



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117567535 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 20

(21) 申请号 202311509034.9

(22) 申请日 2016.09.12

(30) 优先权数据

- 62/216,858 2015.09.10 US
- 62/242,896 2015.10.16 US
- 62/387,480 2015.12.24 US
- 62/327,924 2016.04.26 US
- 62/344,341 2016.06.01 US
- 62/357,647 2016.07.01 US
- 62/381,442 2016.08.30 US

(62) 分案原申请数据

201680056941.4 2016.09.12

(71) 申请人 坦伯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 约瑟·梅西亚温图

小罗伯特·加尔莫

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 高瑜 郑霞

(51) Int. Cl.

- C07H 19/09 (2006.01)
- C07H 15/252 (2006.01)
- C07D 239/553 (2006.01)
- C07J 5/00 (2006.01)
- C07J 41/00 (2006.01)
- C07D 519/00 (2006.01)
- C07D 475/08 (2006.01)
- C07D 305/14 (2006.01)
- A61P 35/00 (2006.01)
- A61K 45/00 (2006.01)
- A61K 47/54 (2017.01)

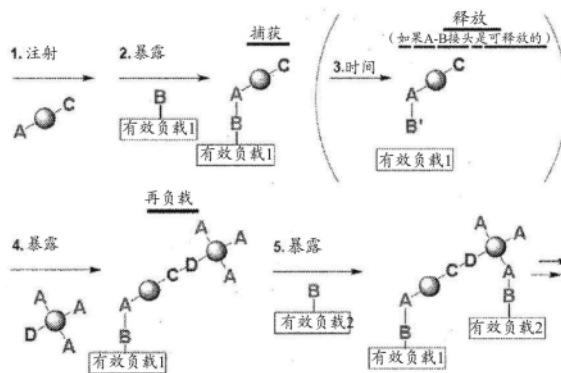
权利要求书2页 说明书90页 附图44页

(54) 发明名称

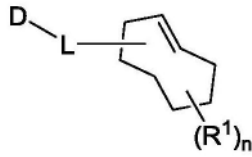
生物正交组合物

(57) 摘要

本申请涉及生物正交组合物。本披露提供用于在受试者中递送药剂的生物正交组合物。本披露还提供生产这些组合物的方法以及使用这些组合物的方法。



1. 一种式 (I) 的官能化有效负载,



(I),

其中

D 是有效负载,其中所述有效负载是用于递送至受试者中的目标部位的药剂;

L 是接头;

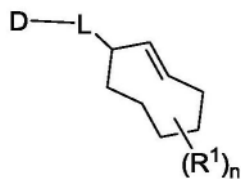
R^1 在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、杂烷基、卤素、氰基、硝基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1d}$ 、 $-SO_2R^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1f}$ 和 $-P(O)OR^{1g}R^{1h}$;

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 和 R^{1h} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基和环烯基;并且

n 是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13;

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基和环烯基在每次出现时独立地被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个取代基取代,这些取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、 $=O$ 、 $=S$ 、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、 $-COOH$ 、酮、酰胺、氨基甲酸酯、甲硅烷基、取代的甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、烷基硫烷基、硫烷基、以及酰基。

2. 根据权利要求1所述的官能化有效负载,或其药学上可接受的盐,其中所述官能化有效负载具有式:



其中

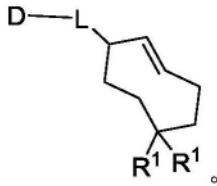
R^1 在每次出现时独立地是烷基或杂烷基;并且

所述烷基和杂烷基独立地被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个取代基取代,这些取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、 $=O$ 、 $=S$ 、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、 $-COOH$ 、酮、酰胺、氨基甲酸酯、甲硅烷基、取代的甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、烷基硫烷基、硫烷基、以

及酰基。

3. 根据权利要求2所述的官能化有效负载,或其药学上可接受的盐,其中n是2。

4. 根据权利要求2或3所述的官能化有效负载,或其药学上可接受的盐,其中所述官能化有效负载具有式:



5. 根据权利要求4所述的官能化有效负载,或其药学上可接受的盐,其中R¹的所述烷基和杂烷基独立地被0、1或2个取代基取代,这些取代基各自独立地选自由以下组成的组: =O、羟基和-COOH。

6. 根据权利要求5所述的官能化有效负载,或其药学上可接受的盐,其中

R¹在一次出现时为烷基;并且

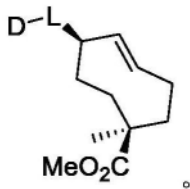
R¹在第二次出现时为杂烷基。

7. 根据权利要求4所述的官能化有效负载,或其药学上可接受的盐,其中所述杂烷基是烷基,在所述烷基中的碳原子中的一个或多个已被独立地选自O或N的杂原子替代。

8. 根据权利要求7所述的官能化有效负载,或其药学上可接受的盐,其中在所述杂烷基中的氧杂原子被氧化。

9. 根据权利要求8所述的官能化有效负载,或其药学上可接受的盐,其中所述杂烷基包含酰胺。

10. 根据权利要求6所述的官能化有效负载,或其药学上可接受的盐,其中所述官能化有效负载具有式:



生物正交组合物

本申请是申请日为2016年9月12日,申请号为201680056941.4,发明名称为“生物正交组合物”的申请的分案申请。

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2015年9月10日提交的美国临时申请号62/216,858;2015年10月16日提交的美国临时申请号62/242,896;2015年12月24日提交的美国临时申请号62/387,480;2016年4月26日提交的美国临时申请号62/327,924;2016年6月1日提交的美国临时申请号62/344,341;2016年7月1日提交的美国临时申请号62/357,647;以及2016年8月30日提交的美国临时申请号62/381,442的优先权;这些临时申请各自通过引用以其全部内容结合在此。

政府利益的声明

[0002] 本发明是由美国国家科学基金会 (National Science Foundation) 资助的在合同号1549133下由政府支持进行的。政府在本发明中享有一定的权利。

技术领域

[0003] 本披露提供生物正交组合物和使用这些生物正交组合物在受试者中递送药剂的方法。还在此描述了这些生物正交组合物的方面以及生产这些生物正交组合物的方法。

背景技术

[0004] 典型地,医师依赖全身性药物用于治疗各种医学病状。物理药物递送系统的使用可以帮助医师优化治疗剂到身体特定部位的递送,以及促进在期望的时间或间隔递送治疗剂。然而,在初始干预后,医师仍然依赖需要频繁给药并且可能具有有毒副作用的全身性药物。现有生物材料可以充当治疗剂的贮库,这些治疗剂可以通过扩散或降解释放到体内。然而,大多数生物材料在植入后不能进行调节或改性,并且通常在植入后不久就表现出初始活性突释。这些问题可能限制生物材料用于需要特定给药方案(如有待在不同时间点给予的剂量)的医学病状或者用于其中最有效的治疗剂在植入生物材料后数小时或数天(例如,在获得培养结果或病理学结果之后)被鉴别的医学病状的应用。

[0005] 生物正交共轭或点击反应是在生物系统中发现的选择性和正交(不与相互作用)功能性,并且已用于化学、化学生物学、分子诊断学、以及医学领域中的各种应用,其中这些反应可以用于促进分子、细胞、颗粒、以及表面的选择性操作,以及体外和体内生物分子的标记和追踪。这些反应包括施陶丁格 (Staudinger) 连接、叠氮化物-环辛炔环加成和反电子需求狄尔斯-阿尔德反应 (Diels-Alder reaction)。

发明内容

[0006] 本披露提供用于在受试者中递送药剂的生物正交组合物。本披露还提供生产这些组合物的方法以及使用这些组合物的方法。

[0007] 本披露的方面包括一种包含载体的载体组合物,其中该载体是水凝胶载体或载体

颗粒。该载体组合物还包含第一结合剂,该第一结合剂附接至该载体并包含第一生物正交官能团,该第一生物正交官能团是第一互补结合对的成员;第二结合剂,该第二结合剂附接至该载体并包含第二生物正交官能团,该第二生物正交官能团是不同于该第一互补结合对的第二互补结合对的成员。此外,如果该载体包含载体颗粒,则该载体组合物可以包含附接至该载体颗粒的靶向剂。

[0008] 在一些实施例中,该载体是水凝胶载体。在一些实施例中,该载体是载体颗粒并且该载体组合物包含附接至该载体颗粒的靶向剂。在一些实施例中,该载体组合物包含将第一结合剂共价连接至载体的第一接头。在一些实施例中,该载体组合物包含将第二结合剂共价连接至载体的第二接头。在一些实施例中,该第一生物正交官能团和该第二生物正交官能团是反式环辛烯和叠氮化物。在一些实施例中,该第一生物正交官能团和该第二生物正交官能团是反式环辛烯和炔烃。在一些实施例中,该第一生物正交官能团和该第二生物正交官能团是四嗪和叠氮化物。在一些实施例中,该第一生物正交官能团和该第二生物正交官能团是四嗪和炔烃。在一些实施例中,该第一结合剂与第一官能化有效负载共价结合。在一些实施例中,该第一官能化有效负载包含选择性地结合至该第一结合剂的第一互补结合剂、第一有效负载、以及将该第一互补结合剂共价连接至该第一有效负载的接头。在一些实施例中,该第一有效负载包含治疗剂、诊断剂或靶向剂。在一些实施例中,该接头包含可释放接头。在一些实施例中,该第二结合剂与第二官能化有效负载共价结合。在一些实施例中,该第二官能化有效负载包含选择性地结合至该第二结合剂的第二互补结合剂、第二有效负载、以及将该第二互补结合剂共价连接至该第二有效负载的接头。在一些实施例中,该第二有效负载包含治疗剂、诊断剂或靶向剂。在一些实施例中,该接头包含可释放接头。在一些实施例中,该载体颗粒是纳米颗粒或微颗粒。

[0009] 本披露的方面包括一种用于将有效量的有效负载递送至受试者中的目标位置的方法,其中该方法包括向该受试者给予载体组合物。该载体组合物包含载体,其中该载体是水凝胶载体或载体颗粒。该载体组合物还包含第一结合剂,该第一结合剂附接至该载体并包含第一生物正交官能团,该第一生物正交官能团是第一互补结合对的成员;第二结合剂,该第二结合剂附接至该载体并包含第二生物正交官能团,该第二生物正交官能团是不同于该第一互补结合对的第二互补结合对的成员。此外,如果该载体包含载体颗粒,则该载体组合物可以进一步包含附接至该载体颗粒的靶向剂。该方法还包括向该受试者给予第一官能化有效负载,该第一官能化有效负载包含选择性地结合至该第一结合剂的第一互补结合剂、第一有效负载、以及将该第一互补结合剂共价连接至该第一有效负载的接头,以使得该第一官能化有效负载结合至该载体组合物。

[0010] 在一些实施例中,该接头包含可释放接头,并且该方法还包括释放该第一有效负载,从而将该第一有效负载递送至该受试者中的该目标位置。在一些实施例中,该方法包括向该受试者给予第二官能化有效负载,该第二官能化有效负载包含选择性地结合至该第二结合剂的第二互补结合剂、第二有效负载、以及将该第二互补结合剂共价连接至该第二有效负载的接头,以使得该第二官能化有效负载结合至该载体组合物。在一些实施例中,该接头包括可释放接头,并且该方法还包括释放该第二有效负载,从而将该第二有效负载递送至受试者中的该目标位置。在一些实施例中,该方法包括向该受试者给予第二载体组合物,其中该第二载体组合物包含第二载体;附接至该第二载体的第二互补结合剂,该第二互补

结合剂选择性地结合至该第二结合剂;以及第三结合剂,该第三结合剂附接至该第二载体并包含第三生物正交官能团,以使得该第二载体组合物结合至该载体组合物。在一些实施例中,该第一结合剂具有比该第二结合剂更短的体内半衰期。在一些实施例中,该第一结合剂具有比该第二结合剂更长的体内半衰期。

[0011] 本披露的方面还包括一种试剂盒。该试剂盒包括一种包含载体的载体组合物,其中该载体是水凝胶载体或载体颗粒。该载体组合物还包含第一结合剂,该第一结合剂附接至该载体并包含第一生物正交官能团,该第一生物正交官能团是第一互补结合对的成员;第二结合剂,该第二结合剂附接至该载体并包含第二生物正交官能团,该第二生物正交官能团是不同于该第一互补结合对的第二互补结合对的成员。此外,如果该载体包含载体颗粒,则该载体组合物进一步包含附接至该载体颗粒的靶向剂。该试剂盒还包括含有该载体组合物的包装。

[0012] 在一些实施例中,该试剂盒包括第一官能化有效负载。在一些实施例中,该第一官能化有效负载包含选择性地结合至该第一结合剂的第一互补结合剂、第一有效负载、以及将该第一互补结合剂共价连接至该第一有效负载的接头。在一些实施例中,该试剂盒包括第二官能化有效负载。在一些实施例中,该第二官能化有效负载包含选择性地结合至该第二结合剂的第二互补结合剂、第二有效负载、以及将该第二互补结合剂共价连接至该第二有效负载的接头。

本申请提供了如下内容:

1)、一种载体组合物,该载体组合物包含:

载体,其中该载体包含水凝胶载体或载体颗粒;

第一结合剂,该第一结合剂附接至该载体并包含第一生物正交官能团,该第一生物正交官能团是第一互补结合对的成员;

第二结合剂,该第二结合剂附接至该载体并包含第二生物正交官能团,该第二生物正交官能团是不同于该第一互补结合对的第二互补结合对的成员;并且

其中如果该载体包含该载体颗粒,则该载体组合物进一步包含附接至该载体颗粒的靶向剂。

2)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,其中该载体包含水凝胶载体。

3)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,其中该载体是载体颗粒并且该载体组合物包含附接至该载体颗粒的该靶向剂。

4)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,该载体组合物进一步包含将该第一结合剂共价连接至该载体的第一接头。

5)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,该载体组合物进一步包含将该第二结合剂共价连接至该载体的第二接头。

6)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,其中该第一生物正交官能团和该第二生物正交官能团是反式环辛烯和叠氮化物。

7)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,其中该第一生物正交官能团和该第二生物正交官能团是反式环辛烯和炔烃。

8)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,其中该第一生物正交官能团和该第二生物正交官能团是四嗪和叠氮化物。

9)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,其中该第一生物正交官能团和该第二生物正交官能团是四嗪和炔烃。

10)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,其中该第一结合剂共价结合至第一官能化有效负载。

11)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,其中该第一官能化有效负载包含选择性地结合至该第一结合剂的第一互补结合剂、第一有效负载、以及将该第一互补结合剂共价连接至该第一有效负载的接头。

12)、根据项目11)所述的载体组合物,其中该第一有效负载包含治疗剂、诊断剂或靶向剂。

13)、如项目11)所述的载体组合物,其中该接头包含可释放接头。

14)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,其中该第二结合剂共价结合至第二官能化有效负载。

15)、如项目14)所述的载体组合物,其中该第二官能化有效负载包含选择性地结合至该第二结合剂的第二互补结合剂、第二有效负载、以及将该第二互补结合剂共价连接至该第二有效负载的接头。

16)、根据项目15)所述的载体组合物,其中该第二有效负载包含治疗剂、诊断剂或靶向剂。

17)、如项目15)所述的载体组合物,其中该接头包含可释放接头。

18)、如项目1)至3)中任一项所述的载体组合物,其中该载体颗粒是纳米颗粒或微颗粒。

19)、一种用于将有效量的有效负载递送至受试者中的目标位置的方法,该方法包括:

向该受试者给予载体组合物,该载体组合物包含:

载体,其中该载体包含水凝胶载体或载体颗粒;

第一结合剂,该第一结合剂附接至该载体并包含第一生物正交官能团,该第一生物正交官能团是第一互补结合对的成员;

第二结合剂,该第二结合剂附接至该载体并包含第二生物正交官能团,该第二生物正交官能团是不同于该第一互补结合对的第二互补结合对的成员;并且

其中如果该载体包含该载体颗粒,则该载体组合物进一步包含附接至该载体颗粒的靶向剂;并且

向该受试者给予第一官能化有效负载,该第一官能化有效负载包含选择性地结合至该第一结合剂的第一互补结合剂、第一有效负载、以及将该第一互补结合剂共价连接至该第一有效负载的接头,以使得该第一官能化有效负载结合至该载体组合物。

20)、如项目19)所述的方法,其中该接头包含可释放接头,并且该方法进一步包括释放该第一有效负载,从而将该第一有效负载递送至该受试者中的该目标位置。

21)、如项目19)所述的方法,该方法进一步包括向该受试者给予第二官能化有效负载,该第二官能化有效负载包含选择性地结合至该第二结合剂的第二互补结合剂、第二有效负载、以及将该第二互补结合剂共价连接至该第二有效负载的接头,以使得该第二官能化有效负载结合至该载体组合物。

22)、如项目21)所述的方法,其中该接头包含可释放接头,并且该方法进一步包括释放该第二有效负载,从而将该第二有效负载递送至该受试者中的该目标位置。

23)、如项目19)所述的方法,该方法进一步包括向该受试者给予第二载体组合物,其中该第二载体组合物包含:

第二载体;

附接至该第二载体的第二互补结合剂,该第二互补结合剂选择性地结合至该第二结合剂;以及

第三结合剂,该第三结合剂附接至该第二载体并包含第三生物正交官能团,以使得该第二载体组合物结合至该载体组合物。

24)、如项目19)所述的方法,其中该第一结合剂具有比该第二结合剂更短的体内半衰期。

25)、如项目19)所述的方法,其中该第一结合剂具有比该第二结合剂更长的体内半衰期。

26)、一种试剂盒,该试剂盒包含:

载体组合物,该载体组合物包含:

载体,其中该载体包含水凝胶载体或载体颗粒;

第一结合剂,该第一结合剂附接至该载体并包含第一生物正交官能团,该第一生物正交官能团是第一互补结合对的成员;

第二结合剂,该第二结合剂附接至该载体并包含第二生物正交官能团,该第二生物正交官能团是不同于该第一互补结合对的第二互补结合对的成员;并且

其中如果该载体包含该载体颗粒,则该载体组合物进一步包含附接至该载体颗粒的靶向剂;以及

含有该载体组合物的包装。

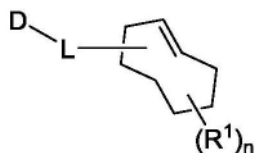
27)、如项目26)所述的试剂盒,该试剂盒进一步包括第一官能化有效负载。

28)、如项目27)所述的试剂盒,其中该第一官能化有效负载包含选择性地结合至该第一结合剂的第一互补结合剂、第一有效负载、以及将该第一互补结合剂共价连接至该第一有效负载的接头。

29)、如项目26)所述的试剂盒,该试剂盒进一步包括第二官能化有效负载。

30)、如项目29)所述的试剂盒,其中该第二官能化有效负载包含选择性地结合至该第二结合剂的第二互补结合剂、第二有效负载、以及将该第二互补结合剂共价连接至该第二有效负载的接头。

31)、一种具有式(I)的官能化有效负载,



(I),

其中

D是有效负载;

L是接头；

R^1 在每次出现时独立地选自下组，该组由以下组成：卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1d}$ 、 $-SO_2R^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1f}$ 、以及 $-P(O)OR^{1g}R^{1h}$ ；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、以及 R^{1h} 各自独立地选自下组，该组由以下组成：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基；并且

n是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13；

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基在每次出现时独立地被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个取代基取代，这些取代基各自独立地选自下组，该组由以下组成：卤素、=O、=S、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、 $-COOH$ 、酮、酰胺、氨基甲酸酯、甲硅烷基、取代的甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、烷基硫烷基、硫烷基、以及酰基。

32)、如项目31)所述的官能化有效负载，其中D是抗生素剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗癌剂、心血管剂、CNS剂、抗炎/抗关节炎剂、抗TB/抗麻风病剂、抗组胺/呼吸病症剂、皮质类固醇剂、免疫抑制剂或抗溃疡剂。

33)、根据项目31)或项目32)所述的官能化有效负载，其中D选自以下中的至少一种：紫杉醇、阿霉素、柔红霉素、依托泊苷、伊立替康、SN-38、多西他赛、吉西他滨、鬼臼毒素、卡莫司汀、伊沙匹隆、帕妥匹隆、环孢菌素A、雷帕霉素、两性霉素、万古霉素、达托霉素、多西环素、头孢曲松、甲氧苄氨嘧啶、磺胺甲噁唑、阿昔洛韦、制霉菌素、两性霉素B、氟胞嘧啶、恩曲他滨、庆大霉素、粘菌素、左旋多巴、奥司他韦、头孢氨苄、5-氨基乙酰丙酸、半胱氨酸、塞来昔布、以及尼莫地平。

34)、如项目31) -33)中任一项所述的官能化有效负载，其中D包含放射性核素。

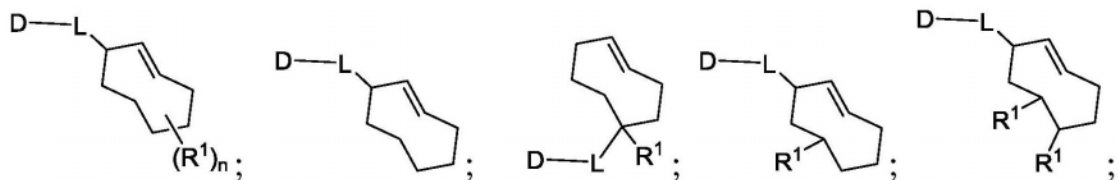
35)、如项目31) -34)中任一项所述的官能化有效负载，其中L是牺牲型接头。

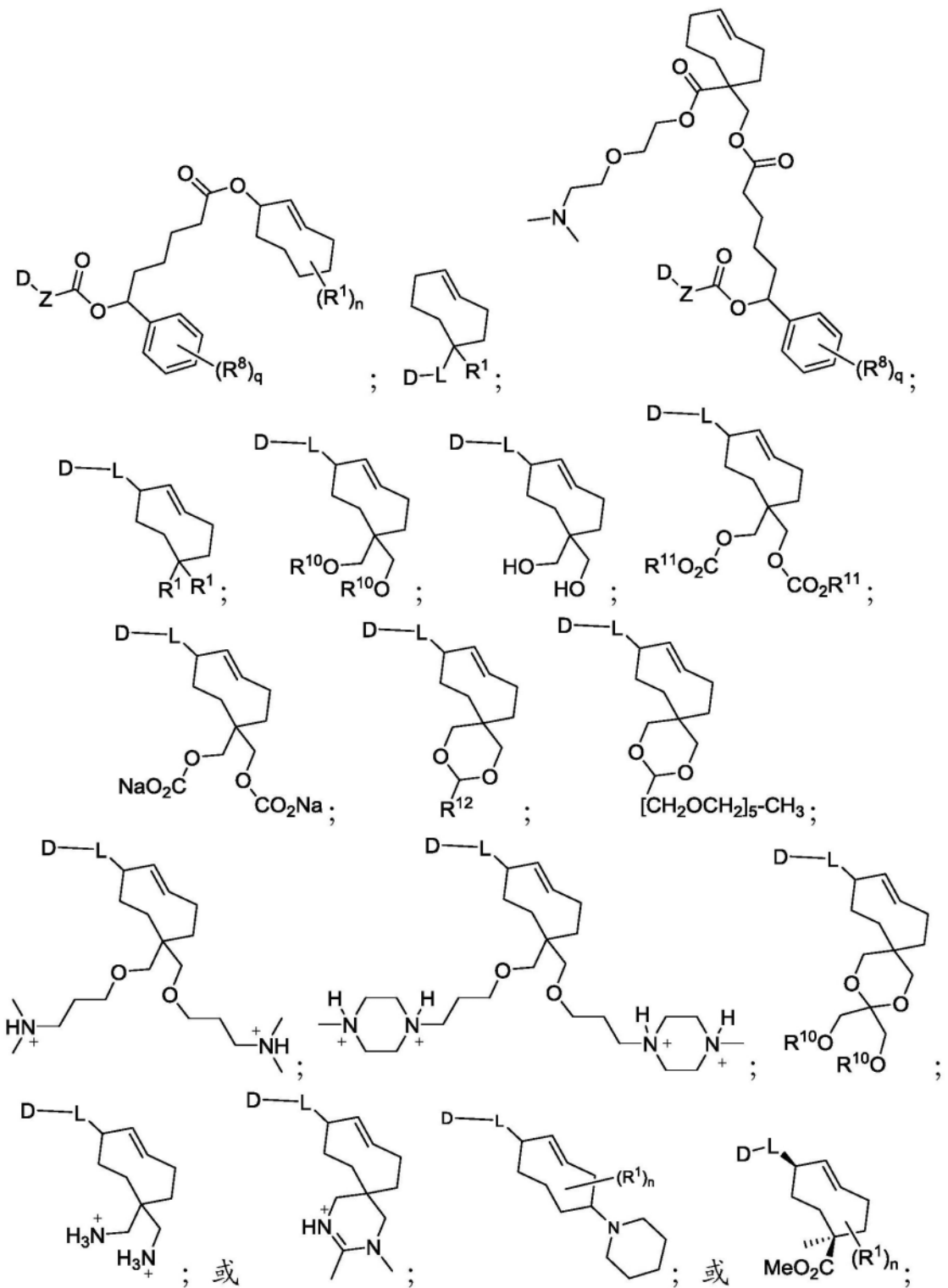
36)、如项目31) -34)中任一项所述的官能化有效负载，其中L是pH可调节接头。

37)、如项目31) -36)中任一项所述的官能化有效负载，其中n是0。

38)、如项目31) -36)中任一项所述的官能化有效负载，其中n大于0，并且至少一个 R^1 是增溶性取代基。

39)、如项目31) -38)中任一项所述的官能化有效负载，该官能化有效负载具有下式：





其中

R^1 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1d}$ 、 $-SO_2R^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1f}$ 、以及 $-P(O)OR^{1g}R^{1h}$;

R^2 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{2a}$ 、 $-NR^{2b}R^{1c}$ 、 $-SR^{2d}$ 、 $-SO_2R^{2e}$ 、 $-S(O)R^{2f}$ 、以及 $-P(O)OR^{2g}R^{2h}$;

R^3 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{3a}$ 、 $-NR^{3b}R^{3c}$ 、 $-SR^{3d}$ 、 $-SO_2R^{3e}$ 、 $-S(O)R^{3f}$ 、以及 $-P(O)OR^{3g}R^{3h}$;

R^4 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{4a}$ 、 $-NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-SR^{4d}$ 、 $-SO_2R^{4e}$ 、 $-S(O)R^{4f}$ 、以及 $-P(O)OR^{4g}R^{4h}$;

R^5 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{5a}$ 、 $-NR^{5b}R^{5c}$ 、 $-SR^{5d}$ 、 $-SO_2R^{5e}$ 、 $-S(O)R^{5f}$ 、以及 $-P(O)OR^{5g}R^{5h}$;

R^6 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{6a}$ 、 $-NR^{6b}R^{6c}$ 、 $-SR^{6d}$ 、 $-SO_2R^{6e}$ 、 $-S(O)R^{6f}$ 、以及 $-P(O)OR^{6g}R^{6h}$;

R^7 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{7a}$ 、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 、 $-SR^{7d}$ 、 $-SO_2R^{7e}$ 、 $-S(O)R^{7f}$ 、以及 $-P(O)OR^{7g}R^{7h}$;

R^8 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{8a}$ 、 $-NR^{8b}R^{8c}$ 、 $-SR^{8d}$ 、 $-SO_2R^{8e}$ 、 $-S(O)R^{8f}$ 、以及 $-P(O)OR^{8g}R^{8h}$;

R^{10} 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基;

R^{11} 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基;

R^{12} 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{12a}$ 、 $-NR^{12b}R^{12c}$ 、 $-SR^{12d}$ 、 $-SO_2R^{12e}$ 、 $-S(O)R^{12f}$ 、以及 $-P(O)OR^{12g}R^{12h}$;

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^{1h} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{2h} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4g} 、 R^{4h} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^{7f} 、 R^{7g} 、 R^{7h} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{8g} 、 R^{8h} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R^{12e} 、 R^{12f} 、 R^{12g} 、 R^{12h} 各自独立地选自下组,该组由以下组成:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基

Z选自下组,该组由以下组成:O、 $N(R^a)$ 、 $N(R^b)$ 或S;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、以及 R^e 各自独立地选自下组,该组由以下组成:氢、 C_1 - C_6 -烷基、以及 C_1 - C_6 -卤代烷基;

L^1 是亚烷基;

n是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13;

p是0、1、2、3或4;

q是0、1、2、3、4或5;

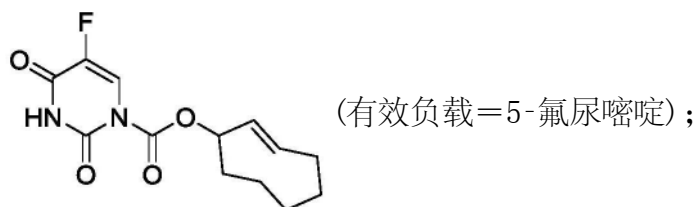
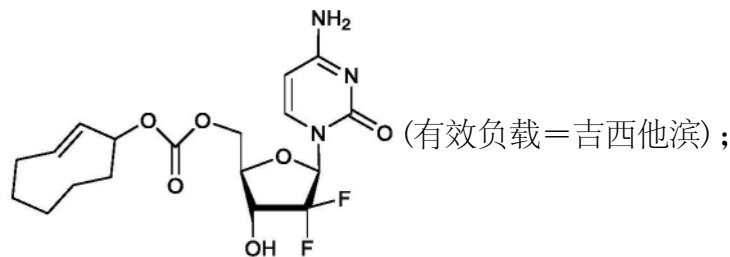
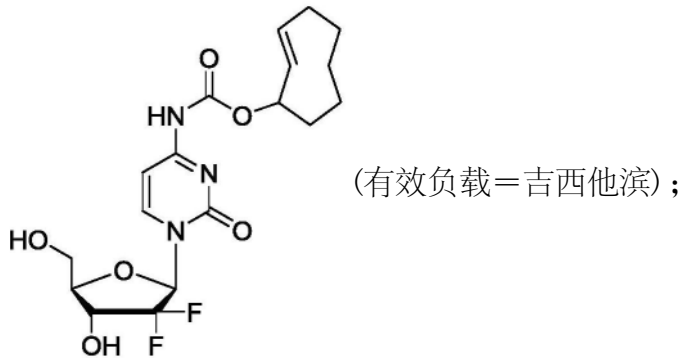
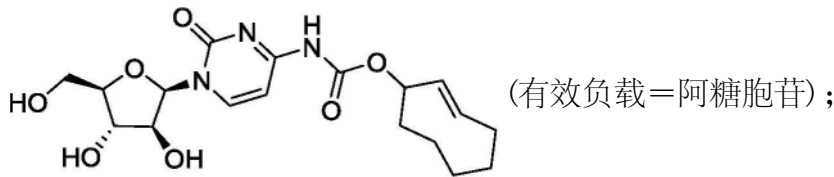
其中所述烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基在每次出现时独立地被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个取代基取代,这些取代基各自独立

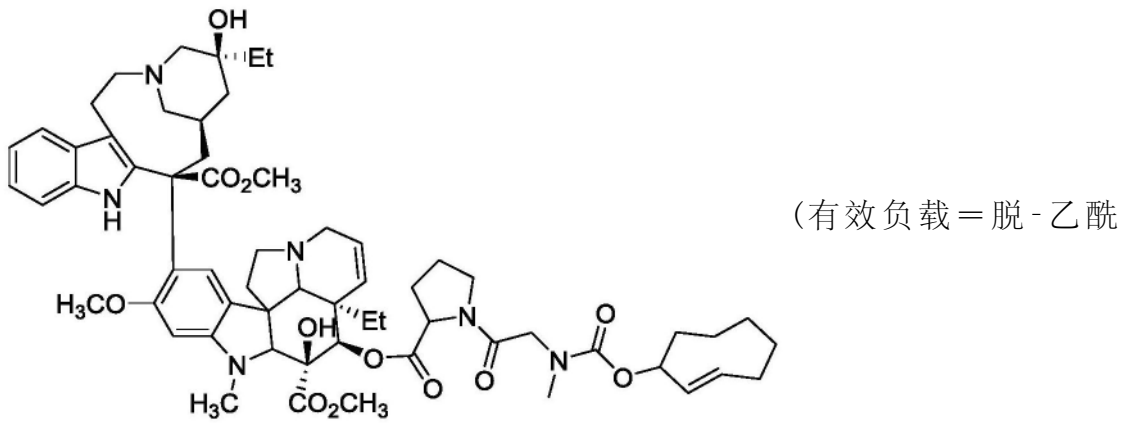
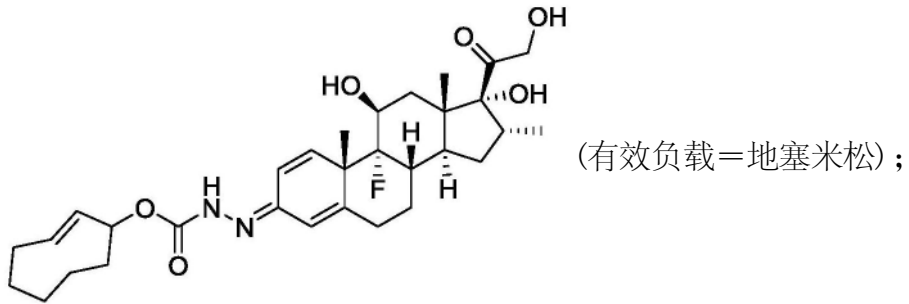
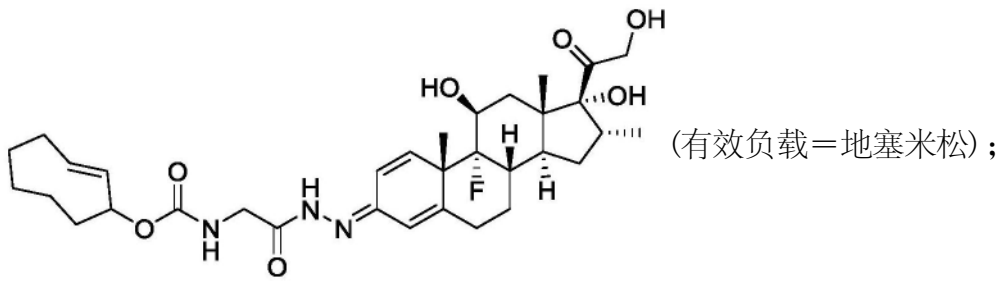
芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基,其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基在每次出现时独立地被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个取代基取代,这些取代基各自独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、=O、=S、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、-COOH、酮、酰胺、氨基甲酸酯、甲硅烷基、取代的甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、烷基硫烷基、硫烷基、以及酰基;

Z是O或NR^a;并且

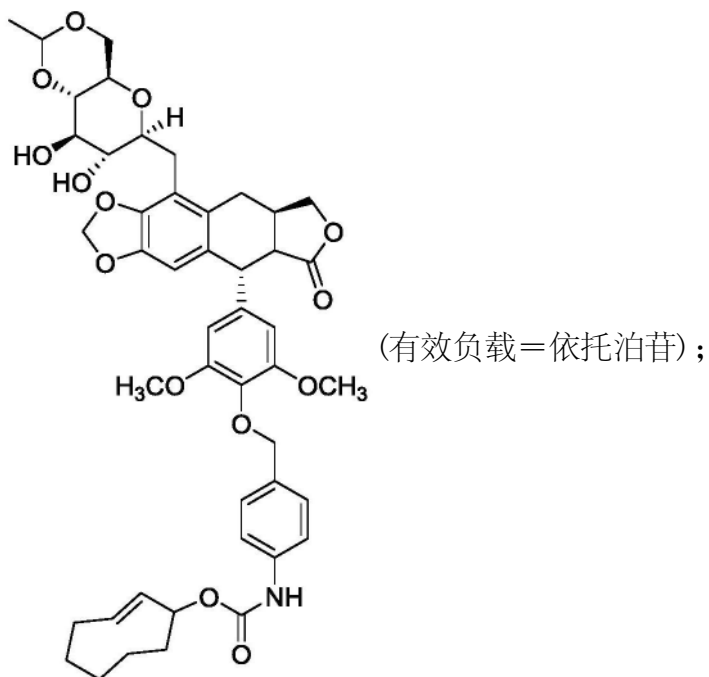
R^a和R^f各自独立地是氢、C₁-C₆-烷基或C₁-C₆-卤代烷基。

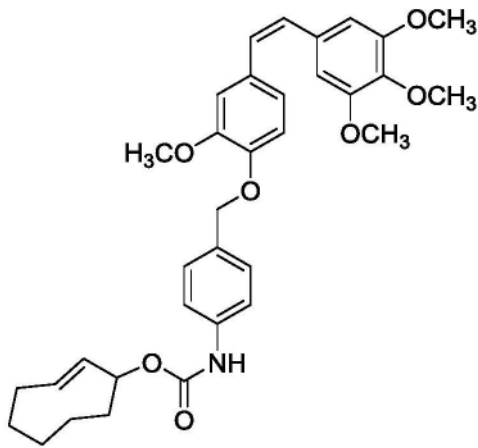
42)、一种官能化有效负载,该官能化有效负载选自下组,该组由以下组成:



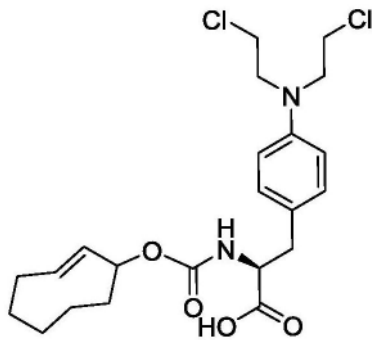


基-长春花碱)；

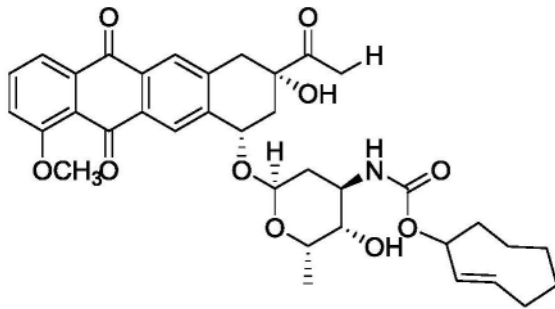




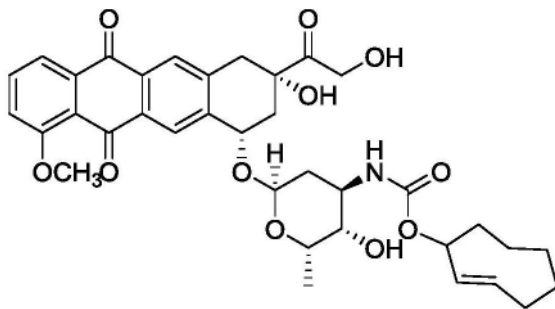
(有效负载=考布他汀-A4);



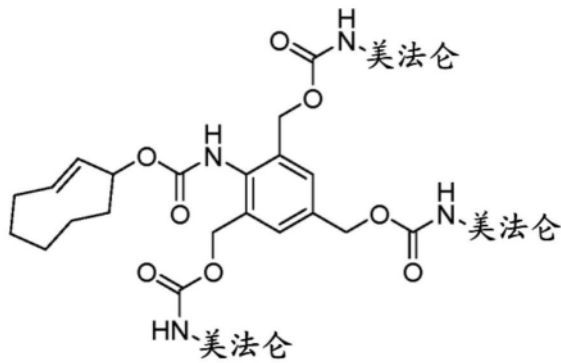
(有效负载=美法仑);



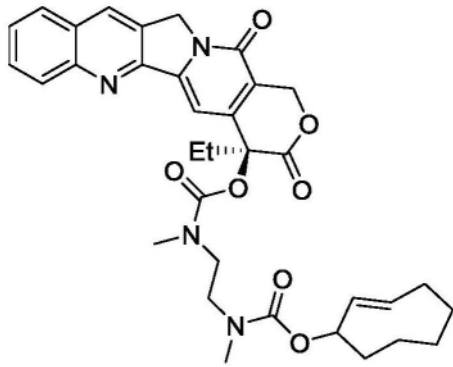
(有效负载=柔红霉素);



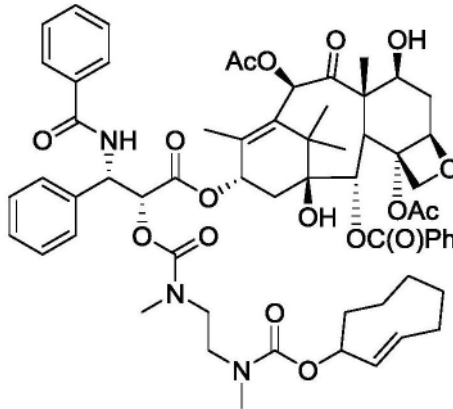
(有效负载=阿霉素);



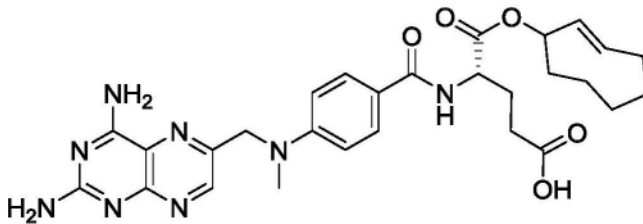
(有效负载=美法仑);



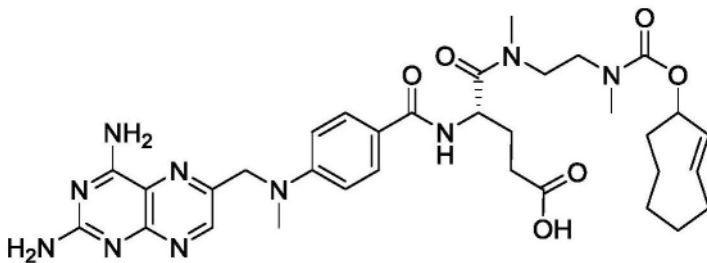
(有效负载=喜树碱)；



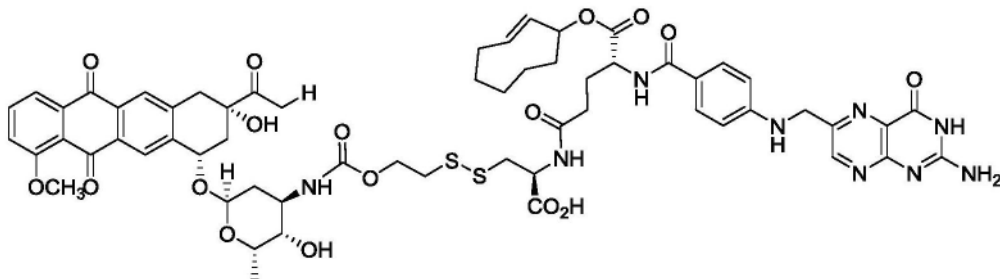
(有效负载=紫杉醇)；



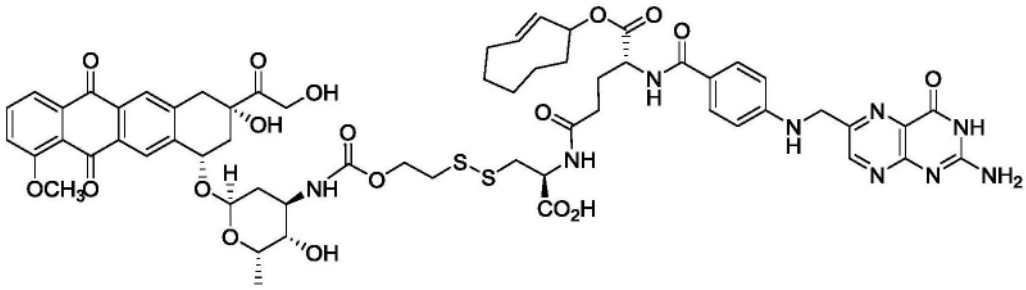
(有效负载=甲氨蝶呤)；



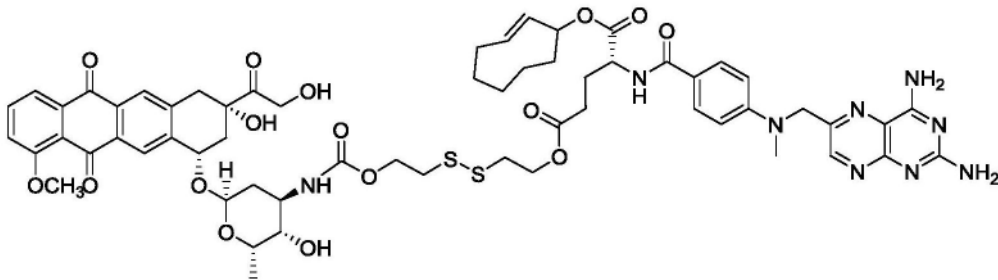
(有效负载=甲氨蝶呤)；



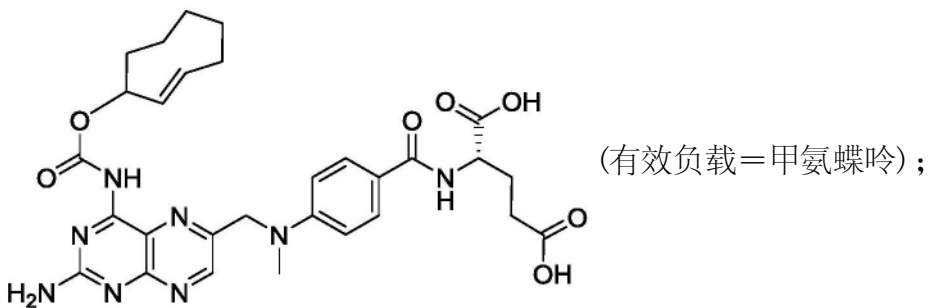
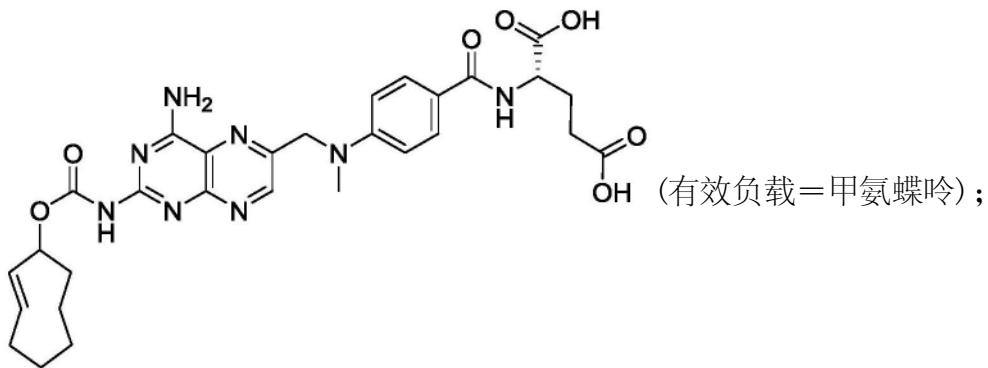
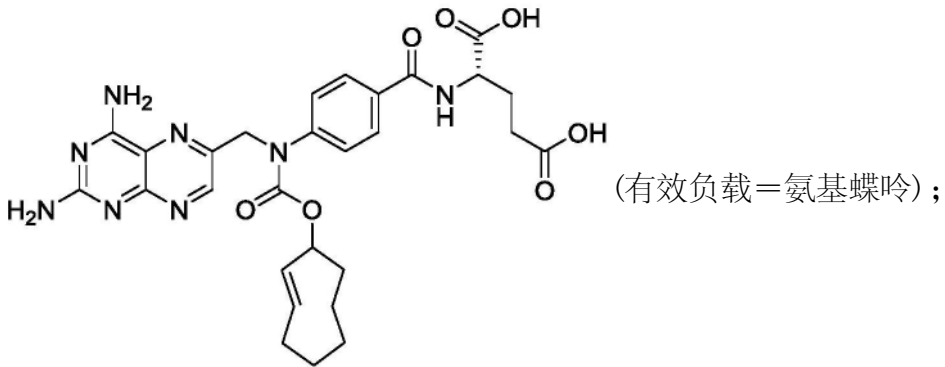
(有效负载=柔红霉素-叶酸)；

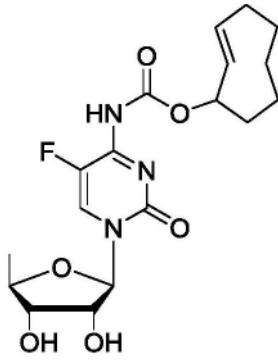


(有效负载=阿霉素-叶酸);

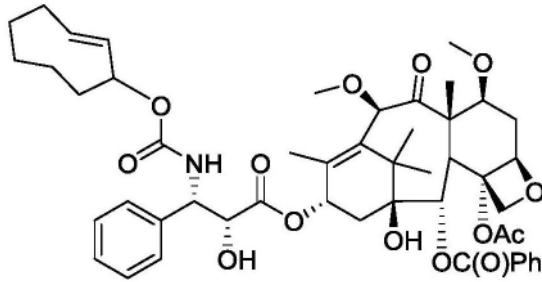


(有效负载=DOX-MTX);

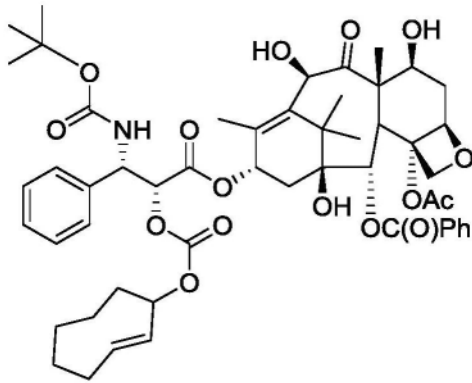




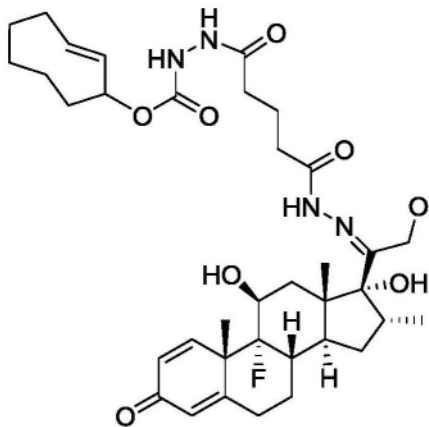
(有效负载=5'-脱氧-5-氟胞苷);



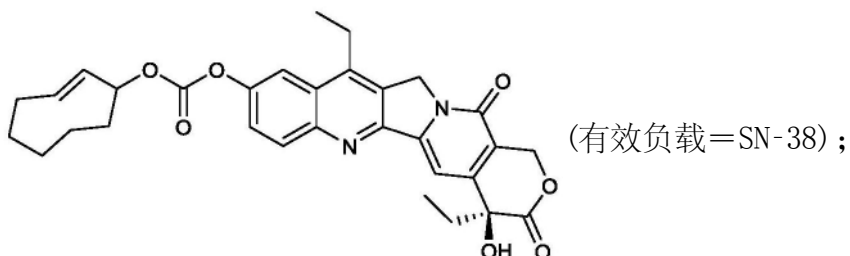
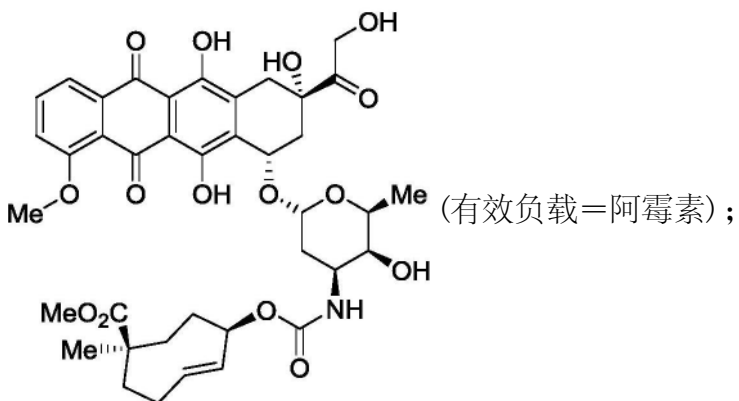
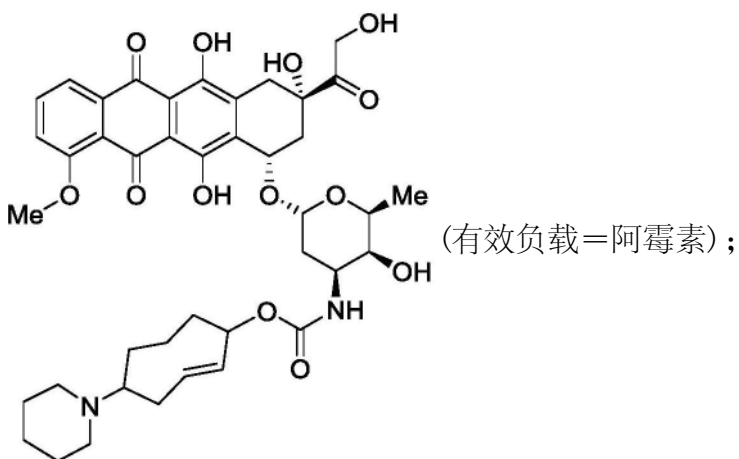
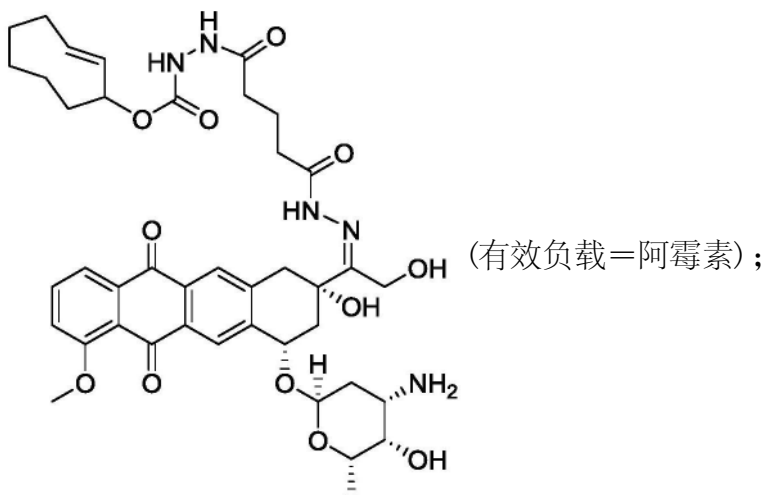
(有效负载=紫杉烷);

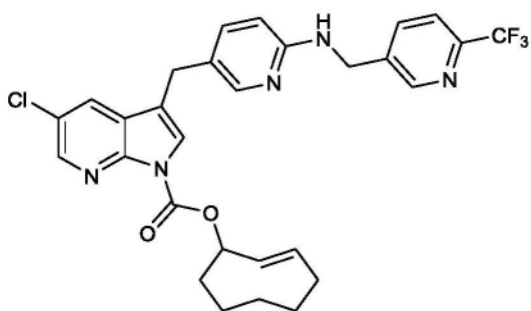


(有效负载=多西他赛);

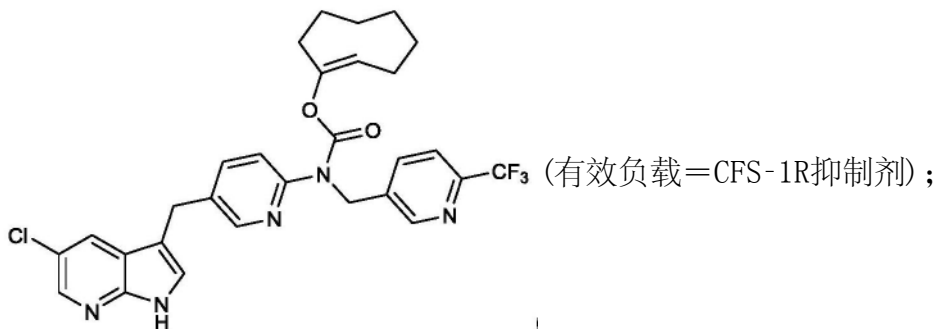


(有效负载=地塞米松);

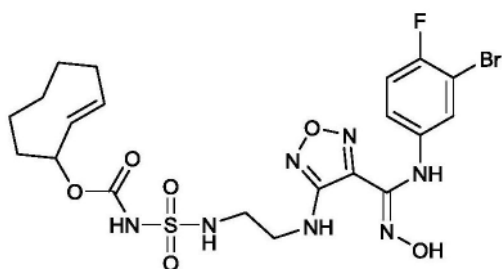




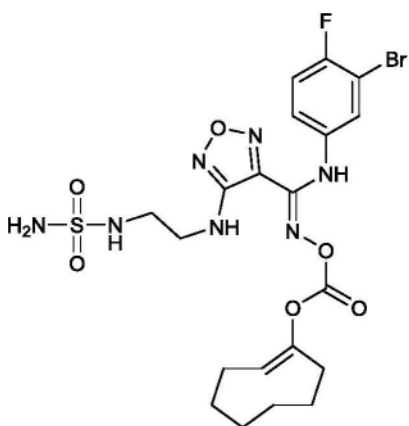
(有效负载=CFS-1R抑制剂)；



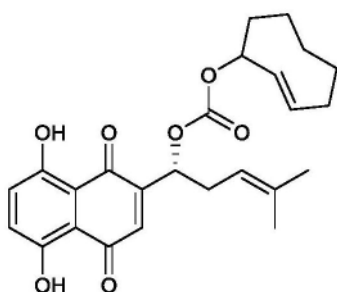
(有效负载=CFS-1R抑制剂)；



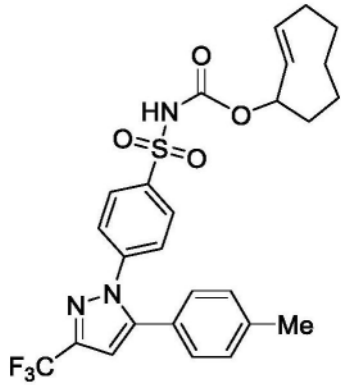
(有效负载=IDO抑制剂)；



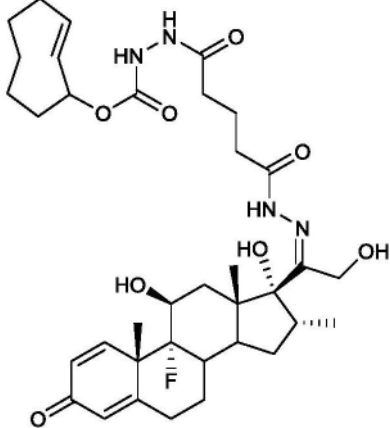
(有效负载=IDO抑制剂)；



(有效负载=紫草素PMK抑制剂)；

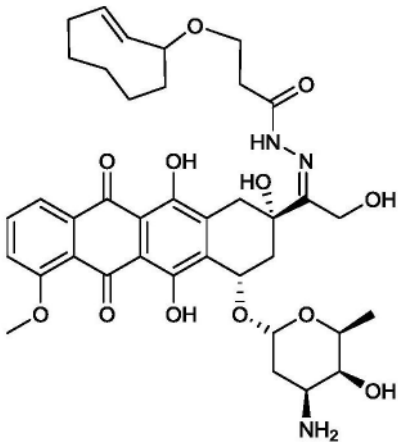


(有效负载=Cox-2抑制剂)；



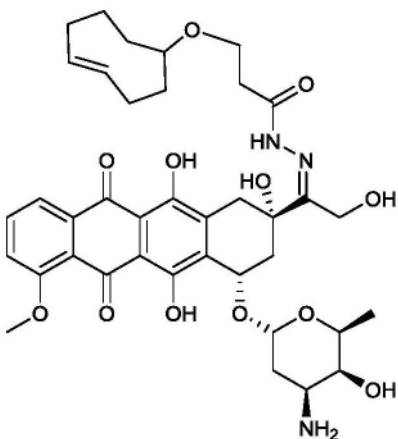
(双重pH和氨基甲酸酯可释放的,有效负载=地塞米

松)；



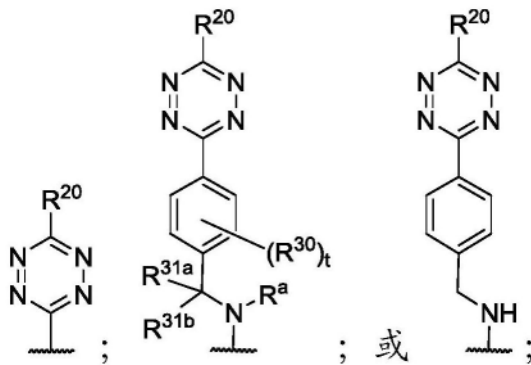
(pH和氨基甲酸酯可释放的TC0-己二酸-阿霉素)；或

者



(pH依赖性TC0-己二酸-阿霉素)。

43)、一种治疗性载体组合物,该治疗性载体组合物包含具有下式的含四嗪的基团:



