



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115916342 A

(43) 申请公布日 2023.04.04

(21) 申请号 202180051458.8

(22) 申请日 2021.07.07

(30) 优先权数据

63/049,556 2020.07.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/040736 2021.07.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/011043 EN 2022.01.13

(71) 申请人 普渡研究基金会

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 P·S·洛 J·V·拿破仑 F·张

(74) 专利代理机构 北京华睿卓成知识产权代理
事务所(普通合伙) 11436

专利代理师 程淼 刘海

(51) Int.Cl.

A61P 31/12 (2006.01)

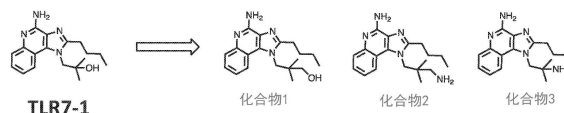
权利要求书17页 说明书81页 附图19页

(54) 发明名称

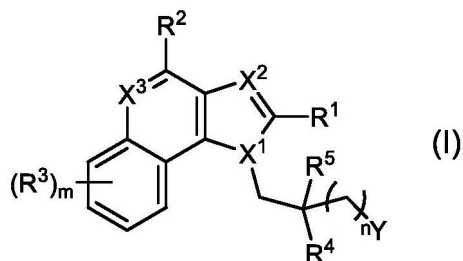
用于治疗纤维化疾病和癌症的化合物、组合物和方法

(57) 摘要

多种化合物(包括Toll样受体(TLR)激动剂(例如TLR7和TLR7/8激动剂及其叶酸或蝶酰氨基酸缀合物)),及其治疗癌症或纤维化疾病或病症的用途;以及制备包含叶酸受体的靶向配体与TLR7和TLR7/8激动剂的缀合物的方法。

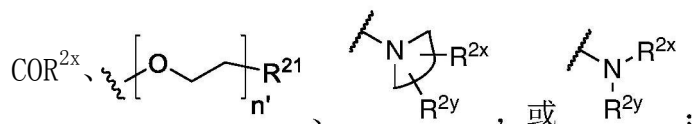


1. 一种由式 (I) 表示的化合物:

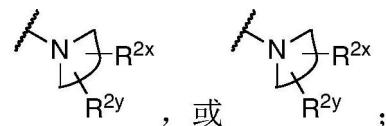


或其药学上可接受的盐, 其中, 在式 I 中:

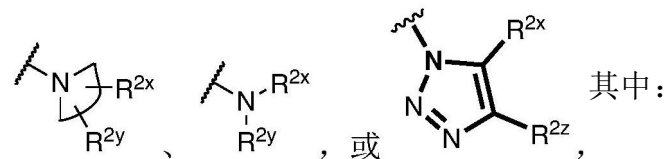
R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地是 H、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、芳基、卤代基、杂芳基、-



R^2 是 H、-OH、-NH₂、-NHR^{2x}、N₃、-NH-CH₂-NH₂、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH-CS-NH₂、-



Y 是 H、-OH、-NH₂、-NHR^{2x}、-O-R^{2x}、-SO-R^{2x}、-SH、-SO₃H、-N₃、-CHO、-COOH、-CONH₂、-COSH、-COR^{2x}、-SO₂NH₂、烯基、炔基、烷氧基、-NH-CH₂-NH₂、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH-CS-NH₂、-



其中:

每个 R^{2x} 和 R^{2y} 独立地选自由以下组成的组: H、-OH、-CH₂-OH、-NH₂、-CH₂-NH₂、-COOMe、-COOH、-CONH₂、-COCH₃、烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基和杂芳基; 并且

每个 R^{2z} 独立地选自由以下组成的组: -NH₂、-NR^{2q}R^{2q'}、-O-R^{2q}、-SO-R^{2q} 和 -COR^{2q};

其中每个 R^{2q} 和 $R^{2q'}$ 独立地是烷基或 H, 并且  是 3-10 元含 N 非芳香族、单环或双环杂环;

R^{21} 是 H 或烷基; 并且

n' 为 0-30;

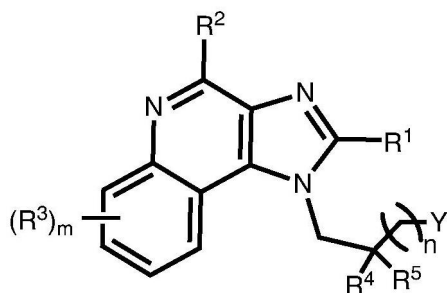
其中, 在式 I 中, X^1 、 X^2 、 X^3 中每一个独立地是 CR^q 或 N, 其中每个 R^q 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;

n 为 0-30;

m 为 0-4; 并且

其中当 n 为 0 时, Y 不是 H、-OH 或 -O-R^{2x}。

2. 一种由式 (IA) 表示的化合物:



式 (IA)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 是任选取代的 C_3 - C_8 烷基;

R^2 是H、 $-OR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$,或 N_3 ;

Y是H、 $-OR^Z$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、 $-SR^Z$ 、 $-SOR^Z$ 、 $-SO_3R^Z$ 、 $-N_3$ 、 $-COR^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-COSR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 或 $-CON(R^Z)_2$,其中:

R^{2x} 和 R^{2y} 各自独立地是氢、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-C(R^Z)_2-N(R^Z)_2$ 、 $-CS-N(R^Z)_2$ 或任选取代的烷基,其中每个 R^Z 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基,或

R^{2x} 和 R^{2y} 共同组成任选取代的杂环烷基;

每个 R^3 独立地是卤素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-COSR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 或 $-CON(R^Z)_2$ 、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、氨基、羟基或巯基,其中所述烷基、烷氧基、杂烷基、环烷基或杂环烷基是任选取代的;

R^4 和 R^5 各自独立地是烷基、烷氧基、卤素或环烷基,其中所述烷基、烷氧基和环烷基是任选取代的;

n为1-6;并且

m为0-4。

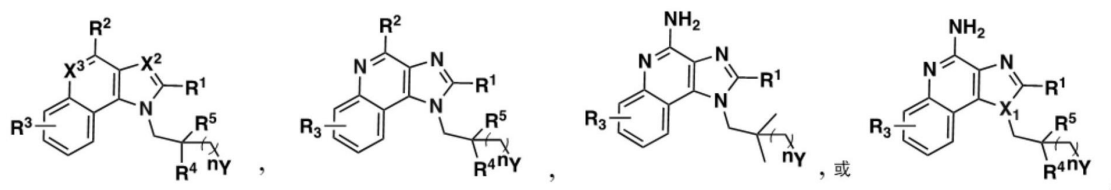
3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 R^1 是任选取代的 C_3 - C_6 烷基。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 R^1 是任选取代的无环 C_3 - C_6 烷基。

5. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 $-NR^{2x}R^{2y}$ 。

6. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 $-NH_2$ 。

7. 根据权利要求1所述的化合物,由下列式之一表示:



或其药学上可接受的盐。

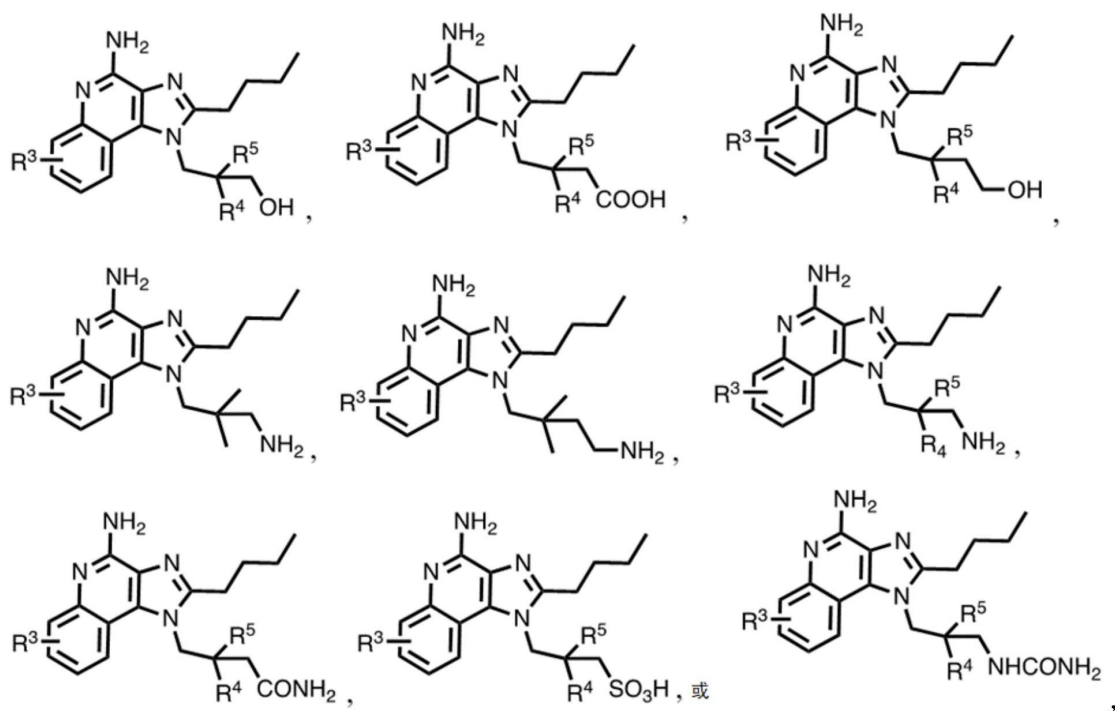
8. 根据权利要求1、2和7中任一项所述的化合物,其中n为1-3。

9. 根据权利要求1、2和7中任一项所述的化合物,其中n为1或2。

10. 根据权利要求1、2和7中任一项所述的化合物,其中n为1。

11. 根据权利要求1、2和7中任一项所述的化合物,其中Y是 $-OH$ 、 $0CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COOCH_3$,或 $-CONH_2$ 。

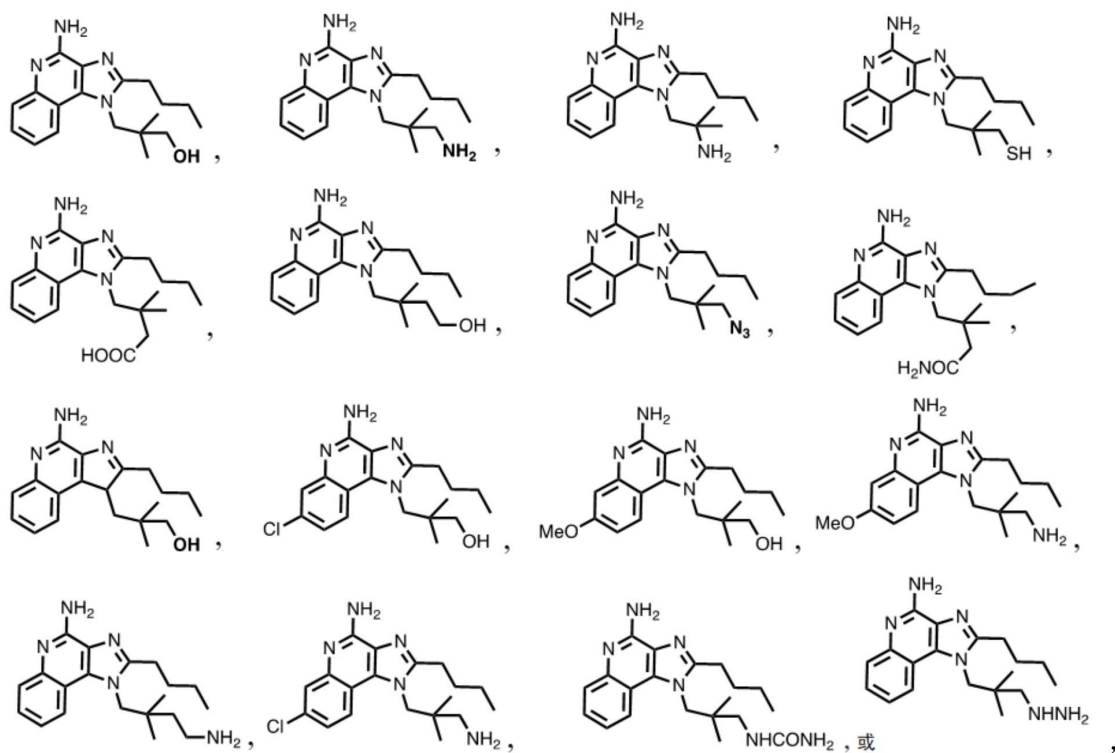
12. 根据权利要求1或2所述的化合物,由下列式之一表示:



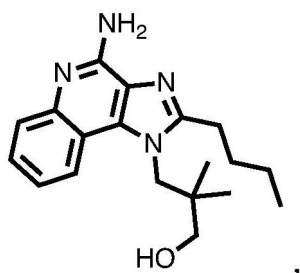
13. 根据权利要求1、2、7和12中任一项所述的化合物,其中 R^4 和 R^5 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基。

14. 根据权利要求1、2、7和12中任一项所述的化合物,其中 R^4 和 R^5 各自是甲基。

15. 根据权利要求1、2、7和12中任一项所述的化合物,由下列式之一表示:

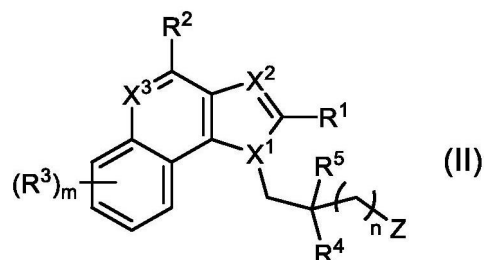


16. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物为下式的化合物:



或其药用盐。

17. 一种式 (II) 的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地是H、烷基、烷氧基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基、卤代基、杂芳基、 $-\text{COR}^{2x}$ 、 $-\left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\right]_{n'}-\text{R}^{21}$ 、 $\text{N}-\text{R}^{2x}$ 、 $\text{N}-\text{R}^{2y}$ 、或 $\text{N}-\text{R}^{2x}$ 、 $\text{N}-\text{R}^{2y}$ ；

R^2 是H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2x}$ 、 N_3 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$ 、 $\text{N}-\text{R}^{2x}$ 、 $\text{N}-\text{R}^{2y}$ 、或 $\text{N}-\text{R}^{2x}$ 、 $\text{N}-\text{R}^{2y}$ ；

Z是式G-L-、G-O-、G-L-O-、G-L-O-烷基-、G-L-S-、G-SO₂-NH-、G-L-NR^aR^b-、G-L-S(O)_x-烷基-、G-L-CO-、G-L-芳基-、G-L-NH-CO-NH-、G-L-NH-O-、G-L-NH-、G-L-NH-CS-NH、G-L-C(O)-烷基-、G-L-SO₂-、 $\text{G}-\text{L}-\text{N}-\text{R}^{2x}$ 、 $\text{G}-\text{L}-\text{N}-\text{R}^{2x}$ 的基团，

其中：

L是接头，G是叶酸受体结合配体；

R^a 和 R^b 各自独立地是H、卤代基、羟基、烷氧基、芳基、氨基、酰基或C(O)R^c，其中R^c是烷基、芳基、氧基或烷氧基；

x为0-3；

R^{2x} 和 R^{2y} 的每一个独立地选自由以下组成的组：H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基和杂芳基；

每个 R^{2z} 独立地选自由以下组成的组： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{2q}\text{R}^{2q'}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{2q}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{2q}$ 和 $-\text{COR}^{2q}$ ；

每个 R^{2q} 和 $R^{2q'}$ 独立地是烷基或H，并且 N 是3-10元含N的非芳香族、单环或双环杂环；

R^{21} 是H或烷基;并且

n' 为0-30;

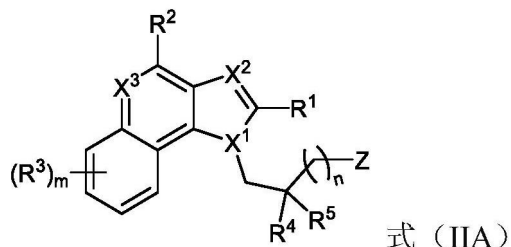
其中,在式II中:

X^1 、 X^2 和 X^3 各自独立地是 CR^q 或N,其中每个 R^q 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基,

n 为0-30且 m 为0-4;并且

其中当 n 为0时, Z 没有通过氧原子结合到式(II)。

18.一种式(IIA)的化合物:



或其药用盐,其中:

R^1 是任选取代的烷基;

R^2 是H、 $-OR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$,或 N_3 ,其中:

R^{2x} 和 R^{2y} 各自独立地是氢、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-C(R^z)_2-N(R^z)_2$ 、 $-CS-N(R^z)_2$ 或任选取代的烷基,并且每个 R^z 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;或

R^{2x} 和 R^{2y} 共同组成任选取代的杂环烷基;

每个 R^3 独立地是卤素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、杂环烷基、氨基、羟基、羧基或巯基,其中所述烷基、烷氧基、杂烷基、环烷基或杂环烷基是任选取代的;

R^4 和 R^5 各自独立地是烷基、烷氧基、卤素或环烷基,其中所述烷基、烷氧基和环烷基是任选取代的;

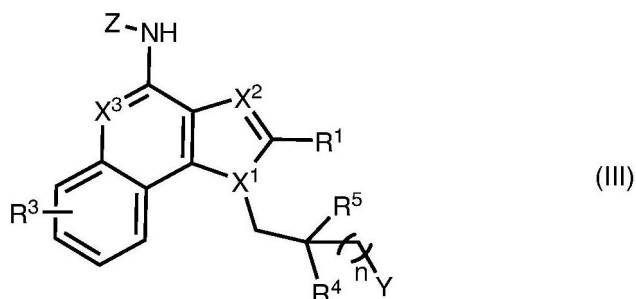
X^1 、 X^2 和 X^3 中的每一个都独立地是 CR^q 或N,其中每个 R^q 都独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;

Z 是L-G,其中L是接头,G是叶酸受体结合配体;

n 为1-6;并且

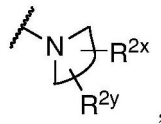
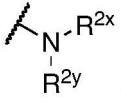
m 为0-4。

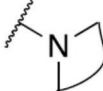
19.一种由式(III)表示的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地是H、烷基、烷氧基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基、卤代基、杂

芳基、 $-\text{COR}^{2x}$ 、 $\left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'}-\text{R}^{21}$ 、、 其中 R^{2x} 和 R^{2y} 的每一个独立地选

自由以下组成的组： H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基和杂芳基，并且每个 R^{2z} 独立地选自由以下组成的组： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{2q}\text{R}^{2q'}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{2q}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{2q}$ 和 $-\text{COR}^{2q}$ ，其中每个 R^{2q} 和 $\text{R}^{2q'}$ 独立地是烷基或 H ，是3-10元含

N 的非芳香族、单环或双环杂环， R^{21} 是 H 或烷基，并且 n' 为0-30；

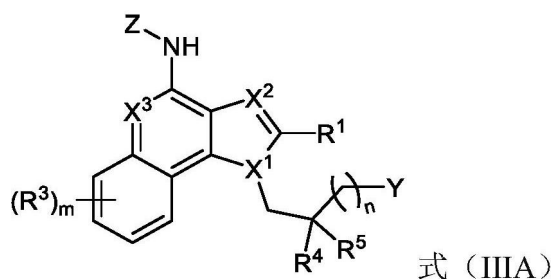
Z 是式 G-L 、 G-L-CO- 、 G-L-C(O)- 烷基-的基团，其中 L 是接头， G 是叶酸受体结合配体；

X^1 、 X^2 和 X^3 各自独立地是 CR^q 或 N ，其中每个 R^q 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基；

n 为0-30；并且

m 为0-4。

20. 一种由式 (IIIA) 表示的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 是任选取代的烷基；

Y 是 H 、 $-\text{OR}^z$ 、 $-\text{NR}^{2x}\text{R}^{2y}$ 、 $-\text{SR}^z$ 、 $-\text{SOR}^z$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^z$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{COR}^z$ 、 $-\text{COOR}^z$ 、 $-\text{CONR}^z_2$ 、 $-\text{COSR}^z$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^z)_2$ 或 $-\text{CON}(\text{R}^z)_2$ ，其中：

R^{2x} 和 R^{2y} 各自独立地是氢、 $-\text{N}(\text{R}^z)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^z)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2-\text{N}(\text{R}^z)_2$ 、 $-\text{CS}-\text{N}(\text{R}^z)_2$ 或任选取代的烷基，并且每个 R^z 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基，或

R^{2x} 和 R^{2y} 共同组成任选取代的杂环烷基；

每个 R^3 独立地是卤素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、杂环烷基、氨基、羟基、羰基或巯基，其中所述烷基、烷氧基、杂烷基、环烷基或杂环烷基是任选取代的；

R^4 和 R^5 各自独立地是烷基、烷氧基、卤素或环烷基，其中所述烷基、烷氧基和环烷基是任选取代的；

每个 X^1 、 X^2 和 X^3 独立地是 CR^q 或 N ，其中每个 R^q 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基；

Z 是 L-G ，其中 L 是接头， G 是叶酸受体结合配体；

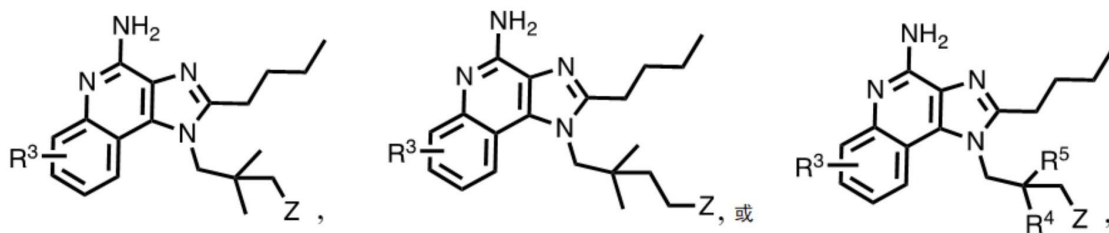
n 为1-6；并且

m 为0-4。

21. 根据权利要求1、2、7和17-20中任一项所述的化合物，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 各自是 N 。

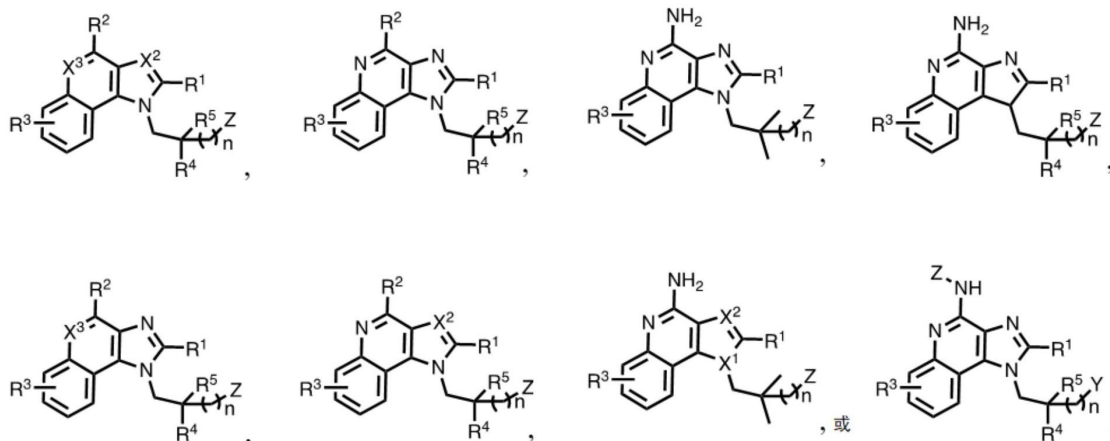
22. 根据权利要求17-20中任一项所述的化合物，其中 n 为1。

23. 根据权利要求17或18所述的化合物，由以下式之一表示：



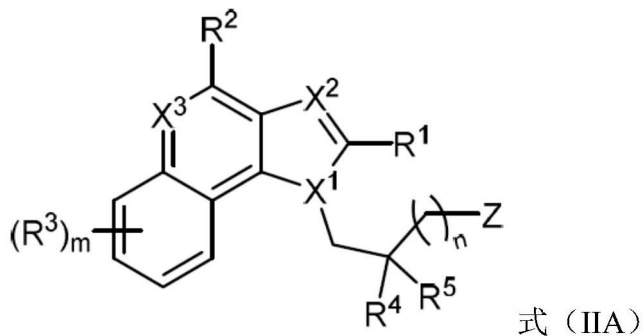
或其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求17-20中任一项所述的化合物,由以下式之一表示:



或其药学上可接受的盐。

25. 根据权利要求18所述的化合物,其中所述化合物是式 (IIA) 的化合物:



其中:

R^1 是被1-3个取代基任选取代的 C_1 - C_6 烷基,每个取代基独立地是卤素或 C_1 - C_6 烷氧基;

R^2 是 $-NR^{2x}R^{2y}$,其中 R^{2x} 和 R^{2y} 各自独立地是氢或 C_1 - C_6 烷基;

每个 R^3 独立地是卤素、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基、羟基、羧基或巯基;

R^4 和 R^5 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基;

每个 X^1 、 X^2 和 X^3 是N;

Z是G-L-或G-L-O-,其中L是接头,G是叶酸受体结合配体;

n为1;并且

m为0-4;

或其药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求17、18或25中任一项所述的化合物,其中 R^1 是 C_1 - C_6 烷基。

27. 根据权利要求17、18或25中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 $-NH_2$ 。

28. 根据权利要求17、18或25中任一项所述的化合物,其中m为0。

29. 根据权利要求17、18或25中任一项所述的化合物,其中:

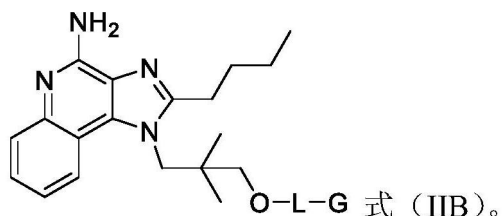
R^1 是 C_1 - C_6 烷基;

R^2 是 $-NH_2$;

n为1;并且

m为0。

30. 根据权利要求17所述的化合物,其中式(II)所述的化合物是式(IIB)的化合物:



31. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中L是可裂解的接头。

32. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中L是可水解的接头。

33. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中L包括任选取代的杂烷基。

34. 根据权利要求33所述的化合物,其中所述任选取代的杂烷基被至少一个取代基取代,所述取代基选自由以下组成的组:烷基、羟基、酰基、聚乙二醇(PEG)、羧酸酯和卤代基。

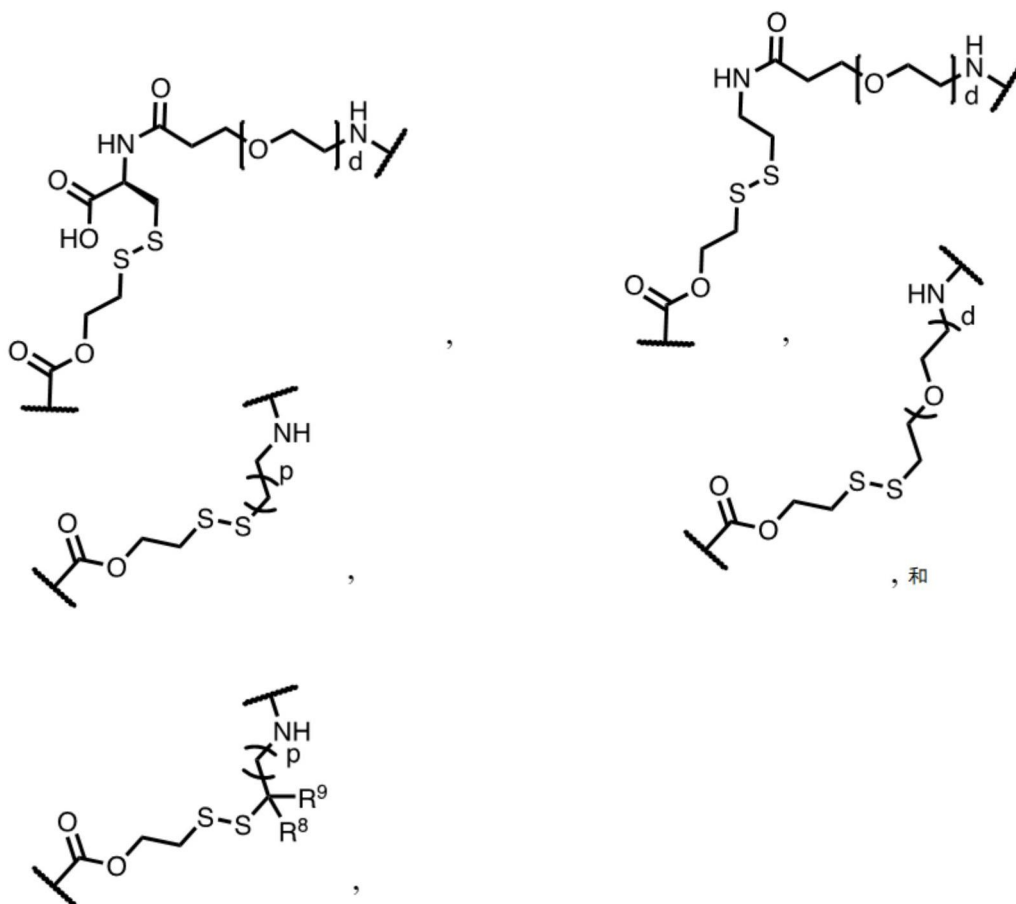
35. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中L包含取代的杂烷基,其主链上有至少一个二硫键。

36. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中L是肽或肽聚糖,其主链中有至少一个二硫键。

37. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中L是可被酶促反应、反应性氧(ROS)或还原条件裂解的可释放的接头。

38. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中L具有以下式: $-NH-CH_2-CR^6R^7-S-S-CH_2-CH_2-O-CO-$,其中 R^6 和 R^7 各自独立地是氢(H)、烷基或杂烷基。

39. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中L是下式的基团或包括下式的基团:



其中：

p为0至30的整数；

d为1至40的整数；并且

R⁸和R⁹各自独立地是氢、烷基、杂环基、环烷基、芳基或杂烷基。

40. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物，其中L是不可释放的接头。

41. 根据权利要求17-20和30中任一项所述的化合物，其中L是不可水解的接头。

42. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物，其中L包含一个或更多个接头部分，每一个或更多个接头部分独立地选自由以下组成的组：亚烷基、杂亚烷基、-O-亚炔基、亚烯基、酰基、芳基、杂芳基、酰胺、肟、醚、酯、三唑、PEG、羧酸酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、氨基酸、肽和肽聚糖。

43. 根据权利要求17-20中任一项所述的化合物，其中L是烷基醚或包含烷基醚。

44. 根据权利要求17-20中任一项所述的化合物，其中L是酰胺或包含酰胺。

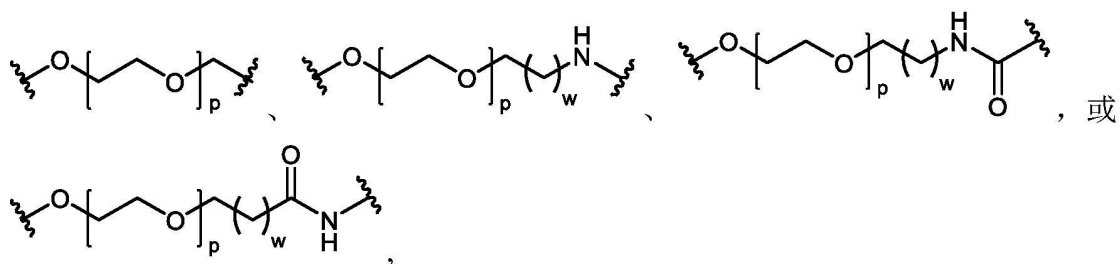
45. 根据权利要求17-20中任一项所述的化合物，其中L是肽或肽聚糖或包含肽或肽聚糖。

46. 根据权利要求17-20中任一项所述的化合物，其中L是氨基酸或包含氨基酸。

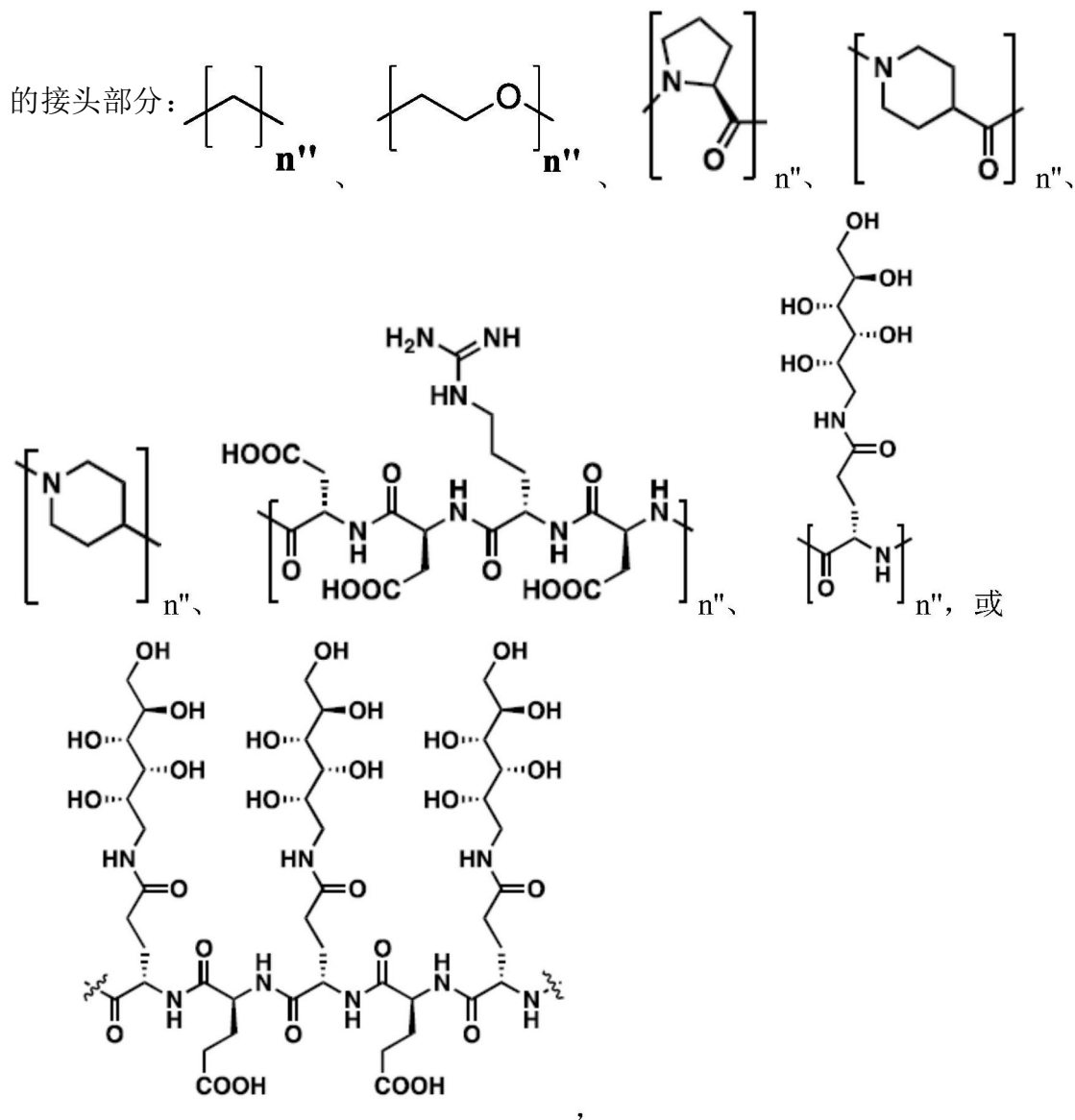
47. 根据权利要求17-20中任一项所述的化合物，其中L是PEG或包含PEG。

48. 根据权利要求17-20中任一项所述的化合物，其中L是多糖或包含多糖。

49. 根据权利要求17-20中任一项所述的化合物，其中L是由以下结构表示的基团或包含由以下结构表示的基团：

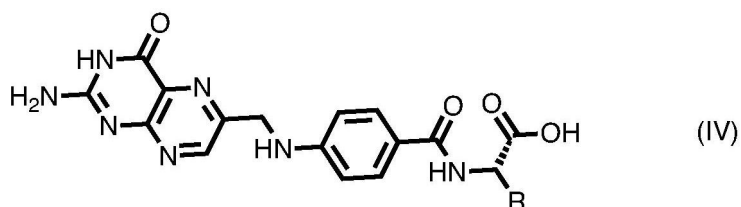


50. 根据权利要求17-20中任一项所述的化合物,其中L是或包含选自以下组成的组

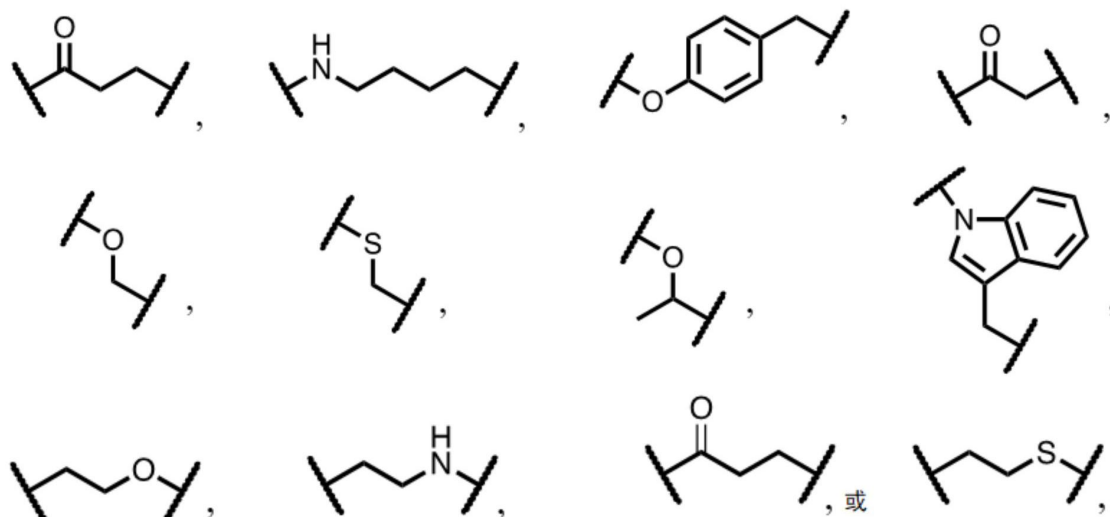


51. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中L是二价接头。

52. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中G是下式(IV)的基团或包含下式(IV)的基团:

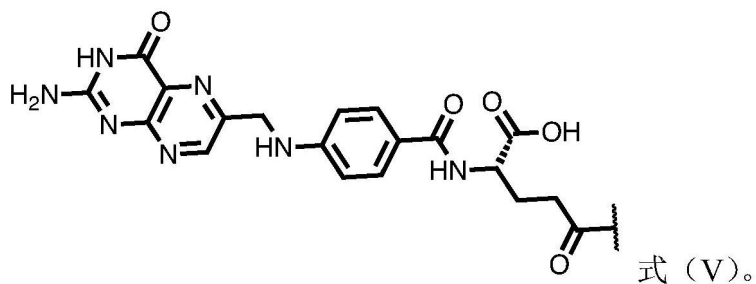


其中,R是以下任一项或包含以下任一项:

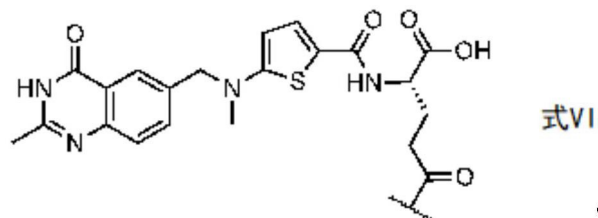


或天然存在的或非天然的氨基酸或其衍生物或片段。

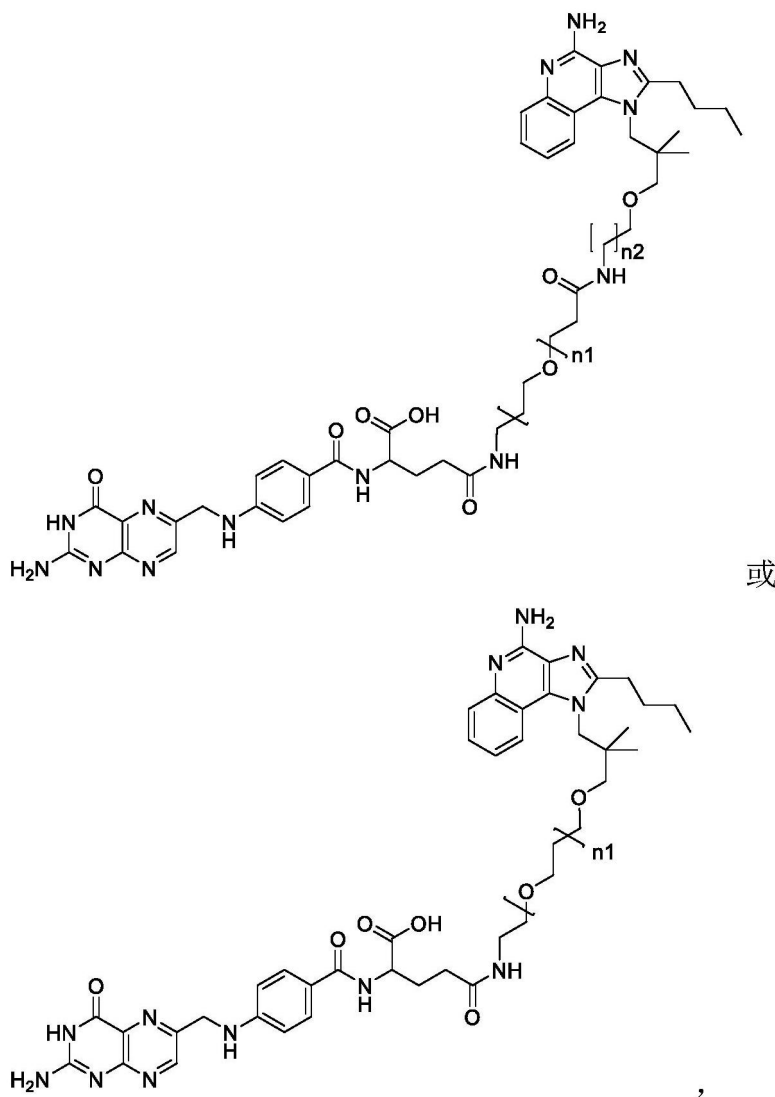
53. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中G是具有式(V)结构的基团:



54. 根据权利要求17-20、25和30中任一项所述的化合物,其中G是具有式(VI)结构的基团:

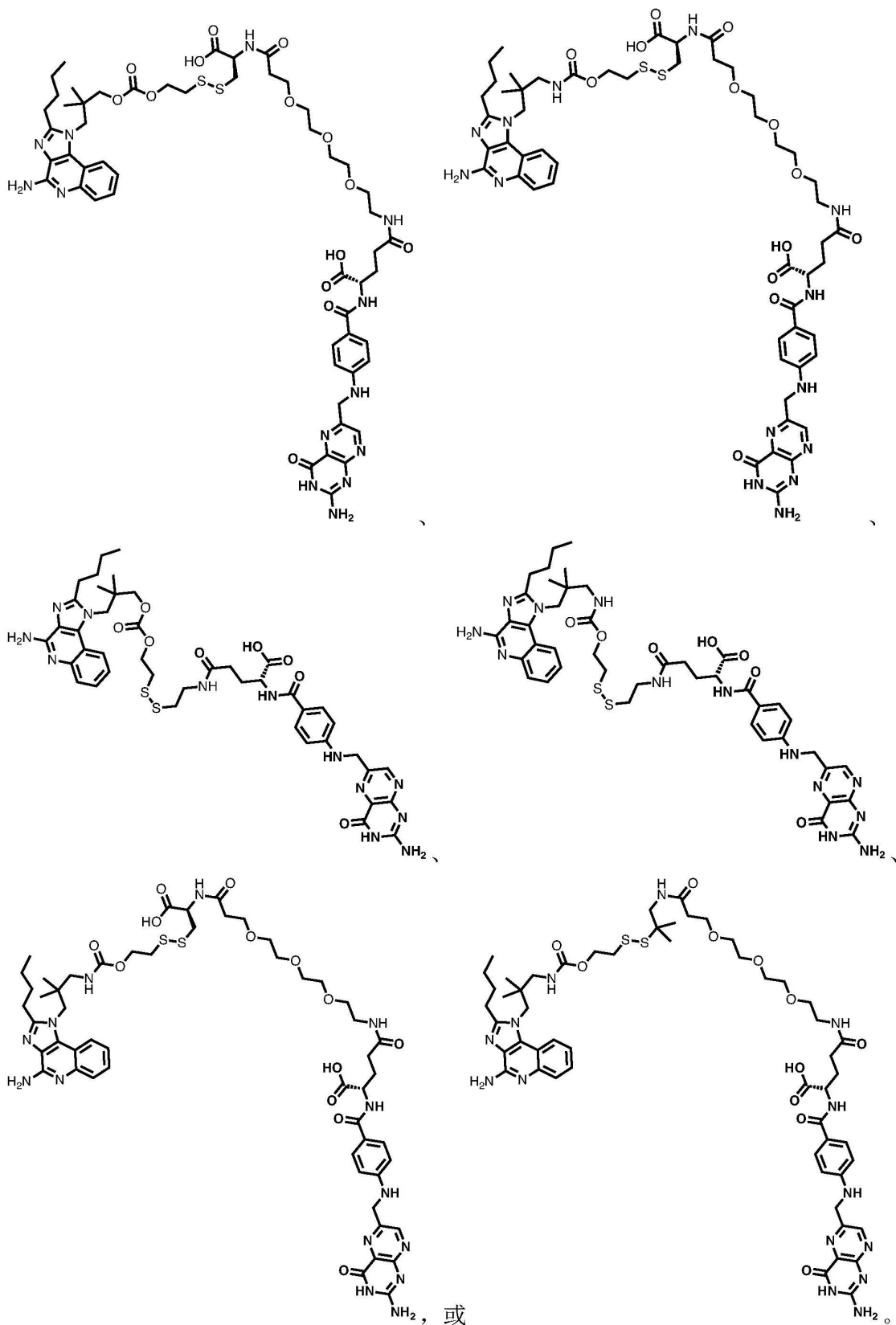


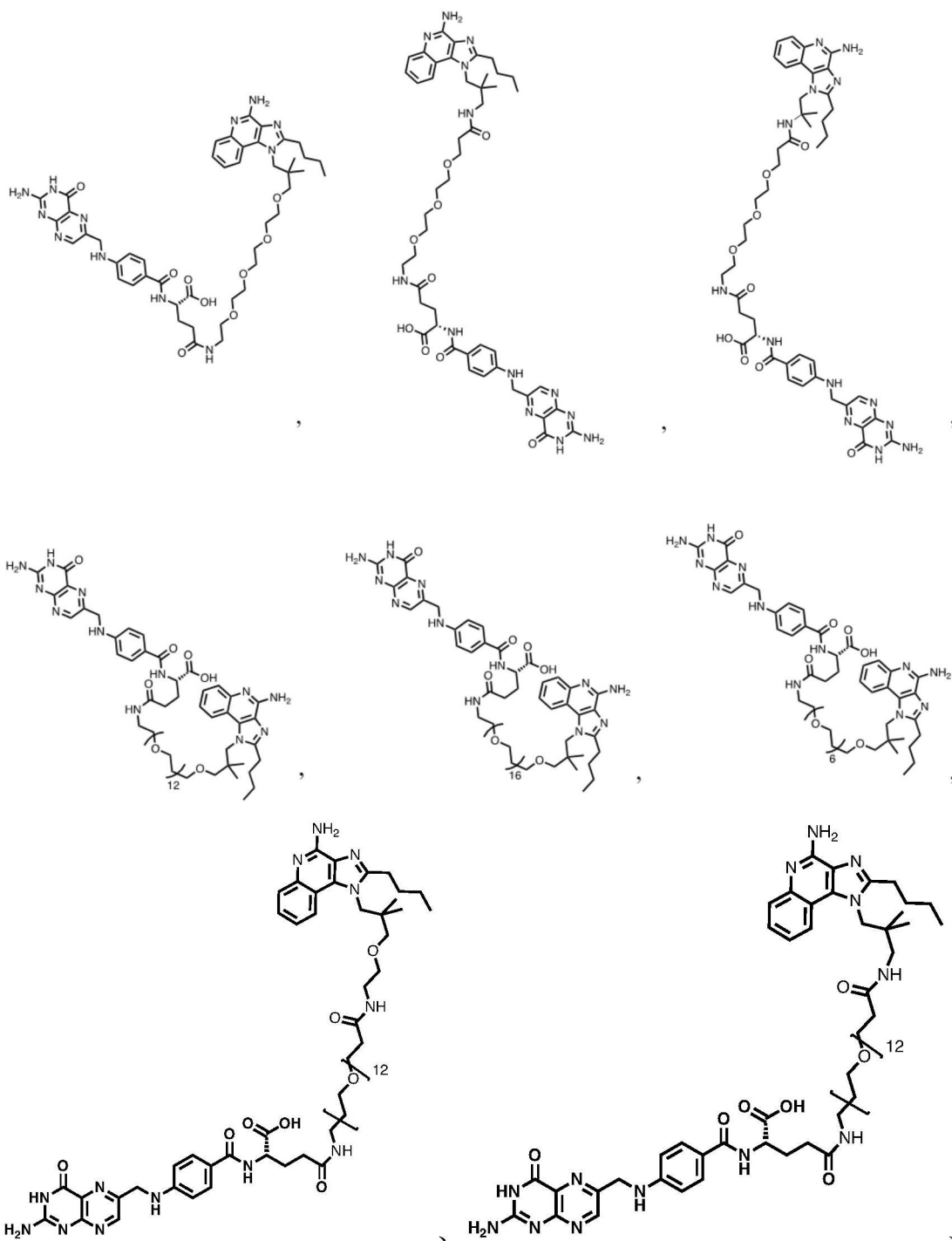
55. 根据权利要求17所述的化合物,由以下结构之一表示:

