



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106103472 A

(43)申请公布日 2016.11.09

(21)申请号 201480065507.3

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

(22)申请日 2014.10.01

代理人 许斐斐

(30)优先权数据

61/885,384 2013.10.01 US

61/934,618 2014.01.31 US

(51)Int.Cl.

C07K 14/435(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.05.31

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/058680 2014.10.01

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/051030 EN 2015.04.09

(71)申请人 哈佛大学的校长及成员们
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 G.L.韦尔丁 Y.A.内格尔

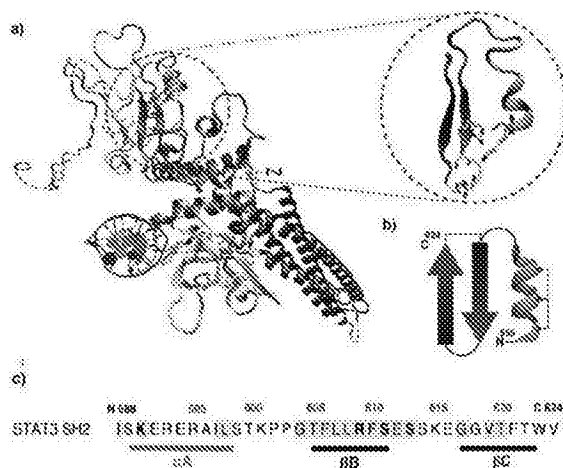
权利要求书19页 说明书52页 附图15页

(54)发明名称

稳定化的多肽及其用途

(57)摘要

本发明提供了本发明的稳定化的STAT多肽、其药物组合物以及制备和使用本发明的稳定化的STAT多肽的方法。

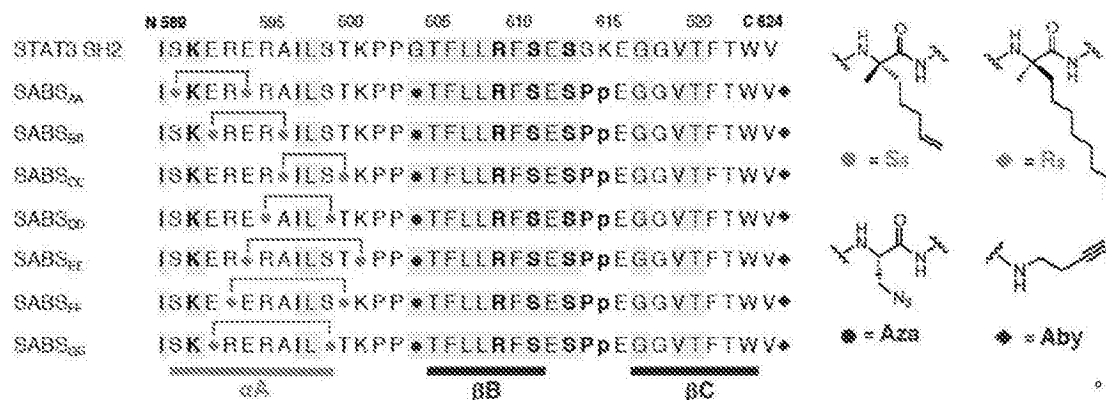


1. 多肽,其包含稳定化的 α 螺旋和至少一个不为 α 螺旋的其他稳定化结构基序。
2. 权利要求1的多肽,其中所述多肽包含稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β 发夹结构。
3. 前述任一项权利要求的多肽,其中所述稳定化的 α 螺旋包含至少两个交联氨基酸。
4. 前述任一项权利要求的多肽,其中所述稳定化的 α 螺旋包含至少三个交联氨基酸。
5. 前述任一项权利要求的多肽,其中所述稳定化的 β 发夹结构包含至少两个交联氨基酸。
6. 前述任一项权利要求的多肽,其中在所述稳定化的 β 发夹结构中的交联氨基酸通过烃交联体连接。
7. 前述任一项权利要求的多肽,其中所述交联氨基酸由关环复分解反应形成。
8. 前述任一项权利要求的多肽,其中所述交联氨基酸由点击化学反应形成。
9. 前述任一项权利要求的多肽,其中所述交联氨基酸由叠氮化物-炔烃环加成形成。
10. 前述任一项权利要求的多肽,其中在所述稳定化的 α 螺旋中的交联氨基酸由关环复分解反应形成。
11. 前述任一项权利要求的多肽,其中在所述稳定化的 β 发夹结构中的交联氨基酸由点击化学反应形成。
12. 前述任一项权利要求的多肽,其中在所述稳定化的 α 螺旋中的交联氨基酸在*i*和*i*+3、*i*和*i*+4、*i*和*i*+6或*i*和*i*+7位。
13. 前述任一项权利要求的多肽,其中在所述 β 发夹结构中的交联氨基酸在*i*和*i*+20、*i*和*i*+21或*i*和*i*+22位。
14. 前述任一项权利要求的多肽,其中所述多肽是STAT肽或其衍生物。
15. 前述任一项权利要求的多肽,其中所述多肽是STAT3肽或其衍生物。
16. 前述任一项权利要求的多肽,其中所述多肽包含STAT3SH2肽(ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESSKEGGVTFTWV),或其衍生物。

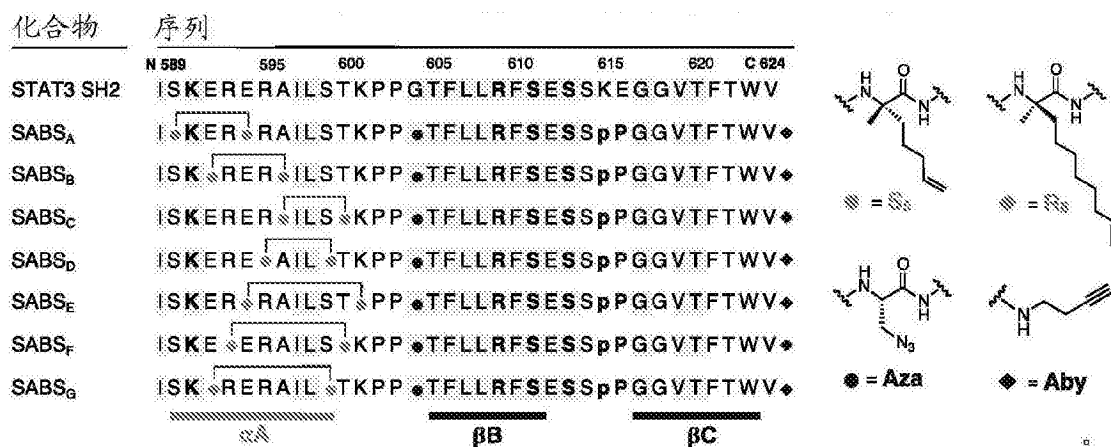
17. 权利要求16的多肽,其中所述STAT3SH2肽衍生物衍生自

ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESSpGGVTFTWV或ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESPpEGGVTFTWV。

18. 前述任一项权利要求的多肽,其中所述多肽是以下肽之一:



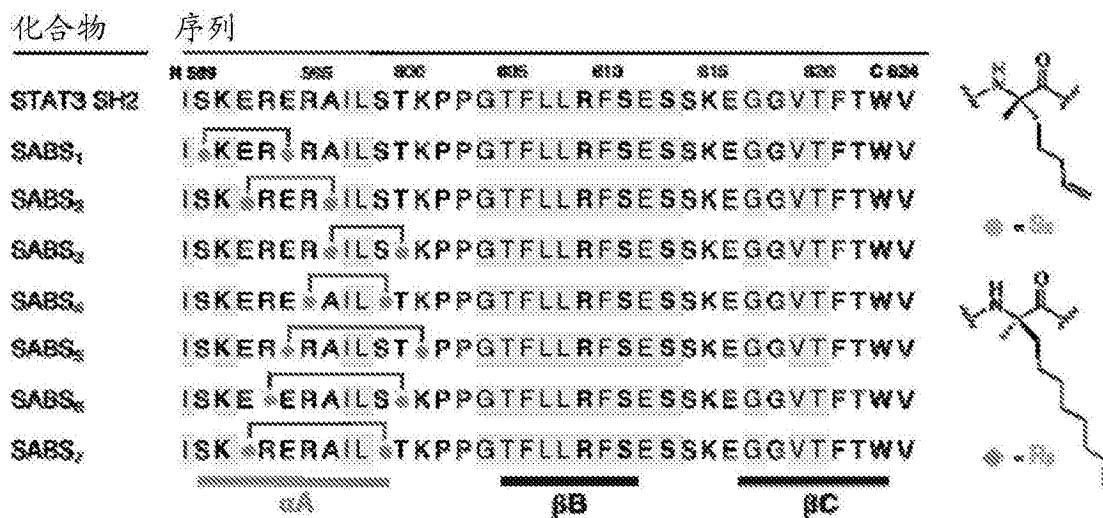
19. 权利要求1-17中任一项的多肽,其中所述多肽是以下肽之一:



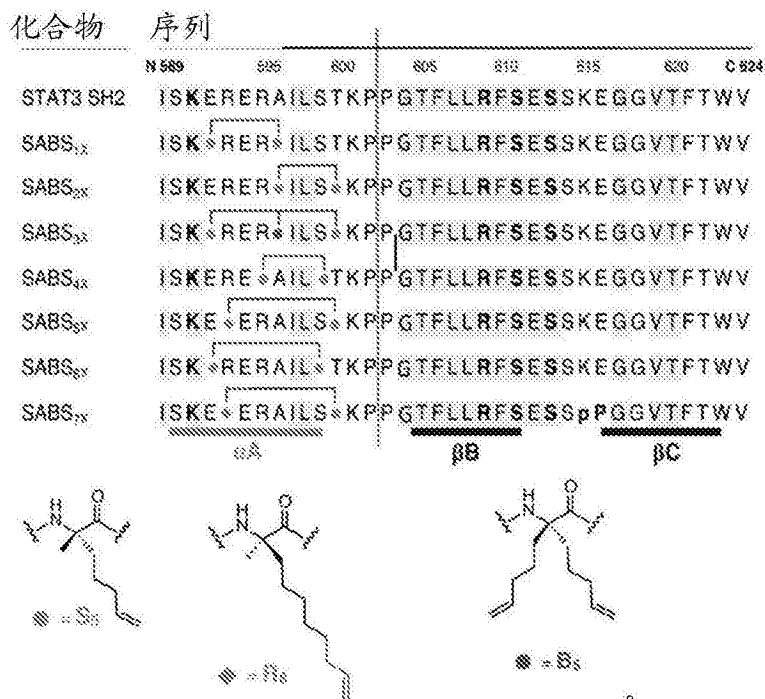
20. 前述任一项权利要求的多肽, 其中所述多肽干扰STAT蛋白的二聚化。
21. 前述任一项权利要求的多肽, 其中所述多肽干扰STAT3蛋白的二聚化。
22. 包含稳定化的α螺旋的多肽, 其中所述多肽是STAT肽或其衍生物。
23. 权利要求22的多肽, 其中所述多肽是STAT3肽或其衍生物。
24. 权利要求22或23的多肽, 其中所述多肽包含STAT3SH2肽 (ISKERERAILSTKPPGTFLRRFSESSKEGGVTFTWV) 或其衍生物。

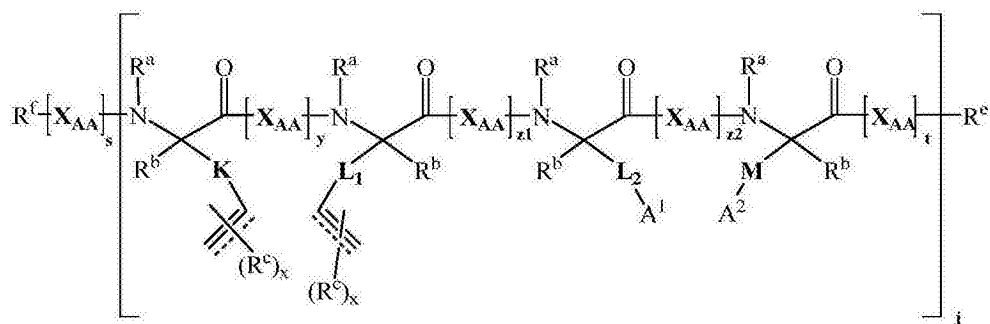
25. 权利要求24的多肽, 其中所述STAT3SH2肽衍生物衍生自
ISKERERAILSTKPPGTFLRRFSESSpPGGVTFWV或ISKERERAILSTKPPGTFLRRFSESPpEGGVTFWV。

26. 权利要求22-25中任一项的多肽, 其中所述多肽是以下肽之一:



27. 权利要求1-17中任一项的多肽, 其中所述多肽是以下肽之一:





(I)

其中：

K、L₁、L₂和M的各实例独立地为，键；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；

R^a的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；或R^a为合适的氨基保护基；

R^b的各实例独立地为，合适的氨基酸侧链；氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

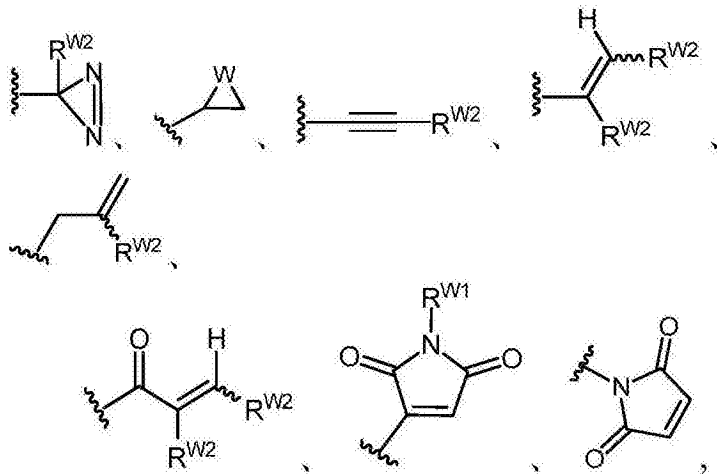
R^c的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

R^e的各实例独立地为，-R^E、-OR^E、-N(R^E)₂或-SR^E，其中R^E的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基；或两个R^E基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

R^f的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；任选通过连接基连接的标记物，其中所述连接基选自环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或

未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；或 R^f 和 R^a 一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

各 A^1 和 A^2 独立地选自：离去基团(LG)、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-O-NH_2$ 、 $-C(=O)R^{X1}$ 、



R^{X1} 为氢、离去基团或 $-OR^{X2}$ ，其中 R^{X2} 为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；氧保护基；

离去基团(LG)为 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Cl$ 、 $-O(C=O)R^{LG}$ 或 $-O(SO)_2R^{LG}$ ，其中 R^{LG} 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

W为O、S或 NR^{W1} ；

R^{W1} 为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；或氮保护基；和

R^{W2} 为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基，或两个 R^{W2} 基团连接在一起形成任选取代的环状部分；

X_{AA} 的各实例独立地为，天然或非天然氨基酸；

x的各实例独立地为，0-3的整数；

y为2-8的整数；

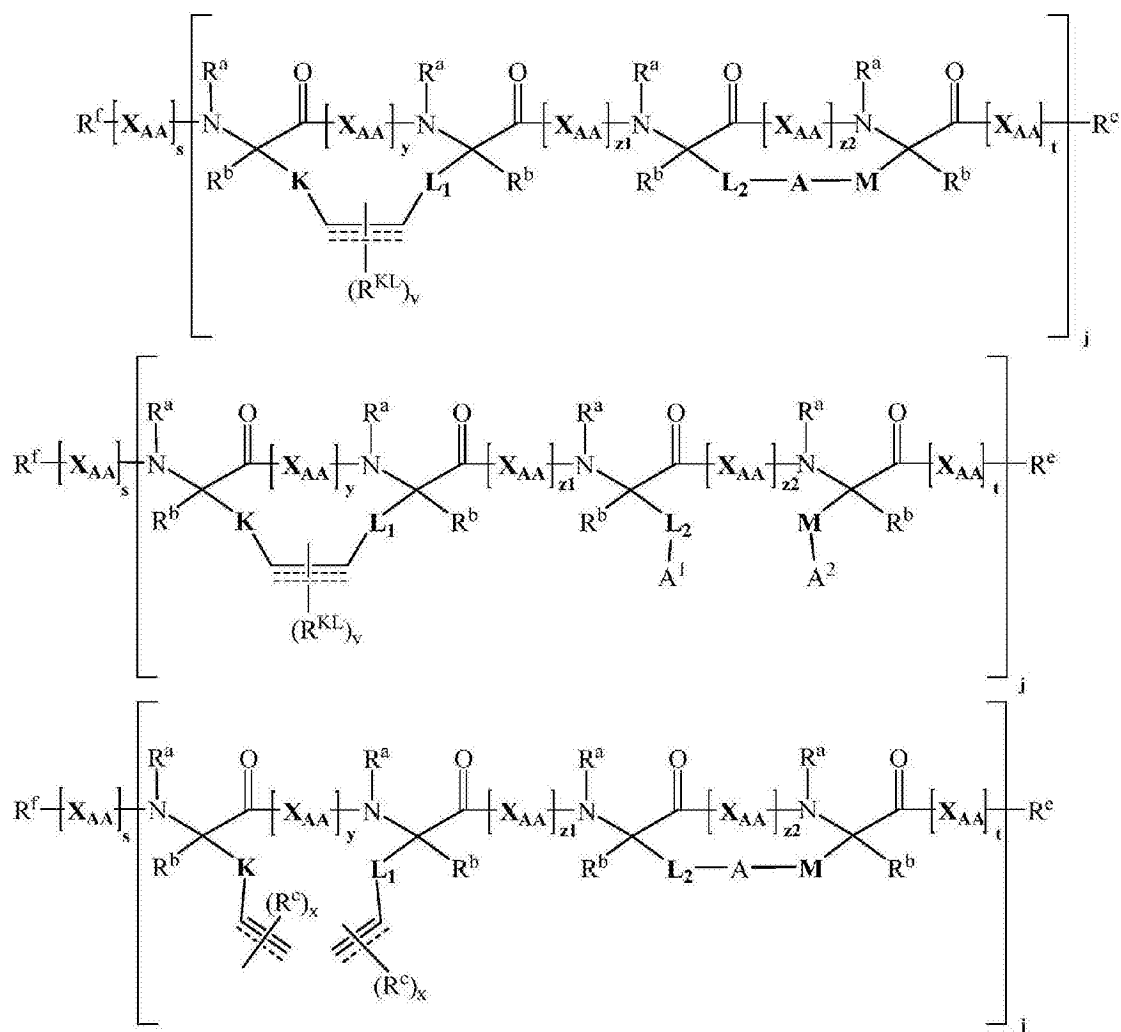
$z1$ 和 $z2$ 独立地为，2-30的整数；

j独立地为，1-10的整数；

s和t的各实例独立地为，0-100的整数；和

其中对应的是双键或叁键。

30. 下式之一的多肽：



其中：

K、L₁、L₂和M的各实例独立地为，键；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；

R^a的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；或R^a为合适的氨基保护基；

R^b的各实例独立地为，合适的氨基酸侧链；氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

R^c的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族

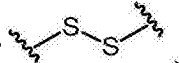
基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;氰基;异氰基;卤素;或硝基;

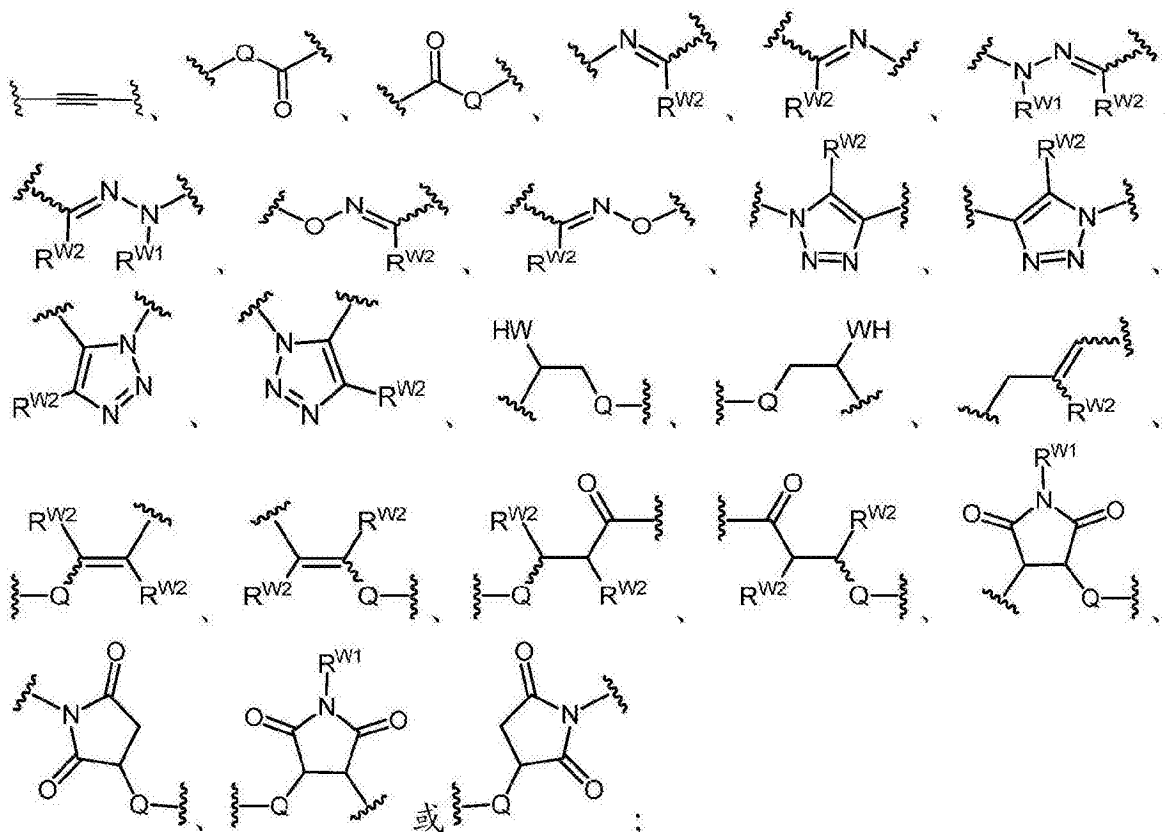
R^E 的各实例独立地为, $-R^E$ 、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 或 $-SR^E$,其中 R^E 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;树脂;合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基;或两个 R^E 基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环;

R^f 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;树脂;合适的氨基保护基;任选通过连接基连接的标记物,其中所述连接基选自环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基;取代的或未取代的亚芳基;取代的或未取代的亚杂芳基;或取代的或未取代的亚酰基;或 R^f 和 R^a 一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环;

R^{KL} 为氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;叠氮基;氰基;异氰基;卤素;硝基;

或两个相邻的 R^{KL} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;两个相邻的 R^{KL} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;或两个相邻的 R^{LM} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;

A为-NH-、-NH-NH-、-NH-O-、-O-NH-、-S-、-O-、、



Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-；

W为O、S或NR^{W1}；

R^{W1}为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；或氮保护基；和

R^{W2}为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基，或两个R^{W2}基团连接在一起形成任选取代的环状部分；

X_{AA}的各实例独立地为，天然或非天然氨基酸；

x的各实例独立地为，0-3的整数；

y的各实例独立地为，2-8的整数；

z₁和z₂的各实例独立地为，2-30的整数；

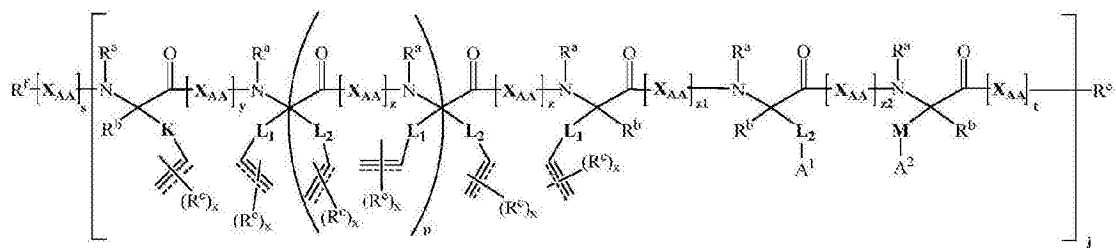
j的各实例独立地为，1-10的整数；

s和t的各实例独立地为，0-100的整数；

v的各实例独立地为，0-4的整数；和

-----对应的是单键、双键或叁键。

31. 式(II)的多肽：



(II)

其中：

K、L₁、L₂和M的各实例独立地为，键；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；

R^a的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；或R^a为合适的氨基保护基；

R^b的各实例独立地为，合适的氨基酸侧链；氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

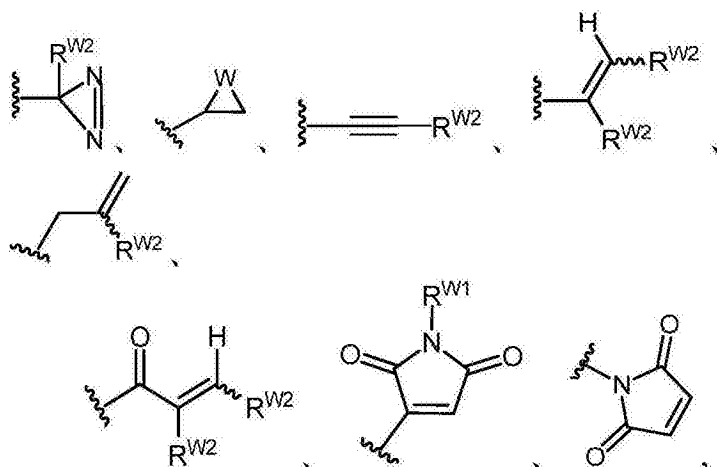
R^c的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

R^e的各实例独立地为，-R^E、-OR^E、-N(R^E)₂或-SR^E，其中R^E的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基；或两个R^E基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

R^f的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；任选通过连接基连接的标记物，其中所述连接基选自环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基；环状的

或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；或 R^f 和 R^a 一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

各 A^1 和 A^2 独立地选自：离去基团(LG)、-SH、-OH、-NH₂、-NH-NH₂、-N₃、-O-NH₂、-C(=O) R^{X1} 、



R^{X1} 为氢、离去基团或-OR^{X2}，其中 R^{X2} 为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；氧保护基；

离去基团(LG)为-Br、-I、-Cl、-O(C=O) R^{LG} 或-O(SO)₂ R^{LG} ，其中 R^{LG} 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

W为O、S或NR^{W1}；

R^{W1} 为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；或氮保护基；和

R^{W2} 为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基，或两个 R^{W2} 基团连接在一起形成任选取代的环状部分；

X_{AA} 的各实例独立地为，天然或非天然氨基酸；

x的各实例独立地为，0-3的整数；

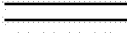
y和z的各实例独立地为2-8的整数；

z1和z2的各实例独立地为，2-30的整数；

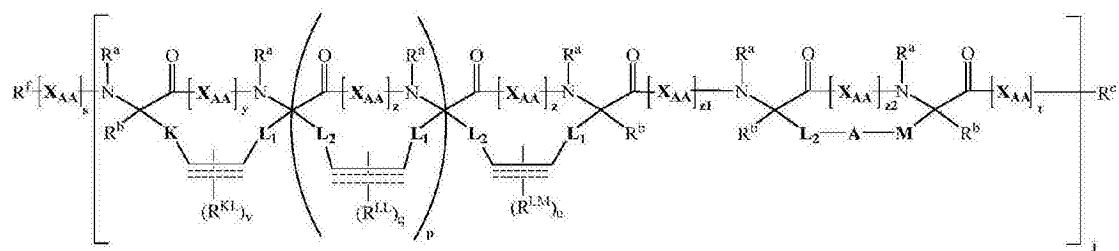
j独立地为，1-10的整数；

p为0-10的整数；

s和t的各实例独立地为，0-100的整数；和

其中  对应的是双键或叁键。

32. 式(III)的多肽：



(III)

其中：

K、L₁、L₂和M的各实例独立地为，键；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；

R^a的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；或R^a为合适的氨基保护基；

R^b的各实例独立地为，合适的氨基酸侧链；氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

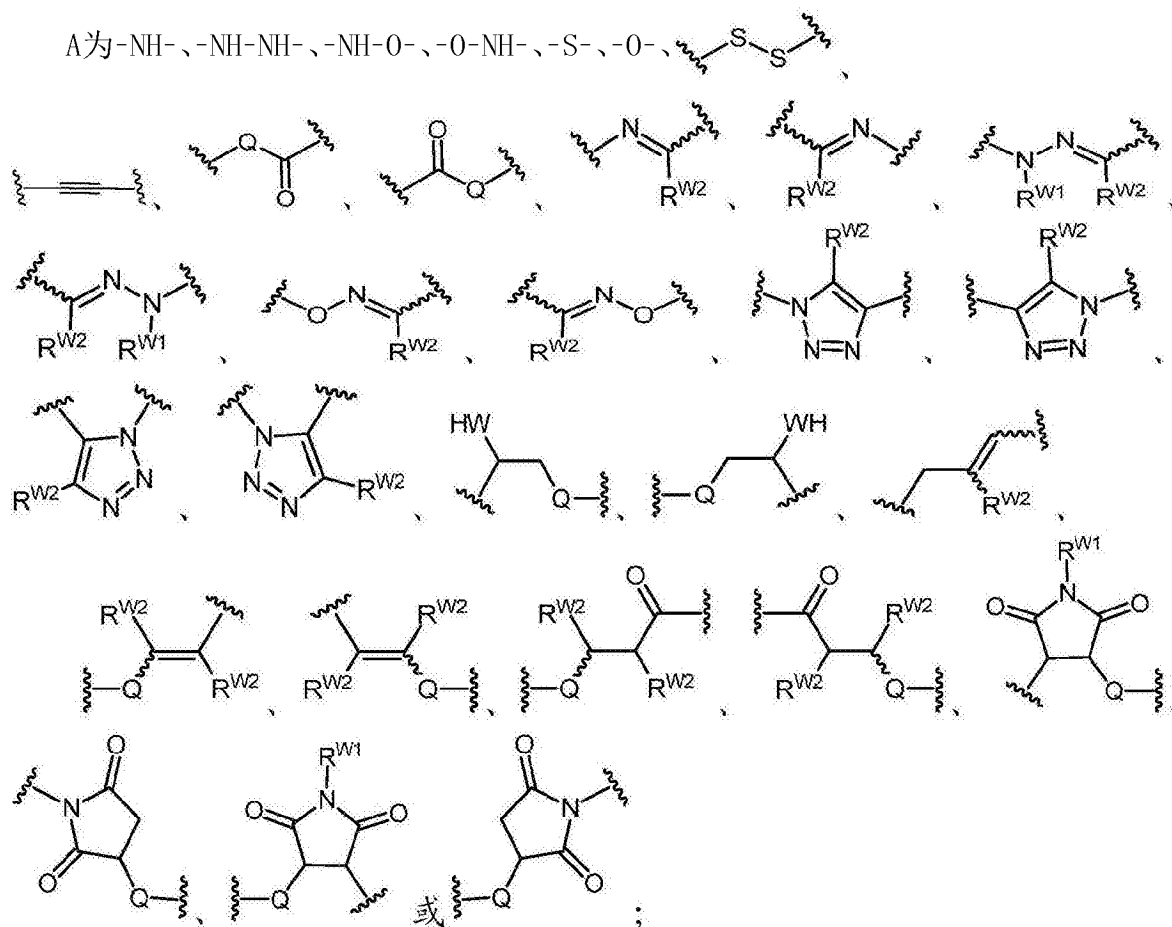
R^c的各实例独立地为，-R^E、-OR^E、-N(R^E)₂或-SR^E，其中R^E的各实例独立地为，氢、环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基；或两个R^E基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