其中

R^{20} 选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR''$ 、 $C(=S)NR''$ 、 NR'' 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR''$ 、 $SC(=O)NR''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)NR''$ 、以及 $NR'C(=S)NR''$;

R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基;

R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基;

R^{30} 是卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基;烯基、炔基、烷氧基;卤代烷氧基;杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或环烯基;

R^a 、 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基;并且

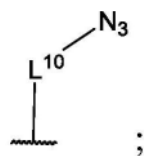
t 是0、1、2、3或4。

44)、如项目43)所述的治疗性载体组合物,其中该载体组合物是颗粒。

45)、如项目44)所述的治疗性载体组合物,其中该颗粒是纳米颗粒。

46)、如项目43)所述的治疗性载体组合物,其中该载体组合物包含藻酸盐树脂。

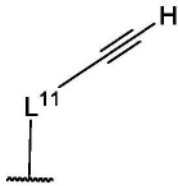
47)、如项目43)至46)中任一项所述的治疗性载体组合物,该治疗性载体组合物包含具有下式的含叠氮化物的基团:



其中 L^{10} 是接头。

48)、如项目47)所述的治疗性载体组合物,其中该接头是 C_1-C_{10} -亚烷基基团。

49)、如项目43)-46)中任一项所述的治疗性载体组合物,该治疗性载体组合物包含具有下式的含炔烃的基团:



其中L¹¹是接头。

50)、如项目49)所述的治疗性载体组合物,其中该接头是C₁-C₁₀-亚烷基基团。

51)、一种治疗或预防病状或病症的方法,该方法包括向有需要的受试者给予根据项目1)-50)中任一项所述的官能化有效负载和/或治疗性载体组合物。

52)、如项目51)所述的方法,其中该病状或病症是癌症。

53)、如项目52)所述的方法,其中该癌症是软组织肉瘤。

54)、如项目52)所述的方法,其中该癌症是实体瘤。

55)、如项目52)所述的方法,其中该癌症是黑色素瘤(例如,不可切除的转移性黑色素瘤)、肾癌(例如,肾细胞癌)、前列腺癌(例如,转移性去势抗性前列腺癌)、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌,如转移性上皮性卵巢癌)、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、成胶质细胞瘤、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤或胰腺癌。

附图说明

[0013] 图1示出根据本披露的实施例,使用载体组合物和官能化有效负载的给药方案的示意图。

[0014] 图2示出根据本披露的实施例,用于使用载体组合物和官能化有效负载靶向药物递送至局部肿瘤部位的给药方案的示意图。

[0015] 图3示出根据本披露的实施例,用于使用载体组合物和官能化有效负载靶向药物递送至转移性癌细胞的给药方案的示意图。

[0016] 图4示出根据本披露的实施例,实例1中进行的实验的相对肿瘤大小变化(相对于随机化当天;第一次化疗治疗前一天)的图。

[0017] 图5示出体重分析的图,其中将每个处理组的平均体重相对于植入后天数作图。

[0018] 图6和图7示出来自使用TCO-阿霉素和肉瘤异种移植物小鼠模型(HT1080)的多项研究的结果。这些图证明所披露的组合物和方法能够使肿瘤缩小。给药在第16天开始并在第22天停止。如在此所描述对三组具有HT1080皮下异种移植物的小鼠进行处理,并随时间推移测量它们的中值肿瘤体积(mm³)。所披露的与官能化有效负载组合的载体组合物展示中值肿瘤体积的66%抑制,从而证明所披露的系统的功效。

[0019] 图8示出使用TCO-阿霉素和Tz-凝胶,基于达到3个不同处理组的终点的小鼠存活曲线。

[0020] 图9A示出用于将有效负载捕获并释放至目标位置的一个示例性实施例。

[0021] 图9B示出全身性前药的浓度和活化的体内生物正化学。(A) 将用Tz(HMT)改性的水凝胶注射到需要药物的区域中。(B) 向患者给与用TCO氨基甲酸酯共价改性的药物(前药)。(C) 当该前药和材料接触时,快速环加成反应增强存在于所希望位置处的药物的量,同时释放氮分子。(D) 所得到的环加合物在体内异构化导致自我牺牲性(self-immolable)氨基甲酸酯接头的分解,从而在局部部位释放等量的二氧化碳和最重要的药物以发挥其治疗

功能。

[0022] 图9C示出用于治疗过程的一个示例性实施例。

[0023] 图10A示出根据本披露的实施例,使用载体组合物和官能化有效负载的给药方案的示意图。图10B示出根据本披露的实施例,使用载体组合物和官能化有效负载的给药方案的示意图。图10C示出根据本披露的实施例,使用载体组合物和官能化有效负载的给药方案的示意图。

[0024] 图11示出TCO-吉西他滨的HPLC。

[0025] 图12示出TCO-吉西他滨的¹H-NMR。

[0026] 图13示出TCO-吉西他滨的电喷雾离子化质谱图。

[0027] 图14示出TCO-多西他赛的HPLC。

[0028] 图15示出TCO-多西他赛的¹H-NMR。

[0029] 图16示出TCO-多西他赛的电喷雾离子化质谱图。

[0030] 图17A、图17B和图17C示出当与HMT混合时阿霉素前药的体外活化。图17A示出用四嗪、阿霉素和阿霉素前药改性的藻酸盐单糖的化学结构。图17B示出在将HTM与阿霉素前药混合30分钟后来自上清液的高压液相色谱分析的样品数据。图17C示出在将HTM与阿霉素前药混合后阿霉素的累积释放。对于HPLC分析,在 $t=0$ 显示的前药的浓度被稀释10倍。数据是平均值 \pm SEM, $n=3$ 。

[0031] 图18A、图18B、图18C和图18D示出阿霉素前药在软组织肉瘤的异种移植模型中的治疗效果。图18A示出将NCR/nu:nu小鼠在第0天注射人HT-1080纤维肉瘤细胞。然后向肿瘤注射HMT,并开始静脉内剂量的阿霉素前药或最大耐受剂量的阿霉素。监测肿瘤大小超过16周($n=5-10$)。图18B示出在相关时间点呈对数标度的每个组的成员的肿瘤大小说明标准化疗治疗与材料前药方法之间的差异。P值由未配对的t检验确定。实心条状表示每个组的平均值($n=5-10$)。图18C示出作为软组织肉瘤的异种移植模型中骨髓抑制的替代物的网织红细胞计数的评价。在注射HMT后向小鼠给与媒介物、阿霉素或阿霉素前药。在最后一次处理3天后收集样品。数据是平均值 \pm SD($n=2$)。图18D示出响应于治疗的体重变化。数据是以初始体重 \pm SD($n=5-10$)的百分比表示的平均体重变化。P值由未配对的t检验确定。

[0032] 图19A和图19B示出如通过MTT测定所测量,用不同浓度的阿霉素(图19A)和阿霉素前药(图19B)处理的HT1080细胞的剂量-反应曲线。将细胞用药物或前药处理48小时,然后在DMEM中再处理48小时,置换测量它们的存活力。从这些数据确定的50%生长抑制浓度(IC₅₀)值是阿霉素:0.018 μ M;阿霉素:1.02 μ M。

[0033] 图20示出阿霉素前药在软组织肉瘤的异种移植模型中的治疗效果的阴性对照。将NCR/nu:nu小鼠在第0天注射人HT-1080纤维肉瘤细胞。然后向肿瘤注射HMT,并开始静脉内剂量的阿霉素前药或最大耐受剂量的阿霉素。监测肿瘤大小超过16周($n=5-10$)。这些对照组包括(i)无干预,(ii)常规藻酸盐植入和用阿霉素前药处理,(iii)HMT植入与媒介物处理。在这些对照组中的任一者之间未观察到显著差异。

[0034] 图21示出用于研究HMT的稳定性和“捕获和释放”系统的体内性质的荧光标记的TCO化合物。

[0035] 图22和图23示出用于测定HMT在37 $^{\circ}$ C下在14天内在PBS中的稳定性的功能测定。图22示出化学反应和方案。图23示出在不同时间点藻酸盐对照对比HMT中的反应的TCO-NR-F

的比较。将HMT和未改性的藻酸盐2% (w/w) 凝胶用不可释放的荧光标记的TCO激发以测定在PBS中在37°C下孵育不同时间段(0、2、3、14天)后保持活性的四嗪的功能量。简言之,如以上所述制备水凝胶以用于体外分析。将水凝胶片(50mg)置于具有1mL PBS的孔板中。然后将这些板保持在37°C孵育箱中直至孵育期结束。然后,将水凝胶在振荡器中用50纳摩尔的TCO-NR-F溶液激发90分钟。将所得上清液(大约1mL)转移至另一个孔板,从而留下水凝胶。经由IVIS Spectrum测量每个孔板上清液的辐射率。数据是平均值±SEM, n=3。P值由未配对的t检验确定。这些数据表明,超过70%的四嗪部分在14天后保持稳定和反应性。

[0036] 图24示出用于测定HMT在细胞裂解物中的稳定性的功能测定。用细胞裂解物处理3天、6天和10天的HMT相对于未处理的HMT(第0天)的活性。将HMT用不可释放的荧光标记的TCO激发以测定在细胞裂解物中在37°C下孵育不同时间段(3、6、10天)后保持活性的四嗪的功能量。简言之,如以上所述制备水凝胶以用于体外分析。将水凝胶片(50mg)置于含有200 μ L细胞裂解物(MDA-MB-231细胞)的旋转柱中。将这些旋转柱保持在37°C孵育箱中直至孵育期结束。然后,通过离心除去细胞裂解物,并用H₂O(3x200 μ L)洗涤HMT。将HMT在振荡器中用50纳摩尔的TCO-NRF1水溶液激发90分钟。在离心后收集所得到的上清液并通过HPLC进行分析。数据(每个时间点n=1)表明,即使在细胞裂解物中孵育10天后,73%的四嗪部分仍保持稳定和反应性。

[0037] 图25示出水凝胶改性的四嗪(HMT)的NMR谱。8.4和7.6ppm处的峰对应于四嗪基团的芳基质子,而宽多重峰4.3-3.6ppm对应于聚藻酸盐质子。

[0038] 图26示出水凝胶改性的四嗪(HMT)的IR谱。

[0039] 图27示出阿霉素前药的¹H NMR谱。

[0040] 图28示出阿霉素前药的高分辨率ESI-MS谱。主要观察到的峰对应于阿霉素前药的钠加合物的期望值。

[0041] 图29示出TCO-NR-F1的合成。将2-((Z)-环辛-2-烯氧基)-N-(2-氨基乙基)乙酰胺(50.0mg, 0.221mmol)和荧光素-NHS酯(105mg, 0.221mmol)溶解于DMF(5mL)中。加入三乙胺(60 μ L, 0.442mmol)并在室温下搅拌18小时。在高真空下蒸发溶剂并将反应混合物再溶解于甲醇中。使用1:9MeOH:CH₂Cl₂混合物作为流动相通过制备型薄层色谱法纯化。产率=51mg(39.5%)。

[0042] 图30示出TCO-R-Rh的合成。将若丹明-NHS酯(50mg, 0.095mmol)和(E)-环辛-2-烯基-2-氨基乙基氨基甲酸酯(40.0mg, 0.190mmol)溶解于CH₂Cl₂(5mL)中。加入三乙胺(129 μ L, 0.95mmol)并在室温下搅拌18小时。在高真空下蒸发溶剂并将反应混合物再溶解于甲醇中。使用7.5:2.5:90MeOH:Et₃N:CH₂Cl₂混合物作为流动相通过制备型薄层色谱法纯化。产率=28mg(47%)。

[0043] 图31A和图31B示出TCO-NR-F1的NMR谱。

[0044] 图32A和图32B示出TCO-R-Rh的NMR谱。

[0045] 图33-48示出用于生产具有各种接头类型的官能化有效负载的示例性合成方法。

[0046] 图49示出通过修改的标准方案用四嗪和近红外荧光团(花菁5)两者改性藻酸盐多糖制备的示例性载体组合物。在酰胺化步骤中,以维持凝胶的反应性的比例加入四嗪胺和花菁5胺两者,并添加能够在体外和体内检测到的性质(大约650nm范围的激发和发射)。

[0047] 图50示出通过修改的标准方案用四嗪和叠氮丙胺两者改性藻酸盐多糖制备的示

例性载体组合物。在酰胺化步骤中,以维持凝胶的反应性的比例加入四嗪胺和叠氮化物丙胺两者,并添加能够在体外和体内检测到的性质(大约650nm范围的激发和发射)。

- [0048] 图51示出用于牺牲型接头的一般合成策略。
- [0049] 图52示出具有二肽释放接头的牺牲型接头系统。
- [0050] 图53示出具有氨基甲酸苯氧基亚甲酯接头的牺牲型接头系统。
- [0051] 图54示出具有乙二胺接头的牺牲型接头系统。
- [0052] 图55示出基于细胞内二硫键还原的牺牲型接头系统。
- [0053] 图56示出TCO-改性的半胱氨酸接头的一般合成。
- [0054] 图57示出基于天冬氨酰酰肼闭环的牺牲型接头系统。
- [0055] 图58示出TCO改性的天冬氨酰酰肼类似物的一般合成。
- [0056] 图59示出由e-己内酯合成的pH可调节接头。
- [0057] 图60示出掺入TCO氨基酸的pH可调节接头。氨基酸的二价允许附接引发剂和增溶基团。
- [0058] 图61示出具有由苯乙酮合成的NPG接头的pH可调节接头。
- [0059] 图62示出具有偕二取代的TCO接头的pH可调节接头。
- [0060] 图63示出“点击-DPTA”的示例性合成途径。

具体实施方式

[0061] 本披露提供用于在受试者中递送药剂的生物正交组合物。本披露还提供生产这些组合物的方法以及使用这些组合物的方法。各自的实施例在下面的部分中更详细地描述。

[0062] 本披露的生物正交组合物可以用于将有效负载递送至受试者中的目标位置,如将有效负载选择性地递送至受试者中的特定目标位置。在某些实施例中,这些生物正交组合物包含具有不同生物正交官能团的载体组合物,该载体组合物可以在受试者中的所希望的目标位置处给予至受试者(例如注射或植入),或者可以全身给予并经由靶向剂靶向受试者中的特定位置或靶向受试者中的特定细胞。

[0063] 本披露还提供官能化有效负载组合物,这些组合物包含与生物正交官能团连接的有效负载,该生物正交官能团与载体组合物的这些生物正交官能团中的一个互补。在向受试者给予官能化有效负载(例如全身给予)后,可能发生互补生物正交结合配偶体之间(例如,载体组合物的生物正交官能团与官能化有效负载的其互补生物正交官能团之间)的选择性结合,由此将有效负载定位至受试者中的所希望的目标位置或细胞。

[0064] 在某些实施例中,该载体组合物包含两种不同的生物正交官能团,并且因此第二官能化有效负载可以给予至受试者并通过互补生物正交结合配偶体之间的选择性结合而类似地定位至该受试者中的所希望的目标位置或细胞。

[0065] 在某些实施例中,可以向受试者给予第二载体组合物,其中,类似于第一载体组合物,该第二载体组合物也包含两种不同的生物正交官能团。该第二组合物的这些生物正交官能团中的一个可以与第一载体组合物上的生物正交官能团互补,以使得在该第一载体组合物与该第二载体组合物之间发生选择性结合,由此再负载该第一载体组合物。例如,该第二载体组合物可以包含另外的不同生物正交官能团,这些生物正交官能团可以选择性地结合至另外的官能化有效负载或另外的载体组合物。

1. 定义

[0066] 除非另外定义,否则在此使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。在矛盾的情况下,将以本文件(包括定义)为准。虽然与在此描述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料可以用于本发明的实践或测试中,但以下描述优选的方法和材料。在此提及的所有公开、专利申请、专利以及其他参考文献通过引用以其全部内容结合。在此披露的这些材料、方法和实例仅是说明性的,并且不旨在是限制性的。

[0067] 如在此所用,术语“包含(comprise)”、“包括(include)”、“具有(having)”、“具有(has)”、“可以(can)”、“含有(contain)”以及其变化形式旨在是不排除另外行为或结构的可能性的开放式连接词、术语、或词语。除非上下文中另外明确指明,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“该(the)”包括复数个指示物。本披露还涵盖“包括在此所呈现的实施例或要素”、“由在此所呈现的实施例或要素组成”以及“主要由在此所呈现的实施例或要素组成”的其他实施例,无论是否明确地提出。

[0068] 与数量结合使用的修饰语“约”包括所陈述的值,并且具有由上下文指定的意义(例如,该修饰语至少包括与特定数量的测量相关的误差程度)。修饰语“约”还应被认为是披露了由两个端点的绝对值限定的范围。例如,表述“从约2至约4”还披露了“从2至4”的范围。术语“约”可以指所指示数字的加或减10%。例如,“约10%”可以指示9%至11%的范围,并且“约1”可以意指0.9-1.1。“约”的其他含义可以从上下文显而易见,如四舍五入,因此,例如“约1”也可以意指从0.5至1.4。

[0069] 连接术语“或”包括通过该连接术语关联的一种或多种所列要素的任何和所有组合。例如,短语“包括A或B的设备”可以指包括A的设备(其中不存在B)、包括B的设备(其中不存在A)、或者A和B两者均存在的设备。短语“A、B、...以及N中的至少一个”或者“A、B、...N或其组合中的至少一个”在最广义的意义上定义为意指选自包括A、B、...以及N的组的一种或多种要素,也就是说,要素A、B、...或N中的一种或多种的任何组合包括单独的或与一种或多种其他要素组合的任一种要素,这些其他要素也可以包括组合的未列出的另外要素。

[0070] 下文更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。出于本披露的目的,化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版本,化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版,封二来鉴别,并且特定官能团总体上如其中所描述来定义。此外,有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述于Organic Chemistry[有机化学],Thomas Sorrell,University Science Books[大学科学书籍],索萨利托,1999;Smith和March March's Advanced Organic Chemistry[March的高等有机化学],第5版,约翰威利父子出版公司,纽约,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations[综合有机转化],VCH出版公司,纽约,1989;Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis[有机合成中的一些新方法],第3版,剑桥大学出版社,剑桥,1987;这些参考文献各自的全部内容均通过引用结合在此。

[0071] 如在此使用的术语“烷氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如在此所定义的烷基基团。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、以及叔丁氧基。

[0072] 如在此使用的术语“烷基”意指含有从1至30个碳原子的直链或支链的饱和烃链。术语“低级烷基”或“C₁-C₆-烷基”意指含有从1至6个碳原子的直链或支链烃。术语“C₁-C₃-烷

基”意指含有从1至3个碳原子的直链或支链烃。烷基的代表性实例包括但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、以及正癸基。

[0073] 如在此使用的术语“烯基”意指具有至少一个碳-碳双键的含有从2至30个碳原子的烃链。烯基基团可以是取代的或未取代的。例如,烯基基团可以被芳基基团如苯基取代。

[0074] 如在此使用的术语“炔基”是指具有从2至30个碳原子,如2至20或2至10个碳原子且具有至少1个三键不饱和位点的直链或支链的单价烃基基团。术语“炔烃”还包括具有从5至20个碳原子(如从5至10个碳原子)、具有单个或多个环且具有至少一个三键的非芳香族环烷基基团。此类炔基基团的实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)和炔丙基(-CH₂C≡CH)以及环炔基部分,如但不限于取代的或未取代的环辛炔部分。

[0075] 如在此使用的术语“烷氧基烷基”是指通过如在此所定义的烷基基团附接至母体分子部分的如在此所定义的烷氧基基团。

[0076] 如在此使用,术语“亚烷基”是指衍生自具有1至30个碳原子,例如具有2至10个碳原子的直链或支链烃的二价基团。亚烷基的代表性实例包括但不限于-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH-₂CH₂-、以及-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0077] 术语“氨基酸”是指天然氨基酸和非天然氨基酸两者。它还包括受保护的天然氨基酸和非天然氨基酸。

[0078] 如在此使用的术语“芳基”是指苯基基团或双环芳基或三环芳基稠合环系。双环稠合环系由附接至母体分子部分并与苯基基团稠合的苯基基团例示。三环稠合环系由附接至母体分子部分并与两个其他苯基基团稠合的苯基基团例示。双环芳基的代表性实例包括但不限于萘基。三环芳基的代表性实例包括但不限于蒽基。单环、双环和三环芳基通过这些环内包含的任何碳原子连接至母体分子部分,并且可以是未取代的或取代的。

[0079] 如在此使用的术语“叠氮化物”是指官能团-N₃。

[0080] 如在此使用的术语“环烷基”是指含有三至十个碳原子、零个杂原子和零个双键的碳环系统。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、以及环癸基。“环烷基”还包括碳环系统,其中环烷基基团附接至母体分子部分并与如在此所定义的芳基基团、如在此所定义的杂芳基基团或如在此所定义的杂环稠合。

[0081] 如在此使用的术语“环烯基”是指含有至少一个碳-碳双键且优选每个环具有从5至10个碳原子的非芳香族单环或多环的环系统。示例性单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。

[0082] 如在此使用的术语“环辛烯”是指具有8个碳原子且具有带双键的单环的取代的或未取代的非芳香族环状烷基基团。此类环辛烯基团的实例包括但不限于取代的或未取代的反式环辛烯(TCO)。

[0083] 如在此使用的术语“氟烷基”意指其中1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子被氟替代的如在此所定义的烷基基团。氟烷基的代表性实例包括但不限于2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、以及三氟丙基,如3,3,3-三氟丙基。

[0084] 如在此使用的术语“烷氧基氟烷基”是指通过如在此所定义的氟烷基基团附接至母体分子部分的如在此所定义的烷氧基基团。

[0085] 如在此使用的术语“氟烷基”意指如在此所定义的至少一个氟烷基基团通过氧原子附接至母体分子部分。氟烷基的代表性实例包括但不限于二氟甲氧基、三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0086] 如在此使用的术语“卤素”或“卤代”意指Cl、Br、I或F。

[0087] 如在此使用的术语“卤代烷基”意指其中1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子被卤素替代的如在此所定义的烷基基团。

[0088] 如在此使用的术语“卤代烷氧基”意指如在此所定义的至少一个卤代烷基基团通过氧原子附接至母体分子部分。

[0089] 如在此使用的术语“杂烷基”意指其中一个或多个碳原子已被选自S、Si、O、P和N的杂原子替代的如在此所定义的烷基基团。杂原子可以被氧化。杂烷基的代表性实例包括但不限于烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、酰胺、以及烷基硫。

[0090] 如在此使用的术语“杂芳基”是指芳香族单环或芳香族双环系统或芳香族三环系统。芳香族单环是含有至少一个独立地选自由N、O和S组成的组的杂原子(例如1、2、3或4个独立地选自O、S和N的杂原子)的五元或六元环。五元芳香族单环具有两个双键并且六元芳香族单环具有三个双键。双环杂芳基基团由附接至母体分子部分并与如在此所定义的单环烷基基团、如在此所定义的单环芳基基团、如在此所定义的单环杂芳基基团或如在此所定义的单环杂环稠合的单环杂芳基环例示。三环杂芳基基团由附接至母体分子部分并与如在此所定义的单环烷基基团、如在此所定义的单环芳基基团、如在此所定义的单环杂芳基基团或如在此所定义的单环杂环中的两个稠合的单环杂芳基环例示。单环杂芳基的代表性实例包括但不限于吡啶基(包括吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)、嘧啶基、吡嗪基、噁吩基、呋喃基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡唑基、以及2-氧代-1,2-二氢吡啶基。双环杂芳基的代表性实例包括但不限于苯并吡喃基、苯并噁吩基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并三唑基、喹啉基、噁吩并吡咯基、噁吩并噁吩基、咪唑并噻唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吡啶基、喹啉基、咪唑并吡啶、苯并噁二唑基、以及苯并吡唑基。三环杂芳基的代表性实例包括但不限于二苯并呋喃基和二苯并噁吩基。单环杂芳基、双环杂芳基和三环杂芳基通过这些环内包含的任何碳原子或任何氮原子连接至母体分子部分,并且可以是未取代的或取代的。

[0091] 如在此使用的术语“杂环”或“杂环的”意指单环杂环、双环杂环、或三环杂环。单环杂环是含有至少一个独立地选自由O、N和S组成的组的杂原子的三元、四元、五元、六元、七元或八元环。三元或四元环含有零个或一个双键和一个选自由O、N和S组成的组的杂原子。五元环含有零个或一个双键和一个、两个或三个选自由O、N和S组成的组的杂原子。六元环含有零个、一个或两个双键和一个、两个或三个选自由O、N和S组成的组的杂原子。七元和八元环含有零个、一个、两个或三个双键和一个、两个或三个选自由O、N和S组成的组的杂原子。单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、1,3-二甲基咪唑-2,4(1H,3H)-二酮、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噁吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、1,2-噻吩烷基、1,3-噻吩烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基、以及三硫烷基。双环杂环是

与苯基基团稠合的单环杂环、或与单环环烷基稠合的单环杂环、或与单环环烯基稠合的单环杂环、或与单环杂环稠合的单环杂环,或螺杂环基团、或桥连单环杂环环系统,其中该环的两个不相邻的原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接。双环杂环的代表性实例包括但不限于苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并二氢吡喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢异喹啉、2-氮杂螺[3.3]庚-2-基、氮杂双环[2.2.1]庚基(包括2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)、2,3-二氢-1H-吡啶基、异二氢吡啶基、八氢环戊[c]吡咯基、八氢吡咯并吡啶基、以及四氢异喹啉基。三环杂环由以下例示:与苯基基团稠合的双环杂环、或与单环环烷基稠合的双环杂环、或与单环环烯基稠合的双环杂环、或与单环杂环稠合的双环杂环,或双环杂环,其中该双环的两个不相邻的原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接。三环杂环的实例包括但不限于八氢-2,5-环氧并环戊二烯、六氢-2H-2,5-桥亚甲基环戊二烯并[b]呋喃、六氢-1H-1,4-桥亚甲基环戊二烯并[c]呋喃、氮杂-金刚烷(1-氮杂三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)、以及氧杂-金刚烷(2-氧杂三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)。单环杂芳环、双环杂环和三环杂环通过这些环内包含的任何碳原子或任何氮原子连接至母体分子部分,并且可以是未取代的或取代的。

[0092] 如在此使用的术语“羟基”意指-OH基团。

[0093] 如在此使用的术语“羟基烷基”意指其中1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子被羟基基团替代的如在此所定义的烷基基团。

[0094] 在一些情况下,烃基取代基(即,烷基或环烷基)中碳原子的数目由前缀“C_x-C_y-”指示,其中x是该取代基中碳原子的最小数目并且y是最大数目。因此,例如,“C₁-C₃-烷基”是指含有从1至3个碳原子的烷基取代基。

[0095] 术语“取代的”是指可以进一步被一个或多个非氢取代基基团取代的基团。取代基基团包括但不限于卤素、=O、=S、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、-COOH、酮、酰胺、氨基甲酸酯、以及酰基。

[0096] 术语“四嗪”是指具有2个碳原子和4个氮原子且具有带三个双键的单环的取代的或未取代的芳香族环状基团。四嗪基团的实例包括1,2,3,4-四嗪和1,2,4,5-四嗪。如在此使用,1,2,4,5-四嗪被称为“Tz”基团。

[0097] 术语“选择性递送”是指将药剂(例如有效负载)递送至需要治疗或诊断的器官或组织(或其部分),而不与其他非目标器官或组织(或其部分)显著结合。

[0098] 术语“有效负载”是指用于递送至受试者中的目标部位的药剂。有效负载包括治疗剂、诊断剂、靶向剂等。

[0099] 术语“治疗剂”是指能够治疗和/或改善受试者中的病状或疾病或其一种或多种症状的药剂。本披露的治疗剂还包括治疗剂的前药形式。

[0100] 术语“诊断剂”是指有助于诊断病状或疾病的药剂。代表性诊断剂包括显像剂,如顺磁剂、光学探针、放射性核素等。顺磁剂是在外部施加的场下具有磁性的显像剂。顺磁剂的实例包括但不限于铁颗粒,包括铁纳米颗粒和铁微颗粒。光学探针是可以通过在在一个辐射波长下激发并在第二不同的辐射波长下检测而检测到的荧光化合物。本披露的光学探针

包括但不限于Cy5.5、Alexa 680、Cy5、DiD(1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-四甲基吡啶二碳菁高氯酸盐)、以及DiR(1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-四甲基吡啶三碳菁碘化物)。其他光学探针包括量子点。放射性核素是经历可检测的放射性衰变的元素。适用于本披露的实施例的放射性核素包括但不限于 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{60}Co 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{82}Rb 、 ^{90}Sr 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{137}Cs 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 、Rn、Ra、Th、U、Pu、以及 ^{241}Am 。

[0101] 术语“靶向剂”是指特异性地结合至靶标(例如目标器官或组织)、由此在靶向剂与特定靶标之间形成稳定缔合的化学或生物剂。“稳定缔合的”或“稳定的缔合”是指部分在标准生理条件下与另一部分或结构结合或以其他方式缔合。键可以包括共价键和非共价相互作用,如但不限于离子键、疏水相互作用、氢键、范德瓦尔斯力(例如伦敦色散力)、偶极-偶极相互作用等。靶向剂可以是特异性结合对的成员,如但不限于:受体/配体对的成员;受体的配体结合部分;抗体/抗原对的成员;抗体的抗原结合片段;半抗原;凝集素/碳水化合物对的成员;酶/底物对的成员;生物素/抗生物素蛋白;生物素/链霉抗生物素蛋白;地高辛/抗地高辛;DNA或RNA适体结合对的成员;肽适体结合对的成员等。

[0102] 术语“目标器官或组织”是指正被靶向用于递送有效负载的器官或组织。用于靶向的代表性器官和组织包括可以被化学或生物靶向剂靶向的那些器官和组织,以及不能被化学或生物靶向剂靶向的那些器官和组织。

[0103] 术语“植入”是指手术植入到受试者的体内。

[0104] 术语“生物相容性载体”是指能够植入到受试者体内并支撑结合剂以及在结合剂共轭物后的有效负载的载体材料。该载体与受试者的身体相容。代表性生物相容性载体包括但不限于水凝胶如多糖水凝胶、藻酸盐、纤维素、壳聚糖、透明质酸、硫酸软骨素、肝素等。生物相容性载体还包括颗粒,如纳米颗粒、微颗粒等。

[0105] 术语“接触(contacting)”或“接触(contact)”是指使至少两种不同的物质接触以使得它们可以如非共价或共价结合相互作用或结合反应中彼此相互作用的过程。然而,应认识到,所得到的复合物或反应产物可以直接由所添加的试剂之间的相互作用或反应产生或由可以在接触混合物中产生的来自一种或多种所添加的试剂或部分的中间体产生。

[0106] 术语“接头”、“连接的”或“连接”是指将两个部分附接在一起,如将本披露的化合物附接至靶向特定类型的细胞如癌细胞、其他类型的患病细胞或正常细胞类型的生物材料的化学部分。连接可以是经由共价键、离子键、疏水相互作用、氢键、范德瓦尔斯力(例如伦敦色散力)、偶极-偶极相互作用等。连接可以是所连接的两个部分之间的直接键联,或间接地,如经由接头。适用于本披露的实施例中的接头包括长度为30个碳原子或更少的接头。在一些实施例中,这些接头的长度是1-15个碳原子,如1-12个碳原子、或1-10个碳原子、或5-10个碳原子。用于将接头连接至本披露的化合物和生物分子的键的类型包括但不限于酰胺、胺、酯、氨基甲酸酯、脲、硫醚、硫代氨基甲酸酯、硫代碳酸酯、以及硫脲。其他类型的键也可以用于本披露的实施例中。

[0107] 术语“结合剂”是指具有能够与生物环境中的另一种结合剂的互补官能团形成共价键的官能团的试剂。生物环境中的结合剂之间的结合也可以被称为生物共轭。代表性结合剂包括但不限于胺和活化酯、胺和异氰酸酯、胺和异硫氰酸酯、用于形成二硫化物的硫醇、用于形成烯胺的醛和胺、用于经由施陶丁格连接形成酰胺的叠氮化物。结合剂还包括生

物正交结合剂,其是具有生物正交官能团的结合剂。生物正交结合剂的生物正交官能团选择性地与另一生物正交结合配偶体的互补生物正交官能团反应。生物正交结合配偶体之间的选择性反应可以使与其他结合剂、生物化合物或其他非互补生物正交结合剂或非互补生物正交官能团的副反应最小化。生物正交结合剂的生物正交官能团包括但不限于用于经由点击化学反应形成三唑的叠氮化物和炔烃、反式环辛烯(TCO)和四嗪(Tz)(例如1,2,4,5-四嗪)等。适用于本披露的结合剂可以与相应的结合剂具有高反应性,以使得反应是快速的。

[0108] 术语“官能化的”是指具有与该部分附接的官能团的部分,例如像具有与其附接的结合剂官能团(例如生物正交官能团)的部分。

[0109] 术语“给予”是指向受试者的任何适合的给予途径,如但不限于口服给予、作为栓剂给予、局部接触、肠胃外、静脉内、腹膜内、肌内、病灶内、鼻内或皮下给予、鞘内给予、或向受试者植入缓释装置,例如微型渗透泵。

[0110] 术语“离去基团”是指可以带上成键电子的替代为稳定物种的具有吸电子能力的原子(或一组原子)。适合的离去基团的实例包括卤化物(例如,Br、Cl、I)、磺酸酯(例如三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和对溴苯磺酸酯)、以及硝基酚。

[0111] 术语“药学有效量”和“治疗有效量”是指足以治疗特定病症或疾病或其一种或多种症状和/或预防该疾病或病症或其症状或降低该疾病或病症或其症状的发生或复发的风险。关于致癌性增生性病症,药学或治疗有效量包括足以(除其他事项之外)引起肿瘤缩小或降低肿瘤生长速率的量。

[0112] 如在此使用的术语“患者”是指人和非人受试者,尤其是哺乳动物受试者。

[0113] 如在此使用的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”意指患者如哺乳动物(特别是人)的疾病或医学病状或其症状治疗(treating)或治疗(treatment),该治疗包括:(a)预防该疾病或医学病状或其症状发生或降低该疾病或医学病状或其症状发生或复发的风险,如受试者的预防性治疗;(b)改善患者的疾病或医学病状或其症状,如消除该疾病或医学病状或其症状或引起该疾病或医学病状或其症状消退;(c)抑制患者的疾病或医学病状或其症状,例如通过减缓或阻止该疾病或医学病状或其症状的发展;或(d)减轻患者的疾病或医学病状或其症状的症状。

[0114] 术语“生理条件”意在包括与活细胞相容的那些条件,例如主要是与活细胞相容的温度、pH、盐度等的含水条件。

[0115] 如在此使用的术语“颗粒”以其最广泛的意义使用,并且它可以表现为任何制造材料、聚合物、蛋白质、合成水凝胶、生物水凝胶、有机凝胶、陶瓷、复合材料、金属、木材或玻璃材料、分子、色氨酸、病毒、噬菌体等的形式。此外,颗粒可以具有任何形状,例如球体、棒、非对称形状等。在一些实例中,这些颗粒可以是磁性的并且可以由顺磁、超顺磁或铁磁材料或响应于磁场的任何其他材料形成。这些颗粒或复合物中的一组若干颗粒可以用具有特异性亲和力的受体进行官能化,以与临床上相关的底物结合或相互作用。受体可能是颗粒本身固有的。例如,颗粒本身可以是对某些底物具有固有亲和力的病毒或噬菌体。另外或可替代地,这些颗粒可以通过共价或以其他方式附接或缔合特异性地结合或以其他方式识别特定临床上相关底物的受体来进行官能化。官能化受体可以是对目标底物具有确定亲和力的抗体、肽、核酸、噬菌体、细菌、病毒或任何其他分子。可以用于“颗粒”和/或“载体”的材料实例包括聚乳酸、聚乙醇酸、PLGA聚合物、藻酸盐和藻酸盐衍生物、明胶、胶原、纤维蛋白、透明

质酸、富含层粘连蛋白的凝胶、琼脂糖、天然和合成多糖、聚氨基酸、多肽、聚酯、聚酸酐、聚磷腓、聚(乙烯醇)、聚(环氧烷)、聚(烯丙胺)(PAM)、聚(丙烯酸酯)、改性的苯乙烯聚合物、普卢兰尼克多聚醇、泊洛沙姆、聚(糖醛酸)、聚(乙烯吡咯烷酮)、以及上述中的任一种的共聚物或接枝共聚物。这些实例不限制它们的浓度、它们与不同试剂的交联、它们的给予方法、它们的定制降解概况以及本领域技术人员已知的其他特性。

[0116] 对于在此所描述的化合物,其基团和取代基可以根据原子和取代基所允许的化合价来选择,以使得选择和取代产生稳定的化合物,例如,该化合物不会自发地进行转化(如通过重排、环化、消除等)。

[0117] 在提供了一系列值时,应理解每个中间值,到下限的第十个单位(除非上下文清晰地另外指示),该范围的上限与下限之间以及任何其他陈述的或在所述范围内的中间值均被涵盖在本发明之内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在所陈述的较小范围内,并且也包括在本发明内,服从所陈述范围中任何特别排除的限值。在所陈述的范围包括一个或两个限制时,排除了那些被包括的任一个或两者的范围也被包括在本发明之内。

[0118] 应理解的是,为清楚起见在单独的实施例的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施例中组合提供。相反,为简洁起见而在单个实施例的背景下描述的本发明的不同特征也可以单独地或以任何适合的子组合形式提供。与本发明有关的实施例的所有组合明确地由本发明包含并且就如同每个和每一组合被单独地并明确地披露一样而在此披露,程度为此类组合包含例如为稳定化合物(即,可被制备、分离、表征且测试生物活性的化合物)的化合物的主题。此外,各种实施例及其要素(例如,在描述此类变量的实施例中列举的化学基团的要素)的所有子组合也明确地由本发明包含,并且就如同每个和每一这样的子组合被单独地并明确地在此披露一样而在此披露。

2. 组合物

[0119] 本披露提供用于在受试者中递送药剂的组合物。这些组合物可以包含官能化有效负载组合物和载体组合物。在某些实施例中,该组合物用于将一种或多种药剂选择性地递送至受试者中的特定位置,例如受试者中的目标器官或组织(或其部分)。药剂的靶向递送可以是使得有效量的药剂被递送至目标器官或组织以对该目标器官或组织(或其目标部分)产生所希望的效果。如此,本披露的组合物有助于选择性靶向和治疗受试者中的目标器官或组织(或其部分)。

[0120] 这些载体组合物可以包含一种或多种不同的结合剂(例如第一结合和第二结合剂)。在某些实施例中,这些载体组合物包含两种或更多种不同的结合剂(例如,第一结合剂和第二结合剂)。在某些实施例中,该载体组合物附接至官能化有效负载组合物。例如,该载体组合物的第一结合剂可以与官能化有效负载(例如,第一官能化有效负载)结合(例如,共价结合)。在一些情况下,该官能化有效负载包括选择性地结合至存在于该载体组合物上的这些结合剂中的一种的互补结合剂。例如,该官能化有效负载可以包含选择性地结合至该载体组合物的第一结合剂的第一互补结合剂。如以上所描述的,结合反应可以在结合剂与其互补结合剂之间发生以在该结合剂与其互补结合剂之间形成共价键。如此,当该载体组合物和官能化有效负载各自包含互补结合对的成员(例如,互补生物正交官能团)时,结合反应可以在该载体组合物上的结合剂与该官能化有效负载上的互补结合剂之间发生以在

该载体组合物上的结合剂与该官能化有效负载上的互补结合剂之间形成共价键,由此使该官能化有效负载结合至该载体组合物。

[0121] 在某些实施例中,该官能化有效负载包含有效负载。有效负载可以附接至互补结合剂。例如,有效负载可以通过将互补结合剂共价附接至有效负载的接头连接至互补结合剂。

[0122] 因此,如以上所描述的,在某些实施例中,该载体组合物的第一结合剂可以与第一官能化有效负载共价结合(例如,通过如在此所描述的第一结合剂与第一互补结合剂之间的生物正交结合相互作用)。在这些实施例中,有效负载通过载体组合物的第一结合剂与第一官能化有效负载的第一互补结合剂之间的生物正交结合相互作用间接附接至载体。

[0123] 类似地,在某些实施例中,该载体组合物的第二结合剂可以与第二官能化有效负载共价结合(例如,通过如在此所描述的第二结合剂与第二互补结合剂之间的生物正交结合相互作用)。在这些实施例中,有效负载通过载体组合物的第二结合剂与第二官能化有效负载的第二互补结合剂之间的生物正交结合相互作用间接附接至载体。

[0124] 如果存在,则附接至载体组合物的另外结合剂可以通过如在此所描述的不同生物正交结合相互作用共价结合至另外的官能化有效负载,由此将另外的有效负载间接附接至载体组合物。

[0125] 如以上所描述的,有效负载可以通过接头附接至互补结合剂。任何适合的接头可以用于将有效负载连接至互补结合剂。代表性接头可以具有1至100个连接原子,并且可以包括乙烯-氧基基团、胺、酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、以及酮官能团。例如,接头可以具有从1至50个连接原子,或从5至50个连接原子,或从10至50个连接原子。

[0126] 在某些实施例中,有效负载与互补结合剂之间的接头是不可释放的接头。不可释放的接头是在至少两个部分之间形成附接的接头,其中在使用利用不可释放的接头的组合物的条件下附接未被显著破坏(例如,接头中的共价键保持完整并且是未裂解的)。例如,不可释放的接头可以包含在至少两个部分之间的一个或多个共价键,以使得这些部分彼此共价结合并且在使用组合物的条件下保持彼此共价结合。例如,在某些实施例中,不可释放的接头可以与有效负载(如具有治疗剂的前药形式的有效负载)一起使用,其中治疗剂从前药的释放提供将该治疗剂递送至受试者中的目标部位。

[0127] 在某些实施例中,有效负载与互补结合剂之间的接头是可释放接头。可释放接头是在至少两个部分之间形成附接的接头,其中该附接可以在释放条件下被破坏,以使得这些部分不再彼此附接(例如,接头中的一个或多个共价键可以被裂解)。可释放接头可以在这些部分之间具有通过使可释放接头暴露于释放条件而破坏的附接,这些释放条件如但不限于光、热、声音、释放剂(例如,化学释放剂(例如酸、碱、氧化剂、还原剂)、溶剂、酶等)、其组合等。在一些实施例中,可释放接头可能不需要施加外部刺激或与释放条件接触来破坏这些部分之间的附接。例如,可释放接头可以在接头中包含一个或多个不稳定键或官能团,这些不稳定键或官能团可以自发裂解而无需与外部刺激或释放条件接触,从而从载体组合物释放有效负载。可以如以上所描述自发裂解的键或官能团的实例包括但不限于氨基甲酸酯和碳酸酯,它们在自发裂解时释放二氧化碳。本披露的包含可释放接头的官能化有效负载可以有助于将有效负载递送至受试者中的目标位置。

[0128] 在一些情况下,可以如以上所描述通过使可释放接头与释放条件接触来释放有效

负载。释放条件可以是靶标特异性的,如直接应用于受试者中所希望的目标位置(例如,载体组合物所存在的目标位置)的释放条件。在一些实施例中,释放条件可以是非特异性的,如通过使可释放接头暴露于细胞外机制(例如,肿瘤组织中的低pH、低氧、酶等)。在其他情况下,有效负载的释放可以通过细胞内(如溶酶体)释放机制(例如,谷胱甘肽、蛋白酶(例如组织蛋白酶)、分解代谢等)实现。在这些情况下,可以使载体组合物在细胞内内化并随后暴露于该细胞内存在的释放条件。细胞内释放条件(例如,谷胱甘肽、组织蛋白酶等)可以引起有效负载从载体组合物释放,以使得有效负载可以从细胞分散并对邻近细胞提供治疗效果。这些类型的可释放接头的实例包括但不限于脲(酸不稳定的)、肽接头(组织蛋白酶B可裂解的)、二硫化物部分(硫醇可裂解的)等。这种类型的释放作用机制可以有助于对诸如肿瘤(例如,具有异质受体表达的肿瘤,或具有较差mAb渗透的肿瘤)的疾病或病状提供治疗。

A. 官能化有效负载

[0129] 如以上所描述的,本披露的官能化有效负载可以包含有效负载、互补结合剂、以及任选地将该有效负载附接至该互补结合剂的接头。有效负载是能够在受试者中产生所希望的作用的药剂。例如,本披露的有效负载包括治疗剂、诊断剂、靶向剂等。

[0130] 治疗剂是能够治疗和/或改善受试者的病状或疾病的药剂。本披露包括的治疗剂可以是任何所希望的治疗剂。治疗剂的选择可以取决于各种因素,例如,受试者的有待治疗的疾病或病状、治疗剂上可以用于附接接头或结合剂的官能团、与组合物中的其他组分的相容性(例如,与结合剂或互补结合剂的低交叉反应性)等。

[0131] 代表性治疗剂包括但不限于用于治疗癌症的治疗剂(例如,紫杉醇、阿霉素、柔红霉素、依托泊苷、伊立替康、SN-38、多西他赛、紫杉醇、吉西他滨、鬼臼毒素、卡莫司汀、伊沙匹隆、帕妥匹隆(埃博霉素(epothelone)类)、铂类药物等)、免疫抑制剂(例如,环孢菌素A、雷帕霉素等)、抗真菌剂(例如,两性霉素等)、抗生素(例如,万古霉素、达托霉素、多西环素、头孢曲松、甲氧苄氨嘧啶、磺胺甲噁唑、阿昔洛韦、制霉菌素、两性霉素B、氟胞嘧啶、恩曲他滨、庆大霉素、粘菌素等)等。仍然其他治疗剂包括但不限于基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂、左旋多巴(L-dopa)、奥司他韦、头孢氨苄、5-氨基乙酰丙酸、半胱氨酸、塞来昔布、尼莫地平。在一些实施例中,治疗剂是万古霉素。在一些实施例中,治疗剂是达托霉素。在一些实施例中,治疗剂是阿霉素。在一些实施例中,治疗剂是吉西他滨。在一些实施例中,治疗剂是多西他赛。在一些实施例中,治疗剂是环腺苷单磷脂酰(c-AMP)。

[0132] 本披露的治疗剂还包括治疗剂的前药形式。在一些情况下,治疗剂可以包含用于将治疗剂附接至接头或结合剂的官能团。例如,治疗剂可以通过共价键如酰胺、胺、酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、脲、硫醚、硫代氨基甲酸酯、硫代碳酸酯、硫脲等附接至接头或结合剂。在一些情况下,治疗剂通过酰胺键共价附接至接头或结合剂;例如,治疗剂可以是含胺治疗剂以用于将治疗剂附接至接头或结合剂的羧基基团,或者在其他情况下,治疗剂可以是含羧基的治疗剂以用于将治疗剂附接至接头或结合剂的胺基团。在一些情况下,治疗剂通过氨基甲酸酯基团共价附接至接头或结合剂;例如治疗剂可以是含胺治疗剂以用于将治疗剂附接至接头或结合剂的酰氧基基团。

[0133] 适用于本披露的实施例的诊断剂是有助于诊断受试者的病状或疾病的药剂。代表性诊断剂包括显像剂,如顺磁剂、光学探针、放射性核素等。顺磁剂是在外部施加的场下具有磁性的显像剂。例如,顺磁剂可以在外部施加的磁场下产生可检测的磁场。顺磁剂的实例

包括但不限于铁颗粒,包括铁纳米颗粒和铁微颗粒。光学探针是可以通过在一个辐射波长下激发并在第二不同的辐射波长下检测而检测到的荧光化合物。本披露的光学探针包括但不限于荧光素、若丹明、Cy5.5、Alexa 680、Cy5、DiD(1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-四甲基吡啶二碳菁高氯酸盐)、以及DiR(1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-四甲基吡啶三羰菁碘化物)。其他光学探针包括量子点。放射性核素是经历可检测的放射性衰变的元素。适用于本披露的实施例的放射性核素包括但不限于³H、¹¹C、¹³N、¹⁸F、¹⁹F、⁶⁰Co、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁸Ga、⁸²Rb、⁹⁰Sr、⁹⁰Y、^{99m}Tc、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I、¹³¹I、¹³⁷Cs、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、²¹¹At、Rn、Ra、Th、U、Pu、以及²⁴¹Am。可以使用的其他放射性核素包括例如,DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)和TETA(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸);例如DOTA-⁶⁴Cu、TETA-⁶⁴Cu、DOTA-¹¹¹In等。诊断剂还包括可检测标记,这些可检测标记本身可被检测到或可以引发可检测化合物在目标部位的累积。例如,可检测标记包括荧光团或自发荧光或发光标记物。引发可检测化合物在目标部位的累积的可检测标记的实例是5-氨基乙酰丙酸,其引发荧光卟啉(例如,原卟啉IX)在肿瘤组织中的累积。

[0134] 靶向剂是特异性地结合至靶标(例如目标器官或组织)、由此在靶向剂与特定靶标之间形成稳定缔合的化学或生物靶向剂。靶向剂与其靶标之间的稳定缔合可以包括共价键和非共价相互作用,如但不限于离子键、疏水相互作用、氢键、范德瓦尔斯力(例如伦敦色散力)、偶极-偶极相互作用等。靶向剂可以包括特异性结合对的成员,如但不限于:受体/配体对的成员;受体的配体结合部分;抗体/抗原对的成员;抗体的抗原结合片段;半抗原;凝集素/碳水化合物对的成员;酶/底物对的成员;生物素/抗生物素蛋白;生物素/链霉抗生物素蛋白;地高辛/抗地高辛;DNA或RNA适体结合对的成员;肽适体结合对的成员等。

[0135] 靶向剂包括特异性地结合(或基本上特异性地结合)特定临床上相关的靶受体或细胞表面靶标的配体。配体可以是对靶受体或细胞表面靶标具有特异性亲和力的抗体、肽、核酸、噬菌体、细菌、病毒或其他分子。受体和细胞表面靶标的实例包括但不限于PD-1、CTLA-4、HER2/neu、HER1/EGFR、VEGFR、BCR-ABL、SRC、JAK2、MAP2K、EML4-ALK、BRAF V600E、4-1BB、GITR、GSK3 β 或其他细胞受体或细胞表面靶标。

[0136] 如以上所描述的,有效负载可以通过接头附接至互补结合剂。任何适合的接头可以用于将有效负载连接至互补结合剂。代表性接头可以具有1至100个连接原子,并且可以包括乙烯-氧基基团、胺、酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、以及酮官能团。例如,接头可以具有从1至50个连接原子,或从5至50个连接原子,或从10至50个连接原子。

[0137] 在某些实施例中,有效负载与互补结合剂之间的接头是不可释放的接头。不可释放的接头是在至少两个部分之间形成附接的接头,其中在使用利用不可释放的接头的组合物的条件下附接未被显著破坏(例如,接头中的共价键保持完整并且是未裂解的)。例如,不可释放的接头可以包含在至少两个部分之间的一个或多个共价键,以使得这些部分彼此共价结合并且在使用组合物的条件下保持彼此共价结合。例如,在某些实施例中,不可释放的接头可以与有效负载(如具有治疗剂的前药形式的有效负载)一起使用,其中治疗剂从前药的释放提供将该治疗剂递送至受试者中的目标部位。

[0138] 在某些实施例中,有效负载与互补结合剂之间的接头是可释放接头。可释放接头是在至少两个部分之间形成附接的接头,其中该附接可以在释放条件下被破坏,以使得这些部分不再彼此附接(例如,接头中的一个或多个共价键可以被裂解)。可释放接头可以在

这些部分之间具有通过使可释放接头暴露于释放条件而破坏的附接,这些释放条件如但不限于光、热、声音、释放剂(例如,化学释放剂(例如酸、碱、氧化剂、还原剂)、溶剂、酶等)、其组合等。在一些实施例中,可释放接头可能不需要施加外部刺激或与释放条件接触来破坏这些部分之间的附接。例如,可释放接头可以在接头中包含一个或多个不稳定键或官能团,这些不稳定键或官能团可以自发裂解而无需与外部刺激或释放条件接触,从而从载体组合物释放有效负载。可以如以上所描述自发裂解的键或官能团的实例包括但不限于氨基甲酸酯,其在自发裂解时释放二氧化碳。本披露的包含可释放接头的官能化有效负载可以有助于将有效负载递送至受试者中的目标位置。

[0139] 在一些情况下,可以如以上所描述通过使可释放接头与释放条件接触来释放有效负载。释放条件可以是靶标特异性的,如直接应用于受试者中所希望的目标位置(例如,载体组合物所存在的目标位置)的释放条件。在一些实施例中,释放条件可以是非特异性的,如通过使可释放接头暴露于细胞外机制(例如,肿瘤组织中的低pH、低氧、酶等)。在其他情况下,有效负载的释放可以通过细胞内(如溶酶体)释放机制(例如,谷胱甘肽、蛋白酶(例如组织蛋白酶)、分解代谢等)实现。在这些情况下,可以使载体组合物在细胞内内化并随后暴露于该细胞内存在的释放条件。细胞内释放条件(例如,谷胱甘肽、组织蛋白酶等)可以引起有效负载从载体组合物释放,以使得有效负载可以从细胞分散并对邻近细胞提供治疗效果。这些类型的可释放接头的实例包括但不限于脘(酸不稳定的)、肽接头(组织蛋白酶B可裂解的)、二硫化物部分(硫醇可裂解的)等。这种类型的释放作用机制可以有助于对诸如肿瘤(例如,具有异质受体表达的肿瘤,或具有较差mAb渗透的肿瘤)的疾病或病状提供治疗。

[0140] 在某些实施例中,有效负载与互补结合剂之间的接头是牺牲型接头。

[0141] 在某些实施例中,有效负载与互补结合剂之间的接头是pH可调节接头。

[0142] 在某些实施例中,这些官能化有效负载组合物具有式:



(I)

其中

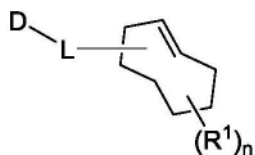
D是如在此所定义的有效负载;

L是在此所定义的接头;并且

BA是如在此所定义的互补结合剂。

[0143] 在某些实施例中,这些官能化有效负载组合物包含作为互补结合剂的反式环辛烯(TCO)。这些化合物可以包含一种或多种治疗剂。这些化合物可以包含一种或多种细胞渗透剂。这些化合物可以包含一种或多种诊断剂。这些化合物可以任选地包含将该一种或多种药剂附接至反式环辛烯的连接基团(例如,自我牺牲型接头)。