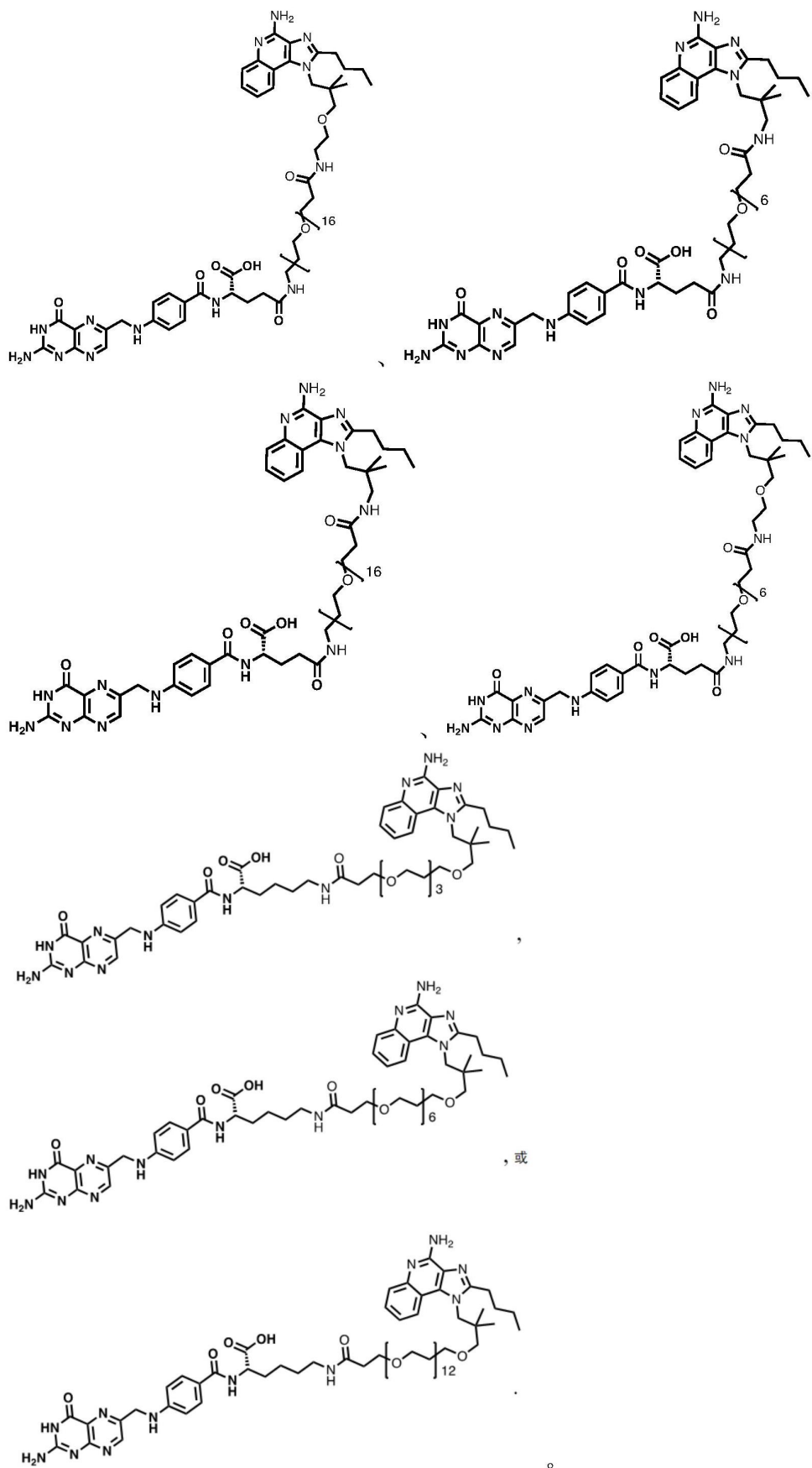


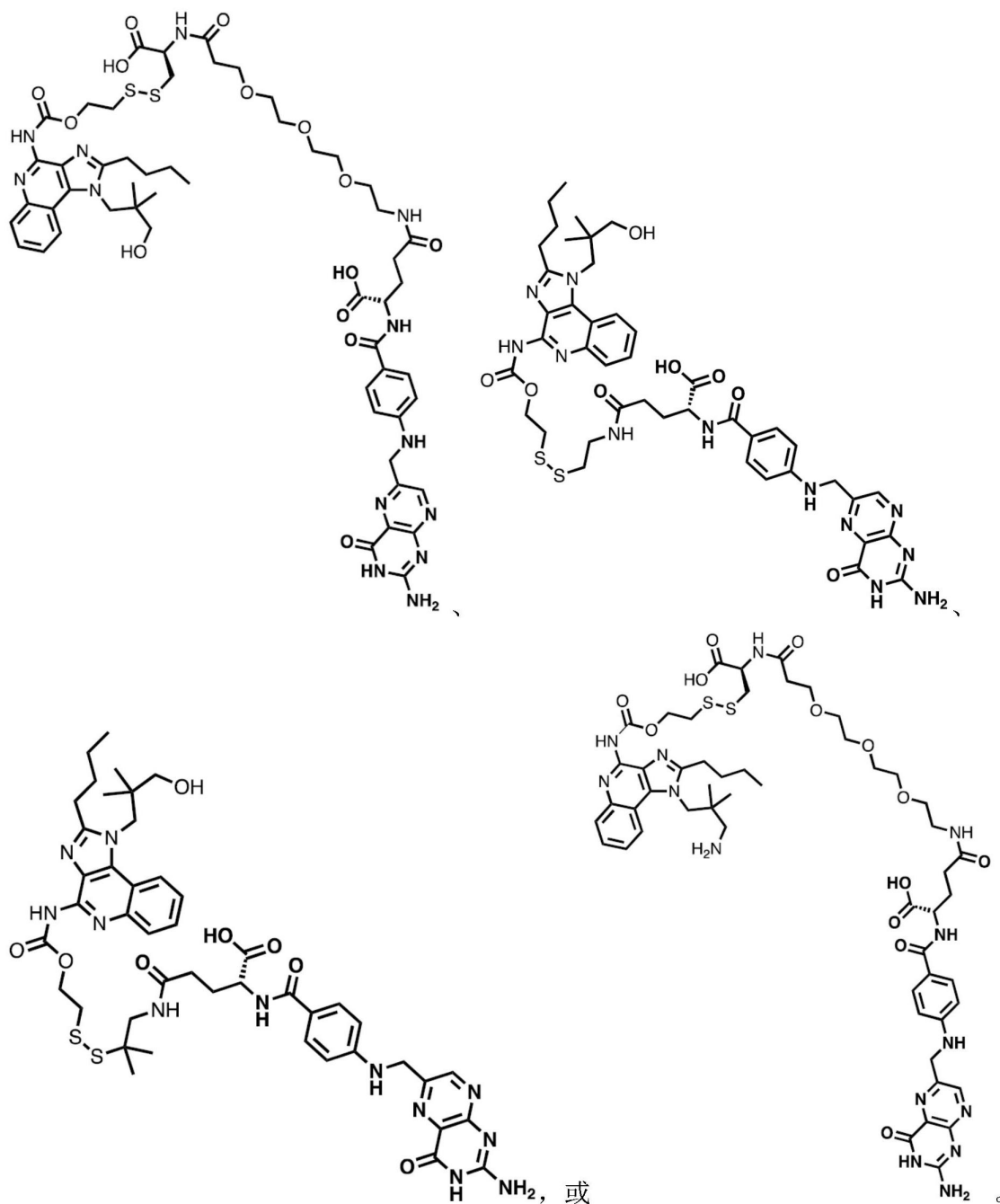
或其药学上可接受的盐,其中 n_1 为0-10,并且 n_2 为0-10。

56. 根据权利要求17的化合物,由以下结构之一表示:









59. 一种药物组合物, 包含权利要求1-58中任一项的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

60. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的一种或更多种权利要求1-58中任一项的化合物, 以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

61. 一种治疗有需要个体的癌症或纤维化疾病或病症的方法, 所述方法包含向所述个体施用治疗有效量的一种或更多种权利要求1-60中任一项的化合物或组合物。

62. 根据权利要求61所述的方法, 其中所述方法用于治疗癌症。

63. 根据权利要求62所述的方法, 其中所述癌症选自由肺癌和乳腺癌组成的组。

64. 根据权利要求61所述的方法, 其中所述方法用于治疗纤维化疾病或病症。

65. 一种治疗有需要个体的纤维化疾病或病症或癌症的方法, 所述方法包含向所述个

体施用一种或更多种权利要求1-60中任一项的化合物或组合物,其量可有效地将倾向M2样表型的巨噬细胞群体转化为M1样表型,其中,所述巨噬细胞群体存在于所述个体内的靶向位置,所述M2样表型与抗炎性/促纤维化状态有关,而所述M1样表型与促炎性/抗纤维化状态有关。

66.根据权利要求65所述的方法,其中所述方法用于治疗癌症。

67.根据权利要求66所述的方法,其中所述个体内的靶向位置是肿瘤微环境。

68.根据权利要求65所述的方法,其中所述方法用于治疗纤维化疾病或病症。

69.根据权利要求61-68中任一项所述的方法,其中施用所述一种或更多种化合物不会诱发所述个体中不必要的炎症。

70.根据权利要求61-68中任一项所述的方法,还包含施用第二治疗剂。

71.根据权利要求70所述的方法,其中所述方法用于治疗纤维化疾病或病症,并且所述第二治疗剂是抗炎性剂。

72.根据权利要求70所述的方法,其中所述方法用于治疗癌症,并且所述第二治疗剂是化疗剂或进行放射疗法。

用于治疗纤维化疾病和癌症的化合物、组合物和方法

[0001] 优先权

[0002] 本申请与2020年7月8日提交的美国临时申请第63/049,556号有关,并要求其优先权利益。上述申请的内容通过全文引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于治疗各种疾病(包括,例如癌症、纤维化和其他疾病状态)的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,本公开涉及Toll样受体(TLR)激动剂,例如TLR-7/8激动剂及其叶酸盐或蝶酰氨基酸缀合物,及其治疗癌症和炎症性疾病(例如纤维化疾病)的用途。在一些实施方案中,本公开还大体上涉及制备包含叶酸受体的靶向配体和TLR 7/8激动剂的缀合物的方法。

背景技术

[0004] 巨噬细胞是天然免疫的关键细胞组分。M1型巨噬细胞是促炎性细胞,而M2型巨噬细胞是抗炎性细胞。过度刺激M1样和M2样巨噬细胞与一些疾病有关,如纤维化、炎症性疾病和癌症。在癌症中,具有M2表型的肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是肿瘤微环境(TME)中最突出的细胞。在许多癌症中,TAM浸润的增强与预后恶化有关。在TME内,TAM有助于抑制免疫功能。在纤维化疾病中,激活的M2型巨噬细胞产生促纤维化细胞因子,诱导肌成纤维细胞产生细胞外基质蛋白,包括胶原蛋白和纤连蛋白。将这些免疫抑制表型重新编程为促炎性更强的表型可以对这类疾病进行有效的治疗。

[0005] Toll样受体(TLR)可以识别病原体,并在免疫细胞中大量表达。众所周知,靶向TLR-7/8的合成小分子激动剂可作为强大的免疫刺激剂发挥作用。然而,全身施用这种非靶向形式的TLR-7/8激动剂会受到剂量限制性毒性的阻碍,并造成人体毒性细胞因子综合征。因此,对许多这类药物进行局部应用。

发明内容

[0006] 本文某些实施方案中提供的是化合物和组合物,例如用于治疗方法。在一些情况下,所述化合物和组合物用于治疗(例如治疗癌症和/或纤维化)的方法。在一些实施方案中,所述化合物是Toll样受体(TLR)7和/或8激动剂。在某些实施方案中,所述化合物单独使用或与靶向剂一起使用。

[0007] 本文提供的化合物可以包含第一基团(radical)。所述第一基团可以与第二基团(radical)连接(例如,直接连接或通过接头连接)。所述第二基团可以是靶向部分,其靶向细胞的模式识别受体(例如,免疫细胞受体,如叶酸盐受体,如叶酸盐受体 β (FR- β))。在一些实施方案中,所述靶向配体包含叶酸盐受体结合配体,例如叶酸盐或其功能片段或类似物,例如,蝶酰氨基酸(例如,蝶酰基连接到包含两个或更多个氨基酸的氨基酸或肽)。

[0008] 在某些情况下,例如当所述化合物是(例如,强效)TLR 7/8激动剂时,非缀合的化合物在全身递送时可能具有高毒性。最好是减少和/或消除与此类化合物有关的全身毒性。

相对于化合物的游离形式,所述化合物的缀合基团可以减少毒性(例如,减少至少10%、至少20%、至少30%、至少50%、至少75%,或至少90%)。此外,在某些情况下,相对于化合物的游离形式,所述化合物(缀合物)可以在相当或较低的浓度下具有疗效(例如,ED50浓度为游离形式的120%或更低、100%或更低、80%或更低、60%或更低或40%或更低)。

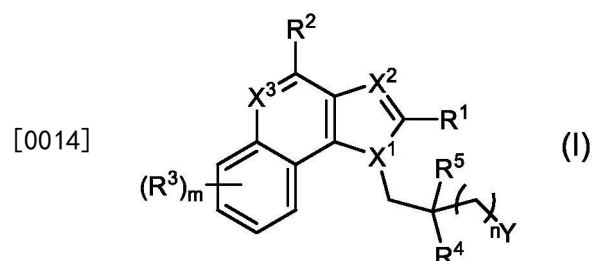
[0009] 在某些实施方案中,化合物包含第一基团,其通过不可释放的连接(例如通过不可释放的接头)与第二基团连接。化合物或其类似物在缀合物中不可释放的连接可以减少所述化合物的全身性暴露(例如,相应的毒性)。

[0010] 在某些实施方案中,所述第二(例如,靶向)基团是叶酸盐或其类似物、功能片段或衍生物(例如,蝶酰氨基酸)。在某些情况下,这种配体对于靶向细胞的模式识别受体(如FR- β)是有用的。在某些情况下,FR- β 在激活的骨髓细胞中过量表达,而在健康细胞中以极低水平存在。

[0011] 在一些实施方案中,本文提供的第一基团是TLR 7和/或8 (TLR 7/8) 的激动剂,例如,强效激动剂。在一些实施方案中,通过靶向配体(例如叶酸盐或蝶酰氨基酸)递送TLR-7/8激动剂被证明能有效地缓解全身性细胞因子的释放。

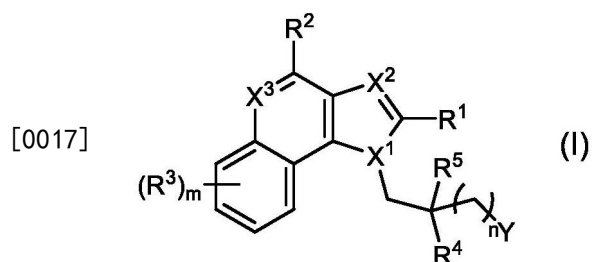
[0012] 在一些实施方案中,与叶酸盐缀合的TLR-7/8激动剂对病变的细胞类型具有特异性。在一个实施方案中,叶酸盐-TLR7/8激动剂缀合物可以被递送入(例如,特异性地)FR- β +巨噬细胞的内体,例如,同时限制所述TLR7/8激动剂的全身性暴露。

[0013] 在一些情况下,由于大体积叔丁基基团的空间位阻效应,叔羟基与烷基卤化物的直接烷基化过程通常产率较低,并且生成位置异构体产物。在一些实施方案中,与位阻化合物相比,包含基团(如TLR7激动剂基团)的化合物与叶酸盐(基团)的偶联效率更高。在一些实施方案中,亚烷基间隔基(如 $n>0$,如 $n=1-8$,如 $n=1$,形成亚甲基)被置于叔丁基基团和羟基之间(例如,如以下式I所示),从而进行高效的化学合成并以高产率获得稳定的缀合物。



[0015] 此类化合物的优点是,在某些情况下,此类化合物(其基团(radical))与叶酸盐配体或其功能片段或类似物通过不可释放的接头连接形成稳定的缀合物。在一些实施方案中,例如当Y是羟基时,与接头进行连接在Y处形成酯(-OCO-)、碳酸酯(-OC(=O)O-)或氨基甲酸酯(-OC(=O)NR-)。在其他情况下,Y是本文所述的另一基团。在一些实施方案中,加入间隔基使具有式(I)基团的缀合物通过不可释放的接头与叶酸盐受体配体连接形成稳定的加合物。在某些情况下,所述缀合物更稳定(例如,在体内),从而减少TLR7激动剂的全身性暴露,例如,减少不良反应和副作用。

[0016] 在一些实施方案中,本文提供的是式(I)结构表示(或包含其基团(radical))的化合物:

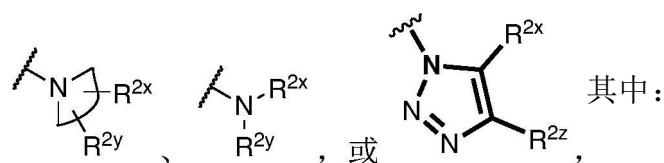


[0018] 其中:

[0019] R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地是H、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、脂环基、芳基(例如,联芳基)、卤代基、杂芳基、 $-\text{COR}^{2x}$ 、 $\left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{21}$ 、 $\left[\text{N}(\text{R}^{2x})-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$ 、或 $\left[\text{N}(\text{R}^{2x})-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$;

[0020] R^2 是H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2x}$ 、 N_3 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$ 、 $\left[\text{N}(\text{R}^{2x})-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$ 、或 $\left[\text{N}(\text{R}^{2x})-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$;

[0021] Y是H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2x}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{2x}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{2x}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COSH}$ 、 $-\text{COR}^{2x}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、烯基、炔基、烷氧基、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$ 、 $\left[\text{N}(\text{R}^{2x})-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$ 、或 $\left[\text{N}(\text{R}^{2x})-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$;



[0022] R^{2x} 和 R^{2y} 的每一个独立地选自由以下组成的组:H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基和杂芳基,并且每一个 R^{2z} 独立地选自由以下组成的组: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{2q}\text{R}^{2q'}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{2q}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{2q}$,和 $-\text{COR}^{2q}$;

[0023] 其中每个 R^{2q} 和 $R^{2q'}$ 独立地是烷基或H, $\left[\text{N}(\text{R}^{2x})-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$ 是3-10元含N的非芳香族、单环或双环杂环;

[0024] X^1 、 X^2 和 X^3 中的每一个独立地是 CR^q 或N;

[0025] R^{21} 是H或烷基;并且

[0026] n' 为0-30;

[0027] 其中,在式I中, X^1 、 X^2 和 X^3 中的每一个独立地是 CR^q 或N,其中每个 R^q 独立地是氢、卤素或任取代的烷基;

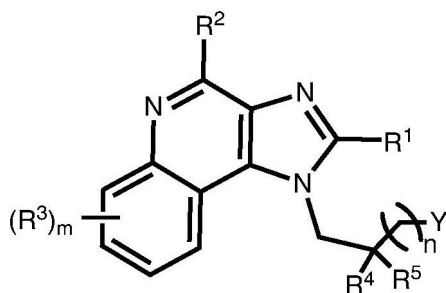
[0028] n 为0-30(例如,1-8或1-6); m 为0-4;并且

[0029] 其中,当 n 为0时,Y不是H、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}-\text{R}^{2x}$ 。

[0030] 在一些实施方案中,式I的所述化合物被一个或更多个 R^3 基团(例如 m 个 R^3 基团,如其中 m 为0-4)取代。

[0031] 某些实施方案提供了具有式(IA)结构(或包含其基团)的化合物:

[0032]



式 (IA)

[0033] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0034] R^1 是任选取代的 C_3 - C_8 烷基(例如无环烷基或环烷基)(例如任选被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基);[0035] R^2 是H、 $-OR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$,或 N_3 ;[0036] Y是H、 $-OR^z$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、 $-SR^z$ 、 $-SOR^z$ 、 $-SO_3R^z$ 、 $-N_3$ 、 $-COR^z$ 、 $-COOR^z$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-COSR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 或 $-CON(R^z)_2$,其中;[0037] R^{2x} 和 R^{2y} 各自独立地是氢、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-C(R^z)_2-N(R^z)_2$ 、 $-CS-N(R^z)_2$ 或任选取代的烷基(例如,任选被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是氧亚基、卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基),其中每个 R^z 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基,或[0038] R^{2x} 和 R^{2y} 共同组成任选取代的杂环烷基(例如,其中所述任选取代的杂环烷基是单环或双环杂环烷基和/或其中所述任选取代的杂环烷基是3-10元杂环烷基);[0039] 每个 R^3 独立地是卤素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^z$ 、 $-COOR^z$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-COSR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、氨基、羟基或巯基,其中所述烷基、烷氧基、杂烷基、环烷基或杂环烷基是任选取代的;[0040] R^4 和 R^5 各自独立地是烷基、烷氧基、卤素或环烷基,其中所述烷基、烷氧基或环烷基任选被取代;

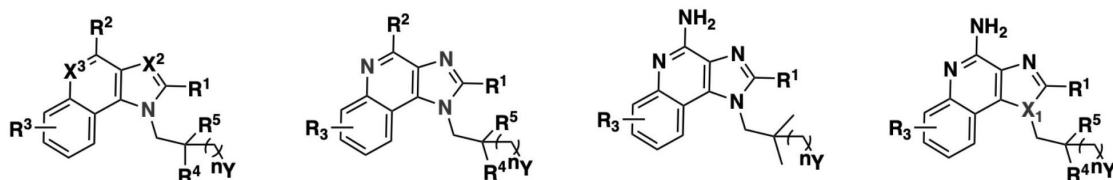
[0041] n为1-6;并且

[0042] m为0-4。

[0043] 在一些实施方案中,式(I)或(IA)的 R^1 是任选取代的 C_3 - C_6 烷基。在一个实施方案中,式(I)或(IA)的 R^1 是任选取代的无环 C_3 - C_6 烷基。[0044] 在式(I)和式(IA)的一些实施方案中, R^2 是 $-NR^{2x}R^{2y}$ 。在式(I)或(IA)的一个实施方案中, R^2 是 NH_2 。

[0045] 在一些实施方案中,所述化合物由下式任一个或更多个表示(或包括其基团(radical)):

[0046]

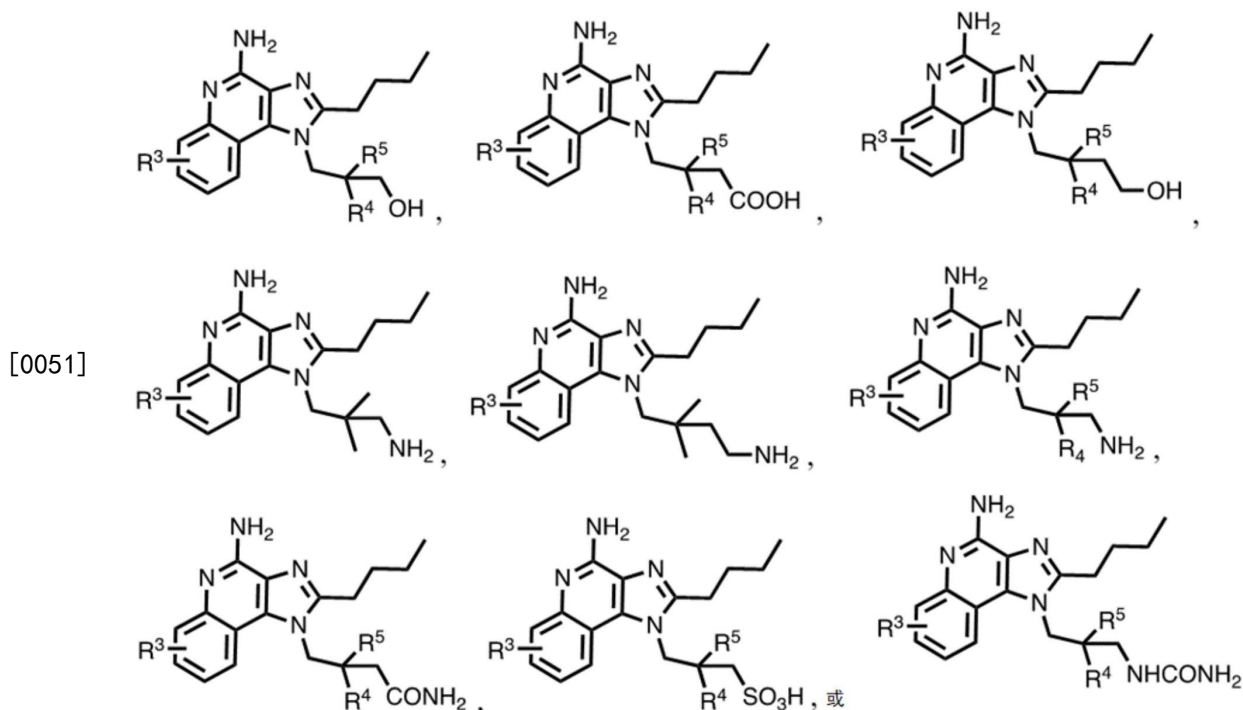


[0047] 或其药学上可接受的盐。

[0048] 在一些实施方案中,n为1-3。在另一实施方案中,n为1或2。在本发明化合物的某些实施方案中,n为1。

[0049] 一个实施方案提供了具有式 (I) 或 (IA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 是 -OH、-OCH₃、-NH₂、-NHNH₂、-NHCONH₂、-SH、-SO₂NH₂、-N₃、-COOH、-COCH₃、-COOCH₃, 或 -CONH₂。在一些实施方案中, Y 是 OH。在其他实施方案中, Y 是 NH₂。

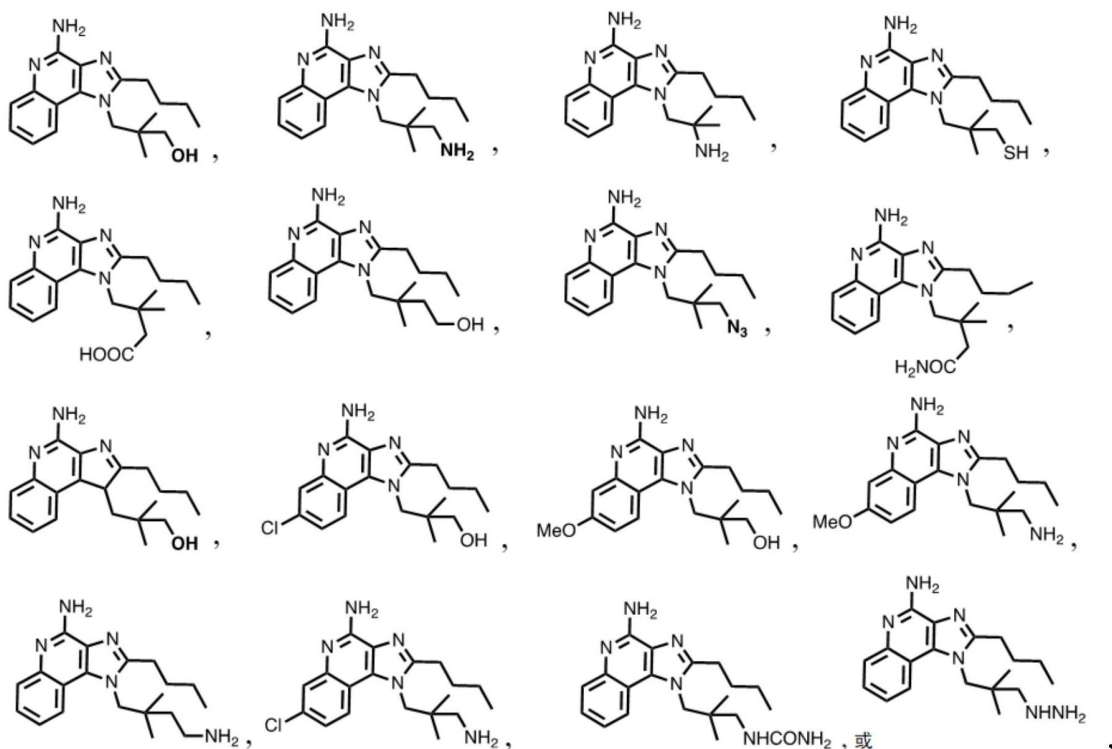
[0050] 在一些实施方案中, 所述化合物由下式的任一个或多个表示 (或包括其基团 (radical)):



[0052] 或其药学上可接受的盐。

[0053] 在式 (I) 或 (IA) 的某些实施方案中, R⁴和R⁵各自是烷基。在式 (I) 或 (IA) 的某些实施方案中, R⁴和R⁵各自独立地是C₁-C₄烷基。在一个实施方案中, R⁴和R⁵各自是甲基。

[0054] 在一些实施方案中, 所述化合物由下式的任一个表示 (或包含其基团 (radical)):



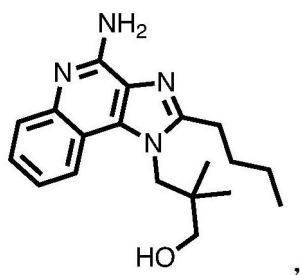
[0055]

[0056] 或其药学上可接受的盐。

[0057] 在某些实施方案中, X^1 、 X^2 和 X^3 各自是 N。

[0058] 在式 (I) 或 (IA) 的某些实施方案中, 所述化合物为下式的化合物:

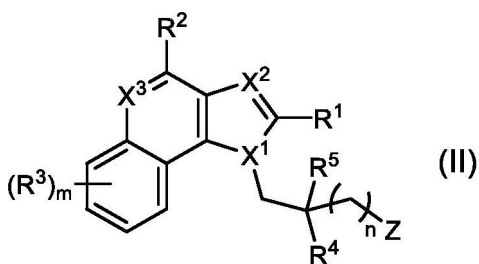
[0059]



[0060] 或其药用盐。

[0061] 一个实施方案提供了由式 (II) 结构表示的化合物:

[0062]

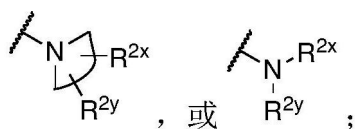


[0063] 或其药学上可接受的盐, 其中:

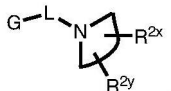
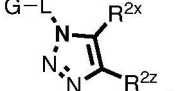
[0064] R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地是 H、烷基、烷氧基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基、卤代

基、杂芳基、 $-\text{COR}^{2x}$ 、 $\left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{21}$ 、 $\left[\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2x}$ 、 $\left[\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$ 、或 $\left[\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2x}$ 、

[0065] R^2 是 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2x}$ 、 N_3 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$ 、



[0066] Z是以下式的基团:G-L-、G-O-、G-L-O-、G-L-O-烷基-、G-L-S-、G-SO₂-NH-、G-L-NR^aR^b-、G-L-S(O)_x-烷基-、G-L-CO-、G-L-芳基-、G-L-NH-CO-NH-、G-L-NH-O-、G-L-NH-NH-、G-

L-NH-CS-NH、G-L-C(O)-烷基-、G-L-SO₂-、, 或 , 其中:

[0067] L是接头,G是叶酸受体结合配体;

[0068] R^a和R^b各自独立地是H、卤代基、羟基、烷氧基、芳基、氨基、酰基或C(O)R^c,其中R^c是烷基、芳基、氧基或烷氧基;

[0069] x为0-3;

[0070] R^{2x}和R^{2y}的每一个独立地选自由以下组成的组:H、-OH、-CH₂-OH、-NH₂、-CH₂-NH₂、-COOMe、-COOH、-CONH₂、-COCH₃、烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基和杂芳基;

[0071] 每个R^{2z}独立地选自由以下组成的组:-NH₂、-NR^{2q}R^{2q'}、-O-R^{2q}、-SO-R^{2q}和-COR^{2q};

[0072] 每个R^{2q}和R^{2q'}独立地是烷基或H,并且是3-10元含N非芳香族、单环或双环杂环;

[0073] R²¹是H或烷基;并且

[0074] n'为0-30;

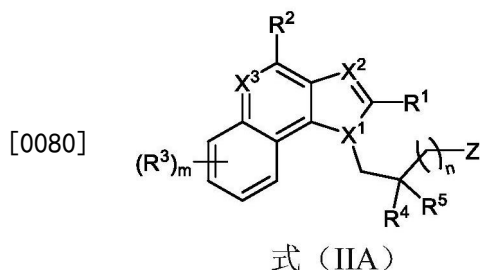
[0075] 其中,在式II中:

[0076] X¹、X²和X³各自独立地是CR^q或N,其中每个R^q独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;

[0077] n为0-30(例如1-8或1-6),m为0-4;并且

[0078] 其中当n为0时,Z没有通过氧原子结合到式(II)。

[0079] 一个实施方案提供了由式(IIA)结构表示的化合物:



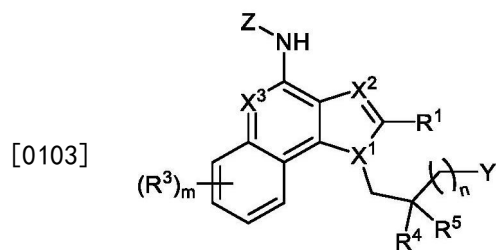
[0081] 或其药用盐,其中:

[0082] R¹是任选取代的烷基(例如,无环烷基或环烷基)(例如,任选被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基);

[0083] R²是H、-OR^z、-SO₂N(R^z)₂、-NR^{2x}R^{2y},或N₃,其中:

[0084] R^{2x}和R^{2y}各自独立地是氢、-N(R^z)₂、-CON(R^z)₂、-C(R^z)₂-N(R^z)₂、-CS-N(R^z)₂或任选取代的烷基(例如,任选被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是氧亚基、卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基);

[0085] 每个R^z独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;或



式 (IIIA)

[0104] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0105] R^1 是任选取代的烷基(例如无环烷基或环烷基)(例如任选地被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基);

[0106] Y是H、 $-OR^z$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、 $-SR^z$ 、 $-SOR^z$ 、 $-SO_3R^z$ 、 $-N_3$ 、 $-COR^z$ 、 $-COOR^z$ 、 $-CONR^z_2$ 、 $-COSR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 或 $-CON(R^z)_2$,其中:

[0107] R^{2x} 和 R^{2y} 各自独立地是氢、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-C(R^z)_2-N(R^z)_2$ 、 $-CS-N(R^z)_2$ 或任选取代的烷基(例如,任选被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是氧亚基、卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基),并且每个 R^z 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;或

[0108] R^{2x} 和 R^{2y} 共同组成任选取代的杂环烷基(例如,其中所述任选取代的杂环烷基是单环或双环杂环烷基和/或其中所述任选取代的杂环烷基是3-10元杂环烷基);

[0109] 每个 R^3 独立地是卤素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、杂环烷基、氨基、羟基、羰基或巯基,其中所述烷基、烷氧基、杂烷基、环烷基或杂环烷基是任选取代的;

[0110] R^4 和 R^5 各自独立地是烷基、烷氧基、卤素或环烷基,其中所述烷基、烷氧基和环烷基是任选取代的;

[0111] 每个 X^1 、 X^2 和 X^3 独立地是 CR^q 或N,其中每个 R^q 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;

[0112] Z是L-G,其中L是接头,G是叶酸受体结合配体;

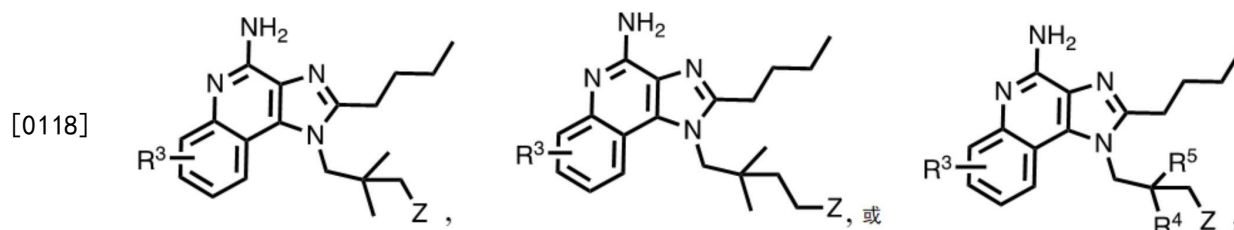
[0113] n为1-6;并且

[0114] m为0-4。

[0115] 在式(II)、(IIA)、(III)或(IIIA)的一些实施方案中,其中 X^1 、 X^2 和 X^3 各自为N。

[0116] 在式(II)、(IIA)、(III)或(IIIA)的一些实施方案中,n为1。

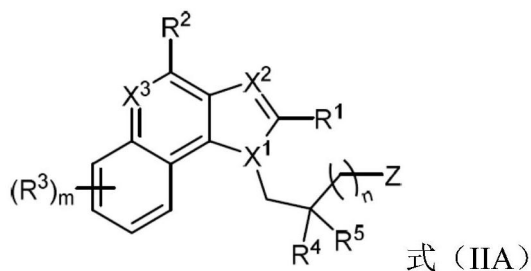
[0117] 在一些实施方案中,所述化合物由下式的任一个表示:



[0119] 其中Z是L-G,其中L是接头,G是叶酸受体结合配体,或其药学上可接受的盐。

[0120] 在一些实施方案中,所述化合物是式(IIA)的化合物:

[0121]



[0122] 其中:

[0123] R^1 是被 1-3 个取代基任选取代的 C_1-C_6 烷基, 每个取代基独立地是卤素或 C_1-C_6 烷氧基;[0124] R^2 是 $-NR^{2x}R^{2y}$, 其中 R^{2x} 和 R^{2y} 各自独立地是氢或 C_1-C_6 烷基;[0125] 每个 R^3 独立地是卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基、羟基、羧基或巯基;[0126] R^4 和 R^5 各自独立地是 C_1-C_6 烷基;[0127] 每个 X^1 、 X^2 和 X^3 是 N;

[0128] Z 是 G-L- 或 G-L-O-, 其中 L 是接头, G 是叶酸受体结合配体;

[0129] n 为 1; 并且

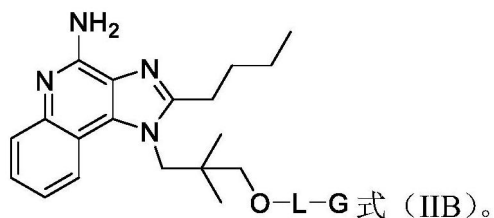
[0130] m 为 0-4;

[0131] 或其药学上可接受的盐。

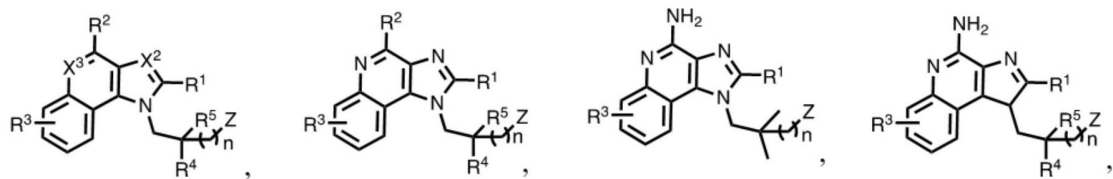
[0132] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, R^2 是 $-NH_2$ 。在一些实施方案中, m 为 0。在某些实施方案中, R^1 是 C_1-C_6 烷基, R^2 是 $-NH_2$, n 为 1, m 为 0。

[0133] 在一些实施方案中, 式 (II) 所述化合物是式 (IIB) 化合物:

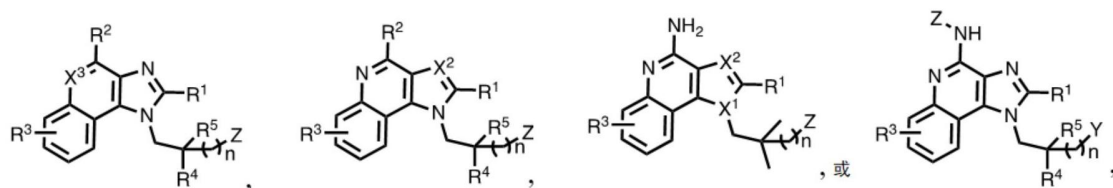
[0134]



[0135] 在一些实施方案中, 所述化合物由以下结构的任一个或更多个表示:



[0136]



[0137] 其中 Z 是 L-G, 其中 L 是接头, G 是叶酸受体结合配体, 或其药学上可接受的盐。

[0138] 在式 (II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的一些实施方案中, L 是可裂解 (可释放)

的接头。在式 (II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的具体实施方案中, L是可水解的接头。在优选的实施方案中, L是不可裂解的或不可释放的接头。在式 (II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的具体实施方案中, L是不可水解的接头。

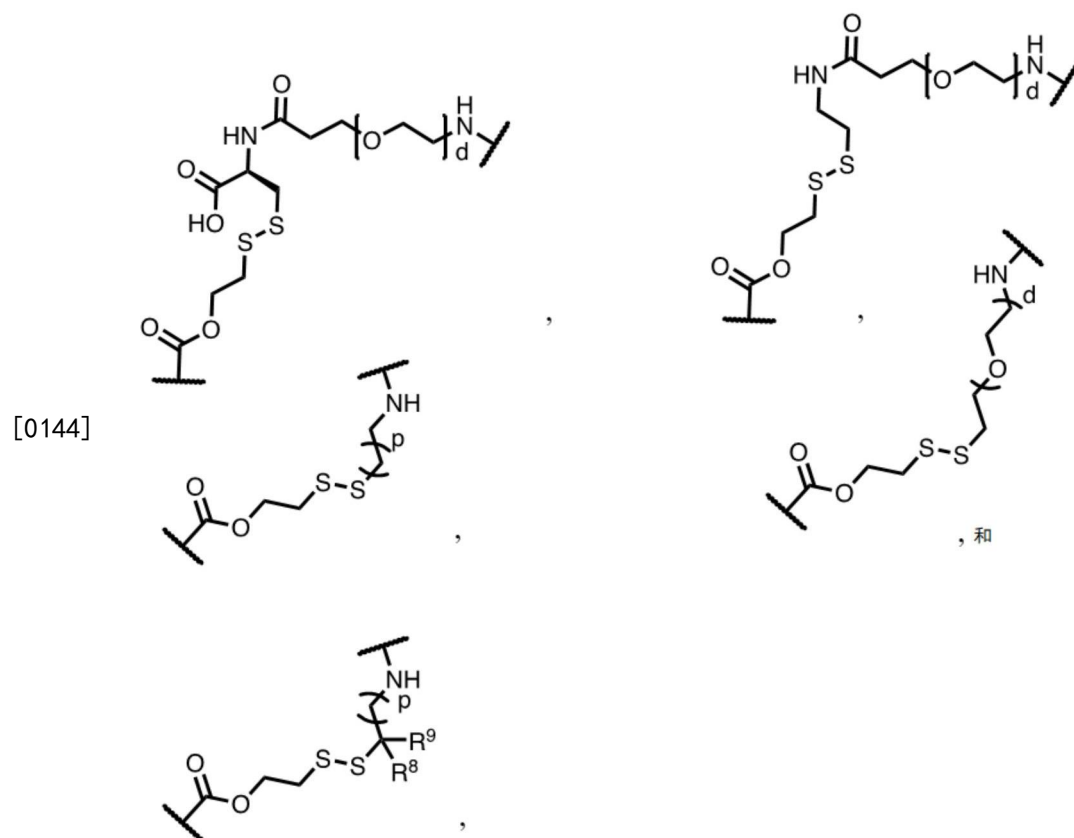
[0139] 在一些实施方案中, L包含任选取代的杂烷基。在一些实施方案中, 所述杂烷基是未取代的。在其他实施方案中, 所述杂烷基被至少一个取代基取代, 所述取代基选自自由以下组成的组: 烷基、羟基、酰基、聚乙二醇 (PEG)、羧酸酯和卤代基。在另一实施方案中, L包含取代的杂烷基, 其主链上有至少一个二硫键。

[0140] 在一些实施方案中, L是肽或肽聚糖, 在其主链上有至少一个二硫键。

[0141] 在一些实施方案中, L是可裂解/可释放的接头, 可通过酶促反应、活性氧 (ROS) 或还原条件裂解。

[0142] 在一些实施方案中, L具有式 $\text{-NH-CH}_2\text{-CR}^6\text{R}^7\text{-S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-}$, 其中 R^6 和 R^7 各自独立地是 H、烷基或杂烷基。在一些优选的实施方案中, L不包含二硫键。

[0143] 在一些实施方案中, L是或包含下式的基团:



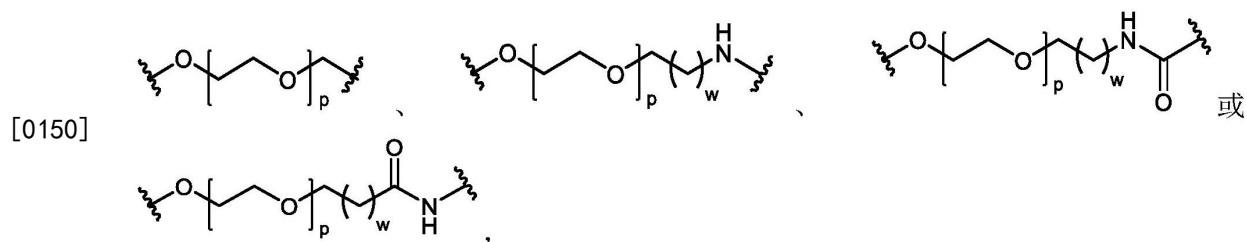
[0145] 其中 p 为 0 至 30 的整数; d 为 1 至 40 的整数; 并且 R^8 和 R^9 各自独立地是 H、烷基、杂环基、环烷基、芳基或杂烷基。

[0146] 在式 (II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的一些实施方案中, L是不可释放的接头。在一些具体的实施方案中, L是不可水解的接头。

[0147] 在一些实施方案中, L包含一个或更多个基团接头部分 (L') (例如, 用 L'_n 表示)。在一些实施方案中, 每一个或更多个接头部分独立地选自自由以下组成的组: 亚烷基、杂亚烷基、-O-亚烷基、亚烯基、酰基、芳基、杂芳基、酰胺、肟、醚、酯、三唑、PEG、羧酸酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、氨基酸、肽 (例如, 包含两个或更多个氨基酸残基) 和肽聚糖。

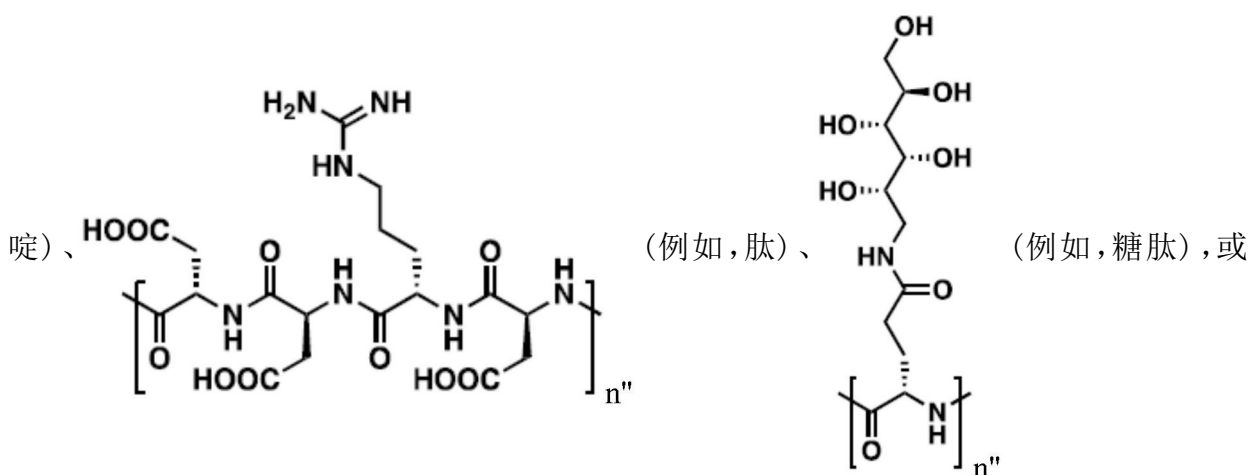
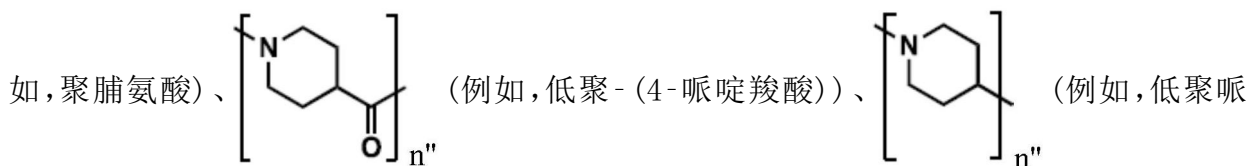
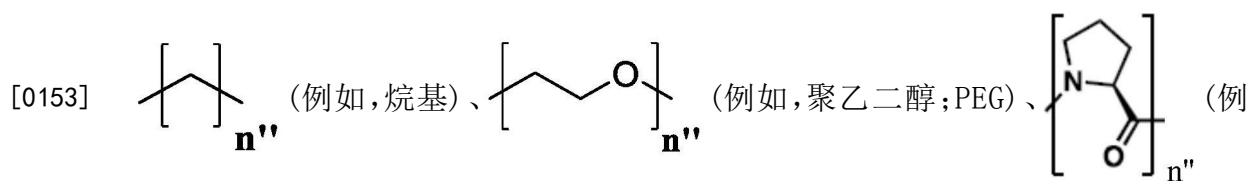
[0148] 在一个实施方案中,L是或包含烷基醚。在另一实施方案中,L是或包含酰胺。在另一实施方案中,L是或包含肽或肽聚糖。在另一实施方案中,L是或包含氨基酸。在另一实施方案中,L是或包含PEG (例如, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$)。在另一实施方案中,L是或包含多糖。

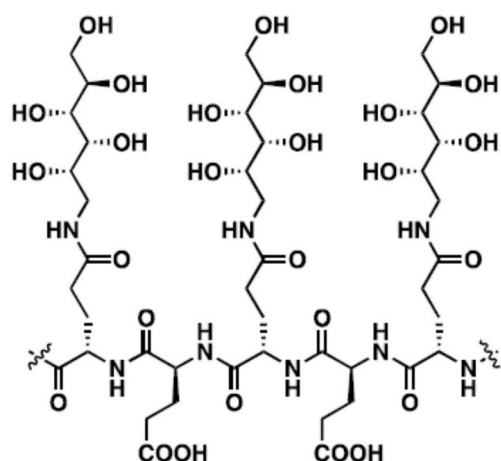
[0149] 在一些实施方案中,L是或包含由下列结构表示的基团:



[0151] 其中w为0-5,p为1-30。

[0152] 在一个实施方案中,L是或包含:



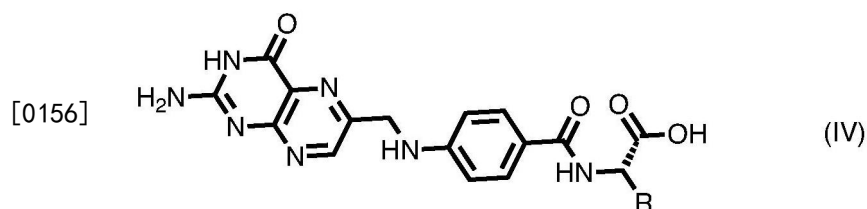


(例如,三糖肽) 其中n”为0-30的整数(例如,1-30、1-8,

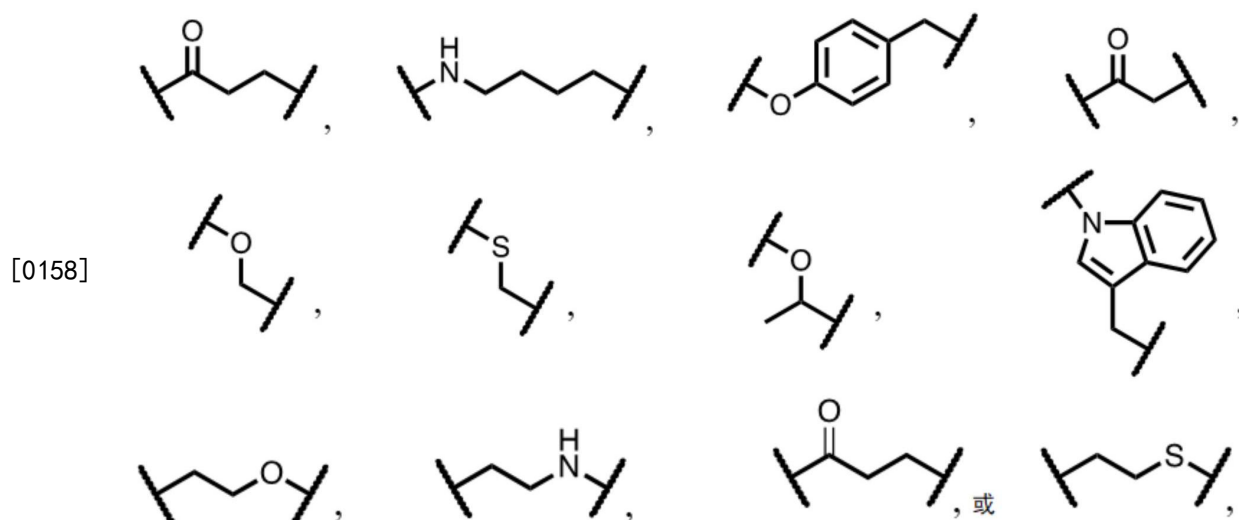
或1-6)。

[0154] 在某些实施方案中,L是二价接头。

[0155] 在式(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的一些实施方案中,G是式(IV)的基团或包含式(IV)的基团:



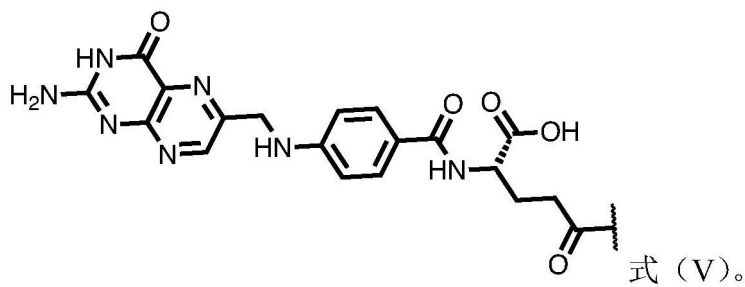
[0157] 其中R是或包含下式的任一种:



[0159] 或天然存在的或非天然的氨基酸或其衍生物或片段。

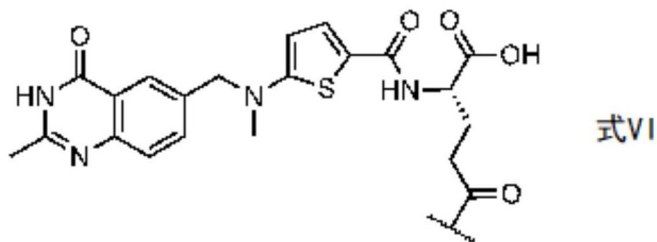
[0160] 在式(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的某些具体实施方案中,G是具有式(V)结构的基团(例如,是或包含具有式(VI)结构的基团):

[0161]



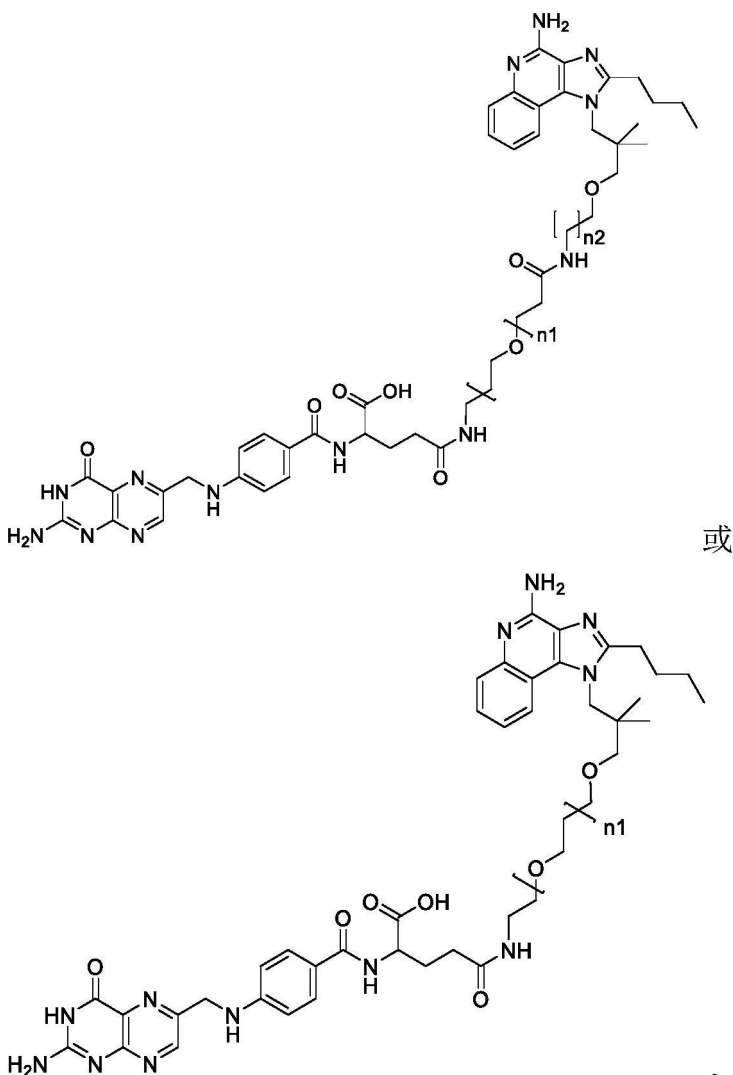
[0162] 在式 (II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的一些具体实施方案中, G是具有式 (VI) 结构的基团 (例如, 是或包含具有式 (VI) 结构的基团) :

[0163]



[0164] 在一些实施方案中, 所述化合物由下列结构之一表示:

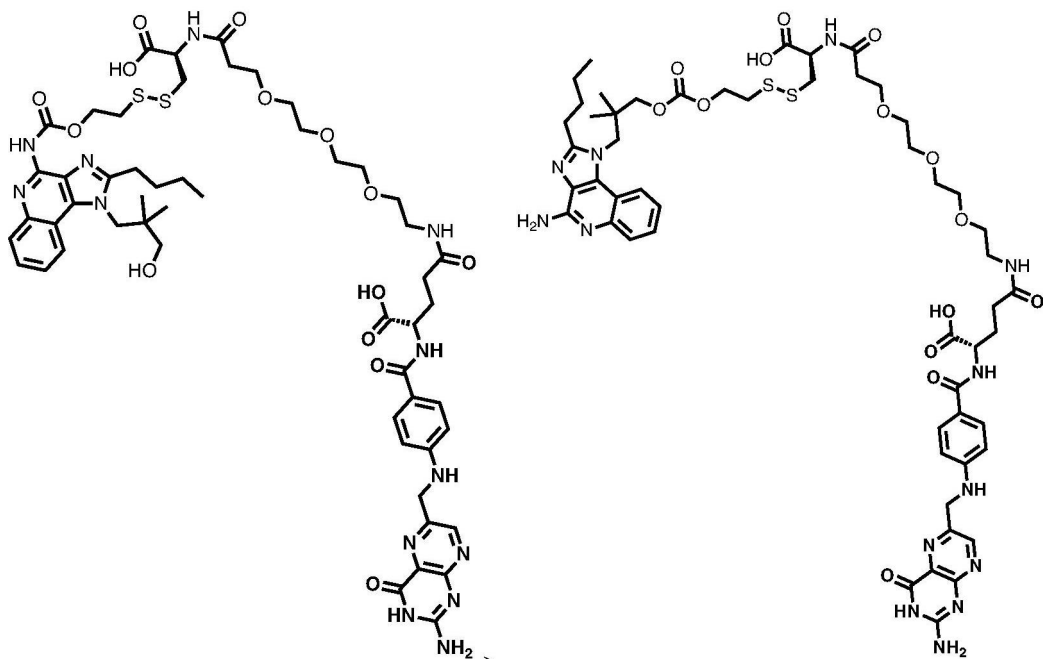
[0165]

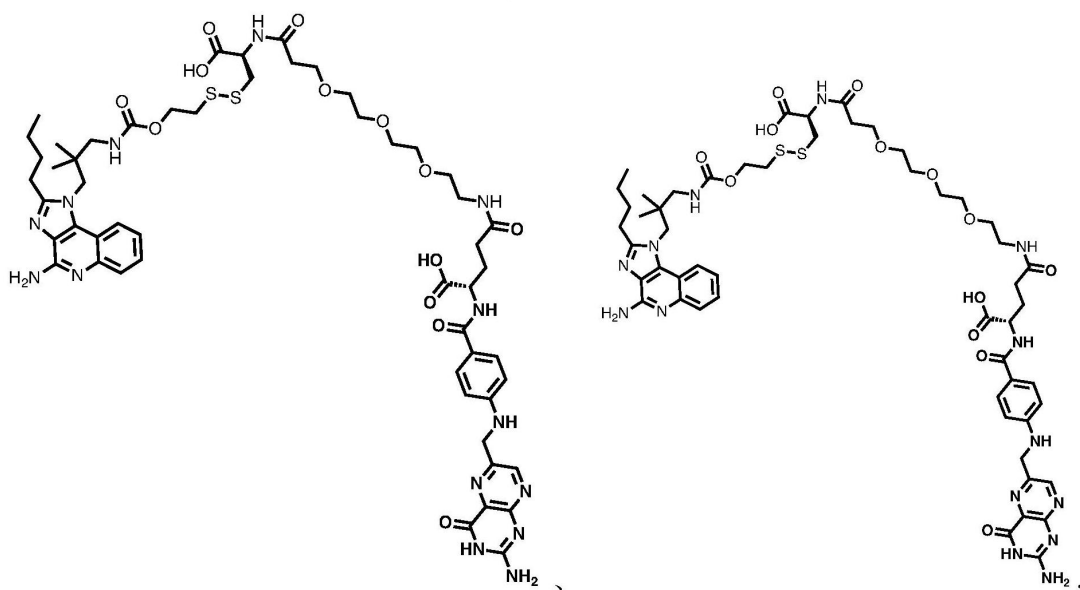
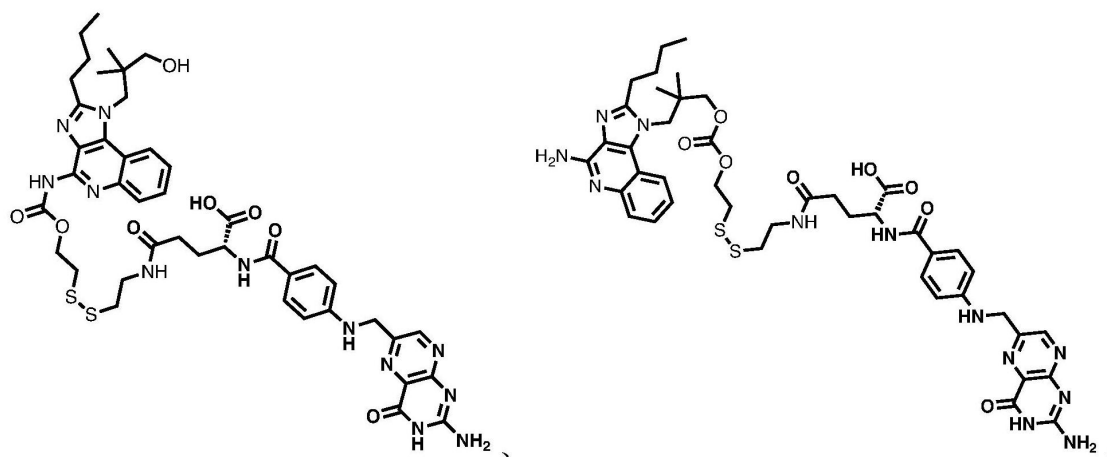


[0166] 或其药学上可接受的盐, 其中 n_1 为 0-10, n_2 为 0-10。

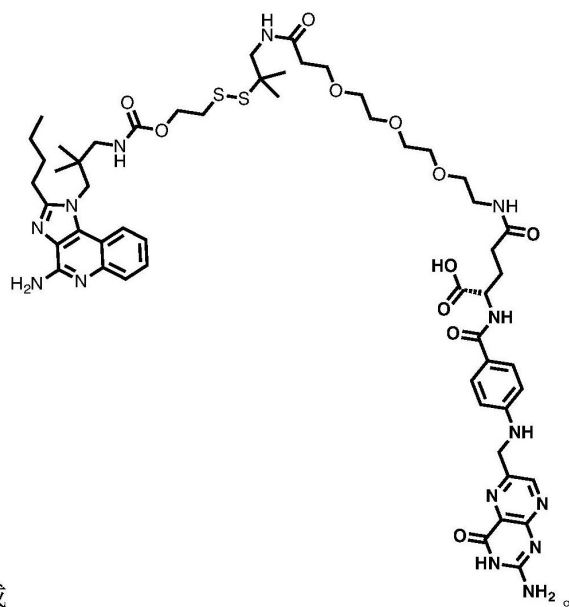
[0167] 在一些实施方案中,所述化合物由下列结构之一表示:

[0168]



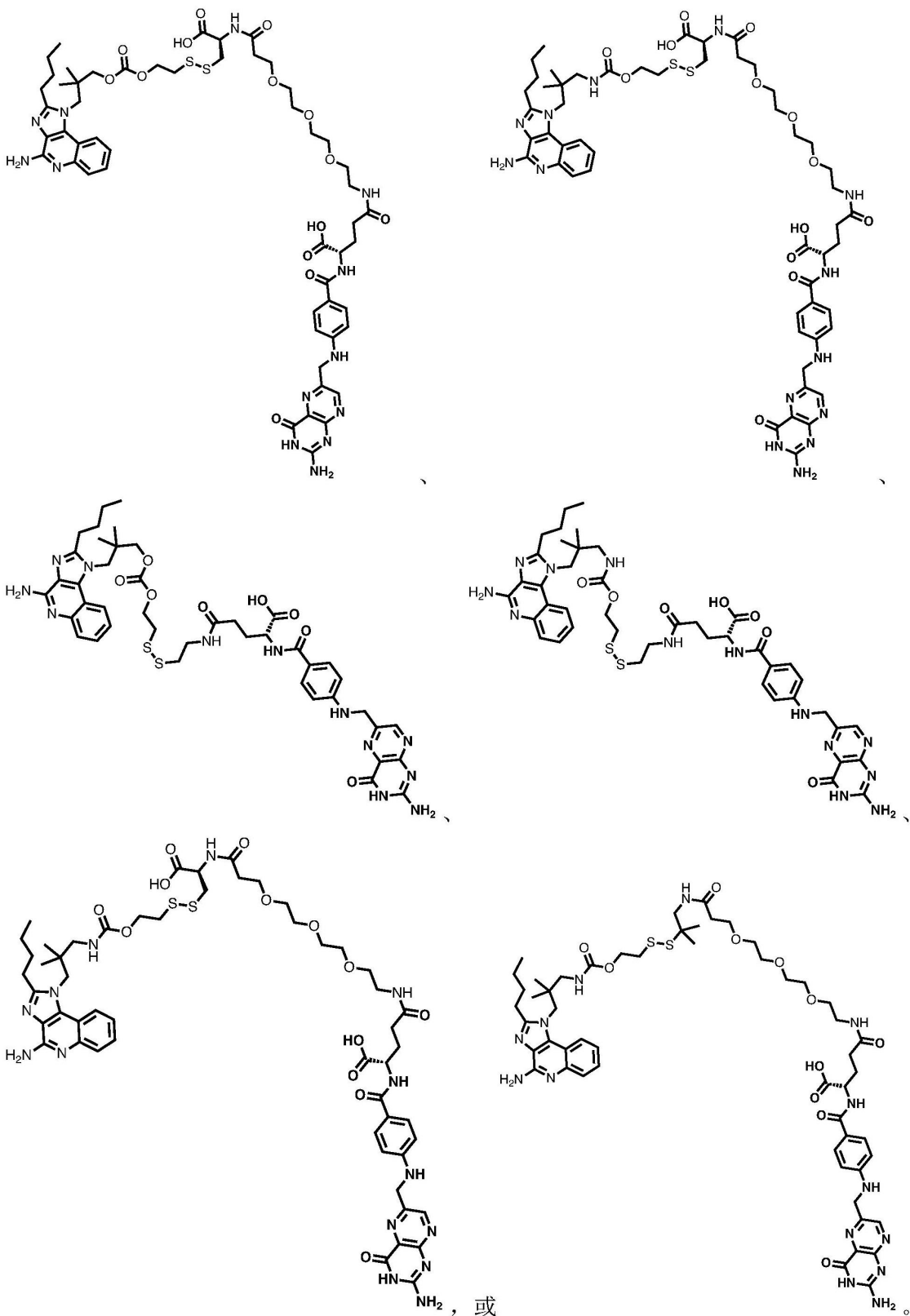


[0169]

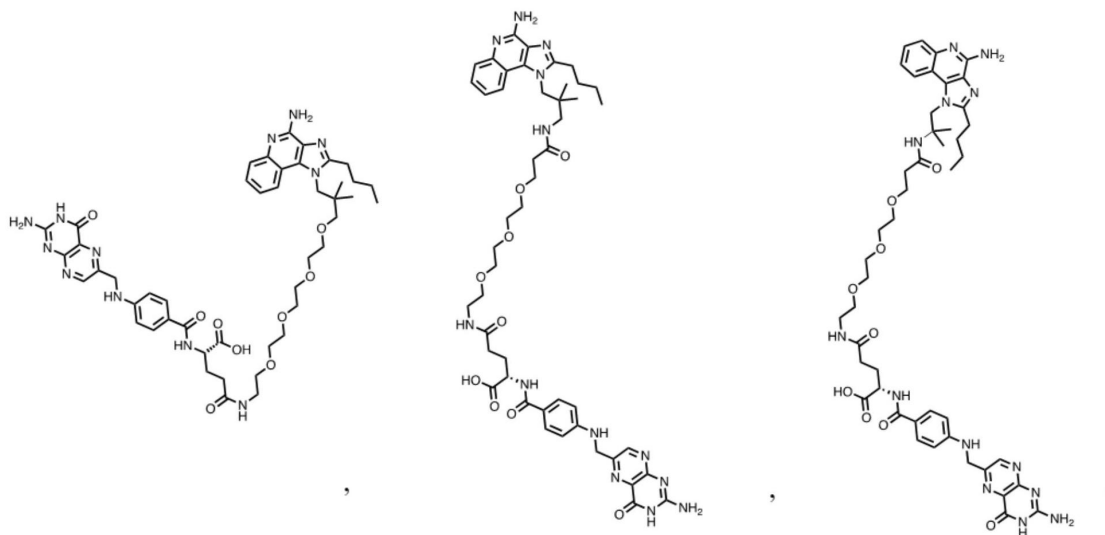


或

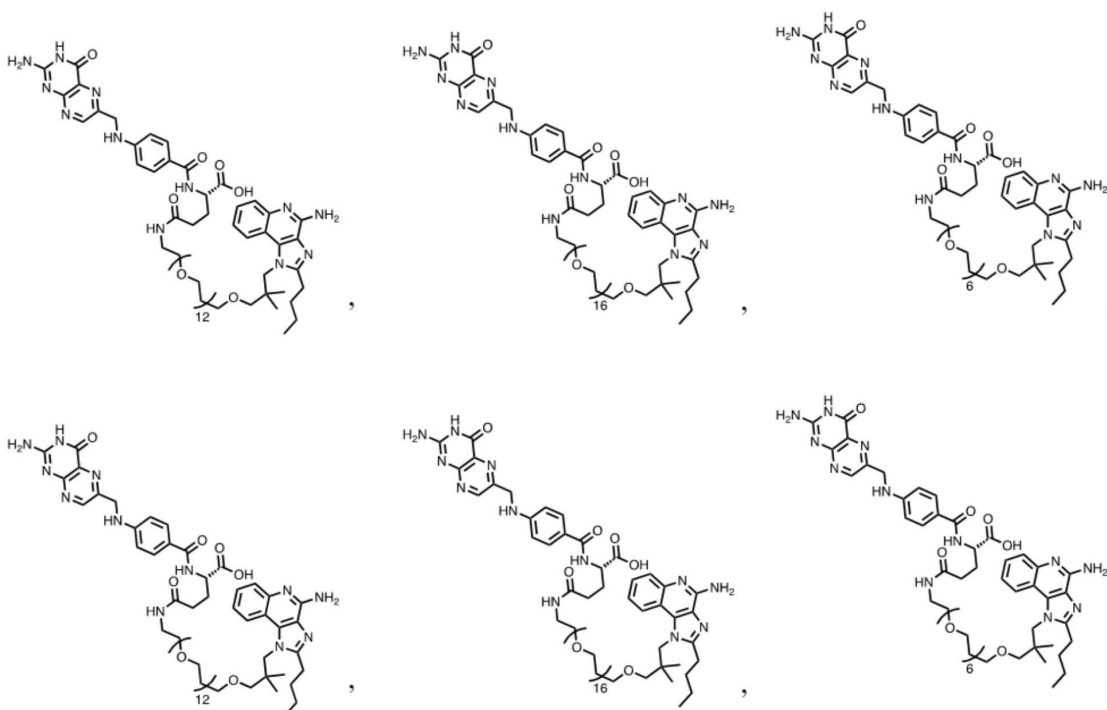
[0170] 在一些实施方案中,所述化合物由下列结构之一表示:

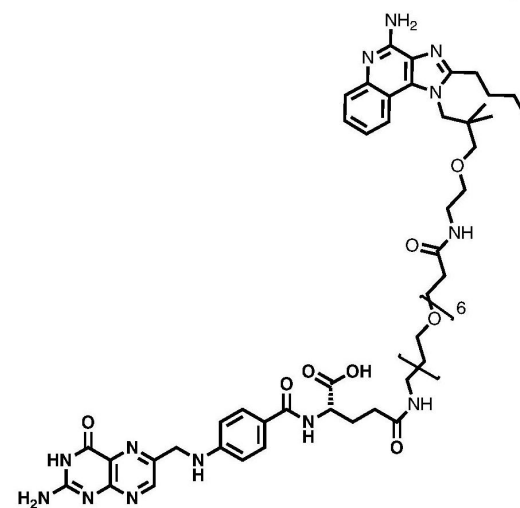
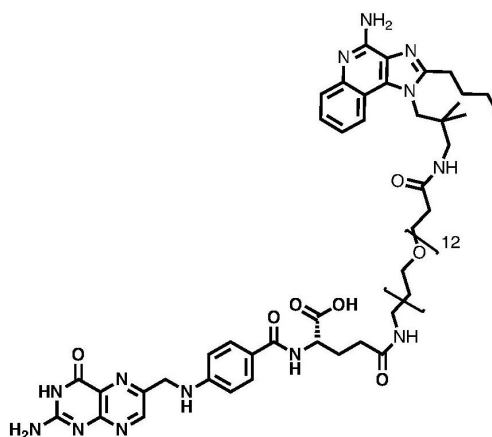


[0172] 在某些实施方案中,所述化合物由下列结构之一表示:

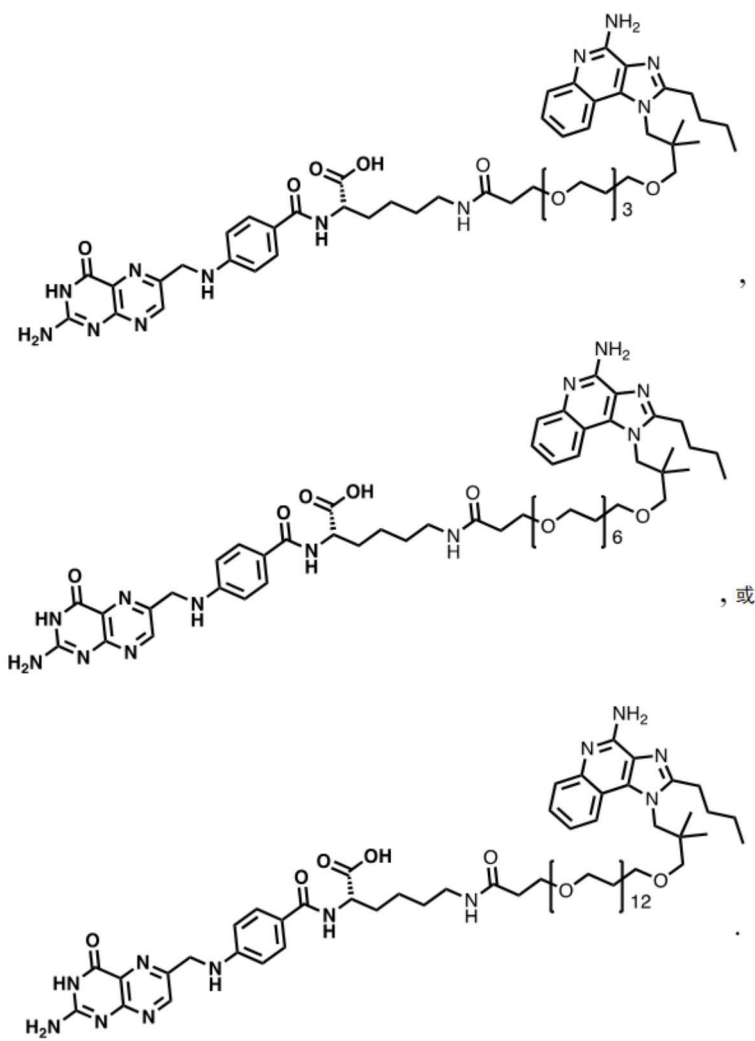


[0173]



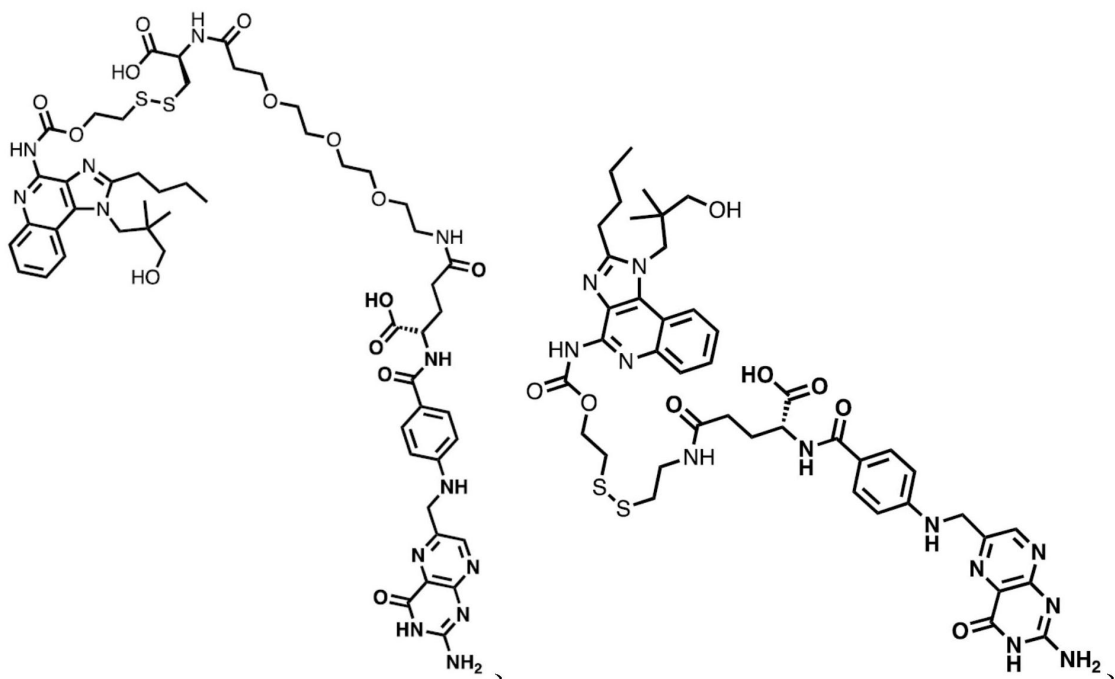


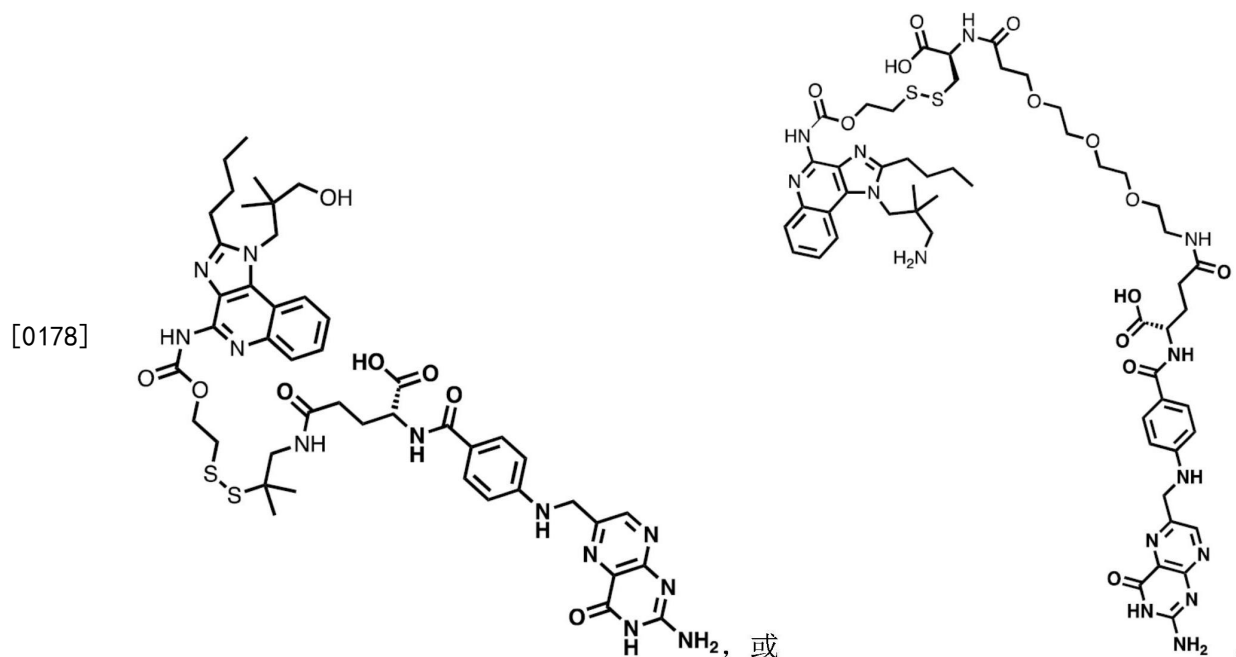
[0175]



[0176] 在某些实施方案中,所述化合物由下列结构之一表示:

[0177]





[0179] 提供了一种药物组合物,包含式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物或此类式所涵盖的任何化合物,或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0180] 还提供了一种药物组合物,包含治疗有效的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)化合物或此类式所涵盖的任何化合物,或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0181] 还提供了一种治疗有需要个体的癌症或炎症性疾病或病症(例如,纤维化疾病或病症)的方法。所述方法包含将治疗有效量的(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)中任一种的一种或更多种化合物或此类式所涵盖的任何化合物,或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物的药物组合物施用于需要的个体或受试者。

[0182] 在某些实施方案中,其中所述方法用于治疗炎症性疾病或病症,所述炎症性疾病或病症选自由以下组成的组:狼疮、炎症性肠病(IBS)、阿狄森氏病、格雷夫氏病、斯约格伦综合征、乳糜泻、桥本甲状腺炎、重症肌无力、自身免疫性血管炎、反应性关节炎、银屑病关节炎、恶性贫血、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、1型糖尿病、多发性硬化症、移植排斥反应、脂肪性肝病、哮喘、骨质疏松症、结节病、缺血再灌注损伤、假体溶骨症、肾小球肾炎、硬皮病、银屑病、自身免疫性心肌炎、脊髓损伤、中枢神经系统、病毒感染、流感、冠状病毒感染、细胞因子风暴综合征、骨损伤、炎症性脑病和动脉粥样硬化。在某些实施方案中,所述炎症性疾病或病症是纤维化疾病或病症。

[0183] 甚至还进一步提供了一种治疗有需要个体的纤维化疾病或病症的方法。所述方法包含将治疗有效量的(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)中任一种的一种更多种化合物或此类式所涵盖的任何化合物,或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物的药物组合物,施用于有需要的个体或受试者。在某些实施方案中,所述纤维化疾病或病症选自由以下组成的组:关节纤维化、自身免疫性胰腺炎、膀胱纤维化、慢性肾脏病、慢性伤口、克罗恩病、硬纤维瘤、杜普伊特挛缩症、子宫内膜纤维瘤、纤维瘤病、移植抗宿主病(GVHD)、心脏纤维化、瘢痕疙瘩、肝脏纤维化(例如,非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或肝硬化)、纵膈纤

维化、骨髓纤维化、肾源性系统纤维化、佩罗尼氏病、肺纤维化、腹膜后腔纤维化、硬皮病或全身性硬化症,以及皮肤纤维化。

[0184] 提供的另一方法是用于治疗有需要个体的癌症的方法。所述方法包括将式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物或此类式所涵盖的任何化合物,或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物的药物组合物,施用于(例如,给个体)有需要的个体。在一个实施方案中,所述癌症选自以下组成的组:肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头部癌症、颈部癌症、皮肤黑色素瘤、眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、子宫内膜癌(endometrial cancer)、上皮癌、平滑肌肉瘤、直肠癌、胃癌(stomach cancer)、结肠癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌(carcinoma of the endometrium)、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性白血病、急性白血病、淋巴瘤、淋巴瘤、胸膜间皮瘤、膀胱癌、胃癌(gastric cancer)、伯基特淋巴瘤、输尿管癌、肾癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)的肿瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、胆管癌、Hurthle细胞甲状腺癌和胃食管交界处腺癌。在其他的实施方案中,所述癌症是肺癌、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、结肠癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、胰腺癌或上皮癌。

[0185] 然而,提供的另一方法是抑制或减少纤维化的方法(例如,对于有需要的个体,如患有癌症或纤维化疾病的个体)。所述方法包含将式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物或此类式所涵盖的任何化合物,或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物的药物组合物,施用于(例如,给个体)有需要的个体。在一些实施方案中,所述纤维化疾病或病症选自以下组成的组:关节纤维化、自身免疫性胰腺炎、膀胱纤维化、慢性肾脏病、慢性伤口、克罗恩病、硬纤维瘤、杜普伊特伦挛缩症、子宫内膜纤维瘤、纤维瘤病、移植物抗宿主病、心脏纤维化、瘢痕疙瘩、肝脏纤维化(例如,NASH或肝硬化)、纵膈纤维化、骨髓纤维化、肾源性系统纤维化、佩罗尼氏病、肺纤维化、腹膜后腔纤维化、硬皮病或全身性硬化症,以及皮肤纤维化。

[0186] 在一个实施方案中,所述纤维化疾病或病症是特发性肺纤维化、肝脏纤维化、骨髓纤维化或心肌纤维化。在某些实施方案中,所述纤维化疾病或病症是肺纤维化、肝脏纤维化、硬皮病、骨髓纤维化、克罗恩病或慢性肾脏病。

[0187] 提供了一种抑制或减少纤维化的方法(例如,对于有需要的个体,例如患有癌症或纤维化疾病的个体),这种方法包含将有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物或此类式所涵盖的任何化合物,或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物的药物组合物施用于(例如,向个体)有需要的个体,从而将倾向于M2样表型(例如,促纤维化)的巨噬细胞群体转换成M1样表型(例如,抗纤维化),其中所述巨噬细胞群体存在于所述个体内的靶向位置,M2样表型与抗炎性/促纤维化状态相关,而M1样表型与促炎性/抗纤维化状态相关。

[0188] 此外,提供了一种抑制或减少癌症生长的方法(例如,对于有需要的个体,例如患有癌症的个体),这种方法包含将有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物或此类式涵盖的任何化合物,或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物的药物组合物施用于(例如,向个体)有需要的个体,从而将倾向M2样表型(例如,促纤维化)的巨噬

细胞群体转换成M1样表型(例如,抗纤维化),其中所述巨噬细胞群体存在于所述个体内的靶向位置,M2样表型与抗炎性/促纤维化状态有关,而M1样表型与促炎性/抗纤维化状态有关。在至少一个实施方案中,所述靶向位置是肿瘤微环境。

[0189] 在上述任一实施方案中,所述方法不会在所述个体中诱发不必要的炎症。

[0190] 在上述任一实施方案中,所述方法还包含施用第二治疗剂。在一个实施方案中,所述第二治疗剂是抗炎性剂。在上述任何一个实施方案中,所述方法还包含施用化疗剂。

[0191] 根据具体实施方式,本公开的进一步实施方案和全部适用范围将变得明显。然而,应该理解的是,具体实施方式和具体实施例只是以说明的方式给出。在本公开精神和范围内的各种变化和修改对本领域的技术人员来说是显而易见的。

附图说明

[0192] 结合附图可以更好地理解具体实施方式,其中:

[0193] 图1显示了本文所提供示例性化合物的化学结构。

[0194] 图2显示了各种示例性化合物对外周血单核细胞(PBMC)中白细胞介素-6(IL-6)表达的影响。

[0195] 图3A和图3B显示了各种示例性化合物对人单核细胞衍生的M2-巨噬细胞中IL-6(图3A)和CXCL-10(图3B)诱导48小时的体外影响。

[0196] 图3C和图3D显示了各种示例性化合物对小鼠体内IL-6(图3C)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)(图3D)生成的影响。

[0197] 图4A和图4B显示了Toll样受体7(TLR7)激动剂对小鼠骨髓衍生的M2-巨噬细胞中IL-6和TNF- α 的影响。

[0198] 图5A和图5B显示了固定和渗透的人M2-极化巨噬细胞中TLR7和叶酸盐受体 β (FR- β)表达的流式细胞仪数据。

[0199] 图6显示了固定、渗透并同时用TLR7抗体和FR- β 抗体染色人PBMC衍生的M2巨噬细胞的共聚焦显微图像(结果显示两者都位于内体内)。

[0200] 图7A和图7B显示了叶酸盐(FA)-TLR7缀合物FA-TLR7-1(图7A)和FA-化合物1(可释放的缀合物)(化合物5)(图7B)二硫键裂解研究的液相色谱质谱(LCMS)数据,在0分钟、7分钟、30分钟和50分钟进行分析。

[0201] 图8显示了根据迄今为止获得的数据,被认为是某些可释放和不可释放的叶酸盐-TLR7缀合物可能作用机制的实例示意图。

[0202] 图9显示的图形数据代表了在用可释放的叶酸盐-TLR7缀合物(FA-PEG₃-TLR7-1A(可释放("Re"))处理后PBMC衍生的巨噬细胞中M1标志物IL-6表达。

[0203] 图10A-10E显示的图形数据与4T1实体肿瘤模型中可释放的叶酸盐-TLR7缀合物(化合物5;FA-PEG₃-TLR7-1A(Re))(10nmol/小鼠)的体内治疗研究有关。图10A显示了治疗后每隔一天测量的肿瘤体积。图10B显示研究结束时测量的平均肿瘤重量。图10C显示M1/M2(CD86+/CD206+)巨噬细胞的相对比例。图10D显示每100,000个事件中的CD8+细胞。图10E显示每100,000个事件中的CD4+细胞。

[0204] 图11A-11D显示的图形数据与用本公开不可释放的叶酸盐-TLR7缀合物(化合物4;FA-PEG₃-TLR7-1A(NR))处理后,人PBMC衍生的巨噬细胞中各种M1标志物相关。图11A显示了

处理3小时后M1标志物IL-6的mRNA水平变化,而图11B显示了处理3小时后M1标志物TNF- α 的mRNA水平变化。图11C显示了在处理3+45小时后,使用ELISA对IL-6蛋白表达的分析。图11D显示通过流式细胞仪分析巨噬细胞的M2标志物CD206表面表达。

[0205] 图12A和图12B显示了用不可释放的叶酸盐-TLR7缀合物(化合物4;FA-PEG₃-TLR7-1A(NR))处理后,使用流式细胞仪分析与人PBMC衍生的M2巨噬细胞的细胞表面标志物CD40和CD80分别有关的图形数据。

[0206] 图13显示了不可释放的叶酸盐-TLR7缀合物(化合物4;FA-PEG₃-TLR7-1A(NR))在小鼠体内的药代动力学分析数据(色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18,2.1x50mm,SN:B17477,洗脱液:A-水+0.1%FA,B-CAN+0.1%FA)。

[0207] 图14A和图14B显示了在4T1实体肿瘤模型中,与不可释放的叶酸盐-TLR7缀合物(化合物4;FA-PEG₃-TLR7-1A(NR))在不同浓度和不同给药间隔下体内治疗研究有关的图形数据。图14A显示了治疗后测量的肿瘤体积。图14B显示研究结束时测量的肿瘤重量(克)。

[0208] 图15A-15C显示了在4T1转移性肿瘤模型中,不可释放的叶酸盐-TLR7缀合物(化合物4;FA-PEG₃-TLR7-1A(NR))(1nmol,1次/周)的体内治疗研究数据。图15A显示了治疗期间测量的肿瘤体积,而图15B显示了使用6-硫代鸟嘌呤测定对肺部转移性肿瘤细胞的量化情况,图15C显示了图15B的6-硫代鸟嘌呤测定的代表性图像。

具体实施方式

[0209] 本公开涉及预防和/或治疗纤维化疾病的化合物和组合物的制备和用途。在某些实施方案中,所提供的化合物、组合物和方法也用于预防和/或治疗癌症。在某些实施方案中,所提供的化合物、组合物和方法利用靶向(例如,选择性地)先天性免疫系统的策略并将巨噬细胞的极化从M2重新编程为M1,并且例如利用M1样表型的抗纤维化/促炎性特性。

[0210] 在至少一个实施方案中,此类化合物和组合物包含免疫调节剂或其药学上可接受的盐(例如,Toll样受体(TLR)激动剂,如TLR7或TLR7/8激动剂),其在施用后可将激活的骨髓细胞(例如,M2样巨噬细胞)转化(例如,重新编程)为抗纤维化/促炎性的M1极化。

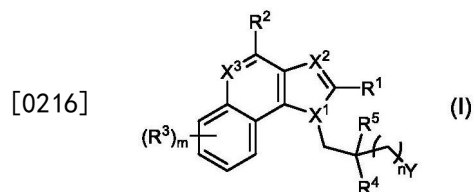
[0211] 在示例性的实施方案中,所述免疫调节剂或其药学上可接受的盐与靶向部分或其基团缀合(直接缀合或通过接头缀合),所述靶向部分或其基团靶向纤维化细胞或癌性细胞的模式识别受体。例如,所述靶向部分或其基团可以是叶酸盐配体或其功能片段或类似物。这类实施方案利用所述靶向部分靶标的有限表达,将全身性施用的化合物直接定位到表达靶标的细胞(如纤维化和/或癌性组织的细胞),这样所述免疫调节剂就可以将激活的骨髓细胞(如M2样巨噬细胞)重新编程为抗纤维化/促炎性的M1极化。这种靶向设计的优势是可以防止免疫系统的全身性激活,从而避免受试者毒性。

[0212] 此外,示例性实施方案可以包含设置在所述靶向部分和所述免疫调节剂或其药学上可接受的盐之间的接头。这种接头可以是可释放的或不可释放的。包含可释放的接头的化合物(以及包含所述化合物的组合物)在施用,将使得所述靶向部分和免疫调节剂在免疫调节剂变得有活性时或大约在这时相互释放。在包含不可释放的接头的化合物(以及包含所述化合物的组合物)被施用的实施方案中,所述靶向部分和所述免疫调节剂在生理条件下不会迅速释放。这样,在靶向细胞(如纤维化细胞或癌性细胞)摄取和/或激活所述免疫调节剂后,这些组分仍然在一起。

[0213] 现在将说明各种实施方案,以及与支持这些方案的实例有关的数据。

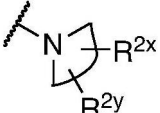
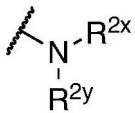
[0214] 化合物

[0215] 一个实施方案提供了式(I)结构表示的化合物(例如,免疫调节剂):

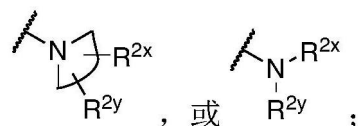


[0217] 或其药学上可接受的盐,其中:

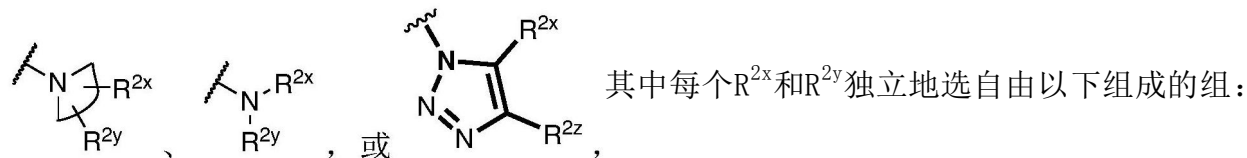
[0218] R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地是H、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、脂环基、芳基(例

如,联芳基)、卤代基、杂芳基、 $-\text{COR}^{2x}$ 、 $\text{---}[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_{n'}\text{---}$ 、 , 或  ;

[0219] R^2 是H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2x}$ 、 N_3 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$ 、



[0220] Y是H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2x}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{2x}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{2x}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 N_3 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COSH}$ 、 $-\text{COR}^{2x}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、烯基、炔基、烷氧基、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$ 、



H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基,和杂芳基;

[0221] 每个 R^{2z} 都独立地选自由以下组成的组: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{2q}\text{R}^{2q'}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{2q}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{2q}$ 和 $-\text{COR}^{2q}$;其

中每个 R^{2q} 和 $R^{2q'}$ 独立地是烷基或H,并且 是3-10元含N的非芳香族、单环或双环杂环;

[0222] R^{21} 是H或烷基;并且

[0223] n' 为0-30;

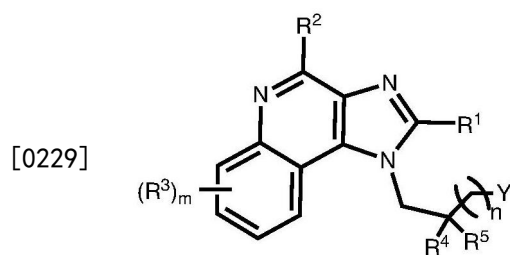
[0224] 其中,在式(I)中, X^1 、 X^2 、 X^3 中的每一个独立地是 CR^q 或N,其中每个 R^q 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;

[0225] n 为0-30;并且

[0226] m 为0-4。

[0227] 在式(I)的至少一个实施方案中,当 n 为0时,Y不是H、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}-\text{R}^{2x}$ 。

[0228] 另一实施方案提供了具有式(IA)结构的化合物(例如,免疫调节剂):



式 (IA)

[0230] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0231] R^1 是任选取代的 C_3 - C_8 烷基(例如,无环烷基或环烷基)(例如,任选被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基);

[0232] R^2 是H、 $-OR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$,或 N_3 ;

[0233] Y是H、 $-OR^z$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、 $-SR^z$ 、 $-SOR^z$ 、 $-SO_3R^z$ 、 $-N_3$ 、 $-COR^z$ 、 $-COOR^z$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-COSR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 或 $-CON(R^z)_2$,其中:

[0234] R^{2x} 和 R^{2y} 各自独立地是氢、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-C(R^z)_2-N(R^z)_2$ 、 $-CS-N(R^z)_2$ 或任选取代的烷基(例如,任选被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是氧亚基、卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基),其中每个 R^z 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;或

[0235] R^{2x} 和 R^{2y} 共同组成任选取代的杂环烷基(例如,其中所述任选取代的杂环烷基是单环或双环杂环烷基和/或所述任选取代的杂环烷基是3-10元杂环烷基);

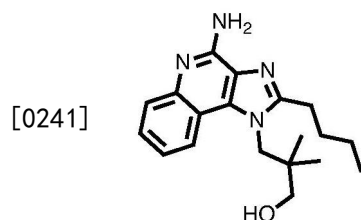
[0236] 每个 R^3 独立地是卤素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^z$ 、 $-COOR^z$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-COSR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 或 $-CON(R^z)_2$ 、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、氨基、羟基或巯基,其中所述烷基、烷氧基、杂烷基、环烷基或杂环烷基是任选取代的;

[0237] R^4 和 R^5 各自独立地是烷基、烷氧基、卤素或环烷基,其中所述烷基、烷氧基和环烷基是任选取代的;

[0238] n为1-6;并且

[0239] m为0-4。

[0240] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为1-30。在一个实施方案中,n为1-6。在另一实施方案中,n为1-3。在另一实施方案中,n为1或2。在另一实施方案中,n为0。在另一实施方案中,n为1。在另一实施方案中,n为1,Y是OH。在另一实施方案中,n为1,Y为 NH_2 。在一个实施方案中,所述化合物由化合物1的结构表示:



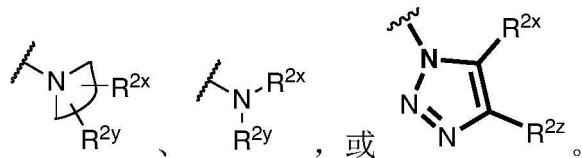
[0242] 或其药学上可接受的盐。

[0243] 在一个实施方案中,所述化合物由化合物2的结构表示。在一个实施方案中,所述化合物由化合物3的结构表示。此类化合物的结构在图1中示出。

[0244] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其

中Y是-OH、OCH₃、-NH₂、-NHNH₂、-NHCONH₂、-SH、-SO₂NH₂、-N₃、-COOH、-COCH₃、-COOCH₃，或-CONH₂。

[0245] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y是H、-NH₂、-NHR^{2x}、-O-R^{2x}、-SO-R^{2x}、-SH、-SO₃H、-N₃、-CHO、-COOH、-CONH₂、-COSH、-COR^{2x}、-SO₂NH₂、烯基、炔基、烷氧基、-NH-CH₂-NH₂、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH-CS-NH₂、



[0246] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y是OH。

[0247] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y是NH₂。

[0248] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中n为1，Y为OH。

[0249] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中n为1，Y是NH₂。

[0250] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中n为0，Y是NH₂。

[0251] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹是任选取代的烷基。在一个实施方案中，R¹是任选取代的C₃-C₆烷基。在另一实施方案中，R¹是任选取代的无环C₃-C₆烷基。在另一实施方案中，R¹是丁基。

[0252] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中R²是-NR^{2x}R^{2y}。在一个实施方案中，R²是NH₂。

[0253] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中R³是H。

[0254] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中R⁴是烷基。在一个实施方案中，R⁴是甲基。

[0255] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中R⁵是烷基。在一个实施方案中，R⁵是甲基。

[0256] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中R⁴和R⁵各自是烷基。在一个实施方案中，R⁴和R⁵各自独立地是C₁-C₄烷基。在一个实施方案中，R⁴和R⁵各自是甲基。

[0257] 一个实施方案提供了具有式(I)或(IA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中m为0。在另一实施方案中，m为1。在另一实施方案中，m为2。在另一实施方案中，m为3。在另一实施方案中，m为4。

[0258] 一个实施方案提供了具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中X¹、X²和X³各自是N。在一个实施方案中，X¹是N。在另一实施方案中，X²是N。在另一实施方案中，X³是N。

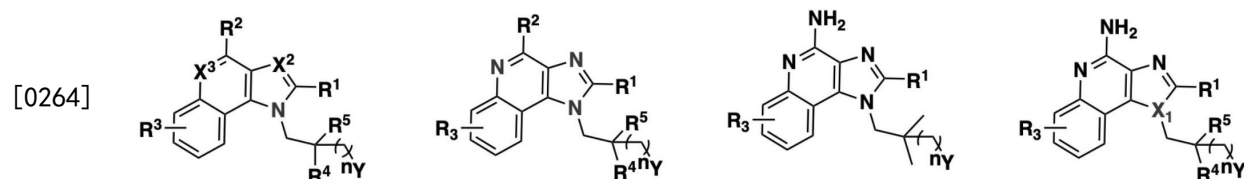
[0259] 一个实施方案提供了具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,但排除n为0的化合物。