R^f的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；任选通过连接基连接的标记物，其中所述连接基选自环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；或R^f和R^a一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

R^{KL}、R^{LL}和R^{LM}的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取

代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;叠氮基;氰基;异氰基;卤素;硝基;

或两个相邻的 R^{KL} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;两个相邻的 R^{KL} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;或两个相邻的 R^{LM} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;



y和z的各实例独立地为,2-8的整数;

z1和z2的各实例独立地为,2-30的整数;

j的各实例独立地为,1-10的整数;

p的各实例独立地为,0-10的整数;

s和t的各实例独立地为,0-100的整数;

u、v和q的各实例独立地为,0-4的整数;

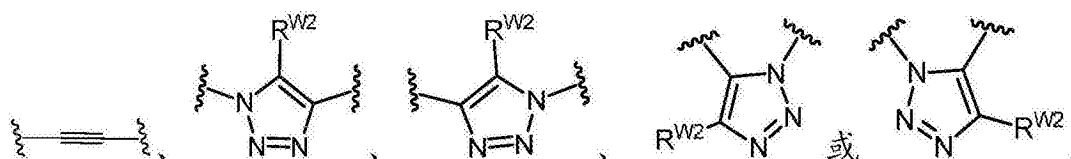
且其中:

对应的是单键、双键或叁键。

33. 前述任一项权利要求的多肽,其中各A¹和A²独立地为—R^{W2}或-N₃。

34. 前述任一项权利要求的多肽,其中各A¹和A²独立地为——或-N₃。

35. 前述任一项权利要求的多肽,其中A为



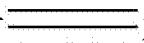
36. 权利要求29-35中任一项的多肽,其还与式R^{az}-N₃的任选取代的叠氮化物反应,其中R^{az}为任选取代的烷基。

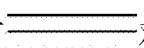
37. 权利要求29-36中任一项的多肽,其中所述多肽包含稳定化的STAT肽或其衍生物,或稳定化的STAT肽或其衍生物的前体。

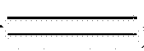
38. 权利要求37的多肽,其中所述多肽包含STAT3肽或其衍生物。

39. 权利要求37或38的多肽,其中所述多肽包含STAT3SH2肽(ISKERERAILSTKPPGTFLRRFSESSKEGGVTFTWV)或其衍生物。

40. 权利要求37或38的多肽,其中所述STAT3SH2肽衍生物源自ISKERERAILSTKPPGTFLRRFSESSpPGGVTFTWV或ISKERERAILSTKPPGTFLRRFSESPpEGGVTFTWV。

41. 权利要求29-40中任一项的多肽,其中所有对应的是单键。

42. 权利要求29-40中任一项的多肽,其中所有对应的是双键。

43. 权利要求29-40中任一项的多肽,其中所有对应的是叁键。

44. 权利要求29-43中任一项的多肽,其中各K、L₁、L₂和M独立地对应的是环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₂₀亚烷基。

45. 权利要求29-44中任一项的多肽,其中K、L₁、L₂和M独立地对应的是式-(CH₂)_{g+1}-,和g为0至10。

46. 权利要求29-44中任一项的多肽,其中当L₁为键时,L₂不为键,或当L₂为键时,L₁不为键。

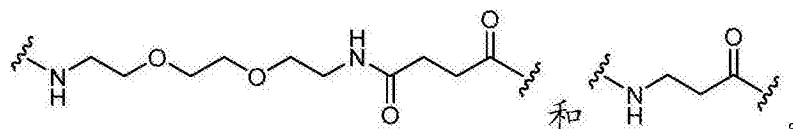
47. 权利要求29-46中任一项的多肽,其中R^a为氢。

48. 权利要求29-47中任一项的多肽,其中R^b为氢。

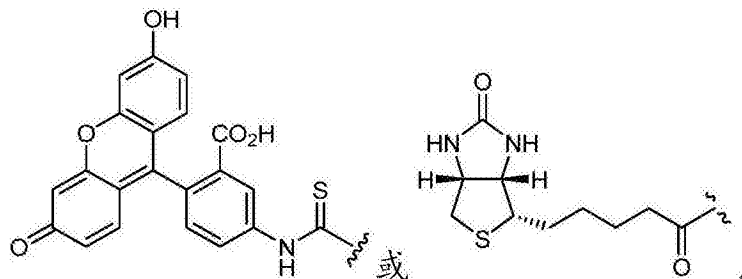
49. 权利要求29-48中任一项的多肽,其中R^f为任选通过连接基连接的标记物。

50. 权利要求49的多肽,其中R^f是通过亚杂烷基连接基连接的标记物。

51. 权利要求50的多肽,其中所述亚杂烷基连接基选自:



52. 权利要求51的多肽,其中所述标记物选自:



53. 药物组合物,其包含前述权利要求中任一项的多肽和药学上可接受的载体。

54. 试剂盒,其包含权利要求1-52中任一项的多肽或权利要求53的药物组合物。

55. 在受试者中治疗疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的权利要求1-52中任一项的多肽或权利要求53的药物组合物。

56. 权利要求55的方法,其中所述疾病是增殖性疾病。

57. 权利要求56的方法,其中所述疾病是癌症。

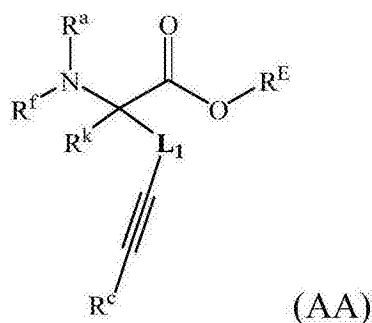
58. 权利要求57的方法,其中所述癌症是乳腺癌、肺癌、肾癌、前列腺癌或卵巢癌。

59. 在生物样品或受试者中调节STAT信号传导通路的方法,其包括向所述生物样品或受试者给药有效量的权利要求1-52中任一项的多肽或权利要求53的药物组合物。

60. 在生物样品或受试者中诱导细胞凋亡的方法,所述方法包括向所述生物样品或受试者给药有效量的权利要求1-52中任一项的多肽或权利要求53的药物组合物。

61. 在生物样品或受试者中诱导细胞凋亡的方法,所述方法包括向所述生物样品或受试者给药有效量的权利要求1-52中任一项的多肽或权利要求53的药物组合物。

62. 具有式(AA)的氨基酸:



其中:

R^k 为环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的杂炔基;取代或未取代的芳基;或取代的或未取代的杂芳基;

L_1 独立地为,键;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基;环状的或

非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；

R^a 独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；或 R^a 为合适的氨基保护基；

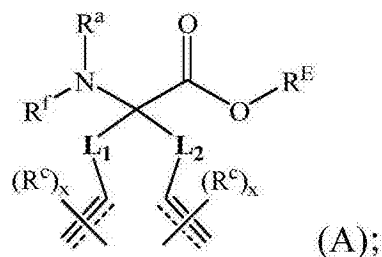
R^c 独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

R^E 独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基；或两个 R^E 基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；和

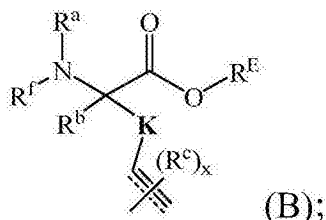
R^f 独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；或 R^f 和 R^a 一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环。

63. 制备具有稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β 发夹结构的多肽的方法，所述方法包括以下步骤：

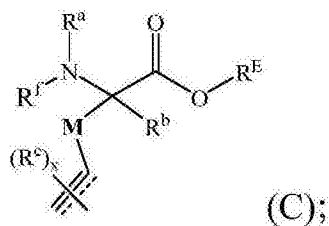
(i) 提供式(A)的二-氨基酸：



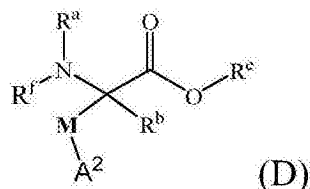
(ii) 提供式(B)的氨基酸：



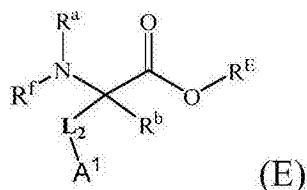
(iii) 提供式(C)的氨基酸：



(iv) 提供式(D)的氨基酸:



(v) 提供式(E)的氨基酸:



(vi) 提供至少一种额外的氨基酸;

(vii) 将所述式(A)、(B)、(C)、(D)和(E)的氨基酸与步骤(vi)的至少一种氨基酸偶联以提供权利要求31的前体肽;

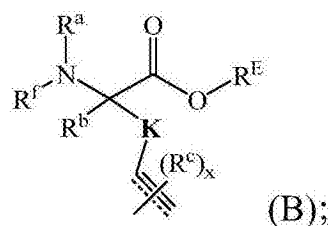
其中:

R^E 独立地为, 氢; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基; 取代或未取代的芳基; 取代的或未取代的杂芳基; 取代的或未取代的酰基; 树脂; 合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基; 或两个 R^E 基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环; 和

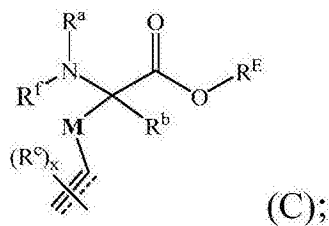
R^a 、 R^f 、 R^b 、 R^c 、 L_1 、 L_2 、 M 、 K 、 A^1 、 A^2 和 x 如权利要求31所定义。

64. 制备具有稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β 发夹结构的多肽的方法, 所述方法包括以下步骤:

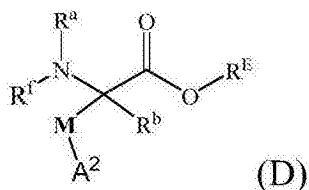
(i) 提供式(B)的氨基酸:



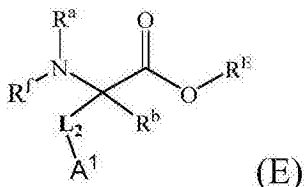
(ii) 提供式(C)的氨基酸:



(iii)提供式(D)的氨基酸:



(iv)提供式(E)的氨基酸:



(v)提供至少一种额外的氨基酸;

(vi)将所述式(B)、(C)、(D)和(E)的氨基酸与步骤(v)的至少一种氨基酸偶联以提供权利要求29的前体肽;

其中

R^E 独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;树脂;合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基;或两个 R^E 基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环;和

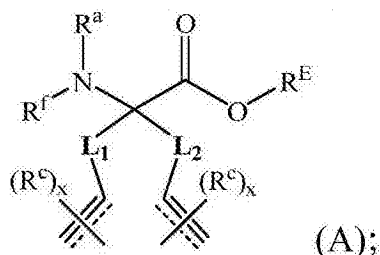
R^a 、 R^f 、 R^b 、 R^c 、 L_1 、 L_2 、 M 、 K 、 A^1 、 A^2 和 x 如权利要求29所定义。

65. 权利要求63-64的方法,其还包括用催化剂处理前体多肽的步骤。

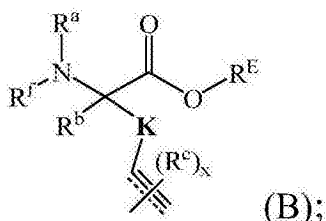
66. 权利要求65的方法,其中所述催化剂是钌催化剂。

67. 制备具有稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β 发夹结构的多肽的方法,所述方法包括以下步骤:

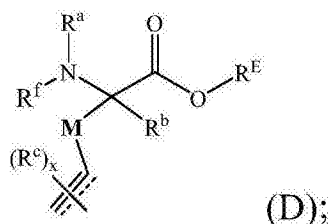
(i)提供式(A)的二-氨基酸:



(ii)提供式(B)的氨基酸:



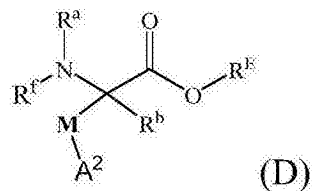
(iii)提供式(C)的氨基酸:



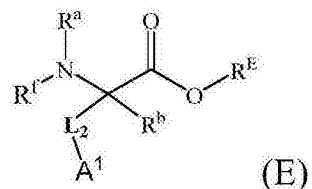
(iv) 提供至少一种额外的氨基酸；

(v) 将式(A)、(B)和(C)的氨基酸与步骤(iv)的至少一种氨基酸偶联以提供具有 α 螺旋的前体肽；

(vi) 提供式(D)的氨基酸：



(vii) 提供式(E)的氨基酸：



(viii) 提供至少一种额外的氨基酸；

(ix) 将所述式(D)和(E)的氨基酸与步骤(vi)的至少一种氨基酸偶联以提供具有 β 发夹结构的前体肽；

(x) 将具有 α 螺旋的前体肽与具有 β 发夹结构的前体肽偶联以生成权利要求31的前体肽；

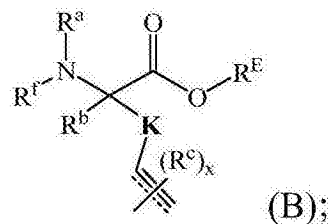
其中：

R^E 独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基；或两个 R^E 基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；和

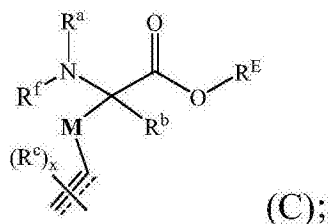
R^a 、 R^f 、 R^b 、 R^c 、 L_1 、 L_2 、 M 、 K 、 A^1 、 A^2 和 x 如权利要求31所定义。

68. 制备具有稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β 发夹结构的多肽的方法，所述方法包括以下步骤：

(i) 提供式(B)的氨基酸：



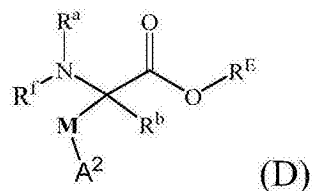
(ii) 提供式(C)的氨基酸：



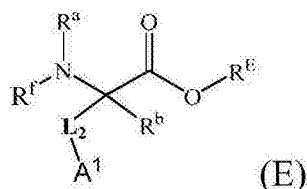
(iii)提供至少一种额外的氨基酸；

(iv)将式(B)和(C)的氨基酸与步骤(iii)的至少一种氨基酸偶联以提供具有 α 螺旋的前体肽；

(v)提供式(D)的氨基酸：



(vi)提供式(E)的氨基酸：



(vii)提供至少一种额外的氨基酸；

(viii)将所述式(D)和(E)的氨基酸与步骤(vii)的至少一种氨基酸偶联以提供具有 β 发夹结构的前体肽；

(ix)将所述具有 α 螺旋前体肽与所述具有 β 发夹结构的前体肽偶联以生成权利要求29的前体肽；

其中：

R^E 独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;树脂;合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基;或两个 R^E 基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环;和

R^a 、 R^f 、 R^b 、 R^c 、 L_1 、 L_2 、 M 、 K 、 A^1 、 A^2 和 x 如权利要求29所定义。

69. 权利要求67或68的方法,其还包括用RCM催化剂处理具有 α 螺旋和 β 发夹结构的前体多肽的步骤。

70. 权利要求69的方法,其中所述RCM催化剂是钌催化剂。

71. 权利要求63-70中任一项的方法,其还包括用点击化学试剂处理具有 α 螺旋和 β 发夹结构的前体多肽或前体肽的步骤。

72. 权利要求71的方法,其中所述点击化学试剂是铜试剂。

73. 权利要求71的方法,其中用点击化学试剂的处理是在用所述RCM催化剂处理之后。

74. 权利要求71的方法,其中用点击化学试剂的处理是在用所述RCM催化剂处理之前。

稳定化的多肽及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请按照35 U.S.C. §119(e)要求于2013年10月1日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.61/885,384和于2014年1月31日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.61/934,618的优先权,将其各自引入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及稳定化的多肽和治疗疾病、障碍或病症(例如癌症)的方法。

发明内容

[0004] 本发明提供了具有一个以上稳定化结构基序的多肽。在一些实施方案中,本发明提供了多肽,其包含稳定化的 α 螺旋和额外的稳定化非- α 螺旋基序(例如, β 折叠或 β 发夹结构)。在一些实施方案中,本发明提供了多肽,其包含稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β -发夹结构(稳定化的 α,β -基序)。

[0005] 在另一方面,本发明提供了包含稳定化的 α 螺旋的多肽。在一些实施方案中,本发明提供了包含稳定化的 α 螺旋的STAT肽或其衍生物。

[0006] 所提供的多肽可具有良好的细胞穿透能力。在一些实施方案中,所提供的多肽能够结合靶点和/或破坏天然或异常蛋白/蛋白相互作用。在一些实施方案中,所提供的多肽能够破坏STAT蛋白同源二聚化。

[0007] 本发明提供了药物组合物,其包含本文所述多肽且任选地包含药学上可接受的载体。

[0008] 在一个方面,本发明提供了在有此需要的受试者中治疗障碍的方法,其包括向所述受试者给药有效量的所提供的多肽,或其药物组合物。

[0009] 定义

[0010] 在下文更为详细地描述了具体的官能团和化学术语的定义。化学元素根据Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.(内封面)CAS版本的元素周期表鉴定,并且具体的官能团一般如其中描述的那样定义。另外,有机化学的一般原理以及具体的官能部分和反应性记载于Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 以及Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

[0011] 本文描述的化合物可以包含一个或多个不对称中心,并因此可以各种立体异构体形式存在,例如,对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文描述的化合物可为单一对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或可为立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法

从混合物中分离,包括手性高效液相色谱(HPLC)和形成及结晶手性盐;或优选的异构体可通过不对称合成制备。参见,例如,Jacques等人,Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等, Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 及 Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明还涵盖作为基本上不含其它异构体的单一异构体以及或者作为各种异构体的混合物的化合物。

[0012] 当列出数值范围时,旨在涵盖该范围内的各个数值和子范围。例如“C₁₋₆烷基”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0013] 本文所用术语“脂肪族基”是指烷基、烯基、炔基和碳环基团。同样地,本文所用术语“杂脂肪族基”是指杂烷基、杂烯基、杂炔基和杂环基团。

[0014] 本文所用“烷基”是指具有1-10个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1-8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1-7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1-6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1-5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1-4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1-3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1-2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有2-6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊烷基(pentanyl)(C₅)、戊基(amy1)(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基的其他实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另有规定,烷基基团的各实例独立地为未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”)。在一些实施方案中,所述烷基基团是未取代的C₁₋₁₀烷基(例如,-CH₃)。在一些实施方案中,所述烷基基团是取代的C₁₋₁₀烷基。

[0015] 本文所用的“卤代烷基”是如本文所定义的取代的烷基基团,其中一个或多个氢原子独立地被卤素(例如,氟、溴、氯或碘)替代。“全卤代烷基”是指卤代烷基的一个子集,且是指其中所有氢原子独立地被卤素(例如,氟、溴、氯或碘)替代的烷基基团。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1-8个碳原子(“C₁₋₈卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1-6个碳原子(“C₁₋₆卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1-4个碳原子(“C₁₋₄卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1-3个碳原子(“C₁₋₃卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1-2个碳原子(“C₁₋₂卤代烷基”)。在一些实施方案中,所有的所述卤代烷基氢原子被氟替代,以提供全氟烷基基团。在一些实施方案中,所有的所述卤代烷基氢原子被氯替代,以提供“全氯烷基”基团。卤代烷基基团的实例包括-CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CCl₃、-CFC1₂、-CF₂Cl等。

[0016] 本文所用的“杂烷基”是指如本文所定义的烷基基团,其进一步包含在主链内(即,插入主链的相邻碳原子间)和/或置于主链的一个或多个末端位置的至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)。在一些实施方案中,杂烷基基团是指具有1-10个碳

原子和在主链内的1个或多个杂原子的饱和基团(“C₁₋₁₀杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有1-9个碳原子和在主链内的1个或多个杂原子的饱和基团(“C₁₋₉杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有1-8个碳原子和在主链内的1个或多个杂原子的饱和基团(“C₁₋₈杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有1-7个碳原子和在主链内的1个或多个杂原子的饱和基团(“C₁₋₇杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有1-6个碳原子和在主链内的1个或多个杂原子的饱和基团(“C₁₋₆杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有1-5个碳原子和在主链内的1或2个杂原子的饱和基团(“C₁₋₅杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有1-4个碳原子和在主链内的1或2个杂原子的饱和基团(“C₁₋₄杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有1-3个碳原子和在主链内的1个杂原子的饱和基团(“C₁₋₃杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有1-2个碳原子和在主链内的1个杂原子的饱和基团(“C₁₋₂杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“C₁杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有2-6个碳原子和在主链内的1或2个杂原子的饱和基团(“C₂₋₆杂烷基”)。除非另有规定,杂烷基基团的各实例独立地为未取代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烷基”)。在一些实施方案中,所述杂烷基基团是未取代的C₁₋₁₀杂烷基。在一些实施方案中,所述杂烷基基团是取代的C₁₋₁₀杂烷基。

[0017] 本文所用“烯基”是指具有2-10个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个双键)的直链或支链烃基基团。在一些实施方案中,烯基基团具有2-9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2-8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2-7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2-6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2-5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2-4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2-3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2个碳原子(“C₂烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可为内部的(例如在2-丁烯基中)或末端的(例如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括前述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的其他实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另有规定,烯基基团的各实例独立地为未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”)。在一些实施方案中,所述烯基基团是未取代的C₂₋₁₀烯基。在一些实施方案中,所述烯基基团是取代的C₂₋₁₀烯基。

[0018] 本文所用“杂烯基”是指如本文所定义的烯基基团,其进一步包含在主链内(即插入主链的相邻碳原子间)和/或置于主链的一个或多个末端位置处的至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)。在一些实施方案中,杂烯基是指具有2-10个碳原子、至少一个双键和在主链内的1个或多个杂原子的基团(“C₂₋₁₀杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2-9个碳原子、至少一个双键和在主链内的1个或多个杂原子(“C₂₋₉杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2-8个碳原子、至少一个双键和在主链内的1个或多个杂原子(“C₂₋₈杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2-7个碳原子、至少一个双键和在主链内的1个或多个杂原子(“C₂₋₇杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2-6个碳原子、至少一个双键和在主链内的1个或多个杂原子(“C₂₋₆杂烯基”)。在一些实施方案

中,杂烯基基团具有2-5个碳原子、至少一个双键和在主链内的1或2个杂原子(“C₂₋₅杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2-4个碳原子、至少一个双键和在主链内的1或2个杂原子(“C₂₋₄杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2-3个碳原子、至少一个双键和在主链内的1个杂原子(“C₂₋₃杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2-6个碳原子、至少一个双键和在主链内的1或2个杂原子(“C₂₋₆杂烯基”)。除非另有规定,杂烯基基团的各实例独立地为未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烯基”)。在一些实施方案中,所述杂烯基基团是未取代的C₂₋₁₀杂烯基。在一些实施方案中,所述杂烯基基团是取代的C₂₋₁₀杂烯基。

[0019] 本文所用“炔基”是指具有2-10个碳原子和一个或多个碳-碳叁键(例如,1、2、3或4个叁键)的直链或支链烃基基团(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。所述一个或多个碳-碳叁键可为内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括,但不限于,乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括前述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另有规定,炔基的各实例独立地为未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的炔基”)。在一些实施方案中,所述炔基是未取代的C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中,所述炔基是取代的C₂₋₁₀炔基。

[0020] 本文所用“杂炔基”是指如本文所定义的炔基,其还包含在主链内(即插入主链的相邻碳原子间)和/或置于主链的一个或多个末端位置处的至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)。在一些实施方案中,杂炔基是指具有2-10个碳原子、至少一个叁键和在主链内的1个或多个杂原子的基团(“C₂₋₁₀杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2-9个碳原子、至少一个叁键和在主链内的1个或多个杂原子(“C₂₋₉杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2-8个碳原子、至少一个叁键和在主链内的1个或多个杂原子(“C₂₋₈杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2-7个碳原子、至少一个叁键和在主链内的1个或多个杂原子(“C₂₋₇杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2-6个碳原子、至少一个叁键和在主链内的1个或多个杂原子(“C₂₋₆杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2-5个碳原子、至少一个叁键和在主链内的1或2个杂原子(“C₂₋₅杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2-4个碳原子、至少一个叁键和在主链内的1或2个杂原子(“C₂₋₄杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2-3个碳原子、至少一个叁键和在主链内的1个杂原子(“C₂₋₃杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2-6个碳原子、至少一个叁键和在主链内的1或2个杂原子(“C₂₋₆杂炔基”)。除非另有规定,杂炔基的各实例独立地为未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂炔基”)。在一些实施方案中,所述杂炔基是未取代的C₂₋₁₀杂炔基。在一些实施方案中,所述杂炔基是取代的C₂₋₁₀杂炔基。

[0021] 本文所用“碳环基”或“碳环”是指在非芳香环系统中具有3-10个环碳原子和0个杂原子的非芳香环状烃基的基团(“C₃₋₁₀碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-8个环碳

原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-7个环碳原子(“C₃₋₇碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有4-6个环碳原子(“C₄₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5-6个环碳原子(“C₅₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基包括,但不限于,环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈碳环基包括,但不限于,前述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀碳环基包括,但不限于,前述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸烷基(C₁₀)等。如前述实例所述,在一些实施方案中,所述碳环基是单环(“单环碳环基”)或多环(例如,含有稠合的、桥接的或螺环系统,例如二环系统(“二环碳环基”)或三环系统(“三环碳环基”))并且可为饱和的或可含有一个或多个碳-碳双键或叁键。“碳环基”还包括环系统,其中如上文所定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中所述连接点在该碳环基环上,且在此类情况下,碳的数目继续代表在该碳环基系统中的碳数目。除非另有规定,碳环基的各实例独立地为未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中,所述碳环基是未取代的C₃₋₁₀碳环基。在一些实施方案中,所述碳环基是取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0022] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3-10个环碳原子的单环,饱和碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3-8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有4-6个环碳原子(“C₄₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有5-6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括前述C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括前述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另有规定,环烷基基团的各实例独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在一些实施方案中,所述环烷基基团是未取代的C₃₋₁₀环烷基。在一些实施方案中,所述环烷基基团是取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0023] 本文所用“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-至14-元非芳香环系统的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“3-14元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,所述连接点可为碳或氮原子,在化合价允许时。杂环基可为单环(“单环杂环基”)或多环(例如,稠合的、桥连的或螺环系统,例如二环系统(“二环杂环基”)或三环系统(“三环杂环基”)),且可为饱和的或可包含一个或多个碳-碳双键或叁键。杂环基多环系统可在一个或两个环上包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上文定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环系统,其中所述连接点在所述碳环基或杂环基环上,或还包括其中如上文定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中所述连接点在所述杂环基环上,且在此类情况下,所述环原子数目继续代表在所述杂环基环系统中的环原子数目。除非另有规定,杂环基的各实例独立地为未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在一些实施方案中,所述杂环基

是未取代的3-14元杂环基。在一些实施方案中,所述杂环基是取代的3-14元杂环基。

[0024] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4环杂原子的5-10元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4环杂原子的5-8元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4环杂原子的5-6元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0025] 示例性的含有1个杂原子的3-元杂环基包括,但不限于,氮杂环丙基、氧杂环丙基、硫杂环丙基(thiorenlyl)。示例性的含有1个杂原子的4-元杂环基包括,但不限于,氮杂环丁基、氧杂环丁基和硫杂环丁基。示例性的含有1个杂原子的5-元杂环基包括,但不限于,四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的含有2个杂原子的5-元杂环基包括,但不限于,二氧杂环戊烷基、氧杂硫杂环戊烷基、和二硫杂环戊烷基。示例性的含有3个杂原子的5-元杂环基包括,但不限于,三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的含有1个杂原子的6-元杂环基包括,但不限于,哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基(thianlyl)。示例性的含有2个杂原子的6-元杂环基包括,但不限于,哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基(dithianlyl)、二噻烷基。示例性的含有3个杂原子的6-元杂环基包括,但不限于,三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有1个杂原子的7-元杂环基包括,但不限于,氮杂环庚基、氧杂环庚基和硫杂环庚烷基。示例性的含有1个杂原子的8-元杂环基包括,但不限于,氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。示例性的二环杂环基包括,但不限于,二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢二氮杂萘基、十氢-1,8-二氮杂萘基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、二氢吲哚基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、色满基、色烯基、1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘基、1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-二氮杂萘基等。

[0026] 本文所用“芳基”是指具有芳香环系统中提供的6-14个环碳原子和0个杂原子的单环或多环(例如二环或三环) $4n+2$ 芳香环系统(例如具有环状排列中共享的6、10或14个 π 电子)的基团(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如,萘基例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括如下环系统,其中如上文所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中连接基团或连接点在该芳基环上,并且在此类情况下,所述碳原子的数目继续代表在该芳基环系统中的碳原子的数目。除非另有规定,芳基的各实例独立地为未取代的(“未取代的芳基”)或

被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方案中,所述芳基是未取代的C₆₋₁₄芳基。在一些实施方案中,所述芳基是取代的C₆₋₁₄芳基。

[0027] “芳烷基”是“烷基”的一个子集且表示被如本文所定义的芳基取代的如本文所定义的烷基,其中所述连接点在该烷基部分上。

[0028] 本文所用“杂芳基”是指具有芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-14元单环或多环(例如,二环,三环)4n+2芳香环系统(例如具有环状排列中共享的6、10或14个 π 电子)的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-14元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,所述连接点可为碳或氮原子(在化合价允许时)。杂芳基多环系统可包含在一个或两个环上的一个或多个杂原子。“杂芳基”包括如下环系统,其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中所述连接点在所述杂芳基环上,且在此类情况下,所述环原子数目继续代表在所述杂芳基环系统上的环原子数目。“杂芳基”还包括如下环系统,其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合,其中所述连接点在该芳基或杂芳基环上,且在此类情况下,所述环原子数目代表在该稠合的多环(芳基/杂芳基)环系统上的环原子数目。其中一个环不含杂原子的多环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等),其连接点可在任一环上,即,携带杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含杂原子的环上(例如,5-吡啶基)。