[0144] 在某些实施例中,这些官能化有效负载组合物具有式(I),



(I),

其中

D是如在此所定义的有效负载；

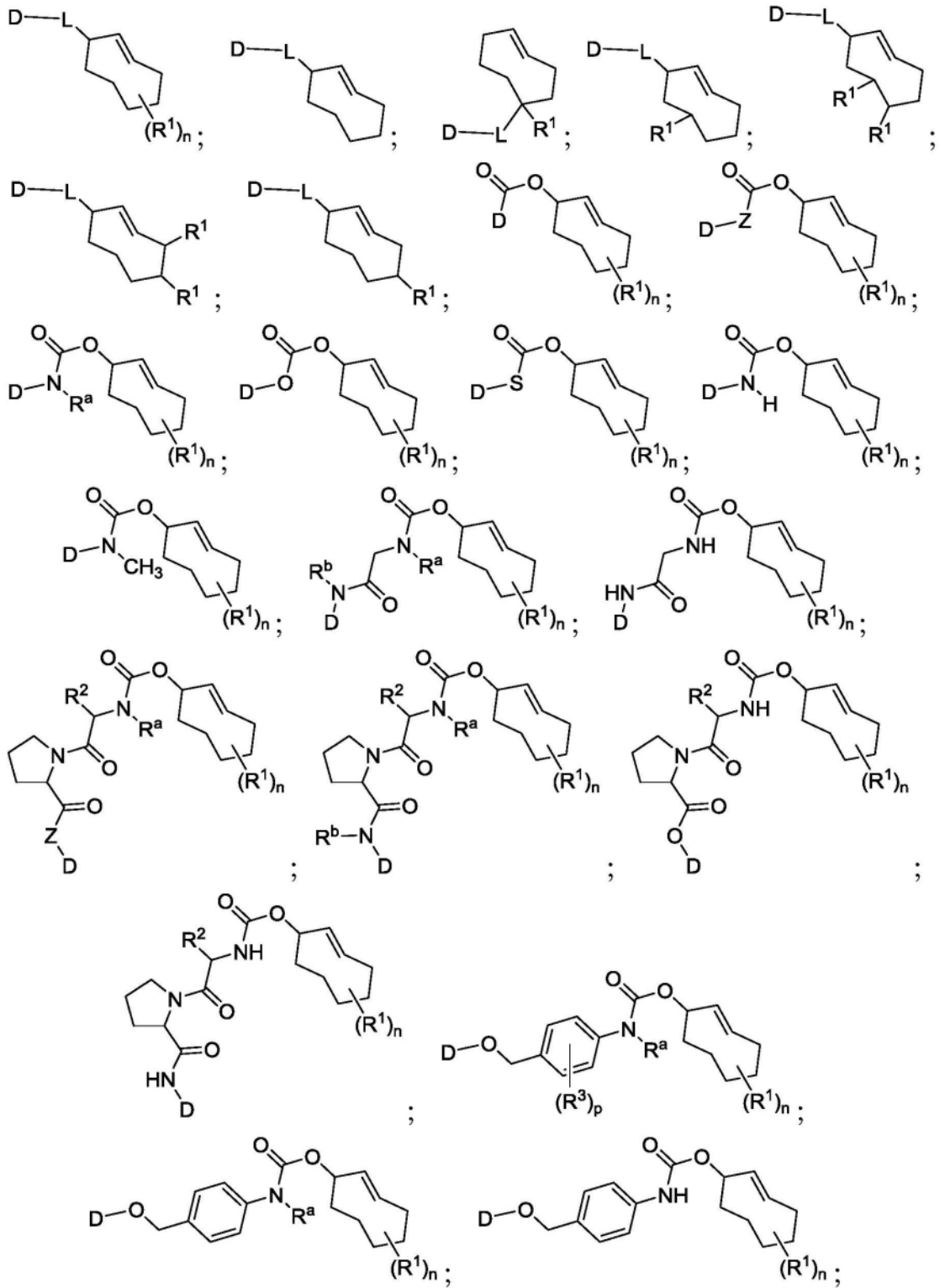
L是在此所定义的接头；

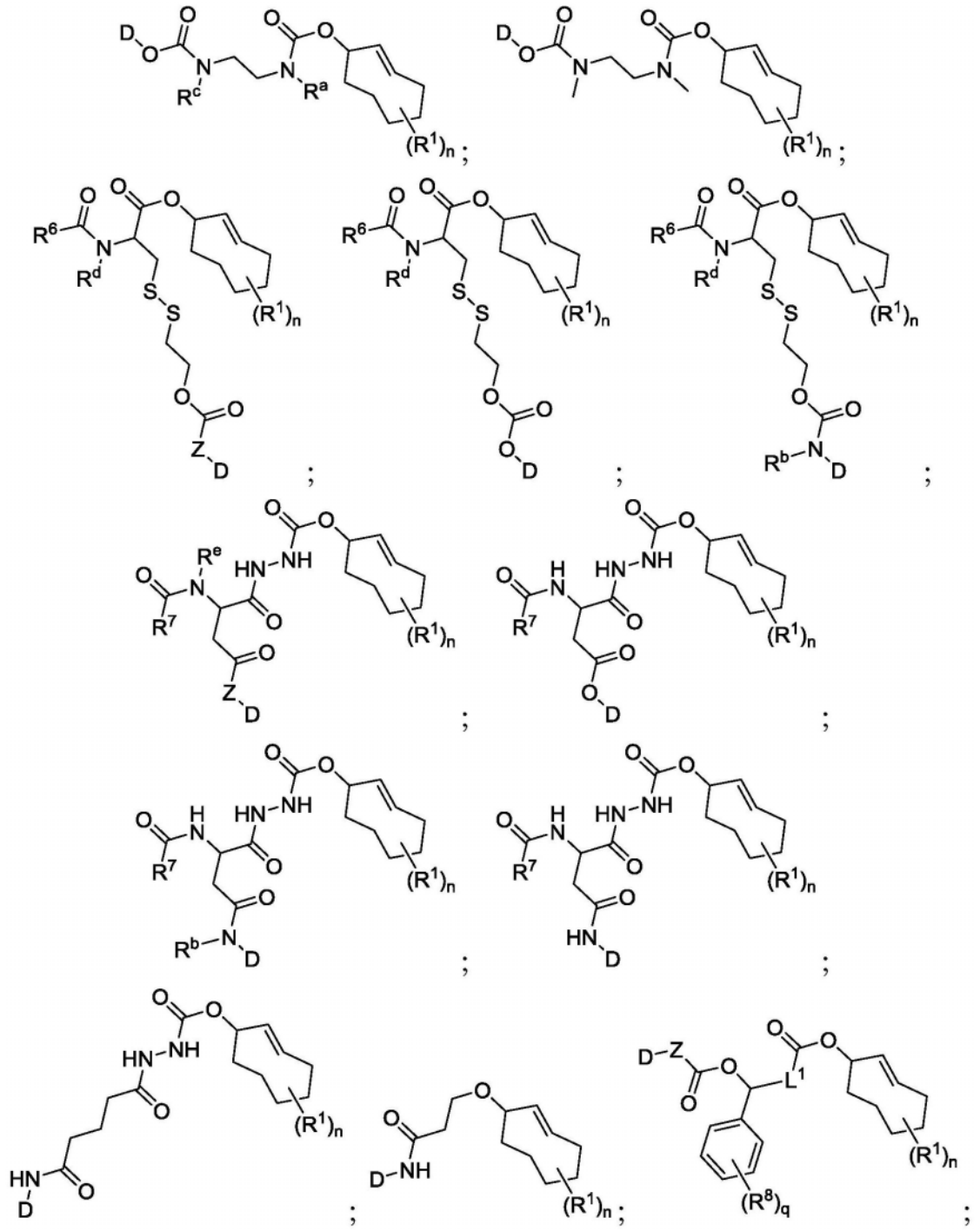
R^1 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1d}$ 、 $-SO_2R^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1f}$ 、以及 $-P(O)OR^{1g}R^{1h}$; R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、以及 R^{1h} 各自独立地选自下组,该组由以下组成:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基;并且

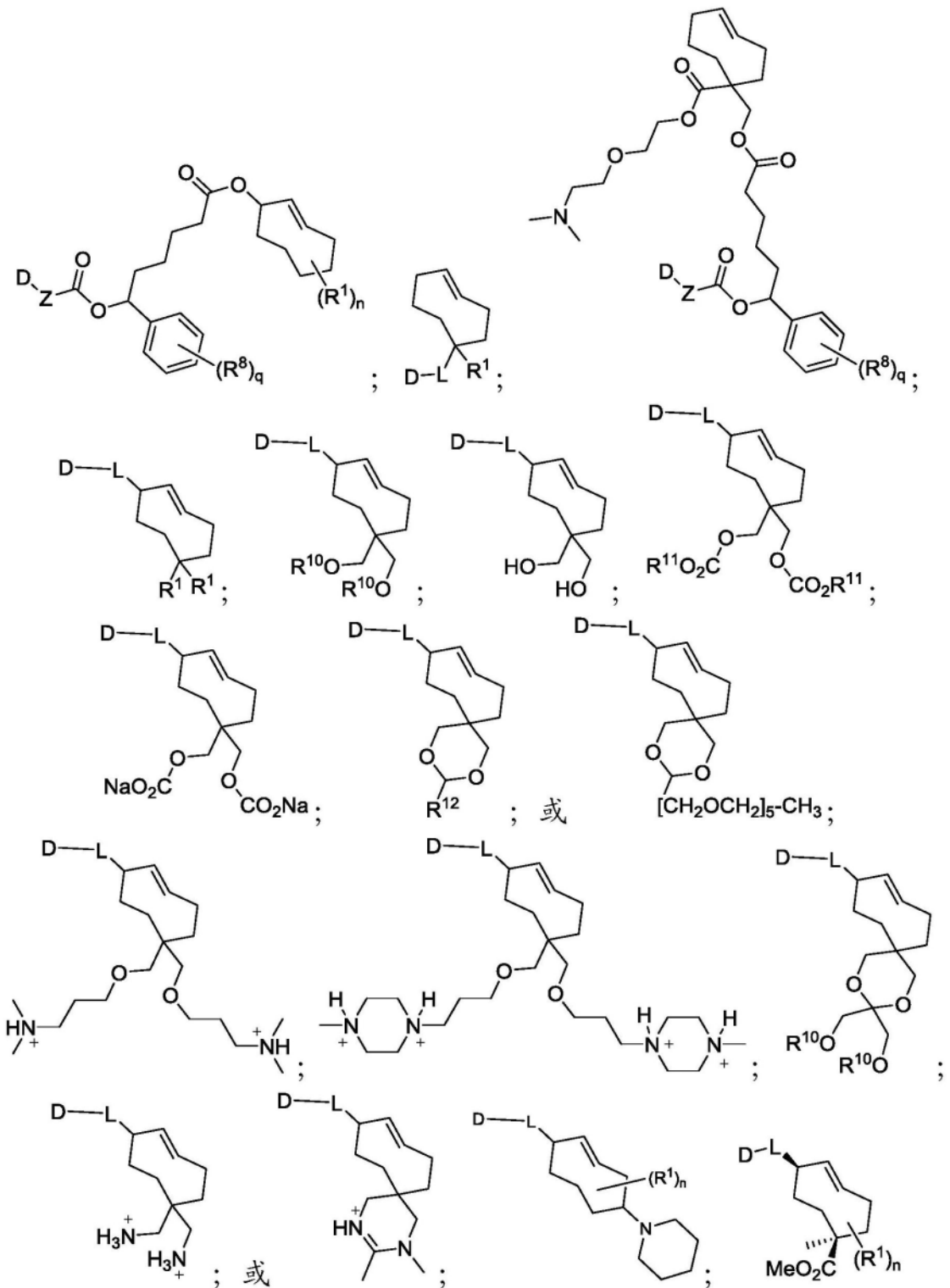
n是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13;

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基在每次出现时独立地被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个取代基取代,这些取代基各自独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、=O、=S、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、-COOH、酮、酰胺、氨基甲酸酯、甲硅烷基、取代的甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、烷基硫烷基、硫烷基、以及酰基。

[0145] 在某些实施例中,这些官能化有效负载组合物具有式:







其中

R^1 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1d}$ 、 $-SO_2R^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1f}$ 、以及 $-P(O)OR^{1g}R^{1h}$;

R^2 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{2a}$ 、 $-NR^{2b}R^{1c}$ 、 $-SR^{2d}$ 、 $-SO_2R^{2e}$ 、 $-S(O)R^{2f}$ 、以及 $-P(O)OR^{2g}R^{2h}$;

R^3 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{3a}$ 、 $-NR^{3b}R^{3c}$ 、 $-SR^{3d}$ 、 $-SO_2R^{3e}$ 、 $-S(O)R^{3f}$ 、以及 $-P(O)OR^{3g}R^{3h}$;

R^4 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{4a}$ 、 $-NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-SR^{4d}$ 、 $-SO_2R^{4e}$ 、 $-S(O)R^{4f}$ 、以及 $-P(O)OR^{4g}R^{4h}$;

R^5 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{5a}$ 、 $-NR^{5b}R^{5c}$ 、 $-SR^{5d}$ 、 $-SO_2R^{5e}$ 、 $-S(O)R^{5f}$ 、以及 $-P(O)OR^{5g}R^{5h}$;

R^6 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{6a}$ 、 $-NR^{6b}R^{6c}$ 、 $-SR^{6d}$ 、 $-SO_2R^{6e}$ 、 $-S(O)R^{6f}$ 、以及 $-P(O)OR^{6g}R^{6h}$;

R^7 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{7a}$ 、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 、 $-SR^{7d}$ 、 $-SO_2R^{7e}$ 、 $-S(O)R^{7f}$ 、以及 $-P(O)OR^{7g}R^{7h}$;

R^8 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{8a}$ 、 $-NR^{8b}R^{8c}$ 、 $-SR^{8d}$ 、 $-SO_2R^{8e}$ 、 $-S(O)R^{8f}$ 、以及 $-P(O)OR^{8g}R^{8h}$;

R^{10} 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基;

R^{11} 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基;

R^{12} 在每次出现时独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 $-OR^{12a}$ 、 $-NR^{12b}R^{12c}$ 、 $-SR^{12d}$ 、 $-SO_2R^{12e}$ 、 $-S(O)R^{12f}$ 、以及 $-P(O)OR^{12g}R^{12h}$;

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^{1h} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{2h} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4g} 、 R^{4h} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^{7f} 、 R^{7g} 、 R^{7h} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{8g} 、 R^{8h} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R^{12e} 、 R^{12f} 、 R^{12g} 、 R^{12h} 各自独立地选自下组,该组由以下组成:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基

Z选自下组,该组由以下组成:O、 $N(R^a)$ 、 $N(R^b)$ 或S;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、以及 R^e 各自独立地选自下组,该组由以下组成:氢、 C_1 - C_6 -烷基、以及 C_1 - C_6 -卤代烷基;

L^1 是亚烷基;

n是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13;

p是0、1、2、3或4;

q是0、1、2、3、4或5;

其中所述烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、以及环烯基在每次出现时独立地被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个取代基取代,这些取代基各自独立

地选自下组,该组由以下组成:卤素、=O、=S、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、-COOH、酮、酰胺、氨基甲酸酯、甲硅烷基、取代的甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、烷基硫烷基、硫烷基、以及酰基。

[0146] 在某些实施例中,n是0。在某些实施例中,n是1。在某些实施例中,n是2。

[0147] 在某些实施例中,D是抗生素剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗癌剂、心血管剂、CNS剂、抗炎/抗关节炎剂、抗TB/抗麻风病剂、抗组胺/呼吸病症剂、皮质类固醇剂、免疫抑制剂或抗溃疡剂。

[0148] 在某些实施例中,D是抗生素。适合的抗生素包括但不限于 β -内酰胺类,包括青霉素类和头孢菌素类,如硫霉素类(thienamycins)、单环 β -内酰胺、 β -内酰胺酶抑制剂和甲氧青霉素类;氨基糖苷类,包括链霉素、庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素、丁胺卡那霉素、新霉素、核糖霉素、小诺霉素和阿司霉素;四环素类,包括四环素、土霉素、金霉素和多西环素;氯霉素类,包括氯霉素和甲砒霉素;大环内酯类,包括红霉素、白霉素、依托红霉素、琥乙红霉素、阿奇霉素、乙酰螺旋霉素、麦迪霉素和交沙霉素;其他作用于革兰氏阳性细菌的抗生素,如林可霉素、克林霉素、万古霉素和杆菌肽;其他作用于革兰氏细菌的抗生素,如多粘菌素、磷霉素、卷霉素、环丝氨酸和利福平;抗真菌抗生素,如灰黄霉素;抗癌抗生素,如丝裂霉素、放线菌素D、博来霉素和阿霉素;以及免疫抑制抗生素,如环孢菌素。

[0149] 在某些实施例中,D是抗癌药物、抗凝剂、微生物免疫抑制药物或抗再狭窄药物。抗癌药物可以是选自甲氨蝶呤、嘌呤、嘧啶、植物碱、埃坡霉素、雷公藤甲素化合物、抗生素(特别是放线菌素D)、激素、以及抗体的一种或多种。从植物碱中,可以特别提及紫杉醇、阿霉素、美登素、奥瑞斯他汀、刺孢霉素、倍癌霉素、微管溶素(tubulysin)、以及喜树碱。抗凝剂可以是选自肝素、阿司匹林、水蛭素、秋水仙碱、以及血小板GPIIb/IIIa受体拮抗剂的一种或多种。血小板GPIIb/IIIa受体拮抗剂可以是选自替罗非班、阿昔单抗和依替巴肽的一种或多种。微生物免疫抑制药物可以是选自环孢菌素A、他克莫司及其类似物、德斯格埃林(despergualin)、霉酚酸酯、雷帕霉素及其衍生物、来自链霉菌属菌株的FR-900520物质、来自链霉菌属菌株的FR-900523物质、达利珠单抗、戊酰胺、康乐霉素C、精肌菌素、灵菌红素-25C、曲尼司特、多球壳菌素、环孢菌素C、布雷青霉素(bredinin)、霉酚酸、布雷菲德菌素A、以及酮类固醇的一种或多种。抗再狭窄药物可以是选自巴马司他、金属蛋白酶抑制剂、17 β -雌二醇、NO供体、2-氯脱氧腺苷、2-脱氧考福霉素、芬戈莫德、霉酚酸钠、ISA_{TX}247(环孢菌素A衍生物)、艾赛布可、达利珠单抗、巴利昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白、依维莫司、甲氨蝶呤、neoral、环磷酰胺、布喹那钠、来氟米特、以及咪唑立宾的一种或多种。

[0150] 在某些实施例中,D是抗癌药物。示例性抗癌药物包括但不限于醋酸阿比特龙、阿比曲特(Abitrexate)(甲氨蝶呤)、白蛋白结合型紫杉醇(Abraxane)(紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒配制品)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、AC-T、Adcetris(贝伦妥单抗-维多汀)、ADE、阿多-曲妥珠单抗恩他新、阿霉素(盐酸阿霉素)、Adrucil(氟尿嘧啶)、二马来酸阿法替尼、Afinitor(依维莫司)、艾特乐(咪喹莫特)、阿地白介素、阿仑单抗、爱宁达(培美曲塞二钠)、

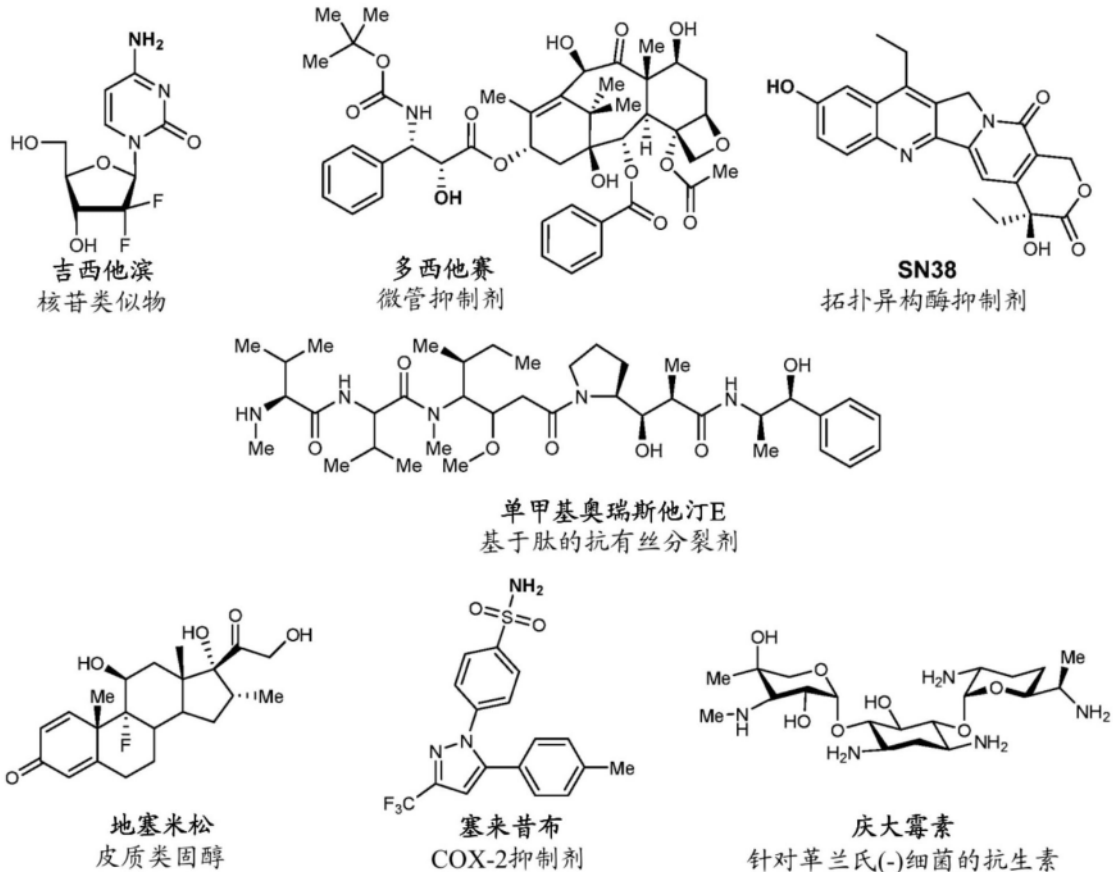
阿乐喜(盐酸帕洛诺司琼)、Ambochlorin(苯丁酸氮芥)、Amboclorin(苯丁酸氮芥)、氨基乙酰丙酸、阿那曲唑、阿瑞匹坦、阿可达(帕米膦酸二钠)、瑞宁得(阿那曲唑)、阿诺新(依西美坦)、阿仑恩(奈拉滨)、三氧化二砷、阿泽那(奥法木单抗)、天冬酰胺酶菊欧文氏菌、阿瓦斯汀(贝伐单抗)、阿西替尼、阿扎胞苷、BEACOPP、盐酸苯达莫司汀、BEP、贝伐单抗、蓓萨罗丁、百克沙(托西莫单抗和I 131碘托西莫单抗)、比卡鲁胺、博来霉素、硼替佐米、Bosulif(博舒替尼)、博舒替尼、贝伦妥单抗-维多汀、白消安、白舒非(白消安)、卡巴他塞、苹果酸卡博替尼、CAF、坎帕斯(阿仑单抗)、开普拓(盐酸伊立替康)、卡培他滨、CAPOX、卡铂、卡铂-紫杉酚、卡非佐米、康士得(比卡鲁胺)、CeeNU(洛莫司汀)、司比定(盐酸柔红霉素)、希瑞适(重组HPV二价疫苗)、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、苯丁酸氮芥-泼尼松、CHOP、顺铂、克拉芬(环磷酰胺)、氯法拉滨、克洛法里(氯法拉滨)、科罗拉(氯法拉滨)、CMF、Cometriq(苹果酸卡博替尼)、COPP、COPP-ABV、可美净(更生霉素)、克唑替尼、CVP、环磷酰胺、Cyfos(异环磷酰胺)、阿糖胞苷、阿糖胞苷、脂质体、赛德萨-U(阿糖胞苷)、癌得星(环磷酰胺)、达拉菲尼、达卡巴嗪、达克金(地西他滨)、更生霉素、达沙替尼、盐酸柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素-毒素连接物、地诺单抗、DepoCyt(脂质体阿糖胞苷)、DepoFoam(脂质体阿糖胞苷)、盐酸右雷佐生、多西他赛、Doxil(盐酸阿霉素脂质体、盐酸阿霉素、盐酸阿霉素脂质体、Dox-SL(盐酸阿霉素脂质体)、DTIC-Dome(达卡巴嗪)、氟优(氟尿嘧啶)、埃立特(拉布立酶)、艾伦斯(盐酸表柔比星)、乐沙定(奥沙利铂)、艾曲波帕乙醇胺、伊蒙德(阿瑞吡坦)、恩扎鲁胺、盐酸表柔比星、EPOCH、爱必妥(西妥昔单抗)、甲磺酸艾日布林、Erivedge(维莫德吉)、盐酸埃罗替尼、Erwinaze(天门冬酰胺酶菊欧文氏菌)、凡毕复(磷酸依托泊苷)、依托泊苷、磷酸依托泊苷、Evacet(盐酸阿霉素脂质体)、依维莫司、易维特(盐酸雷洛昔芬)、依西美坦、法乐通(托瑞米芬)、法洛德(氟维司群)、FEC、弗隆(来曲唑)、非格司亭、福达华(磷酸氟达拉滨)、磷酸氟达拉滨、Fluoroplex(氟尿嘧啶)、氟尿嘧啶、Folex(甲氨蝶呤)、Folex PFS(甲氨蝶呤)、Folfiri、Folfiri-贝伐单抗、Folfiri-西妥昔单抗、Folfirinox、Folfox(甲酰四氢叶酸、氟尿嘧啶、奥沙利铂)、Folotyn(普拉曲沙)、FU-LV、氟维司群、加德西(重组HPV四价疫苗)、Gazyva(奥比妥珠单抗)、吉非替尼、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉妥珠单抗奥唑米星、健择(盐酸吉西他滨)、Gilotrif(二马来酸阿法替尼)、格列卫(甲磺酸伊马替尼)、羧肽酶、醋酸戈舍瑞林、Halaven(甲磺酸艾日布林)、赫赛汀(曲妥珠单抗)、重组HPV二价疫苗、重组HPV四价疫苗、和美新(盐酸托泊替康)、Hyper-CVAD、替伊莫单抗、依布替尼、ICE、Iclusig(盐酸普那替尼)、Ifex(异环磷酰胺)、异环磷酰胺(Ifosfamide)、异环磷酰胺(Ifosfamidum)(异环磷酰胺(Ifosfamide))、甲磺酸伊马替尼、Imbruvica(伊布替尼)、咪喹莫特、Inlyta(阿昔替尼)、内含子A(重组干扰素 α -2b)、碘131托西莫单抗和托西莫单抗、伊匹单抗、易瑞沙(吉非替尼)、盐酸伊立替康、Istodax(罗米地辛)、伊沙匹隆、Ixempra(伊沙匹隆)、Jakafi(磷酸鲁索替尼)、Jevtana(卡巴他赛)、Kadcyla(阿多-曲妥珠单抗恩他新)、Keoxifene(盐酸雷洛昔芬)、Kepivance(帕利夫明)、Kyprolis(卡非佐米)、二甲苯磺酸拉帕替尼、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸钙、瘤可宁(苯丁酸氮芥)、醋酸亮丙瑞林、Levulan(氨基乙酰丙酸)、Linfolizin(苯丁酸氮芥)、LipoDox(盐酸阿霉素脂质体)、脂质体阿糖胞苷、罗氮芥、利普安(醋酸亮丙瑞林)、利普安储库(醋酸亮丙瑞林)、利普安储库-Ped(醋酸亮丙瑞林)、利普安储库-3Month(醋酸亮丙瑞林)、利普安储库-4Month(醋酸亮丙瑞林)、Marqibo(硫酸长春新碱脂质体)、Matulane(盐酸丙卡巴肼)、盐酸氮芥、梅格施(醋酸甲

地孕酮)、醋酸甲地孕酮、Mekinist(曲美替尼)、疏嘌呤、美司钠、Mesnex(美司钠)、Methazolastone(替莫唑胺)、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤LPF(甲氨蝶呤)、Mexate(甲氨蝶呤)、Mexate-AQ(甲氨蝶呤)、丝裂霉素C、Mitozytrex(丝裂霉素C)、MOPP、Mozobil(普乐沙福)、Mustargen(盐酸氮芥)、Mutamycin(丝裂霉素C)、马利兰(白消安)、Mylosar(阿扎胞苷)、麦罗塔(吉妥单抗奥佐米星)、纳米颗粒紫杉醇(紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒配制品)、诺维本(酒石酸长春瑞滨)、奈拉滨、Neosar(环磷酰胺)、优保津(非格司亭)、Nexavar(甲苯磺酸索拉非尼)、尼洛替尼、诺瓦得士(柠檬酸他莫昔芬)、Nplate(罗米司亭)、奥比妥单抗、奥法木单抗、高三尖杉酯碱、Oncaspar(培门冬酶)、Ontak(地尼白介素-毒素连接物)、OEPA、OPPA、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒配制品、帕利夫明、盐酸帕洛诺司琼、帕米膦酸二钠、帕尼单抗、Paraplat(卡铂)、Paraplatin(卡铂)、盐酸帕唑帕尼、培门冬酶、聚乙二醇干扰素 α -2b、PEG-内含子(聚乙二醇干扰素 α -2b)、培美曲塞二钠、Perjeta(帕妥珠单抗)、帕妥珠单抗、Platinol(顺铂)、Platinol-AQ(顺铂)、普乐沙福、泊马度胺、Pomalyst(泊马度胺)、盐酸帕纳替尼、普拉曲沙、泼尼松、盐酸丙卡巴肼、普留净(阿地白介素)、普罗利亚(地诺单抗)、Promacta(艾曲波帕乙醇胺)、普罗文奇(西普鲁塞-T)、Purinethol(巯基嘌呤)、二氯化镭223、盐酸雷洛昔芬、拉布立酶、R-CHOP、R-CVP、重组HPV二价疫苗、重组HPV四价疫苗、重组干扰素 α -2b、瑞戈非尼、Revlimid(来那度胺)、Rheumatrex(甲氨蝶呤)、美罗华(利妥昔单抗)、利妥昔单抗、罗米地辛、罗米司亭、红比霉素(盐酸柔红霉素)、磷酸鲁索替尼、Sclerosol胸膜内气雾剂(滑石)、西普鲁塞-T、甲苯磺酸索拉非尼、施达赛(达沙替尼)、斯坦福V、无菌滑石粉(滑石)、Steritalc(滑石)、Stivarga(瑞戈非尼)、苹果酸舒尼替尼、索坦(苹果酸舒尼替尼)、Sylatron(聚乙二醇干扰素 α -2b)、昔诺韦(沙利度胺)、Synribo(高三尖杉酯碱)、Tafinlar(达拉菲尼)、滑石、柠檬酸他莫昔芬、Tarabine PFS(阿糖胞苷)、特罗凯(盐酸埃罗替尼)、Targretin(蓓萨罗丁)、Tasigna(尼罗替尼)、紫杉酚(紫杉醇)、泰索帝(多西他赛)、Temodar(替莫唑胺)、替莫唑胺、坦罗莫司、沙利度胺、Thalomid(沙利度胺)、Toposar(依托泊苷)、盐酸托泊替康、托瑞米芬、Torisel(坦罗莫司)、托西莫单抗和 131 碘托西莫单抗、Totect(盐酸右雷佐生)、曲美替尼、曲妥珠单抗、Treanda(盐酸苯达莫司汀)、Trisenox(三氧化二砷)、泰克博(二甲苯磺酸拉帕替尼)、凡德他尼、VAMP、维克替比(帕尼单抗)、VelP、Velban(硫酸长春花碱)、万珂(硼替佐米)、Velsar(硫酸长春花碱)、威罗非尼、VePesid(依托泊苷)、Viadur(醋酸亮丙瑞林)、维达扎(阿扎胞苷)、硫酸长春花碱、Vincasar PFS(硫酸长春新碱)、硫酸长春新碱、硫酸长春新碱脂质体、酒石酸长春瑞滨、维莫德吉、Voraxaze(羧肽酶)、伏立诺他、福退癌(盐酸帕唑帕尼)、维尔康沃林(甲酰四氢叶酸钙)、赛可瑞(克唑替尼)、希罗达(卡培他滨)、Xelox、Xgeva(地诺单抗)、Xofigo(二氯化镭223)、安可坦(恩杂鲁胺)、Yervoy(伊匹单抗)、Zaltrap(阿柏西普)、泽波拉夫(威罗菲尼)、泽娃灵(替伊莫单抗)、Zinecard(盐酸右雷佐生)、阿柏西普、诺雷德(醋酸戈舍瑞林)、唑来膦酸、Zolinza(伏立诺他)、择泰(唑来膦酸)、以及Zytiga(醋酸阿比特龙)。

[0151] 在某些实施例中,D是PBD二聚体、刺孢霉素、speromycin、微管溶素B、根霉素、尾海兔素、膜海鞘素B、喜树碱、CBI、坦罗莫司、放线菌素D、埃博霉素B、紫杉酚、念珠藻素、SN38、万珂、鸦胆亭、DAVLBH、DM1、叶下珠苷(叶下珠苷)、爱宁达、T2毒素、MMC、瓦他拉尼、长春瑞滨、布雷菲德菌素、舒尼替尼、柔红霉素、司马沙尼、特罗凯、易瑞沙、伊立替康、LY-541503、格尔德霉素、吉西他滨、甲氨蝶呤、格列卫、托泊替康、博来霉素、阿霉素、顺铂、氮芥、依托泊

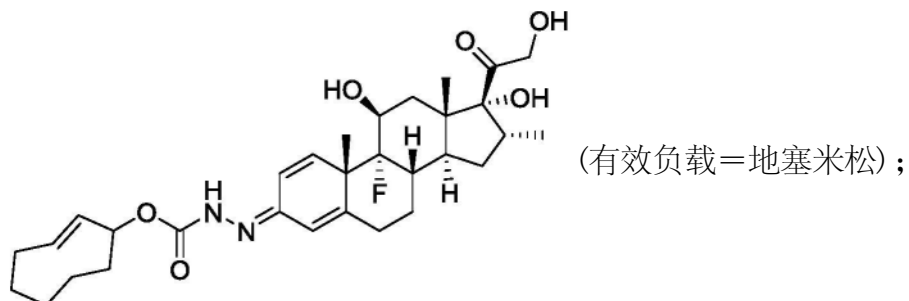
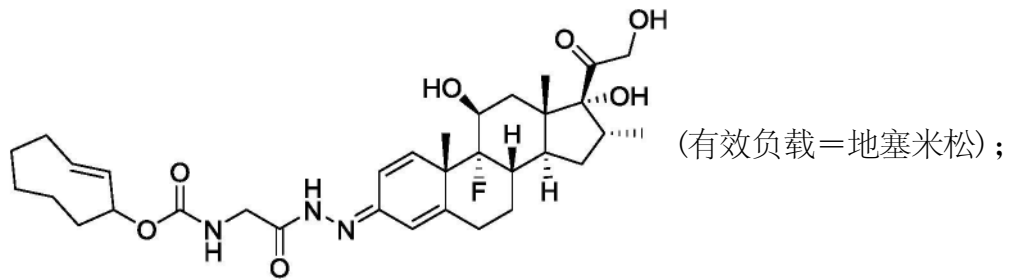
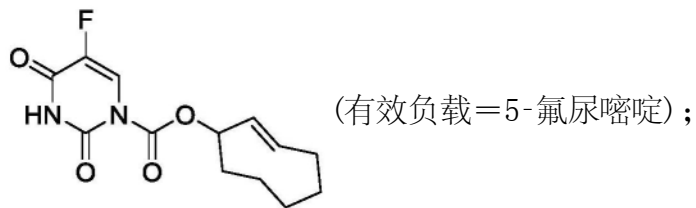
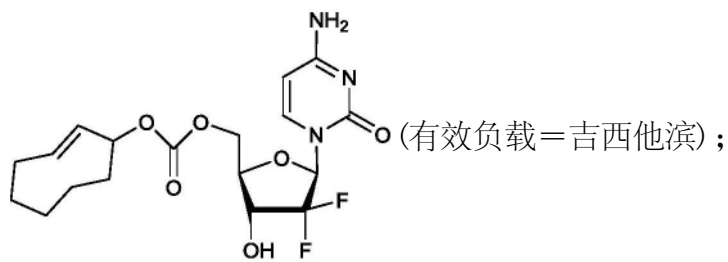
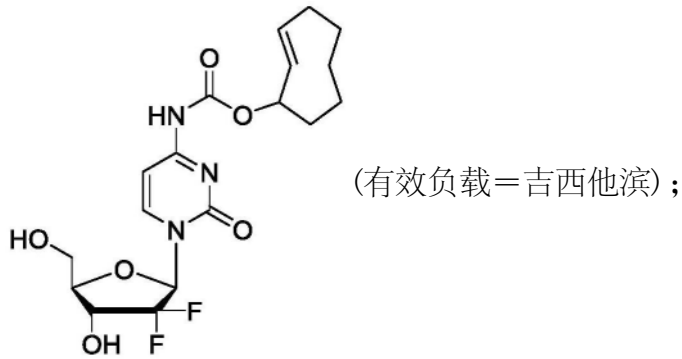
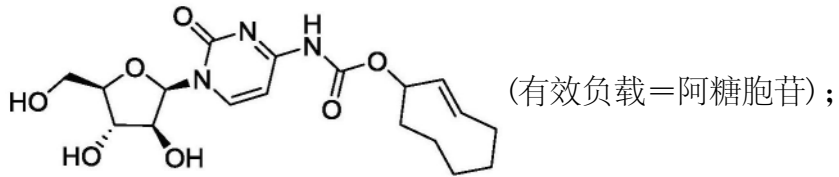
苷或5-FU。

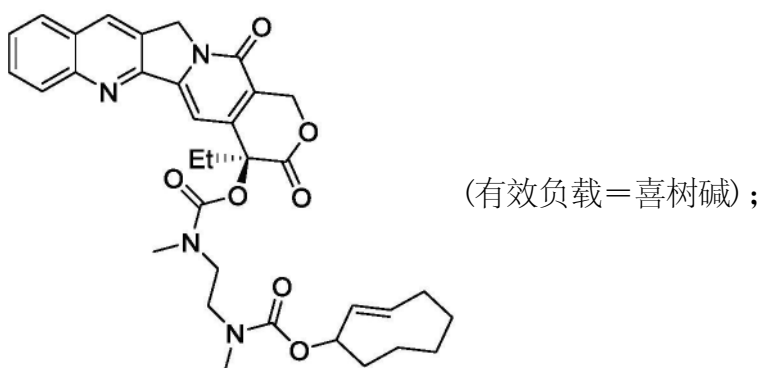
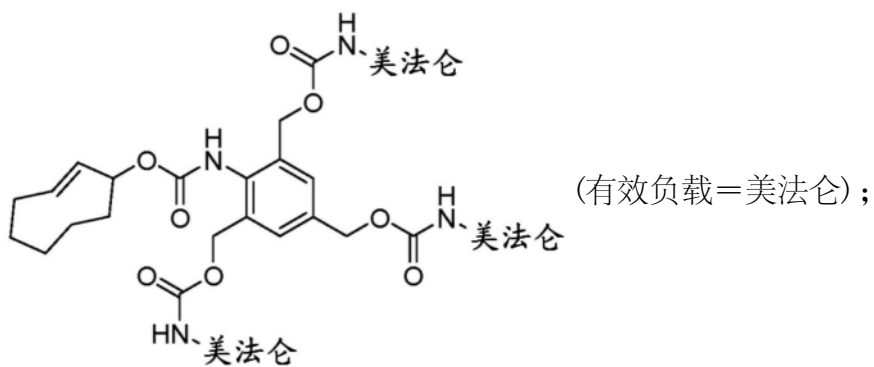
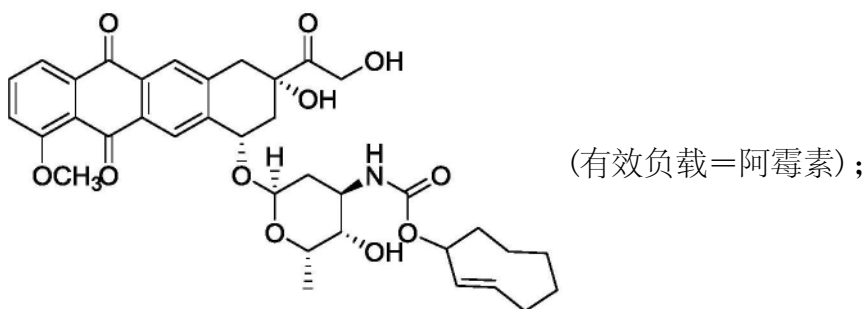
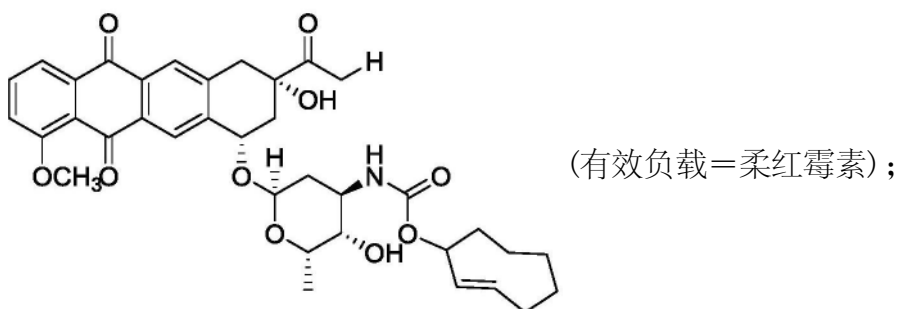
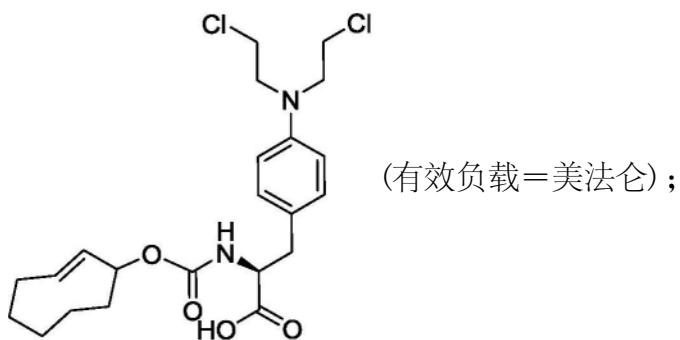
[0152] 在某些实施例中,D是蒽环霉素。在某些实施例中,D是紫杉烷。在某些实施例中,D是吉西他滨。在某些实施例中,D是阿霉素。在某些实施例中,D是多西他赛。在某些实施例中,D是SN38。在某些实施例中,D是单甲基奥瑞斯他汀E。在某些实施例中,D是地塞米松。在某些实施例中,D是塞来昔布。在某些实施例中,D是庆大霉素。

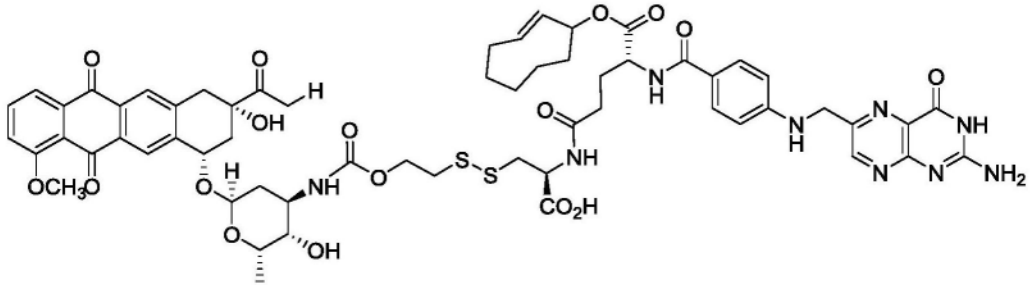
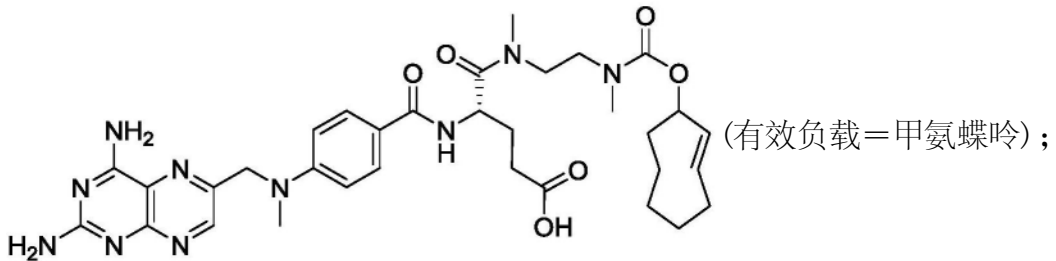
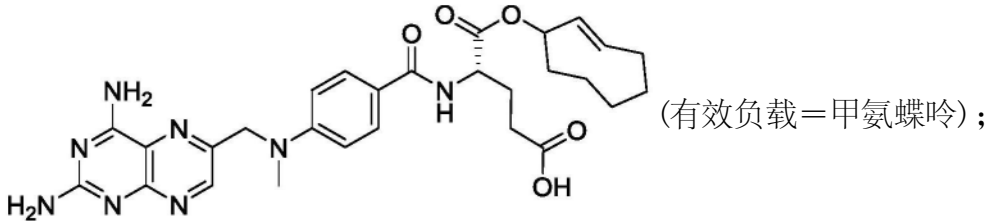
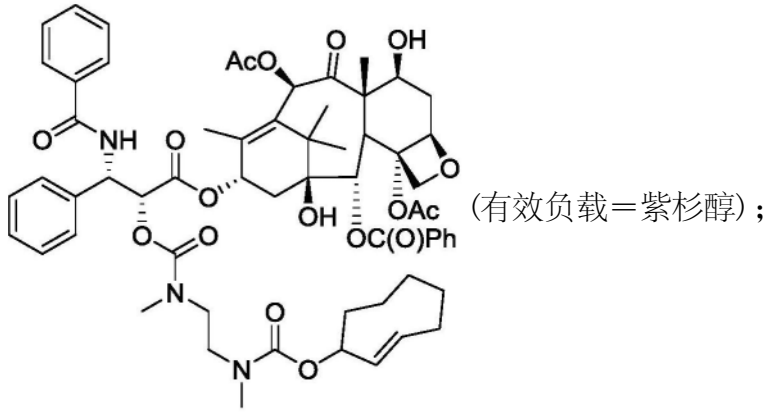


[0153] 在某些实施例中,D是细胞内渗透增强剂。例如,D可以是官能化酮酸、6-氧代-6-苯基己酸、8-氧代-8-苯基辛酸、8-(2,5-二氯苯基)-8-氧代辛酸、官能化酮酯或醛、改性的氨基酸、多种改性的氨基酸、N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸、N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸、N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸、N-[4-(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸、2-羟基苯甲酸2-乙基己酯、5-环己基-5-氧代戊酸、6-环己基-6-氧代己酸、7-环己基-7-氧代庚酸、8-环己基-8-氧代辛酸、4-环戊基-4-氧代丁酸、5-环戊基-5-氧代戊酸、6-环戊基-6-氧代己酸、7-环戊基-7-氧代庚酸、8-环戊基-8-氧代辛酸、4-环丁基-4-氧代丁酸、5-环丁基-5-氧代戊酸、6-环丁基-6-氧代己酸、7-环丁基-7-氧代庚酸、8-环丁基-8-氧代辛酸、4-环丙基-4-氧代丁酸、5-环丙基-5-氧代戊酸、6-环丙基-6-氧代己酸、7-环丙基-7-氧代庚酸、8-环丙基-8-氧代辛酸、8-[(3-甲基环己基)氧基]辛酸、7-[(3-甲基环己基)氧基]庚酸、6-[(3-甲基环己基)氧基]己酸、5-[(3-甲基环己基)氧基]戊酸、4-[(3-甲基环己基)氧基]丁酸、3-[(3-甲基环己基)氧基]丙酸、辛水杨酯、二酮哌嗪类、皂苷、酰基肉碱、烷酰基胆碱、牛磺二氢夫西地酸盐、亚砷、噁唑烷酮、吡咯烷酮、醇或烷醇、苯甲酸、乙二醇、表面活性剂、萜烯、以上中的任一者的功能活性盐、以上中的任一者的衍生物或其组合。

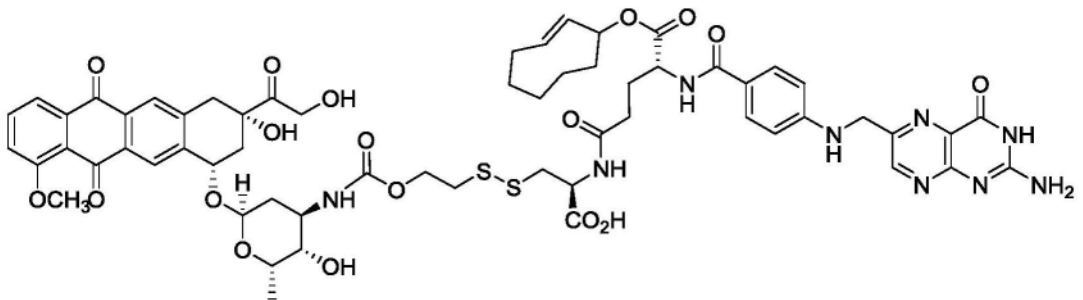
[0154] 在某些实施例中,该官能化有效负载组合物是以下中的一种或多种:



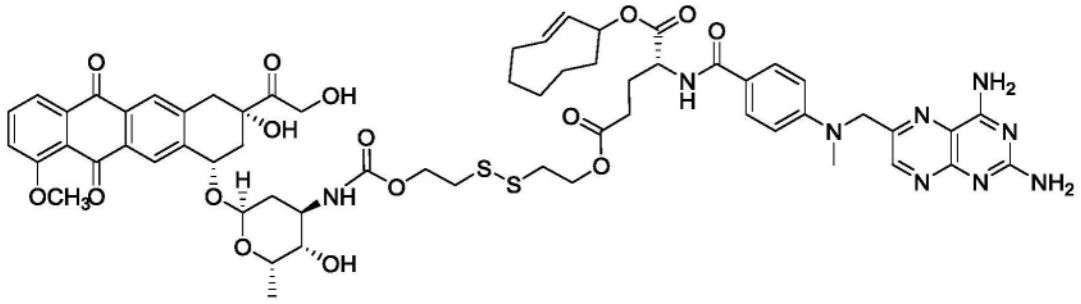




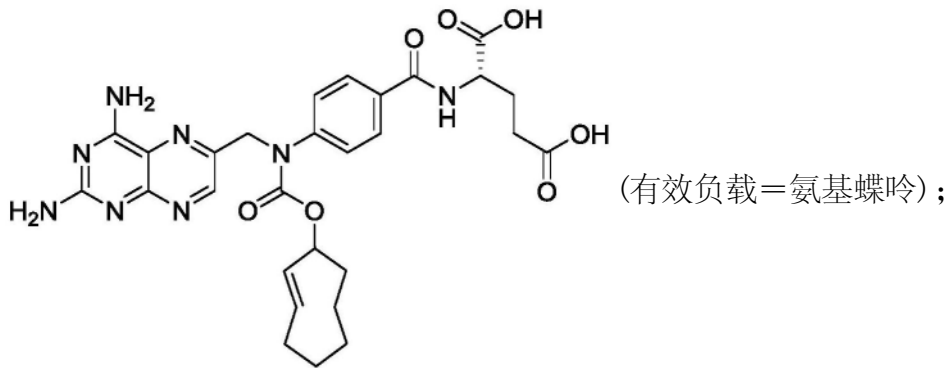
(有效负载=柔红霉素-叶酸);



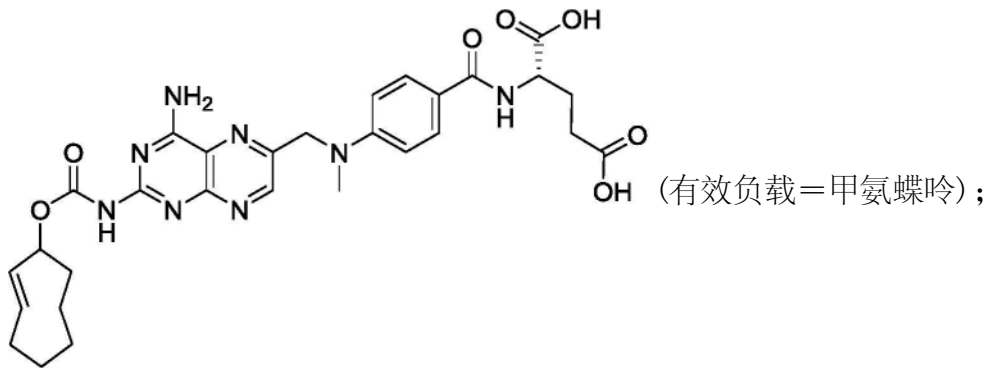
(有效负载=阿霉素-叶酸);



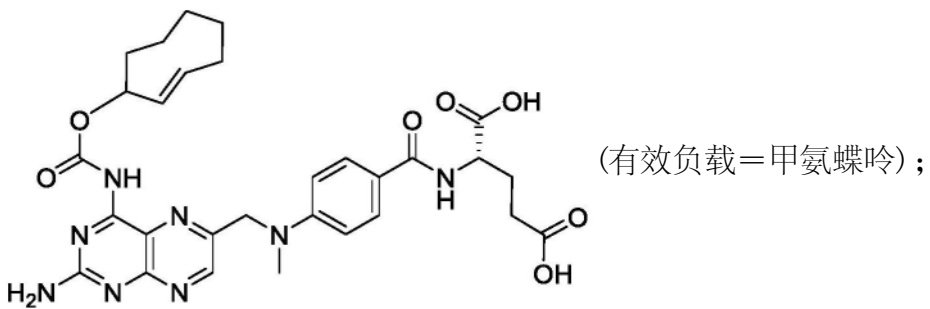
(有效负载=DOX-MTX)；



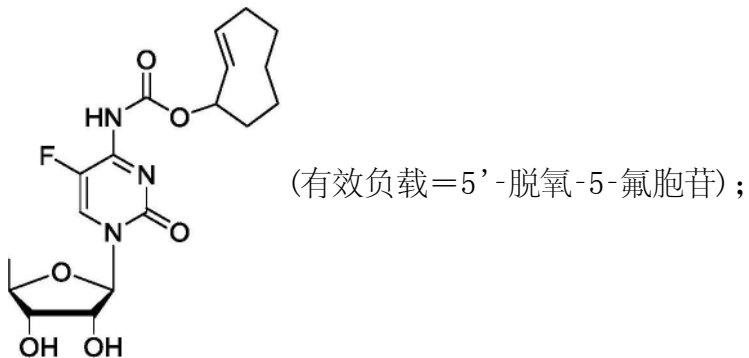
(有效负载=氨基蝶呤)；



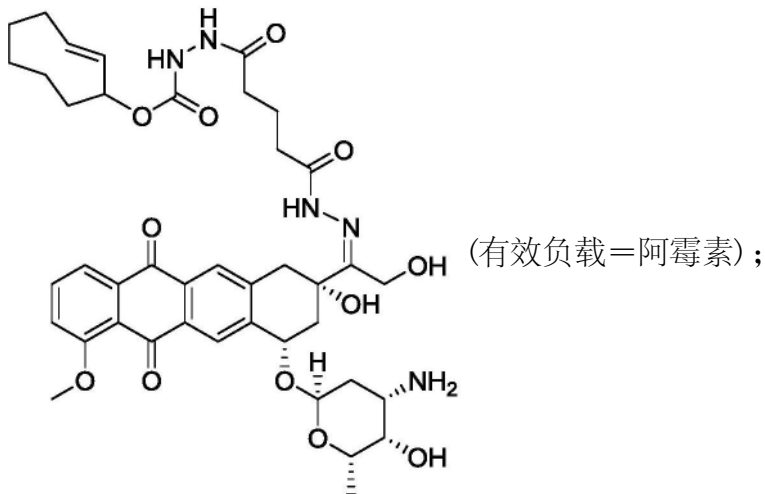
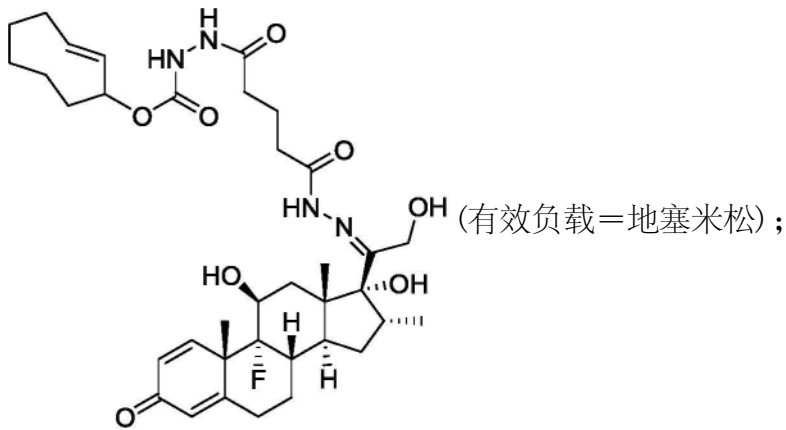
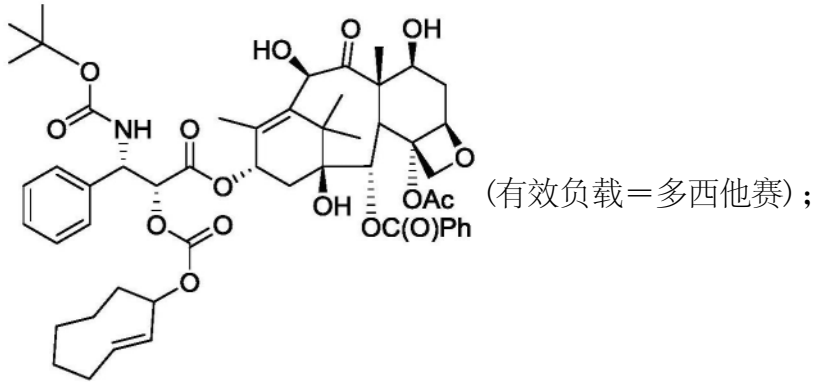
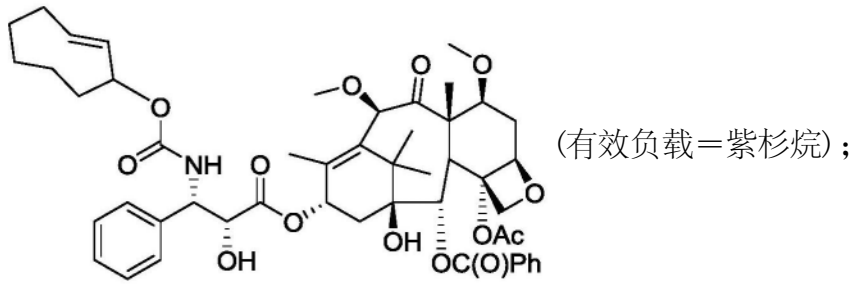
(有效负载=甲氨基蝶呤)；

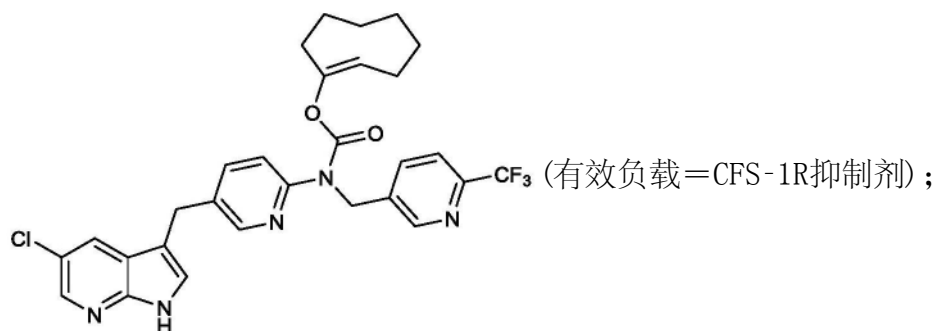
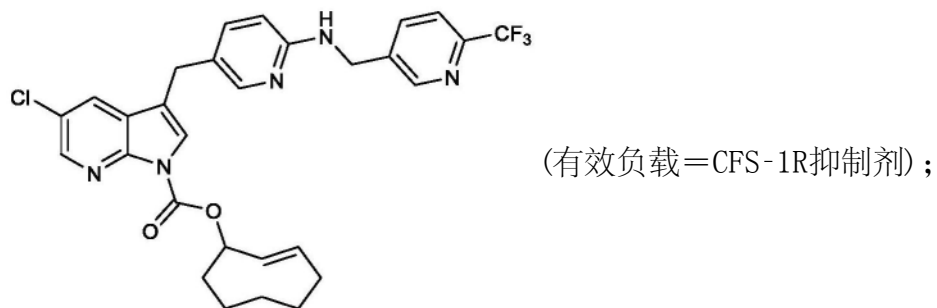
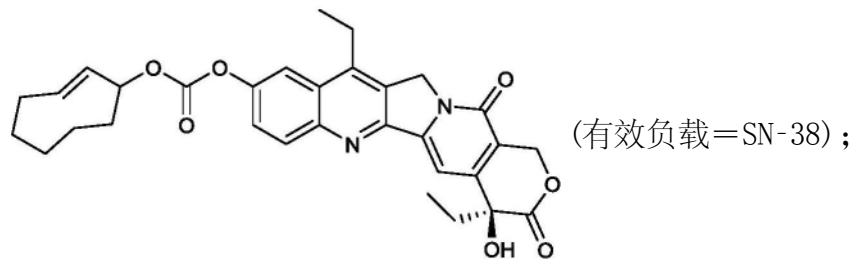
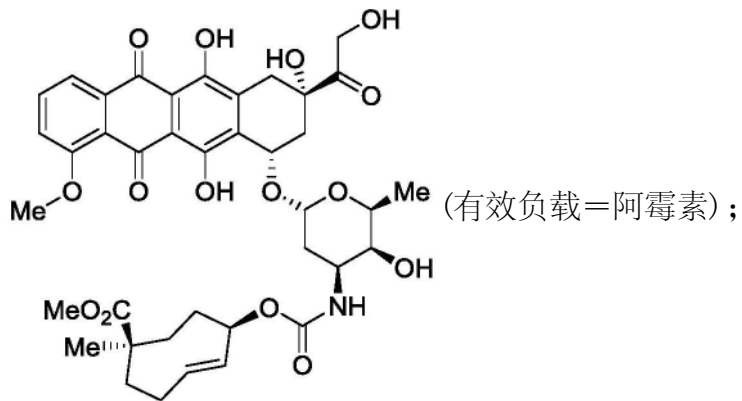
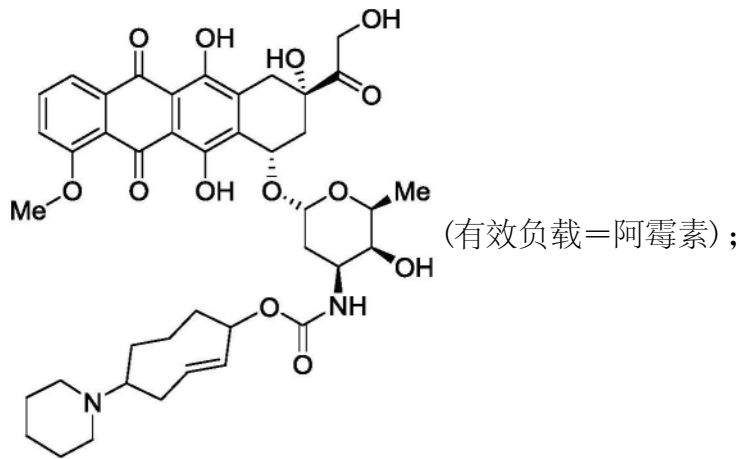


