(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119212726 A
(43)申请公布日 2024.12.27

(21)申请号 202380040375.8
(22)申请日 2023.03.15
(30)优先权数据
17/695,259 2022.03.15 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/064436 2023.03.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/178179 EN 2023.09.21
(71)申请人 耶鲁大学
地址 美国康涅狄格州
(72)发明人 D·施皮格尔 D·卡亚涅洛
(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 王永伟
(51)Int.Cl.
A61K 47/54(2006.01)
A61K 47/55(2006.01)
A61K 47/64(2006.01)

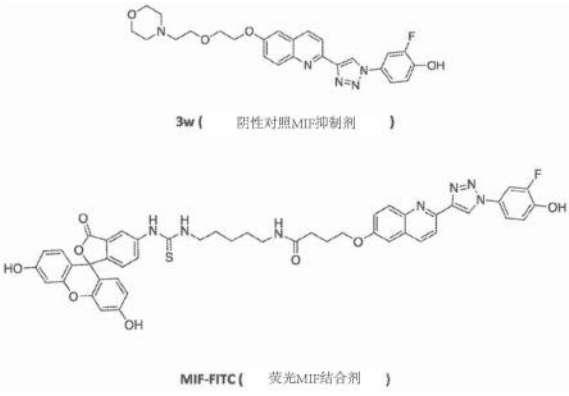
权利要求书30页 说明书248页
序列表（电子公布） 附图111页

(54)发明名称

降解循环蛋白的双功能分子

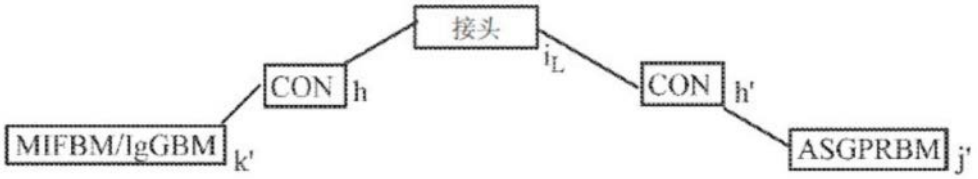
(57)摘要

本文描述了用于去除巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)或免疫球蛋白G(IgG)的双功能化合物。本文进一步描述了包括这些双功能化合物的药物组合物。本文进一步描述了用所述化合物或所述组合物治疗疾病状态和/或状况的方法。所述疾病状态和/或状况是通过MIF/IgG介导的或者其中MIF/IgG是疾病和/或状况诸如自身免疫性疾病和癌症等发展和持续存在的促发因素。



CN 119212726 A

1.根据下列化学结构的双功能化合物,或其盐、立体异构体或溶剂化物:



其中:

[MIFBM/IgGBM]是分别与循环MIF或IgG结合的MIF或IgG结合部分,所述循环MIF或IgG中的每一个与疾病状态和/或状况有关并且待通过肝细胞对循环蛋白的作用而被去除;

[ASGPRBM]是通过优选患者或对象中在肝细胞的表面上的脱唾液酸糖蛋白受体与肝细胞结合的结合部分;

每一个[CON]是任选的连接体化学部分,当存在时,其直接与[MIFBM/IgGBM]或[ASGPRBM]连接或将所述[接头]与[MIFBM/IgGBM]或[ASGPRBM]连接,并且

[接头]是价为1至15,常见为1至10,更常见为1至5或为1、2或3的化学部分,其任选地通过包括[MULTICON]基团在内的[CON]与一个或多个[ASGPRM]和/或[MIFBM/IgGBM]基团共价连接,其中所述[接头]自身任选地包含一个或多个[CON]或[MULTICON]基团;

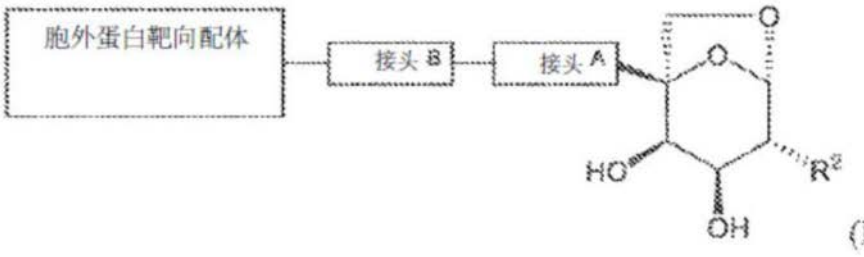
k'是1至15、1至10、1至5、1至3或1、2或3;

j'是1至15、1至10、1至5、1至3或1、2或3;

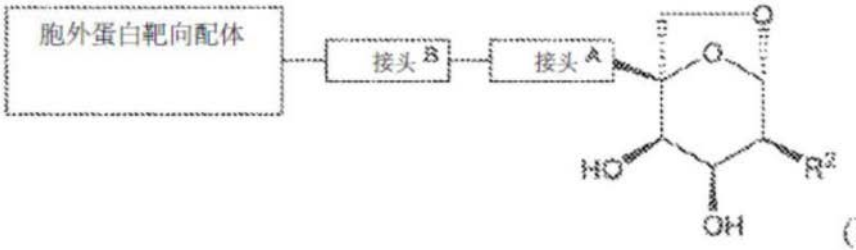
h和h'各自独立地是0至15;

i_L是0至15,常见为1至15、1至10、1至5、1至3或1、2或3,优选地,i_L是1至5或1、2或3,前提是h、h'和i_L中的至少一个优选是至少1,

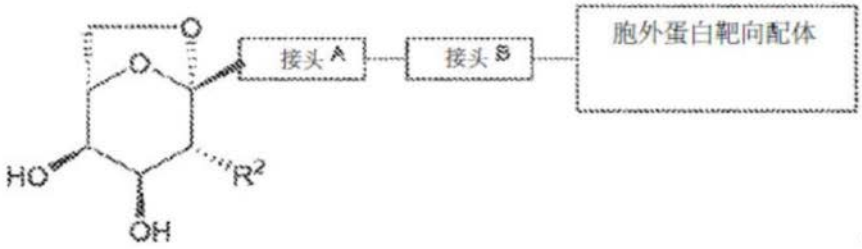
其中所述化合物选自:



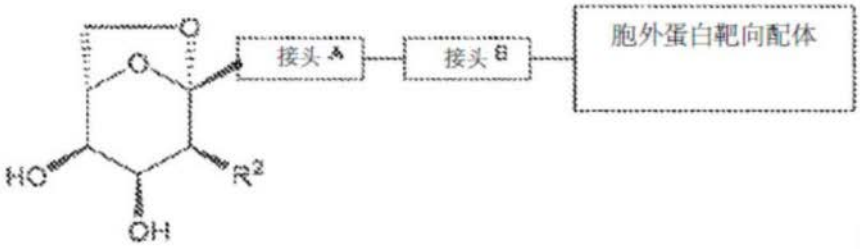
(I),



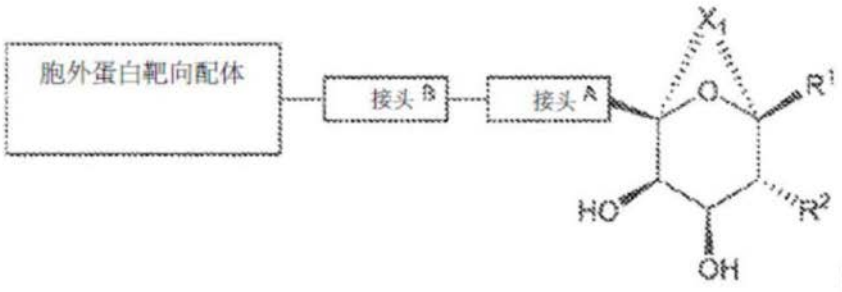
(I-d),



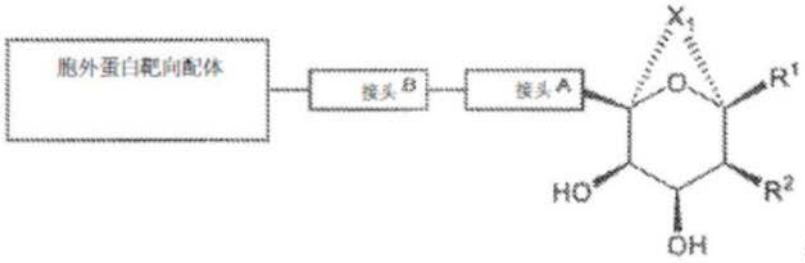
(II),



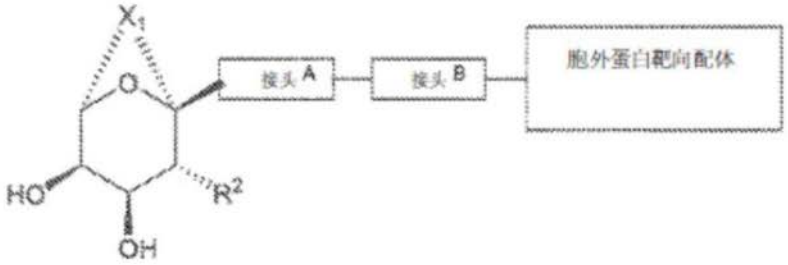
(II-d),



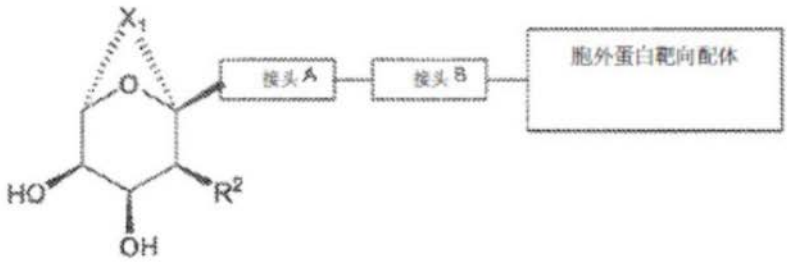
(III),



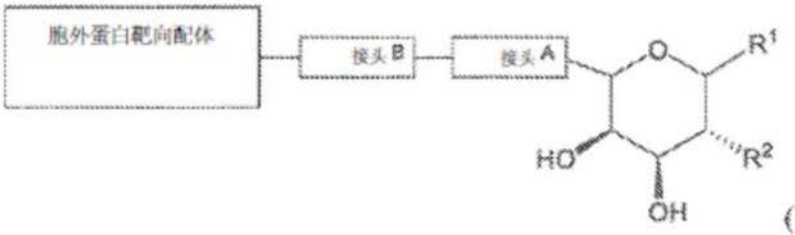
(III-d),



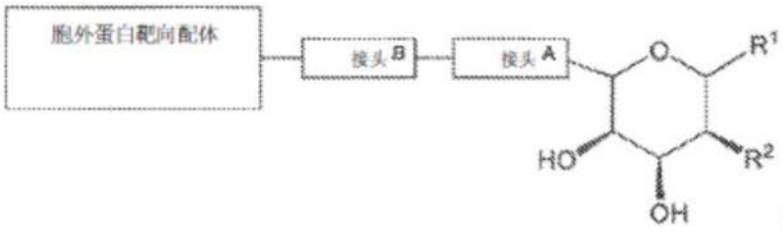
(IV),



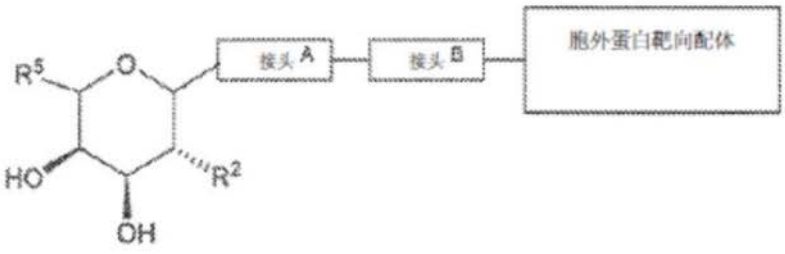
(IV-d),



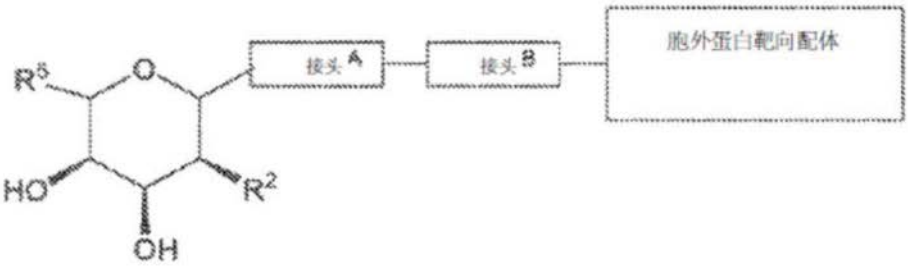
(V),



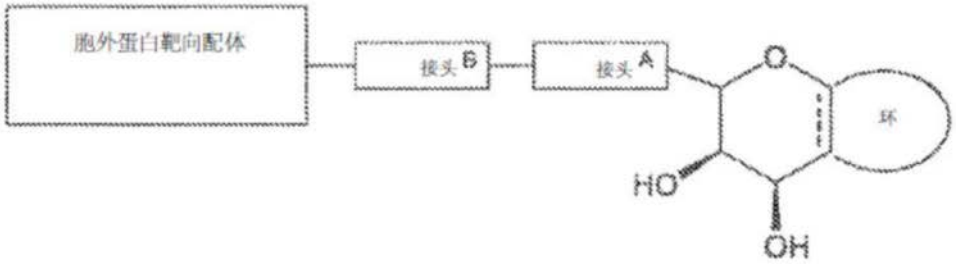
(V-d),



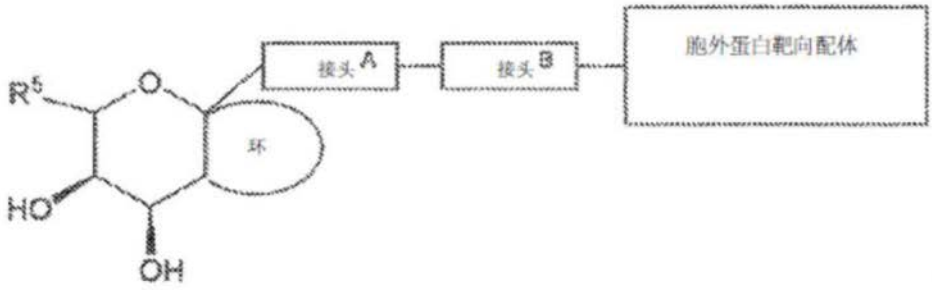
(VI),



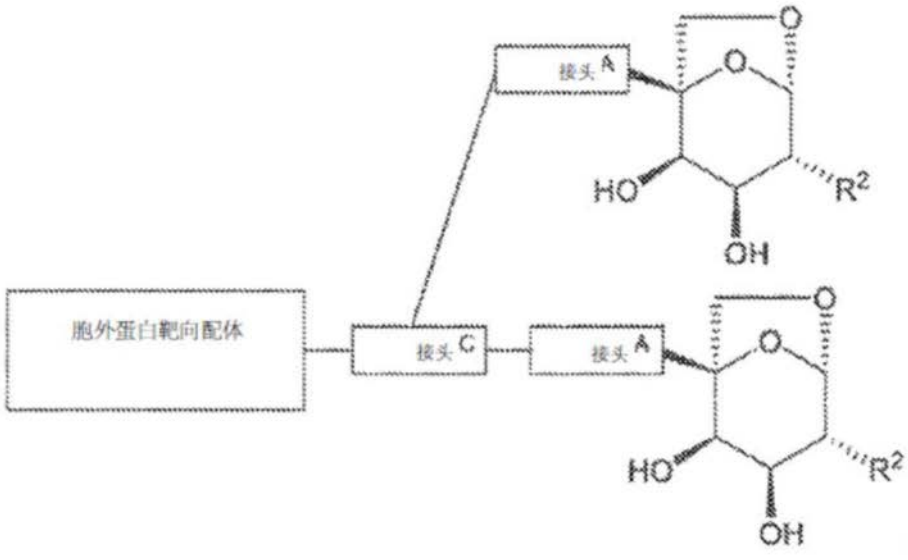
(VI-d),



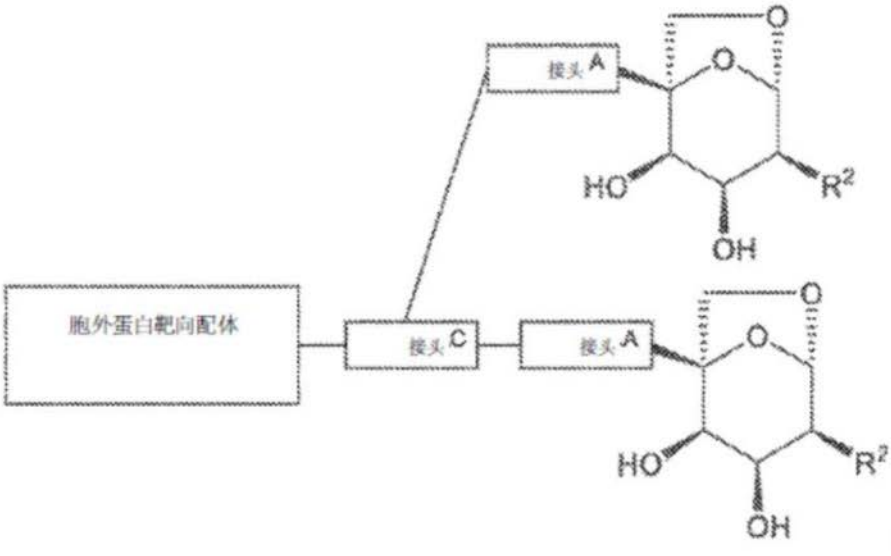
(VII),



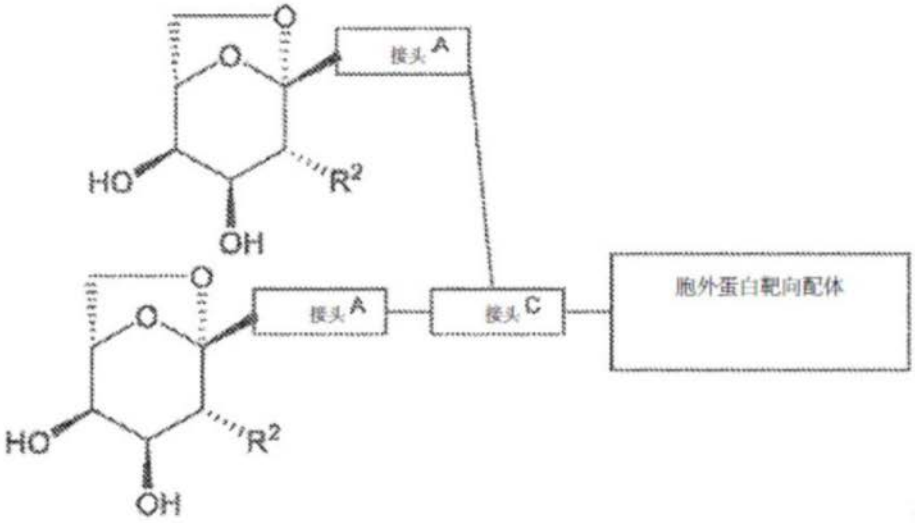
(VIII),



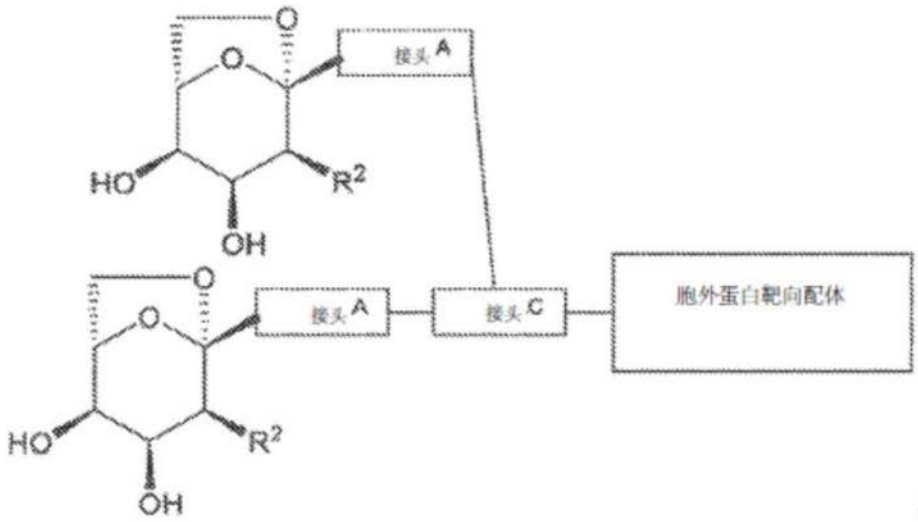
(I-Bi),



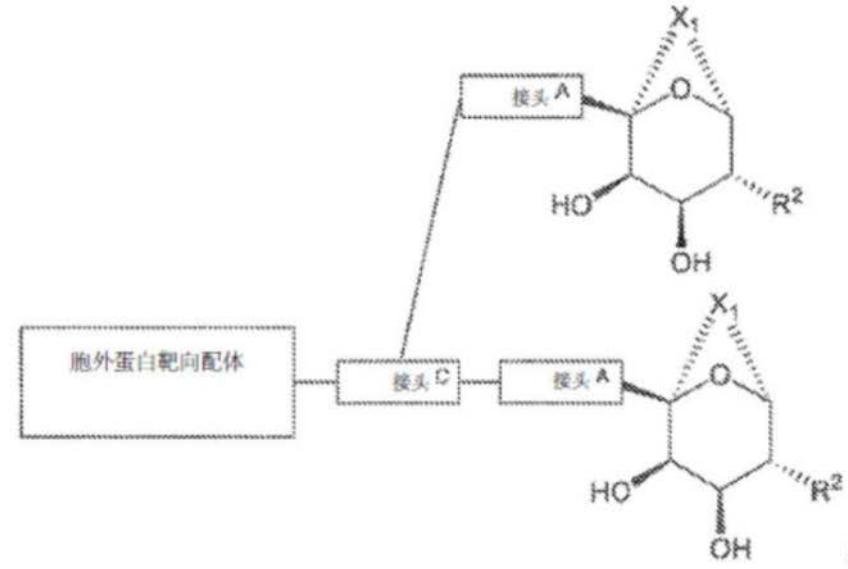
(I-d-Bi),



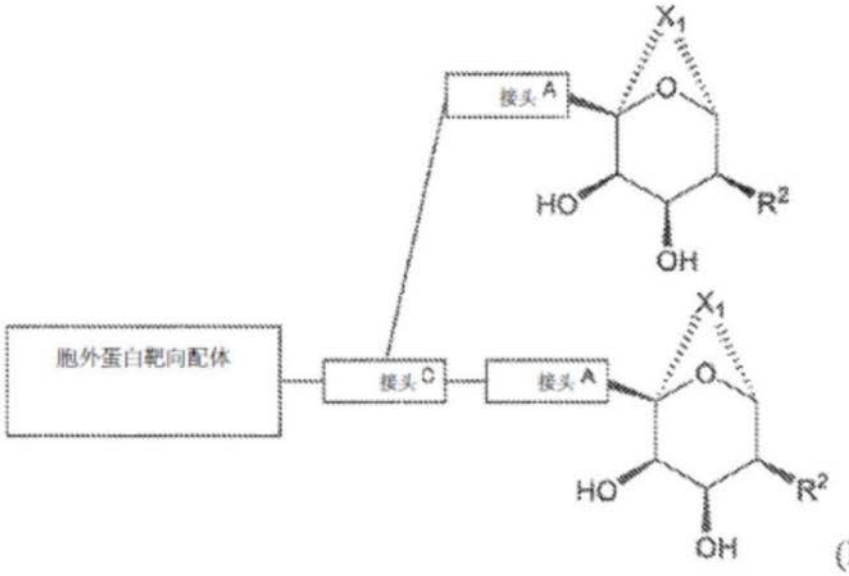
(II-Bi),



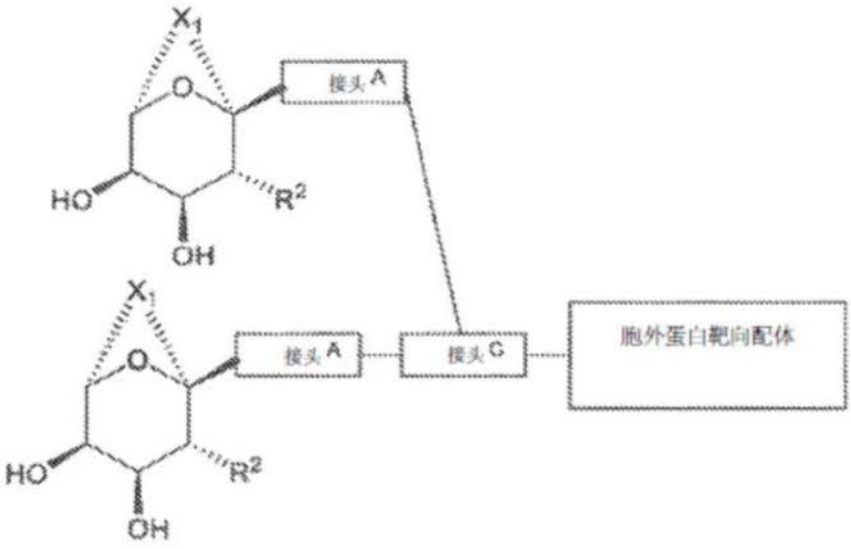
(II-d-Bi),



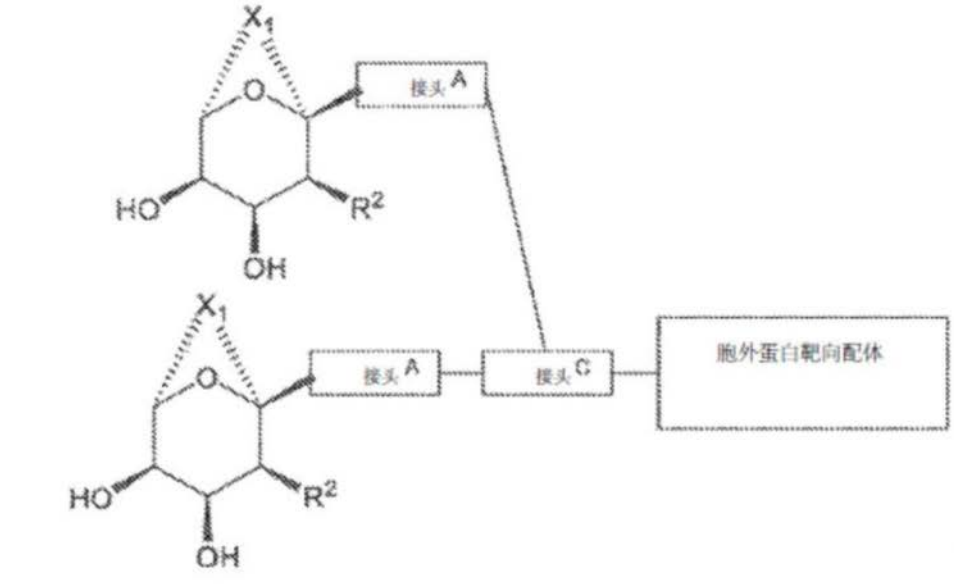
(III-Bi),



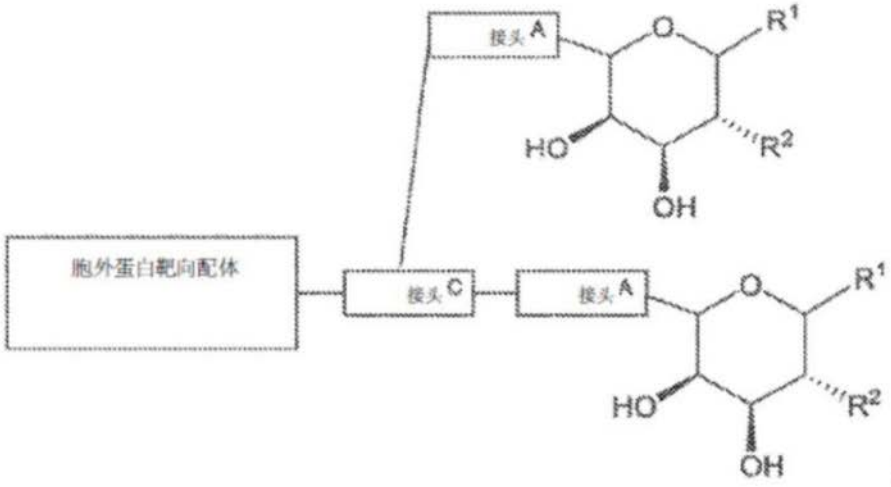
(III-d-Bi),



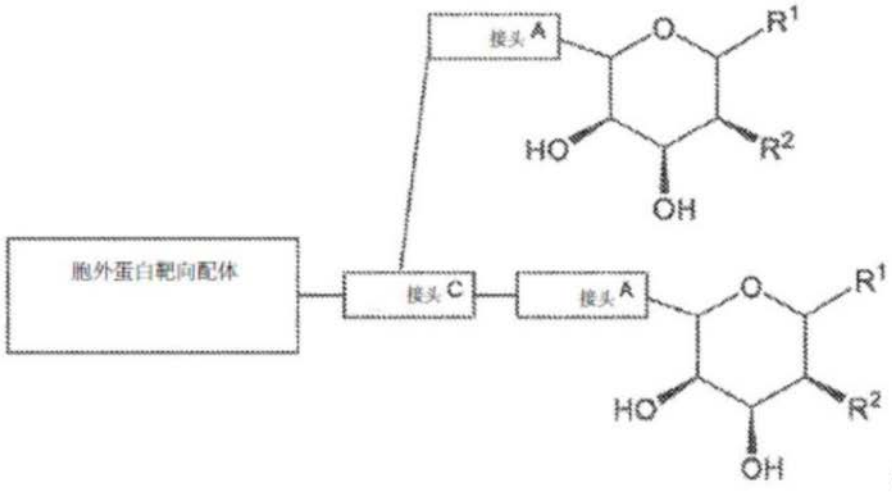
(IV-Bi),



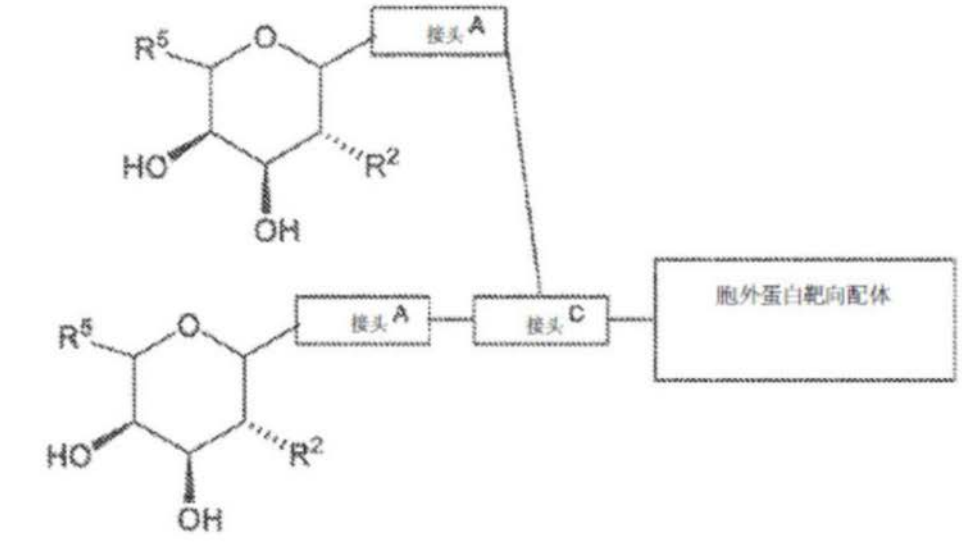
(IV-d-Bi),



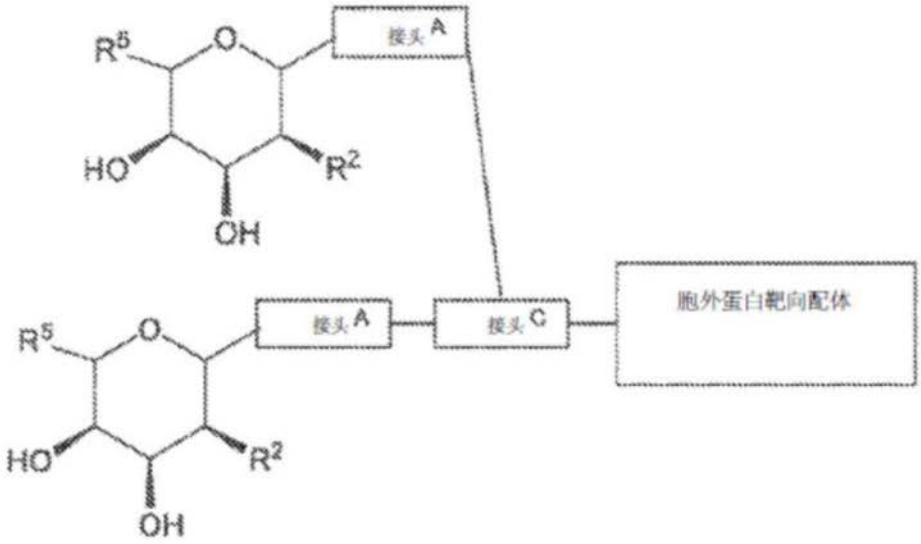
(V-Bi),



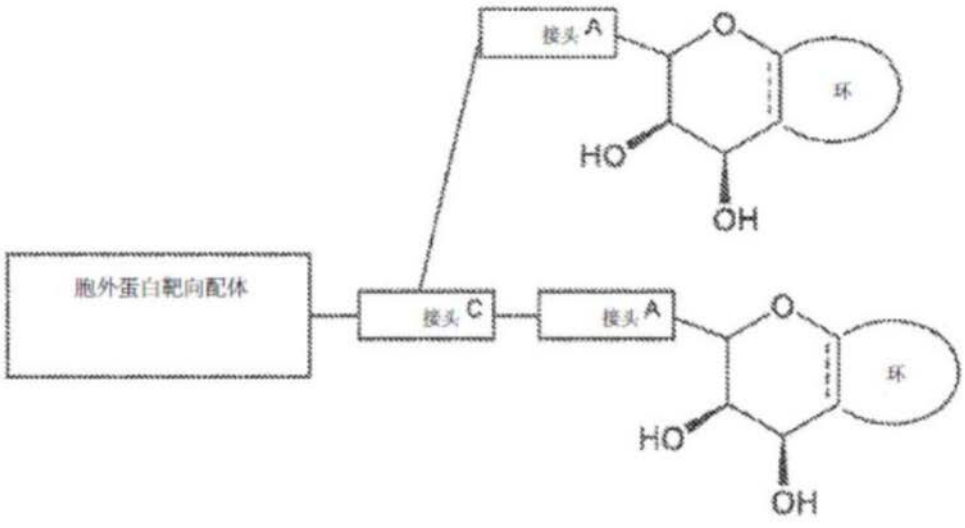
(V-d-Bi),



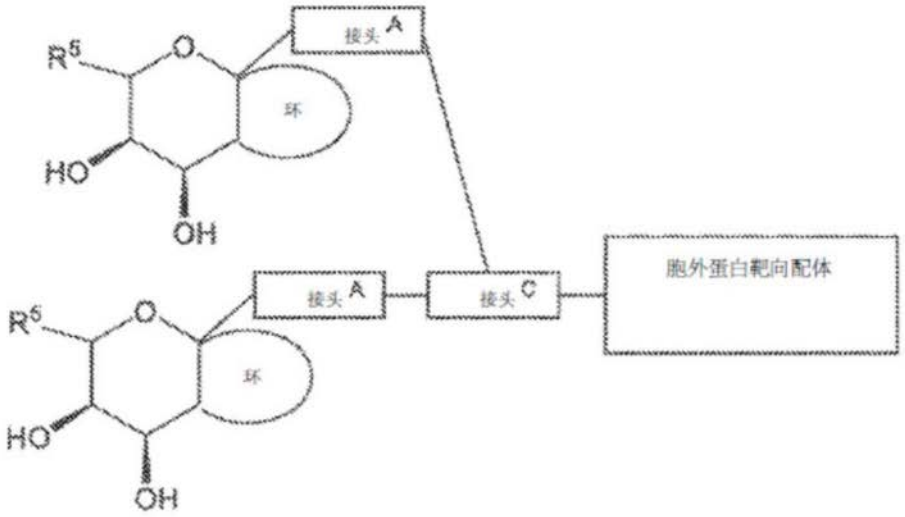
(VI-Bi),



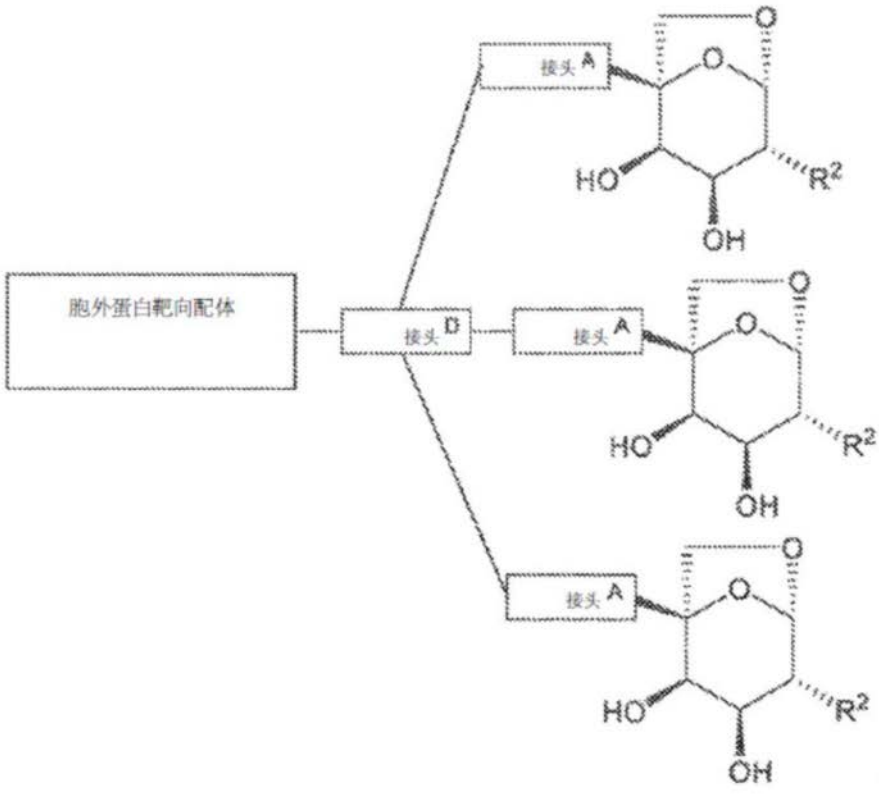
(VI-d-Bi),



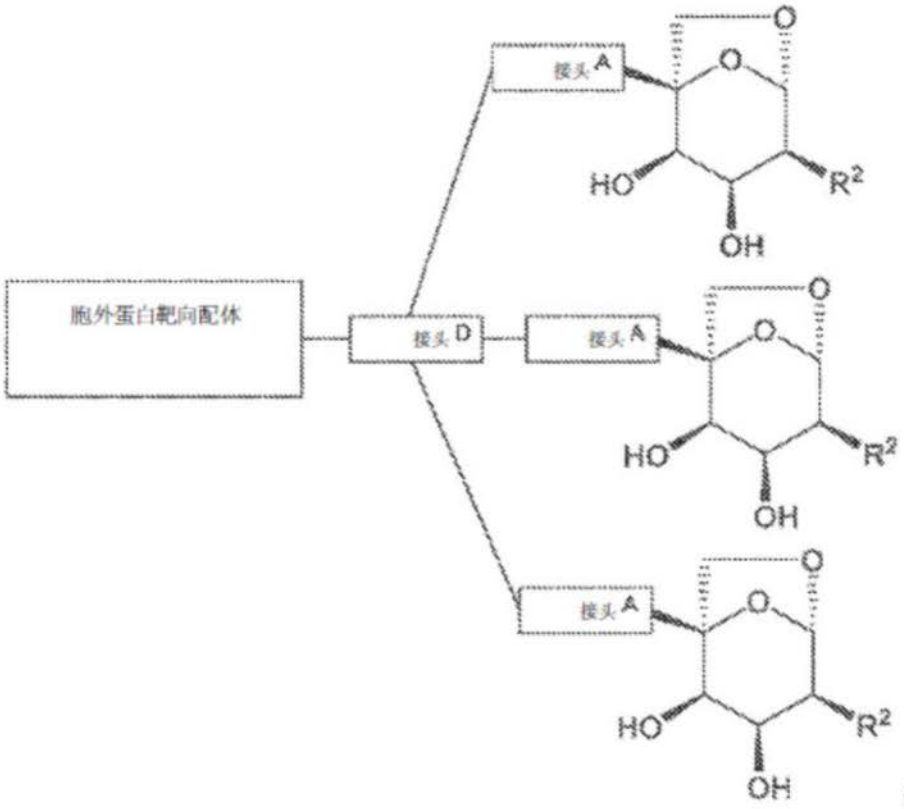
(VII-Bi),


接头 A
R5
O
环
HO
OH
接头 A
接头 C
胞外蛋白靶向配体
R5
O
环
HO
OH

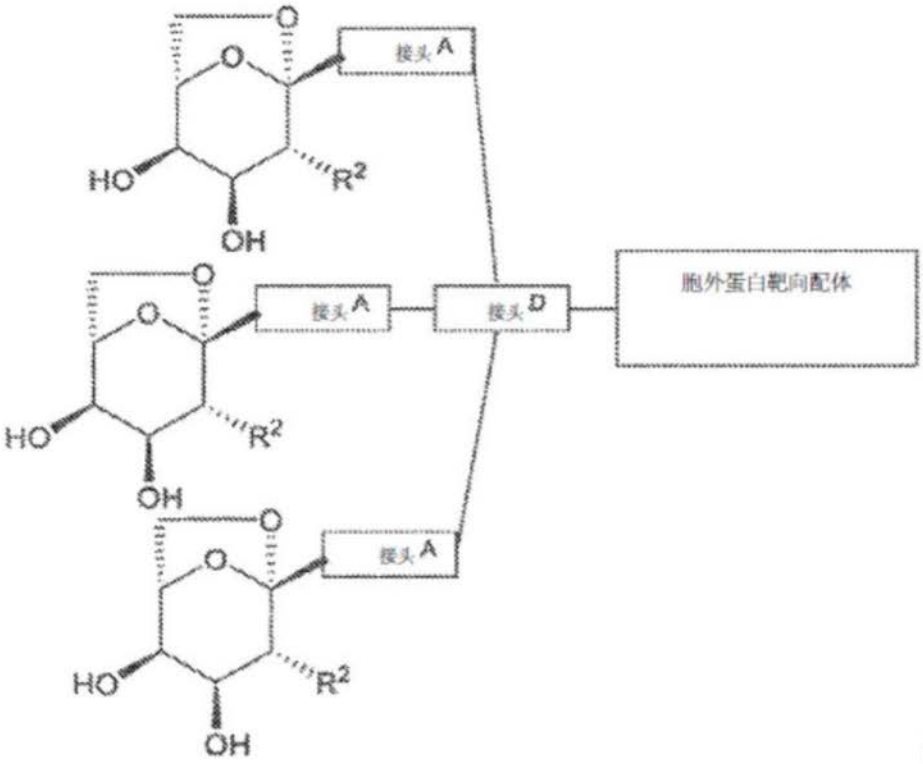
(VIII-Bi)、


胞外蛋白靶向配体
接头 D
接头 A
O
O
HO
R2
OH
接头 A
O
O
HO
R2
OH
接头 A
O
O
HO
R2
OH

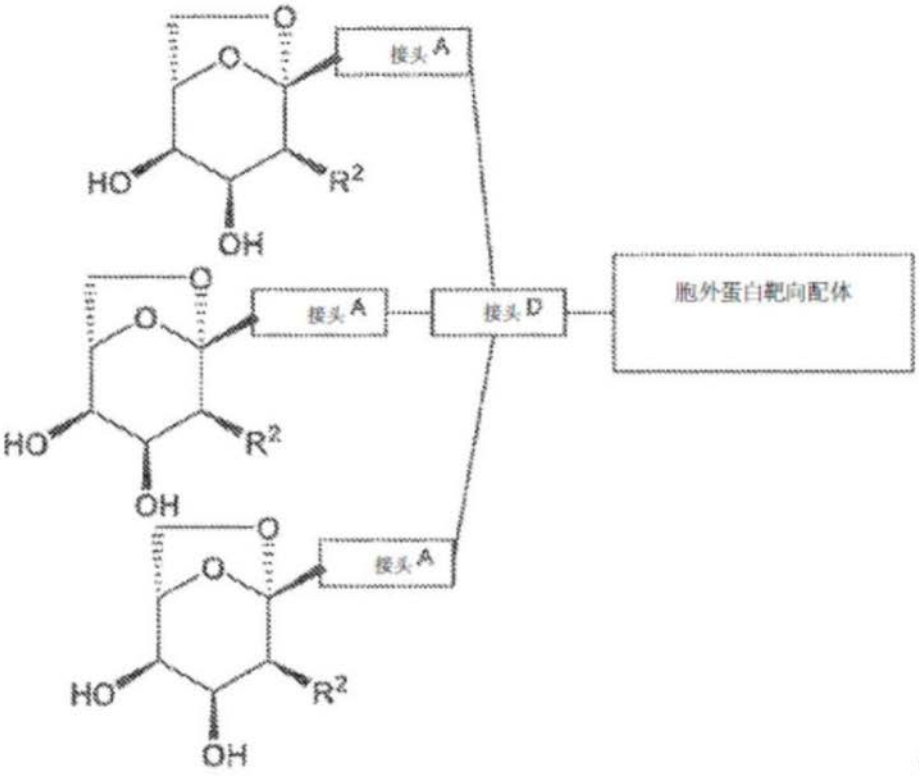
(I-Tri)、


胞外蛋白靶向配体
接头D
接头A
接头A
接头A
HO
R2
OH

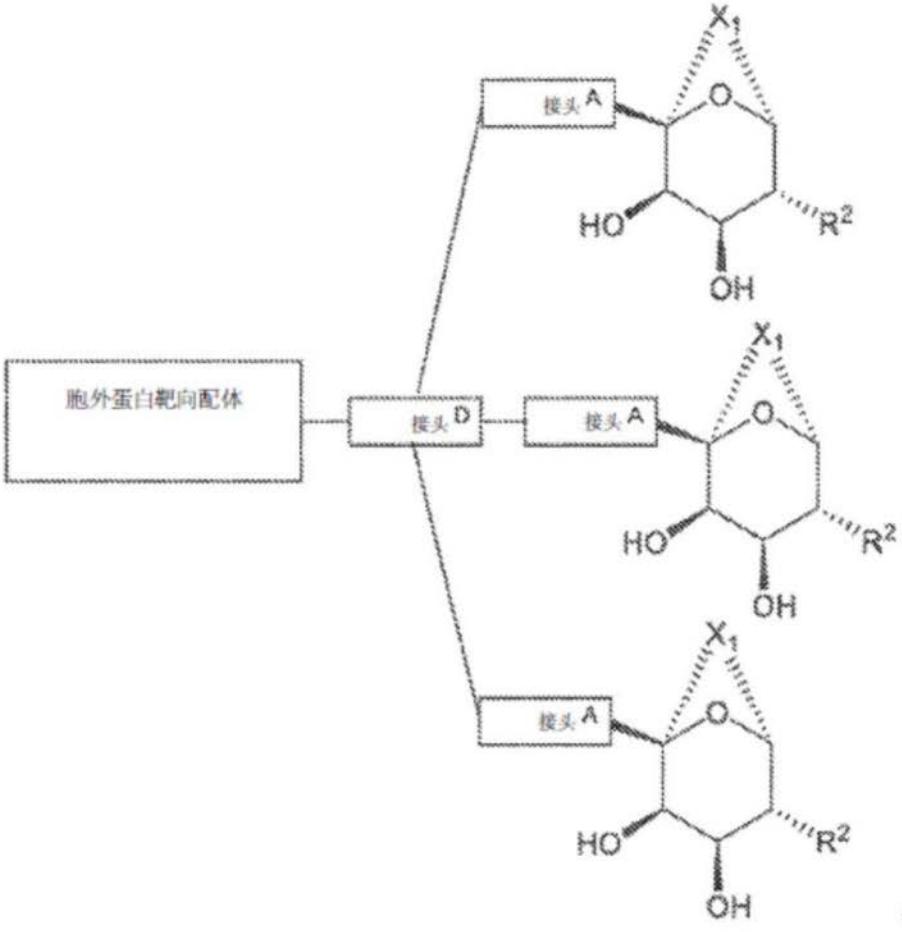
(I-d-Tri),


接头A
接头A
接头A
接头D
胞外蛋白靶向配体
HO
R2
OH

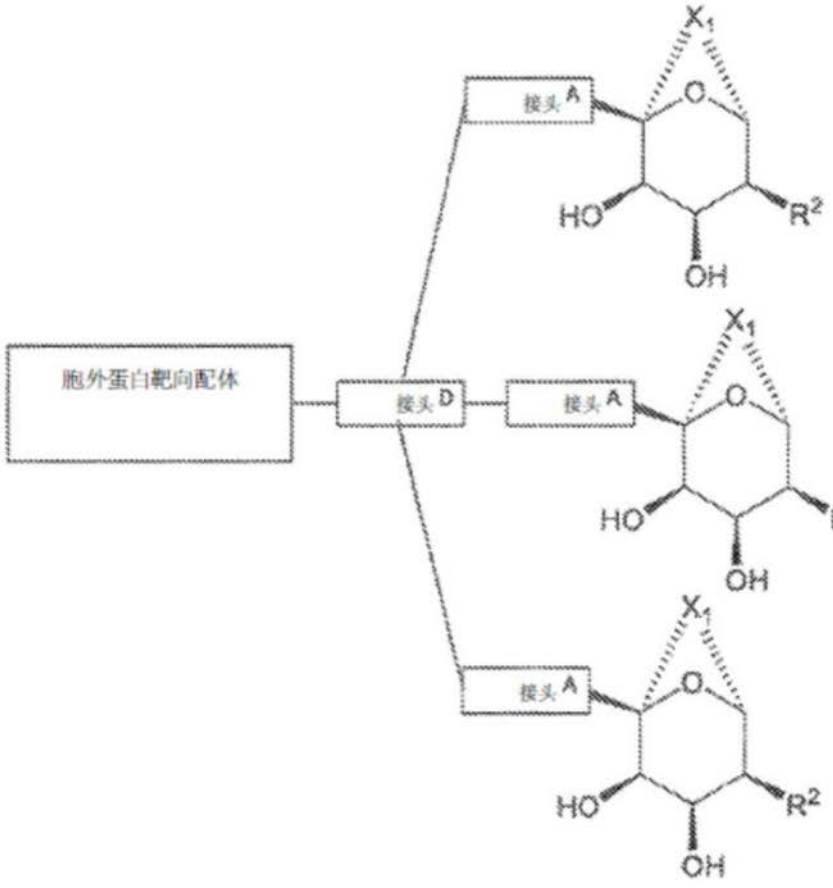
(II-Tri),



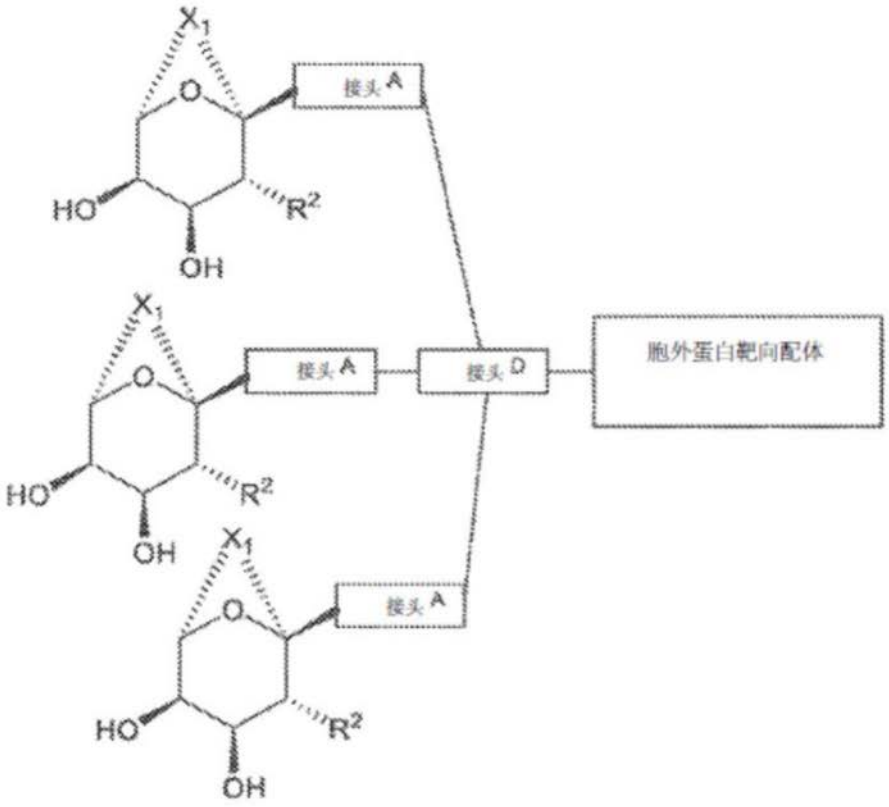
(II-d-Tri),



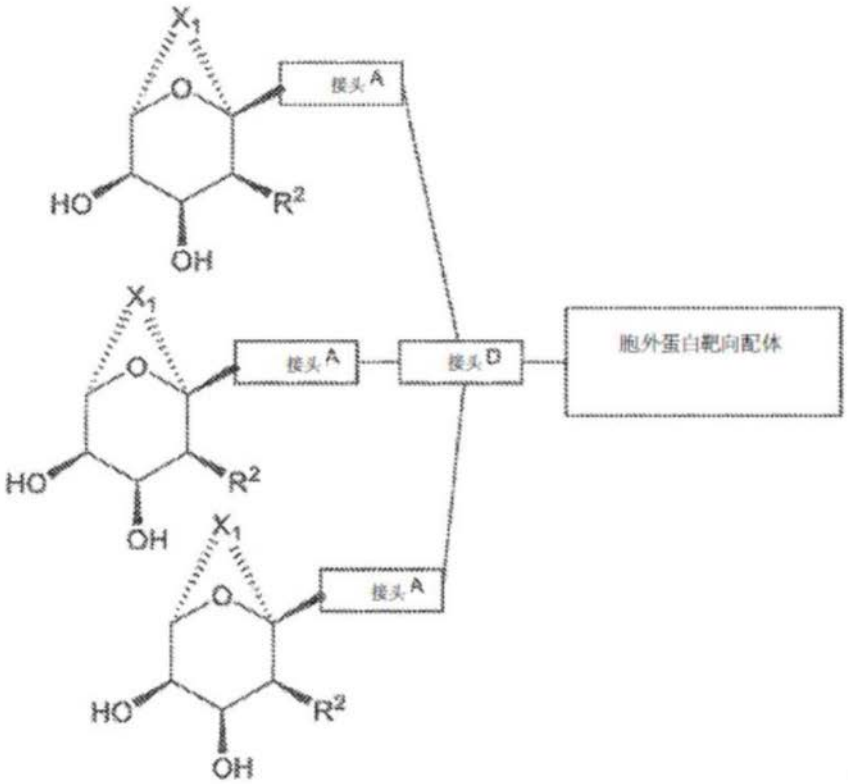
(III-Tri),



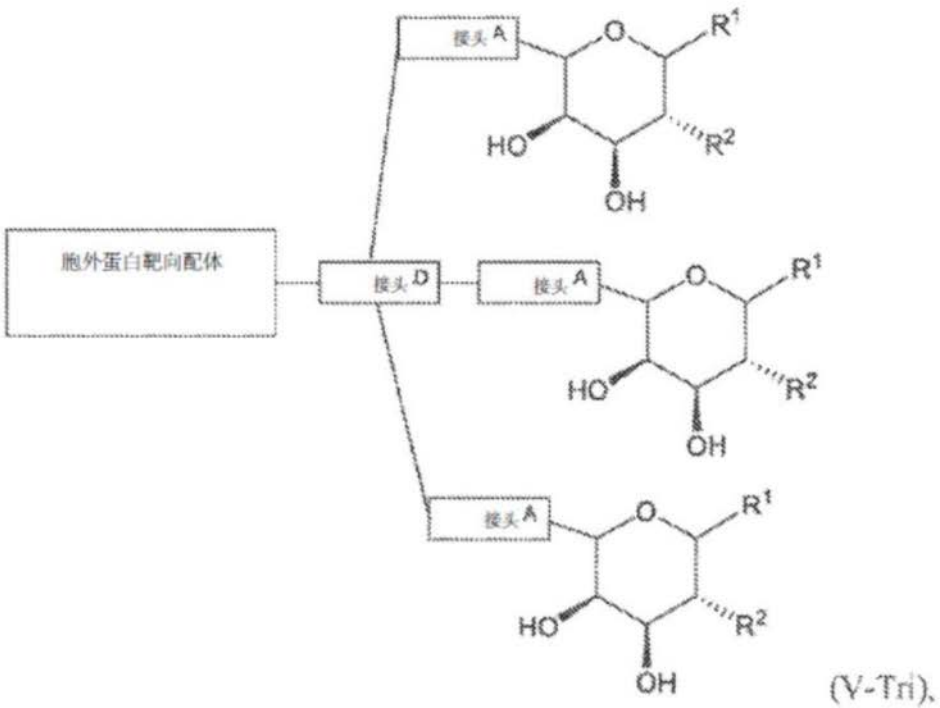
(III-d-Tri),



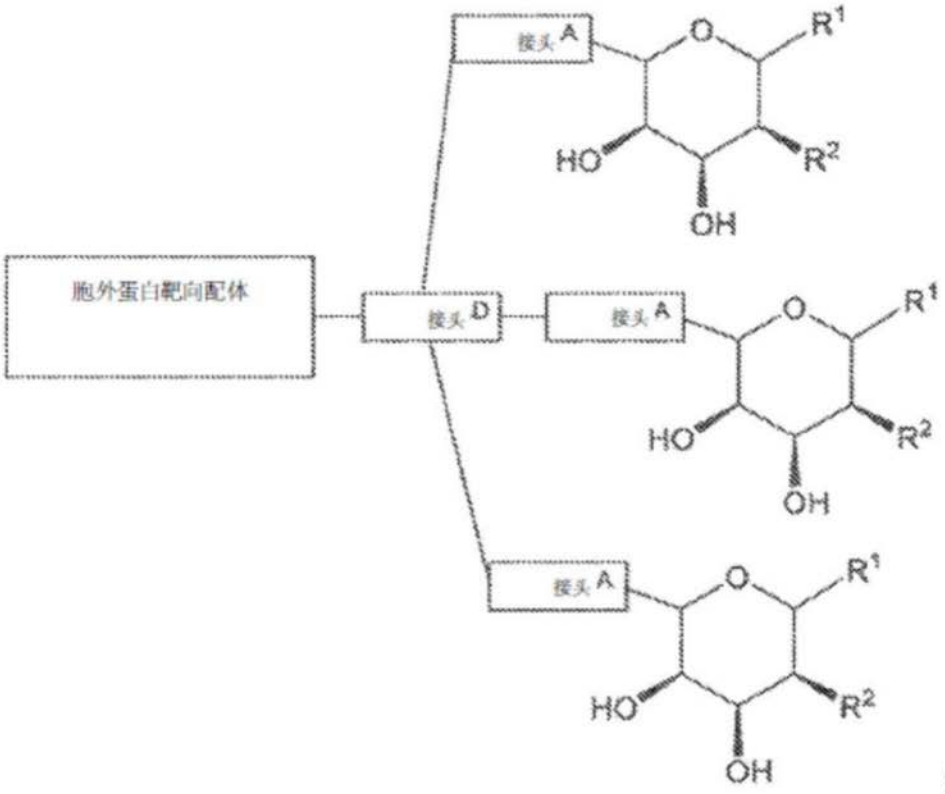
(IV-Tri),


X1
O
接头A
HO
R2
OH
接头A
接头D
胞外蛋白靶向配体
X1
O
HO
R2
OH
接头A
X1
O
HO
R2
OH

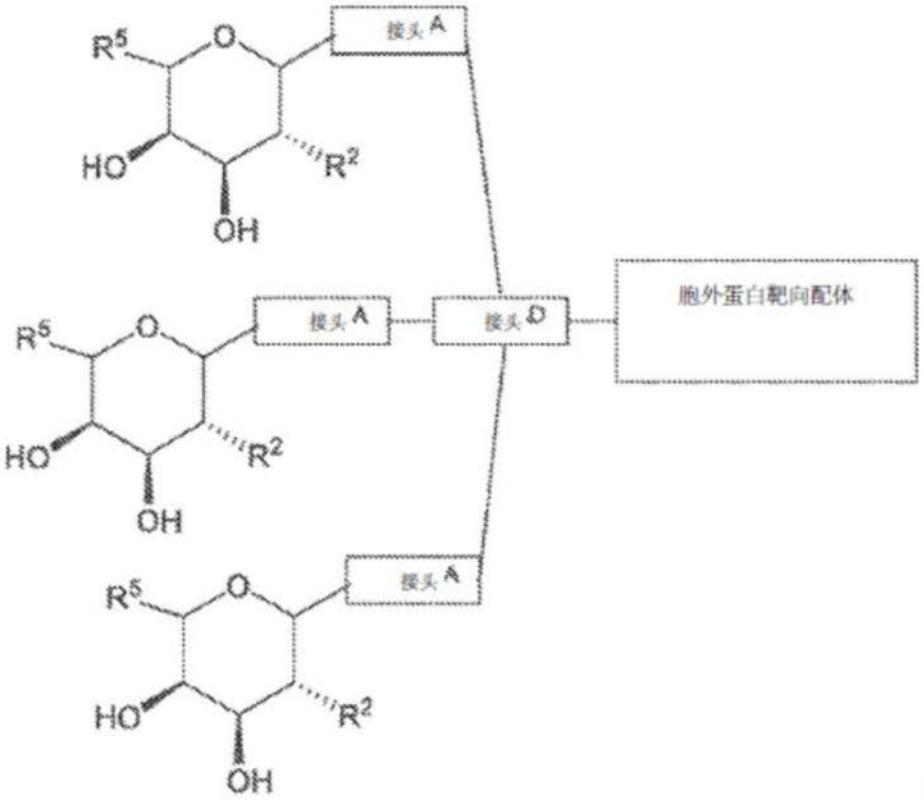
(IV-d-Tri),


接头A
O
R1
HO
R2
OH
胞外蛋白靶向配体
接头D
接头A
O
R1
HO
R2
OH
接头A
O
R1
HO
R2
OH

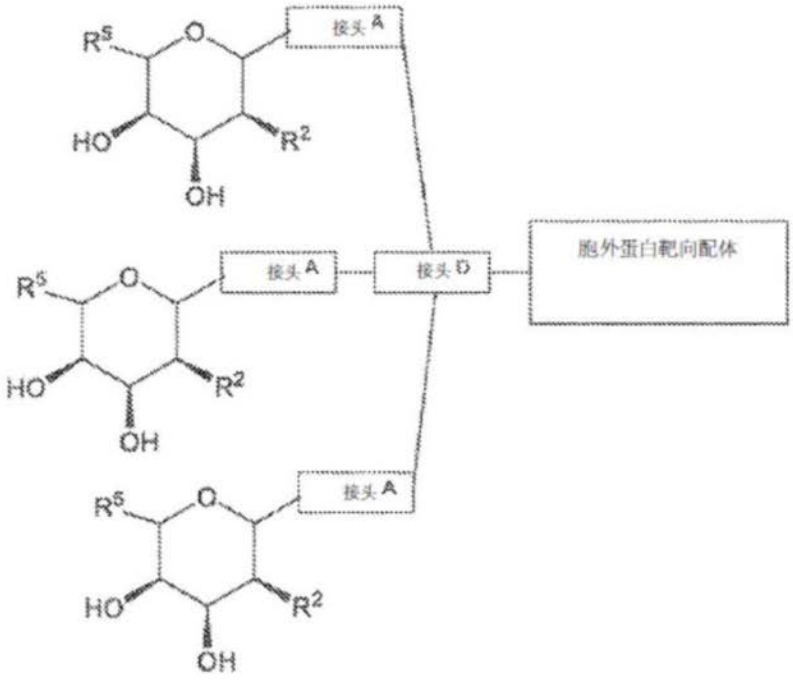
(V-Tri),


接头A
O
R1
HO
R2
OH
胞外蛋白靶向配体
接头D
接头A
O
R1
HO
R2
OH
接头A
O
R1
HO
R2
OH

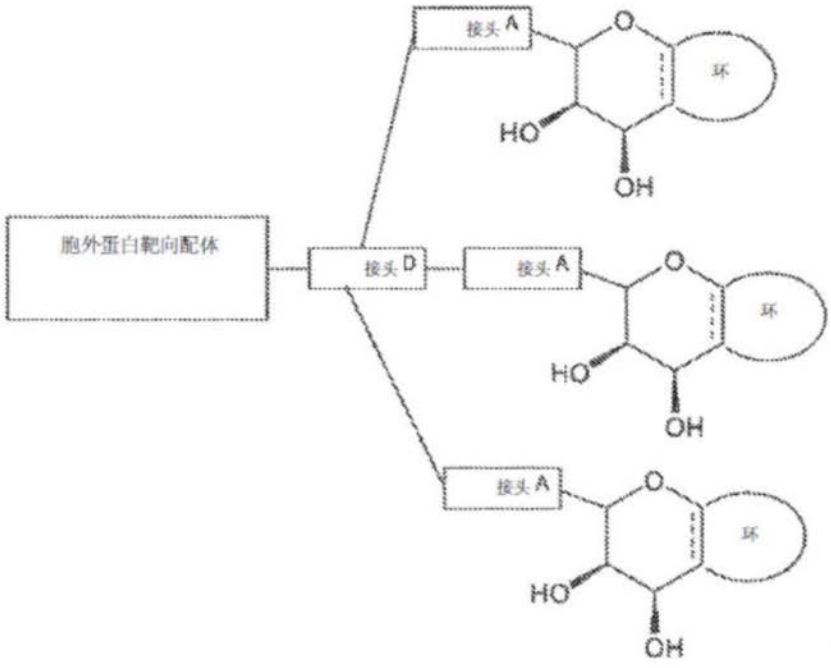
(V-d-Tri),


R5
O
接头A
HO
R2
OH
R5
O
接头A
接头D
胞外蛋白靶向配体
HO
R2
OH
R5
O
接头A
HO
R2
OH

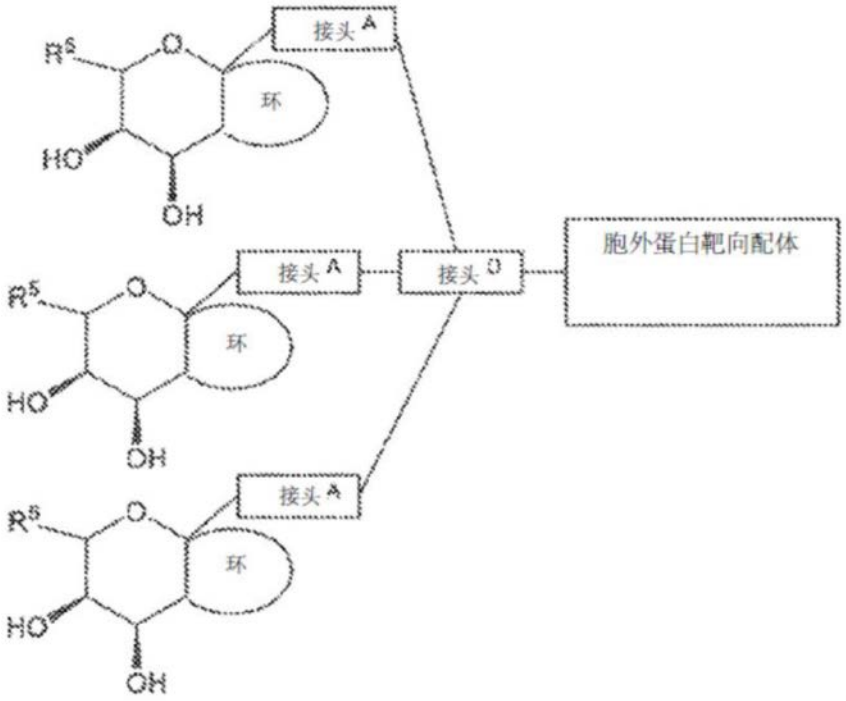
(VI-Tri),



(VI-d-Tri),



(VII-Tri), 或



(VIII-Tα),

其中:

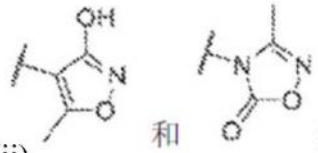
胞外蛋白靶向配体是MIF或IgG结合部分,其分别与对象中的循环MIF或IgG结合,所述循环MIF或IgG中的每一个与疾病状态或状况有关并且待通过所述对象的肝细胞或其它细胞的作用而被去除;

X^1是独立地选自O、S、N(R^6)和C(R^4) (R^4)的1至5个基团,其中如果X^1为1个基团,则X^1是O、S、N(R^6)或C(R^4) (R^4),如果X^1为2个基团,则X^1中不超过1个基团是O、S或N(R^6),如果X^1为3、4或5个基团,则X^1中不超过2个基团是O、S或N(R^6);

R^2选自

(i)芳基、杂环和杂芳基,所述杂芳基包含1或2个独立地选自N、O和S的杂原子,芳基、杂环和杂芳基中的每一个被1、2、3或4个取代基任选地取代;





和 ;

(ii)

-NR^8-S(O)-R^3.-NR^8-C(S)-R^3,-NR^8-S(O) (NR^6)-R^3,-N=S(O) (R^3)$_2$,

(iii)-NR^8C(O)NR^9S(O)$_2R^3$,-NR^8-S(O)$_2$-R^{10}和-NR^8-C(NR^6)-R^3其中的每一个被1、2、3或4个取代基任选地取代;和

(iv)氢、R^{10}、烷基-C(O)-R^3、-C(O)-R^3、烷基、卤代烷基、-OC(O)R^3和-NR^8-C(O)R^{10};

R^{10}选自芳基、烷基-NR^8-C(O)-R^3、烷基-芳基、含1、2或4个杂原子的烷基-杂芳基、烷基-氰基、烷基-OR^6、烷基-NR^6R^8、NR^8-NR^6-C(O)R^3、NR^8-S(O)$_2$-R^3、烯基、烯丙基、炔基、-NR^6-烯基、-O-烯基、-NR^6-炔基、-NR^6-杂芳基、-NR^6-芳基、-O-杂芳基、-O-芳基和-O-炔基,R^{10}中的每

一个被1、2、3或4个取代基任选地取代；

R^1和R^5独立地选自氢、杂烷基、C_0-C_6烷基-氰基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、F、Cl、Br、I、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环、杂环烷基、卤代烷氧基、-O-烯基、-O-炔基、C_0-C_6烷基-OR^6、C_0-C_6烷基-SR^6、C_0-C_6烷基-NR^6R^7、C_0-C_6烷基-$C(O)R^3$、C_0-C_6烷基-$S(O)R^3$、C_0-C_6烷基-$C(S)R^3$、C_0-C_6烷基-$S(O)_2R^3$、C_0-C_6烷基-$N(R^8)$-$C(O)R^3$、C_0-C_6烷基-$N(R^8)$-$S(O)R^3$、C_0-C_6烷基-$N(R^8)$-$C(S)R^3$、C_0-C_6烷基-$N(R^8)$-$S(O)_2R^3$、C_0-C_6烷基-O-$C(O)R^3$、C_0-C_6烷基-O-$S(O)R^3$、C_0-C_6烷基-O-$C(S)R^3$、-N=S(O)$(R^3)_2$、C_0-C_6烷基N_3和C_0-C_6烷基-O-$S(O)_2R^3$，其中的每一个被1、2、3或4个取代基任选地取代；

R^3在每次出现时独立地选自氢、烷基、杂烷基、卤代烷基(包括-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F和-CF_2CF_3)、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环、-OR^8和-NR^8R^9；

R^4在每次出现时独立地选自氢、杂烷基、烷基、卤代烷基、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环、-OR^6、-NR^6R^7、$C(O)R^3$、$S(O)R^3$、$C(S)R^3$和$S(O)_2R^3$；

R^6和R^7在每次出现时独立地选自氢、杂烷基、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基、芳基、卤代烷基、杂芳基、杂环、-烷基-OR^8、-烷基-NR^8R^9、$C(O)R^3$、$S(O)R^3$、$C(S)R^3$和$S(O)_2R^3$；

R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢、杂烷基、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和杂环；

环是3-8元稠环基团，其被1、2、3或4个取代基任选地取代；

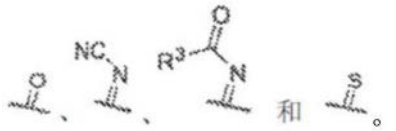
每一个接头^{A}是将所述ASGPR配体共价连接至接头^{B}的键或部分；

接头^{B}是将接头^{A}共价连接至胞外蛋白靶向配体的键或部分；

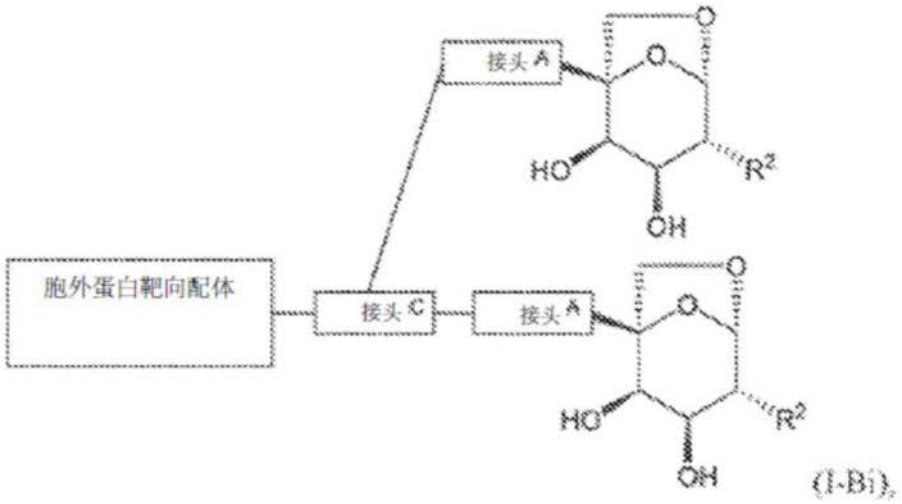
接头^{C}是将每一个接头^{A}连接至所述胞外蛋白靶向配体的化学基团；

接头^{D}是将每一个接头^{A}连接至所述胞外蛋白靶向配体的化学基团；并且

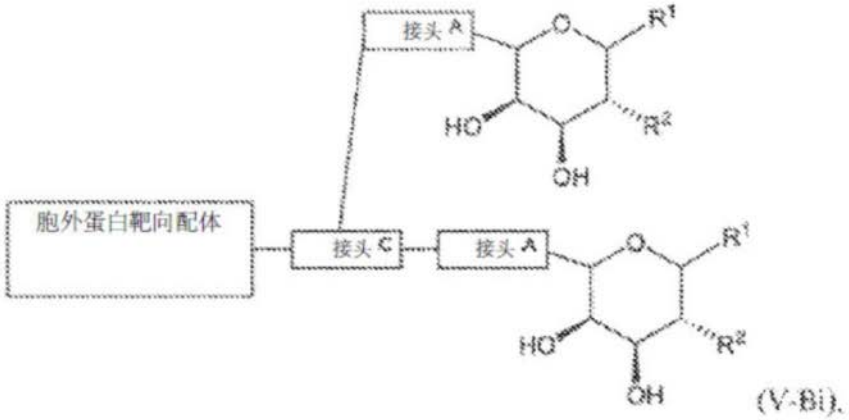
其中，当R^2是NR^6-烯基、-NR^6-炔基、-NR^8-$C(O)R^{10}$、-NR^8-$S(O)_2$-烯基、-NR^8-$S(O)_2$-炔基、-NR^6-杂芳基或-NR^6-芳基时，则胞外蛋白靶向配体不包括寡核苷酸；并且

只要价允许，使得产生稳定的化合物，所述任选的取代基选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、-OR^6、F、Cl、Br、I、-NR^6R^7、杂烷基、氰基、硝基、$C(O)R^3$、和。

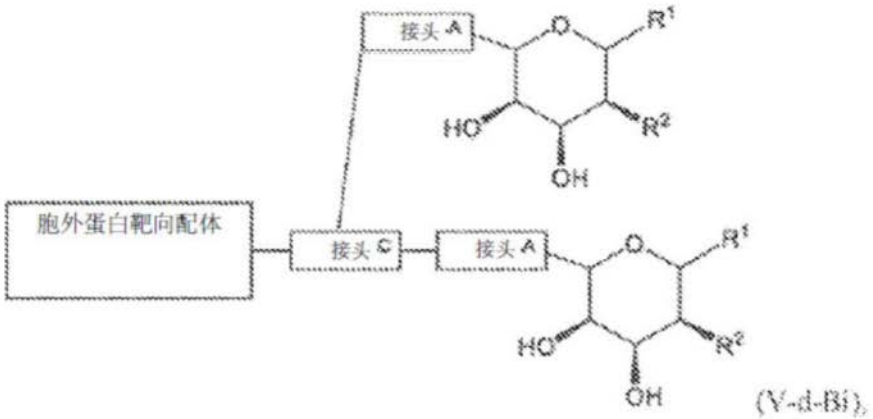
2.根据权利要求1所述的双功能化合物，其选自：


胞外蛋白靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
HO
OH
R2
O

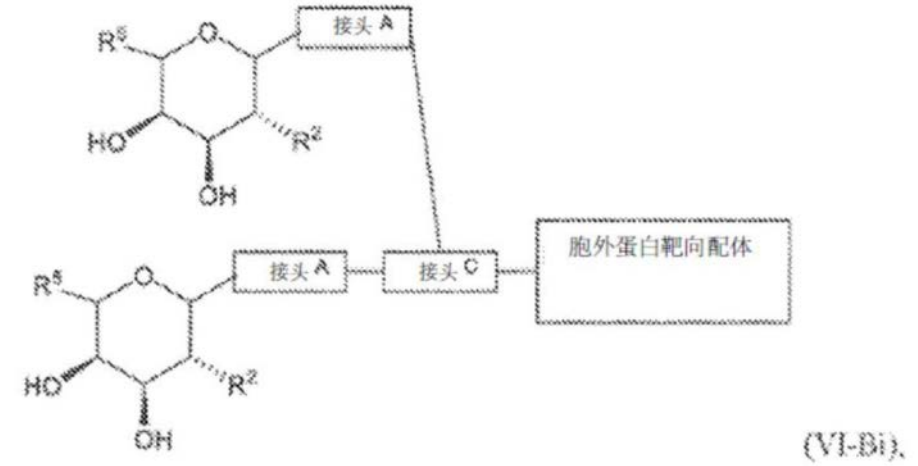
(I-Bi),


胞外蛋白靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
HO
OH
R1
R2
O

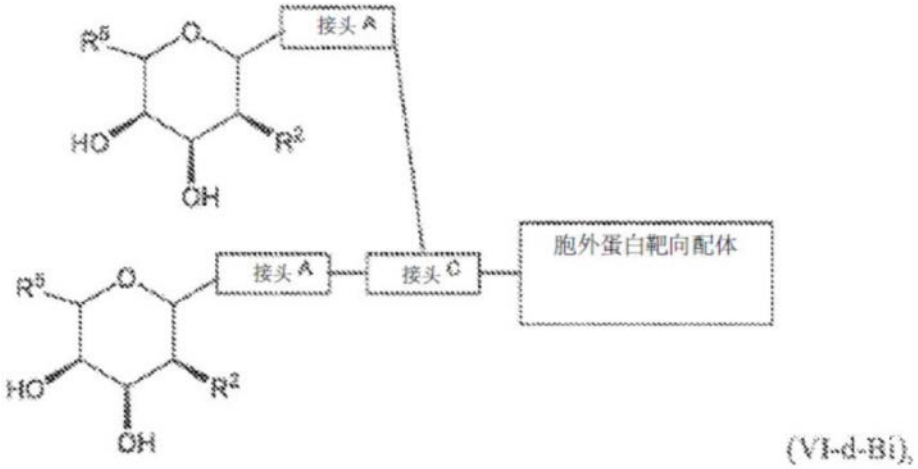
(V-Bi),


胞外蛋白靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
HO
OH
R1
R2
O

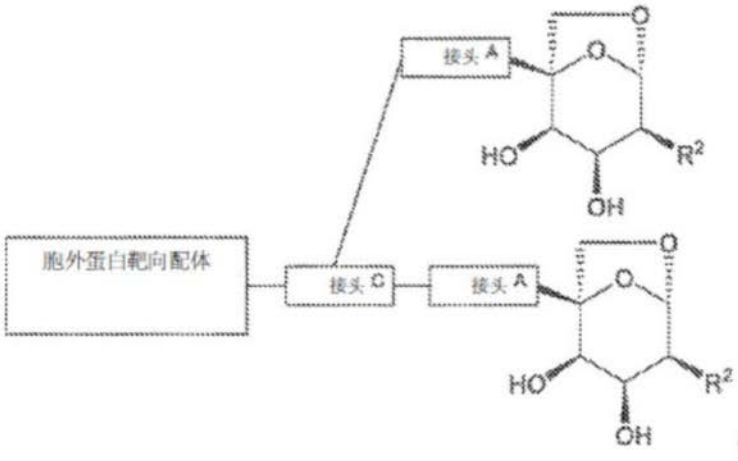
(V-d-Bi),



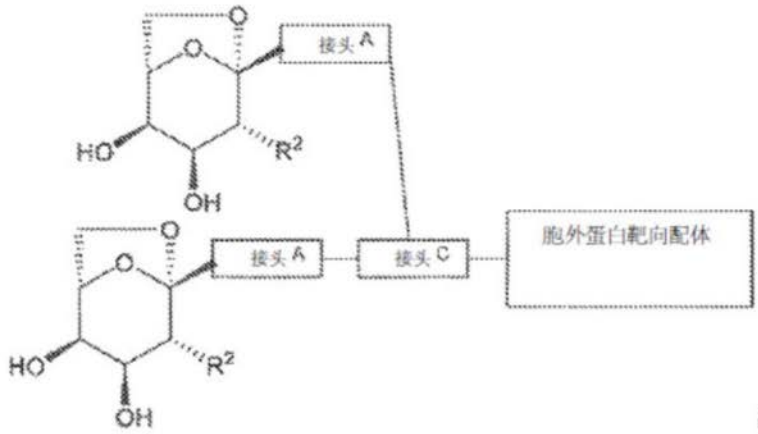
(VI-Bi),



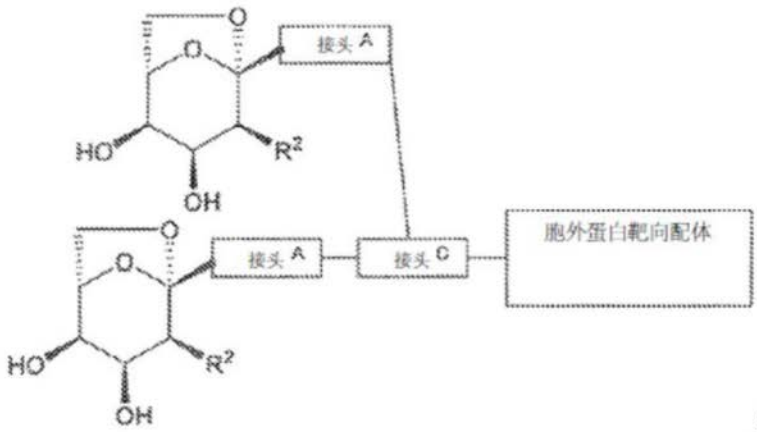
(VI-d-Bi),



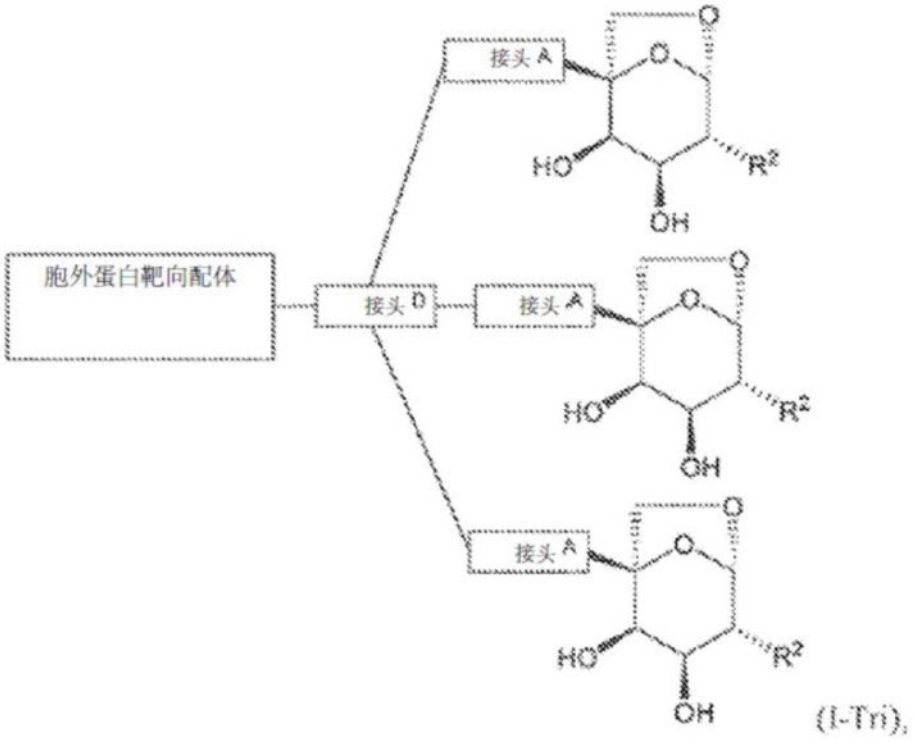
(I-d-Bi),

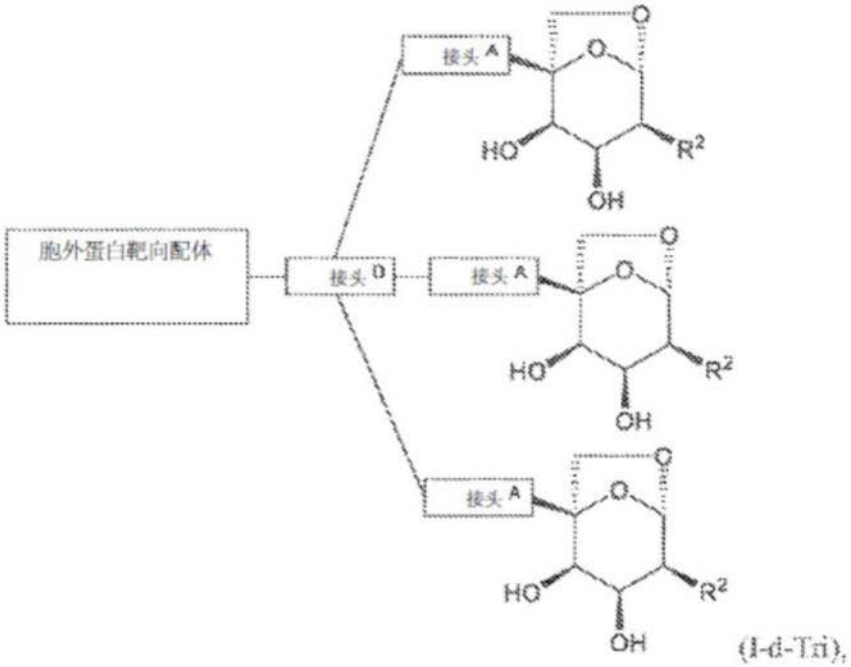


(II-Bi),

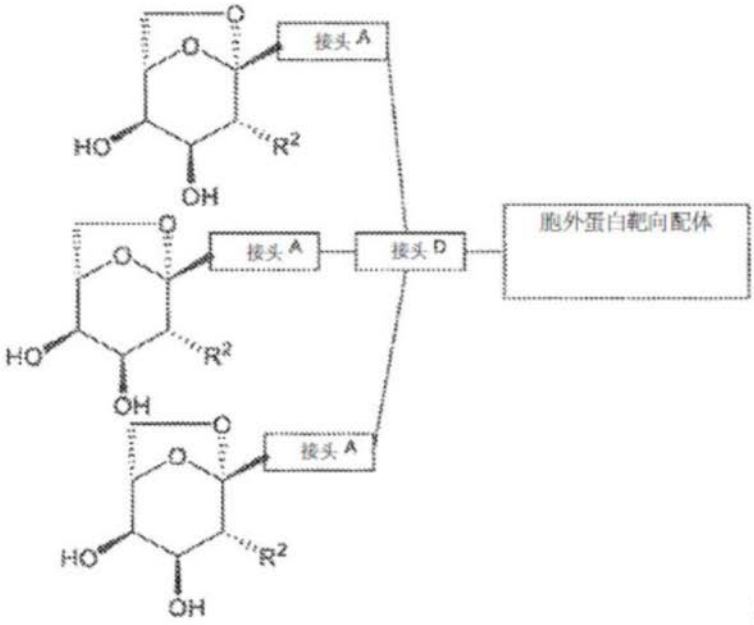


(II-d-Bi),

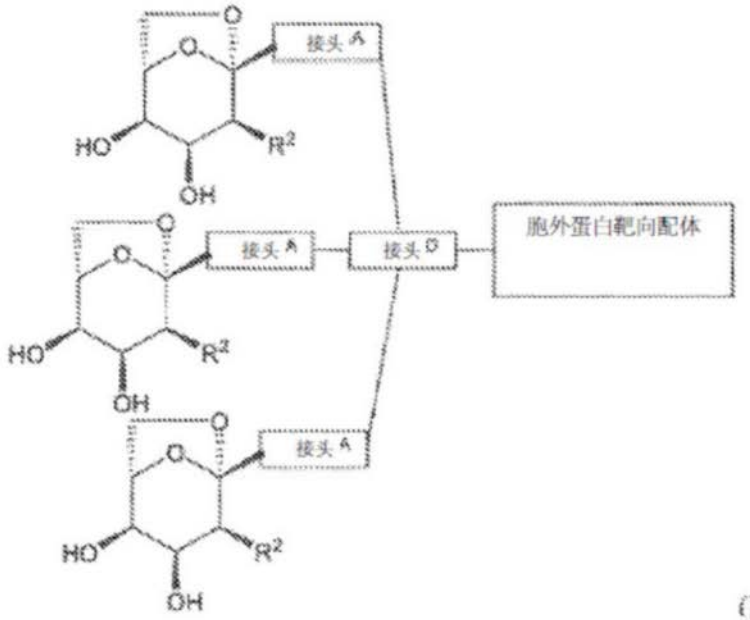

胞外蛋白靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
接头 A
HO
R2
OH
(I-Tn),


胞外蛋白靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
接头 A
HO
R2
OH

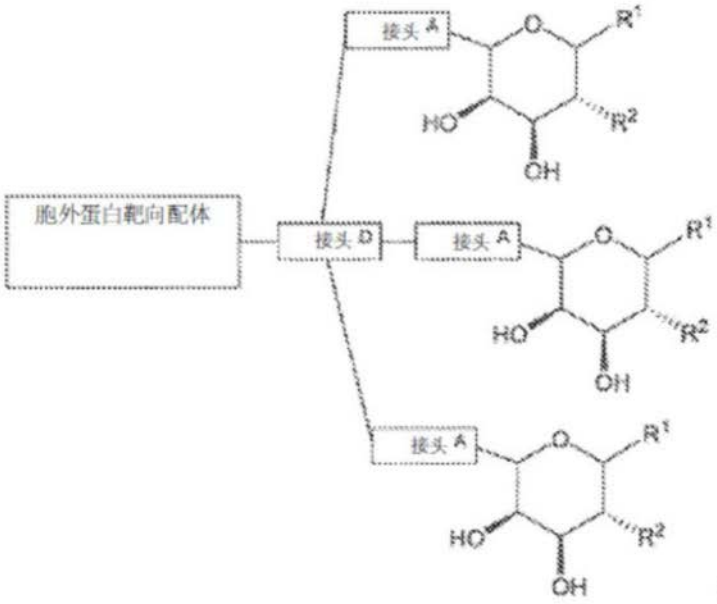
(I-d-Tri),


接头 A
接头 A
接头 D
胞外蛋白靶向配体
接头 A
HO
R2
OH

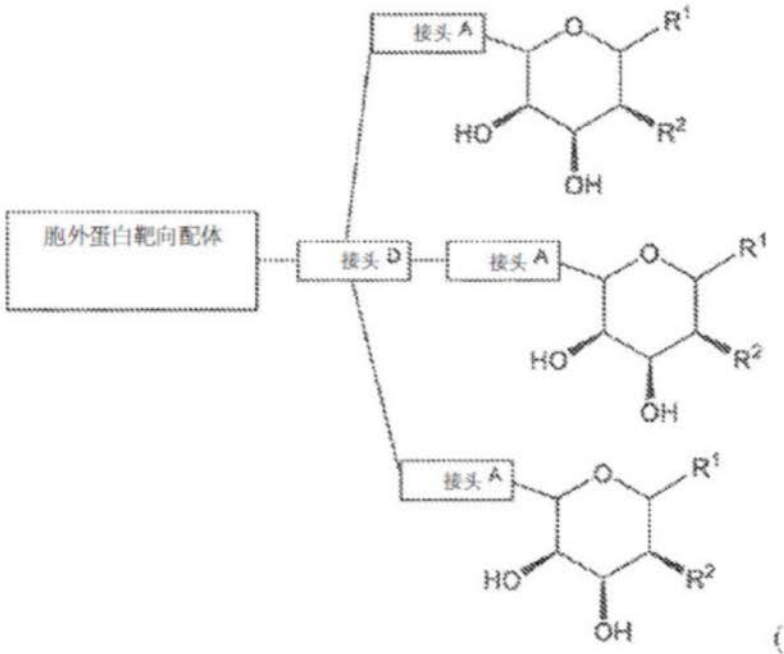
(II-Tri),


接头 A
接头 A
接头 D
胞外蛋白靶向配体
接头 A
HO
R2
OH

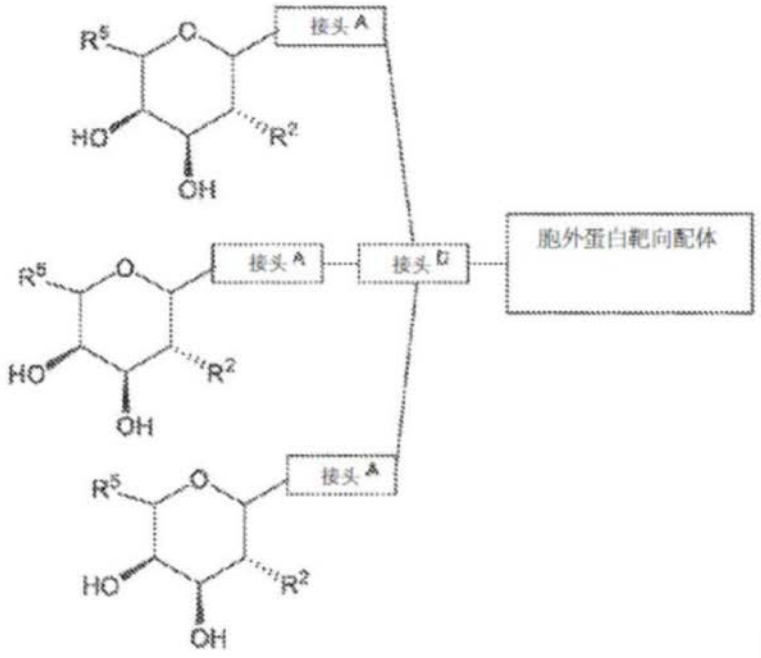
(II-d-Tri),


接头 A
胞外蛋白靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
HO
R1
R2
OH

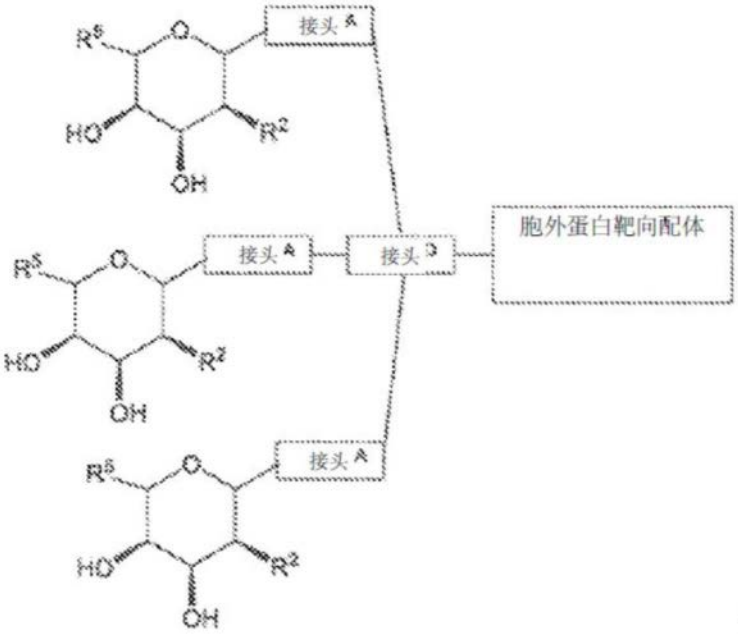
(V-Tri),



(V-d-Tri),

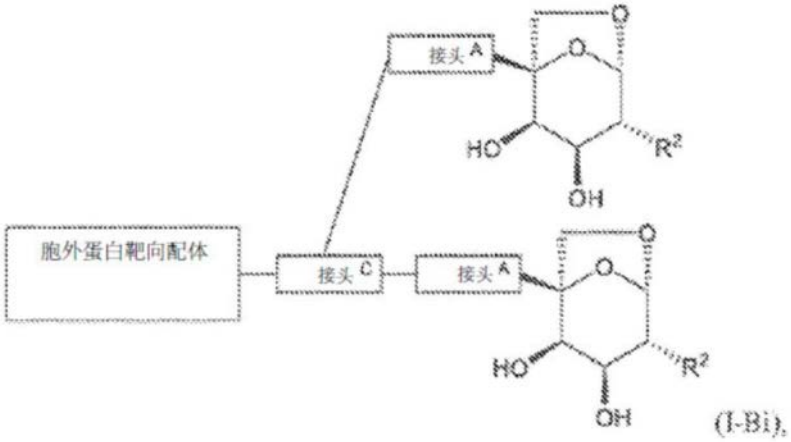


(VI-Tri), 和

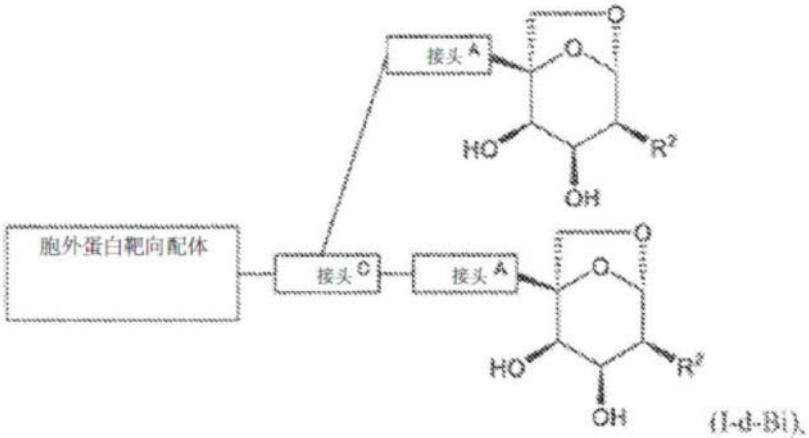


(VI-d-Tri)。

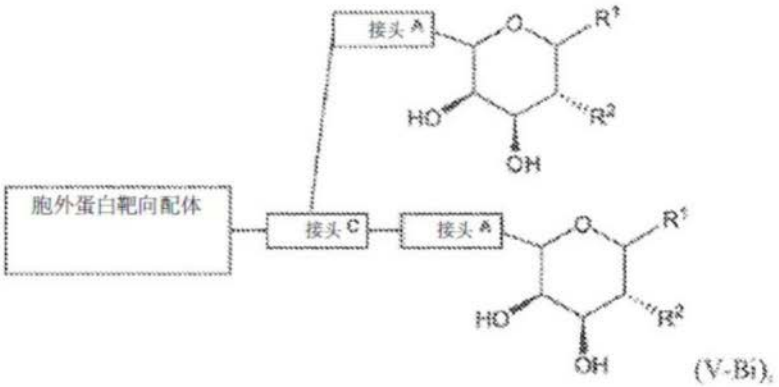
3.根据权利要求1所述的双功能化合物,其选自:



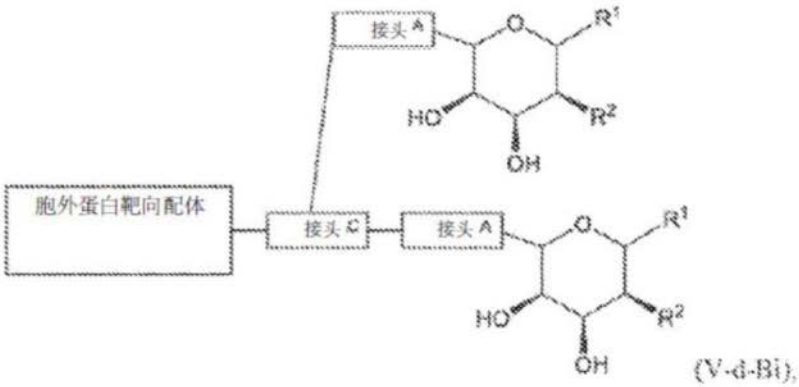
(I-Bi),



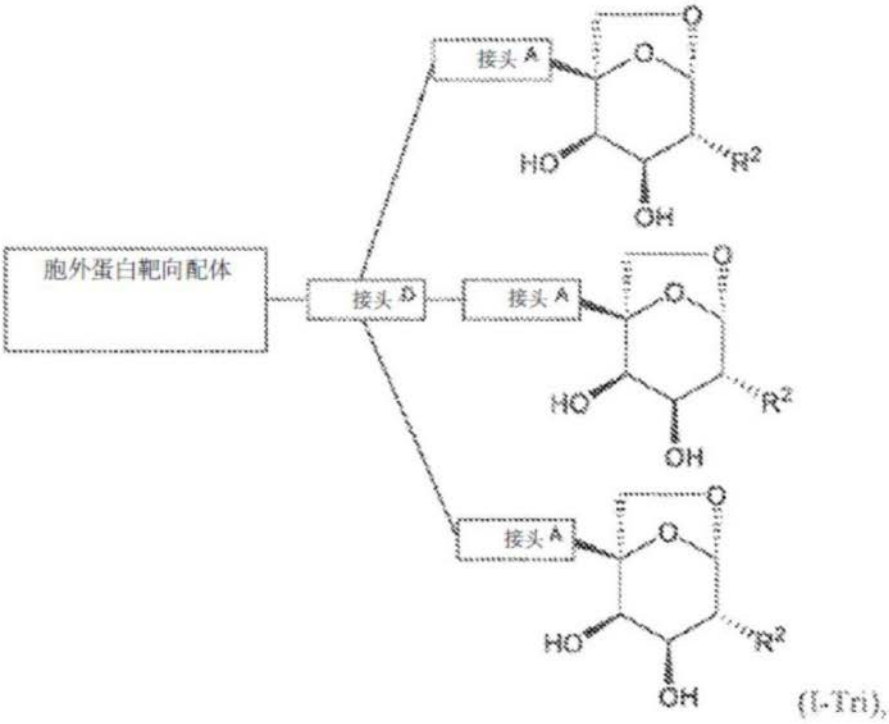
(I-d-Bi),



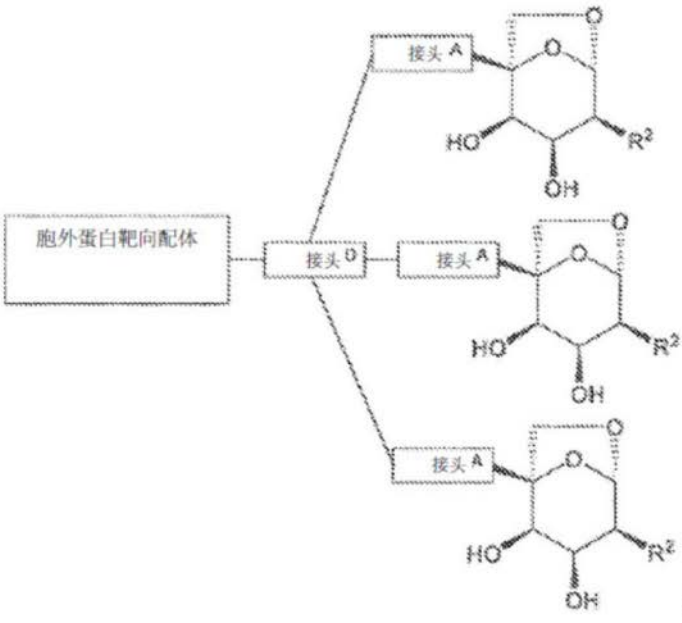
(V-Bi),



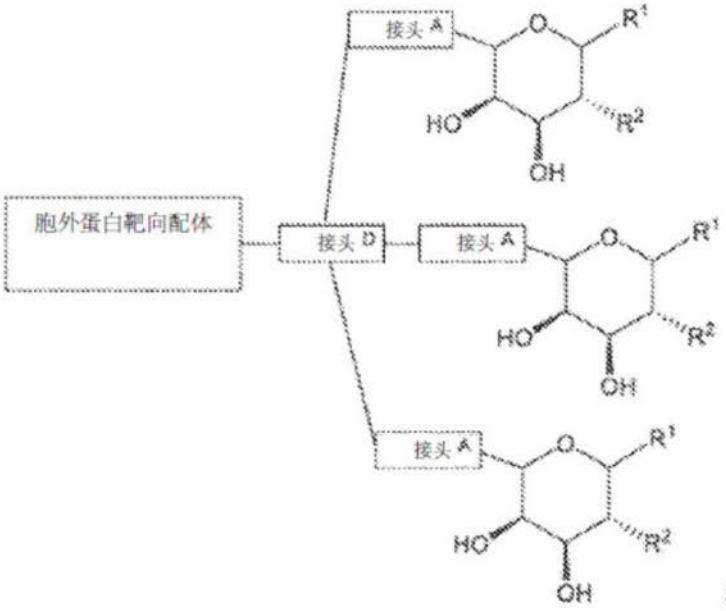
(V-d-Bi),



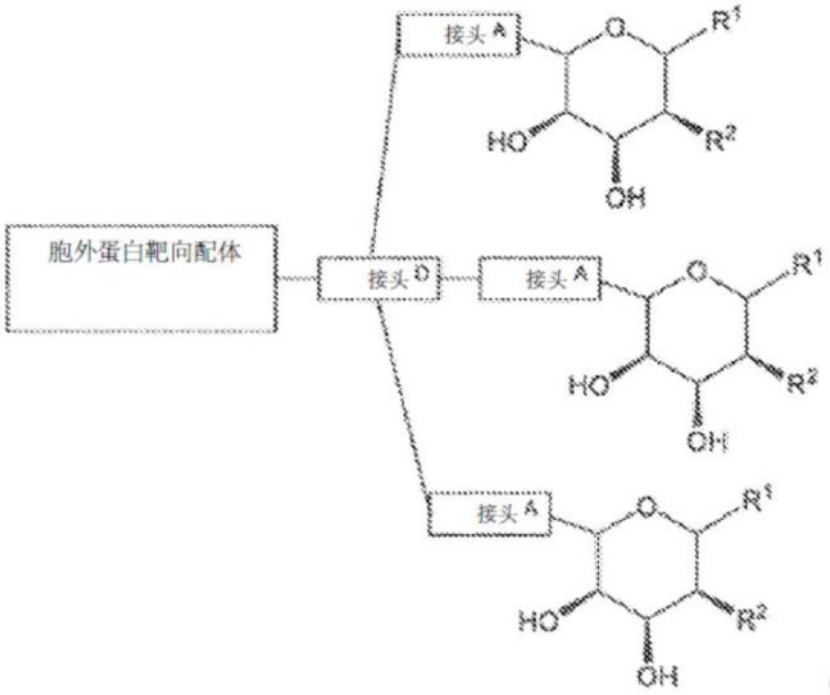
(I-Tri),


胞外蛋白靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
接头 A
HO
OH
R2

(I-d-Tn),


胞外蛋白靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
接头 A
HO
OH
R1
R2

(V-Tn)，和



(V-d-Tn)。

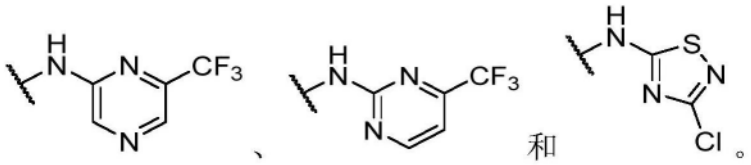
4.根据权利要求1-3中任一项所述的双功能化合物,其中R^1是H.

5.根据权利要求1至4中任一项所述的双功能化合物,其中R^2是R^{10}。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的双功能化合物,其中R^{10}是-NR^6-杂芳基。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的双功能化合物,其中R^6是H。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的双功能化合物,其中-NR^6-杂芳基选自:

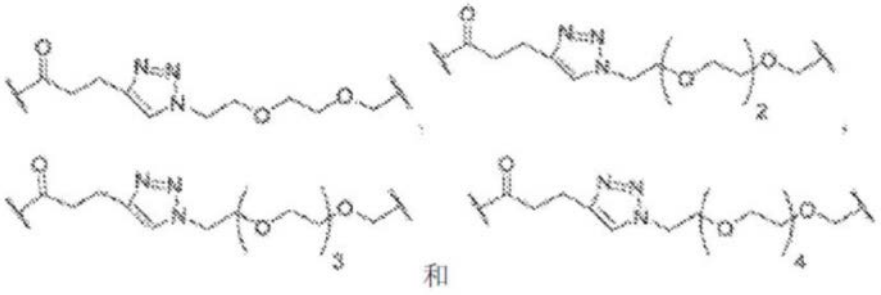


、 和 。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的双功能化合物,其中所述胞外蛋白靶向配体是MIF结合部分。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的双功能化合物,其中所述胞外蛋白靶向配体是IgG结合部分。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的双功能化合物,其中接头^{A}选自



和 。

12.药物组合物,其包括治疗有效量的根据权利要求1至11中任一项的双功能化合物组合药学上可接受的载剂、添加剂或赋形剂,任选地进一步包括另外的生物活性剂,所述另外的生物活性剂有效治疗、改善和/或预防患者或对象中的或与所述患者或对象中的MIF或

IgG的上调相关联的癌症、自身免疫性疾病或炎性疾病。

13.根据权利要求12所述的组合物,其中另外的抗癌剂选自:依维莫司、曲贝替定、阿布烷、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、因扎妥雷、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、奥罗拉激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点-1或2抑制剂、焦点粘连激酶抑制剂、Map激酶激酶(mek)抑制剂、VEGF诱捕抗体、培美曲塞、厄洛替尼、达沙替尼、尼洛替尼、德卡坦尼、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、洛拉曲克、azd2171、巴他布林、奥法木单抗(Arzerra)、扎木单抗、艾特咔林、粉防己碱、鲁比特康、替米利芬、奥利默森、塔西单抗、易普利姆玛、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$KRX-0402、硫蒽酮、LY 317615、纽落递、维特斯朋、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗米地辛、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、伊立替康、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞里西利;PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-,二钠盐,七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸托来米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(二乙基己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、共轭雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258,);3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吲哚基]-喹诺酮、瓦他拉尼、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(Bu t)6,Azgly 10](焦-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2乙酸酯的乙酸盐[$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$-$(C_2H_4O_2)_X$,其中x=1至2.4]、乙酸戈舍瑞林、乙酸亮丙瑞林、扑酸曲普瑞林、乙酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、乙酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、乙酸甲地孕酮、CP-724714;TAK-165、HKI-272、厄洛替尼、拉帕替尼、卡奈替尼、ABX-EGF抗体、爱必妥、EKB-569、PKI-166、GW-572016、洛那法尼、BMS-214662、替吡法尼;氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、安沙可林、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、道诺霉素、二乙基己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、格列卫、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠、氨甲喋呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普卡霉素、卟吩姆、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲菌素、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替哌、维甲酸、长春地辛、13-顺式-视黄酸、苯丙氨酸芥子气、尿嘧啶氮芥、雌莫司汀、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、脱氧柯福霉素、骨化三醇、戊柔比星、光辉霉素、长春花碱、长春瑞滨、托泊替康、雷佐生、马司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、血管抑素、维塔辛、屈洛昔芬、碘昔芬、安体舒通、非那雄胺、西米替丁、曲妥珠单抗、地尼白介素、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇、伊立替康、托泊替康、阿霉素、多西他赛、长春瑞滨、贝伐单抗、西妥昔单抗、无聚氧乙烯蓖麻油的紫杉醇、埃博霉素

B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-O-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、达贝泊汀、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸、强的松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇干扰素α-2a、干扰素α-2a、聚乙二醇干扰素α-2b、干扰素α-2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白介素-11、右雷佐生、阿仑单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基泼尼松龙、替伊莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲基蜜胺、贝沙罗汀、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、依替膦酸盐、米托坦、环孢素、脂质体道诺霉素、Edwina-天冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦、奈妥吡坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、苯海拉明、羟嗪、胃复安、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲基泼尼松龙、普鲁氯嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、乙二醇化非格司亭、促红细胞生成素、依泊汀α和达贝泊汀α、维罗非尼、PD-L1检查点抑制剂、PD-1检查点抑制剂或CTLA-4检查点抑制剂。

14.去除患者或对象中过量的循环MIF或IgG的方法,所述方法包括向所述患者或对象施用治疗有效量的根据权利要求1-11中任一项的双功能化合物。

15.治疗、改善和/或预防患者或对象中与MIF或IgG的上调相关联的疾病状态或状况的方法,所述方法包括向所述患者或对象施用治疗有效量的根据权利要求1-11中任一项的双功能化合物。

16.根据权利要求15所述的方法,其中所述疾病状态或状况是癌症、自身免疫性疾病或炎性疾病。

17.治疗、改善或预防对象或患者中的癌症、自身免疫性疾病或炎性疾病的方法,所述方法包括向所述对象或患者施用治疗有效量的根据权利要求1-11中任一项的双功能化合物。

降解循环蛋白的双功能分子

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年3月15日提交的美国申请号17/695,259的优先权,该申请通过引用以其整体并入本文。

[0003] 关于联邦资助研究的声明

[0004] 本发明是在美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)授予的GM067543和美国陆军医学研究与医用物资部(United States Army Medical Research and Material Command)授予的W81XWH-13-1-0062下于政府支持下完成的。政府对本发明有一定的权利。

[0005] 序列表

[0006] 本申请包含序列表,其已通过EFS-Web以ASCII格式提交并且特此通过引用以其整体并入本文。所述ASCII副本创建于2023年3月12日,命名为47162-7240WO2_Sequence Listing.xml,并且大小为30.8千字节。

背景技术

[0007] MIF是一种导致多种疾病的发展和持续存在的促炎多能细胞因子。这些疾病包括动脉粥样硬化、类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、脓毒症、炎症性肠病(IBD)等。此外,MIF还被证明参与多种癌症(包括结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、宫颈癌和腺癌等)的进展。在临床前模型中,已证明MIF的抑制会减轻上述疾病的症状并延缓疾病进展。

[0008] MIF和IgG极大程度地促发多种疾病的病理过程。已经开发出MIF中和抗体和小分子MIF抑制剂,其中IgG在自身免疫性疾病和其它疾病中被上调并引起不良效应。由于MIF通过多种途径发挥作用,有时需要MIF抑制剂才能中断多种蛋白质-蛋白质相互作用(PPI),这施用物开发带来了挑战。就IgG而言,去除上调的并导致自身免疫性疾病和/或其它疾病的IgG分子有时可用于抑制和/或改善疾病状态的影响。因此,一种能够降解以及抑制MIF或IgG的新方法能够克服这一困难,并且能够潜在地提供更稳健的治疗响应。受双功能MIF和IgG降解剂(degraders)的初步结果的鼓舞,本发明人决定在临床相关体内模型中进一步对其测试并潜在地将其开发成在疾病中靶向MIF或IgG的治疗剂(therapeutics)。他们还意图利用这一基本的双功能分子策略,经由ASGPr靶向其它感兴趣的循环蛋白实现降解。

[0009] 因此,存在对能够消除MIP和/或IgG的分子的需求。本公开解决了这一需求。

发明内容

[0010] 在一些方面中,本公开涉及能够用于抑制和去除MIF或IgG的双功能小分子。在一些实施方式中,本公开旨在建立一种针对促发多种疾病的发展和持续存在的MIF或IgG的选择性降解的一般性小分子策略。在一些实施方式中,双功能分子构建体包含:MIF结合基序,其衍生自MIF的已知小分子配体;或IgG结合基序,其包括结合IgG的配体。这些部分在本文中被统称为巨噬细胞迁移抑制因子结合部分(macrophage migration inhibitory factor binding moiety,MIFBM)或者可选地,免疫球蛋白G结合部分(immunoglobulin Gbinding

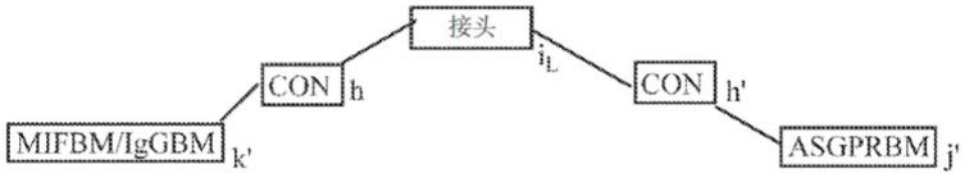
moiety,IgGBM)。在一些实施方式中,双功能分子的另一端是结合肝细胞脱唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor,ASGPr)的基序,其为三分支N-乙酰半乳糖胺或本文所述的其它部分。本说明书有时将这些部分统称为脱唾液酸糖蛋白受体结合部分(asialoglycoprotein receptor binding moiety,ASGPRBM)。根据一些实施方式的用于提供双功能化合物的基序即(MIFBM或IgGBM)与(ASGPRBM)经由诸如下列的接头(linker)共价连接:聚乙二醇(PEG)或如本文所述的具有可调节长度的其它接头或如本文所述的其它接头,其任选地包含将接头与MIFBM或IgGBM和/或ASGPRBM连接的一个或多个接头分子。

[0011] 在一些实施方式中,双功能化合物选择性结合循环中的MIF或IgG并形成蛋白质复合物。当此蛋白质复合物通过肝脏时,分子的脱唾液酸糖蛋白受体结合部分(ASGPRBM)——诸如三分支N-乙酰半乳糖胺或本文所述的其它基序——将通过ASGPr接合肝细胞的内体-溶酶体途径。此机制的结果是,MIF或IgG被肝细胞从循环中消除,从而导致MIF或IgG的水平降低,结果施用本化合物的患者或对象的相应疾病症状减弱和/或消除。在某些情况下,MIF被大幅减少或消除或者危害性IgG被大幅减少,从而导致症状大幅减少,甚至治愈或消除疾病状态或状况。

[0012] 与现有技术靶向MIF或IgG的经典的基于抗体的策略相比,根据本公开的方法固有地具有优势。本公开的基于小分子的方法克服传统的基于抗体的策略的局限性,包括缺乏口服生物利用度、低温储存要求、免疫原性和高成本。

[0013] 此外,与常规抑制方法相比,本公开的化合物和方法预期具有更持久的效果,因为MIF或IgG通过在肝细胞内部降解而非简单地通过可逆地阻断蛋白质-受体相互作用而被大幅地减少或消除。根据本公开的双功能分子构建体也是通用的,其意义就在于不同的疾病状态和/或状况能够通过抑制和降解MIF或IgG而被靶向。因此,先前发现的非抑制性蛋白质结合剂(目前在治疗中几乎没有价值)在这些小分子中可能具有潜在的治疗用途。

[0014] 在某些实施方式中,本公开涉及根据下列一般化学结构的用于去除与患者或对象中的疾病状态或状况相关联的循环蛋白的化合物:

[0015] 

[0016] 其中[MIFBM/IgGBM]是分别与循环MIF或IgG结合的MIF或IgG结合部分,循环MIF或IgG与疾病状态和/或状况有关并且待通过肝细胞对循环蛋白的作用而被去除(在一些实施方式中,化合物选择性地与血浆中的MIF或IgG结合);

[0017] [ASGPRBM]是通过诸如患者或对象中在肝细胞的表面上的脱唾液酸糖蛋白受体与肝细胞结合的结合部分;

[0018] 每一个[CON]是任选的连接体(connector)化学部分,当存在时,其直接与[MIFBM/IgGBM]或[ASGPRBM]连接或将[接头]与[MIFBM/IgGBM]或[ASGPRBM]连接,并且

[0019] [接头]是价范围为1至15,诸如范围为1至10、范围为1至5或为1、2或3的化学部分,其任选地通过包括[MULTICON]基团在内的[CON]与一个或多个[ASGPRM]和/或[MIFBM/IgGBM]基团共价连接,其中所述[接头]自身任选地包含一个或多个[CON]或[MULTICON]基团;

[0020] k’是范围为1至15,诸如范围为1至10、范围为1至5、范围为1至3或为1、2或3的整数;

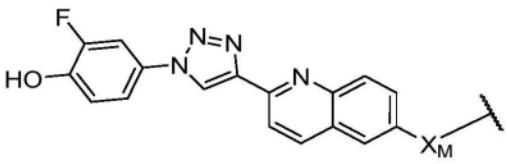
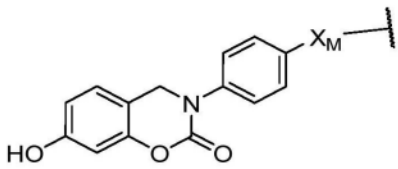
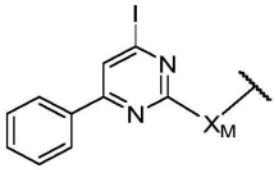
[0021] j’是范围为1至15,诸如范围为1至10、范围为1至5、范围为1至3或为1、2或3的整数;

[0022] h和h’各自独立地是范围为0至15,诸如范围为1至15、范围为1至10、范围为1至5、范围为1至3或为1、2或3的整数,任选地h和/或h’是至少1;

[0023] i_L是范围为0至15,诸如范围为1至15、范围为1至10、范围为1至5、范围为1至3或为1、2或3的整数,任选地,i_L是范围为1至5或为1、2或3的整数,前提是h、h’和i_L中的至少一个是至少1,或

[0024] 其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶型物。

[0025] 在一些实施方式中,[MIFBM]是根据下列化学结构的部分:

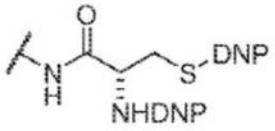
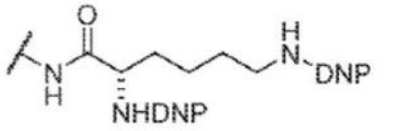
[0026]  、  或  ;

[0027] 其中X_M是-$(CH_2)_{IM}$、-O-$(CH_2)_{IM}$、S-$(CH_2)_{IM}$、NR_M-$(CH_2)_{IM}$、C(O)-$(CH_2)_{IM}$-、包含1至8个(诸如1至4个)乙二醇残基的聚乙二醇(PEG)基团或-C(O)$(CH_2)_{IM}NR_M$基团;

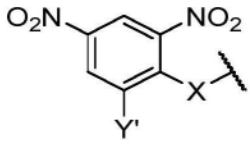
[0028] R_M是H或被一个或两个羟基任选地取代的C_1至C_3烷基;

[0029] IM是0-6,诸如1、2、3或4,诸如1。

[0030] 在一些实施方式中,[IgGMB]是根据下列化学结构的基团:

[0031]  或  ,

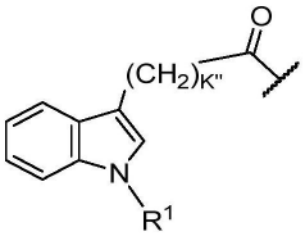
[0032] 其中DNP是2,4-二硝基苯基;或

[0033] 根据下列化学结构的基团:  ,

[0034] 其中Y’是H或NO_2;

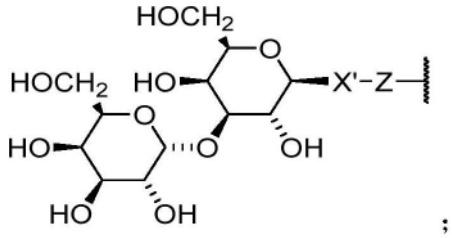
[0035] X是O、CH_2、NR^1、S(O)、$S(O)_2$、-$S(O)_2O$、-$OS(O)_2$或$OS(O)_2O$;并且

[0036] R^1是H、C_1至C_3烷基或-C(O)(C_1至C_3)基团;或

[0037] 根据下列化学结构的基团：

[0038] 其中R^1与上文相同;并且

[0039] K”是1至5(诸如3-5,诸如4)或

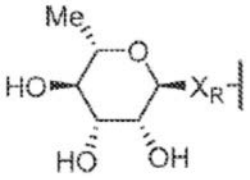
[0040] 由下列化学式表示的基团：;

[0041] 其中X’是CH_2、O、N-$R^{1'}$或S;

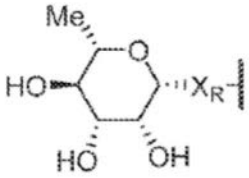
[0042] $R^{1'}$是H或C_1至C_3烷基;并且

[0043] Z是键、单糖、二糖、寡糖,诸如选自单糖类(包括醛糖类和酮糖类)和二糖类(包括本文所述的那些二糖类)的糖基团。单糖醛糖类包括单糖类诸如丙醛糖(D-甘油醛等)、丁醛糖类(D-赤藓糖和D-苏糖等)、戊醛糖类(D-核糖、D-阿拉伯糖、D-木糖、D-来苏糖等)、己醛糖类(D-阿洛糖、D-阿卓糖、D-葡萄糖、D-甘露糖、D-古洛糖、D-艾杜糖、D-半乳糖和D-塔罗糖等),而单糖酮糖类包括单糖类诸如二羟丙酮(二羟基丙酮等)、酮丁糖(D-赤藓酮糖等)、戊酮糖(D-核酮糖和D-木酮糖等)、己酮糖类(D-伪果糖(D-Psicone)、D-果糖、D-山梨糖、D-塔格糖等)、氨基糖类(包括半乳糖胺、唾液酸、N-乙酰葡糖胺等)和磺基糖类(包括磺基喹诺糖等)。可用于本公开的示例性二糖类包括蔗糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖)、乳糖(其可具有任选地N-乙酰化的半乳糖和/或葡萄糖)、麦芽糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基中的一个或两个)、海藻糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基中的一个或两个)、纤维二糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基中的一个或两个)、曲二糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基中的一个或两个)、黑霉糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基中的一个或两个)、异麦芽糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基中的一个或两个)、β,β-海藻糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基中的一个或两个)、槐糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基中的一个或两个)、昆布二糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基中的一个或两个)、龙胆二糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基中的一个或两个)、松二糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基)、麦芽酮糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基)、帕拉金糖(palatinose)(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基)、龙胆二酮糖(gentiobiluose)(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基)、甘露二糖、蜜二糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基和/或半乳糖残基)、蜜二酮糖(melibiulose)(其可具有任选地N-乙酰化的半乳糖残基)、芸香糖(其可具有任选地N-乙酰化的葡萄糖残基)、芸香酮糖(rutinulose)和木二糖(xylobiose)等。

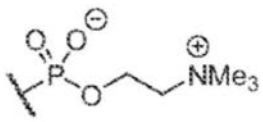
[0044] 在一些实施方式中,[IgGBM]是根据下列化学结构的基团：



α-L-鼠李糖

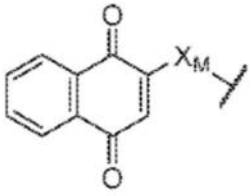


β-L-鼠李糖

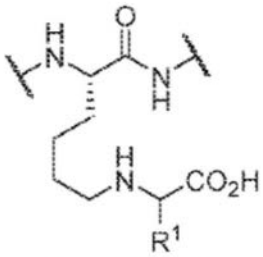


磷酰胆碱

[0045]



甲萘醌



羧乙基赖氨酸 (R^1 = Me)

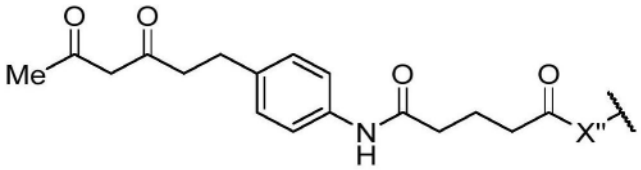
[0046] 其中X_R是O、S或NR^1;并且

[0047] X_M是O、NR^1或S,并且

[0048] R^1是H或C_1至C_3烷基。

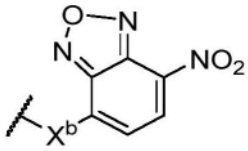
[0049] 在一些实施方式中,[IgGBM]是根据下列化学结构的基团:

[0050]



[0051] 其中X"是O、CH_2、NR^1、S;并且

[0052] R^1是H、C_1至C_3烷基或-C(O)(C_1至C_3)基团;或

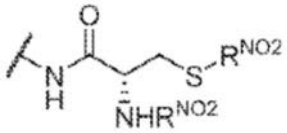


[0053] 其中X^b是键、O、CH_2或NR^1或S;并且

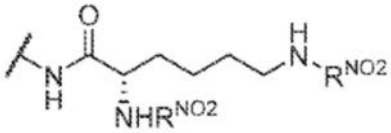
[0054] R^1与上文相同;或

[0055] 根据下列化学结构的基团:

[0056]



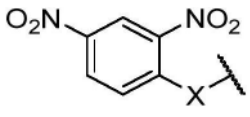
或



[0057] 其中R^{NO2}是通过CH_2、S(O)、$S(O)_2$、$-S(O)_2O$、$-OS(O)_2$或$OS(O)_2O$任选地连接的二硝基苯基;或

[0058] 根据下列化学结构的二硝基苯基:

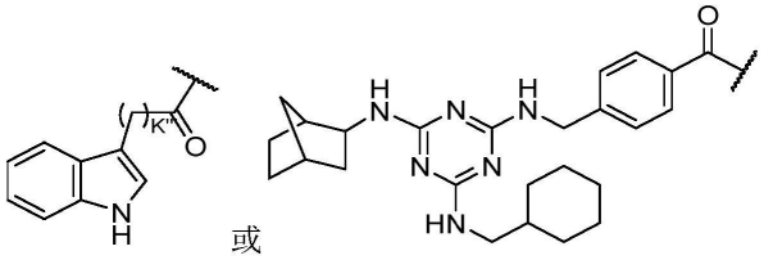
[0059]



[0060] X是O、CH_2、NR^1、S(O)、$S(O)_2$、$-S(O)_2O$、$-OS(O)_2$或$OS(O)_2O$;并且

[0061] R^1是H、C_1至C_3烷基或-C(O)(C_1至C_3)基团。

[0062] 在一些实施方式中,[IgGBM]是根据下列化学结构的基团:

[0063] 

[0064] 其中K'”是1至4(诸如2-3,诸如3),或

[0065] 根据本文图67所示化学结构的基团,其通过诸如下列的胺基与[CON]基团、[接头]基团或[ASGPRBM]基团共价连接:在胺基上被C_1-C_3烷基任选地取代的伯或仲烷基胺基。

[0066] 在一些实施方式中,[IgGBM]是根据下列序列的肽(所有引用的参考文献均通过引用并入本文):

[0067] PAM(Fassina,et al.,J.Mol.Recognit.1996,9,564-569);

[0068] D-PAM(Verdoliva,et al.,J.Immunol.Methods,2002,271,77-88);

[0069] D-PAM-Φ(Dinon,et al.J.Mol.Recognit.2011,24,1087-1094);

[0070] TWKTSRISIF(Krook,et al.,J.Immunol.Methods 1998,221,151-157)SEQ ID NO:1;

[0071] FGRLVSSIRY(Krook,et al.,J.Immunol.Methods 1998,221,151-157)SEQ ID NO:2;

[0072] Fc-III(DeLano,et al.,Science 2000,287,1279-1283);

[0073] FcBP-1(Kang,et al.,J.Chromatogr.A2016,1466,105-112);

[0074] FcBP-2(Dias,et al.,J.Am.Chem.Soc.2006,128,2726-2732);

[0075] Fc-III-4c(Gong,et al.,Bioconjug.Chem.2016,27,1569-1573);

[0076] EPIHRSTLTALL(Ehrlich,et al.,J.Biochem.Biophys.Method 2001,49,443-454)

[0077] SEQ ID NO:3;

[0078] APAR(Camperi,et al.,Biotechnol.Lett.2003,25,1545-1548)SEQ ID NO:4;

[0079] FcRM(Fc Receptor Mimetic,Verdoliva,et al.,ChemBioChem 2005,6,1242-1253);

[0080] HWRGWV(Yang,et al.,J.Peptide Res.2006,66,110-137)SEQ ID NO:5;

[0081] HYFKFD(Yang,et al.,J.Chromatogr.A 2009,1216,910-918)SEQ ID NO:6;

[0082] HFRRHL(Menegatti,et al.,J.Chromatogr.A 2016,1445,93-104)SEQ ID NO:7;

[0083] HWCitGWV(Menegatti,et al.,J.Chromatogr.A 2016,1445,93-104)SEQ ID NO:8;

[0084] D2AAG(Small Synthetic peptide ligand,Lund,et al.,J.Chromatogr.A 2012,1225,158-167);

[0085] DAAG(Small Synthetic peptide ligand,Lund,et al.,J.Chromatogr.A 2012,1225,158-167);

[0086] 环[(N-Ac)S(A)-RWHYFK-Lact-E](Menegatti,et al.,Anal.Chem.2013,85,9229-9237)

[0087] (SEQ ID NO:9-Lact-E)；

[0088] 环[(N-Ac)-Dap(A)-RWHYFK-Lact-E](Menegatti,et al.,Anal.Chem.2013,85,9229-9237)(SEQ ID NO:10-Lact-E)；

[0089] 环[接头-M-WFRHYK](Menegatti,et al.,Biotechnol.Bioeng.2013,110,857-870)

[0090] SEQ ID NO:11；

[0091] NKFRGKYK(Sugita,et al.,Biochem.Eng.J.2013,79,33-40)SEQ ID NO:12；

[0092] NARKFYKG(Sugita,et al.,Biochem.Eng.J.2013,79,33-40)SEQ ID NO:13；

[0093] FYWHCLDE(Zhao,et al.,Biochem.Eng.J.2014,88,1-11)SEQ ID NO:14；

[0094] FYCHWALE(Zhao,et al.,J.Chromatogr.A 2014,1355,107-114)SEQ ID NO:15；

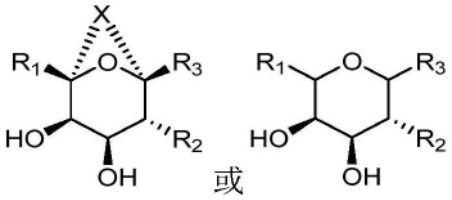
[0095] FYCHTIDE(Zhao,et al.,J.Chromatogr.A 2014,1359,100-111)SEQ ID NO:16；

[0096] 双1/3(Zhao,et al.,J.Chromatogr.A 2014,1369,64-72)；

[0097] RRGW(Tsai,et al.,Anal.Chem.2014,86,2931-2938)SEQ ID NO:17；

[0098] KHRFNKD(Yoo and Choi,BioChip J.2015,10,88-94)SEQ ID NO:18；

[0099] 在一些实施方式中,[ASGPRBM]是根据下列化学结构的基团：

[0100] 

[0101] 其中X长度为1-4个原子并且包括O、S、N(R^{N1})或C(R^{N1})(R^{N1})基团使得

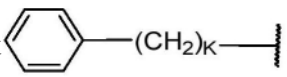
[0102] 当X长度为1个原子时,X是O、S、N(R^{N1})或C(R^{N1})(R^{N1})，

[0103] 当X长度为2个原子时,X中不超过1个原子是O、S或N(R^{N1})，

[0104] 当X长度为3或4个原子时,X中不超过2个原子是O、S或N(R^{N1})；

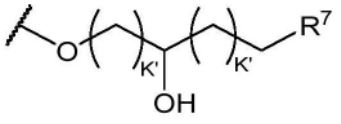
[0105] 其中R^{N1}是H或被1-3个卤基(halo groups)(诸如F)任选地取代的C_1-C_3烷基(在一些实施方式中,R^{N1}是H或甲基)；

[0106] R_1和R_3各自独立地是H、-$(CH_2)_K$OH、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)任选地取代的-$(CH_2)_K$OC_1-C_4烷基、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)任选地取代的C_1-C_4烷基、-$(CH_2)_K$乙烯基、O-$(CH_2)_K$乙烯基、-$(CH_2)_K$炔基、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的O-C(O)-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-C(O)-C_1-C_4烷基,或

[0107] R_1和R_3各自独立地是

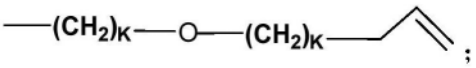
基团,其被下列基团任选地取代:上至三个(诸如1个)卤基(诸如F)；C_1-C_4烷基,其每一个被一至三个卤基(诸如F),或一个或两个羟基任选地取代;或O-C_1-C_4烷基,其中每一个烷基被一至三个卤基(诸如F),或一个或两个羟基任选地取代,并且K独立地是范围为0-4的整数(诸如0、1、2、3或4),或

[0108] R_1和R_3各自独立地是根据下列化学结构的基团：

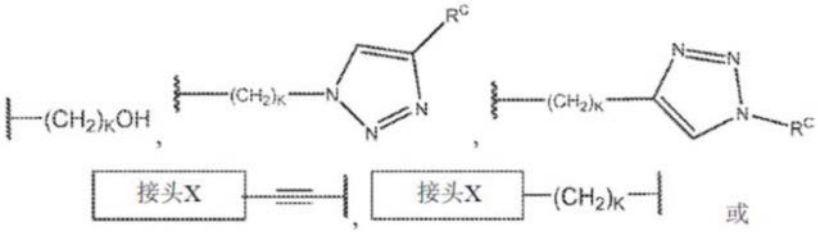
[0109] 

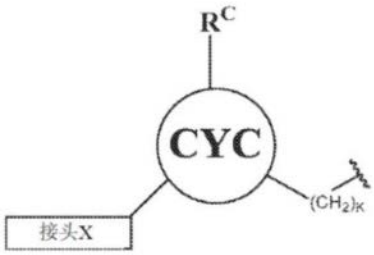
其中R^7是O-C_1-C_4烷基,其被1至3个卤基(诸如F)和1或2
，

个羟基任选地取代,或R^7是

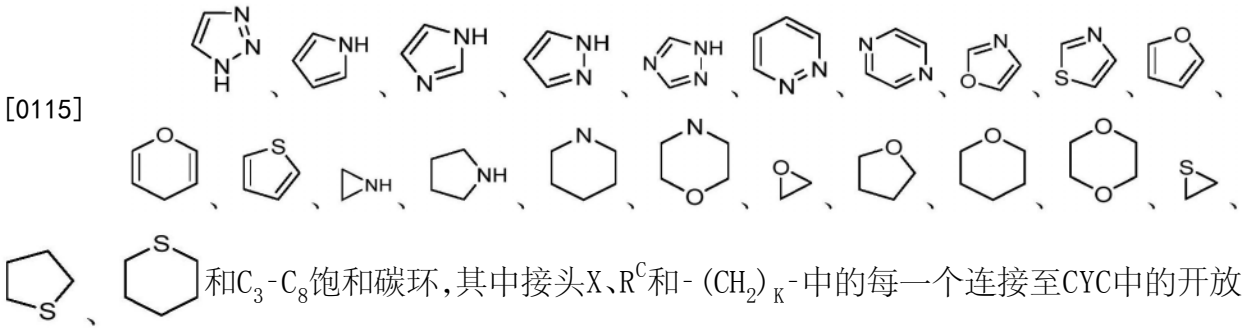
[0110] $-NR^{N3}R^{N4}$基团或;

[0111] 或R_1和R_3各自独立地是根据下列结构的基团:

[0112] 

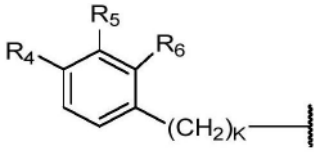
[0113] 基团,

[0114] 其中CYC是选自下列的环:

[0115] 

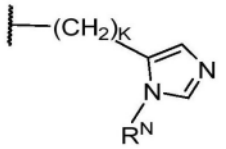
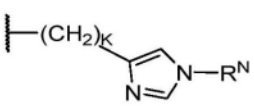
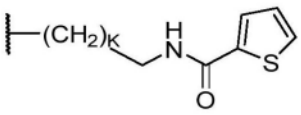
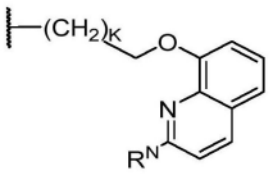
和C_3-C_8饱和碳环,其中接头X、R^C和-$(CH_2)_K$-中的每一个连接至CYC中的开放价,包括N-H;

[0116] R^C不存在、是H、是被1-3个卤基(诸如F)或1-2个羟基任选地取代的C_1-C_4烷基或根据下列结构的基团:

[0117] 

[0118] 其中R_4、R_5和R_6各自独立地是H、卤基(F、Cl、Br、I)、CN、$NR^{N1}R^{N2}$、-$(CH_2)_K$OH、被1-3个卤基(F、Cl、Br、I)任选地取代的-$(CH_2)_K$OC_1-C_4烷基、被1-3个卤基(F、Cl、Br、I)任选地取代的C_1-C_3烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-O-C_1-C_3-烷基、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的O-C(O)-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-C(O)-C_1-C_4烷基,或

[0119] R^C是

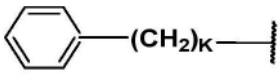
[0120] 、、或，

[0121] 其中R^N、R^{N1}和R^{N2}各自独立地是H或被一至三个卤基(诸如F)或一个或两个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基；

[0122] K独立地是范围为0-4的整数(0、1、2、3或4)；

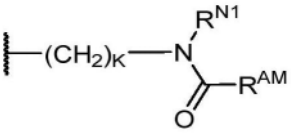
[0123] K'是范围为1至4的整数(诸如1)；

[0124] R^{N3}是H或被1-3个卤基(诸如F)或1或2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基；并且

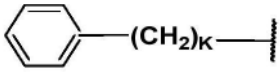
[0125] R^{N4}是H、被1-3个卤基(诸如F)或1或2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基，或R^{N4}是基团，其中K有时是1；

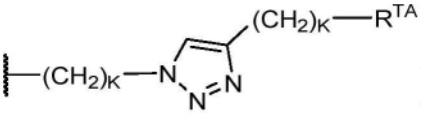
[0126] 接头X是这样的接头基团：包括至少一个[MIFBM/IgGBM]基团并通过一个或多个任选的[CON]基团将[MIFBM/IgGBM]基团与[ASGPRBM]连接，或

[0127] 接头X是这样的接头基团：包含可用于将接头基团与至少一个[MIFBM/IgGBM]基团或任选的[CON]基团共价结合的至少一个或多个官能团；

[0128] R_2是基团，其中R^{N1}和K与上文相同；

[0129] R^{AM}是H、被上至3个卤基(诸如F)和一个或两个羟基任选地取代的C_1-C_4烷基、-$(CH_2)_K$COOH基团、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的O-C(O)-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-C(O)-C_1-C_4烷基、-$(CH_2)_K$-$NR^{N3}R^{N4}$基团，其中R^{N3}是H或被1-3个卤基(诸如F)或1或2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基；并且

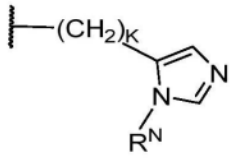
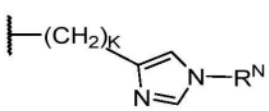
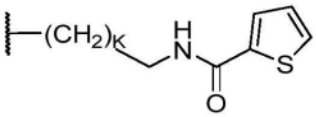
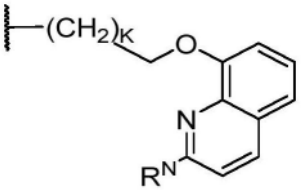
[0130] R^{N4}是H、被1-3个卤基(诸如F)或1或2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基，或R^{N4}是基团(K有时是1)，或

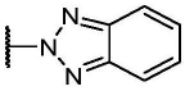
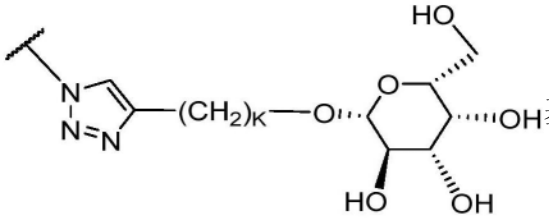
[0131] R_2是基团，

[0132] 其中R^{TA}是H、CN、$NR^{N1}R^{N2}$、-$(CH_2)_K$OH、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)任选地取代的-$(CH_2)_K$OC_1-C_4烷基、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)任选地取代的C_1-C_4烷基、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的O-C(O)-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-C(O)-C_1-C_4烷基，或R^{TA}是C_3-C_{10}芳基或包含上至5个杂芳基原子的三至十元杂芳基，所述芳基或杂芳基中的每一个被上至三个

(诸如1个)下列基团任选地取代:CN、$NR^{N1}R^{N2}$、-$(CH_2)_K$OH、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)任选地取代的-$(CH_2)_K$OC_1-C_4烷基、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)或1或2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-O-C_1-C_3-烷基、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的O-C(O)-C_1-C_4烷基或被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)-C_1-C_4烷基,或

[0133] R^{TA}是

[0134] 、、或或;

[0135] R^{TA}是基团,其被上至三个(诸如1个)C_1-C_3烷基任选地取代,C_1-C_3烷基被上至三个卤基(诸如F)任选地取代,或R^{TA}是基团,

[0136] 其中R^N、R^{N1}和R^{N2}各自独立地是H或被一至三个卤基(诸如F)或一个或两个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基,并且

[0137] 其中每一个-$(CH_2)_K$基团被1-4个(诸如1或2个)C_1-C_3烷基任选地取代,C_1-C_3烷基被1-3个氟基或1-2个羟基任选地取代;

[0138] 并且K独立地是0-4(0、1、2、3或4)。

[0139] 在一些实施方式中,[CON]是如本文在其它方面描述的连接体部分(包括[MULTICON])。

[0140] 在一些实施方式中,[接头]是如本文在其它方面描述的连接部分,其将[MIFBM/IgGBM]与[ASGPRBM]基团连接并且任选地包含一个或多个连接体部分(其任选地连接多于一个化学部分以提供所述连接部分或其将所述连接部分与所述[MIFBM/IgGBM]基团或所述[ASGPRBM]基团连接,或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶形物。

[0141] 在一些实施方式中,当X长度为2个原子时,X是-O-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-O-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-S-、N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})或C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}),

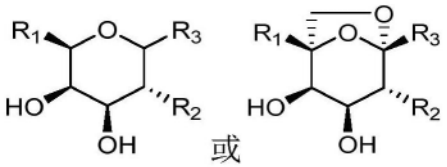
[0142] 当X长度为3个原子时,X是-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-、-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-、-O-C(R^{N1})(R^{N1})-S-、-O-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-、C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-S、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-、-S-

C(R^{N1})(R^{N1})-O-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-、N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})、N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})或C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}),并且

[0143] 当X长度为4个原子时,X是-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-、-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-、C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-、C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-、N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-、C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})、N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})或C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}),其中R^{N1}与上文相同。在一些实施方式中,R^{N1}是H。

[0144] 在实施方式中,X是OCH_2或CH_2O。在一些实施方式中、R^{N1}是H。

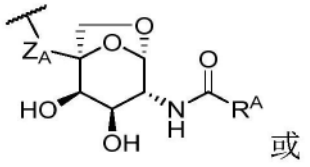
[0145] 在实施方式中,[ASGPRBM]基团是根据下列化学结构的基团:

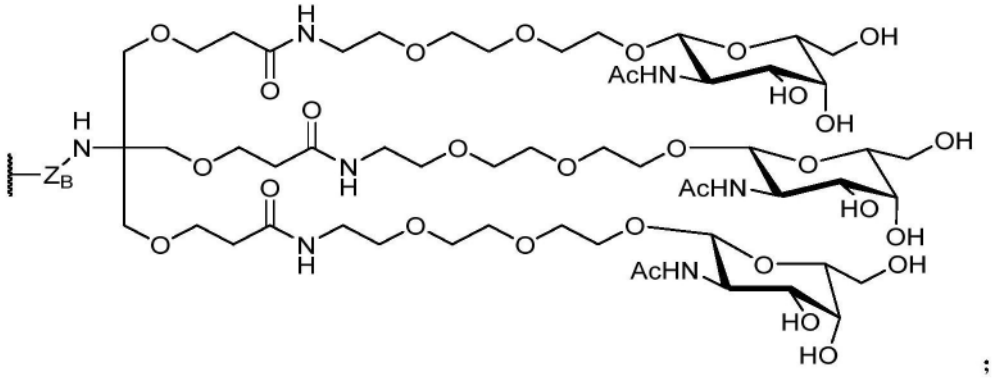
[0146] 

[0147] 其中R_1、R_2和R_3与上文相同,或

[0148] 其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶形物。

[0149] 在一些实施方式中,[ASGPRBM]基团是根据下列化学结构的基团:



[0150] 

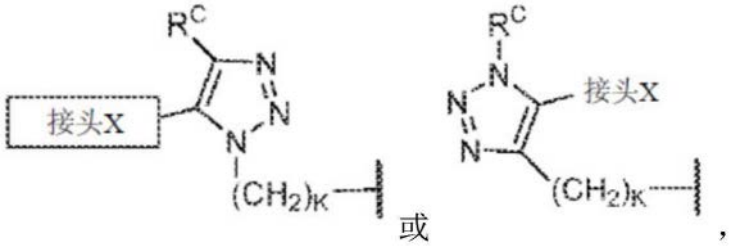
;

[0151] 其中R^A是C_1-C_3烷基,其被1至5个卤基(诸如F)任选地取代(在一些实施方式中,R^A是甲基或乙基,其被1-3个氟基任选地取代);

[0152] Z_A是-$(CH_2)_{IM}$、-O-$(CH_2)_{IM}$、S-$(CH_2)_{IM}$、NR_M-$(CH_2)_{IM}$、C(O)-$(CH_2)_{IM}$-、包含1至8个(诸如1至4个)乙二醇残基的PEG基团或-C(O)$(CH_2)_{IM}NR_M$基团(在一些实施方式中,包括1至8个乙二醇(诸如2-4个乙二醇残基)的含PEG基团,其中IM和R_M与上文相同;并且

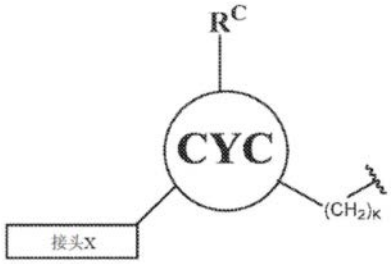
[0153] Z_B不存在、是$(CH_2)_{IM}$、是C(O)-$(CH_2)_{IM}$-或C(O)-$(CH_2)_{IM}$-NR_M,其中IM和R_M与上文相同。

[0154] 在一些实施方式中,R_1和R_3各自独立地常为根据下列化学结构的基团:

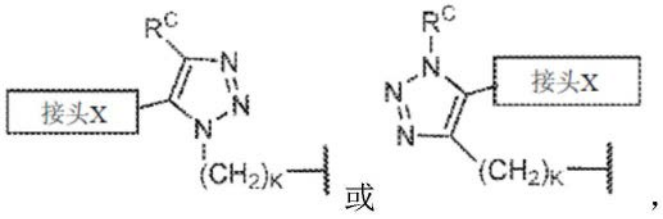
[0155] 

,其中R^C、接头X和K与上文相同。

[0156] 在一些实施方式中,在上述化合物中,

[0157] 

[0158] 是

[0159] 

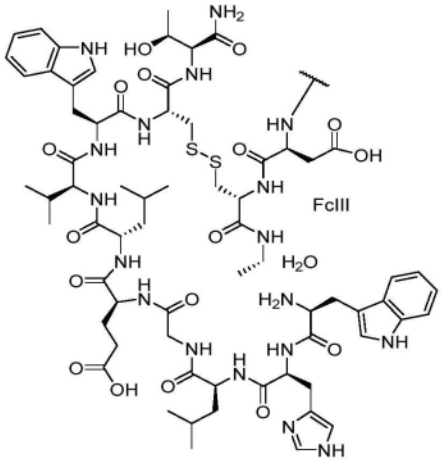
,

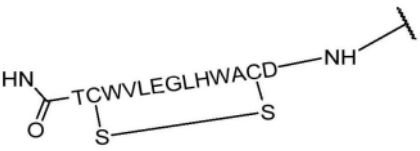
[0160] 其中R^C、接头X和K与上文相同。

[0161] 在一些实施方式中,化合物包括图1、图7和图13中呈现的化合物。在一些实施方式中,另外的化合物呈现于图16-图66中并且包括其中列出的最终化合物和用于制备根据本公开的最终化合物的中间体。

[0162] 在一些实施方式中,[ASGPRBM]基团的R_1和R_3包括本文图68中呈现的那些部分。在一些实施方式中,[ASGPRBM]基团的R_2包括本文图69中呈现的那些部分。

[0163] 在一些实施方式中,IgGBM基团是根据下列化学结构的FCIII基团:



FCIII ,其可表示为 

(SEQ ID NO:19)

[0164] 或FcIII-4c肽,其可表示为

(SEQ ID NO: 20)。

[0165] 在一些方面中,本公开涉及药物组合物,其包括有效量的根据本公开的化合物组合药学上可接受的载剂、添加剂或赋形剂,任选地结合至少一种另外的生物活性剂。

[0166] 在一些方面中,本公开涉及治疗疾病状态或状况的方法,其中MIF与疾病状态和或状况或与疾病状态或状况相关联的症候学(symptomology)有关,或促发疾病状态和或状况或与疾病状态或状况相关联的症候学。这些疾病状态和/或状况包括自身免疫性疾病和多种炎性疾病,例如类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化、心脏病、中风和癌症(包括白血病)等。在一些实施方式中,治疗方法包括向需要治疗的患者或对象施用有效量的至少一种根据本公开的化合物,任选地结合另外的生物活性剂,以通过从患者或对象的循环中去除与疾病状态和/或状况相关联的MIF来降低疾病状态或状况的可能性、抑制和/或治疗疾病状态或状况。

[0167] 在实验中,本公开的双功能分子MIF-GN_3能够诱导注射到小鼠中的人MIF的降解。另外的工作侧重于评估自身免疫性疾病模型中的MIF-GN_3,以及寻求使用不同的MIF和ASGPr配体优化双功能MIF降解剂。IgG靶向分子能够重述(recapitulate)我们在细胞培养中使用MIF的结果并介导从小鼠血清中去除IgG。因此,本公开为开发用于这些危重疾病的新疗法提供有用的平台。

附图说明

[0168] 图1显示了根据一些实施方式的代表性化合物。要注意的是,该图公开了化合物3w(MIF抑制阴性对照)、MIF-NVS-PEGnGN3、MIFGN3、MIF-PEGnGN3、MIF-AcF3-1、MIF-AcF3-2和MIF-AcF3-3。要注意的是,PEG接头中的n有时范围为1-12,诸如1至10、2至8、2至6、2至5或1、2、3或4。

[0169] 图2显示了根据一些实施方式MIF-FITC结合人MIF的荧光偏振数据,表明我们的MIF结合部分结合MIF。双功能分子WJ-PEG4-GN3、WJ-PEG2-GN3和NVS-PEG3-GN3与MIF-FITC竞争性结合,表明双功能分子维持与人MIF结合的能力。

[0170] 图3显示了根据一些实施方式双功能分子能够从培养的HepG2细胞的上清液中耗竭人MIF。

[0171] 图4显示了根据一些实施方式被HepG2细胞内化的MIF被运输到溶酶体。

[0172] 图5显示了根据一些实施方式MIF-GN3介导注射的人MIF从小鼠中耗竭。

[0173] 图6显示了根据一些实施方式MIF-GN3能够延迟前列腺癌小鼠模型中的肿瘤生长。

[0174] 图7显示了根据一些实施方式的分子DNP-GN3和DNP-AcF3-3,它们是结合抗DNP IgG和ASGPR的双功能分子。

[0175] 图8显示了根据一些实施方式DNP-GN3和DNP-AcF3-3介导HepG2细胞与抗DNP之间三元复合物的形成。

[0176] 图9显示了根据一些实施方式DNP-GN3和DNP-AcF3-3介导HepG2细胞对alexa 488

标记的抗DNP的摄取。

[0177] 图10显示了根据一些实施方式DNP-GN3和DNP-AcF3-3介导alexa 568标记的抗DNP定位到晚期内体和溶酶体。

[0178] 图11显示了根据一些实施方式DNP-AcF3-3介导HepG2细胞中alexa 488标记的抗DNP的降解。

[0179] 图12显示了根据一些实施方式DNP-GN3介导抗DNP从小鼠血清中耗竭。

[0180] 图13显示了根据一些实施方式的IgG降解分子IBA-GN3、三嗪-GN3、FcIII-GN3和FcIII-4c-GN3的结构。

[0181] 图14显示了根据一些实施方式FcIII-GN3介导人IgG摄取到HepG2细胞中。如上所述进行实验。

[0182] 图15显示了根据一些实施方式FcIII-GN3介导IgG在HepG2细胞中定位到晚期内体。如上所述进行实验。

[0183] 图16-图18显示了根据一些实施方式的几种分子中使用的PEG接头的合成。

[0184] 图19-图21显示了根据一些实施方式的几种分子中使用的ASGPR结合前体和配体的合成。

[0185] 图22-图26显示了根据一些实施方式的几种分子中使用的价接头的合成。

[0186] 图27-图28显示了根据一些实施方式的几种双功能分子中使用的MIF配体的合成。

[0187] 图29描述了根据一些实施方式的双功能分子MIF-NVS-PEGn-GN3的合成。

[0188] 图30描述了根据一些实施方式的双功能分子MIF-GN3和MIF-PEGn-GN3的合成。

[0189] 图31描述了根据一些实施方式的靶向MIF和ASGPR的双功能分子的合成,该双功能分子包含一个双环ASGPR AcF3配体。

[0190] 图32描述了根据一些实施方式的靶向MIF和ASGPR的双功能分子的合成,该双功能分子包含两个双环ASGPr AcF3配体。

[0191] 图33描述了根据一些实施方式的靶向MIF和ASGPR的双功能分子的合成,该双功能分子包含三个双环ASGPR配体。

[0192] 图34显示了根据一些实施方式的DNP-GN3的合成。

[0193] 图35显示了根据一些实施方式的DNP-AcF3-3的合成。

[0194] 图36显示了根据一些实施方式的用于获得IBA-GN3的合成方案。

[0195] 图37显示了根据一些实施方式的三嗪-GN3的合成。

[0196] 图38显示了根据一些实施例的用于获得FcIII-GN3的合成方案。

[0197] 图39示出了根据一些实施例的用于获得FcIII-4c-GN3的合成方案。

[0198] 图40-图43描述了根据一些实施方式的靶向MIF和ASGPr的双功能分子的合成,该双功能分子包含在糖的2-胺上具有不同取代的三个双环ASGPR配体。

[0199] 图44显示了根据一些实施方式的化合物MIF-18-3的合成。

[0200] 图45显示了根据一些实施方式的化合物MIF-31-3的合成。

[0201] 图46显示了根据一些实施方式的化合物MIF-15-3的合成。

[0202] 图47显示了根据一些实施方式的化合物MIF-19-3的合成。

[0203] 图48显示了根据一些实施方式的化合物MIF-16-3的合成。

[0204] 图49显示了根据一些实施方式的化合物MIF-20-3的合成。

[0205] 图50显示了根据一些实施方式的化合物MIF-14-3的合成。

[0206] 图51显示了根据一些实施方式的化合物MIF-21-3的合成。

[0207] 图52-图66显示了根据一些实施方式的具有各种ASGPRBM部分的多种MIF结合化合物的合成。

[0208] 图67显示了根据一些实施方式的示例性IgGBM基团,其每一个通过诸如下列的胺基与[CON]基团、[接头]基团或[ASGPRBM]基团共价连接:在胺基上被C_1-C_3烷基任选地取代的伯或仲烷基胺基。

[0209] 图68显示了根据一些实施方式的ASGPRBM基团上的示例性R_1和R_3取代基。

[0210] 图69显示了根据一些实施方式的ASGPRBM基团上的示例性R_2取代基。

具体实施方式

[0211] 在一些方面中,本公开提供利用肝脏中的内体-溶酶体机器(machinery)消除MIF和/或IgG的双功能分子。在一些实施方式中,本公开利用双功能分子靶向MIF或IgG,并且是模块化且通用的。这为应用药物化学优化分子提供便利。例如,在初步实验中,已证明并入更优化的ASGPr结合基序会增强体外MIF或IgG降解。由于双功能分子能够降解MIF或IgG,因此不要求MIF结合基序(MIFBM)或IgG结合部分(IgGBM)为抑制剂,但在实践中,这些结合剂中很多都将起到MIF或IgG抑制剂的作用。这种双重抑制作用的现实为开发强力MIF或IgG结合剂提供机会,而这些结合剂以前可能因无法抑制各种PPI而被忽视。与单克隆抗体相比,本公开的小分子方法能够实现更简单、更廉价且更一致的制造实践,并提供潜在免疫副作用更少的治疗方法。

[0212] 在一些方面中,本公开涉及双功能化合物,其在通过巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)或免疫球蛋白G(IgG)介导的疾病状态和/或状况的治疗中用作药剂。在一些方面中,本公开涉及包括这些双功能化合物的药物组合物以及用于治疗疾病状态和/或状况的方法,疾病状态和/或状况是通过MIF或IgG介导的,或者MIF和IgG是疾病和/或状况(尤其包括自身免疫性疾病和癌症等)的发展和持续尺寸的促发因素。在一些方面中,本公开提供降低自身免疫性疾病或某些类型的癌症和其它疾病患者的血浆MIF水平或IgG水平的分子策略。双功能分子构建体由衍生自小分子MIF配体的MIF靶向基序或结合IgG的IgG结合基序以及结合肝细胞脱唾液酸糖蛋白受体(ASGPr)的ASGPr靶向基序组成。这些化合物选择性结合血浆中的MIF或IgG,随后通过ASGPr接合肝细胞的内体-溶酶体途径。因此,MIF或IgG被肝细胞内化和降解,从而导致通过MIF和/或IgG调节的相应疾病症状潜在减弱。

[0213] 根据一些实施方式,使用本领域技术范围内的常规化学合成和药物配制方法以及药理学、分子生物学、微生物学和重组DNA技术。这些技术是公知的并且除此之外在文献中有充分说明。

[0214] 在提供值范围的情况下,应理解除非上下文(context)另有明确指示(诸如在包含多个碳原子的基团的情况下),在该范围的上限与下限之间的每一个中间值,直到下限单位的十分之一,以及这一叙述范围内的任何其它叙述值或中间值都被涵盖在本公开内。这些较小范围的上限和下限可独立地被包括在较小范围内,也被涵盖在本公开中,服从叙述范围内任何具体排除的限制。当叙述范围包括限值中的一个或两个时,排除这两个包括的限值中任一个之外的范围也被包括在本公开中。

[0215] 除非另有定义,本文使用的所有技术术语和科学术语都具有与本公开所属领域普通技术人员的通常理解相同的含义。尽管类似于或等同于本文所述的任何方法和材料也可用于本公开的实践或测试中,但现在描述一些示例性方法和材料。

[0216] 应当注意,如本文所述和所附权利要求中所用,单数形式“一”、“一个/种”、“和”以及“该/所述”包括复数指代,除非上下文另有明确指示。

[0217] 此外,以下术语应具有下文所述的定义。应当理解,在下文未定义具体术语的情况下,该术语应具有本领域普通技术人员在语境(context)下其一般使用范围内的含义。

[0218] 定义

[0219] 除非另有说明,如本文使用的术语“化合物”是指本文公开的任何具体化合物,并且包括其互变异构体、区域异构体(regioisomers)、几何异构体、立体异构体以及在适当时有旋光异构体(对映体),以及其药学上可接受的盐和衍生物(包括前药形式)。在语境中使用其时,术语化合物通常是指单一化合物,但也可包括其它化合物诸如立体异构体、区域异构体和/或旋光异构体(包括外消旋混合物),以及所公开化合物的具体对映体或对映体富集混合物。该术语在语境下还指经过修饰以促进化合物的施用和递送至活性位点的化合物的前药形式。要注意的是,在描述本化合物时,描述了多种取代基、接头和连接体分子以及与其相关联的变量等。使用以-----表示的键表示存在或不存在单键,这取决于所描述的化学的语境,包括该键与另一部分的连接。以-----表示的键的使用表示单键或双键意图取决于所描述的化学的语境。本领域普通技术人员应当理解,本文所述的分子是稳定的化合物,正如下文普遍描述的那样。

[0220] 术语“患者”或“对象”在整个说明书的语境下用于描述动物,通常是哺乳动物,诸如人,这种动物用根据本公开的组合物对其进行治疗,包括预防性治疗(预防,尤其包括当该术语用于降低现有癌症的转移可能性时)。对于具体动物诸如人类患者或特定性别的患者诸如人类男性或女性患者特有的那些感染、状况或疾病状态的治疗,术语“患者”是指该具体动物。根据本公开的化合物用于治疗多种疾病状态,包括自身免疫性疾病状态和/或状况和炎性疾病状态和/或状况以及癌症,尤其包括用于降低癌症转移或复发的可能性。

[0221] 除非另有说明,术语“有效的”在本文中用于描述化合物或组合物在环境(context)下用于产生或实现预期结果的量,不管该结果涉及抑制疾病状态(例如,自身免疫性疾病(诸如类风湿性关节炎(RA)或系统性红斑狼疮(SLE)等)、动脉粥样硬化、心脏病或中风等多种其它疾病或癌症(包括白血病))对对象的影响还是治疗或预防对象的如本文在其它方面描述的继发性状况、疾病状态或疾病状态的表现。此术语将本申请在其它方面描述的所有其它有效量或有效浓度术语(包括术语“治疗有效的”)包括在内。

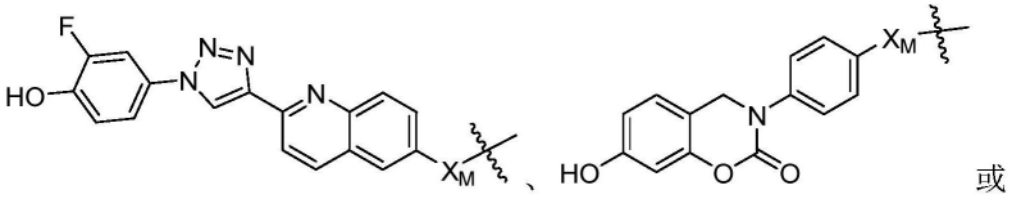
[0222] 如本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”等是指下列任何作用:对处于可需要对其去除MIF蛋白的疾病状态或状况(诸如自身免疫性疾病(包括类风湿性关节炎(RA)或系统性红斑狼疮(SLE)等)、动脉粥样硬化、心脏病、中风和癌症(包括白血病)——包括癌症的复发和/或转移)的风险的患者提供益处、通过减轻或抑制疾病状态或状况的至少一种症状来改善状况、抑制疾病状态的一种或多种表现(例如,斑块形成、心脏病、癌症生长、癌细胞或组织的减少)、预防、降低疾病状态或状况或表现(尤其包括动脉粥样硬化中的斑块形成、类风湿性关节炎中的组织恶化和炎症、心脏病中的心血管组织的进一步损伤、中风中的中枢神经组织的进一步损伤、癌症、癌症其复发或转移)的可

能性或延迟其进展、预防或延迟继发于疾病状态或状况的疾病状态或状况(包括癌症复发或转移等)的发作。如本文所用的治疗既涵盖预防性治疗又涵盖治疗性治疗,这取决于治疗的环境。当使用术语“预防性”时,其是指在疾病状态或状况的治疗环境下降低发生的可能性或发生的严重性,如上文其它方面描述的。

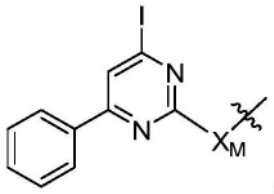
[0223] 如本申请中所用,术语“约”和“大约”作为等同物来使用。本申请中使用的任何带有或不带有约/大约的数字意在覆盖相关领域普通技术人员所理解的值的任何正常波动。

[0224] 术语“巨噬细胞迁移抑制因子结合部分”或“MIFBM”是指根据本公开的双功能化合物一端上的化学部分,其能够结合与本文其它方面描述的疾病状态或状况相关联或促成疾病状态或状况的循环MIF蛋白。在本公开中,MIFBM能够结合循环MIF蛋白,与本化合物形成复合物,并将结合的蛋白递送至肝细胞,由此双功能分子的另一端包含脱唾液酸糖蛋白受体结合部分(ASGPRBM)并且能够分别与肝细胞表面结合。一旦附着于肝细胞,与循环蛋白结合的双功能分子就通过内吞机制被肝细胞内化,由此该细胞将通过溶酶体降解或其它降解途径破坏该蛋白。术语“免疫球蛋白G结合部分”或“IgGBM”用于描述这样的部分:结合循环IgG免疫球蛋白,从而与根据本公开的双功能分子形成复合物以最终在肝细胞中被破坏。在描述本公开的某些情况下,术语MIFBM和IgGBM同义使用。

[0225] 包括在根据本公开的双功能化合物中的示例性MIFBM包括存在于出现在附图1中的双功能化学结构中的部分。在一些实施方式中,MIFBM包括根据下列化学结构的部分:

[0226] 

、 或

[0227] 

;

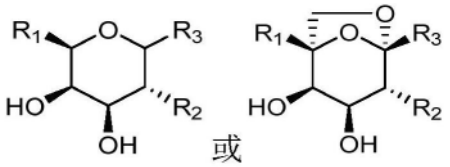
[0228] 其中X_M是-$(CH_2)_{IM}$、-O-$(CH_2)_{IM}$、S-$(CH_2)_{IM}$、NR_M-$(CH_2)_{IM}$、C(O)-$(CH_2)_{IM}$-、包含1至8个(诸如1至4个)乙二醇残基的PEG基团或-C(O)$(CH_2)_{IM}NR_M$基团;

[0229] R_M是H或被一个或两个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基;并且

[0230] IM是0-6,诸如1、2、3或4。

[0231] 术语“脱唾液酸糖蛋白受体结合部分”(“ASGPRBM”)是指结合肝细胞脱唾液酸糖蛋白受体的结合部分。此结合部分也是目前要求保护的双功能化合物的通过接头与MIHBM部分结合的组分。ASGPRBM选择性结合肝细胞表面的肝细胞脱唾液酸糖蛋白受体。与循环蛋白复合的双功能化合物正是通过此部分与肝细胞结合。一旦与肝细胞结合,循环MIF蛋白就经由吞噬机制被摄入肝细胞中,其中循环蛋白通过溶酶体降解被降解。

[0232] 用于根据本公开的化合物的示例性ASGPRBM基团尤其包括根据下列化学结构的部分:

[0233] 

[0234] 其中X长度为1-4个原子并且包括O、S、N(R^{N1})或C(R^{N1})(R^{N1})基团使得

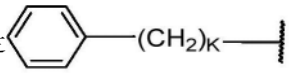
[0235] 当X长度为1个原子时,X是O、S、N(R^{N1})或C(R^{N1})(R^{N1}),

[0236] 当X长度为2个原子时,X中不超过1个原子是O、S或N(R^{N1}),

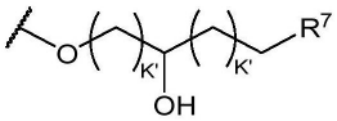
[0237] 当X长度为3或4个原子时,X中不超过2个原子是O、S或N(R^{N1});

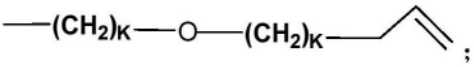
[0238] 其中R^{N1}是H或被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的C_1-C_3烷基(在一些实施方式中,R^{N1}是H或甲基);

[0239] R_1和R_3各自独立地是H、-$(CH_2)_K$OH、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)任选地取代的-$(CH_2)_K$OC_1-C_4烷基、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)任选地取代的C_1-C_4烷基、-$(CH_2)_K$乙烯基、O-$(CH_2)_K$乙烯基、-$(CH_2)_K$炔基、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的O-C(O)-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-C(O)-C_1-C_4烷基,或

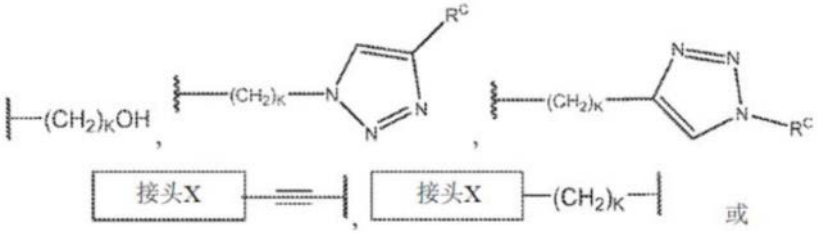
[0240] R_1和R_3各自独立地是基团,其被下列基团任选地取代:上至三个(诸如1个)卤基(诸如F);C_1-C_4烷基,其每一个被一至三个卤基(诸如F),或一个或两个羟基任选地取代;或O-C_1-C_4烷基,其中每一个烷基被一至三个卤基(诸如F),或一个或两个羟基任选地取代,并且K独立地是范围为0至4的整数(0、1、2、3或4),或

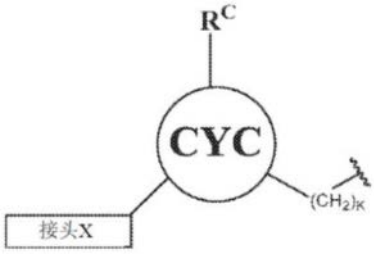
[0241] R_1和R_3各自独立地是根据下列化学结构的基团:

