-3,12-二氧代-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0⁶,¹⁰]十八烷-8-基]-9*H*-嘌呤-6-基}苯甲酰胺

[0546]



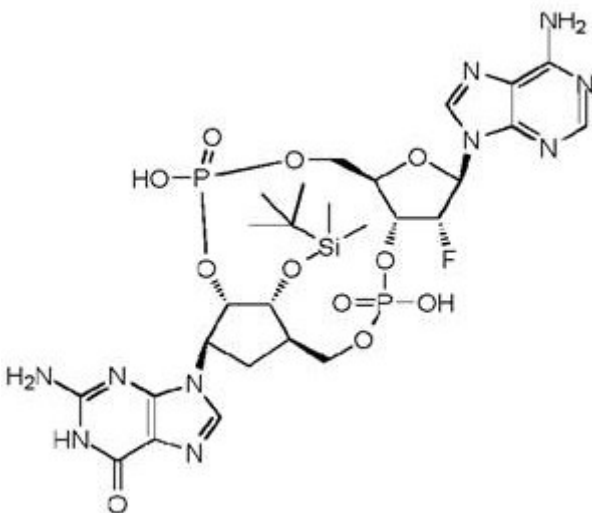
[0547] 通过用2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物 (2 x 334mg, 1.810mmol, 1 x 95mg, 0.517mmol) 处理粗 (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-苯甲酰胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-((((((1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(羟甲基)-5-(2-异丁酰胺基-6-氧代-1*H*-嘌呤-9(6*H*)-基)环戊基)氧基)(2-氰基乙氧基)磷酰基)氧基)甲基)-4-氟四氢呋喃-3-基氢磷酸酯(粗混合物中所需物质的理论质量:0.526g,0.517mmol),并用水(0.744mL)和碘(171mg)淬灭,以类似于中间体14进行制备,在后处理和色谱纯化后得到粗标题化合物,为浅黄色固体(175mg)。

[0548] LCMS(系统B): $t_{\text{RET}} = 0.84\text{min}$; MH^+ 1016。

[0549] 该物质直接用于下一反应

[0550] 中间体23: (1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-18-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-9-氟-3,12-二羟基-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮

[0551]



[0552] 向粗N-{9-[(1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-18-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-(2-氰基乙氧基)-9-氟-12-羟基-17-[2-(2-甲基丙酰胺基)-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基]-3,12-二氧代-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-8-基]-9*H*-嘌呤-6-基}苯甲酰胺(175mg,0.172mmol)的甲醇(6mL)溶液中加入0.88氨溶

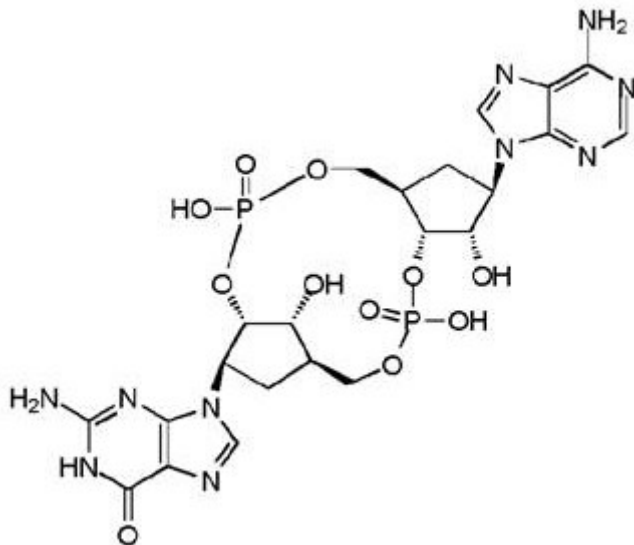
液(5mL)。将悬浮液在密封的微波小瓶中在50℃下搅拌23小时。加入0.88氨溶液(2mL),并将反应混合物在50℃下再搅拌24小时,然后冷却并真空蒸发(将甲醇加入到反应混合物以减少蒸发期间的起泡),得到浅黄色固体(185mg)。将该物质溶于甲醇(10mL)中,加入0.88氨溶液(7mL),并将悬浮液在密封的微波小瓶中在50℃下搅拌20小时。将冷却的反应混合物真空蒸发(将甲醇加入到反应混合物中以减少蒸发期间的起泡),得到浅黄色固体(185mg)。将该物质再次溶于甲醇(10mL)中,加入0.88氨溶液(7mL),并将悬浮液在密封的微波小瓶中在50℃下搅拌24小时。将冷却的反应混合物真空蒸发(将甲醇加入到反应混合物中以减少蒸发期间的起泡),得到浅黄色固体(186mg)。将该粗产物溶于最小体积的DMSO中,施加到预处理的反相Biotage 120g KP-C18-HS柱筒上,并使用5-40%乙腈(+0.1% 0.88氨溶液)/10mM碳酸氢铵水溶液(用氨溶液调节至pH 10)梯度洗脱15个柱体积(检测波长254nm)。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为白色固体(43mg)。