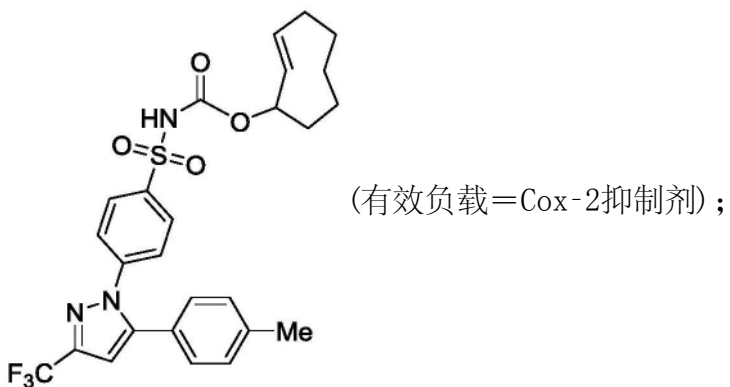
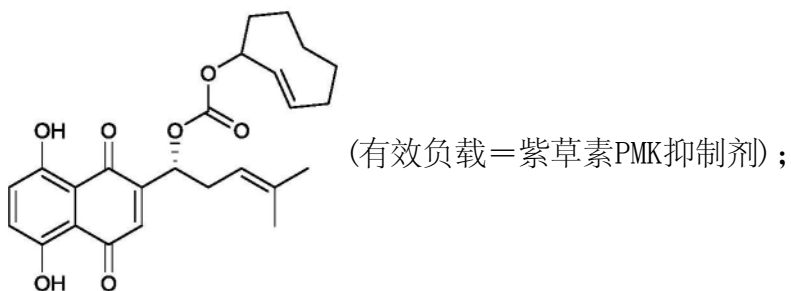
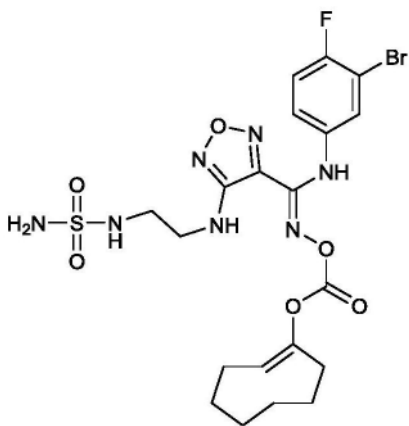
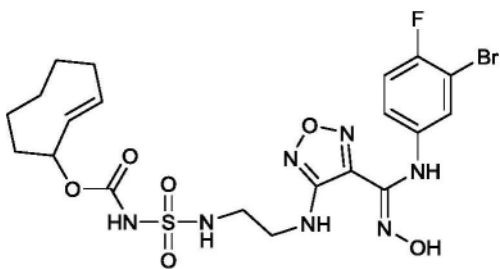
(有效负载=甲氨基蝶呤)；

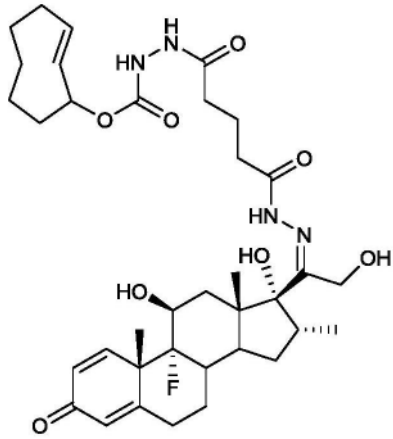


(有效负载=5'-脱氧-5-氟胞苷)；



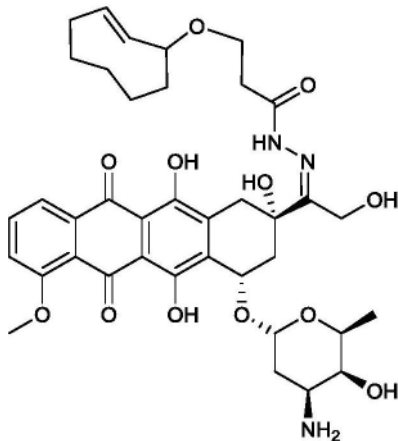






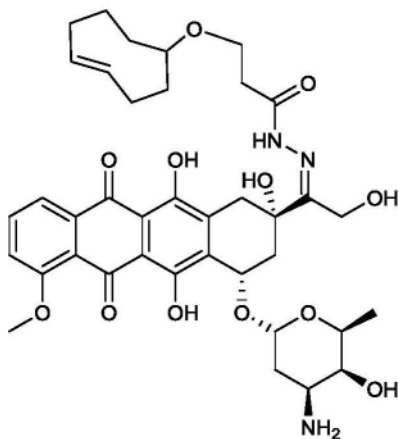
(双重pH和氨基甲酸酯可释放的,有效负载=地塞米

松);



(pH和氨基甲酸酯可释放的TCO-己二酸-阿霉素);或

者



(pH依赖性TCO-己二酸-阿霉素)。

[0155] 这些化合物可以作为其中具有不对称或手性中心的立体异构体存在。这些立体异构体根据手性碳原子周围的取代基的构型是“R”或“S”。在此使用的术语“R”和“S”是如 IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry [IUPAC 1974 用于部分 E 的推荐, 基础立体化学], Pure Appl. Chem. [纯粹与应用化学], 1976, 45:13-30 中所定义的构型。本披露考虑各种立体异构体及其混合物, 并且这些具体地包括在本发明的范围内。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体以及对映异构体或非对映异构体的混合物。这些化合物的单独立体异构体可以由含有不对称或手性中心的可商购的起始材料合成制备, 或通过制备外消旋混合物、随后通过本领域普通技术人员熟知的拆分方法来

制备。这些拆分方法通过以下例示 (1) 将对映异构体的混合物附接至手性助剂, 通过重结晶或色谱法分离所得到的非对映异构体混合物并且从该助剂中任选释放光学纯产物, 如 Furniss, Hannaford, Smith, 和 Tatchell, “Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry [沃格尔的实用有机化学教材]”, 第5版 (1989), Longman Scientific & Technical [朗文科学技术出版社], 艾塞克斯 CM20 2JE, 英格兰中所描述, 或 (2) 在手性色谱柱上直接分离光学对映异构体的混合物, 或 (3) 分步重结晶方法。

[0156] 应理解, 这些化合物可以具有互变异构形式以及几何异构体, 并且这些也构成本发明的一个方面。

[0157] 本披露也包括同位素标记的化合物, 这些化合物与在此所叙述的那些化合物相同, 但事实上, 一个或多个原子被原子质量或质量数与通常见于自然界中的原子质量或质量数不同的原子替代。适合包含在本发明化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、以及氯, 如但不限于对应地 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、以及 ^{36}Cl 。用较重的同位素如氘 (即 ^2H) 取代可以获得源于更大的代谢稳定性 (例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求) 的某些治疗优点, 并且因此在一些情况下可以是优选的。该化合物可以包含用于医学成像的正电子发射同位素和用于确定受体分布的正电子发射断层摄影术 (PET) 研究。可以并入式 (I) 化合物中的适合的正电子发射同位素是 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、以及 ^{18}F 。在此披露的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过所附实例中描述的那些方法类似的方法使用适当同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

B. 载体组合物

[0158] 在某些实施例中, 该组合物是载体组合物。该载体组合物可以是生物相容性载体组合物。生物相容性载体组合物与受试者的身体相容。在一些情况下, 生物相容性载体组合物对受试者是无毒的并且基本上不与受试者中的组织或生物化合物反应。可以使用任何适合的生物相容性载体。例如, 该生物相容性载体可以是水凝胶、交联聚合物基质、金属、陶瓷、塑料、骨移植物材料等。

[0159] 水凝胶包括但不限于多糖水凝胶、藻酸盐、纤维素、透明质酸、壳聚糖、甲壳质、壳多糖、透明质酸、硫酸软骨素、肝素等。其他适合的基于糖的生物材料包括在 Polymer Advanced Technology [聚合物先进技术], 2014, 25, 448-460 中描述的那些。可以用作生物相容性载体的聚合物可以包括但不限于聚磷腈、聚酞、聚缩醛、聚(原酸酯)、聚磷酸酯、聚己内酯、聚氨酯、聚丙交酯、聚碳酸酯、聚酰胺和聚醚、以及其共混物/复合材料/共聚物。代表性聚醚包括但不限于聚(乙二醇) (PEG)、聚丙二醇 (PPG)、三嵌段普朗尼克 ($[\text{PEG}]_n - [\text{PPG}]_m - [\text{PEG}]_n$)、PEG二丙烯酸酯 (PEGDA)、以及 PEG二甲基丙烯酸酯 (PEGDMA)。生物相容性载体还可以包括蛋白质和其他聚(氨基酸), 如胶原、明胶、弹性蛋白和弹性蛋白样多肽、白蛋白、纤维蛋白、聚(γ -谷氨酸)、聚(L-赖氨酸)、聚(L-谷氨酸)、聚(天冬氨酸)等。

[0160] 在一些实施例中, 该载体是水凝胶。在一些实施例中, 该载体是藻酸盐。在一些实施例中, 该载体是壳多糖。在一些实施例中, 该载体是透明质酸。在一些实施例中, 该载体是甲壳质。

[0161] 在某些实施例中, 该载体是颗粒。本披露的颗粒可以具有 2cm 或更小、如 1.5cm 或更小、或者 1cm 或更小、或 0.5cm 或更小的直径。例如, 这些颗粒可以是纳米颗粒或微颗粒。纳米颗粒包括具有纳米尺度 (例如, 1000nm 或更小) 的平均尺寸的颗粒。微颗粒是具有微米尺度

(例如,1000 μm 或更小)的平均尺寸的颗粒。“平均”意指算术平均值。在一些实施例中,这些纳米颗粒具有从1nm至1 μm ,如从10nm至1 μm 、或25nm至1 μm 、或50nm至1 μm 、或75nm至1 μm 、或100nm至1 μm 、或150nm至1 μm 、或200nm至1 μm 、或250nm至1 μm 、或300nm至1 μm 、或350nm至1 μm 、或400nm至1 μm 、或450nm至1 μm 、或500nm至1 μm 范围内的直径。在其他实施例中,这些微颗粒具有从1 μm 至1mm,如从10 μm 至1mm、或25 μm 至1mm、或50 μm 至1mm、或75 μm 至1mm、或100 μm 至1mm、或150 μm 至1mm、或200 μm 至1mm、或250 μm 至1mm、或300 μm 至1mm、或350 μm 至1mm、或400 μm 至1mm、或450 μm 至1mm、或500 μm 至1mm范围内的直径。在其他实施例中,可以组装直径大约10-100nm的小颗粒以形成更大的复合物,如约1-10 μm 的簇或组装体。本披露的颗粒可以是基本上球形的,以使得这些颗粒具有基本上圆形的截面。也可以使用其他颗粒形状,如但不限于椭圆柱体、立方体、圆柱体、圆锥体、针状物或其他不规则形状。

[0162] “颗粒”可以采取任何制造材料、分子、色氨酸、病毒、噬菌体等的形式。颗粒可以由材料构成,该材料如但不限于金属、陶瓷、塑料、聚合物、水凝胶等。例如,这些颗粒可以由惰性材料如藻酸盐或氧化铁制成。在一些实例中,这些颗粒可以是磁性的并且可以由顺磁、超顺磁或铁磁材料或响应于磁场的其他材料形成。

[0163] 可以用特异性地结合(或基本上特异性地结合)至靶标(例如靶受体或细胞表面靶标,如临床上相关的受体或细胞表面靶标(例如抗原))的靶向剂(例如,配体或抗体)将这些颗粒或复合物中的一组若干颗粒官能化。该靶向剂可以直接附接至颗粒本身。该靶向剂可以是对靶受体或细胞表面靶标具有特异性亲和力的抗体、肽、核酸、噬菌体、细菌、病毒或任何其他分子。在一些情况下,该受体或细胞表面靶标是PD-1、CTLA-4、HER2/neu、HER1/EGFR、VEGFR、BCR-ABL、SRC、JAK2、MAP2K、EML4-ALK、BRAF V600E、4-1BB、GITR、GSK3 β 或其他细胞受体或细胞表面靶标。可以帮助检测这些颗粒(例如,体内检测)的其他化合物或分子(如荧光团或自发荧光或发光标记物)也可以附接至这些颗粒。如在此所描述,这些配体和/或可检测标记可以直接附接至颗粒或通过生物正交官能团附接至颗粒。

[0164] 在某些实施例中,载体是骨移植物材料,如骨移植物代用材料。骨移植物代用材料是与骨结构相似的生物相容性材料。在一些情况下,骨移植物代用材料是可生物再吸收的,以使得骨移植物代用材料可以随时间推移溶解或被吸收在体内。骨移植物代用材料可以是骨传导性的,以使得它促进血管和新骨形成到骨移植物代用材料中。在一些情况下,骨移植物代用材料是骨诱导性的,以使得通过从周围组织中主动募集间充质干细胞来促进新骨的形成。例如,生长因子如骨形态发生蛋白可以包括在骨移植物代用材料中。骨移植物代用材料包括但不限于羟基磷灰石、磷酸三钙、脱钙骨基质、牛胶原蛋白、硫酸钙、磷酸钙、松质骨碎片等、以及其组合。

[0165] 在某些实施例中,该载体组合物是生物正交组合物。生物正交组合物包括具有生物正交结合剂的组合物。在一些实施例中,该载体组合物包含一种或多种结合剂(例如生物正交结合剂)。在某些情况下,该载体组合物包含2种或更多种结合剂(例如2种或更多种不同的结合剂),如3种或更多种结合剂(例如3种或更多种不同的结合剂)、或4种或更多种结合剂(例如,4种或更多种不同的结合剂)、或5种或更多种结合剂(例如5种或更多种不同的结合剂)、或6种或更多种结合剂(例如6种或更多种不同的结合剂)、或7种或更多种结合剂(例如7种或更多种不同的结合剂)、或8种或更多种结合剂(例如8种或更多种不同的结合剂)、或9种或更多种结合剂(例如9种或更多种不同的结合剂)、或10种或更多种结合剂(例

如,10种或更多种不同的结合剂)。在某些实施例中,该载体组合物包含两种结合剂(例如两种不同的结合剂)。例如,该组合物可以包含如在此所描述的载体、附接(例如,共价连接)至该载体的第一结合剂和附接(例如共价连接)至该载体的不同于该第一结合剂的第二结合剂。

[0166] 可以使用任何适合的结合剂。代表性结合剂描述于例如“Bioconjugate Techniques[生物共轭技术]”,Greg T.Hermanson,1996和ACS Chemical Biology[ACS化学生物学],2014,9,592-605中。例如,结合剂包括但不限于具有生物正交官能团的结合剂,这些生物正交官能团如环辛烯、四嗪、叠氮化物、炔烃、胺、活化酯、异氰酸酯、异硫氰酸酯、硫醇、醛、酰胺等。在一些情况下,该结合剂包含环辛烯生物正交官能团。在一些情况下,该结合剂包含四嗪生物正交官能团。在一些情况下,该结合剂包含叠氮化物生物正交官能团。在一些情况下,该结合剂包含炔烃生物正交官能团。

[0167] 在一些实施例中,该第一结合剂和第二结合剂具有不同的生物正交官能团。例如,该第一结合剂可以具有第一生物正交官能团,并且该第二结合剂可以具有不同于该第一生物正交官能团的第二生物正交官能团。“不同的”生物正交官能团是指为不同生物正交结合的成员的生物正交官能团。例如,环辛烯或四嗪生物正交官能团是与叠氮化物或炔烃生物正交官能团不同的生物正交官能团。“不同的”生物正交官能团不指生物正交官能团的互补生物正交官能团。例如,环辛烯生物正交官能团不是与四嗪生物正交官能团“不同”的生物正交官能团;环辛烯和四嗪在此被称为“互补”生物正交官能团。类似地,叠氮化物生物正交官能团不是与炔烃生物正交官能团“不同”的生物正交官能团;叠氮化物和炔烃在此被称为“互补”生物正交官能团。

[0168] 生物正交官能团可以选择性地与它们各自的互补结合配偶体反应。结合反应可以在结合剂与其互补结合剂之间(例如互补生物正交官能团之间)发生以在该结合剂与其互补结合剂之间形成共价键。例如,环辛烯(例如反式环辛烯;TCO)可以选择性地与其互补结合配偶体四嗪(例如1,2,4,5-四嗪;Tz)反应以在这些结合配偶体之间形成共价键,或者炔烃可以选择性地与其互补结合配偶体叠氮化物反应以在这些结合配偶体之间形成共价键。在第一结合剂和第二结合剂具有不同生物正交官能团的实施例中,该第一结合剂选择性地与其互补结合配偶体(例如第一互补结合剂)反应,并且该第二结合剂选择性地与其互补结合配偶体(例如第二互补结合剂)反应。在这些实施例中,在不同的结合剂之间基本上不存在交叉反应性;例如,第一结合剂可能不会显著地与第二结合剂或第二互补结合剂反应,第一互补结合剂可能不会显著地与第二结合剂或第二互补结合剂反应,第二结合剂可能不会显著地与第一结合剂或第一互补结合剂反应,并且第二互补结合剂可能不会显著地与第一结合剂或第一互补结合剂反应。

[0169] 例如,在一些实施例中,第一结合剂可以是环辛烯(例如反式环辛烯),并且第二结合剂可以是叠氮化物。如此,在这些实施例中,第一互补结合剂可以是四嗪(例如1,2,4,5-四嗪),并且第二互补结合剂可以是炔烃。

[0170] 在一些实施例中,第一结合剂可以是环辛烯(例如反式环辛烯),并且第二结合剂可以是炔烃。如此,在这些实施例中,第一互补结合剂可以是四嗪(例如1,2,4,5-四嗪),并且第二互补结合剂可以是叠氮化物。

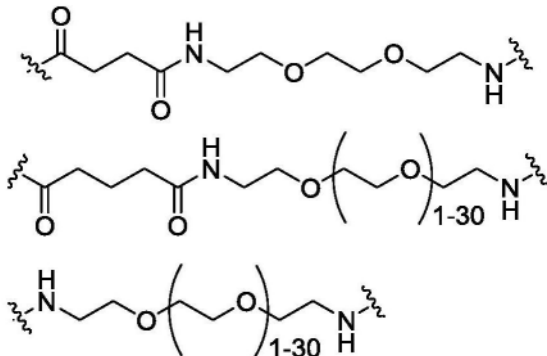
[0171] 在一些实施例中,第一结合剂可以是四嗪(例如1,2,4,5-四嗪),并且第二结合剂

可以是叠氮化物。如此,在这些实施例中,第一互补结合剂可以是环辛烯(例如反式环辛烯),并且第二互补结合剂可以是炔烃。

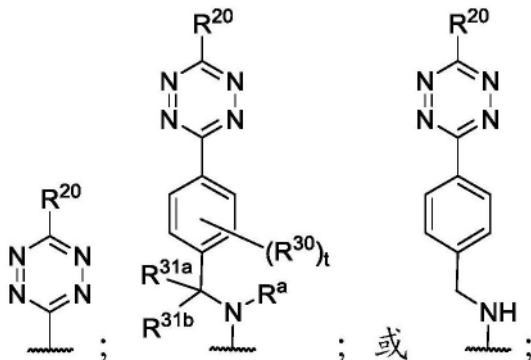
[0172] 在一些实施例中,第一结合剂可以是四嗪(例如1,2,4,5-四嗪),并且第二结合剂可以是炔烃。如此,在这些实施例中,第一互补结合剂可以是环辛烯(例如反式环辛烯),并且第二互补结合剂可以是叠氮化物。

[0173] 在某些实施例中,第一结合剂和第二结合剂以1:100、或1:75、或1:50、或1:25、或1:10、或1:5、或1:4、或1:3、或1:2、或1:1、或2:1、或3:1、或4:1、或5:1、或10:1、或25:1、或50:1、或75:1、或100:1的第一结合剂与第二结合剂的比例存在于载体组合物上。

[0174] 如以上所描述的,本披露的载体组合物包含载体和附接(例如共价连接)至该载体的两种或更多种不同的结合剂(例如,共价连接至该载体的第一结合剂和共价连接至该载体的第二结合剂)。这些结合剂可以在载体表面,如载体的溶剂可及表面(例如,与周围溶剂接触的载体表面)上附接至载体。在一些情况下,结合剂直接附接至载体。例如,结合剂可以例如通过共价键如酰胺、胺、酯、氨基甲酸酯、脲、硫醚、硫代氨基甲酸酯、硫代碳酸酯、硫脲等共价附接至载体的表面。在一些情况下,结合剂通过酰胺键共价附接至载体。在其他情况下,结合剂可以经由接头连接至载体。任何适合的接头可以用于将结合剂连接至载体。代表性接头可以具有从1至100个连接原子,并且可以包括乙烯-氧基基团、胺、酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、以及酮官能团。例如,接头可以具有从1至50个连接原子,或从5至50个连接原子,或从10至50个连接原子。代表性接头包括但不限于,以下所示的那些:



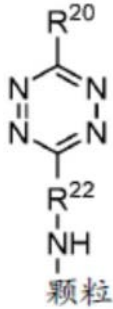
[0175] 在某些实施例中,这些载体组合物包含具有下式的含四嗪的基团:



其中 R^{20} 选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C$

(=O)R''、NR'C(=S)R''、NR'C(=O)OR''、NR'C(=S)OR''、NR'C(=O)SR''、NR'C(=S)SR''、OC(=O)NR'R''、SC(=O)NR'R''、OC(=S)R'R''、SC(=S)R'R''、NR'C(=O)NR''R''、以及NR'C(=S)NR''R''；R'和R''在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基；并且R''在每次出现时独立地选自芳基和烷基；R³⁰是卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基；烯基、炔基、烷氧基；卤代烷氧基；杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或环烯基；R^a、R^{31a}和R^{31b}各自独立地是氢、C₁-C₆-烷基或C₁-C₆-卤代烷基；并且t是0、1、2、3或4。

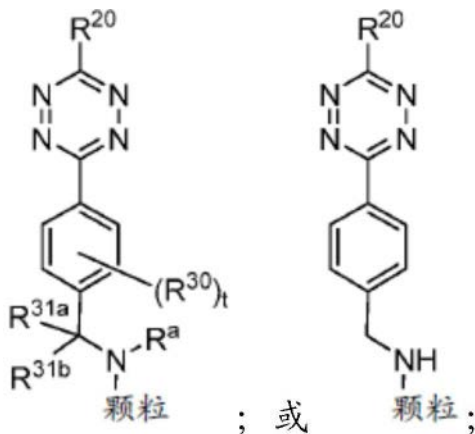
[0176] 在某些实施例中,这些载体组合物具有式:



其中

R²⁰选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、CF₃、CF₂-R'、NO₂、OR'、SR'、C(=O)R'、C(=S)R'、OC(=O)R''、SC(=O)R''、OC(=S)R''、SC(=S)R''、S(=O)R'、S(=O)₂R''、S(=O)₂NR''R''、C(=O)O-R'、C(=O)S-R'、C(=S)O-R'、C(=S)S-R'、C(=O)NR'R''、C(=S)NR'R''、NR'R''、NR'C(=O)R''、NR'C(=S)R''、NR'C(=O)OR''、NR'C(=S)OR''、NR'C(=O)SR''、NR'C(=S)SR''、OC(=O)NR'R''、SC(=O)NR'R''、OC(=S)R'R''、SC(=S)R'R''、NR'C(=O)NR''R''、以及NR'C(=S)NR''R''；R'和R''在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基；R''在每次出现时独立地选自芳基和烷基；并且R²²是具有1至100个连接原子的接头,并且可以包括乙烯-氧基基团、胺、酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、以及酮官能团。例如,接头可以具有从1至50个连接原子,或从5至50个连接原子。

[0177] 在某些实施例中,这些载体组合物具有式:

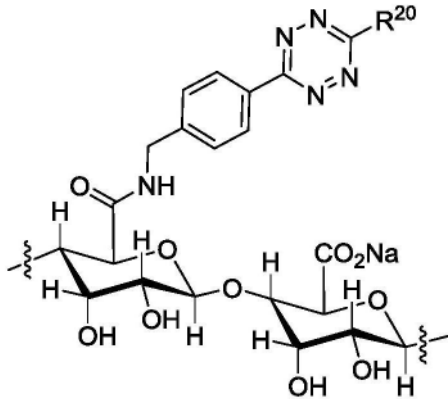


其中

R²⁰选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、CF₃、CF₂-R'、NO₂、OR'、SR'、C(=O)R'、C(=S)R'、OC(=O)R''、SC(=O)R''、OC(=S)R''、SC(=S)R''、S(=O)R'、S(=O)₂R''、S(=O)₂NR''R''、C(=O)O-

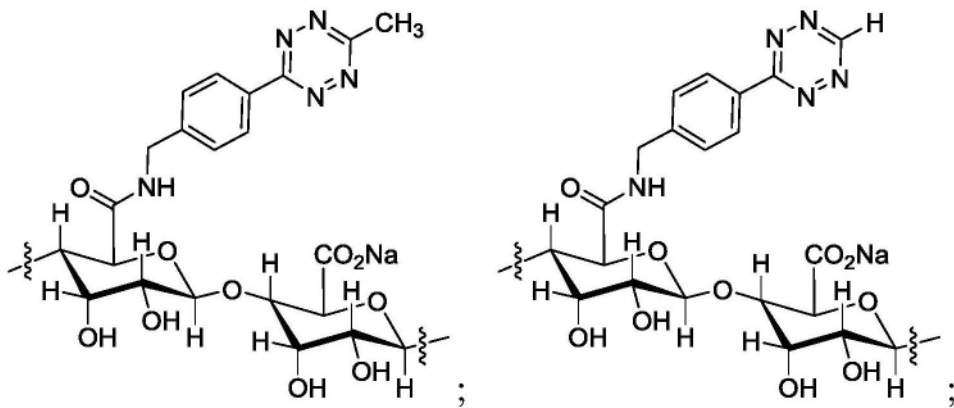
R' 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $NR'C(=O)NR''R''$ 、以及 $NR'C(=S)NR''R''$ ； R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基； R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基； R^{30} 是卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基；烯基、炔基、烷氧基；卤代烷氧基；杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或环烯基； R^a 、 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基；并且 t 是0、1、2、3或4。

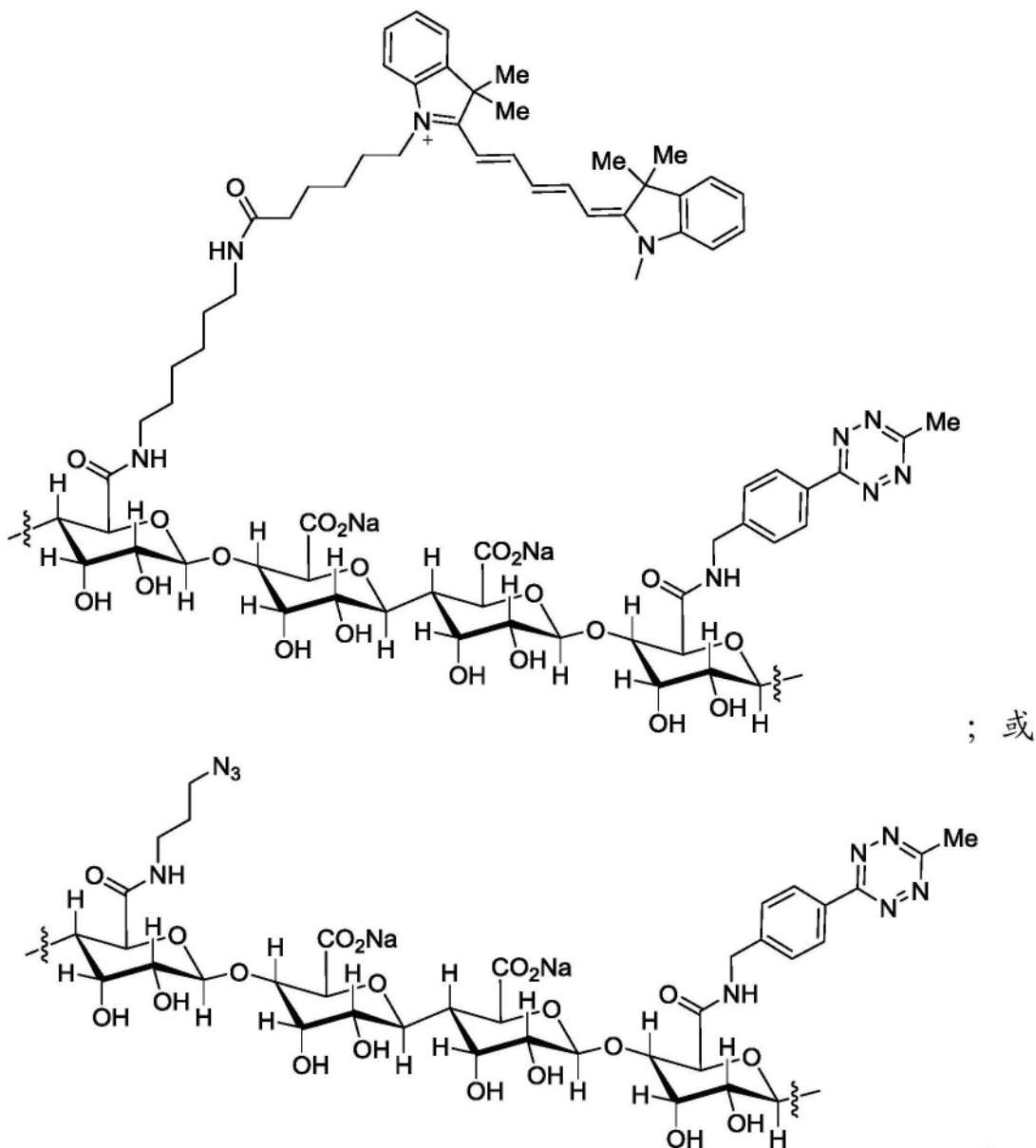
[0178] 在某些实施例中,这些载体组合物包含具有下式的单元:



其中 R^{20} 选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $NR'C(=O)NR''R''$ 、以及 $NR'C(=S)NR''R''$ ； R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基；并且 R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基。

[0179] 在某些实施例中,这些载体组合物包含具有下式的单元:





[0180] 另外的载体组合物在W0/2015/139025A1和W0/2014/205126A1中举例说明,这些专利各自的全部内容通过引用以其全部内容结合在此。

3. 合成方法

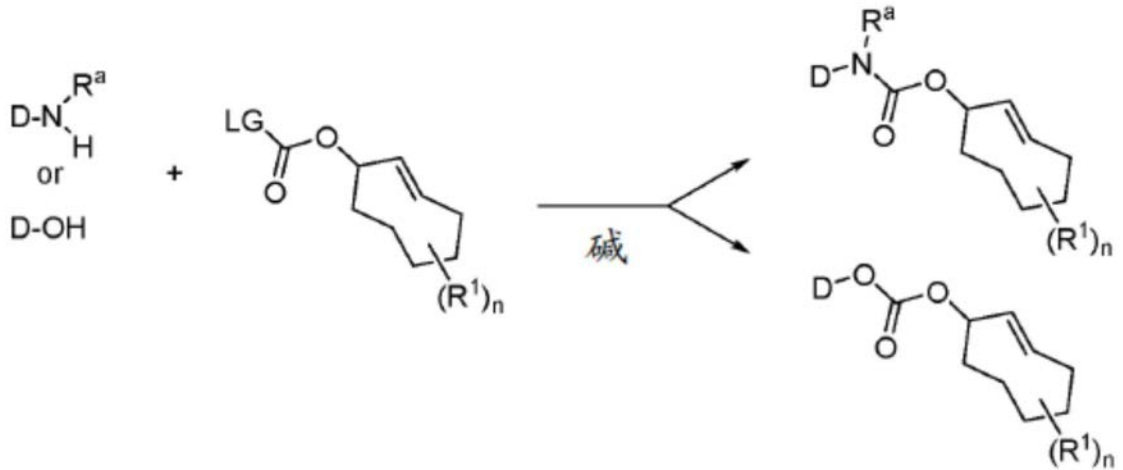
[0181] 可以结合以下合成方案和方法更好地理解本披露的化合物,这些合成方案和方法说明可以制备这些化合物的方式。

[0182] 在另一方面,披露了制备所披露的组合物的方法。

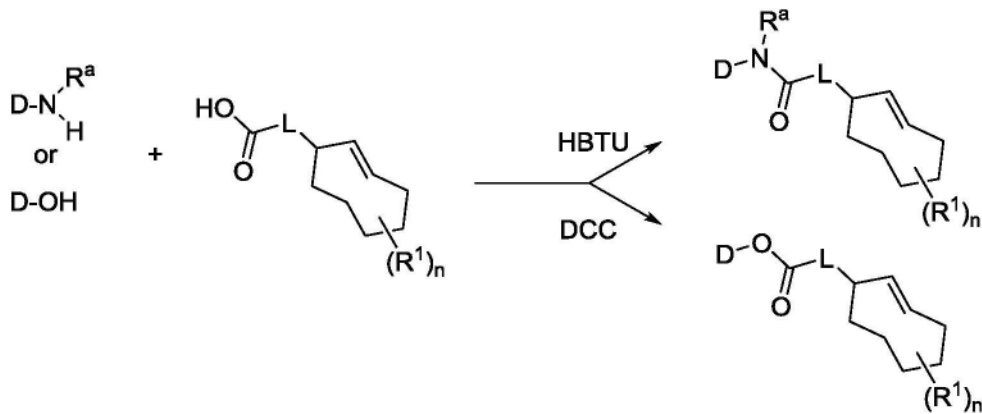
[0183] 一般来说,具有式(I)的化合物可以通过使具有伯胺、仲胺或羟基基团的有效负载与活化的互补结合剂(例如活化的反式环辛烯)反应来制备。应理解,活性互补结合剂(例如,酯、碳酸酯、酰氯、羧酸)的反应性基团可以位于互补结合剂或连接基团的任何选定位置上。

[0184] 在某些实施例中,如下文所示,为亲核加成而活化的反式环辛烯可以在碱存在下与适合的有效负载(D)反应以提供官能化有效负载。该有效负载可以包含与活化的TCO反应的伯胺、仲胺或羟基基团,其中R^a是氢、C₁-C₆-烷基或C₁-C₆-卤代烷基。在某些实施例中,离去

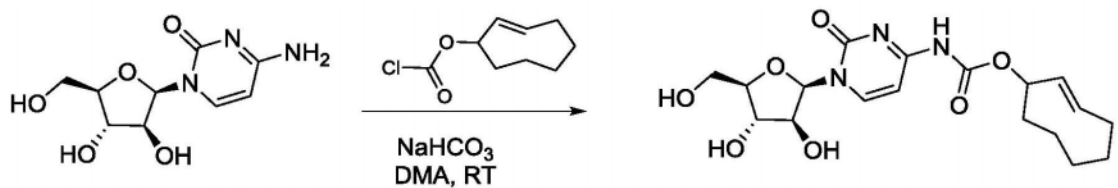
基团 (LG) 是氯离去基团或对硝基酚离去基团。用于该反应的示例性碱包括有机碱和无机碱, 例如像三乙胺、吡啶、氢氧化钠、以及碳酸氢钠。



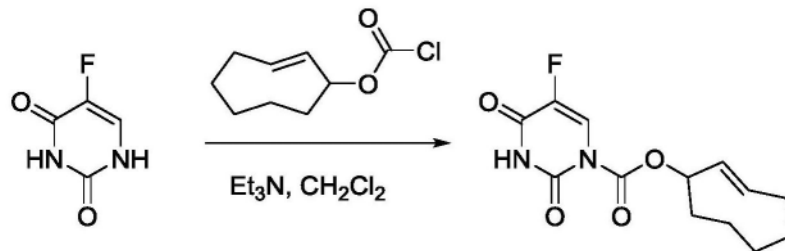
[0185] 在某些实施例中, 如下文所示, 可以通过使用六氟磷酸 (2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓 (“HBTU”)), 使包含羧酸取代的接头的反式环辛烯与具有胺的有效负载偶联。可替代地, 可以使用N,N’-二环己基碳二亚胺 (“DCC”) 实现与含羟基有效负载的偶联。



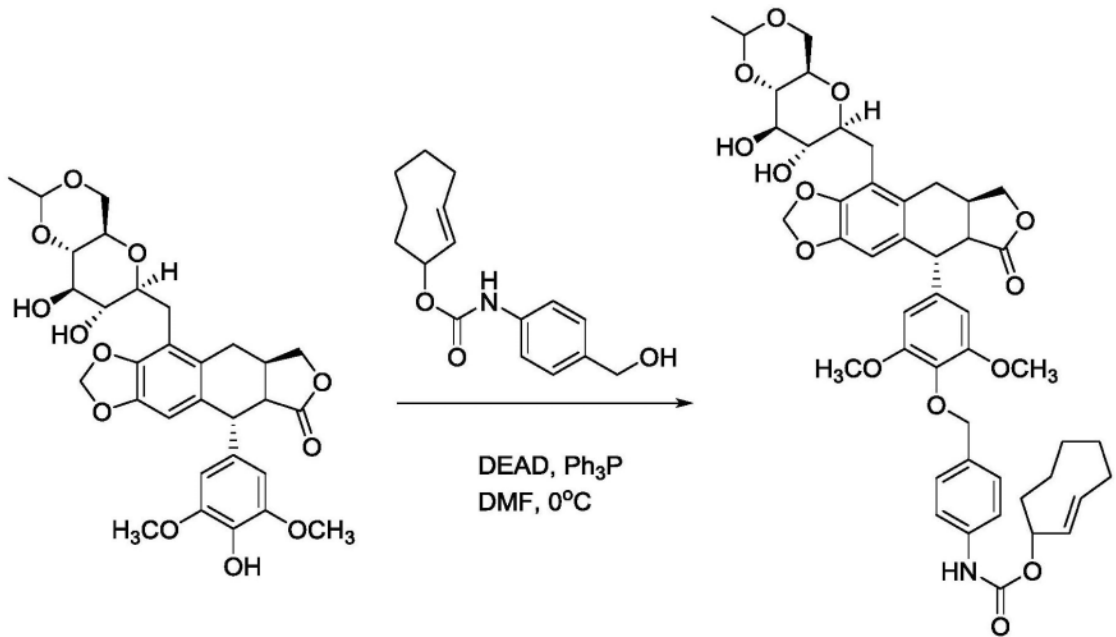
[0186] 在某些实施例中, 可以如下文所示制备包含阿糖胞苷的具有式 (I) 的化合物。



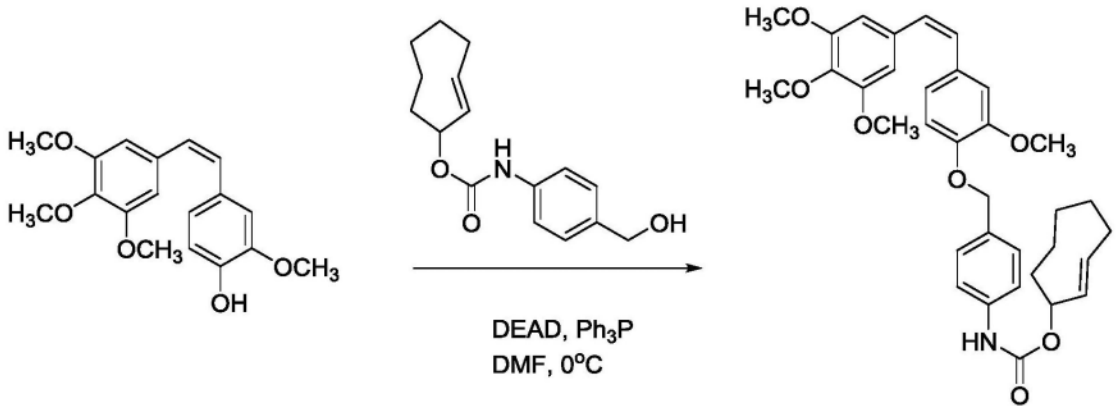
[0187] 在某些实施例中, 可以如下文所示制备包含5-氟尿嘧啶的具有式 (I) 的化合物。



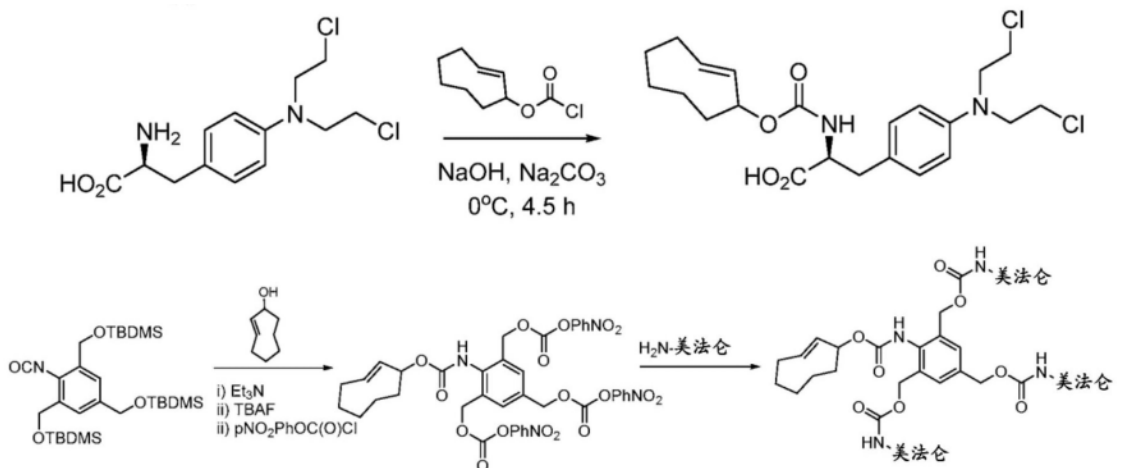
[0188] 在某些实施例中, 可以如下文所示制备包含地塞米松的具有式 (I) 的化合物。



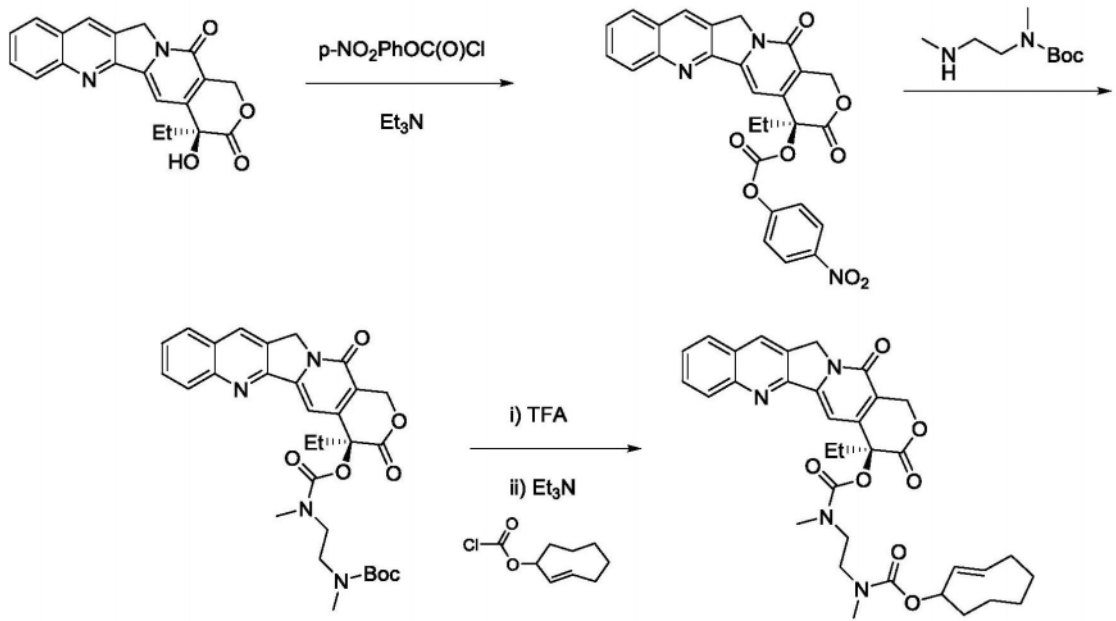
[0192] 在某些实施例中,可以如下文所示制备包含考布他汀-A4的具有式(I)的化合物。



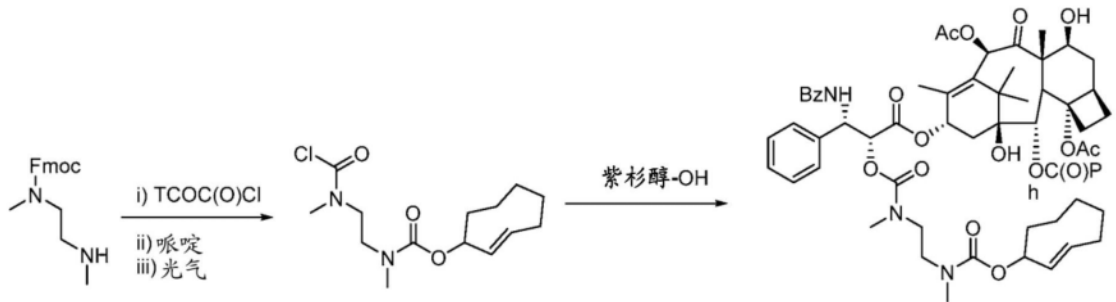
[0193] 在某些实施例中,可以如下文所示制备包含美法仑(melphalin)的具有式(I)的化合物。



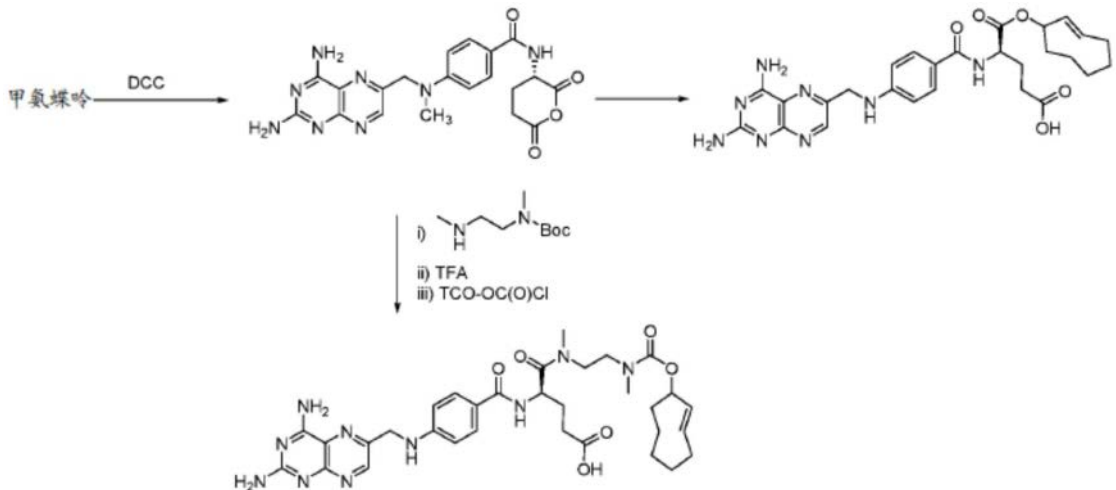
[0194] 在某些实施例中,可以如下文所示制备包含喜树碱的具有式(I)的化合物。



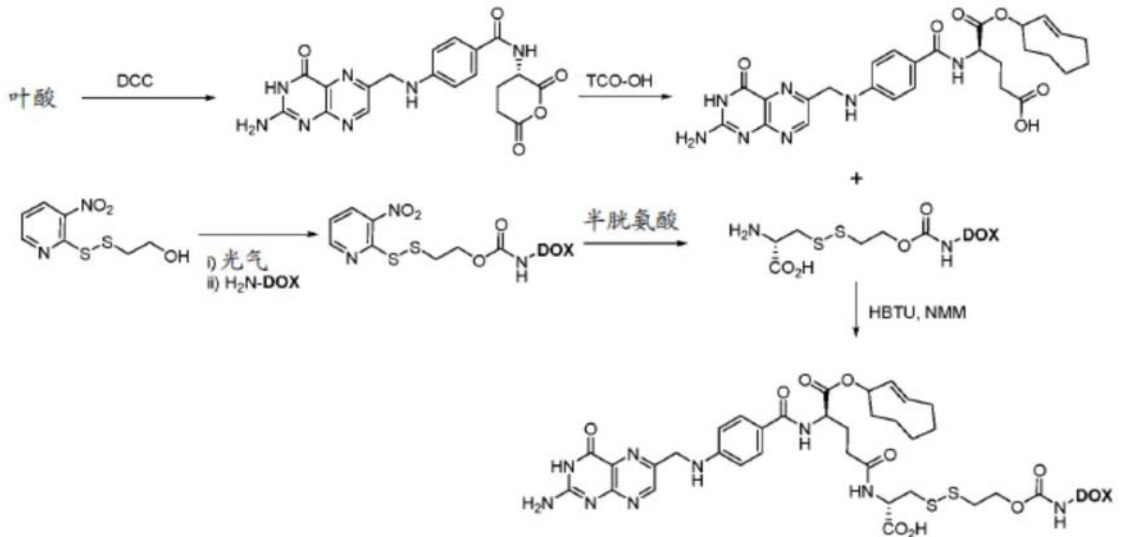
[0195] 在某些实施例中,可以如下文所示制备包含紫杉醇的具有式 (I) 的化合物。



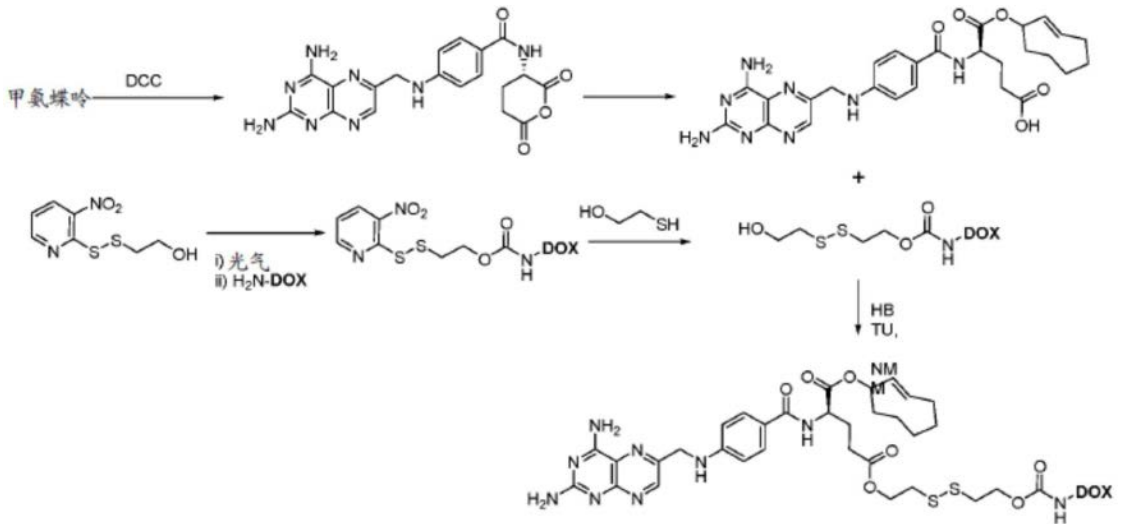
[0196] 在某些实施例中,可以如下文所示制备包含甲氨蝶呤的具有式 (I) 的化合物。



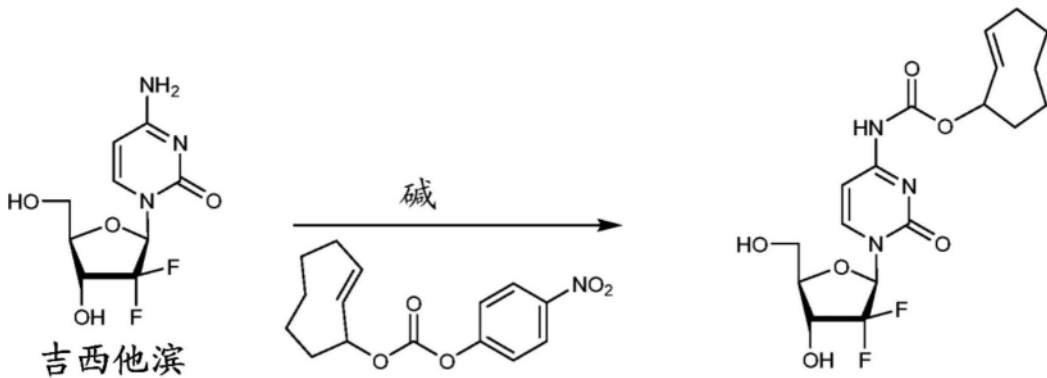
[0197] 在某些实施例中,可以如下文所示制备包含阿霉素的具有式 (I) 的化合物。



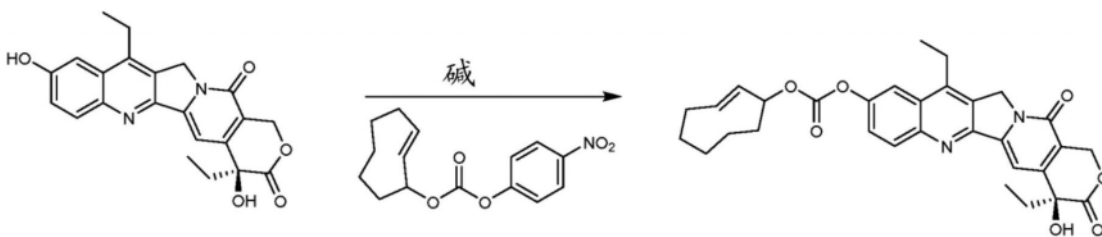
[0198] 在某些实施例中,可以如下文所示制备包含阿霉素和甲氨蝶呤的具有式(I)的化合物。



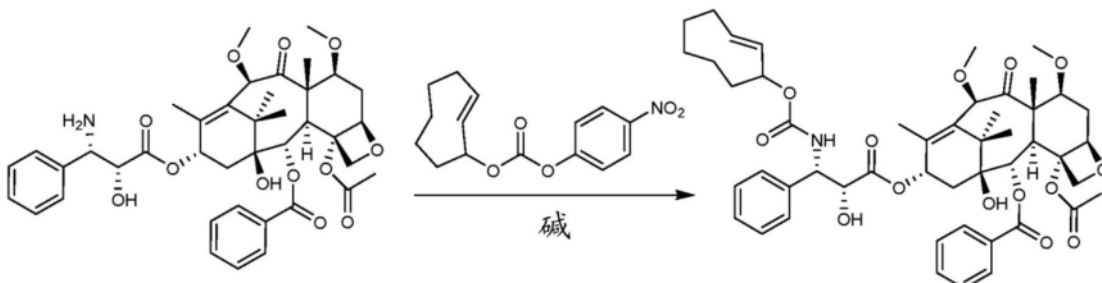
[0199] 在某些实施例中,可以如下文所示制备包含吉西他滨的具有式(I)的化合物。



[0200] 在某些实施例中,可以如下文所示制备包含SN38的具有式(I)的化合物。



[0201] 在某些实施例中,可以如下文所示制备包含紫杉烷的具有式(I)的化合物。



[0202] 另外的官能化有效负载可以通过例如如图33至图48所示中所示的补充方法来制备。

[0203] 所披露的化合物可以通过立体有择合成或通过拆分以外消旋形式或作为单独的对映异构体或非对映异构体来制备。例如,可以通过标准技术将这些化合物拆分成它们的组分对映异构体或非对映异构体,如通过与光学活性碱形成盐而形成立体异构体对,然后分步结晶并再生游离酸。还可以通过形成立体异构酯或酰胺来拆分这些化合物,随后色谱分离并除去手性助剂。可替代地,可以使用手性HPLC柱来拆分这些化合物。这些对映异构体也可以使用脂肪酶从相应酯的外消旋体的动力学拆分获得。

[0204] 在此描述的化合物可以呈盐,例如药学上可接受的盐的形式。术语“药学上可接受的盐”包括活性化合物的盐,这些活性化合物取决于在此描述的化合物上发现的特定取代基用相对无毒的酸或碱制备。这些化合物的中性形式可以通过使该盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式在某些物理性质(如在极性溶剂中的溶解度)方面不同于各种盐形式,但在其他方面,这些盐出于本披露的目的等效于化合物的母体形式。药学上可接受的盐的实例在Berge等人,1977,“Pharmaceutically Acceptable Salts. [药学上可接受的盐]”J. Pharm. Sci. [药物科学杂志]第66卷,第1至19页中进行了讨论。

[0205] 例如,如果化合物是阴离子或具有可以是阴离子的官能团(例如, $-COOH$ 可以是 $-COO^-$),则盐可用合适的阳离子形成。适合的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子,如 Na^+ 和 K^+ ; 碱土金属阳离子,如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} ; 以及其他阳离子。适合的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即 NH_4^+) 和取代的铵离子(例如 $NH_3R_1^+$ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。一些适合的取代的铵离子的实例是衍生自以下的那些:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇,以及氨基酸,如赖氨酸和精氨酸。

[0206] 如果化合物是阳离子或具有可以是阳离子的官能团(例如, $-NH_2$ 可以是 $-NH_3^+$),则盐可用适合的阴离子形成。适合的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸、以及亚磷酸。

[0207] 适合的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘羧酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘液酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸、以及戊酸。适合的聚合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合酸的那些:鞣酸、羧甲基纤维素。