[0242] ,其中R^7是O-C_1-C_4烷基,其被1至3个卤基(诸如F)和1或2个羟基任选地取代,或R^7是

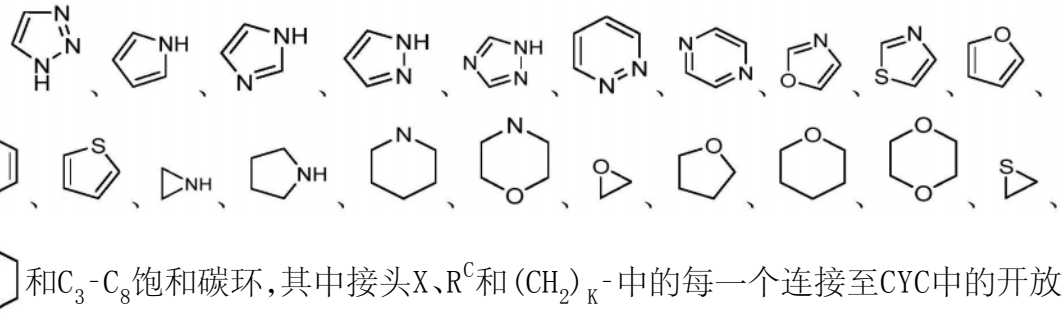
[0243] -$NR^{N3}R^{N4}$基团或;

[0244] 或R_1和R_3各自独立地是根据下列结构的基团:

[0245] 

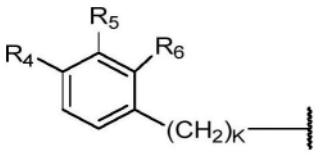
[0246] 基团,

[0247] 其中CYC是选自下列的环：

[0248] 

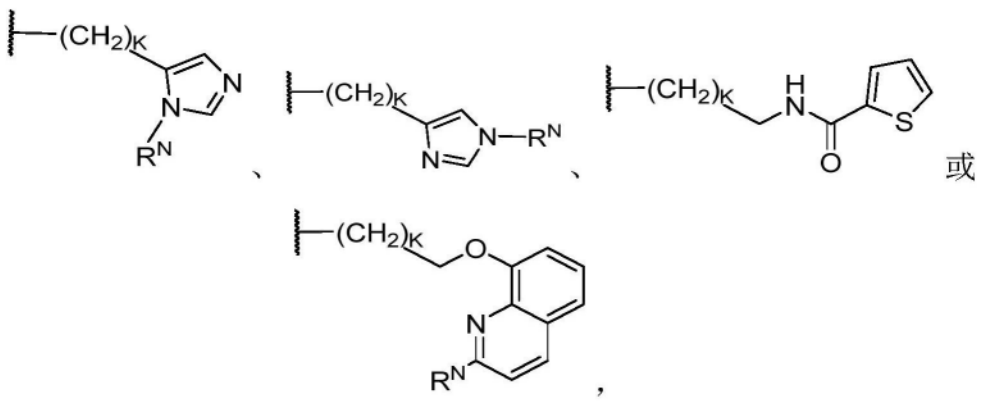
和C_3-C_8饱和碳环，其中接头X、R^C和$(CH_2)_K$-中的每一个连接至CYC中的开放价，包括N-H；

[0249] R^C不存在、是H、是被1-3个卤基(诸如F)或1-2个羟基任选地取代的C_1-C_4烷基或根据下列结构的基团：

[0250] 

[0251] 其中R_4、R_5和R_6各自独立地是H、卤基(F、Cl、Br、I)、CN、$NR^{N1}R^{N2}$、-$(CH_2)_K$OH、被1-3个卤基(F、Cl、Br、I)任选地取代的-$(CH_2)_K$OC_1-C_4烷基、被1-3个卤基(F、Cl、Br、I)任选地取代的C_1-C_3烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-O-C_1-C_3-烷基、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的O-C(O)-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-C(O)-C_1-C_4烷基，或

[0252] R^C是

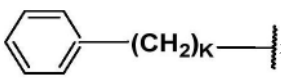
[0253] 

[0254] 其中R^N、R^{N1}和R^{N2}各自独立地是H或被一至三个卤基(诸如F)或一个或两个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基；

[0255] K独立地是范围为0-4的整数(0、1、2、3或4)；

[0256] K'是范围为1-4的整数(诸如1)；

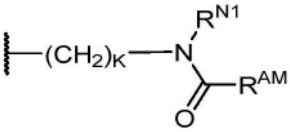
[0257] R^{N3}是H或被1-3个卤基(诸如F)或1或2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基；并且

[0258] R^{N4}是H、被1-3个卤基(诸如F)或1或2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基，或R^{N4}是基团，其中K有时是1；

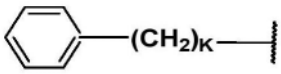
[0259] 接头X是这样的接头基团：包括至少一个[MIFBM/IgGBM]基团并通过一个或

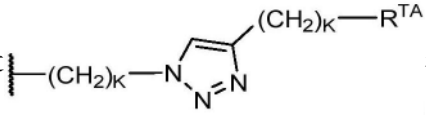
多个任选的[CON]基团将[MIFBM/IgGBM]基团与[ASGPRBM]连接,或

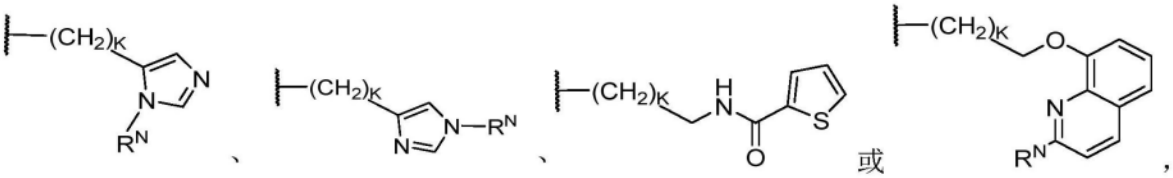
[0260] 接头X 是这样的接头基团:包含可用于将接头基团与至少一个[MIFBM/IgGBM]基团或任选的[CON]基团共价结合的至少一个或多个官能团;

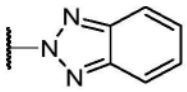
[0261] R_2是基团,其中R^{N1}和K与上文相同;

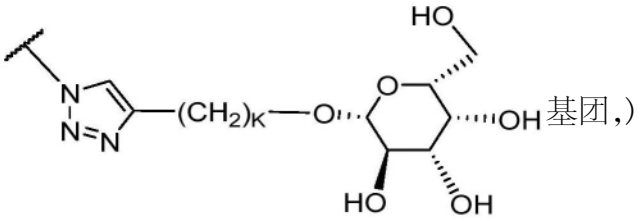
[0262] R^{AM}是H、被上至3个卤基(诸如F)和一个或两个羟基任选地取代的C_1-C_4烷基、-$(CH_2)_K$COOH基团、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的O-C(O)-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-C(O)-C_1-C_4烷基、-$(CH_2)_K$-$NR^{N3}R^{N4}$基团,其中R^{N3}是H或被1-3个卤基(诸如F)或1或2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基;并且

[0263] R^{N4}是H、被1-3个卤基(诸如F)或1或2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基,或R^{N4}是基团(K有时是1),或

[0264] R_2是基团,

[0265] 其中R^{TA}是H、CN、$NR^{N1}R^{N2}$、-$(CH_2)_K$OH、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)任选地取代的-$(CH_2)_K$OC_1-C_4烷基、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)任选地取代的C_1-C_4烷基、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的O-C(O)-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-C(O)-C_1-C_4烷基,或R^{TA}是C_3-C_{10}芳基或包含上至5个杂芳基原子的三至十元杂芳基,所述芳基或杂芳基中的每一个被上至三个(诸如1个)下列基团任选地取代:CN、$NR^{N1}R^{N2}$、-$(CH_2)_K$OH、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)任选地取代的-$(CH_2)_K$OC_1-C_4烷基、被1-3个卤基(F、Cl、Br或I)或1或2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-O-C_1-C_3-烷基、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-C_1-C_4烷基、被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的O-C(O)-C_1-C_4烷基或被1-3个卤基(诸如F)任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)-C_1-C_4烷基,或R^{TA}是

[0266] (在一些实施方式中,R^{TA}是基团,其被上至三个(诸如1个)C_1-C_3烷基任选地取代,C_1-C_3烷基被上至三个卤基(诸如F)任选地取代,或R^{TA}是



基团,)

[0267] 其中R^N、R^{N1}和R^{N2}各自独立地是H或被一至三个卤基(诸如F)或一个或两个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基,并且

[0268] 其中每一个-$(CH_2)_K$基团被1-4个(诸如1或2个)C_1-C_3烷基任选地取代,C_1-C_3烷基被1-3个氟基或1-2个羟基任选地取代;

[0269] 并且K独立地是0-4(0、1、2、3或4)。

[0270] 在一些实施方式中,[CON]是如本文在其它方面描述的连接体部分(包括[MULTICON])。

[0271] 在一些实施方式中,[接头]是如本文在其它方面描述的连接部分,其将[MIFBM/IgGBM]与[ASGPRBM]基团连接并且任选地包含一个或多个连接体部分(其任选地连接多于一个化学部分以提供所述连接部分或其将所述连接部分与所述[MIFBM/IgGBM]基团或所述[ASGPRBM]基团连接,或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶形物。

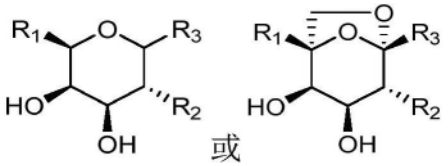
[0272] 在一些实施方式中,当X长度为2个原子时,X是-O-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-O-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-S-、N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})或C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}),

[0273] 当X长度为3个原子时,X是-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-、-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-、-O-C(R^{N1})(R^{N1})-S-、-O-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-、C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-S、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-O-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-、N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})、N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})或C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}),并且

[0274] 当X长度为4个原子时,X是-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-、-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-、C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-、C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-、-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-、N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-、C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})、C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})、N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})或C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}),其中R^{N1}与上文相同。最常见地,R^{N1}是H。

[0275] 在一些实施方式中,X是OCH_2或CH_2O。在一些实施方式中,R^{N1}是H。

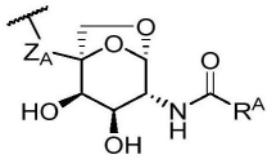
[0276] 在实施方式中,[ASGPRBM]基团是根据下列化学结构的基团:

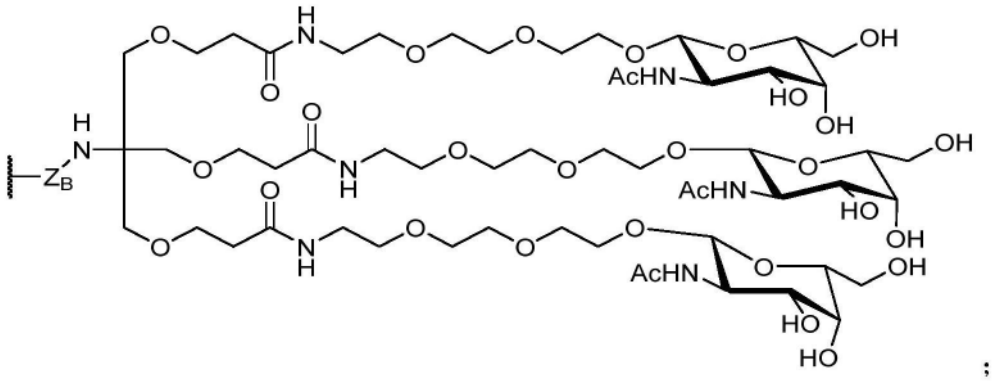
[0277] 

[0278] 其中R_1、R_2和R_3与上文相同,或

[0279] 其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶形物。

[0280] 在实施方式中,[ASGPRBM]基团是根据下列化学结构的基团:

[0281] 
或

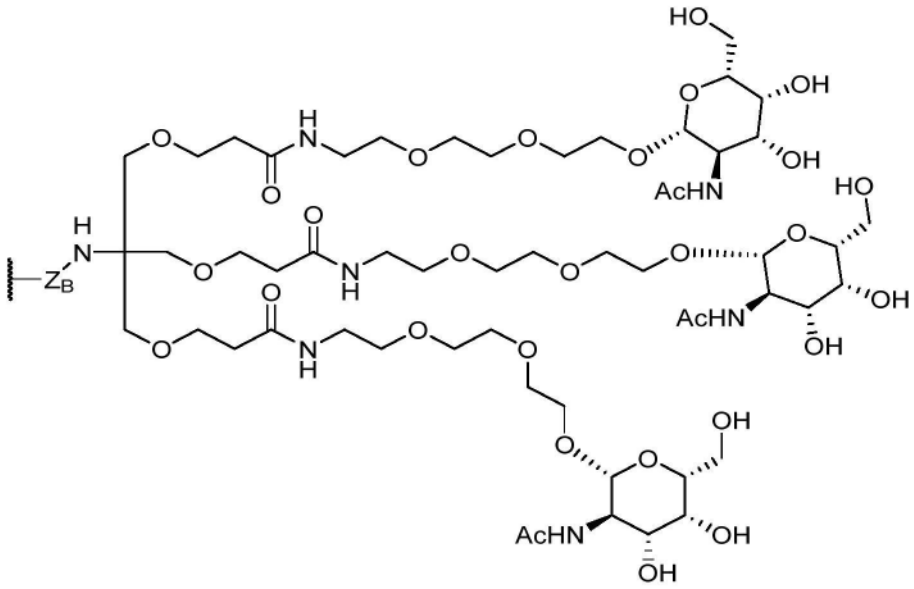
[0282] 
;

[0283] 其中R^A是C_1-C_3烷基,其被1-5个卤基(诸如F)任选地取代(在一些实施方式中,R^A是甲基或乙基,其被1-3个氟基任选地取代);

[0284] Z_A是-$(CH_2)_{IM}$、-O-$(CH_2)_{IM}$、S-$(CH_2)_{IM}$、NR_M-$(CH_2)_{IM}$、C(O)-$(CH_2)_{IM}$-、包含1至8个(诸如1-4个)乙二醇残基的聚乙二醇(PEG)基团或-C(O)$(CH_2)_{IM}NR_M$基团(诸如包含1至8个乙二醇(诸如2-4个乙二醇残基)的含PEG基团,其中IM和R_M与上文相同;并且

[0285] Z_B不存在、是$(CH_2)_{IM}$、是C(O)-$(CH_2)_{IM}$-或C(O)-$(CH_2)_{IM}$-NR_M,其中IM和R_M与上文相同。

[0286] 在一些实施方式中,如上所述的ASPGRM基团如下表示:

[0287] 

[0288] 在整个说明书中,术语"瘤生成"或"癌症"用于指代导致癌性或恶性肿瘤的形成和生长的病理过程,即通过细胞增殖而生长的异常组织,通常比正常情况下更快,并且在引发新增长的刺激停止后,继续增长。恶性肿瘤表现出部分或完全缺乏结构组织和与正常组织的功能协调,并且大部分侵入周围组织,转移到数个部位,并且在尝试去除后很可能会复发并导致患者死亡,除非进行充分治疗。如本文所用,术语瘤生成用来描述所有癌性疾病状态

和包括或包含与恶性造血、腹水和实体瘤相关联的病理学过程。与相同类型组织中的正常增殖相比,肿瘤包括但不限于对象或宿主组织中细胞的形态不规则以及对象组织中细胞的病理性增殖。另外,肿瘤包括侵袭性或非侵袭性的良性肿瘤和恶性肿瘤(例如,结肠肿瘤)。恶性肿瘤(癌症)与良性肿瘤的区别在于,前者表现出较大程度的退行发育,或细胞分化和定向丢失,并具有侵袭和转移性质。从本公开目标细胞衍生出的肿瘤或瘤生成的示例包括但不限于癌(例如,鳞状细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌),特别是膀胱、肠、乳腺、子宫颈、结肠、食管、头、肾、肝、肺、颈、卵巢、胰腺、前列腺和胃的那些癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤,特别是伯基特淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;良性和恶性黑素瘤;骨髓增殖性疾病;肉瘤,特别是尤因肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、脂肉瘤、肌肉瘤、周围神经上皮瘤和滑膜肉瘤;中枢神经系统肿瘤(例如,神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、神经节瘤、神经节神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和神经鞘瘤);生殖系肿瘤(例如,肠癌、乳腺癌、前列腺癌、子宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食管癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌和黑素瘤);混合类型的瘤生成,特别是癌肉瘤和霍奇金病;以及混合来源的肿瘤,如维尔姆斯瘤和畸胎癌(Beers and Berkow(eds.),The Merck Manual of Diagnosis and Therapy,17.sup.th ed.(Whitehouse Station,N.J.:Merck Research Laboratories,1999)973-74,976,986,988,991)。所有这些肿瘤均可使用根据本公开的化合物进行治疗。

[0289] 待用根据本公开的化合物治疗的代表性常见癌症包括例如前列腺癌、转移性前列腺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌、脑/CNS癌、头颈癌、喉咙癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病、黑素瘤、非黑素瘤皮肤癌、急性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病、尤因肉瘤、小细胞肺癌、绒毛膜癌、横纹肌肉瘤、维尔姆斯瘤、成神经细胞瘤、毛发细胞白血病、口/咽癌、食管癌、喉癌、肾癌和淋巴瘤等,其可通过一种或多种根据本公开的化合物治疗。由于本化合物的活性,本公开一般地可适用于治疗任何组织中的几乎任何癌症,因此,本公开的化合物、组合物和方法一般地可适用于治疗癌症并降低癌症发展和/或现有癌症的转移的可能性。

[0290] 在本公开的某些具体方面中,所治疗的癌症是转移性癌症、复发性癌症或耐药性癌症,尤其包括耐药性癌症。分别地,疾病晚期的癌症患者的几乎所有组织中都可能发现转移性癌症,一般在淋巴系统/淋巴结(淋巴瘤)、骨、肺、膀胱组织、肾脏组织、肝脏组织和几乎任何组织,包括脑部(脑癌/肿瘤)中发现转移性癌症。因此,本公开是一般适用的并且可用于治疗任何组织中的任何癌症,而不论病因学。

[0291] 术语“肿瘤”用于描述恶性或良性生长或肿大(tumefacent)。

[0292] 术语“自身免疫性疾病”是指当身体组织受到自身免疫系统的攻击时发生的疾病或病症。免疫系统是身体内的一个复杂组织,通常被设计为“寻找并摧毁”身体的入侵者,包括传染性病原体。在被描述为自身免疫性疾病的疾病中,MIF水平通常升高。本公开寻求抑制或降低自身免疫性疾病(以及炎性疾病和状况以及癌症)患者中升高的MIF水平并通过降低MIF水平来改善这些疾病状态和状况的多种症状和继发效应。通常表现出高MIF表达水平的自身免疫性疾病的示例包括例如系统性红斑狼疮、斯耶格伦综合征(Sjogren syndrome)、桥本甲状腺炎、类风湿性关节炎、青少年(1型)糖尿病、多肌炎、硬皮病、阿狄森

氏病、白癜风、恶性贫血、肾小球性肾炎和肺纤维化等多种其它疾病。

[0293] 可通过根据本公开的化合物和药物组合物治疗的更完整的自身免疫性疾病列举包括阿狄森氏病、1、2和3型自身免疫性多内分泌腺病综合征(APS)、自身免疫性胰腺炎(AIP)、1型糖尿病、自身免疫性甲状腺炎、奥德甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫斯病、自身免疫性卵巢炎、子宫内膜异位症、自身免疫性睾丸炎、斯耶格伦氏综合征、自身免疫性肠病、乳糜泻、克罗恩病、显微镜下结肠炎、溃疡性结肠炎、自体磷脂综合征(autophospholipid syndrome)(APlS)、再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性淋巴细胞增生性综合征、自身免疫性嗜中性白细胞减少症、自身免疫性血小板减少性紫癜、冷凝集素病、基本混合性冷球蛋白血症(essential mixed cryoglulinemia)、伊凡斯综合征、恶性贫血、纯红细胞发育不良、血小板减少症、痛性肥胖症、成人斯蒂尔病、强直性脊柱炎、CREST综合征、药物性狼疮、与点炎症相关的关节炎(enthesitis-related arthritis)、嗜酸性筋膜炎(esosiniphilic fasciitis)、费尔蒂综合征、AgG4相关疾病、青少年关节炎、莱姆病(慢性)、混合性结缔组织病(MCTD)、复发性风湿病、帕罗综合征(Parry Romberg syndrome)、Parsonage-Turner综合征、银屑病关节炎、反应性关节炎、复发性多软骨炎、腹膜后纤维变性、风湿热、类风湿性关节炎、结节病、施尼茨勒综合征(Schnitzler综合征)、系统性红斑狼疮、未分化结缔组织病(UCTD)、皮肌炎、纤维肌痛、肌炎、包涵体肌炎、重症肌无力、神经性肌强直、副肿瘤性小脑变性、多发性肌炎、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性运动性轴索神经病、抗NMDA受体脑炎、Balo同心圆性硬化、比克斯塔夫脑炎(Bickerstaff's encephalitis)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、吉兰-巴雷综合症(Guillain-Barrésyndrom)、桥本脑病、原发性炎性脱髓鞘病、Lambert-Eaton肌无力综合征、多发性硬化症II型、Oshtoran综合征、与链球菌有关的小儿自身免疫性神经精神紊乱(PANDAS)、进行性炎性神经病、不安腿综合症、僵人综合症、Syndenham舞蹈病、横贯性脊髓炎、自身免疫性视网膜病、自身免疫性葡萄膜炎、科干综合征(Cogan syndrome)、Graves眼病、中间葡萄膜炎、木样结膜炎、摩尔氏溃疡、视神经脊髓炎、眼阵挛肌阵挛综合征(opsoclonus myoclonus syndrome)、视神经炎、巩膜炎、Susac综合征、交感性眼病、托-亨二氏综合征、自身免疫性内耳疾病(AIED)、美尼尔病、贝切特病、嗜酸性肉芽肿血管炎(EGPA)、巨细胞动脉炎、肉芽肿性多血管炎(GPA)、IgA血管炎(IgAV)、川崎病、白细胞破坏性脉管炎、狼疮性血管炎、类风湿性血管炎、显微下多血管炎(MPA)、结节性多动脉炎(PAN)、风湿性多肌痛、荨麻疹性血管炎、血管炎、原发性免疫缺陷、慢性疲劳综合征、复杂性区域性疼痛综合征、嗜酸细胞食管炎(eosinophilic esophagitis)、胃炎、间质性肺病、POEMS综合征、雷诺综合征、原发性免疫缺陷和坏疽性脓皮病等。

[0294] 术语"炎性疾病"用于描述具有急性但更常见是慢性炎症作为疾病或病症的主要表现的疾病或病症。炎性疾病包括:神经退行性疾病(包括例如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病;其它共济失调),免疫反应受损引起炎症的疾病(例如,T细胞成熟失调、B细胞和T细胞稳态、对抗破坏性炎症(counters damaging inflammation)、慢性炎性疾病(包括例如炎症性肠病,包括克罗恩病、类风湿性关节炎、狼疮、多发性硬化症、慢性阻塞性肺疾病/COPD、肺纤维化、囊性纤维化、斯耶格伦氏综合征);高血糖症、糖尿病(I和II)、影响脂质代谢胰岛功能和/或结构、胰岛β细胞死亡和相关的高血糖症,包括严重的胰岛素抵抗、高胰岛素血症、胰岛素抵抗性糖尿病(例如,Mendenhall综合征、沃纳综合征、矮妖精貌综合征和脂肪萎

缩性糖尿病)和血脂异常(例如,肥胖对象表达的高血脂、低密度脂蛋白(LDL)升高、高密度脂蛋白(HDL)降低、甘油三酯升高和代谢综合征升高),肝病,肾病(斑块细胞凋亡、肾小球疾病),心血管疾病(尤其包括梗塞、局部缺血、中风、压力负荷过重和再灌注期间的并发症),肌肉退化和萎缩,低度炎症,痛风,矽肺,动脉粥样硬化以及相关状况,如心脏和神经病(中枢和外周两者)临床表现,包括中风、与年龄有关的痴呆和偶发性阿尔茨海默病以及精神病症(包括抑郁症)、中风和脊髓损伤、动脉硬化等。在这些疾病中,通常会观察到MIF升高,从而使这些疾病状态和/或状况响应于使用根据本公开的化合物和/或药物组合物的疗法。应注意,如本文所述的某些自身免疫性疾病和炎性疾病之间存在一些重叠。

[0295] 术语"接头"是指一种化学实体,包括在根据本公开的化合物中任选地通过至少一个(诸如一个或两个)连接体部分[CON]、通过共价键将巨噬细胞迁移抑制因子结合部分(MIFBM)与脱唾液酸糖蛋白受体结合部分(ASGPRBM)连接的复合接头。该分子的两个活性部分(即MIFBM和ASGPRBM)之间的接头的长度范围为约5Å至约50Å或更长、约6Å至约45Å、约7Å至约40Å、约8Å至约35Å、约9Å至约30Å、约10Å至约25Å、约7Å至约20Å、约5Å至约16Å、约5Å至约15Å、约6Å至约14Å、约10Å至约20Å、约11Å至约25Å等。可以适用基于乙二醇单元且长度介于2至15个乙二醇单元、介于1至8个乙二醇单元、长度为1、2、3、4、5和6个乙二醇单元的接头,尽管某些接头的长度可能长得多。通过具有如本文在其它方面公开的一定长度的接头,可将MIFBM基团和ASGPRBM基团定位成有利地利用根据本公开的化合物的生物活性,根据本公开的化合物结合肝细胞上的脱唾液酸糖蛋白受体,导致MIF循环蛋白在肝细胞的溶酶体降解机制或其它降解机制内选择性和靶向性地降解。接头组分的选择基于其记录的生物相容性、在水性介质和有机介质中的溶解性以及低免疫原性/抗原性等特性。尽管如本文在其它方面所述可使用多种接头,但基于聚乙二醇(PEG)键连接(linkages)、聚丙二醇键连接或聚乙二醇-共-聚丙烯(polyethyleneglycol-co-polypropylene)低聚物(上至约100个单元、约1至100个、约1至75个、约1至60个、约1至50个、约1至35个、约1至25个、约1至20个、约1至15个、2至10个、约4至12个、约1至8个、1至3个、1至4个、2至6个、1至5个等)的接头作为接头可以是有利——这些分子的化学和生物学特性所致。有时使用2至15个乙二醇单元的聚乙烯(PEG)键连接。当描述根据本公开的接头(包括聚乙二醇接头或其它接头)时,一个或多个另外的基团(例如,亚甲基、酰胺基、酮基、胺基等)可在接头基团的任一端共价连接,从而连接至ASGPRBM基团、[CON]基团、其它接头基团或CPBM基团。

[0296] 可选的接头可包括例如长度上至100个氨基酸(类型任意,诸如D-氨基酸或L-氨基酸,诸如天然存在的L-氨基酸)(长度约1至75个、约1至60个、约1至50个、约1至45个、约1至35个、约1至25个、约1至20个、约1至15个、2至10个、约4至12个、约5至10个、约4至6个、约1至8个、约1至6个、约1至5个、约1至4个、约1至3个等)的聚氨基酸接头,任选地包括一个或多个连接基团(诸如在聚氨基酸接头的一端或两端处的1或2个连接基团)。

[0297] 示例性接头包括根据下列化学结构的接头:

[0298] 

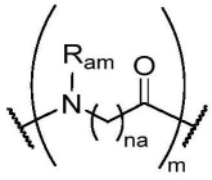
[0299] 或具有1至100个亚烷基二醇单元(诸如约1至75个、约1至60个、约1至50个、约1至

45个、约1至35个、约1至25个、约1至20个、约1至15个、2至10个、约4至12个、约5至10个、约4至6个、约1至8个、约1至6个、约1至5个、约1至4个、约1至3个)的聚丙二醇或聚丙二醇-共-聚乙二醇(polypropylene-co-polyethylene glycol)接头;

[0300] 其中R_a是H、C_1-C_3烷基或链烷醇或与R^3成环(脯氨酸),并且R^3是衍生自下列D-氨基酸或L氨基酸(诸如天然存在的L-氨基酸)的侧链,诸如选自丙氨酸(甲基)、精氨酸(亚丙基胍(propyleneguanidine))、天冬酰胺(亚甲基羧酰胺(methylenecarboxyamide))、天冬氨酸(乙酸)、半胱氨酸(硫醇、还原或氧化的二硫醇)、谷氨酰胺(乙基羧酰胺)、谷氨酸(丙酸)、甘氨酸(H)、组氨酸(亚甲基咪唑)、异亮氨酸(1-甲基丙烷)、亮氨酸(2-甲基丙烷)、赖氨酸(丁胺(butyleneamine))、甲硫氨酸(乙基甲基硫醚)、苯丙氨酸(苄基)、脯氨酸羟脯氨酸(R^3与R_a和相邻氮基团成环以形成吡咯烷或羟基吡咯烷基团)、丝氨酸(甲醇)、苏氨酸(乙醇、1-羟基乙烷)、色氨酸(亚甲基吲哚)、酪氨酸(亚甲基苯酚)或缬氨酸(异丙基);

[0301] m(在这一使用的环境下)是范围为1至100,诸如1至75、1至60、1至55、1至50、1至45、1至40、2至35、3至30、1至15、1至12、1至10、1至8、1至6、1、2、3、4或5的整数。

[0302] 其它示例性接头包括包含1至1至100个,诸如1至75个、1至60个、1至55个、1至50个、1至45个、1至40个、2至35个、3至30个、1至15个、1至10个、1至8个、1至6个、1、2、3、4或5个乙二醇单元的聚乙二醇接头,赖氨酸基团或其它氨基酸部分在该接头的一端或两端处与之结合(其可由1至10个可结合MIFBM和/或ASGPRBM基团的氨基酸组成。还有一些接头包括与MIFBM和/或ASGPRBM部分结合的氨基酸残基(D或L),如本文在其它方面所述。在另一个实施方式中,如本文在其它方面所述,在提供与MIFBM和/或ASGPRBM基团的接头时,氨基酸具有1-15个将氨基与酸基(酰基)隔开的亚甲基,其中接头包含通过肽键连接所连接在一起的1至100个、1至75个、1至60个、1至55个、1至50个、1至45个、1至40个、2至35个、3至30个、1至15个、1至10个、1至8个、1至6个、1、2、3、4或5个氨基酸基团以形成接头。此接头由下列化学结构表示:

[0303] 

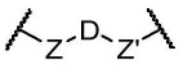
,

[0304] 其中R_{am}是H或被一个或两个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基;

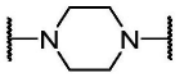
[0305] na是范围为1至15,诸如1-12、1-10、1-8、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11的整数;

[0306] m是范围为1至100,诸如1至75、1至60、1至55、1至50、1至45、1至40、2至35、3至30、1至15、1至12、1至10、1至8、1至6、1、2、3、4或51至50、1至45、1至40、2至35、3至30、1至15、1至10、1至8、1至6、1、2、3、4或5的整数。

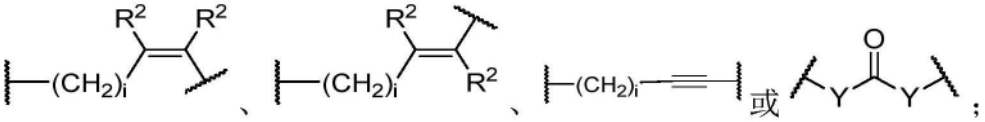
[0307] 或根据下列化学式的其它接头:

[0308] 

,

[0309] 其中Z和Z'各自独立地是键、-$(CH_2)_i$-O、-$(CH_2)_i$-S、-$(CH_2)_i$-N-R、

、



[0310] 其中所述-$(CH_2)_i$基团,如果存在于Z或Z'中,与连接体(CON)、MIFBM或ASGPRBM结合;

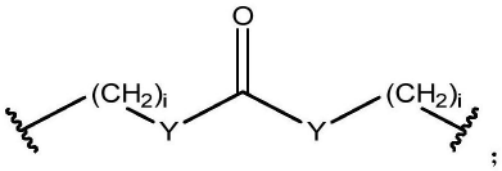
[0311] 每一个R是H或C_1-C_3烷基或链烷醇基团;

[0312] 每一个R^2独立地是H或C_1-C_3烷基;

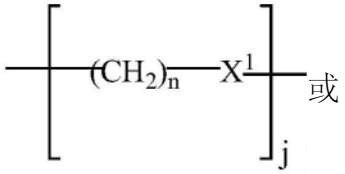
[0313] 每一个Y独立地是键、O、S或N-R;

[0314] 每一个i独立地是范围为0至100,诸如0至75、1至60、1至55、1至50、1至45、1至40、2至35、3至30、1至15、1至10、1至8、1至6、0、1、2、3、4或5的整数;

[0315] D是

[0316] 

[0317] -$(CH_2)_{m'}$-;

[0318] 

[0319] 键,前提是Z、Z'和D各自不同时是键;

[0320] j是范围为1至100,诸如1至75、1至60、1至55、1至50、1至45、1至40、2至35、3至30、1至15、1至10、1至8、1至6、1、2、3、4或5的整数;

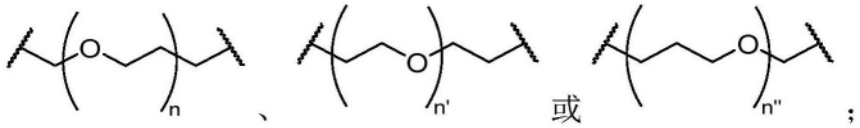
[0321] m'是范围为1至100,诸如1至75、1至60、1至55、1至50、1至45、1至40、2至35、3至30、1至15、1至10、1至8、1至6、1、2、3、4或5的整数;

[0322] n是范围为1至100,诸如1至75、1至60、1至55、1至50、1至45、1至40、2至35、3至30、1至15、1至10、1至8、1至6、1、2、3、4或5的整数;

[0323] X^1是O、S或N-R;并且

[0324] R是H或C_1-C_3烷基或链烷醇基团,或其药学盐。

[0325] 被包括在本文中的其它接头包括根据下列化学结构的接头:

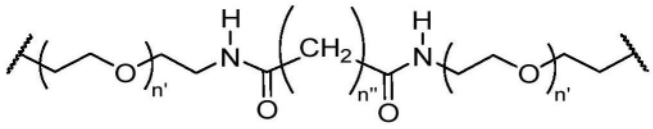
[0326] 

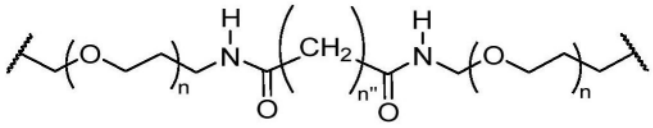
[0327] 其中每一个n和n'独立地是范围为1至25,诸如1至15、1至12、2至11、2至10、2至8、2至6、2至5、2至4以及2至3或为1、2、3、4、5、6、7或8的整数;并且

[0328] 每一个n"独立地是范围为0至8,诸如1至7或为1、2、3、4、5或6的整数。

[0329] 接头还可包括(基于上述接头的)两个或更多个接头链段(linker segments),它们彼此直接连接或通过[CON]基团连接,从而形成复合接头。包括连接第一和第二(PEG)接头基团的[CON]基团(尤其是如本文在其它方面所述的二酰胺[CON]基团)的某些接头包括

下列结构：

[0330]  或

 ；

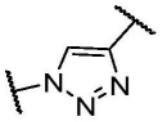
[0331] 其中每一个n和n’独立地是范围为1至25，诸如1至15、1至12、2至11、2至10、2至8、2至6、2至5、2至4以及2至3或为1、2、3、4、5、6、7或8的整数；并且

[0332] 每一个n”独立地是范围为0至8，诸如1至7或为1、2、3、4、5或6的整数。要注意的是，这些接头中的每一个还可包含亚烷基，在每一个接头基团的远端处包含1至4个亚甲基以促进接头基团的连接。

[0333] 包括连接体基团[CON]的其它接头包括由下列化学式表示的基团

[0334] PEG-[CON]-PEG

[0335] 其中每一个PEG独立地是包含1-12个乙二醇残基的聚乙二醇基团并且[CON]是如本文在其它方面阐述的连接体基团，诸如

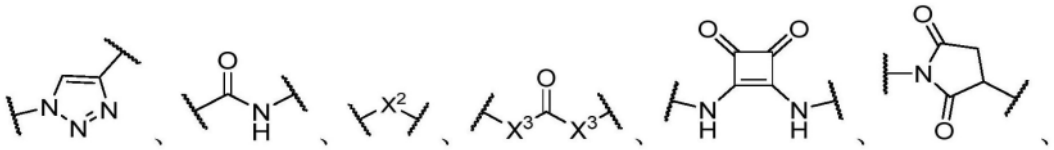
[0336] 三唑基  。

[0337] 在通式中用“CON”或[CON]表示的术语“连接体”用于描述被任选地包括在根据本公开的双功能化合物中的化学部分，其形成自活化的接头与MIFBM部分(其有时也被活化以使该接头与该部分共价结合)或ASGPRBM基团与活化的接头的反应产物。连接体基团通常是形成自两个或更多个分开的化学片段的轻易缩合的所得部分，这些化学片段包含可提供如在其它方面描述的连接体基团的反应性基团，从而产生根据本公开的双功能或多功能化合物。要注意的是，连接体可以是能够与接头区分开来的，因为连接体是用于提供根据本公开的双功能化合物的特定化学的结果，其中这些基团的反应产物产生可识别的连接体基团或连接体基团的一部分，其能够与接头基团区分开来，但是在某些情况下，连接体基团如本文在其它方面所述被并入到接头基团中并与其成一体。还要注意的是，连接体基团可与多个接头连接以在同一分子内提供多功能性(即多于一个CPBM部分和/或多于一个ASGPRBM/FCRNBM部分)。要注意的是，连接体基团与接头基团的描述之间可能有一些重叠使得连接体基团实际上被并入到接头中或形成接头的一部分，尤其是对于诸如下列更常见的连接体基团而言：酰胺基、氧(醚)、硫(硫醚)或胺键连接、脲或碳酸基-OC(O)O-基团或如本文在其它方面所述。还要注意的是，连接体(或接头)可在用下列符号表示为与其它基团连接的位置处与MIFBM、ASGPRBM或接头连接

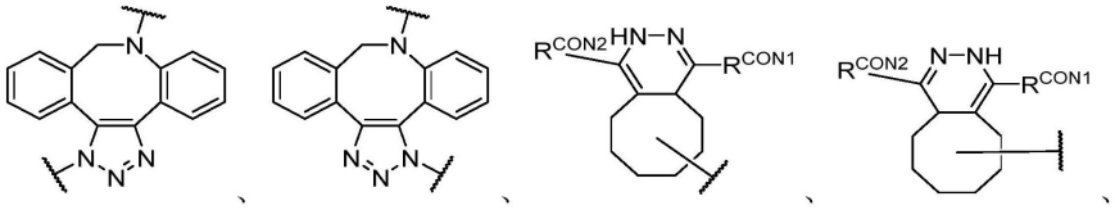
[0338]  。

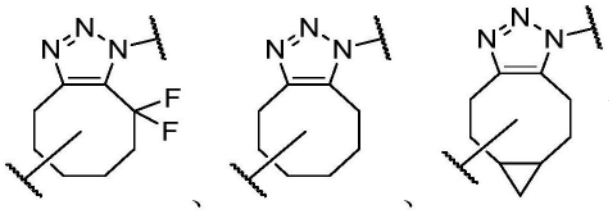
[0339] 当接头或连接体中存在两个或更多个此类基团时，ASGPRBM、接头或MIFBM中的任一个均可与此类基团结合。当未使用该符号时，接头可位于某部分的一个或多个位置处。

[0340] 用于本公开的常见连接体基团包括下列化学基团：



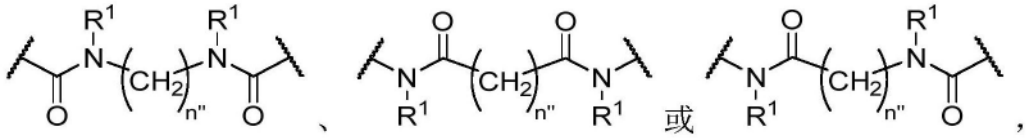
[0341]



[0342]  等

[0343] 其中R^{CON1}和R^{CON2}各自独立地是H、甲基或键(用于与其它部分连接)；或

[0344] 根据下列结构的二酰胺基团：

[0345] 

[0346] 其中X^2是CH_2、O、S、NR^4、C(O)、S(O)、$S(O)_2$、$-S(O)_2O$、$-OS(O)_2$或$OS(O)_2O$；

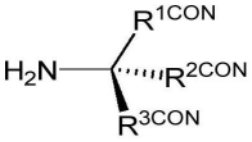
[0347] X^3是O、S、NR^4；

[0348] R^4是H、C_1-C_3烷基或链烷醇基团或-C(O)(C_1-C_3)基团；

[0349] R_1是H或C_1-C_3烷基；并且

[0350] n”独立地是范围为0至8，诸如1至7或为1、2、3、4、5或6的整数；

[0351] 或连接体基团[CON]是根据下列化学结构的基团：

[0352] 

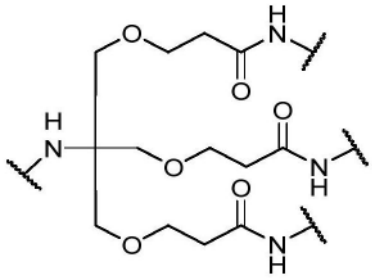
[0353] 其中R^{1CON}、R^{2CON}和R^{3CON}各自独立地是H、$-(CH_2)_{MC1}$、$-(CH_2)_{MC1a}C(O)_{XA}(NR^4)_{XA}-(CH_2)_{MC1a}$、$-(CH_2)_{MC1a}(NR^4)_{XA}C(O)_{XA}-(CH_2)_{MC1a}$或$-(CH_2)_{MC1a}O-(CH_2)_{MC1}-C(O)NR^4-$，前提是$R^{1CON}$、$R^{2CON}$和$R^{3CON}$不同时是H；

[0354] 每一个MC1独立地是范围为1至4，诸如1或2的整数；

[0355] 每一个MC1a独立地是范围为0至4，诸如0、1或2的整数；并且

[0356] R^4是H、C_1-C_3烷基或链烷醇基团或-C(O)(C_1-C_3)基团。

[0357] 上述三唑基是示例性连接体基团。另外的示例性连接体基团是

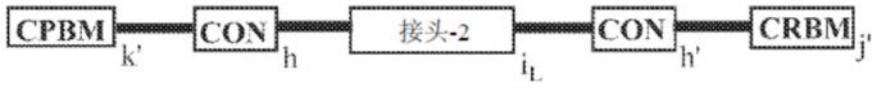
[0358] 

[0359] 其与至少一个MIFBM和/或至少一个ASPRGBM(诸如3个ASPRGBM部分)连接。此连接体基团可用于形成GN3。

[0360] 要注意的是,每一个连接体可用一个或多个亚甲基扩展(extended)以促进与接头基团、其它CON基团、MIFBM基团或ASGPRBM连接。要注意的是,在环境中的某些情况下,二酰胺基团也可独立地起接头基团的作用。

[0361] 另外的半乳糖基和塔罗糖基ASGPR结合部分

[0362] 在某些实施方式中,本公开涉及根据式II一般化学结构的用于去除与患者或对象中的疾病状态或状况相关联的循环蛋白的化合物:

[0363] 

式 II

[0364] 如本文使用的术语“胞外蛋白靶向配体”可与术语CPBM(细胞蛋白结合部分)互换使用。如本文所用的术语“ASGPR配体”可与如本文定义的脱唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)结合部分互换使用。

[0365] 在式II化合物中,每一个[CON]是任选的连接体化学部分,当存在时,其直接连接至[CPBM]或[CRBM]或将[接头-2]连接至[CPBM]或[CRBM]。

[0366] 在式II化合物中:

[0367] [接头-2]是价为1至15的化学部分,其任选地通过包括[MULTICON]基团在内的[CON]共价连接至一个或多个[CRBM]和/或[CPBM]基团,其中所述[接头-2]任选地自身包含一个或多个[CON]或[MULTICON]基团;

[0368] k’是1至15的整数;

[0369] j’是1至15的整数;

[0370] h和h’各自独立地是0至15的整数;

[0371] i_L是0至15的整数;

[0372] 前提是h、h’和i_L中的至少一个至少为1,或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶形物。

[0373] [MULTICON]基团可将[CRBM]或[CPBM]中的一个或多个与[接头-2]中的一个或多个连接。在各种实施方式中,[接头-2]具有1至10的价。在各种实施方式中,[接头-2]具有1至5的价。在各种实施方式中,[接头-2]具有1、2或3的价。在各种实施方式中,在式II化合物中,[接头-2]包括如本文定义的接头^A、接头^B、接头^C、接头^{D}和/或其组合中的一种或多种。

[0374] 在式II化合物中,xx独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24和25。

[0375] 在式II化合物中,yy独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24和25。

[0376] 在式II化合物中,zz独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24和25。

[0377] 在式II化合物中,X^1是独立地选自O、S、N(R^6)和C(R^4)(R^4)的1至5个连续(contiguous)原子,其中如果X^1为1个原子,则X^1是O、S、N(R^6)或C(R^4)(R^4),如果X^1为2个原子,则X^1中不超过1个原子是O、S或N(R^6),如果X^1为3、4或5个原子,则X^1中不超过2个原子是O、S或N(R^6);

[0378] R^3在每次出现时独立地选自氢、烷基、杂烷基、卤代烷基(包括-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F和-CF_2CF_3)、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基和杂芳基、杂环、-OR^8以及-NR^8R^9;

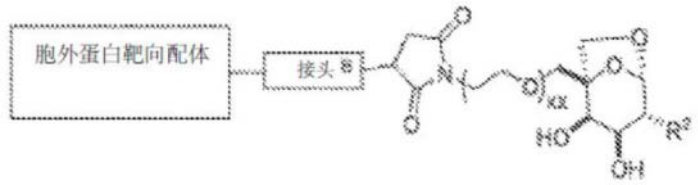
[0379] R^4在每次出现时独立地选自氢、杂烷基、烷基、卤代烷基、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环、-OR^6、-NR^6R^7,

[0380] R^6和R^7在每次出现时独立地选自氢、杂烷基、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基和卤代烷基、杂芳基、杂环、-烷基-OR^8、-烷基-NR^8R^9、C(O)R^3、S(O)R^3、C(S)R^3和S(O)$_2R^3$;

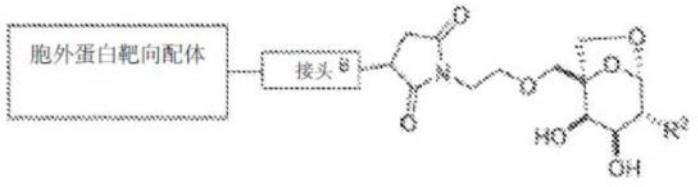
[0381] R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢、杂烷基、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环。

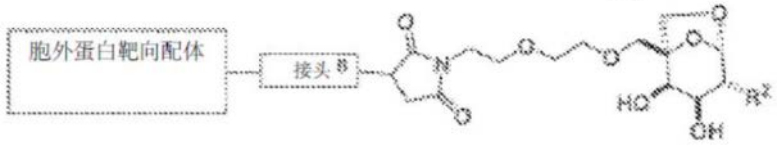
[0382] A.式II半乳糖基ASGPR结合细胞受体结合部分

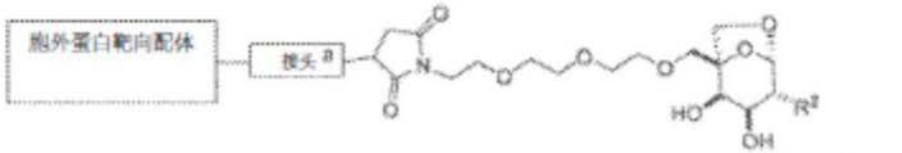
[0383] 在某些实施方式中,式II化合物选自:

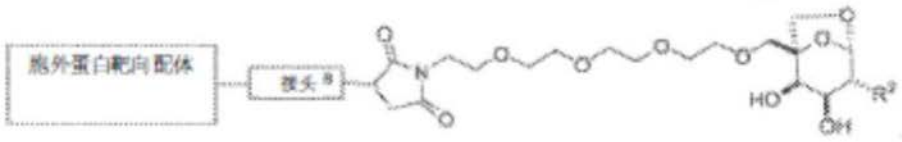


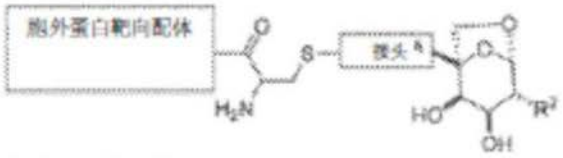
[0384]

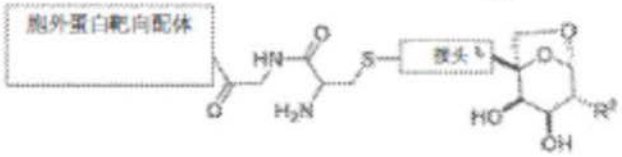


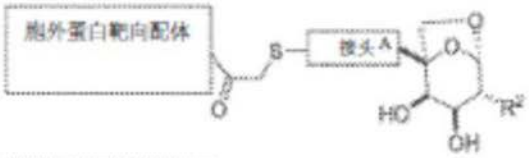



胞外蛋白靶向配体
接头 B

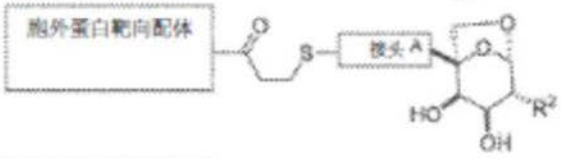

胞外蛋白靶向配体
接头 B

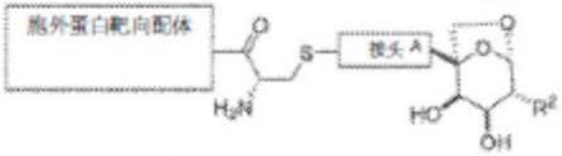

胞外蛋白靶向配体
接头 A

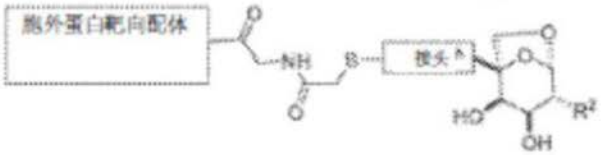

胞外蛋白靶向配体
接头 A

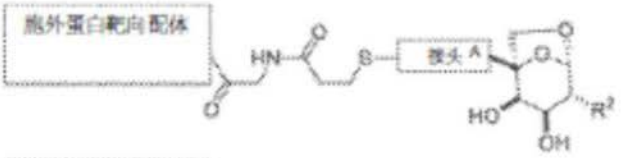

胞外蛋白靶向配体
接头 A

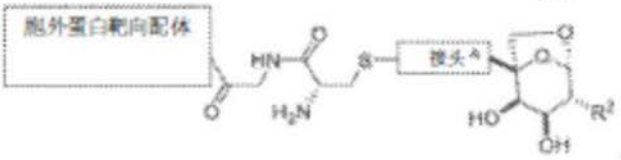
[0385]

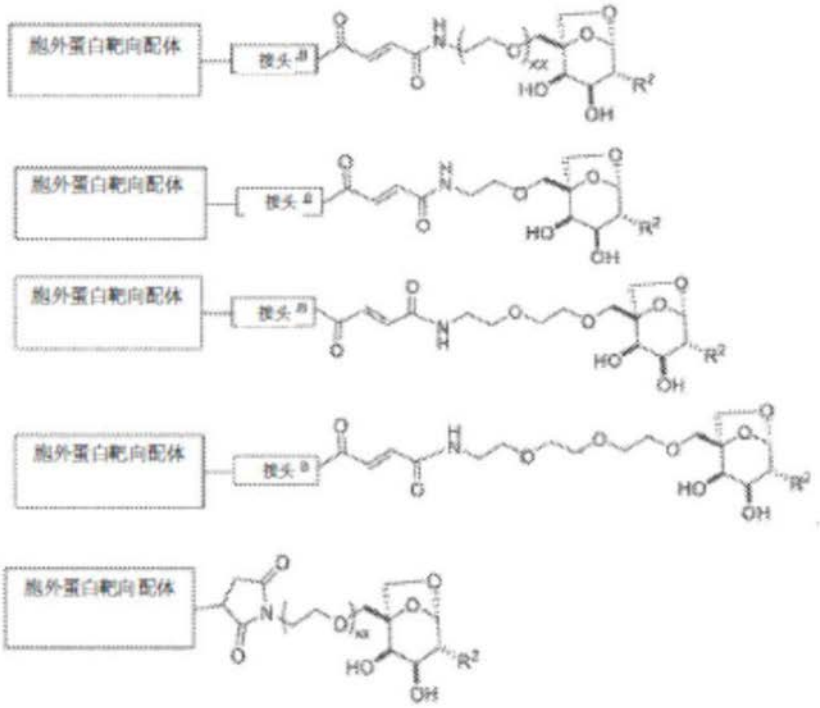

胞外蛋白靶向配体
接头 A


胞外蛋白靶向配体
接头 A

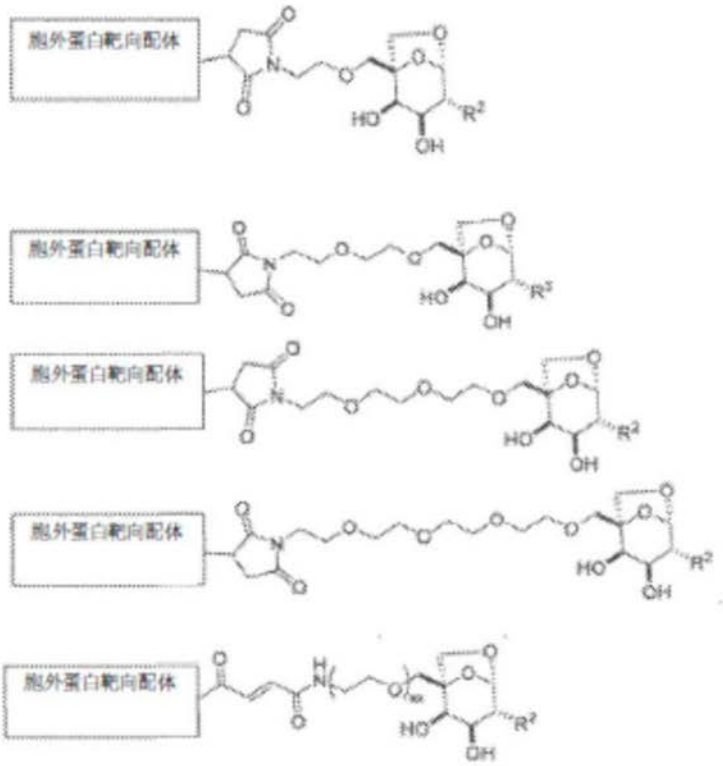

胞外蛋白靶向配体
接头 A


胞外蛋白靶向配体
接头 A

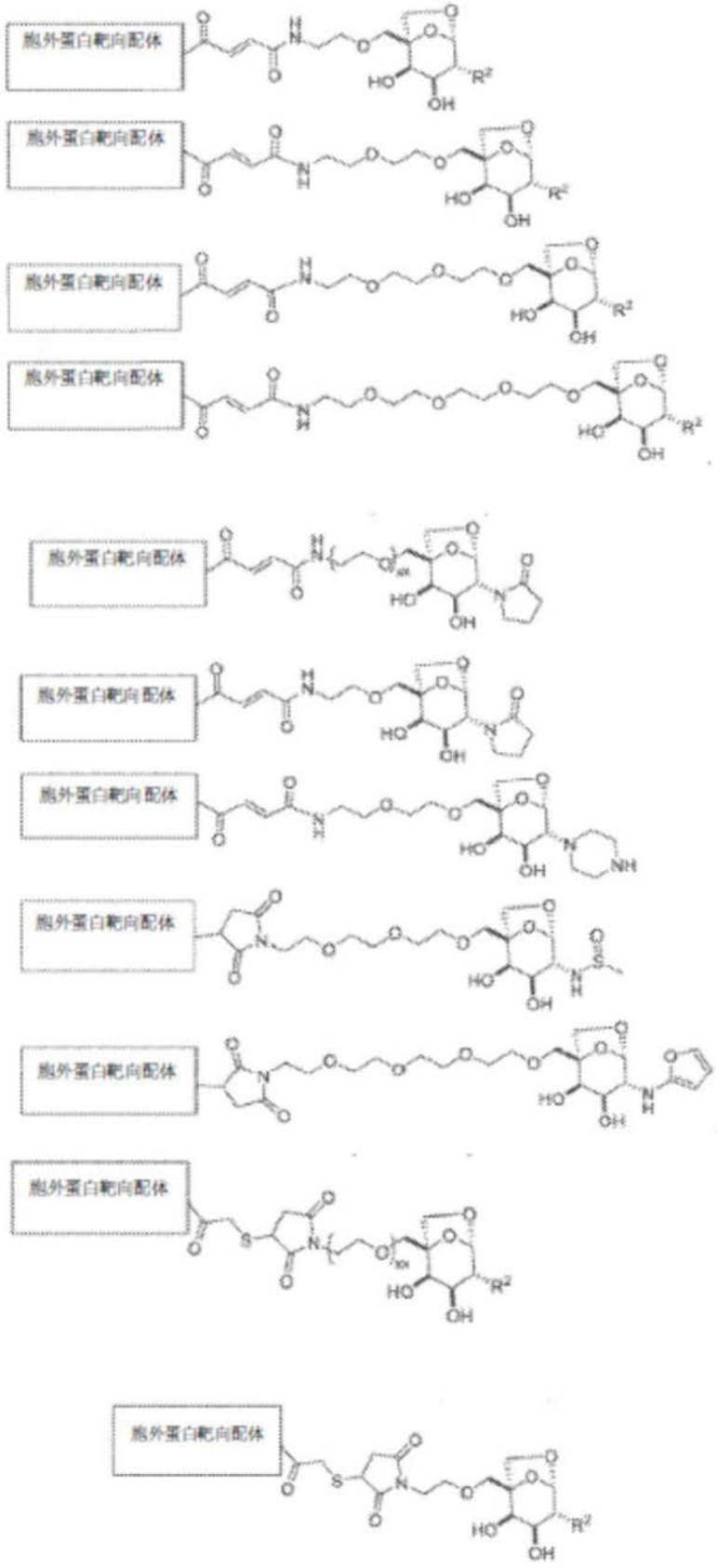

胞外蛋白靶向配体
接头 A

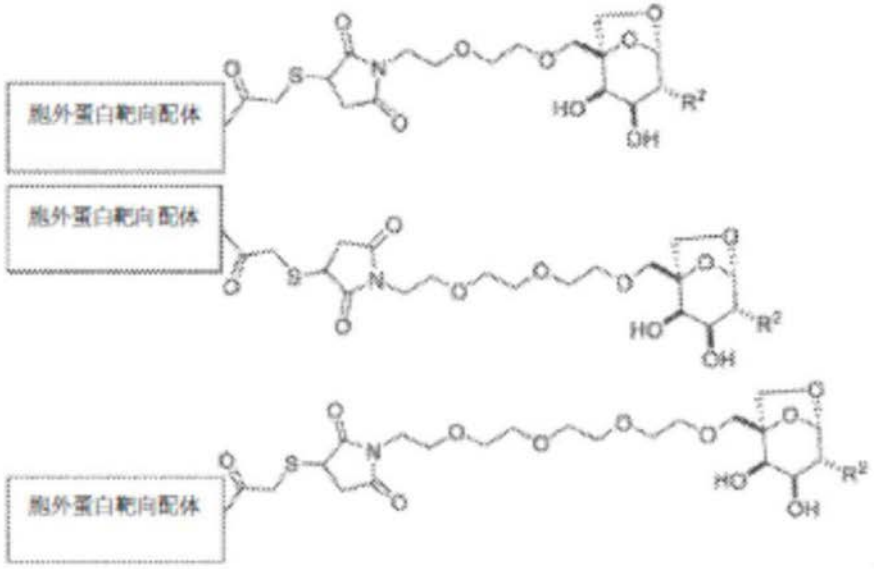

胞外蛋白靶向配体
接头-B
胞外蛋白靶向配体
接头-A
胞外蛋白靶向配体
接头-B
胞外蛋白靶向配体
接头-B
胞外蛋白靶向配体

[0386]

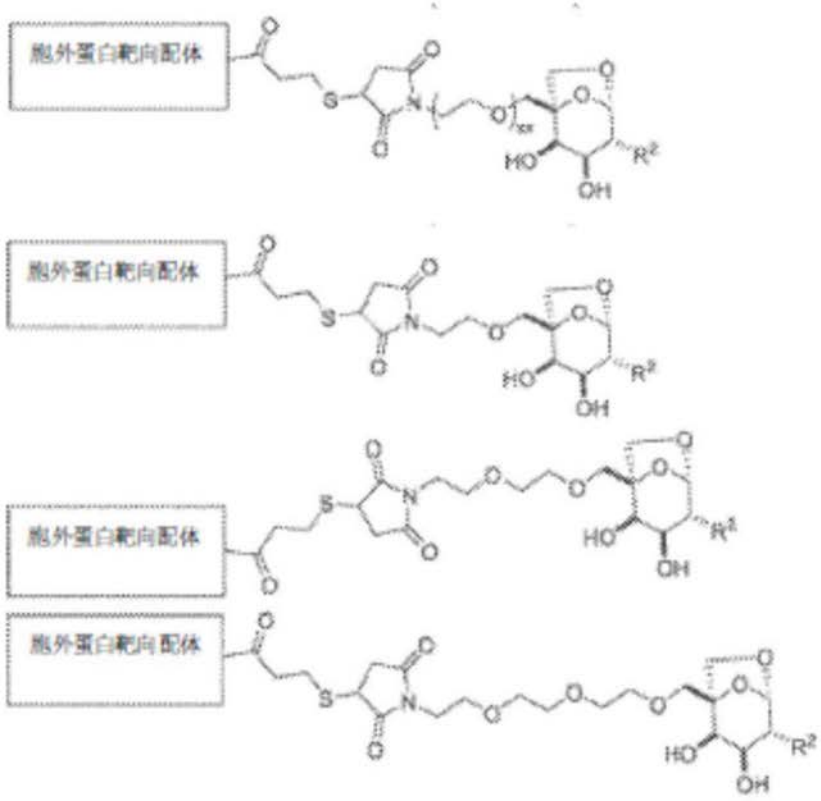

胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体

[0387]

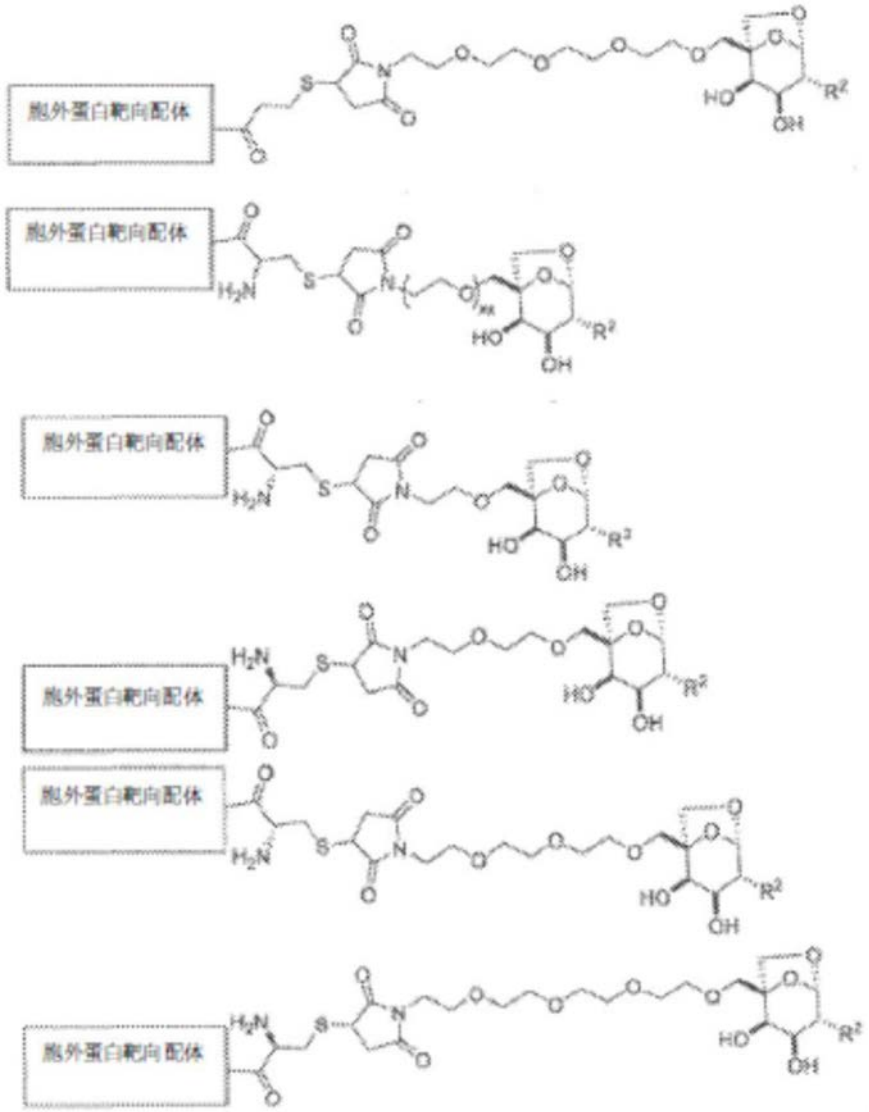

胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体

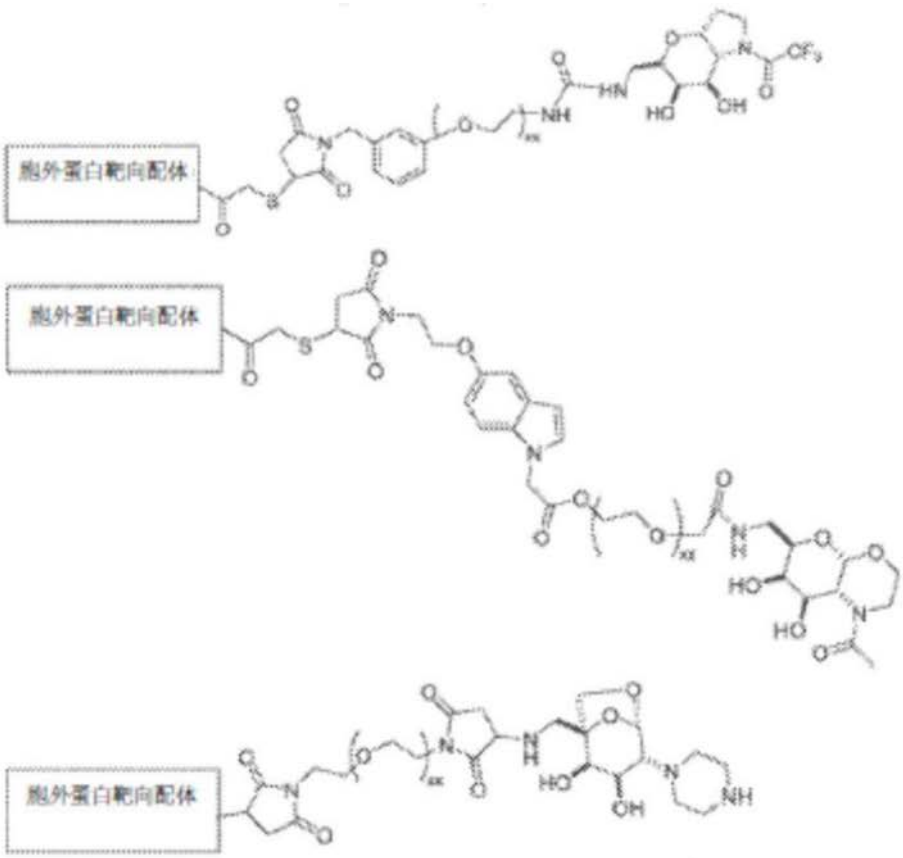

胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体

[0388]

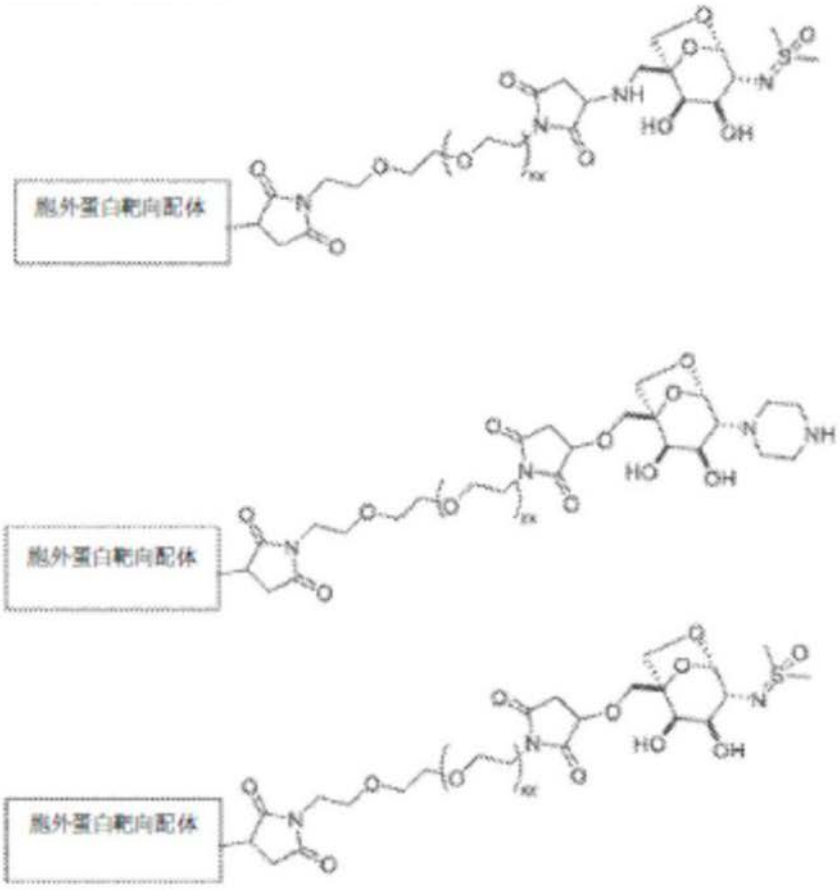

胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体
胞外蛋白靶向配体

[0389]

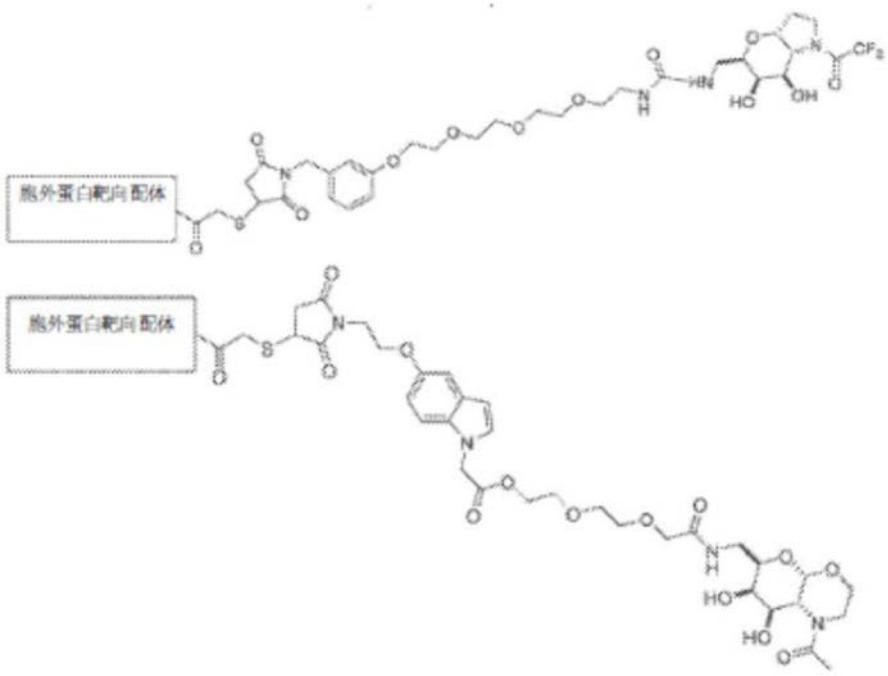




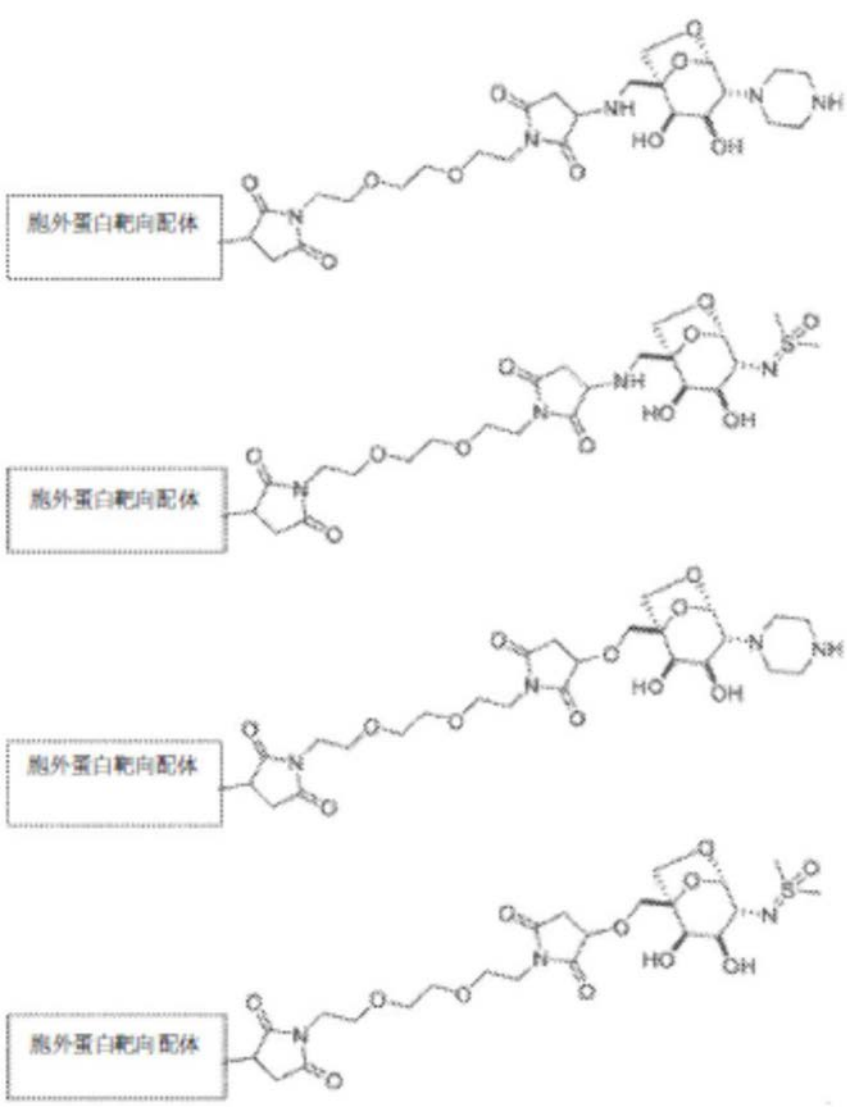
[0390]



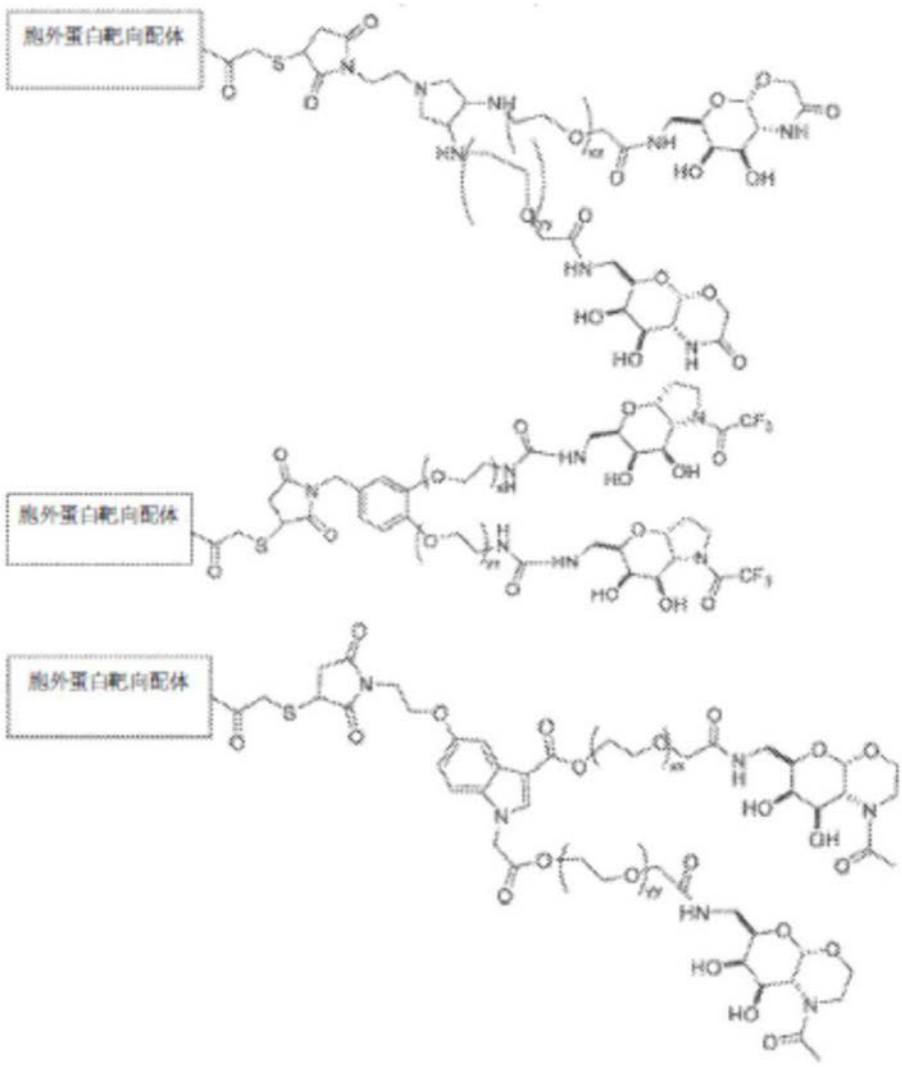
[0391]



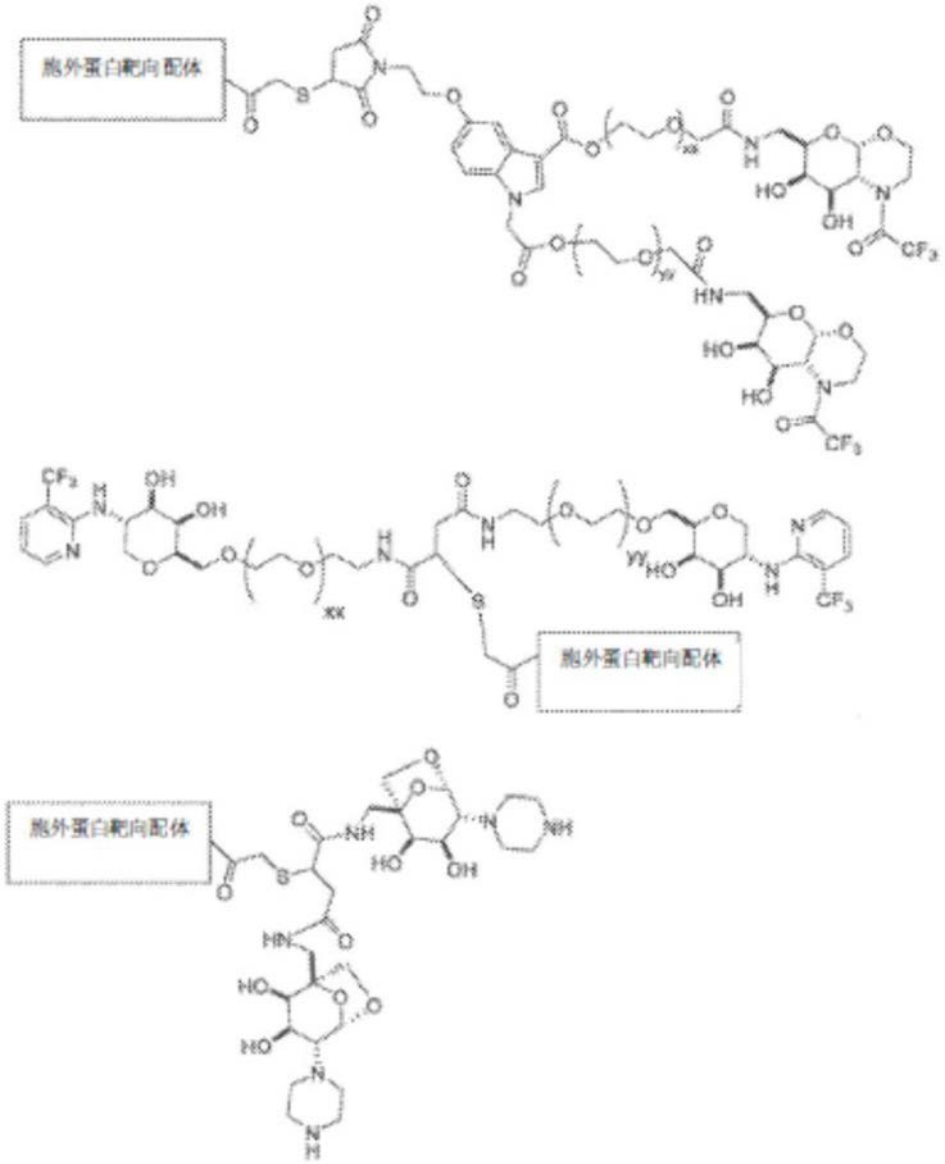
[0392]



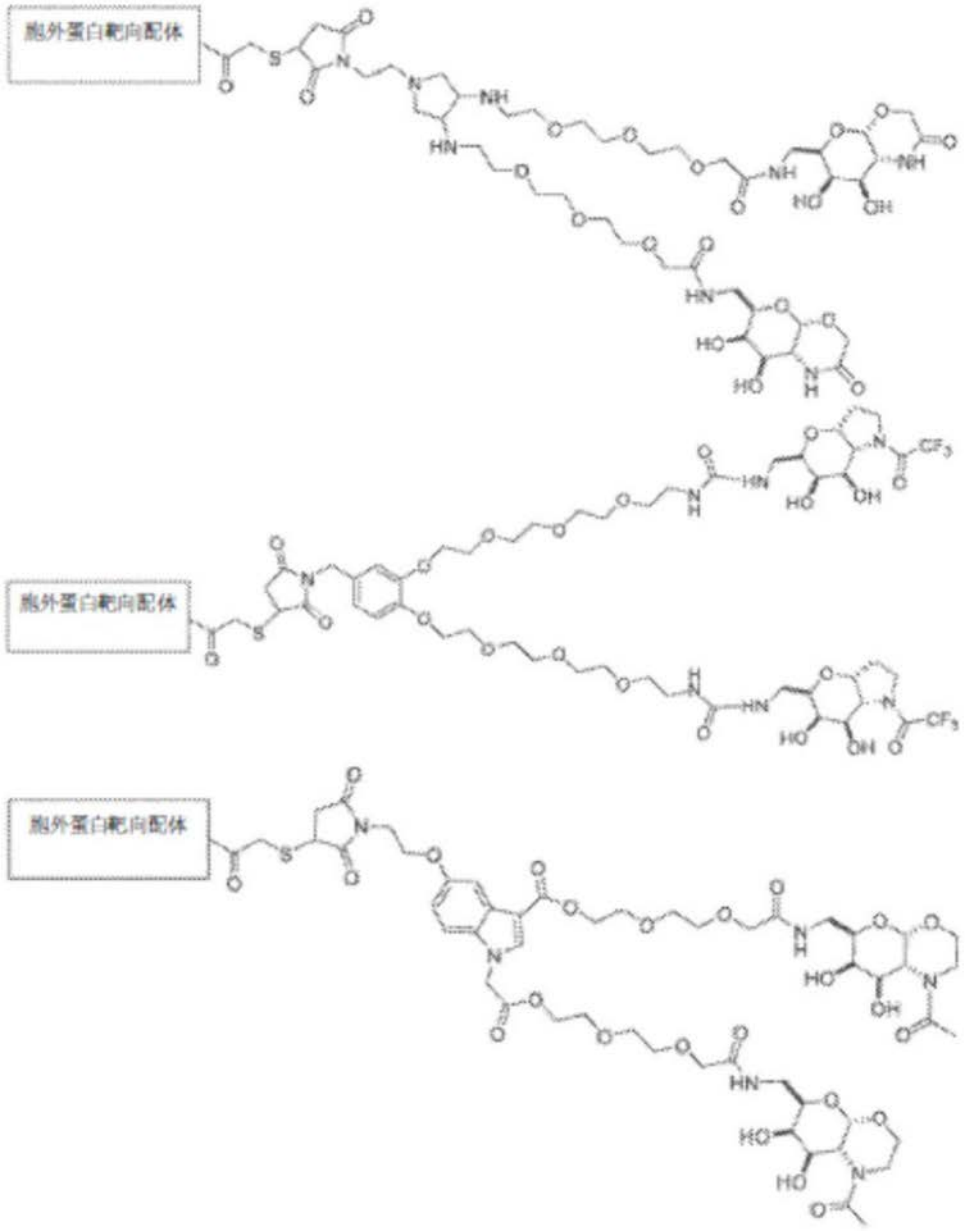
[0393]



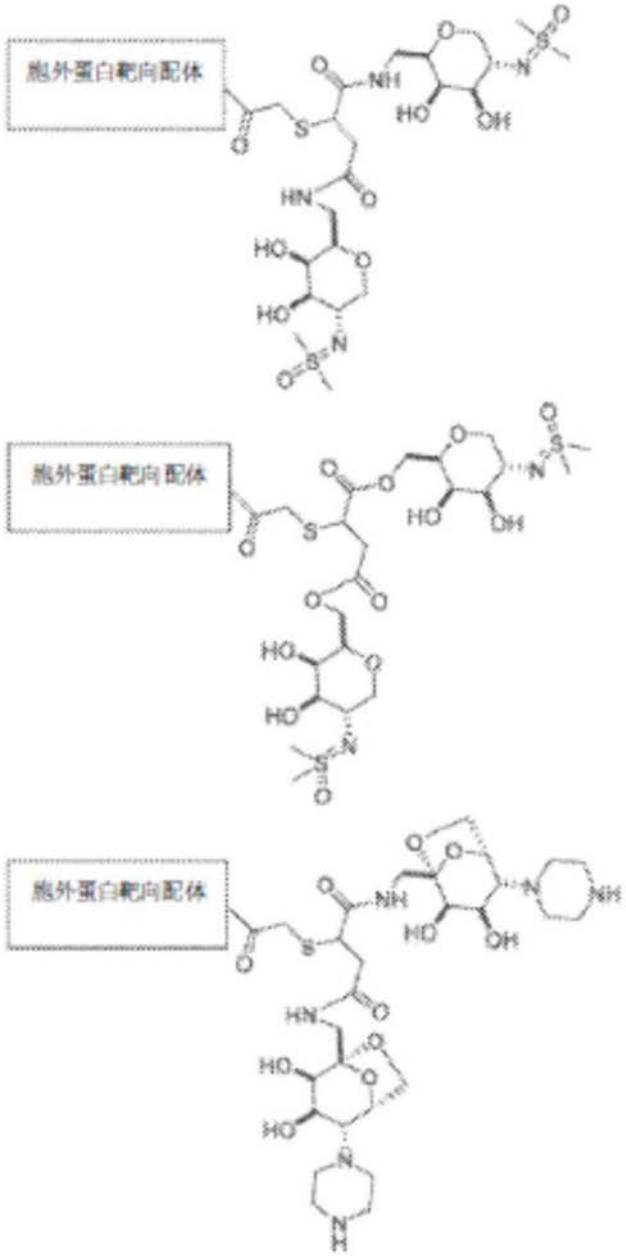
[0394]



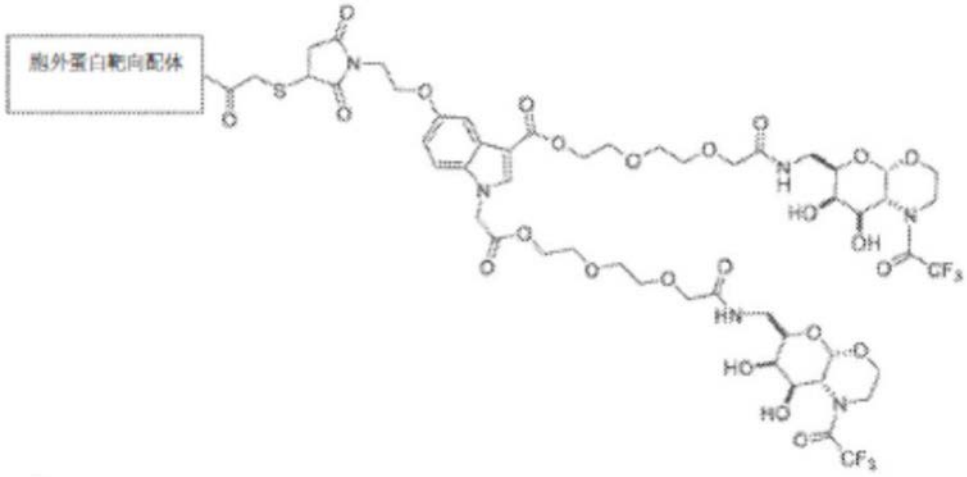
[0395]

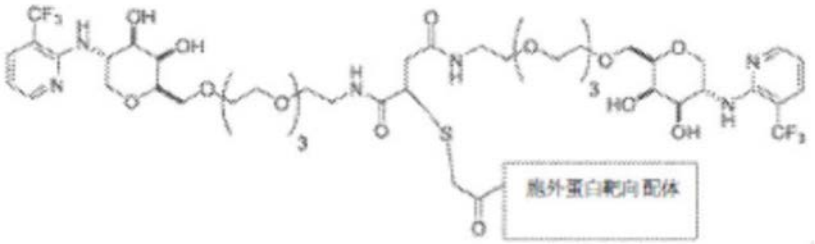


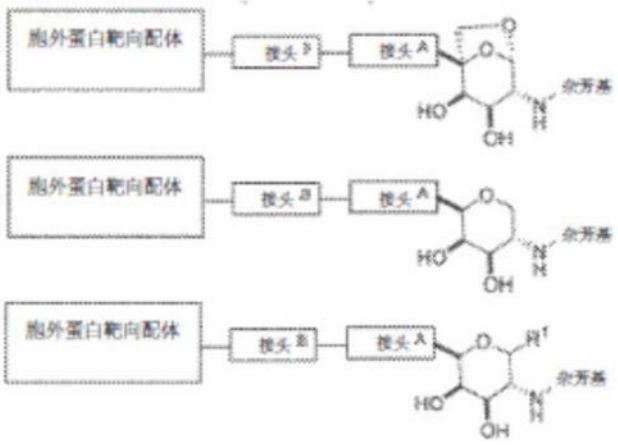
[0396]



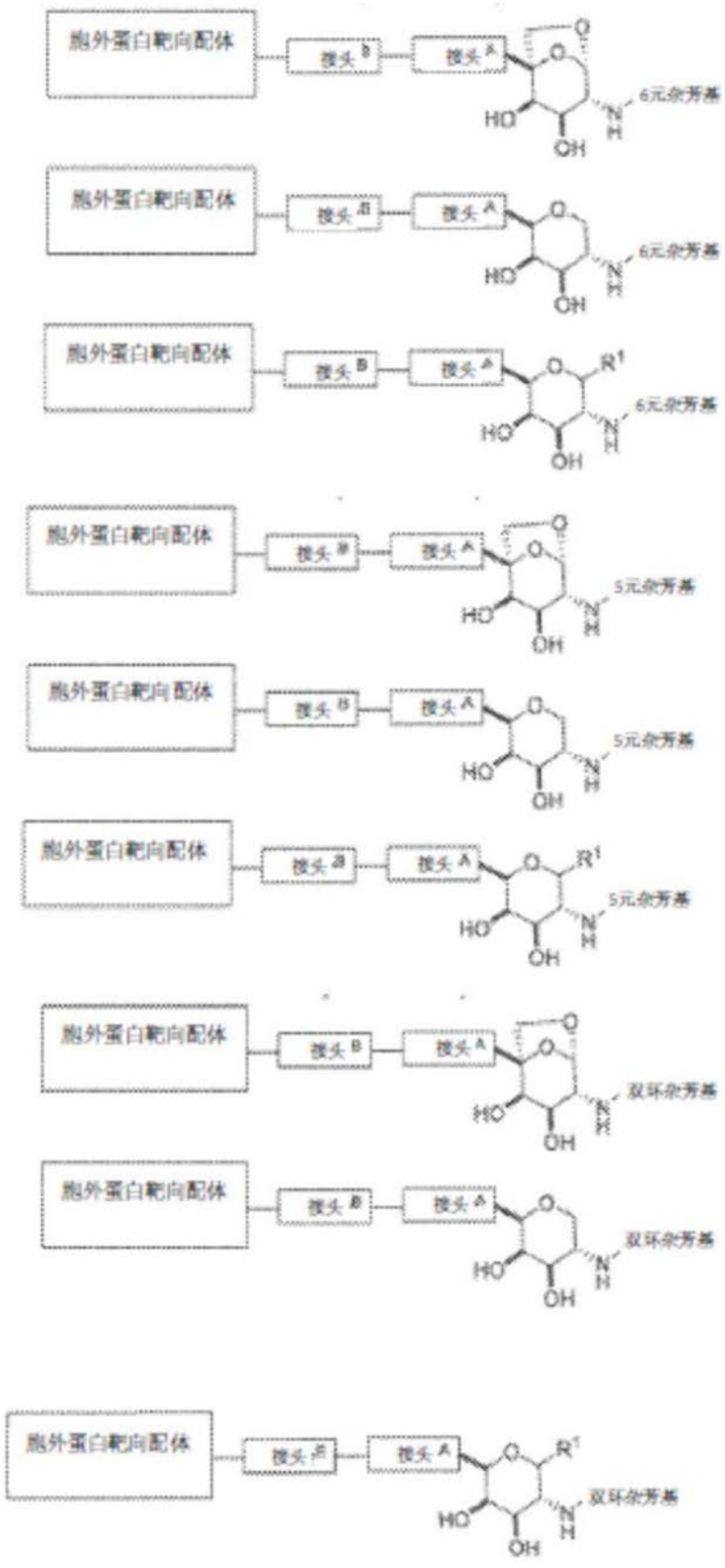
[0397]


胞外蛋白靶向配体

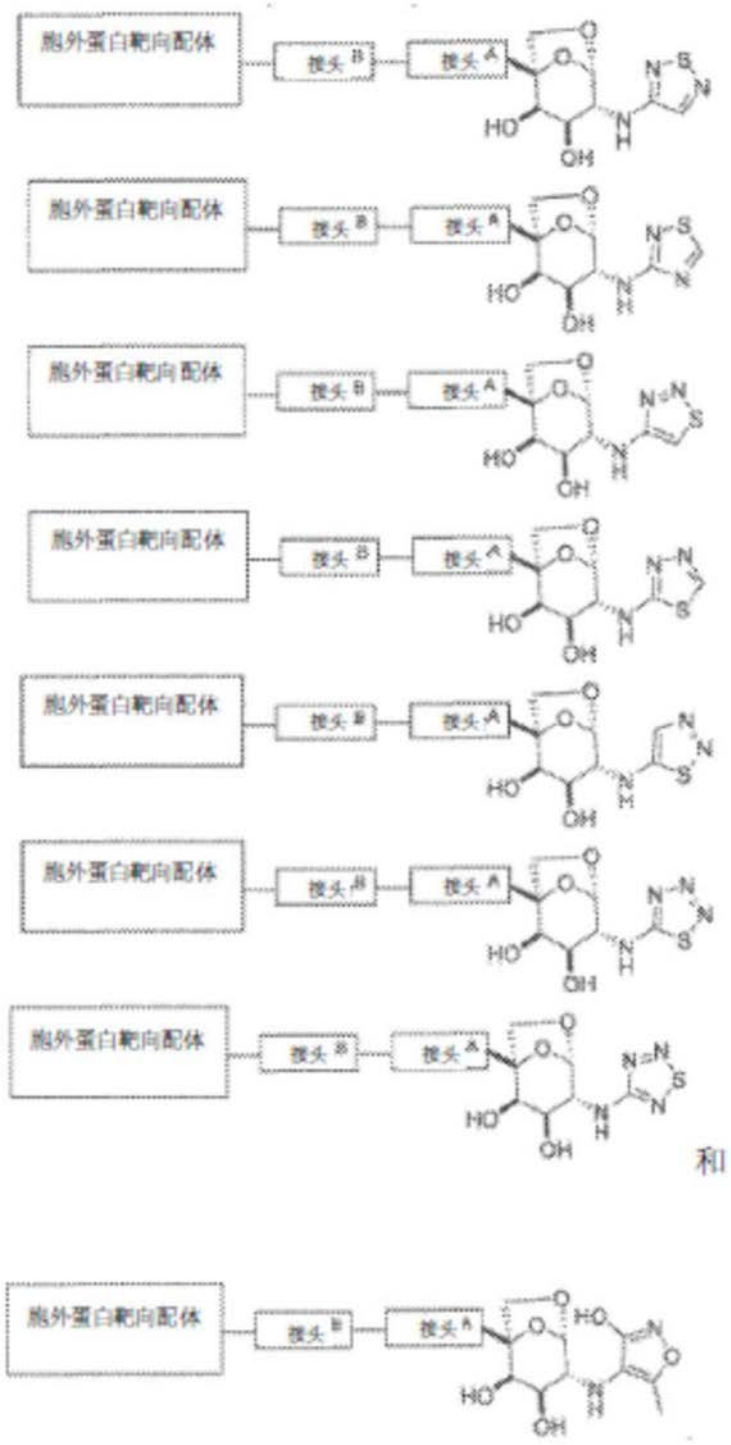

胞外蛋白靶向配体


胞外蛋白靶向配体
接头 B
接头 A
杂芳基
胞外蛋白靶向配体
接头 B
接头 A
杂芳基
胞外蛋白靶向配体
接头 B
接头 A
杂芳基

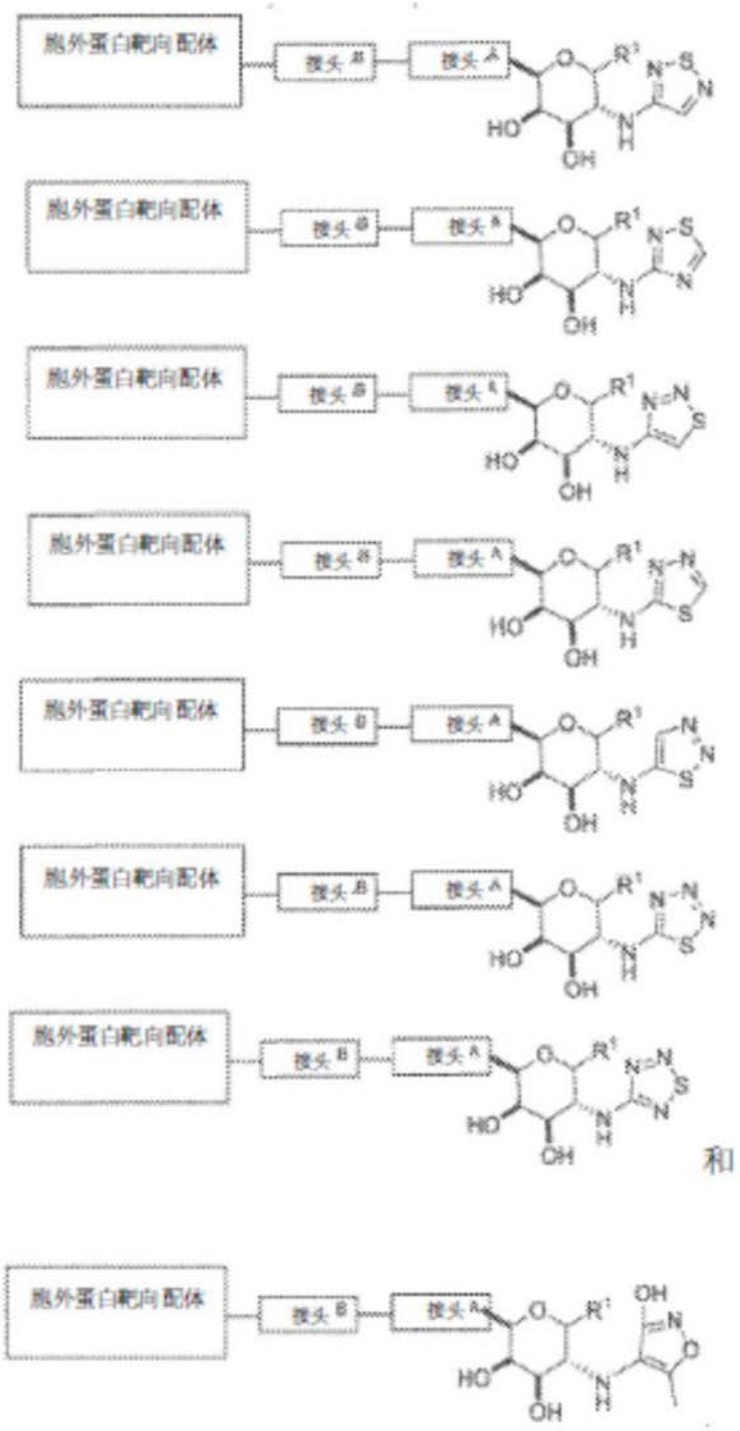
[0398]

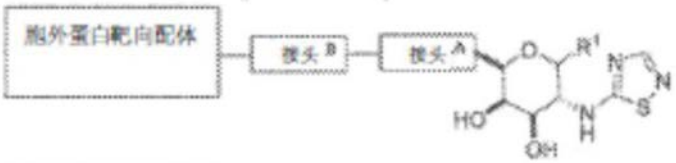

胞外蛋白靶向配体
接头B
接头A
6元杂芳基
胞外蛋白靶向配体
接头B
接头A
6元杂芳基
胞外蛋白靶向配体
接头B
接头A
6元杂芳基
胞外蛋白靶向配体
接头B
接头A
5元杂芳基
胞外蛋白靶向配体
接头B
接头A
5元杂芳基
胞外蛋白靶向配体
接头B
接头A
5元杂芳基
胞外蛋白靶向配体
接头B
接头A
双环杂芳基
胞外蛋白靶向配体
接头B
接头A
双环杂芳基
胞外蛋白靶向配体
接头B
接头A
双环杂芳基

[0399]

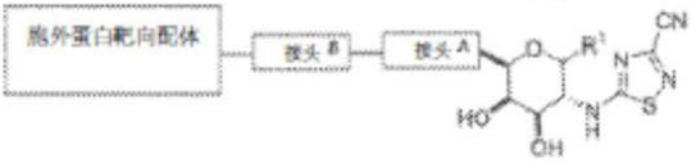


[0400]

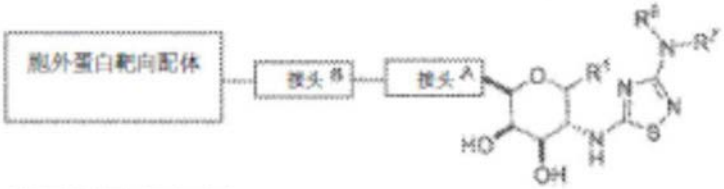


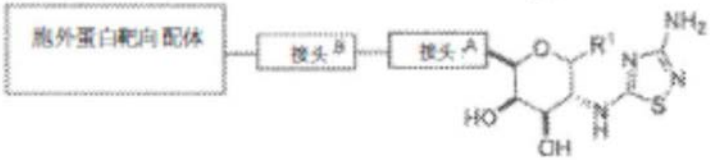


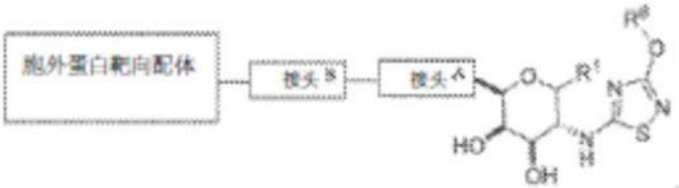




[0401]



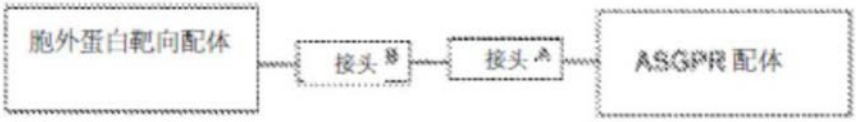


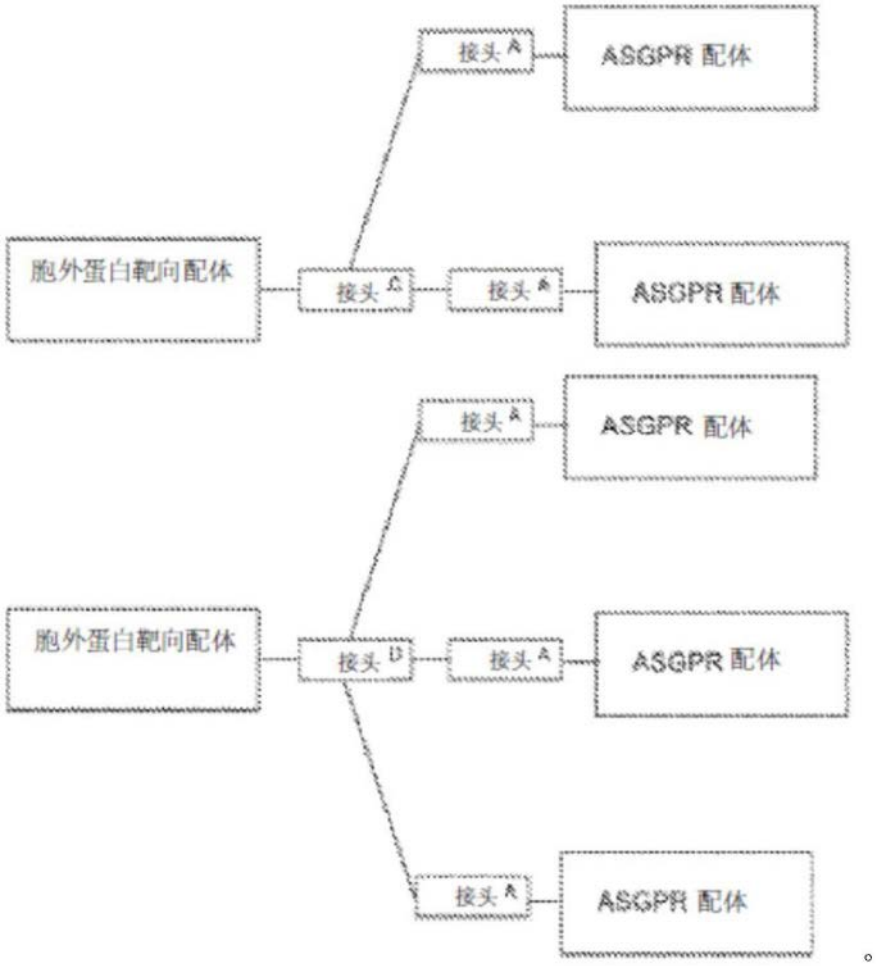


。

[0402] 在某些实施方式中,式II化合物具有下列结构之一:

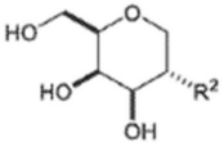
[0403]



[0404] 

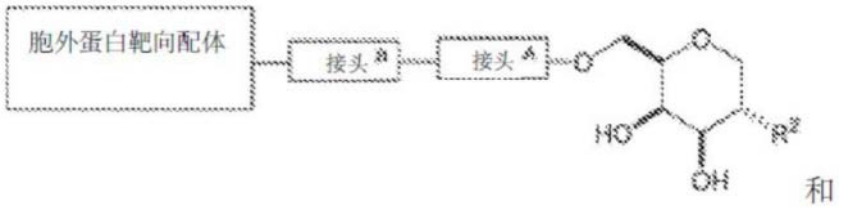
。

[0405] 在各种实施方式中,ASGPR配体被连接在C^1或C^5(R^1或R^5)位处以形成降解化合物。在各种实施方式中,ASGPR配体被连接在C^6位处以形成降解化合物。例如,当ASGPR配体是

[0406] 

时,

[0407] 式II ASGPR结合化合物的非限制性示例包括:

[0408] 

和

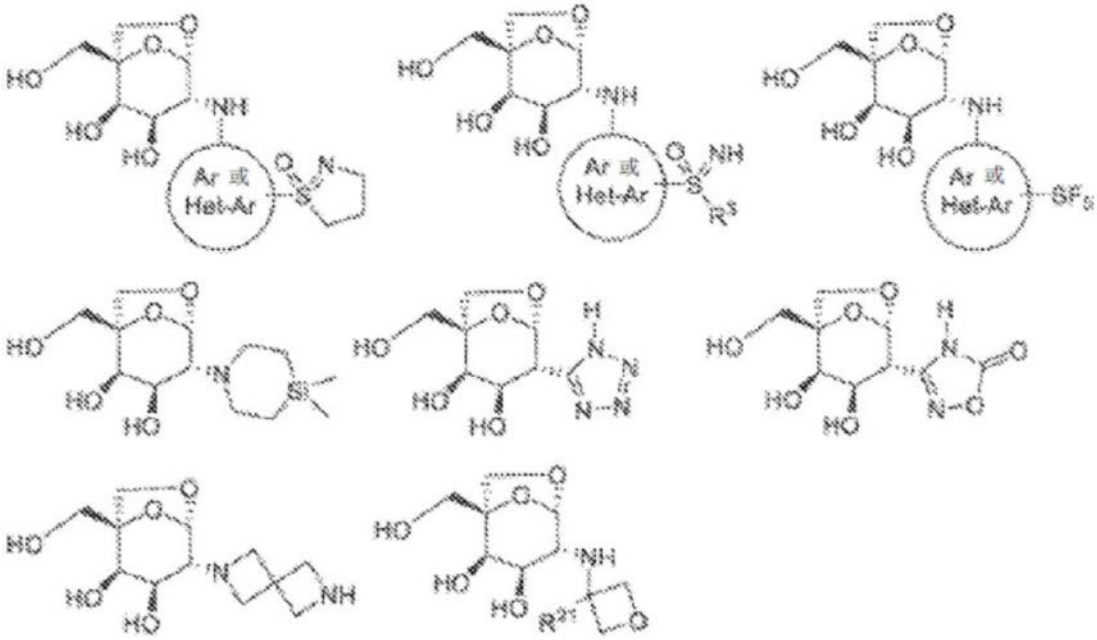
[0409] 

或其双取代或三取代形式(versions)或其药学上可接受的盐,其中双取代或三取代是指与接头部分连接的另外的半乳糖衍生物的数量。

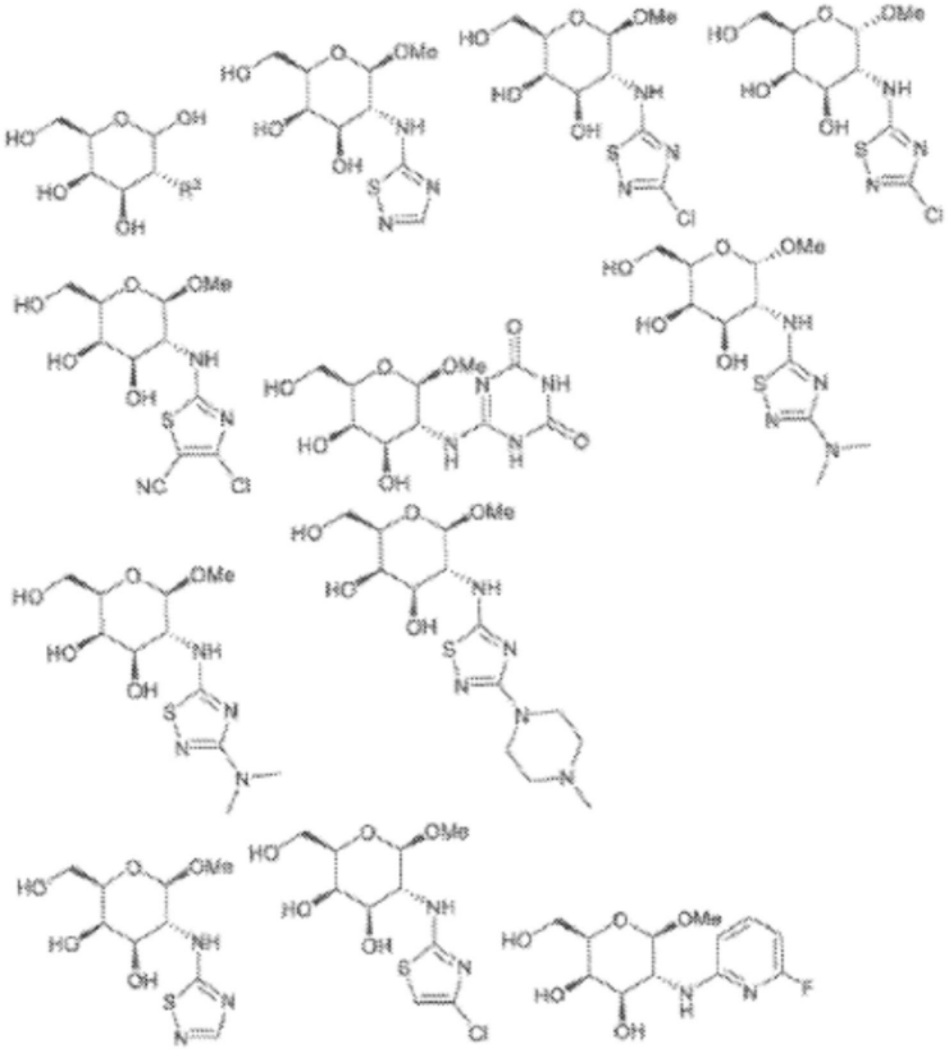
[0410] 在本文引入(drawn)ASGPR配体用在降解剂中的任意实施方式中,ASGPR配体一般在C^5位(例如,其可指代相邻C^6碳羟基或可用于连接目的的其它功能部分)中与胞外蛋白靶向配体连接。当接头与胞外蛋白靶向配体通过C^1位连接时,则该碳被适当地官能化以供连接,例如与羟基、氨基、烯丙基、炔烃基或羟基-烯丙基连接。

[0411] 在各种实施方式中,ASGPR配体不被连接在C^3或C^4位中,因为这些位置与钙螯合以实现在肝脏中ASGPR结合。在某些实施方式中,用于并入式II化合物中的ASGPR配体选自:

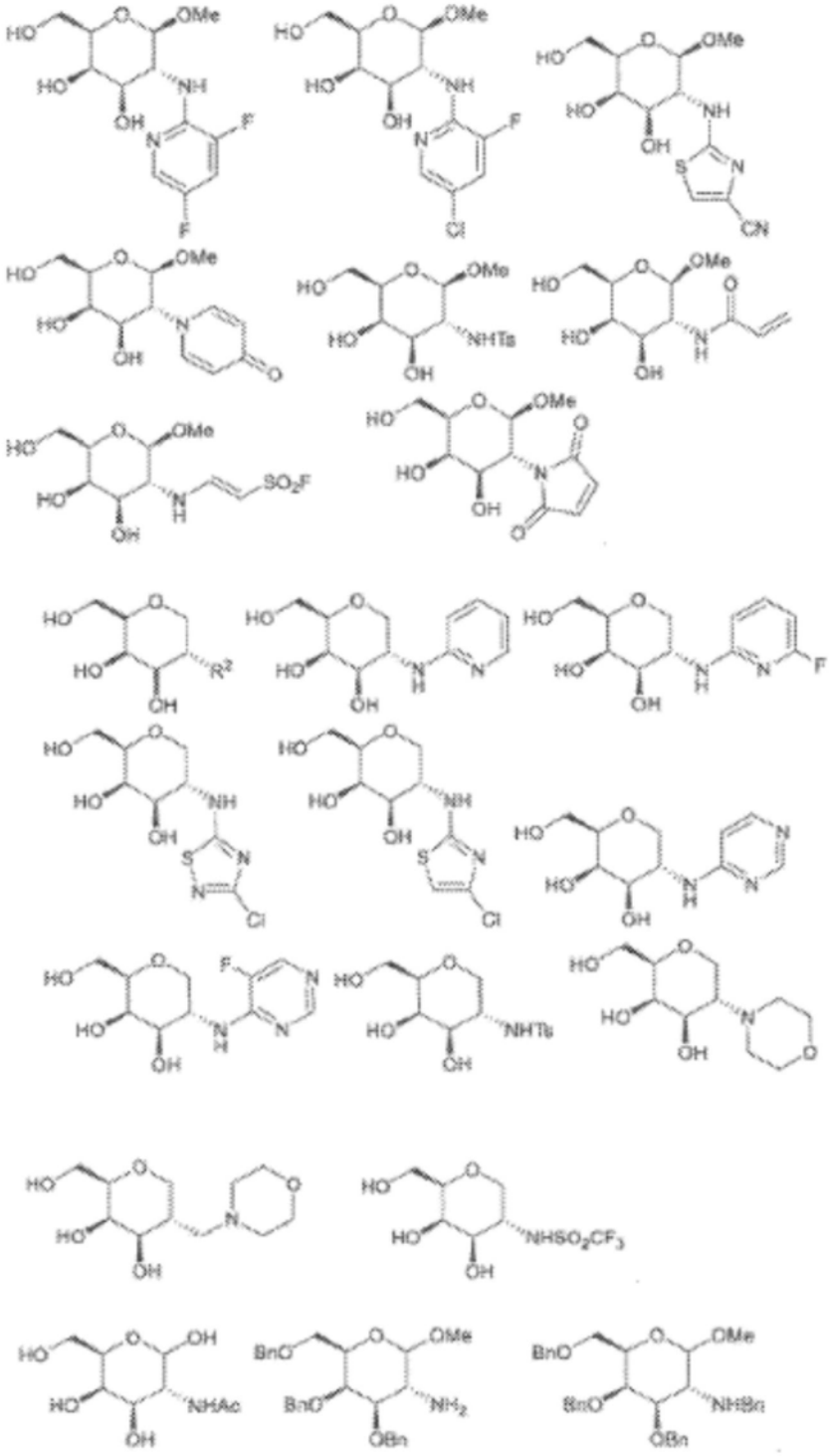
[0412]



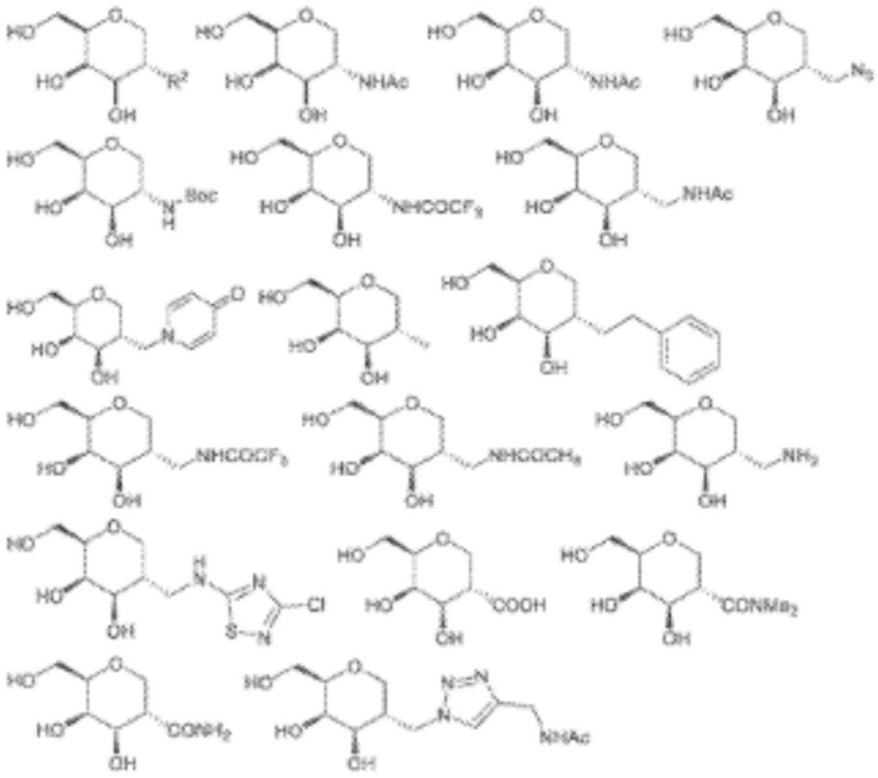
[0413]

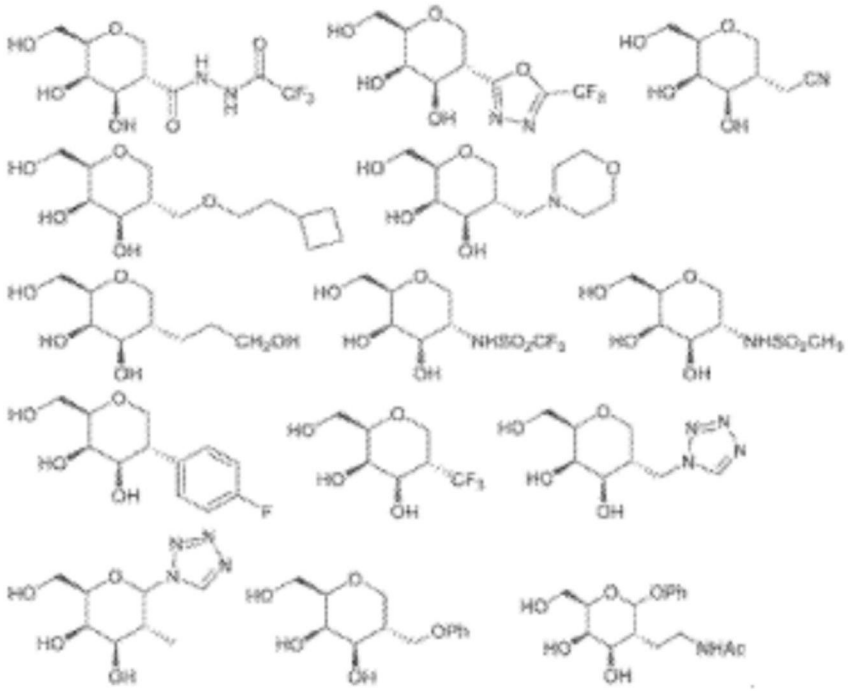


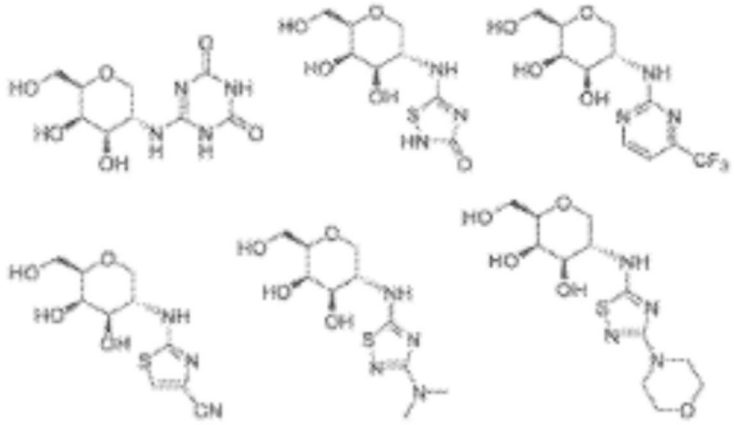
[0414]

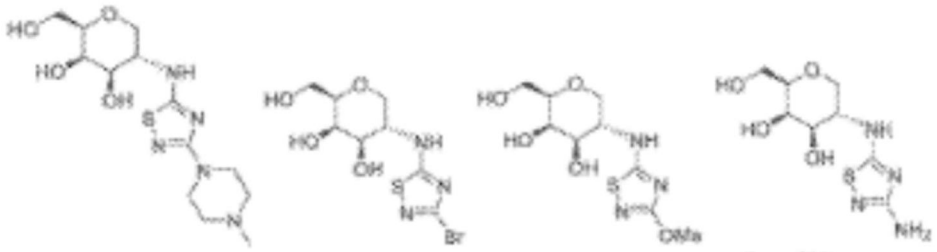


[0415]

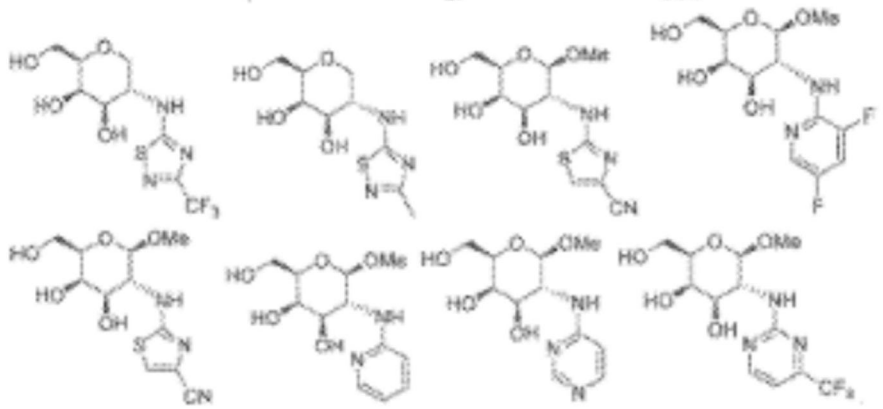


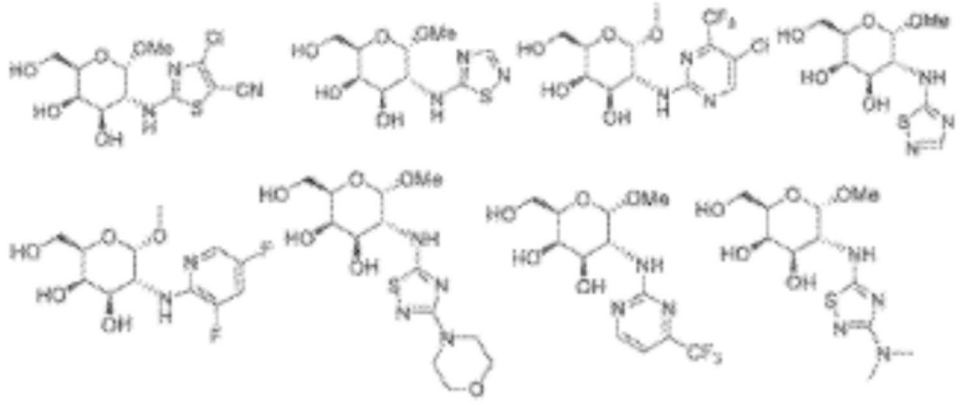


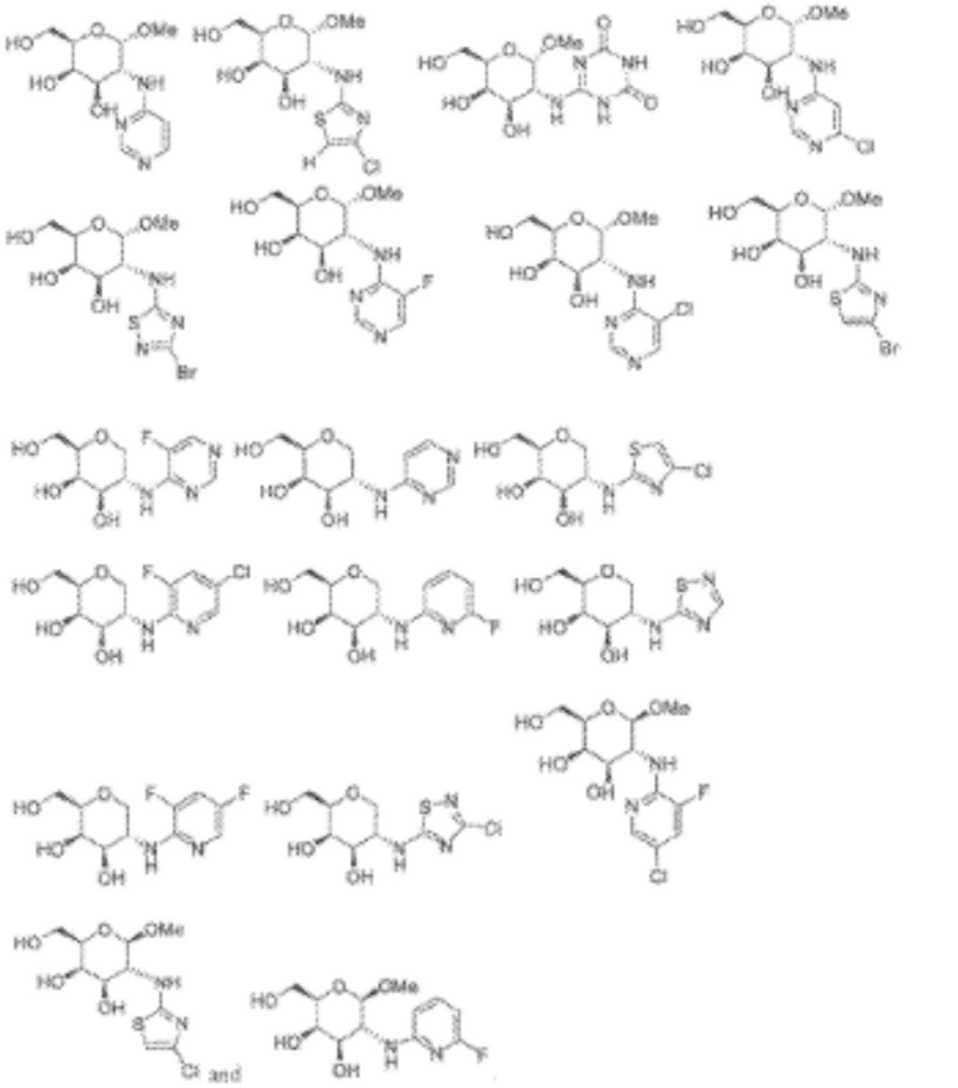


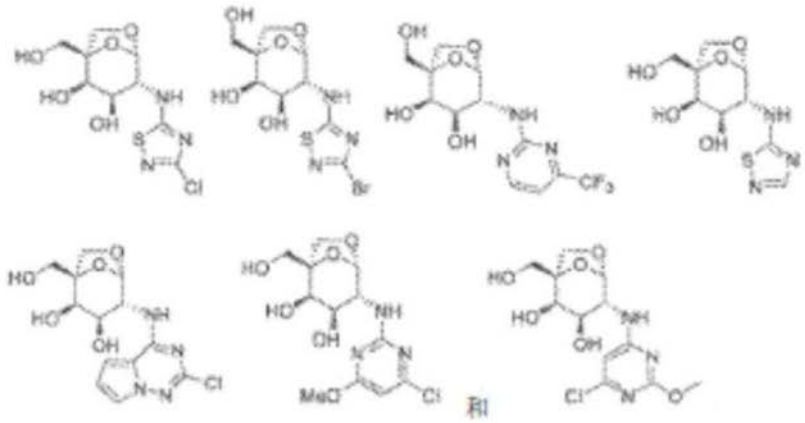


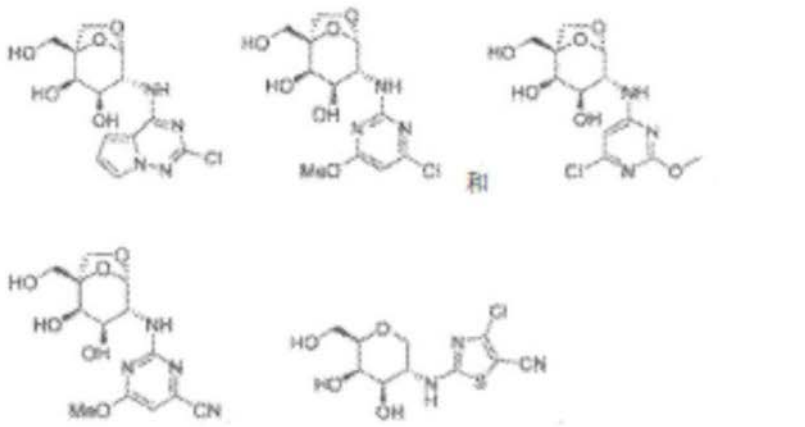
[0416]



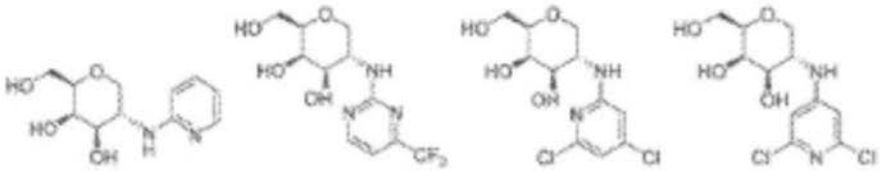


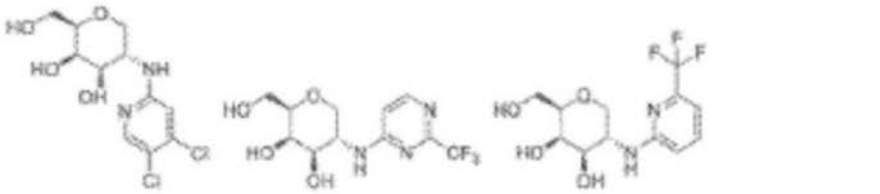
[0417] 

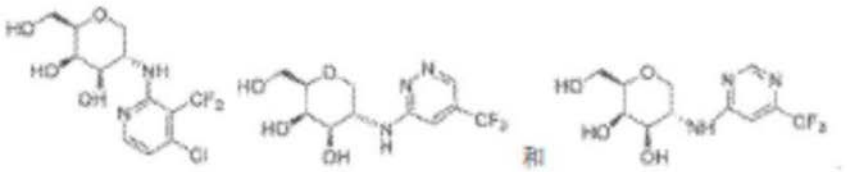




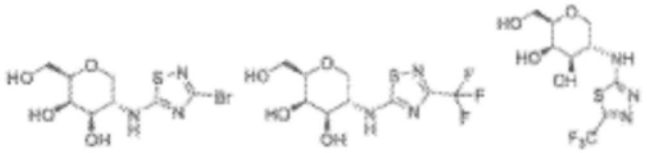
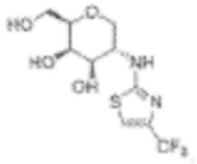
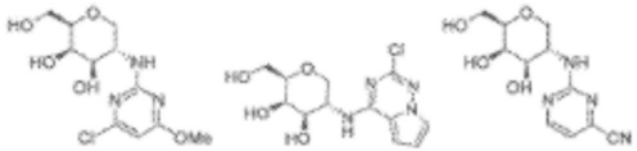
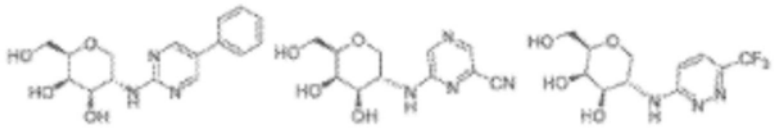
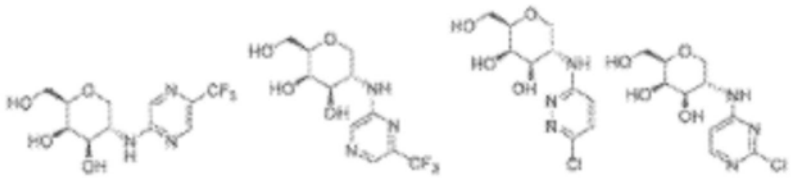
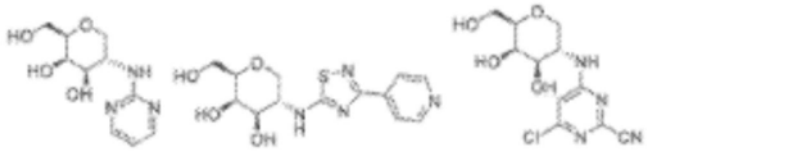
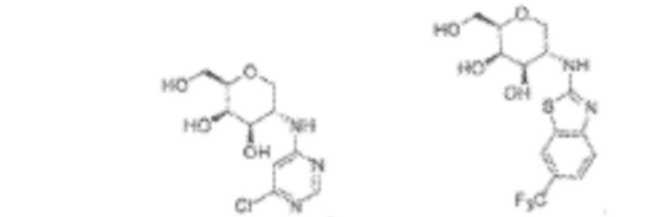
[0418]

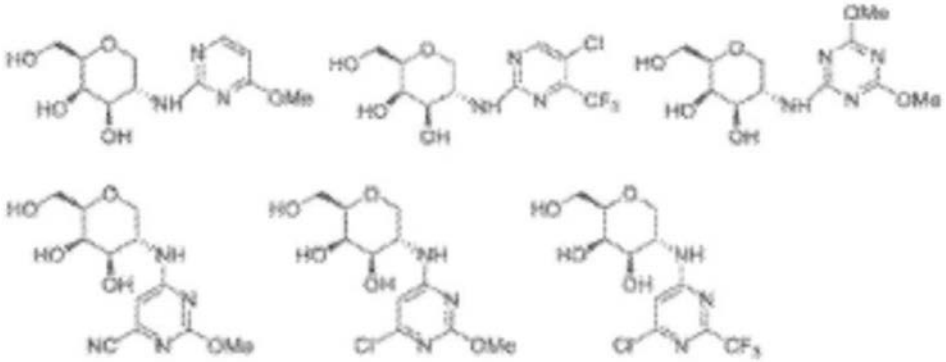




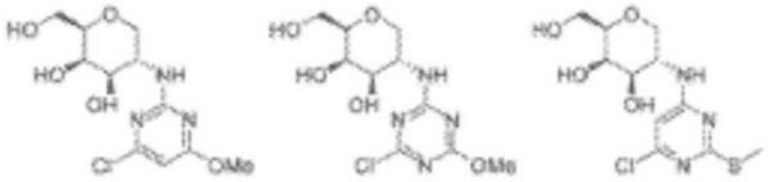


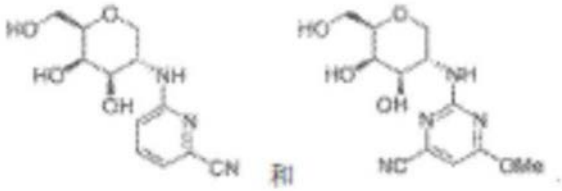
[0419]

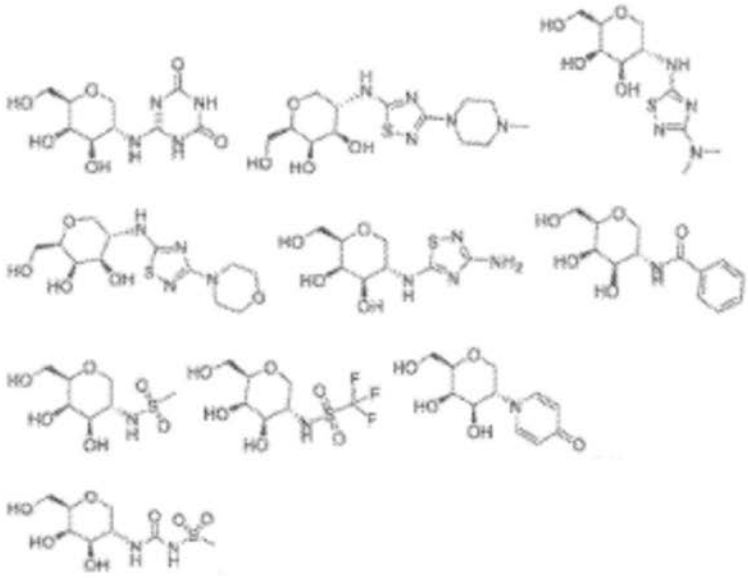








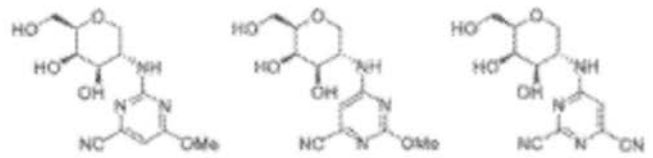


[0420]

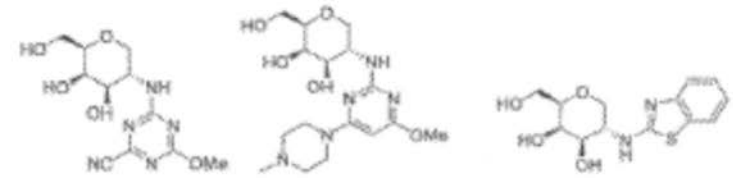


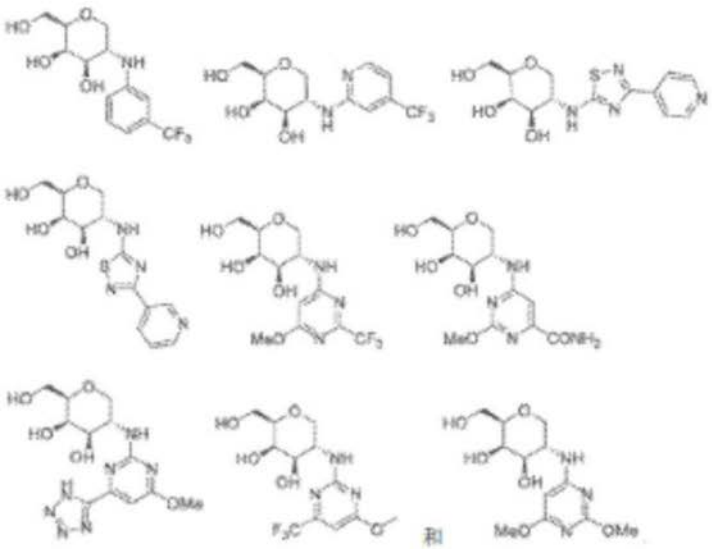


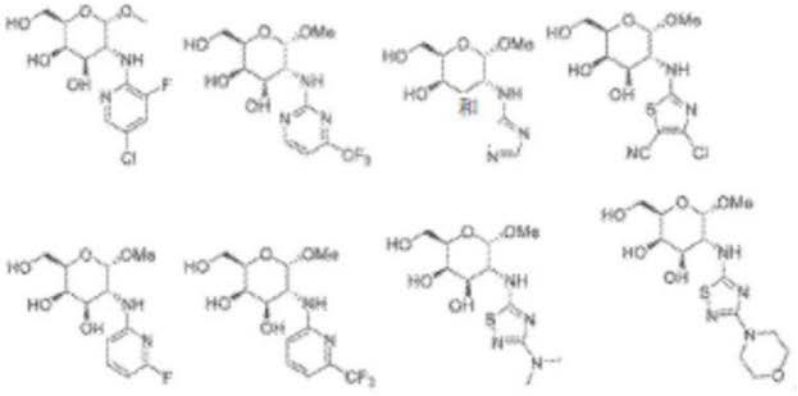


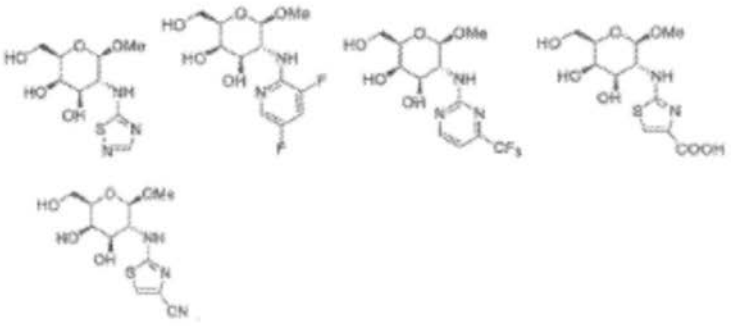


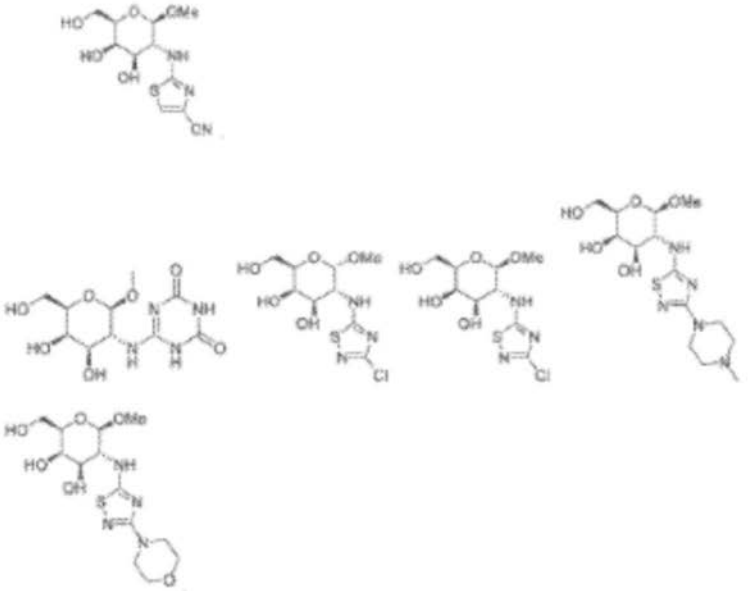
[0421]







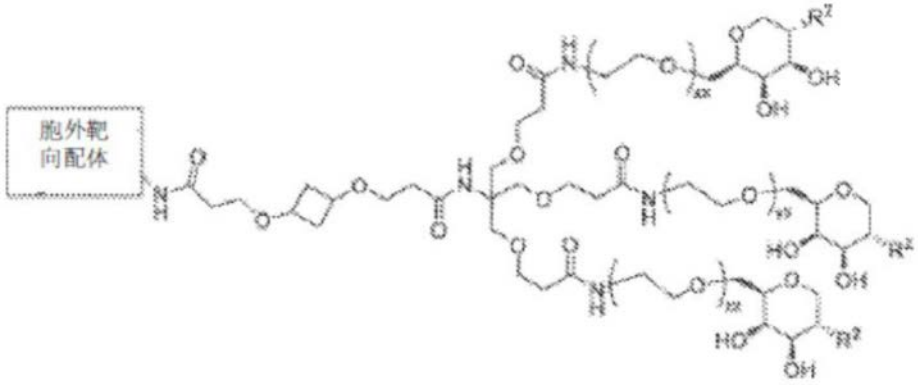




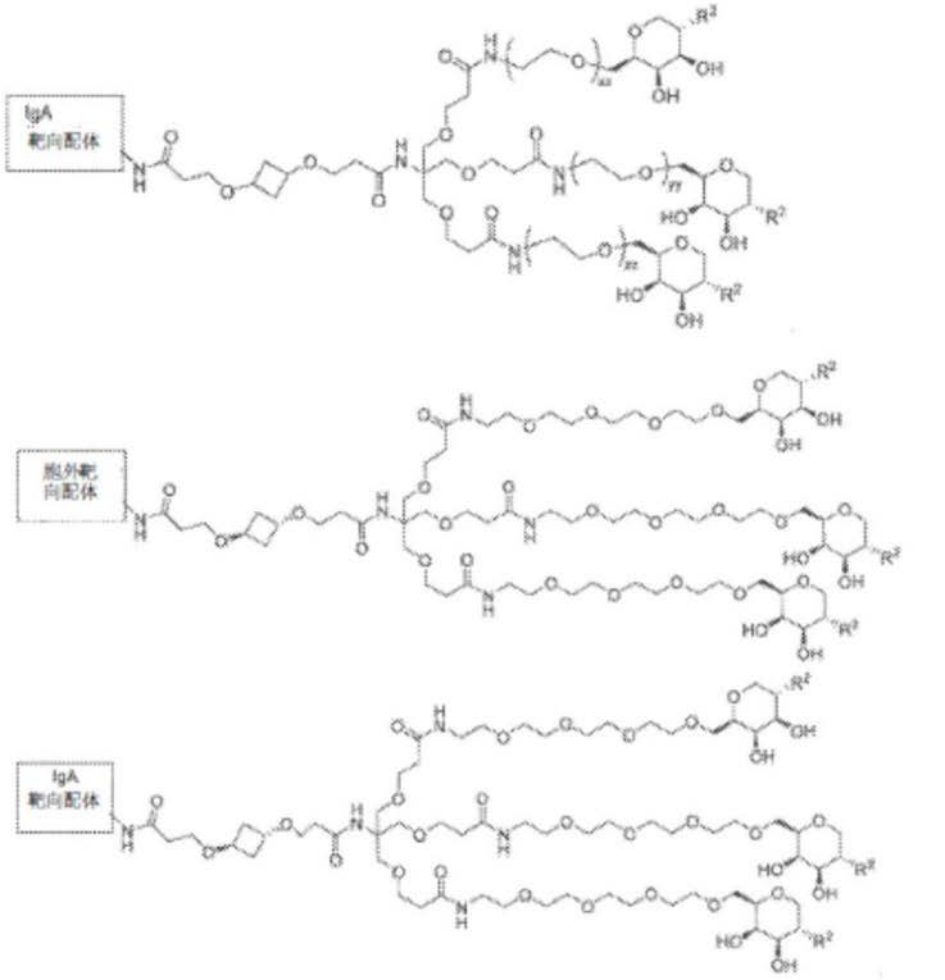
[0422]

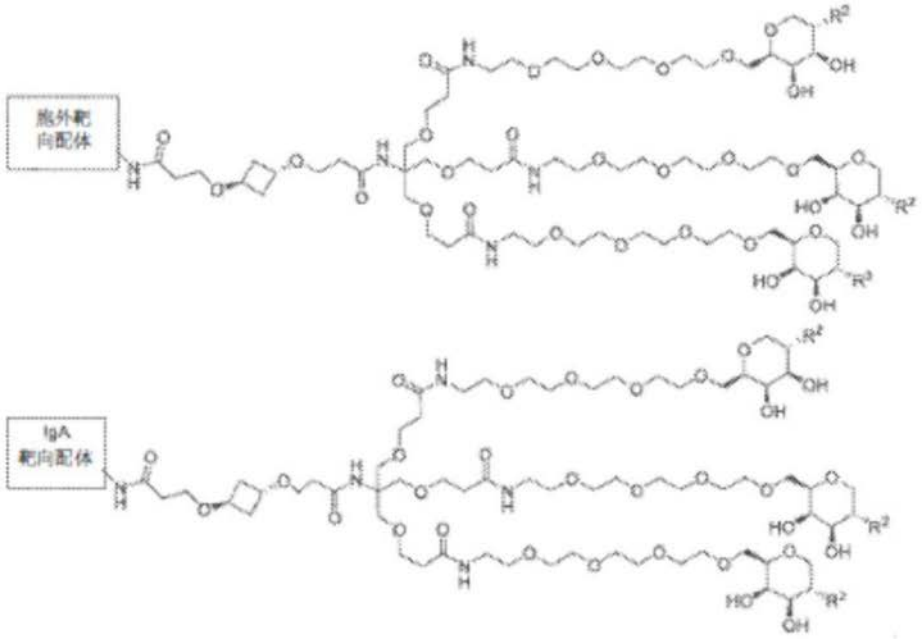
[0423] 在某些实施方式中,式II化合物选自:

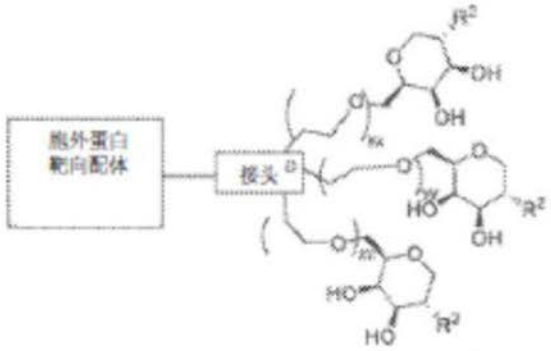
[0424]

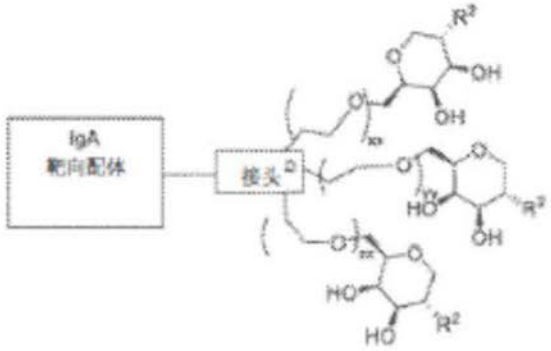


[0425]

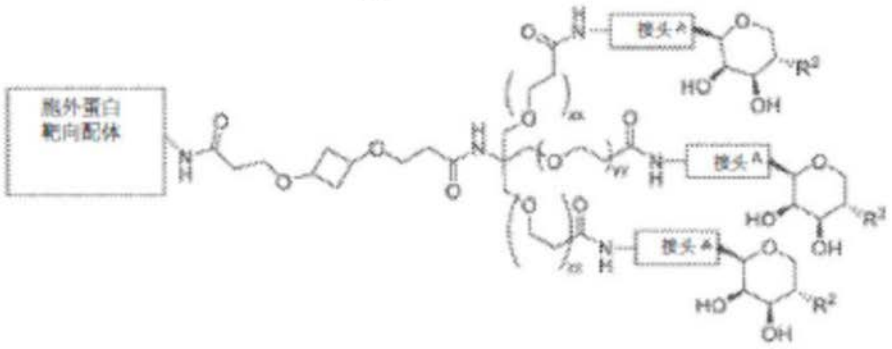


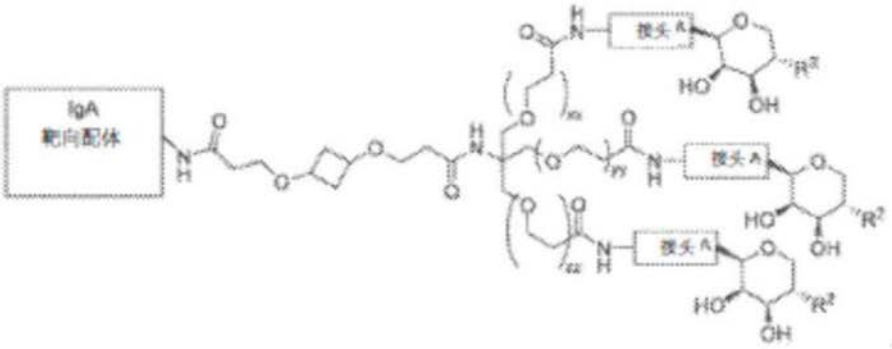


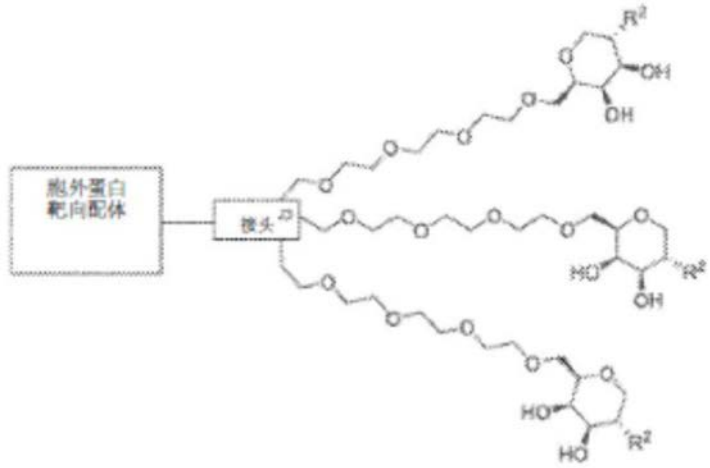




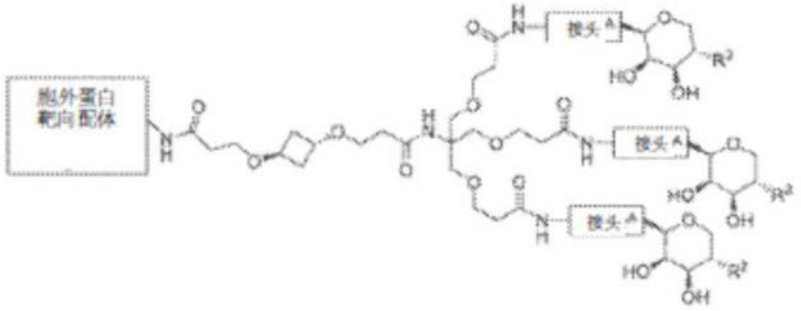
[0426]







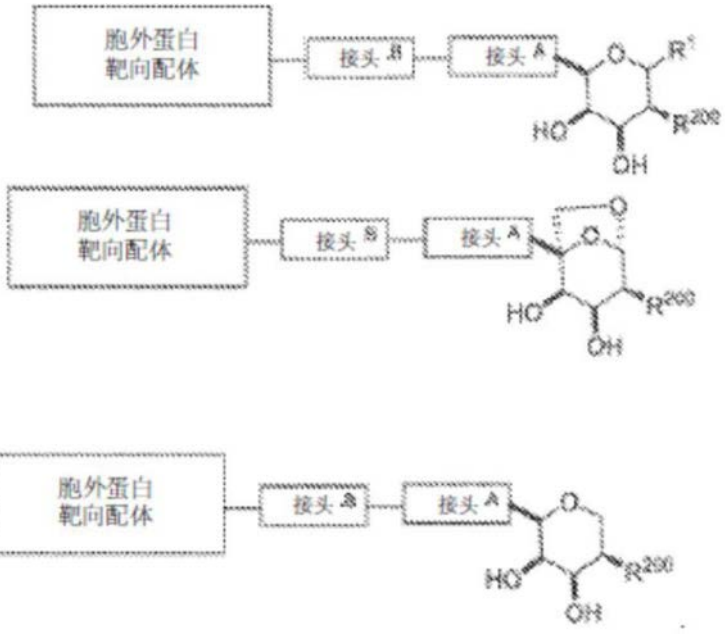
[0427]



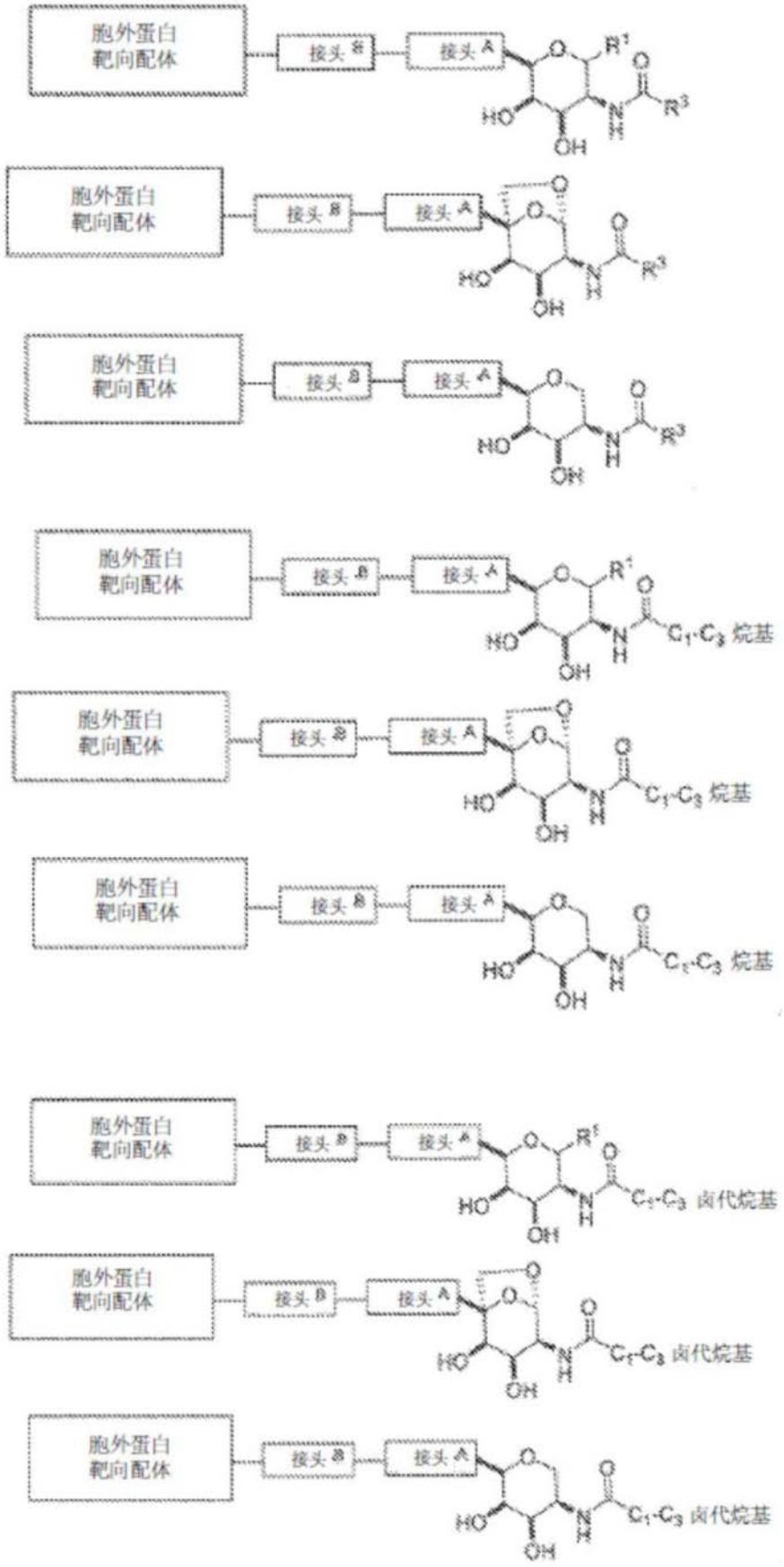
[0428] B.式II塔罗糖基ASGPR结合细胞受体结合部分

[0429] 在某些实施方式中,式II化合物选自:

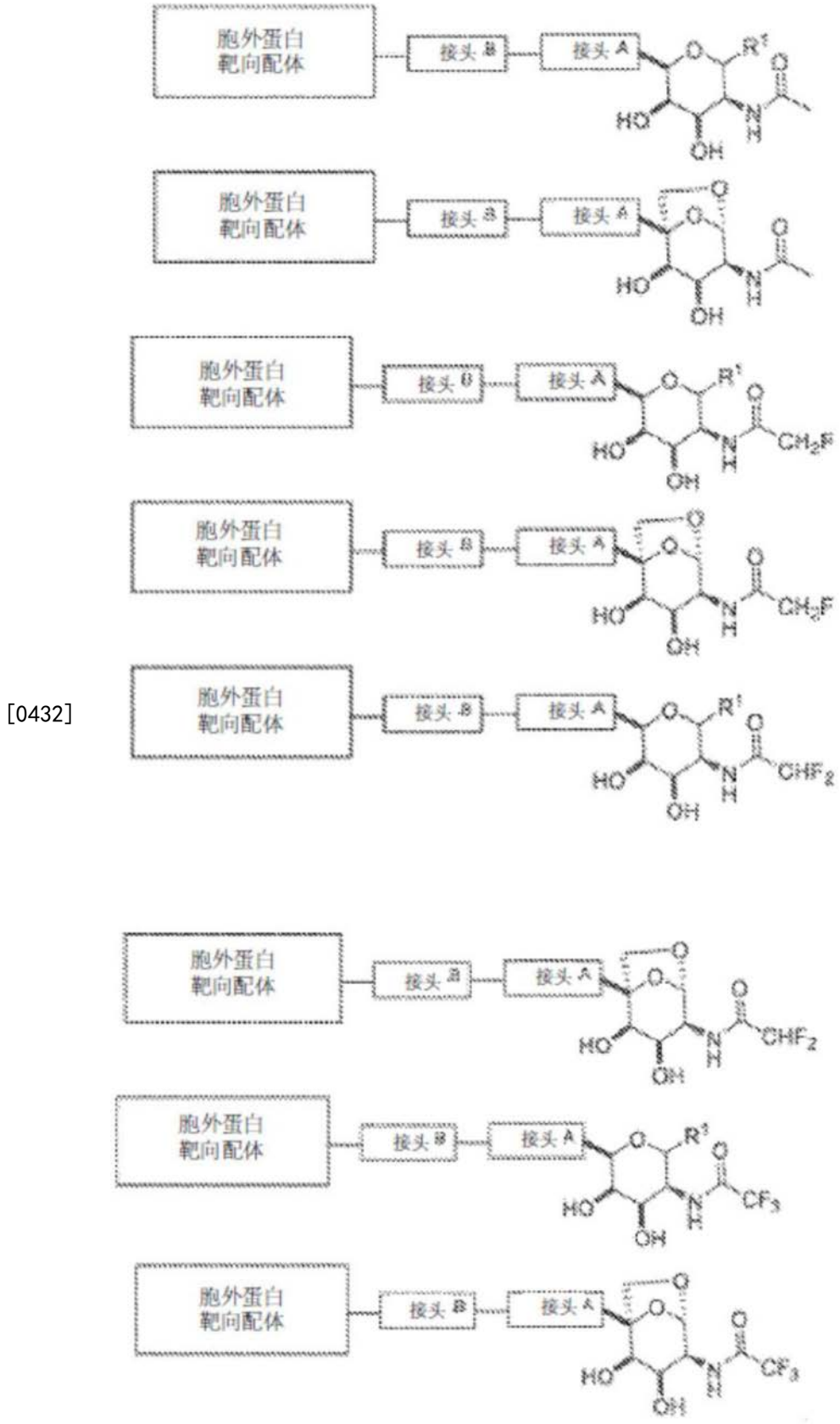
[0430]

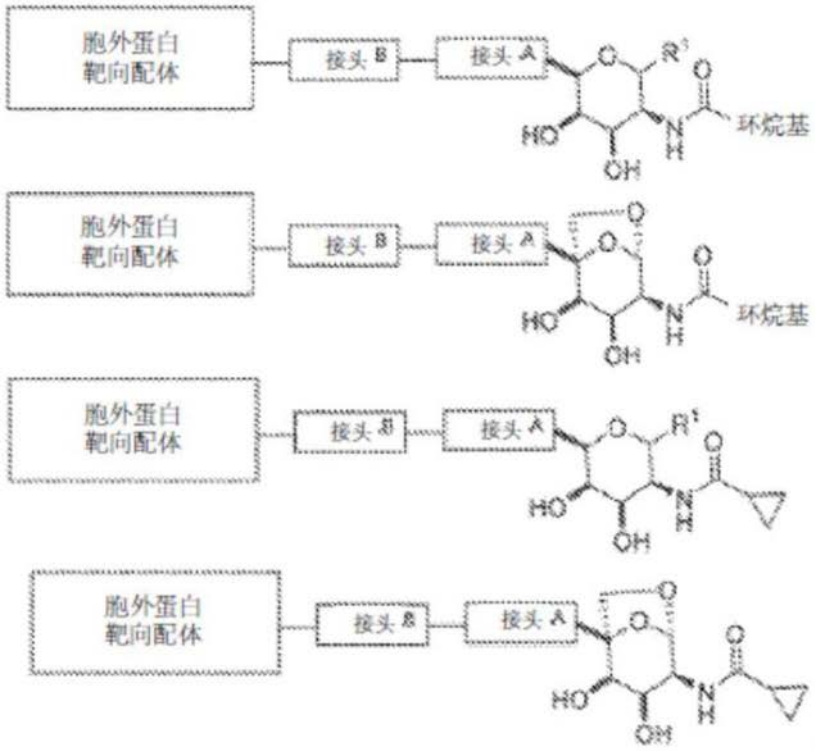


[0431]

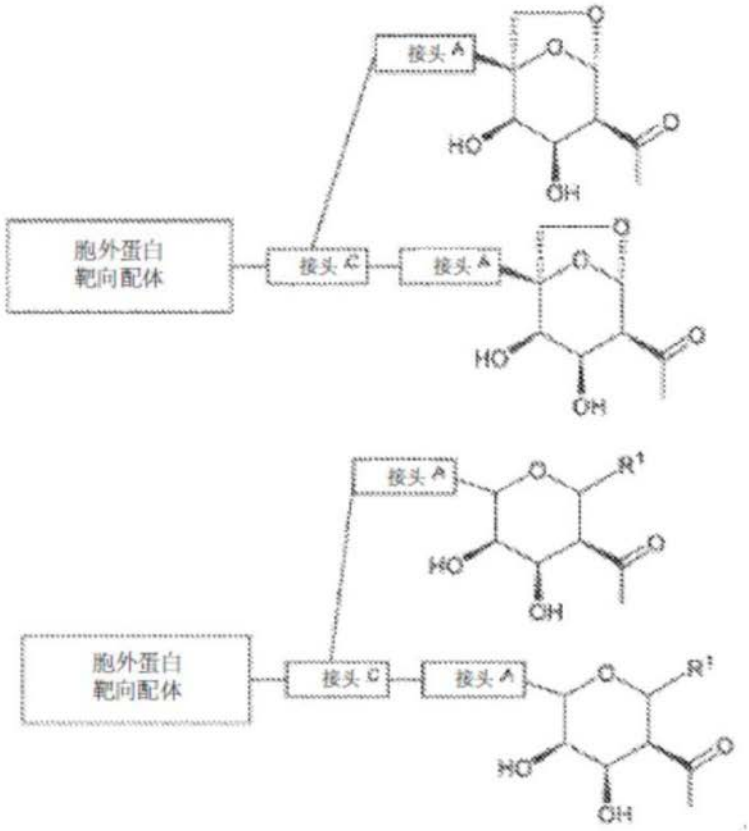


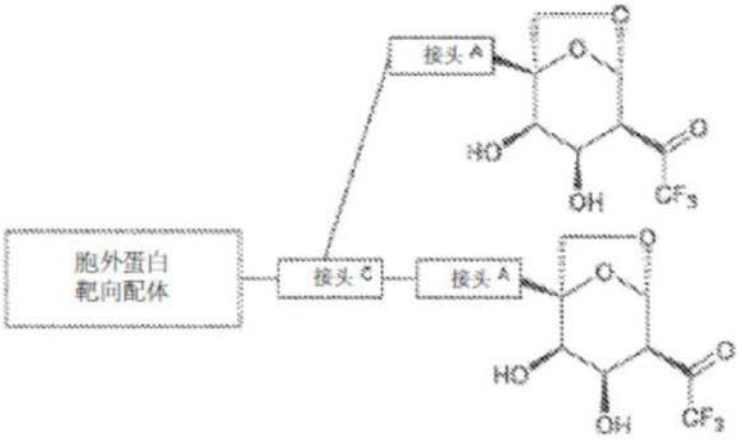
[0432]



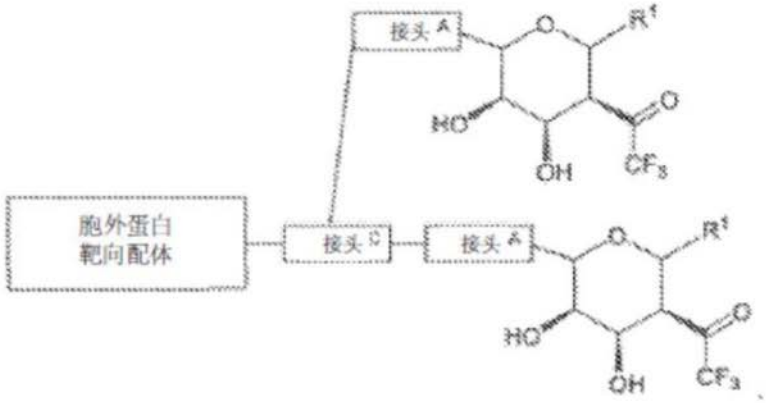

胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
环烷基
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
环烷基
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A

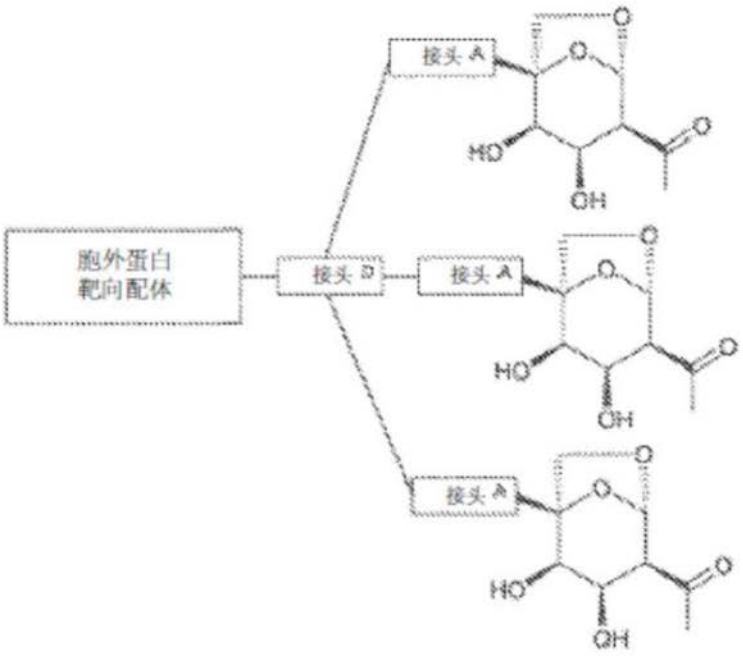
[0433]

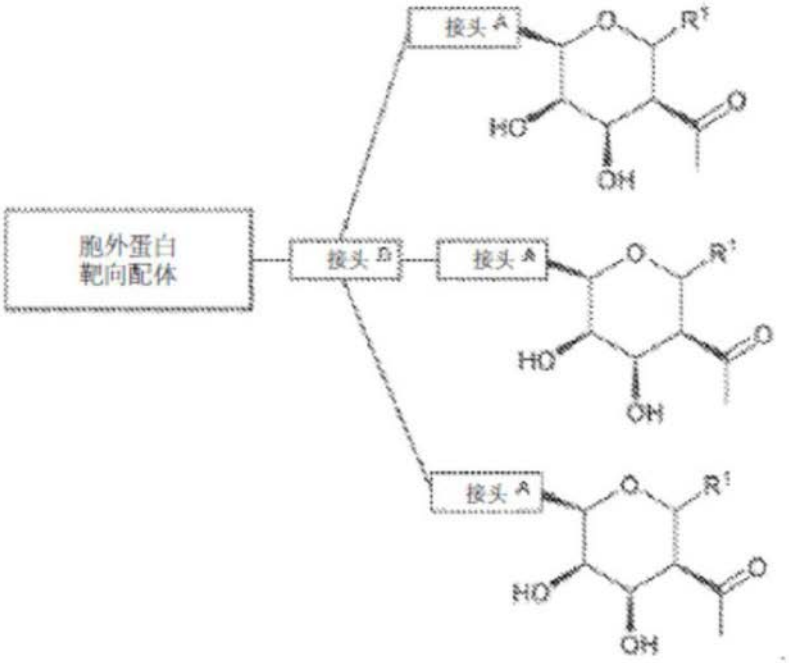

接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 C
接头 A


胞外蛋白
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
HO
OH
O
CF3

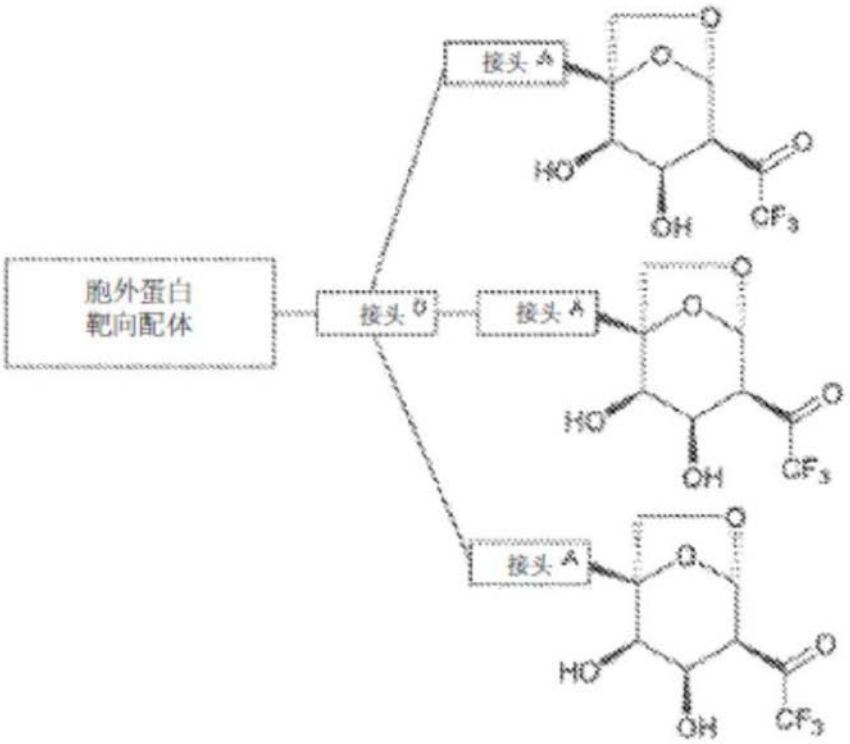
[0434]