[0553] LCMS(系统B): $t_{\text{RET}} = 0.57\text{min}$; MH^+ 789。

实施例

[0554] 实施例1: (1*S*,6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-3,9,12,18-四羟基-2,4,11,13-四氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮铵盐

[0555]



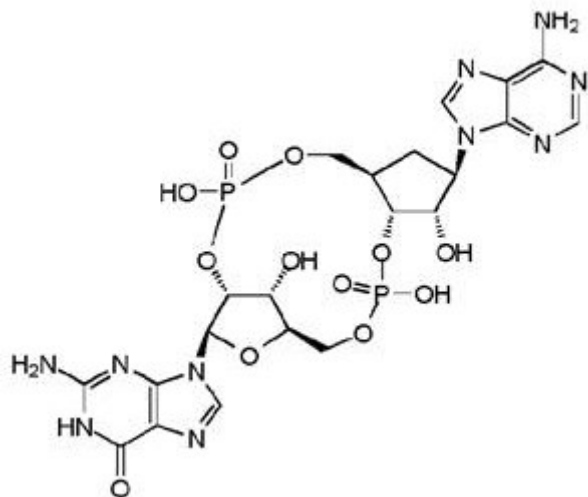
[0556] 将(1*S*,6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-9,18-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3,12-二羟基-2,4,11,13-四氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮(29mg, 0.032mmol)悬浮于吡啶(0.5mL)中,并将圆底烧瓶用suba封条密封/插入氮气管。将悬浮液在50℃的油浴中加热,然后经1分钟同时滴加三乙胺(0.5mL)和三乙胺三氢氟酸盐(0.263mL,1.613mmol)。将混合物在50℃下搅拌2.5小时。将溶液冷却至室温,然后经2分钟滴加HPLC级丙酮(2.8mL)。使所得非常细的悬浮液沉降。倾析大部分液体部分,并用丙酮(2x2mL)连续洗涤浆液。将所得湿固体真空蒸发至干,得到无色油状物。将物质溶于最小体积的水中,施加到预处理的反相Biotage 60g KP-C18-HS柱筒上,并使用10mM碳酸氢铵水溶液(用氨溶液调节至pH 10)洗脱(3个柱体积),然后使用0-15%乙腈(+0.1% 0.88氨溶液)/

10mM碳酸氢铵水溶液(用氨溶液调节至pH 10)梯度洗脱17个柱体积(检测波长254nm)。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为白色固体(7mg)。

[0557] LCMS(系统D): $t_{\text{RET}} = 0.18\text{min}$; MH^+ 671。

[0558] 实施例2: (1*R*,6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-3,9,12,18-四羟基-2,4,11,13,16-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮,双铵盐

[0559]