[0208] 除非另有规定,否则提及特定化合物也包括其盐形式。

[0209] 可方便或可期望制备、纯化和/或处理呈化学保护形式的活性化合物。术语“化学上受保护的形式”在此以常规化学意义使用,且属于其中一个或多个反应性官能团受保护以免在指定条件(例如pH、温度、辐射、溶剂等)下发生不希望的化学反应的化合物。在实践中,采用熟知的化学方法来可逆地致使官能团不起反应,该官能团另外在指定条件下将起反应。在化学上受保护的形式中,一个或多个反应性官能团是受保护或保护基团(也称作被掩蔽或掩蔽基团或被封闭或封闭基团)的形式。通过保护反应性官能团,可以在不影响受保护基团的情况下进行涉及其他未保护的官能团的反应;通常在后续步骤中可以在大致上不影响分子的其余部分的情况下除去保护基团。参见,例如Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团](T.Green和P.Wuts;第3版;约翰威利父子出版公司,1999)。除非另有规定,否则提到特定化合物也包括其化学上受保护的形式。

[0210] 各种这样的“保护”、“封闭”或“掩蔽”方法广泛使用且在有机合成中所熟知。例如,可以衍生具有两个非等效反应性官能团(其二者在指定条件下都将反应)的化合物以使这些官能团中的一个“受保护”,因此在指定条件下不起反应;这样保护之后,可以将该化合物用作实际上仅有一个反应性官能团的反应物。在所希望的反应(涉及另一官能团)完成之后,可以使受保护基团“去保护”以使其回到其最初官能度。

[0211] 可以将羟基基团保护为醚(-OR)或酯(-OC(O)R),例如保护为:叔丁基醚;苄基醚、二苯甲基(二苯基甲基)醚或三苯甲基(三苯基甲基)醚;三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰基酯(-OC(O)CH₃,-OAc)。

[0212] 可以将醛或酮基团分别保护为缩醛(RCH(OR)₂)或缩酮(R₂C(OR)₂),其中通过与例如伯醇反应来使羰基基团(R₂C=O)转化为二醚(R₂C(OR)₂)。醛或酮基团容易通过在酸存在下使用大量的水进行水解而再生。

[0213] 例如,胺基团可以被保护为酰胺(-NRC(O)R)或聚氨酯(-NRC(O)OR),例如保护为:甲基酰胺(-NHC(O)CH₃);苄氧基酰胺(-NHC(O)OCH₂C₆H₅,-NH-Cbz);叔丁氧基酰胺(-NHC(O)OC(CH₃)₃,-NH-Boc);2-联苯基-2-丙氧基酰胺(-NHCO(O)C(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅,-NH-Bpoc)、9-芴基甲氧基酰胺(-NH-Fmoc)、6-硝基藜芦氧基酰胺(-NH-Nvoc)、2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺(-NH-Teoc)、2,2,2-三氯乙氧基酰胺(-NH-Troc)、烯丙氧基酰胺(-NH-Alloc)、2-(苄基磺基)乙氧基酰胺(-NH-Psec);或在合适情况下(例如环胺),保护为硝基氧基团(>N-O<<)。

[0214] 例如,羧酸基团可以被保护为酯,例如保护为:烷基酯(例如甲基酯;叔丁基酯);卤代烷基酯(例如卤代烷基酯);三烷基甲硅烷基烷基酯;或芳基烷基酯(例如苄基酯;硝基苄基酯);或酰胺,例如甲基酰胺。

[0215] 例如,硫醇基团可以被保护为硫醚(-SR),例如保护为:苄基硫醚;乙酰胺基甲基醚

(-S-CH₂NHC(O)CH₃)。

[0216] 在此所描述的化合物也可以通过附加适当的官能团来进行改性以增强选择性生物学性质。此类改性在本领域中为已知的并且包括增加生物渗透至给定生物系统(例如,血液、淋巴系统、中枢神经系统)、增加口服可用性、增加溶解性以便允许通过注射来给予、改变代谢以及改变排泄速率的那些改性。这些改性的实例包括但不限于用聚乙二醇酯化、用新戊酸酯或脂肪酸取代基衍生化、转化成氨基甲酸酯、芳环的羟基化、以及芳环中的杂原子取代。

[0217] 在某些实施例中,这些产物可以进一步改性,例如通过操作取代基。这些操作可以包括但不限于本领域技术人员通常已知的还原、氧化、有机金属交叉偶联、烷基化、酰化、以及水解反应。在一些情况下,执行以上反应方案的顺序可以改变以促进反应或避免不想要的反应产物。

4. 方法

[0218] 本披露的方面包括用于将有效负载递送至受试者中的目标位置的方法。在某些实施例中,该方法包括将有效负载选择性地递送至受试者中的目标位置。有效负载的选择性递送包括将有效负载递送至目标位置(例如,器官或组织或其部分),而不靶向受试者中不需要给予有效负载的其他位置(例如,其他器官或组织或其部分)。有效负载的选择性递送可以通过使用在此所描述的载体组合物和官能化有效负载来实现。

[0219] 在一些情况下,本披露的载体组合物可以定位至受试者中所希望的目标位置。例如,本披露的方法可以包括向受试者给予如在此所描述的载体组合物。该载体组合物可以在受试者中所希望的目标位置处给予至受试者。在一些情况下,载体组合物可以在受试者中所希望的目标位置处植入受试者中。在一些实施例中,载体组合物可以如在此所描述附接至靶向剂,并且该方法可以包括向受试者给予(例如全身给予)载体组合物。在这些实施例中,附接至靶向剂的载体组合物可以通过靶向剂与其靶标的特异性结合(例如抗体-抗原相互作用等)定位于受试者中所希望的目标位置处,或者可以通过靶向剂与其靶标的特异性结合(例如抗体-抗原相互作用等)定位于所希望的靶标的表面(例如细胞表面)上。

[0220] 如在此所描述,可以发生生物正交结合配偶体之间(例如,载体组合物的结合剂与官能化有效负载的其互补结合剂之间)的选择性结合。由于将载体组合物局部给予至如以上所描述的受试者中所希望的位置,因此载体组合物的结合剂与官能化有效负载的其互补结合剂之间的选择性结合将使有效负载定位至所希望的目标位置。因此,在某些实施例中,该方法包括向受试者给予官能化有效负载,以使得该官能化有效负载结合至载体组合物以形成载体复合物。例如,可以向受试者全身性地给予官能化有效负载。在向受试者给予官能化有效负载后,可以发生载体组合物的结合剂与官能化有效负载的互补结合剂之间的接触,以使得该结合剂及其互补结合剂彼此结合以形成载体复合物,从而将有效负载选择性地递送至受试者中的目标位置。在一些实施例中,官能化有效负载的选择性递送使得目标位置处有效负载的浓度大于受试者中其他地方(例如,受试者中的非目标区域处)的有效负载的浓度。

[0221] 例如,如以上所描述的,载体组合物可以包含第一粘合剂和不同于该第一粘合剂的第二粘合剂。在这些实施例中,该方法可以包括向受试者给予第一官能化有效负载,其中该第一官能化有效负载包括共价连接至第一有效负载的第一补充结合剂。在向受试者给予

第一官能化有效负载后,可以在载体组合物的第一结合剂与第一官能化有效负载的第一互补结合剂之间发生接触,以使得该第一结合剂和第一互补结合剂在接触后彼此选择性地结合以形成载体复合物,由此将第一有效负载间接地连接至载体组合物并将第一有效负载选择性地递送至受试者中所期望的目标位置。

[0222] 类似地,该方法可以包括向受试者给予第二官能化有效负载,其中该第二官能化有效负载包括共价连接至第二有效负载的第二互补结合剂。在向受试者给予第二官能化有效负载后,可以在载体组合物的第二结合剂与第二官能化有效负载的第二互补结合剂之间发生接触,以使得该第二结合剂和第二互补结合剂在接触后彼此选择性地结合以形成载体复合物,由此将第二有效负载间接地连接至载体组合物并将第二有效负载选择性地递送至受试者中所期望的目标位置。

[0223] 如在此所描述,第一结合剂和第二结合剂可以是不同的生物正交结合剂。如此,该方法可以包括将有效负载选择性地递送至受试者中所希望的目标位置。例如,第一有效负载可以不同于第二有效负载。第一有效负载和第二有效负载可以同时或在不同时间选择性地递送至目标位置。

[0224] 在其他实施例中,这些有效负载可以是相同的。在这些实施例中,该方法可以包括在不同的时间将有效负载选择性地递送至受试者中所希望的目标位置。例如,可以在初始时间点将有效负载选择性地递送至所希望的目标位置,并且然后可以在随后的时间点将另一有效负载选择性地递送至所希望的目标位置。上述选择性递送方案的组合也是可能的。

[0225] 在某些实施例中,用于本披露方法中的不同生物正交结合剂在受试者中具有不同的体内半衰期。例如,结合剂(及其互补结合剂)可以在受试者中具有相对短的体内半衰期,如10天或更短、或者9天或更短、或者8天或更短、或者7天或更短、或者6天或更短、或者5天或更短、或者4天或更短、或者3天或更短、或者2天或更短、或者1天或者更短、或者20小时或更短、或者16小时或更短、或者12小时或更短、或者8小时或更短、或者4小时或更短的半衰期。在一些情况下,如以上所描述具有较短半衰期的结合剂包括诸如环辛烯(例如反式环辛烯)或四嗪(例如1,2,4,5-四嗪)的结合剂。在其他情况下,结合剂(及其互补结合剂)可以在受试者中具有相对长的体内半衰期,如7天或更长,如10天或更长、或者12天或更长、或者14天或更长、或者16天或更长、或者18天或更长、或者20天或更长、或者22天或更长、或者24天或更长、或者26天或更长、或者28天或更长、或者30天或更长,或者甚至更长,如2个月或更长、或者3个月或更长、或者4个月或更长、或者5个月或更长、或者6个月或更长的半衰期。在一些情况下,如以上所描述具有较长半衰期的结合剂包括诸如叠氮化物或炔烃的结合剂。

[0226] 如以上所描述的,该方法的实施例包括向受试者给予第一官能化有效负载,以使得该第一官能化有效负载结合至载体组合物。此外,在一些实施例中,该方法可以包括向受试者给予第二官能化有效负载,以使得该第二官能化有效负载结合至载体组合物。在一些情况下,可以在不同的时间向受试者给予第一官能化有效负载和第二官能化有效负载。例如,可以在第一时间点给予第一官能化有效负载,并且可以在稍后时间点(诸如数分钟、数天或甚至数周后)给予第二官能化有效负载。在一些情况下,第一有效负载的初始给予和第二有效负载的稍后给予的时间可以取决于治疗或诊断受试者的疾病或病状所希望的特定给药方案。

[0227] 如在此所描述的,官能化有效负载可以包括连接至有效负载的互补结合剂,其中接头是可释放接头。如此,本披露的方法的另外方面包括从载体组合物中释放有效负载,从而将有效负载递送至受试者中的目标位置。释放有效负载可以包括将官能化有效负载暴露于(例如,使可释放接头接触)足以引起可释放接头被破坏的条件,并由此从载体组合物释放有效负载。使可释放接头接触释放条件可以包括将可释放接头暴露于光、热、声音、释放剂(例如化学释放剂、溶剂等)、其组合等。在一些实施例中,如以上所描述的,可释放接头可能不需要施加外部刺激或与释放条件接触来破坏这些部分之间的附接。例如,可释放接头可以在接头中包含一个或多个不稳定键或官能团(例如,氨基甲酸酯),这些不稳定键或官能团可以自发裂解而无需与外部刺激或释放条件接触,从而从载体组合物释放有效负载。

[0228] 如以上所描述的,该方法可以包括将载体组合物给予至受试者中所希望的目标位置。在一些实施例中,该方法还包括向受试者给予第二载体组合物(例如,使第一载体组合物再负载另外的结合剂)。第二载体组合物可以包含选择性地结合至第一载体组合物上的结合剂中的一种的互补结合剂。如此,第二载体组合物的给予可以通过第一载体组合物的结合剂与第二载体组合物的互补结合剂之间的选择性结合相互作用(例如,通过互补生物正交官能团之间的结合相互作用)而产生第二载体组合物与第一载体组合物的结合。此外,第二载体组合物可以包含一种或多种如在此所描述的另外的结合剂。因此,第二载体组合物与第一载体组合物的结合可以在受试者中的目标位置处提供另外的结合剂。然后可以将第二载体组合物上的这些结合剂结合至另外的互补结合剂,例如与有效负载或其他载体组合物连接的互补结合剂。

[0229] 图1中示出根据本披露的实施例的给药方案的实例。如图1步骤1中所示,向受试者给予第一载体组合物,例如通过在该受试者中所希望的目标位置处注射或通过全身给予。第一载体组合物包含第一结合剂A和不同的第二结合剂C,该第一结合剂和第二结合剂各自附接(例如共价连接)至该载体组合物。在图1步骤2中,向该受试者给予第一官能化有效负载。该第一官能化有效负载包含与第一互补结合剂B共价连接的第一有效负载(有效负载1),该第一互补结合剂选择性地结合至第一载体组合物上的第一结合剂A。在一些情况下,如图1步骤3中所示,如果第一互补结合剂B与第一有效负载(有效负载1)之间的接头是可释放接头,则该第一有效负载(有效负载1)可以通过破坏该可释放接头被释放并被递送至目标位置。如图1步骤4中所示,第一载体组合物可以再负载携带另外的结合剂A的第二载体组合物。在图1步骤4中,可以向该受试者给予第二载体组合物。第二载体组合物包含第二互补结合剂D,该第二互补结合剂选择性地结合至第一载体组合物上的第二结合剂C。如图1步骤5中所示,可以向该受试者给予第二官能化有效负载,其中该第二官能化有效负载包含与第一互补结合剂B共价连接的第二有效负载(有效负载2),该第一互补结合剂B选择性地结合至第二载体组合物上的另外的结合剂A,由此将第二有效负载(有效负载2)递送至受试者中的目标位置。

[0230] 图2中示出根据本披露的实施例的给药方案的另一个实例,其描绘用于靶向药物递送至局部肿瘤部位的给药方案。如图2步骤1中所示,向受试者给予第一载体组合物,例如通过在肿瘤部位局部注射至受试者。该第一载体组合物包含两种不同的生物正交结合剂1, 2, 4, 5-四嗪(Tz)和叠氮化物,这两种不同的生物正交结合剂各自附接(例如共价结合)至该载体组合物。在图2步骤2中,如通过全身性暴露向该受试者给予第一官能化有效负载。该第

一官能化有效负载包含与第一互补结合剂反式环辛烯 (TCO) 连接 (例如共价连接) 的第一有效负载 (药物), 该第一互补结合剂选择性地结合至第一载体组合物上的 Tz 生物正交结合剂, 由此将第一官能化有效负载 (包括第一有效负载) 定位在受试者的肿瘤部位处。如图2步骤3中所示, 第一互补结合剂 TCO 与第一有效负载 (药物) 之间的接头可以是可释放接头, 并且因此在所希望的时间段之后, 第一有效负载 (药物) 可以通过破坏可释放接头而被释放并被递送至目标位置。如图2步骤4中所示, 可以诸如通过全身性暴露向该受试者给予第二载体组合物。该第二载体组合物可以包含选择性地结合至第一载体组合物的叠氮化物生物正交结合剂的炔烃生物正交结合剂, 由此使第一载体组合物再负载第二载体组合物。第二载体组合物还包含另外的四嗪 (Tz) 生物正交结合剂。如图2步骤5中所示, 可以向该受试者给予第二官能化有效负载, 其中该第二官能化有效负载包含与反式环辛烯生物正交结合剂共价连接的第二有效负载 (药物), 该反式环辛烯生物正交结合剂选择性地结合至第二载体组合物上的另外的 Tz 结合剂, 由此将第二有效负载 (药物) 递送至受试者中的肿瘤部位。该第一有效负载和第二有效负载可以是相同的药物或不同的药物。

[0231] 图3中示出根据本披露的实施例的给药方案的另一个实例, 其描绘用于靶向药物递送至转移性癌细胞的给药方案。如图3步骤1中所示, 例如通过向受试者全身注射来向受试者给予第一载体组合物。该第一载体组合物可以是颗粒, 如纳米颗粒或微颗粒, 该颗粒任选地包含附接 (例如共价结合) 至该颗粒的靶向剂 (例如, 配体或抗体), 该靶向剂特异性地结合至靶细胞 (如癌细胞) 上的所希望的靶受体或细胞表面靶标 (例如抗原), 由此捕获该受试者中的细胞表面 (例如, 癌细胞表面) 上的第一载体组合物。

[0232] 该第一载体组合物还包含两种不同的生物正交结合剂 1, 2, 4, 5-四嗪 (Tz) 和叠氮化物, 这两种不同的生物正交结合剂各自附接 (例如共价连接) 至该载体组合物。在图3步骤2中, 可以诸如通过全身性暴露向该受试者给予第一官能化有效负载。该第一官能化有效负载包含与第一互补结合剂反式环辛烯 (TCO) 共价连接的第一有效负载 (药物), 该第一互补结合剂选择性地结合至第一载体组合物上的第一结合剂 Tz, 由此将第一官能化有效负载 (包括第一有效负载) 间接地附接至受试者中的癌细胞。如图3步骤3中所示, 第一互补结合剂 TCO 与第一有效负载 (药物) 之间的接头可以是可释放接头, 并且因此在所希望量的时间之后, 第一有效负载 (药物) 可以通过破坏可释放接头而被释放并被递送至靶细胞 (例如, 靶癌细胞)。如图3步骤4中所示, 可以诸如通过全身性暴露向该受试者给予第二载体组合物。该第二载体组合物可以包含选择性地结合至第一载体组合物的叠氮化物生物正交结合剂的炔烃生物正交结合剂, 由此使第一载体组合物再负载第二载体组合物。第二载体组合物还包含另外的四嗪 (Tz) 生物正交结合剂。如图3步骤5中所示, 可以向该受试者给予第二官能化有效负载, 其中该第二官能化有效负载包含与反式环辛烯生物正交结合剂共价连接的第二有效负载 (药物), 该反式环辛烯生物正交结合剂选择性地结合至第二载体组合物上的另外的 Tz 结合剂, 由此将第二有效负载 (药物) 递送至受试者中的这些靶细胞。该第一有效负载和第二有效负载可以是相同的药物或不同的药物。

[0233] 用于这种方法的适应症包括癌症 (血液学癌症和实体癌两者)、感染、伤口愈合、再血管化、心肌梗塞、心律失常、血管闭塞 (血栓, 通过抗凝剂引起)、炎症 (通过抗增生药物、皮质类固醇和衍生物和/或 NSAIDs 引起)、自身免疫性疾病、移植物、黄斑变性、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围感染 (通过植入物、糊剂、蜡、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 构造及其他

的涂层引起)。在某些实施例中,该方法可以用于治疗和/或诊断软组织肉瘤:横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤、以及软组织肉瘤的所有不同亚型以及骨肉瘤。这些组合物可以用于治疗和/或诊断色素沉着绒毛结节性滑膜炎。

5. 配制品

[0234] 本披露的这些组合物可以按各种不同的方式配制。一般来说,包含一种或多种结合剂或互补结合剂的组合物以与这些结合剂和互补结合剂、有待治疗的病状和有待使用的给药途径相容的方式配制。此外,在组合物包含有效负载的情况下,该组合物以与有效负载、有待治疗的病状和有待使用的给药途径相容的方式配制。

[0235] 该组合物(例如,载体组合物和/或官能化有效负载)可以呈任何适合的形式(例如呈药学上可接受的配制品的形式)提供,并且可以被配制用于任何适合的给药途径,例如口服、局部或肠胃外给予。当组合物以液体注射剂的形式提供(例如在将它们静脉内或直接给予到组织中的那些实施例中)时,该组合物可以作为即用型剂型或作为可以包含药学上可接受的载体和赋形剂的可复原的储存稳定的粉末或液体提供。

[0236] 用于配制组合物的方法可以从容易获得的那些方法改编。例如,组合物可以按包含治疗有效量的组合物和药学上可接受的载体(例如盐水)的药物配制品形式提供。药物配制品可以任选地包含其他添加剂(例如缓冲剂、稳定剂、防腐剂等)。在一些实施例中,这些配制品适合给予至哺乳动物,如适合给予至人的那些。

[0237] 本披露的组合物可以按各种各样的口服、肠胃外和局部剂型来制备。口服制剂包括适用于受试者摄取的片剂、丸剂、粉末、糖锭剂、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、混悬剂等。本披露的组合物还可以通过注射,即静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内给予。在一些情况下,在此所描述的这些组合物可以通过吸入,例如鼻内给予。在一些情况下,本披露的组合物可以经皮给予。在一些情况下,这些组合物可以通过眼内、阴道内和直肠内途径给予,包括栓剂、吹入剂、粉末和气雾剂配制品(例如类固醇吸入剂,参见 Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. [临床药理学杂志] 35:1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. [过敏、哮喘和免疫学年鉴] 75:107-111, 1995)。因此,本披露还提供包含如在此所描述的组合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物配制品。

[0238] 为了由本披露的组合物制备药物配制品,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂、以及可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质,其还可以用作稀释剂、调味剂、结合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料。有关配制和给药技术的细节见于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA [雷明顿的药物科学, 麦克出版有限公司, 宾夕法尼亚州伊斯顿] (“Remington's”) 中。

6. 治疗方法

[0239] 本披露的组合物可用于治疗和/或诊断受试者的病状或疾病,该病状或疾病适合于通过给予有效负载(例如,母体药物(即,在缀合至组合物之前的药物))进行治疗或诊断。所谓“治疗”是指实现与困扰受试者的病状相关的症状的至少一些改善,其中在广义上使用的改善是指与所治疗的病状有关的参数(例如症状)的量级的至少一定程度的减小。因此,治疗还包括以下情形,其中病理学病状或至少与其相关的症状被完全抑制,例如防止发生,或停止,例如终止,以使得受试者不再罹患所该病状或至少以该病状为特征的症状。因此,

治疗包括：(i) 预防，即降低临床症状发展的风险，包括引起临床症状不发展，例如预防疾病发展成有害状态；(ii) 抑制，即阻止临床症状的发展或进一步发展，例如减轻或完全抑制活动性疾病；和/或 (iii) 缓解，即引起临床症状的消退。例如，在癌症的情况下，术语“治疗”包括以下中的任一项或全部：减少实体瘤的生长、抑制癌细胞的复制、降低总体肿瘤负荷、延长存活并改善与癌症相关的一种或多种症状。

[0240] 有待治疗的受试者可以是需要治疗的受试者，其中有待治疗的受试者是可以适合于使用母体药物治疗的受试者。因此，多种受试者可以适合于使用在此披露的组合物治疗。一般来说，此类受试者是“哺乳动物”，其中人是感兴趣的。其他受试者可以包括家养宠物（例如狗和猫）、家畜（例如，牛、猪、山羊、马等）、啮齿类动物（例如小鼠、豚鼠和大鼠，例如，如在动物疾病模型中）、以及非人灵长类动物（例如黑猩猩和猴）。

[0241] 给予至受试者的组合物的量可以基于对母体药物的剂量和/或给药方案的指导来初始确定。一般来说，这些组合物可以提供所结合药物的靶向递送和/或增强的血清半衰期，从而在给药方案中提供减少的剂量或减少的给药中的至少一种。因此，这些组合物可以相对于在与本披露的组合物共轭之前的母体药物在给药方案中提供减少的剂量和/或减少的给药。

[0242] 本披露的组合物可以通过任何适合的方式来递送，包括口服、肠胃外和局部方法。例如，经皮给药方法、通过局部途径、可以配制成涂药棒、溶液、混悬剂、乳剂、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、凝胶剂、涂剂、粉末、以及气雾剂。

[0243] 药物配制品可以按单位剂型提供。在这种形式中，药物配制品可以细分为含有适量的本披露的组合物单位剂量的单位剂型。单位剂型可以是包装制剂，该包装含有离散量的制剂，如在小袋、小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊和粉末。此外，单位剂型可以是胶囊、片剂、糖锭剂、扁囊剂或锭剂，或它可以是适当数目的呈包装形式的任何这些单位剂型。

[0244] 本披露的组合物可以按任何适合的量存在，并且可以取决于各种因素，包括但不限于，受试者的体重和年龄、疾病状态等。本披露的组合物适合剂量范围包括从0.1mg至10,000mg、或1mg至1000mg、或10mg至750mg、或25mg至500mg、或50mg至250mg。例如，本披露的组合物适合剂量包括1mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg或1000mg。

[0245] 在一些实施例中，给予组合物的多个剂量。组合物的给药频率可以取决于各种因素中的任一种而变化，这些因素例如症状的严重程度、受试者的状况等。例如，在一些实施例中，每月一次、每月两次、每月三次、每隔一周 (qow)、每周一次 (qw)、每周两次 (biw)、每周三次 (tiw)、每周四次、每周五次、每周六次、每隔一天 (qod)、每天 (qd)、每天两次 (qid) 或每天三次 (tid) 给予组合物。

[0246] 本披露的组合物可以按任何适合的频率、间隔和持续时间给予。例如，本披露的组合物可以一小时一次，或一小时两次、三次或更多次，每天一次或每天两次、三次或更多次，或每2天、3天、4天、5天、6天或7天一次给予，以便向受试者提供所希望的剂量水平。当本披露的组合物每天给予超过一次时，代表性间隔包括5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、30分钟、45分钟和60分钟、以及1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、16小时、20小时和24小时。本披露的组合物可以给予一次、两次或三次或更多次，历时一个小时、1至6个小

时、1至12个小时、1至24个小时、6至12个小时、12至24个小时、一天、1至7天、一周、1至4周、一个月、1至12个月、一年或更长时间,或甚至无限期地。

[0247] 本披露的组合物可以与另一种活性剂共同给予。共同给予包括彼此在0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、16小时、20小时或24小时内给予本披露的组合物和活性剂。共同给予还包括同时或大致同时(例如,彼此在约1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、20分钟或30分钟内)或以任何顺序依次给予本披露的组合物和活性剂。此外,本披露的组合物和活性剂可以各自每天一次,或每天两次、三次或更多次给予,以便提供每天的所希望的剂量水平。

[0248] 在一些实施例中,共同给予可以通过共同配制来实现,例如制备包含本披露的组合物和活性剂两者的单一药物配制品。在其他实施例中,本披露的组合物和活性剂可以单独配制并共同给予至受试者。

[0249] 本披露的组合物和活性剂可以按任何适合的重量比存在,如从1:100至100:1(w/w)或1:50至50:1、或1:25至25:1、或1:10至10:1、或1:5至5:1(w/w)。本披露的组合物和其他活性剂可以按任何适合的重量比存在,例如1:100(w/w)、1:75、1:50、1:25、1:10、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、10:1、25:1、50:1、75:1、或100:1(w/w)。本披露的组合物和活性剂的其他剂量和剂量比适用于在此所描述的配制品和方法。

[0250] 官能化有效负载、治疗载体组合物和方法可以用于任何目标疾病的治疗、预防和/或诊断。用于这种方法的适应症包括癌症(血液学癌症和实体癌两者)、感染、伤口愈合、再血管化、心肌梗塞、心律失常、血管闭塞(血栓,通过抗凝剂引起)、炎症(通过抗增生药物、皮质类固醇和衍生物和/或NSAIDS引起)、自身免疫性疾病、移植物、黄斑变性、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围感染(通过植入物、糊剂、蜡、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)构造及其他的涂层引起)。在某些实施例中,这些官能化有效负载、治疗载体组合物和方法可以用于治疗、预防和/或诊断软组织肉瘤:横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤、以及软组织肉瘤的所有不同亚型以及骨肉瘤。这些组合物可以用于治疗和/或诊断色素沉着绒毛结节性滑膜炎。

[0251] 在某些实施例,这些官能化有效负载、治疗载体组合物和方法可以用于治疗、预防和/或诊断实体瘤,包括但不限于,黑色素瘤(例如,不可切除的转移性黑色素瘤)、肾癌(例如,肾细胞癌)、前列腺癌(例如,转移性去势抗性前列腺癌)、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌,如转移性上皮性卵巢癌)、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、成胶质细胞瘤、以及肺癌(例如,非小细胞肺癌)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤、胰腺癌等。所披露的方法适合作为佐剂/新辅助疗法系统。例如,如在此所披露的颗粒可以在活组织检查过程中放置,一旦来自研究的结果返回,从业者就可以将合适的混合物递送至体内所希望的部位。这将使肿瘤的大小最小化,特别是在手术可切除肿瘤的情况下。然后在手术结束时,外科医生可以在手术腔周围放置更多的颗粒并用另外剂量的治疗(例如通过所披露的方法进行的化学疗法)来治疗患者,以使可能在外科手术边缘被错过的任何癌细胞的风险最小化。

[0252] 在某些实施例中,所披露的方法提供在活组织检查时放置如在此所披露的颗粒的能力。当结果返回时,从业者可以通过颗粒将趋化因子(吸引癌细胞和/或免疫细胞的药剂)和具有较少副作用的增强免疫系统的佐剂以及与免疫治疗剂组合的化学治疗剂递送至活组织检查部位。这种组合方法将是对患者有益的。化学治疗剂将治疗实体瘤或特定部位,而免疫治疗的增强应答将有助于远处转移部位。例如,在某些实施例中,所披露的组合物和方

法可以使用蒽环类、紫杉烷类、吉西他滨和其他药剂或与蒽环类、紫杉烷类、吉西他滨和其他药剂一起使用以增强伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿维鲁单抗(也称为MSB0010718C;辉瑞)和其他检查点抑制剂的功效。

7. 试剂盒

[0253] 本披露的方面包括具有如在此所描述的组合物试剂盒。例如,试剂盒可以包括如在此所描述的载体组合物。试剂盒的实施例还可以包括如在此所描述的官能化有效负载。在某些实施例中,试剂盒可包括组合物(例如,载体组合物和/或官能化有效负载)和被配置成含有该组合物(例如载体组合物和/或官能化有效负载)的包装。载体组合物和官能化有效负载可以位于包装中的单独容器中。一种或多种载体组合物可以提供于试剂盒中。类似地,一种或多种官能化有效负载可以提供于试剂盒中。包装可以是密封包装,如无菌密封包装。“无菌”意指基本上不存在微生物(如真菌、细菌、病毒、孢子形式等)。在一些情况下,包装可以被配置成任选在气密和/或真空密闭下密封,例如不透水蒸气的包装。

[0254] 在某些实施例中,试剂盒包括可以用作如在此所描述的可释放接头的释放剂的试剂。释放试剂可以是在此所描述的释放剂中的任何一种,如但不限于化学释放剂(例如,酸、碱、氧化剂、还原剂等)、溶剂等。试剂盒中的释放试剂可以按任何便利的形式提供,如但不限于气体、溶液、固体、颗粒、粉末、悬浮液等。释放试剂可以包装在与试剂盒中的组合物分开的容器中。

[0255] 除以上组分以外,这些主题试剂盒可以进一步包括用于实施这些主题方法的说明书。这些说明书可以按多种形式存在于这些主题试剂盒中,这些形式中的一种或多种可以存在于试剂盒中。这些说明书可以存在的一种形式是作为适合的介质或衬底(例如,一张或多张纸,信息打印在这些纸上)上的、在试剂盒的包装中、在包装插入物中等的打印信息。这些说明书的另一种形式将是上面已经记录或存储信息的计算机可读介质,例如CD、DVD、Blu-Ray、计算机可读存储器(例如,闪存)等。这些说明书可以存在的又另一种形式是在远离的地方经由因特网来获取信息而使用的网址。任何方便的手段可以存在于这些试剂盒中。

8. 实例

[0256] 本披露具有多个方面,这些方面通过以下非限制性实例说明。提出以下实例以便向本领域普通技术人员提供如何制备和使用本发明的完整披露和描述,并且不旨在限制诸位发明人看待其发明的范围,它们也不旨在表示以下实验是进行的全部或仅有的实验。虽然已尽力确保所用数字(例如量、温度等)的准确性,但仍应考虑一些实验误差和偏差。除非另外指明,否则份数是重量份,分子量是重均分子量,温度是摄氏度,并且压力是或接近大气压。“平均”意指算术平均值。可以使用标准缩写,例如,bp,碱基对;kb,千碱基;pL,皮升;s或sec,秒;min,分钟;h或hr,小时;aa,氨基酸;kb,千碱基;bp,碱基对;nt,核苷酸;i.m.,肌内的(肌内地);i.p.,腹膜内的(腹膜内地);s.c.,皮下的(皮下地)等。

[0257] 提供适用于合成所披露的化合物的通常已知的化学合成方案和条件的许多通用参考文献是可获得的(参见,例如Smith和March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* [March的高等有机化学:反应,机制和结构], 第五版,威利出版公司,2001;或Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis* [实用有机化学教科书,包括定性有机分析],

第四版,纽约:朗文出版社,1978)。

[0258] 如在此所描述的化合物可以通过本领域中已知的任何纯化方案来纯化,包括色谱方法,如HPLC、制备型薄层色谱法、快速柱色谱法、以及离子交换色谱法。可以使用任何适合的固定相,包括正相和反相以及离子型树脂。在某些实施例中,所披露的化合物经由硅胶和/或氧化铝色谱法进行纯化。参见,例如Introduction to Modern Liquid Chromatography[现代液相色谱法导论],第2版,L.R.Snyder和J.J.Kirkland编,约翰威利父子出版公司,1979;以及Thin Layer Chromatography[薄层色谱法],E.Stahl编,施普林格出版公司,纽约,1969。

[0259] 在用于制备这些主题化合物的任何方法期间,保护所涉及的任何分子上的敏感性或反应性基团可能是必要的和/或令人希望的。这可以通过如在标准出版物中描述的常规保护基团来实现,这些标准出版物如J.F.W.McOmie,“Protective Groups in Organic Chemistry[有机化学中的保护基团]”,普莱纽姆出版社,伦敦和纽约1973;T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团]”,第三版,威利出版社,纽约1999,“The Peptides[肽]”;第3卷中(编辑E.Gross和J.Meienhofer),学术出版社,伦敦和纽约1981;“Methoden der organischen Chemie[有机化学方法]”,Houben-Weyl,第4版,第15卷/1,乔治蒂姆出版社(Georg Thieme Verlag),斯图加特1974;H.-D.Jakubke和H.Jescheit,“Aminosäuren,Peptide,Proteine[氨基酸、肽、蛋白质]”,化学出版社(Verlag Chemie),Weinheim,Deerfield Beach,和Basel 1982;和/或Jochen Lehmann,“Chemie der Kohlenhydrate:Monosaccharide and Derivate[碳水化合物化学:单糖和衍生物]”,乔治蒂姆出版社,斯图加特1974。这些保护基团可以使用本领域已知的方法在方便的随后阶段除去。

[0260] 这些主题化合物可以经由多种不同的合成途径使用可商购的起始材料和/或通过常规合成方法制备的起始材料来合成。以下方案中描述了可以用于合成在此披露的化合物的合成途径的各种实例。

实例1

在携带MCF7皮下乳腺癌异种移植物的无胸腺小鼠中的功效

畜牧业

[0261] 将动物圈养在具有12小时光照/黑暗循环的温度控制室内,随意地获取过滤水和辐射处理的食物。

研究设计

[0262] 将MCF7细胞在培养物中生长并在等体积的基质胶中植入大约20只雌性无胸腺NCR:nu/nu小鼠的侧腹中。一旦肿瘤通过卡尺测量达到 $100\text{mm}^3 \pm 20\text{mm}^3$ 的平均肿瘤体积,就选择15只动物并随机分为三组,每组五只动物。在随机化后,根据下表中所描述的研究设计向动物给予适当的处理方案。每周两次记录肿瘤生长并在给药完成后延长一周至两周。使动物人道安乐死,并在研究完成后(在给药完成后两周)收获血液和肿瘤。

表:研究设计

Gp #	细胞系	#小鼠	处理和剂量 每3天×3(静脉内)	肿瘤和体重测量
1	MCF7	5	媒介物	2x/周
2	MCF7	5	TCO-阿霉素	2x/周
3	MCF7	5	多柔比星	2x/周

程序

[0263] 获得大约5-7周龄的雌性无胸腺NCR:nu/nu小鼠,并使其适应动物设施3至5天。在研究开始之前,在小鼠耳朵上进行标记,并记录每只小鼠的体重。在MCF7植入前三天,将雌二醇丸剂植入每只小鼠的肩部区域。将MCF7细胞系在补充有Pen-Strep的组织培养基+10% FBS中扩增,并使用标准组织培养技术在具有5% CO₂的37°C孵育箱中孵育。在注射当天,将MCF7细胞胰蛋白酶化,在HBSS+1% FBS中洗涤,然后在不含血清的HBSS中洗涤2次。对细胞进行计数并悬浮HBSS。将0.050ml体积的大约 5×10^6 个MCF7细胞与等体积的基质胶(BD生物科学公司)混合并皮下注射到每只小鼠的侧腹区域中。在MCF7细胞植入后,一旦肿瘤变得可触及,就每周两次监测肿瘤生长。使用数字卡尺测量肿瘤生长并使用以下公式计算可触及的肿瘤质量:

$$\text{可触及的肿瘤质量 (mm}^3\text{)} = d^2 \times D / 2$$

其中d和D分别是肿瘤的最短和最长直径(mm)。

[0264] 每天观察所有动物的总体活动水平以及发病和走动不适的临床症状。在整个研究期间每周两次测量并记录体重(连同肿瘤测量)。一旦肿瘤达到 $100\text{mm}^3 \pm 20\text{mm}^3$ 的平均体积,就选择15只动物并分成三组,每组五只动物,以使得每个组具有类似的平均肿瘤体积。在随机化后,将动物根据以下进行处理:

第1组:盐水(每3天,3个剂量,静脉内途径)

第2组:TCO-阿霉素(5mg/kg × 每3天 × 3个剂量,静脉内途径)

第3组:阿霉素(5mg/kg × 每3天 × 3个剂量,静脉内途径)

注意:在开始全身治疗前,在肿瘤部位处接种水凝胶水凝胶

[0265] 对水凝胶进行改性以包含四嗪生物正交官能团。

[0266] 水凝胶注射组件在4°C下无光储存。在给药之前,测量肿瘤体积。

[0267] 在阿霉素或TCO-阿霉素治疗前1小时;通过以下程序充分混合水凝胶。

1. 将填充水凝胶的注射器从三通旋塞上分离。
2. 将水凝胶推入注射器边缘的中空部中。
3. 将注射器重新连接回到三通旋塞上并打开刻度盘,以便打开2个注射器端口。
4. 迫使水凝胶来回通过三通旋塞进入另一个注射器30次以混合两种材料。
5. 将水凝胶推入先前含有白色水性材料的注射器中。

6. 将先前含有水凝胶的注射器从三通旋塞上取下,并将所有材料吸入另一注射器中。

7. 将水凝胶的体积填充到23号针头中并重新加盖。

[0268] 称量具有盖的带针注射器并去皮重。将100 μ L水凝胶皮下注射到肿瘤附近。重新捕获针并在注射后称量注射器以确定注射的水凝胶的重量。将剩余的水凝胶在4 $^{\circ}$ C无光储存以用于可能的再次施加。

阿霉素和TCO-阿霉素

[0269] TCO-阿霉素是用反式环辛烯生物正交官能团改性的阿霉素。

[0270] 将阿霉素和TCO-阿霉素储存在-80 $^{\circ}$ C下。在使用当天,将阿霉素和TCO-阿霉素的粉末形式在无菌水中以2mg/mL的浓度复水。根据所需的剂量计算用0.9%盐水溶液进一步稀释这些溶液。经由尾静脉以5mg/kg以100 μ L体积给予阿霉素和测试化合物。

[0271] 在给药后再观察动物一周或两周,并记录肿瘤测量值和体重。在研究终止时,将动物人道安乐死。解剖肿瘤,测量并称量。将肿瘤的一半冷冻并储存在-80 $^{\circ}$ C下,另一半固定在10% NBF中。

[0272] 相对肿瘤大小变化(相对于随机化当天;第一次化疗治疗前一天)的图在图4中示出。

[0273] 图5示出体重分析的图,其中将每个处理组的平均体重相对于植入后天数作图。

实例2

软组织肉瘤(STS)的治疗

[0274] 许多细胞毒性药物用于治疗软组织肉瘤(STS)的疗效受其递送不良和全身副作用的限制。软组织肉瘤具有显著异质性,因此一种侧重于身体或肿瘤的外源性因素的方法对于局部控制是理想的。一种系统被评价为将局部放置的生物材料的空间控制与全身性前药的灵活性组合。体内化学用于开发能够集中并活化阿霉素前药剂量的可注射型水凝胶(HMT)。在小鼠异种移植模型中针对软组织肉瘤的治疗对这种方法进行了测试。在肿瘤部位附近植入HMT后,将小鼠用每日剂量的阿霉素前药处理10天,从而导致与临床护理标准、阿霉素的 最大耐受剂量 相比,无骨髓抑制或恶病质的显著更大的肿瘤生长抑制。这种策略应被认为是可以在手术前最小化肿瘤负荷并在切除后优化清洁手术切缘的一种新辅助疗法方法。所观察到的低全身性毒性使得这种方法作为一线治疗已经失败、具有不可切除的肿瘤或继发于软组织肉瘤的姑息性需求的虚弱患者的辅助疗法是有吸引力的。

材料和方法

[0275] 化学和材料合成。关于化学前体和HMT合成的详细方案,参见SI材料和方法。

[0276] 阿霉素购自LC实验室(沃本,马萨诸塞州),目录号D-4000。所有其他化学品均购自Krackeler Scientific公司,并且不经进一步纯化即使用。使用SiliaSphereTM球形硅胶5 μ m, 60 \AA 硅胶(Silicycle)进行色谱纯化。薄层色谱法(TLC)在购自Silicycle公司的SiliaPlateTM硅胶TLC板(厚度250 μ m)上进行。制备型TLC在SiliaPlateTM硅胶TLC板(厚度1000 μ m)上进行。使用Phenomenex Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A分析柱(50 \times 2.1mm)进行分析型HPLC。购自飞世尔科技公司(Fisher Scientific)(目录号07-200-385)的COSTAR[®] Spin-X旋转柱(0.22 μ m乙酸钠纤维素)用于动力学实验。¹H和¹³C NMR光谱法在Bruker NMR上在400(1H)、100(13C) MHz下进行。所有¹³C NMR光谱都是质子去耦的。使用Zeiss LSM

710Pascal激光共聚焦显微镜(卡尔蔡司显微镜公司(Carl Zeiss Microscopy),索恩伍德(Thornwood),纽约州,美国)进行荧光显微镜实验。使用Zeiss ZEN 2012共聚焦显微镜软件(版本2.02)进行图像采集和分析。MTT试剂购自西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich),目录号M5655。

[0277] 细胞培养。HT1080细胞购自ATCC(目录号CCL-121),并在5%CO₂孵育箱中在37°C下在补充有100U/ml青霉素和100μg/ml链霉素(生命科技公司(Life Tech Corp.),格兰德岛,纽约州)的含有5%胎牛血清(FBS;HyClone,犹他州洛根市)的杜氏改良的伊格尔氏培养基(DMEM;敏达科技公司,康宁公司,马纳萨斯,弗吉尼亚州)中繁殖。

[0278] 用四嗪改性的藻酸盐水凝胶的合成。在如先前在Royzen, M.; Mejia Oneto, J. M. PCT/US2015/020718, W02015139025 A1(其内容通过引用以其全文结合在此)中描述的标准碳二亚胺化学条件下,将每克UP MVG藻酸盐与176微摩尔的(4-(6-甲基-1,2,4,5-四嗪-3-基)苯基)甲胺(Tz-Me-胺)组合。将藻酸盐产物通过用含有降低盐浓度的去离子水透析4天进行纯化,冷冻并冻干5-10天直至干燥。通过加入ddH₂O获得2.5%藻酸盐溶液。通过¹H-NMR和IR研究证实了藻酸盐的共价改性(参见图25和图26)。未添加四嗪的相同方案用于构建对照藻酸盐凝胶。

[0279] 阿霉素前药的合成将阿霉素如由Versteegen, R. M. 等人, Angew. Chem. Int. Ed. [应用化学国际版] 2013, 52, 14112-14116所描述与反式环辛烯共轭。来自¹H NMR(CDC₁₃)和高分辨率质谱的光谱匹配所公开的数据(图27和28)。

[0280] 细胞毒性测定。比色3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物(MTT)测定用于评价阿霉素和阿霉素前药的细胞毒性。第一天:使用96孔格式,在100μL DMEM中接种大约100个细胞/孔并孵育24小时。第二天:移除DMEM,并将细胞在100μL DMEM中用不同浓度的阿霉素和阿霉素前药处理48小时。第四天:用100μL新鲜DMEM更换培养基并将细胞孵育48小时。第六天:移除DMEM并在37°C下与每孔100μL的MTT溶液(在DMEM中0.6mg/mL)一起孵育4小时。然后用每孔100μL的含4%氨水的DMSO替代MTT溶液以溶解紫色甲臞晶体。在30分钟后,使用BioTek Synergy HT多重检测酶标仪记录每个孔在550nm处的吸光度。结果从一式三份实验的三个独立测定中平均化。

[0281] 来自藻酸盐的体外DOX释放。将2.5%w/w藻酸盐水凝胶溶液(200μL)置于旋转柱中并用30μL阿霉素前药(14nmol)处理。在30分钟后,在6,000RPM下快速离心后收集上清液,并将水凝胶重新悬浮于PBS(30μL)中。在4小时、24小时后收集上清液并且每天一次再持续7天收集上清液,同时将水凝胶重新悬浮于新鲜的PBS(30μL)中。通过HPLC分析上清液级分。

[0282] HT1080异种移植物生长的抑制的对照组。使用如在论文中描述的确切相同方案,除了将小鼠分成三个另外的组:(i)将未改性的藻酸盐凝胶置于肿瘤附近并用7微摩尔/千克的阿霉素前药每隔一天处理小鼠持续4个剂量,(ii)将HMT凝胶置于肿瘤侧附近并且仅用媒介物处理该组,(iii)在肿瘤植入后,小鼠不给予任何进一步干预以监测疾病的自然进展。在这些组中的任一者之间未检测到统计显著差异(图20)。

[0283] 阿霉素前药的体外活化。首先在体外测试图9B中所示的策略。通过将160μL的四嗪改性的聚藻酸盐与40μL CaSO₄交联并置于旋转柱中来制备藻酸盐水凝胶。用30μL阿霉素前药溶液(14nmol)处理水凝胶。在30分钟后,在离心后收集上清液并将水凝胶重新悬浮于PBS(30μL)中。定期收集上清液并通过HPLC进行分析。

[0284] 动物研究。所有涉及动物的研究均在开始前由适当的研究机构动物护理和使用委员会批准。在实验前,所有用于功效研究的动物都允许在动物设施中适应环境至少1周。在整个研究期间将动物暴露于12小时光照/黑暗循环并随意接受食物和水。

[0285] HT1080异种移植物生长的抑制。通过将100 μ L总体积(50 μ L PBS和50 μ L 基质胶)的基质胶(BD生物科学公司)组合的 2.5×10^5 个HT1080细胞(美国典型培养物保藏中心)一起注射到5-7周龄NCR:nu/nu雄性小鼠(查尔斯河实验室)的侧腹区域中来创建肿瘤。在肿瘤接种后18天,将小鼠分成具有相同中值肿瘤大小和相似肿瘤大小分布的两个组(图17B)。在肿瘤部位附近注射100 μ g的2.5% w/w HMT。静脉内治疗包括最大耐受剂量的阿霉素(每4天14微摩尔/千克的3个剂量)或阿霉素前药(每日14微摩尔持续10天)。在整个研究中,用数字卡尺每周两次测量肿瘤面积。在实验完成之前死亡或已经被安乐死的小鼠未包括在分析中。

[0286] 网织红细胞测量。在网织红细胞减少最低点期间的最后一次处理后3天,用异氟烷麻醉对每种状况两只小鼠进行麻醉。(27)通过心脏穿刺将血液收集在含有肝素锂以防止凝固的注射器中。使用DEXX ProCyte Dx血液学分析仪(IDEXX实验室公司)在同一天测定RBC和网织红细胞浓度。

[0287] 统计分析。数据表示为平均值 \pm SEM,除非另有说明。使用未配对的t检验来进行组之间的连续值的比较。当检测到总体差异时报告未经调整的P值以用于成对比较。

结果

[0288] 局部浓度和活化方法。将藻酸盐水凝胶用四嗪部分改性(HMT,图17A)。基于 ^1H NMR分析,HMT含有每毫克材料约120纳摩尔的四嗪(图25)。将阿霉素通过用反式环辛烯部分共价改性而共价改性成前药。这种改性使得针对HT1080的活性比常规阿霉素低57倍的药剂(图19A和图19B)。

[0289] 阿霉素前药体外活化。当HMT和阿霉素前药在体外在室温下混合30分钟后,在上清液中检测到的 $>99\%$ 的化合物是常规阿霉素,如通过高效液相色谱法所证实(图17B)。在一周期间的随后每日测量仅检测到常规阿霉素释放(图17B和图17C)。这证实阿霉素前药由HMT迅速捕获,并且从材料释放的产物是未改性的阿霉素。

[0290] 阿霉素前药促进肿瘤消退。为了当HMT在肿瘤附近注入时评价阿霉素前药的抗肿瘤活性,使用携带人软组织肉瘤(HT-1080)异种移植物的无胸腺裸鼠进行了功效研究。在18天后当软组织肉瘤肿瘤的大小达到195 mm^3 (范围,90-500 mm^3)的平均值时,将HMT注射在可触及的软组织肉瘤肿瘤附近。将小鼠分成两个组:(i)每4天14微摩尔/千克阿霉素的3个静脉内剂量(最大耐受剂量),(27,49)或(ii)14微摩尔/千克阿霉素的每日剂量持续10天(图18B)。每周两次测量肿瘤体积持续13周(图18A)。在肿瘤植入后28天(dpi)未向受试者给予进一步治疗。

[0291] 对于两个组,在最后一次治疗剂量后2周(40dpi)不可检测到中值肿瘤大小。此时,4/10小鼠对前药疗法尚未有反应,而阿霉素组中的1/5具有轻微反应。在最后一次治疗剂量后30天(60dpi),阿霉素组的中值肿瘤大小大于2000 mm^3 ,而用前药处理的肿瘤的中值肿瘤大小仍然不可检测($P=0.021$)。在88dpi时前药组中的剩余小鼠(5/10)的瘤床都未显示出任何可检测到的肿瘤并保持这种方式直到研究结束,而阿霉素组中的所有小鼠(5/5)已达到2000 mm^3 的研究终点(图18B)。

[0292] 为了排除诸如由于放置藻酸盐聚合物引起的前药或微环境变化的非特异性体内

活化问题,对多个另外的对照进行了测试(图20)。在未处理的小鼠和用(i)局部注射用四嗪改性的藻酸盐和静脉内给予盐水或(ii)局部注射未改性的藻酸盐和静脉内阿霉素前药给予处理的小鼠之间未观察到肿瘤体积的差异。这证实了前药在不存在临床上有意义的量的凝胶的情况下不会自发地转变为常规阿霉素。

[0293] 阿霉素前药不会引起组织毒性的明显证据。骨髓抑制是阿霉素的剂量限制性毒性。这种副作用的标准测量是基于容易量化的红血细胞的短暂前体的网织红细胞计数。阿霉素治疗的最大免疫抑制发生在处理结束后3天。用阿霉素前药处理的组显示与盐水处理的小鼠类似的网织红细胞计数。正如预期,阿霉素处理的组显示网织红细胞的显著减少($P=0.007$)。此外,用阿霉素前药处理的小鼠未显示任何明显毒性迹象(包括重量减轻或被毛质地变化),而常规阿霉素组体重减少约20%。参见图18A至18D。

讨论

[0294] 在此,表面局部HMT增加了用限制全身性毒性的TCO部分改性的前药的功效。与现有临床护理标准相比,如通过骨髓抑制的缺乏和体重增加所测量,细胞毒性剂的局部浓度和活化产生更好的肿瘤应答和耐受性。

[0295] 组合方法通过利用外源性局部活化的益处,使全身性毒性最小化并优化局部和区域治疗效果而提高了阿霉素的功效。将最有效的细胞毒性剂递送至所希望的区域可以增加具有可切除肿瘤患者的数量,以及具有清晰切缘的切除肿瘤的数量,从而改善患者结果。关于远处微转移,该方法的低水平全身性毒性不排除伴随使用全身性阿霉素。

[0296] 关于临床功效的动物异种移植模型的值和限制已有详细记录。(52-56)试图通过(i)使用通常用于评价新STS疗法的侵袭性细胞系,(27,49,50)(ii)在相关解剖学部位中植入这些细胞,(iii)开始在代表性晚期治疗(54)以及最后(iv)使用具有STS最佳临床功效(3,57)并已经显示出临床药物剂量反应(14)的细胞毒剂的前药来使研究的限制最小化。最重要的是,该方法并非固有地依赖于动物或肿瘤的酶活性、pH、氧水平或其他内源性因素,而是取决于有效的循环系统和身体外源性药剂的放置。

[0297] 需要进一步研究来评价无反应者以及阻止使用达到100反应率的变量。有可能需要阐明最佳给药方案。鉴于观察到的毒性水平较低,使用较高剂量的较短疗程或使用较低剂量的较长疗程可能甚至更有效,如已经在文献中最近提出。(58-60)还需要更多的研究来确立前药以及HMT的剂量限制性毒性和天然肿瘤微环境对这种方法的影响。

[0298] 化学疗法的特异性和放射疗法的精确度在过去的四十年中有了重大的改善。尽管取得了明显的成功,但当组合使用时,许多癌症(如软组织肉瘤)仅以较大毒性为代价实现对那些治疗方式的部分反应。(61,62)放疗(61-64)由于化学疗法(9,58-60)、放射疗法(61-64)及其组合的全身性最大耐受剂量的限制变得清晰,所以越来越需要降低发病率并优化软组织肉瘤患者的预后的新的治疗方式。

[0299] 通过预先注射的HMT经由生物正交化学集中并活化的改性的治疗剂的潜在应用远远超出了软组织肉瘤和阿霉素。在反应有限的癌症中,这种方法可以应用于许多其他治疗剂,如其他细胞毒性剂、免疫调节药物和放射增敏实体。降低的毒性可以提高细胞毒性剂的患者依从性,使得对于太虚弱而不能接受它们或允许新的前药方案的人组合评价先前由于剂量限制性毒性而不可能的疗法。这种方法具有巨大的潜力来改善具有挑战性的肿瘤的结果。

实例3

通过治疗剂的局部浓度和活化增强全身治疗

[0300] 在此披露TCO-阿霉素在小鼠软组织肉瘤模型中的非随机效应。如可从图6-图9A、图9B、图9C看出,TCO-阿霉素比最大耐受剂量的阿霉素更有效,副作用更少,如通过无重量减轻所评价。此外,所披露的研究表明不存在Tz-凝胶的TCO-阿霉素对肿瘤生长没有长期影响,从而表明TCO-阿霉素构建体在体内时维持其完整性并且不释放常规阿霉素。鉴于导致肿瘤抑制和潜在消退的局部TCO-阿霉素浓度和活化的非随机效应,这是与现有免疫疗法方法组合的理想疗法。

[0301] 如由Emmens和Middleton所记载,免疫检查点拮抗剂作用于在引发过程期间减弱T细胞活化的负信号或抑制肿瘤部位处的效应T细胞活性。“肿瘤选择这些免疫调节途径来规避免疫监视并促进它们的生长和进展。用拮抗剂单克隆抗体阻断免疫检查点“消除抑制”,从而恢复免疫监视并释放T细胞功能。伊匹单抗(Yervoy;百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb))是一种人源化IgG1单克隆抗体,其阻断CTLA-4信号传导并获FDA批准用于晚期黑色素瘤。派姆单抗(Keytruda;默克公司)和纳武单抗(Opdivo;百时美施贵宝公司)是经FDA批准用于转移性黑色素瘤的人源化IgG4单克隆抗体;纳武单抗于2015年3月获得FDA批准用于鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)。靶向PD-1途径的药物也在一系列其他类型的癌症中具有临床活性,包括传统上被认为是免疫惰性的一些(尿路上皮膀胱癌和三阴性乳腺癌)。”

[0302] 所披露的含蒽环类、紫杉烷类、吉西他滨和Emmens论文中提及的其他药剂的系统将增强上述伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿维鲁单抗(也称为MSB0010718C;辉瑞)和其他检查点抑制剂的功效。

[0303] 此外,所披露的组合物和方法提供在活组织检查时放置颗粒的能力。当结果返回时,从业者可以通过该系统将趋化因子(吸引癌细胞和/或免疫细胞的药剂)和具有较少副作用的增强免疫系统的佐剂以及与免疫治疗剂组合的所提及的化学治疗剂递送至活组织检查部位。这种组合方法将是对患者有益的。化学治疗剂将治疗实体瘤或特定部位,而免疫治疗的增强应答将有助于远处转移部位。

[0304] 该方法的另一种潜在用途是用于任何类型的实体瘤。具体地说,该方法适合作为佐剂/新辅助疗法系统。这些颗粒可以在活组织检查过程中放置,一旦来自研究的结果返回,从业者就可以将合适的混合物递送至体内所希望的部位。这将使肿瘤的大小最小化,特别是在手术可切除肿瘤的情况下。然后在手术结束时,外科医生可以在手术腔周围放置更多的颗粒并用另外剂量的治疗(例如通过Shasqi方法进行的化学疗法)来治疗患者,以使可能在外科手术边缘被错过的任何癌细胞的风险最小化。

[0305] 实体瘤的实例包括但不限于,黑色素瘤(例如,不可切除的转移性黑色素瘤)、肾癌(例如,肾细胞癌)、前列腺癌(例如,转移性去势抗性前列腺癌)、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌,如转移性上皮性卵巢癌)、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、成胶质细胞瘤、以及肺癌(例如,非小细胞肺癌)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤、胰腺癌等。

实例4

放射性核素的递送

[0306] 披露了生物可降解的细胞相容性的可植入生物材料,这些生物材料使用生物正交化学来在植入后将系统分子有效负载集中到生物材料上。这种技术对于递送放射性核素来

预靶向在传统上难以分子上靶向的肿瘤将是理想的。

[0307] 在这种情况下,在活组织检查(新辅助疗法)期间或切除后(佐剂),生物材料可以被注射或植入身体的所希望的位置(“局部注射”)。然后,在需要时将与生物正交反应配偶体螯合的放射性核素注射到血流中(“全身性暴露”)。改性的放射性核素将扩散到全身,但是当它靠近凝胶时它们快速彼此共价附接(“捕获”),从而将放射性核素集中在所希望的位置。放射性核素将保持不可逆地附接在植入的生物材料处,从而破坏肿瘤。该技术有效地将全身性放射性核素转变成分子靶向剂,但需要说明医师指导通过放置凝胶进行治疗的部位(图9C)。

[0308] 初步研究表明,与肾相比,更多的放射性核素可以保留在目标区域处,从而表明与小分子疗法相关的肾脏毒性率较低。当使用铟-111(钇-90的常见显像替代物)时,这是特别引人注目的。因此,非侵入性方法还将限制在近距离放射疗法或外部光束放射疗法情况下观察到的术后伤口并发症。

[0309] 所披露的技术预期递送比单独或与其他靶向方法一起可给与的相比更高剂量的放射性核素。预期这将增加药物的治疗指数,从而使得副作用减少和存活率增加。此外,通过在手术或活组织检查部位注射或植入凝胶,药物将能够积聚在肿瘤周围,其中放射的剂量可以维持远离皮肤,从而防止伤口破裂,伤口破裂是在近距离放射疗法和外部光束放射疗法情况下的大问题。