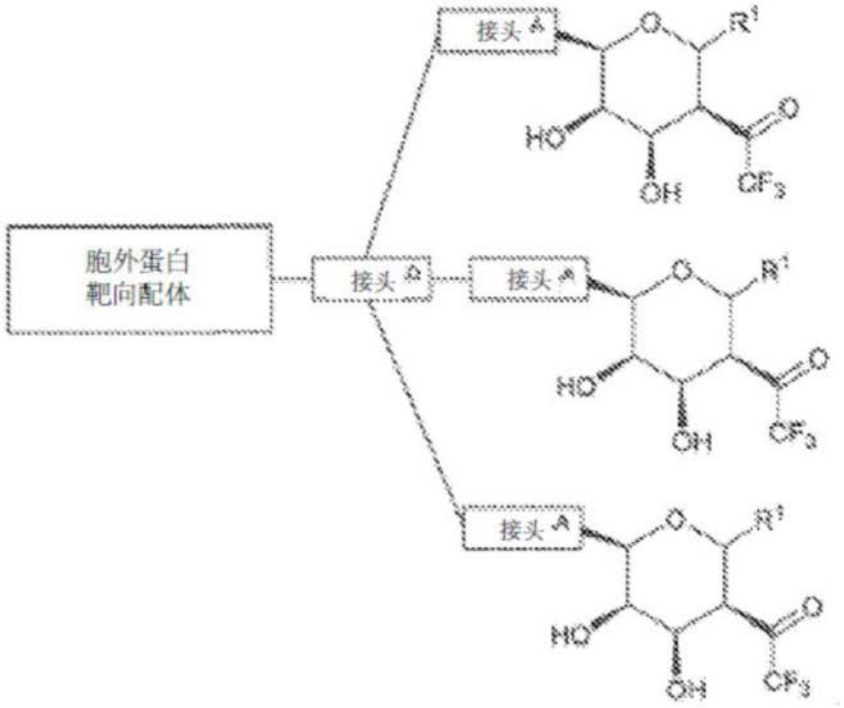

胞外蛋白
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
R1
HO
OH
O
CF3


胞外蛋白
靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
接头 A
HO
OH
O

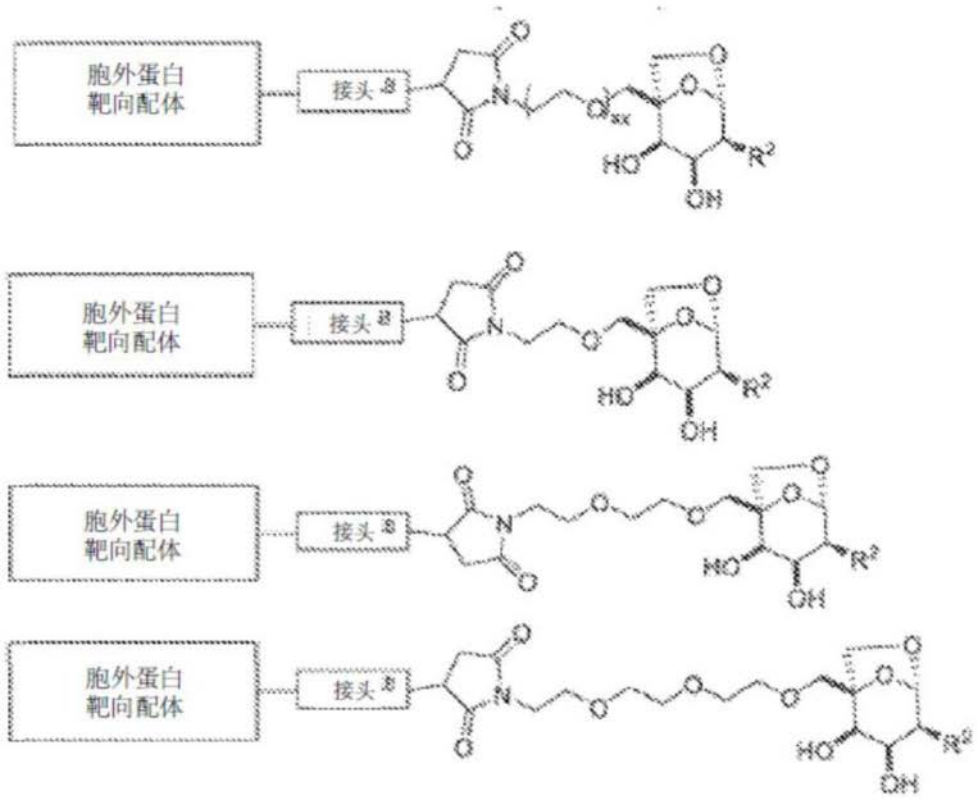

胞外蛋白
靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
接头 A
HO
OH
O
R¹

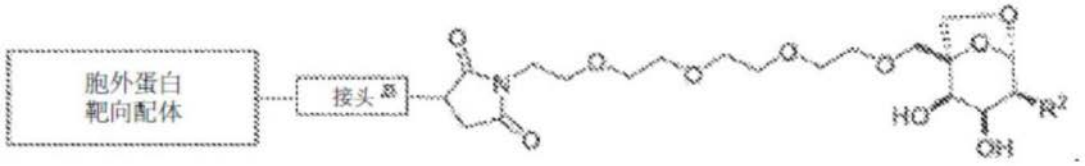
[0435]

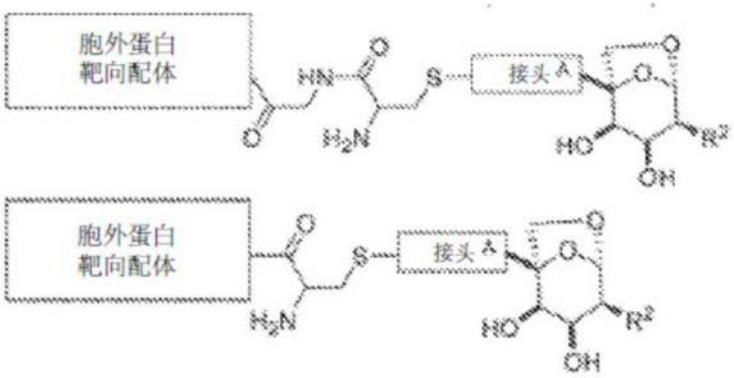

胞外蛋白
靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
接头 A
HO
OH
O
CF₃


胞外蛋白
靶向配体
接头A
接头A
接头A
接头A

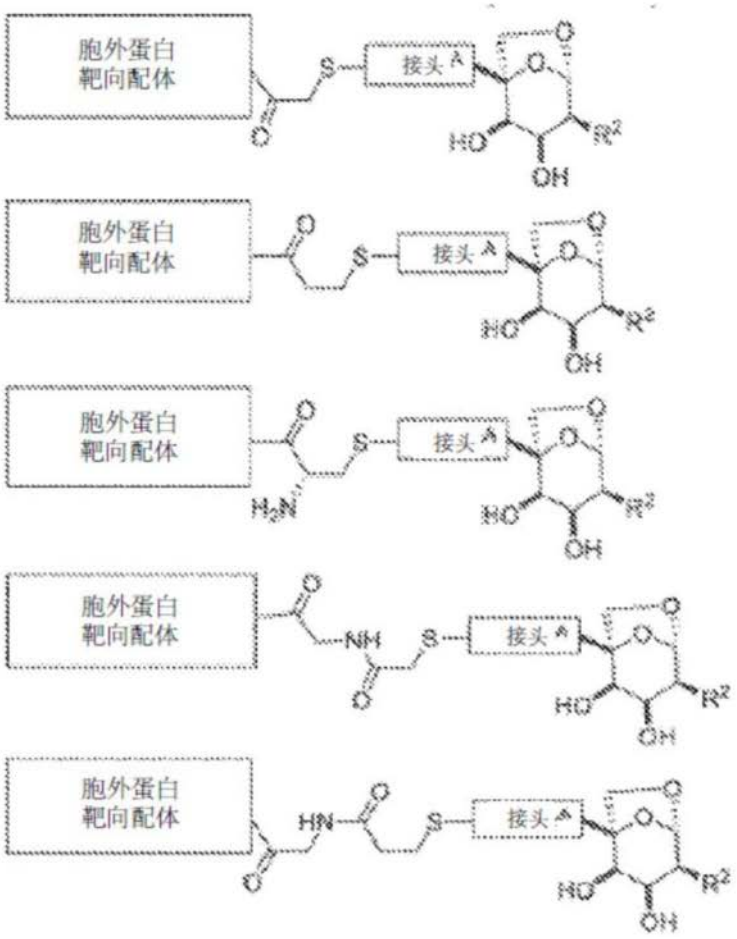
[0436]

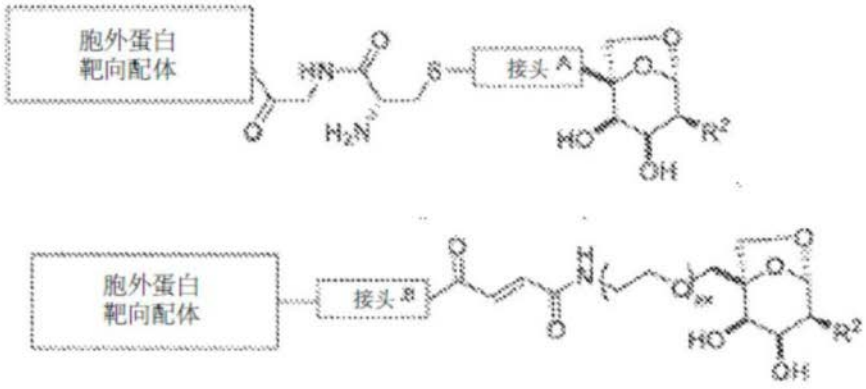

胞外蛋白
靶向配体
接头B
胞外蛋白
靶向配体
接头B
胞外蛋白
靶向配体
接头B
胞外蛋白
靶向配体
接头B


胞外蛋白
靶向配体
接头B

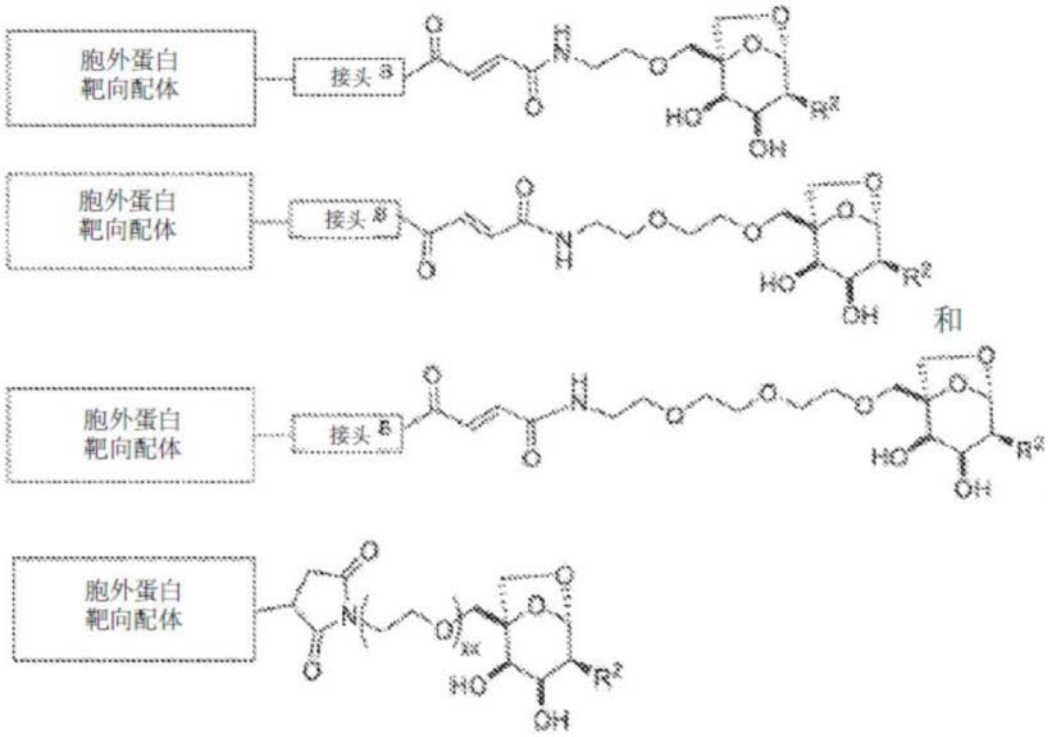

胞外蛋白
靶向配体
接头A
胞外蛋白
靶向配体
接头A

[0437]

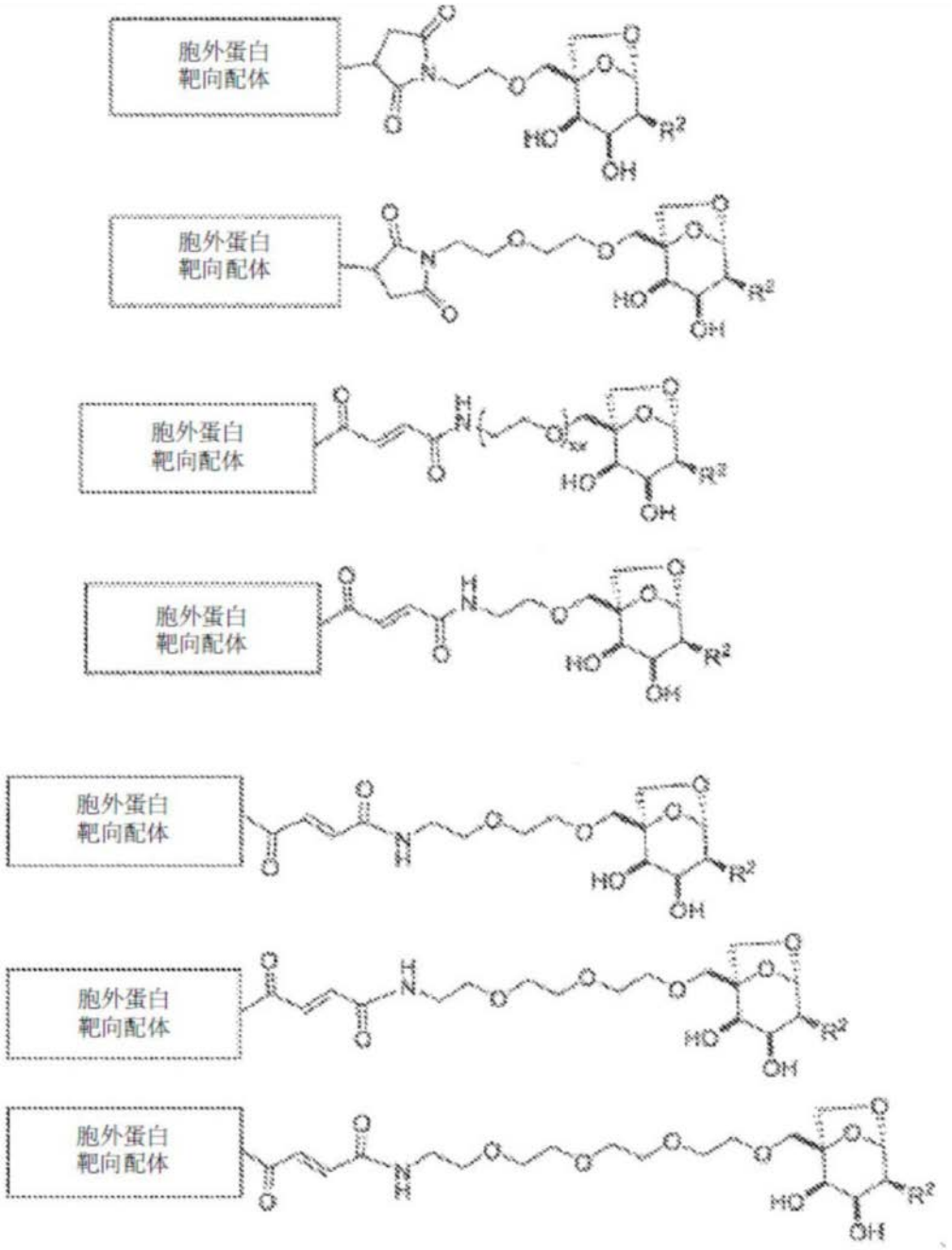

胞外蛋白
靶向配体
接头A
胞外蛋白
靶向配体
接头A
胞外蛋白
靶向配体
接头A
胞外蛋白
靶向配体
接头A
胞外蛋白
靶向配体
接头A


胞外蛋白
靶向配体
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 B

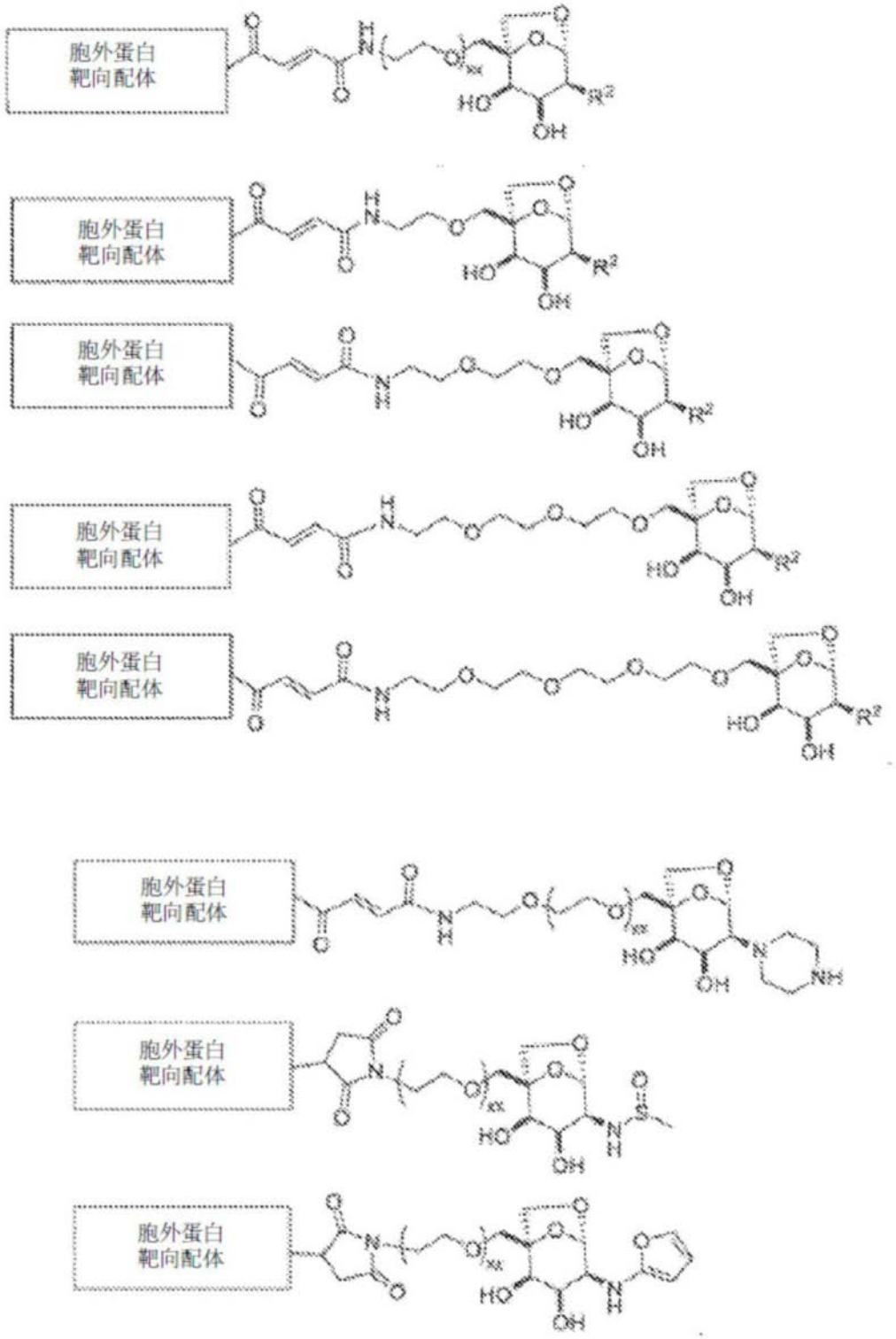
[0438]


胞外蛋白
靶向配体
接头 B
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
和
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
胞外蛋白
靶向配体

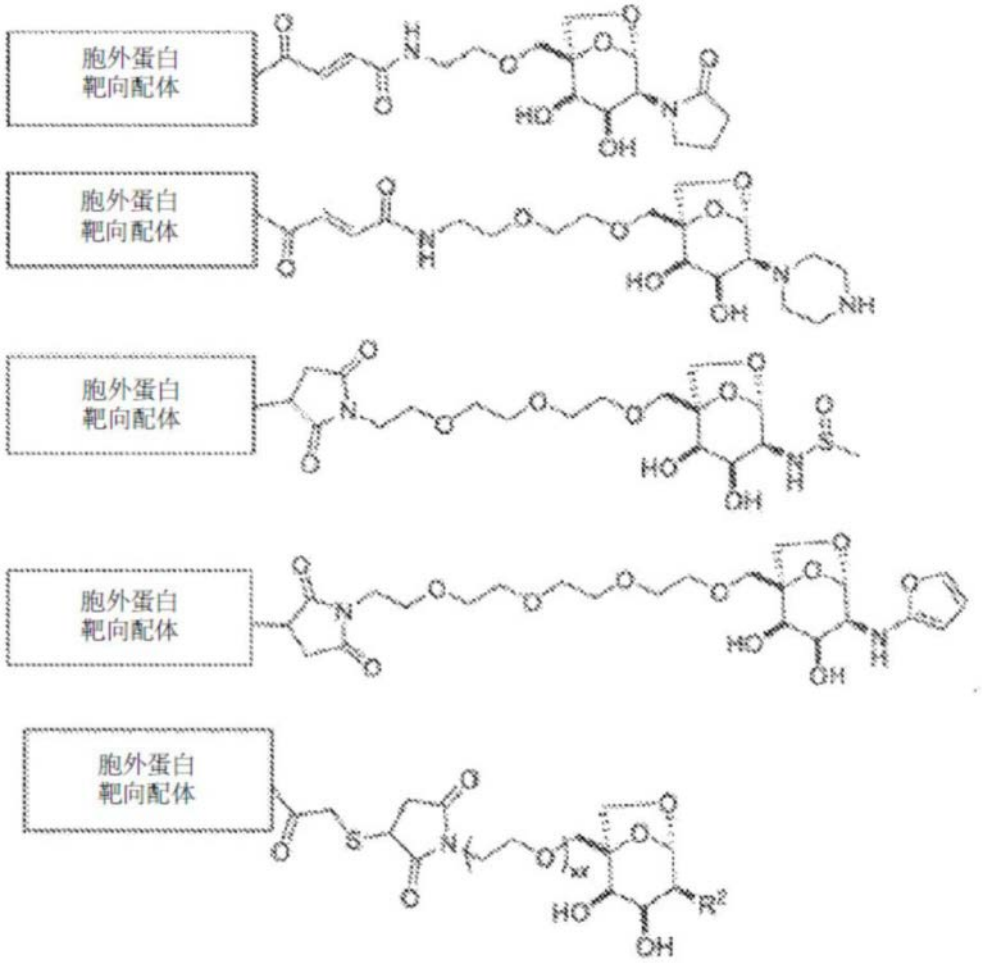
[0439]


胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体

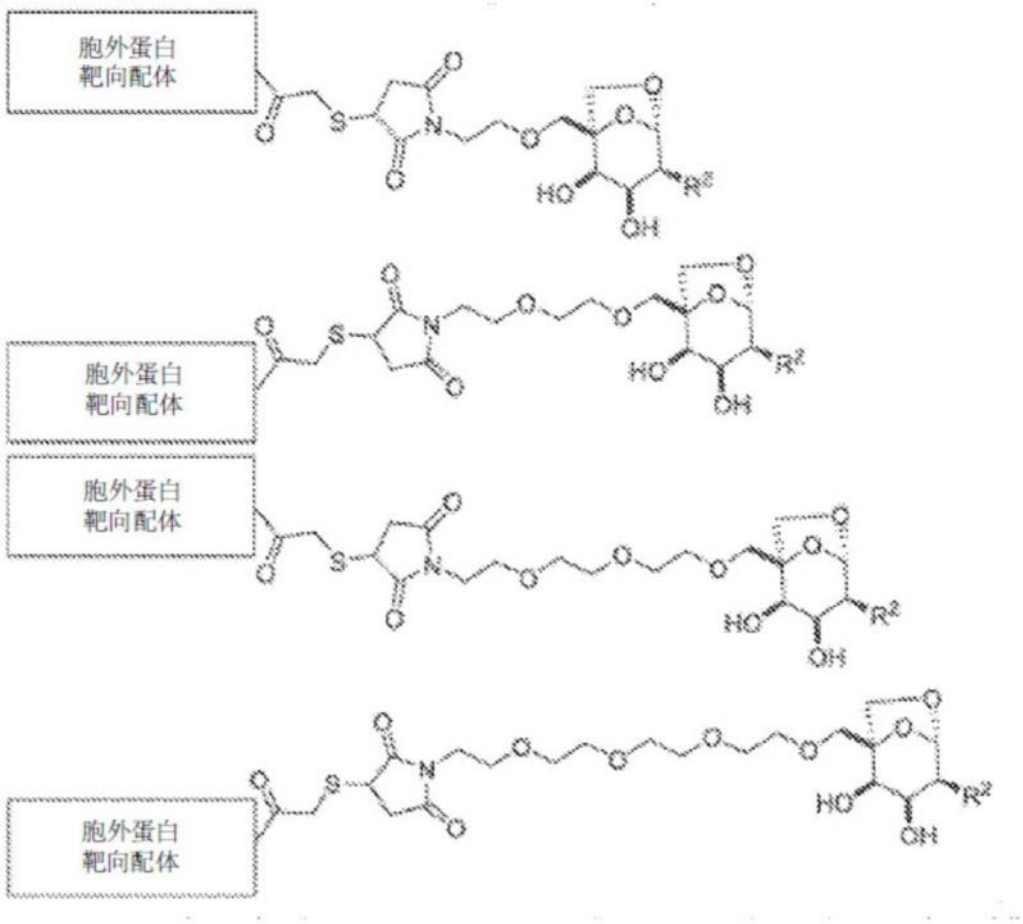
[0440]

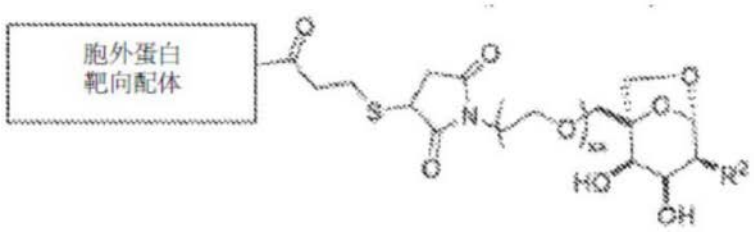

胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体

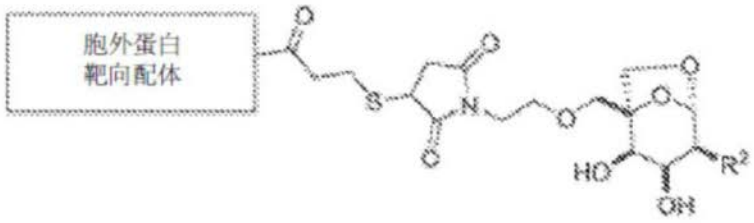
[0441]



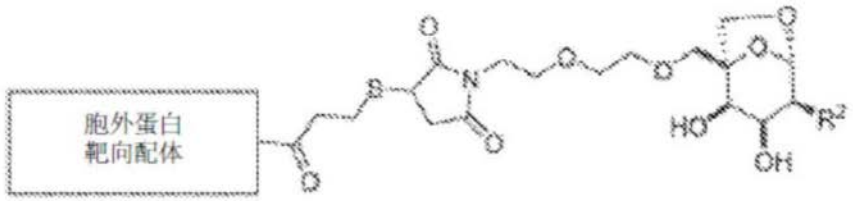
[0442]

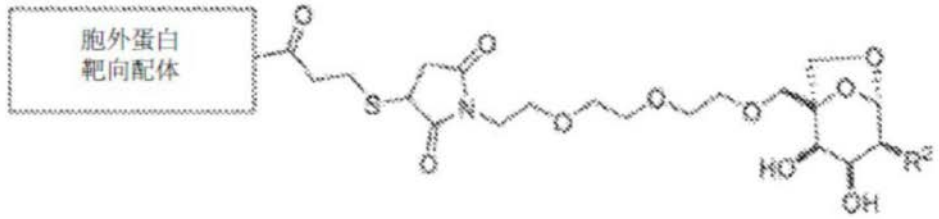


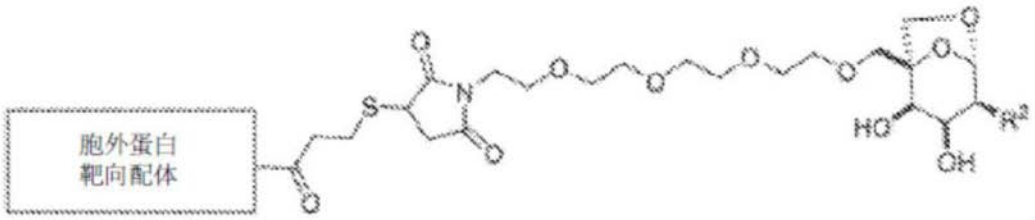


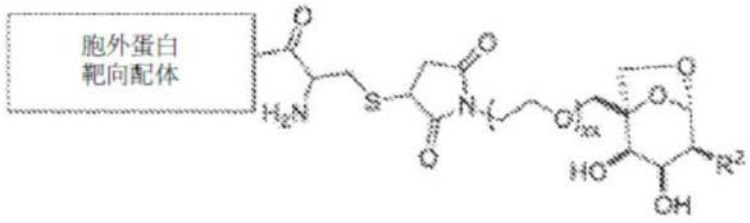


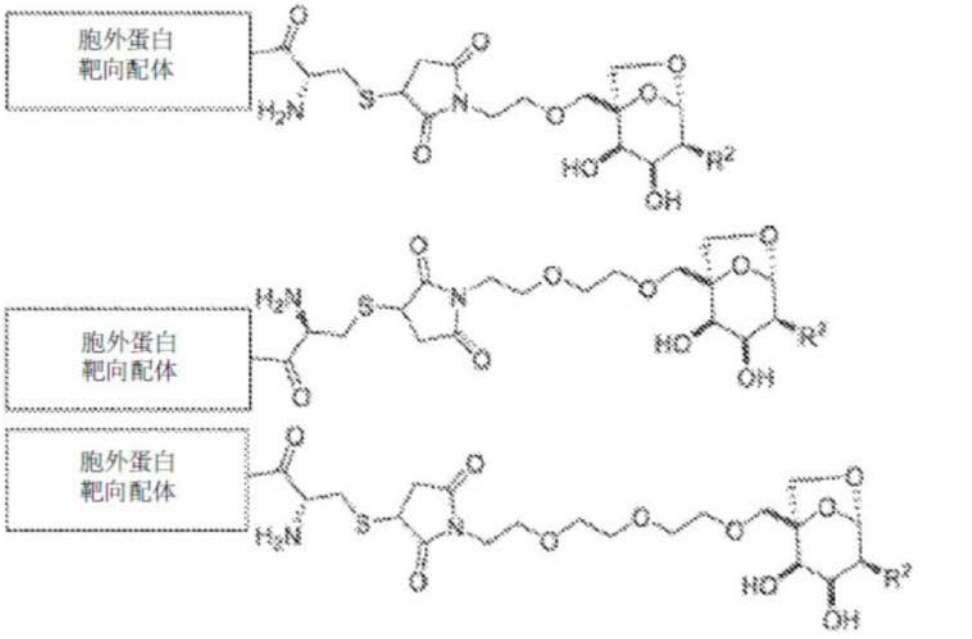
[0443]



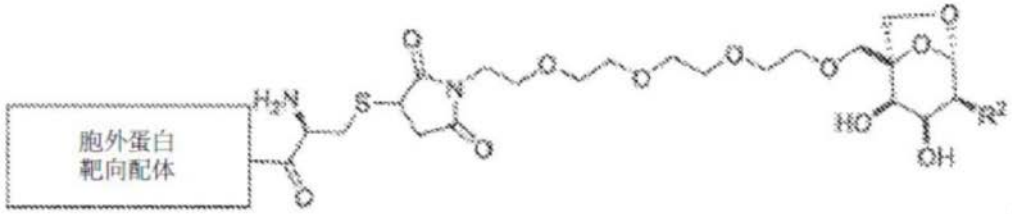


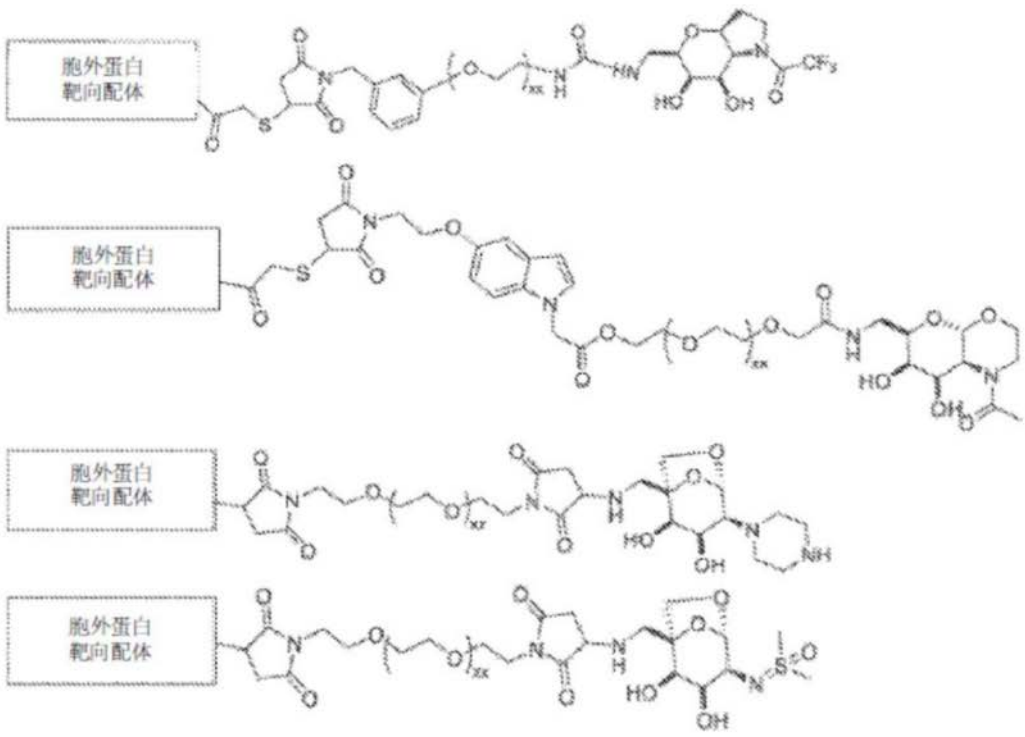




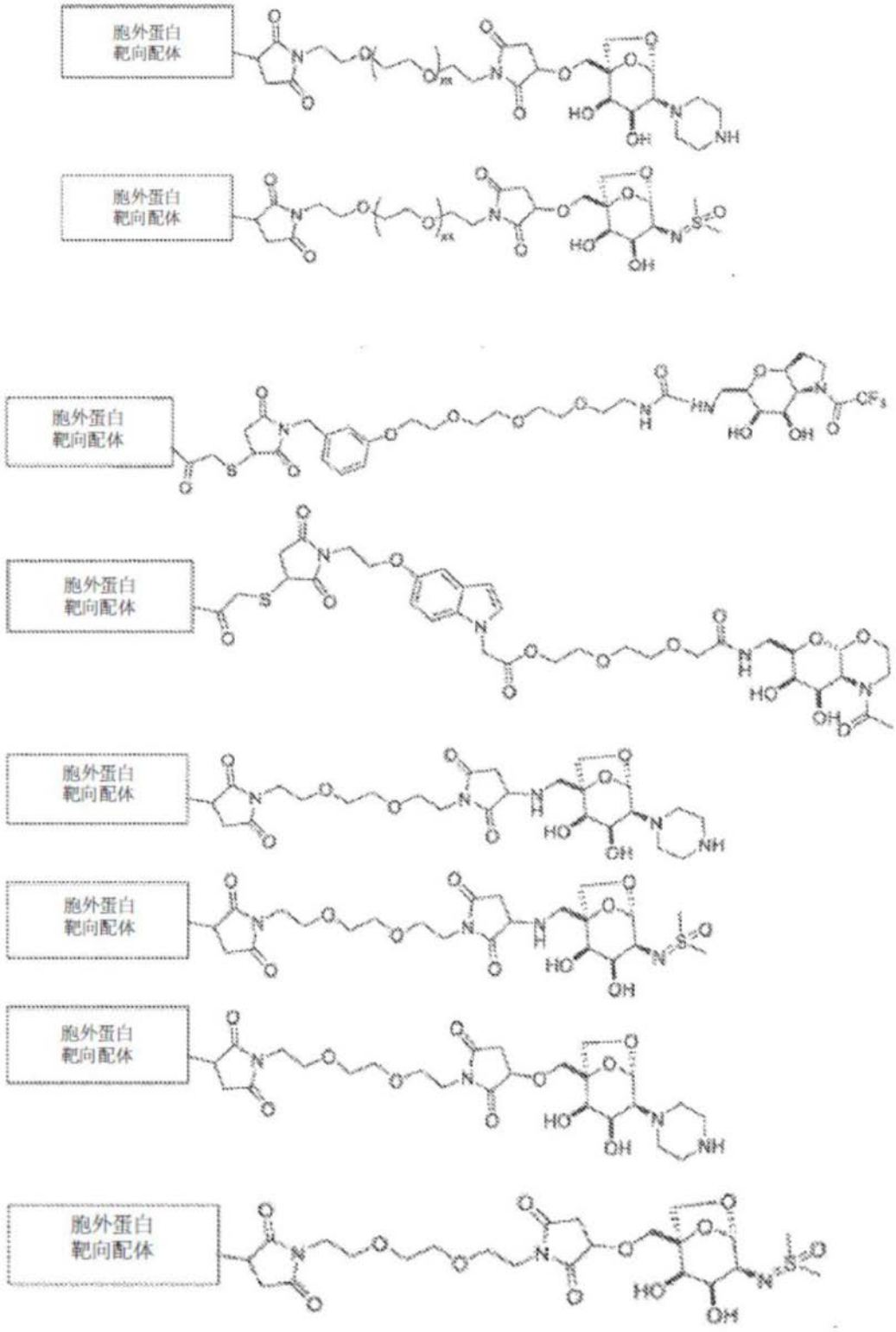

胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体

[0444]

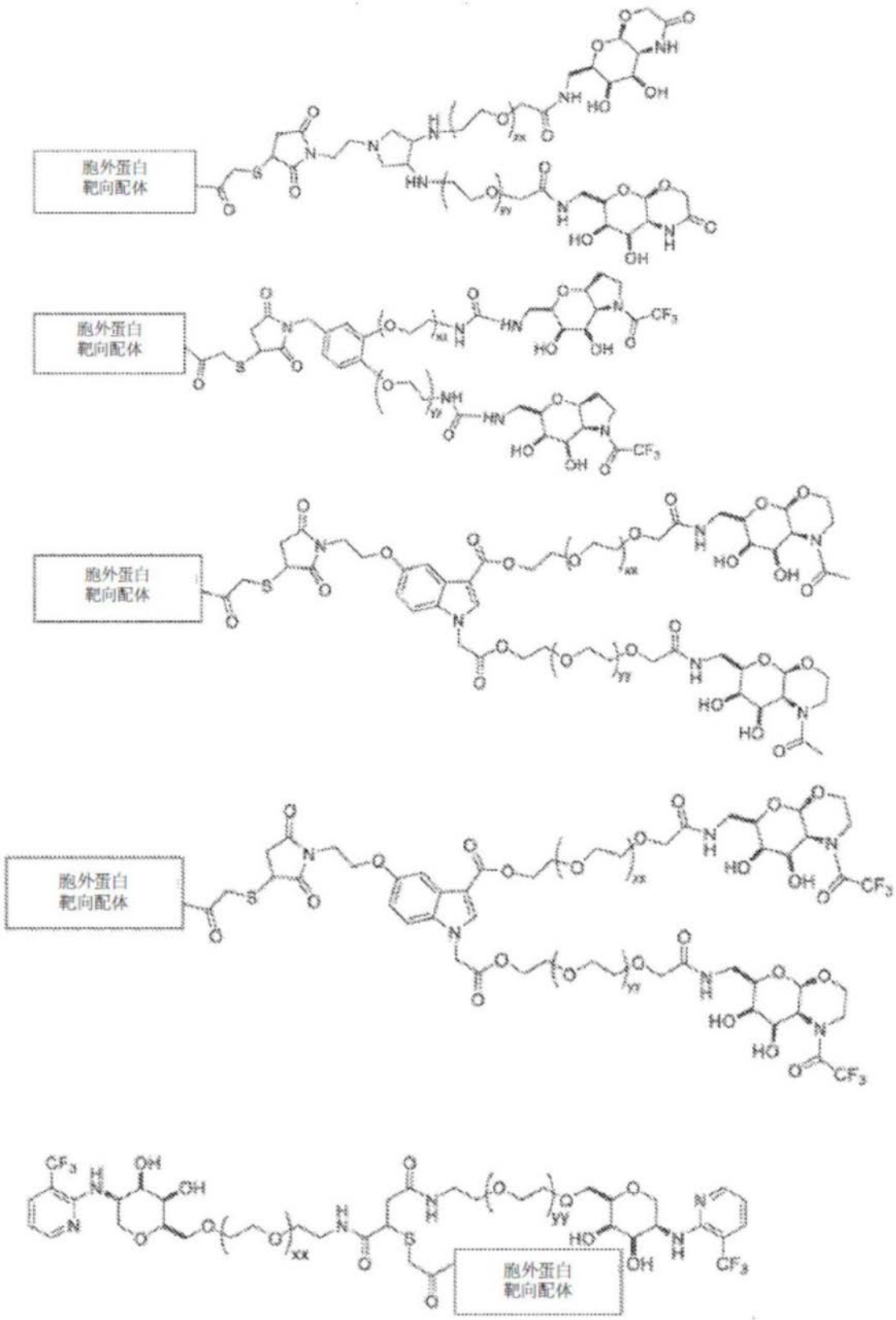

胞外蛋白
靶向配体

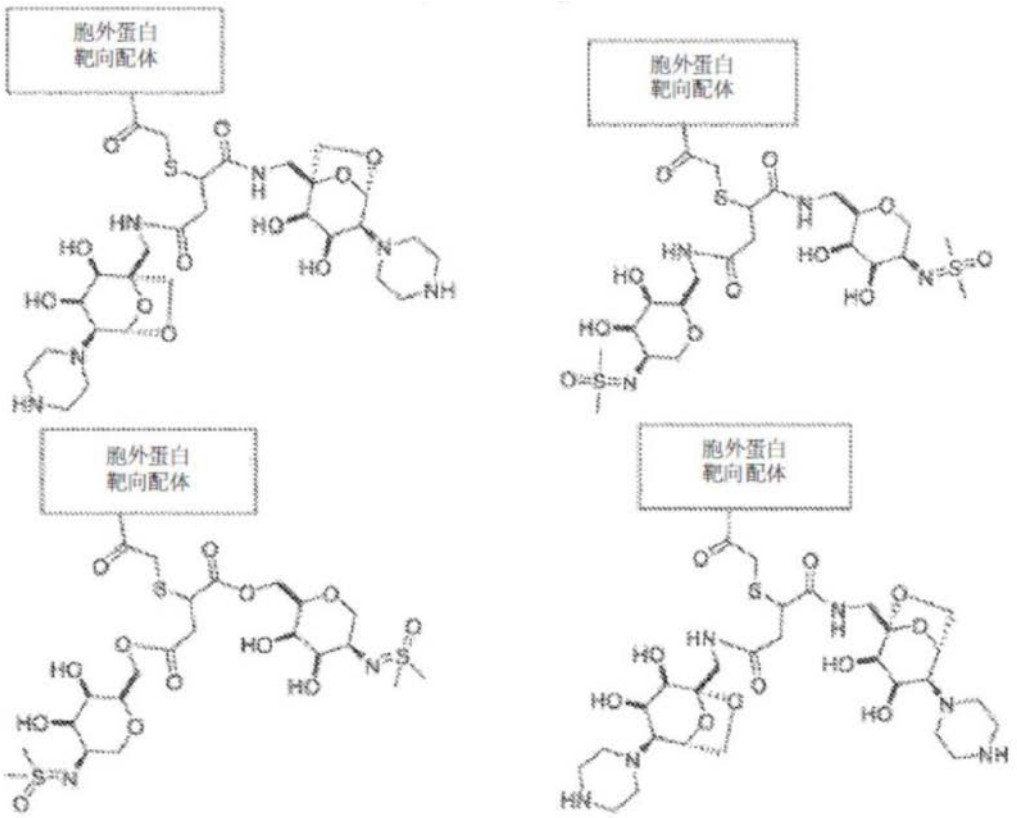

胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体

[0445]

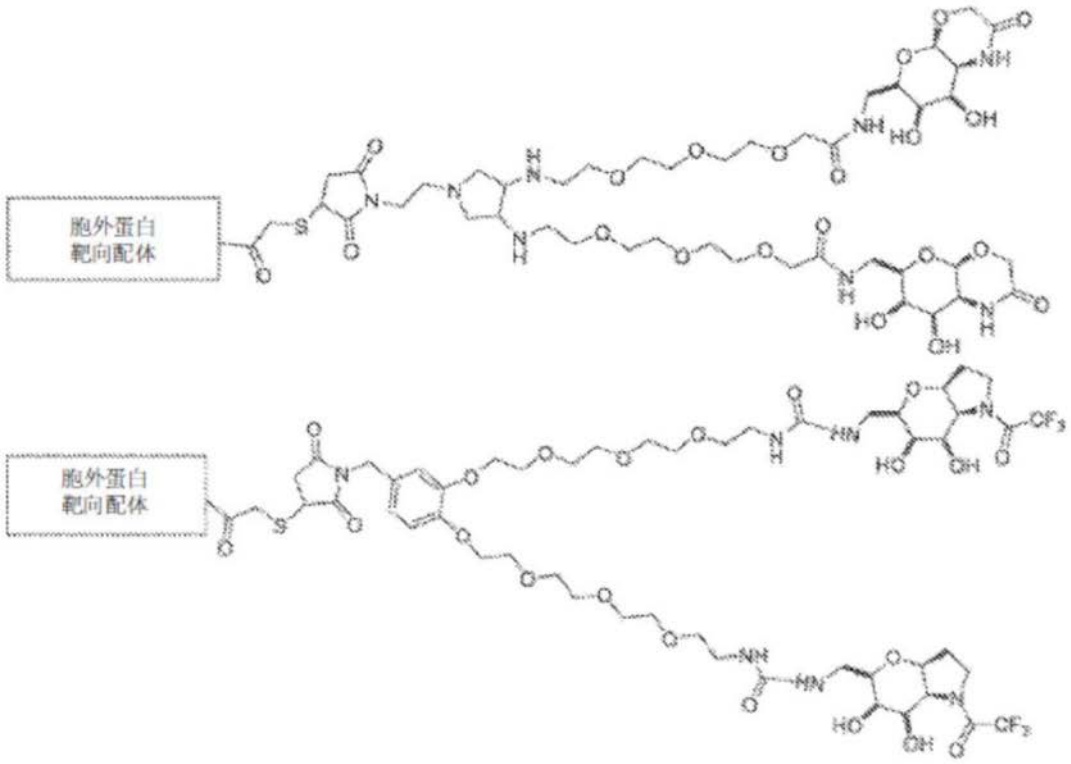

胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体

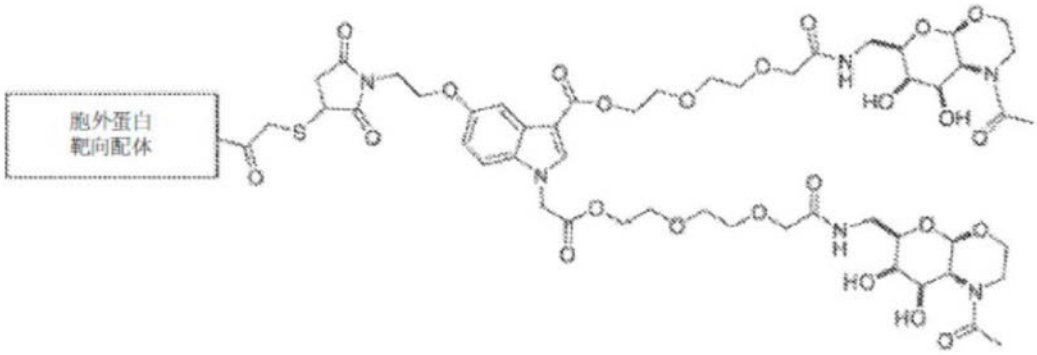
[0446]



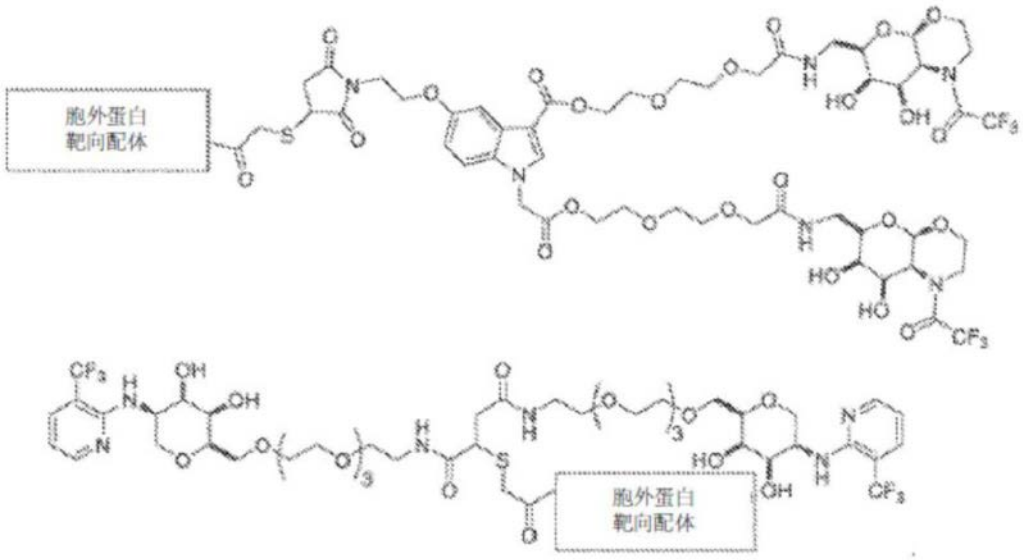


[0447]

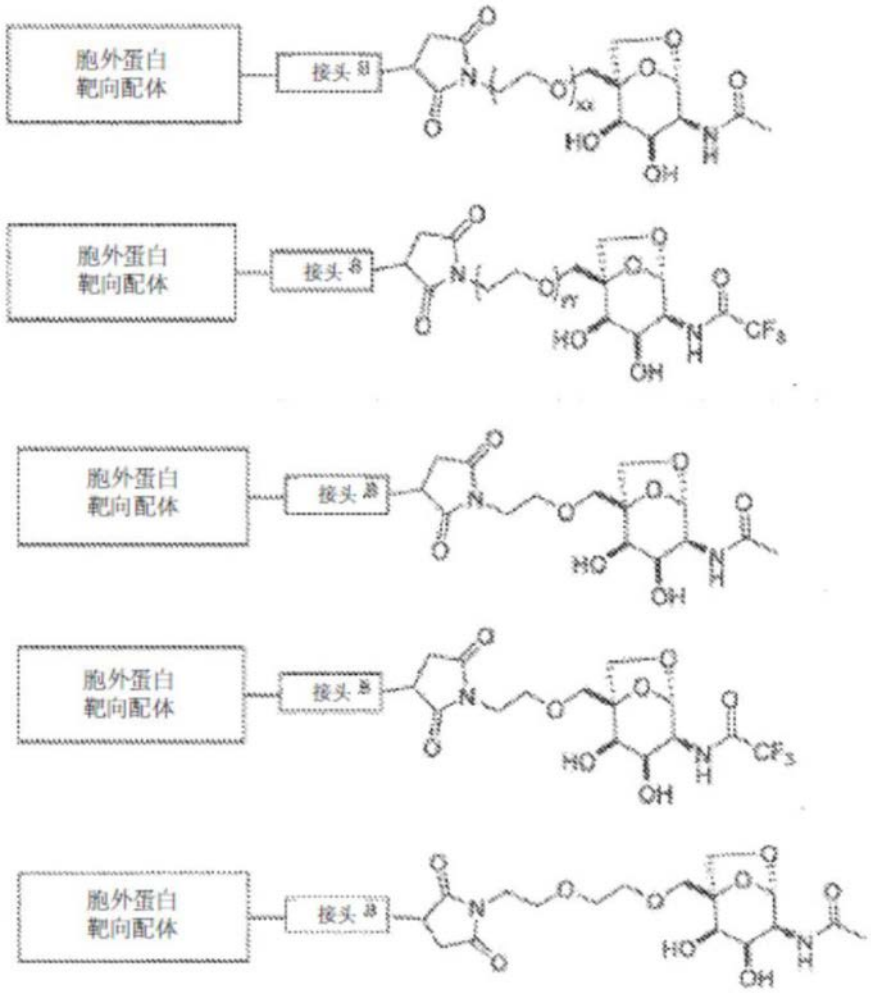


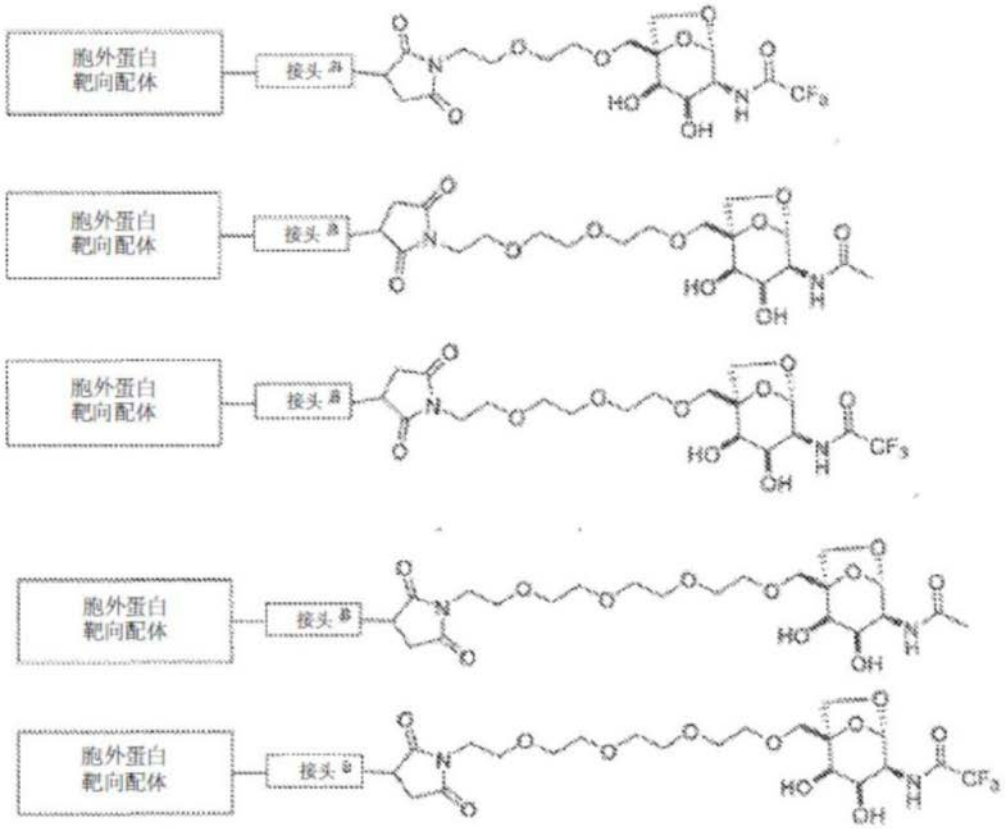


[0448]

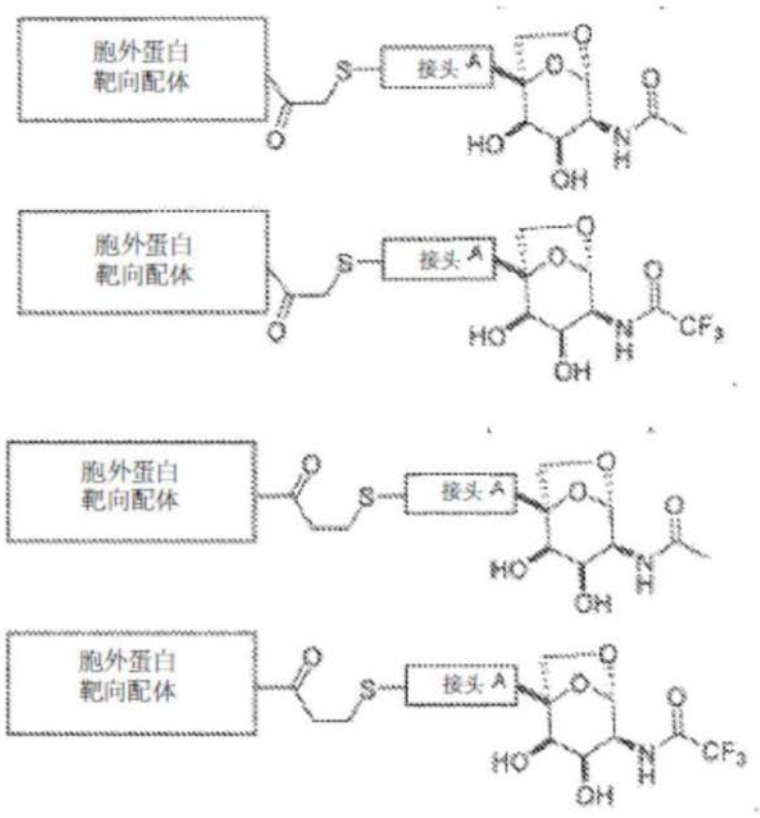


[0449]

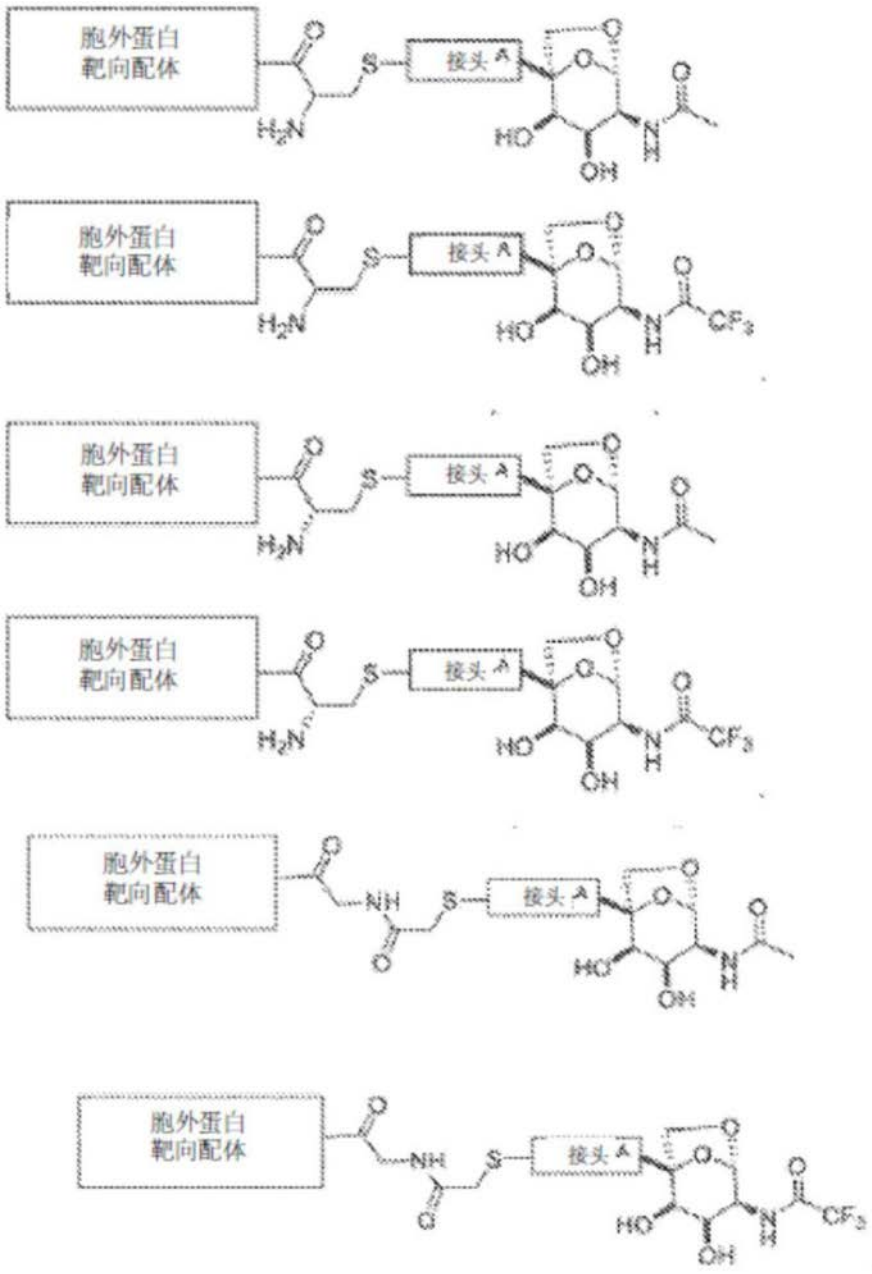

胞外蛋白
靶向配体
接头 S1
胞外蛋白
靶向配体
接头 S
胞外蛋白
靶向配体
接头 S
胞外蛋白
靶向配体
接头 S
胞外蛋白
靶向配体
接头 S


胞外蛋白
靶向配体
接头 B
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
胞外蛋白
靶向配体
接头 B

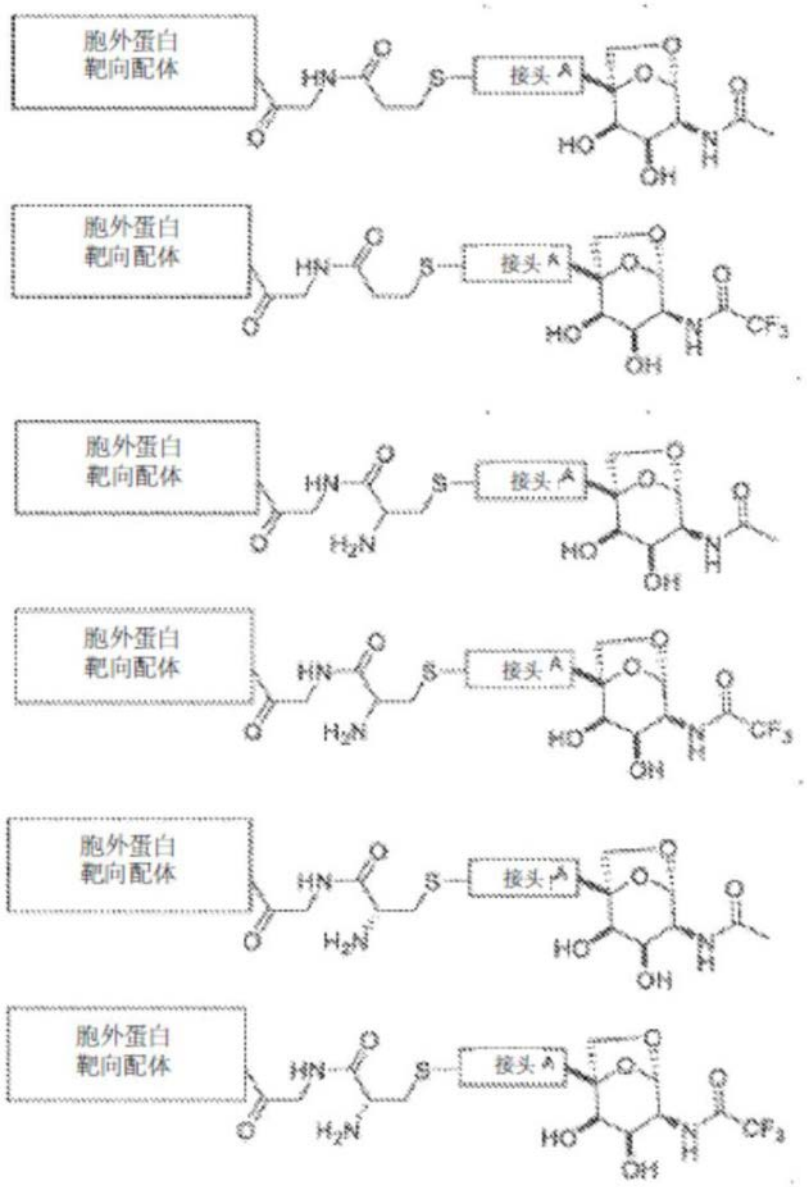
[0450]

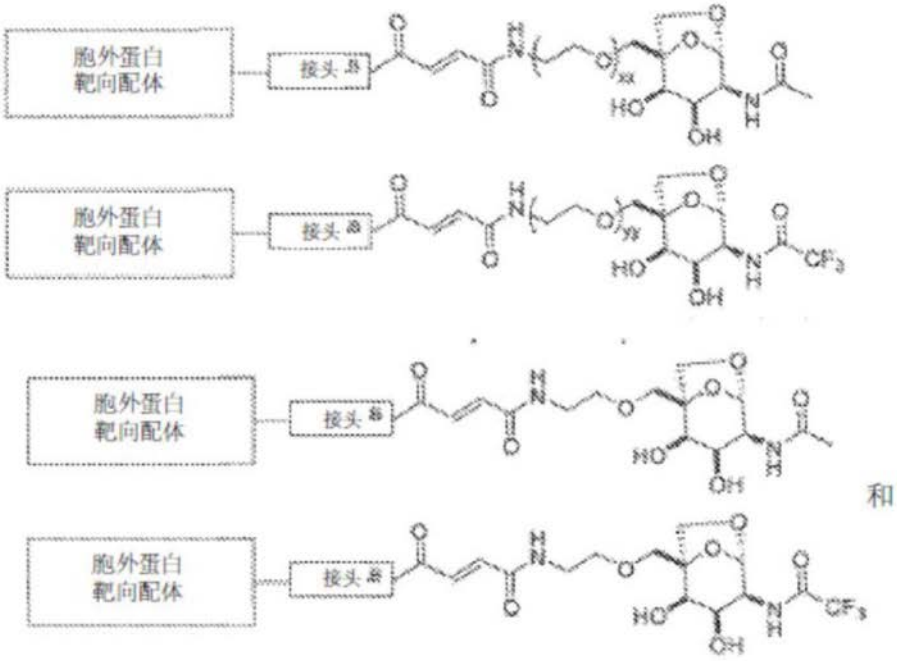

胞外蛋白
靶向配体
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 A

[0451]


胞外蛋白
靶向配体
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 A

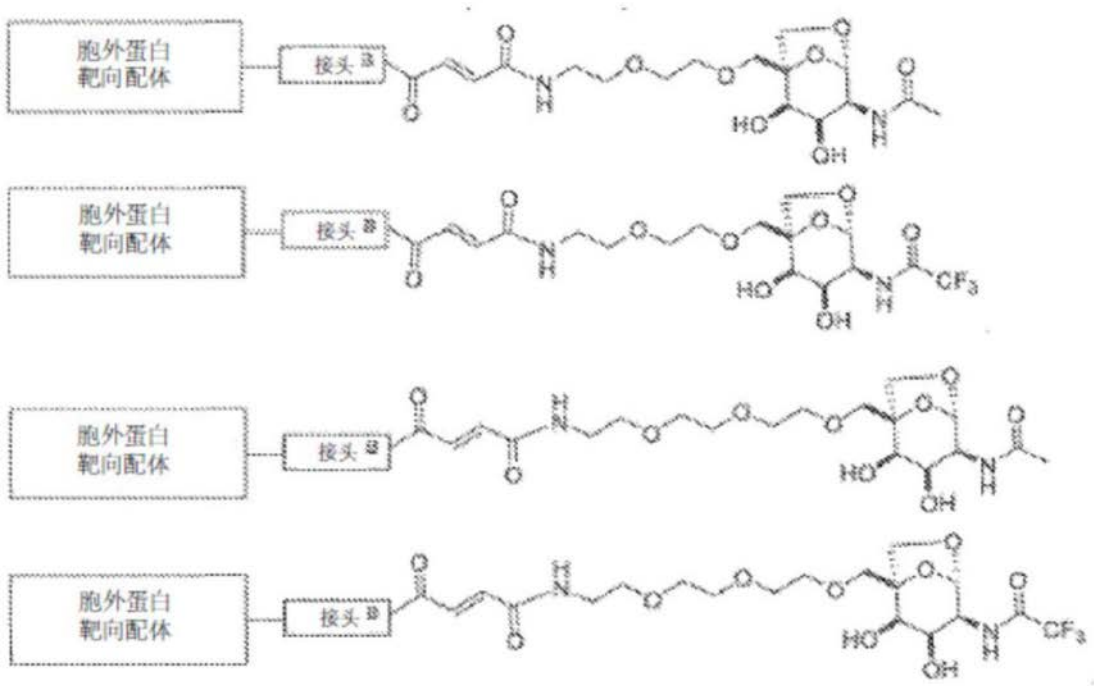
[0452]



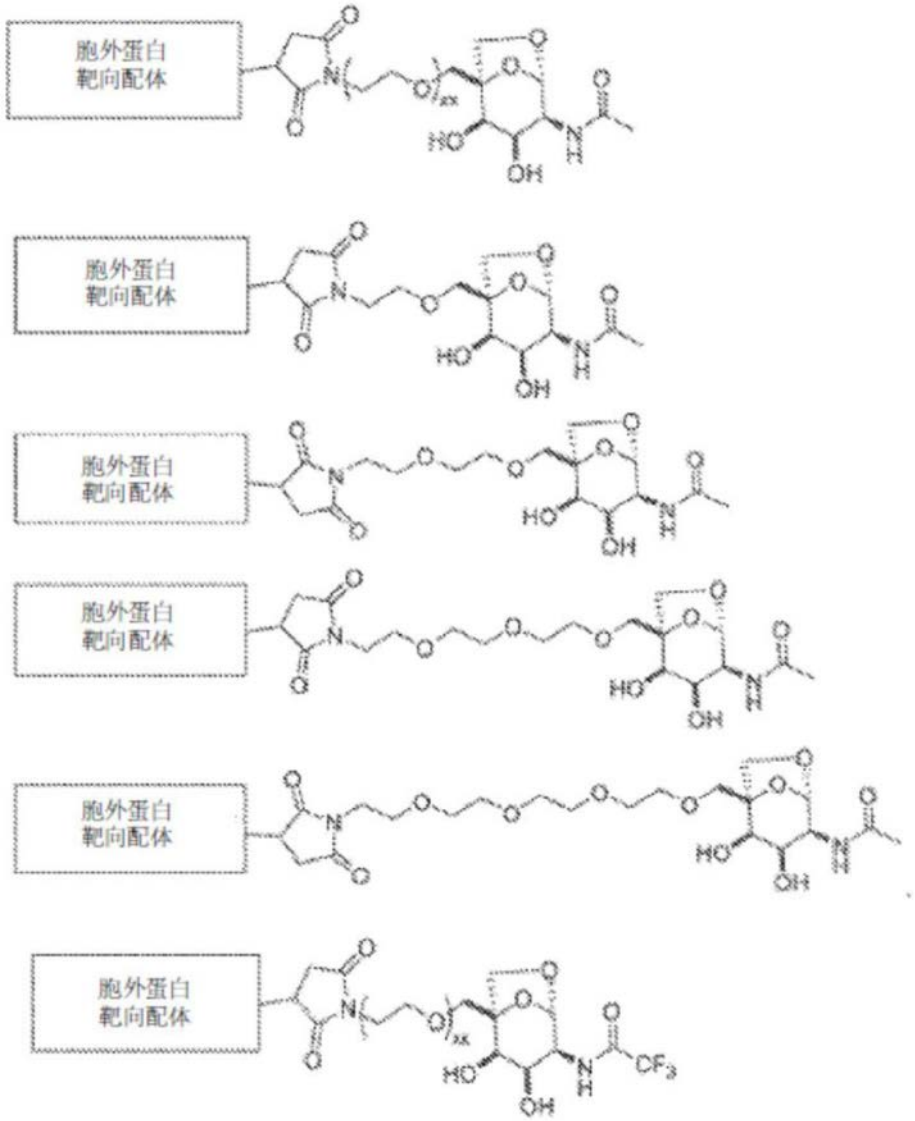

胞外蛋白
靶向配体
接头
胞外蛋白
靶向配体
接头
胞外蛋白
靶向配体
接头
胞外蛋白
靶向配体
接头

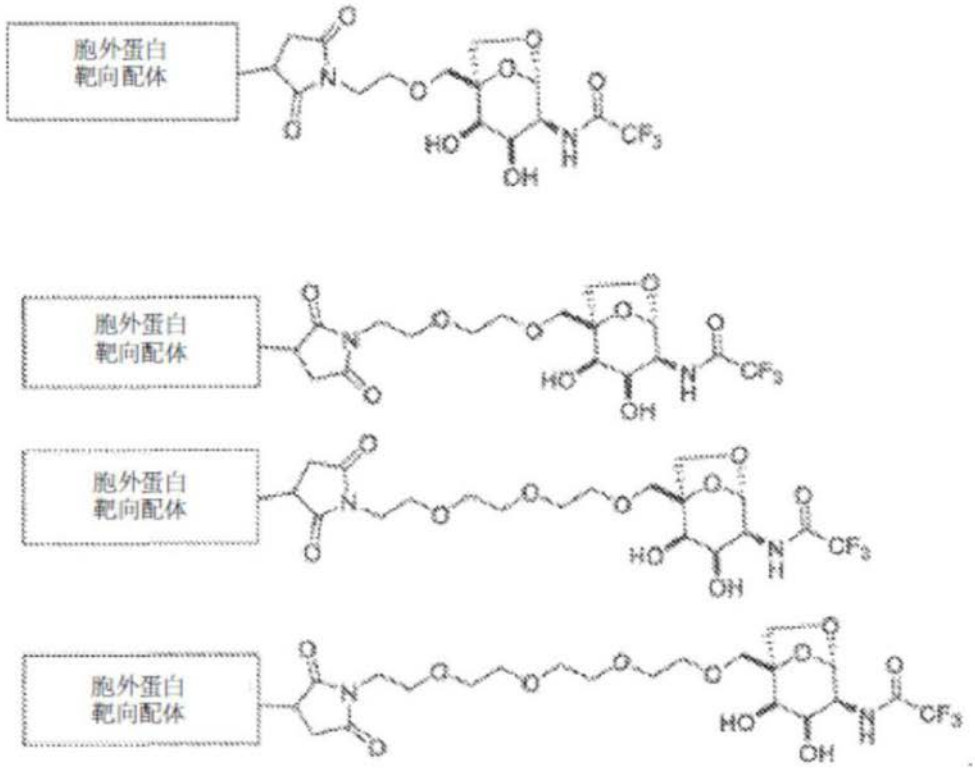
和

[0453]

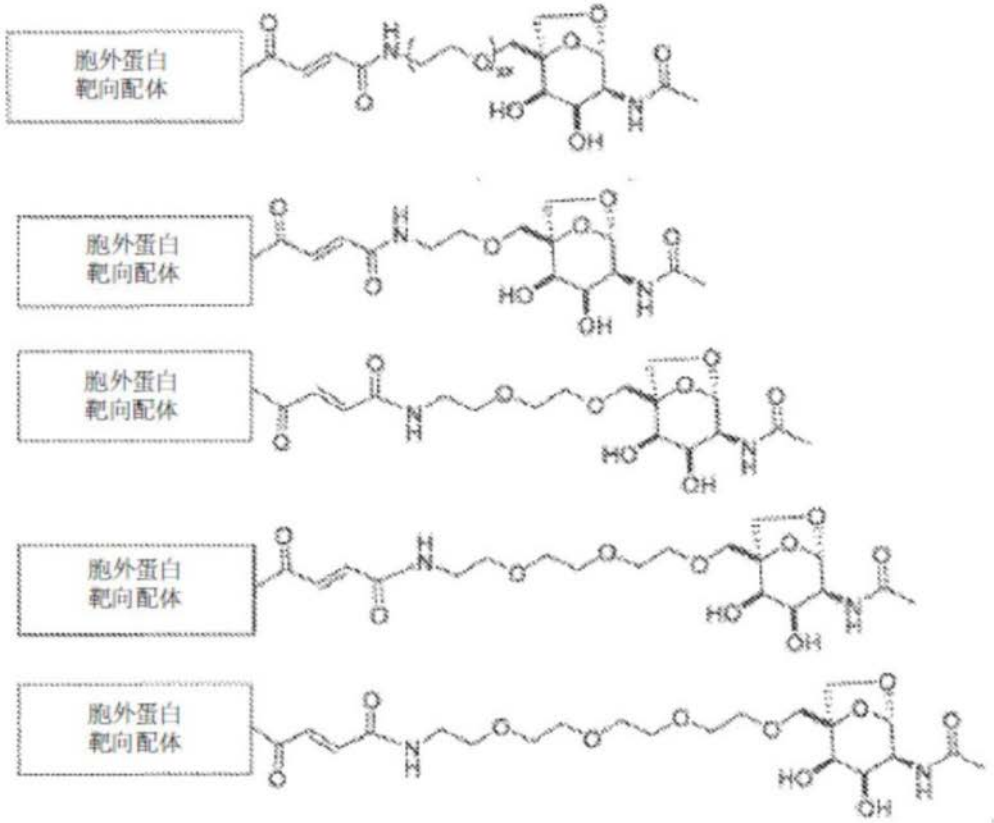

胞外蛋白
靶向配体
接头
胞外蛋白
靶向配体
接头
胞外蛋白
靶向配体
接头
胞外蛋白
靶向配体
接头

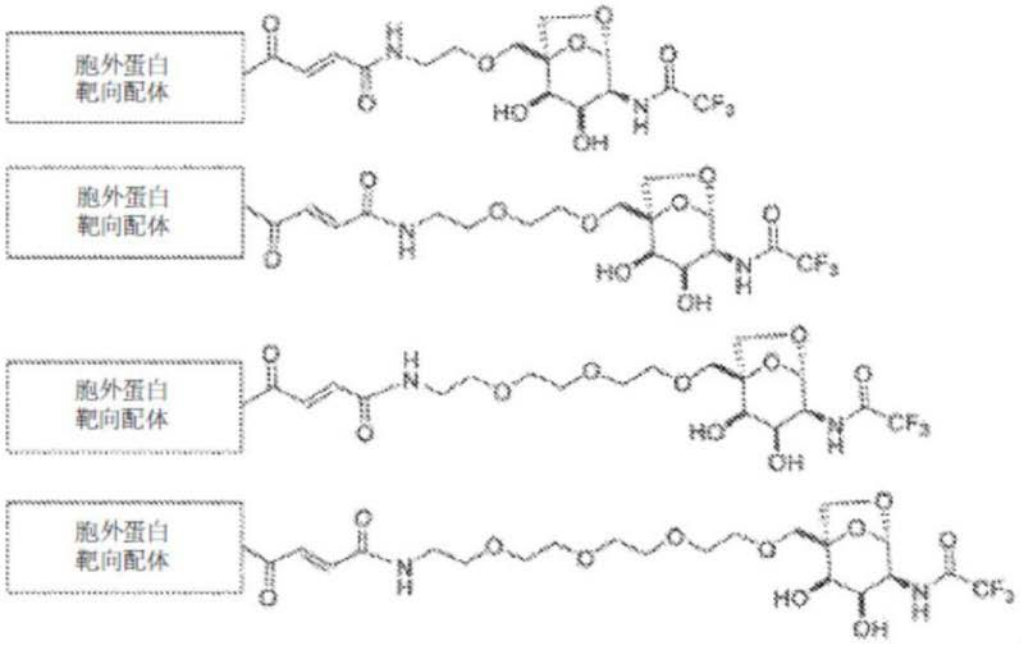
[0454]

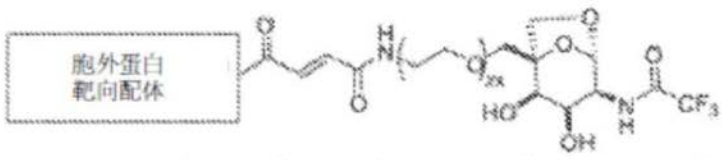



胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体

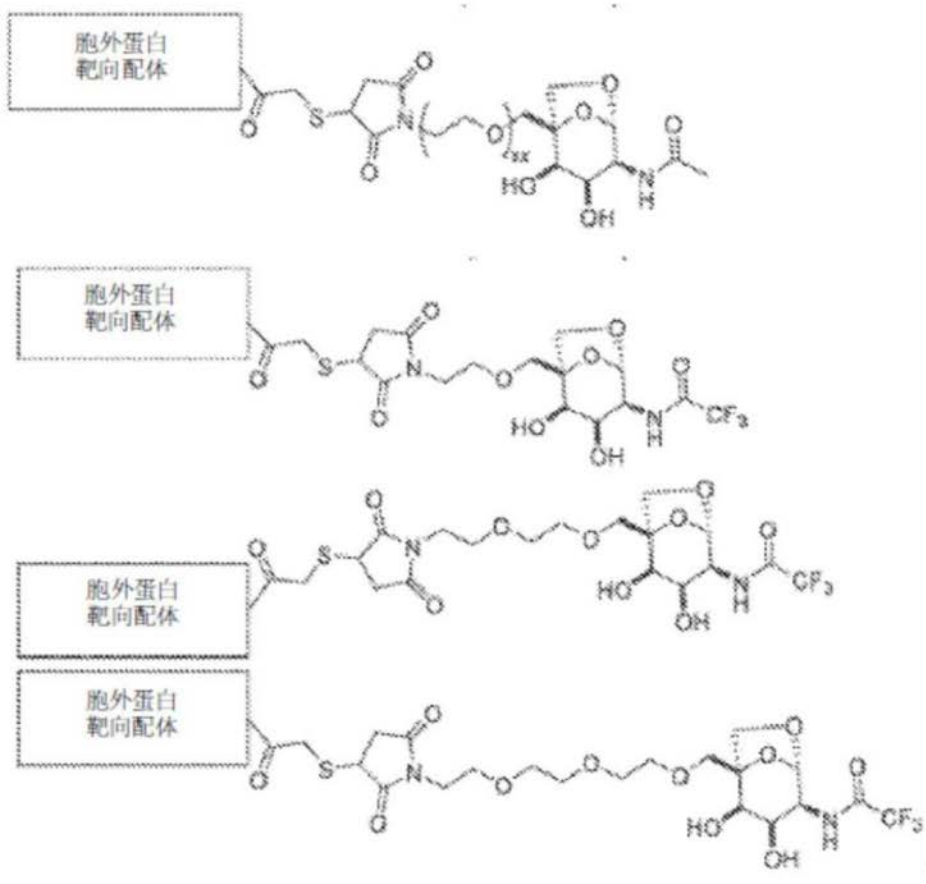
[0455]


胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体

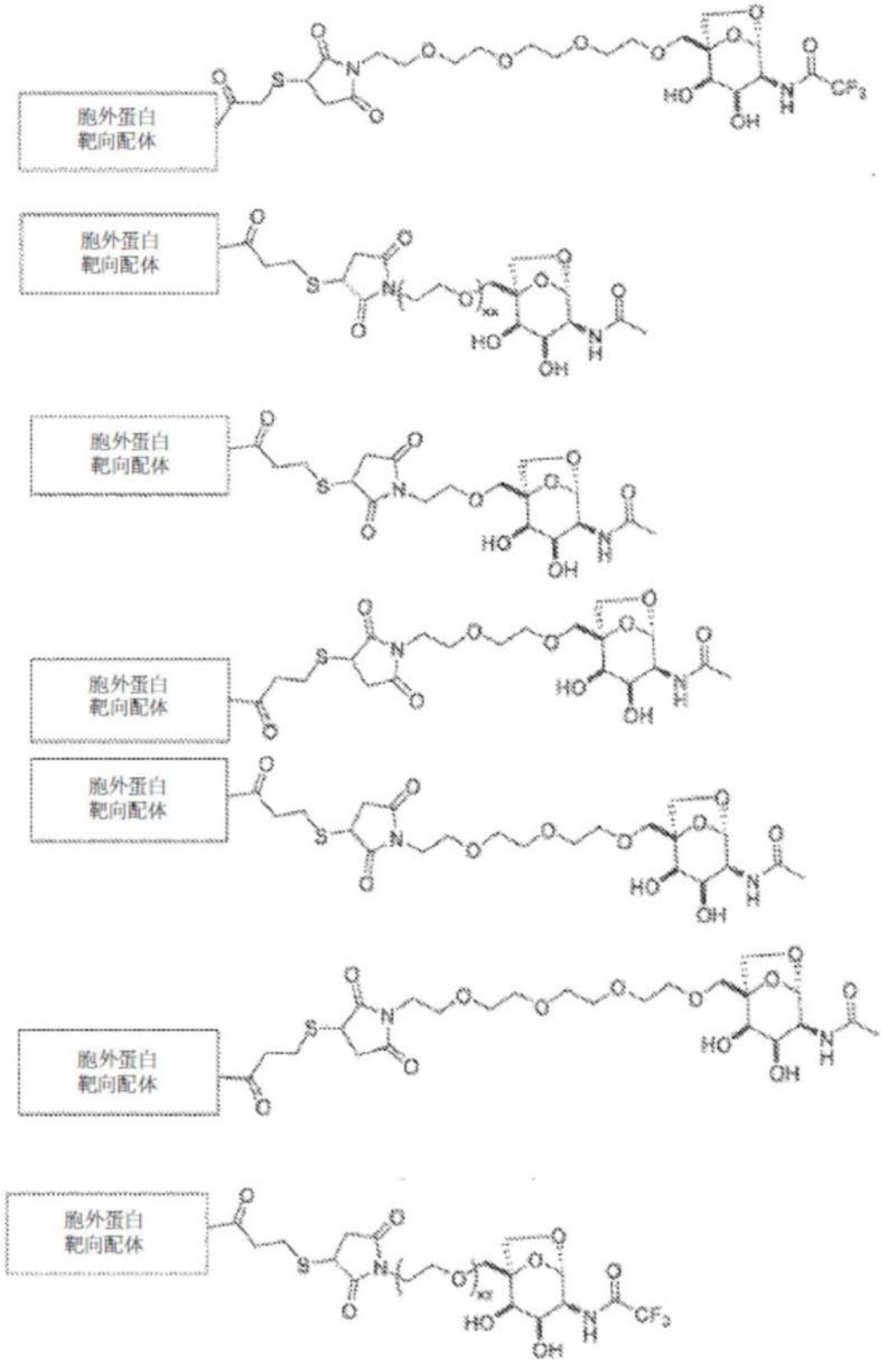

胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体


胞外蛋白
靶向配体

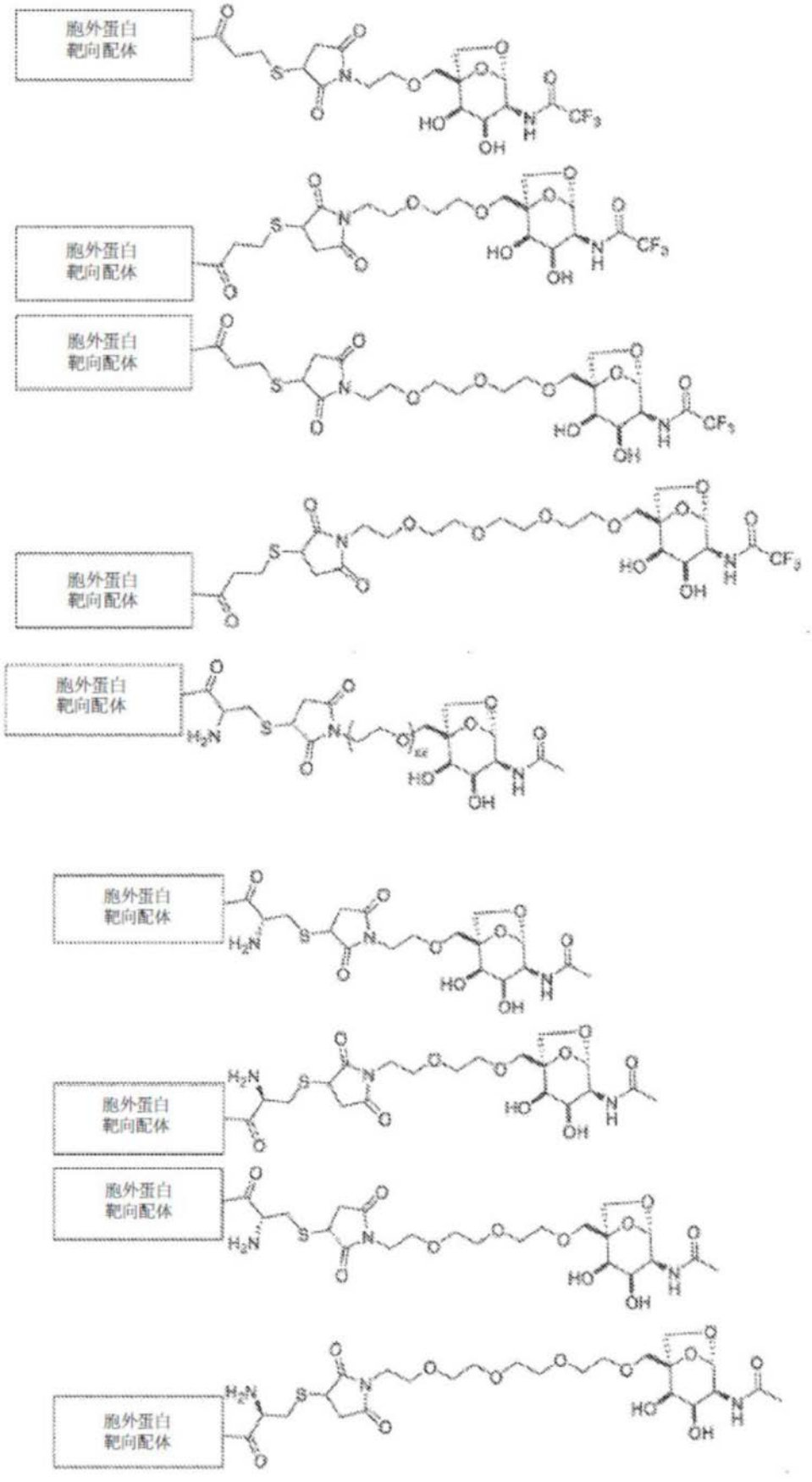
[0456]

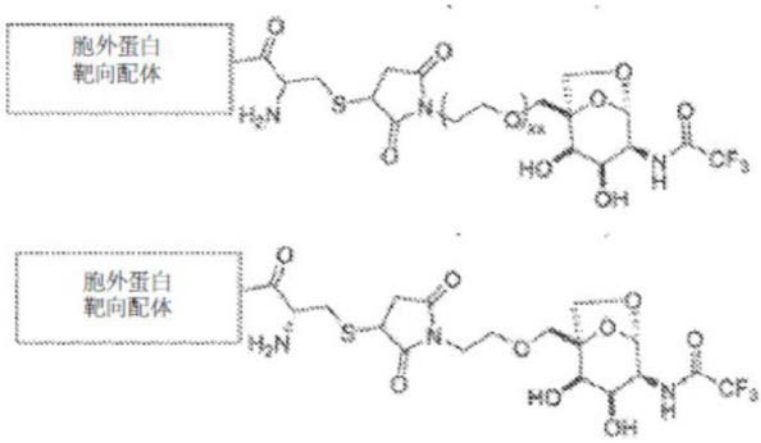

胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体

[0457]

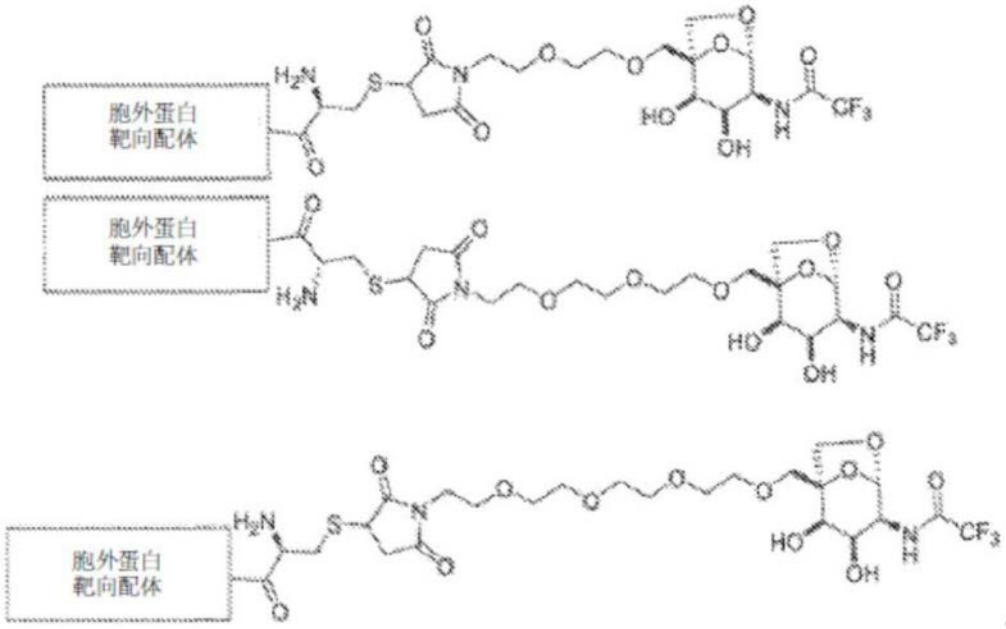

胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体

[0458]

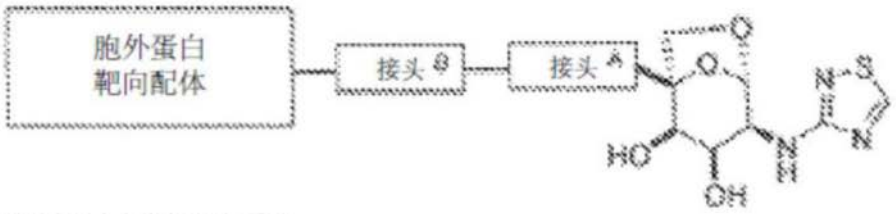

胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体
胞外蛋白
靶向配体



[0459]



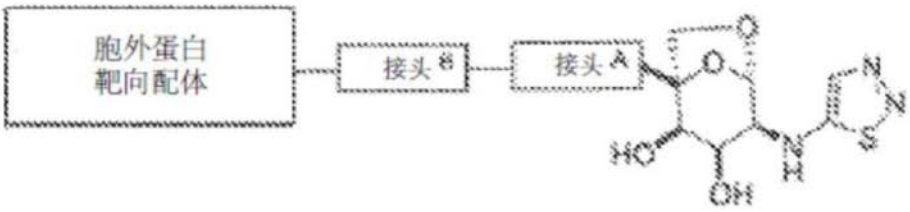

胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A


胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A

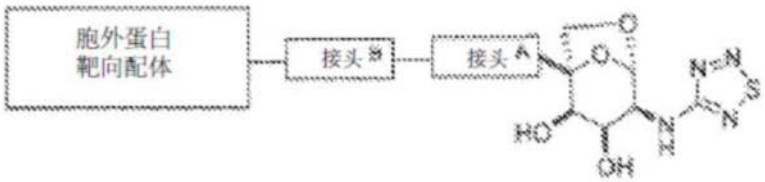

胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A

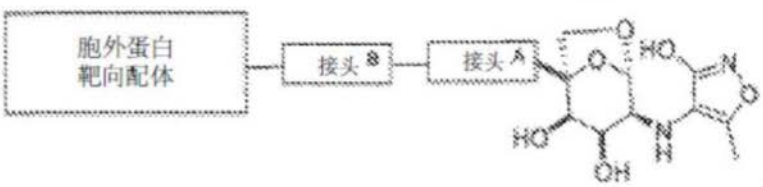

胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A

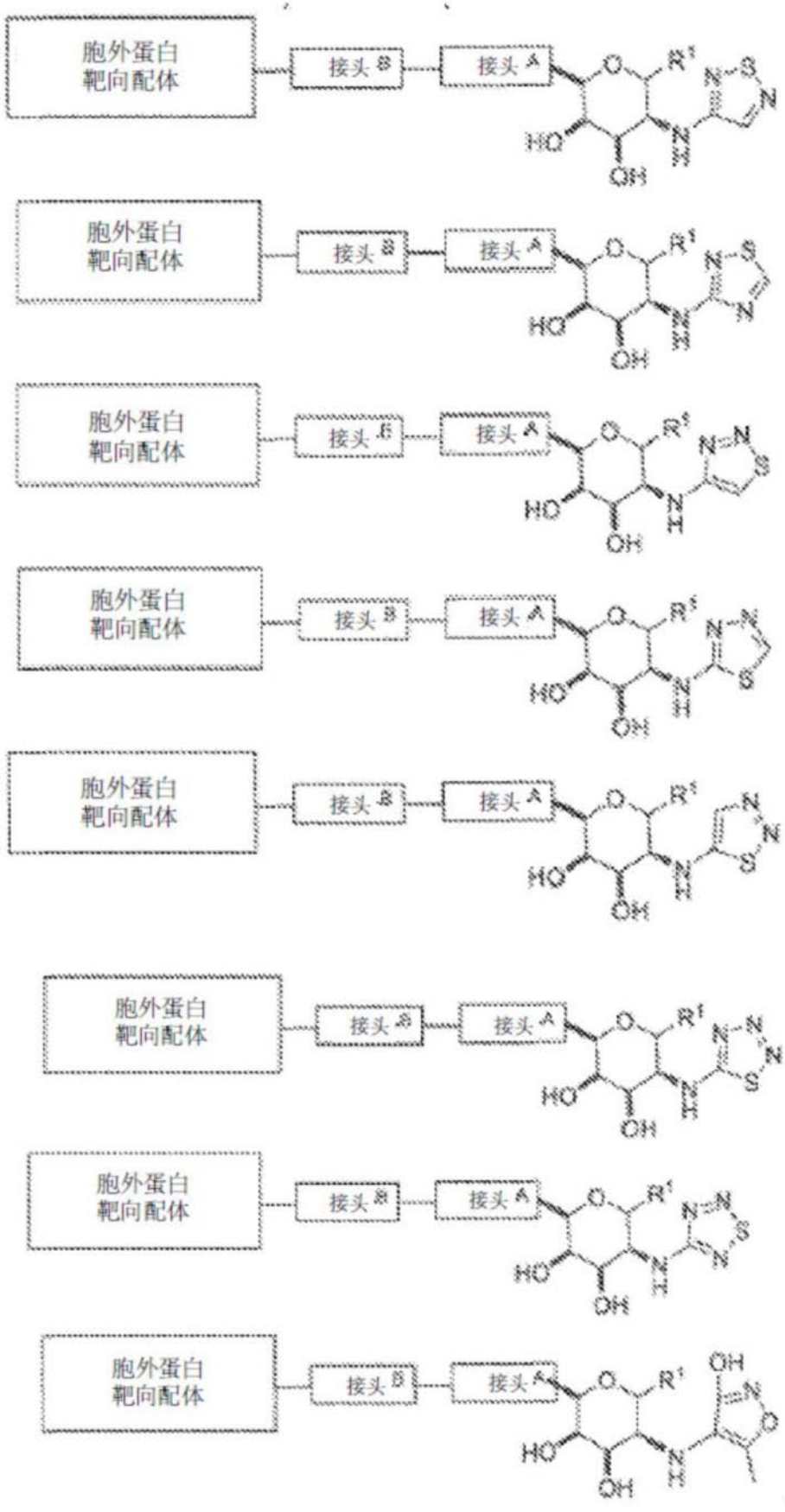
[0460]


胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A


胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A


胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A

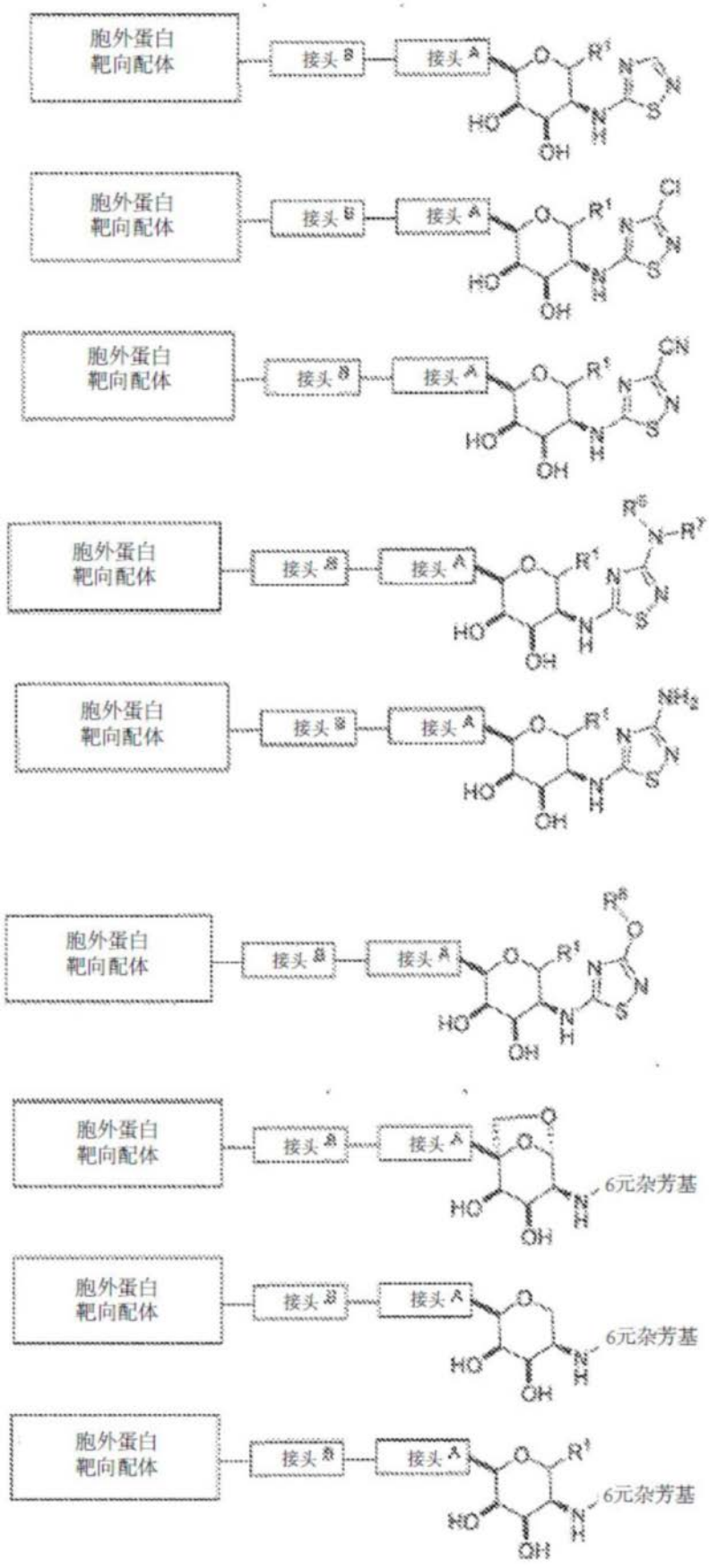

胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A

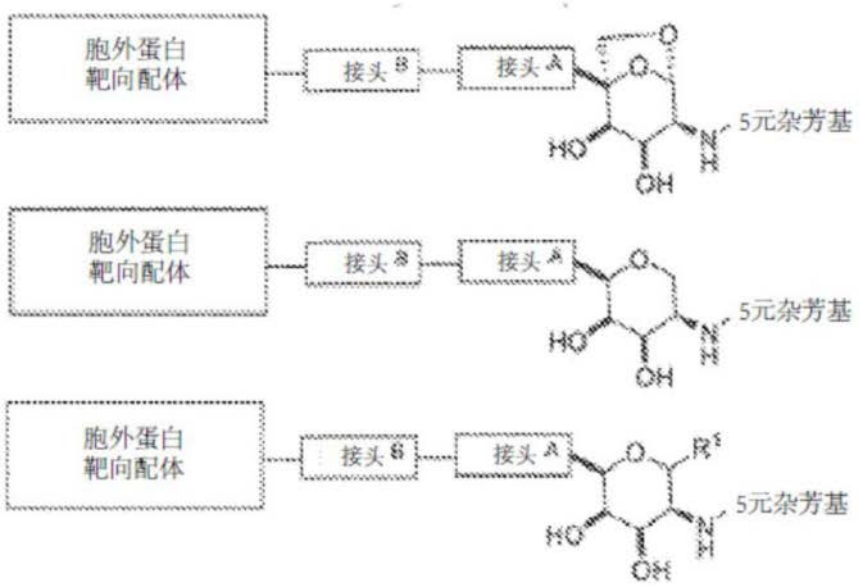

胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A

[0461]

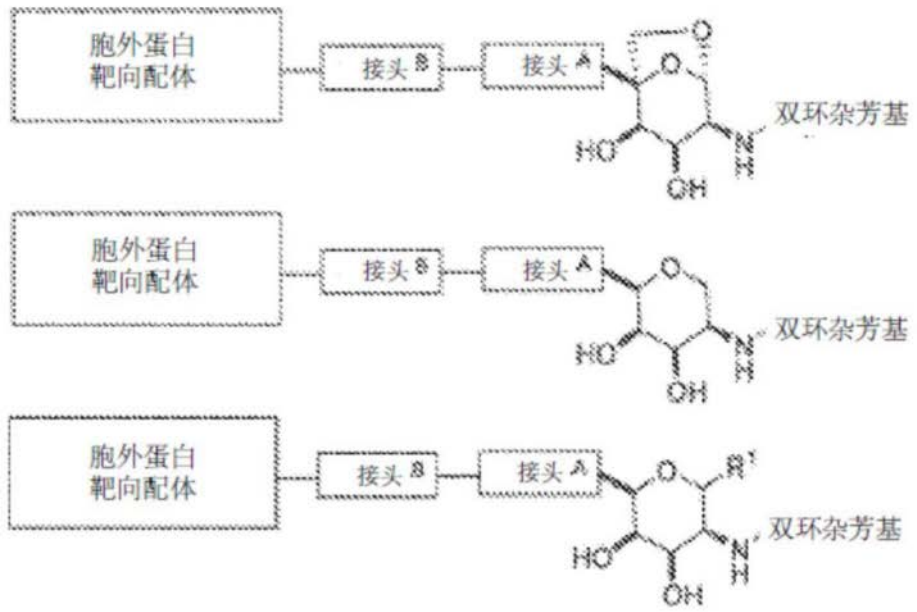
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A

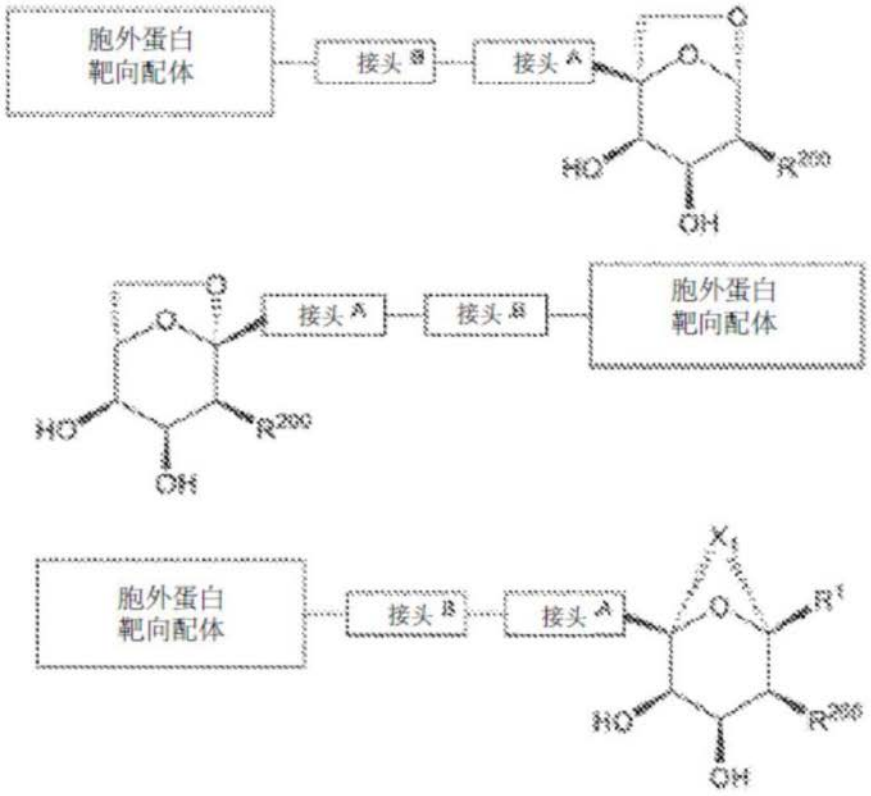
[0462]



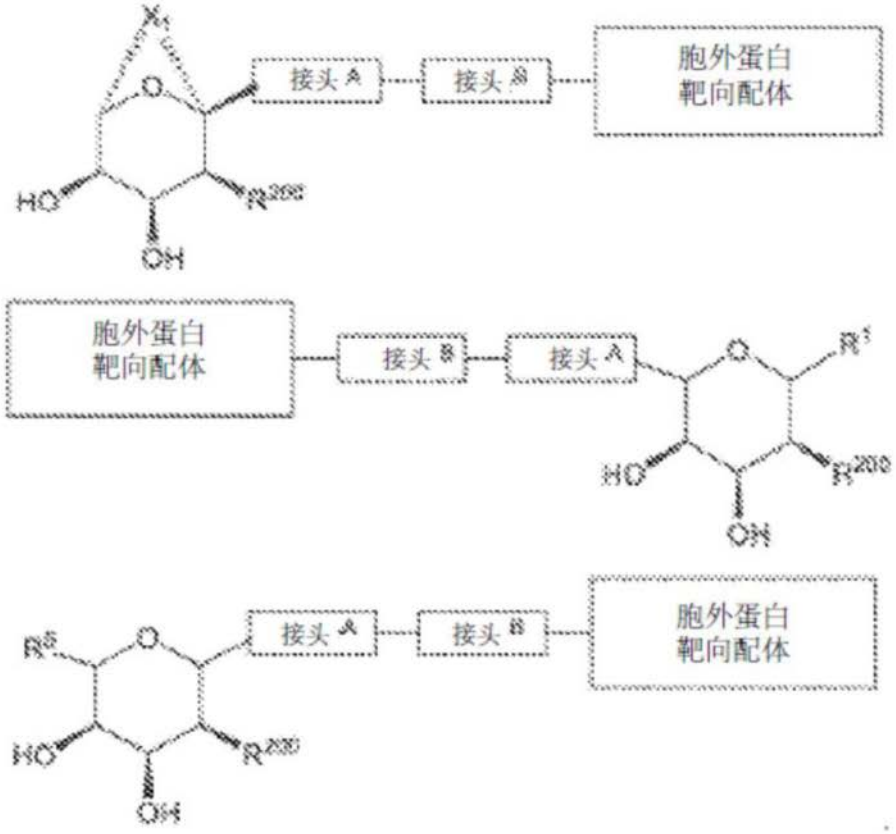

胞外蛋白
靶向配体
接头B
接头A
5元杂芳基
胞外蛋白
靶向配体
接头B
接头A
5元杂芳基
胞外蛋白
靶向配体
接头B
接头A
5元杂芳基

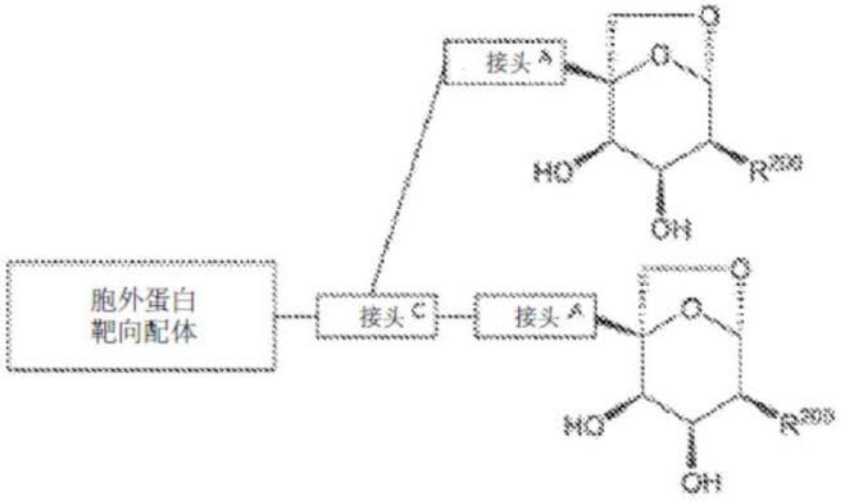
[0463]


胞外蛋白
靶向配体
接头B
接头A
双环杂芳基
胞外蛋白
靶向配体
接头B
接头A
双环杂芳基
胞外蛋白
靶向配体
接头B
接头A
双环杂芳基

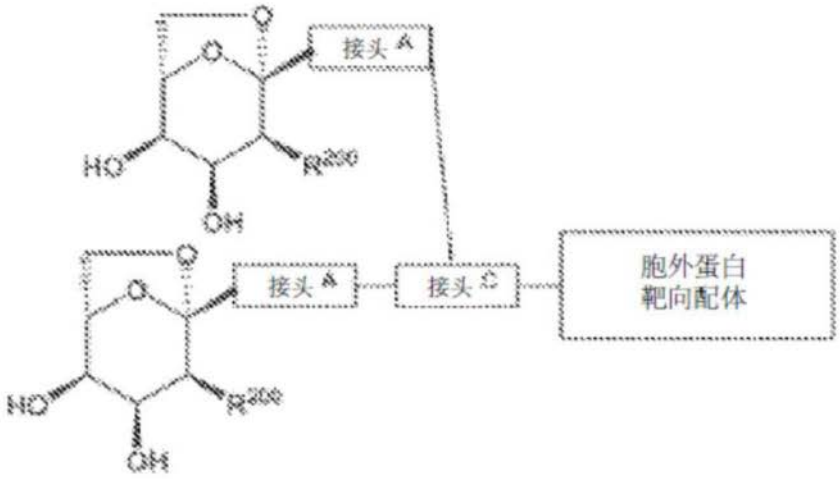

胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
HO
R200
OH
胞外蛋白
靶向配体
接头 A
接头 B
HO
R200
OH
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
X1
R1
HO
R200
OH

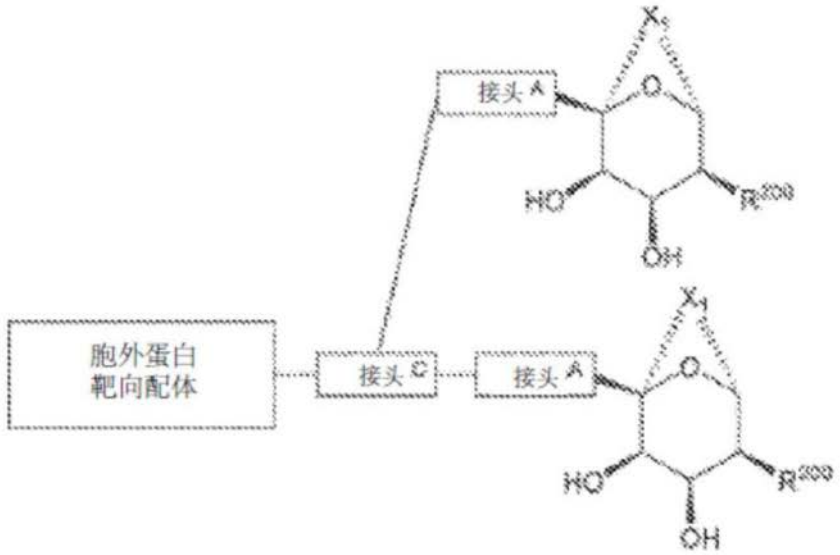
[0464]

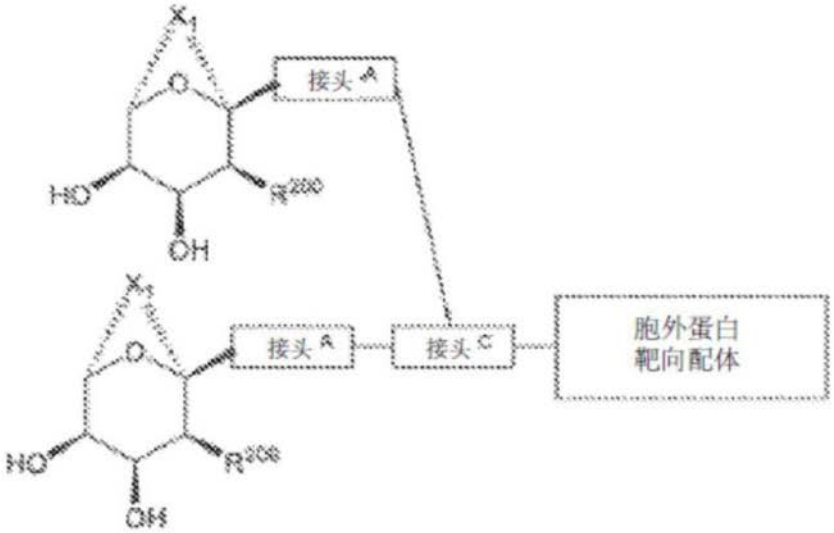

X1
接头 A
接头 B
胞外蛋白
靶向配体
HO
R200
OH
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
R1
HO
R200
OH
R5
接头 A
接头 B
胞外蛋白
靶向配体
HO
R200
OH


接头A
HO
R200
OH
胞外蛋白
靶向配体
接头C
接头A
HO
R200
OH

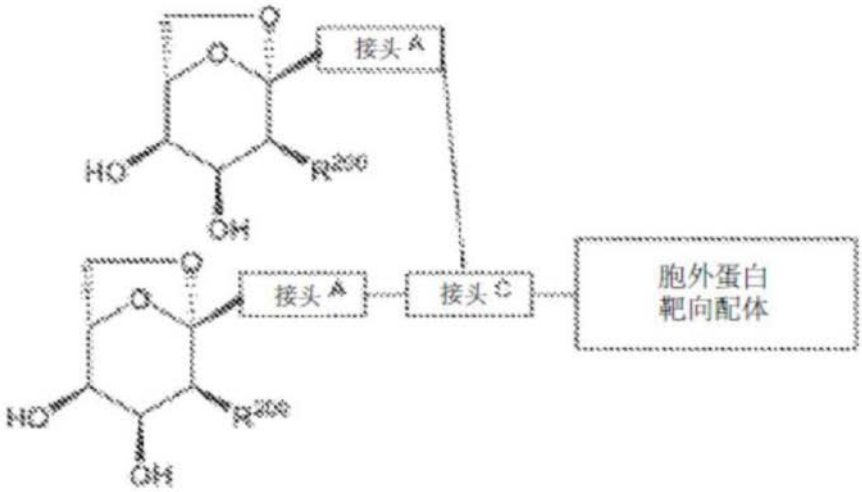
[0465]

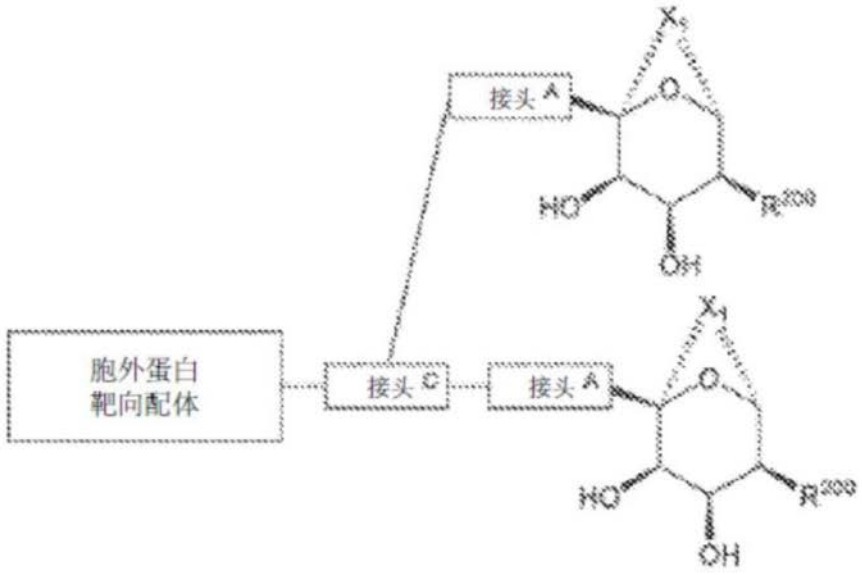

接头A
HO
R200
OH
接头A
接头C
胞外蛋白
靶向配体
HO
R200
OH

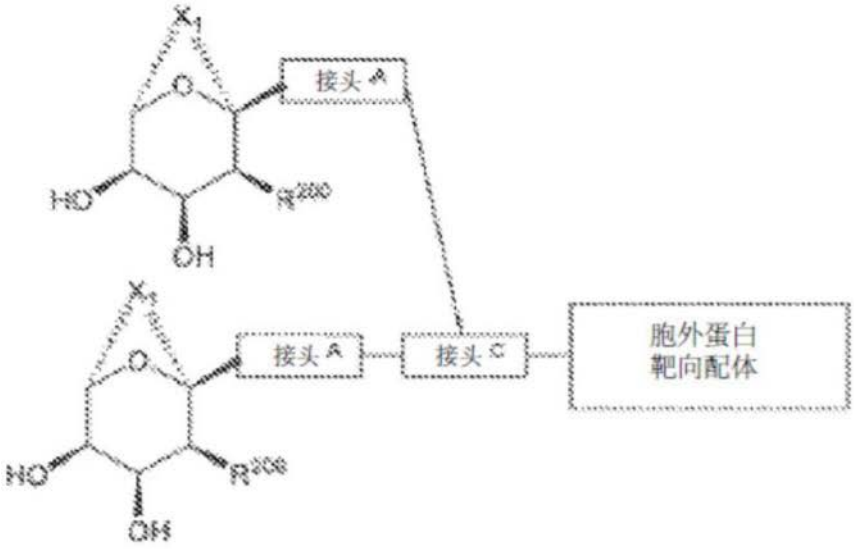

X1
接头A
HO
R200
OH
胞外蛋白
靶向配体
接头C
接头A
X1
HO
R200
OH


接头 A
接头 A
接头 C
胞外蛋白
靶向配体

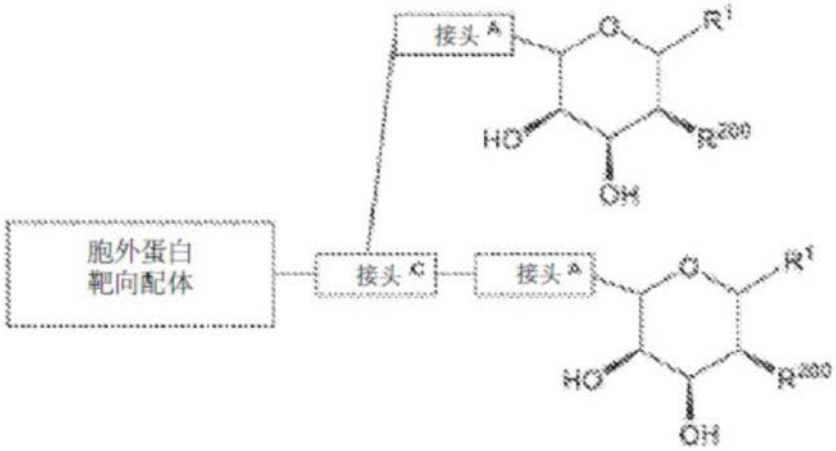
[0466]

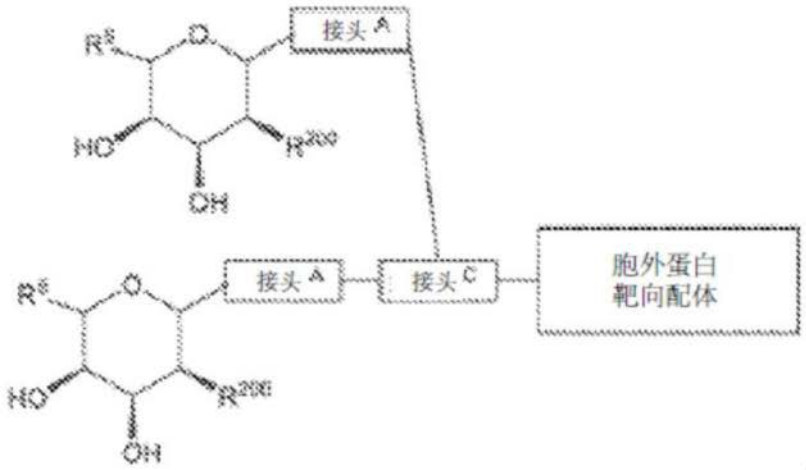

接头 A
接头 A
接头 C
胞外蛋白
靶向配体

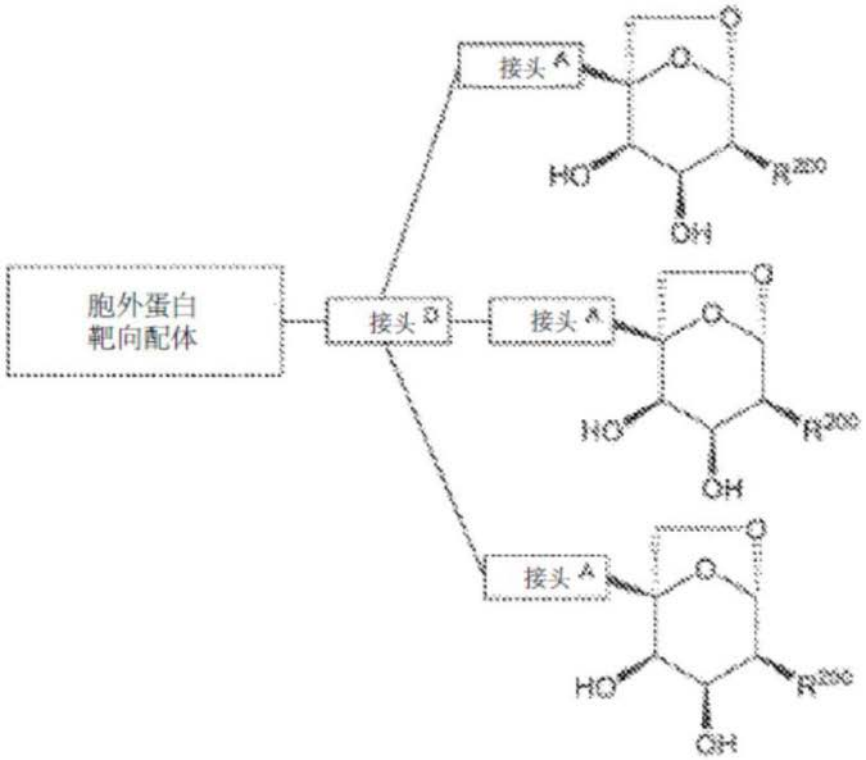

接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 C
接头 A


接头 A
接头 A
接头 C
胞外蛋白
靶向配体

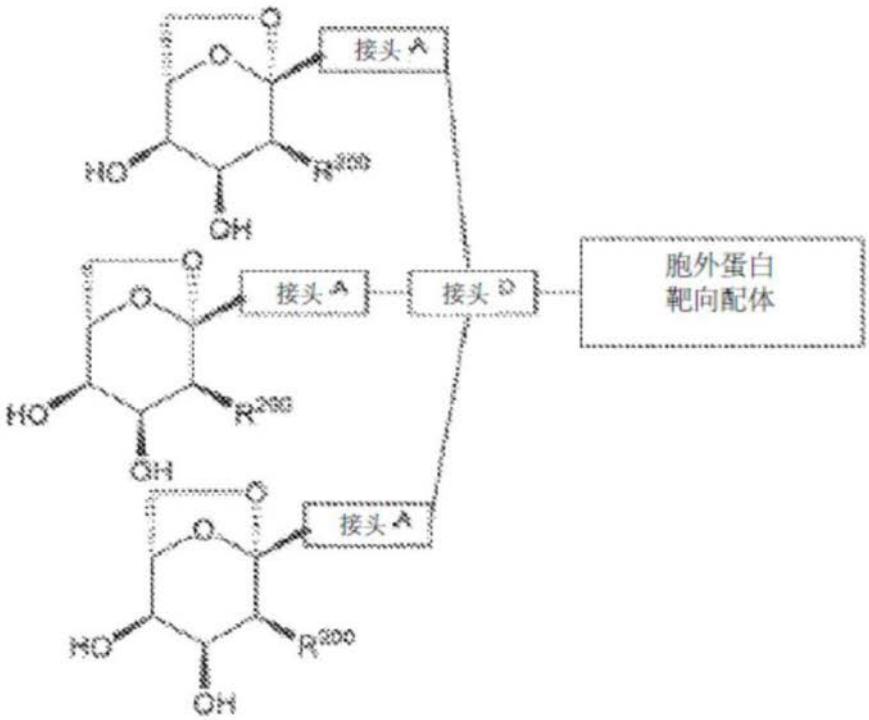
[0467]

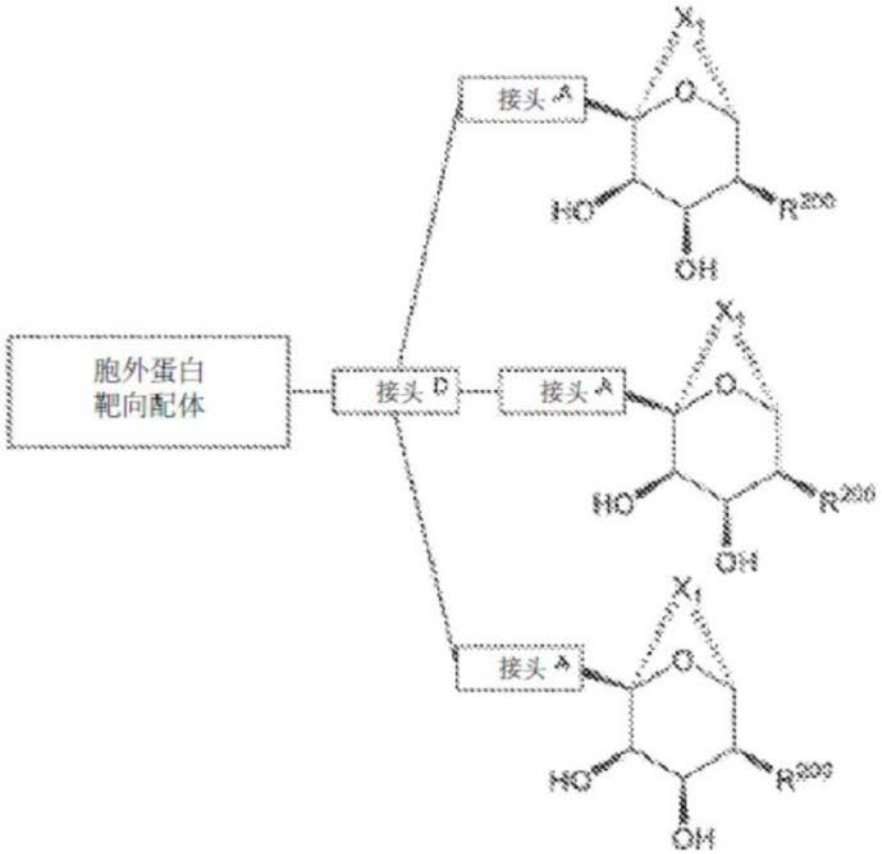

接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 C
接头 A


接头 A
接头 A
接头 C
胞外蛋白
靶向配体

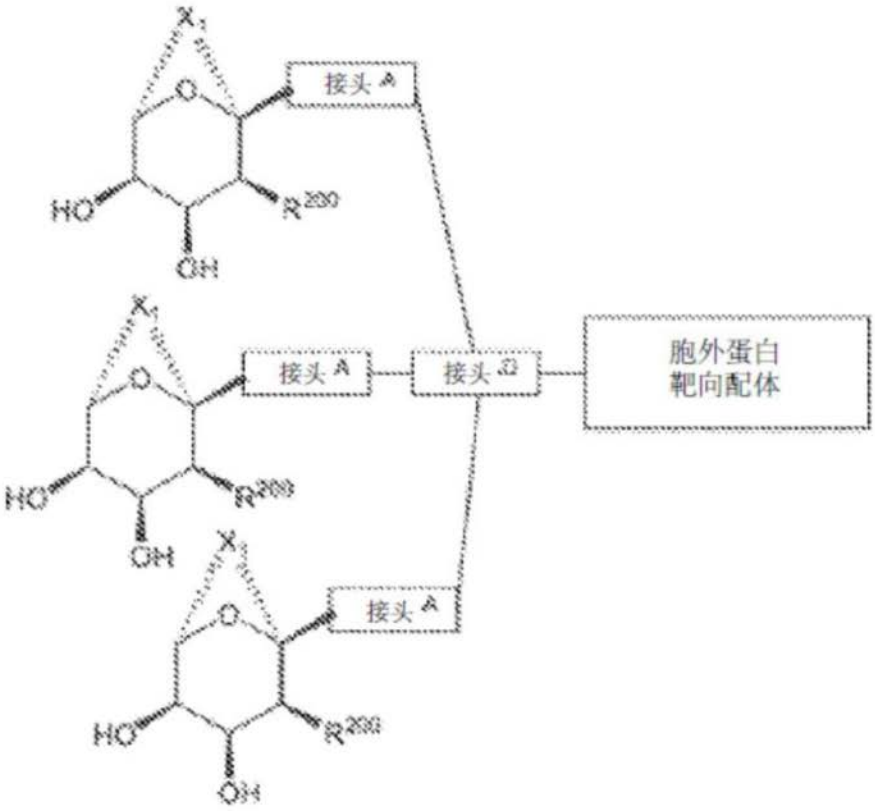

胞外蛋白
靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
接头 A
HO
OH
R200

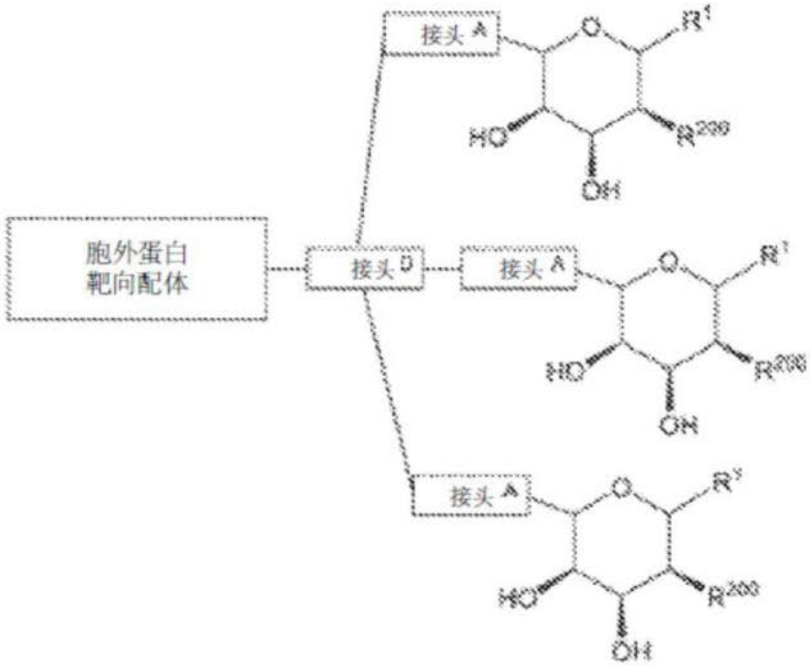
[0468]


接头 A
接头 A
接头 A
接头 D
胞外蛋白
靶向配体
HO
OH
R200

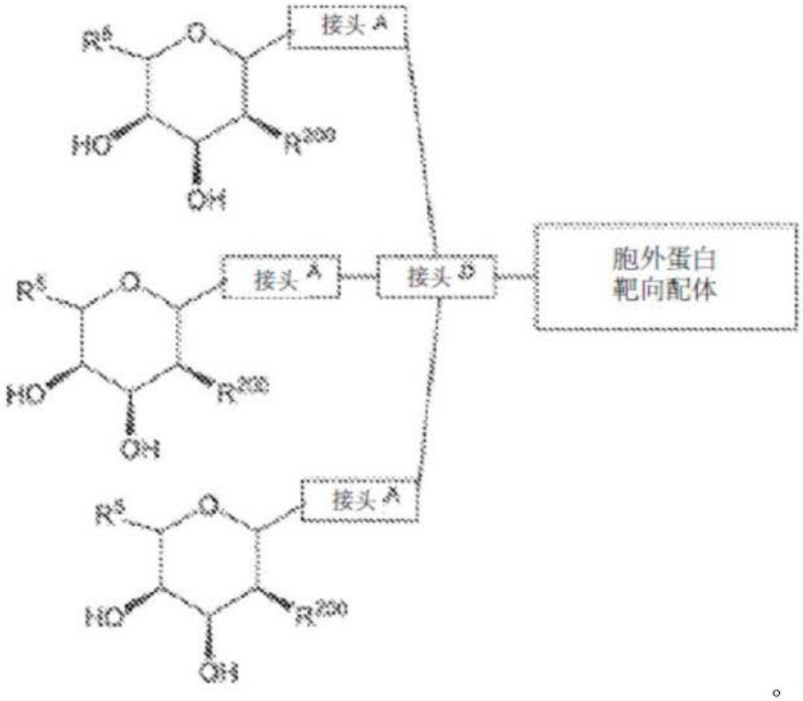

胞外蛋白
靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
接头 A
X1
O
HO
OH

[0469]

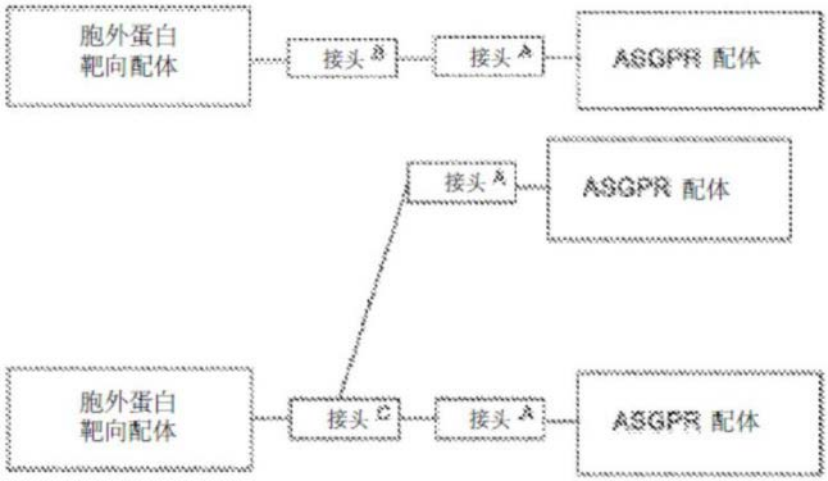

胞外蛋白
靶向配体
接头 A
接头 A
接头 A
接头 A
X1
O
HO
OH



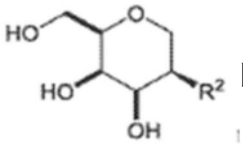
[0470]



[0471] 在某些实施方式中,式II化合物是胞外蛋白降解化合物,其中ASGPR配体是如本文所述的配体

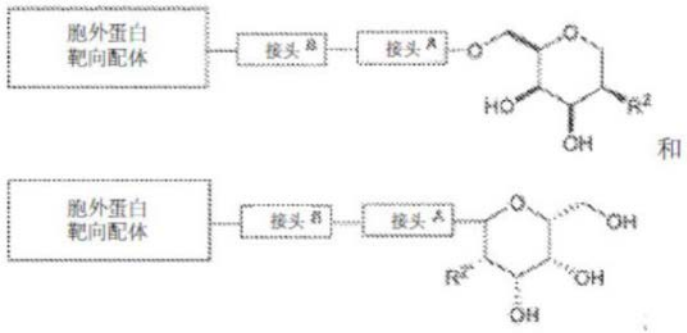
[0472] 

[0473] 在某些实施方式中,在式II化合物中,ASGPR配体被连接在C1或C5(R^1或R^5)位处以形成降解化合物。在某些实施方式中,在式II化合物中,ASGPR配体被连接在C6处。在各种实施方式中,当ASGPR配体是

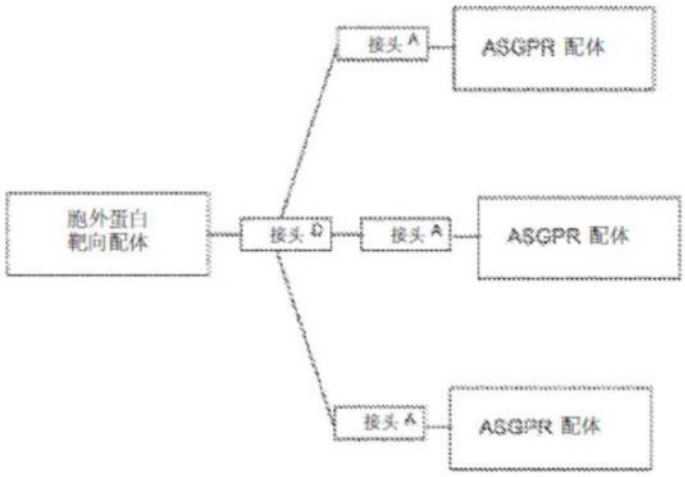
[0474] 

时

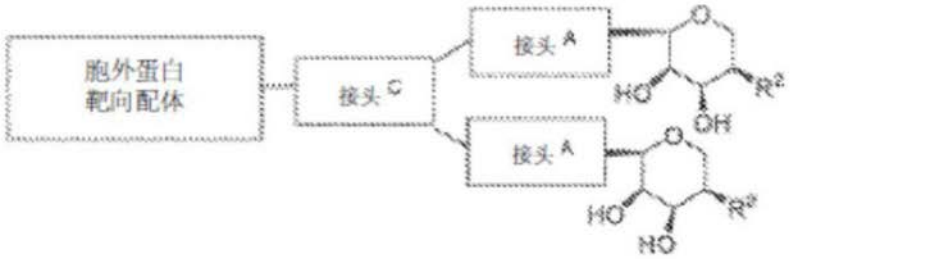
[0475] 式II ASGPR结合化合物的非限制性示例包括:

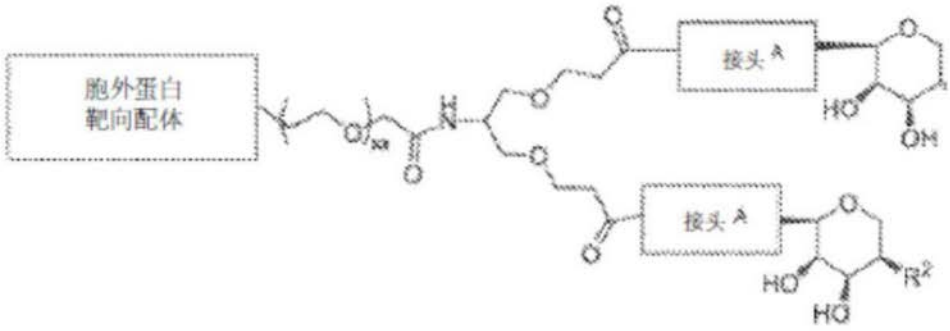


和

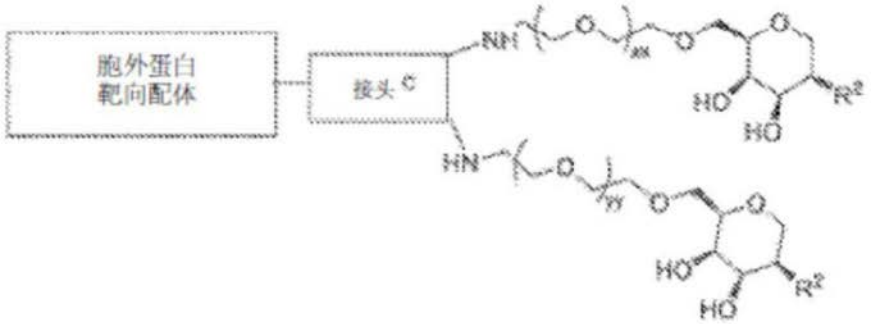
[0476] 

[0477] 或其双取代或三取代形式或其药学上可接受的盐,其中双取代或三取代是指与接头部分连接的另外的半乳糖衍生物的数量。在某些实施方式中,式II化合物选自:

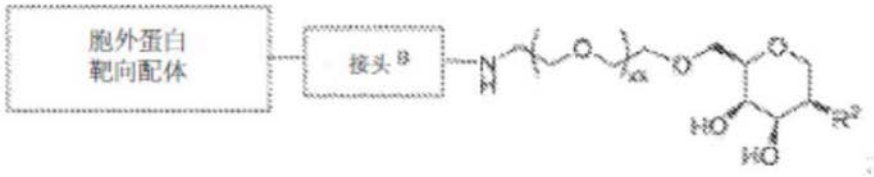




[0478]

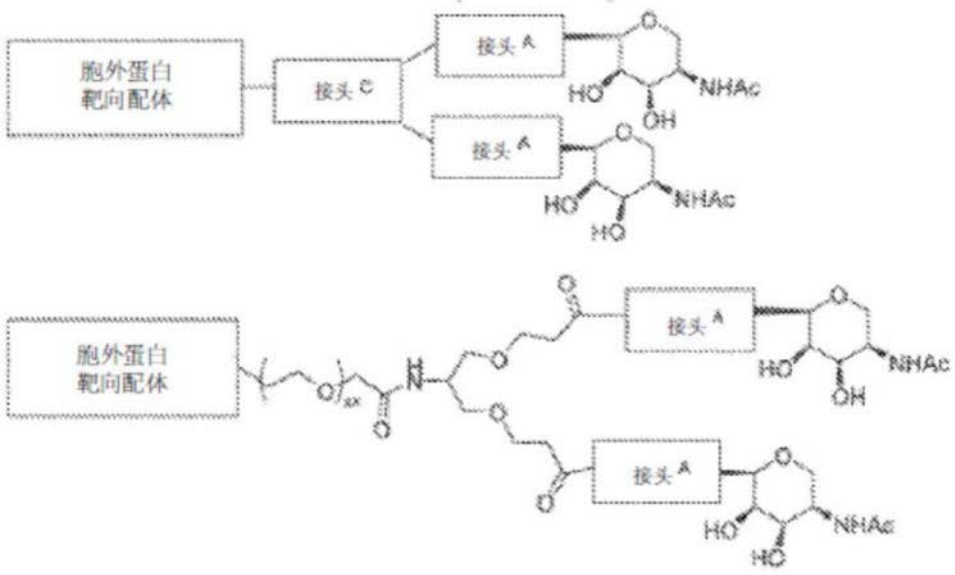




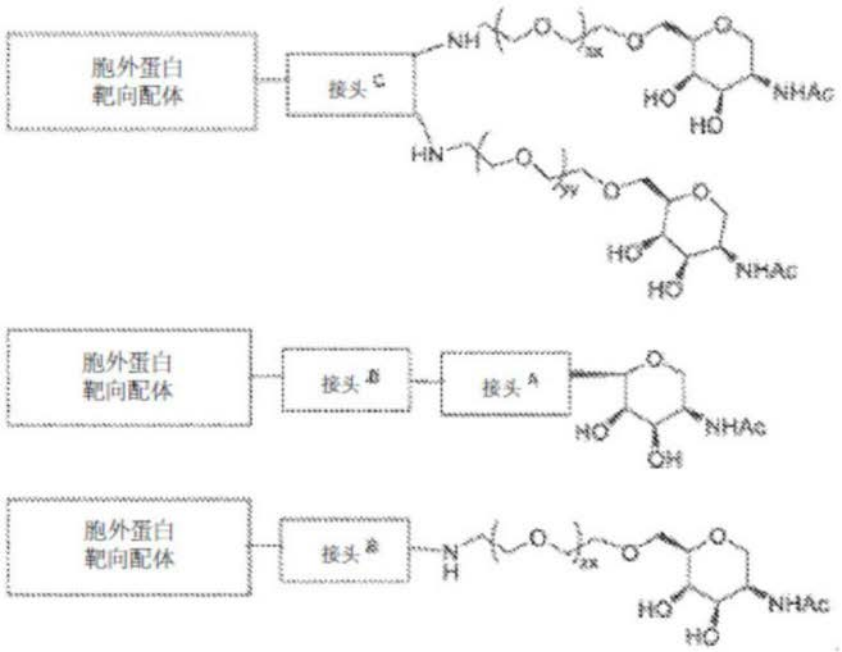


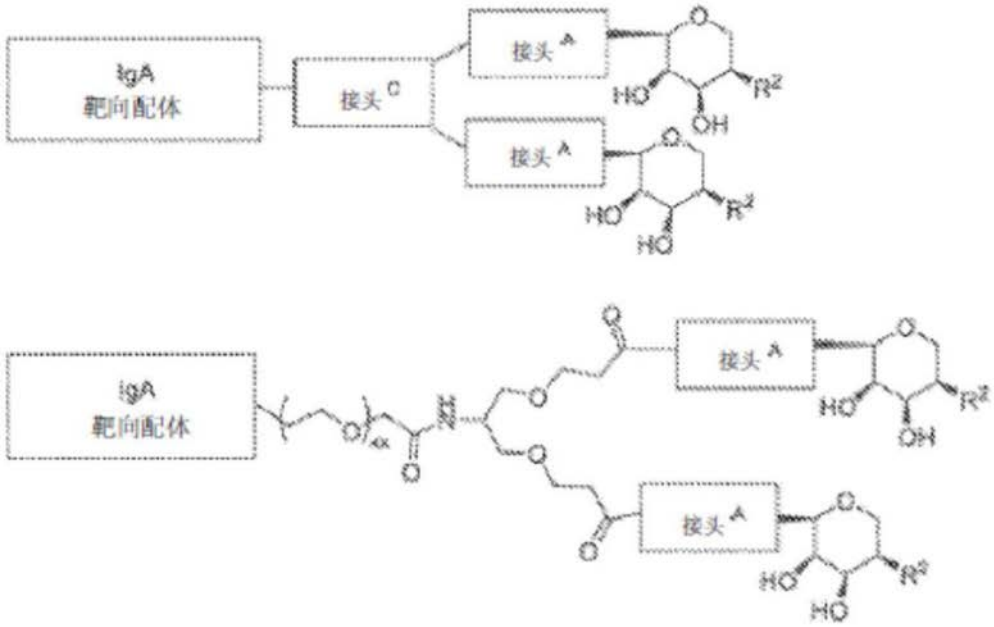
[0479] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^3、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

[0480] 在某些实施方式中,式II化合物选自:

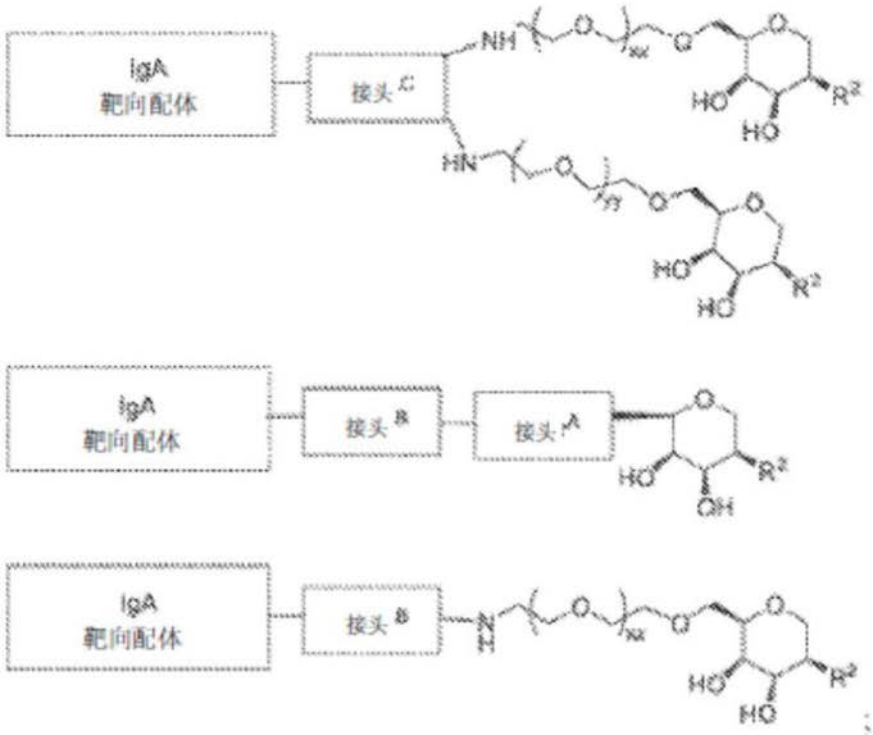

胞外蛋白
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 A
接头 A

[0481]


胞外蛋白
靶向配体
接头 C
胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A
胞外蛋白
靶向配体
接头 B

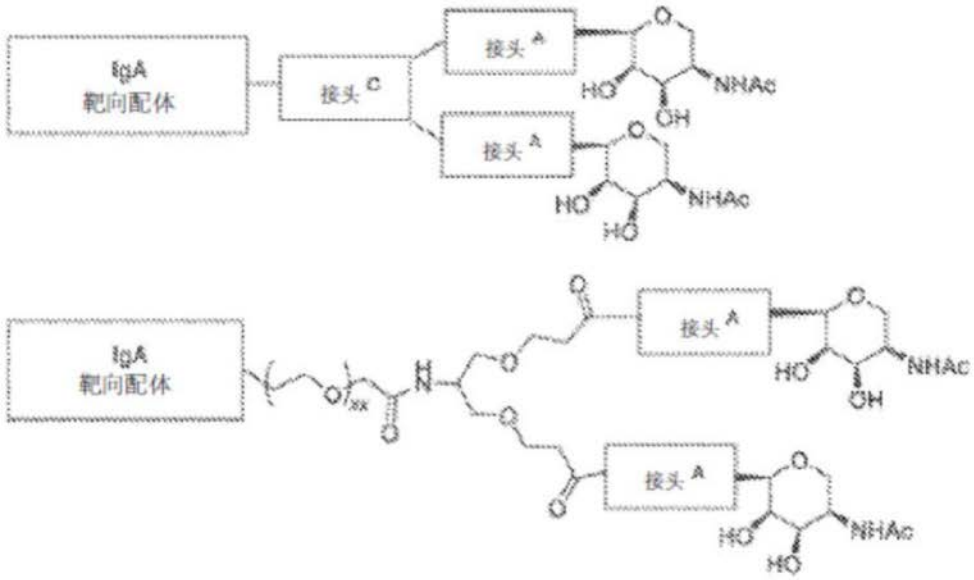


[0482]

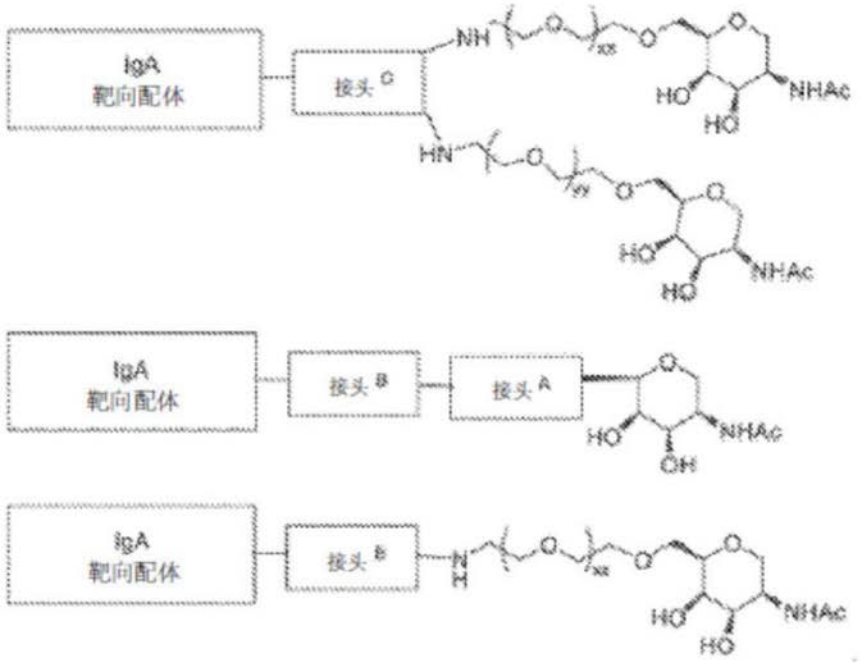


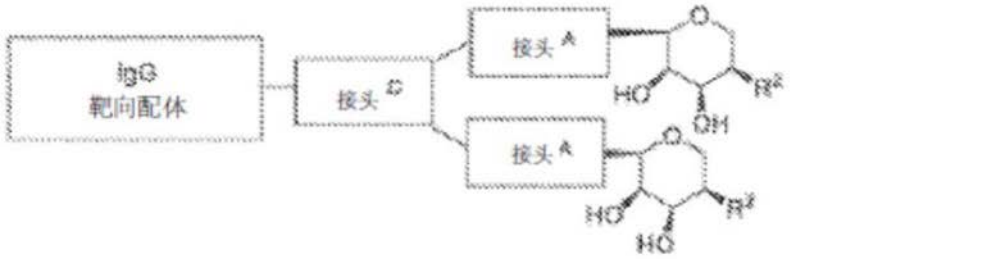
[0483] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^3、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

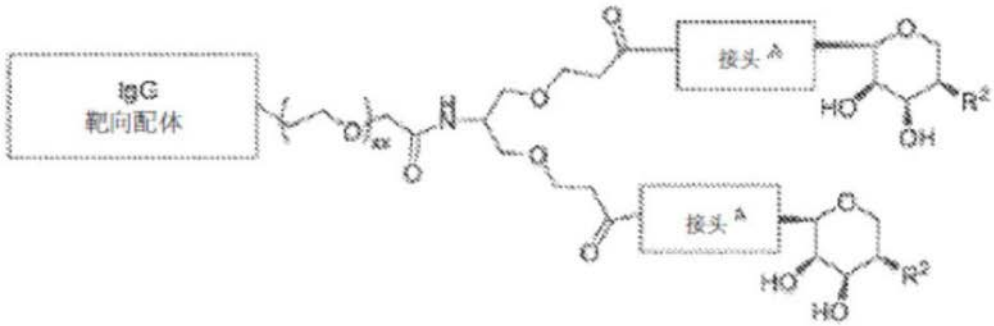
[0484] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


IgA
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
NHAc
NHAc
IgA
靶向配体
接头 A
接头 A
NHAc
NHAc

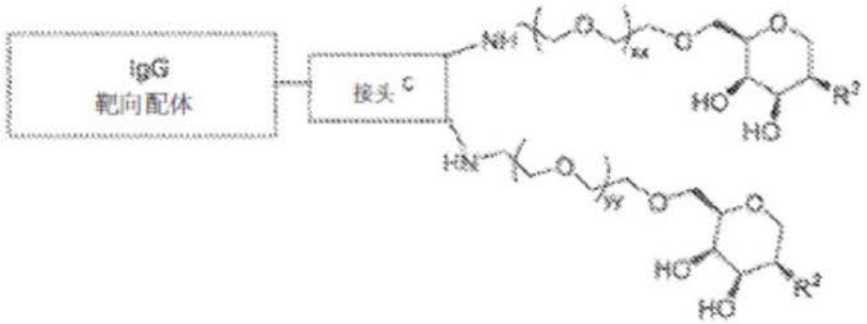
[0485]


IgA
靶向配体
接头 C
NH
HN
NHAc
NHAc
IgA
靶向配体
接头 B
接头 A
NHAc
IgA
靶向配体
接头 B
NHAc

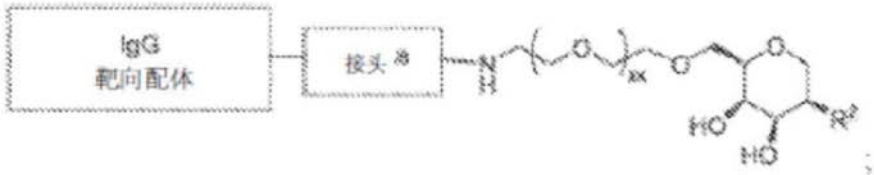




[0486]

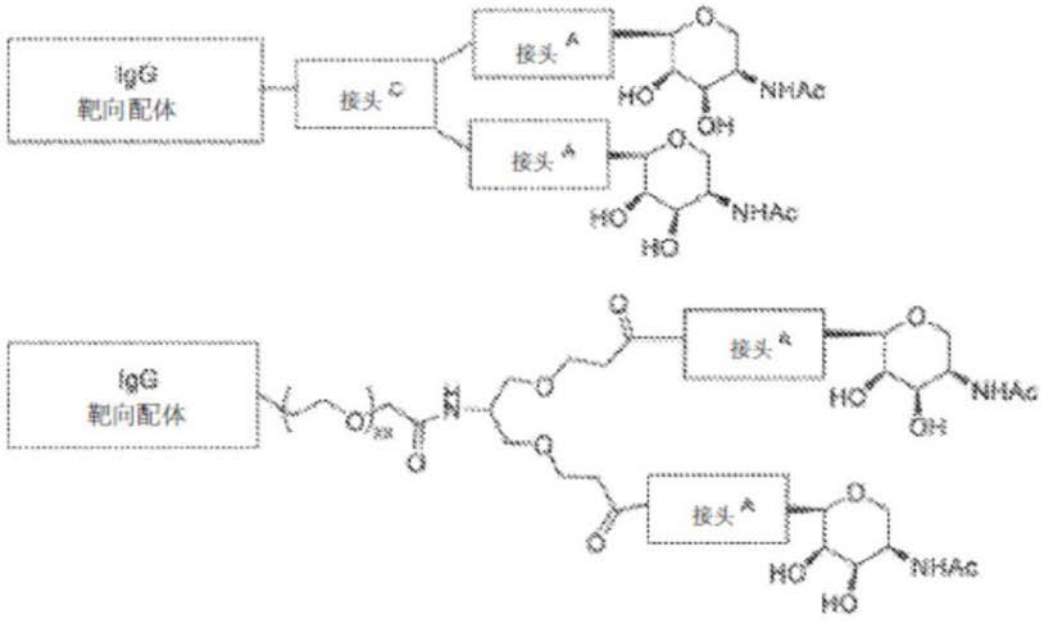




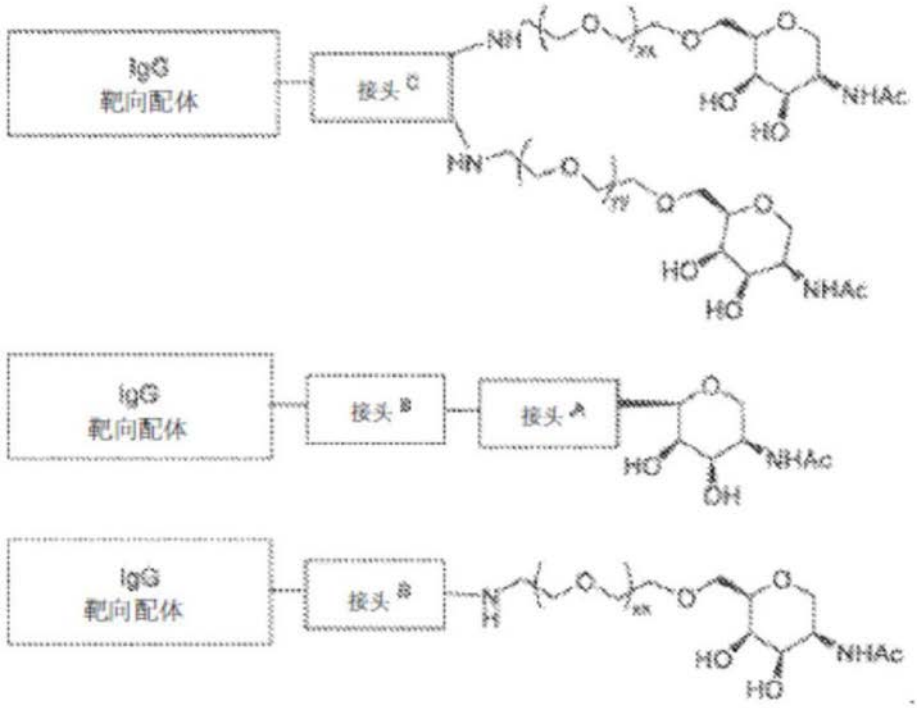


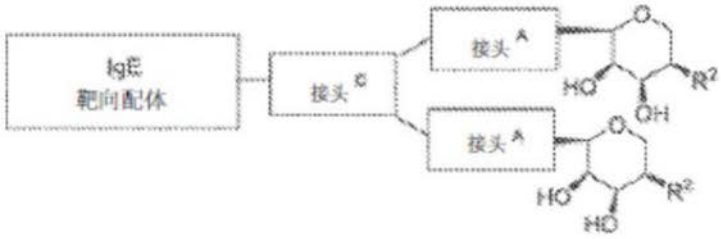
[0487] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^3、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

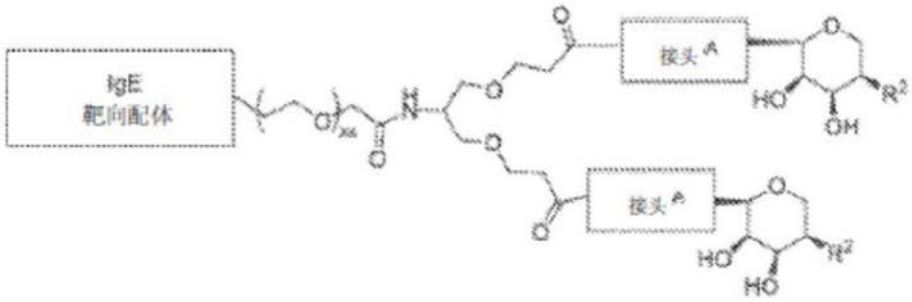
[0488] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


IgG
靶向配体
接头C
接头A
接头A
NHAc
OH
HO
IgG
靶向配体
接头A
接头A
NHAc
OH
HO

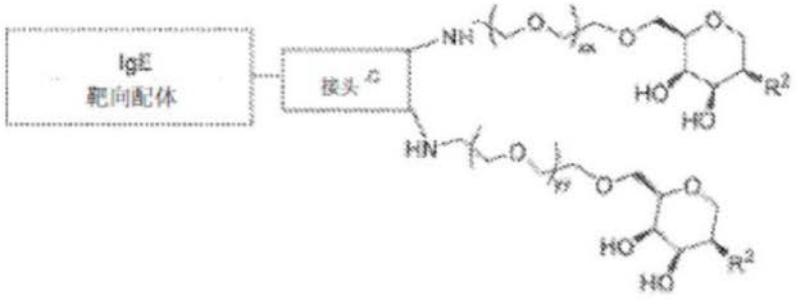
[0489]


IgG
靶向配体
接头C
NH
NHAc
HO
IgG
靶向配体
接头B
接头A
NHAc
OH
HO
IgG
靶向配体
接头B
NHAc
HO

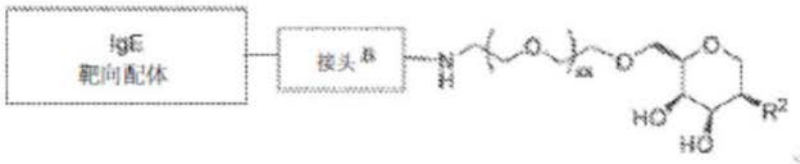




[0490]

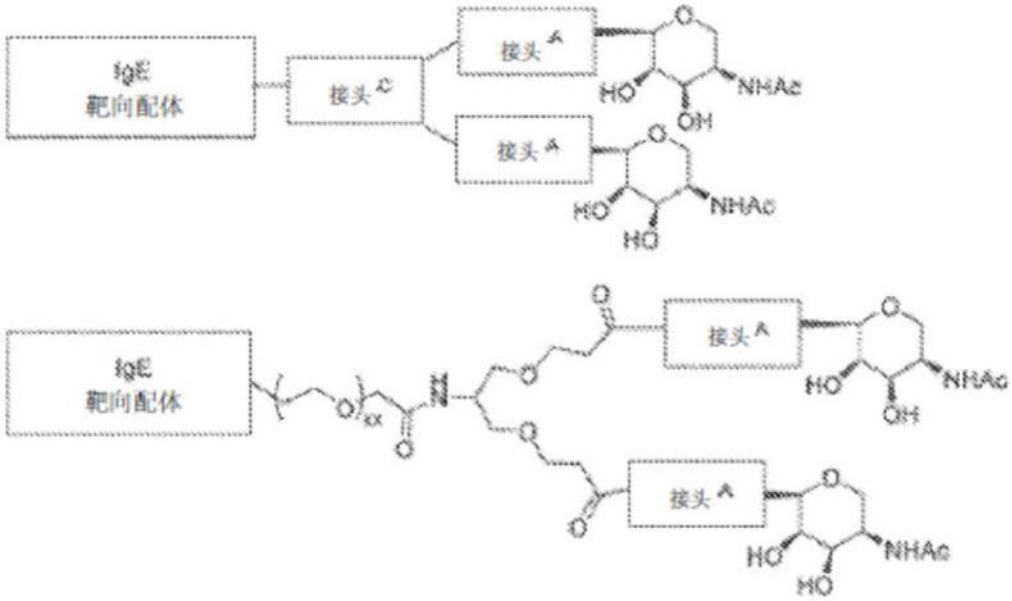




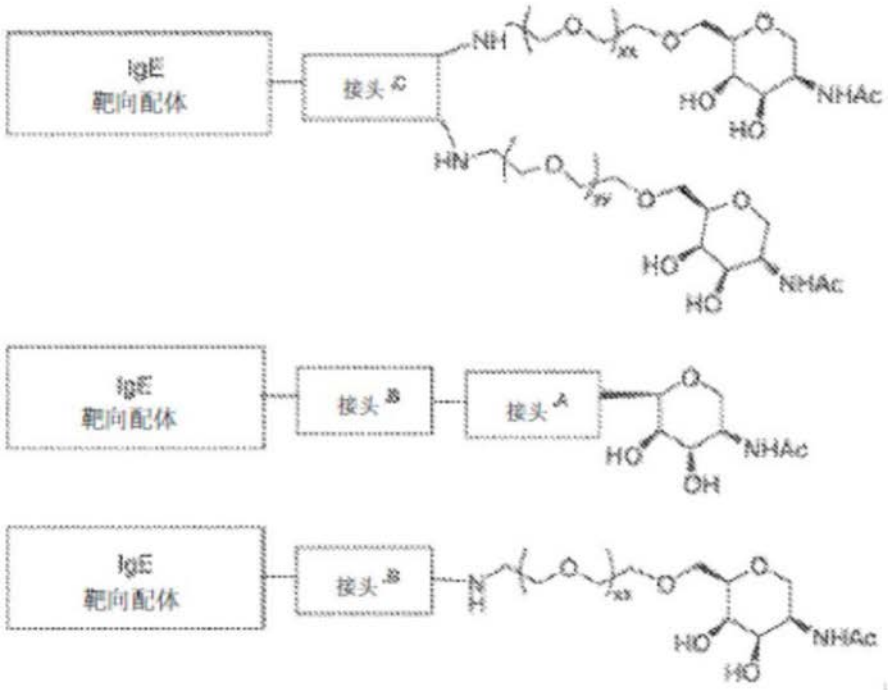


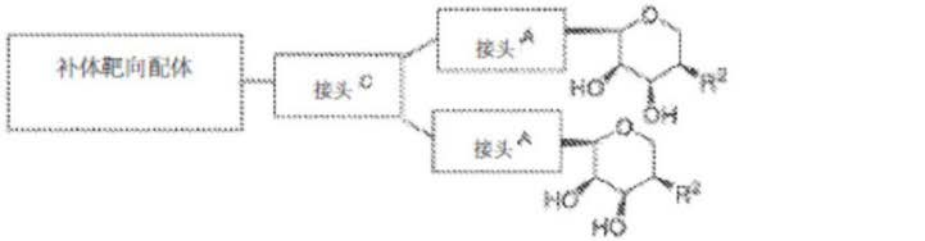
[0491] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^3、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

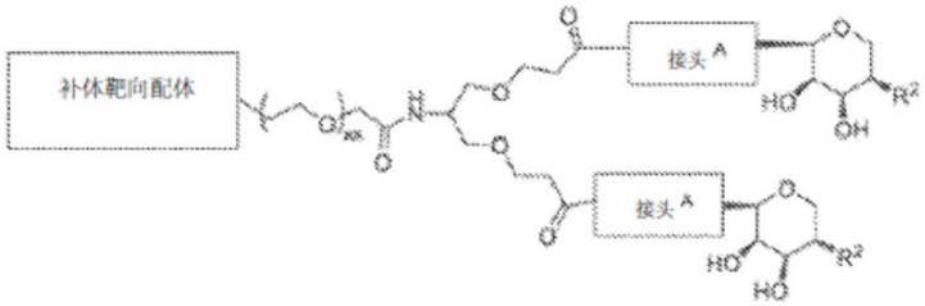
[0492] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


IgE
靶向配体
接头C
接头A
接头A
HO
NHAc
OH
HO
HO
NHAc
IgE
靶向配体
接头A
接头A
HO
NHAc
OH
HO
NHAc
HO

