



(21) 申请号 201880062045.8

(22) 申请日 2018.07.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111148527 A

(43) 申请公布日 2020.05.12

(30) 优先权数据
62/537,034 2017.07.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.24

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/043964 2018.07.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/023501 EN 2019.01.31

(73) 专利权人 克莱奥药品有限公司
地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 大卫·亚当·施皮格尔
马修·埃内斯特·韦尔施

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈校

(51) Int.Cl.
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 47/55 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2016082112 A1, 2016.03.24

Patrick J. McEnaney等. Antibody-
Recruiting Molecules: An Emerging
Paradigm for Engaging Immune Function in
Treating Human Disease. ACS Chemistry
Biology. 2012, 第7卷 (第7期), 第6页第3段; 第21
页图2, 化合物9、10.

Patrick J. McEnaney等. Antibody-
Recruiting Molecules: An Emerging
Paradigm for Engaging Immune Function in
Treating Human Disease. ACS Chemistry
Biology. 2012, 第7卷 (第7期), 第6页第3段; 第21
页图2, 化合物9、10.

Hongyan Liu等. Fc engineering for
Developing Therapeutic Bispecific
Antibodies and Novel Scaffolds. Frontiers
in Immunology. 2017, 第8卷 (第8期), 第1页第2
段到第2页, 第1栏、第2页图1, 附注.

Koichi Sasaki等. A peptide inhibitor
of antibody-dependent cell mediated
cytotoxicity against EGFR/folate
receptor- α double positive
cells. MedChemComm. 2018, 第9卷 (第9期), 第783
页右栏图1-图2.

审查员 陈依晗

权利要求书5页 说明书153页

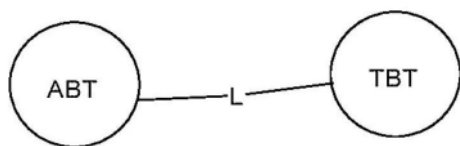
(54) 发明名称

通用ABT化合物及其用途

(57) 摘要

本公开内容尤其提供了包含通用抗体结合
部分和靶向部分的化合物。在一些实施方案中,
所提供的化合物将多种类型的抗体募集至病变
细胞 (例如癌细胞), 并诱导免疫活性以杀伤这样
的细胞。所提供的技术可用于治疗多种疾病 (包
括癌症)。

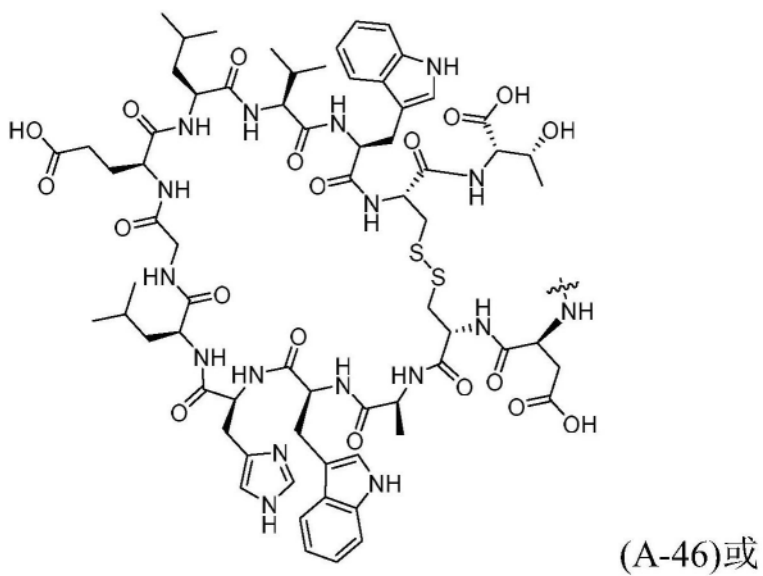
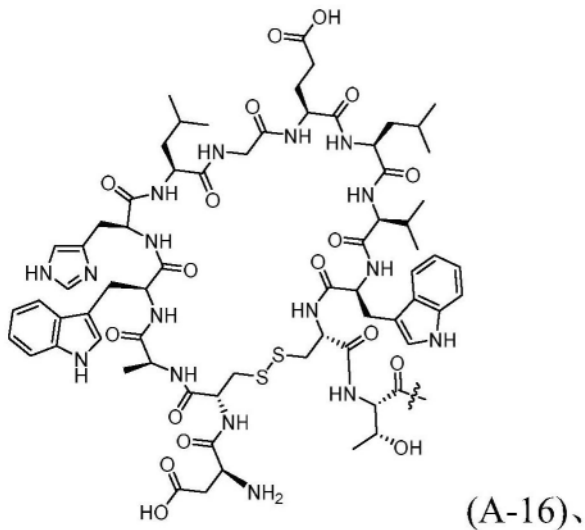
1. 式I化合物或其可药用盐：

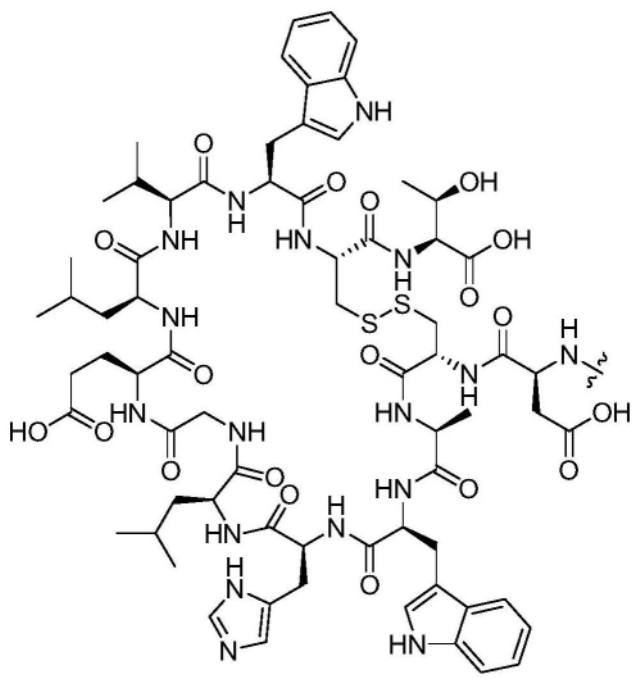


I

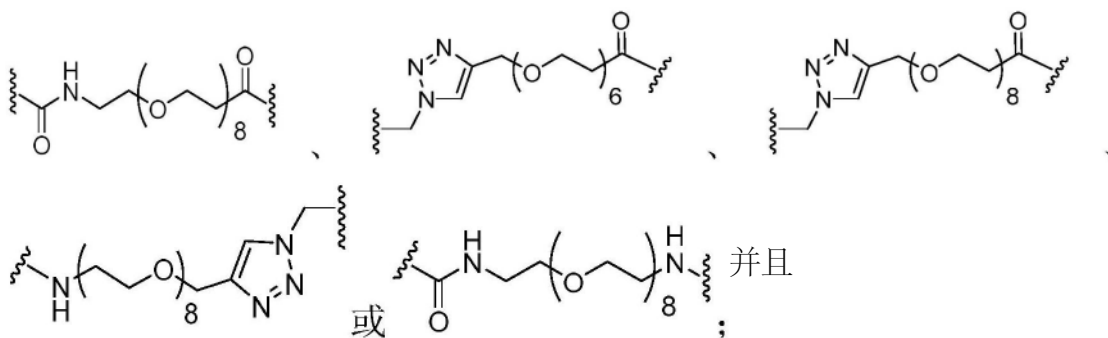
其中：

(a) ABT是抗体结合部分,其中ABT是

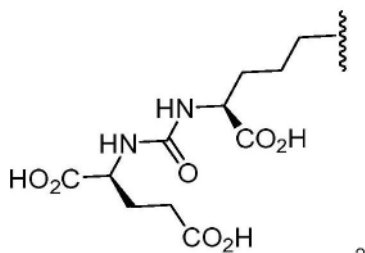




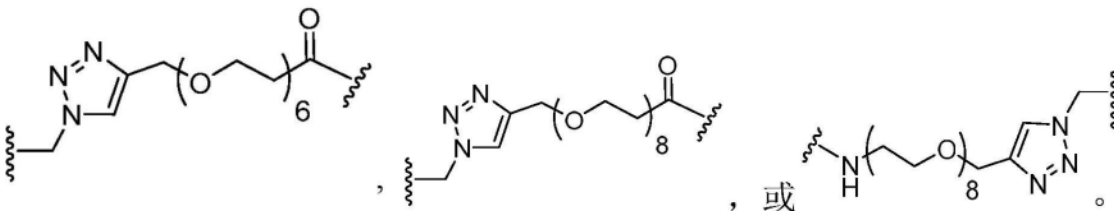
(b) L是将ABT与TBT连接的二价接头部分,其中L是:



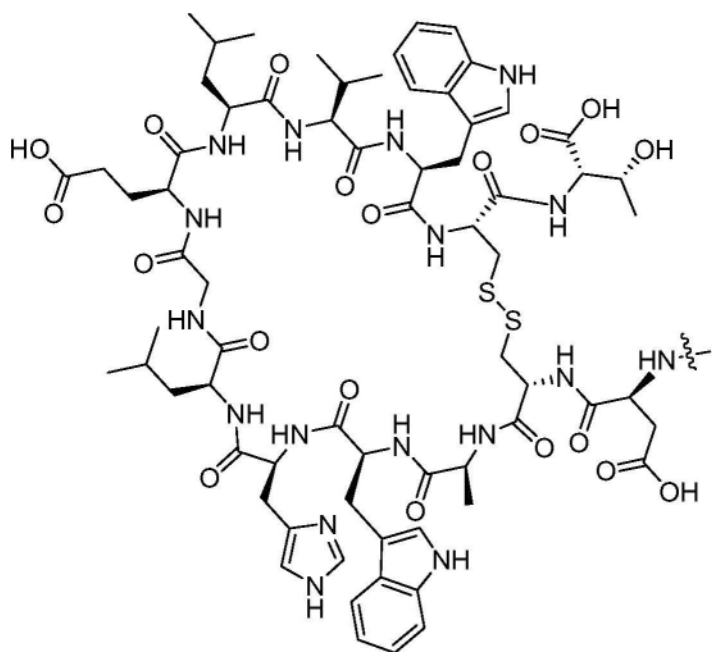
(c) TBT是靶标结合部分,其中TBT是:



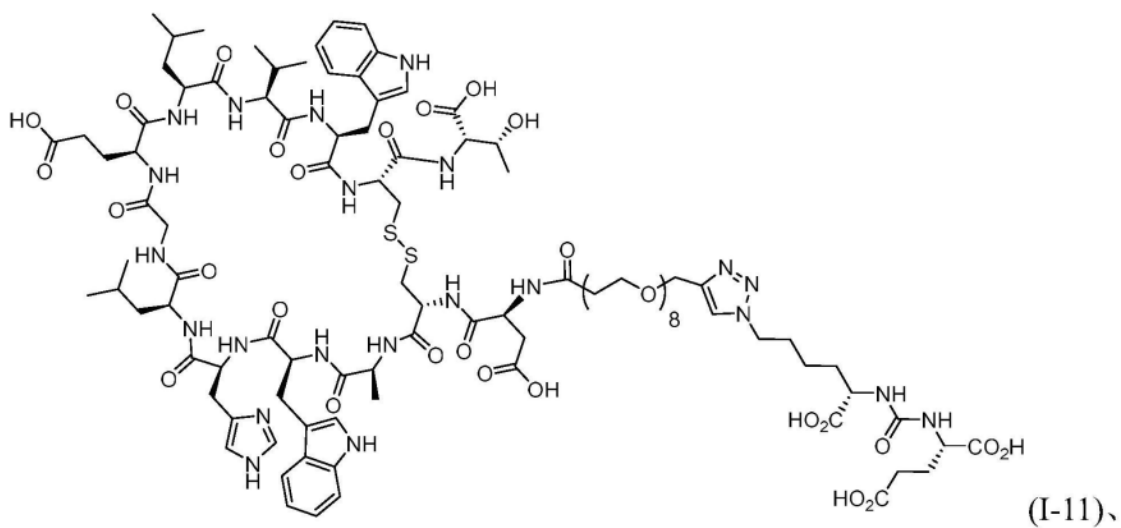
2. 权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中L是

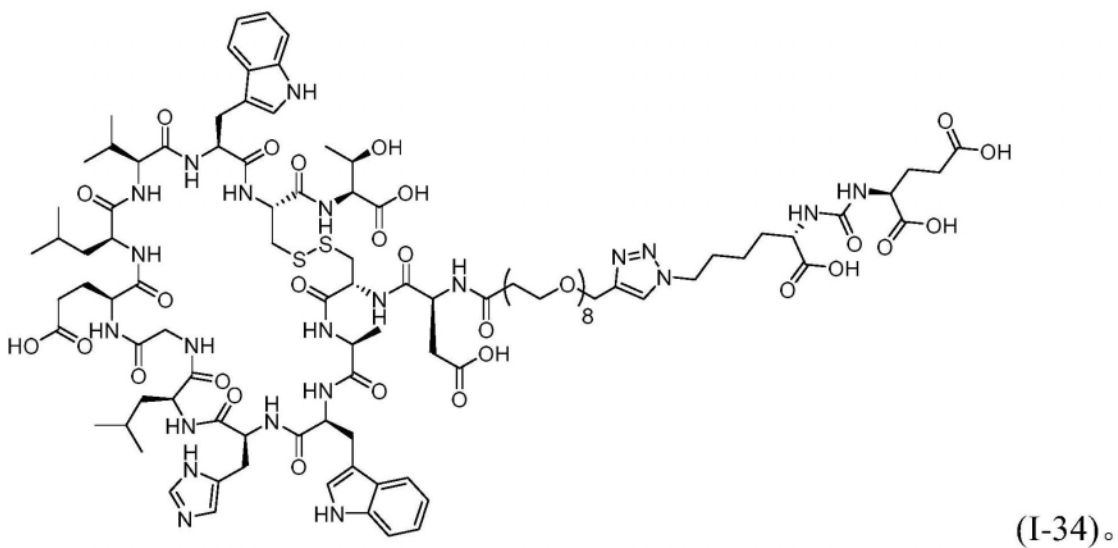
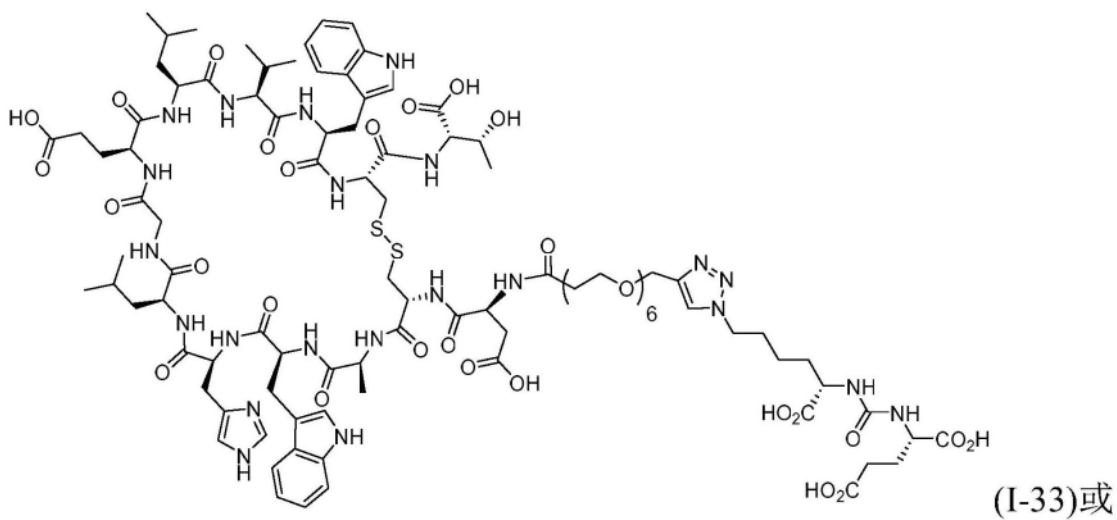
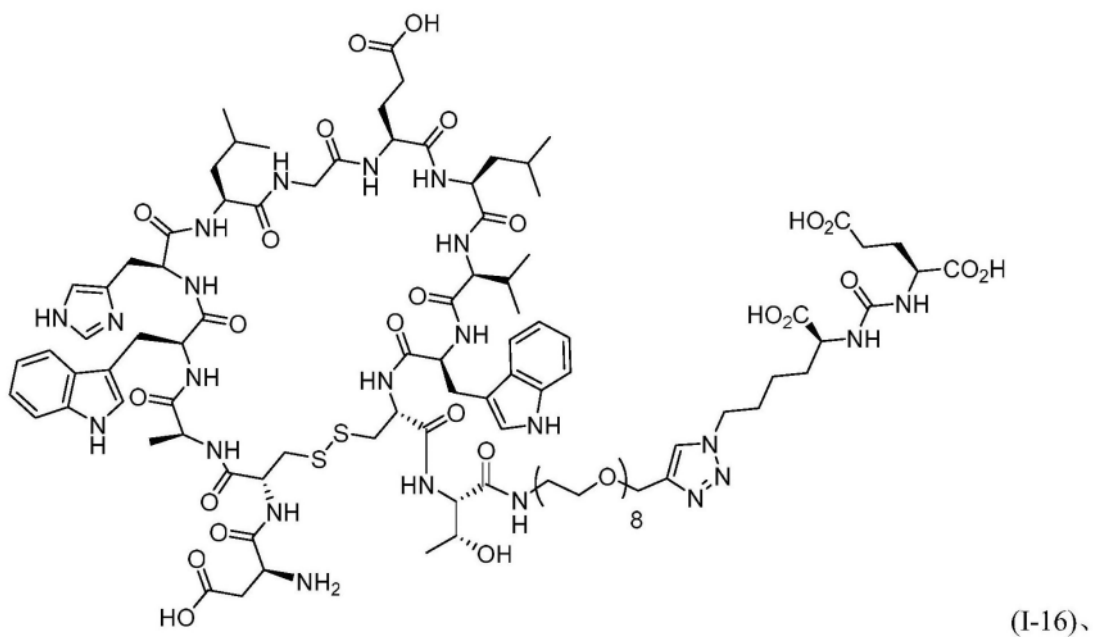


3. 权利要求2所述的化合物或其药用盐,其中ABT是



4. 权利要求1所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物是:





5. 药物组合物,其包含根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药用盐,以及可药用载体、辅料或载剂。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药用盐在制备供在用于将多种抗体募集至患者中的前列腺癌的方法中使用的药物中的用途,其中所述方法包括使前列腺癌与所述化合物或其药用盐或其药物组合物接触,其中所述化合物将多种抗体募集至所述前列腺癌。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中免疫系统活性被触发、产生、促进和/或增强。

8. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药用盐在制备供在患者中选择性地将内源性抗体重导向至前列腺癌细胞从而在所述前列腺癌细胞中诱导抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)的方法中使用的药物中的用途,其中所述方法包括向所述患者施用所述化合物或其药用盐或其药物组合物。

9. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药用盐在制备供在生物样品中选择性地将内源性抗体重导向至前列腺癌细胞从而在所述前列腺癌细胞中诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性(ADCC)的方法中使用的药物中的用途,其中所述方法包括向使所述生物样品与所述化合物或其药用盐或其药物组合物接触。

10. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药用盐在制备供在对象中治疗前列腺癌的方法中使用的药物中的用途,其中所述方法包括向所述对象施用所述化合物或其药用盐或其药物组合物。

通用ABT化合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年7月26日提交的美国临时申请No.62/537,034的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及可用于将抗体募集至癌细胞的化合物和方法。本发明还提供了包含本发明化合物的可药用组合物,以及将所述组合物用于治疗多种疾病的方法。

背景技术

[0004] 免疫系统活性可用于预防或治疗多种病症、障碍和疾病。

发明内容

[0005] 在一些实施方案中,本公开内容提供了特别地可用于将抗体募集至受损或缺陷组织(例如,肿瘤、某些创伤等)、外来物体或实体(例如,感染原)等的技术,例如化合物、组合物、方法等。在一些实施方案中,所提供的技术可触发、产生、促进和/或增强针对靶细胞、组织、物体和/或实体的免疫系统活性,例如抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬(antibody-dependent cellular phagocytosis,ADCP)等。在一些实施方案中,本公开内容涉及新小分子的设计和合成,所述新小分子能够将内源性抗体选择性地重导向(redirecting)至病变细胞(diseased cell)(例如,癌细胞),并诱导免疫系统活性,例如抗体导向的细胞介导的免疫应答,例如细胞毒性、ADCP等。

[0006] 尽管仍处于起步阶段,但是使用小分子来使人免疫应答模板化(template)的概念已显示出现实的潜力。最近的报道中已经出现了已使用小分子将抗体导向至癌细胞,例如乳腺癌细胞、黑素瘤细胞和鼻咽表皮癌细胞。动物研究已表明,这些分子可以在小鼠中促进肿瘤排斥和抗肿瘤免疫。在一些实施方案中,这样的分子可促进肿瘤消退和/或抑制肿瘤生长。由于该过程允许将内源性抗体选择性地导向至目的细胞,其有潜力来利用许多免疫治疗(例如,基于单克隆抗体(monoclonal antibody,mAb)的治疗剂)的力量,同时限制与施用外源性抗体相关的成本和副作用。通过开发将抗体募集至病变细胞(例如,癌细胞)的类似方法,所提出的研究将有助于拓宽该领域,同时潜在地产生针对多种疾病的新治疗。

[0007] 在一些实施方案中,本公开内容提供了抗体募集分子,其包含任选地通过接头部分(linker moiety)的抗体结合部分和靶标结合部分。在一些实施方案中,抗体募集分子(antibody recruiting molecule,ARM)是由通过接头连接的两个功能区段(functional segment)(靶标结合末端(target binding terminus,TBT)和抗体结合末端(antibody binding terminus,ABT))构成的一类化合物。靶标结合部分(例如,靶标结合末端)可以通过例如结合区分(differentiating)靶标与非靶标(例如,病变细胞与其他细胞类型)的受体来赋予ARM对其靶标(例如,目的病变细胞)的特异性。ARM尤其可以使得能够通过ABT来靶

标特异性募集抗体(例如,内源性抗体、所施用的抗体等),和/或触发、产生、促进和/或增强免疫活性(例如,免疫介导的靶细胞杀伤)。不受任何特定理论束缚,据报道,Spiegel实验室的先前工作已表明,ARM导向的杀伤主要是通过自然杀伤(natural killer,NK)细胞和巨噬细胞介导的,其参与该过程的主要受体是CD16a(或FC γ RIIIa)。

[0008] 先前报道的ABT(例如,在Spiegel实验室中探索的ABT)已经集中在与抗体Fab的可变区结合的分子(抗原)。本公开内容尤其涵盖这样的认识:该方法在治疗上的成功取决于存在足够水平的特异性抗体群体,其在个体之间可存在巨大变化。在一些实施方案中,本公开内容提供了可以规避对特异性抗体群体的依赖性和可由特异性抗体群体的个体变异导致的不期望影响的技术。特别地,在一些实施方案中,本公开内容提供了包含ABT的ARM,所述ABT可与抗体的Fc区结合,并因而尤其可以募集具有各种抗原特异性的抗体(“通用ABT(universal ABT)”或“uABT”)。在一些实施方案中,申请人描述了利用与存在于IgG的Fc区中的保守位点结合的一类ABT。在一些实施方案中,uABT使得能够募集所有IgG亚类(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。在一些实施方案中,uABT使得能够优先募集IgG1、IgG2和/或IgG4。在一些实施方案中,抗体(例如,IgG亚类)的募集仅受ARM的施用剂量限制,和/或不受个体中具有特定Fab区的抗体的水平限制。

[0009] 为了提供包含uABT的ARM,申请人评价了许多已被报道与人IgG Fc结合的肽用于ARM平台的适用性。在一些实施方案中,评估该策略的治疗效用的必要组成是示出以该方向募集的抗体能够与CD16a结合并使其激活。

[0010] 基于生化和细胞的测定表明,一系列Fc结合性环肽(cyclic peptide)确实能够以有助于CD16a激活的方式结合抗体,并且适用于ARM平台。在一些实施方案中,本公开内容示出uABT可与多种抗体结合。在一些实施方案中,除了对所有人IgG亚类具有亲和力之外,在探索不同的评价方法中,这些肽是高度地物种交叉反应性的(与来自山羊、兔和小鼠的二抗结合)。在一些实施方案中,uABT与IgG分子结合而不与人IgA或IgM结合。

[0011] 根据本公开内容可使用多种TBT。在发现用于癌症治疗的有效细胞靶标的尝试中,研究人员曾试图鉴定与一种或更多种正常非癌细胞相比在一种或更多种特定类型癌细胞的表面上特异性表达的跨膜或其他肿瘤相关多肽。通常来说,与非癌细胞的表面上相比,这样的肿瘤相关多肽在癌细胞表面上更大量表达。这样的肿瘤相关细胞表面抗原多肽(即肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen,TAA))的鉴定已经产生了特异性靶向癌细胞以进行破坏的能力。选择性结合TAA的TBT能够靶向目的癌细胞并且使得能够通过ABT进行抗体(例如,内源性抗体)的细胞特异性募集。在本公开内容中提供了另一些合适的TBT。

[0012] 在一些实施方案中,本公开内容提供了有效地将抗体募集至病变细胞(例如,癌细胞)的化合物及其可药用组合物。在一些实施方案中,所提供的化合物诱导抗体依赖性效应子功能(effector function)。在一些实施方案中,所提供的化合物诱导补体依赖性细胞毒性(complement dependent cytotoxicity,CDC)。在一些实施方案中,所提供的化合物诱导直接的细胞毒性。在一些实施方案中,所提供的化合物抑制与空间阻断相关的生物功能。在一些实施方案中,所提供的化合物诱导抗体依赖性细胞介导的病毒抑制(antibody-dependent cell-mediated virus inhibition,ADCVI)。在一些实施方案中,所提供的化合物诱导ADCC并杀伤癌细胞。在一些实施方案中,所提供的化合物诱导ADCP并杀伤癌细胞。在一些实施方案中,所提供的化合物诱导ADCC和ADCP二者。

[0013] 在一些实施方案中,本公开内容提供了药剂,其包含:

[0014] 抗体结合部分,

[0015] 靶标结合部分,以及

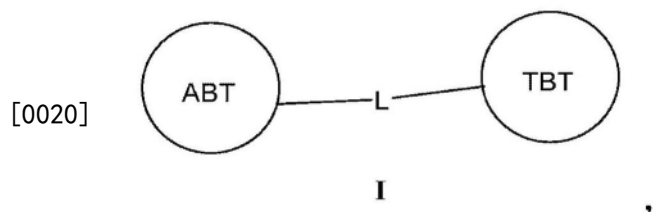
[0016] 任选的接头部分,

[0017] 其中所述抗体结合部分可与具有不同Fab区的两种或更多种抗体结合。

[0018] 在一些实施方案中,抗体结合部分(例如,通用抗体结合部分)与抗体的Fc区结合。

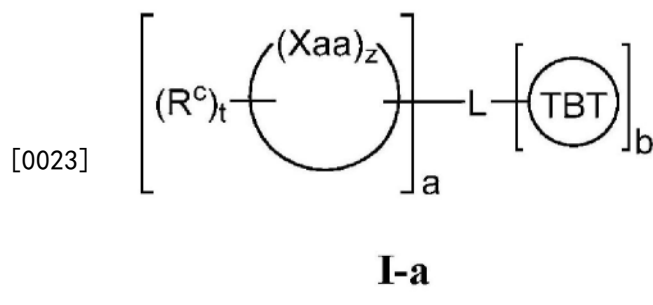
在一些实施方案中,抗体结合部分(例如,通用抗体结合部分)与抗体的保守Fc区结合。在一些实施方案中,抗体结合部分与IgG抗体的Fc区结合。

[0019] 在一些实施方案中,本公开内容提供了具有通式I的化合物或其可药用盐:



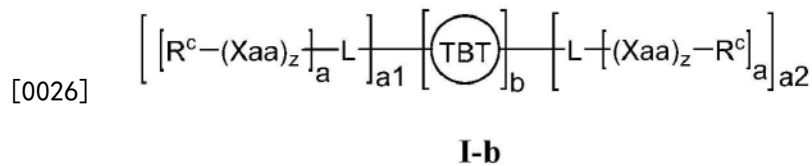
[0021] 其中每个变量如本文中所限定和描述。在一些实施方案中,所提供的药剂是式I化合物或其盐。

[0022] 在一些实施方案中,所提供的药剂是式I-a化合物或其盐。在一些实施方案中,本公开内容提供了式I-a化合物或其可药用盐:



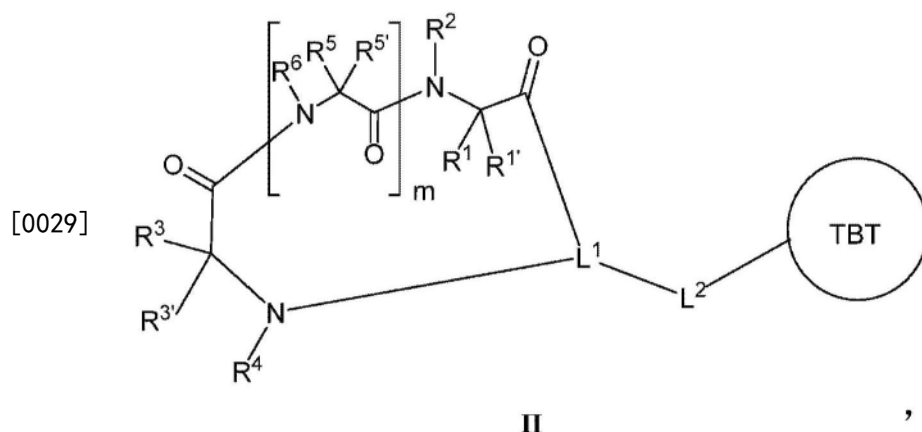
[0024] 其中每个变量如本公开内容中所限定和描述。在一些实施方案中,所提供的式I化合物是式I-a化合物。

[0025] 在一些实施方案中,所提供的药剂是式I-b化合物或其盐。在一些实施方案中,本公开内容提供了式I-b化合物或其可药用盐:



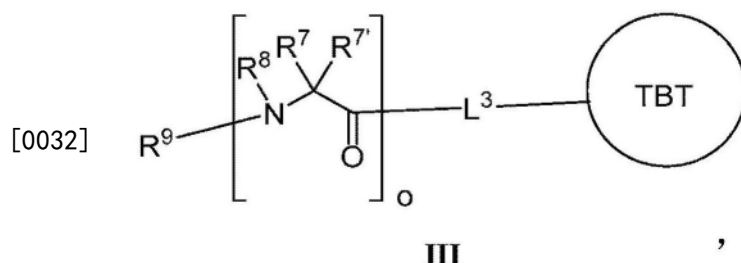
[0027] 其中每个变量如本公开内容中所限定和描述。在一些实施方案中,所提供的式I化合物是式I-b化合物。

[0028] 在一些实施方案中,所提供的本公开内容的药剂和化合物及其可药用组合物有效地将抗体募集至病变细胞,例如癌细胞。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有通式II的化合物或其可药用盐:



[0030] 其中每个变量如本文中所限定和描述。在一些实施方案中,所提供的药剂是式II化合物或其盐。在一些实施方案中,所提供的式I化合物是所提供的式II化合物或其盐。在一些实施方案中,具有式I-a结构的化合物是式II化合物。

[0031] 在一些实施方案中,本公开内容提供了具有通式III的化合物或其可药用盐:



[0033] 其中每个变量如本文中所限定和描述。在一些实施方案中,所提供的药剂是式III化合物或其盐。在一些实施方案中,所提供的式I化合物是所提供的式III化合物或其盐。在一些实施方案中,具有式I-b结构的化合物是式III化合物。

