



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118076619 A

(43) 申请公布日 2024. 05. 24

(21) 申请号 202280068035.1
(22) 申请日 2022.09.22
(30) 优先权数据
63/246,870 2021.09.22 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2024.04.08
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/044377 2022.09.22
(87) PCT国际申请的公布数据
W02023/049258 EN 2023.03.30
(71) 申请人 美国圣因生物股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州
(72) 发明人 王为民 蔡晓川
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 凌翠 郑霞
(51) Int.Cl.
C07H 19/06 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

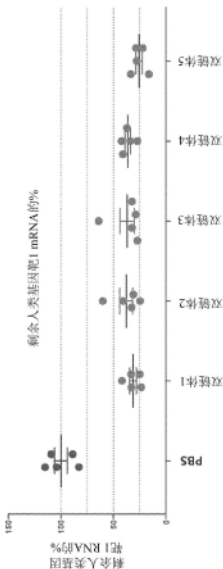
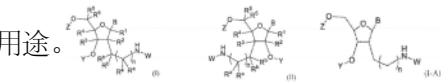
权利要求书9页 说明书182页 附图1页

(54) 发明名称

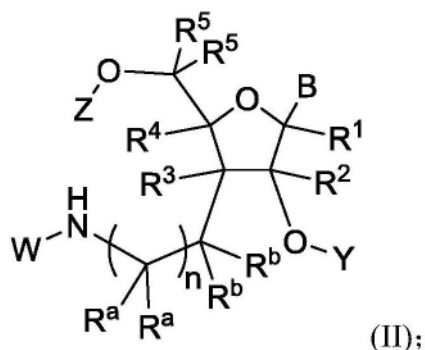
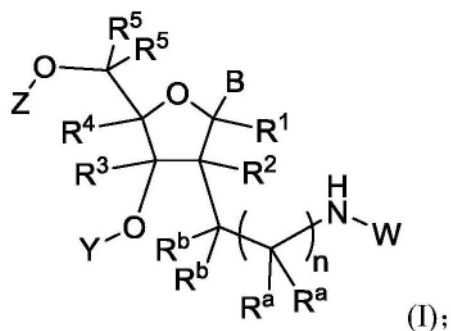
用于寡核苷酸的体内递送的2'-烷基或3'-烷基修饰的核糖衍生物

(57) 摘要

本公开内容提供了式(I)或式(II)的接头化合物,其药学上可接受的盐,以及相关的支架和缀合物。更具体地,公开了式(I-A)的化合物。本公开内容还涉及接头化合物、支架和缀合物的用途,例如在递送核酸和/或治疗或预防疾病中的



1. 一种式 (I) 或式 (II) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

B是H或核碱基部分;

W是H、任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基或氨基取代基团;

Y是H、任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-P(R^Y)_2$ 、 $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 或羟基保护基团;

每个 R^Y 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

Z是H或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-P(R^Z)_2$ 、 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 或羟基保护基团;

每个 R^Z 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

或者式 (I) 中的Y和Z一起形成 $-Si(R^L)_2-O-Si(R^L)_2-$, 其中每个 R^L 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;

每个 R^a 独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基; 或者两个相邻的碳原子上的两个 R^a 与两个相邻的碳原子一起形成双键;

每个 R^b 独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基;

R^1 是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基;

R^2 是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基;

R^3 是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基;

R^4 是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基;

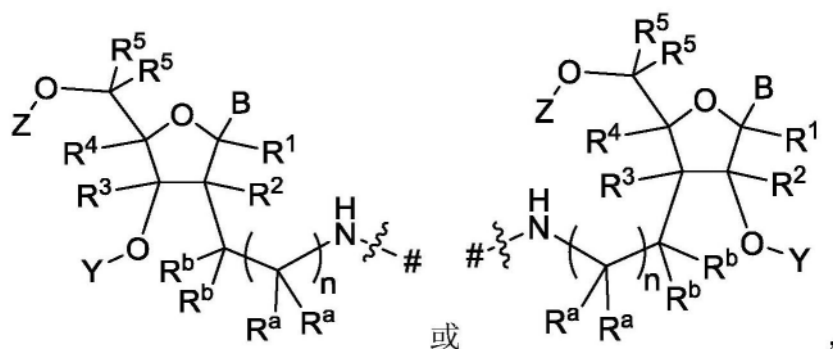
每个 R^5 独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基; 并且

n是在从约0至约10的范围内的整数。

2. 一种支架或其药学上可接受的盐, 其中所述支架包含:

(i) 配体;以及

(ii) 接头单元,其中所述接头单元是:

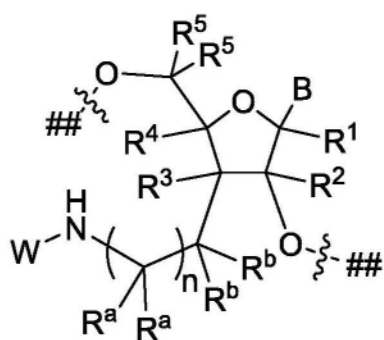
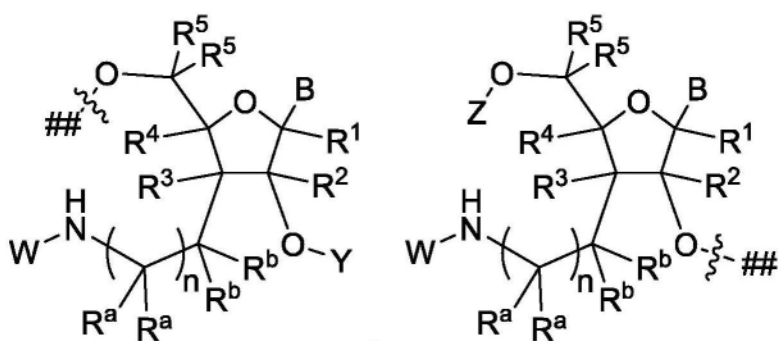
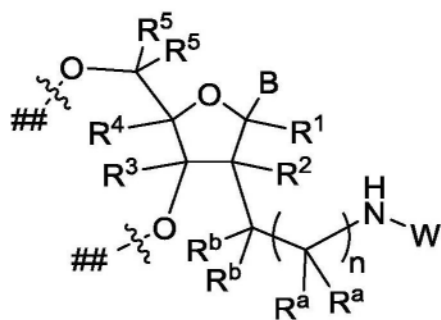
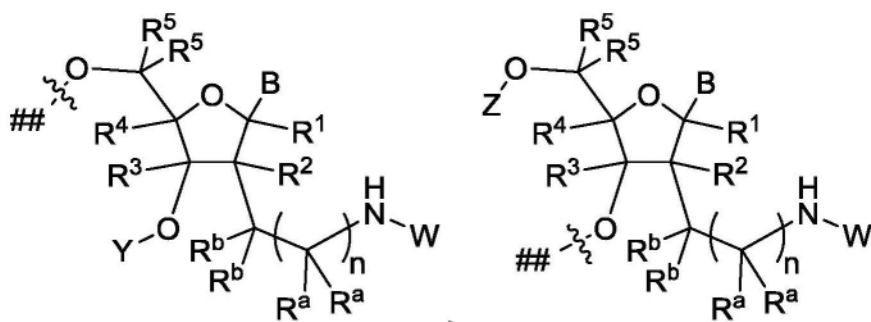


其中变量B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Y、Z、 R^a 、 R^b 和n在本文中描述,并且#指示与所述配体的附接物。

3. 一种支架或其药学上可接受的盐,其中所述支架包含:

(i) 一个或更多个核酸剂;以及

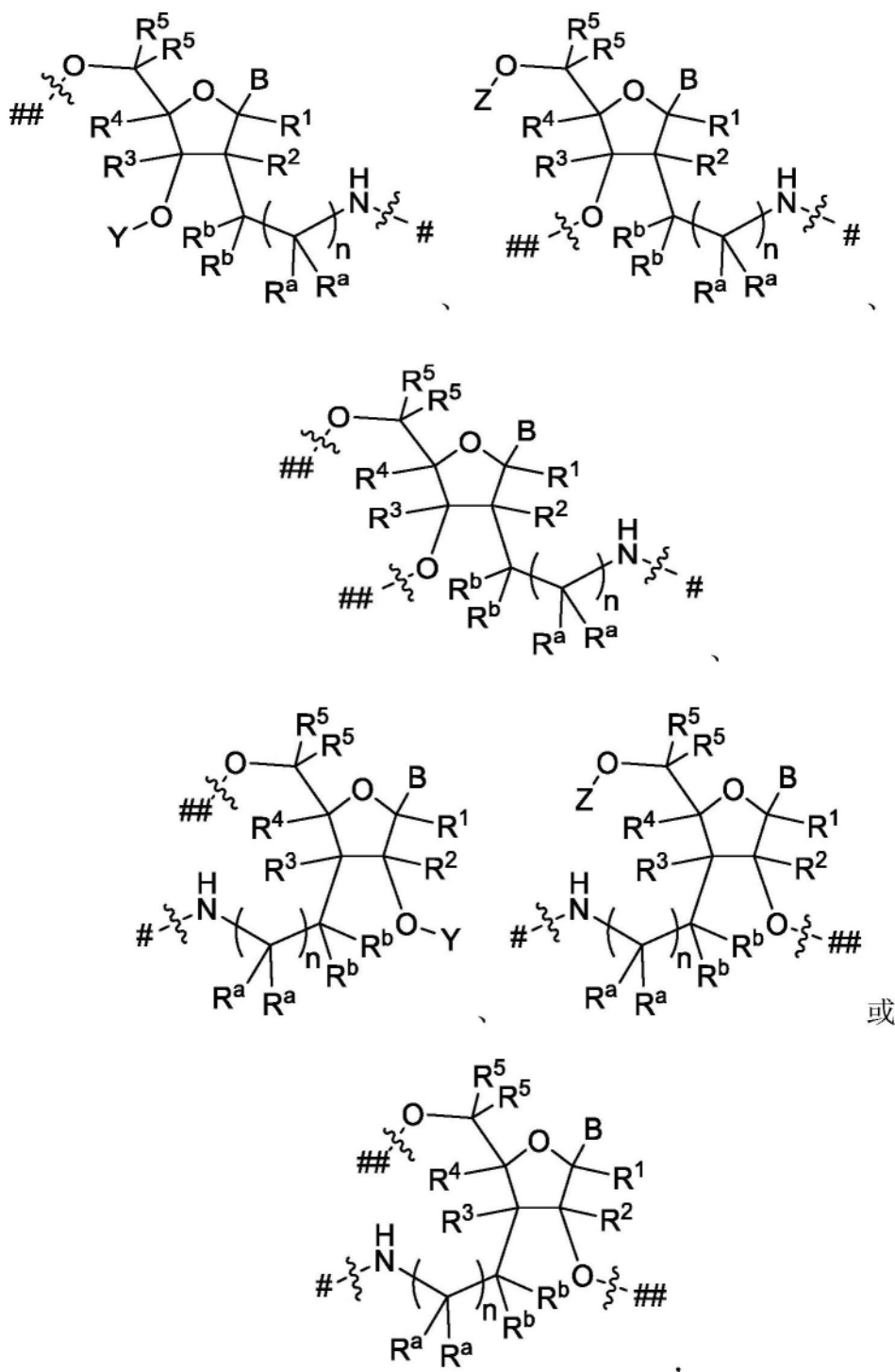
(ii) 一个或更多个接头单元,其中每个接头单元独立地是:



或

其中变量B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、W、Y、Z、R^a、R^b和n在本文中描述,并且##指示与所述核酸剂的附接物。

4. 一种缀合物或其药学上可接受的盐,其中所述支架包含:
- (i) 一个或更多个核酸剂;
 - (ii) 一个或更多个配体;以及
 - (iii) 一个或更多个接头单元,其中每个接头单元独立地是:



其中变量B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、Z、R^a、R^b和n在本文中描述，#指示与所述配体的附接物，并且##指示与所述核酸剂的附接物。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物，其中B是H。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物，其中B是核碱基部分。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物，其中所述核碱基部分是腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物，其中W是H。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物，其中W是C₁-C₆烷基。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中W是氨基取代基团。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中W是苄基甲氧基羰基(Fmoc)、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(Cbz)、任选地被取代的酰基、三氟乙酰基(TFA)、苄基、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTTr)或甲苯磺酰基(Ts)。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Y是任选地被一个或更多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Y是 $-P(R^Y)_2$ 、 $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Y是羟基保护基团。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是H。

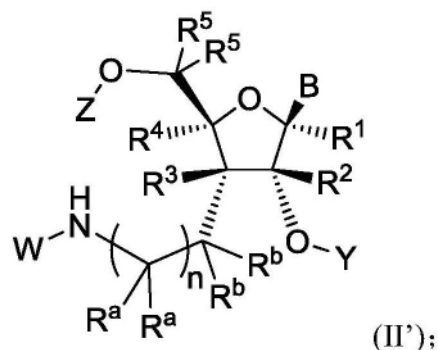
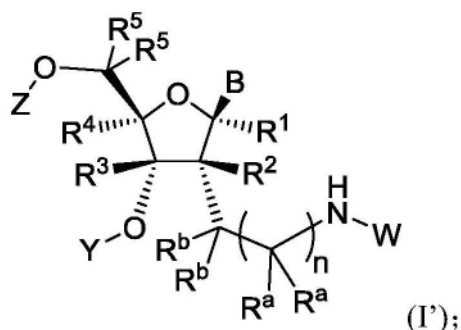
16. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是任选地被一个或更多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是 $-P(R^Z)_2$ 、 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是羟基保护基团。

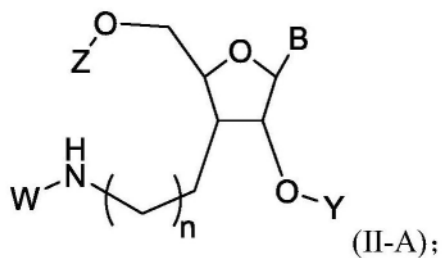
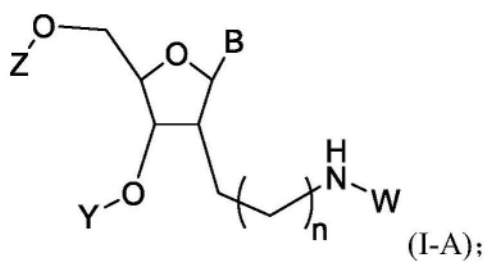
19. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中式(I)中的Y和Z一起形成 $-Si(R^L)_2-O-Si(R^L)_2-$ 。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或式(II'):



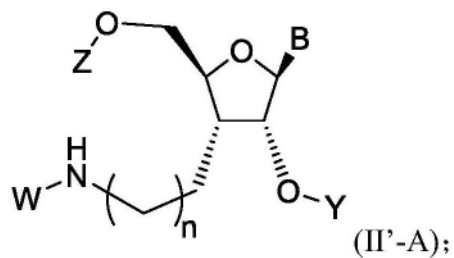
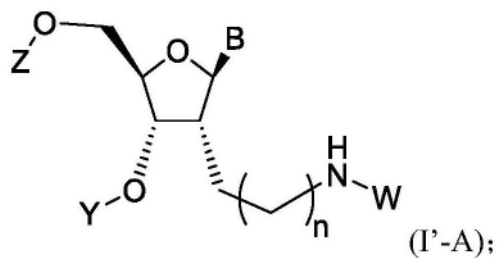
或其药学上可接受的盐。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-A)或式(II-A):



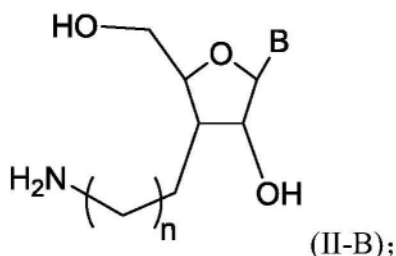
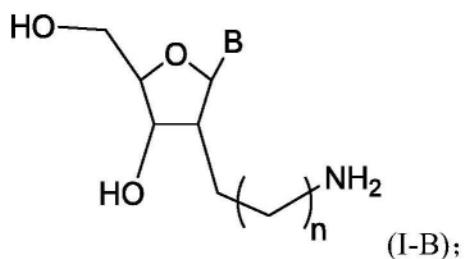
或其药学上可接受的盐。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I' -A) 或式 (II' -A) :



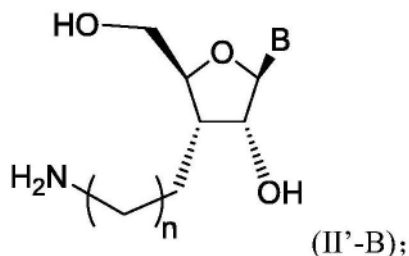
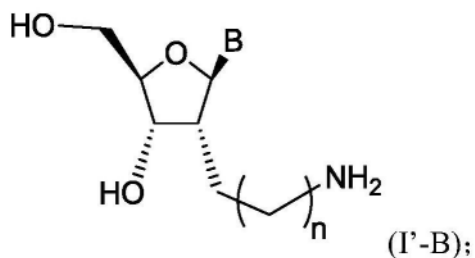
或其药学上可接受的盐。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-B) 或式 (II-B) :



或其药学上可接受的盐。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I' -B) 或式 (II' -B) :



或其药学上可接受的盐。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中所述化合物选自表L中描述的化合物以及其药学上可接受的盐。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的支架, 其中所述支架是 (接头单元)_p - ((核酸剂) - (接头单元)_s)_r - (核酸剂)_q, 其中:

每个接头单元独立于另一个接头单元, 并且每个核酸剂独立于另一个核酸剂;

每个r独立地是在从0至10的范围内的整数;

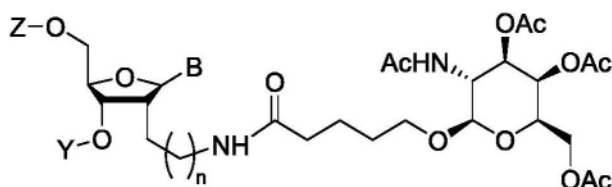
每个s独立地是在从0至10的范围内的整数;

p是在从0至10的范围内的整数;

q是0或1; 并且

所述支架包含至少一个接头单元和至少一个核酸剂。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的支架, 其中所述支架是



或其药学上可接受的盐,其中:

B是核碱基部分;

Y是 $-P(R^Y)_2$ 、 $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 或羟基保护基团;

每个 R^Y 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

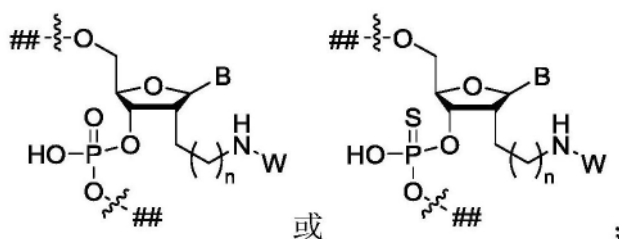
Z是 $-P(R^Z)_2$ 、 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 或羟基保护基团;

每个 R^Z 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基;并且

n是在从约0至约10的范围内的整数。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的支架,其中所述支架选自表S1中描述的支架。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的支架,其中所述支架是



或其药学上可接受的盐,其中:

B是核碱基部分;

W是氨基取代基团;并且

n是在从约0至约10的范围内的整数。

30. 根据前述权利要求中任一项所述的支架,其中所述支架选自表S2中描述的支架。

31. 根据前述权利要求中任一项所述的缀合物,其中所述缀合物是(接头单元-(配体) $_{0-1}$) $_p$ -(核酸剂)-(接头单元-(配体) $_{0-1}$) $_s$ -(核酸剂) $_q$,其中:

每个接头单元独立于另一个接头单元,每个核酸剂独立于另一个核酸剂,并且每个配体独立于另一个配体;

每个r独立地是在从0至10的范围内的整数;

每个s独立地是在从0至10的范围内的整数;

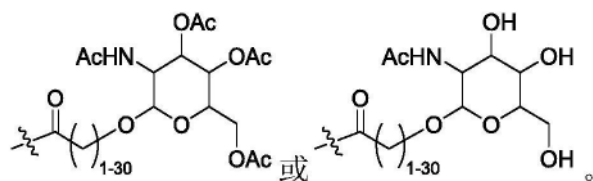
p是在从0至10的范围内的整数;

q是0或1;并且

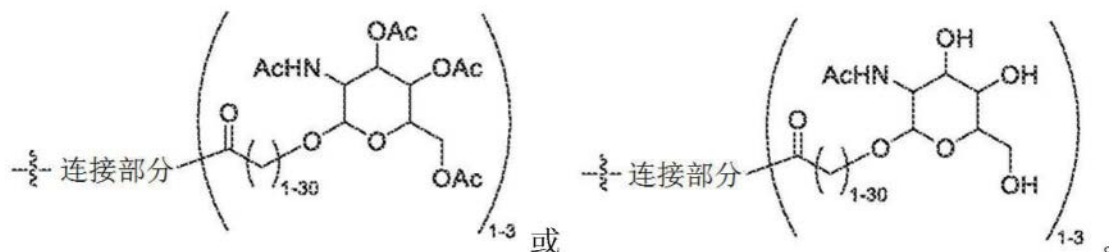
所述缀合物包含至少一个接头单元、至少一个核酸剂和至少一个配体。

32. 根据前述权利要求中任一项所述的缀合物,其中所述缀合物选自表C中描述的缀合物。

33. 根据前述权利要求中任一项所述的支架或缀合物, 其中所述配体包含



34. 根据前述权利要求中任一项所述的支架或缀合物, 其中所述配体包含



35. 根据前述权利要求中任一项所述的支架或缀合物, 其中所述配体包含脂质、肽部分或抗体部分。

36. 根据前述权利要求中任一项所述的支架或缀合物, 其中所述核酸剂包含寡核苷酸。

37. 一种药物组合物, 包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物、支架或缀合物。

38. 一种调节受试者中靶基因的表达、向受试者递送核酸剂、或治疗或预防有相应需要的受试者的疾病的方法, 包括向所述受试者施用根据前述权利要求中任一项所述的缀合物。

39. 根据前述权利要求中任一项所述的缀合物, 用于调节受试者中靶基因的表达、向受试者递送核酸剂、或治疗或预防有相应需要的受试者的疾病。

40. 根据前述权利要求中任一项所述的缀合物在制造用于调节受试者中靶基因的表达、向受试者递送核酸剂、或治疗或预防有相应需要的受试者的疾病的药物中的用途。

用于寡核苷酸的体内递送的2'-烷基或3'-烷基修饰的核糖衍生物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2021年9月22日提交的美国申请第63/246,870号的优先权和权益，该美国申请的全部内容通过引用并入本文。

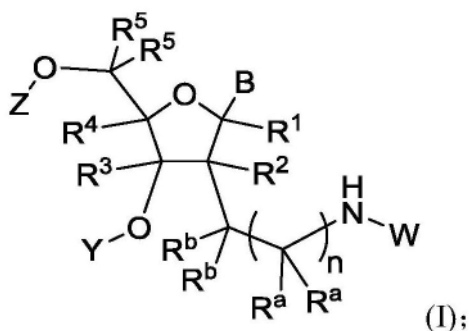
[0003] 背景

[0004] 将遗传物质诸如RNA有效递送到体内细胞需要特异性靶向和保护免受细胞外环境，特别是血清蛋白的影响。实现特异性靶向的一种方法是将靶向部分与核酸(例如寡核苷酸)缀合。靶向部分有助于将核酸引导至感兴趣的部位。靶向部分可以通过受体介导的内吞作用改善递送。此过程是经由在将特异性配体与受体结合后激活细胞表面受体或膜受体启动的。已知许多受体介导的内吞系统，包括识别糖诸如半乳糖、甘露糖、甘露糖-6-磷酸、肽和蛋白质诸如转铁蛋白、脱唾液酸糖蛋白、维生素B12、胰岛素和表皮生长因子(EGF)的那些。脱唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGP-R)是一种高容量受体并且在肝细胞上是高度丰富的。ASGP-R示出与D-Gal相比，对N-乙酰基-D-半乳糖胺(GalNAc)的高亲和力。最近，某些碳水化合物缀合物已经被示出是用于核酸递送的脂质体的有价值的替代物。此外，在成功递送到细胞中之后，核酸在细胞环境中的稳定性对于实现合意的治疗效果是重要的。

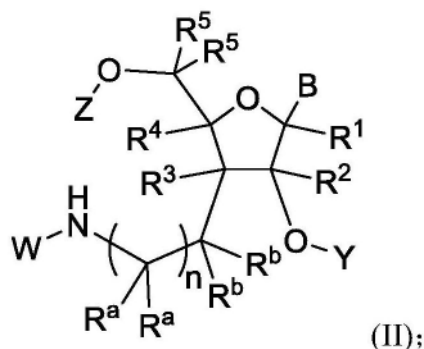
[0005] 因此，继续存在对用于核酸递送的新的接头和缀合物的需求。本公开内容解决了这一需求。

[0006] 概述

[0007] 在一些方面中，本公开内容提供了一种式(I)或式(II)的化合物：

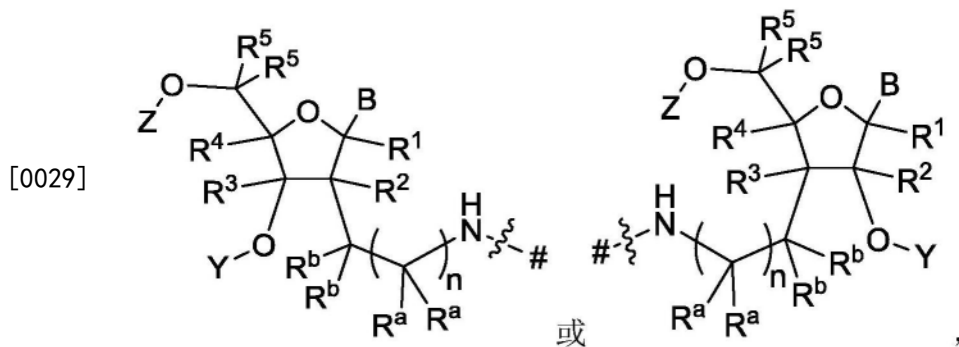


[0008]



[0009] 或其药学上可接受的盐，其中：

- [0010] B是H或核碱基部分；
- [0011] W是H、任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基或氨基取代基团；
- [0012] Y是H、任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基、-P(R^Y)₂、-P(OR^Y) (N(R^Y)₂)、-P(=O) (OR^Y) R^Y、-P(=S) (OR^Y) R^Y、-P(=O) (SR^Y) R^Y、-P(=S) (SR^Y) R^Y、-P(=O) (OR^Y)₂、-P(=S) (OR^Y)₂、-P(=O) (SR^Y)₂、-P(=S) (SR^Y)₂或羟基保护基团；
- [0013] 每个R^Y独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的C₁-C₆烷基；
- [0014] Z是H或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基、-P(R^Z)₂、-P(OR^Z) (N(R^Z)₂)、-P(=O) (OR^Z) R^Z、-P(=S) (OR^Z) R^Z、-P(=O) (SR^Z) R^Z、-P(=S) (SR^Z) R^Z、-P(=O) (OR^Z)₂、-P(=S) (OR^Z)₂、-P(=O) (SR^Z)₂、-P(=S) (SR^Z)₂或羟基保护基团；
- [0015] 每个R^Z独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的C₁-C₆烷基；
- [0016] 或者式(I)中的Y和Z一起形成-Si(R^L)₂-O-Si(R^L)₂-,其中每个R^L独立地是H或C₁-C₆烷基；
- [0017] 每个R^a独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基；或者两个相邻的碳原子上的两个R^a与两个相邻的碳原子一起形成双键；
- [0018] 每个R^b独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基；
- [0019] R¹是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基；
- [0020] R²是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基；
- [0021] R³是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基；
- [0022] R⁴是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基；
- [0023] 每个R⁵独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基；并且
- [0024] n是在从约0至约10的范围内的整数。
- [0025] 在一些方面中,本公开内容提供了作为本文公开的化合物的同位素衍生物的化合物。
- [0026] 在一些方面中,本公开内容提供了一种支架或其药学上可接受的盐,其中所述支架包含:
- [0027] (i) 配体;以及
- [0028] (ii) 接头单元,其中所述接头单元是:

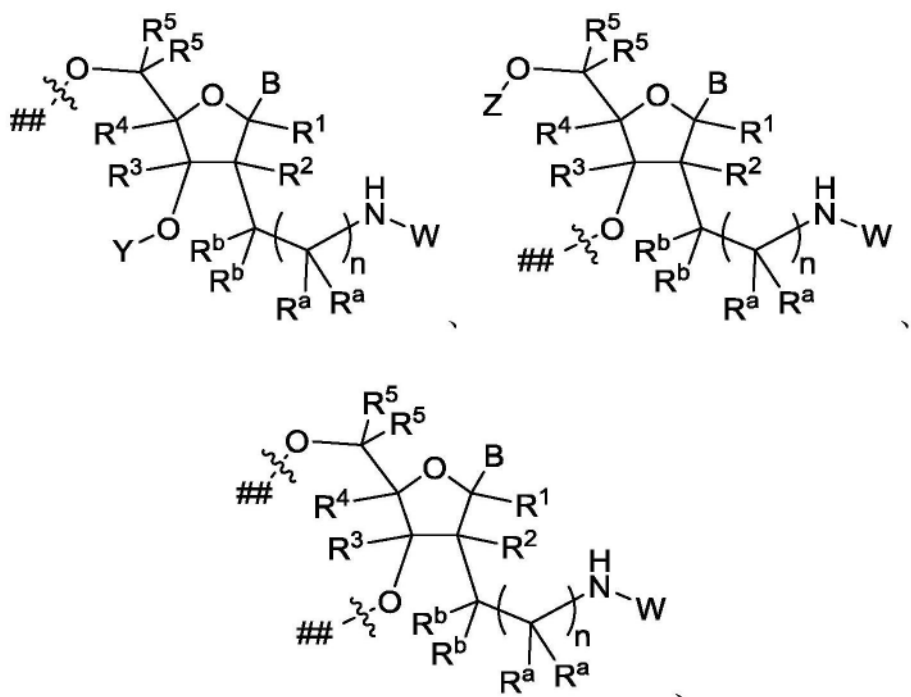


[0030] 其中变量B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、Z、R^a、R^b和n在本文中描述,并且#指示与配体的附接物(attachment)。

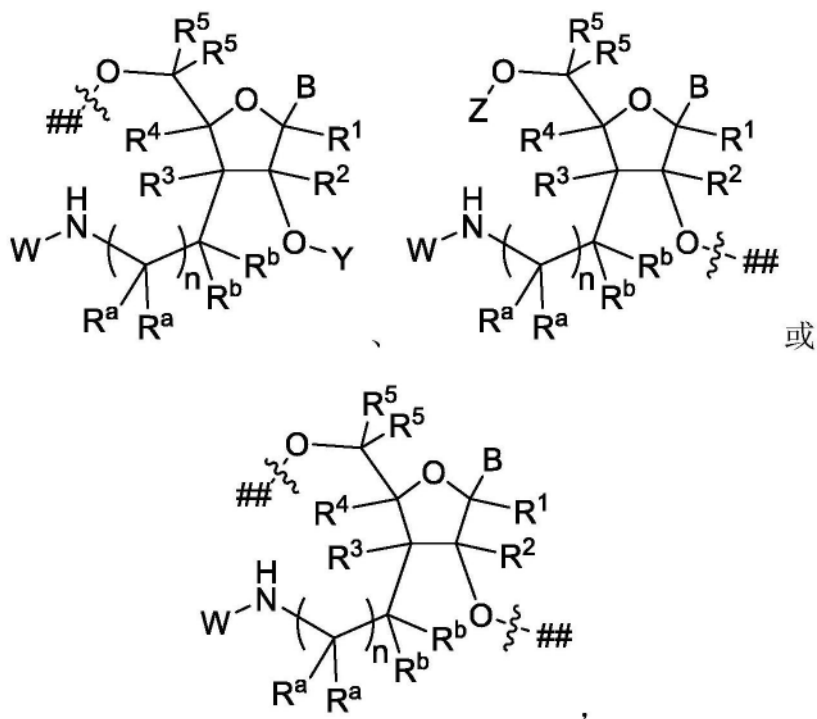
[0031] 在一些方面中,本公开内容提供了一种支架或其药学上可接受的盐,其中所述支架包含:

[0032] (i) 一个或多个核酸剂;以及

[0033] (ii) 一个或多个接头单元,其中每个接头单元独立地是:



[0034]



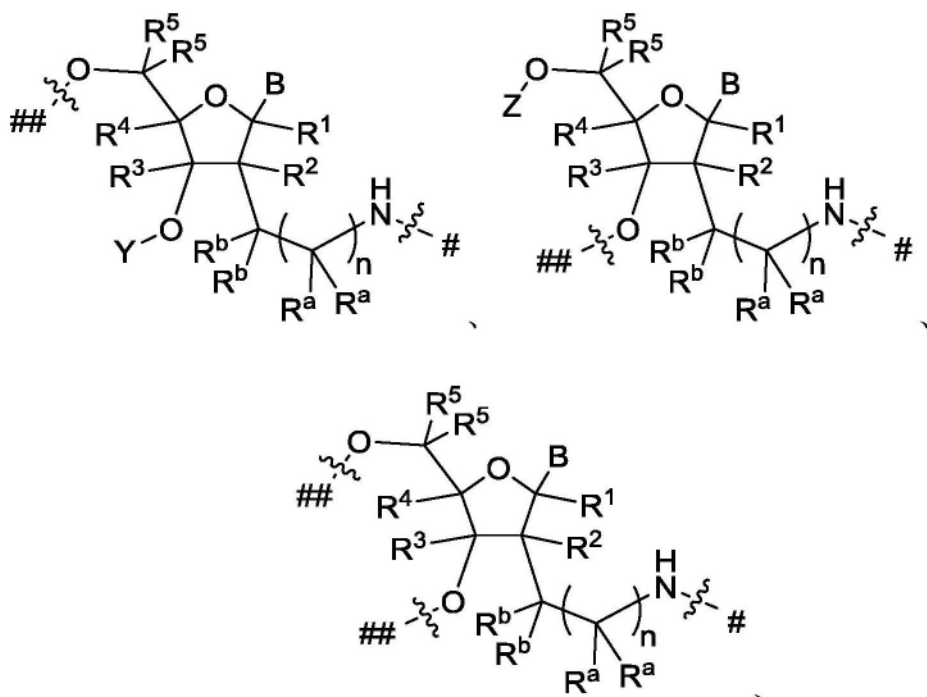
[0035] 其中变量B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、W、Y、Z、 R^a 、 R^b 和n在本文中描述,并且##指示与核酸剂的附接物。

[0036] 在一些方面中,本公开内容提供了一种缀合物或其药学上可接受的盐,其中所述缀合物包含:

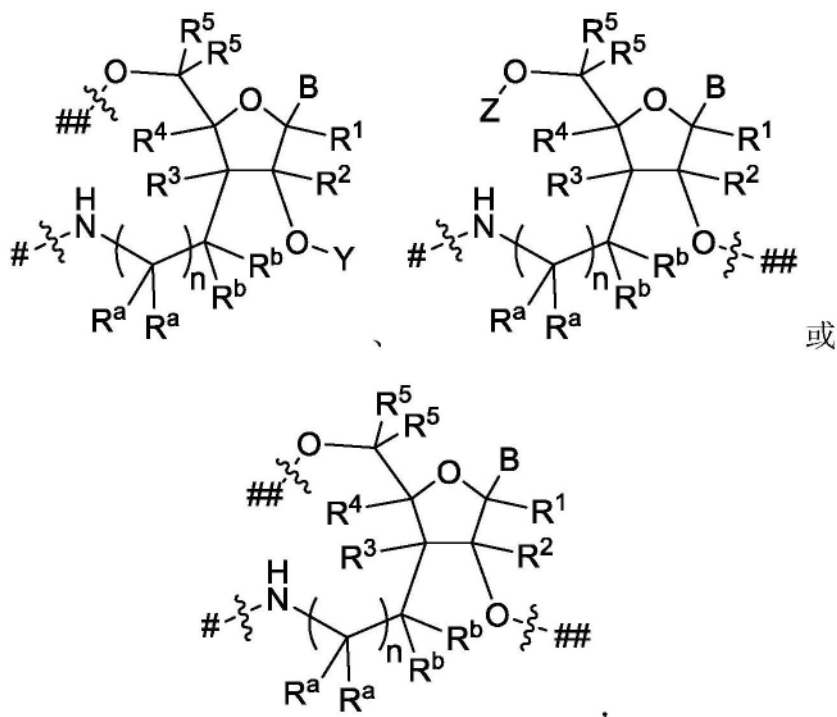
[0037] (i) 一个或多个核酸剂;

[0038] (ii) 一个或多个配体;以及

[0039] (iii) 一个或多个接头单元, 其中每个接头单元独立地是:



[0040]



[0041] 其中变量 B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 Z 、 R^a 、 R^b 和 n 在本文中描述, #指示与所述配体的附接物, 并且##指示与所述核酸剂的附接物。

[0042] 在一些方面中, 本公开内容提供了作为本文公开的化合物的同位素衍生物的化合物。

[0043] 在一些方面中, 本公开内容提供了包含本文描述的化合物、支架或缀合物的药物组合物。

[0044] 在一些方面中, 本公开内容提供了一种调节受试者中靶基因的表达的方法, 该方

法包括向受试者施用本文描述的缀合物。

[0045] 在一些方面中,本公开内容提供了一种向受试者递送核酸剂的方法,该方法包括向受试者施用本文描述的缀合物。

[0046] 在一些方面中,本公开内容提供了一种治疗或预防有相应需要的受试者的疾病的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本文描述的缀合物。

[0047] 在一些方面中,本公开内容提供了本文描述的缀合物在制造用于调节受试者中靶基因的表达的药物中的用途。

[0048] 在一些方面中,本公开内容提供了本文描述的缀合物在制造用于向受试者递送核酸剂的药物中的用途。

[0049] 在一些方面中,本公开内容提供了本文描述的缀合物在制造用于治疗或预防有相应需要的受试者的疾病的药物中的用途。

[0050] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语都具有与由本公开内容所属的领域中的普通技术人员通常理解的相同的含义。在本说明书中,除非上下文另外清楚地指定,否则单数形式也包括复数。尽管可以在本公开内容的实践或测试中使用与本文描述的方法和材料类似或等效的方法和材料,但在下文描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利以及其他参考文献均通过引用并入。不承认本文引用的参考文献是所要求保护的发明的现有技术。在矛盾的情况下,将以包括定义的本说明书为准。此外,材料、方法和实例仅是说明性的并且不意图是限制性的。在化学结构和本文公开的化合物的名称之间矛盾的情况下,将以化学结构为准。

[0051] 根据以下详细描述的说书和权利要求,本公开内容的其他特征和优点将是明显的。

[0052] 附图简述

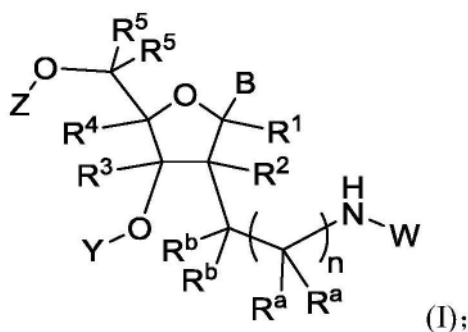
[0053] 图1是示出在CD-1雌性小鼠的单次0.5mg/kg s.c.注射,随后在第4天HDI给药(人类靶基因1的质粒,10 μ g)之后的第5天,肝脏中siRNA双链体的基因沉默活性的图。

[0054] 详述

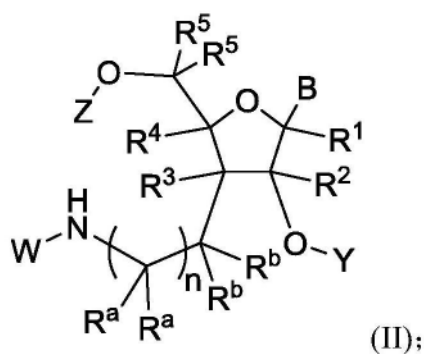
[0055] 本公开内容提供了本文描述的用于核酸递送的化合物、接头、支架和缀合物。本公开内容还涉及化合物、接头、支架和缀合物的用途,例如在递送核酸和/或治疗或预防疾病中的用途。

[0056] 本公开内容的接头化合物

[0057] 在一些方面中,本公开内容提供了一种式(I)或式(II)的化合物:



[0058]



[0059] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0060] B是H或核碱基部分;

[0061] W是H、任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基或氨基取代基团;[0062] Y是H、任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基、-P(R^Y)₂、-P(OR^Y)(N(R^Y)₂)、-P(=O)(OR^Y)R^Y、-P(=S)(OR^Y)R^Y、-P(=O)(SR^Y)R^Y、-P(=S)(SR^Y)R^Y、-P(=O)(OR^Y)₂、-P(=S)(OR^Y)₂、-P(=O)(SR^Y)₂、-P(=S)(SR^Y)₂或羟基保护基团;[0063] 每个R^Y独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的C₁-C₆烷基;[0064] Z是H或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基、-P(R^Z)₂、-P(OR^Z)(N(R^Z)₂)、-P(=O)(OR^Z)R^Z、-P(=S)(OR^Z)R^Z、-P(=O)(SR^Z)R^Z、-P(=S)(SR^Z)R^Z、-P(=O)(OR^Z)₂、-P(=S)(OR^Z)₂、-P(=O)(SR^Z)₂、-P(=S)(SR^Z)₂或羟基保护基团;[0065] 每个R^Z独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的C₁-C₆烷基;[0066] 或者式(I)中的Y和Z一起形成-Si(R^L)₂-O-Si(R^L)₂-,其中每个R^L独立地是H或C₁-C₆烷基;[0067] 每个R^a独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基;或者两个相邻的碳原子上的两个R^a与两个相邻的碳原子一起形成双键;[0068] 每个R^b独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基;[0069] R¹是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基;[0070] R²是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基;[0071] R³是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基;[0072] R⁴是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基;[0073] 每个R⁵独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基;并且

[0074] n是在从约0至约10的范围内的整数。

[0075] 应当理解,对于本公开内容的化合物,变量B、W、Y、Z、R^Y、R^Z、R^L、R^a、R^b、R¹、R²、R³、R⁴、

R^5 和 n 可以在适用的情况下各自选自本文描述的基团,并且本文针对变量 B 、 W 、 Y 、 Z 、 R^Y 、 R^Z 、 R^L 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n 中的任何一个描述的任何基团可以在适用的情况下与本文针对变量 B 、 W 、 Y 、 Z 、 R^Y 、 R^Z 、 R^L 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n 的其余部分中的一个或更多个描述的任何基团组合。

[0076] 变量 B

[0077] 在一些实施方案中, B 是 H 。

[0078] 在一些实施方案中, B 是核碱基部分。

[0079] 如本文使用的,术语“核碱基部分”是指例如经由核碱基的原子或其官能团附接至化合物的其余部分的核碱基。

[0080] 在一些实施方案中,核碱基部分是腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)。

[0081] 在一些实施方案中,核碱基部分是修饰的核碱基。

[0082] 在一些实施方案中,修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。

[0083] 在一些实施方案中,修饰的核碱基是次黄嘌呤、黄嘌呤或7-甲基鸟嘌呤。

[0084] 在一些实施方案中,修饰的核碱基是5,6-二氢尿嘧啶、5-甲基胞嘧啶或5-羟甲基胞嘧啶。

[0085] 在一些实施方案中,核碱基部分是人工核碱基。

[0086] 在一些实施方案中,人工核碱基是异鸟嘌呤、异胞嘧啶、2-氨基-6-(2-噻吩基)嘌呤或吡咯-2-甲醛。

[0087] 变量 W 、 Y 、 R^Y 、 Z 、 R^Z 和 R^L

[0088] 在一些实施方案中, W 是 H 。

[0089] 在一些实施方案中, W 是任选地被一个或更多个卤素(例如, F 、 Cl 、 Br 或 I)取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0090] 在一些实施方案中, W 是 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

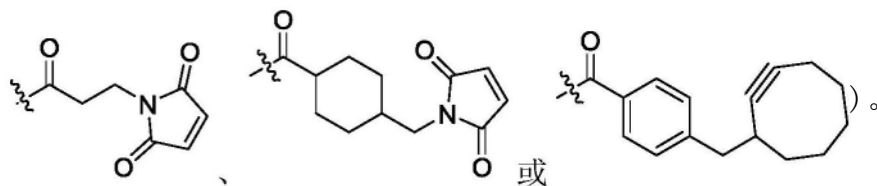
[0091] 在一些实施方案中, W 是甲基、乙基或丙基。

[0092] 在一些实施方案中, W 是氨基取代基团,即适合于取代氨基部分的氢的基团,诸如氨基保护基团。

[0093] 在一些实施方案中, W 是氨基保护基团,包括但不限于苄基甲氧基羰基(Fmoc)、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(Cbz)、任选地被取代的酰基、三氟乙酰基(TFA)、苄基、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTTr)或甲苯磺酰基(Ts)。

[0094] 在一些实施方案中, W 是任选地被取代的酰基(例如, $-C(=O)$ (C_1 - C_{30} 烷基),其中 C_1 - C_{30} 烷基任选地被取代)。

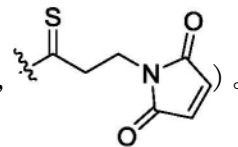
[0095] 在一些实施方案中, W 是被取代的酰基(例如,



[0096] 在一些实施方案中,W是三氟乙酰基(TFA)。

[0097] 在一些实施方案中,W是任选地被取代的硫代酰基(例如, $-\text{C}(=\text{S})(\text{C}_1\text{-C}_{30}\text{烷基})$,其中 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 烷基任选地被取代)。

[0098] 在一些实施方案中,W是被取代的硫代酰基(例如,



在一些实施方案中,Y是H。

[0100] 在一些实施方案中,Y是任选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0101] 在一些实施方案中,Y是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0102] 在一些实施方案中,Y是甲基、乙基或丙基。

[0103] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(\text{R}^Y)_2$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^Y)(\text{N}(\text{R}^Y)_2)$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^Y)\text{R}^Y$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^Y)\text{R}^Y$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^Y)\text{R}^Y$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^Y)\text{R}^Y$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^Y)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^Y)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^Y)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^Y)_2$ 。

[0104] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(\text{R}^Y)_2$ 。

[0105] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{PH}_2$ 。

[0106] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(\text{OR}^Y)(\text{N}(\text{R}^Y)_2)$ 。

[0107] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(\text{OH})(\text{NH}_2)$ 。

[0108] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}))(\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2)$,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选地被一个或多个卤素或氰基取代。

[0109] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^Y)\text{R}^Y$ 。

[0110] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选地被一个或多个卤素或氰基取代。

[0111] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^Y)\text{R}^Y$ 。

[0112] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{S})(\text{OH})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选地被一个或多个卤素或氰基取代。

[0113] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^Y)\text{R}^Y$ 。

[0114] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SH})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选地被一个或多个卤素或氰基取代。

[0115] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^Y)\text{R}^Y$ 。

[0116] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{S})(\text{SH})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选地被一个或多个卤素或氰基取代。

[0117] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^Y)_2$ 。

[0118] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

[0119] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^Y)_2$ 。

[0120] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{S})(\text{OH})_2$ 。

[0121] 在一些实施方案中,Y是 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^Y)_2$ 。

- [0122] 在一些实施方案中, Y是 $-P(=O)(SH)_2$ 。
- [0123] 在一些实施方案中, Y是 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 。
- [0124] 在一些实施方案中, Y是 $-P(=S)(SH)_2$ 。
- [0125] 在一些实施方案中, Y是羟基保护基团(例如, 甲硅烷基、Tr、DMTr、酰基或苄基)。
- [0126] 在一些实施方案中, Y是甲硅烷基(例如, 三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)。
- [0127] 在一些实施方案中, Y是三苯基甲基(Tr)或4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)。
- [0128] 在一些实施方案中, Y是任选地被取代的酰基(例如, 任选地被取代的乙酰基)或苄基。
- [0129] 在一些实施方案中, 至少一个 R^Y 是H。
- [0130] 在一些实施方案中, 每个 R^Y 是H。
- [0131] 在一些实施方案中, 至少一个 R^Y 是任选地被一个或更多个卤素(例如, F、Cl、Br或I)或氰基取代的 C_1-C_6 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0132] 在一些实施方案中, 每个 R^Y 是任选地被一个或更多个卤素(例如, F、Cl、Br或I)或氰基取代的 C_1-C_6 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0133] 在一些实施方案中, 至少一个 R^Y 是H, 并且至少一个 R^Y 是任选地被一个或更多个卤素或氰基取代的 C_1-C_6 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0134] 在一些实施方案中, Z是H。
- [0135] 在一些实施方案中, Z是任选地被一个或更多个卤素(例如, F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0136] 在一些实施方案中, Z是 C_1-C_6 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0137] 在一些实施方案中, Z是甲基、乙基或丙基。
- [0138] 在一些实施方案中, Z是 $-P(R^Z)_2$ 、 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 。
- [0139] 在一些实施方案中, Z是 $-P(R^Z)_2$ 。
- [0140] 在一些实施方案中, Z是 $-PH_2$ 。
- [0141] 在一些实施方案中, Z是 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 。
- [0142] 在一些实施方案中, Z是 $-P(OH)(NH_2)$ 。
- [0143] 在一些实施方案中, Z是 $-P(O(C_1-C_6\text{烷基}))(N(C_1-C_6\text{烷基})_2)$, 其中所述 C_1-C_6 烷基任选地被一个或更多个卤素或氰基取代。
- [0144] 在一些实施方案中, Z是 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 。
- [0145] 在一些实施方案中, Z是 $-P(=O)(OH)(C_1-C_6\text{烷基})$, 其中所述 C_1-C_6 烷基任选地被一个或更多个卤素或氰基取代。

- [0146] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 。
- [0147] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=S)(OH)(C_1-C_6\text{烷基})$,其中所述 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个卤素或氰基取代。
- [0148] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 。
- [0149] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=O)(SH)(C_1-C_6\text{烷基})$,其中所述 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个卤素或氰基取代。
- [0150] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 。
- [0151] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=S)(SH)(C_1-C_6\text{烷基})$,其中所述 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个卤素或氰基取代。
- [0152] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 。
- [0153] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=O)(OH)_2$ 。
- [0154] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 。
- [0155] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=S)(OH)_2$ 。
- [0156] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 。
- [0157] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=O)(SH)_2$ 。
- [0158] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 。
- [0159] 在一些实施方案中,Z是 $-P(=S)(SH)_2$ 。
- [0160] 在一些实施方案中,Z是羟基保护基团(例如,甲硅烷基、Tr、DMTr、酰基或苄基)。
- [0161] 在一些实施方案中,Z是甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)。
- [0162] 在一些实施方案中,Z是三苯基甲基(Tr)或4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)。
- [0163] 在一些实施方案中,Z是被取代的酰基(例如,任选地被取代的乙酰基)或苄基。
- [0164] 在一些实施方案中,至少一个 R^Z 是H。
- [0165] 在一些实施方案中,每个 R^Z 是H。
- [0166] 在一些实施方案中,至少一个 R^Z 是任选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)或氰基取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0167] 在一些实施方案中,每个 R^Z 是任选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)或氰基取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0168] 在一些实施方案中,至少一个 R^Z 是H,并且至少一个 R^Z 是任选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)或氰基取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0169] 在一些实施方案中,式(I)中的Y和Z一起形成 $-Si(R^L)_2-O-Si(R^L)_2-$ 。
- [0170] 在一些实施方案中,式(I)中的Y和Z一起形成 $-Si(C_1-C_6\text{烷基})_2-O-Si(C_1-C_6\text{烷基})_2-$ 。
- [0171] 在一些实施方案中,式(I)中的Y和Z一起形成 $-Si(iPr)_2-O-Si(iPr)_2-$ 。
- [0172] 在一些实施方案中,至少一个 R^L 是H。
- [0173] 在一些实施方案中,每个 R^L 独立地是 C_1-C_6 烷基。

- [0174] 在一些实施方案中,每个 R^l 独立地是甲基、乙基或丙基(例如,iPr)。
- [0175] 变量 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n
- [0176] 在一些实施方案中,每个 R^a 是H。
- [0177] 在一些实施方案中,至少一个 R^a 是卤素(例如,F、Cl、Br或I)或任选地被一个或更多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0178] 在一些实施方案中,至少一个 R^a 是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。
- [0179] 在一些实施方案中,至少一个 R^a 是F或Cl。
- [0180] 在一些实施方案中,至少一个 R^a 是任选地被一个或更多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0181] 在一些实施方案中,至少一个 R^a 是 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0182] 在一些实施方案中,至少一个 R^a 是被一个或更多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0183] 在一些实施方案中,两个相邻的碳原子上的至少两个 R^a 与两个相邻的碳原子一起形成双键。
- [0184] 在一些实施方案中,每个 R^b 是H。
- [0185] 在一些实施方案中,至少一个 R^b 是卤素(例如,F、Cl、Br或I)或任选地被一个或更多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0186] 在一些实施方案中,至少一个 R^b 是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。
- [0187] 在一些实施方案中,至少一个 R^b 是F或Cl。
- [0188] 在一些实施方案中,至少一个 R^b 是任选地被一个或更多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0189] 在一些实施方案中,至少一个 R^b 是 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0190] 在一些实施方案中,至少一个 R^b 是被一个或更多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0191] 在一些实施方案中, R^1 是H。
- [0192] 在一些实施方案中, R^1 是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。
- [0193] 在一些实施方案中, R^1 是F或Cl。
- [0194] 在一些实施方案中, R^1 是任选地被一个或更多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。
- [0195] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异

丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0196] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0197] 在一些实施方案中, R^2 是H。

[0198] 在一些实施方案中, R^2 是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。

[0199] 在一些实施方案中, R^2 是F或Cl。

[0200] 在一些实施方案中, R^2 是任选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0201] 在一些实施方案中, R^2 是 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0202] 在一些实施方案中, R^2 是被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0203] 在一些实施方案中, R^3 是H。

[0204] 在一些实施方案中, R^3 是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。

[0205] 在一些实施方案中, R^3 是F或Cl。

[0206] 在一些实施方案中, R^3 是任选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0207] 在一些实施方案中, R^3 是 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0208] 在一些实施方案中, R^3 是被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0209] 在一些实施方案中, R^4 是H。

[0210] 在一些实施方案中, R^4 是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。

[0211] 在一些实施方案中, R^4 是F或Cl。

[0212] 在一些实施方案中, R^4 是任选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0213] 在一些实施方案中, R^4 是 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0214] 在一些实施方案中, R^4 是被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0215] 在一些实施方案中,每个 R^5 是H。

[0216] 在一些实施方案中,至少一个 R^5 是卤素(例如,F、Cl、Br或I)或任选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0217] 在一些实施方案中,至少一个 R^5 是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。

[0218] 在一些实施方案中,至少一个 R^5 是F或Cl。

[0219] 在一些实施方案中,至少一个 R^5 是任选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0220] 在一些实施方案中,至少一个 R^5 是 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0221] 在一些实施方案中,至少一个 R^5 是被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基)。

[0222] 在一些实施方案中, R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的每一个是H。

[0223] 在一些实施方案中,n是在从约1至约10的范围内的整数。

[0224] 在一些实施方案中,n是在从约2至约10的范围内的整数。

[0225] 在一些实施方案中,n是在从约3至约10、从约4至约10、从约5至约10或从约6至约10的范围内的整数。

[0226] 在一些实施方案中,n是在从约1至约8、从约1至约7、从约1至约6、从约1至约5、从约1至约4或从约1至约3的范围内的整数。

[0227] 在一些实施方案中,n是在从约2至约8、从约2至约7、从约2至约6、从约2至约5、从约2至约4或从约2至约3的范围内的整数。

[0228] 在一些实施方案中,n是0。

[0229] 在一些实施方案中,n是1。

[0230] 在一些实施方案中,n是2。

[0231] 在一些实施方案中,n是3。

[0232] 在一些实施方案中,n是4。

[0233] 在一些实施方案中,n是5。

[0234] 在一些实施方案中,n是6。

[0235] 在一些实施方案中,n是7。

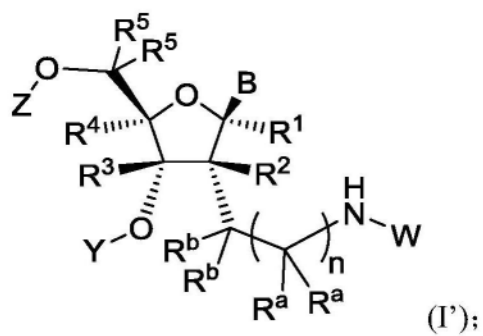
[0236] 在一些实施方案中,n是8。

[0237] 在一些实施方案中,n是9。

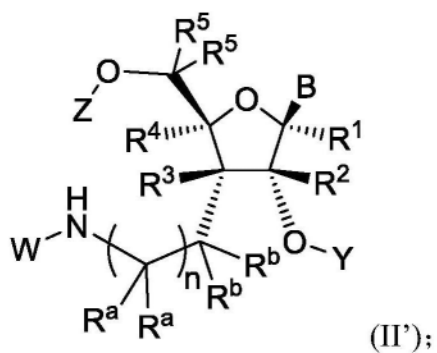
[0238] 在一些实施方案中,n是10。

[0239] 化合物的示例性实施方案

[0240] 在一些实施方案中,化合物具有式(I')或式(II'):

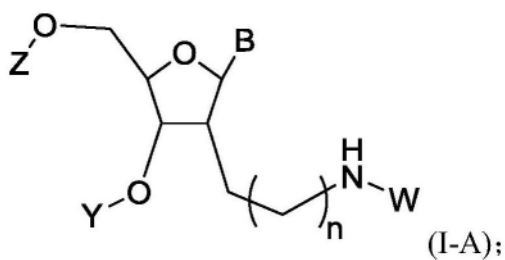


[0241]

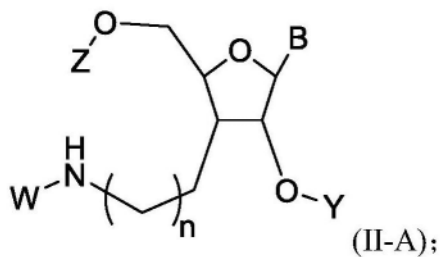


[0242] 或其药学上可接受的盐。

[0243] 在一些实施方案中,化合物具有式 (I-A) 或式 (II-A) :

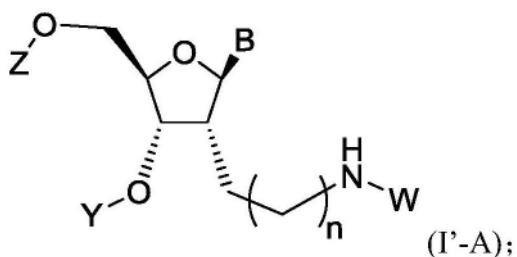


[0244]

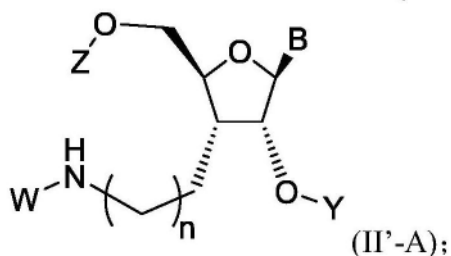


[0245] 或其药学上可接受的盐。

[0246] 在一些实施方案中,化合物具有式 (I' -A) 或式 (II' -A) :

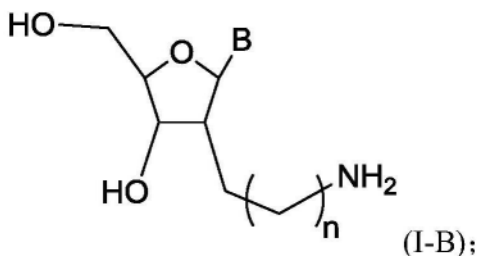


[0247]

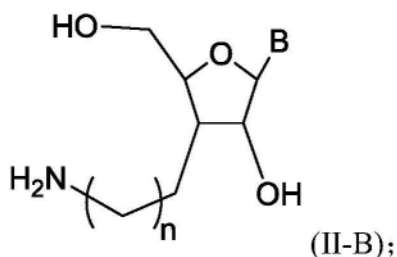


[0248] 或其药学上可接受的盐。

[0249] 在一些实施方案中,化合物具有式 (I-B) 或式 (II-B) :

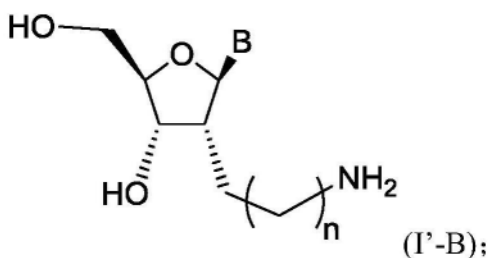


[0250]

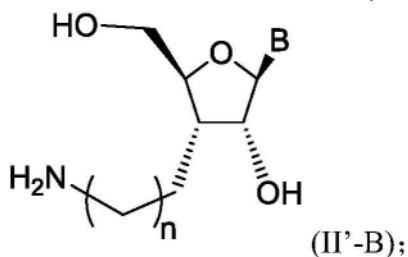


[0251] 或其药学上可接受的盐。

[0252] 在一些实施方案中,化合物具有式 (I' -B) 或式 (II' -B) :



[0253]



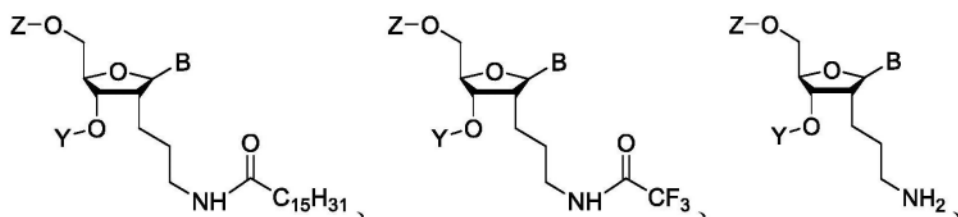
[0254] 或其药学上可接受的盐。

[0255] 在一些实施方案中,Y是羟基保护基团(例如,甲硅烷基、Tr、DMTr、酰基或苄基),并且Z是羟基保护基团(例如,甲硅烷基、Tr、DMTr、酰基或苄基);或者式(I)、式(I')、式(I-A)、式(I'-A)、式(I-B)或式(I'-B)中的Y和Z一起形成 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-$,其中每个 R^{L} 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。