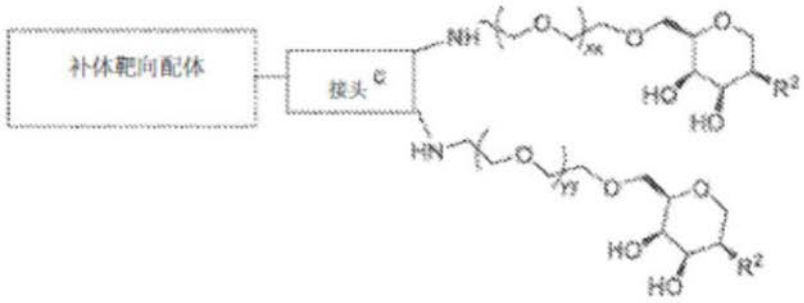
[0493]


IgE
靶向配体
接头C
NH
HO
NHAc
HO
HN
HO
NHAc
HO
IgE
靶向配体
接头B
接头A
HO
NHAc
OH
IgE
靶向配体
接头B
HO
NHAc
HO

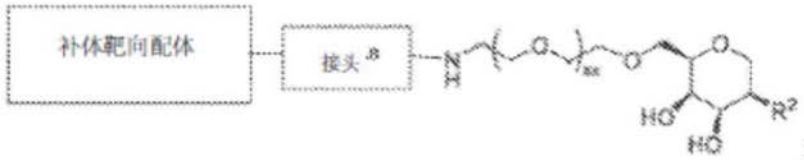




[0494]

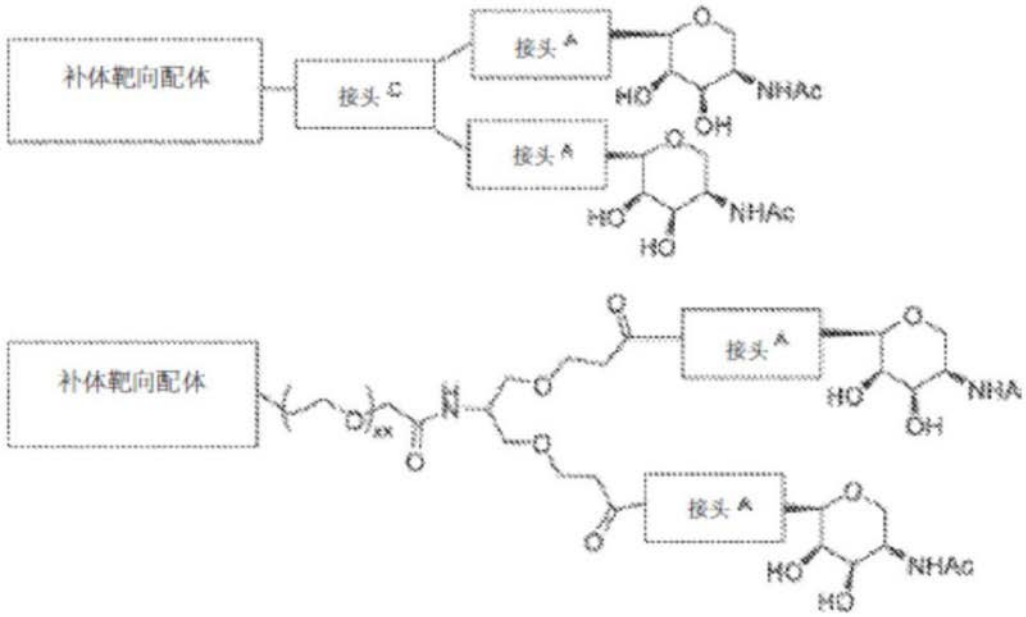




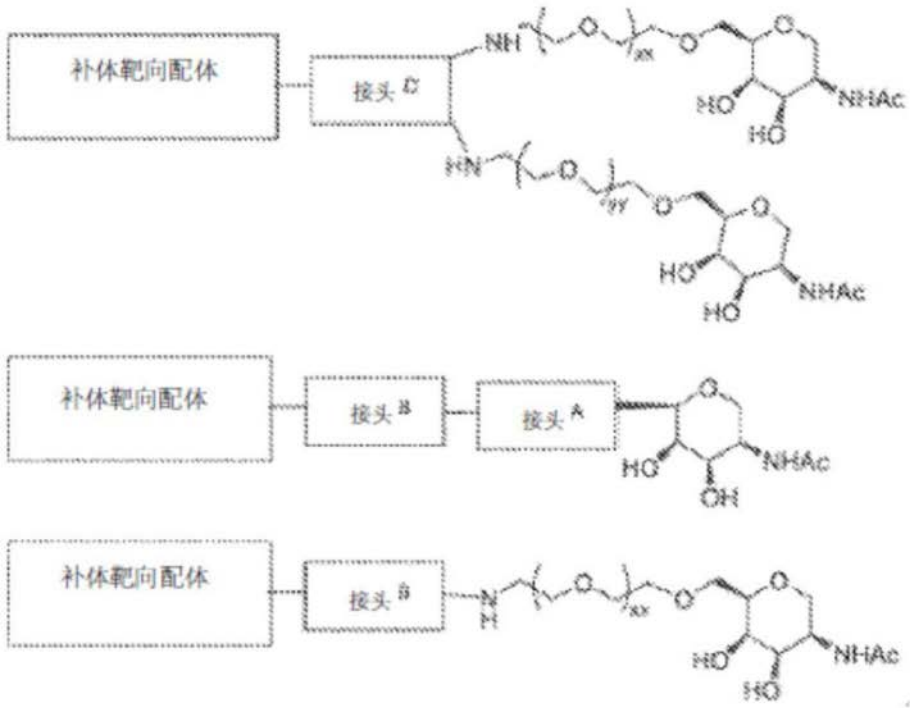


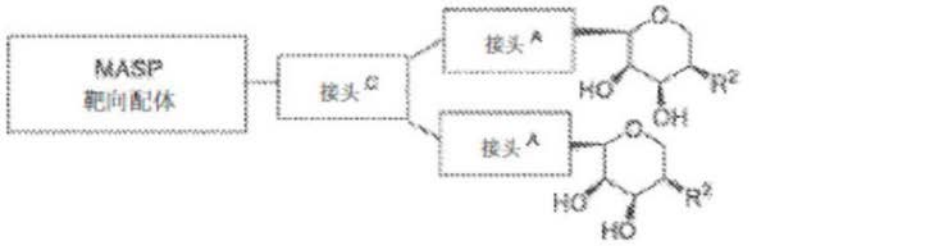
[0495] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^3、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

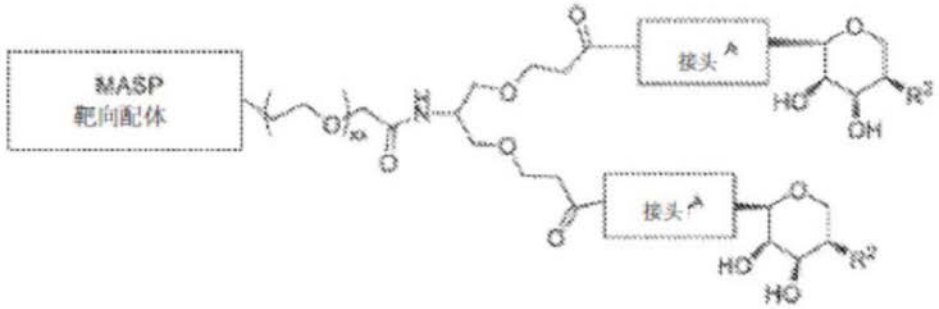
[0496] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


补体靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
HO
NHAc
OH
HO
HO
NHAc
补体靶向配体
接头 A
接头 A
HO
NHAc
OH
HO
NHAc
HO

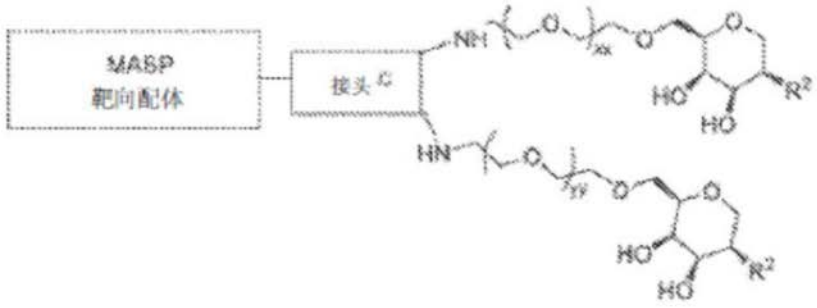
[0497]


补体靶向配体
接头 D
NH
HO
NHAc
HO
HN
HO
NHAc
HO
补体靶向配体
接头 B
接头 A
HO
NHAc
OH
补体靶向配体
接头 B
N
H
HO
NHAc
HO





[0498]

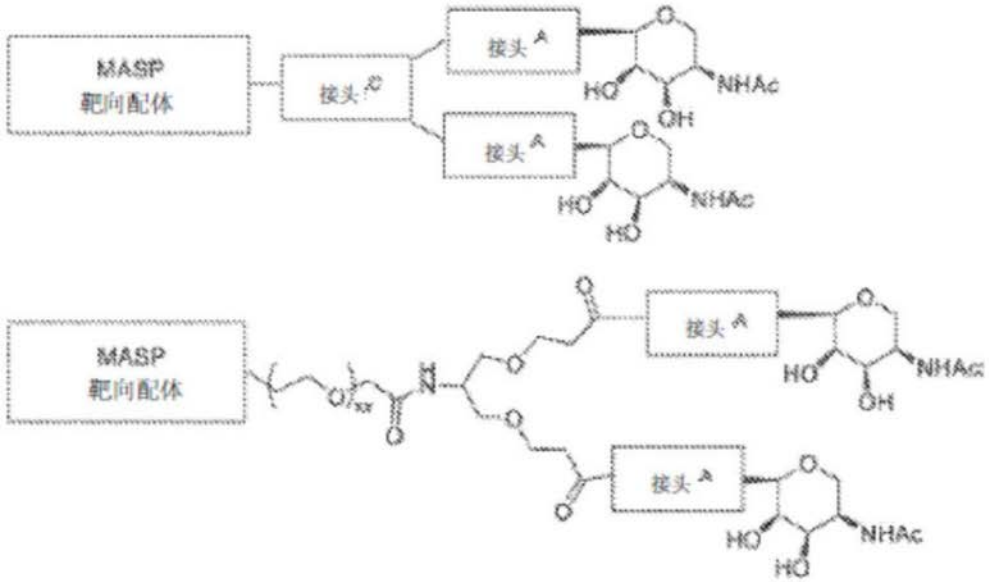




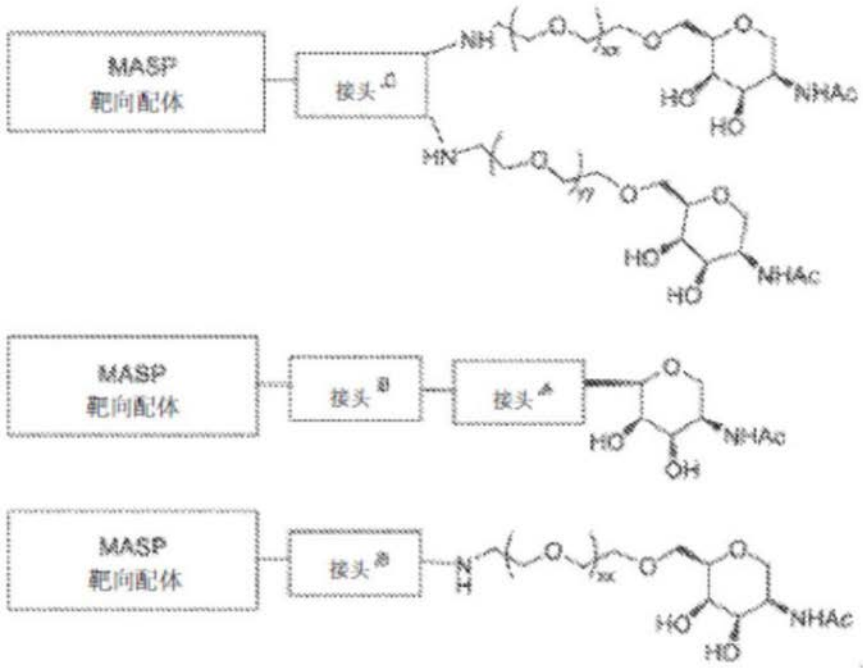


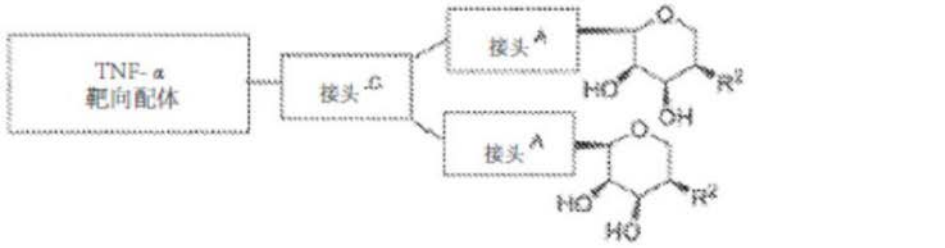
[0499] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^3、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

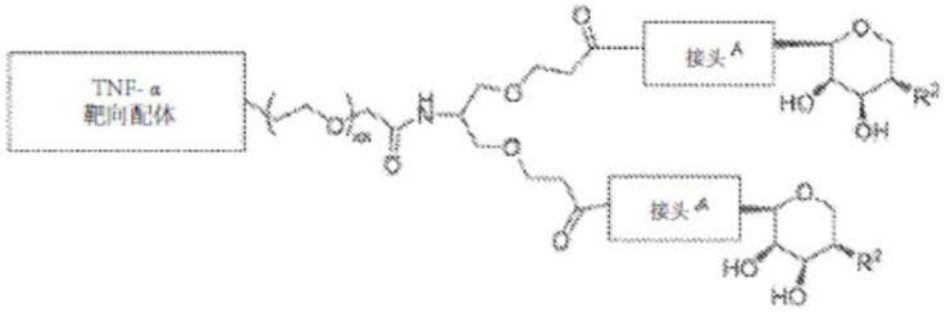
[0500] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


MASP
靶向配体
接头C
接头A
接头A
NHAc
NHAc
MASP
靶向配体
接头A
接头A
NHAc
NHAc

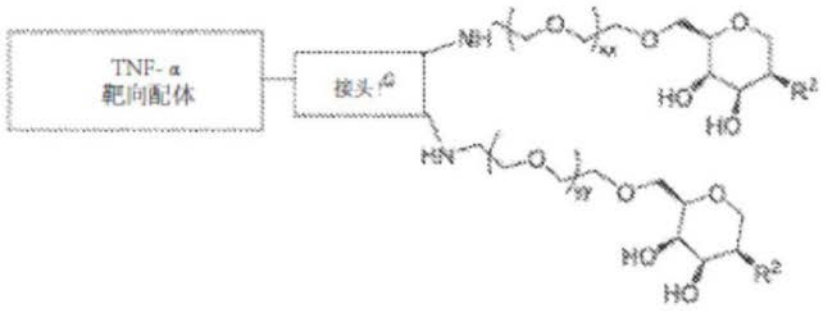
[0501]


MASP
靶向配体
接头C
NH
HN
NHAc
NHAc
MASP
靶向配体
接头B
接头A
NHAc
MASP
靶向配体
接头B
NH
NHAc

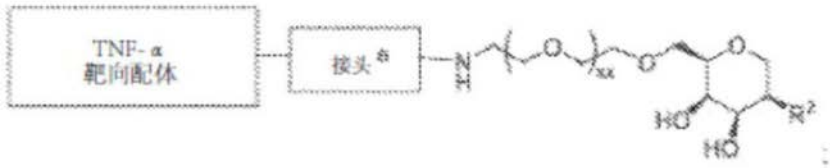




[0502]

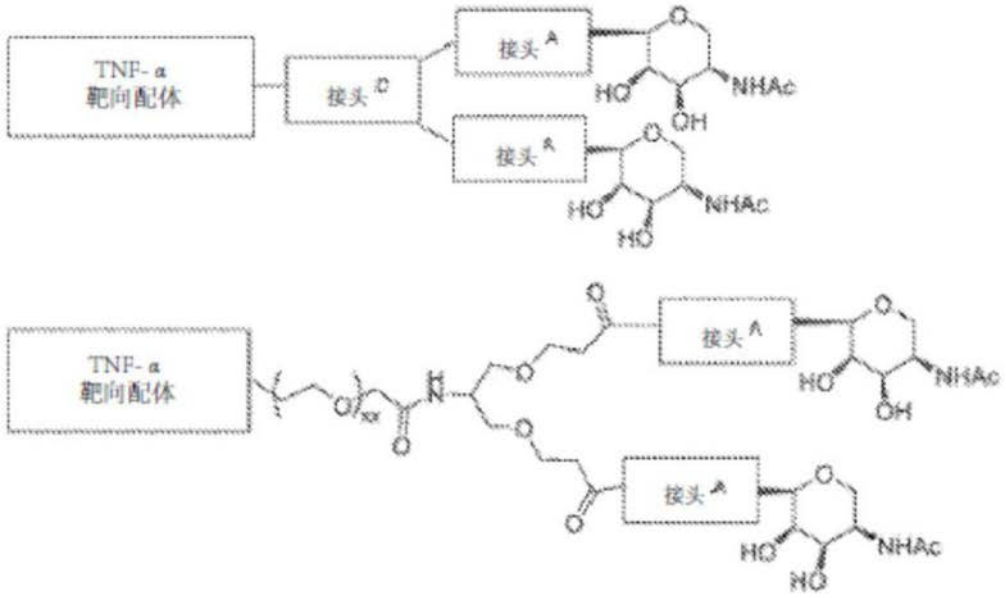




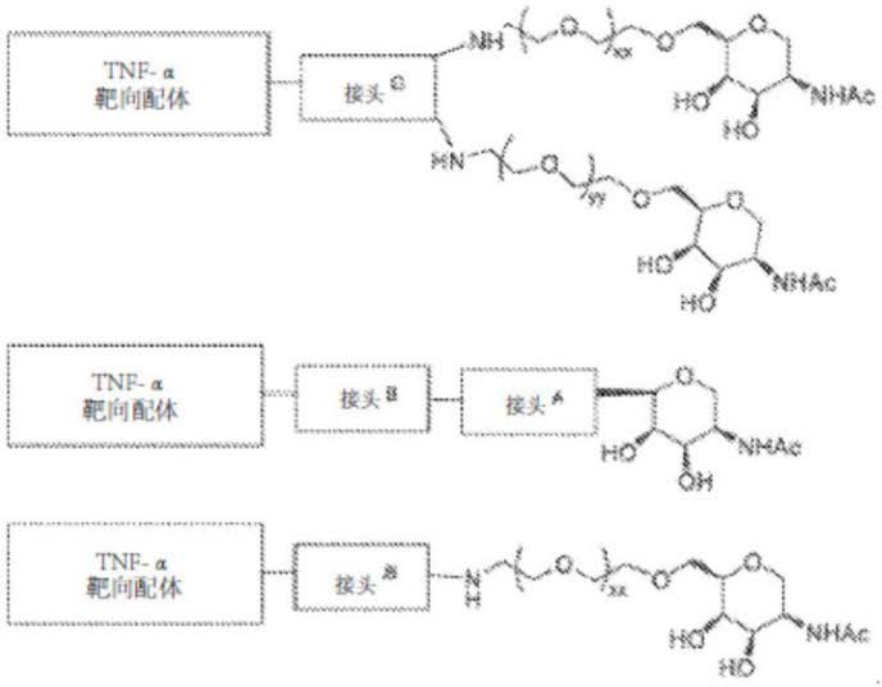


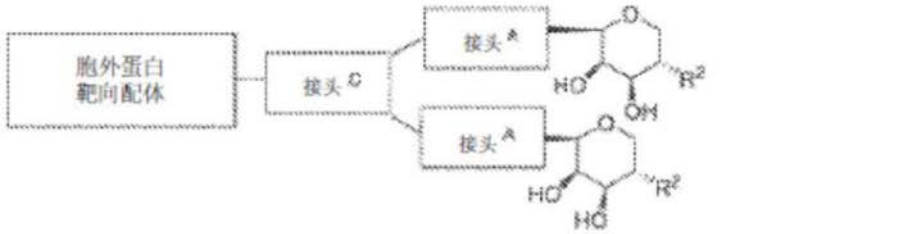
[0503] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^3、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

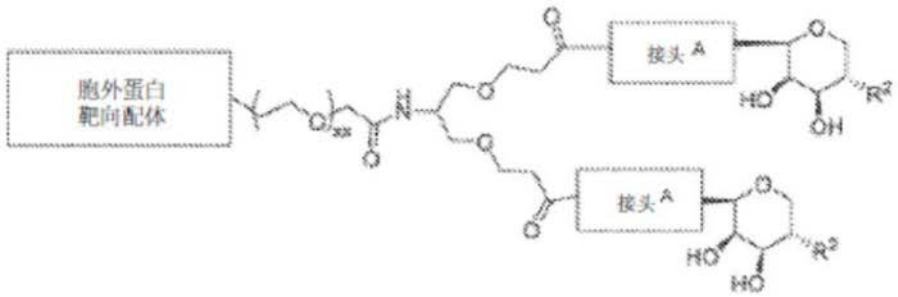
[0504] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


TNF-α
靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A
NHAc
HO
OH
HO
TNF-α
靶向配体
接头 A
接头 A
NHAc
HO
OH
HO

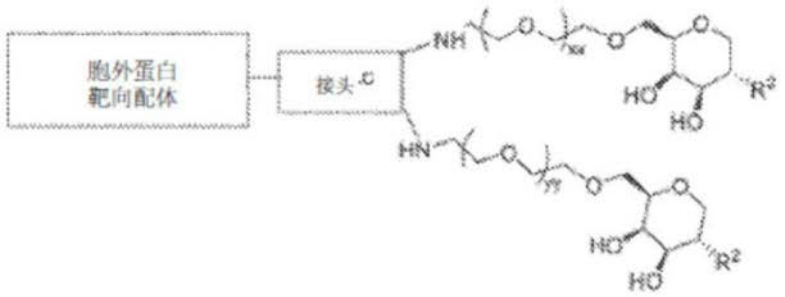
[0505]


TNF-α
靶向配体
接头 G
NH
HN
NHAc
HO
HO
TNF-α
靶向配体
接头 B
接头 A
NHAc
HO
OH
TNF-α
靶向配体
接头 M
NHAc
HO
HO

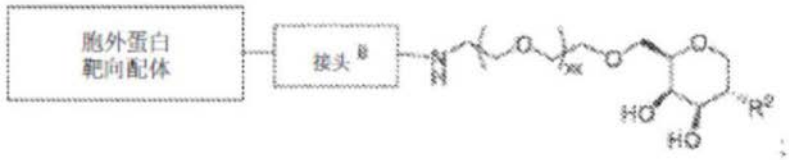




[0506]

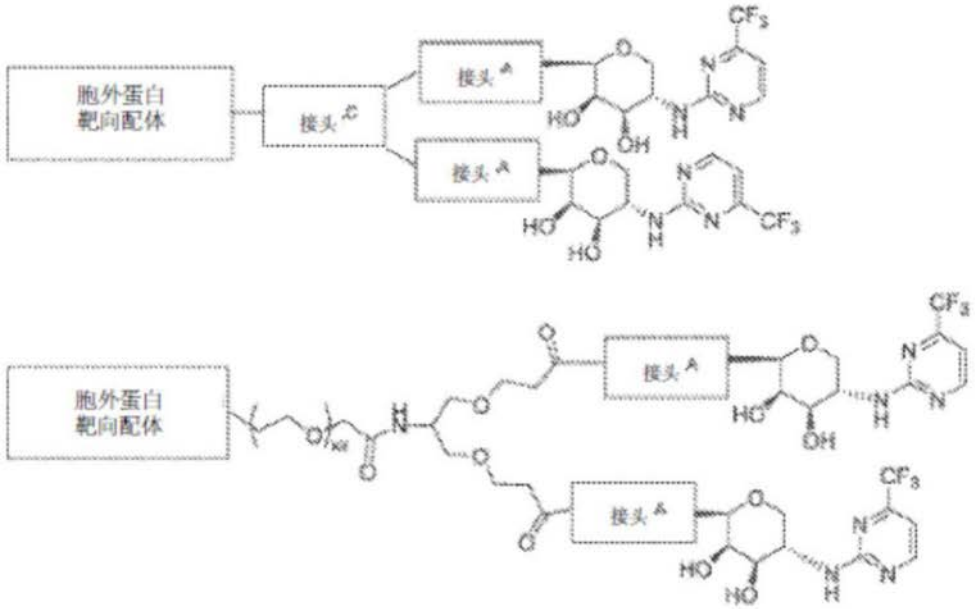




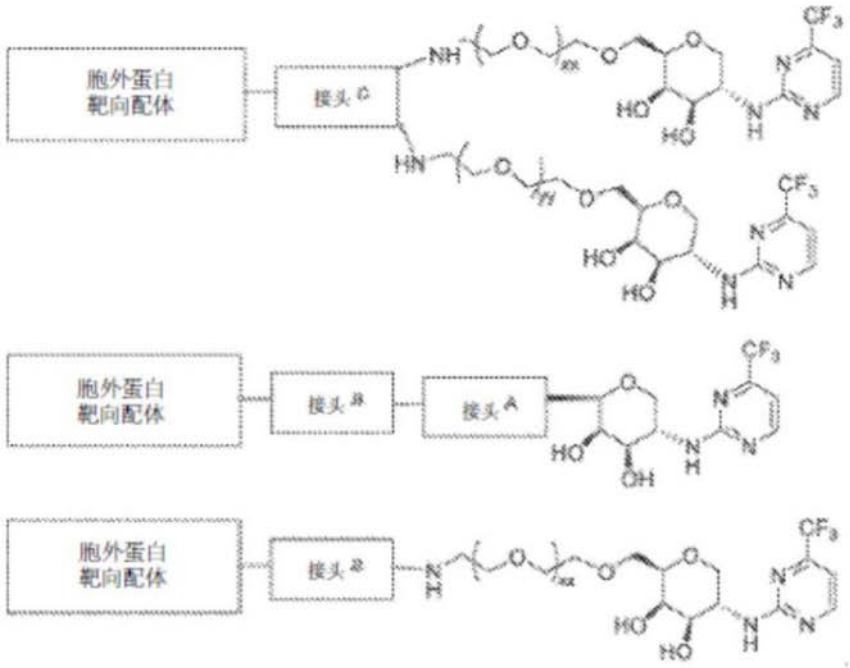


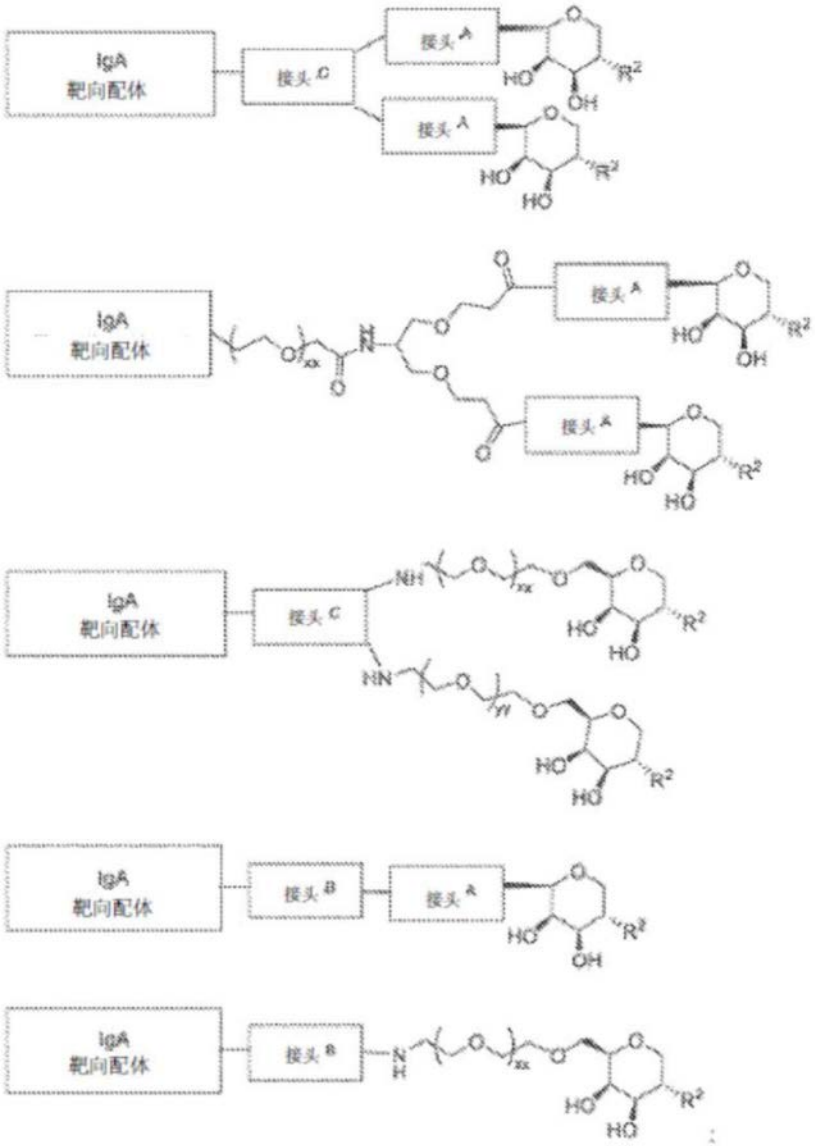
[0507] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^{10}、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

[0508] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


胞外蛋白
靶向配体
接头C
接头A
接头A
胞外蛋白
靶向配体
接头A
接头A

[0509]

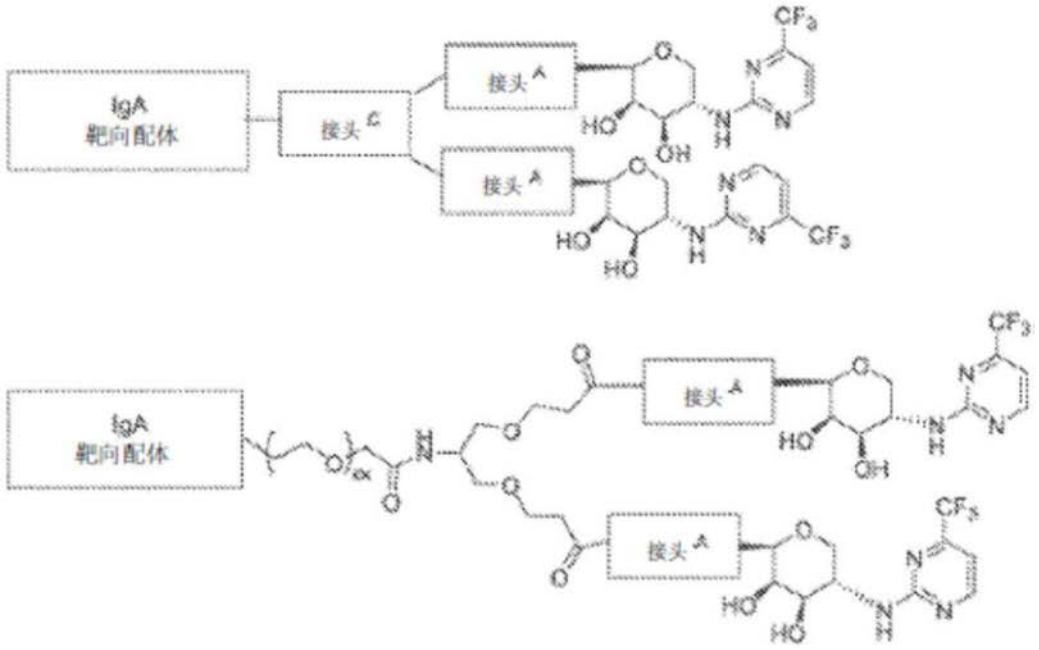

胞外蛋白
靶向配体
接头C
胞外蛋白
靶向配体
接头B
接头A
胞外蛋白
靶向配体
接头B



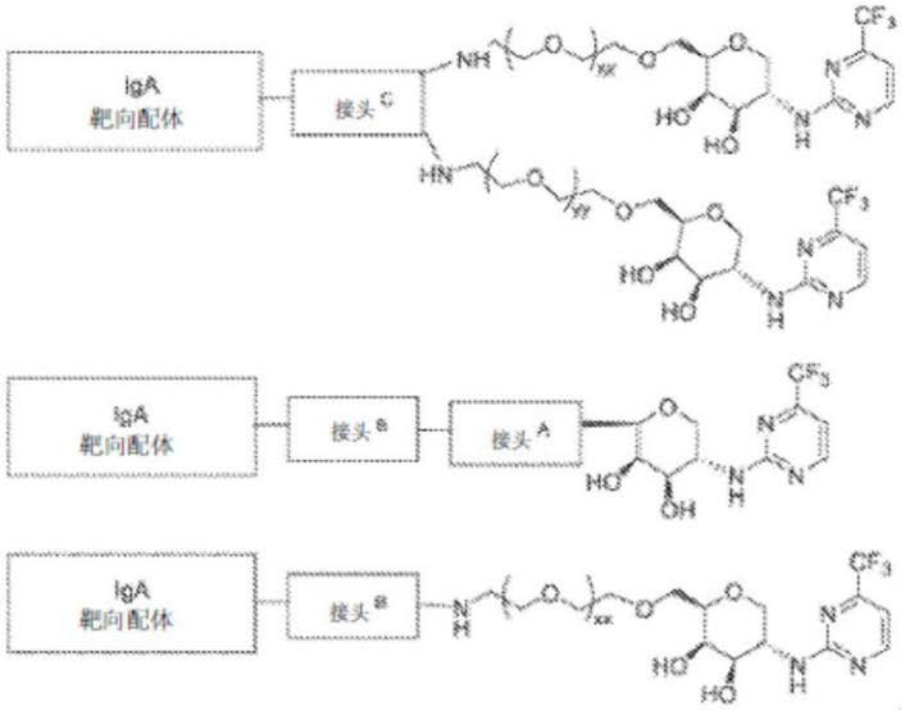
[0510]

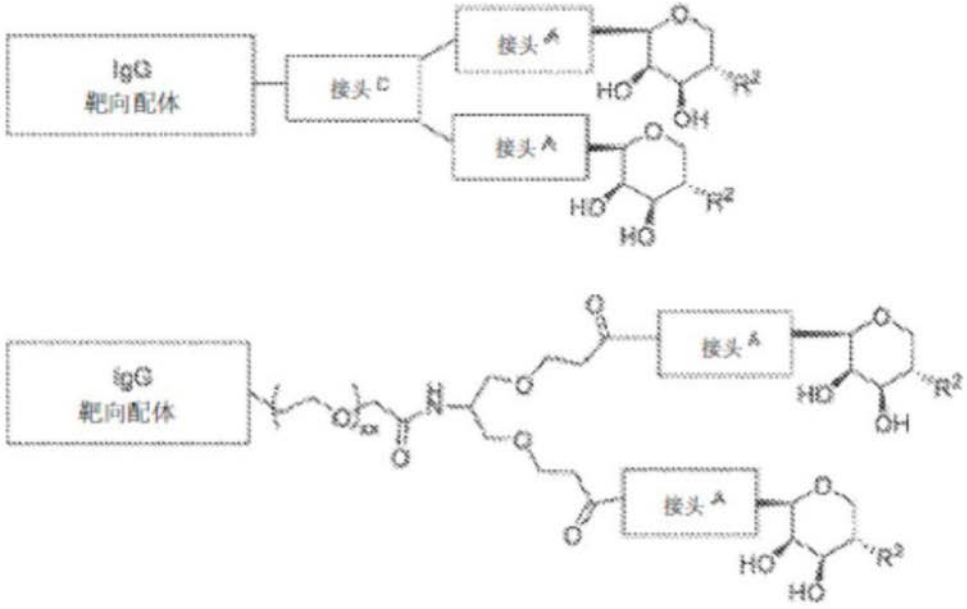
[0511] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^{10}、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

[0512] 在某些实施方式中,式II化合物选自:

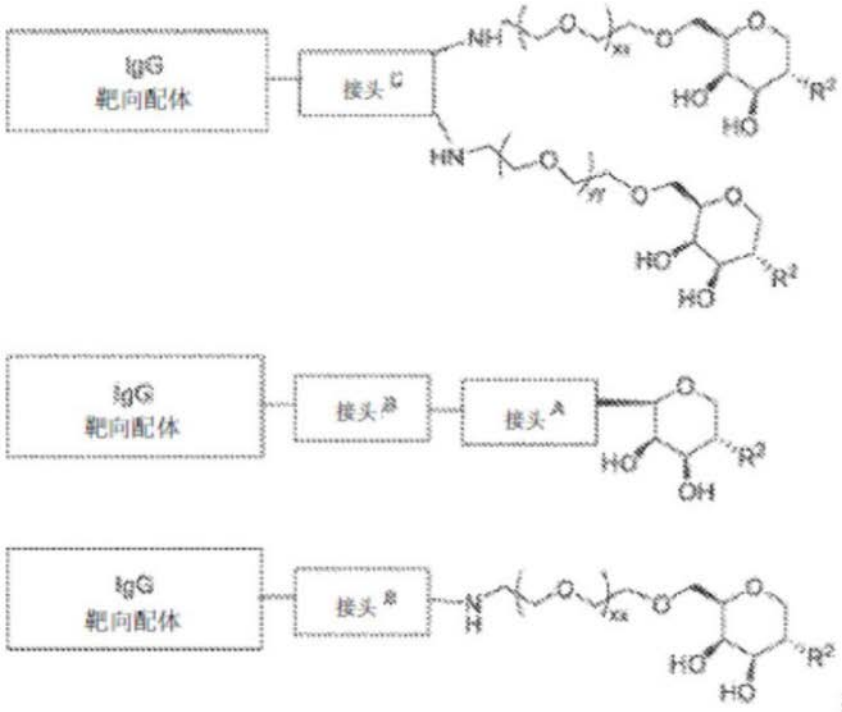

IgA
靶向配体
接头C
接头A
接头A
IgA
靶向配体
接头A
接头A

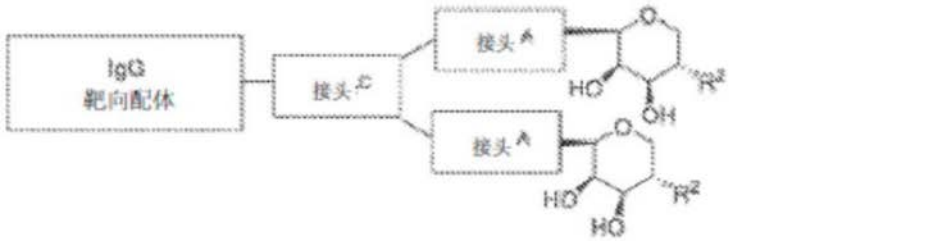
[0513]

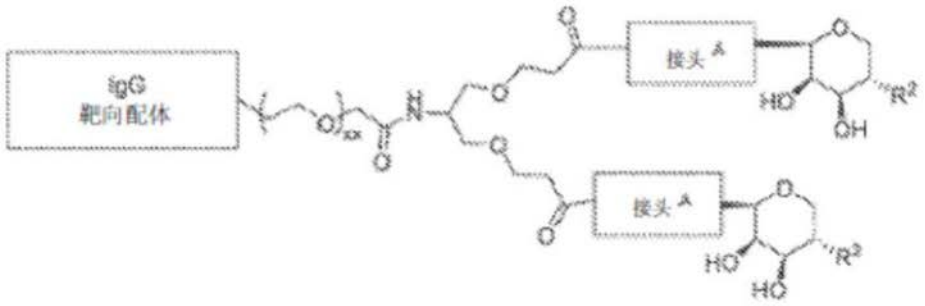

IgA
靶向配体
接头C
IgA
靶向配体
接头B
接头A
IgA
靶向配体
接头B


IgG
靶向配体
接头C
接头A
接头A
IgG
靶向配体
接头A
接头A

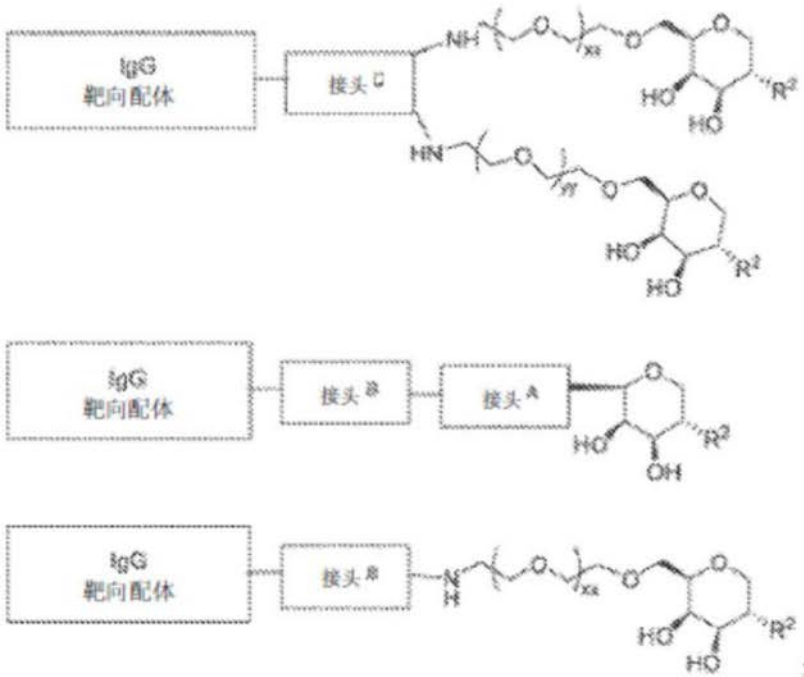
[0514]


IgG
靶向配体
接头C
IgG
靶向配体
接头B
接头A
IgG
靶向配体
接头B



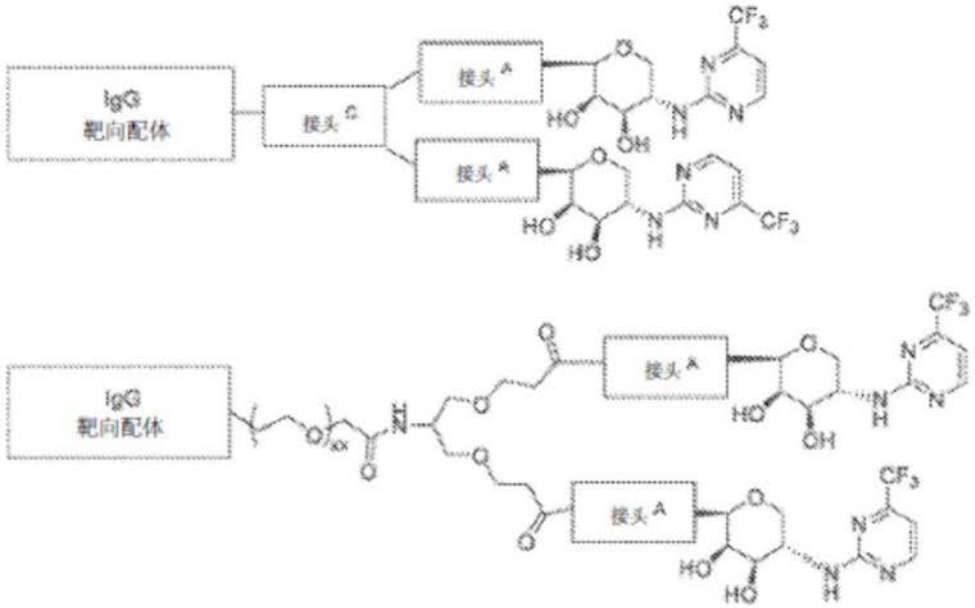


[0515]

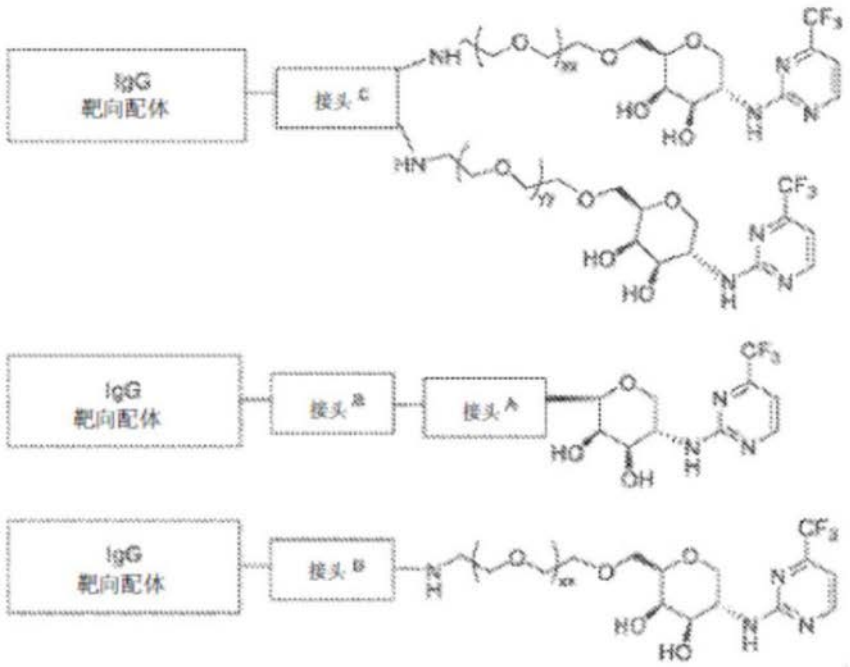


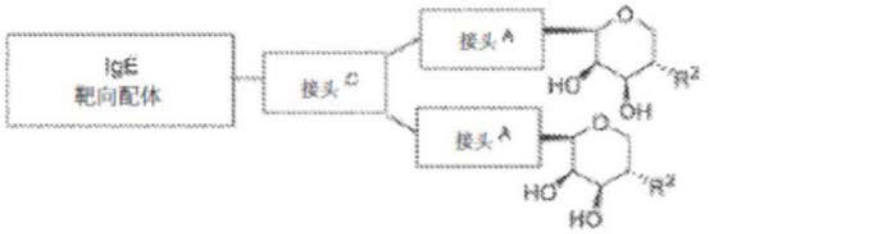
[0516] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^{10}、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

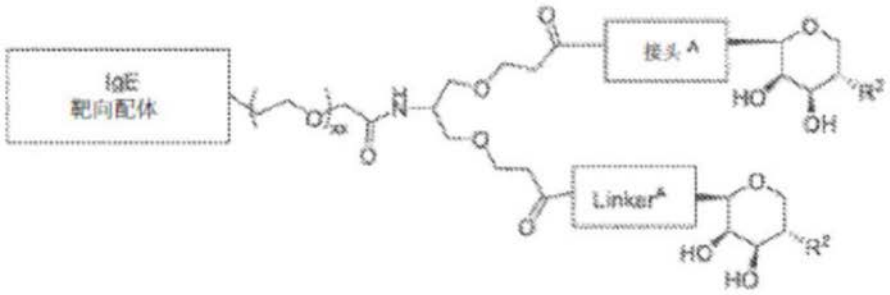
[0517] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


IgG
靶向配体
接头C
接头A
接头A
IgG
靶向配体
接头A
接头A

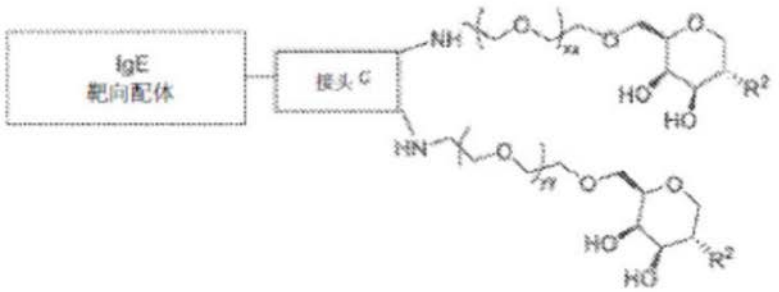
[0518]


IgG
靶向配体
接头C
IgG
靶向配体
接头B
接头A
IgG
靶向配体
接头B

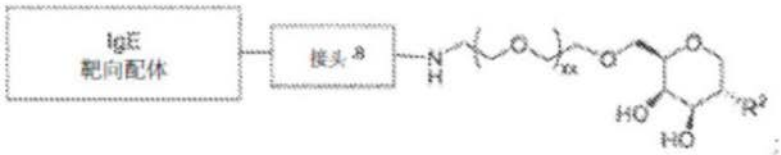




[0519]

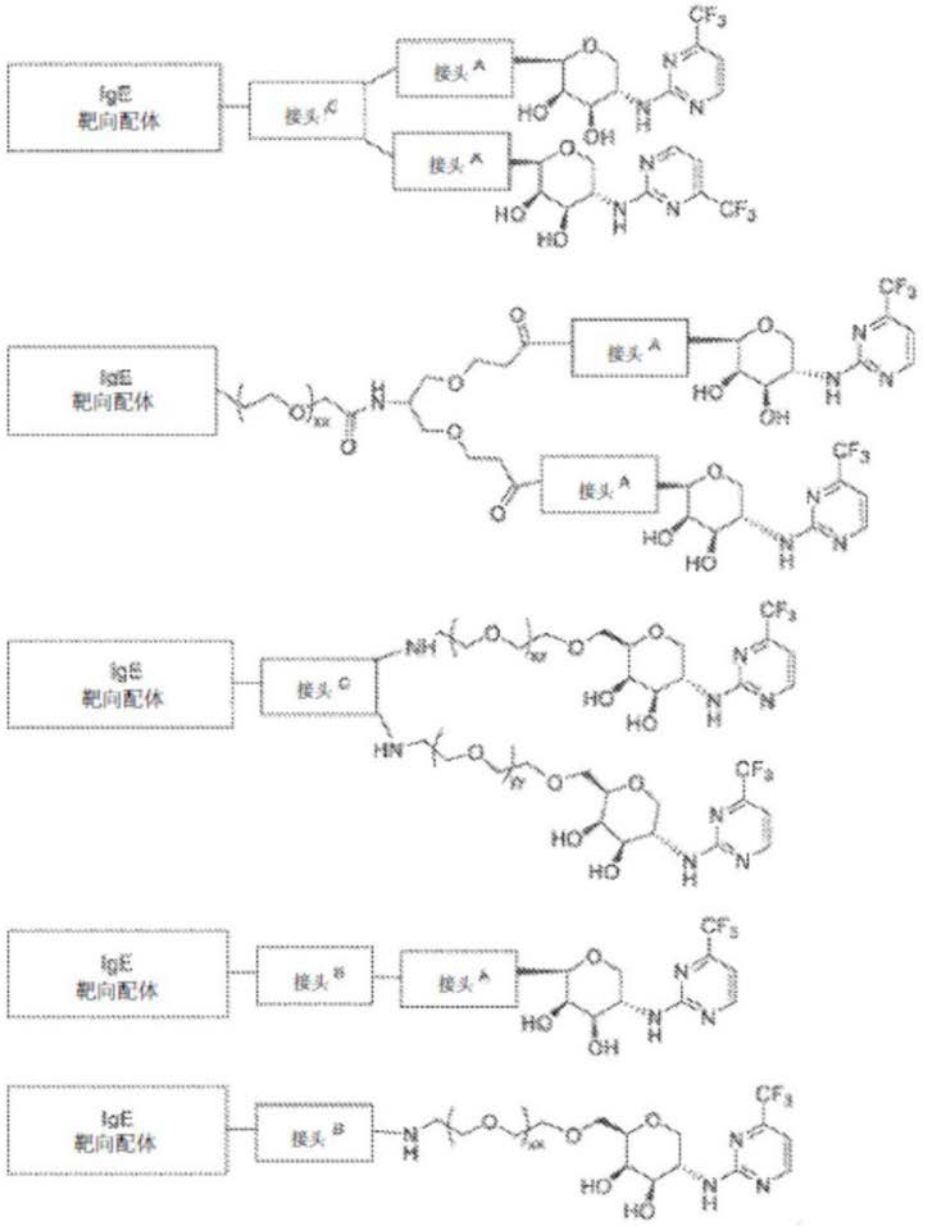






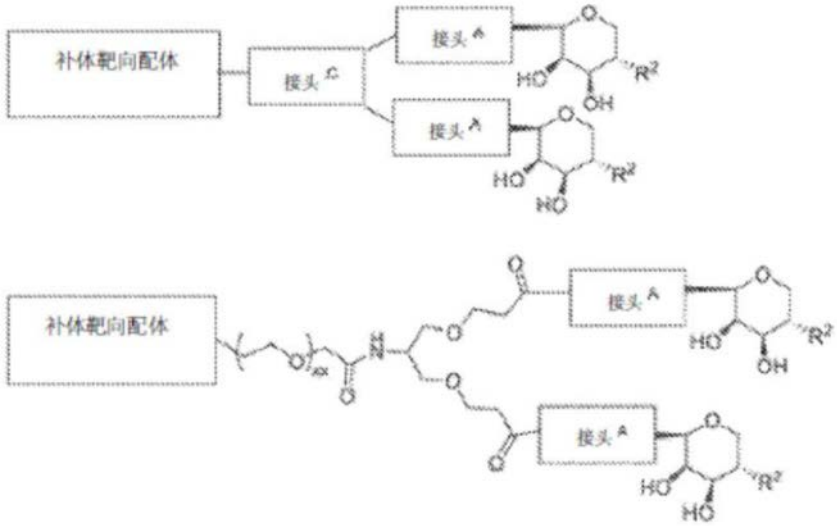
[0520] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^{10}、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

[0521] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


IgE
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
IgE
靶向配体
接头 A
接头 A

[0522]

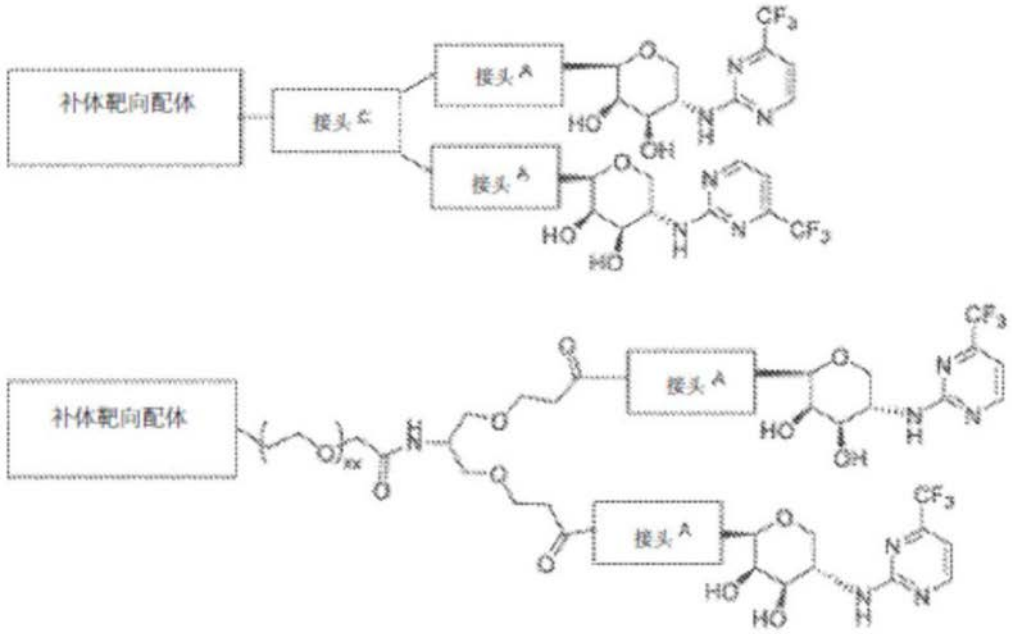
IgE
靶向配体
接头 C
IgE
靶向配体
接头 B
接头 A
IgE
靶向配体
接头 B



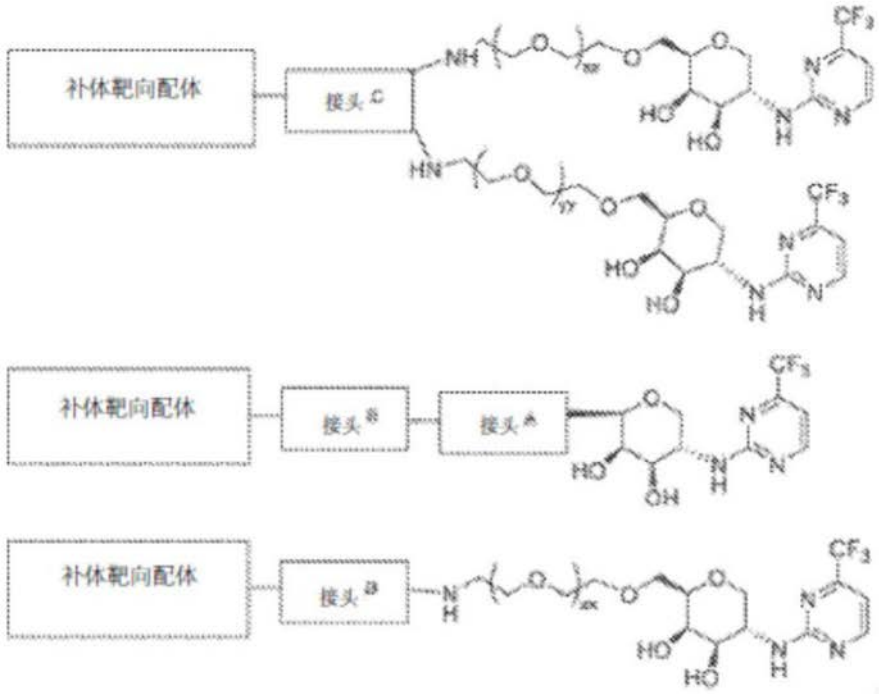
[0523]

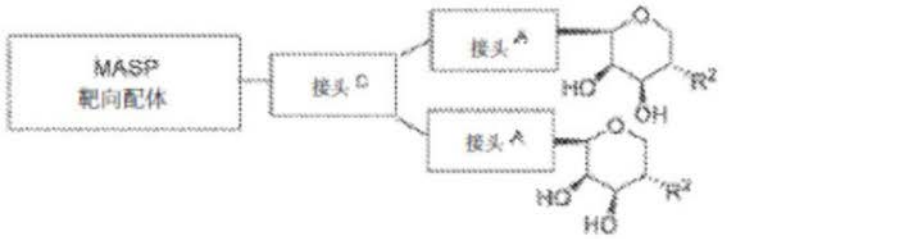
[0524] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^{10}、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

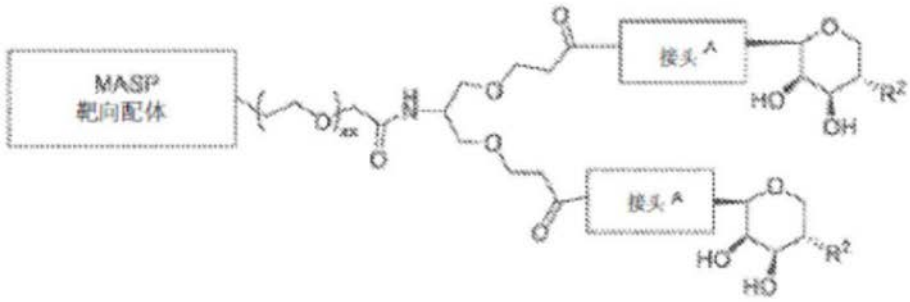
[0525] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


补体靶向配体
接头C
接头A
接头A
补体靶向配体
接头A
接头A

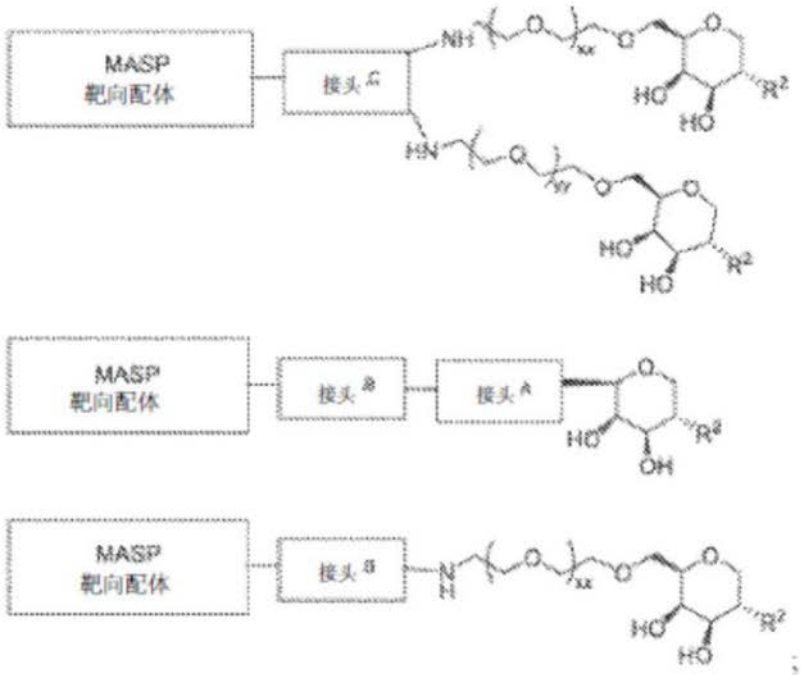
[0526]


补体靶向配体
接头C
补体靶向配体
接头B
接头A
补体靶向配体
接头B



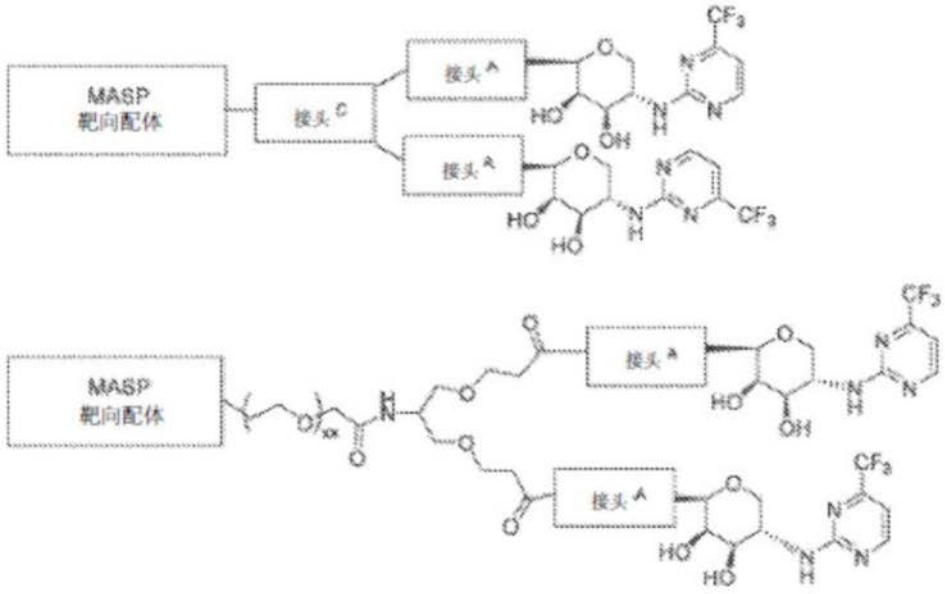


[0527]



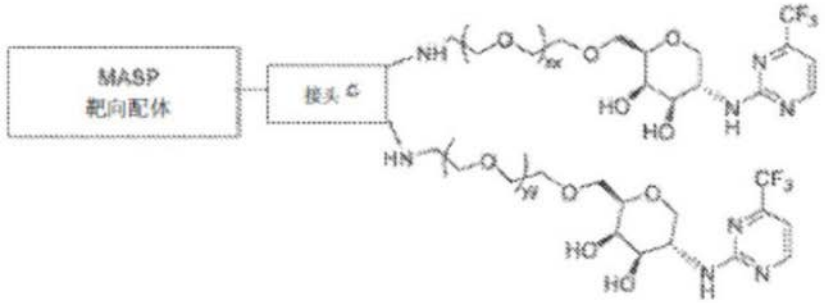
[0528] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^{10}、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

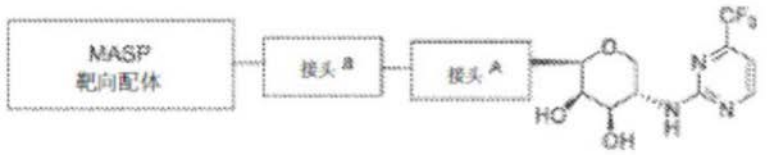
[0529] 在某些实施方式中,式II化合物选自:

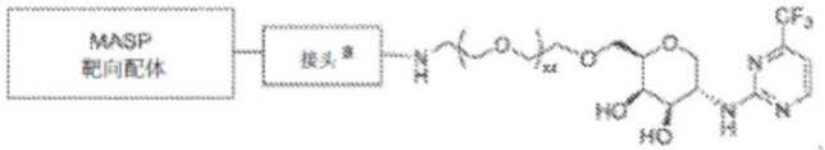

MASP
靶向配体
接头C
接头A
接头A

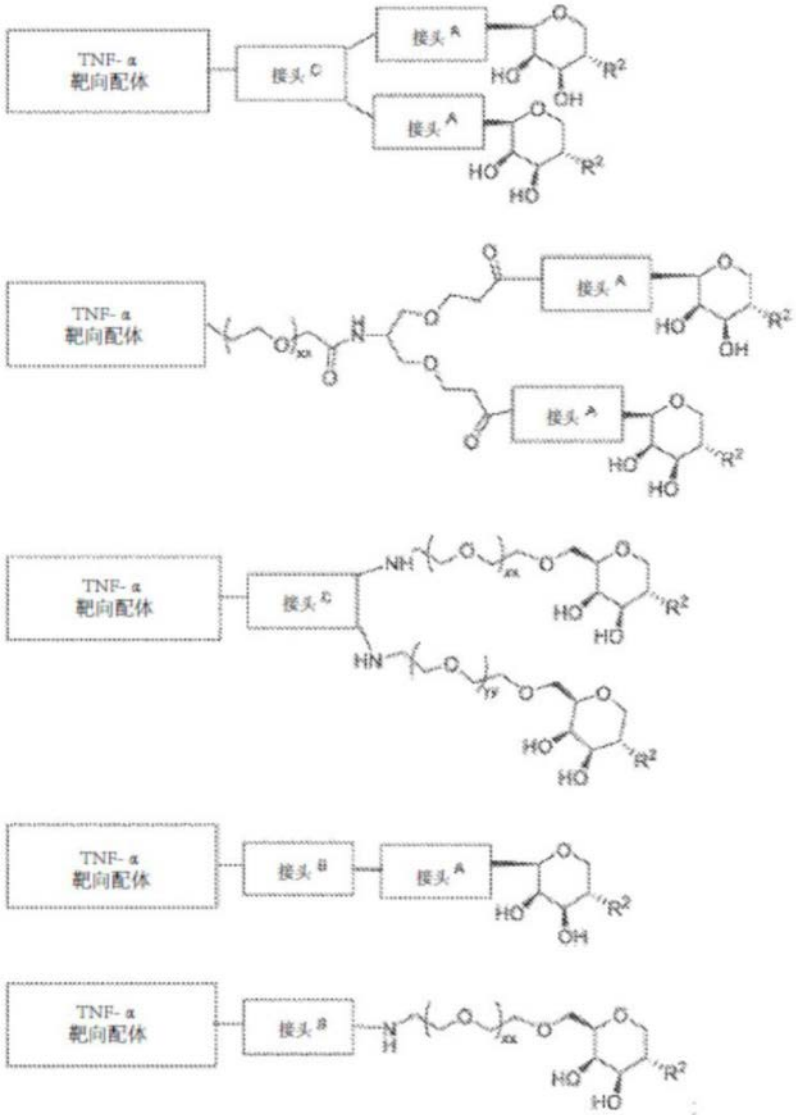
MASP
靶向配体
接头A
接头A

[0530]


MASP
靶向配体
接头C


MASP
靶向配体
接头B
接头A

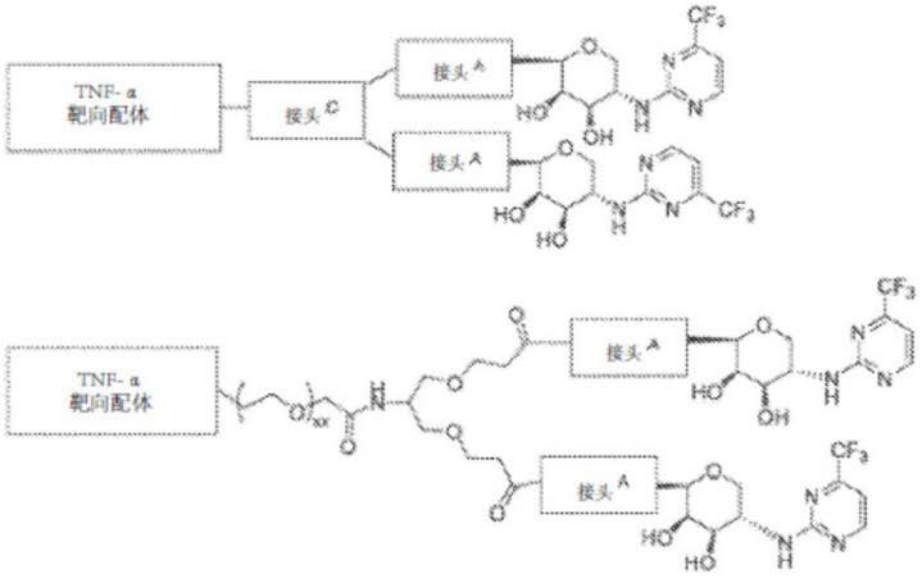

MASP
靶向配体
接头B



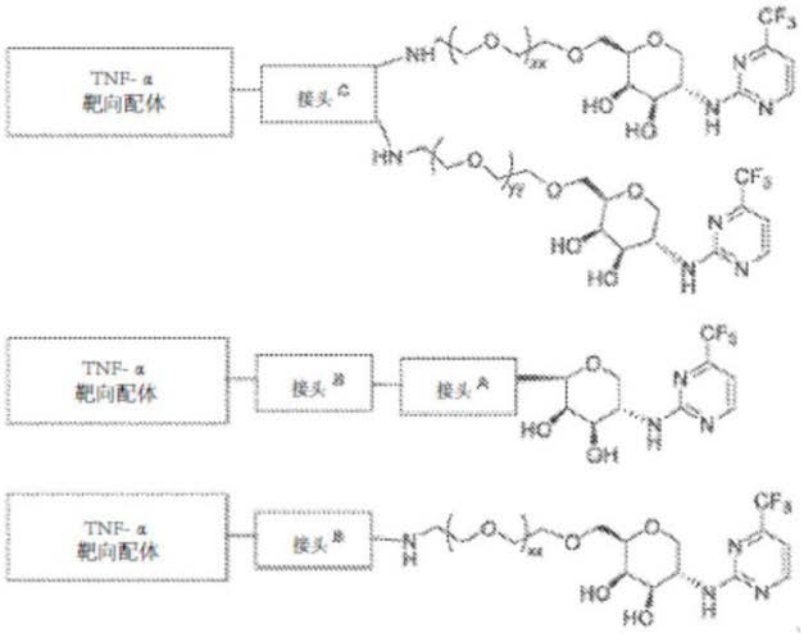
[0531]

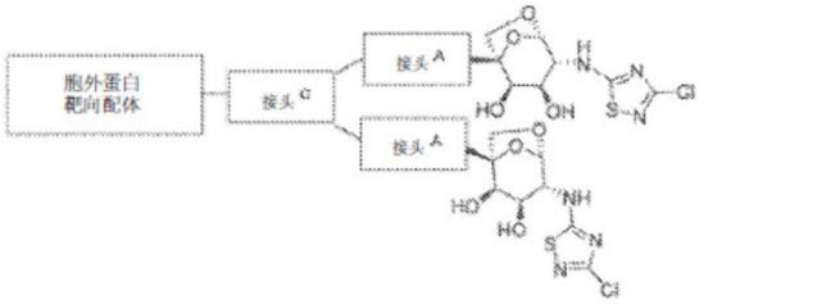
[0532] 其中在某些实施方式中,R^2选自-NR^6COR^{10}、-NR^6-(5元杂芳基)和-NR^6-(6元杂芳基),R^2基团中的每一个被1、2、3或4个如本文所述的独立的取代基,例如1、2、3或4个独立地选自F、Cl、Br、卤代烷基或烷基的取代基任选地取代。

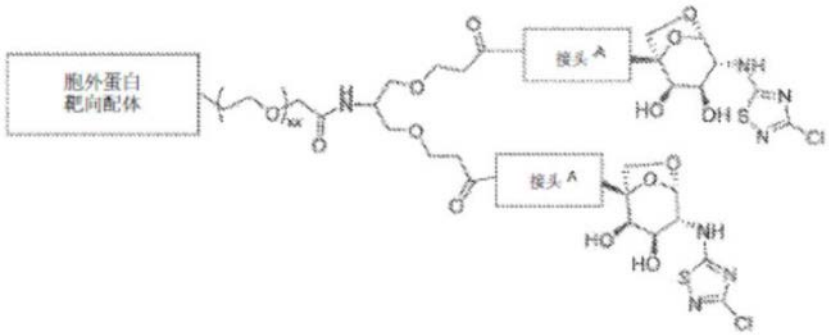
[0533] 在某些实施方式中,式II化合物选自:


TNF-α
靶向配体
接头C
接头A
接头A
TNF-α
靶向配体
接头A
接头A

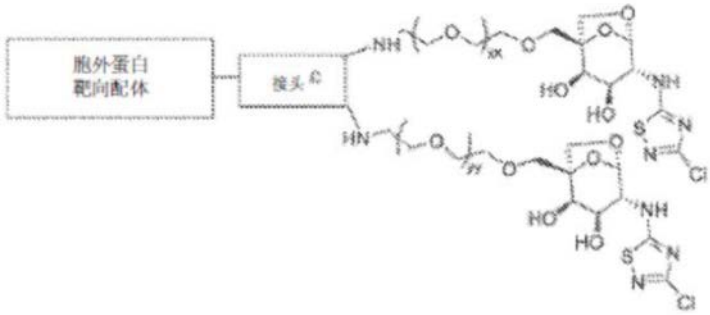
[0534]

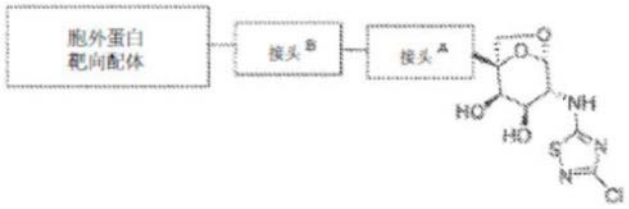

TNF-α
靶向配体
接头C
TNF-α
靶向配体
接头B
接头A
TNF-α
靶向配体
接头B

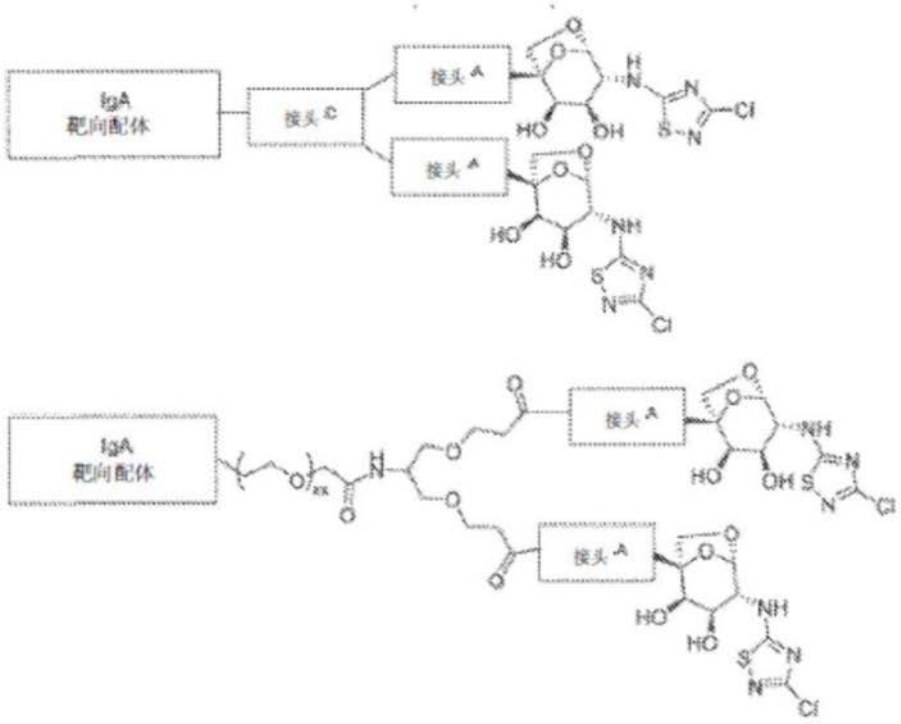

胞外蛋白
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A


胞外蛋白
靶向配体
接头 A
接头 A

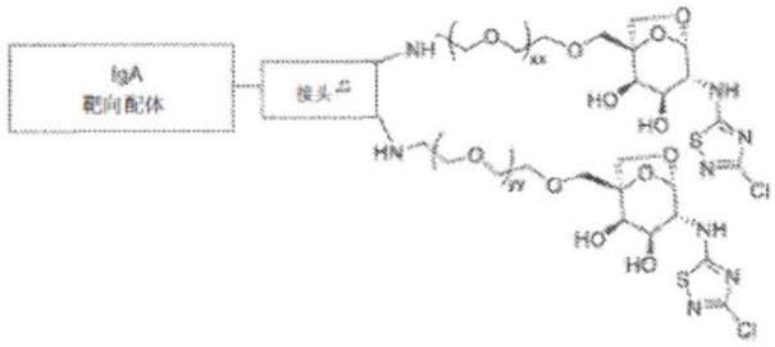
[0535]

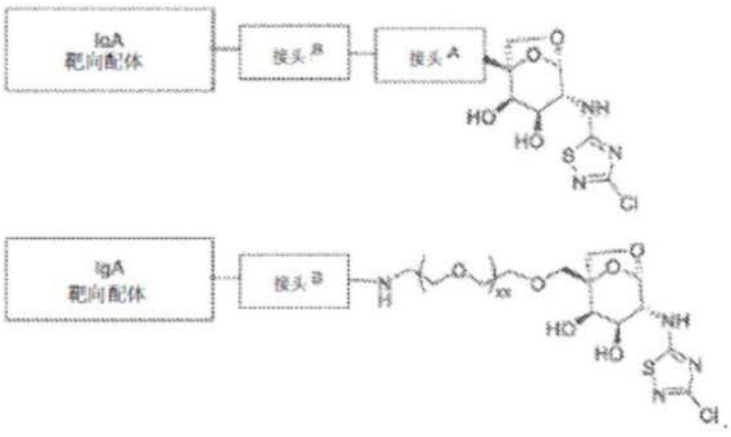

胞外蛋白
靶向配体
接头 C

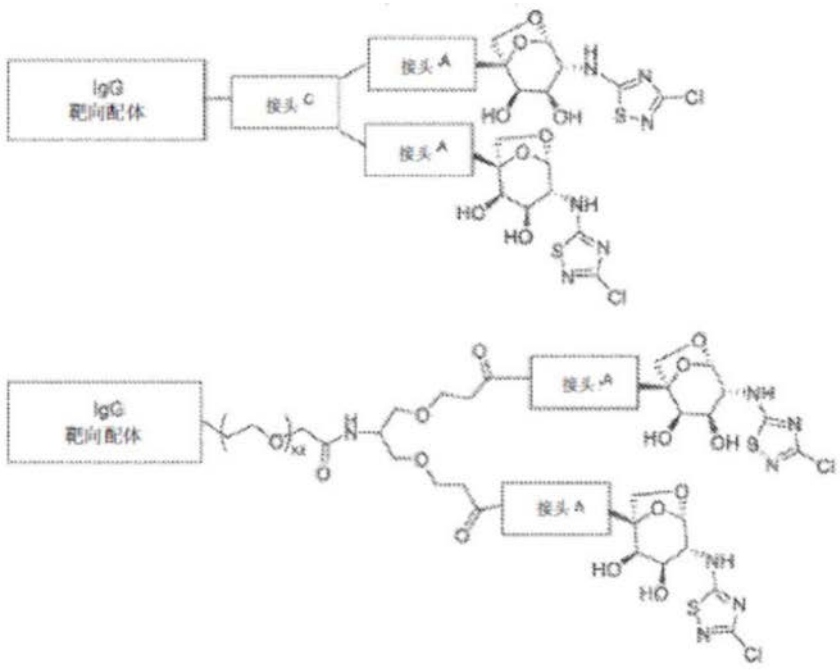

胞外蛋白
靶向配体
接头 B
接头 A


IgA
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
IgA
靶向配体
接头 A
接头 A

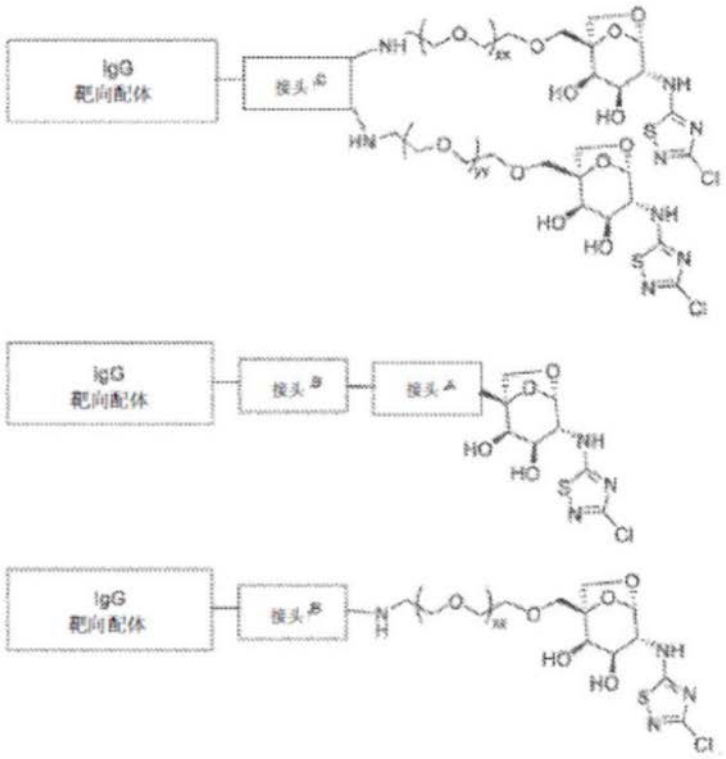
[0536]

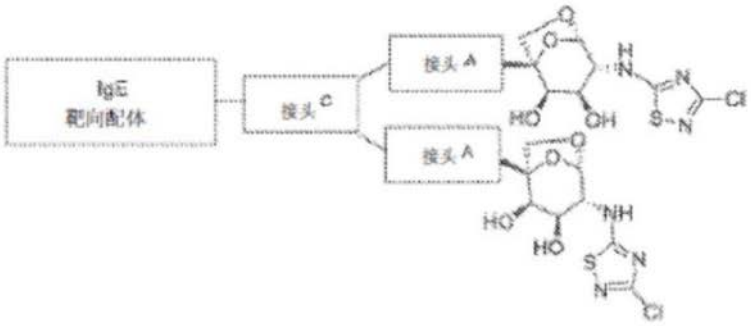

IgA
靶向配体
接头 C

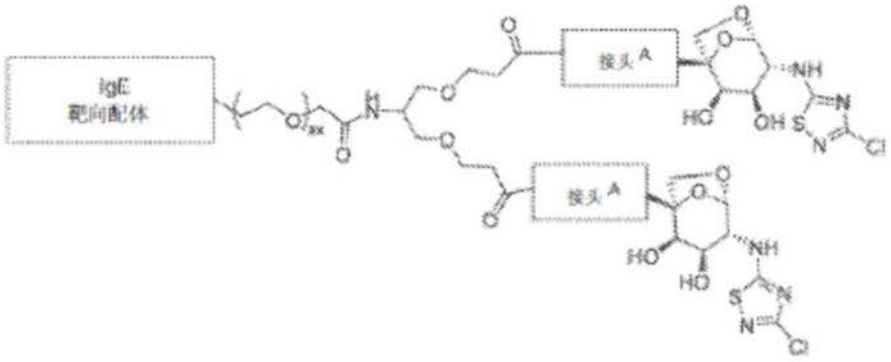

IgA
靶向配体
接头 B
接头 A
IgA
靶向配体
接头 B


IgG
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
IgG
靶向配体
接头 A
接头 A

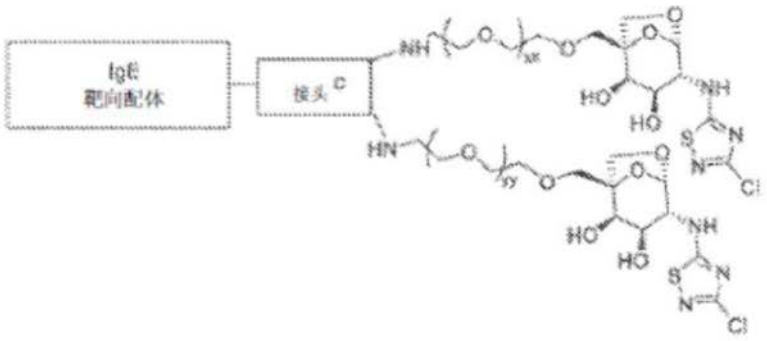
[0537]

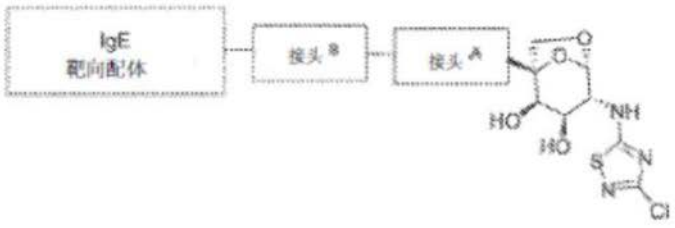

IgG
靶向配体
接头 C
IgG
靶向配体
接头 B
接头 A
IgG
靶向配体
接头 B

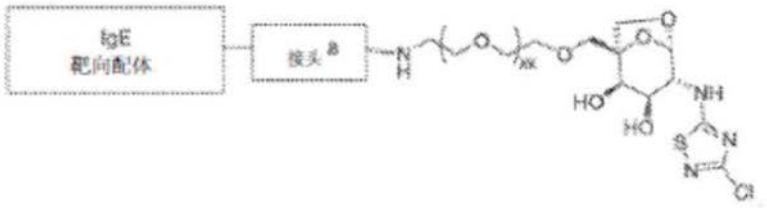

IgE
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A

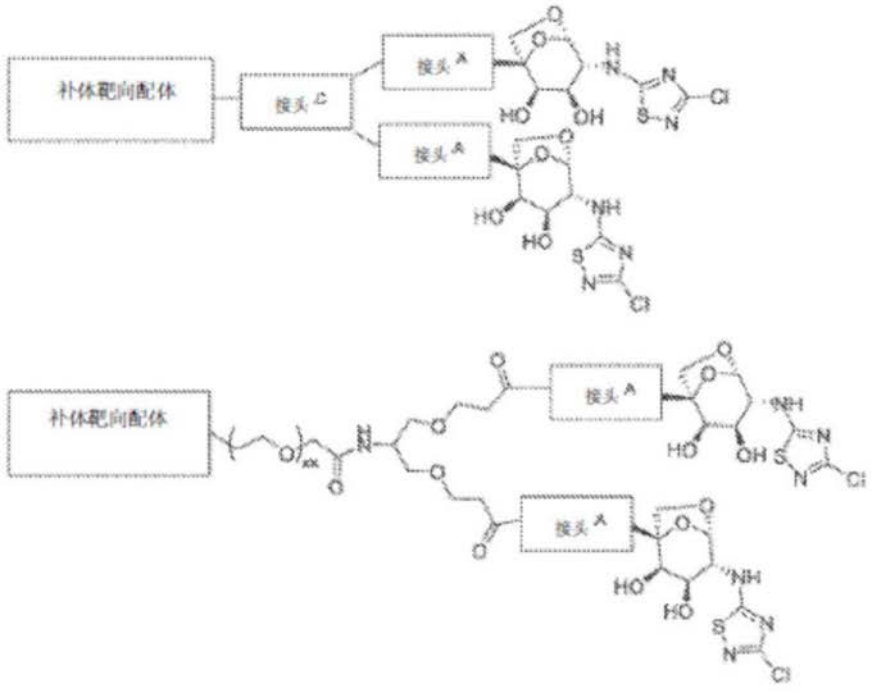

IgE
靶向配体
接头 A
接头 A

[0538]

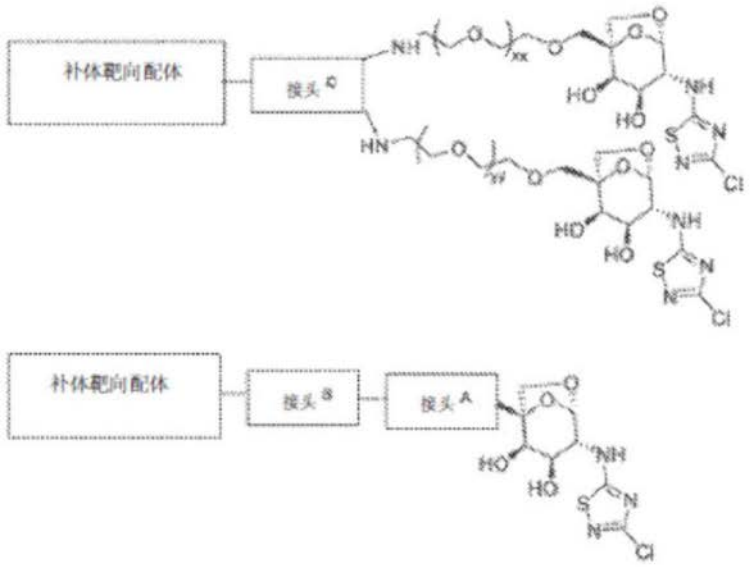

IgE
靶向配体
接头 C

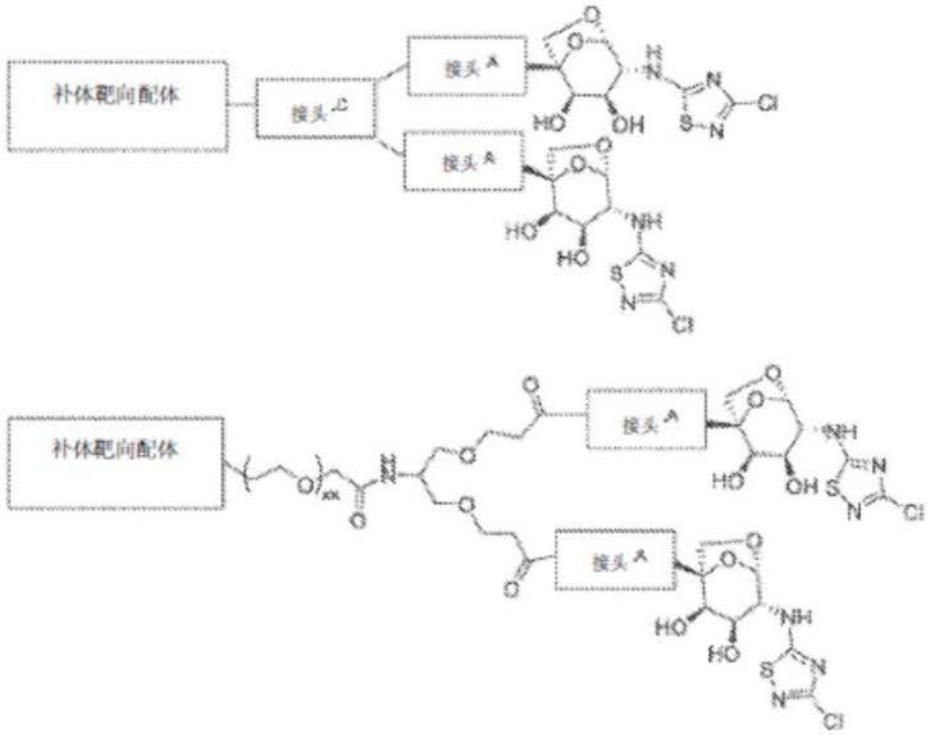

IgE
靶向配体
接头 B
接头 A


IgE
靶向配体
接头 B



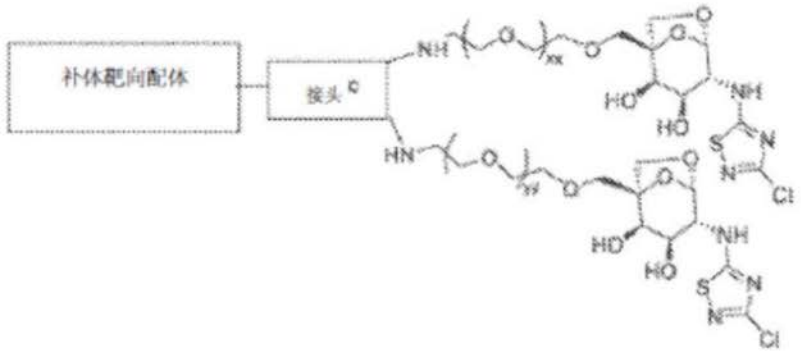
[0539]

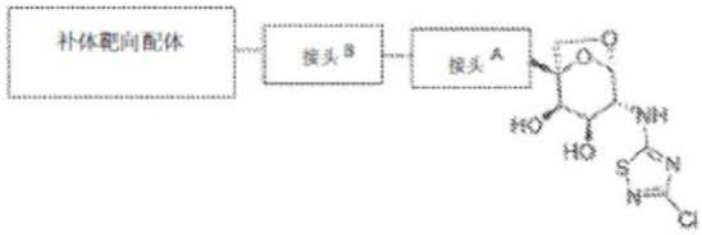


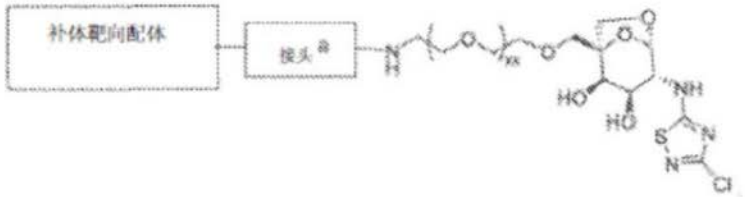

补体靶向配体
接头 D
接头 A
接头 A

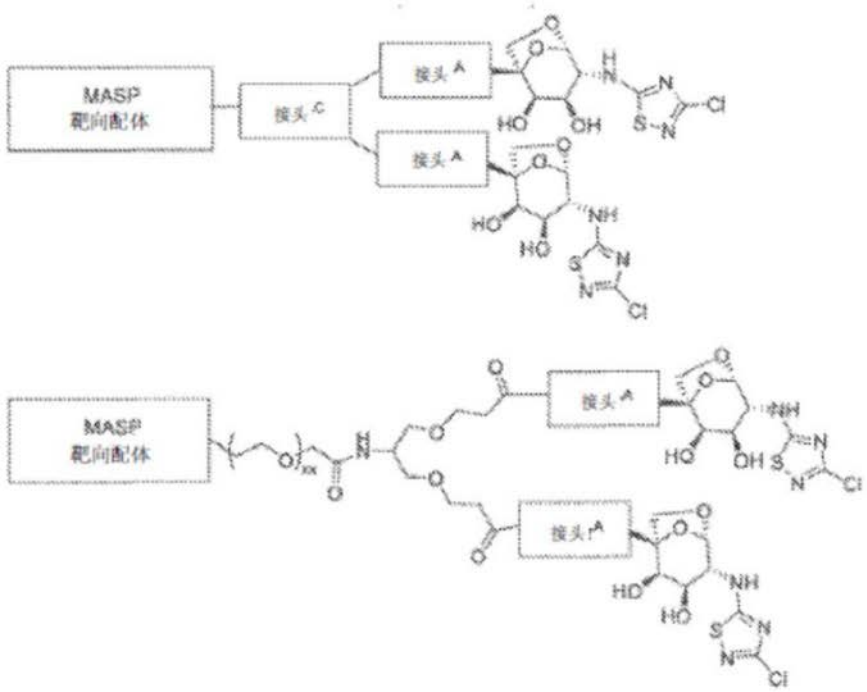
补体靶向配体
接头 A
接头 A

[0540]

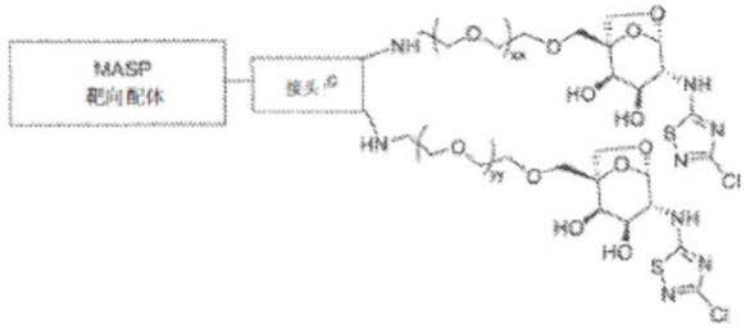

补体靶向配体
接头 C

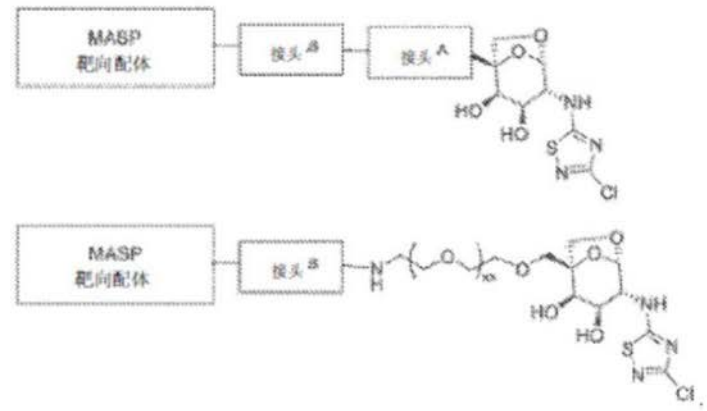

补体靶向配体
接头 S
接头 A

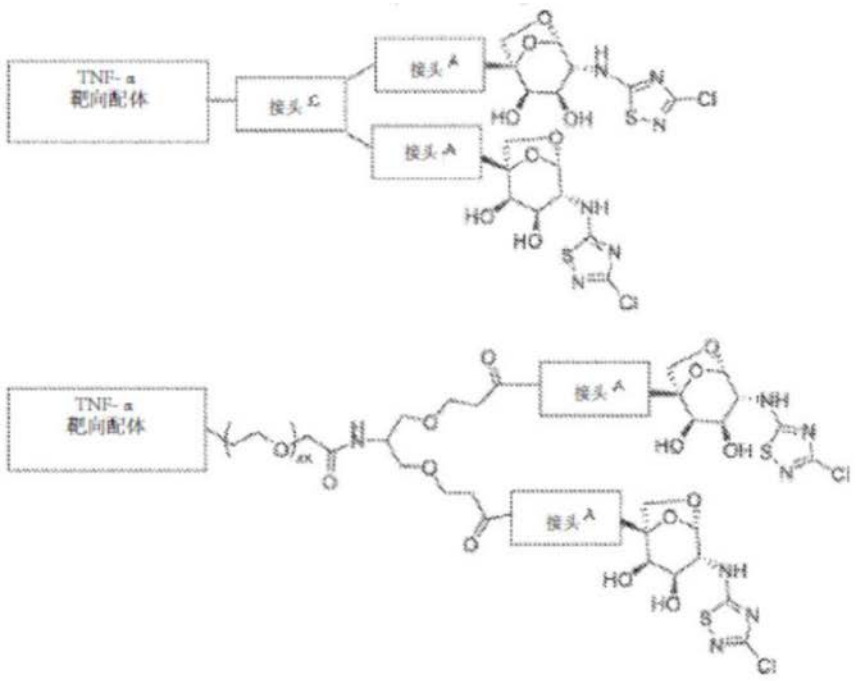

补体靶向配体
接头 B


MASP
靶向配体
接头C
接头A
接头A
MASP
靶向配体
接头A
接头A

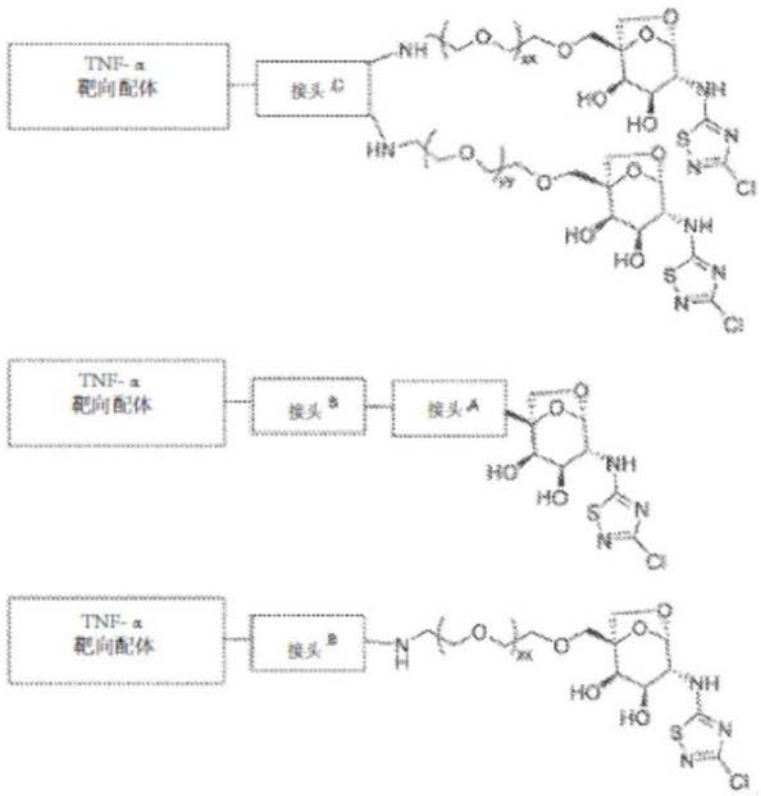
[0541]


MASP
靶向配体
接头C

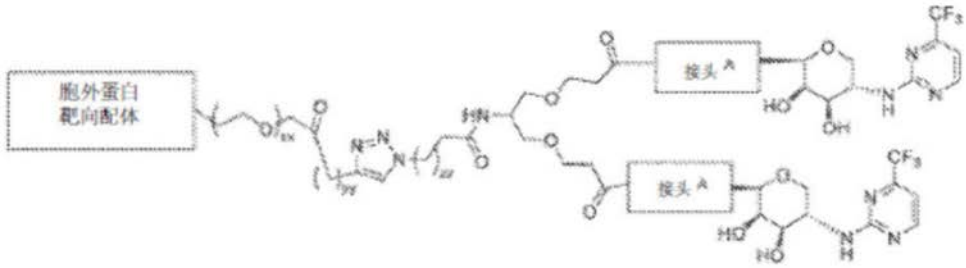

MASP
靶向配体
接头B
接头A
MASP
靶向配体
接头B

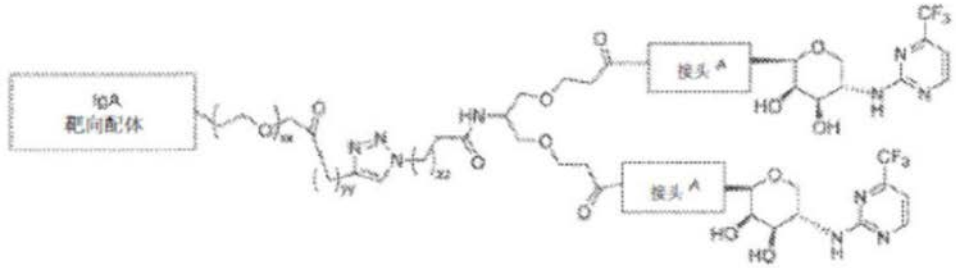

TNF-α
靶向配体
接头 C
接头 A
接头 A
TNF-α
靶向配体
接头 A
接头 A

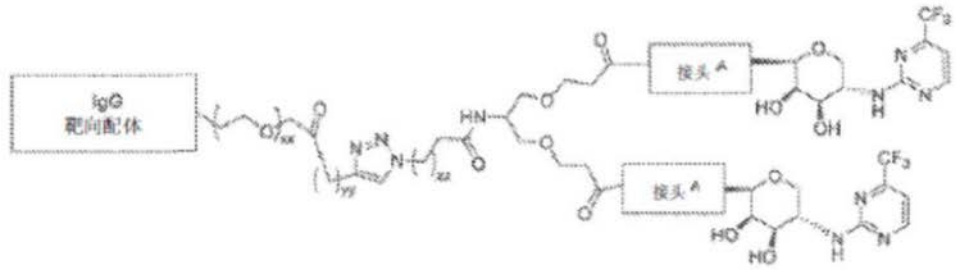
[0542]

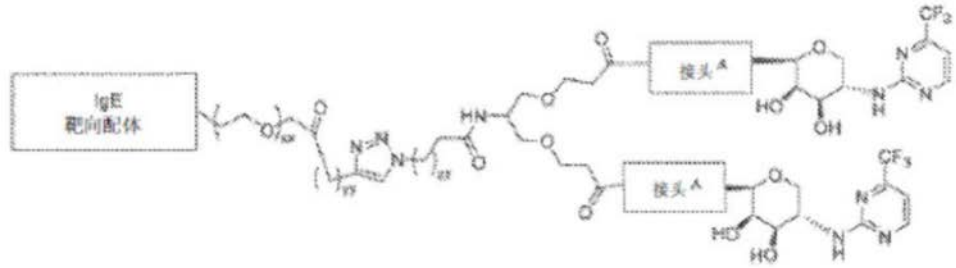

TNF-α
靶向配体
接头 C
TNF-α
靶向配体
接头 B
接头 A
TNF-α
靶向配体
接头 B

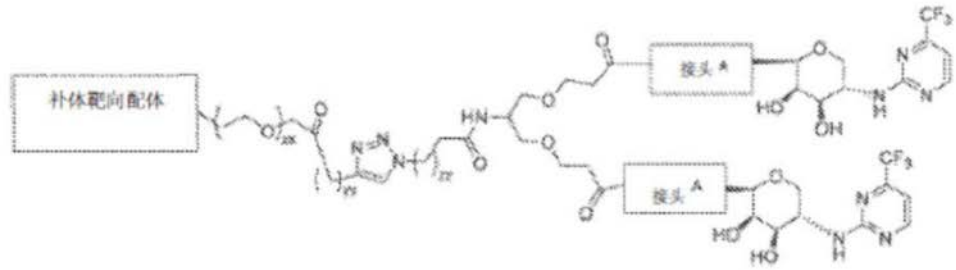
[0543]

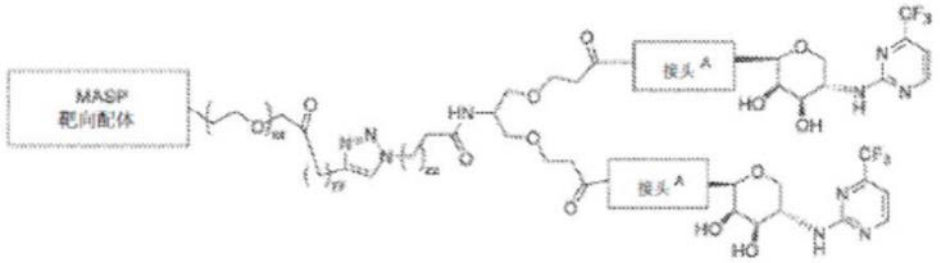

胞外蛋白
靶向配体
接头 A
接头 A

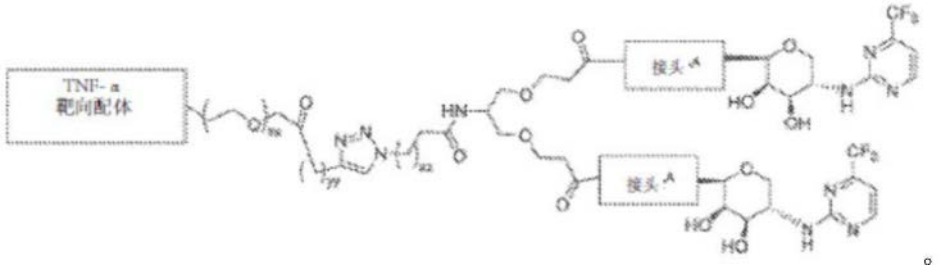

IgA
靶向配体
接头 A
接头 A


IgG
靶向配体
接头 A
接头 A


IgE
靶向配体
接头 A
接头 A

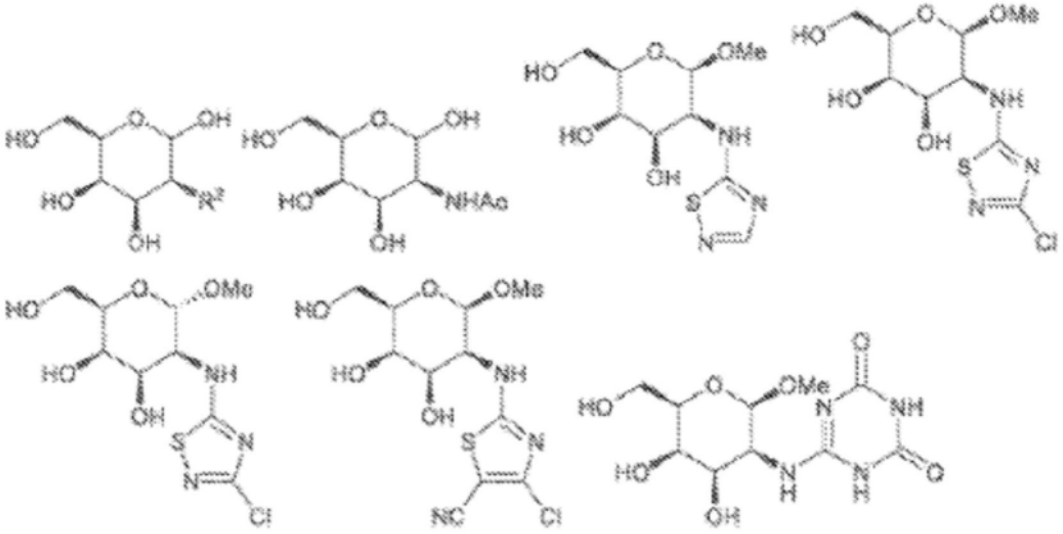

补体靶向配体
接头 A
接头 A

[0544] 

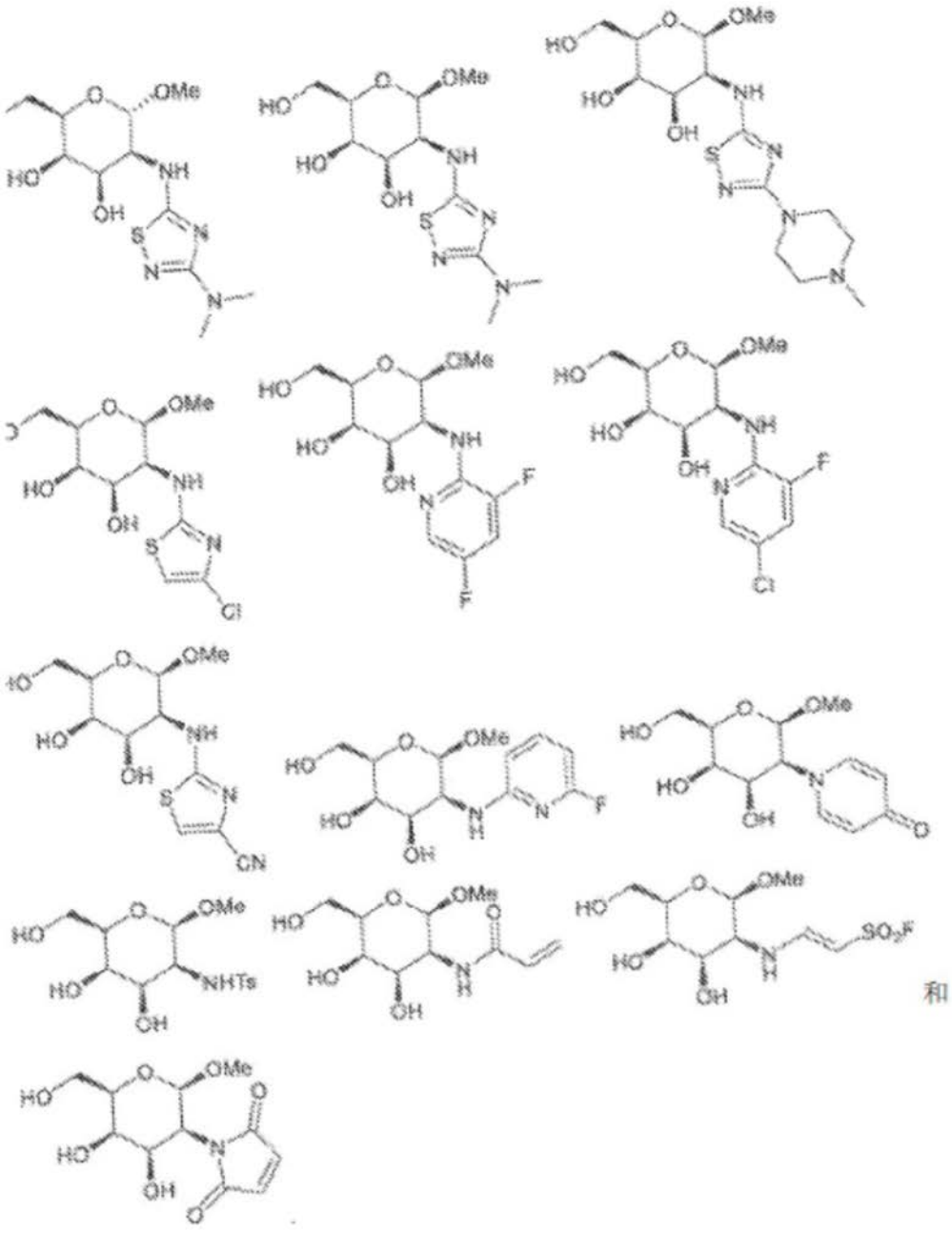


。

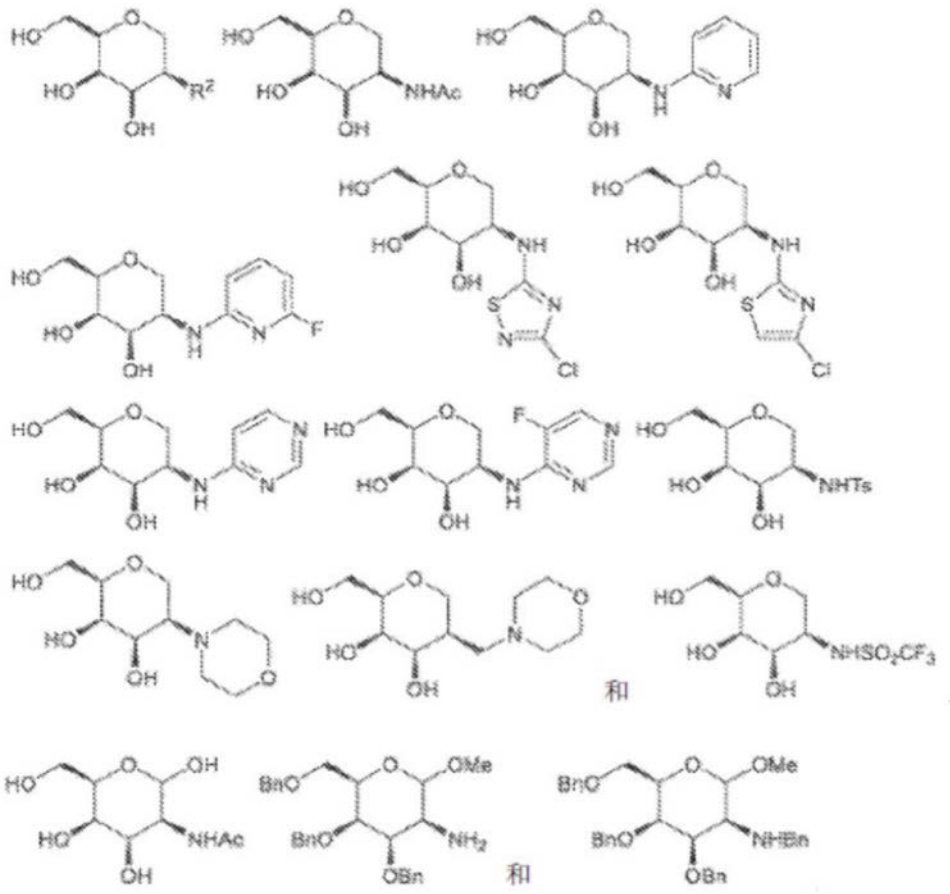
[0545] 在某些实施方式中,用于并入式II化合物中的ASGPR配体选自:

[0546] 

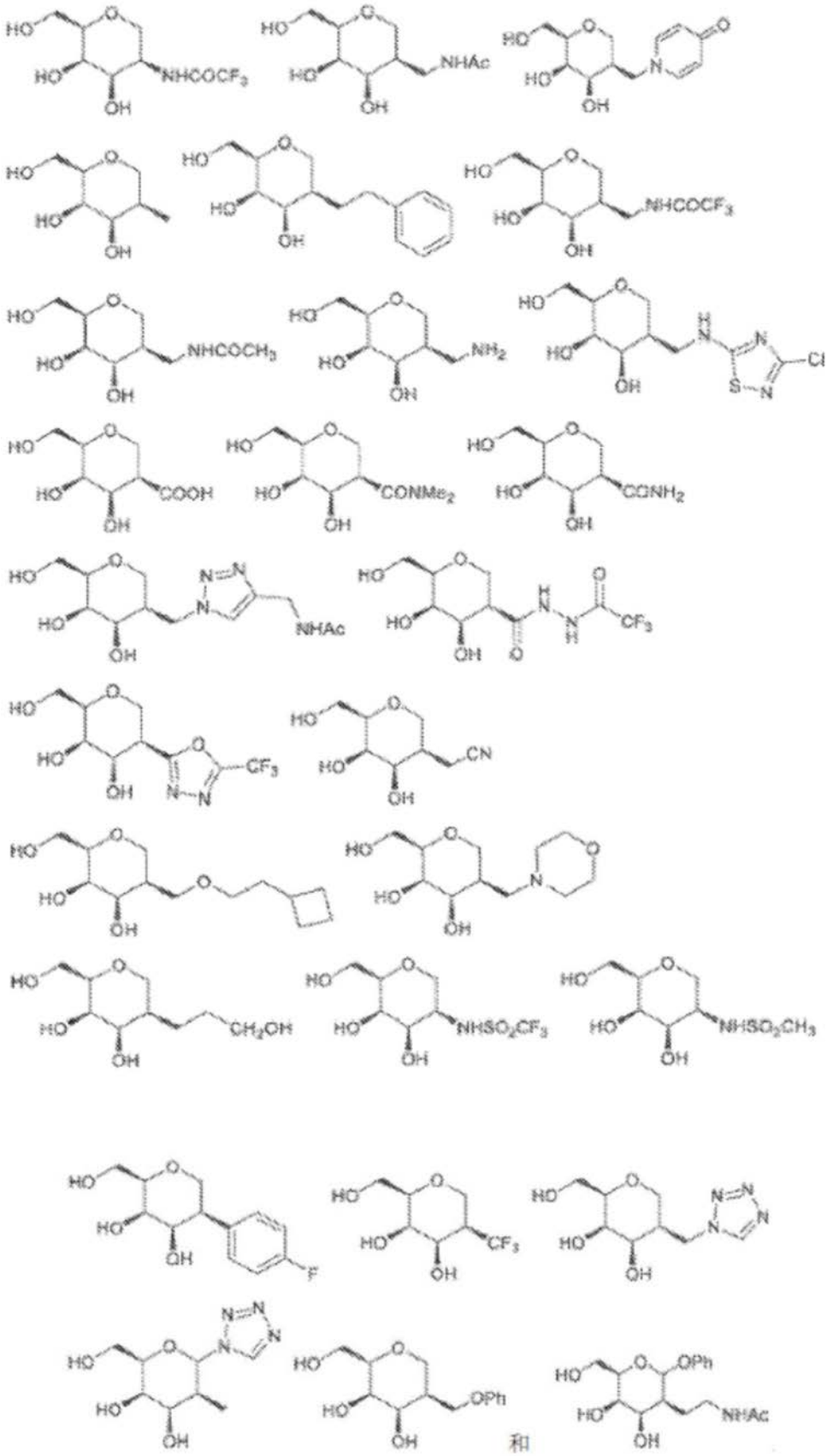
[0547]

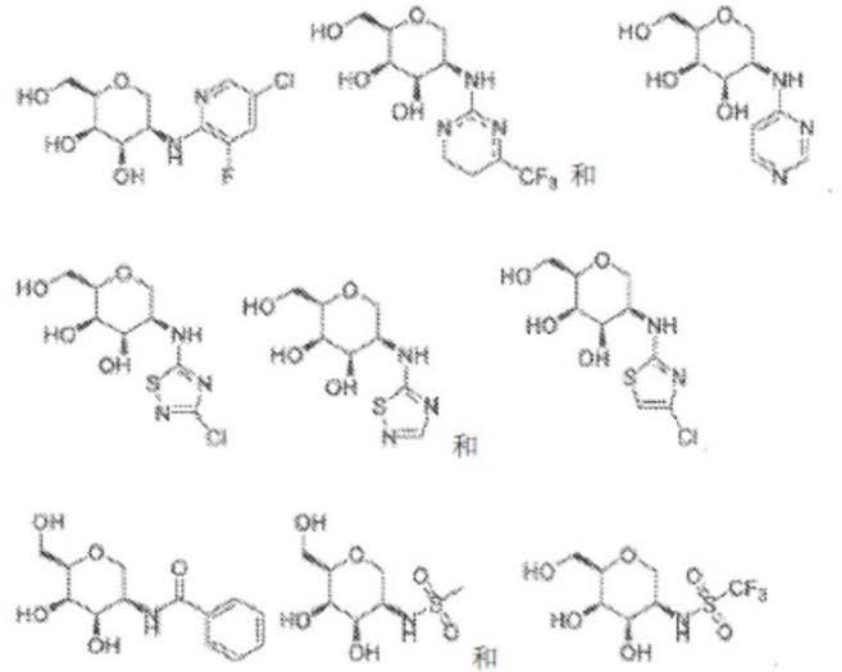


和

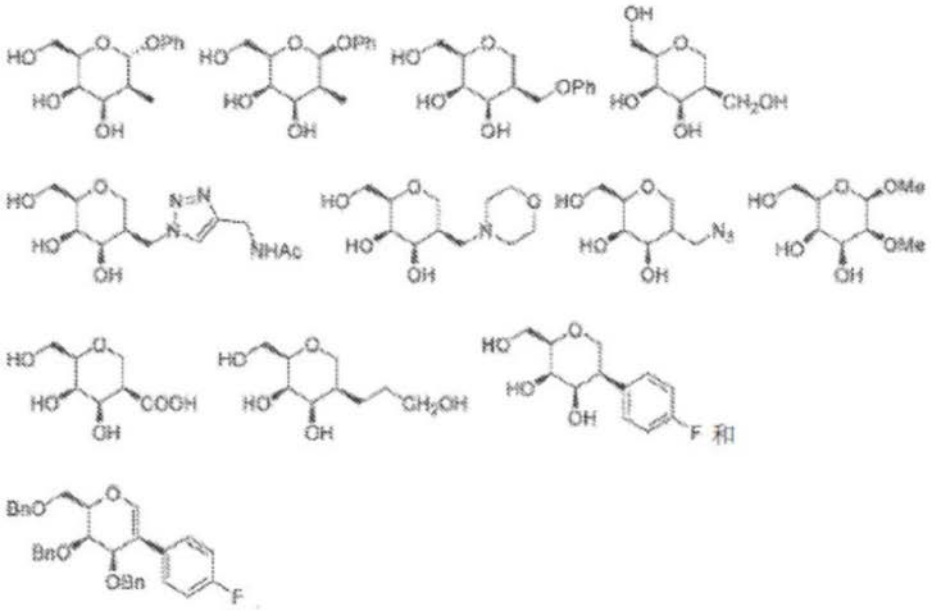
[0548] 

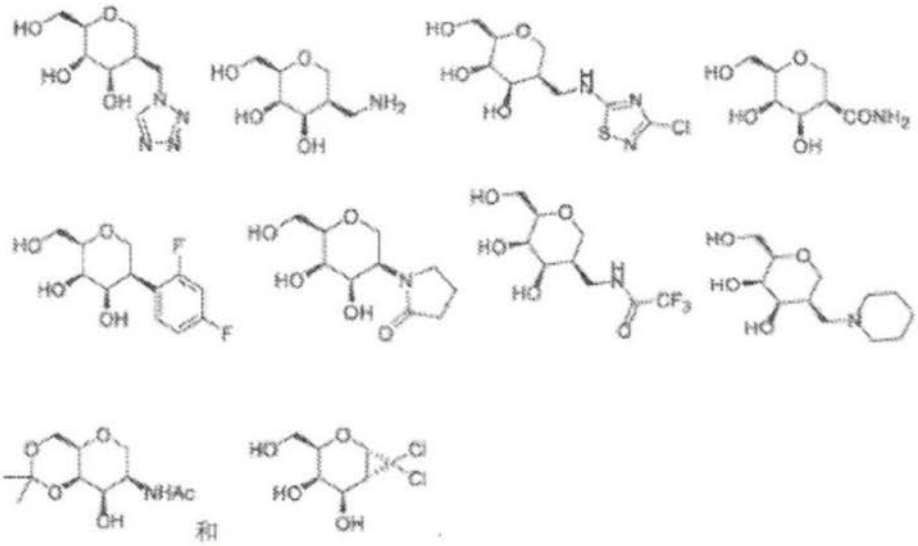
[0549]



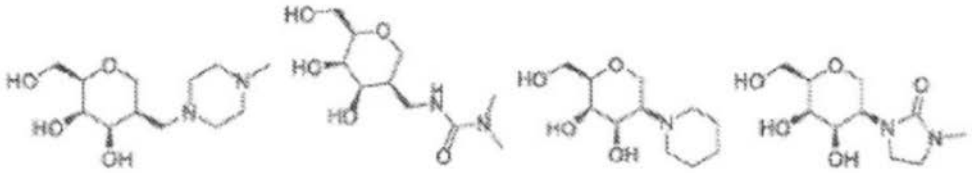


[0550]

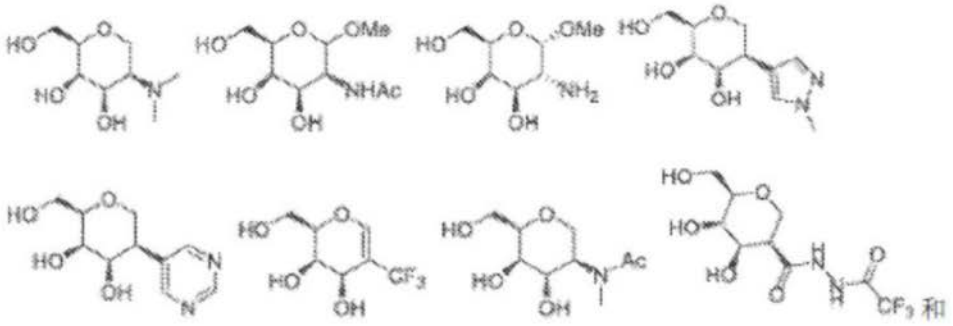




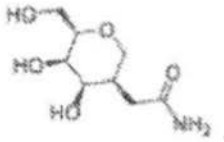
和

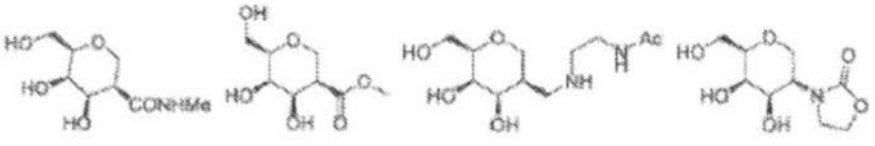


[0551]

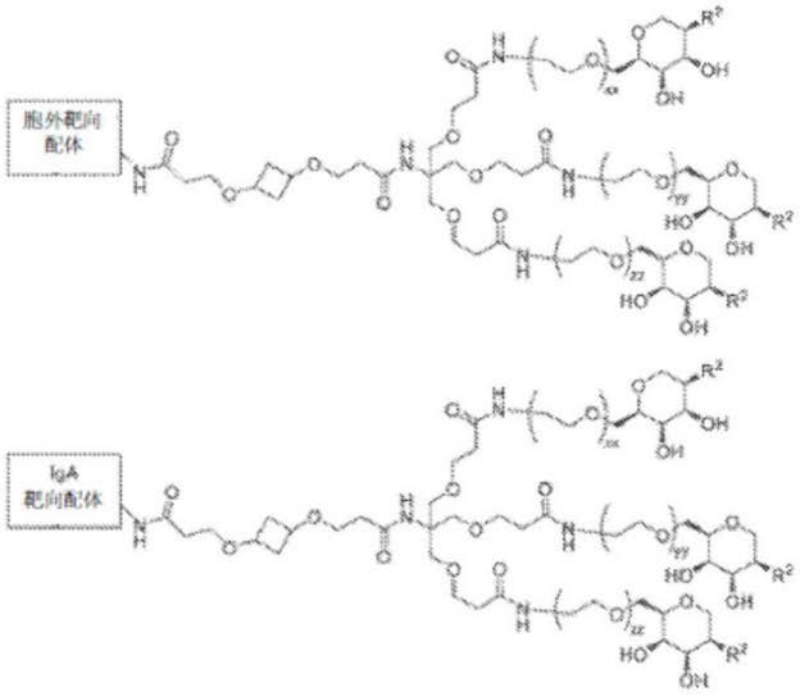


和

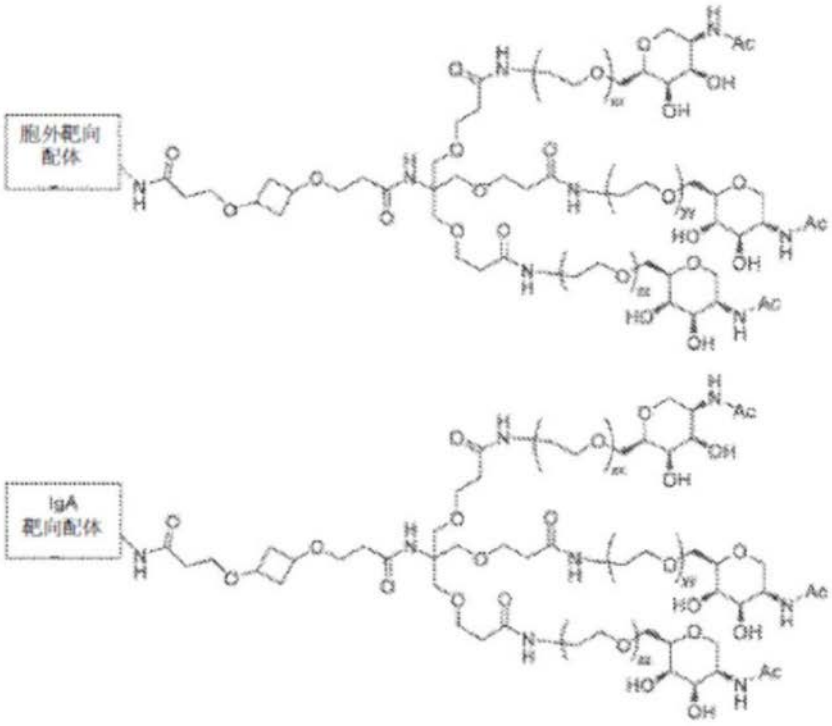


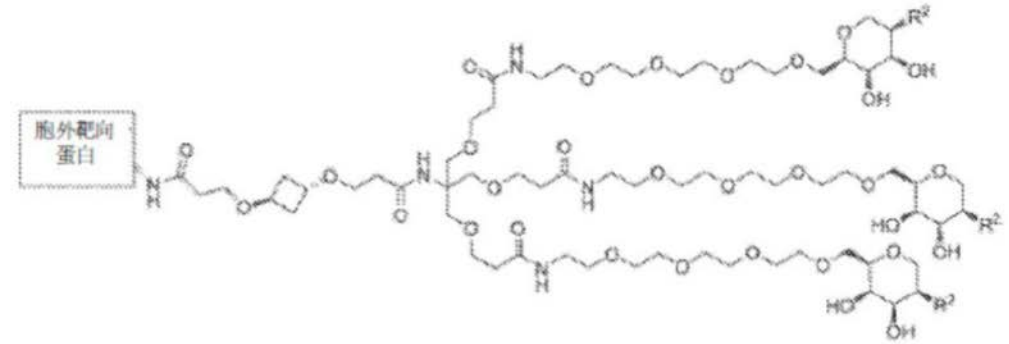


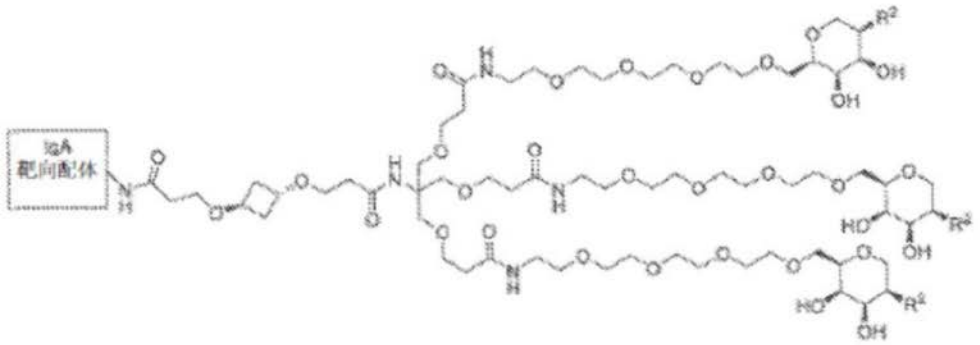
和



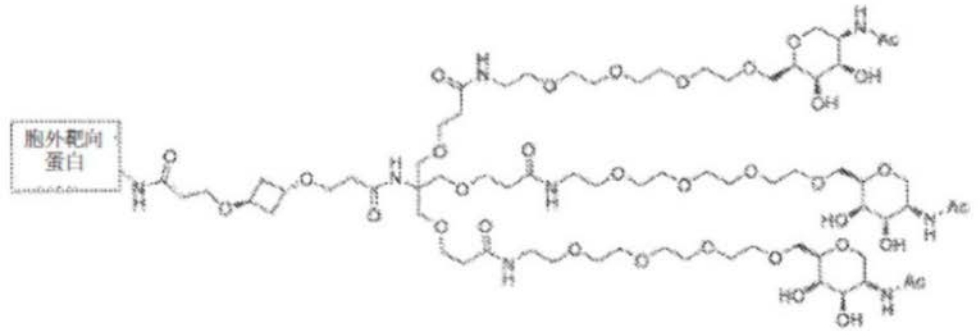
[0552]

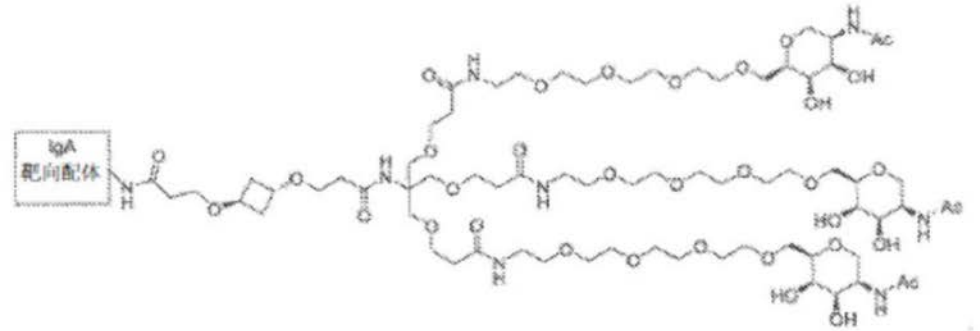


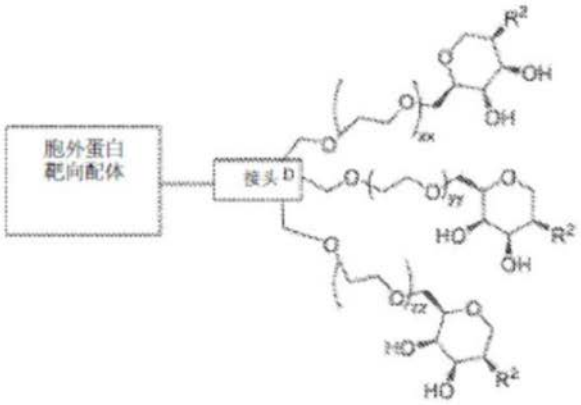


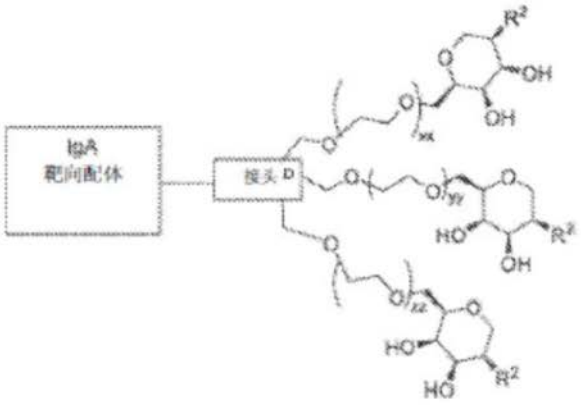


[0553]

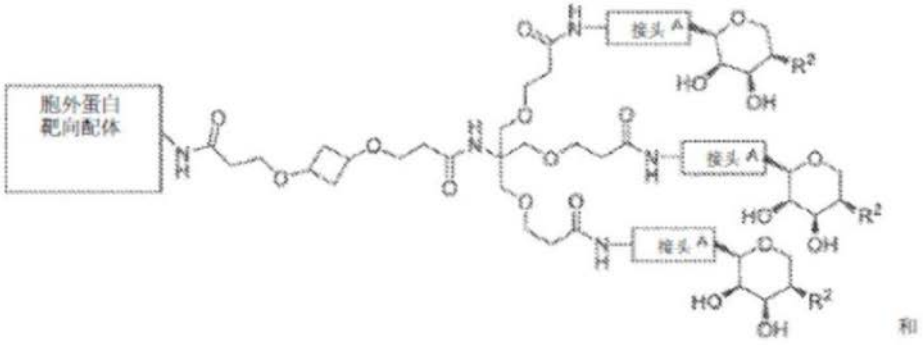




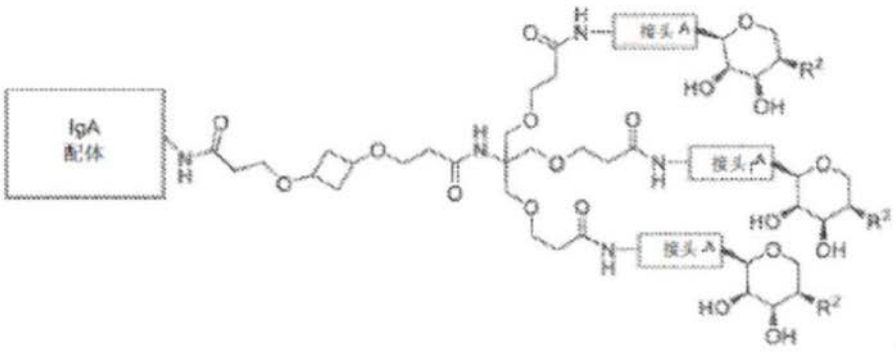


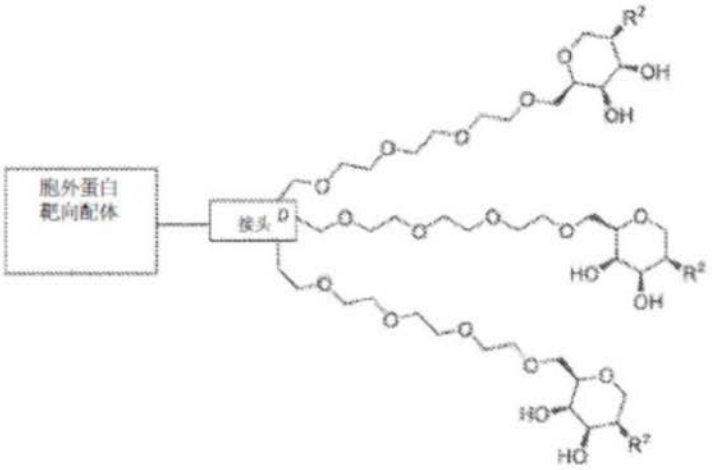


[0554]

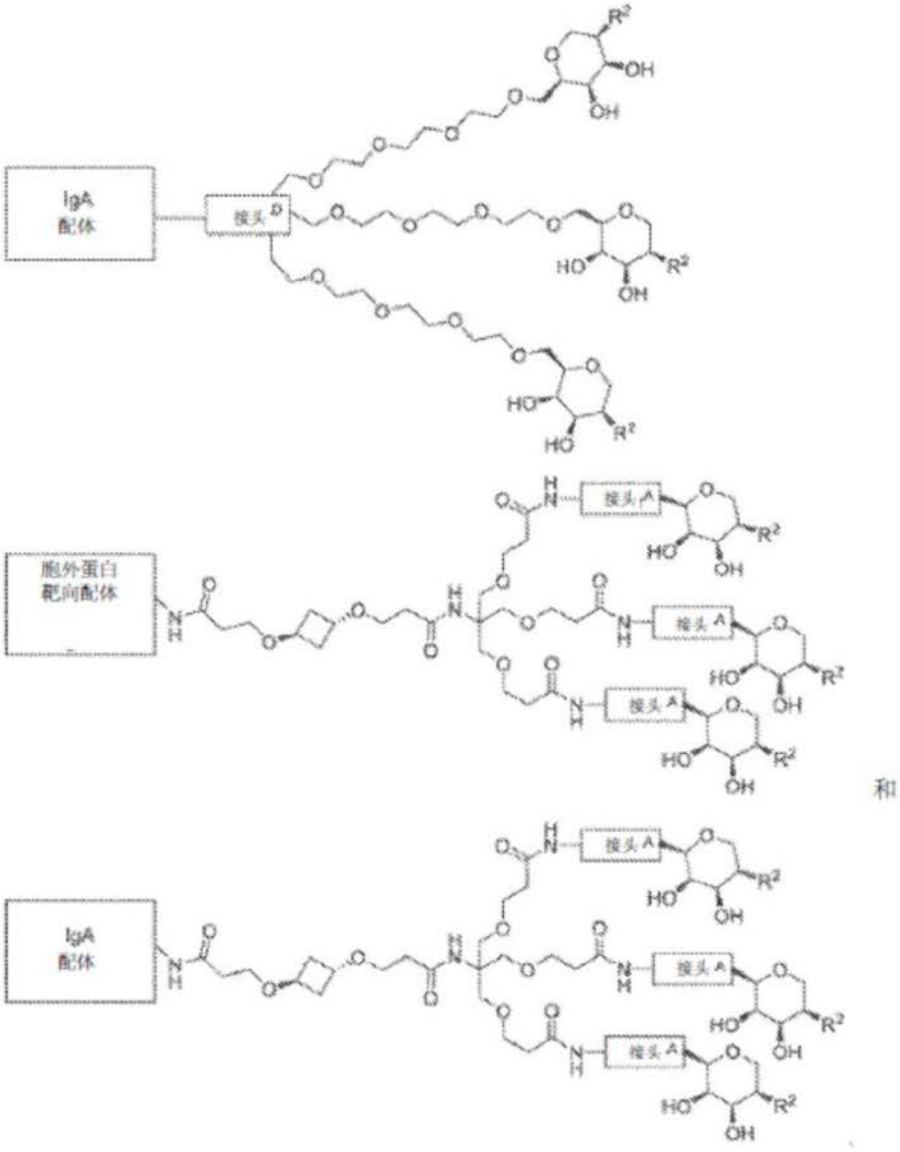


和

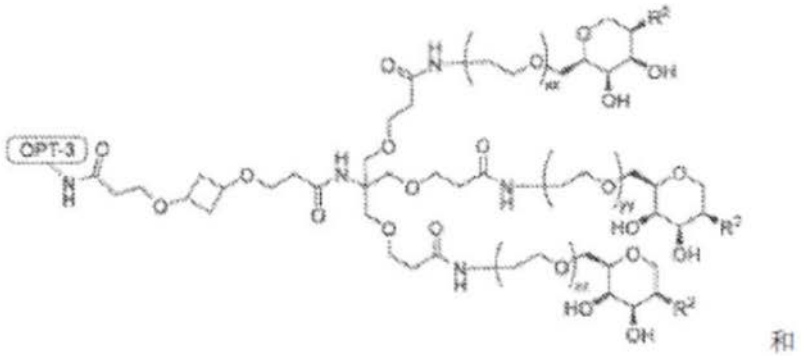


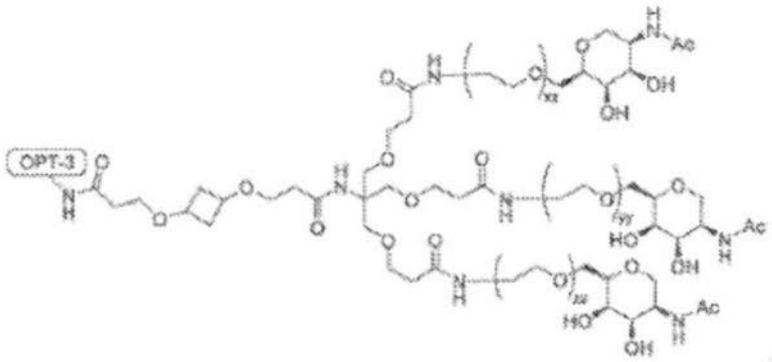


[0555]

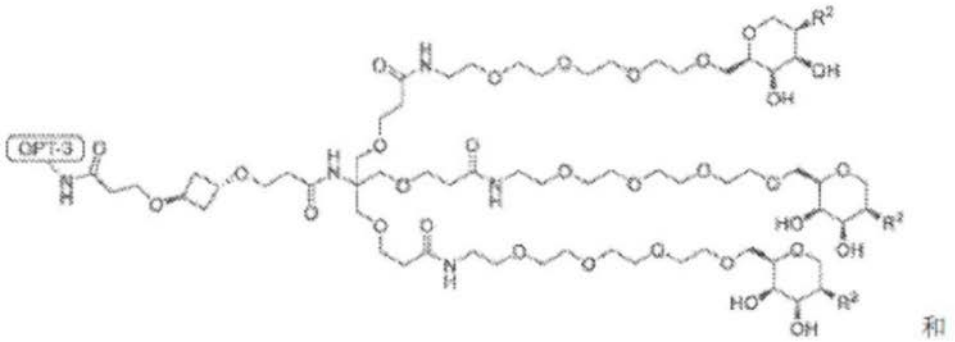


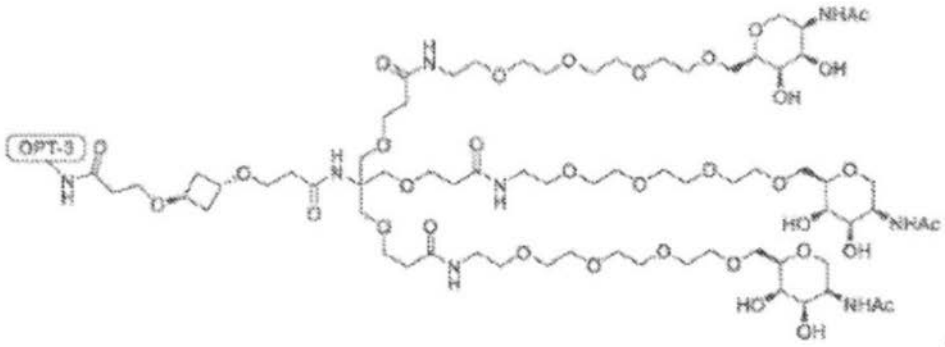
和





[0556]





[0557] C.式II化合物中的ASGPR配体/结合部分

[0558] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是氢。

[0559] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是

[0560] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是

[0561] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是

[0562] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是

[0563] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是

[0564] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是

[0565] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的C_0-C_6烷基-氰基。

[0566] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的烷基。

[0567] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的烯基。在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的炔基。在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的卤代烷基。在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是F。

[0568] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是Cl。

[0569] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是Br。

[0570] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的芳基。

[0571] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的芳烷基。

[0572] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的杂芳基。

[0573] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的杂芳烷基。

[0574] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的杂环。

[0575] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的杂环烷基。

[0576] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是被1、2、3或4个取代基任选地取代的卤代烷氧基。

[0577] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^1是-O-烯基、-O-炔基、C_0-C_6烷基-OR^6、C_0-C_6烷基-SR^6、C_0-C_6烷基-NR^6R^7、C_0-C_6烷基-$C(O)R^3$、C_0-C_6烷基-$S(O)R^3$、C_0-C_6烷基-$C(S)R^3$、C_0-C_6烷基-$S(O)_2R^3$、C_0-C_6烷基-$N(R^8)$-$C(O)R^3$、C_0-C_6烷基-$N(R^8)$-$S(O)R^3$、C_0-C_6烷基-$N(R^8)$-$C(S)R^3$、C_0-C_6烷基-$N(R^8)$-$S(O)_2R^3$、C_0-C_6烷基-O-$C(O)R^3$、C_0-C_6烷基-O-$S(O)R^3$、C_0-C_6烷基-O-$C(S)R^3$、$N=S(O)(R^3)_2$、C_0-C_6烷基N_3或C_0-C_6烷基-O-$S(O)_2R^3$,其中的每一个被1、2、3或4个取代基任选地取代。

[0578] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的芳基。

[0579] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的杂

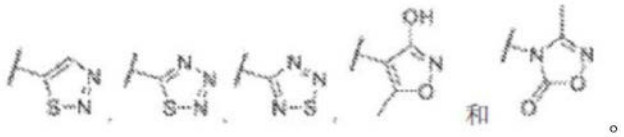
环。

[0580] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是包含1或2个独立地选自N、O和S的杂原子、被1、2、3或4个取代基任选地取代的杂芳基。

[0581] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自



[0582]



和 。

[0583] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的杂环。

[0584] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-NR^8-S(O)-R^3。

[0585] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-NR^8-C(S)-R^3。

[0586] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-NR^8-S(O)(NR^6)-R^3。

[0587] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-N=S(O)$(R^3)_2$。

[0588] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-NR^8C(O)NR^9S(O)$_2R^3$。

[0589] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-NR^8-S(O)$_2$-R^{10}。

[0590] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-NR^8-C(NR^6)-R^3。

[0591] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是氢。

[0592] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是R^{10}。

[0593] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是烷基-C(O)-R^3。

[0594] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是-C(O)-R^3。

[0595] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是烷基。

[0596] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是卤代烷基。

[0597] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是-OC(O)R^3。

[0598] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是-NR^8-C(O)R^{10}。

[0599] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的烯基。

[0600] 在烯基某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的烯丙基。

[0601] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的炔

基。

[0602] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-NR^6-烯基。

[0603] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-O-烯基。

[0604] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-NR^6-炔基。

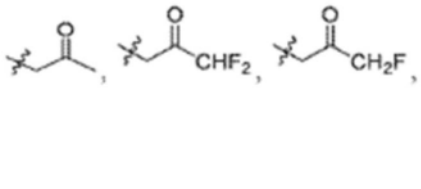
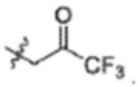
[0605] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-NR^6-杂芳基。

[0606] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-NR^6-芳基。

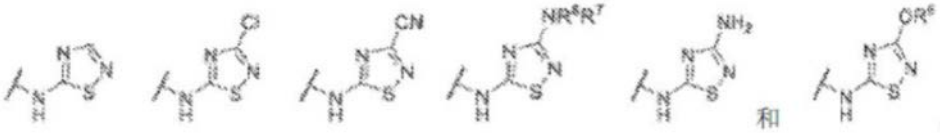
[0607] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-O-杂芳基。

[0608] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-O-芳基。

[0609] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是被1、2、3或4个取代基任选地取代的-O-炔基。

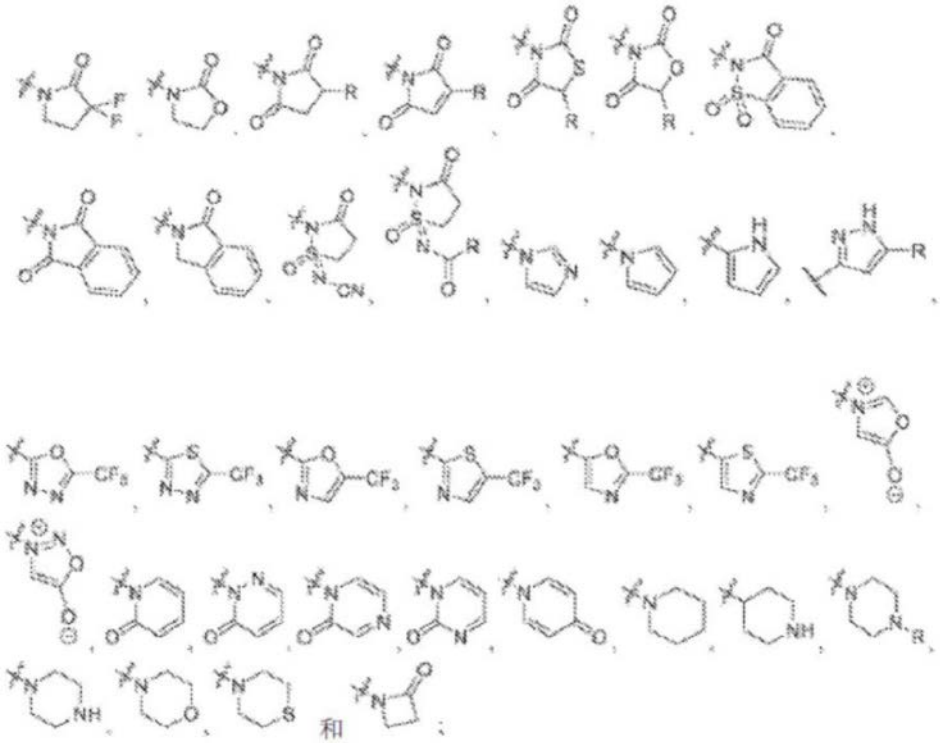
[0610] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自  

[0611] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自



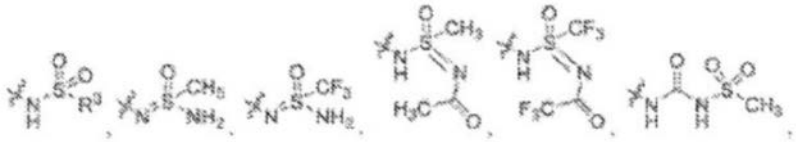
和 。

[0612] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

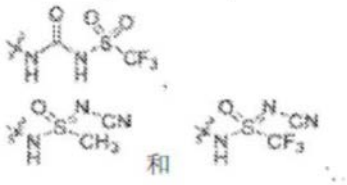


其中R是如本文定义的任选的取代基。

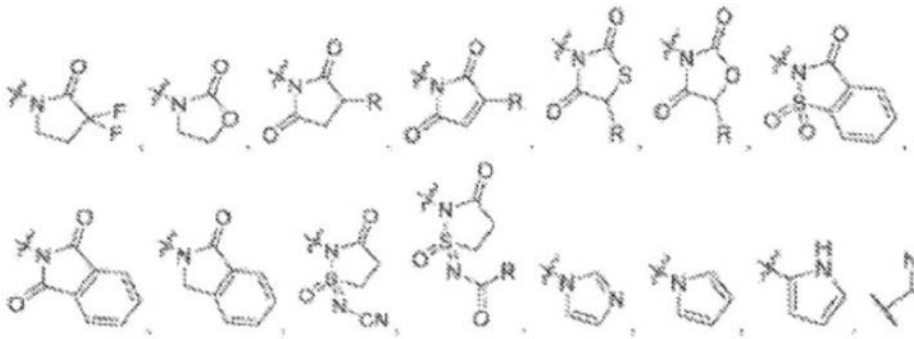
[0613] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

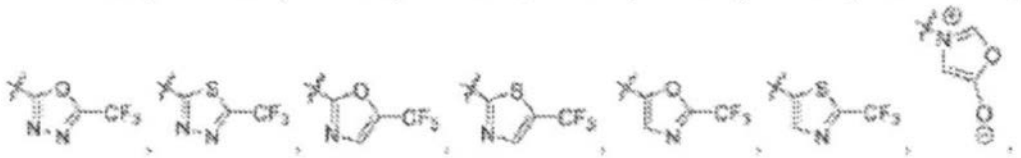


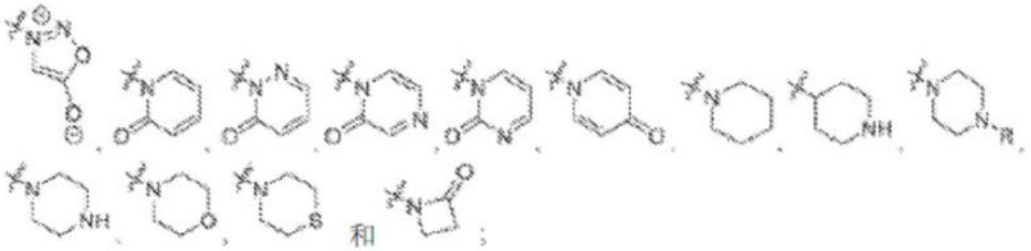
[0614]



[0615] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{2A}选自

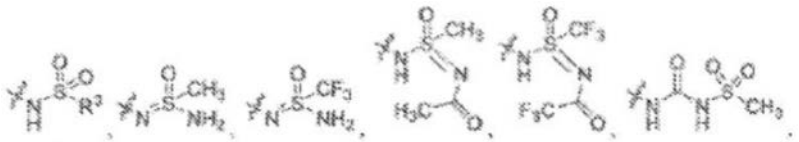


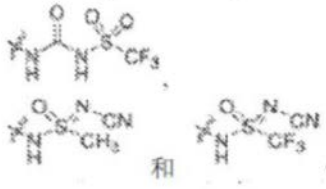
[0616] 



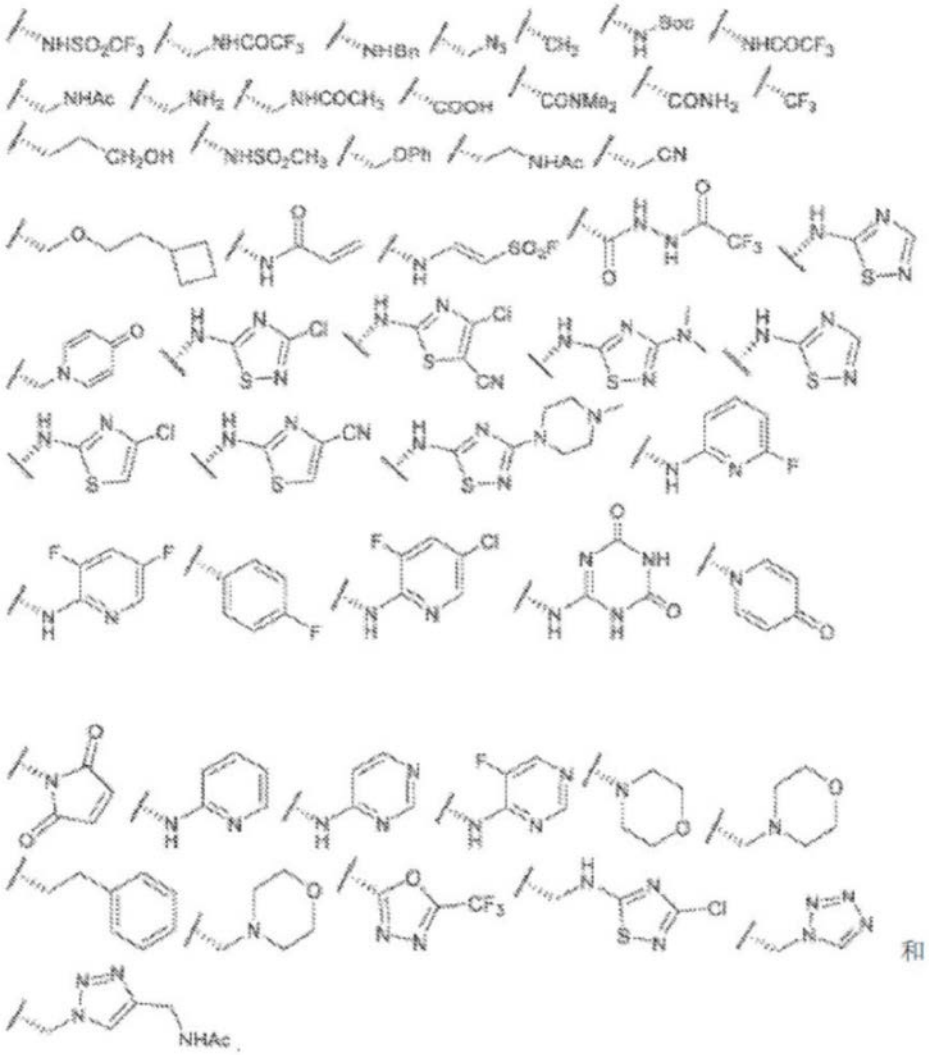
其中R是如本文定义的任选的取代基。

[0617] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{2A}选自

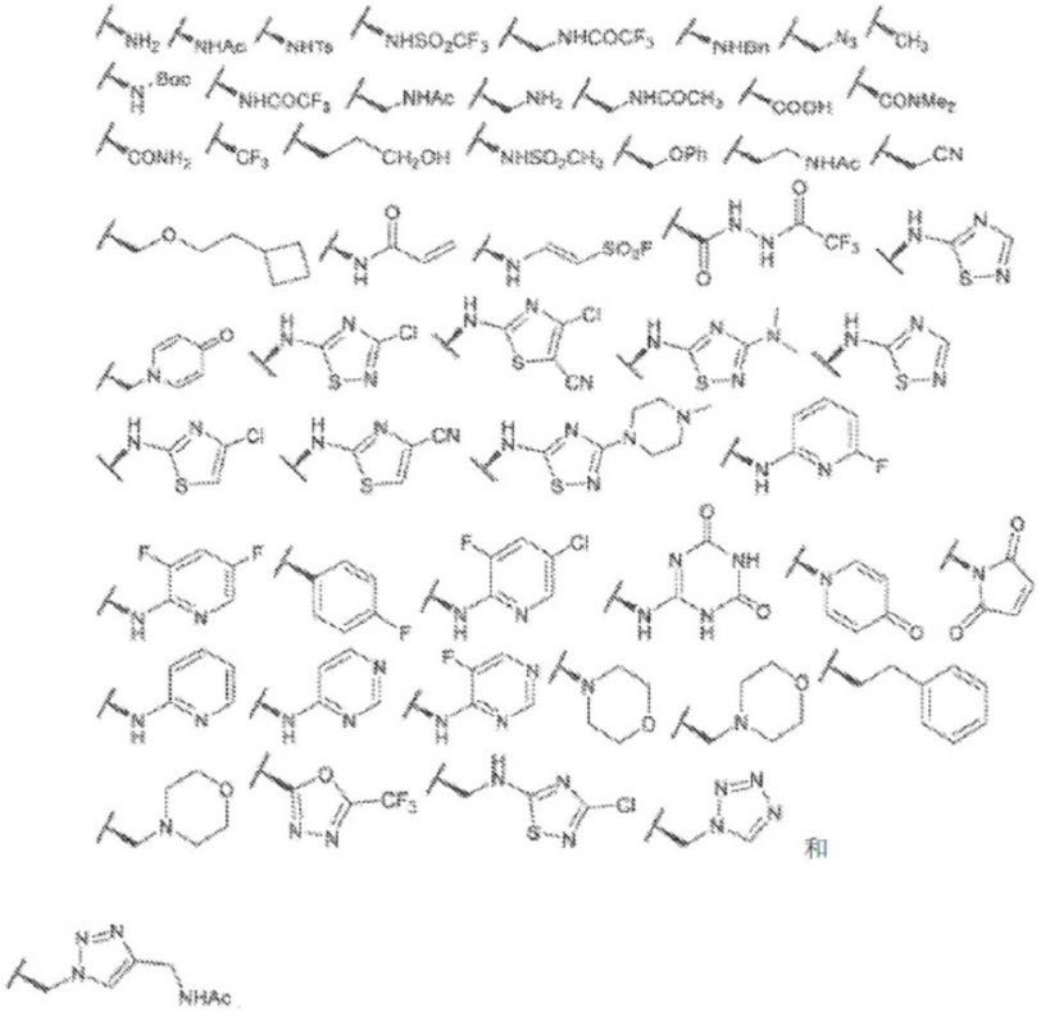


[0618] 

[0619] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{2}选自

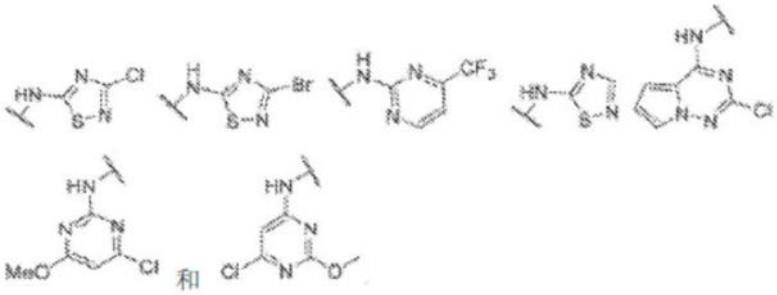
[0620] 

[0621] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

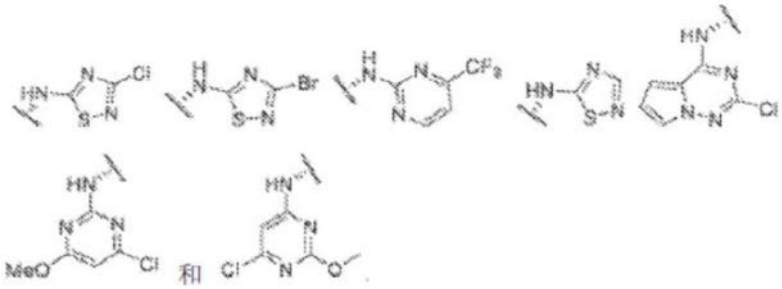
[0622] 

[0623] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自  在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自 

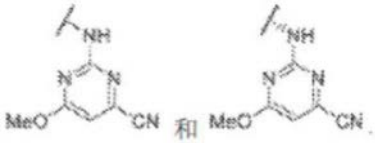
[0624] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0625] 

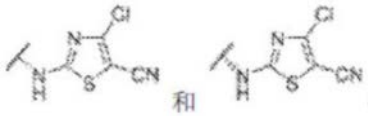
[0626] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0627] 

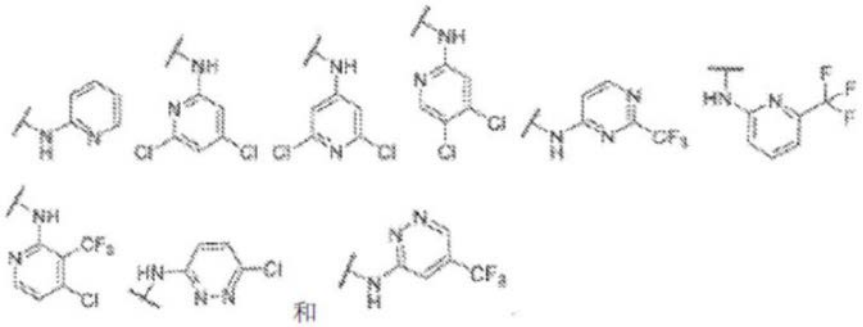
[0628] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0629] 

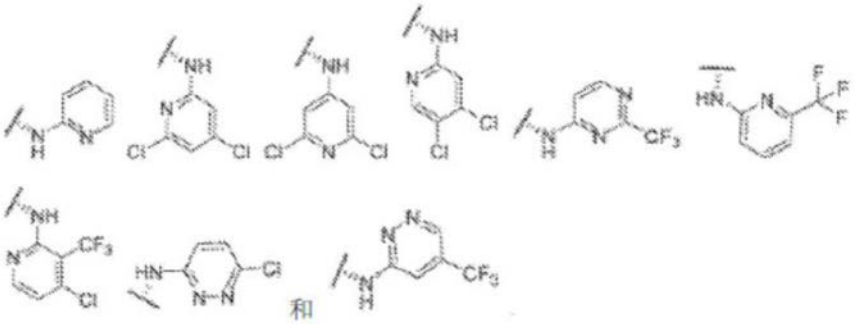
[0630] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0631] 

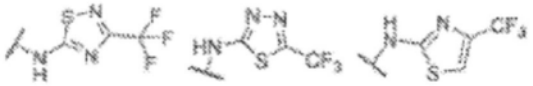
[0632] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0633] 

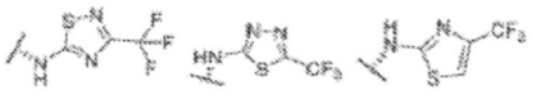
[0634] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0635] 

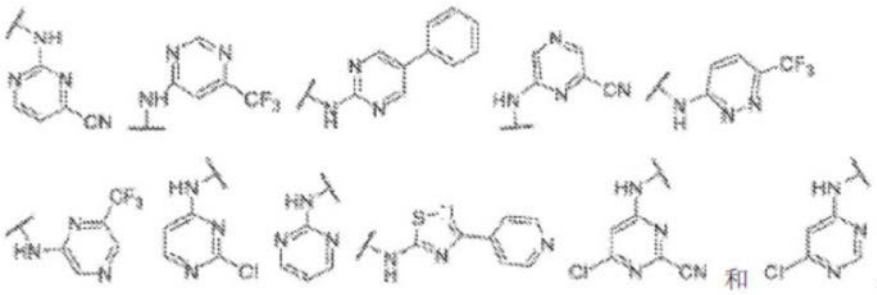
[0636] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0637] 

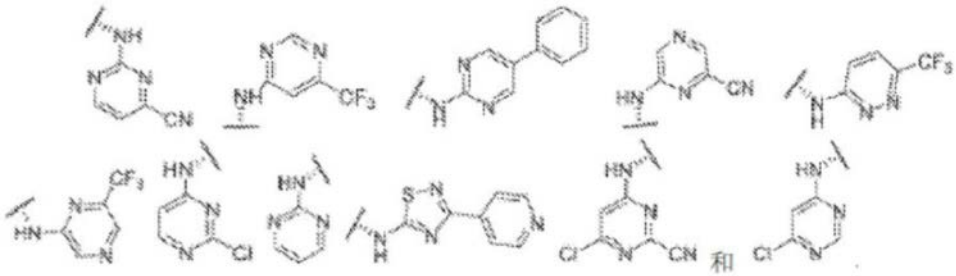
[0638] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0639] 

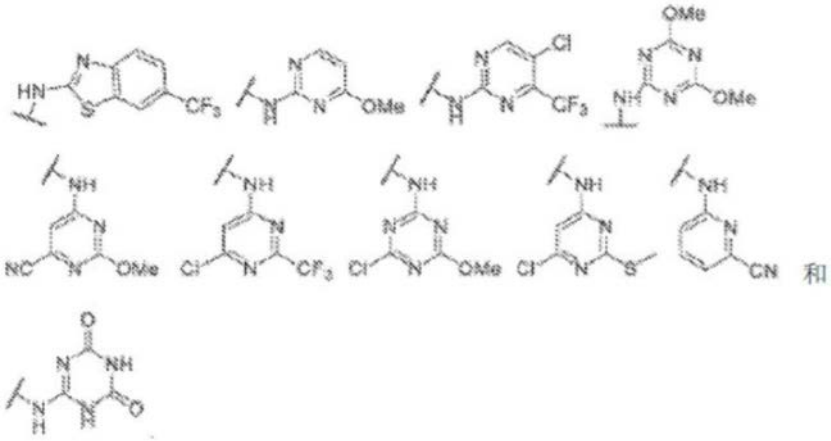
在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0640] 

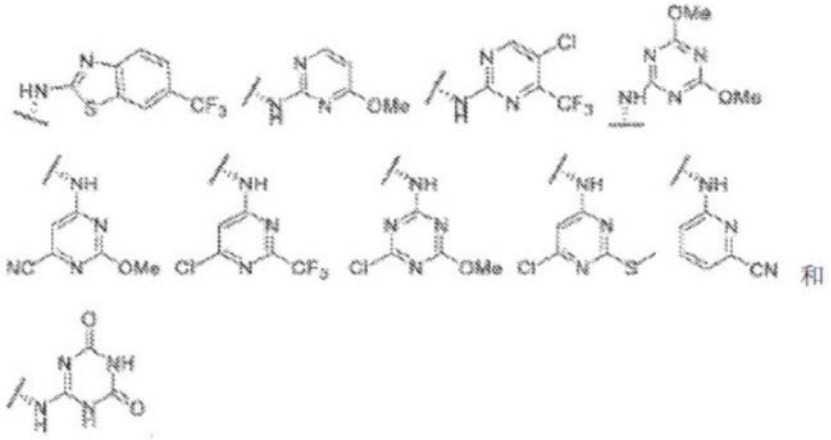
[0641] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0642] 

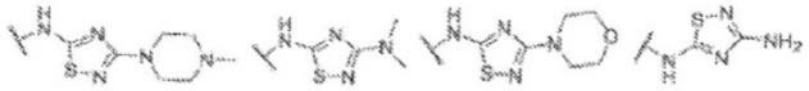
[0643] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0644] 

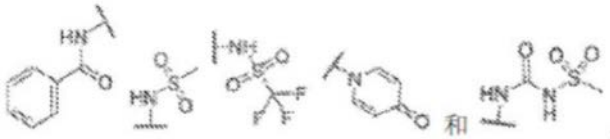
[0645] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0646] 

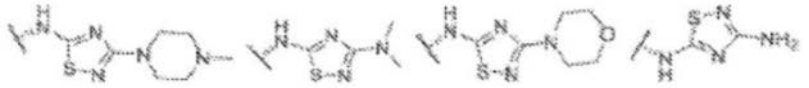
[0647] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自



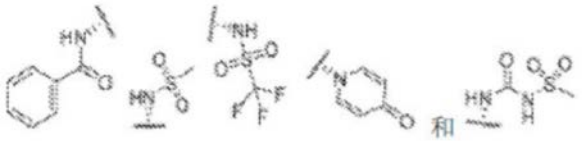
[0648]



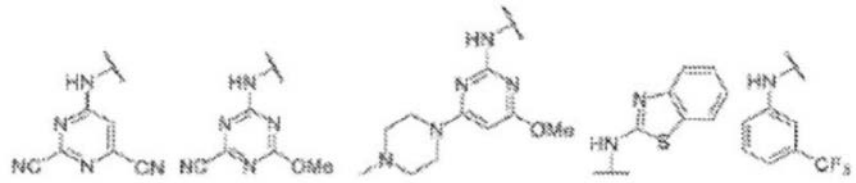
[0649] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自