[0034] 本公开内容的化合物及其可药用组合物可用于治疗多种疾病、障碍或病症。这样的疾病、障碍或病症包括本文中所述的那些。在一些实施方案中,病症、障碍或疾病是癌症。

具体实施方式

[0035] 1. 本发明某些实施方案的一般描述:

[0036] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含可与具有不同Fab结构的抗体结合的抗体结合部分(“uABT”)的ARM剂。特别地,在一些实施方案中,本公开内容提供了包含与抗体的Fc区结合的抗体结合部分的药剂,并且这种与抗体的Fc区的结合不干扰抗体的一种或更多种免疫活性,例如与Fc受体(例如,CD16a)相互作用,募集效应细胞例如用于ADCC的NK细胞、用于ADCP的巨噬细胞,等。如本领域技术人员将理解的,所提供的本公开内容的包含uABT的技术(药剂、化合物、组合物、方法等)可提供多种优势,例如所提供的技术可在免疫系统中利用具有多种Fab区的抗体以避免患者群体之间抗体变异的不期望影响或使其最小化,以及可以触发和/或增强针对靶标的免疫活性,例如,杀伤靶病变细胞,例如癌细胞。

[0037] 在一些实施方案中,本公开内容的技术可用于将抗体募集至癌细胞。在一些实施方案中,所提供的技术可用于调节针对靶标(病变细胞、外来物体或实体等)的免疫活性,例如ADCC、ADCP、及其组合。在一些实施方案中,所提供的技术可用于调节针对靶细胞(例如,病变细胞,例如癌细胞)的ADCC。在一些实施方案中,所提供的技术可用于调节针对靶细胞

(例如,病变细胞,例如癌细胞)的ADCP。在一些实施方案中,所提供的药剂可抑制蛋白质活性。在一些实施方案中,靶标结合部分是抑制剂部分。在一些实施方案中,靶标结合部分是酶抑制剂部分。

[0038] 在一些实施方案中,本公开内容提供了药剂,其包含:

[0039] 抗体结合部分,

[0040] 靶标结合部分,以及

[0041] 任选的接头部分,

[0042] 其中所述抗体结合部分可与具有不同Fab区的两种或更多种抗体结合。

[0043] 在一些实施方案中,所提供的药剂包含两个或更多个抗体结合部分。在一些实施方案中,所提供的药剂包含两个或更多个靶标结合部分。

[0044] 抗体结合部分可以与抗体的任何部分相互作用。在一些实施方案中,抗体结合部分与抗体的Fc区结合。在一些实施方案中,抗体结合部分与抗体的保守Fc区结合。在一些实施方案中,抗体结合部分与IgG抗体的Fc区结合。如本领域技术人员所理解的,可以根据本公开内容利用多种抗体结合部分、接头和靶标结合部分。如在实施例所示出的,在一些实施方案中,本公开内容尤其提供了抗体结合部分、接头和靶标结合部分、及其组合,它们对于构建ARM分子以将抗体募集至靶细胞和/或触发、产生、促进和/或增强针对靶细胞(例如,病变细胞,例如癌细胞)的免疫系统活性特别有用且有效。

[0045] 在一些实施方案中,本公开内容提供了可与Fc区结合的抗体结合部分和/或包含抗体结合部分的药剂(例如本公开内容中描述的各种式的化合物、本公开内容的ARM分子等),所述Fc区已与Fc受体例如Fc γ RIIa、CD16a等结合。在一些实施方案中,提供了与包含Fc区和Fc受体的复合物结合的部分和/或包含抗体结合部分的药剂。在一些实施方案中,本公开内容提供了复合物,其包含:

[0046] 药剂,所述药剂包含:

[0047] 抗体结合部分,

[0048] 靶标结合部分,以及

[0049] 任选的接头部分;

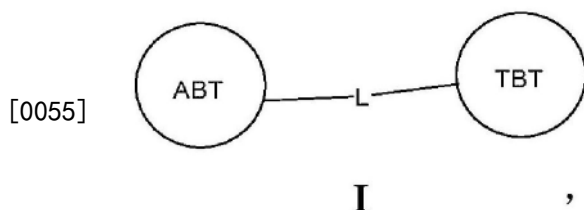
[0050] Fc区;以及

[0051] Fc受体,

[0052] 其中所述药剂的抗体结合部分可与具有不同Fab区的两种或更多种抗体结合。

[0053] 在一些实施方案中,Fc区是对象的内源性抗体的Fc区。在一些实施方案中,Fc区是外源性抗体的Fc区。在一些实施方案中,Fc区是所施用药剂的Fc区。在一些实施方案中,Fc受体是对象中病变细胞的。在一些实施方案中,Fc受体是对象中癌细胞的。

[0054] 在某些实施方案中,本发明提供了式I化合物或其可药用盐:



[0056] 其中:

[0057] ABT是抗体结合部分;

[0058] L是将ABT与TBT连接的二价接头部分;并且

[0059] TBT是靶标结合部分。

[0060] 在一些实施方案中,ABT是通用抗体结合部分。

[0061] 在一些实施方案中,抗体结合部分包含一个或更多个氨基酸残基。在一些实施方案中,抗体结合部分是肽部分或包含肽部分。在一些实施方案中,抗体结合部分是环肽部分或包含环肽部分。在一些实施方案中,这样的抗体结合部分包含一个或更多个天然氨基酸残基。在一些实施方案中,这样的抗体结合部分包含一个或更多个非天然氨基酸残基。

[0062] 在一些实施方案中,氨基酸具有式A-I结构或其盐:

[0063] $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}}) - \text{L}^{\text{a1}} - \text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}}) - \text{L}^{\text{a2}} - \text{COOH}$

[0064] A-I

[0065] 其中:

[0066] R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 各自独立地是 $-\text{L}^{\text{a}} - \text{R}'$;

[0067] L^{a1} 和 L^{a2} 各自独立地是 L^{a} ;

[0068] 每个 L^{a} 独立地是共价键,或任选地经取代的选自 $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ 脂族或具有1至5个杂原子的 $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ 杂脂族的二价基团,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被 $-\text{C}(\text{R}')_2-$ 、 $-\text{Cy}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 替换;

[0069] 每个 $-\text{Cy}-$ 独立地是任选地经取代的选自以下的二价基团: C_{3-20} 环脂族环, C_{6-20} 芳基环,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至20元杂芳基环,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至20元杂环基环;

[0070] 每个 R' 独立地是 $-\text{R}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}-$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}-$ 、或 $-\text{SO}_2\text{R}-$;

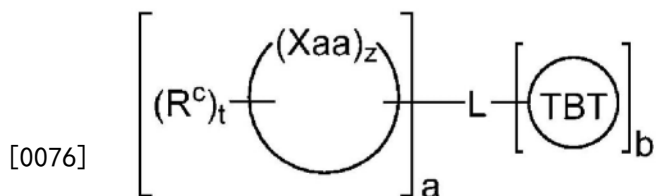
[0071] 每个 R 独立地是 $-\text{H}$,或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-30} 脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂族, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环基,或者

[0072] 两个 R 基团任选地且独立地一起形成共价键,或者:

[0073] 在同一原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子;或者

[0074] 在两个或更多个原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0075] 在一些实施方案中,抗体结合部分是环肽部分。在一些实施方案中,本公开内容提供了式I-a化合物或其盐:



I-a

[0077] 其中:

[0078] 每个Xaa独立地是氨基酸残基;

[0079] t为0至50;

[0080] z为1至50:

[0081] L是接头部分:

[0082] TBT是靶标结合部分:

[0083] 每个 R^c 独立地是 $-L^a-R'$ ：

[0084] a和b各自独立地为1至200:

[0085] 每个L^a独立地是共价键,或任选地经取代的选自C₁-C₂₀脂族或具有1至5个杂原子的C₁-C₂₀杂脂族的二价基团,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、或-C(O)O-替换;

[0086] 每个-Cy-独立地是任选地经取代的选自以下的二价基团： C_{3-20} 环脂族环， C_{6-20} 芳基环，具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至20元杂芳基环，以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至20元杂环基环；

[0087] 每个R' 独立地是-R、-C(O)R、-CO₂R、或-SO₂R;

[0088] 每个R独立地是-H,或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-30} 脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂族, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环基,或者

[0089] 两个R基团任选地且独立地一起形成共价键,或者:

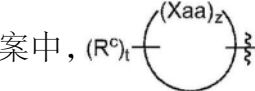
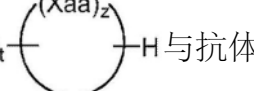
[0090] 在同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子;或者

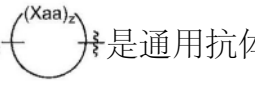
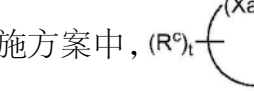
[0091] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

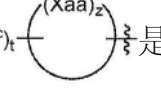
[0092] 在一些实施方案中,a是1。在一些实施方案中,b是1。在一些实施方案中,a是1且b

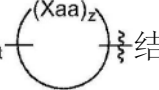
是1,并且式I-a化合物具有 $(R^c)_t$ - $\bigcirc^{(Xaa)_z}$ -L-TBT的结构。

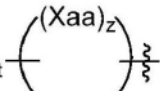
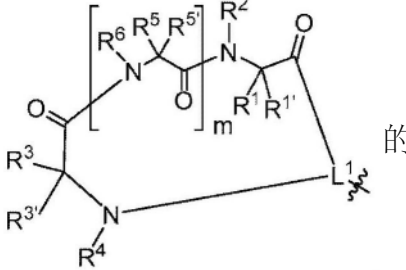
[0093] 在一些实施方案中,每个氨基酸残基(例如式I-a中的每个Xaa)独立地是具有式A-I结构的氨基酸的残基。在一些实施方案中,每个Xaa独立地具有 $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ 的结构。在一些实施方案中,氨基酸残基的两个或更多个侧链(例如在式I-a化合物中)(例如,一个氨基酸残基的 R^{a2} 或 R^{a3} 与另一氨基酸残基的 R^{a2} 或 R^{a3})任选地一起形成桥(例如化合物I-10、I-12、I-14、I-18、I-19、I-22、I-23、I-25等),例如,在一些实施方案中,两个半胱氨酸残基形成-S-S-桥,如在天然蛋白质中通常观察到的。在一些实施方案中,形成的桥具有 L^b 的结构,其中 L^b 是如本公开内容中所述的 L^a 。在一些实施方案中, L^b 的每个末端独立地连接至环肽的骨架原子(例如,式I-a中由 $-(Xaa)_z-$ 形成的环的环原子)。在一些实施方案中, L^b 包含R基团(例如,当 L^b 的亚甲基单元被 $-C(R)_2-$ 或 $-N(R)-$ 替换时),其中所述R基团与连接至骨架原子的R基团(例如, R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 等,如果是R的话)及其间插原子一起形成环。在一些实施方案中, L^b 通过氨基酸残基(例如,式I-a中的Xaa)的侧链连接至环,例如式I-a中由 $-(Xaa)_z-$ 形成的环。在一些实施方案中,这样的侧链包含氨基或羧酸基团。

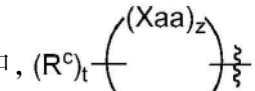
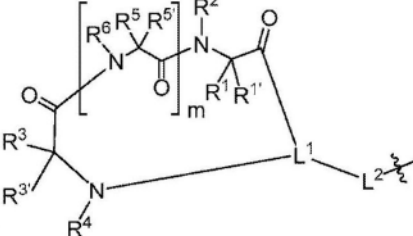
[0094] 在一些实施方案中,  是抗体结合部分 (-H与抗体结合)。

在一些实施方案中,  是通用抗体结合部分。在一些实施方案中,  是

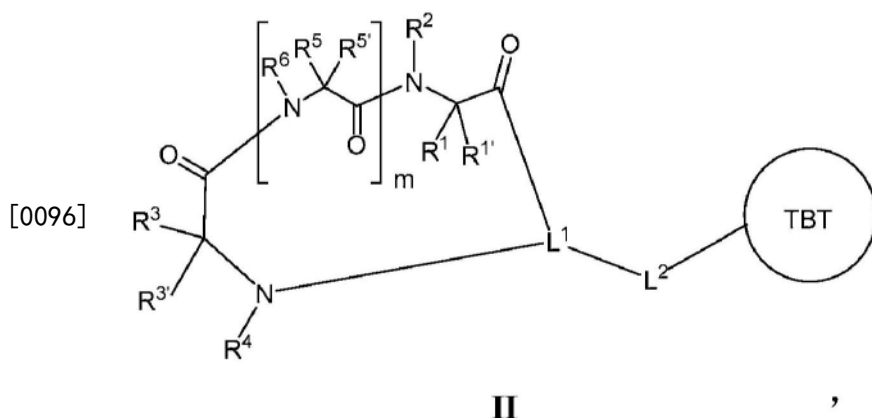
可与具有不同Fab区的抗体结合的通用抗体结合部分。在一些实施方案中,  是

可与Fc区结合的通用抗体结合部分。在一些实施方案中,具有  结构的抗体结合部分(例如,通用抗体结合部分)可结合与Fc受体结合的Fc区。在一些实施方案中,抗体结合

部分,例如具有  结构的抗体结合部分具有  的

结构。在一些实施方案中,  具有  的结构。

[0095] 在某些实施方案中,本发明提供了式II化合物或其可药用盐:



[0097] 其中：

[0098] R^1 、 R^3 和 R^5 各自独立地是氢或任选地经取代的选自以下的基团： C_{1-6} 脂族，3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环，苯基，8至10元双环芳族碳环，具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环，具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环，或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环；或者：

[0099] R^1 和 $R^{1'}$ 任选地与其间插碳原子一起形成3至8元任选地经取代的饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环；

[0100] R^3 和 $R^{3'}$ 任选地与其间插碳原子一起形成3至8元任选地经取代的饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环；

[0101] 连接至同一碳原子的 R^5 基团和 $R^{5'}$ 基团任选地与其间插碳原子一起形成3至8元任选地经取代的饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环；或者

[0102] 两个 R^5 基团任选地与其间插原子一起形成 C_{1-10} 任选地经取代的二价的直链或支链、饱和或不饱和的烃链，其中该链的1至3个亚甲基单元独立地且任选地被-S-、-SS-、-N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、或-Cy¹-替换，其中每个-Cy¹-独立地是具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基；

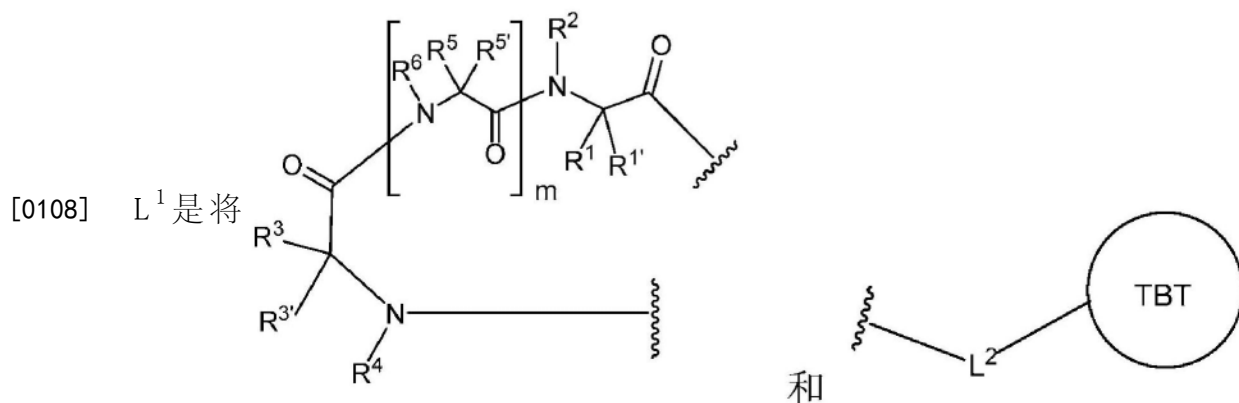
[0103] $R^{1'}$ 、 $R^{3'}$ 和 $R^{5'}$ 各自独立地是氢或任选地经取代的 C_{1-3} 脂族；

[0104] R^2 、 R^4 和 R^6 各自独立地是氢或任选地经取代的 C_{1-4} 脂族，或者：

[0105] R^2 和 R^1 任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元、任选地经取代的饱和或部分不饱和的单环杂环；

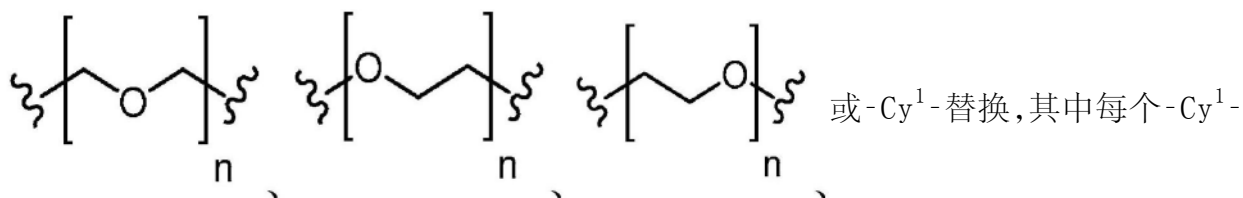
[0106] R^4 和 R^3 任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元任选地经取代的饱和或部分不饱和的单环杂环；或者

[0107] R^6 基团及其相邻 R^5 基团任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元任选地经取代的饱和或部分不饱和的单环杂环；



连接的三价接头部分；

[0109] L^2 是共价键或 C_{1-30} 任选地经取代的二价的直链或支链、饱和或不饱和的烃链，其中所述链的1至10个亚甲基单元独立地且任选地被 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-$ 。

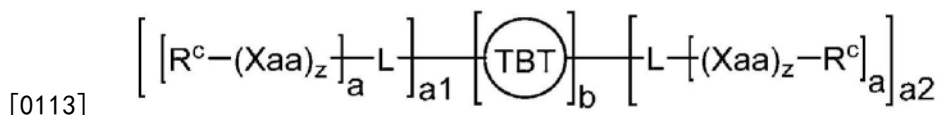


独立地是具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基；

[0110] TBT是靶标结合部分；并且

[0111] m和n各自独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0112] 在一些实施方案中，抗体结合部分是肽部分或包含肽部分。在一些实施方案中，本公开内容提供了具有式I-b结构的化合物或其盐：



I-b

[0114] 其中：

[0115] 每个Xaa独立地是氨基酸残基；

[0116] 每个z独立地是1至50；

[0117] 每个L独立地是接头部分；

[0118] TBT是靶标结合部分，

[0119] 每个 R^c 独立地是 $-L^a-R'$ ；

[0120] a_1 和 a_2 各自独立地是0或1，其中 a_1 和 a_2 中的至少一个不是0；

[0121] a和b各自独立地是1至200；

[0122] 每个 L^a 独立地是共价键，或任选地经取代的选自 C_1-C_{20} 脂族或具有1至5个杂原子的 C_1-C_{20} 杂脂族的二价基团，其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、或 $-C(O)O-$ 替换；

[0123] 每个-Cy-独立地是任选地经取代的选自以下的二价基团： C_{3-20} 环脂族环， C_{6-20} 芳基环，具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至20元杂芳基环，以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至20元杂环基环；

[0124] 每个R'独立地是-R、-C(O)R、-CO₂R、或-SO₂R；

[0125] 每个R独立地是-H，或任选地经取代的选自以下的基团： C_{1-30} 脂族，具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂族， C_{6-30} 芳基， C_{6-30} 芳基脂族，具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂族，具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基，以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环基，或者

[0126] 两个R基团任选地且独立地一起形成共价键，或者：

[0127] 在同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环，其除该原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子；或者

[0128] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环，其除间插原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0129] 在一些实施方案中，a1是1。在一些实施方案中，a2是1。在一些实施方案中，b是1。

在一些实施方案中，式I-b化合物具有 $R^c-(Xaa)_z-L-\left[\text{TBT} \right]_b$ 的结构。在一些实施

方案中，式I-b化合物具有 $R^c-(Xaa)_z-L-\text{TBT}$ 的结构。在一些实施方案中，式I-b化

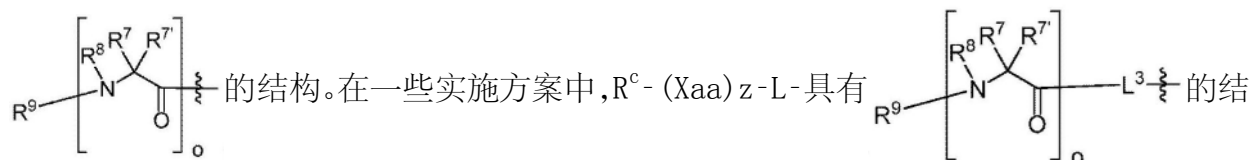
合物具有 $\left[\text{TBT} \right]_b-L-\left[(Xaa)_z-R^c \right]_a$ 的结构。在一些实施方案中，式I-b化合物具有

$\text{TBT}-L-(Xaa)_z-R^c$ 的结构。

[0130] 在一些实施方案中，每个氨基酸残基（例如式I-b中的每个Xaa）独立地是具有式A-I结构的氨基酸的残基。在一些实施方案中，每个Xaa独立地具有-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-的结构。在一些实施方案中，氨基酸残基的两个或更多个侧链（例如在式I-a化合物中）（例如，一个氨基酸残基的R^{a2}或R^{a3}与另一氨基酸残基的R^{a2}或R^{a3}）任选地一起形成桥（例如化合物I-10、I-12、I-14、I-18、I-19、I-22、I-23、I-25等），例如，在一些实施方案中，两个半胱氨酸残基形成-S-S-桥，如在天然蛋白质中通常观察到的。在一些实施方案中，形成的桥具有L^b的结构，其中L^b是如本公开内容中所述的L^a。在一些实施方案中，L^b的每个末端独立地连接至环肽的骨架原子（例如，式I-a中由-(Xaa)_z-形成的环的环原子）。在一些实施方案中，L^b包含R基团（例如，当L^b的亚甲基单元被-C(R)₂-或-N(R)-替换时），其中所述R基团与连接至骨架原子的R基团（例如，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}等，如果是R的话）及其间插原子一起形成环。在一些实施方案中，L^b通过氨基酸残基（例如，式I-a中的Xaa）的侧链连接至环，例如式I-b中

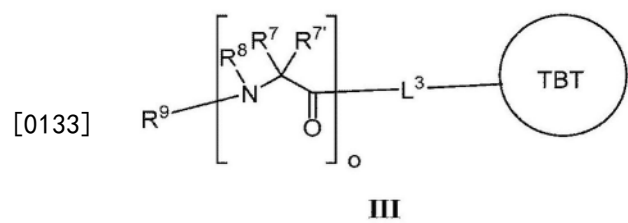
由 $-(\text{Xaa})_z$ -形成的环。在一些实施方案中,这样的侧链包含氨基或羧酸基团。

[0131] 在一些实施方案中, $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z$ -是抗体结合部分($\text{R}^c-(\text{Xaa})_z$ -H与抗体结合)。在一些实施方案中, $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z$ -是通用抗体结合部分。在一些实施方案中, $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z$ -是可与具有不同Fab区的抗体结合的通用抗体结合部分。在一些实施方案中, $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z$ -是可与Fc区结合的通用抗体结合部分。在一些实施方案中,具有 $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z$ -结构的抗体结合部分(例如,通用抗体结合部分)可结合与Fc受体结合的Fc区。在一些实施方案中, $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z$ -具有



构。

[0132] 在某些实施方案中,本发明提供了式III化合物或其可药用盐:



[0134] 其中:

[0135] 每个 R^7 独立地是氢或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族,3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环,苯基,8至10元双环芳族碳环,具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环,或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环;或者:

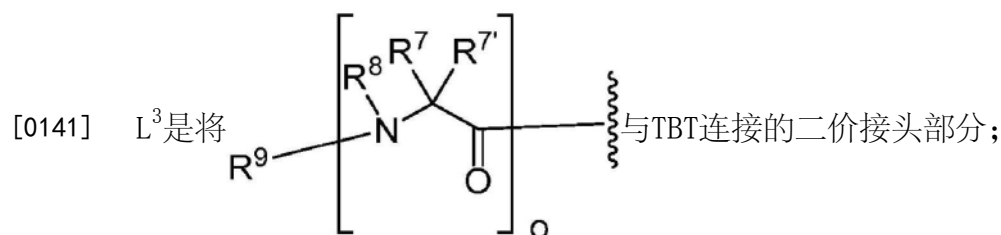
[0136] 连接至同一碳原子的 R^7 基团和 $\text{R}^{7'}$ 基团任选地与其间插碳原子一起形成3至8元任选地经取代的饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至8元任选地经取代的饱和或部分不饱和的螺环杂环;

[0137] 每个 $\text{R}^{7'}$ 独立地是氢或任选地经取代的 C_{1-3} 脂族;

[0138] 每个 R^8 独立地是氢或任选地经取代的 C_{1-4} 脂族,或者:

[0139] R^8 基团及其相邻 R^7 基团任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元任选地经取代的饱和或部分不饱和的单环杂环;

[0140] R^9 是氢、任选地经取代的 C_{1-3} 脂族、或 $-\text{C}(\text{O})-$ (任选地经取代的 C_{1-3} 脂族);



[0142] TBT是靶标结合部分;并且

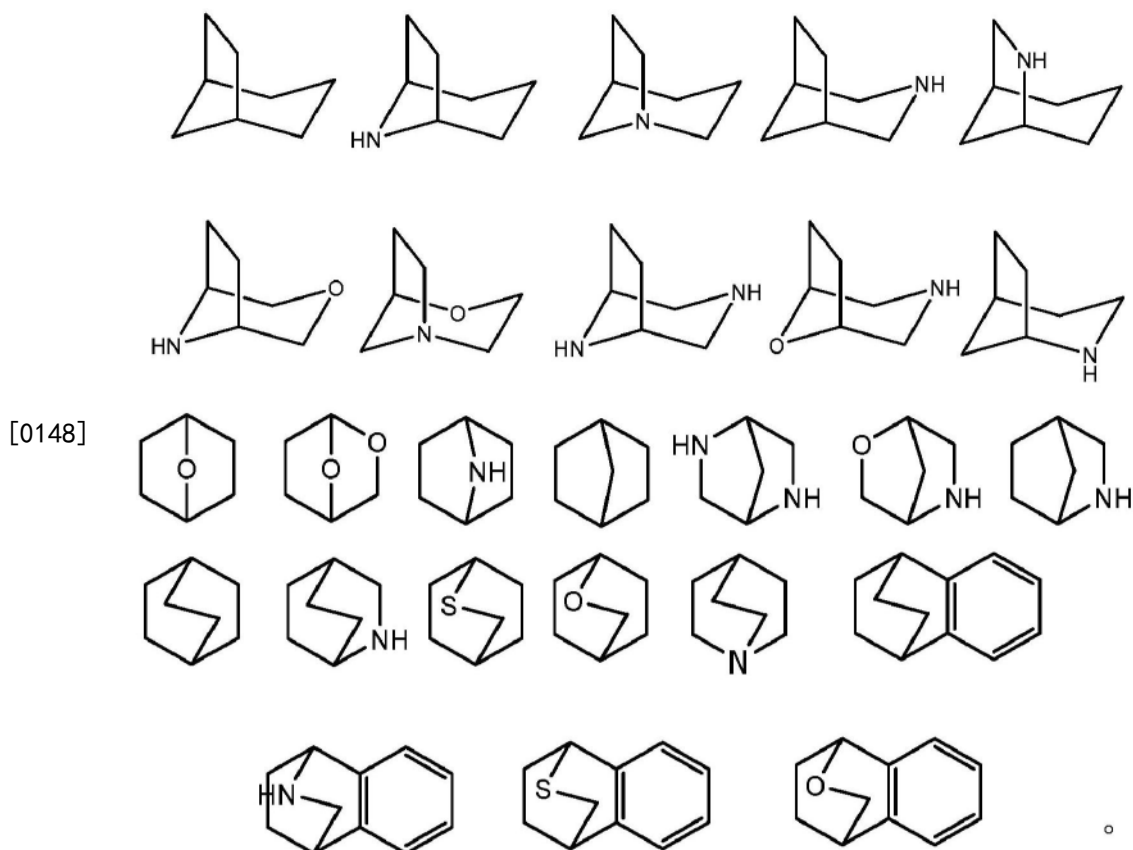
[0143] o是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0144] 2.化合物和定义:

[0145] 本发明的化合物包括本文一般描述的那些,并且通过本文公开的类别、亚类和种类进一步说明。如本文中所用,除非另外指出,否则以下定义将适用。为了本发明的目的,根据元素周期表(CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,75thEd)来标识化学元素。此外,有机化学的一般原理描述在以下中:“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999,以及“March’s Advanced Organic Chemistry”,5thEd.,Ed.:Smith,M.B.and March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001,其全部内容在此通过引用并入。

[0146] 如本文中所用,术语“脂族”或“脂族基团”是指完全饱和或包含一个或更多个不饱和单元的直链(即,无支链)或支链、经取代或未经取代的烃链,或者完全饱和或包含一个或更多个不饱和单元但不是芳族的单环烃或双环烃(在本文中也称为“碳环”、“环脂族”或“环烷基”),其对于分子的其余部分具有单个连接点。除非另有说明,否则脂族基团包含1至6个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团包含1至5个脂族碳原子。在另一些实施方案中,脂族基团包含1至4个脂族碳原子。在另一些实施方案中,脂族基团包含1至3个脂族碳原子,而在另一些实施方案中,脂族基团包含1至2个脂族碳原子。在一些实施方案中,“环脂族”(或“碳环”或“环烷基”)是指对于分子的其余部分具有单个连接点的完全饱和或包含一个或更多个不饱和单元但不是芳族的单环C₃-C₆烃。合适的脂族基团包括但不限于线性或支链、经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基及其杂化物,例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0147] 如本文中所用,术语“桥连双环”是指具有至少一个桥的任何双环环系,即碳环或杂环的、饱和或部分不饱和的。如IUPAC定义的,“桥”是将两个桥头连接的非支化原子链或原子或价键,其中“桥头”是环系的与三个或更多个骨架原子(不包括氢)键合的任何骨架原子。在一些实施方案中,桥连双环基团具有7至12个环成员和0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。这样的桥连双环基团在本领域中是公知的,并且包括以下所示那些基团,其中每个基团在任何可取代的碳或氮原子上与分子的其余部分连接。除非另有说明,否则桥连双环基团任选被一个或更多个针对脂族基团所述的取代基取代。作为补充或替代,桥连双环基团的任何可取代的氮任选地被取代。示例性的桥连双环包括:



[0149] 术语“低级烷基”是指 C_{1-4} 直链或支链烷基。示例性的低级烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0150] 术语“低级卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 直链或支链烷基。

[0151] 术语“杂原子”是指氧、硫、氮、磷或硅中的一个或多个(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在N-取代的吡咯烷基中))。

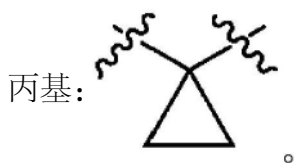
[0152] 如本文中所用,术语“不饱和的”是指部分具有一个或多个不饱和单元。

[0153] 如本文中所用,术语“二价 C_{1-8} (或 C_{1-6})饱和或不饱和的直链或支链烃链”是指如本文中所限定的直链或支链的二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0154] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基,即 $-(CH_2)_n-$,其中n是正整数,优选为1至6、1至4、1至3、1至2、或2至3。经取代的亚烷基链是其中一个或多个亚甲基氢原子被取代基取代的聚亚甲基。合适的取代基包括以下针对经取代的脂族基团描述的那些。

[0155] 术语“亚烯基”是指二价烯基。经取代的亚烯基链是其中一个或多个氢原子被取代基取代的包含至少一个双键的聚亚甲基。合适的取代基包括以下针对经取代的脂族基团描述的那些。