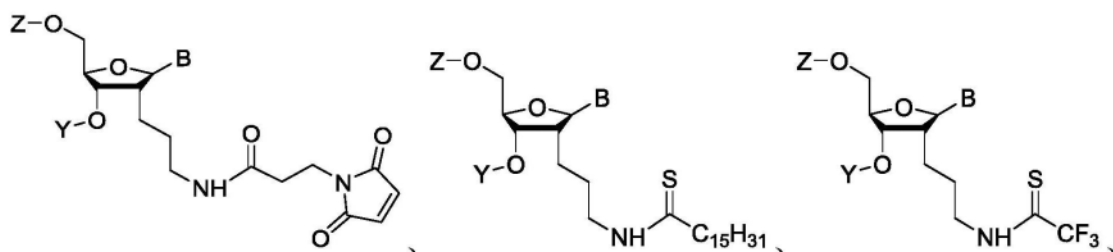
[0256] 在一些实施方案中,Y是羟基保护基团(例如,甲硅烷基、Tr、DMTr、酰基或苄基),并且Z是羟基保护基团(例如,甲硅烷基、Tr、DMTr、酰基或苄基)。

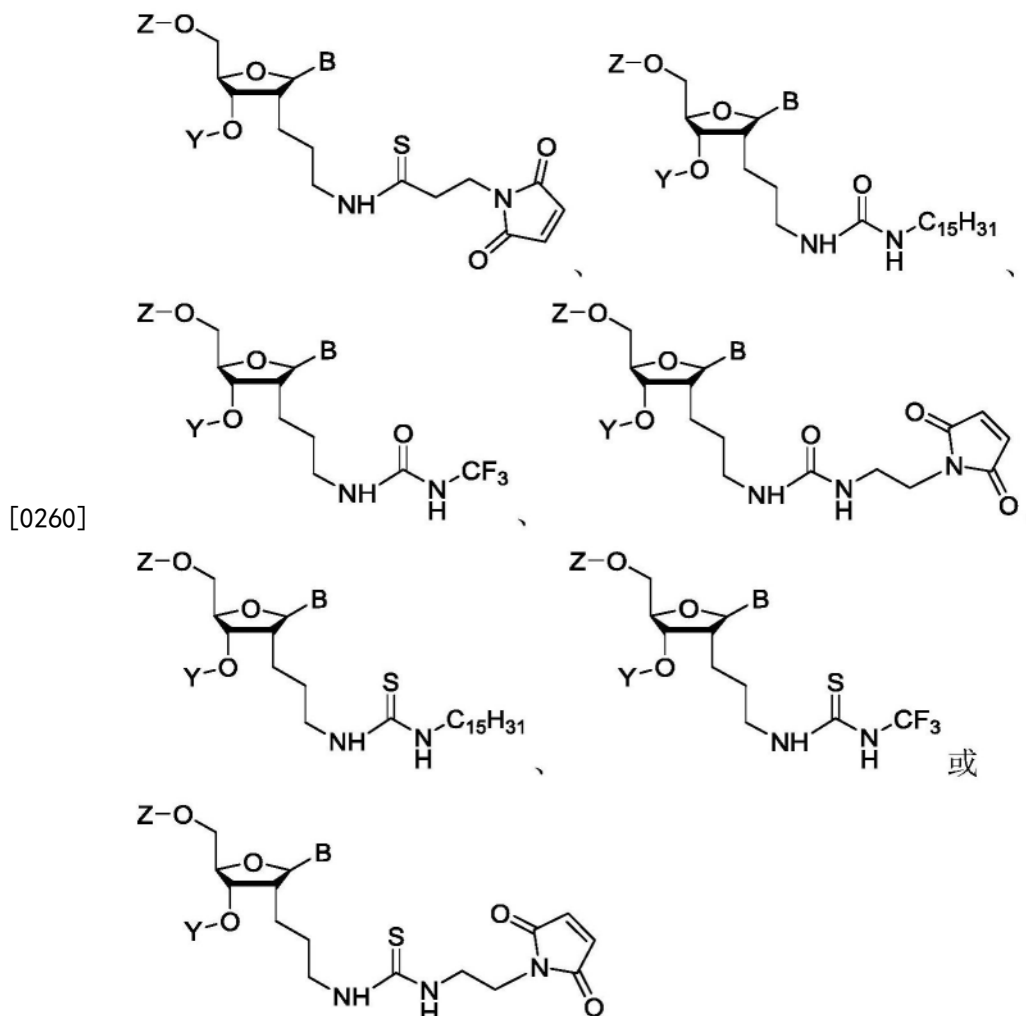
[0257] 在一些实施方案中,式(I)、式(I')、式(I-A)、式(I'-A)、式(I-B)或式(I'-B)中的Y和Z一起形成 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-$,其中每个 R^{L} 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。

[0258] 在一些实施方案中,化合物是:



[0259]





[0261] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0262] B是核碱基部分(例如,腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U));

[0263] Y是 $-\text{P}(\text{R}^Y)_2$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^Y)(\text{N}(\text{R}^Y)_2)$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^Y)\text{R}^Y$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^Y)\text{R}^Y$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^Y)\text{R}^Y$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^Y)\text{R}^Y$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^Y)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^Y)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^Y)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^Y)_2$ 或羟基保护基团(例如,甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、被取代的酰基(例如,任选地被取代的乙酰基)或苄基);

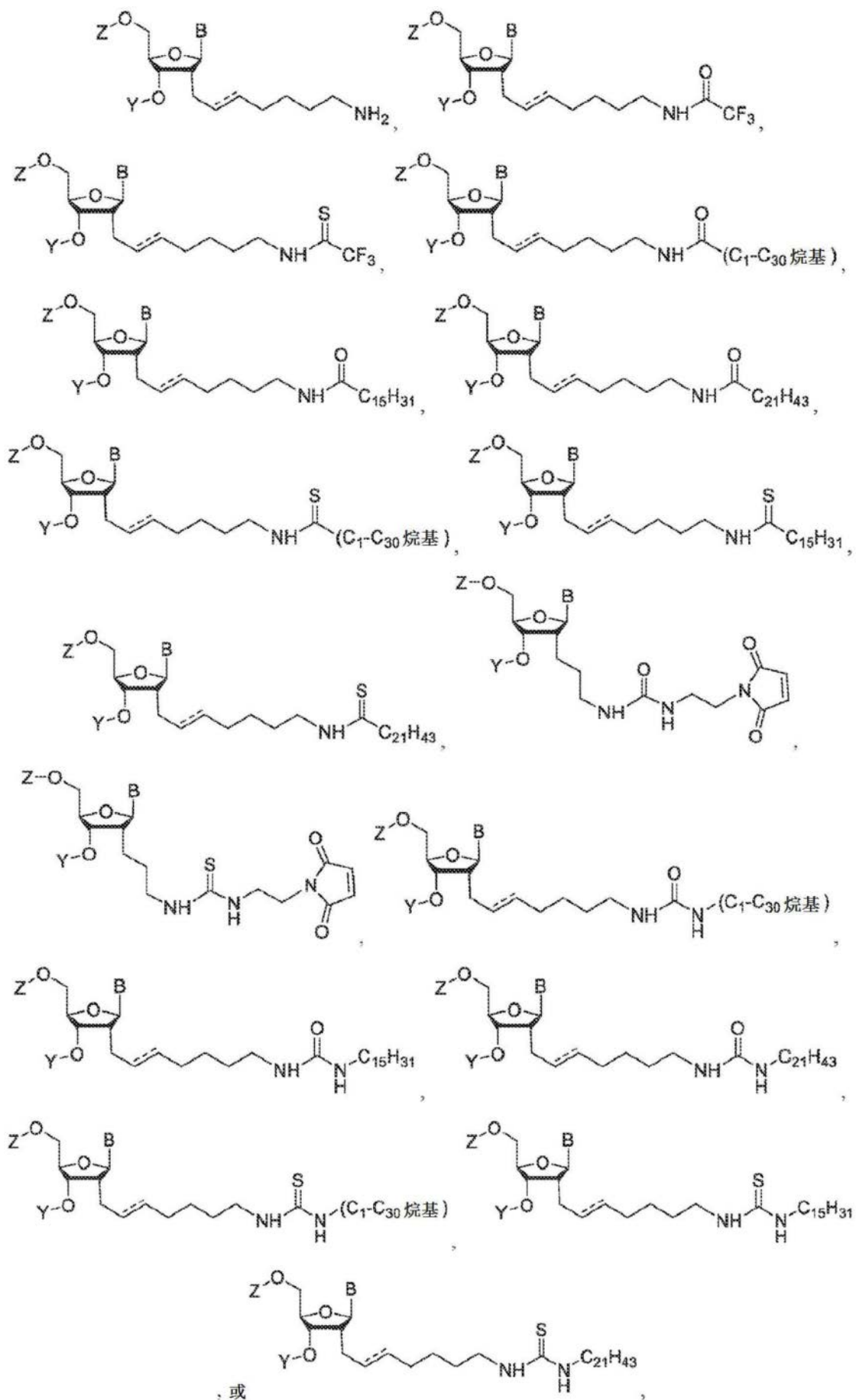
[0264] 每个 R^Y 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0265] Z是 $-\text{P}(\text{R}^Z)_2$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^Z)(\text{N}(\text{R}^Z)_2)$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^Z)\text{R}^Z$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^Z)\text{R}^Z$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^Z)\text{R}^Z$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^Z)\text{R}^Z$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^Z)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^Z)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^Z)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^Z)_2$ 或羟基保护基团(例如,甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、被取代的酰基(例如,任选地被取代的乙酰基)或苄基);并且

[0266] 每个 R^Z 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0267] 在一些实施方案中,化合物是:

[0268]



[0269]

[0270] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0271] B是核碱基部分(例如,腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U));

[0272] Y是 $-P(R^Y)_2$ 、 $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 或羟基保护基团(例如,甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTTr)、被取代的酰基(例如,任选地被取代的乙酰基)或苄基);

[0273] 每个 R^Y 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

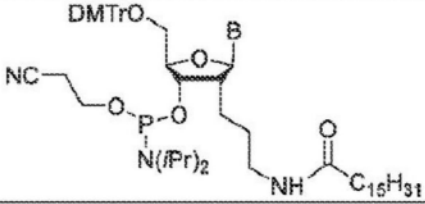
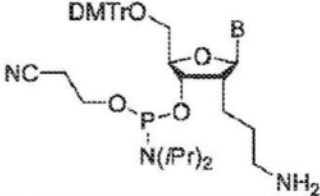
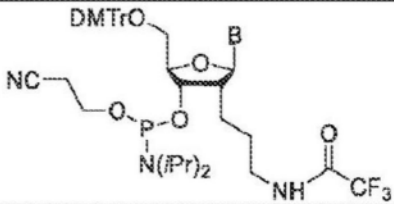
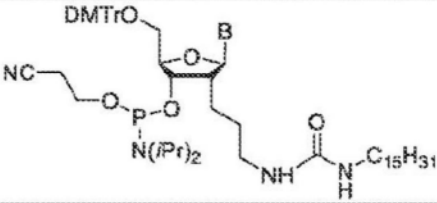
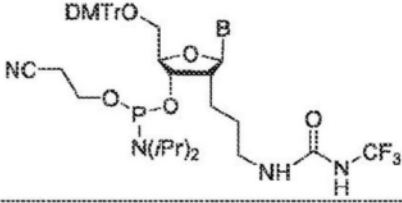
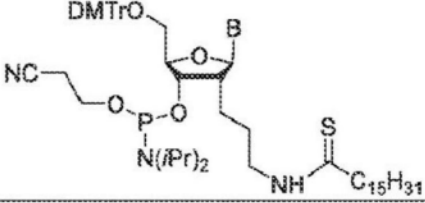
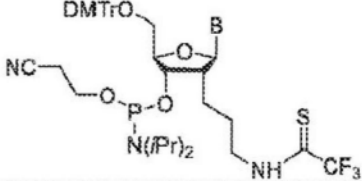
[0274] Z是 $-P(R^Z)_2$ 、 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 或羟基保护基团(例如,甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTTr)、被取代的酰基(例如,任选地被取代的乙酰基)或苄基);

[0275] 每个 R^Z 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基;并且

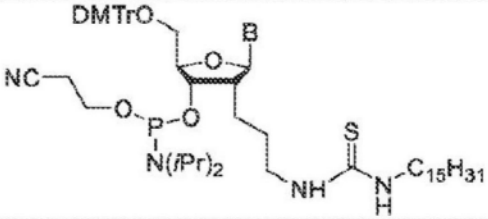
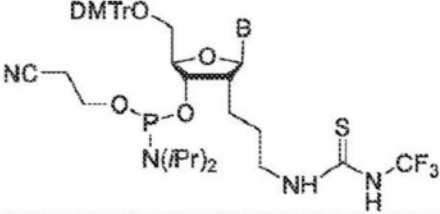
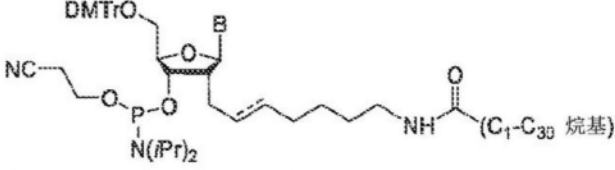
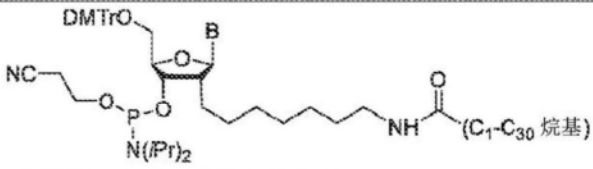
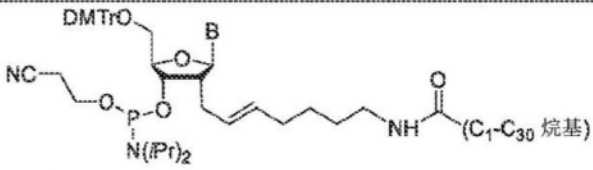
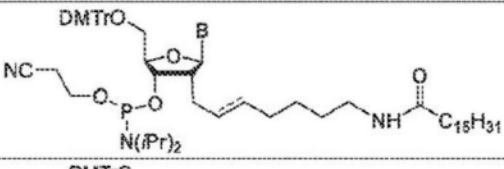
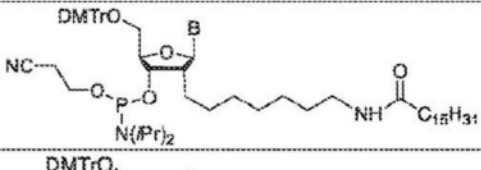
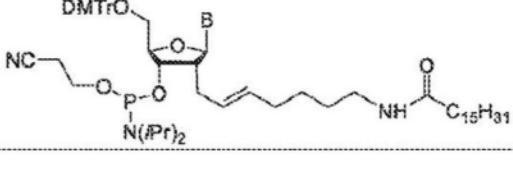
[0276] 其中 C_1 - C_{30} 烷基任选地被取代。

[0277] 在一些实施方案中,化合物选自表L中描述的化合物以及其药学上可接受的盐。

[0278] 表L

化合物编号	结构
L-1	
L-2	
L-3	
L-4	
L-5	
L-6	
L-7	

[0279]

L-8	
L-9	
L-10	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-11	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-12	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-13	
L-14	
L-15	

[0280]

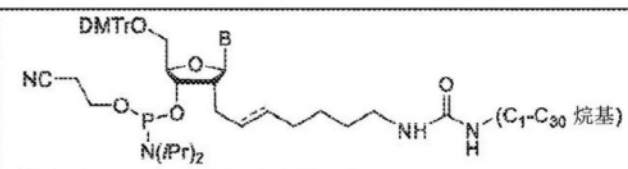
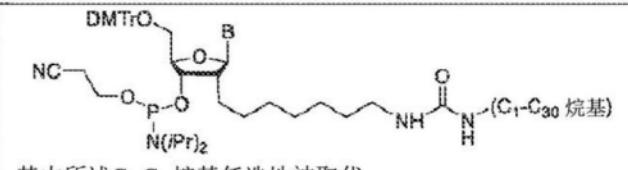
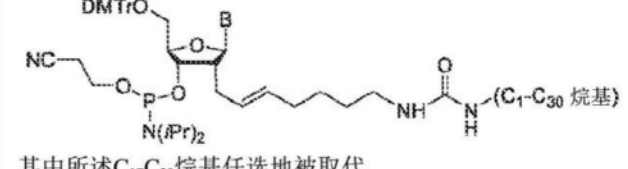
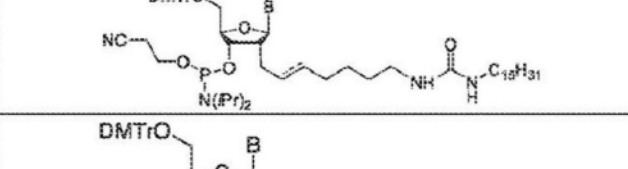
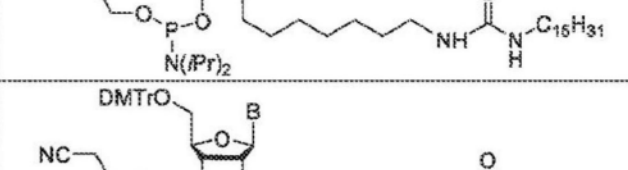
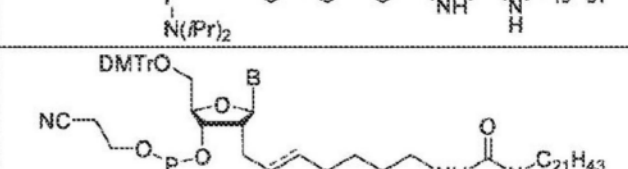
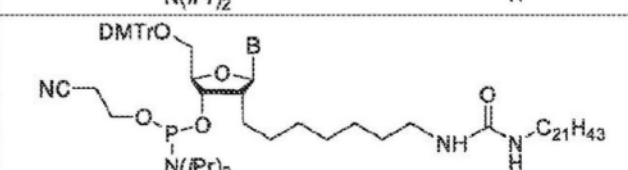
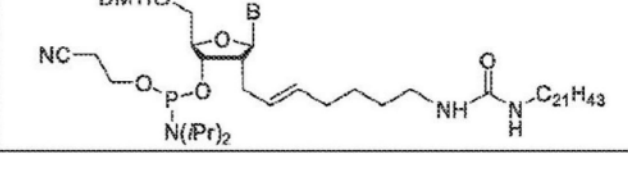
[0281]

L-16	
L-17	
L-18	
L-19	
L-20	
L-21	
L-22	
L-23	
L-24	
L-25	

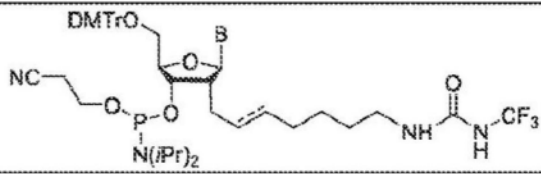
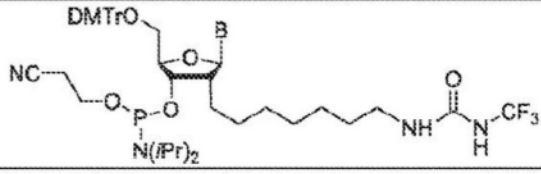
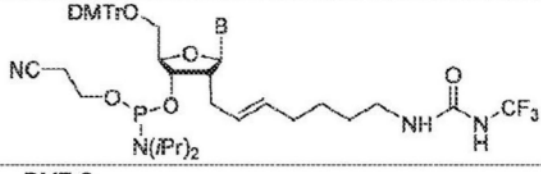
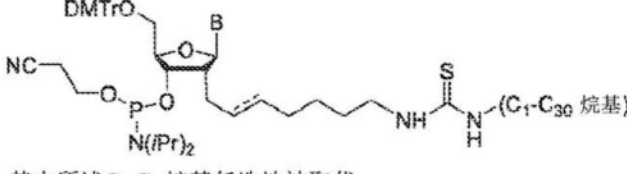
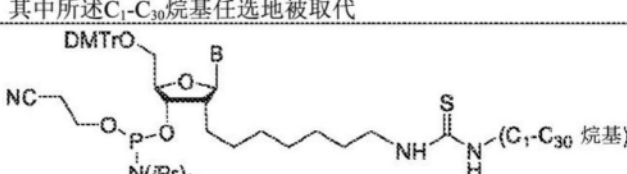
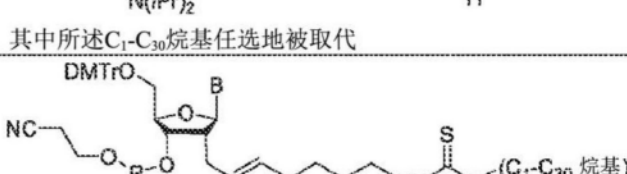
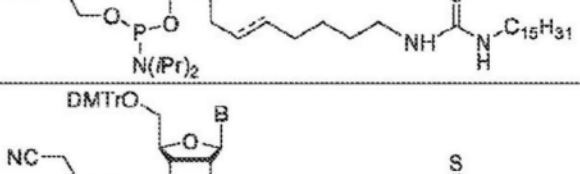
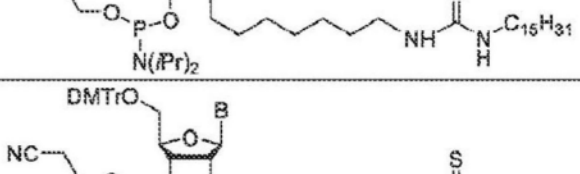
其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代

[0282]

L-26	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-27	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-28	
L-29	
L-30	
L-31	
L-32	
L-33	
L-34	
L-35	
L-36	

L-37	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-38	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-39	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-40	
L-41	
L-42	
L-43	
L-44	
L-45	

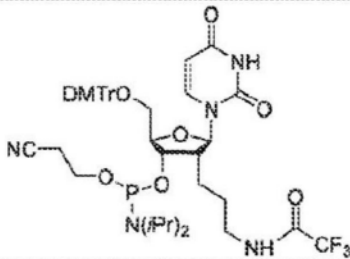
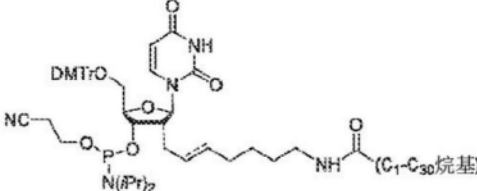
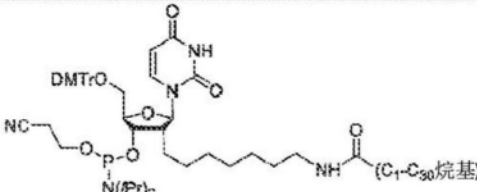
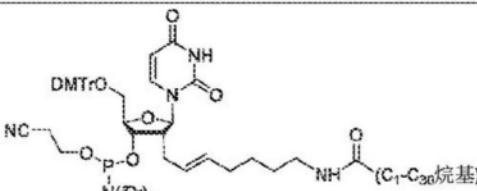
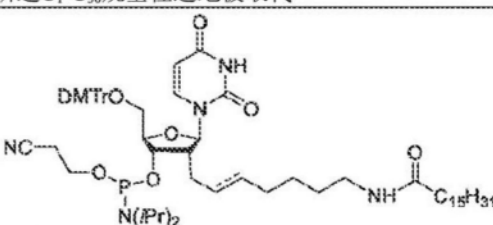
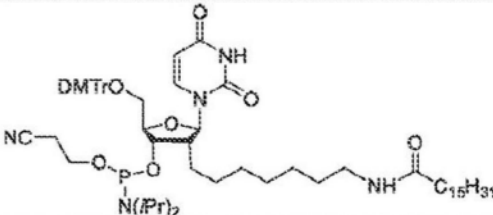
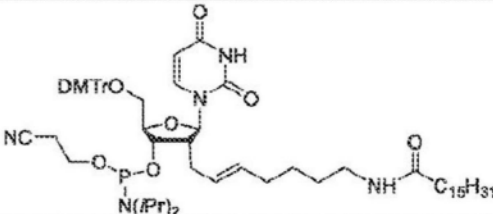
[0283]

L-46	
L-47	
L-48	
L-49	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-50	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-51	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-52	
L-53	
L-54	

[0284]

[0285]

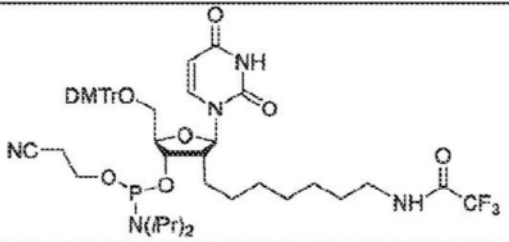
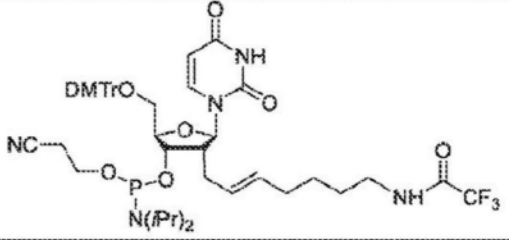
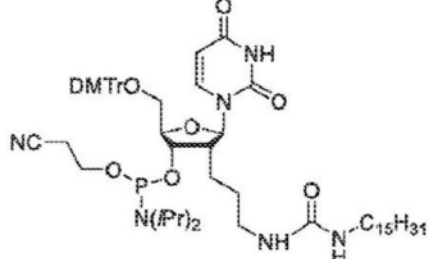
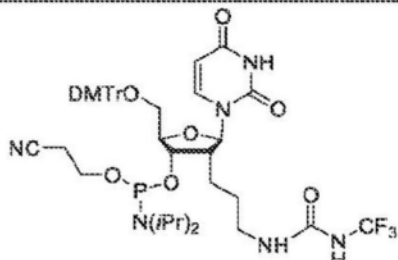
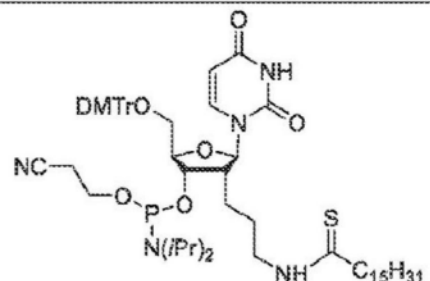
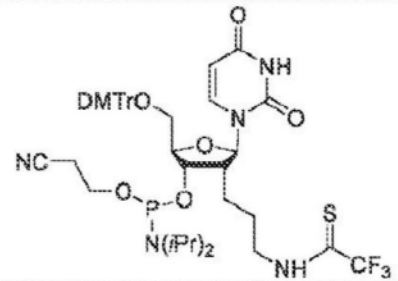
L-55	
L-56	
L-57	
L-58	
L-59	
L-60	
L-61	
L-62	

L-63	
L-64	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-65	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-66	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-67	
L-68	
L-69	

[0286]

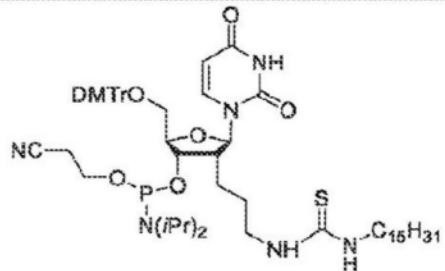
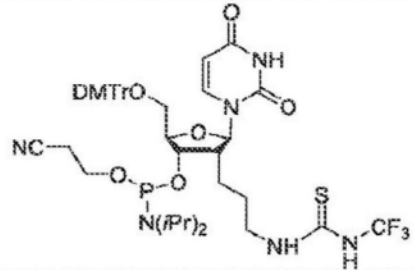
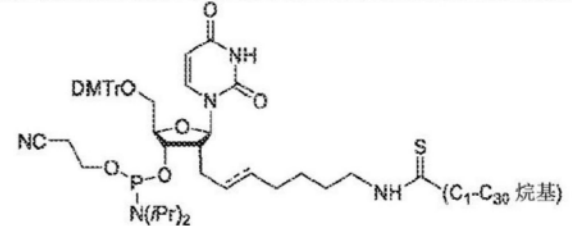
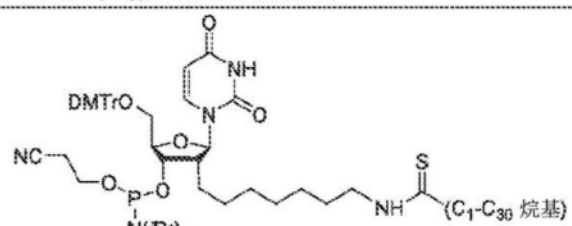
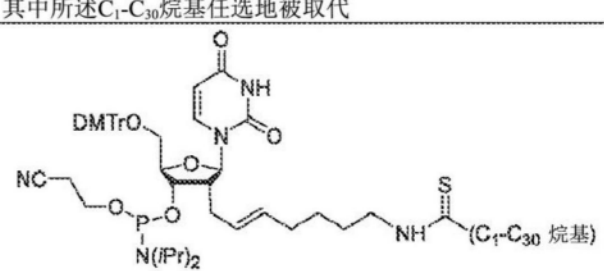
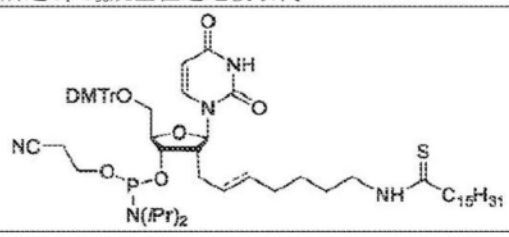
[0287]

L-70	
L-71	
L-72	
L-73	
L-74	
L-75	
L-76	

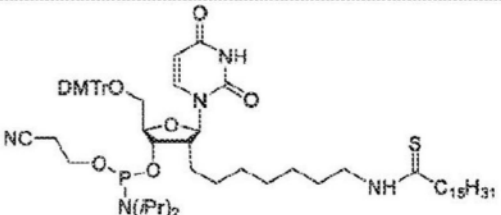
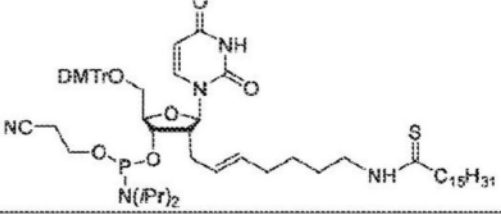
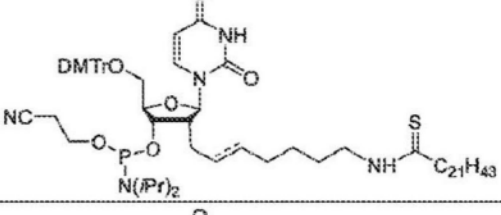
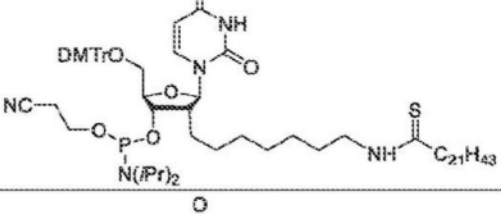
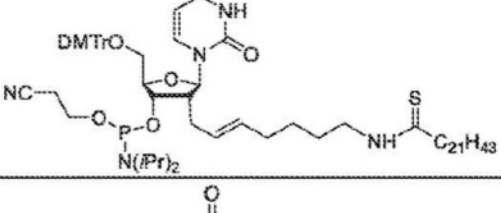
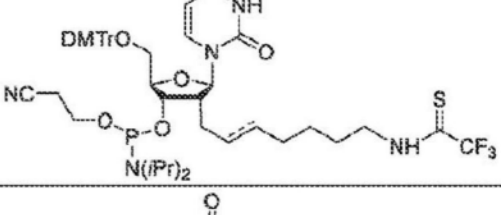
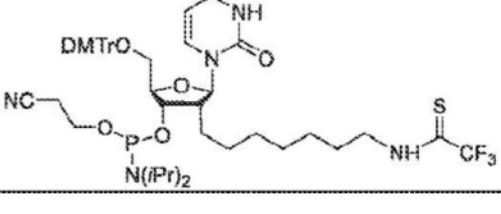
L-77	
L-78	
L-79	
L-80	
L-81	
L-82	

[0288]

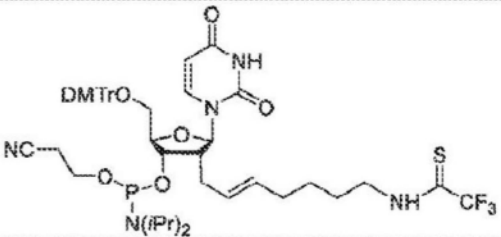
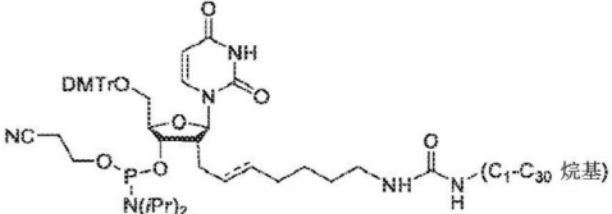
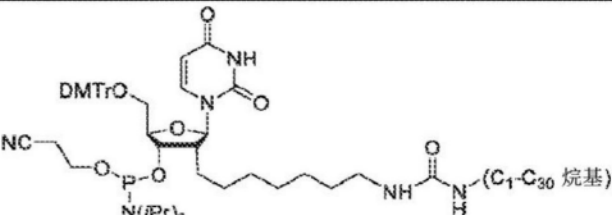
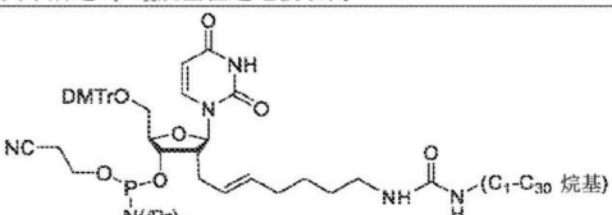
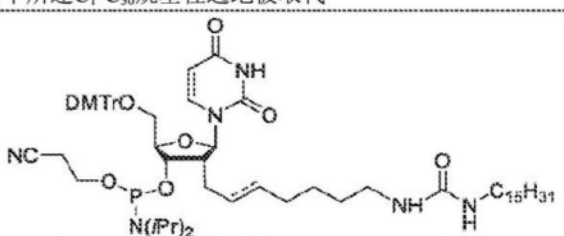
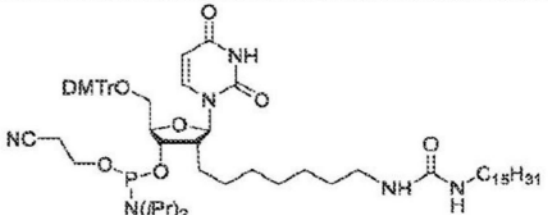
[0289]

L-83	
L-84	
L-85	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-86	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-87	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-88	

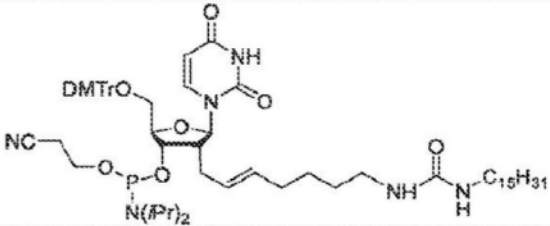
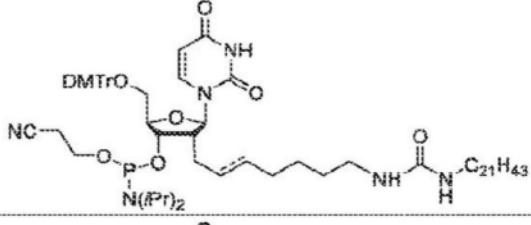
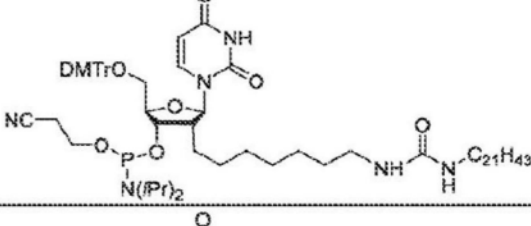
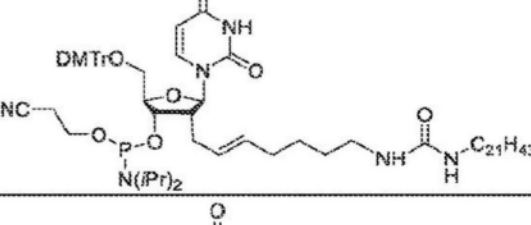
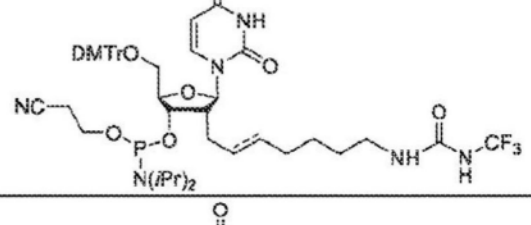
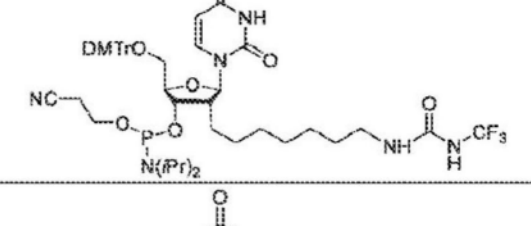
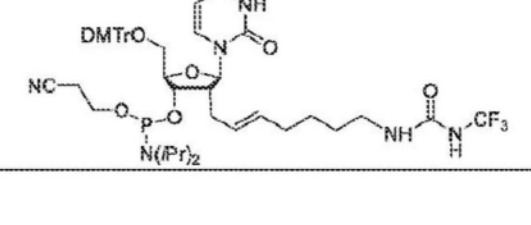
[0290]

L-89	
L-90	
L-91	
L-92	
L-93	
L-94	
L-95	

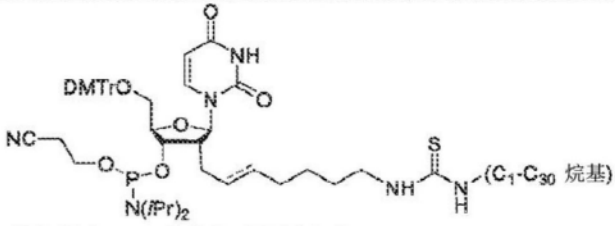
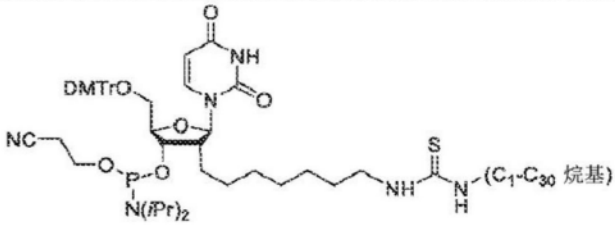
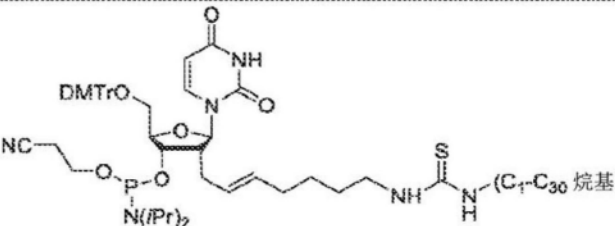
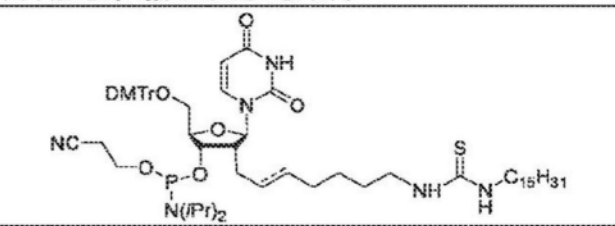
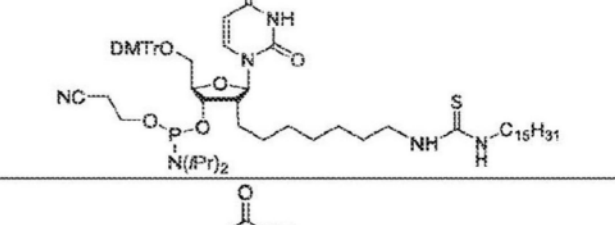
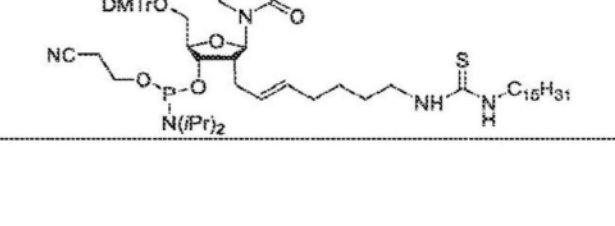
[0291]

L-96	
L-97	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-98	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-99	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-100	
L-101	

[0292]

L-102	
L-103	
L-104	
L-105	
L-106	
L-107	
L-108	

[0293]

L-109	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-110	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-111	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-112	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-113	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
L-114	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代

[0294]

L-115	
L-116	
L-117	
L-118	
L-119	
L-120	

[0295] 在一些方面中,本公开内容提供了一种化合物,该化合物是本文公开的式的化合物中的任何一种的同位素衍生物(例如,同位素标记的化合物)。

[0296] 应当理解,同位素衍生物可以使用多种本领域公认的技术中的任何一种来制备。例如,同位素衍生物通常可以通过实施本文中的方案和/或实施例中公开的程序,通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0297] 在一些实施方案中,同位素衍生物是氘标记的化合物。

[0298] 在一些实施方案中,同位素衍生物是本文公开的式的化合物中的任何一种的氘标记的化合物。

[0299] 如本文使用的,术语“同位素衍生物”是指其中一个或多个原子被同位素富集或标记的化合物的衍生物。例如,与相应的式(I)或式(II)的化合物相比,式(I)或式(II)的化

化合物的同位素衍生物被同位素富集一种或更多种同位素或者用一种或更多种同位素标记。在一些实施方案中,同位素衍生物被富集选自 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{29}Si 、 ^{32}P 和 ^{34}S 的一个或更多个原子或者用选自 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{29}Si 、 ^{32}P 和 ^{34}S 的一个或更多个原子标记。在一些实施方案中,同位素衍生物是氘标记的化合物(即,就其一个或更多个原子而言富集 ^2H)。在一些实施方案中,化合物是 ^2H 标记的化合物。在一些实施方案中,化合物是 ^{13}C 标记的化合物或 ^{14}C 标记的化合物。在一些实施方案中,化合物是 ^{18}F 标记的化合物。在一些实施方案中,化合物是 ^{123}I 标记的化合物、 ^{124}I 标记的化合物、 ^{125}I 标记的化合物、 ^{129}I 标记的化合物、 ^{131}I 标记的化合物、 ^{135}I 标记的化合物或其任何组合。在一些实施方案中,化合物是 ^{31}P 标记的化合物或 ^{32}P 标记的化合物。在一些实施方案中,化合物是 ^{33}S 标记的化合物、 ^{34}S 标记的化合物、 ^{35}S 标记的化合物、 ^{36}S 标记的化合物或其任何组合。

[0300] 应当理解,同位素衍生物可以使用多种本领域公认的技术中的任何一种来制备。例如,同位素衍生物通常可以通过实施本文描述的方案和/或实施例中公开的程序,通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0301] 还应当理解,同位素取代可以提供由较大的代谢稳定性得到的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求。

[0302] 为了避免疑义,应当理解,在本说明书中一个基团由“本文描述的”限定的情况下,所述基团涵盖首次出现的和最广泛的定义以及该基团的每个和所有特定定义。

[0303] 将理解,虽然本文公开的化合物可以以一种特定的构型呈现。这样的特定构型不应被解释为将本公开内容限制于一种或另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体,也不排除异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体的混合物。在一些实施方案中,本文中化合物以特定构型的呈现意图涵盖并指代该化合物的可获得的异构体、互变异构体、区域异构体和立体异构体中的每一种,或其任何混合物;而本呈现还意图指代该化合物的具体构型。

[0304] 将理解,虽然本文公开的化合物可以在没有指定的构型(例如,没有指定的立体化学)的情况下呈现。这样的呈现意图涵盖该化合物的所有可获得的异构体、互变异构体、区域异构体和立体异构体。在一些实施方案中,本文中在没有指定的构型的化合物的呈现意图指代该化合物的可获得的异构体、互变异构体、区域异构体和立体异构体中的每一种,或其任何混合物。

[0305] 如本文使用的,术语“异构性”意指具有相同分子式但在其原子键合的顺序方面不同或在其原子在空间中的排列方面不同的化合物。具有相同分子式但在其原子键合的性质或顺序方面不同或在其原子在空间的排列方面不同的化合物被称为“异构体”。在其原子在空间中的排列方面不同的异构体被称为“立体异构体”。不是彼此镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,并且彼此为不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心(例如其被键合至四种不同的基团)时,成对的对映异构体是可能的。对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型来表征并且通过Cahn和Prelog的R和S排序规则或通过其中分子使偏振光的平面旋转并且被指定为右旋的或左旋的(即分别为(+))异构体或(-)异构体的方式来描述。手性化合物可以作为单独的对映异构体或作为其混合物存在。包含相等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0306] 本公开内容的化合物可以具有一个或更多个不对称中心;因此这样的化合物可以

作为单独的(R)-立体异构体或(S)-立体异构体或作为其混合物产生。除非另外指示,否则在说明书和权利要求中的特定化合物的描述或命名意图包括单独的对映异构体及其混合物(外消旋的或以其他方式的)两者。用于确定立体化学以及分离立体异构体的方法是本领域熟知的(参见在“Advanced Organic Chemistry”,第四版J.March, John Wiley and Sons, New York, 2001的第四章中的论述),例如通过从光学活性的起始材料合成或通过拆分外消旋的形式。本公开内容的化合物中的一些可以具有几何异构体中心(E-异构体和Z-异构体)。应当理解,本公开内容涵盖具有炎症小体抑制活性的所有的光学异构体、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0307] 如本文使用的,术语“手性中心”是指键合至四个不同的取代基的碳原子。

[0308] 如本文使用的,术语“手性异构体”意指具有至少一个手性中心的化合物。具有多于一个手性中心的化合物可以作为单独的非对映异构体存在或作为非对映异构体的混合物(被称为“非对映异构体混合物”)存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可以通过该手性中心的绝对构型(R或S)来表征。绝对构型是指附接至手性中心的取代基在空间的排列。处于考虑中的附接至手性中心的取代基根据Cahn、Ingold和Prelog的序列规则排列。(Cahn等人, Angew. Chem. Inter. 编著1966, 5, 385; errata 511; Cahn等人, Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn和Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn等人, Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

[0309] 如本文使用的,术语“几何异构体”意指其存在归因于围绕双键或环烷基接头(例如,1,3-环丁基)旋转受阻的非对映异构体。这些构型在其名称方面通过前缀顺式和反式或Z和E来区分,这指示基团根据Cahn-Ingold-Prelog规则在分子中双键的相同侧或相反侧。

[0310] 应当理解,本公开内容的化合物可以被描绘为不同的手性异构体或几何异构体。还应当理解,当化合物具有手性异构体形式或几何异构体形式时,所有异构体形式都意图包括在本公开内容的范围内,并且化合物的命名不排除任何异构体形式,应当理解,并非所有异构体都可以具有相同水平的活性。

[0311] 应当理解,本公开内容中论述的结构和其他化合物包括其所有的阻转异构体(atropic isomer)。还应当理解,并非所有的阻转异构体都可以具有相同水平的活性。

[0312] 如本文使用的,术语“阻转异构体”是这样的一类立体异构体,其中两种异构体的原子在空间排列不同。阻转异构体将其存在归因于由于大基团围绕中心键旋转受阻而引起的旋转受限。这样的阻转异构体通常作为混合物存在,然而,由于最近在色谱技术方面的进展,已经可以在所选定的情况下分离两种阻转异构体的混合物。

[0313] 如本文使用的,术语“互变异构体”是以平衡存在的两种或更多种结构异构体中的一种,并且易于从一种异构体形式转化为另一种异构体形式。这种转化导致氢原子的形式迁移,伴随着相邻共轭双键的转换。互变异构体作为在溶液中的互变异构体组的混合物存在。在互变异构化是可能的溶液中,将达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的精确比率取决于若干个因素,包括温度、溶剂和pH。可通过互变异构化相互转化的互变异构体的概念称为互变异构现象。在可能的多种类型的互变异构现象中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,发生电子和氢原子的同时转移。环-链互变异构现象是由于糖链分子中的醛基团(-CHO)与同一分子中的羟基基团(-OH)中的一个反应以给出其环状(环形)形式而产生,如通过葡萄糖呈现的。

[0314] 应当理解,本公开内容的化合物可以被描述为不同的互变异构体。还应当理解,当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式都将被包括在本公开内容的范围内,并且这些化合物的命名不排除任何互变异构体形式。应当理解,某些互变异构体可具有相比于其他互变异构体更高的活性水平。

[0315] 应当理解,本文描述的任何式的化合物包括化合物本身,以及它们的盐和它们的溶剂化物,如果适用的话。例如,盐可以在阴离子和本文公开的被取代的化合物上的带正电荷的基团(例如氨基)之间形成。合适的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷氨酸根、葡萄糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、富马酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根和乙酸根(例如三氟乙酸根)。

[0316] 如本文使用的,术语“药学上可接受的阴离子”是指适合于形成药学上可接受的盐的阴离子。同样,盐也可以在阳离子和本文公开的被取代的化合物上的带负电荷的基团(例如羧酸根)之间形成。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵阳离子,诸如四甲基铵离子或二乙胺离子。本文公开的被取代的化合物还包括那些含有季氮原子的盐。

[0317] 应当理解,本公开内容的化合物,例如化合物的盐,可以以水合形式或非水合(无水)形式存在,或者作为与其他溶剂分子的溶剂化物存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0318] 如本文使用的,术语“溶剂化物”意指包含化学计量量或非化学计量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有在结晶固体状态下捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物的倾向。如果溶剂是水,则所形成的溶剂化物是水合物,并且如果溶剂是醇,则所形成的溶剂化物是醇化物。水合物通过一个或更多个水分子与物质的一个分子的组合来形成,其中水保持其作为 H_2O 的分子状态。

[0319] 如本文使用的,术语“类似物”是指结构上类似于另一种化合物但组成略有不同(如一个原子被不同元素的原子替换或存在特定官能团,或一个官能团被另一个官能团替换)的化合物。因此,类似物是在功能和外观上与参考化合物类似或相当,但在结构或来源上与参考化合物不类似或不相当的化合物。

[0320] 如本文使用的,术语“衍生物”是指具有共同的核心结构并被如本文描述的多种基团取代的化合物。

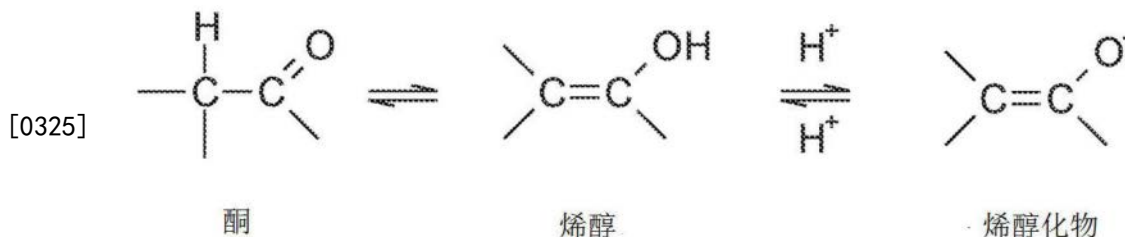
[0321] 如本文使用的,术语“生物电子等排体(bioisostere)”是指通过将一种原子或原子团与另一种大体上类似的原子或原子团进行交换所产生的化合物。生物电子等排替换的目的是创造一种与母体化合物具有类似的生物学性质的新的化合物。生物电子等排替换可以是基于物理化学或拓扑学的。羧酸生物电子等排体的实例包括但不限于酰基磺酰胺、四唑、磺酸酯和膦酸酯。参见,例如,Patani和LaVoie,Chem.Rev.96,3147-3176,1996。

[0322] 还应当理解,本文公开的式中的任何一种的某些化合物可以以溶剂化形式以及非溶剂化形式,诸如例如水合形式存在。合适的药学上可接受的溶剂化物例如是水合物,诸如半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。应当理解,本公开内容涵盖具有炎症小体抑制活性的所有这样的溶剂化形式。

[0323] 还应当理解,本文公开的式中的任何一种的某些化合物可以表现出多态性,并且本公开内容涵盖具有炎症小体抑制活性的所有这样的形式或其混合物。通常已知的是,结

晶材料可以使用常规技术来分析,所述技术诸如X射线粉末衍射分析、差示扫描量热法、热重分析、漫反射红外傅里叶变换(DRIFT)光谱、近红外(NIR)光谱、溶液和/或固态核磁共振光谱。这样的结晶材料的含水量可以通过卡尔费歇尔分析来确定。

[0324] 本文公开的式中的任何一种的化合物可以以多种不同的互变异构形式存在,并且对式中任何一种的化合物的引用包括所有这样的形式。为了避免疑义,在化合物可以以若干互变异构形式中的一种存在并且仅一种被具体描述或示出的情况下,然而所有其他形式被本文公开的式包括。互变异构形式的实例包括酮式、烯醇式和烯醇化物形式,如在例如以下互变异构对中:酮/烯醇(下文中说明的)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇(enethiol)和硝基/酸式硝基。



[0326] 本文公开的含有胺官能的式中的任何一种的化合物还可以形成N-氧化物。本文中提及的含有胺官能的本文式中的任何一种的化合物还包括N-氧化物。在化合物含有若干胺官能的情况下,一个或多于一个氮原子可以被氧化以形成N-氧化物。N-氧化物的特定的实例是叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用诸如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)的氧化剂处理对应的胺来形成,参见例如Advanced Organic Chemistry, Jerry March,第4版,Wiley Interscience。更特别地,N-氧化物可以通过L.W.Deady (Syn.Comm.1977,7,509-514)的程序来制备,其中胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)例如在惰性溶剂诸如二氯甲烷中反应。

[0327] 本文公开的式中的任何一种的化合物可以以前药的形式施用,该前药在人类或动物身体内分解以释放本公开内容的化合物。前药可以用于改变本公开内容的化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本公开内容的化合物包含调整性质的基团可以被附接至的合适的基团或取代基时,可以形成前体药物。

[0328] 因此,本公开内容包括当通过有机合成制备可得时以及当在人类或动物身体内通过裂解其前药制备可得时,如上文所定义的本文公开的式中的任何一种的那些化合物。因此,本公开内容包括通过有机合成手段产生的本文公开的式中的任何一种的那些化合物,以及还有通过前体化合物的代谢在人类或动物身体内产生的这样的化合物,即本文公开的式中的任何一种的化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0329] 本文公开的式中的任何一种的化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断适合于施用至人类或动物身体而没有不合意的药理学活性且没有过度的毒性的前药。例如在以下文件中已经描述了多种形式的前药:a)Methods in Enzymology,第42卷,第309-396页,由K.Widder等人编著(Academic Press,1985);b)Design of Pro-drugs,由H.Bundgaard编著,(Elsevier,1985);c)A Textbook of Drug Design and Development,由Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编著,第5章“Design and Application of Pro-drugs”,H.Bundgaard,第113-191页(1991);d)H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8,1-38(1992);e)H.Bundgaard,等人,Journal of Pharmaceutical

Sciences, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, 等人, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984); g) T. Higuchi 和 V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, 第14卷; 和 h) E. Roche (编著), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987。

[0330] 本文公开的式中的任何一种的化合物的体内效果可以通过在施用本文公开的式中的任何一种的化合物之后在人类或动物身体内形成的一种或更多种代谢物部分地施加。如上文陈述的, 本文公开的式中的任何一种的化合物的体内效果还可以通过前体化合物(前药)的代谢的方式被施加。

[0331] 合适地, 本公开内容排除不具有本文定义的生物学活性的任何单独的化合物。

[0332] 含有接头的支架和缀合物

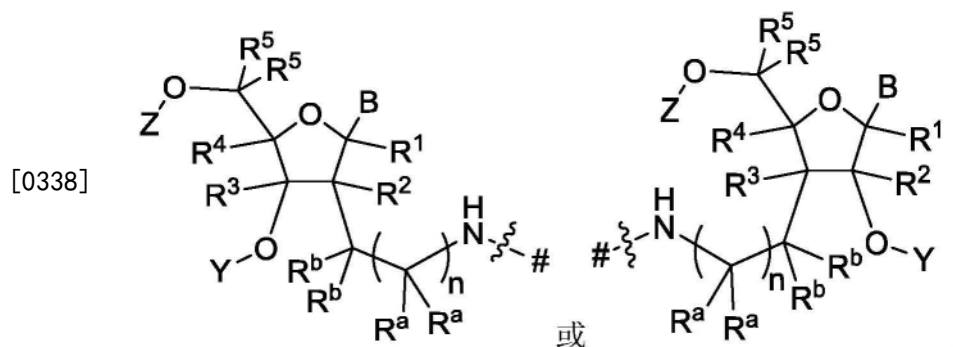
[0333] 如本文使用的, 术语“支架”是指包含本公开内容的接头的化合物或复合物, 其中接头被共价地附接至配体或核酸剂。

[0334] 如本文使用的, 术语“缀合物”是指包含核酸剂的化合物或复合物, 核酸剂经由本公开内容的接头共价地附接至配体。

[0335] 在一些方面中, 本公开内容提供了一种支架或其药学上可接受的盐, 其中所述支架包含:

[0336] (i) 配体; 以及

[0337] (ii) 接头单元, 其中所述接头单元是:



[0339] 其中变量B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、Z、R^a、R^b和n在本文中描述, 并且#指示与配体的附接物。

[0340] 在一些实施方案中, 附接物“#”是与配体的直接附接物, 即没有任何连接部分。

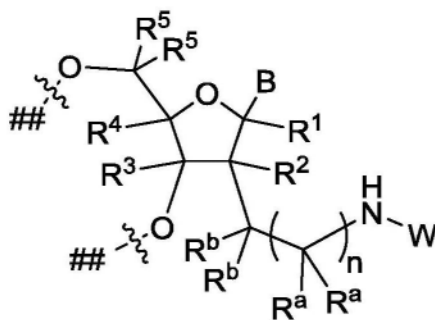
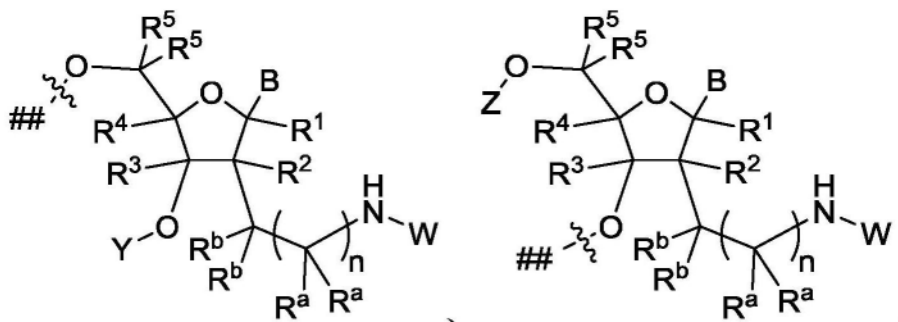
[0341] 在一些实施方案中, 附接物“#”是与配体的间接附接物, 即在接头单元和配体之间存在连接部分。在一些实施方案中, 连接部分是C₁-C₁₅亚烷基链, 其中任选地, 所述亚烷基链中一个或更多个碳原子可以独立地被一个或更多个-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)NH-、-NHC(S)-或-NHC(S)NH-替换, 并且其中所述亚烷基链任选地例如被独立地选自C₁-C₆烷基、卤素、OH、NH₂、C₁-C₆烷氧基、CN和COOH的一个或更多个基团取代。在一些实施方案中, 连接部分是包含两个、三个或更多个C₁-C₁₅亚烷基链的支链亚烷基链, 其中任选地, 所述亚烷基链中的每一个中的一个或更多个碳原子可以独立地被一个或更多个-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)NH-、-NHC(S)-或-NHC(S)NH-替换, 并且其中所述亚烷基链中的每一个独立地任选地例如被独立地选自C₁-C₆烷基、卤素、OH、NH₂、C₁-C₆烷氧基

基、CN和COOH的一个或多个基团取代。在一些实施方案中,连接部分是包含两个C₁-C₁₅亚烷基链的支链亚烷基链。在一些实施方案中,连接部分是包含三个C₁-C₁₅亚烷基链的支链亚烷基链。在一些实施方案中,连接部分是包含四个C₁-C₁₅亚烷基链的支链亚烷基链。

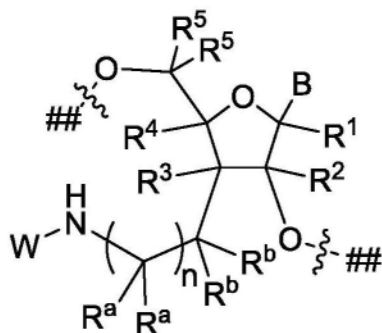
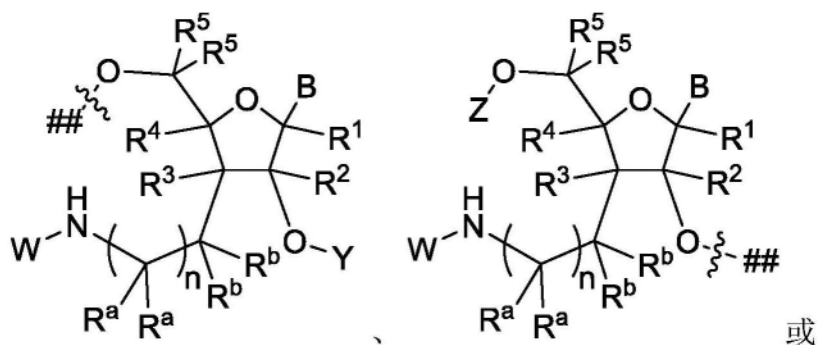
[0342] 在一些方面中,本公开内容提供了一种支架或其药学上可接受的盐,其中所述支架包含:

[0343] (i) 一个或多个核酸剂;以及

[0344] (ii) 一个或多个接头单元,其中每个接头单元独立地是:



[0345]



[0346] 其中变量B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、W、Y、Z、R^a、R^b和n在本文中描述,并且##指示与核酸剂

的附接物。

[0347] 在一些实施方案中,附接物“##”是与核酸剂的直接附接物,即没有任何连接部分。

[0348] 在一些实施方案中,附接物“##”是与核酸剂的间接附接物,即在接头单元和核酸剂之间存在连接部分。在一些实施方案中,连接部分是由如本文中对Y或Z定义的任何基团形成的基团(radical)。例如,连接部分是 $-P(N(CH_3)_2)(O)-$,即由 $-P(N(CH_3)_2)(OH)$ 形成的基团。在一些实施方案中,连接部分是由 $-P(R^Y)_2$ 、 $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Y)_2$ 或 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 中的任何一个或者由 $-P(R^Z)_2$ 、 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 或 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 中的任何一个形成的基团。