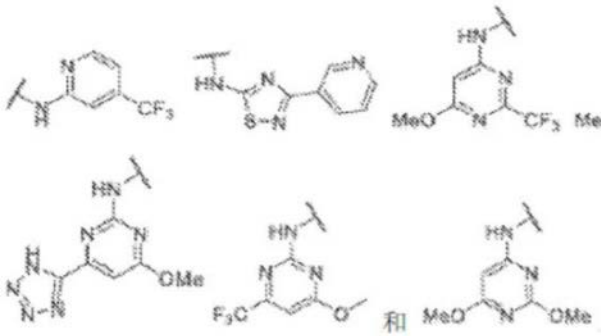
[0650]



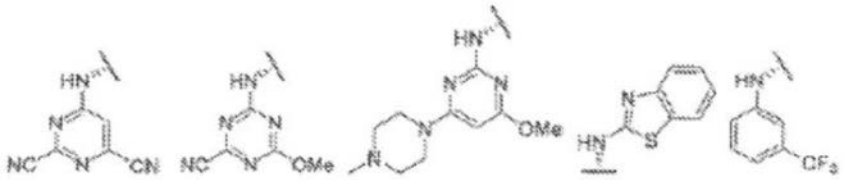
[0651] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自



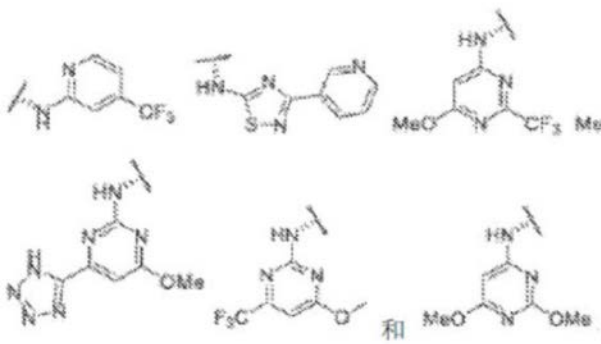
[0652]



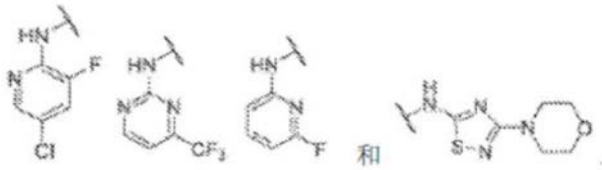
[0653] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自



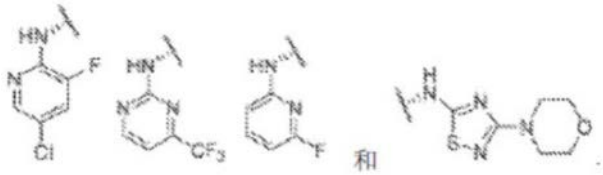
[0654]



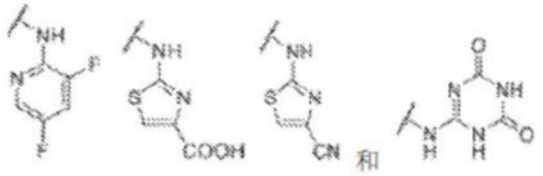
[0655] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0656] 

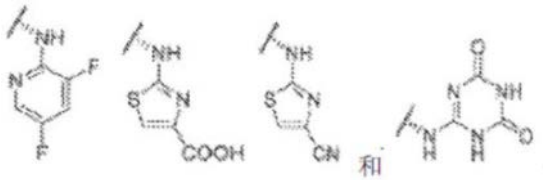
[0657] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0658] 

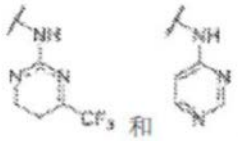
[0659] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0660] 

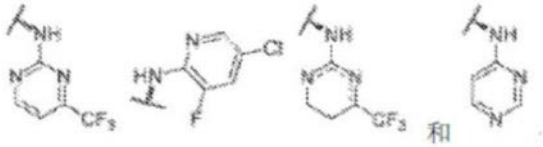
[0661] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0662] 

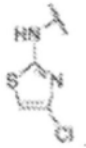
[0663] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0664] 

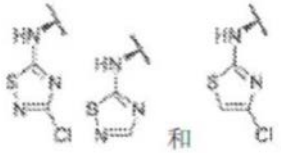
[0665] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0666] 

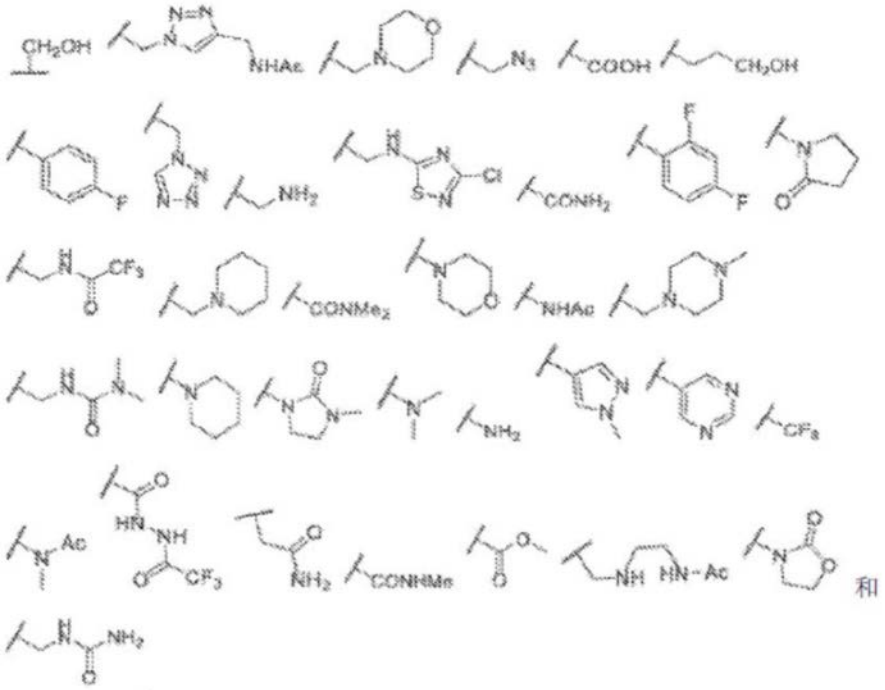
[0667] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0668] 

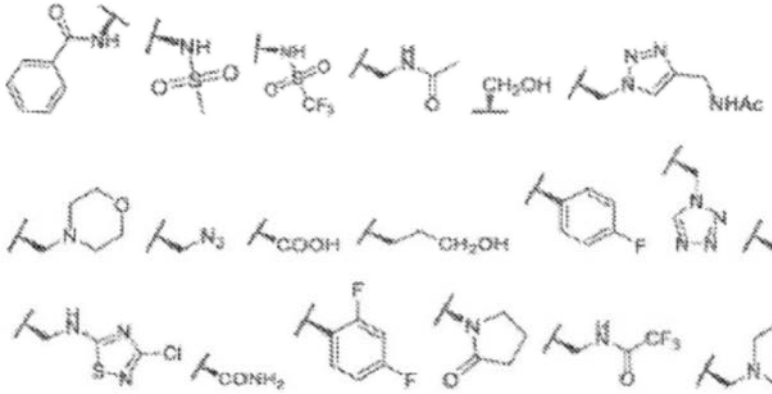
[0669] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

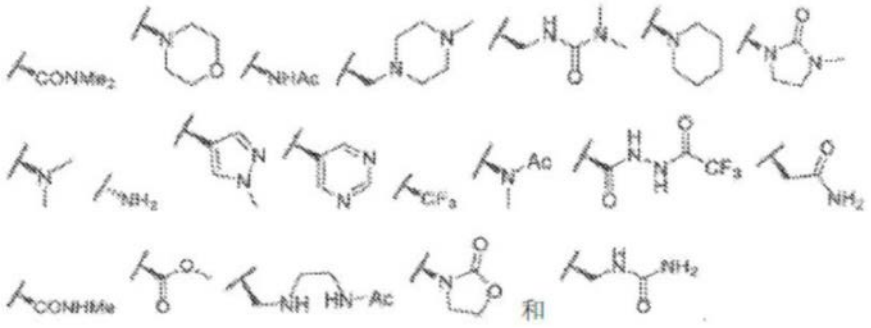
[0670] 

[0671] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

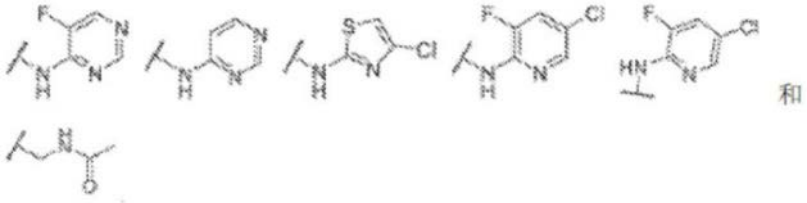
[0672] 

[0673] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2或R^{2A}选自

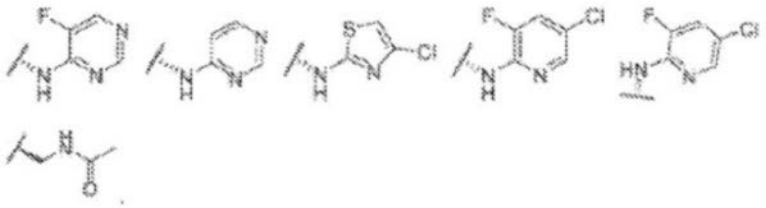
[0674] 

[0675] 

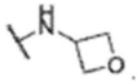
[0676] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0677] 

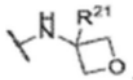
[0678] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

[0679]  和

[0680] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

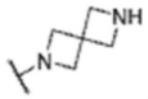
[0681] 

[0682] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

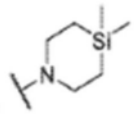
[0683] 

[0684] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2选自

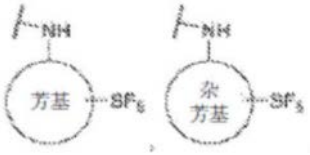
[0685] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是螺环杂环,例如,且非限制地,



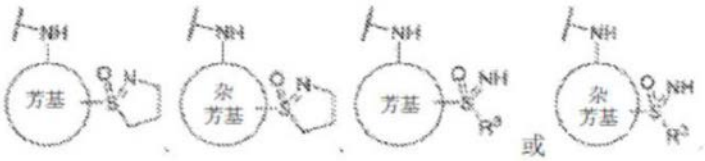
[0686] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2是含硅杂环,例如,且非限制地,



[0687] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2被SF_5取代,例如,且非限制地,



[0688] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^2被硫肟醚(sulfoxime)取代,例如,且非限制地,

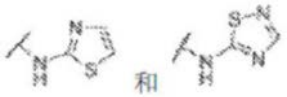


[0689] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{10}选自双环杂环。

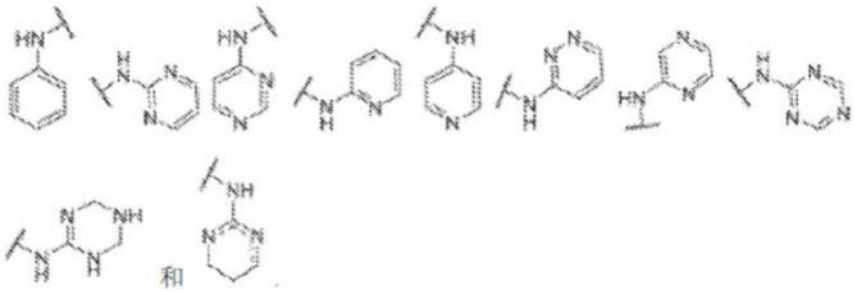
[0690] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{10}选自螺环杂环。

[0691] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{10}选自-NR^6-杂环。

[0692] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{10}选自

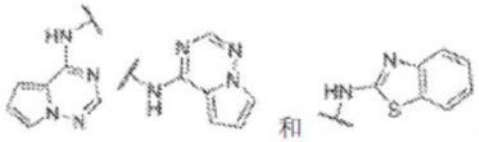
[0693]  和

[0694] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{10}选自

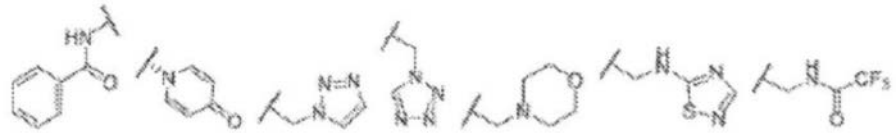
[0695] 

和

[0696] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{10}选自

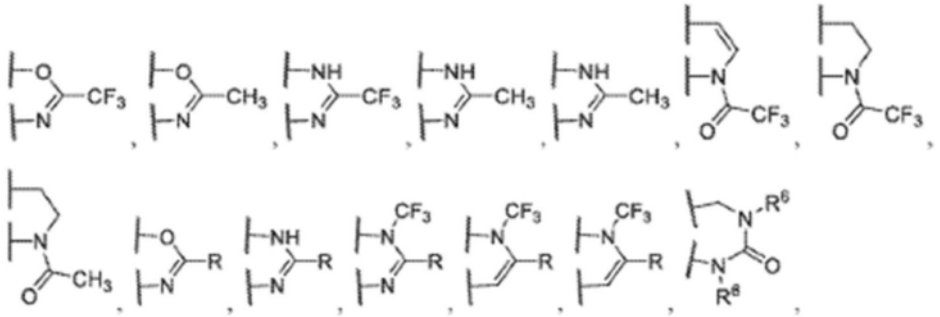
[0697] 
和

[0698] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{10}选自

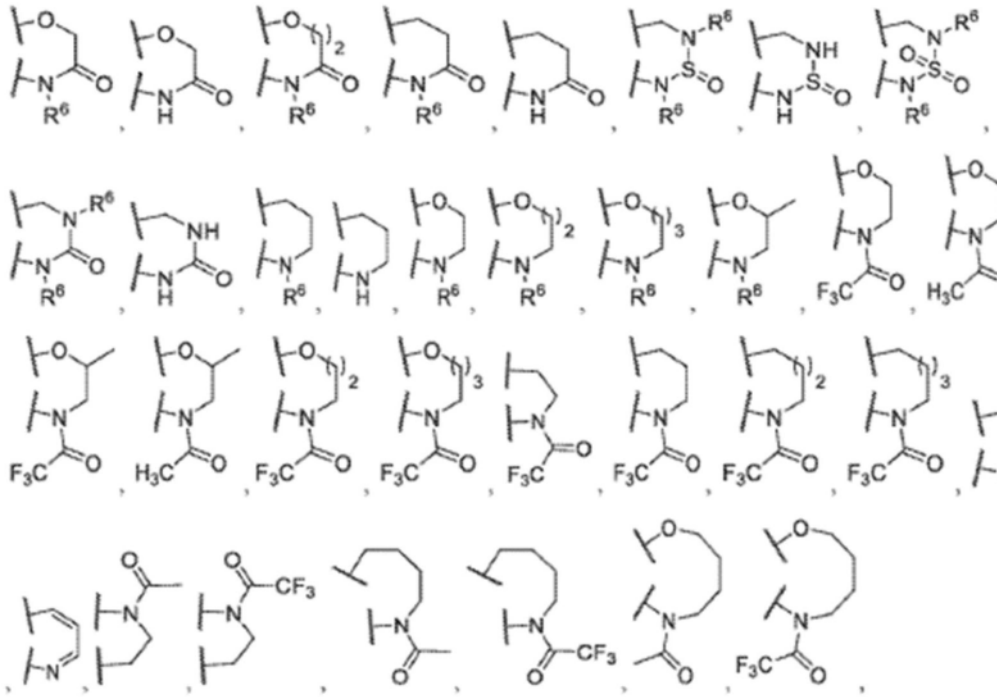
[0699] 

和

[0700] 在某些实施方式中,在式II化合物中,环选自

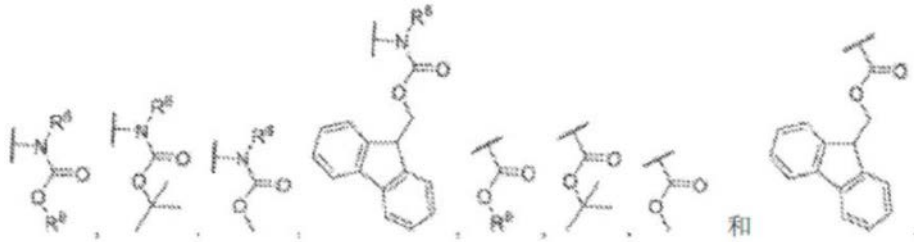


[0701]

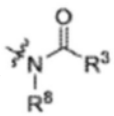


[0702] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{30}选自:

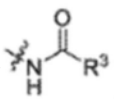
[0703]



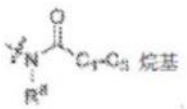
[0704] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

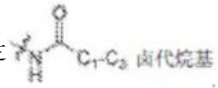


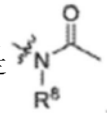
[0705] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

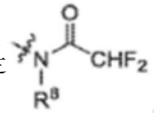


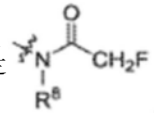
[0706] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

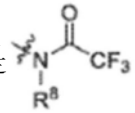


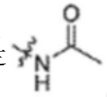
[0707] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

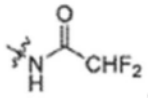
[0708] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

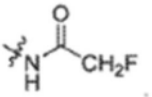
[0709] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

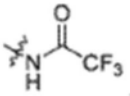
[0710] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

[0711] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

[0712] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

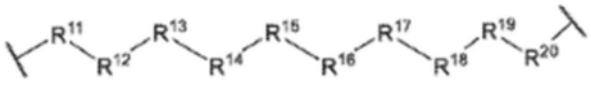
[0713] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

[0714] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

[0715] 在某些实施方式中,在式II化合物中,R^{200}是

[0716] 接头

[0717] 在非限制性实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}和接头^{B}独立地选自:

[0718] ;

[0719] 其中:

[0720] R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}和R^{20}在每次出现时独立地选自键、烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR^6-、-NR^6C(O)-、-O-、-S-、-NR^6-、-C($R^{21}R^{21}$)-、-P(O)(R^3)O-、-P(O)(R^3)-、天然或非天然氨基酸的二价残基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基以及杂环、杂芳基、-CH_2CH_2-[O-(CH_2)$_2$]$_n$-O-、CH_2CH_2-[O-(CH_2)$_2$]$_n$-NR^6-、-CH_2CH_2-[O-(CH_2)$_2$]$_n$-、-[-(CH_2)$_2$-O-]$_n$-、-[O-(CH_2)$_2$]$_n$-、-[O-CH(CH_3)C(O)]$_n$-、-[C(O)-CH(CH_3)-O]$_n$-、-[O-CH_2C(O)]$_n$-、-[C(O)-CH_2-O]$_n$-、脂肪酸的二价残基、不饱和或饱和一元羧酸或二羧酸的二价残基;其中的每一个被1、2、3或4个独立地选自R^{21}的取代基任选地取代;

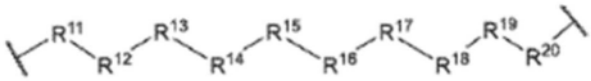
[0721] n在每种情况下独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10;

[0722] R^{21}在每次出现时独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、羟基、烷氧基、叠氮化物(azide)、氨基、氰基、-NR^6R^7、-$NR^8SO_2R^3$、-NR^8S(O)R^3、卤代烷基、杂烷基以及杂芳基和杂

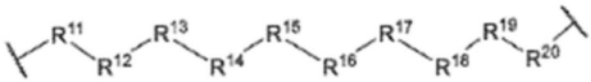
环;

[0723] 而其余变量如本文所定义。

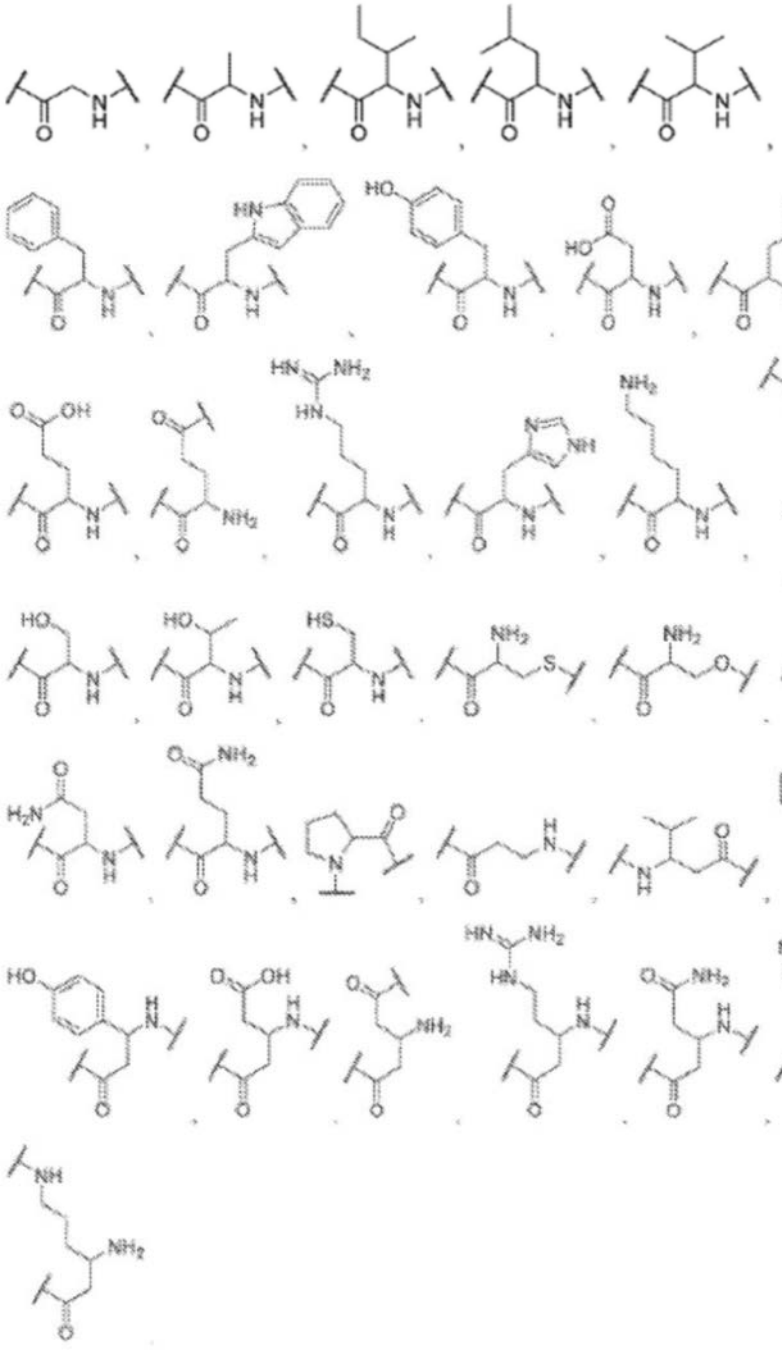
[0724] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}是键并且接头^{B}是

[0725] 

[0726] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}是键并且接头^{A}是

[0727] 

[0728] 在某些实施方式中,在式II化合物中,氨基酸的二价残基选自

[0729] 

[0730]

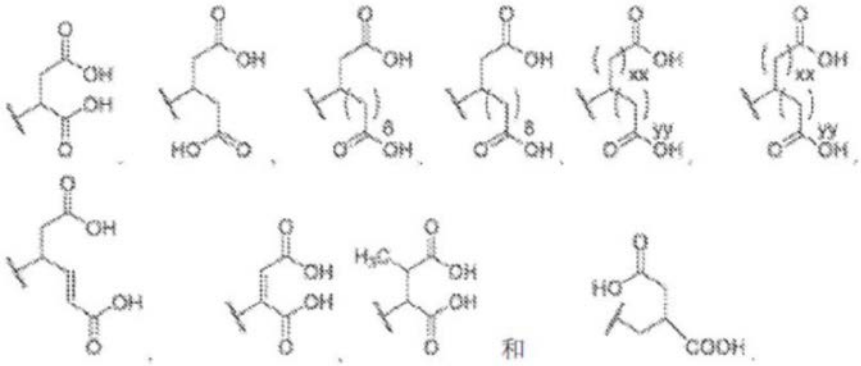
和

[0731] 其中氨基酸可以以任一方向取向并且其中氨基酸可以是L-或D-形式或其混合物。

[0732] 在某些实施方式中,在式II化合物中,二羧酸的二价残基由亲核加成反应生成:

[0733] 

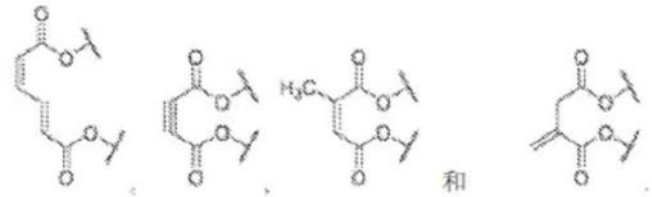
[0734] 由亲核加成反应生成的二羧酸的二价残基的非限制性实施方式包括:

[0735] 

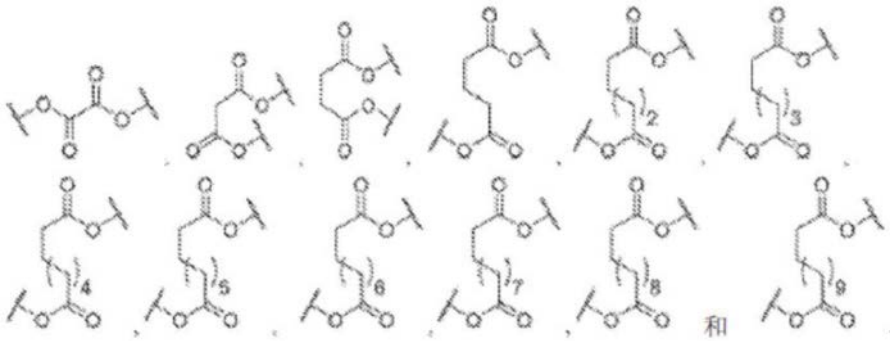
[0736] 在某些实施方式中,在式II化合物中,二羧酸的二价残基由缩合反应生成:

[0737] 

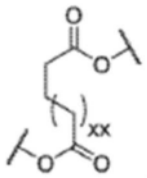
[0738] 由缩合生成的二羧酸的二价残基的非限制性实施方式包括:

[0739] 

[0740] 饱和二羧酸的二价残基的非限制性实施方式包括:

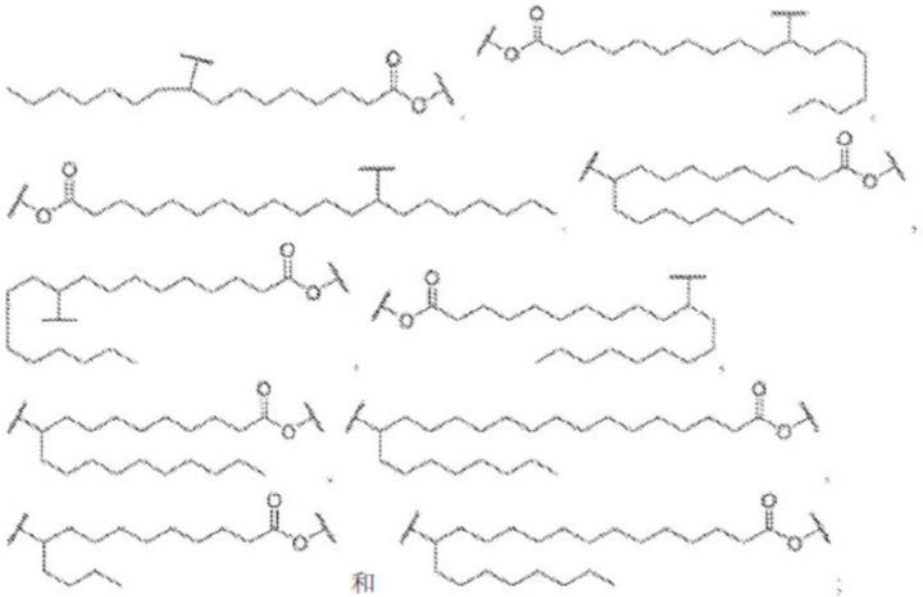
[0741] 

[0742] 饱和二羧酸的二价残基的非限制性实施方式包括:

[0743] 

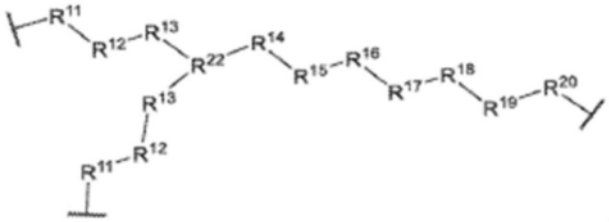
[0744] 饱和一元羧酸的二价残基的非限制性实施方式选自丁酸(-OC(O)(CH$_2$)$_2$CH$_2$-)、己酸(-OC(O)(CH$_2$)$_4$CH$_2$-)、辛酸(-OC(O)(CH$_2$)$_5$CH$_2$-)、癸酸(-OC(O)(CH$_2$)$_8$CH$_2$-)、月桂酸(-OC(O)(CH$_2$)$_{10}$CH$_2$-)、肉豆蔻酸(-OC(O)(CH$_2$)$_{12}$CH$_2$-)、十五烷酸(-OC(O)(CH$_2$)$_{13}$CH$_2$-)、棕榈酸(-OC(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_2$-)、硬脂酸(-OC(O)(CH$_2$)$_{16}$CH$_2$-)、山萮酸(-OC(O)(CH$_2$)$_{20}$CH$_2$-)和木蜡酸(-OC(O)(CH$_2$)$_{22}$CH$_2$-);

[0745] 脂肪酸的二价残基的非限制性实施方式包括选自亚油酸、棕榈油酸、异油酸、二十烯酸(paullinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、鳕油酸、神经酸、肉豆蔻烯酸和芥酸的残基:

[0746] 
和

[0747] 脂肪酸的二价残基的非限制性实施方式选自亚油酸(-C(O)(CH$_2$)$_7$(CH)$_2$CH$_2$(CH)$_2$(CH$_2$)$_4$CH$_2$-)、二十二碳六烯酸(-C(O)(CH$_2$)$_2$(CHCHCH$_2$)$_6$CH$_2$-)、二十碳五烯酸(-C(O)(CH$_2$)$_3$(CHCHCH$_2$)$_5$CH$_2$-)、α-亚麻酸(-C(O)(CH$_2$)$_7$(CHCHCH$_2$)$_3$CH$_2$-)、十八碳四烯酸(-C(O)(CH$_2$)$_4$(CHCHCH$_2$)$_4$CH$_2$-)、y-亚麻酸(-C(O)(CH$_2$)$_4$(CHCHCH$_2$)$_3$(CH$_2$)$_3$CH$_2$-)、花生四烯酸(-C(O)(CH$_2$)$_3$,(CHCHCH$_2$)$_4$(CH$_2$)$_4$CH$_2$-)、二十二碳四烯酸(-C(O)(CH$_2$)$_5$(CHCHCH$_2$)$_4$(CH$_2$)$_4$CH$_2$-)、棕榈油酸(-C(O)(CH$_2$)$_7$CHCH(CH$_2$)$_5$CH$_2$-)、异油酸(-C(O)(CH$_2$)$_9$CHCH(CH$_2$)$_5$CH$_2$-)、二十烯酸(-C(O)(CH$_2$)$_{11}$CHCH(CH$_2$)$_5$CH$_2$-)、油酸(-C(O)(CH$_2$)$_7$CHCH(CH$_2$)$_7$CH$_2$-)、反油酸(-C(O)(CH$_2$)$_7$CHCH(CH$_2$)$_7$CH$_2$-)、巨头鲸鱼酸(-C(O)(CH$_2$)$_9$CHCH(CH$_2$)$_7$CH$_2$-)、鳕油酸(-C(O)(CH$_2$)$_7$CHCH(CH$_2$)$_9$CH$_2$-)、神经酸(-C(O)(CH$_2$)$_{13}$CHCH(CH$_2$)$_3$CH$_2$-)、蜂蜜酒酸(mead acid)(-C(O)(CH$_2$)$_3$(CHCHCH$_2$)$_3$(CH$_2$)$_6$CH$_2$-)、肉豆蔻烯酸(-C(O)(CH$_2$)$_7$CHCH(CH$_2$)$_3$CH$_2$-)和芥酸(-C(O)(CH$_2$)$_{11}$CHCH(CH$_2$)$_7$CH$_2$-)。

[0748] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

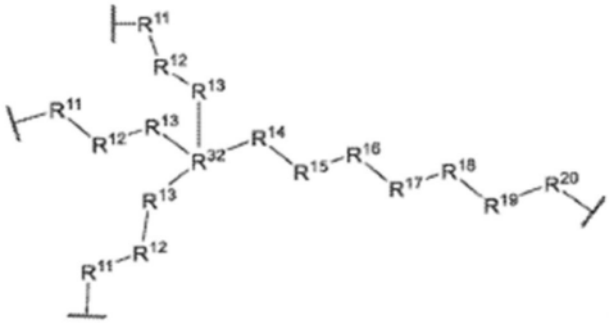
[0749] 

[0750] 其中：

[0751] R^{22}在每次出现时独立地选自烷基、-C(O)N-、-NC(O)-、-N-、-C(R^{21})-、-P(O)O-、-P(O)-、-P(O)(NR^6R^7)N-、烯基、卤代烷基、芳基、杂环和杂芳基，其中的每一个被1、2、3或4个独立地选自R^{21}的取代基任选地取代；

[0752] 而其余变量如本文所定义。

[0753] 在某些实施方式中，在式II化合物中，接头^{D}选自：

[0754] 

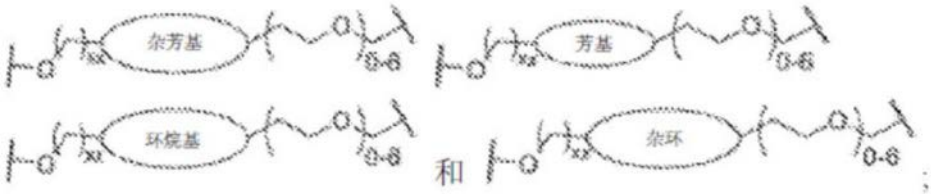
[0755] 其中：

[0756] R^{32}在每次出现时独立地选自烷基、N^+X^-、-C-、烯基、卤代烷基、芳基、杂环和杂芳基，其中的每一个被1、2、3或4个独立地选自R^{21}的取代基任选地取代；

[0757] X-是阴离子基团，例如Br-或Cl-；并且

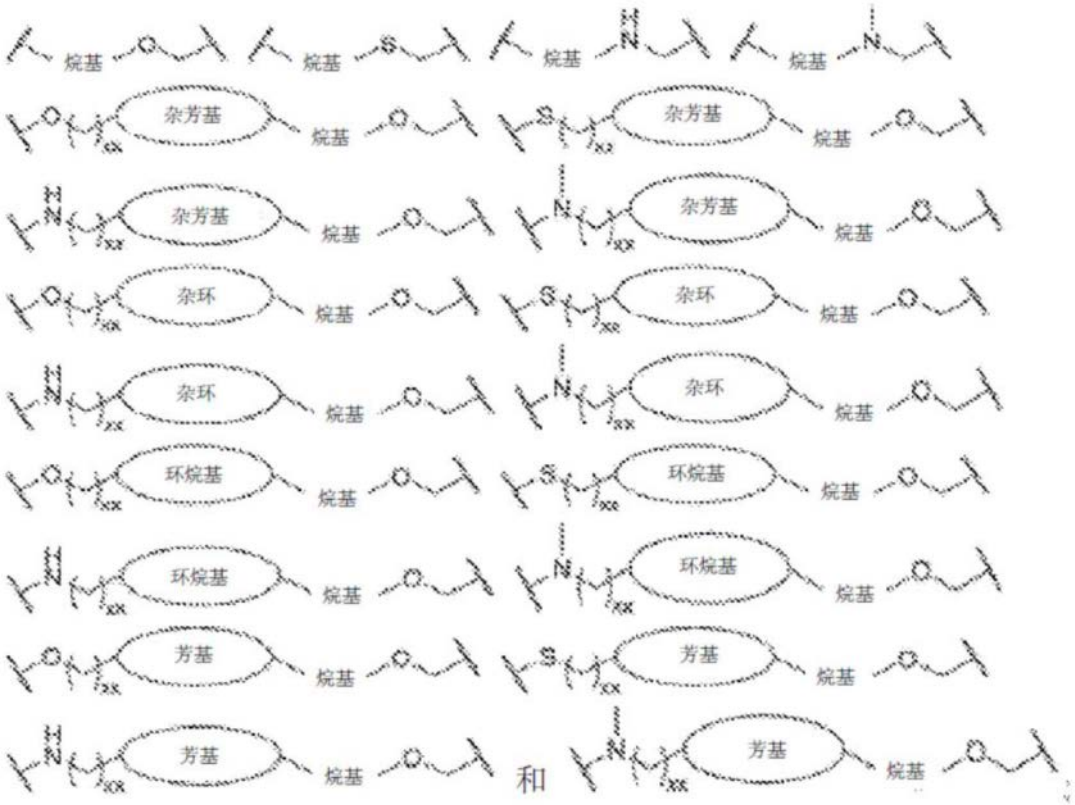
[0758] 所有其它变量如本文所定义。

[0759] 在某些实施方式中，在式II化合物中，接头^{A}选自：

[0760] 

[0761] 其中只要价允许，每一个杂芳基、杂环、环烷基和芳基可任选地被卤素、烷基、卤代烷基以及杂芳基、杂环或环烷基的任意组合中的1、2、3或4种取代。

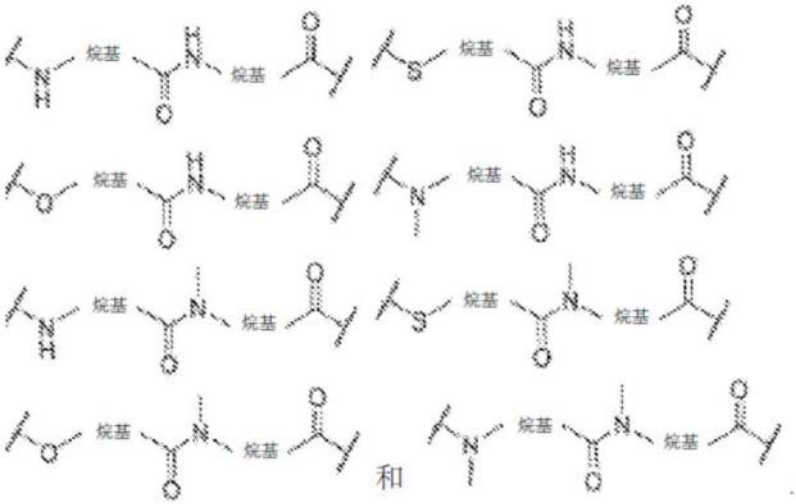
[0762] 在某些实施方式中，在式II化合物中，接头^{A}选自：

[0763] 

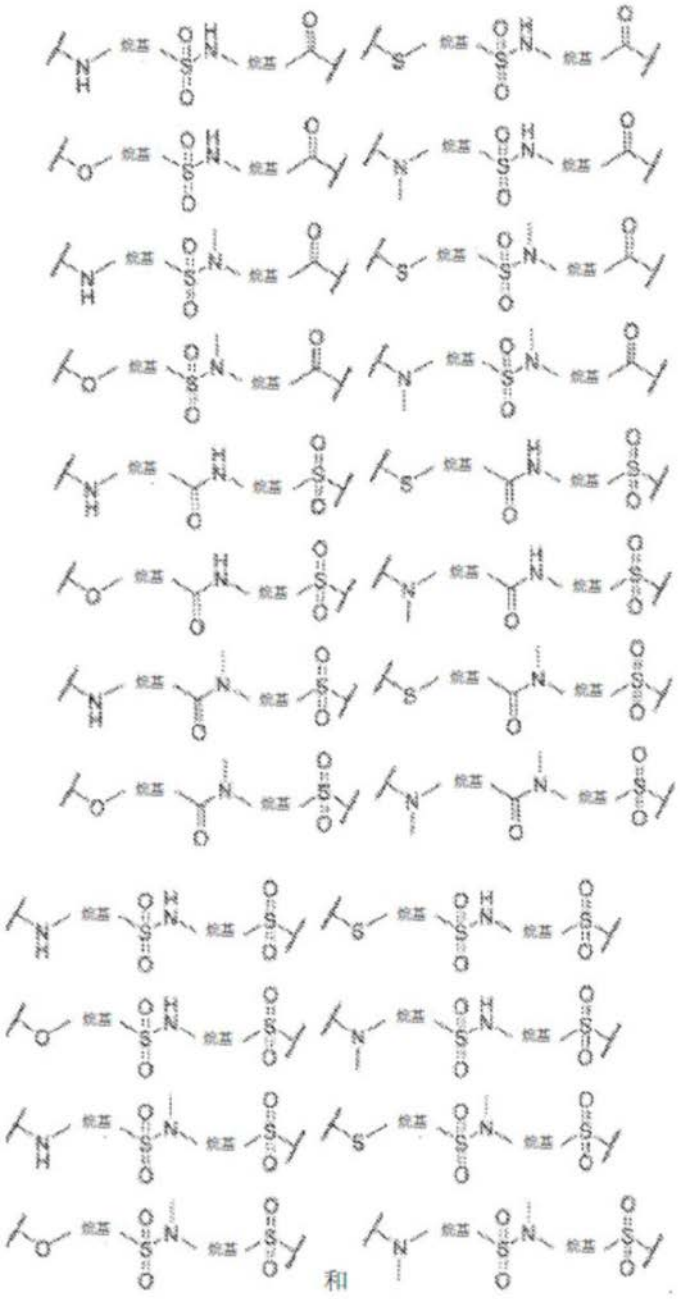
[0764] 其中只要价允许,每一个杂芳基、杂环、环烷基和可任选地被卤素、烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环或环烷基的任意组合中的1、2、3或4种取代。

[0765] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

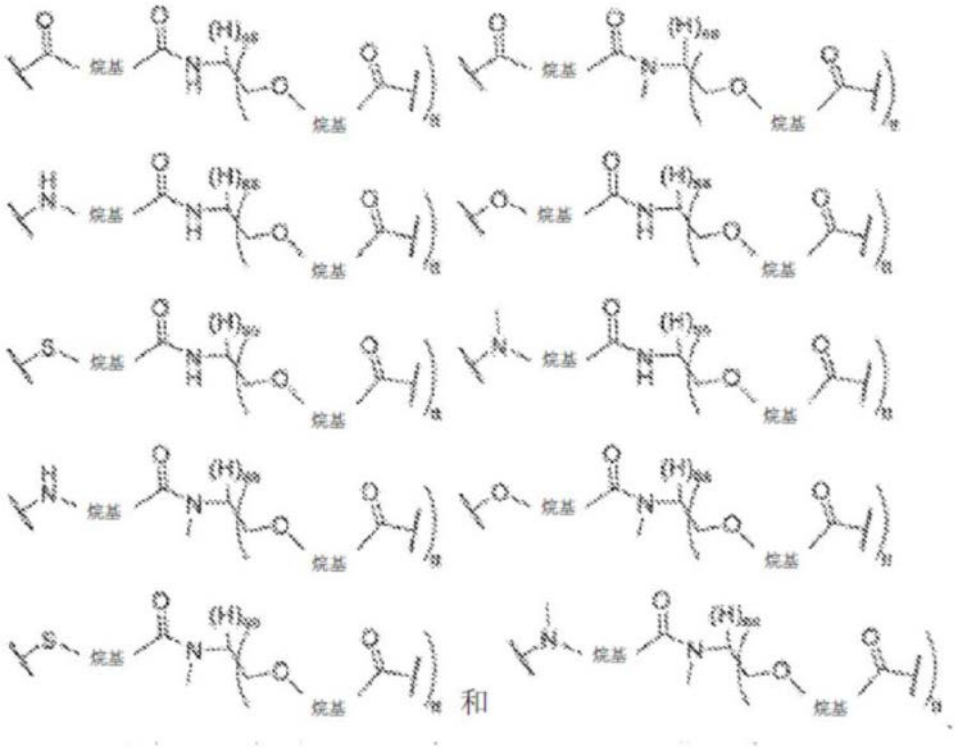


[0766] 

[0767] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

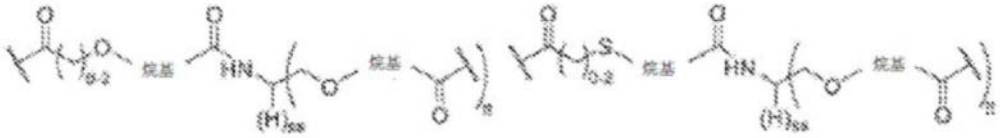
[0768] 

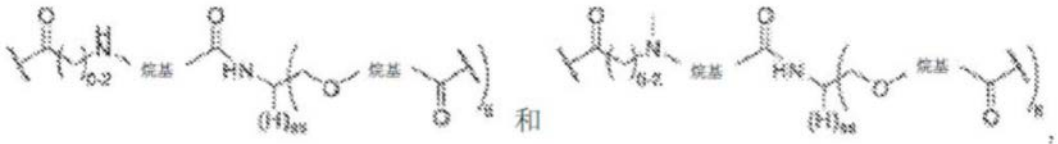
[0769] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}、接头^{C}或接头^{D}选自:

[0770] 

[0771] 其中tt独立地选自1、2或3并且ss是3减tt(3-tt)。

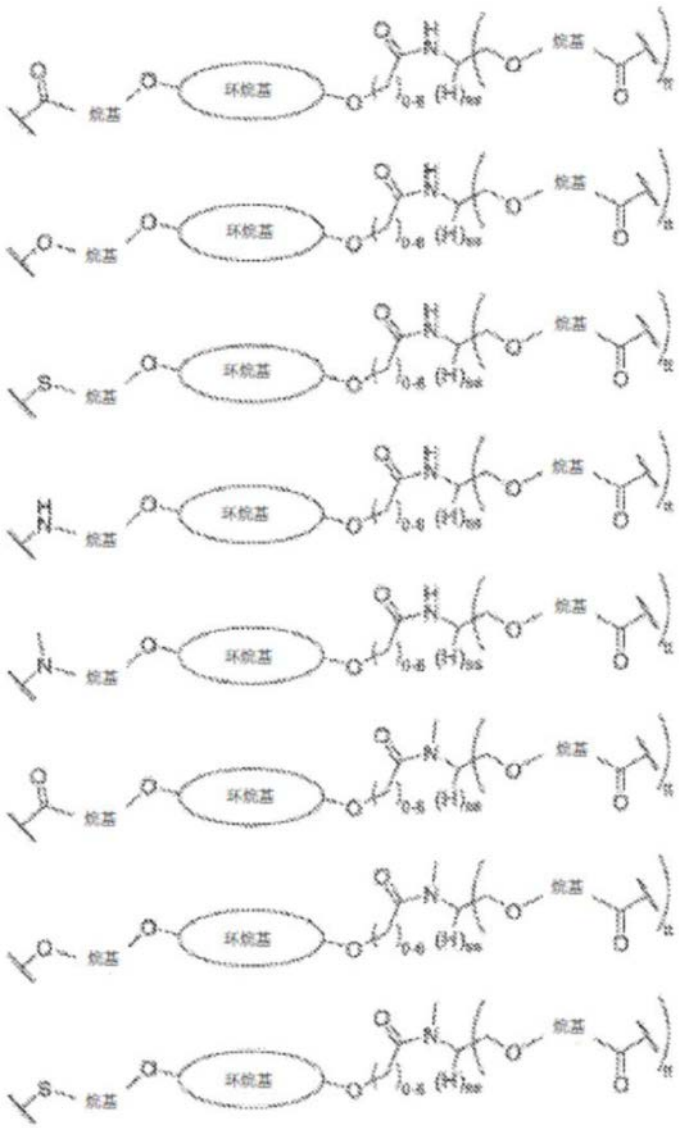
[0772] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}、接头^{C}或接头^{D}选自:



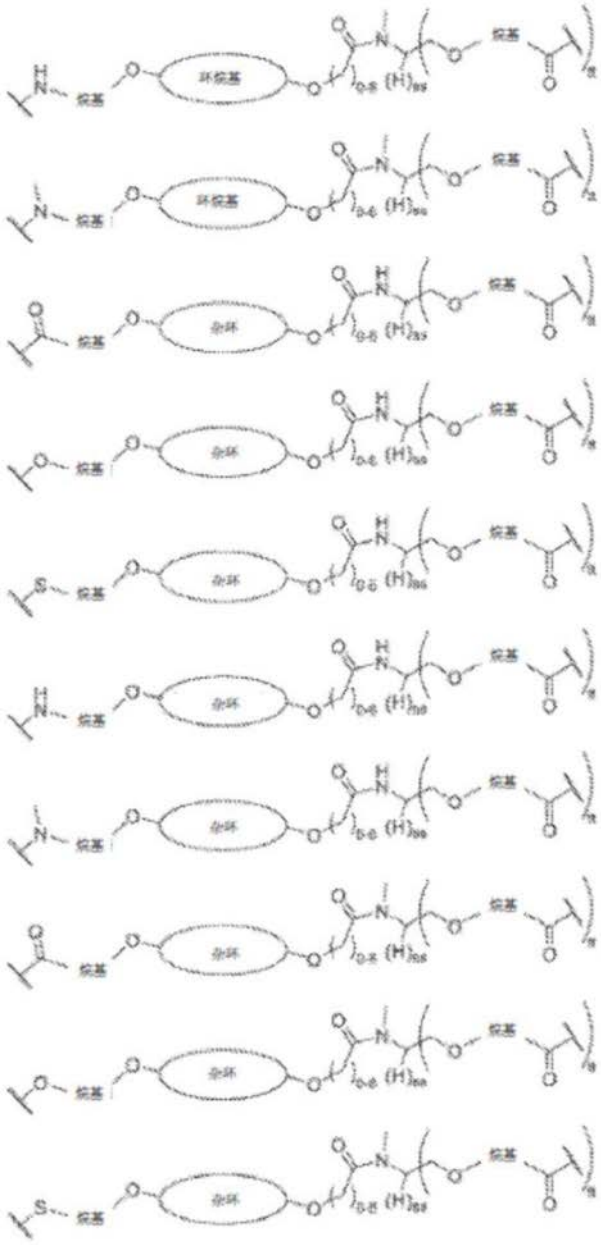
[0773] 

[0774] 其中tt和ss如本文所定义。

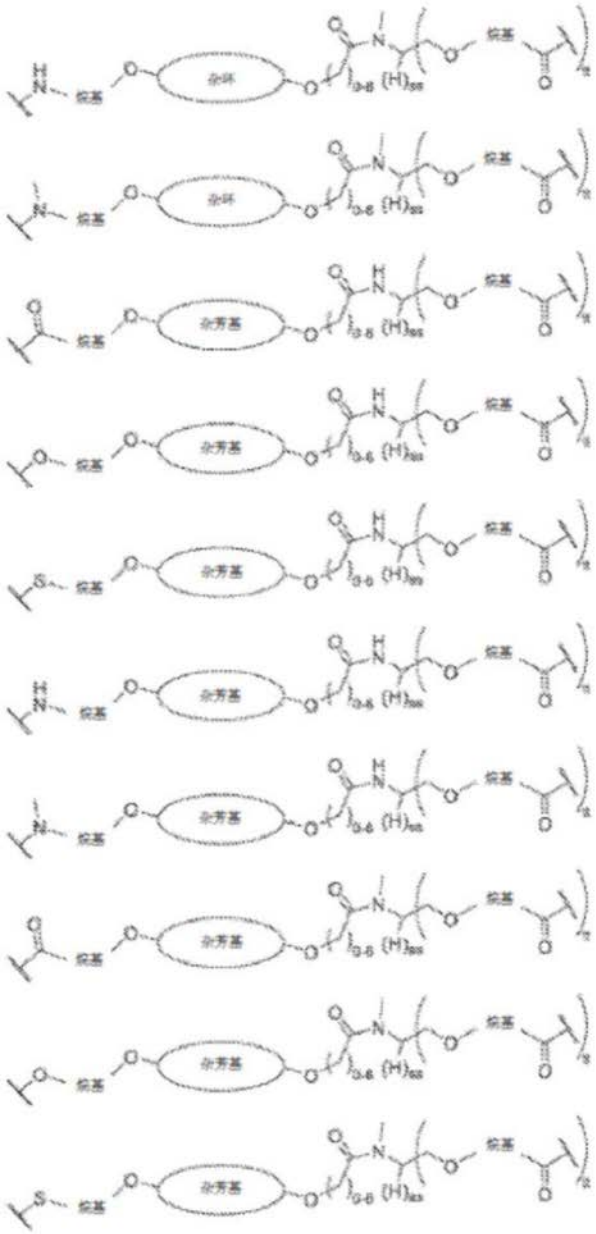
[0775] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}、接头^{C}或接头^{D}选自:

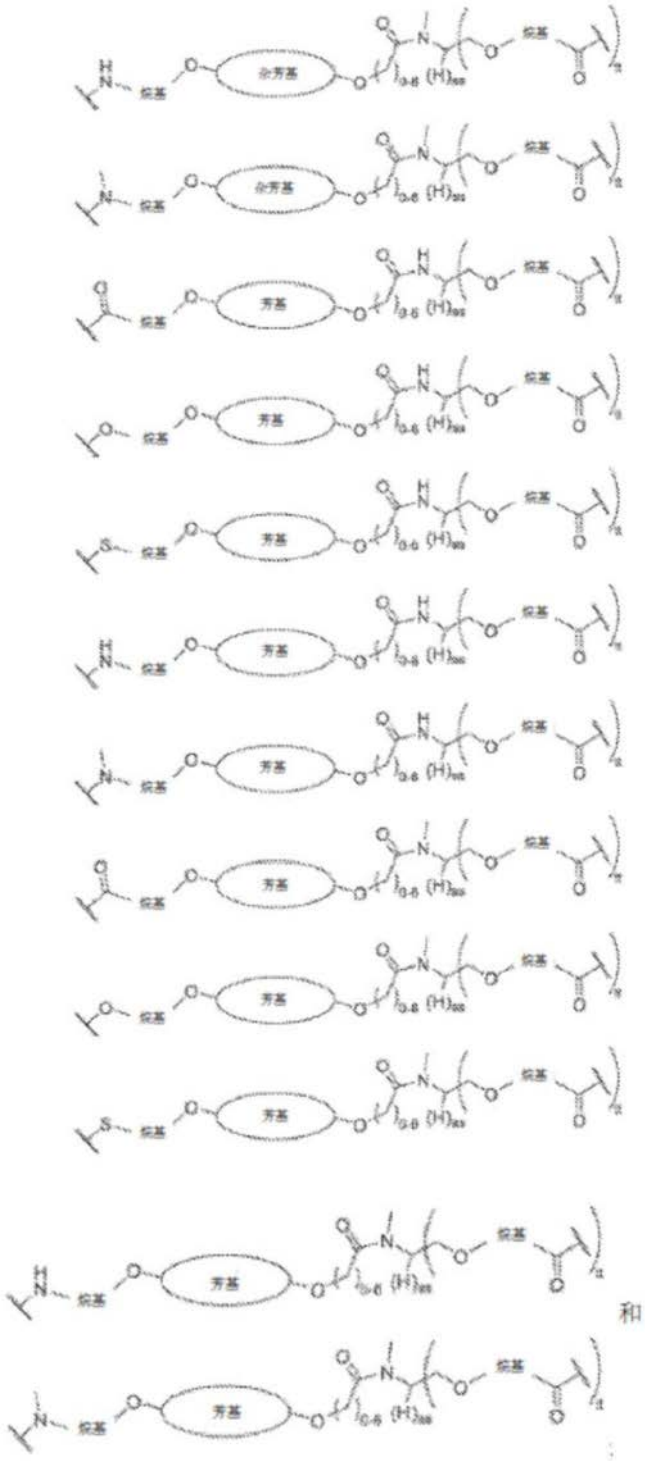
[0776] 

[0777]



[0778]



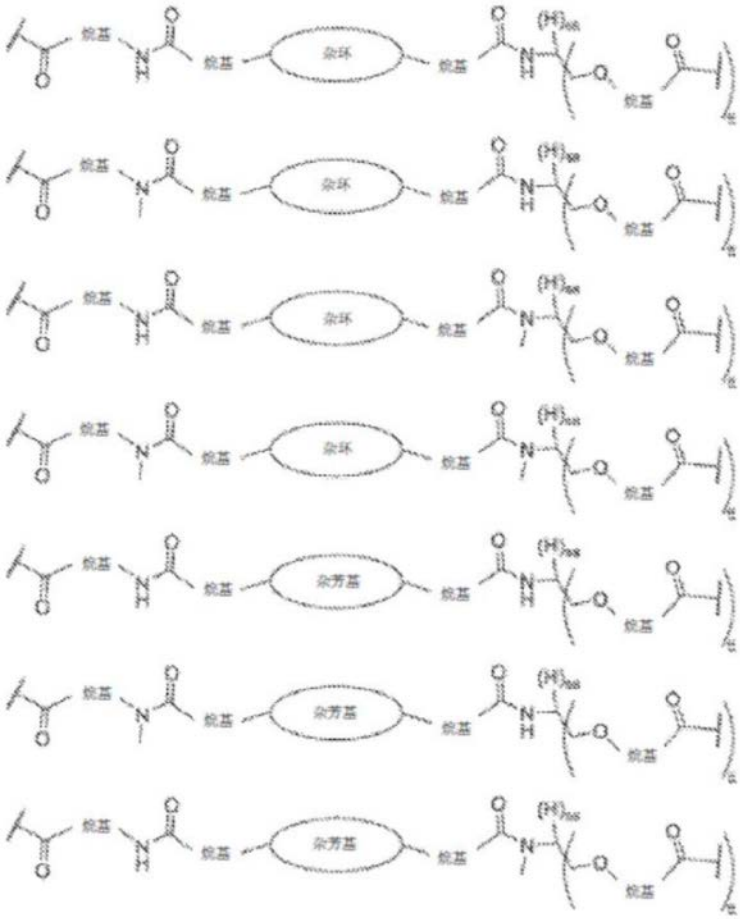
[0779] 

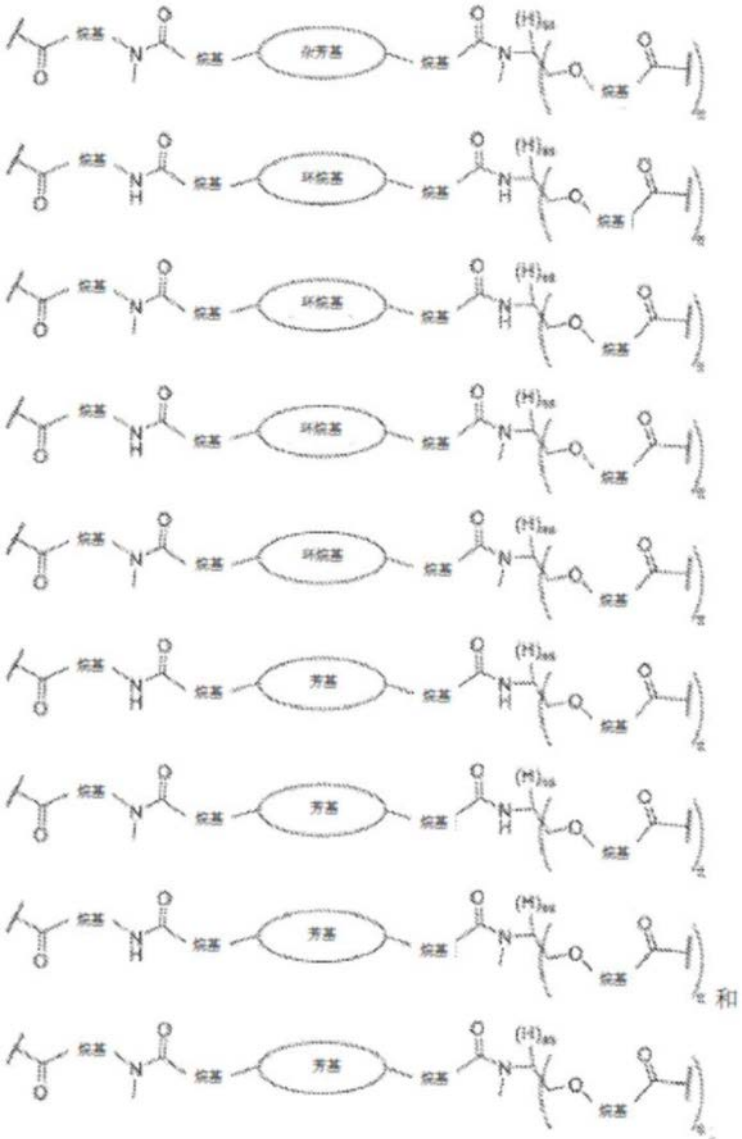
和

[0780] 其中只要价允许,每一个杂芳基、杂环、环烷基和芳基可任选地被卤素、烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环或环烷基的任意组合中的1、2、3或4种取代;并且tt和ss如本文所定义。

[0781] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}、接头^{C}或接头^{D}选自:

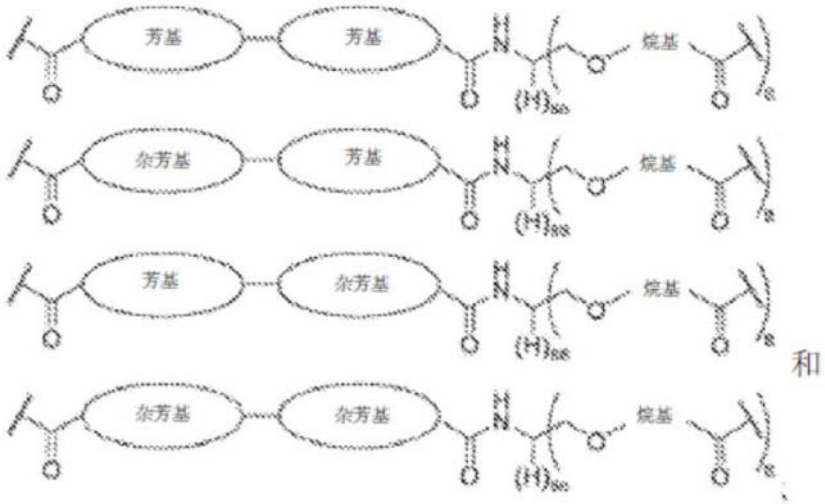
[0782]



[0783] 

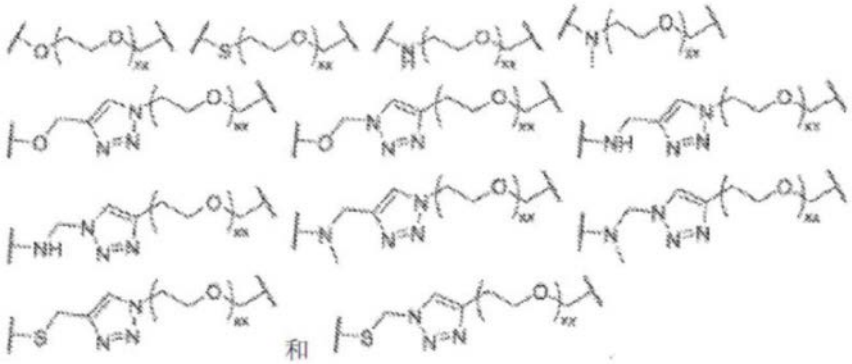
[0784] 其中只要价允许,每一个杂芳基、杂环、环烷基和芳基可任选地被卤素、烷基、卤代烷基以及杂芳基、杂环或环烷基的任意组合中的1、2、3或4种取代:并且tt和ss如本文所定义。

[0785] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}、接头^{C}或接头^{D}选自:

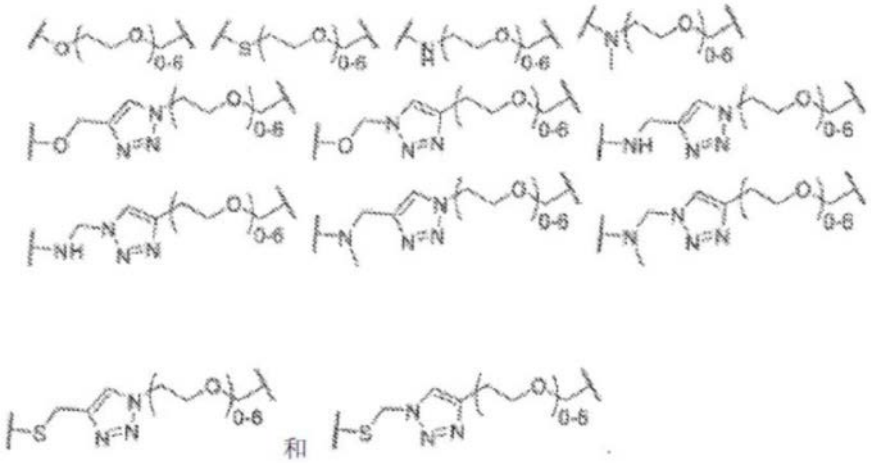
[0786] 

[0787] 其中只要价允许,每一个杂芳基和芳基可任选地被卤素、烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环或环烷基的任意组合中的1、2、3或4种取代:并且tt和ss如本文所定义。

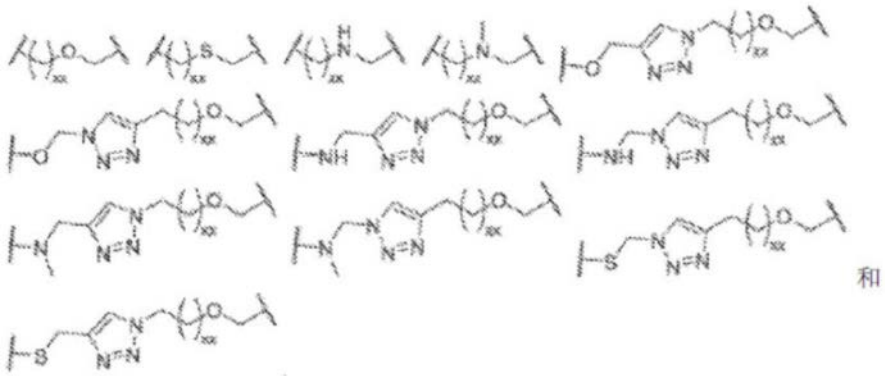
[0788] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自:

[0789] 

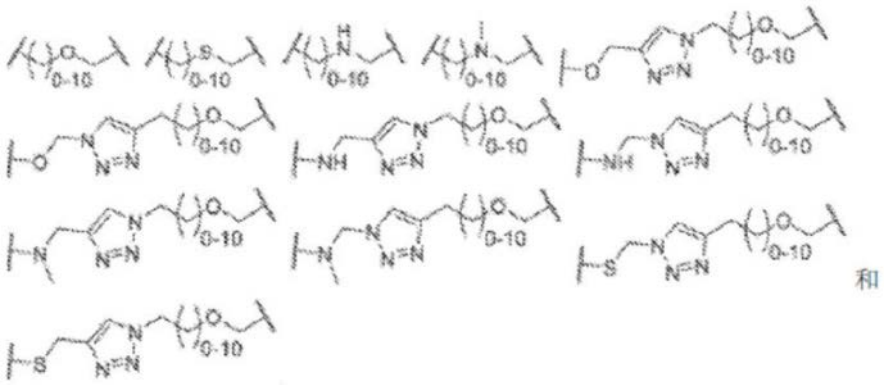
[0790] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自:

[0791] 

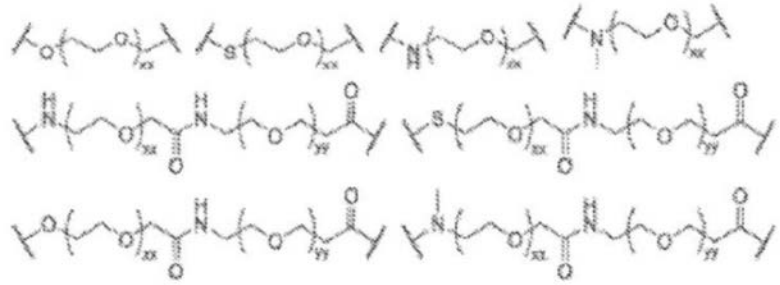
[0792] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自:

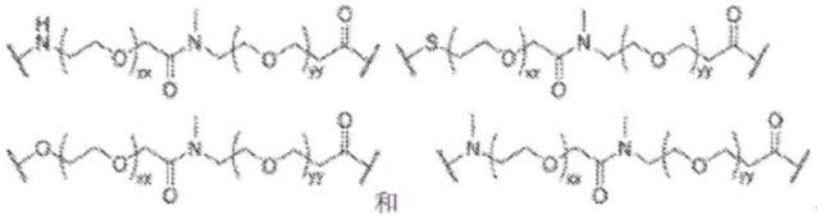
[0793] 
和

[0794] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自:

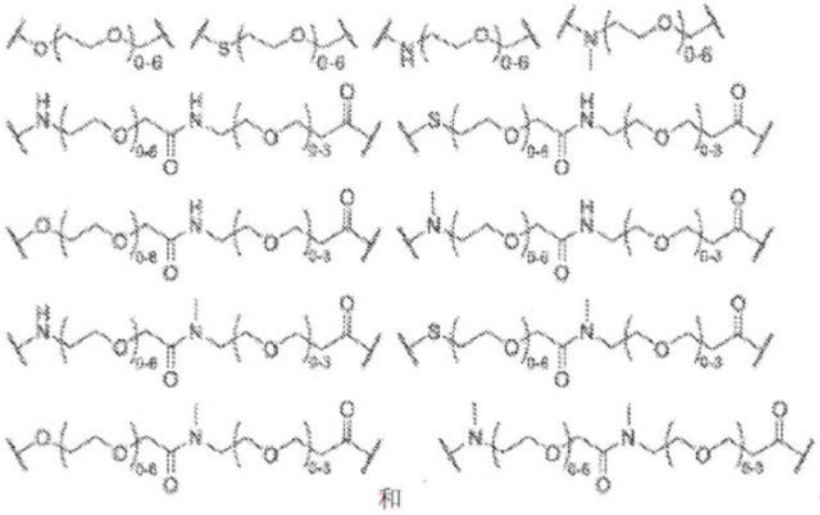
[0795] 
和

[0796] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

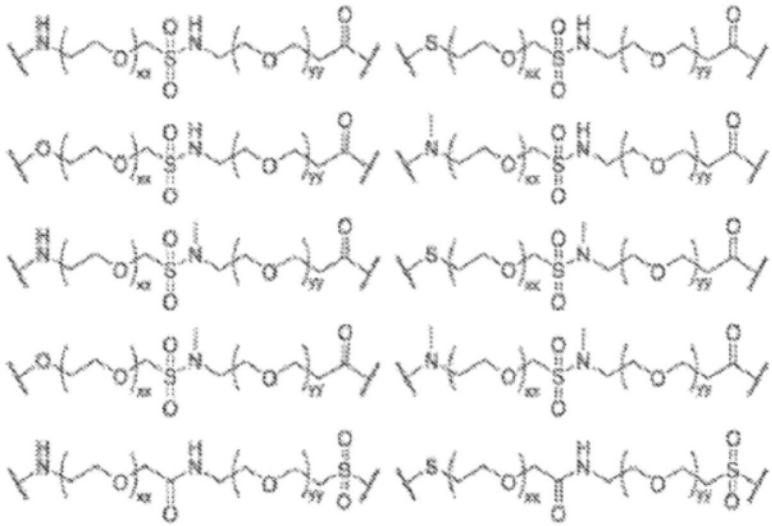
[0797] 

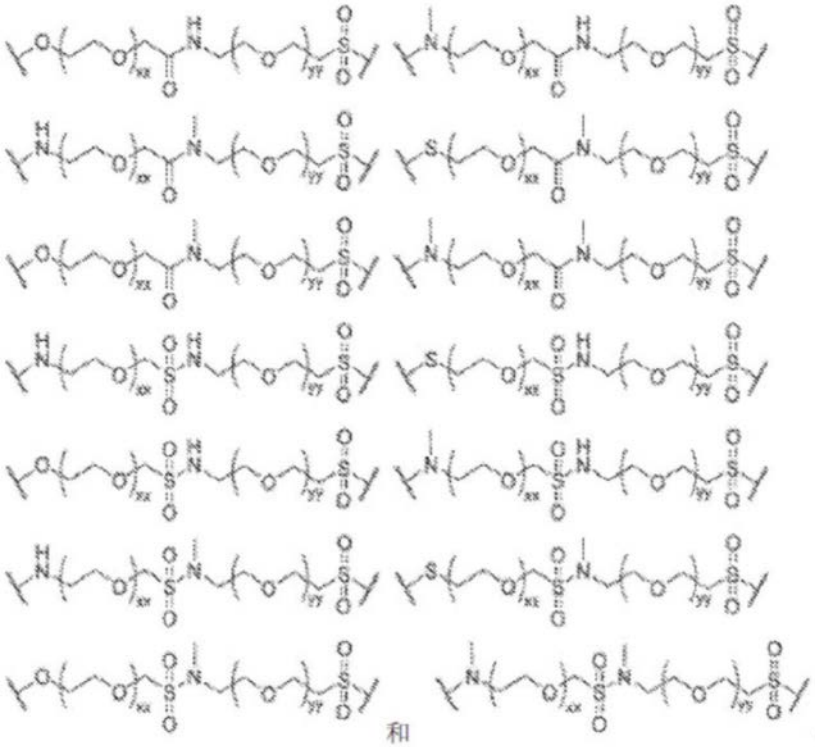

和

[0798] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

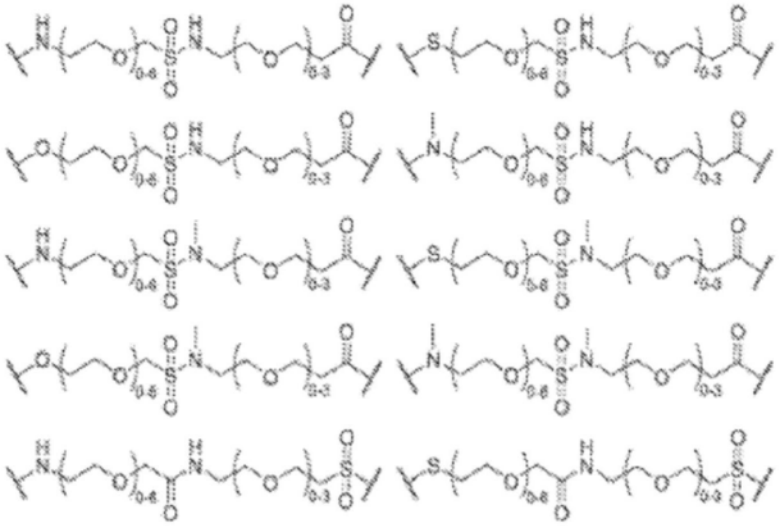
[0799] 
和

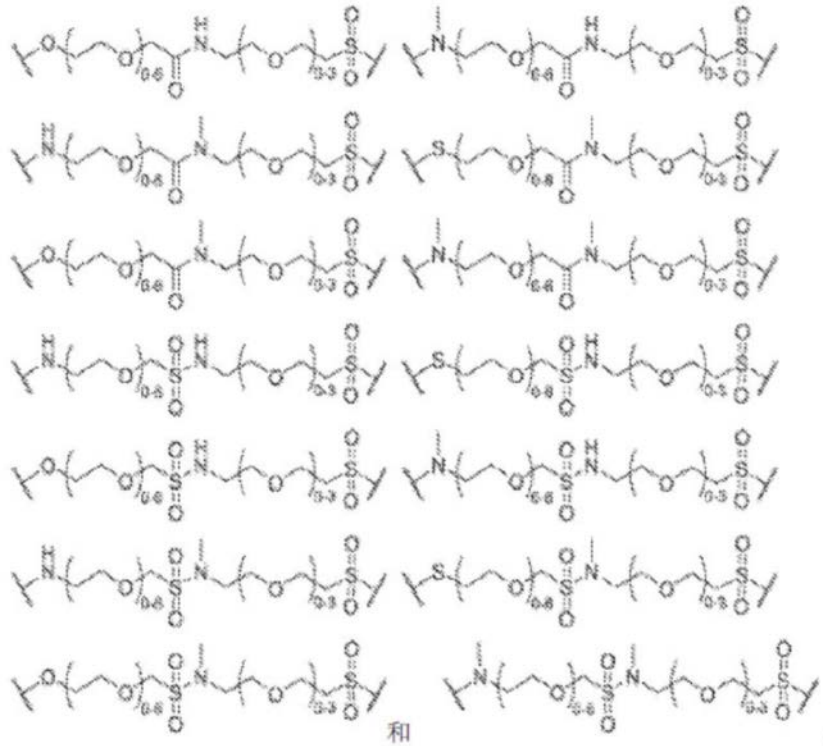
[0800] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

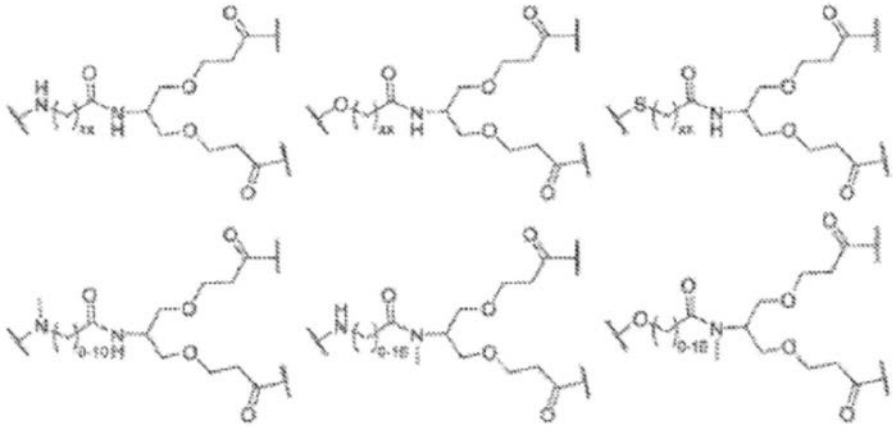
[0801] 

[0802] 

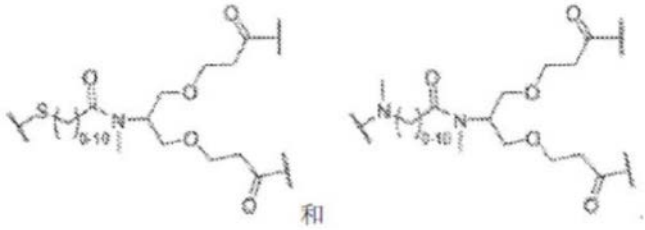
[0803] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

[0804] 

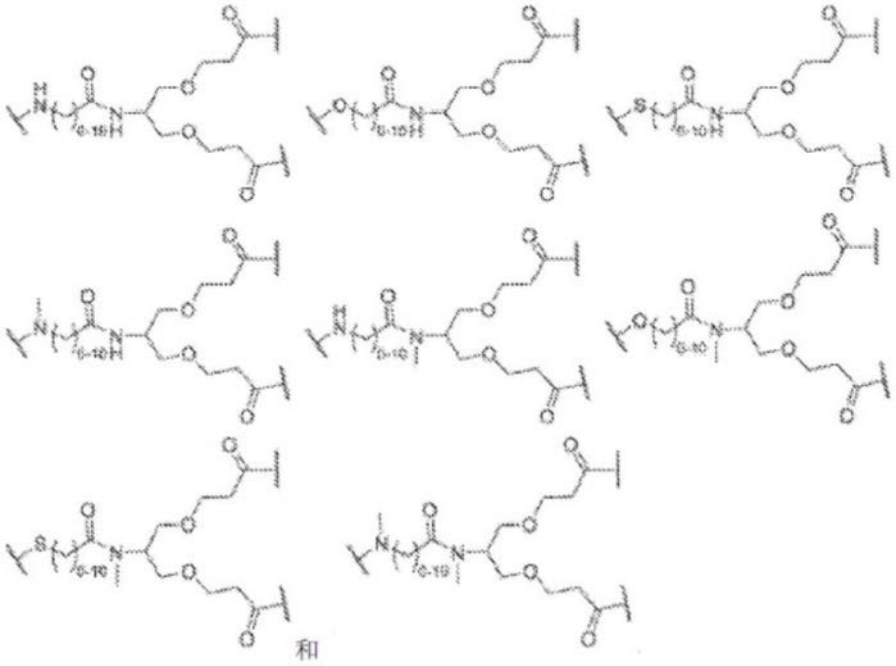
[0805] 



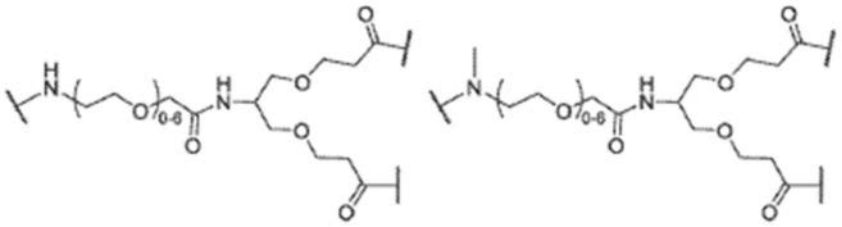
[0806] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

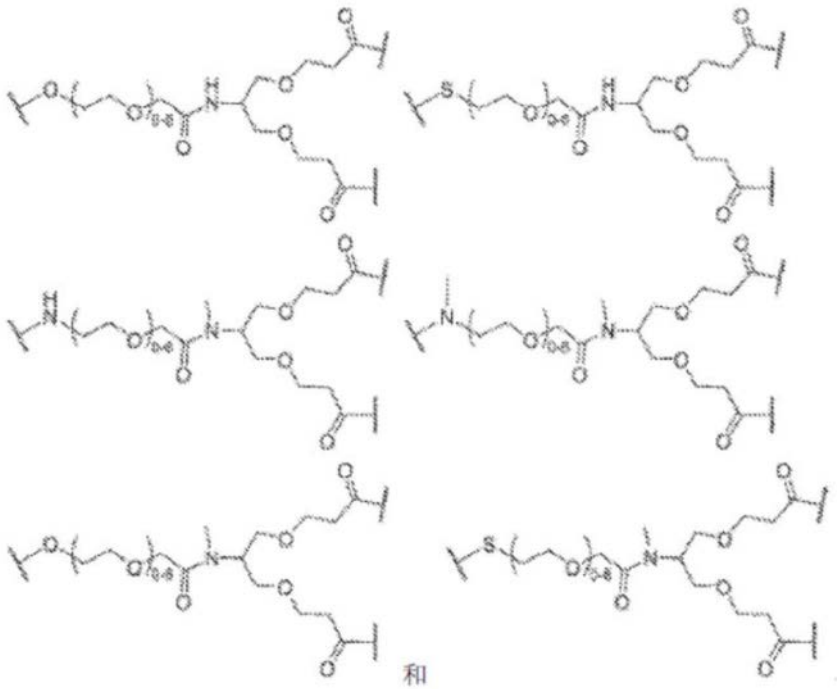
[0807] 

[0808] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

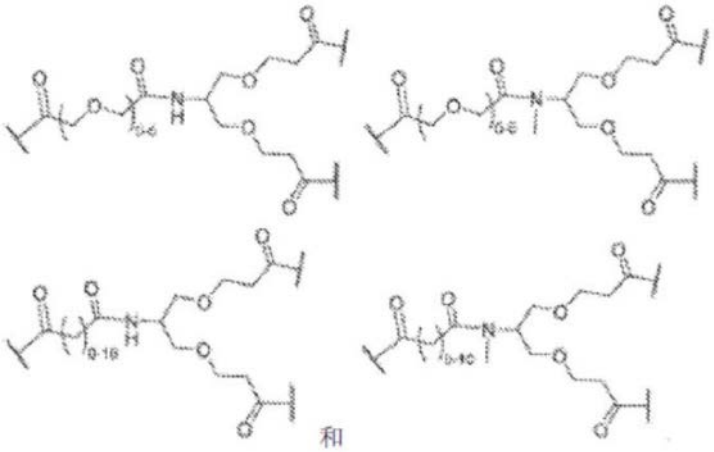
[0809] 
和

[0810] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

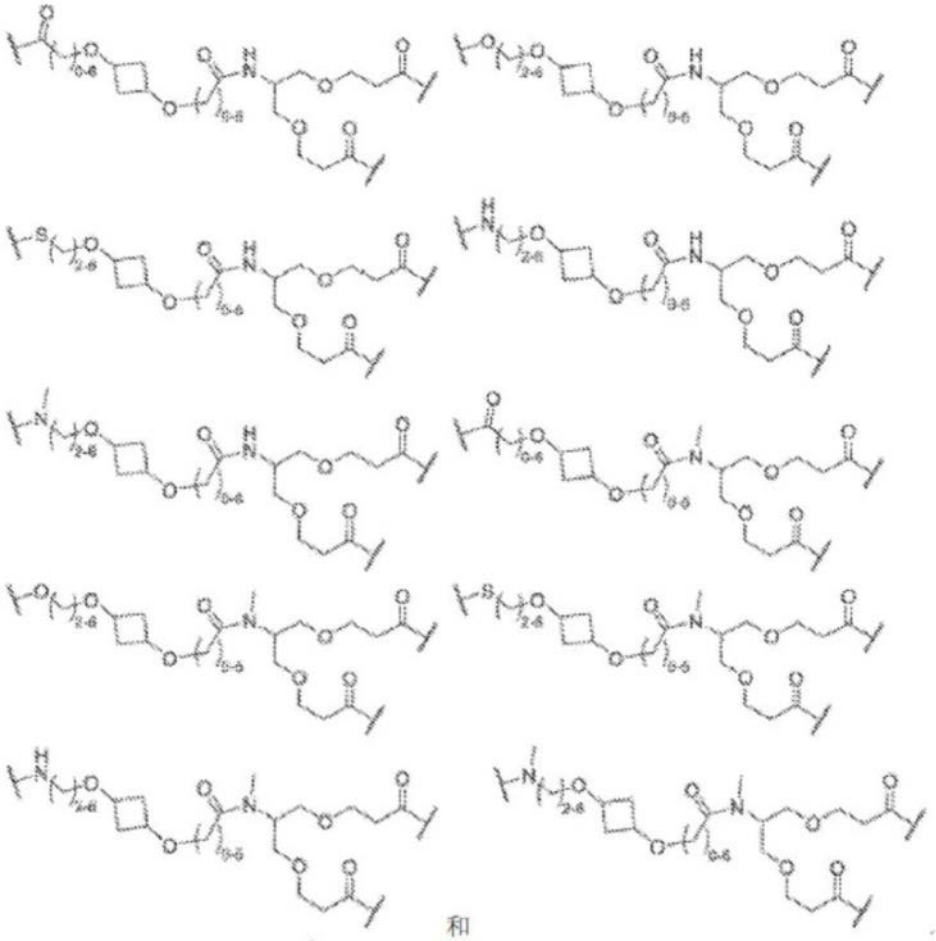


[0811] 
和

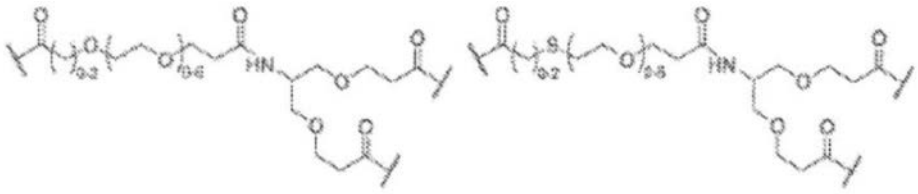
[0812] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0813] 
和

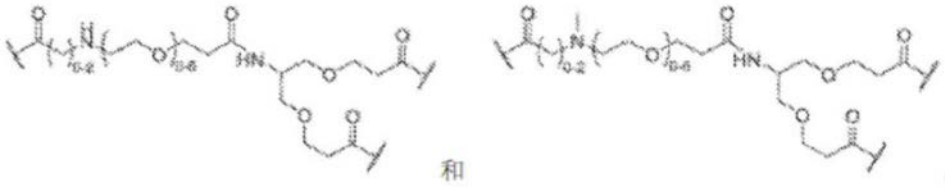
[0814] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0815] 
和

[0816] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

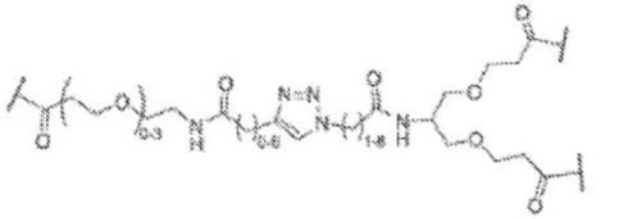


[0817]



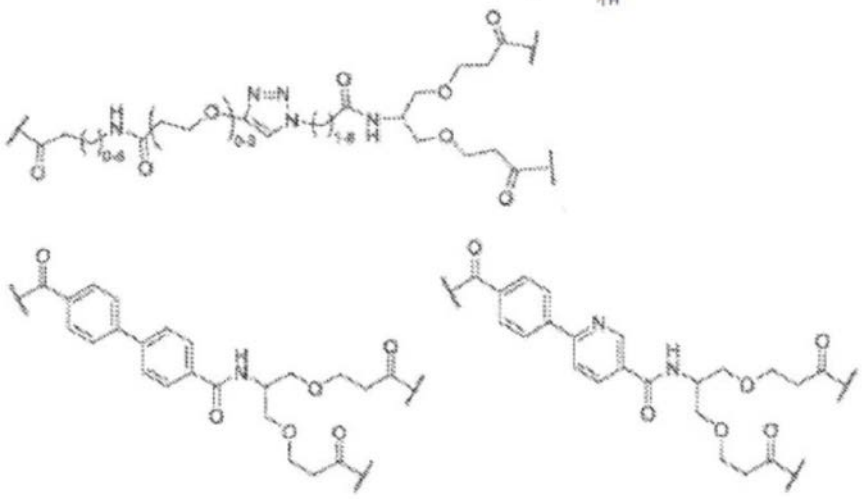
和

[0818] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

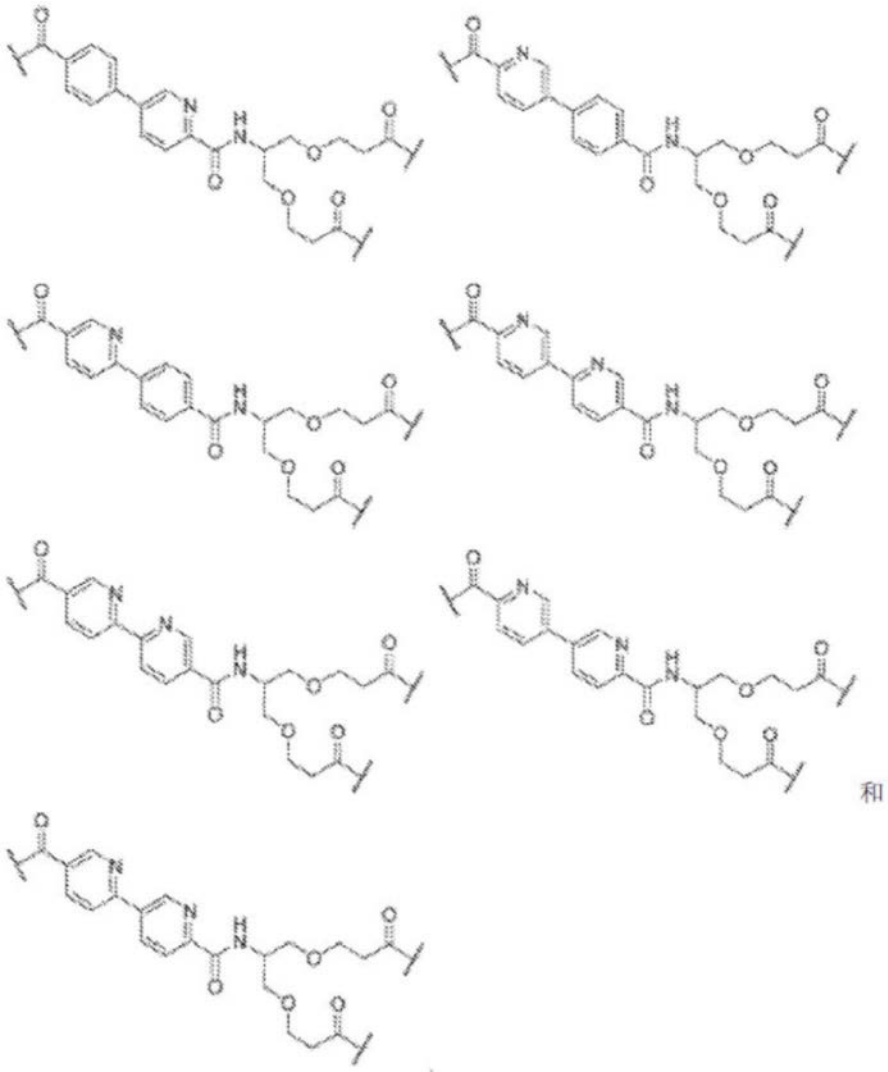


和

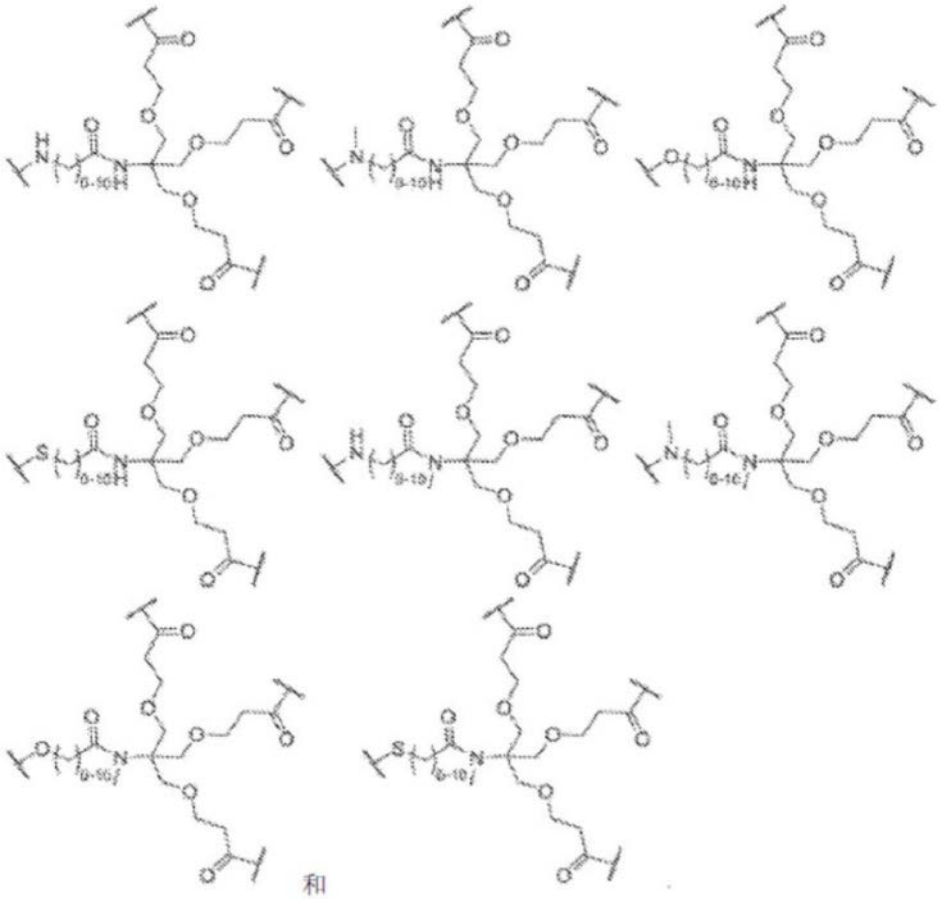
[0819]



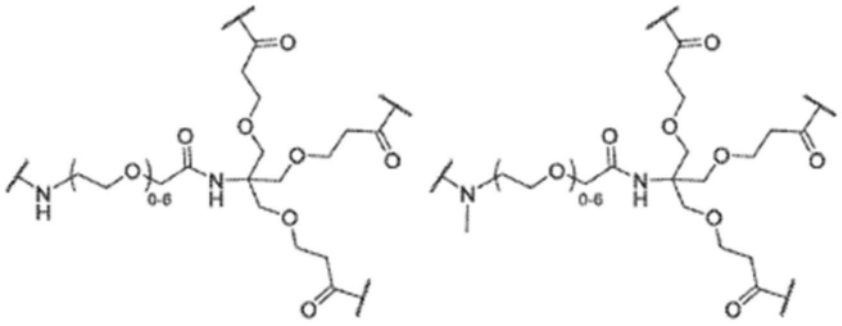
[0820] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

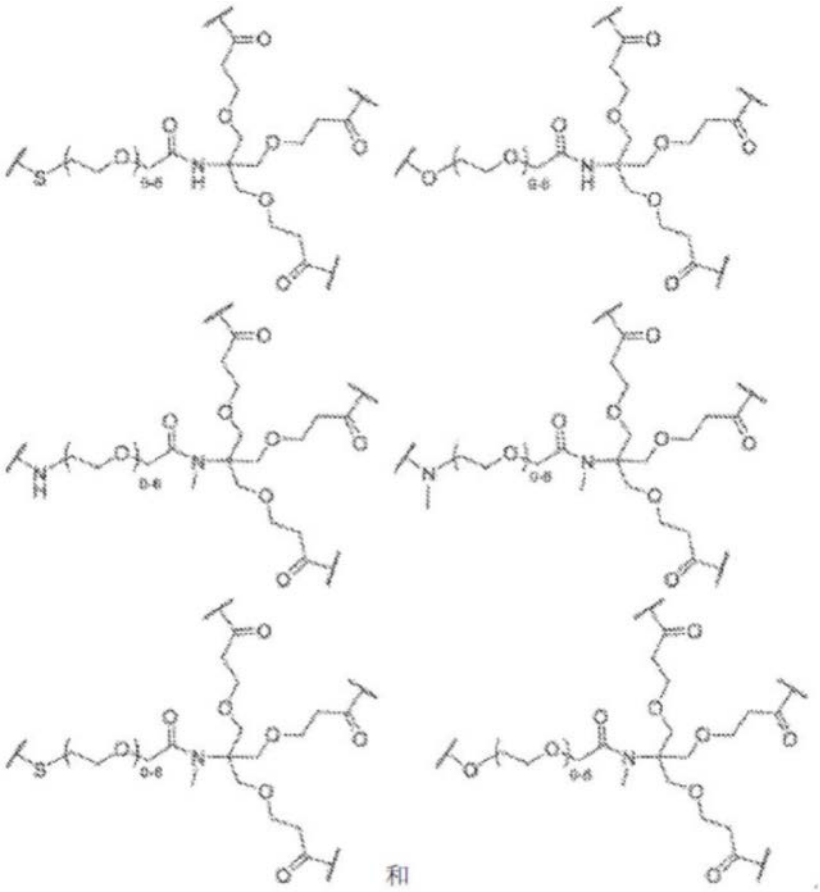
[0821] 
和

[0822] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{D}选自:

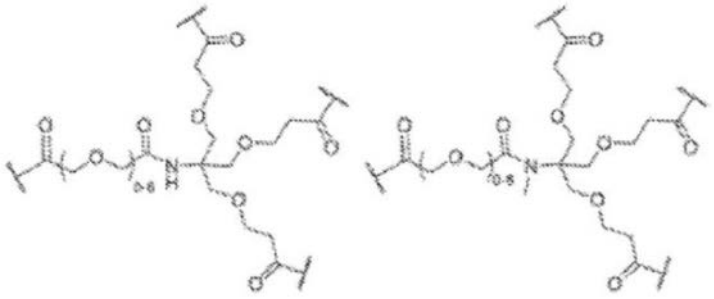
[0823] 
和

[0824] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{D}选自:

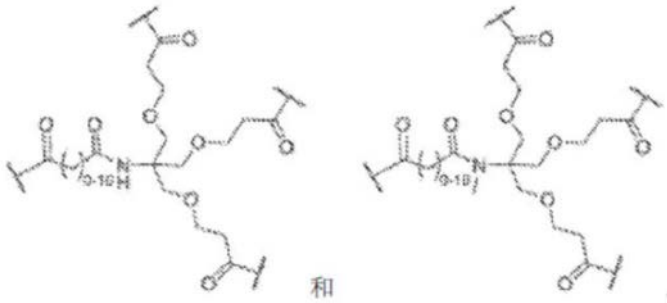
[0825] 

[0826] 

[0827] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头D选自:

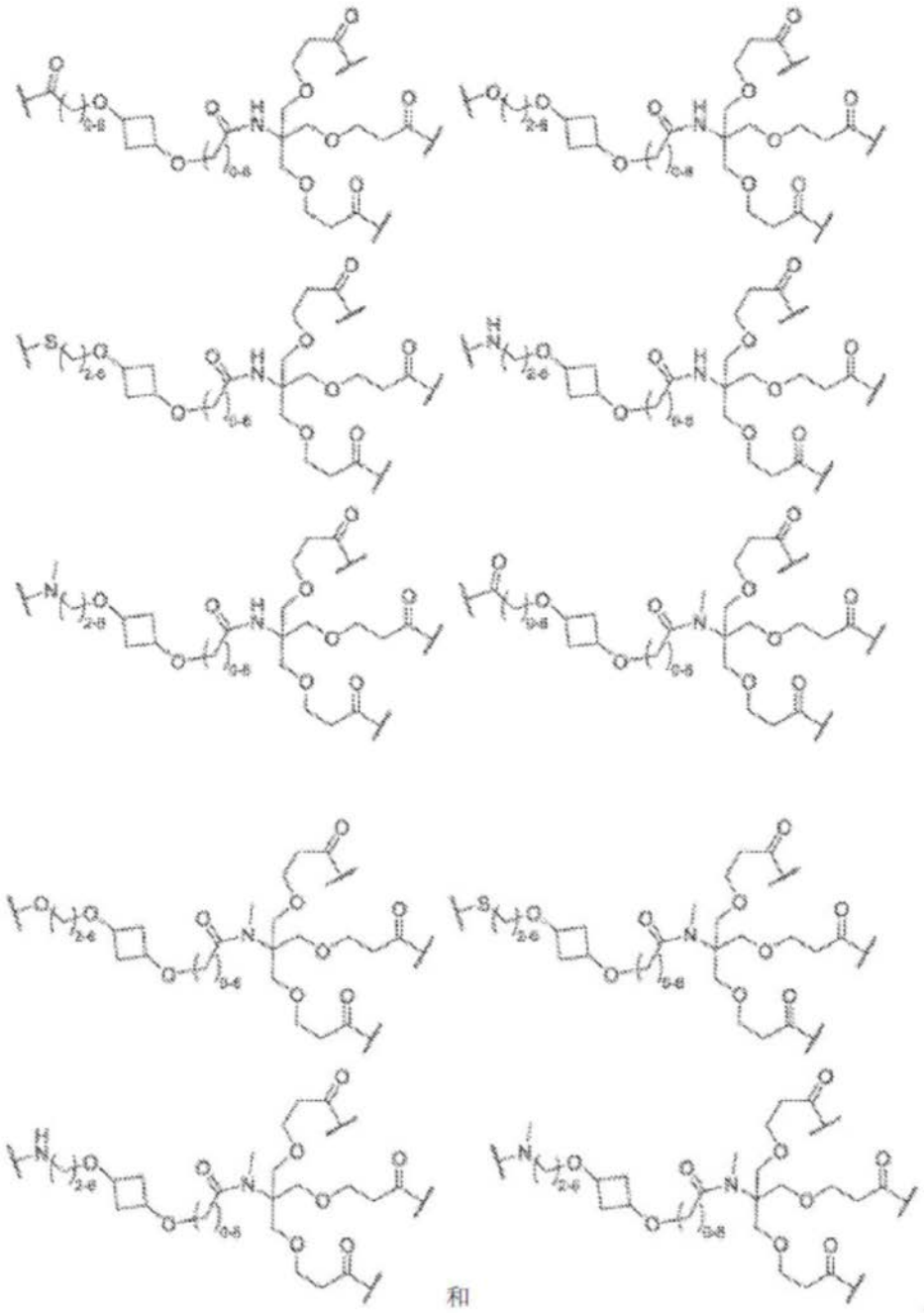


[0828]



[0829] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{D}选自:

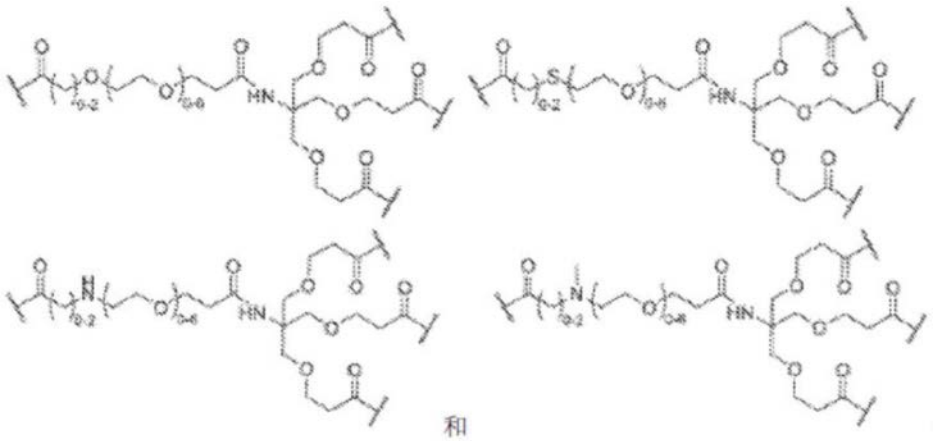
[0830]



和

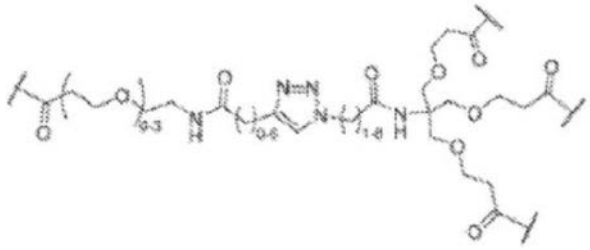
[0831] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{D}选自:

[0832]

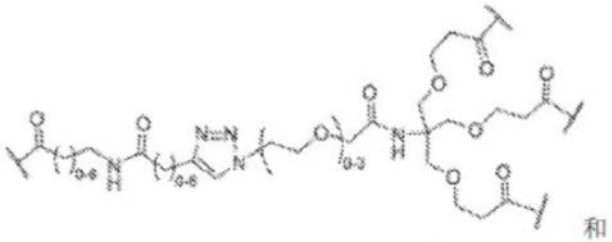


和

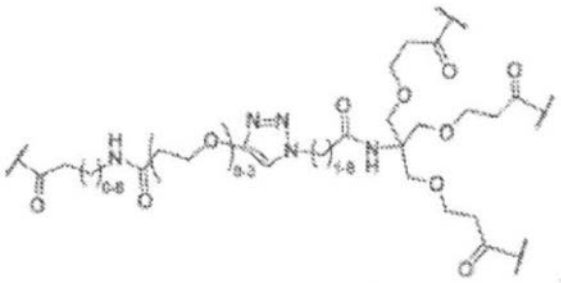
[0833] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{D}选自:



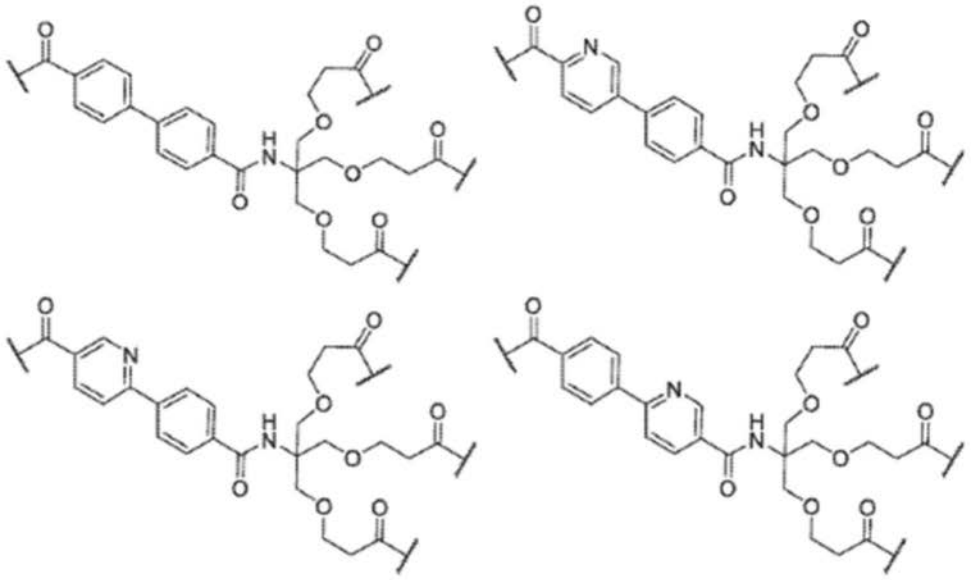
[0834]

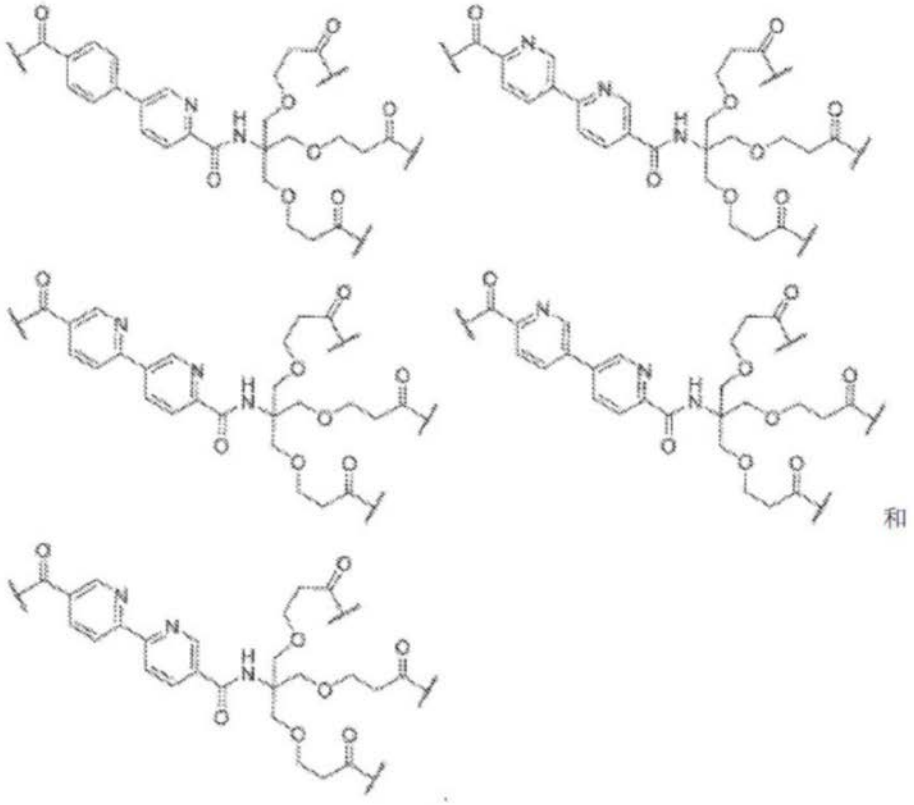


和

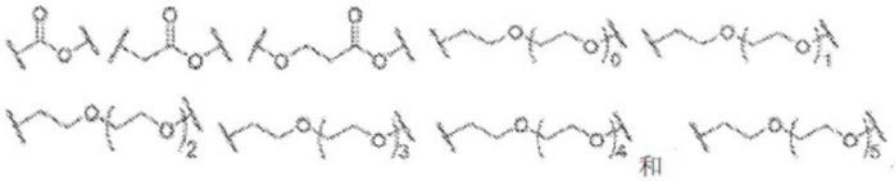


[0835] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{D}选自:

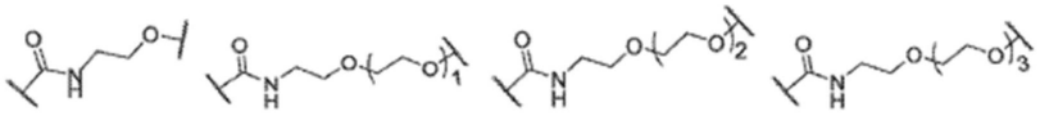


[0836] 
和

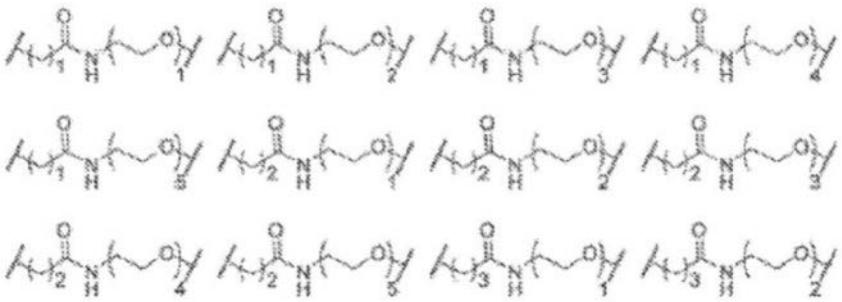
[0837] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

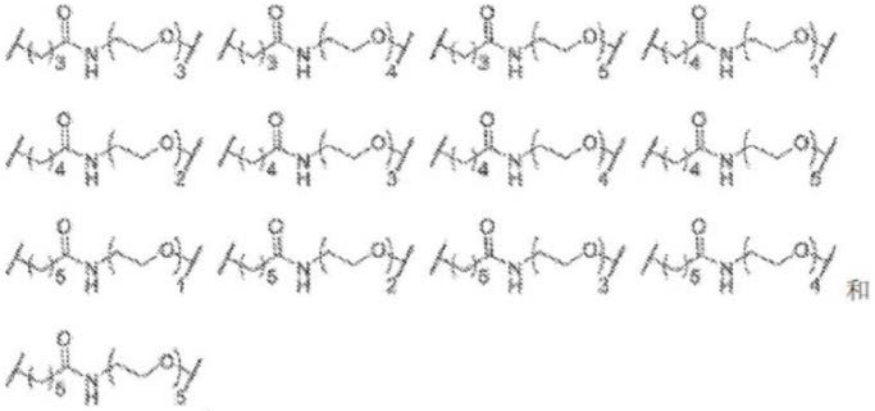
[0838] 
和

[0839] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

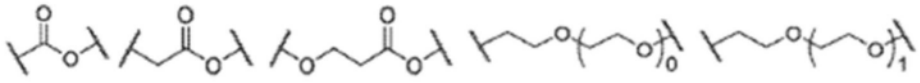
[0840] 

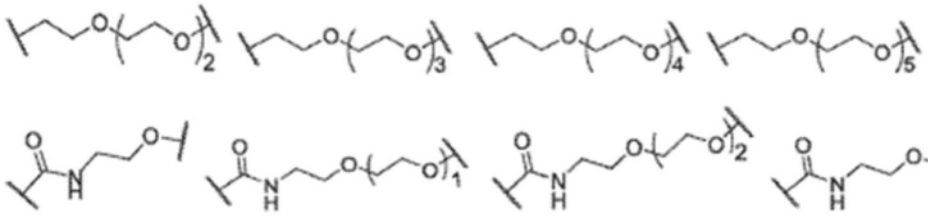
[0841] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

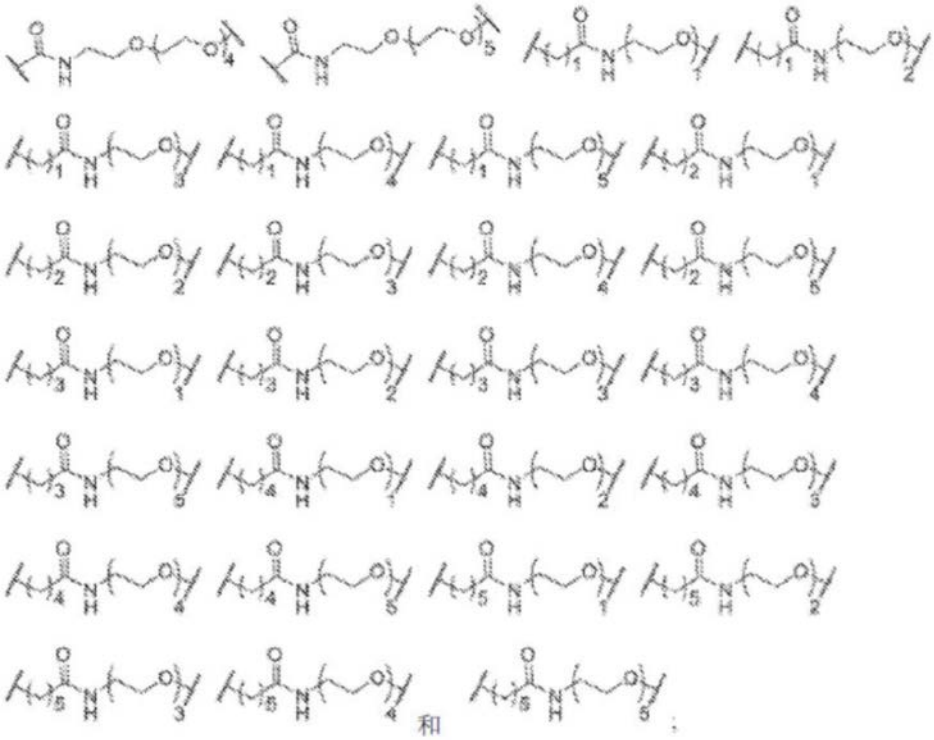


[0842] 
和

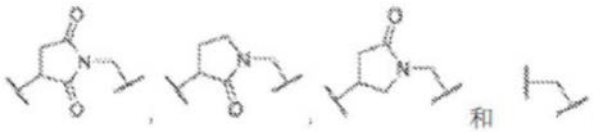
[0843] 在某些实施方式中,接头^{A}选自



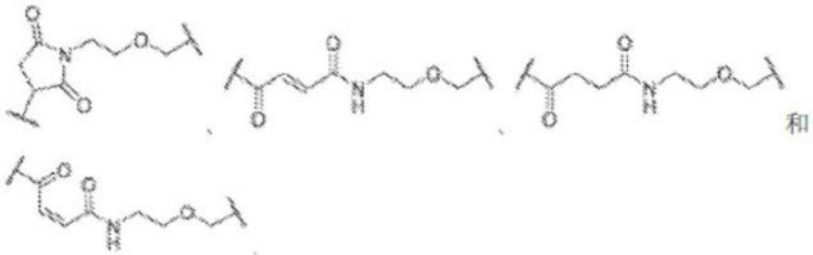
[0844] 

[0845] 
和

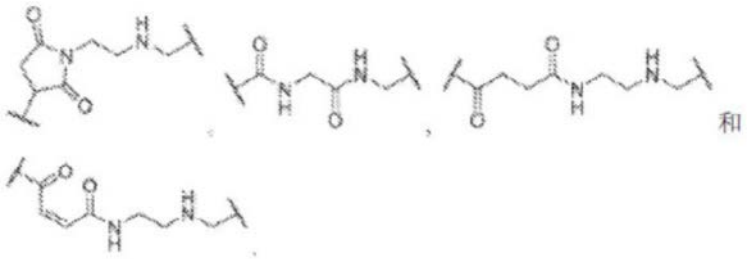
[0846] 其中每一个被1、2、3或4个选自R^{21}的取代基任选地取代。在某些实施方式中，在式II化合物中，接头^{A}选自：

[0847] 
和

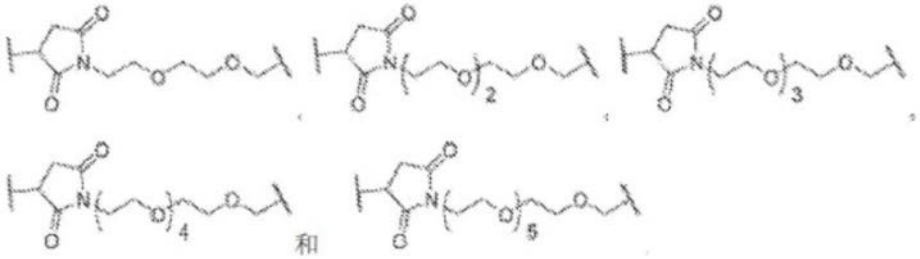
[0848] 在某些实施方式中，在式II化合物中，接头^{A}选自

[0849] 
和

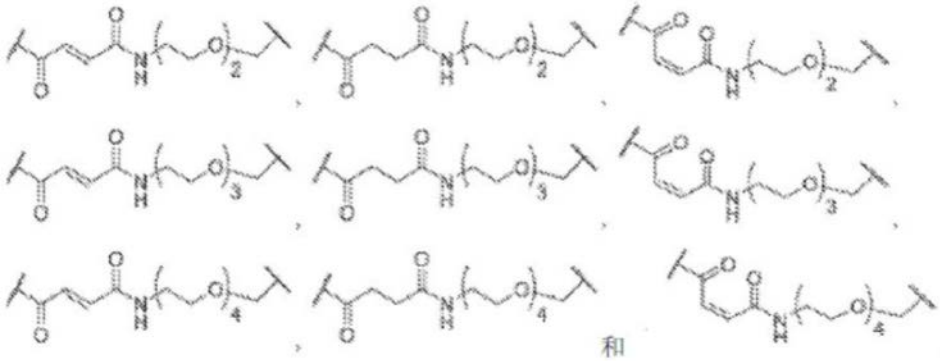
[0850] 在某些实施方式中，在式II化合物中，接头^{A}选自

[0851] 
和

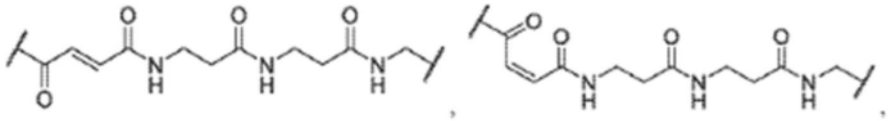
[0852] 在某些实施方式中，在式II化合物中，接头^{A}选自

[0853] 

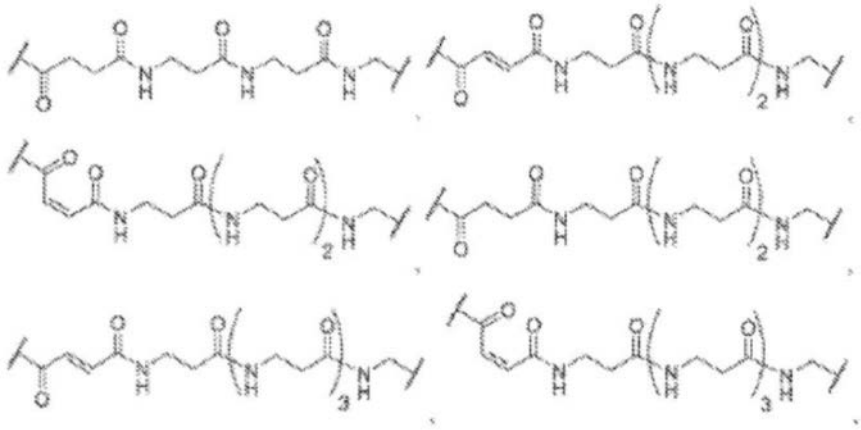
[0854] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

[0855] 

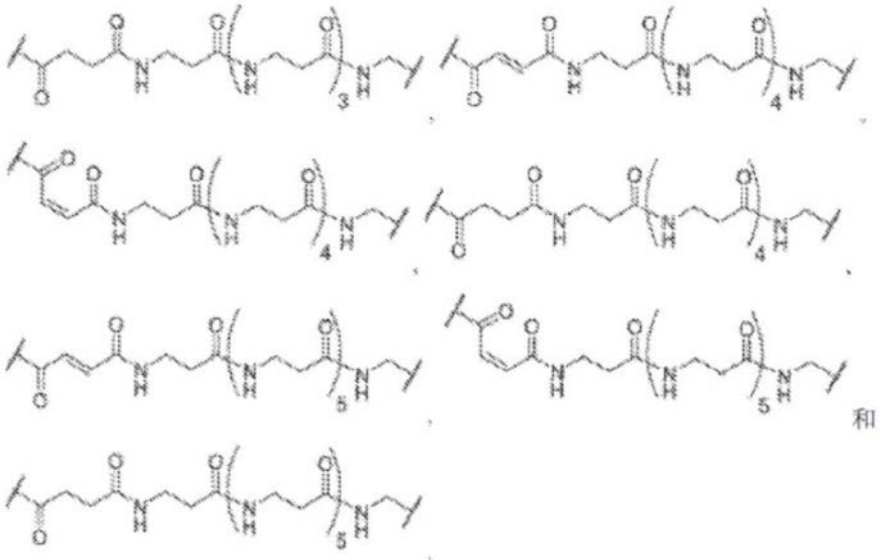
[0856] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

[0857] 

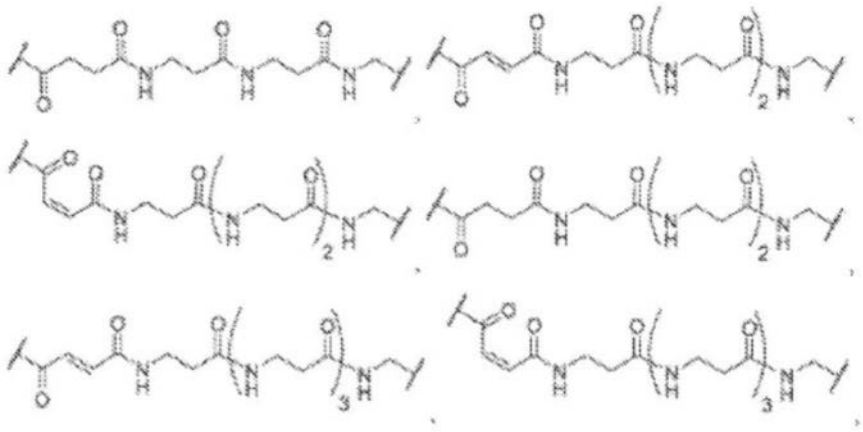
[0858] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自



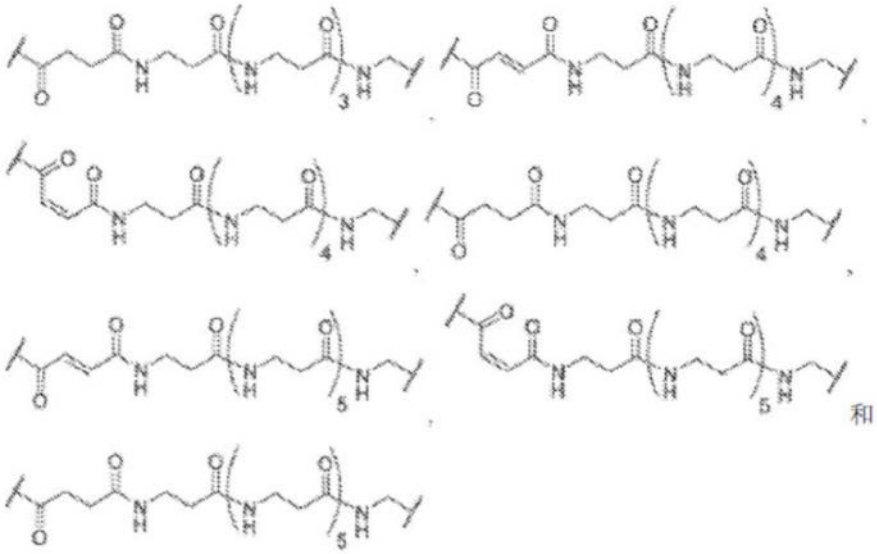
[0859]



和



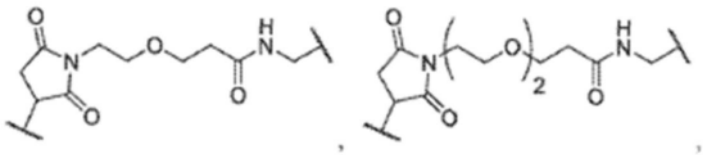
[0860]



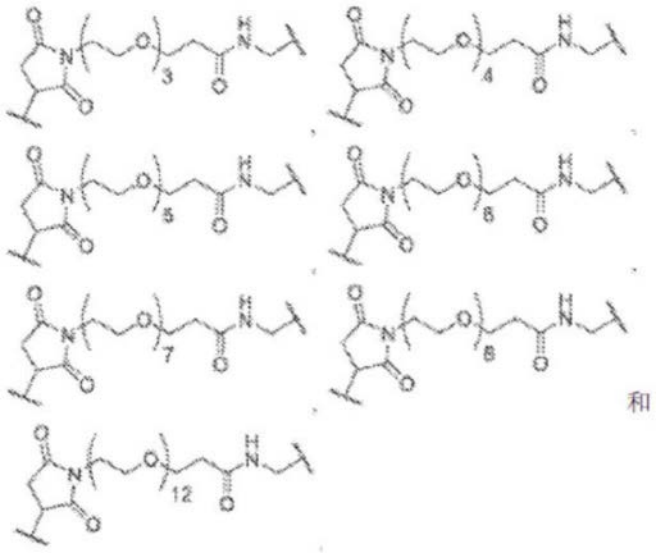
和

[0861] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

[0862]

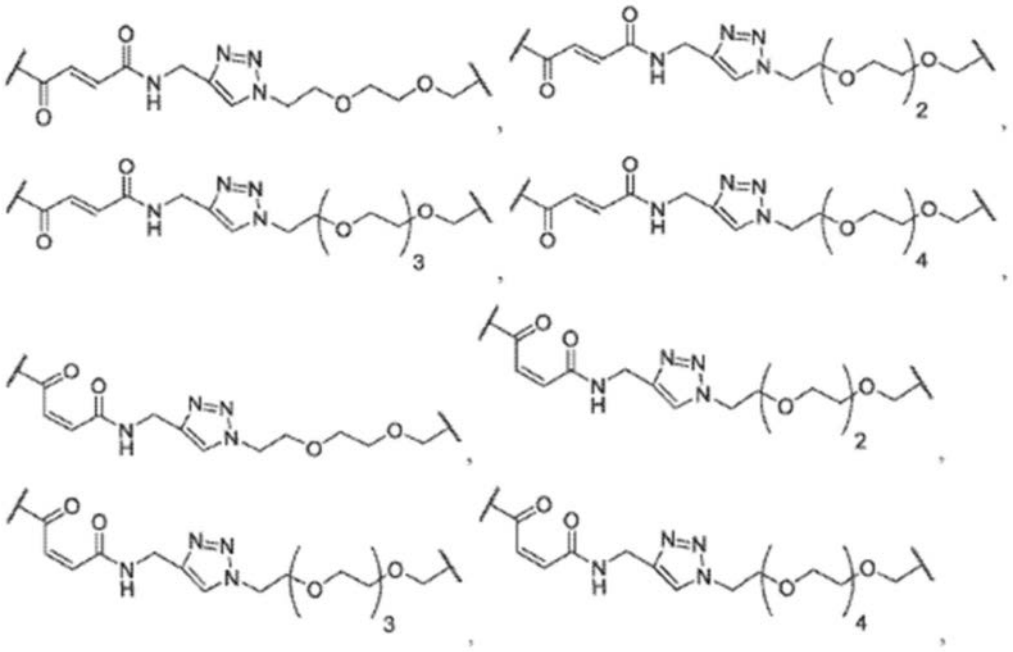


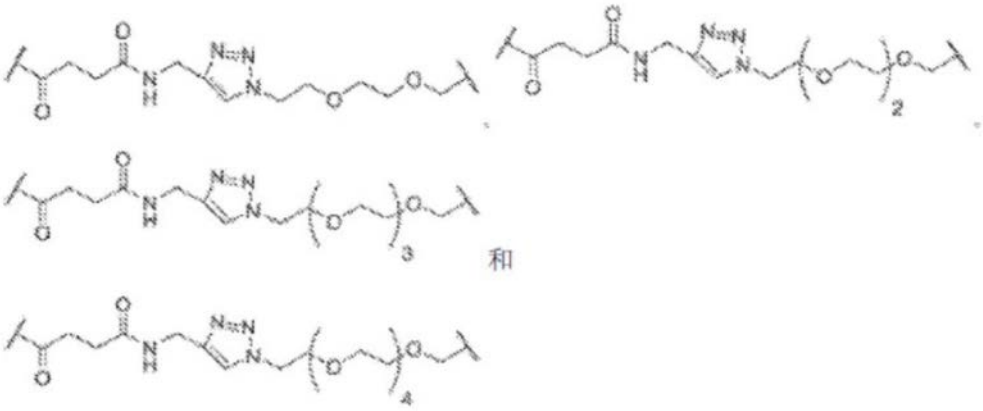
[0863]



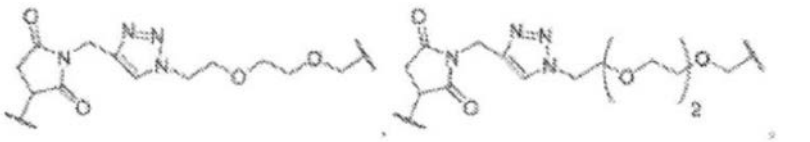
和

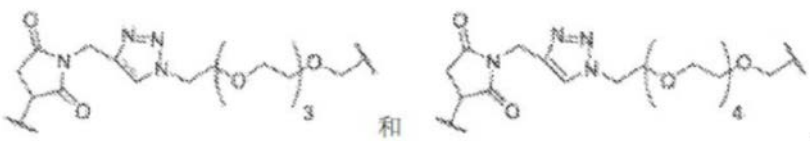
[0864] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

[0865] 

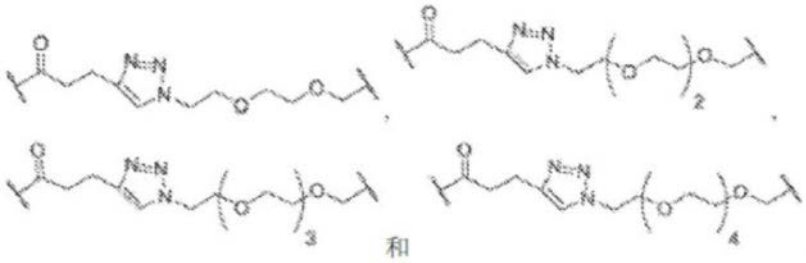


[0866] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

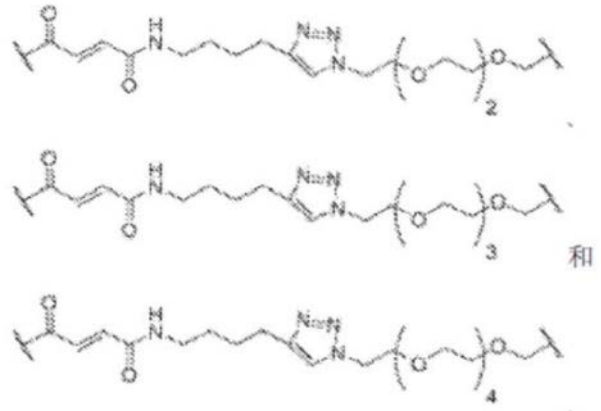
[0867] 



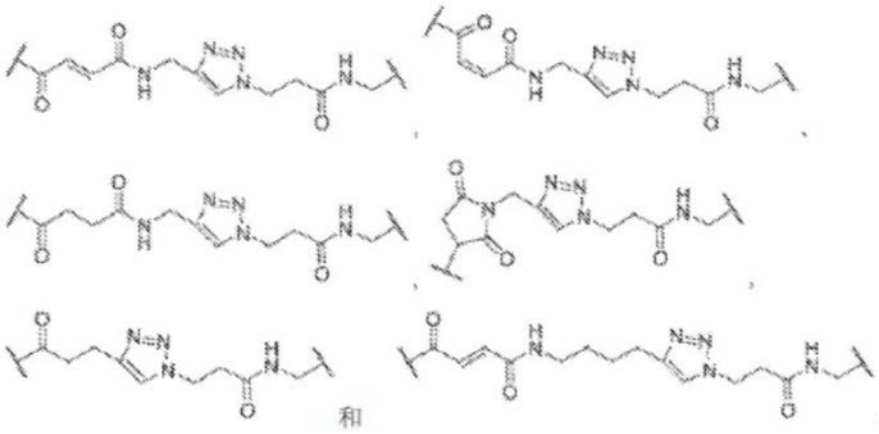
[0868] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

[0869] 

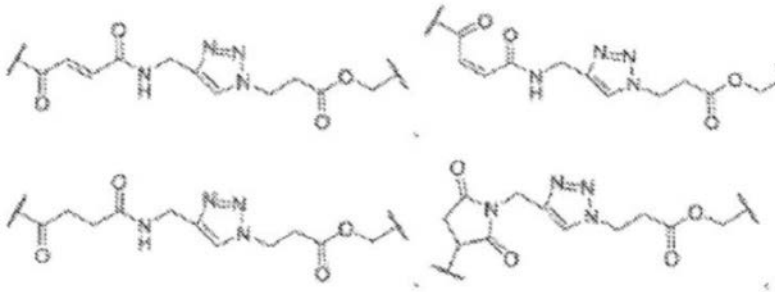
[0870] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

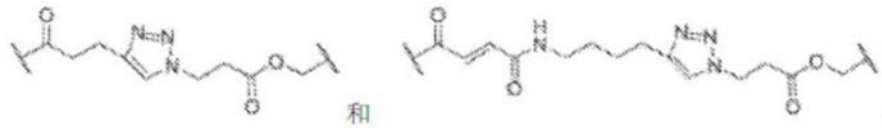
[0871] 

[0872] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

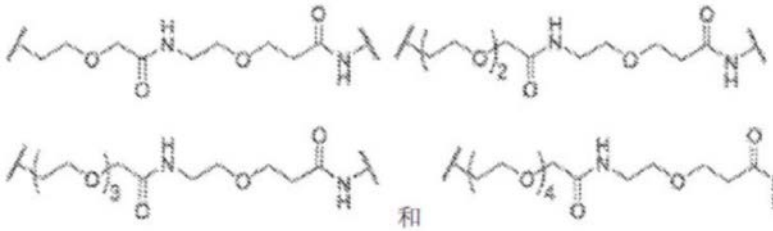
[0873] 

[0874] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{A}选自

[0875] 


和

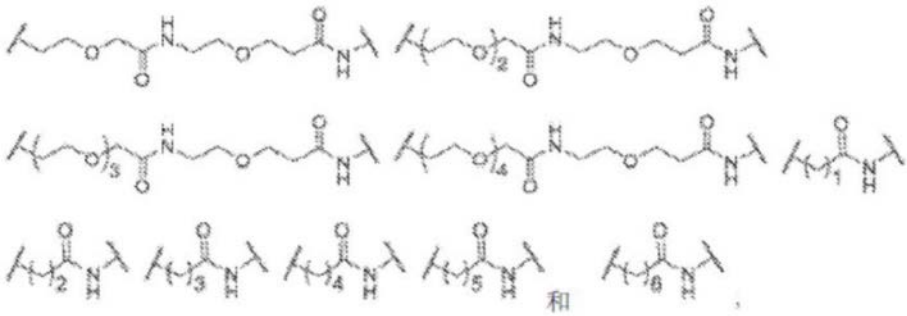
[0876] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自

[0877] 
和

[0878] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自

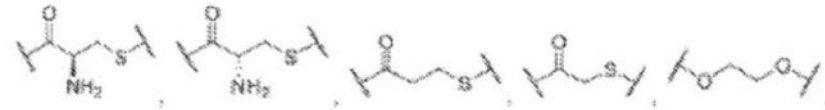
[0879] 
和

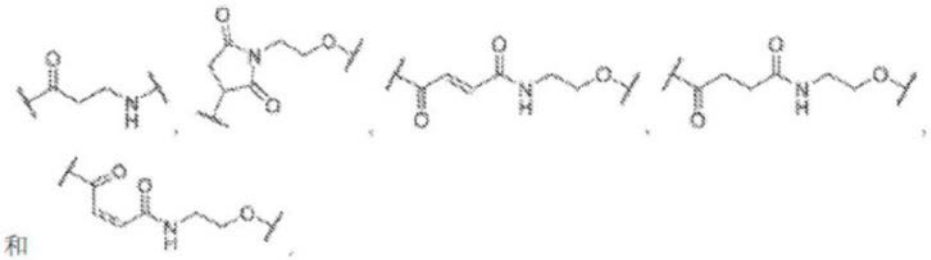
[0880] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自

[0881] 
和

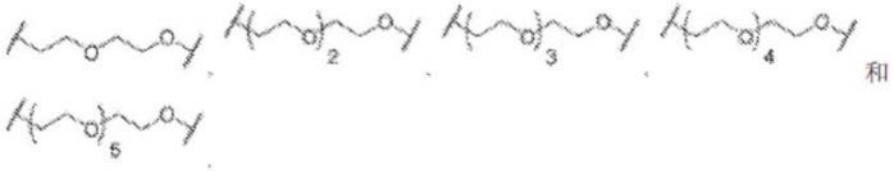
[0882] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自其中每一个被1、2、3或4个选自R^{21}的取代基任选地取代。

[0883] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

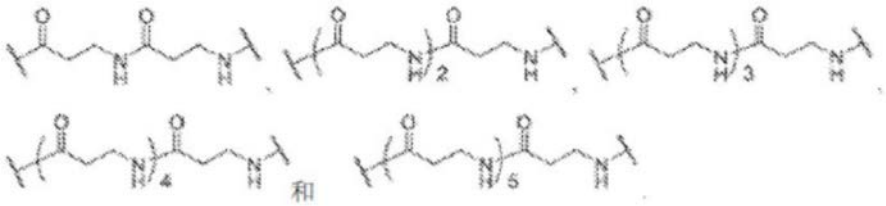


[0884] 
和

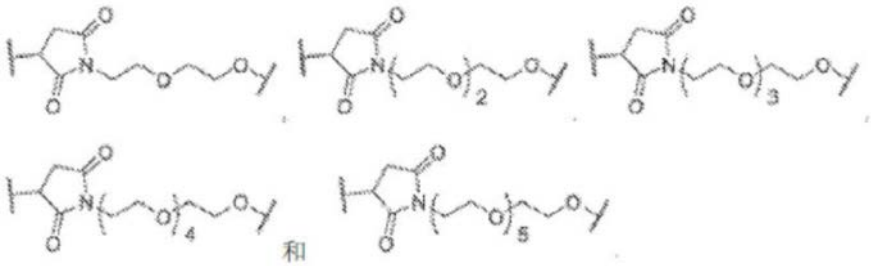
[0885] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

[0886] 
和

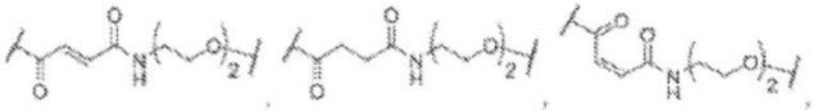
[0887] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

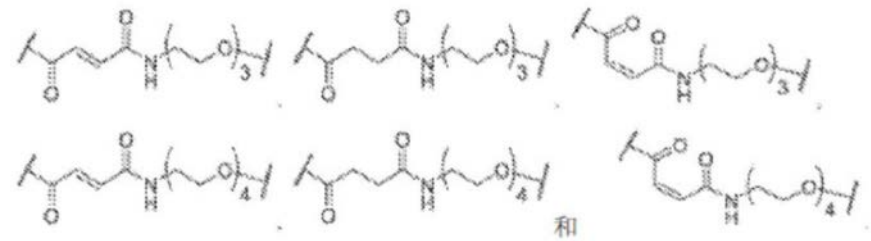
[0888] 
和

[0889] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

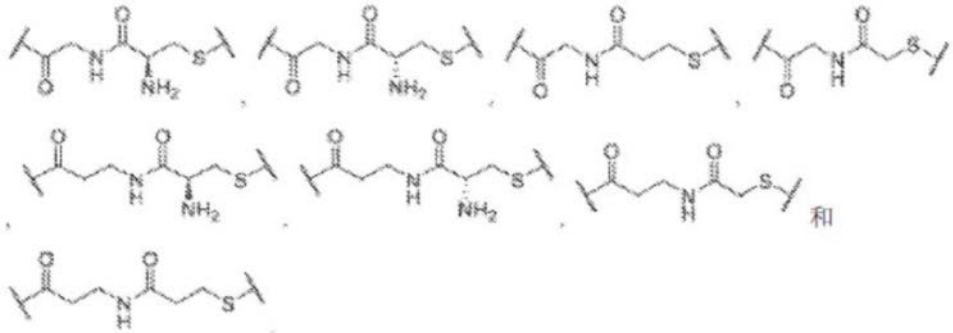
[0890] 
和

[0891] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

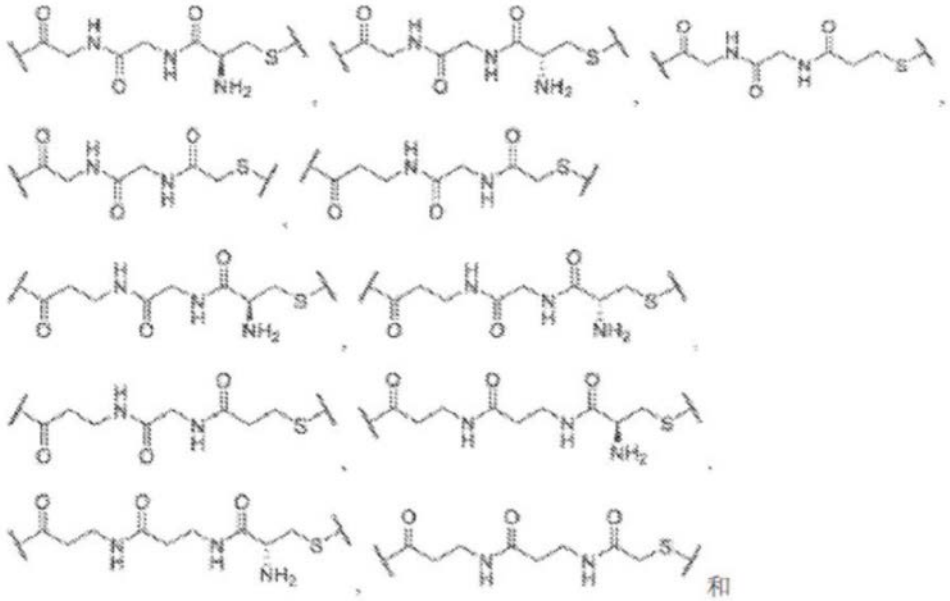


[0892] 
和

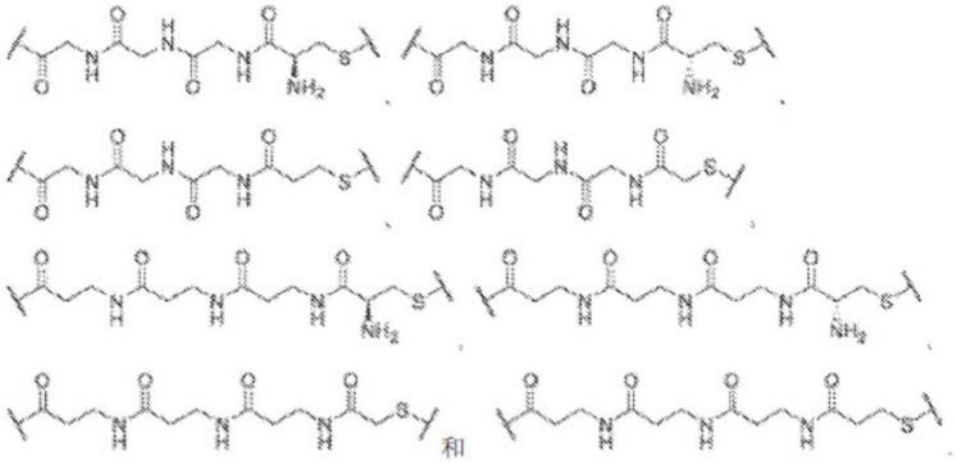
[0893] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

[0894] 

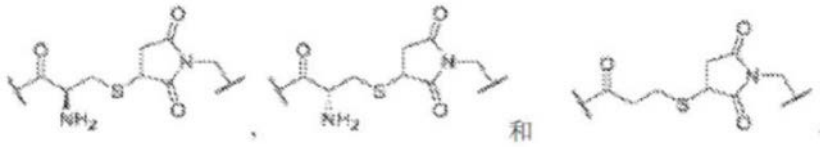
[0895] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

[0896] 

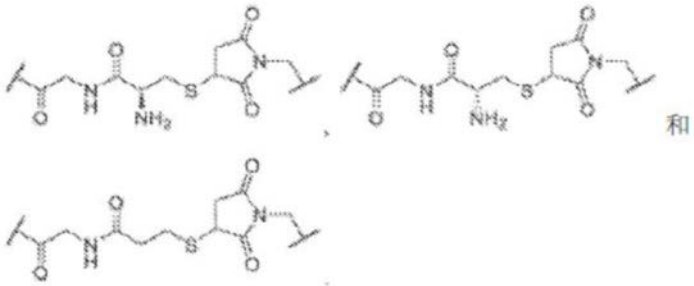
[0897] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}选自:

[0898] 

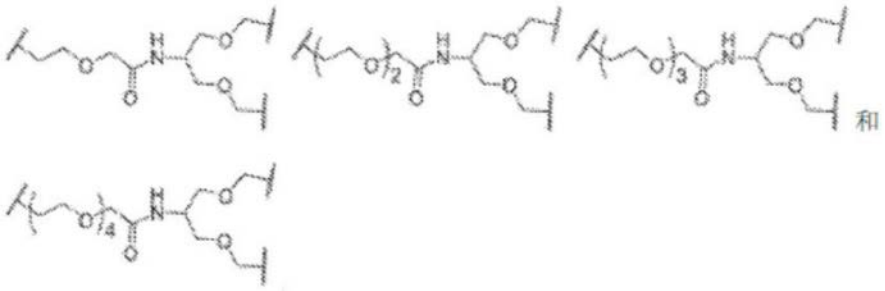
[0899] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}-接头^{A}选自:

[0900] 

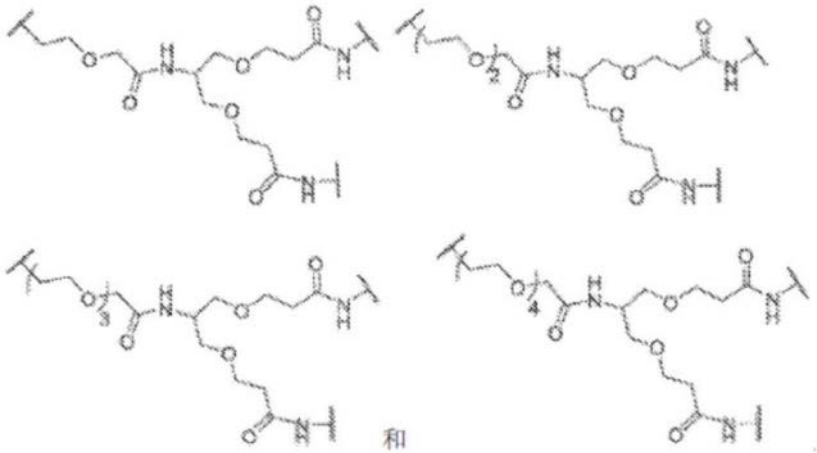
[0901] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}-接头^{A}选自:

[0902] 

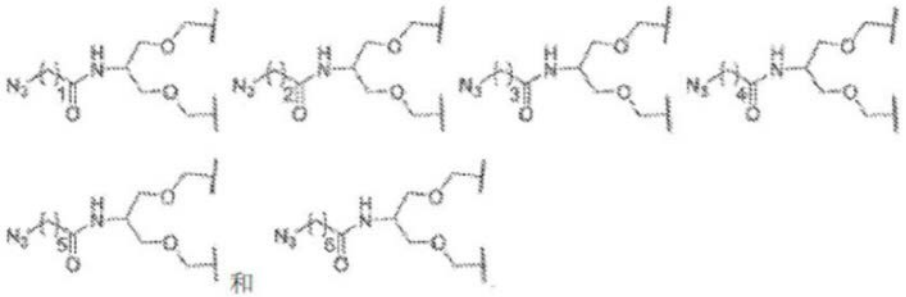
[0903] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0904] 

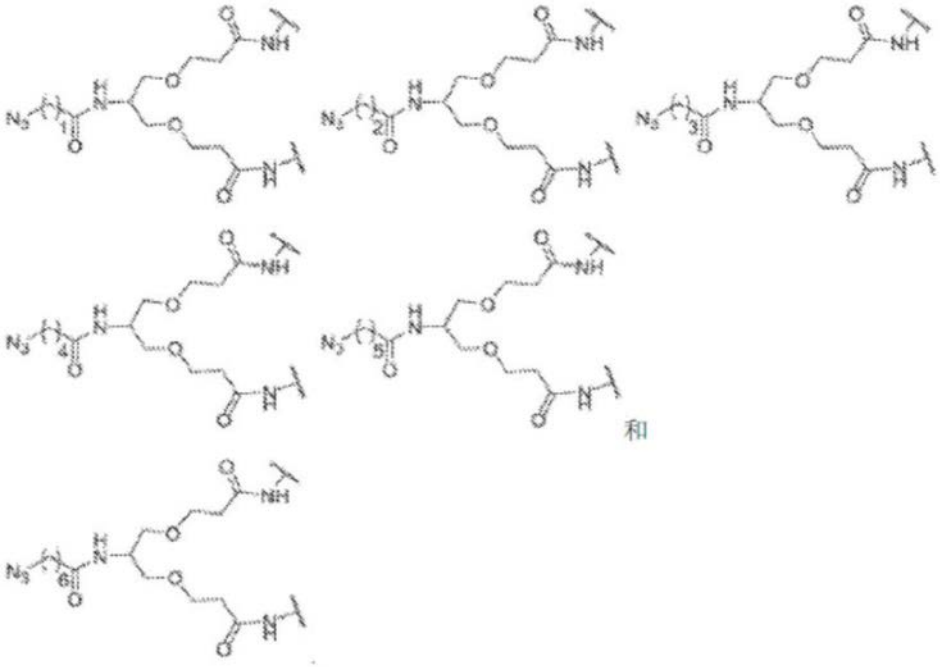
[0905] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0906] 

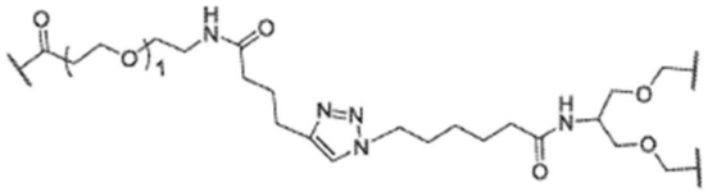
[0907] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0908] 

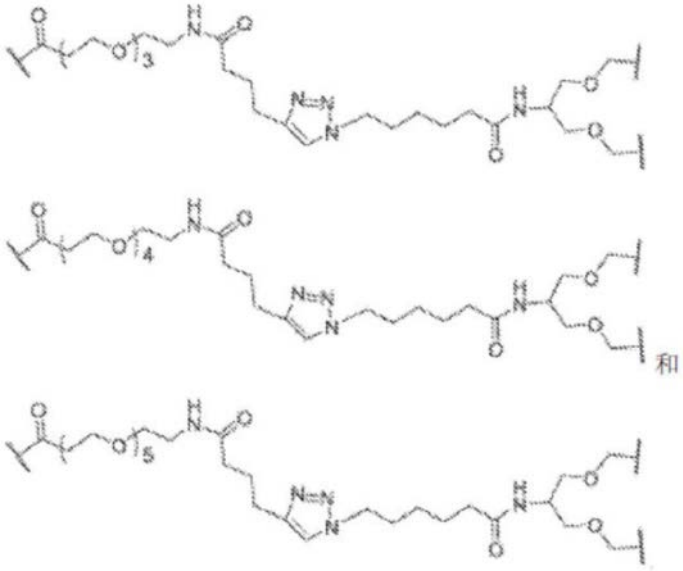
[0909] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0910] 

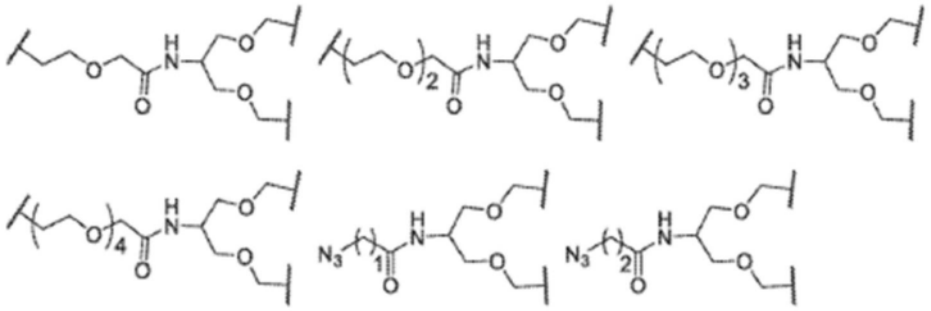
[0911] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0912] 

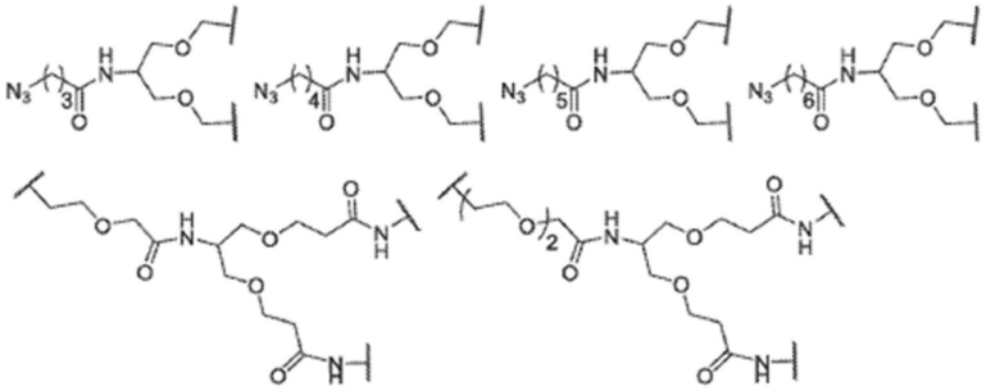
[0913] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0914] 

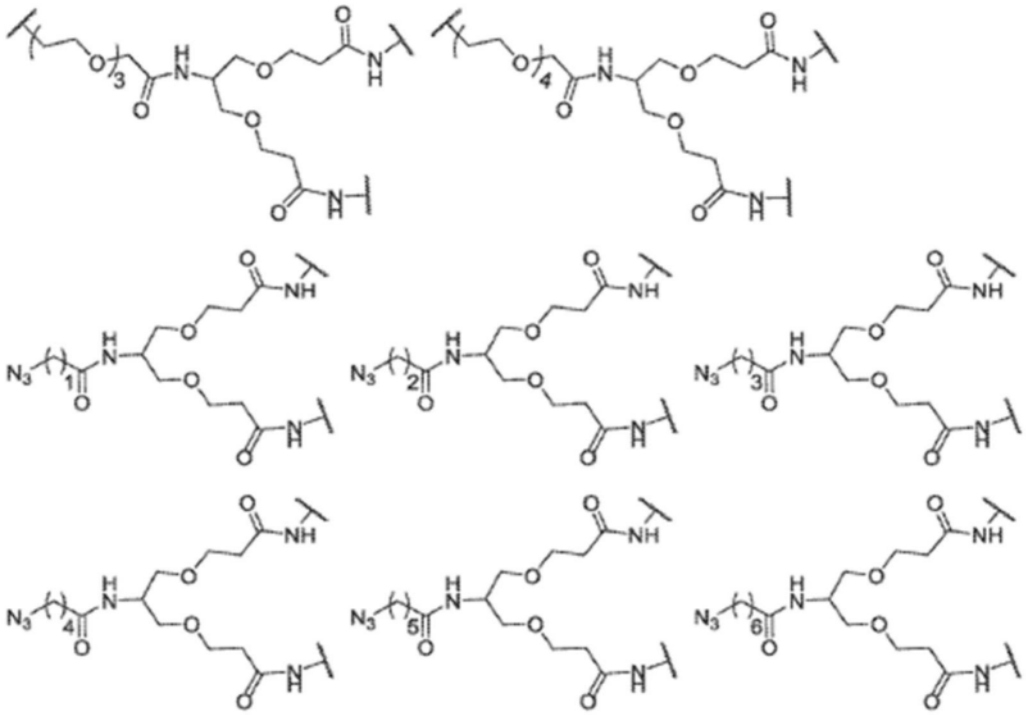
[0915] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:



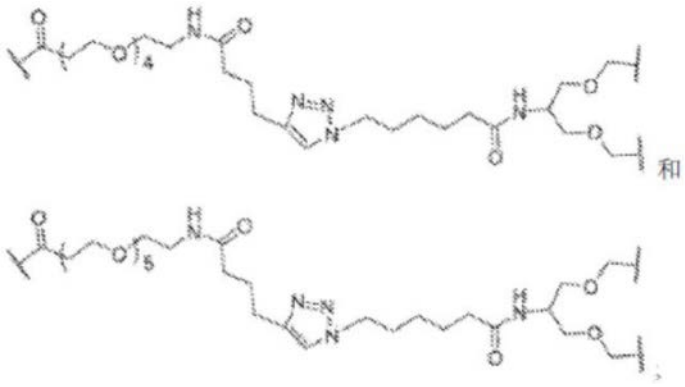
[0916]



[0917]



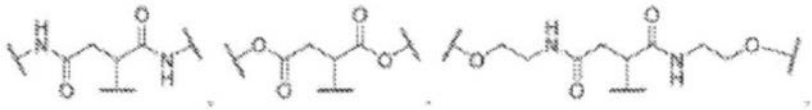
[0918]



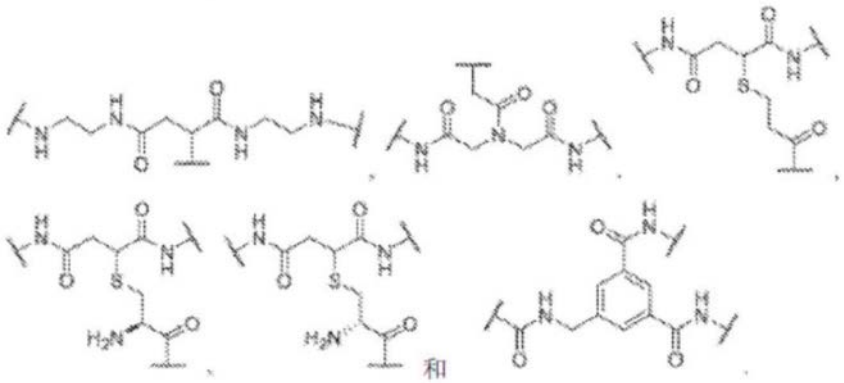
和

[0919] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:其中每一个被1、2、3或4个选自R^{21}的取代基任选地取代。

[0920] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

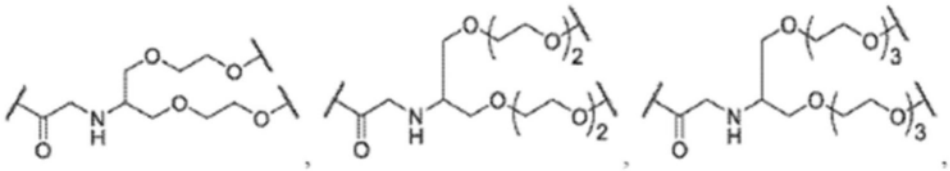


[0921]



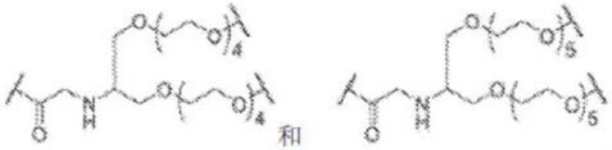
[0922] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0923]



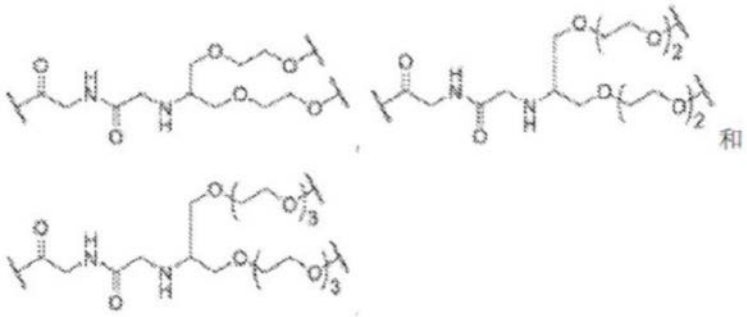
[0924] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0925]



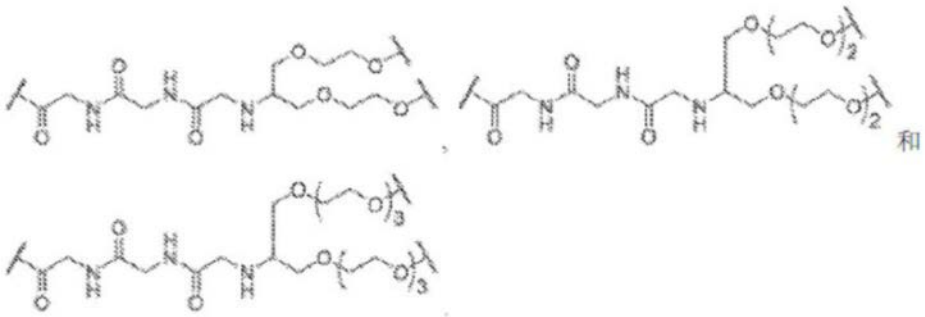
[0926] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

[0927]

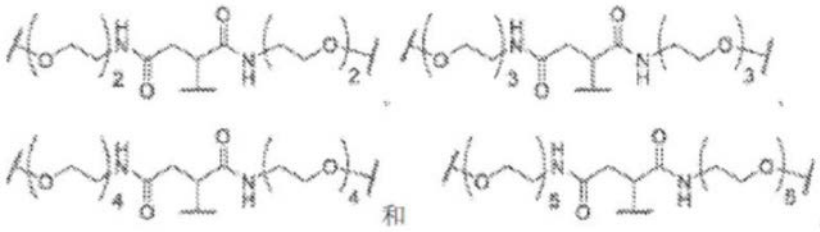


[0928] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

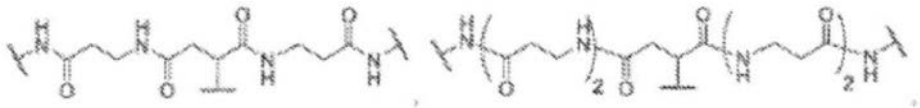
[0929]

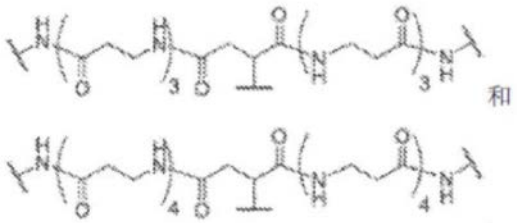


[0930] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:

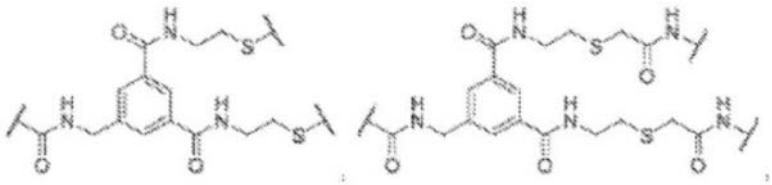
[0931] 
和

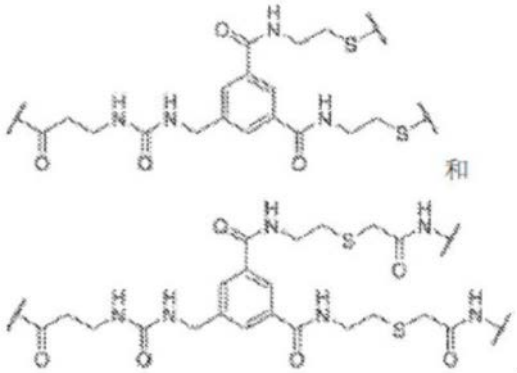
[0932] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:



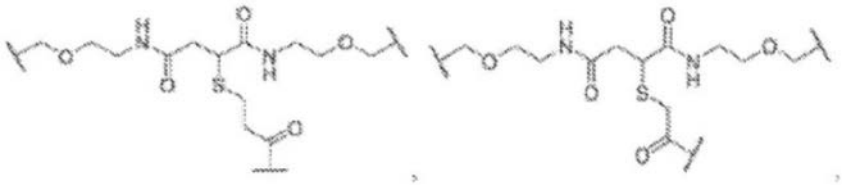
[0933] 
和

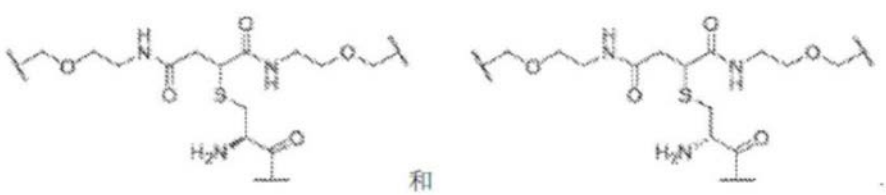
[0934] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}选自:



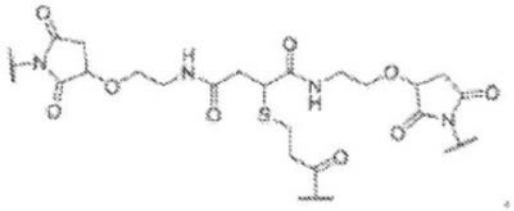
[0935] 
和

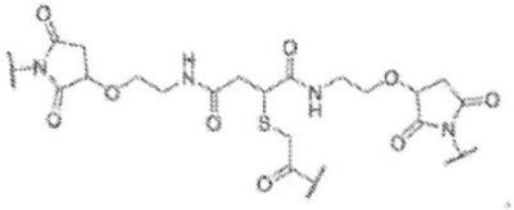
[0936] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}-(接头^{A})$_2$选自:



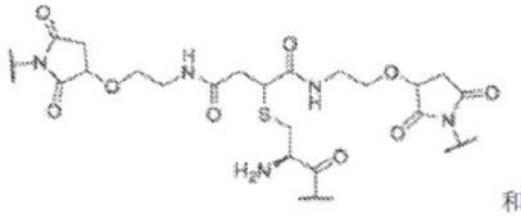
[0937] 
和

[0938] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}-(接头^{A})$_2$选自:

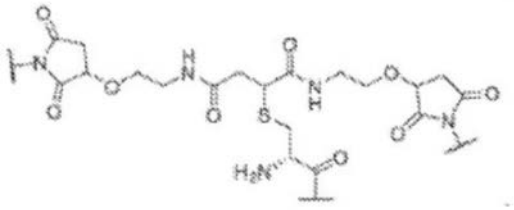




[0939]

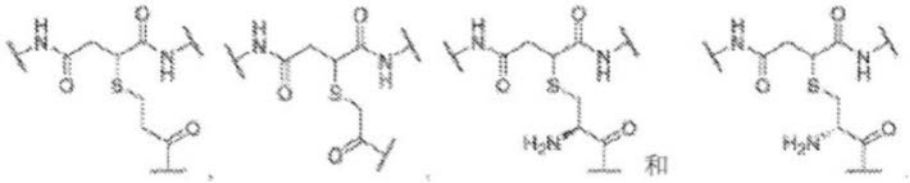


和



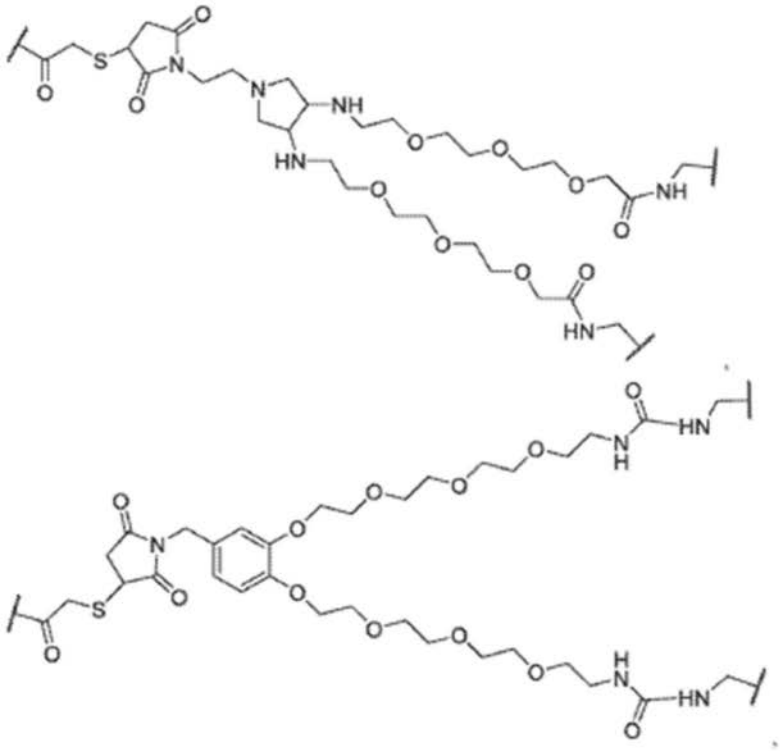
[0940] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}-(接头^{A})$_2$选自:

[0941]

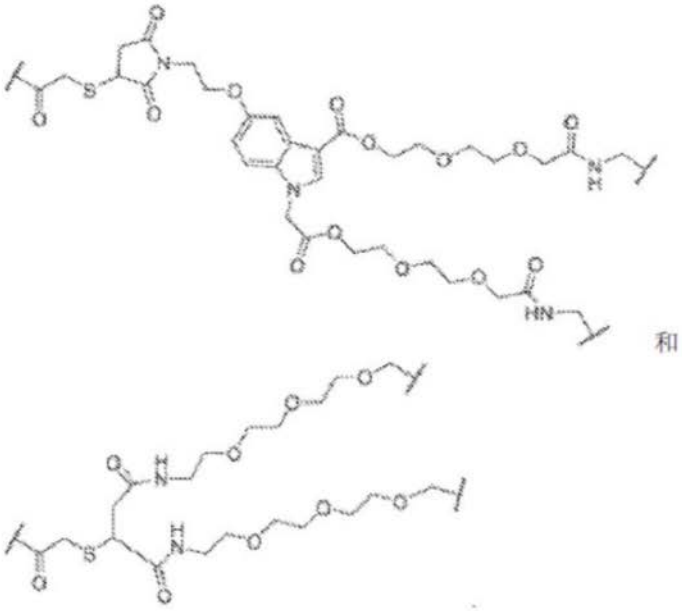


和

[0942] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}-(接头^{A})$_2$选自:

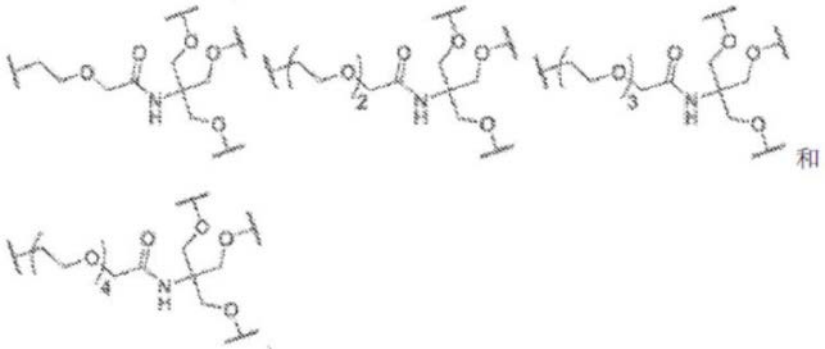


[0943]

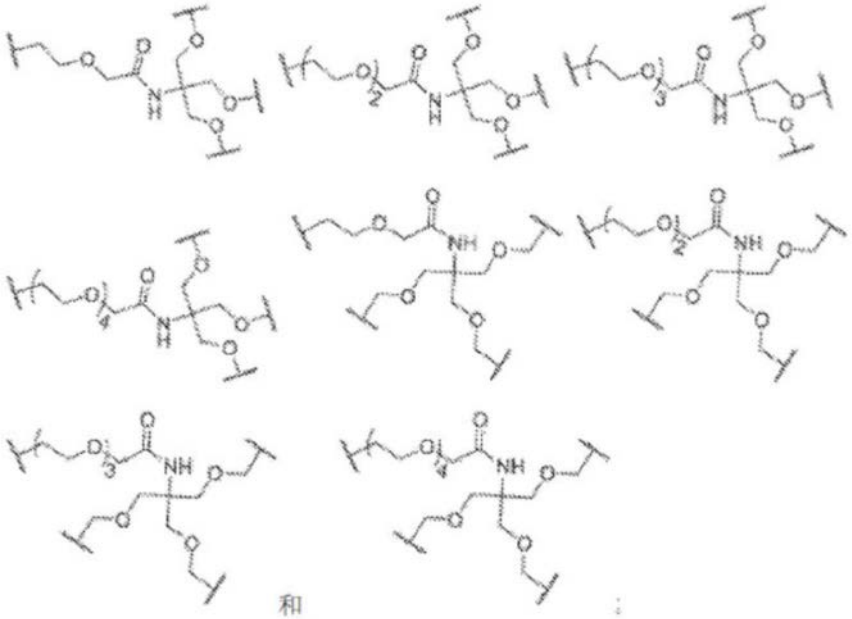


和

[0944] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{D}选自:

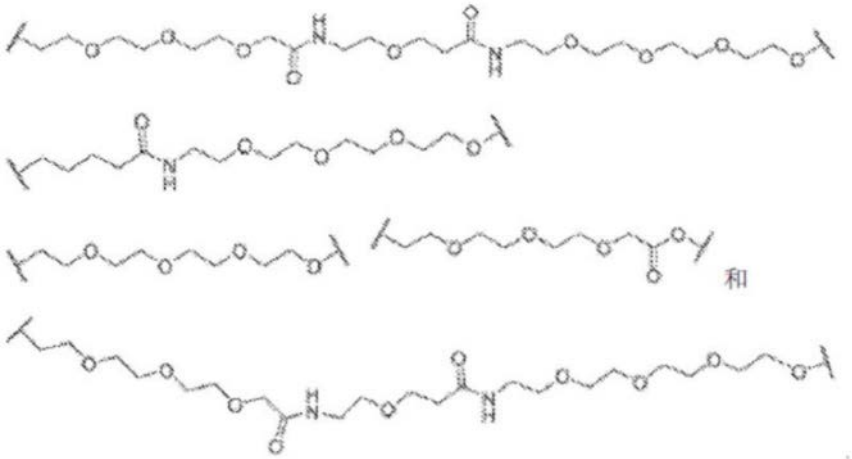
[0945] 

[0946] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{D}选自:

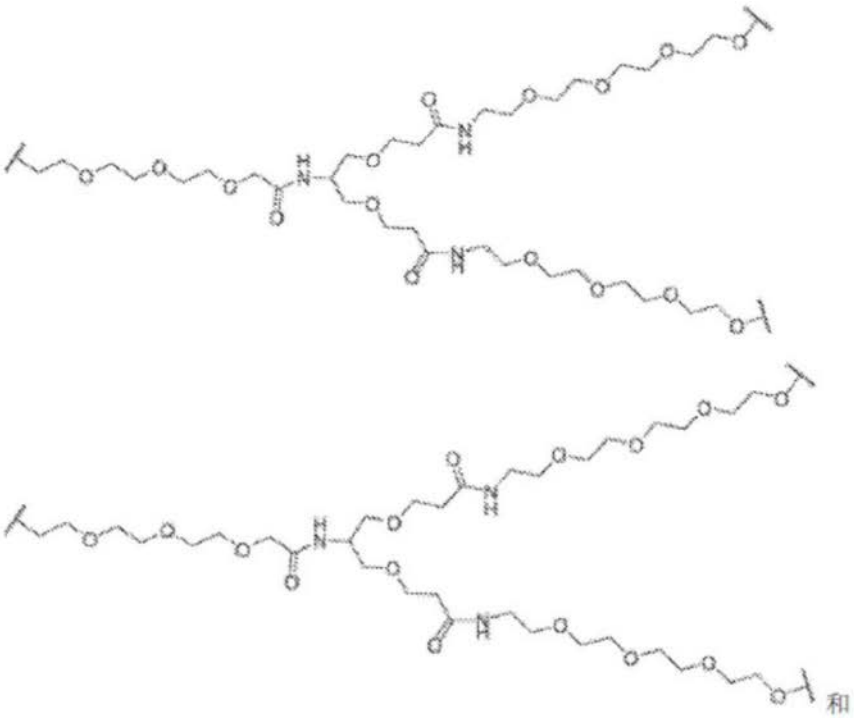
[0947] 

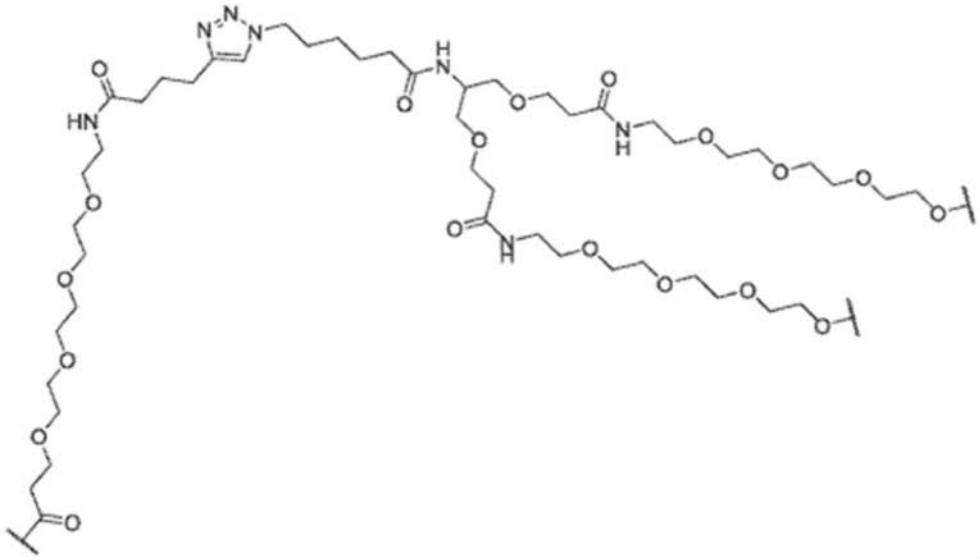
[0948] 其中每一个被1、2、3或4个选自R^{21}的取代基任选地取代。

[0949] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{B}-(接头^{A})选自

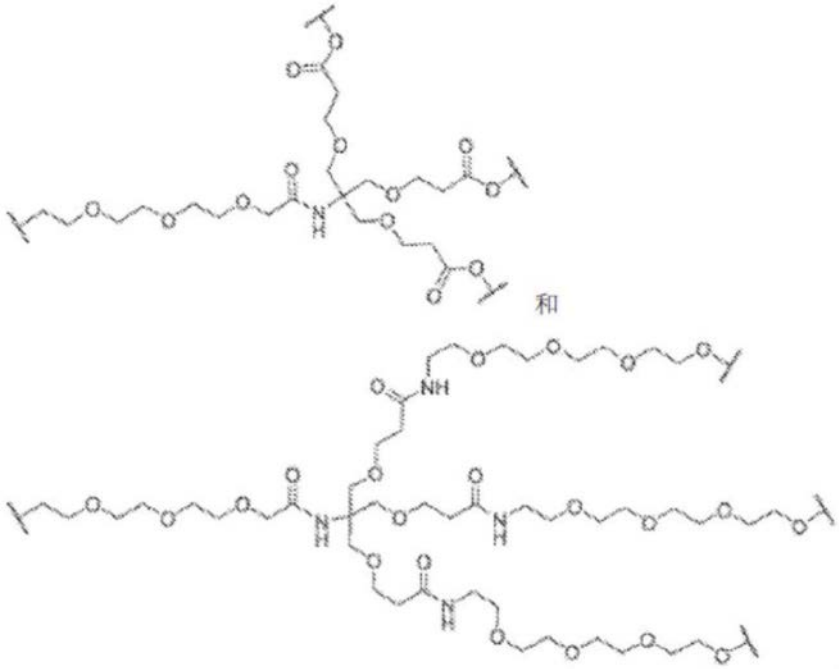
[0950] 

[0951] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{C}-(接头^{A})选自

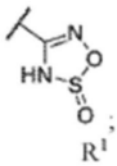
[0952] 
和



[0953] 在某些实施方式中,在式II化合物中,接头^{D}-(接头^{A})选自

[0954] 

[0955] 在各种实施方式中,R^4在每次出现时独立地选自氢、杂烷基、烷基、卤代烷基、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环、-OR^6、-NR^6R^7、C(O)R^3、S(O)R^3、C(S)R^3和S(O)$_2R^3$。

[0956] 在各种实施方式中,在式II化合物中,R^5独立地选自氢、杂烷基、

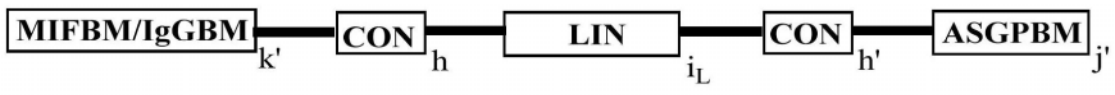
C_0-C_6烷基-氰基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、F、Cl、Br、I、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环、杂环烷基、卤代烷氧基、-O-烯基、-O-炔基、C_0-C_6烷基-OR^6、C_0-C_6烷基-SR^6、C_0-C_6烷基-NR^6R^7、C_0-C_6烷基-C(O)R^3、C_0-C_6烷基-S(O)R^3、C_0-C_6烷基-C(S)R^3、C_0-C_6烷基-S(O)$_2R^3$、C_0-C_6烷基-N(R^8)-C(O)R^3、C_0-C_6烷基-N(R^8)-S(O)R^3、C_0-C_6烷基-N(R^8)-C(S)R^3、C_0-C_6烷基-N(R^8)-S(O)$_2R^3$、C_0-C_6烷基-O-C(O)R^3、C_0-C_6烷基-O-S(O)R^3、C_0-C_6烷基-O-C(S)R^3、-N=S(O)(R^3)$_2$、C_0-C_6烷基N_3和C_0-C_6烷基-O-S(O)$_2R^3$,其中的每一个被1、2、3或4个取代基任选地取代。

[0957] 在各种实施方式中,在式II化合物中,R^6和R^7在每次出现时独立地选自氢、杂烷基、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基以及卤代烷基、杂芳基、杂环、-烷基-OR^8、-烷基-NR^8R^9、C(O)R^3、S(O)R^3、C(S)R^3和S(O)$_2R^3$。

[0958] 在各种实施方式中,在式II化合物中,R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢、杂烷基、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和杂环。

[0959] 在各种实施方式中,式II化合物具有式II-A的结构。在各种实施方式中,在式II-A化合物中,[MIFBM]和[IgGBM]如本文所定义。

[0960] 式II-A化合物,其具有下列结构:

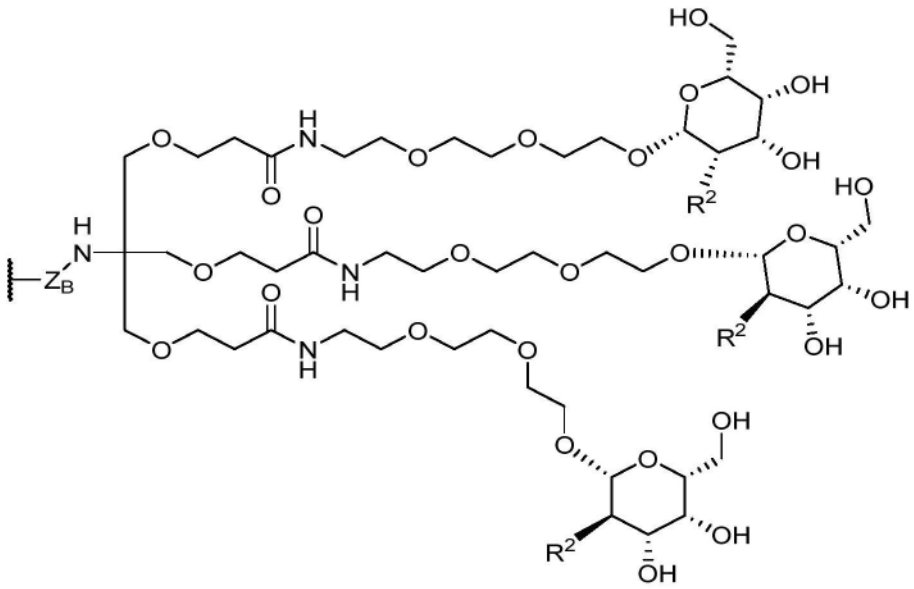
[0961] 

式 II-A

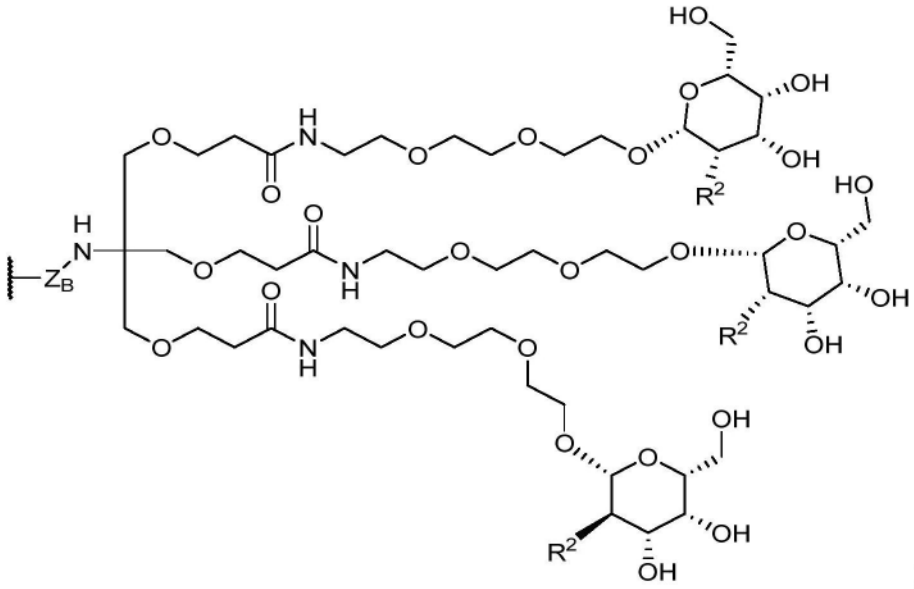
[0962] 其中：

[0963] [MIFBM/IgGBM]是MIF或IgG结合部分,其分别与对象中的循环MIF或IgG结合,循环MIF或IgG中的每一个都与疾病状态或状况有关并且待通过对象的肝细胞或其它细胞的作用而被去除；

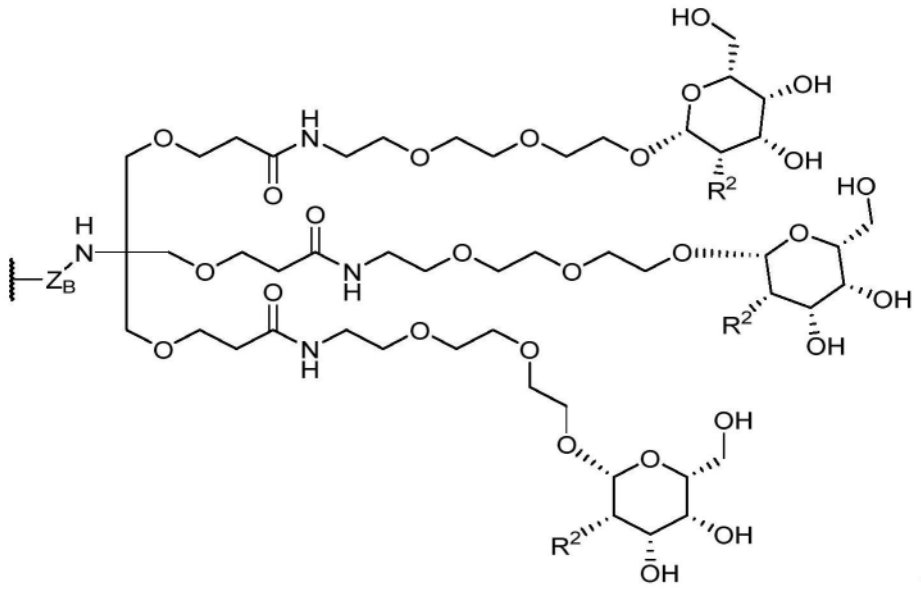
[0964] [ASGPBM]是脱唾液酸糖蛋白受体结合部分,其具有选自下列的结构：



[0965]



或

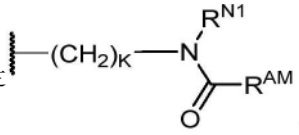
[0966] 

[0967] 每一个[CON]是任选的连接体化学部分,当其存在时,将[LIN]连接至[CPBM]或连接至[ASGPBM];

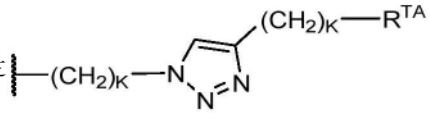
[0968] [LIN]是[接头]或[接头-2],其中的每一个是价为1至15的化学部分,其任选地通过[CON]共价连接至一个或多个[ASGPBM]或[CPBM]基团,其中[LIN]任选地自身包含一个或多个[CON]基团;

[0969] Z_B不存在、为$(CH_2)_{IM}$、C(O)-$(CH_2)_{IM}$-或C(O)-$(CH_2)_{IM}$-NR_M;

[0970] R_M是H或被一个或两个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基;

[0971] R_2是;

[0972] 其中R^{AM}是H、被上至3个卤基和一个或两个羟基任选地取代的C_1-C_4烷基、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-(C_1-C_4烷基)、被1-3个卤基任选地取代的-O-C(O)-(C_1-C_4烷基)、被1-3个卤基任选地取代的-C(O)-(C_1-C_4烷基)或-$(CH_2)_K$-$NR^{N3}R^{N4}$,或

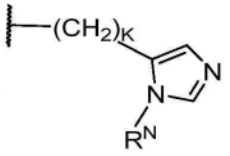
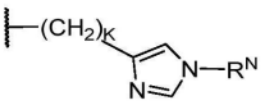
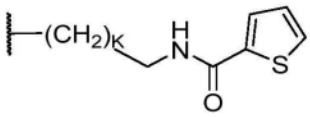
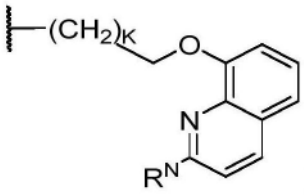
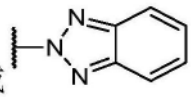
[0973] R_2是,

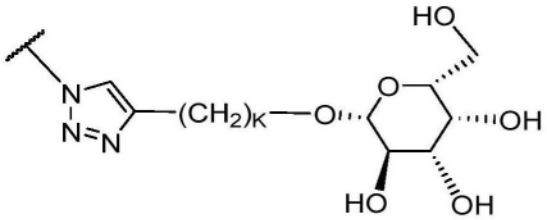
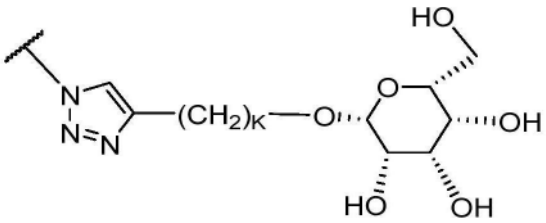
[0974] 其中

[0975] R^{TA}是H、CN、$NR^{N1}R^{N2}$、-$(CH_2)_K$OH、被1-3个卤基任选地取代的-$(CH_2)_K$O(C_1-C_4烷基)、被1-3个卤基任选地取代的C_1-C_4烷基、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-(C_1-C_4烷基)、被1-3个卤基任选地取代的-O-C(O)-(C_1-C_4烷基)或被1-3个卤基任选地取代的-C(O)-(C_1-C_4烷基),或

[0976] R^{TA}是C_3-C_{10}芳基或包含上至5个杂芳基原子的三至十元杂芳基,芳基或杂芳基中的每一个被上至三个下列基团任选地取代:CN、$NR^{N1}R^{N2}$、-$(CH_2)_K$OH、被1-3个卤基任选地取代的-$(CH_2)_K$O(C_1-C_4烷基)、被1-3个卤基或1-2个羟基任选地取代的C_1-C_3烷基、被1-3个卤基任选地取代的-O-(C_1-C_3-烷基)、-$(CH_2)_K$COOH、被1-3个卤基任选地取代的-$(CH_2)_K$C(O)O-(C_1-C_4烷基)、被1-3个卤基任选地取代的O-C(O)-(C_1-C_4烷基)或被1-3个卤基任选地取代的-

$(CH_2)_KC(O)$-(C_1-C_4烷基),或

[0977] R^{TA}是  、  、  、  或  ,其被上至三个C_1-C_3烷基任选地取代,C_1-C_3烷基被上至三个卤基任选地取代;或

[0978] R^{TA}是  或  。

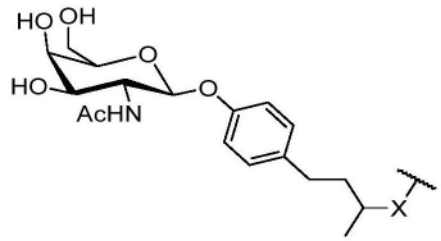
[0979] D.其它基ASGPR结合部分

[0980] 在一些实施方式中,ASGPR结合部分可以是描述于下列文献中的任一部分:Reshitko,G.S.,et al.,"Synthesis and Evaluation ofNew Trivalent Ligands for Hepatocyte Targeting via the Asialoglycoprotein Receptor,"Bioconjugate Chem,doi:10.1021/acs.bioconjchem.0c00202;Majouga,A.G.,et al.,"Identification of Novel Small-Molecule ASGP-R Ligands,"Current Drug Delivery,2016,13,1303-1312,doi:10.2174/1567201813666160719144651;Olshanova,A.S.,et al.,"Synthesis of a new betulinic acid glycoconjugate with N-acetyl-D-galactosamine for the targeted delivery to hepatocellular carcinoma cells,"Russian Chemical Bulletin,International Edition,Vol.69,No.1,pp.158—163,January 2020;Yamansarov,E.Yu.,et al.,"New ASGPR-targeted ligands based on glycoconjugated natural triterpenoids,"Russian Chemical Bulletin,International Edition,Vol.68,No.12,pp.2331—2338,December 2019;Congdon,M.D.,et al.,"Enhanced Binding and Reduced Immunogenicity of Glycoconjugates Prepared via Solid-State Photoactivation of Aliphatic Diazirine Carbohydrates,"Bioconjugate Chem,doi:10.1021/acs.bioconjchem.0c00555;and Dhawan,V.,et al.,"Polysaccharide conjugates surpass monosaccharide ligands in hepatospecific targeting-Synthesis and comparative in silico and in vitro assessment,"Carbohydrate

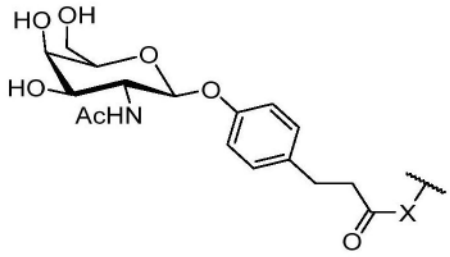
Research 509(2021)108417,doi:10.1016/j.carres.2021.108417。下列ASGPR结合部分是说明性的而非意图是限制性的。

[0981] 1.GalNAc-酪氨酸基部分

[0982] 在一些实施方式中,ASGPR结合部分可以是具有M1、M2、M3或M4的结构或其组合的部分。在M1、M2、M3和M4的结构中,X在每次出现时独立地是O、NH或S。在各种实施方式中,式I化合物或式II化合物可具有一个、两个或三个具有M1、M2、M3或M4的结构的ASGPR结合部分。

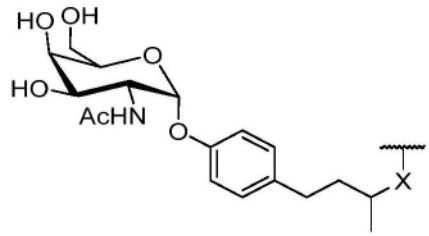


M1

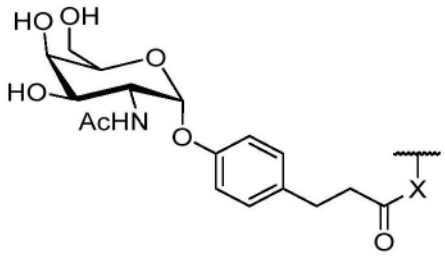


M2

[0983]



M3



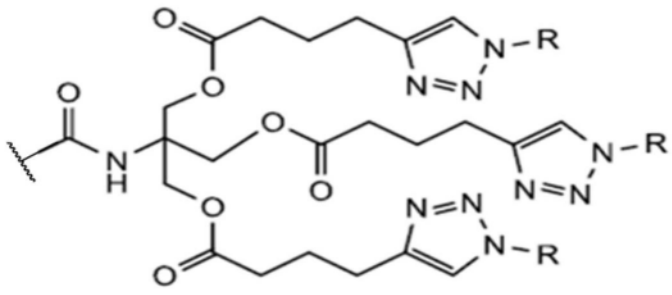
M4。

[0984] 在各种实施方式中,ASGPR结合部分M1至M4可被缀合至如本文描述的任意合适的[CON]、[接头]或[接头-2]并且在Congdon,M.D.,et al.,“Enhanced Binding and Reduced Immunogenicity of Glycoconjugates Prepared via Solid-State Photoactivation of Aliphatic Diazirine Carbohydrates,”Bioconjugate Chem,doi:10.1021/acs.bioconjchem.0c00555中有所描述。

[0985] 2.三价三唑基部分

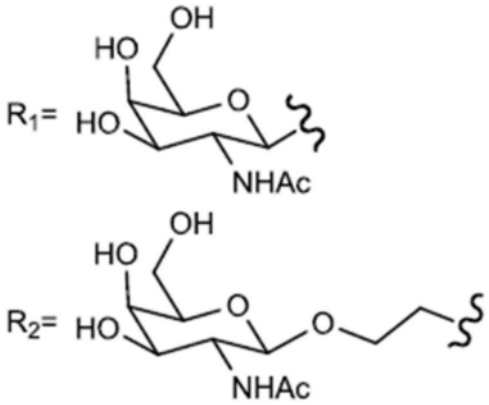
[0986] 在一些实施方式中,ASGPR结合部分可以是具有M5的结构的部分:

[0987]



, M5。

[0988] 在M5的结构中,每一个R在每次出现时独立地是R_1或R_2,

[0989] 

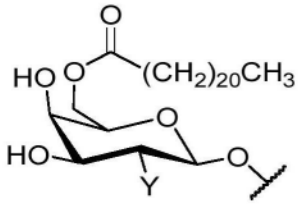
。

[0990] 在各种实施方式中,式I化合物或式II化合物包含具有M5的结构的ASGPR结合部分。在各种实施方式中,M5中的每一个R是R_1。在各种实施方式中,M5中的每一个R是R_2。

[0991] 在各种实施方式中,ASGPR结合部分M5可被缀合/结合至如本文描述的任意合适的[CON]、[接头]或[接头-2]并且在Reshitko,G.S.,et al.,“Synthesis and Evaluation of New Trivalent Ligands for Hepatocyte Targeting via the Asialoglycoprotein Receptor,”Bioconjugate Chem,doi:10.1021/acs.bioconjchem.0c00202中有所描述。

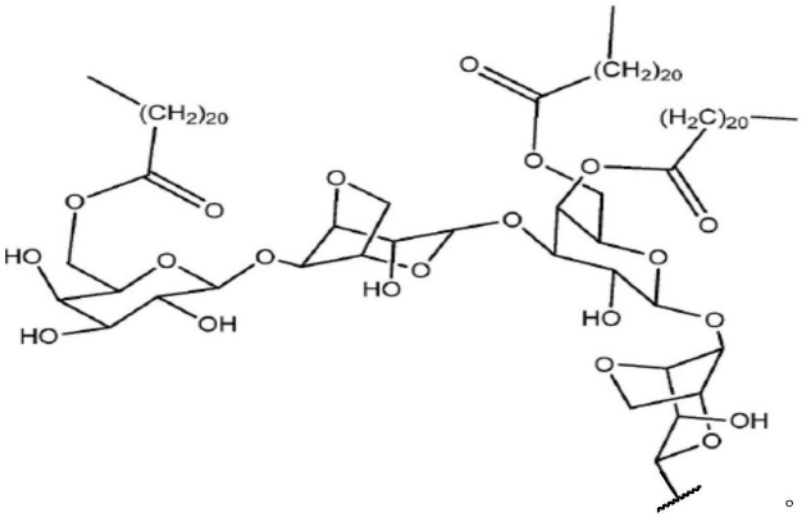
[0992] 3.半乳糖衍生山蓟酸酯部分和琼脂糖衍生山蓟酸酯部分

[0993] 在各种实施方式中,ASGPR结合部分可以是半乳糖山蓟酸酯衍生部分M7:

[0994] , M7。

[0995] 在M7的结构中,Y是OH或NHAc。

[0996] 在各种实施方式中,ASGPR结合部分可以是琼脂糖山蓟酸酯衍生部分M8:

[0997] 

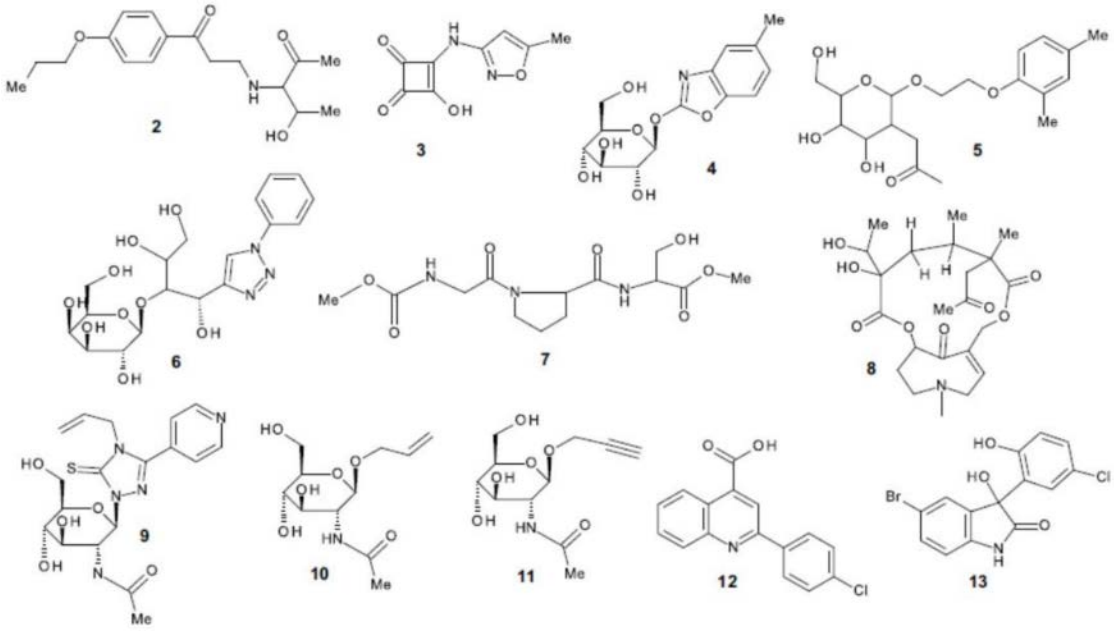
。

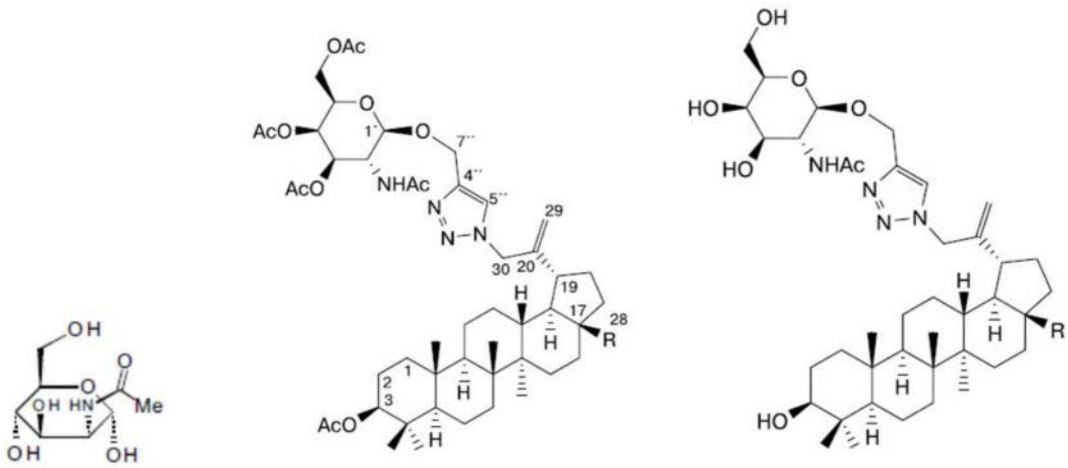
[0998] 在各种实施方式中,ASGPR结合部分M7和M8可被缀合至如本文描述的任意合适的[CON]、[接头]或[接头-2]并且在Dhawan,V.,et al.,“Polysaccharide conjugates surpass monosaccharide ligands in hepatospecific targeting-Synthesis and

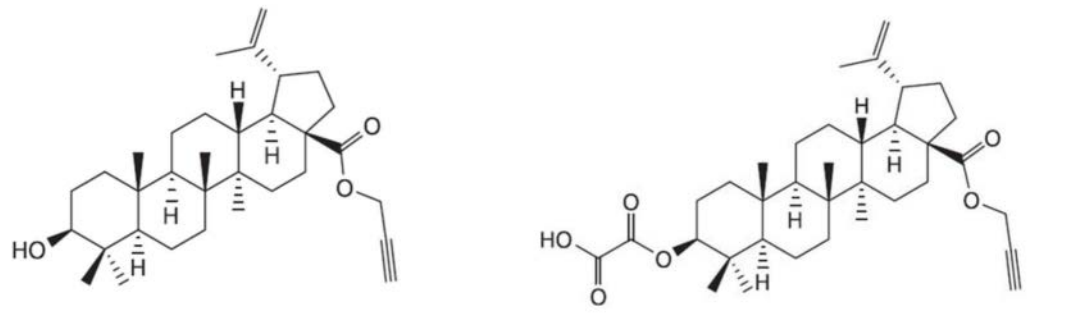
comparative in silico and in vitro assessment,"Carbohydrate Research 509 (2021)108417,doi:10.1016/j.carres.2021.108417中有所描述。

[0999] 4.其它小分子ASGPR结合部分

[1000] 在各种实施方式中,ASGPR结合部分可以是下列化合物2-18中的任一个:

[1001] 

[1002] 



[1003] 在各种实施方式中,在化合物15和16中,R是CH_2OAc、COOH或CH_2OH。化合物2-18可被

缀合/结合至如本文描述的任意合适的[CON]、[接头]或[接头-2]并且在Majouga,A.G.,et al.,“Identification of Novel Small-Molecule ASGP-R Ligands,”Current Drug Delivery,2016,13,1303-1312,doi:10.2174/1567201813666160719144651;Olshanova,A.S.,et al.,“Synthesis of a new betulinic acid glycoconjugate with N-acetyl-D-galactosamine for the targeted delivery to hepatocellular carcinoma cells,”Russian Chemical Bulletin,International Edition,Vol.69,No.1,pp.158—163,January 2020;Yamansarov,E.Yu.,et al.,“New ASGPR-targeted ligands based on glycoconjugated natural triterpenoids,”Russian Chemical Bulletin,International Edition,Vol.68,No.12,pp.2331—2338,December 2019中有所描述。化合物2-18可通过其中包含的任意合适的反应性基团连接。非限制地,化合物2-13可通过或借由与包含在化合物2-18中的至少一个OH、NH、乙烯基、炔基、酰胺、酸、酯、酮或芳族卤素反应而连接至[CON]、[接头]或[接头-2]。将化合物2-18连接至如本文描述的[CON]、[接头]或[接头-2]的合适的反应模式包括但不限于取代(例如,OH或NH基团的烷基化)、酯化(形成酯)、酰胺化(形成酰胺)、酯交换(将一种酯交换成另一种酯)、转酰氨基作用(将一种酰胺交换成另一种酰胺)、叠氮-炔环加成以及能够与乙烯基和炔基形成C-C、N-C或O-C键的其它反应,诸如环加成、酰胺化、氧化、烷基化、重排反应(例如,Claisen、Cope等)等。

[1004] 术语“药学上可接受的盐”或“盐”在整个说明书中用于描述本文的组合物中的一种或多种的盐形式,其提出是为了增加化合物在用于肠胃外递送的盐水中或在患者的胃肠道的胃液中的溶解度以促进化合物的溶解和生物利用度。药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机或有机碱和酸的盐。合适的盐包括:衍生自碱金属诸如钾和钠的盐;衍生自碱土金属诸如钙、镁的盐;和铵盐,以及衍生自药学领域公知的多种其它酸的盐。在一些实施方式中,钠盐和钾盐作为根据本公开的含羧酸和游离酸磷酸根(phosphate)的组合物的中和盐来使用。术语“盐”应指与根据本公开的化合物的用途一致的任何盐。在化合物被用于药物适应症中的情况下(包括前列腺癌(包括转移性前列腺癌)的治疗),术语“盐”应指药学上可接受的盐,与化合物作为药剂的用途一致。

[1005] 术语“共同施用”应指至少两种化合物或组合物被同时施用于患者,使得在给定时间点在患者体内可存在两种或更多种化合物中每一种的有效量或浓度。尽管根据本公开的化合物可被同时共同施用于患者,但是该术语涵盖同时或在不同时间施用两种或更多种剂,前提是在给定时间在对象体内存在所有共同施用的化合物或组合物的有效浓度。根据本公开的嵌合抗体募集化合物可与一种或多种另外的抗癌剂或用于治疗或改善癌症,特别是前列腺癌,包括转移性前列腺癌的症状的其它剂一起施用。

[1006] 术语“抗癌剂”或“另外的抗癌剂”是指除根据本公开的嵌合化合物以外的化合物,其可与根据本公开的化合物组合使用以治疗癌症。可与一种或多种根据本公开的嵌合化合物组合而共同施用的示例性抗癌剂包括例如抗代谢物、拓扑异构酶I和II的抑制剂、烷基化剂和微管抑制剂(例如,紫杉酚)等。用于本公开的示例性抗癌化合物可包括依维莫司(everolimus)、曲贝替定(trabectedin)、阿布烷(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼(pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、因扎妥雷(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK

抑制剂、奥罗拉激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点-1或2抑制剂、焦点粘连激酶抑制剂、Map激酶激酶(mek)抑制剂、VEGF诱捕抗体、培美曲塞(pemetrexed)、厄洛替尼(erlotinib)、达沙替尼(dasatanib)、尼洛替尼(nilotinib)、德卡坦尼(decatanib)、帕尼单抗(panitumumab)、氨柔比星(amrubicin)、奥戈伏单抗(oregovomab)、Lep-etu、洛拉曲克(nolatrexed)、azd2171、巴他布林(batabulin)、奥法木单抗(ofatumumab,Arzerra)、扎木单抗(zanolimumab)、艾特咔林(edotecarin)、粉防己碱(tetrandrine)、鲁比特康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奥利默森(oblimersen)、塔西单抗(ticilimumab)、易普利姆玛(ipilimumab)、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽(cilengitide)、吉马替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$ KRX-0402、硫蒽酮、LY 317615、纽落递(neuradiab)、维特斯朋(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、罗米地辛(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼(sunitinib)、5-氟尿嘧啶、伏立诺他(vorinostat)、依托泊苷、吉西他滨(gemcitabine)、多柔比星、伊立替康(irinotecan)、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺(temozolomide)、ZK-304709、塞里西利(seliciclib);PD0325901、AZD-6244、卡培他滨(capecitabine)、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-,二钠盐,七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬(tamoxifen)、柠檬酸托来米芬(toremifene citrate)、阿那曲唑(anastrazole)、依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole)、DES(二乙基己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、共轭雌激素、贝伐单抗(bevacizumab)、IMC-1C11、CHIR-258,);3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吲哚基]-喹诺酮、瓦他拉尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(Bu t)6,Azgly 10](焦-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2乙酸酯的乙酸盐[$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$-$(C_2H_4O_2)_X$,其中x＝1至2.4]、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、扑酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、乙酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、乙酸甲地孕酮、雷洛昔芬(raloxifene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、乙酸甲地孕酮、CP-724714;TAK-165、HKI-272、厄洛替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatanib)、卡奈替尼(canertinib)、ABX-EGF抗体、爱必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、洛那法尼(Ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼(tipifarnib);氨磷汀(amifostine)、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoyl analide hydroxamic acid)、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼(sorafenib)、KRN951、氨鲁米特(aminoglutethimide)、安沙可林(arnsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、博来霉素、布舍瑞林(buserelin)、白消安、卡铂、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨(cladribine)、氯膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素、道诺霉素、二乙基己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨(fludarabine)、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺(flutamide)、吉西他滨、格列卫(gleevac)、羟基脲、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺、伊马替尼(imatinib)、亮丙瑞林(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠(mesna)、氨甲喋呤、丝裂霉素、米托坦(mitotane)、米托蒽醌、尼鲁米特

(nilutamide)、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁(pentostatin)、普卡霉素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔单抗(rituximab)、链脲菌素、替尼泊苷(teniposide)、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替哌(thiotepa)、维甲酸、长春地辛、13-顺式-视黄酸、苯丙氨酸芥子气、尿嘧啶氮芥、雌莫司汀(estramustine)、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、6-巯基嘌呤、脱氧柯福霉素(deoxycoformycin)、骨化三醇、戊柔比星、光辉霉素、长春花碱、长春瑞滨、托泊替康(topotecan)、雷佐生(razoxin)、马司他(marimastat)、COL-3、新伐司他(neovastat)、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、血管抑素、维塔辛(vitaxin)、屈洛昔芬(droloxifene)、碘昔芬(idoxyfene)、安体舒通(spironolactone)、非那雄胺(finasteride)、西米替丁(cimitidine)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼(gefitinib)、硼替佐米(bortezimib)、紫杉醇、伊立替康、托泊替康、阿霉素、多西他赛、长春瑞滨、贝伐单抗(bevacizumab)(单克隆抗体)和西妥昔单抗(erbitux)、无聚氧乙烯蓖麻油的紫杉醇、埃博霉素B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羟基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen)、哌喷昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟维司群(fulvestrant)、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-O-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司(temsirolimus)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素(wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭(PEG-filgrastim)、达贝泊汀(darbepoetin)、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸(zolendronate)、强的松、西妥昔单抗(cetuximab)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林(histrelin)、聚乙二醇干扰素α-2a、干扰素α-2a、聚乙二醇干扰素α-2b、干扰素α-2b、阿扎胞苷(azacitidine)、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺(lenalidomide)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、氢化可的松、白介素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿仑单抗(alemtuzumab)、全反式维甲酸、酮康唑、白介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基泼尼松龙、替伊莫单抗(ibritgumomab tiuxetan)、雄激素、地西他滨(decitabine)、六甲基蜜胺、贝沙罗汀(bexarotene)、托西莫单抗(tositumomab)、三氧化二砷、可的松、依替膦酸盐(editronate)、米托坦(mitotane)、环孢素、脂质体道诺霉素、Edwina-天冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥吡坦(netupitant)、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼(palonosetron)、阿瑞匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羟嗪、胃复安(metoclopramide)、劳拉西泮(lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌利多(droperidol)、屈大麻酚(dronabinol)、地塞米松、甲基泼尼松龙、普鲁氯嗪(prochlorperazine)、格拉司琼(granisetron)、昂丹司琼(ondansetron)、多拉司琼(dolasetron)、托烷司琼(tropisetron)、乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、促红细胞生成素、依泊汀α(epoetin alfa)和达贝泊汀α(darbepoetin alfa)、维罗非尼(vemurafenib)等,包括免疫治疗剂,诸如IDO抑制剂(抑制吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)途径的抑制剂)如Indoximod(NLG-8187)、Navoximod(GDC-0919)和NLG802,PDL1抑制剂(程序性死亡配体1的抑制剂),包括例如纳武单抗(nivolumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)和阿特珠

单抗(atezolizumab),PD1抑制剂,诸如派姆单抗(pembrolizumab,Merck)和CTLA-4抑制剂(细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4/分化簇152的抑制剂),包括伊匹单抗(ipilimumab)和曲美木单抗(tremelimumab)等。

[1007] 除抗癌剂外,多种其它剂也可与根据本公开的嵌合化合物在癌症的治疗中被共同施用。这些剂包括活性剂、矿物质、维生素和营养补充剂,它们在抑制癌组织或其生长方面显示出一定的功效,或者在其它方面可用于治疗癌症。例如,可使用膳食硒、维生素E、番茄红素、豆食品、姜黄素(姜黄)、维生素D、绿茶、ω-3脂肪酸和植物雌激素(包括β-谷甾醇)中的一种或多种与本化合物组合以治疗癌症。

[1008] 不受理论限制,包含MIF结合部分(MIFBM)或抗体结合部分和ASGPR结合部分的根据本公开的化合物选择性地结合至肝细胞,并且通过该结合来促进将MIFBM基团引入到选择性结合ASGPRBM的肝细胞中,其中肝细胞内的MIF蛋白被降解并从循环中去除。因此,根据本公开的化合物既结合MIF蛋白又从循环中去除MIF蛋白,从而产生双重作用,这对于治疗疾病状态和状况特别有效。

[1009] 包含有效量的本文公开的至少一种化合物——通常是根据本公开的双功能嵌合化合物(包含至少一个MIFBM基团或抗体结合部分和至少一个ASGPRBM)——以及如本文在其它方面描述的化合物中的一种或多种的组合的药物组合物代表本公开的进一步方面,所有这些化合物都以有效量与药学有效量的载剂、添加剂或赋形剂组合。这些化合物可与至少一种另外的、如本文在其它方面公开的任选抗癌剂组合使用。

[1010] 本公开的组合物可使用一种或多种药学上可接受的载剂以常规方式配制,也可以以控释制剂形式施用。可用于这些药物组合物的药学上可接受的载剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质如醇溶谷蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙二醇-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[1011] 在一些实施方式中,本公开的组合物经口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻、含服(buccally)、阴道或经由植入的储库等施用。如本文所用术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病变内和颅内注射或输注技术。在一些实施方式中,组合物经口服(包括经由通过口或鼻插管至胃中)、腹膜内或静脉内施用。

[1012] 本公开的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油质混悬液。这些混悬液可根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒、胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受媒剂和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油通常用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可使用任何温和的固定油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备可注射剂,天然的药学上可接受的油如橄榄油或蓖麻油(尤其是其聚氧乙烯化形式)也是如此。这些油溶液或混悬液也可能包含长链醇稀释剂或分散剂,如Ph.Helv或类似的醇。

[1013] 本公开的药物组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,包括但不限于胶囊、片剂、水性混悬液或溶液。在口服片剂的情况下,常用的载剂包括乳糖和玉米淀粉。一般

还会添加润滑剂如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服需要水性混悬液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂混合。如果需要,也可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[1014] 可选地,本公开的药物组合物可以以用于直肠施用的栓剂形式施用。这些药物组合物可通过将该剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,该赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,因此将在直肠中熔化以释放药物。这些材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[1015] 本公开的药物组合物也可局部施用,尤其是用于治疗皮肤癌、银屑病或发生在皮肤中或皮肤上的其它疾病。对于这些区域或器官中的每一个,都很容易制备合适的局部制剂。下肠道局部应用可在直肠栓剂制剂(见上文)或在合适的灌肠制剂中实现。也可使用局部可接受的透皮贴剂。

[1016] 对于局部应用,可以以合适的软膏形式配制药物组合物,该软膏包含悬浮或溶解在一种或多种载剂中的活性成分。局部施用本公开化合物用载剂包括但不限于矿物油、石蜡油、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。

[1017] 可选地,可以以合适的洗剂或霜剂形式配制药物组合物,该霜剂包含悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载剂中的活性成分。合适的载剂包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

[1018] 对于眼用,药物组合物可被配制成在等渗、pH调节的无菌盐水中的微粉化混悬液,或被配制成在等渗、pH调节的无菌盐水中的溶液,含或者不含防腐剂如苯扎氯氨(benzylalkonium chloride)。可选地,对于眼用,可以以软膏如凡士林形式配制药物组合物。

[1019] 本公开的药物组合物也可以通过鼻气溶胶或吸入来施用。此类组合物是根据药物制剂领域公知的技术制备的,并且可使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规的增溶剂或分散剂制备成盐水溶液。

[1020] 本公开的药物组合物中可与载剂材料组合产生单一剂型的化合物的量将根据所治疗的宿主和疾病、具体的施用模式而变化。在一些实施方式中,组合物被配制成包含约0.05毫克至约1.5克、0.1毫克至1克、0.5毫克至750毫克,更常见的是约1毫克至约600毫克,甚至更常见的是约10毫克至约500毫克的活性成分,单用或与可用于治疗癌症、前列腺癌或转移性前列腺癌或其继发效应或状况的至少一种另外的化合物组合。

[1021] 治疗有需要的患者或对象的如本文其它方面描述的具体疾病状态或状况(尤其是癌症)的方法包括施用有效量的药物组合物,其包括治疗量的一种或多种本文描述的新型化合物以及任选地至少一种另外的生物活性(例如,抗癌、抗炎)剂。可与载剂材料组合产生单一剂型的在本公开的治疗方法中使用的活性成分(一种或多种)的量将根据所治疗的宿主、具体的施用模式而变化。例如,组合物可被配制使得新型化合物介于约0.01、0.1、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或100mg/kg患者/天之间,或在一些实施方式中,大于100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200mg/kg患者/天的治疗有效剂量可被施用于接受这些组合物的患者。

[1022] 还应理解,用于任何具体患者的特定用量(dosage)和治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄速

率、药物组合以及治疗医师的判断和所治疗的具体疾病或状况的严重性。

[1023] 患有自身免疫性疾病、炎性疾病或癌症的患者或对象(例如,人)可通过对患者(对象)施用有效量的根据本公开的嵌合/双功能化合物来治疗,该嵌合/双功能化合物包括其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物(任选地在药学上可接受的载剂或稀释剂中),单用或与其它已知的药剂、能够辅助治疗自身免疫性疾病和/或炎性疾病或癌症(包括转移性癌症或复发性癌症)或改善与这些疾病状态和/或状况相关联的继发效应和/或症状的示例性剂组合。这种治疗也可与其它常规疗法如放射治疗或癌症手术结合施用。

[1024] 本化合物——单用或与本文所述的其它剂组合——可通过任意合适的途径(例如,口服、肠胃外、静脉内、皮内、皮下或局部),以液体、霜剂、凝胶或固体形式或通过气溶胶形式施用。

[1025] 药学上可接受的载剂或稀释剂中包括的活性化合物的量足以向患者递送用于所需适应症的治疗有效量,而不会在所治疗的患者中引起严重的毒性作用。用于本文提及的所有状况的活性化合物的示例性剂量的范围为每天约10ng/kg至300mg/kg,诸如每天0.1至100mg/kg,如每天0.5至约25mg/kg接受者/患者的体重。一些示例性用量的范围将为在合适的载剂中约0.01-3%wt/wt。

[1026] 以任意合适的单位剂型方便地施用化合物,包括但不限于每单位剂型含有少于1mg、1mg至3000mg,诸如5至500mg的活性成分。约25-500mg的口服用量通常是方便的。

[1027] 有时施用活性成分以使活性化合物的峰值血浆浓度达到约0.00001-30mM,诸如约0.1-30μM。这可通过例如静脉内注射活性成分(任选地在盐水或水性介质中)的溶液或制剂或作为活性成分弹丸施用来实现。口服也适用于产生活性剂的有效血浆浓度。

[1028] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于药物的吸收、分布、失活和排泄速率以及本领域技术人员已知的其它因素。应注意,用量值也将随待缓解状况的严重性而变化。应进一步理解,对于任何具体对象,应根据个体需要和施用或监督组合物施用的人员的专业判断随时间调整特定用量方案,并且本文阐述的浓度范围仅仅是示例性的,而并不旨在限制所要求保护的组合物的范围或实践。活性成分可以一次施用,也可以分成多个较小的剂量以不同的时间间隔施用。

[1029] 口服组合物通常将包括惰性稀释剂或可食用载剂。它们可被封装入明胶胶囊或压制成片剂。出于口服治疗性施用的目的,活性化合物或其前药衍生物可通过赋形剂被并入并且以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。药学上相容的结合剂和/或辅助材料可作为组合物的一部分被包括在内。

[1030] 片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可包含下列成分或类似性质的化合物中的任一种:结合剂,如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,如淀粉或乳糖;分散剂,如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂,如胶体二氧化硅;甜味剂,如蔗糖或糖精;或调味剂,如薄荷、水杨酸甲酯或橙色调味剂。当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的材料之外,其还可包含液体载剂如脂肪油。此外,剂量单位形式可包含修饰剂量单位的物理形式的各种其它材料,例如糖、虫胶或肠溶剂的包衣。

[1031] 活性化合物或其药学上可接受的盐可作为酏剂、混悬剂、糖浆、薄片(wafer)、口香糖等的组分施用。除了活性化合物之外,糖浆还可包含蔗糖作为甜味剂以及某些防腐剂、染料、着色剂和香料。

[1032] 活性化合物或其药学上可接受的盐也可与不损害所需作用的其它活性物质混合或与补充所需作用的物质如其它抗癌剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗生素、抗真菌剂或抗病毒化合物混合。在本公开的某些方面中,根据本公开的一种或多种嵌合/双功能MIF结合化合物与另一种抗癌剂和/或另一种生物活性剂共同施用,如本文在其它方面所述。

[1033] 用于肠胃外、皮内、皮下或局部应用的溶液或混悬液可包括下列组分:无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗细菌剂,如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及调节张度的剂,如氯化钠或右旋糖。亲本制剂(parental preparation)可被封装入安瓿、一次性注射器或玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

[1034] 如果静脉内施用,则载剂有时是生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[1035] 在某些实施方式中,用将使活性化合物免于从体内快速消除的载剂来制备该化合物,诸如控释和/或缓释制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可使用可生物降解、生物相容的聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对本领域技术人员来说将是显而易见的。

[1036] 脂质体混悬液或cholestosomes也可以是药学上可接受的载剂。这些可根据本领域技术人员已知的方法,例如,描述于美国专利号4,522,811(其通过引用以其整体并入本文)中的方法来制备。例如,脂质体制剂可通过将适当的脂质(一种或多种)(诸如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、硬脂酰磷脂酰胆碱、arachadoyl磷脂酰胆碱和胆固醇)溶解在无机溶剂中,然后蒸发,从而在容器表面留下经干燥的脂质的薄膜来制备。然后将活性化合物的水溶液引入容器中。然后用手旋转容器以从容器侧面释放脂质物质并使脂质聚集体分散,从而形成脂质体混悬液。

[1037] 化学合成

[1038] 本文所附的图1、图7和图13鉴定了根据本公开的示例性化合物,其在结合和减少和/或消除不需要的循环蛋白方面表现出活性以实现治疗目的和/或诊断目的。这些化合物基于MIF、抗DNP IgG或IgG结合部分,ASPGR基团如GN_3或AcF3-3基团通过包含1至100个乙二醇基团,更常见的是1至15个乙二醇基团、1至10个乙二醇基团,常见的是2至10个乙二醇基团的接头被共价连接至这些结合部分,这些乙二醇基团任选地通过[CON]基团(诸如1,2,3-三唑或如本文所述的其它[CON]基团)连接。

[1039] 图16显示了叠氮化物/酰胺羧酸封端的PEG接头中间体的合成,其可缩合到炔基前体(例如,图5的NVS炔烃前体)上以提供羧酸封端的中间体,从而可用于提供双功能分子。

[1040] 图17描述了将PEG分子转化为羟基叠氮化物的一般方法。PEG化合物在降低的温度下经甲苯磺酰化(TsCl,DCM,在碱的存在下)并在升高的温度下在非亲核溶剂中与叠氮化钠进一步反应。最终的叠氮醇在后图中使用。

[1041] 图18描述了采用相同的合成步骤从起始PEG分子合成甲磺酰化叠氮化物得到中间体叠氮醇。然后用吡啶中的MsCl将其处理得到最终化合物。

[1042] 图19显示了通过PEG与末端胺连接的GalNAc ASGPR配体的合成。在DCE中使五乙酰基半乳糖胺(Pentaacetyl galactosamine)与TMSOTf在升高的温度下反应生成双环中间体,然后与叠氮醇反应得到叠氮中间体(TMSOTf,DCE)。然后使此分子经历施陶丁格还原得

到胺,在后图中使用。

[1043] 图20显示了高亲和力双环ASGPR配体的合成。用HBr/AcOH处理半乳糖五乙酸酯(Galactose pentaacetate)得到溴化中间体,再用Zn和CuSO4(水/AcOH)处理得到半乳醛。用硝酸铈铵和叠氮化钠在降低的温度下(MeCN)处理得到二取代中间体化合物。然后用强碱(NaOH/MeOH)将其处理得到三醇叠氮化物中间体。此化合物被完全甲硅烷基化(TMSCl/pyr),然后将伯醇脱保护(碳酸钾,MeOH,降低的温度)和氧化(戴斯-马丁高碘烷,DCM)。用强碱(NaOEt/HOEt)和多聚甲醛(paraformaldehyde)处理得到四醇中间体,再在强酸(H2SO4/水)中环化得到双环叠氮化物配体。

[1044] 图21显示了双环ASGPR配体的三氟乙酸酯衍生物的合成。三醇叠氮化物经还原(Pd/C,MeOH)得到中间体胺,然后用三氟乙酸酐全酰化(peracylated)。用强碱(NaOMe/HOMe)将这些酯水解得到中间体酰胺,在升高的温度下、在DMF中樟脑磺酸的存在下使用二甲氧基丙烷对中间体酰胺进行保护。然后在强碱(NaH/DMF)的存在下使之与甲磺酰化的叠氮醇反应得到中间体叠氮化物,再将其还原(林德拉催化剂,MeOH)得到最终的胺。

[1045] 图22显示了将MIF靶向接头合成为单价接头,其是通过与前图中所述类似的方法合成的。用DCM中的TFA将boc保护的甲酯脱保护,然后与MIF靶向羧酸(HBTU,DIPEA,DMF)偶联。随后用强碱(NaOH/二氧六环/H2O)水解得到MIF靶向羧酸。

[1046] 图23显示了二羧酸MIF靶向基序的合成,其是如前图所述合成的。

[1047] 图24显示了tris碱衍生的三价接头的合成。在碱的存在下用二碳酸二叔丁酯处理Tris碱得到boc保护的三醇,然后在碱(二氧六环/H2O)的存在下与丙烯腈反应得到三腈中间体。然后用甲醇中的强酸处理,将其转化为甲酯。然后,胺通过DCC介导的酰胺形成与Cbz-甘氨酸反应,并脱保护得到三羧酸,在后图中使用。

[1048] 图25描述了使用三个GalNAc ASGPR配体合成ASGPR靶向部分。使三羧酸与胺为末端的经保护的GalNAc反应(在HBTU和DIPEA的存在下形成酰胺键),然后通过还原(Pd/C,溶剂)和用强碱(NaOMe/MeOH)处理来脱保护。

[1049] 图26显示了三羧酸MIF靶向基序的合成,其是如前图所述合成的。

[1050] 图27显示了MIF NVS炔烃前体的合成,其可与含羧酸的叠氮基反应物(如后图阐述)反应以提供MIF-NVS-羧酸封端的反应物,从而生产双功能化合物。

[1051] 图28显示了羧酸为末端的MIF靶向部分的合成。在碱(DMF,升高的温度)的存在下使2-氯喹啉-6-醇与4-溴丁酸乙酯反应得到芳基氯(aryl chloride),然后在升高的温度下与乙炔基三甲基硅烷进行Sonogashira偶联。用TBAF(DCM/THF)使中间体甲硅烷基化化合物脱保护。然后,点击反应在炔烃中间体与原位合成的4-叠氮基-2-氟苯酚之间形成三唑得到乙酯中间体,再用强碱(NaOH/二氧六环)水解得到羧酸,在后图中使用。

[1052] 图29描述了通过HBTU介导的在DMF中将ASPGR靶向胺与MIF靶向羧酸偶联来合成双功能分子MIF-NVS-PEGn-GN3,其是通过先将反应物叠氮基PEG-羧酸缩合到含炔烃为末端的PEG基团的MIF部分上形成MIF靶向羧酸而制备的。

[1053] 图30描述了通过HATU介导的将ASGPR靶向胺与MIF靶向羧酸偶联(DMF,DIPEA)来合成双功能分子MIF-GN3和MIF-PEGn-GN3。

[1054] 图31描述了靶向MIF和ASGPR的双功能分子的合成,其含有一个双环ASGPR AcF3配体。用HBTU、DIPEA、胺为末端的配体和DMF处理结合MIF的一元羧酸得到酰胺,然后用1M HCl

脱保护得到最终化合物。

[1055] 图32描述了靶向MIF和ASGPR的双功能分子的合成,其含有两个双环ASGPr配体。其是如上所述合成的。

[1056] 图33描述了靶向MIF和ASGPR的双功能分子的合成,其含有三个双环ASGPr配体。其是如上所述合成的。

[1057] 图34显示了DNP-GN3的合成。在弱碱的存在下,用氨基羧酸处理2,4-二硝基氯苯得到二硝基苯胺羧酸(di-nitro analine carboxylic acid)中间体。如关于前面分子的描述进行进一步的步骤。

[1058] 图35显示了DNP-AcF3-3的合成,其是用类似于前面化合物的方法进行的。

[1059] 图36显示了用于获得IBA-GN3的合成方案。在碱的存在下,用对甲苯磺酰氯处理五甘醇(Pentaethylene glycol)得到单甲苯磺酰化醇,然后用叠氮化钠在升高的温度下处理得到叠氮醇。然后使用琼斯试剂氧化此化合物,然后在氢气氛下用碳载钯还原得到羧酸-胺。分别用N-羟基琥珀酰亚胺、EDC和DIPEA处理吲哚丁酸得到NHS-酯吲哚,然后与上述羧酸-胺反应。使该产物再次与N-羟基琥珀酰亚胺、EDC和DIPEA反应得到NHS酯。使此NHS酯与如前所述制备的NH2-GN3反应。用MeOH中的NaOMe将后来的酰胺脱保护得到化合物IBA-GN3。

[1060] 图37显示了三嗪-GN3的合成。在-78℃下,用THF中的(4-(甲氧羰基)苯基)甲铵((4-(methoxycarbonyl)phenyl)methanaminium)和二异丙基乙胺处理氰尿酰氯得到单取代产物。然后在室温下用环已基甲胺将其处理得到第二取代。在升高的温度下用(1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚烷-2-胺完成该最终取代得到三取代三嗪。用氢氧化锂脱保护,之后用单保护的二胺进行酰胺偶联得到Boc保护的衍生物,再将其脱保护并与戊二酸酐反应得到羧酸,采用标准偶联条件将其转化为NHS酯。将其与NH2-GN3反应得到最终产物。

[1061] 图38显示了用于获得FcIII-GN3的合成方案。该已炔基肽是采用标准固相肽合成技术制备的。使用试剂L从Rink树脂中移除肽,然后在空气下用MeOH中的碳酸氢铵缓冲液(pH 8-9)氧化得到环肽。如前所述,将该肽与GN3-叠氮化物反应得到产物三唑FcIII-GN3。

[1062] 图39显示了获得FcIII-4c-GN3的合成方案,其是使用上述方法完成的。

[1063] 图40-图43描述了靶向MIF和ASGPr的双功能分子的合成,其含有三个双环ASGPR配体,在糖的2-胺上有不同取代。它们是通过上述类似方法合成的,如附图中阐述的。

[1064] 图44显示了化合物MIF-18-3的合成。用甲醇中的氨将三酰基半乳醛脱保护,然后在碱的存在下用苄基溴保护三苄基。用THF/H2O中的HCl将烯烃水解过夜,然后用PCC氧化得到醛。然后在降低的温度下与KHMDS和TIBSN3一起将叠氮化钠α添加到羰基。然后用THF和甲苯中的p-OMePhMgBr处理中间体得到中间体醇,然后在降低的温度下、在BF3-Et2O的存在下使用Et3SiH还原。然后在氢气氛下用林德拉催化剂将所得的叠氮化物还原得到相应的胺,再用吡啶中的三氟乙酸酰化。然后在回流下用MeOH中的碳载Pd(OH2)去除苄基,并在升高的温度下用二甲氧基丙烷和樟脑磺酸将所得的三醇保护成缩醛。该合成的其余部分如关于前面分子的描述进行。

[1065] 图45显示了化合物MIF-31-3的合成。用乙酸酐充分保护半乳糖胺盐酸盐(Galactosamine hydrochloride),然后在BF3 ehtrate的存在下用烯丙醇处理得到烯丙基中间体。用吡啶中的特戊酰氯处理得到二Piv保护的中间体,再用三氟甲磺酸酐处理,然后在升高的温度下于水中水解。用MeOH中的NaOMe处理去除新戊酰基得到烯丙基三醇中间体。

后续步骤如关于前面分子的描述进行。

[1066] 图46显示了化合物MIF-15-3的合成,其是采用与上述化合物类似的方法合成的。

[1067] 图47显示了化合物MIF-19-3的合成。该分子是在THPTA、硫酸铜、水和抗坏血酸钠的存在下,通过三叠氮化物(triazide)与甲醇中的丙炔酸之间的后期三唑形成点击反应合成的。所有其它反应均如上所述进行。

[1068] 图48显示了化合物MIF-16-3的合成,其是采用与上述化合物类似的程序合成的。

[1069] 图49显示了化合物MIF-20-3的合成,其是采用与上述化合物类似的程序合成的。

[1070] 图50显示了化合物MIF-14-3的合成,其是采用与上述化合物类似的程序合成的。

[1071] 图51显示了化合物MIF-21-3的合成,其是采用与上述化合物类似的程序合成的。

[1072] 图52-图66显示了含各种ASGPRBM部分的多种MIF结合化合物的合成。这些化合物都是通过与上述类似的方法合成的。

[1073] 实施例

[1074] 本说明书通过参考以下实验实施例进一步详细描述。提供这些实施例的目的只是为了举例说明,除非另有规定,这些实施例不意图是限制性的。因此,本说明书决不应被解释为限于以下实施例,而是应被解释为涵盖由于本文提供的教导而变得显而易见的任何以及所有变型。

[1075] 适当的蛋白质分泌(section)和周转是维持稳态的必要过程。目标是用于分泌的新合成的蛋白质先被运输到内质网,在那里它们被末端为唾液酸的N-连接的聚糖链翻译后修饰(1)。随着蛋白质衰老,末端唾液酸残基被循环的内源性糖苷酶去除(2)。这种自然的蛋白质衰老过程暴露出半乳糖残基和N-乙酰半乳糖(GalNAc)残基,它们与肝细胞表面的脱唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)结合(3-5)。

[1076] ASGPR是一种C型凝集素,其将含暴露的GalNAc残基的衰老的循环蛋白从循环中去除,方式是将其运输到溶酶体。蛋白表面展示的多个半乳糖残基或GalNAc残基对于与ASGPR的高亲和力结合以及其导致的后续内吞是必需的(6,7)。一旦这些蛋白质被内吞,它们就会通过内体钙的耗竭和结合位点氨基酸质子化的变化(由于pH值降低而发生变化)从ASGPR中释放出来(12);使ASGPR再循环回到肝细胞表面(13)。内吞的蛋白质被运输到晚期内体,晚期内体再与溶酶体融合。然后,溶酶体蛋白酶降解内吞的蛋白质,从而将其永久地从循环中去除(14)。

[1077] 已知非糖基化蛋白不是ASGPR的天然靶标。一种这样的蛋白质是巨噬细胞抑制因子(MIF)——一种12.5kDa的蛋白质——可能具有催化活性(15)。已证明MIF的遗传耗竭或抗体中和在脓毒症(16)、多发性硬化(17)、类风湿性关节炎(18)和烧伤恢复(21)模型中具有阳性结果。提出了一种用于降解循环MIF的双功能分子,其利用ASGPR作为蛋白质进入内体-溶酶体降解途径的入口。MIF-AcF2和MIF-AcF3中的双环ASGPR结合分子先前曾被报道是ASGPR的高亲和力结合剂(22,23)。

[1078] 实施例1:生物学数据

[1079] 在实施例1中,测试根据一些实施方式的示例性化合物以确定其生物活性。活性化合物示于图1、图7和图13中。下文描述生物学实验的结果。

[1080] 图1显示了根据本公开的示例性化合物。注意,图中公开了化合物3w(MIF抑制的阴性对照)、MIF-NVS-PEGnGN3、MIFGN3、MIF-PEGnGN3、MIF-AcF3-1、MIF-AcF3-2和MIF-AcF3-3。

注意,PEG接头中的n有时范围为1-12,诸如1至10、2至8、2至6、2至5或为1、2、3或4。

[1081] 在结果示于图2的实验中,A.MIF-FITC结合人MIF的荧光偏振数据表明本公开的MIF结合部分结合MIF。B.双功能分子WJ-PEG4-GN3、WJ-PEG2-GN3和NVS-PEG3-GN3与MIF-FITC竞争性结合,表明双功能分子维持结合人MIF的能力。

[1082] 在结果示于图3的实验中,双功能分子能够从培养的HepG2细胞的上清液中耗竭人MIF。简言之,在阴性对照MIF抑制剂3w以及双功能分子MIF-NVS-PEGn-GN3、MIF-GN3、MIF-PEGn-Gn3、MIF-AcF3-1、MIF-AcF3-2和MIF-AcF3-3存在的情况下,将人MIF(100nM)添加到细胞培养基中。所有分子都使用已知的MIF结合配体。在96孔板(表面积大约.3cm^2)中进行实验。使HepG2细胞在RPMI培养基中生长至90%汇合,然后用PBS(2x)洗涤并用含100nM huMIF(Cayman Chemical)的无血清培养基(optimem+.1% BSA,+Pen/Strep)和化合物(在适用时)处理。用DMSO中的1mM贮备溶液稀释化合物。24小时后,收集上清液样品(2uL),以1:100稀释,并通过夹心ELISA分析MIF含量(并且在化合物存在或不存在的情况下温育24小时)。通过夹心ELISA(biolegend单克隆抗MIF抗体和生物素化抗MIF抗体)确定其余MIF水平。数据代表至少3次生物学重复的平均值,并且误差棒代表标准偏差。24小时后,高达95.3%的MIF从细胞培养基中被耗竭(在MIF-AcF3-3的情况下)。

[1083] 图4显示了用于确定被HepG2细胞内化的MIF是否被运输到溶酶体的实验的结果。在本实验中,将细胞与浓度为100nM的rhuMIF(Cayman)和浓度为200nM的MIF-GN3一起温育。12小时后,将细胞用甲醛固定、透化,并用抗Lamp2抗体(小鼠单克隆抗体,Abcam)、多克隆兔抗MIF抗体(Thermo)以及Alexa-488标记的抗小鼠抗体和Alexa 568标记的抗兔抗体探测,证明在溶酶体中内化。

[1084] 图5显示MIF-GN3介导注射的人MIF从小鼠体内耗竭。人MIF在小鼠体内的半衰期大约为40分钟。在本实验中,将人重组MIF(Cayman chemical)与用作注射阳性对照的抗DNP IgG共同注射到小鼠体内。具体地,向裸鼠注射5μg重组人MIF和200μg作为注射对照的抗DNP IgG(图4)。然后按所示浓度注射MIF-GN_3并在2小时进程内每20分钟抽血一次。血清以1:100稀释并通过夹心ELISA(biolegend单克隆抗MIF抗体和生物素化抗MIF抗体)分析MIF含量。测试组之间注射的IgG水平无显著差异。在用MIF-GN_3处理的小鼠中,观察到huMIF水平中度升高,高达20ng/ml,而在用PBS阴性对照注射的小鼠中,观察到血清水平高达150ng/ml,证明施用MIF-GN_3后huMIF水平大幅下降。

[1085] 图6显示在前列腺癌小鼠模型中MIF-GN3能够延缓肿瘤生长。在本实验中,使裸鼠植入有PC3人前列腺癌细胞。然后立即启动使用非双功能MIF抑制剂(3w)、抗MIF抗体或MIF-GN3的处理。在整个实验进程中,MIF-GN3显示出使肿瘤生长减慢,与MIF中和抗体相当。3w不抑制肿瘤生长,验证了降解MIF对治疗功效的必要性。

[1086] 图7显示了分子DNP-GN3和DNP-AcF3-3,它们是结合抗DNP IgG和ASGPR的双功能分子。这些化合物用于如下所述的数个实验中。

[1087] 图8显示DNP-GN3和DNP-AcF3-3介导HepG2细胞与抗DNP之间形成三元复合物,从而验证了这些分子的双功能特性。在本实验中,将表达ASGPR的HepG2细胞与双功能分子和alexa-488标记的抗DNP(Thermo)一起温育。读出是细胞群的平均荧光强度。使用流式细胞仪测量荧光。

[1088] 在另一个实验中,结果示于图9中,其显示DNP-GN3和DNP-AcF3-3介导HepG2细胞摄

取alexa 488标记的抗DNP。本实验中进行的测定与上文关于MIF摄取的描述相同。读出是6小时后Alexa 488阳性细胞的百分比。使用流式细胞仪测量荧光。

[1089] 图10显示DNP-GN3和DNP-AcF3-3介导alexa 568标记的抗DNP定位至晚期内体和溶酶体。本实验如上文关于MIF共定位研究的描述来进行。

[1090] 这些实验结果示于图11中,显示DNP-AcF3-3介导HepG2细胞中alexa 488标记的抗DNP的降解。在本实验中,将细胞与1uM alexa 488标记的抗DNP(Thermo)和200nM DNP-AcF3-3一起温育。在给定时间裂解细胞(PBS中的RIPA,含有蛋白酶抑制剂)并通过SDS-PAGE凝胶测定。读出是蛋白质片段的荧光。

[1091] 这些结果示于图12中,证明了DNP-GN3介导抗DNP从小鼠血清中耗竭。在第0天向小鼠注射抗DNP,然后每天用给定化合物处理,达6天。通过ELISA测量血清IgG水平。DNP-$(OH)_3$作为非双功能对照分子来使用。

[1092] 图13显示了IgG降解分子IBA-GN3、三嗪-GN3、FcIII-GN3和FcIII-4c-GN3的结构。

[1093] 图14显示FcIII-GN3介导人IgG被摄取到HepG2细胞中。本实验如上所述进行。

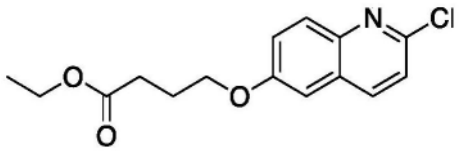
[1094] 图15显示FcIII-GN3介导HepG2细胞中IgG定位至晚期内体。如上所述进行实验。

[1095] 实施例2:实验化学

[1096] 在实施例2中,将描述根据一些实施方式的示例性化合物的合成和表征。

[1097] 实施例2-1.MIF结合分子(图13)

[1098] 实施例2-1-1:MIF-1

[1099] 

[1100] 将2-氯喹啉-6-醇(1.00g,5.57mmol)和K_2CO_3(1.53g,11.1mmol,2.0eq)溶于DMF(20mL)中。然后加入溴丁酸乙酯(1.63g,1.2mL,8.35mmol,1.5eq)并在80°下将混合物搅拌12小时。将反应液稀释至乙酸乙酯中并用水(2x)和盐水(3x)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并蒸发得到化合物30,其用于接下来的步骤中而无需进一步纯化。

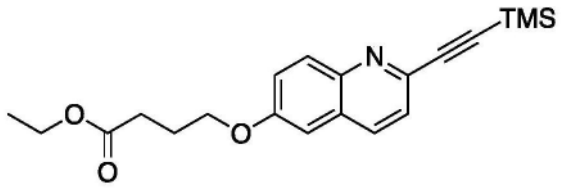
[1101] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.98(d,J=8.6Hz,1H),7.92(d,J=9.2Hz,1H),7.40-

[1102] 7.32(m,2H),7.07(d,J=2.7Hz,1H),4.20-4.09(m,5H),2.56(t,J=7.2Hz,2H),2.19(t,J=6.7Hz,2H),1.26(t,J=7.1Hz,4H)。

[1103] ^{13}C NMR(101MHz,$cdcl_3$)δ173.24,157.46,148.18,143.87,137.83,130.05,128.06,123.40,122.67,106.20,77.48,77.16,76.84,67.30,60.69,30.87,24.63,14.39。

[1104] HRMS:$[M+H]^+$预期值294.090,实测值294.11

[1105] 实施例2-1-2:MIF-2

[1106] 

[1107] 将化合物30(1.52g,5.17mmol)溶于THF(20mL)和三乙胺(2.88mL,20.7mmol,4eq)中。然后加入碘化亚铜(I)(49.0mg,.258mmol,.05eq)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(181mg,.258mmol,

.05eq)和TMS-乙炔(1.07mL,762mg,7.75mmol,1.5eq)并在65°下于压力下将反应搅拌16小时。通过才力特过滤反应混合物,用乙酸乙酯洗涤,并蒸发。在二氧化硅(已烷中50%乙酸乙酯)上纯化残留物得到化合物31。

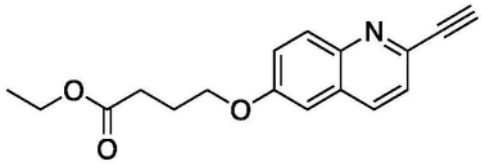
[1108] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.50(d,J=8.5Hz,1H),7.43-

[1109] 7.33(m,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),4.15(dt,J=12.7,6.5Hz,4H),2.56(t,J=7.2Hz,2H),2.24-2.13(m,2H),1.26(t,J=7.1Hz,3H),0.30(s,9H)。

[1110] ^{13}C NMR(151MHz,cdcl$_3$)δ173.07,124.73,105.65,67.11,60.51,30.67,24.42,14.21,-0.27。

[1111] HRMS:[M+H]$^{+}$预期值356.168,实测值356.505

[1112] 实施例2-1-3:MIF-3

[1113] 

[1114] 程序

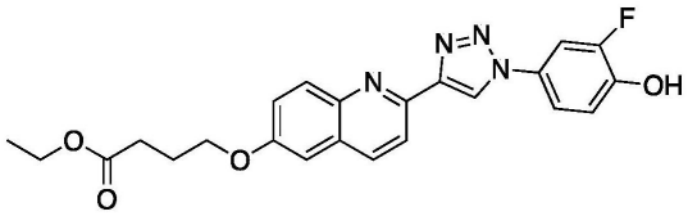
[1115] 将化合物31(1.57g,4.42mmol)溶于DCM(45mL)中并滴加TBAF(5.3mL,THF中1M,5.30mmol,1.2eq)。搅拌1分钟后,加入10%柠檬酸(50mL)并将反应搅拌30分钟。用水(1x)洗涤有机相,干燥,蒸发得到化合物32,其用于接下来的步骤中而无需进一步纯化。

[1116] ^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.11-8.00(m,1H),7.51(d,J=8.4Hz,1H),7.38(dd,J=9.3,2.3Hz,1H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),4.15(p,J=6.6,6.0Hz,3H),3.43-3.36(m,1H),2.56(t,J=7.2Hz,1H),2.22-2.14(m,1H),1.73-1.64(m,1H),1.47(q,J=7.4Hz,1H),1.26(t,J=7.1Hz,2H),1.02(t,J=7.3Hz,1H)。

[1117] CNMR:^{13}C NMR(151MHz,cdcl$_3$)δ173.06,137.60,129.91,128.64,124.50,123.18,122.48,105.99,105.58,77.20,76.99,76.77,67.12,60.51,59.14,30.67,24.42,24.22,19.80,14.21,13.69。

[1118] HRMS:[M+H]$^{+}$预期值284.129,实测值284.327

[1119] 实施例2-1-4:MIF-4

[1120] 

[1121] 将2-氟-4-碘苯酚(126mg,.529mmol)和叠氮化钠(38mg,.528mmol,1.0eq)溶于DMSO(2.5mL)中并在70°下搅拌2小时。然后加入化合物32(150mg,.529mmol,1eq)、反式-N,N'-二甲基环已烷-1,2-二胺(11mg,.079mmol,.15eq)、抗坏血酸钠(10mg,.053mmol,.1eq)、碘化亚铜(I)(15mg,.079mmol,.15eq)和H_2O(2.5mL),并在70°下将混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应物并用H_2O(1x)和盐水(1x)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,蒸发,并在二氧化硅(DCM/EtOAc)上纯化得到化合物33。

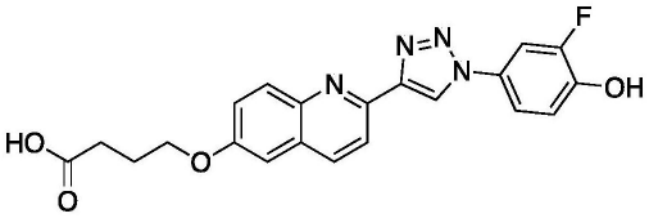
[1122] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d$_6$)δ10.46(s,1H),9.32(s,1H),8.39(d,J=8.6Hz,1H),8.23

(d,J＝8.5Hz,1H),7.95(dd,J＝11.6,2.6Hz,2H),7.77-7.71(m,1H),7.43(dd,J＝4.8,2.0Hz,2H),7.16(t,J＝9.0Hz,1H),4.17(d,J＝6.3Hz,2H),4.13-4.07(m,3H),3.17(d,J＝5.2Hz,3H),2.53(d,J＝7.3Hz,3H),2.07(t,J＝6.8Hz,2H),1.19(d,J＝7.1Hz,3H),0.94(d,J＝7.3Hz,1H)。

[1123] ^{13}C NMR(151MHz,dmso)δ172.96,156.95,151.95,150.34,148.62,145.98,143.82,136.47,130.40,129.01,123.19,121.83,119.06,118.62,117.31,109.87,109.72,107.12,67.43,60.35,49.03,40.48,40.36,40.22,40.09,39.95,39.81,39.67,39.53,30.61,24.58,23.48,14.56,13.93。

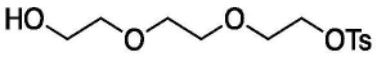
[1124] HRMS:预期值437.163,实测值437.164

[1125] 实施例2-1-5:MIF-5

[1126] 

[1127] 将化合物33(90mg,.206mmol)溶于二氧六环(6mL)和2M NaOH(3mL)中。在室温下将反应搅拌2.5小时,此时用水将反应稀释并用1M HCl将pH调至3-4。将混合物冷却至4°并过滤得到化合物34,无需进一步纯化即可使用。

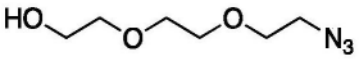
[1128] 实施例2-2.GaINAc间隔基(spacer)(图14)

[1129] 

[1130] 将三甘醇(17.5mL,19.7g,131.13mmol,5eq)溶于DCM(150mL)和三甲胺(5.48mL,3.98g,1.5eq)中并冷却至0°。然后加入TsCl(5.00g,26.23mmol,1eq)并在室温下将反应混合物搅拌18小时。将反应稀释至DCM中并用水(3x)和盐水(1x)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物在二氧化硅(DCM中0-5% MeOH)上纯化得到化合物64(6.89g,22.6mmol),产率85%。

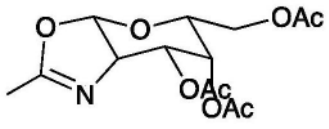
[1131] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.80(d,J＝8.3Hz,2H),7.38-7.30(m,2H),4.23-4.14(m,2H),3.71(td,J＝5.3,4.3Hz,4H),3.66-3.55(m,6H),2.45(s,3H)。

[1132] ^{13}C NMR(101MHz,$cdcl_3$)δ144.98,133.09,129.95,128.09,72.58,70.91,70.44,69.28,68.84,61.88,21.76。

[1133] 

[1134] 将化合物64(2.00g,6.57mmol)和叠氮化钠(.470g,7.23mmol,1.1eq)溶于DMF(40mL)中并在60°下搅拌过夜。然后通过旋转蒸发除去25mL DMF,并将所得混合物稀释至水中并用乙酸乙酯(2x)萃取。有机层用盐水(3x)洗涤,经硫酸钠干燥,并蒸发。粗产物在二氧化硅(DCM中0-5% MeOH)上纯化得到化合物65(932mg,5.32mmol),产率81%。

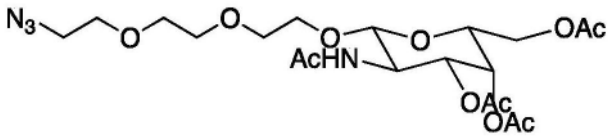
[1135] 实施例2-3.GaINAc ASGPR配体(图15)

[1136] 

[1137] 将半乳糖胺五乙酸酯(100mg,.257mmol)溶于二氯乙烷(1mL)中并在室温下搅拌,之后加入TMSOTf(70uL,86.0mg,.387mmol,1.5eq)。在50°下将反应搅拌90分钟,然后冷却至室温并再搅拌12小时。将反应倒入冰冷的饱和碳酸氢钠中并萃取到DCM中。有机层用水(2x)洗涤,经硫酸钠干燥,并蒸发得到深色胶状物化合物66(.236mmol,77.7mmol,92%),无需进一步纯化即可使用。

[1138] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.98(d,J=6.8Hz,1H),5.45(t,J=3.0Hz,1H),4.90(dd,J=7.4,3.3Hz,1H),4.29-4.20(m,1H),4.17(d,J=6.9Hz,1H),4.10(dd,J=11.1,5.7Hz,1H),3.99(td,J=7.1,1.4Hz,1H),2.11(s,3H),2.05(m,J=7.6Hz,6H)。

[1139] ^{13}C NMR(101MHz,$cdcl_3$)δ170.46,170.13,169.78,166.35,121.82,118.64,101.41,71.76,69.44,65.25,63.53,61.56,46.82,20.77,20.68,20.54,14.41,8.64,-0.06。

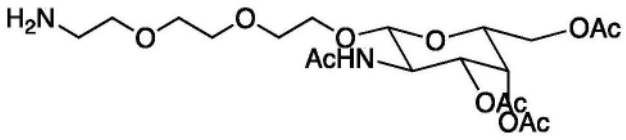
[1140] 

[1141] 将化合物66(200mg,.607mmol)和化合物65(160mg,.913mmol,1.5eq)溶于1,2-二氯乙烷(5mL)中。然后加入4 Å分子筛,并将反应搅拌30分钟。然后向混合物中加入TMSOTf(55uL,67.5mg,.304mmol,.5eq),并将反应搅拌过夜。将混合物稀释至DCM中,用1M碳酸氢钠(1x)和水(1x)洗涤,然后经镁浓缩物干燥并浓缩。粗油状物在硅胶(DCM中50-100%EtoAc)上纯化得到化合物67(245mg,.486mmol),产率为80.1%。

[1142] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.13(d,J=9.3Hz,1H),5.31(dd,J=3.4,1.1Hz,1H),5.05(dd,J=11.2,3.4Hz,1H),4.77(d,J=8.6Hz,1H),4.28-4.04(m,3H),3.93-3.79(m,3H),3.78-3.58(m,8H),3.43(dt,J=28.2,4.9Hz,4H),2.15(s,3H),2.04(s,3H)1.98(s,3H),1.97(s,3H)

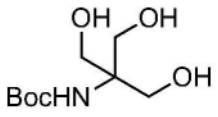
[1143] ^{13}C NMR(101MHz,$cdcl_3$)δ170.24,170.09,169.99,101.84,72.06,71.27,70.50,70.29,70.27,70.20,70.00,69.98,69.67,69.37,68.18,66.30,61.38,61.17,50.32,50.26,50.11,22.80,20.37,20.31

[1144] HRMS:$[M+Na]^{+}$527.207实测值527.203

[1145] 

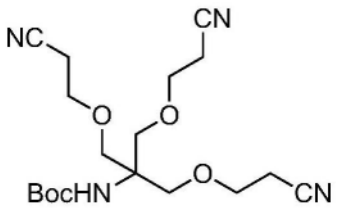
[1146] 将化合物67(1.80g,3.57mmol)溶于THF(35mL)中。然后加入三苯基膦(1.40g,5.35mmol,1.5eq)和水(257uL,14.28mmol,4eq)并在氮气下于室温下将反应搅拌36小时。除去溶剂并将粗产物用于接下来的步骤中而无需进一步纯化。

[1147] 实施例2-4.三价甘氨酸(图16)

[1148] 

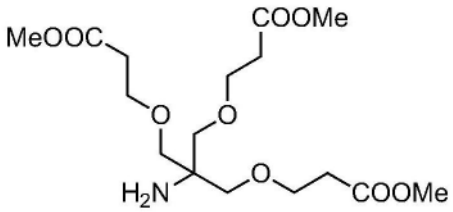
[1149] 将Tris碱(5.00g,41.3mmol)溶于二氯甲烷(80mL)和三甲胺(20mL)中。然后加入二碳酸二叔丁酯(10.81g,49.6mmol,1.2eq),并将反应搅拌4小时。将混合物蒸发并使残留物

在乙酸乙酯与水之间分配(portioned)。有机级分用水(1x)、1M HCl(2x)、饱和碳酸氢钠(1x)和盐水(1x)洗涤,之后经硫酸钠干燥并蒸发得到化合物23(9.04g,40.9mmol),产率为99%,无需纯化即可用于其它步骤中。

[1150] 

[1151] 将化合物27(9.04g,40.9mmol)溶于二氧六环(17mL)与水性KOH(4.98g,88.7mmol,2.46mL)的混合物中。然后在2.5小时的时间内滴加丙烯腈(8.84mL,7.16g,135.0mmol,3.3eq),并在氮气下将反应搅拌24小时。加入2M HCl(30mL)将反应中和并使其在DCM与水之间分配。有机层用水(2x)和盐水(1x)洗涤,经硫酸钠干燥,并蒸发。粗混合物在二氧化硅(已烷中0-80% EtOAc)上纯化得到化合物20(7.87g,20.7mmol),产率为59%。

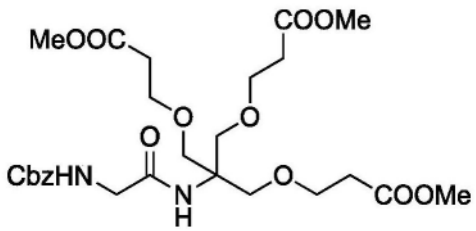
[1152] HNMR:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.84(s,1H),3.73(s,6H),3.65(t,J=6.1Hz,6H),2.57(t,J=6.1Hz,6H),1.35(s,9H)。

[1153] 

[1154] 将化合物28(7.87g,20.7mmol)溶于MeOH(40mL)中并加入浓硫酸(10mL)。在氮气下将反应回流搅拌24小时,然后用碳酸氢钠中和。蒸发甲醇,并使残留物在水与乙酸乙酯之间分配。乙酸乙酯层用碳酸氢钠(1x)和盐水(1x)洗涤,然后经硫酸钠干燥。粗残留物在二氧化硅(DCM中10% MeOH)上纯化得到化合物29(5.50g,14.5mmol),产率为70%。

[1155] HNMR:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.79-3.64(m,15H),3.32(s,6H),2.56(t,J=6.3Hz,6H)。

[1156] CNMR:^{13}C NMR(101MHz,$cdcl_3$)δ172.03,72.52,66.77,56.10,51.62,34.80。

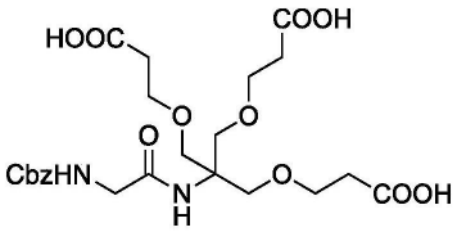
[1157] 

[1158] 将化合物70(723mg,1.90mmol)溶于MeCN(25mL)中。然后加入HOBT(291mg,1.90mmol,1eq)、Cbz-甘氨酸(397mg,1.90mmol,1eq)和DCC(392mg,1.90mmol,1eq),并将反应搅拌过夜。然后蒸发MeCN,并使残留物吸附在二氧化硅上并用已烷中0-75%EtOAc的梯度纯化。回收化合物71(866mg,1.52mmol),产率为80%。

[1159] ^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ7.33(dd,J=24.9,4.4Hz,5H),6.33(s,1H),5.55(s,1H),5.12(s,2H),3.86(d,J=5.1Hz,2H),3.68(t,J=5.5Hz,21H),3.49(s,1H),2.53(t,J=6.1Hz,6H)。

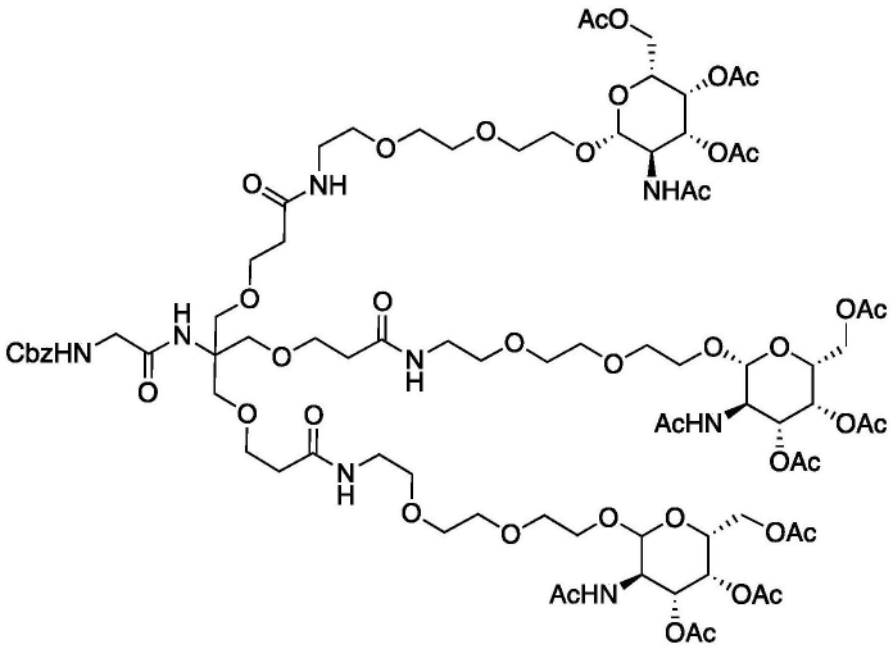
[1160] ^{13}C NMR(151MHz,$cdcl_3$)δ172.14,168.67,156.32,136.41,128.45,128.05,127.98,69.04,66.85,66.71,59.83,51.69,44.55,34.64。

[1161] 预期值:$[M+H]^+$571.250,实测值571.243

[1162] 

[1163] 将化合物71(100mg,.175mmol)溶于二氧六环(2mL)和2M NaOH(2mL)中。将反应搅拌3小时,然后酸化并两次萃取到乙酸乙酯中。有机级分用1M HCl洗涤,然后经硫酸钠干燥并蒸发得到化合物72,其用于其它步骤中而无需纯化。

[1164] 实施例2-5.GaINAc三价(图17)

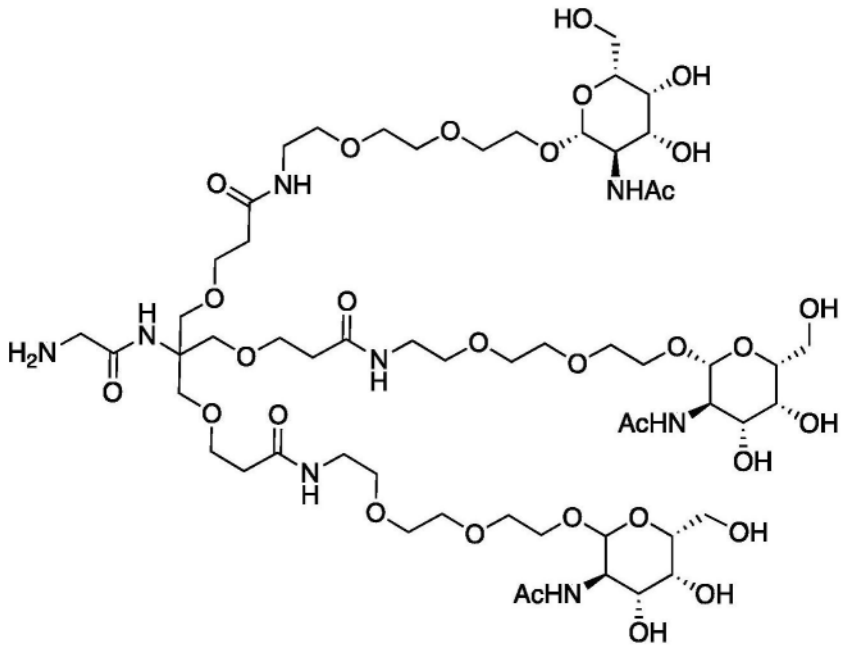
[1165] 

[1166] 将化合物72(372mg,.704mmol,1eq)溶于DMF(40mL)和DIPEA(981uL,728mg,5.632mmol,8eq)中。然后加入HBTU(1.01g,2.67mmol,3.8eq),并在室温下将反应搅拌10分钟,之后加入化合物68(1.28g,2.67mmol,3.8eq)。将反应搅拌2小时,然后稀释至DCM中并用H3PO4(1M,1x)、NaHCO3(1M,1x)和盐水(1x)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并蒸发到二氧化硅上。残留物经纯化(DCM中0-20% MeOH)得到化合物73(831mg,.436mmol),产率为62%。

[1167] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.91(t,J=5.7Hz,3H),7.80(d,J=9.2Hz,3H),7.39-7.28(m,6H),7.12(s,1H),5.21(d,J=3.4Hz,3H),5.02(s,2H),4.97(dd,J=11.2,3.4Hz,3H),4.55(d,J=8.5Hz,3H),4.10-3.99(m,9H),3.92-3.84(m,3H),3.81-3.75(m,3H),3.62-3.46(m,35H),3.39(t,J=6.1Hz,6H),3.23-3.16(m,6H),2.30(t,J=6.4Hz,6H),2.10(s,9H),1.99(s,9H),1.89(s,9H),1.77(s,9H)。

[1168] ^{13}C NMR(126MHz,dmso)δ170.40,170.16,170.09,169.79,169.48,169.04,156.60,137.23,128.50,127.94,127.84,101.12,72.50,70.65,70.07,69.93,69.86,69.77,69.59,69.29,68.50,67.51,66.89,65.59,61.63,60.38,59.84,49.50,43.77,38.68,36.01,

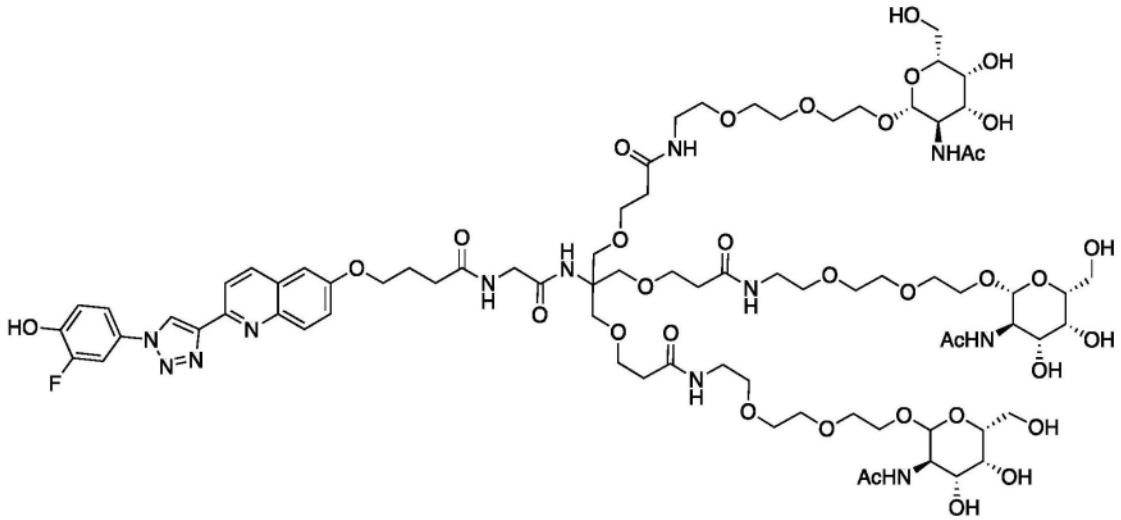
22.95,20.68,20.62,20.60。

[1169] 

[1170] 将化合物73(710mg,.372mmol)溶于干甲醇(90mL)中并在氮气下冷却至0°。然后加入Pd/C(71.0mg,10%w/w),并在0°下于氢气(1atm)下将反应搅拌16小时。反应完成后,通过才力特过滤并蒸发甲醇得到化合物74(657mg,.370mmol),产率为99.5%,无需进一步纯化即可使用。

[1171] 将化合物74(441mg,.248mmol)溶于甲醇(15mL)中并冷却至0°。然后加入甲醇钠溶液(400uL,MeOH中5.4M),并将反应搅拌30分钟。然后加入Dowex 50WX8,直至溶液呈弱酸性。滤出树脂并用甲醇彻底洗涤。减压蒸发合并的甲醇级分得到化合物75(274mg,.196mmol),产率为79%。化合物75用于其它步骤中而无需纯化。

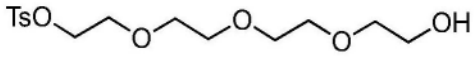
[1172] 实施例2-6.MIF-GN3(图18)

[1173] 

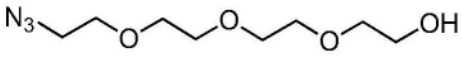
[1174] 将化合物34(23.5mg,.0575mmol,1.1eq)和HATU(20.0mg,.0522mmol,1eq)溶于干DMF(5mL)和DIPEA(23.3uL,16.9mg,.131mmol,2.5eq)中并在室温下搅拌10分钟。然后加入化合物75(73.0mg,.0522mmol),并将反应搅拌30分钟。将混合物直接装载到HPLC上并纯化(水中20-30% MeCN,3% TFA)得到化合物76(12mg,.0067mmol),产率为12.8%。

[1175] 预期值[M+H]$^{+}$1787.801,实测值1787.823

[1176] 实施例2-7.双环ASGPR间隔基(图19)

[1177] 

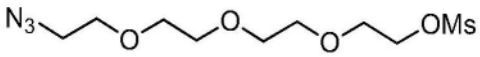
[1178] 将四甘醇(50.0g,258mmol)溶于THF(1mL)中,冷却至0°并搅拌。然后加入水(1mL)中的NaOH(1.65g,41.3mmol,1.6eq),之后滴加THF(3mL)中的对甲苯磺酰氯(4.92g,25.8mmol,1eq)。在0°下将反应混合物搅拌4小时,然后稀释至DCM中。有机层用冰冷的水(2x)、盐水(1x)洗涤,并经硫酸钠干燥得到化合物16(8.84g,25.4mmol,99%产率),其用于其它步骤中而无需纯化。

[1179] 

[1180] 将化合物16(8.84g,25.4mmol)溶于100%乙醇(200mL)中并加入叠氮化钠(4.128g,63.5mmol,2.5eq)。将反应加热回流16小时,然后冷却至室温,之后加入水(150mL)。然后减压蒸发乙醇并将产物萃取到乙酸乙酯(2x)中。有机层用水(1x)和盐水(1x)洗涤,经硫酸钠干燥,并蒸发得到黄色油状物化合物17(4.82g,22.1mmol),产率为87%。

[1181] HNMR:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.69-3.64(m,2H),3.61(m,J=4.2Hz,10H),3.57-3.51(m,2H),3.33(td,J=5.0,2.3Hz,2H),2.81(s,1H)。

[1182] CNMR:^{13}C NMR(101MHz,cdcl$_3$)δ72.47,70.65,70.63,70.59,70.52,70.28,69.99,61.60,50.59。

[1183] 

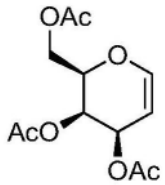
[1184] 将化合物17(5.00g,22.8mmol)溶于吡啶(50mL)中。然后加入甲磺酰氯(3.14g,27.4mmol,1.2eq)并在氮气下将反应搅拌6小时。然后将混合物稀释至乙酸乙酯中,用水(3x)、.5M HCl(2x)、饱和碳酸氢钠(1x)和盐水(1x)洗涤,经硫酸钠干燥,并蒸发得到化合物18(5.71g,19.2mmol),产率为84%。

[1185] HNMR:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.41-4.33(m,2H),3.81-3.72(m,2H),3.70-3.59(m,10H),3.38(t,J=5.0Hz,2H),3.06(s,3H)。

[1186] CNMR:^{13}C NMR(101MHz,cdcl$_3$)δ70.79,70.75,70.71,70.15,69.39,69.11,50.77,37.78。

[1187] HRMS:预期值298.107,实测值298.105

[1188] 实施例2-8.双环ASGPR前体(图20)

[1189] 

[1190] 将五乙酰基半乳糖(25.0g,64.0mmol)溶于HOAc中33% HBr(30mL)中并在氮气下搅拌2小时。将反应稀释至EtOAc(500mL)中,并用水(3x)、饱和碳酸氢钠(1x)和盐水(1x)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并蒸发得到定量产率的浅黄色油状物化合物1。化合物无需进一步纯化即可使用。

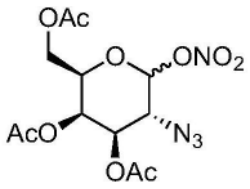
[1191] 将化合物1(26.34g,64.06mmol)溶于乙酸(510mL)中并加入锌(67.01g,

1024mmol)。将混合物剧烈搅拌。然后加入CuSO4(2.96g,18.6mmol)在水性NaH2PO4(128mL,.1M,1.53g)中的溶液,并将反应搅拌1小时。经才力特过滤反应混合物并将所得的水/AcOH混合物蒸发得到白色固体。将白色固体溶于EtOAc(2x,各300mL)、水(300mL)和EtOAc(1x,300mL)中。分离各层并用水(2x)、饱和碳酸氢钠(2x)和盐水(1x)进一步洗涤有机层。有机溶液经硫酸钠干燥,蒸发,并在二氧化硅(已烷中15-25% EtOAc)上纯化得到化合物2(14.64g,53.76mmol),产率为84%。

[1192] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.46(dd,J=6.3,1.8Hz,1H),5.54(qd,J=2.8,1.2Hz,1H),5.41(dt,J=4.7,1.7Hz,1H),4.71(ddd,J=6.3,2.7,1.5Hz,1H),4.33(ddt,J=7.0,5.6,1.4Hz,1H),4.29-4.15(m,2H),2.11(s,3H),2.06(s,3H),2.00(s,3H)。

[1193] ^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ170.33,,170.06,169.97,145.30,98.80,72.69,63.82,63.59,61.85,20.66,20.64,20.58。

[1194] HRMS:[M+Na]$^{+}$预期值295.079,实测值295.078

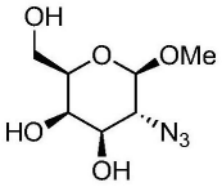
[1195] 

[1196] 程序:将化合物2(12.0g,44mmol)溶于乙腈(250mL)中并冷却至-10°。在单独的经氮气冲洗的-10°烧瓶中,将NaN_3(4.3g,66mmol)和硝酸铈铵(87.0g,158mmol)混合并剧烈搅拌。通过套管滴加化合物2在乙腈中的溶液,并使混合物缓慢达到室温。将反应混合物搅拌总共12小时,之后用乙酸乙酯(500mL)稀释并用水(3x)和盐水(1x)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,蒸发,并在二氧化硅(已烷中20-50% EtOAc)上纯化得到化合物3(13.1g,34.9mmol),产率为79%。

[1197] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.31(d,J=4.1Hz,1H),5.60(d,J=8.8Hz,1H),5.43(dd,J=3.4,1.3Hz,1H),5.32(t,J=3.3Hz,1H),5.16(dt,J=11.6,3.4Hz,1H),4.96(dd,J=10.6,3.3Hz,1H),4.39-4.28(m,1H),4.14-4.00(m,5H),3.76(ddd,J=13.5,9.6,4.7Hz,1H),2.19-2.05(m,6H),2.05-1.88(m,12H)。

[1198] ^{13}C NMR(101MHz,$cdcl_3$)δ170.15-169.06,97.91,97.79,96.91,71.68,71.45,69.35,68.42,66.98,66.53,65.85,64.75,61.07,60.84,57.38,55.82,55.08,20.31-20.20。

[1199] HRMS:[M+Na]$^{+}$预期值399.076,实测值399.073

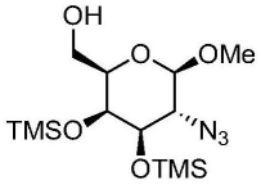
[1200] 

[1201] 由冰冷的干甲醇(50mL)和氢化钠(2.296g,95.67mmol)3eq)制备甲醇钠溶液并加入到化合物3(12.00g,31.89mmol)在干甲醇(100mL)中的溶液中。搅拌30分钟后,通过加入乙酸来确认反应中和并直接装载到硅胶上。在DCM中0-20% MeOH的梯度下将反应混合物纯化得到化合物4(6.64g,30.3mmol),产率为95%。

[1202] CNMR:^{13}C NMR(101MHz,cd_3od)δ102.60,100.87,98.59,75.65,74.62,71.43,

70.41,68.82,67.81,67.69,67.47,67.37,63.73,62.96,60.75,60.43,59.54,55.42,53.69,45.94。

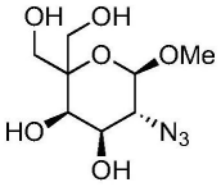
[1203] HRMS:[M+Na]$^+$预期值242.075,实测值242.072

[1204] 

[1205] 将化合物4(5.00g,22.8mmol)溶于吡啶(100mL)中并在氮气下搅拌。逐滴加入三甲基氯硅烷(10.43mL,8.929g,82.18mmol,3.6eq)并将混合物搅拌6小时。将反应稀释至乙酸乙酯中并用水(2x)和盐水(1x)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并蒸发得到三TMS中间体。通过与甲苯(3x)共蒸发除去残留吡啶。取中间体至干MeOH(45mL)中并在加入碳酸钾(40mg)前冷却至0°。在1.5小时内密切监测反应,一旦TLC显示起始材料完全耗尽,就用乙酸(17uL)将其猝灭。然后将产物干装载到二氧化硅上并用己烷中0-50% EtOAc的梯度纯化得到化合物5(6.55g,18.0mmol),产率为79%。

[1206] ^{13}C NMR(101MHz,cdcl$_3$)δ103.36,75.29,73.71,72.37,71.41,70.94,70.38,64.04,62.49,62.15,61.05,60.36,57.15,55.17,34.60,31.52,25.21,22.59,20.93,14.11,14.05,0.85,0.57,0.55,0.52,0.22,0.14,0.01,-0.07。

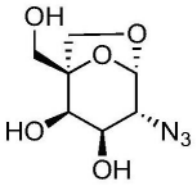
[1207] HRMS:[M+Na]$^+$386.154,实测值386.156

[1208] 

[1209] 将化合物5(7.00g,19.3mmol)溶于DCM(100mL)中并在氮气下搅拌。加入戴斯-马丁高碘烷(9.82g,23.2mmol,1.2eq)并将混合物搅拌2小时。将反应物稀释至DCM中并用水(2x)和盐水(1x)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并蒸发得到中间体醛。

[1210] 将化合物6溶于经分子筛干燥的EtOH(100mL)中。加入多聚甲醛(36.50g,384.9mmol,20eq)和21%乙醇钠溶液(14.5mL,38.5mmol,2eq)并将反应搅拌8小时。将溶剂蒸发并使产物吸附在二氧化硅上。使用DCM中0-25% MeOH的梯度纯化产物得到化合物7(2.981g,11.97mmol),产率为62%。

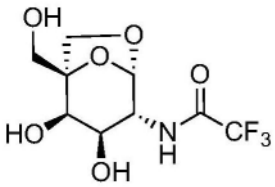
[1211] HRMS:[M+Na]$^+$预期值272.086(+Na),实测值272.083

[1212] 

[1213] 将L6-7(500mg,2.00mmol)溶于水(4.5mL)和硫酸(.5mL)中。将反应密封于微波小瓶中并在100°下加热40分钟。将反应冷却至0°,然后用MeOH(10mL)稀释并加入浓氨溶液中和。滤出盐并用甲醇洗涤数次。滤液吸附在二氧化硅上并通过DCM中0-15% MeOH的梯度纯化得到化合物L6-8(347mg,1.60mmol),产率为80%。

[1214] ^{13}C NMR(101MHz,cd_3od)δ102.70,85.32,71.03,69.59,69.49,66.07,61.85

[1215] 实施例2-9.双环ASGPR配体CF3(图21)

[1216] 

[1217] 将化合物(400mg,1.84mmol)溶于甲醇(30mL)中并用氮气吹扫反应烧瓶。然后加入林德拉催化剂(40.0mg,10wt%),并在1atm氢气氛(气球)下将反应混合物搅拌6小时。经才力特过滤反应并蒸发得到定量产率的化合物10(351mg,1.84mmol),其用于接下来的反应中而无需进一步纯化。

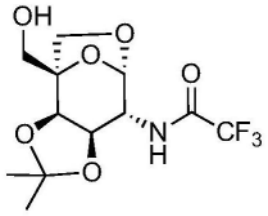
[1218] 将化合物(351mg,1.84mmol)溶于吡啶(15mL)中并用三氟乙酸酐(1.24mL,1.85g,8.83mmol,4.8eq)处理。将反应搅拌6小时,然后稀释至乙酸乙酯中并用1M HCl(1x)、饱和碳酸氢钠(1x)和盐水(1x)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并蒸发得到化合物11(1.01g,1.75mmol),产率为95%,其用于其它步骤中而无需纯化。

[1219] 将化合物11(1.01g,1.75mmol)溶于甲醇(25mL)中并加入干甲醇钠(86.2mg,1.60mmol,4eq)。在室温下将反应搅拌1小时,然后用乙酸中和并蒸发到二氧化硅上。粗混合物在二氧化硅(DCM中0-15% MeOH)上纯化得到化合物12(482mg,1.68mmol),产率为96%。

[1220] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.51(d,J=6.6Hz,1H),5.15(s,1H),4.98-4.90(m,1H),4.87(d,J=5.6Hz,1H),4.75-4.70(m,1H),3.86-3.80(m,2H),3.80-3.70(m,2H),3.67-3.54(m,3H)。

[1221] ^{13}C NMR(101MHz,dmso)δ157.47,157.11,117.74,114.87,100.28,84.21,68.77,68.28,66.00,60.51,55.95,40.56,40.35,40.15,39.94,39.73,39.52,39.31。

[1222] HRMS:$[M+H]^+$预期值288.069,实测值288.064

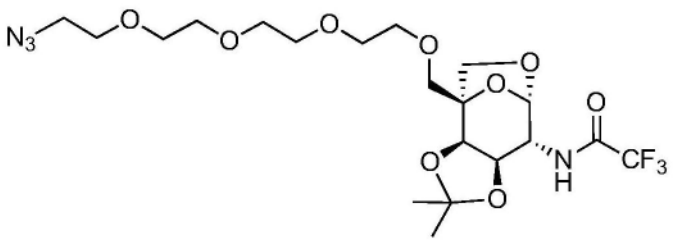
[1223] 

[1224] 将化合物12(110mg,.383mmol)溶于DMF(8mL)中并加入二甲氧基丙烷(236uL,200mg,1.92mmol,5eq)和樟脑磺酸(45mg,.192mmol,.5eq)。在70°下将反应搅拌过夜,然后减压蒸发DMF。将残留物溶于乙酸乙酯中,用饱和碳酸氢钠(1x)和盐水(1x)洗涤,然后蒸发到二氧化硅上并纯化(DCM中0-5% MeOH)得到化合物13(99.1mg,.303mmol),产率为79%。

[1225] HNMR:^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.87(d,J=9.0Hz,1H),5.35(d,J=2.1Hz,1H),4.18-4.11(m,2H),4.11-4.03(m,2H),3.84(t,J=8.2Hz,2H),3.74(d,J=7.9Hz,1H),2.66(d,J=6.6Hz,1H),1.52(s,3H),1.32(s,3H)。

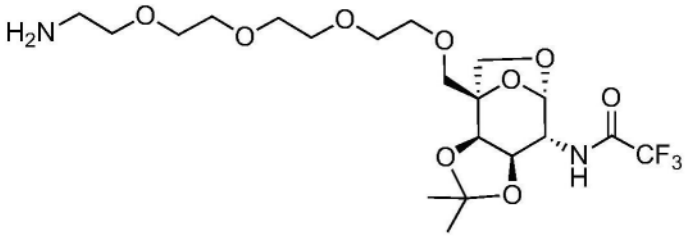
[1226] CNMR:^{13}C NMR(101MHz,$cdcl_3$)δ157.87,157.50,157.12,156.75,119.93,117.07,114.21,112.04,111.35,100.22,81.55,75.57,75.00,68.44,60.96,55.16,27.67,26.16。

[1227] HRMS:$[M+H]^+$预期值328.101,实测值328.095

[1228] 

[1229] 将化合物13(99.1mg,.303mmol)溶于DMF(5mL)中并用氢化钠(8.7mg,.364mmol,1.2eq)处理,然后在氮气下搅拌15分钟。然后加入化合物18(108mg,.364mmol,1.2eq),并将反应搅拌1小时。通过滴加乙酸中和反应。减压除去溶剂,并取残留物至乙酸乙酯中并用盐水(4x)洗涤,并使有机层经硫酸钠干燥并蒸发至二氧化硅上。粗混合物在二氧化硅(已烷中50-100% EtOAc)上纯化得到化合物14(131mg,.248mmol),产率为82%。

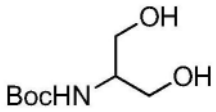
[1230] HNMR:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.75(d,J=8.3Hz,1H),5.29(s,1H),4.40(t,J=6.7Hz,1H),4.30(d,J=5.9Hz,1H),3.88-3.66(m,5H),3.64-3.48(m,14H),3.39(t,J=5.0Hz,2H),1.41(s,3H),1.28(s,3H)。

[1231] 

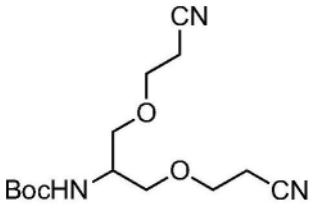
[1232] 将化合物14(131mg,.240mmol)溶于甲醇(10mL)中并在氮气氛下搅拌。然后加入林德拉催化剂(13.1mg,10wt%),并在H_2气氛(1atm)下将反应搅拌6小时。然后经才力特将反应过滤并蒸发溶剂得到定量产率的化合物15(120mg,.240mmol),无需进一步纯化即可使用。

[1233] HRMS:$[M+H]^+$预期值503.222,实测值503.223

[1234] 实施例2-10.MIF结合二价(图23)

[1235] 

[1236] 将Serinol(2.00g,22.0mmol)溶于二氯甲烷(40mL)和三甲胺(10mL)中。然后加入二碳酸二叔丁酯(5.76g,26.4mmol,1.2eq),并将反应搅拌4小时。蒸发混合物并使残留物在乙酸乙酯与水之间分配。有机级分用水(1x)、1M HCl(2x)、饱和碳酸氢钠(1x)和盐水(1x)洗涤,之后经硫酸钠干燥并蒸发得到化合物23(3.99g,20.9mmol),产率为95%,其无需纯化即可用于其它步骤中。

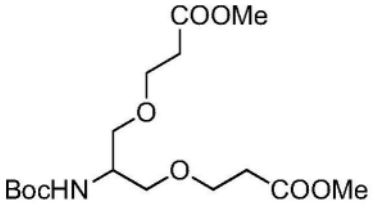
[1237] 

[1238] 将化合物23(3.99g,20.9mmol)溶于二氧六环(12mL)与水性KOH(1.63g,29mmol,2.4mL)的混合物中。然后在2.5小时的时间内滴加丙烯腈(3.02mL,2.44g,46.0mmol,

2.2eq),并在氮气下将反应搅拌24小时。加入2M HCl(16mL)使反应中和并使其在DCM与水之间分配。有机层用水(2x)和盐水(1x)洗涤,经硫酸钠干燥,并蒸发。粗混合物在二氧化硅(己烷中20-100% EtOAc)上纯化得到化合物20(4.96g,16.7mmol),产率为80%。

[1239] HNMR:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.91(d,J=8.9Hz,1H),3.94-3.81(m,1H),3.68(t,J=6.1Hz,4H),3.65-3.48(m,4H),2.60(t,J=6.1Hz,4H),1.42(s,9H)。

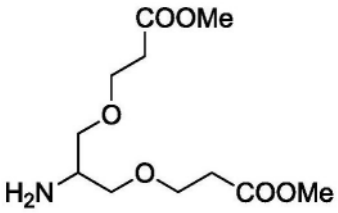
[1240] CNMR:^{13}C NMR(101MHz,$cdcl_3$)δ171.11,155.31,117.88,79.70,69.12,65.53,49.24,28.30,18.83,14.16。

[1241] 

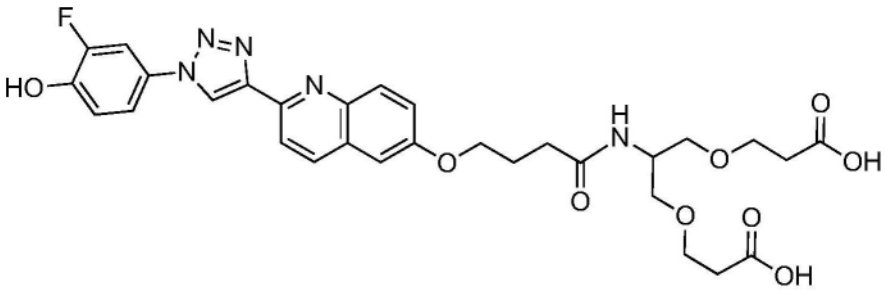
[1242] 将化合物24(4.96g,16.7mmol)溶于甲醇(40mL)中并加入浓硫酸(10mL)。在氮气氛下将混合物回流加热24小时,然后冷却至室温。然后加入过量的碳酸氢钠,之后加入二碳酸二叔丁酯(4.37g,20.04mmol,1.2eq)并在室温下将反应搅拌6小时。使浑浊的混合物在水与乙酸乙酯之间分配,并用水(1x)、.5M HCl(2x)、饱和碳酸氢钠(1x)和盐水(1x)洗涤有机级分,经硫酸钠干燥,并蒸发。在二氧化硅上以DCM中0-10% MeOH的梯度将化合物20纯化,产率为74%(4.50g,12.4mmol)。

[1243] HNMR:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.90(d,J=8.6Hz,1H),3.82(br s,1H),3.70-3.59(m,10H),3.51-3.34(m,4H),2.51(t,J=6.3Hz,4H),1.38(s,9H)。

[1244] CNMR:^{13}C NMR(101MHz,$cdcl_3$)δ171.86,155.34,79.20,69.19,66.41,51.58,49.29,34.75,28.28。

[1245] 

[1246] 将化合物25(1.00g,2.75mmol)溶于干MeOH(10mL)和TFA(1mL)中并搅拌15分钟。减压蒸发挥发物得到定量产率的TFA盐化合物26(1.04g)。

[1247] 

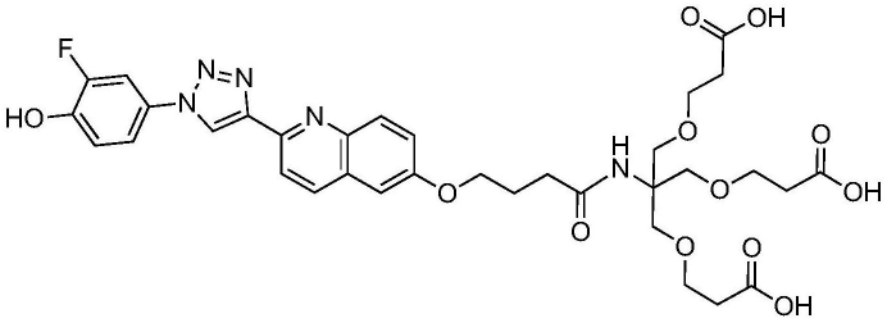
[1248] 将化合物34(50.0mg,.123mmol)溶于DMF(5mL)和DIPEA(214uL,159mg,1.23mmol,10eq)中并在氮气下搅拌。然后加入HBTU(102.4mg,.270mmol,2.2eq),并将反应搅拌15分钟。然后滴加溶于DMF(1mL)中的化合物26(102mg,.270mmol,2.2eq),并将反应搅拌1小时。

将混合物稀释至乙酸乙酯中,并用1M HCl(2x)和盐水(5x)洗涤。蒸发有机层得到胶黏残留物,经反相HPLC(水中35-45% MeCN,.1% TFA)纯化得到化合物40(62.6mg,.0959mmol),产率为78%。

[1249] HRMS:预期值654.258,实测值654.259

[1250] 将化合物40(62.6mg,.0959mmol)溶于二氧六环(1.8mL)中并加入1M NaOH(.2mL)。在室温下将溶液搅拌2小时,然后酸化(pH 3)并蒸发。将残留物重悬于EtOAc中,用1M HCl洗涤,并经硫酸钠干燥。蒸发有机层得到油状物化合物41(57.6mg,.0921mmol),产率为96%,无需进一步纯化即可使用。

[1251] 实施例2-11.MIF结合三价(图23)

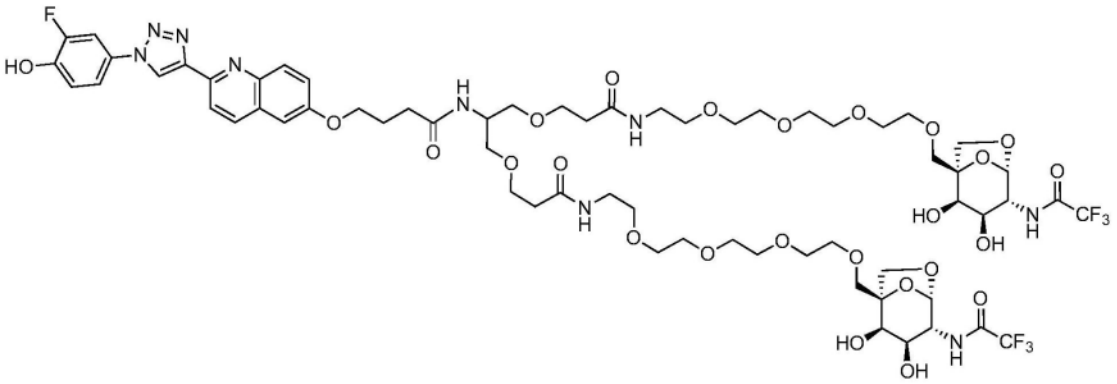
[1252] 

[1253] 将化合物34(50.0mg,.123mmol)溶于DMF(5mL)和DIPEA(214uL,159mg,1.23mmol,10eq)中并在氮气下搅拌。然后加入HBTU(154mg,.405mmol,3.3eq),并将反应搅拌15分钟。然后滴加溶于DMF(1mL)中的化合物29(200mg,.405mmol,3.3eq),并将反应搅拌1小时。将混合物稀释至乙酸乙酯中,并用1M HCl(2x)和盐水(5x)洗涤。蒸发有机层得到胶黏残留物,经反相HPLC(水中35-50% MeCN,.1% TFA)纯化得到化合物44(79.3mg,.103mmol),产率为84%。

[1254] HRMS:$[M+H]^+$预期值770.305,实测值770.308

[1255] 将化合物44(79.3mg,.103mmol)溶于二氧六环(1.8mL)中并加入1M NaOH(.2mL)。在室温下将溶液搅拌2小时,然后酸化(pH 3)并蒸发。将残留物重悬于EtOAc中,用1M HCl洗涤,并经硫酸钠干燥。蒸发有机层得到油状物化合物41(68.9mg,.0948mmol),产率为92%,无需进一步纯化即可使用。

[1256] 实施例2-12.MIF-AcF3-2(图24)

[1257] 

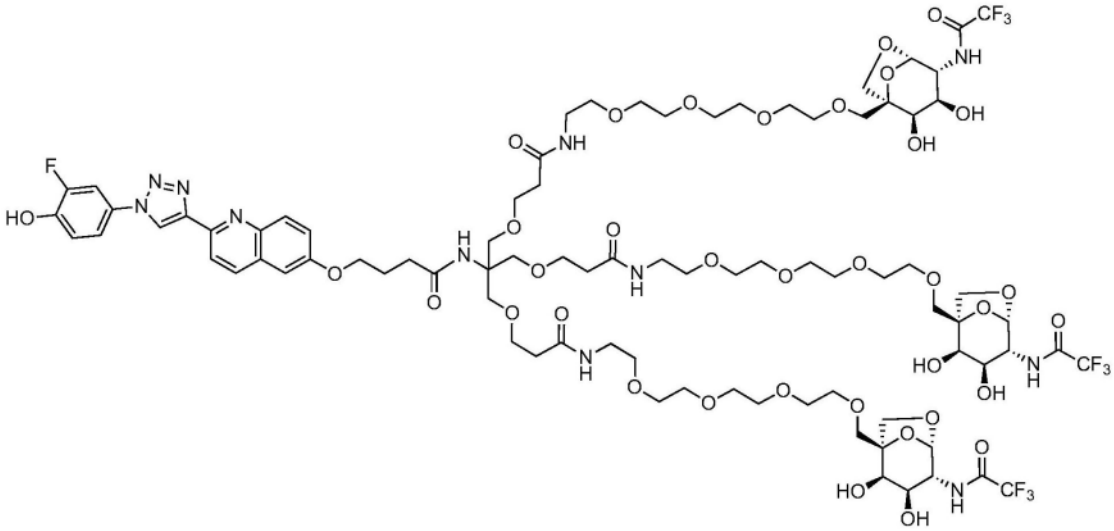
[1258] 将化合物41(57.6mg,.0921mmol)溶于DMF(1.8mL)和DIPEA(.2mL)中。然后加入HBTU(84.0mg,.222mmol,2.4eq),并将反应搅拌15分钟,之后加入化合物15(111mg,.222mmol,2.4eq)。将反应搅拌1小时,然后蒸发得到红色残余物,用于接下来的反应中而无

需纯化。

[1259] 将化合物42(粗物质,.0921mmol规模)溶于1M HCl(1mL)中并搅拌2小时。通过HPLC(H_2O中20-40% MeCN,+3% TFA)将反应直接纯化得到化合物43(44.66mg,.0295mmol),产率为32%。

[1260] 预期值(H)1514.570,实测值1514.561

[1261] 实施例2-13.MIF-AcF3-3(图25)

[1262] 

[1263] 将化合物45(68.9mg,.0948mmol)溶于DMF(1.8mL)和DIPEA(.2mL)中。然后加入HBTU(126mg,.333mmol,3.6eq),并将反应搅拌15分钟,之后加入化合物15(167mg,.333mmol,3.6eq)。将反应搅拌1小时,然后蒸发得到淡红色残余物,用于接下来的反应中而无需纯化。

[1264] 将化合物38(粗物质,.0948mmol规模)溶于1M HCl(1mL)中并搅拌2小时。通过HPLC(H_2O中20-40% MeCN,+3% TFA)将反应直接纯化得到化合物39(78.1mg,.0379mmol),产率为40%。

[1265] 预期值(2H,/2)1030.891实测值1030.903

[1266] 实施例2-14.MIF-AcF2-3、MIF-Ac-3、MIF-Et-3的合成

[1267] 图26-图29中所示为MIF-AcF2-3、MIF-Ac-3、MIF-Et-3和MIF-EtF3-3的化学合成,它们是使用与上文呈现的方法类似且略加变动的方法生产的。

[1268] 前文概述了数个实施方式的特征使得本领域技术人员可以更好地理解本公开的各方面。本领域技术人员应当理解,他们可以很容易地以本公开作为设计或修改其它过程和结构的基础来达到相同目的和/或取得本文引入的各实施方式的相同优点。本领域技术人员还应当认识到,这种等同构造并不脱离本公开的精神和范围,并且在不脱离本公开的精神和范围的情况下,他们可以在此作出各种改变、替换和改动。

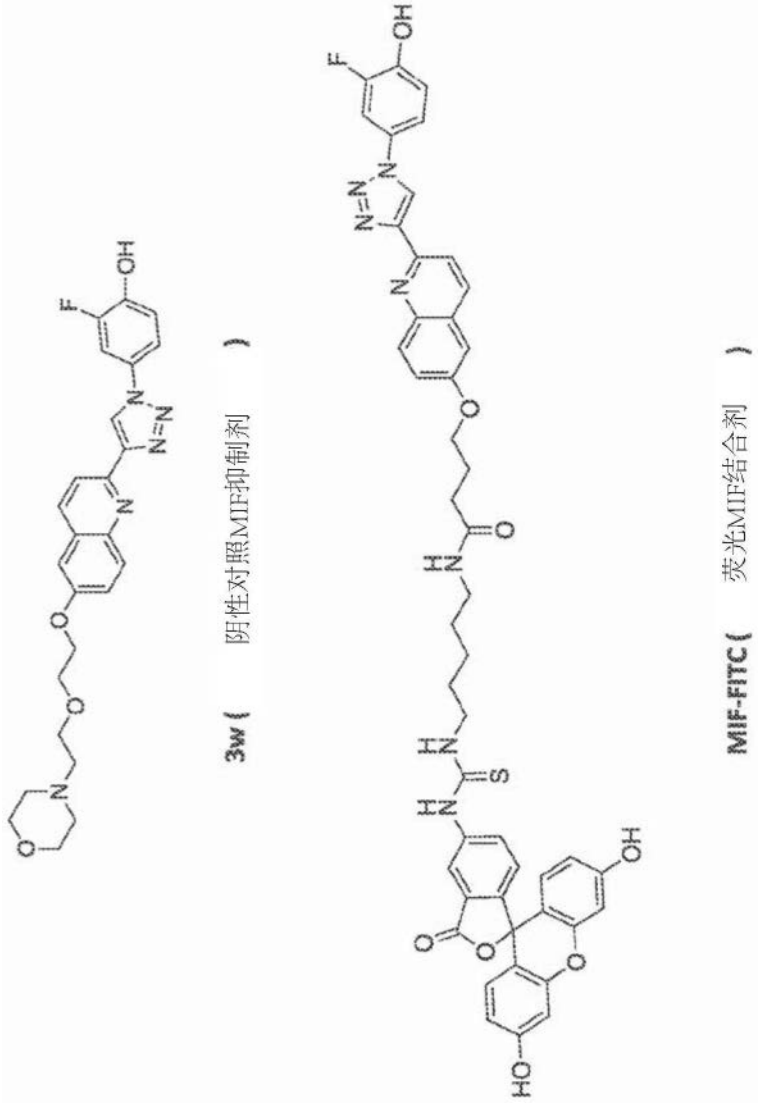


图1

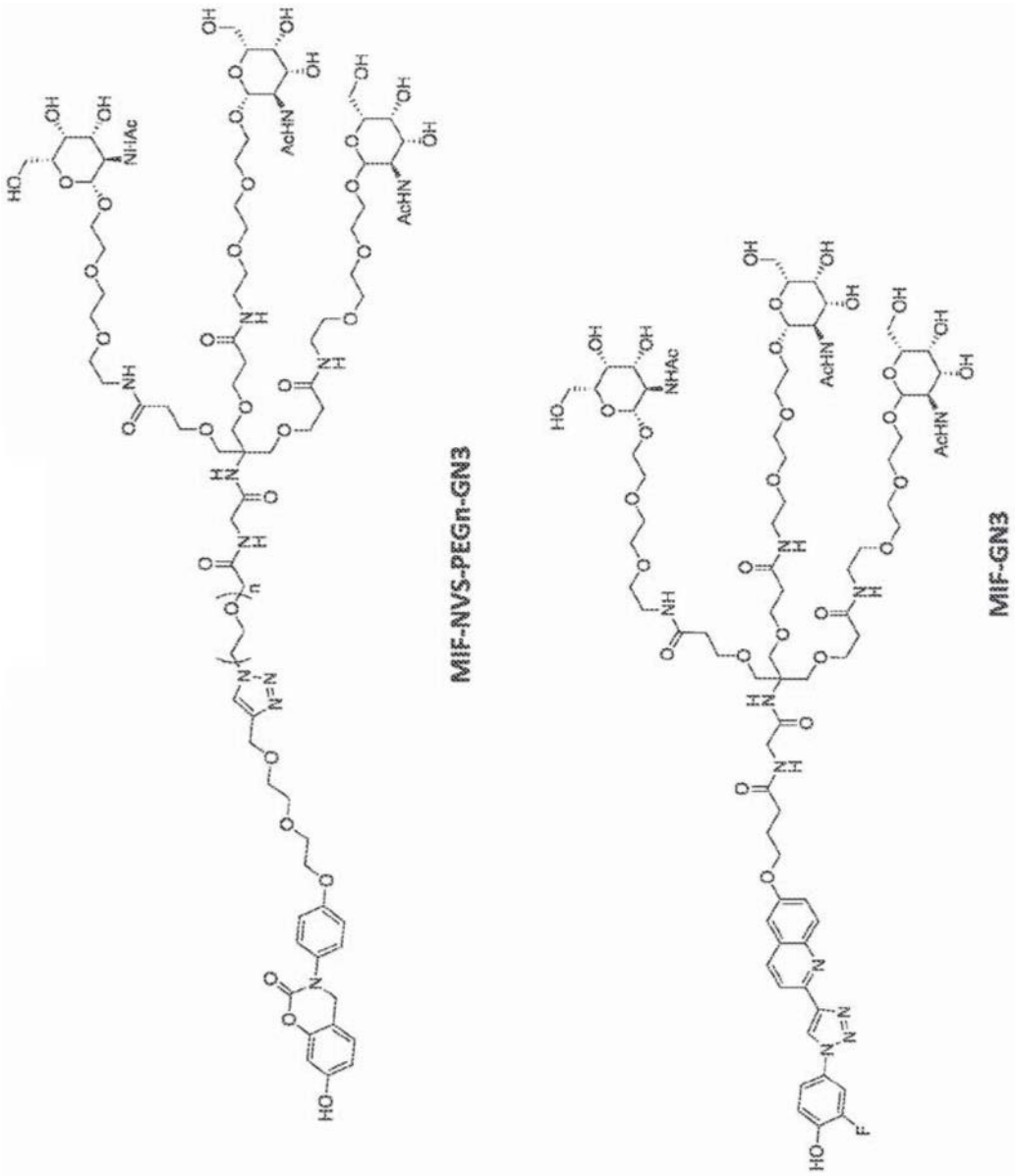


图1(续)

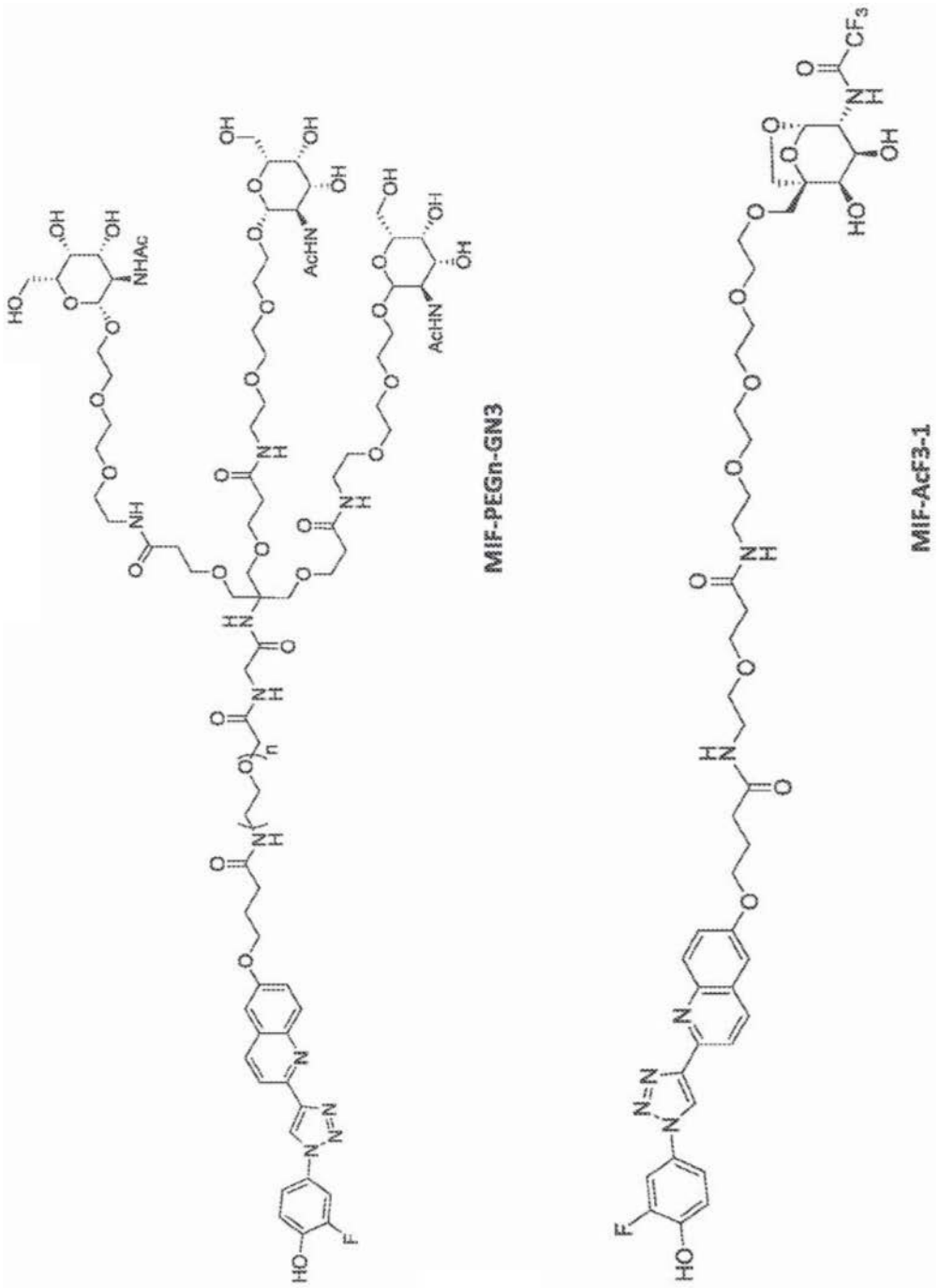


图1(续)

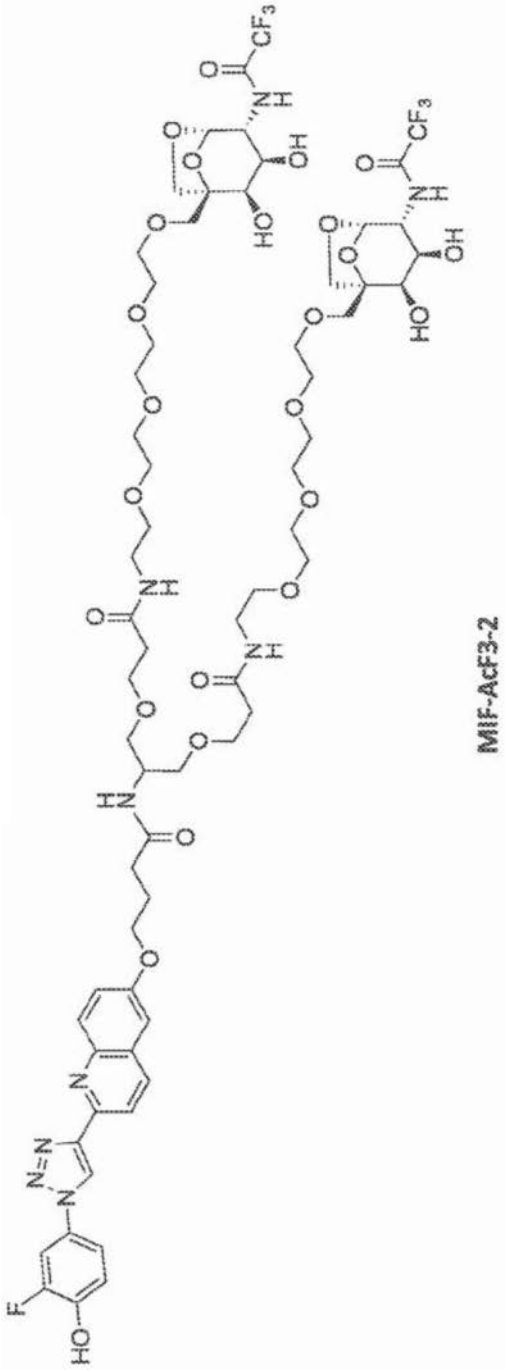


图1(续)

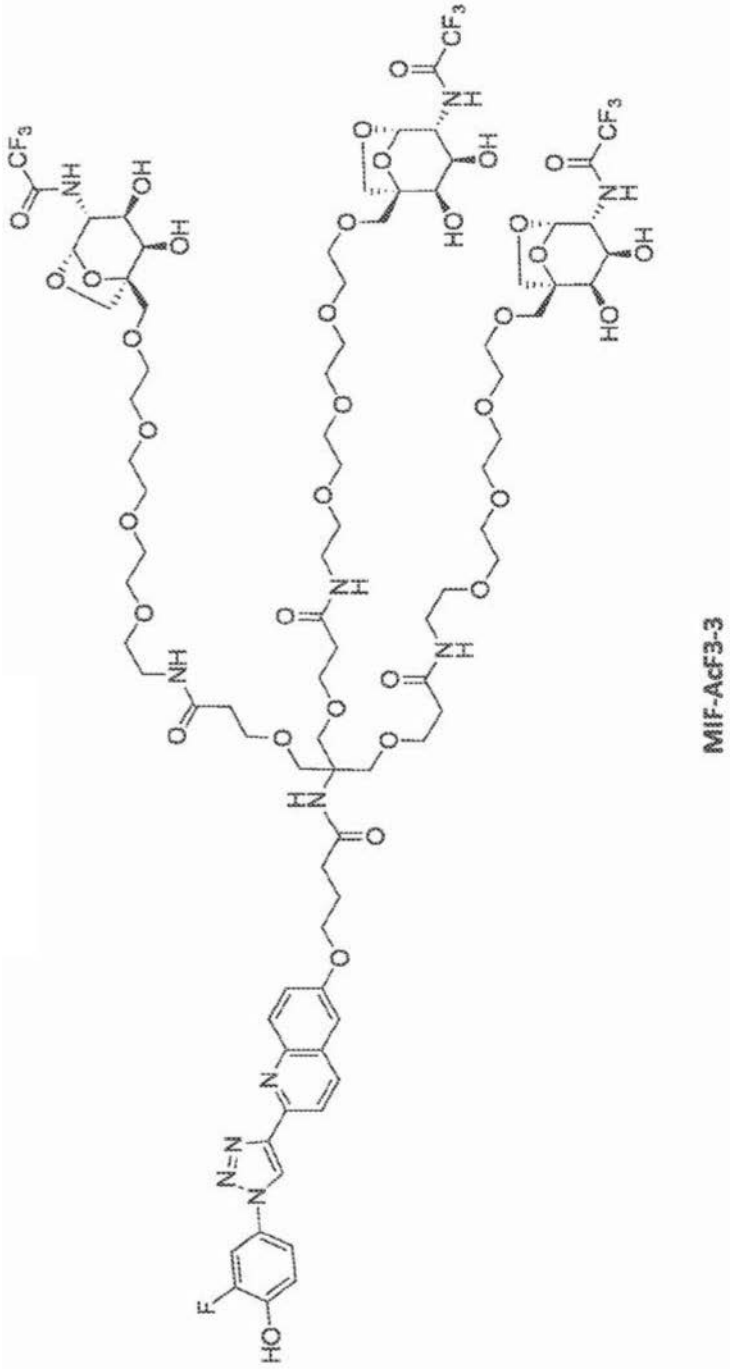


图1(续)

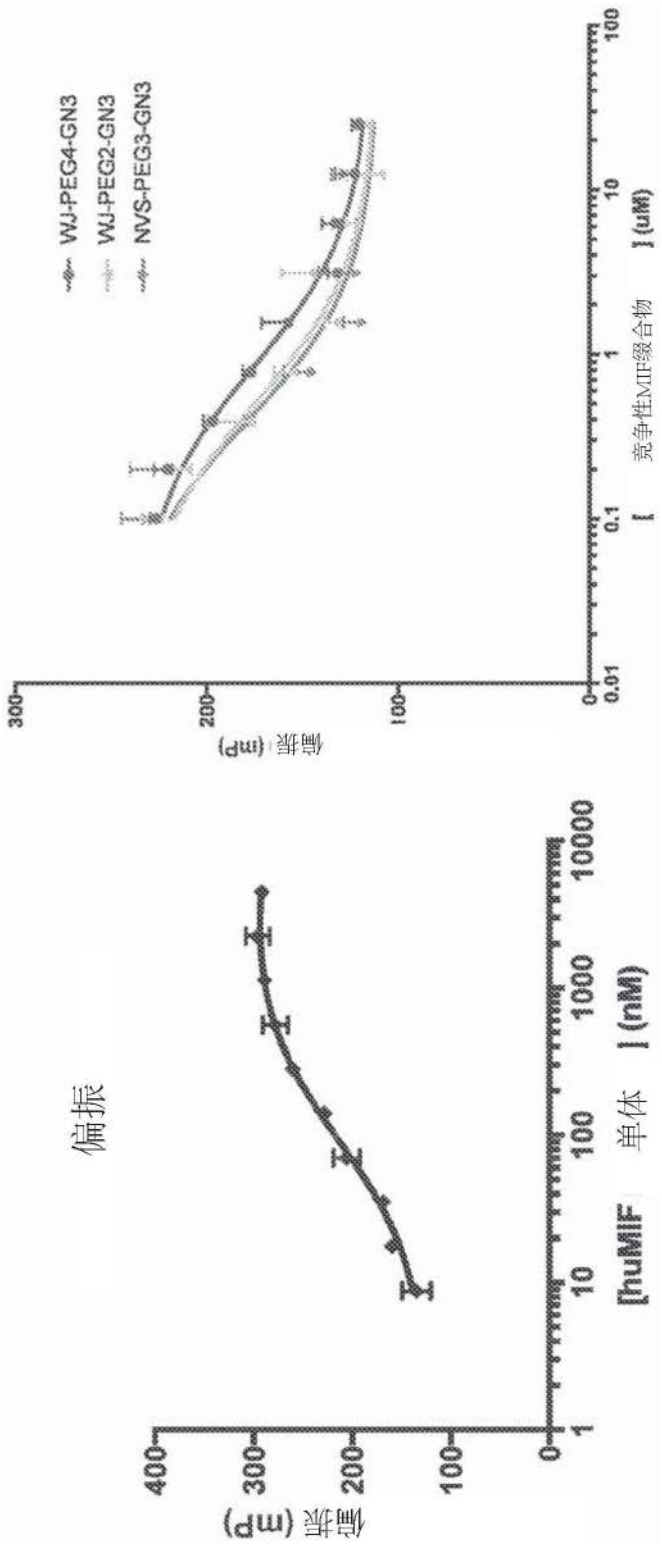

WJ-PEG4-GN3
WJ-PEG2-GN3
NVS-PEG3-GN3
偏振 (mP)
300
200
100
0
0.01
0.1
1
10
100
[竞争性MIF级合物] (uM)
偏振
偏振 (mP)
400
300
200
100
0
1
10
100
1000
10000
[huMIF 单体] (nM)

图2

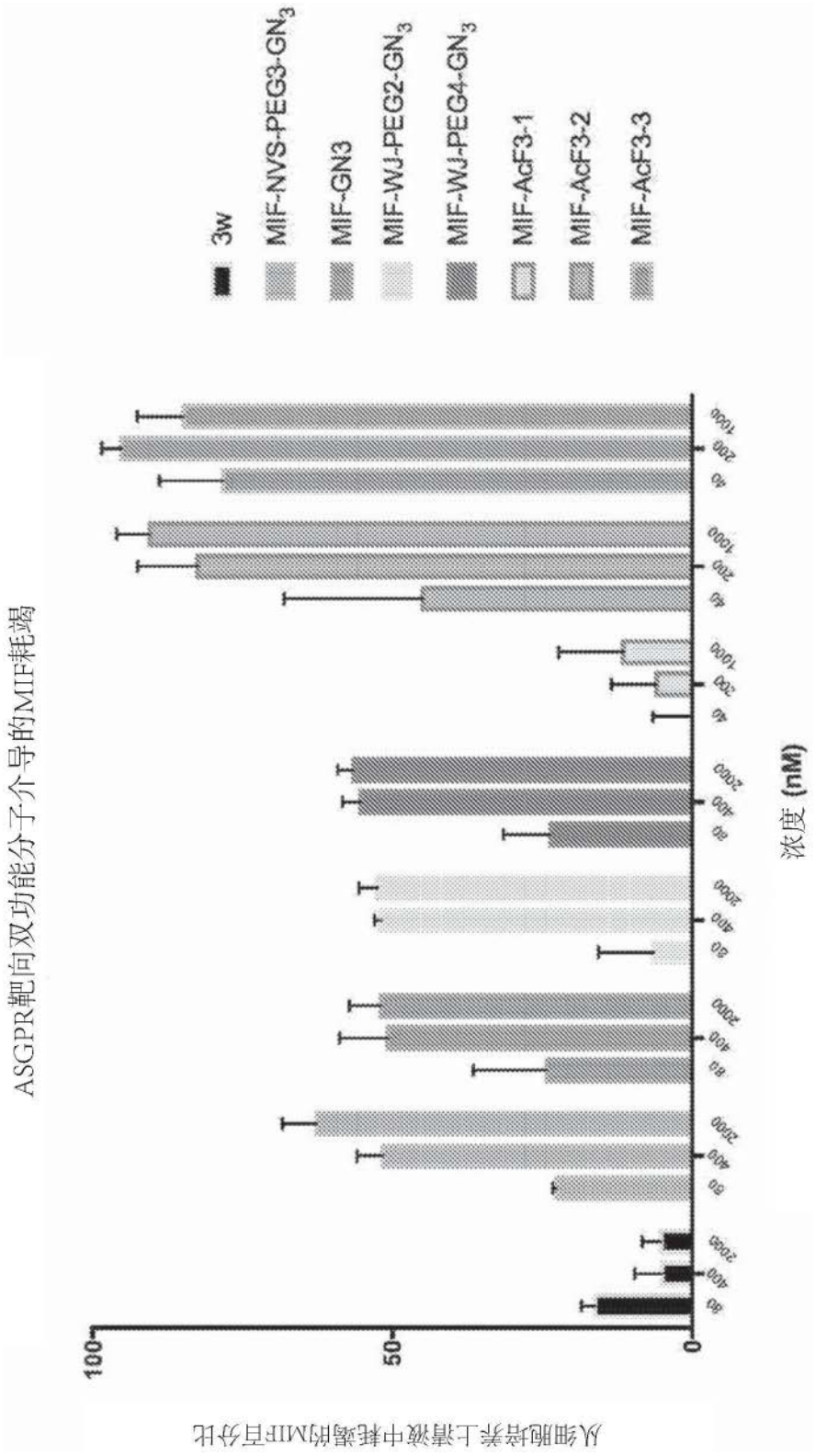

3w
MIF-NVS-PEG3-GN3
MIF-GN3
MIF-WJ-PEG2-GN3
MIF-WJ-PEG4-GN3
MIF-AcF3-1
MIF-AcF3-2
MIF-AcF3-3
ASGPR靶向双功能分子介导的MIF耗竭
从细胞培养上清液中耗竭的MIF百分比
100
50
0
浓度 (nM)

图3

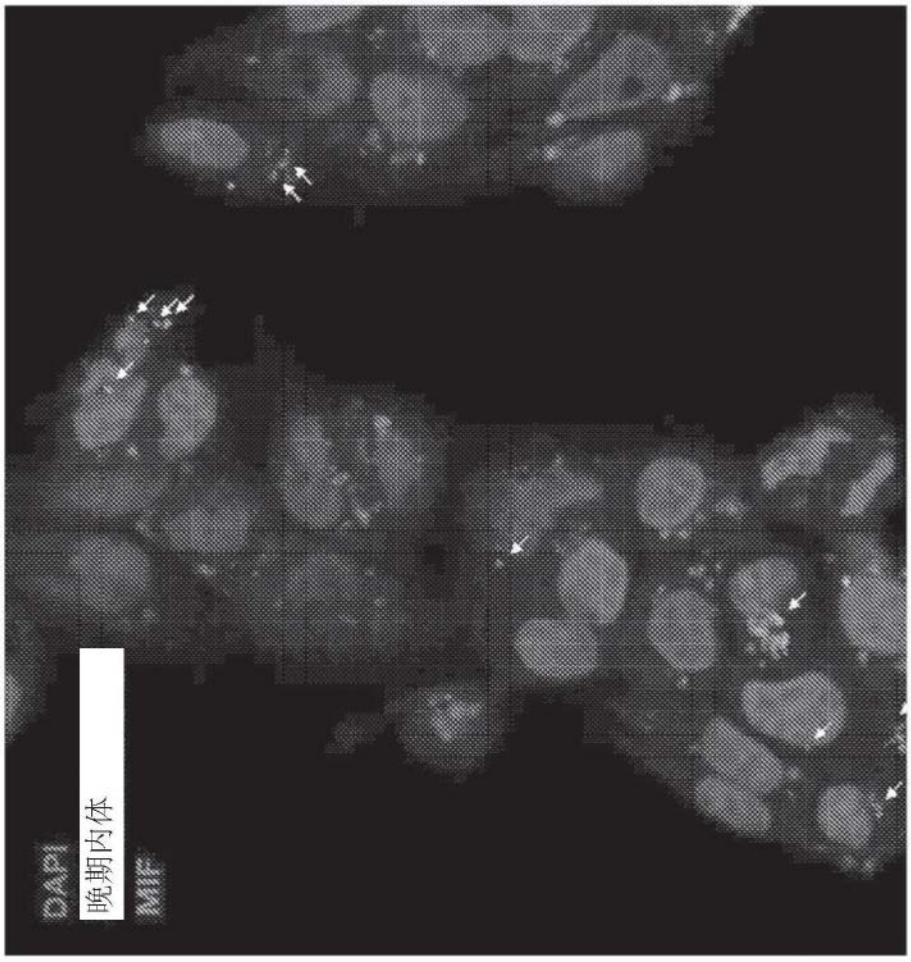


图4

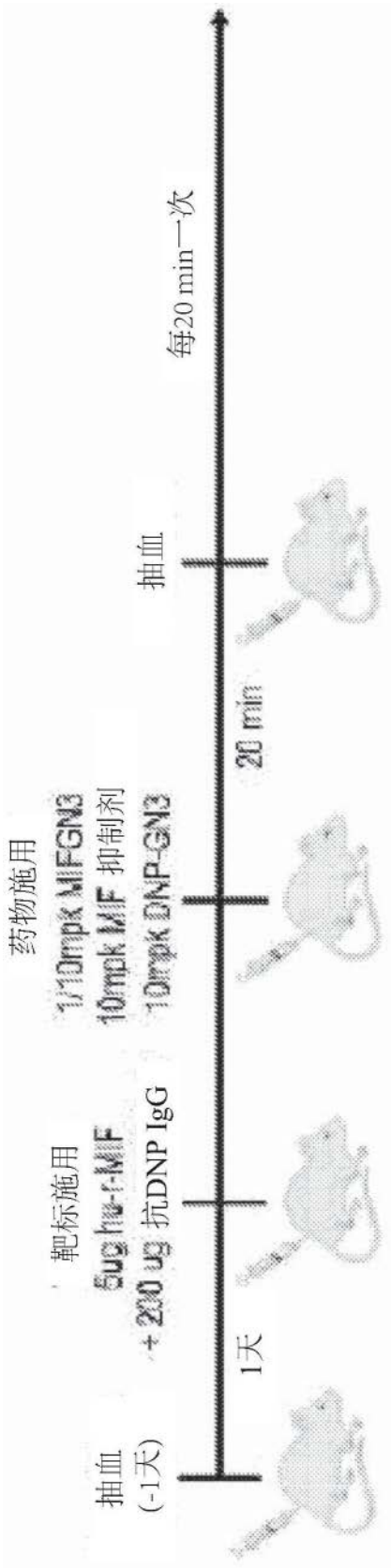


图5

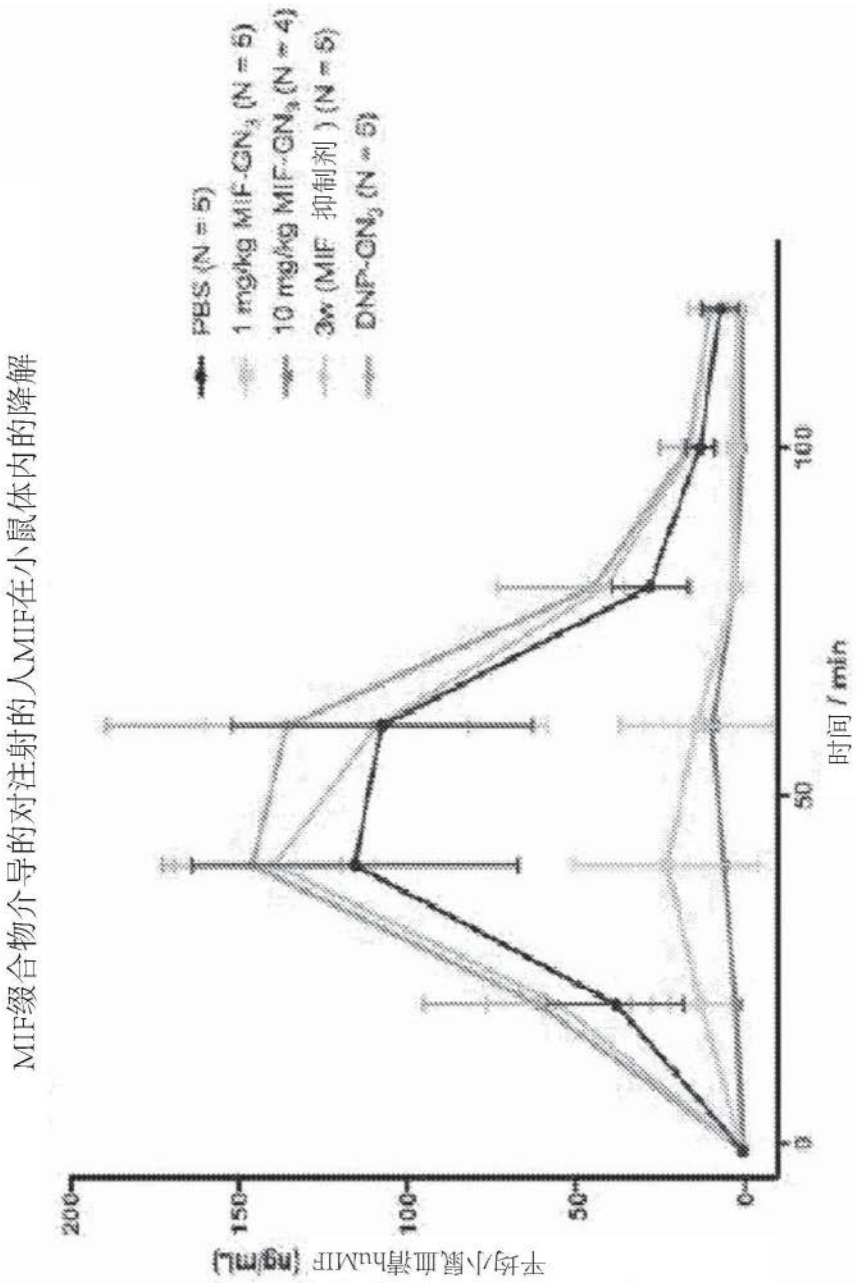

MIF级合物介导的对注射的人MIF在小鼠体内的降解
PBS (N = 5)
1 mg/kg MIF-CN2 (N = 5)
10 mg/kg MIF-CN2 (N = 4)
3w (MIF 抑制剂) (N = 5)
DNP-CN2 (N = 5)
平均小鼠血清huMIF (ng/mL)
200
150
100
50
0
0
50
100
时间 / min

图5 (续)

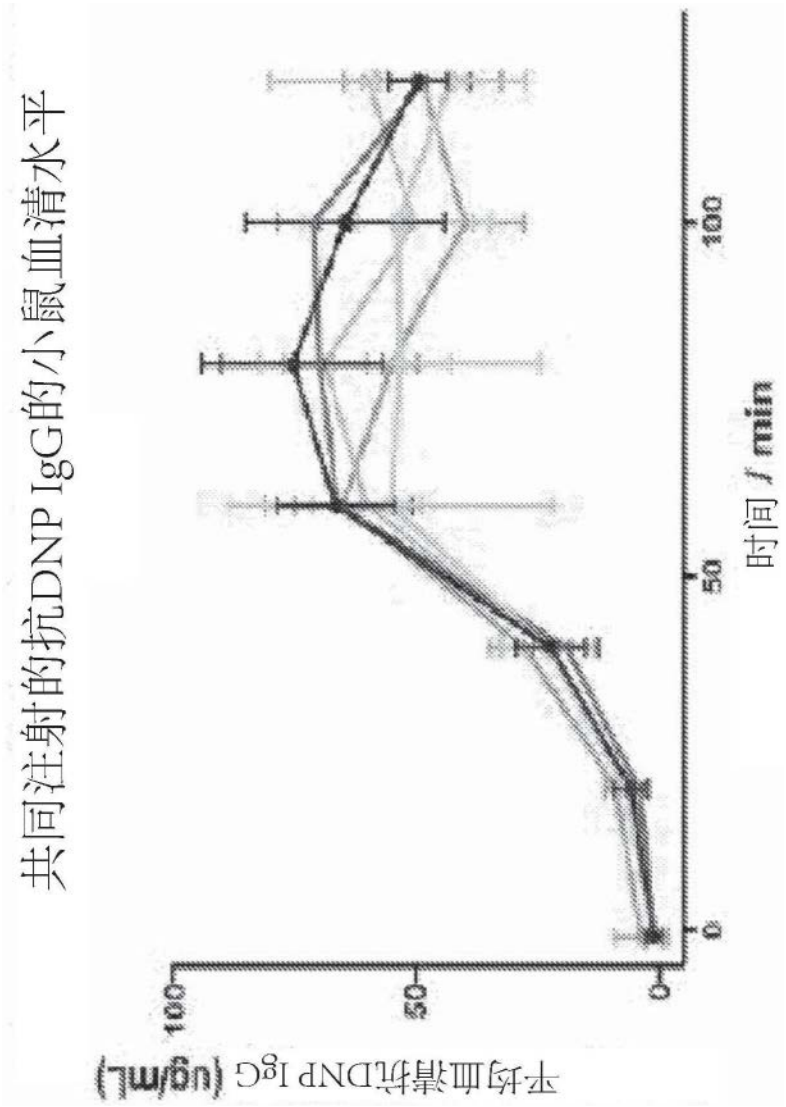

共同注射的抗DNP IgG的小鼠血清水平
平均血清抗DNP IgG (ug/mL)
100
50
0
0
50
100
时间 t min

图5(续)

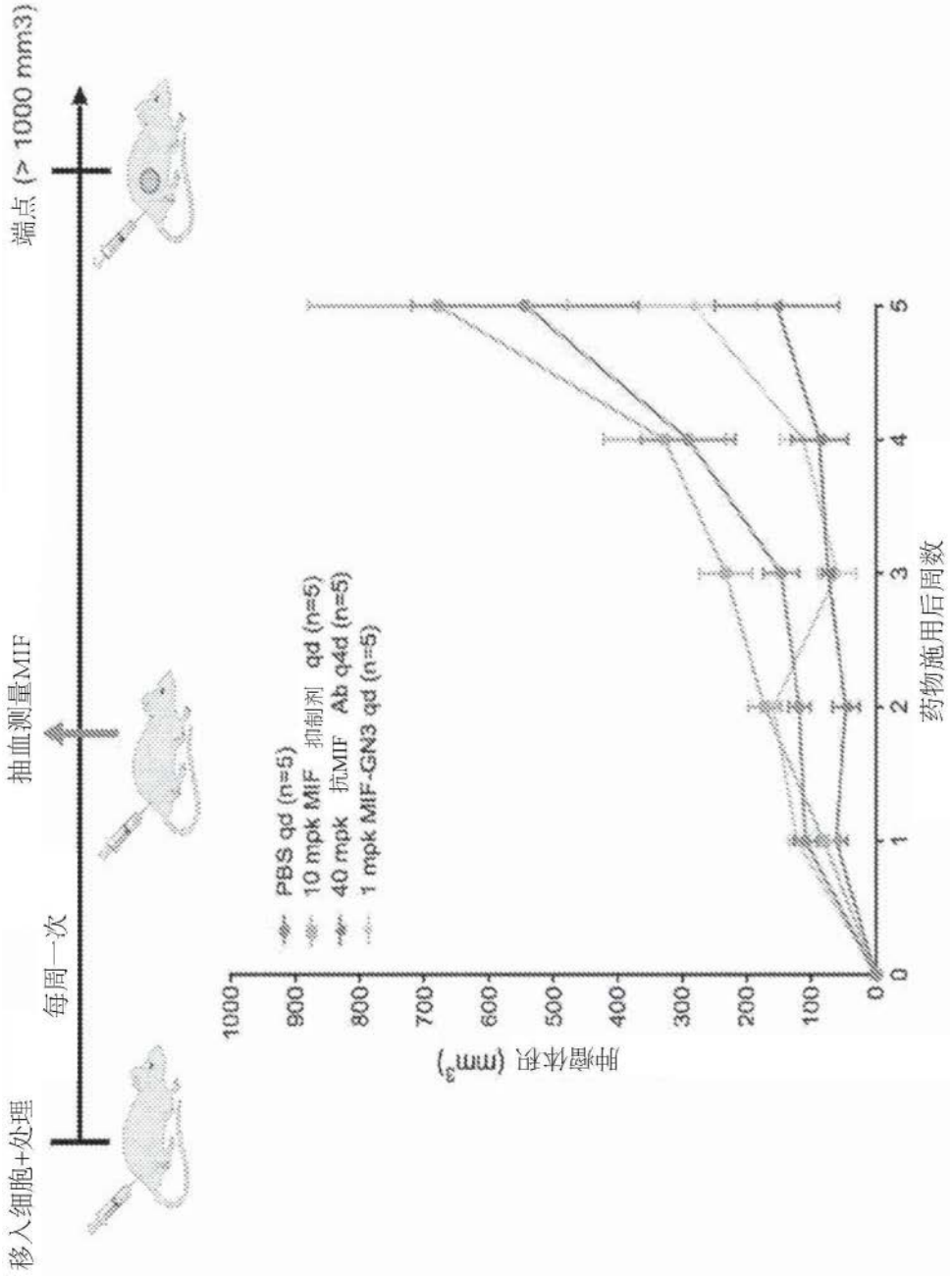

移入细胞+处理
每周一次
抽血测量MIF
端点 (> 1000 mm3)
PBS qd (n=5)
10 mpk MIF 抑制剂 qd (n=5)
40 mpk 抗MIF Ab q4d (n=5)
1 mpk MIF-GN3 qd (n=5)
肿瘤体积 (mm³)
药物施用后周数
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
0
1
2
3
4
5

图6

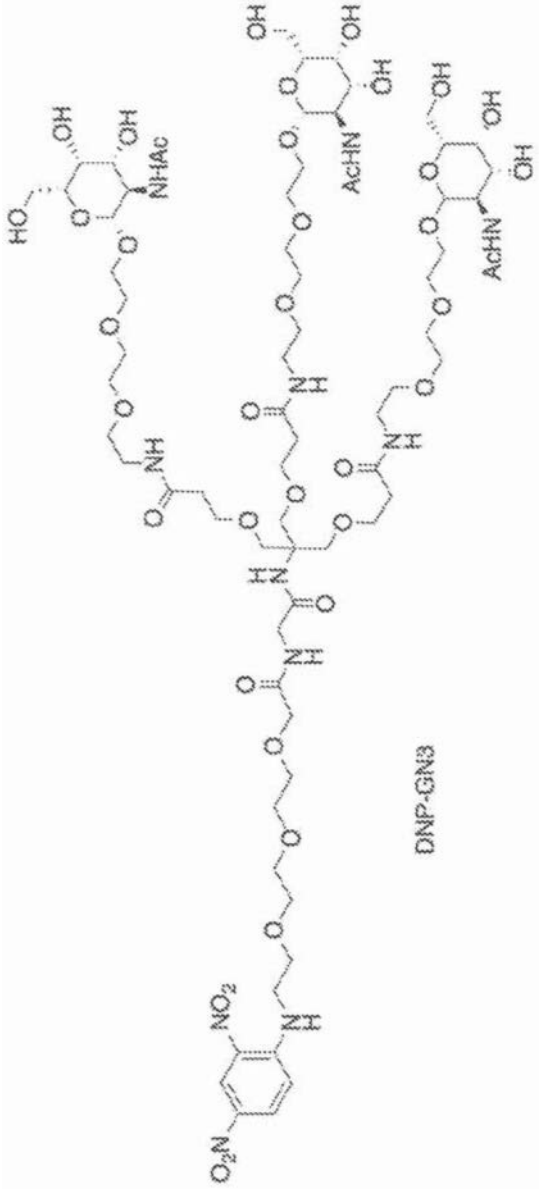


图7

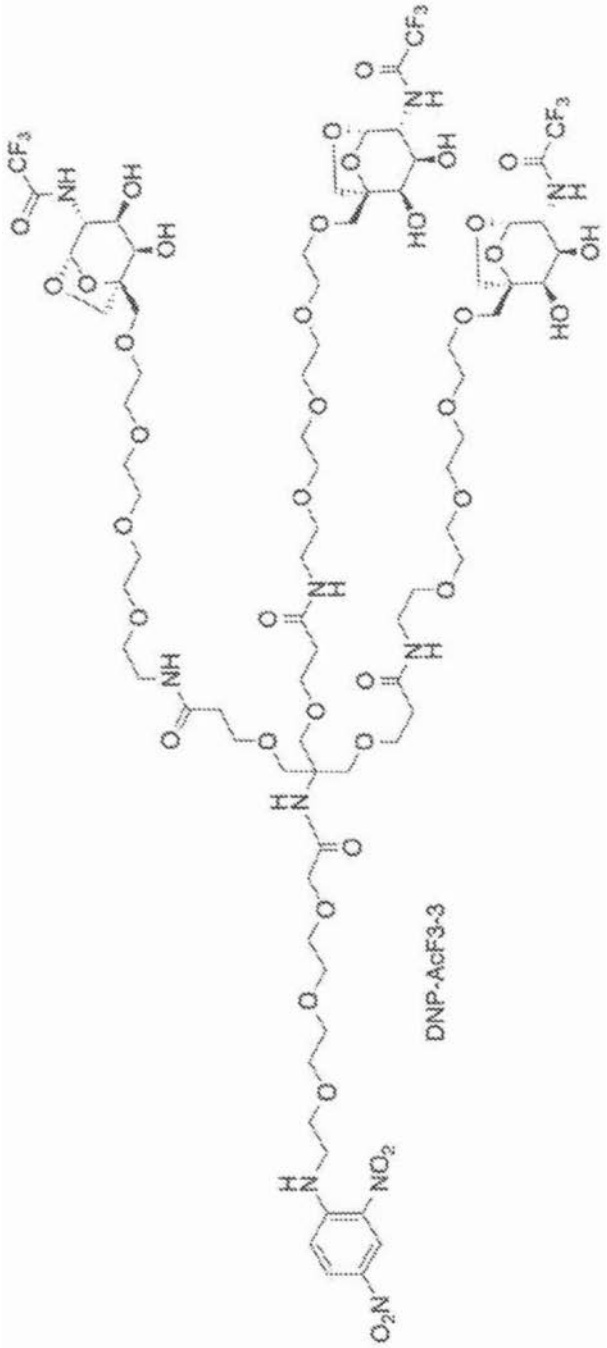


图7(续)