[0029] 在一些实施方案中,杂芳基是具有芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另有规定,杂芳基的各实例独立地为未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在一些实施方案中,所述杂芳基是未取代的5-14元杂芳基。在一些实施方案中,所述杂芳基是取代的5-14元杂芳基。

[0030] 示例性的含有1个杂原子的5-元杂芳基包括,但不限于,吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有2个杂原子的5-元杂芳基包括,但不限于,咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有3个杂原子的5-元杂芳基包括,但不限于,三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有4个杂原子的5-元杂芳基包括,但不限于,四唑基。示例性的含有1个杂原子的6-元杂芳基包括,但不限于,吡啶基。示例性的含有2个杂原子的6-元杂芳基包括,但不限于,哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有3或4个杂原子的6-元杂芳基分别包括,但不限于,三嗪基和四嗪基。示例性的含有1个杂原子的7-元杂芳基包括,但不限于,氮杂萘基、氧杂萘基和硫杂萘基。示例性的5,6-二环杂芳基包括,但不限于,吡啶基、异吡啶基、咪唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-二环杂芳基包括,但不限于,二氮杂萘基、蝶啶基、

喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。示例性的三环杂芳基包括,但不限于,菲啉基、二苯并呋喃基、呋唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩恶嗪基和吩嗪基。

[0031] “杂芳烷基”是“烷基”的一个子集并且是指被如本文所定义的杂芳基取代的如本文所定义的烷基,其中所述连接点在该烷基部分上。

[0032] 本文所用术语“部分不饱和的”是指包含至少一个双键或叁键的环部分。术语“部分不饱和的”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括如本文所定义的芳族基(例如,芳基或杂芳基部分)。

[0033] 本文所用术语“饱和的”是指不含双键或叁键的环部分,即,该环仅含有单键。

[0034] 对基团附加前缀“亚”是指该基团是二价部分,例如,亚烷基是烷基的二价部分、亚烯基是烯基的二价部分、亚炔基是炔基的二价部分、亚杂烷基是杂烷基的二价部分、亚杂烯基是杂烯基的二价部分、亚杂炔基是杂炔基的二价部分、亚碳环基是碳环基的二价部分、亚杂环基是杂环基的二价部分、亚芳基是芳基的二价部分且亚杂芳基是杂芳基的二价部分。

[0035] 如上文所理解的,如本文所定义的烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,在一些实施方案中,是任选取代的。任选取代的是指可为取代的或未取代的基团(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”杂烷基、“取代的”或“未取代的”杂烯基、“取代的”或“未取代的”杂炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基)。通常,所述术语“取代的”意指存在于基团上的至少一个氢被可允许的取代基替换,例如,取代后产生稳定化合物的取代基,例如,不自发进行转化(例如通过重排、环化、消除或其他反应)的化合物。除非另外提及,“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代位置上具有取代基,并且当在任意给定结构上有一个以上的位置被取代时,则所述取代基在各位置相同或不同。术语“取代的”意在包括经有机化合物所有可允许的取代基的取代、导致稳定化合物形成的本文中描述的任何取代基。本发明涵盖任意和所有此类组合以达到稳定化合物。出于本发明的目的,杂原子(例如氮)可具有氢取代基和/或如本文中所描述的任何合适的取代基,其满足该杂原子的化合价并导致稳定部分的形成。

[0036] 示例性的碳原子取代基包括,但不限于,卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀杂烷基、C₂₋₁₀杂烯基、C₂₋₁₀杂炔基、C₃₋₁₄碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地

被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；

[0037] 或者碳原子上的两个偕位(geminal)氢被基团 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 或 $=NOR^{cc}$ 替代；

[0038] R^{aa} 的各实例独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{2-10} 杂烯基、 C_{2-10} 杂炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或两个 R^{aa} 基团连接在一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；

[0039] R^{bb} 的各实例独立地选自氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{2-10} 杂烯基、 C_{2-10} 杂炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或两个 R^{bb} 基团连接在一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；

[0040] R^{cc} 的各实例独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{2-10} 杂烯基、 C_{2-10} 杂炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或两个 R^{cc} 基团连接在一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；

[0041] R^{dd} 的各实例独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 杂烯基、 C_{2-6} 杂炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基，其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代，或两个偕位 R^{dd} 取代基可以一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；

[0042] R^{ee} 的各实例独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 杂烯基、 C_{2-6} 杂炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基，其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代；

[0043] R^{ff} 的各实例独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 杂烯基、 C_{2-6} 杂炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，或两个 R^{ff} 基团连接在一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代；和

[0044] R^{gg} 的各实例独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-ON(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基) $_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}$ 烷基) $^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N$

(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCOC₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCOC₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₂₋₆杂烯基、C₂₋₆杂炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或两个偕位R^{gg}取代基可以一起形成=O或=S；其中X是抗衡离子。

[0045] 本文所用术语“卤代”或“卤素”是指氟(氟代、-F)、氯(氯代、-Cl)、溴(溴代、-Br)或碘(碘、-I)。

[0046] 本文所用术语“羟基”是指基团-OH。术语“取代的羟基”通过扩展，是指以下羟基基团，其中与母体分子直接相连的氧原子被除氢之外的基团取代并包括选自以下的基团：-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-OC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCOC₂R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OS(=O)R^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-OSi(R^{aa})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-OP(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂和-OP(=O)(NR^{bb})₂，其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。

[0047] 本文所用术语“巯基”或“硫基(thio)”是指基团-SH。术语“取代的巯基”或“取代的硫基”通过扩展是指以下巯基基团，其中所述与母体分子直接相连的硫原子被除氢之外的基团取代，并包括选自以下的基团：-SR^{aa}、-S=SR^{cc}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}和-SC(=O)R^{aa}，其中R^{aa}和R^{cc}如本文所定义。

[0048] 本文所用术语“氨基”是指基团-NH₂。术语“取代的氨基”通过扩展是指单取代的氨基、二取代的氨基或三取代的氨基，如本文所定义。在一些实施方案中，所述“取代的氨基”是单取代的氨基或二取代的氨基。

[0049] 本文所用术语“单取代的氨基”是指以下氨基，其中所述与母体分子直接相连的氮原子被一个氢和一个除氢之外的基团取代，并包括选自以下的基团：-NH(R^{bb})、-NHC(=O)R^{aa}、-NHCOC₂R^{aa}、-NHC(=O)N(R^{bb})₂、-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NHSO₂R^{aa}、-NHP(=O)(OR^{cc})₂和-NHP(=O)(NR^{bb})₂，其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义，且其中基团-NH(R^{bb})的R^{bb}不是氢。

[0050] 本文所用术语“二取代的氨基”是指氨基基团，其中与母体分子直接相连氮原子被除氢之外的两个基团取代，且包括选自以下的基团：-N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂和-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂，其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义，条件是与所述母体分子直接相连的氮原子未被氢取代。

[0051] 本文所用术语“三取代的氨基”是指以下氨基基团，其中所述与母体分子直接相连的氮原子被三个基团取代，且包括选自以下的基团：-N(R^{bb})₃和-N(R^{bb})₃⁺X⁻，其中R^{bb}和X⁻如本

文所定义。

[0052] 本文所用术语“氧代”是指基团=O,且术语“硫羰基(thiooxo)”是指基团=S。

[0053] 氮原子可为取代的或未取代的(在化合价允许时),并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括,但不限于,氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀杂烷基、C₂₋₁₀杂烯基、C₂₋₁₀杂炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或与N原子连接的两个R^{cc}基团连接在一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地为被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上文所定义。

[0054] 在一些实施方案中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基(在本文中也称作“氨基保护基”)。氮保护基包括,但不限于,-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀杂烷基、C₂₋₁₀杂烯基、C₂₋₁₀杂炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如本文所定义。氮保护基是本领域熟知的且包括详细记载于Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999中的那些,将其并入本文作为参考。

[0055] 例如,氮保护基例如酰胺基团(例如,-C(=O)R^{aa})包括,但不限于,甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对-苯基苯甲酰胺、邻-硝基苯基乙酰胺、邻-硝基苯氧基乙酰胺、乙酰基乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)乙酰胺、3-(对-羟基苯基)丙酰胺、3-(邻-硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻-硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻-苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻-硝基肉桂酰胺、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、邻-硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0056] 氮保护基例如氨基甲酸酯基团(例如,-C(=O)OR^{aa})包括,但不限于,氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸1-金刚烷基酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸

4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉基酯、氨基甲酸N-羟基哌啶基酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对-甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对-硝基苄酯、氨基甲酸对-溴苄酯、氨基甲酸对-氯苄酯、氨基甲酸2,4-二氯苄酯、氨基甲酸4-甲基亚硫酰基苄酯(Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲基硫代乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对-甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基硫代苯酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基硫代苯酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷酸基乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷酸基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间-氯-对-酰氧基苄酯、氨基甲酸对-(二羟基硼基)苄酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间-硝基苯酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻-硝基苄酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻-硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸S-苄酯、氨基甲酸对-氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对-癸氧基苄酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸邻-(N,N-二甲基甲酰胺基)苄酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟碱酯、氨基甲酸对-(对'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对-苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对-(苯基)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯。

[0057] 氮保护基例如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括,但不限于,对-甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0058] 其它氮保护基包括,但不限于,吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对-甲苯磺酰氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(N-dithiasuccinimide, Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲基胺、N-5-二苯并环庚基胺、N-三苯基甲基胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基

(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对-甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)氨基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对-硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸(borinic acid)衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基磷酰胺(Dpp)、二甲基硫代磷酰胺(Mpt)、二苯基硫代磷酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷基酯、氨基磷酸二苄基酯、氨基磷酸二苯基酯、苯亚磺酰胺、邻-硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0059] 在一些实施方案中,存在于氧原子上的取代基为氧保护基(也称作羟基保护基)。氧保护基包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义。氧保护基是本领域中公知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,将该文献通过参考引入本文中。

[0060] 示例性的氧保护基包括,但不限于,甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫甲基(MTM)、叔丁基硫甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对-甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻喃基(tetrahydrothiofuranyl)、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-桥亚甲基苯并呋喃-2-基(2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基硒基)乙基(2-(phenylselenyl)ethyl)、叔丁基、烯丙基、对-氯苯基、对-甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-卤代苄基、2,6-二氯苄基、对-氰基苄基、对-苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧桥(oxido)、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对-甲氧基苯基二苯基甲基、二(对-甲氧基苯基)苯基甲基、三(对-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚胺基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基(levulinoyl)氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫杂环戊-2-基(1,3-benzodithiolan-2-yl)、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基

甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基(乙基, thexyl)甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对-氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫代乙缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯(adamantoate)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(菜酸酯(mesitoate))、碳酸烷基甲基酯、碳酸9-苄基甲酯(Fmoc)、碳酸烷基乙酯、碳酸烷基2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基磺酰基)乙酯(Psec)、碳酸2-(三苯基磷酰基)乙酯(Peoc)、碳酸烷基异丁酯、碳酸烷基乙烯酯、碳酸烷基烯丙酯、碳酸烷基对-硝基苯基酯、碳酸烷基苄酯、碳酸烷基对-甲氧基苄酯、碳酸烷基3,4-二甲氧基苄酯、碳酸烷基邻-硝基苄酯、碳酸烷基对-硝基苄酯、硫代碳酸烷基S-苄基酯、碳酸4-乙氧基-1-萘基酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸烷基酯、N-苯基氨基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、2,4-二硝基苯基次磺酸烷基酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0061] 在一些实施方案中,存在于硫原子上的取代基为硫保护基(也称作硫醇保护基)。硫保护基包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义。硫保护基是本领域中公知的并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,将该文献通过参考引入本文中。

[0062] 这些和其他示例性的取代基详细记载于发明详述、实施例和权利要求中。本发明不旨在通过上述示例性的取代基列表以任何方式进行限定。

[0063] 本文所用术语“盐”是指任意和所有盐。

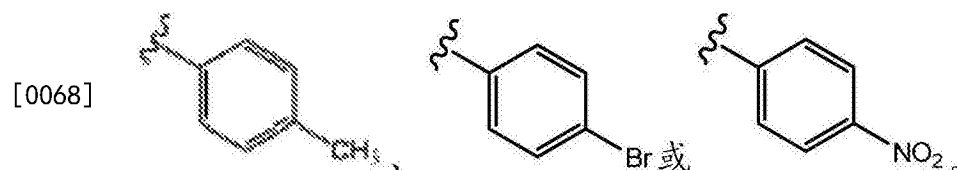
[0064] 术语“药学上可接受的盐”是指那些在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而没有过多毒性、刺激、过敏反应等,且与合理的利益/风险比相称的盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences(1977) 66:1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括源自合适的无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)形成的或与有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或者通过使用本领域中所用的方法(例如离子交换)形成的氨基的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲

酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。源自合适的碱的药理学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。在适当时,其他药理学上可接受的盐包括无毒铵、季铵和使用抗衡离子(例如卤化物、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根)形成的铵阳离子。

[0065] 本文所用术语“互变异构体”是指化合物的特定异构体,其中氢和双键相对于该分子的其他原子已改变位置。对于存在的一对互变异构体,必须有互变机制。互变异构体的实例包括酮-烯醇形式、亚胺-烯胺形式、酰胺-亚胺基醇形式、脒-胺化酰亚胺(aminidine)形式、亚硝基-肟形式、硫酮-烯硫醇形式、N-亚硝基-羟基偶氮形式、硝基-酸式硝基形式和吡啶酮-羟基吡啶形式。

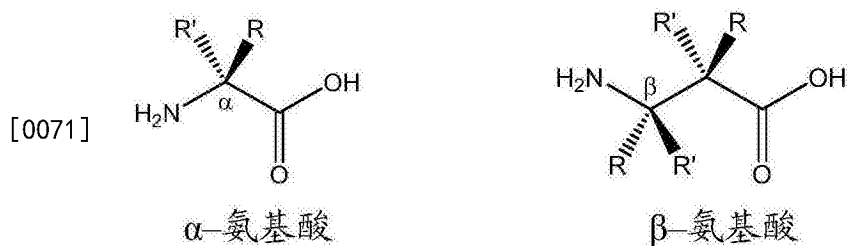
[0066] 本文所用词语“至少一个实例”是指1、2、3、4或多个实例,但也包括一个范围,例如,1-4、1-3、1-2、2-4、2-3或3-4个实例,包括端点在内。

[0067] 本文所用术语“离去基团”以合成有机化学领域通常含义给出且是指能够被亲核基团替代的原子或基团。合适的离去基团的实例包括,但不限于,卤化物(例如氯化物、溴化物或碘化物)、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、烷烃磺酰基氧基、芳烃磺酰基氧基、烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基)、芳基羰基氧基、芳基氧基、甲氧基、N,0-二甲基羟基氨基、pixyl、卤甲酸酯、 $-NO_2$ 、三烷基铵和芳基碘鎓盐。在一些实施方案中,所述离去基团是磺酸酯。在一些实施方案中,所述磺酸酯包括式 $-OSO_2R'$,其中 R' 选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的杂烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基烷基和任选取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中, R' 是取代的或未取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, R' 是甲基。在一些实施方案中, R' 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R' 是取代的或未取代的芳基。在一些实施方案中, R' 是取代的或未取代的苯基。在一些实施方案中, R' 是:



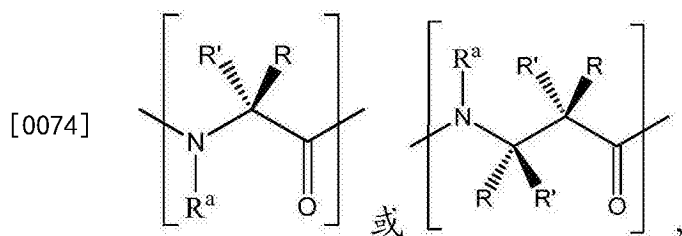
[0069] 在一些情况下,所述离去基团是甲苯磺酸酯(甲苯磺酰基, Ts)、甲磺酸酯(甲磺酰基, Ms)、对溴苯磺酸酯(对溴苯磺酰基, Bs)或三氟甲磺酸酯(三氟甲磺酰基, Tf)。在一些情况下,所述离去基团是对溴苯磺酸酯(对溴苯磺酰基)。在一些情况下,所述离去基团是硝基苯磺酰基(nosylate)(2-硝基苯磺酰基)。在一些实施方案中,所述离去基团是含磺酸酯的基团。在一些实施方案中,所述离去基团是甲苯磺酰基。所述离去基团还可为氧化膦(例如, Mitsunobu反应中形成的)或内部离去基团,例如环氧化物或环硫酸酯。

[0070] 术语“氨基酸”是指含有氨基基团和羧基基团的分子。氨基酸包括 α -氨基酸和 β -氨基酸,其结构在下文描述。在一些实施方案中,氨基酸是 α -氨基酸。



[0072] 合适的氨基酸包括,但不限于,天然 α -氨基酸,例如在肽中发现的20种常见的天然存在的 α -氨基酸(例如,A、R、N、C、D、Q、E、G、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、Y、V,如下文描述的表1中提供)、非天然 α -氨基酸(如下表2和3中描述)、天然 β -氨基酸(例如, β -丙氨酸)和非天然 β -氨基酸的D-和L-异构体。

[0073] 在构建本发明的肽中所用的氨基酸可通过有机合成制备,或通过其他途径获得,例如,例如,从天然来源中降解或分离。在本发明的一些实施方案中,所述式-[X_{AA}]-对应于具有下式的天然和/或非天然氨基酸:



[0075] 其中R和R'对应于合适的氨基酸侧链,如下文和本文中定义,且R^a如下文和本文中定义。

[0076]

表1.	合适的氨基酸侧链	
示例性的天然 α -氨基酸	R	R'
L-丙氨酸 (A)	-CH ₃	-H
L-精氨酸 (R)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂	-H
L-天冬酰胺 (N)	-CH ₂ C(=O)NH ₂	-H
L-天冬氨酸 (D)	-CH ₂ CO ₂ H	-H
L-半胱氨酸 (C)	-CH ₂ SH	-H
L-谷氨酸 (E)	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-H
L-谷氨酰胺 (Q)	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂	-H
甘氨酸 (G)	-H	-H
L-组氨酸 (H)	-CH ₂ -2-(1H-咪唑)	-H
L-异亮氨酸 (I)	-仲丁基	-H
L-亮氨酸 (L)	-异丁基	-H
L-赖氨酸 (K)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-H
L-甲硫氨酸 (M)	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-H
L-苯丙氨酸 (F)	-CH ₂ Ph	-H
L-脯氨酸 (P)	-2-(吡咯烷)	-H
L-丝氨酸 (S)	-CH ₂ OH	-H
L-苏氨酸 (T)	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)	-H
L-色氨酸 (W)	-CH ₂ -3-(1H-吲哚)	-H
L-酪氨酸 (Y)	-CH ₂ -(对羟基苯基)	-H

[0077]

表1.	合适的氨基酸侧链	
示例性的天然 α -氨基酸	R	R'
L-缬氨酸 (V)	-异丙基	-H

[0078]

表2.	合适的氨基酸侧链s	
示例性的非天然 α -氨基酸	R	R'
D-丙氨酸	-H	-CH ₃
D-精氨酸	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂
D-天冬酰胺	-H	-CH ₂ C(=O)NH ₂
D-天冬氨酸	-H	-CH ₂ CO ₂ H
D-半胱氨酸	-H	-CH ₂ SH
D-谷氨酸	-H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
D-谷氨酰胺	-H	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
D-组氨酸	-H	-CH ₂ -2-(1H-咪唑)
D-异亮氨酸	-H	-仲丁基
D-亮氨酸	-H	-异丁基
D-赖氨酸	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
D-甲硫氨酸	-H	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
D-苯丙氨酸	-H	-CH ₂ Ph
D-脯氨酸	-H	-2-(吡咯烷)
D-丝氨酸	-H	-CH ₂ OH
D-苏氨酸	-H	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
D-色氨酸	-H	-CH ₂ -3-(1H-咪唑)
D-酪氨酸	-H	-CH ₂ -(对羟基苯基)
D-缬氨酸	-H	-异丙基
二乙烯基(Di-vinyl)	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂

[0079]

表2 (续)	R和R' 等于:	
示例性的非天然 α -氨基酸	R和R' 等于:	
α -甲基-丙氨酸 (Aib)	-CH ₃	-CH ₃
α -甲基-精氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂
α -甲基-天冬酰胺	-CH ₃	-CH ₂ C(=O)NH ₂
α -甲基-天冬氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CO ₂ H
α -甲基-半胱氨酸	-CH ₃	-CH ₂ SH
α -甲基-谷氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
α -甲基-谷氨酰胺	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
α -甲基-组氨酸	-CH ₃	-CH ₂ -2-(1H-咪唑)
α -甲基-异亮氨酸	-CH ₃	-仲丁基
α -甲基-亮氨酸	-CH ₃	-异丁基
α -甲基-赖氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
α -甲基-甲硫氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
α -甲基-苯丙氨酸	-CH ₃	-CH ₂ Ph
α -甲基-脯氨酸	-CH ₃	-2-(吡咯烷)
α -甲基-丝氨酸	-CH ₃	-CH ₂ OH
α -甲基-苏氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
α -甲基-色氨酸	-CH ₃	-CH ₂ -3-(1H-咪唑)
α -甲基-酪氨酸	-CH ₃	-CH ₂ -(对羟基苯基)
α -甲基-缬氨酸	-CH ₃	-异丙基
二乙烯基	-CH=	-CH=CH ₂

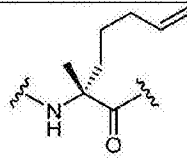
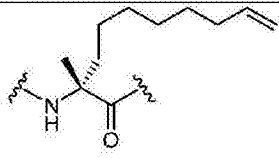
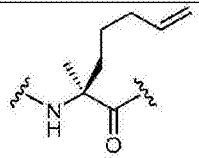
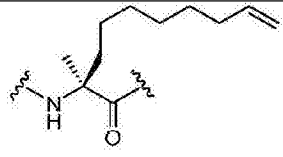
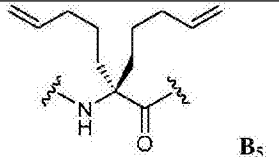
[0080]

表2 (续)	R和R' 等于:	
示例性的非天然 α -氨基酸	R和R' 等于:	
	CH ₂	
正亮氨酸	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

[0081]

表3. 示例性的非天然 α -氨基酸	合适的氨基酸侧链 R和R'等于氢或 $-\text{CH}_3$, 和:
末端不饱和 α -氨基酸和二 α -氨基酸 (例如, 经修饰的半胱氨酸、经修饰的赖氨酸、经修饰的色氨酸、经修饰的丝氨酸、经修饰的苏氨酸、经修饰的脯氨酸、经修饰的组氨酸、经修饰的丙氨酸等)。	$-(\text{CH}_2)_g-\text{S}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_g-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_g-\text{NH}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_g-(\text{C}=\text{O})-\text{S}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_g-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_g-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{C}_6\text{H}_5)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-(\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2)(\text{CH}_3)$, $-\text{组氨酸}-\text{N}((\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2)$, $-\text{色氨酸}-\text{N}((\text{CH}_2)_g\text{CH}=\text{CH}_2)$, 和 $-(\text{CH}_2)_{g+1}(\text{CH}=\text{CH}_2)$, 其中: g 的各实例独立地为0-10。

[0082]

表3(续). 示例性的非天然 α -氨基酸		
		
		

[0083] 存在许多已知的非天然氨基酸, 其中任一种可包含在本发明的肽中。参见例如, S.Hunt, The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, G.C.Barrett编, Chapman and Hall, 1985。非天然氨基酸一些实例是4-羟基脯氨酸\锁链素、 γ -氨基丁酸、 β -氰基丙氨酸、正缬氨酸、4-(E)-丁烯基-4(R)-甲基-N-甲基-L-苏氨酸、N-甲基-L-亮氨酸、1-氨基-环丙烷羧酸、1-氨基-2-苯基-环丙烷羧酸、1-氨基-环丁烷羧酸、4-氨基-环戊烯羧酸、3-氨基-环己烷羧酸、4-哌啶基乙酸、4-氨基-1-甲基吡咯-2-羧酸、2,4-二氨基丁酸、2,3-二氨基丙酸、2,4-二氨基丁酸、2-氨基庚二酸、4-(氨基甲基)苯甲酸、4-氨基苯甲酸、邻位-、间位-和对位-取代的苯丙氨酸(例如, 被 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; 卤素; $-\text{NO}_2$; CH_3 取代)、二取代的苯丙氨酸、取代的酪氨酸(例如, 被 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; 卤素; $-\text{NO}_2$; CH_3 进一步取代)和抑制素(statine)。此外, 适用于本发明的氨基酸可被衍生化以包含羟基化、磷酸化、磺化、酰化和糖基化等的氨基酸残基。

[0084] 术语“氨基酸侧链”是指连接在氨基酸的 α -或 β -碳的基团。“合适的氨基酸侧链”包括, 但不限于, 如上文所定义的以及如表1-3所提供的任意合适的氨基酸侧链。

[0085] 例如, 合适的氨基酸侧链包括甲基(如丙氨酸的 α -氨基酸侧链是甲基)、4-羟基苯基甲基(如酪氨酸的 α -氨基酸侧链是4-羟基苯基甲基)和甲硫基(如半胱氨酸的 α -氨基酸侧链是甲硫基)等。“末端不饱和氨基酸侧链”是指携带末端不饱和部分, 例如取代的或未取代的双键(例如, 烯基)或叁键(例如, 炔基)的氨基酸侧链, 其参与与多肽链中的另一末端不饱和部分的交联反应。在一些实施方案中, “末端不饱和氨基酸侧链”是末端烯基氨基酸侧链。

在一些实施方案中，“末端不饱和氨基酸侧链”是末端炔基氨基酸侧链。在一些实施方案中，“末端不饱和氨基酸侧链”的所述末端部分不被进一步取代。末端不饱和氨基酸侧链包括，但不限于，如表3中描述的侧链。

[0086] “肽”或“多肽”包括通过肽(酰胺)键连接在一起的氨基酸残基聚合物。如本文中所用，该术语是指任何大小、结构或功能的蛋白质、多肽和肽。通常，肽或多肽会至少3个氨基酸长。肽或多肽可以指的是单一蛋白质或蛋白质的集合。本发明的蛋白质优选仅含有天然氨基酸，尽管或者可以采用如本领域中已知的非天然氨基酸(即，自然界中不存在，但是可以掺入多肽链中的化合物)和/或氨基酸类似物。同时，肽或多肽中的一个或多个氨基酸可以通过例如，添加化学实体，例如碳水化合物基团、羟基、磷酸酯基团、法呢基、异法呢基、脂肪酸基团、用于缀合的连接基、官能化或其他修饰等来修饰。肽或多肽也可作为单一分子或可以是多分子复合物，例如蛋白质。肽或多肽可以仅为天然存在的蛋白质或肽的片段。肽或多肽可为天然存在的、重组的或合成的，或其任意组合。如本文中所用，“二肽”是指两个共价连接的氨基酸。

[0087] “肽钉合(stapling)”是指通过使用关环复分解(RCM)反应共价连接烯烃部分(即，“钉合在一起”)的多肽链的交联侧链。“肽钉合”包括在单一多肽链中的多个“钉合”以提供多重钉合的(又称为“缝合的”)多肽(参见美国专利7,192,713和7,786,072,和国际PCT公开W02008/121767和W02011/008260,将它们并入本文作为参考)。

[0088] 如本文中通常所用，所述RCM反应是指使用RCM催化剂在所述多肽上形成烯基或炔基交联体。合适的RCM催化剂是钨(W)、钼(Mo)或钌(Ru)催化剂。在一些实施方案中，所述RCM催化剂是钌催化剂。合适的烯烃复分解催化剂的实例包括，但不限于，Schrock催化剂、Grubbs催化剂1代或亚苄基-二(三环己基膦)二氯钌、Grubbs催化剂2代或亚苄基[1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷基亚基]二氯-(三环己基膦)钌和Hoveyda-Grubbs催化剂2代或1,3-二-(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷基亚基)二氯(邻异丙氧基苯基亚甲基)钌。上述合成方法所采用的RCM催化剂描述于Grubbs等人, Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452; 美国专利5,811,515; Schrock等, Organometallics (1982) 1 1645; Gallivan等, Tetrahedron Letters (2005) 46: 2577-2580; Furstner等, J. Am. Chem. Soc. (1999) 121: 9453; 及 Chem. Eur. J. (2001) 7: 5299; W02008/121767和W02011/008260; 其全部内容并入本文作为参考。

[0089] 如本文中通常所用，点击化学(click chemistry)反应是通过将小单元连接在一起而快速可靠地生成物质的化学方法。参见，例如，Kolb, Finn和Sharpless, Angewandte Chemie International Edition (2001) 40: 2004-2021; Evans, Australian Journal of Chemistry (2007) 60: 384-395; 将它们全部引入本文作为参考)。示例性的偶联反应(其中的一些可被归类为“点击化学”)包括，但不限于，由活化的酸或酰卤形成酯、硫酯、酰胺(例如，肽偶联); 亲核置换反应(例如，例如卤化物的亲核置换或张力环系统的开环); 叠氮化物-炔烃Huisgen环加成; 硫醇-炔加成; 亚胺形成; 和迈克尔加成(例如，马来酰亚胺加成)。在一些实施方案中，本发明所用点击化学反应是叠氮化物炔烃Huisgen环加成(Rostovtsev等人, Angewandte Chemie International Edition, 41(14): 2596-2599)。在一些实施方案中，在该点击反应可存在铜试剂，例如提供活性Cu(I)物质的试剂，例如CuBr、CuI或CuOTf, 以及Cu(II)盐，例如Cu(CO₂CH₃)₂、CuSO₄和CuCl₂, 其可通过添加还原剂(例如抗坏血酸或抗坏血酸

钠)原位转化成活性Cu(I)试剂。

[0090] “有效量”是指足以引起所需的生物应答(即,治疗病症)的量。如本领域技术人员将理解的,有效量的所提供的多肽可根据多种因素,例如期望的生物学终点、所述多肽的药代动力学、所治疗的病症、给药方式和受试者的年龄和健康而变化。例如,在治疗癌症中,有效量的本发明的多肽可减少肿瘤负荷或停止肿瘤的生长或蔓延。

[0091] 本文所用术语“治疗/处理(treatment, treat或treating)”是指逆转、减轻本文所述的“病理学病症”(例如,疾病、障碍、或症状,或其一种或多种体征或症状)、延迟该病症的发作、或抑制该病症的进展。在一些实施方案中,可以在已经形成或已经观察到一种或多种体征或症状后给药治疗。在其它实施方案中,可在缺乏该疾病或病症的体征或症状的情况下给药治疗。例如,可以在症状发作前对易感受试者给药治疗(例如鉴于症状史和/或鉴于遗传或其他易感因素)。也可以在症状已经消退后继续治疗,例如以延迟或预防复发。