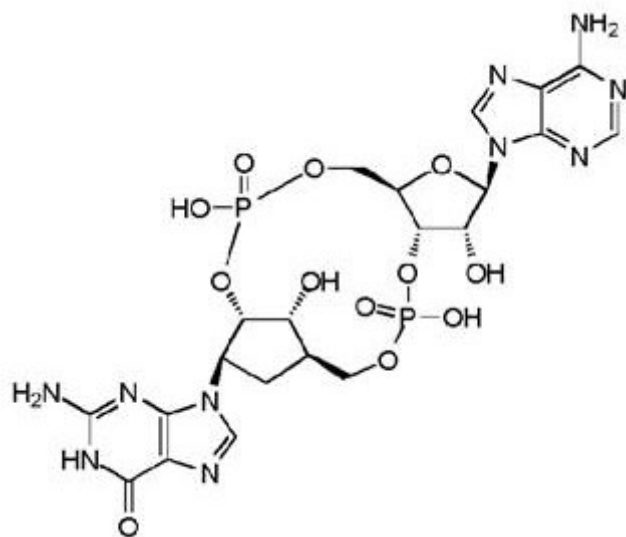


[0560] 从(1*R*,6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-9,18-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3,12-二羟基-2,4,11,13,16-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮(163mg, 0.181mmole)以类似于实施例1进行制备,得到标题化合物,为白色固体(81mg)。

[0561] LCMS(系统D): $t_{\text{RET}} = 0.16\text{min}$; MH^- 671。

[0562] 实施例3: (1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*S*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-3,9,12,18-四羟基-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮,双铵盐

[0563]



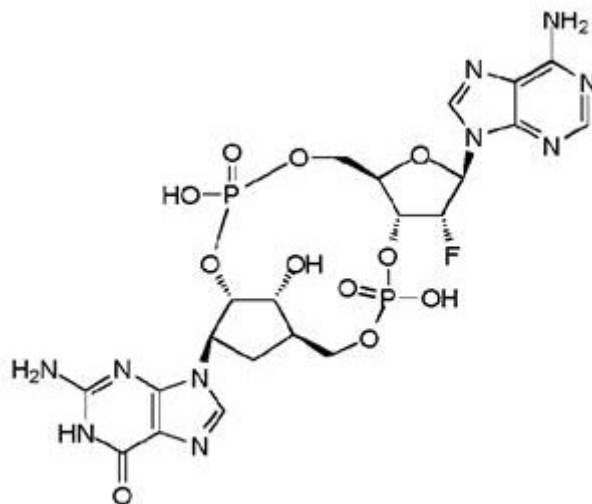
[0564] 从(1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-9,18-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3,12-二羟基-

2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮(71mg, 0.079mmol)以类似于实施例1进行制备,得到标题化合物,为白色固体(23mg)。

[0565] LCMS(系统D): t_{RET} = 0.17min; MH^+ 673。

[0566] 实施例4: (1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-9-氟-3,12,18-三羟基-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮,双铵盐

[0567]



[0568] 将(1*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,15*R*,17*R*,18*R*)-17-(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-1*H*-嘌呤-9-基)-8-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-18-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-9-氟-3,12-二羟基-2,4,7,11,13-五氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮(43mg, 0.055mmol)悬浮于吡啶(0.8mL)中,并将圆底烧瓶用suba封条密封/插入氮气管。将悬浮液在50℃的油浴中加热,然后经1min同时滴加三乙胺(1.0mL)和三乙胺三氢氟酸盐(0.44mL, 2.70mmol)。将混合物在50℃下搅拌2.5小时(反应混合物现在为溶液)。再加入0.2mL(1.228mmol)的三乙胺三氢氟酸盐,并将混合物在50℃下搅拌2.5小时,然后在室温下搅拌15小时。经2mins滴加HPLC级丙酮(10mL),并使所得非常细的悬浮液沉降。倾析大部分液体部分,并将所得湿固体真空蒸发至干,得到无色油状物。将该物质溶于最小体积的水中,施加上到预处理的反相Biotage 60g KP-C18-HS柱筒上,并使用10mM碳酸氢铵水溶液(用氨溶液调节至pH 10)洗脱(3个柱体积),然后使用0-15%乙腈(+0.1% 0.88氨溶液)/10mM碳酸氢铵水溶液(用氨溶液调节至pH 10)梯度洗脱17个柱体积(检测波长254nm)。合并适当的级分,并真空蒸发,得到标题化合物,为白色固体(8mg)。

[0569] LCMS(系统D): t_{RET} = 0.17,0.20min; MH^+ 675。

[0570] 以类似于Li等人(Nature Chemical Biology,10,1043-1048,(2014))所述的STING结合测定来测试化合物且 $pIC_{50}>4$ 。