[0349] 在一些实施方案中,支架包含双链RNA(例如,双链siRNA)。

[0350] 在一些实施方案中,支架包含双链RNA(例如,双链siRNA)和一个或多个接头单元。

[0351] 在一些实施方案中,支架包含双链RNA(例如,双链siRNA)和从1个至10个接头单元(例如,从1个至10个、从1个至9个、从1个至8个、从1个至7个、从1个至6个、从1个至5个、从1个至4个或从1个至3个接头单元)、从2个至10个接头单元(例如,从2个至10个、从2个至9个、从2个至8个、从2个至7个、从2个至6个、从2个至5个、从2个至4个或从2个至3个接头单元)、从3个至10个接头单元(例如,从3个至10个、从3个至9个、从3个至8个、从3个至7个、从3个至6个、从3个至5个或从3个至4个接头单元)、从4个至10个接头单元(例如,从4个至10个、从4个至9个、从4个至8个、从4个至7个、从4个至6个或从4个至5个接头单元)、从5个至10个接头单元(例如,从5个至10个、从5个至9个、从5个至8个、从5个至7个或从5个至6个接头单元)或从6个至10个接头单元(例如,从6个至10个、从6个至9个、从6个至8个或从6个至7个接头单元)。

[0352] 在一些实施方案中,支架包含双链RNA(例如,双链siRNA)和1个接头单元、2个接头单元、3个接头单元、4个接头单元、5个接头单元、6个接头单元、7个接头单元、8个接头单元、9个接头单元或10个接头单元。

[0353] 在一些实施方案中,支架包含双链RNA(例如,双链siRNA)和一个或多个接头单元,其中:

[0354] 一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处);

[0355] 双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链的一个或多个连续或离散的内部位置(在3'-末端位置和5'-末端位置之间的位置)处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换;

[0356] 一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处);和/或

[0357] 反义链的一个或多个连续或离散的内部位置处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换。

[0358] 在一些实施方案中,支架包含双链RNA(例如,双链siRNA)和一个或多个接头单元,其中:

[0359] 一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处);并且

[0360] 双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链的一个或多个连续或离散的内部位置(在3'-末端位置和5'-末端位置之间的位置)处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换。

[0361] 在一些实施方案中,支架包含双链RNA(例如,双链siRNA)和一个或多个接头单元,其中:

[0362] 一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处);并且

[0363] 反义链的一个或多个连续或离散的内部位置处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换。

[0364] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处)。

[0365] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链的3'-末端位置处。

[0366] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链的5'-末端位置处。

[0367] 在一些实施方案中,双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链的一个或多个连续或离散的内部位置处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换。

[0368] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处)。

[0369] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链的3'-末端位置处。

[0370] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链的5'-末端位置处。

[0371] 在一些实施方案中,双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链的一个或多个连续或离散的内部位置处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换。

[0372] 在一些实施方案中,支架是(接头单元)_p-((核酸剂)-(接头单元)_s)_r-(核酸剂)_q, 其中:

[0373] 每个接头单元独立于另一个接头单元,并且每个核酸剂独立于另一个核酸剂;

[0374] 每个r独立地是在从0至10的范围内的整数;

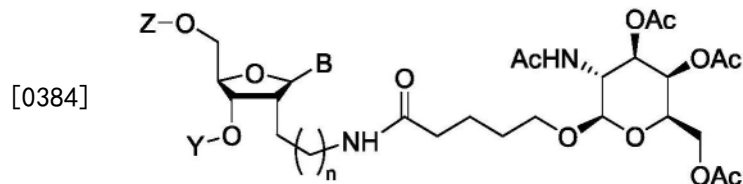
[0375] 每个s独立地是在从0至10的范围内的整数;

[0376] p是在从0至10的范围内的整数;

[0377] q是0或1;并且

[0378] 支架包含至少一个接头单元和至少一个核酸剂。

- [0379] 在一些实施方案中, 支架是 (接头单元)_p - ((核酸剂) - (Li接头单元)_s)_r - (核酸剂)。
 [0380] 在一些实施方案中, 支架是 (接头单元)_p - ((核酸剂) - (接头单元)_s)_r。
 [0381] 在一些实施方案中, 支架是 (接头单元)_p - (核酸剂)。
 [0382] 在一些实施方案中, 支架是 (核酸剂) - (接头单元)_s - (核酸剂)。
 [0383] 在一些实施方案中, 支架是

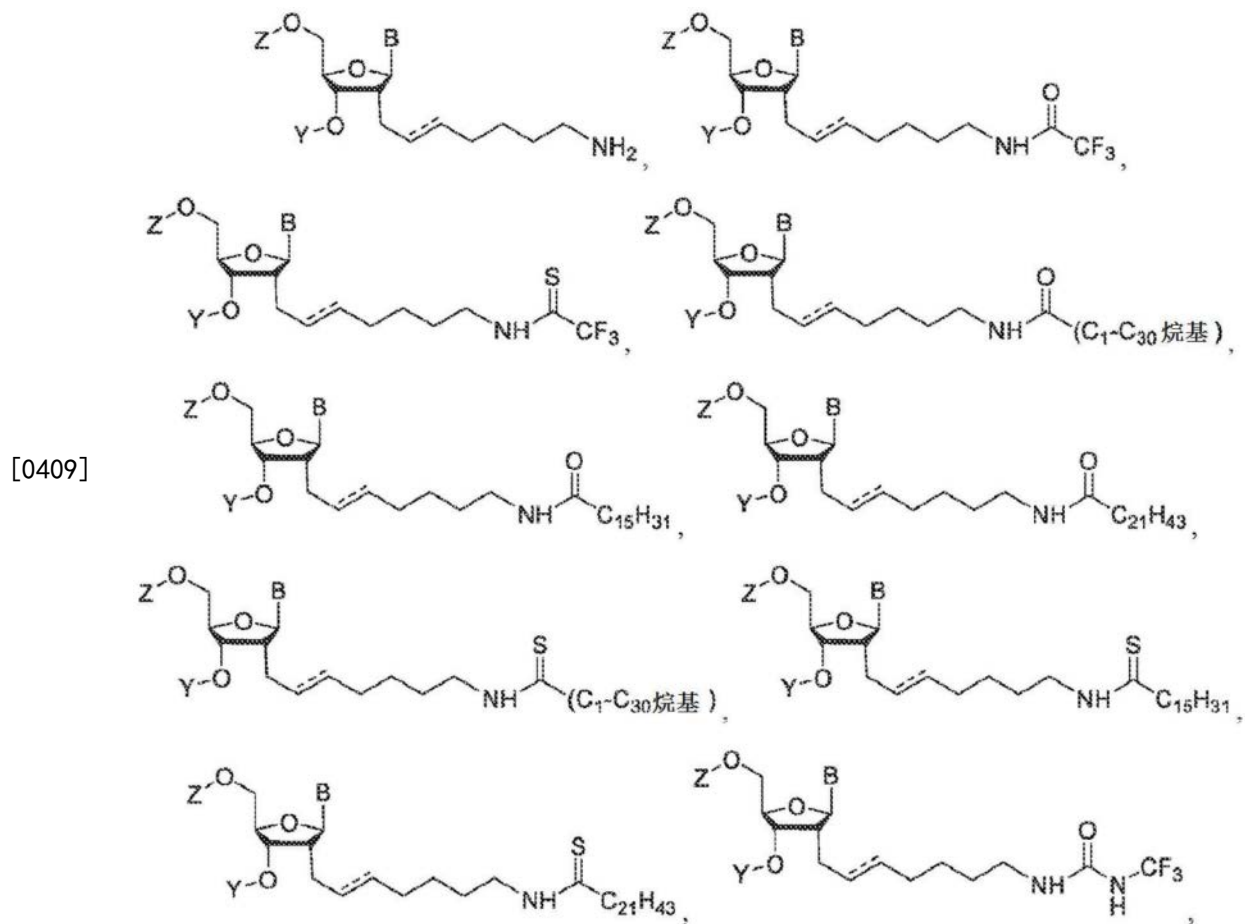


- [0385] 或其药学上可接受的盐, 其中:
 [0386] B是核碱基部分 (例如, 腺嘌呤 (A)、胞嘧啶 (C)、鸟嘌呤 (G)、胸腺嘧啶 (T) 或尿嘧啶 (U)) ;
 [0387] Y是 -P(R^Y)₂、-P(OR^Y) (N(R^Y)₂)、-P(=O) (OR^Y) R^Y、-P(=S) (OR^Y) R^Y、-P(=O) (SR^Y) R^Y、-P(=S) (SR^Y) R^Y、-P(=O) (OR^Y)₂、-P(=S) (OR^Y)₂、-P(=O) (SR^Y)₂、-P(=S) (SR^Y)₂ 或羟基保护基团 (例如, 甲硅烷基 (例如, 三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)、三苯基甲基 (Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基 (DMTr)、被取代的酰基 (例如, 任选地被取代的乙酰基) 或苄基) ;
 [0388] 每个R^Y独立地是H或任选地被一个或更多个卤素或氰基取代的C₁-C₆烷基;
 [0389] Z是 -P(R^Z)₂、-P(OR^Z) (N(R^Z)₂)、-P(=O) (OR^Z) R^Z、-P(=S) (OR^Z) R^Z、-P(=O) (SR^Z) R^Z、-P(=S) (SR^Z) R^Z、-P(=O) (OR^Z)₂、-P(=S) (OR^Z)₂、-P(=O) (SR^Z)₂、-P(=S) (SR^Z)₂ 或羟基保护基团 (例如, 甲硅烷基 (例如, 三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)、三苯基甲基 (Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基 (DMTr)、被取代的酰基 (例如, 任选地被取代的乙酰基) 或苄基) ;
 [0390] 每个R^Z独立地是H或任选地被一个或更多个卤素或氰基取代的C₁-C₆烷基; 并且
 [0391] n是在从约0至约10的范围内的整数。
 [0392] 在一些实施方案中, n是在从1至7的范围内的整数。
 [0393] 在一些实施方案中, n是在从1至6的范围内的整数。
 [0394] 在一些实施方案中, n是在从2至7的范围内的整数。
 [0395] 在一些实施方案中, n是在从2至6的范围内的整数。
 [0396] 在一些实施方案中, n是在从3至7的范围内的整数。
 [0397] 在一些实施方案中, n是在从3至6的范围内的整数。
 [0398] 在一些实施方案中, n是在从4至7的范围内的整数。
 [0399] 在一些实施方案中, n是在从4至6的范围内的整数。
 [0400] 在一些实施方案中, n是选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的整数。
 [0401] 在一些实施方案中, n是选自1、2、3、4、5、6、7、8和9的整数。
 [0402] 在一些实施方案中, n是选自1、2、3、4、5、6、7和8的整数。
 [0403] 在一些实施方案中, n是选自1、2、3、4、5、6和7的整数。
 [0404] 在一些实施方案中, n是选自2、3、4、5、6和7的整数。
 [0405] 在一些实施方案中, n是选自2、3、4、5和6的整数。

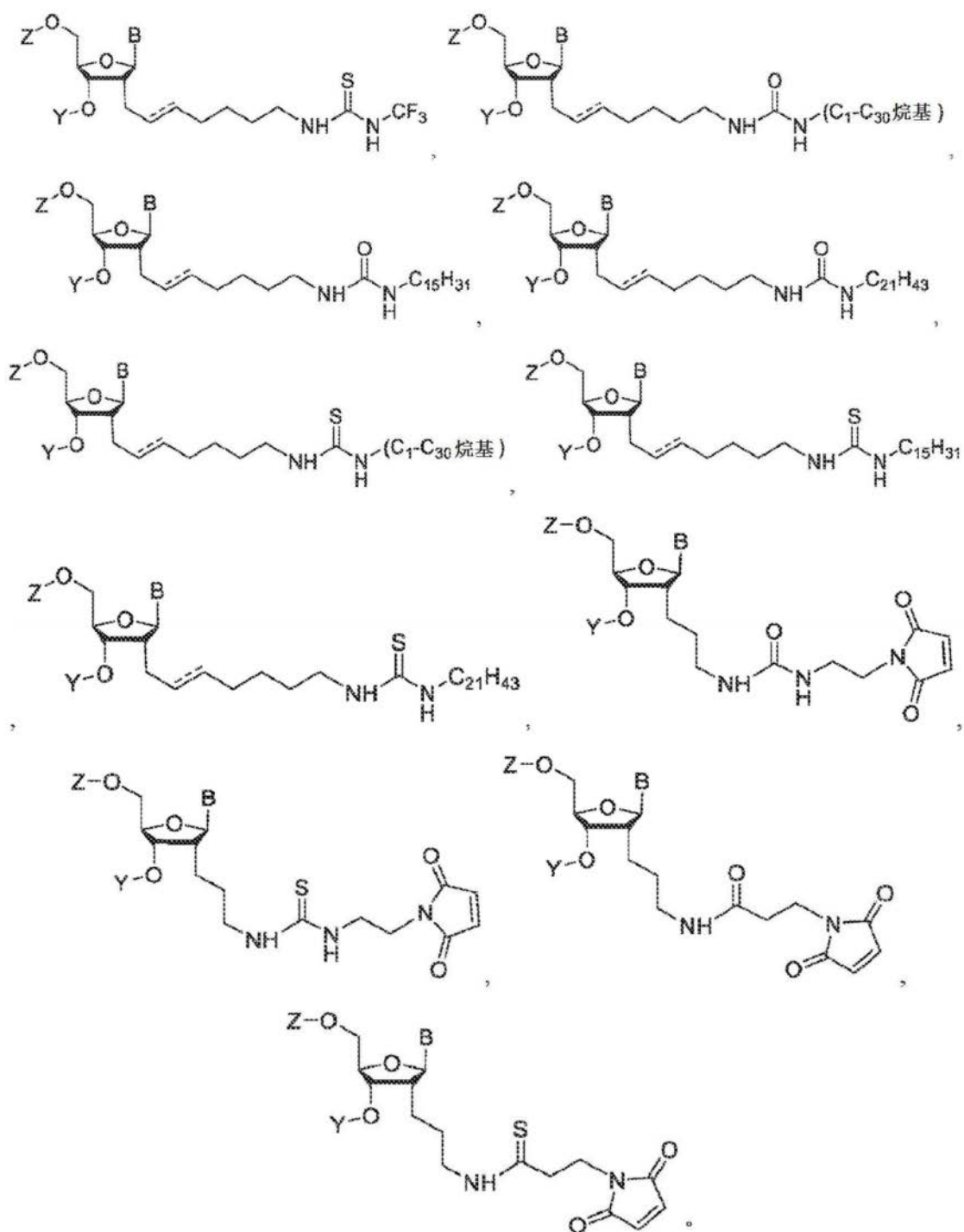
[0406] 在一些实施方案中,n是选自3、4、5和6的整数。

[0407] 在一些实施方案中,支架通过将基于本文描述的接头化合物中的任何一种的接头单元与配体连接来形成。

[0408] 在一些实施方案中,支架通过将基于选自以下项的接头化合物中的任何一种的接头单元与配体连接来形成:



[0410]



[0411] 在一些实施方案中, 支架通过将基于选自表L的接头化合物中的任何一种的接头单元与配体连接来形成。

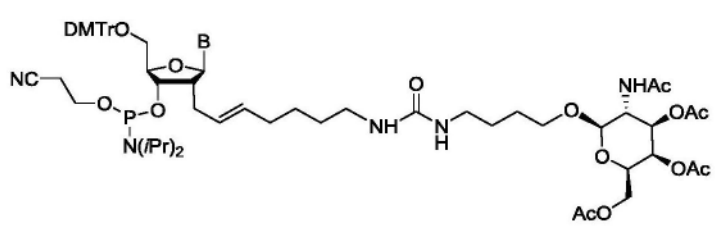
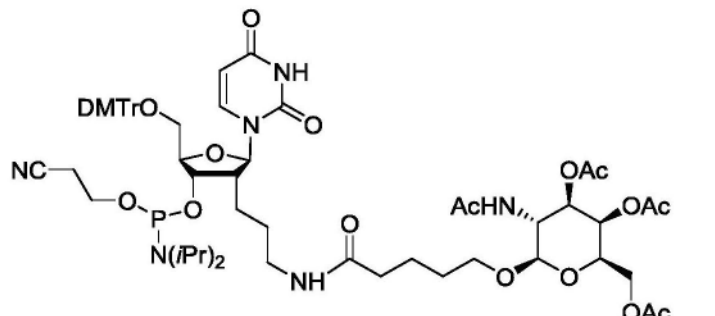
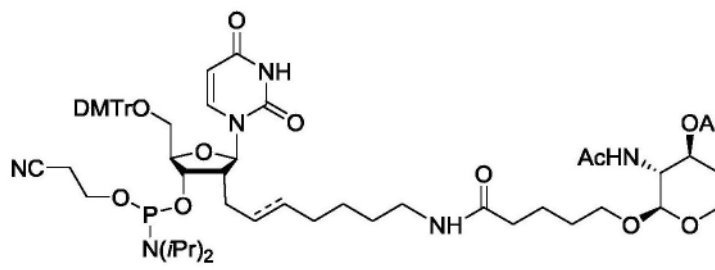
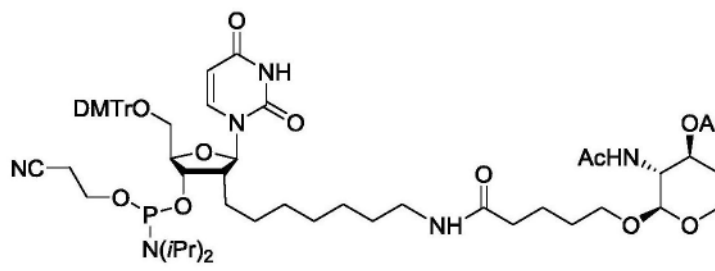
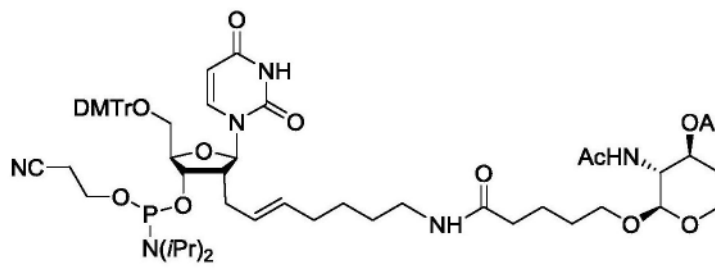
[0412] 在一些实施方案中, 配体是GalNAc。

[0413] 在一些实施方案中, 支架选自表S1中描述的支架。

[0414] 表S1

化合物编号	结构
S1-1	
S1-2	
S1-3	
S1-4	
S1-5	
S1-6	
S1-7	

[0415]

化合物编号	结构
S1-8	
S1-9	
S1-10	
S1-11	
S1-12	

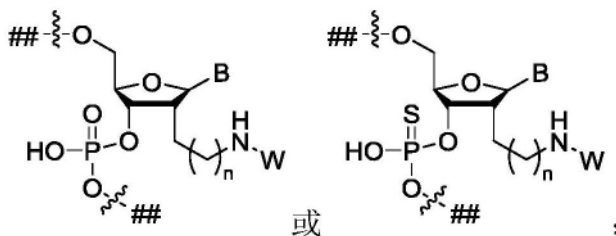
[0416]

[0417]

化合物编号	结构
S1-13	
S1-14	
S1-15	
S1-16	

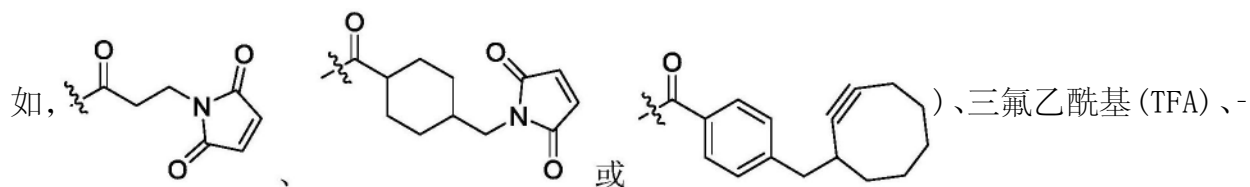
[0418] 在一些实施方案中,支架是

[0419]



[0420] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0421] B是核碱基部分(例如,腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U));W是氨基取代基团(例如,苄基甲氧基羰基(Fmoc)、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(Cbz)、任选地被取代的酰基、三氟乙酰基(TFA)、苄基、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTTr)或甲苯磺酰基(Ts))、酰基(例如,-C(=O)(C₁-C₃₀烷基))、被取代的酰基(例

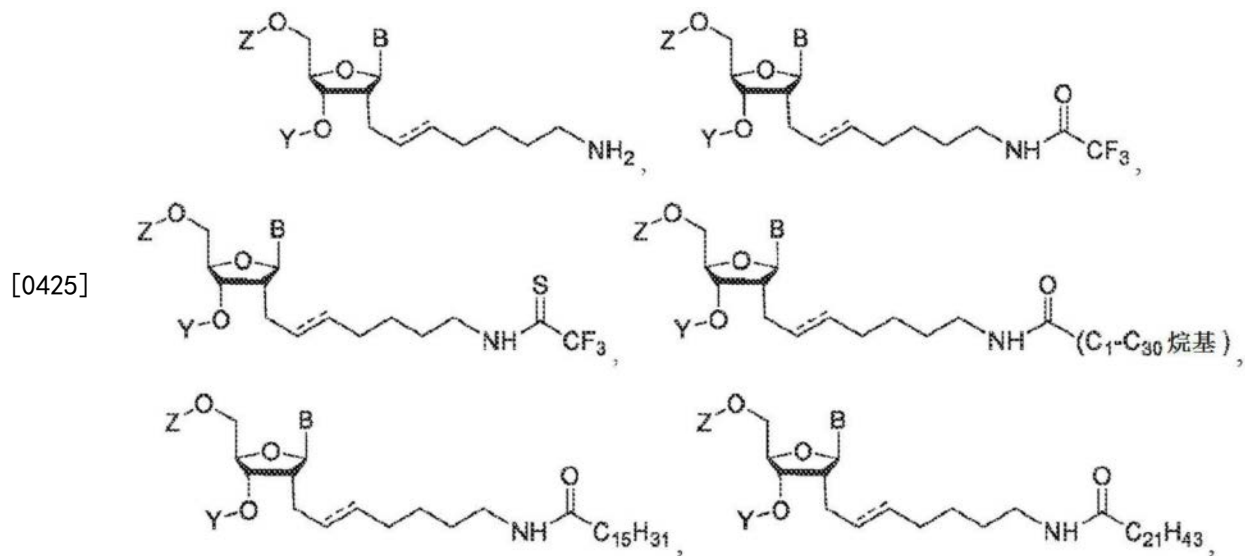


$C(=O)$ (C_1 - C_{30} 烷基)、 $-C(=O)NH$ (C_1 - C_{30} 烷基)、 $-C(=S)$ (C_1 - C_{30} 烷基) 或 $-C(=S)NH$ (C_1 - C_{30} 烷基), 其中 C_1 - C_{30} 烷基任选地被取代; 并且

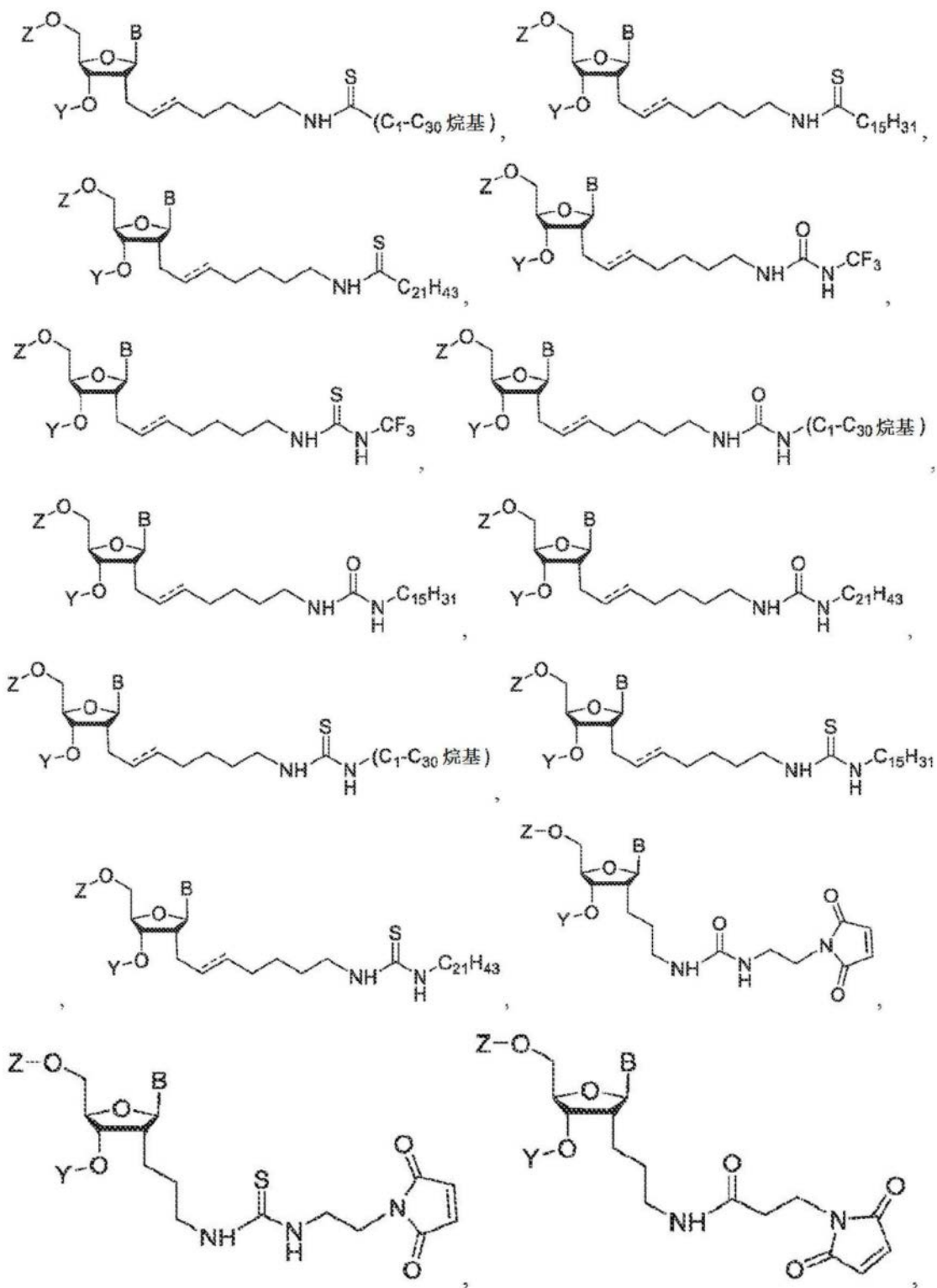
[0422] n 是在从约 0 至约 10 的范围内的整数。

[0423] 在一些实施方案中, 支架通过将基于本文描述的接头化合物中的任何一种的接头单元与核酸剂连接来形成。

[0424] 在一些实施方案中, 支架通过将基于选自以下项的接头化合物中的任何一种的接头单元与核酸剂连接来形成:



[0426]



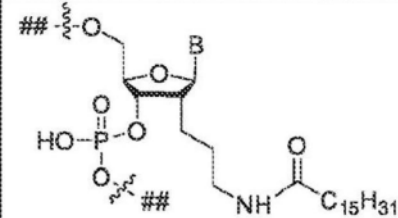
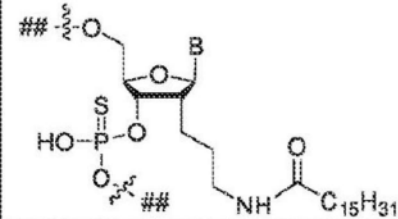
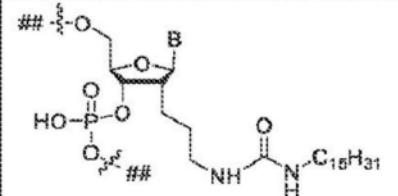
[0427]

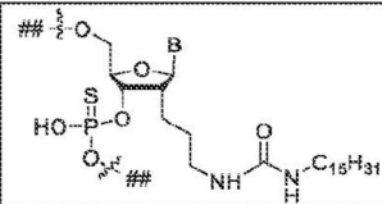
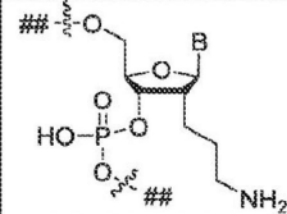
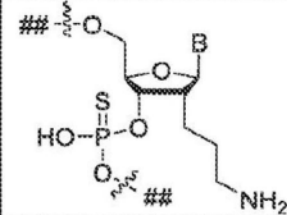
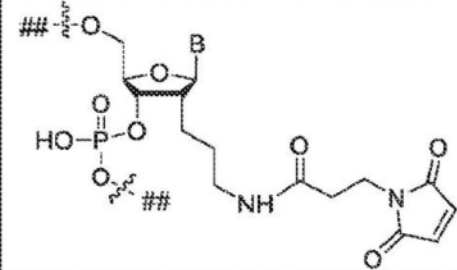
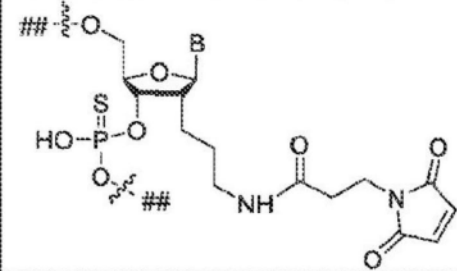
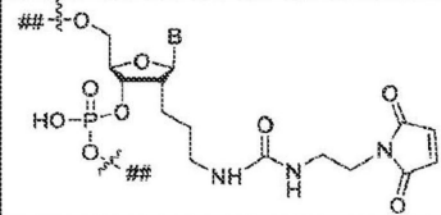
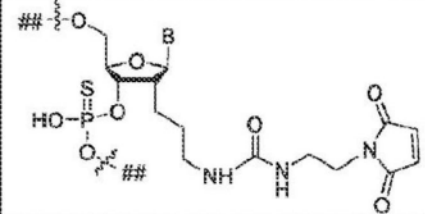
[0428] 在一些实施方案中,支架通过将基于选自表L的接头化合物中的任何一种的接头单元与核酸剂连接来形成。

[0429] 在一些实施方案中,支架选自表S2中描述的支架。

[0430] 表S2

[0431]

化合物编号	结构
S2-1	
S2-2	
S2-3	

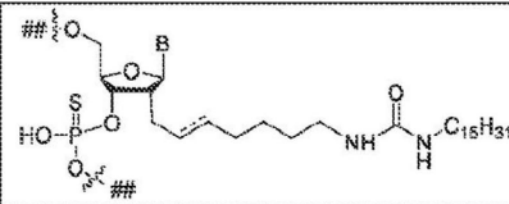
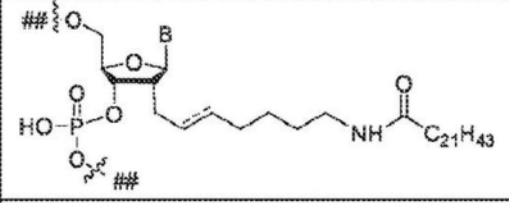
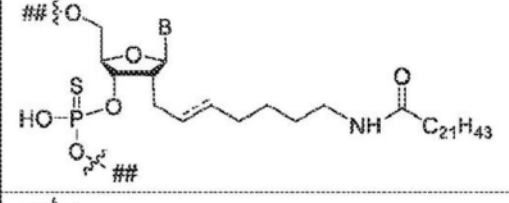
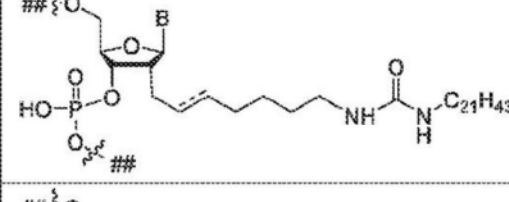
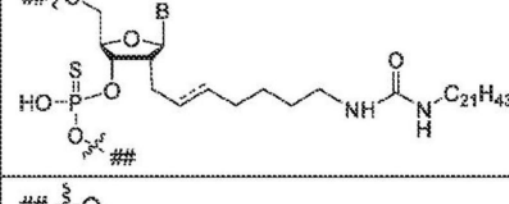
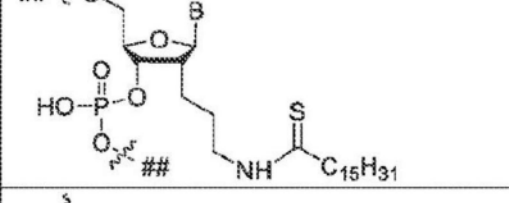
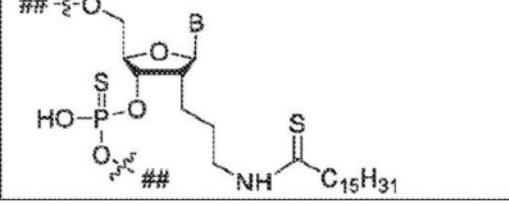
S2-4	
S2-5	
S2-6	
S2-7	
S2-8	
S2-9	
S2-10	

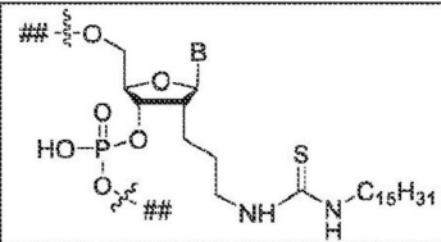
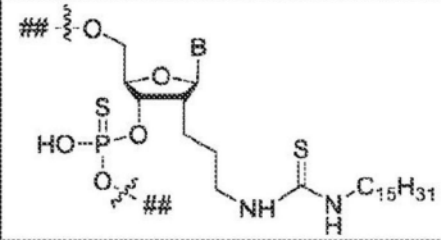
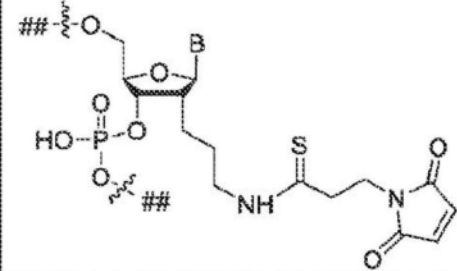
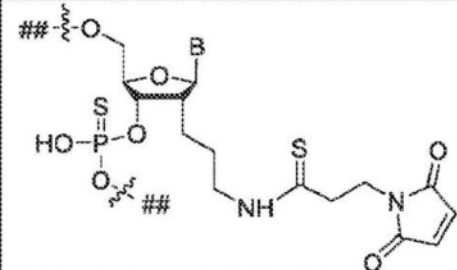
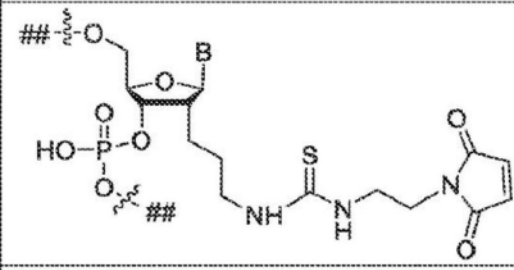
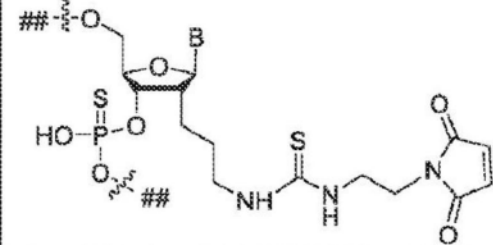
[0432]

[0433]

S2-11	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-12	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-13	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-14	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-15	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-16	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-17	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代

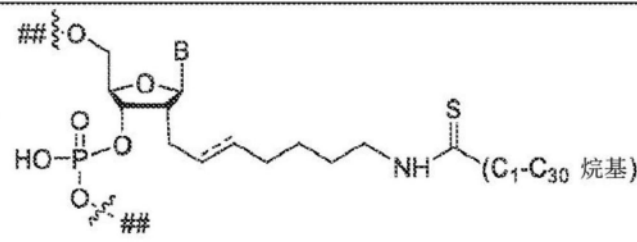
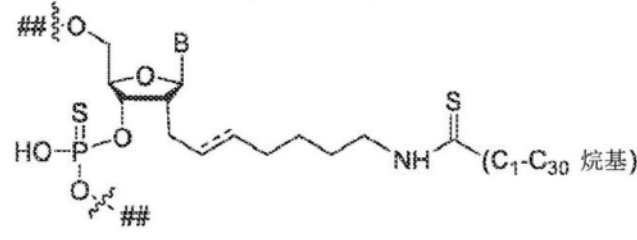
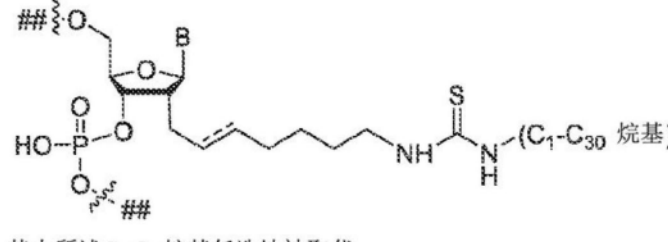
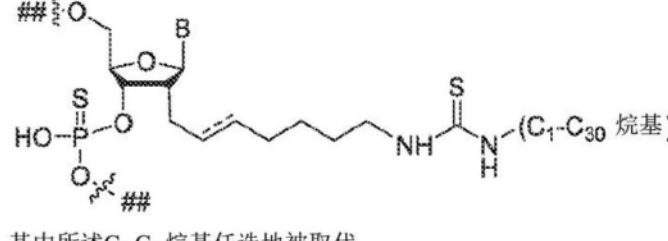
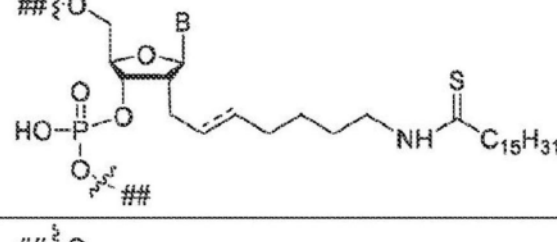
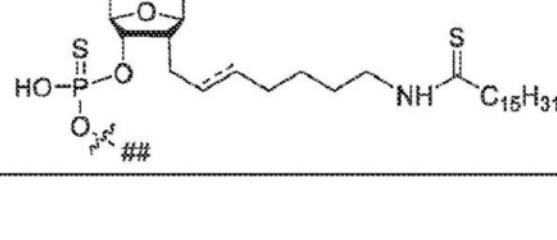
[0434]

S2-18	
S2-19	
S2-20	
S2-21	
S2-22	
S2-23	
S2-24	

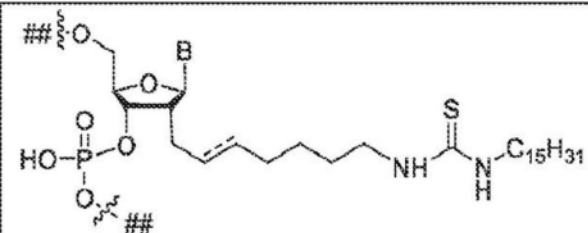
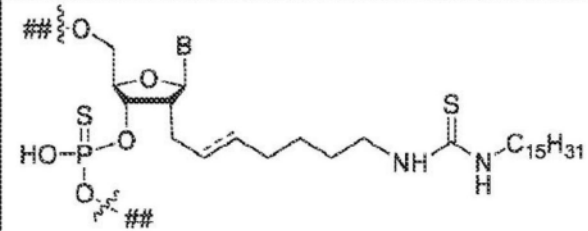
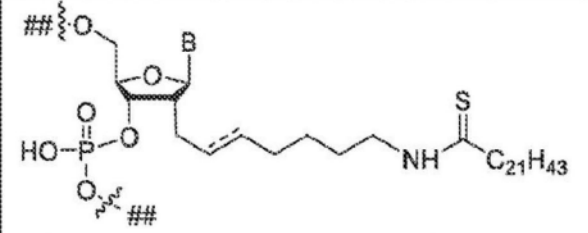
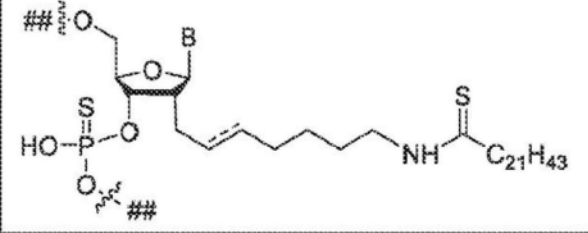
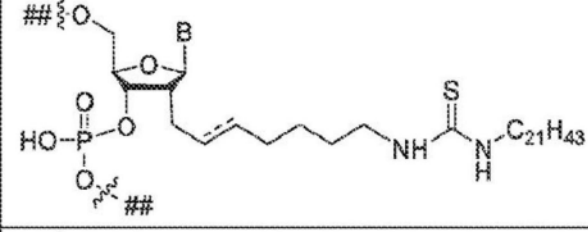
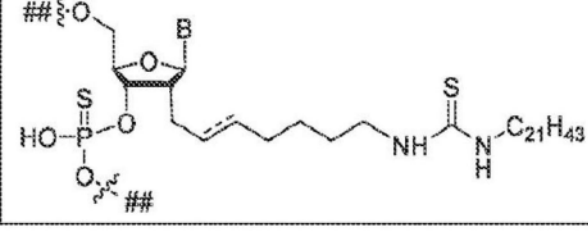
S2-25	
S2-26	
S2-27	
S2-28	
S2-29	
S2-30	

[0435]

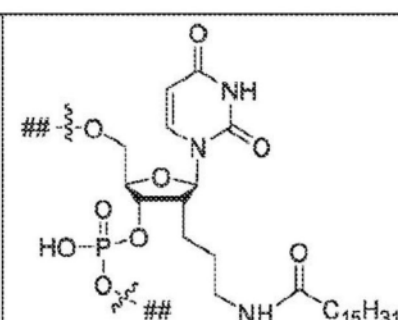
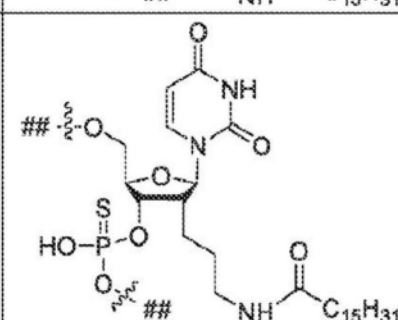
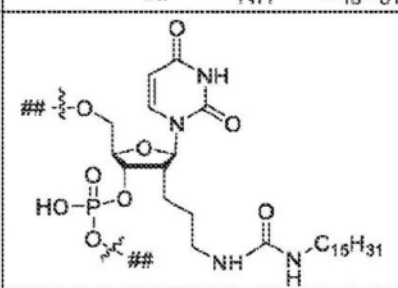
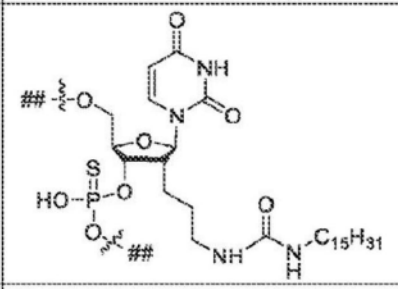
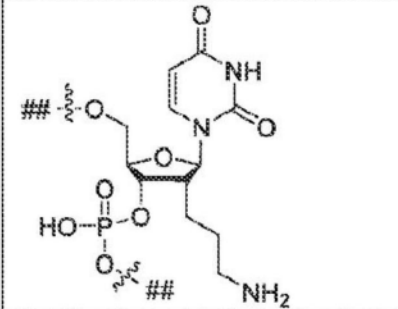
[0436]

S2-31	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-32	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-33	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-34	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-35	
S2-36	

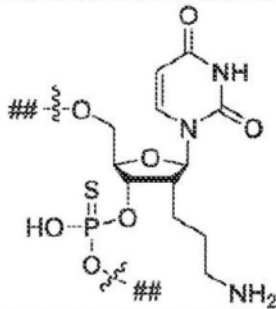
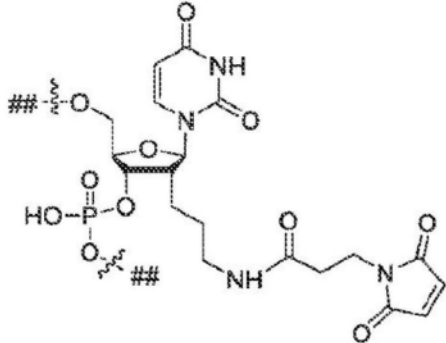
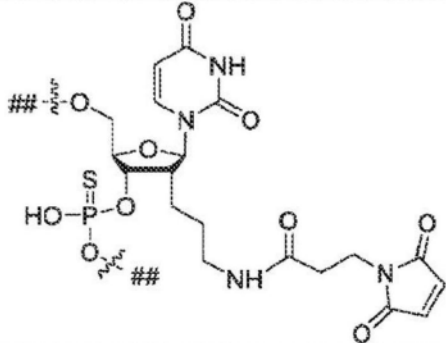
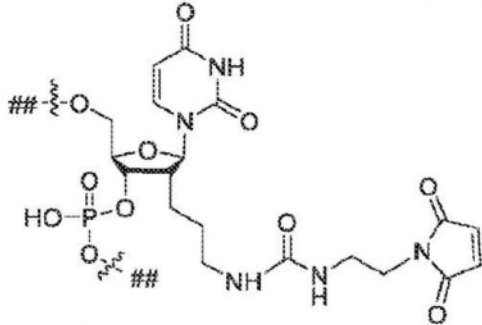
[0437]

S2-37	
S2-38	
S2-39	
S2-40	
S2-41	
S2-42	

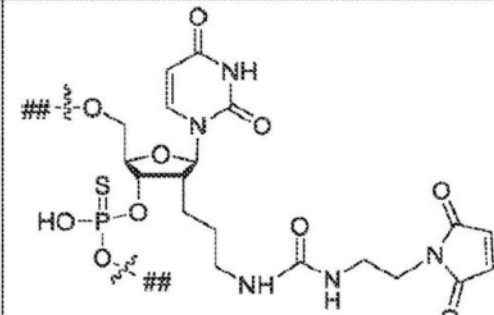
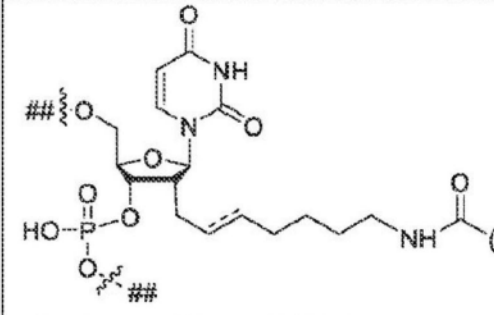
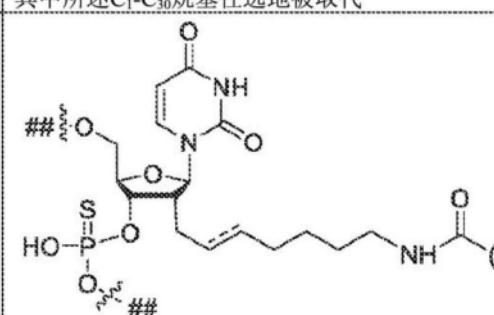
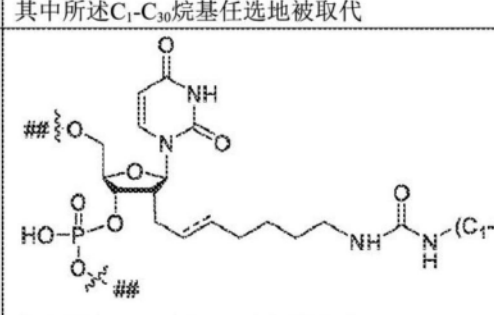
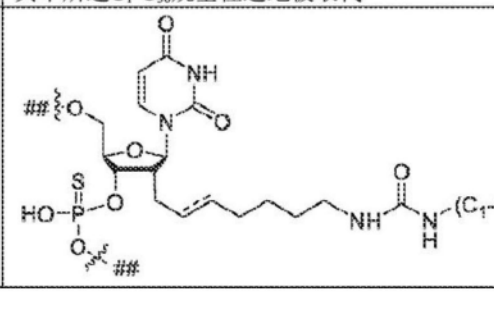
[0438]

S2-43	
S2-44	
S2-45	
S2-46	
S2-47	

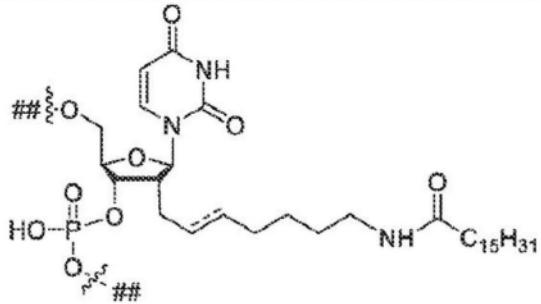
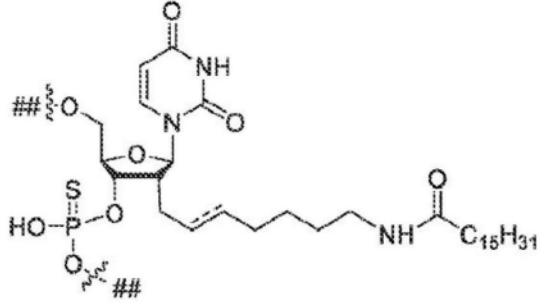
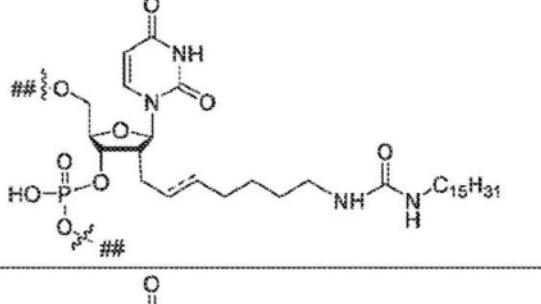
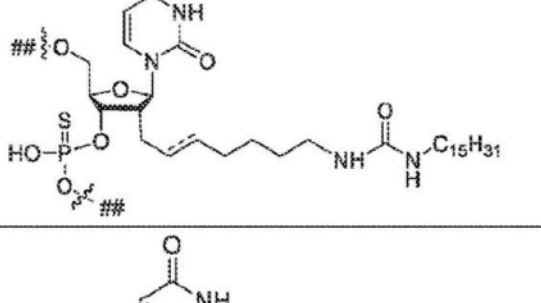
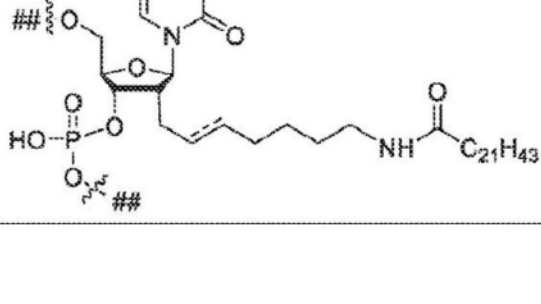
[0439]

S2-48	
S2-49	
S2-50	
S2-51	

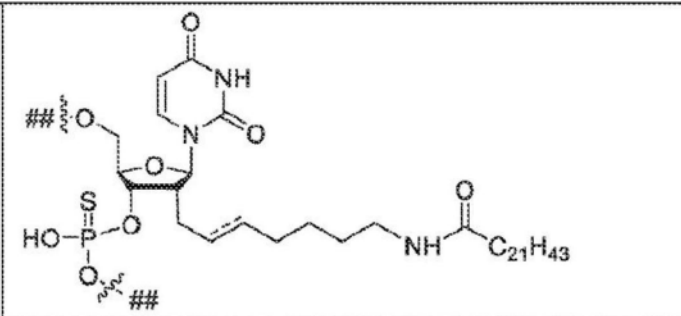
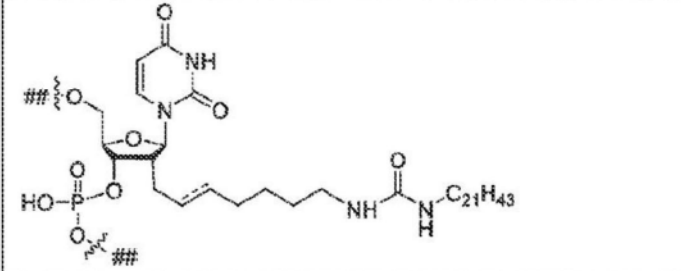
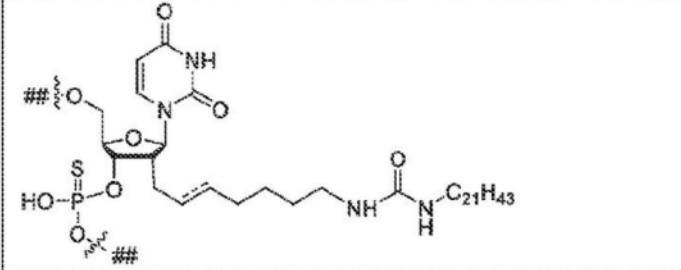
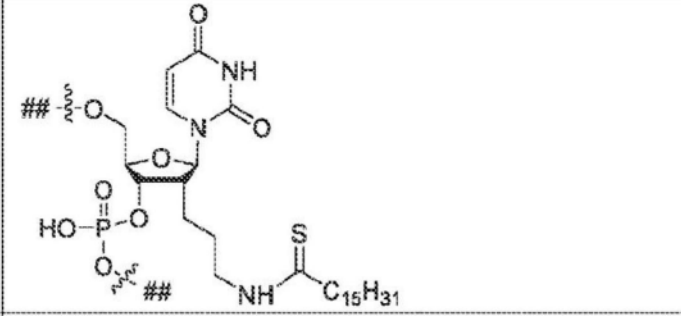
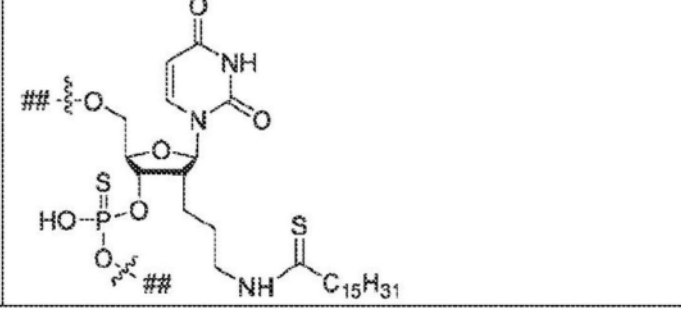
[0440]

S2-52	
S2-53	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-54	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-55	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-56	

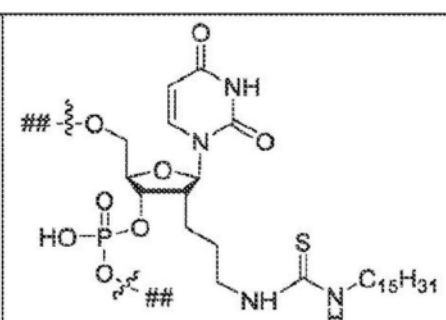
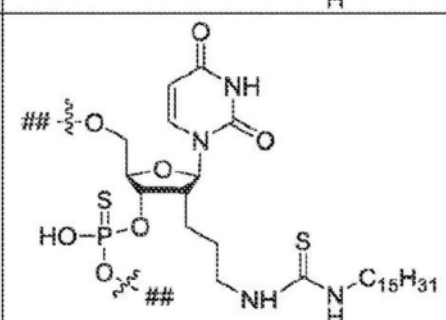
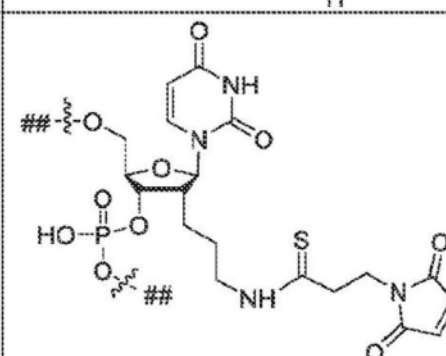
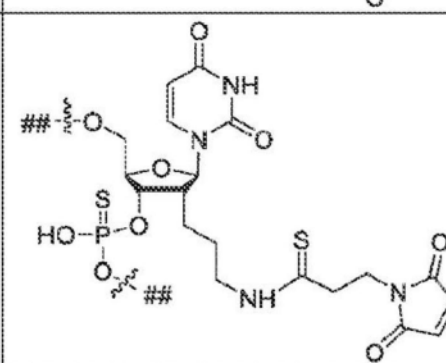
[0441]

	其中所述C ₁ -C ₃₀ 烷基任选地被取代
S2-57	
S2-58	
S2-59	
S2-60	
S2-61	

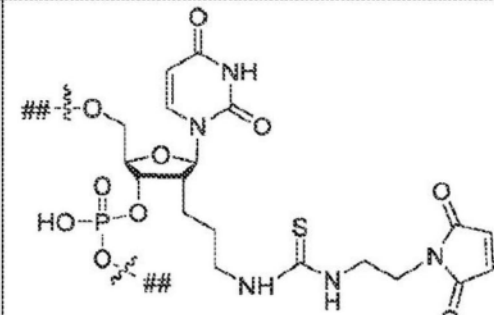
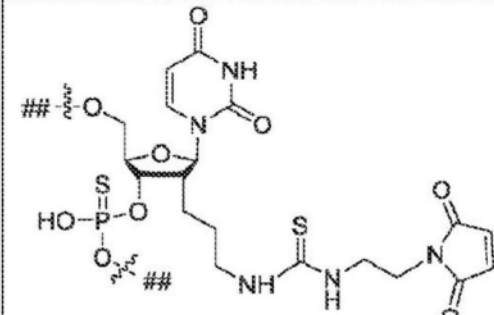
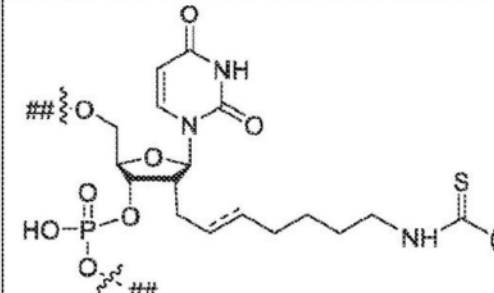
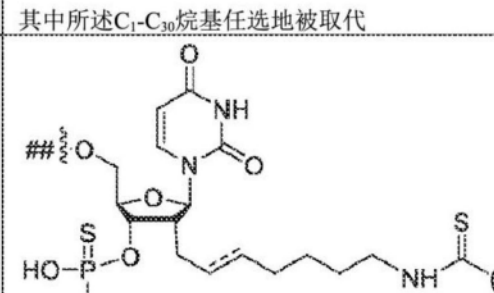
[0442]

S2-62	
S2-63	
S2-64	
S2-65	
S2-66	

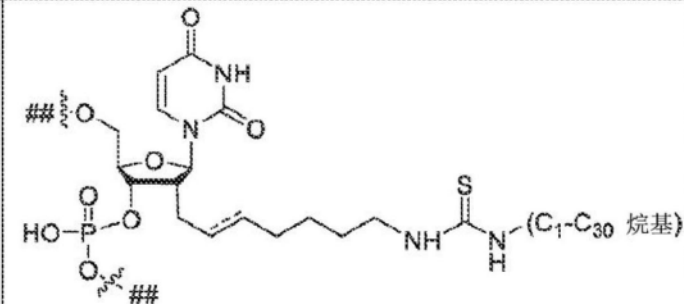
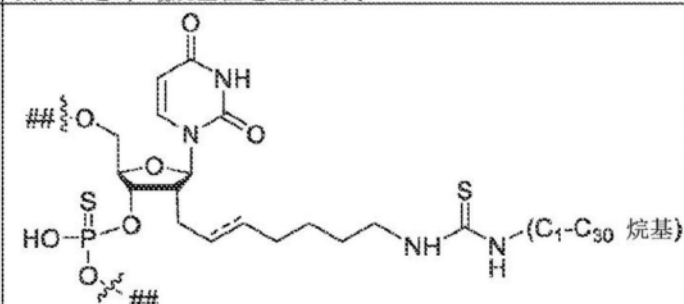
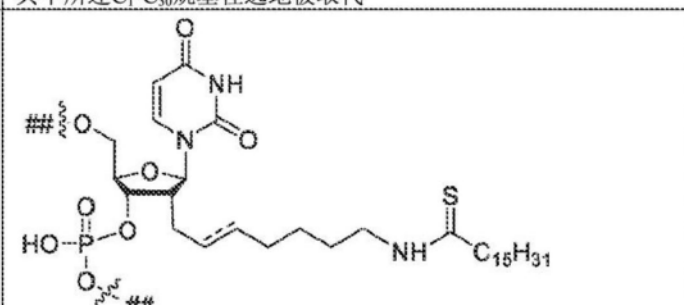
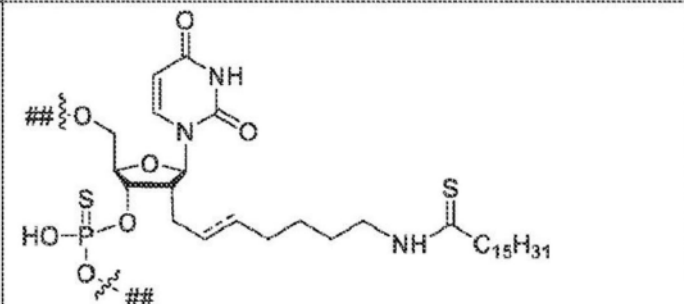
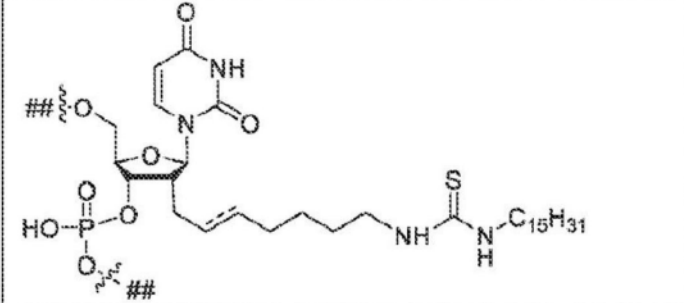
[0443]