[0092] 如本文中所用“抑制(inhibition, inhibiting或inhibit)”和“抑制剂”等是指相对于媒介物,多肽在细胞中降低、减缓、停止或预防涉及STAT的具体生物过程的活性的能力。

附图说明

[0093] 图1a显示的是JAK/STAT途径的图示(流程图改编自D.Leroith, P.Nissley, The Journal of clinical investigation 2005, 115, 233-236)。图1b显示的是STAT3 β 均二聚体-DNA复合物的晶体结构(视线沿DNA轴)和域结构(S.Becker, B.Groner, C.W.Muller, Nature 1998, 394, 145-151)。

[0094] 图2显示的是,使用Grubbs一代催化剂的示例性的钌介导的关环复分解使得非结构化的肽片段成为稳定化的 α -螺旋。

[0095] 图3显示的是,通过源自本发明所述STAT3的SH2域的稳定化微型蛋白质抑制所述JAK/STAT途径中的STAT3二聚化(流程图改编自D.Leroith, P.Nissley, The Journal of clinical investigation 2005, 115, 233-236)。

[0096] 图4a显示的是结合至DNA的STAT3的晶体结构(灰色,仅显示一个单体),其具有切断的残基589-624,其在 β -发夹结构(蓝色)一侧呈现出 α -螺旋(绿色)(改编自PDB文件1BG1, S.Becker, B.Groner, C.W.Muller, Nature 1998, 394, 145-151)。图4b显示的是具有潜在合成稳定性的切断的残基589-624(红色)的图示。图4c显示的是用于合成稳定化的 α , β -基序的切断的基序。涉及磷酸酪氨酸结合的残基用黑色粗体表示且保守的残基附有阴影。

[0097] 图5显示的是具有i, i+4和i, i+7钉合的STAT3 SH2(SABS)的稳定化的 α -螺旋和 β -发夹结构肽。指出了在不同位置上用于形成稳定元素的经修饰的氨基酸(绿色的点和菱形)。

[0098] 图6显示的是具有i, i+4和i, i+7钉合的STAT3 SH2基序的 α -螺旋部分的全烃钉合肽。

[0099] 图7显示的是相比于野生型STAT3 SH2肽(黑色),具有i, i+4(左)和i, i+7(右)钉合的STAT3 SH2基序的 α -螺旋部分的全烃钉合肽的CD光谱,其包括烯烃的顺式/反式异构体(例如, SABS_{E1}和SABS_{E2})。所述CD光谱在Milli Q水, pH 5.5, 100 μ M, 20 $^{\circ}$ C进行记录。所述钉合肽相比于野生型STAT3 SH2显示出 α -螺旋特性。

[0100] 图8显示的是相比于作为阴性对照的野生型STAT3 SH2肽和DMSO,在37℃用5μM荧光SABS-A和SABS-F2培养3h的Jurkat细胞的平均细胞荧光。

[0101] 图9显示的是在STAT3 SH2结构域(产生自1BG1)的所需 α - β -基序中彼此相互作用的 α -螺旋(绿色)和 β -发夹结构(浅蓝色)表面。基于在STAT3 SH2结构域的晶体结构中发现的所述 α -螺旋与所述 β -发夹结构间的极性和疏水性相互作用,所述 α -螺旋的模板化处理(templating)作用可帮助所述 β -发夹结构片段的折叠并因此导致所需微型蛋白质结构的进一步稳定。

[0102] 图10a显示的是在结合至DNA的STAT3二聚体(1BG1)中的STAT3 SH2结构域的野生型 β -发夹结构片段(链 β B和 β C)的晶体结构。图10b显示的是二-残基 β -发夹结构转角(turns),白点表示氢键(J.Cooper,<http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS2/course/section9/sss/super2.html> 1996)。所述未经修饰的 β -发夹结构片段显示,所述诱导 β -转角的两个残基(Lys615-Glu616)形成II'型转角构象,它们之间的羰基在给定取向中指向后面(图10a)。I'型和II'型转角的主要区别通常是两个氨基酸(在图10b中的残基1和2)之间的酰胺键的特定羰基的取向(J.Cooper,www.cryst.bbk.ac.uk/PPS2/course/section9/sss/super2.html 1996)。可通过采用左右异向的D-Pro-L-Pro(pP)二肽模板的成核作用诱导 α -发夹结构构象中的II'型 β -转角(Aravinda,U.S.Raghavender,R.Rai,V.V.Harini,N.Shamala,P.Balaram,Organic&Biomolecular Chemistry 2013,11,4220-4231;J.Späth,F.Stuart,L.Jiang,J.A.Robinson,Helvetica Chimica Acta 1998,81,1726-1738)。尽管在纯化的二-残基 β -转角中设想形成氢键的Ser614的相邻羰基未显示出最佳几何形状和用于氢键合至该结构对侧的仲胺的最佳距离,但似乎所述Ser614的羟基反而通过与Gly617的羰基的相互作用充当稳定元素。这个排布呈现出向三-残基 β -发夹结构转角的趋势,其可通过将D-Pro-L-Pro-D-Ala三肽基序插入该序列中而进一步稳定(R.Rai,S.Raghothama,P.Balaram,Journal of the American Chemical Society 2006,128,2675-2681)。

[0103] 图11显示的是STAT3 SH2(SABS)的稳定化的 α -螺旋和 β -发夹结构肽,其具有用于i,i+4和i,i+7钉合的位置,以及用于诱导 β -转角的D-Pro-L-Pro(pP)基序。指明了用于在不同位置上形成稳定的元素的经修饰的氨基酸(绿色和蓝色的点和菱形)。将D-Pro-L-Pro基序和可选的D-Pro-L-Pro-D-Ala模板,以及经修饰的构建块 β -叠氮基丙氨酸(Aza)的掺入,引入该序列中。最终,在从固体支持物上断裂后进行C-末端偶联1-氨基-3-丁炔(Aby),从而进行Cu(I)-催化的1,3-偶极叠氮化物炔烃环加成(“点击反应”)以形成用于 β -发夹结构稳定化的交联。

[0104] 图12显示的是STAT3 SH2(SABS)的稳定化的 α -螺旋和 β -发夹结构肽,其具有用于i,i+4和i,i+7钉合的位置,以及用于诱导 β -转角的D-Pro-L-Pro(pP)基序。指明了用于在不同位置上形成稳定的元素的经修饰的氨基酸(绿色和蓝色的点和菱形)。将D-Pro-L-Pro基序和可选的D-Pro-L-Pro-D-Ala模板,以及经修饰的构建块 β -叠氮基丙氨酸(Aza)的掺入,引入该序列中。最终,在从固体支持物上断裂后进行C-末端偶联1-氨基-3-丁炔(Aby),从而进行Cu(I)-催化的1,3-偶极叠氮化物炔烃环加成(“点击反应”)以形成用于 β -发夹结构稳定化的交联。

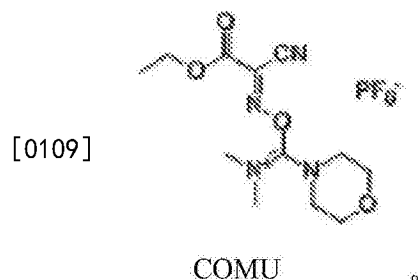
[0105] 图13A显示的是其他示例性的稳定化序列。图13B显示的是示例性的肽的细胞穿透活性。具体地,相比于作为阴性对照的野生型STAT3 SH2肽和DMSO,在37℃用5μM荧光钉合序

列将Jurkat细胞培养3h。

[0106] 图14显示的是组合的 α 螺旋和 β 发夹结构基序的其他示例性的稳定化序列。

[0107] 图15A和图15B显示的是STAT3 SH2(残基624-603)的 β -发夹结构基序的两种变体。这两种变体均用LCMS确认。所述粗体氨基酸对“ES”表示伪脯氨酸(pseudoproline)二肽ES, 即Fmoc-Glu(OtBu)-Ser(ψ(Me, Me)pro)-OH。所述粗体氨基酸对“VT”表示伪脯氨酸二肽VT, 即Fmoc-Val-Thr(ψ(Me, Me)pro)-OH。术语“pP”表示D-Pro-L-Pro二肽。

[0108] 图16显示的是具有 α -螺旋和 β -发夹结构基序的稳定化序列的制备。所述合成的肽通过LCMS确认。所述合成用COMU(4当量)、在所述序列中的各氨基酸(4当量)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(8当量)、在N-甲基吡咯烷酮(NMP)中进行1h。所述COMU的结构如下:



[0110] 图17显示的是具有通过产生自RCM反应或点击化学反应的亚烯基交联体或亚炔基交联体而稳定化的 α -螺旋和 β -发夹结构的示例性的多肽。

[0111] 图18显示的是在所述多肽中的交联体的炔烃部分的示例性RCM后修饰。图18A显示的是任选取代的叠氮化物与所述交联体的炔烃部分的点击化学反应。图18B显示的是所述交联体的炔烃部分的还原。

[0112] 图19显示的是示例性的式(AA)化合物。

[0113] 图20-21显示的是示例性的式(AA)化合物的合成。该合成策略通过引入合适的碘炔烃适用于具有不同系链长度(即 L_1 的长度)的式(AA)化合物(J.Org.Chem., 2003, 68, 6153; Tet.Lett., 2001, 42, 5825; Angew.Chem.Int.Ed. 1981, 20, 798-799; J.Org.Chem., 1979, 44, 1438; 和Tetrahedron, 1985, 41, 5803; Org.Lett. 2005, 7, 4297)。

[0114] 图22提供的是制备式(AA)化合物的一般合成反应方案。

[0115] 本发明的一些具体实施方案的详述

[0116] 本发明提供了包含稳定化的 α 螺旋的多肽(例如STAT多肽)。本发明还提供了具有一个以上的稳定化结构基序的多肽。在一些实施方案中,本发明提供了多肽,其包含稳定化的 α 螺旋和额外的稳定化非- α 螺旋基序(例如, β 折叠或 β 发夹结构)。在一些实施方案中,本发明提供了多肽,其包含稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β -发夹结构(稳定化的 α, β -基序)。

[0117] 本发明的稳定化的多肽具有优势,例如潜在的高特异性、高的体外和体内效力、蛋白水解稳定性、一般有利的毒性性质,以及有效进入细胞并到达细胞内靶点。

[0118] 在一些实施方案中,所提供的多肽能够结合靶点和/或破坏天然或异常蛋白/蛋白相互作用。在一些实施方案中,所提供的多肽能够破坏STAT蛋白同源二聚化。

[0119] 在一些实施方案中,所述多肽是癌蛋白或其衍生物。在一些实施方案中,所述癌蛋白是STAT蛋白或其衍生物。在一些实施方案中,所述多肽是STAT3蛋白或其衍生物。在一些实施方案中,所提供的包含稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β -发夹结构的STAT3多肽是穿透细胞的稳定化微型蛋白质,其结合在所述STAT3蛋白的磷酸酪氨酸位点并抑制STAT3蛋白的二聚

化,从而抑制STAT3信号传导并导致诱导细胞凋亡。因此,所提供的多肽用于治疗增殖性疾病,例如癌症(例如,乳腺癌、肺癌、肾癌、前列腺癌或卵巢癌)、炎症性疾病、自身免疫性疾病、良性肿瘤等。

[0120] 在一些实施方案中,所提供的多肽的稳定化的 α 螺旋包含至少两个交联氨基酸。在一些实施方案中,所提供的多肽的稳定化的 α 螺旋具有一个交联体。在一些实施方案中,所提供的多肽的稳定化的 α 螺旋具有一个以上的交联体。在一些实施方案中,在该 α 螺旋中的所述交联体是通过关环复分解(RCM)反应或点击化学反应形成的。在一些实施方案中,所述 α 螺旋的交联体是烃交联体。在其它实施方案中,所述 α 螺旋的交联体包含杂原子。

[0121] 在一些实施方案中,所提供的多肽的稳定化的 β -发夹结构包含至少两个交联氨基酸。在一些实施方案中,所提供的多肽的稳定化的 β -发夹结构具有一个交联体。在一些实施方案中,所提供的多肽的稳定化的 β -发夹结构具有一个以上的交联体。在一些实施方案中,在该 β -发夹结构中的交联体是由RCM反应或点击化学反应形成的。在一些实施方案中,所述交联体是任选取代的亚烯基。在一些实施方案中,所述交联体是亚炔基。在一些实施方案中,所述交联体是任选取代的亚杂芳基。在一些实施方案中,所述交联体是任选取代的五元亚杂芳基。

[0122] 在一些实施方案中,所提供的多肽的稳定化的 α 螺旋包含至少一个钉合和/或至少一个缝合。在一些实施方案中,在所提供的多肽的稳定化的 α 螺旋中的钉合和/或缝合是由RCM反应形成的。

[0123] 如本文中通常所用,在所提供的多肽中的两个交联氨基酸的位置表示为在所述多肽中的*i*和*i*+3、*i*和*i*+4、*i*和*i*+6、*i*和*i*+7、*i*和*i*+20、*i*和*i*+21或*i*和*i*+22。在该位置指示符“*i*+数值”中的所述数值表示的是在这两个交联氨基酸之间相隔多少个氨基酸。在一些实施方案中,在所述稳定化的 α 螺旋中的交联氨基酸是在*i*和*i*+3、*i*和*i*+4、*i*和*i*+6、*i*和*i*+7或*i*和*i*+8位。在一些实施方案中,钉合可发生在*i*, *i*+3位、*i*, *i*+4位、和/或*i*, *i*+7位。在一些实施方案中,在所述稳定化的 α 螺旋中的交联氨基酸在*i*和*i*+4、或*i*和*i*+7位。在一些实施方案中,在所述稳定化的 α 螺旋中的交联氨基酸在*i*和*i*+4位。在一些实施方案中,在所述稳定化的 α 螺旋中的交联氨基酸在*i*和*i*+7位。在一些实施方案中,缝合可发生在*i*, *i*+4+4位、*i*, *i*+3+4位、*i*, *i*+3+7位、或*i*, *i*+4+7位。在一些实施方案中,在所述 β -发夹结构中的交联氨基酸在*i*和*i*+20、*i*和*i*+21、*i*和*i*+22位。

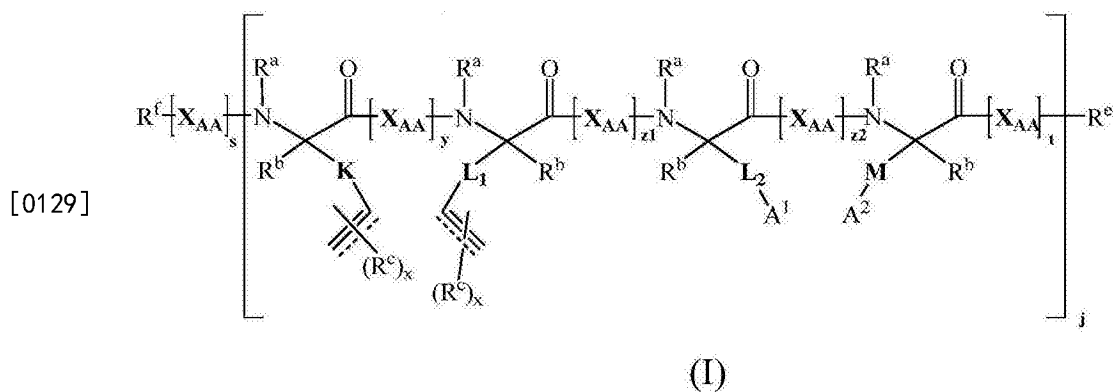
[0124] 在一些实施方案中,所提供的多肽包含具有一个交联体的稳定化的 α 螺旋和具有一个交联体的稳定化的 β -发夹结构。在一些实施方案中,所提供的多肽包含具有一个由RCM反应形成的钉合交联体的稳定化的 α 螺旋和具有一个由点击化学反应形成的交联体的稳定化的 β -发夹结构。在一些实施方案中,所提供的多肽是STAT肽,其包含具有一个由RCM反应形成的钉合交联体的稳定化的 α 螺旋和具有一个由点击化学反应形成的交联体的稳定化的 β -发夹结构。在一些实施方案中,所提供的多肽是STAT3肽,其包含具有一个由RCM反应形成的钉合交联体的稳定化的 α 螺旋和具有一个由点击化学反应形成的交联体的稳定化的 β -发夹结构(例如W02010/033617)。在一些实施方案中,所提供的多肽源自STAT3 SH2肽(例如,ISKERERAILSTKPPGTFLRLFSESSKEGGVTFTWV)或衍生物,其包含具有一个由RCM反应形成的钉合交联体的稳定化的 α 螺旋和具有一个由点击化学反应形成的交联体的稳定化的 β -发夹结构。

[0125] 在一些实施方案中,所提供的多肽是STAT肽或其衍生物,其包含具有至少一个交联体的稳定化的 α 螺旋。在一些实施方案中,所述交联体是由RCM反应形成的钉合。在一些实施方案中,所述交联体是由RCM反应形成的缝合。在一些实施方案中,所述STAT多肽或其衍生物是STAT3肽或其衍生物。在一些实施方案中,所述STAT多肽或其衍生物是STAT3 SH2肽(例如,ISKERERAILSTKPPGTFLRRFSESSKEGGVTFTWV)或其衍生物。

[0126] 如本文中通常所用,STAT肽是指蛋白质或其突变体的所述STAT(信号传导子及转录激活子)家族的任意成员。STAT家族蛋白包括,但不限于,STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5(STAT5A和STAT5B)和STAT6。在一些实施方案中,STAT肽是突变体STAT。在一些实施方案中,STAT肽与所述STAT家族蛋白基本上类似或是所述STAT家族蛋白的同源形式。在一些实施方案中,STAT肽与突变体STAT基本上类似或是突变体STAT的同源形式。在一些实施方案中,STAT肽是STAT3肽或同源形式或其突变体。

[0127] 如本文中通常所用,其多肽衍生物是指从野生型多肽直接或者用一个或多个天然或非天然氨基酸修饰或部分取代一个或多个氨基酸而制成的多肽。在一些实施方案中,所述多肽衍生物是STAT多肽衍生物。在一些实施方案中,所述多肽衍生物是STAT3多肽衍生物。在一些实施方案中,所述多肽衍生物是STAT3 SH2多肽衍生物。在一些实施方案中,所述STAT多肽衍生物是通过用一个或多个天然氨基酸和一个或多个非天然氨基酸的部分取代形成的。在一些实施方案中,所述STAT3多肽衍生物是通过用一个或多个天然氨基酸和一个或多个非天然氨基酸的部分取代形成的。在一些实施方案中,所述STAT3 SH2多肽衍生物是通过用一个或多个天然氨基酸和一个或多个非天然氨基酸的部分取代形成的。在一些实施方案中,所述STAT3 SH2多肽衍生物是通过用D-Pro-L-Pro取代K615和E616形成的。在一些实施方案中,所述STAT3 SH2多肽衍生物是通过用L-Pro-D-Pro部分取代S614和K615形成的。在一些实施方案中,所述STAT3 SH2多肽衍生物是或源自ISKERERAILSTKPPGTFLRRFSESSpPGGVTFWV(其中p表示D-Pro)。在一些实施方案中,所述STAT3 SH2多肽衍生物是或源自ISKERERAILSTKPPGTFLRRFSESPpEGGVTFWV(其中“p”表示D-Pro)。

[0128] 本发明还提供了式(I)的稳定化的多肽前体:



[0130] 其中:

[0131] K、L₁、L₂和M的各实例独立地为,键、环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基;环状的

或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；

[0132] R^a 的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；或 R^a 是合适的氨基保护基；

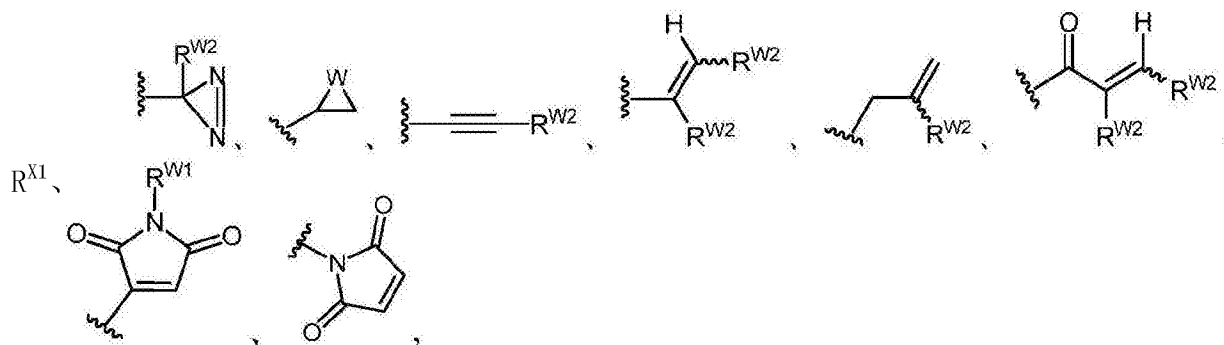
[0133] R^b 的各实例独立地为，合适的氨基酸侧链；氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

[0134] R^c 的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

[0135] R^e 的各实例独立地为， $-R^E$ 、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 或 $-SR^E$ ，其中 R^E 的各实例独立地为，氢、环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基；或两个 R^E 基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

[0136] R^f 的各实例独立地为，氢、环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；任选通过连接基连接的标记物(label)，其中所述连接基选自环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；或 R^f 和 R^a 一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

[0137] 各 A^1 和 A^2 独立地选自：离去基团(LG)、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-O-NH_2$ 、 $-C(=O)$



[0138] R^{X1} 为氢、离去基团或 $-OR^{X2}$,其中 R^{X2} 为氢;任选取代的烷基;任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基;氧保护基;

[0139] 离去基团(LG)为 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Cl$ 、 $-O(C=O)R^{LG}$ 或 $-O(SO)_2R^{LG}$,其中 R^{LG} 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0140] W 为O、S或 NR^{W1} ;

[0141] R^{W1} 为氢;任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基;或氮保护基;和

[0142] R^{W2} 为氢;任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基,或两个 R^{W2} 基团连接在一起形成任选取代的环状部分;

[0143] X_{AA} 的各实例独立地为,天然或非天然氨基酸;

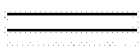
[0144] x 的各实例独立地为,0-3的整数;

[0145] y 为2-8的整数;

[0146] $z1$ 和 $z2$ 独立地为,2-30的整数;

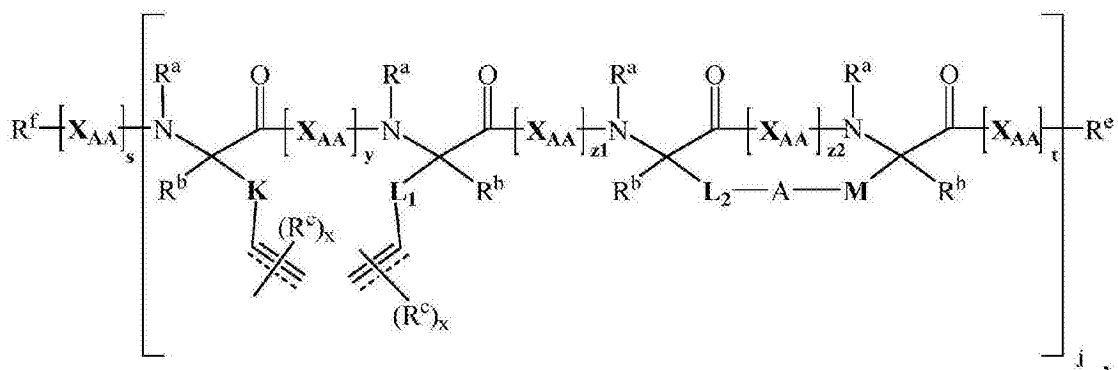
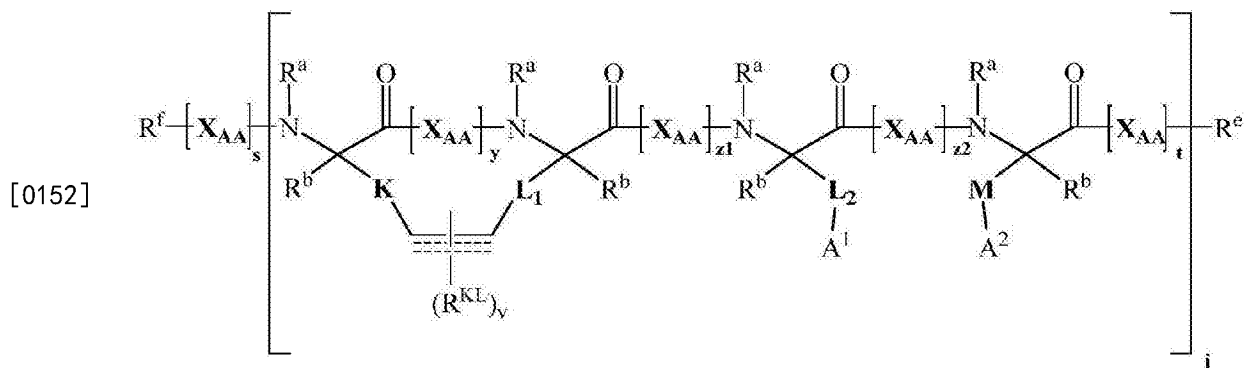
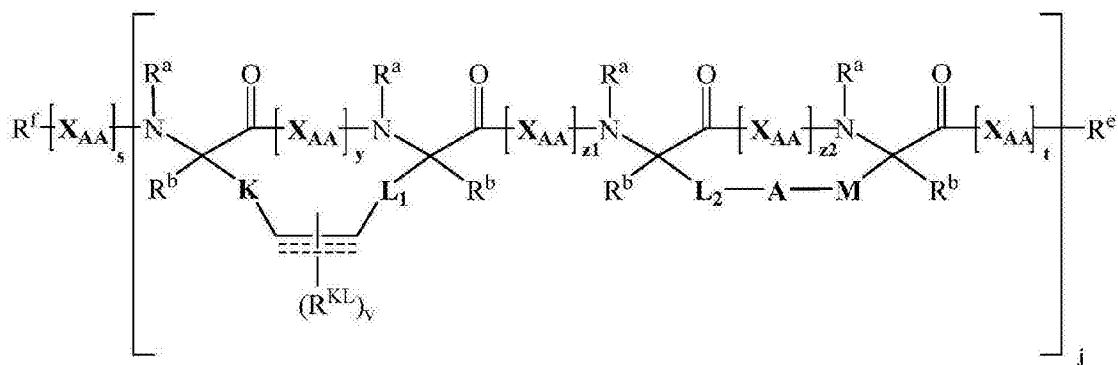
[0147] j 独立地为,1-10的整数;

[0148] s 和 t 的各实例独立地为,0-100的整数;和

[0149] 其中  对应的是双键或叁键。

[0150] 在一些实施方案中,所提供的式(I)的稳定化的多肽前体进行RCM和/或点击化学反应以形成本发明的稳定化的多肽。

[0151] 在一些实施方案中,由式(I)形成的稳定化的多肽是下式之一:



[0153] 其中：

[0154] K、L₁、L₂和M的各实例独立地为,键、环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基;取代的或未取代的亚芳基;取代的或未取代的亚杂芳基;或取代的或未取代的亚酰基;

[0155] R^a 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基;或 R^a 为合适的氨基保护基;

[0156] R^b的各实例独立地为,合适的氨基酸侧链;氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪

族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;氰基;异氰基;卤素;或硝基;

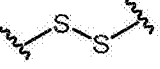
[0157] R^c 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;氰基;异氰基;卤素;或硝基;

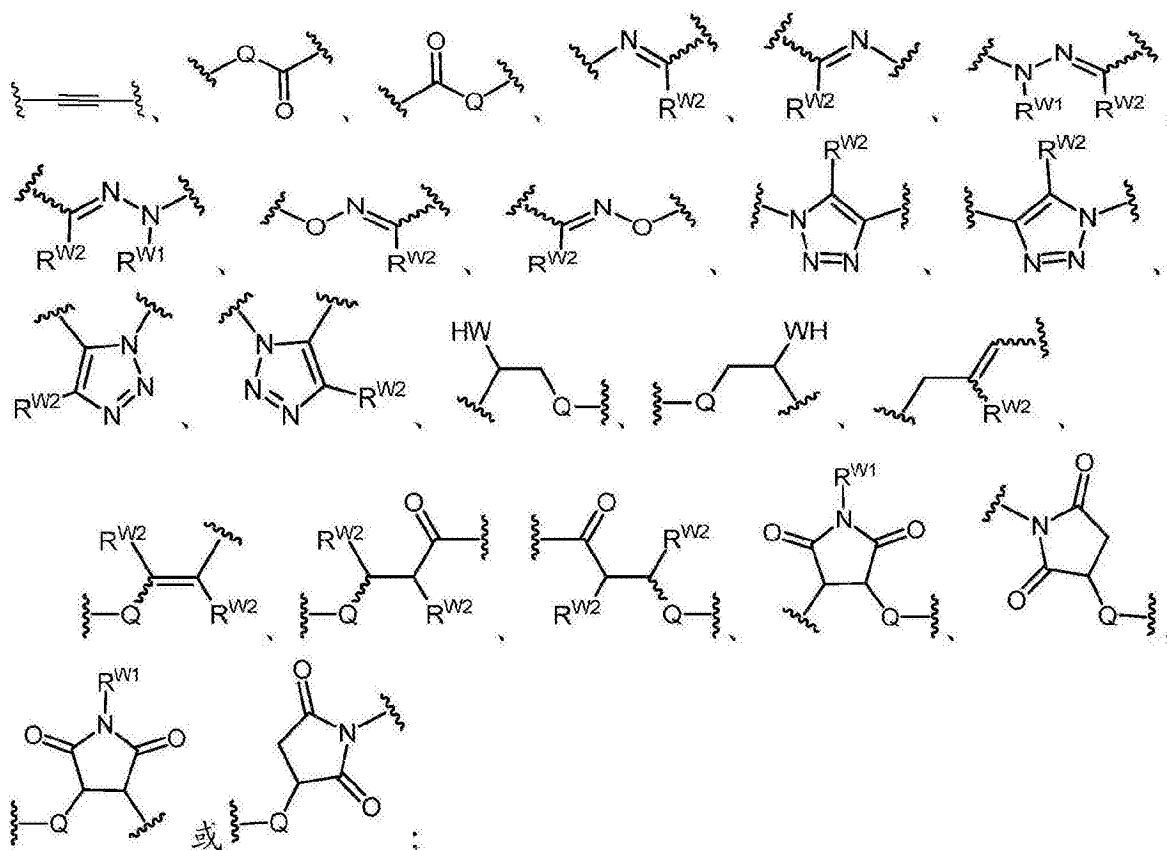
[0158] R^e 的各实例独立地为, $-R^E$ 、 OR^E 、 $-N(R^E)_2$ 或 $-SR^E$,其中的各实例 R^E 独立地为,氢、环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;树脂;合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基;或两个 R^E 基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环;