[0156] 如本文中所用,术语“亚环丙基(cyclopropylenyl)”是指具有以下结构的二价环



[0157] 术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0158] 术语“芳基”单独使用或者作为较大部分的一部分使用如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中时是指具有总共五至十四个环成员的单环或双环环系,其中该体系中的至少一个环是芳族的,并且其中该体系中的每个环包含3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。在本发明的某些实施方案中,“芳基”是指芳族环系,其包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基等,其可携带一个或更多个取代基。如本文中所用,在术语“芳基”的范围内还包括其中芳族环与一个或更多个非芳族环稠合的基团,例如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基(naphthimidy1)、菲啶基或四氢萘基,等。

[0159] 术语“杂芳基”和“杂芳-”单独使用或者作为较大部分如“杂芳烷基”或“杂芳烷基基团”的一部分使用时是指这样的基团:其具有5至10个环原子,优选5、6或9个环原子;具有6、10或14个在环阵列中共有的 π 电子;并且除碳原子外,还具有1至5个杂原子。术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式以及碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、唑基、异唑基、二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基(indoliziny1)、嘌呤基、萘啶基(naphthyridiny1)和蝶啶基(pteridiny1)。如本文中所用,术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳族环与一个或更多个芳基、环脂族或杂环基环稠合的基团,其中连接基团或连接点在杂芳族环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基(phenothiaziny1)、吩嗪基(phenoxaziny1)、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环的。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”互换使用,这些术语中的任一个都包含任选地经取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立地是任选地经取代的。

[0160] 如本文中所用,术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环环”可互换使用,并且是指稳定的5至7元单环或7-10元双环杂环部分,其为饱和或部分不饱和的并且除碳原子之外还具有一个或更多个,优选1至4个如上定义的杂原子。当用于提及杂环的环原子时,术语“氮”包括经取代的氮。例如,在具有0至3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)、或⁺NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0161] 杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,并且任何环原子可以任选地被取代。这样的饱和或部分不饱和杂环基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基(tetrahydrothiophenyl)吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基(dioxanyl)、二氧戊环基(dioxolanyl)、二氮杂~~草~~基(diazepinyl)、氧氮杂环庚烷基(oxazepinyl)、硫氮杂~~草~~基(thiazepinyl)、吗啉基和奎宁环基(quinuclidinyl)。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环基基团”在本文中可互换使用,并且还包括其中杂环基环与一个或更多个芳基、

杂芳基或环脂族环稠合的基团,例如吡啶基、3H-吡啶基、色满基、菲啶基或四氢喹啉基。杂环基可以是单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地是任选地经取代的。

[0162] 如本文中所用,术语“部分不饱和的”是指包含至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和的”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但并不旨在包括本文中所限定的芳基或杂芳基部分。

[0163] 如本文中所述,本发明的化合物可包含“任选地经取代的”部分。通常来说,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选”都是指指定部分的一个或更多个氢被合适的取代基取代。除非另有说明,否则“任选地经取代的”基团可在所述基团的每个可取代位置上具有合适的取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置可被选自指定组的多于一个取代基取代时,每个位置处的取代基可以相同或不同。本发明所设想的取代基的组合优选是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。如本文中所用,术语“稳定的”是指当经受允许其产生、检测以及在某些实施方案中其回收、纯化以及用于本文公开的一种或更多种目的的条件时基本上不改变的化合物。

[0164] 在“任选地经取代的”基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基独立地是卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-O(CH_2)_{0-4}R^0$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, 其可以被 R^0 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, 其可以被 R^0 取代; $-CH=CHPh$, 其可以被 R^0 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可以被 R^0 取代; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-N(R^0)C(NR^0)N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$; $-C(S)NR^0_2$; $-C(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$; $-S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$; $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-N(R^0)S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(NH)NR^0_2$; $-P(O)_2R^0$; $-P(O)R^0_2$; $-OP(O)R^0_2$; $-OP(O)(OR^0)_2$; $-SiR^0_3$; $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^0)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^0)_2$, 其中每个 R^0 可以如下所限定进行取代, 并且独立地是氢、 C_{1-6} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5至6元杂芳基环), 或5至6元饱和、部分不饱和或芳基环, 其具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子, 或者尽管有上述限定, 两个独立出现的 R^0 与其间插原子一起形成具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环, 其可以如下文所限定进行取代。

[0165] R^0 (或将两个独立出现的 R^0 与其间插原子一起形成的环) 上合适的单价取代基独立地是卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^*$ 、 $-(\text{卤代}R^*)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^*)_2$ 、 $-O(\text{卤代}R^*)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^*_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^*_3$ 、 $-OSiR^*_3$ 、 $-C(O)SR^*$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)OR^*$ 、或 $-SSR^*$, 其中每个 R^* 是未经取代的或者在前面带有“卤代”的情况下仅被一个或更多个卤素取代, 并且独立地选自 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或5至6元饱和、部分不饱和或芳基环, 其具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。在 R^0 的饱和碳原子上的合适二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0166] 在“任选地经取代的”基团的饱和碳原子上的合适二价取代基包括以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O^-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S^-$ ，其中每个独立出现的 R^* 选自氢、 C_{1-6} 脂族（其可如下所限定进行取代），或者未经取代的5至6元饱和、部分不饱和或芳基环，其具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。与“任选地经取代”的基团的邻位可取代碳结合的合适二价取代基包括： $-O(CR^*_2)_{2-3}O^-$ ，其中每个独立出现的 R^* 选自氢、 C_{1-6} 脂族（其可如下所限定进行取代），或者未经取代的5至6元饱和、部分不饱和或芳基环，其具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。

[0167] 在 R^* 的脂族基团上的合适取代基包括卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、或 $-NO_2$ ，其中每个 $R^\bullet$ 是未经取代的或者在前面带有“卤代”的情况下仅被一个或更多个卤素取代，并且独立地是 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，或5至6元饱和、部分不饱和或芳基环，其具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。

[0168] 在“任选地经取代的”基团的可取代氮上的合适取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 、或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ，其中每个 $R^\dagger$ 独立地是氢、 C_{1-6} 脂族（其可如下所限定进行取代）、未经取代的 $-OPh$ ，或者未经取代的5至6元饱和、部分不饱和或芳基环，其具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子，或者尽管有上述限定，两个独立出现的 $R^\dagger$ 与其间插原子一起形成具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0169] 在 $R^\dagger$ 的脂族基团上的合适取代基独立地是卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中每个 $R^\bullet$ 是未经取代的或者在前面带有“卤代”的情况下仅被一个或更多个卤素取代，并且独立地是 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，或5至6元饱和、部分不饱和或芳基环，其具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。

[0170] 如本文中所用，术语“可药用盐”是指在合理医学判断的范围内适用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等并与合理的收益/风险比相称的那些盐。可药用盐是本领域公知的。例如，S.M.Berge et al.在J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19(通过引用并入本文)中详细描述了可药用盐。本发明化合物的可药用盐包括衍生自合适的无机酸和碱以及有机酸和碱的那些。可药用的无毒酸加成盐的一些实例是与无机酸（例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸）或与有机酸（例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸）或通过使用本领域中使用的其他方法（例如离子交换）形成的氨基盐。其他可药用盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐(lactobionate)、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸

盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐 (pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。

[0171] 衍生自合适碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。另外的可药用盐在适当时包括无毒的铵、季铵和使用抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的胺阳离子。

[0172] 除非另有说明,否则本文中所述的结构还意图包括该结构的所有异构体形式(例如,对映体、非对映体和几何(或构象)形式);例如,对于每个不对称中心的R和S构型,Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体、非对映体和几何(或构象)混合物均在本发明的范围内。除非另有说明,否则本发明化合物的所有互变异构体形式均在本发明的范围内。另外,除非另有说明,否则本文描述的结构还旨在包括区别仅在于存在一个或更多个同位素富集原子的化合物。例如,包括将氢替换为氘或氚或将碳替换为富 ^{13}C 或 ^{14}C 碳的具有本发明结构的化合物都在本发明的范围内。这样的化合物例如可用作分析工具,用作生物学测定中的探针或用作根据本发明的治疗剂。在某些实施方案中,所提供的化合物的 R^x 包含一个或更多个氘原子。

[0173] 本发明的化合物可连接于可检测的部分。应当理解,这样的化合物可用作显像剂。本领域普通技术人员将认识到,可检测的部分可以通过合适的取代基连接至所提供的化合物。如本文中所用,术语“合适的取代基”是指能够与可检测部分共价连接的部分。这样的部分是本领域普通技术人员公知的,并且包括含有例如羧酸部分、氨基部分、硫醇部分或羟基部分等的基团。将理解的是,这样的部分可以直接或通过连接基团(例如二价饱和或不饱和烃链)连接至所提供的化合物。在一些实施方案中,这样的部分可通过点击化学(click chemistry)连接。在一些实施方案中,这些部分可任选地在铜催化剂的存在下通过叠氮化物与炔的1,3-环加成连接。使用点击化学的方法是本领域已知的,并且包括Rostovtsev et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99和Sun et al., Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57描述的那些。

[0174] 如本文中所用,术语“可检测部分”与术语“标记”可互换使用,并且涉及能够被检测的任何部分,例如一级标记和二级标记。一级标记例如放射性同位素(例如氚、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 或 ^{14}C)、质量标签和荧光标记是可在不进行进一步修饰的情况下检测的信号产生报道基团。可检测部分还包含发光和磷光基团。

[0175] 如本文中所用,术语“二级标记”是指诸如生物素和需要存在第二中间体来产生可检测信号的多种蛋白质抗原的部分。对于生物素,第二中间体可包括链霉抗生物素蛋白-酶缀合物。对于抗原标记,第二中间体可包括抗体-酶缀合物。一些荧光基团充当二级标记,因为其在非辐射荧光共振能量转移(fluorescent resonance energy transfer, FRET)的过程中将能量转移到另一基团,并且第二基团产生检测到的信号。

[0176] 如本文中所用,术语“荧光标记”、“荧光染料”和“荧光团”是指吸收限定激发波长的光能并发射不同波长的光能的部分。荧光标记的实例包括但不限于:Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660和Alexa Fluor 680)、AMCA、

AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、羧基罗丹明6G、羧基X-罗丹明(ROX)、Cascade Blue、Cascade Yellow、香豆素343、花青染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、Dansyl、Dapoxyl、二烷基氨基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-荧光素、DM-NERF、伊红、赤藓红、荧光素、FAM、羟基香豆素、IR染料(IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、丽丝胺罗丹明B、Marina Blue、甲氧基香豆素、萘并荧光素、Oregon Green 488、Oregon Green500、Oregon Green 514、Pacific Blue、PyMP0、苝、罗丹明B、罗丹明6G、罗丹明绿、罗丹明红、Rhodol Green、2',4',5',7'-四溴砷-荧光素、四甲基罗丹明(TMR)、羧基四甲基罗丹明(TAMRA)、德克萨斯红、德克萨斯红-X。

[0177] 如本文中所用,术语“质量标签”是指能够独特地使用质谱(MS)检测技术通过其质量检出的任何部分。质量标签的一些实例包括电泳释放标签,例如N-[3-[4'-(对甲氧基四氟苄基)氧基]苯基]-3-甲基甘油基]异哌啶酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮,及其衍生物。这些质量标签的合成和用途在美国专利4,650,750、4,709,016、5,360,819、5,516,931、5,602,273、5,604,104、5,610,020和5,650,270中有所描述。质量标签的另一些实例包括但不限于核苷酸、双脱氧核苷酸、各种长度和碱基组成的寡核苷酸、寡肽、寡糖以及各种长度和单体组成的其他合成聚合物。合适质量范围(100至2000道尔顿)的各种中性和带电荷有机分子(生物分子或合成化合物)也可用作质量标签。

[0178] 下面列出了允许能够特异性靶向癌细胞以进行破坏的肿瘤相关的细胞表面抗原多肽,即肿瘤相关抗原(TAA)。

[0179] TAA包括但不限于:5T4、AOC3、ALK、AXL、C242、CA-125、CCL11、CCR 5、CD2、CD3、CD4、CD5、CD15、CA15-3、CD18、CD19、CA19-9、CD20、CD22、CD23、CD25、CD28、CD30、CD31、CD33、CD37、CD38、CD40、CD41、CD44、CD44 v6、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD74、CD79-B、CD80、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD154、CD326、CEA、CTLA-4、CXCR2、EGFR、ErbB2、ErbB3、EpCAM、EphA2、EphB2、EphB4、FGFR(即,FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4)、FLT3、叶酸受体、FAP、GD2、GD3、GPNMB、HGF、HER2、ICAM、IGF-1受体、VEGFR1、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、c-KIT、c-MET、ACE、APP、肾上腺素能受体 β 2、密封蛋白3(Claudine3)、间皮素、MUC1、RON、ROR1、PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-B4、IL-2受体、IL-4受体、IL-13受体、整联蛋白(包括 α_4 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_1\beta_4$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_7$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 整联蛋白)、IFN- α 、IFN- γ 、IgE、IGF-1受体、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-22、IL-4、IL-5、IL-6、干扰素受体、ITGB2(CD18)、LFA-1(CD11a)、L-选择素(CD62L)、黏蛋白、MUC1、肌生成抑制蛋白、NCA-90、NGF、PDGFR α 、磷脂酰丝氨酸、前列腺癌细胞、前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen,PSMA)、RANKL、猕因子(Rhesus factor)、SLAMF7、鞘氨醇-1-磷酸、TAG-72、T细胞受体、生腱蛋白C、TGF-1、TGF- β 2、TGF- β 、TNF- α 、TRAIL-R1、TRAIL-R2、肿瘤抗原CTAA16.88、VEGFA、VEGFR2、波形蛋白等。

[0180] 在一些实施方案中,肿瘤相关抗原是糖类或包含糖类。在一些实施方案中,所提供的TBT靶向这样的TAA。在一些实施方案中,糖类是糖蛋白的一部分。在一些实施方案中,糖类是糖脂的一部分。许多病症、障碍和疾病(例如多种类型的癌症)与糖基化异常相关。肿瘤相关糖类抗原(tumor-associated carbohydrate antigen,TACA)包括以下和/或与以下相关:唾液酸表达改变、路易斯糖类抗原表达改变、神经节苷脂表达改变等。本公开内容的TBT

可以靶向多种类型的TACA,包括本领域中例如在Chua and Durrant, Monoclonal Antibodies Against Tumour-Associated Carbohydrate Antigens, Carbohydrate Mahmut Caliskan, IntechOpen, DOI:10.5772/66996中描述的那些。

[0181] 另外,TBT可以是针对选自(1)至(36)的一种或更多种肿瘤相关抗原或细胞表面受体的高亲和力结合部分:

[0182] (1)BMPRII (IB型骨形态发生蛋白受体 (bone morphogenetic protein receptor-type IB), Genbank登录号NM.sub.--001203);

[0183] (2)E16 (LAT1、SLC7A5, Genbank登录号NM.sub.--003486);

[0184] (3)STEAP1 (前列腺六次跨膜上皮抗原 (six transmembrane epithelial antigen of prostate), Genbank登录号NM.sub.--012449);

[0185] (4)0772P (CA125、MUC16, Genbank登录号AF361486);

[0186] (5)MPF (MPF、MSLN、SMR、巨核细胞增强因子、间皮素, Genbank登录号NM.sub.--005823);

[0187] (6)Napi3b (NAPI-3B、NPTIIB、SLC34A2、溶质载体家族34 (磷酸钠) 成员2、II型钠依赖性磷酸转运蛋白3b, Genbank登录号NM.sub.--006424);

[0188] (7)Sema 5b (FLJ10372、KIAA1445、Mm.42015、SEMA5B、SEMAG、信号素5b Hlog、sema结构域、七个血小板反应蛋白重复 (1型和1型样)、跨膜结构域 (TM) 和短细胞质结构域、(信号素) 5B, Genbank登录号AB040878);

[0189] (8)PSCA hlg (2700050C12Rik、C530008016Rik、RIKEN cDNA2700050C12、RIKEN cDNA 2700050C12基因, Genbank登录号AY358628);

[0190] (9)ETBR (内皮素B型受体, Genbank登录号AY275463);

[0191] (10)MSG783 (RNF124、假定蛋白FLJ20315, Genbank登录号NM.sub.--017763);

[0192] (11)STEAP2 (HGNC.sub.--8639、IPCA-1、PCANAP1、STAMPI、STEAP2、STMP、前列腺癌相关基因1、前列腺癌相关蛋白1、前列腺六次跨膜上皮抗原2、六次跨膜前列腺蛋白, Genbank登录号AF455138);

[0193] (12)TrpM4 (BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、瞬时受体电位阳离子通道亚家族M成员4, Genbank登录号NM.sub.--017636);

[0194] (13)CRIPT0 (CR、CR1、CRGF、CRIPT0、TDGF1、畸胎瘤来源生长因子, Genbank登录号NP.sub.--003203或NM.sub.--003212);

[0195] (14)CD21 (CR2 (补体受体2) 或C3DR (C3d/EB病毒受体) 或Hs.73792, Genbank登录号M26004);

[0196] (15)CD79b (CD79B、CD79 β 、Ig β (免疫球蛋白相关 β)、B29, Genbank登录号NM.sub.--000626);

[0197] (16)FcRH2 (IFGP4、IRTA4、SPAP1A (含SH2结构域磷酸酶锚定蛋白1a (SH2 domain containing phosphatase anchor protein 1a))、SPAP1B、SPAP1C, Genbank登录号NM.sub.--030764);

[0198] (17)HER2 (Genbank登录号M1730);

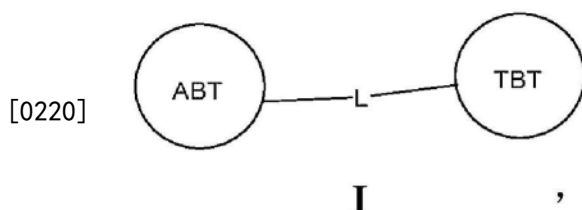
[0199] (18)NCA (Genbank登录号M18728);

[0200] (19)MDP (Genbank登录号BC017023);

- [0201] (20) IL20R α (Genbank登录号AF184971) ;
- [0202] (21) 短蛋白聚糖 (Brevican) (Genbank登录号AF229053);
- [0203] (22) EphB2R (Genbank登录号NM.sub.--004442) ;
- [0204] (23) ASLG659 (Genbank登录号AX092328) ;
- [0205] (24) PSCA (Genbank登录号AJ297436) ;
- [0206] (25) GEDA (Genbank登录号AY260763);
- [0207] (26) BAFF--R (B细胞活化因子受体、BLyS受体3、BR3,NP.sub.--443177.1) ;
- [0208] (27) CD22 (B细胞受体CD22-B异形体,NP.sub.--001762.1) ;
- [0209] (28) CD79a (CD79A、CD79 α 、免疫球蛋白相关 α ,一种与Ig β (CD79B) 共价相互作用并与Ig M分子在表面上形成复合物的B细胞特异性蛋白,其转导参与B细胞分化的信号,Genbank登录号NP.sub.--001774.1) ;
- [0210] (29) CXCR5 (伯基特淋巴瘤受体1 (Burkitt's lymphoma receptor 1),一种由CXCL13趋化因子激活的G蛋白偶联受体,其在淋巴细胞迁移和体液防御中起作用、在HIV-2感染以及可能AIDS、淋巴瘤、骨髓瘤和白血病的发生中起作用,Genbank登录号NP.sub.--001707.1) ;
- [0211] (30) HLA-DOB (MHC II类分子的 β 亚基 (Ia抗原),其与肽结合并将其呈递给CD4+ T淋巴细胞,Genbank登录号NP.sub.--002111.1) ;
- [0212] (31) P2X5 (嘌呤能受体P2X配体门控离子通道5,由细胞外ATP门控的离子通道,其可参与突触传递和神经发生,缺乏可导致特发性逼尿肌不稳定的病理生理,Genbank登录号NP.sub.--002552.2) ;
- [0213] (32) CD72 (B细胞分化抗原CD72、Lyb-2,Genbank登录号NP.sub.--001773.1) ;
- [0214] (33) LY64 (淋巴细胞抗原64 (RP105),富亮氨酸重复 (LRR) 家族的I型膜蛋白,其调节B细胞活化和凋亡,功能丧失与系统性红斑狼疮患者的病情活跃度提高相关,Genbank登录号NP.sub.--005573.1) ;
- [0215] (34) FcRH1 (Fc受体样蛋白1,包含C2型Ig样和ITAM结构域的免疫球蛋白Fc结构域的推定受体,其可在B淋巴细胞分化中起作用,Genbank登录号NP.sub.--443170.1) ;
- [0216] (35) IRTA2 (免疫球蛋白超家族受体易位相关2,在B细胞发育和淋巴瘤发生中可具有作用的推定免疫受体;在一些B细胞恶性病中发生通过易位而使该基因失调,Genbank登录号NP.sub.--112571.1) ;以及
- [0217] (36) TENB2 (推定的跨膜蛋白聚糖,与EGF/调蛋白生长因子家族和卵泡抑素相关,Genbank登录号AF 179274。

[0218] 3. 示例性实施方案的描述:

[0219] 在某些实施方案中,本发明提供了式I化合物或其可药用盐:



[0221] 其中:

[0222] ABT是抗体结合部分；

[0223] L是将ABT与TBT连接的二价接头部分；并且

[0224] TBT是靶标结合部分

[0225] 在一些实施方案中，本公开内容提供了式I-a化合物或其盐。在一些实施方案中，本公开内容提供了式I-b化合物或其盐。

[0226] 在某些实施方案中，本发明提供了式II化合物或其可药用盐，其中：

[0227] R^1 、 R^3 和 R^5 各自独立地是氢或任选地经取代的选自以下的基团： C_{1-6} 脂族，3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环，苯基，8至10元双环芳族碳环，具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环，具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环，或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环；或者：

[0228] R^1 和 $R^{1'}$ 任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环；

[0229] R^3 和 $R^{3'}$ 任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环；

[0230] 连接至同一碳原子的 R^5 基团和 $R^{5'}$ 基团任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环；或者

[0231] 两个 R^5 基团任选地与其间插原子一起形成 C_{1-10} 二价的直链或支链、饱和或不饱和的烃链，其中所述链的1至3个亚甲基单元独立地且任选地被-S-、-SS-、-N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、或-Cy¹-替换，其中每个-Cy¹-独立地是具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基；

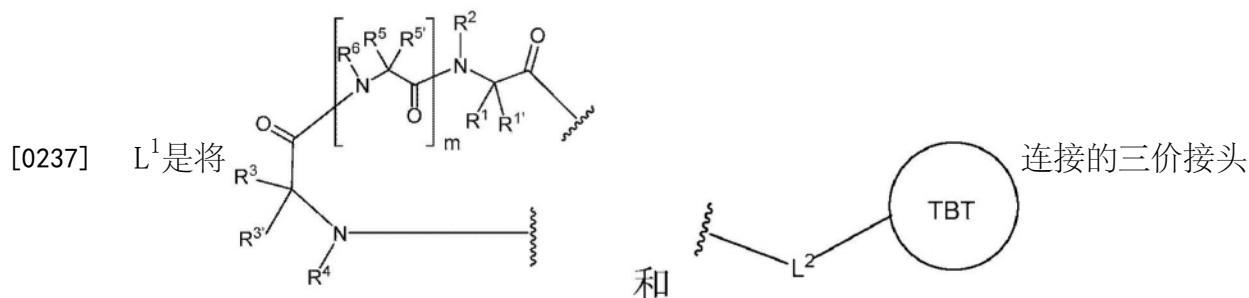
[0232] R^1 、 R^3 和 R^5 各自独立地是氢或 C_{1-3} 脂族；

[0233] R^2 、 R^4 和 R^6 各自独立地是氢或 C_{1-4} 脂族，或者：

[0234] R^2 和 R^1 任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环；

[0235] R^4 和 R^3 任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环；或者

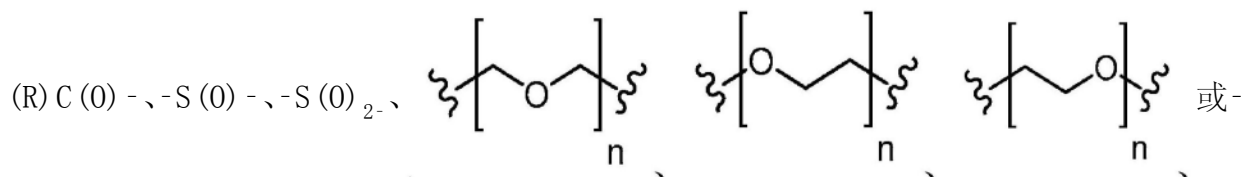
[0236] R^6 基团及其相邻 R^5 基团任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环；



部分；

[0238] L²是共价键或 C_{1-10} 二价的直链或支链、饱和或不饱和的烃链，其中所述链的1至3个

亚甲基单元独立地且任选地被-S-、-N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N

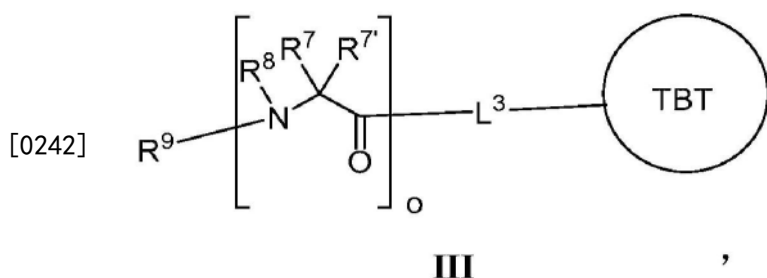


Cy¹-替换,其中每个-Cy¹-独立地是具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基;

[0239] TBT是靶标结合部分;并且

[0240] m和n各自独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0241] 在某些实施方案中,本发明提供了式III化合物或其可药用盐:



[0243] 其中:

[0244] 每个R⁷独立地是氢或任选地经取代的选自以下的基团:C₁₋₆脂族,3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环,苯基,8至10元双环芳族碳环,具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环,或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环;或者:

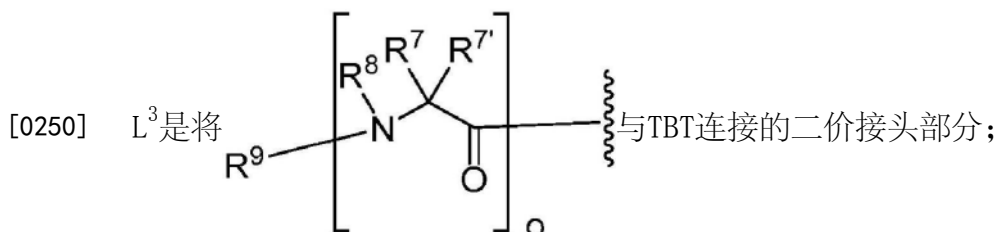
[0245] 连接至同一碳原子的R⁷基团和R^{7'}基团任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环;

[0246] 每个R^{7'}独立地是氢或C₁₋₃脂族;

[0247] 每个R⁸独立地是氢或C₁₋₄脂族,或者:

[0248] R⁸基团及其相邻R⁷基团任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环;

[0249] R⁹是氢、C₁₋₃脂族、或-C(O)C₁₋₃脂族;



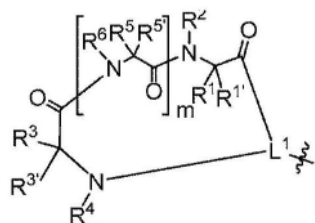
[0251] TBT是靶标结合部分;并且

[0252] o是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

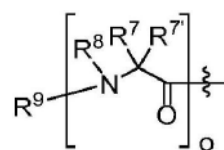
[0253] 抗体结合部分

[0254] 本公开内容尤其提供了包含通用抗体结合部分的药剂,所述通用抗体结合部分可与具有不同Fab区和不同特异性的抗体结合。在一些实施方案中,本公开内容的抗体结合部分是与Fc区结合的通用抗体结合部分。在一些实施方案中,通用抗体结合部分与Fc区的结合可以与Fc受体(例如CD16a)与同一Fc区的结合(例如,可以在同一Fc区的不同位置/氨基酸残基处)同时发生。在一些实施方案中,在通用抗体结合部分(例如所提供的药剂、化合物、方法等中的那些)结合后,Fc区仍可与Fc受体相互作用并执行其一种或更多种或全部免疫活性,包括募集免疫细胞(例如效应细胞,例如NK细胞)和/或触发、产生、促进和/或增强针对靶细胞、组织、物体和/或实体的免疫系统活性,例如抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和/或ADCP。

[0255] 根据本公开内容,可以利用多种通用抗体结合部分。本公开内容尤其提供了用于鉴定和/或评估通用抗体结合部分及其在ARM中的利用的技术,例如实施例描述的那些。本领域技术人员将理解,本领域中的其他技术可适合于鉴定和/或评估适用于根据本公开内容的ARM的通用抗体结合部分。在一些实施方案中,通用抗体结合部分包含一个或更多个氨基酸残基,其各自独立地是天然或非天然的。在一些实施方案中,通用抗体结合部分具有



或其盐形式的结构。在一些实施方案中,通用抗体结合部分具有



或其盐形式的结构。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是肽部分或包

含肽部分,例如,具有 $R^c - (Xaa)_z$ -结构的部分。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是环

肽部分或包含环肽部分,例如具有 $(R^c)_t - \text{cyclic} - (Xaa)_z$ 结构的部分。在一些实施方案中,通用抗

体结合部分是 $R^c - (Xaa)_z$ -或 $(R^c)_t - \text{cyclic} - (Xaa)_z$ 并且是肽单元或包含肽单元。在一些实施方

案中, $-(Xaa)_z$ -是肽单元或包含肽单元。在一些实施方案中,肽单元包含具有带正电荷侧链的氨基酸残基,例如式A-I氨基酸的残基(例如,在约7.4的生理pH下,“带正电荷的氨基酸残基”, Xaa^P)。在一些实施方案中,肽单元包含R。在一些实施方案中,至少一个Xaa是R。在一些实施方案中,肽单元是APAR或包含APAR。在一些实施方案中,肽单元是RAPA或包含RAPA。在一些实施方案中,肽单元包含具有包含芳族基团的侧链的氨基酸残基,例如式A-I氨基酸的残基(“芳族氨基酸残基”, Xaa^A)。在一些实施方案中,肽单元包含带正电荷的氨基酸残基和芳族氨基酸残基。在一些实施方案中,肽单元包含W。在一些实施方案中,肽单元包含带正电荷的氨基酸残基和芳族氨基酸残基。在一些实施方案中,肽单元是或包含 $Xaa^A Xaa Xaa^P Xaa^P$ 。在一些实施方案中,肽单元是或包含 $Xaa^P Xaa^P Xaa Xaa^A$ 。在一些实施方案中,肽单元是或包含

Xaa^PXaa^AXaa^P。在一些实施方案中,肽单元是或包含两个或更多个Xaa^PXaa^AXaa^P。在一些实施方案中,肽单元是或包含Xaa^PXaa^AXaa^PXaaXaa^PXaa^AXaa^P。在一些实施方案中,肽单元是或包含Xaa^PXaa^PXaa^AXaa^AXaa^P。在一些实施方案中,肽单元是或包含Xaa^PXaa^PXaa^PXaa^A。在一些实施方案中,肽单元是或包含两个或更多个Xaa^AXaa^AXaa^P。在一些实施方案中,肽残基包含一个或更多个脯氨酸残基。在一些实施方案中,肽单元是或包含HWRGWA。在一些实施方案中,肽单元是WGRR或包含WGRR。在一些实施方案中,肽单元是RRGW或包含RRGW。在一些实施方案中,肽单元是或包含NRFRGKYK。在一些实施方案中,肽单元是或包含NARKFYK。在一些实施方案中,肽单元包含带正电荷的氨基酸残基、芳族氨基酸残基、以及具有带负电荷侧链的氨基酸残基,例如式A-I氨基酸的残基(例如,在约7.4的生理pH下,“带负电荷的氨基酸残基”,Xaa^N)。在一些实施方案中,肽残基是RHRFNKD。在一些实施方案中,肽单元是TY。在一些实施方案中,肽单元是TYK。在一些实施方案中,肽单元是RTY。在一些实施方案中,肽单元是RTYK。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自PAM的序列。在一些实施方案中,肽单元是WHL。在一些实施方案中,肽单元是ELVW。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自AWHLGELVW的序列。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自DCAWHLGELVWCT的序列,其两个半胱氨酸残基可形成二硫键,如在天然蛋白质中发现的。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自Fc-III的序列。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自DpLpAWHLGELVW的序列。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自FcBP-1的序列。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自DpLpDCAWHLGELVWCT的序列。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自FcBP-2的序列。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自CDCAWHLGELVWCTC的序列,其中第一个和最后的半胱氨酸、以及在序列中间的两个半胱氨酸各自可独立地形成二硫键,如在天然蛋白质中的。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自Fc-III-4c的序列。在一些实施方案中,肽单元是或包含选自FcRM的序列。在一些实施方案中,肽单元是或包含环状肽单元。在一些实施方案中,环状肽单元包含由侧链的氨基与C末端-COOH形成的酰胺基。