[0260] 一个实施方案提供了具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,但排除n为0且Y为OH的化合物。

[0261] 一个实施方案提供了具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,但排除n为0、Y是OH、 R^1 是丁基、 R^2 是 NH_2 、 R^3 是H以及 R^4 和 R^5 各自是甲基的化合物。

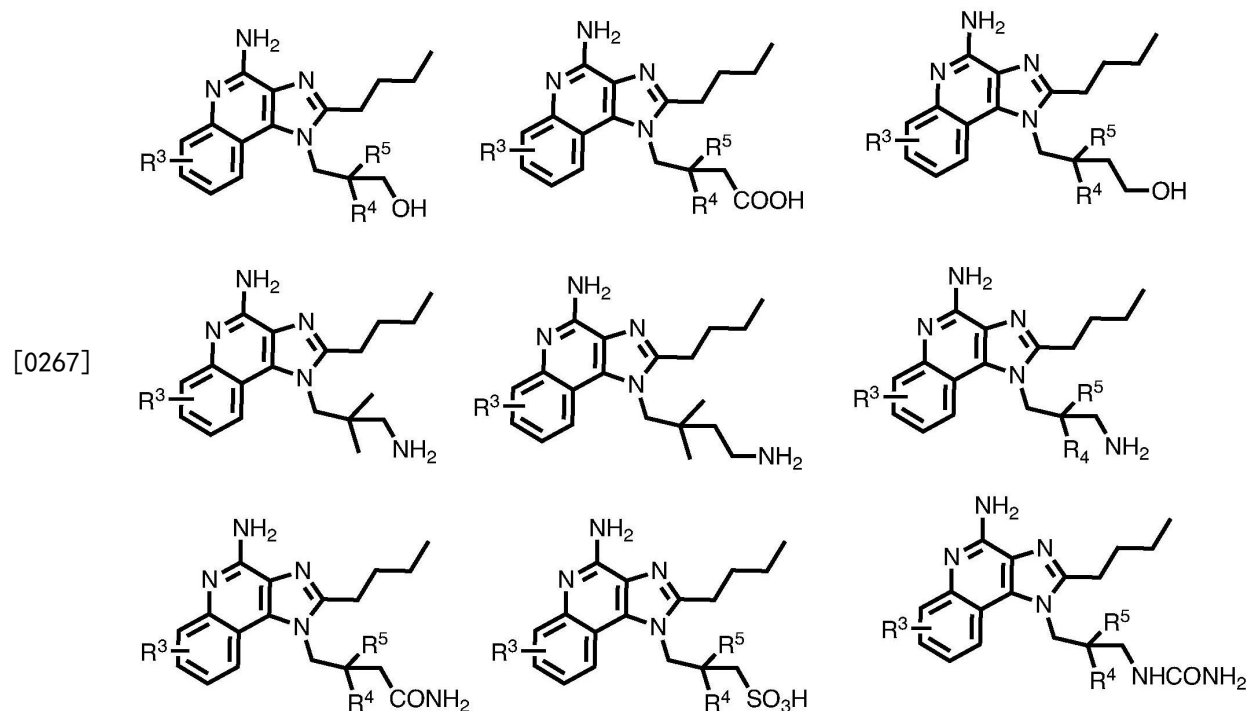
[0262] 一个实施方案提供了具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,但排除图1所示的化合物TLR7-1。

[0263] 在一些实施方案中,所述化合物由下式中任一个或更多个表示:



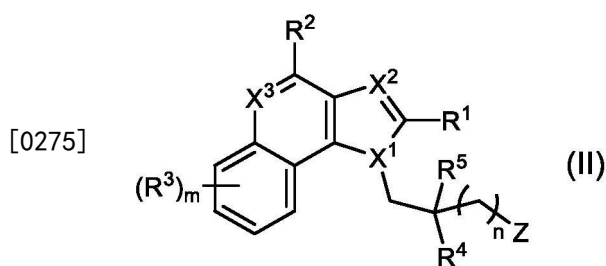
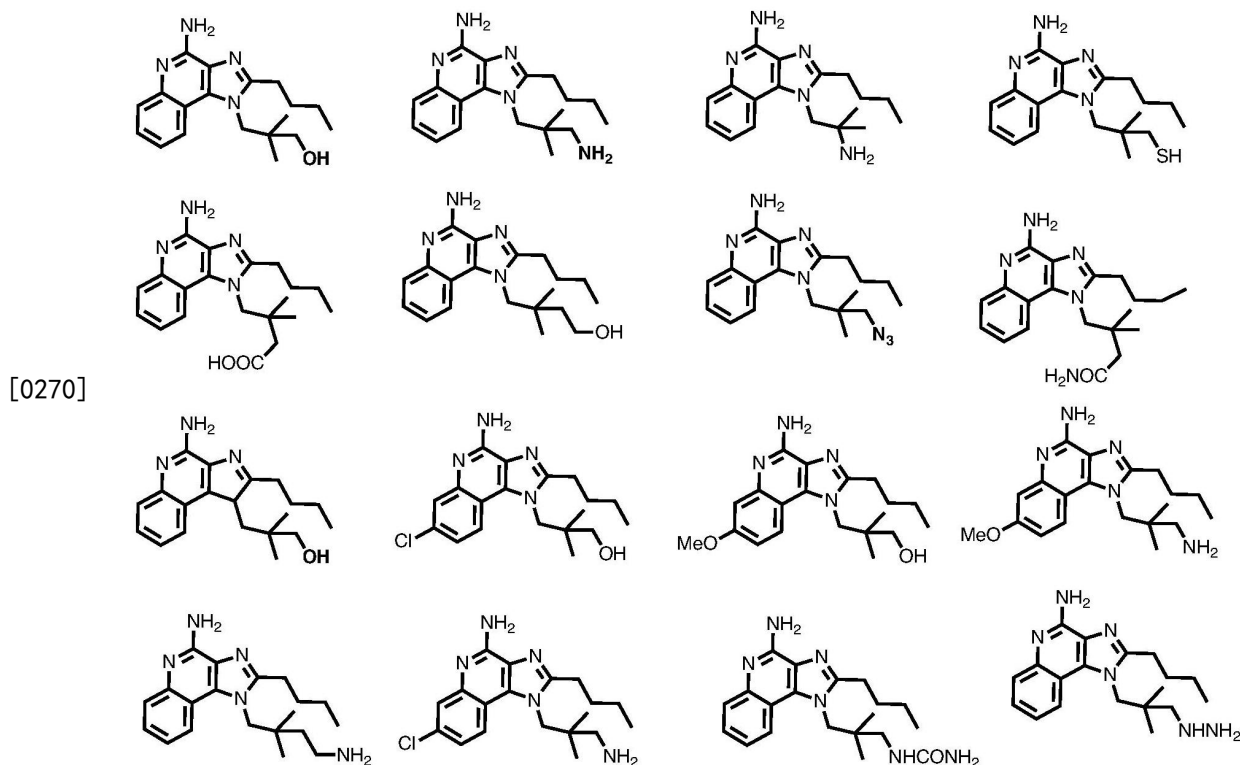
[0265] 或其药学上可接受的盐。

[0266] 在一些实施方案中,所述化合物由下式中任一个或更多个表示:



[0268] 或其药学上可接受的盐。

[0269] 在一些实施方案中,所述化合物由下式中任一个或更多个表示:

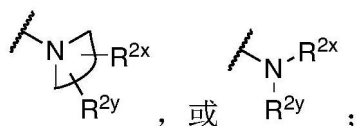


[0276] 或其药学上可接受的盐,其中:

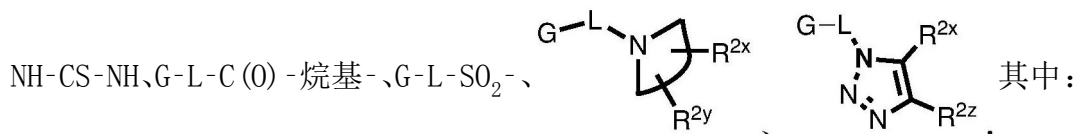
[0277] R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地是H、烷基、烷氧基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基、卤代

基、杂芳基、 $-\text{COR}^{2x}$ 、 $\left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{21}$ 、 $\left[\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$, 或 $\text{N}-\text{R}^{2x}$ 、 $\text{N}-\text{R}^{2y}$;

[0278] R^2 是H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2x}$ 、 N_3 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$ 、



[0279] Z是以下式的基团:G-L-、G-O-、G-L-O-、G-L-O-烷基-、G-L-S-、G-SO₂-NH-、G-L-NR^aR^b-、G-L-S(O)_x-烷基-、G-L-CO-、G-L-芳烃-、G-L-NH-CO-NH-、G-L-NH-O-、G-L-NH-、G-L-



[0280] L是接头,G是叶酸受体结合配体;并且

[0281] R^a和R^b各自独立地是H、卤代基、羟基、烷氧基、芳基、氨基、酰基或C(O)R^c,其中R^c是烷基、芳基、氧基或烷氧基;

[0282] x为0-3(例如,0-3之间变化的整数);

[0283] R^{2x}和R^{2y}中的每一个独立地选自由以下组成的组:H、-OH、-CH₂-OH、-NH₂、-CH₂-NH₂、-COOMe、-COOH、-CONH₂、-COCH₃、烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基和杂芳基;

[0284] 每个R^{2z}独立地选自由以下组成的组:-NH₂、-NR^{2q}R^{2q'}、-O-R^{2q}、-SO-R^{2q}和-COR^{2q},其中每个R^{2q}和R^{2q'}独立地是烷基或H,并且

[0285] 是3-10元含N的非芳香族、单环或双环杂环;

[0286] R²¹是H或烷基;并且

[0287] n'为0-30;

[0288] 其中,在式II中:

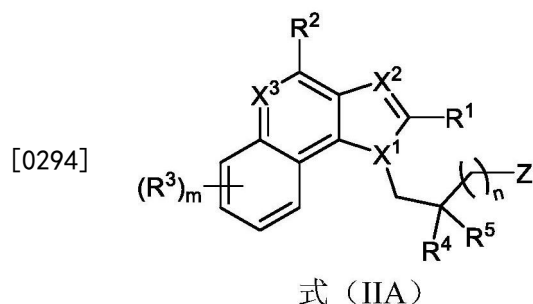
[0289] X¹、X²、X³各自独立地是CR^q或N,其中每个R^q独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;

[0290] n为0-30(例如,0-30之间变化的整数);并且

[0291] m为0-4。

[0292] 在所述式II化合物的某些实施方案中,当n为0时,Z不通过氧原子结合到式(II)。

[0293] 一个实施方案提供了由式(IIA)结构表示的化合物:



[0295] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0296] R¹是任选取代的烷基(例如,无环烷基或环烷基)(例如,任选被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基);

[0297] R²是H、-OR^z、-SO₂N(R^z)₂、-NR^{2x}R^{2y},或N₃,其中:

[0298] R^{2x}和R^{2y}各自独立地是氢、-N(R^z)₂、-CON(R^z)₂、-C(R^z)₂-N(R^z)₂、-CS-N(R^z)₂或任选取代的烷基(例如,任选被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是氧亚基、卤素、烷

基、杂烷基、烷氧基或环烷基),并且每个 R^z 独立地是氢、卤素,或任选取代的烷基;或

[0299] R^{2x} 和 R^{2y} 共同组成任选取代的杂环烷基(例如,其中所述任选取代的杂环烷基是单环或双环杂环烷基和/或其中所述任选取代的杂环烷基是3-10元杂环烷基);

[0300] 每个 R^3 独立地是卤素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、杂环烷基、氨基、羟基、羧基或巯基,其中所述烷基、烷氧基、杂烷基、环烷基或杂环烷基是任选取代的;

[0301] R^4 和 R^5 各自独立地是烷基、烷氧基、卤素或环烷基,其中所述烷基、烷氧基和环烷基是任选取代的;

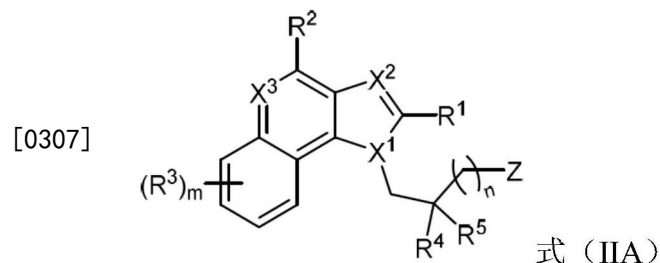
[0302] 每个 X^1 、 X^2 和 X^3 独立地是 CR^q 或N,其中每个 R^q 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;

[0303] Z是L-G,其中L是接头,G是叶酸盐受体结合配体;

[0304] n为1-6;并且

[0305] m为0-4。

[0306] 一个实施方案提供了由式 (IIA) 结构表示的化合物:



[0308] 其中:

[0309] R^1 是任选被1-3个取代基取代的 C_1 - C_6 烷基,每个取代基独立地是卤素或 C_1 - C_6 烷氧基;

[0310] R^2 是 $-NR^{2x}R^{2y}$,其中 R^{2x} 和 R^{2y} 各自独立地是氢或 C_1 - C_6 烷基;

[0311] 每个 R^3 独立地是卤素、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基、羟基、羧基或巯基;

[0312] R^4 和 R^5 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基;

[0313] 每个 X^1 、 X^2 和 X^3 是N;

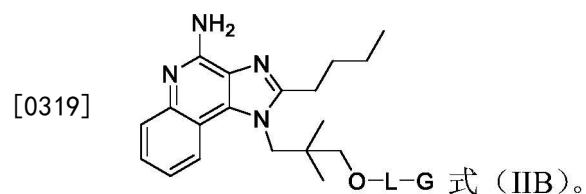
[0314] Z是G-L-或G-L-O-,其中L是接头,G是叶酸盐受体结合配体;

[0315] n为1;并且

[0316] m为0-4;

[0317] 或其药学上可接受的盐。

[0318] 一个实施方案提供了具有式 (IIB) 结构的式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0320] 一个实施方案提供了具有式 (II) 或 (IIA) 或 (IIB) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为1-30。在一个实施方案中,n为1-6。在另一实施方案中,n为1-3。在另一实施方案中,n为1或2。在另一实施方案中,n为0。在另一实施方案中,n为1。

[0321] 一个实施方案提供了具有式 (II) 或 (IIA) 或 (IIB) 结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 是任选取代的烷基。在一个实施方案中, R^1 是任选取代的 C_3 - C_6 烷基。在另一实施方案中, R^1 是任选取代的无环 C_3 - C_6 烷基。在另一实施方案中, R^1 是丁基。

[0322] 一个实施方案提供了具有式 (II) 或 (IIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 是 $-NR^{2x}R^{2y}$ 。在一个实施方案中, R^2 是 NH_2 。

[0323] 一个实施方案提供了具有式 (II) 或 (IIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 是 H。

[0324] 一个实施方案提供了具有式 (II) 或 (IIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 是烷基。在一个实施方案中, R^4 是甲基。

[0325] 一个实施方案提供了具有式 (II) 或 (IIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 是烷基。在一个实施方案中, R^5 是甲基。

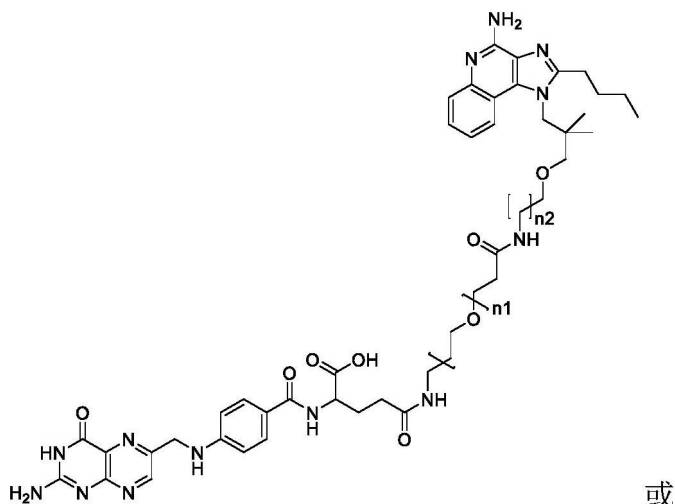
[0326] 一个实施方案提供了具有式 (II) 或 (IIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 和 R^5 各自是烷基。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 各自是甲基。

[0327] 一个实施方案提供了具有式 (II) 或 (IIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 m 为 0, 在另一实施方案中, m 为 1, 在另一实施方案中, m 为 2, 在另一实施方案中, m 为 3, 在另一实施方案中, m 为 4。

[0328] 一个实施方案提供了具有式 (II) 或 (IIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 各自是 N。在一个实施方案中, X^1 是 N。在另一实施方案中, X^2 是 N。在另一实施方案中, X^3 是 N。

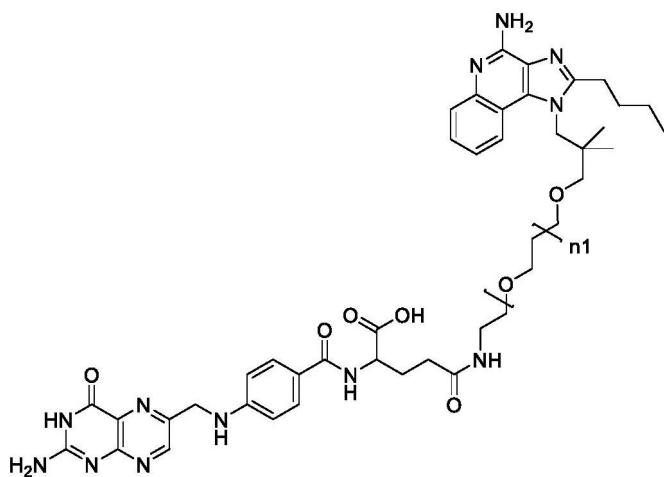
[0329] 一个实施方案提供了具有式 (II) 或 (IIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物由下列结构表示:

[0330]



或

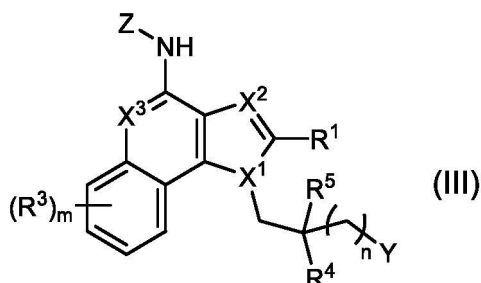
[0331]



[0332] 其中n1为0-10,n2为0-10。

[0333] 一个实施方案提供了由式(III)结构表示的化合物:

[0334]



[0335] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0336] R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地是H、烷基、烷氧基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基、卤代

基、杂芳基、 $-\text{COR}^{2x}$ 、 $\left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{21}$ 、 $\left[\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2x}$ 、 $\left[\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$ 或 $\left[\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'} \text{R}^{2y}$ 其中 R^{2x} 和 R^{2y} 的每一个各自

独立地选自由以下组成的组: H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、联芳基和杂芳基,并且每个 R^{2z} 独立地选自由以下组成的组: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{2q}\text{R}^{2q'}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{2q}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{2q}$ 和 $-\text{COR}^{2q}$,其中每个 R^{2q} 和 $\text{R}^{2q'}$ 独立地是烷基或H,

$\left[\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right]_{n'}$ 是3-10元含N非芳香族、单环或双环杂环, R^{21} 是H或烷基,并且 n' 为0-30;

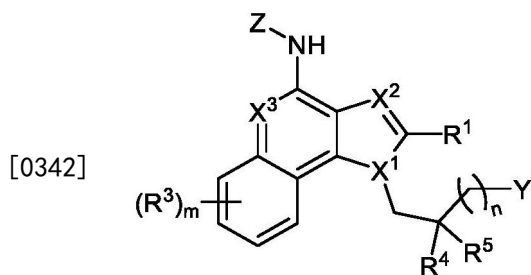
[0337] Z是式G-L-、G-L-CO-、G-L-C(O)-烷基-的基团,其中L是接头,G是叶酸盐受体结合配体;

[0338] X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地是 CR^q 或N,其中每个 R^q 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;

[0339] n为0-30(例如,0-30之间的整数);并且

[0340] m为0-4。

[0341] 一个实施方案提供了由式(IIIA)结构表示的化合物:



式 (IIIA)

[0343] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0344] R^1 是任选取代的烷基(例如无环烷基或环烷基)(例如任选被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基);

[0345] Y是H、 $-OR^Z$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、 $-SR^Z$ 、 $-SOR^Z$ 、 $-SO_3R^Z$ 、 $-N_3$ 、 $-COR^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-CONR^Z_2$ 、 $-COSR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 或 $-CON(R^Z)_2$,其中:

[0346] R^{2x} 和 R^{2y} 各自独立地是氢、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-C(R^Z)_2-N(R^Z)_2$ 、 $-CS-N(R^Z)_2$ 或任选取代的烷基(例如,任选地被一个或更多个取代基取代,每个取代基独立地是氧亚基、卤素、烷基、杂烷基、烷氧基或环烷基),并且每个 R^Z 独立地是氢、卤素,或任选取代的烷基;或

[0347] R^{2x} 和 R^{2y} 共同组成任选取代的杂环烷基(例如,其中所述任选取代的杂环烷基是单环或双环杂环烷基和/或其中所述任选取代的杂环烷基是3-10元杂环烷基);

[0348] 每个 R^3 独立地是卤素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、杂环烷基、氨基、羟基、羰基或巯基,其中所述烷基、烷氧基、杂烷基、环烷基或杂环烷基是任选取代的;

[0349] R^4 和 R^5 各自独立地是烷基、烷氧基、卤素或环烷基,其中所述烷基、烷氧基和环烷基是任选取代的;

[0350] 每个 X^1 、 X^2 和 X^3 独立地是 CR^q 或N,每个 R^q 独立地是氢、卤素或任选取代的烷基;

[0351] Z是L-G,其中L是接头,G是叶酸受体结合配体;

[0352] n为1-6;并且

[0353] m为0-4。

[0354] 一个实施方案提供了具有式(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为1-30。在一个实施方案中,n为1-6。在另一实施方案中,n为1-3。在另一实施方案中,n为1或2。在另一实施方案中,n为0。在另一实施方案中,n为1。在另一实施方案中,n为1,Y是OH。在另一实施方案中,n为1,且Y是 NH_2 。

[0355] 一个实施方案提供了具有式(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y是OH。

[0356] 一个实施方案提供了具有式(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y是 NH_2 。

[0357] 一个实施方案提供了具有式(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为1,Y是OH。

[0358] 一个实施方案提供了具有式(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为1,Y是 NH_2 。

[0359] 一个实施方案提供了具有式(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的

盐,其中n为0,Y是NH₂。

[0360] 一个实施方案提供了具有式 (III) 或 (IIIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是任选取代的烷基。在一个实施方案中,R¹是任选取代的C₃-C₆烷基。在另一实施方案中,R¹是任选取代的无环C₃-C₆烷基。在另一实施方案中,R¹是丁基。

[0361] 一个实施方案提供了具有式 (III) 或 (IIIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是H。

[0362] 一个实施方案提供了具有式 (III) 或 (IIIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴是烷基。在一个实施方案中,R⁴是甲基。

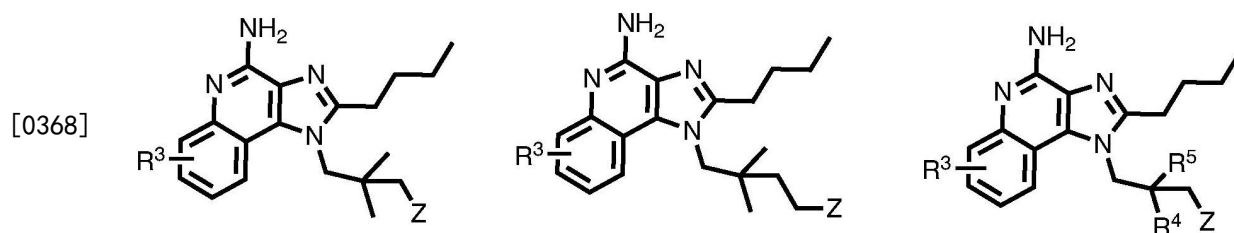
[0363] 一个实施方案提供了具有式 (III) 或 (IIIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵是烷基。在一个实施方案中,R⁵是甲基。

[0364] 一个实施方案提供了具有式 (III) 或 (IIIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴和R⁵各自是烷基。在一个实施方案中,R⁴和R⁵各自是甲基。

[0365] 一个实施方案提供了具有式 (III) 或 (IIIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中m为0。在另一实施方案中,m为1。在另一实施方案中,m为2。在另一实施方案中,m为3。在另一实施方案中,m为4。

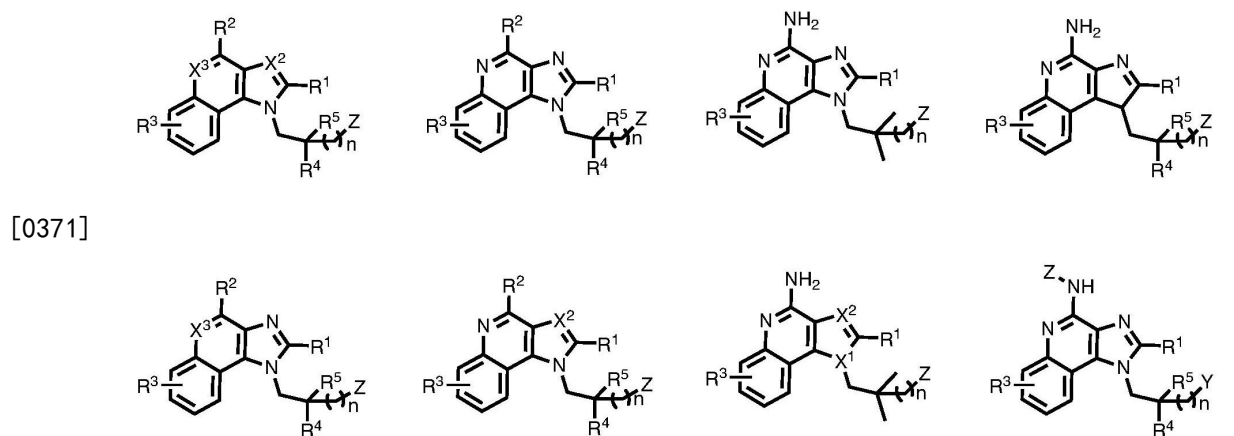
[0366] 一个实施方案提供了具有式 (III) 或 (IIIA) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中X¹、X²和X³各自是N。在一个实施方案中,X¹是N。在另一实施方案中,X²是N。在另一实施方案中,X³是N。

[0367] 在一些实施方案中,所述化合物由下列结构的任一个或更多个表示:



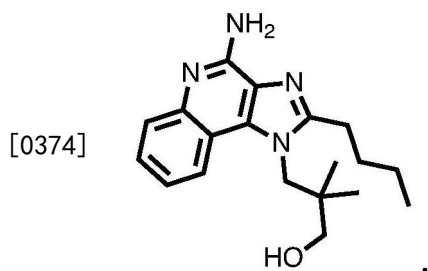
[0369] 或其药学上可接受的盐。

[0370] 在一些实施方案中,所述化合物由下列结构的任一个或更多个表示:



[0372] 或其药学上可接受的盐。

[0373] 在一些实施方案中,所述化合物由以下结构表示:



[0375] 或其药学上可接受的盐。

[0376] 接头

[0377] 所述化合物可以包含免疫调节剂或其药学上可接受的盐(例如,药物),其通过接头(例如,任选地包含间隔基)与靶向部分或其基团缀合。所述接头可以是可释放的或不可释放的。在一些情况下,包含不可释放接头的化合物的靶标是内体(例如,所关注细胞的内体),而在一些情况下,包含可释放接头的化合物的靶标是(例如,所关注细胞的)内体、细胞质,或两者。

[0378] 术语“可释放的”在接头的语境下是指包括至少一个在生理条件下可以断裂(例如,化学断裂或酶水解断裂)键的接头,例如,通过还原剂不稳定、pH值不稳定、酸不稳定、碱不稳定、氧化不稳定、代谢不稳定、生化不稳定、酶不稳定键,或通过基于对氨基苄基的多价可释放键。可以理解的是,所述使得键断裂的生理条件不一定包括生物或代谢过程,而可能包括标准的化学反应(如水解反应),例如在生理pH值下或由于区室化成pH值低于细胞质pH值的细胞器(如内体)。如本文所述,可裂解键可以连接所述可释放的接头内的两个相邻原子和/或例如,在所述可释放的接头的任一端或两端连接其他接头部分或所述靶向部分和/或药物。在某些情况下,所述可释放的接头断裂成两个或更多个片段。在某些情况下,所述可释放的接头与所述靶向部分分离。在一些实施方案中,所述靶向部分和所述免疫调节剂相互释放,所述免疫调节剂变得活性更高。

[0379] 相反,术语“不可释放的”在接头的语境下是指包括至少一个在生理条件下不容易或快速断裂的键的接头。在一些实施方案中,不可释放的接头包含在生理条件下稳定的主链(例如,主链不容易被水解(例如,水溶液水解或酶水解))。在一些实施方案中,包含不可释放的接头的化合物不会释放所述化合物的任何组分(例如,靶向配体(例如,FA-配体)或免疫调节剂(例如,TLR7激动剂))。在一些实施方案中,所述不可释放的接头在主链中缺少二硫键(如S-S)或酯。在一些实施方案中,所述化合物包含由主链连接的靶向部分和免疫调节剂,所述主链在所述化合物循环的整个过程中(例如在内吞进入靶细胞内体期间)基本稳定。在一些实施方案中,当所述免疫调节剂靶向TLR、核苷酸结合寡聚结构域(NOD)-样受体和/或其他存在于细胞内体的模式识别受体时,包含所述不可释放的接头的化合物特别有优势。所述不可释放的接头可以包含酰胺、酯、醚、胺和/或硫醚(例如,硫代马来酰亚胺)。虽然本文提供了具体的实例,但可以理解的是,只要形成至少一个在生理条件下不容易或快速断裂的键,任何分子都可以用于所述不可释放的接头。

[0380] 在一些实施方案中,不可释放的接头包含在中性pH值下,例如,低于百分之十(10%)(例如,低于5%、低于4%、低于3%、低于2%、低于1%、低于0.1%、低于0.01%或低于0.001%)将在一段时间内(例如,24小时)于水性溶液(例如,缓冲溶液(例如,磷酸盐缓冲溶液))中水解的接头。在一些实施方案中,如果采用了不可释放的接头,少于约百分之十

(10%)，优选少于百分之五(5%)或没有所施用缀合物释放游离药物(例如，在靶向细胞/组织摄取前的全身循环中)。在一些实施方案中，在施用的一(1)小时内，当所述化合物处于全身循环中时，少于百分之五(5%)的游离药物从所述缀合物中释放。

[0381] 在一些实施方案中，所述靶向部分不从所述药物/免疫调节剂裂解，以使所述化合物在体内具有治疗效果。这可能是有优势的，因为可以使用包含强效药物(例如TLR7和TLR7/8激动剂)的靶向化合物和组合物，例如，因为在所述化合物的靶向递送之前，只有可忽略不计量(如果有的话)的药物(例如免疫调节剂，例如TLR7或TLR7/8激动剂)被释放(例如，全身性释放)。在一些实施方案中，调整活性组分的释放特性是制备有效药物组合物的难点。在一些实施方案中，所述包含本文所提供不可释放的接头的化合物避免了制备有效药物组合物的难点(例如，通过消除释放时间安排的必要性)。在一些实施方案中，本文所提供化合物的免疫调节剂/弹头(warhead)在结合(例如，与所述靶向缀合物缀合)时具有活性。在一些实施方案中，当所述弹头/免疫调节剂具有活性时，所述不可释放的接头和所述靶向部分防止(例如，由受试者身体)释放激活免疫系统的毒性细胞因子(例如，IL-6)(例如，因为所述化合物是特异性靶向的(使用例如，叶酸盐或其类似物))。在某些情况下，在所述化合物与所述靶向受体(例如叶酸盐受体)结合之前，所述免疫调节剂不能接近细胞内的适当(例如，靶向的)受体，例如，即使所述化合物的弹头/免疫调节剂在与所述不可释放的接头连接时具有活性，也如此。

[0382] 可释放和不可释放的接头都可以根据本领域通常已知的方法或下文开发的方法，例如通过PEG化和类似方法，改造成优化生物分布、生物利用率和PK/PD(例如，所述化合物的生物分布、生物利用率和PK/PD)和/或增加靶向组织的摄取(例如，化合物的摄取)。在一些实施方案中，所述接头被配置为避免在被细胞(例如，所关注细胞(例如，待治疗的纤维化或癌症组织中的巨噬细胞)捕获之前，将药物活性量的药物显著释放到循环中。

[0383] 在一些实施方案中，所述包含本公开可释放的接头的化合物可以设计为扩散穿过内体膜，例如，进入靶向细胞的细胞质。在一些实施方案中，可释放的接头可以设计成在所述化合物到达细胞质之前不释放所述免疫调节剂。

[0384] 在一些实施方案中，本文所提供的缀合物包含可释放的接头(例如，促进所述免疫调节剂释放在细胞质中)。例如，所述可释放的接头可以防止释放所述免疫调节剂，直到所述靶向部分与适当靶标(例如，巨噬细胞叶酸盐受体)结合，内化到所述靶向细胞的内体中，和/或扩散到细胞质(例如，所需模式识别受体位于其中)之后。在一些实施方案中，所述可释放的接头在内体内释放所述免疫调节剂。

[0385] 在一些实施方案中，接头可以包含一个或更多个间隔基(例如，利于选定特定的释放时间，利于增强靶向组织的摄取，和/或优化化合物的生物分布、生物利用率和/或PK/PD)。间隔基可以包含烷基链、聚乙二醇(PEG)、肽、糖、肽聚糖、可点击接头(如三唑)、刚性接头(如聚脯氨酸和聚哌啶)等的一种或更多种。

[0386] 在一些实施方案中，包含PEG₁₂的接头显著减少——如果不是完全避免——本文所提供化合物的非特异性摄取(例如，进入非靶向器官(例如，在施用后摄取进入受试者的肝脏和/或肾脏))。在一些实施方案中，所述化合物避免了向肝脏和肾脏递送。在一些实施方案中，所述靶向部分(以其游离形式、其基团(radical)或其缀合物)不与非靶向细胞上的摄取受体结合(例如，只要器官不是靶向位点，因此，可以避免刺激这些器官中的免疫复合物，

这在临床上是非常有益的)。

[0387] 在一些实施方案中,包含不可释放的接头的缀合物减少或消除以游离形式从所述缀合物释放的组分(例如,游离形式的本文所提供化合物和/或配体)的毒性。

[0388] 一个实施方案提供了具有式(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是可裂解的接头。

[0389] 在一些实施方案中,本文所提供化合物的所述一种或更多种接头可以包含PEG、PEG衍生物或本领域已知的或下文开发的可实现本文所述目的的任何其他接头。在一些实施方案中,所述接头重复n次,其中n是正整数。例如,且不限于此,n可以是选自1-16、1-32、1-64或1-96范围内的任何整数。为实现所述化合物的预期作用、尺寸和/或效力,和/或考虑到预期的应用,可以选择所述接头的重复次数。在一些实施方案中,所述一种或更多种接头包含一个或更多个间隔基(例如,也可用于专门设计所述化合物的特性)。

[0390] 在一些实施方案中,所述接头是可水解的接头。在一些实施方案中,所述接头是不可水解的接头。在一些实施方案中,所述接头是任选取代的杂烷基。在一些实施方案中,所述接头是被取代的杂烷基,包含至少一个选自由以下组成的组的取代基:烷基、羟基、氧亚基、PEG、羧酸酯和卤代基。在一些实施方案中,所述接头包含间隔基(例如,如本文其他地方所述)。

[0391] 一个实施方案提供了具有式(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是可水解的接头(例如,酰胺、酯、醚或磺酰胺)。

[0392] 在另一实施方案中,L是任选取代的杂烷基。在一些实施方案中,所述杂烷基是未被取代的。在其他实施方案中,所述杂芳基被至少一个取代基取代,所述取代基选自由以下组成的组:烷基、羟基、酰基、PEG、羧酸酯和卤代基。在另一实施方案中,L是被取代的杂烷基,在其主链中至少有一个二硫键。

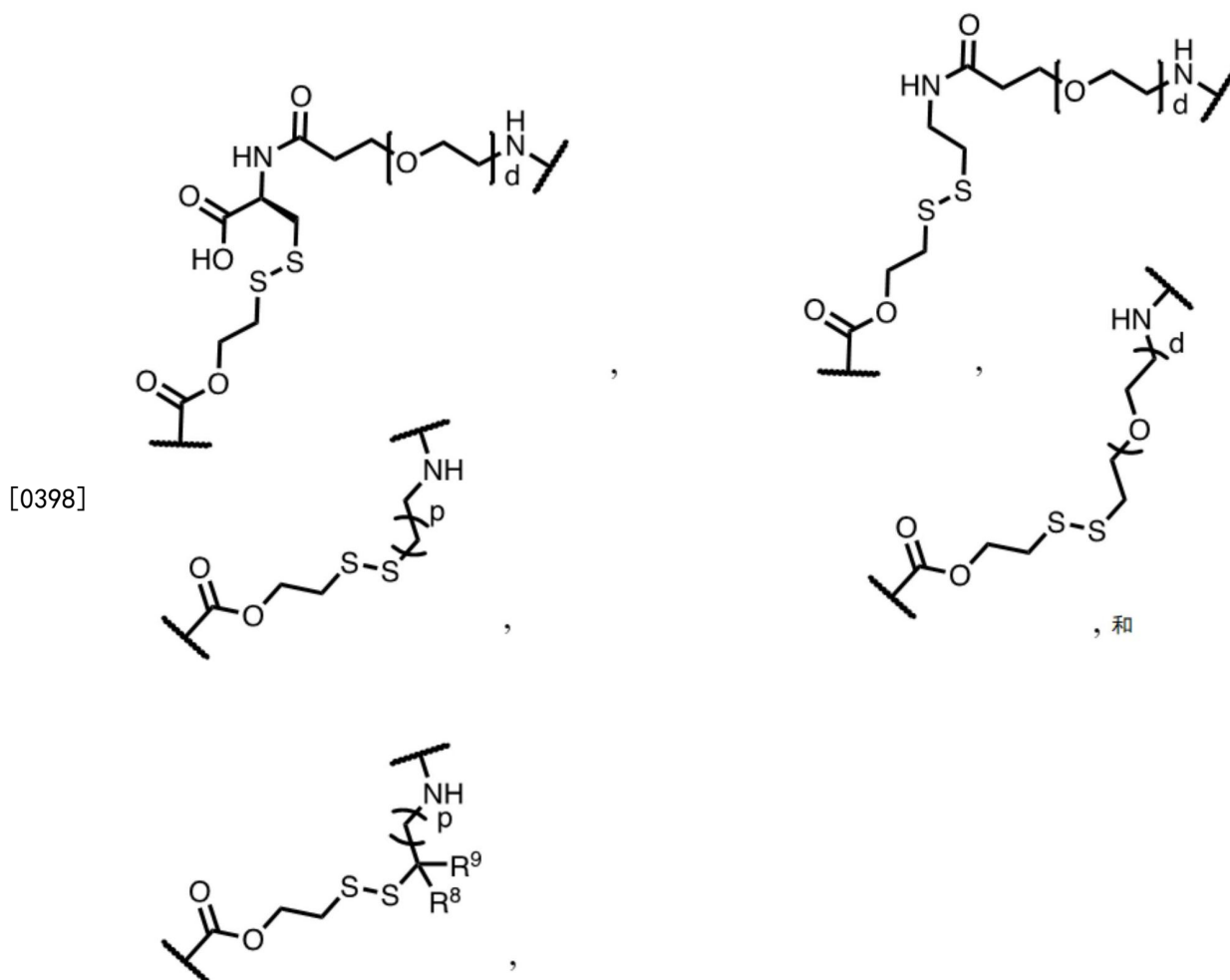
[0393] 在另一实施方案中,L是肽或肽聚糖,在其主链上至少有一个二硫键。

[0394] 在另一实施方案中,L是可被酶促反应、活性氧(ROS)或还原条件裂解的可裂解接头。

[0395] 在一些实施方案中,L具有以下式:

[0396] $\text{-NH-CH}_2\text{-CR}^6\text{R}^7\text{-S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-}$, 其中 R^6 和 R^7 各自独立地是H、烷基或杂烷基。

[0397] 在一些实施方案中,L是或包括下式的基团:



[0399] 其中：

[0400] p为0至30的整数。

[0401] d为1至40的整数；并且

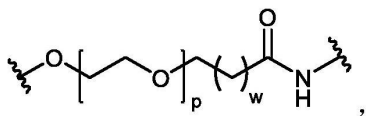
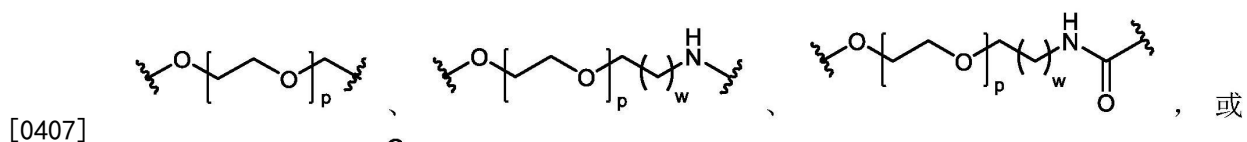
[0402] R^8 和 R^9 各自独立地是H、烷基、杂环基、环烷基、芳基或杂烷基。

[0403] 一个实施方案提供了具有式(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中L是不可释放的接头。

[0404] 一个实施方案提供了具有式(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中L是不可水解的接头。

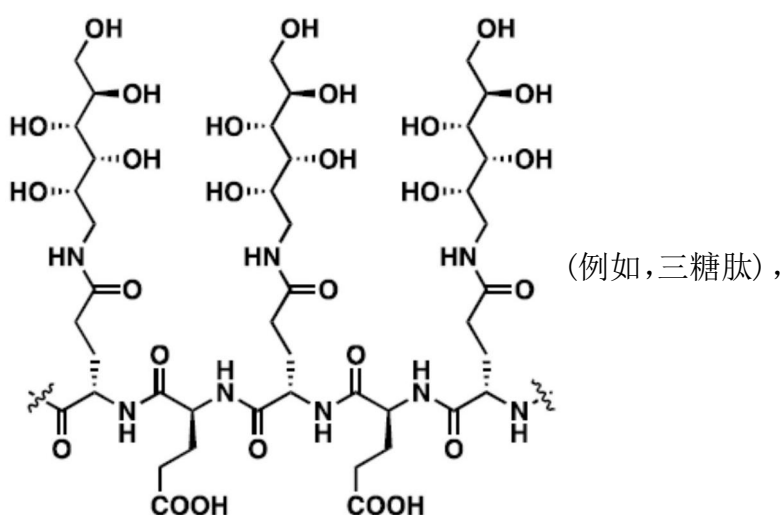
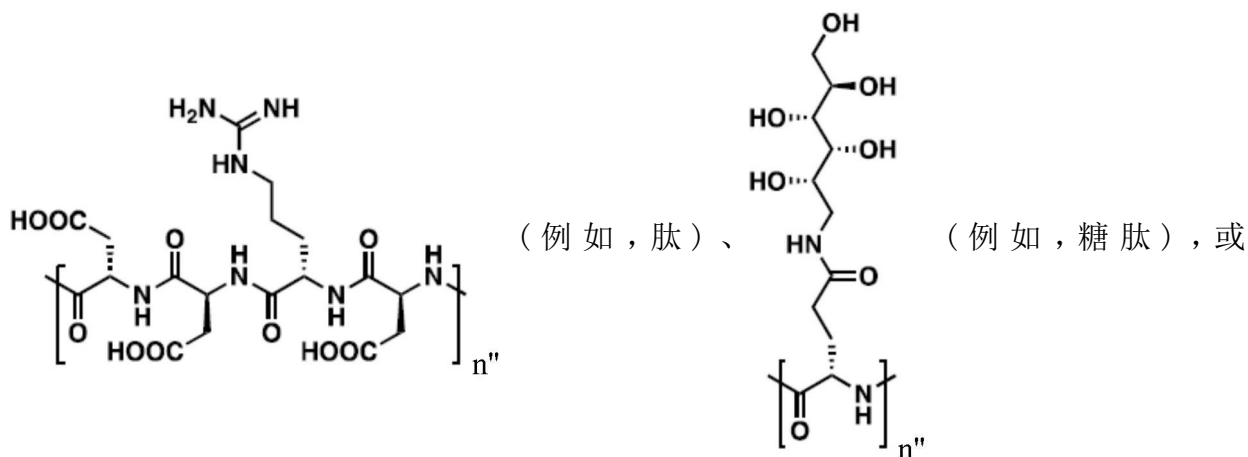
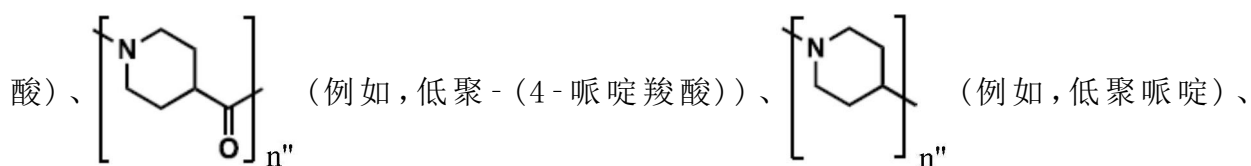
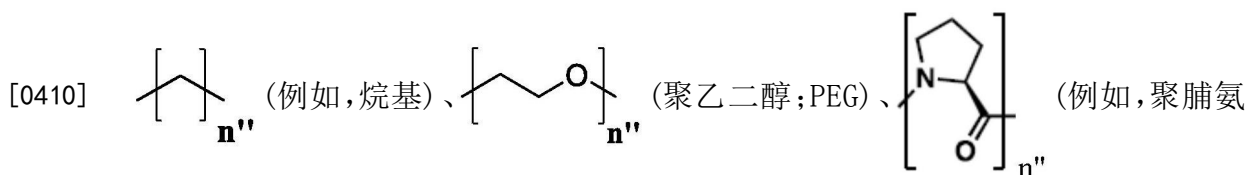
[0405] 在一些实施方案中，L选自由以下组成的组：亚烷基、杂亚烷基、-O-亚烷基、亚烯基、酰基、芳基、杂芳基、酰胺、肟、醚、酯、三唑、PEG和羧酸酯。

[0406] 在一个实施方案中，L是或包含烷基醚。在另一实施方案中，L是或包含酰胺。在另一实施方案中，L是或包含肽或肽聚糖。在另一实施方案中，L是或包含氨基酸。在另一实施方案中，L是或包含PEG（例如， $\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ）。在另一实施方案中，L是或包含多糖。在另一实施方案中，L是或包括由以下结构表示的基团：



[0408] 其中w为0-5, p为1-30。

[0409] 在一个实施方案中, L是或包含选自以下列表的接头部分:

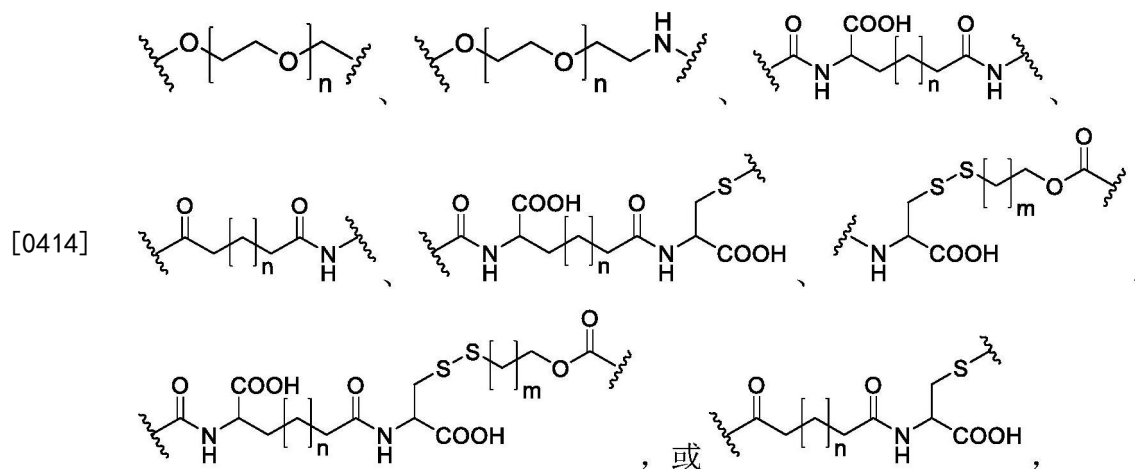


[0411] 其中n''为0-30 (例如, n''为0-30之间变化的整数)。

[0412] 在一些实施方案中, 所述接头包含-CONH-CH(COOH)-CH₂-S-S-CH₂-R^aR^b-O-CO-、-CONH-CH(COOH)-R^aR^b-O-CO-、-C(O)NHCH(COOH)-(CH₂)₂-CONH-CH(COOH)-CR^aR^b-O-CO-或-C(O)

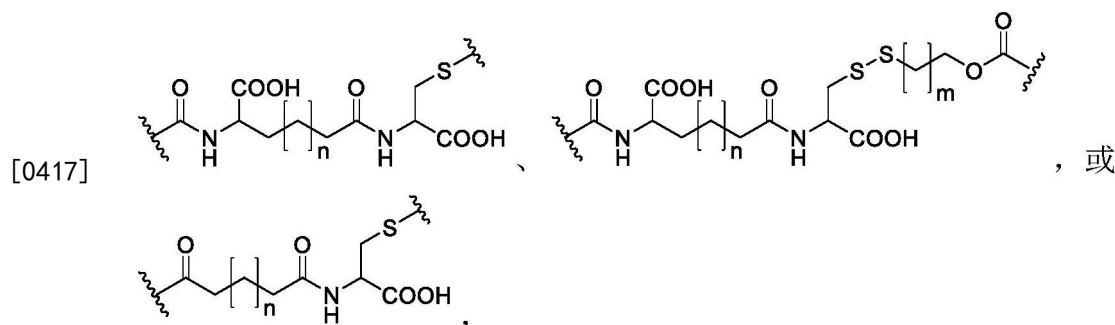
$\text{NHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_2-\text{CONH}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^a\text{R}^b-\text{O}-\text{CO}-$, 其中 R^a 和 R^b 独立地是H、烷基或杂烷基(例如, PEG)。

[0413] 在一些实施方案中, 所述接头L包括以下结构:



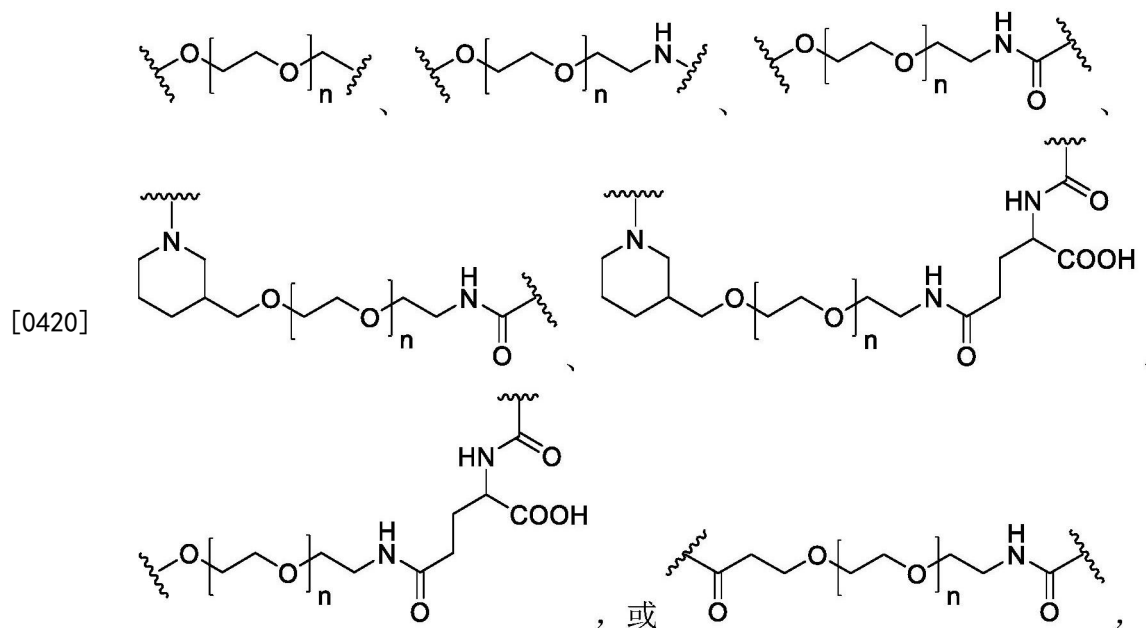
[0415] 其中n和m各自独立地为0至10的整数。

[0416] 在一些实施方案中, 所述接头L包含以下结构:



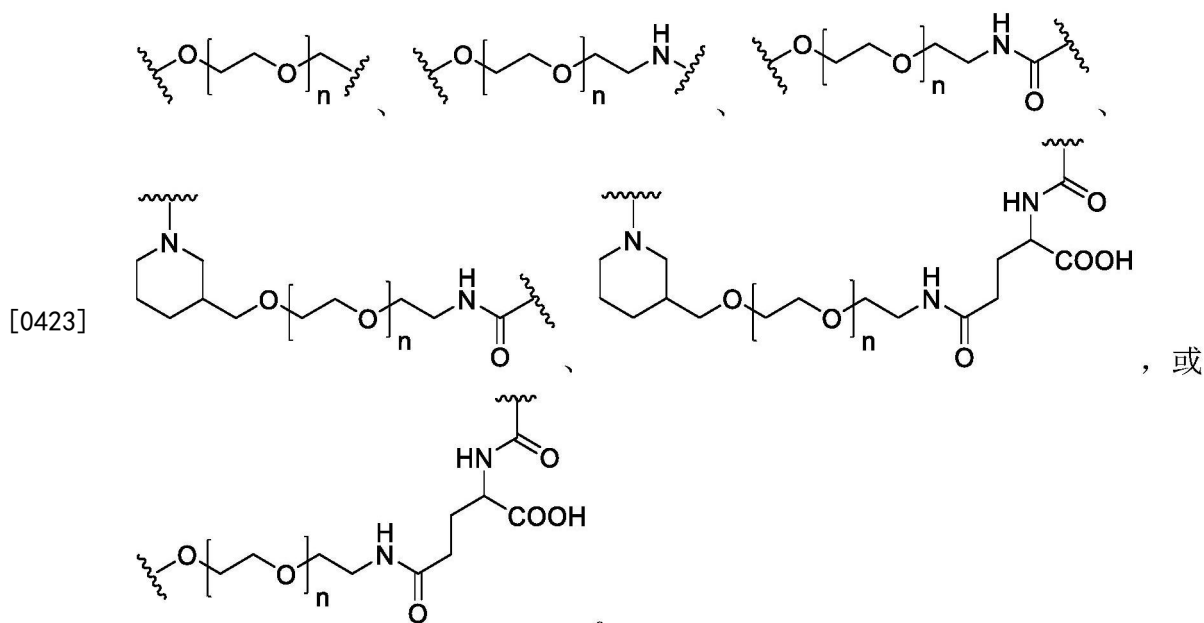
[0418] 其中n和m各自独立地为0至10的整数。

[0419] 在一些实施方案中, 所述接头L包含以下结构:



[0421] 其中n为1至32的整数。

[0422] 在一些实施方案中,所述接头包括以下结构:



[0424] 在一些实施方案中,所述接头是二价接头(例如,连接两个基团)。在一些实施方案中,所述接头是可释放的接头。在一些实施方案中,所述接头是不可释放的接头。

[0425] 存在于本文所述化合物中的接头可以是任何合适的接头。例如,在一些实施方案中,所述接头是亲水接头,例如包含以下一种或更多种的接头:氨基酸(相同或不同)、烷基链、PEG单体、PEG低聚物、PEG聚合物,或上述任一种的组合。在一些实施方案中,所述接头包含肽聚糖、聚糖或阴离子的低聚物。

[0426] 对于包含一个或更多个PEG单元的接头,除非另有规定,否则所述PEG单元的所有碳原子和氧原子都是主链的一部分。可释放的接头的可裂解键是主链的一部分。所述接头L的“主链”是在G¹和G²之间形成共价键连接的最短连续原子链。

[0427] 在一些实施方案中,多价接头具有支链的主链,每个支链作为主链接头的一段,直到到达链端。

[0428] 叶酸盐受体结合配体

[0429] 在某些情况下,与全身性施用本文所确定至少常规药物相关的毒性已经排除了它们在治疗纤维化疾病和病症、癌症和其他疾病状态方面的实际应用。例如,TLR激动剂可能不被个体所耐受,在某些情况下,可能导致受试者死亡(例如,如果通过常规方式进行全身性施用的话)。在一些实施方案中,所述化合物(例如具有式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)和/或(IIIA)的化合物)是强效的,可与规避全身毒性的机制(例如本文所提供靶向部分和/或可释放和不可释放的接头)一起使用。

[0430] 在一些情况下,所述免疫调节剂或其药学上可接受的盐与靶向部分缀合。在一些实施方案中,所述靶向部分包含靶向个体的特定区域或组织的配体或其他原子或分子(例如,以高特异性靶向),并且在某些情况下,可以例如包含激素、抗体和/或维生素。如下文进一步详述,在至少一个实施方案中,所述靶向部分包含对叶酸盐受体β(FR-β)具有(例如高)亲和力的分子。在某些情况下,根据需要,所述靶向部分对特定于纤维化疾病或病症或癌症的细胞或组织的任何受体具有特定的亲和力。

[0431] 在某些情况下,FR-β在激活的骨髓细胞(例如,主要是激活的单核细胞和M2样巨噬

细胞)中明显上调,例如,迄今记录的数据支持FR- β 在暴露于抗炎性或促炎性刺激后仅在骨髓源性细胞中被诱导。所述叶酸盐受体可在(例如90%以上)非粘液性卵巢癌中上调。在某些情况下,所述叶酸盐受体存在于肾癌、脑癌、肺癌和乳腺癌中。尽管有一些癌症本身表达的叶酸盐受体量并不足以具有所需的特异性,但癌性肿瘤确实表达髓源性抑制细胞(MDSC),例如,它们确实表达FR- β 并可由靶向部分靶向。在一些实施方案中,叶酸盐受体在健康(非骨髓)组织(例如,无论是肺、肝脏、脾、心、脑、肌肉、肠、胰腺、膀胱等)中基本上不存在(例如,仅以极低水平存在)。在某些情况下,叶酸盐靶向成像剂的摄取是在例如炎症组织、恶性病灶和肾脏中。在某些情况下,未患癌症的受试者只在肾脏和炎症部位保留叶酸盐靶向药物。在某些情况下,叶酸盐受体表达的差异提供了一种选择性地靶向纤维化癌细胞的机制。

[0432] 在一些实施方案中,所述化合物、组合物和方法利用FR- β 的有限表达,将全身性施用的强效化合物(例如,缀合物或药物)靶向/定位到纤维化组织和/或癌症组织。在某些情况下,所述化合物被直接递送到表达FR- β 的细胞,例如,这有利地防止了免疫系统的全身性激活,并且,例如可以避免(例如,至少一部分的)迄今阻止全身性使用非靶向化合物(例如,药物)的毒性。在一些实施方案中,例如,无论癌症是否表达叶酸盐受体,所述方法用于治疗纤维化疾病和/或癌症。在一些实施方案中,叶酸盐和其他叶酸盐受体结合配体(或其基团),例如叶酸盐,被用作靶向部分,因为例如,它们对FR- β 有亲和力。

[0433] 叶酸盐是维生素B族的成员,并且通过参与核酸和氨基酸的生物合成,可以在细胞生存中发挥重要作用。叶酸盐可以通过靶向激活的骨髓细胞来增强所缀合免疫调节剂药物的特异性,并通过靶向叶酸盐受体阳性的癌细胞来增强所缀合抗癌药物的特异性。本文提供的化合物包含作为靶向部分的叶酸盐配体(或其基团)或其功能片段或类似物,以及免疫调节剂(如TLR7或TLR7/8激动剂)。在某些情况下,TLR7和TLR7/8存在于内体中。在某些实施方案中,所述化合物或其基团与TLR(例如TLR7或TLR7/8)结合。

[0434] 吡啶并[2,3-d]嘧啶类似物配体(例如,或其基团),其功能片段或类似物,或对FR- β 具有亲和力(例如,且不限于高特异性)的任何其他分子、片段或原子,可替代性地用作所述靶向部分(或其基团)。例如,在大约20°C/25°C/30°C/生理温度下,与叶酸盐相比,这种叶酸盐类似物分子结合FR- β 的相对亲和力可以达到约0.01或更高。同样,可以采用半乳糖凝集素-3配体、移位蛋白(TSP0)配体,以及任何其他对纤维化和/或癌性细胞或组织具有高度特异性亲和力的配体或靶向部分。

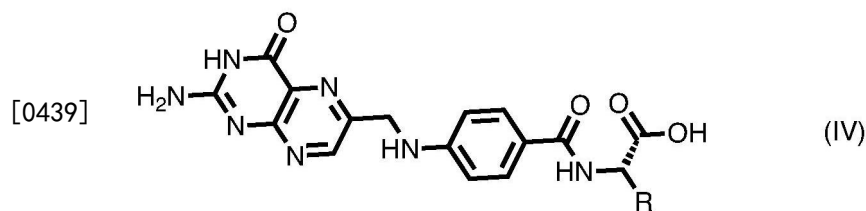
[0435] 现在将提供合适的靶向部分(或其基团)的具体实例;然而,可以理解的是,所述靶向部分(或其基团)可以包含任何用于靶向FR- β 的配体(或其基团),并不限于本文规定的结构。所述配体(或其基团)可以与FR- β 结合。

[0436] 一个实施方案提供了具有式(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是叶酸盐受体结合配体。在一个实施方案中,G是或衍生自叶酸盐、叶酸盐或其功能片段或衍生物。在一个实施方案中,G是叶酸盐或叶酸盐衍生物。在另一实施方案中,G是蝶酸或蝶酰衍生物。

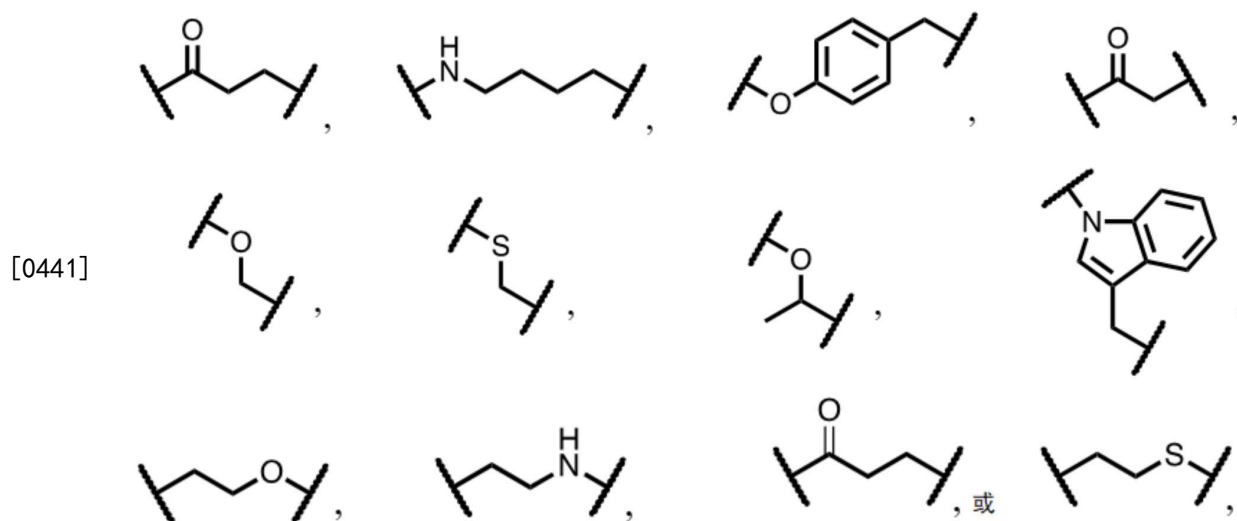
[0437] 在某些实施方案中,G是还原性叶酸盐。在某些实施方案中,G是天然存在的叶酸盐。在某些实施方案中,G选自由以下组成的组:5-甲基四氢叶酸盐(5-MTHF)、5-甲酰基四氢叶酸盐(5-甲酰基-THF)、10-甲酰基四氢叶酸盐(10-甲酰基-THF)、5,10-亚甲基四氢叶酸盐

(5,10-亚甲基-THF)、5,10-次甲基四氢叶酸(5,10-次甲基-THF)、5,10-亚胺甲基四氢叶酸(5,10-亚胺甲基-THF)、5,6,7,8-四氢叶酸(THF),和二氢叶酸(DHF)。

[0438] 一个实施方案提供了具有式(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是式(IV)的基团或包含式(IV)的基团:

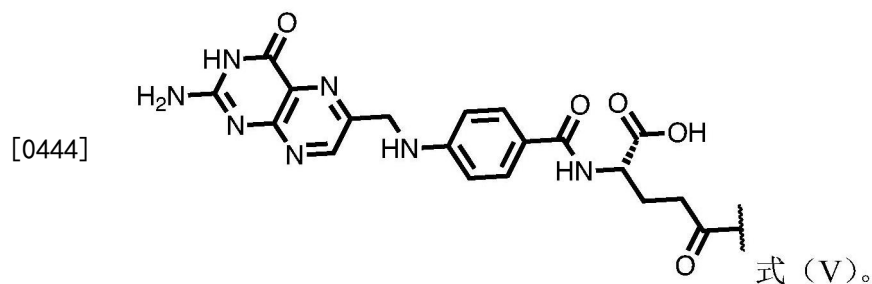


[0440] 其中,每个R独立地是或包含:



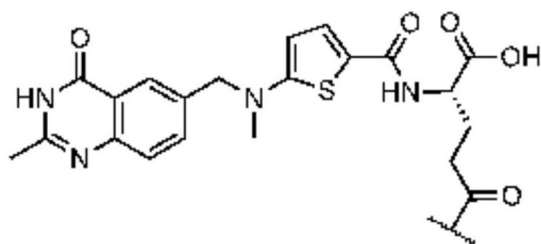
[0442] 或R是天然存在的或非天然的氨基酸或其衍生物或片段。

[0443] 一个实施方案提供了具有式(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是具有式(V)结构的基团(例如,是或包含具有式(V)结构的基团):



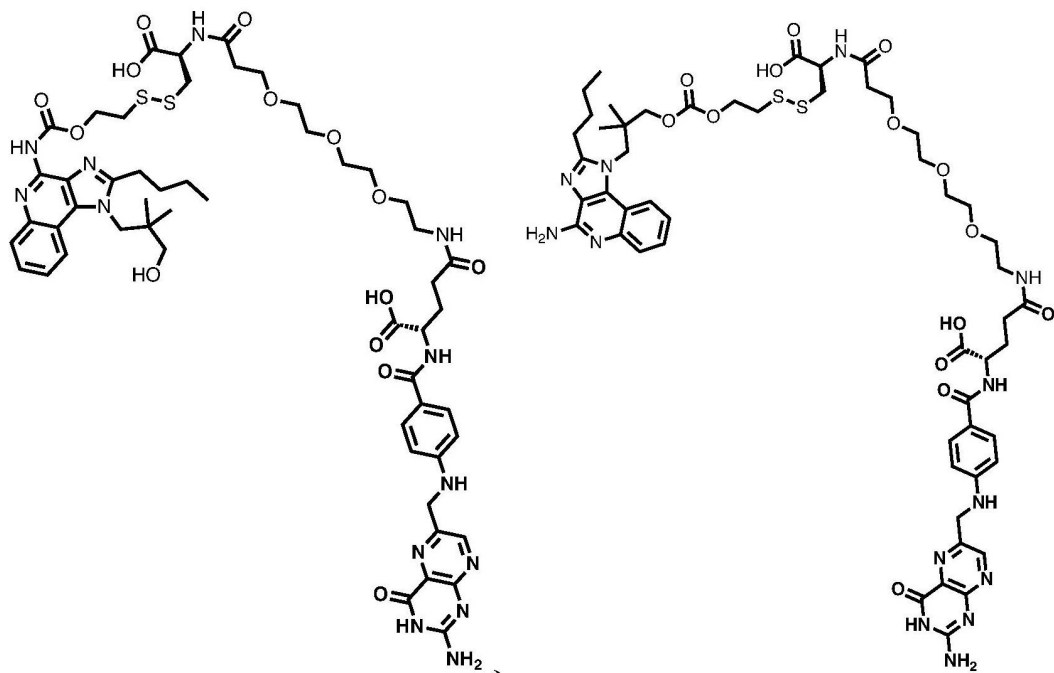
[0445] 一个实施方案提供了具有式(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是具有式(VI)结构的基团(例如,是或包含具有式(VI)结构的基团):

[0446]

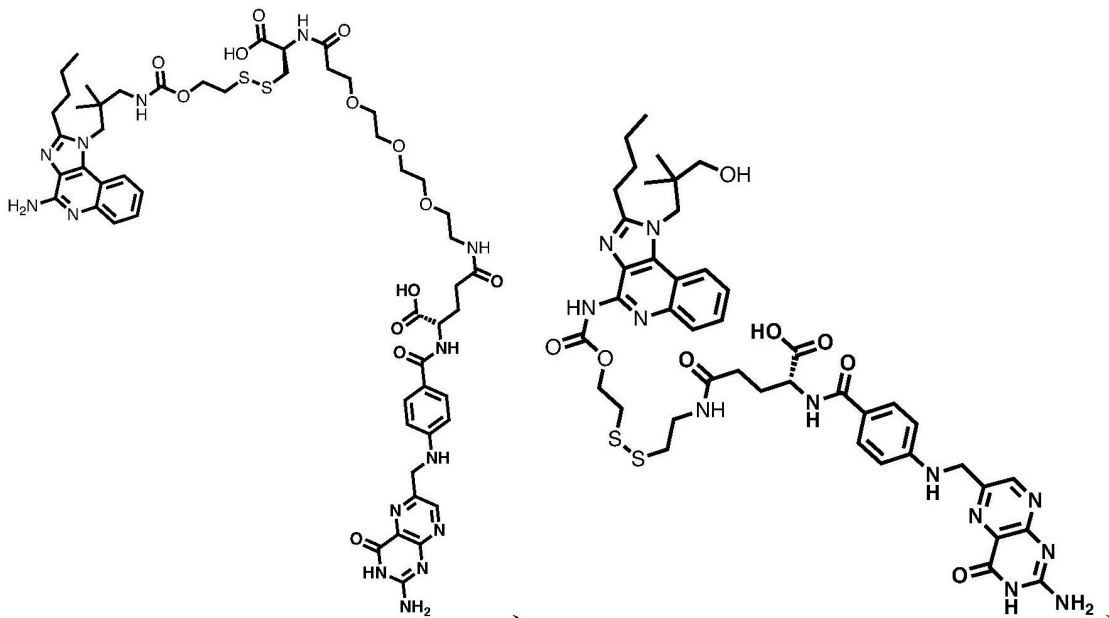


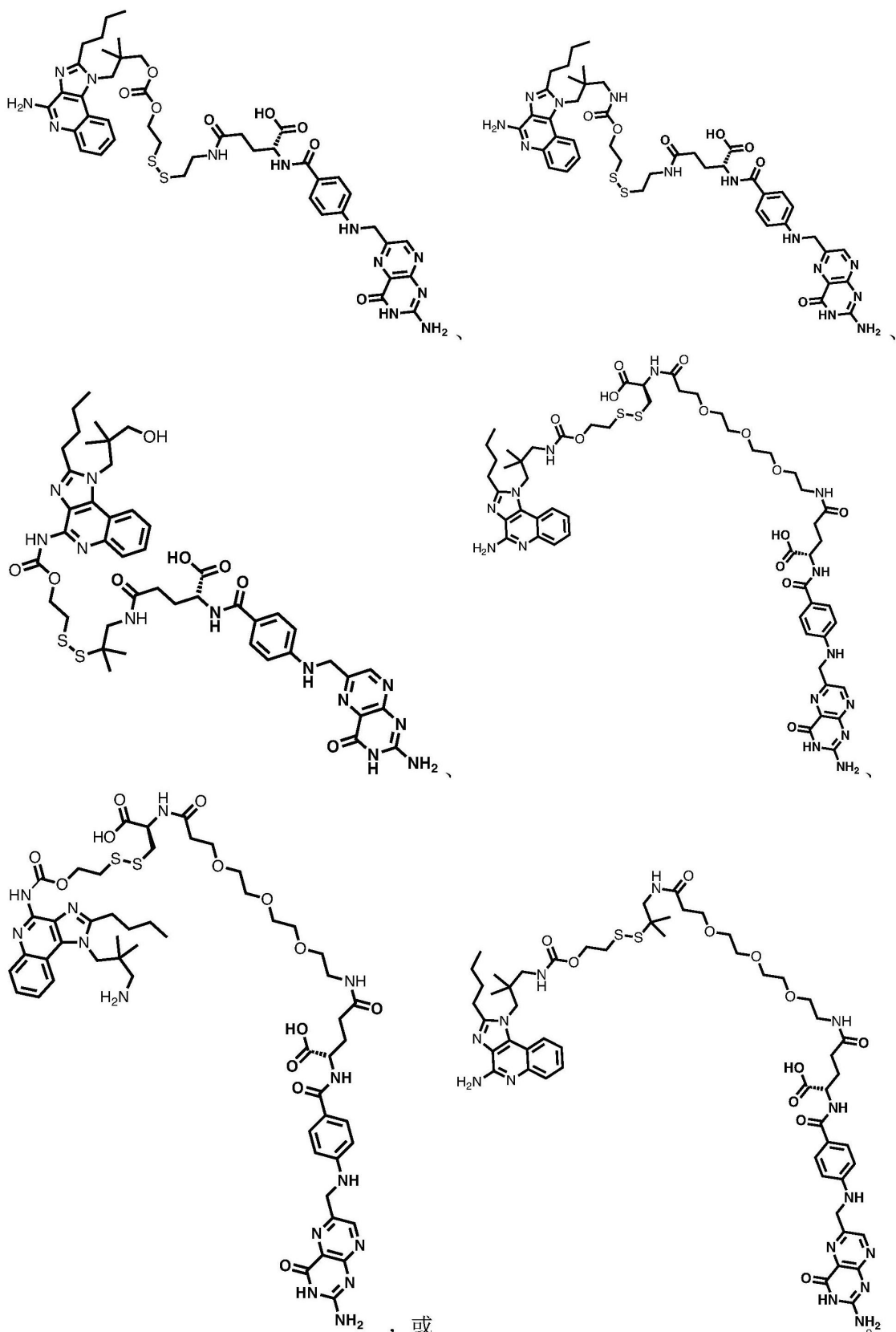
式VI

[0447] 一个实施方案提供由下列结构之一表示的化合物或其药学上可接受的盐:

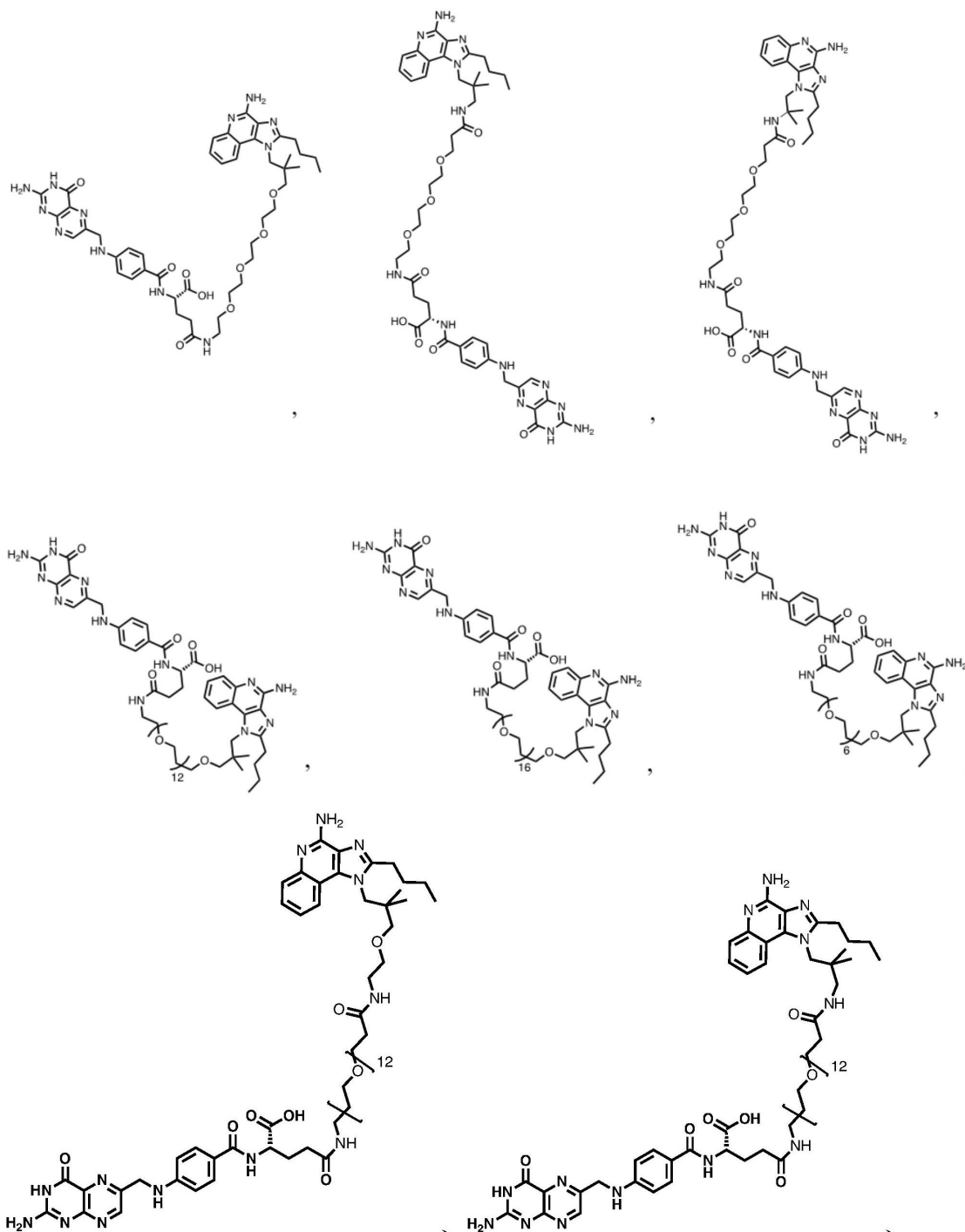


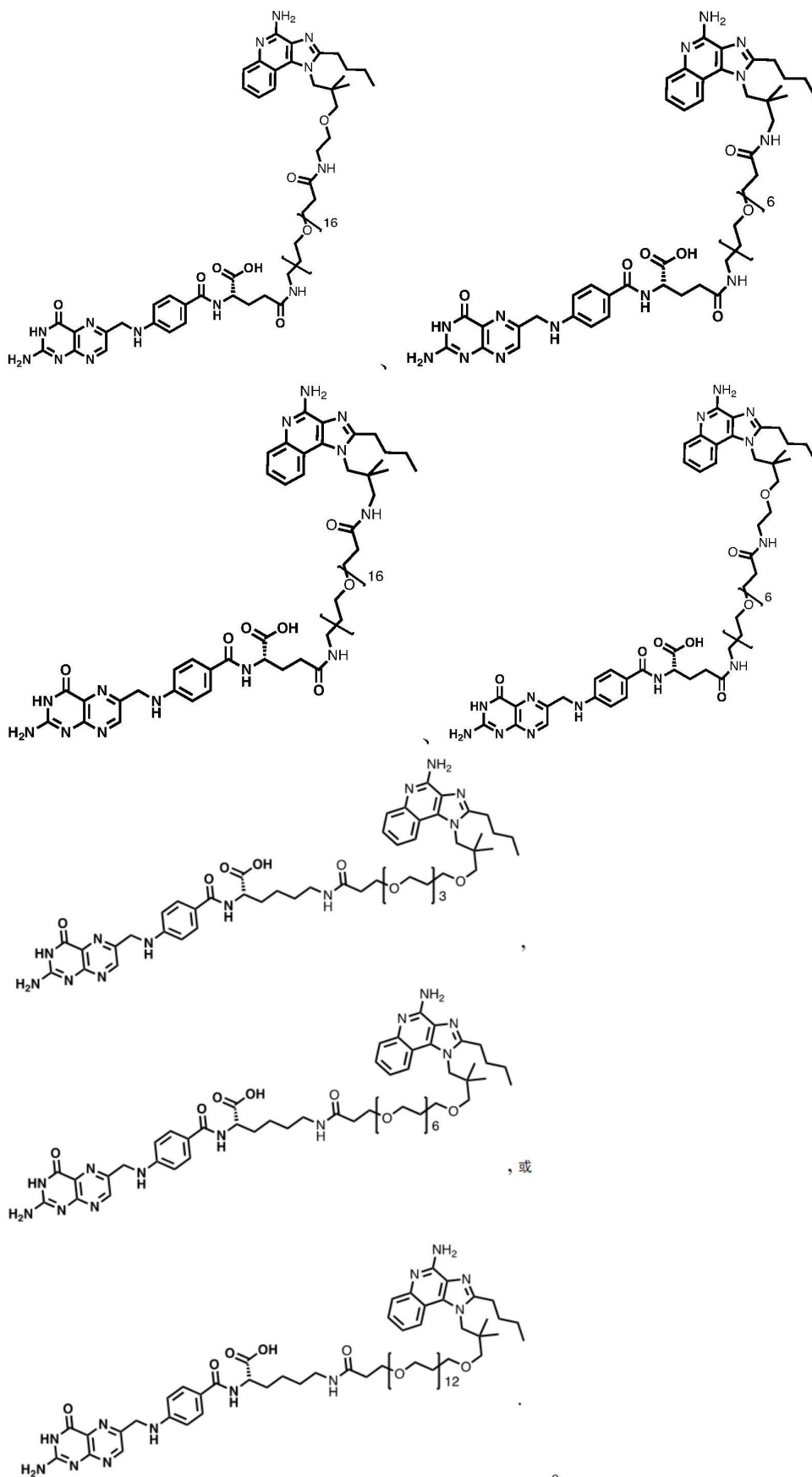
[0448]



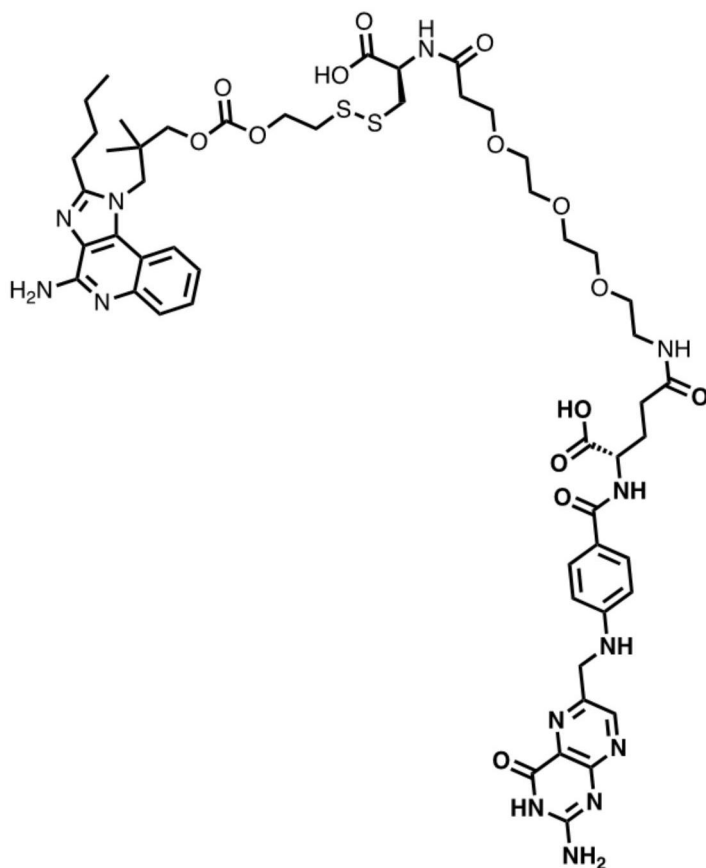


[0450] 一个实施方案提供了由下列结构之一表示的化合物或其药学上可接受的盐：



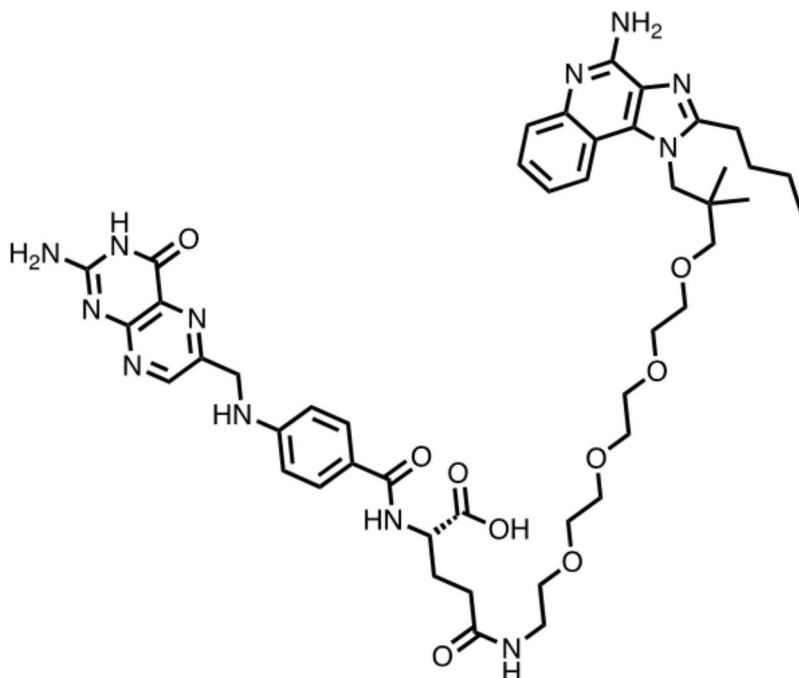


[0453] 一个实施方案提供了具有下列结构的化合物(化合物5)(例如,包含可释放的接头的叶酸盐-PEG₃-TLR7-1A),或其药学上可接受的盐:



[0454]

[0455] 一个实施方案提供了具有下列结构的化合物(化合物4)(例如,包含不可释放的接头的叶酸盐-PEG₃-TLR7-1A),或其药学上可接受的盐:



[0456]

[0457] 所述化合物可以通过本领域技术人员实践的常规有机合成方法制备。下文概述的一般反应顺序代表了一般用于制备所述化合物的方法,并不意味着在范围或效用上有限制。

[0458] 本文对化合物的说明受本领域技术人员已知化学键原理的限制。因此,当基团可以被一些取代基中的一个或更多个取代时,选择这些取代物是为了符合化学键合原理,并得到本质上稳定的化合物和/或本领域普通技术人员已知的在环境条件(如水性、中性和几种已知的生理条件)下可能不稳定的化合物。例如,按照本领域技术人员已知的化学键合原理,杂环烷基或杂芳基通过环杂原子连接到分子的其余部分,从而避免了产生本质上不稳定的化合物。

[0459] 药物组合物

[0460] 本文所述的化合物可以单独施用,也可以配制成药物组合物,所述药物组合物包含所述一种或更多种化合物(compound or compounds)和一种或更多种药学上可接受的赋形剂。如本文所用,术语“组合物”一般是指任何包含一种以上成分的产品,包括本文所述的化合物。应该理解的是,本文所述的组合物可以由分离的化合物或由所述化合物的盐、溶液、水合物、溶剂化物和其他形式制备。可以理解的是,某些官能团,如羟基、氨基和类似基团,可以与水和/或各种溶剂形成复合物,以所述化合物各种物理形式存在。还应理解的是,所述组合物可由各种无定形、非无定形、部分结晶、结晶和/或其他形态形式的化合物制备,并且所述组合物可由所述化合物的各种水合物和/或溶剂化物制备。相应地,述及化合物的此类药物组合物包括所述化合物的各种形态形式和/或溶剂化物或水合物形式的每一种,或其任何组合,或其单独形式。

[0461] 一个实施方案提供了一种药物组合物,包含式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物或此类式所涵盖的任何化合物,或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0462] 一个实施方案提供了一种药物组合物,包括有效量治疗(或预防)有效的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物或此类式所涵盖的任何化合物,或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0463] 本文所述的化合物和/或组合物可以以单位剂型和/或含一种或更多种药学上可接受的载体、佐剂、稀释剂、赋形剂和/或媒介物以及其组合的组合物施用。

[0464] 如本文所用,术语“施用”一般是指将本文所述化合物引入宿主受试者的任何和所有手段,包括但不限于通过口服、静脉内、肌肉内、皮下、经皮、吸入、口腔、眼部、舌下、阴道、直肠和类似施用途径。

[0465] 所述化合物也适合于以盐的形式施用。可接受盐的实例包括但不限于碱金属(例如,钠、钾或锂)盐或碱土金属(例如,钙)盐;然而,任何在施用至接受治疗的受试者时一般无毒且有效的盐都是可接受的。同样地,“药学上可接受的盐”是指那些具有反离子的盐,可用于药品。这种盐可以包括,但不限于(1)酸加成盐,可通过母体化合物的游离碱与无机酸(如盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、硫酸、高氯酸等),或与有机酸(如乙酸、草酸、(D)或(L)苹果酸、马来酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、丙二酸)等反应获得;或(2)所述母体化合物中的酸性质子被金属离子(如碱金属离子、碱土离子或铝离子)取代,或与有机碱(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲胺、N-甲基葡糖胺等)配位形成的盐。药学上可接受的盐对于本领域的技术人员来说是公知的,任何此类药学上可接受的盐都是可以考虑的。

[0466] 可接受的盐可以使用本领域已知的标准程序获得,包括(但不限于)使足够酸性的

化合物与适当的碱反应,产生生理上可接受的阴离子。适当的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。说明性的(尽管是非限制性的)实例包括乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、羟苯酰苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。本文所述化合物的合适碱盐由形成无毒盐的碱形成。说明性的(尽管是非限制性的)实例包括精氨酸盐、苜蓿青霉素盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐和锌盐。也可以形成酸和碱的半盐,如半硫酸盐和半钙盐。

[0467] 所述化合物可以配制成药物组合物,并以适合所选施用途径的各种形式施用给哺乳动物宿主,如病人。例如,所述药物组合物可以配制用于并通过口服或肠外、静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、硬膜外、侧脑室内、尿道内、胸骨内、颅内、肿瘤内、肌肉内、局部、吸入和/或皮下途径施用。事实上,在至少一个实施方案中,化合物和/或组合物可以直接施用进入血流,进入肌肉,或进入内脏器官。

[0468] 例如,在至少一个实施方案中,所述化合物可以与药学上可接受的媒介物(如惰性稀释剂)或可同化的可食用载体相结合,进行全身性施用(例如口服)。对于口服治疗施用,活性化合物可以与一种或更多种赋形剂结合,并以可摄入的片剂、含片、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮剂、糖浆、圆片等形式使用。所述组合物和制剂的百分比可以不同,可以介于所述活性成分和结合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂和/或甜味剂(如本领域已知)的重量约1%至约99%之间。这种用于治疗组合物中的活性化合物的量应能达到有效剂量水平。

[0469] 在无菌条件下制备肠外化合物/组合物,例如通过冷冻干燥法,可以很容易地使用本领域技术人员所熟知的标准制药技术来完成。在至少一个实施方案中,用于制备肠外组合物的化合物的溶解度可以通过使用适当的配制技术(如加入溶解度增强剂)来提高。

[0470] 如前所述,所述化合物/组合物也可以通过输注或注射(例如,使用针头(包括微针)注射器和/或无针注射器)施用。所述活性组合物的溶液可以是水溶液,可选择与无毒的表面活性剂混合和/或含有载体或赋形剂,如盐、碳水化合物和缓冲剂(优选pH值为3至9),但对于某些应用,它们可能更适合配制成无菌非水溶液或与合适的媒介物(如无菌、无热原水或磷酸盐缓冲盐水)一起使用的干燥形式。例如,分散体可以在甘油、液体PEG、三乙酸甘油酯和它们的混合物以及油中制备。在普通的储存和使用条件下,这些制剂还可以含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0471] 适合注射或输注的药物剂型可以包括无菌水溶液或分散体或无菌粉末,包含活性成分,这些活性成分适合于临时制备无菌注射或输注的溶液或分散体,其任选地包封在脂质体中。在所有情况下,最终剂型应该在制造和储存条件下是无菌的、流体的且稳定的。液体载体或媒介物可以是溶剂或液体分散介质,包含例如但不限于水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体PEG等)、植物油、无毒的甘油酯和/或其适当的混合物。在至少一个实施方案中,可以通过形成脂质体、在分散体的情况下通过维持所需的颗粒尺寸或使用表面活性剂来保持适当的流动性。可以通过添加各种抗菌剂和抗真菌剂(如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、

苯酚、山梨酸、硫柳汞等)来防止微生物的作用。在某些情况下,最好包括一种或更多种等渗剂,如糖类、缓冲剂或氯化钠。可以通过加入配制用于延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸铝和明胶),来延长可注射组合物的吸收时间。

[0472] 无菌注射溶液可以通过将所述活性化合物和/或组合物在所需量的适当溶剂中与上述一种或更多种其他成分按要求混合,然后进行过滤消毒来制备。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,这可以得到所述活性成分加上先前无菌过滤溶液中任何其他所需成分的粉末。

[0473] 对于局部施用,最好是将所述化合物作为组合物或配方与皮肤病学上可接受的载体(可以是固体或液体)一起施用到皮肤上。例如,在某些实施方案中,固体载体可以包括细碎的固体,如滑石、粘土、微晶纤维素、硅石、氧化铝等。同样地,可用的液体载体可以包含水、醇或二醇或水-醇/二醇共混物,其中所述化合物可以在有效水平下溶解或分散,可选择借助无毒的表面活性剂。此外或者作为替代,也可以加入佐剂,如香料和抗微生物剂,以优化用于特定用途的特性。所得的液体组合物可以从吸收垫上应用,用于浸渍绷带和/或其他敷料,使用泵式或气溶胶喷雾器喷洒到目标区域,或直接应用到所述受试者的所需区域。

[0474] 增稠剂,如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性矿物材料,也可与液体载体一起使用,以形成可涂抹的膏状物、凝胶、软膏、肥皂等,直接应用于所述受试者的皮肤。

[0475] 如本文所用,术语“治疗(或预防)有效剂量”是指(除非特别说明)化合物的量,当一次或在治疗期的过程中施用所述化合物时,影响受试者的健康、幸福感或死亡(例如,且不限于推迟与纤维化疾病或病况和/或癌症(如适用的话)相关的一种或更多种迹象和/或症状的发作和/或降低其严重程度)。本公开所述化合物的有用剂量可以通过比较其体外活性和动物模型的体内活性来确定。将小鼠和其他动物的有效剂量外推至人受试者的方法在本领域中是已知的。事实上,所述化合物的剂量可以根据宿主受试者的病况、被治疗的癌症或纤维化疾病、病理的晚期程度、所述化合物的施用途径和组织分布以及共同使用其他治疗方法的可能性(如放射疗法或联合疗法中的其他药物)而有很大的变化。用于治疗所需的组合物量(例如,治疗或诊断有效量或剂量)不仅随特定的应用而变化,而且还随所选的盐(如果适用的话)和受试者的特征(例如,年龄、病况、性别、受试者的体表面积和/或质量、对药物的耐受性)而变化,最终将由主治医生、临床医生或其他人员决定。治疗(或预防)有效或诊断有效量或剂量范围可以是,例如,按病人体重计约0.05mg/kg至约30.0mg/kg,或约0.01mg/kg至约5.0mg/kg,包括但不限于0.01mg/kg、0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kg、0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kg、1.5mg/kg、2.0mg/kg、2.5mg/kg、3.0mg/kg、3.5mg/kg、4.0mg/kg、4.5mg/kg,和5.0mg/kg,所有这些都是以病人体重的kg为准。总治疗(或预防)或诊断有效量的所述化合物可以以单次或分次剂量施用,并可由执业医师自行决定,不在本文给出的典型范围内。

[0476] 在另一实施方案中,施用所述化合物的治疗(或预防)或诊断有效量可以是约0.5g/m²至约500mg/m²、约0.5g/m²至约300mg/m²,或约100g/m²至约200mg/m²。在其他实施方案中,有效量可以是约0.5mg/m²至约500mg/m²、约0.5mg/m²至约300mg/m²、约0.5mg/m²至约200mg/m²、约0.5mg/m²至约100mg/m²、约0.5mg/m²至约50mg/m²、约0.5mg/m²至约600mg/m²、约0.5mg/m²至约6.0mg/m²、约0.5mg/m²至约4.0mg/m²,或约0.5mg/m²至约2.0mg/m²。总有效量的

施用可以以单次或分次剂量进行,并可由医生决定,不在本文给出的典型范围内。这些量是以体表面积的 m^2 为基础的。

[0477] 治疗方法

[0478] 在某些实施方案中,所述组合物和方法可用于预防和/或治疗纤维化疾病。在某些实施方案中,所述组合物也可用于预防和/或治疗癌症。所述组合物和方法可以利用靶向(例如,选择性地)先天性免疫系统的策略,并将巨噬细胞的极化从M2重新编程为M1,例如,利用其抗纤维化特性。

[0479] 主要而言,在脊椎动物中发现有两种主要的免疫策略:先天性免疫系统和适应性免疫系统。先天性或非特异性的免疫反应是对抗非自身病原体的第一道防线,并由物理防御、化学防御和细胞防御组成。另一方面,适应性免疫系统被要求对那些能够逃避或克服最初先天性免疫防御的病原体采取行动。

[0480] 炎症反应在免疫中发挥着作用。例如,当组织受损或检测到病原体时,就会启动炎症反应,免疫系统被调动起来。先天性免疫系统的免疫细胞(如中性粒细胞和嗜酸性粒细胞)首先通过血管和淋巴系统被招募到组织损伤或损害的部位或病原体位置,然后是巨噬细胞。

[0481] 先天性免疫系统的细胞可以表达特殊的模式识别受体,感知并与微生物病原体或其他非自身病原体存在的特异蛋白质序列结合。例如,可以与这些模式识别受体结合的两类分子是与微生物病原体有关的病原体相关分子模式和与宿主细胞在细胞损伤或死亡时释放组分有关的损伤相关分子模式。所述模式识别受体对这些蛋白序列的识别可以启动信号转导通路,触发某些基因的表达,这些基因的产物控制先天性免疫反应(例如,最终(如果需要的话)指导抗原特异性获得性免疫的发展)。因此,所述模式识别受体介导这些信号通路,并可用于主动或被动地控制先天性——甚至是适应性——免疫反应。

[0482] 更具体地说,巨噬细胞是多样化的白血球群体,以通过吞噬作用消除病原体而闻名。巨噬细胞被广泛分类为具有M1或M2表型,这取决于它们响应于局部组织环境进行的特异性分化。

[0483] 在某些情况下,巨噬细胞通过暴露于IFN- γ 、脂多糖(LPS)和/或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)而向M1表型极化。在某些情况下,M1表型的特点是产生高水平的促炎性细胞因子(如IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)、IL-12、IL-18和/或IL-23)、具有介导病原体抗性的能力、具有很强的杀微生物特性、大量产生活性氮和氧中间产物,和/或促进Th1反应。在某些情况下,M1极化与先天性免疫反应的“攻击和杀死”阶段有关。在某些情况下,M1极化的作用是抑制或防止最初形成感染和/或清除受损组织。

[0484] 在某些情况下,在先天性免疫系统进行这种“攻击和杀死”阶段后,巨噬细胞可以对自身重新编程,成为愈合系统。在某些情况下,巨噬细胞释放生长因子以促进愈合。这种生长因子可以包括(但不限于)某些细胞因子,如IL-4、IL-10、血小板衍生的生长因子(PDGF)、TGF β 、CCL18和/或IL-13。在某些情况下,暴露于这种细胞因子/生长因子可以替代性地激活M2巨噬细胞表型。

[0485] 与M1相反,M2巨噬细胞通常与伤口愈合和组织修复有关。在一些情况下,M2巨噬细胞的特点是参与组织重塑、免疫调节/抑制和/或肿瘤促进作用。在特定情况下,M2巨噬细胞产生多胺以诱导细胞增殖和/或产生脯氨酸以诱导胶原蛋白产生。虽然这种愈合反应对健

康受试者是有益的,但对于那些患有纤维化疾病或癌症的受试者来说,M2巨噬细胞的存在可以通过免疫抑制和/或促进肿瘤生长和纤维化而产生明显的不利影响。

[0486] 例如,纤维化病变可能始于对上皮细胞的未知创伤或损伤。为了应对由此产生的组织损伤,可以释放趋化因子和其他因子,以促进免疫细胞对受损组织浸润(例如,先天性免疫反应),这些免疫细胞例如包括单核细胞和巨噬细胞,它们具有M2样的表型,例如,释放促纤维化细胞因子。这些细胞因子的长期分泌可以激活组织驻留和浸润的成纤维细胞/纤维细胞,使其成为肌成纤维细胞,进而分泌胶原蛋白和其他细胞外基质蛋白,可以使周围组织变硬。这样,这些M2巨噬细胞可以加剧疾病,并起到促进纤维化的作用。例如,M2巨噬细胞可以浸润特发性肺纤维化(IPF)受试者的肺部,并促进其中的纤维化,从而促进疾病的进展。

[0487] M2表型产生的生长因子和其他细胞因子可以通过类似通路驱动癌性肿瘤生长。例如,癌症还可能涉及抗炎性免疫反应,其促进癌性肿瘤生长(例如,由于激活的M2样巨噬细胞,特别是肿瘤相关巨噬细胞(TAM)分泌的生长因子)和/或促进在癌性肿瘤中形成胶原蛋白(例如,通过下游纤维化胶原蛋白的产生)。在某些情况下,这会使得癌性肿瘤更晚期,更难治疗,因为它的生长会降低其药物渗透性。