[0159] R^f 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;树脂;合适的氨基保护基;任选通过连接基连接的标记物,其中所述连接基选自环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基;取代的或未取代的亚芳基;取代的或未取代的亚杂芳基;或取代的或未取代的亚酰基;或 R^f 和 R^a 一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环;

[0160] R^{kl} 为氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;叠氨基;氰基;异氰基;卤素;硝基;

[0161] 或两个相邻 R^{kl} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;两个相邻 R^{kl} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;或两个相邻 R^{lm} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;

[0162] A为-NH-、-NH-NH-、-NH-O-、-O-NH-、-S-、-O-、



[0163] Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-；

[0164] W为O、S或NR^{W1}；

[0165] R^{W1}为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；或氮保护基；和

[0166] R^{W2}为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基，或两个R^{W2}基团连接在一起形成任选取代的环状部分；

[0167] X_{AA}的各实例独立地为，天然或非天然氨基酸；

[0168] x的各实例独立地为，0-3的整数；

[0169] y的各实例独立地为，2-8的整数；

[0170] z1和z2的各实例独立地为，2-30的整数；

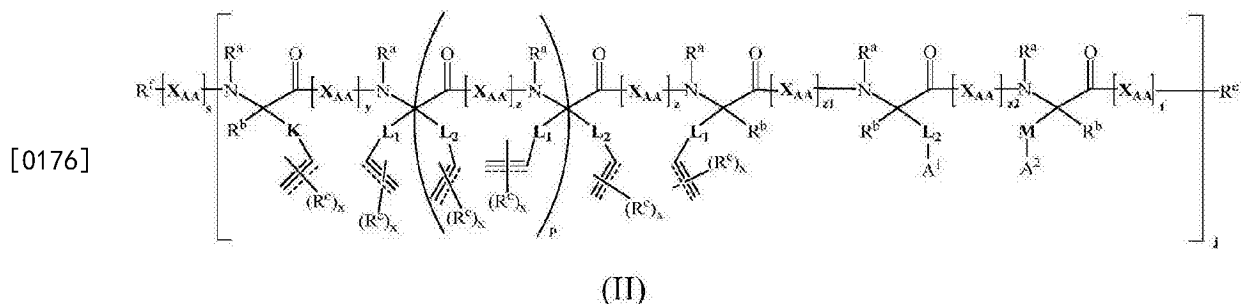
[0171] j的各实例独立地为，1-10的整数；

[0172] s和t的各实例独立地为，0-100的整数；

[0173] v的各实例独立地为，0-4的整数；和

[0174] -----对应的是单键、双键或叁键。

[0175] 在一些实施方案中，本发明提供了式(II)的稳定化的多肽前体：



[0177] 其中：

[0178] K、L₁、L₂和M的各实例独立地为，键、环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；

[0179] R^a的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；或R^a为合适的氨基保护基；

[0180] R^b的各实例独立地为，合适的氨基酸侧链；氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

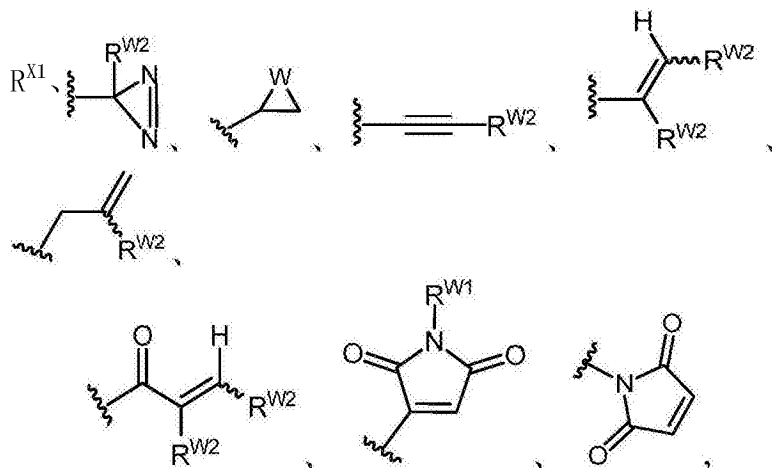
[0181] R^c的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

[0182] R^e的各实例独立地为，-R^E、-OR^E、-N(R^E)₂或-SR^E，其中R^E的各实例独立地为，氢、环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基；或两个R^E基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

[0183] R^f的各实例独立地为，氢、环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；任选通过连接基连接的标记物，其中所述连接基选自环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、

取代或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；或 R^f 和 R^a 一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

[0184] 各 A^1 和 A^2 独立地选自：离去基团(LG)、-SH、-OH、-NH₂、-NH-NH₂、-N₃、-O-NH₂、-C(=O)



[0185] R^{X1} 为氢、离去基团或-OR^{X2}, 其中 R^{X2} 为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；氧保护基；

[0186] 离去基团(LG)为-Br、-I、-Cl、-O(C=O)R^{LG}或-O(SO)₂R^{LG}, 其中R^{LG}为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0187] W为O、S或NR^{W1}；

[0188] R^{W1} 为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；或氮保护基；和

[0189] R^{W2} 为氢；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；任选取代的碳环基；任选取代的杂环基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基，或两个 R^{W2} 基团连接在一起形成任选取代的环状部分；

[0190] X_{AA}的各实例独立地为，天然或非天然氨基酸；

[0191] x的各实例独立地为，0-3的整数；

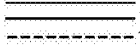
[0192] y和z的各实例独立地为2-8的整数；

[0193] z1和z2的各实例独立地为，2-30的整数；

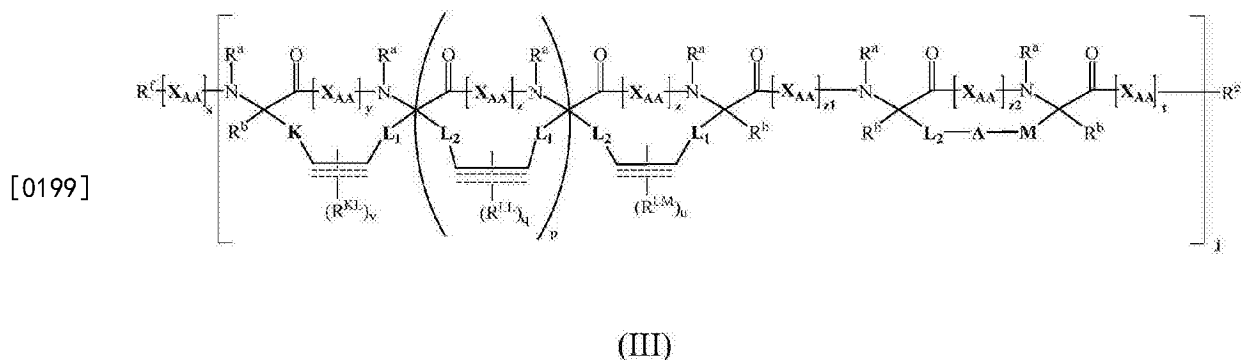
[0194] j独立地为，1-10的整数；

[0195] p为0-10的整数；

[0196] s和t的各实例独立地为，0-100的整数；和

[0197] 其中对应的是双键或叁键。

[0198] 在一些实施方案中，从所述式(II)的前体通过RCM和/或点击化学反应形成的稳定的多肽是式(III)：



[0200] 其中：

[0201] K、L₁、L₂和M的各实例独立地为，键、环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；

[0202] R^a的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；或R^a为合适的氨基保护基；

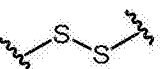
[0203] R^b的各实例独立地为，合适的氨基酸侧链；氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

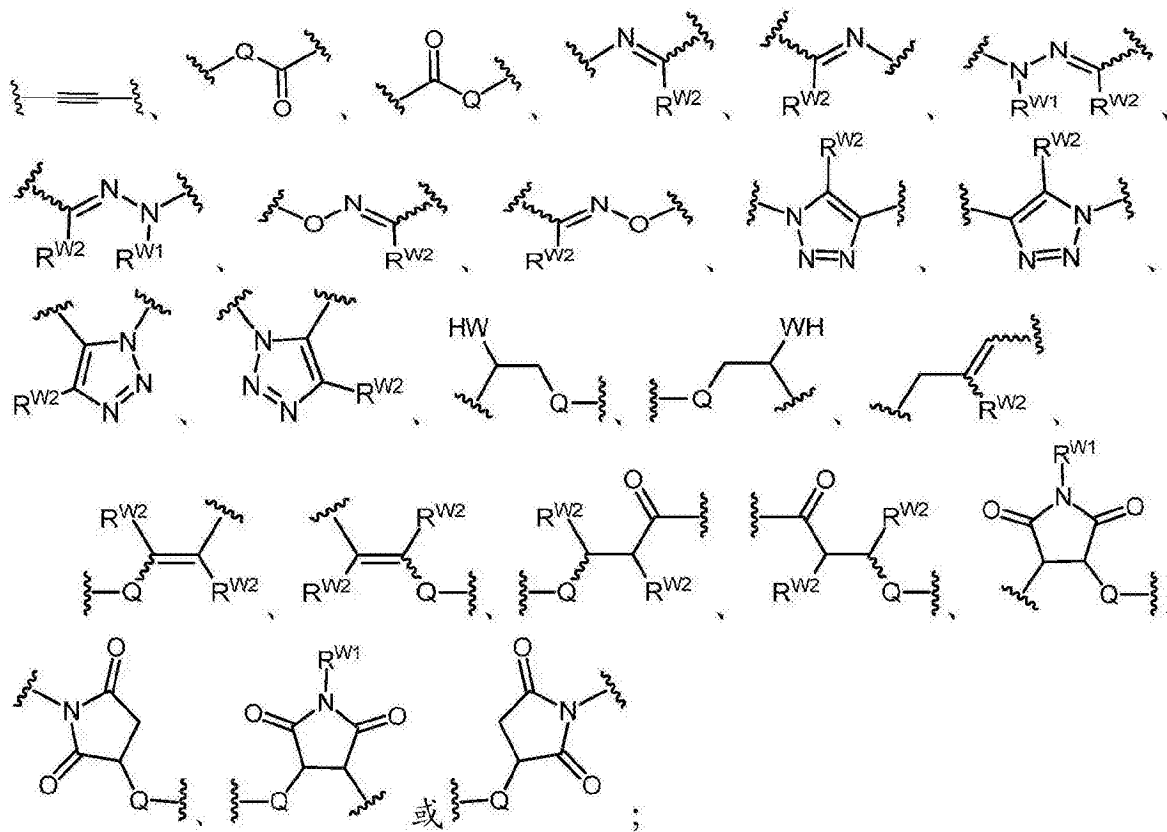
[0204] R^e的各实例独立地为，-R^E、-OR^E、-N(R^E)₂或-SR^E，其中R^E的各实例独立地为，氢、环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基；或两个R^E基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

[0205] R^f的各实例独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；任选通过连接基连接的标记物，其中所述连接基选自环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基；取代的或未取代的亚芳基；取代的或未取代的亚杂芳基；或取代的或未取代的亚酰基；或R^f和R^a一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；

[0206] R^{KL} 、 R^{LL} 和 R^{LM} 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;叠氮基;氰基;异氰基;卤素;硝基;

[0207] 或者两个相邻的 R^{KL} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;;两个相邻的 R^{KL} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;或两个相邻的 R^{LM} 基团连接在一起形成取代的或未取代的5-至8-元环状脂肪族环;取代的或未取代的5-至8-元环状杂脂肪族环;取代或未取代的芳基环;或取代的或未取代的杂芳基环;

[0208] A为-NH-、-NH-NH-、-NH-O-、-O-NH-、-S-、-O-、、



[0209] Q为-NH-、-NH-NH-、-O-NH-、-NH-O-、-S-或-O-;

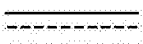
[0210] W为O、S或 NR^{W1} ;

[0211] R^{W1} 为氢;任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基;或氮保护基;和

[0212] R^{W2} 为氢;任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基,或两个 R^{W2} 基团连接在一起形成任选取代的环状部分;

[0213] X_{AA} 的各实例独立地为,天然或非天然氨基酸;

- [0214] x的各实例独立地为,0-3的整数;
 [0215] y和z的各实例独立地为,2-8的整数;
 [0216] z1和z2的各实例独立地为,2-30的整数;
 [0217] j的各实例独立地为,1-10的整数;
 [0218] p的各实例独立地为,0-10的整数;
 [0219] s和t的各实例独立地为,0-100的整数;
 [0220] u、v和q的各实例独立地为,0-4的整数;
 [0221] 和其中:

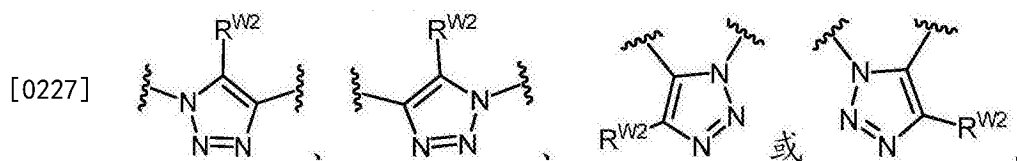
[0222]  对应的是单键、双键或叁键。

[0223] 如本文通常所定义的, R^{W2} 为氢;任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;任选取代的碳环基;任选取代的杂环基;任选取代的芳基;任选取代的杂芳基,或两个 R^{W2} 基团连接在一起形成任选取代的环状部分。在一些实施方案中, R^{W2} 为氢。在一些实施方案中, R^{W2} 为卤素。在一些实施方案中, R^{W2} 为F。在一些实施方案中, R^{W2} 为Cl。在一些实施方案中, R^{W2} 为Br。在一些实施方案中, R^{W2} 为I。在一些实施方案中, R^{W2} 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{W2} 为任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中, R^{W2} 为未取代的C₁₋₆烷基(例如甲基或乙基)。在一些实施方案中, R^{W2} 为取代的C₁₋₆烷基(例如C₁₋₆卤代烷基)。

[0224] 在一些实施方案中,各A¹和A²独立地为  R^{W2} 或 -N₃。在一些实施方案中,各A¹和A²独立地为  或 -N₃。

[0225] 在一些实施方案中,A为 。

[0226] 在一些实施方案中,A为

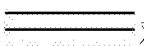
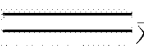


[0228] 在一些实施方案中,所提供的多肽包含稳定化的STAT肽或其衍生物,或稳定化的STAT肽的前体或其衍生物。

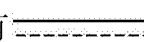
[0229] 在一些实施方案中,所提供的多肽包含STAT3肽或其衍生物。

[0230] 在一些实施方案中,所提供的多肽包含STAT3 SH2肽(ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESSKEGGVTFTWV)或其衍生物。

[0231] 在一些实施方案中,所提供的多肽包含STAT3 SH2肽衍生物,其源自ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESSpPGGVTFFTWV或ISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESPpEGGVTFFTWV。

[0232] 在一些实施方案中,  对应的是双键。在一些实施方案中,  对应的是叁键。

[0233] 在一些实施方案中,所有  对应的是单键,且u、v和q独立地为0、1、2、3或4。

[0234] 在一些实施方案中,所有  对应的是双键,u、v和q独立地为0、1或2。

[0235] 在一些实施方案中,K、L₁、L₂和M的各实例独立地对应的是键、环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₂₀亚烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的

或未取代的C₁₋₂₀亚烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₂₀亚炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₂₀亚杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₂₀亚杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₂₀亚杂炔基;取代的或未取代的C₁₋₂₀亚芳基;取代的或未取代的C₁₋₂₀亚杂芳基;或取代的或未取代的C₁₋₂₀亚酰基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₅亚烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₅亚烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₅亚炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₅亚杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₅亚杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₅亚杂炔基;取代的或未取代的C₁₋₁₅亚芳基;取代的或未取代的C₁₋₁₅亚杂芳基;或取代的或未取代的C₁₋₁₅亚酰基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₀亚烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₀亚烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₀亚炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₀亚杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₀亚杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₁₀亚杂炔基;取代的或未取代的C₁₋₁₀亚芳基;取代的或未取代的C₁₋₁₀亚杂芳基;或取代的或未取代的C₁₋₁₀亚酰基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₈亚烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₈亚烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₈亚炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₈亚杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₈亚杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₈亚杂炔基;取代的或未取代的C₁₋₈亚芳基;取代的或未取代的C₁₋₈亚杂芳基;或取代的或未取代的C₁₋₈亚酰基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₅亚烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₅亚烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₅亚炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₅亚杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₅亚杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的C₁₋₅亚杂炔基;取代的或未取代的C₁₋₅亚芳基;或取代的或未取代的C₁₋₅亚酰基。

[0236] 在一些实施方案中,K是非环的。在一些实施方案中,K为非支链的。在一些实施方案中,K为未取代的。在一些实施方案中,K为键。在一些实施方案中,K不为键。

[0237] 在一些实施方案中,M是非环的。在一些实施方案中,M为非支链的。在一些实施方案中,M为未取代的。在一些实施方案中,M为键。在一些实施方案中,M不为键。

[0238] 在一些实施方案中,L₁是非环的。在一些实施方案中,L₁为非支链的。在一些实施方案中,L₁为未取代的。在一些实施方案中,L₁为键。在一些实施方案中,L₁不为键。

[0239] 在一些实施方案中,L₂是非环的。在一些实施方案中,L₂为非支链的。在一些实施方案中,L₂为未取代的。在一些实施方案中,L₂为键。在一些实施方案中,L₂不为键。

[0240] 在一些实施方案中,L₁和L₂相同。在一些实施方案中,L₁和L₂不同。在一些实施方案中,当L₁为键时,L₂不为键,或当L₂为键时,L₁不为键。在一些实施方案中,其中L₁和L₂均为键的任意上式多肽被特定地排除。

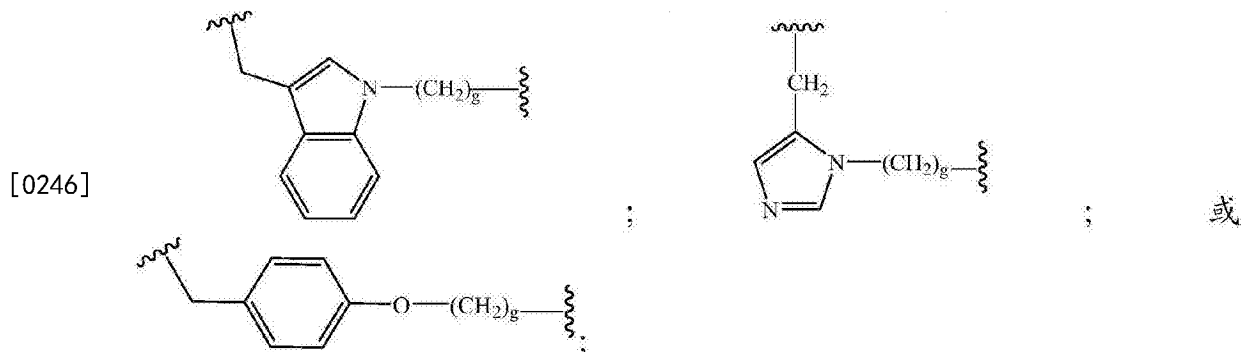
[0241] 在一些实施方案中,K和M相同。在一些实施方案中,K和M不同。

[0242] 在一些实施方案中,K和L₁相同。在一些实施方案中,K和L₁不同。在一些实施方案中,K和L₂相同。在一些实施方案中,K和L₂不同。

[0243] 在一些实施方案中,M和L₁相同。在一些实施方案中,M和L₁不同。在一些实施方案中,M和L₂相同。在一些实施方案中,M和L₂不同。

[0244] 在一些实施方案中,所有的K、L₁、L₂和M均相同。在一些实施方案中,所有的K、L₁、L₂和M均不同。

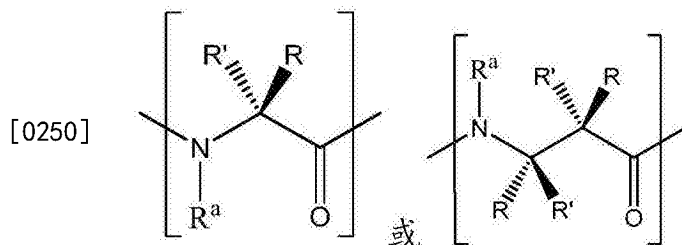
[0245] 在一些实施方案中,K、L₁、L₂和M的各实例独立地对应的是式: $-(CH_2)_{g+1}-$; $-(CH_2)_g-S-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_gCH(CH_3)-O-(CH_2)_g-$;



[0247] 其中g的各实例独立地为,0-10,包括0和10在内。

[0248] 在一些实施方案中,K、L₁、L₂和M的各实例独立地对应的是式 $-(CH_2)_{g+1}-$,和g为0、1、2、3、4、5或6。

[0249] 在一些实施方案中, $-[X_{AA}]-$ 对应的是式:

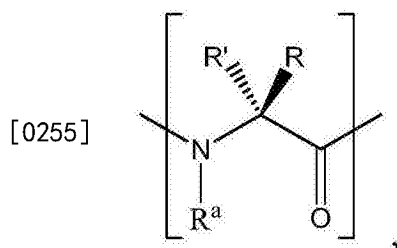


[0251] 其中:

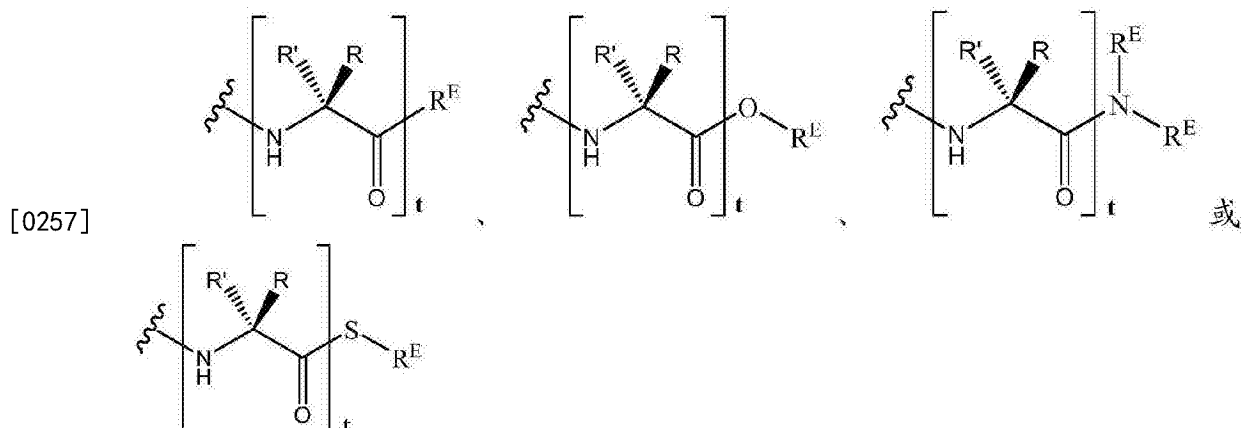
[0252] R和R'的各实例独立地为氢,或如本文所定义的合适的氨基酸侧链,且R^a如上文和本文中所定义。

[0253] 合适的氨基酸侧链包括,但不限于,表1-3中所提供的以及本文所述的天然和非天然氨基酸侧链。在一些实施方案中,X_{AA}的各实例为α氨基酸,对应的是式(α)。在一些实施方案中,X_{AA}的各实例为天然L-氨基酸,如表1中所提供。在一些实施方案中,X_{AA}的各实例独立地为,天然L-氨基酸,如表1中所提供,或非天然D-氨基酸,如表2中所提供。

[0254] 基团R^e对应的是所述肽链的C-末端,且对应的是变量-R^E、-OR^E、-N(R^E)₂或-SR^E,其中R^E如上文和本文所定义。例如,如果 $-[X_{AA}]-$ 对应的是下式的α氨基酸:



[0256] 由此得出,在一些实施方案中, $-[X_{AA}]_t-R^E$ 对应的是下式:



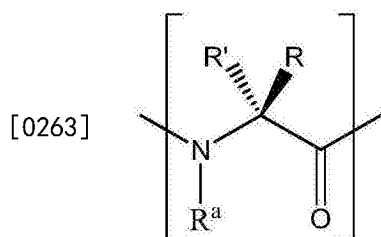
[0258] 其中 R^E 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;树脂;或合适的羟基保护基、氨基保护基或巯基保护基;和两个 R^E 基团一起可任选地形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环。

[0259] 在一些实施方案中, R^E 为 $-OR^E$, 和 R^E 为氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;树脂;或合适的羟基保护基。

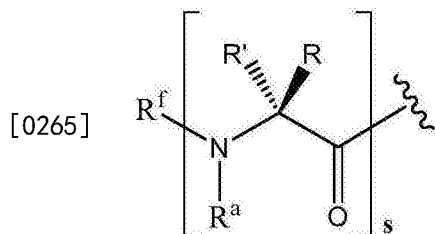
[0260] 在一些实施方案中, R^E 为 $-SR^E$, 和 R^E 为氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;树脂;或合适的巯基保护基。

[0261] 在一些实施方案中, R^E 为 $-N(R^E)_2$, 且 R^E 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;树脂;合适的氨基保护基;或两个 R^E 基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环。

[0262] 基团 R^f 对应的是所述肽链的N-末端。例如,如果 $-[X_{AA}]_t$ 对应的是下式的 α 氨基酸:



[0264] 由此得出, 在一些实施方案中, $R^f-[X_{AA}]_s$ -对应的是下式:



[0266] 其中R和R' 如上文和本文中所定义; 且

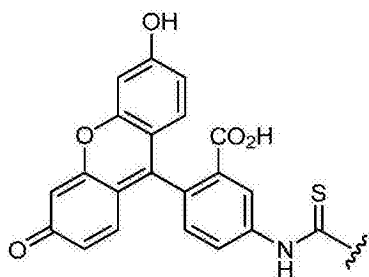
[0267] 其中 R^f 为氢; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基; 取代或未取代的芳基; 取代的或未取代的杂芳基; 取代的或未取代的酰基; 树脂; 合适的氨基保护基; 任选通过连接基连接的标记物, 其中所述连接基选自环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烷基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烯基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基; 取代的或未取代的亚芳基; 取代的或未取代的亚杂芳基; 或取代的或未取代的亚酰基; 或 R^f 和 R^a 一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环。

[0268] 在一些实施方案中, R^f 为氢。在一些实施方案中, R^f 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^f 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, R^f 为合适的氨基保护基。在一些实施方案中, R^f 为 $-Boc$ 。在一些实施方案中, R^f 为 $-Fmoc$ 。在一些实施方案中, R^f 为酰基。在一些实施方案中, R^f 为 $-(C=O)CH_3$ 。

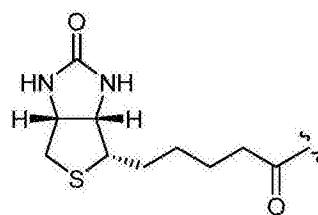
[0269] 在一些实施方案中, R^f 为任选通过连接基连接的标记物, 其中所述连接基选自环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烷基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烷基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烯基; 环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基; 取代的或未取代的亚芳基; 取代的或未取代的亚杂芳基; 或取代的或未取代的亚酰基。

[0270] 示例性的标记物包括, 但不限于FITC和生物素:

[0271]



FITC



生物素

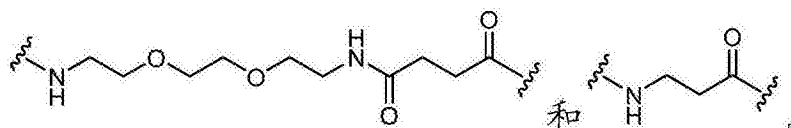
[0272] 在一些实施方案中,所述标记物直接连接至本发明的多肽(即,通过键)。

[0273] 在一些实施方案中,所述标记物间接连接至本发明的多肽(即,通过连接基)。

[0274] 在一些实施方案中,所述连接基是环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基。在一些实施方案中,所述连接基是环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基。在一些实施方案中,所述连接基是环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基。在一些实施方案中,所述连接基是环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基。在一些实施方案中,所述连接基是环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基。在一些实施方案中,所述连接基是环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基。在一些实施方案中,所述连接基是取代的或未取代的亚芳基。在一些实施方案中,所述连接基是取代的或未取代的亚杂芳基。在一些实施方案中,所述连接基是取代的或未取代的亚酰基。

[0275] 例如,在一些实施方案中,所述连接基是环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂烷基,其选自:

[0276]



[0277] 在一些实施方案中, R^a 为氢。在一些实施方案中, R^a 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^a 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, R^a 为酰基。在一些实施方案中, R^a 为 $-(C=O)CH_3$ 。

[0278] 在一些实施方案中, R^b 的各实例独立地为,氢或环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基。在一些实施方案中, R^b 为氢或 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, R^b 为 $-CH_3$ 。

[0279] 在一些实施方案中, R^c 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^c 的各实例独立地为,氢;或环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基。在一些实施方案中, R^c 的各实例独立地为,氢或环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的烷基。在一些实施方案中, R^b 为氢或 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, R^c 的各实例为氢。

[0280] 在一些实施方案中, R^{KL} 、 R^{LL} 和 R^{LM} 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;叠氮基;氰基;异氰基;卤素;或硝基。

[0281] 在一些实施方案中, R^{KL} 、 R^{LL} 和 R^{LM} 的各实例独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;取代的或未取代的酰基;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;氰基;异氰基;卤素;或硝基。

[0282] 在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。在一些实施方案中,p为3。在一些实施方案中,p为4。在一些实施方案中,p为5。在一些实施方案中,p为6。在一些实施方案中,p为7。在一些实施方案中,p为8。在一些实施方案中,p为9。在一些实施方案中,p为10。

[0283] 在一些实施方案中,y和z的各实例独立地为2、3、5或6。

[0284] 在一些实施方案中,y和z均为2。在一些实施方案中,y和z均为3。在一些实施方案中,y和z均为5。在一些实施方案中,y和z均为6。

[0285] 在一些实施方案中,y为2和z为3。在一些实施方案中,y为2和z为5。在一些实施方案中,y为2和z为6。

[0286] 在一些实施方案中,y为3和z为2。在一些实施方案中,y为3和z为5。在一些实施方案中,y为3和z为6。

[0287] 在一些实施方案中,y为5和z为2。在一些实施方案中,y为5和z为3。在一些实施方案中,y为5和z为6。

[0288] 在一些实施方案中,y为6和z为2。在一些实施方案中,y为6和z为3。在一些实施方案中,y为6和z为5。

[0289] 示例性的式(AA)氨基酸包括,但不限于,下文描绘的那些,其中 R^a 、 R^f 和 R^E 如上文和本文所定义。在一些实施方案中, R^a 为氢,和 R^f 为合适的氨基保护基。在一些实施方案中, R^a 为氢,且 R^f 为-Boc或-Fmoc。在一些实施方案中, R^a 和 R^f 均为合适的氨基保护基。在一些实施方案中, R^a 和 R^f 均为氢。在一些实施方案中, R^E 为氢。