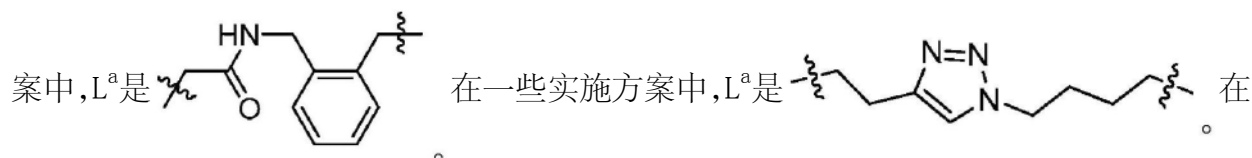
[0256] 在一些实施方案中, -(Xaa)_z- 是或包含 [X¹]_{p1} [X²]_{p2} -X³X⁴X⁵X⁶X⁷X⁸X⁹X¹⁰X¹¹X¹²-[X¹³]_{p13} -[X¹⁴]_{p14} [X¹⁵]_{p15} [X¹⁶]_{p16}, 其中X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、X¹²和X¹³各自独立地是氨基酸残基,例如式A-I氨基酸的氨基酸残基,并且p1、p2、p13、p14、p15和p16各自独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中,X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、X¹²和X¹³各自独立地是式A-I氨基酸的氨基酸残基。在一些实施方案中,X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、X¹²和X¹³各自独立地是天然氨基酸残基。在一些实施方案中,X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、X¹²和X¹³中的一个或更多个独立地是如本公开内容中所述的非天然氨基酸残基。

[0257] 在一些实施方案中,肽单元在氨基酸残基中包含可以与另一个氨基酸残基的官能团反应的官能团。在一些实施方案中,肽单元包含具有侧链的氨基酸残基,该侧链包含可以与另一个氨基酸残基的侧链的另一个官能团反应以形成连接基(linkage)的官能团(例如,参见表1中的化合物)。在一些实施方案中,一个氨基酸残基的一个官能团与另一个氨基酸残基的官能团连接以形成连接基(或桥)。连接基与肽单元的骨架原子键合并且不包含骨架原子。在一些实施方案中,肽单元包含由不相邻氨基酸残基的两个侧链形成的连接基。在一些实施方案中,连接基与两个不相邻氨基酸残基的两个骨架原子键合。在一些实施方案中,与连接基键合的两个骨架原子是碳原子。在一些实施方案中,连接基具有L^b的结构,其中L^b

是如本公开内容中所述的 L^a ,其中 L^a 不是共价键。在一些实施方案中, L^a 包含-Cy-。在一些实施方案中, L^a 包含-Cy-,其中-Cy-是任选地经取代的杂芳基。在一些实施方案中,-Cy-是



中,这样的 L^a 可以由一个氨基酸残基的侧链的-N₃基团和另一个氨基酸残基的侧链的-≡-形成。在一些实施方案中,连接基通过(例如两个半胱氨酸残基的)两个硫醇基团的连接形成。在一些实施方案中, L^a 包含-S-S-。在一些实施方案中, L^a 是-CH₂-S-S-CH₂-。在一些实施方案中,连接基通过氨基(例如赖氨酸残基的侧链中的-NH₂)和羧基团(例如天冬氨酸或谷氨酸残基的侧链中的-COOH)的连接形成。在一些实施方案中, L^a 包含-C(O)-N(R')-。在一些实施方案中, L^a 包含-C(O)-NH-。在一些实施方案中, L^a 是-CH₂CONH-(CH₂)₃-。在一些实施方案中, L^a 包含-C(O)-N(R')-,其中R'是R,并且与肽骨架上的R基团一起形成环(例如,在I-27中)。在一些实施方案中, L^a 是-(CH₂)₂-N(R')-CO--(CH₂)₂-。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的亚苯基。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的1,2-亚苯基。在一些实施方案中,



一些实施方案中, L^a 是任选地经取代的二价C₂₋₂₀二价脂族。在一些实施方案中, L^a 是任选地经取代的-(CH₂)₉-CH=CH-(CH₂)₉-。在一些实施方案中, L^a 是-(CH₂)₃-CH=CH-(CH₂)₃-。

[0258] 在一些实施方案中,与连接基键合的两个氨基酸残基被在它们之间的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或多于15个氨基酸残基(不包括与连接基键合的两个氨基酸残基)分开。在一些实施方案中,数目是1。在一些实施方案中,数目是2。在一些实施方案中,数目是3。在一些实施方案中,数目是4。在一些实施方案中,数目是5。在一些实施方案中,数目是6。在一些实施方案中,数目是7。在一些实施方案中,数目是8。在一些实施方案中,数目是9。在一些实施方案中,数目是10。在一些实施方案中,数目是11。在一些实施方案中,数目是12。在一些实施方案中,数目是13。在一些实施方案中,数目是14。在一些实施方案中,数目是15。

[0259] 在一些实施方案中,p1、p2、p13、p14、p15和p16中的每一个是0。在一些实施方案中,-(Xaa)_z-是或包含-X³X⁴X⁵X⁶X⁷X⁸X⁹X¹⁰X¹¹X¹²-,其中:

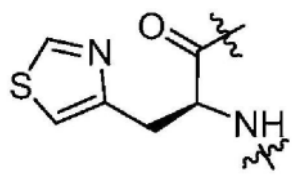
[0260] X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹和X¹²各自独立地是氨基酸残基;

[0261] X⁶是Xaa^A或Xaa^P;

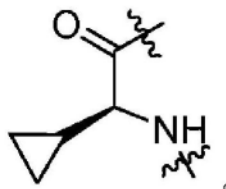
[0262] X⁹是Xaa^N;并且

[0263] X¹²是Xaa^A或Xaa^P。

[0264] 在一些实施方案中,X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹和X¹²各自独立地是如本公开内容中所述的式A-I氨基酸的氨基酸残基。在一些实施方案中,X⁵是Xaa^A或Xaa^P。在一些实施方案中,X⁵是Xaa^A。在一些实施方案中,X⁵是Xaa^P。在一些实施方案中,X⁵是侧链包含任选地经取代的饱和、部分饱和或芳族环的氨基酸残基。在一些实施方案中,X⁵是

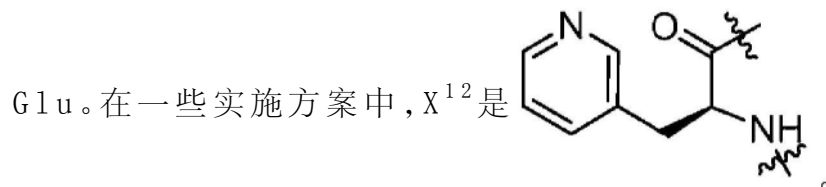


在一些实施方案中, X^5 是



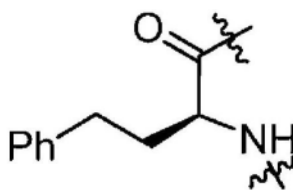
在一些实施方案中, X^6 是

Xaa^A 。在一些实施方案中, X^6 是 Xaa^P 。在一些实施方案中, X^6 是 His。在一些实施方案中, X^{12} 是 Xaa^A 。在一些实施方案中, X^{12} 是 Xaa^P 。在一些实施方案中, X^9 是 Asp。在一些实施方案中, X^9 是



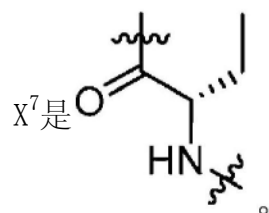
Glu。在一些实施方案中, X^{12} 是

在一些实施方案中, X^{12} 是



在一些实施方案中, X^7 、 X^{10} 和 X^{11} 各自独立地是具有疏水性侧链的氨

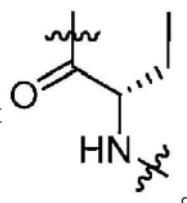
基酸残基(“疏水性氨基酸残基”, Xaa^H)。在一些实施方案中, X^7 是 Xaa^H 。在一些实施方案中,



X^7 是

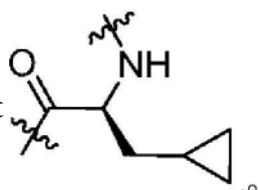
在一些实施方案中, X^7 是 Val。在一些实施方案中, X^{10} 是 Xaa^H 。在一些实施

方案中, X^{10} 是 Met。在一些实施方案中, X^{10} 是



在一些实施方案中, X^{11} 是 Xaa^H 。在

一些实施方案中, X^{11} 是



在一些实施方案中, X^8 是 Gly。在一些实施方案中,

X^4 是 Pro。在一些实施方案中, X^3 是 Lys。在一些实施方案中, X^{12} 的 -COOH 与 Lys (X^3) 的侧链氨基形成酰胺键, 并且 Lys (X^3) 的另一氨基连接至接头部分, 然后连接至靶标结合部分。

[0265] 在一些实施方案中, $-(Xaa)_z-$ 是或包含 $-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$, 其中:

[0266] X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 和 X^{12} 各自独立地是氨基酸残基;

[0267] 至少两个氨基酸残基通过一个或更多个连接基 L^b 连接;

[0268] L^b 是任选地经取代的选自 C_1 - C_{20} 脂族或具有 1 至 5 个杂原子的 C_1 - C_{20} 杂脂族的二价基团, 其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被 $-C(R')$ 、 $-Cy$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-S-S$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(S)$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C$

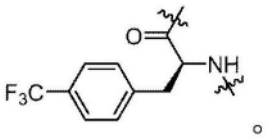
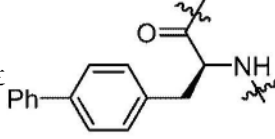
(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-或-C(O)O-替换,其中L^b与一个氨基酸残基的骨架原子和另一个氨基酸残基的骨架原子键合,并且不包含骨架原子;

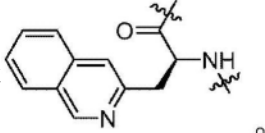
[0269] X⁶是Xaa^A或Xaa^P;

[0270] X⁹是Xaa^N;并且

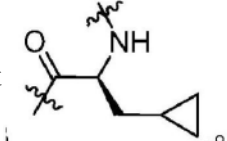
[0271] X¹²是Xaa^A或Xaa^P。

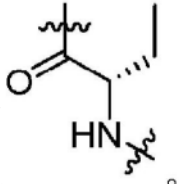
[0272] 在一些实施方案中,X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹和X¹²各自独立地是如本公开内容中所述的式A-I氨基酸的氨基酸残基。在一些实施方案中,两个不相邻的氨基酸残基通过L^b连接。在一些实施方案中,X⁵和X¹⁰通过L^b连接。在一些实施方案中,存在一个连接基L^b。在一些实施方案中,X⁶是Xaa^A。在一些实施方案中,X⁶是Xaa^P。在一些实施方案中,X⁶是His。在一些实施方案中,X⁹是Asp。在一些实施方案中,X⁹是Glu。在一些实施方案中,X¹²是Xaa^A。在一些

实施方案中,X¹²是  在一些实施方案中,X¹²是  在

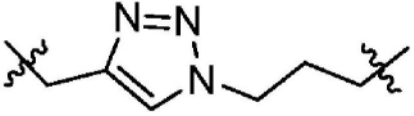
些实施方案中,X¹²是  在一些实施方案中,X⁴、X⁷和X¹¹各自独立地是Xaa^H。

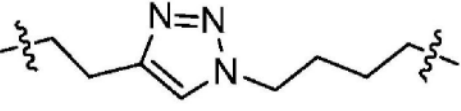
在一些实施方案中,X⁴是Xaa^H。在一些实施方案中,X⁴是Ala。在一些实施方案中,X⁷是Xaa^H。在

一些实施方案中,X⁷是  在一些实施方案中,X¹¹是Xaa^H。在一些实施方案中,

X¹¹是  在一些实施方案中,X⁸是Gly。在一些实施方案中,X³是Lys。在一些实施方

案中,X¹²的-COOH与Lys(X³)的侧链氨基形成酰胺键,并且Lys(X³)的另一氨基连接至接头部

分,然后连接至靶标结合部分。在一些实施方案中,L^b是  在

一些实施方案中,L^b是  在一些实施方案中,L^b连接两个

不同氨基酸残基的两个α-碳原子。在一些实施方案中,X⁵和X¹⁰两者是Cys,并且它们的侧链的两个-SH基团形成-S-S-(L^b是-CH₂-S-S-CH₂-)。

[0273] 在一些实施方案中,-(Xaa)_z-是或包含X²X³X⁴X⁵X⁶X⁷X⁸X⁹X¹⁰X¹¹X¹²-,其中:

[0274] X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹和X¹²各自独立地是氨基酸残基;

[0275] 至少两个氨基酸残基通过一个或更多个连接基L^b连接;

[0276] L^b是任选地经取代的选自C₁-C₂₀脂族或具有1至5个杂原子的C₁-C₂₀杂脂族的二价基团,其中所述基团的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-或-C(O)O-替换,其中L^b与一个氨基酸残基的骨架原子和另一个氨基酸残基的骨架原子键合,并且不包含骨架原子;

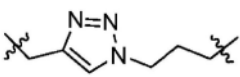
[0277] X⁴是Xaa^A;

[0278] X⁵是Xaa^A或Xaa^P;

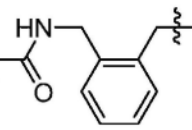
[0279] X⁸是Xaa^N;并且

[0280] X¹¹是Xaa^A。

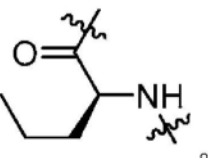
[0281] 在一些实施方案中,X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹和X¹²各自独立地是如本公开内容中所述的式A-I氨基酸的氨基酸残基。在一些实施方案中,两个不相邻的氨基酸残基通过L^b连接。在一些实施方案中,存在一个连接基L^b。在一些实施方案中,X²和X¹²通过L^b连接。在一些实施方案中,L^b是-CH₂-S-S-CH₂-。在一些实施方案中,L^b是-CH₂-CH₂-S-CH₂-。在一些

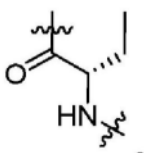
实施方案中,L^b是。在一些实施方案中,L^b是。在

一些实施方案中,L^b是-CH₂CH₂CO-N(R')-CH₂CH₂-。在一些实施方案中,R'和与-N(R')-CH₂CH₂-键合的骨架原子上的R基团一起形成环,例如,如在I-27中。在一些实施方案中,形成的环是3元、4元、5元、6元、7元或8元的。在一些实施方案中,形成的环是单环的。在一些实施

方案中,形成的环是饱和的。在一些实施方案中,L^b是。

[0282] 在一些实施方案中,L^b连接两个不同氨基酸残基的两个α-碳原子。在一些实施方案中,X⁴是Xaa^A。在一些实施方案中,X⁴是Tyr。在一些实施方案中,X⁵是Xaa^A。在一些实施方案中,X⁵是Xaa^P。在一些实施方案中,X⁵是His。在一些实施方案中,X⁸是Asp。在一些实施方案中,X⁸是Glu。X¹¹是Tyr。在一些实施方案中,X²和X¹²两者都是Cys,并且它们的侧链的两个-SH基团形成-S-S-(L^b是-CH₂-S-S-CH₂-)。在一些实施方案中,X³、X⁶、X⁹和X¹⁰各自独立地是Xaa^H。在一些实施方案中,X³是Xaa^H。在一些实施方案中,X³是Ala。在一些实施方案中,X⁶是Xaa^H。在一些实施方案中,X⁶是Leu。在一些实施方案中,X⁹是Xaa^H。在一些实施方案中,X⁹是Leu。在一

些实施方案中,X⁹是。在一些实施方案中,X¹⁰是Xaa^H。在一些实施方案中,X¹⁰

是Val。在一些实施方案中,X¹⁰是。在一些实施方案中,X⁷是Gly。在一些实施方

案中,p1是1。在一些实施方案中,X¹是Asp。在一些实施方案中,p13是1。在一些实施方案中,p14、p15和p16是0。在一些实施方案中,X¹³是包含极性不带电荷侧链的氨基酸残基(例如,在生理pH下,“极性不带电荷氨基酸残基”,Xaa^L)。在一些实施方案中,X¹³是Val。在一些实施方

案中, $p13$ 是 0。在一些实施方案中, R^c 是 $-NHCH_2CH(OH)CH_3$ 。在一些实施方案中, R^c 是 $(R)-NHCH_2CH(OH)CH_3$ 。在一些实施方案中, R^c 是 $(S)-NHCH_2CH(OH)CH_3$ 。

[0283] 在一些实施方案中, $-(Xaa)_z$ 是或包含 $-X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$, 其中:

[0284] $X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}$ 和 X^{12} 各自独立地是氨基酸残基;

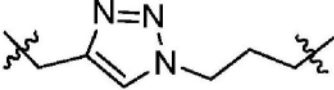
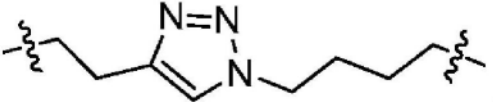
[0285] 至少两个氨基酸残基通过一个或更多个连接基 L^b 连接;

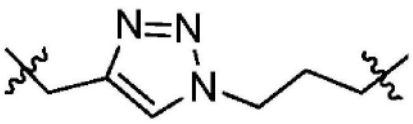
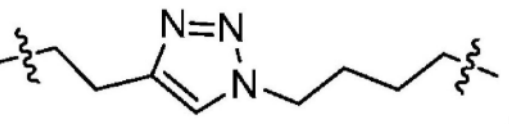
[0286] L^b 是任选地经取代的选自 C_1-C_{20} 脂族或具有 1 至 5 个杂原子的 C_1-C_{20} 杂脂族的二价基团, 其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 或 $-C(O)O-$ 替换, 其中 L^b 与一个氨基酸残基的骨架原子和另一个氨基酸残基的骨架原子键合, 并且不包含骨架原子;

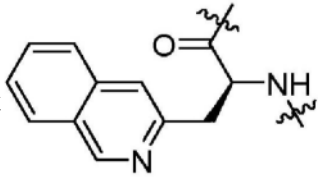
[0287] X^5 是 Xaa^A 或 Xaa^P ;

[0288] X^8 是 Xaa^N ; 并且

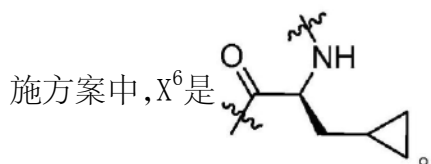
[0289] X^{11} 是 Xaa^A 。

[0290] 在一些实施方案中, $X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}$ 和 X^{12} 各自独立地是如本公开内容中所述的式 A-I 氨基酸的氨基酸残基。在一些实施方案中, 两个不相邻的氨基酸残基通过 L^w 连接。在一些实施方案中, 存在一个连接基 L^b 。在一些实施方案中, 存在两个或更多个连接基 L^b 。在一些实施方案中, 存在两个连接基 L^b 。在一些实施方案中, X^2 和 X^{12} 通过 L^b 连接。在一些实施方案中, X^4 和 X^9 通过 L^b 连接。在一些实施方案中, X^4 和 X^{10} 通过 L^b 连接。在一些实施方案中, L^b 是 $-CH_2-S-S-CH_2-$ 。在一些实施方案中, L^b 是 。在一些实施方案中, L^b 是 。在一些实施方案中, X^2 和 X^{12} 两者都是

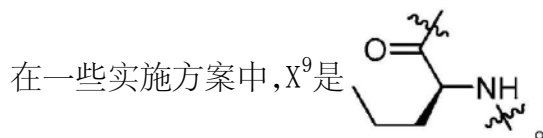
Cys, 并且它们的侧链的两个 $-SH$ 基团形成 $-S-S-$ (L^b 是 $-CH_2-S-S-CH_2-$)。在一些实施方案中, X^4 和 X^{10} 两者都是 Cys, 并且它们的侧链的两个 $-SH$ 基团形成 $-S-S-$ (L^b 是 $-CH_2-S-S-CH_2-$)。在一些实施方案中, X^4 和 X^9 通过 L^b 连接, 其中 L^b 是 。在一些实施方案中, X^4 和 X^9 通过 L^b 连接, 其中 L^b 是 。

[0291] 在一些实施方案中, X^5 是 Xaa^A 。在一些实施方案中, X^5 是 Xaa^P 。在一些实施方案中, X^5 是 His。在一些实施方案中, X^8 是 Asp。在一些实施方案中, X^8 是 Glu。在一些实施方案中, X^{11} 是 Tyr。在一些实施方案中, X^{11} 是 。在一些实施方案中, X^2 和 X^{12} 通过 L^b 连接, 其中 L^b 是 $-CH_2-S-CH_2CH_2-$ 。在一些实施方案中, L^b 连接两个不同氨基酸残基的两个 α -碳原子。

子。在一些实施方案中, X^3 、 X^6 和 X^9 各自独立地是 Xaa^H 。在一些实施方案中, X^3 是 Xaa^H 。在一些实施方案中, X^3 是Ala。在一些实施方案中, X^6 是 Xaa^H 。在一些实施方案中, X^6 是Leu。在一些实



施方案中, X^6 是 在一些实施方案中, X^9 是 Xaa^H 。在一些实施方案中, X^9 是Leu。



在一些实施方案中, X^9 是 在一些实施方案中, X^{10} 是 Xaa^H 。在一些实施方案中,

X^{10} 是Val。在一些实施方案中, X^7 是Gly。在一些实施方案中, p1是1。在一些实施方案中, X^1 是 Xaa^N 。在一些实施方案中, X^1 是Asp。在一些实施方案中, X^1 是Glu。在一些实施方案中, p13是1。在一些实施方案中, p14、p15和p16是0。在一些实施方案中, X^{13} 是 Xaa^L 。在一些实施方案中, X^{13} 是Val。

[0292] 在一些实施方案中, $-(Xaa)_z-$ 是或包含 $-X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}-$, 其中:

[0293] X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 和 X^{16} 各自独立地是氨基酸残基;

[0294] 至少两个氨基酸残基通过连接基 L^b 连接;

[0295] L^b 是任选地经取代的选自 C_1 - C_{20} 脂族或具有1至5个杂原子的 C_1 - C_{20} 杂脂族的二价基团, 其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被 $-C(R')$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 或 $-C(O)O-$ 替换, 其中 L^b 与一个氨基酸残基的骨架原子和另一个氨基酸残基的骨架原子键合, 并且不包含骨架原子;

[0296] X^3 是 Xaa^N ;

[0297] X^6 是 Xaa^A ;

[0298] X^7 是 Xaa^A 或 Xaa^P ;

[0299] X^9 是 Xaa^N ; 并且

[0300] X^{13} 是 Xaa^A 。

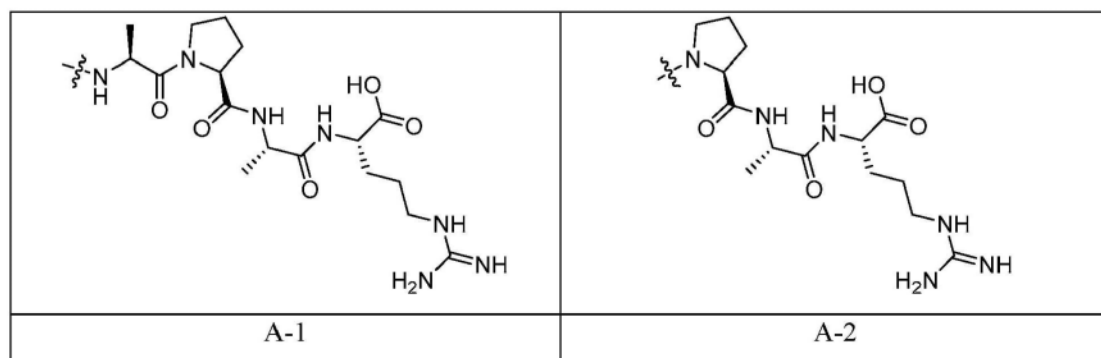
[0301] 在一些实施方案中, X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 和 X^{12} 各自独立地是如本公开内容中所述的式A-I氨基酸的氨基酸残基。在一些实施方案中, 两个不相邻的氨基酸残基通过 L^b 连接。在一些实施方案中, 存在一个连接基 L^b 。在一些实施方案中, 存在两个或更多个连接基 L^b 。在一些实施方案中, 存在两个连接基 L^b 。在一些实施方案中, X^2 通过 L^b 与 X^{16} 连接。在一些实施方案中, X^4 通过 L^b 与 X^{14} 连接。在一些实施方案中, X^2 和 X^{16} 两者都是Cys, 并且它们的侧链的两个-SH基团形成 $-S-S-$ (L^b 是 $-CH_2-S-S-CH_2-$)。在一些实施方案中, X^4 和 X^{14} 两者都是Cys, 并且它们的侧链的两个-SH基团形成 $-S-S-$ (L^b 是 $-CH_2-S-S-CH_2-$)。在一些实施方案中, L^b 连接两个不同氨基酸残基的两个 α -碳原子。在一些实施方案中, X^3 是Asp。在一些实施方案中, X^3 是Glu。在一些实施方案中, X^5 是 Xaa^H 。在一些实施方案中, X^5 是Ala。在一些实施方案中, X^6 是 Xaa^A 。在一些实施方案中, X^6 是Tyr。在一些实施方案中, X^7 是 Xaa^A 。在一些实施方案中, X^7 是 Xaa^P 。在一些实施方案中, X^7 是His。在一些实施方案中, X^8 是 Xaa^H 。在一些实施方案中, X^8 是Ala。在一些实施方案中, X^9 是Gly。在一些实施方案中, X^{10} 是Asp。在一些实施方案

中, X^{10} 是Glu。在一些实施方案中, X^{11} 是Xaa^H。在一些实施方案中, X^{11} 是Leu。在一些实施方案中, X^{12} 是Xaa^H。在一些实施方案中, X^{12} 是Val。在一些实施方案中, X^{13} 是Xaa^A。在一些实施方案中, X^{13} 是Tyr。在一些实施方案中, X^{15} 是包含极性不带电荷侧链的氨基酸残基(例如,在生理pH下,“极性不带电荷氨基酸残基”,Xaa^L)。在一些实施方案中, X^{15} 是Val。在一些实施方案中, p1是1。在一些实施方案中, 在一些实施方案中, X^1 是Xaa^N。在一些实施方案中, X^1 是Asp。在一些实施方案中, X^1 是Glu。

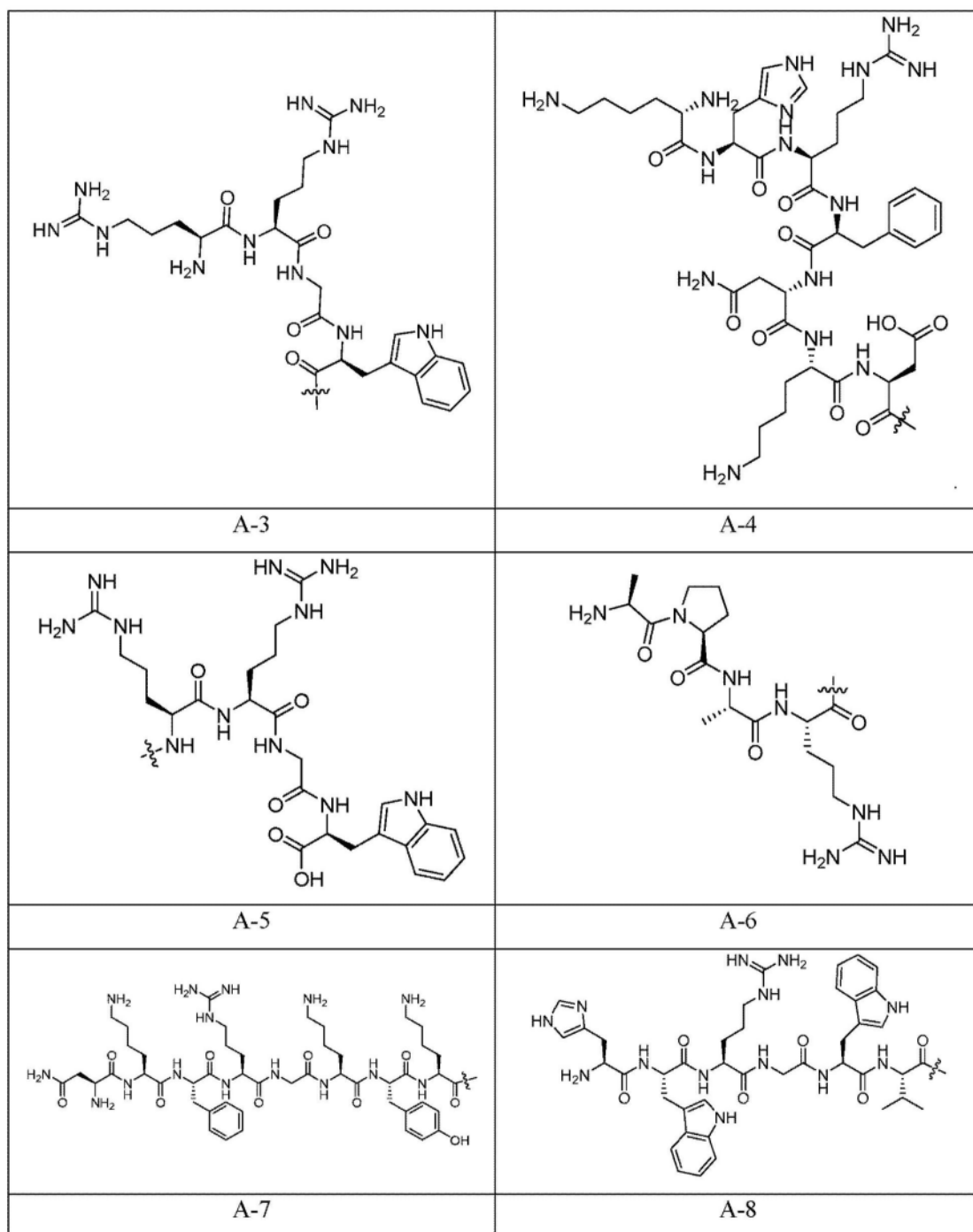
[0302] 如本领域技术人员所理解的,氨基酸残基可以替换为具有相似特性的另一氨基酸残基,例如,一个Xaa^H(例如Val、Leu等)可以替换为另一个Xaa^H(例如Leu、Ile、Ala等),一个Xaa^A可以替换为另一个Xaa^A,一个Xaa^P可以替换为另一个Xaa^P,一个Xaa^N可以替换为另一个Xaa^N,一个Xaa^L可以替换为另一个Xaa^L,等。

[0303] 在一些实施方案中,抗体结合部分(例如,通用抗体结合部分)是表1中化合物的通用抗体结合部分。在一些实施方案中,抗体结合部分(例如,通用抗体结合部分)是或包含任选地经取代的:

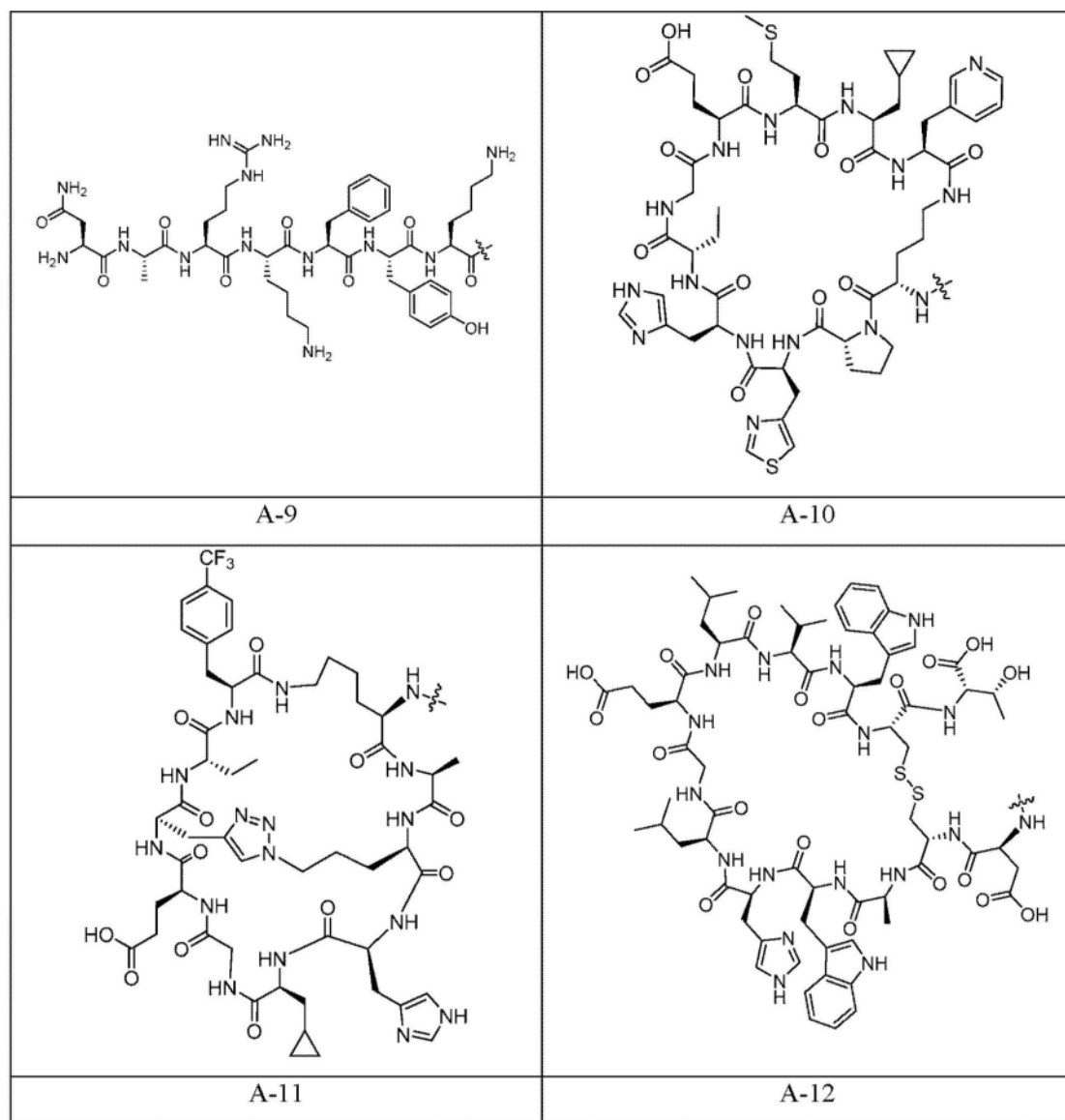
[0304]

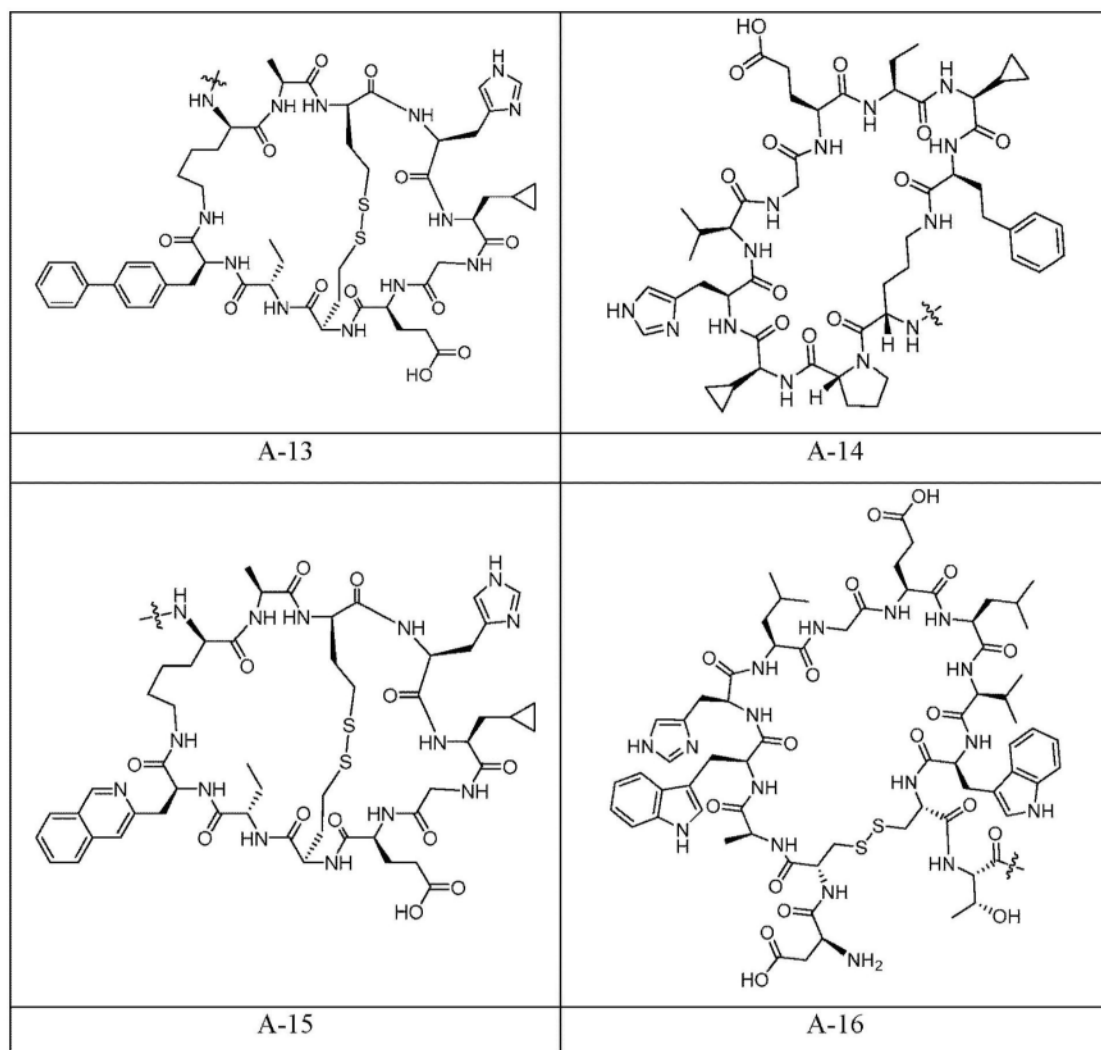


[0305]

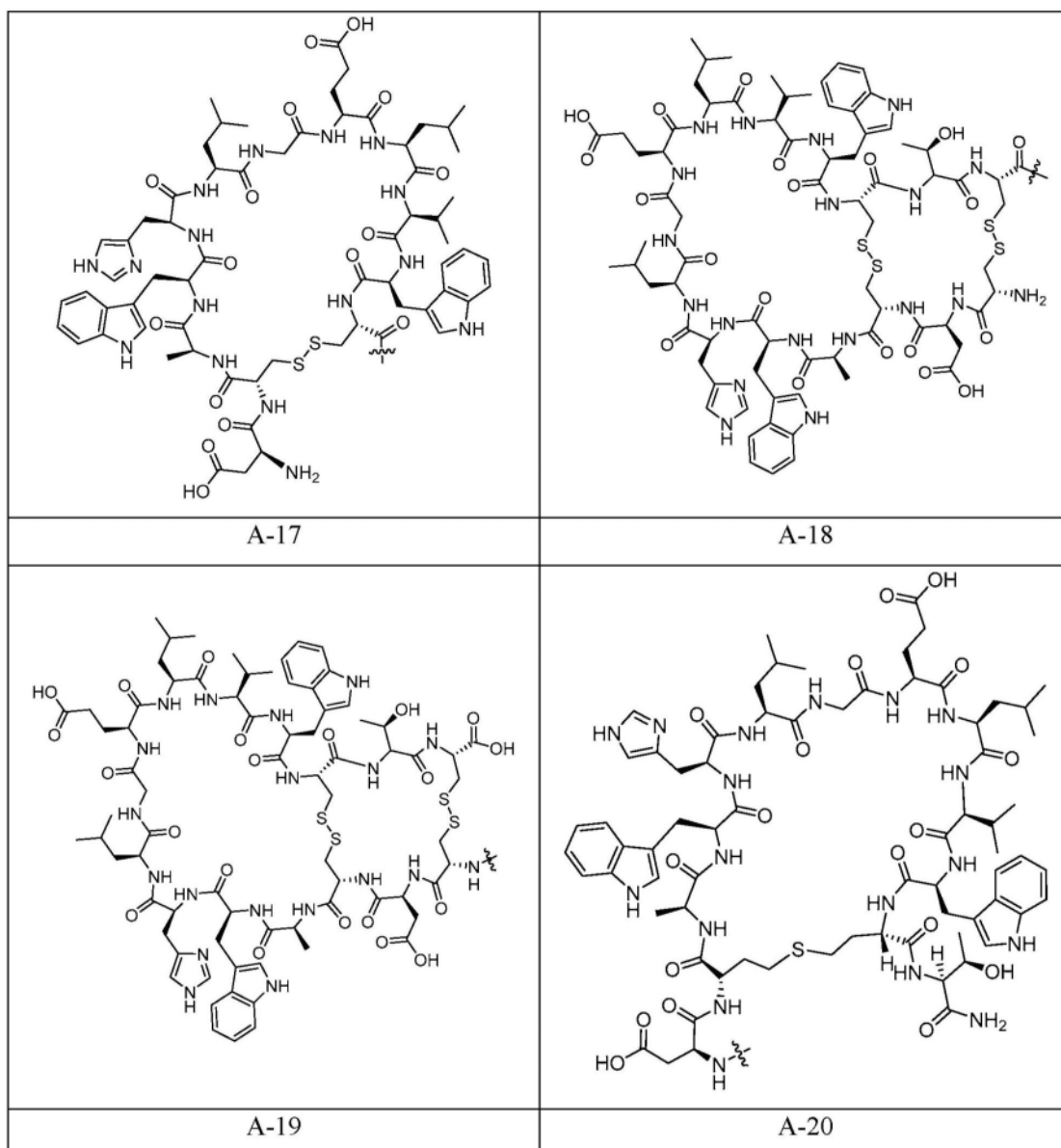


[0306]



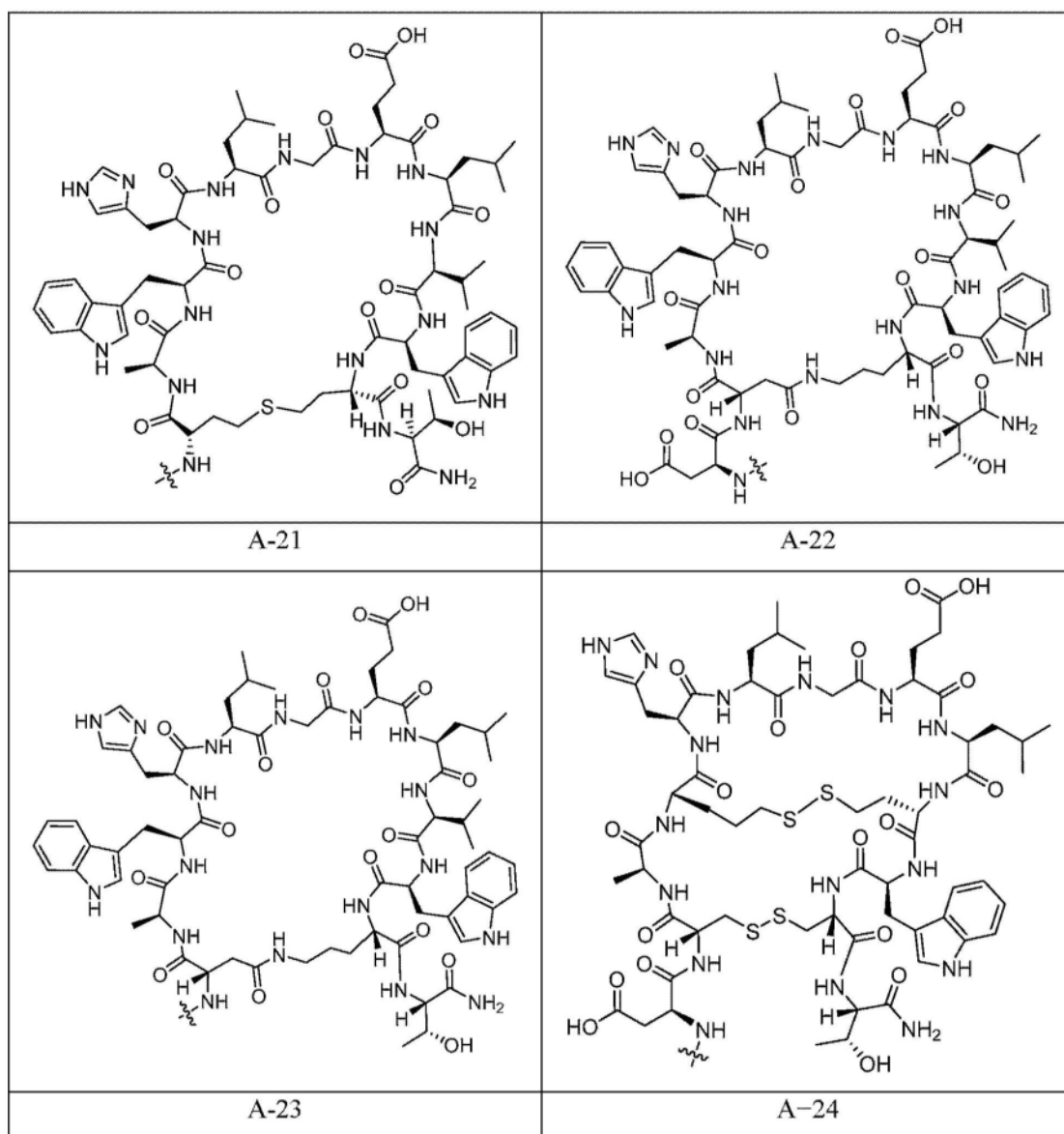


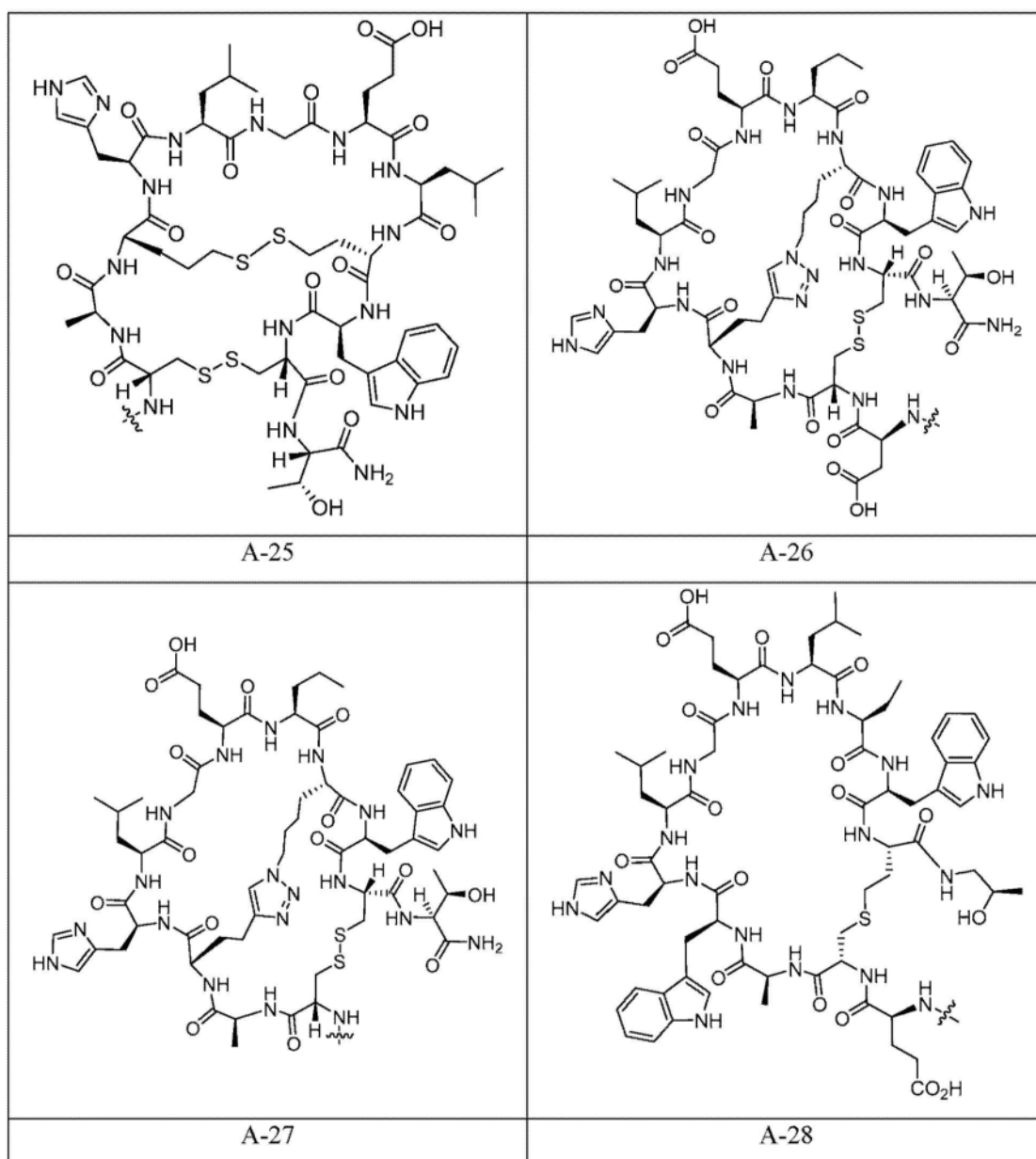
[0307]



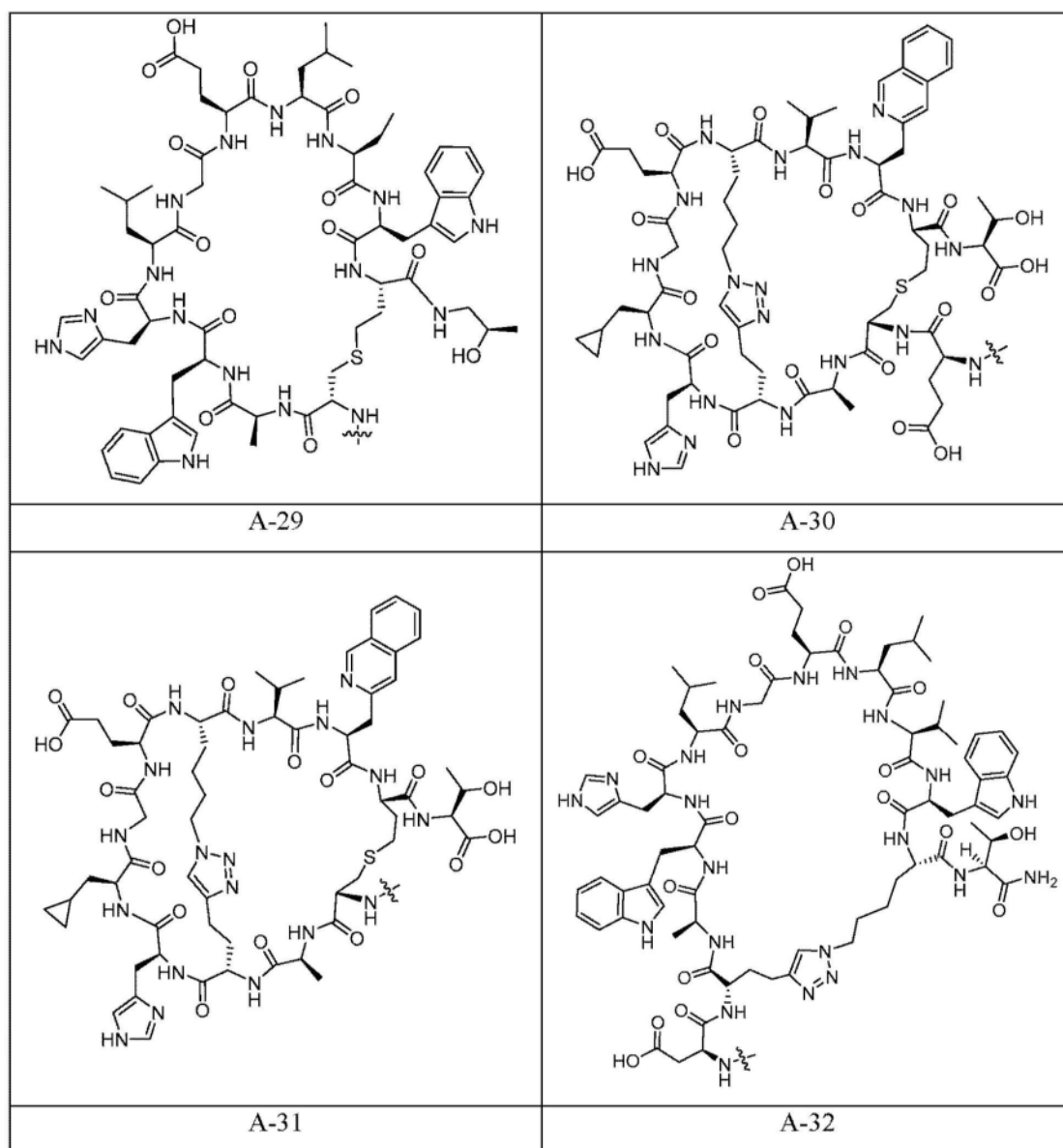
[0308]

[0309]

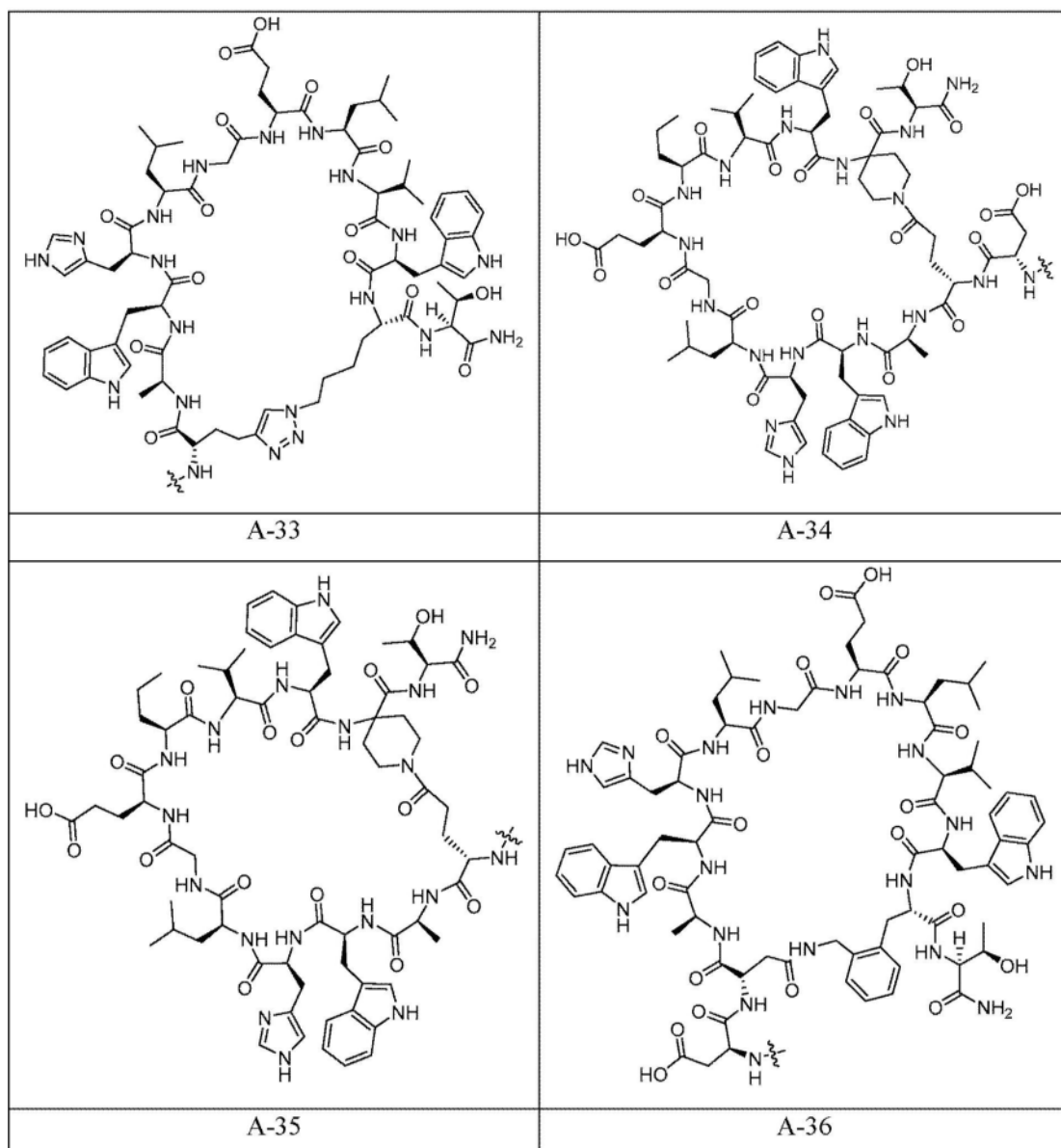




[0310]

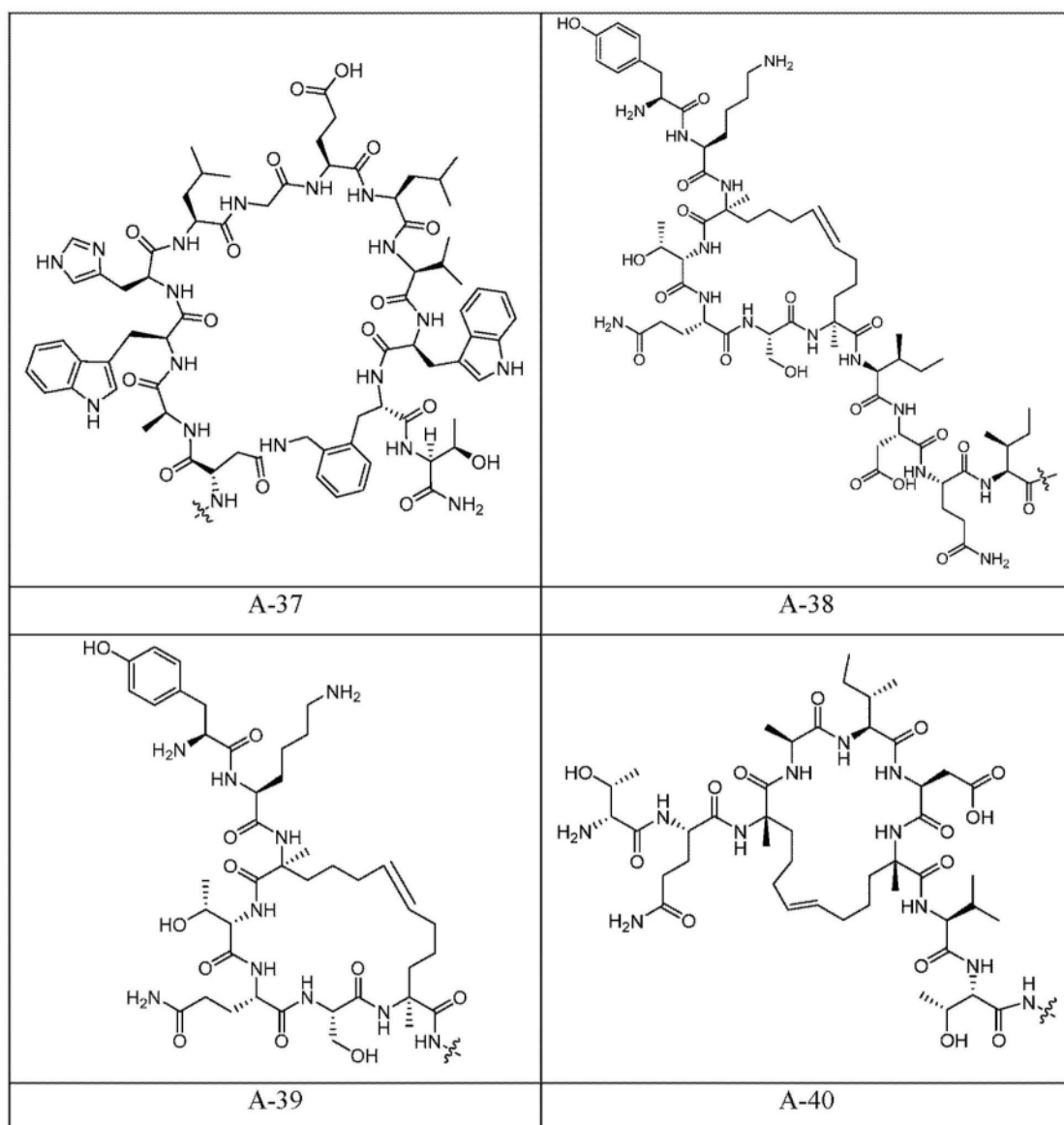


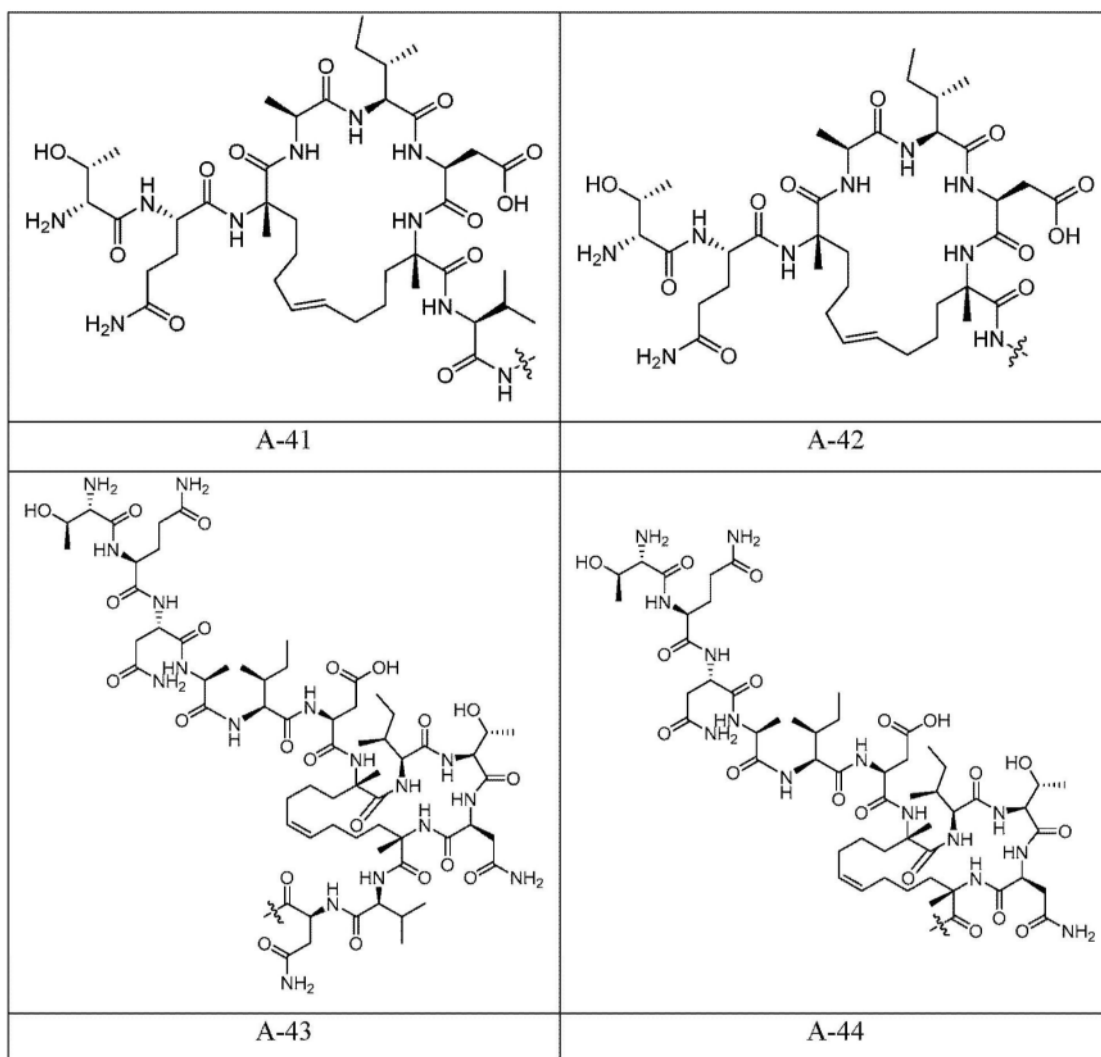
[0311]