实例5

抗生素的递送

[0310] 虽然感染可能具有初始感染部位或进入点,但在许多情况下细菌从该进入点传播至其他区域,从而潜在导致败血症,败血症是一种广泛感染。全身性颗粒经由循环系统递送并且到达初始感染部位之外的区域。靶向剂(如与病原体表面上的特定靶标结合的单克隆抗体或亲和性)用于将如在此所描述的载体组合物选择性地递送至细菌的表面。一旦定位至细菌,该载体组合物就用于使用生物正交TCO-Tz结合在多天内递送治疗剂和/或诊断剂。如果需要治疗超过10天,则Tz官能化有效负载经由生物正交结合剂再装填(例如使用叠氮化物-炔烃化学)。叠氮化物-炔烃生物正交结合剂用于在数月时期内递送含有多种反应性Tz结合剂的颗粒。

实例6

将化学治疗剂递送至原发肿瘤部位

[0311] 肿瘤生长典型地开始于受试者体内的特定位置。将保持在原位或具有使载体组合物附接至肿瘤细胞的靶向剂的载体组合物(例如,颗粒)例如在活组织检查期间直接注射至主要肿瘤部位。因此,该载体组合物还可以包含诊断剂,如放射性部分或光学成像部分以促进诊断。使用附接至载体组合物的Tz官能化有效负载,将用TCO改性的治疗剂递送至肿瘤部位。TCO和Tz剂彼此反应,从而使得治疗剂递送至肿瘤的目标区域。如果需要治疗超过10天,则Tz活性剂经由生物正交结合剂再装填(例如使用叠氮化物-炔烃化学)。叠氮化物-炔烃生物正交结合剂用于在数月时期内递送含有多种Tz结合剂的颗粒。

实例7

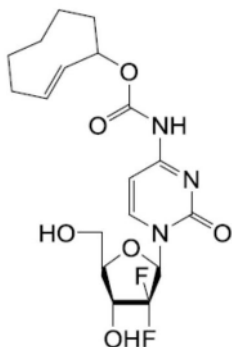
将化学治疗剂递送至转移部位

[0312] 在一些受试者中,肿瘤生长局部化开始,且然后扩散到身体的其他器官或区域(转

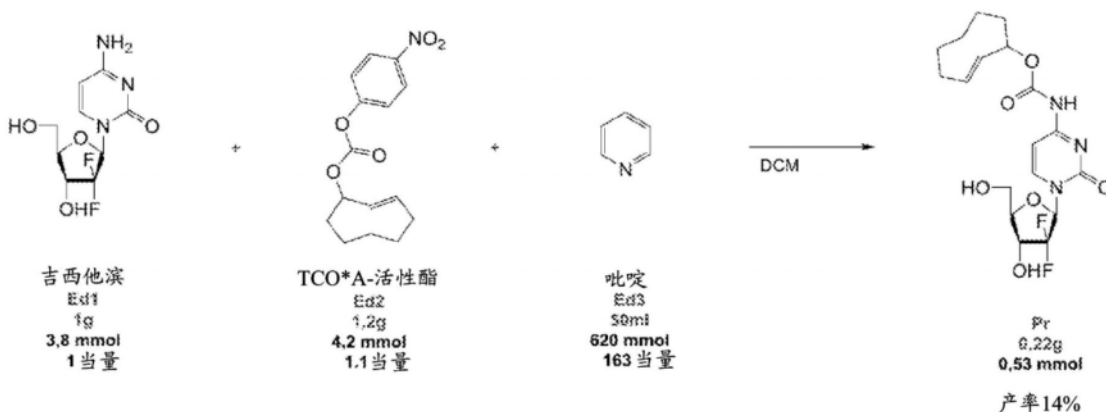
移)。将靶向癌细胞表面上的标志物(例如蛋白质、肽)的载体组合物(例如,颗粒)全身性地给予至受试者。这些颗粒具有将这些颗粒附接至癌细胞的靶向剂,由此将这些颗粒定位至转移部位并从受试者的循环系统中清除这些颗粒。这些颗粒还可以包含诊断剂,如放射性部分或光学成像部分以促进诊断。使用附接至这些颗粒的Tz官能化有效负载,将附接至TCO的治疗剂递送至癌细胞。TCO和Tz彼此反应,从而使得治疗剂递送至转移区域。如果需要治疗超过10天,则Tz活性剂经由生物正交结合剂再装填(例如使用叠氮化物-炔烃化学)。叠氮化物-炔烃生物正交结合剂用于在数月时期内递送含有多种Tz结合剂的颗粒。

实例8

TCO-吉西他滨



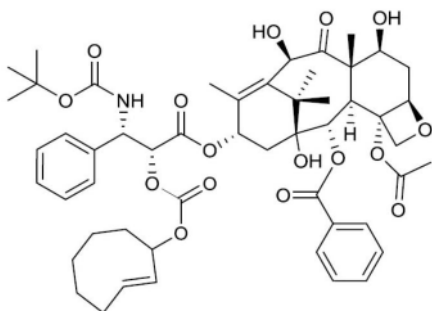
[0313] 如下文所描述制备(E)-环辛-2-烯吉西他滨的官能化有效负载。



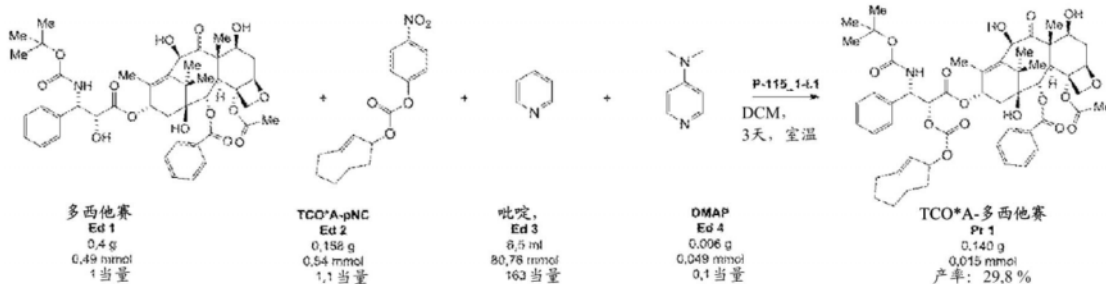
[0314] 将1g吉西他滨(3.8mmol,1当量)和轴向TCO活性酯(1.2克,4.2mmol,1.1当量)溶解于吡啶(50mL,620mmol,163当量)与分子筛干燥二氯甲烷的混合物中。将反应混合物在氮气层下在室温下搅拌3天。将溶液在减压下浓缩至干燥。将固体淡黄色残余物重新溶解在洗脱液(70%甲醇,30%水)中并通过RP-HPLC纯化。结果是0.22g(0.53mmol,14%产率)的产物。该产物以 $\geq 99\%$ (HPLC,NMR)的纯度获得并通过 $^1\text{H-NMR}$,200MHz(CD_3OD), $^{13}\text{C-NMR}$,200MHz(CD_3OD)和电喷雾离子化质谱法(ESI-MS)确认。参见图11-图13。

实例9

TCO-多西他赛



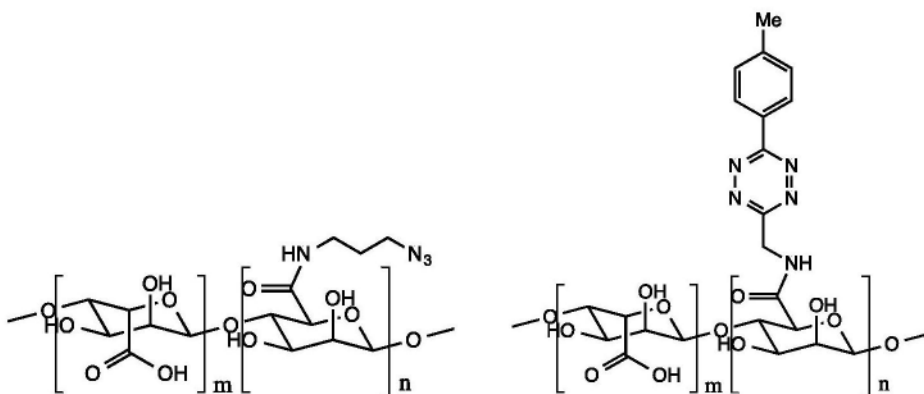
[0315] 如下文所描述制备TCO-多西他赛的官能化有效负载。



[0316] 在室温下将多西他赛 (Ed1, 0.4克) 溶解于吡啶 (Ed 3, 6.5ml) 中。将得到的溶液冷却至0℃ (冰/水浴)。将活化的TCO (Ed 2, 0.158克) 于5ml分子筛干燥的二氯甲烷中的溶液在2分钟内滴入, 随后立刻加入4-二甲基氨基吡啶 (Ed 4, 0.006克)。使黄色溶液温至室温并搅拌3天。将反应混合物在减压下浓缩至恒重, 从而产生0.58克暗黄色油状残余物。将该油状残余物 (0.58克) 溶解于20ml的洗脱液中并一次性注入到制备型HPLC (洗脱液: 80% 甲醇, 20% 水, 等度的, 55ml/分钟; 柱: YMC Triart C180-S, RP 250x50nm) 中。白色固体以 $\geq 99\%$ (HPLC, NMR) 的纯度以29.8产率获得并通过 $^1\text{H-NMR}$, 200MHz (CD_3OD), $^{13}\text{C-NMR}$, 200MHz (CD_3OD) 和电喷雾离子化质谱法 (ESI-MS) 确认。参见图14-图16。

实例10

载体组合物

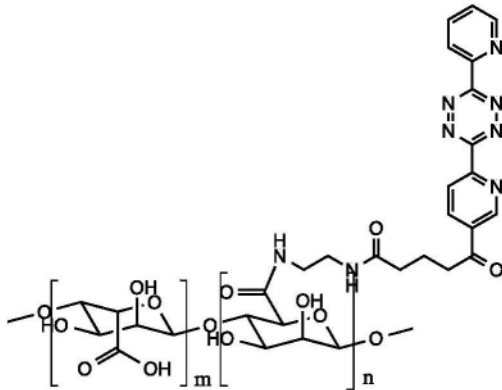


[0317] 向10mL的MES缓冲液 (0.1M MES, 0.3M NaCl, pH=6.5) 中添加0.1克的UP MVG藻酸盐并搅拌直到它溶解 (4小时)。向此添加N-羟基琥珀酰胺 (23.2mg, 0.107mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺 (41.2mg, 0.215mmol)、(4-(6-甲基-1,2,4,5-四嗪-3-基) 苯基) 甲胺盐酸盐 (13.4mg, 0.056mmol) 和叠氮化物-丙胺 (1.0mg, 0.010mmol)。将反应混合物在光不存在下搅拌20小时, 之后将其用羟胺 (132.4mg, 1.905mmol) 淬灭。将藻酸盐产物在不存在光的情况下在4天内针对含有降低盐浓度 (NaCl, 0.13M-0.0M) 的去离子水进行纯化。将藻酸盐过滤

(0.22 μ m)并冻干5天。

实例11

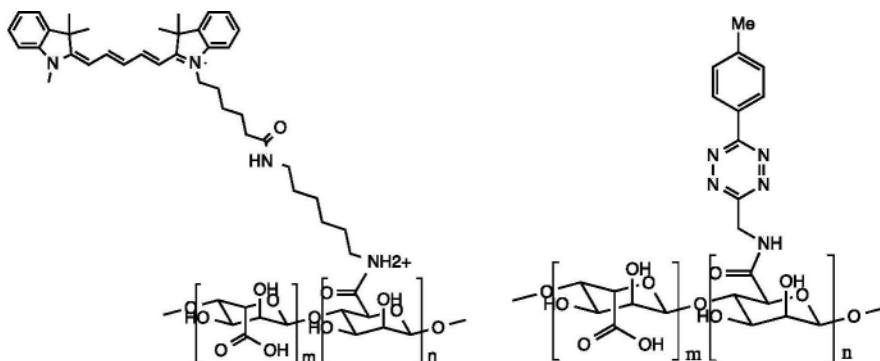
载体组合物



[0318] 向10mL的MES缓冲液(0.1M MES,0.3M NaCl,pH=6.5)中添加0.1克的UP MVG藻酸盐并搅拌直到它溶解(4小时)。向此添加N-羟基琥珀酰胺(46.4mg,0.214mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(82.4mg,0.430mmol)以及二吡啶基四嗪(69.6mg,0.134mmol)。将反应混合物在光不存在下搅拌20小时,之后将其用羟胺(132mg,1.905mmol)淬灭。将藻酸盐产物在不存在光的情况下在4天内针对含有降低盐浓度(NaCl,0.13M-0.0M)的去离子水进行纯化。将藻酸盐过滤(0.22 μ m)并冻干5天。

实例12

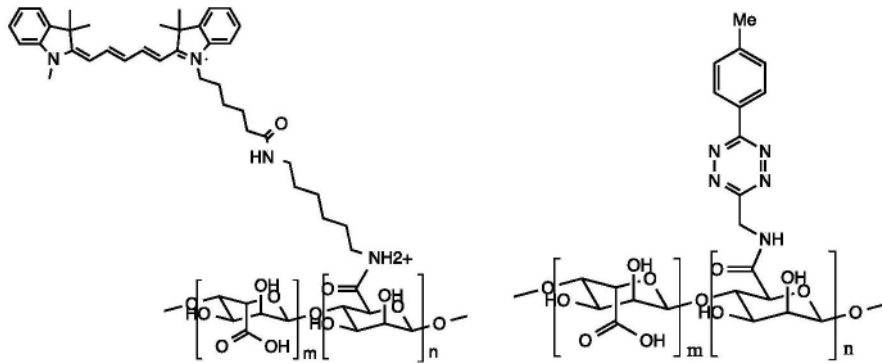
载体组合物



[0319] 向10mL的MES缓冲液(0.1M MES,0.3M NaCl,pH=6.5)中添加0.1克的UP MVG藻酸盐并搅拌直到它溶解(4小时)。向此添加N-羟基琥珀酰胺(46.4mg,0.215mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(82.4mg,0.430mmol)、(4-(6-甲基-1,2,4,5-四嗪-3-基)苯基)甲胺盐酸盐(32.0mg,1.35mmol)以及花菁5胺(1.0mg,0.002mmol,于3mL的MES缓冲液中)。将反应混合物在光不存在下搅拌20小时,之后将其用羟胺(132.4mg,1.905mmol)淬灭。将藻酸盐产物在不存在光的情况下在4天内针对含有降低盐浓度(NaCl,0.13M-0.0M)的去离子水进行纯化。将藻酸盐过滤(0.22 μ m)并冻干5天。

实例13

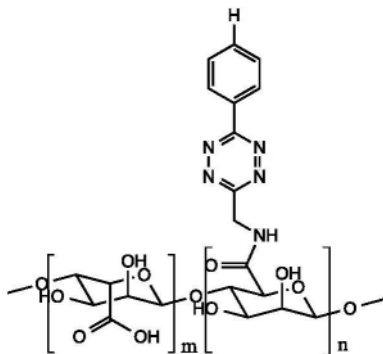
载体组合物



[0320] 向5mL的MES缓冲液(0.1M MES, 0.3M NaCl, pH=6.5)中添加0.05克的MeTz-凝胶并搅拌直到它溶解(4小时)。向此添加N-羟基琥珀酰胺(4.55mg, 0.021mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(8.04mg, 0.043mmol)以及花菁5胺(1.0mg, 0.0013mmol, 于3mL的MES缓冲液中)。将反应混合物在光不存在下搅拌20小时,之后将其用羟胺(5.70mg, 0.082mmol)淬灭。将藻酸盐产物在不存在光的情况下在4天内针对含有降低盐浓度(NaCl, 0.13M-0.0M)的去离子水进行纯化。将藻酸盐过滤(0.22 μ m)并冻干5天。

实例14

载体组合物



[0321] 向8.3mL的MES缓冲液(0.1M MES, 0.3M NaCl, pH=6.5)中添加83毫克的UP MVG藻酸盐并搅拌直到它溶解(4小时)。向此添加N-羟基琥珀酰胺(38.6mg, 0.178mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(68.5mg, 0.356mmol)以及(1,2,4,5-四嗪-3-基)苯基)甲胺盐酸盐(25.0mg, 0.112mmol)。将反应混合物在光不存在下搅拌20小时,之后将其用羟胺(110.0mg, 1.574mmol)淬灭。将藻酸盐产物在不存在光的情况下在4天内针对含有降低盐浓度(NaCl, 0.13M-0.0M)的去离子水进行纯化。将藻酸盐过滤(0.22 μ m)并冻干5天。

[0322] 应理解以上具体实施方式和随附实例仅是说明性的,并且不应视为对本发明范围的限制,该范围仅由随附权利要求和它们的等效物限定。

[0323] 所披露的实施例的各种变化和修改对本领域技术人员将是显而易见的。可以在不背离本发明的精神和范围的情况下进行此类变化和修改,包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、组合物、配制品或使用有关的那些变化和修改。

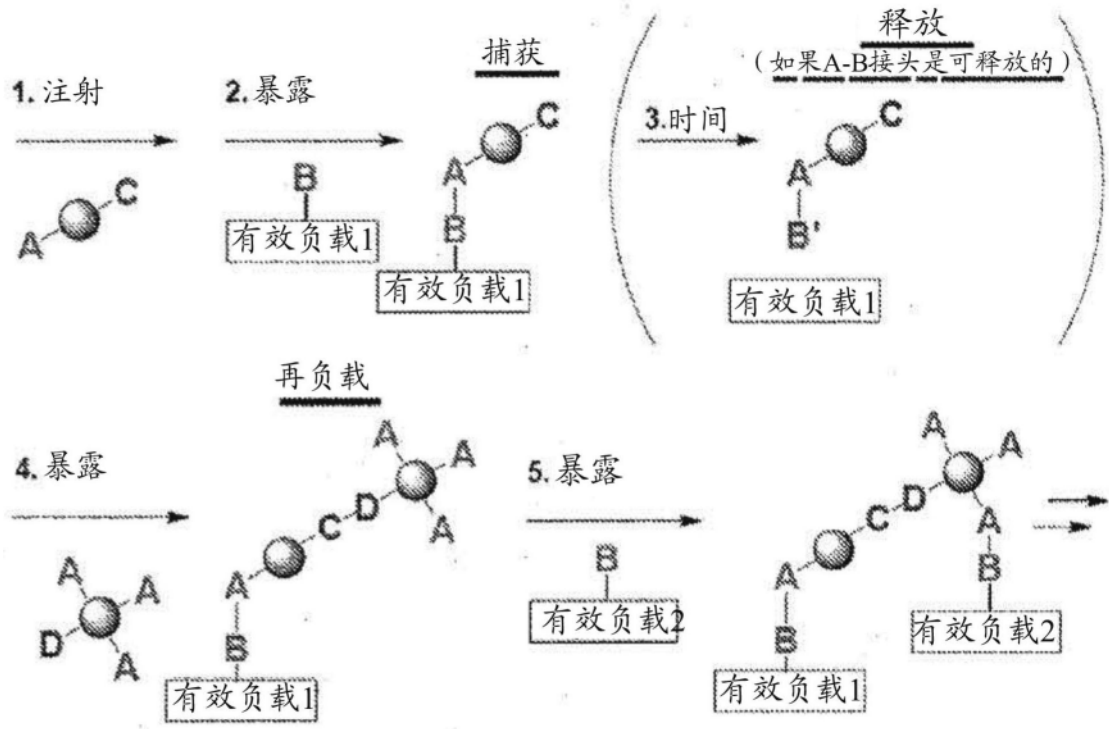


图1

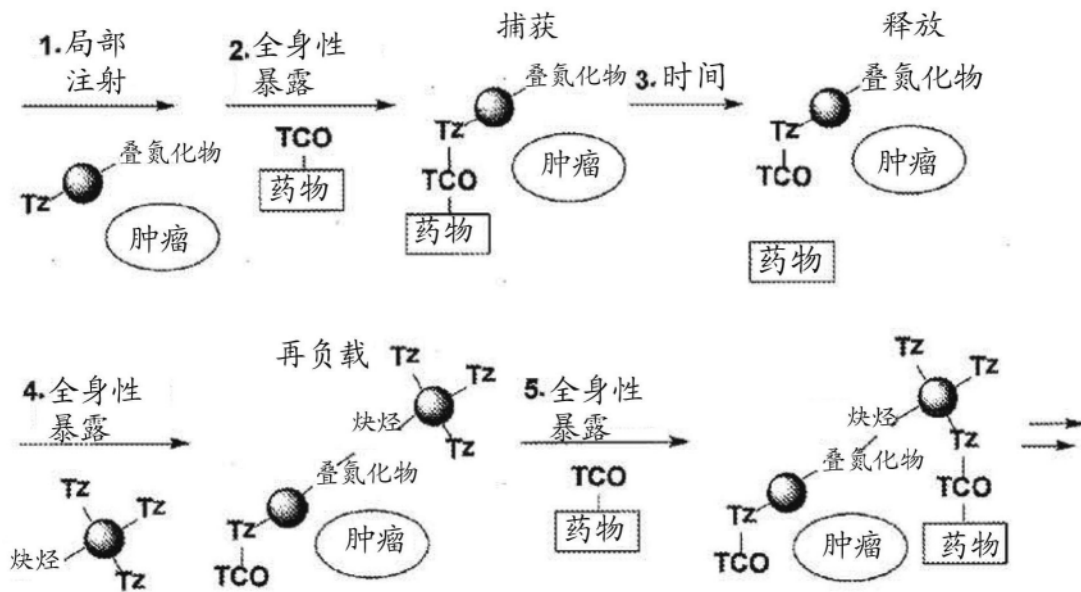


图2

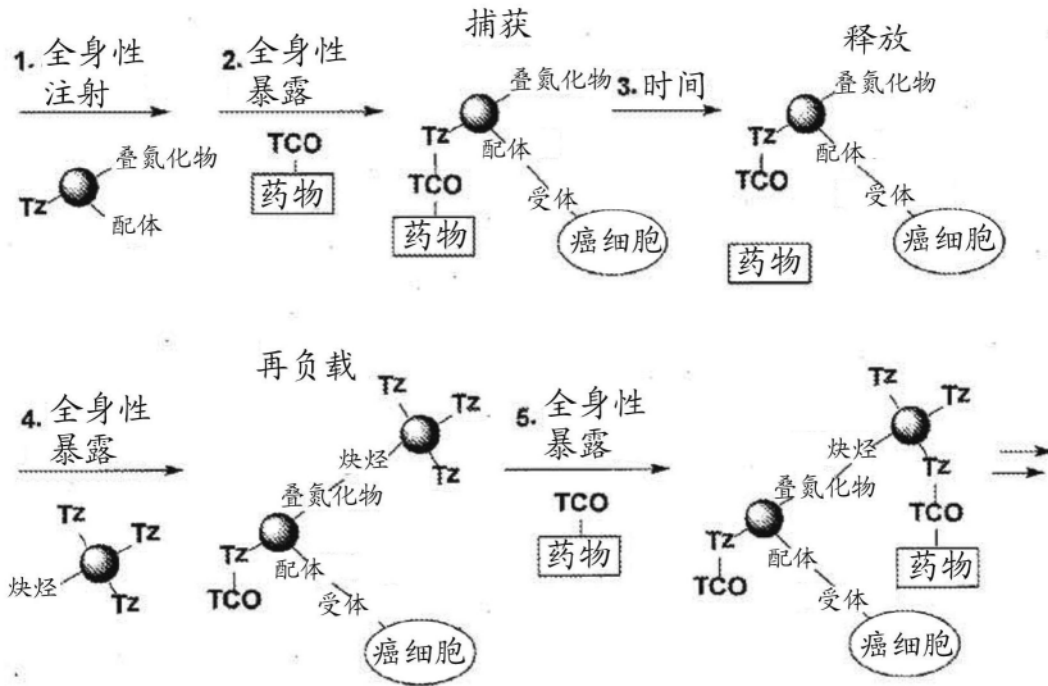


图3

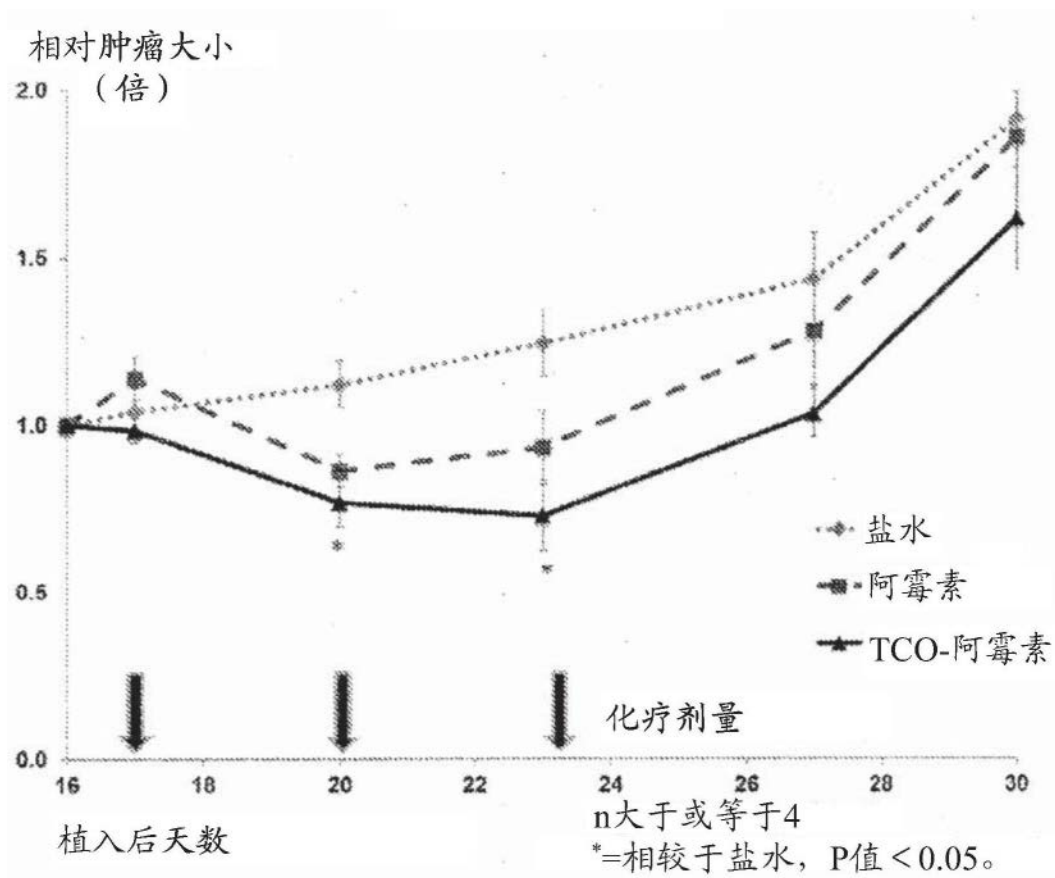


图4

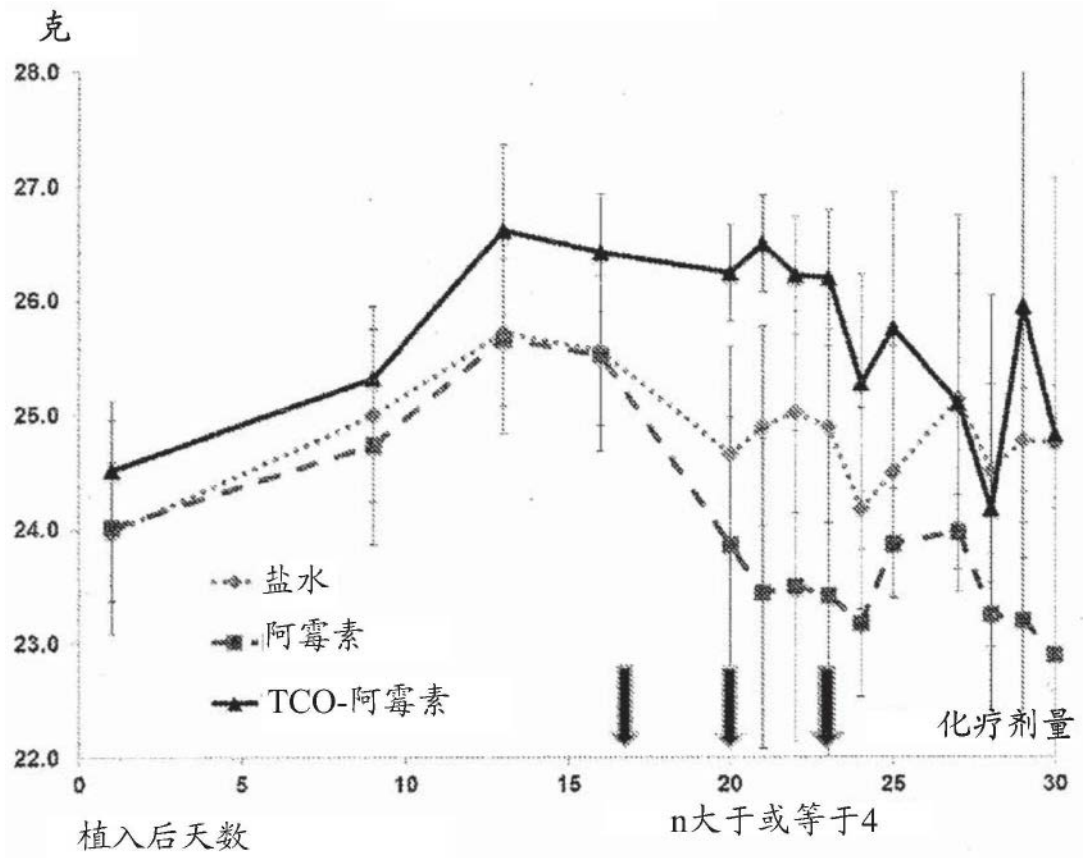


图5

中值肿瘤抑制研究

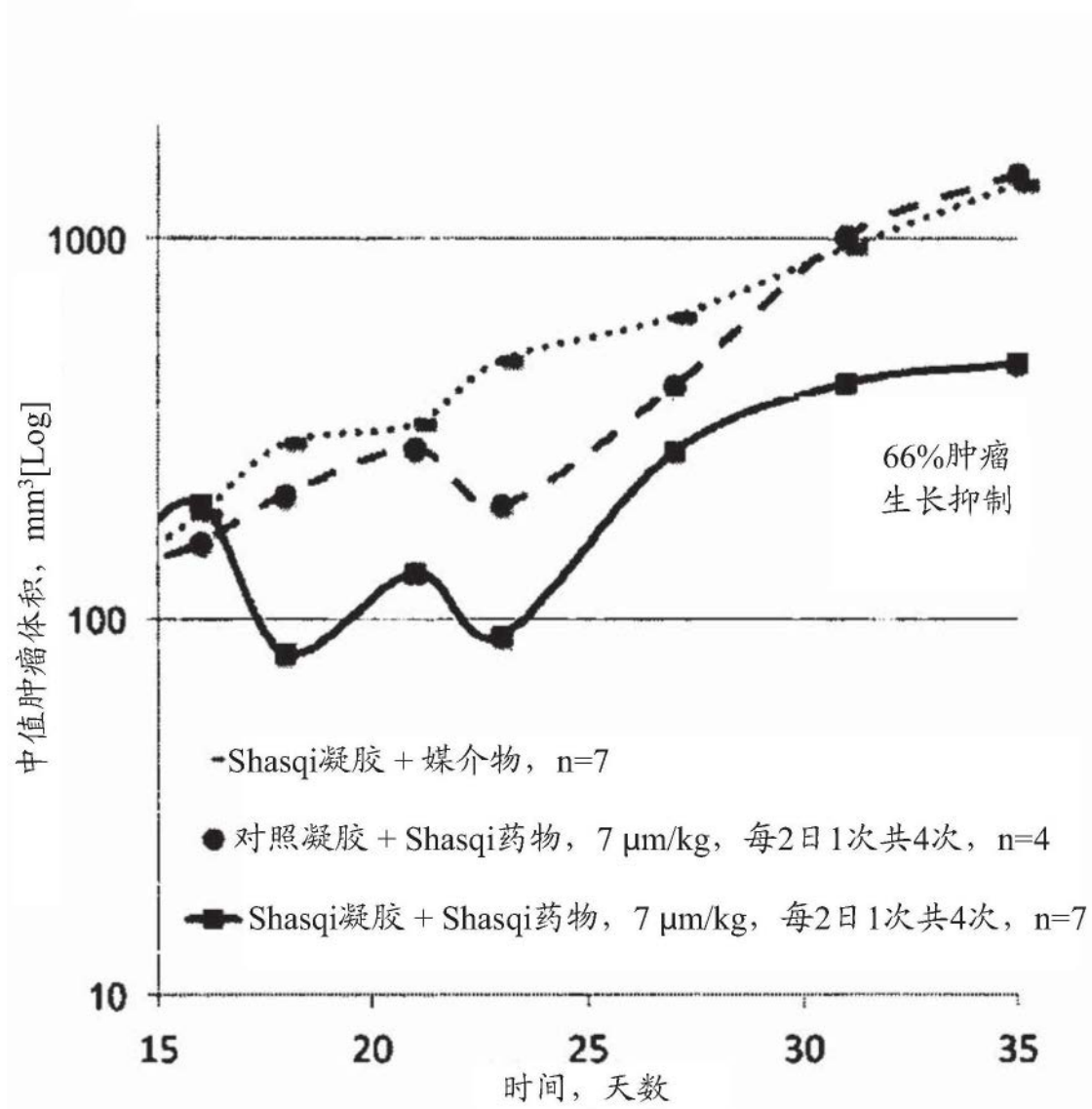


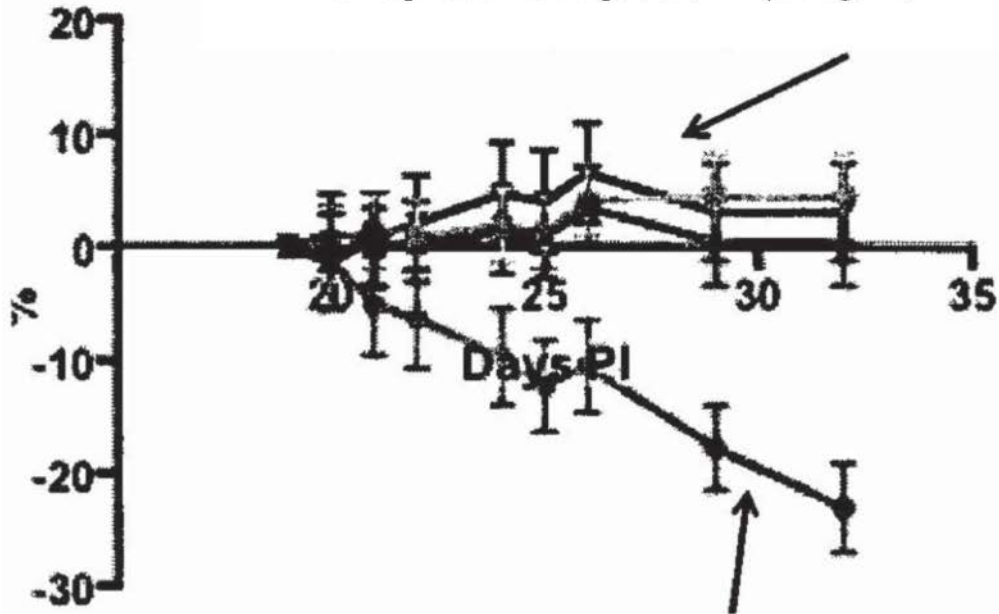
图6

平均重量减轻

未处理的小鼠, n=8

Shasqi凝胶 + Shasqi药物, 2 $\mu\text{m}/\text{kg}$, 每1日1次共10次, n=10

Shasqi凝胶 + Shasqi药物, 14 $\mu\text{m}/\text{kg}$, 每1日1次共10次, n=10



Shasqi凝胶 + 常规化疗, 14 $\mu\text{m}/\text{kg}$, 每4日1次共3次, n=5
(最大耐受剂量)