[0290] 在一些实施方案中,K为任选取代的烷基和 L_1 为任选取代的亚烷基。在一些实施方案中,K为未取代的 C_{1-6} 烷基和 L_1 为任选取代的 C_{1-10} 亚烷基。在一些实施方案中,K为未取代的 C_{1-6} 烷基和 L_1 为未取代的直链 C_{1-10} 亚烷基。在一些实施方案中, L_1 为未取代的直链 C_{2-10} 亚烷基。在一些实施方案中, L_1 为未取代的直链 C_{3-10} 亚烷基。在一些实施方案中, L_1 为未取代的直链 C_{4-10} 亚烷基。在一些实施方案中, L_1 为未取代的直链 C_{5-10} 亚烷基。在一些实施方案中, L_1 为未取代的直链 C_{6-10} 亚烷基。在一些实施方案中, L_1 为未取代的直链 C_{7-10} 亚烷基。在一些实施方案中, L_1 为未取代的直链 C_{8-10} 亚烷基。在一些实施方案中, L_1 为未取代的直链 C_{9-10} 亚烷基。

[0291] 在一些实施方案中,稳定化的多肽的其他修饰包括点击化学反应、还原、氧化和亲核或亲电加成至由复分解反应提供的双键或叁键,以提供合成性修饰的多肽。其他修饰可包括钉合多肽的缀合,或者用治疗活性剂、标记物或诊断剂在该钉合多肽骨架的任意位置(例如在该钉合多肽的N末端、该钉合多肽的C-末端、该钉合多肽的氨基酸侧链或在一个或多个修饰的或未修饰的钉合位点(即,至钉合))合成性修饰该钉合多肽。这种修饰可用于递送所述肽或治疗活性剂至细胞、组织或器官。在一些实施方案中,这种修饰可使得靶向至特定类型的细胞或组织。

[0292] 在一些实施方案中,所描述的稳定化的多肽进行RCM后修饰或点击化学后修饰。在

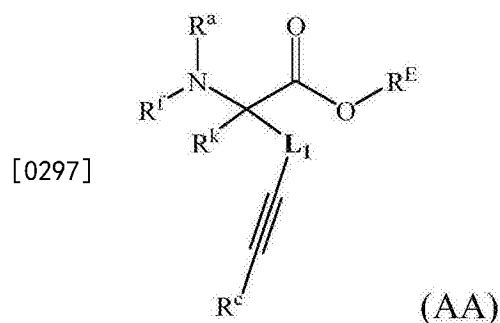
一些实施方案中,所述亚炔基交联体进行关环复分解(RCM)后修饰,例如靶向部分的点击化学反应(例如用任选取代的叠氮化物)、还原或加成。

[0293] 在一些实施方案中,所述亚炔基交联体进行关环复分解(RCM)后修饰,例如靶向部分的点击化学反应(例如用任选取代的叠氮化物)、还原或加成。

[0294] 在一些实施方案中,具有亚烷基部分的所述稳定化的多肽还进行点击化学反应以与式 $R^{az}-N_3$ 的任选叠氮化物反应,其中 R^{az} 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{az} 为任选取代的 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中, R^{az} 为取代的 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中, R^{az} 为未取代的 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中, R^{az} 为未取代的直链 C_{1-8} 烷基。

[0295] 在一些实施方案中,该多肽中的所述钉合或缝合的还原可在催化剂(例如Pd催化剂,例如 $Pd_2(dba)_3$)下实现,以提供任选取代的亚烷基交联体。在一些实施方案中,该多肽中的所述缝合的还原可在催化剂(例如林德拉催化剂(Lindlar))下实现,以提供任选取代的亚烯基交联体。在一些实施方案中,所述任选取代的亚烯基交联体是顺式的。在一些实施方案中,所述任选取代的亚烯基交联体是反式的。

[0296] 在另一方面,本文提供的是具有式(AA)的氨基酸:



[0298] 其中:

[0299] R^k 为环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的杂炔基;取代或未取代的芳基;或取代的或未取代的杂芳基;

[0300] L_1 独立地为,键;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚炔基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烷基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚杂烯基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的亚杂炔基;取代的或未取代的亚芳基;取代的或未取代的亚杂芳基;或取代的或未取代的亚酰基;

[0301] R^a 独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;取代的或未取代的杂芳基;环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基;或 R^a 为合适的氨基保护基;

[0302] R^c 独立地为,氢;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基;环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基;取代或未取代的芳基;

取代的或未取代的杂芳基；环状的或非环状的、取代的或未取代的酰基；取代的或未取代的羟基；取代的或未取代的巯基；取代的或未取代的氨基；氰基；异氰基；卤素；或硝基；

[0303] R^E 独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的羟基、氨基、或巯基保护基；或两个 R^E 基团一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环；和

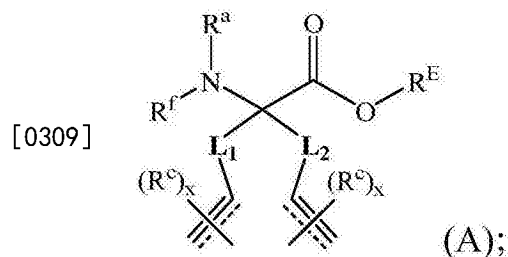
[0304] R^F 独立地为，氢；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基；环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的杂脂肪族基；取代或未取代的芳基；取代的或未取代的杂芳基；取代的或未取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；或 R^F 和 R^a 一起形成取代的或未取代的5-至6-元杂环或杂芳环。

[0305] 在一些实施方案中， R^k 为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^k 为未取代的烷基（例如甲基或乙基）。在一些实施方案中， R^k 为未取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中， R^k 为取代的 C_{1-10} 烷基。

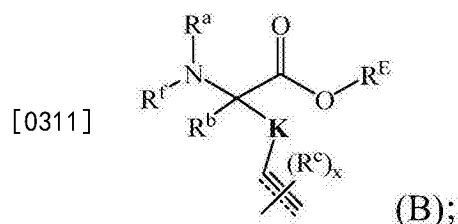
[0306] 在一些实施方案中， R^k 为任选取代的烷基； L_1 为环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的亚烷基；和 R^c 为环状的或非环状的、支链或非支链、取代的或未取代的脂肪族基。在一些实施方案中， R^k 为未取代的烷基； L_1 为直链、取代或未取代的亚烷基；和 R^c 为环状的或非环状的、支链或非支链、取代或未取代的烷基。在一些实施方案中， R^k 为未取代的烷基； L_1 为直链未取代的亚烷基；和 R^c 为直链未取代的烷基（例如甲基或乙基）。在一些实施方案中， L_1 为直链未取代的 C_{1-10} 亚烷基。在一些实施方案中， L_1 为直链未取代的 C_{2-10} 亚烷基。在一些实施方案中， L_1 为直链未取代的 C_{3-10} 亚烷基。在一些实施方案中， L_1 为直链未取代的 C_{4-10} 亚烷基。在一些实施方案中， L_1 为直链未取代的 C_{5-10} 亚烷基。在一些实施方案中， L_1 为直链未取代的 C_{6-10} 亚烷基。在一些实施方案中， L_1 为直链未取代的 C_{7-10} 亚烷基。在一些实施方案中， L_1 为直链未取代的 C_{8-10} 亚烷基。在一些实施方案中， L_1 为直链未取代的 C_{9-10} 亚烷基。在一些实施方案中， L_1 为直链未取代的 C_{10} 亚烷基。

[0307] 在另一方面，本文提供的是制备具有稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β 发夹结构的多肽的方法，所述方法包括以下步骤：

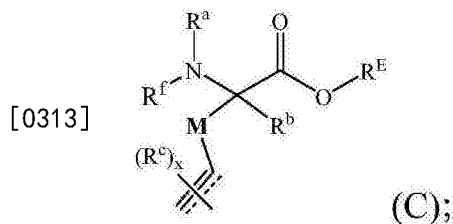
[0308] (i)提供式(A)的二-氨基酸：



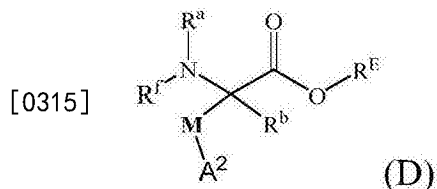
[0310] (ii)提供式(B)的氨基酸：



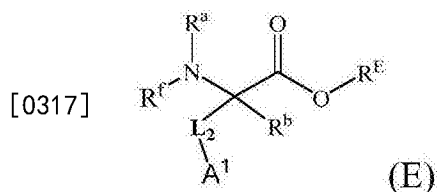
[0312] (iii)提供式(C)的氨基酸:



[0314] (iv)提供式(D)的氨基酸:



[0316] (v)提供式(E)的氨基酸:

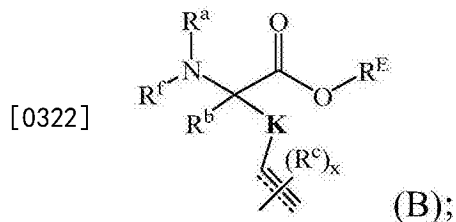


[0318] (vi)提供至少一种额外的氨基酸;

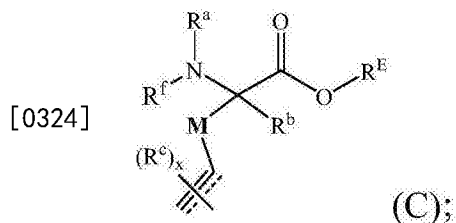
[0319] (vii)将所述式(A)、(B)、(C)、(D)和(E)的氨基酸与步骤(vi)中的至少一种氨基酸偶联以提供前肽。

[0320] 在另一方面,本文提供的是制备具有稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β 发夹结构的多肽的方法,所述方法包括以下步骤:

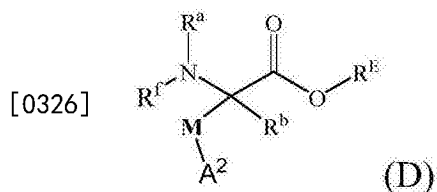
[0321] (i)提供式(B)的氨基酸:



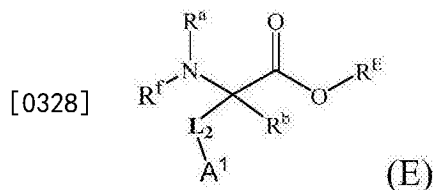
[0323] (ii)提供式(C)的氨基酸:



[0325] (iii)提供式(D)的氨基酸:



[0327] (iv)提供式(E)的氨基酸:



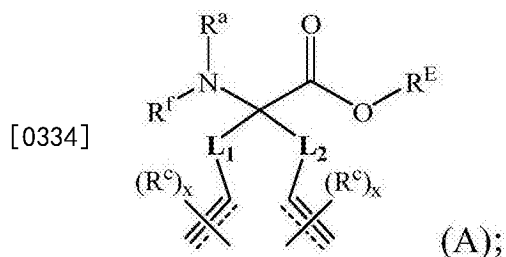
[0329] (v)提供至少一种额外的氨基酸;

[0330] (vi)将所述式(B)、(C)、(D)和(E)的氨基酸与步骤(v)中的至少一种氨基酸偶联以提供前体肽。

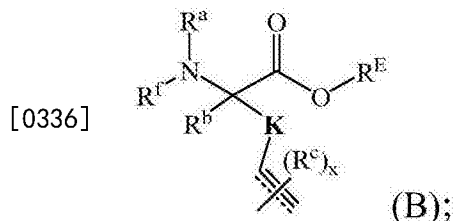
[0331] 在一些实施方案中,本文所述的方法还包括用催化剂处理所述前体多肽的步骤。在一些实施方案中,本文所述的方法还包括用RCM催化剂处理该前体多肽的步骤。在一些实施方案中,所述催化剂是钌催化剂。

[0332] 在另一方面,本文提供的是制备具有稳定化的 α 螺旋和稳定化的 β 发夹结构的多肽的方法,所述方法包括以下步骤:

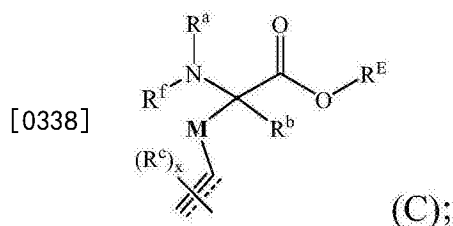
[0333] (i)提供式(A)的二-氨基酸:



[0335] (ii)提供式(B)的氨基酸:



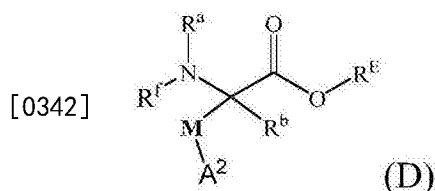
[0337] (iii)提供式(C)的氨基酸:



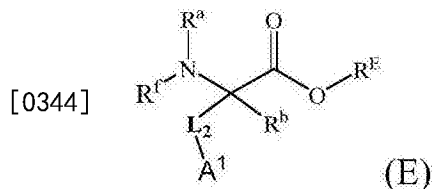
[0339] (iv)提供至少一种额外的氨基酸;

[0340] (v)将所述式(A)、(B)和(C)的氨基酸与步骤(iv)中的至少一种氨基酸偶联以提供具有 α 螺旋的前体肽;

[0341] (vi)提供式(D)的氨基酸:



[0343] (vii)提供式(E)的氨基酸:



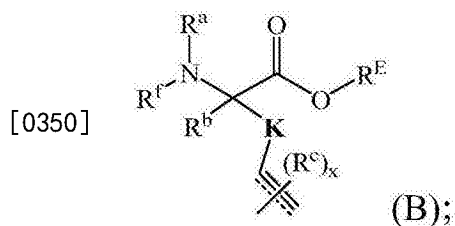
[0345] (viii)提供至少一种额外的氨基酸;

[0346] (ix)将所述式(D)和(E)的氨基酸与步骤(vi)中的至少一种氨基酸偶联以提供具有β发夹结构的前体肽;

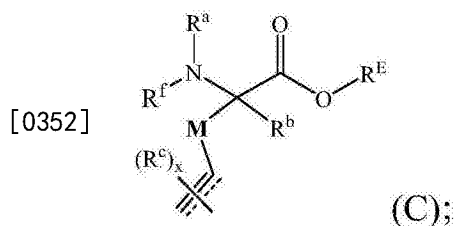
[0347] (x)将具有α螺旋的所述前体肽与具有β发夹结构的所述前体肽偶联以生成具有α螺旋和αβ发夹结构的前体肽。

[0348] 在另一方面,本文提供的是制备具有稳定化的α螺旋和稳定化的β发夹结构的多肽的方法,所述方法包括以下步骤:

[0349] (i)提供式(B)的氨基酸:



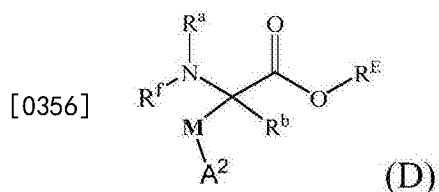
[0351] (ii)提供式(C)的氨基酸:



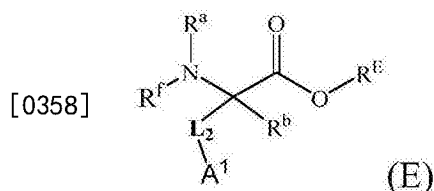
[0353] (iii)提供至少一种额外的氨基酸;

[0354] (iv)将所述式(B)和(C)的氨基酸与步骤(iii)中的至少一种氨基酸偶联以提供具有α螺旋的前体肽;

[0355] (v)提供式(D)的氨基酸:



[0357] (vi)提供式(E)的氨基酸:



[0359] (vii)提供至少一种额外的氨基酸；

[0360] (viii)将所述式(D)和(E)的氨基酸与步骤(vii)的至少一种氨基酸偶联以提供具有β发夹结构的前体肽；

[0361] (ix)将所述具有α螺旋的前体肽与所述具有β发夹结构的前体肽偶联以生成具有α螺旋和β发夹结构的前体肽。

[0362] 在一些实施方案中,该方法还包括用本文所述RCM催化剂处理具有α螺旋和β发夹结构的前体多肽的步骤。在一些实施方案中,所述方法还包括用点击化学试剂处理具有α螺旋和β发夹结构的前体多肽或前体肽的步骤。在一些实施方案中,所述点击化学试剂是铜试剂。在一些实施方案中,用点击化学试剂的处理是在用RCM催化剂处理之后。在一些实施方案中,用点击化学试剂的处理是在用RCM催化剂处理之前。

[0363] 在一些实施方案中,所述方法包括本发明的多肽的溶液相合成。溶液相合成,如上文所提及的,是用于构造多肽的熟知技术。示例性的溶液相合成包括以下步骤:(1)提供在N末端用合适的氨基保护基保护的氨基酸;(2)提供在C-末端用合适的羧酸保护基保护的氨基酸;(3)将所述N-保护的氨基酸与所述C-保护的氨基酸偶联;(4)脱保护所述偶联反应的产物;和(5)重复步骤(3)至(4)直至得到所需多肽,其中在任意上述步骤中偶联的至少两个氨基酸各自包含至少一个末端不饱和氨基酸侧链,且至少一个α,α-二取代的氨基酸包含两个末端不饱和氨基酸侧链。在上述合成过程中,各参数可以变化,包括,但不限于具有末端不饱和侧链的氨基酸的放置、氨基酸的立体化学、末端不饱和侧链长度和官能度,和所用的氨基酸残基。

[0364] 在一些实施方案中,所述方法包括本发明的多肽的固相合成。固相合成,如上文所提及的,是用于构造多肽的熟知技术。示例性的固相合成包括以下步骤:(1)提供树脂-结合的氨基酸;(2)脱保护该树脂结合的氨基酸;(3)将氨基酸与该脱保护的树脂-结合的氨基酸偶联;(4)重复步骤(3)直至得到所需肽,其中在任意上述步骤中偶联的至少两个氨基酸各自包含至少一个末端不饱和氨基酸侧链,且至少一个α,α-二取代的氨基酸包含两个末端不饱和氨基酸侧链。在上述合成过程中,各参数可以变化,包括,但不限于具有末端不饱和侧链的氨基酸的放置、氨基酸的立体化学、末端不饱和侧链长度和官能度,和所用的氨基酸残基。

[0365] 在使用适当的技术合成所需多肽后,将所述多肽与特定的催化剂接触,以促进所述多肽的“缝合”。例如,可将所述树脂-结合的多肽与催化剂接触以促进“缝合”,或可首先从该树脂上裂解,并然后与催化剂接触以促进“缝合”。

[0366] 不同的氨基酸在形成不同的二级结构中具有不同倾向。例如,甲硫氨酸(M)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、谷氨酸(E)和赖氨酸(K)都具有特别高的α-螺旋形成倾向。相反,脯氨酸(P)和甘氨酸(G)是α-螺旋破坏者。因此,在一些实施方案中,步骤(iv)的所述至少一种氨基酸是指选自丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸的

基团。

[0367] 在一些实施方案中,所述偶联步骤包括使用偶联试剂。示例性的偶联试剂包括,但不限于,苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)-磷鎓六氟磷酸盐(BOP)、六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐(PyBOP)、溴-三-吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐(PyBroP)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、N,N'-羰基二咪唑(CDI)、3-(二乙氧基磷酰基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(DEPBT)、1-羟基-7-偶氮苯并三唑(HOAt)、1-羟基-7-苯并三唑(HOBT)、2-(7-偶氮-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HCTU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TATU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)、N,N,N',N'-四甲基-O-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)脲四氟硼酸盐(TDBTU),和O-(N-琥珀酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TSTU))。

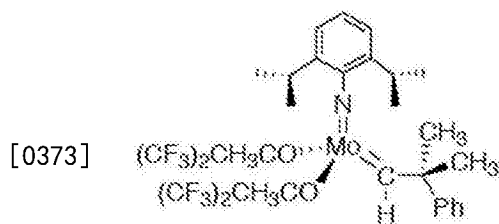
[0368] 在一些实施方案中,所述偶联步骤还包括合适的碱。合适的碱包括,但不限于,碳酸钾、氢氧化钾、氢氧化钠、四丁基氢氧化铵、苄基三甲基氢氧化铵、三乙基苄基氢氧化铵、1,1,3,3-四甲基胍、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺(DIPEA)、四甲基乙二胺(TMEDA)、吡啶(Py)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)或三乙胺(NEt₃)。

[0369] 在一些实施方案中,所述偶联步骤是在合适的介质中进行的。合适的介质是溶剂或溶剂混合物,其与组合的反应伴侣和试剂的组合,促进其中的反应进程。合适的溶剂可溶解一或多种反应组分,或者,可选择地,所述合适的溶剂可促进一或多种反应组分的混悬;通常参见, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith和J. March, 第5版, John Wiley & Sons, 2001, 和 Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 第2版, John Wiley & Sons, 1999, 将各全部内容并入本文作为参考。合适的溶剂包括醚、卤代烃、芳香性溶剂、极性非质子溶剂或其混合物。在其它实施方案中,所述溶剂是乙醚、二噁烷、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、乙腈(ACN)、氯仿、甲苯、苯、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)或其混合物。

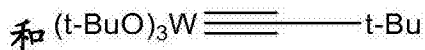
[0370] 在其它实施方案中,所述偶联步骤是在合适的温度下进行的,例如约0℃至约100℃。

[0371] 在一些实施方案中,所述RCM催化剂是钨(W)、钼(Mo)或钌(Ru)催化剂。在一些实施方案中,所述RCM催化剂是钌催化剂。上述合成方法可用的合适的RCM催化剂包括下文所描述以及描述在 Grubbs 等人, Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452; 美国专利号 5,811,515; Schrock 等人, Organometallics (1982) 11645; Gallivan 等人, Tetrahedron Letters (2005) 46: 2577-2580; Furstner 等人, J. Am. Chem. Soc. (1999) 121: 9453; 和 Chem. Eur. J. (2001) 7: 5299 中的催化剂; 将各全部内容引入本文作为参考。

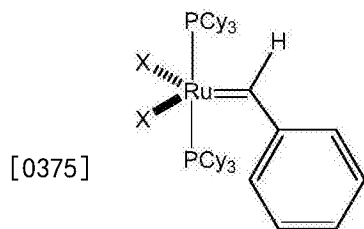
[0372] 在一些实施方案中,所述RCM催化剂是Schrock催化剂。在一些实施方案中,所述Schrock催化剂选自以下的任意一种:



Schrock催化剂



[0374] 在一些实施方案中,所述RCM催化剂是Grubbs催化剂。在一些实施方案中,所述Grubbs催化剂选自以下中的任意一种:



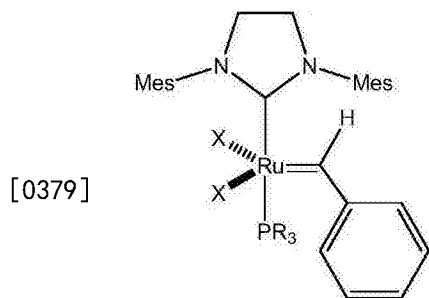
X = Cl; Br; I

Cy = 环己基

[0376] 亚苄基二-(三环己基膦)-二氯化钌(X=Cl)

[0377] 亚苄基二-(三环己基膦)-二溴化钌(X=Br)

[0378] 亚苄基二-(三环己基膦)-二碘化钌(X=I);



X = Cl; Br; I

R = 环己基(Cy); 苯基(Ph); 苄基(Bn)

[0380] 1,3-(二(2,4,6-三甲苯基)-2-咪唑烷基亚基)二氯-(苯基亚甲基)(三环己基-膦)钌(X=Cl;R=环己基)

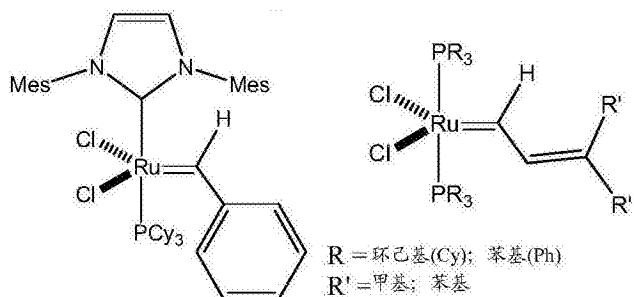
[0381] 1,3-(二(2,4,6-三甲苯基)-2-咪唑烷基亚基)二溴-(苯基亚甲基)(三环己基-膦)钌(X=Br;R=环己基)

[0382] 1,3-(二(2,4,6-三甲苯基)-2-咪唑烷基亚基)二碘-(苯基亚甲基)(三环己基-膦)钌(X=I;R=环己基)

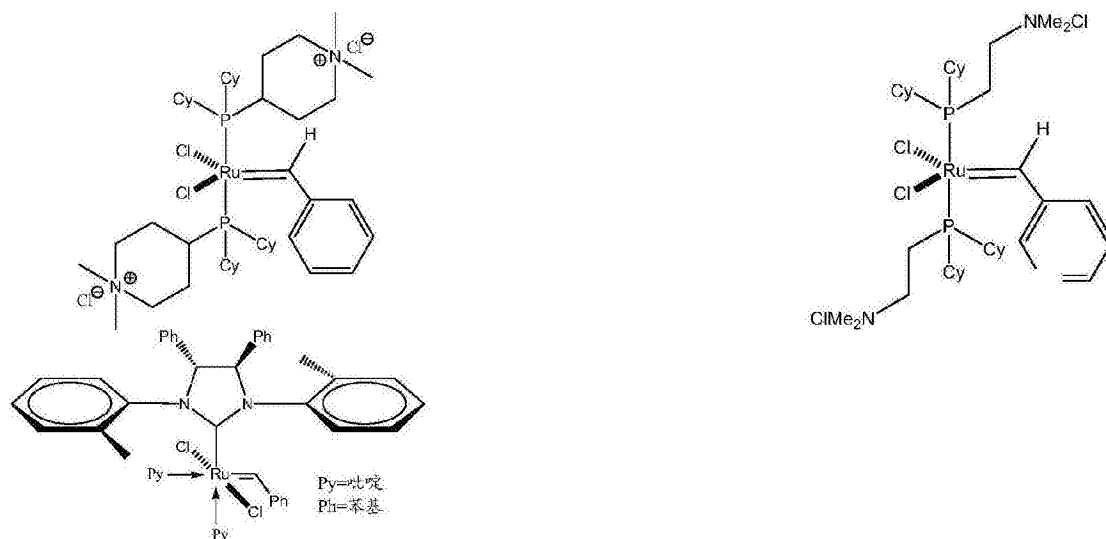
[0383] 1,3-(二(2,4,6-三甲苯基)-2-咪唑烷基亚基)二氯-(苯基亚甲基)(三苯基膦)钌(X=Cl;R=苯基)

[0384] 1,3-(二(2,4,6-三甲苯基)-2-咪唑烷基亚基)二氯-(苯基亚甲基)(三苄基膦)钌(X=Cl;R=苄基);

[0385]

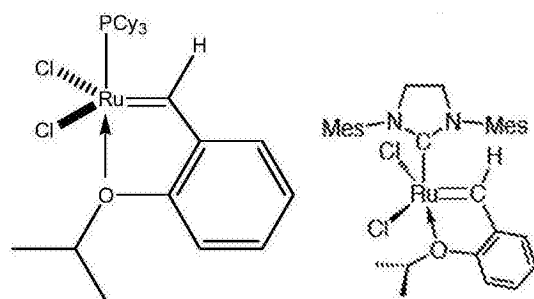


[0386]



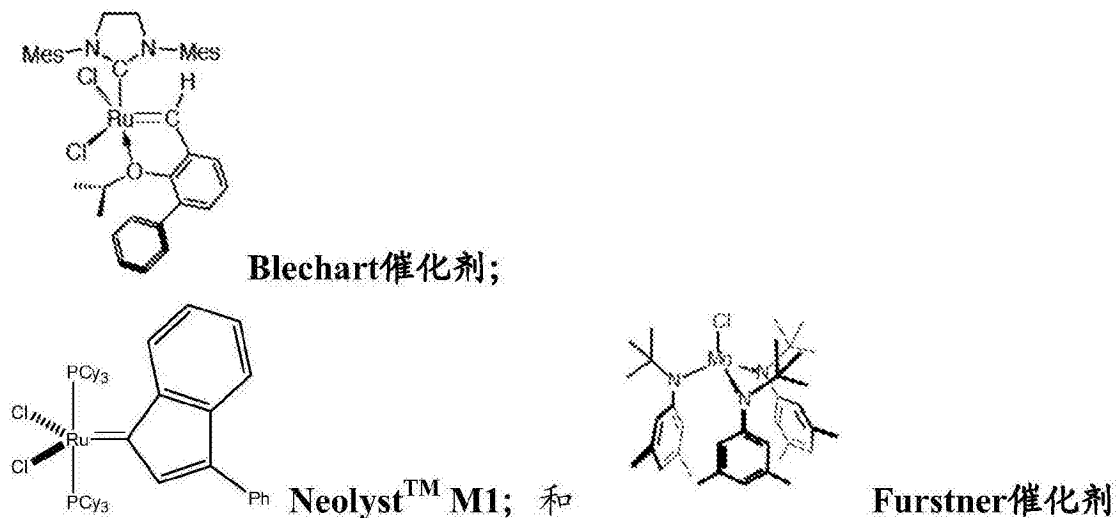
[0387] 在一些实施方案中,所述RCM催化剂是Grubbs-Hoveyda催化剂。在一些实施方案中,所述Grubbs-Hoveyda催化剂选自以下中的任意一种:

[0388]



[0389] 在一些实施方案中,所述RCM催化剂选自以下中的任意一种:

[0390]



[0391] 在一些实施方案中,所述RCM催化剂是钨催化剂(例如三(叔丁氧基)新次戊基钨(Tris(t-butoxy)tungsten neopentylidene))。在一些实施方案中,所述RCM催化剂是钼催化剂(例如三(三苯基甲硅烷基氧基)氮化钼吡啶复合物)(J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 11045-11057; J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 9468)。

[0392] 还应该理解,除了RCM催化剂,也可以采用其他能够促进碳-碳键形成的试剂。例如,可采用的其他反应,包括,但不限于钯偶联反应、过渡金属催化的交叉偶联反应、频哪醇偶联(末端醛)、钨氢化反应(末端炔烃)、亲核加成反应和NHK(Nozaki-Hiyama-Kishi(Furstner等人, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 12349))偶联反应。因此,所述合适的活性部分首先被引入到所需的氨基酸或非天然氨基酸中,并然后将所述肽置于反应条件下以实现所需二级结构的“缝合”和随后的稳定。

[0393] 本发明提供了药物组合物,其包含本文所述多肽和任选地药学上可接受的载体。药物组合物包括用于治疗用途的组合物以及化妆用的组合物。这种组合物可任选地包含一种或多种额外的治疗活性剂。根据一些实施方案,提供了向有此需要的受试者给药包含本发明药物组合物的药物组合物的方法。在一些实施方案中,将本发明组合物给药至人。