[0312]

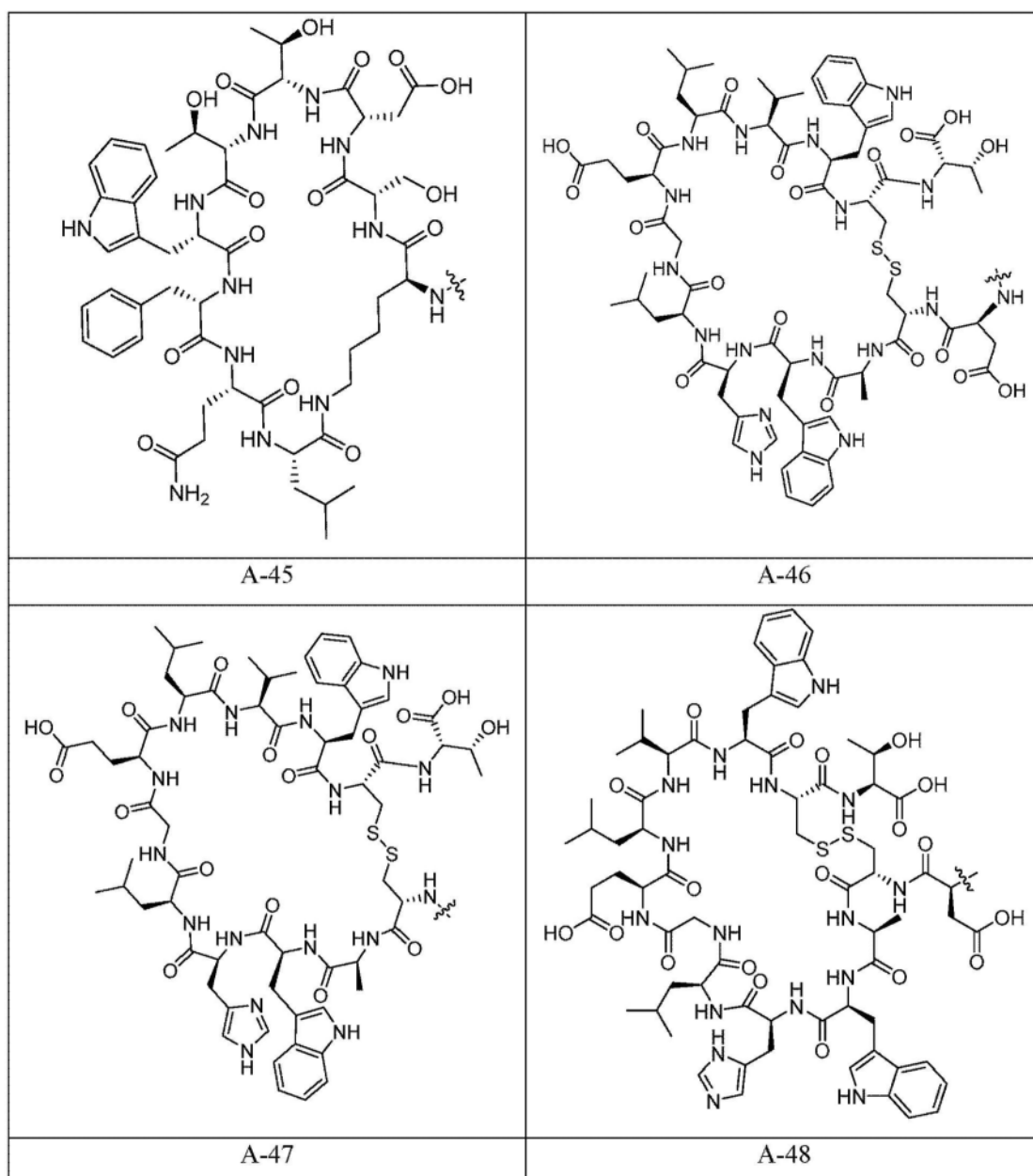
[0313]



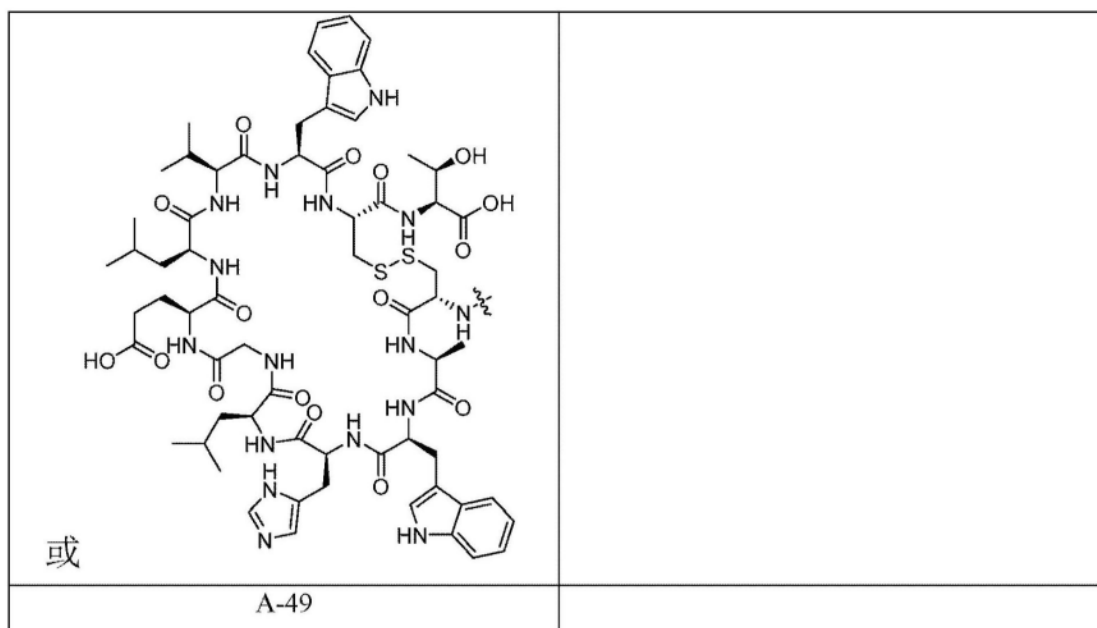


[0314]

[0315]



[0316]



[0317] 在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-1。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-2。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-3。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-4。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-5。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-6。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-7。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-8。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-9。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-10。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-11。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-12。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-13。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-14。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-15。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-16。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-17。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-18。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-19。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-20。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-21。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-22。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-23。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-24。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-25。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-26。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-27。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-28。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-29。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-30。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-31。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的

A-32。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-33。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-34。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-35。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-36。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-37。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-38。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-39。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-40。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-41。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-42。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-43。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-44。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-45。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-46。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-47。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-48。在一些实施方案中,通用抗体结合部分是或包含任选地经取代的A-49。在一些实施方案中,其是未经取代的。在一些实施方案中,其是经取代的。

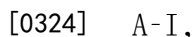
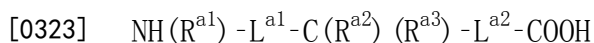
[0318] 在一些实施方案中,通用抗体结合部分包含肽单元,并通过肽单元的C-末端连接至接头部分。在一些实施方案中,其通过肽单元的N-末端连接至接头部分。在一些实施方案中,其通过肽单元的侧链基团连接。

[0319] 在一些实施方案中,抗体结合部分(例如,通用抗体结合部分)是或包含分子量例如小于10000、9000、8000、7000、6000、5000、4000、3000、2000、1500、1000等的小分子实体。合适的此类抗体结合部分包括小分子Fc结合剂部分,例如在US 9,745,339、US 20130131321等中描述的那些。

[0320] 如本领域技术人员所理解的,可通过本公开内容中所述的抗体结合部分募集具有不同特性和活性的抗体(例如,识别不同抗原、具有任选修饰等的抗体)。在一些实施方案中,这样抗体包括例如出于治疗目的而向对象施用的抗体。在一些实施方案中,通过抗体结合部分募集的抗体包含针对不同抗原的抗体。在一些实施方案中,通过抗体结合部分募集的抗体包含其抗原不存在于靶细胞(例如靶细胞,例如癌细胞)的表面或细胞膜上的抗体。在一些实施方案中,通过抗体结合部分募集的抗体包含不靶向存在于靶标(例如靶细胞,例如癌细胞)的表面或细胞膜上的抗原的抗体。在一些实施方案中,在靶细胞表面上的抗原可干扰结合此类抗原的所募集抗体的结构、构象和/或一种或更多种特性和/或活性。在一些实施方案中,如本领域技术人员所理解的,所提供的技术包含通用抗体结合部分,所述通用抗体结合部分募集不同特异性的抗体,且不超过1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%百分比的所募集抗体针对相同的抗原、蛋白质、脂质、糖类等。本公开内容的一个优点尤其地是,所提供的技术(包含通用抗体结合部分)可以利用多种抗体库,例如存在于血清中的那些。在一些实施方案中,使本公开内容的通用抗体结合部分(例如,在ARM中的那些)与多种抗体接触,其中所述多种抗体中的不超过1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%百分比针对相同的抗原、蛋白质、脂质、糖类等。

[0321] 氨基酸

[0322] 在一些实施方案中,所提供的化合物和药剂可以包含一个或更多个氨基酸部分,例如在通用抗体结合部分、接头部分等中。氨基酸部分可以是天然氨基酸或非天然氨基酸的那些。在一些实施方案中,氨基酸具有式A-I或其盐的结构:



[0325] 其中每个变量都是独立的,如本公开内容中所述。在一些实施方案中,氨基酸残基具有 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}}) - \text{L}^{\text{a1}} - \text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}}) - \text{L}^{\text{a2}} - \text{CO}-$ 的结构。

[0326] 在一些实施方案中, L^{a1} 是共价键。在一些实施方案中,式A-I化合物具有结构 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}}) - \text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}}) - \text{L}^{\text{a2}} - \text{COOH}$ 。

[0327] 在一些实施方案中, L^{a2} 是共价键。在一些实施方案中,式A-I化合物具有结构 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}}) - \text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}}) - \text{L}^{\text{a2}} - \text{COOH}$ 。

[0328] 在一些实施方案中, L^{a1} 是共价键,并且 L^{a2} 是共价键。在一些实施方案中,式A-I化合物具有结构 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}}) - \text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}}) - \text{COOH}$ 。

[0329] 在一些实施方案中, L^{a} 是共价键。在一些实施方案中, L^{a} 是任选地经取代的 C_{1-6} 二价脂族。在一些实施方案中, L^{a} 是任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^{a} 是 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, L^{a} 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, L^{a} 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0330] 在一些实施方案中, R' 是R。在一些实施方案中, R^{a1} 是R,其中R如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R^{a2} 是R,其中R如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R^{a3} 是R,其中R如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{a2} 和 R^{a3} 各自独立地是R,其中R如本公开内容中所述。

[0331] 在一些实施方案中, R^{a1} 是氢。在一些实施方案中, R^{a2} 是氢。在一些实施方案中, R^{a3} 是氢。在一些实施方案中, R^{a1} 是氢,且 R^{a2} 和 R^{a3} 中的至少一个是氢。在一些实施方案中, R^{a1} 是氢, R^{a2} 和 R^{a3} 中的一个为氢,并且另一个不是氢。

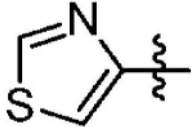
[0332] 在一些实施方案中, R^{a2} 是 $-\text{L}^{\text{a}}-\text{R}$,其中R如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R^{a2} 是 $-\text{L}^{\text{a}}-\text{R}$,其中R是任选地经取代的选自以下的基团: C_{3-30} 环脂族, C_{5-30} 芳基,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环基。在一些实施方案中, R^{a2} 是 $-\text{L}^{\text{a}}-\text{R}$,其中R是任选地经取代的选自以下的基团: C_{6-30} 芳基和具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基。在一些实施方案中, R^{a2} 是氨基酸的侧链。在一些实施方案中, R^{a2} 是标准氨基酸的侧链。

[0333] 在一些实施方案中, R^{a3} 是 $-\text{L}^{\text{a}}-\text{R}$,其中R如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R^{a3} 是 $-\text{L}^{\text{a}}-\text{R}$,其中R是任选地经取代的选自以下的基团: C_{3-30} 环脂族, C_{5-30} 芳基,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环基。在一些实施方案中, R^{a3} 是 $-\text{L}^{\text{a}}-\text{R}$,其中R是任选地经取代的选自以下的基团: C_{6-30} 芳基和具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基。在一些实施方案中, R^{a3} 是氨基酸的侧链。在一些实施方案中, R^{a3} 是标准氨基酸的侧链。

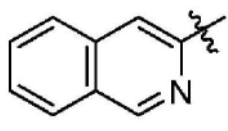
[0334] 在一些实施方案中,R是环状基团。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{3-30} 环

脂族基团。在一些实施方案中,R是环丙基。

[0335] 在一些实施方案中,R是芳族基团,并且式A-I氨基酸的氨基酸残基是Xaa^A。在一些实施方案中,R是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中,R是苯基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中,R是4-三氟甲基苯基。在一些实施方案中,R是4-苯基苯基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至5个独立

地选自氧、氮和硫的杂原子的5-14元杂芳基。在一些实施方案中,R是  在一

些实施方案中,R是任选地经取代的吡啶基。在一些实施方案中,R是1-吡啶基。在一些实施方案中,R是2-吡啶基。在一些实施方案中,R是3-吡啶基。在一些实施方案中,R是



[0336] 在一些实施方案中,R' 是-COOH。在一些实施方案中,式A-I化合物和氨基酸的氨基酸残基是Xaa^N。

[0337] 在一些实施方案中,R' 是-NH₂。在一些实施方案中,式A-I氨基酸的氨基酸残基的化合物是Xaa^P。

[0338] 在一些实施方案中,R^{a2}或R^{a3}是R,其中R是如本公开内容中所述的C₁₋₂₀脂族。在一些实施方案中,式A-I氨基酸的氨基酸残基的化合物是Xaa^H。在一些实施方案中,R是-CH₃。在一些实施方案中,R是乙基。在一些实施方案中,R是丙基。在一些实施方案中,R是环丙基。

[0339] 在一些实施方案中,R^{a1}、R^{a2}和R^{a3}中的两个或更多个是R,并且一起形成任选地经取代的如本公开内容中所述的环。

[0340] 在一些实施方案中,R^{a1}以及R^{a2}和R^{a3}之一是R,并且一起形成任选地经取代的3-6元环,其除与R^{a1}键合的氮原子外没有其他环杂原子。在一些实施方案中,形成的环是如脯氨酸中的5元环。

[0341] 在一些实施方案中,R^{a2}和R^{a3}是R,并且一起形成任选地经取代的如本公开内容中所述的3-6元环。在一些实施方案中,R^{a2}和R^{a3}是R,并且一起形成任选地经取代的具有一个或更多个氮环原子的3-6元环。在一些实施方案中,R^{a2}和R^{a3}是R,并且一起形成任选地经取代的3-6元环,所述环具有一个且不超过一个为氮原子的环杂原子。在一些实施方案中,环是饱和环。

[0342] 在一些实施方案中,氨基酸是天然氨基酸。在一些实施方案中,氨基酸是非天然氨基酸。在一些实施方案中,氨基酸是α-氨基酸。在一些实施方案中,氨基酸是β-氨基酸。

[0343] 靶标

[0344] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于将包含靶标结合部分的药剂(例如,ARM化合物)、抗体和免疫细胞(例如,NK细胞)选择性地导向至包含一个或更多个靶标的期望靶位点的技术。如本领域技术人员将理解的,所提供的技术可用于各种类型的靶标。

[0345] 在一些实施方案中,靶标是受损或缺陷组织。在一些实施方案中,靶标是受损组

织。在一些实施方案中,靶标是缺陷组织。在一些实施方案中,靶标与疾病、障碍或病症(例如癌症、创伤等)相关。在一些实施方案中,靶标是肿瘤。在一些实施方案中,靶标是或包含病变细胞。在一些实施方案中,靶标是或包含癌细胞。在一些实施方案中,靶标是外来物体。在一些实施方案中,靶标是或包含感染原。在一些实施方案中,靶标是微生物。在一些实施方案中,靶标是或包含细菌。在一些实施方案中,靶标是或包含病毒。

[0346] 在许多实施方案中,靶标是与疾病、障碍或病症,特别是多种类型的癌症相关的组织和/或细胞。在一些实施方案中,靶标是或包含癌细胞。本公开内容尤其提供了这样的技术,所述技术特别可用于通过例如使用ARM募集抗体(例如,内源性抗体)和免疫细胞来将免疫系统选择性靶向癌细胞。

[0347] 靶位点通常包含可以利用、例如被所提供的化合物(例如,ARM)的靶标结合部分利用的一种或更多种物理、化学和/或生物学标志物,以将抗体和/或其片段和/或免疫细胞选择性地募集至靶标。

[0348] 在一些实施方案中,靶位点的细胞包含一种或更多种可用于靶向的特征因子(characteristic agent)。在一些实施方案中,这样的因子是蛋白质和/或其片段。在一些实施方案中,这样的因子是与疾病、障碍或病症特异性相关的抗原。

[0349] 例如,在一些实施方案中,癌细胞可包含一种或更多种肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原。如本公开内容中描述的靶标结合部分可与这些标志物选择性结合。在一些实施方案中,本公开内容的靶标结合部分是可用于与细胞表面蛋白和/或细胞内蛋白质结合的小分子。

[0350] 在一些实施方案中,特征因子、例如靶位点的细胞的特征因子等是或包含糖类,例如细胞表面上、糖基化蛋白质中的那些,等。在一些实施方案中,特征因子是或包含脂质。

[0351] 在一些实施方案中,特征因子、例如靶位点的细胞的特征因子等是细胞外的。在一些实施方案中,特征因子是细胞外蛋白。在一些实施方案中,特征因子在细胞表面上。在一些实施方案中,特征因子是存在于细胞表面上的蛋白质。例如,在许多肿瘤组织中,细胞表面和/或细胞外黏蛋白显示出不同的糖基化水平和/或模式,并且可以用于靶向。

[0352] 在一些实施方案中,靶向部位(例如病变组织等)具有一种或更多种可被靶标结合部分利用的物理、生物学和/或化学特性。在一些实施方案中,这样的特性是pH。在一些实施方案中,这样的特性是一种或更多种化学物质的浓度。例如,肿瘤微环境通常是低氧和/或酸性的(例如,pH6.5-6.9v.7.2-7.4)。

[0353] 在一些实施方案中,靶标是或包含肽或其片段。在一些实施方案中,靶标是或包含蛋白质或其片段。在一些实施方案中,靶标是抗生物素蛋白。在一些实施方案中,靶标是链霉抗生物素蛋白。在一些实施方案中,靶标是或包含抗原。在一些实施方案中,靶标是或包含肿瘤特异性抗原。在一些实施方案中,靶标是或包含肿瘤相关抗原。

[0354] 在一些实施方案中,靶标是或包含核酸。

[0355] 在一些实施方案中,靶标是或包含脂质。

[0356] 在一些实施方案中,靶标是或包含糖类。在一些实施方案中,靶标是或包含与疾病、障碍或病症相关的糖类。在一些实施方案中,靶标是或包含与癌症相关的糖类,例如作为蛋白质的聚糖修饰的糖类,例如在癌细胞的表面上或细胞外。

[0357] 靶标结合部分

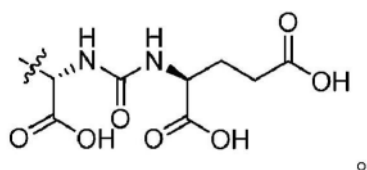
[0358] 根据本公开内容,可以利用多种类型和化学类别的靶标结合部分,并且根据本公开内容,可以利用多种用于鉴定和/或评估靶标结合部分的特性的技术(例如,测定、试剂、试剂盒等)。通常来说,靶标结合部分通过一种或更多种物理、生物学和/或化学特性与靶位点相互作用。在一些实施方案中,靶标结合部分与本公开内容中所述的特征因子结合。在一些实施方案中,靶标结合部分与表面、细胞外和/或细胞内蛋白质、糖类和/或核酸结合。在一些实施方案中,靶标结合部分与靶细胞的表面蛋白结合。在一些实施方案中,靶标结合部分是小分子部分。在一些实施方案中,靶标结合部分是抗体剂。在一些实施方案中,靶标结合部分是核酸剂,例如适配体。在一些实施方案中,靶标结合部分是脂质部分。下文描述了某些类型的靶标结合部分;本领域技术人员理解,根据本公开内容,也可以使用其他类型的靶标结合部分,包括本领域中已知的许多种。

[0359] 在一些实施方案中,靶向结合部分通过靶标的一种或更多种蛋白质、脂质、核酸、糖类、小分子等与靶标结合。例如,在一些实施方案中,靶标结合部分与靶癌细胞的肿瘤特异性抗原结合。在一些实施方案中,肿瘤特异性抗原是或包含糖类或其片段。在一些实施方案中,肿瘤特异性抗原是或包含蛋白质或其片段。

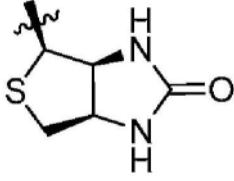
[0360] a. 小分子

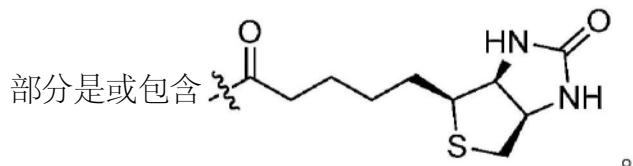
[0361] 在一些实施方案中,靶标结合部分是小分子部分。在一些实施方案中,小分子部分的分子量为不大于8000、7000、6000、5000、4000、3000、2000、1500、1000、900、800、700或600。在一些实施方案中,小分子部分的分子量不大于8000。在一些实施方案中,小分子部分的分子量不大于7000。在一些实施方案中,小分子部分的分子量不大于6000。在一些实施方案中,小分子部分的分子量不大于5000。在一些实施方案中,小分子部分的分子量不大于4000。在一些实施方案中,小分子部分的分子量不大于3000。在一些实施方案中,小分子部分的分子量不大于2000。在一些实施方案中,小分子部分的分子量不大于1500。在一些实施方案中,小分子部分的分子量不大于1000。在一些实施方案中,小分子部分的分子量不大于900。本公开内容尤其涵盖以下认识:小分子靶标结合部分可以能够与在靶标(例如,癌细胞)外部、表面上和/或内部的标志物结合。

[0362] 在一些实施方案中,小分子靶标结合部分是或包含与蛋白质或其片段(例如癌症抗原)选择性结合的部分。例如,在一些实施方案中,靶标结合部分是或包含与前列腺特异性膜抗原(PSMA)选择性结合的部分。在一些实施方案中,靶标结合部分是或包含



[0363] 在一些实施方案中,小分子靶标结合部分是或包含生物素部分。在一些实施方案

中,小分子靶标结合部分是或包含  在一些实施方案中,小分子靶标结合



[0364] b. 肽剂 (peptide agent)

[0365] 在一些实施方案中,靶标结合部分是或包含肽剂。在一些实施方案中,靶标结合部分是肽部分。在一些实施方案中,肽部分可以是线性的或环状的。在一些实施方案中,靶标结合部分是或包含环肽部分。多种肽靶标结合部分是本领域已知的并且可以根据本公开内容使用。

[0366] 在一些实施方案中,靶标结合部分是或包含肽适配体剂。

[0367] c. 适配体剂 (aptamer agent)

[0368] 在一些实施方案中,靶标结合部分是或包含核酸剂。在一些实施方案中,靶标结合部分是或包含寡核苷酸部分。在一些实施方案中,靶标结合部分是或包含适配体剂。多种适配体剂在本领域中是已知的,或者可以使用普通技术容易地开发,并且可以在根据本公开内容的所提供的技术中利用。

[0369] 接头部分

[0370] 在一些实施方案中,抗体结合部分任选地通过接头部分与靶标结合部分连接。根据本公开内容,可以使用多种类型和/或用于多种目的的接头部分,例如用于抗体-药物缀合物的那些,等。

[0371] 接头部分可以是二价或多价的。在一些实施方案中,接头部分是二价的。在一些实施方案中,接头是多价的并且连接多于两个的部分。

[0372] 在一些实施方案中,接头部分是L。在一些实施方案中,L是共价键,或者二价或多价的任选地经取代的线性或支链 C_{1-100} 基团,其包含一种或更多种脂族、芳基、具有1至20个杂原子的杂脂族、具有1至20个杂原子的杂芳族、或其任意组合,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、具有1至5个杂原子的二价 C_{1-6} 杂脂族基团、 $-C\equiv C-$ 、 $-Cy-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-C(O)C(R')_2N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')$ 或 $[-O-C(R')_2-C(R')_2-]_n-$,其中n是1至20。

[0373] 在一些实施方案中,L是二价的。在一些实施方案中,L是二价或任选地经取代的线性或支链的选自 C_{1-100} 脂族和具有1至50个杂原子的 C_{1-100} 杂脂族的基团,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、具有1至5个杂原子的二价 C_{1-6} 杂脂族基团、 $-C\equiv C-$ 、 $-Cy-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-C(O)C(R')_2N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')$ 或 $[-O-C(R')_2-C(R')_2-]_n-$ 。

[0374] 在一些实施方案中,L是共价键。在一些实施方案中,L是二价的任选地经取代的线

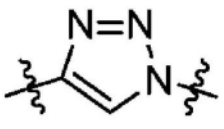
性或支链 C_{1-100} 脂族基团,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被替换。在一些实施方案中,L是二价的任选地经取代的线性或支链 C_{6-100} 芳基脂族基团,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被替换。在一些实施方案中,L是二价的任选地经取代的线性或支链的具有1至20个杂原子的 C_{5-100} 杂芳基脂族基团,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被替换。在一些实施方案中,L是二价的任选地经取代的线性或支链的具有1至20个杂原子的 C_{1-100} 杂脂族基团,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被替换。

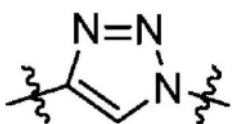
[0375] 在一些实施方案中,接头部分(例如,L)是或包含一个或更多个聚乙二醇单元。在一些实施方案中,接头部分是或包含 $-(CH_2CH_2O)_n-$,其中n如本公开内容中所述。在一些实施方案中,L的一个或更多个亚甲基单元独立地被 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 替换。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是3。在一些实施方案中,n是4。在一些实施方案中,n是5。在一些实施方案中,n是6。在一些实施方案中,n是7。在一些实施方案中,n是8。在一些实施方案中,n是9。在一些实施方案中,n是10。在一些实施方案中,n是11。在一些实施方案中,n是12。在一些实施方案中,n是13。在一些实施方案中,n是14。在一些实施方案中,n是15。在一些实施方案中,n是16。在一些实施方案中,n是17。在一些实施方案中,n是18。在一些实施方案中,n是19。在一些实施方案中,n是20。

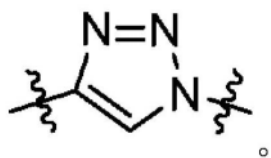
[0376] 在一些实施方案中,接头部分包含一个或更多个可用于与其他部分连接的部分,例如氨基、羰基等。在一些实施方案中,接头部分包含一个或更多个 $-NR'-$,其中 R' 如本公开内容中所述。在一些实施方案中, $-NR'-$ 改善了溶解度。在一些实施方案中, $-NR'-$ 用作与另一部分的连接点。在一些实施方案中, R' 是-H。在一些实施方案中,L的一个或更多个亚甲基单元独立地被 $-NR'-$ 替换,其中 R' 如本公开内容中所述。

[0377] 在一些实施方案中,接头部分(例如L)包含 $-C(O)-$ 基团,其可用于与部分连接。在一些实施方案中,L的一个或更多个亚甲基单元独立地被 $-C(O)-$ 替换。

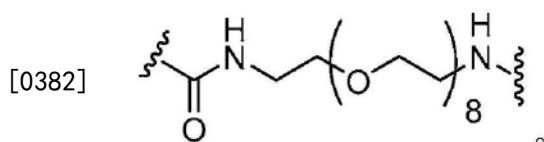
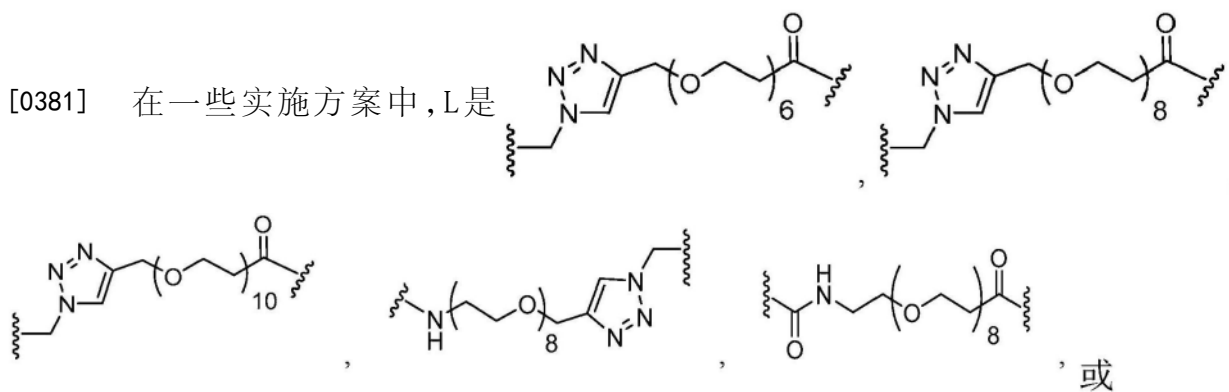
[0378] 在一些实施方案中,接头部分是或包含一个或更多个环部分,例如,L的一个或更多个亚甲基单元被 $-Cy-$ 替换。在一些实施方案中,接头部分(例如L)包含芳基环。在一些实施方案中,接头部分(例如L)包含杂芳基环。在一些实施方案中,接头部分(例如L)包含脂族环。在一些实施方案中,接头部分(例如L)包含杂环基环。在一些实施方案中,接头部分(例如L)包含多环。在一些实施方案中,接头部分(例如L)中的环是3至20元的。在一些实施方案中,环是5元的。在一些实施方案中,环是6元的。在一些实施方案中,接头中的环是用于将不同部分连接在一起的环加成反应(例如,点击化学及其变体)的产物。