图7

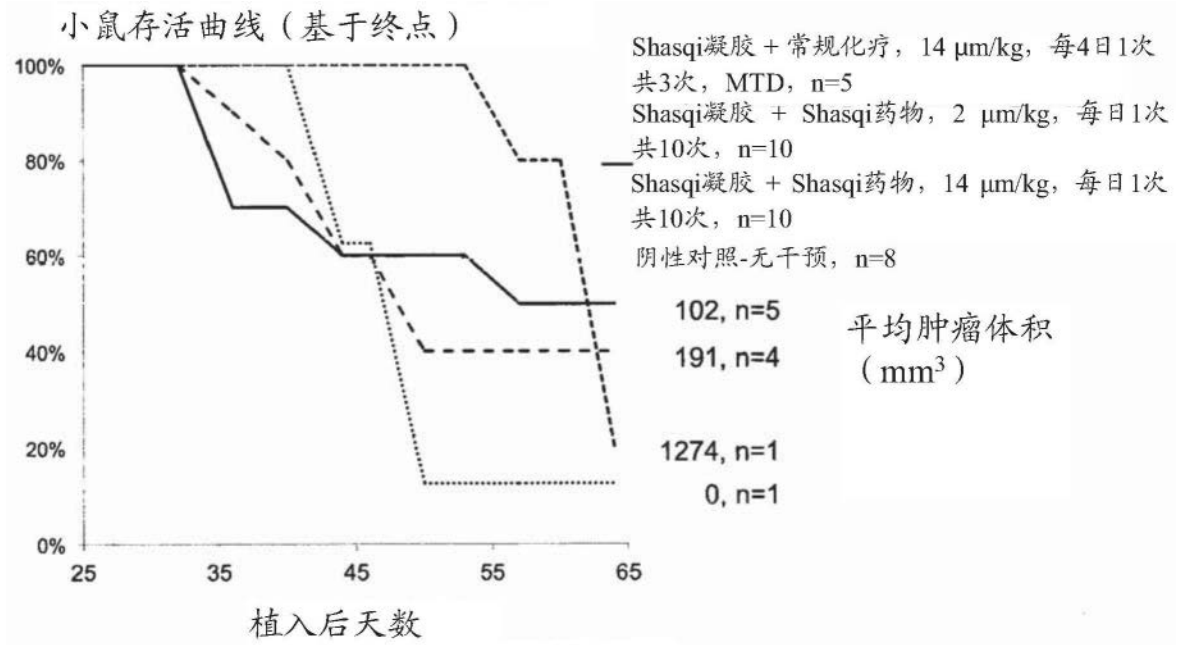


图8

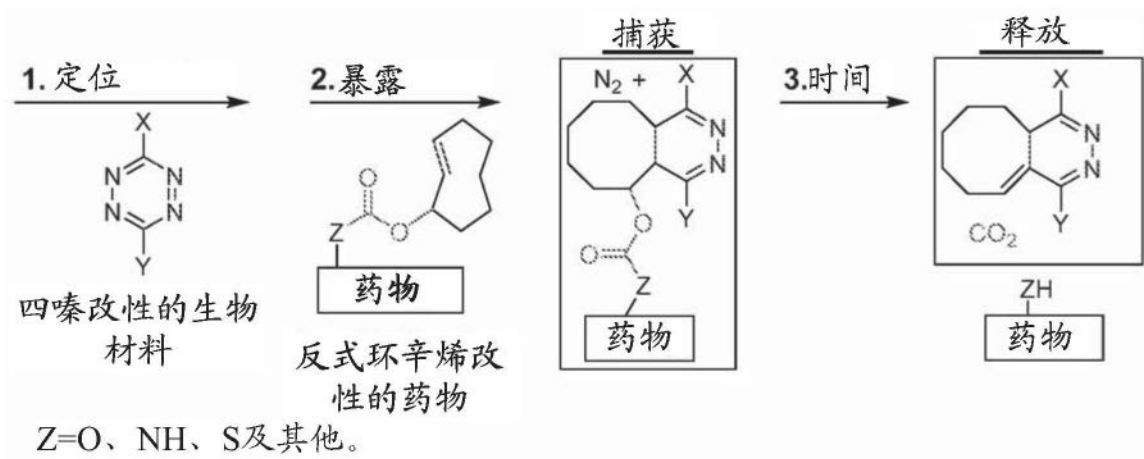


图9A

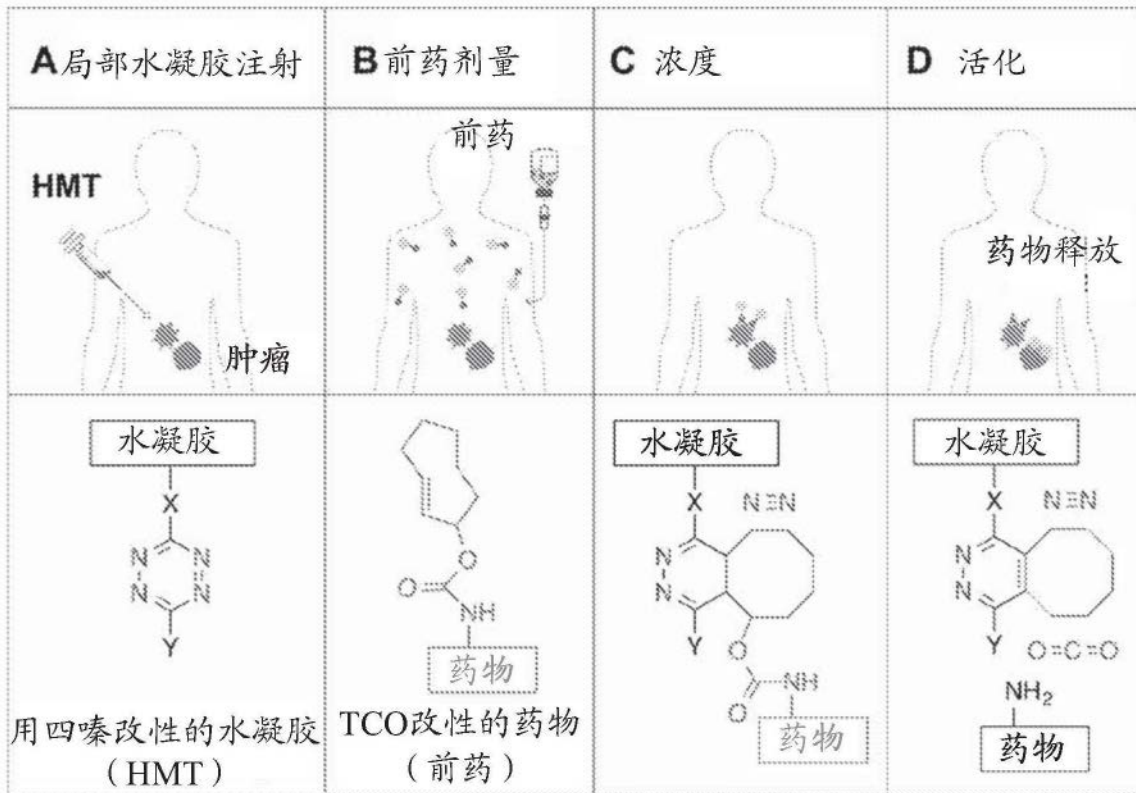


图9B



图9C

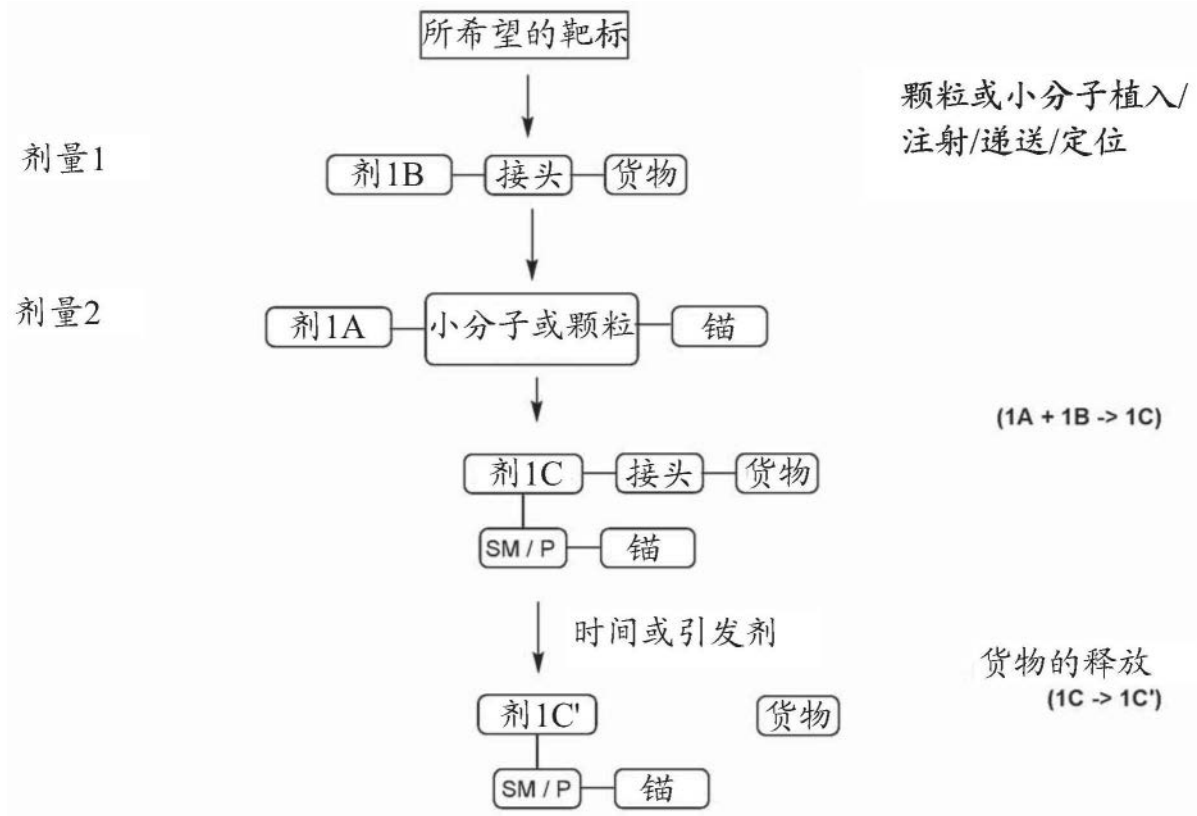


图10A

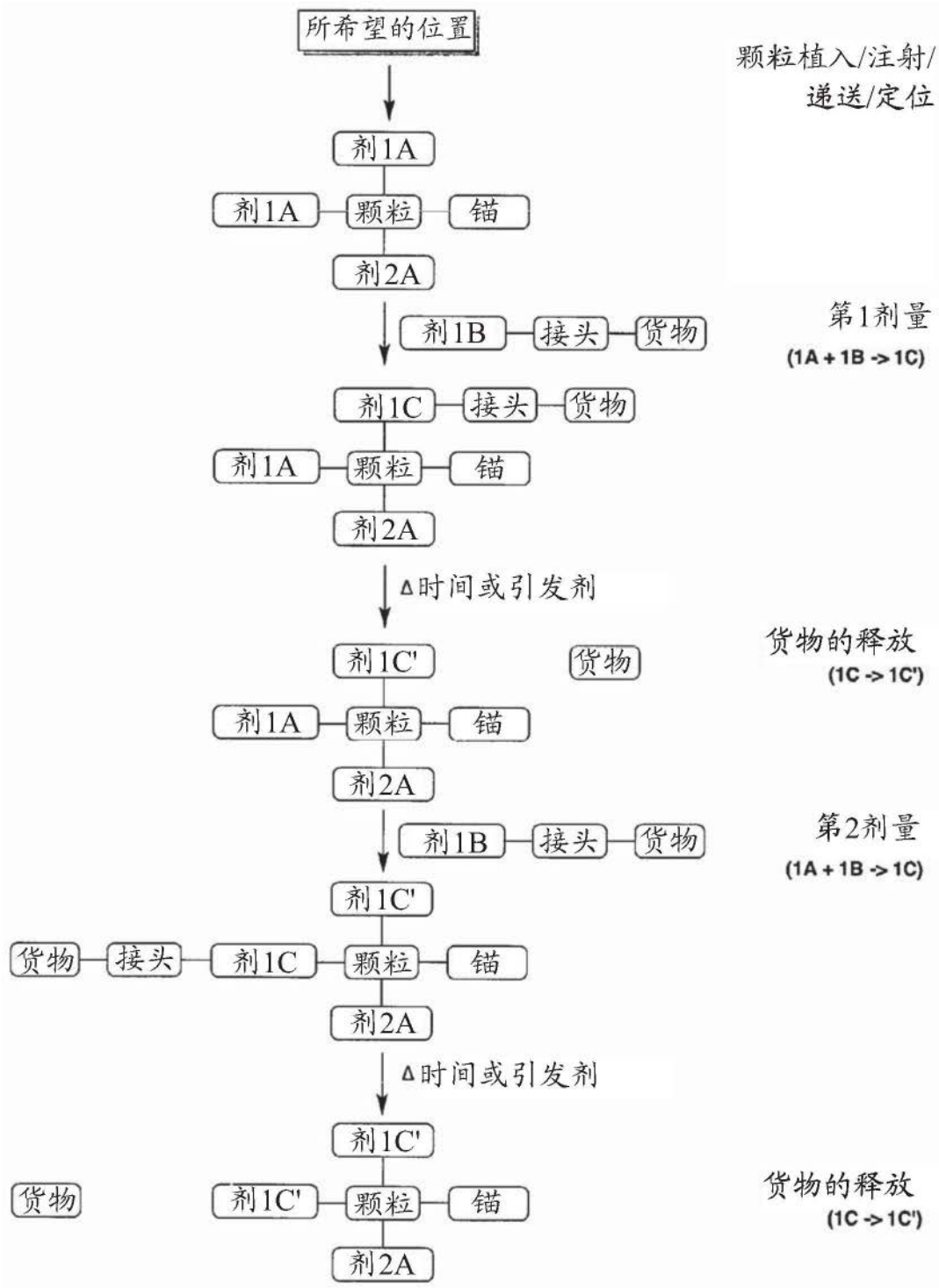


图10B

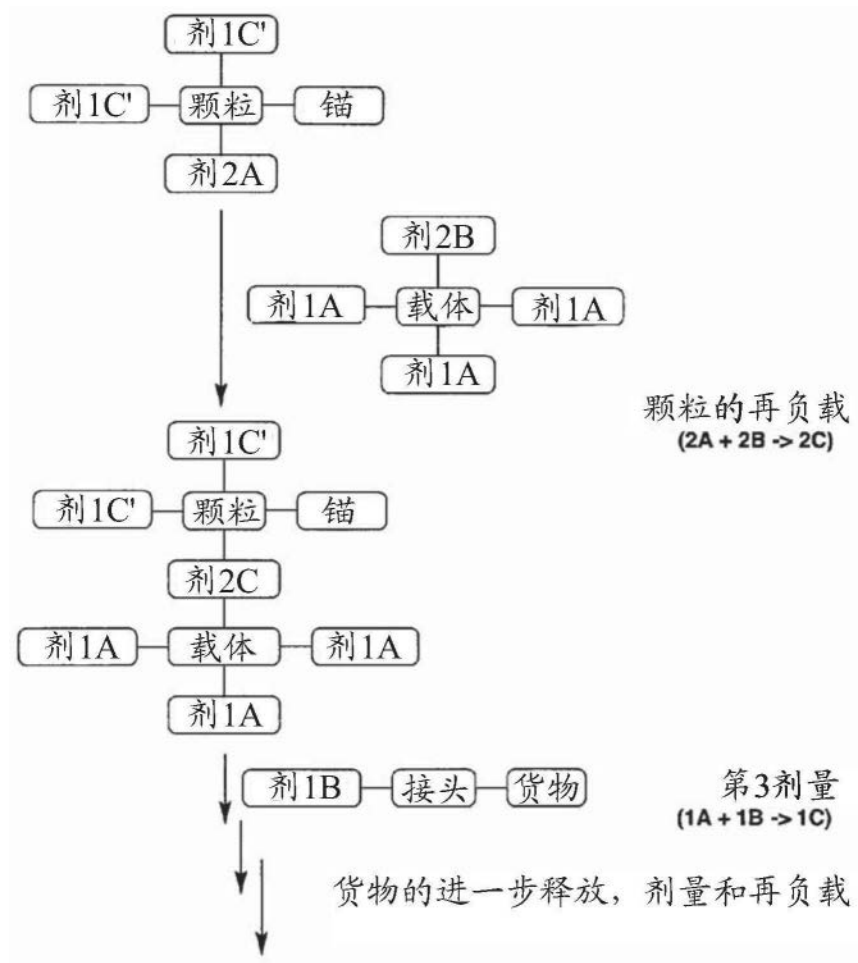


图10C

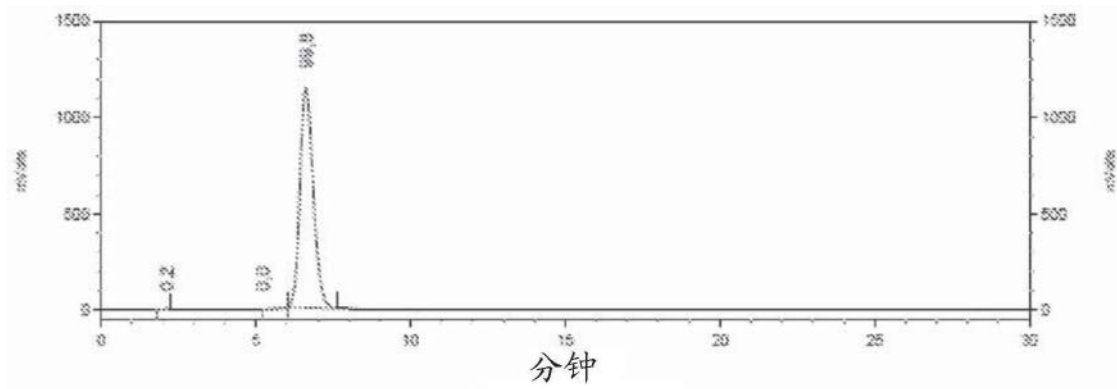


图11

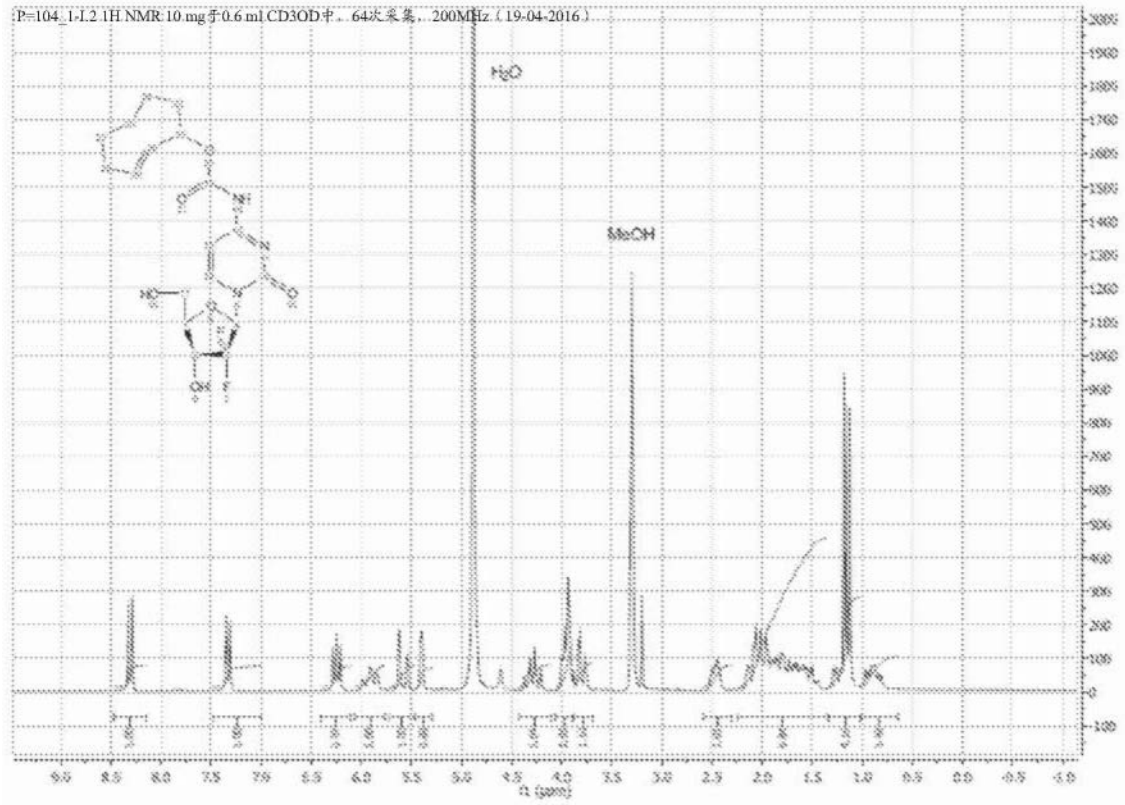


图12

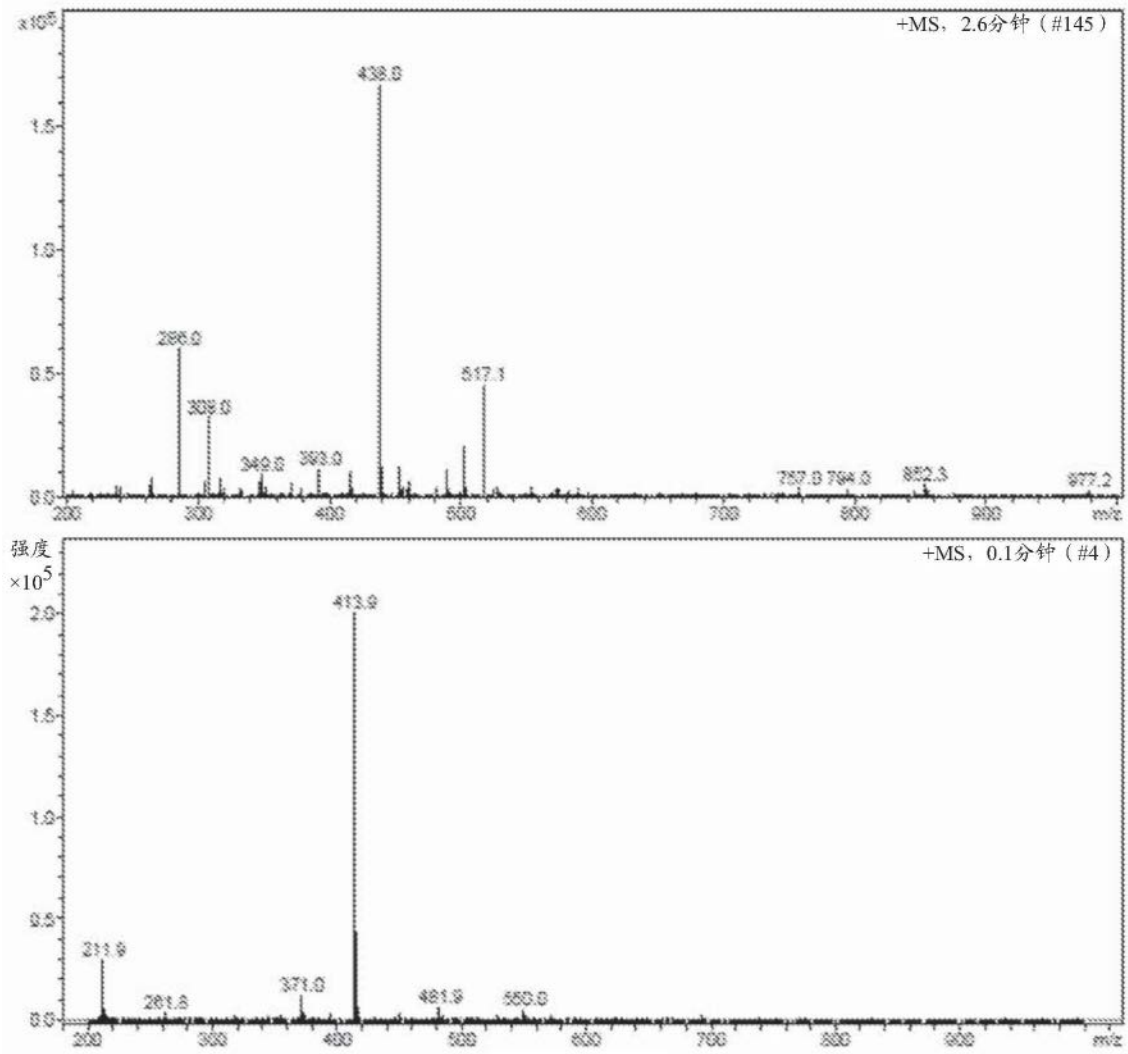


图13

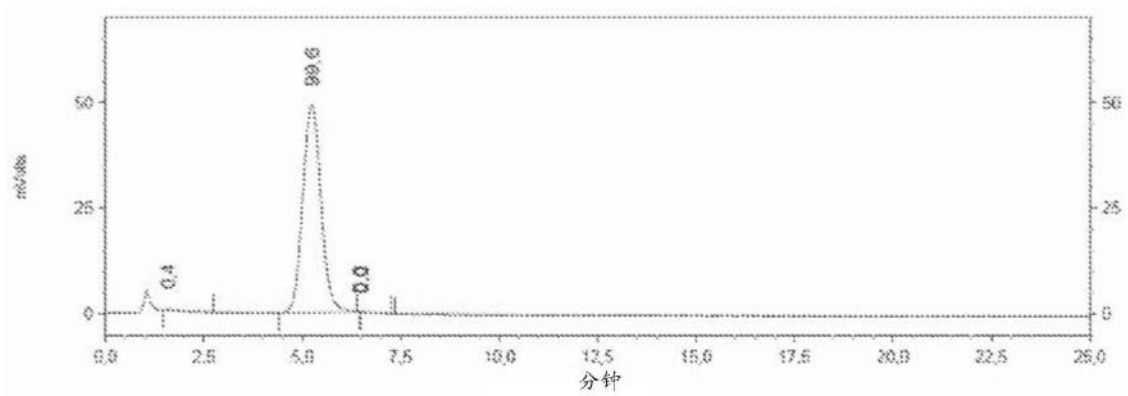


图14

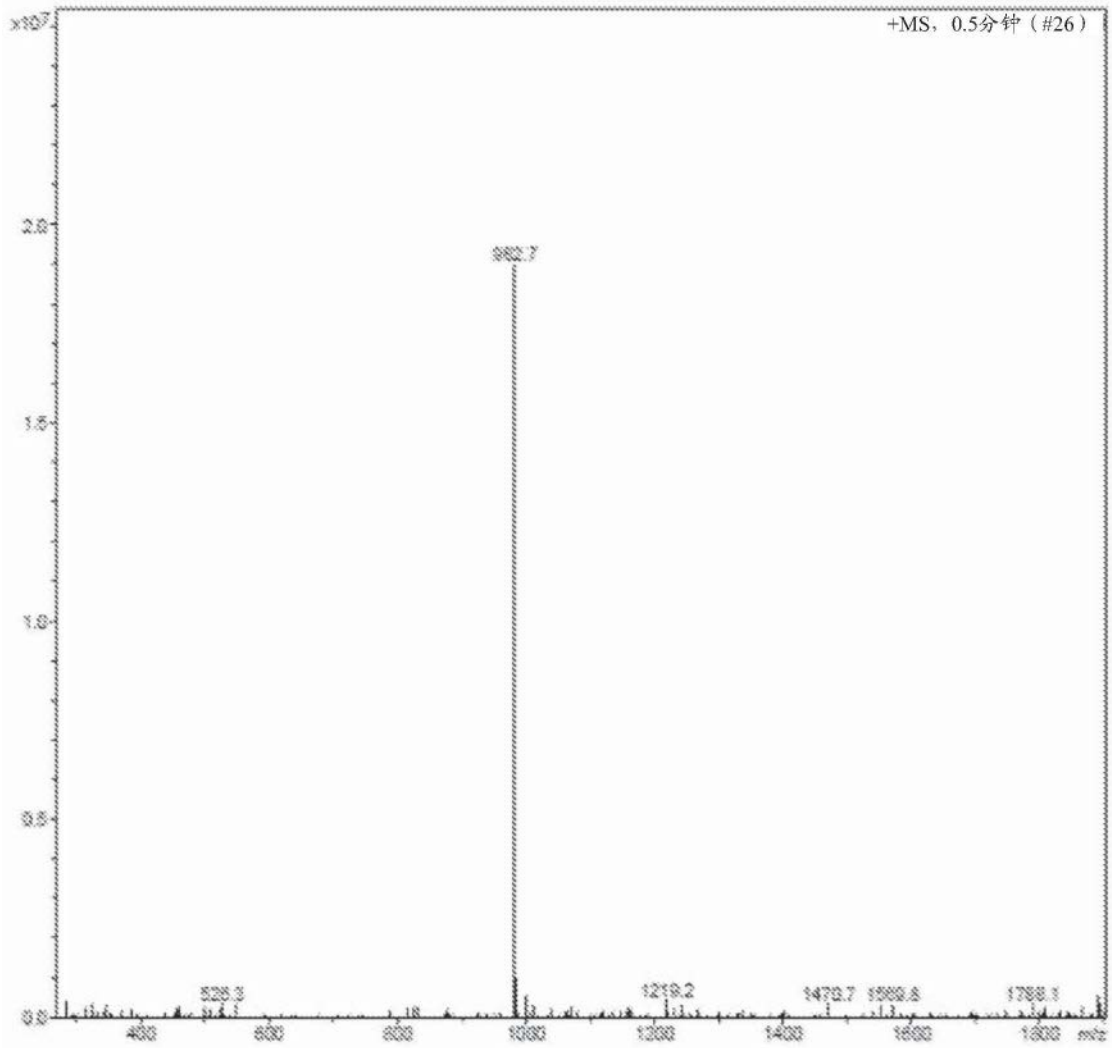


图16

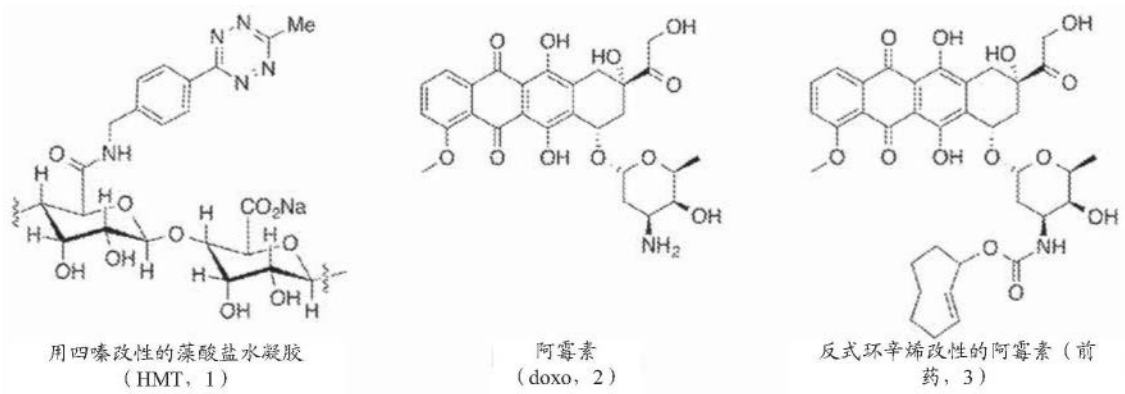


图17A

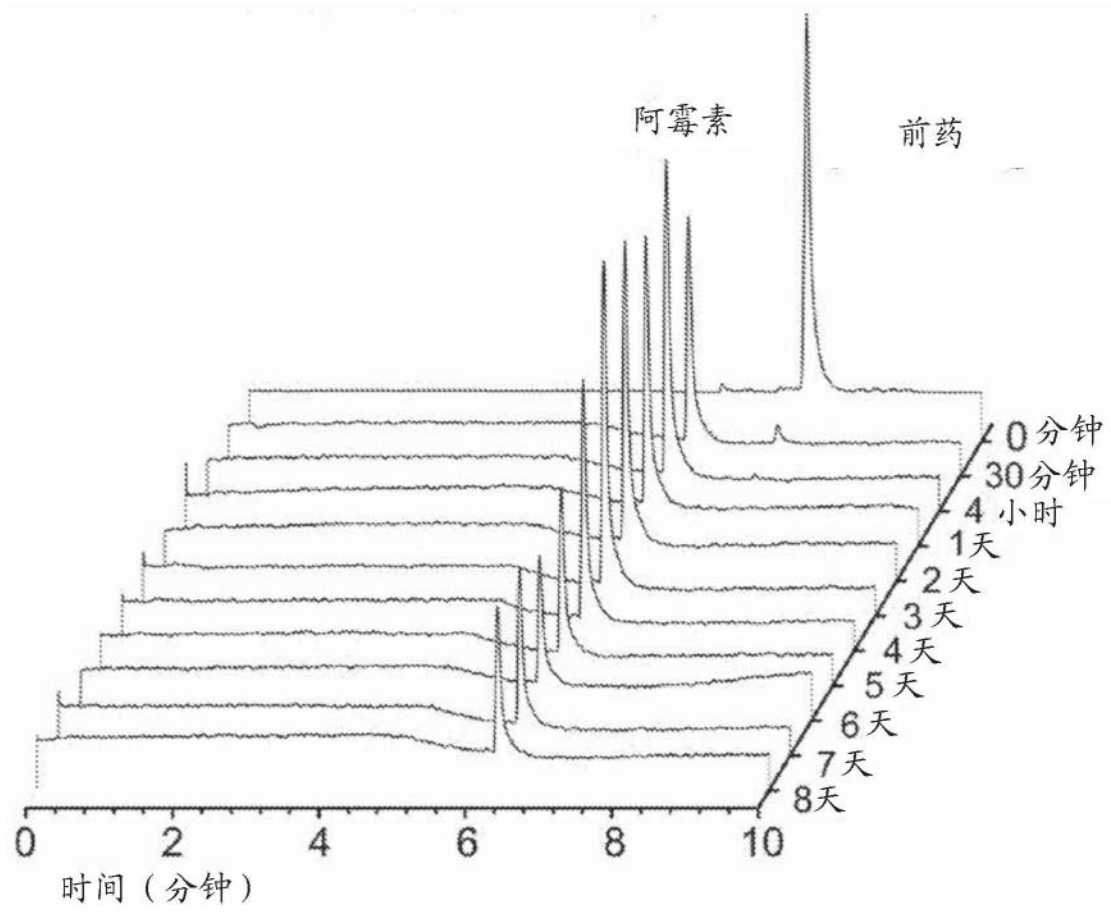


图17B

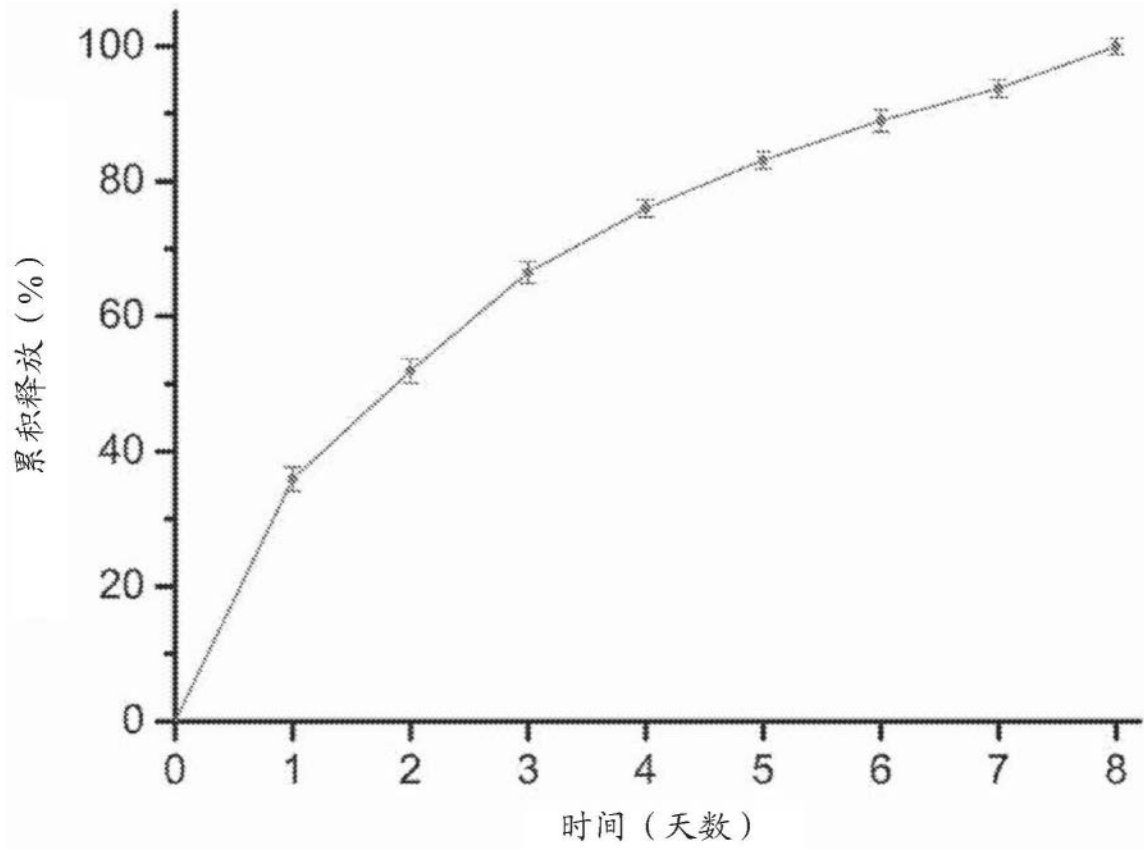


图17C

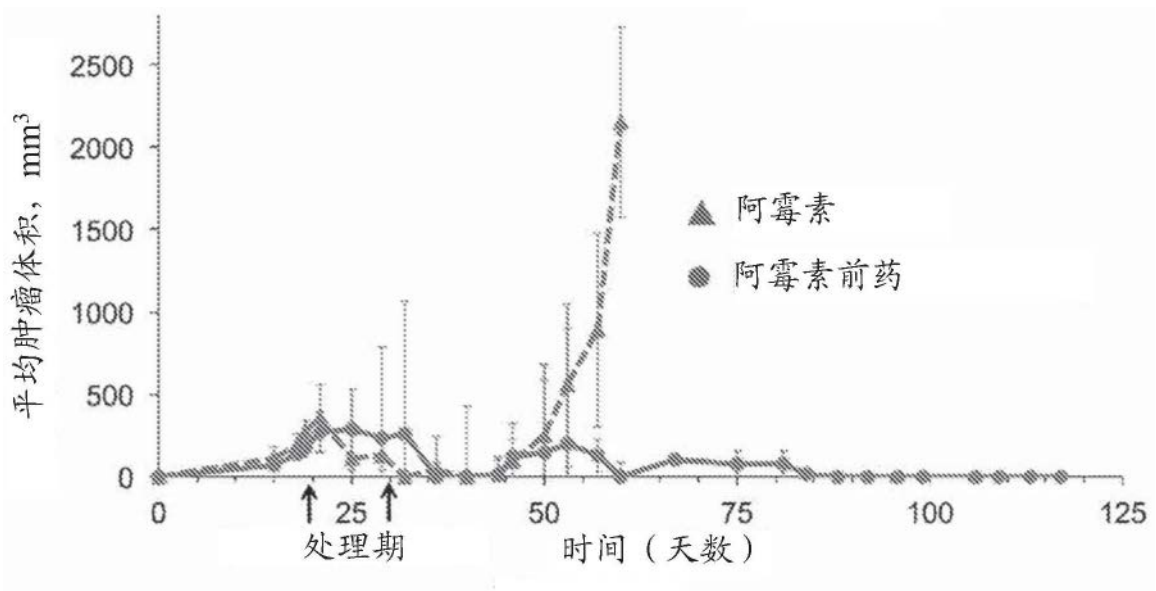


图18A

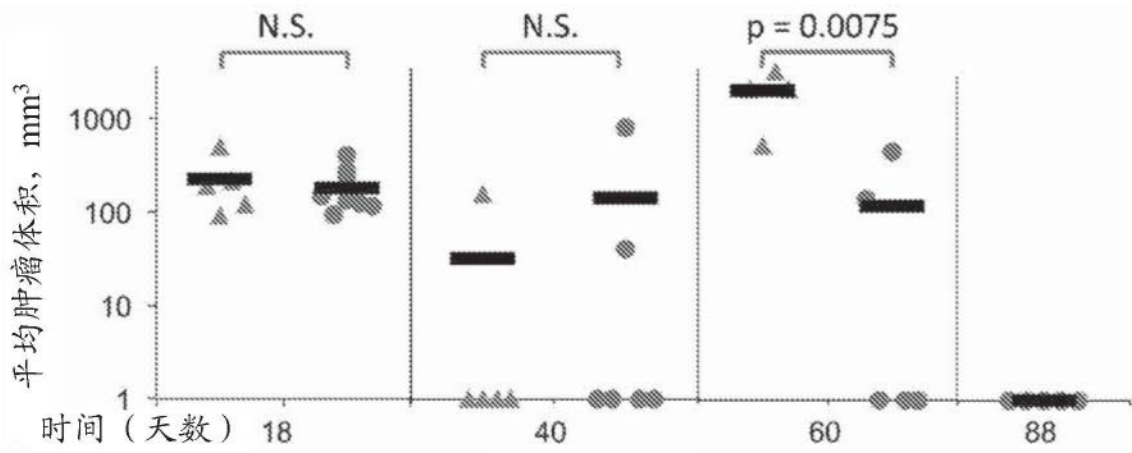


图18B

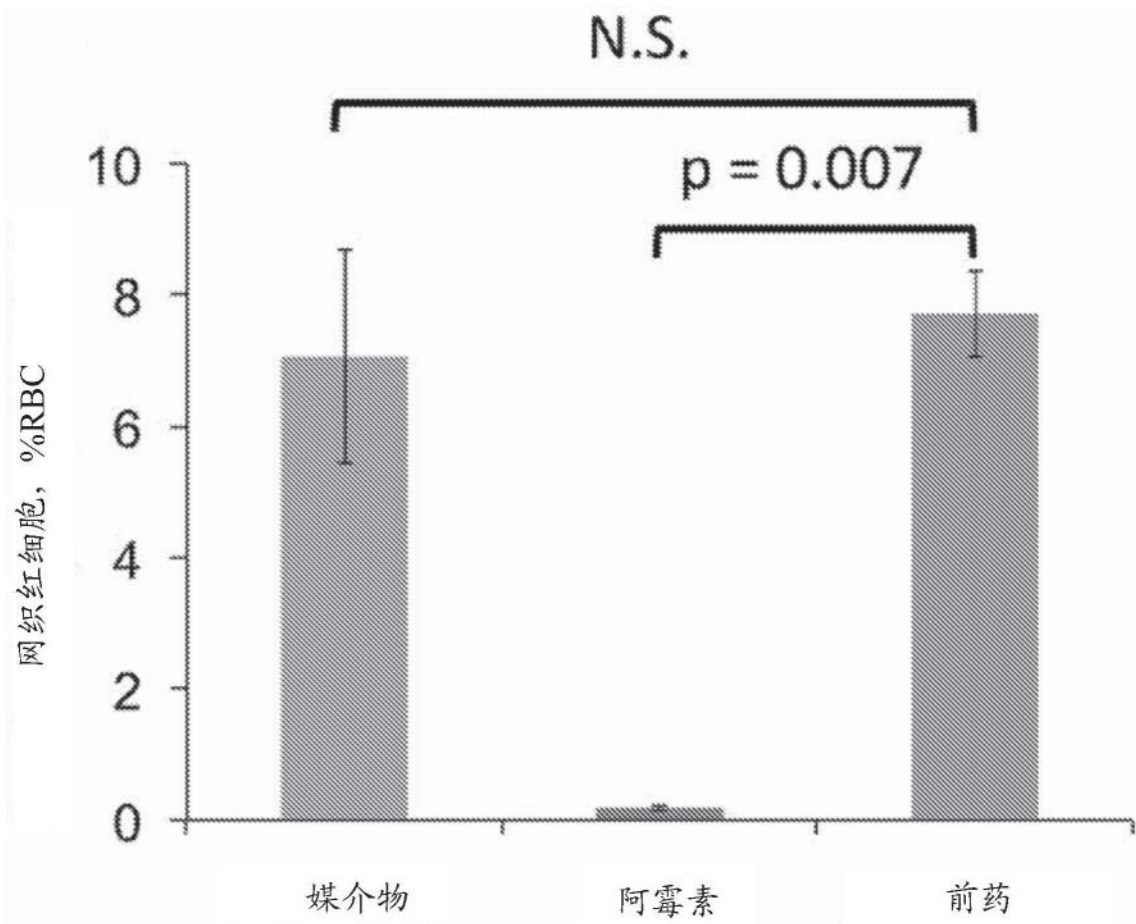


图18C

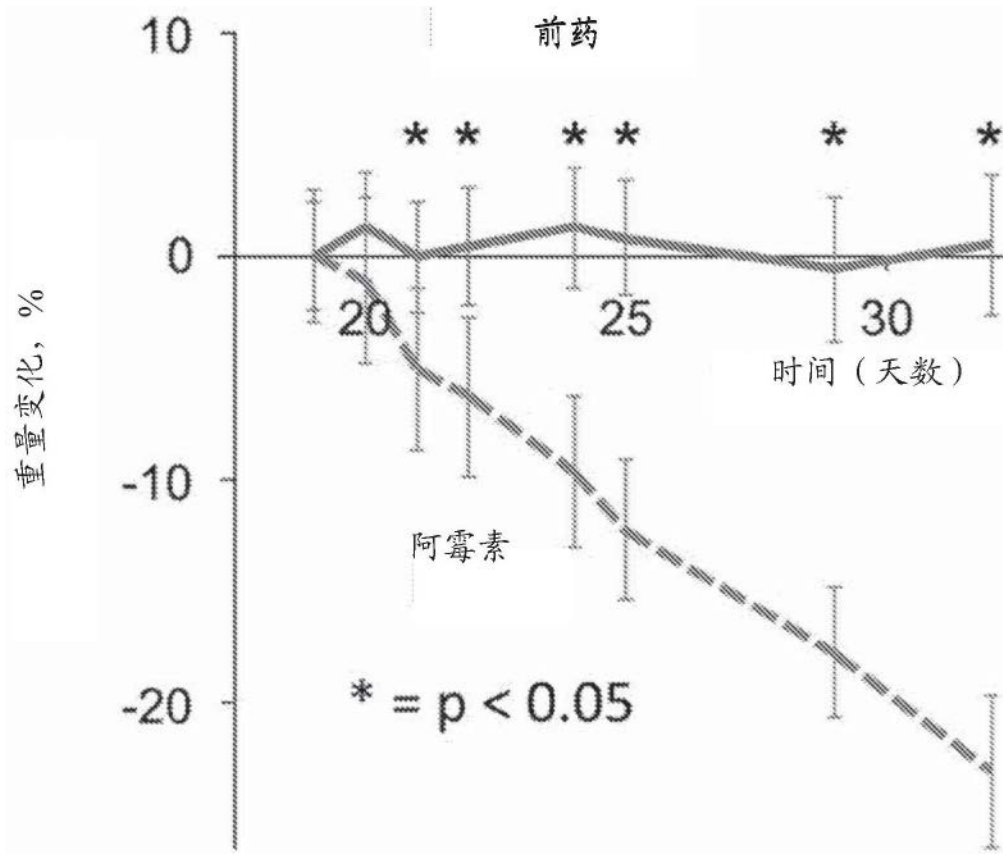


图18D

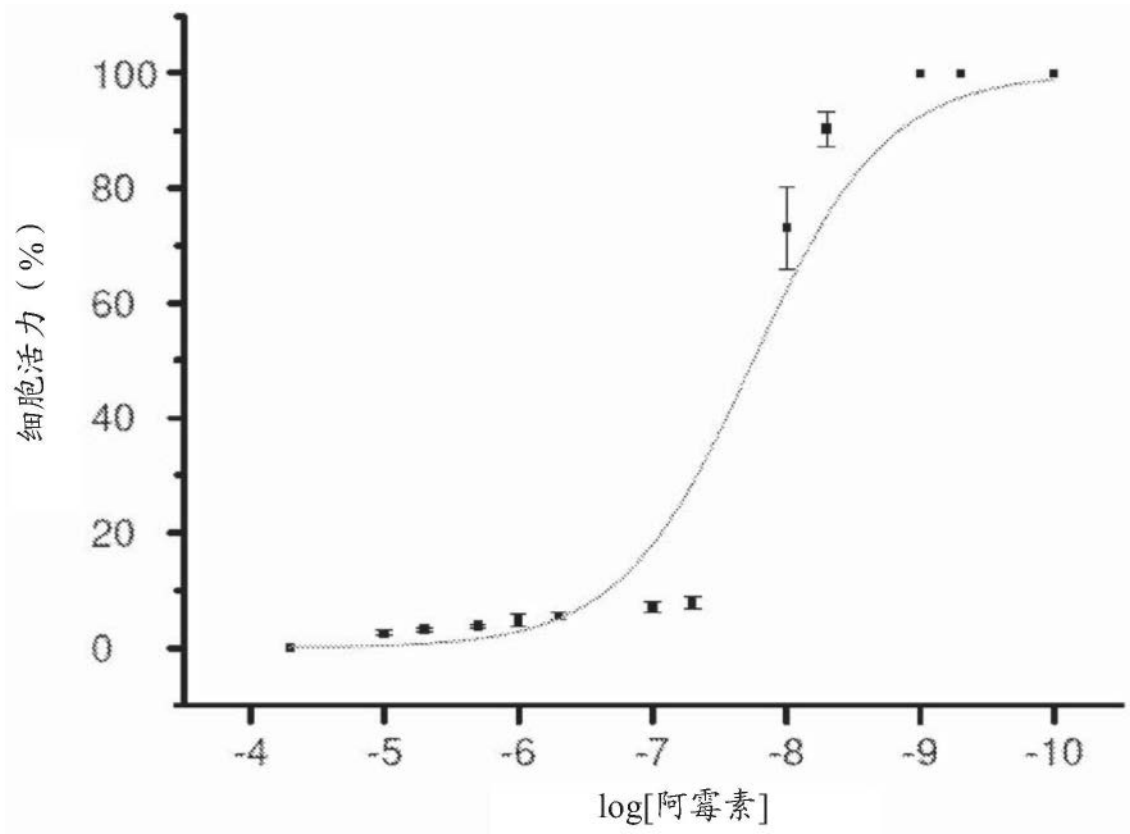


图19A

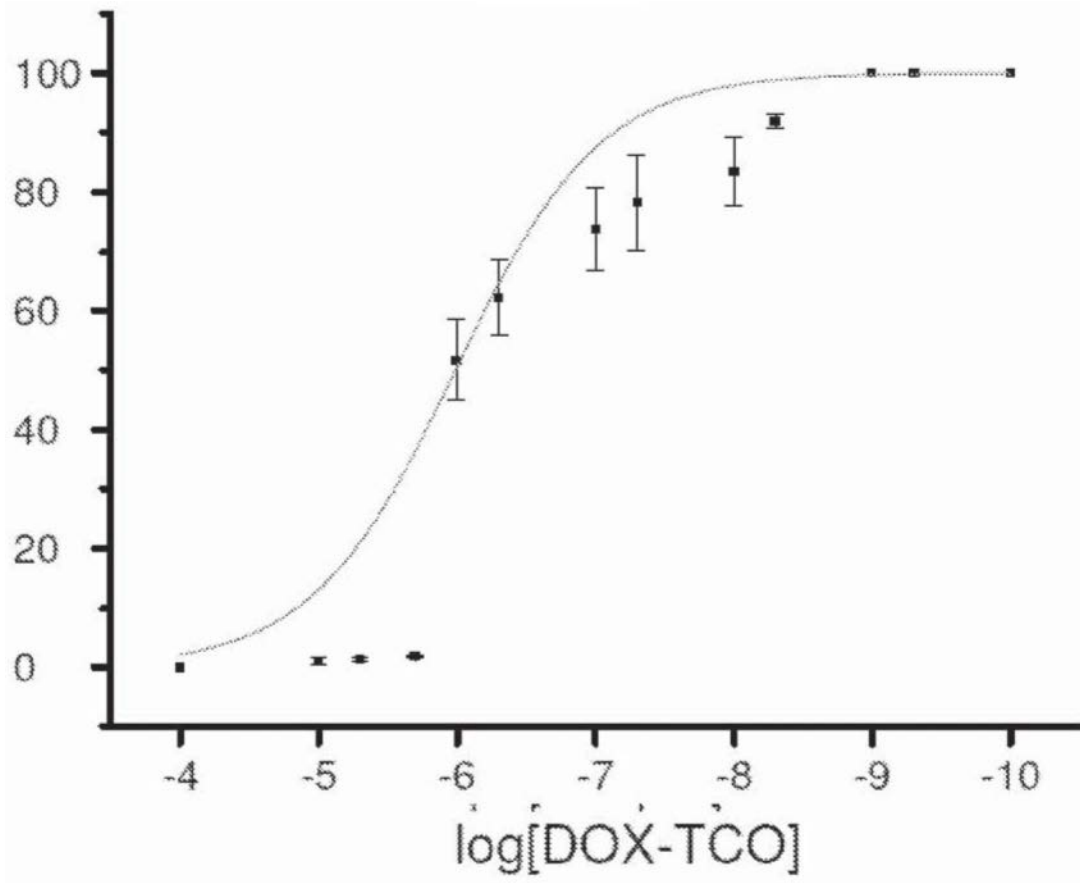


图19B

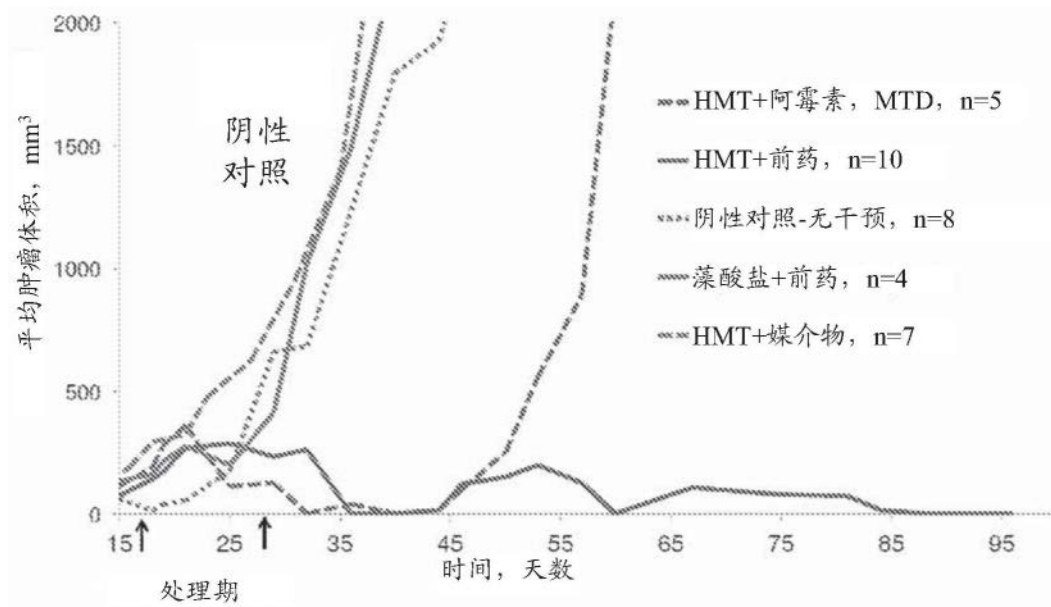


图20

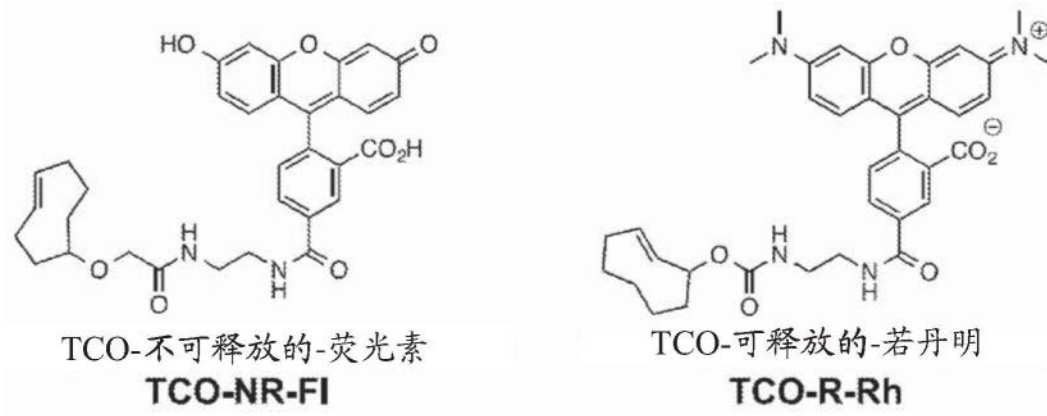


图21

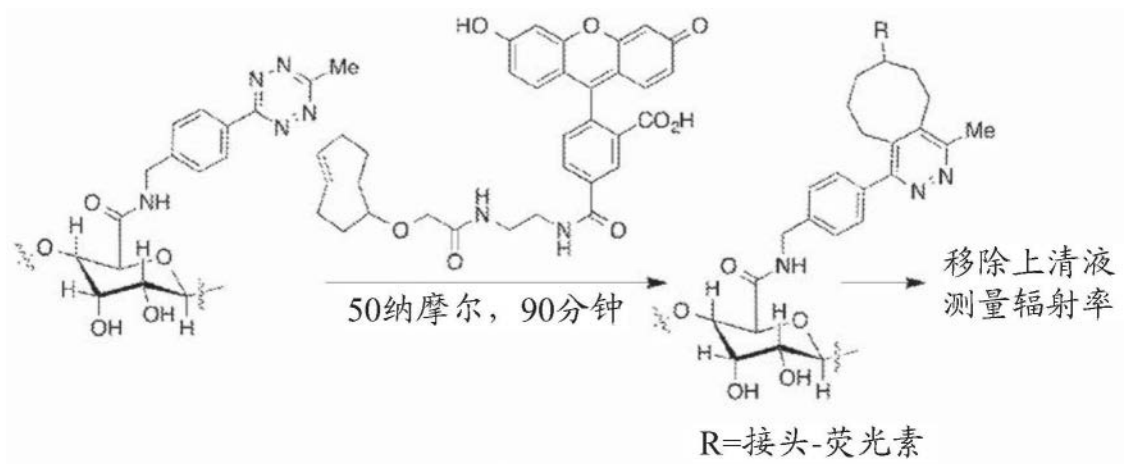


图22

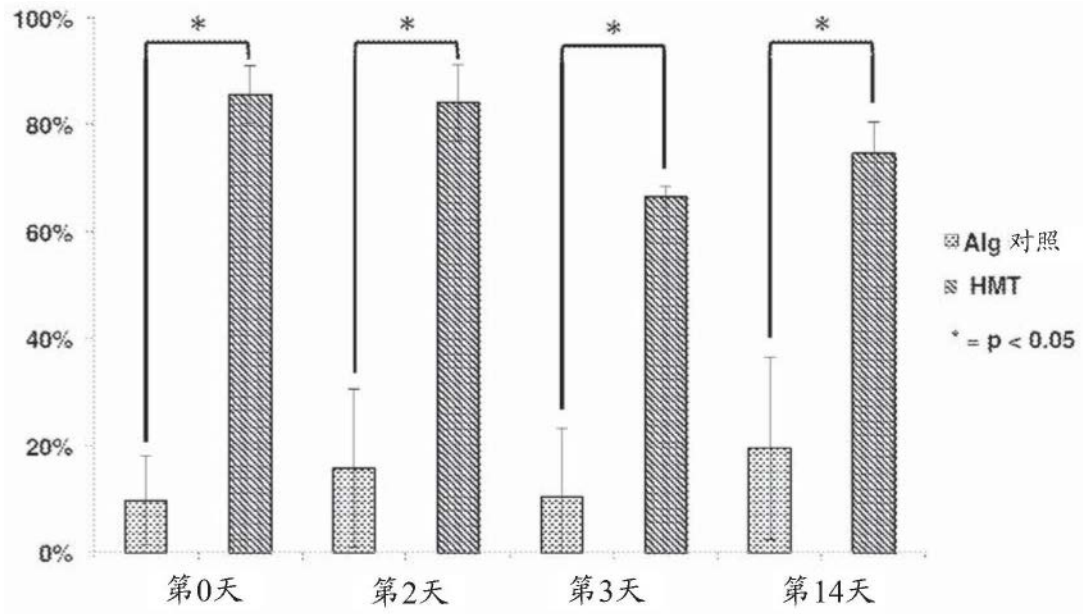


图23

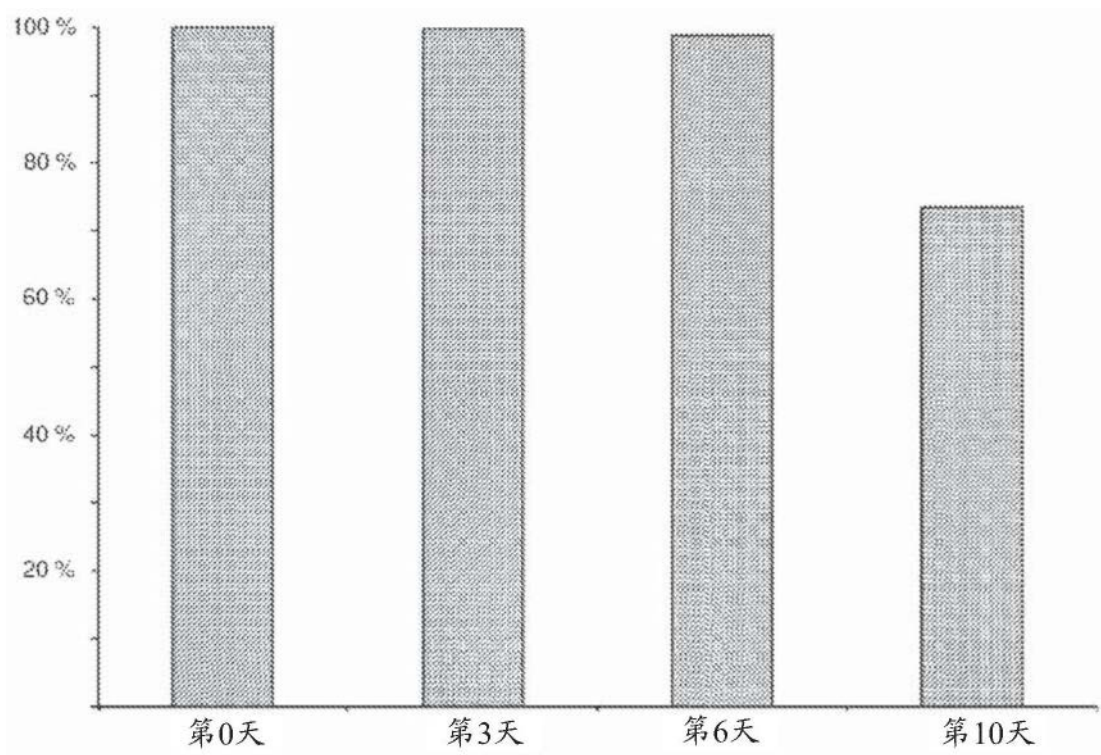


图24

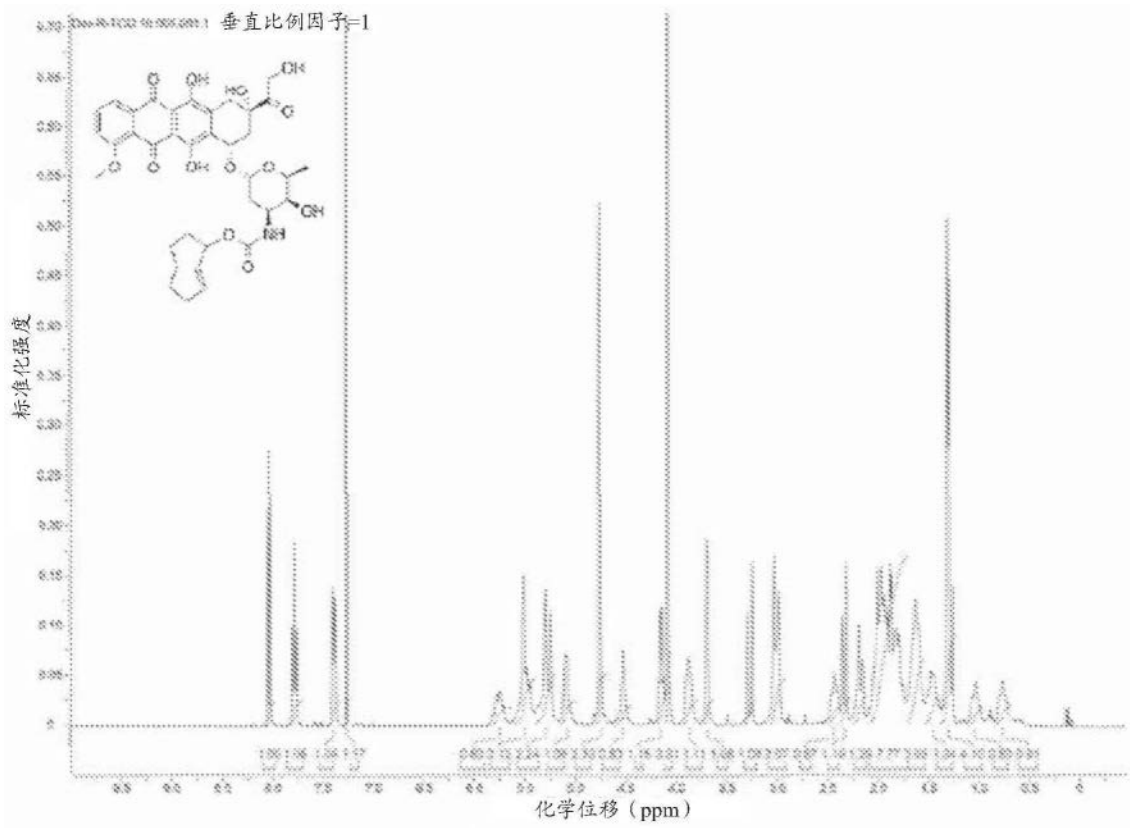


图27

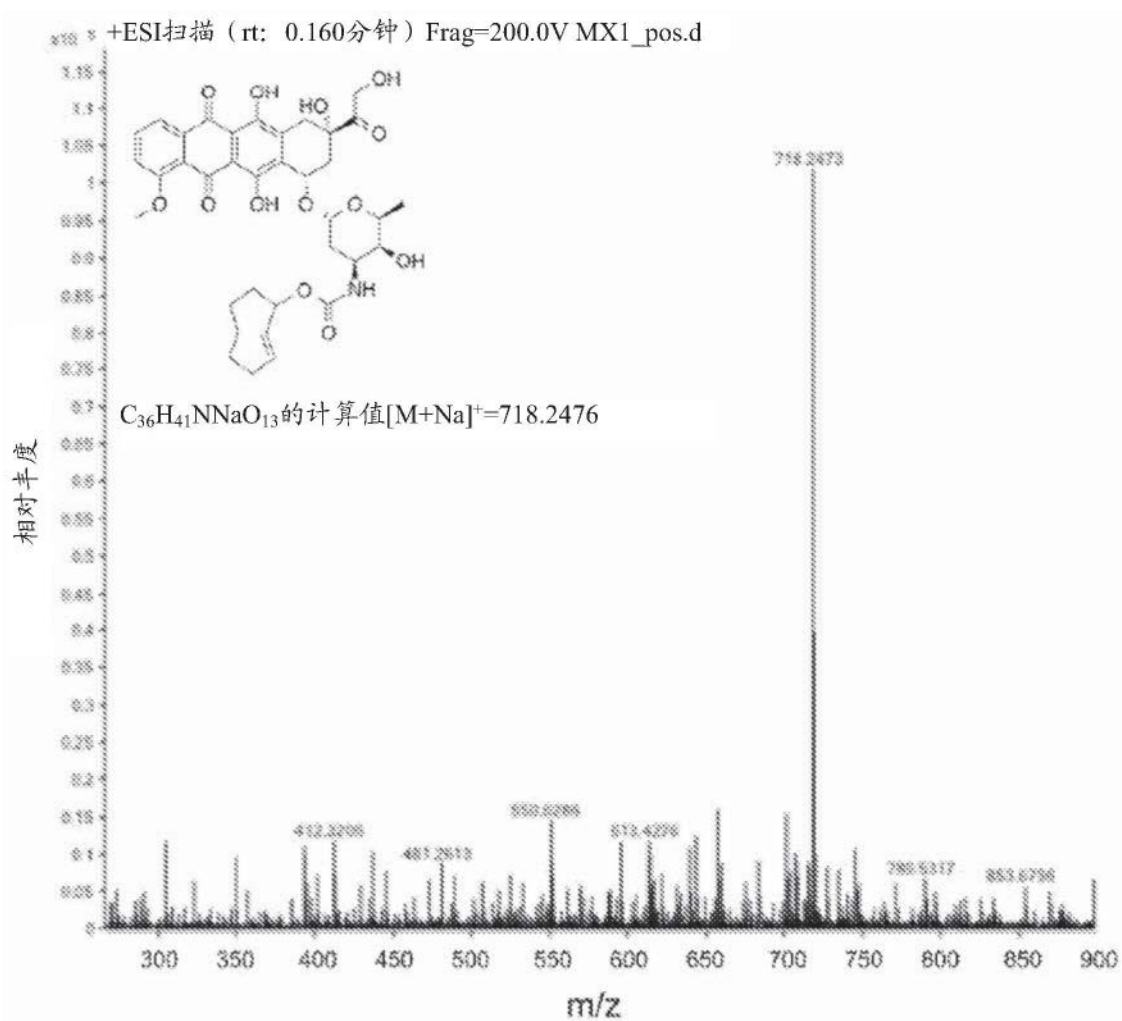


图28

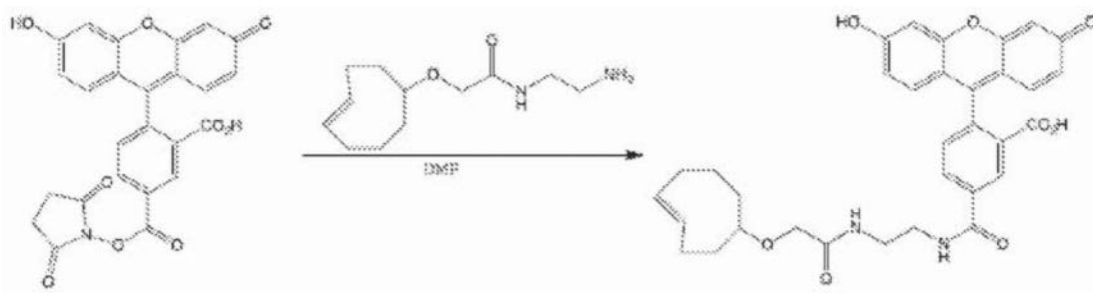


图29

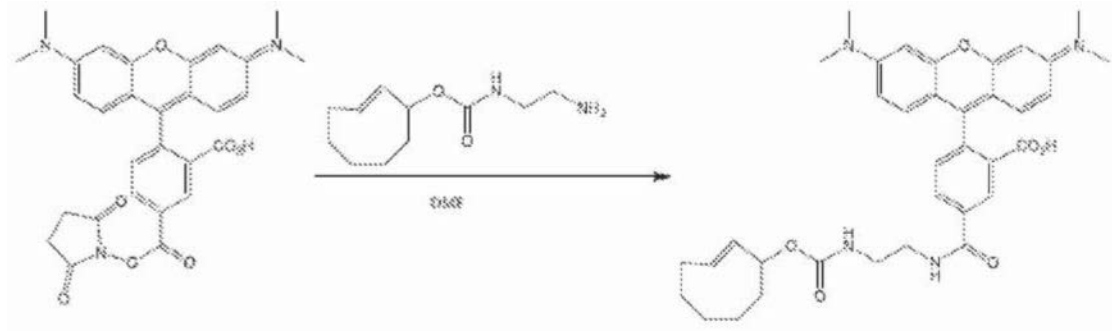


图30

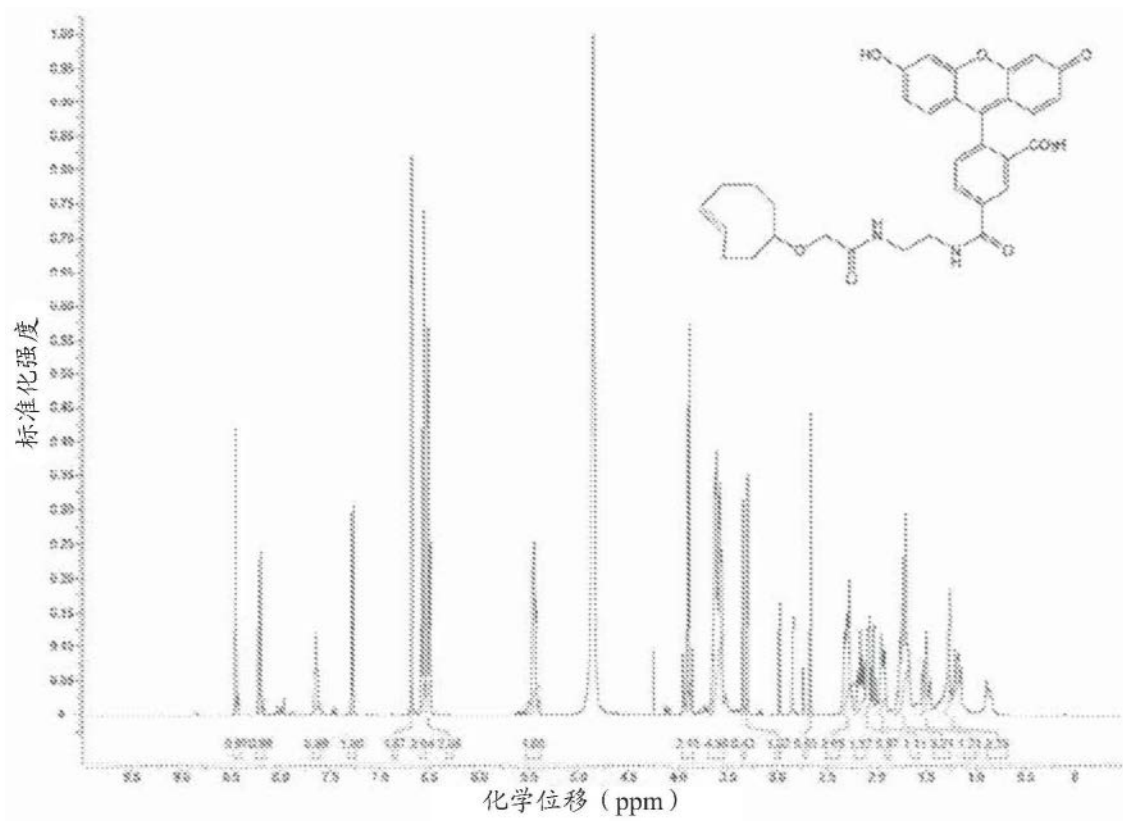


图31A

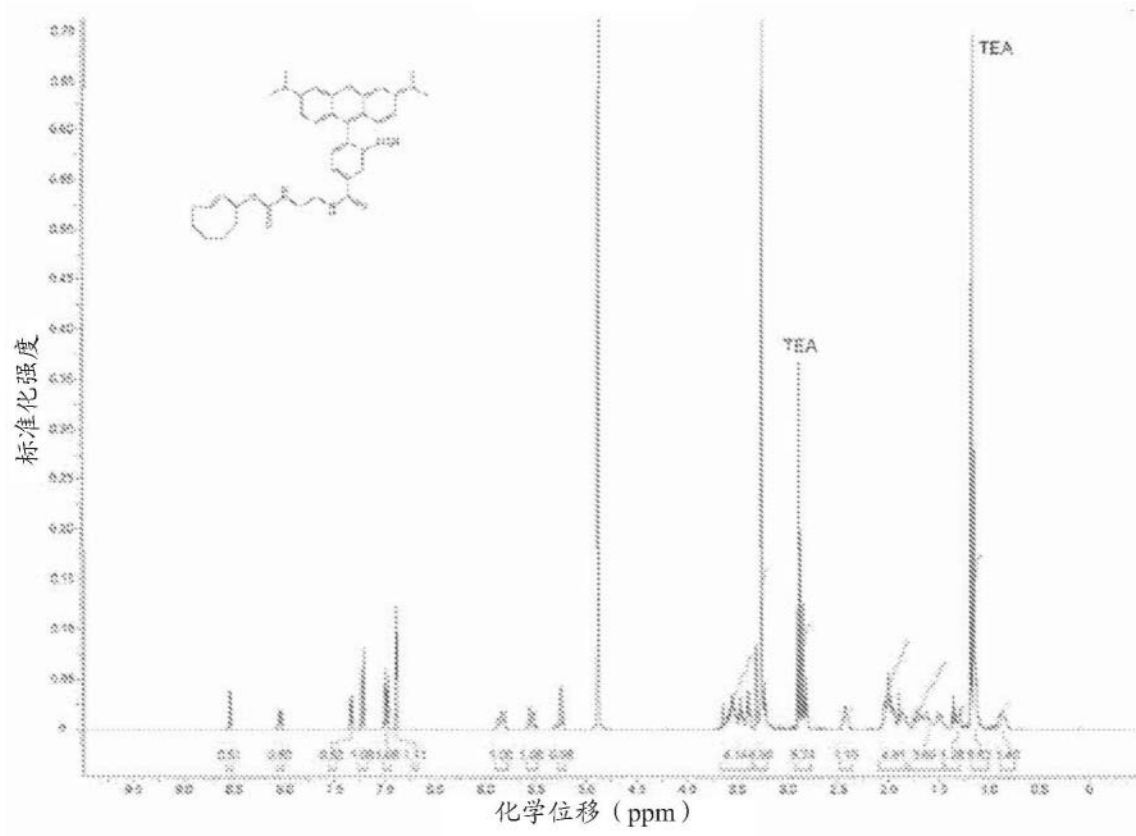


图32A

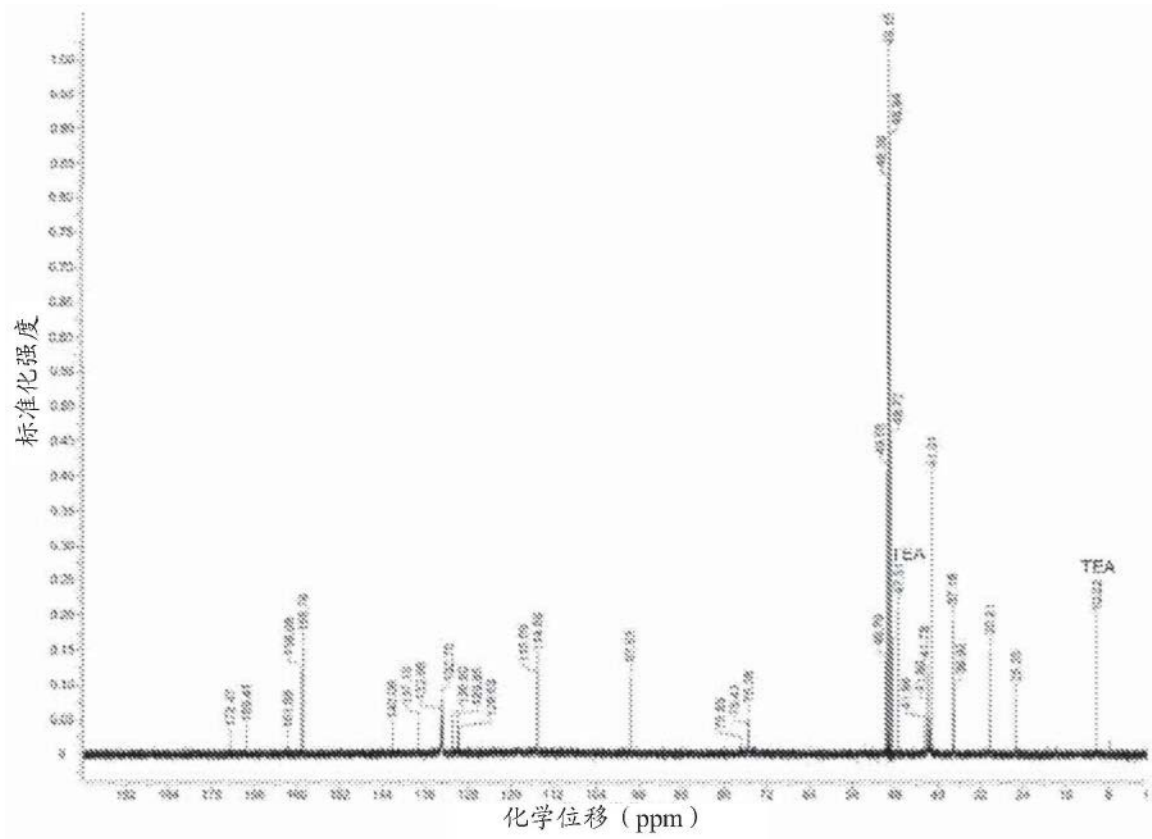