[0394] 在一个方面,本发明提供了在有此需要的受试者中治疗障碍的方法,其包括向所述受试者给药有效量的所提供的多肽,或其药物组合物。

[0395] 在另一方面,本发明提供了在生物样品中调节STAT信号传导通路的方法,其包括向所述生物样品给药、接触或施用有效量的所提供的多肽或其药物组合物。

[0396] 在另一方面,本发明提供了在生物样品中诱导细胞凋亡的方法,所述方法包括向所述生物样品给药、接触或施用有效量的所提供的多肽,或其药物组合物。

[0397] 示例性的障碍包括,但不限于,增殖性疾病、神经系统疾病、免疫性疾病、内分泌疾病、心血管疾病、血液疾病、炎性疾病和以过早或不希望的细胞死亡为特征的疾病。

[0398] 本文所用增殖性障碍包括,但不限于,癌症、造血系统肿瘤性疾病、乳腺增生疾病、肺的增殖性疾病、结肠的增殖性疾病、肝的增殖性疾病和卵巢的增殖性疾病。

[0399] 示例性的癌症包括,但不限于,癌、肉瘤或转移性疾病、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肺癌、纤维肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、胃癌、食道癌、直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫癌、头颈癌(cancer of the head and neck)、皮肤癌、脑癌、鳞状细胞癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、淋巴瘤和卡波西肉瘤。

[0400] 示例性的造血系统肿瘤性疾病包括,但不限于,涉及造血系统来源的的增生性/肿瘤性细胞的障碍,例如,来源于骨髓、淋巴或红细胞谱系,或其前体细胞。在一些实施方案中,所述障碍由低分化的急性白血病,例如,成红细胞白血病和急性巨核细胞白血病产生。其他示例性的骨髓障碍包括,但不限于,急性前髓细胞性白血病(APML)、急性髓性白血病(AML)和慢性髓性白血病(CML);淋巴恶性肿瘤包括,但不限于急性淋巴细胞白血病(ALL),其包括B-谱系ALL和T-谱系ALL、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、早幼淋巴细胞性白血病(PLL)、

多毛细胞白血病(HLL)和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)。恶性淋巴瘤的其他形式包括,但不限于非霍奇金淋巴瘤及其变体、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATL)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、大颗粒淋巴细胞(LGF)、霍奇金病和Reed-Stenberg病。

[0401] 示例性的乳腺增生疾病包括,但不限于,上皮细胞增生、硬化性腺病和小导管乳头状瘤;肿瘤,例如,间质肿瘤,例如纤维腺瘤、叶状肿瘤和肉瘤,和上皮肿瘤,例如大导管乳头状瘤;乳房的癌,包括原位(非浸润性)癌,其包括原位导管癌(包括佩吉特病)和原位小叶癌,和浸润性(渗透)癌包括,但不限于,浸润性导管癌、浸润性小叶癌、髓样癌、胶质(粘蛋白)癌、管状癌和浸润性乳头状癌,和混杂性的恶性肿瘤。在男性胸部中的疾病包括,但不限于,男子乳腺发育和癌。

[0402] 示例性的肺的增殖性疾病包括,但不限于,支气管原癌,包括副肿瘤综合征、细支气管肺泡癌、神经内分泌瘤,例如支气管类癌、混杂肿瘤和转移性肿瘤;胸膜病变,包括炎性胸腔积液、非炎性胸腔积液、气胸和胸膜肿瘤,包括孤立性纤维性肿瘤(胸膜纤维瘤)和恶性间皮瘤。

[0403] 示例性的结肠的增殖性疾病包括,但不限于,非肿瘤性息肉、腺瘤、家族性综合征、结肠直肠癌发生、结肠直肠癌和类癌瘤。

[0404] 示例性的肝的增殖性疾病包括,但不限于,结节性增生、腺瘤和恶性肿瘤,包括原发性肝癌和转移性肿瘤。

[0405] 示例性的卵巢的增殖性疾病包括,但不限于,卵巢肿瘤,例如,体腔上皮肿瘤、浆液性肿瘤、粘液性瘤、endometrioid tumors、透明细胞腺癌、囊腺纤维瘤、布伦纳瘤(brenner tumor)、表皮上皮肿瘤;生殖细胞肿瘤,例如成熟(良性)畸胎瘤、单胚层畸胎瘤、不成熟恶性畸胎瘤、无性细胞瘤、内胚层窦瘤、绒毛膜癌;性索-间质肿瘤(sex cord-stromal tumors),例如,粒膜-卵泡膜细胞瘤、thecoma fibromas、胚细胞瘤、希尔细胞瘤(hill cell tumor)和成性腺细胞瘤;和转移性肿瘤,例如克鲁肯贝格瘤(Krukenberg tumors)。

[0406] 相关的肽钉合或肽缝合的额外的描述可见于W02011/008260、W02010/011313、W02008/121767、W02012/040459、W02012/174423和PCT/US2013/062004, U.S.S.N 61/478845、61/478862、61/705950、61/789157和61/708371,将它们全部引入本文作为参考。

[0407] 本申请涉及各种已发布的专利、公开的专利申请、期刊文章和其他出版物,将它们全部并入本文作为参考。

实施例

[0408] 组合的基序的 α -螺旋部分的合成和稳定化。作为合成所述稳定化微型蛋白质的第一步,检测了在所述基序的 α -螺旋部分的构象中全烃桥的稳定性质。因此合成了一组全烃钉合的STAT3 SH2肽(SABS),其特征为位于所述 α -螺旋部分的不同位置的i,i+4以及i,i+7钉合(图6, α A螺旋)。包含i,i+7钉合的肽相对于所述全烃桥的双键呈现出顺式/反式立体异构体并被分离以用于评估(例如命名为SABS_{E1}和SABS_{E2})。为了确定最佳钉合组合物,我们审查了不同候选物的构象性质和细胞穿透性质。

[0409] 构象分析。使用圆二色性(CD)光谱检测合成的肽的构象。在pH 7.4的磷酸盐缓冲液(PBS)中记录光谱,其中反映了以下细胞实验的生理学条件。该测量在20℃,用浓度为100 μ M的N-乙酰化、C-酰胺化的肽完成,显示了该修饰的肽在水性介质中良好的溶解性。我们的

数据显示,相比于野生型STAT3SH2肽,除了一种肽(SABSF₁),其他全部呈现 α -螺旋结构的特性(最小值在208和222nm)(图7)。

[0410] 细胞穿透性。选定荧光标记的钉合 α -螺旋肽的初始细胞穿透测定是通过用Jurkat细胞的流式细胞术,在5 μ M的肽浓度,37℃,经3h的培养时间完成的。图8表示的是相比于野生型STAT3 SH2,所述i,i+4钉合的肽SABSA和所述i,i+7钉合的肽SABS-F2(顺式/反式异构体SABSF₂)的增加的细胞摄取。

[0411] 迄今产生的所述STAT3 SH2基序的稳定化的 α -螺旋肽(SABSA-SABSG)的实验数据指明了相比于野生型肽STAT3 SH2更高的构象稳定性和细胞穿透性(图7和8)。

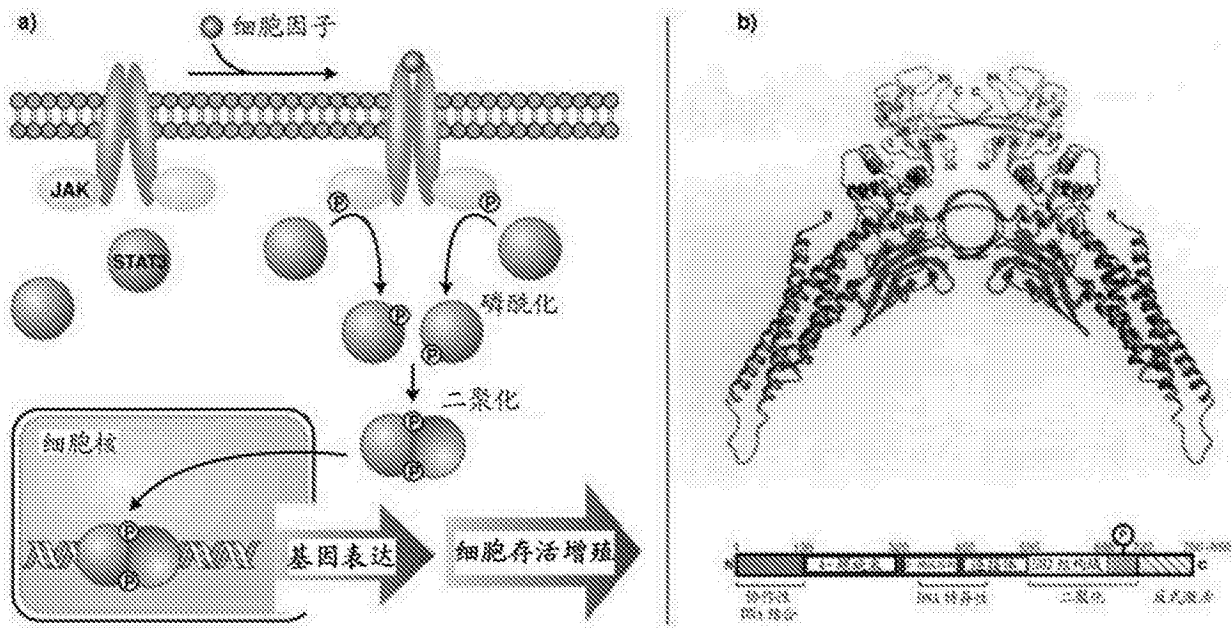


图1

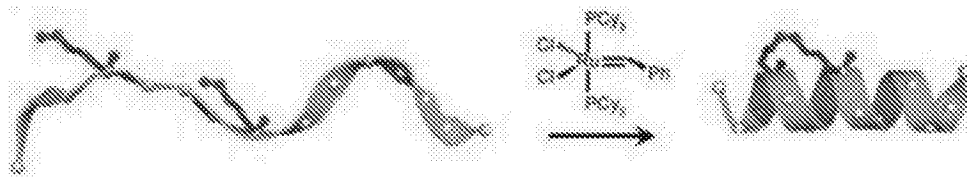


图2

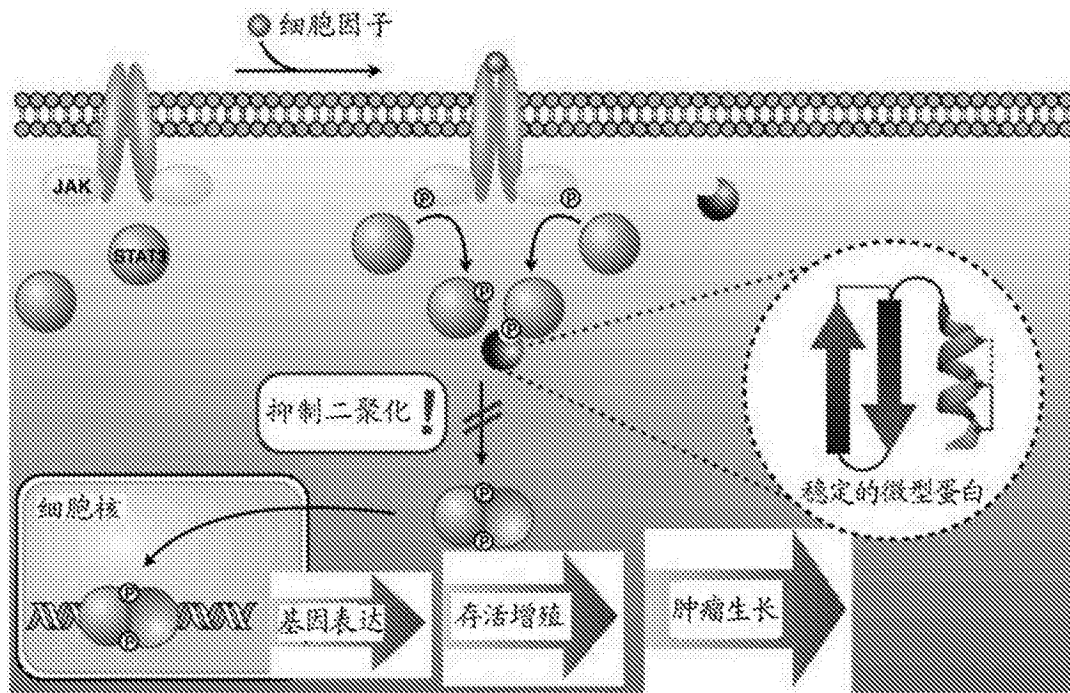


图3

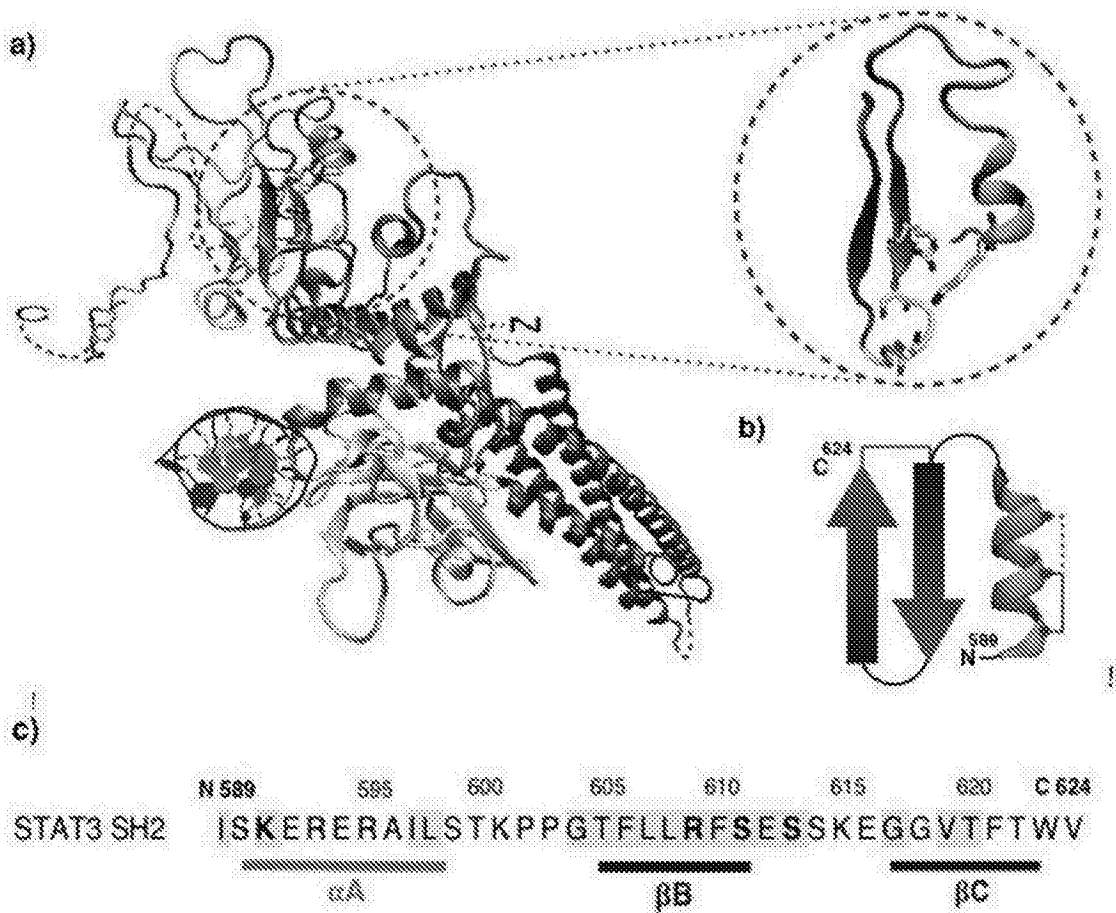


图4

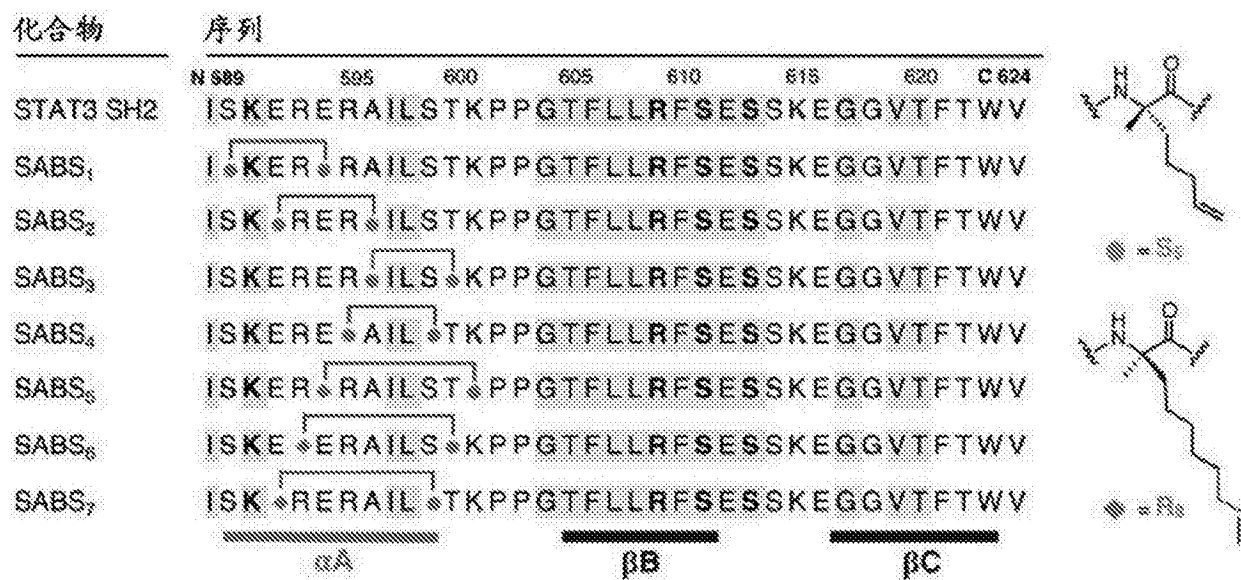


图5

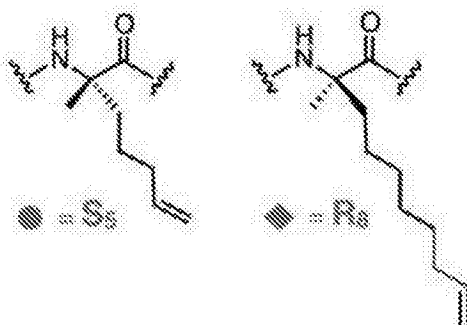
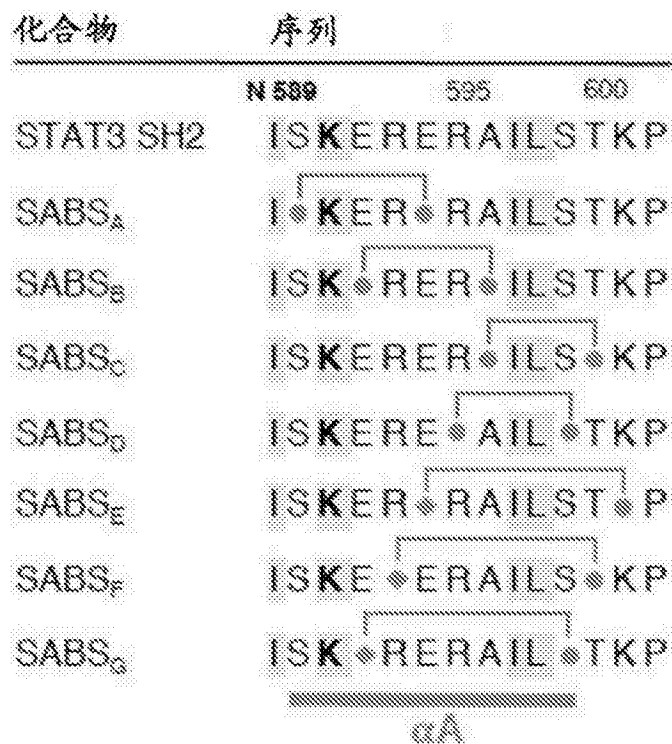