[0379] 在一些实施方案中,接头部分(例如L)是或包含  在一些实施方案

中,L的亚甲基单元被  替换。在一些实施方案中, $-Cy-$ 是



[0380] 在一些实施方案中,接头部分如表1中所述。其他接头部分例如包括对于 L^2 描述的那些。在一些实施方案中, L 是本公开内容的 L^1 。在一些实施方案中, L 是如本公开内容中所述的 L^2 。在一些实施方案中, L 是如本公开内容中所述的 L^3 。在一些实施方案中, L 是如本公开内容中所述的 L^b 。



[0383] 变量的某些实施方案

[0384] 作为实例,在整个本公开内容中描述了变量的示例性实施方案。如本领域技术人员所理解的,可以任选地组合用于不同变量的实施方案。

[0385] 如上文限定和本文中所述,ABT是抗体结合部分。

[0386] 在一些实施方案中,ABT是抗体结合部分。

[0387] 在一些实施方案中,ABT选自下表1中所示那些。

[0388] 如上文所限定和本文中所述, L 是将ABT与TBT连接的二价接头部分。

[0389] 在一些实施方案中, L 是将ABT与TBT连接的二价接头部分。

[0390] 在一些实施方案中, L 选自下表1中所示那些。

[0391] 如上文所限定和本文中所述,TBT是靶标结合部分。

[0392] 在一些实施方案中,TBT是靶标结合部分。

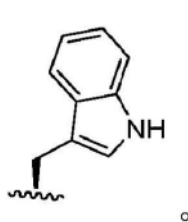
[0393] 在一些实施方案中,TBT选自下表1中所示那些。

[0394] 如上文所限定和本文中所述, R^1 、 R^3 和 R^5 各自独立地是氢或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族,3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环,苯基,8至10元双环芳族碳环,具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环,或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环;或者: R^1 和 $R^{1'}$ 任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环; R^3 和 R^3 任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不

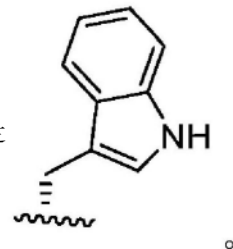
饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环;连接至同一碳原子的 R^5 基团和 $R^{5'}$ 基团任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环;或者两个 R^5 基团任选地与其间插原子一起形成 C_{1-10} 二价的直链或支链、饱和或不饱和的烃链,其中所述链的1至3个亚甲基单元独立地且任选地被-S-、-SS-、-N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、或-Cy¹-替换,其中每个-Cy¹-独立地是具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基。

[0395] 在一些实施方案中, R^1 是氢。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族,3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环,苯基,8至10元双环芳族碳环,具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环,或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的8至10元双环芳族碳环。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环。

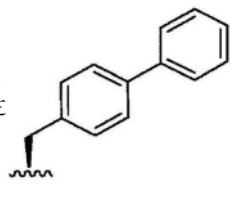
[0396] 在一些实施方案中, R^1 是



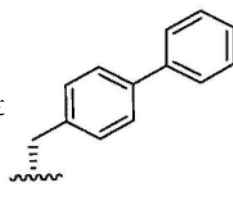
在一些实施方案中, R^1 是



在一些实施方案中, R^1 是

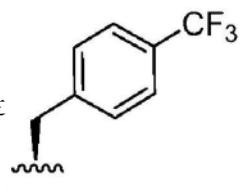


在一些实施方案中, R^1 是

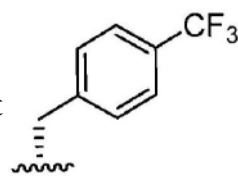


在一

些实施方案中, R^1 是

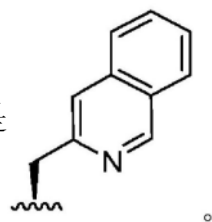


在一些实施方案中, R^1 是

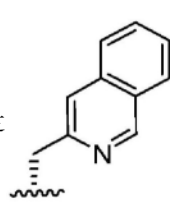


在一些实

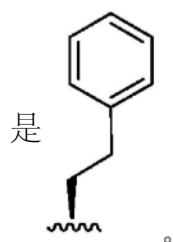
施方案中, R^1 是



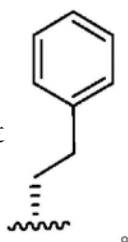
在一些实施方案中, R^1 是



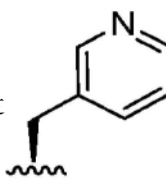
在一些实施方案中, R^1



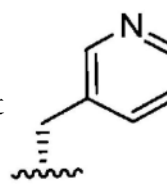
在一些实施方案中, R^1 是



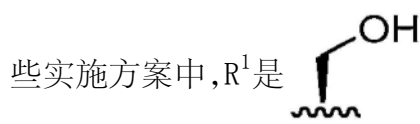
[0397] 在一些实施方案中, R^1 是



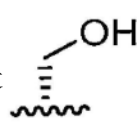
在一些实施方案中, R^1 是



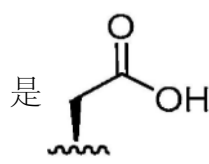
在



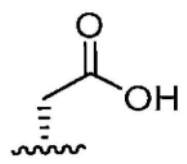
在一些实施方案中, R^1 是



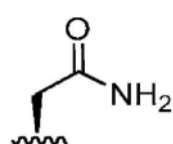
在一些实施方案中, R^1



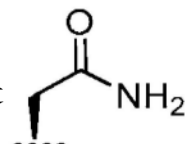
在一些实施方案中, R^1 是



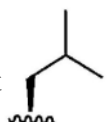
在一些实施方案中, R^1 是



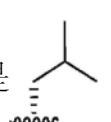
在一些实施方案中, R^1 是



[0398] 在一些实施方案中, R^1 是



在一些实施方案中, R^1 是



[0399] 在一些实施方案中, R^1 和 $R^{1'}$ 任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不饱和的螺环碳环。在一些实施方案中, R^1 和 $R^{1'}$ 任选地与其间插碳原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环。

[0400] 在一些实施方案中, R^1 选自下表1中所示那些。

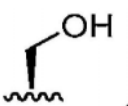
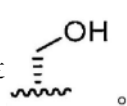
[0401] 在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^1 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^1 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^1 。

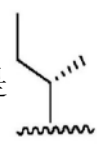
[0402] 在一些实施方案中, R^3 是氢。在一些实施方案中, R^3 是任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族, 3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环, 苯基, 8至10元双环芳族碳环, 具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环, 具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环, 或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环。在一些实施方案中, R^3 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^3 是任选地经取代的3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中, R^3 是任选地经取代的8至10元双环芳族碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选地经取代的具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施方案中, R^3 是任选地经取代的具有1

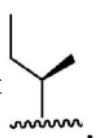
至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环。在一些实施方案中, R^3 是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环。

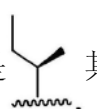
[0403] 在一些实施方案中, R^3 是甲基。在一些实施方案中, R^3 是 。在一些实施方案中,

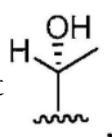
R^3 是 .

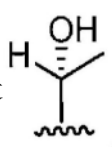
[0404] 在一些实施方案中, R^3 是 。在一些实施方案中, R^3 是 。在一些实施

方案中, R^3 是  其中连接位点具有(S)立体化学。在一些实施方案中, R^3 是  其中

连接位点具有(R)立体化学。在一些实施方案中, R^3 是  其中连接位点具有(S)立体化

学。在一些实施方案中, R^3 是  其中连接位点具有(R)立体化学。

[0405] 在一些实施方案中, R^3 是  其中连接位点具有(S)立体化学。在一些实施方案

中, R^3 是  其中连接位点具有(R)立体化学。

[0406] 在一些实施方案中, R^3 和 $R^{3'}$ 任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不饱和的螺环碳环。在一些实施方案中, R^3 和 $R^{3'}$ 任选地与其间插碳原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环。

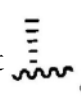
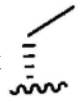
[0407] 在一些实施方案中, R^3 选自下表1中所示那些。

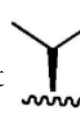
[0408] 在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^2 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^2 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^2 。

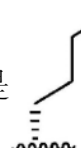
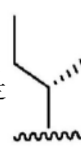
[0409] 在一些实施方案中, R^5 是氢。在一些实施方案中, R^5 是任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族,3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环,苯基,8至10元双环芳族碳环,具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环,或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环。在一些实施方案中, R^5 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^5 是任选地经取代的3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中, R^5 是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中, R^5 是任选地经取代的8至10元双环芳族碳环。在一些实施方案中, R^5 是任选地经取代的具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂

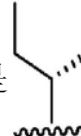
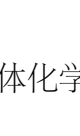
原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施方案中, R^5 是任选地经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环。在一些实施方案中, R^5 是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环。

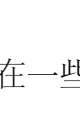
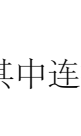
[0410] 在一些实施方案中, R^5 是甲基。在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中,

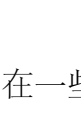
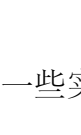
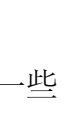
R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方

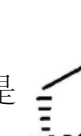
案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一

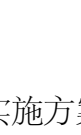
些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  其中连接位点具有(S)立体化

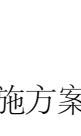
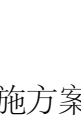
学。在一些实施方案中, R^5 是  其中连接位点具有(R)立体化学。在一些实施方案中, R^5 是  其中连接位点具有(S)立体化学。在一些实施方案中, R^5 是  其中连接位点

具有(R)立体化学。在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些

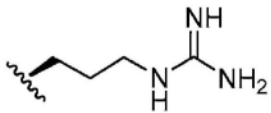
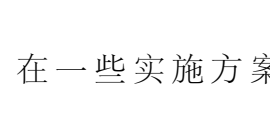
实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  其中连接位点

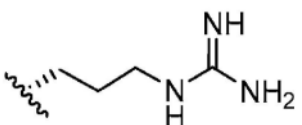
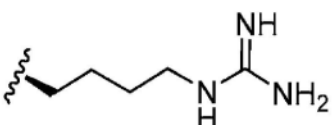
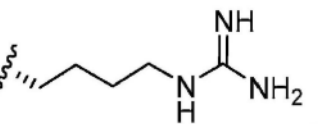
具有(R)立体化学。在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  其中连接位点

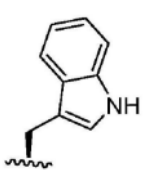
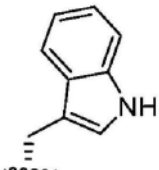
具有(R)立体化学。在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  其中连接位点

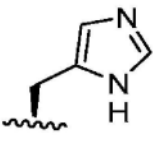
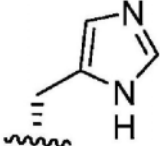
具有(R)立体化学。在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  其中连接位点

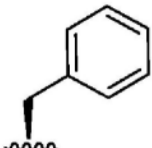
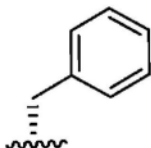
[0411] 在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  其中连接位点

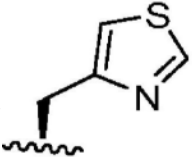
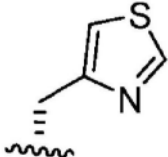
[0412] 在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是 。

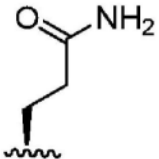
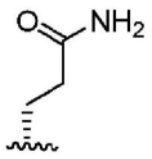
 在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是 。

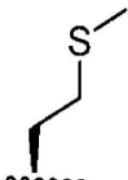
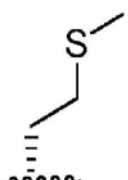
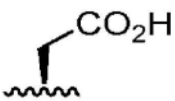
[0413] 在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些

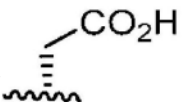
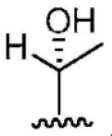
实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是 。

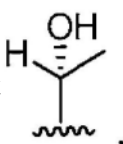
[0414] 在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些

实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案

中, R^5 是  在一些实施方案中, R^4 是 5  在一些实施方案中, R^5 是

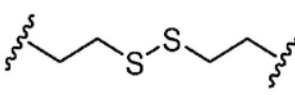
 在一些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^5 是  在一

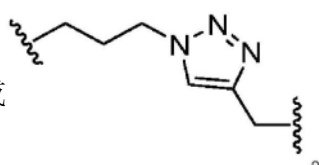
些实施方案中, R^5 是  在一些实施方案中, R^4 是  其中连接位点具有 (S)

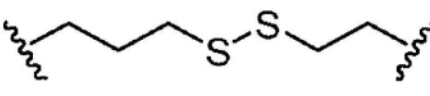
立体化学。在一些实施方案中, R^4 是  , 其中连接位点具有 (R) 立体化学。

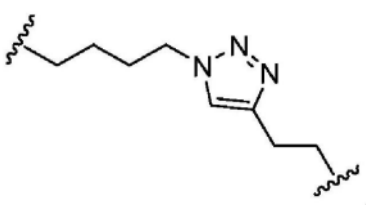
[0415] 在一些实施方案中, 连接至同一碳原子的 R^5 和 R^5 基团任选地与其间插碳原子一起形成 3 至 8 元饱和或部分不饱和的螺环碳环。在一些实施方案中, 连接至同一碳原子的 R^5 和 R^5 基团任选地与其间插碳原子一起形成具有 1 至 2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 4 至 8 元饱和或部分不饱和的螺环杂环。

[0416] 在一些实施方案中, 两个 R^5 基团任选地与其间插原子一起形成 C_{1-10} 二价的直链或支链、饱和或不饱和的烃链, 其中所述链的 1 至 3 个亚甲基单元独立地且任选地被 -S-、-SS-、-N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、或 -Cy¹- 替换, 其中每个 -Cy¹- 独立地是具有 1 至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 至 6 元亚杂芳基。

[0417] 在一些实施方案中, 两个 R^5 基团与其间插原子一起形成  在

一些实施方案中, 两个 R^5 基团与其间插原子一起形成  在一些实施方

案中, 两个 R^5 基团与其间插原子一起形成  在一些实施方

案中, 两个 R^5 基团与其间插原子一起形成 

[0418] 在一些实施方案中, R^5 选自下表 1 中所示那些。

[0419] 在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^5 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^5 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^5 。

[0420] 如上文所限定和本文中所述, $R^{1'}$ 、 $R^{3'}$ 和 R^5 各自独立地是氢或 C_{1-3} 脂族。

[0421] 在一些实施方案中, $R^{1'}$ 是氢。在一些实施方案中, $R^{1'}$ 是 C_{1-3} 脂族。

[0422] 在一些实施方案中, $R^{1'}$ 是甲基。在一些实施方案中, $R^{1'}$ 是乙基。在一些实施方案中, $R^{1'}$ 是正丙基。在一些实施方案中, $R^{1'}$ 是异丙基。在一些实施方案中, $R^{1'}$ 是环丙基。

[0423] 在一些实施方案中, $R^{1'}$ 选自下表 1 中所示那些。

[0424] 在一些实施方案中, $R^{3'}$ 是氢。在一些实施方案中, $R^{3'}$ 是 C_{1-3} 脂族。

[0425] 在一些实施方案中, $R^{3'}$ 是甲基。在一些实施方案中, $R^{3'}$ 是乙基。在一些实施方案中, $R^{3'}$ 是正丙基。在一些实施方案中, $R^{3'}$ 是异丙基。在一些实施方案中, $R^{3'}$ 是环丙基。

[0426] 在一些实施方案中, $R^{3'}$ 选自下表 1 中所示那些。

[0427] 在一些实施方案中, R^5 是氢。在一些实施方案中, R^5 是 C_{1-3} 脂族。

[0428] 在一些实施方案中, $R^{5'}$ 是甲基。在一些实施方案中, $R^{5'}$ 是乙基。在一些实施方案中, $R^{5'}$ 是正丙基。在一些实施方案中, $R^{5'}$ 是异丙基。在一些实施方案中, $R^{5'}$ 是环丙基。

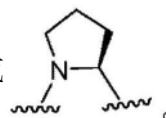
[0429] 在一些实施方案中, $R^{5'}$ 选自下表1中所示那些。

[0430] 如上文所限定和本文中所述, R^2 、 R^4 和 R^6 各自独立地是氢或 C_{1-4} 脂族,或者: R^2 和 R^1 任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环; R^4 和 R^3 任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环;或者 R^6 基团及其相邻 R^5 基团任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环。

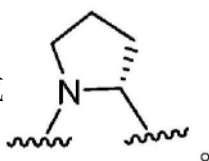
[0431] 在一些实施方案中, R^2 是氢。在一些实施方案中, R^2 是 C_{1-4} 脂族。在一些实施方案中, R^2 是甲基。在一些实施方案中, R^2 是乙基。在一些实施方案中, R^2 是正丙基。在一些实施方案中, R^2 是异丙基。在一些实施方案中, R^2 是正丁基。在一些实施方案中, R^2 是异丁基。在一些实施方案中, R^2 是叔丁基。

[0432] 在一些实施方案中, R^2 和 R^1 与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环。

[0433] 在一些实施方案中, R^2 和 R^1 与其间插原子一起形成



中, R^2 和 R^1 与其间插原子一起形成

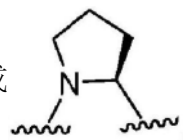


[0434] 在一些实施方案中, R^2 选自下表1中所示那些。

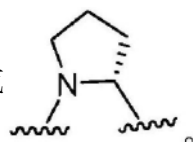
[0435] 在一些实施方案中, R^4 是氢。在一些实施方案中, R^4 是 C_{1-4} 脂族。在一些实施方案中, R^4 是甲基。在一些实施方案中, R^4 是乙基。在一些实施方案中, R^4 是正丙基。在一些实施方案中, R^4 是异丙基。在一些实施方案中, R^4 是正丁基。在一些实施方案中, R^4 是异丁基。在一些实施方案中, R^4 是叔丁基。

[0436] 在一些实施方案中, R^4 和 R^3 与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环。

[0437] 在一些实施方案中, R^4 和 R^3 与其间插原子一起形成



中, R^4 和 R^3 与其间插原子一起形成



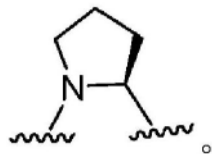
[0438] 在一些实施方案中, R^4 选自下表1中所示那些。

[0439] 在一些实施方案中, R^6 是氢。在一些实施方案中, R^6 是 C_{1-4} 脂族。在一些实施方案中, R^6 是甲基。在一些实施方案中, R^6 是乙基。在一些实施方案中, R^6 是正丙基。在一些实施方案中,

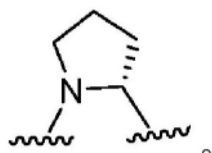
中, R^6 是异丙基。在一些实施方案中, R^6 是正丁基。在一些实施方案中, R^6 是异丁基。在一些实施方案中, R^6 是叔丁基。

[0440] 在一些实施方案中, R^6 基团及其相邻 R^5 基团与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环。

[0441] 在一些实施方案中, R^6 基团及其相邻 R^5 基团与其间插原子一起形成



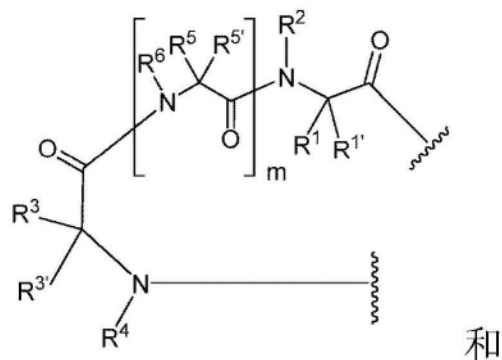
在一些实施方案中, R^6 基团及其相邻 R^5 基团与其间插原子一起形成



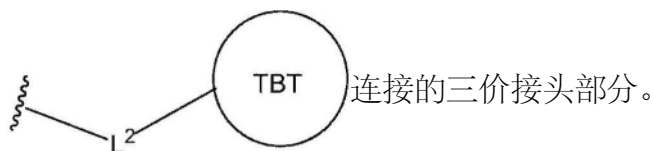
[0442] 在一些实施方案中, R^6 选自下表1中所示那些。

[0443] 在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^1 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^1 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^1 。在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^3 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^3 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^3 。在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^2 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^2 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^2 。在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^4 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^4 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^4 。在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^6 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^6 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^6 。