S2-67	
S2-68	
S2-69	
S2-70	

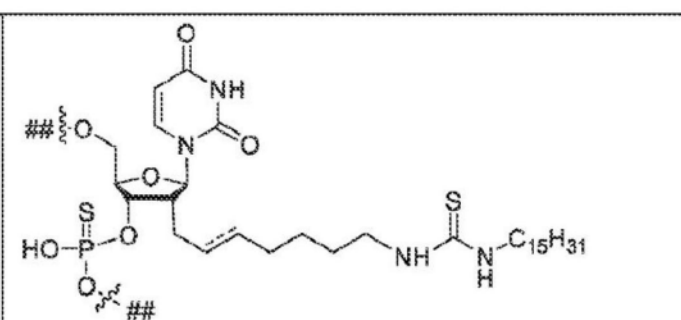
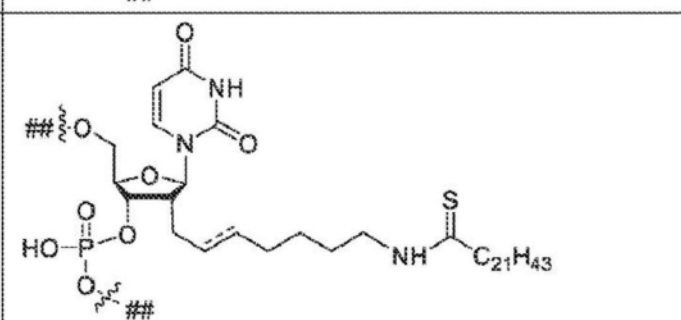
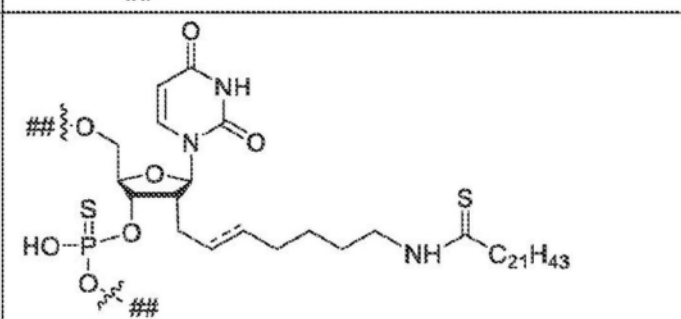
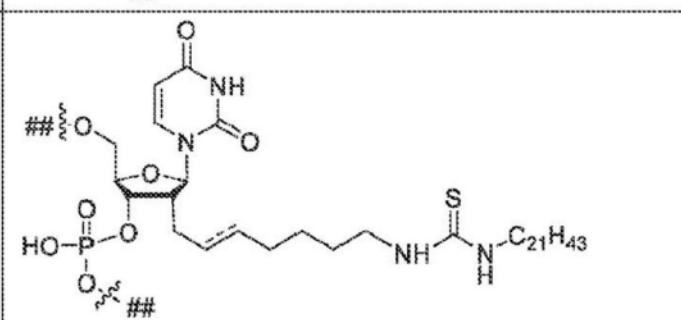
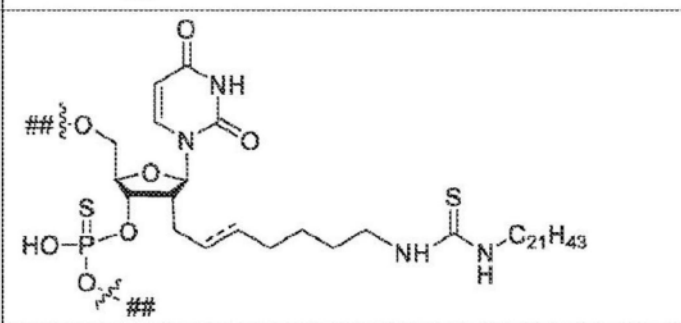
[0444]

S2-71	
S2-72	
S2-73	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-74	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代

[0445]

S2-75	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-76	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-77	
S2-78	
S2-79	

[0446]

S2-80	
S2-81	
S2-82	
S2-83	
S2-84	

[0447]

S2-85	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCNC(=O)C[C@H]1O[C@H](COP(=O)(O)OC[C@H]2O[C@H](COZ)[C@@H](B)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
S2-86	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCNC(=O)C[C@H]1O[C@H](COP(=O)(O)OC[C@H]2O[C@H](COZ)[C@@H](B)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
S2-87	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCNC(=O)NC[C@H]1O[C@H](COP(=O)(O)OC[C@H]2O[C@H](COZ)[C@@H](B)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
S2-88	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCNC(=O)NC[C@H]1O[C@H](COP(=O)(O)OC[C@H]2O[C@H](COZ)[C@@H](B)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
S2-89	 <chem>NCC[C@H]1O[C@H](COP(=O)(O)OC[C@H]2O[C@H](COZ)[C@@H](B)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
S2-90	 <chem>NCC[C@H]1O[C@H](COP(=O)(O)OC[C@H]2O[C@H](COZ)[C@@H](B)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
S2-91	 <chem>O=C1C=CC(=O)N1CC(=O)NCC[C@H]1O[C@H](COP(=O)(O)OC[C@H]2O[C@H](COZ)[C@@H](B)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>

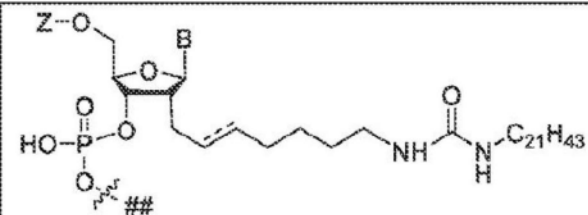
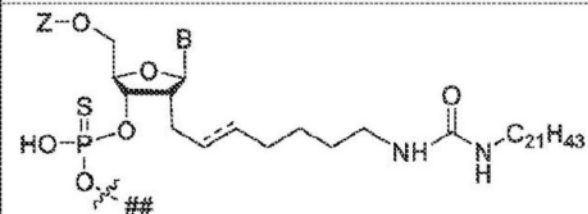
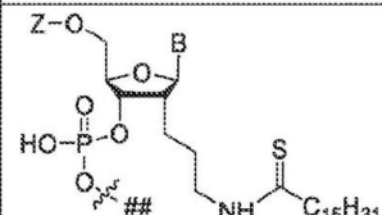
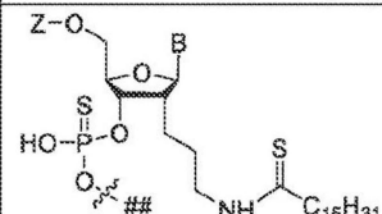
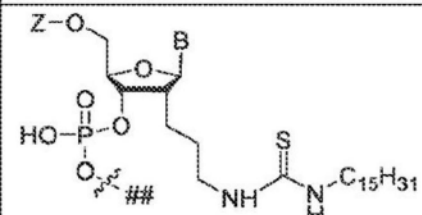
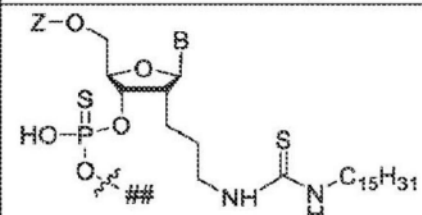
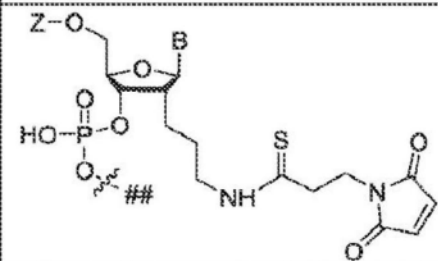
[0448]

S2-92	
S2-93	
S2-94	
S2-95	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-96	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-97	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代

S2-98	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-99	
S2-100	
S2-101	
S2-102	
S2-103	
S2-104	

[0449]

[0450]

S2-105	
S2-106	
S2-107	
S2-108	
S2-109	
S2-110	
S2-111	

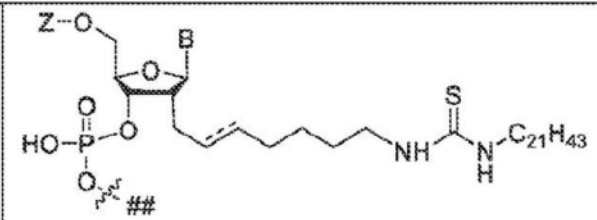
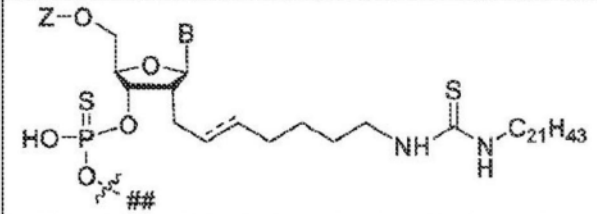
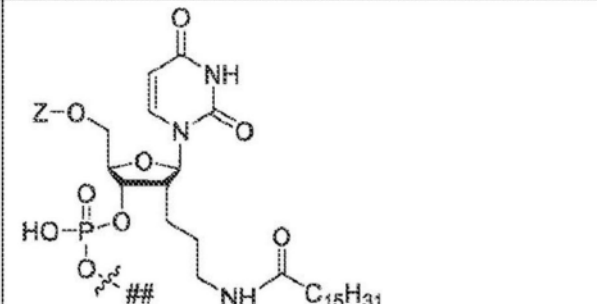
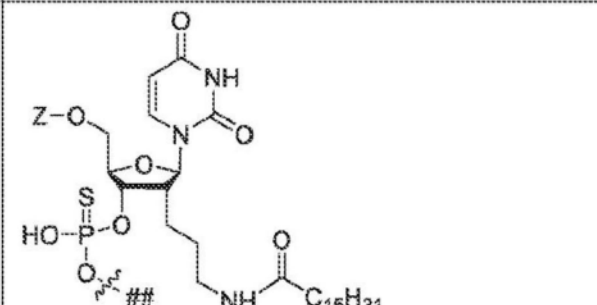
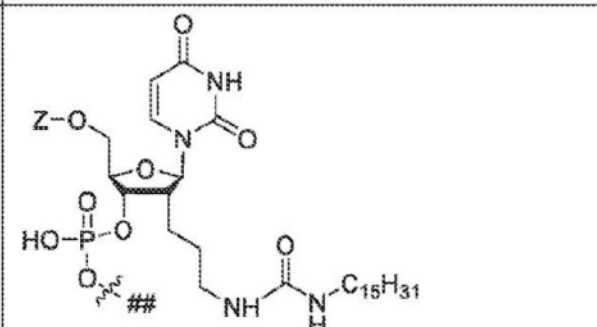
[0451]

S2-112	
S2-113	
S2-114	
S2-115	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-116	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-117	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代

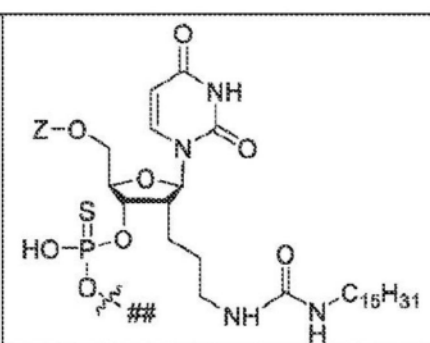
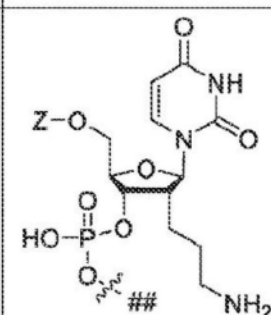
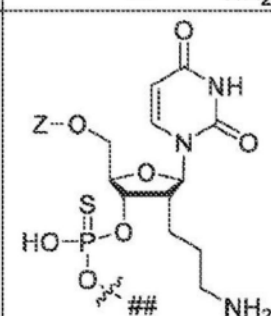
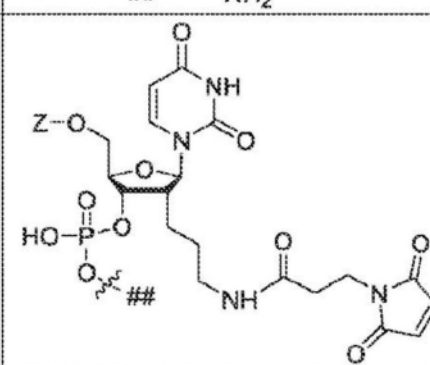
[0452]

S2-118	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-119	
S2-120	
S2-121	
S2-122	
S2-123	
S2-124	

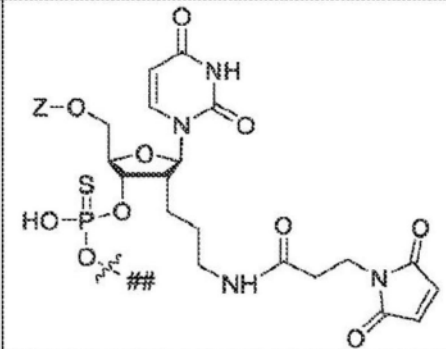
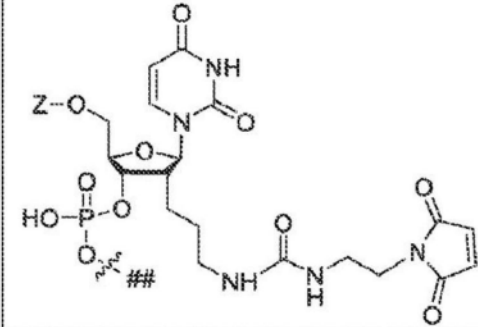
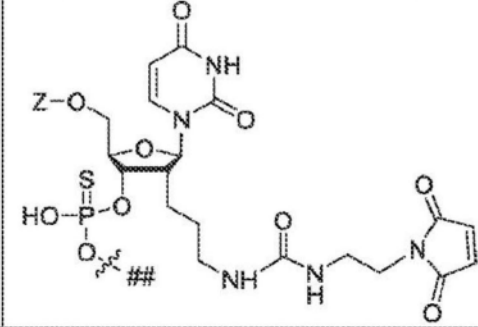
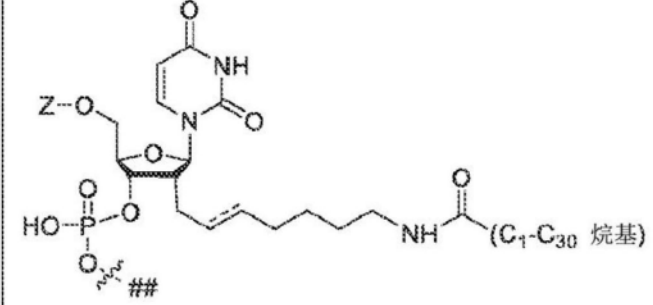
[0453]

S2-125	
S2-126	
S2-127	
S2-128	
S2-129	

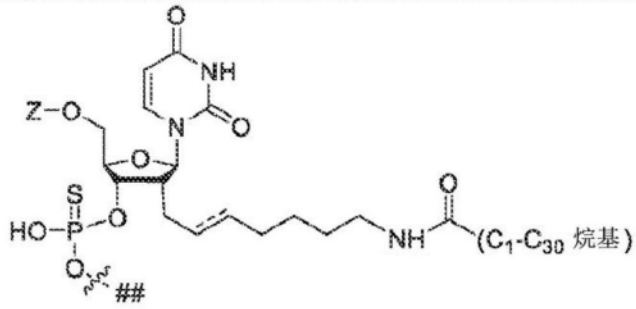
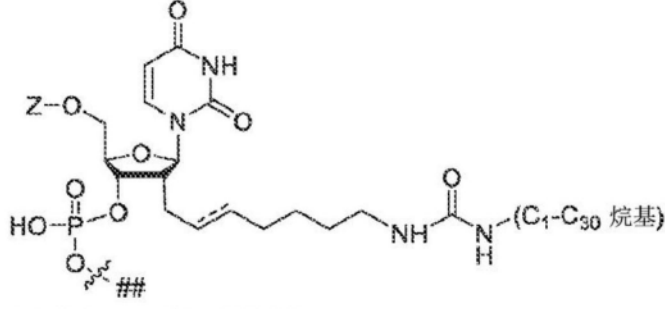
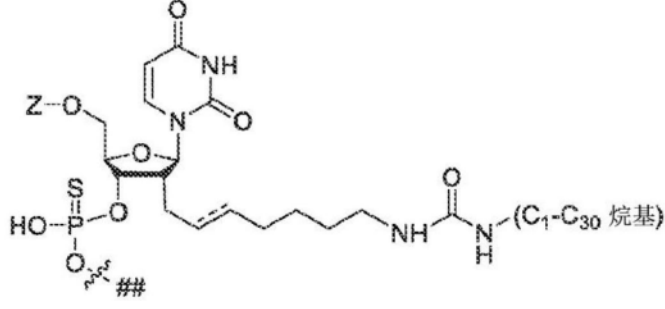
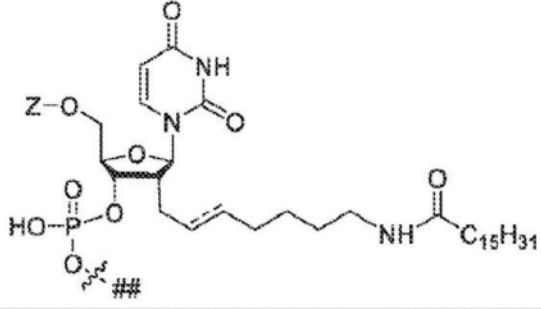
[0454]

S2-130	
S2-131	
S2-132	
S2-133	

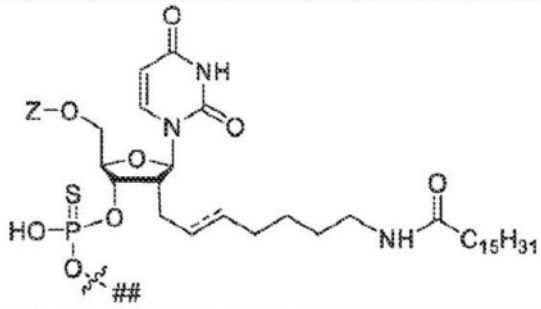
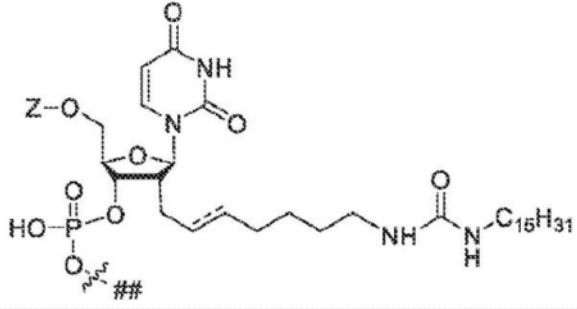
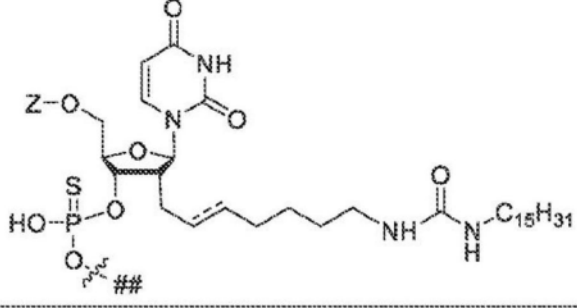
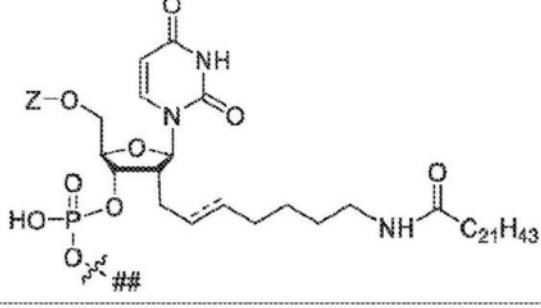
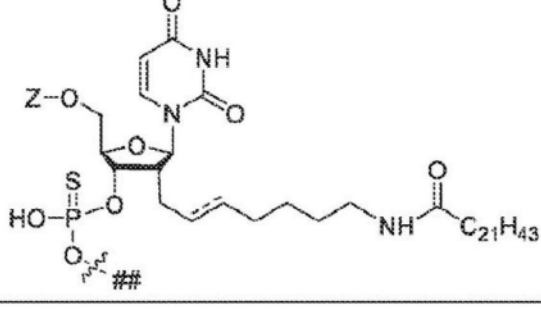
[0455]

S2-134	
S2-135	
S2-136	
S2-137	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代

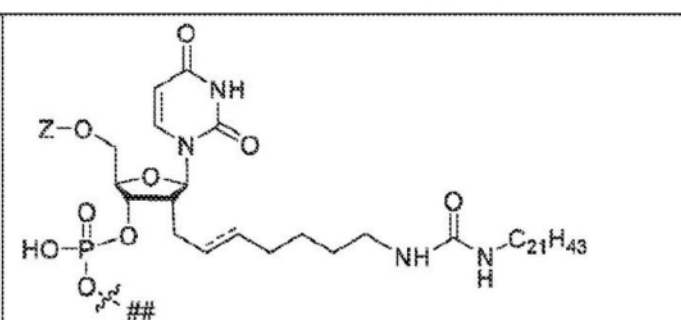
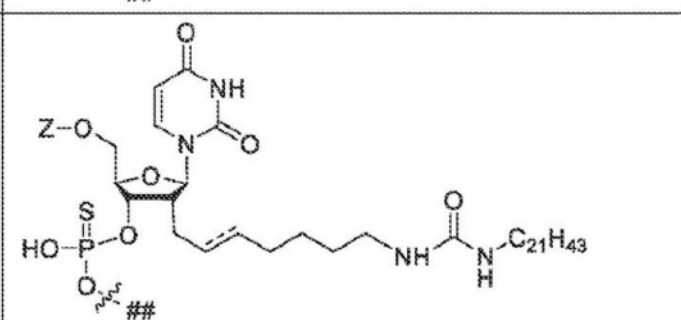
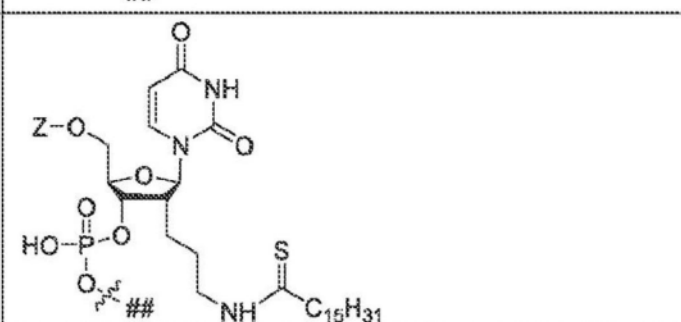
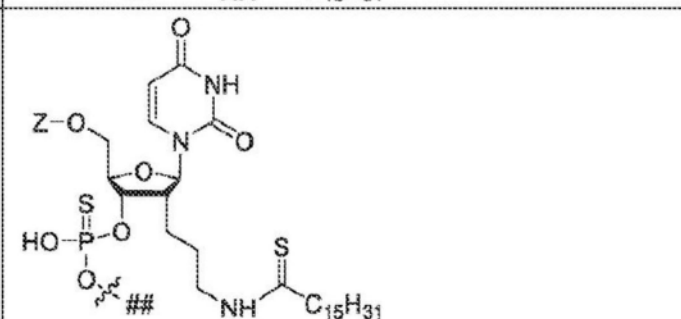
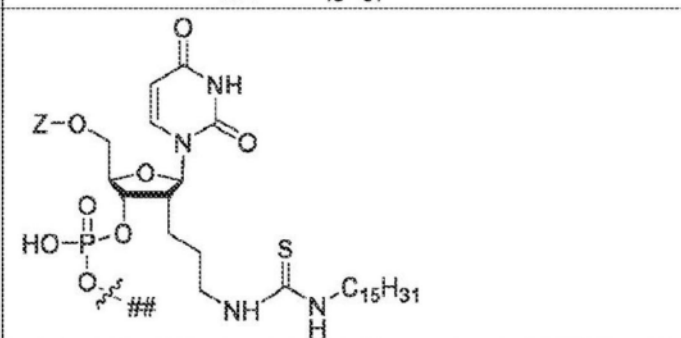
[0456]

S2-138	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-139	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-140	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-141	

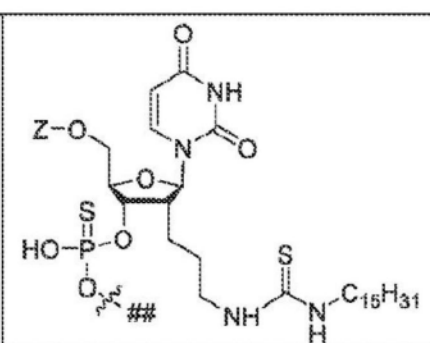
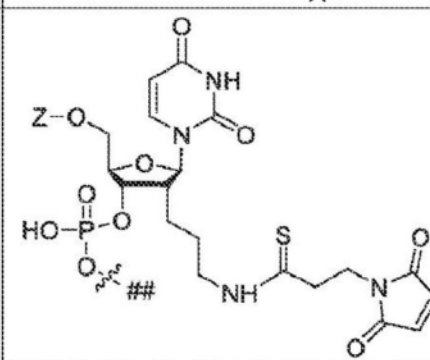
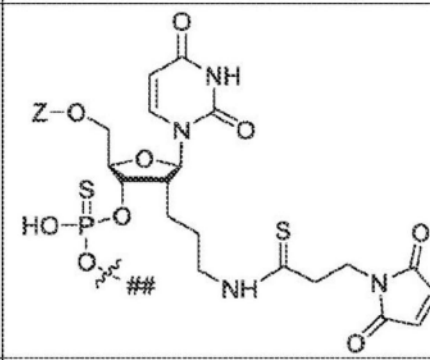
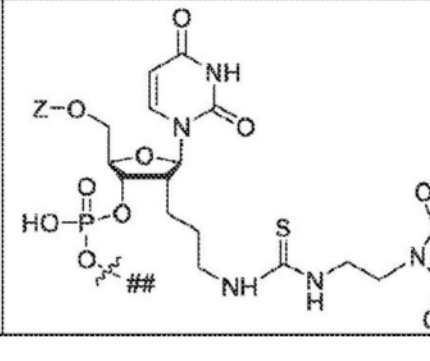
[0457]

S2-142	
S2-143	
S2-144	
S2-145	
S2-146	

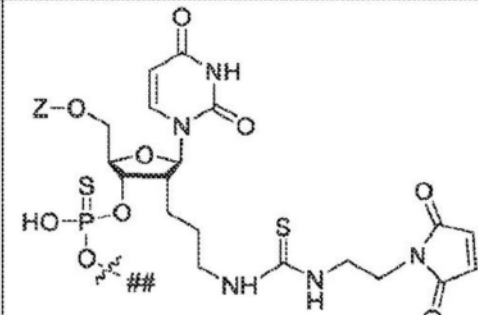
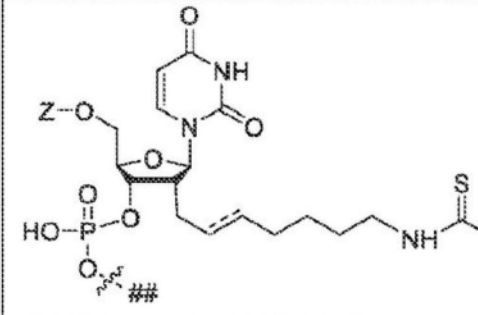
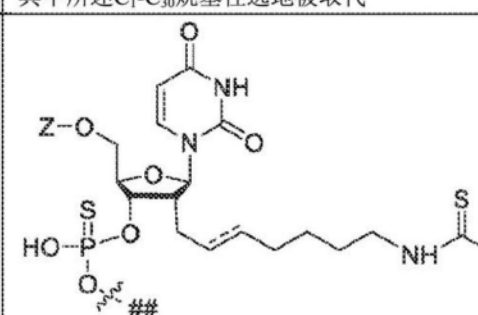
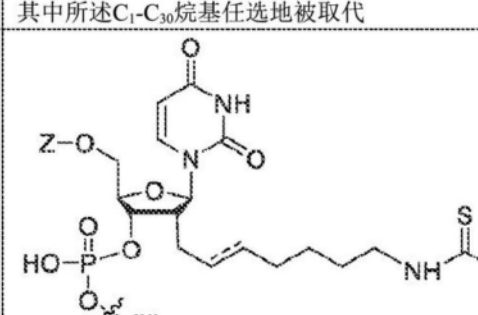
[0458]

S2-147	
S2-148	
S2-149	
S2-150	
S2-151	

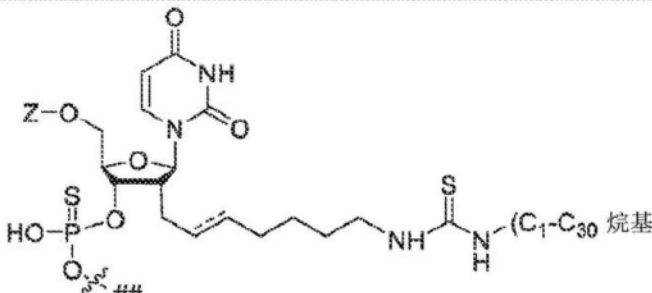
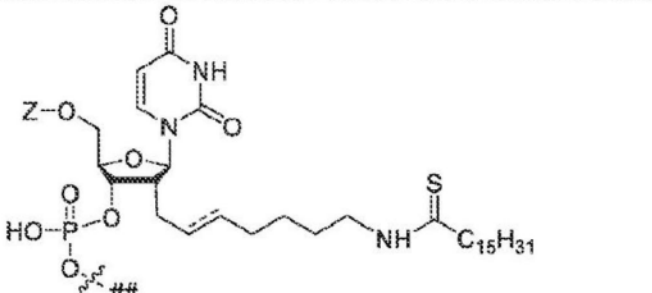
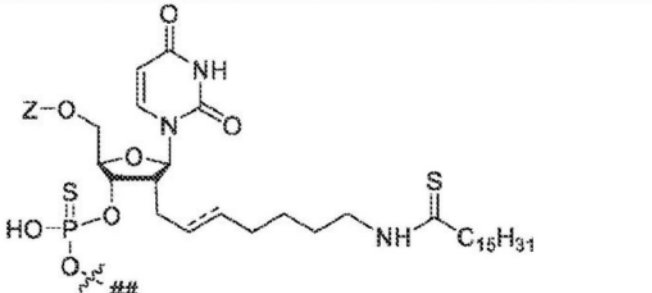
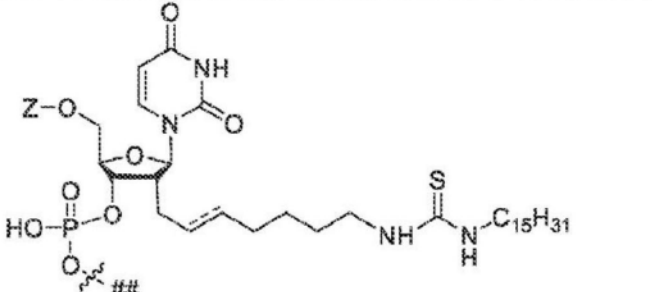
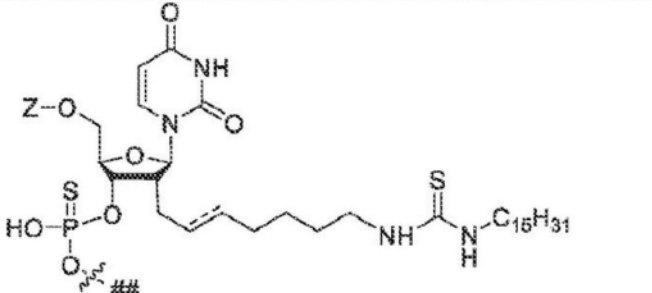
[0459]

S2-152	
S2-153	
S2-154	
S2-155	

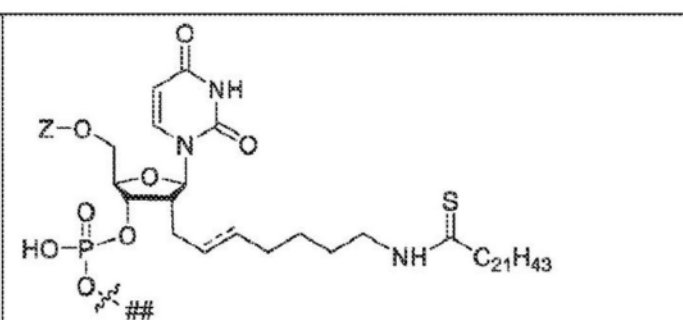
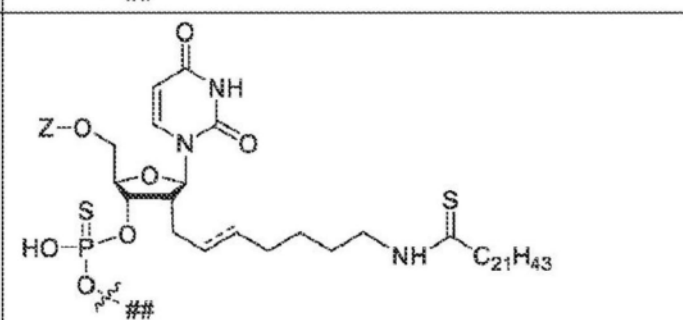
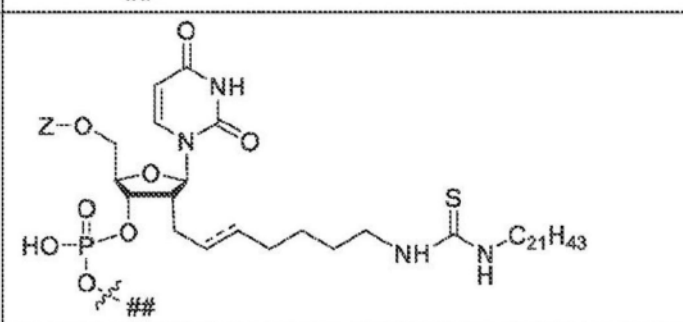
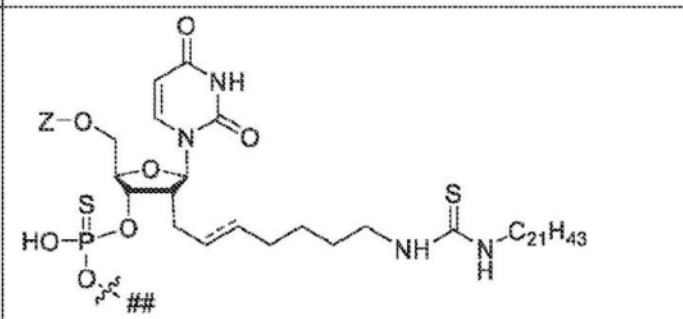
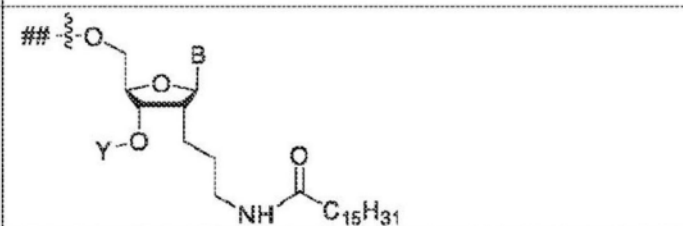
[0460]

S2-156	
S2-157	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-158	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-159	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代

[0461]

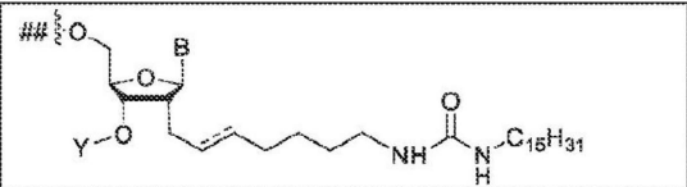
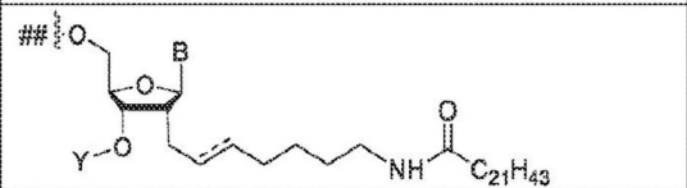
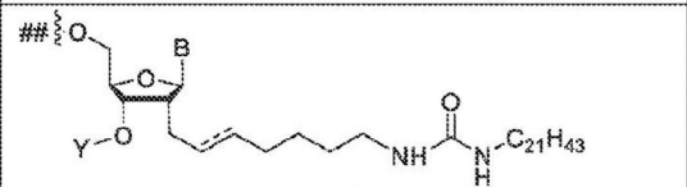
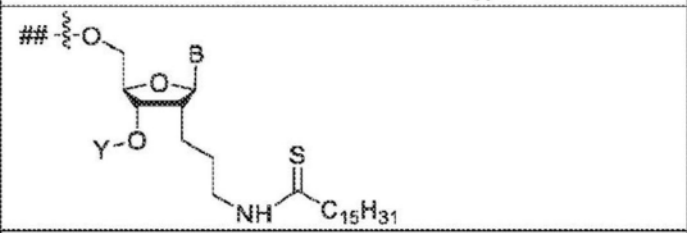
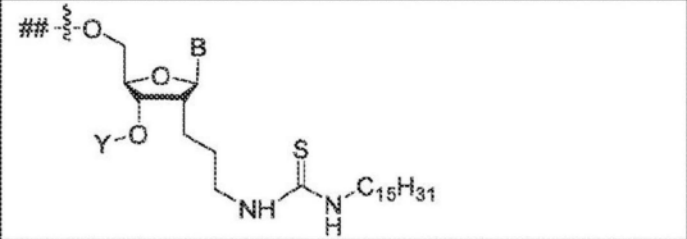
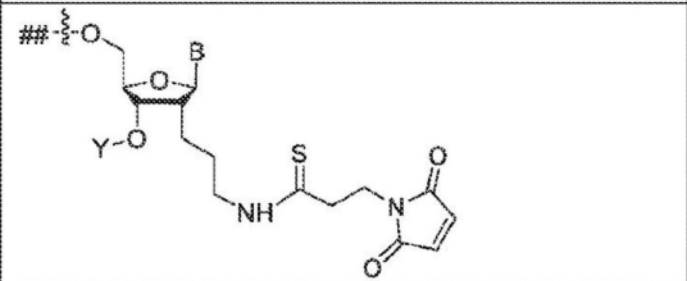
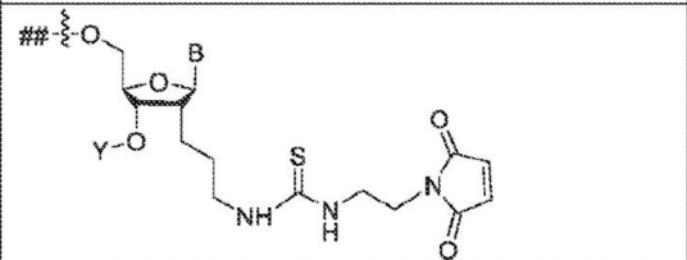
S2-160	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-161	
S2-162	
S2-163	
S2-164	

[0462]

S2-165	
S2-166	
S2-167	
S2-168	
S2-169	

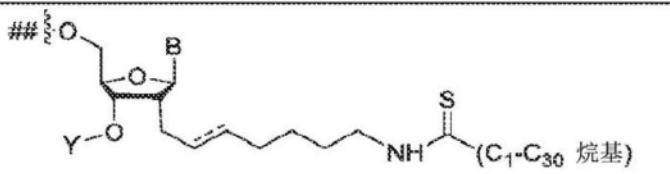
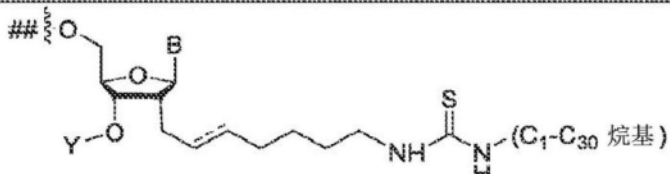
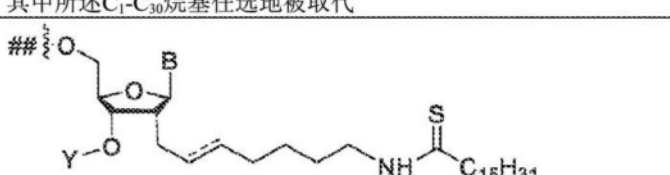
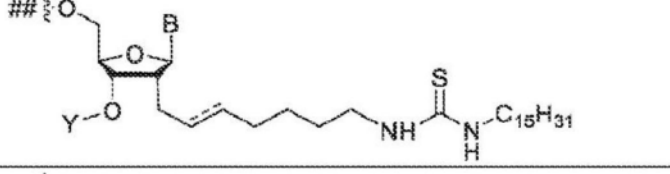
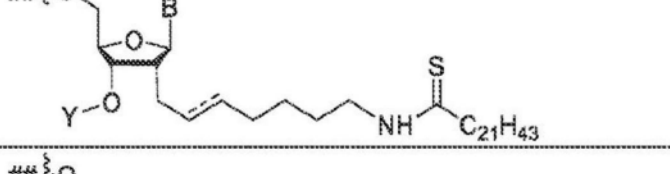
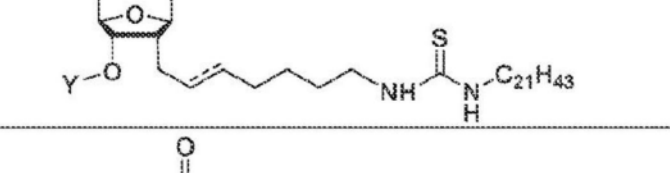
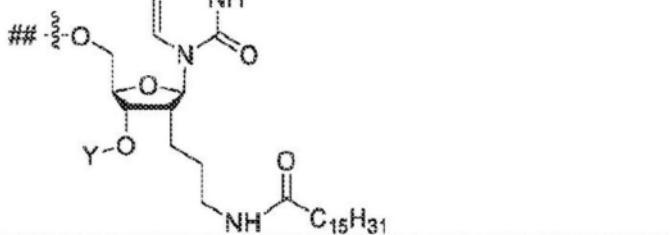
[0463]

S2-170	
S2-171	
S2-172	
S2-173	
S2-174	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-175	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-176	

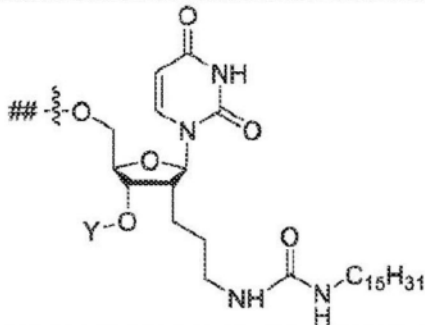
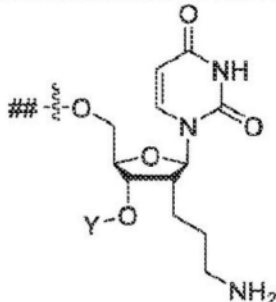
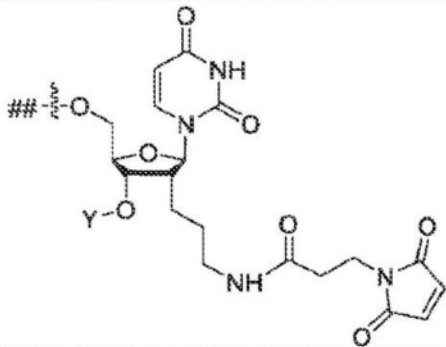
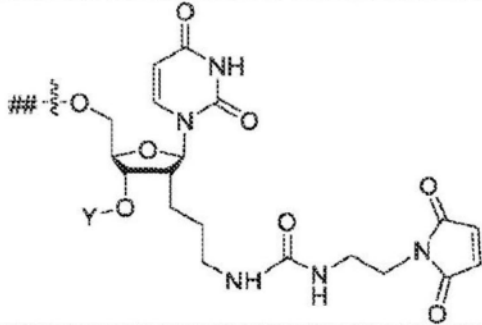
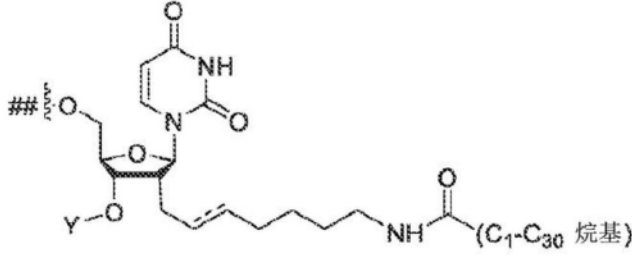
S2-177	
S2-178	
S2-179	
S2-180	
S2-181	
S2-182	
S2-183	

[0464]

[0465]

S2-184	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-185	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-186	
S2-187	
S2-188	
S2-189	
S2-190	

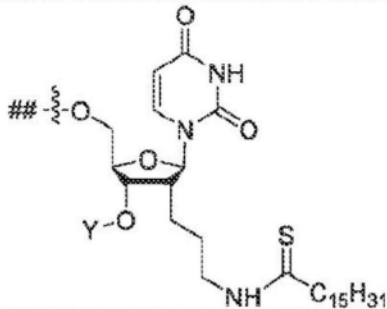
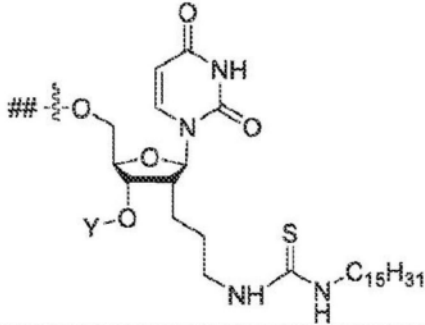
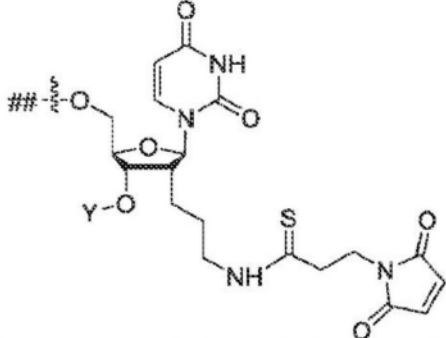
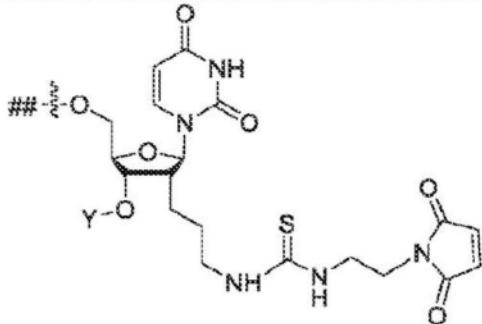
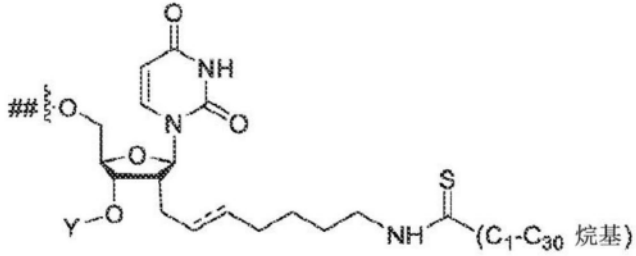
[0466]

S2-191	
S2-192	
S2-193	
S2-194	
S2-195	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代

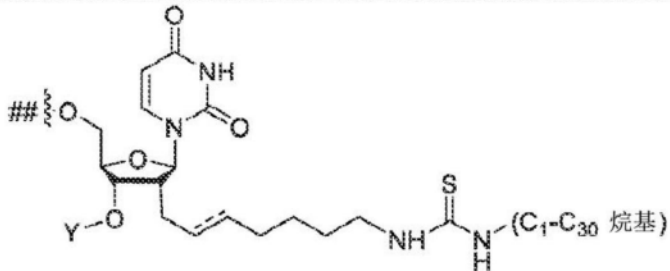
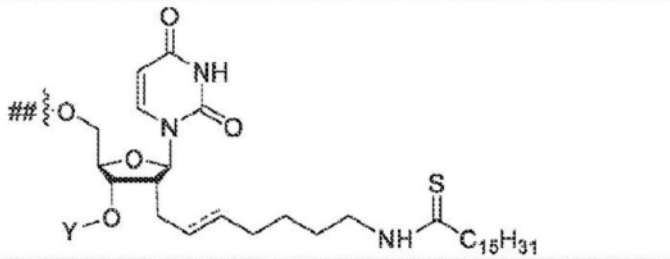
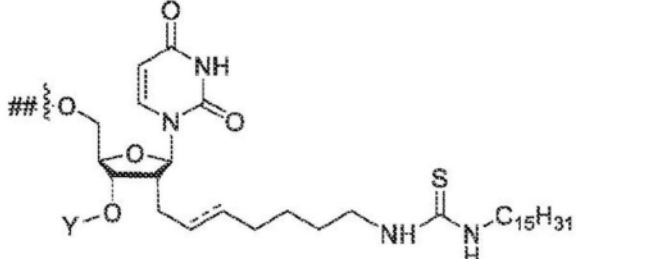
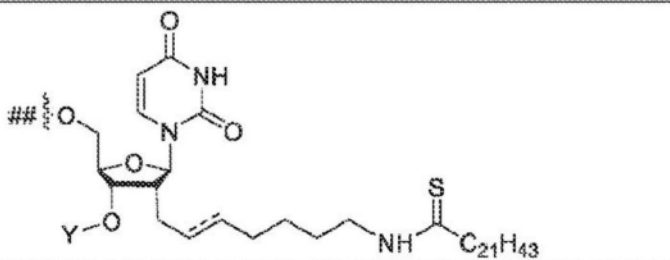
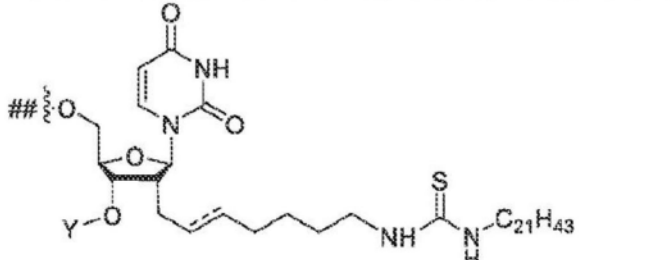
[0467]

S2-196	其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-197	
S2-198	
S2-199	
S2-200	

[0468]

S2-201	
S2-202	
S2-203	
S2-204	
S2-205	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代

[0469]

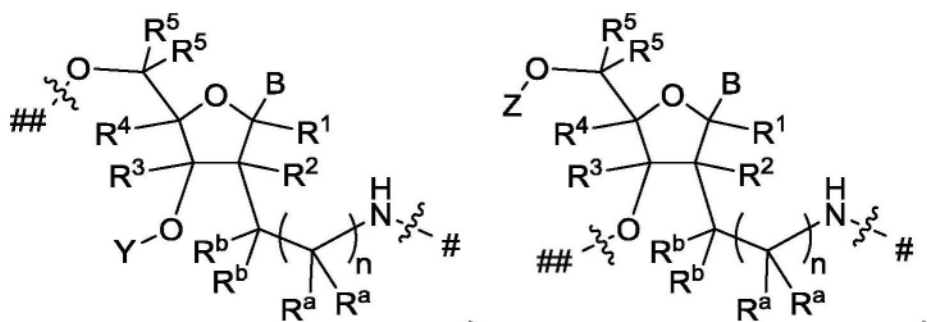
S2-206	 其中所述C₁-C₃₀烷基任选地被取代
S2-207	
S2-208	
S2-209	
S2-210	

[0470] 在一些方面中,本公开内容提供了一种缀合物或其药学上可接受的盐,其中所述缀合物包含:

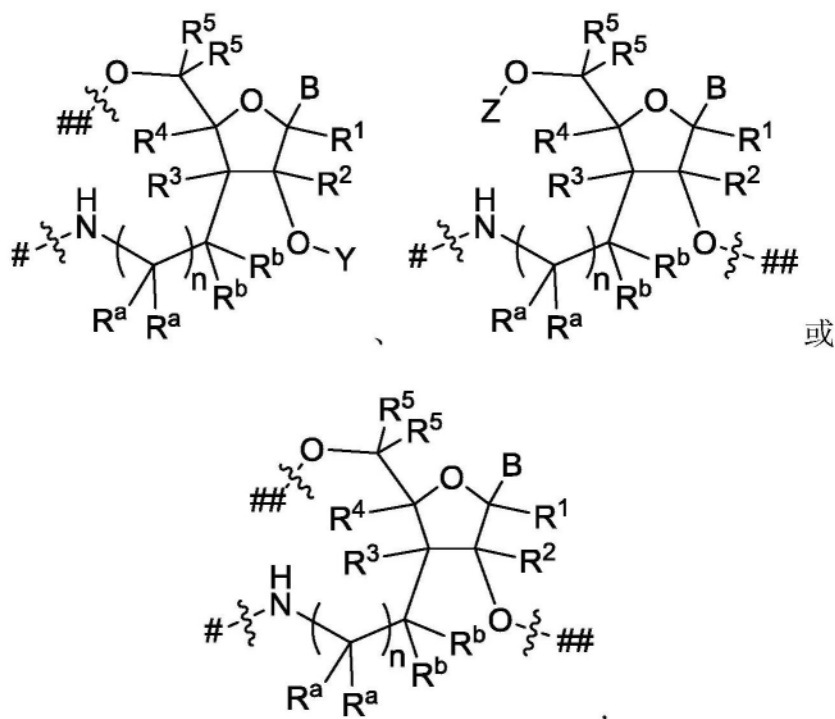
[0471] (i) 一个或更多个核酸剂;

[0472] (ii) 一个或更多个配体;以及

[0473] (iii) 一个或更多个接头单元,其中每个接头单元独立地是:



[0474]



[0475] 其中变量 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, Y, Z, R^a, R^b$ 和 n 在本文中描述, #指示与配体的附接物, 并且##指示与核酸剂的附接物。

[0476] 在一些实施方案中, 附接物“#”是与配体的直接附接物, 即没有任何连接部分。

[0477] 在一些实施方案中, 附接物“#”是与配体的间接附接物, 即在接头单元和配体之间存在连接部分。在一些实施方案中, 连接部分是 C_1-C_{15} 亚烷基链, 其中任选地, 所述亚烷基链中一个或更多个碳原子可以独立地被一个或更多个 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-NHC(S)-$ 或 $-NHC(S)NH-$ 替换, 并且其中所述亚烷基链任选地例如被独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_6 烷氧基、 CN

和COOH的一个或更多个基团取代。在一些实施方案中,连接部分是包含两个、三个或更多个C₁-C₁₅亚烷基链的支链亚烷基链,其中任选地,所述亚烷基链中的每一个中的一个或更多个碳原子可以独立地被一个或更多个-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)NH-、-NHC(S)-或-NHC(S)NH-替换,并且其中所述亚烷基链中的每一个独立地任选地例如被独立地选自C₁-C₆烷基、卤素、OH、NH₂、C₁-C₆烷氧基、CN和COOH的一个或更多个基团取代。在一些实施方案中,连接部分是包含两个C₁-C₁₅亚烷基链的支链亚烷基链。在一些实施方案中,连接部分是包含三个C₁-C₁₅亚烷基链的支链亚烷基链。在一些实施方案中,连接部分是包含四个C₁-C₁₅亚烷基链的支链亚烷基链。

[0478] 在一些实施方案中,附接物“##”是与核酸剂的直接附接物,即没有任何连接部分。

[0479] 在一些实施方案中,附接物“##”是与核酸剂的间接附接物,即在接头单元和核酸剂之间存在连接部分。在一些实施方案中,连接部分是由如本文中对Y或Z定义的任何基团形成的基团。例如,连接部分是-P(N(CH₃)₂)(O)-,即由-P(N(CH₃)₂)(OH)形成的基团。在一些实施方案中,连接部分是由-P(R^Y)₂、-P(OR^Y)(N(R^Y)₂)、-P(=O)(OR^Y)R^Y、-P(=S)(OR^Y)R^Y、-P(=O)(SR^Y)R^Y、-P(=S)(SR^Y)R^Y、-P(=O)(OR^Y)₂、-P(=S)(OR^Y)₂、-P(=O)(SR^Y)₂或-P(=S)(SR^Y)₂中的任何一个或者由-P(R^Z)₂、-P(OR^Z)(N(R^Z)₂)、-P(=O)(OR^Z)R^Z、-P(=S)(OR^Z)R^Z、-P(=O)(SR^Z)R^Z、-P(=S)(SR^Z)R^Z、-P(=O)(OR^Z)₂、-P(=S)(OR^Z)₂、-P(=O)(SR^Z)₂或-P(=S)(SR^Z)₂中的任何一个形成的基团。

[0480] 在一些实施方案中,缀合物包含双链RNA(例如,双链siRNA)、一个或更多个配体和一个或更多个接头单元。

[0481] 在一些实施方案中,缀合物包含双链RNA(例如,双链siRNA)和从1个至10个接头单元(例如,从1个至10个、从1个至9个、从1个至8个、从1个至7个、从1个至6个、从1个至5个、从1个至4个或从1个至3个接头单元)、从2个至10个接头单元(例如,从2个至10个、从2个至9个、从2个至8个、从2个至7个、从2个至6个、从2个至5个、从2个至4个或从2个至3个接头单元)、从3个至10个接头单元(例如,从3个至10个、从3个至9个、从3个至8个、从3个至7个、从3个至6个、从3个至5个或从3个至4个接头单元)、从4个至10个接头单元(例如,从4个至10个、从4个至9个、从4个至8个、从4个至7个、从4个至6个或从4个至5个接头单元)、从5个至10个接头单元(例如,从5个至10个、从5个至9个、从5个至8个、从5个至7个或从5个至6个接头单元)或从6个至10个接头单元(例如,从6个至10个、从6个至9个、从6个至8个或从6个至7个接头单元)。

[0482] 在一些实施方案中,缀合物包含双链RNA(例如,双链siRNA)和1个接头单元、2个接头单元、3个接头单元、4个接头单元、5个接头单元、6个接头单元、7个接头单元、8个接头单元、9个接头单元或10个接头单元。

[0483] 在一些实施方案中,缀合物包含双链RNA(例如,双链siRNA)、一个或更多个配体和一个或更多个接头单元,其中:

[0484] 一个或更多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处);

[0485] 双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链的一个或更多个连续或离散的内部位置处的一个或更多个核苷或核苷酸被一个或更多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换;

[0486] 一个或更多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双

链RNA(例如,双链siRNA)的反义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处);和/或

[0487] 反义链的一个或多个连续或离散的内部位置处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换。

[0488] 在一些实施方案中,缀合物包含双链RNA(例如,双链siRNA)、一个或多个配体和一个或多个接头单元,其中:

[0489] 一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处);并且

[0490] 双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链的一个或多个连续或离散的内部位置处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换。

[0491] 在一些实施方案中,缀合物包含双链RNA(例如,双链siRNA)、一个或多个配体和一个或多个接头单元,其中:

[0492] 一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处);并且

[0493] 反义链的一个或多个连续或离散的内部位置处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换。

[0494] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处)。

[0495] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链的3'-末端位置。

[0496] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链的5'-末端位置。

[0497] 在一些实施方案中,双链RNA(例如,双链siRNA)的有义链的一个或多个连续或离散的内部位置处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换。

[0498] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链(例如,在3'-末端或5'-末端位置处)。

[0499] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链的3'-末端位置处。

[0500] 在一些实施方案中,一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)被连续地或离散地附接至双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链的5'-末端位置处。

[0501] 在一些实施方案中,双链RNA(例如,双链siRNA)的反义链的一个或多个连续或离散的内部位置处的一个或多个核苷或核苷酸被一个或多个接头单元(例如,从1个至3个接头单元)替换。

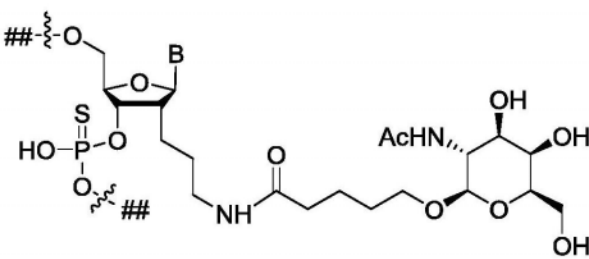
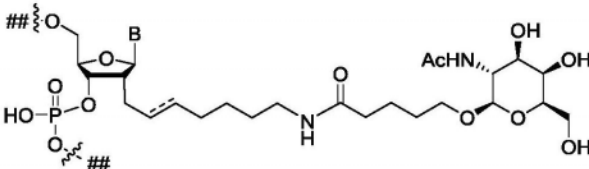
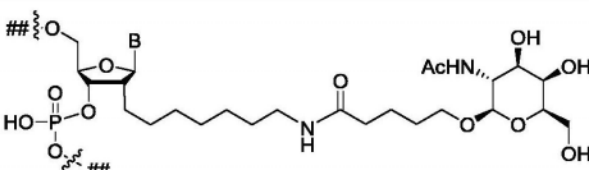
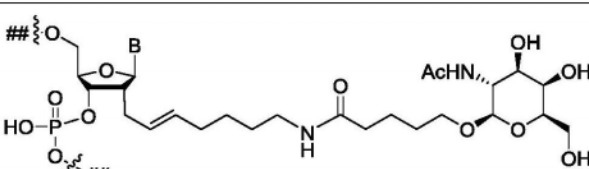
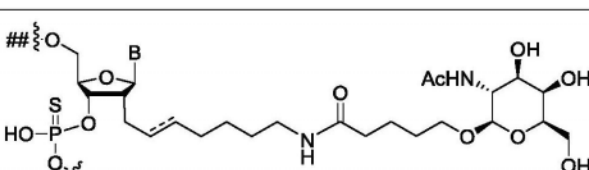
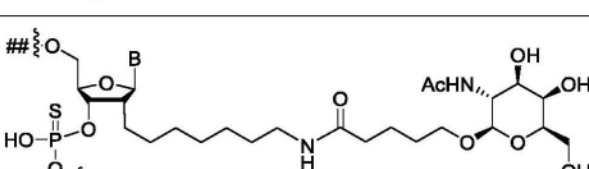
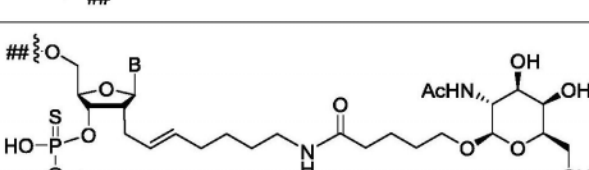
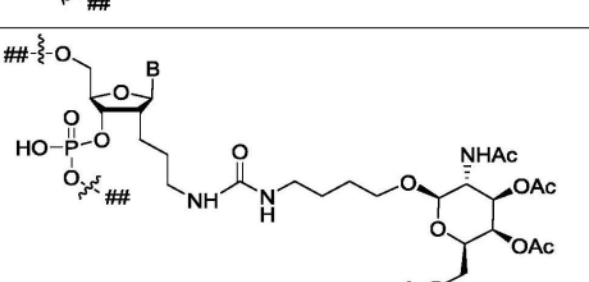
[0502] 在一些实施方案中,缀合物是(接头单元-(配体)₀₋₁)_p-((核酸剂)-(接头单元-(配体)₀₋₁)_s)_r-(核酸剂)_q,其中:

[0503] 每个接头单元独立于另一个接头单元,每个核酸剂独立于另一个核酸剂,并且每个配体独立于另一个配体;