图6

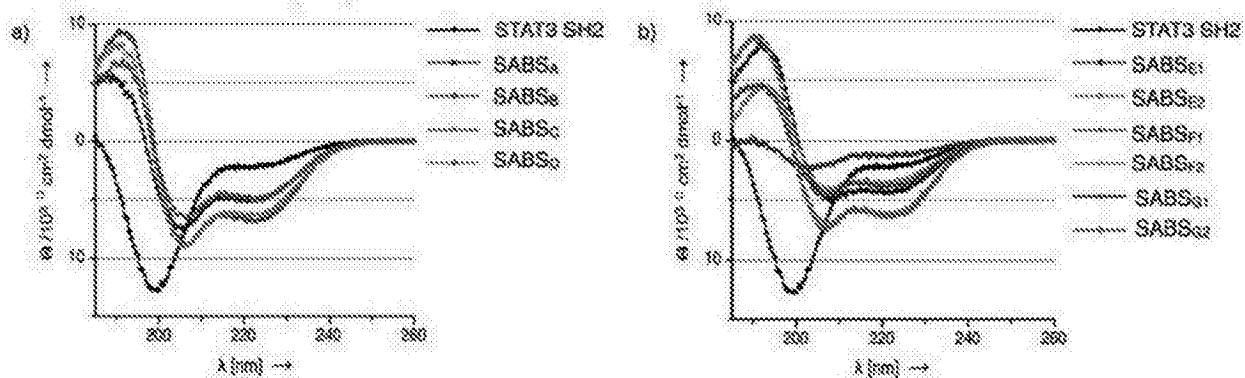


图7

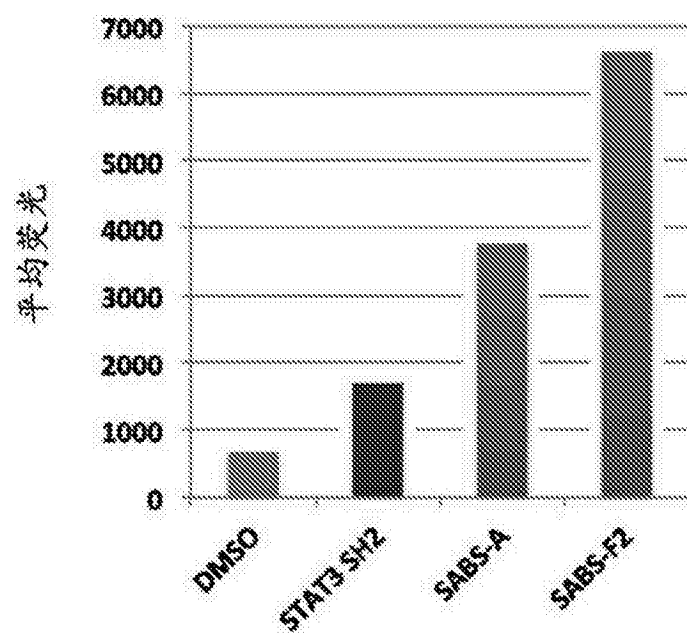


图8

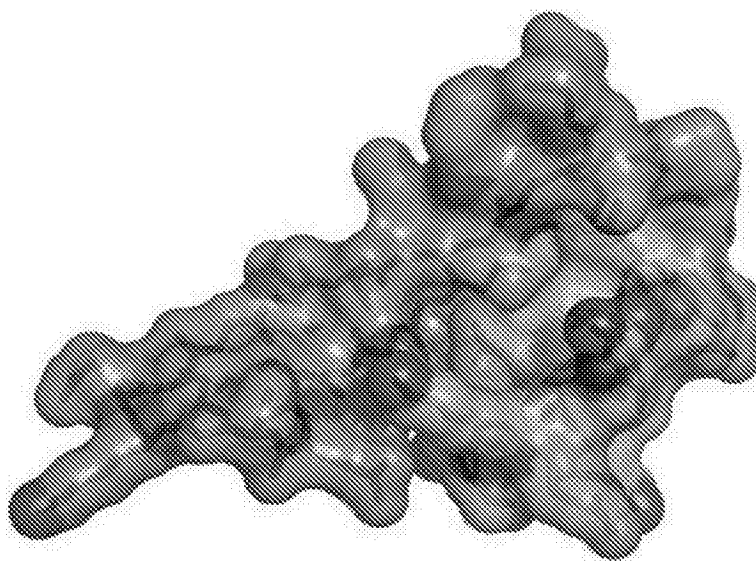


图9

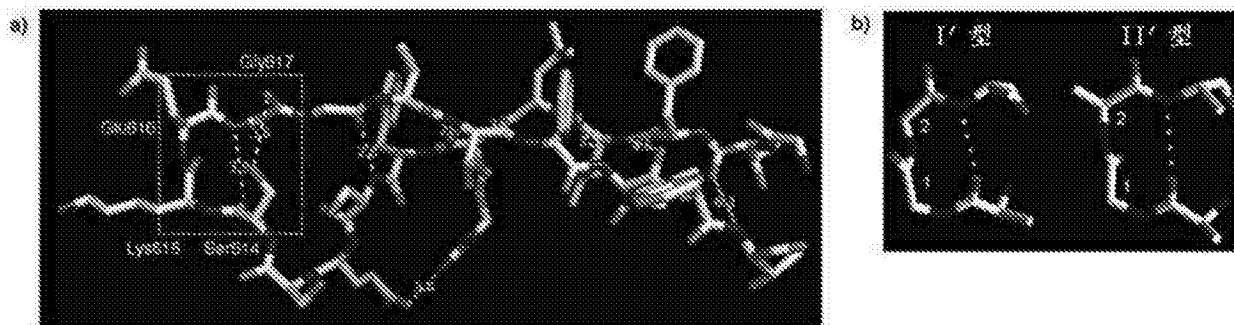


图10

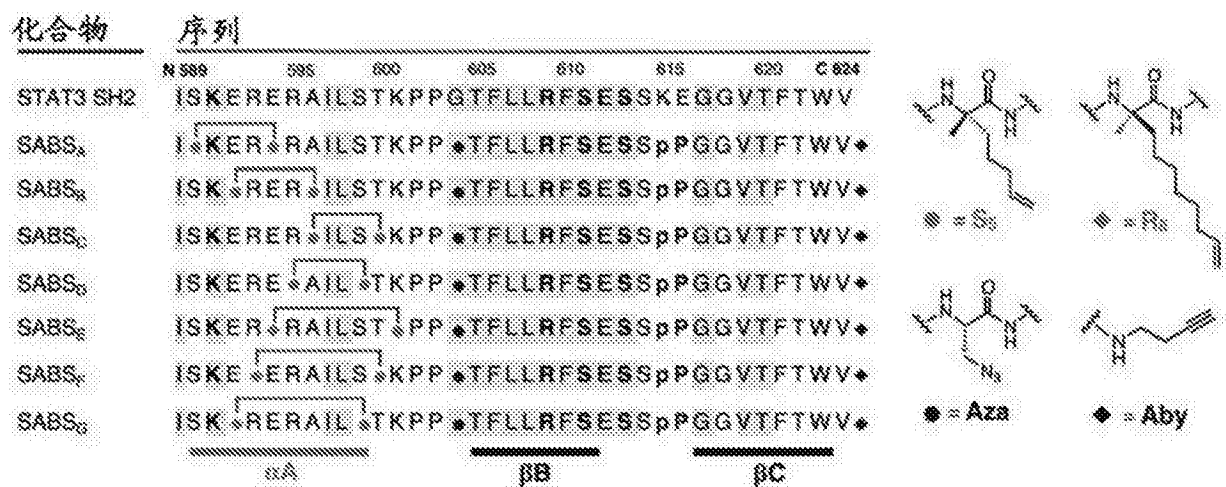


图11

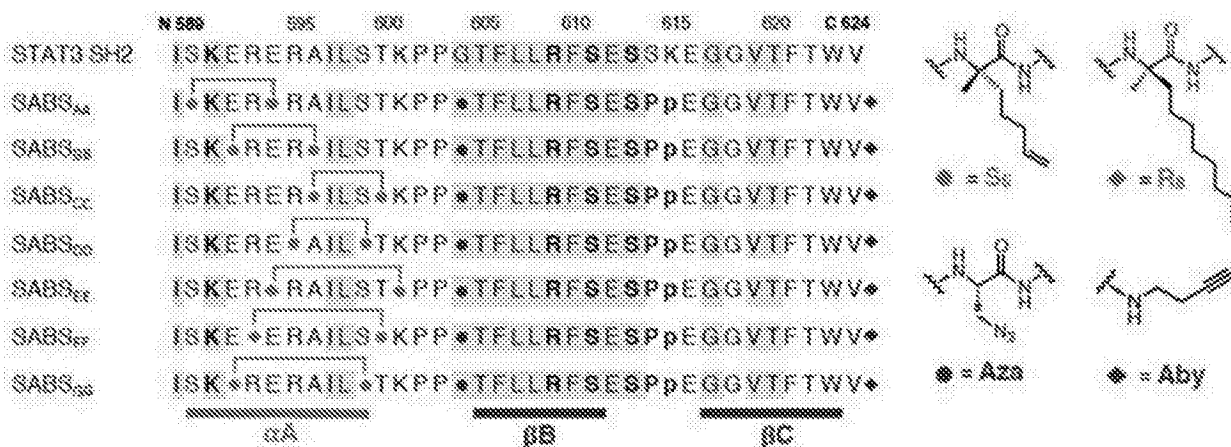


图12

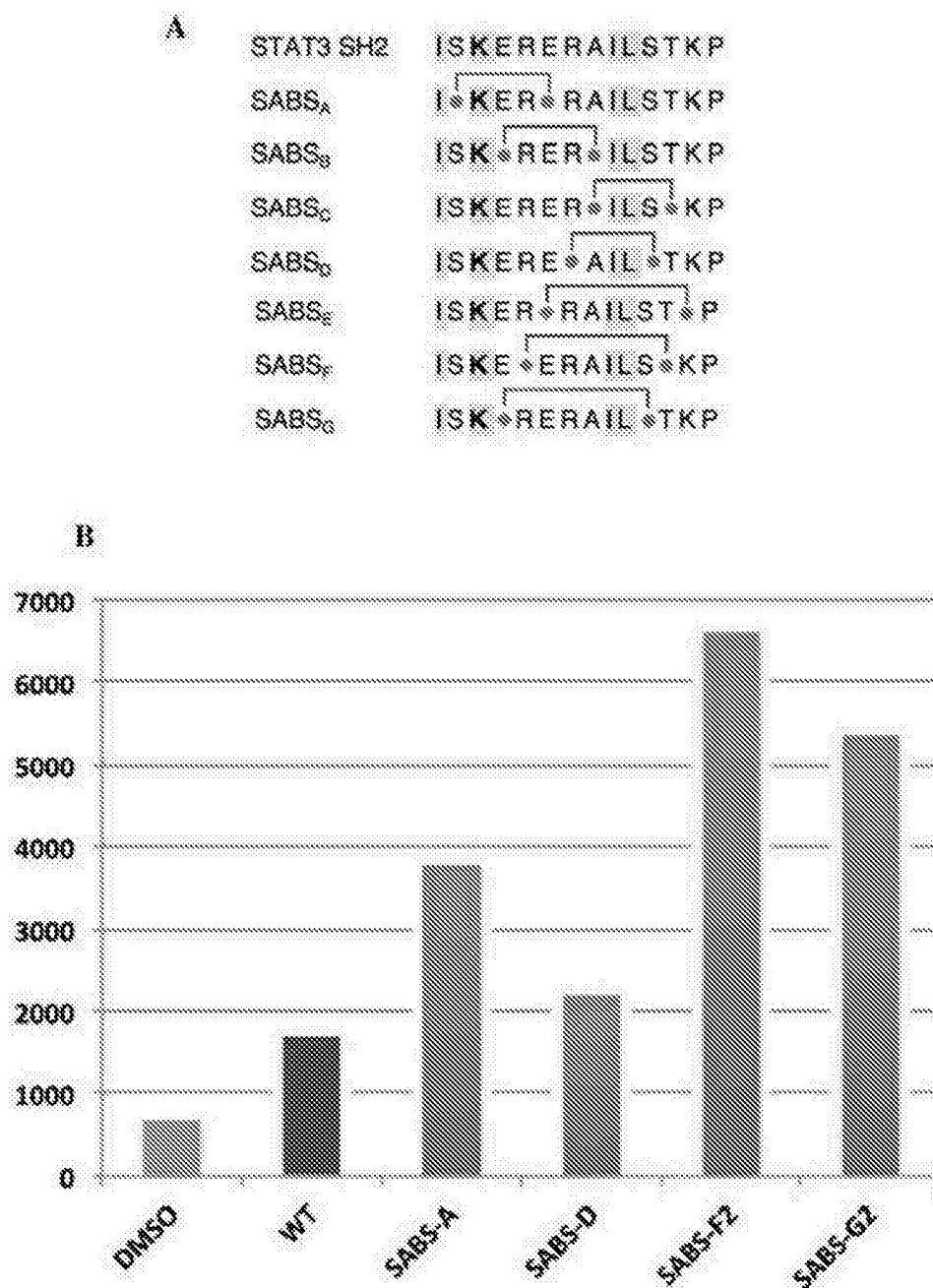


图13

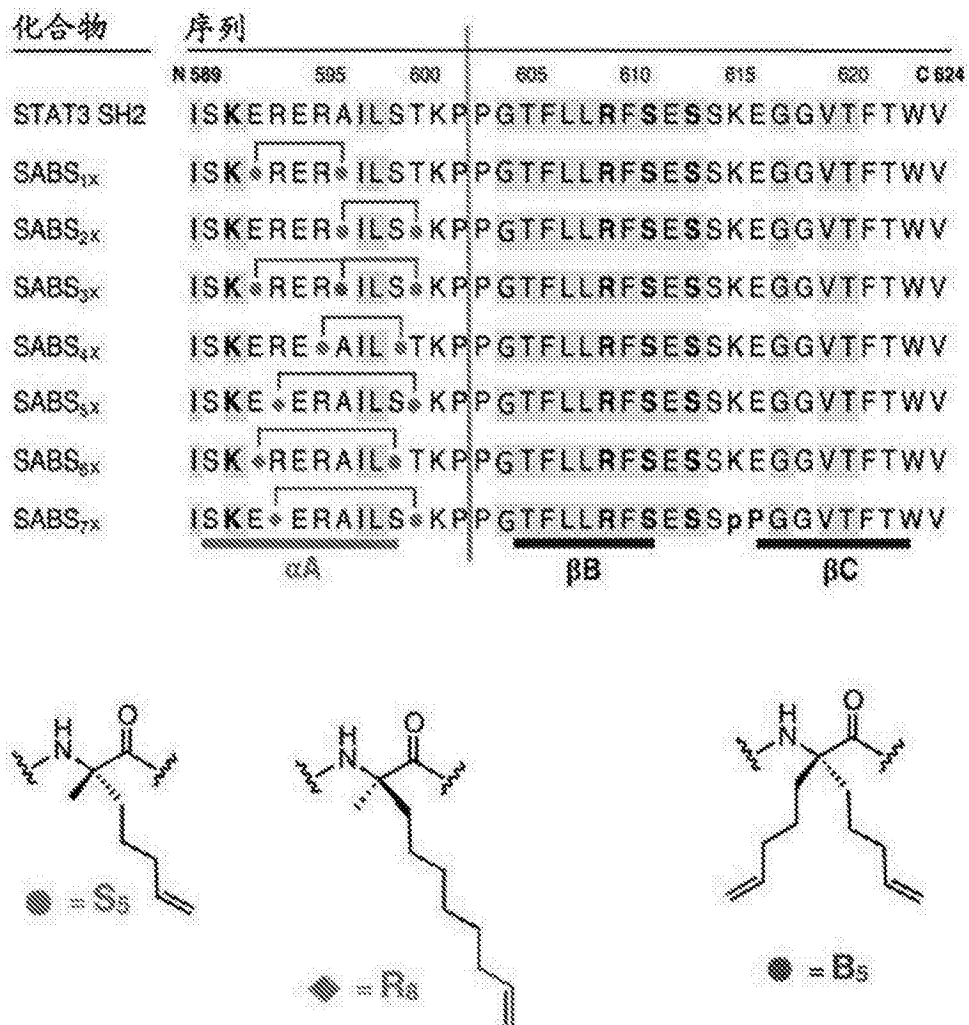
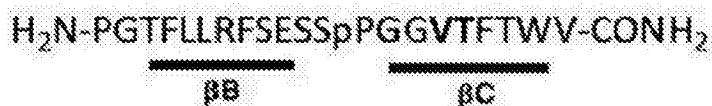
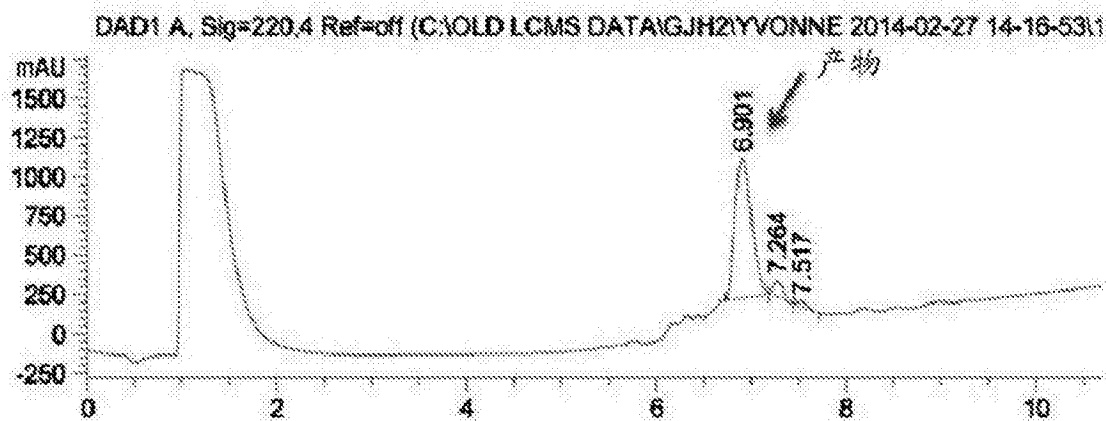


图14

A.

MS 计算值 $2381.68 \rightarrow [M+2H]^{2+} 1191.8$ 

B.

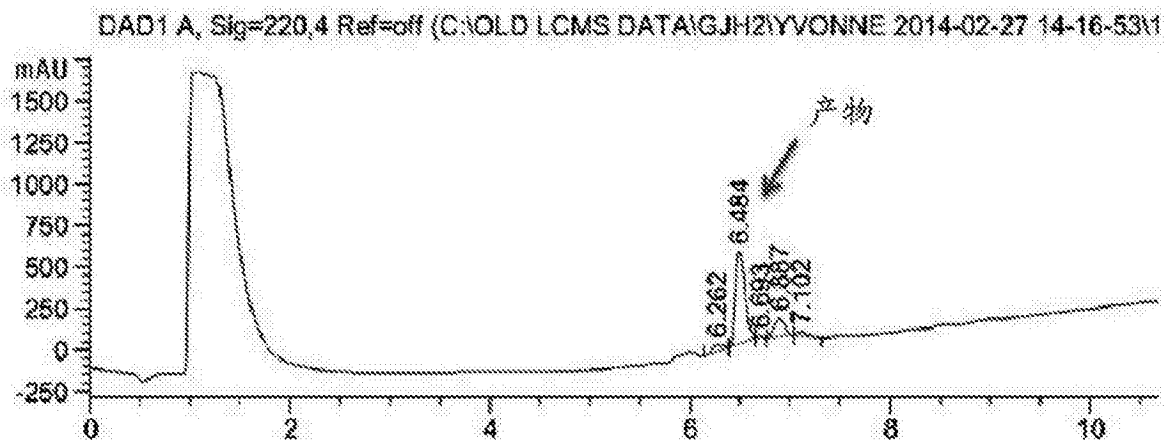

 MS 计算值 $2444.74 \rightarrow [M+2H]^{2+} 1223.4$
 $\rightarrow [M+3H]^{3+} 815.9$


图15

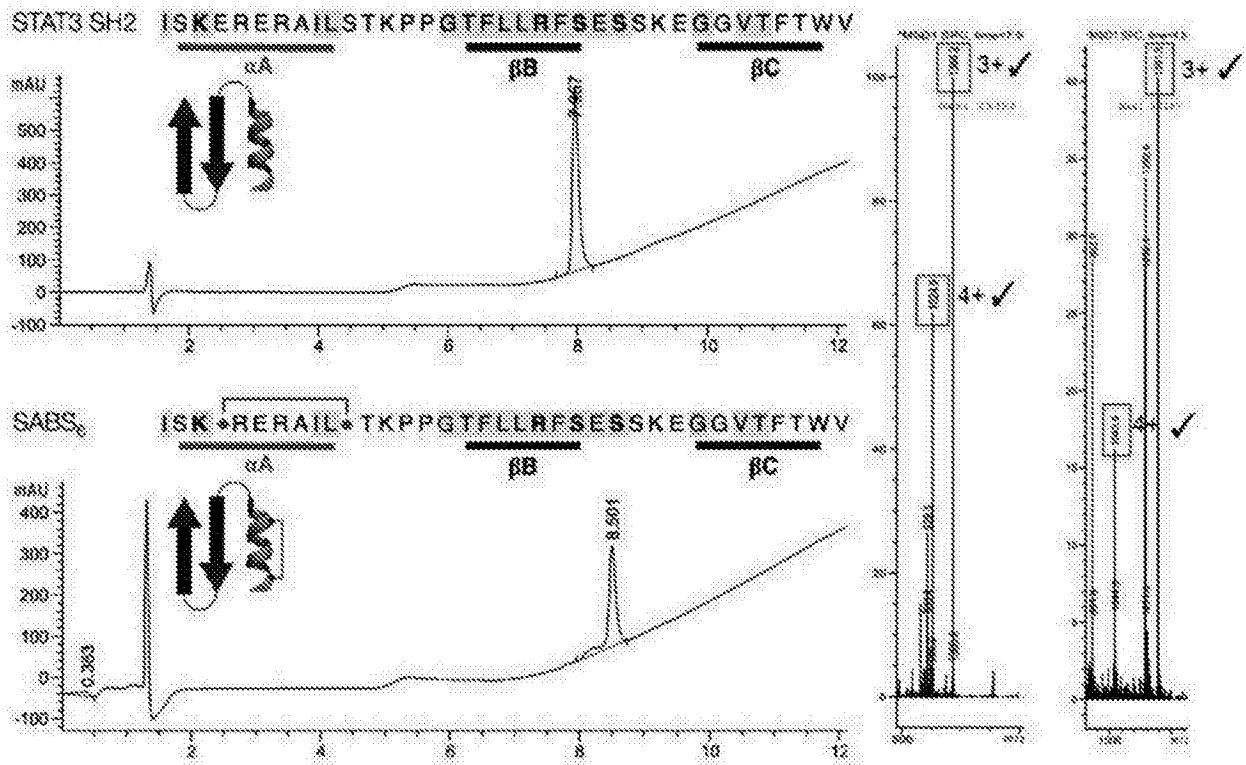


图16

化合物	序列
	N 589 595 600 605 610 615 620 C 624
STAT3 SH2	ISKERERAILSTKPPGTFLRLFSESSKEGGVTFTWV
SABS _{1V}	ISK●RER●ILSTKPP●TFLRLFSESSKEGGVTFTWV●
SABS _{2V}	ISKERER●ILS●KPP●TFLRLFSESSKEGGVTFTWV●
SABS _{3V}	ISK●RER●ILS●KPP●TFLRLFSESSKEGGVTFTWV●
SABS _{4V}	ISKERE●AIL●TKPP●TFLRLFSESSKEGGVTFTWV●
SABS _{5V}	ISKE●ERAILS●KPP●TFLRLFSESSKEGGVTFTWV●
SABS _{6V}	ISK●RERAIL●TKPP●TFLRLFSESSKEGGVTFTWV●
SABS _{7V}	ISKE●ERAILS●KPP●TFLRLFSESSpPGGVTFTWV●
	 αA  βB  βC

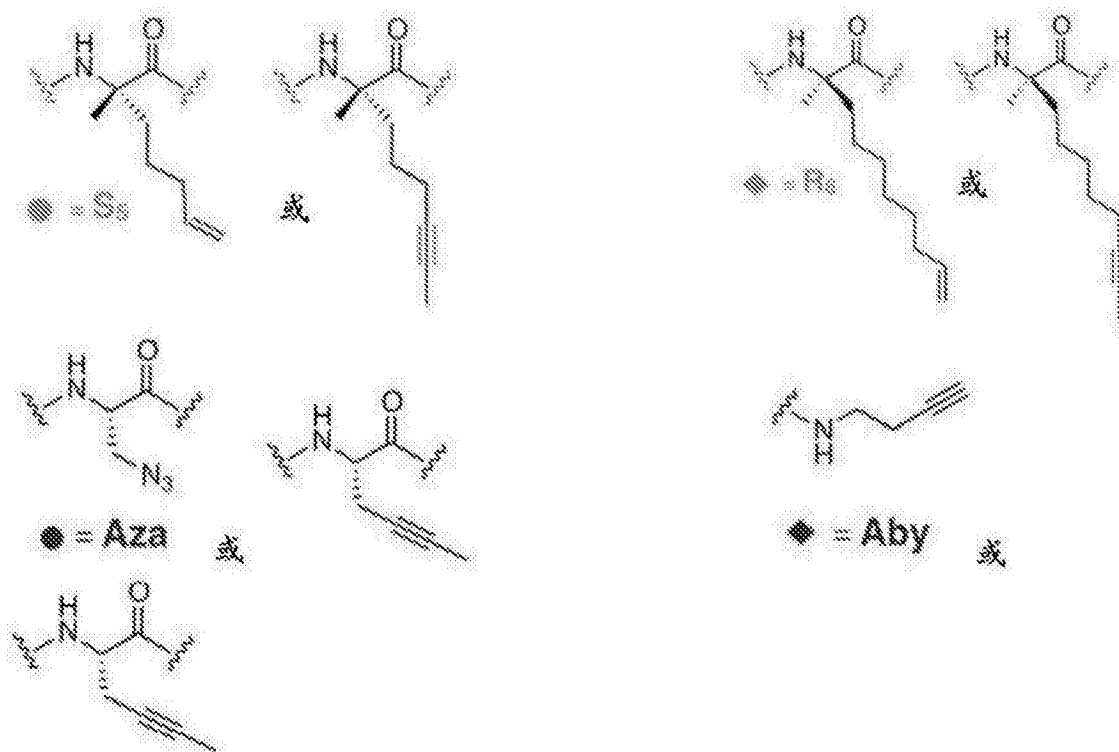


图17

A

具有标记 / 标记物 / 官能团的三唑

B

• 叁键的还原

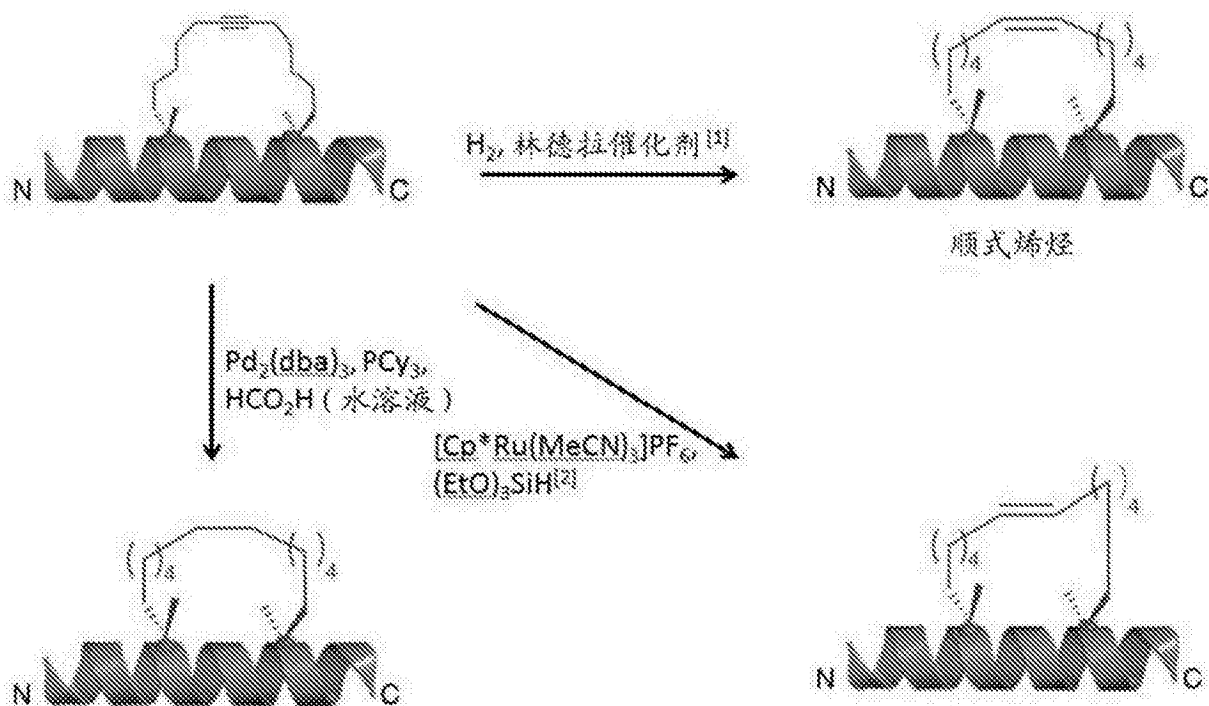


图18

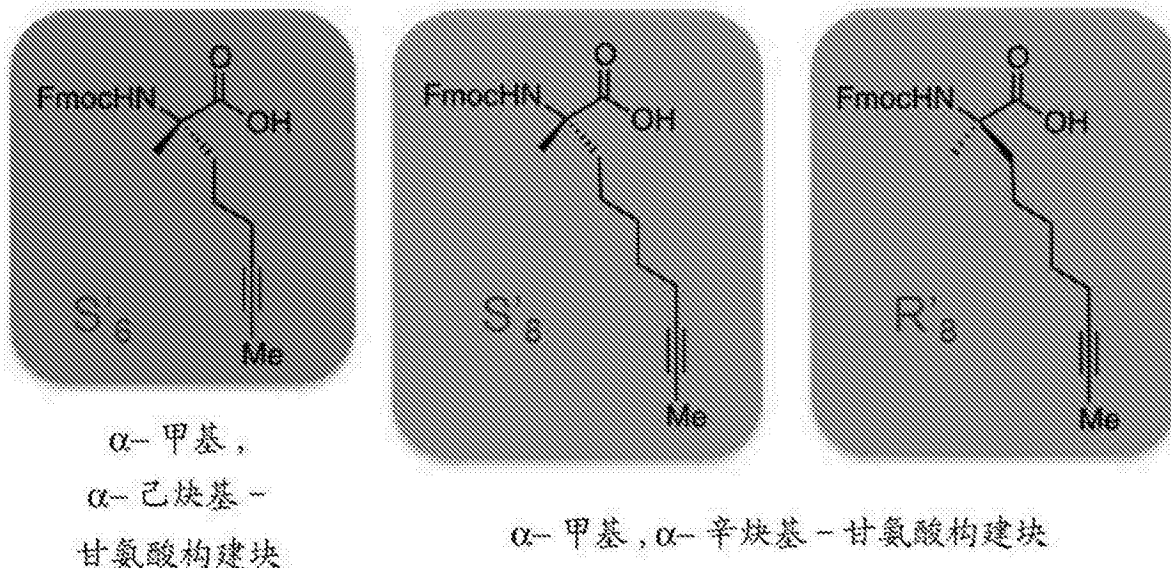


图19

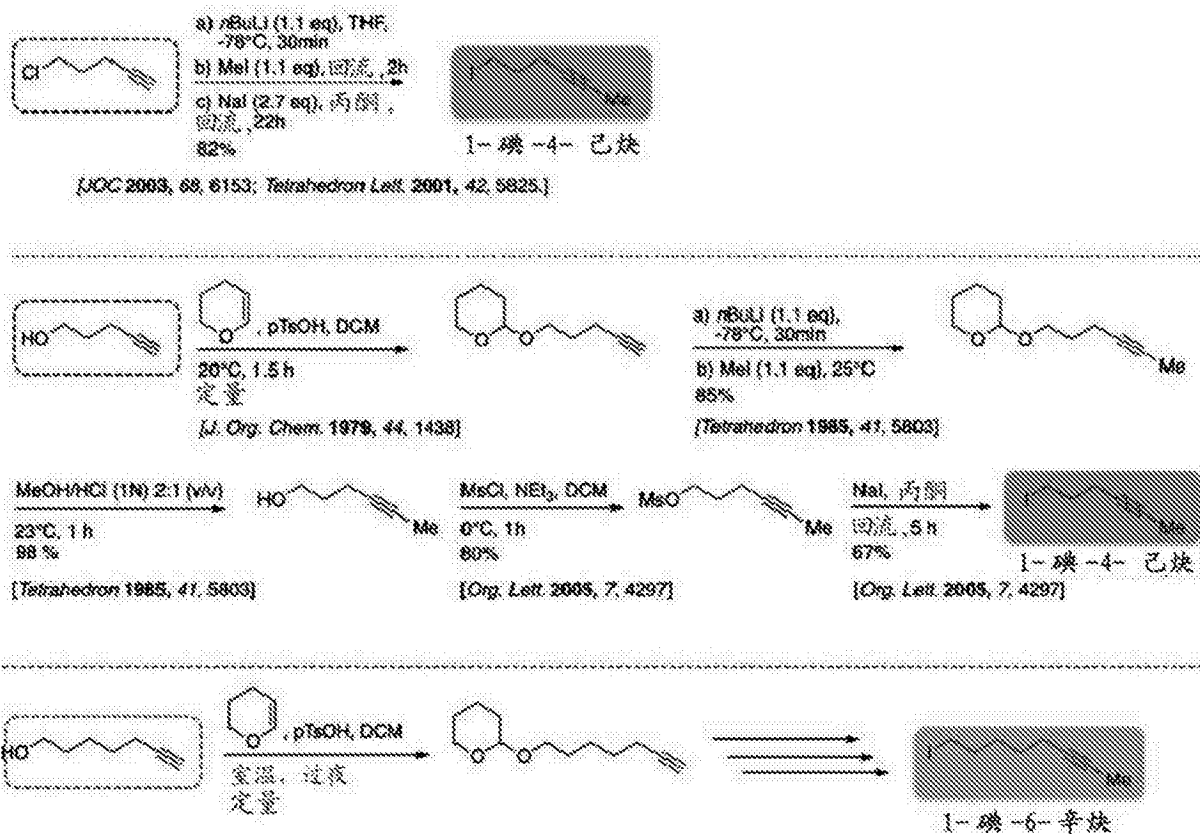


图20

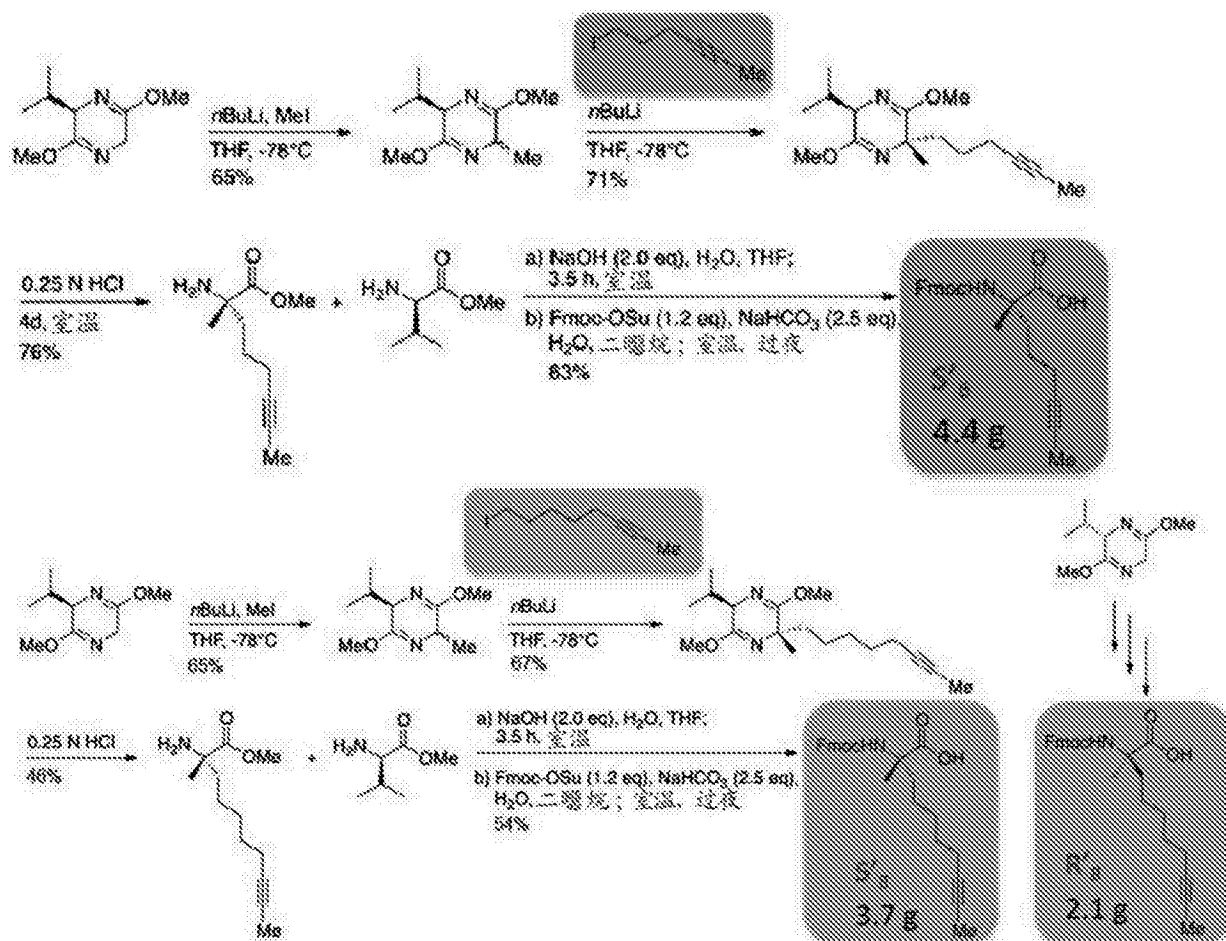


图21

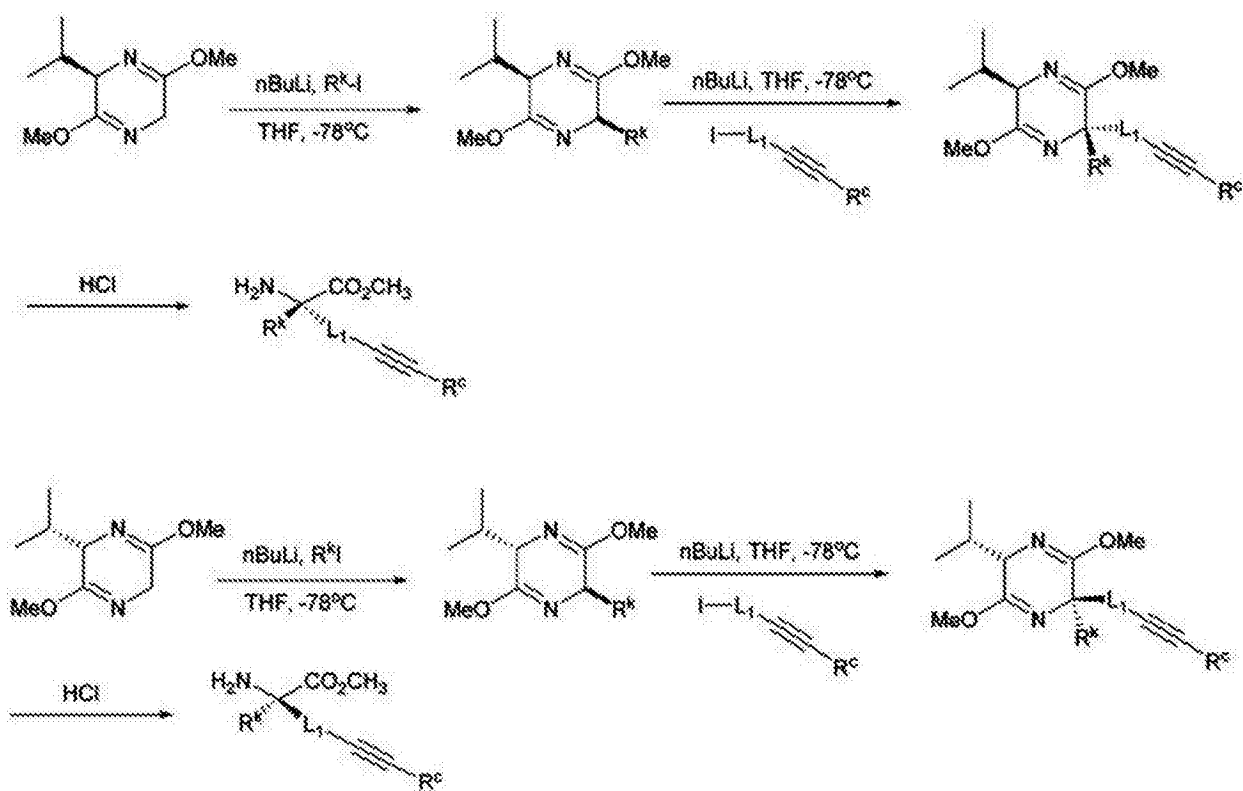


图22