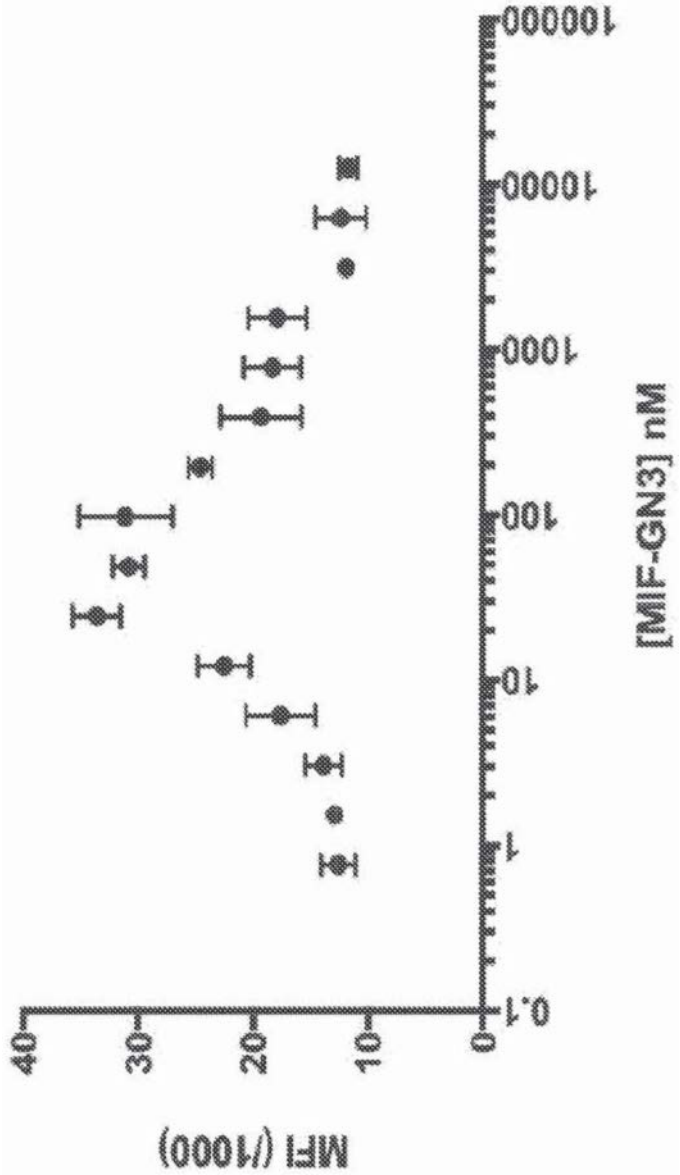


图8

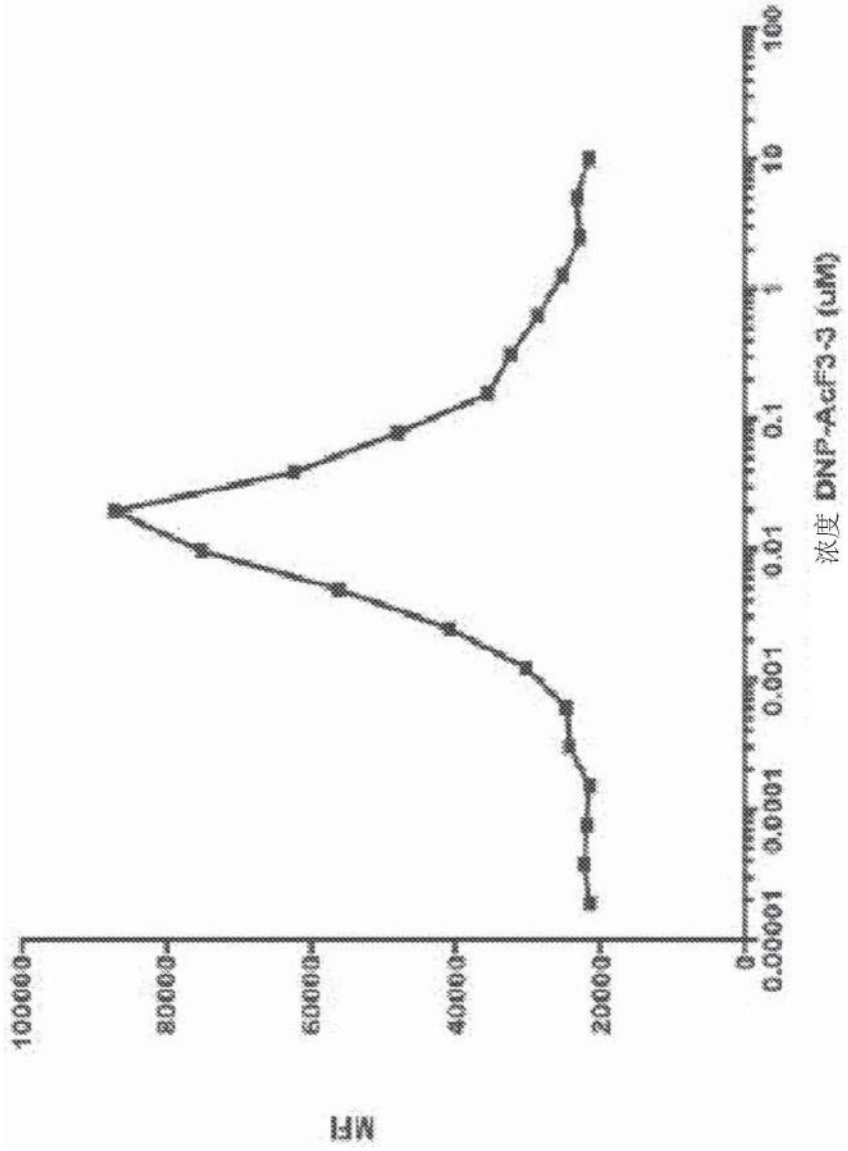

MFI
100000
80000
60000
40000
20000
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度 DNP-AcF3-3 (uM)

图8(续)

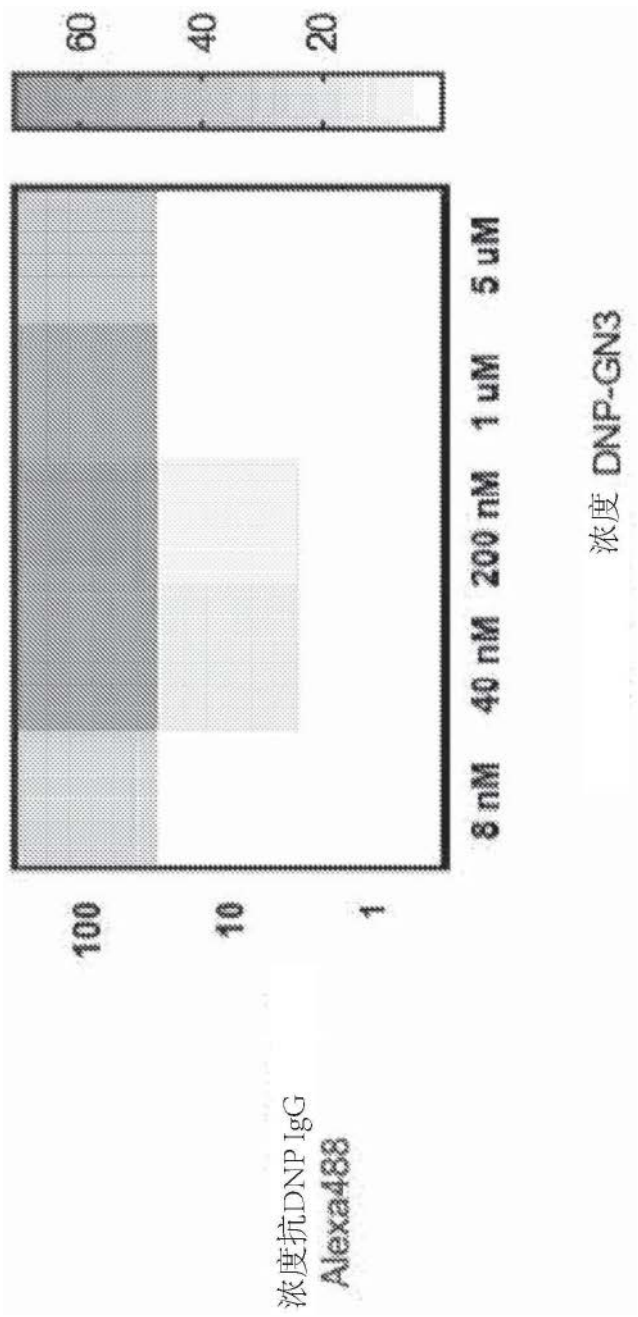

60
40
20
8 nM
40 nM
200 nM
1 uM
5 uM
浓度 DNP-GN3
100
10
1
浓度抗DNP IgG
Alexa488

图9

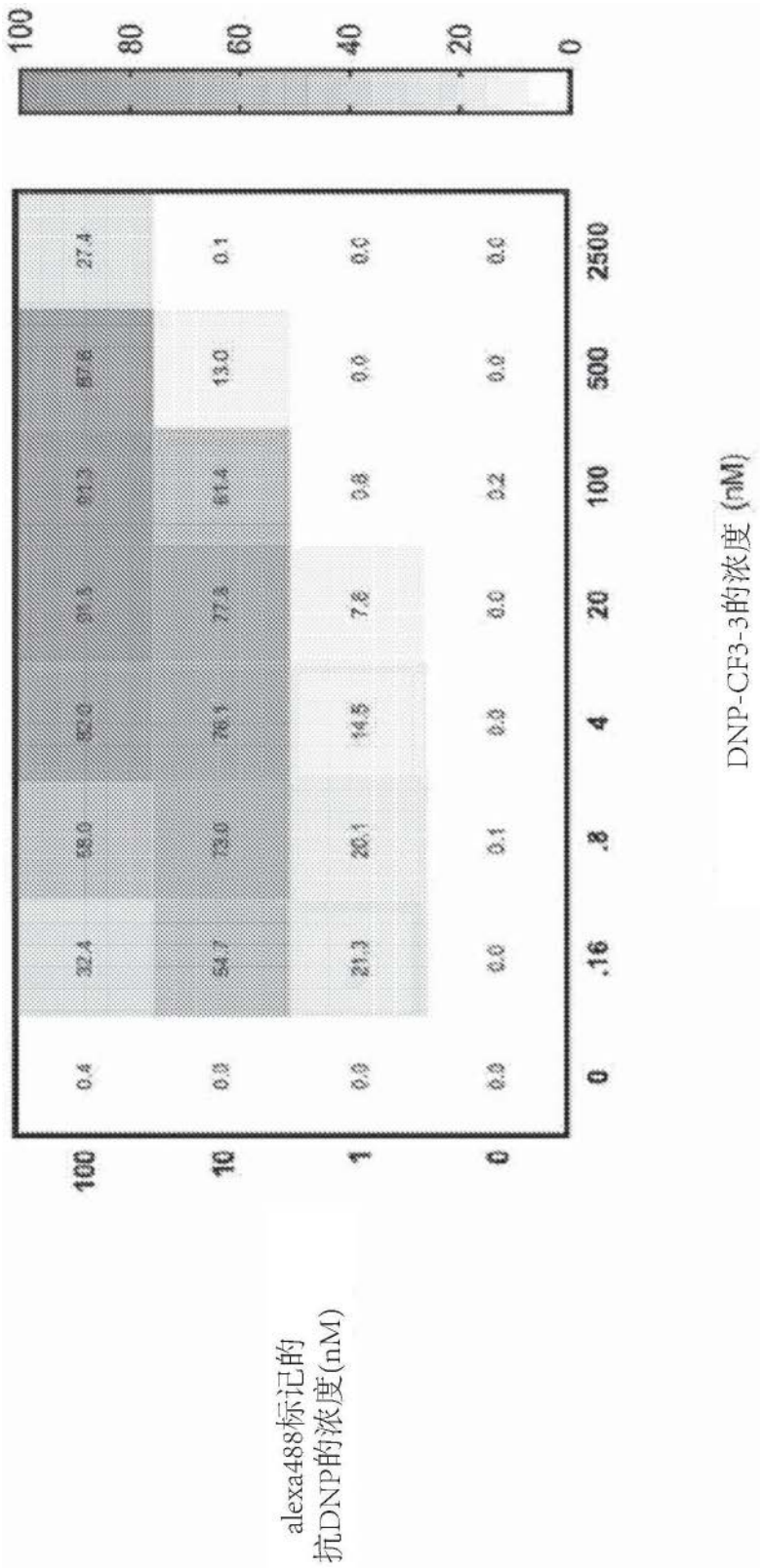

100
80
60
40
20
0
100
10
1
0
0.4
0.8
0.0
0.0
32.4
54.7
21.3
0.0
58.0
73.0
20.1
0.1
62.0
76.1
14.5
0.0
61.3
77.5
7.8
0.0
61.4
13.0
0.8
0.0
0.2
0.0
0.0
0.0
0.0
0.0
27.4
0.1
0.0
0.0
0
.16
.8
4
20
100
500
2500
DNP-CF3-3的浓度 (nM)
alexa488标记的
抗DNP的浓度(nM)

图9 (续)

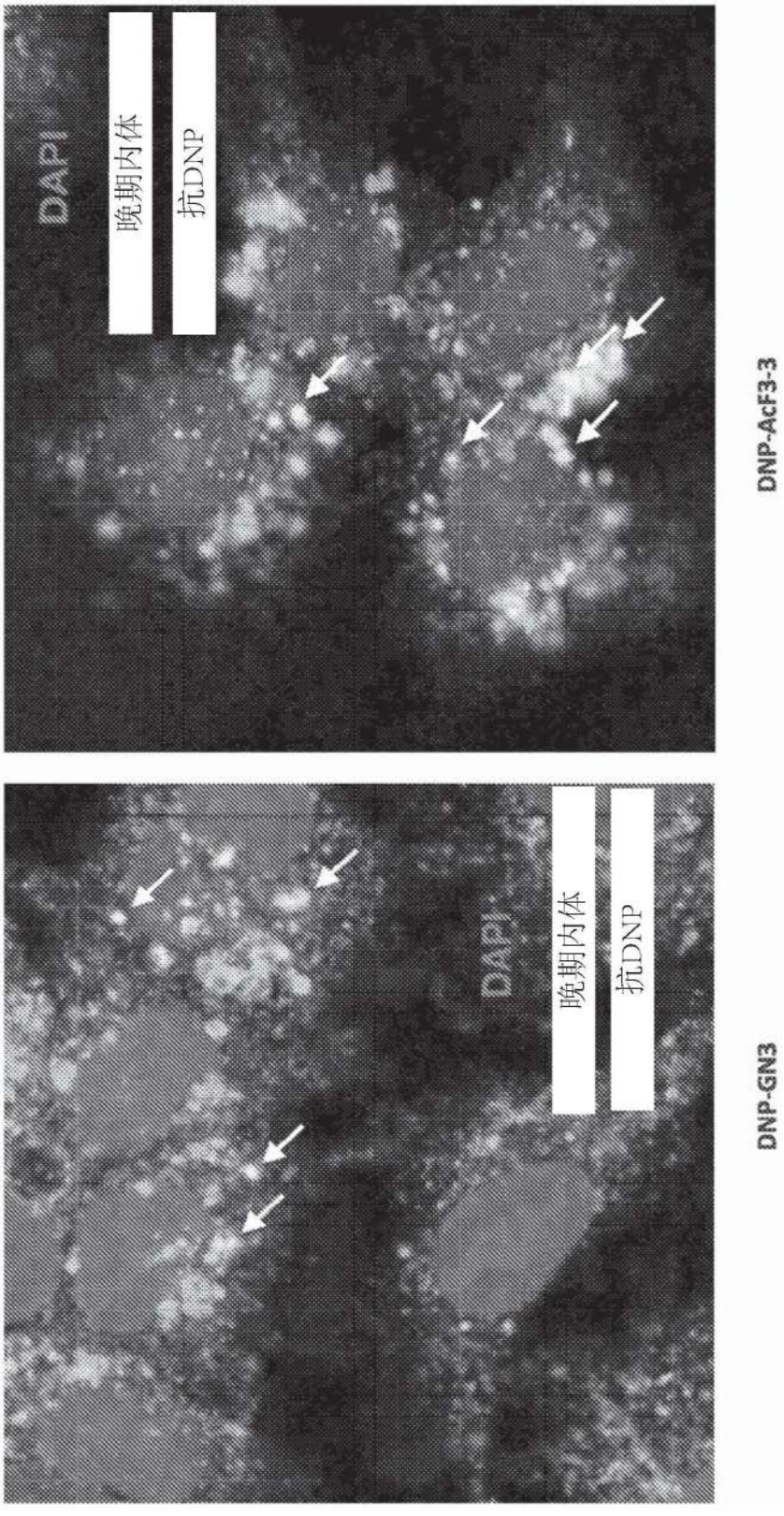


图10

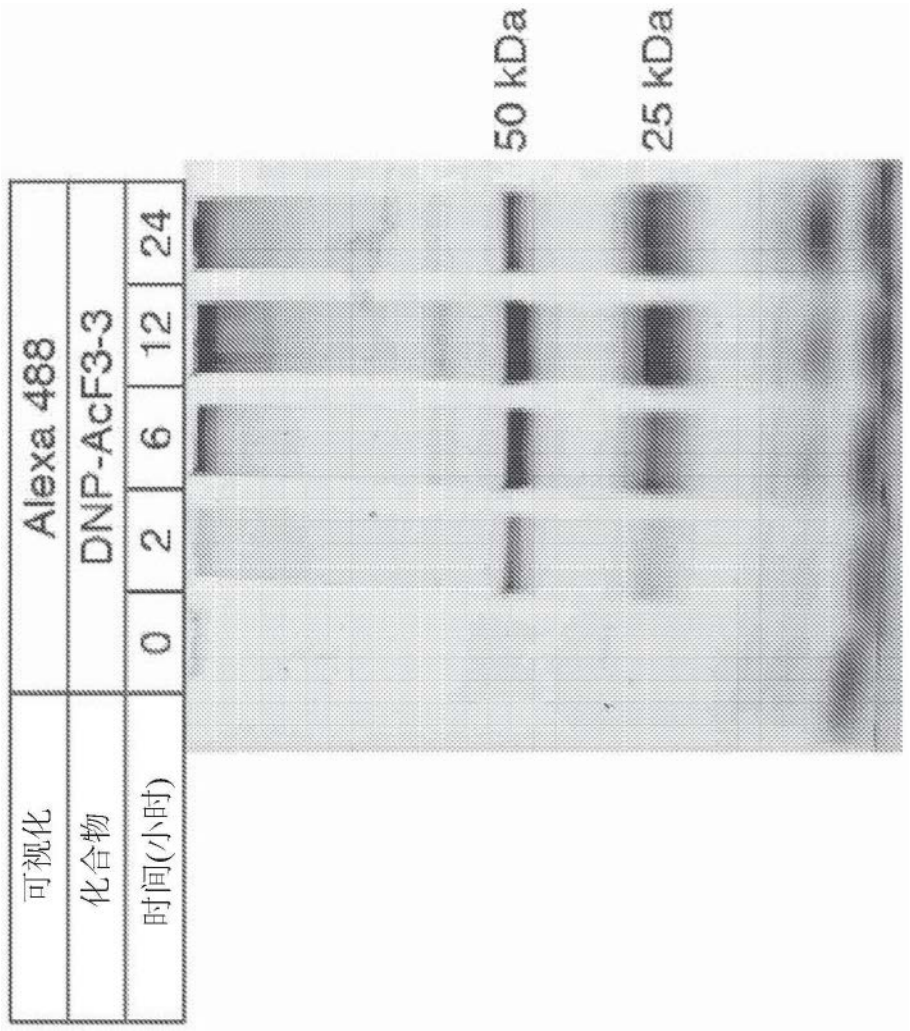


图11

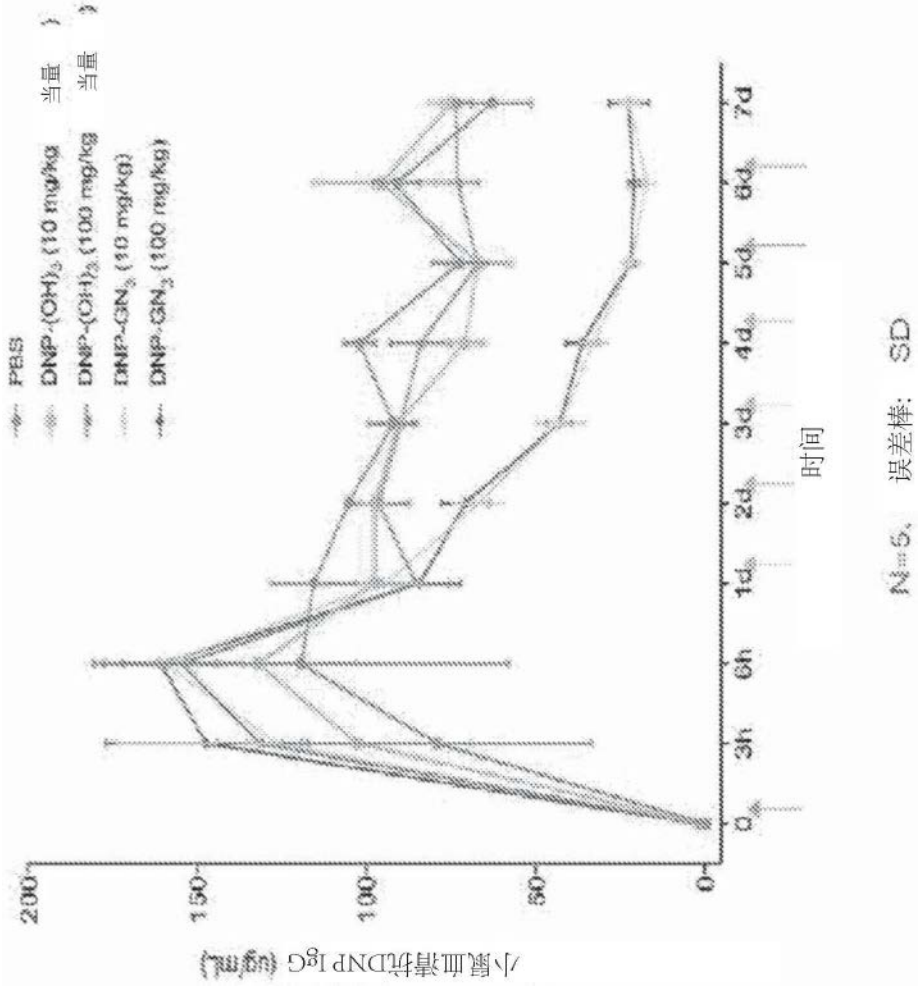

PBS
DNP-(OH)3 (10 mg/kg 当量)
DNP-(OH)2 (100 mg/kg 当量)
DNP-GN3 (10 mg/kg)
DNP-GN2 (100 mg/kg)
小鼠血清抗DNP IgG (μg/mL)
200
150
100
50
0
0
3h
6h
1d
2d
3d
4d
5d
6d
7d
时间
N=5, 误差棒: SD

图12

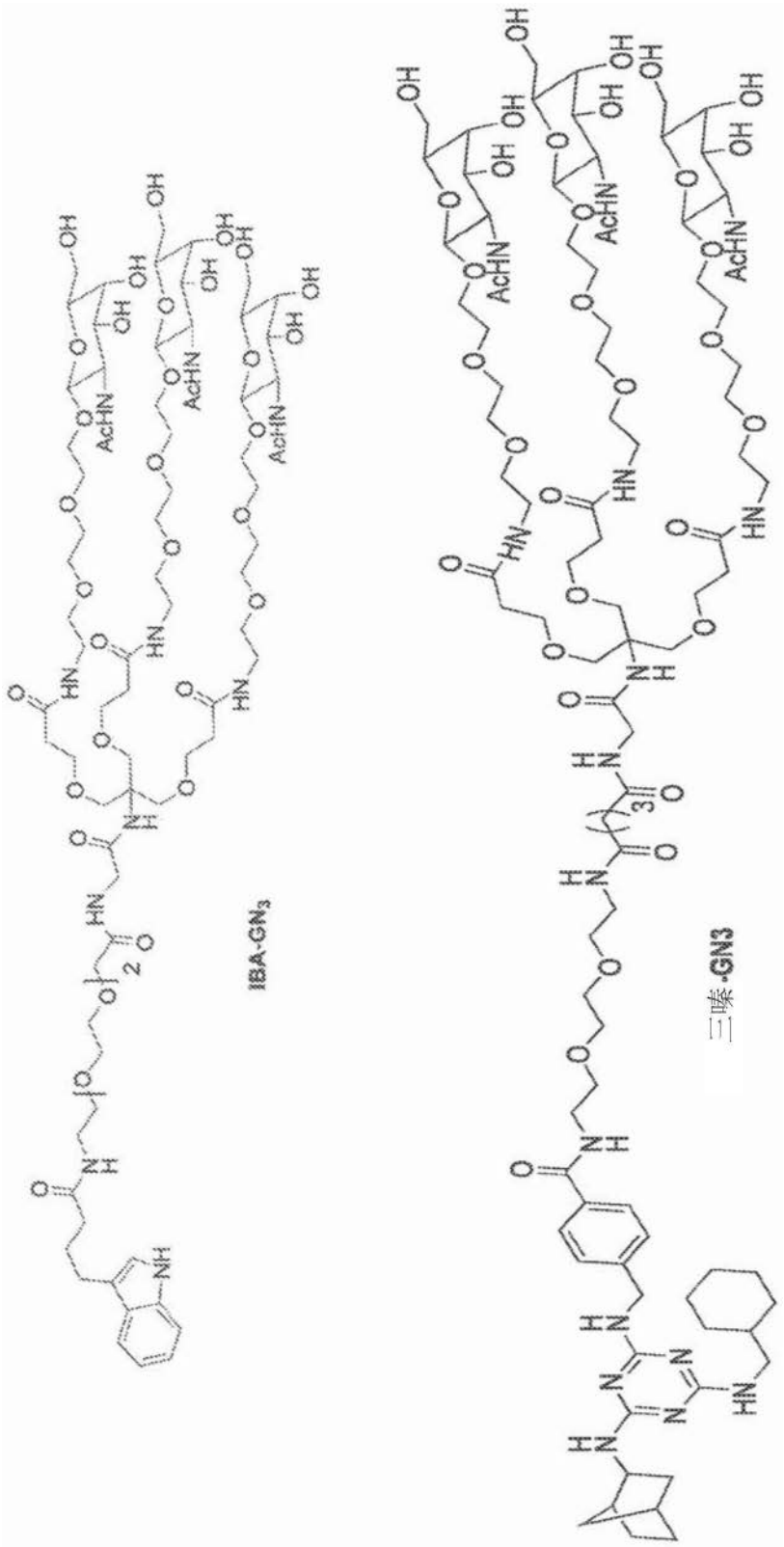


图13

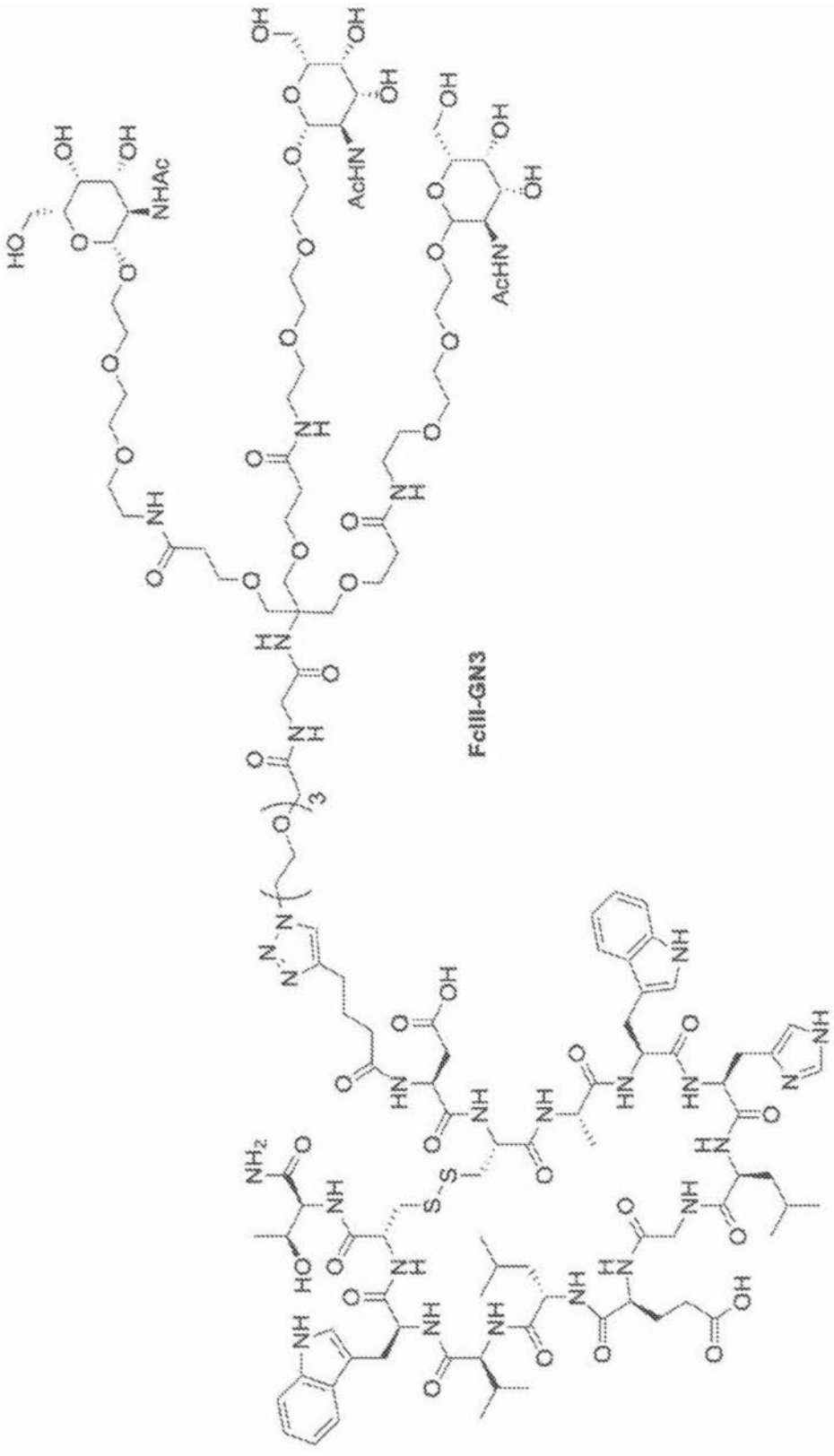


图13(续)

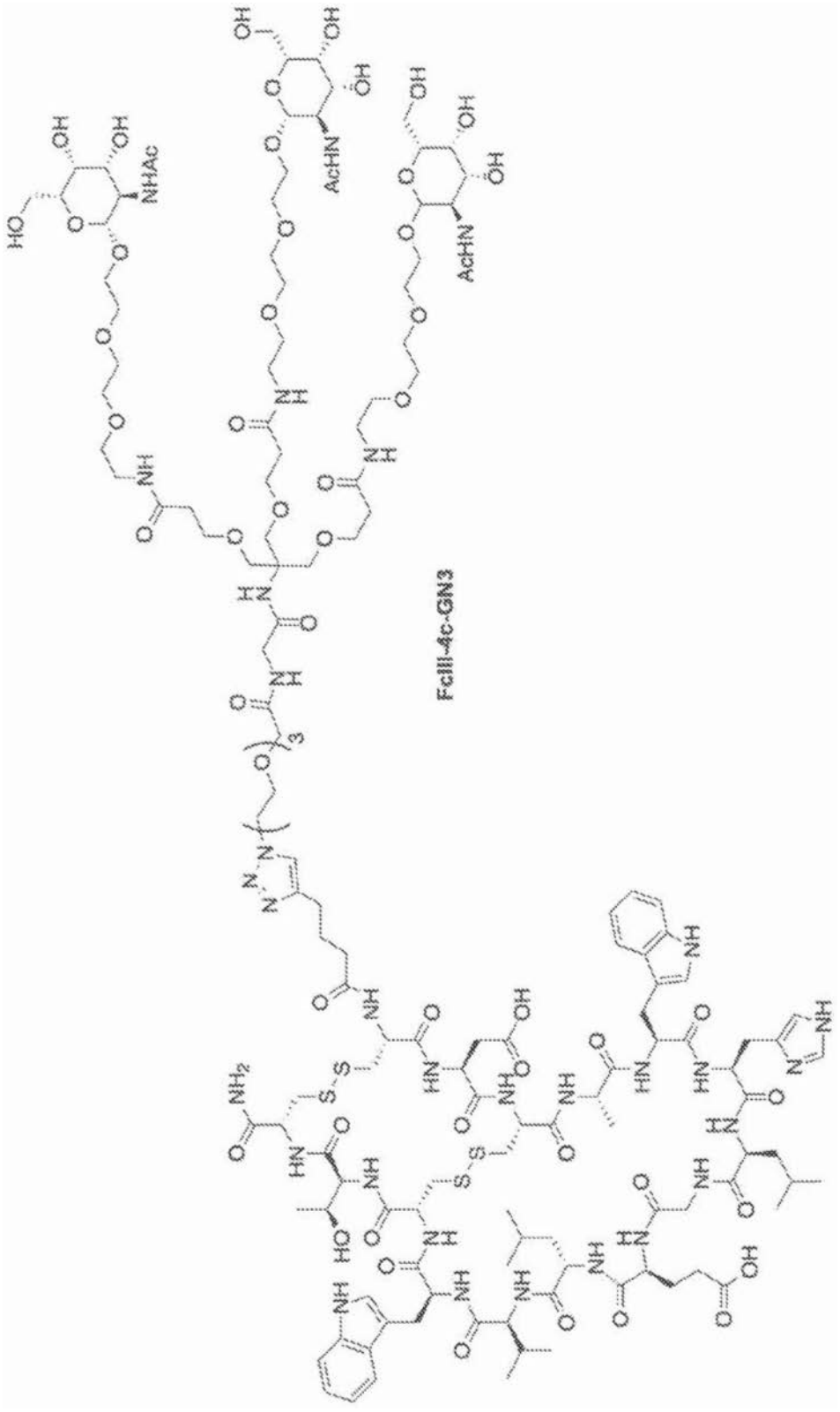


图13(续)

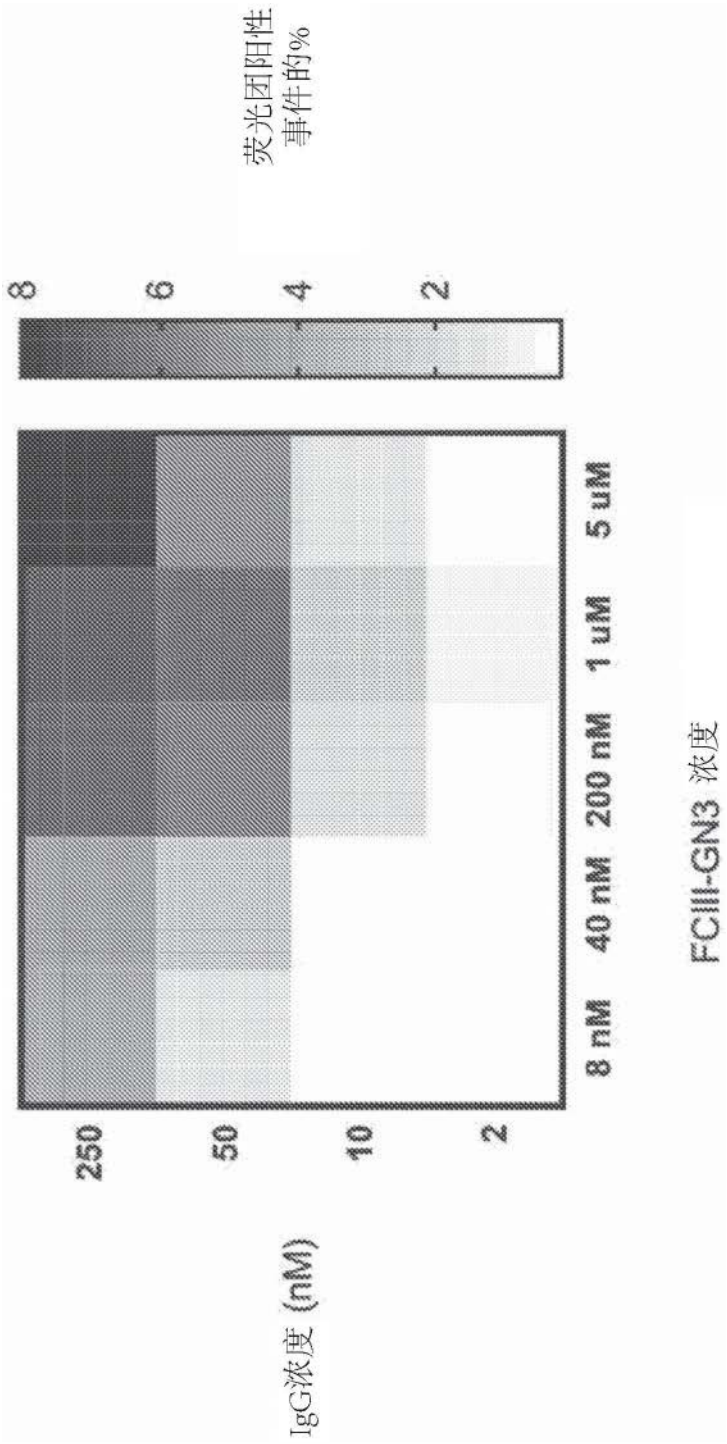

荧光团阳性事件的%
8
6
4
2
250
50
10
2
IgG浓度 (nM)
8 nM
40 nM
200 nM
1 uM
5 uM
FCIII-GN3 浓度

图14

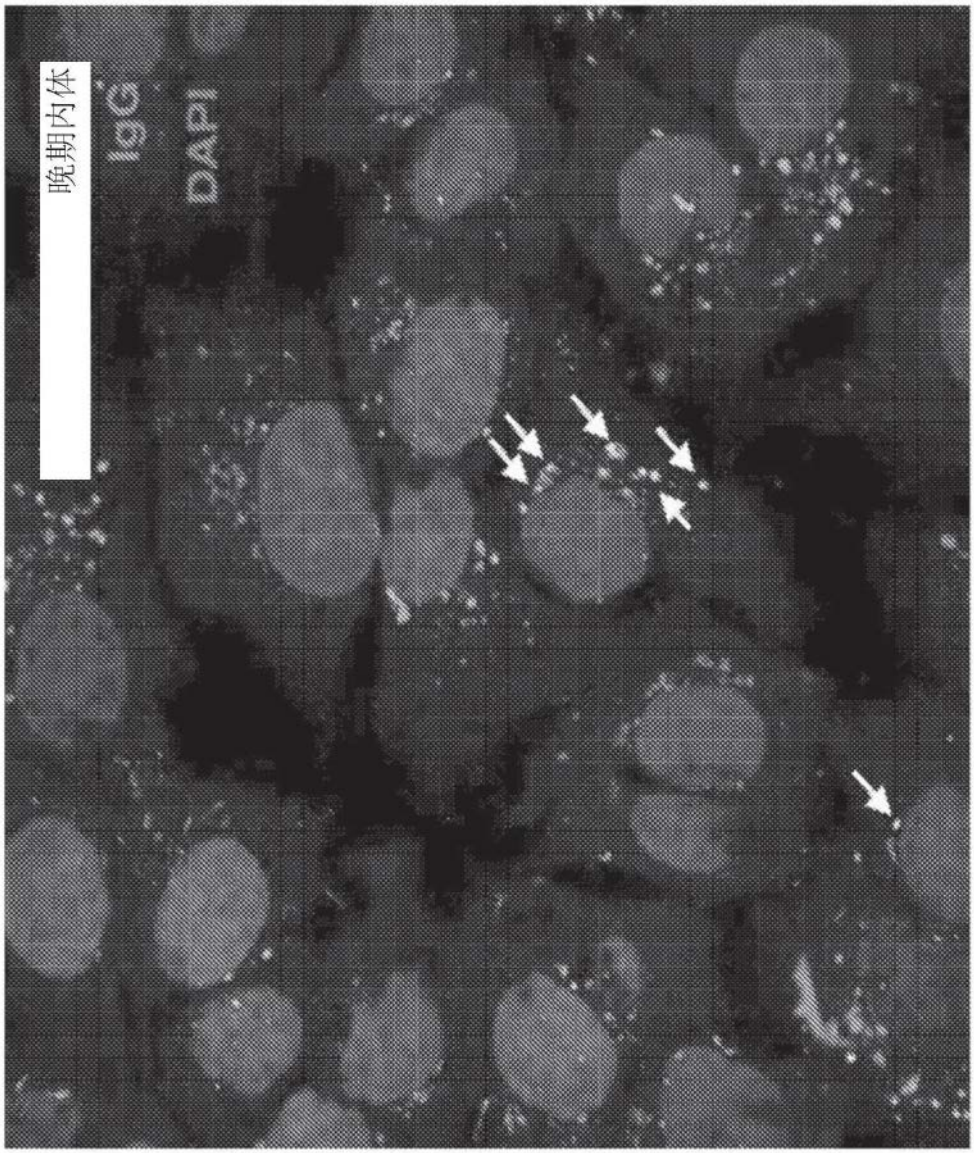


图15

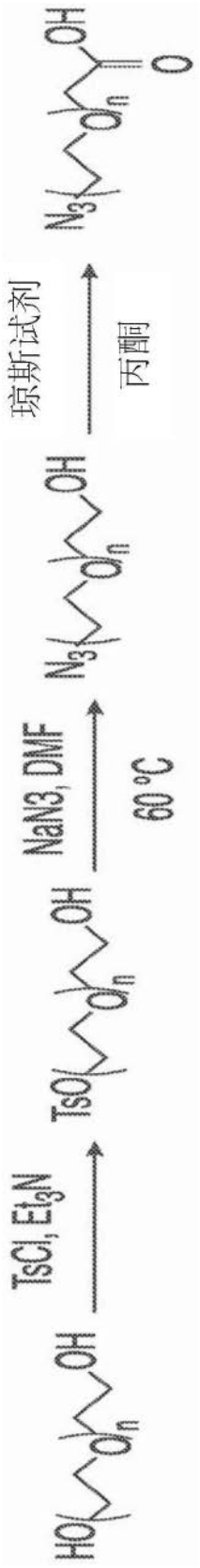


图16

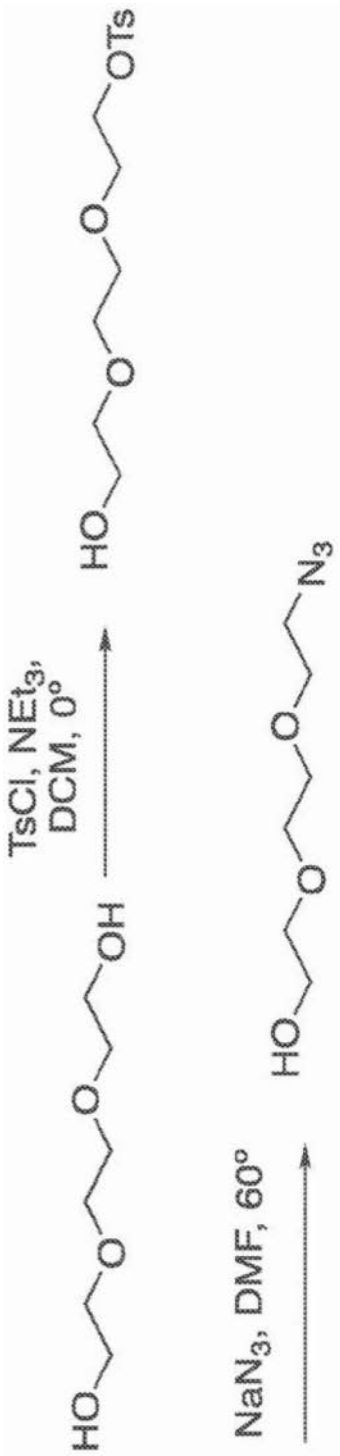


图17

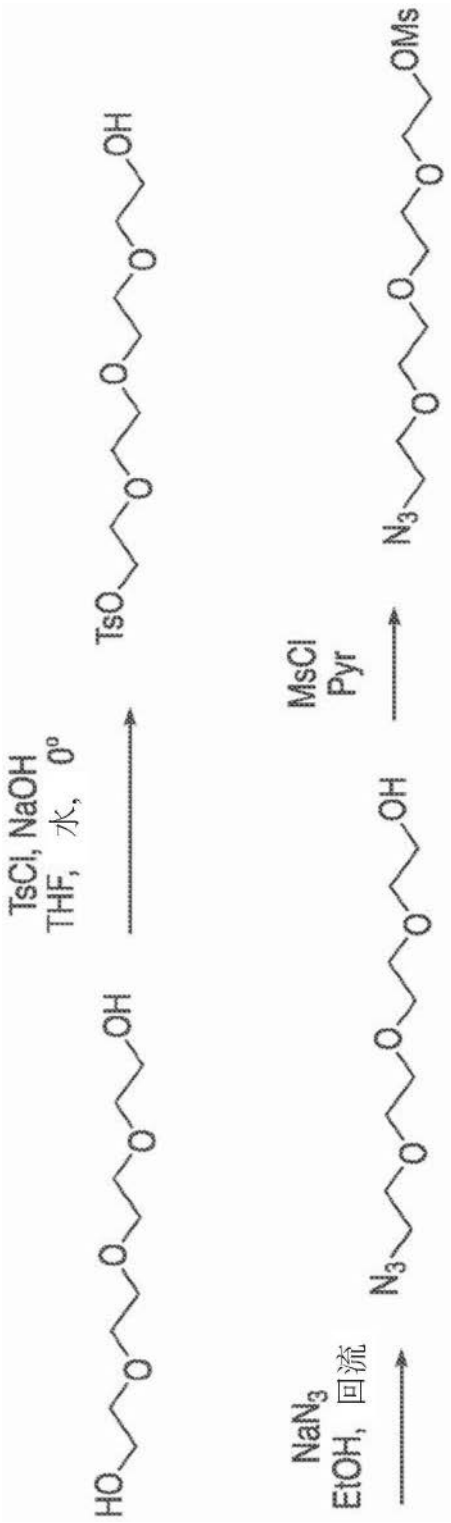


图18

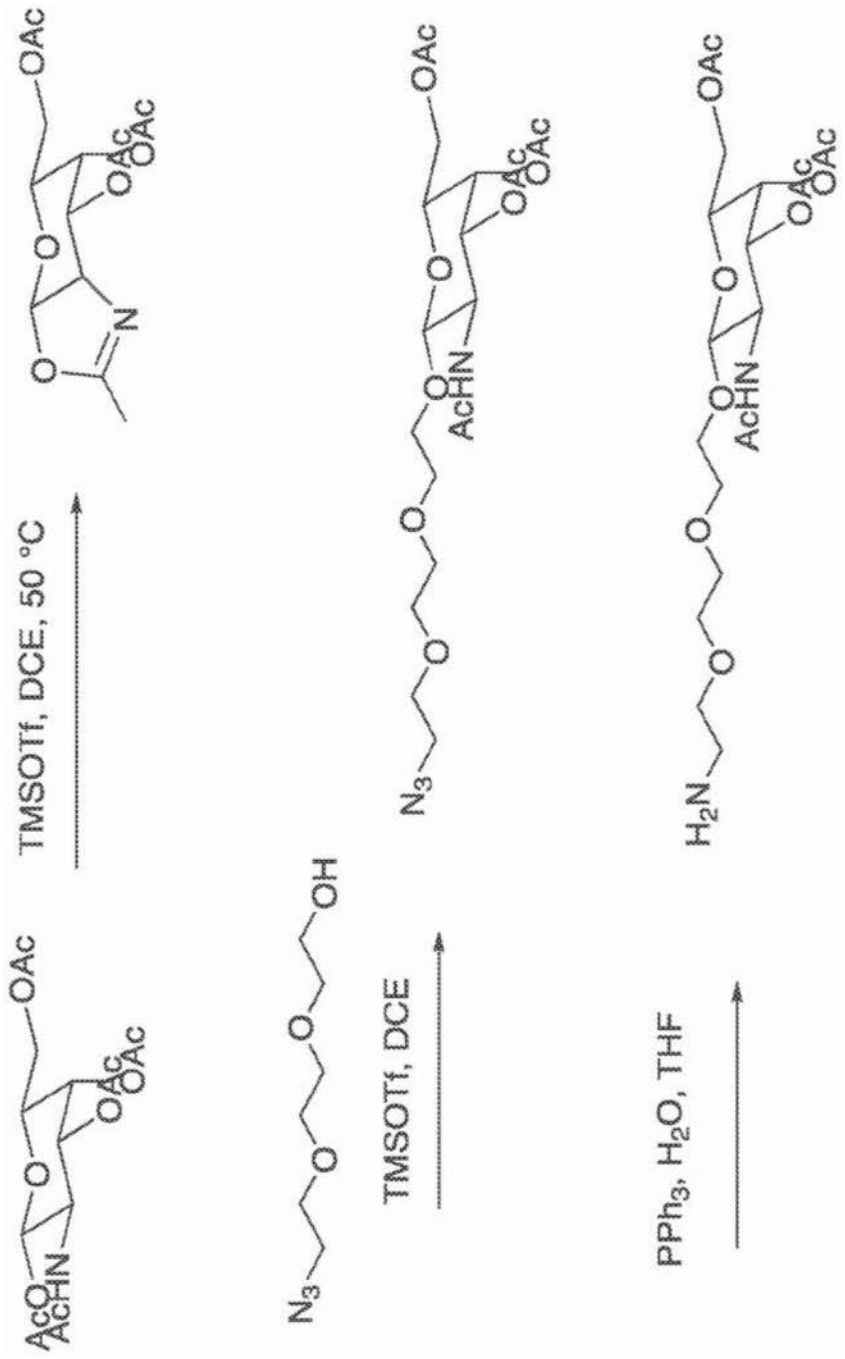


图19

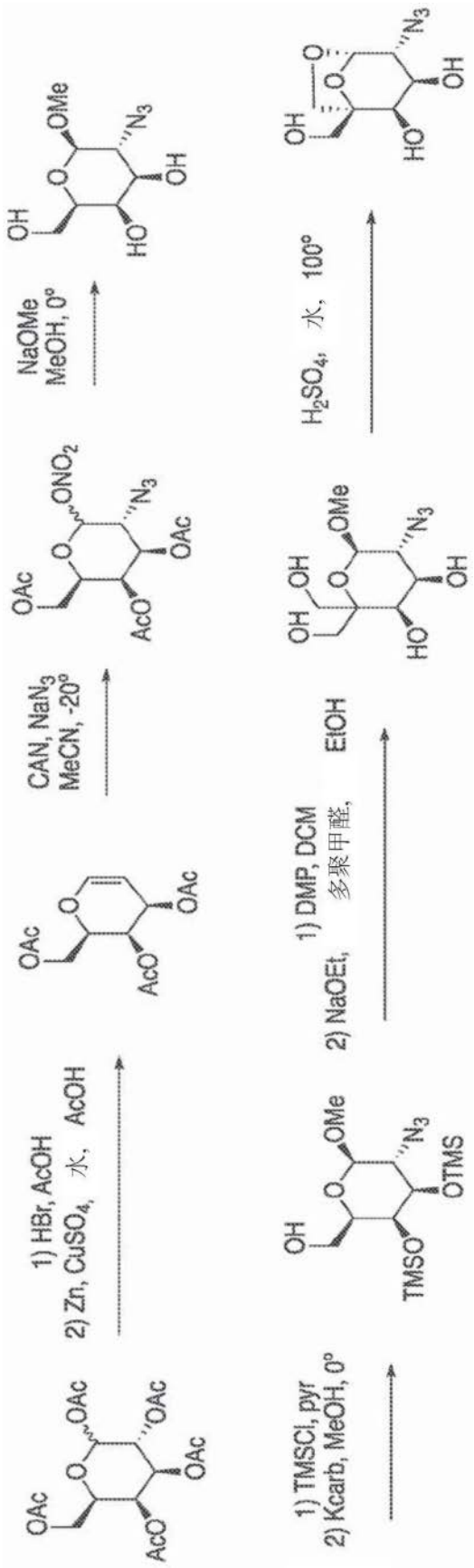

1) HBr, AcOH
2) Zn, CuSO4, 水, AcOH
CAN, NaN3
MeCN, -20°
NaOMe
MeOH, 0°
1) TMSCl, pyr
2) Kcarb, MeOH, 0°
1) DMP, DCM
2) NaOEt, 多聚甲醛, EtOH
H2SO4, 水, 100°

图20

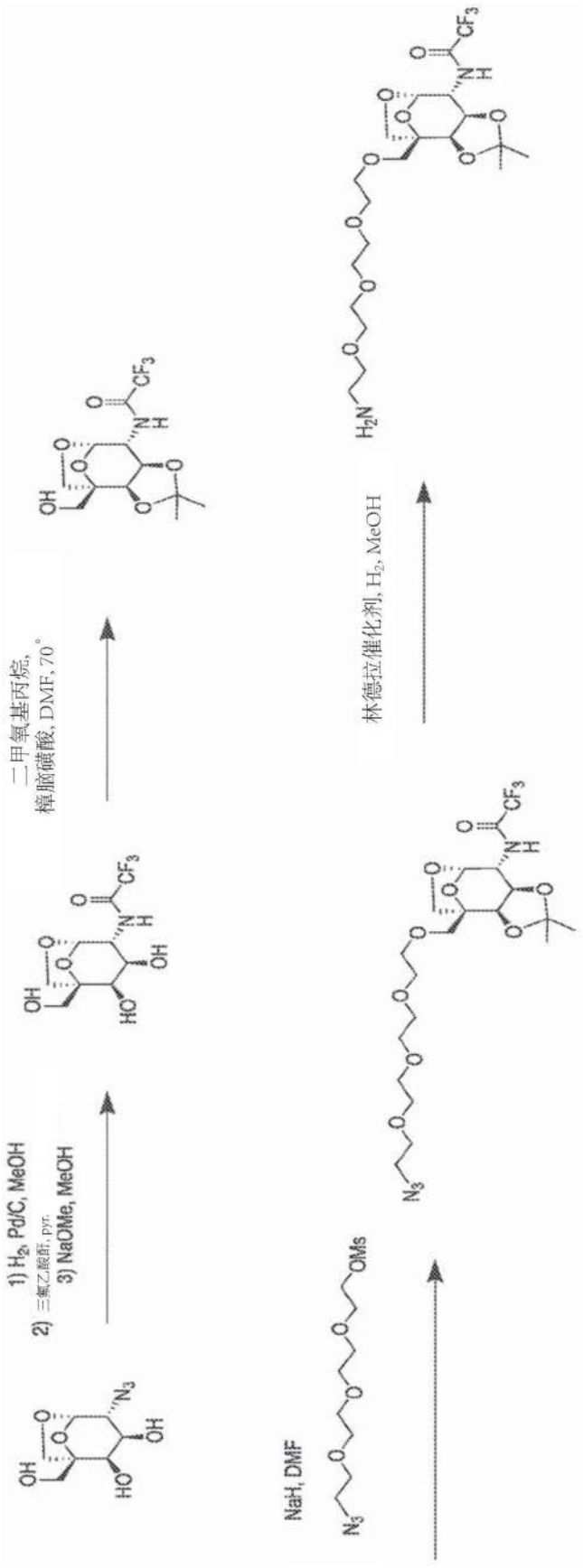

NaH, DMF
1) H2, Pd/C, MeOH
2) 三氟乙酸酯, pyr.
3) NaOMe, MeOH
二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70°
林德拉催化剂, H2, MeOH

图21

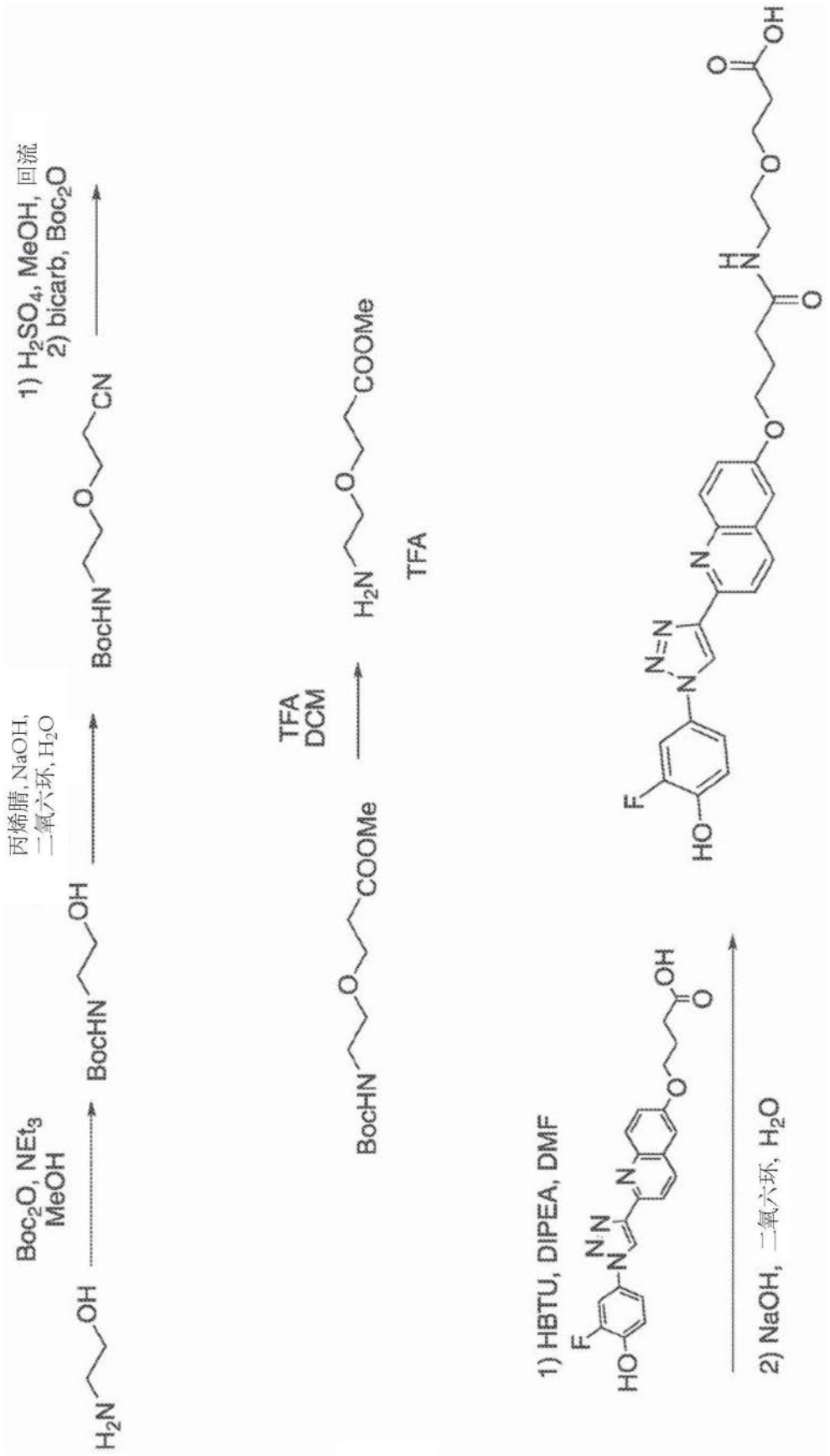

Boc2O, NEt3
MeOH
丙烯腈, NaOH,
二氧六环, H2O
1) H2SO4, MeOH, 回流
2) bicarb, Boc2O
TFA
DCM
TFA
1) HBTU, DIPEA, DMF
2) NaOH, 二氧六环, H2O

图22

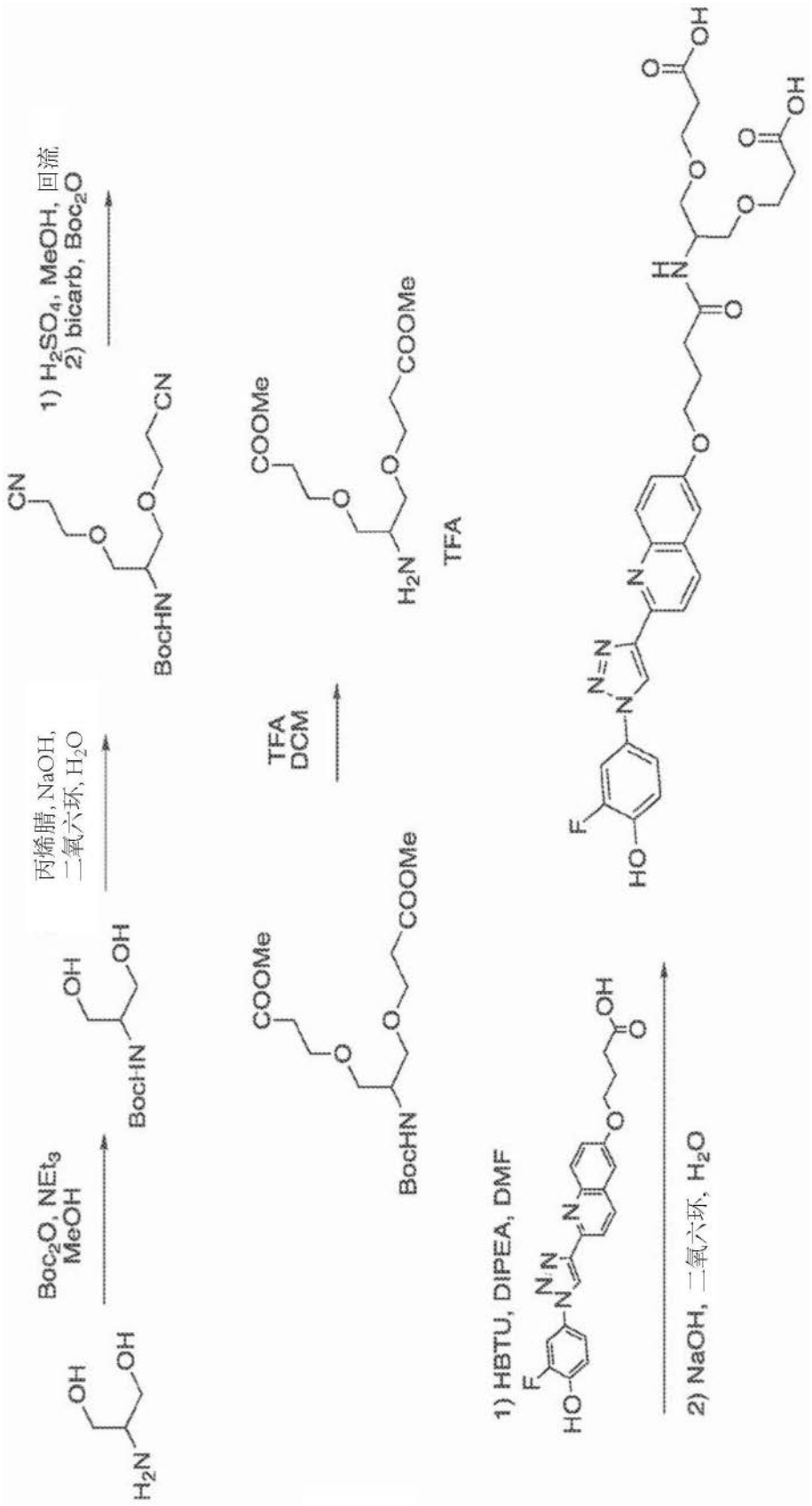

Boc2O, NEt3
MeOH
丙烯腈, NaOH,
二氧六环, H2O
1) H2SO4, MeOH, 回流
2) bicarb, Boc2O
TFA
DCM
TFA
1) HBTU, DIPEA, DMF
2) NaOH, 二氧六环, H2O

图23

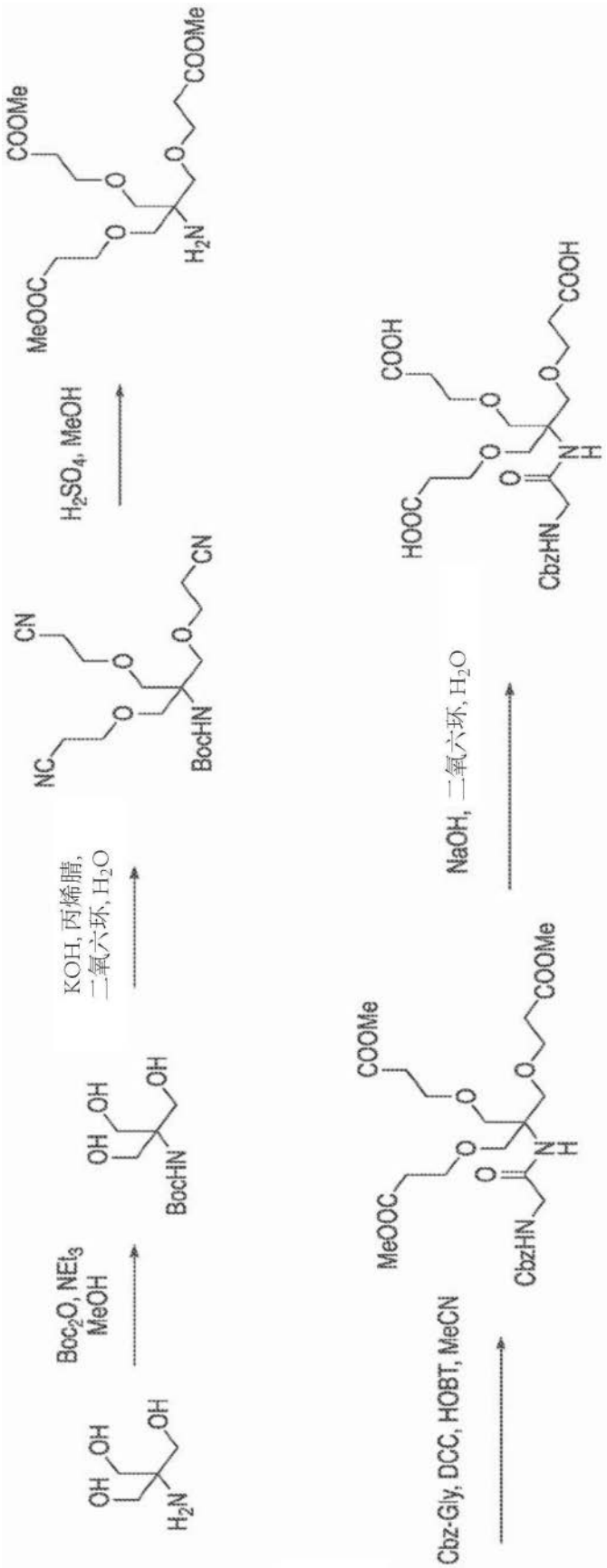

COOMe
COOMe
MeOOC
H_2N
H_2SO_4, MeOH
CN
CN
NC
BocHN
KOH, 丙烯腈, 二氧六环, H_2O
OH
OH
OH
OH
BocHN
Boc_2O, NEt_3 MeOH
OH
OH
OH
H_2N
COOH
COOH
HOOC
CbzHN
NaOH, 二氧六环, H_2O
COOMe
COOMe
MeOOC
CbzHN
Cbz-Gly, DCC, HOBT, MeCN

图24

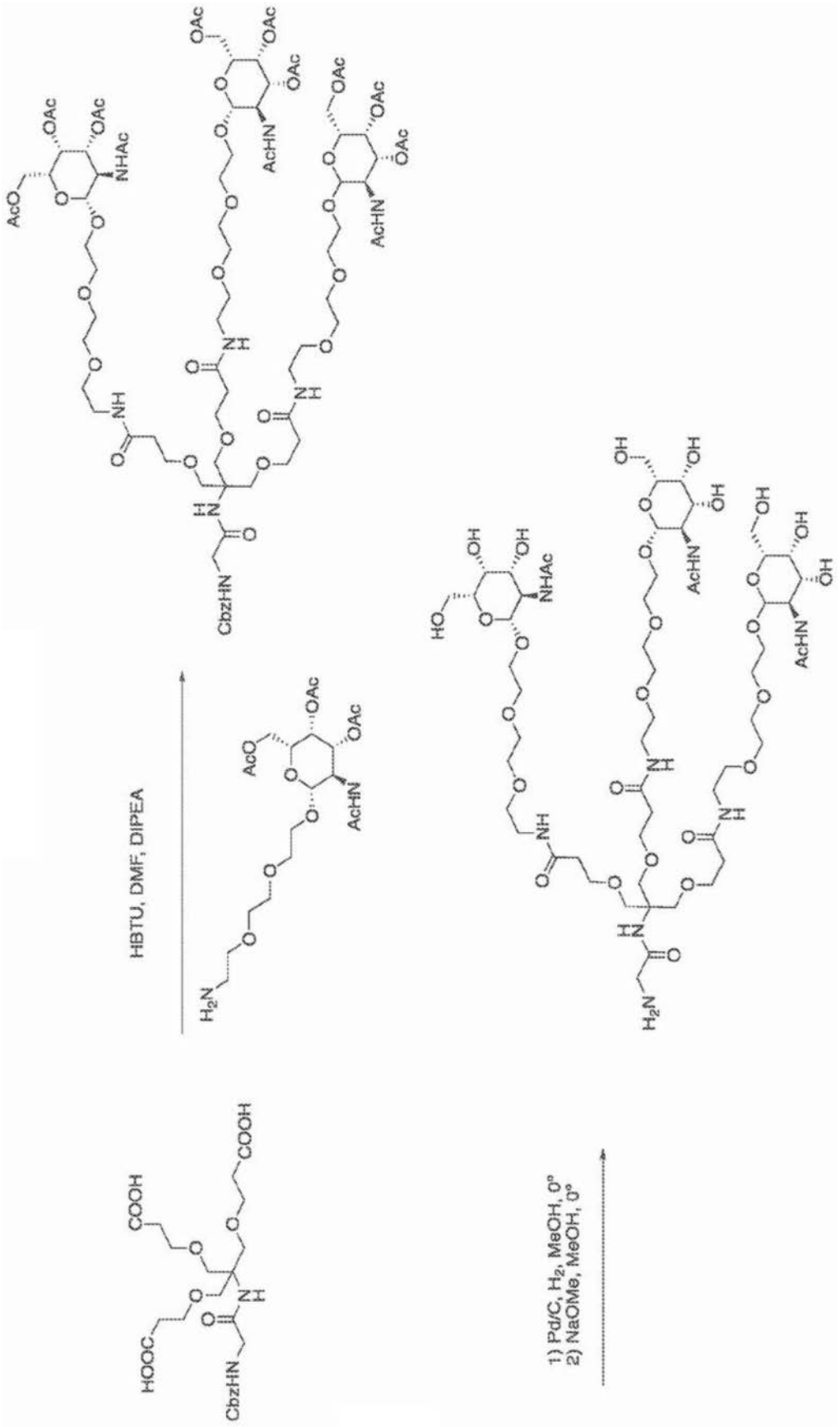


图25

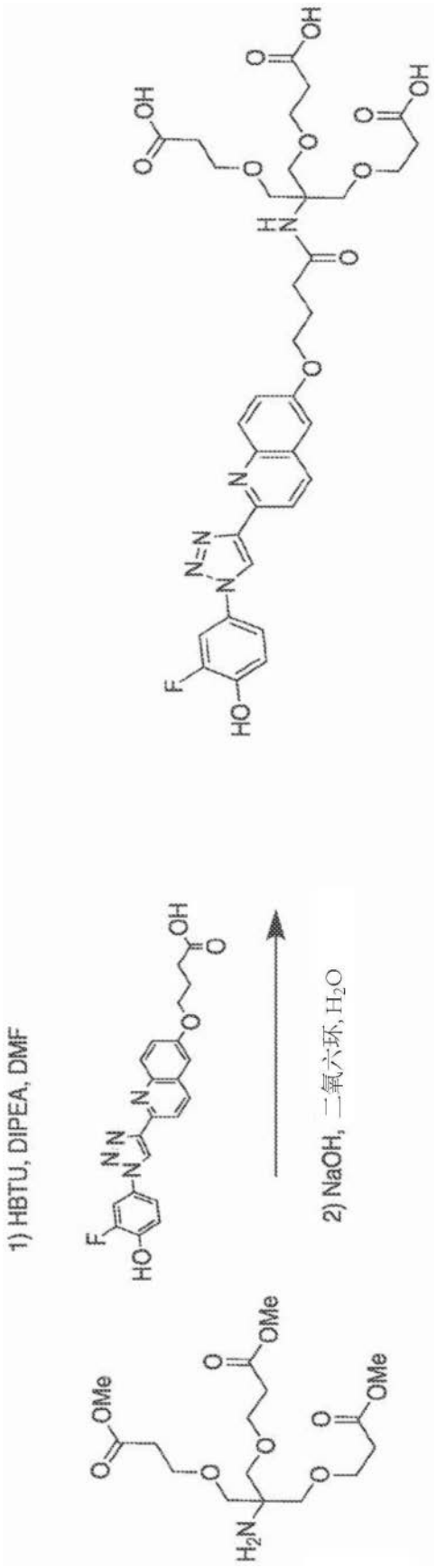


图26

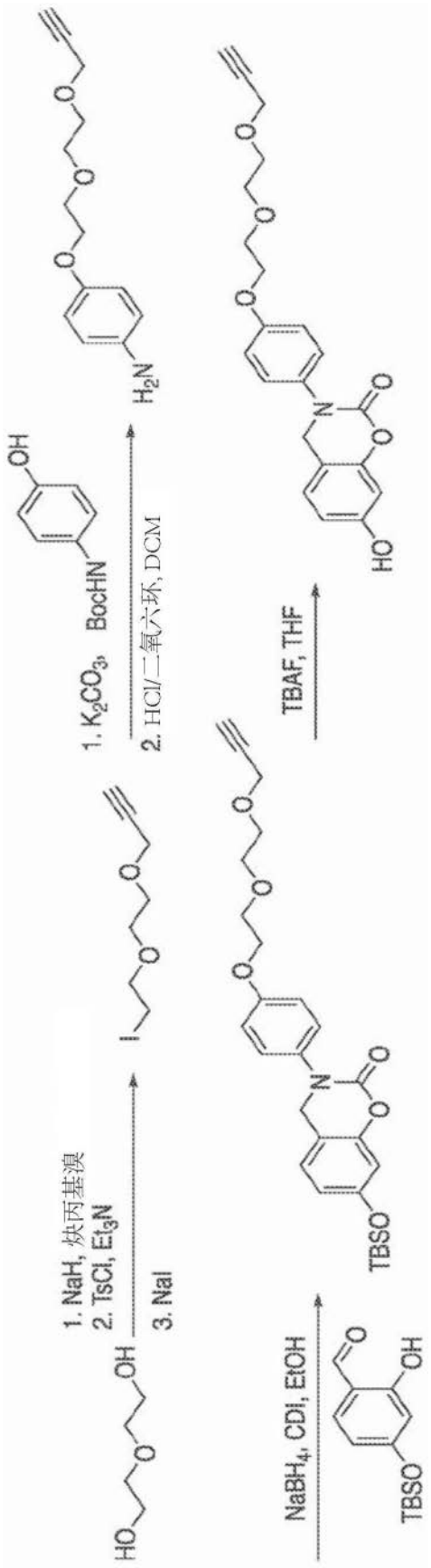

1. NaH, 炔丙基溴
2. TsCl, Et3N
3. NaI
1. K2CO3, BocHN
2. HCl/二氧六环, DCM
TBAF, THF
NaBH4, CDI, EtOH
TBSO
HO
OH
H2N
I

图27

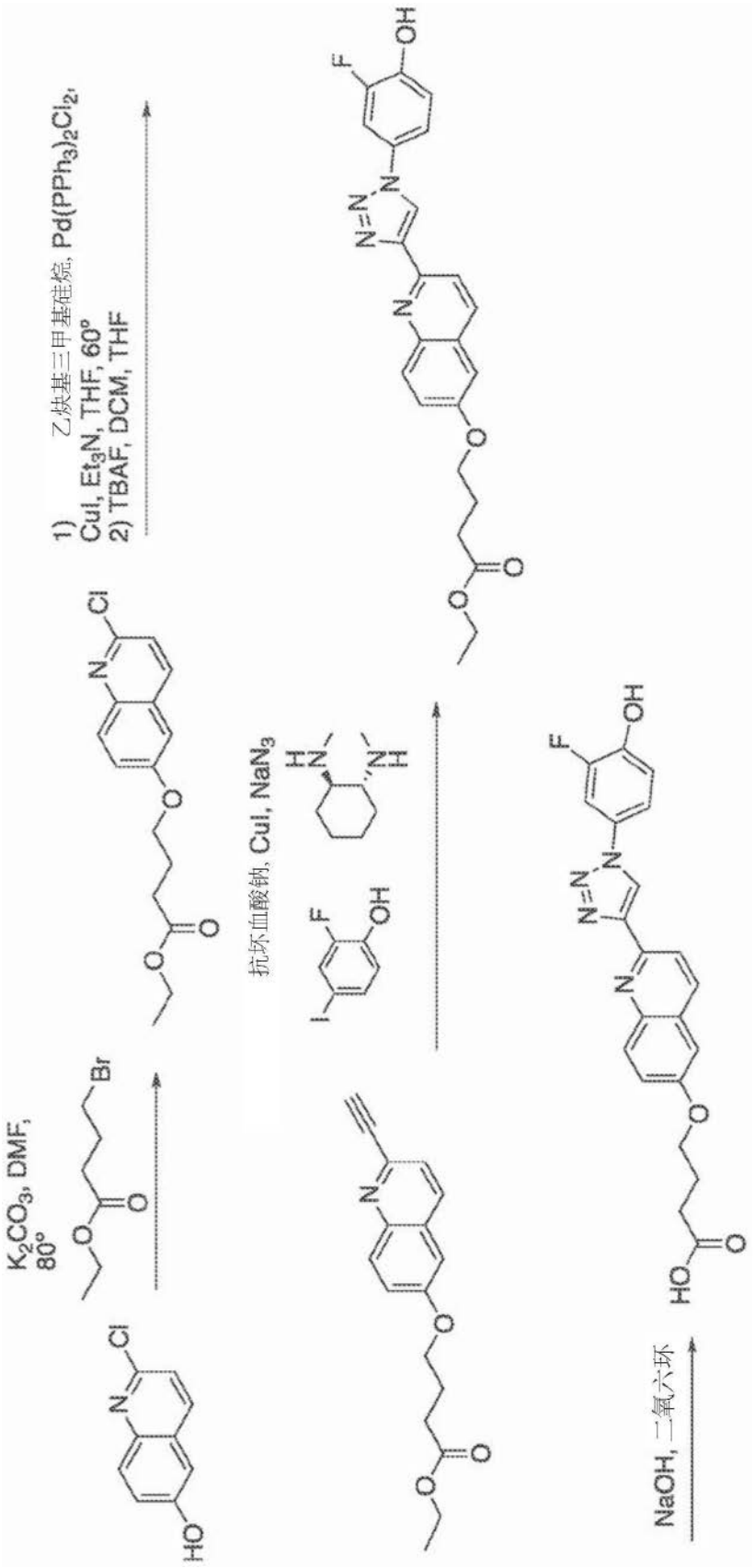

K2CO3, DMF, 80°
乙炔基三甲基硅烷, Pd(PPh3)2Cl2, CuI, Et3N, THF, 60°
2) TBAF, DCM, THF
抗坏血酸钠, CuI, NaN3
NaOH, 二氧六环

图28

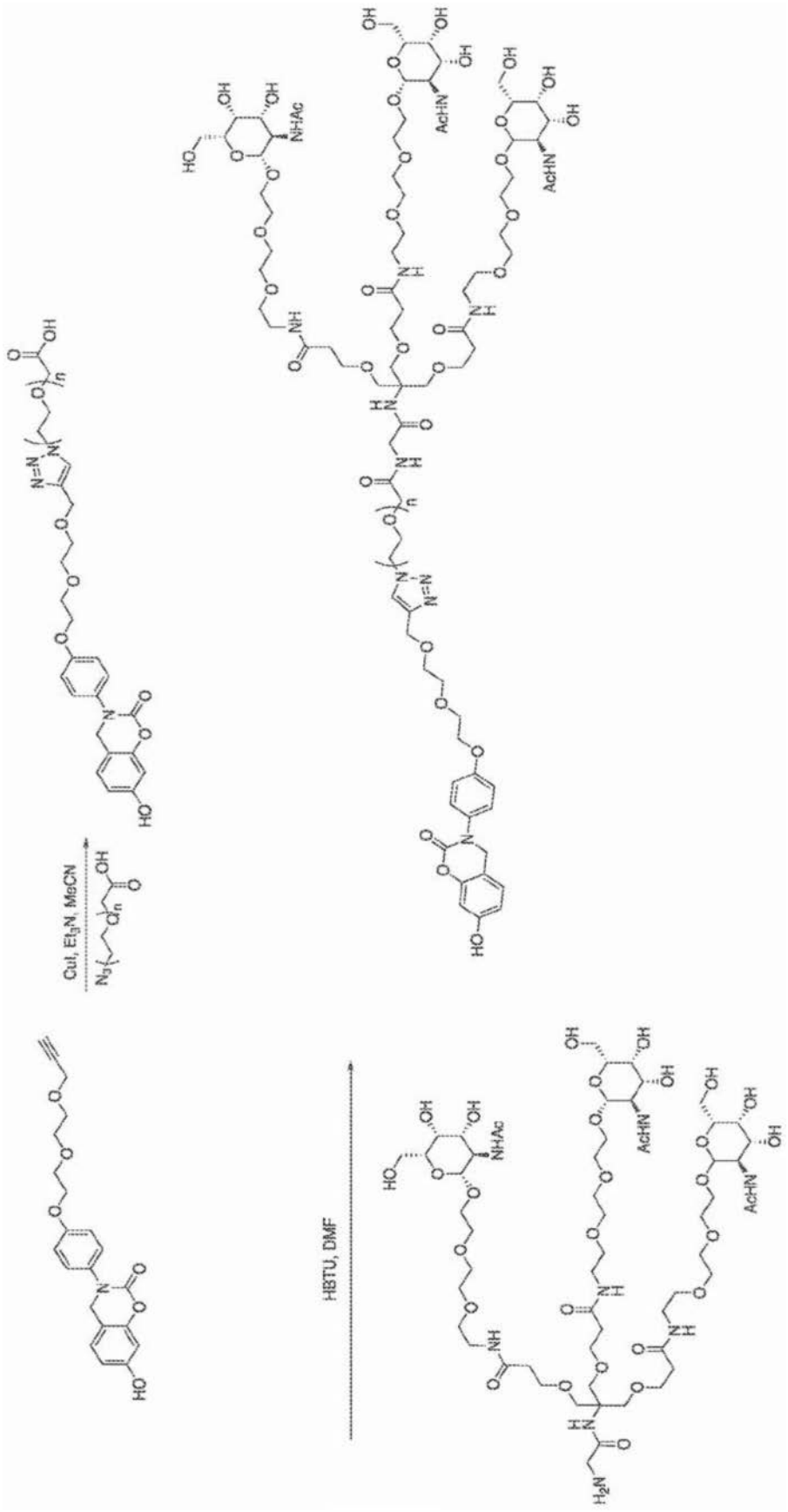


图29

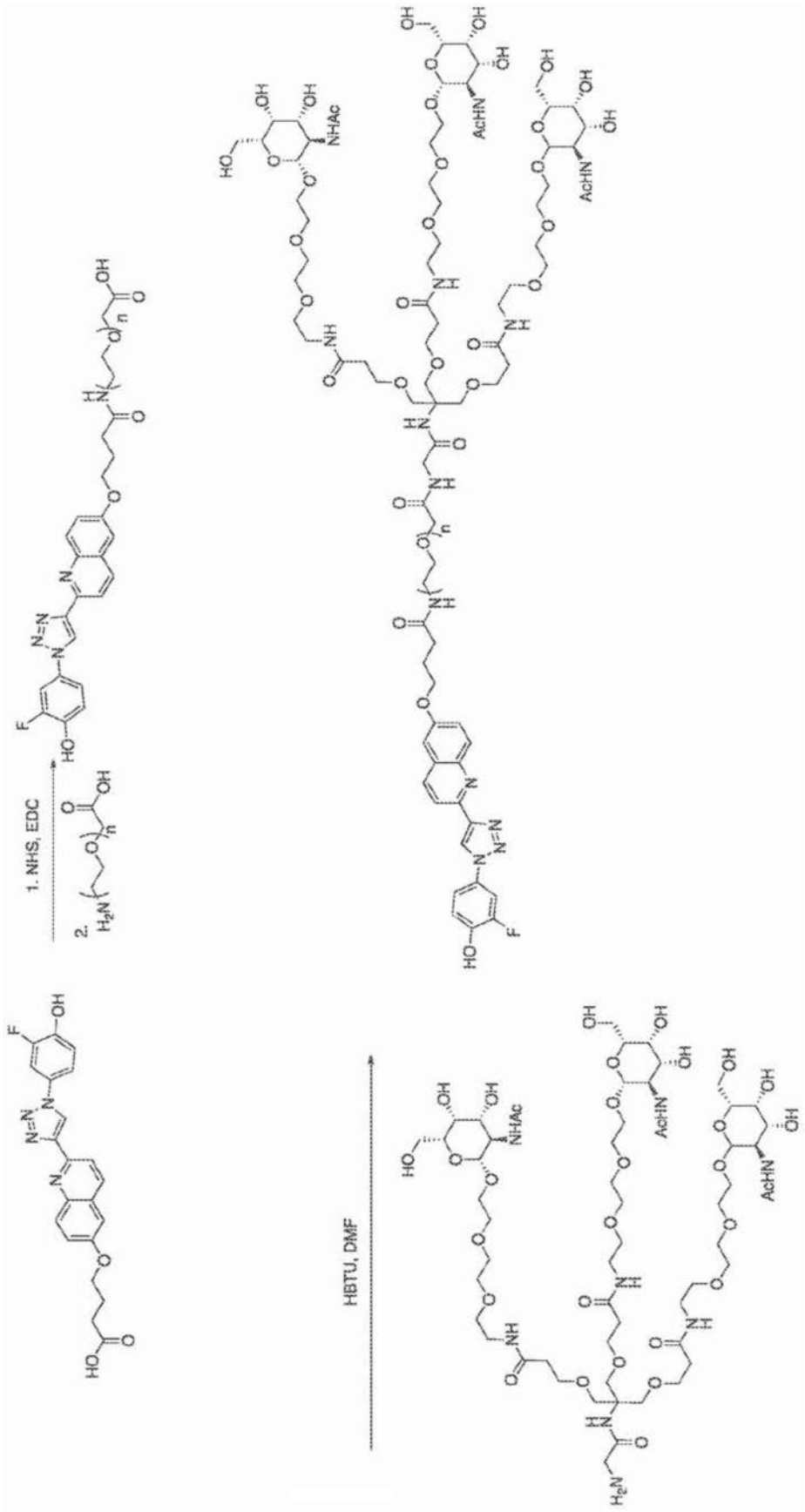


图30

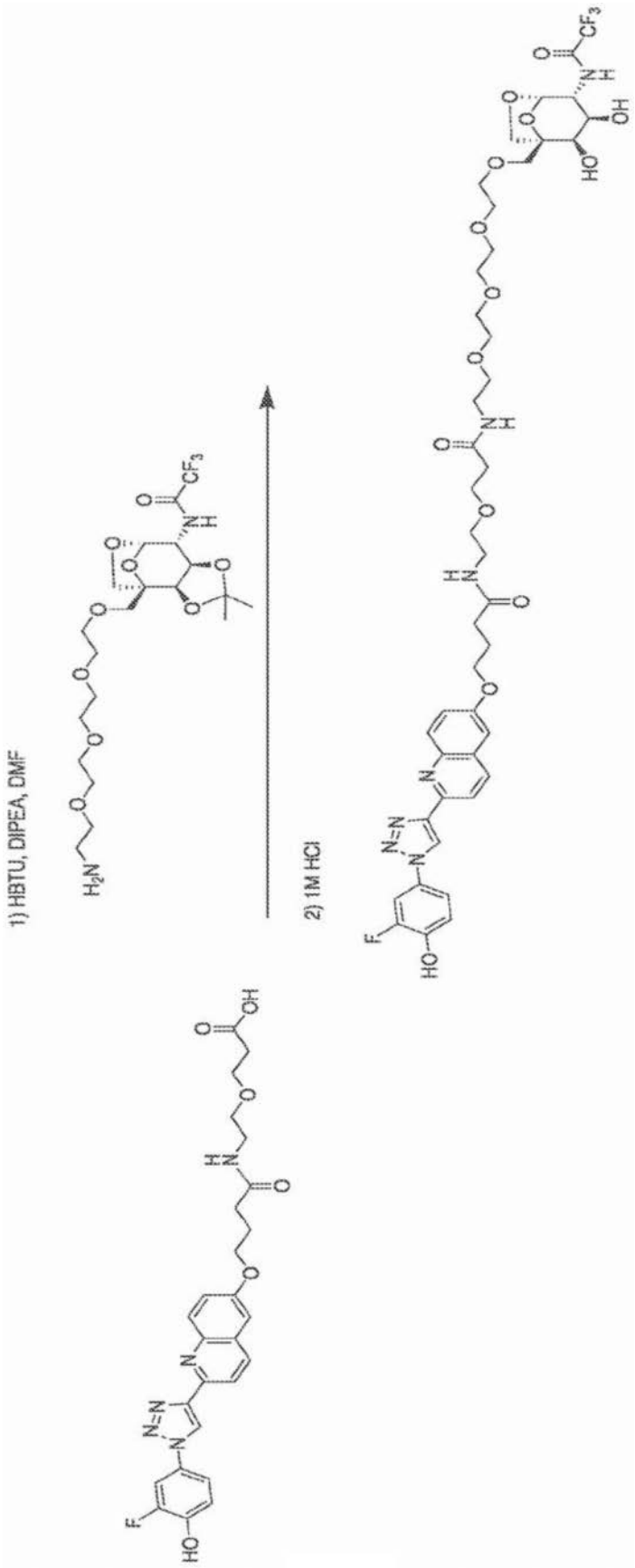


图31

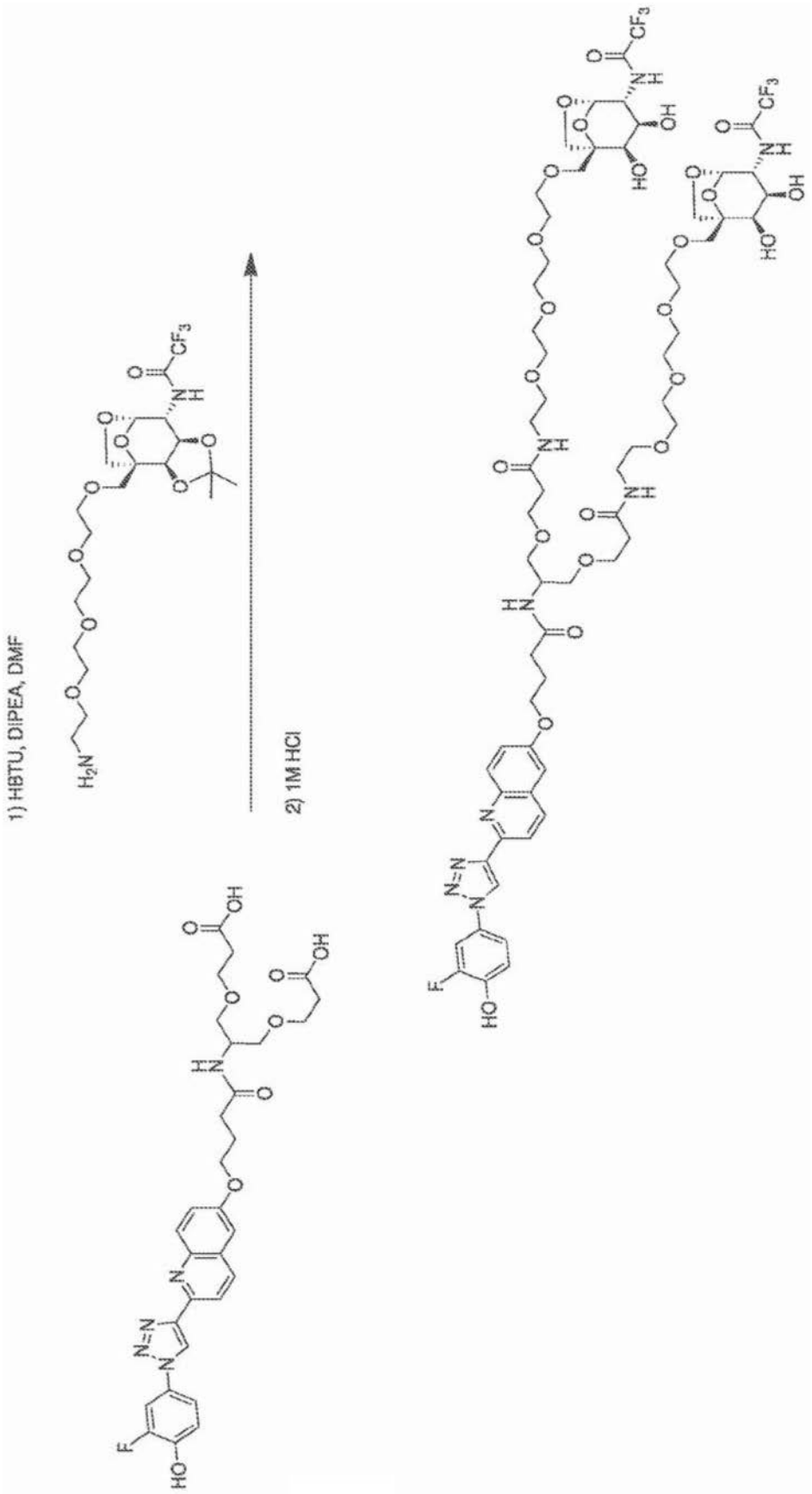


图32

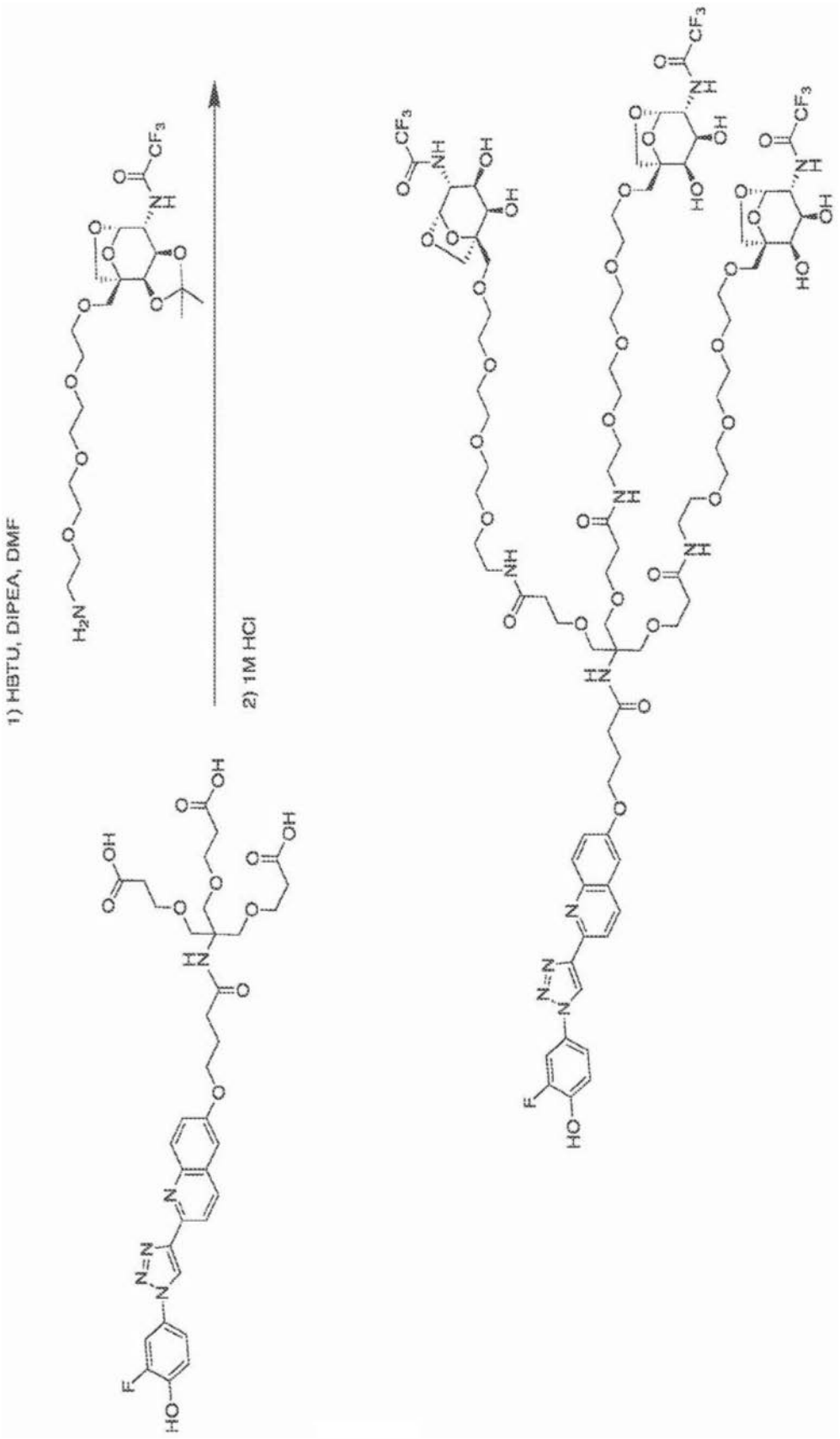


图33

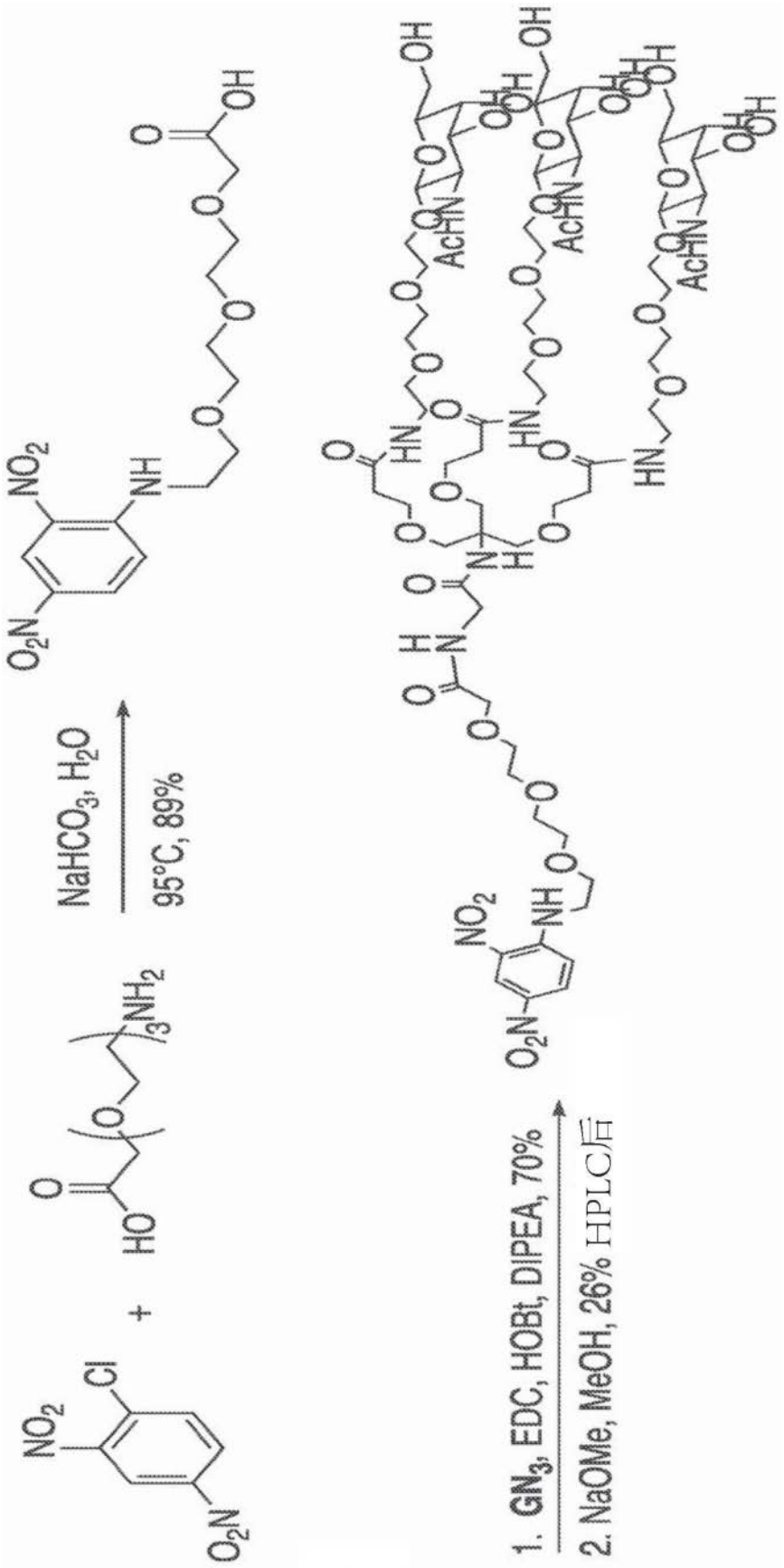


图34

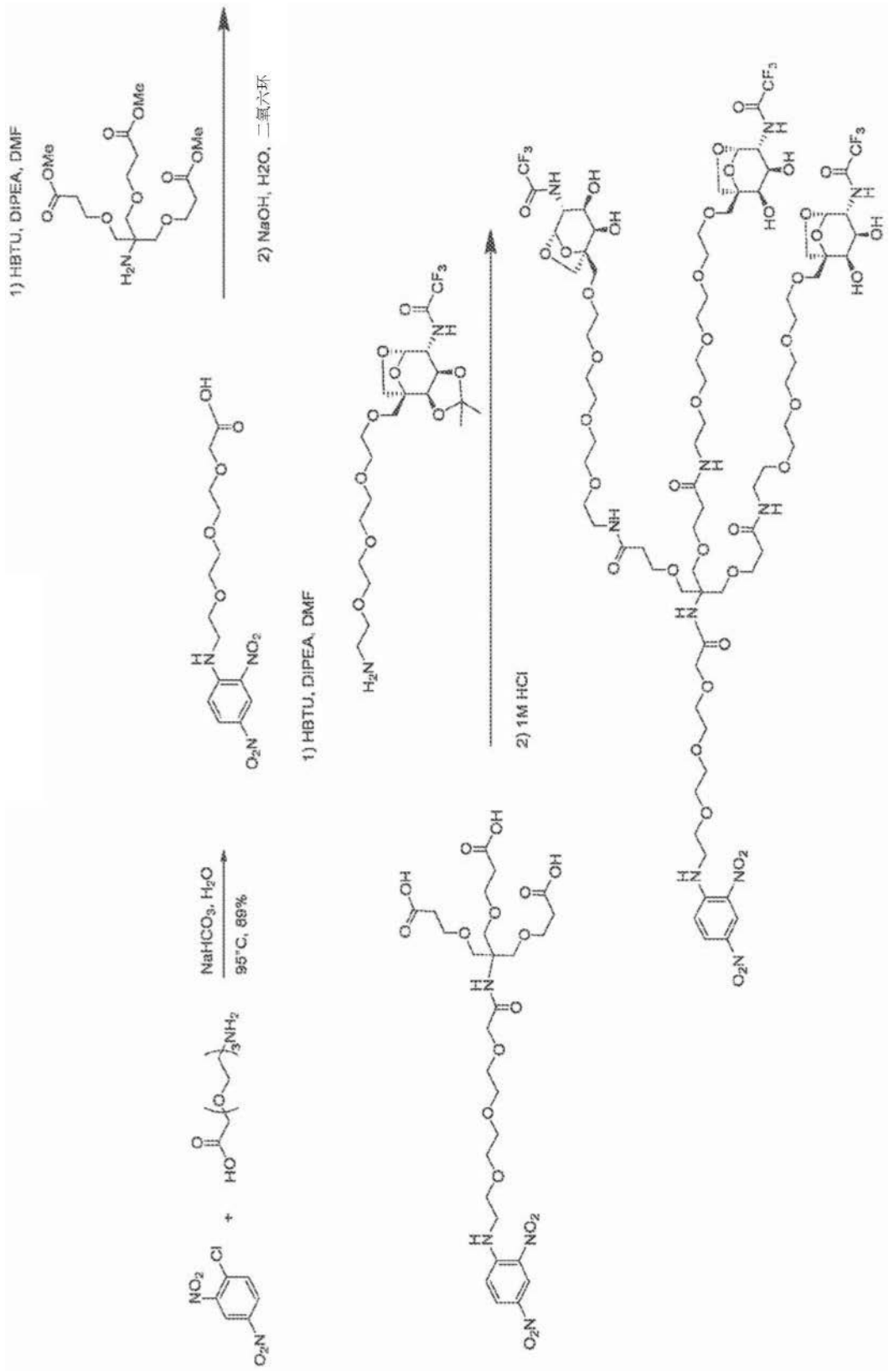

1) HBTU, DIPEA, DMF
2) NaOH, H2O, 二氧六环
NaHCO3, H2O
95°C, 69%
1) HBTU, DIPEA, DMF
2) 1M HCl

图35

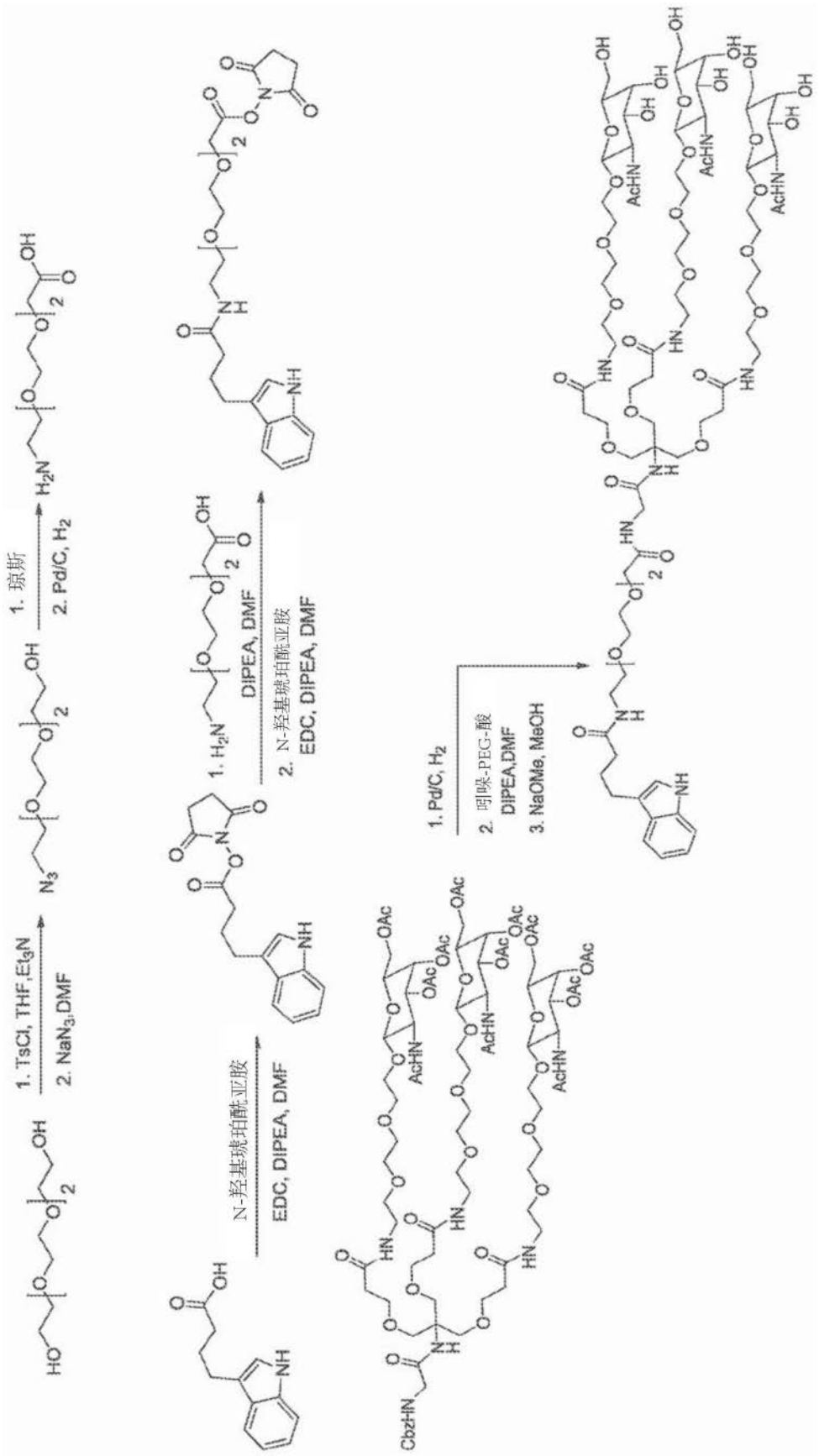

1. TsCl, THF, Et3N
2. NaN3, DMF
1. 琼斯
2. Pd/C, H2
N-羟基琥珀酰亚胺
EDC, DIPEA, DMF
1. H2N
DIPEA, DMF
2. N-羟基琥珀酰亚胺
EDC, DIPEA, DMF
1. Pd/C, H2
2. 吲哚-PEG-酸
DIPEA,DMF
3. NaOMe, MeOH

图36

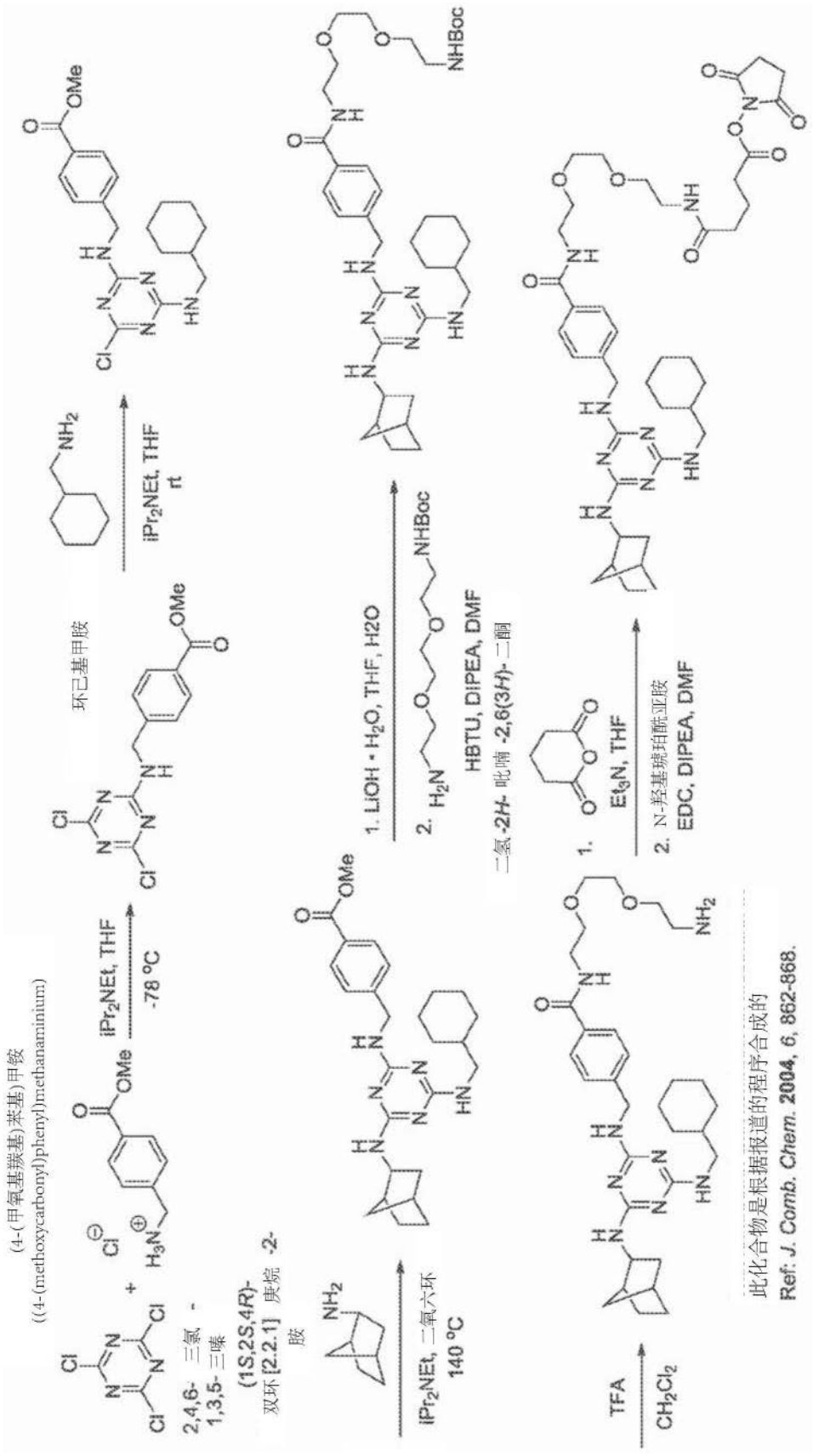

(4-(甲氧基羰基)苯基)甲铵
((4-(methoxycarbonyl)phenyl)methanaminium)
2,4,6- 三氯 -1,3,5- 三嗪
(1S,2S,4R)-双环[2.2.1] 庚烷 -2-胺
环己基甲胺
iPr2NEt, THF
-78 °C
iPr2NEt, THF
rt
iPr2NEt, 二氧六环
140 °C
1. LiOH • H2O, THF, H2O
2. H2N
HBTU, DIPEA, DMF
二氢 -2H- 吡喃 -2,6(3H)- 二酮
1.
Et3N, THF
2. N-羟基琥珀酰亚胺
EDC, DIPEA, DMF
TFA
CH2Cl2
此化合物是根据报道的程序合成的
Ref: J. Comb. Chem. 2004, 6, 862-868.

图37

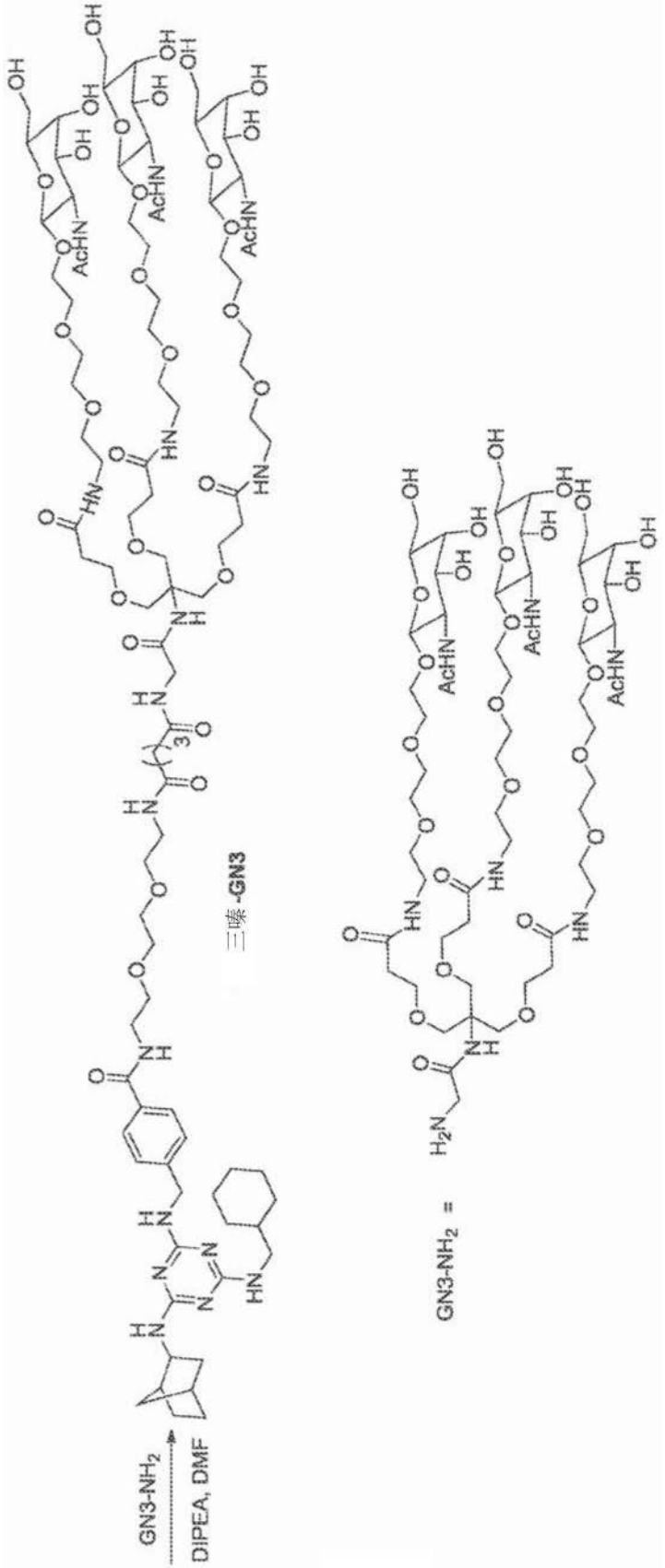


图37(续)

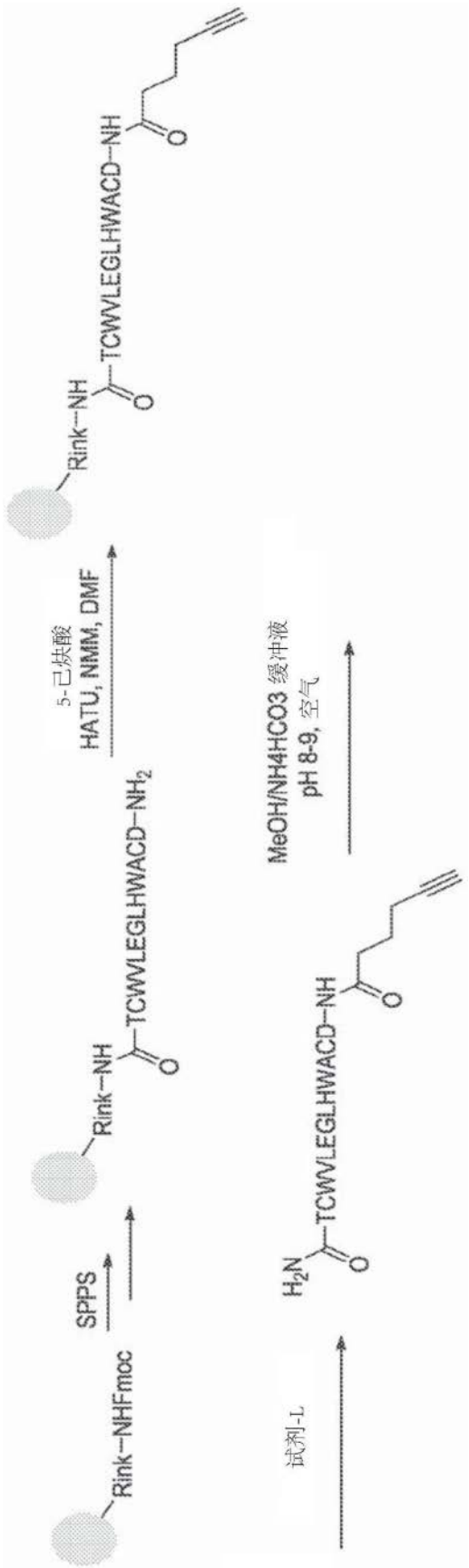

Rink—NHFmoc
SPPS
Rink—NH
TCWVLEGLHWACD—NH2
5-己炔酸
HATU, NMM, DMF
Rink—NH
TCWVLEGLHWACD—NH
试剂-L
H2N
TCWVLEGLHWACD—NH
MeOH/NH4HCO3 缓冲液
pH 8-9, 空气

图38

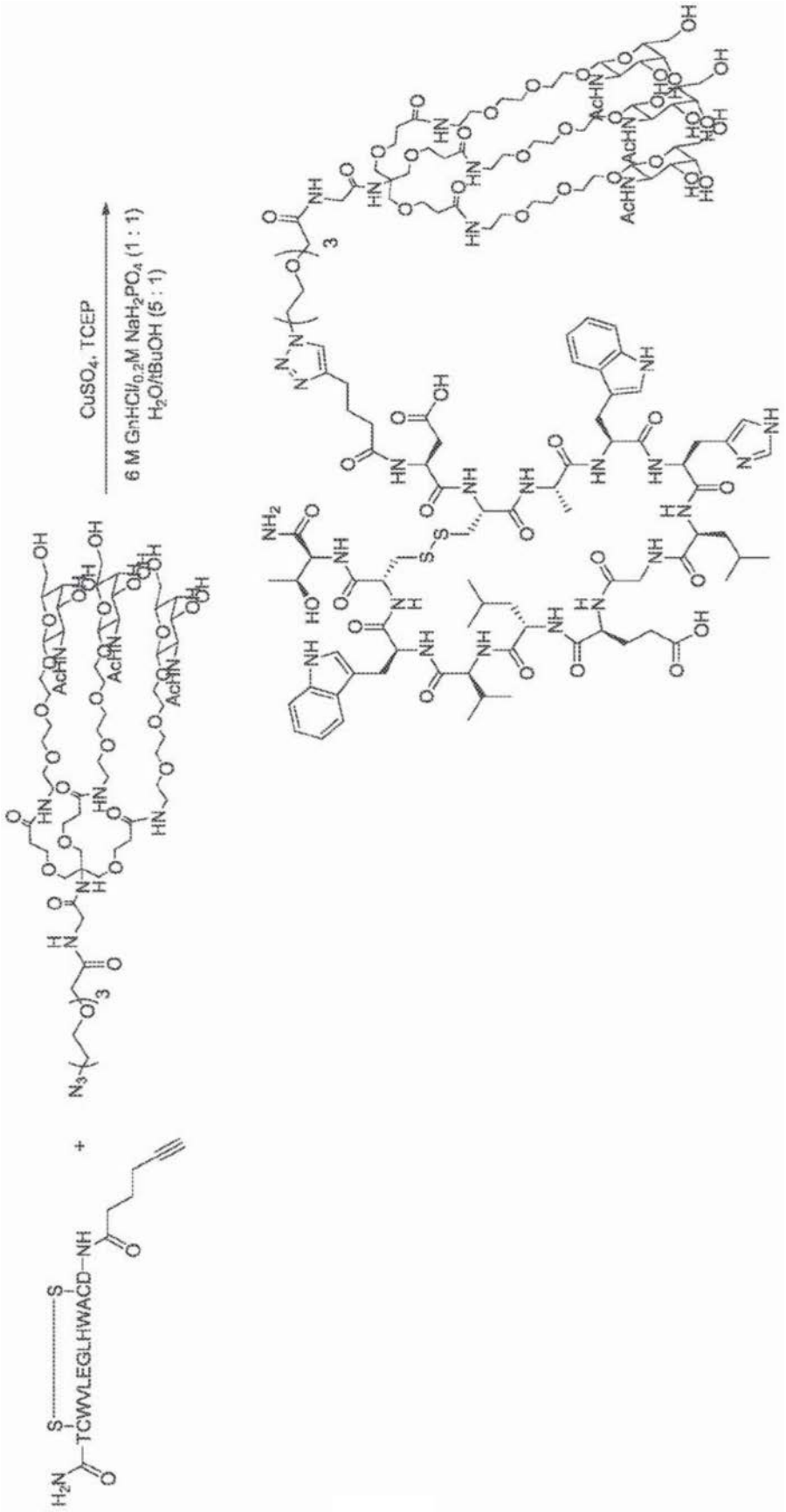

CuSO4, TCEP
6 M GnHCl/0.2M NaH2PO4 (1 : 1)
H2O/tBuOH (5 : 1)
TCWVLEGLHWACD

图38(续)

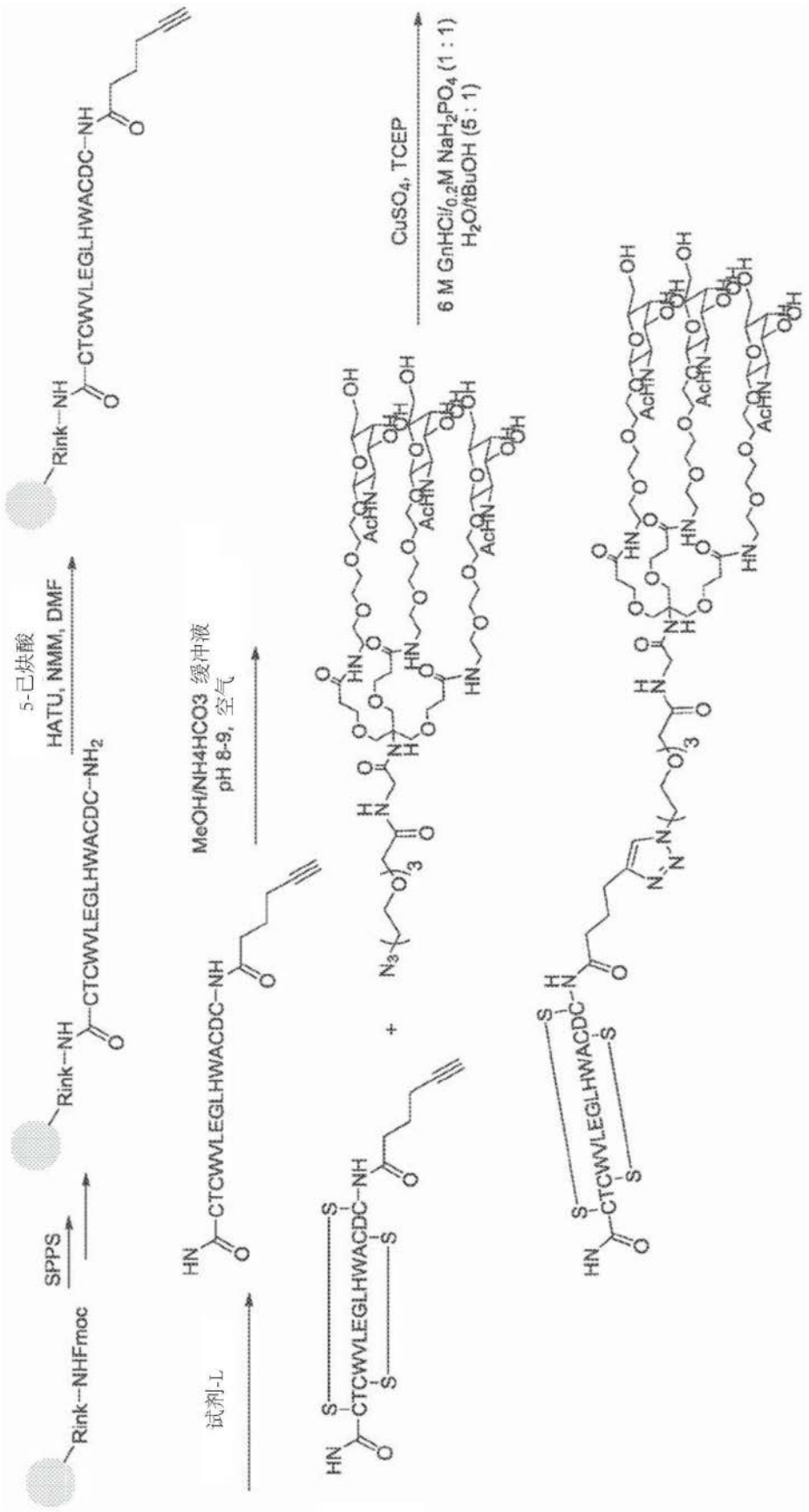

Rink—NHFmoc
SPPS
Rink—NH
CTCWVLEGLHWACDC—NH2
5-己炔酸
HATU, NMM, DMF
试剂-L
MeOH/NH4HCO3 缓冲液
pH 8-9, 空气
CuSO4, TCEP
6 M GnHCl/0.2M NaH2PO4 (1 : 1)
H2O/tBuOH (5 : 1)

图39

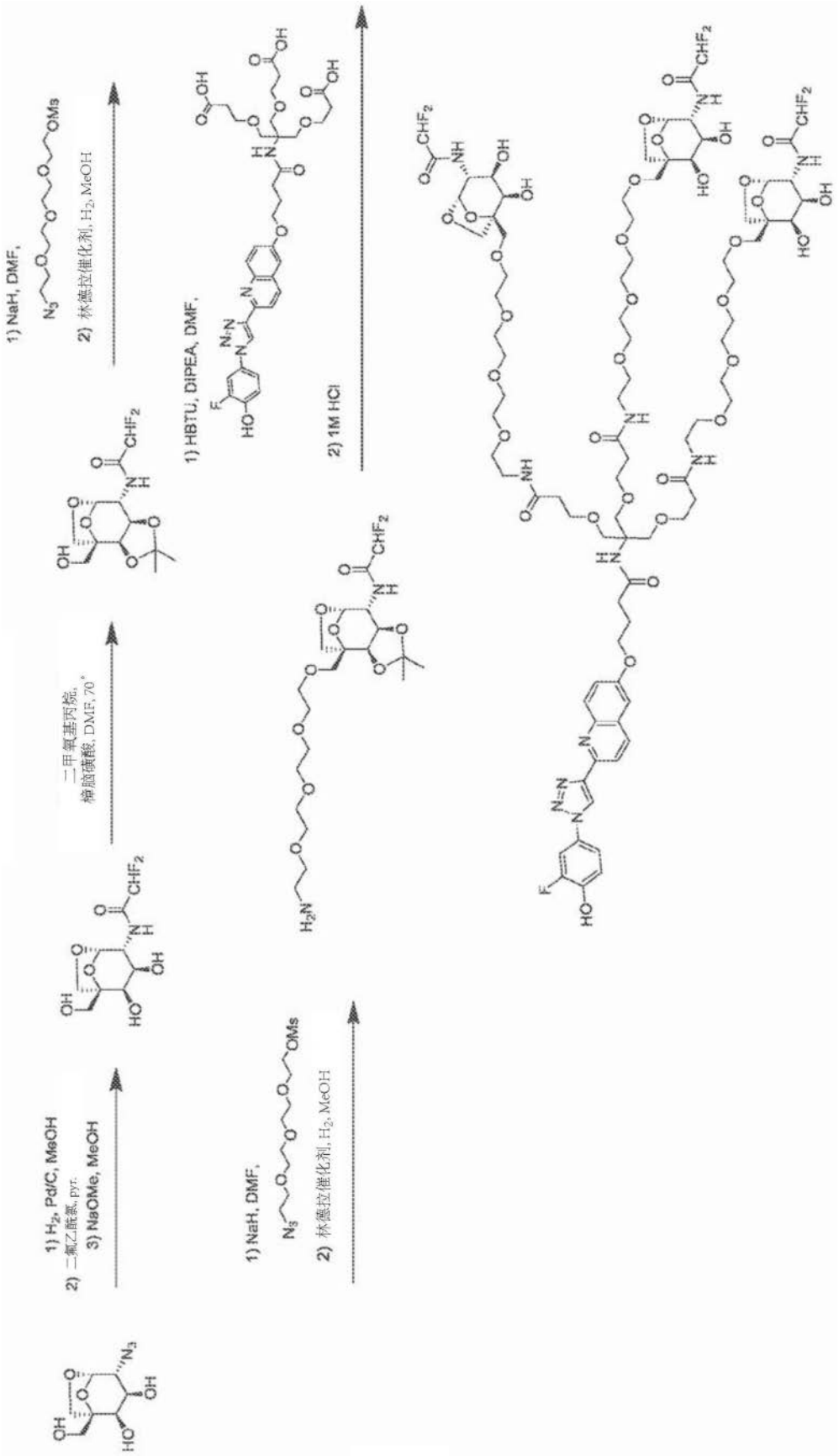

1) NaH, DMF,
2) 林德拉催化剂, H_2, MeOH
1) HBTU, DIPEA, DMF,
2) 1M HCl
二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70 °
1) H_2, Pd/C, MeOH
2) 二氟乙酰氯, pyr.
3) NaOMe, MeOH
1) NaH, DMF,
2) 林德拉催化剂, H_2, MeOH

图40

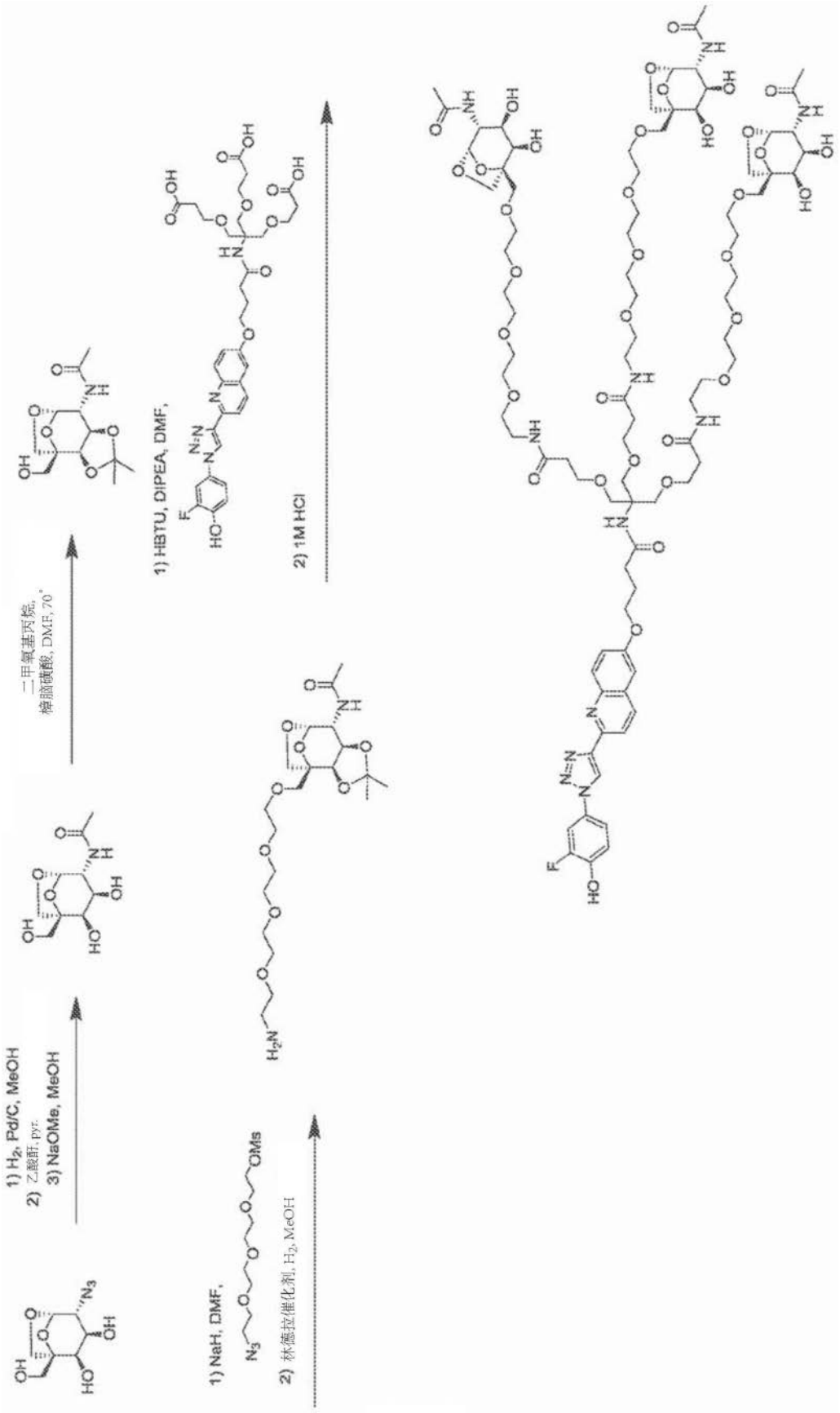

1) H_2, Pd/C, MeOH
2) 乙酸酐, pyr.
3) NaOMe, MeOH
1) NaH, DMF,
2) 林德拉催化剂, H_2, MeOH
二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70°
1) HBTU, DIPEA, DMF;
2) 1M HCl

图41

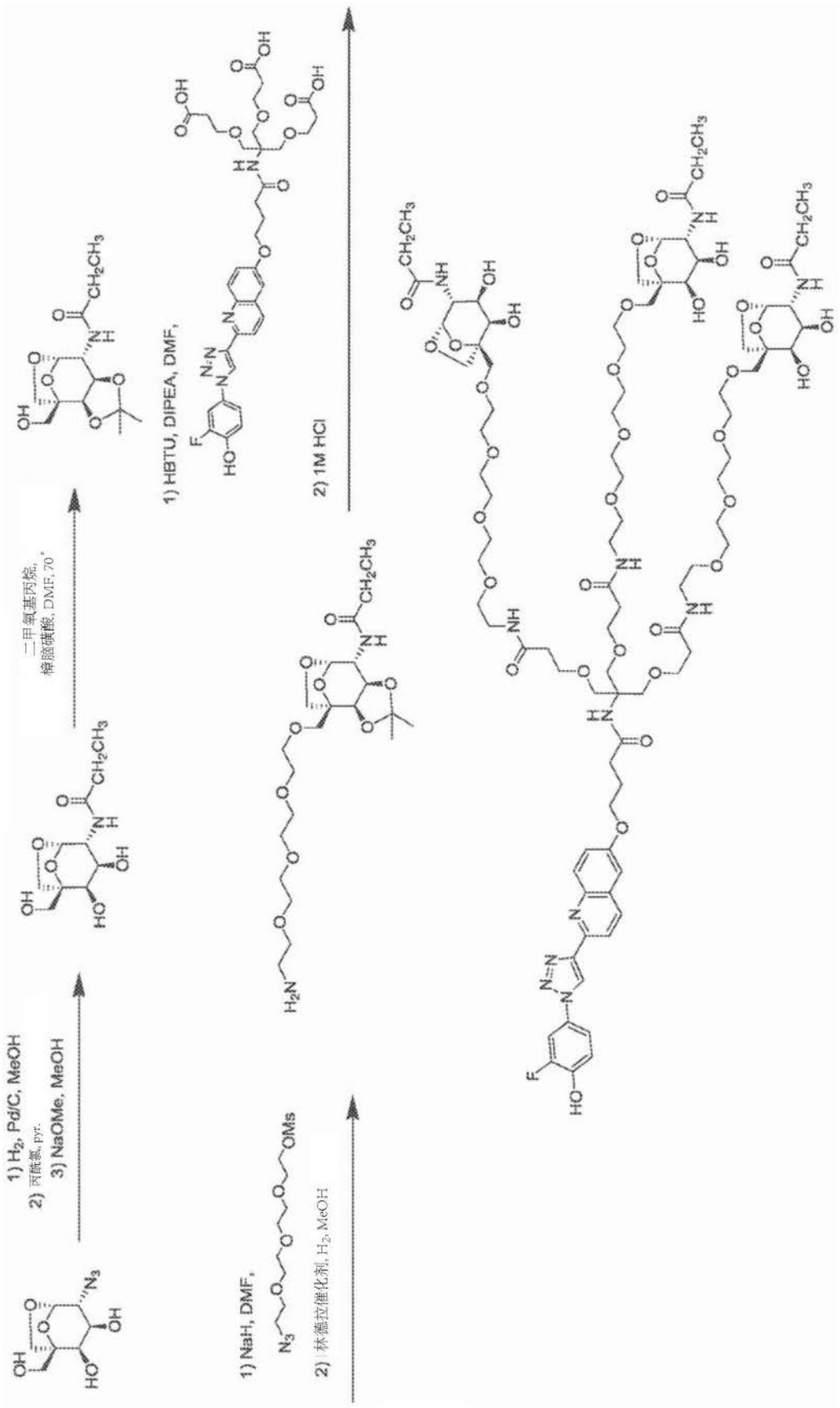

1) H_2, Pd/C, MeOH
2) 丙酰氯, pyr.
3) NaOMe, MeOH
二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70°
1) NaH, DMF,
2) 林德拉催化剂, H_2, MeOH
1) HBTU, DIPEA, DMF,
2) 1M HCl

图42

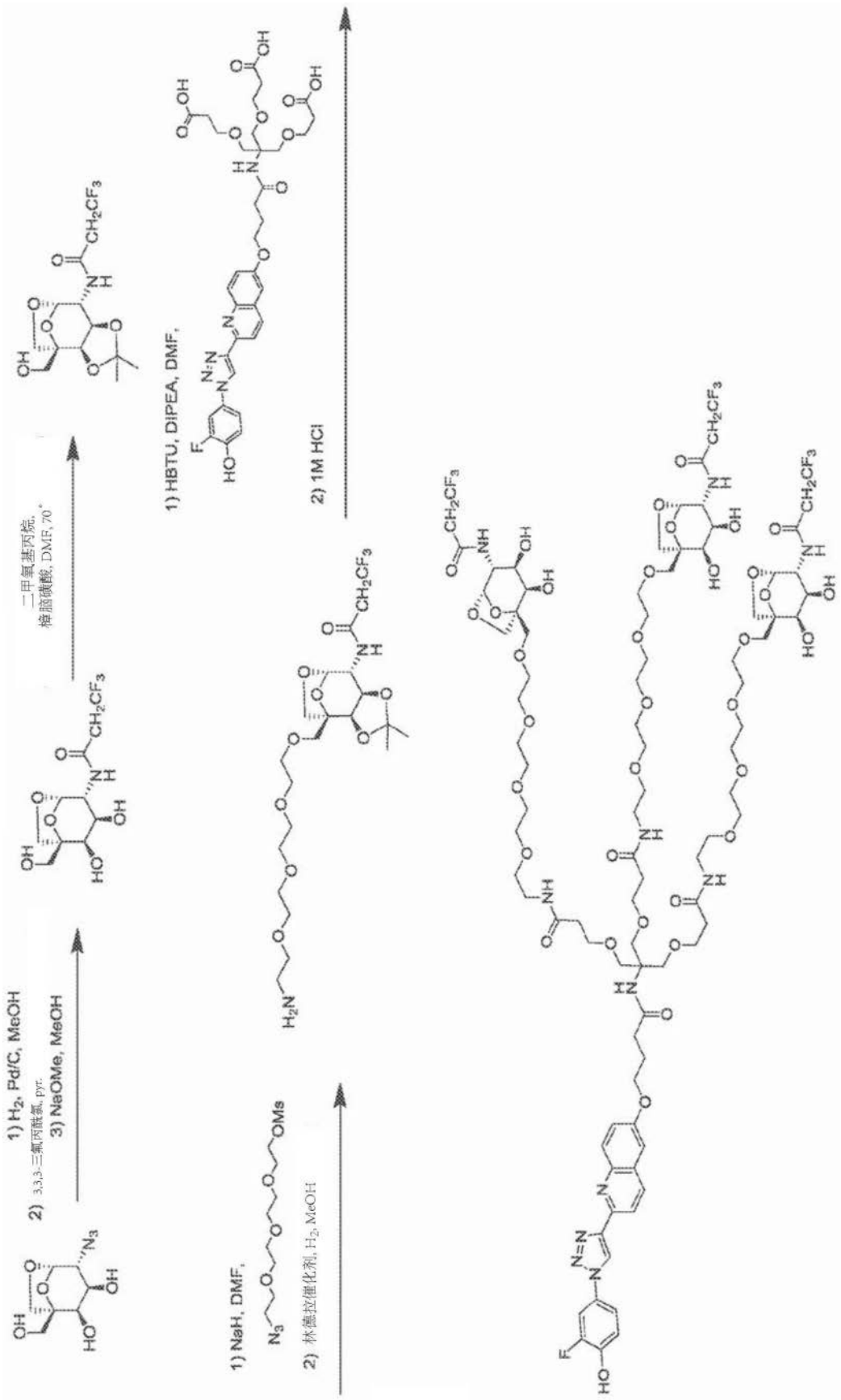

1) H2, Pd/C, MeOH
2) 3,3,3-三氟丙酰氯, pyr.
3) NaOMe, MeOH
二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70 °
1) HBTU, DIPEA, DMF,
2) 1M HCl
1) NaH, DMF,
2) 林德拉催化剂, H2, MeOH

图43

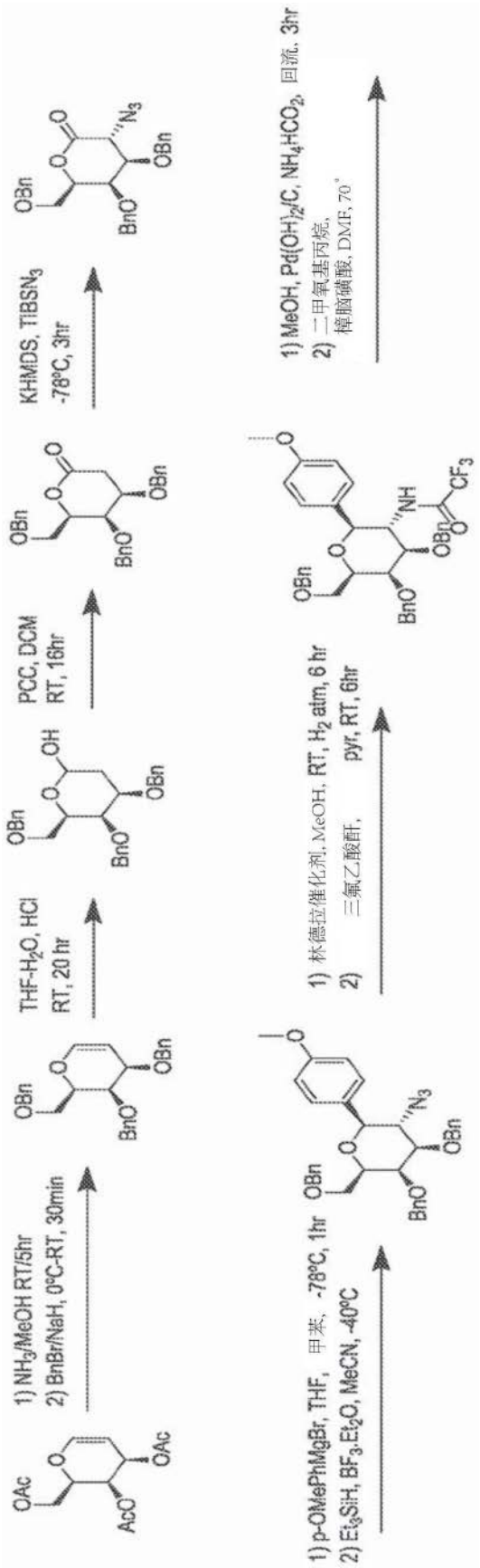

1) NH3/MeOH RT/5hr
2) BnBr/NaH, 0°C-RT, 30min
THF-H2O, HCl
RT, 20 hr
PCC, DCM
RT, 16hr
KHMDS, TIBSN3
-78°C, 3hr
1) MeOH, Pd(OH)2/C, NH4HCO2, 回流, 3hr
2) 二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70°
1) p-OMePhMgBr, THF, 甲苯, -78°C, 1hr
2) Et3SiH, BF3.Et2O, MeCN, -40°C
1) 林德拉催化剂, MeOH, RT, H2 atm, 6 hr
2) 三氟乙酸酐, pyr, RT, 6hr

图44

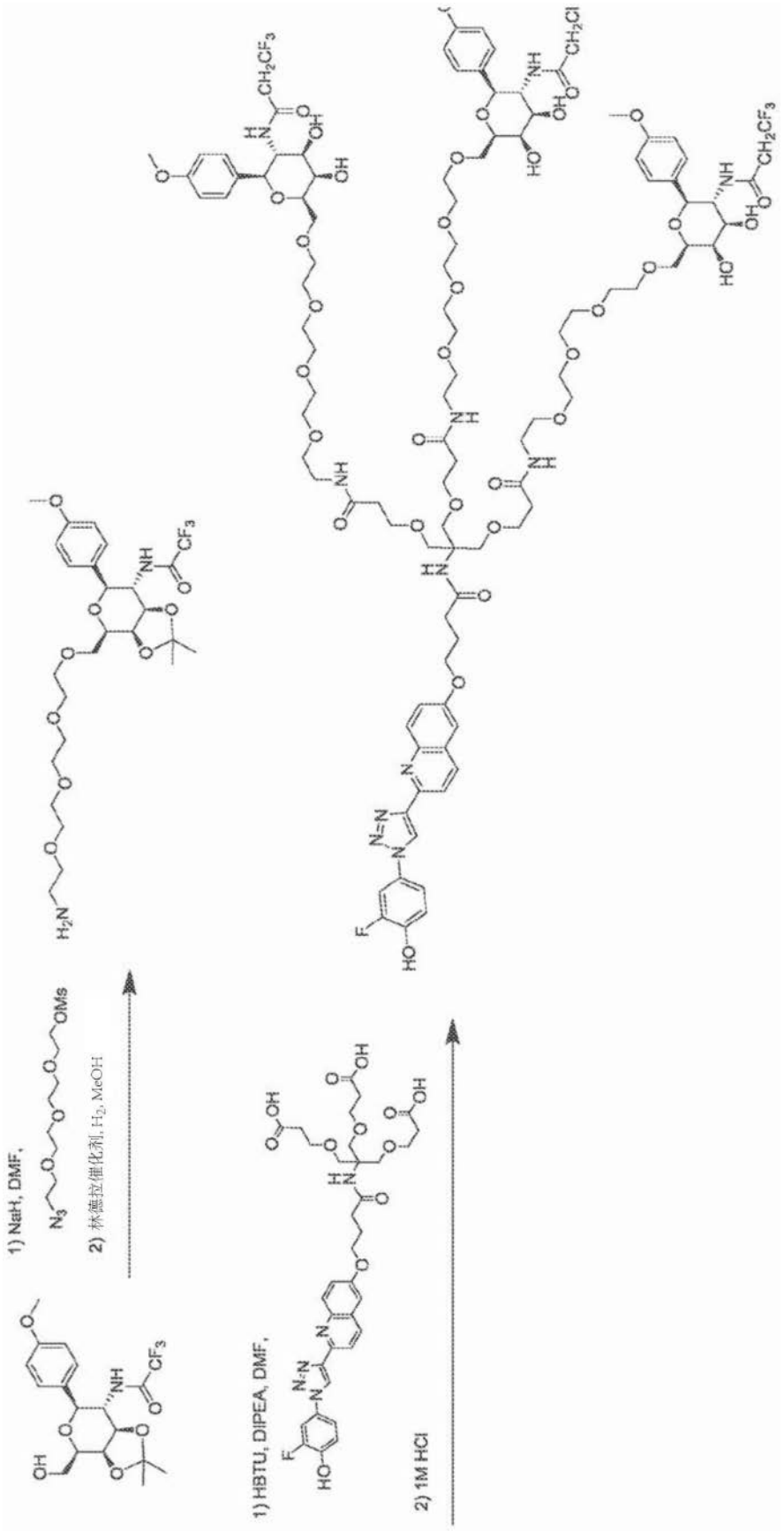


图44(续)

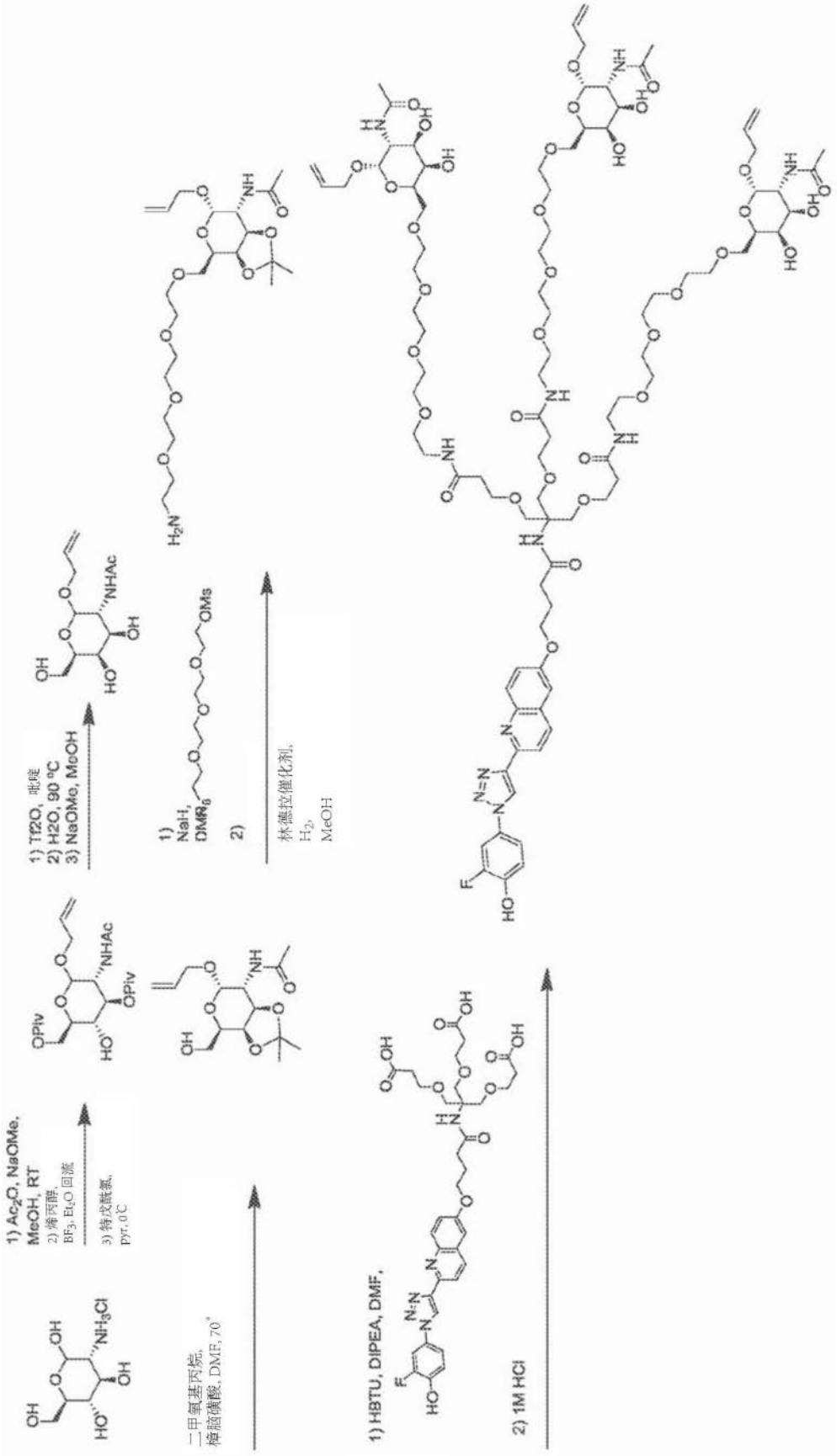

1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0℃
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
1) NaH, DMF
2)
林德拉催化剂, H2, MeOH
1) HBTU, DIPEA, DMF,
2) 1M HCl

图45

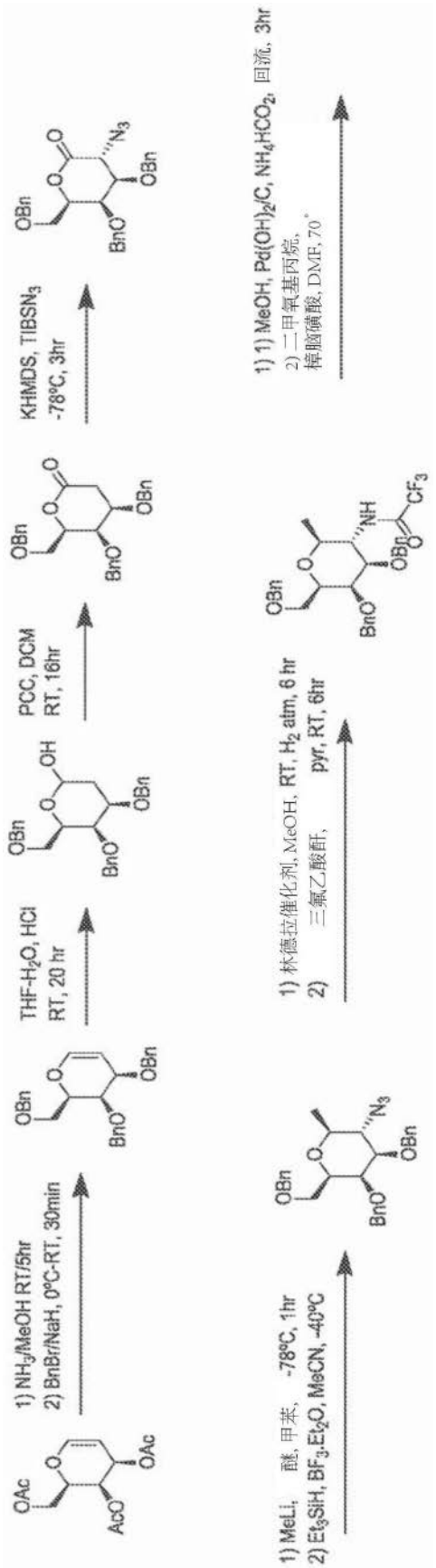

1) NH3/MeOH RT/5hr
2) BnBr/NaH, 0°C-RT, 30min
THF-H2O, HCl
RT, 20 hr
PCC, DCM
RT, 16hr
KHMDS, TIBSN3
-78°C, 3hr
1) 1) MeOH, Pd(OH)2/C, NH4HCO2, 回流, 3hr
2) 二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70°
1) 林德拉催化剂, MeOH, RT, H2 atm, 6 hr
2) 三氟乙酸酐, pyr, RT, 6hr
1) MeLi, 醚, 甲苯, -78°C, 1hr
2) Et3SiH, BF3·Et2O, MeCN, -40°C

图46

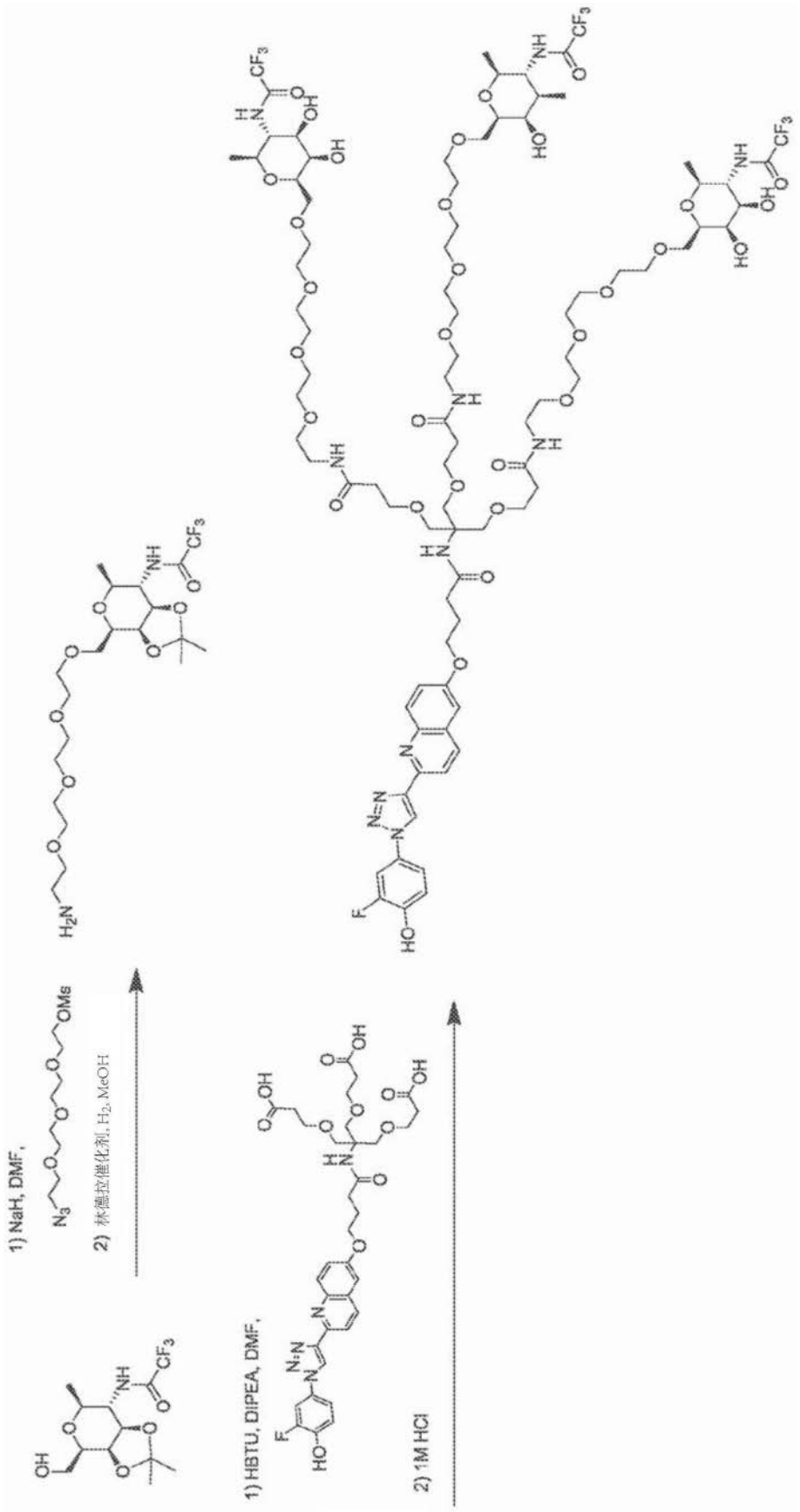


图46(续)

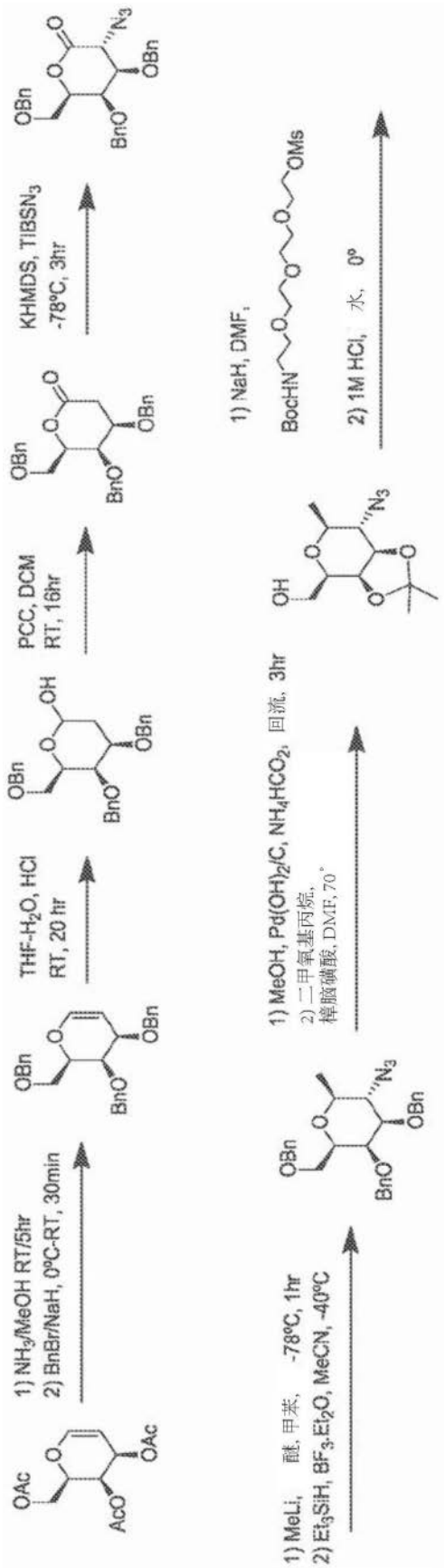

1) NH3/MeOH RT/5hr
2) BnBr/NaH, 0°C-RT, 30min
THF-H2O, HCl
RT, 20 hr
PCC, DCM
RT, 16hr
KHMDS, TIBSN3
-78°C, 3hr
1) MeLi, 醚, 甲苯, -78°C, 1hr
2) Et3SiH, BF3.Et2O, MeCN, -40°C
1) MeOH, Pd(OH)2/C, NH4HCO2, 回流, 3hr
2) 二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70°
1) NaH, DMF,
2) 1M HCl, 水, 0°
OAc
AcO
OBn
BnO
OH
OMs
BocHN
N3

图47

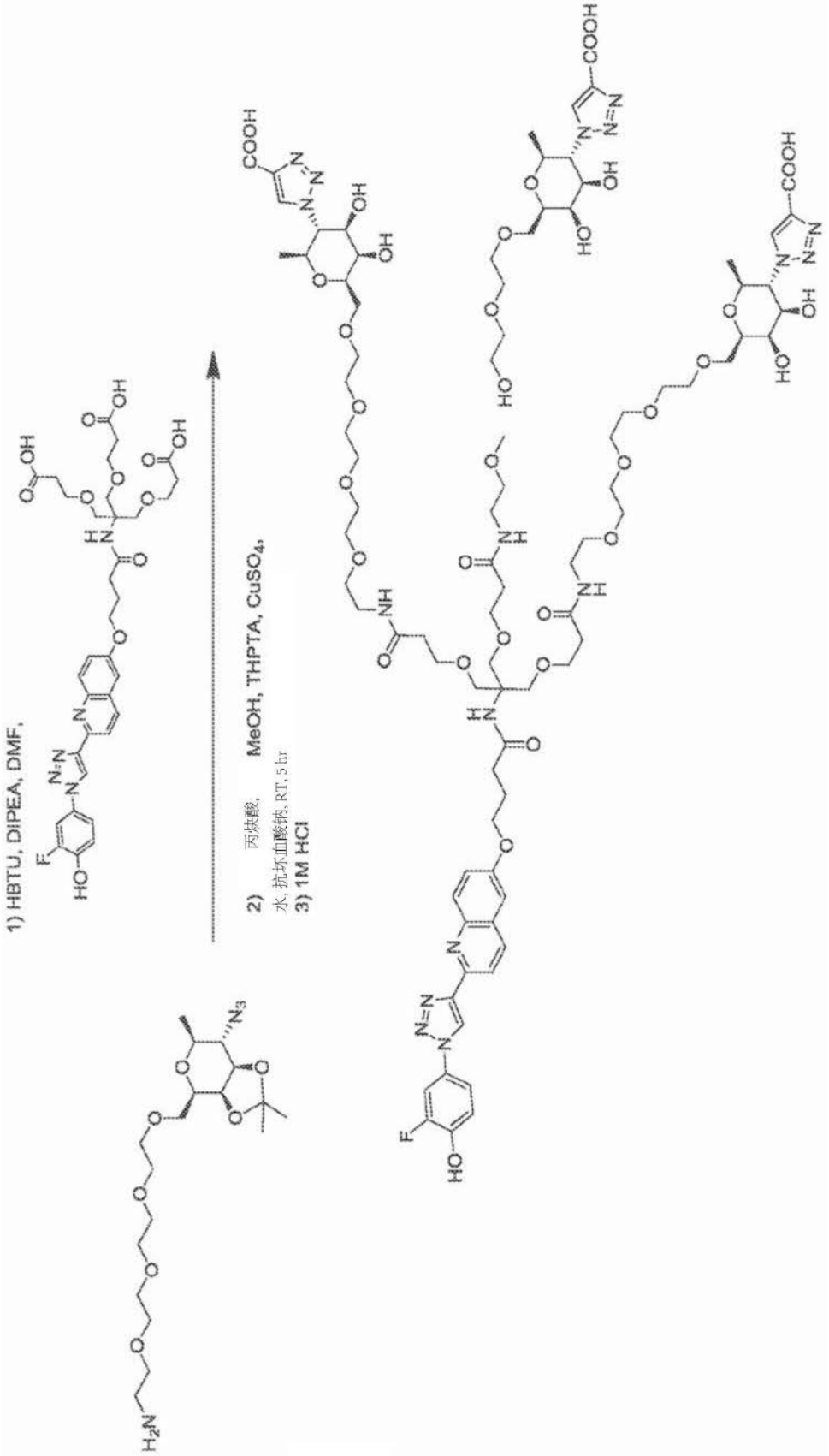


图47(续)

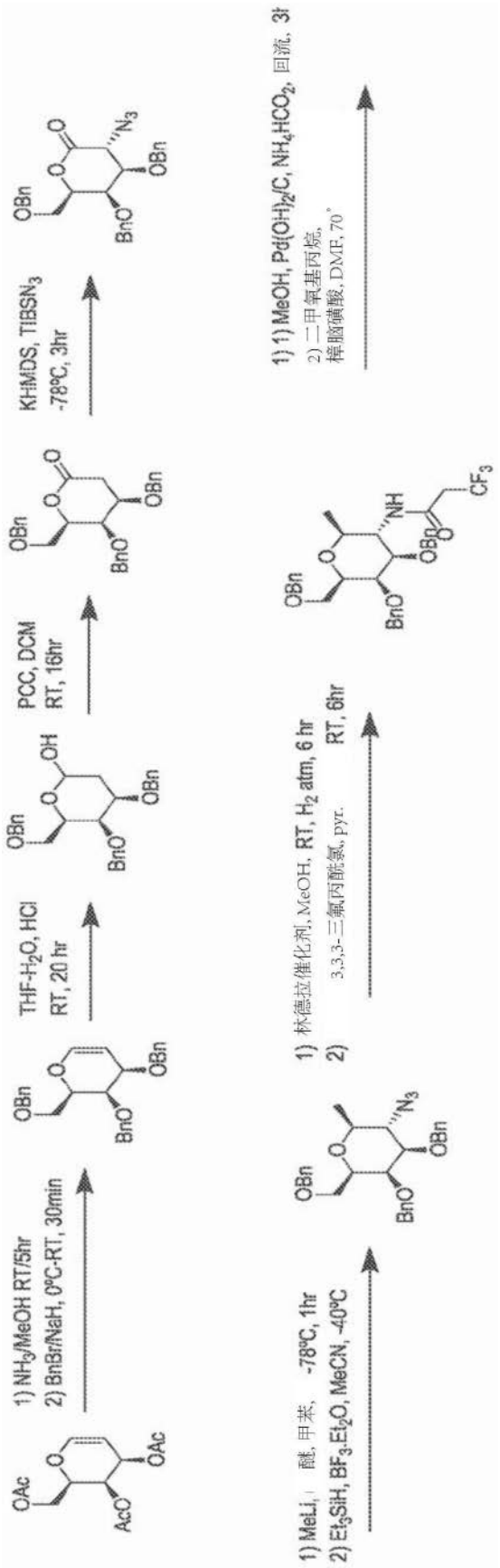

1) NH_3/MeOH RT/5hr
2) BnBr/NaH, 0°C-RT, 30min
THF-H_2O, HCl
RT, 20 hr
PCC, DCM
RT, 16hr
KHMDS, $TIBSN_3$
-78°C, 3hr
1) 林德拉催化剂, MeOH, RT, H_2 atm, 6 hr
2) 3,3,3-三氟丙酰氯, pyr. RT, 6hr
1) 1) MeOH, $Pd(OH)_2$/C, NH_4HCO_2, 回流, 3h
2) 二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70°
1) MeLi, 醚, 甲苯, -78°C, 1hr
2) Et_3SiH, $BF_3.Et_2O$, MeCN, -40°C
OAc
AcO
OBn
BnO
N_3
NH
CF_3
O