- [0504] 每个r独立地是在从0至10的范围内的整数；
- [0505] 每个s独立地是在从0至10的范围内的整数；
- [0506] p是在从0至10的范围内的整数；
- [0507] q是0或1；并且
- [0508] 缀合物包含至少一个接头单元、至少一个核酸剂和至少一个配体。
- [0509] 在一些实施方案中,缀合物是(接头单元-(配体)₀₋₁)_p-((核酸剂)-(接头单元-(配体)₀₋₁)_s)_r-(核酸剂)。
- [0510] 在一些实施方案中,缀合物是(接头单元-(配体)₀₋₁)_p-((核酸剂)-(接头单元-(配体)₀₋₁)_s)_r。
- [0511] 在一些实施方案中,缀合物是(接头单元-(配体)₀₋₁)_p-(核酸剂)。
- [0512] 在一些实施方案中,缀合物是(核酸剂)-(接头单元-(配体)₀₋₁)_s-(核酸剂)。
- [0513] 在一些实施方案中,缀合物选自表C中描述的缀合物,其中核酸剂被附接在##处,并且##是本文描述的直接附接物或间接附接物。
- [0514] 表C

化合物编号	结构
C-1	
C-2	
C-3	

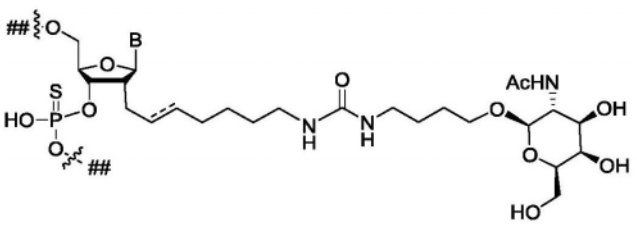
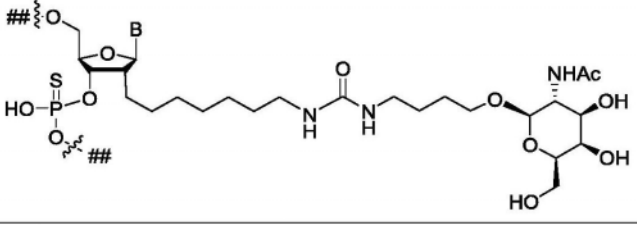
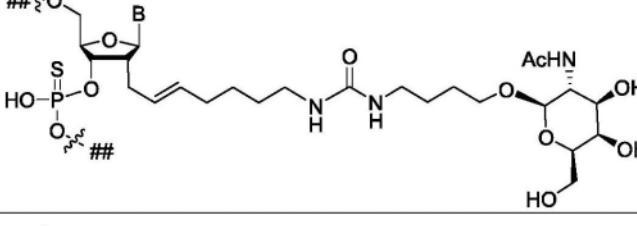
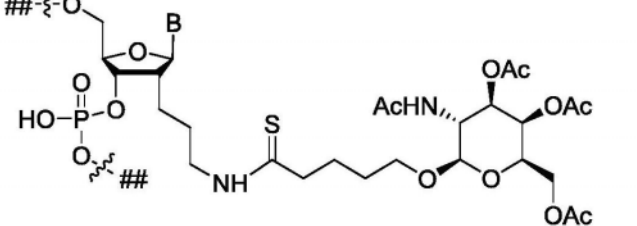
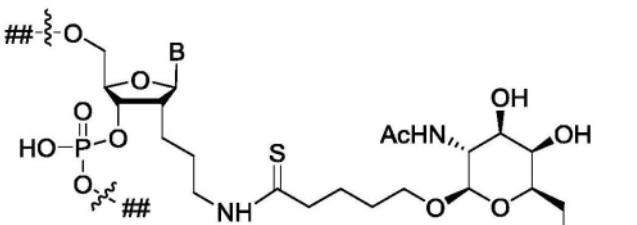
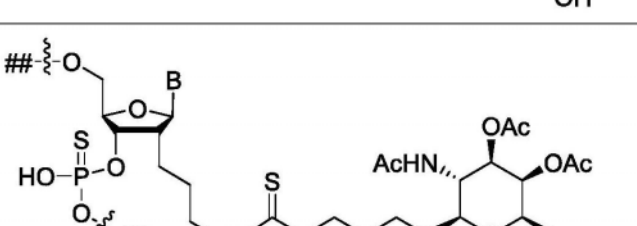
[0516]

C-4	
C-5	
C-6	
C-7	
C-8	
C-9	
C-10	
C-11	

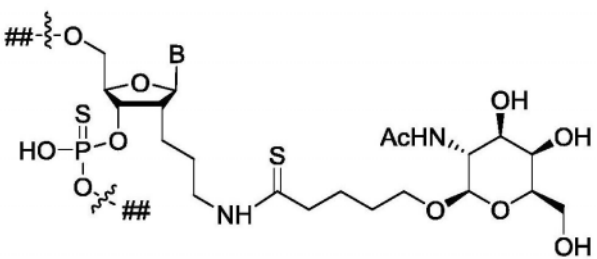
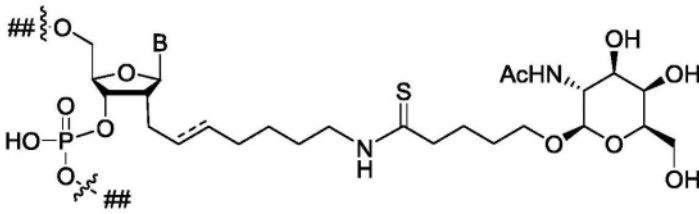
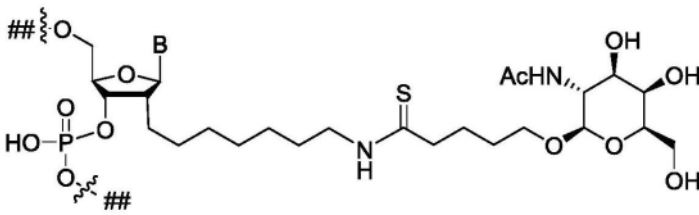
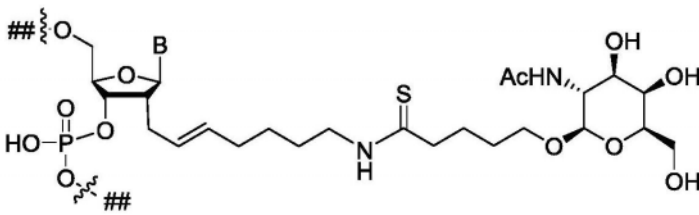
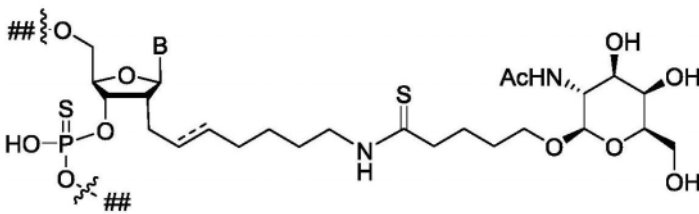
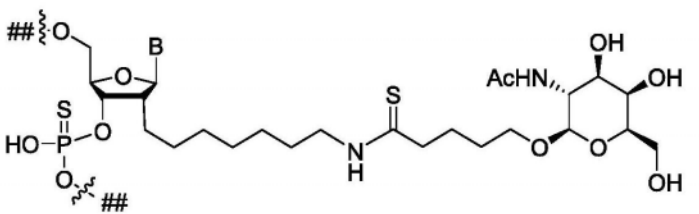
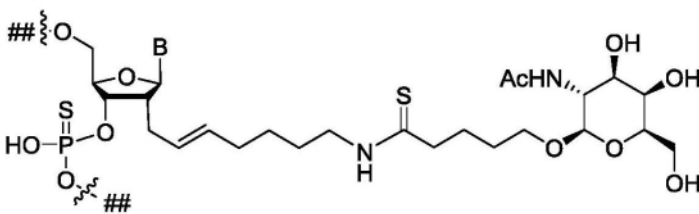
C-12	
C-13	
C-14	
C-15	
C-16	
C-17	

[0517]

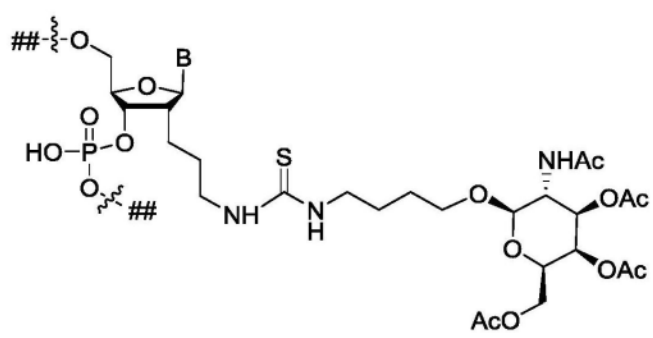
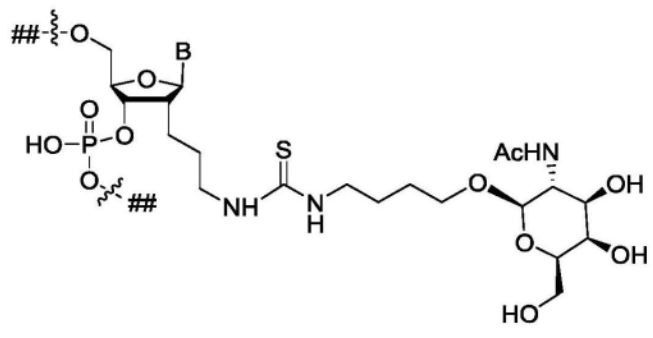
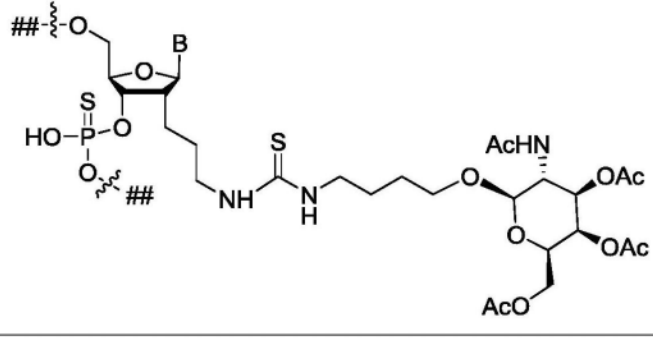
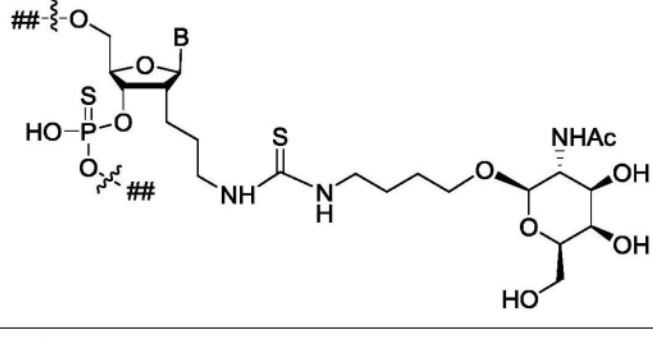
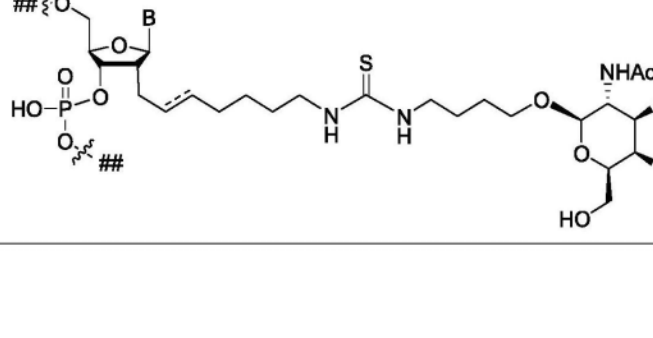
[0518]

C-18	
C-19	
C-20	
C-21	
C-22	
C-23	

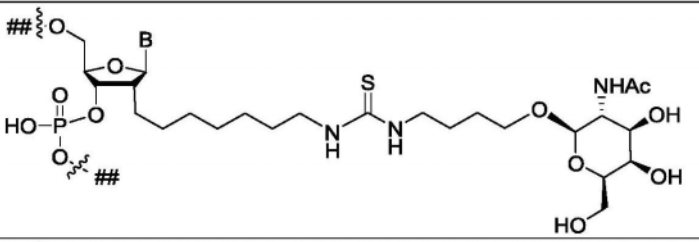
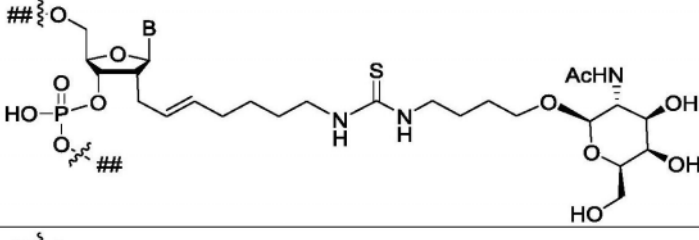
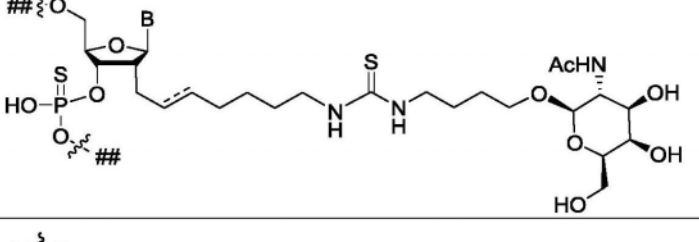
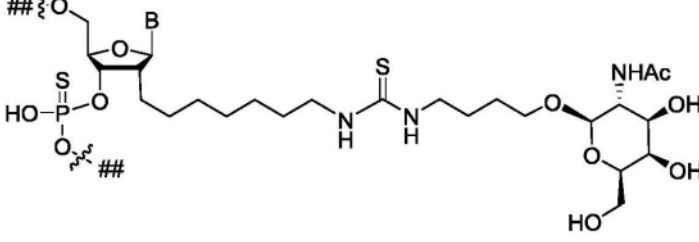
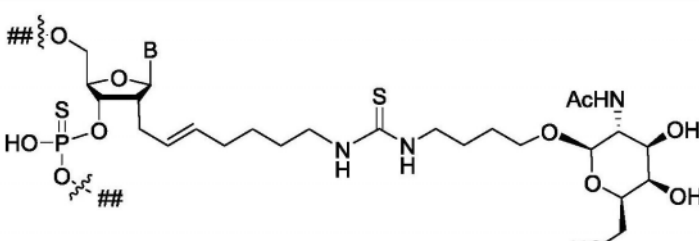
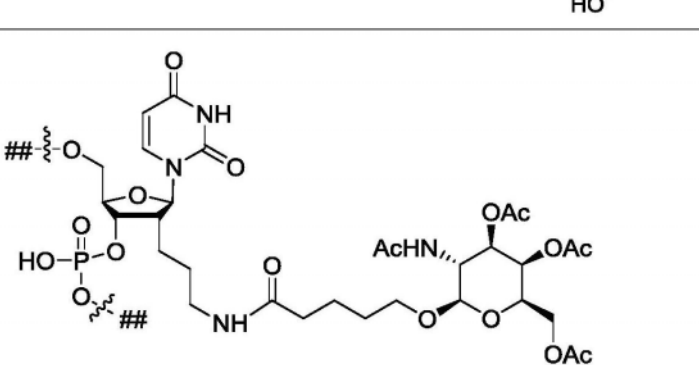
[0519]

C-24	
C-25	
C-26	
C-27	
C-28	
C-29	
C-30	

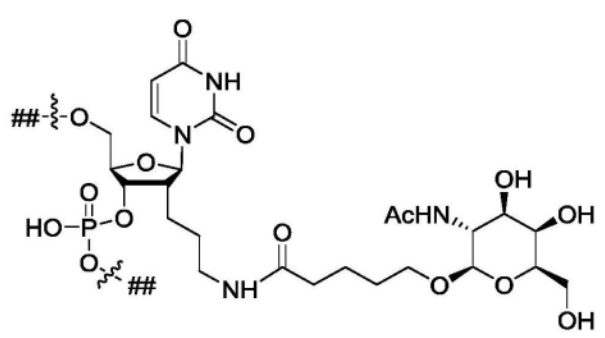
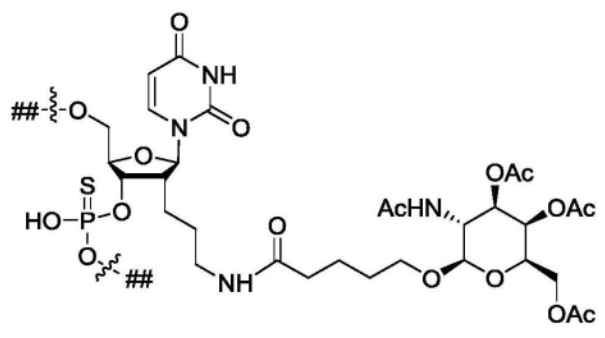
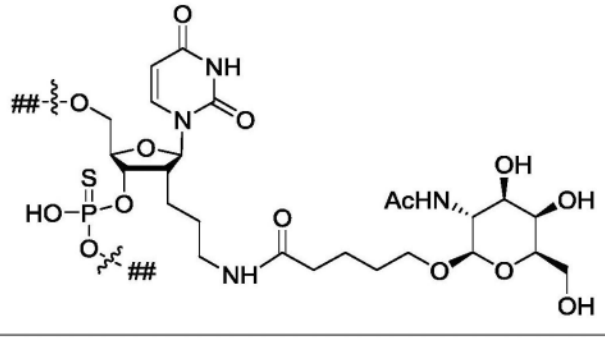
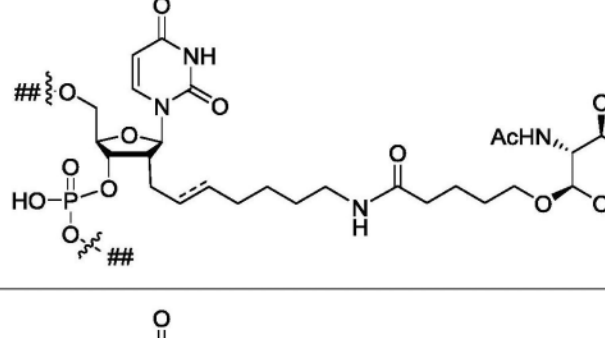
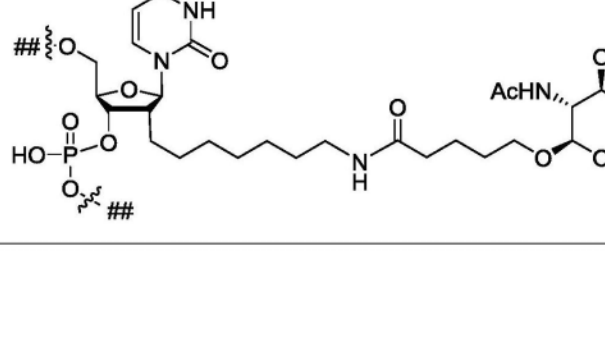
[0520]

C-31	
C-32	
C-33	
C-34	
C-35	

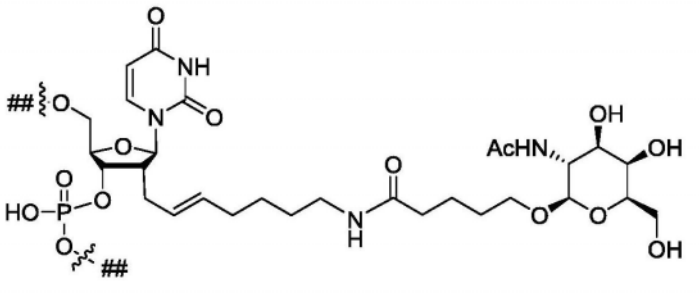
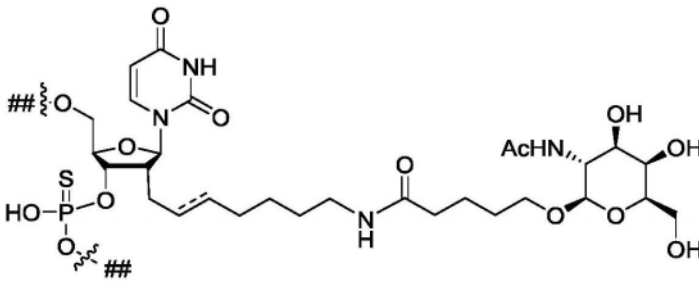
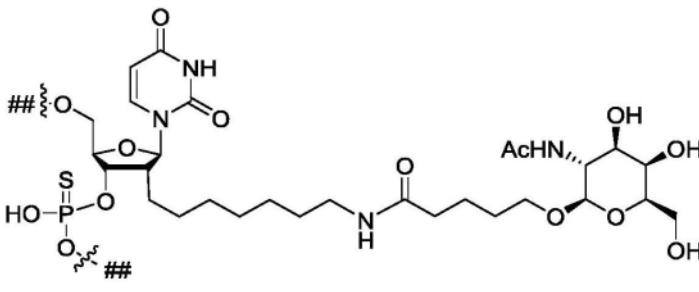
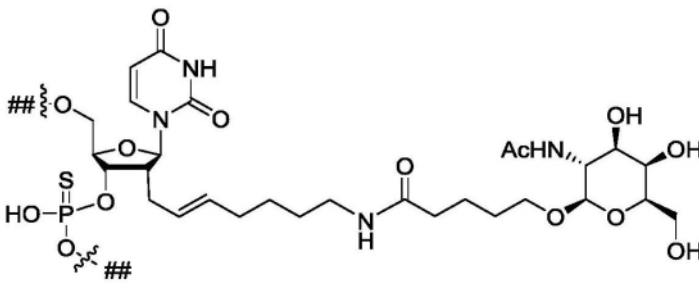
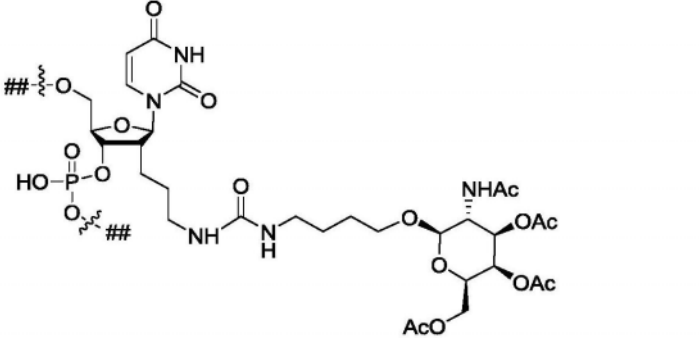
[0521]

C-36	
C-37	
C-38	
C-39	
C-40	
C-41	

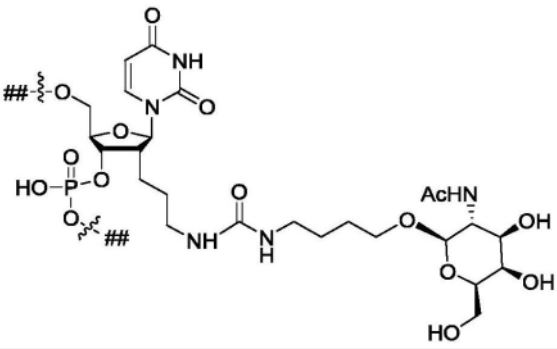
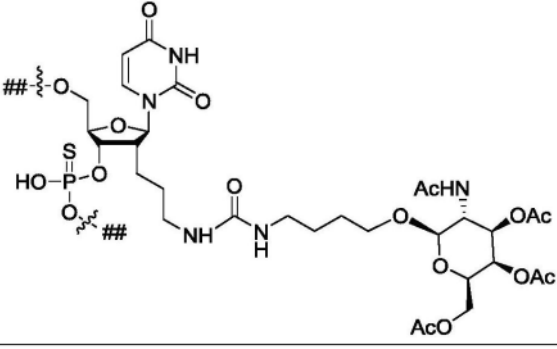
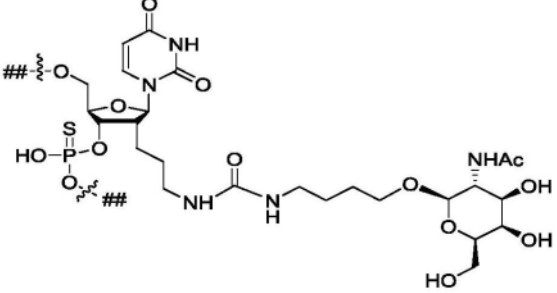
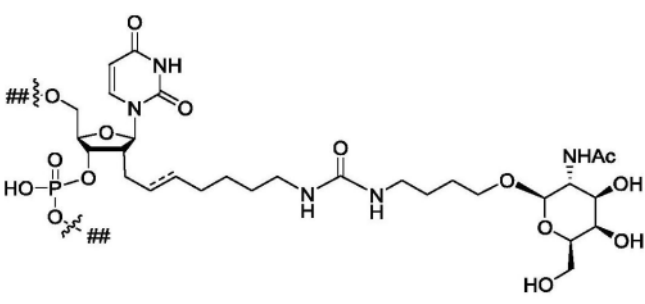
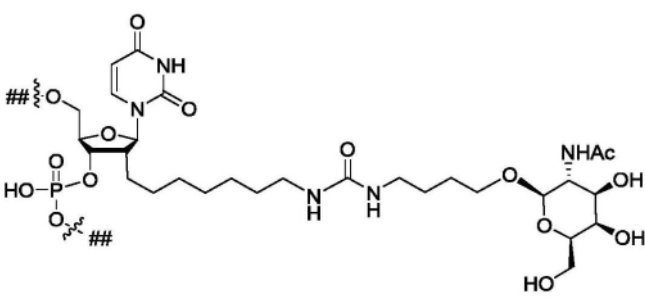
[0522]

C-42	
C-43	
C-44	
C-45	
C-46	

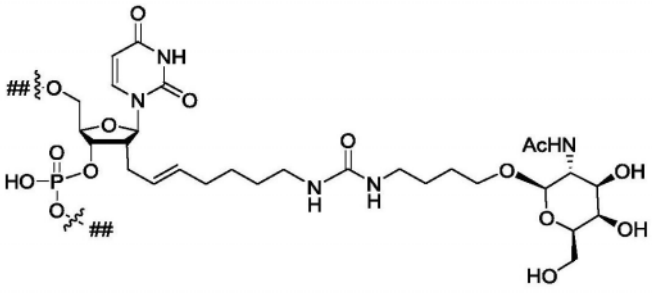
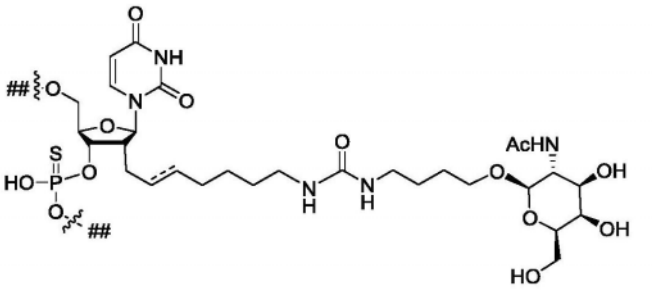
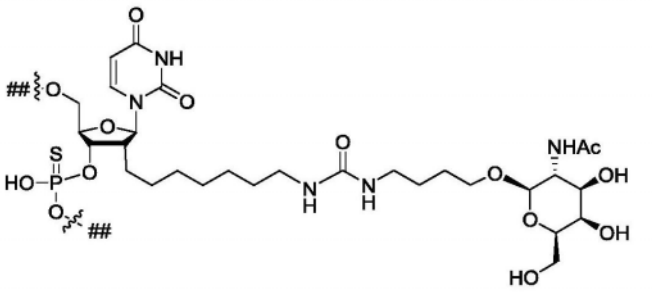
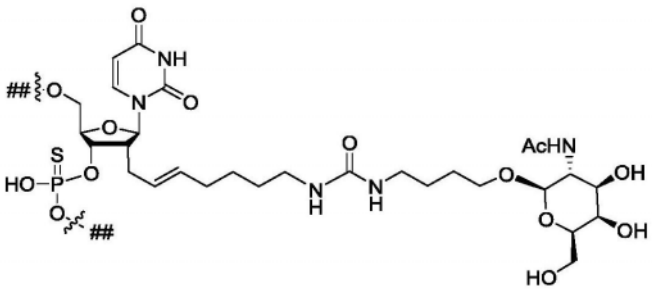
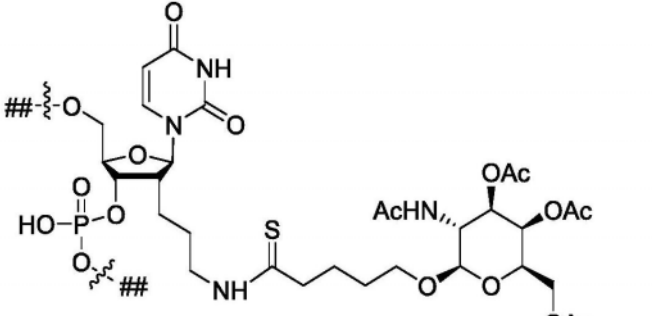
[0523]

C-47	
C-48	
C-49	
C-50	
C-51	

[0524]

C-52	
C-53	
C-54	
C-55	
C-56	

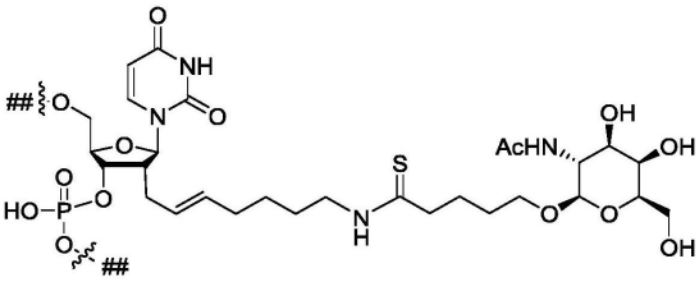
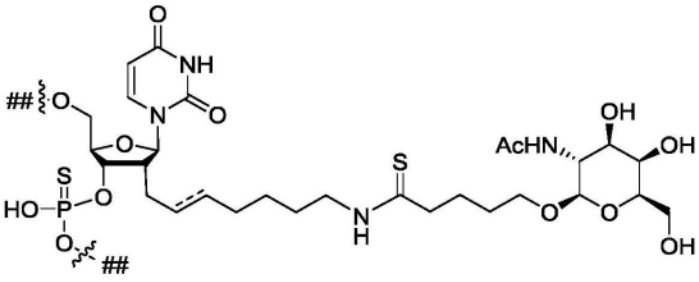
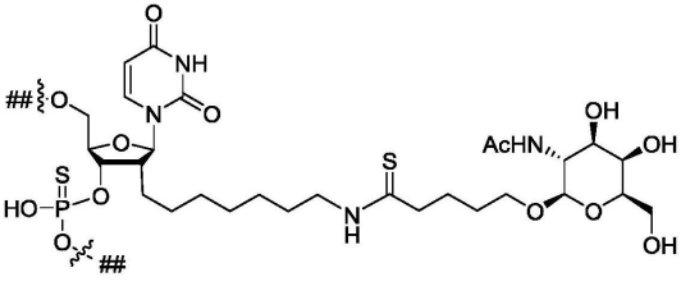
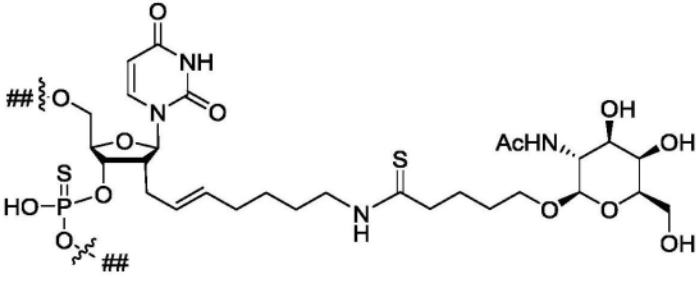
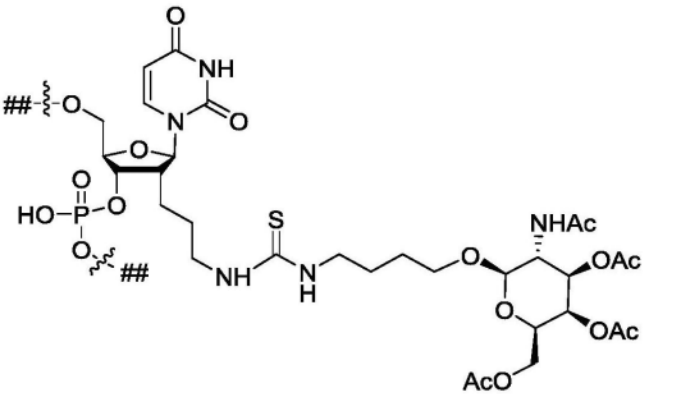
[0525]

C-57	
C-58	
C-59	
C-60	
C-61	

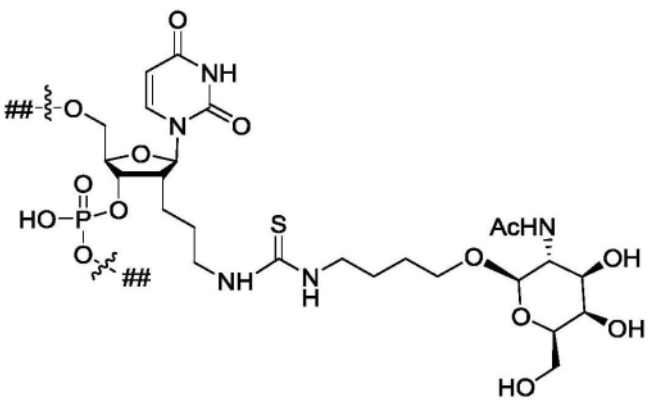
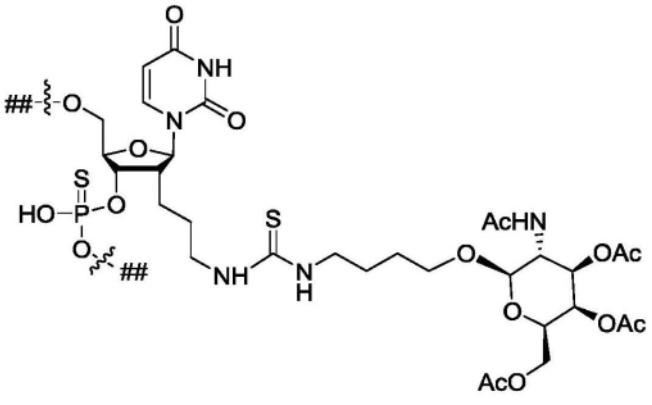
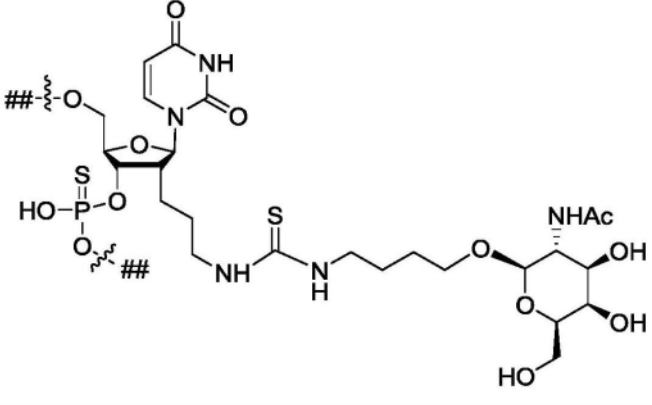
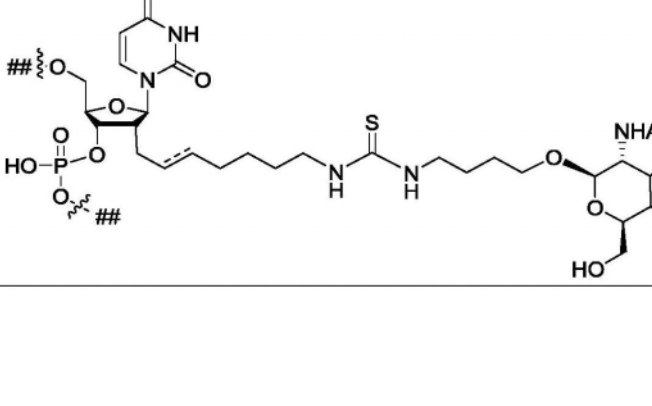
[0526]

C-62	Chemical structure C-62: A nucleoside derivative. It features a pyrimidine base (2,4-diamino-6-oxo-1,3,5-triazine) attached to a ribose sugar via a glycosidic bond. The ribose sugar is linked to a phosphate group (HO-P(=O)(OH)-O-). The phosphate group is further linked to a thioether group (-S-) which is connected to a hexamethylene chain (-CH₂)₆. The hexamethylene chain is linked to a thioether group (-S-) which is connected to a sugar moiety (a pyranose ring with multiple hydroxyl groups and an AcHN group).
C-63	Chemical structure C-63: A nucleoside derivative. It features a pyrimidine base (2,4-diamino-6-oxo-1,3,5-triazine) attached to a ribose sugar via a glycosidic bond. The ribose sugar is linked to a phosphate group (HO-P(=O)(OH)-O-). The phosphate group is further linked to a thioether group (-S-) which is connected to a hexamethylene chain (-CH₂)₆. The hexamethylene chain is linked to a thioether group (-S-) which is connected to a sugar moiety (a pyranose ring with multiple hydroxyl groups and an AcHN group).
C-64	Chemical structure C-64: A nucleoside derivative. It features a pyrimidine base (2,4-diamino-6-oxo-1,3,5-triazine) attached to a ribose sugar via a glycosidic bond. The ribose sugar is linked to a phosphate group (HO-P(=O)(OH)-O-). The phosphate group is further linked to a thioether group (-S-) which is connected to a hexamethylene chain (-CH₂)₆. The hexamethylene chain is linked to a thioether group (-S-) which is connected to a sugar moiety (a pyranose ring with multiple hydroxyl groups and an AcHN group).
C-65	Chemical structure C-65: A nucleoside derivative. It features a pyrimidine base (2,4-diamino-6-oxo-1,3,5-triazine) attached to a ribose sugar via a glycosidic bond. The ribose sugar is linked to a phosphate group (HO-P(=O)(OH)-O-). The phosphate group is further linked to a thioether group (-S-) which is connected to a hexamethylene chain (-CH₂)₆. The hexamethylene chain is linked to a thioether group (-S-) which is connected to a sugar moiety (a pyranose ring with multiple hydroxyl groups and an AcHN group).
C-66	Chemical structure C-66: A nucleoside derivative. It features a pyrimidine base (2,4-diamino-6-oxo-1,3,5-triazine) attached to a ribose sugar via a glycosidic bond. The ribose sugar is linked to a phosphate group (HO-P(=O)(OH)-O-). The phosphate group is further linked to a thioether group (-S-) which is connected to a hexamethylene chain (-CH₂)₆. The hexamethylene chain is linked to a thioether group (-S-) which is connected to a sugar moiety (a pyranose ring with multiple hydroxyl groups and an AcHN group).

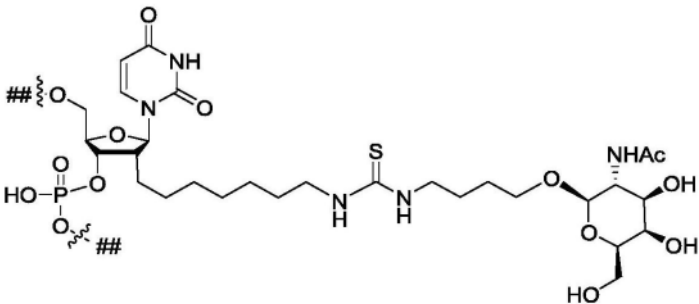
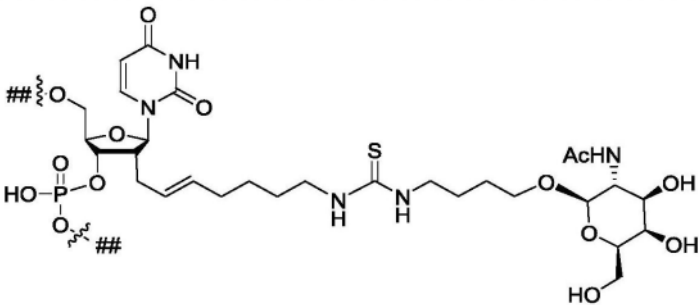
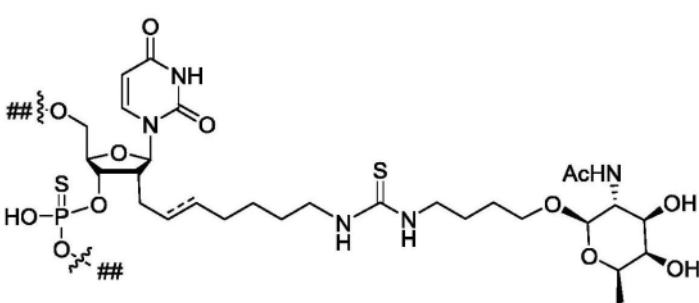
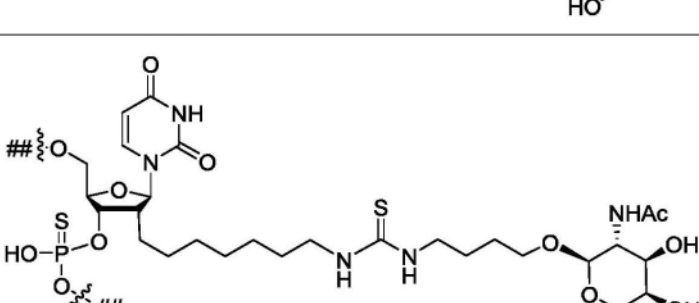
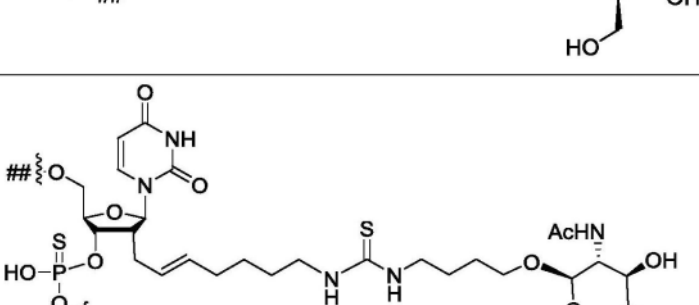
[0527]

C-67	
C-68	
C-69	
C-70	
C-71	

[0528]

C-72	
C-73	
C-74	
C-75	

[0529]

C-76	
C-77	
C-78	
C-79	
C-80	

[0530]

C-81	
C-82	
C-83	
C-84	
C-85	
C-86	

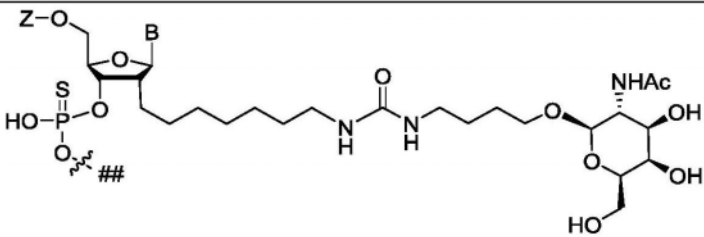
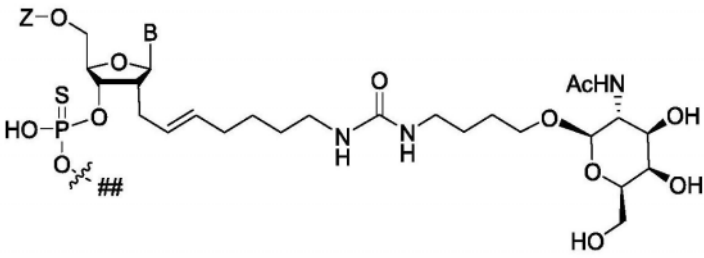
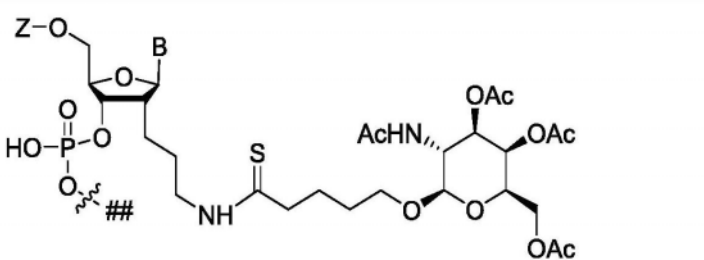
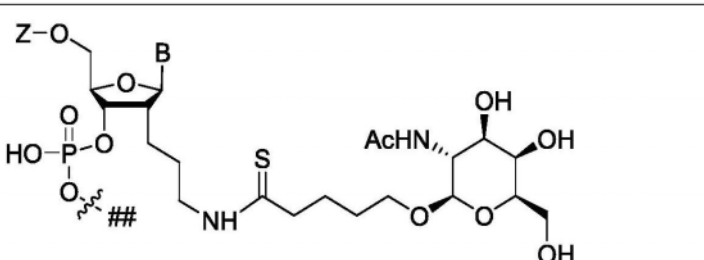
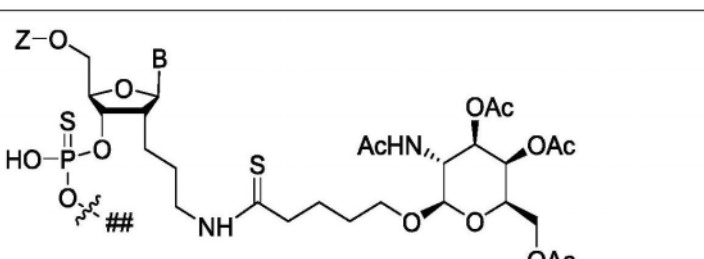
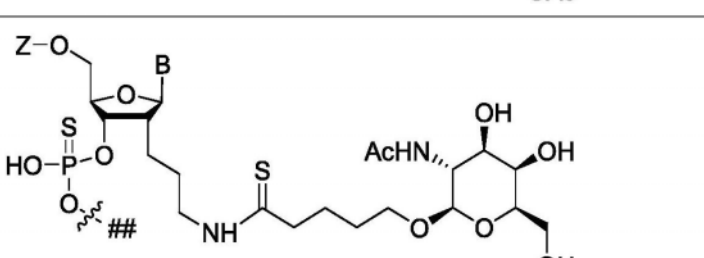
[0531]

C-87	
C-88	
C-89	
C-90	
C-91	
C-92	

[0532]

C-93	
C-94	
C-95	
C-96	
C-97	
C-98	

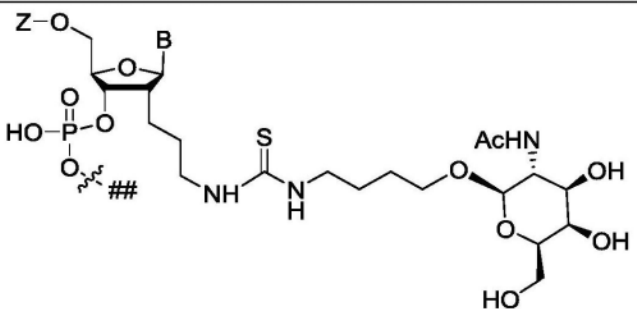
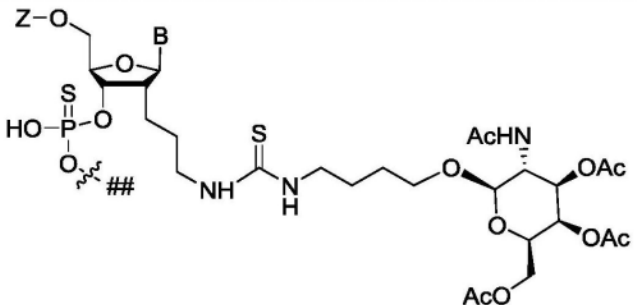
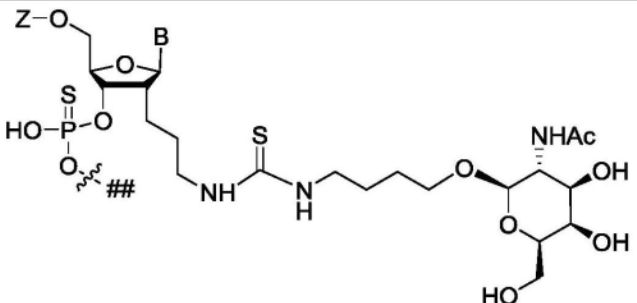
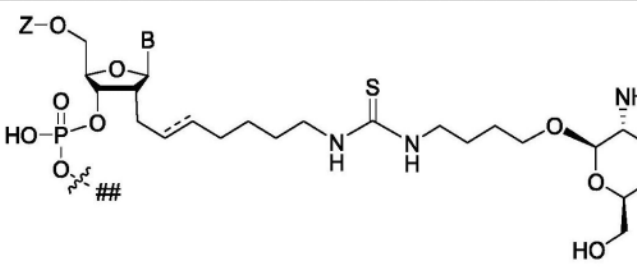
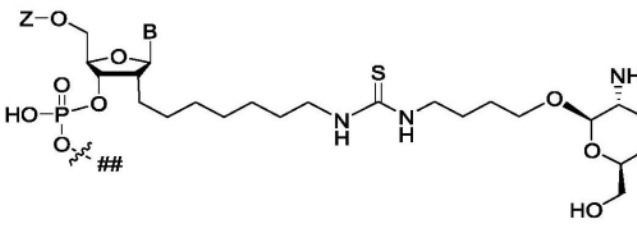
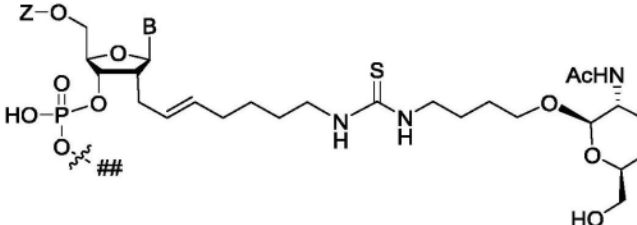
[0533]

C-99	
C-100	
C-101	
C-102	
C-103	
C-104	

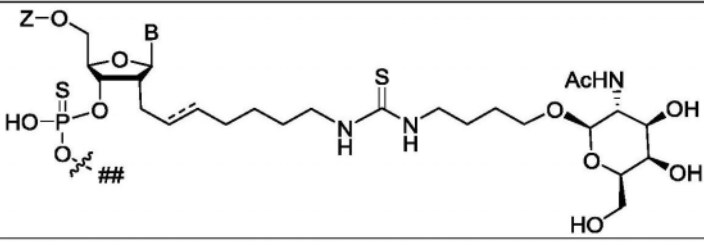
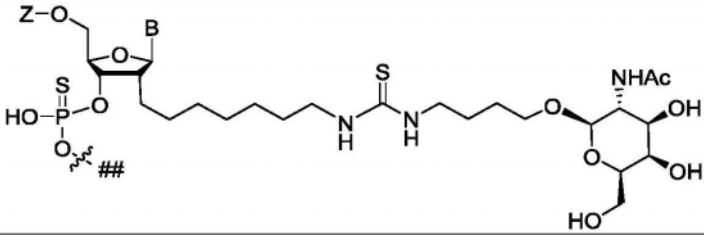
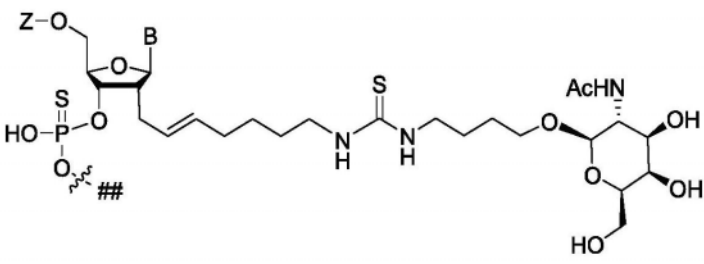
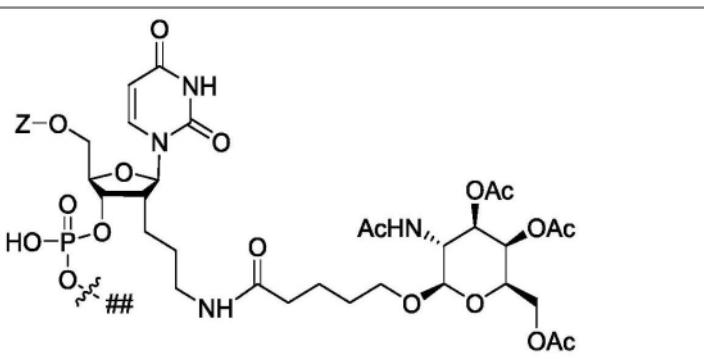
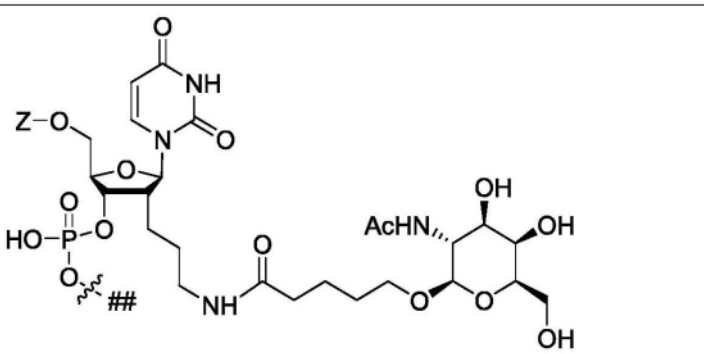
[0534]

C-105	
C-106	
C-107	
C-108	
C-109	
C-110	
C-111	

[0535]

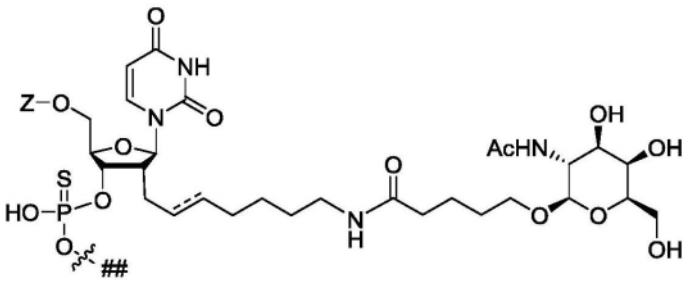
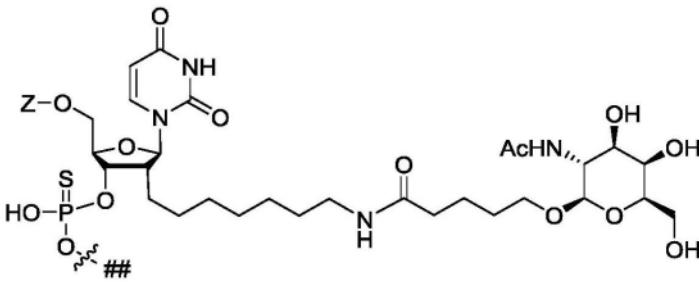
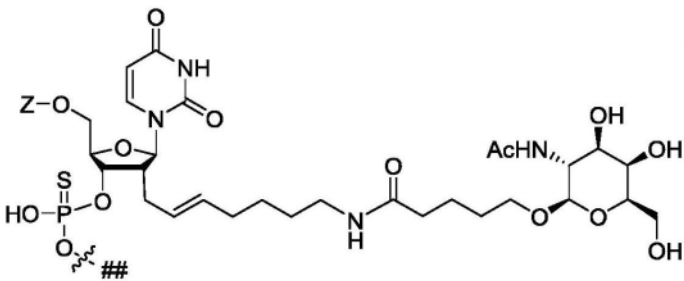
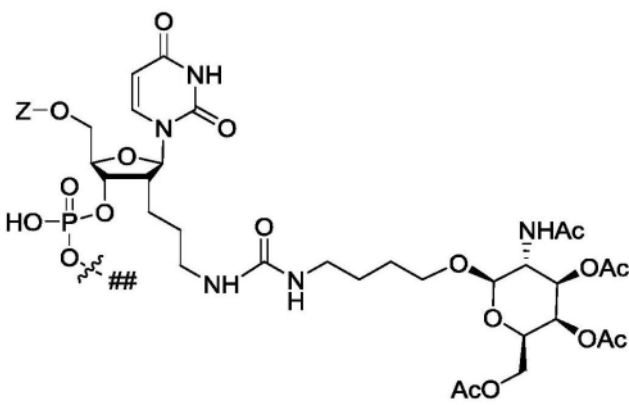
C-112	
C-113	
C-114	
C-115	
C-116	
C-117	

[0536]

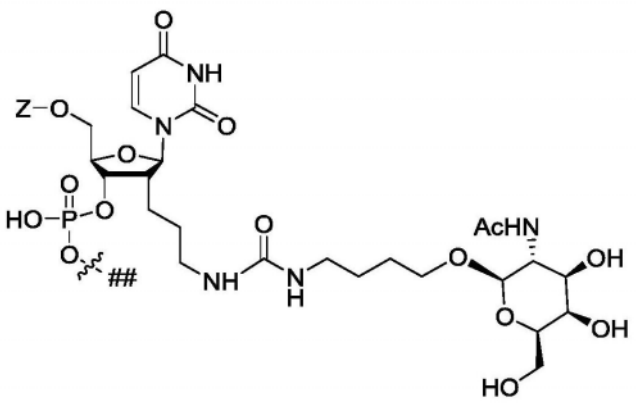
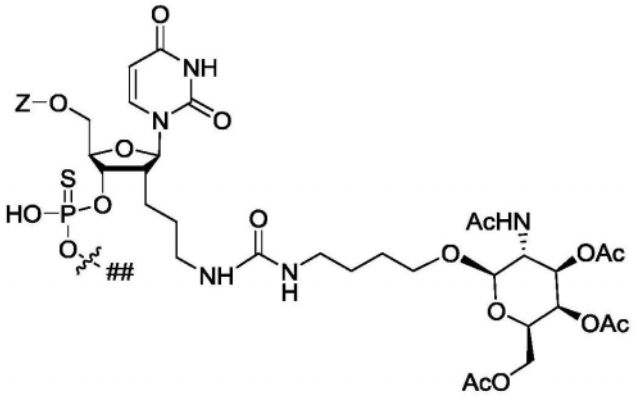
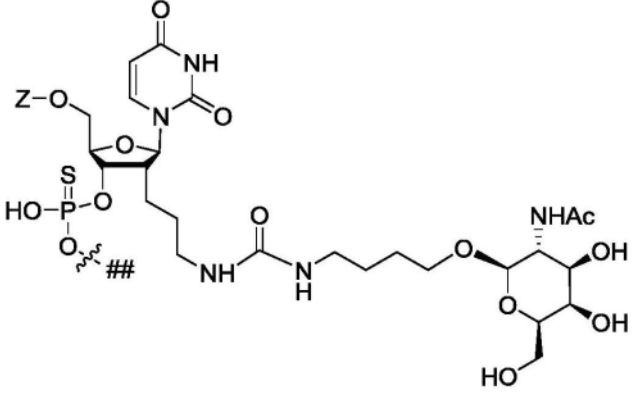
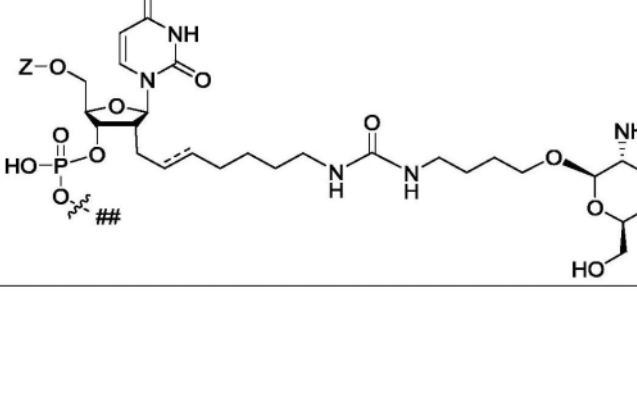
C-118	
C-119	
C-120	
C-121	
C-122	

C-123	
C-124	
C-125	
C-126	
C-127	

[0538]

C-128	
C-129	
C-130	
C-131	

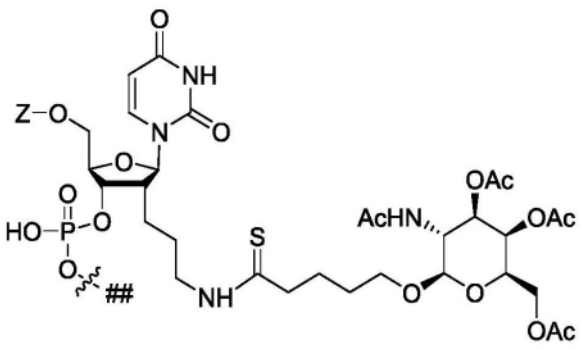
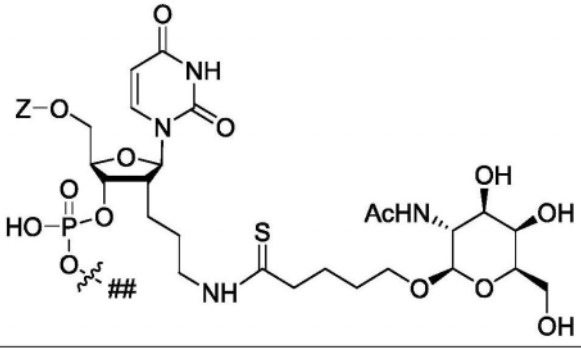
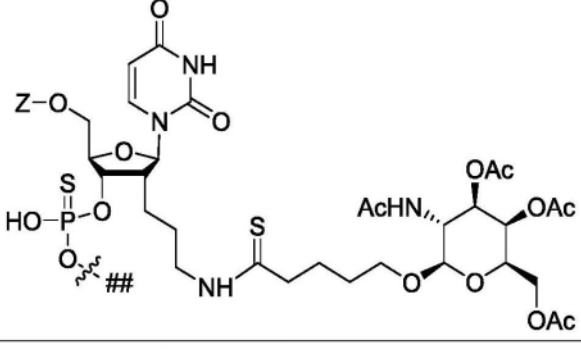
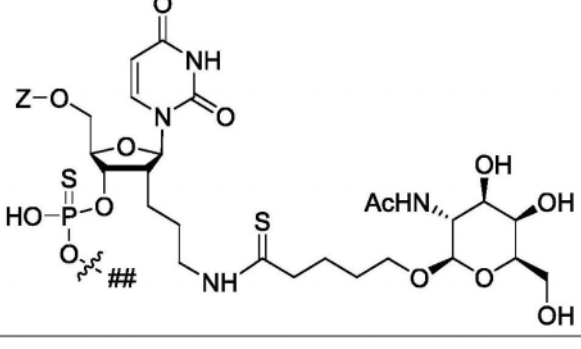
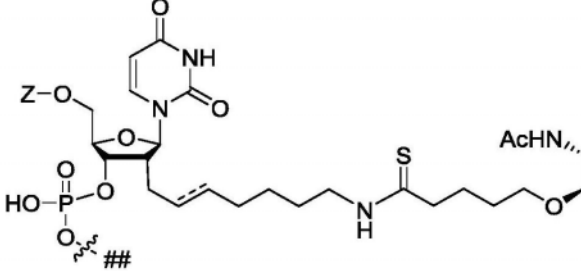
[0539]

C-132	
C-133	
C-134	
C-135	

[0540]