图32B

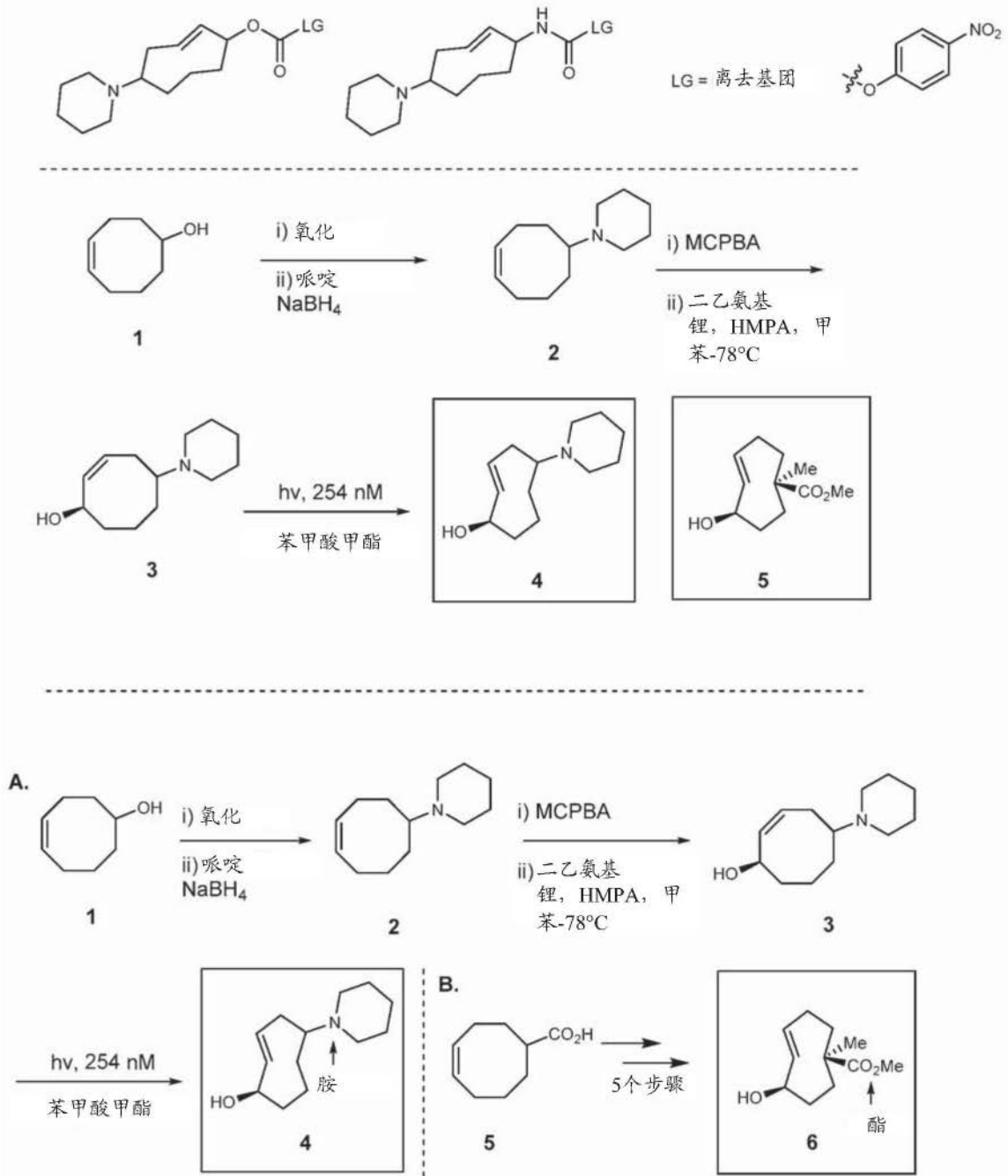


图33

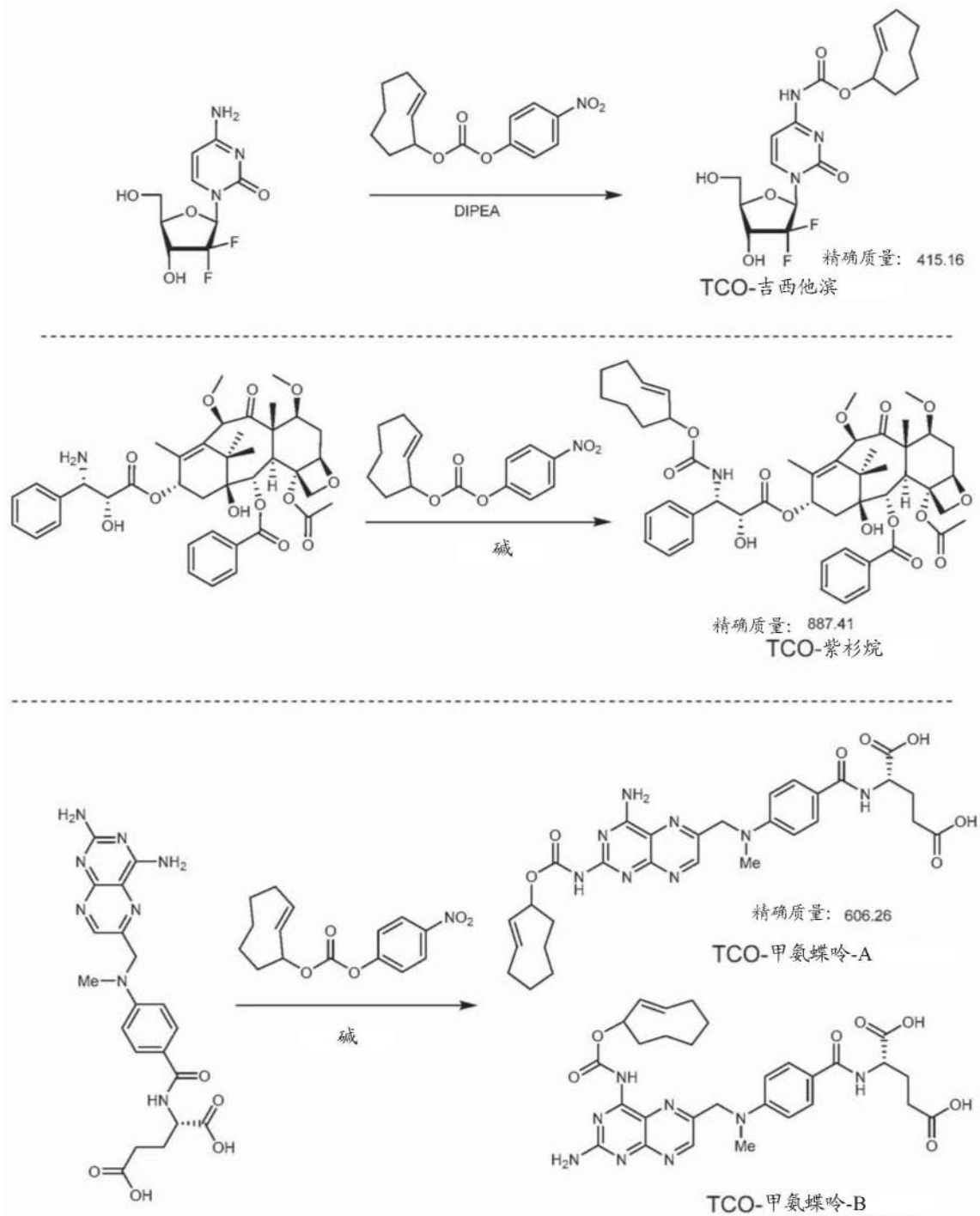


图34

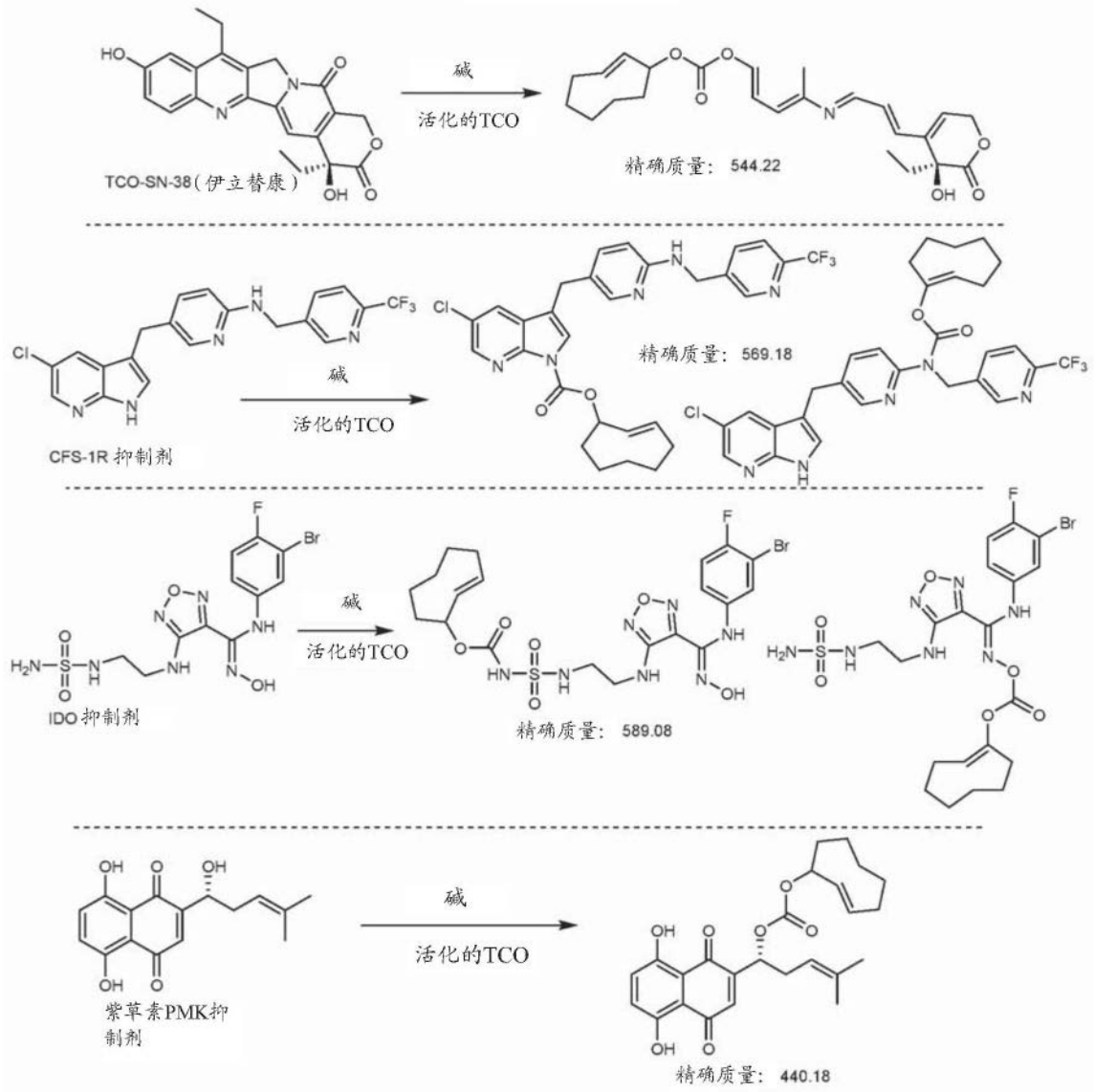


图35

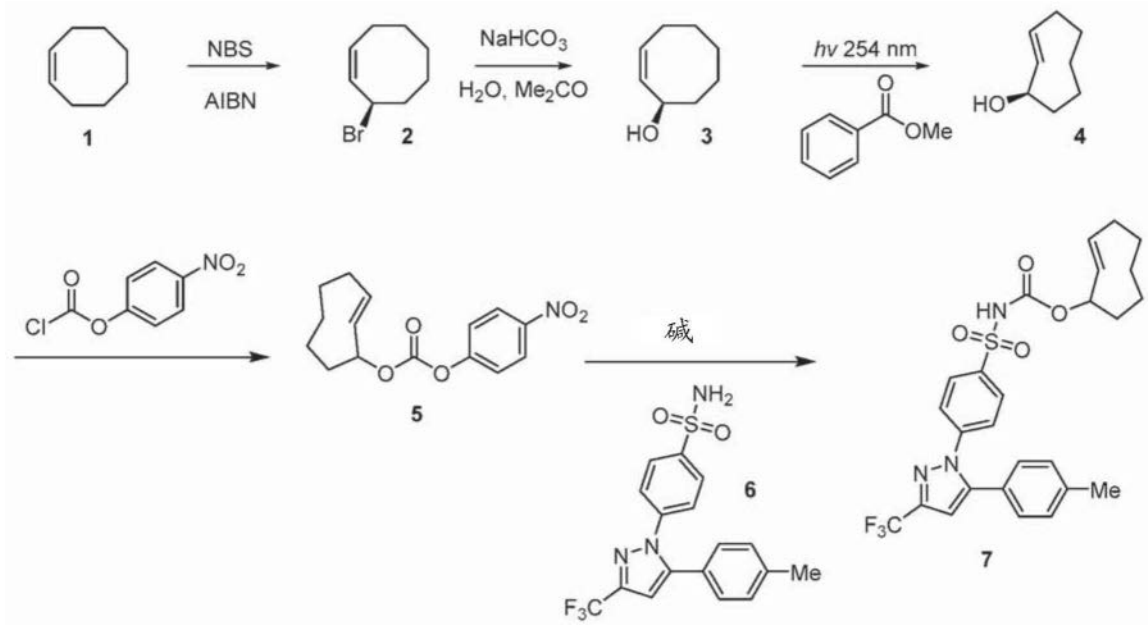


图36

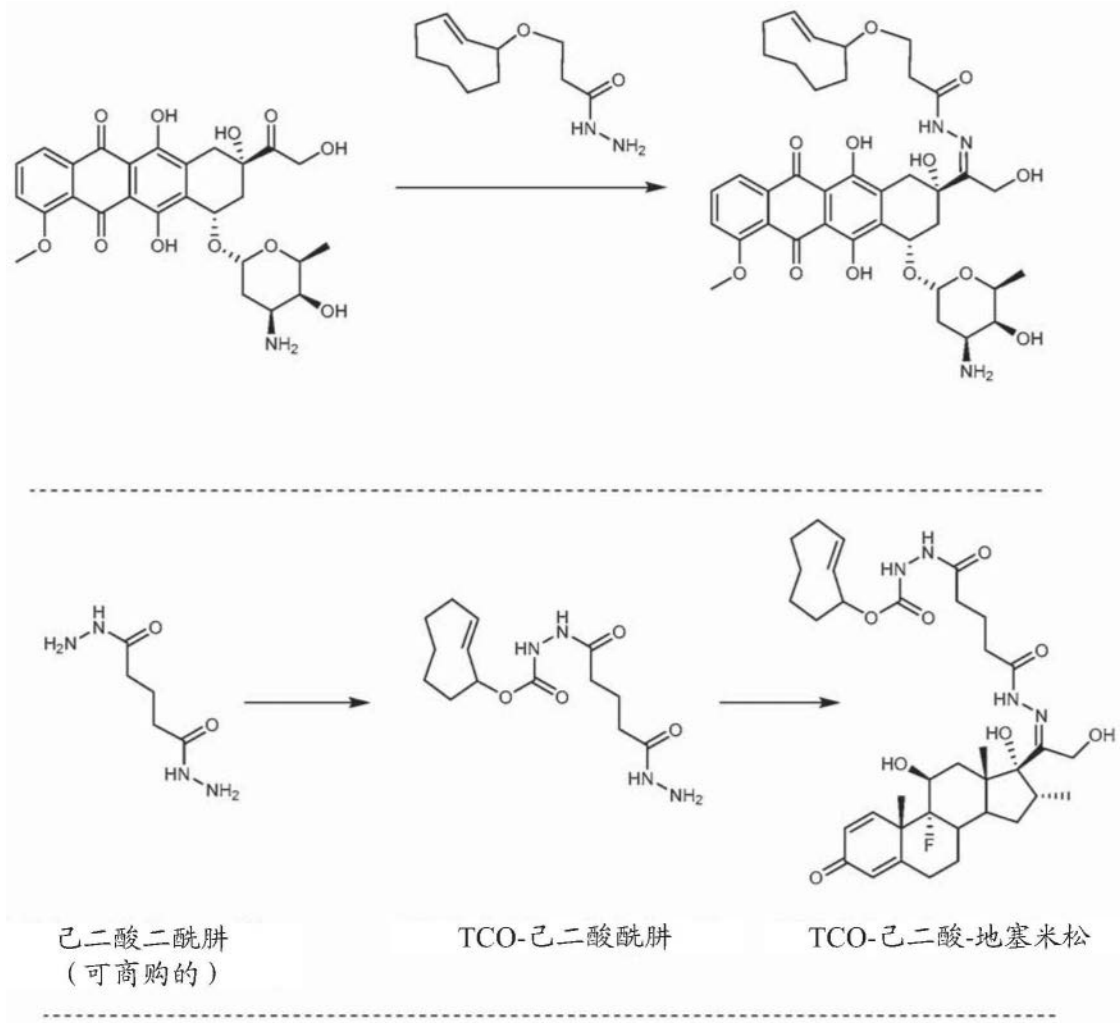


图37

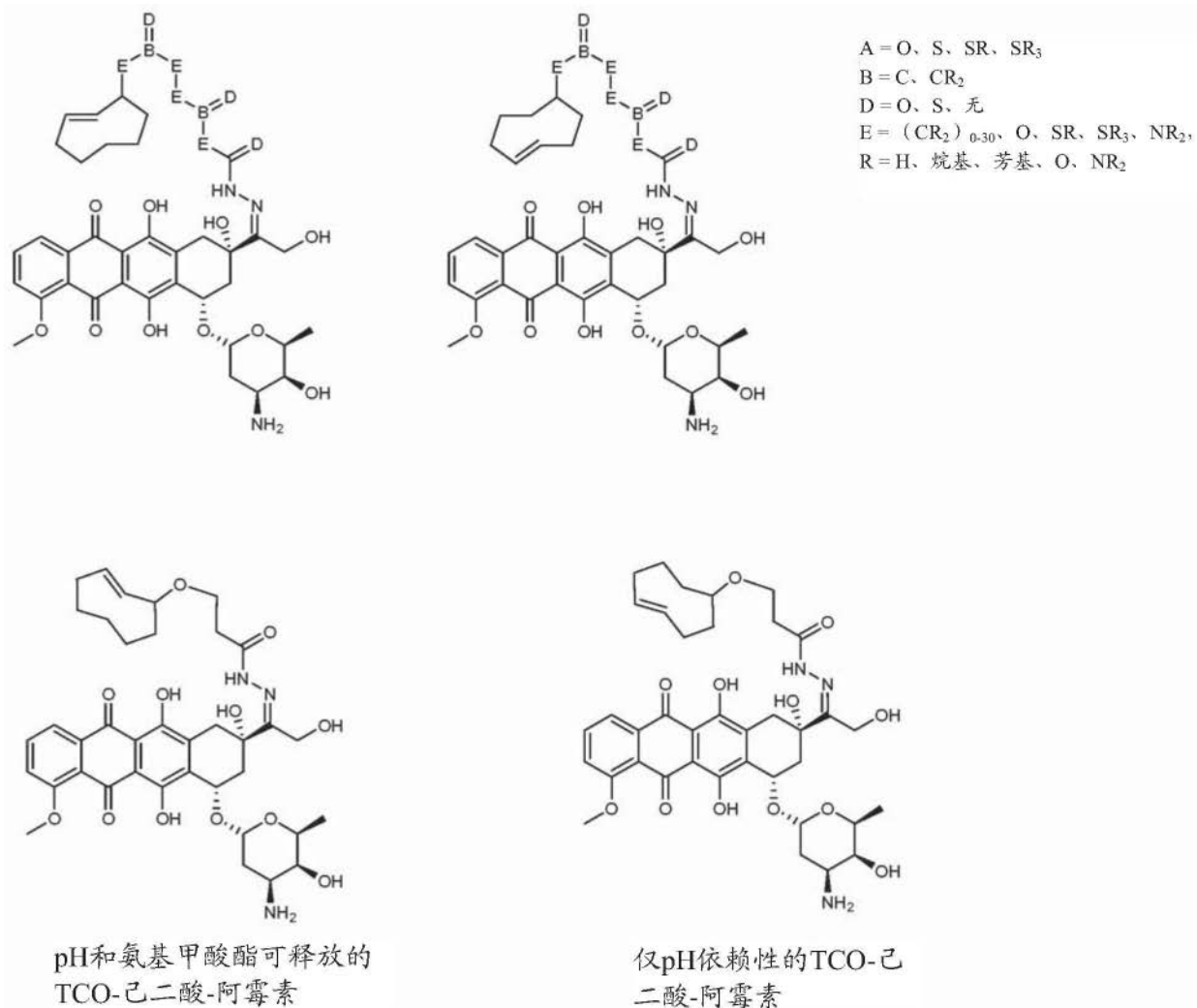


图38

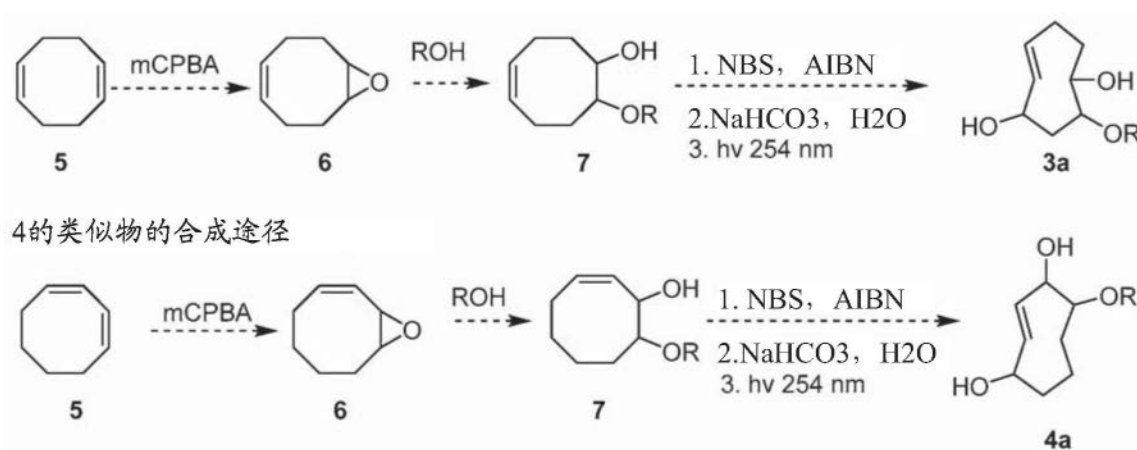


图39

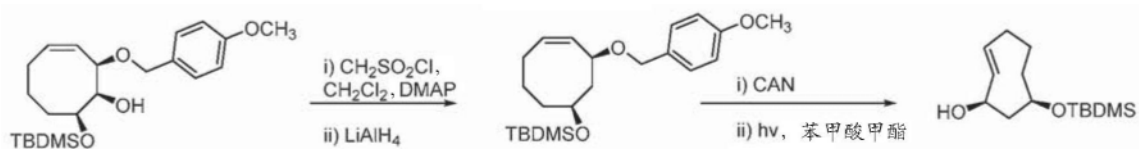


图40

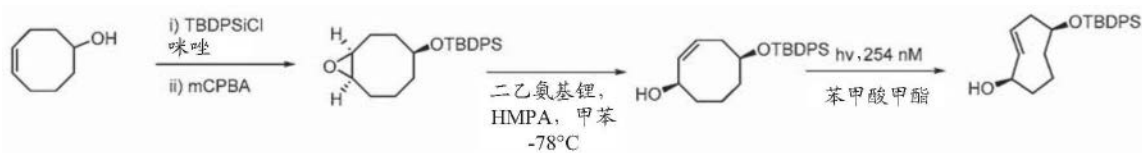


图41

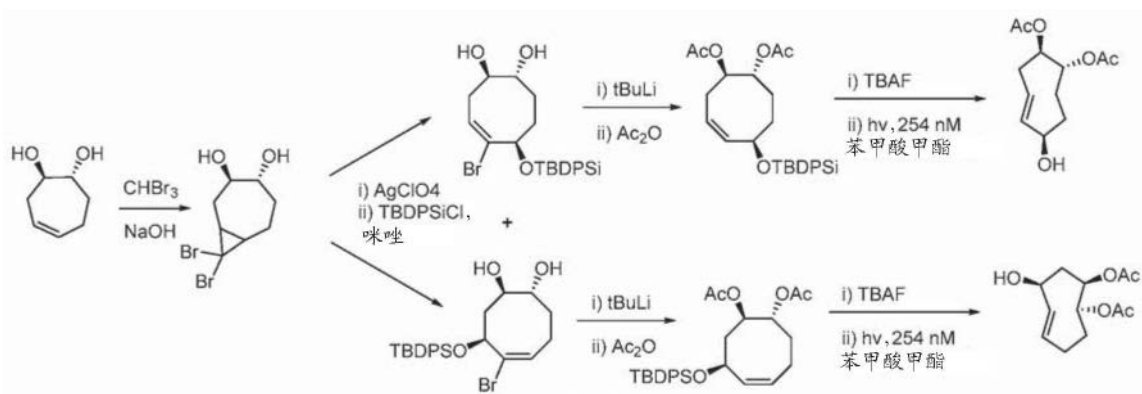


图42

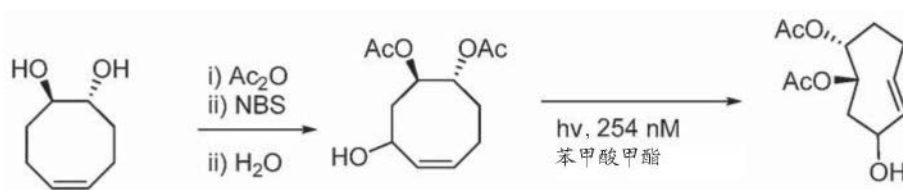


图43

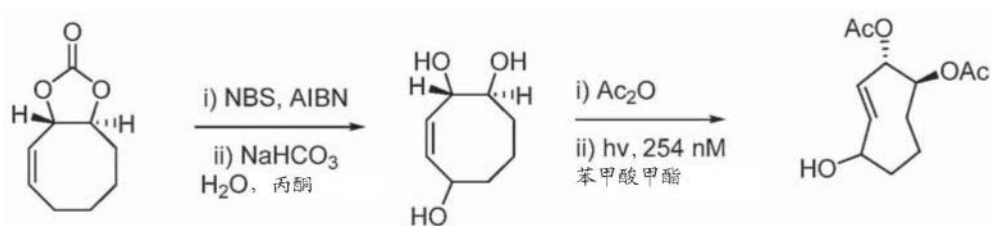


图44

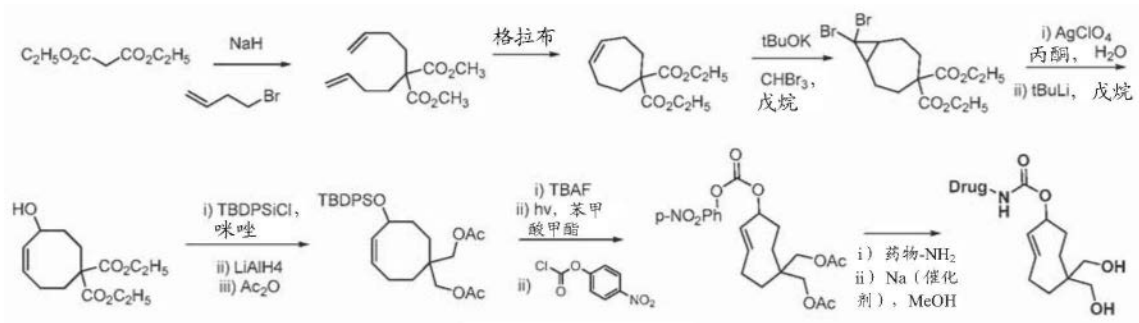


图45

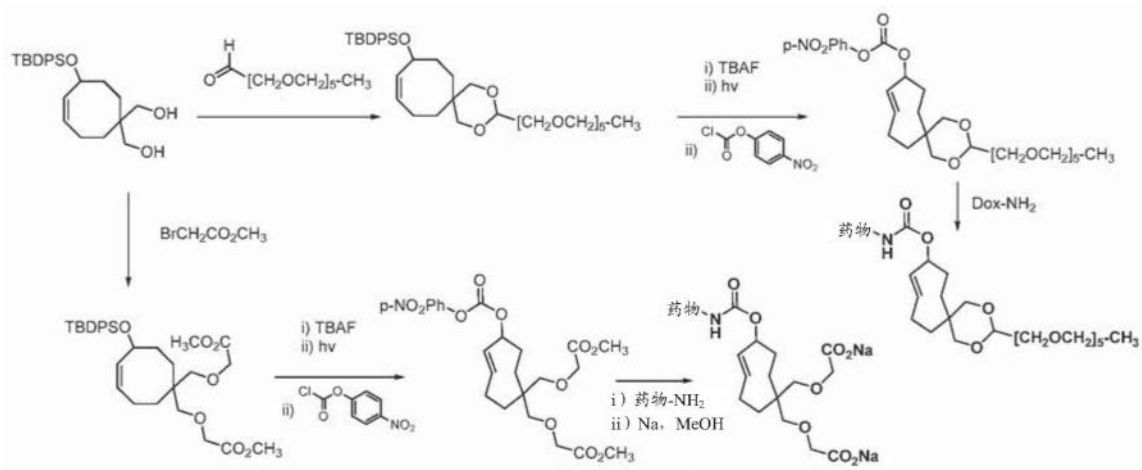


图46

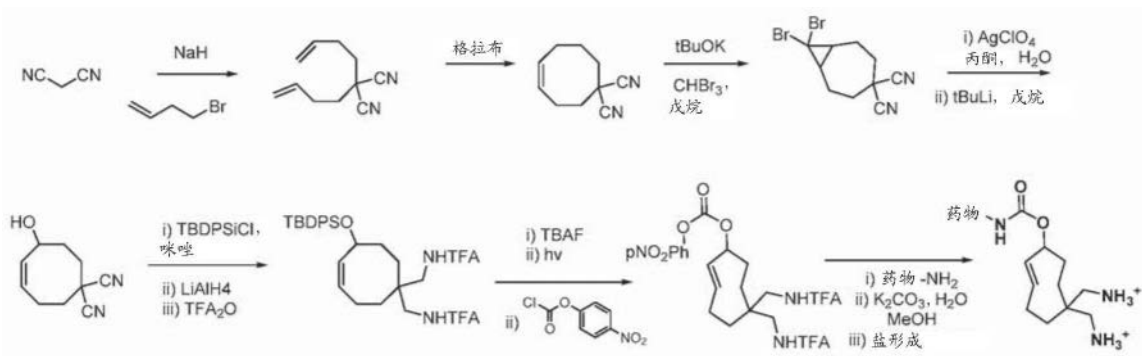


图47

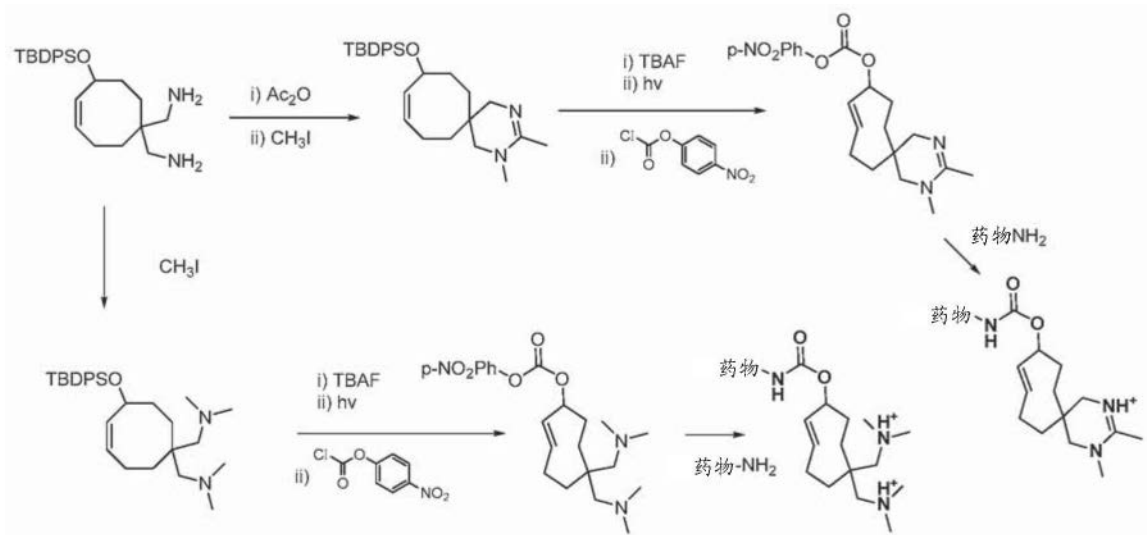


图48

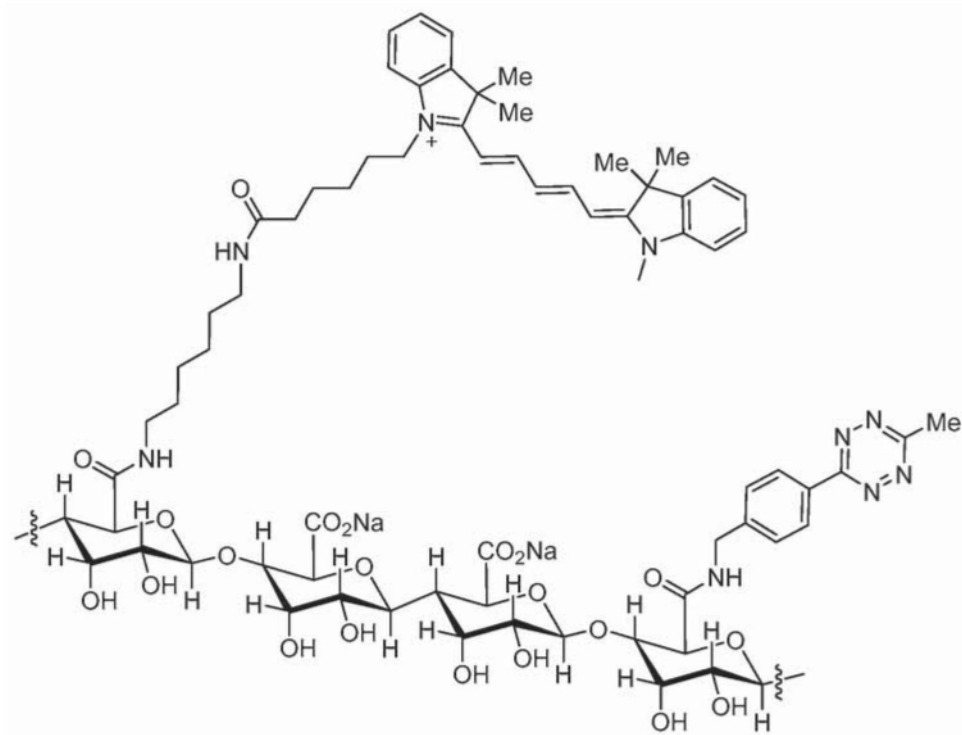


图49

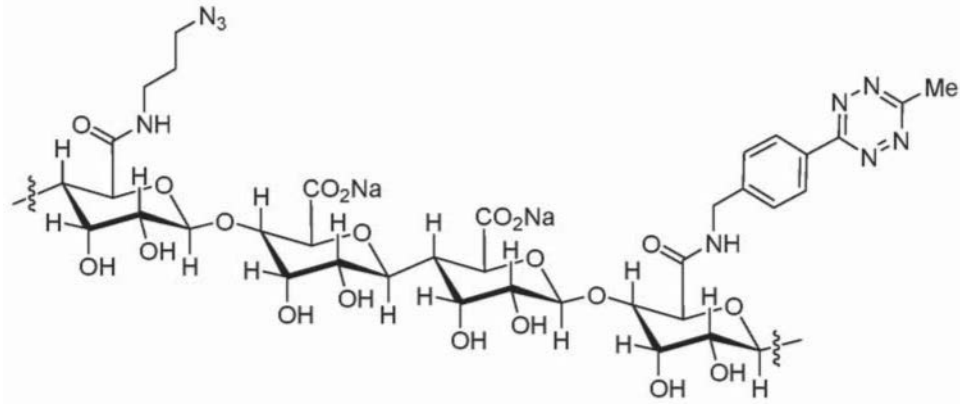


图50

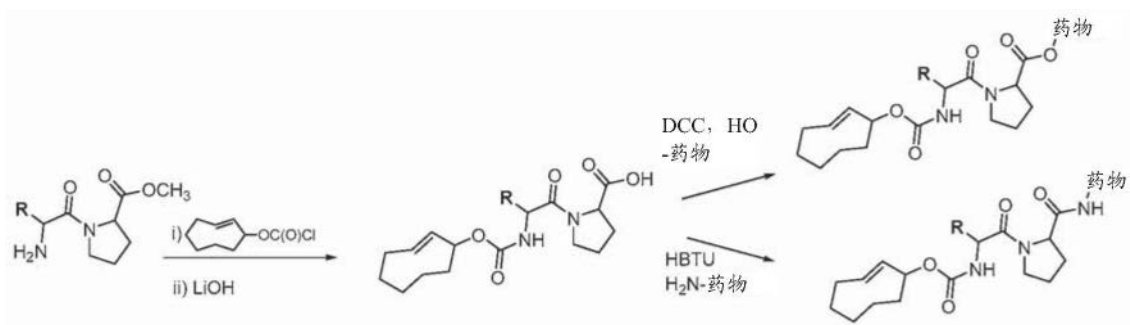


图51

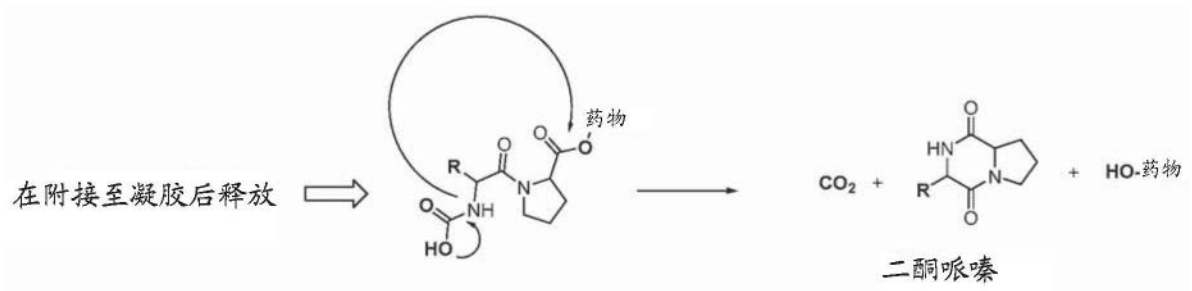


图52

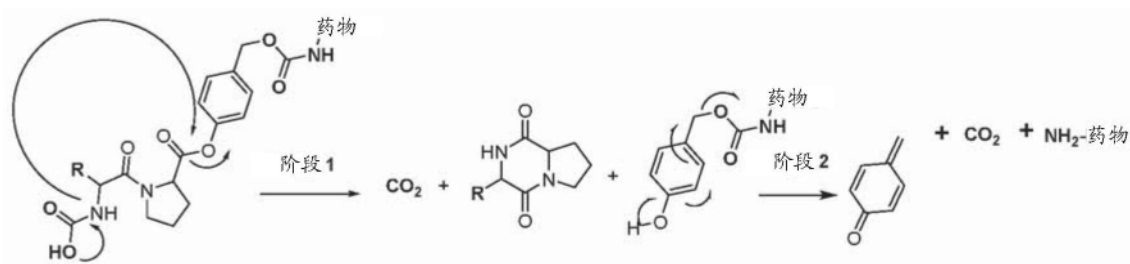


图53

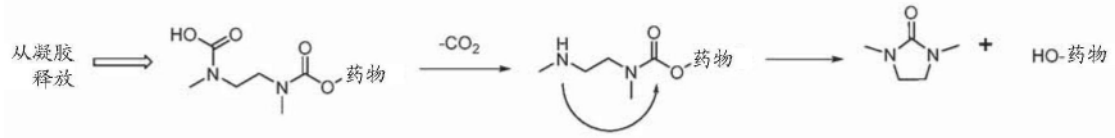


图54

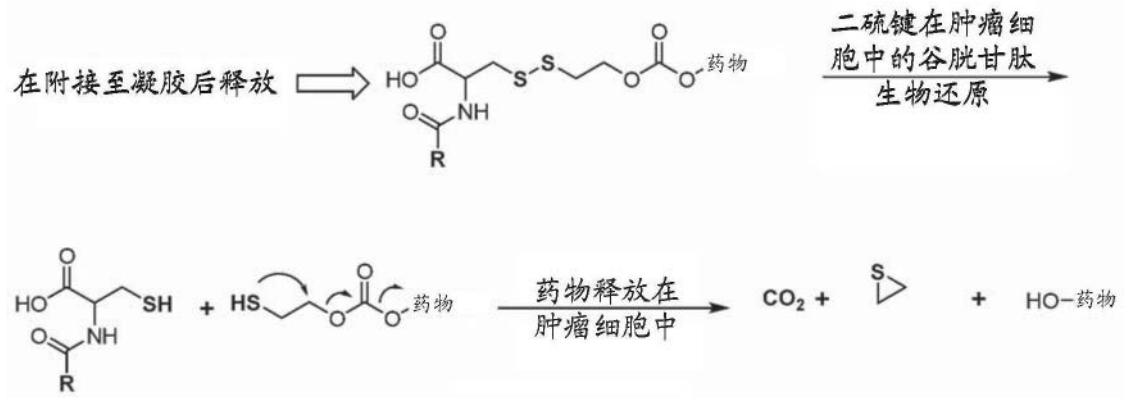


图55

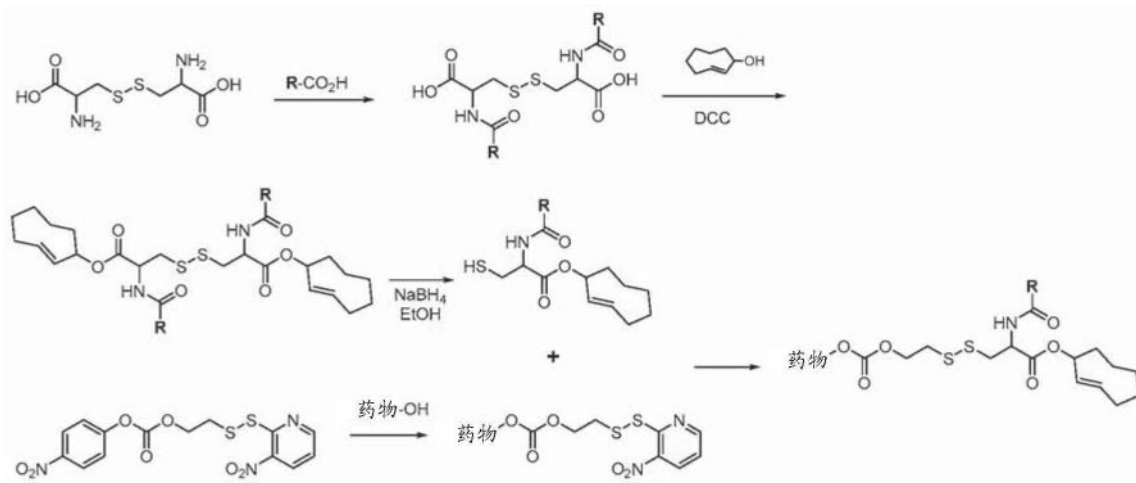


图56

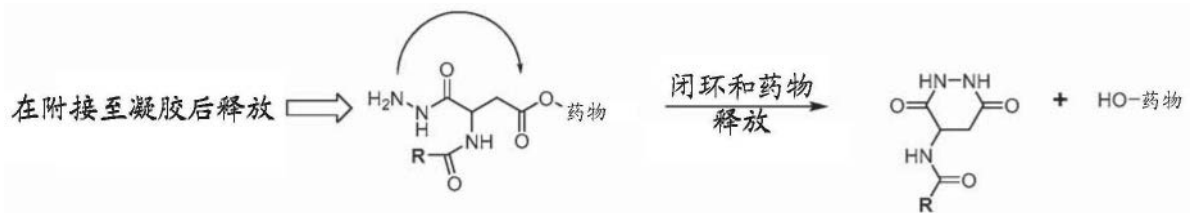


图57

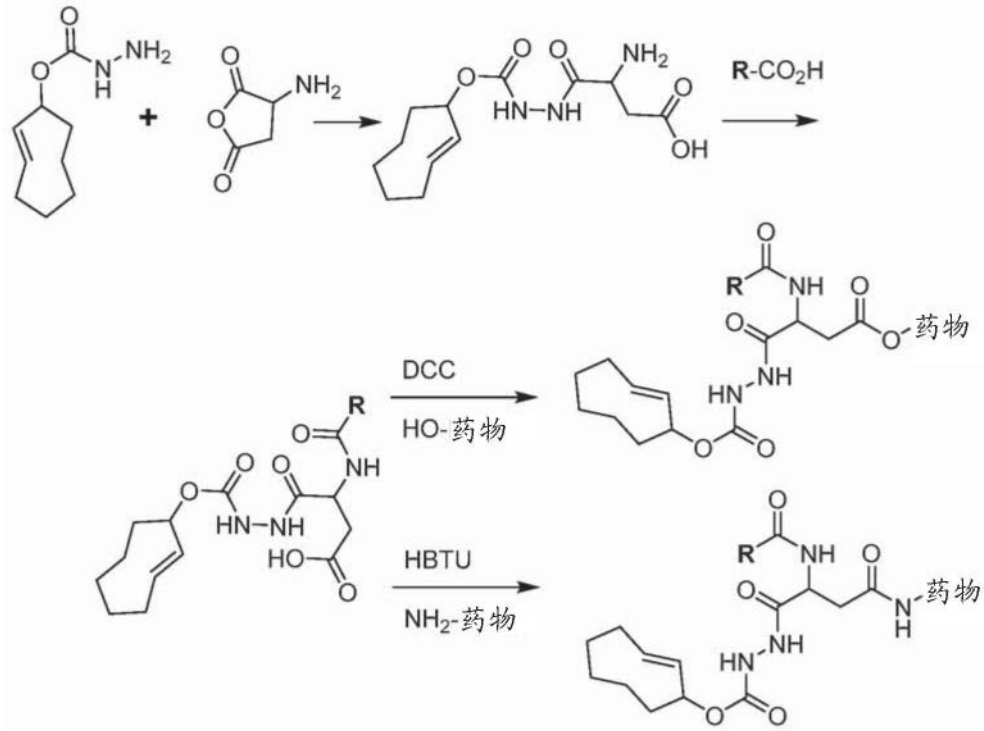


图58

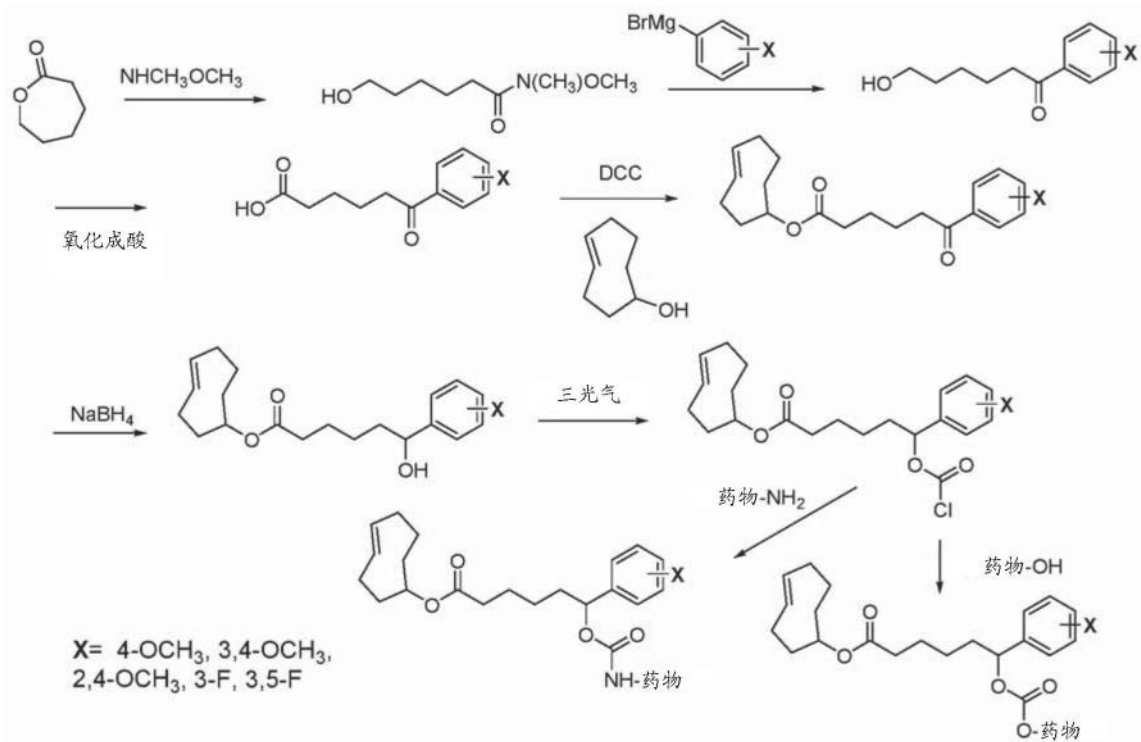


图59

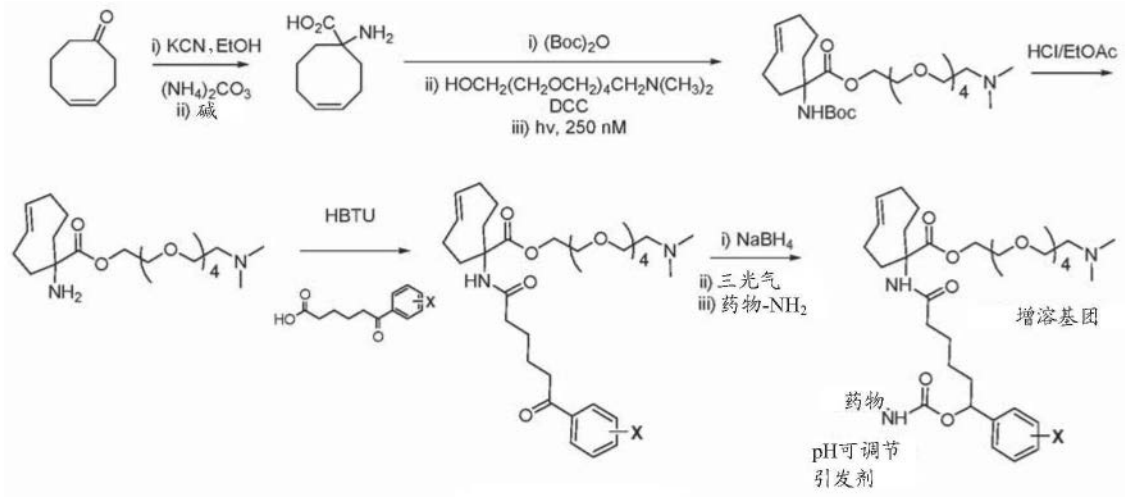


图60

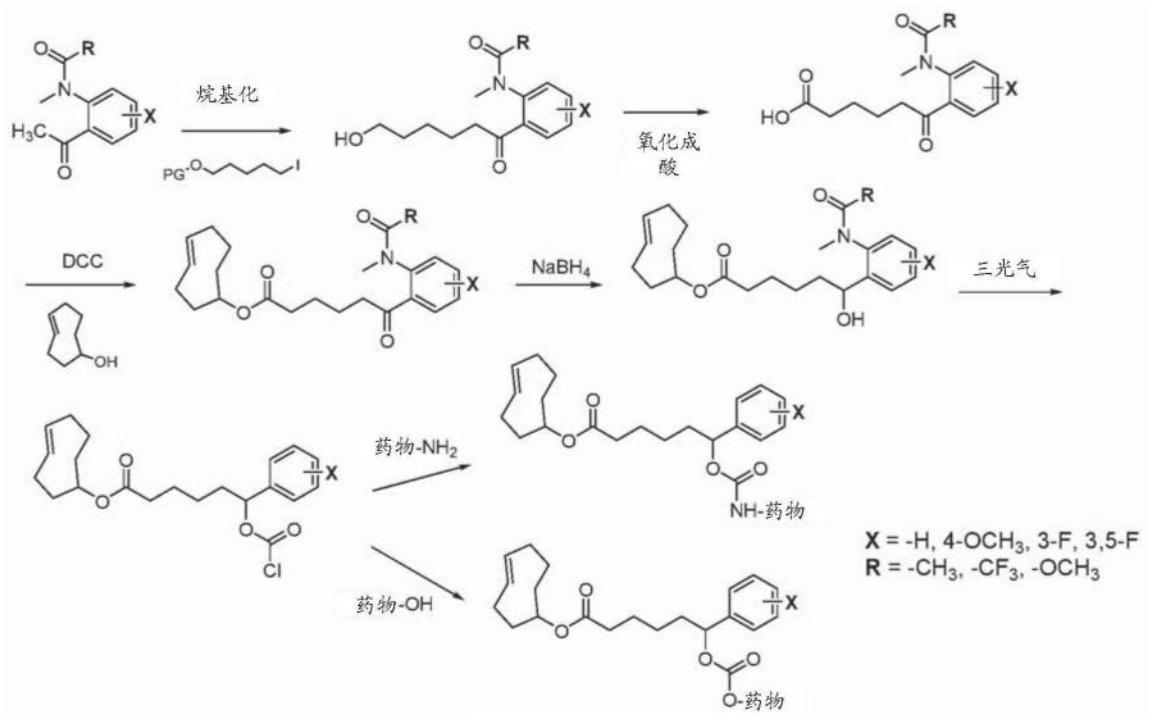


图61

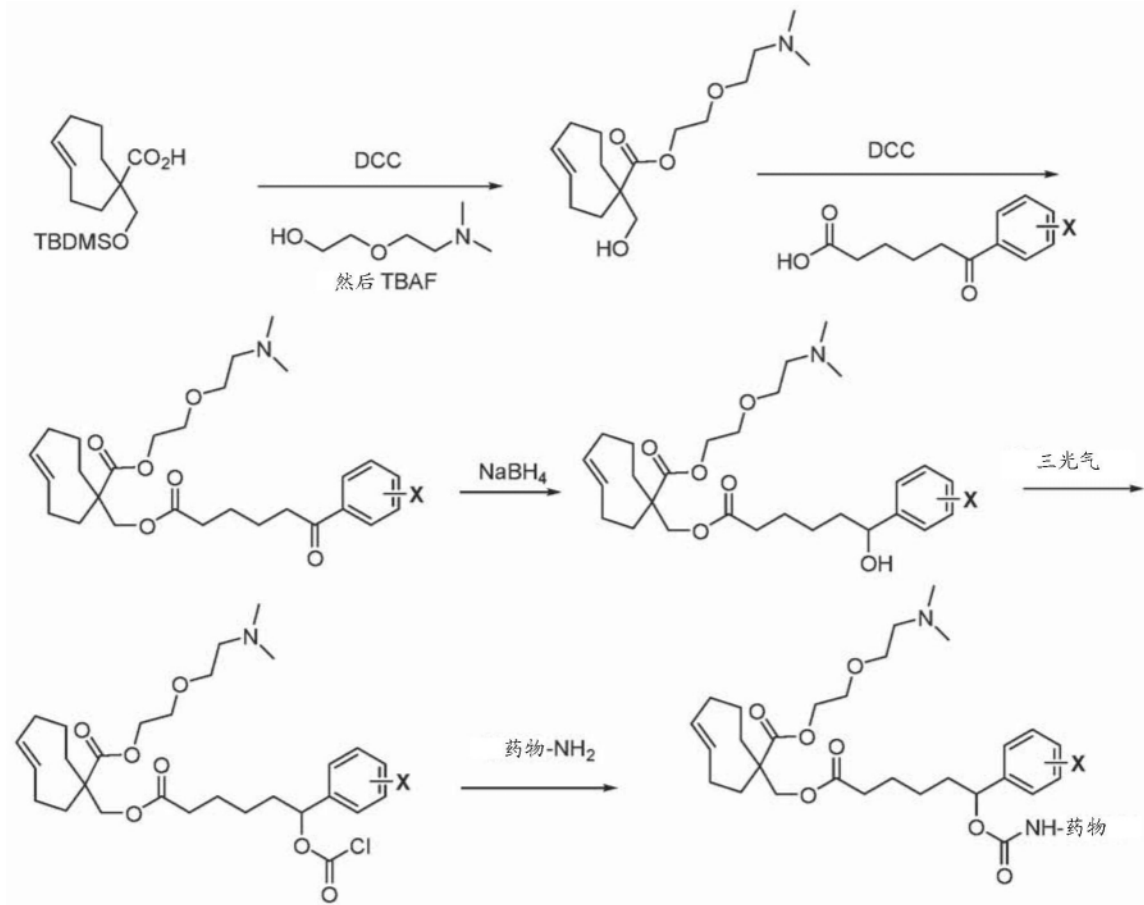


图62

A. 点击-DTPA的合成途径 (9):

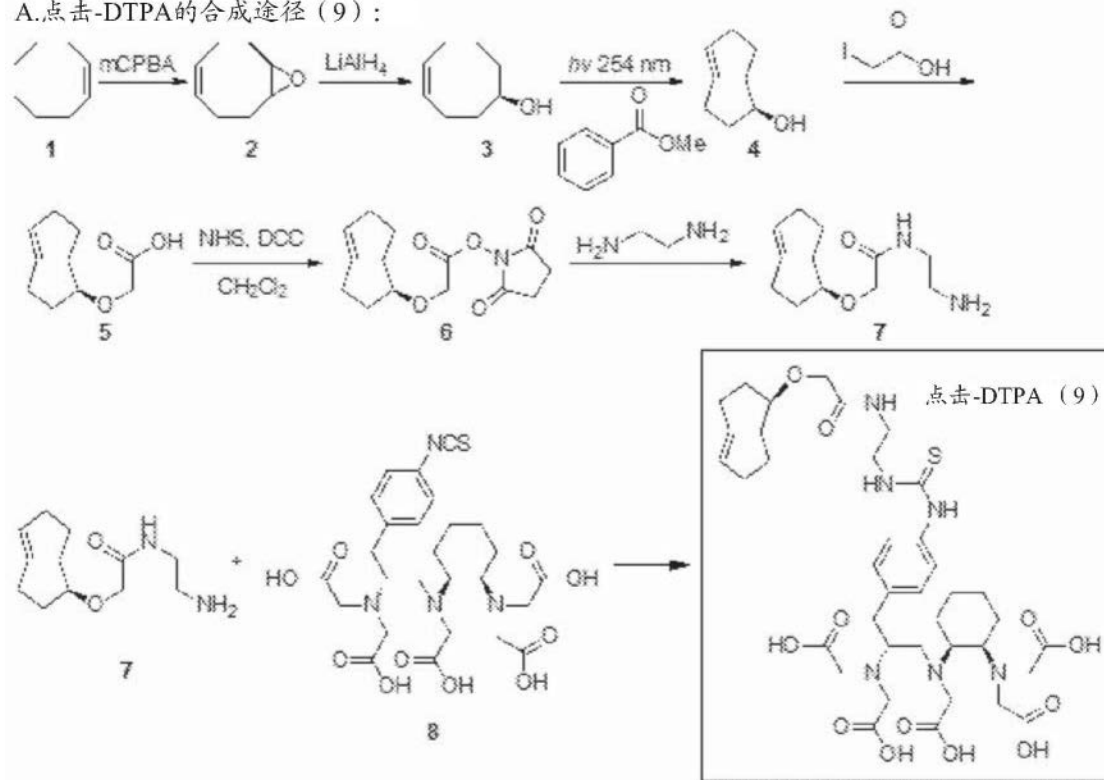


图63