[0488] 将M2样巨噬细胞重新编程为M1样巨噬细胞

[0489] 在某些癌症和纤维化疾病中,巨噬细胞不成比例地倾向于抗炎性促纤维化(M2样)表型。在某些情况下,免疫调节剂(例如,TLR7激动剂)可以将激活的骨髓细胞(例如,M2样巨噬细胞)转化——例如,重新编程——为促炎性和抗纤维化的M1极化(例如,它们只产生少量或不产生生长因子和/或相关细胞因子,并且例如,减缓或甚至消除疾病状态的进展)。本文提供的化合物、组合物和方法可逆转在纤维化疾病(例如,IPF)和某些癌症发展过程中观察到的抗纤维化/促炎性向促纤维化/抗炎性(M1>M2)的巨噬细胞转变。在一些实施方案中,本文所述的化合物、组合物和方法减少了个体或其样本中促纤维化/抗炎性生物标志物(例如,促纤维化活性的生物标志物(例如,CCL18、羟脯氨酸和胶原蛋白))的量。在一些实施方案中,本文所述的化合物、组合物和方法可增加抗纤维化/促炎性生物标志物(例如TNF α 和IFN- γ)。在一些实施方案中,本文所述的化合物、组合物和方法将M2样巨噬细胞重新编程为M1样巨噬细胞。在一些实施方案中,本文所述的化合物、组合物和方法改变了巨噬细胞产生的细胞因子分泌物和化学吸引因子。在一些实施方案中,提供了逆转M2样表型转变的组合物,以有效治疗纤维化疾病、病症或其病况以及某些类型癌症。

[0490] 在至少一个实施方案中,使用包含免疫调节剂(例如,TLR7激动剂)的药物来制备所述方法中使用的化合物和组合物。可以使用任何适合将激活的巨噬细胞(M2样表型)重新编程为M1样表型的治疗剂(例如,TLR7激动剂),并且所述药物(或弹头)可以在细胞的内体和/或细胞质中起作用(例如,这取决于其结构)。在至少一个实施方案中,所述治疗剂(例如,药物)是免疫调节剂(例如,主动控制模式识别受体和/或其下游信号通路(在每种情况下都是先天性免疫系统的一部分)),例如,TLR激动剂。在一些实施方案中,所述药物是根据式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)中任一种的TLR7激动剂。

[0491] 在某些实施方案中,提供了一种化合物,包含附接到免疫调节剂(或其基团(radical));例如,TLR7激动剂)的靶向部分(或其基团(radical)),其靶向细胞的模式识别受体,所述靶向部分包含叶酸盐配体或其功能片段或类似物。在一些实施方案中,所述免疫

调节剂是TLR7激动剂。

[0492] 一个实施方案提供了一种用于治疗有需要个体的癌症的方法。所述方法包含将治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)中任一种的一种或更多种化合物、此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物施用于所述有需要的个体。在一些实施方案中,癌症的特征是包含TAM的肿瘤。在一些实施方案中,所述癌症选自自由以下组成的组:肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头部癌症、颈部癌症、皮肤黑色素瘤、眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、子宫内膜癌(endometrial cancer)、上皮癌、平滑肌肉瘤、直肠癌、胃癌(stomach cancer)、结肠癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌(carcinoma of the endometrium)、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性白血病、急性白血病、淋巴细胞淋巴瘤、胸膜间皮瘤、膀胱癌、胃癌(gastric cancer)、伯基特淋巴瘤、输尿管癌、肾癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、胆管癌、Hurthle细胞甲状腺癌和胃食管交界处腺癌。在某些实施方案中,所述癌症是肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、胰腺癌或上皮癌。

[0493] 在一个实施方案中,所述癌症是肺癌。

[0494] 在一个实施方案中,所述癌症肺癌、三阴性乳腺癌、结肠癌、胃癌、膀胱癌、前列腺癌或胰腺癌。

[0495] 一个实施方案提供了一种治疗炎症性疾病或病症的方法。所述方法包含将治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)中任一种的一种或更多种化合物、此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物施用于有需要的患者。

[0496] 一个实施方案提供了一种用于治疗有需要个体的纤维化疾病或病症的方法。所述方法包含将治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)中任一种的一种或更多种化合物、此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物施用于有需要的个体。

[0497] 在某些实施方案中,所述纤维化疾病或病症选自自由以下组成的组:关节纤维化、自身免疫性胰腺炎、膀胱纤维化、慢性肾脏病、慢性伤口、克罗恩病、硬纤维瘤、杜普伊特挛缩症、子宫内膜纤维瘤、纤维瘤病、移植物抗宿主病(GVHD)、心脏纤维化、瘢痕疙瘩、肝脏纤维化(例如,非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或肝硬化)、纵膈纤维化、骨髓纤维化、肾源性系统纤维化、佩罗尼氏病、肺纤维化、腹膜后腔纤维化、硬皮病或全身性硬化症,以及皮肤纤维化。

[0498] 在某些实施方案中,所述纤维化疾病或病症是特发性肺纤维化(IPF)、肝脏纤维化、骨髓纤维化或心肌纤维化。

[0499] 在其他实施方案中,所述纤维化疾病或病症或炎症性疾病或病症选自自由以下组成的组:狼疮、炎症性肠病(IBS)、阿狄森氏病、格雷夫氏病、斯约格伦综合征、乳糜泻、桥本甲状腺炎、重症肌无力、自身免疫性血管炎、反应性关节炎、银屑病关节炎、恶性贫血、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、1型糖尿病、多发性硬化症、移植排斥反应、脂肪性肝病、哮喘、骨质疏松症、结节病、缺血再灌注损伤、假体溶骨症、肾小球肾炎、硬皮病、银屑病、自身免疫性心肌炎、脊髓损伤、中枢神经系统、病毒感染、流感、冠状病毒感染、细胞因子风暴综合征、骨

损伤、炎症性脑病和动脉粥样硬化。

[0500] 一个实施方案提供了一种抑制或减少炎症性疾病或病症的方法。所述方法包含将式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的化合物, 此类式所涵盖的任何化合物, 或包含此类化合物的组合物施用于有需要的患者。

[0501] 一个实施方案提供了式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的化合物, 此类式所涵盖的任何化合物, 或包含此类化合物的组合物, 用于治疗癌症 (例如, 本文所列任何类型的癌症) 的方法中。

[0502] 一个实施方案提供了式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的化合物, 此类式所涵盖的任何化合物, 或包含此类化合物的组合物, 用于治疗炎症性疾病或病症的方法中。在一些实施方案中, 所述炎症性疾病或病症是纤维化疾病或病症。在某些实施方案中, 所述纤维化疾病或病症是 IPF、肝脏纤维化、骨髓纤维化或心肌纤维化。

[0503] 一个实施方案提供了式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的化合物, 此类式所涵盖的任何化合物, 或包含此类化合物的组合物, 用于抑制或减少癌症的方法中。

[0504] 一个实施方案提供了式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的化合物, 此类式所涵盖的任何化合物, 或包含此类化合物的组合物, 用于抑制或减少纤维化的方法中。

[0505] 一个实施方案提供了式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的化合物, 此类式所涵盖的任何化合物, 或包含此类化合物的组合物, 用于制造治疗癌症药物的用途。

[0506] 一个实施方案提供了式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的化合物, 此类式所涵盖的任何化合物, 或包含此类化合物的组合物在制造治疗炎症性疾病药物的方法中的用途。在一些实施方案中, 所述炎症性疾病或病症是纤维化疾病或病症。

[0507] 提供了一种抑制或减少纤维化的方法 (例如, 对于有需要的个体, 例如患有癌症或纤维化疾病的个体), 这种方法包含将有效量的式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的一种或更多种化合物, 或其药学上可接受的盐, 或包含此类化合物的药物组合物施用于 (例如, 向个体) 有需要的个体, 从而将倾向于 M2 样表型 (例如, 促纤维化/抗炎性) 的巨噬细胞群体转变为 M1 样表型 (例如, 抗纤维化/促炎性), 其中所述巨噬细胞群体存在于个体内的靶向位置, M2 样表型与抗炎性/促纤维化状态相关, 而 M1 样表型与促炎性/抗纤维化状态相关。

[0508] 此外, 提供了一种抑制或减少癌性生长的方法 (例如, 对于有需要的个体, 如患癌症的个体), 这种方法包含将有效量的式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的一种或更多种化合物, 或其药学上可接受的盐, 或包含此类化合物的药物组合物施用于 (例如, 向个体) 有需要的个体, 从而将倾向 M2 样表型的巨噬细胞群体 (例如, 促纤维化/抗炎性) 转变为 M1 表型 (例如, 抗纤维化/促炎性), 其中所述巨噬细胞群体存在于个体内的靶向位置, M2 表型与抗炎性/促纤维化状态有关, 而 M1 表型与促炎性/抗纤维化状态有关。在至少一个实施方案中, 所述靶向位置是肿瘤微环境。

[0509] 一个实施方案提供了式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的化合物, 此类式所涵盖的任何化合物, 或包含此类化合物的组合物, 用于制造治疗癌症药物的用途。

[0510] 在某些实施方案中, 本文提供了治疗有需要个体的肺癌的方法, 包含向该个体施用治疗有效量的式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III) 或 (IIIA) 的化合物, 此类式所涵盖

的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述肺癌。在一些实施方案中,所述肺癌包含的肿瘤包含M2形式(例如M2样表型)的TAM。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1表型。

[0511] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的三阴性乳腺癌的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述三阴性乳腺癌。在一些实施方案中,所述三阴性乳腺癌包含的肿瘤包含M2形式的TAM。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0512] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的结肠癌的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)化合物,此类式所涵盖的任何化合物,或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述结肠癌。在一些实施方案中,所述结肠癌包括的肿瘤包含M2形式的TAM。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0513] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的胃癌的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物、此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述胃癌。在一些实施方案中,所述胃癌包含的肿瘤包含M2形式的TAM。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0514] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的前列腺癌的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述前列腺癌。在一些实施方案中,所述前列腺癌包含的肿瘤包含M2形式的TAM。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0515] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的膀胱癌的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述膀胱癌。在一些实施方案中,所述膀胱癌包含的肿瘤包含M2形式的TAM。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0516] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的胰腺癌的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述胰腺癌。在一些实施方案中,所述胰腺癌包含的肿瘤包含M2形式的TAM。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将

M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0517] 一个实施方案提供了式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物,或包含此类化合物的组合物,用于制造抑制或减少纤维化药物的用途。

[0518] 在一个实施方案中,所述纤维化是肺纤维化(例如,IPF)、肝脏纤维化或心肌纤维化。在一些实施方案中,所述纤维化选自由以下组成的组:脂肪性肝病、肝硬化、结肠炎、慢性肝病、心肌纤维化和硬皮病。在某些实施方案中,所述纤维化疾病或病症是肺纤维化、肝脏纤维化、硬皮病、骨髓纤维化、克罗恩病或慢性肾脏病。

[0519] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的肺纤维化的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述肺纤维化。在一些实施方案中,所述肺纤维化包含M2形式的促纤维化巨噬细胞。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0520] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的肝脏纤维化的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述肝脏纤维化。在一些实施方案中,所述肝脏纤维化包含M2形式的促纤维化巨噬细胞。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0521] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要的个体的硬皮病的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述硬皮病。在一些实施方案中,所述硬皮病包含M2形式的促纤维化巨噬细胞。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0522] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的骨髓纤维化的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物,或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述骨髓纤维化。在一些实施方案中,所述骨髓纤维化包含M2形式的促纤维化巨噬细胞。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0523] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的克罗恩病的方法,包含向该个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗所述克罗恩病。在一些实施方案中,所述克罗恩病包含M2形式的促纤维化巨噬细胞。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0524] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要个体的慢性肾脏病的方法,包含向该

个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式所涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,从而治疗慢性肾脏病。在一些实施方案中,所述慢性肾脏病包含M2形式的促纤维化巨噬细胞。在一些实施方案中,施用式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)或(IIIA)的化合物,此类式涵盖的任何化合物或包含此类化合物的组合物,将M2巨噬细胞重新编程为M1形式。

[0525] 在本文公开治疗癌症或纤维化疾病或病症的任一方法的一些实施方案中,所述方法(例如,施用所述一种或更多种化合物)不会诱发所述个体不必要的炎症。

[0526] 在本文公开治疗癌症或纤维化疾病或病症的任一方法的一些实施方案中,所述方法还包含施用第二治疗剂。在一些实施方案中,所述第二治疗剂是抗炎性剂。在一些实施方案中,所述第二治疗剂是促炎性剂(例如,如果所述方法是用于治疗纤维化疾病或病症)。在一些实施方案中,所述第二治疗剂是化疗剂(例如,如果所述方法是用于治疗癌症)。在一些实施方案中,本公开所述的化合物或组合物与所述第二治疗剂同时或相继地结合施用。

[0527] 说明书中提到的所有专利、专利申请公布说明书、期刊文章、教科书和其他出版物都表明了本公开所属领域技术人员的技术水平。所有这些出版物都通过引用而并入本文,其程度与各单个出版物通过引用明确而单独指明并入的程度相同。

[0528] 虽然本文已经示出和描述了本公开的某些实施方案,但对于本领域的技术人员来说,显然这些实施方案只是以实例的方式提供。所要求保护的发明并不受说明书中所提供具体实例的限制。

[0529] 虽然已经参照上述说明书对本发明进行了描述,但本文对实施方案的描述和说明并不意味着要在限制性意义上进行解释。对于本领域的技术人员来说,在不偏离本发明的情况下,现在会发生许多变化、改变和替换。此外,应当理解的是,本发明的所有方面并不局限于本文所阐述的具体描述、配置或相对比例,这取决于各种条件和变量。应当理解的是,在实施本发明时,可以采用本文所述本发明实施方案的各种替代方案。因此,可以设想本发明也应涵盖任何此类替代、修改、变化或等同方案。以上权利要求书旨在界定本发明的范围,并且这些权利要求书范围内的方法和结构以及它们的等同方法和结构将由此被涵盖。

[0530] 某些定义

[0531] 如本文和所附权利要求书中所用,除非上下文明确规定,否则单数形式的“一种”(a)、“一种”(an)和“所述”包括复数指称。因此,例如,提及“一种化合物”包括多种此类化合物。当本文使用物理性质(如分子量)或化学性质(如化学式)的范围时,旨在包括范围的所有组合和子组合以及其中的特定实施方案。在提及数字或数值范围时,术语“约”意味着所提及的数字或数值范围是实验变异(或统计实验误差)内的近似值,因此所述数字或数值范围可能在所说明数字或数值范围的1%至15%之间变化。术语“包含”(comprising)(以及相关术语,如“包含”(comprise)或“包含”(comprises)或“具有”或“包括”(including))并非旨在排除任何化合物、组合物、方法、过程等的实施方案,该实施方案可能由所述特征“组成”或“基本由其组成”。

[0532] 术语“治疗”(treat)、“治疗”(treating)或“治疗”(treatment)包括在慢性或急性治疗情景下减少、减轻、消减、改善、缓解或削弱与癌症、纤维化疾病或病症,或炎症病况或疾病相关的症状。在一些实施方案中,对纤维化疾病或病症的治疗包括减少纤维化。在一些实施方案中,对癌症的治疗包括减少在相关肿瘤中发现的M2样巨噬细胞的数量。

[0533] 如本文所用,术语“患者”、“受试者”和“个体”可互换使用。这些术语都不要要求医务人员进行监督。例如,对个体施用包括所述个体对自己施用治疗剂,以及医疗专业人员对所述个体施用所述治疗剂。

[0534] “脂环基”是指以下基团(radical):其中至少有一个可以是完全或部分饱和的全碳环,并且任选地可以有一个或更多个所连接的直链基团。例如,环烷基和环烯基(例如环丁基和环己-3-烯基)将被认为是脂环基,而连接一个或更多个直链烷基的环烷基也是如此,例如环己基甲基、3-正丙基环戊-2-烯基甲基,或2,3,4-三甲基环己基。所述脂环基基团的连接点可以在环原子或链原子上。

[0535] “烷基”是指直链或支链或环状烃链基团(radical),仅由碳原子和氢原子组成,不含不饱和度,并具有1至15个碳原子(例如, C_1 - C_{15} 烷基)。在不同的实施方案中,烷基包含3至6个碳原子(例如, C_3 - C_6 烷基)、1至13个碳原子(例如, C_1 - C_{13} 烷基)、1至8个碳原子(例如, C_1 - C_8 烷基)、1至5个碳原子(例如, C_1 - C_5 烷基)、1至4个碳原子(例如, C_1 - C_4 烷基)、1至3个碳原子(例如, C_1 - C_3 烷基)、1至2个碳原子(如 C_1 - C_2 烷基)、1个碳原子(如 C_1 烷基)、5至15个碳原子(如 C_5 - C_{15} 烷基)、5至8个碳原子(如 C_5 - C_8 烷基)、2至5个碳原子(如 C_2 - C_5 烷基),或3至5个碳原子(如 C_3 - C_5 烷基)。在其他实施方案中,所述烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)和1-戊基(正戊基)。所述烷基通过单键与分子的其他部分相连。除非在说明书中另有具体说明,否则烷基任选地被一个或更多个的以下取代基取代:卤代基、氰基、硝基、氧亚基、硫亚基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0536] 所述烷基可以包含碳环基(carbocyclic group)或碳环基(carbocyclyl group)。“碳环基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定非芳香族单环或多环烃基,包括具有3至15个碳原子的稠环或桥环系统。在某些实施方案中,碳环基包含3至10个碳原子。在其他实施方案中,碳环基包含5到7个碳原子。所述碳环基通过单键与分子的其他部分相连。碳环基是饱和的(即只含有单一C-C键)或不饱和的(即含有一个或更多个双键或三键)。完全饱和的碳环基基团也被称为“环烷基”。单环环烷基的实例包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。不饱和的碳环基也被称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括,例如,环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环碳环基包括,例如,金刚烷基、降冰片基(即二环[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、蒎烷基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚烷基等。除非在说明书中特别说明,术语“碳环基”是指包括任选地被一个或更多个取代基取代的碳环基,所述取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、卤代基、氟烷基、氧亚基、硫亚基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、

任选取代的碳环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代), 或杂芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代), 每个 R^b 独立地是直接键或直链或支链的亚烷基或亚烯基, R^c 是直链或支链的亚烷基或亚烯基, 除非另有说明, 上述每个取代基是未被取代的。

[0537] “烷氧基”是指通过式 $-O-$ 烷基的氧原子键合的基团(radical), 其中烷基是上述限定的烷基链。

[0538] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃基, 至少含有一个碳-碳双键, 并具有2至12个碳原子。在某些实施方案中, 烯基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中, 烯基包括2至4个碳原子。所述烯基通过单键与分子的其余部分连接, 例如, 次乙基(即乙烯基)、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另有具体说明, 否则烯基任选地被一个或更多个的以下取代基取代: 卤代基、氰基、硝基、氧亚基、硫亚基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代), 或杂芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0539] “炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃基, 含有至少一个碳-碳三键, 具有2至12个碳原子。在某些实施方案中, 炔基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中, 炔基包含2至6个碳原子。在其他实施方案中, 炔基包含2至4个碳原子。所述炔基通过单键与分子的其他部分连接, 例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另有具体说明, 否则炔基任选地被一个或更多个的以下取代基取代: 卤代基、氰基、硝基、氧亚基、硫亚基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

基或三氟甲基取代)、杂环基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、或杂芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0540] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分与基团基团相连的直链或支链二价烃链,仅由碳和氢组成,不含不饱和度并具有1至12个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链通过单键与分子的其他部分相连,并通过单键与基团基团相连。所述亚烷基链与分子其余部分和基团基团的连接点是通过所述亚烷基链中的一个碳或通过所述链中的任何两个碳实现的。在某些实施方案中,亚烷基包含1至8个碳原子(如 C_1 - C_8 亚烷基)、1至7个碳原子(如 C_1 - C_7 亚烷基)、1至6个碳原子(如, C_1 - C_6 亚烷基)、1至5个碳原子(如, C_1 - C_5 亚烷基)、1至4个碳原子(如, C_1 - C_4 亚烷基)、1至3个碳原子(如, C_1 - C_3 亚烷基)或1至2个碳原子(如, C_1 - C_2 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1个碳原子(如 C_1 亚烷基)、5至8个碳原子(如 C_5 - C_8 亚烷基)、2至5个碳原子(如 C_2 - C_5 亚烷基),或3至5个碳原子(如 C_3 - C_5 亚烷基)。除非另有特别说明,亚烷基链任选被一个或更多的以下取代基取代:卤代基、氰基、硝基、氧亚基、硫亚基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、或杂芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0541] “亚烯基”或“亚烯基链”是指将分子的其余部分连接到基团基团的直链或支链二价烃链,仅由碳和氢组成,至少含有一个碳碳双键,并具有2至12个碳原子。亚烯基链通过单键与所述分子其余部分相连,并通过单键与所述基团基团相连。在某些实施方案中,所述亚烯基包含2至8个碳原子(如 C_2 - C_8 亚烯基)、2至5个碳原子(如 C_2 - C_5 亚烯基)、2至4个碳原子(如 C_2 - C_4 亚烯基),或2至3个碳原子(如 C_2 - C_3 亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含2个碳原子(例如, C_2 亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含5至8个碳原子(如 C_5 - C_8 亚烯基)或3至5个碳原子(如 C_3 - C_5 亚烯基)。除非另有特别说明,亚烯基链任选被一个或更多的以下取代基取代:卤代基、氰基、硝基、氧亚基、硫亚基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、或杂芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0542] “亚炔基”或“亚炔基链”是指将分子的其余部分与基团基团相连的直链或支链二价烃链,仅由碳和氢组成,至少含有一个碳-碳三键,并具有2至12个碳原子。所述亚炔基链通过单键与所述分子的其余部分相连,并通过单键与所述基团基团相连。在某些实施方案中,亚炔基包含2至8个碳原子(如 C_2-C_8 亚炔基)、2至5个碳原子(如 C_2-C_5 亚炔基)、2至4个碳原子(如 C_2-C_4 亚炔基)、2至3个碳原子(如 C_2-C_3 亚炔基),或2个碳原子(如 C_2 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包括5至8个碳原子(如 C_5-C_8 亚炔基)或3至5个碳原子(如 C_3-C_5 亚炔基)。除非在说明书中另有具体说明,否则亚炔基链任选被一个或更多个的以下取代基取代:卤代基、氰基、硝基、氧亚基、硫亚基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),或杂芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0543] “芳基”是指通过从环碳原子上去除氢原子而从芳香族单环或多环烃环系统衍生的基团。所述芳香族单环或多环烃环系统只含有氢和5至18个碳原子的碳,其中所述环系统中至少有一个环是完全不饱和的,即根据Hückel理论,它包含一个环状、离域 $(4n+2)p$ -电子系统。衍生出芳基的环系统包括但不限于诸如苯、茚、二氢化茚、茚、四氢化萘和萘等基团。除非特别说明,术语“芳基”或前缀“ar-”(如在“芳烷基”中)是指包括任选被一个或更多个取代基取代的芳基基团,所述取代基独立选自烷基、烯基、炔基、卤代基、氟烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),或杂芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地是直接键或直链或支链的亚烷基或亚烯基, R^c 是直链或支链的亚烷基或亚烯基,除非另有说明,上述每个取代基是未被取代的。

[0544] “芳烷基”是指的式 $-R^c$ -芳基的基团,其中 R^c 是上述限定的亚烷基链(例如亚甲基、亚乙基等)。所述芳烃基基团的亚烷基部分如上文对亚烷基链所述被任选取代。所述芳烃基的芳基部分如上文对芳基所述被任选取代。

[0545] “芳烯基”是指式 $-R^d$ -芳基的基团,其中 R^d 是上述限定的亚烯基链。所述芳烯基基团

的芳基部分如上文对芳基基团所述被任选取代。所述芳烯基基团的亚烯基链部分如上文对亚烯基基团所限定被任选取代。

[0546] “芳炔基”是指式- R^c -芳基的基团,其中 R^c 是如上限定的亚炔基链。所述芳炔基基团的芳基部分如上文对芳基基团所述被任选取代。所述芳炔基基团的亚炔基链部分如上文对亚炔基链所限定被任选取代。

[0547] “芳烷氧基”是指通过式-O- R^c -芳基的氧原子键合的基团,其中 R^c 是上文限定的亚烷基链(例如亚甲基、亚乙基等)。所述芳烷氧基基团的亚烷基链部分如上文对亚烷基链所述被任选取代。所述芳烷氧基基团的芳基部分如上文对芳基所述被任选取代。

[0548] “联芳基”是指式为-Ar-Ar的基团,其中两个芳基由单键连接。联苯基是联芳基基团的实例。

[0549] “碳环烷基”是指式- R^c -碳环基的基团,其中 R^c 是如上文限定的亚烷基链。所述亚烷基链和所述碳环基基团可如上文所限定被任选取代。

[0550] “碳环烯基”是指式- R^c -碳环基的基团,其中 R^c 是如上文限定的亚烯基链。所述亚烯基链和所述碳环基基团可如上文所限定被任选取代。

[0551] “碳环炔基”是指式- R^c -碳环基的基团,其中 R^c 是如上文限定的亚炔基链。所述亚炔基链和所述碳环基基团可如上文所限定任选地被取代。

[0552] “碳环烷氧基”是指通过式-O- R^c -碳环基的氧原子键合的基团,其中 R^c 是如上文限定的亚烷基链。所述亚烷基链和所述碳环基基团可如上文所限定被任选取代。

[0553] “卤代基”或“卤素”是指溴取代基、氯取代基、氟取代基或碘取代基。

[0554] “氰基”是指基团-CN。

[0555] “氧亚基”是指基团=O。

[0556] “卤代烷基”是指具有一个或更多个卤素取代基的烷基基团。例如,卤代烷基包括诸如三氟甲基、3-氟-2-氯丙基和4-溴环己基等基团。

[0557] “卤代亚烷基”是指具有一个或更多个卤素取代基的烯基基团。例如,卤代烯基包括诸如2,2-二氟乙烯基和4-氯-2-丁烯基等基团。

[0558] “杂烷基”是指饱和直链或支链烷基链的基团,其中所述链中至少一个碳原子被杂原子(如O、S或N)取代。在某些实施方案中,杂烷基基团可包含例如1-12、1-10或1-6个碳原子,这里称为 C_1 - C_{12} 杂烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基和 C_1 - C_6 杂烷基。在某些情况下,杂烷基基团包含1、2、3或4个独立选择的杂原子来代替所述烷基链中的1、2、3或4个单独碳原子。代表性的杂烷基基团包括,例如,-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)CH₃等。

[0559] “杂环基”是指稳定的3至18元非芳香族环基团,包含2至12个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子。除非另有特别说明,所述杂环基基团是单环、双环、三环或四环系统,其任选地包括稠环或桥环系统。所述杂环基基团中的杂原子任选被氧化。一个或更多个氮原子(如果存在的话)任选地被季铵化。所述杂环基基团部分或完全饱和。所述杂环基通过环的任何原子与分子其余部分连接。此类杂环基基团的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异恶唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八羟基异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、恶唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫代吗啡基(thiamorpholinyl)、1-

氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化-硫代吗啉基。除非另有特别说明,术语“杂环基”意指包括如上所定义的杂环基基团,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自烷基、烯基、炔基、卤代基、氟烷基、氧亚基、硫亚基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),或杂芳烷基(任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地是直接键或直链或支链的亚烷基或亚烯基链, R^c 是直链或支链的亚烷基或亚烯基链,其中除非另有说明,上述每个取代基是未被取代的。

[0560] “N-杂环基”或“N-连接的杂环基”是指如上限定的含有至少一个氮的杂环基基团,其中所述杂环基基团与分子其余部分的连接点是所述杂环基基团中的氮原子。N-杂环基基团如上对杂环基基团所述任选地被取代。此类N-杂环基基团的实例包括但不限于1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑啉基和咪唑烷基。

[0561] “杂环烷基”是指式 $-R^c$ -杂环基的基团,其中 R^c 是上文限定的亚烷基链。如果所述杂环基是含氮杂环基,则所述杂环基任选地在氮原子处连接到烷基基团。所述杂环烷基基团的亚烷基链如上文对亚烷基链所述任选地被取代。所述杂环烷基基团的杂环基部分如上文对杂环基基团所述任选地被取代。

[0562] “杂环烷氧基”是指通过式 $-O-R^c$ -杂环基的氧原子键合的基团,其中 R^c 是如上限定的亚烷基链。如果所述杂环基是含氮杂环基,则所述杂环基任选地在氮原子处连接到烷基基团。所述杂环烷氧基基团的亚烷基链如上文对亚烷基链所述任选地被取代。所述杂环烷氧基基团的杂环基部分如上文对杂环基基团所述任选地被取代。

[0563] “杂芳基”是指衍生自3至18元芳香环基团的基团,包含2至17个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子。如本文所用,所述杂芳基基团是单环、双环、三环或四环系统,其中所述环系统中的至少一个环是完全不饱和的,即,它含有根据Hückel理论的环状、离域 $(4n+2)p$ -电子系统。杂芳基包括稠环或桥环系统。所述杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。一个或多个氮原子(如果存在的话)任选地被季铵化。所述杂芳基通过环的任何原子与分子的其余部分连接。杂芳基的实例包括但不限于氮杂卓基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并恶唑基、苯并[d]噻唑基、苯并二噻唑基、苯并[b][1,4]二氧六环基、苯并[b][1,4]恶唑基、1,4-苯并二恶烷基、苯并蔡并呋喃基、苯并恶唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二恶英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并噻吩并[3,2-d]噻唑基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻唑基、环戊[d]噻唑基、6,7-二氢-5H-环戊[4,5]噻吩并[2,

3d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,9-六氢环辛[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲哚基、异恶唑基、5,8-甲桥-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘吡啶酮基、恶二唑基、2-氮杂卓基、恶唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噁吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚[4,5]噁吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噁吩并[2,3-d]嘧啶基、噁吩并[3,2-d]嘧啶基、噁吩并[2,3-c]吡啶基和苯硫基(即噻吩基)。除非另有特别说明,术语“杂芳基”意指包括上文限定的杂芳基基团,其任选被一个或更多个取代基取代,所述取代基选自烷基、烯基、炔基、卤代基、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧亚基、硫亚基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_t R^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_t R^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_t OR^a$ (其中t为1或2)和 $-R^b-S(O)_t N(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),或杂芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地是直接键或直链或支链的亚烷基或亚烯基链, R^c 是直链或支链的亚烷基或亚烯基链,其中除非另有说明,上述每个取代基是未被取代的。

[0564] “N-杂芳基”是指如上文限定的含有至少一个氮的杂芳基基团,其中所述杂芳基基团与分子其余部分的连接点是杂芳基基团中的氮原子。N-杂芳基如上文对杂芳基基团所述任选地被取代。

[0565] “C-杂芳基”是指上文限定的杂芳基基团,其中所述杂芳基基团与分子其余部分的连接点是杂芳基基团中的碳原子。C-杂芳基如上文对杂芳基基团所述任选地被取代。

[0566] “杂芳烷基”是指式-R^c-杂芳基的基团,其中R^c是上文限定的亚烷基链。如果所述杂芳基是含氮杂芳基,则所述杂芳基任选地在氮原子处连接到烷基基团。所述杂芳烷基的亚烷基链如上文对亚烷基链所述任选地被取代。所述杂芳烷基基团的杂芳基部分如上文对杂芳基基团所限定任选地被取代。

[0567] “杂芳烷氧基”是指通过式-O-R^c-杂芳基的氧原子键合的基团,其中R^c是如上限定的亚烷基链。如果所述杂芳基是含氮杂芳基,则所述杂芳基任选地在氮原子处连接到烷基

基团。所述杂芳烷氧基基团的亚烷基链如上文对亚烷基链所述任选地被取代。所述杂芳烷氧基基团的杂芳基部分如上文对杂芳基基团所限定任选地被取代。

[0568] “药代动力学”性质是指活体(例如,已施用化合物的受试者机体)对化合物的作用性质。这些性质包括吸收、生物利用率、分布、代谢和清除。改善这些性质是指改变为所施用化合物的药物性质更理想的数值。例如,较高的生物利用率通常被认为是改善了药代动力学性质。

[0569] “药效学”性质是指化合物对活体(例如,已施用化合物的受试者机体)的作用性质。这些性质可以包括受体结合、激动、拮抗、与载体蛋白的相互作用等。改善这些性质是指改变为所施用化合物的药物性质更理想的数值。例如,与靶受体更强效的结合通常被认为是改善了药代动力学性质。

[0570] 如本文所述,本公开的某些化合物可含有“任选取代的”部分。通常,术语“取代的”,无论之前是否带有术语“任选地”,意味着指定部分的一个或更多个氢被合适的取代基取代。除非另有说明,“任选取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置具有合适的取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自特定基团的取代基取代时,所述取代基在每个位置可以相同或不同。所设想的取代基组合优选是形成稳定或化学上可行的化合物的组合。

[0571] 如本文所用,术语“稳定的”是指在受到条件影响时,不会发生实质性改变的化合物,以实现其生产、检测,以及在某些实施方案中,其回收、纯化和用于本文公开的一个或更多个目的。

[0572] 任选取代的烷基、亚烷基、卤代烷基、卤代亚烷基、杂烷基、杂亚烷基、碳环基、杂环基、芳基基团和杂芳基基团的合适取代基包括但不限于卤素、 $=O$ 、 CN 、 $-OR^c$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-S(O)_kR^c$ 、 $-NR^cS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^dR^e$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-OC(=O)OR^c$ 、 $-OC(=O)R^c$ 、 $-OC(=S)OR^c$ 、 $-C(=S)OR^c$ 、 $-O(C=S)R^c$ 、 $-C(=O)NR^dR^e$ 、 $-NR^cC(=O)R^c$ 、 $-C(=S)NR^dR^e$ 、 $-NR^cC(=S)R^c$ 、 $-NR^c(C=O)OR^c$ 、 $-O(C=O)NR^dR^e$ 、 $-NR^c(C=S)OR^c$ 、 $-O(C=S)NR^dR^e$ 、 $-NR^c(C=O)NR^dR^e$ 、 $-NR^c(C=S)NR^dR^e$ 、 $-C(=S)R^c$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、碳环基、 $(C_1-C_6$ -亚烷基)-碳环基、 $(C_1-C_6$ -杂亚烷基)-碳环基、杂环基、 $(C_1-C_6$ -亚烷基)-杂环基、 $(C_1-C_6$ -杂亚烷基)-杂环基、芳基、 $(C_1-C_6$ -亚烷基)-芳基、 $(C_1-C_6$ -杂亚烷基)-芳基、杂芳基、 $(C_1-C_6$ -亚烷基)-杂芳基或 $(C_1-C_6$ -杂亚烷基)-杂芳基,其中所述烷基、亚烷基、杂烷基、杂亚烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基的每一个任选地被以下的一个或更多个取代:卤素、 OR^c 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^cC(=O)R^c$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-S(O)_kR^c$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)NR^dR^e$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基,其中 R^c 是氢、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 杂烷基、碳环基、 $(C_1-C_6$ -亚烷基)-碳环基、 $(C_1-C_6$ -亚烷基)-碳环基、杂环基、 $(C_1-C_6$ -亚烷基)-杂环基、 $(C_1-C_6$ -杂亚烷基)-杂环基、芳基、 $(C_1-C_6$ -亚烷基)-芳基、 $(C_1-C_6$ -杂亚烷基)-芳基、杂芳基、 $(C_1-C_6$ -亚烷基)-杂芳基,或 $(C_1-C_6$ -杂亚烷基)-杂芳基,其中每一个都任选地被卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基中的一个或更多个取代; R^d 和 R^e 各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 杂烷基;并且 k 为0、1或2。

[0573] 如本文所用,术语“基团”是指分子的片段,其中该片段具有作为形成键连接点的开放化合价。单价基团有一个开放化合价,因此它可以与另一个化学基团形成一个键。在一些实施方案中,如本文所用,分子的基团(例如,叶酸受体结合剂的基团)是通过从该分子

中除去一个氢原子以在除去氢原子的位置产生具有一个开放化合价的一价基团而产生。在适当的情况下,基团可以是二价的、三价的等,其中两个、三个或更多个氢原子已被除去以产生可与两个、三个或更多个化学基团键合的基团。在适当的情况下,可以通过除去氢原子以外的原子(例如,卤素原子),或者通过除去两个或更多个原子(例如羟基基团)来产生基团开放化合价,只要除去的原子只占形成基团的分子中总原子的一小部分(约为原子数的20%或以下)。

[0574] 在一些实施方案中,本文所公开化合物含有一个或更多个不对称中心,因此产生对映体、非对映异构体和其他立体异构体形式,从绝对立体化学的角度来看,这些形式被定义为(R)或(S)。除非另有说明,否则本文所公开化合物的所有立体异构体形式都是本公开所设想的。当本文所述化合物含有烯烃双键时,除非另有规定,否则本公开旨在包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)。同样地,所有可能的异构体及其外消旋形式和光学纯形式,以及所有互变异构体形式也旨在包括在内。术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(如顺式或反式)。术语“位置异构体”是指中心环周围的结构异构体,如苯环周围的邻位、间位和对位异构体。

[0575] 实施例

[0576] 所有溶剂、试剂和起始原料都是从商业供应商处购买的,除非另有说明,否则无须进一步提纯即可使用,或按照本文所述方法或使用文献程序合成。

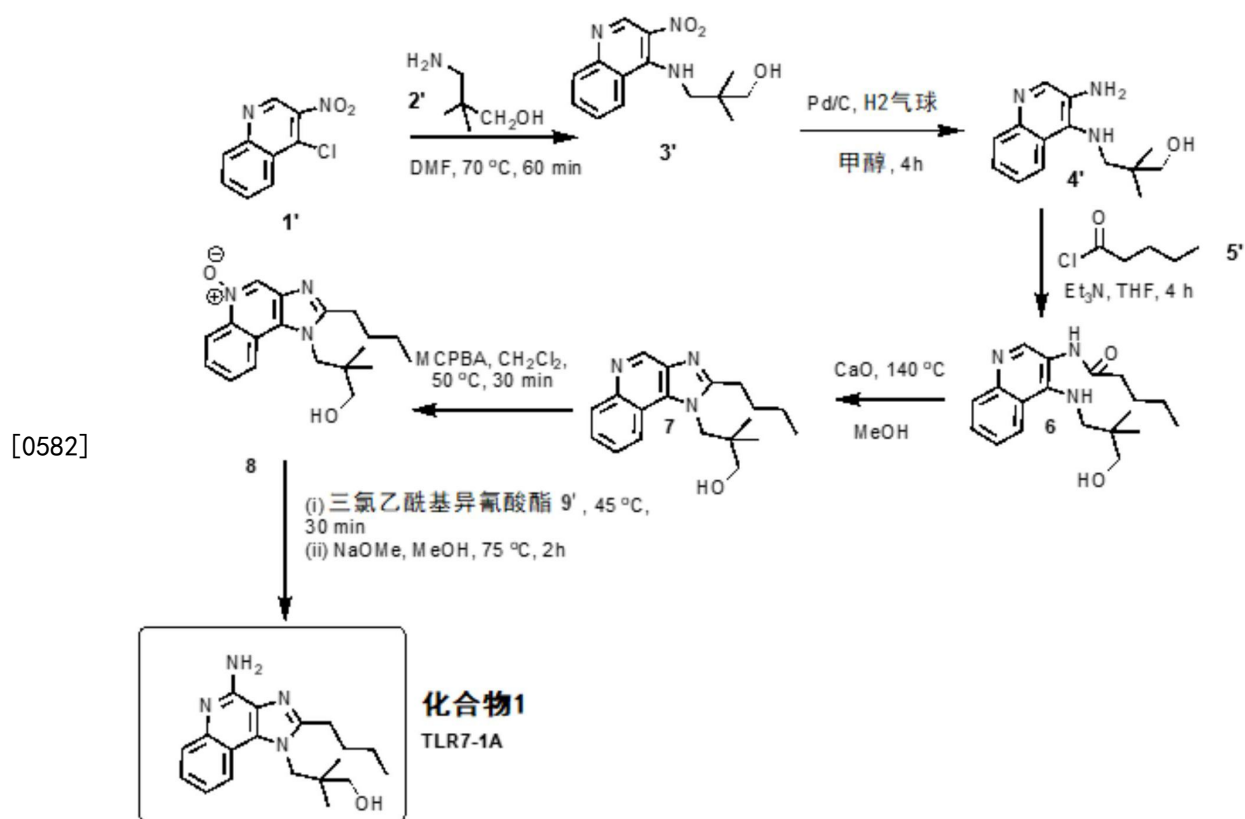
[0577] 半胱氨酸Wang树脂从Novabichem(加利福尼亚州圣地亚哥)获得。氨基酸购自Chem-Impex International(伊利诺伊州芝加哥)。用于合成的所有试剂均购自Sigma-Aldrich(密苏里州圣路易斯)。Bromo PEG化合物购自Broadpharm(加利福尼亚州圣地亚哥)。所有其他细胞培养试剂、注射器和一次性物品均购自VWR(伊利诺伊州芝加哥)。

[0578] 除非另有说明,否则所有反应均在室温下进行。

[0579] NMR谱图是在500MHz Bruker AV500HD光谱仪上记录的。所有制备型高效液相色谱(HPLC)均使用Agilent 1200Instrument进行,其反相XBridge OBD制备柱(19×150mm,5μm)由Waters(马萨诸塞州米尔福德)制造,UV检测波长为254nm。低分辨率质谱-液相色谱/质谱(LRMS-LC/MS)是在Agilent 1220Infinity LC上进行的,配有反相XBridge Shield RP18色谱柱(3.0×50mm,3.5μm)。使用CombiFlash柱色谱纯化化合物。所有最终化合物的纯度均≥95%,这是在反相色谱柱上通过分析HPLC测定的,二元体系乙酸铵(20mM,pH-7)和乙腈作为洗脱剂。

[0580] 实施例1:TLR7激动剂(化合物1)的合成

[0581] 化合物1根据以下方案2合成:



方案 2

[0583] 步骤1: 2,2-二甲基-3-((3-硝基喹啉-4-基)氨基)丙烷-1-醇的合成:

[0584] 向4-氯-3-硝基喹啉(1.2当量)(方案2中的化合物1')的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)搅拌溶液中加入3-氨基-2,2-二甲基丙烷-1-醇(1.5当量)(方案2中的化合物2')和三乙胺(2当量)。将反应混合物在70℃下加热60分钟,并通过液相色谱-质谱(LCMS)进行监测。然后冷却,用水稀释,再搅拌15分钟。过滤所沉淀的固体并用水洗涤。在真空下干燥固体,得到黄色固体的材料(方案2中的化合物3')。产率为80%。

[0585] 步骤2: 3-((3-氨基喹啉-4-基)氨基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇的合成:

[0586] 将2,2-二甲基-3-((3-硝基喹啉-4-基)氨基)丙烷-1-醇(1g)(方案2中的化合物3')溶解在甲醇(15mL)中,并在氢气条件下用Pd/C(100mg, 10mol%)作为催化剂还原4小时。然后过滤溶液并在减压下蒸发,得到3-((3-氨基喹啉-4-基)氨基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇(方案2中的化合物4')。

[0587] 步骤3: N-(4-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)喹啉-3-基)戊酰胺的合成:

[0588] 将三乙胺(2当量)和正戊酰氯(方案2中的化合物5', 1.5当量)加入到化合物4'(1g)的无水四氢呋喃(THF)(10mL)搅拌溶液中。然后将反应混合物搅拌4小时,之后在减压下除去溶剂。将粗残余物溶解在乙酸乙酯(EtOAc)中,用水和盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将合并的有机层在真空下蒸发至干,得到中间体酰胺化合物6(参见方案2)。总产率为70%。

[0589] 步骤4: 3-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇的合成:

[0590] 向酰胺化合物6(1g)的MeOH(15mL)搅拌溶液中加入过量的氧化钙(10当量),并将溶液在110℃下加热96小时。然后在真空下除去溶剂,并使用快速柱色谱(MeOH/二氯甲烷为流动相)纯化残余物以获得方案2的化合物7。产率为60%。

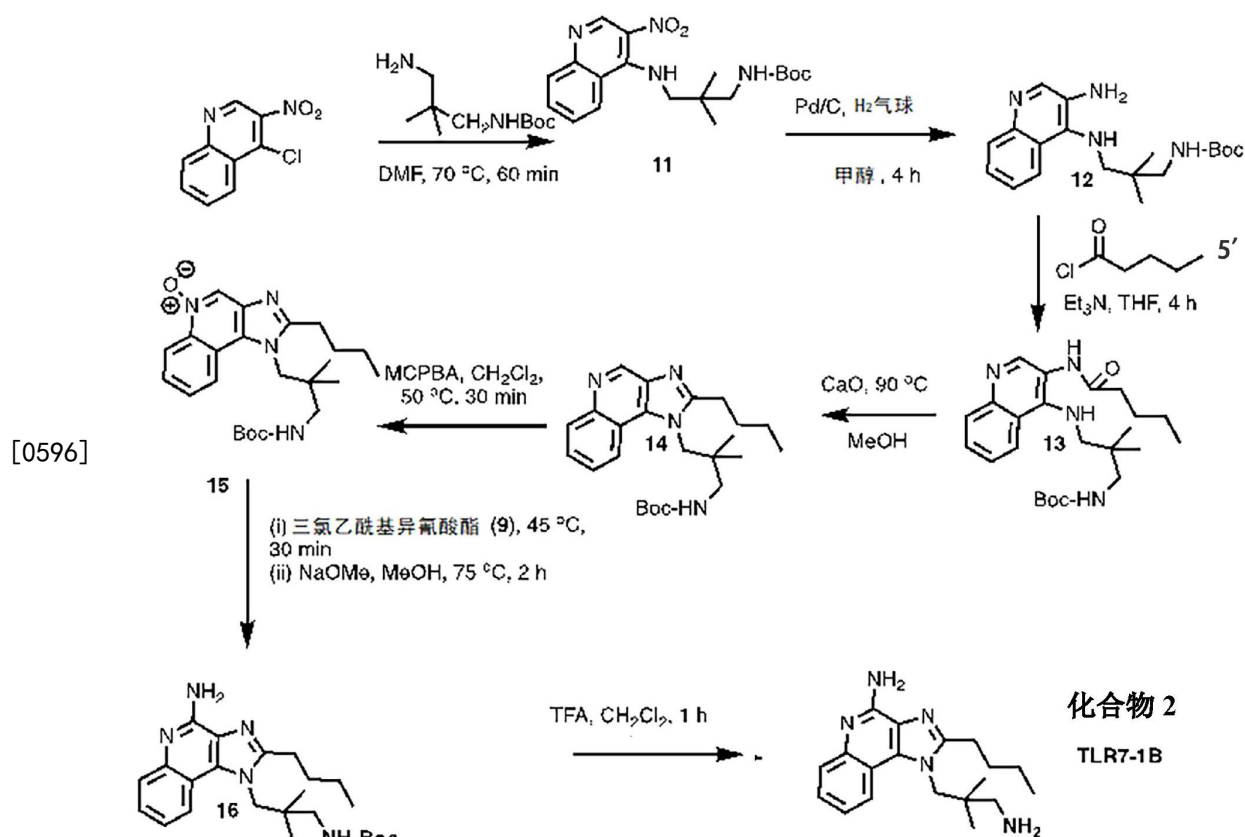
[0591] 步骤5:3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇(化合物1)的合成:

[0592] 将3-氯过氧化苯甲酸(1.5当量)添加到方案2化合物7(100mg)的无水二氯甲烷(1mL)搅拌溶液中,并将所述溶液在50℃下回流30分钟。一旦起始原料完全消耗,将溶剂在真空下蒸发至干。

[0593] 然后将残余物重新溶解在无水二氯甲烷(1mL)中,然后加入三氯乙酰基异氰酸酯(2.0当量)(参见方案2中的化合物9'),并将反应混合物在45℃下加热30分钟。反应完成后,在真空下除去溶剂,将残余物重新溶解在无水MeOH(1mL)中,然后加入25%甲醇的甲醇钠溶液(0.2mL)。然后在75℃下加热1小时并冷却。在真空下除去溶剂,使用柱色谱(MeOH/二氯甲烷)纯化残余物,得到无色液体的化合物1(TLR7-1A)。总产率为70%。LCMS: $[M+H]^+ m/z = 327$ 。

[0594] 实施例2:TLR7激动剂(化合物2)的合成

[0595] 化合物2根据以下方案3合成:



方案 3

[0597] 制备(3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸叔丁酯(方案3中的化合物16)的合成步骤遵循上述步骤,使用(3-氨基-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸叔丁酯作为起始原料。

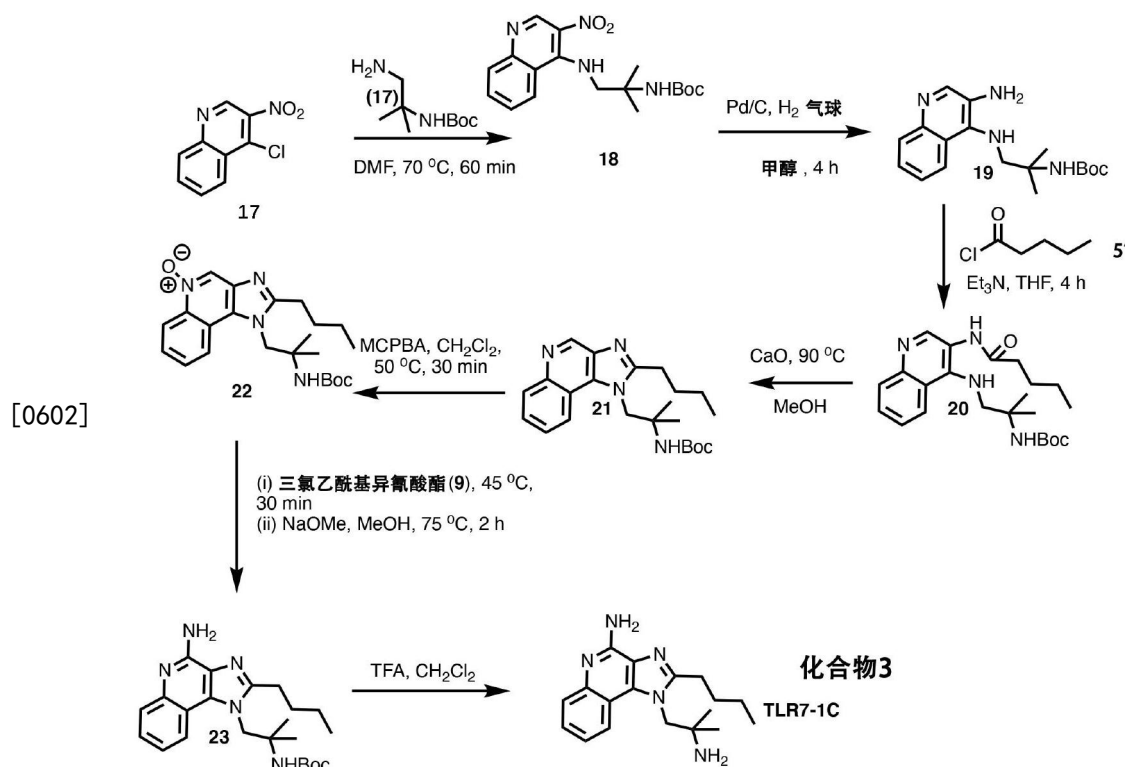
[0598] (3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸叔丁酯的Boc脱保护:

[0599] 向(3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,1当量)(方案3中的化合物16)的1,2-二氯甲烷(1mL)搅拌溶液加入三氟乙

酸(10当量)。在氮气气氛下搅拌1小时。一旦通过薄层色谱(TLC)测定起始原料完全消耗,将其在真空下蒸发至干,并用饱和碳酸氢钠碱化。然后使用柱色谱(MeOH/二氯甲烷)对其进行纯化,以获得无色液体的1-(3-氨基-2,2-二甲基丙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(化合物2-TLR7-1B)。LCMS: $[M+H]^+m/z=326$ 。

[0600] 实施例3:TLR7激动剂(化合物3)的合成

[0601] 化合物3根据以下方案4合成:



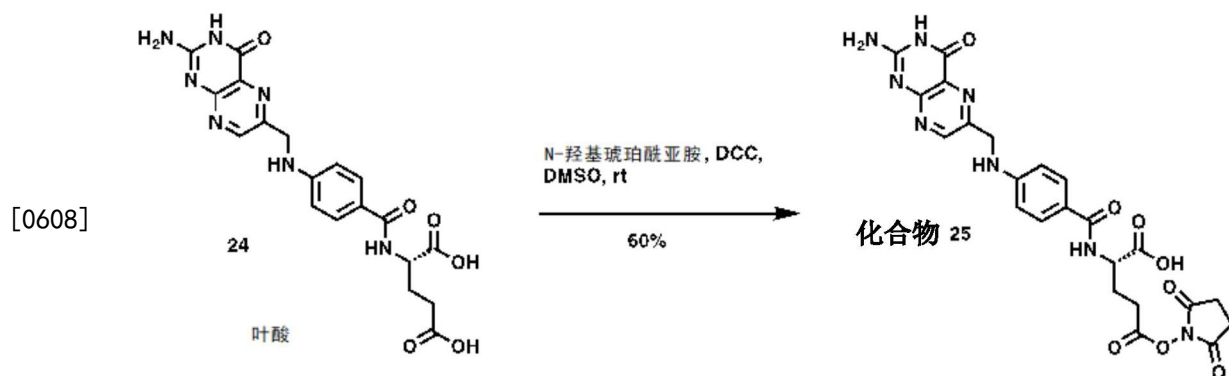
[0603] 制备(3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸叔丁酯(方案4的化合物23)的合成步骤遵循上述步骤,使用(1-氨基-2-甲基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物17)作为起始原料。

[0604] (3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸叔丁酯的Boc脱保护:

[0605] 将三氟乙酸(10当量)加入到(3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,1当量)(方案4中的化合物23)的1,2-二氯甲烷(1mL)搅拌溶液中。在氮气气氛下搅拌1小时。一旦通过TLC测定起始原料完全消耗,在真空下蒸发至干,并用饱和碳酸氢钠碱化。然后使用柱色谱(MeOH/二氯甲烷)对其进行纯化,以获得无色液体的1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(化合物3-TLR7-1C)。LCMS: $[M+H]^+m/z=312$ 。

[0606] 实施例4:叶酸盐-NHS酯(化合物25)的合成:

[0607] 方案5中描述了可释放的TLR7-叶酸盐缀合物的合成:

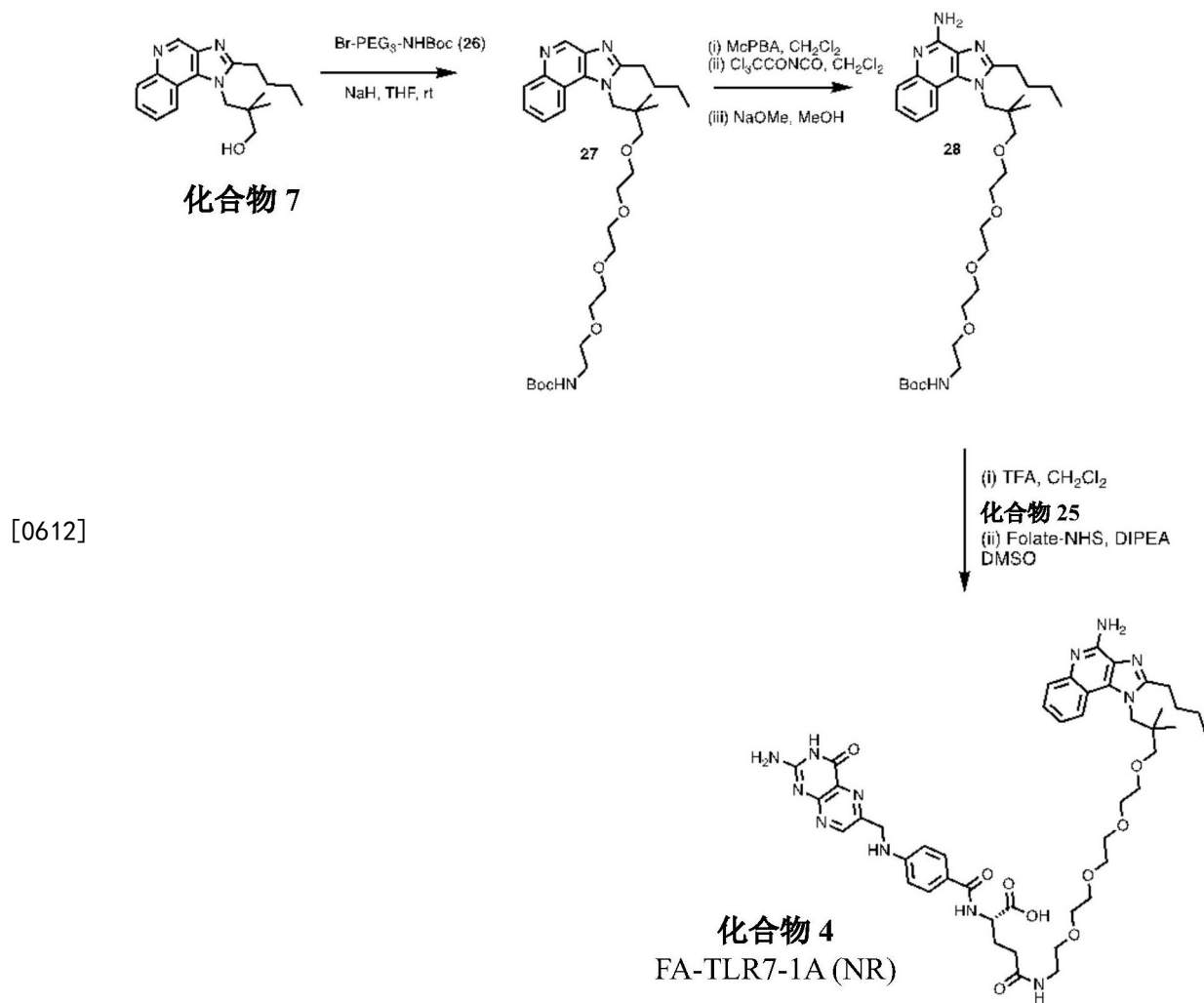


方案 5

[0609] 将DMSO (20mL)、二环己基碳二亚胺 (0.94g)、三乙胺 (0.5mL) 和N-羟基琥珀酰亚胺 (0.52g) 加入到叶酸 (1g) (方案5的化合物24) 的搅拌溶液中。将其在氮气气氛下搅拌约12小时。过滤所述溶液以除去二环己基脲副产物。用过量的乙酸乙酯沉淀叶酸盐-NHS (化合物 25), 用无水乙醚洗涤三次, 真空干燥并在-20℃下储存。产率为60%。

[0610] 实施例5:不可释放的TLR7-叶酸盐缀合物-1 (化合物4) 的合成:

[0611] 在方案6中描述了不可释放的TLR7-叶酸盐缀合物 (例如化合物4) 的合成:



方案 6

[0613] (S)-1-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-20-(4-(((2-氨基-4-氧

代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-2,2-二甲基17-氧代-4,7,10,13-四氧杂-16-氮杂二十一烷-21-酸(化合物4;FA-PEG₃-TLR7-1A不可释放("NR"))。

[0614] 步骤1: (15-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-14,14-二甲基-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基甲酸叔丁酯(方案6中的化合物27):

[0615] 将NaH(2当量)和N-Boc-PEG₃-溴化物(2当量)(方案6中的化合物26)加入到上述(方案2)合成的中间体羟基化合物7(500mg)的THF(5mL)搅拌溶液中。将其在氮气气氛下搅拌约5小时,然后使用旋转蒸发器将溶剂蒸发至干。然后用水淬灭并用二甲基亚砜(DMSO)稀释。使用乙酸铵和乙腈作为流动相,通过HPLC纯化粗反应混合物,得到无色液体的化合物27(见方案6)。产率为60%。

[0616] 步骤2: (15-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-14,14-二甲基-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基甲酸叔丁酯(化合物28):

[0617] 将3-氯过氧化苯甲酸(1.5当量)添加到化合物27(100mg)的无水二氯甲烷(1mL)搅拌溶液中,并将所述溶液在45℃下回流30分钟。一旦起始原料完全消耗,溶剂在真空下蒸发至干。然后将残余物重新溶解在无水二氯甲烷(1mL)中,然后加入三氯乙酰基异氰酸酯(2.0当量),将反应混合物在45℃下加热30分钟。

[0618] 反应完成后,在真空下除去所述溶剂,将残余物重新溶解在无水MeOH(1mL)中,然后加入25%甲醇的甲醇钠溶液(0.2mL)。然后将其在75℃下加热1小时并冷却。在真空下除去溶剂,残余物用柱色谱(MeOH/二氯甲烷)纯化,得到无色液体的化合物28。总产率为40%。

[0619] 步骤3: 1-(1-(4-氨基-14,14-二甲基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺):

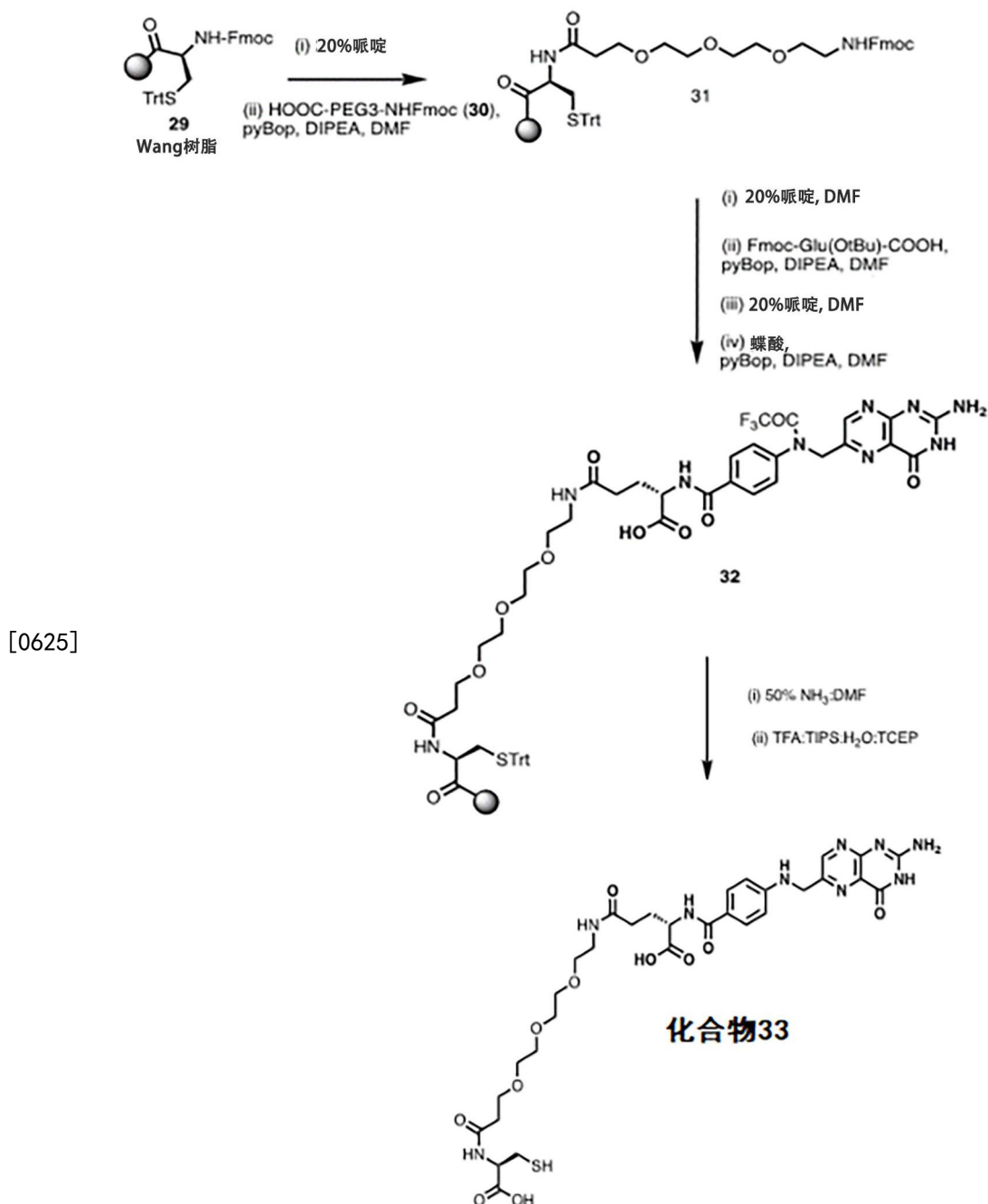
[0620] 将三氟乙酸(10当量)加入到中间体化合物28(100mg)的二氯甲烷(1mL)搅拌溶液中。将其在氮气气氛下搅拌约1小时,并使用旋转蒸发器将溶剂蒸发至干。完全除去残余酸后,将残余物溶解在DMSO(1mL)中,得到DMSO溶液。

[0621] 步骤4: (S)-1-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-20-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-2,2-二甲基17-氧代-4,7,10,13-四氧杂-16-氮杂二十一烷-21-酸(化合物4):

[0622] 向先前步骤的所述DMSO溶液中加入叶酸盐-NHS(2.0当量)(方案5的化合物25)和N,N-二异丙基乙胺(2当量)并搅拌60分钟。通过LCMS监测所述反应。在起始原料完全消耗后,使用乙酸铵和乙腈作为流动相通过HPLC纯化产物,得到黄色固体的产物化合物4。产率为70%。使用LCMS确认所述产物。 $C_{46}H_{60}N_{12}O_9$ 的计算质量为924.46,获得的质量[M+H]⁺为925。

[0623] 实施例6:叶酸盐-PEG₃-半胱氨酸缀合物(化合物33)的合成:

[0624] 方案7描述了叶酸盐-PEG₃-半胱氨酸缀合物(例如化合物33)的合成:



[0626] NH-Fmoc-Cys(Trt)-Wang树脂(化合物29)最初使用20%哌啶的DMF溶液中脱保护(3×10分钟)。在六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷(PyBop)(2当量)、二异丙基乙胺(DIPEA)(3当量)和二甲基甲酰胺(DMF)的存在下,用Fmoc-PEG₃-酸(1.5当量)(化合物30)处理游离胺。一旦起始原料消耗完,用DMF洗涤树脂三次,得到化合物31。

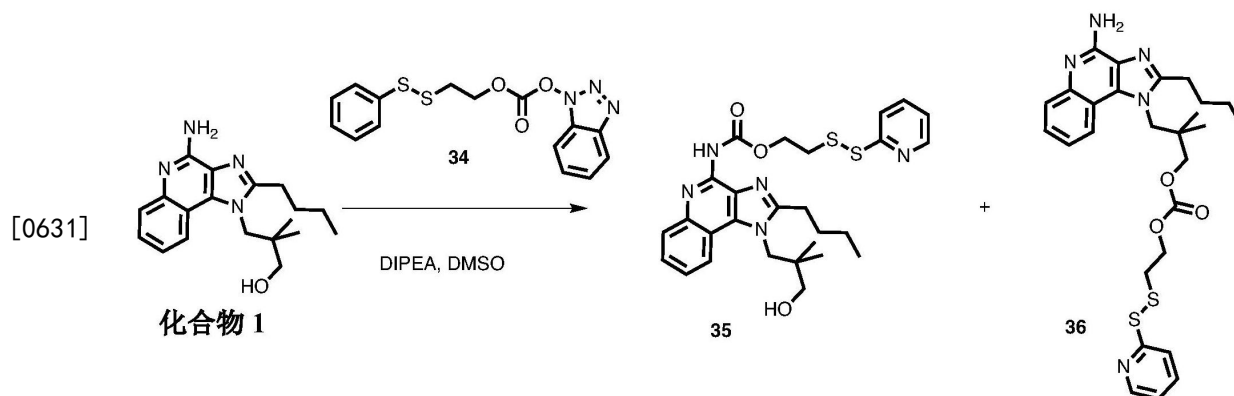
[0627] 然后用20%哌啶的DMF溶液脱保护(3×10分钟),并用DMF洗涤。在PyBop(2当量)、DIPEA(3当量)和DMF存在下,用Fmoc-Glu(O^tBu)-COOH(2当量)处理所得的游离胺。使用20%哌啶的DMF溶液脱保护所偶联的产物(3×10分钟),并在PyBop(2当量)、DIPEA(2当量)和DMF的存在下用蝶酸(1.5当量)处理。一旦偶联完成得到化合物32,三氟乙酰基基团用50%氨水-DMF溶液脱保护(3×20分钟)。最后,使用TFA:TIPS:水:TCEP混合剂溶液裂解树脂,并使

用HPLC纯化,得到黄色固体的叶酸盐-PEG₃-半胱氨酸(化合物33)。

[0628] 对于HPLC纯化,使用20mM乙酸铵(pH-5)和乙腈的作为流动相。

[0629] 实施例7:化合物35和36的合成:

[0630] 方案8描述了化合物35和36的合成:



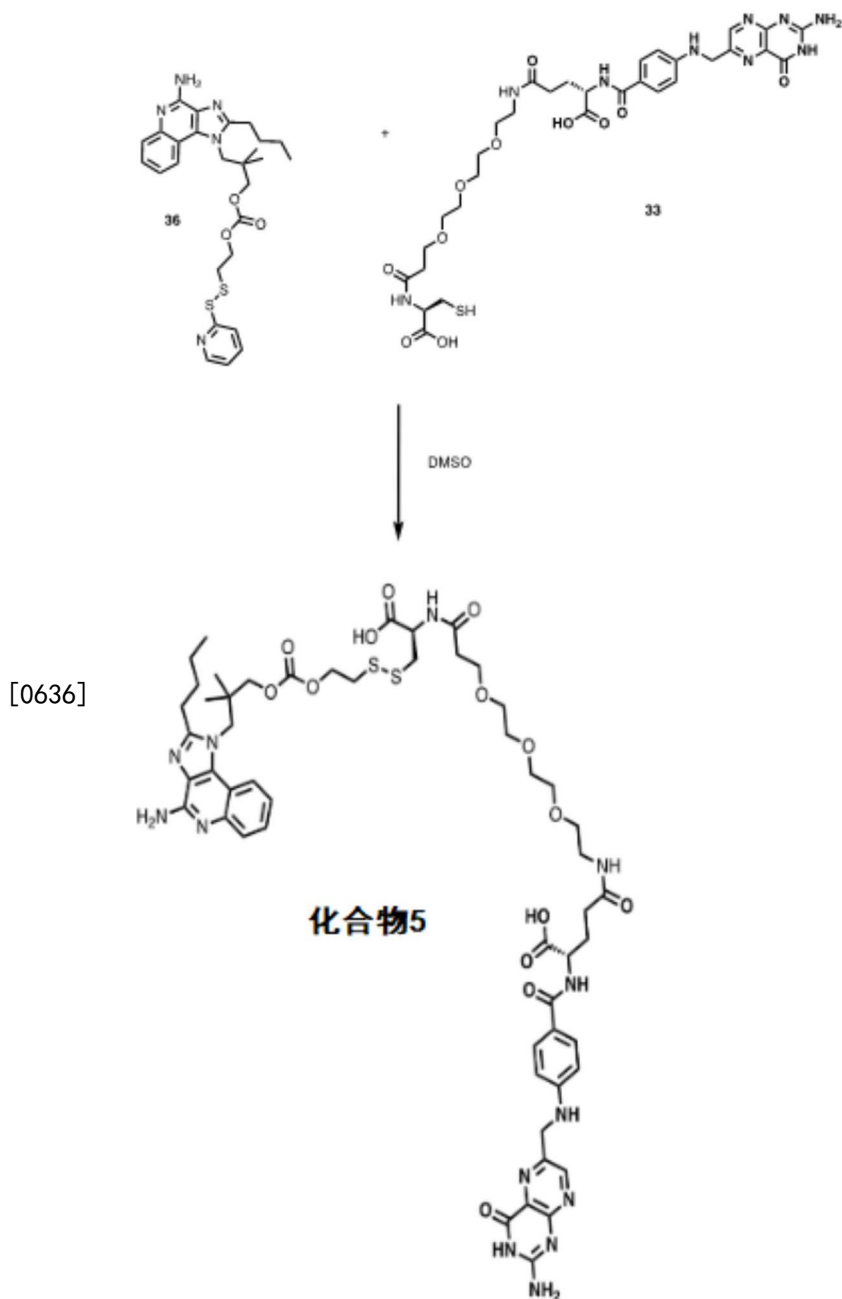
方案 8

[0632] 3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基(2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基)碳酸酯(方案8中的化合物36)的合成:

[0633] 在室温和N₂气氛下,将异双官能团接头(2当量)(化合物34)加入到TLR7-1(化合物1;1当量)和4-二甲氨基吡啶(DMAP)(0.2当量)的1mL二氯甲烷溶液中。然后在室温下搅拌12小时,并使用乙酸铵、甲醇流动相用HPLC纯化,得到方案8中的化合物35和36。

[0634] 实施例8:可释放的TLR7-叶酸盐缀合物的合成:

[0635] 方案9描述了某些可释放的TLR7-叶酸盐缀合物(例如化合物5)的合成:

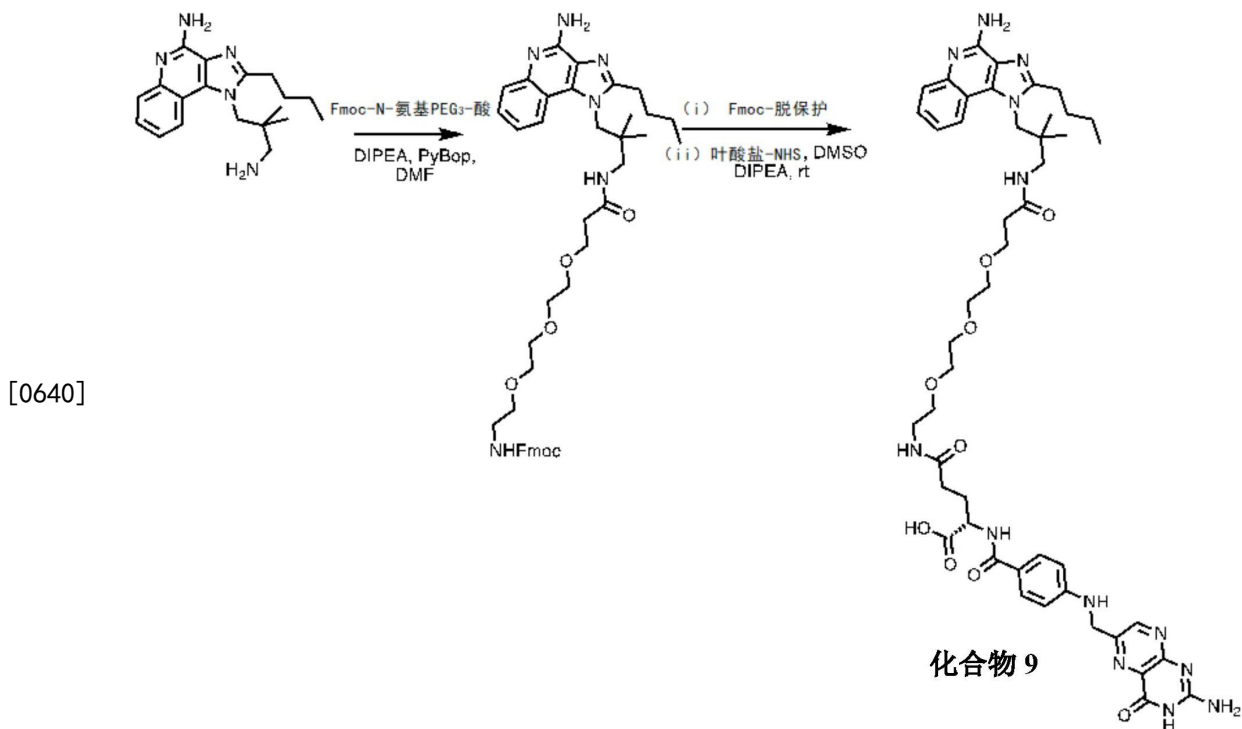


方案 9

[0637] 将叶酸盐-PEG₃-半胱氨酸(化合物33,1.2当量)加入到化合物36(1当量)的DMSO搅拌溶液中,并在氮气气氛下搅拌约1-2小时。混合物的LCMS分析表明形成了化合物5(FA-PEG₃-TLR7-1A(Re))。然后使用乙酸铵和乙腈作为流动相,通过制备型HPLC纯化所述混合物。

[0638] 实施例9:不可释放的TLR7-叶酸盐缀合物的合成:

[0639] 方案10描述了某些不可释放的TLR7-叶酸盐缀合物(例如化合物9)的合成:



方案 10

[0641] (16-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-15,15-二甲基-12-氧代-3,6,9-三氧杂-13-氮杂十六烷基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯的合成:

[0642] 将Fmoc-N-氨基PEG₃酸(1.5当量)、PyBop(2当量)和DIPEA(2当量)加入到1-(3-氨基-2,2-二甲基丙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(化合物2;1当量)的DMF搅拌溶液中。将其在氮气气氛下搅拌约2小时,并使用HPLC纯化,得到标题化合物。

[0643] 步骤2: (S)-1-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-21-(4-((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-2,2-二甲基-5,18-二氧代-8,11,14-三氧杂-4,17-二氮杂二十二烷-22-酸(化合物9)的合成:

[0644] 将三(2-氨基乙基)胺(10当量)加入到(16-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-15,15-二甲基-12-氧代-3,6,9-三氧杂-13-氮杂十六烷基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(1当量)的THF搅拌溶液中。将其搅拌约1小时,并通过LCMS监测所述反应。一旦起始原料完全消耗,就使用HPLC纯化。将所纯化的样品(1当量)溶解在DMSO中,并用叶酸盐-NHS(方案5中的化合物25,2当量)和DIPEA(2当量)处理2小时。然后用HPLC纯化,得到不可释放的TLR7-叶酸盐缀合物(化合物9)。

[0645] 实施例10:人体细胞中的疗效

[0646] 为了评估TLR-7激动剂的疗效,用化合物1 (TLR7-1A)、化合物2 (TLR7-1B) 和化合物3 (TLR7-1C) 处理人外周血单核细胞 (PBMC) 24小时,然后评估细胞因子的产生。按照标准程序通过密度梯度离心法从健康供体分离人PBMC。将18mL血液用2%胎牛血清 (FBS) 的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 稀释 (1:1 稀释), 并缓慢转移至含12mL Ficoll Paque® 的50mL SepMate TMPBMC分离管。将所述分离管以1200g离心10分钟, 将PBMC转移到新的50mL管中。

[0647] 将PBMC用2X50mL 2%FBS的PBS溶液洗涤,并以 2×10^5 个细胞/200mL RPMI培养基的密度接种在96孔板中。用不同浓度的TLR7激动剂处理24小时。

[0648] 化合物A (TLR7-1) 用作对照。分离细胞培养上清液并使用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒计算细胞因子水平 (图2)。如图2所示,与对照相比,TLR7激动剂 (化合物1、2和3) 使得IL-6在PBMC中的表达增加。

[0649] 当用化合物1、2和3处理人原代单核细胞衍生的M2-巨噬细胞48小时时,与母体化合物TLR7-1相比,它们更有效地诱导白细胞介素-6 (IL-6) 和C-X-C基序趋化因子配体10 (CXCL-10) (图3A和3B)。化合物1、2和3使M2巨噬细胞极化成M1巨噬细胞,这通过增多的M1标志物IL-6 (图3A) 和CXCL10 (图3B) 证实。

[0650] 实施例11:小鼠中的疗效

[0651] 雌性Balb/c小鼠购自Charles Rivers,安置在无菌环境中,采用标准的12小时明暗周期,并以叶酸缺乏的饮食维持。所有动物程序均得到了普渡大学动物护理和使用委员会 (Purdue Animal Care and Use Committee) 的批准,符合国家卫生研究院的指导方针。

[0652] 健康小鼠尾静脉注射10nmol化合物A (TLR7-1) 或化合物1 (TLR7-1A),并在药物注射后的指定时间点采集外周血 (图3C和3D)。在治疗后1小时或1.5小时测定药物对血浆IL-6水平 (图3C) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平 (图3D) 的影响。化合物A和化合物1均刺激了健康小鼠体内的全身细胞因子释放。

[0653] 实施例12:巨噬细胞极化

[0654] 从雄性C57BL/6小鼠的胫骨和股骨中分离骨髓细胞,并用小鼠M-CSF (20ng/mL) 分化为巨噬细胞。然后用20ng/mL的IL-4/IL-6/IL-13将巨噬细胞极化为M2表型,持续48小时。干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4 (IL-4) 和白细胞介素-13 (IL-13) 从Biolgend (加利福尼亚州圣地亚哥) 获得。脂多糖 (LPS) 购自Sigma-Aldrich (密苏里州圣路易斯)。

[0655] 然后将所得M2巨噬细胞用不同浓度的雷西莫特 (resiquimod)、GSK2245035、化合物1、化合物2和化合物3培育48小时。收获上清液并使用ELISA分析细胞因子。(雷西莫特和GSK2245035是已知的TLR7激动剂。)

[0656] 如图4A和4B以及M1标志物IL-6和TNF- α 的增加所示,化合物1有效地将巨噬细胞从M2表型极化为M1表型。

[0657] 实施例13:人M2巨噬细胞中FR- β 和TLR7的表达

[0658] 使用Accutase细胞分离溶液 (加利福尼亚州圣地亚哥Biolgend) 分离上述获得的M2极化巨噬细胞,并用细胞刮刀轻轻提起。然后用PBS洗涤细胞,通过用Fc受体阻断溶液 (加利福尼亚州圣地亚哥Biolgend) 培育10分钟来阻断非特异性结合。然后用PBS洗涤细胞,再悬浮在150 μ l Cyto-FastTMFix/Perm Buffer (加利福尼亚州圣地亚哥Biolgend) 中。将其在室温下培育20分钟,并用1mL 1X Cyto-Fast Perm洗涤溶液洗涤。将其以350g离心5分钟,并丢弃上清液。在1X Cyto-FastTMPerm洗涤溶液中制备TLR7和叶酸受体 β (FR- β) 抗体的混合剂,并且将其100mL与细胞悬浮液在黑暗中培育20分钟。用1mL Perm溶液洗涤细胞,并将其重新悬浮在染色缓冲液中。这用于流式细胞仪并得到共焦显微图像。图5A和5B证实M2巨噬细胞表达TLR7和FR- β ,图6显示TLR7与FR- β 共同位于巨噬细胞的同一内体。

[0659] 实施例14:二硫键裂解研究

[0660] 对叶酸-TLR7缀合物的稳定性动力学进行了评估,图7A显示了在巯基存在下FA-化合物A (FA-TLR7-1) 的稳定性,图7B显示了在巯基存在下化合物5 (可释放的缀合物 (“Re”)) 的稳定性。FA-TLR7-1的合成描述于W02021007277A1中,该出版物通过全文引用并入本文。

用二硫苏糖醇 (DTT) (40当量) 的PBS溶液处理两种缀合物。提取样品并在0分钟、7分钟、30分钟和50分钟通过LCMS进行分析。如图7A和7B所示,两种缀合物在DTT存在下快速裂解,并在30分钟内释放游离药物(例如免疫调节剂;化合物A)。

[0661] 图8显示了可释放和不可释放的叶酸盐-TLR7缀合物作用机制的示意图。可释放的缀合物可在内体中二硫键裂解时释放游离药物TLR7激动剂。由于TLR7和FR- β 存在于同一内体中,不可释放/不可裂解的缀合物可以在不裂解的情况下诱导免疫反应。这可以避免药物过早释放,提高化合物在循环中的稳定性,延长其在内体的停留时间,最终需要较少的剂量达到治疗效果。

[0662] 实施例15:疗效研究

[0663] 为了评估所述可释放和不可释放的缀合物的疗效,将刚分离的PBMC以100万细胞/ cm^2 的接种密度接种在单核细胞附着培养基。将其在5% CO_2 和37°C的培养箱中培育约2小时。去除非附着细胞,用温热的单核细胞附着培养基洗涤单核细胞三次。单核细胞在叶酸缺乏的RPMI 1640培养基中培养。通过用新鲜RPMI培养基培育,使其分化为非极化巨噬细胞,所述RPMI培养基含有20ng/mL的M-CSF,补充有1%青霉素-链霉素(加利福尼亚州卡尔斯巴德Invitrogen)和10% FBS。

[0664] 3天后,用含20ng/mL M-CSF的新鲜RPMI培养基替换培养基。在第7天,通过用20ng/mL IL-4和20ng/mL IL-13培育2天,将产生的巨噬细胞极化为M2巨噬细胞。

[0665] 使用Accutase™细胞分离溶液分离巨噬细胞,并以60,000个细胞/孔的密度接种到96孔板中。为了评估TLR7激动剂或其缀合物是否能将M2样巨噬细胞重新编程为M1表型,用不同浓度的TLR7激动剂(化合物A;TLR7-1)或其相应的缀合物(例如FA-PEG₃-TLR7-1A缀合物,可释放的(化合物5)和不可释放的(化合物4))培育细胞。

[0666] 将不同浓度的TLR7激动剂或其叶酸盐缀合物(如化合物4和5)与上述极化的M2样巨噬细胞培养指定时间。收获培养基以分析所分泌的细胞因子,并收集细胞进行qPCR分析。根据制造商推荐的方案,使用Quick-RNA™ MicroPerp试剂盒(加利福尼亚州尔湾Zymo Research)从大约 2×10^5 个巨噬细胞中分离总RNA。然后使用高容量cDNA逆转录试剂盒(加利福尼亚州福斯特市Applied Biosystems;#4368814)将RNA样品逆转录成cDNA。

[0667] 使用iTaq™ Universal SYBR Green SuperMix(加利福尼亚州赫拉克勒斯市Bio-Rad Laboratories, Inc.;#1725121)、iCycler热循环仪和iCycler iQ 3.0软件(加利福尼亚州赫拉克勒斯市Bio-Rad Laboratories Inc.)进行qPCR分析,以跟踪巨噬细胞极化状态特征的标志物的表达。IL-6和TNF- α 被用作M1表型的标志物。对于每种标志物,独立分析每个样品,一式三份。使用市售的ELISA试剂盒(加利福尼亚州圣地亚哥Biolegend)计算细胞培养上清液中IL-6、CXCL-10和TNF- α 蛋白的表达。

[0668] 图9显示了用化合物5处理人PBMC衍生的M2巨噬细胞3+45小时的结果,证明化合物5的处理使M2巨噬细胞极化为M1巨噬细胞(由增加的M1标志物证实)。

[0669] 图11A-11D显示了用化合物4处理人PBMC衍生的M2巨噬细胞3小时或3+45小时的结果。在后一种情况下,培育3小时后,用不含药物的新鲜培养基替换细胞培养基,再培育45小时。如图11A-11D所证实的,化合物4使M2巨噬细胞极化为M1巨噬细胞(由增加的M1标志物证实)。

[0670] 实施例16:巨噬细胞极化过程中表面标志物的分析

[0671] 用不同浓度的叶酸盐-TLR7激动剂(如化合物4)处理人PMBC衍生的M2巨噬细胞48小时,用Accutase细胞分离溶液(加利福尼亚州圣地亚哥Biolegend;#423201)分离巨噬细胞,并用细胞刮刀轻轻地提起。用PBS清洗细胞,用Fc受体阻断溶液(加利福尼亚州圣地亚哥Biolegend)在室温下培育10分钟,阻断非特异性结合。对所得的单细胞悬浮液进行M2巨噬细胞标志物CD206以及M1巨噬细胞标志物CD80和CD40染色。然后用流式细胞仪对所有样品进行分析。

[0672] 如图12A和12B所示,不可释放的缀合物化合物4使M2巨噬细胞极化为M1巨噬细胞,如M1表面标志物CD40和CD80增加所示。

[0673] 实施例17:体内疗效研究

[0674] 参照图13,将20nmol/小鼠的叶酸盐-TLR7-1A缀合物(化合物4;FA-PEG₃-TLR7-1A(NR))静脉注射给健康的C57BL/6-NCr1小鼠。在药物注射后10分钟、30分钟、60分钟、120分钟、180分钟、250分钟、360分钟、480分钟、600分钟、720分钟、1440分钟和2880分钟收集血液。在1000g下离心血液10分钟,并将血浆小心地收集到干净的试管中。在血浆中加入乙腈(乙腈/血浆样品=2/1(v/v)),然后加入内标物(0.5ng雷西莫特)。将混合物彻底涡旋,并在13,000rpm下离心10分钟。收集上清液并注入Agilent 6410NanoLC QQQ,得到图13中所示的药代动力学分析结果。

[0675] 在另外的体内研究中,6-8周大的雌性BalB/c小鼠(马萨诸塞州威尔明顿Charles River Laboratories International, Inc.)到达后被转成进行叶酸缺乏的饮食(TD.95247,印第安纳州印第安纳波利斯Envigo Corporation)。在第14天,小鼠皮下植入 5.0×10^4 的4T1细胞,并使得肿瘤生长直至达到 $\sim 50\text{mm}^3$ 。然后给小鼠静脉注射不同浓度的100 μl 叶酸盐-TLR7缀合物化合物4或10nmol/小鼠的化合物5)。对照组按照相同的时间表接受100 μl 3%DMSO的PBS溶液。

[0676] 用卡尺同时测量肿瘤体积,公式为 $(a \times b^2)/2$ (a为肿瘤最大直径,b为肿瘤最小直径)(见图10A、10B和14)。当需要时,处死小鼠,并使用人肿瘤解离试剂盒解离衍生的肿瘤碎片。将得到的单细胞悬浮液进行抗体染色,然后用流式细胞仪对样品进行分析。在未治疗的对照组和叶酸盐-TLR7缀合物治疗组的4T1实体肿瘤中分离出的活细胞中测试CD4和CD8 T细胞群体的百分比。图10A-10E是用化合物5治疗的结果,图14是用化合物4治疗的结果。这两种化合物都能减少肿瘤尺寸,并使巨噬细胞的极化从M2表型转变为M1表型。

[0677] 还进行了另外4T1实体肿瘤转移性研究。其中,肺转移性集落形成测定是按照所报道的程序进行的(Cresswell et al., Folate receptor beta designates immunosuppressive tumor-associated myeloid cells that can be reprogrammed with folate-targeted drugs, Cancer Research 2021, 81(3), 671-684)。6-8周大的Balb/c小鼠在乳腺脂肪垫中植入50,000个4T1细胞,并使得肿瘤生长直至达到 $\sim 50\text{mm}^3$ 。然后每周给小鼠静脉注射100 μl 叶酸盐-TLR7缀合物(化合物4)(50nmol/kg)一次。对照组按照相同的时间表接受等量的PBS。在治疗结束时,在培养皿中,通过在完全RPMI-1640培养基中将肺部消化的细胞与6-硫代鸟嘌呤(60mmol/L)共同培养10天,评估疾病对照组和治疗组的肺部转移情况。通过用5mL甲醇固定孔板,然后用5mL去离子水清洗,然后用0.03%亚甲基蓝染色,使转移性集落可见(见图15C)。然后对每个孔板的蓝色集落总数进行计数。

[0678] 如图15A-C所示,用叶酸盐-TLR7缀合物治疗显著减少了所述受试者体内存在的肿

瘤体积和转移性集落数。

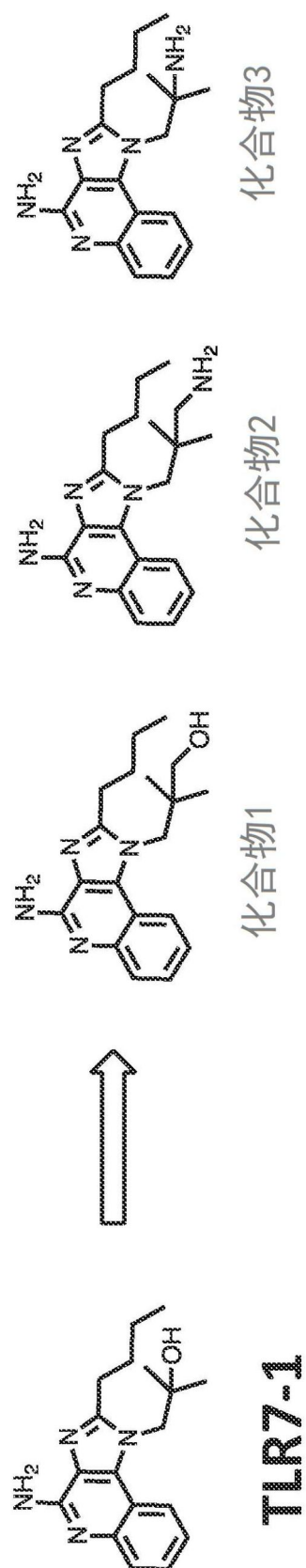


图1

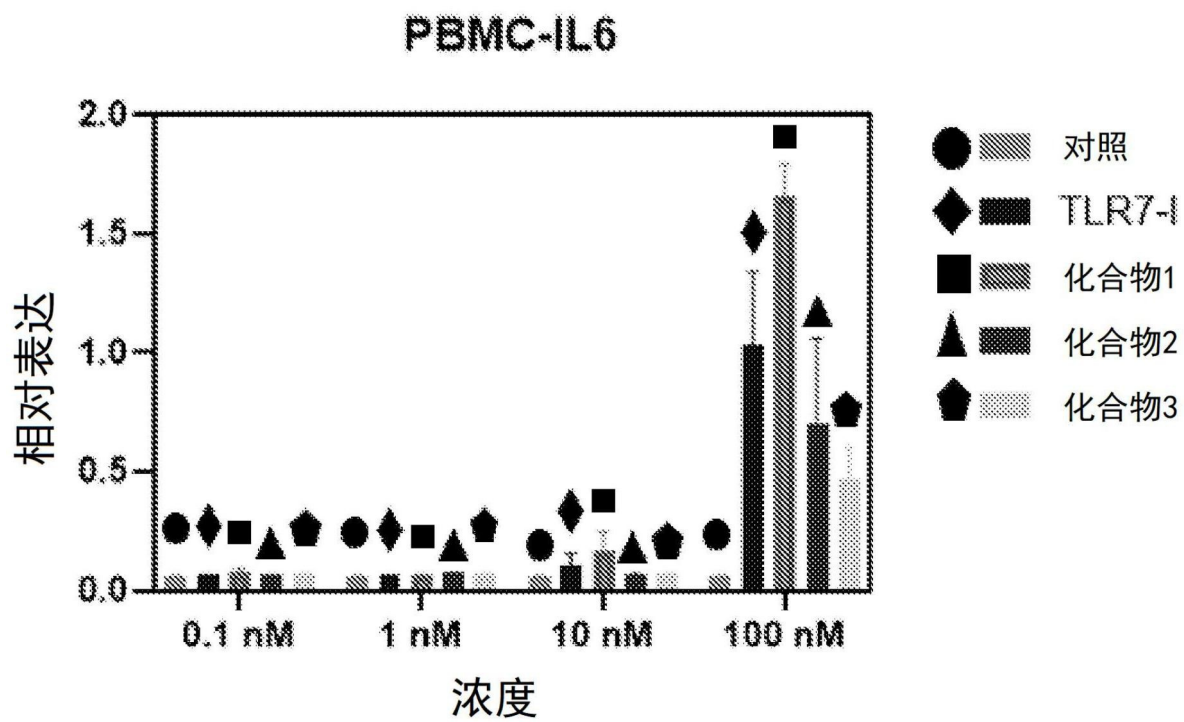


图2

对比修饰的TLR7-1A/B/C与TLR7-1

体外:

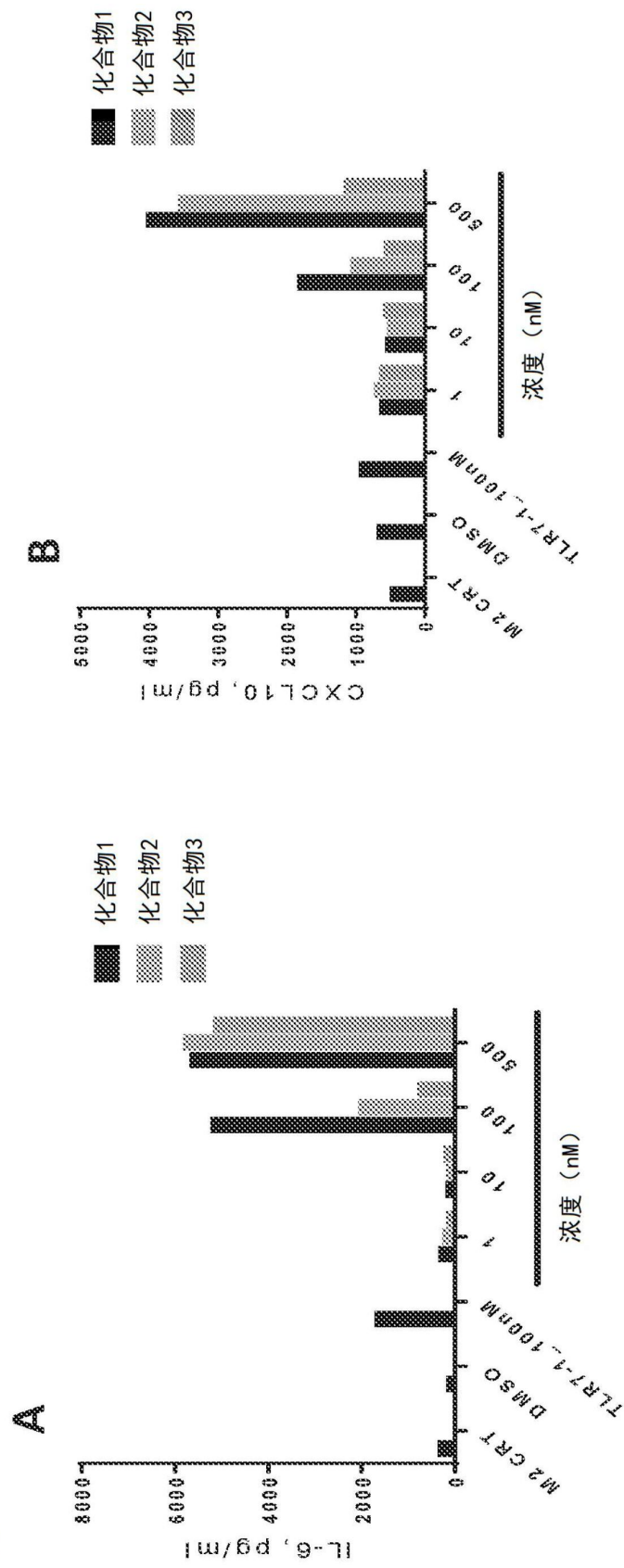


图3

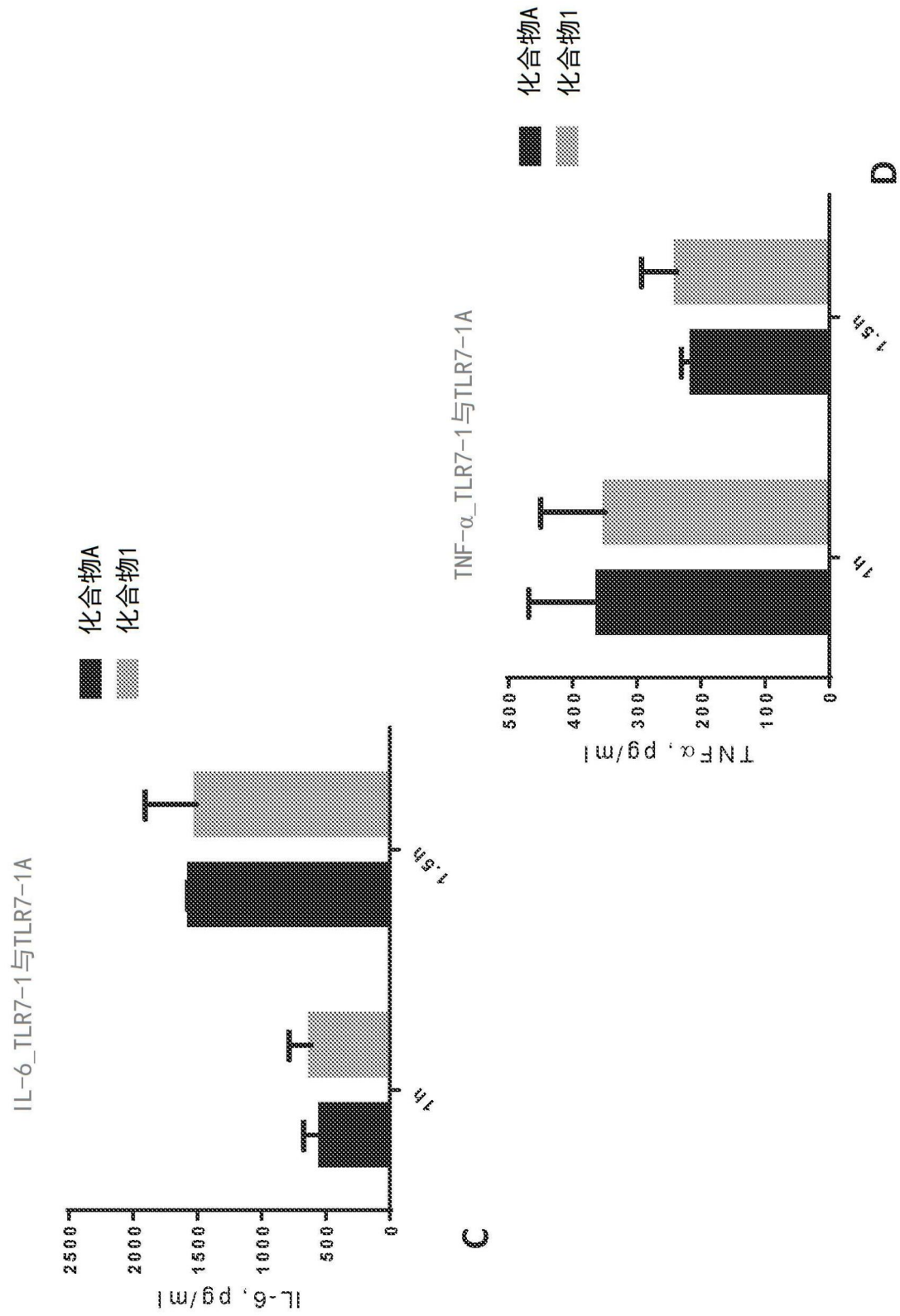


图3续

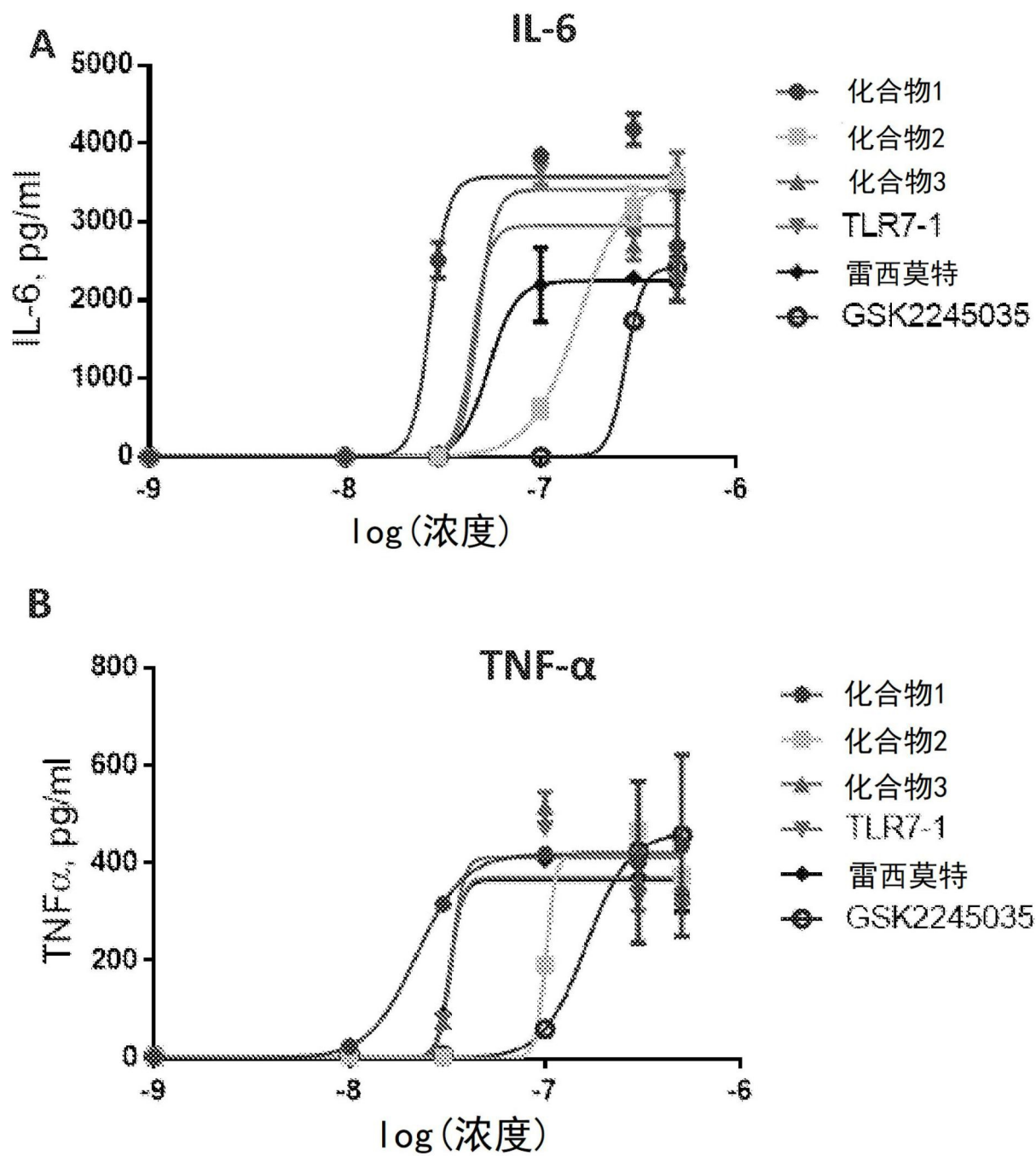


图4

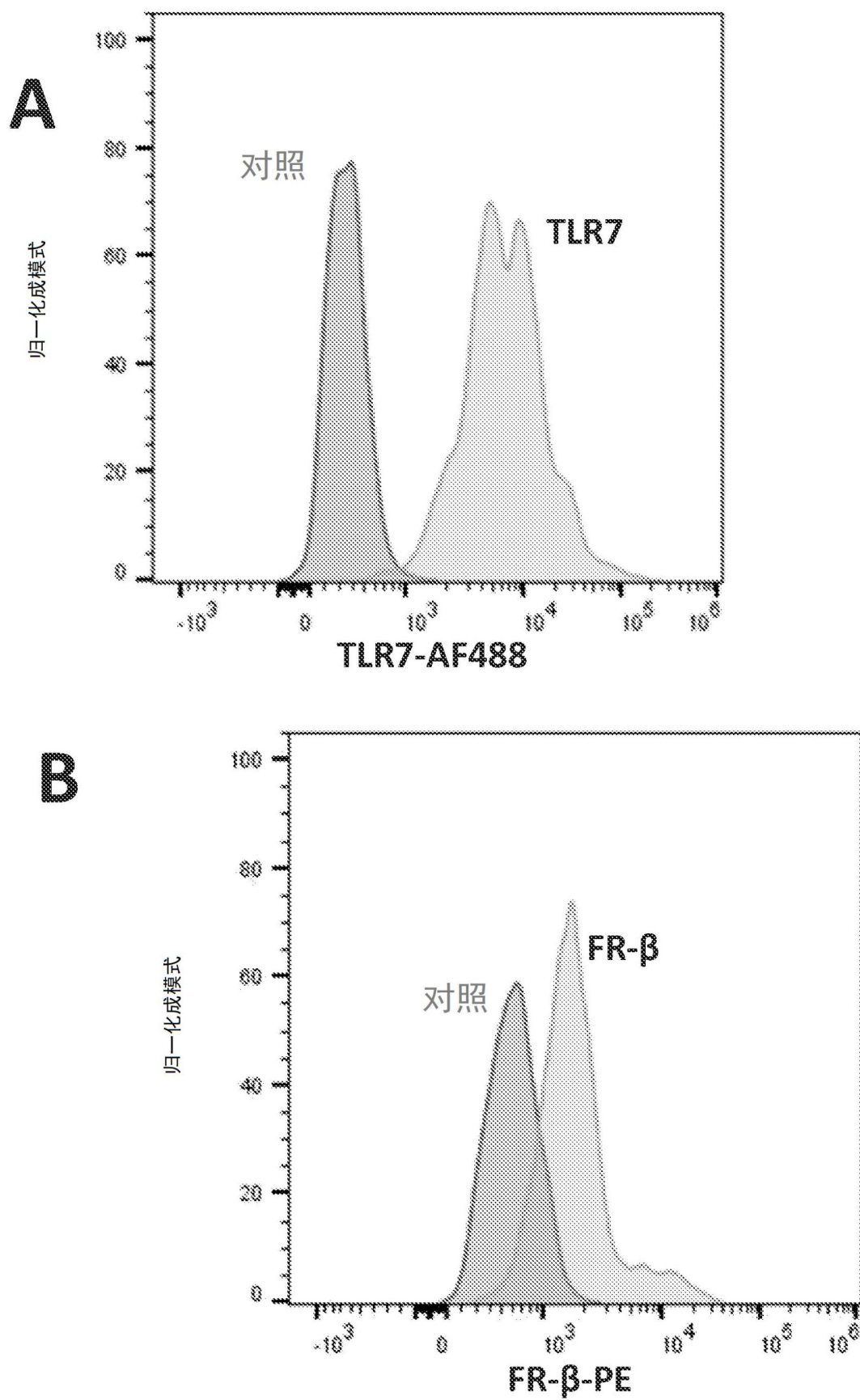


图5

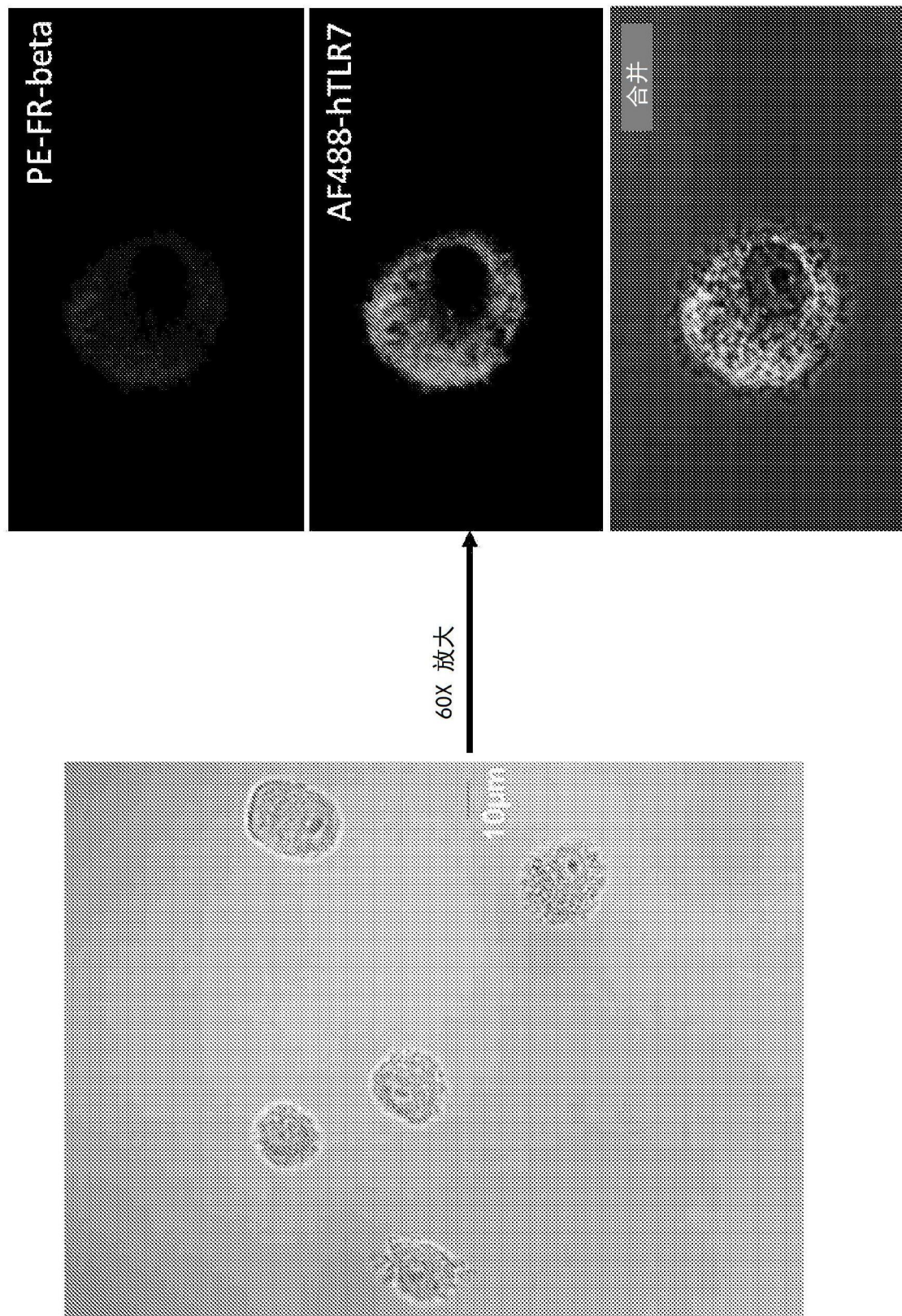


图6

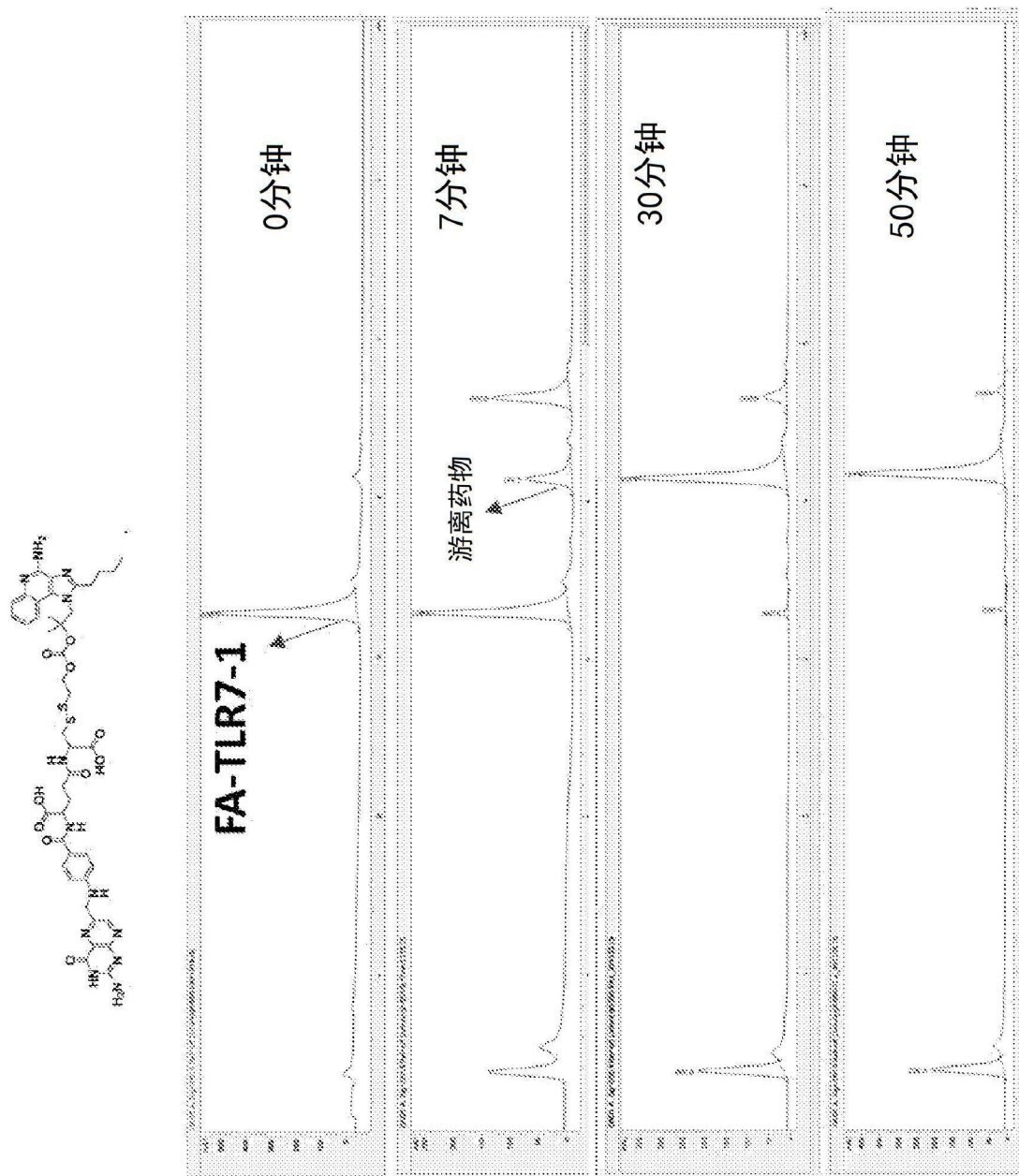


图7A

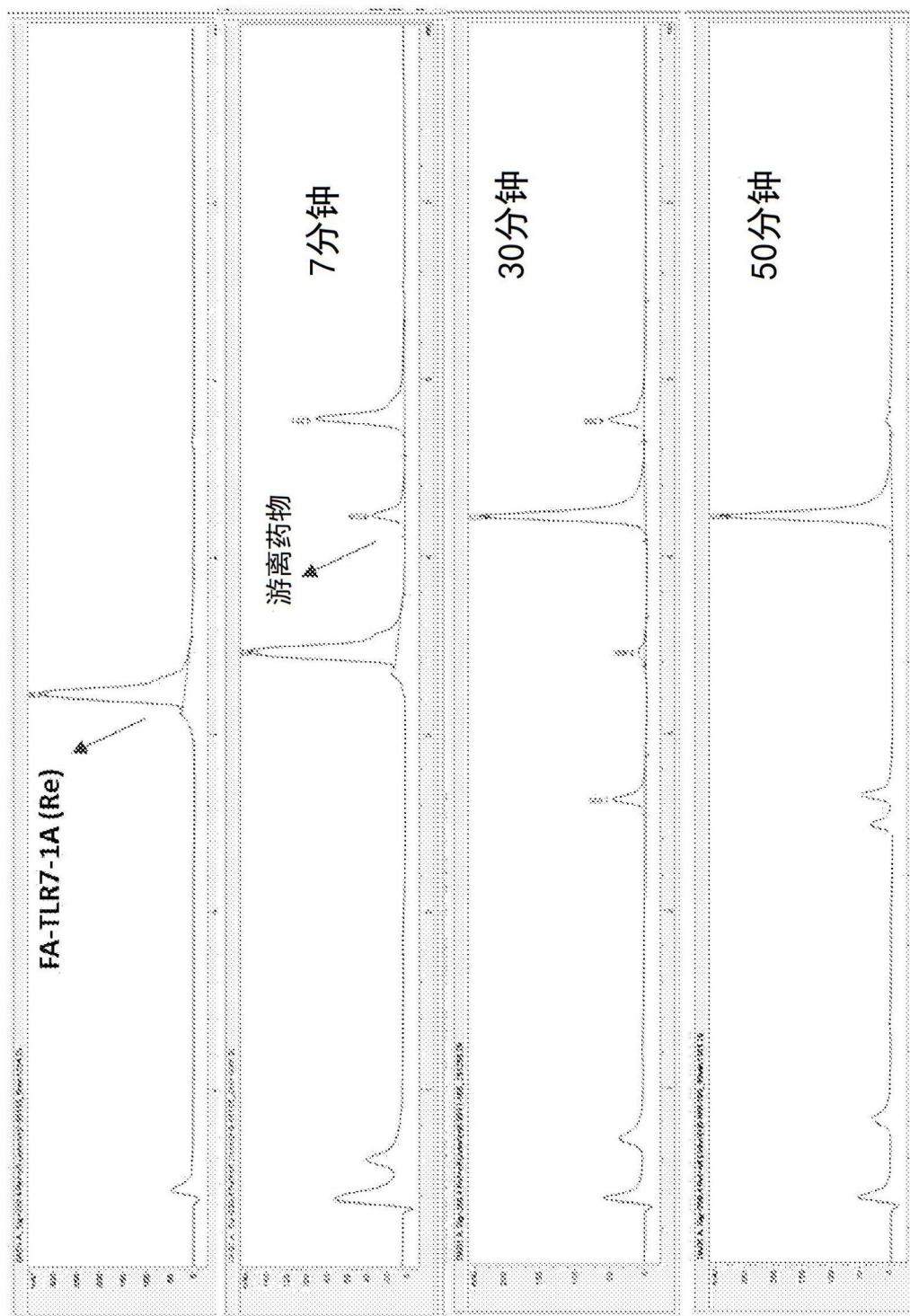


图7B

叶酸盐-接头-TLR7

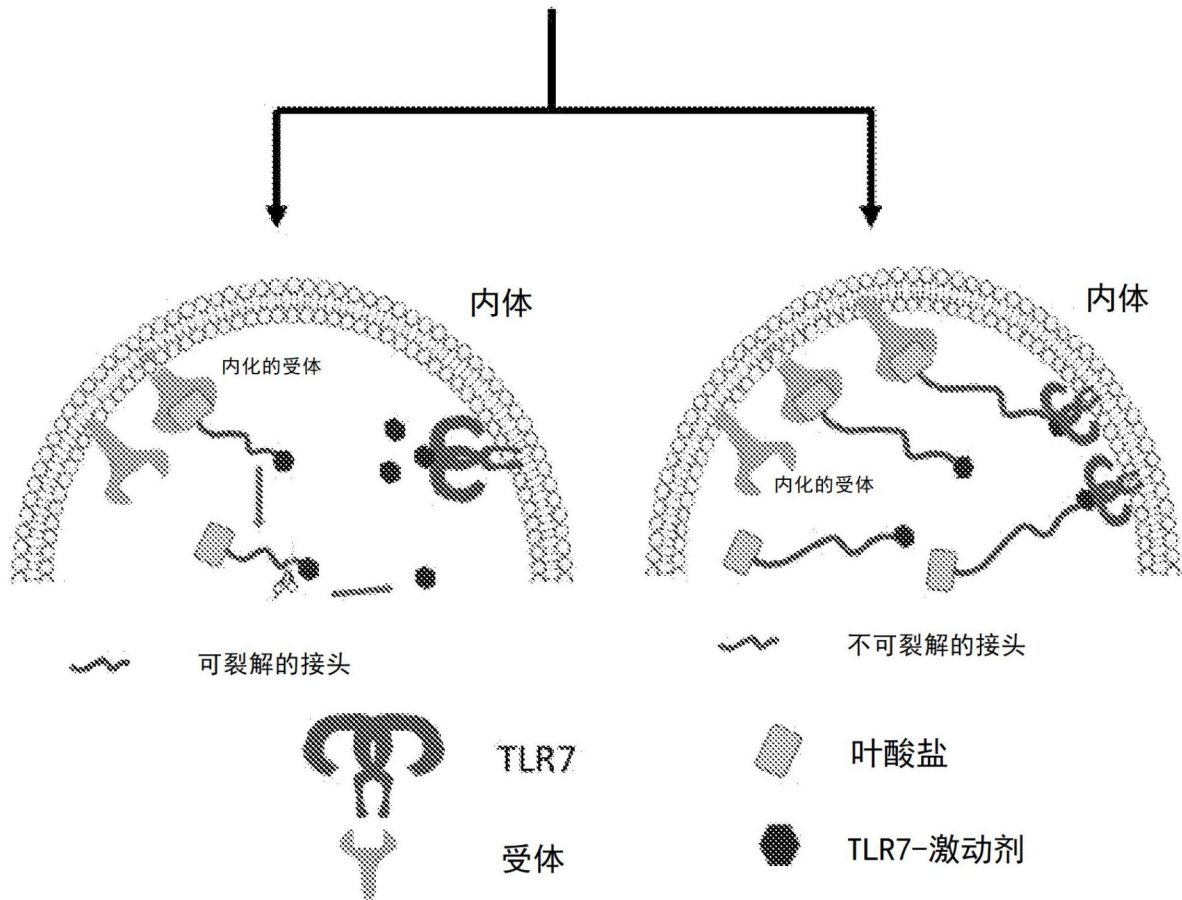


图8

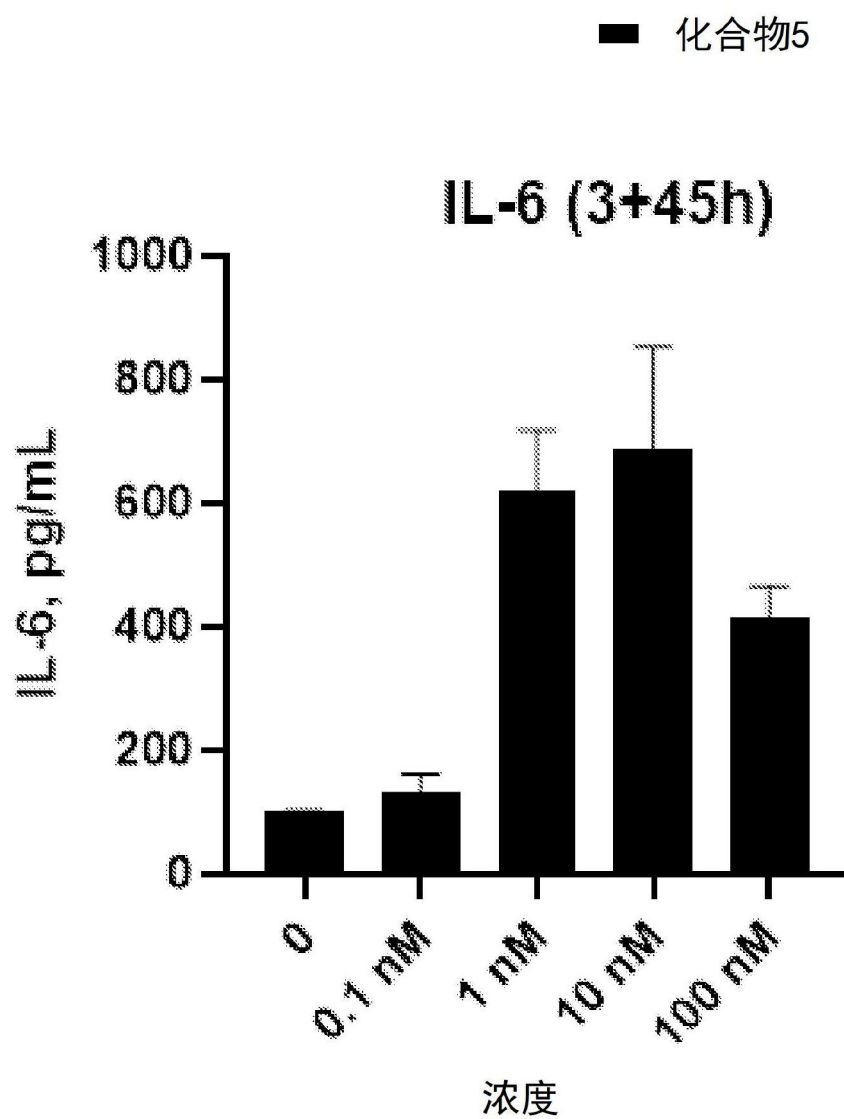


图9

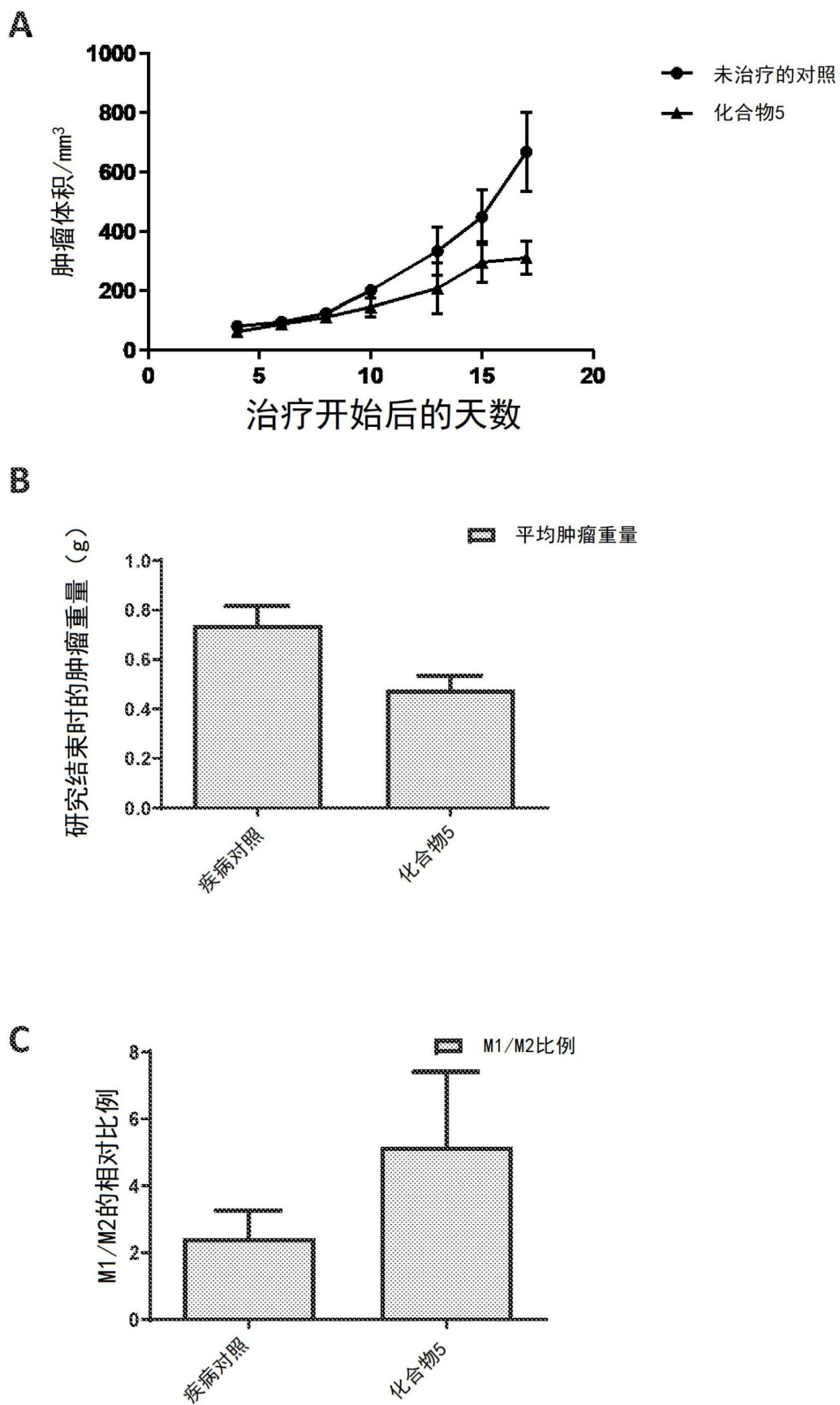


图10

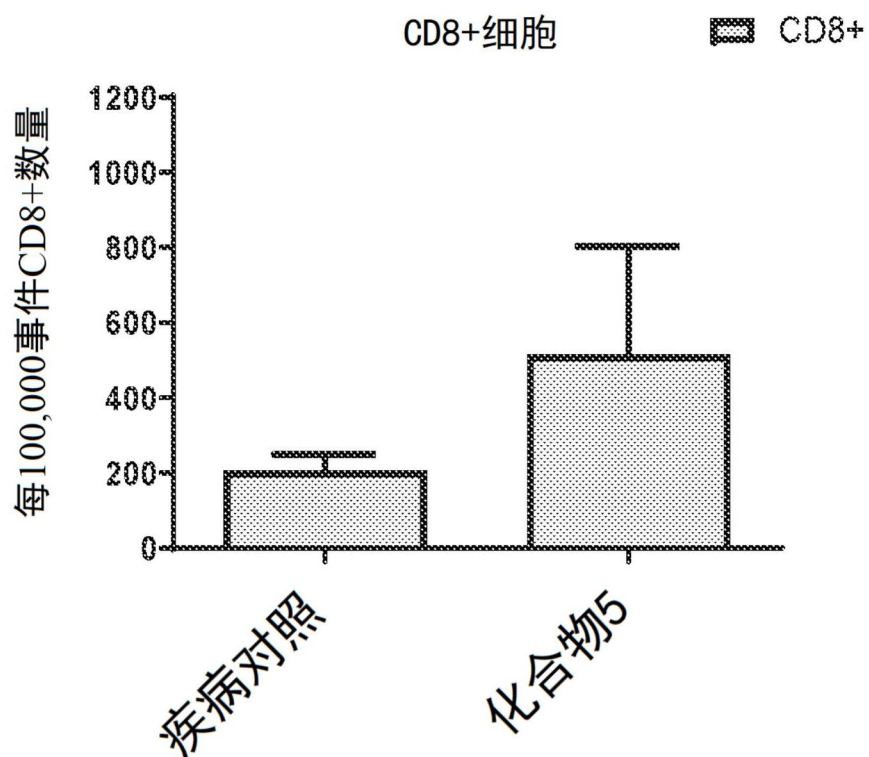
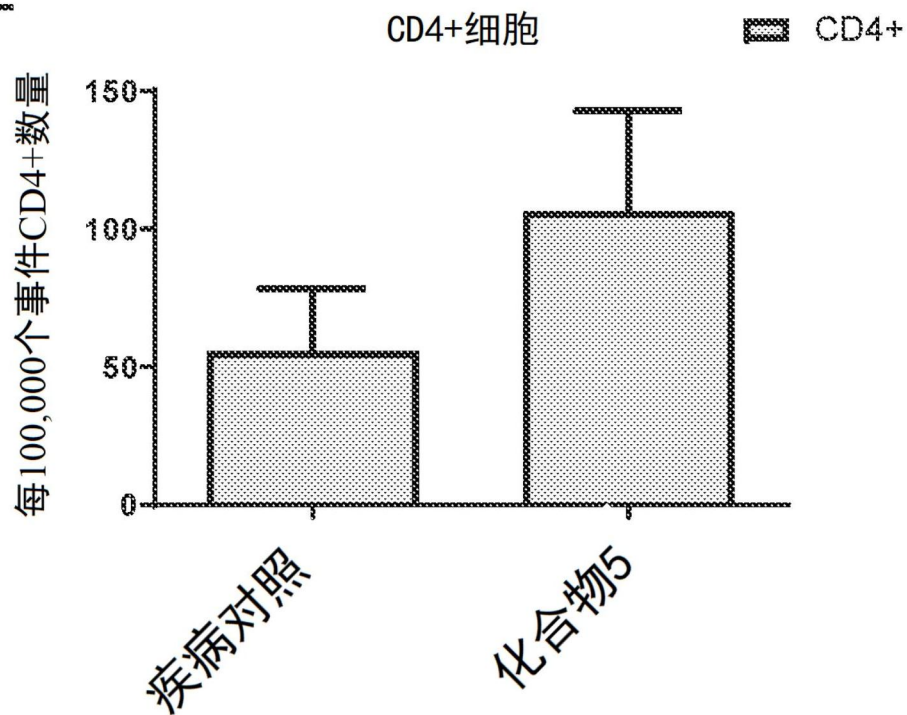
D**F**

图10续

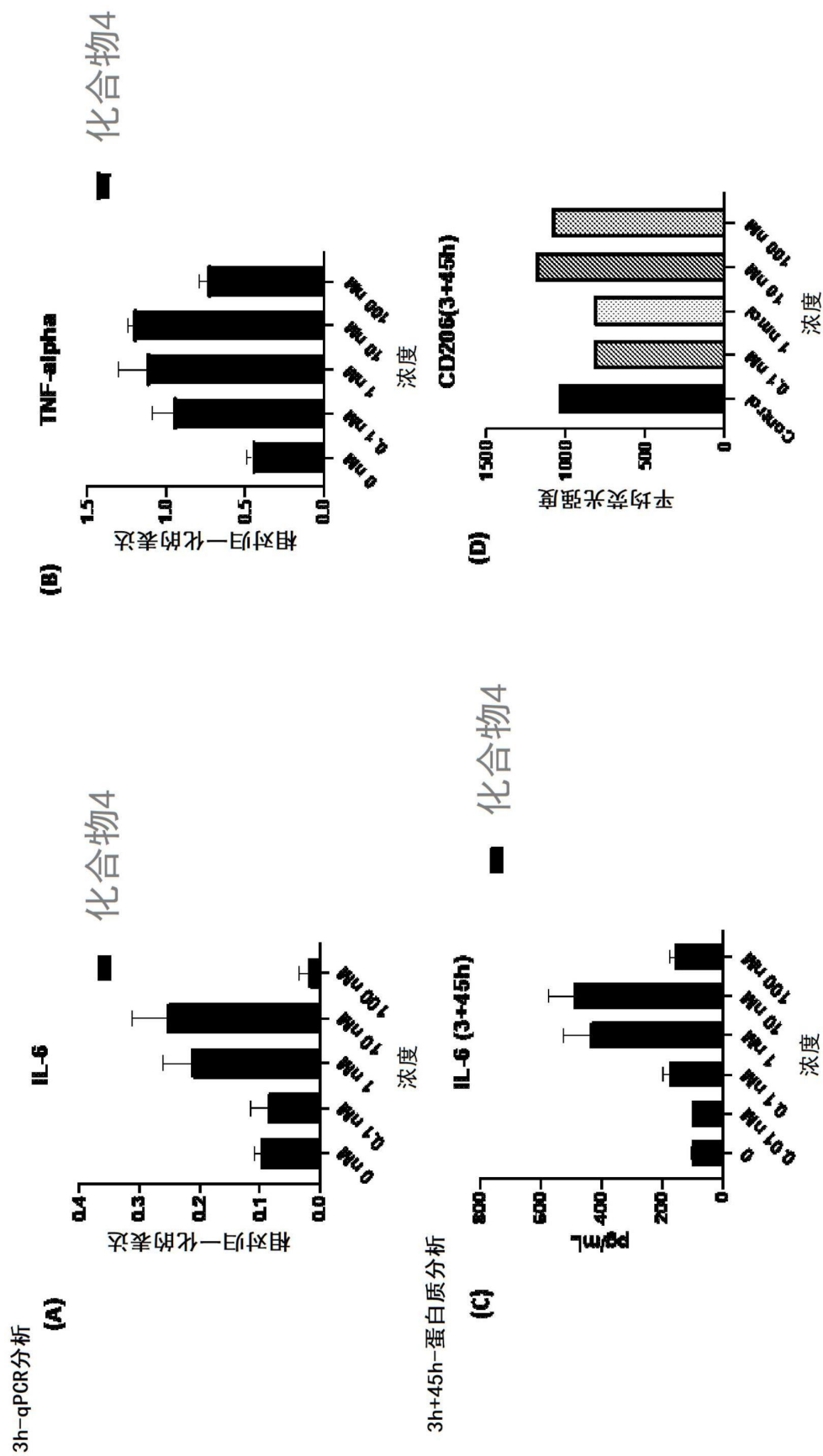


图11

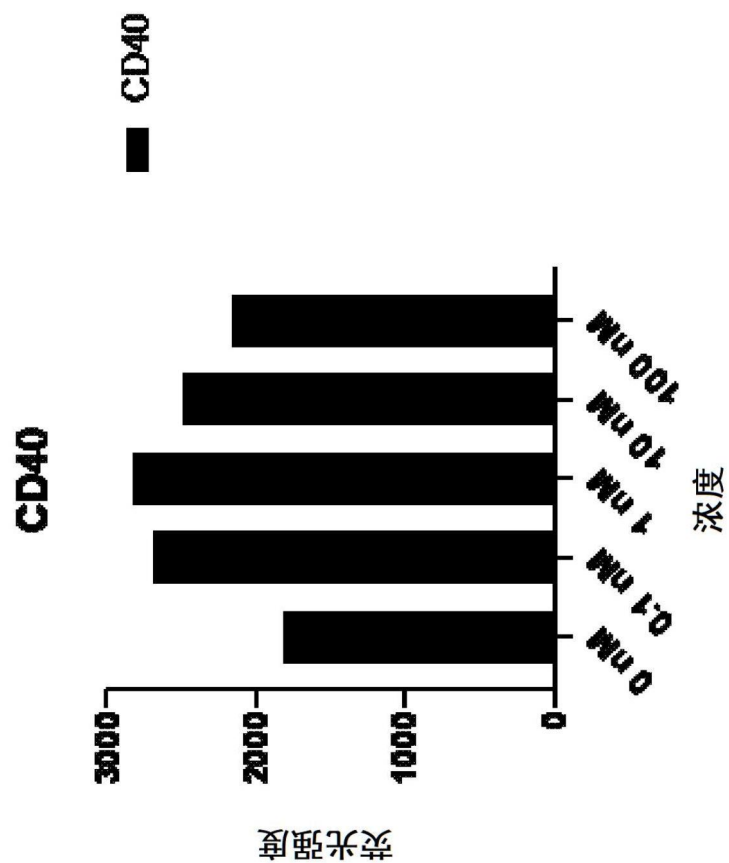


图12A

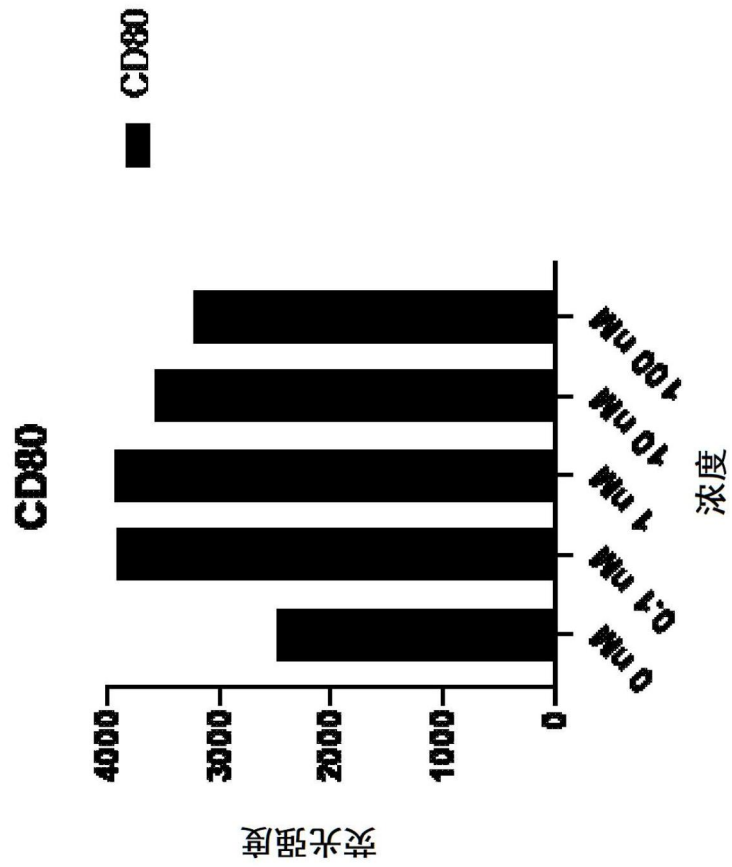


图12B

pK 数据

化合物4

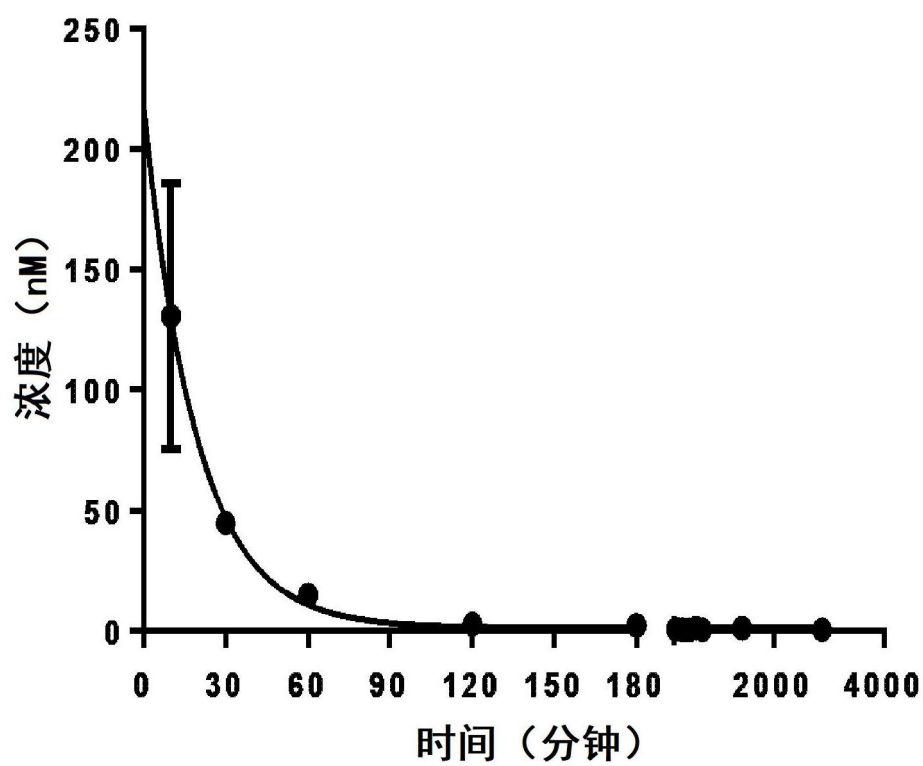
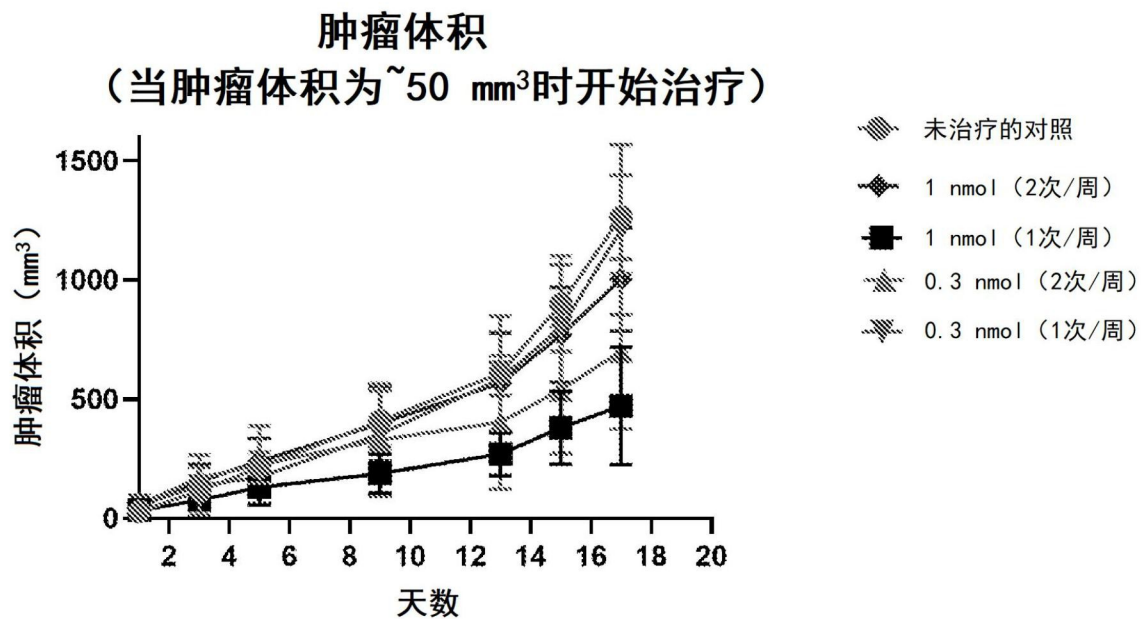


图13

A



B

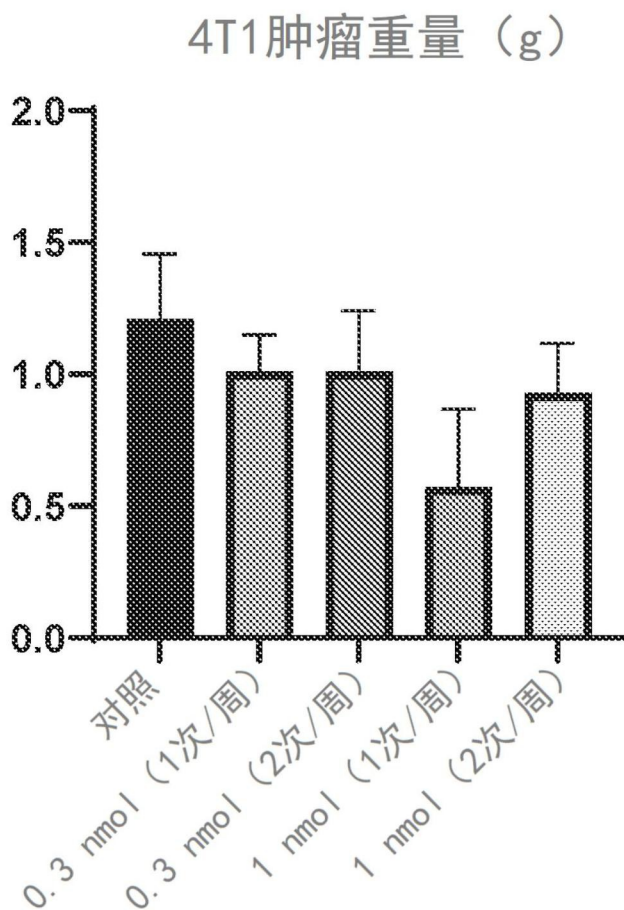


图14

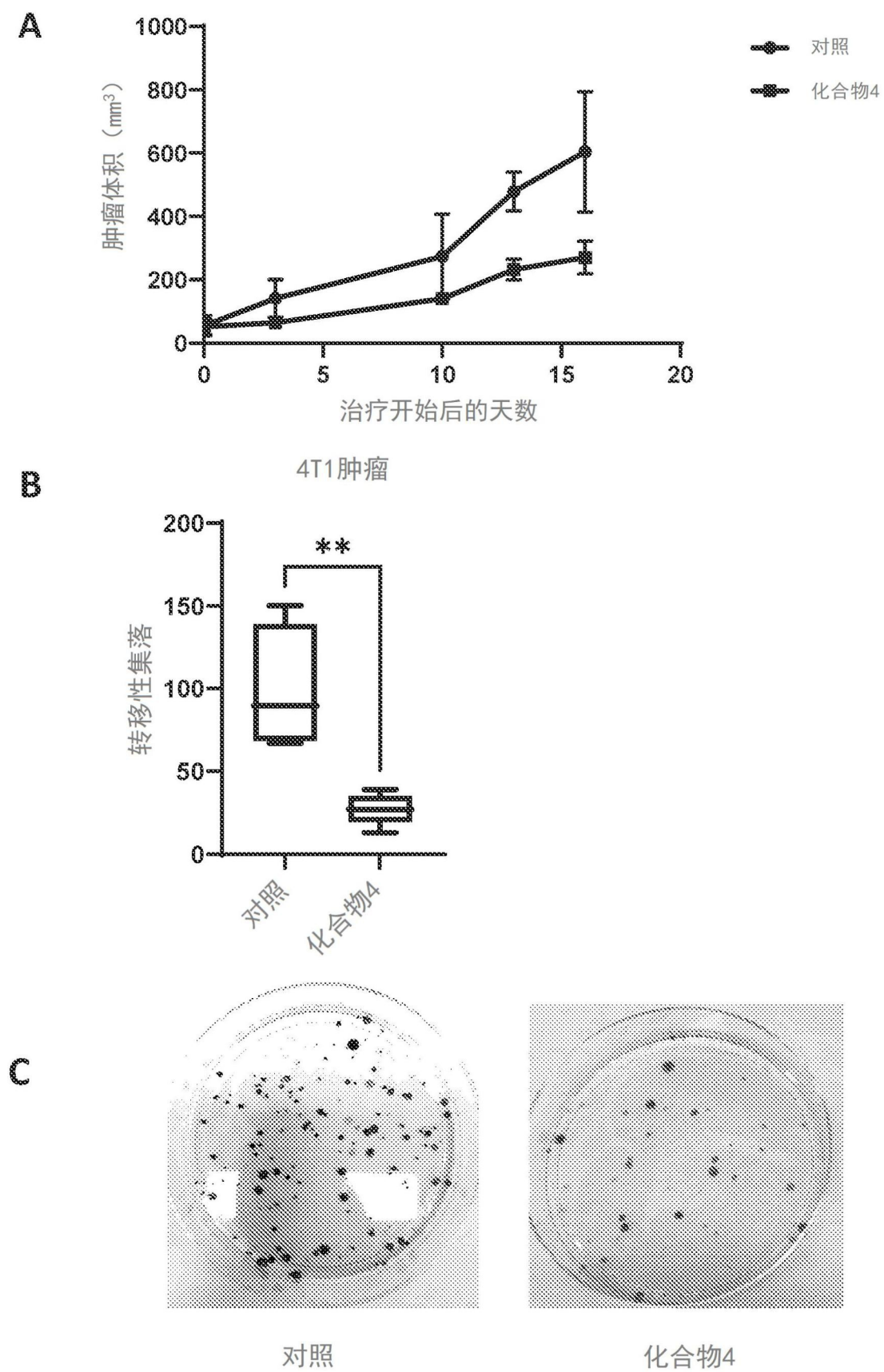


图15