C-136	
C-137	
C-138	
C-139	
C-140	

[0541]

C-150	
C-151	
C-152	
C-153	
C-154	

[0543]

C-160	
C-161	
C-162	
C-163	

[0544]

C-164	
C-165	
C-166	
C-167	
C-168	

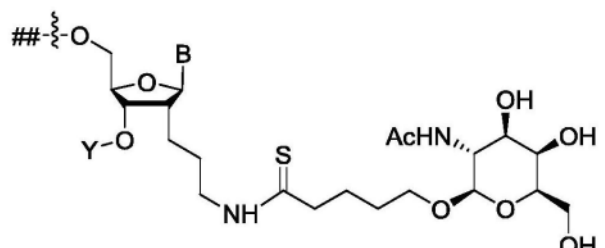
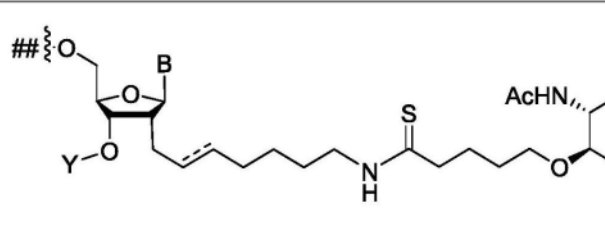
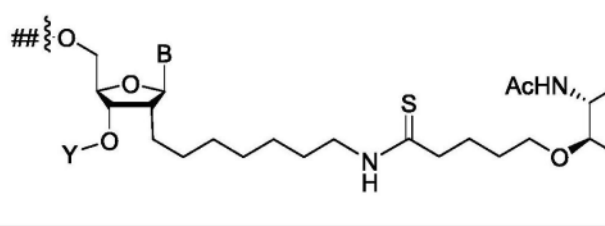
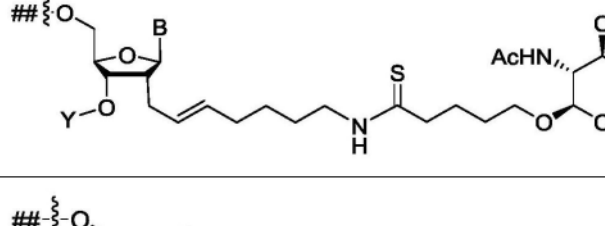
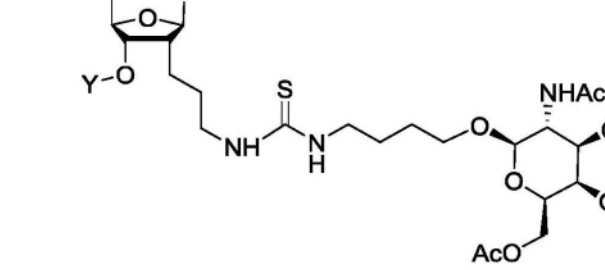
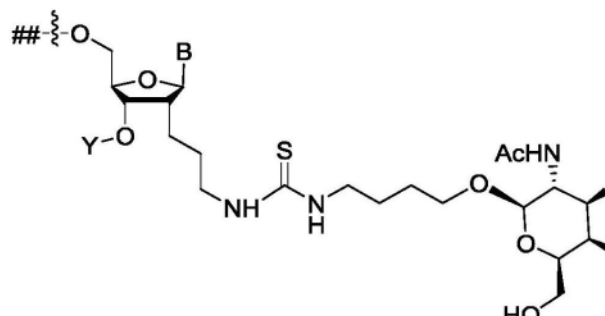
[0545]

C-169	
C-170	
C-171	
C-172	
C-173	
C-174	

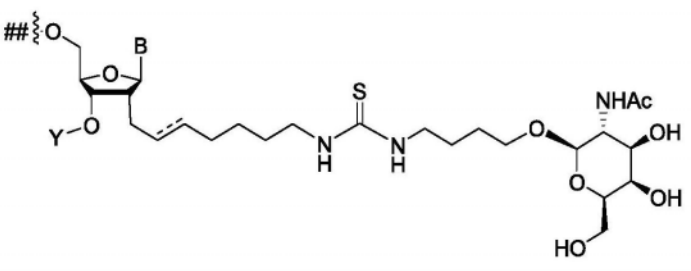
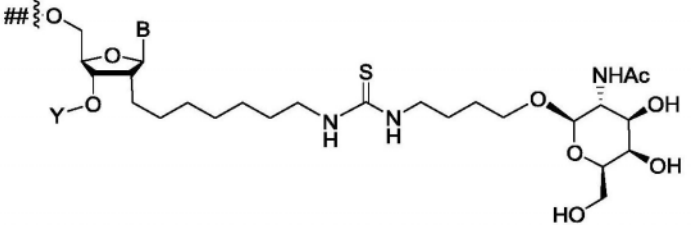
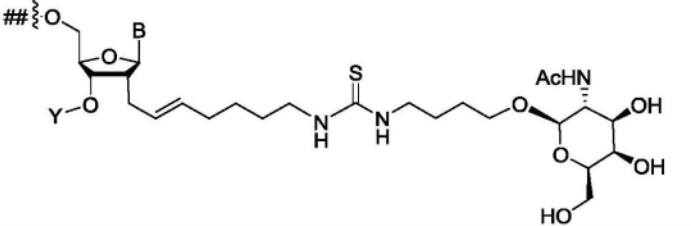
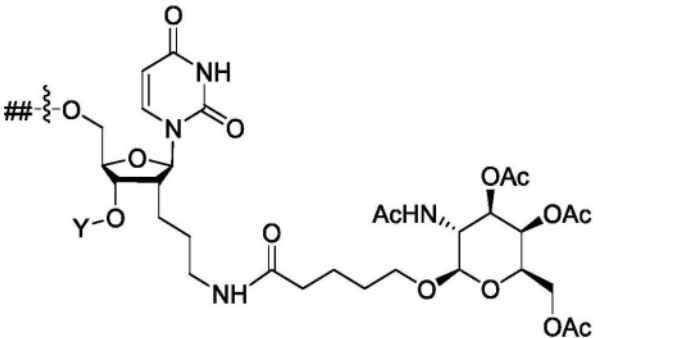
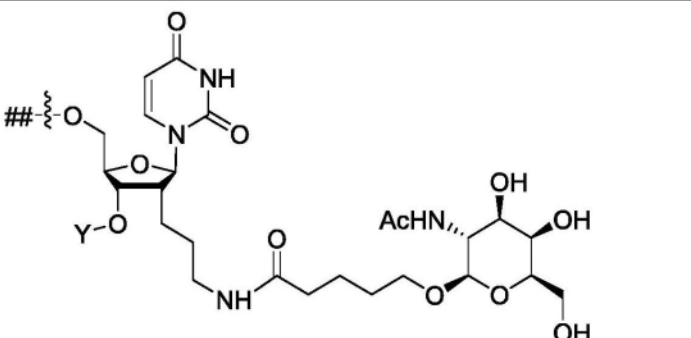
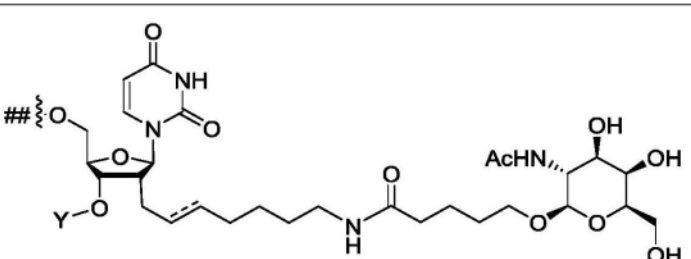
[0546]

C-175	
C-176	
C-177	
C-178	
C-179	
C-180	

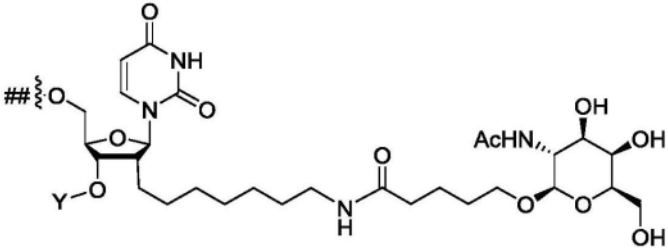
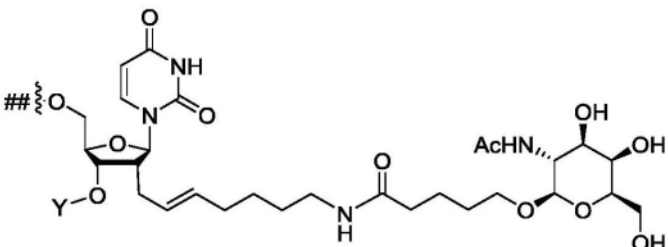
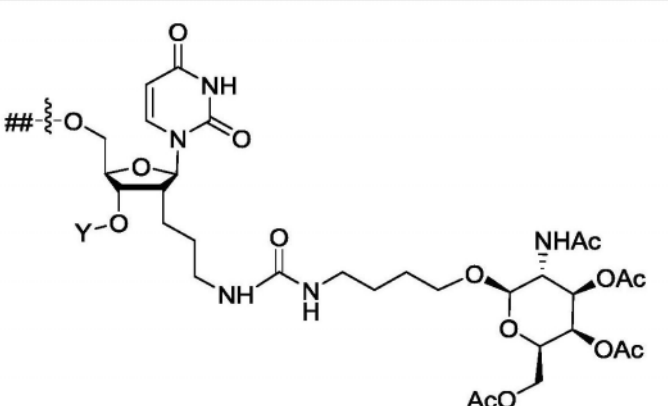
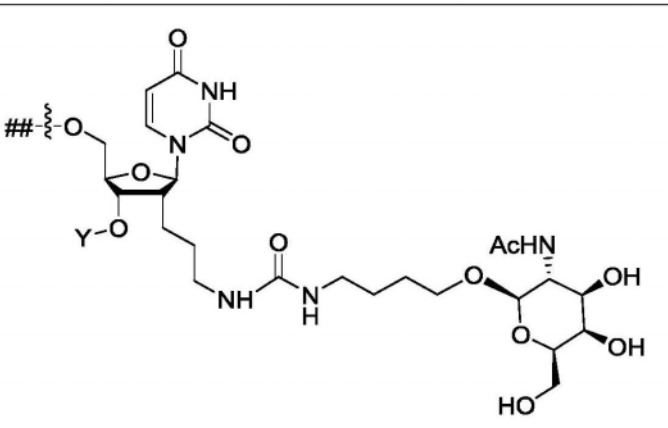
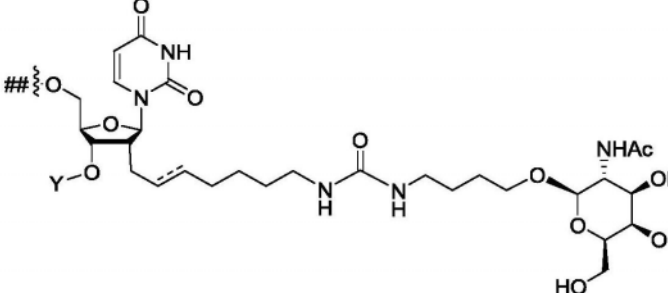
[0547]

C-181	
C-182	
C-183	
C-184	
C-185	
C-186	

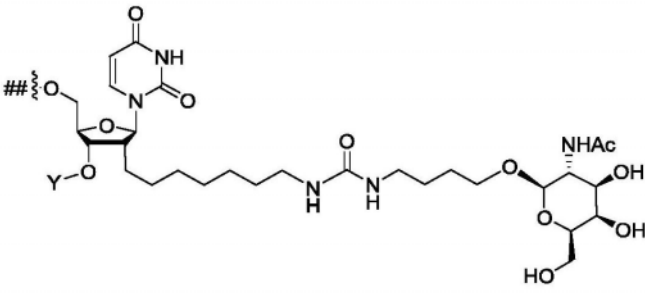
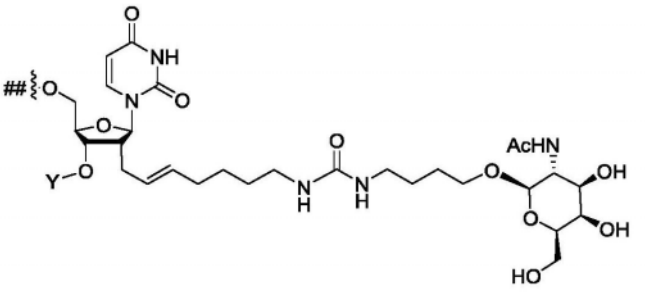
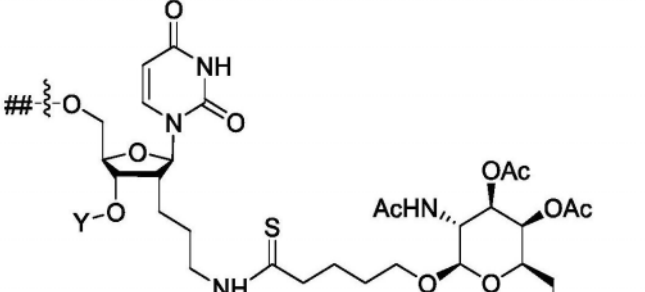
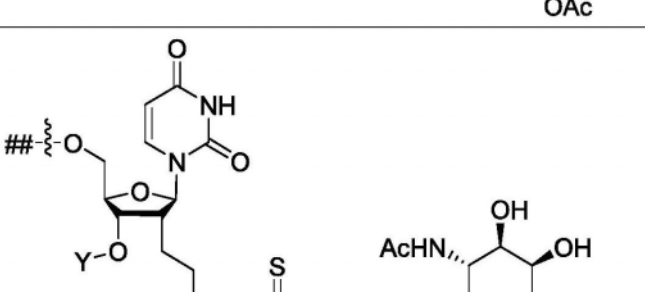
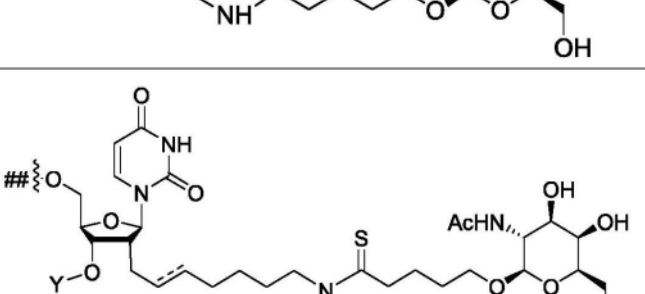
[0548]

C-187	
C-188	
C-189	
C-190	
C-191	
C-192	

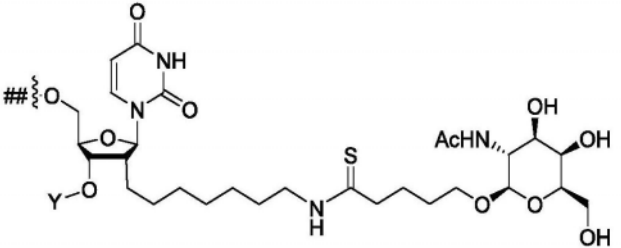
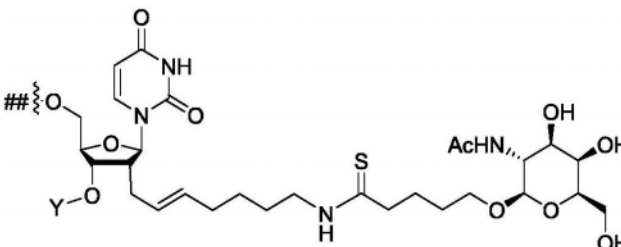
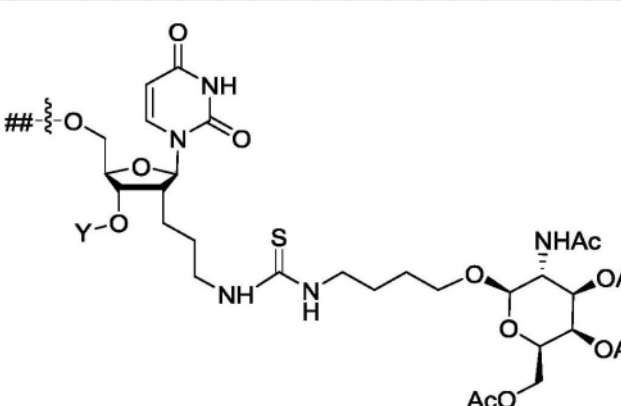
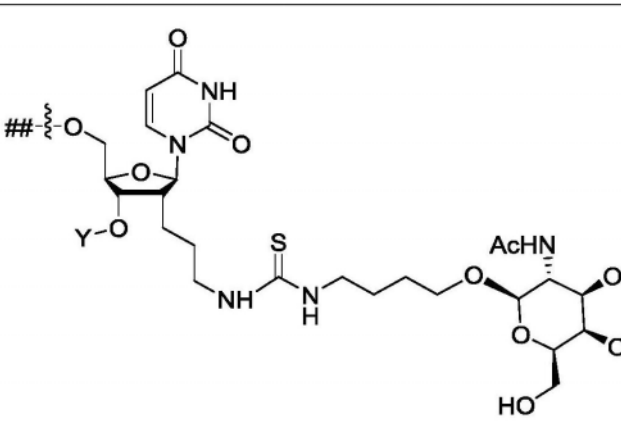
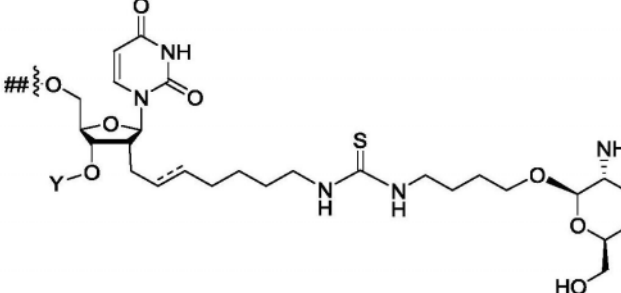
[0549]

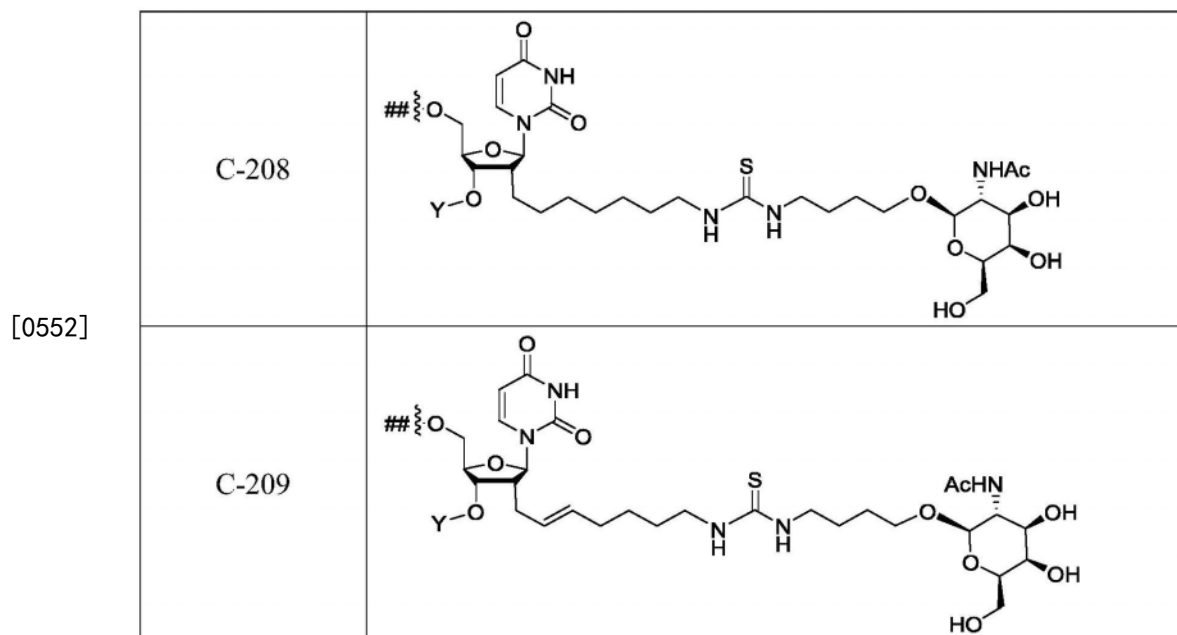
C-193	
C-194	
C-195	
C-196	
C-197	

[0550]

C-198	
C-199	
C-200	
C-201	
C-202	

[0551]

C-203	
C-204	
C-205	
C-206	
C-207	



[0553] 接头单元

[0554] 如本文使用的,“接头单元(Linker Unit)”或“接头单元(linker unit)”是指对应于接头化合物的部分,其中W、Y和/或Z被与配体和/或核酸剂的附接物替换。在一些实施方案中,附接物,例如本文描述的#或##,是本文描述的直接附接物或间接附接物。

[0555] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I),其中W被与配体的附接物替换。在一些实施方案中,附接物,例如本文描述的#或##,是本文描述的直接附接物或间接附接物。

[0556] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I),其中Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。在一些实施方案中,附接物,例如本文描述的#或##,是本文描述的直接附接物或间接附接物。

[0557] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I),其中:

[0558] W被与配体的附接物替换;并且

[0559] Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0560] 在一些实施方案中,接头单元具有式(II),其中W被与配体的附接物替换。

[0561] 在一些实施方案中,接头单元具有式(II),其中Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0562] 在一些实施方案中,接头单元具有式(II),其中:

[0563] W被与配体的附接物替换;并且

[0564] Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0565] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I')或式(II'),其中W被与配体的附接物替换。

[0566] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I')或式(II'),其中Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0567] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I-A)或式(II-A),其中W被与配体的附接物替换。

[0568] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I-A)或式(II-A),其中Y和/或Z被与核酸剂

的附接物替换。

[0569] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I-A)或式(II-A),其中:

[0570] W被与配体的附接物替换;并且

[0571] Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0572] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I'-A)或式(II'-A),其中W被与配体的附接物替换。

[0573] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I'-A)或式(II'-A),其中Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0574] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I'-A)或式(II'-A),其中:

[0575] W被与配体的附接物替换;并且

[0576] Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0577] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I-B)或式(II-B),其中W被与配体的附接物替换。

[0578] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I-B)或式(II-B),其中Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0579] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I-B)或式(II-B),其中:

[0580] W被与配体的附接物替换;并且

[0581] Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0582] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I'-B)或式(II'-B),其中W被与配体的附接物替换。

[0583] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I'-B)或式(II'-B),其中Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0584] 在一些实施方案中,接头单元具有式(I'-B)或式(II'-B),其中:

[0585] W被与配体的附接物替换;并且

[0586] Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[0587] 在一些实施方案中,在附接之前,接头单元是本文描述的接头化合物。

[0588] 在一些实施方案中,在附接之前,接头单元是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0589] 在一些实施方案中,在附接之前,接头单元是式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0590] 在一些实施方案中,在附接之前,接头单元是式(I')或式(II')的化合物或其药学上可接受的盐。

[0591] 在一些实施方案中,在附接之前,接头单元是式(I-A)或式(II-A)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0592] 在一些实施方案中,在附接之前,接头单元是式(I'-A)或式(II'-A)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0593] 在一些实施方案中,在附接之前,接头单元是式(I-B)或式(II-B)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0594] 在一些实施方案中,在附接之前,接头单元是式(I'-B)或式(II'-B)的化合物或其

药上可接受的盐。

[0595] 在一些实施方案中,在附接之前,接头单元是选自表L中描述的化合物及其药上可接受的盐的化合物。

[0596] 在上文实施方案中的任何一种中,附接物,例如本文描述的#或##,是本文描述的直接附接物或间接附接物。

[0597] 配体

[0598] 如本文使用的,术语“配体”是指当共价地附接至核酸剂(例如,寡核苷酸)时,能够介导其进入靶位点(例如,靶细胞或靶组织)中或促进其递送至靶位点(例如,靶细胞或靶组织)的部分。配体(ligand or Ligand)与接头单元一起形成如本文描述的支架,或者一个或更多个配体与一个或更多个接头单元和一个或更多个核酸剂一起形成如本文描述的缀合物。

[0599] 在一些实施方案中,配体含糖配体部分(例如,N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)),该糖配体部分可以将寡核苷酸直接摄取到肝脏中。

[0600] 在一些实施方案中,配体结合至脱唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)。在一些实施方案中,配体结合至(例如通过ASGPR)肝脏,诸如肝脏的实质细胞。

[0601] 合适的配体包括但不限于在以下中公开的配体:Winkler(Ther.Deliv.,2013,4(7):791-809),PCT专利申请公布第W0/2016/100401号、第W0/2012/089352号和第W0/2009/082607号,以及美国专利申请公布第2009/0239814号、第2012/0136042号、第2013/0158824号和第2009/0247608号,其中的每一个通过引用并入。

[0602] 在一些实施方案中,配体包含碳水化合物部分。

[0603] 如本文使用的,“碳水化合物部分”是指包含一个或更多个单糖单元的部分,所述一个或更多个单糖单元各自具有至少六个碳原子(其可以是直链的、支链的或环状的),每个碳原子键合有氧、氮或硫原子。在一些实施方案中,碳水化合物部分包含单糖、二糖、三糖或四糖。在一些实施方案中,碳水化合物部分包含含有从约4-9个单糖单元的寡糖。在一些实施方案中,碳水化合物部分包含多糖(例如,淀粉、糖原、纤维素或多糖胶)。

[0604] 在一些实施方案中,碳水化合物部分包含单糖、二糖、三糖或四糖。

[0605] 在一些实施方案中,碳水化合物部分包含寡糖(例如,包含从约四个至约九个单糖单元)。

[0606] 在一些实施方案中,碳水化合物部分包含多糖(例如,淀粉、糖原、纤维素或多糖胶)。

[0607] 在一些实施方案中,配体能够结合至人类脱唾液酸糖蛋白受体(ASGPR),例如人类脱唾液酸糖蛋白受体2(ASGPR2)。

[0608] 在一些实施方案中,碳水化合物部分含糖(例如,一个、两个或三个糖)。

[0609] 在一些实施方案中,碳水化合物部分包含半乳糖或其衍生物(例如,一个、两个或三个半乳糖或其衍生物)。

[0610] 在一些实施方案中,碳水化合物部分包含N-乙酰半乳糖胺或其衍生物(例如,一个、两个或三个N-乙酰半乳糖胺或其衍生物)。

[0611] 在一些实施方案中,碳水化合物部分包含N-乙酰基-D-半乳糖胺或其衍生物(例如,一个、两个或三个N-乙酰基-D-半乳糖胺或其衍生物)。

[0612] 在一些实施方案中,碳水化合物部分包含N-乙酰半乳糖胺(例如,一个、两个或三个N-乙酰半乳糖胺)。

[0613] 在一些实施方案中,碳水化合物部分包含N-乙酰基-D-半乳糖胺(例如,一个、两个或三个N-乙酰基-D-半乳糖胺)。

[0614] 在一些实施方案中,碳水化合物部分包含甘露糖或其衍生物(例如,甘露糖-6-磷酸)。

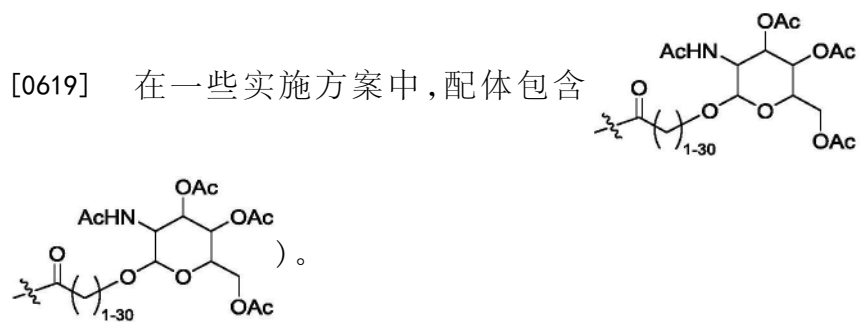
[0615] 在一些实施方案中,碳水化合物部分还包含将一种或更多种糖(例如,N-乙酰基-D-半乳糖胺)与接头单元连接的连接部分。

[0616] 在一些实施方案中,连接部分包含硫醚(例如,硫代琥珀酰亚胺或其水解类似物)、二硫化物、三唑、硫代磷酸酯、磷酸二酯、酯、酰胺或其任何组合。

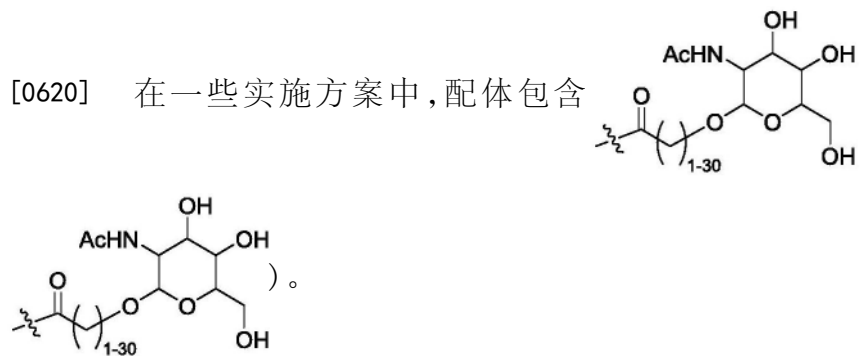
[0617] 在一些实施方案中,连接部分是三触角连接部分。

[0618] 合适的配体包括但不限于在以下中公开的配体:PCT申请公布第W0/2015/006740号、第W0/2016/100401号、第W0/2017/214112号、第W0/2018/039364号和第W0/2018/045317号,其中的每一个通过引用并入本文。

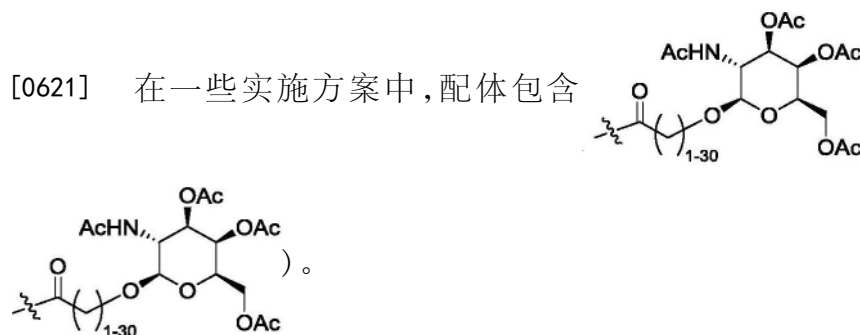
[0619] 在一些实施方案中,配体包含



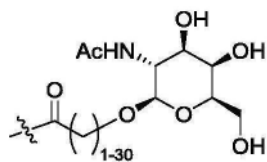
[0620] 在一些实施方案中,配体包含



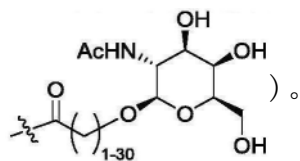
[0621] 在一些实施方案中,配体包含



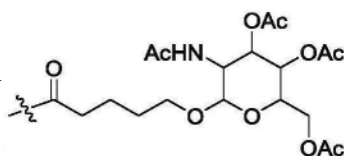
[0622] 在一些实施方案中,配体包含



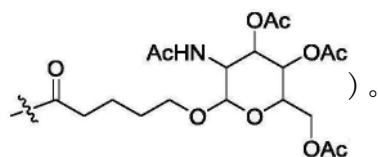
(例如,一个、两个或三个



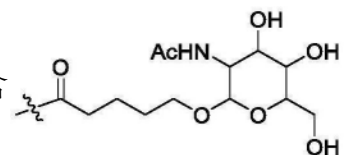
[0623] 在一些实施方案中,配体包含



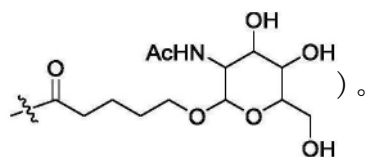
(例如,一个、两个或三个



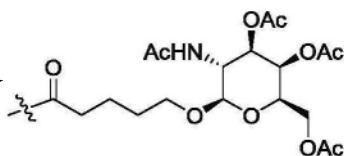
[0624] 在一些实施方案中,配体包含



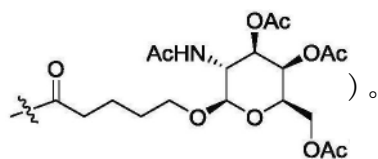
(例如,一个、两个或三个



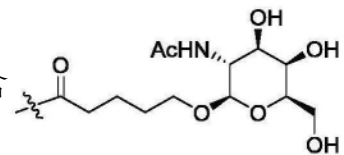
[0625] 在一些实施方案中,配体包含



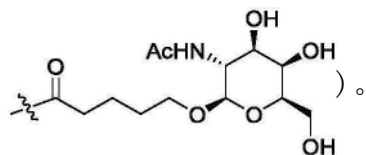
(例如,一个、两个或三个



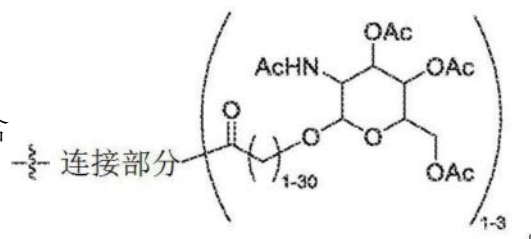
[0626] 在一些实施方案中,配体包含



(例如,一个、两个或三个

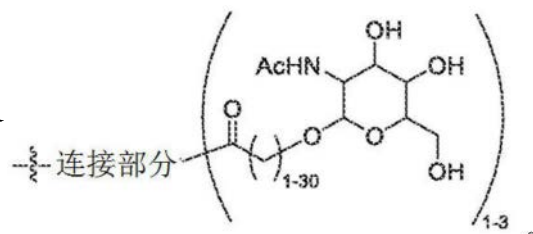


[0627] 在一些实施方案中,配体包含

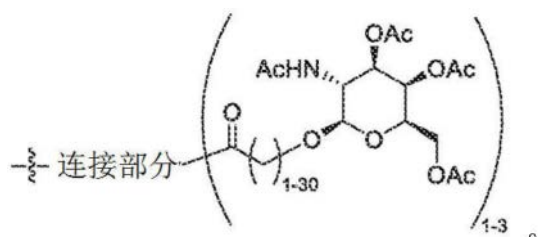


在一些实施

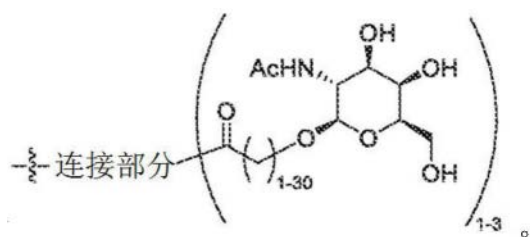
方案中,配体包含



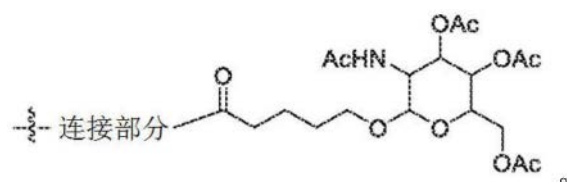
在一些实施方案中,配体包含



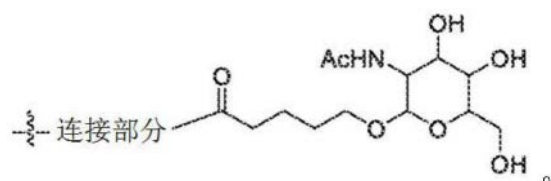
在一些实施方案中,配体包含



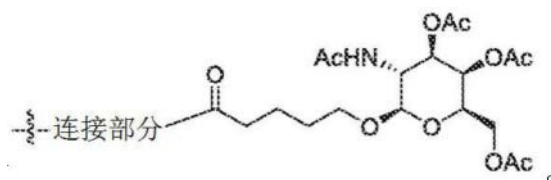
在一些实施方案中,配体包含



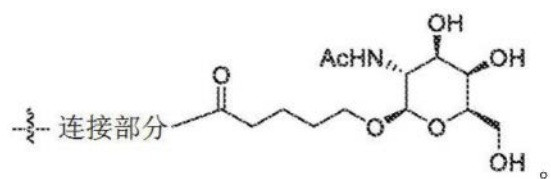
在一些实施方案中,配体包含



在一些实施方案中,配体包含



在一些实施方案中,配体包含



[0628] 在一些实施方案中,配体包含脂质部分(例如,一个、两个或三个脂质部分)。

- [0629] 在一些实施方案中,脂质部分包含C₈-C₂₄脂肪酸、胆固醇、维生素、甾醇、磷脂或其任何组合(例如,它们中的一种、两种或三种)。
- [0630] 在一些实施方案中,配体包含肽部分(例如,一个、两个或三个肽部分)。
- [0631] 在一些实施方案中,肽部分包含整合素、胰岛素、胰高血糖素样肽或其任何组合(例如,它们中的一种、两种或三种)。
- [0632] 在一些实施方案中,配体包含抗体部分(例如,转铁蛋白)。
- [0633] 在一些实施方案中,配体包含一个、两个或三个抗体部分(例如,转铁蛋白)。
- [0634] 在一些实施方案中,配体包含寡核苷酸(例如,适体或CpG)。
- [0635] 在一些实施方案中,配体包含一个、两个或三个寡核苷酸(例如,适体或CpG)。
- [0636] 在一些实施方案中,配体包含:
- [0637] 一个、两个或三个糖(例如,N-乙酰基-D-半乳糖胺);
- [0638] 一个、两个或三个脂质部分;
- [0639] 一个、两个或三个肽部分;
- [0640] 一个、两个或三个抗体部分;
- [0641] 一个、两个或三个寡核苷酸;或
- [0642] 其任何组合。
- [0643] 核酸剂
- [0644] 在一些实施方案中,核酸剂包含寡核苷酸。
- [0645] 在一些实施方案中,核酸剂(例如寡核苷酸)包含一个或多个磷酸酯基团或一个或多个磷酸酯基团类似物。
- [0646] 在一些实施方案中,接头单元经由核酸剂中的磷酸酯基团或磷酸酯基团类似物附接至核酸剂(例如寡核苷酸)。
- [0647] 在一些实施方案中,寡核苷酸具有从1个至40个核苷酸、从10个至40个核苷酸、从12个至35个核苷酸、从15个至30个核苷酸、从18个至25个核苷酸或从20个至23个核苷酸的长度。在一些实施方案中,寡核苷酸具有18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个核苷酸的长度。在一些实施方案中,寡核苷酸具有19个、20个、21个、22个或23个核苷酸的长度。
- [0648] 在一些实施方案中,核酸剂包含RNA、DNA或其混合物。
- [0649] 在一些实施方案中,核酸剂包含RNA。
- [0650] 在一些实施方案中,寡核苷酸是siRNA(例如,单链siRNA(例如,发夹单链siRNA)或双链siRNA)、微小RNA、抗微小RNA、微小RNA模拟物、antagomir、dsRNA、ssRNA、适体、免疫刺激性寡核苷酸、诱骗寡核苷酸、剪接改变寡核苷酸、三链体形成寡核苷酸、G-四链体或反义寡核苷酸。
- [0651] 在一些实施方案中,核酸剂包含双链RNA(dsRNA),其中双链RNA包含有义链和反义链,如本文描述的。
- [0652] 在一些实施方案中,核酸剂包含双链siRNA(ds-siRNA),其中双链siRNA包含有义链和反义链,如本文描述的。
- [0653] 应当理解,有义链也被称为过客链(passenger strand),并且术语“有义链”和“过客链”在本文中可互换地使用。

[0654] 应当理解,反义链也被称为引导链(guide strand),并且术语“反义链”和“引导链”在本文中可互换地使用。

[0655] 在一些实施方案中,寡核苷酸是iRNA。

[0656] 术语“iRNA”是指可以下调靶基因(例如siRNA)的表达的RNA剂,例如内源性或病原体靶RNA。虽然不希望受理论的束缚,但iRNA可以通过多种机制中的一种或更多种起作用,所述机制包括靶mRNA的转录后裂解(在本领域中被称为RNAi),或转录前或翻译前机制。iRNA可以包括单链或者可以包括多于一条链,例如,它可以是双链iRNA。如果iRNA是单链,则它可以包括5' 修饰,该5' 修饰包括一个或多个磷酸酯基团或一个或多个磷酸酯基团类似物。在一些实施方案中,iRNA是双链的。在一些实施方案中,双链iRNA的一条或两条链可以被修饰,例如5' 修饰。

[0657] iRNA通常包括与靶基因具有足够同源性的区,并且在核苷酸方面具有足够的长度,使得iRNA或其片段可以介导靶基因的下调。iRNA是或包括与靶RNA至少部分地互补并且在一些实施方案中与靶RNA完全地互补的区。在iRNA和靶之间不一定存在完全互补性,但是这种对应关系可能足以使iRNA或其裂解产物能够引导序列特异性沉默,例如通过靶RNA(例如mRNA)的RNAi裂解。

[0658] iRNA中的核苷酸可以被修饰(例如,一个或多个核苷酸可以包括2' -F基团或2' -OCH₃基团,或者是核苷酸替代物)。iRNA的单链区或双链区可以被修饰或者包括核苷酸替代物,例如,发夹结构的一个或多个未配对区,例如,连接两个互补区的区,可以具有修饰或核苷酸替代物。使iRNA的一个或多个3' -末端或5' -末端稳定化的修饰例如对抗核酸外切酶。修饰可以包括C3(或C6、C7、C12)氨基接头、硫醇接头、羧基接头、非核苷酸间隔物(C3、C6、C9、C12、无碱基化(abasic)、三乙二醇、六乙二醇)、特殊的生物素或荧光素试剂,它们作为亚磷酰胺(phosphoramidite)出现并且具有另一个DMT保护的羟基基团,允许在RNA合成期间多次偶联。修饰还可以包括例如使用在核糖的2' OH基团处的修饰,例如使用脱氧核糖核苷酸例如脱氧胸苷代替核糖核苷酸,以及使用磷酸酯基团的修饰,例如硫代磷酸酯修饰。在一些实施方案中,不同的链将包括不同的修饰。

[0659] 在一些实施方案中,链被选择成使得iRNA在分子的一个或两个末端处包括单链或未配对区。双链iRNA可以具有突出端,例如一个或两个5' 突出端或3' 突出端(例如,2-3个核苷酸的至少3' 突出端)。在一些实施方案中,iRNA在每个末端处具有长度为1个、2个或3个核苷酸的突出端,例如3' 突出端。突出端可以是一条链长于另一条链的结果,或者是相同长度的两条链交错的结果。

[0660] 在一些实施方案中,iRNA的链之间的双链区的长度在6个核苷酸和30个核苷酸之间。在一些实施方案中,双链区的长度在15个核苷酸和30个核苷酸之间,最优选地18个、19个、20个、21个、22个和23个核苷酸。在一些实施方案中,双链区的长度在6个核苷酸和20个核苷酸之间,最优选地6个、7个、8个、9个、10个、11个和12个核苷酸。

[0661] 寡核苷酸可以是美国专利公布第2009/0239814号、第2012/0136042号、第2013/0158824号或第2009/0247608号中描述的寡核苷酸,这些美国专利中的每一个据此通过引用并入。

[0662] 在一些实施方案中,寡核苷酸是siRNA。

[0663] 在一些实施方案中,寡核苷酸是单链siRNA。

[0664] 在一些实施方案中,寡核苷酸是双链siRNA,例如本文描述的双链siRNA。

[0665] 如本文使用的“单链siRNA”是由单链组成的siRNA,该单链包括通过链内配对形成的双链区,例如,它可以是发夹结构或盘柄结构或者包括发夹结构或盘柄结构。单链siRNA可以相对于靶分子是反义的。

[0666] 单链siRNA可以足够长,使得它可以进入RISC并参与靶mRNA的RISC介导的裂解。单链siRNA的长度为至少14个核苷酸,并且在一些实施方案中至少15个、20个、25个、29个、35个、40个或50个核苷酸。在一些实施方案中,单链siRNA的长度小于200个、100个、80个、60个、50个、40个或30个核苷酸。

[0667] 在一些实施方案中,单链siRNA具有从10个至40个核苷酸、从12个至35个核苷酸、从15个至30个核苷酸、从18个至25个核苷酸或从20个至23个核苷酸的长度。在一些实施方案中,单链siRNA具有18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个核苷酸的长度。在一些实施方案中,单链siRNA具有20个、21个、22个或23个核苷酸的长度。

[0668] 发夹siRNA可以具有等于或至少17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个核苷酸对的双链体区。双链体区的长度可以等于或小于200个、100个或50个核苷酸对。在一些实施方案中,双链体区的长度范围为15个至30个、17个至23个、19个至23个和19至21个核苷酸对。发夹可以具有单链突出端或末端未配对区。在一些实施方案中,突出端的长度为2-3个核苷酸。在一些实施方案中,突出端位于发夹的有义侧处,并且在一些实施方案中位于发夹的反义侧上。

[0669] 在一些实施方案中,寡核苷酸是双链siRNA。

[0670] 如本文使用的“双链siRNA”是包括多于一条链并且在一些情况下两条链的siRNA,其中链间杂交可以形成双链体结构的区。

[0671] 在一些实施方案中,双链siRNA的有义链的长度可以等于或是至少14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、29个、40个或60个核苷酸。双链siRNA的有义链的长度可以等于或小于200个、100个或50个核苷酸。长度范围可以是17个至25个、19个至23个、19个至21个、21个至23个或20个至22个核苷酸。

[0672] 在一些实施方案中,有义链具有从10个至40个核苷酸、从12个至35个核苷酸、从15个至30个核苷酸、从18个至25个核苷酸或从20个至23个核苷酸的长度。在一些实施方案中,有义链具有18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个核苷酸的长度。在一些实施方案中,有义链具有20个、21个、22个或23个核苷酸的长度。

[0673] 在一些实施方案中,有义链具有18个、19个、20个、21个或22个核苷酸的长度。

[0674] 在一些实施方案中,双链siRNA的反义链的长度可以等于或是至少14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、29个、40个或60个核苷酸。双链siRNA的反义链的长度可以等于或小于200个、100个或50个核苷酸。长度范围可以是17个至25个、19个至23个、19个至21个、21个至23个或20个至22个核苷酸。

[0675] 在一些实施方案中,反义链具有从10个至40个核苷酸、从12个至35个核苷酸、从15个至30个核苷酸、从18个至25个核苷酸或从20个至23个核苷酸的长度。在一些实施方案中,反义链具有18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个核苷酸的长度。在一些实施方案中,反义链具有20个、21个、22个或23个核苷酸的长度。

[0676] 在一些实施方案中,反义链具有20个、21个、22个、23个或24个核苷酸的长度。

[0677] 在一些实施方案中,有义链具有18个、19个、20个、21个或22个核苷酸的长度,并且反义链具有20个、21个、22个、23个或24个核苷酸的长度。

[0678] 在一些实施方案中,有义链具有18个核苷酸的长度,并且反义链具有20个核苷酸的长度。

[0679] 在一些实施方案中,有义链具有19个核苷酸的长度,并且反义链具有21个核苷酸的长度。

[0680] 在一些实施方案中,有义链具有20个核苷酸的长度,并且反义链具有22个核苷酸的长度。

[0681] 在一些实施方案中,有义链具有21个核苷酸的长度,并且反义链具有23个核苷酸的长度。

[0682] 在一些实施方案中,有义链具有22个核苷酸的长度,并且反义链具有24个核苷酸的长度。

[0683] 双链siRNA的双链部分的长度可以等于或是至少14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、29个、40个或60个核苷酸对。双链siRNA的双链部分的长度可以等于或小于200个、100个或50个核苷酸对。长度范围可以是15个至30个、17个至23个、19个至23个和19个至21个核苷酸对。

[0684] 在一些实施方案中,siRNA足够大,使得它可以被内源性分子裂解,例如被Dicer裂解,以产生较小的siRNA,例如siRNA剂。

[0685] 有义链和反义链可以被选择成使得双链siRNA在分子的一个或两个末端处包括单链区或未配对区。因此,双链siRNA可以包含有义链和反义链,有义链和反义链被配对以包含突出端,例如一个或两个5'突出端或3'突出端或者1-3个核苷酸的3'突出端。突出端可以是一条链长于另一条链的结果,或者是相同长度的两条链交错的结果。一些实施方案将具有至少一个3'突出端。在一些实施方案中,siRNA分子的两个末端将具有3'突出端。在一些实施方案中,突出端是2个核苷酸。

[0686] 在一些实施方案中,双链区的长度在15个核苷酸和30个核苷酸之间,或者为18个、19个、20个、21个、22个和23个核苷酸,例如在上文论述的ssiRNA范围内。ssiRNA在长度和结构上可以类似于来自长dsiRNA的天然Dicer加工的产物。还包括ssiRNA的两条链被附接,例如被共价地附接的实施方案。还设想了3'突出端以及提供所需双链区的发夹或其他单链结构。

[0687] 本文描述的siRNA,包括双链siRNA和单链siRNA,可以介导靶RNA,例如mRNA,例如编码蛋白质的基因的转录物的沉默。为了方便起见,这样的mRNA在本文中也称为待沉默的mRNA。这样的基因也被称为靶基因。一般来说,待沉默的RNA是内源性基因或病原体基因。此外,也可以靶向除mRNA之外的RNA,例如tRNA和病毒RNA。

[0688] 如本文使用的,措辞“介导RNAi”是指以序列特异性方式沉默靶RNA的能力。虽然不希望受理论的束缚,但据信沉默使用RNAi机制或过程和引导RNA,例如21个至23个核苷酸的ssiRNA。

[0689] 在一些实施方案中,siRNA与靶RNA(例如靶mRNA)“充分互补”,使得siRNA沉默了由靶mRNA编码的蛋白质的产生。在另一种实施方案中,siRNA与靶RNA“精确互补”,例如靶RNA和siRNA退火,例如以在精确互补的区中形成专门由Watson-Crick碱基对制成的杂合体

(hybrid)。“充分互补”的靶RNA可以包括与靶RNA精确互补的内部区(例如,至少10个核苷酸的内部区)。此外,在一些实施方案中,siRNA特异性地区分单核苷酸差异。在这种情况下,只有在单核苷酸差异的区中(例如,7个核苷酸内)存在精确互补时,siRNA才介导RNAi。

[0690] 微小RNA:微小RNA(miRNA)是从植物和动物的基因组中的DNA转录,但不翻译成蛋白质的一类高度保守的小RNA分子。经加工的miRNA是单链的~17-25个核苷酸(nt)RNA分子,该RNA分子变得并入到RNA诱导的沉默复合物(RISC)中,并且已经被鉴定为发育、细胞增殖、凋亡和分化的关键调节因子。它们被认为通过与特定mRNA的3'-非翻译区结合而在基因表达的调控中发挥作用。RISC通过翻译抑制、转录物裂解或两者来介导基因表达的下调。RISC还与多种真核生物的细胞核中的转录沉默有关。

[0691] 迄今为止鉴定的miRNA序列的数量是大的且增长的,其说明性实例可以例如在以下中发现:“miRBase:microRNA sequences,targets and gene nomenclature”Griffiths-Jones S,Grocock R J,van Dongen S,Bateman A,Enright A J.NAR,2006,34,Database Issue,D140-D144;“The microRNA Registry”Griffiths-Jones S.NAR,2004,32,Database Issue,D109-D111。

[0692] 反义寡核苷酸:在一些实施方案中,核酸是针对靶多核苷酸的反义寡核苷酸。术语“反义寡核苷酸”或简称“反义(antisense)”意指包括与靶向多核苷酸序列互补的寡核苷酸。反义寡核苷酸是与选定的序列(例如靶基因mRNA)互补的DNA或RNA的单链。反义寡核苷酸被认为通过与互补的mRNA结合来抑制基因表达。与靶mRNA的结合可以通过经由与互补mRNA链结合来阻止互补mRNA链的翻译或通过导致靶mRNA的降解,而导致基因表达的抑制。反义DNA可以用于靶向特定的互补(编码或非编码)RNA。如果发生结合,则该DNA/RNA杂合体可以被酶RNA酶H降解。在一些实施方案中,反义寡核苷酸包含从约10个至约50个核苷酸、更优选地约15个至约30个核苷酸。该术语还涵盖可能不与期望的靶基因精确互补的反义寡核苷酸。因此,设想了其中用反义发现非靶特异性活性的情况,或者其中包含与靶序列的一个或更多个错配的反义序列对于特定用途是最优选的情况。

[0693] 反义寡核苷酸已经被证明是蛋白质合成的有效和靶向抑制剂,并且因此,可以用于特异性地抑制靶向基因的蛋白质合成。反义寡核苷酸用于抑制蛋白质合成的效力被良好地确认。例如,多聚半乳糖醛酸酶和毒蕈碱2型乙酰胆碱受体的合成被针对它们各自的mRNA序列的反义寡核苷酸抑制(美国专利第5,739,119号和第5,759,829号,其中的每一个通过引用并入)。此外,已经用核蛋白细胞周期蛋白、多重耐药基因(MDG1)、ICAM-1、E-选择素、STK-1、纹状体GABAA受体和人类EGF证明了反义抑制的实例(Jaskulski等人,Science.1988年6月10日;240(4858):1544-6;Vasanthakumar和Ahmed,Cancer Commun.1989;1(4):225-32;Peris等人,Brain Res Mol Brain Res.1998年6月15日;57(2):310-20;美国专利第5,801,154号;第5,789,573号;第5,718,709号和第5,610,288号,其中的每一个通过引用并入)。此外,还已经描述了反义构建体,该反义构建体抑制并可以用于治疗多种异常细胞增殖,例如癌症(美国专利第5,747,470号;第5,591,317号和第5,783,683号,其中的每一个通过引用并入)。

[0694] 产生反义寡核苷酸的方法是本领域已知的,并且可以容易地适用于产生靶向任何多核苷酸序列的反义寡核苷酸。对给定靶序列特异的反义寡核苷酸序列的选择是基于对选定的靶序列的分析以及二级结构、T_m、结合能和相对稳定性的测定。反义寡核苷酸可以基于

它们相对不能形成二聚体、发夹或其他二级结构来选择,这些二级结构将减少或禁止与宿主细胞中靶mRNA的特异性结合。mRNA的高度优选的靶区包括AUG翻译起始密码子处或附近的那些区以及与mRNA的5'区基本上互补的那些序列。这些二级结构分析和靶位点选择考虑可以例如使用OLIGO引物分析软件(Molecular Biology Insights)的第4版和/或BLASTN 2.0.5算法软件进行(Altschul等人,Nucleic Acids Res.1997,25(17):3389-402)。

[0695] Antagomir:Antagomir是RNA样寡核苷酸,该RNA样寡核苷酸具有用于RNA酶保护和药理学性质的多种修饰,诸如增强组织和细胞摄取。它们与正常RNA的不同之处在于,例如糖、硫代磷酸酯主链的完全2'-O-甲基化,以及例如3'-末端处的胆固醇部分。Antagomir可以用于通过形成包含antagomir和内源性miRNA的双链体来有效沉默内源性miRNA,从而防止miRNA诱导的基因沉默。Antagomir介导的miRNA沉默的实例是miR-122的沉默,描述于Krutzfeldt等人,Nature,2005,438:685-689中,其通过引用以其整体明确并入本文。Antagomir RNA可以使用标准固相寡核苷酸合成方案合成。参见美国专利申请公布第2007/0123482号和第2007/0213292号(其中的每一个通过引用并入本文)。

[0696] Antagomir可以包括用于寡核苷酸合成的配体缀合的单体亚基和单体。示例性单体描述于美国专利申请公布第2005/0107325号中,该美国专利申请通过引用以其整体并入。Antagomir可以具有ZXY结构,诸如在通过引用以其整体并入的WO 2004/080406中描述的ZXY结构。Antagomir可以与两亲性部分络合。用于与寡核苷酸剂一起使用的示例性两亲性部分在通过引用以其整体并入的WO 2004/080406中描述。

[0697] 适体:适体是以高亲和力和特异性与感兴趣的特定分子结合的核酸或肽分子(Tuerk和Gold,Science 249:505(1990);Ellington和Szostak,Nature 346:818(1990),其中的每一个通过引用以其整体并入)。已经成功地产生DNA适体或RNA适体,它们结合从大蛋白质到小有机分子的许多不同实体。参见Eaton,Curr.Opin.Chem.Biol.1:10-16(1997),Famulok,Curr.Opin.Struct.Biol.9:324-9(1999),以及Hermann和Patel,Science 287:820-5(2000),其中的每一个通过引用以其整体并入。适体可以是基于RNA或DNA的,并且可以包括核糖开关(riboswitch)。核糖开关是mRNA分子的一部分,该部分可以直接结合小靶分子并且其与靶的结合影响基因的活性。因此,含有核糖开关的mRNA直接参与调控其自身的活性,这取决于其靶分子的存在或不存在。通常,适体通过重复轮次的体外选择或等效的SELEX(通过指数富集的配体的系统演化)来工程化,以结合多种分子靶诸如小分子、蛋白质、核酸、以及甚至细胞、组织和生物体。适体可以通过任何已知的方法制备,包括合成、重组和纯化方法,并且可以单独使用或与对同一靶特异的其他适体组合使用。此外,如本文更全面地描述的,术语“适体”具体地包括“次级适体(secondary aptamer)”,该“次级适体”包含通过将两种或更多种已知的适体与给定靶进行比较而得到的共有序列。

[0698] 核酶:根据另一种实施方案,核酸-脂质颗粒与核酶相关联。核酶是具有拥有核酸内切酶活性的特定催化结构域的RNA分子复合物(Kim和Cech,Proc Natl Acad Sci USA.1987年12月;84(24):8788-92;Forster和Symons,Cell.1987年4月24日;49(2):211-20)。例如,大量核酶以高度特异性加速磷酸酯转移反应,通常仅裂解寡核苷酸底物中若干种磷酸酯中的一种(Cech等人,Cell.1981年12月;27(3Pt 2):487-96;Michel和Westhof,J Mol Biol.1990年12月5日;216(3):585-610;Reinhold-Hurek和Shub,Nature.1992年5月14日;357(6374):173-6)。这种特异性已经归因于在化学反应之前,底物经由特异性碱基配对

相互作用与核酶的内部引导序列(“IGS”)结合的要求。

[0699] 目前已知至少有六种天然存在的酶促RNA的基本种类。每一种可以在生理条件下催化呈反式的RNA磷酸二酯键的水解(并且因此可以裂解其他RNA分子)。一般来说,酶促核酸首先通过与靶RNA结合来起作用。这样的结合通过酶促核酸的靶结合部分发生,该靶结合部分紧邻分子中起到裂解靶RNA作用的酶促部分。因此,酶促核酸首先识别靶RNA,并且然后通过互补碱基配对结合靶RNA,并且一旦结合到正确的位点,就酶促地起到裂解靶RNA的作用。这样的靶RNA的战略性裂解将破坏其引导编码的蛋白质的合成的能力。在酶促核酸结合并裂解其RNA靶之后,它从该RNA中释放以寻找另一个靶,并且可以重复地结合和裂解新的靶。

[0700] 例如,酶促核酸分子可以形成为锤头、发夹、肝炎 δ 病毒、I组内含子或RNA酶P RNA(与RNA引导序列相关联)或脉孢菌(*Neurospora*)VS RNA基序。锤头基序的具体实例由Rossi等人*Nucleic Acids Res.*1992年9月11日;20(17):4559-65描述。发夹基序的实例由以下描述:Hampel等人(欧洲专利申请公布第EP 0360257号);Hampel和Tritz,*Biochemistry* 1989年6月13日;28(12):4929-33;Hampel等人,*Nucleic Acids Res.*1990年1月25日;18(2):299-304和美国专利第5,631,359号。肝炎 δ 病毒基序的实例由Perrotta和Been,*Biochemistry.*1992年12月1日;31(47):11843-52描述;RNA酶P基序的实例由Guerrier-Takada等人,*Cell.*1983年12月;35(3Pt 2):849-57描述;脉孢菌VS RNA核酶基序由以下描述:Collins(Saville和Collins,*Cell.*1990年5月18日;61(4):685-96;Saville和Collins,*Proc Natl Acad Sci USA.*1991年10月1日;88(19):8826-30;Collins和Olive,*Biochemistry.*1993年3月23日;32(11):2795-9);并且I组内含子的实例在美国专利第4,987,071号中描述。所使用的酶促核酸分子的重要特征是,它们具有与一个或多个靶基因DNA或RNA区互补的特定底物结合位点,并且它们在该底物结合位点内或周围具有核苷酸序列,该底物结合位点赋予分子RNA裂解活性。因此,核酶构建体不必局限于本文提及的特定基序。

[0701] 产生靶向任何多核苷酸序列的核酶的方法是本领域已知的。核酶可以如在各自明确地通过引用并入本文的国际专利申请公布第W0 93/23569号和第W0 94/02595号中所描述地设计,并且如其中所描述地合成以进行体外和体内测试。

[0702] 核酶活性可以通过改变核酶结合臂的长度或化学合成核酶来优化,所述核酶具有防止其被血清核糖核酸酶降解的修饰(参见例如,国际专利申请公布第W0 92/07065号、第W0 93/15187号和第W0 91/03162号;欧洲专利申请公布第92110298.4号;美国专利第5,334,711号;和国际专利申请公布第W0 94/13688号,其描述了可以对酶促RNA分子的糖部分进行的多种化学修饰)、增强其在细胞中的效力的修饰以及去除茎II碱基以缩短RNA合成时间并减少化学需求。

[0703] 免疫刺激性寡核苷酸:与脂质颗粒相关联的核酸可以是免疫刺激性的,包括免疫刺激性寡核苷酸(ISS;单链的或双链的),该免疫刺激性寡核苷酸能够在施用至受试者时诱导免疫应答,受试者可以是哺乳动物或其他患者。ISS包括,例如,导致发夹二级结构的某些回文结构(palindrome)(参见Yamamoto S.,等人(1992)*J. Immunol.*148:4072-4076,其通过引用以其整体并入),或CpG基序,以及其他已知的ISS特征(诸如多G结构域,参见W0 96/11266,其通过引用以其整体并入)。

[0704] 免疫应答可以是先天性免疫应答或适应性免疫应答。脊椎动物的免疫系统更分为先天性免疫系统和获得性适应性免疫系统,获得性适应性免疫系统进一步分为体液细胞组分。在一些实施方案中,免疫应答可以是粘膜的。

[0705] 在一些实施方案中,免疫刺激性核酸仅在与脂质颗粒组合施用时的免疫刺激性的,而在以其“游离形式”施用时的不是免疫刺激性的。这样的寡核苷酸被认为是免疫刺激性的。

[0706] 当不需要免疫刺激性核酸特异性结合靶多核苷酸并降低靶多核苷酸的表达以便激发免疫应答时,免疫刺激性核酸被认为是非序列特异性的。因此,某些免疫刺激性核酸可以包含对应于天然存在的基因或mRNA的区的序列,但是它们仍然可以被认为是非序列特异性免疫刺激性核酸。