图48

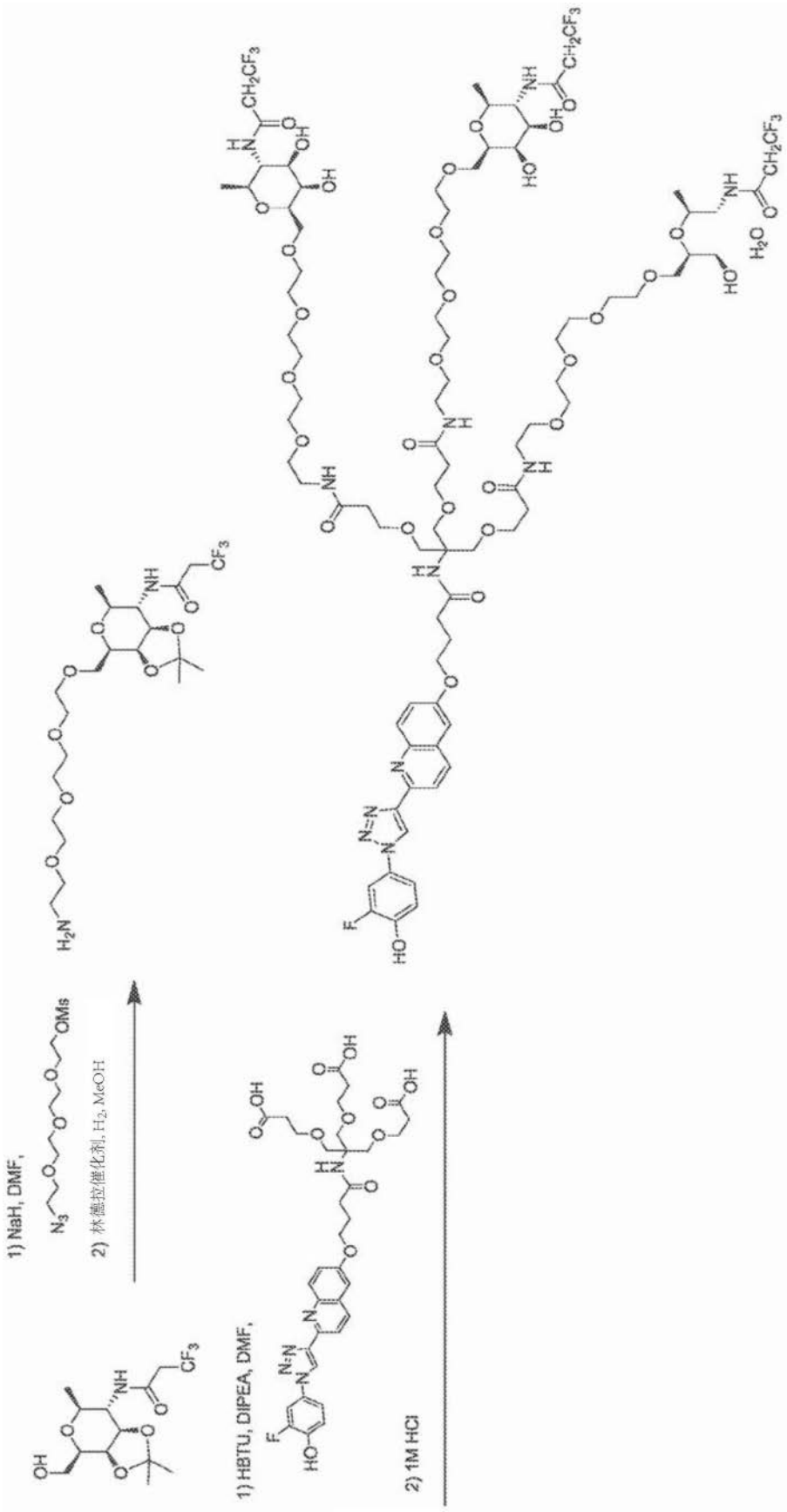


图48(续)

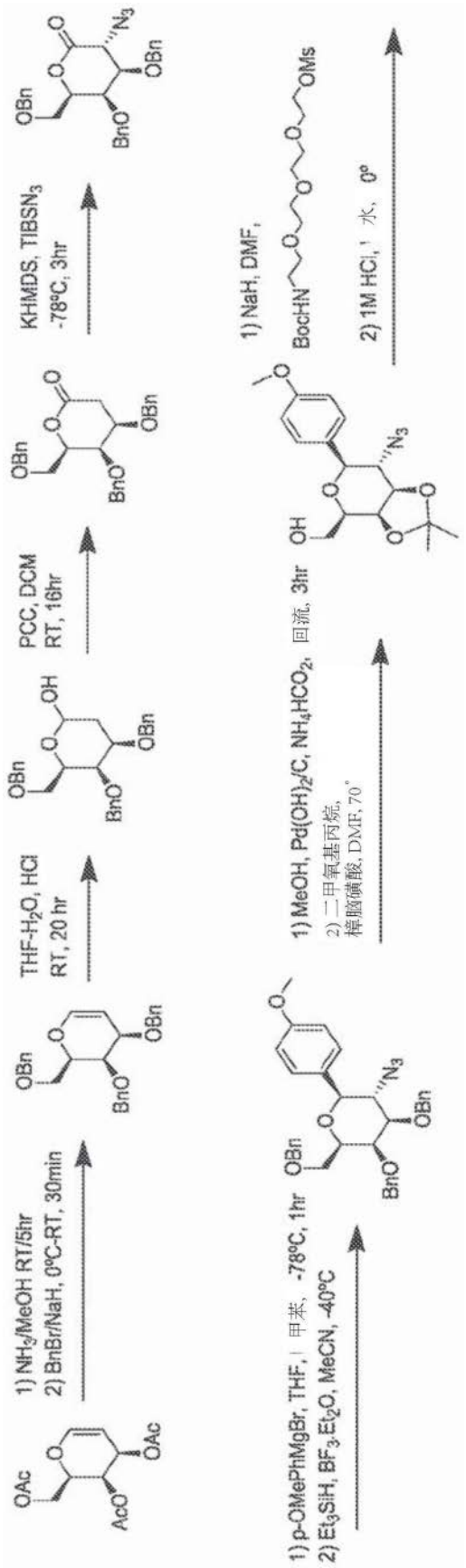

1) NH_2/MeOH RT/5hr
2) BnBr/NaH, 0°C-RT, 30min
THF-H_2O, HCl
RT, 20 hr
PCC, DCM
RT, 16hr
KHMDS, TIBSN$_3$
-78°C, 3hr
1) NaH, DMF,
2) 1M HCl, 水, 0°
1) MeOH, Pd(OH)$_2$/C, NH_4HCO_2, 回流, 3hr
2) 二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70°
1) p-OMePhMgBr, THF, 甲苯, -78°C, 1hr
2) Et_3SiH, BF_3-Et_2O, MeCN, -40°C

图49

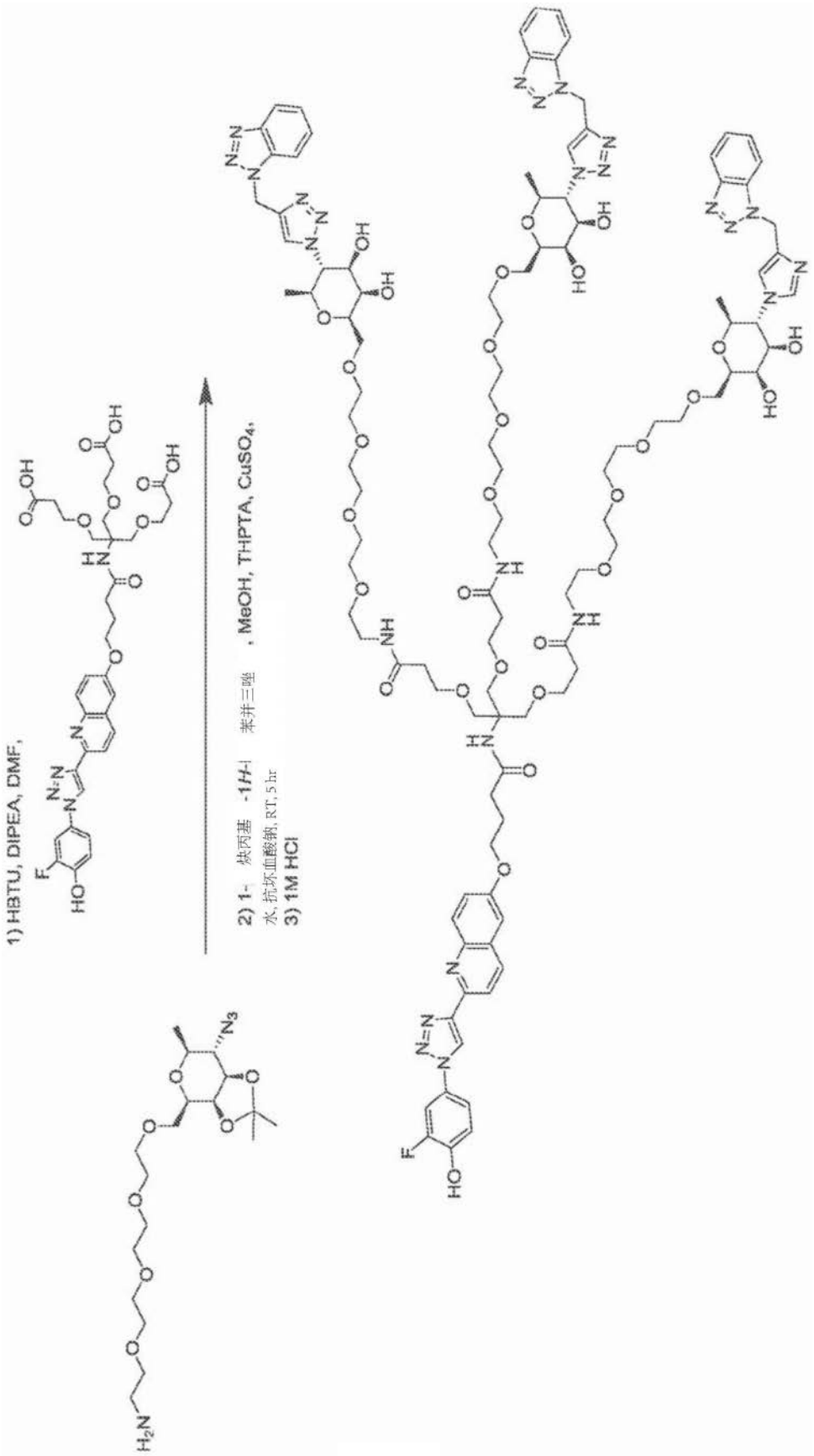

1) HBTU, DIPEA, DMF,
2) 1- 炔丙基 -1H-1 苯并三唑 , MeOH, THPTA, CuSO4,
水, 抗坏血酸钠, RT, 5 hr
3) 1M HCl

图49(续)

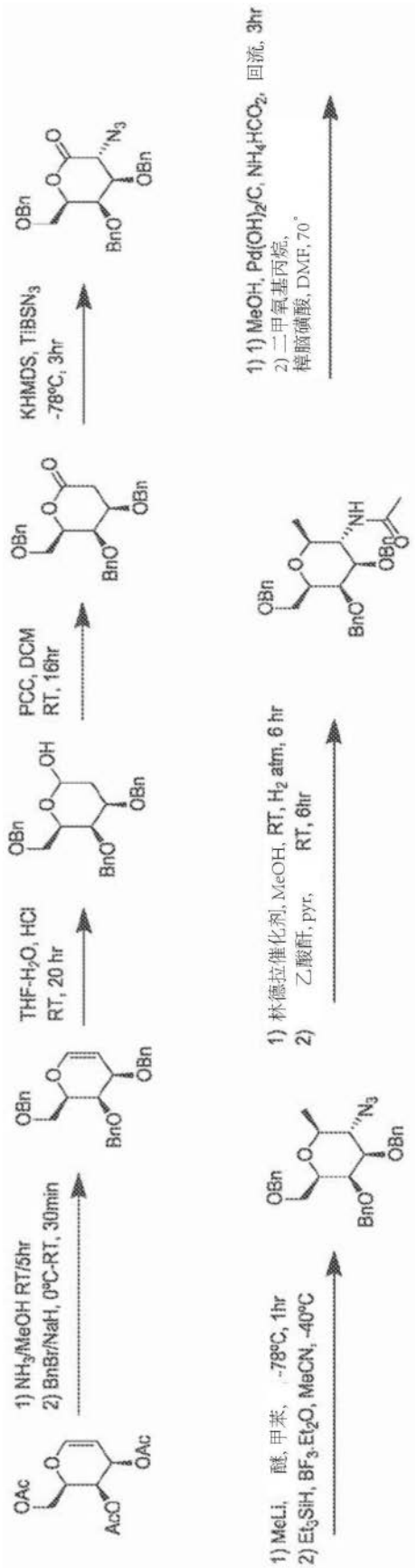

1) MeLi, 醚, 甲苯, -78°C, 1hr
2) Et3SiH, BF3.Et2O, MeCN, -40°C
1) NH3/MeOH RT/5hr
2) BnBr/NaH, 0°C-RT, 30min
THF-H2O, HCl
RT, 20 hr
PCC, DCM
RT, 16hr
KHMDS, TfBSN3
-78°C, 3hr
1) 林德拉催化剂, MeOH, RT, H2 atm, 6 hr
2) 乙酸酐, pyr, RT, 6hr
1) 1) MeOH, Pd(OH)2/C, NH4HCO2, 回流, 3hr
2) 二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70°

图50

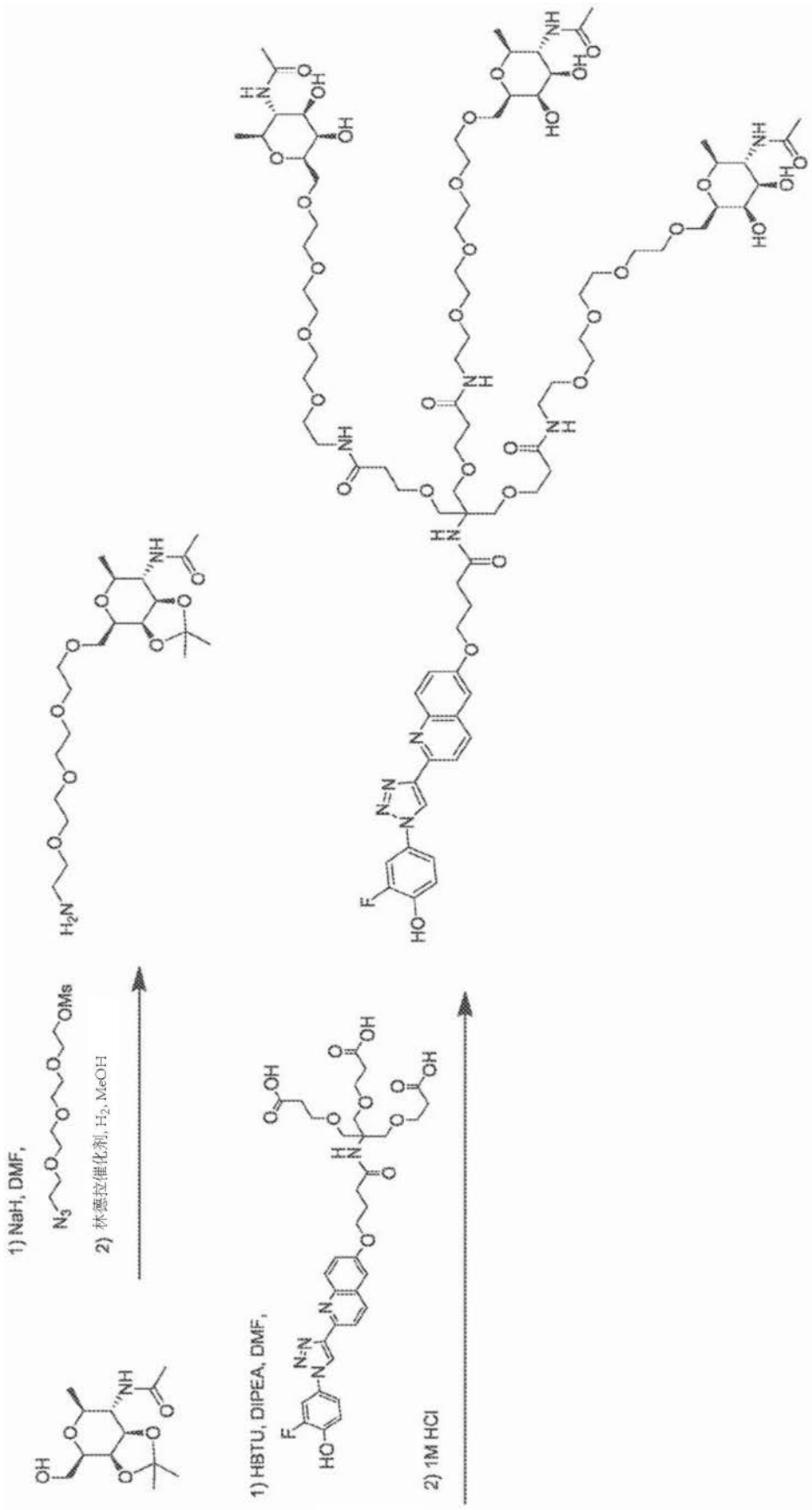


图50(续)

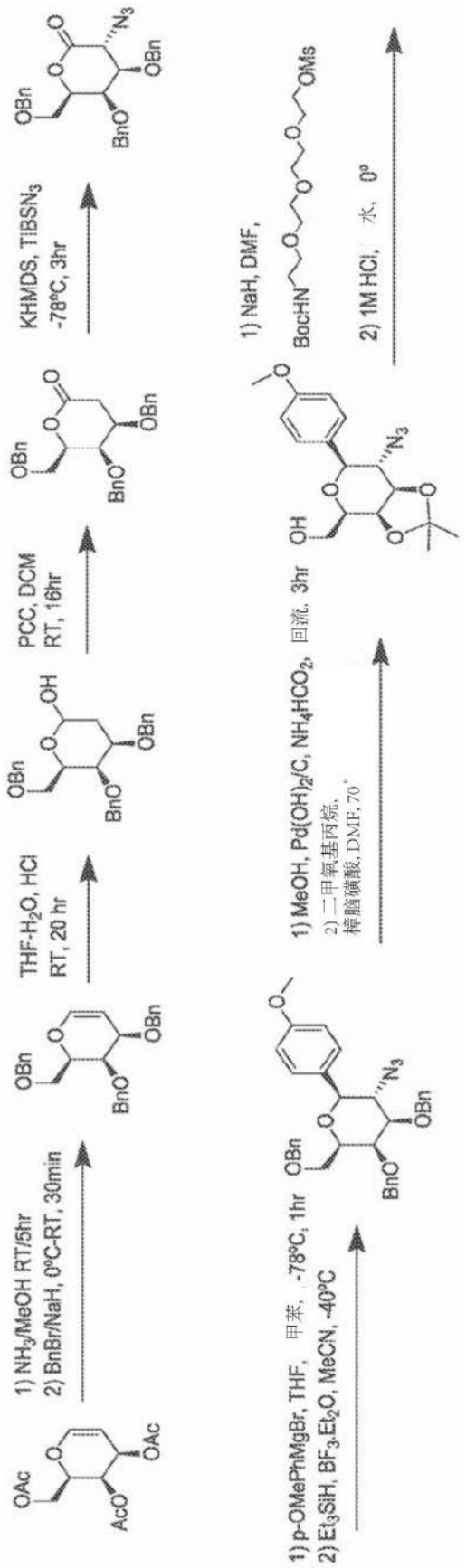

1) NH3/MeOH RT/5hr
2) BnBr/NaH, 0°C-RT, 30min
THF-H2O, HCl
RT, 20 hr
PCC, DCM
RT, 16hr
KHMDS, TIBSN3
-78°C, 3hr
1) p-OMePhMgBr, THF, 甲苯, -78°C, 1hr
2) Et3SiH, BF3.Et2O, MeCN, -40°C
1) MeOH, Pd(OH)2/C, NH4HCO2, 回流, 3hr
2) 二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70°
1) NaH, DMF,
2) 1M HCl, 水, 0°
OAc
AcO
OBn
BnO
OH
N3
OMs
BocHN

图51

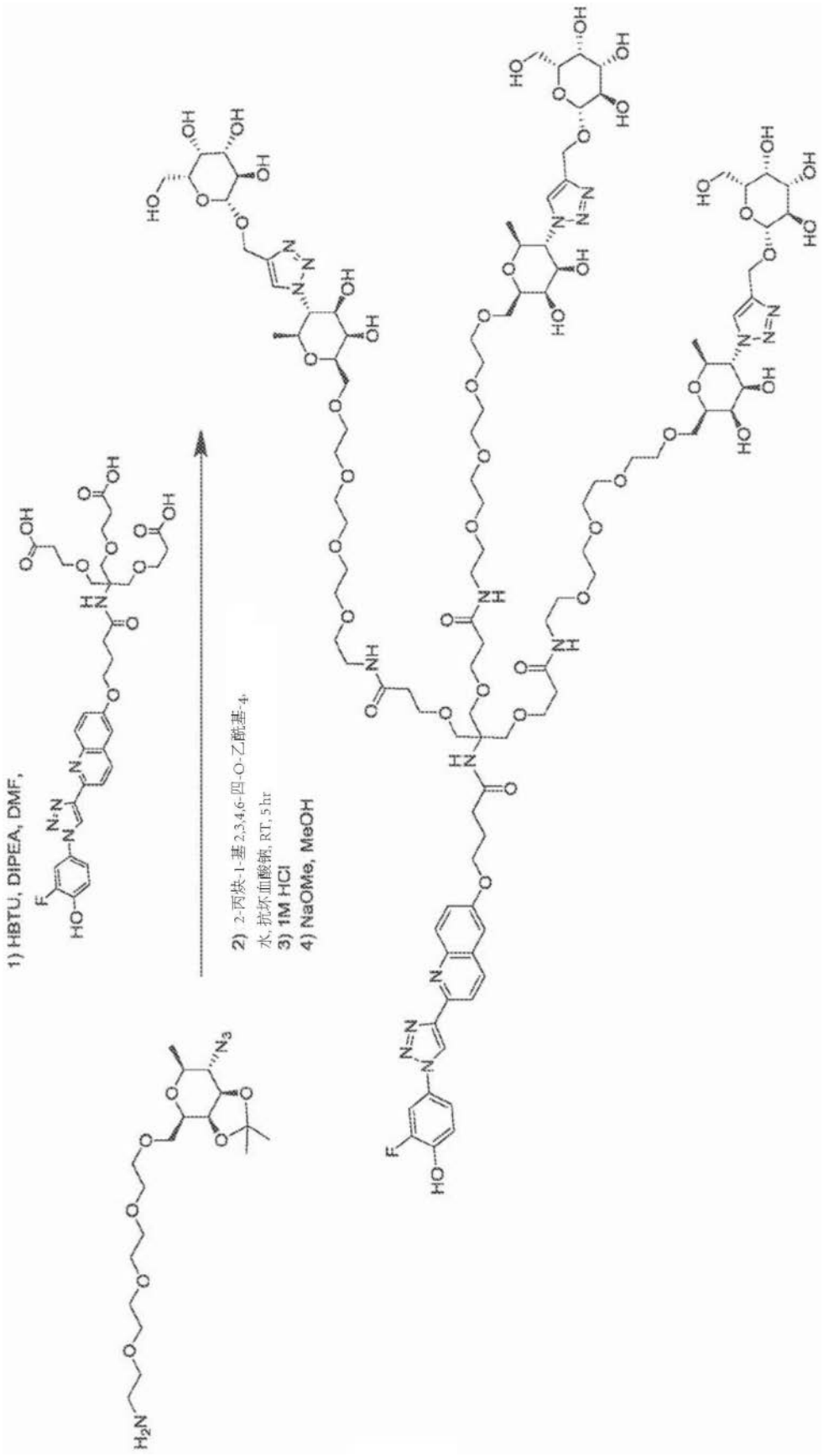

1) HBTU, DIPEA, DMF,
2) 2-丙炔-1-基 2,3,4,6-四-O-乙酰基-4-
水, 抗坏血酸钠, RT, 5 hr
3) 1M HCl
4) NaOMe, MeOH

图51(续)

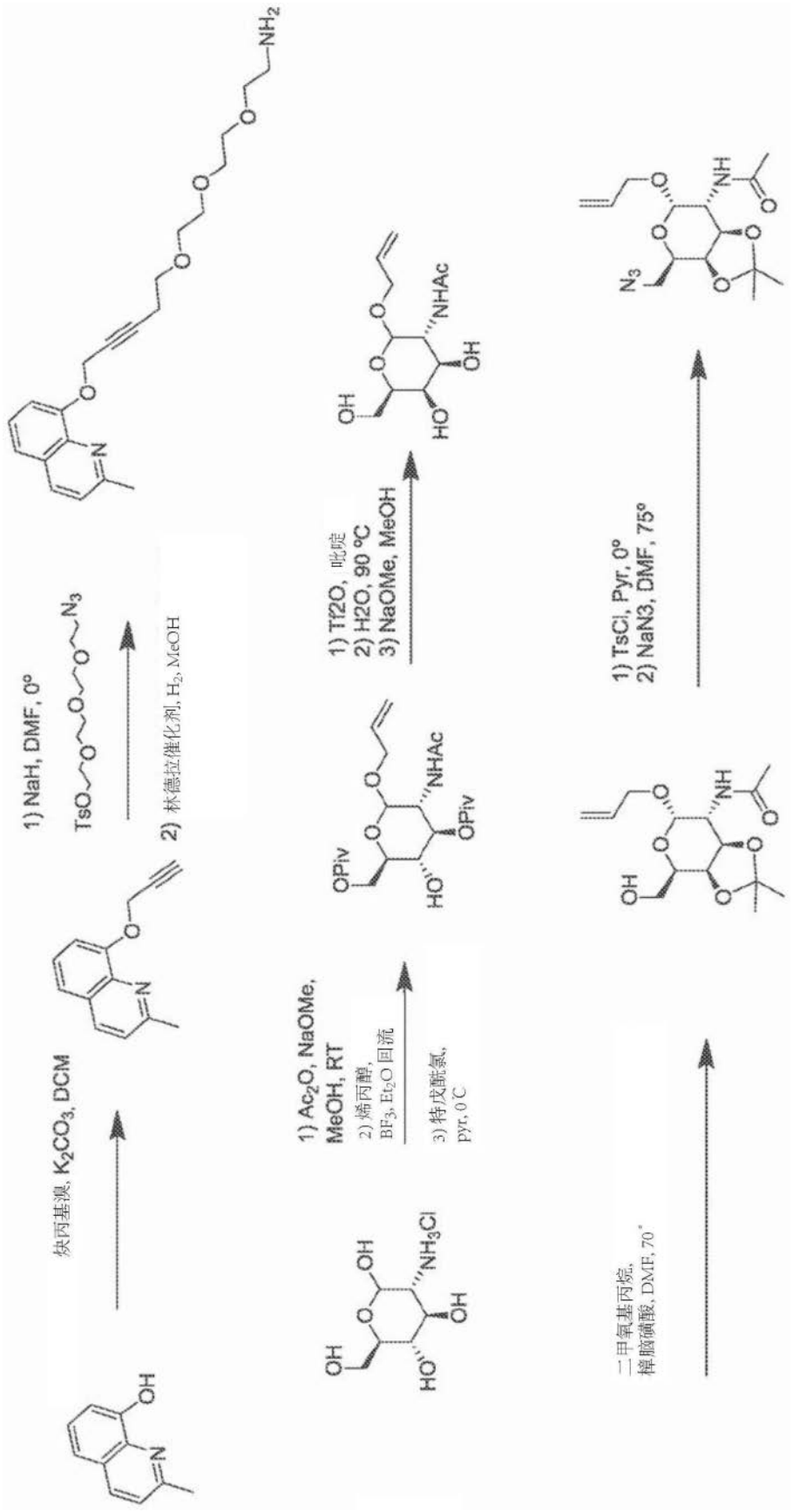

炔丙基溴, K2CO3, DCM
1) NaH, DMF, 0°
2) 林德拉催化剂, H2, MeOH
1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0℃
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
1) TsCl, Pyr, 0°
2) NaN3, DMF, 75°
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°

图52

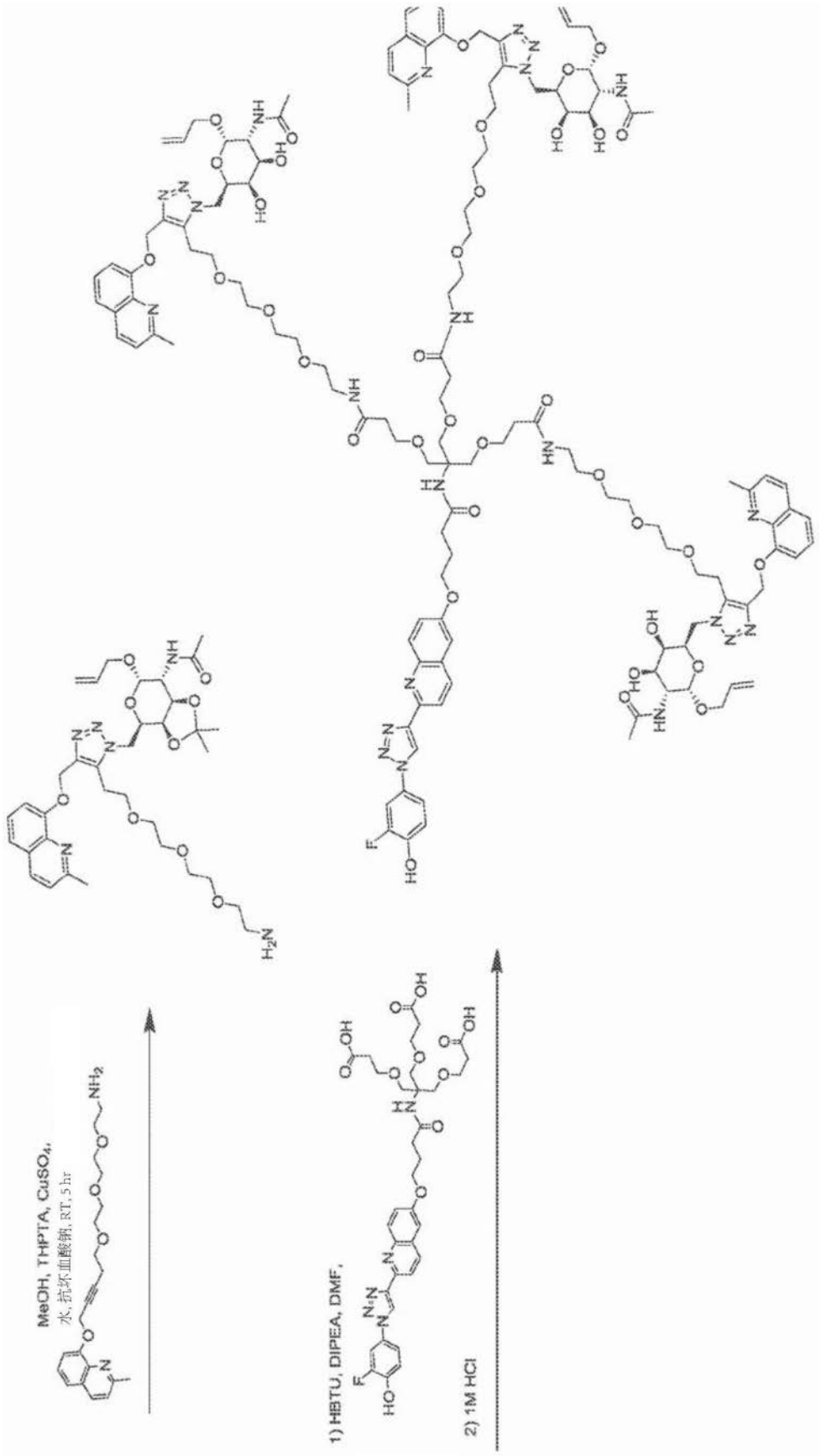


图52(续)

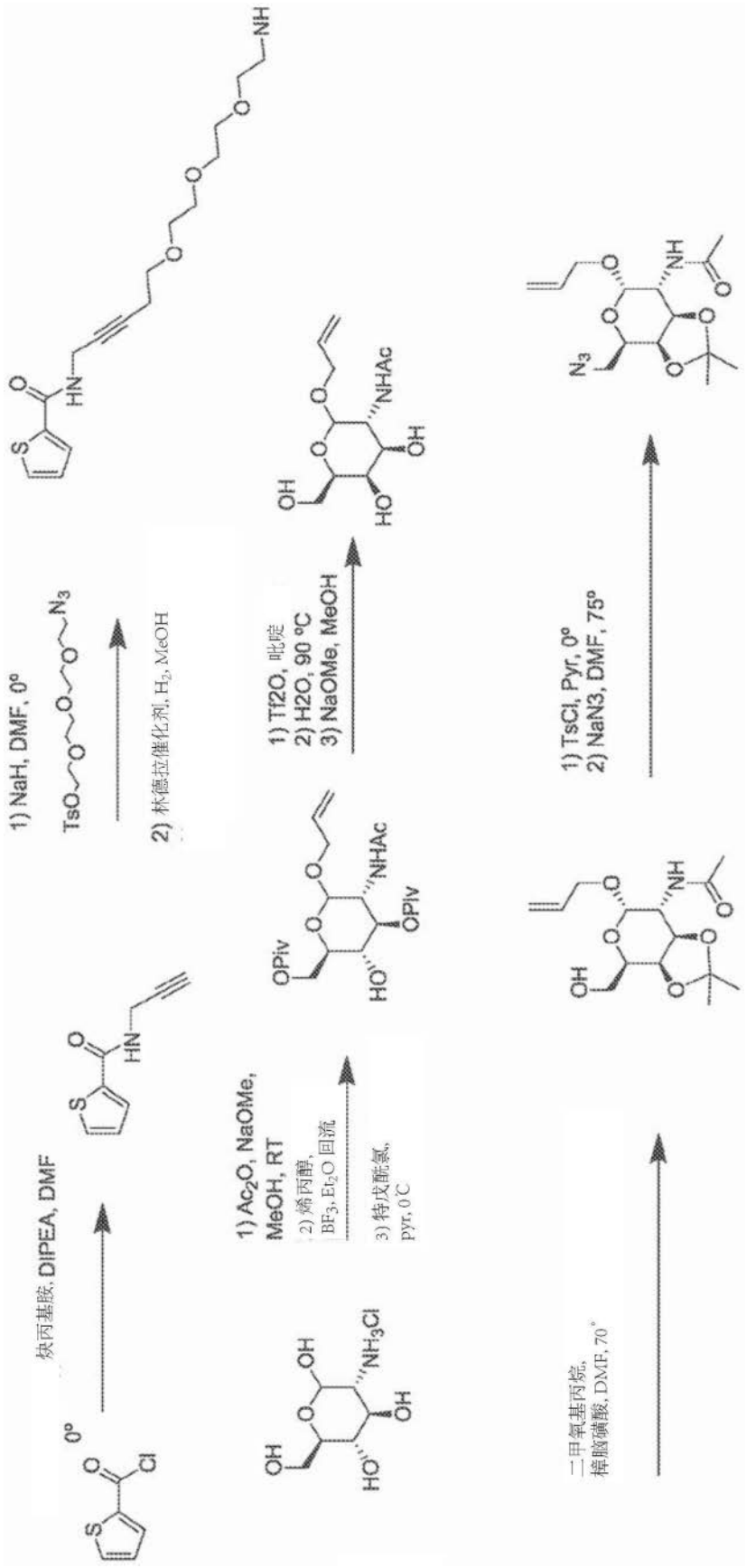

炔丙基胺, DIPEA, DMF
0°
1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0°C
1) NaH, DMF, 0°
2) 林德拉催化剂, H2, MeOH
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
1) TsCl, Pyr, 0°
2) NaN3, DMF, 75°
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°

图53

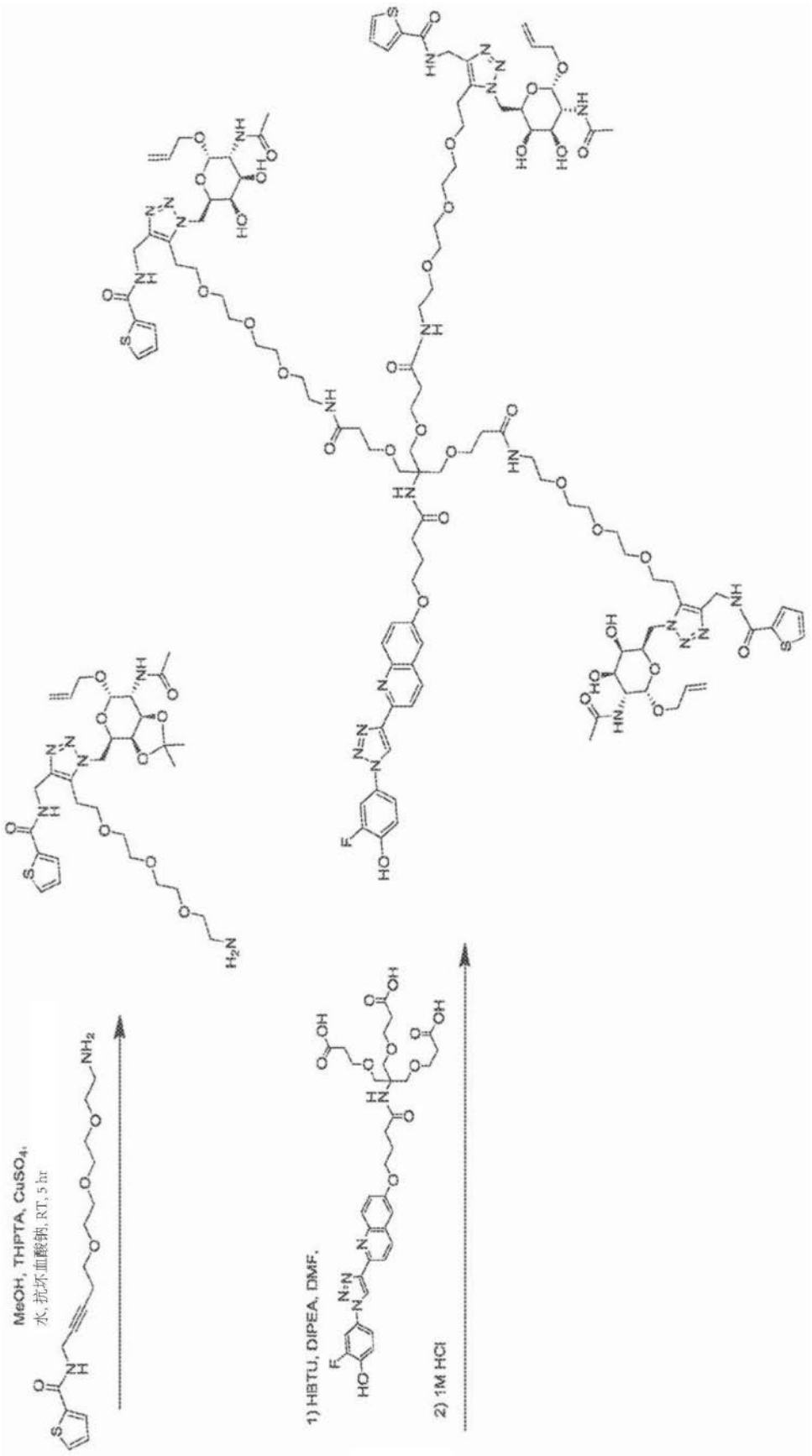


图53(续)

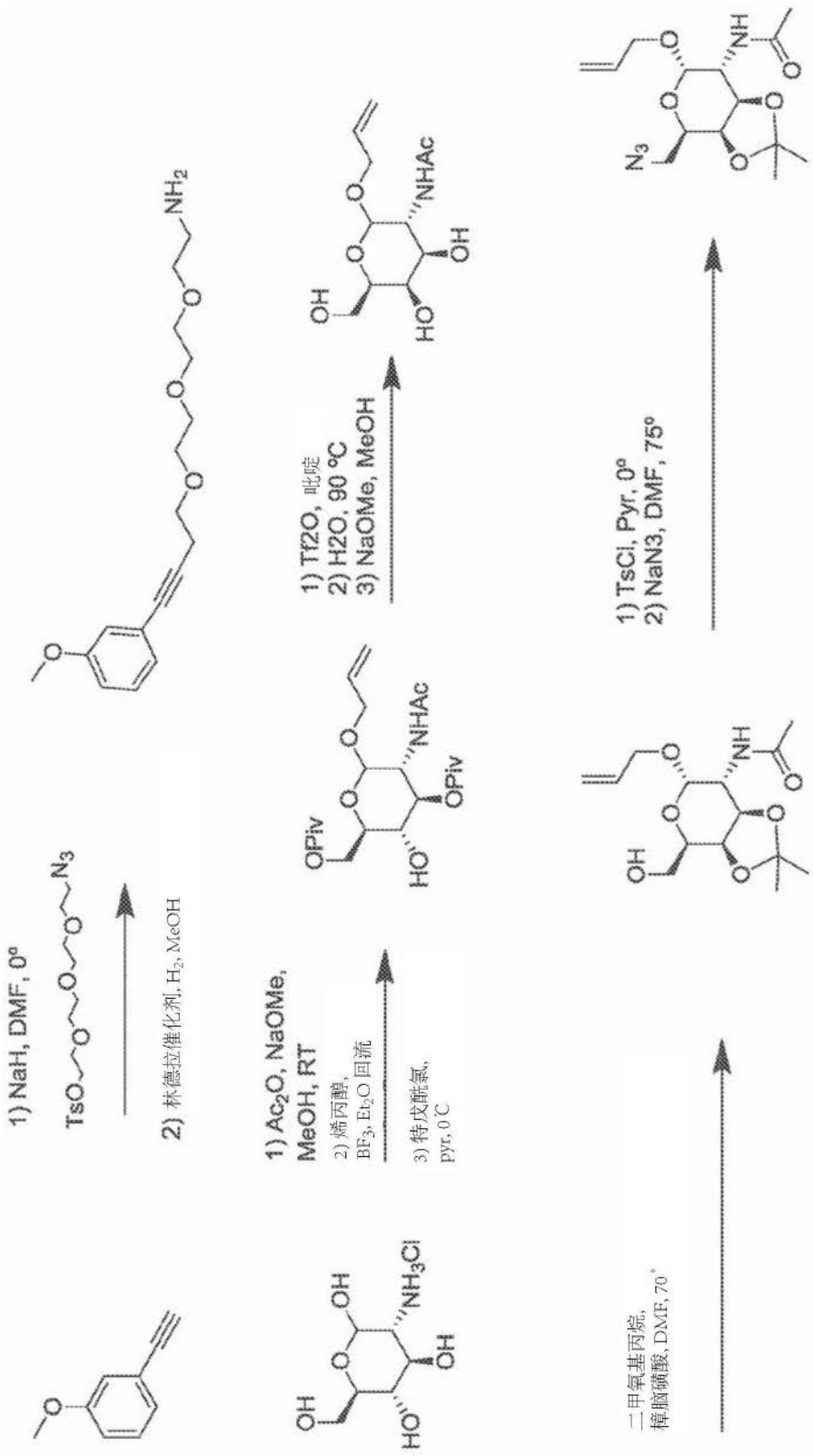

1) NaH, DMF, 0°
TsO
N3
2) 林德拉催化剂, H2, MeOH
NH2
1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0 °C
OPiv
NHAc
HO
NH3Cl
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
OH
1) TsCl, Pyr, 0°
2) NaN3, DMF, 75°
NH
二甲氧基丙烷,
樟脑磺酸, DMF, 70 °

图54

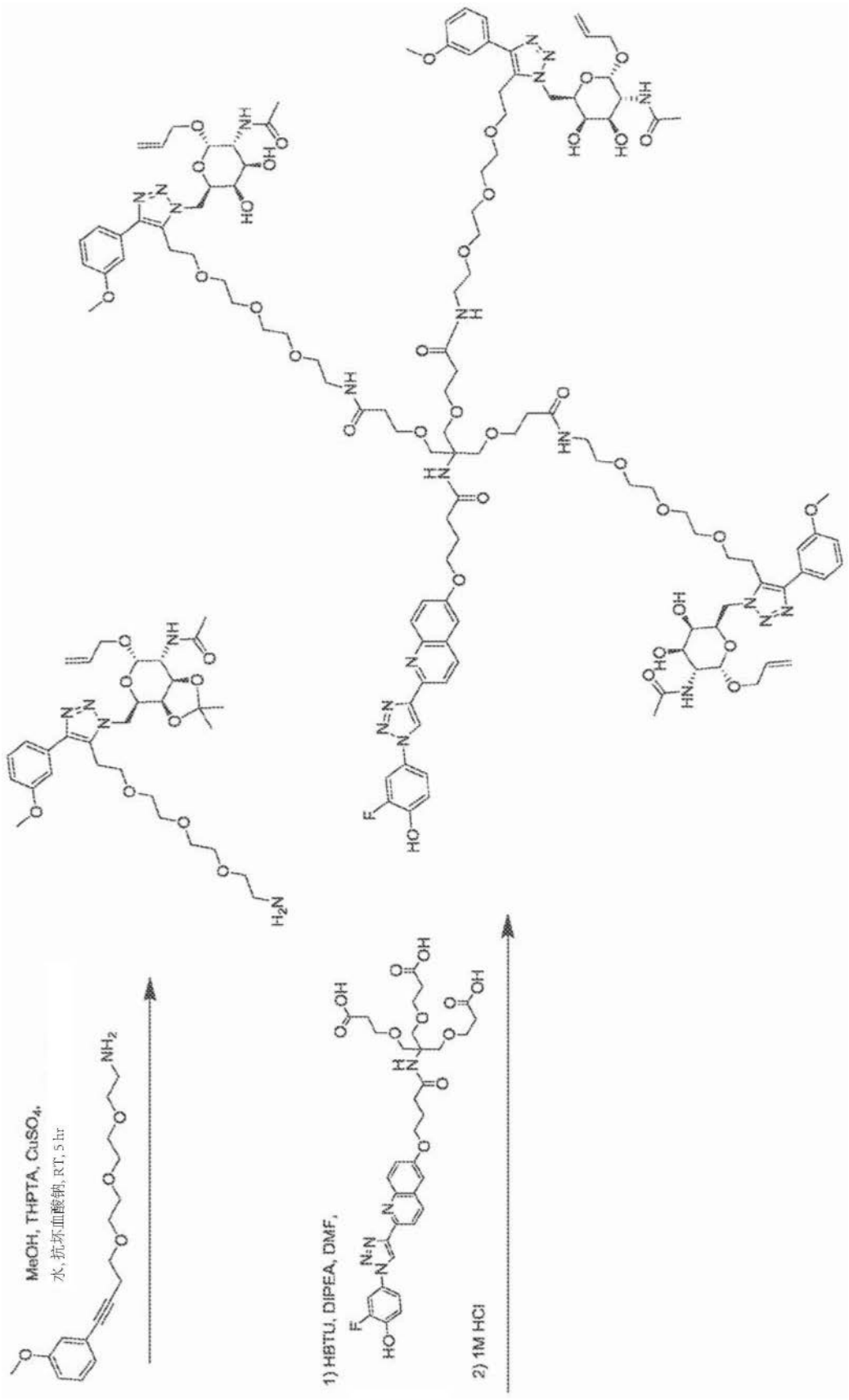


图54(续)

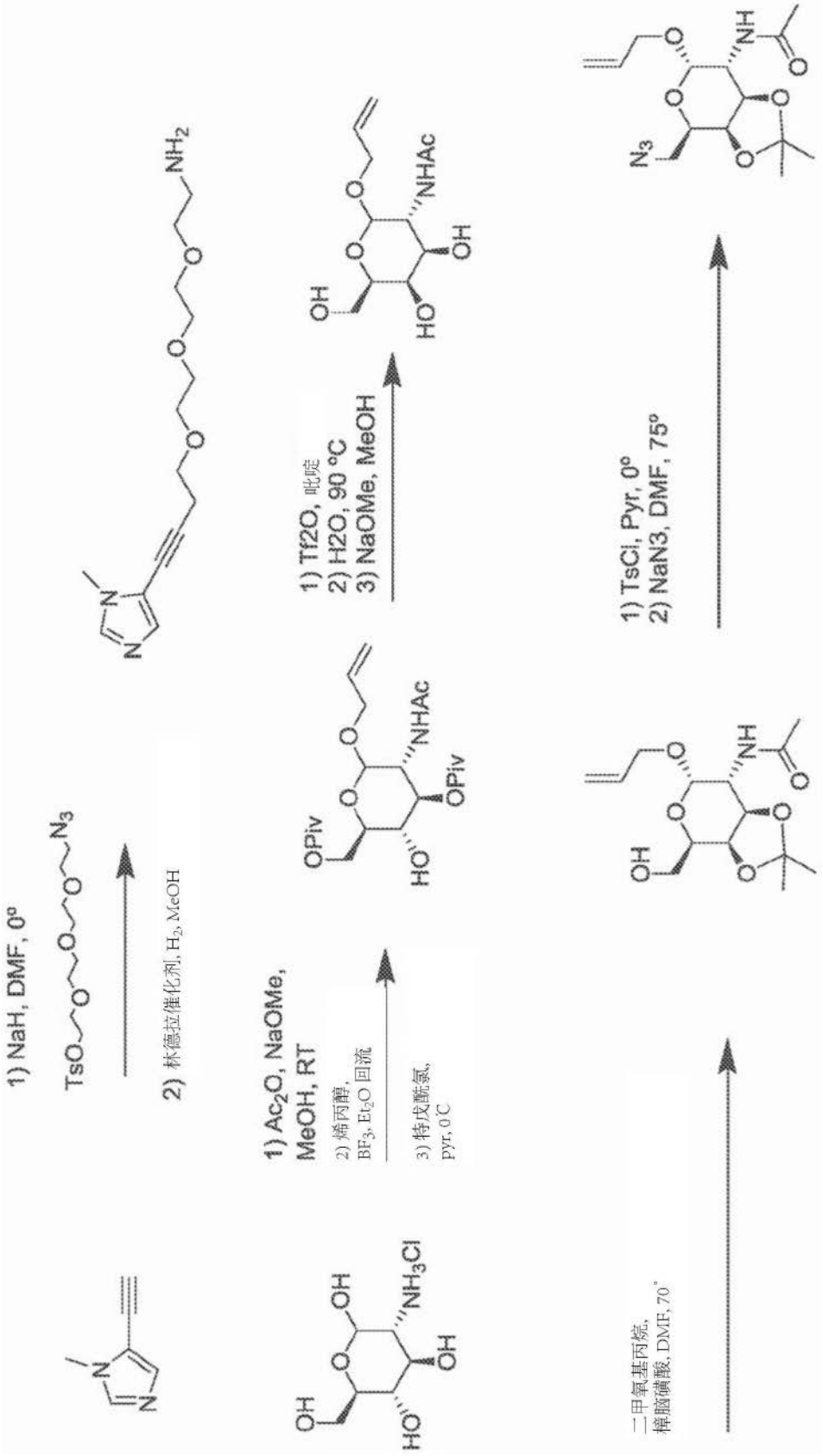

1) NaH, DMF, 0°
TsO
N3
2) 林德拉催化剂, H2, MeOH
NH2
1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0℃
OPiv
NHAc
HO
OH
NH3Cl
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
1) TsCl, Pyr, 0°
2) NaN3, DMF, 75°
NH
O
N3
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°

图55

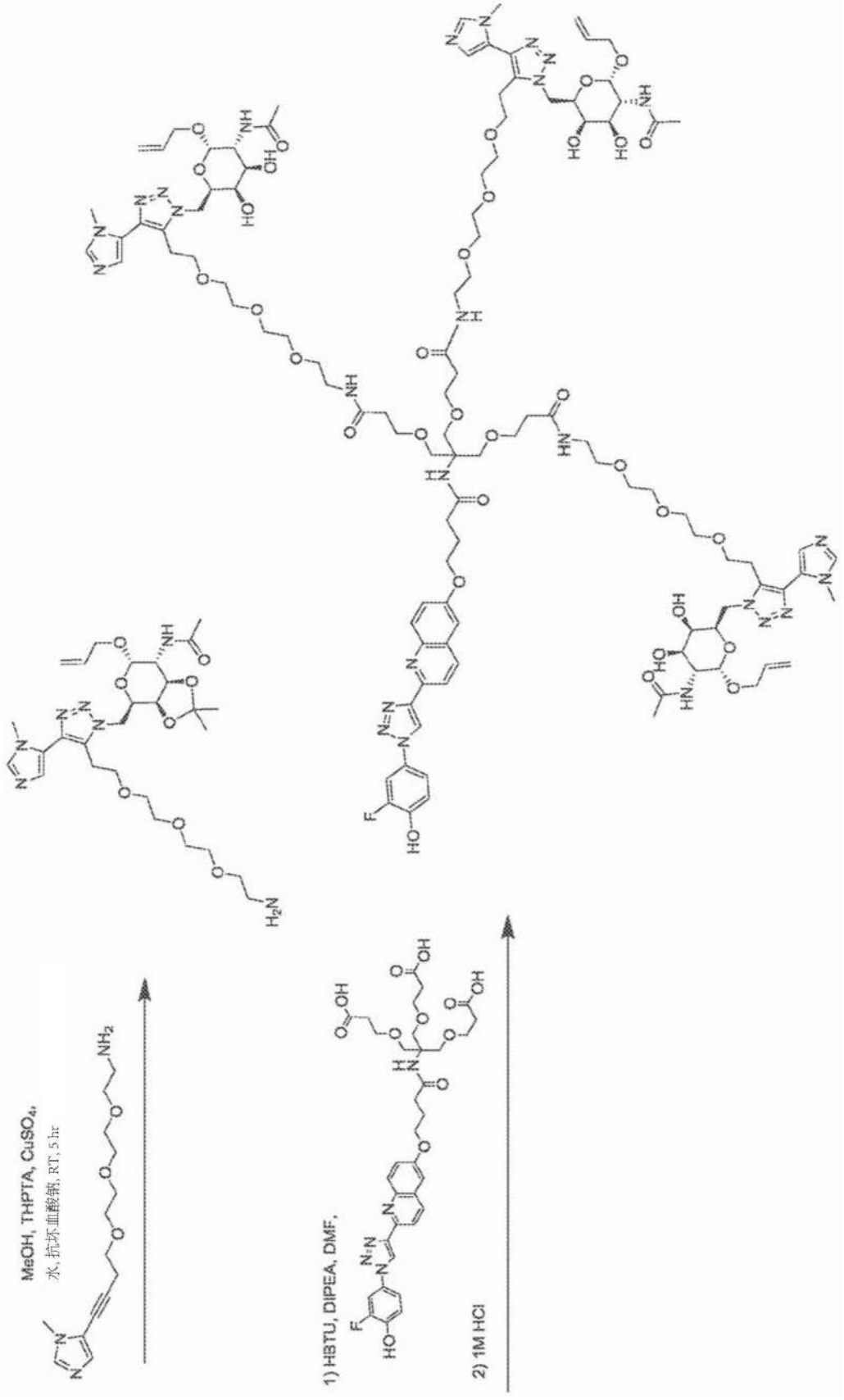


图55(续)

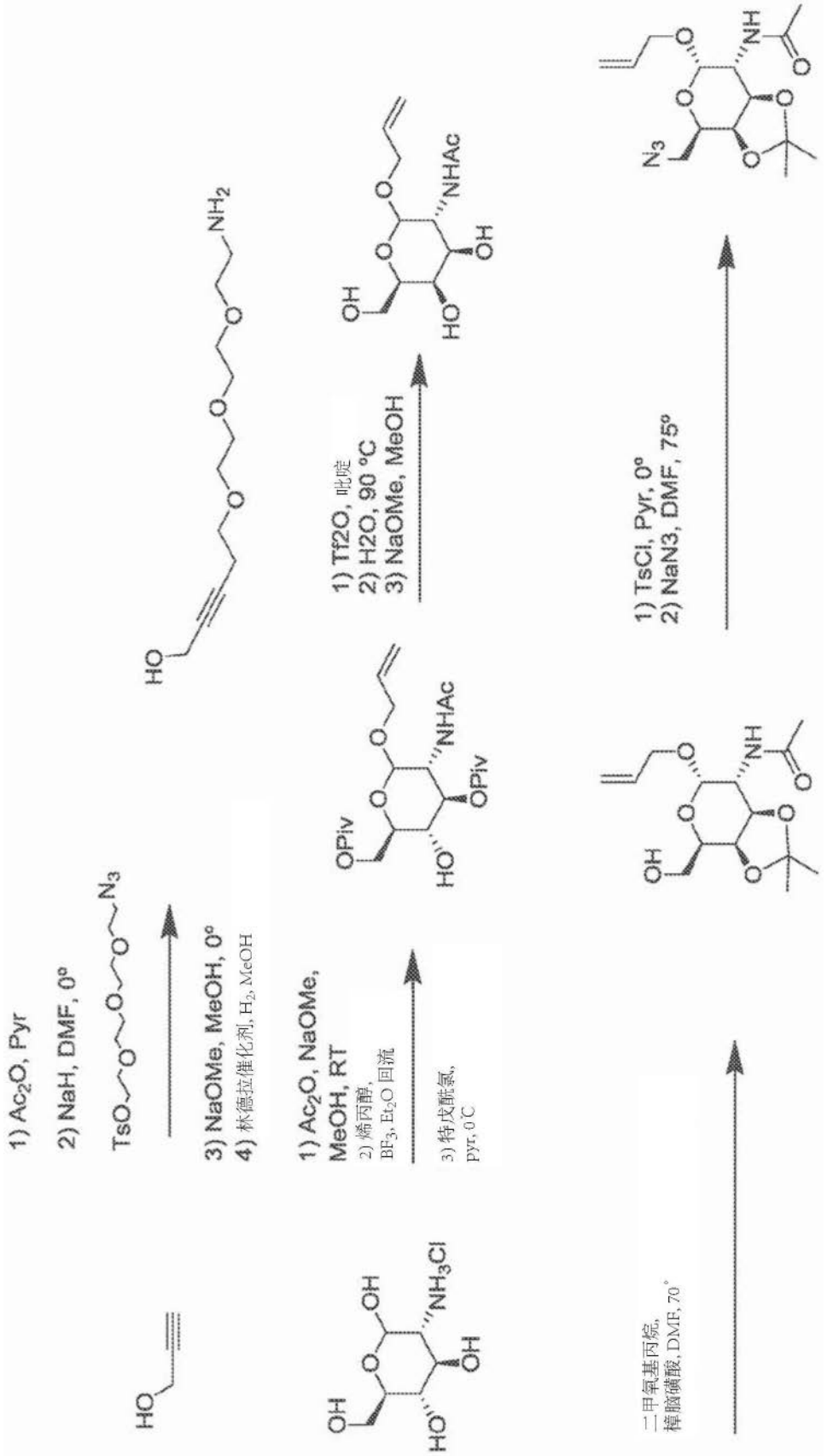

1) Ac2O, Pyr
2) NaH, DMF, 0°
TsO
N3
3) NaOMe, MeOH, 0°
4) 林德拉催化剂, H2, MeOH
HO
NH2
1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0°C
NH3Cl
NHAc
OPiv
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
1) TsCl, Pyr, 0°
2) NaN3, DMF, 75°
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°

图56

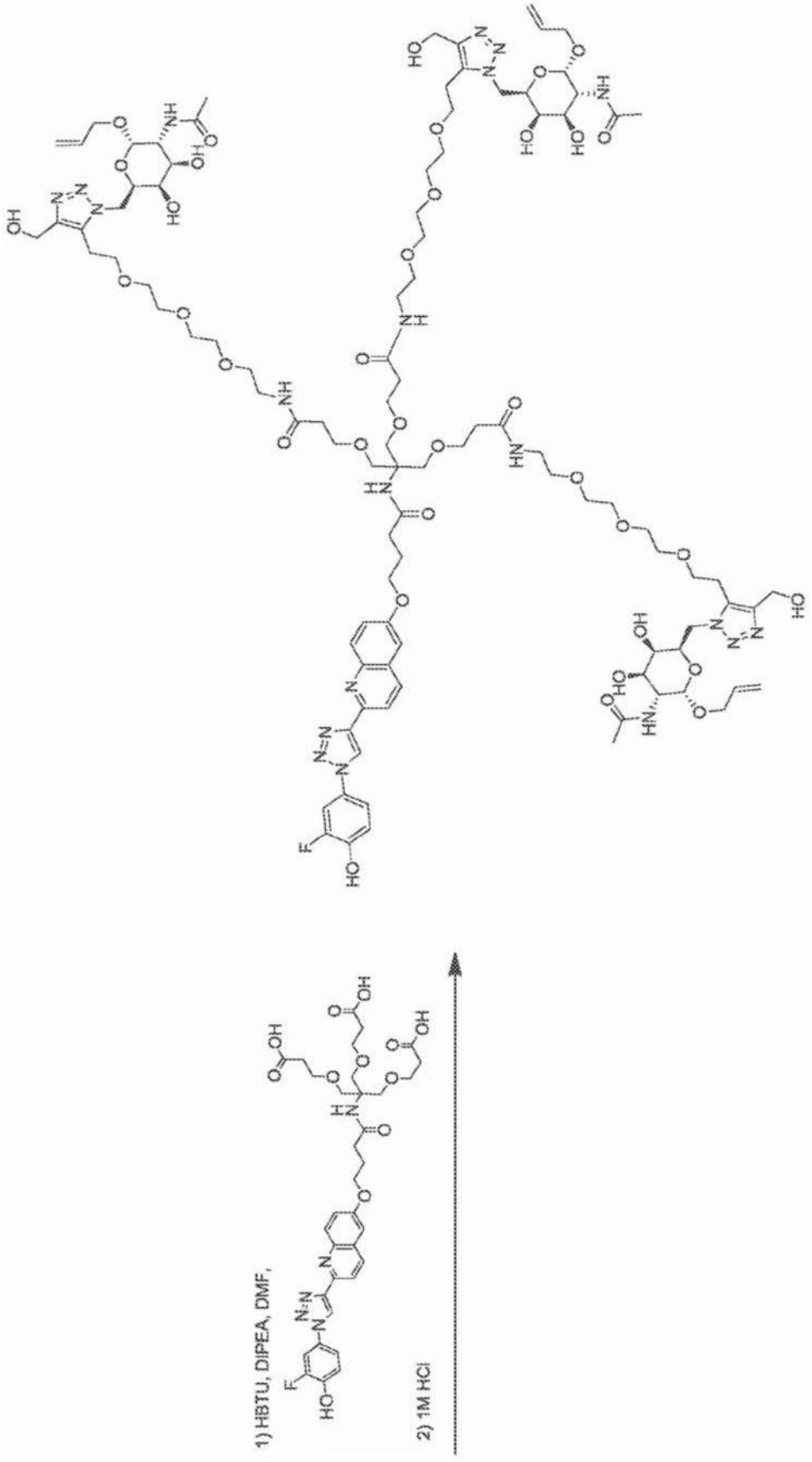


图56(续)

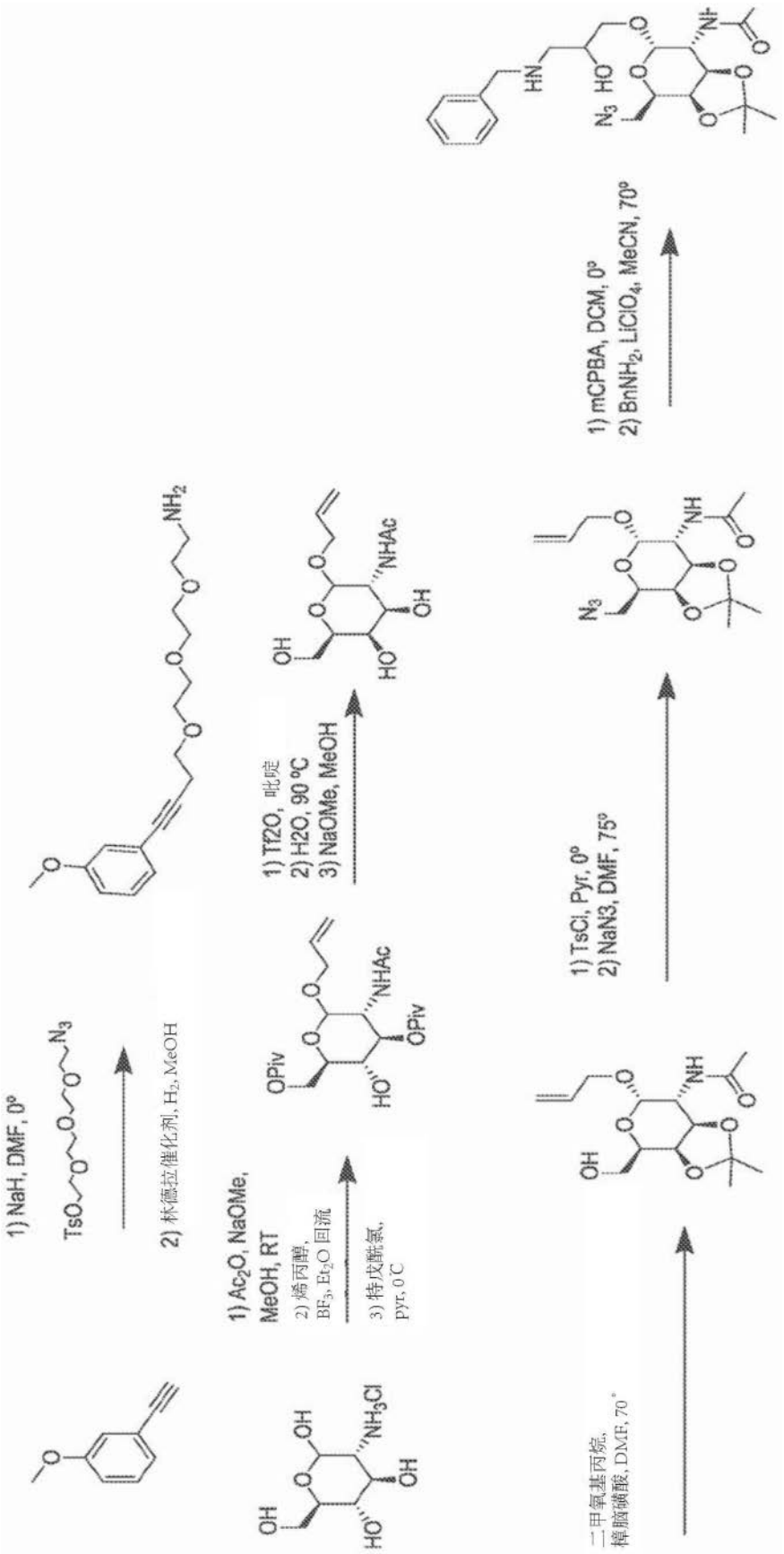

1) NaH, DMF, 0°
2) 林德拉催化剂, H2, MeOH
1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0 C
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
1) TsCl, Pyr, 0°
2) NaN3, DMF, 75°
1) mCPBA, DCM, 0°
2) BnNH2, LiClO4, MeCN, 70°
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°

图57

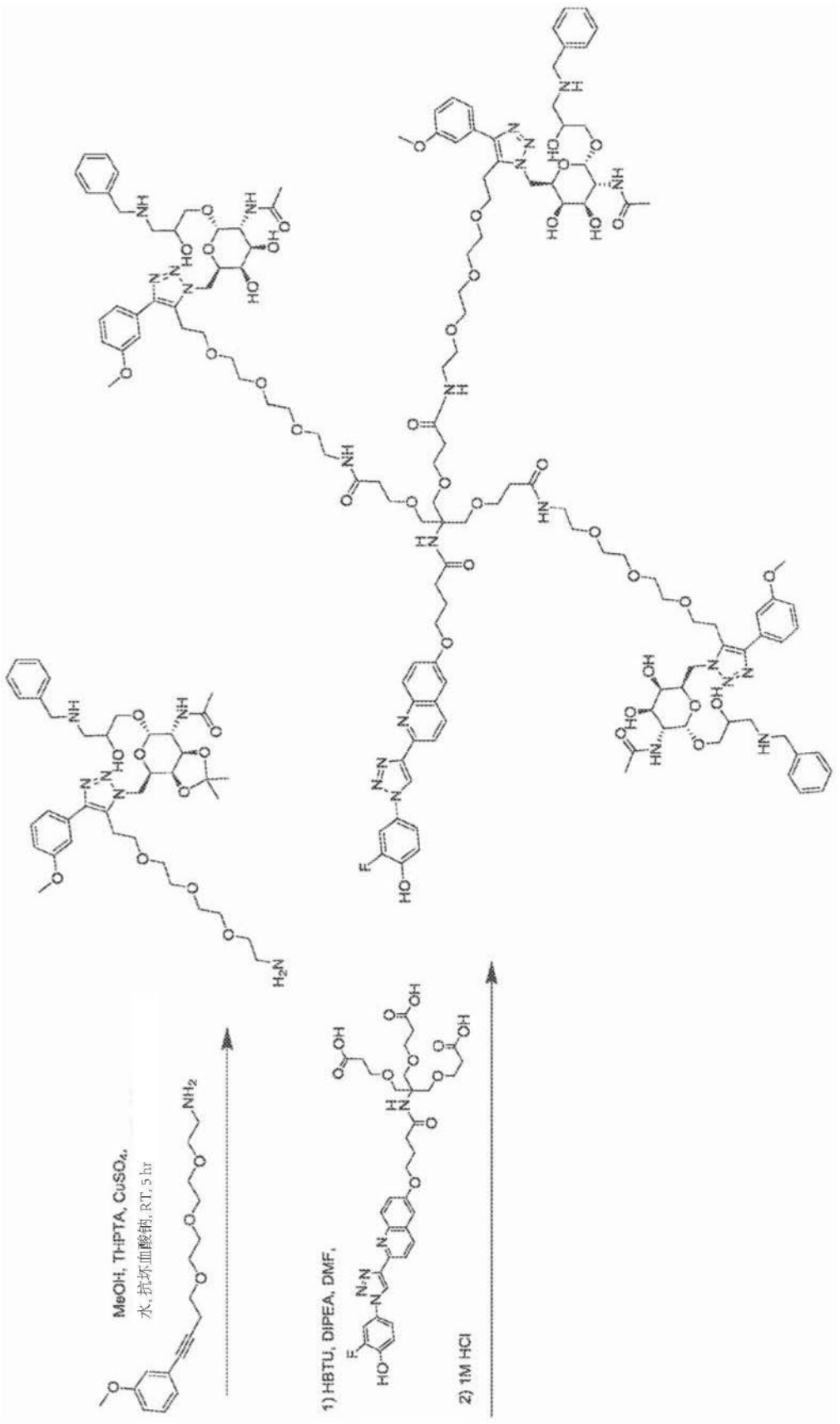


图57(续)

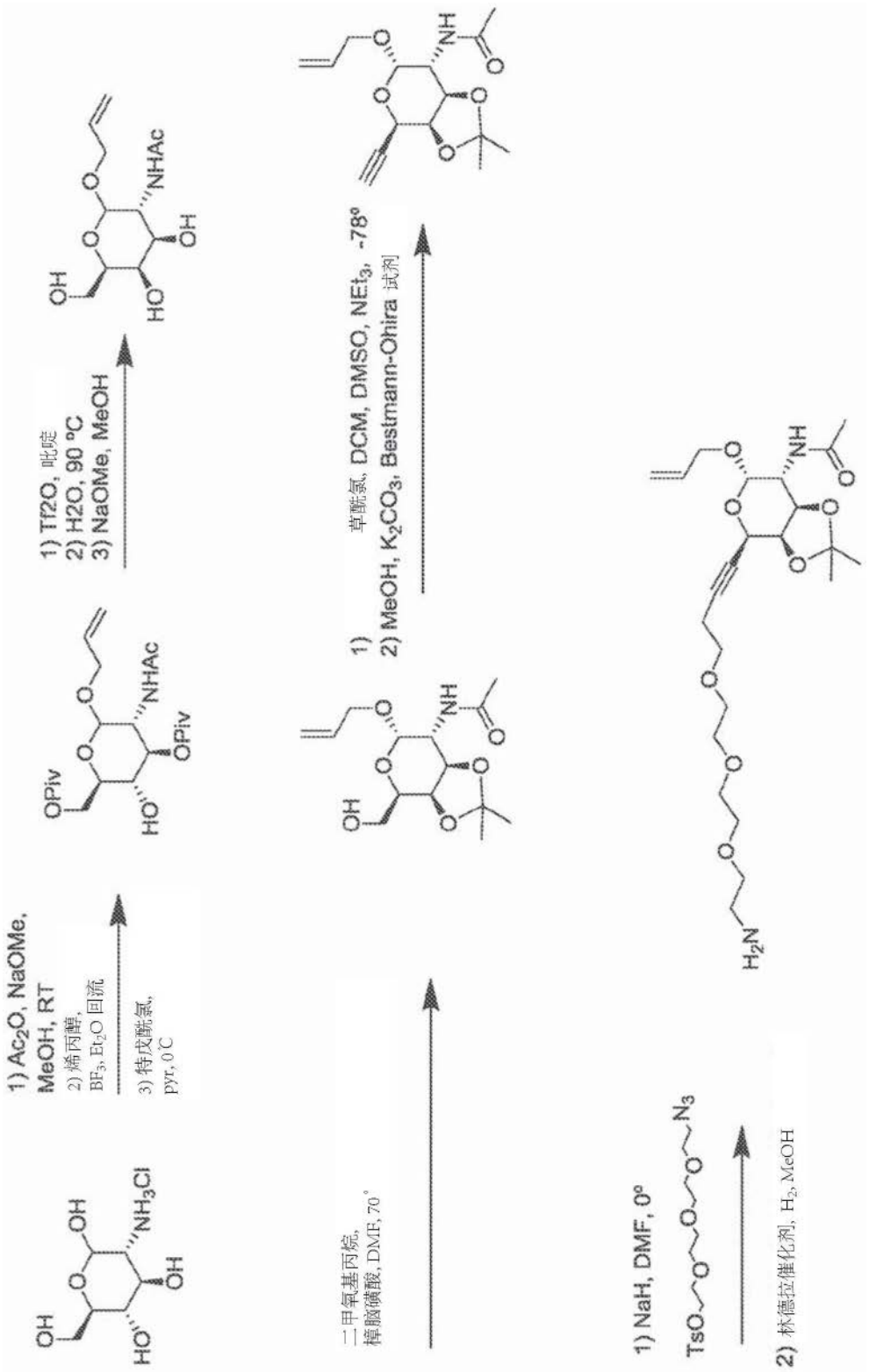

1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0°C
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°
草酰氯, DCM, DMSO, NEt3, -78°
1)
2) MeOH, K2CO3, Bestmann-Ohira 试剂
1) NaH, DMF, 0°
2) 林德拉催化剂, H2, MeOH

图58

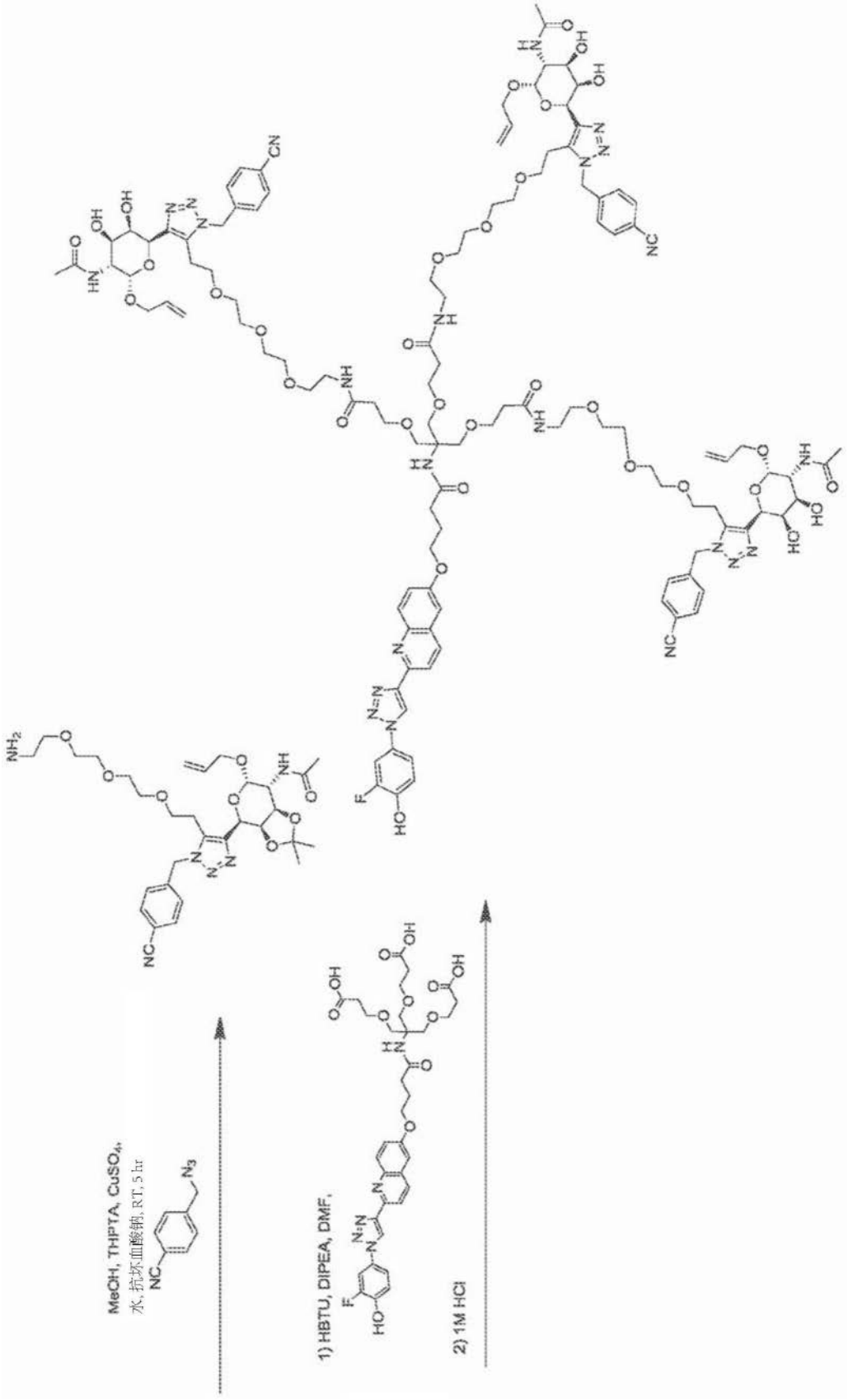


图58(续)

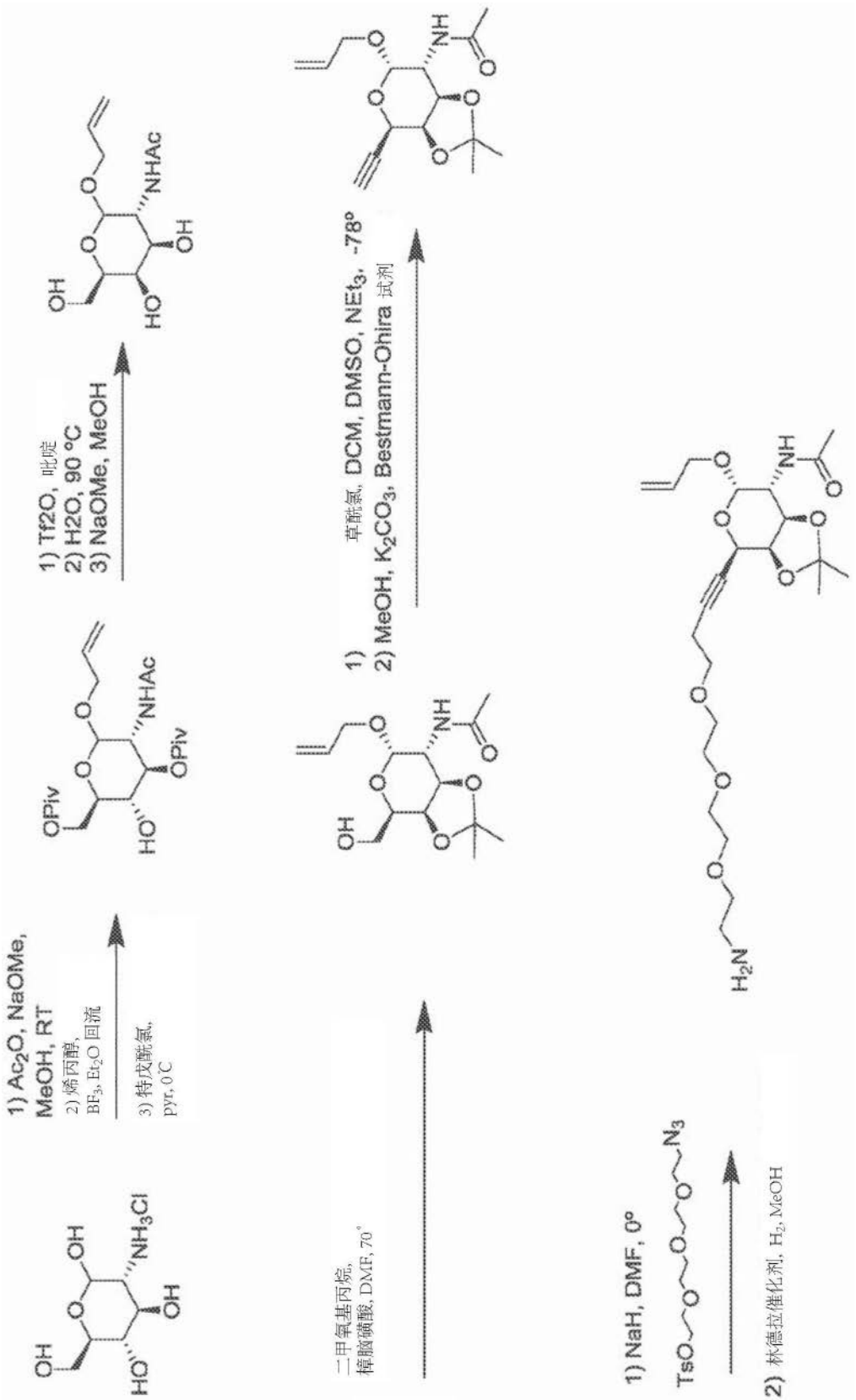

1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0°C
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
草酰氯, DCM, DMSO, NEt3, -78°
1)
2) MeOH, K2CO3, Bestmann-Ohira 试剂
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°
1) NaH, DMF, 0°
2) 林德拉催化剂, H2, MeOH
NH3Cl
NHAc
OPiv
OH
HO
NH
H2N
TsO
N3

图59

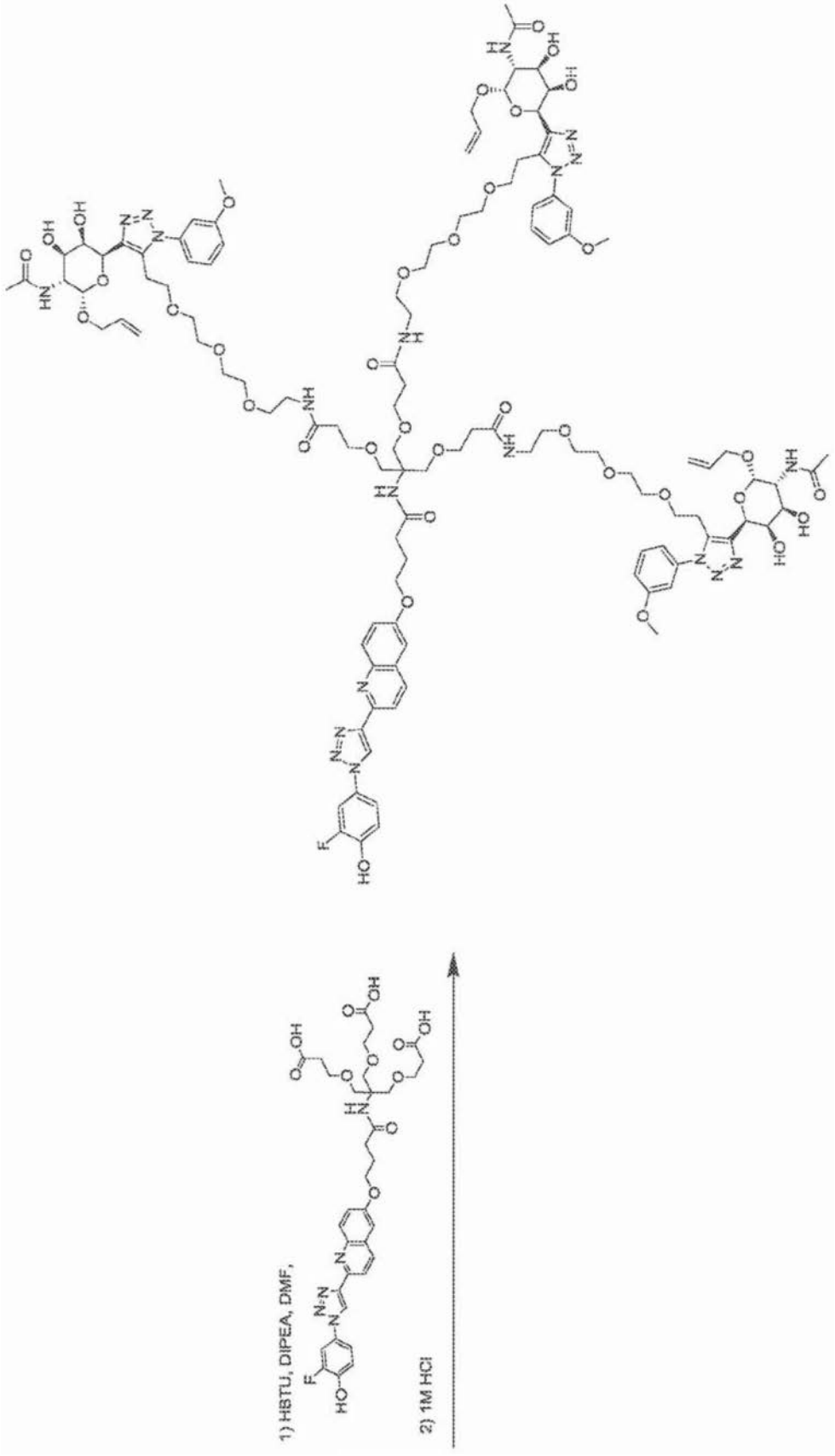


图59(续)

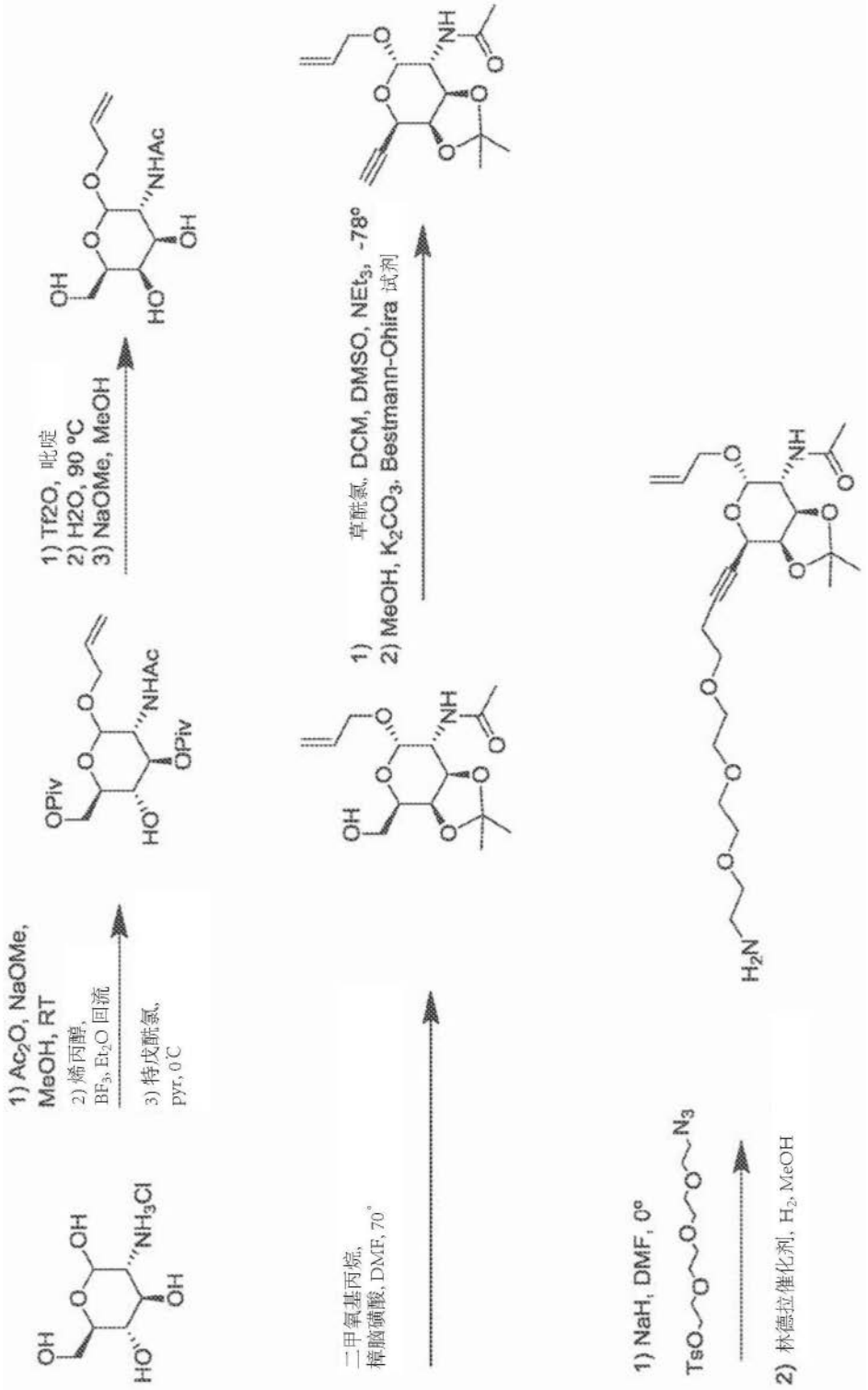

1) Ac_2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF_3, Et_2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0°C
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°
草酰氯, DCM, DMSO, NEt_3, -78°
1)
2) MeOH, K_2CO_3, Bestmann-Ohira 试剂
1) NaH, DMF, 0°
2) 林德拉催化剂, H_2, MeOH

图60

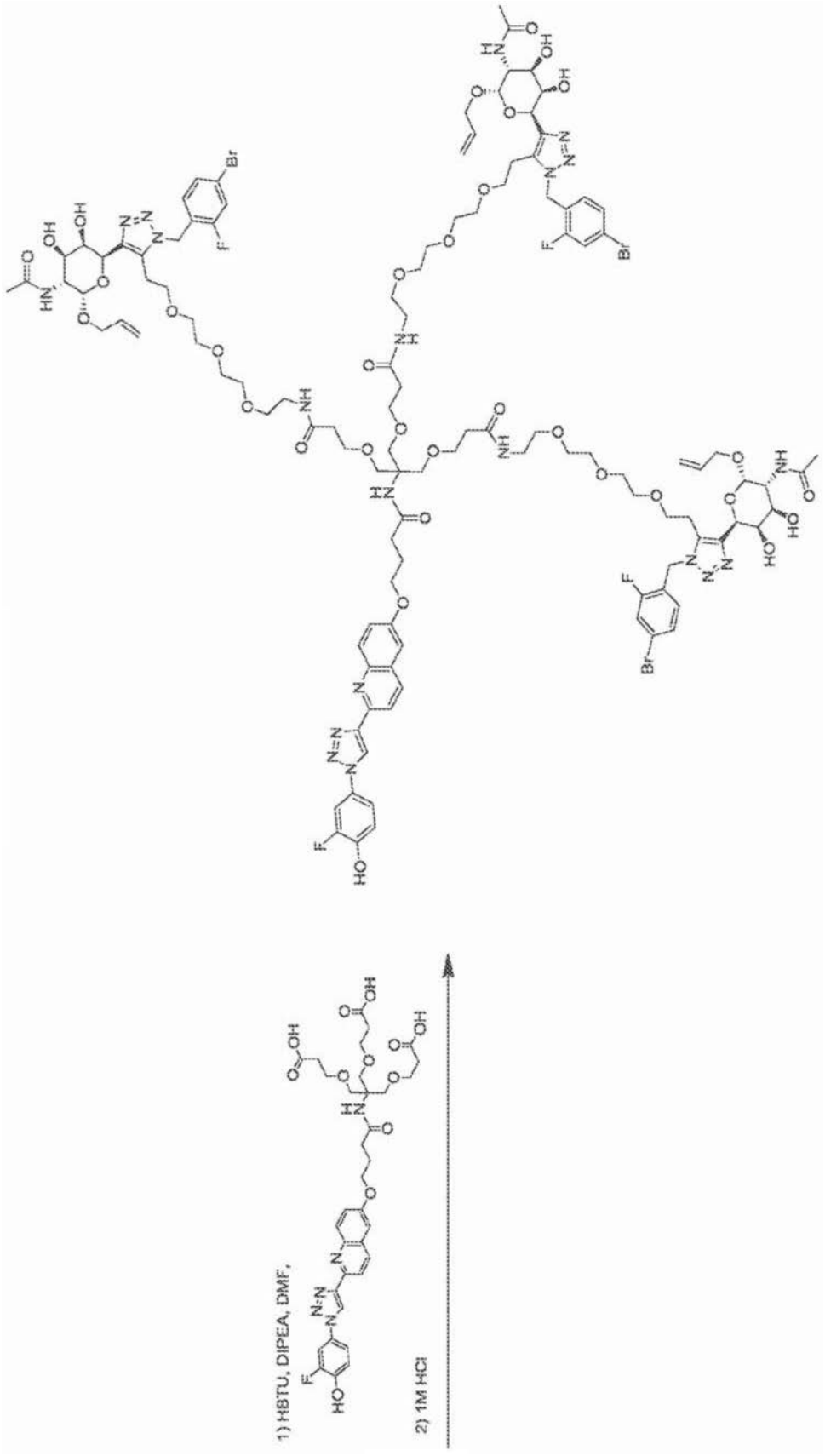


图60(续)

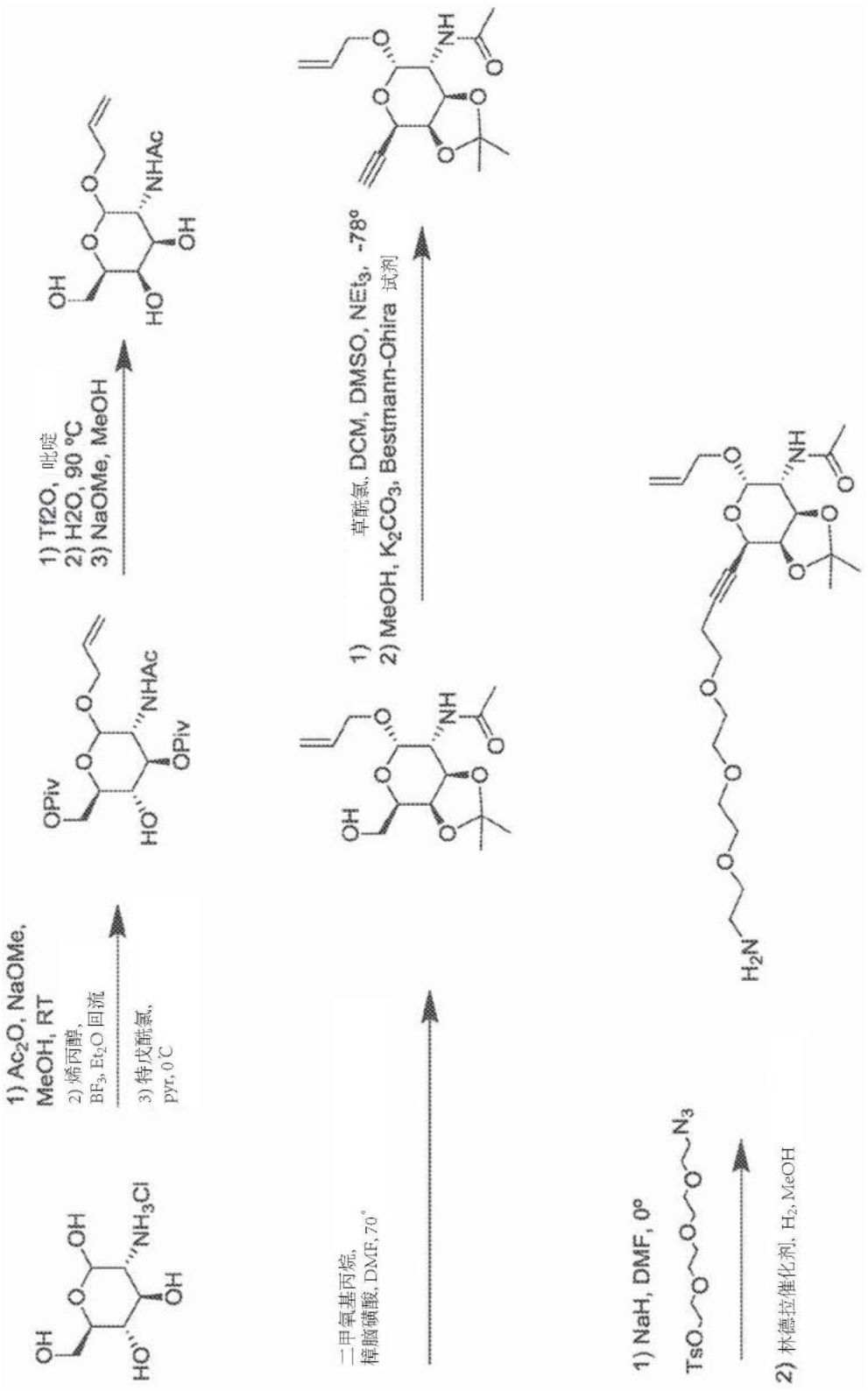

1) Ac_2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF_3, Et_2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0 °C
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70 °
1)
2) MeOH, K_2CO_3, Bestmann-Ohira 试剂
草酰氯, DCM, DMSO, NEt_3, -78°
1) NaH, DMF, 0°
2) 林德拉催化剂, H_2, MeOH

图61

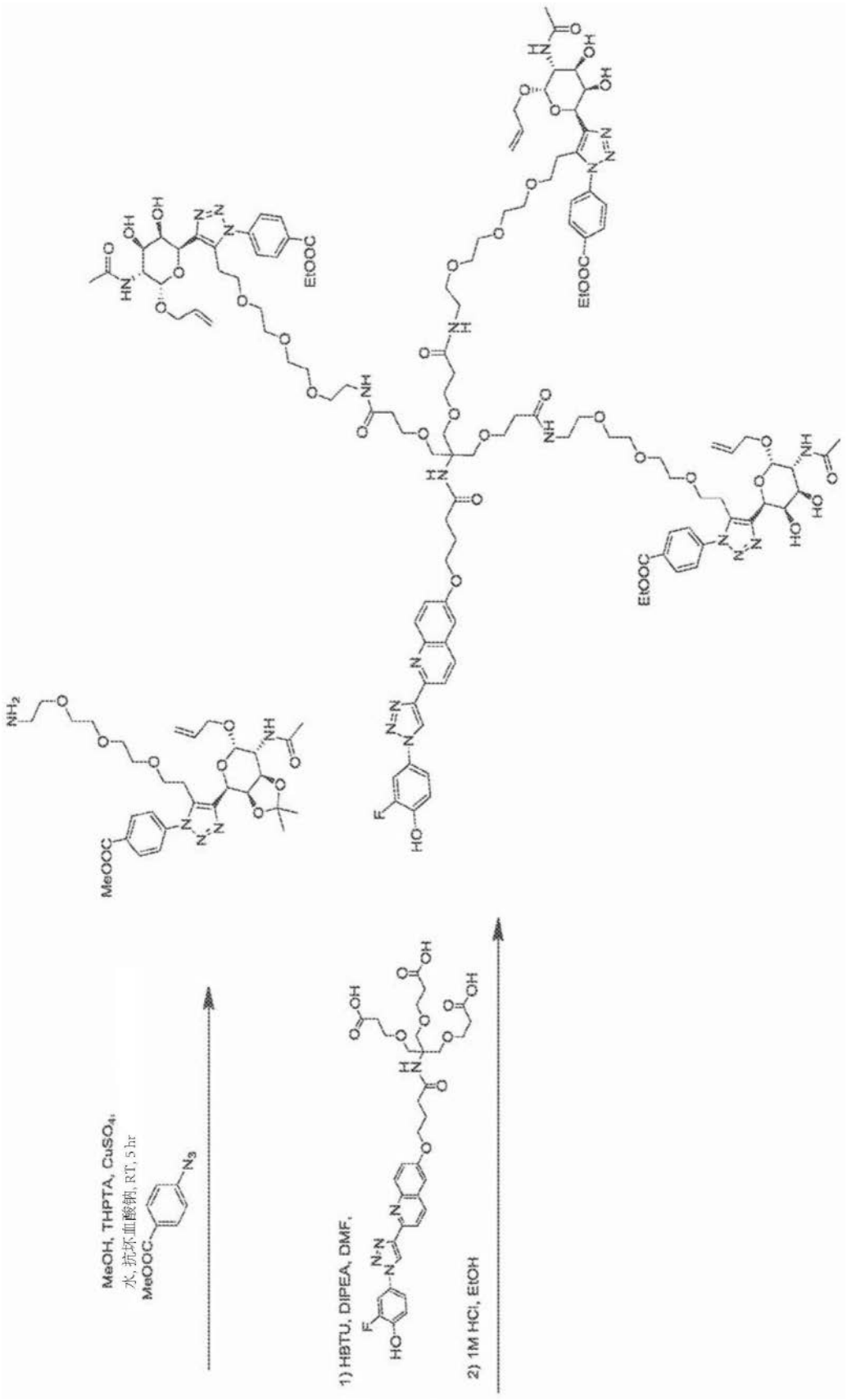


图61(续)

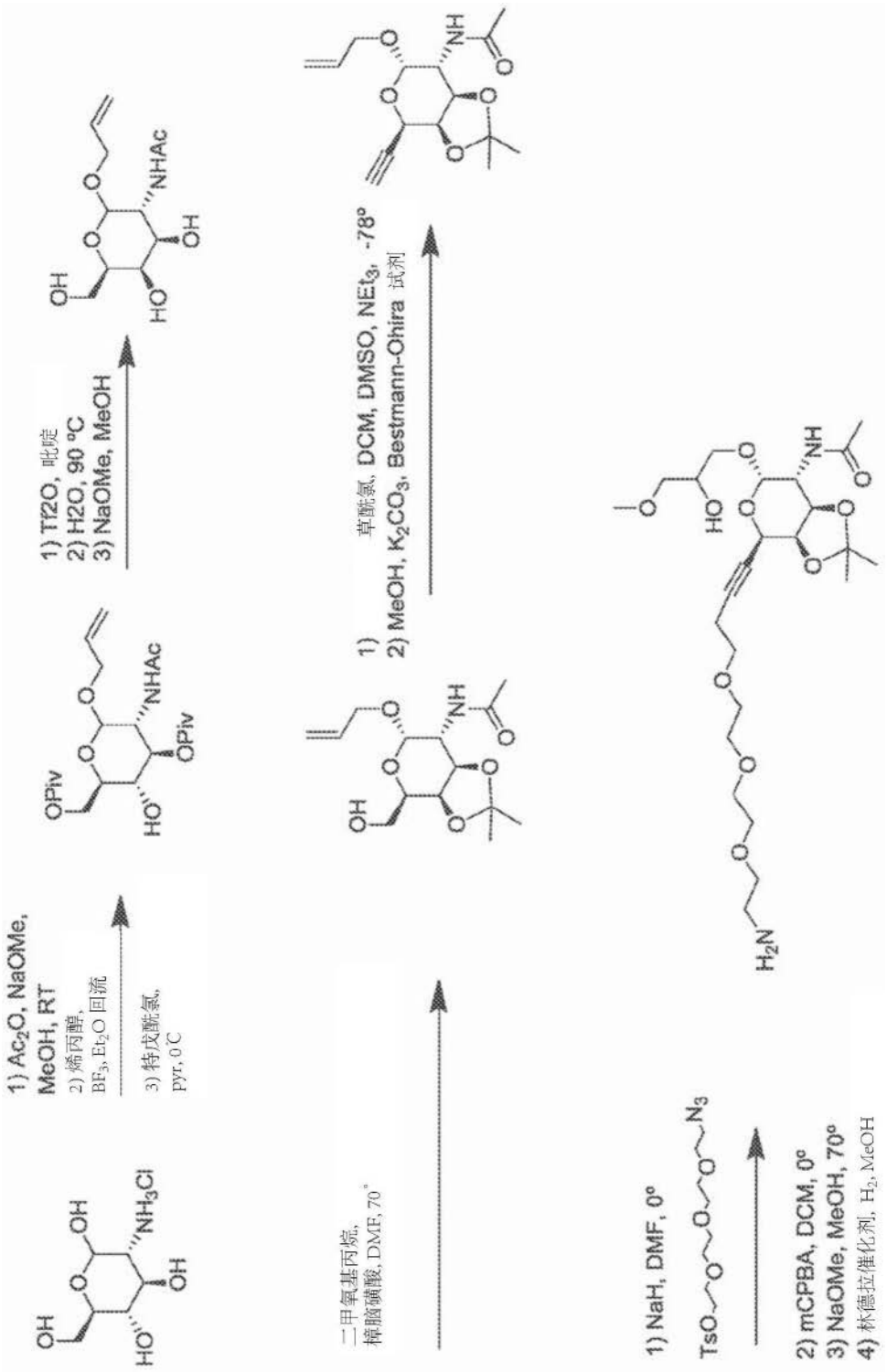

1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0°C
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°
1) 草酰氯, DCM, DMSO, NEt3, -78°
2) MeOH, K2CO3, Bestmann-Ohira 试剂
1) NaH, DMF, 0°
2) mCPBA, DCM, 0°
3) NaOMe, MeOH, 70°
4) 林德拉催化剂, H2, MeOH

图62

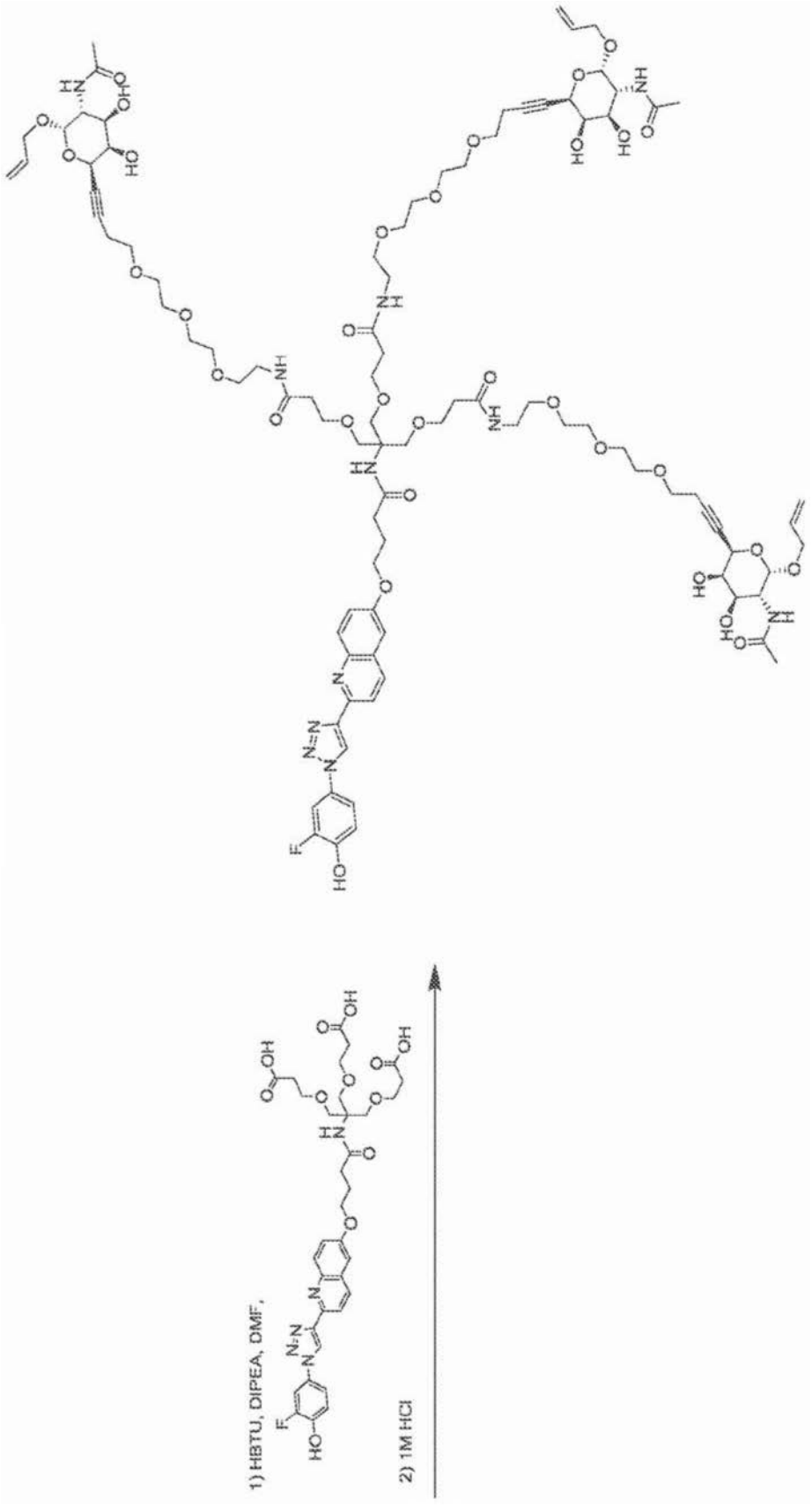


图62(续)

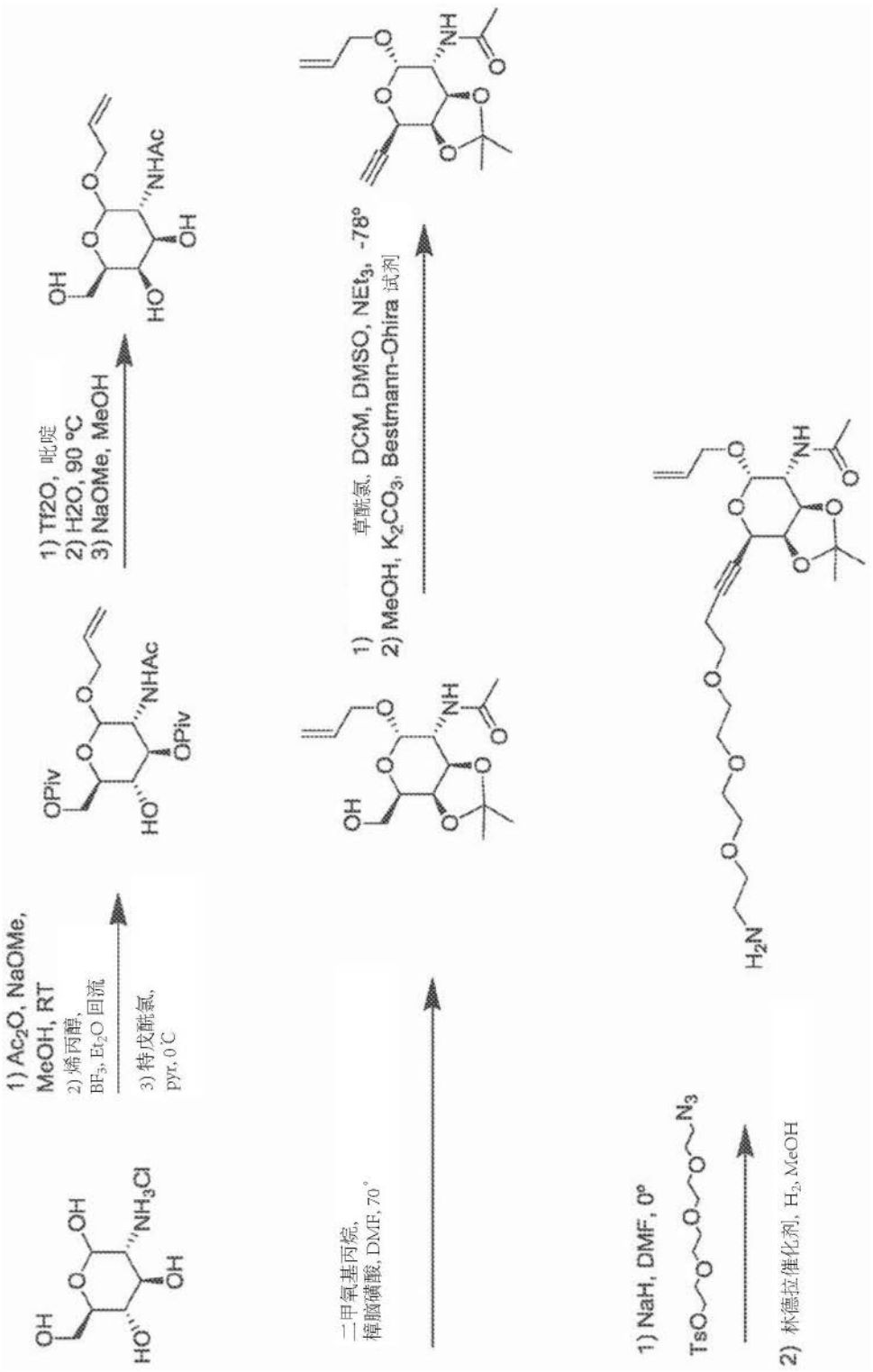

1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0 ℃
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70 °
草酰氯, DCM, DMSO, NEt3, -78°
1)
2) MeOH, K2CO3, Bestmann-Ohira 试剂
1) NaH, DMF, 0°
2) 林德拉催化剂, H2, MeOH

图63

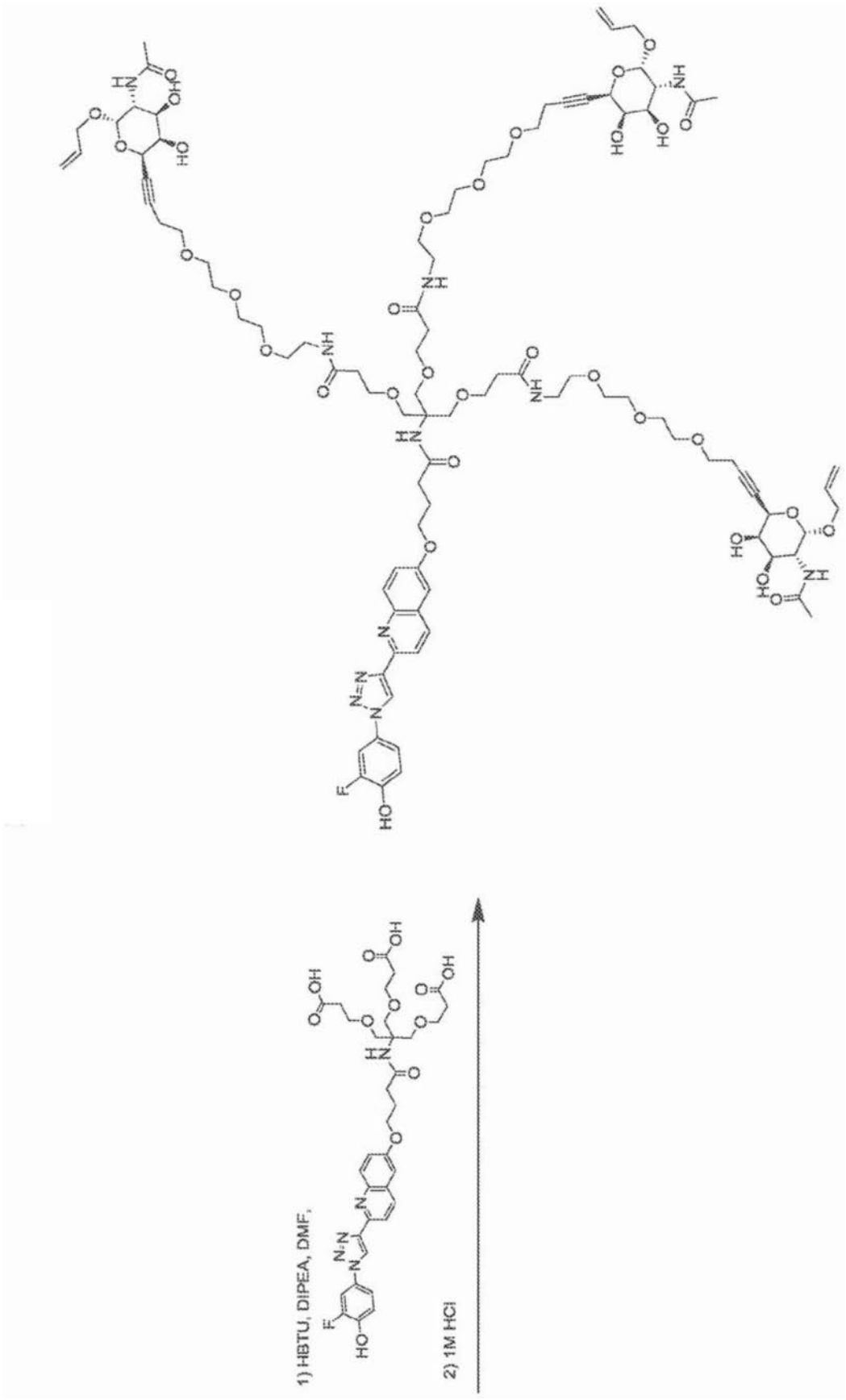


图63(续)

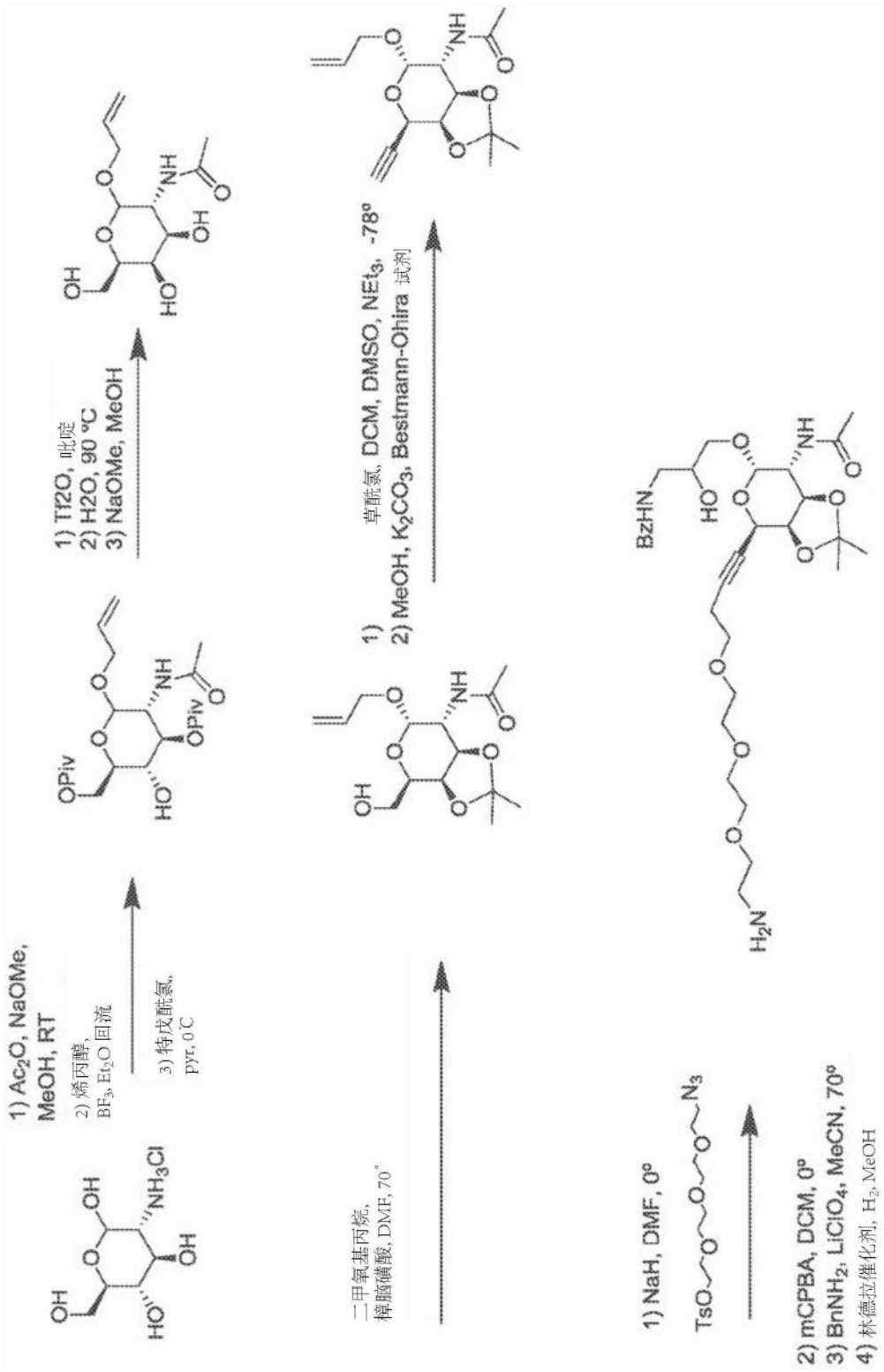

1) Ac2O, NaOMe, MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0℃
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 ℃
3) NaOMe, MeOH
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70 ℃
1) 草酰氯, DCM, DMSO, NEt3, -78°
2) MeOH, K2CO3, Bestmann-Ohira 试剂
1) NaH, DMF, 0°
2) mCPBA, DCM, 0°
3) BnNH2, LiClO4, MeCN, 70°
4) 林德拉催化剂, H2, MeOH

图64

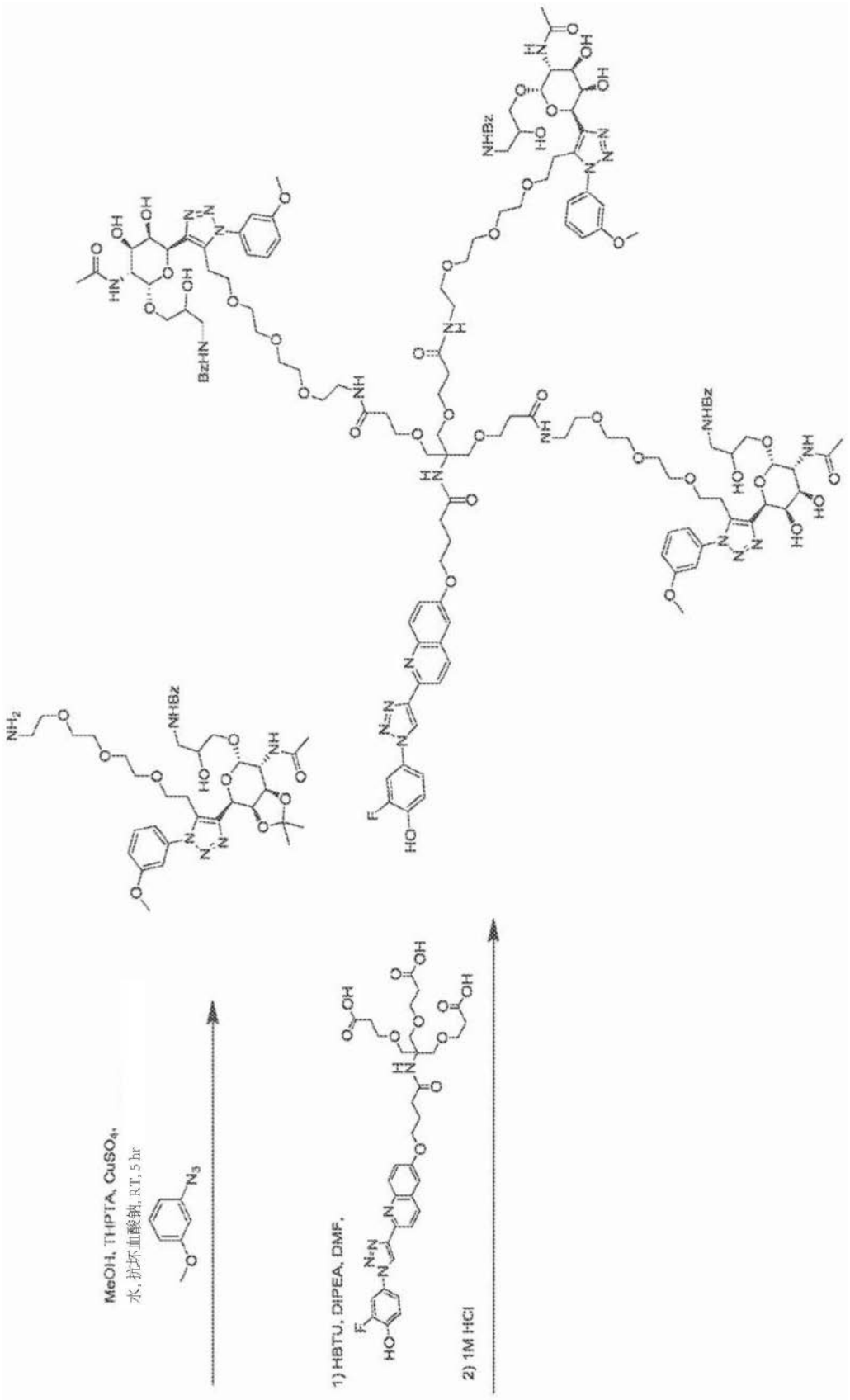


图64(续)

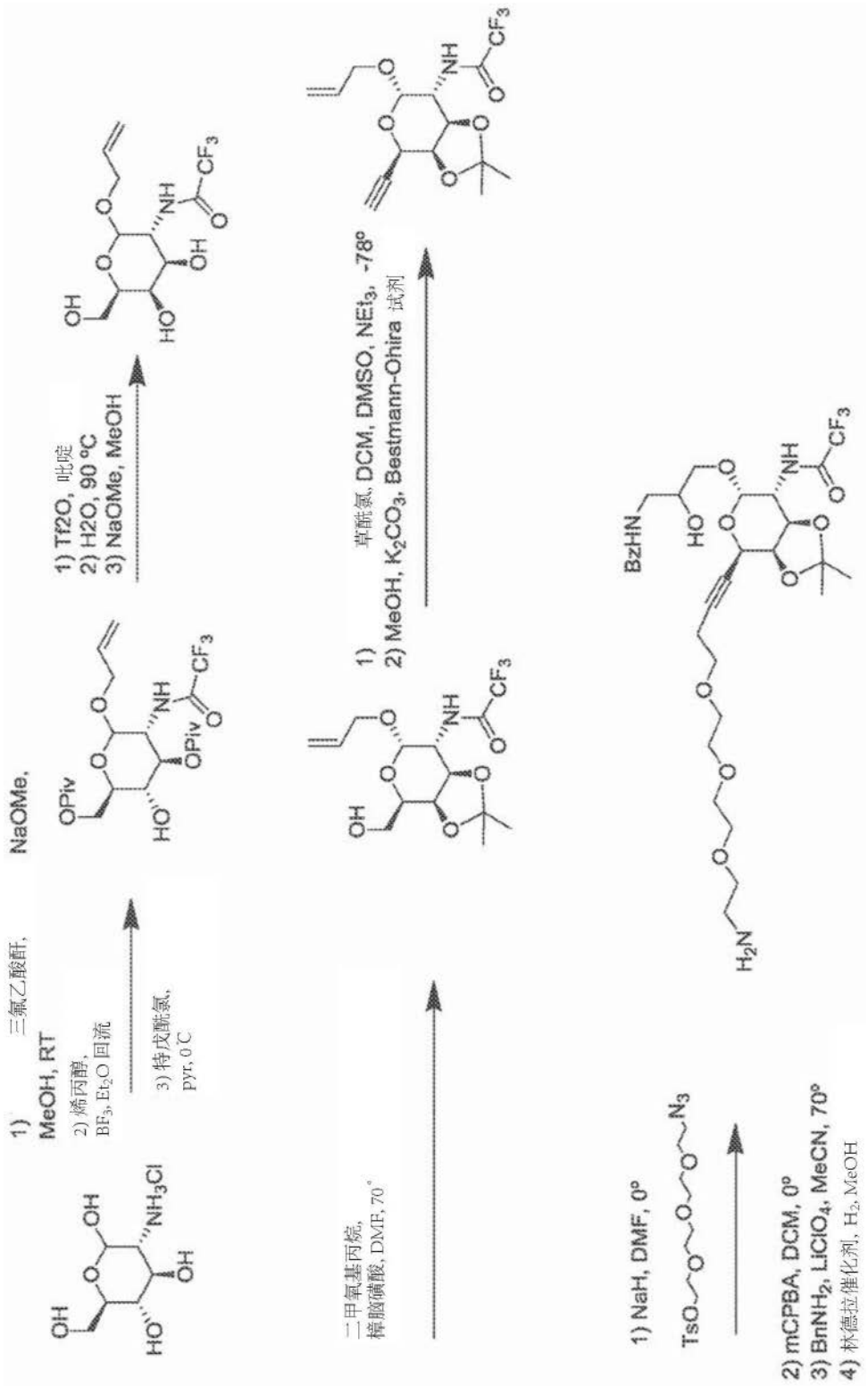

1) 三氯乙酸酐, NaOMe,
MeOH, RT
2) 烯丙醇, BF3, Et2O 回流
3) 特戊酰氯, pyr, 0 °C
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
草酰氯, DCM, DMSO, NEt3, -78°
1)
2) MeOH, K2CO3, Bestmann-Ohira 试剂
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°
1) NaH, DMF, 0°
2) mCPBA, DCM, 0°
3) BnNH2, LiClO4, MeCN, 70°
4) 林德拉催化剂, H2, MeOH

图65

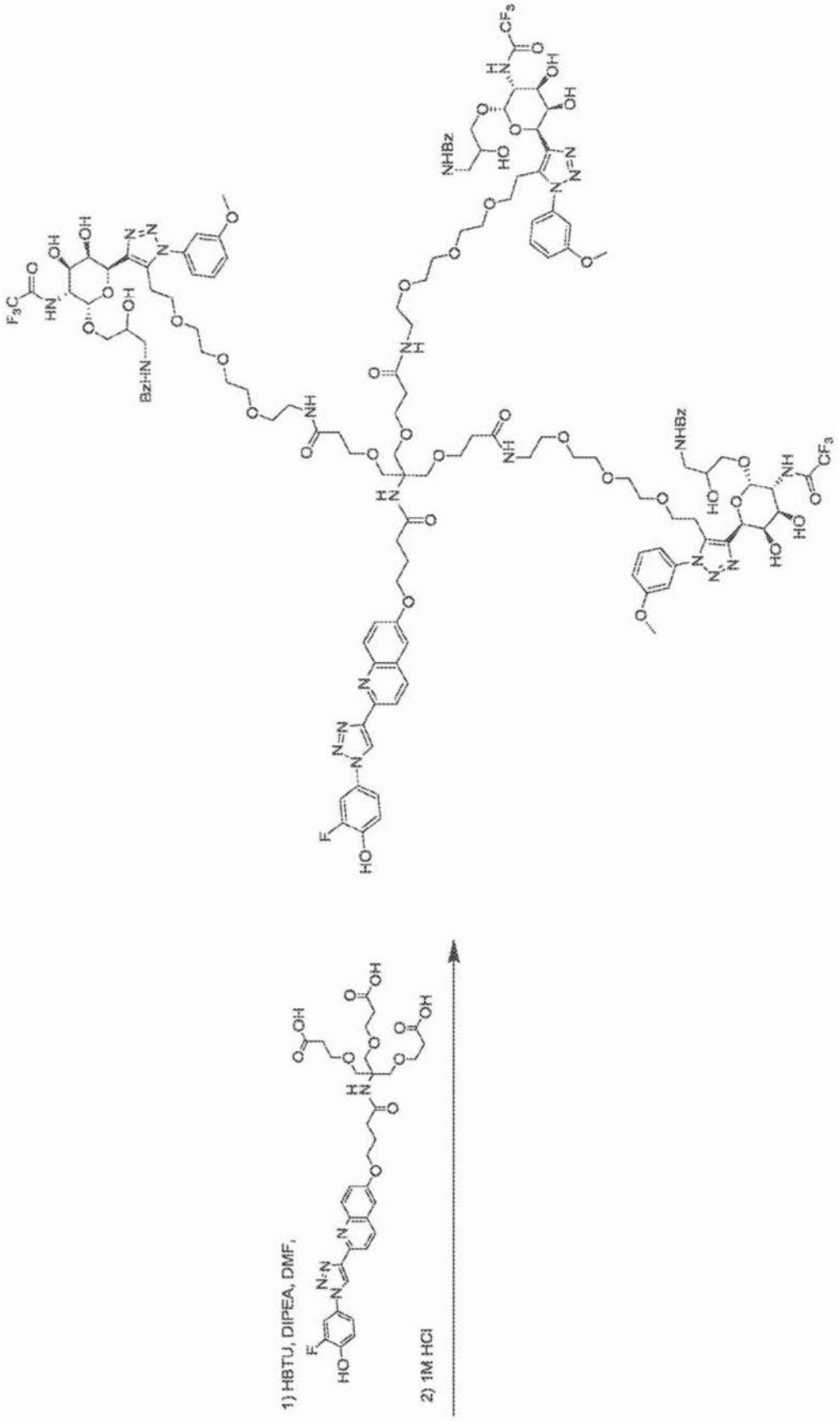


图65(续)

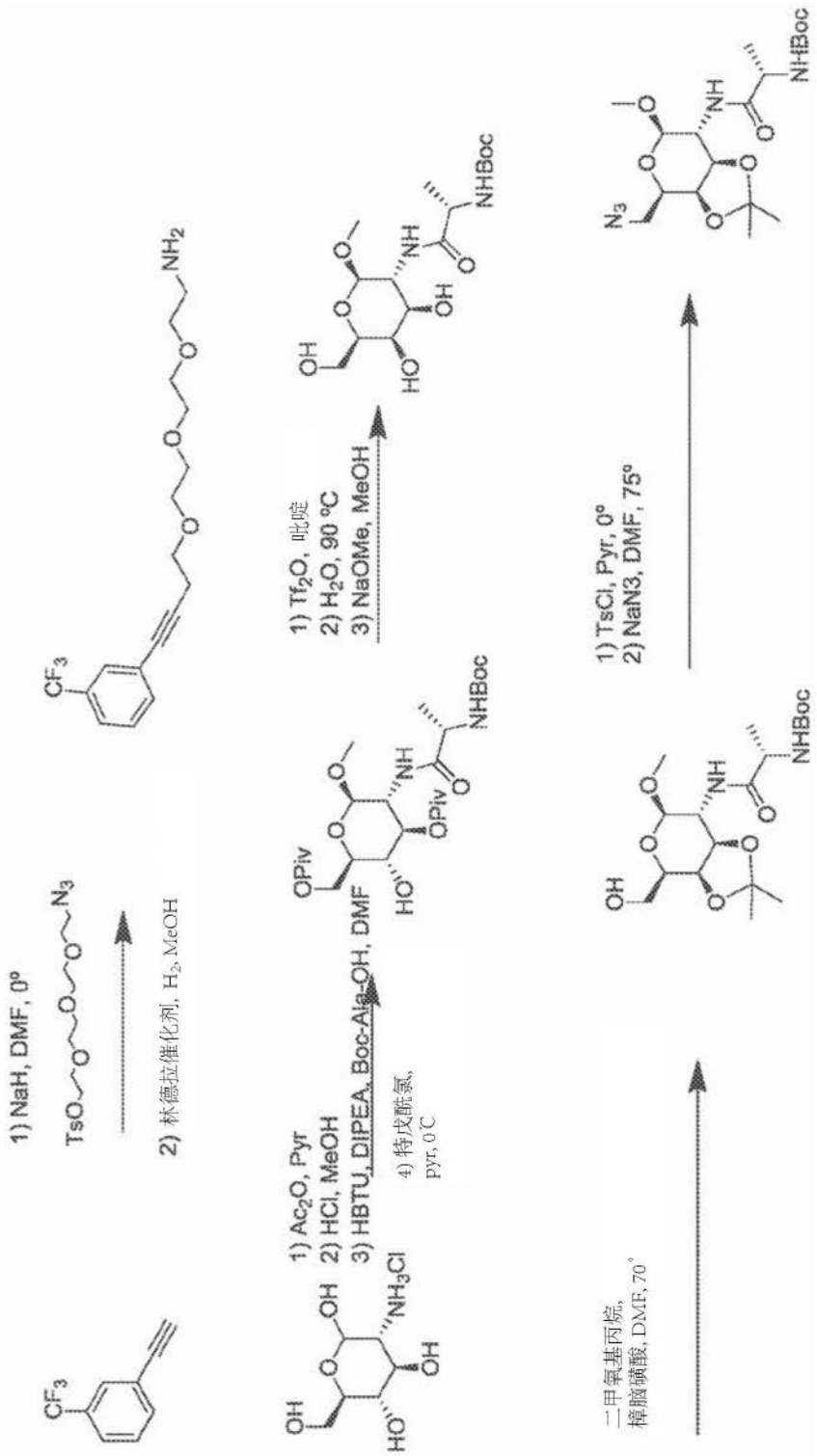

1) NaH, DMF, 0°
2) 林德拉催化剂, H2, MeOH
1) Ac2O, Pyr
2) HCl, MeOH
3) HBTU, DIPEA, Boc-Ala-OH, DMF
4) 特戊酰氯, pyr, 0℃
1) Tf2O, 吡啶
2) H2O, 90 °C
3) NaOMe, MeOH
1) TsCl, Pyr, 0°
2) NaN3, DMF, 75°
二甲氧基丙烷, 樟脑磺酸, DMF, 70°

图66

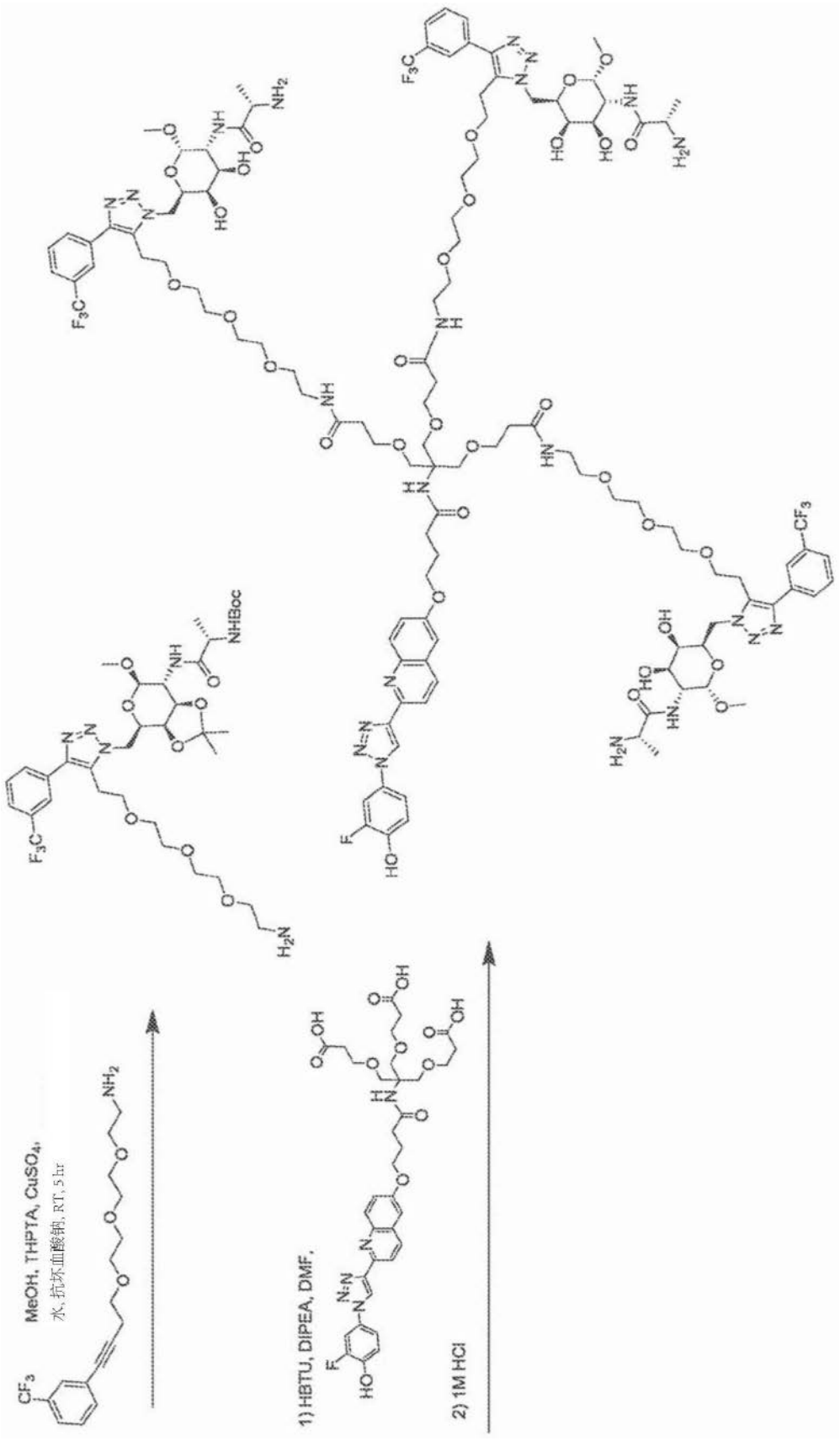


图66(续)

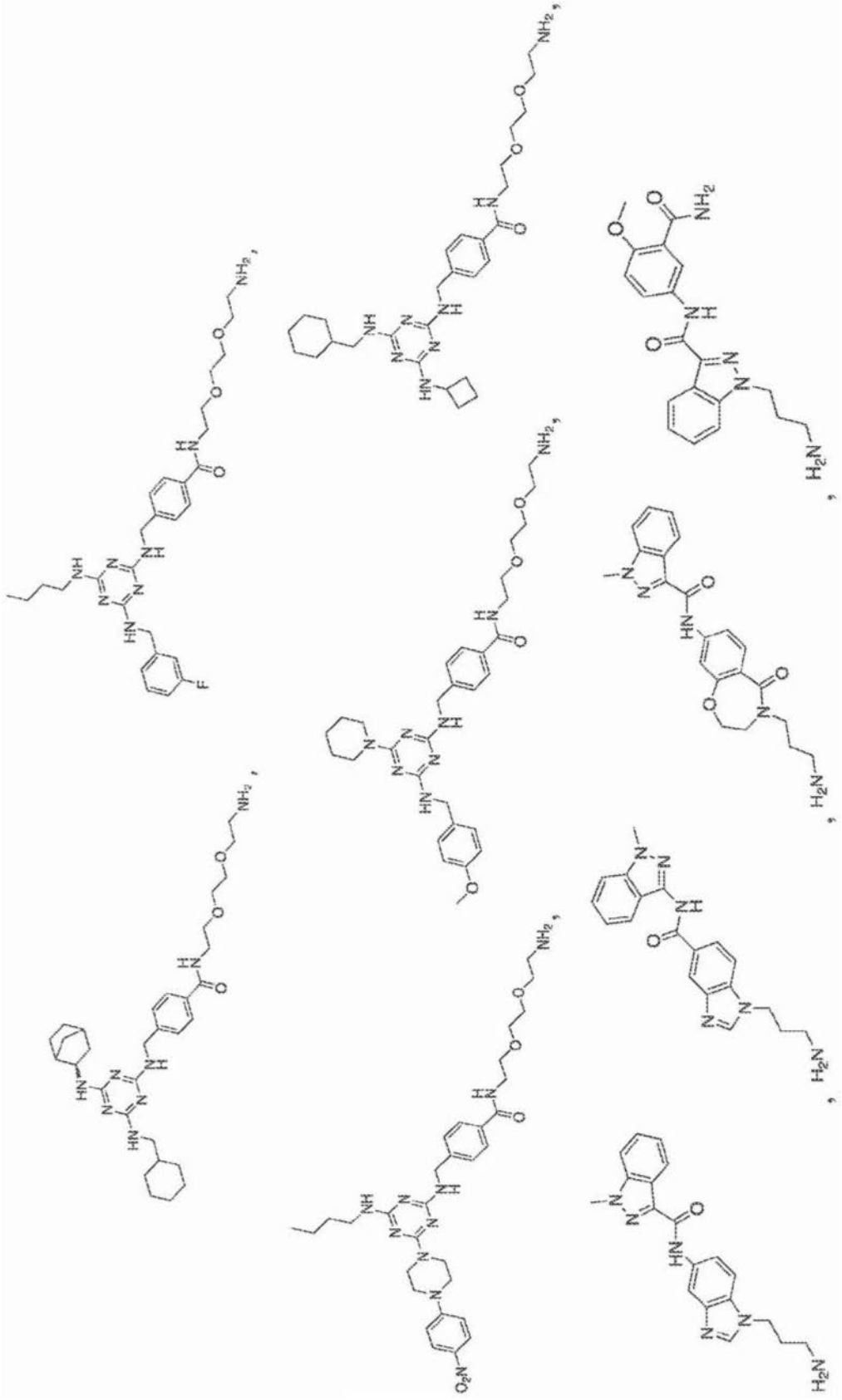


图67

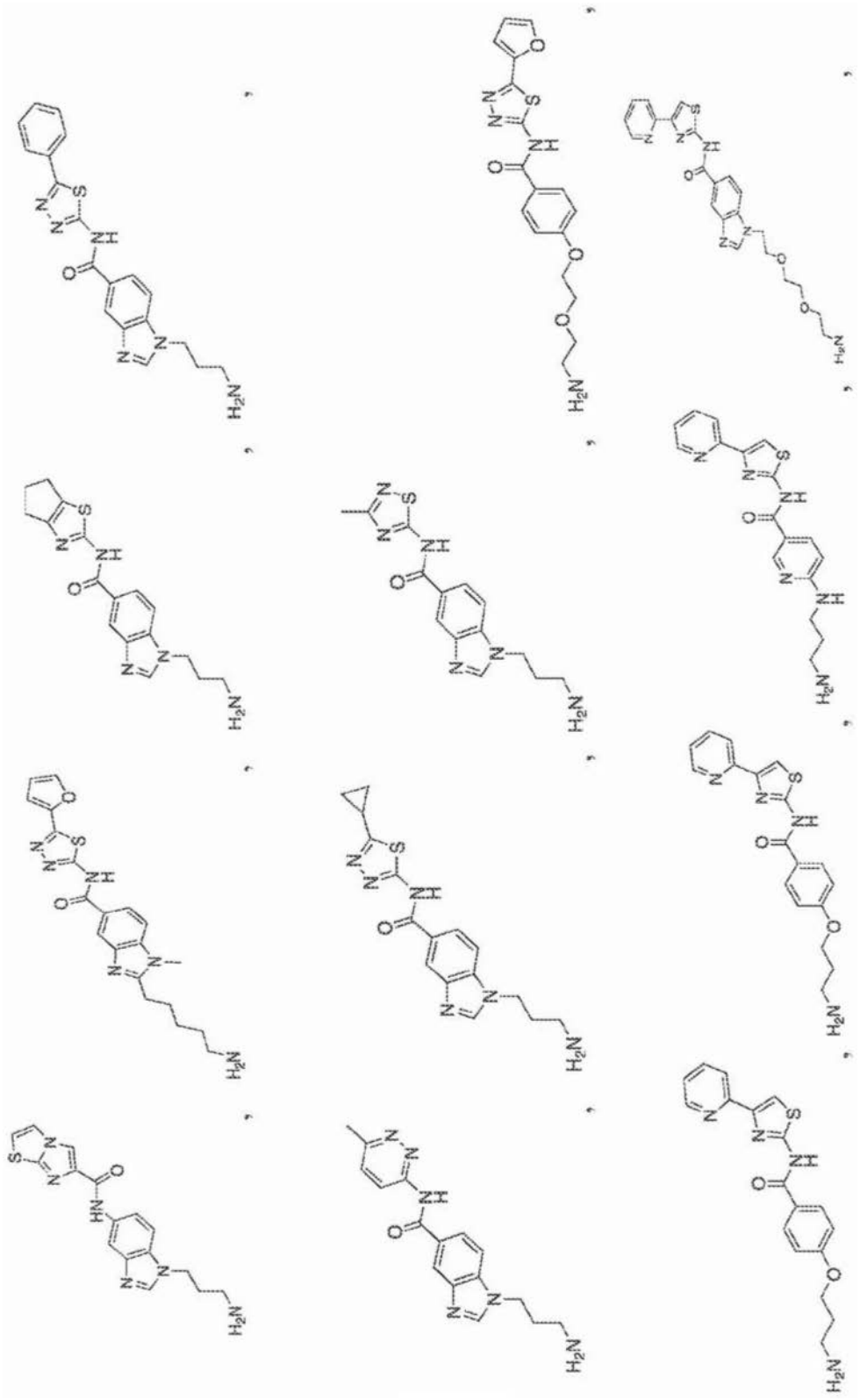


图67(续)

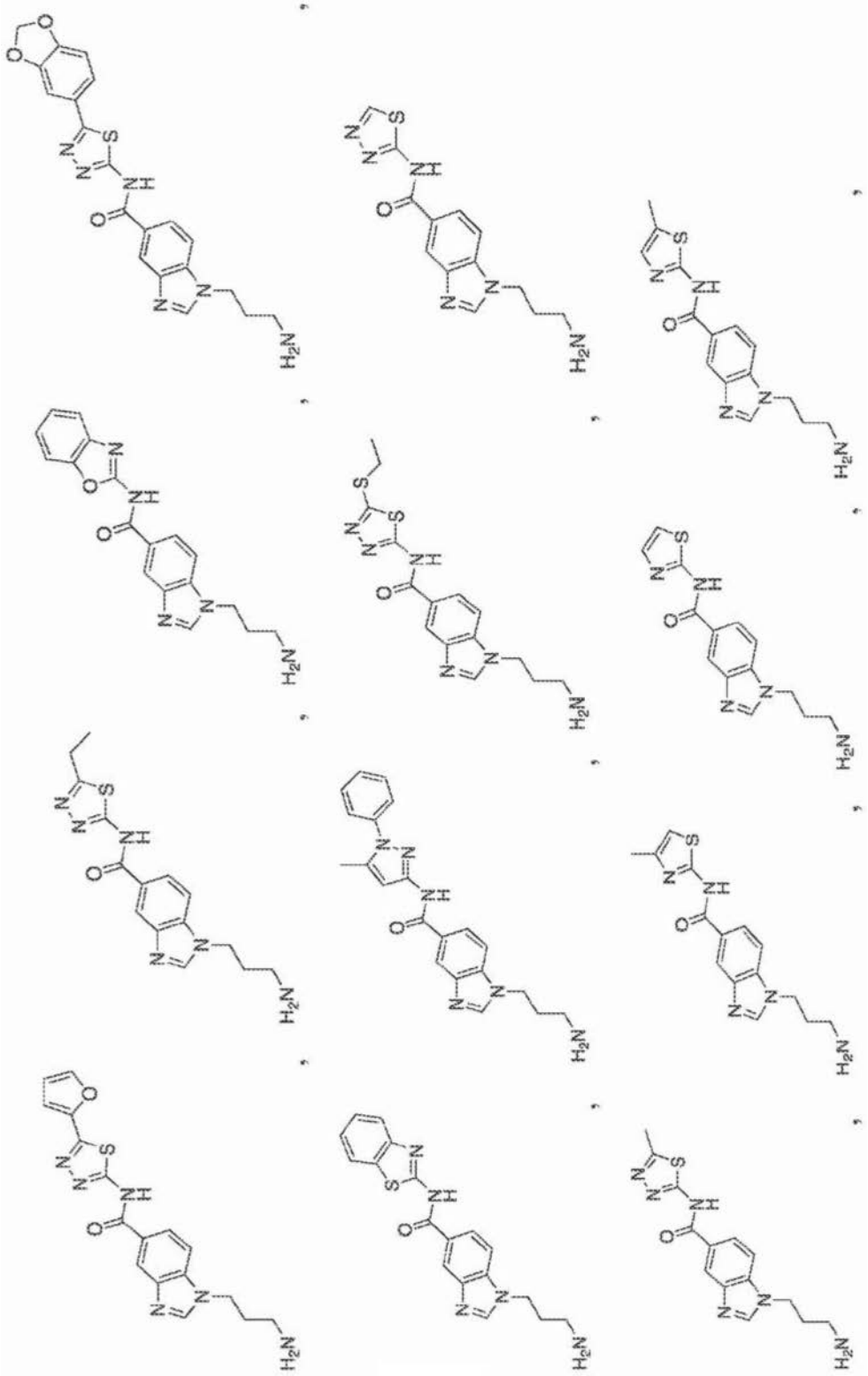


图67(续)

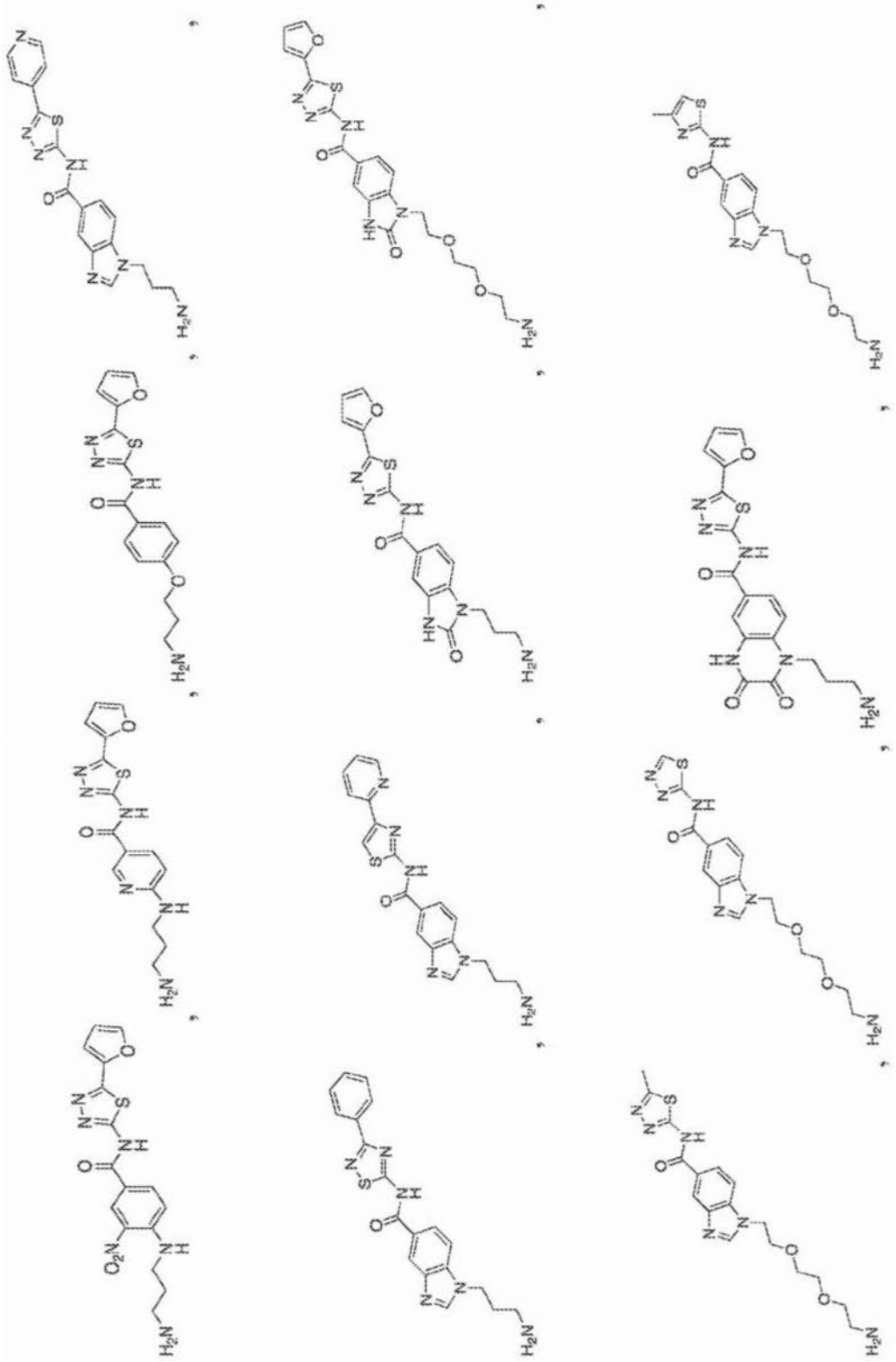


图67(续)

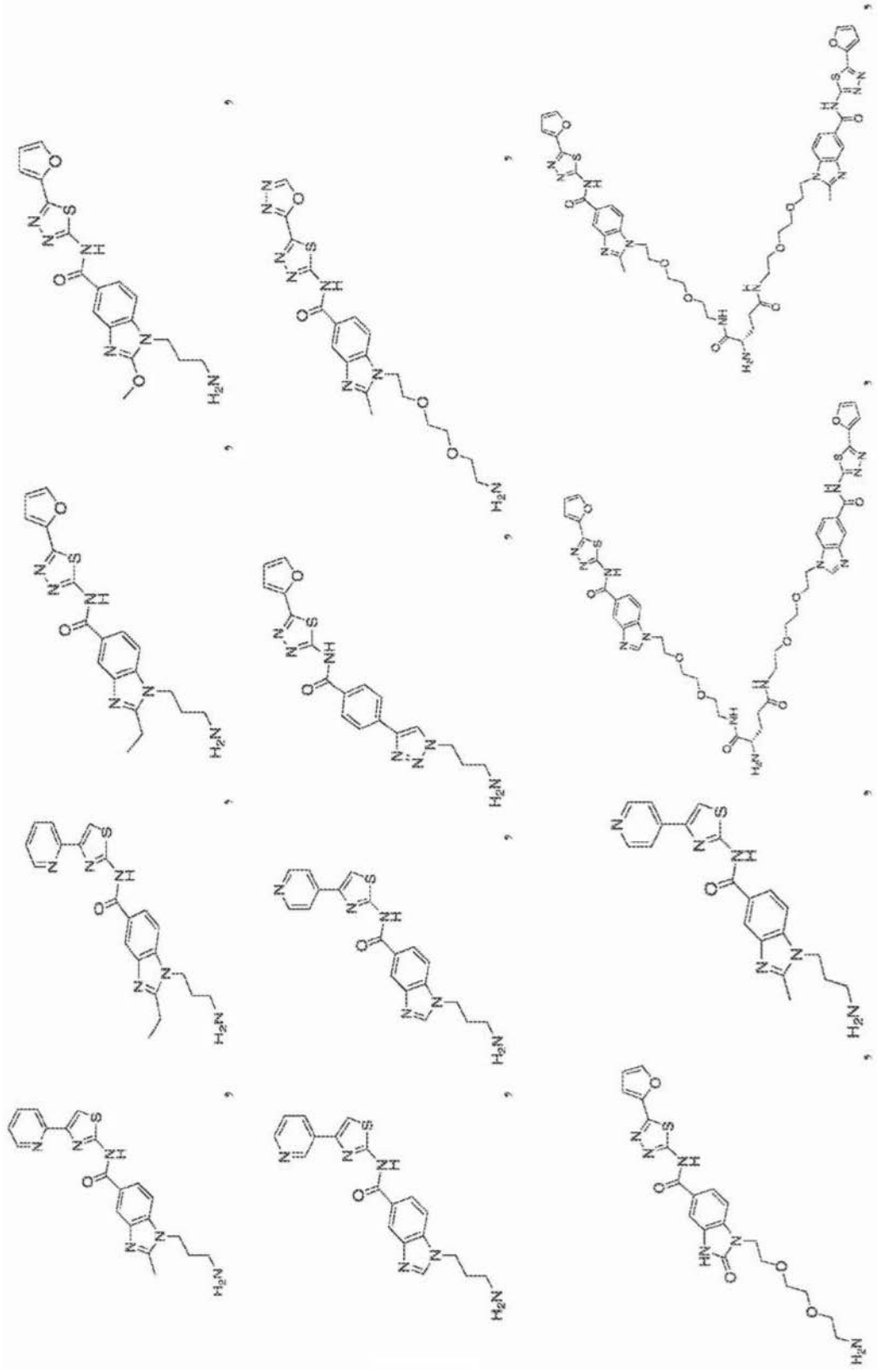


图67(续)

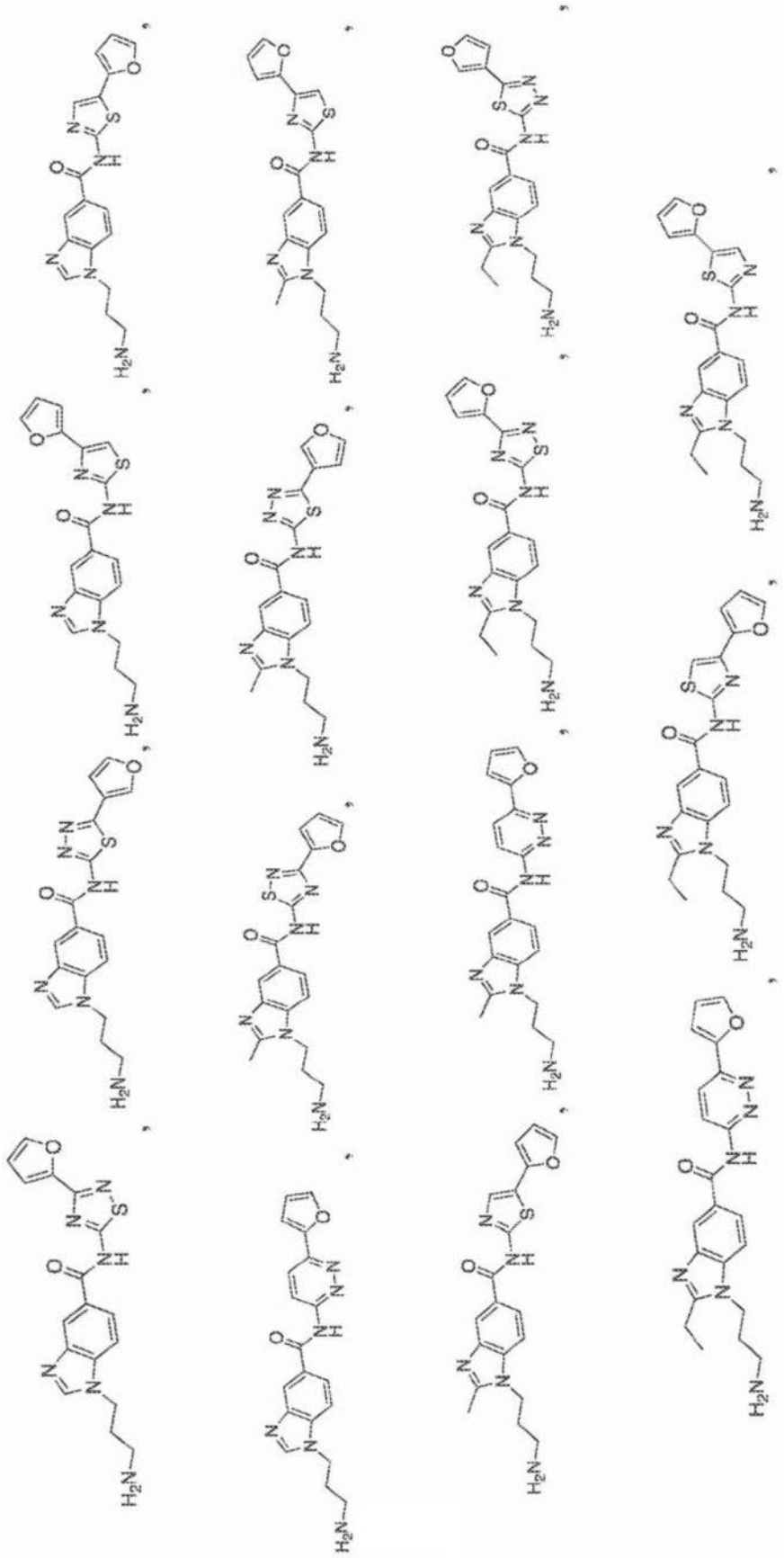


图67(续)

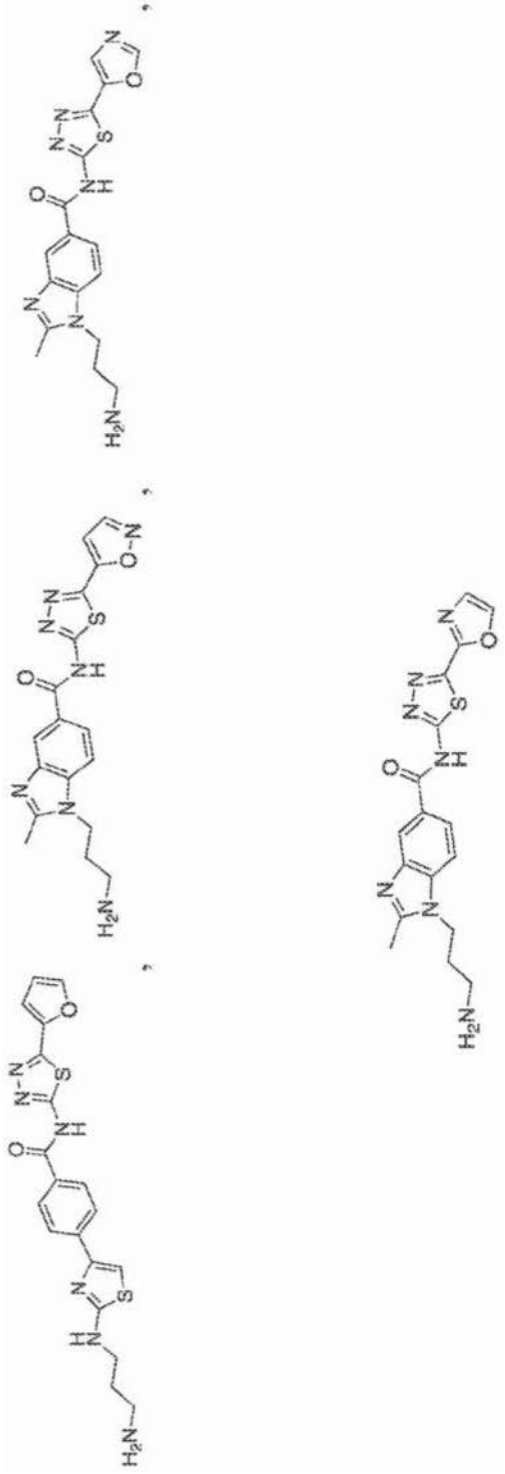


图67(续)

用于[ASGPRBM]基团的示例性R_1和R_3取代基/部分

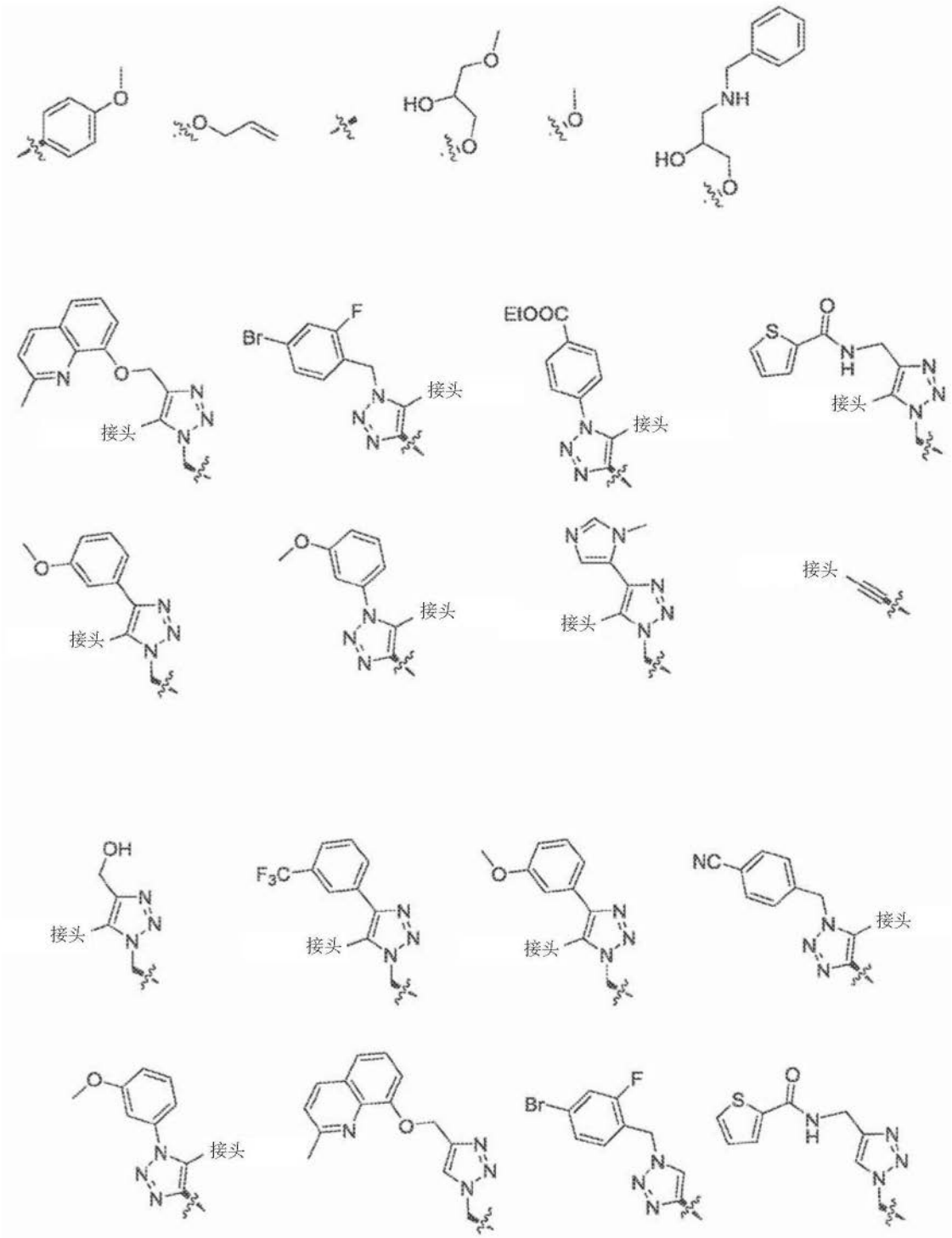


图68

用于[ASGPRBM]基团的示例性R_1和R_3取代基/部分

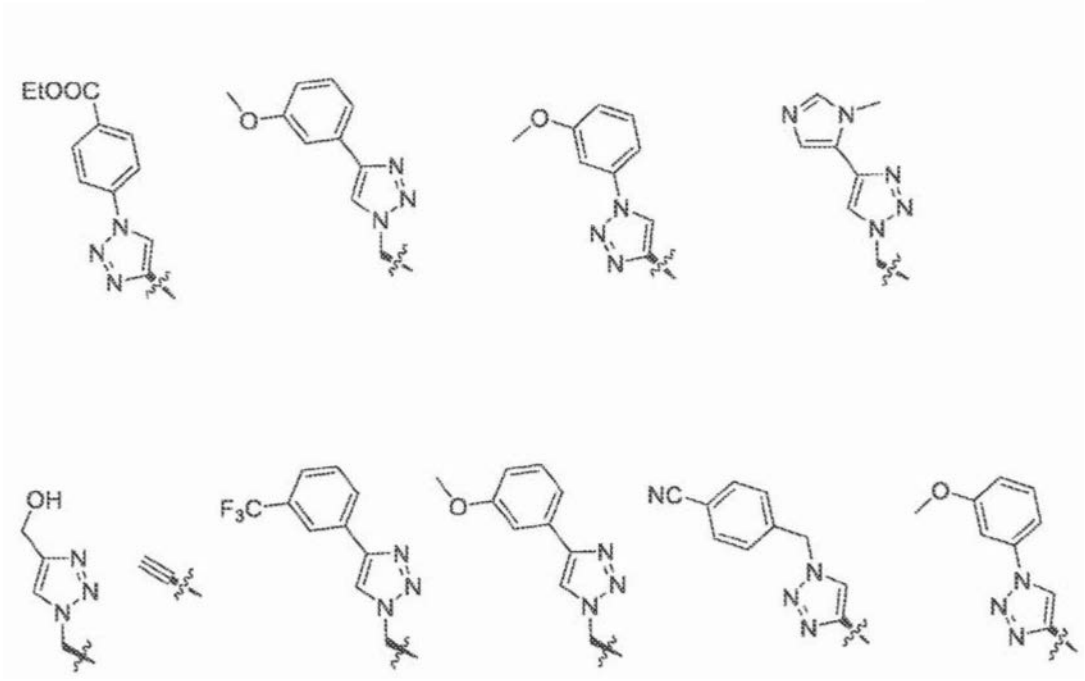


图68(续)

用于[ASGPRBM]基团的示例性R_2取代基/部分

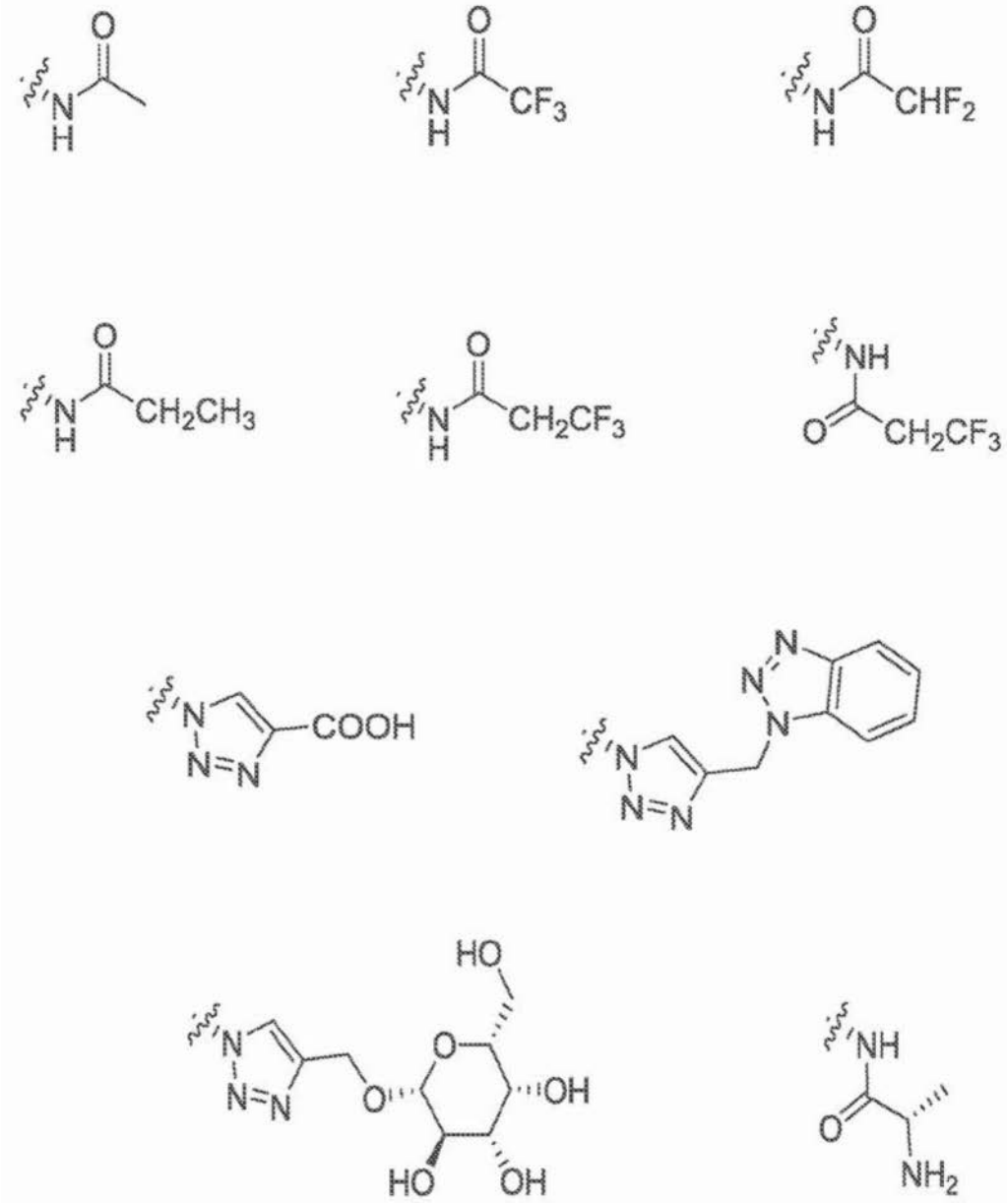


图69