[0707] 在一些实施方案中,免疫刺激性核酸或寡核苷酸包含至少一种CpG二核苷酸。寡核苷酸或CpG二核苷酸可以是非甲基化的或甲基化的。在另一种实施方案中,免疫刺激性核酸包含至少一种具有甲基化胞嘧啶的CpG二核苷酸。在一些实施方案中,核酸包含单个CpG二核苷酸,其中所述CpG二核苷酸中的胞嘧啶被甲基化。在可选择的实施方案中,核酸包含至少两个CpG二核苷酸,其中CpG二核苷酸中的至少一个胞嘧啶被甲基化。在另一种实施方案中,序列中存在的CpG二核苷酸中的每个胞嘧啶被甲基化。在另一种实施方案中,核酸包含多于一个CpG二核苷酸,其中所述CpG二核苷酸中的至少一个包含甲基化的胞嘧啶。

[0708] 接头单元、核酸剂和配体之间的附接物

[0709] 在一些实施方案中,接头单元和核酸剂之间的附接物是键。

[0710] 在一些实施方案中,接头单元和核酸剂之间的附接物是部分(例如,包含可裂解基团的部分)。

[0711] 在一些实施方案中,接头单元和配体之间的附接物是键。

[0712] 在一些实施方案中,接头单元和配体之间的附接物是部分(例如,包含可裂解基团的部分)。

[0713] 在一些实施方案中,接头单元和配体之间的附接物包括连接到接头单元的-C(=O)-。

[0714] 基团可以是可裂解的或不可裂解的。合适的基团包括,例如,-NR-、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NH-或原子链,诸如但不限于亚烷基、亚烯基、亚炔基、芳基亚烷基、芳基亚烯基、芳基亚炔基、杂芳基亚烷基、杂芳基亚烯基、杂芳基亚炔基、杂环基亚烷基、杂环基亚烯基、杂环基亚炔基、亚芳基、亚杂芳基、亚杂环基、亚环烷基、亚环烯基、烷基芳基亚烷基、烷基芳基亚烯基、烷基芳基亚炔基、烯基芳基亚烷基、烯基芳基亚烯基、烯基芳基亚炔基、炔基芳基亚烷基、炔基芳基亚烯基、炔基芳基亚炔基、烷基杂芳基亚烷基、烷基杂芳基亚烯基、烷基杂芳基亚炔基、烯基杂芳基亚烷基、烯基杂芳基亚烯基、烯基杂芳基亚炔基、炔基杂芳基亚烷基、炔基杂芳基亚烯基、炔基杂芳基亚炔基、烷基杂环基亚烷基、烷基杂环基亚烯基、烷基杂环基亚炔基、烯基杂环基亚烷基、烯基杂环基亚烯基、烯基杂环基亚炔基、炔基杂环基亚烷基、炔基杂环基亚烯基、炔基杂环基亚炔基、烷基亚芳基、烯基亚芳基、炔基亚芳基、烷基亚杂芳基、烯基亚杂芳基、炔基亚杂芳基,其中的每一个可以是取代的或未被取代的,并且其中一个或更多个亚甲基可以被-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NR-、-C(=O)-、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、或被取

代的或未被取代的杂环中断或终止,其中R是氢、酰基、脂肪族或被取代的脂肪族。

[0715] 可裂解基团是这样的基团,其在细胞外足够稳定,但是其在进入靶细胞中后被裂解,以释放该基团保持在一起的两个部分。在优选的实施方案中,可裂解基团在靶细胞中或在第一参考条件(其可以例如被选择为模拟或代表细胞内条件)下比在受试者的血液中或在第二参考条件(其可以例如被选择为模拟或代表在血液或血清中存在的条件)下裂解快至少10倍或更多倍,优选地至少100倍。

[0716] 可裂解基团易受裂解剂,例如pH、氧化还原电位或降解分子的存在的影 响。通常,裂解剂在细胞内比在血清或血液中更普遍或以更高的水平或活性存在。这样的降解剂的实例包括:氧化还原剂,其被选择用于特定底物或其不具有底物特异性,包括例如存在于细胞中的氧化酶或还原酶或还原剂诸如硫醇,该硫醇可以通过还原来降解氧化还原可裂解基团;酯酶;内体(endosome)或可以产生酸性环境的剂,例如导致pH为5或更低的那些剂;酶,其可以通过充当一般酸、肽酶(其可以是底物特异性的)和磷酸酶来水解或降解酸可裂解基团。

[0717] 可裂解基团,诸如二硫键,可以易受pH的影响。人类血清的pH为7.4,而平均细胞内pH略低,在从约7.1-7.3的范围内。内体具有在5.5-6.0的范围内的较酸性的pH,并且溶酶体具有在约5.0的甚至更酸性的pH。一些接头将具有可裂解基团,该可裂解基团在优选的pH被裂解,从而将阳离子脂质从细胞内的配体释放,或释放到细胞的期望的区室中。

[0718] 缀合物可以包括由特定酶可裂解的可裂解基团。并入到缀合物中的可裂解基团的类型可以取决于待靶向的细胞。例如,肝脏靶向配体可以通过包含酯基团的化学部分附接到阳离子脂质。肝细胞富含酯酶,并且因此该基团在肝细胞中比在不富含酯酶的细胞类型中更有效地被裂解。富含酯酶的其他细胞类型包括肺细胞、肾皮质细胞和睾丸细胞。

[0719] 当靶向富含肽酶的细胞类型诸如肝细胞和滑膜细胞时,可以使用含有肽键的偶联基团。

[0720] 一般来说,候选可裂解基团的适用性可以通过测试降解剂(或条件)裂解候选基团的能力来评估。还将合意的是,同样测试候选可裂解基团在血液中或在与其它非靶组织接触时抵抗裂解的能力。因此,可以确定第一条件和第二条件之间对裂解的相对易感性,其中第一条件被选择为指示靶细胞中的裂解,并且第二条件被选择为指示其他组织或生物流体,例如血液或血清中的裂解。评估可以在无细胞系统中、细胞中、细胞培养中、器官或组织培养或整个动物中进行。在无细胞或培养条件中进行初步评估并通过对整个动物中进行进一步评估来确认可能是有用的。在优选的实施方案中,有用的候选化合物在细胞中(或在被选择为模拟细胞内条件的体外条件下)比在血液或血清中(或在被选择为模拟细胞外条件的体外条件下)裂解快至少2倍、4倍、10倍或100倍。

[0721] 氧化还原可裂解基团.一类可裂解基团是在还原或氧化时被裂解的氧化还原可裂解基团。还原可裂解基团的实例是二硫化物连接基团(-S-S-)。为了确定候选可裂解基团是否是合适的“还原可裂解连接基团”,或者例如是否适合于与特定iRNA部分和特定靶向剂一起使用,技术人员可以参考本文描述的方法。例如,可以通过使用本领域中已知的试剂与二硫苏糖醇(DTT)或其他还原剂一起孵育来评估候选物,所述试剂模拟在细胞例如靶细胞中观察到的裂解速率。还可以在被选择为模拟血液或血清条件的条件下评估候选物。在优选的实施方案中,候选化合物在血液中被裂解至多10%。在优选的实施方案中,有用的候选化

合物在细胞中(或在被选择为模拟细胞内条件的体外条件下)比在血液中(或在被选择为模拟细胞外条件的体外条件下)降解快至少2倍、4倍、10倍或100倍。候选化合物的裂解速率可以在被选择为模拟细胞内介质的条件下使用标准酶动力学测定来确定,并且与被选择为模拟细胞外介质的条件进行比较。

[0722] 基于磷酸酯的可裂解基团.基于磷酸酯的可裂解基团被降解或水解磷酸酯基团的剂裂解。裂解细胞中磷酸酯基团的剂的实例是细胞中的酶,诸如磷酸酶。在一些实施方案中,基于磷酸酯的连接基团是 $-O-P(=O)(OR^k)-O-$ 、 $-O-P(=S)(OR^k)-O-$ 、 $-O-P(=S)(SR^k)-O-$ 、 $-S-P(=O)(OR^k)-O-$ 、 $-O-P(=O)(OR^k)-S-$ 、 $-S-P(=O)(OR^k)-S-$ 、 $-O-P(=S)(OR^k)-S-$ 、 $-S-P(=S)(OR^k)-O-$ 、 $-O-P(=O)(R^k)-O-$ 、 $-O-P(=S)(R^k)-O-$ 、 $-S-P(=O)(R^k)-O-$ 、 $-S-P(=S)(R^k)-O-$ 、 $-S-P(=O)(R^k)-S-$ 或 $-O-P(=S)(R^k)-S-$ 。在一些实施方案中,基于磷酸酯的连接基团是 $-O-P(=O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(=S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(=S)(SH)-O-$ 、 $-S-P(=O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(=O)(H)-O-$ 、 $-O-P(=S)(H)-O-$ 、 $-S-P(=O)(H)-O-$ 、 $-S-P(=S)(H)-O-$ 、 $-S-P(=O)(H)-S-$ 或 $-O-P(=S)(H)-S-$ 。在一些实施方案中,基于磷酸酯的连接基团是 $-O-P(=O)(OH)-O-$ 。

[0723] 酸可裂解基团.酸可裂解基团是在酸性条件下裂解的连接基团。在优选的实施方案中,酸可裂解基团在具有约6.5或更低(例如,约6.0、5.5、5.0或更低)的pH的酸性环境中裂解,或者通过可以充当一般酸的剂诸如酶裂解。在细胞中,特定的低pH细胞器,诸如内体和溶酶体,可以为酸可裂解连接基团提供裂解环境。酸可裂解基团的实例包括但不限于脞、酯和氨基酸的酯。酸可裂解基团可以具有通式 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$ 。优选的实施方案是在附接至酯的氧(烷氧基基团)的碳是芳基基团、被取代的烷基基团或叔烷基基团诸如二甲基叔基或叔丁基的时候。可以使用与上文描述的方法类似的方法来评估这些候选物。

[0724] 基于酯的可裂解基团.基于酯的可裂解基团被细胞中的酶诸如酯酶和酰胺酶裂解。基于酯的可裂解基团的实例包括但不限于亚烷基基团、亚烯基基团和亚炔基基团的酯。酯可裂解连接基团具有通式 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$ 。可以使用与上文描述的方法类似的方法来评估这些候选物。

[0725] 基于肽的可裂解基团.基于肽的可裂解基团被细胞中的酶诸如肽酶和蛋白酶裂解。基于肽的可裂解基团是氨基酸之间形成的以产生寡肽(例如,二肽、三肽等)和多肽的肽键。基于肽的可裂解基团不包括酰胺基团($-C(=O)NH-$)。酰胺基团可以在任何亚烷基、亚烯基或亚炔基之间形成。肽键是氨基酸之间形成的以产生肽和蛋白质的一种特殊类型的酰胺键。基于肽的裂解基团通常限于氨基酸之间形成的产生肽和蛋白质的肽键(即酰胺键),并且不包括整个酰胺官能团。基于肽的可裂解连接基团具有通式 $-NHCH(R^A)C(=O)NHCH(R^B)C(=O)-$,其中 R^A 和 R^B 是两个相邻氨基酸的R基团。可以使用与上文描述的方法类似的方法来评估这些候选物。如本文使用的,“碳水化合物”是指其是本身由一个或更多个单糖单元构成的碳水化合物的化合物,所述一个或更多个单糖单元具有至少6个碳原子(其可以是直链的、支链的或环状的),每个碳原子键合有氧、氮或硫原子;或是使由一个或更多个单糖单元构成的碳水化合物部分作为其一部分的化合物,所述一个或更多个单糖单元各自具有至少六个碳原子(其可以是直链的、支链的或环状的),每个碳原子键合有氧、氮或硫原子。代表性的碳水化合物包括糖(含有从约4-9个单糖单元的单糖、二糖、三糖和寡糖)和多糖,诸如淀粉、糖原、纤维素和多糖胶。特定的单糖包括 C_5 及以上(优选地 C_5-C_8)糖;二糖和三糖包括具有两个

或三个单糖单元(优选地C₅-C₈)的糖。

[0726] 合成方法

[0727] 在一些方面中,本公开内容提供了制备本公开内容的化合物的方法。

[0728] 在一些方面中,本公开内容提供了化合物,该化合物通过用于制备如本文描述的化合物的方法可获得,或者通过用于制备如本文描述的化合物的方法获得。

[0729] 在一些方面中,本公开内容提供了如本文描述的中间体,该中间体适合于在用于制备如本文描述的化合物的方法中使用。

[0730] 本公开内容的化合物可以通过本领域中已知的任何合适的技术来制备。在伴随的实施例中另外描述用于制备这些化合物的特定工艺。

[0731] 在本文描述的合成方法的描述中以及在被用于制备起始材料的任何参考的合成方法中,理解的是,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序的所有提出的反应条件可以由本领域的技术人员选择。

[0732] 有机合成领域的技术人员理解的是,在分子的多个部分上存在的官能度必须与被利用的试剂和反应条件是相容的。

[0733] 将理解的是,在本文定义的工艺中在合成本公开内容的化合物期间,或在合成某些起始材料期间,保护某些取代基基团以防止其不期望的反应可以是合意的。熟练的化学工作者将理解何时需要这样的保护、以及可以如何将这样的保护基团放置在适当的位置并且稍后去除。对于保护基团的实例,参见关于该主题的许多一般教科书中的一种,例如,由Theodora Green(出版商:John Wiley&Sons)的‘Protective Groups in Organic Synthesis’。保护基团可以通过在文献中描述或熟练的化学工作者已知的如适合用于去除讨论中的保护基团的任何方便的方法去除,选择这样的方法以便实现在最小干扰分子中别处的基团的情况下去除保护基团。因此,如果反应物包含例如诸如氨基、羧基或羟基的基团,在本文提到的反应中的一些中保护该基团可以是合意的。

[0734] 通过实例的方式,用于氨基基团或烷基氨基基团的合适的保护基团是例如酰基基团,例如:烷酰基基团,诸如乙酰基;烷氧基羰基基团,例如甲氧基羰基基团、乙氧基羰基基团或叔丁氧基羰基基团;芳基甲氧基羰基基团,例如苄氧基羰基;或芳酰基基团,例如苯甲酰基。用于羟基基团或烷基羟基基团的合适的保护基团可以是,例如,乙酰基(Ac)、苯甲酰基(Bz)、苄基(Bn)、β-甲氧基乙氧基甲基醚(MEM)、二甲氧基三苯甲基(DMT)、甲氧基甲基醚(MOM)、甲氧基三苯甲基(MMT)、对甲氧基苄基醚(PMB)、对甲氧基苯基醚(PMP)、新戊酰基(Piv)、四氢吡喃基(THP)、四氢呋喃(THF)、三苯甲基(三苯基甲基,Tr)、甲硅烷基醚(例如三甲基甲硅烷基(TMS)醚、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)醚、三异丙基甲硅烷基氧基甲基(TOM)醚和三异丙基甲硅烷基(TIPS)醚)、甲基醚或乙氧基乙基醚(EE)。用于1,2-二醇的合适的保护基团可以是例如乙缩醛。用于1,3-二醇的合适的保护基团可以是例如四异丙基二硅氧烷亚基(tetraisopropyldisiloxanylidene, TIPDS)。

[0735] 用于上文的保护基团的脱保护条件必要地随保护基团的选择而变化。因此,例如,酰基基团诸如烷酰基基团或烷氧基羰基基团或芳酰基基团可以通过例如用合适的碱诸如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或氢氧化钠水解被去除。可选择地,酰基基团诸如叔丁氧基羰基基团可以例如通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理被去除,并且芳基甲氧基羰基基团诸如苄氧基羰基基团可以例如通过经催化剂诸如碳载钯氢化或通过用例

如三(三氟乙酸)硼烷的路易斯酸处理被去除。用于伯氨基基团的合适的可选择的保护基团是例如可以通过用烷基胺例如二甲基氨基丙胺处理或者用肼处理来去除的邻苯二甲酰基基团。

[0736] 用于羟基基团的合适的保护基团是例如:酰基基团,例如烷酰基基团诸如乙酰基、芳酰基基团例如苯甲酰基;或芳基甲基基团,例如苄基。用于上文的保护基团的脱保护条件将必要地随着保护基团的选择变化。因此,例如,可以例如通过用诸如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠)或氨的合适的碱水解来去除诸如烷酰基基团或芳酰基基团的酰基基团。可选择地,可以例如通过经催化剂诸如碳载钨氢化来去除诸如苄基基团的芳基甲基基团。

[0737] 用于羧基基团的合适的保护基团是例如酯化基团,例如可以例如通过用诸如氢氧化钠的碱水解来去除的甲基基团或乙基基团、或例如可以例如通过用例如有机酸诸如三氟乙酸的酸处理来去除的叔丁基基团、或例如可以例如通过经催化剂诸如碳载钨氢化来去除的苄基基团。

[0738] 方便地,化合物的反应在存在合适的溶剂的情况下进行,合适的溶剂在相应的反应条件下优选地是惰性的。合适的溶剂的实例包括但不限于烃类,诸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯化烃类,诸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇类,诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类,诸如二乙基醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚(CPME)、甲基叔丁基醚(MTBE)或二氧六环;乙二醇醚,诸如乙二醇单甲基或单乙基醚或乙二醇二甲醚(二乙二醇(diglyme));酮类,诸如丙酮、甲基异丁基酮(MIBK)或丁酮;酰胺类,诸如乙酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP);腈类,诸如乙腈;亚砷类,诸如二甲基亚砷(DMSO);硝基化合物,诸如硝基甲烷或硝基苯;酯类,诸如乙酸乙酯或乙酸甲酯,或者所述溶剂的混合物或与水的混合物。

[0739] 取决于所使用的反应步骤和条件,反应温度合适地在约-100℃和300℃之间。

[0740] 取决于相应化合物的反应性和相应的反应条件,反应时间通常在几分之一分钟与几天之间的范围内。合适的反应时间可通过本领域已知的方法例如反应监测容易地确定。基于上文提供的反应温度,合适的反应时间通常在10分钟和48小时之间的范围内。

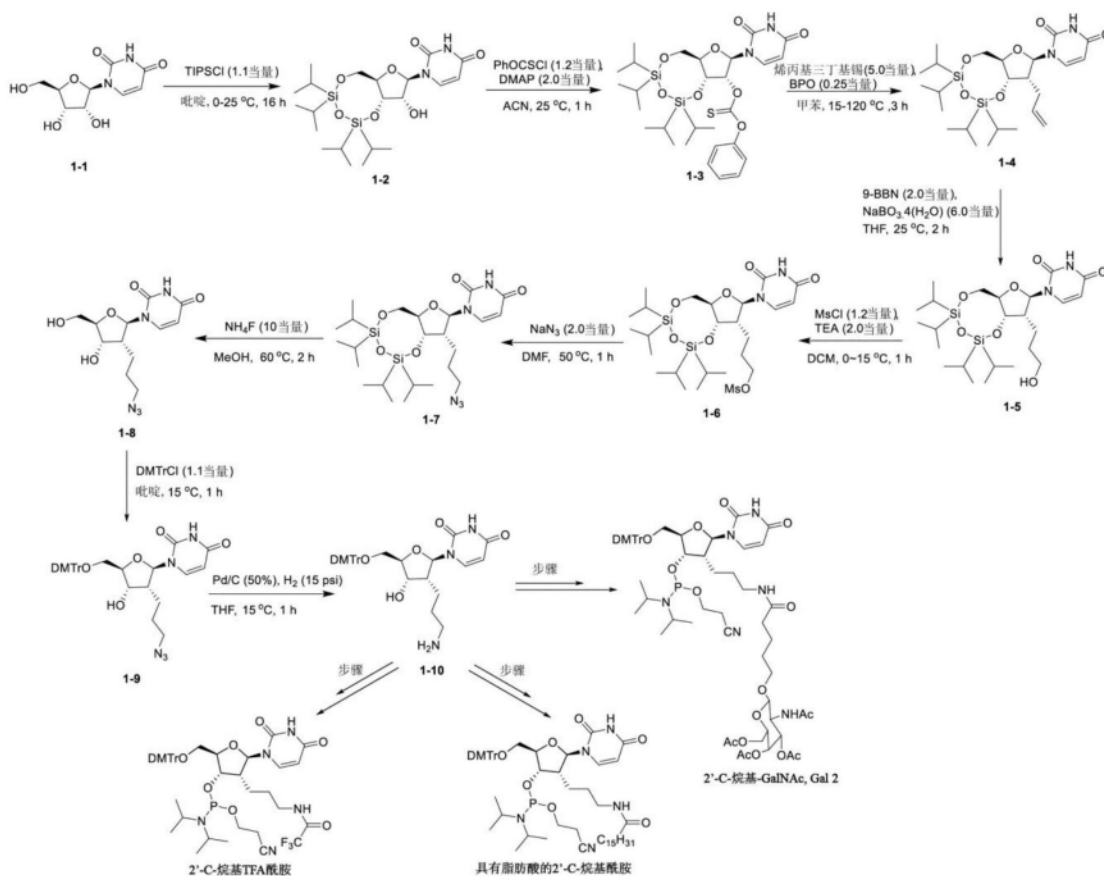
[0741] 此外,通过利用本文描述的程序,结合本领域的普通技术,可以容易地制备本公开内容的另外的化合物。本领域技术人员将容易理解,以下制备程序的条件和过程的已知变化可以用于制备这些化合物。

[0742] 如有机合成领域的技术人员将理解的,本公开内容的化合物容易地通过多种合成路线可获得,其中一些在伴随的实施例中举例说明。技术人员将容易地认识到要使用哪种试剂和反应条件,以及在任何特定情况(在必要或有用时)下如何应用和调整它们,以便获得本公开内容的化合物。此外,本公开内容的化合物中的一些可以通过在合适的条件下使本公开内容的其他化合物反应来容易地合成,例如通过经由应用标准合成方法如还原、氧化、加成或取代反应,将本公开内容的化合物或其合适的前体分子中存在的一个特定官能团转化为另一个官能团;那些方法是技术人员熟知的。同样,技术人员将在必要或有用时应用合成保护(或保护性)基团;合适的保护基团以及用于引入和去除它们的方法对于化学合成领域的技术人员来说是熟知的,并且在例如P.G.M.Wuts, T.W.Greene, "Greene's

Protective Groups in Organic Synthesis”,第4版(2006) (John Wiley&Sons)中更详细地描述。

[0743] 用于制备本申请的化合物的一般路线在本文的方案1中描述。

[0744] 方案1



[0745] 生物学测定

[0746] 生物学测定

[0747] 通过上文描述的方法设计、选择、制备和/或优化的化合物、支架或缀合物在产生后可以使用本领域技术人员已知的多种测定来表征,以确定化合物、支架或缀合物是否具有生物学活性。例如,化合物、支架或缀合物可以通过常规测定(包括但不限于下文描述的那些测定)来表征,以确定它们是否具有期望的活性,例如靶结合活性和/或特异性和/或稳定性。

[0748] 此外,高通量筛选可以用于加快使用这样的测定的分析。因此,使用本领域已知的技术针对活性对本文描述的分子进行快速筛选可以是可能的。用于进行高通量筛选的一般方法例如在Devlin(1998)High Throughput Screening, Marcel Dekker;以及美国专利第5,763,263号中描述。高通量测定可以使用一种或更多种不同的测定技术,包括但不限于下文描述的那些。

[0749] 多种体外生物学测定或体内生物学测定可以适用于检测本公开内容的化合物、支架或缀合物的效果。这些体外生物学测定或体内生物学测定可以包括但不限于酶促活性测定、电泳迁移位移测定、报告物基因测定、体外细胞存活力测定以及本文描述的测定。

[0750] 在一些实施方案中,生物学测定在本文的实施例中描述。

[0751] 药物组合物

[0752] 在一些方面中,本公开内容提供了包含本公开内容的化合物、支架或缀合物作为活性成分的药物组合物。

[0753] 如本文使用的,术语“组合物”意图涵盖包含特定量的特定成分的产品,以及由特定量的特定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0754] 适合于可注射用途的药物组合物包括无菌水溶液(在水可溶性的情况下)或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) 或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的,并且应该是达到存在易注射性的程度的流体。它在制造和储存条件下必须是稳定的,并且必须被保存抵抗微生物诸如细菌和真菌的污染作用。载体可以是包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇及类似物)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。例如,通过使用包衣诸如卵磷脂、通过在分散体的情况下维持所需要的粒度以及通过使用表面活性剂,可以维持合适的流动性。可以通过多种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞及类似物来实现阻止微生物的作用。在许多情况下,将优选在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇诸如甘露糖醇和山梨糖醇、以及氯化钠。通过在组合物中包含延迟吸收的剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0755] 无菌可注射溶液可以通过将活性化合物以所需量并入适当溶剂(根据需要具有上文列举的一种成分或多种成分的组合)中,随后过滤灭菌来制备。通常,分散体通过将活性化合物并入到无菌媒介物中来制备,无菌媒介物包含碱性分散介质和来自上文列举的那些的所需的其它成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法是真空干燥和冷冻干燥,真空干燥和冷冻干燥从其先前无菌过滤的溶液中产生活性成分加上任何另外的期望成分的粉末。

[0756] 本公开内容的制剂可以呈包含含水媒介物的水溶液的形式。含水媒介物组分可以包含水和至少一种药学上可接受的赋形剂。合适的可接受的赋形剂包括选自以下组成的组的赋形剂:增溶剂、螯合剂、防腐剂、张力剂、粘度/悬浮剂、缓冲液和pH调节剂及其混合物。

[0757] 可以使用任何合适的增溶剂。增溶剂的实例包括环糊精,诸如选自以下项组成的组的环糊精:羟丙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、随机甲基化- β -环糊精、乙基化- β -环糊精、三乙酰基- β -环糊精、全乙酰化- β -环糊精、羧甲基- β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、2-羟基-3-(三甲基铵基)丙基- β -环糊精、葡萄糖基- β -环糊精、硫酸化 β -环糊精(S- β -CD)、麦芽糖基- β -环糊精、 β -环糊精磺丁基醚、支链- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、随机甲基化- γ -环糊精和三甲基- γ -环糊精及其混合物。

[0758] 可以使用任何合适的螯合剂。合适的螯合剂的实例包括选自以下项组成的组的螯合剂:乙二胺四乙酸及其金属盐、依地酸二钠、依地酸三钠和依地酸四钠及其混合物。

[0759] 可以使用任何合适的防腐剂。防腐剂的实例包括选自以下项组成的组的防腐剂:季铵盐诸如卤化苄烷铵(benzalkonium halide)(优选地苯扎氯铵)、葡萄糖酸氯己定、苄索氯铵、十六烷基氯化吡啶、溴化苄、硝酸苯汞、乙酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、对羟基苯甲酸乙酯、丙基氨基丙基双胍和对羟基苯甲酸丁酯及其混合物。

[0760] 含水媒介物还可以包括调节张力(渗透压)的张力剂。张力剂可以选自由以下项组成的组:二醇(例如丙二醇、二乙二醇、三乙二醇)、甘油(glycerol)、右旋糖、丙三醇(glycerin)、甘露醇、氯化钾和氯化钠及其混合物。

[0761] 为了将制剂调节至可接受的pH(通常为约5.0至约9.0,更优选地约5.5至约8.5,特别是约6.0至约8.5、约7.0至约8.5、约7.2至约7.7、约7.1至约7.9或约7.5至约8.0的pH范围),制剂可以含有pH调节剂。pH调节剂通常是选自以下项的组的无机酸或金属氢氧化物碱:氢氧化钾、氢氧化钠和盐酸及其混合物,并且优选地氢氧化钠和/或盐酸。添加这些酸性和/或碱性pH调节剂以将制剂调节至靶可接受的pH范围。因此,可能不必使用酸和碱两者一取决于制剂,添加酸或碱中的一种可能足以使混合物达到期望的pH范围。

[0762] 含水媒介物还可以含有缓冲剂以使pH稳定。当使用时,缓冲液选自由以下项组成的组:磷酸盐缓冲液(诸如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)、硼酸盐缓冲液(诸如硼酸或其盐,包括四硼酸二钠)、柠檬酸盐缓冲液(诸如柠檬酸或其盐,包括柠檬酸钠)和ε-氨基己酸及其混合物。

[0763] 根据本公开内容的另外的方面,提供了一种药物组合物,其包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的如上文定义的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0764] 本公开内容的组合物可以呈适用于以下的形式:口服使用(例如作为片剂、糖锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳液、可分散的粉末或颗粒剂、糖浆或酏剂)、局部使用(例如作为乳膏、软膏、凝胶或水性或油性的溶液或悬浮液)、通过吸入施用(例如作为细分的粉末或液体气溶胶)、通过吹入施用(例如作为细分的粉末)或肠胃外施用(例如作为用于静脉内、皮下、肌肉或腹膜内施用的无菌水性或油性溶液或作为用于直肠给药的栓剂)。

[0765] 本公开内容的组合物可以使用本领域中熟知的常规的药物赋形剂通过常规的程序获得。因此,意图用于口服使用的组合物可以包含例如一种或更多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0766] 用于在疗法中使用的本公开内容的化合物的有效量是足以治疗或预防本文提到的炎症小体相关状况、减缓其进展和/或减少与该状况相关的症状的量。

[0767] 用于在疗法中使用的本公开内容的化合物的有效量是足以治疗本文提到的炎症小体相关状况、减缓其进展和/或减少与该状况相关的症状的量。

[0768] 根据熟知的医学原则,式(I)或式(II)的化合物的用于治疗或预防目的的剂量的大小将根据状况的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径自然地变化。

[0769] 使用方法

[0770] 在一些方面中,本公开内容提供了一种调节(例如,减少或消除)受试者中靶基因的表达的方法,该方法包括向受试者施用本公开内容的缀合物。

[0771] 在一些方面中,本公开内容提供了一种调节(例如,减少或消除)受试者的细胞或组织中靶基因的表达的方法,该方法包括向受试者施用本公开内容的缀合物。

[0772] 在一些方面中,本公开内容提供了一种向受试者递送核酸剂的方法,该方法包括向受试者施用本公开内容的缀合物。

[0773] 在一些方面中,本公开内容提供了一种治疗或预防有相应需要的受试者的疾病的

方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开内容的缀合物。

[0774] 在一些方面中,本公开内容提供了用于调节(例如,减少或消除)受试者中靶基因的表达的缀合物。

[0775] 在一些方面中,本公开内容提供了用于调节(例如,减少或消除)受试者的细胞或组织中靶基因的表达的缀合物。

[0776] 在一些方面中,本公开内容提供了用于向受试者递送核酸剂的本公开内容的缀合物。

[0777] 在一些方面中,本公开内容提供了用于治疗或预防有相应需要的受试者的疾病的缀合物。

[0778] 在一些方面中,本公开内容提供了本公开内容的缀合物在制造用于调节(例如,减少或消除)受试者中靶基因的表达的用途。

[0779] 在一些方面中,本公开内容提供了本公开内容的缀合物在制造用于调节(例如,减少或消除)受试者的细胞或组织中靶基因的表达的用途。

[0780] 在一些方面中,本公开内容提供了本公开内容的缀合物在制造用于向受试者递送核酸剂的用途。

[0781] 在一些方面中,本公开内容提供了本公开内容的缀合物在制造用于治疗或预防有相应需要的受试者的疾病的用途。

[0782] 在一些实施方案中,受试者是细胞。

[0783] 在一些实施方案中,受试者是组织。

[0784] 在一些实施方案中,受试者是人类。

[0785] 在一些实施方案中,靶基因是因子VII、Eg5、PCSK9、TPX2、apoB、SAA、TTR、HBV、HCV、RSV、PDGFβ基因、Erb-B基因、Src基因、CRK基因、GRB2基因、RAS基因、MEKK基因、JNK基因、RAF基因、Erk1/2基因、PCNA(p21)基因、MYB基因、JUN基因、FOS基因、BCL-2基因、细胞周期蛋白D基因、VEGF基因、EGFR基因、细胞周期蛋白A基因、细胞周期蛋白E基因、WNT-1基因、β-连环蛋白基因、c-MET基因、PKC基因、NFKB基因、STAT3基因、存活蛋白基因、Her2/Neu基因、拓扑异构酶I基因、拓扑异构酶IIα基因、p73基因、p21(WAF1/CIP1)基因、p27(KIP1)基因、PPM1D基因、RAS基因、陷窝蛋白I基因、MIB I基因、MTAI基因、M68基因、肿瘤抑制基因突变、p53肿瘤抑制基因、LDHA或其任何组合。

[0786] 在一些实施方案中,所述疾病以靶基因的不希望的表达为特征。

[0787] 在一些实施方案中,施用导致受试者中靶基因的表达的减少或消除。

[0788] 在一些实施方案中,疾病是病毒感染,例如HCV、HBV、HPV、HSV或HIV感染。

[0789] 在一些实施方案中,疾病是癌症。

[0790] 在一些实施方案中,癌症是胆道癌、膀胱癌、移行细胞癌、尿路上皮癌、脑癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、乳腺癌、化生癌、宫颈癌、宫颈鳞状细胞癌、直肠癌、结肠直肠癌、结肠癌、遗传性非息肉性结肠直肠癌、结肠直肠腺癌、胃肠间质瘤(GIST)、子宫内膜癌、子宫内膜间质肉瘤、食管癌、食管鳞状细胞癌、食管腺癌、眼黑素瘤、葡萄膜黑素瘤、胆囊癌、胆囊腺癌、肾细胞癌、透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma)、肾母细胞瘤、白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、肝癌(liver cancer)、肝上皮癌(liver

carcinoma)、肝细胞瘤、肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、间皮瘤、B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、前体T淋巴母细胞淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、鼻咽癌(NPC)、神经母细胞瘤、口咽癌、口腔鳞状细胞癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、胰腺导管腺癌、假乳头状肿瘤、腺泡细胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、皮肤癌、黑素瘤、恶性黑素瘤、皮肤黑素瘤、小肠癌、胃癌(stomach cancer)、胃上皮癌(gastric carcinoma)、胃肠间质瘤(GIST)、子宫癌或子宫肉瘤。

[0791] 在一些实施方案中,癌症是肝癌、肝上皮癌、肝细胞瘤、肝细胞癌、胆管癌或肝母细胞瘤。

[0792] 在一些实施方案中,疾病是增殖性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、神经疾病、眼部疾病、呼吸系统疾病、代谢疾病、皮肤疾病、听觉疾病、肝脏疾病、肾脏疾病或感染性疾病。在一些实施方案中,疾病是肝脏疾病。

[0793] 定义

[0794] 除非另外陈述,否则说明书和权利要求中使用的以下术语具有下文阐述的以下含义。

[0795] 不希望受该陈述的限制,应当理解,虽然本文描述了变量的多种选项,但本公开内容意图涵盖具有这些选项的组合的可操作的实施方案。本公开内容可以被解释为排除由这些选项的某些组合引起的不可操作的实施方案。

[0796] 如本文使用的,“烷基”、“ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 烷基”或“ C_1 - C_6 烷基”意图包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 直链(线性)饱和脂肪族烃基团和 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 支链饱和脂肪族烃基团。例如, C_1 - C_6 烷基意图包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 烷基基团。烷基的实例包括具有从一个至六个碳原子的部分,诸如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基。在一些实施方案中,直链或支链烷基具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链为 C_1 - C_6 ,对于支链为 C_3 - C_6),并且在另一种实施方案中,直链或支链烷基具有四个或更少的碳原子。

[0797] 如本文使用的,术语“任选地被取代的烷基”是指未被取代的烷基或指定取代基替换烃主链的一个或更多个碳上的一个或更多个氢原子的烷基。这样的取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基(phosphonato)、次膦酸基(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、硫氢基、烷硫基(alkylthio)、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳香族或杂芳香族部分。

[0798] 如本文使用的,术语“烯基”包括在长度和可能的取代上类似于上文描述的烷基但含有至少一个双键的不饱和脂肪族基团。例如,术语“烯基”包括直链烯基基团(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)和支链烯基基团。在一些实施方案中,直链或支链烯基基团在其主链中具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链为 C_2 - C_6 ,对于支链为 C_3 - C_6)。术语“ C_2 - C_6 ”包括含有二个至六个碳原子的烯基基团。术语

“C₃-C₆”包括含有三个至六个碳原子的烯基基团。

[0799] 如本文使用的,术语“任选地被取代的烯基”是指未被取代的烯基或指定取代基替换一个或更多个烃主链碳原子上的一个或更多个氢原子的烯基。这样的取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基、或芳香族或杂芳香族部分。

[0800] 如本文使用的,术语“炔基”包括在长度和可能的取代上类似于上文描述的烷基但含有至少一个三键的不饱和脂肪族基团。例如,“炔基”包括直链炔基基团(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)和支链炔基基团。在一些实施方案中,直链或支链炔基基团在其主链中具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链为C₂-C₆,对于支链为C₃-C₆)。术语“C₂-C₆”包括含有二个至六个碳原子的炔基基团。术语“C₃-C₆”包括含有三个至六个碳原子的炔基基团。如本文使用的,“C₂-C₆亚烯基接头”或“C₂-C₆亚炔基接头”意图包括C₂、C₃、C₄、C₅或C₆链(线性或支链)二价不饱和脂肪族烃基团。例如,C₂-C₆亚烯基接头意图包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆亚烯基接头基团。

[0801] 如本文使用的,术语“任选地被取代的炔基”是指未被取代的炔基或指定取代基替换一个或更多个烃主链碳原子上的一个或更多个氢原子的炔基。这样的取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳香族或杂芳香族部分。

[0802] 其他任选地被取代的部分(诸如任选地被取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)包括未被取代的部分和具有一个或更多个指定取代基的部分两者。例如,被取代的杂环烷基包括被一个或更多个烷基基团取代的那些,诸如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0803] 如本文使用的,术语“环烷基(cycloalkyl)”是指具有3个至30个碳原子(例如,C₃-C₁₂、C₃-C₁₀或C₃-C₈)的饱和或部分不饱和的烃单环或多环(例如,稠环、桥环或螺环)体系。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一基、环十二基、1,2,3,4-四氢萘基和金刚烷基。在多环环烷基的情况下,环烷基中仅一个环需要是非芳香族的。

[0804] 如本文使用的,术语“杂环烷基(heterocycloalkyl)”是指具有一个或更多个杂原子(诸如O、N、S、P或Se,例如独立地选自氮、氧和硫组成的组的1个、或1-2个、或1-3个、或1-4个、或1-5个、或1-6个杂原子,或者例如,1个、2个、3个、4个、5个、或6个杂原子)的饱和或

部分不饱和的3-8元单环、7-12元双环(稠环、桥环或螺环)、或11-14元三环环体系(稠环、桥环或螺环),除非另外说明。杂环烃基基团的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、四氢呋喃基、异吡啶基、吡啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂环庚基、1,4-氧杂环庚基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、1-氧杂螺[4.5]癸基、1-氮杂螺[4.5]癸基、3'H-螺[环己烷-1,1'-异苯并呋喃]-基、7'H-螺[环己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[环己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚基、2-氮杂螺[3.5]壬基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[4.5]癸基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛-6-基、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩基等。在多环杂环烃基的情况下,杂环烃基中仅一个环需要是非芳香族的(例如,4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑基)。

[0805] 如本文使用的,术语“芳基”包括具有芳香性(包括“共轭”)的基团或具有一个或更多个芳香族环的多环体系,并且在环结构中不包含任何杂原子。术语芳基包括单价种类和二价种类两者。芳基基团的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。方便地,芳基是苯基。

[0806] 如本文使用的,术语“杂芳基”意图包括由碳原子和一个或更多个杂原子(例如独立地选自氮、氧和硫组成的组的1个、或1-2个、或1-3个、或1-4个、或1-5个或、1-6个杂原子,或者例如1个、2个、3个、4个、5个或6个杂原子)组成的稳定的5元、6元或7元单环或7元、8元、9元、10元、11元或12元双环芳香族杂环。氮原子可以被取代或未被取代(即,N或NR,其中R是H或其他取代基,如定义的)。氮和硫杂原子可以任选地被氧化(即,N $\rightarrow$ O和S(O)_p,其中p=1或2)。应当注意,芳香族杂环中的S原子和O原子的总数不多于1。杂芳基基团的实例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。杂芳基基团还可以与非芳香族的脂环或杂环稠合或桥连,以便形成多环体系(例如,4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑基)。在一些实施方案中,杂芳基是噻吩基或苯并噻吩基。在一些实施方案中,杂芳基是噻吩基。在一些实施方案中,杂芳基是苯并噻吩基。

[0807] 此外,术语“芳基”和“杂芳基”包括多环芳基基团和杂芳基基团,例如三环、双环,例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、蔡啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脱氮嘌呤、吡嗪。

[0808] 环烃基环、杂环烃基环、芳基环或杂芳基环可以在一个或更多个环位置(例如,成环碳或杂原子诸如N)处被如上文描述的这样的取代基取代,所述取代基例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫

代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳香族或杂芳香族部分。芳基基团和杂芳基基团还可以与非芳香族的脂环或杂环稠合或桥连,以便形成多环体系(例如,四氢萘、亚甲基二氧基苯基,诸如苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)。

[0809] 如本文使用的,术语“被取代的”意指指定原子上的任何一个或更多个氢原子被来自指定基团的选择替换,条件是不超过指定原子的正常化合价,并且取代产生稳定化合物。当取代基是氧代或酮基(即, $=O$)时,则原子上的2个氢原子被替换。芳香族部分上不存在酮基取代基。如本文使用的,环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。“稳定化合物”和“稳定结构”意图指足够稳健以能够(survive)从反应混合物中分离到有用程度的纯度并配制为有效的治疗剂的化合物。

[0810] 当示出与取代基的键与环中连接两个原子的键交叉时,那么这样的取代基可以与环中的任何原子键合。当列出取代基而没有指明这样的取代基经由哪个原子与给定式的化合物的其余部分键合时,那么这样的取代基可以经由这样的式中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的,但仅在这样的组合产生稳定化合物时。

[0811] 当任何变量(例如,R)在化合物的任何组成部分或式中出现多于一次时,该变量(例如,R)在每次出现时的定义独立于它在每一次其他出现时的定义。因此,例如,如果示出一个基团被0-2个R部分取代,那么该基团可以任选地被最多两个R部分取代,并且每次出现时的R独立于R的定义来选择。此外,取代基和/或变量的组合是允许的,但仅在这样的组合产生稳定化合物时。

[0812] 如本文使用的,术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”包括具有 $-OH$ 或 $-O^-$ 的基团。

[0813] 如本文使用的,术语“卤代(halo)”或“卤素(halogen)”是指氟、氯、溴和碘。

[0814] 术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”是指被一个或更多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。

[0815] 如本文使用的,术语“任选地被取代的卤代烷基”是指未被取代的卤代烷基或指定取代基替换一个或更多个烃主链碳原子上的一个或更多个氢原子的被取代的卤代烷基。这样的取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳香族或杂芳香族部分。

[0816] 如本文使用的,术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkoxyl)”包括共价地附接至氧原子的被取代的和未被取代的烷基基团、烯基基团和炔基基团。烷氧基基团(alkoxy group)或烷氧基基团(alkoxyl radical)的实例包括但不限于甲氧基基团、乙氧基基团、异丙氧基基团、丙氧基基团、丁氧基基团和戊氧基基团。被取代的烷氧基基团的实例包括卤化的烷氧基基团。烷氧基基团可以被诸如以下的基团取代:烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧

基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳香族或杂芳香族部分。卤素取代的烷氧基基团的实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[0817] 如本文使用的,表述“A、B或C中的一个或更多个”、“一个或更多个A、B或C”、“A、B和C中的一个或更多个”、“一个或更多个A、B和C”、“选自由A、B和C组成的组”、“选自A、B和C”等可互换使用,并且全都指从由A、B和/或C组成的组中选择,即,一个或更多个A、一个或更多个B、一个或更多个C或其任何组合,除非另外指示。

[0818] 应当理解,本公开内容提供了用于合成本文描述的化合物、支架和缀合物的方法。本公开内容还提供了用于根据本文的方案以及实施例所示出的方案合成多种公开的化合物、支架和缀合物的详细方法。

[0819] 应当理解,在整个描述中,在组合物被描述为具有、包括或包含特定组分时,设想了组合物也基本上由所述组分组成或由所述组分组成。类似地,在方法或过程被描述为具有、包括或包含特定过程步骤时,所述过程也基本上由所述处理步骤组成或由所述处理步骤组成。此外,应当理解,只要本发明保持可操作,步骤的顺序或进行某些操作的顺序是不重要的。此外,两个或更多个步骤或操作可以同时执行。

[0820] 应当理解,本公开内容的合成方法可以耐受多种官能团,因此可以使用多种被取代的起始材料。所述方法通常在整个方法结束时或接近结束时提供所期望的最终化合物,尽管在某些情况下可能合意的是将化合物进一步转化为其药学上可接受的盐。

[0821] 应当理解,本公开内容的化合物、支架和缀合物可以通过利用本领域技术人员已知的标准合成方法和程序或根据本文的教导对技术人员将明显的标准合成方法和程序,使用商业上可得的起始材料、文献中已知的化合物或从容易地制备的中间体以各种方式制备。用于制备有机分子和官能团转化和操作的的标准合成方法和程序可以从相关的科学文献或本领域的标准教科书中获得。虽然不限于任何一个或几个来源,但经典教科书诸如通过引用并入本文的Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser 和 M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 和 L. Paquette 编著, Encyclopedia of Reagents for organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), 是本领域技术人员已知的有用且公认的有机合成参考教科书。

[0822] 本领域普通技术人员将注意到,在本文描述的反应顺序和合成方案期间,某些步骤的顺序可以改变,诸如引入和去除保护基团。本领域普通技术人员将认识到,某些基团可能需要经由使用保护基团保护免受反应条件的影响。保护基团也可以用来区分分子中类似的官能团。保护基团的列表以及如何引入和去除这些基团可以见于 Greene, T.W., Wuts,

P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999中。

[0823] 应当理解, 除非另外说明, 否则对治疗或预防方法的任何描述包括使用化合物、支架和缀合物来提供如本文描述的这样的治疗或预防。还应当理解, 除非另外说明, 否则对治疗或预防方法的任何描述包括使用化合物、支架和缀合物来制备治疗或预防这样的状况的药物。治疗或预防包括治疗或预防人类或非人类动物, 包括啮齿动物和其他疾病模型。

[0824] 应当理解, 除非另外说明, 否则对治疗方法的任何描述包括使用化合物、支架和缀合物来提供如本文描述的这样的治疗。还应当理解, 除非另外说明, 否则对治疗方法的任何描述包括使用化合物、支架和缀合物来制备治疗这样的状况的药物。治疗包括治疗人类或非人类动物, 包括啮齿动物和其他疾病模型。

[0825] 如本文使用的, 术语“受试者”与术语“有相应需要的受试者”可互换, 两者都指具有疾病或具有增加的发展疾病风险的受试者。“受试者”包括哺乳动物。哺乳动物可以是例如, 人类或适当的非人类哺乳动物, 诸如灵长类动物、小鼠、大鼠、犬、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。受试者也可以是鸟类或家禽。在一些实施方案中, 哺乳动物是人类。有相应需要的受试者可以是先前已经被诊断或鉴定为具有本文公开的疾病或紊乱的受试者。有相应需要的受试者也可以是患有本文公开的疾病或紊乱的受试者。可选择地, 有相应需要的受试者可以是相对于一般人群具有增加的发展这样的疾病或紊乱的风险的受试者(即, 相对于一般人群易于发展这样的紊乱的受试者)。有相应需要的受试者可以患有本文公开的难治性或耐药性疾病或紊乱(即, 本文公开的对治疗没有反应或尚未反应的疾病或紊乱)。受试者可能在治疗开始时是耐药的, 或可能在治疗期间变成耐药的。在一些实施方案中, 有相应需要的受试者接受了用于本文公开的疾病或紊乱的所有已知的有效的疗法, 但均失败。在一些实施方案中, 有相应需要的受试者接受至少一种先前的疗法。

[0826] 如本文使用的, 术语“治疗(treating)”或“治疗(treat)”描述为了战胜疾病、状况或紊乱的目的而对患者的管理和护理, 并且包括施用本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物, 以减轻疾病、状况或紊乱的症状或并发症, 或者消除疾病、状况或紊乱。术语“治疗”还可以包括细胞体外或动物模型的治疗。应当理解, 对“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”的提及包括状况的已确定的症状的减轻。因此, 对状态、紊乱或状况的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括: (1) 预防或延迟状态、紊乱或状况的临床症状在可能罹患或易患状态、紊乱或状况但尚未经历或表现出状态、紊乱或状况的临床或亚临床症状的人类中发展的出现; (2) 抑制状态、紊乱或状况, 即, 阻止、减少或延迟疾病或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状的发展; 或(3) 缓解或减弱疾病, 即, 引起状态、紊乱或状况或其临床或亚临床症状中的至少一种的消退。

[0827] 应当理解, 本公开内容的化合物、支架和缀合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物, 还能够或还可以用于预防相关的疾病、状况或紊乱, 或者用于鉴定用于这样的目的的合适候选物。

[0828] 如本文使用的, 术语“预防(preventing)”、“预防(prevent)”或“保护...免受(protecting against)”描述减少或消除这样的疾病、状况或紊乱的症状或并发症的发作。

[0829] 应当理解, 本公开内容还提供了包含本文描述的任何化合物、支架或缀合物与至少一种药学上可接受的赋形剂或载体组合的药物组合物。

[0830] 如本文使用的,术语“药物组合物”是包含本公开内容的化合物、支架或缀合物的呈适合于施用至受试者的形式的制剂。在一些实施方案中,药物组合物呈散装剂型或呈单位剂型。单位剂型是多种形式中的任何一种,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气雾剂吸入器上的单个泵、或小瓶。单位剂量的组合物中的活性成分(例如,所公开的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体的制剂)的量是有效量,并且根据所涉及的特定治疗而改变。本领域技术人员将理解,有时有必要根据患者的年龄和状况对剂量进行常规变化。剂量还将取决于施用途。设想了多种途径,包括口服、肺部、直肠、肠胃外、经皮、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、吸入、含服、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内及类似途径。用于本公开内容的化合物的局部施用或经皮施用的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。在一些实施方案中,将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体和与所需要的任何防腐剂、缓冲液或推进剂混合。

[0831] 如本文使用的,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的那些化合物、支架、缀合物、阴离子、阳离子、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0832] 如本文使用的,术语“药学上可接受的赋形剂”意指在制备药物组合物中有用的赋形剂,该赋形剂通常是安全的、无毒的并且不是在生物学上或其他方面不合意的,并且包括对于兽医用途和人类药物用途可接受的赋形剂。如在本说明书和权利要求中使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种这样的赋形剂。

[0833] 应当理解,本公开内容的药物组合物被配制为与其预期施用途相容。施用途的实例包括肠胃外施用,例如静脉内施用、皮内施用、皮下施用、口服(例如,摄入)施用、吸入施用、经皮(局部)施用和经粘膜施用。用于肠胃外应用、皮内应用或皮下应用的溶液或悬浮液可以包括以下组分:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐水溶液、非挥发油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂,诸如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸;缓冲液,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调节张力的剂,诸如氯化钠或右旋糖。可以用酸或碱诸如盐酸或氢氧化钠来调节pH。肠胃外制品可以被包封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0834] 应当理解,本公开内容的化合物或药物组合物可以以当前用于化疗治疗的许多熟知方法施用至受试者。例如,本公开内容的化合物可以注射到血流或体腔中,或者口服或用贴剂通过皮肤应用。选择的剂量应当足以构成有效治疗,但不高到引起无法接受的副作用。患者的疾病状况(例如,本文公开的疾病或紊乱)和健康的状态应当优选地在治疗期间和在治疗之后的合理时间段内被密切地监测。

[0835] 如本文使用的,术语“治疗有效量”是指用于治疗、减轻或预防已确定的疾病或状况,或呈现出可检测到的治疗效果或抑制效果的药剂的量。该效果可以通过本领域已知的任何测定方法来检测。对于受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、大小和健康;状况的性质和程度;以及选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合。对于给定情况的治疗有效量可以通过在临床医师的技能和判断内的常规实验来确定。

[0836] 如本文使用的,术语“治疗有效量”是指用于治疗或减轻已确定的疾病或状况,或呈现出可检测到的治疗效果或抑制效果的药剂的量。该效果可以通过本领域已知的任何测

定方法来检测。对于受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、大小和健康；状况的性质和程度；以及选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合。对于给定情况的治疗有效量可以通过在临床医师的技能和判断内的常规实验来确定。

[0837] 应当理解,对于任何化合物,治疗有效量可以在例如赘生性细胞的细胞培养测定中或在动物模型(通常是大鼠、小鼠、兔、犬或猪)中初步估计。动物模型也可以用于确定施用的适当浓度范围和途径。这样的信息然后可以用于确定对于人类施用有用的剂量和途径。治疗/预防效力和毒性可以通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中确定,例如,ED₅₀(在群体的50%中治疗有效的剂量)和LD₅₀(对群体的50%致死的剂量)。在毒性效果和治疗效果之间的剂量比率为治疗指数,并且它可以表示为比率LD₅₀/ED₅₀。呈现出大的治疗指数的药物组合物是优选的。剂量可以在该范围内变化,取决于所采用的剂型、患者的敏感性以及施用途径。

[0838] 调节剂量和施用以提供足够水平的活性剂或维持期望的效果。可以被考虑的因素包括疾病状态的严重程度,受试者的一般健康,受试者的年龄、体重和性别,饮食,施用的时间和频率,药物组合,反应敏感性以及对疗法的耐受/反应。长效药物组合物可以每3天至4天、每周或每两周一次被施用,这取决于特定制剂的半衰期和清除率。

[0839] 本公开内容的包含活性化合物的药物组合物可以以通常已知的方式制造,例如借助于常规混合工艺、溶解工艺、制粒工艺、糖衣丸制造(dragee-making)工艺、磨细(levigating)工艺、乳化工艺、包封工艺、包埋工艺或冻干工艺。药物组合物可以使用包含赋形剂和/或助剂的一种或更多种药学上可接受的载体以常规方式配制,所述药学上可接受的载体有助于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制品。当然,适当的制剂取决于所选择的施用途径。

[0840] 适合于可注射用途的药物组合物包括无菌水溶液(在水可溶性的情况下)或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的,并且应该是达到存在易注射性的程度的流体。它在制造和储存条件下必须是稳定的,并且必须被保存抵抗微生物诸如细菌和真菌的污染作用。载体可以是包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇及类似物)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。例如,通过使用包衣诸如卵磷脂、通过在分散体的情况下维持所需要的粒度以及通过使用表面活性剂,可以维持合适的流动性。可以通过多种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞及类似物来实现阻止微生物的作用。在许多情况下,将优选在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇诸如甘露糖醇和山梨糖醇、以及氯化钠。通过在组合物中包含延迟吸收的剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0841] 无菌可注射溶液可以通过将活性化合物以所需量并入适当溶剂(根据需要具有上文列举的一种成分或多种成分的组合)中,随后过滤灭菌来制备。通常,分散体通过将活性化合物并入到无菌媒介物中来制备,无菌媒介物包含碱性分散介质和来自上文列举的那些的所需的其它成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法是真空干燥和冷冻干燥,真空干燥和冷冻干燥从其先前无菌过滤的溶液中产生活性成分加上任何另外的期望成分的粉末。

[0842] 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以被包封在明胶胶囊中或压制成片剂。出于口服治疗施用的目的,活性化合物可以并入有赋形剂并且以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。口服组合物还可以使用流体载体来制备以用作漱口水,其中流体载体中的化合物被口服施加,并且被漱口 (swish) 和吐出或吞咽。可以包含药学上相容的粘结剂 (binding agent) 和/或佐剂材料 (adjuvant material) 作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、锭剂及类似物可以包含任何以下成分或具有类似性质的化合物: 粘结剂 (binder) 诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶; 赋形剂诸如淀粉或乳糖; 崩解剂诸如海藻酸、Primogel 或玉米淀粉; 润滑剂诸如硬脂酸镁或 Sterotes; 助流剂诸如胶体二氧化硅; 甜味剂诸如蔗糖或糖精; 或调味剂诸如胡椒薄荷、水杨酸甲酯、橙子调味剂 (orange flavoring)。

[0843] 对于通过吸入施用,化合物以气溶胶喷雾的形式从加压容器或分配器递送,该加压容器或分配器容纳合适的推进剂例如气体诸如二氧化碳,或喷雾器。

[0844] 对于鼻内施用,化合物以溶液或固体制剂递送。在一些实施方案中,化合物以溶液作为雾状物、滴状物或拭子递送。在一些实施方案中,化合物作为粉末递送。在一些实施方案中,化合物包括在试剂盒中,该试剂盒还包括鼻内涂药器。

[0845] 全身施用还可以通过经粘膜手段或经皮手段。对于经粘膜施用或经皮施用,在制剂中使用适于待渗透的屏障的渗透剂。这样的渗透剂在本领域中通常是已知的,并且包括例如用于经粘膜施用的洗涤剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。经粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来实现。对于经皮施用,如本领域通常已知的,活性化合物被配制成软膏、油膏、凝胶或乳膏。

[0846] 活性化合物可以与药学上可接受的载体一起制备,所述药学上可接受的载体将保护化合物免于从体内快速消除,诸如控制释放制剂,包括植入物和微囊递送体系。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这样的制剂的方法对本领域技术人员而言将是明显的。材料也可以从 Alza Corporation 和 Nova Pharmaceuticals, Inc. 商购获得。脂质体悬浮液 (包括靶向具有病毒抗原单克隆抗体的感染细胞的脂质体) 也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法来制备,例如,如美国专利第 4,522,811 号中描述的。

[0847] 以易于施用和剂量均一的剂量单位形式来配制口服组合物或肠胃外组合物是特别有利的。如本文使用的剂量单位形式是指适合作为用于待治疗的受试者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位包含经计算以产生期望的治疗效果的预定量的活性化合物以及所需的药物载体。用于本公开内容的剂量单位形式的规格由活性化合物的独特特性和待实现的特定治疗效果决定并且直接取决于活性化合物的独特特性和待实现的特定治疗效果。

[0848] 在治疗应用中,根据本公开内容使用的药物组合物的剂量取决于剂,受体患者的年龄、体重和临床状况,以及施用疗法的临床医师或从业者的经验和判断,以及影响所选择的剂量的其他因素而变化。通常,剂量应足以导致减缓本文公开的疾病或紊乱的症状并优选地消退本文公开的疾病或紊乱的症状,并且还优选地引起疾病或紊乱的完全消退。剂量可以在从约 0.01mg/kg 每天至约 5000mg/kg 每天的范围。药剂的有效量是提供如由临床医师或其他合格的观察者所指出的客观可识别的改善的量。存活和生长的改善指示消退。如本文使用的,术语“剂量有效方式”是指在受试者或细胞中产生期望的生物学效果的活性化

合物的量。

[0849] 应当理解,药物组合物可以连同用于施用的说明书一起包括在容器、包装或分配器中。

[0850] 应当理解,对于能够进一步形成盐的本公开内容的化合物、支架或缀合物,所有这些形式也被设想在所要求保护的公开内容的范围内。

[0851] 如本文使用的,术语“药学上可接受的盐”是指本公开内容的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐来修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基诸如胺的无机酸盐或有机酸盐、酸性残基诸如羧酸的碱金属盐或有机盐,及类似盐。药学上可接受的盐包括例如从无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规的无毒盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒盐包括但不限于衍生自无机酸和有机酸的盐,所述无机酸和有机酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢酸、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、1,2-乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙二醇氨基苯胂酸(glycollyarsanilic)、己基间苯二酚酸、海巴酸(hydrabamic)、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、碱式乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、磺胺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸和常见的氨基酸,例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0852] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐是钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、二乙胺盐、胆碱盐、葡甲胺盐、苄星青霉素盐、氨丁三醇盐、氨盐、精氨酸盐或赖氨酸盐。

[0853] 药学上可接受的盐的其他实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸及类似酸的盐。本公开内容还涵盖当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替换;或与有机碱诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺及类似物配位时所形成的盐。在盐形式中,应当理解,盐中化合物与阳离子或阴离子的比可以是1:1,或者除了1:1之外的任何比例,例如3:1、2:1、1:2或1:3。

[0854] 应当理解,对药学上可接受的盐的所有提及包括相同盐的如本文所定义的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶体形式(多晶型物)。

[0855] 化合物或其药学上可接受的盐被口服地、经鼻地、经皮地、肺部、吸入地、含服地、舌下地、腹膜内地、皮下地、肌内地、静脉内地、直肠内、胸膜内地、鞘内地和肠胃外地施用。在一些实施方案中,化合物被口服地施用。本领域技术人员将认识到某些施用途径的优点。

[0856] 利用该化合物的剂量方案根据包括以下的多种因素选择:患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学状况;待治疗的状况的严重程度;施用途径;患者的肾和肝功能;以及所采用的特定化合物或其盐。普通技术医师或兽医可以容易地确定并且开处方用于预防、抵消或阻止状况进展所需的药物的有效量。普通技术医师或兽医可以容易地确定并且开处方用于抵消或阻止状况进展所需的药物的有效量。

[0857] 用于配制和施用本公开内容的所公开的化合物的技术可以在Remington: the Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1995)中找到。在实施方案中,本文描述的化合物及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或

稀释剂组合用于药物制品中。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌含水有机溶液。化合物将以足以提供本文描述的范围内的期望剂量的量存在于这样的药物组合物中。

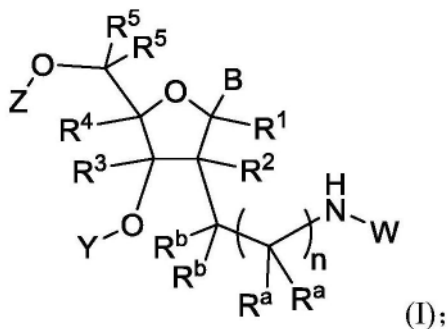
[0858] 除非另外指示,否则本文使用的所有百分比和比率是按重量计。本公开内容的其他特征和优点根据不同的实例而明显。所提供的实例说明了可用于实践本公开内容的不同组分和方法。这些实例并不限制所要求保护的公开内容。基于本公开内容,本领域技术人员可以鉴定并采用可用于实践本公开内容的其他组份和方法。

[0859] 在本文描述的合成方案中,为了简单起见,化合物可以用一种特定构型来绘制。这样的特定构型不应被解释为将本公开内容限制为一种或另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体,也不排除异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体的混合物;然而,应当理解,特定的异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体可能比另一异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体具有更高水平的活性。

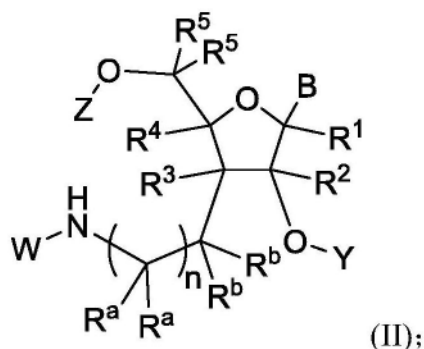
[0860] 本文引用的所有出版物和专利文件通过引用并入本文,如同每个这样的出版物或文件被具体地和单独地指示通过引用并入本文。对出版物和专利文件的引用不意图作为承认任何一个相关的现有技术,也不构成对其内容或日期的任何承认。本发明现在已经通过书面描述的方式进行了描述,本领域技术人员将认识到,本发明可以以多种实施方案实践,并且上文描述和下文的实施例是为了说明的目的,并非对所附权利要求书的限制。

[0861] 示例性实施方案

[0862] 示例性实施方案编号1.一种式(I)或式(II)的化合物:



[0863]



[0864] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0865] B是H或核碱基部分:

[0866] W是H、任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基或氨基取代基团;

[0867] Y是H、任选地被一个或更多个卤素取代的C₁-C₆烷基、-P(R^Y)₂、-P(OR^Y)(N(R^Y)₂)、-P(=O)(OR^Y)R^Y、-P(=S)(OR^Y)R^Y、-P(=O)(SR^Y)R^Y、-P(=S)(SR^Y)R^Y、-P(=O)(OR^Y)_n、-P(=S)

$(OR^Y)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 或羟基保护基团；

[0868] 每个 R^Y 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0869] Z是H或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-P(R^Z)_2$ 、 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 或羟基保护基团；

[0870] 每个 R^Z 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0871] 或者式(I)中的Y和Z一起形成 $-Si(R^L)_2-O-Si(R^L)_2-$ ，其中每个 R^L 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基；

[0872] 每个 R^a 独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基；或者两个相邻的碳原子上的两个 R^a 与两个相邻的碳原子一起形成双键；

[0873] 每个 R^b 独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0874] R^1 是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0875] R^2 是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0876] R^3 是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0877] R^4 是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基；

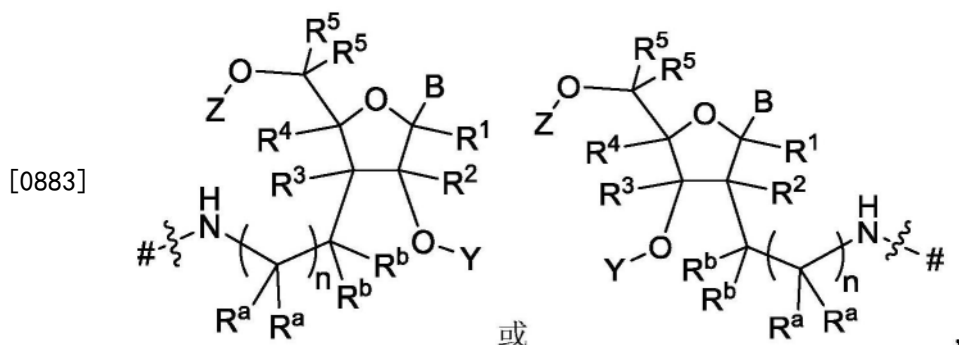
[0878] 每个 R^5 独立地是H、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基；并且

[0879] n是在从约0至约10的范围内的整数。

[0880] 示例性实施方案编号2.一种支架或其药学上可接受的盐，其中所述支架包含：

[0881] (i) 配体；以及

[0882] (ii) 接头单元，其中所述接头单元是：

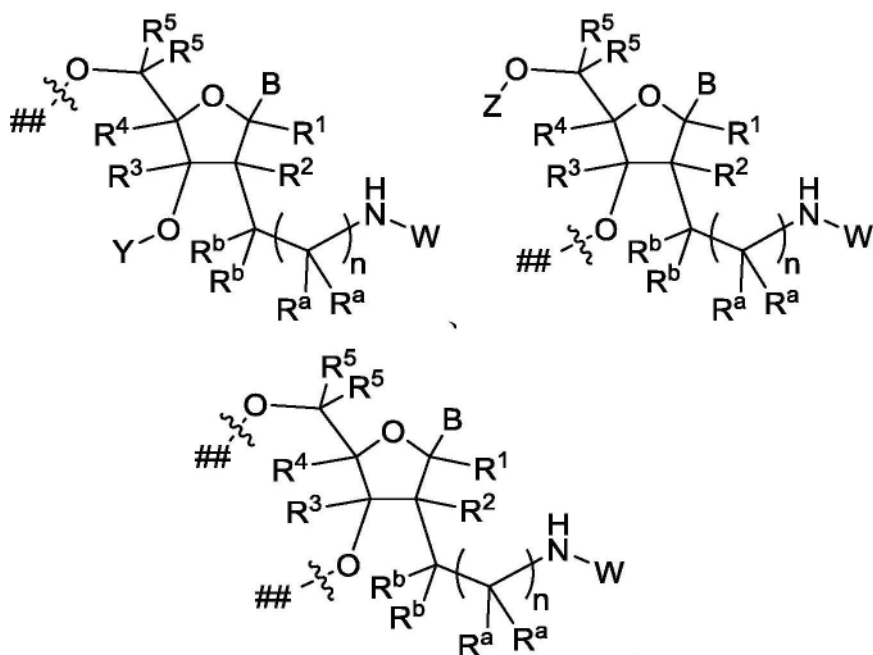


[0884] 其中变量B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Y、Z、 R^a 、 R^b 和n在本文中描述，并且#指示与所述配体的附接物。

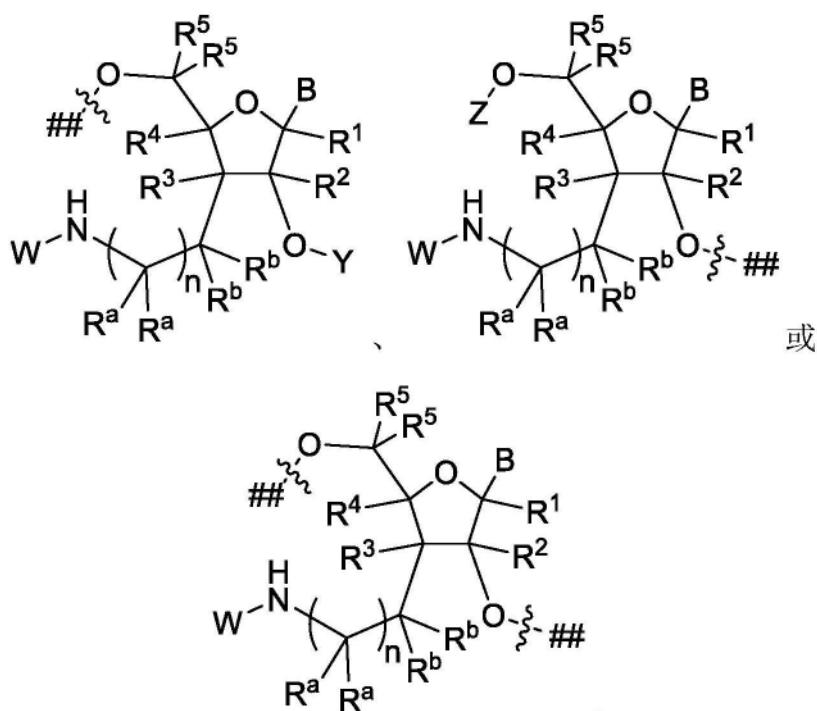
[0885] 示例性实施方案编号3.一种支架或其药学上可接受的盐，其中所述支架包含：

[0886] (i) 一个或多个核酸剂；以及

[0887] (ii) 一个或多个接头单元，其中每个接头单元独立地是：



[0888]



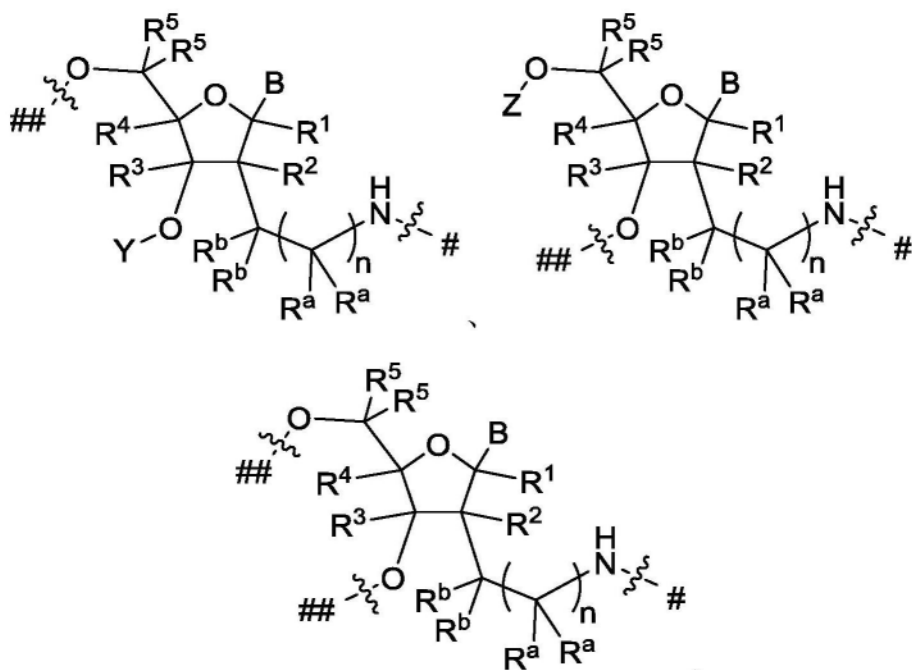
[0889] 其中变量 $B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, W, Y, Z, R^a, R^b$ 和 n 在本文中描述,并且##指示与核酸剂的附接物。

[0890] 示例性实施方案编号4. 一种缀合物或其药学上可接受的盐,其中所述缀合物包含:

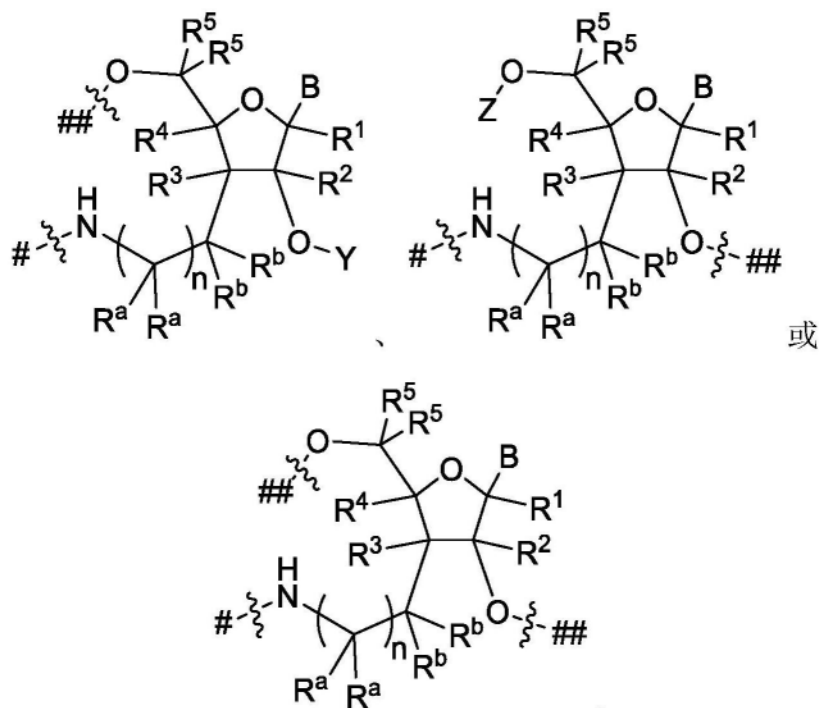
[0891] (i) 一个或更多个核酸剂;

[0892] (ii) 一个或更多个配体;以及

[0893] (iii) 一个或更多个接头单元,其中每个接头单元独立地是:



[0894]



[0895] 其中变量B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、Z、R^a、R^b和n在本文中描述,#指示与所述配体的附接物,并且##指示与所述核酸剂的附接物。

[0896] 示例性实施方案编号5.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中B是H。

[0897] 示例性实施方案编号6.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中B是核碱基部分。

[0898] 示例性实施方案编号7.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中核碱基部分是腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)。

[0899] 示例性实施方案编号8.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或

缀合物,其中核碱基部分是修饰的核碱基。

[0900] 示例性实施方案编号9.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中核碱基部分是人工核碱基。

[0901] 示例性实施方案编号10.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中W是H。

[0902] 示例性实施方案编号11.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中W是C₁-C₆烷基。

[0903] 示例性实施方案编号12.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中W是氨基取代基团。

[0904] 示例性实施方案编号13.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中W是芴基甲氧基羰基(Fmoc)、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(Cbz)、任选地被取代的酰基、三氟乙酰基(TFA)、苄基、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)或甲苯磺酰基(Ts)。

[0905] 示例性实施方案编号14.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中W是任选地被取代的酰基。

[0906] 示例性实施方案编号15.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中W是三氟乙酰基(TFA)。

[0907] 示例性实施方案编号16.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Y是任选地被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基。

[0908] 示例性实施方案编号17.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Y是-P(R^Y)₂、-P(OR^Y)(N(R^Y)₂)、-P(=O)(OR^Y)R^Y、-P(=S)(OR^Y)R^Y、-P(=O)(SR^Y)R^Y、-P(=S)(SR^Y)R^Y、-P(=O)(OR^Y)₂、-P(=S)(OR^Y)₂、-P(=O)(SR^Y)₂、-P(=S)(SR^Y)₂。

[0909] 示例性实施方案编号18.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Y是羟基保护基团。

[0910] 示例性实施方案编号19.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Y是甲硅烷基。

[0911] 示例性实施方案编号20.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Y是三苯基甲基(Tr)或4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)。

[0912] 示例性实施方案编号21.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Y是任选地被取代的酰基或苄基。

[0913] 示例性实施方案编号22.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中至少一个R^Y是H。

[0914] 示例性实施方案编号23.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中至少一个R^Y是任选地被一个或多个卤素或氰基取代的C₁-C₆烷基。

[0915] 示例性实施方案编号24.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中至少一个R^Y是H,并且至少一个R^Y是任选地被一个或多个卤素或氰基取代的C₁-C₆烷基。

[0916] 示例性实施方案编号25.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是H。

[0917] 示例性实施方案编号26.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是任选地被一个或更多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

[0918] 示例性实施方案编号27.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是 $-P(R^Z)_2$ 、 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 。

[0919] 示例性实施方案编号28.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是羟基保护基团。

[0920] 示例性实施方案编号29.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是甲硅烷基。

[0921] 示例性实施方案编号30.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是三苯基甲基(Tr)或4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTTr)。

[0922] 示例性实施方案编号31.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中Z是被取代的酰基或苄基。

[0923] 示例性实施方案编号32.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中至少一个 R^Z 是H。

[0924] 示例性实施方案编号33.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中至少一个 R^Z 是任选地被一个或更多个卤素或氰基取代的 C_1-C_6 烷基。

[0925] 示例性实施方案编号34.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中至少一个 R^Z 是H,并且至少一个 R^Z 是任选地被一个或更多个卤素或氰基取代的 C_1-C_6 烷基。

[0926] 示例性实施方案编号35.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中式(I)中的Y和Z一起形成 $-Si(R^L)_2-O-Si(R^L)_2-$ 。

[0927] 示例性实施方案编号36.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中至少一个 R^L 是H。

[0928] 示例性实施方案编号37.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中每个 R^L 独立地是 C_1-C_6 烷基。

[0929] 示例性实施方案编号38.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中每个 R^a 是H。

[0930] 示例性实施方案编号39.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中至少一个 R^a 是卤素或任选地被一个或更多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

[0931] 示例性实施方案编号40.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中每个 R^b 是H。

[0932] 示例性实施方案编号41.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中至少一个 R^b 是卤素或任选地被一个或更多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

[0933] 示例性实施方案编号42.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^1 是H。

[0934] 示例性实施方案编号43.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^1 是卤素。

[0935] 示例性实施方案编号44.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架

或缀合物,其中 R^1 是任选地被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

[0936] 示例性实施方案编号45.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^2 是H。

[0937] 示例性实施方案编号46.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^2 是卤素。

[0938] 示例性实施方案编号47.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^2 是任选地被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

[0939] 示例性实施方案编号48.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^3 是H。

[0940] 示例性实施方案编号49.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^3 是卤素。

[0941] 示例性实施方案编号50.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^3 是任选地被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

[0942] 示例性实施方案编号51.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^4 是H。

[0943] 示例性实施方案编号52.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^4 是卤素。

[0944] 示例性实施方案编号53.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^4 是任选地被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

[0945] 示例性实施方案编号54.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^5 是H。

[0946] 示例性实施方案编号55.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^5 是卤素。

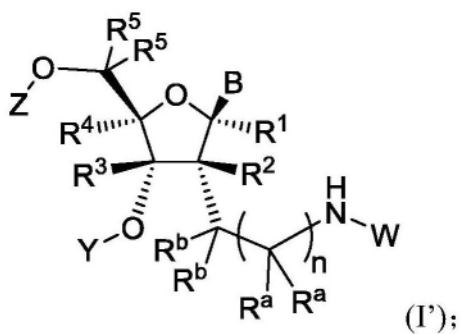
[0947] 示例性实施方案编号56.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^5 是任选地被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

[0948] 示例性实施方案编号57.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的每一个是H。

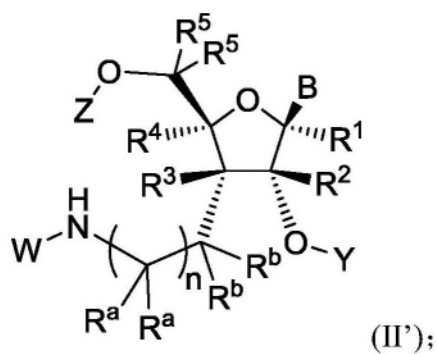
[0949] 示例性实施方案编号58.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中n是在从约1至约10、从约2至约10、从约3至约10、从约4至约10、从约5至约10或从约6至约10的范围内的整数。

[0950] 示例性实施方案编号59.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物,其中n是在从约2至约8、从约2至约7、从约2至约6、从约2至约5、从约2至约4或从约2至约3的范围内的整数。

[0951] 示例性实施方案编号60.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或式(II'):



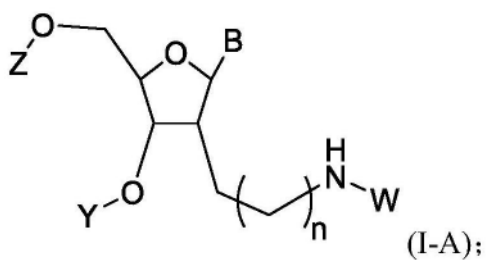
[0952]



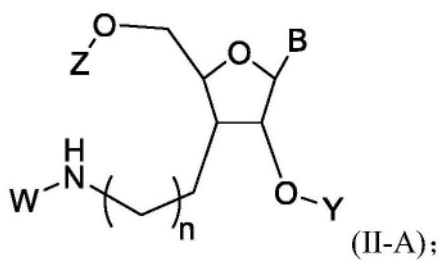
[0953] 或其药学上可接受的盐。

[0954] 示例性实施方案编号61. 根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-A) 或式 (II-A) :

[0955]

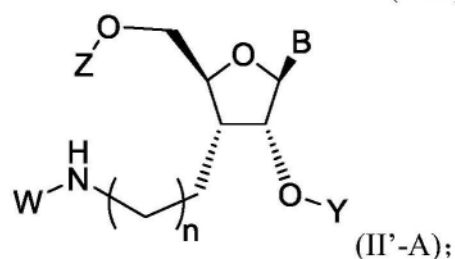
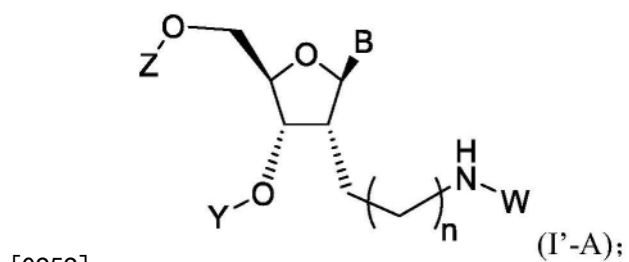


[0956]



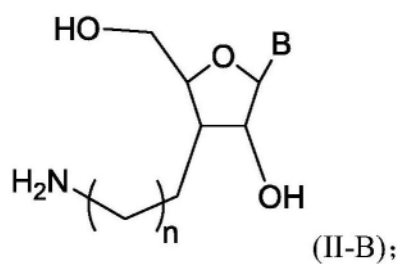
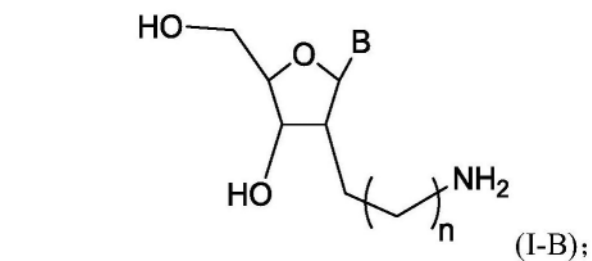
[0957] 或其药学上可接受的盐。

[0958] 示例性实施方案编号62. 根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I' -A) 或式 (II' -A) :



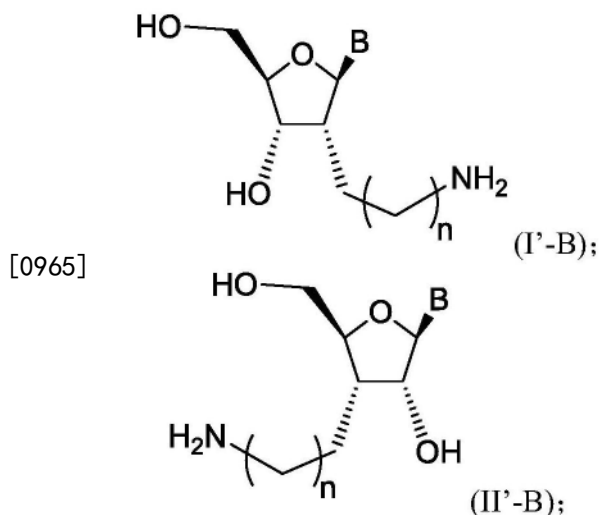
[0960] 或其药学上可接受的盐。

[0961] 示例性实施方案编号63. 根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-B) 或式 (II-B) :



[0963] 或其药学上可接受的盐。

[0964] 示例性实施方案编号64. 根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I' -B) 或式 (II' -B) :



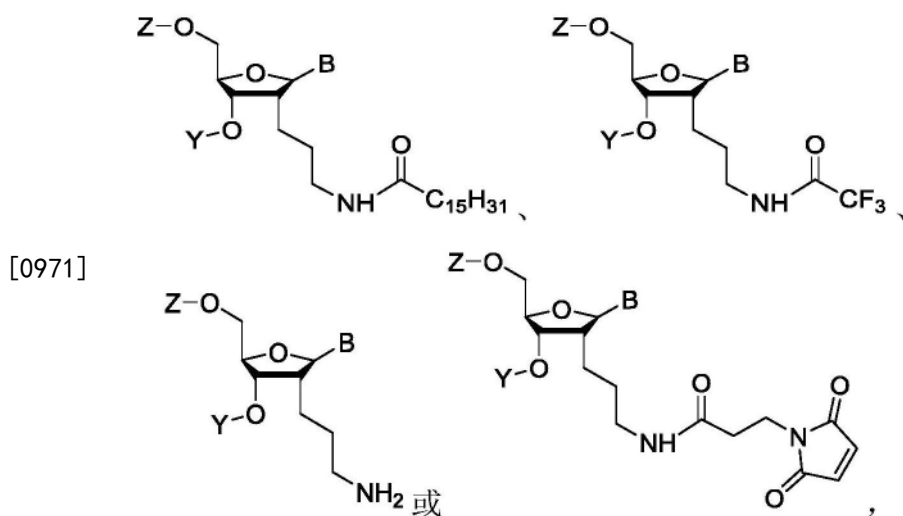
[0966] 或其药学上可接受的盐。

[0967] 示例性实施方案编号65.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物,其中:

[0968] Y是羟基保护基团,并且Z是羟基保护基团;或者

[0969] 式(I)、式(I')、式(I-A)、式(I'-A)、式(I-B)或式(I'-B)中的Y和Z一起形成-Si(R^L)₂-O-Si(R^L)₂-,其中每个R^L独立地是H或C₁-C₆烷基。

[0970] 示例性实施方案编号66.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物是:



[0972] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0973] B是核碱基部分(例如,腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U));

[0974] Y是-P(R^Y)₂、-P(OR^Y)(N(R^Y)₂)、-P(=O)(OR^Y)R^Y、-P(=S)(OR^Y)R^Y、-P(=O)(SR^Y)R^Y、-P(=S)(SR^Y)R^Y、-P(=O)(OR^Y)₂、-P(=S)(OR^Y)₂、-P(=O)(SR^Y)₂、-P(=S)(SR^Y)₂或羟基保护基团(例如,甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、被取代的酰基(例如,任选地被取代的乙酰基)或苄基);

[0975] 每个R^Y独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的C₁-C₆烷基;

[0976] Z是-P(R^Z)₂、-P(OR^Z)(N(R^Z)₂)、-P(=O)(OR^Z)R^Z、-P(=S)(OR^Z)R^Z、-P(=O)(SR^Z)R^Z、-

$P(=S)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 或羟基保护基团(例如,甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、被取代的酰基(例如,任选地被取代的乙酰基)或苄基);并且

[0977] 每个 R^Z 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1-C_6 烷基。

[0978] 示例性实施方案编号67.根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表L中描述的化合物以及其药学上可接受的盐。

[0979] 示例性实施方案编号68.一种化合物,其是根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物的同位素衍生物。

[0980] 示例性实施方案编号69.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架,其中所述支架是(接头单元) $_p$ -((核酸剂)-(接头单元) $_s$) $_r$ -(核酸剂) $_q$,其中:

[0981] 每个接头单元独立于另一个接头单元,并且每个核酸剂独立于另一个核酸剂;

[0982] 每个 r 独立地是在从0至10的范围内的整数;

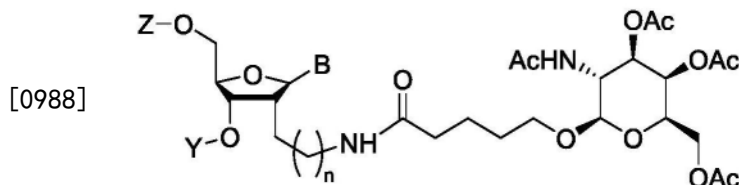
[0983] 每个 s 独立地是在从0至10的范围内的整数;

[0984] p 是在从0至10的范围内的整数;

[0985] q 是0或1;并且

[0986] 所述支架包含至少一个接头单元和至少一个核酸剂。

[0987] 示例性实施方案编号70.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架,其中所述支架是



[0989] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0990] B是核碱基部分(例如,腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U));

[0991] Y是 $-P(R^Y)_2$ 、 $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(OR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=S)(SR^Y)R^Y$ 、 $-P(=O)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Y)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Y)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 或羟基保护基团(例如,甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、被取代的酰基(例如,任选地被取代的乙酰基)或苄基);

[0992] 每个 R^Y 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1-C_6 烷基;

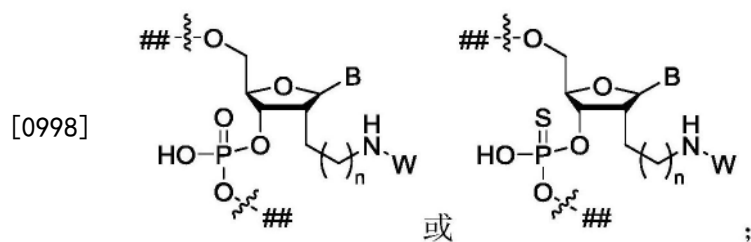
[0993] Z是 $-P(R^Z)_2$ 、 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 、 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 、 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 、 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 、 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 或羟基保护基团(例如,甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基)、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、被取代的酰基(例如,任选地被取代的乙酰基)或苄基);

[0994] 每个 R^Z 独立地是H或任选地被一个或多个卤素或氰基取代的 C_1-C_6 烷基;并且

[0995] n 是在从约0至约10的范围内的整数。

[0996] 示例性实施方案编号71.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架,其中所述支架选自表S1中描述的支架。

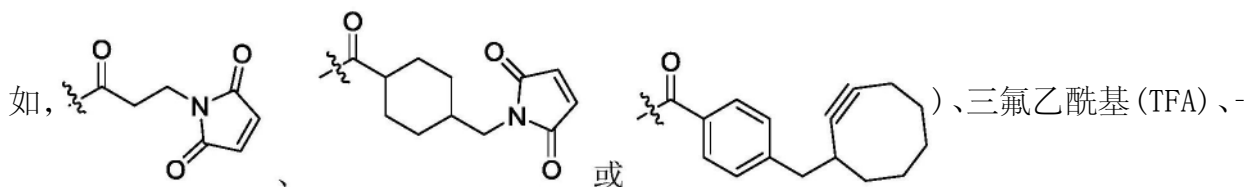
[0997] 示例性实施方案编号72.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架,其中所述支架是



[0999] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1000] B是核碱基部分(例如,腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U));

[1001] W是氨基取代基团(例如,苄基甲氧基羰基(Fmoc)、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(Cbz)、任选地被取代的酰基、三氟乙酰基(TFA)、苄基、三苯基甲基(Tr)、4,4'-二甲氧基三苯基甲基(DMTTr)或甲苯磺酰基(Ts))、酰基(例如,-C(=O)(C₁-C₃₀烷基))、被取代的酰基(例



C(=O)(C₁-C₃₀烷基)、-C(=O)NH(C₁-C₃₀烷基)、-C(=S)(C₁-C₃₀烷基)或-C(=S)NH(C₁-C₃₀烷基),其中C₁-C₃₀烷基任选地被取代;并且

[1002] n是在从约0至约10的范围内的整数。

[1003] 示例性实施方案编号73.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架,其中所述支架选自表S2中描述的支架。

[1004] 示例性实施方案编号74.根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物,其中所述缀合物是(接头单元-(配体)₀₋₁)_p-((核酸剂)-(接头单元-(配体)₀₋₁)_s)_r-(核酸剂)_q,其中:

[1005] 每个接头单元独立于另一个接头单元,每个核酸剂独立于另一个核酸剂,并且每个配体独立于另一个配体;

[1006] 每个r独立地是在从0至10的范围内的整数;

[1007] 每个s独立地是在从0至10的范围内的整数;

[1008] p是在从0至10的范围内的整数;

[1009] q是0或1;并且

[1010] 所述缀合物包含至少一个接头单元、至少一个核酸剂和至少一个配体。

[1011] 示例性实施方案编号75.根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物,其中缀合物选自表C中描述的缀合物。

[1012] 示例性实施方案编号76.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中接头单元具有式(I),其中W被与配体的附接物替换。

[1013] 示例性实施方案编号77.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中接头单元具有式(I),其中Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[1014] 示例性实施方案编号78.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中接头单元具有式(II),其中W被与配体的附接物替换。

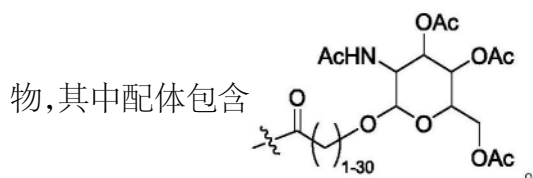
[1015] 示例性实施方案编号79.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中接头单元具有式(II),其中Y和/或Z被与核酸剂的附接物替换。

[1016] 示例性实施方案编号80.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中配体包含碳水化合物部分。

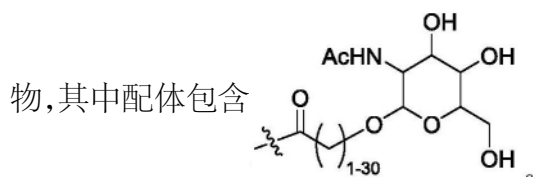
[1017] 示例性实施方案编号81.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中碳水化合物部分包含单糖、二糖、三糖或四糖。

[1018] 示例性实施方案编号82.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中碳水化合物部分包含半乳糖或其衍生物。

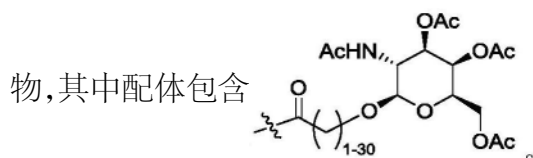
[1019] 示例性实施方案编号83.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合



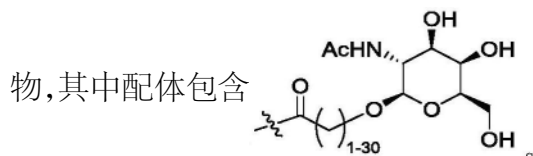
[1020] 示例性实施方案编号84.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合



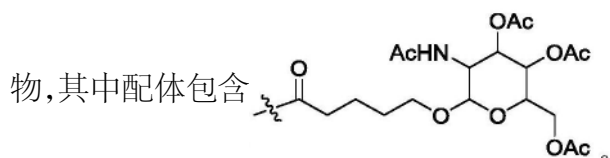
[1021] 示例性实施方案编号85.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合



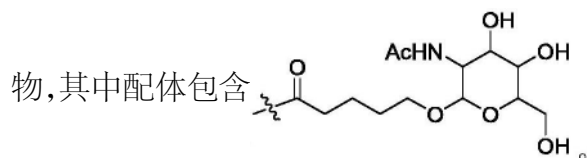
[1022] 示例性实施方案编号86.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合



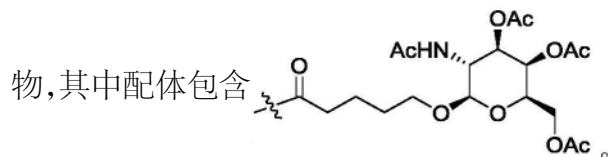
[1023] 示例性实施方案编号87.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合



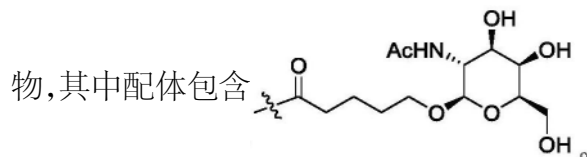
[1024] 示例性实施方案编号88.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合



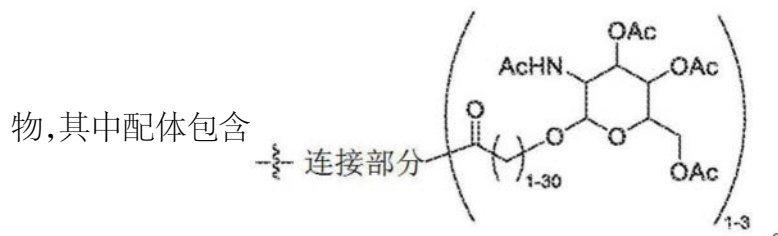
[1025] 示例性实施方案编号89.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,



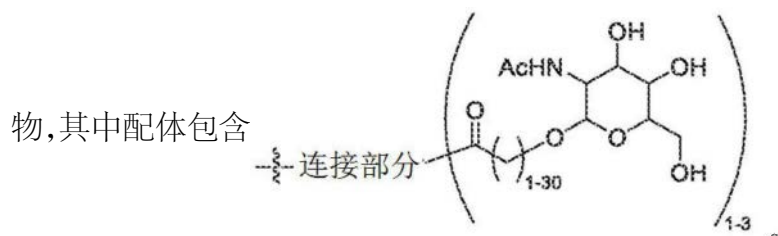
[1026] 示例性实施方案编号90.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,



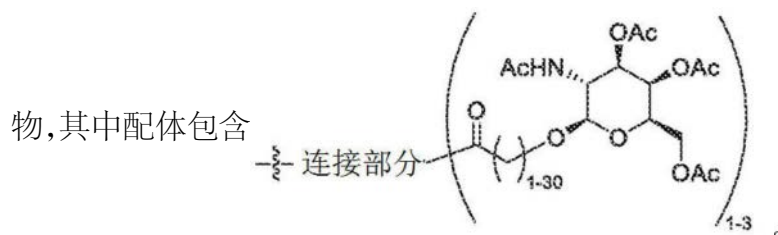
[1027] 示例性实施方案编号91.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,



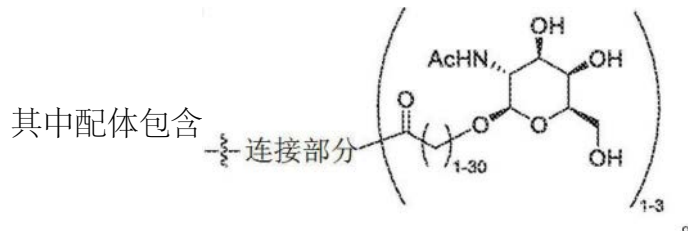
[1028] 示例性实施方案编号92.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,



[1029] 示例性实施方案编号93.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,

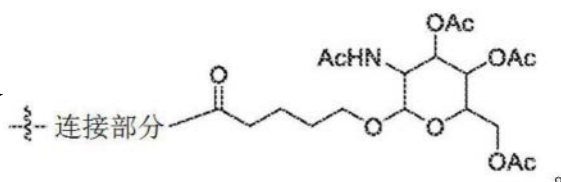


[1030] 示例性实施方案编号94根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,



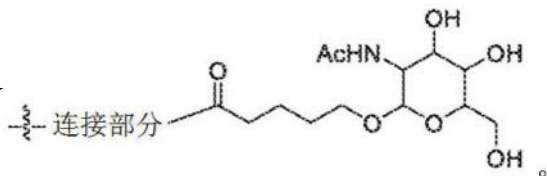
[1031] 示例性实施方案编号95.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,

物,其中配体包含



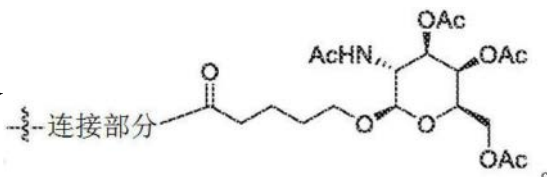
[1032] 示例性实施方案编号96.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,

其中配体包含



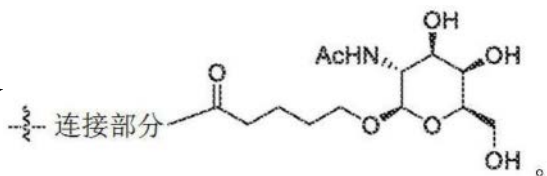
[1033] 示例性实施方案编号97.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,

其中配体包含



[1034] 示例性实施方案编号98.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,

其中配体包含



[1035] 示例性实施方案编号99.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中配体包含脂质。

[1036] 示例性实施方案编号100.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中配体包含肽部分。

[1037] 示例性实施方案编号101.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中配体包含抗体部分。

[1038] 示例性实施方案编号102.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中所述核酸剂包含寡核苷酸。

[1039] 示例性实施方案编号103.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中核酸剂包含一个或更多个磷酸酯基团或一个或更多个磷酸酯基团类似物。

[1040] 示例性实施方案编号104.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中接头单元经由核酸剂中的磷酸酯基团或磷酸酯基团类似物附接至核酸剂。

[1041] 示例性实施方案编号105.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中核酸剂包含RNA。

[1042] 示例性实施方案编号106.根据前述示例性实施方案中任一项所述的支架或缀合物,其中寡核苷酸是siRNA、微小RNA、抗微小RNA、微小RNA模拟物、antagomir、dsRNA、ssRNA、适体、免疫刺激性寡核苷酸、诱骗寡核苷酸、剪接改变寡核苷酸、三链体形成寡核苷酸、G-四链体或反义寡核苷酸。

[1043] 示例性实施方案编号107.一种药物组合物,包含根据前述示例性实施方案中任一项所述的化合物、支架或缀合物。

[1044] 示例性实施方案编号108.一种调节受试者中靶基因的表达的方法,包括向受试者施用根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物。

[1045] 示例性实施方案编号109.一种向受试者递送核酸剂的方法,包括向受试者施用根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物。

[1046] 示例性实施方案编号110.一种治疗或预防有相应需要的受试者的疾病的方法,包括向受试者施用治疗有效量的根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物。

[1047] 示例性实施方案编号111.根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物,用于调节受试者中靶基因的表达。

[1048] 示例性实施方案编号112.根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物,用于向受试者递送核酸剂。

[1049] 示例性实施方案编号113.根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物,用于治疗或预防有相应需要的受试者的疾病。

[1050] 示例性实施方案编号114.根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物在制造用于调节受试者中靶基因的表达的药物中的用途。

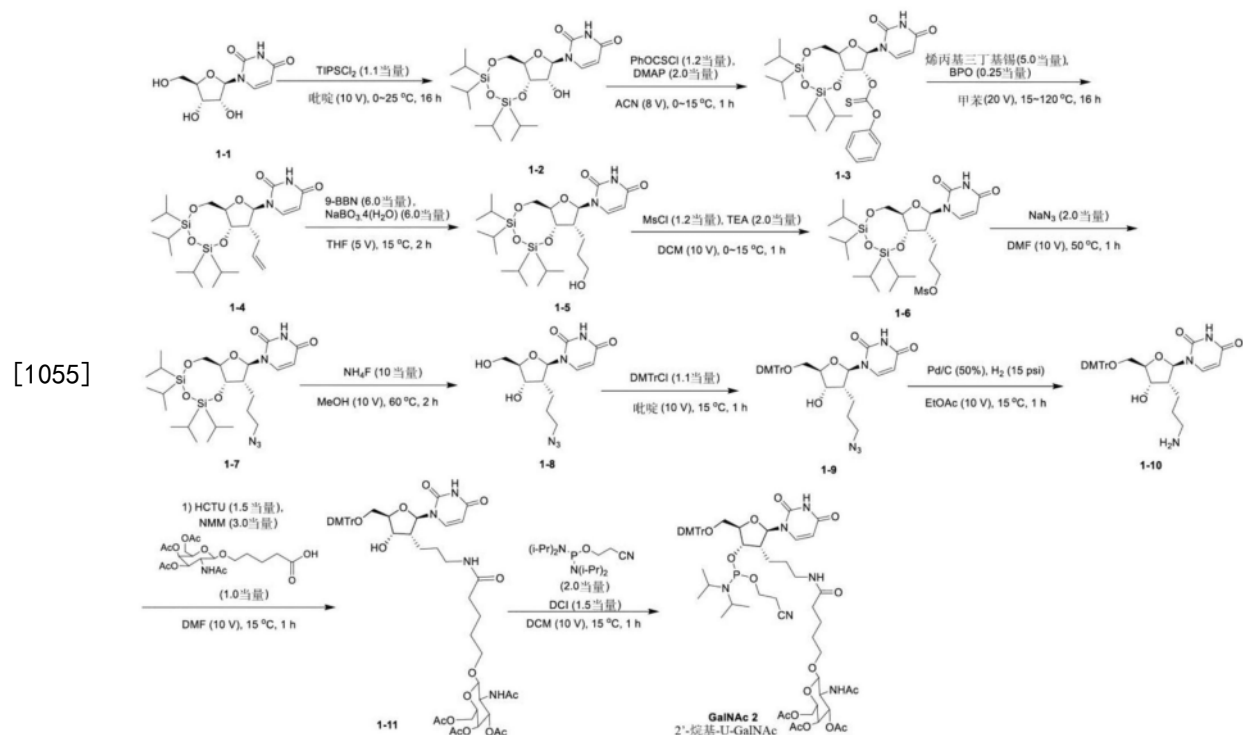
[1051] 示例性实施方案编号115.根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物在制造用于向受试者递送核酸剂的药物中的用途。

[1052] 示例性实施方案编号116.根据前述示例性实施方案中任一项所述的缀合物在制造用于治疗或预防有相应需要的受试者的疾病的药物中的用途。

[1053] 示例性实施方案编号117.根据前述示例性实施方案中任一项所述的方法、缀合物或用途,其中受试者是人类。

实施例

[1054] 实施例1. 2'-C-烷基-GalNAc (GalNAc 2) 示例性实施方案编号



[1056] 方案2

[1057] 1-((6aR,8R,9R,9aS)-9-羟基-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三噁二唑菌素-8-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1-2)的合成。在0℃,向化合物1-1(44.6 g,182.64 mmol)在吡啶(446 mL)中的溶液中添加TIPSCl₂(63.4 g,200.90 mmol),并且将混合物在25℃搅拌持续16 h。将反应用MeOH猝灭并且在真空下浓缩。将残余物溶解在EtOAc(500 mL)中,用含水柠檬酸(500 mL×2)和盐水(500 mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/2)纯化,以提供作为白色固体的化合物1-2(75.6g,155.33mmol,85.05%收率)。¹H NMR:400MHz,DMSO-d₆,δ11.37(s,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),5.59(d,J=4.8Hz,1H),5.53-5.51(m,2H),4.15-4.03(m,3H),3.98-3.93(m,2H),1.17-0.96(m,28H)。

[1058] 0-((6aR,8R,9R,9aR)-8-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三噁二唑菌素-9-基)邻苯基碳硫酸酯(1-3)的合成在0℃,向化合物1-2(37.5g,77.05mmol)在ACN(150mL)中的溶液中添加DMAP(18.83g,154.10mmol)以及PhOCSCl(16.0g,92.46mmol,12.77mL,1.2当量)在ACN(150mL)中的溶液。将混合物在15℃搅拌持续1h,然后将反应混合物溶解在DCM(500mL)中,用盐水(500mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,以提供作为白色固体的化合物1-3(64.0g,102.75mmol,66.7%收率)。¹H NMR:400MHz,CDCl₃,δ8.11(s,1H),7.75(d,J=4.0Hz,1H),7.72-7.44(m,2H),7.41-7.31(m,1H),7.26-7.25(m,1H),7.14-7.12(m,2H),6.85-6.83(m,1H),6.02(d,J=4.8Hz,1H),5.75(s,1H),5.75-5.72(m,1H),4.58-4.55(m,1H),4.28-4.25(m,1H),4.14-4.11(m,2H),4.06-4.05(m,1H),1.12-1.00(m,28H)。

[1059] 1-((6aR,8R,9R,9aS)-9-烯丙基-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三噁二唑菌素-8-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1-4)的合成。向化合物1-3(67.0g,107.57mmol)在甲苯(670mL)中的溶液中添加烯丙基(三丁基)锡烷(180.4g,544.81mmol)。然后在120℃分批添加BPO(6.70g,27.66mmol)在甲苯(670mL)中的溶液持续1h。将混合物在120℃搅拌持续15h,并且然后在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,以提供作为黄色油的化合物1-4(22.0g,43.07mmol,40.0%收率)。¹H NMR:400MHz,CDCl₃,δ8.14(s,1H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),5.96-5.81(m,1H),5.80(s,1H),5.70-5.68(m,1H),5.18-5.10(m,2H),4.51(t,J=7.6Hz,1H),4.16-4.10(m,2H),4.03-3.95(m,2H),2.65-2.61(m,1H),2.32-2.22(m,2H),1.10-1.03(m,28H)。

[1060] 1-((6aR,8R,9R,9aS)-9-(3-羟丙基)-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三噁二唑菌素-8-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1-5)的合成。在15℃,向化合物1-4(6.00g,11.75mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加9-BBN(在THF中的0.5M,140.96mL),并且将混合物搅拌持续1h。向反应中添加NaBO₃·4(H₂O)(10.8g,70.48mmol,13.56mL)和H₂O(24mL),并且将混合物搅拌持续另外1h。将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用盐水(200mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/2)纯化,以提供作为无色油的化合物1-5(4.20g,7.94mmol,67.6%收率)。¹H NMR:400MHz,CDCl₃,δ9.80(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),5.80-5.70(m,2H),4.43(t,J=8.0Hz,1H),4.20-4.17(m,1H),4.00-3.89(m,2H),3.71-3.65(m,2H),2.28-2.23(m,2H),

1.95-1.93(m,4H),1.54(m,1H),1.11-0.95(m,28H)。

[1061] 3-((6aR,8R,9R,9aS)-8-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-咪喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三噁二唑菌素-9-基)甲磺酸丙酯(1-6)的合成。在0℃,向化合物1-5(11.0g,20.80mmol)在DCM(110mL)中的溶液中添加TEA(4.21g,41.60mmol)和MsCl(3.12g,27.24mmol,2.11mL)。将混合物在15℃搅拌持续1h,然后在0℃,将反应混合物用水(10mL)猝灭,并且用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以提供作为黄色油的化合物1-6(12.6g,粗品)。粗品在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1062] 1-((6aR,8R,9R,9aS)-9-(3-叠氮基丙基)-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-咪喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三噁二唑菌素-8-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1-7)的合成。在15℃,向化合物1-6(12.6g,20.80mmol)在DMF(120mL)中的溶液中添加NaN₃(2.68g,41.22mmol)。将混合物在50℃搅拌持续1h。然后将反应混合物用含水NaHCO₃(600mL)猝灭并且用EtOAc(300mL)萃取。将有机层用盐水(500mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩,以提供作为黄色油的化合物1-7(11.5g,粗品)。粗品在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1063] 1-((2R,3R,4S,5R)-3-(3-叠氮基丙基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1-8)的合成。向化合物1-7(11.5g,20.80mmol)在MeOH(110mL)中的溶液中添加NH₄F(7.70g,208.02mmol)。将混合物在60℃搅拌持续2h,并且在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,DCM:MeOH=50:1至10:1)纯化,以提供作为白色固体的化合物1-8(3.00g,9.64mmol,46.3%收率)。¹H NMR:400MHz,DMSO-d₆,δ7.84(d,J=8.0Hz,1H),5.86(d,J=9.2Hz,1H),5.69-5.67(m,1H),5.28(d,J=5.2Hz,1H),5.05(t,J=5.2Hz,1H),4.12(t,J=5.2Hz,1H),3.85-3.83(m,1H),3.55-3.53(m,2H),3.33-3.29(m,2H),2.18-2.12(m,1H),1.61-1.55(m,2H),1.47-1.44(m,1H),1.25-1.23(m,1H)。

[1064] 1-((2R,3R,4S,5R)-3-(3-叠氮基丙基)-5-((双(4-甲氧基苯基)-(苯基)甲氧基)甲基)-4-羟基四氢咪喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1-9)的合成。向化合物1-8(3.00g,9.64mmol)在吡啶(30mL)中的溶液中添加DMTC1(3.59g,10.60mmol)。将混合物在15℃搅拌持续1h,用MeOH(3mL)猝灭,并且在真空下浓缩。将残余物再溶解在EtOAc(100mL)中,用含水柠檬酸(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1,0.1%TEA)纯化,以提供作为黄色固体的化合物1-9(5.00g,8.15mmol,84.55%收率)。¹H NMR:400MHz,DMSO-d₆,δ7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.39-7.25(m,9H),6.91(d,J=8.8Hz,4H),5.87(d,J=8.8Hz,1H),5.46(d,J=8.0Hz,1H),5.37(d,J=4.8Hz,1H),4.12(t,J=4.6Hz,1H),3.95(s,1H),3.74(s,6H),3.33-3.26(m,3H),3.17-3.16(m,1H),2.21-2.19(m,1H),1.65-1.49(m,3H),1.27-1.26(m,1H)。

[1065] 1-((2R,3R,4S,5R)-3-(3-氨基丙基)-5-((双(4-甲氧基苯基)-(苯基)甲氧基)甲基)-4-羟基四氢咪喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1-10)的合成。向化合物1-9(3.90g,6.36mmol)在EtOAc(39mL)中的溶液中添加Pd/C(1.95g,6.36mmol,10%碳载钯)。将悬浮液在H₂(15psi)下搅拌持续1h,过滤,并且在真空下浓缩,以提供作为棕色固体的化合物1-10(3.50g,粗品)。粗品在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1066] (2S,3S,4S,5S,6S)-5-乙酰氨基-2-(乙酰氧基甲基)-6-((5-((3-((2R,3R,4S,5R)-5-((双(4-甲氧基苯基)-(苯基)甲氧基)甲基)-2-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-

基)-4-羟基四氢呋喃-3-基)丙基)氨基)-5-氧代戊基)氧基)四氢-2H-吡喃-3,4-二乙酸二酯(1-11)的合成。向化合物1-10(3.50g,5.96mmol)和GalNAc戊酸(2.66g,5.96mmol)在DMF(35mL)中的溶液中添加HCTU(3.70g,8.93mmol,1.5当量)和NMM(1.81g,17.87mmol,1.96mL,3当量)。将反应在15℃搅拌持续1h。然后将混合物用含水NH₄Cl(200mL)猝灭,用EtOAc(200mL)萃取,并且用盐水(200mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/2至EtOAc/丙酮=1/2,0.1%TEA)纯化,以提供作为黄色油的化合物1-11(4.40g,53%收率)。¹H NMR:400MHz DMSO-d₆, δ 11.36(s,1H),7.81(d,J=9.6Hz,1H),7.56-7.38(m,1H),7.35(d,J=7.6Hz,1H),7.32-7.30(m,4H),7.25-7.23(m,5H),6.90(d,J=8.8Hz,4H),5.85(d,J=9.2Hz,1H),5.43(d,J=8.0Hz,1H),5.33(d,J=5.2Hz,1H),5.21(d,J=3.2Hz,1H),4.95-4.94(m,1H),4.47(d,J=8.8Hz,1H),4.12(m,1H),4.05-4.03(m,5H),4.02-4.01(m,2H),4.00-3.74(m,7H),3.25-3.24(m,4H),3.02-2.99(m,3H),2.10-2.08(m,4H),2.03-2.02(m,1H),1.99(s,6H),1.89(s,3H),1.76(s,3H),1.47-1.44(m,7H)。

[1067] (2S,3S,4S,5S,6S)-5-乙酰氨基-2-(乙酰氧基甲基)-6-((5-((3-((2R,3R,4S,5R)-5-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-(((2-氰基乙氧基)(二异丙基氨基)-膦基)氧基)-2-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-基)丙基)氨基)-5-氧代戊基)氧基)四氢-2H-吡喃-3,4-二乙酸二酯(GalNAc2)的合成。向化合物1-11(4.00g,3.93mmol)在DCM(40mL)中的溶液中添加DCI(696.7mg,5.90mmol)和2-氰乙基-N,N,N',N'-四异丙基亚磷酰二胺(2.37g,7.87mmol,2.50mL)。将混合物在15℃搅拌持续1h,用DCM(100mL)稀释,用含水NaHCO₃(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=3/1至0/1,0.1%TEA)纯化,以提供作为黄色固体的GalNAc2(3.20g,2.63mmol,66.84%收率)。¹H NMR:400MHz CD₃CN, δ 9.17(s,1H),7.58-7.42(m,1H),7.33-7.22(m,2H),7.31-7.30(m,7H),6.91-6.87(m,4H),6.55-6.35(m,2H),5.92-5.88(m,1H),5.45-5.42(m,1H),5.28-5.27(m,1H),5.01(m,1H),4.53-4.51(m,2H),4.11-4.05(m,5H),3.96-3.94(m,9H),3.80-3.77(m,3H),3.77-3.61(m,1H),3.60-3.33(m,5H),2.46-2.17(m,2H),2.09(s,5H),2.07(s,5H),1.91(s,3H),1.83(s,3H),1.55-1.51(m,9H),1.19-1.16(m,9H),1.10(d,J=6.8Hz,3H)。

[1068] 实施例2.与GalNAc G2缀合的示例性siRNA双链体对靶基因1的mRNA敲低(knockdown)活性。

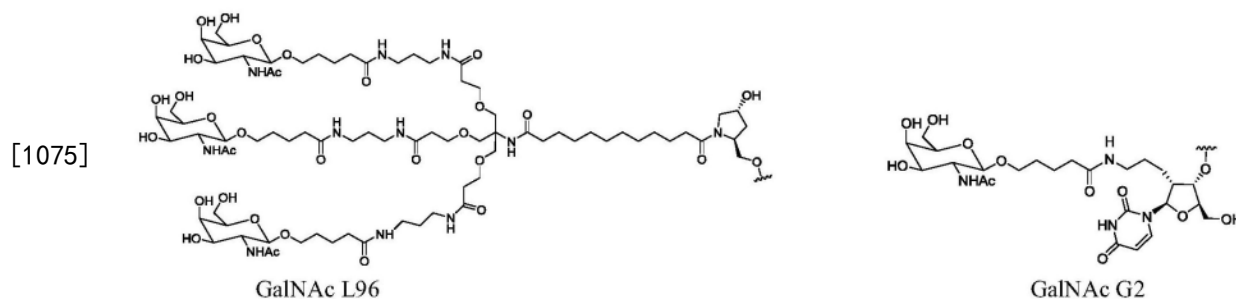
[1069] 用表1中列出的示例性siRNA双链体研究基因沉默活性。这些siRNA双链体与GalNAc L96或GalNAc G2缀合,用于肝递送至靶基因1。如图1中示出的,GalNAc G2提供了与GalNAc L96相当或更好的递送效率和KD活性。

[1070] CD-1雌性小鼠被皮下施用0.5mg/kg与GalNAc缀合的siRNA双链体。对照组被给药磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在治疗后四天,然后通过尾静脉向动物流体动力注射(HDI)10 μ g的于pcDNA3.1(+)中的人类基因1。在治疗后一天处死小鼠。收集肝组织,在4℃在RNAlater®中储存过夜,并在后续去除RNA之后转移到-80℃,用于mRNA分析。使用CFX384TOUCH™实时PCR检测系统(BioRad Laboratories,Inc.,Hercules,CA)通过qPCR测量靶mRNA的减少。将所有样品归一化为PBS处理的对照动物,并使用GraphPad Prism软件(GraphPad Software Inc.,La Jolla,CA)绘图。

[1071] 表1.图1中测试的示例性siRNA双链体的序列信息。

[1072]	双链体 1	[mUs][mAs][mG][mA][mC][fC][mU][fG][fU][fU][mU][mG][mC][mU][mU][mU][mG][mA][L96] [mUs][fCs][fA][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][fG][mU][mC][mU][mAs][mGs][mA]
	双链体 2	[mUs][mAs][mG][mA][mC][fC][mU][fG][fU][fU][mU][mG][mC][mU][mU][mU][mG][mA][G2s][G2s][G2] [mUs][fCs][fA][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][fG][mU][mC][mU][mAs][mGs][mA]
	双链体 3	[mUs][mAs][mG][mA][mC][fC][mU][fG][fU][fU][mU][mG][mC][mU][mU][mU][mG][mA][G2][G2][G2] [mUs][fCs][fA][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][fG][mU][mC][mU][mAs][mGs][mA]
	双链体 4	[mUs][mAs][mG][mA][mC][fC][mU][fG][fU][fU][fU][mU][mG][mC][G2][G2][G2][mUs][mGs][mA]
[1073]		[mUs][fCs][fA][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][fG][mU][mC][mU][mAs][mGs][mA]
	双链体 5	[mUs][mAs][mG][mA][mC][fC][mU][fG][fU][fU][fU][mU][mG][mC][G2][G2][mU][mUs][mGs][mA] [mUs][fCs][fA][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][fG][mU][mC][mU][mAs][mGs][mA]

[1074] 小写字母“f”和“m”分别指示2'-脱氧-2'-氟(2'-F)和2'-O-甲基(2'-OMe)糖对腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷的修饰;字母“s”指示硫代磷酸酯(PS)键;“EP”指示在5'-末端处的磷酸乙酯修饰;并且L96和G2指示如下文示出的GalNAc结构:



[1076] 等效物

[1077] 在以上所附说明书中阐述了本公开内容的一种或更多种实施方案的细节。尽管可以在本公开内容的实践或测试中使用与本文描述的方法和材料类似或等效的任何方法和材料,但现在描述了优选的方法和材料。根据说明书和权利要求书,本公开内容的其他特征、目的和优点将是明显的。在本说明书和所附权利要求书中,除非上下文另外清楚地指定,否则单数形式包括复数指示物。除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语都具有与由本公开内容所属的领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本说明书中引用的所有专利和出版物都通过引用并入。

[1078] 前述描述仅出于说明的目的而呈现,且并不意图将本公开内容限制为所公开的确切形式,而是通过所附权利要求呈现。

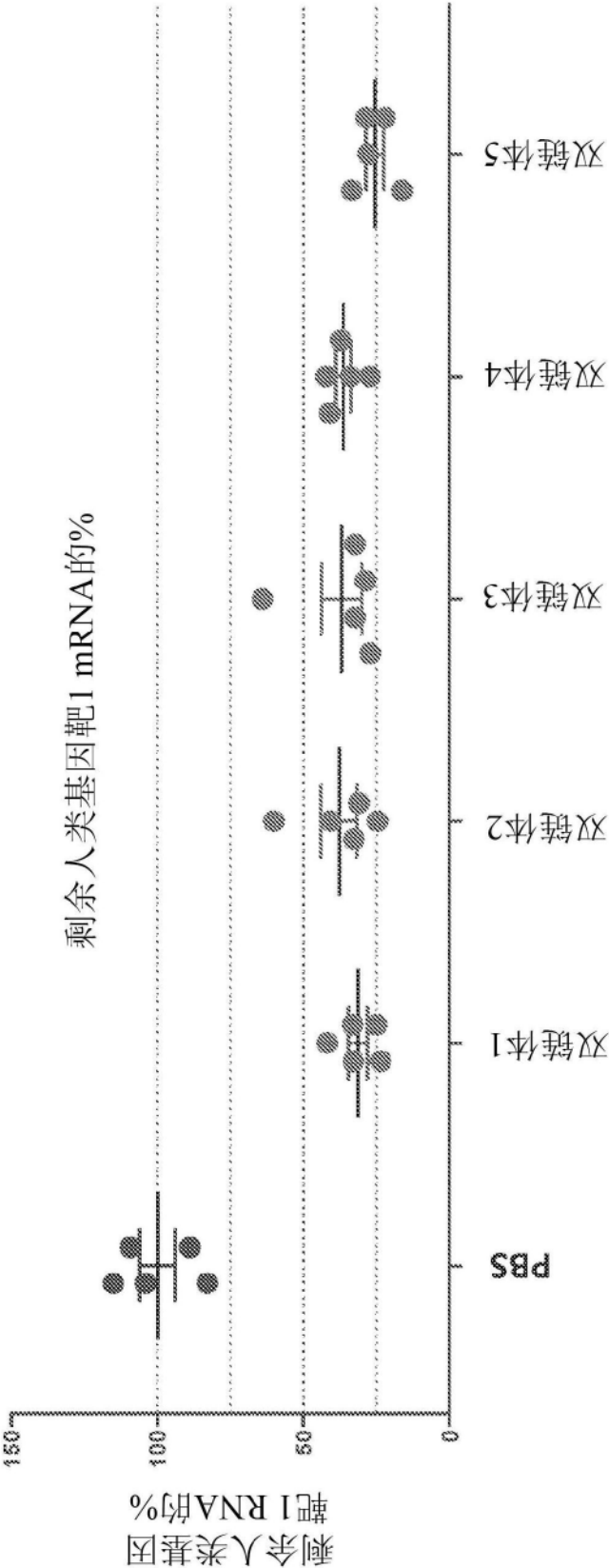


图1