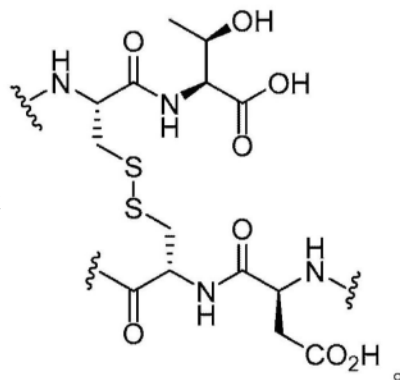
[0444] 如上文所限定和本文中所述, L^1 是将



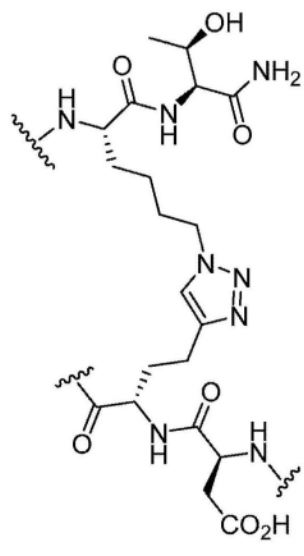
和



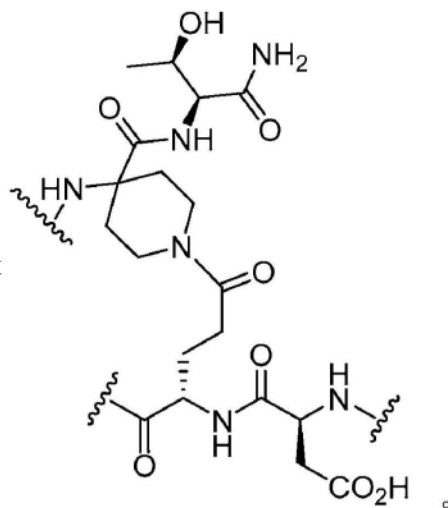
[0445] 在一些实施方案中, L^1 是



在一些实施方案中, L^1 是

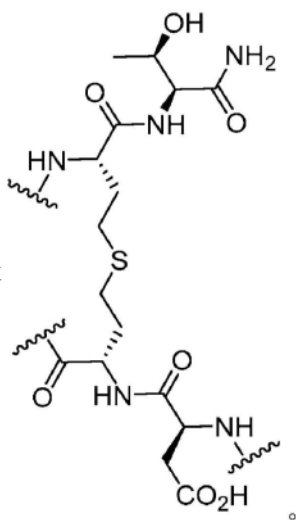


在一些实施方案中, L^1 是

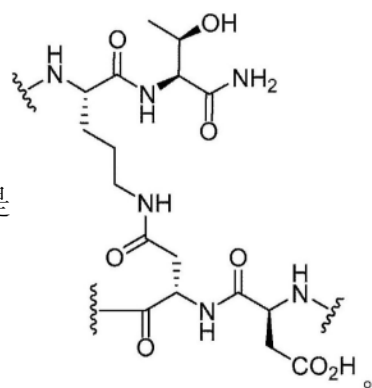


在一些

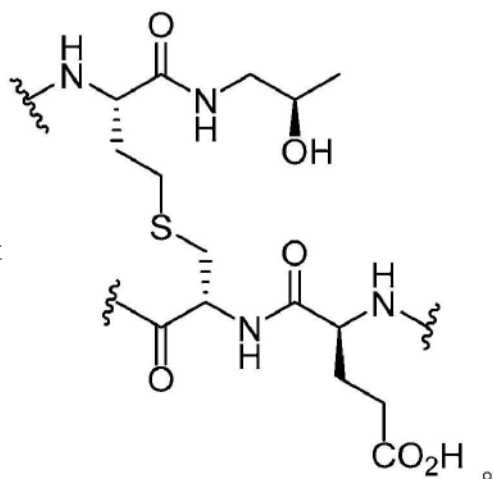
实施方案中, L^1 是



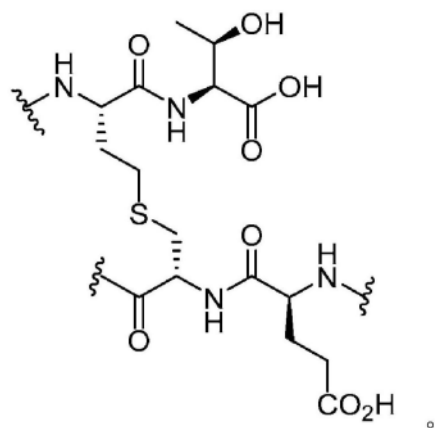
在一些实施方案中, L^1 是



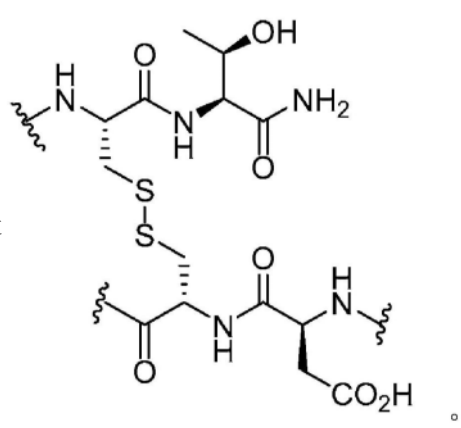
在一些实施方案中, L^1 是



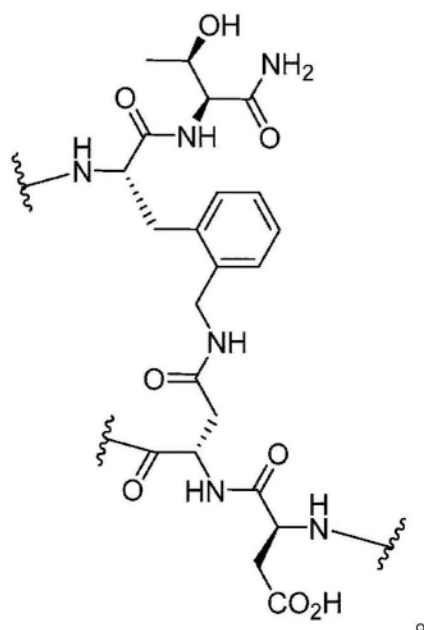
在一些实施方案中, L^1 是



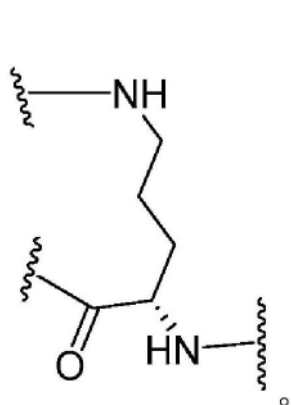
在一些实施方案中, L^1 是



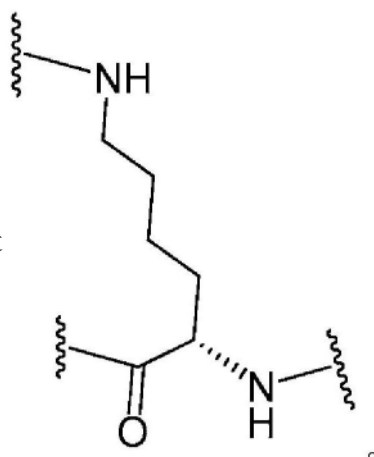
在一些实施方案中, L^1 是



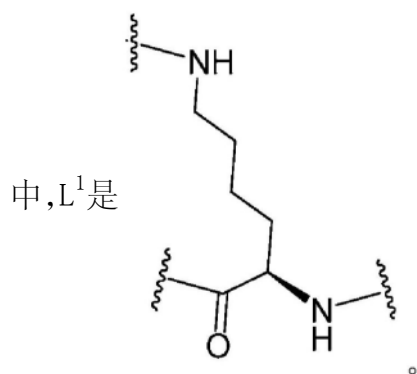
在一些实施方案中, L^1 是



在一些实施方案中, L^1 是

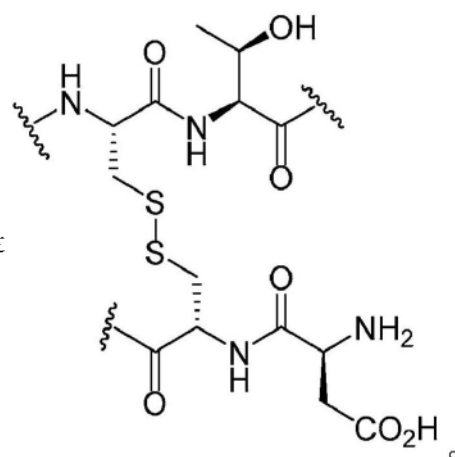


在一些实施方案



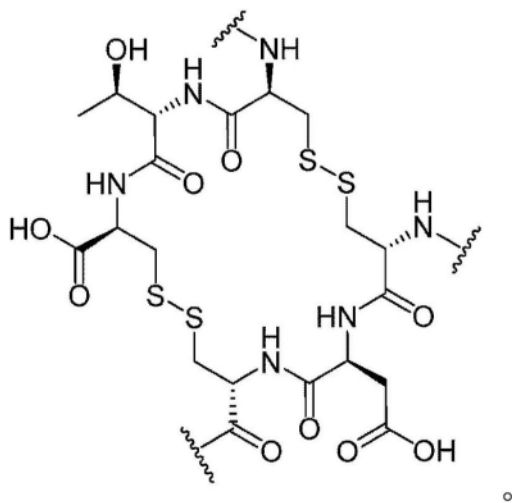
中, L^1 是

在一些实施方案中, L^1 是

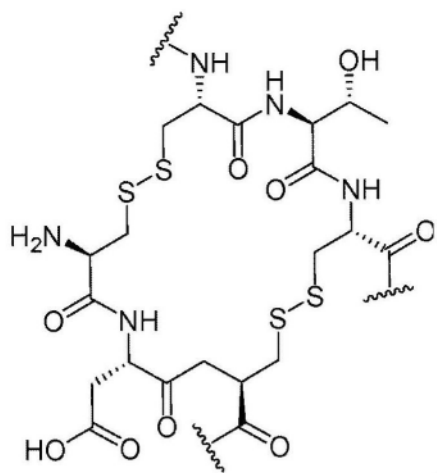


在

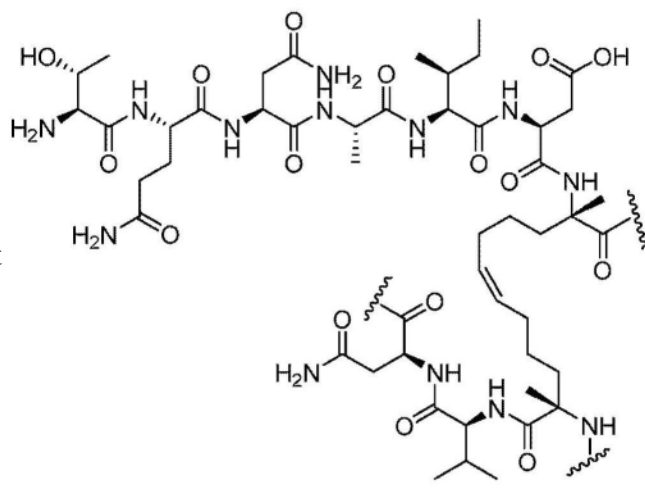
一些实施方案中, L^1 是



在一些实施方案中, L^1 是



。

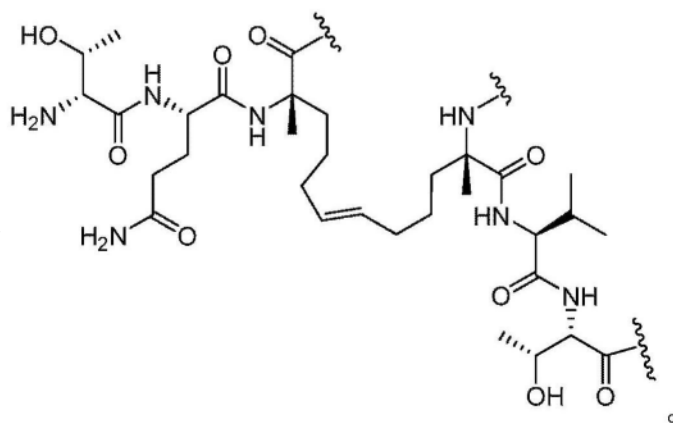


[0446] 在一些实施方案中, L¹是

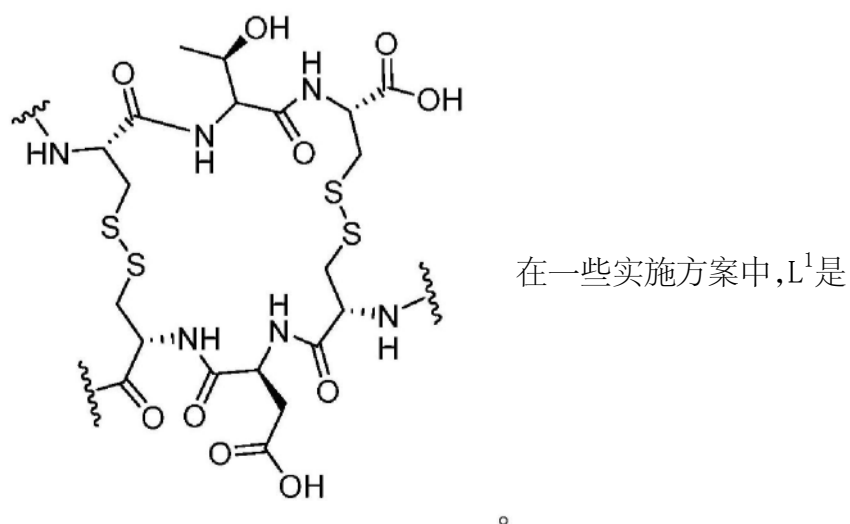
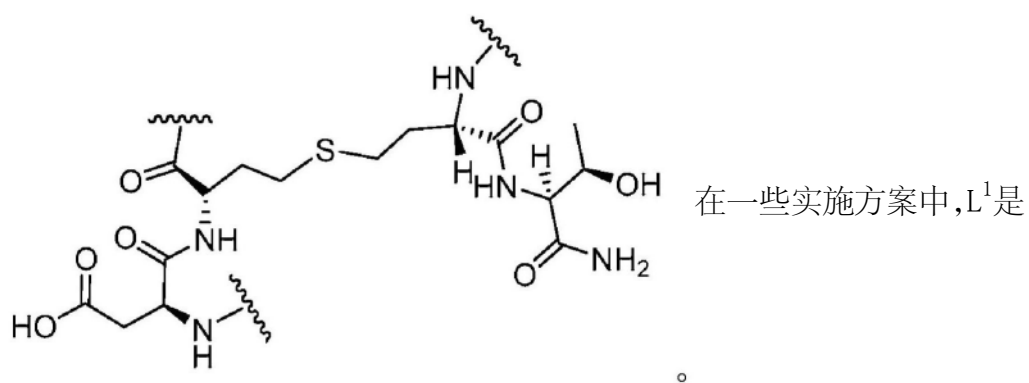
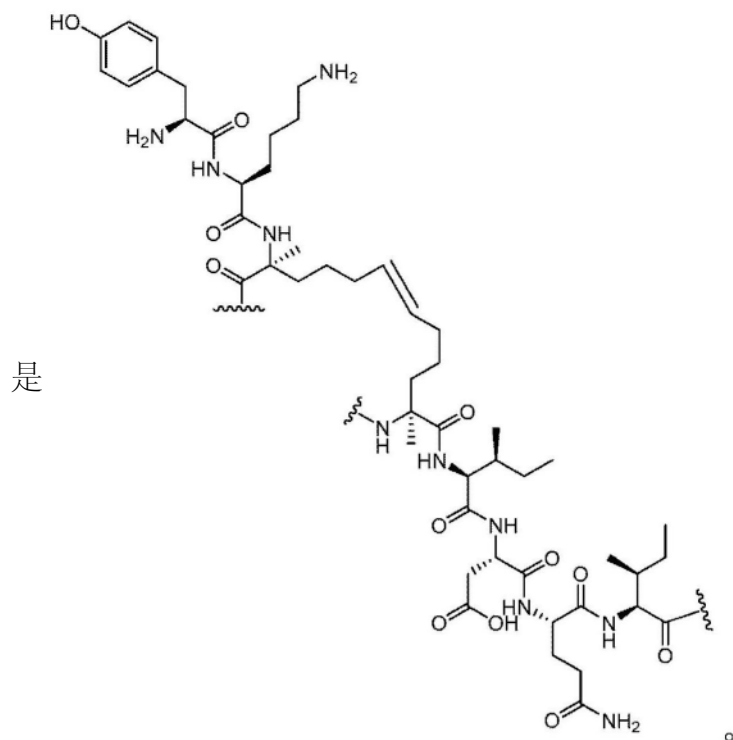
在一些

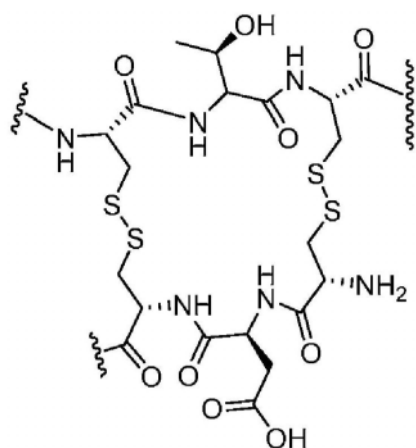
实施方案中, L¹是

在一些实施方案中, L¹

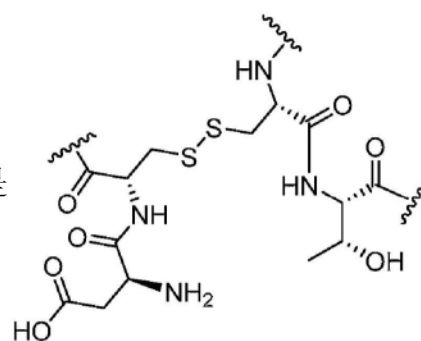


。



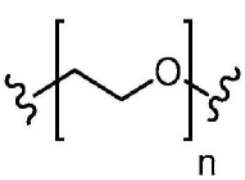
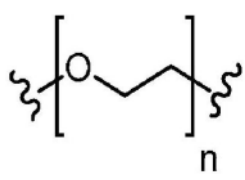
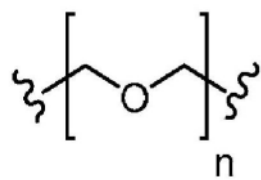


在一些实施方案中, L^1 是



[0447] 在一些实施方案中, L^1 选自下表1中所示那些。

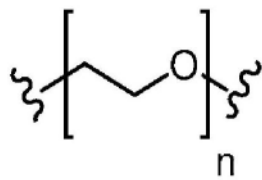
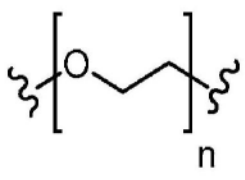
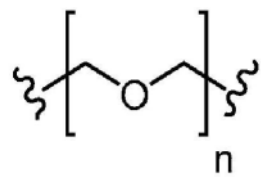
[0448] 如上文所限定和本文中所述, L^2 是共价键或 C_{1-10} 二价的直链或支链、饱和或不饱和的烃链, 其中所述链的1至3个亚甲基单元独立地且任选地被 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、



或 $-Cy^1-$ 替换, 其中每个 $-$

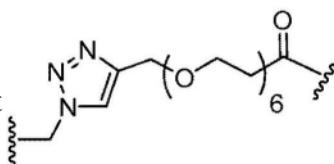
Cy^1- 独立地是具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基。

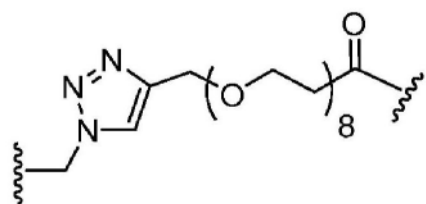
[0449] 在一些实施方案中, L^2 是共价键。在一些实施方案中, L^2 是 C_{1-10} 二价的直链或支链、饱和或不饱和的烃链, 其中所述链的1至3个亚甲基单元独立地且任选地被 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、



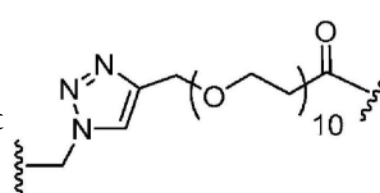
或 $-Cy^1-$ 替换, 其中每个 $-$

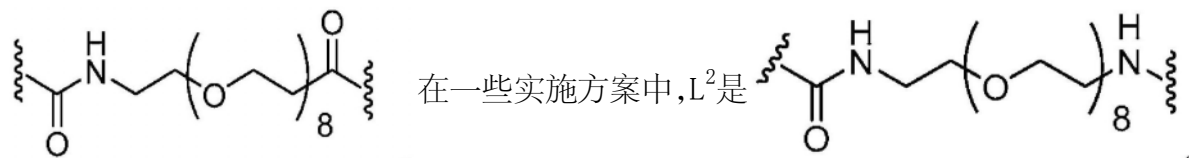
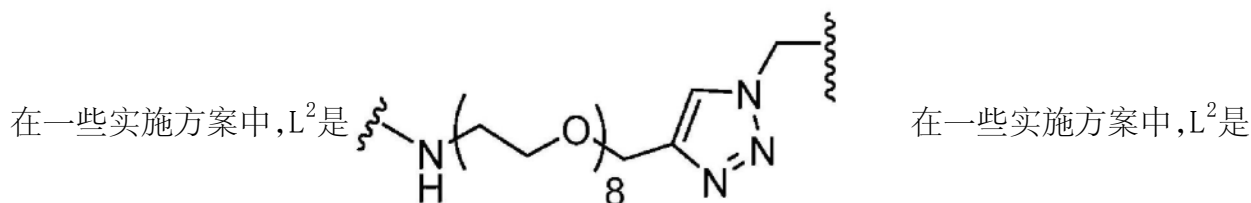
Cy^1- 独立地是具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基。

[0450] 在一些实施方案中, L^2 是  在一些实施方案中, L^2 是



在一些实施方案中, L^2 是



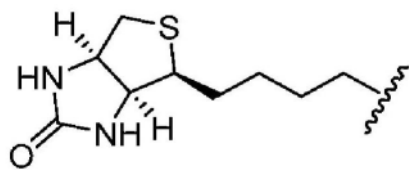
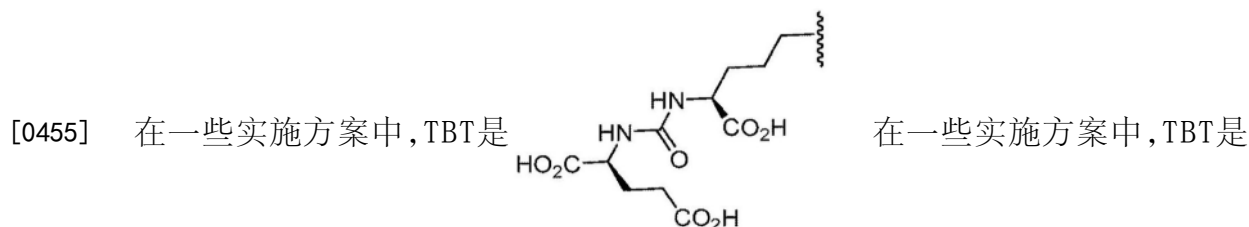


[0451] 在一些实施方案中, L^2 选自下表1中所示那些。

[0452] 在一些实施方案中, L 是如本公开内容中所述的 L^2 。

[0453] 如上文所限定和本文中所述, TBT是靶标结合部分。

[0454] 在一些实施方案中, TBT是靶标结合部分。



[0456] 在一些实施方案中, TBT选自下表1中所示那些。

[0457] 如上文所限定和本文中所述, m 和 n 各自独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0458] 在一些实施方案中, m 是1。在一些实施方案中, m 是2。在一些实施方案中, m 是3。在一些实施方案中, m 是4。在一些实施方案中, m 是5。在一些实施方案中, m 是6。在一些实施方案中, m 是7。在一些实施方案中, m 是8。在一些实施方案中, m 是9。在一些实施方案中, m 是10。

[0459] 在一些实施方案中, m 选自下表1中所示那些。

[0460] 在一些实施方案中, n 是1。在一些实施方案中, n 是2。在一些实施方案中, n 是3。在一些实施方案中, n 是4。在一些实施方案中, n 是5。在一些实施方案中, n 是6。在一些实施方案中, n 是7。在一些实施方案中, n 是8。在一些实施方案中, n 是9。在一些实施方案中, n 是10。

[0461] 在一些实施方案中, n 选自下表1中所示那些。

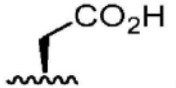
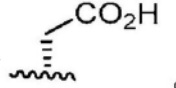
[0462] 如上文所限定和本文中所述, 每个 R^7 独立地是氢或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族, 3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环, 苯基, 8至10元双环芳族碳环, 具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环, 具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环, 或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环; 或者: 连接至同一碳原子的 R^7 基团和 R^7 基团任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不饱和的螺环碳环或具有1至2个独立地选自氮、氧或

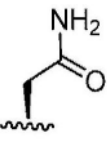
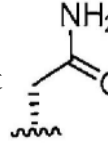
硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环。

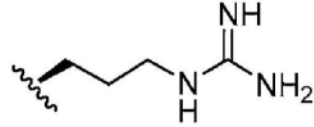
[0463] 在一些实施方案中, R^7 是氢。在一些实施方案中, R^7 是任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族, 3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环, 苯基, 8至10元双环芳族碳环, 具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环, 具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环, 或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环。在一些实施方案中, R^7 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^7 是任选地经取代的3至8元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中, R^7 是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中, R^7 是任选地经取代的8至10元双环芳族碳环。在一些实施方案中, R^7 是任选地经取代的具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施方案中, R^7 是任选地经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环。在一些实施方案中, R^7 是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环。

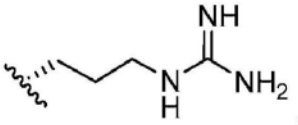
[0464] 在一些实施方案中, R^7 是甲基。在一些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中,

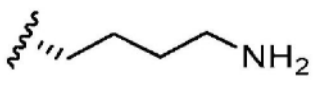
R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是 。

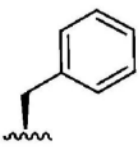
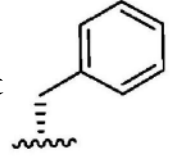
[0465] 在一些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是 。在一

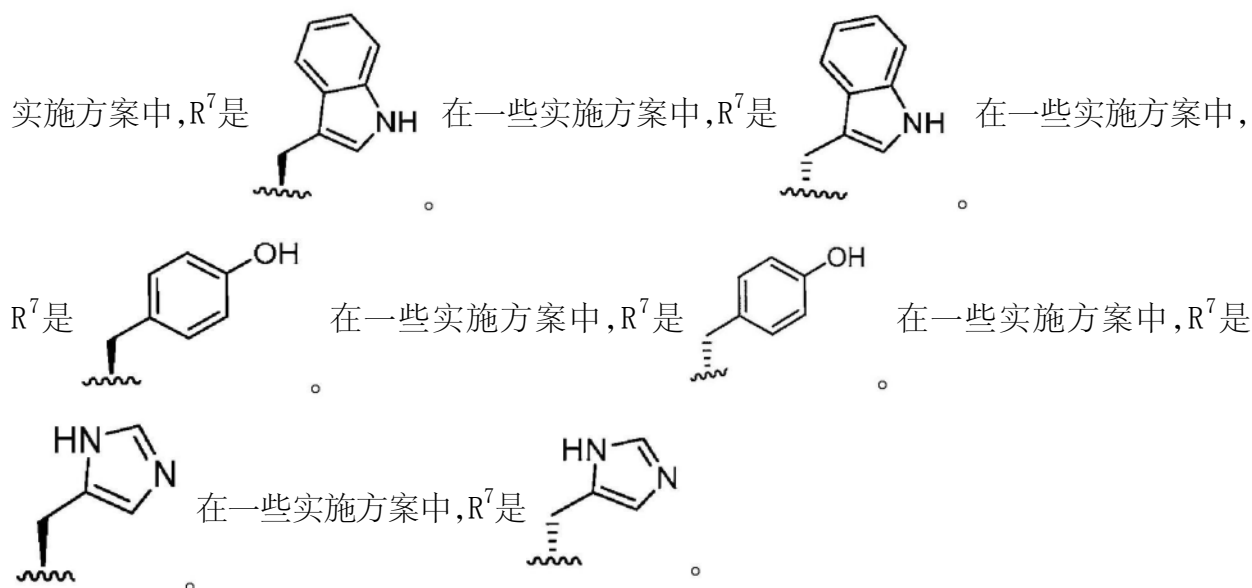
些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是 。

[0466] 在一些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是

。在一些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中,

R^7 是 。

[0467] 在一些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是 。在一些



[0468] 在一些实施方案中, 连接至同一碳原子的 R^7 基团和 R^7 基团任选地与其间插碳原子一起形成3至8元饱和或部分不饱和的螺环碳环。在一些实施方案中, 连接至同一碳原子的 R^7 基团和 R^7 基团任选地与其间插碳原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的螺环杂环。

[0469] 在一些实施方案中, R^7 选自下表1中所示那些。

[0470] 如上文所限定和本文中所述, 每个 R^7 独立地是氢或 C_{1-3} 脂族。

[0471] 在一些实施方案中, R^7 是氢。在一些实施方案中, R^7 是甲基。在一些实施方案中, R^7 是乙基。在一些实施方案中, R^7 是正丙基。在一些实施方案中, R^7 是异丙基。

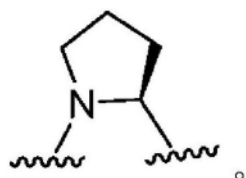
[0472] 在一些实施方案中, R^7 选自下表1中所示那些。

[0473] 如上文所限定和本文中所述, 每个 R^8 独立地是氢或 C_{1-4} 脂族, 或者: R^8 基团及其相邻 R^7 基团任选地与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环。

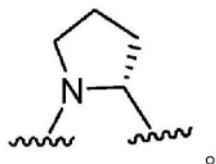
[0474] 在一些实施方案中, R^8 是氢。在一些实施方案中, R^8 是 C_{1-4} 脂族。在一些实施方案中, R^8 是甲基。在一些实施方案中, R^8 是乙基。在一些实施方案中, R^8 是正丙基。在一些实施方案中, R^8 是异丙基。在一些实施方案中, R^8 是正丁基。在一些实施方案中, R^8 是异丁基。在一些实施方案中, R^8 是叔丁基。

[0475] 在一些实施方案中, R^8 基团及其相邻 R^7 基团与其间插原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4至8元饱和或部分不饱和的单环杂环。

[0476] 在一些实施方案中, R^8 基团及其相邻 R^7 基团与其间插原子一起形成



在一些实施方案中, R^8 基团及其相邻 R^7 基团与其间插原子一起形成



[0477] 在一些实施方案中, R^8 选自下表1中所示那些。

[0478] 如上文所限定和本文中所述, R^9 是氢、 C_{1-3} 脂族或 $-C(O)C_{1-3}$ 脂族。

[0479] 在一些实施方案中, R^9 是氢。在一些实施方案中, R^9 是 C_{1-3} 脂族。在一些实施方案中, R^9 是 $-C(O)C_{1-3}$ 脂族。

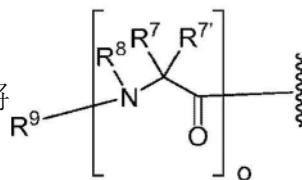
[0480] 在一些实施方案中, R^9 是甲基。在一些实施方案中, R^9 是乙基。在一些实施方案中, R^9 是正丙基。在一些实施方案中, R^9 是异丙基。在一些实施方案中, R^9 是环丙基。

[0481] 在一些实施方案中, R^9 是 $-C(O)Me$ 。在一些实施方案中, R^9 是 $-C(O)Et$ 。在一些实施方案中, R^9 是 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^9 是 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^9 是 $-C(O)$ 环丙基。

[0482] 在一些实施方案中, R^9 选自下表1中所示那些。

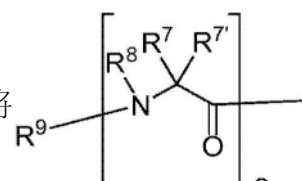
[0483] 在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^7 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^7 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^7 。在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 $R^{7'}$ 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 $R^{7'}$ 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 $R^{7'}$ 。在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^8 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^8 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^8 。在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 $R^{8'}$ 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 $R^{8'}$ 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 $R^{8'}$ 。在一些实施方案中, R 是如本公开内容中所述的 R^9 。在一些实施方案中, R^{a2} 是如本公开内容中所述的 R^9 。在一些实施方案中, R^{a3} 是如本公开内容中所述的 R^9 。

[0484] 如上文所限定和本文中所述, L^3 是将



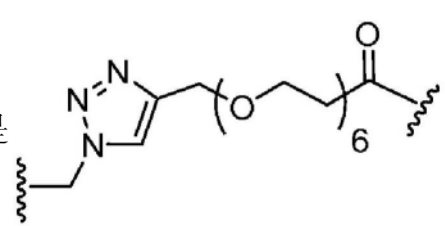
与TBT连接的二价接头部分。

[0485] 在一些实施方案中, L^3 是将

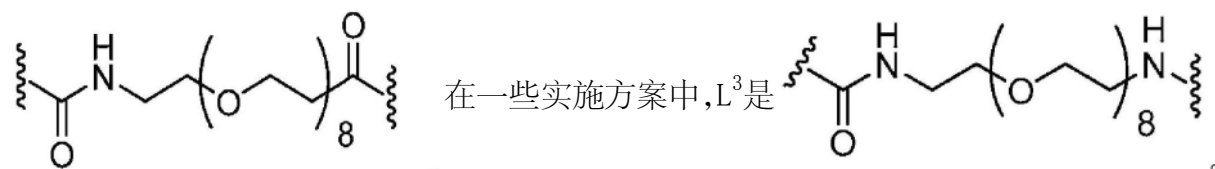
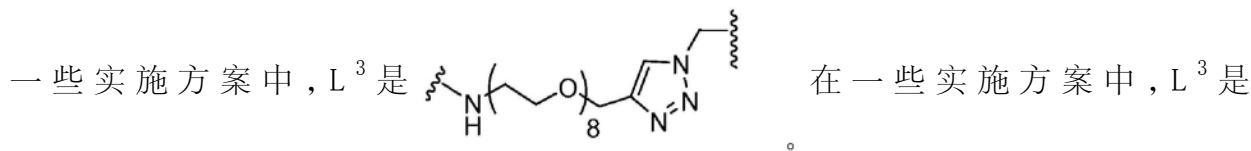
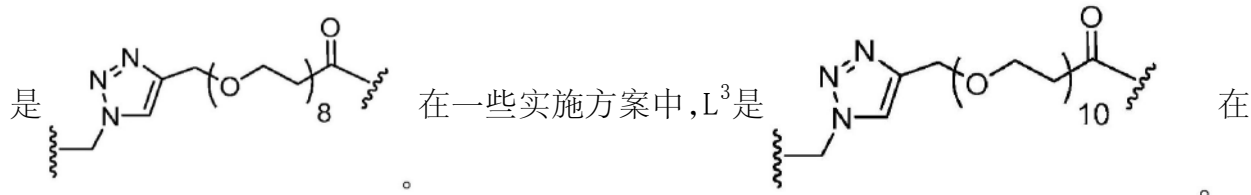


与TBT连接的二价接头部分。

[0486] 在一些实施方案中, L^3 是



在一些实施方案中, L^3



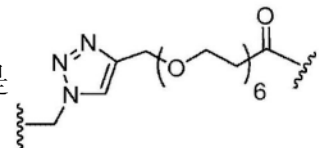
[0487] 在一些实施方案中, L^3 选自下表1中所示那些。

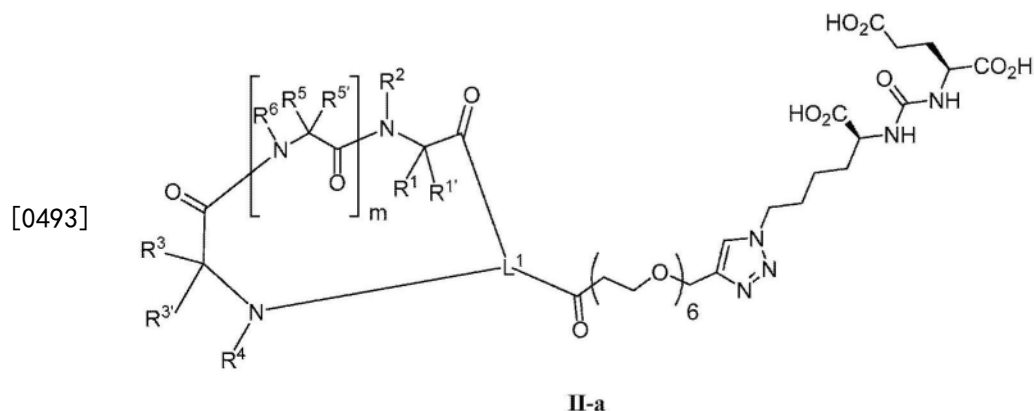
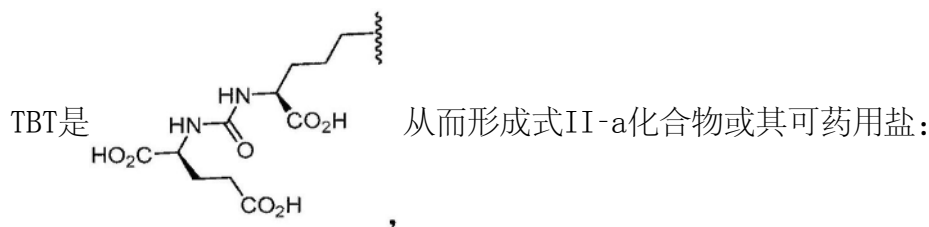
[0488] 在一些实施方案中, L 是如本公开内容中所述的 L^3 。

[0489] 如上文所限定和本文中所述, o 是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0490] 在一些实施方案中, o 是1。在一些实施方案中, o 是2。在一些实施方案中, o 是3。在一些实施方案中, o 是4。在一些实施方案中, o 是5。在一些实施方案中, o 是6。在一些实施方案中, o 是7。在一些实施方案中, o 是8。在一些实施方案中, o 是9。在一些实施方案中, o 是10。

[0491] 在一些实施方案中, o 选自下表1中所示那些。

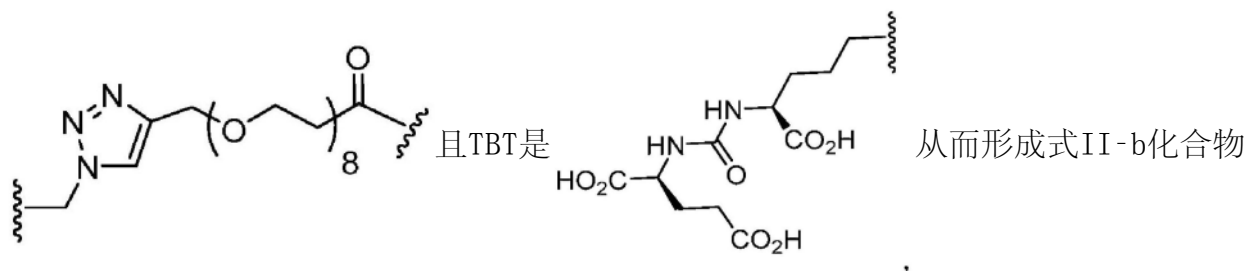
[0492] 在某些实施方案中, 本发明提供了式II化合物, 其中 L^2 是  且



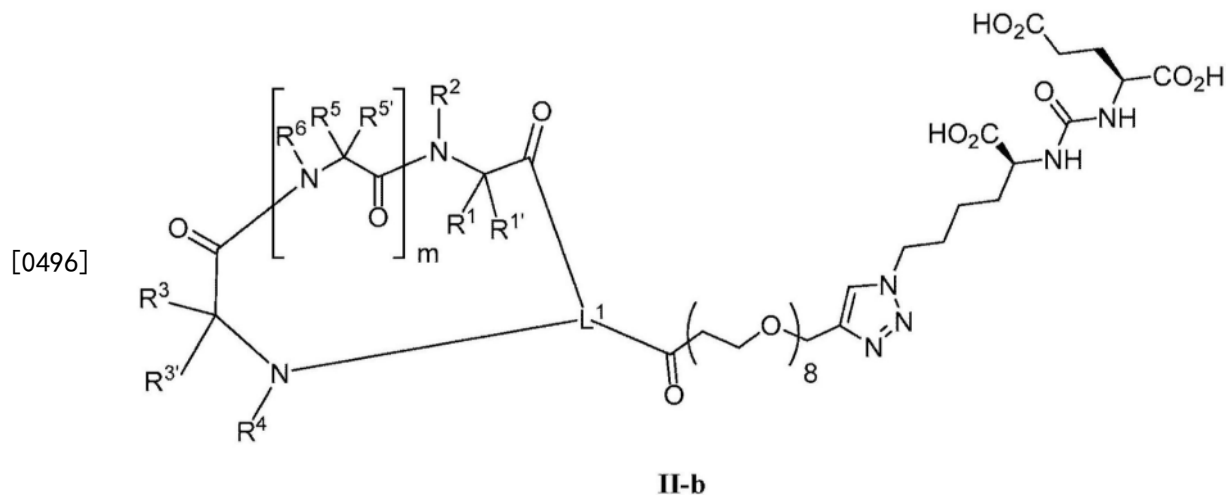
[0494] 其中 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 和 m 各自在单独和组合时如上文所限定和本

文实施方案中所述。

[0495] 在某些实施方案中,本发明提供了式II化合物,其中 L^2 是

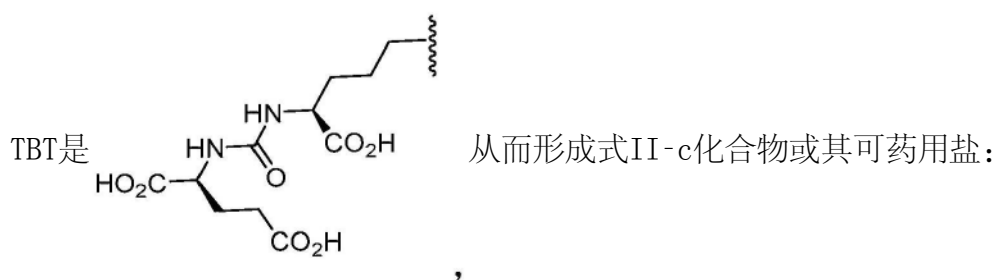
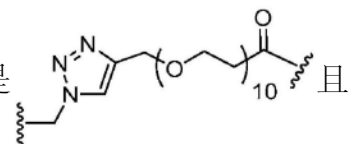


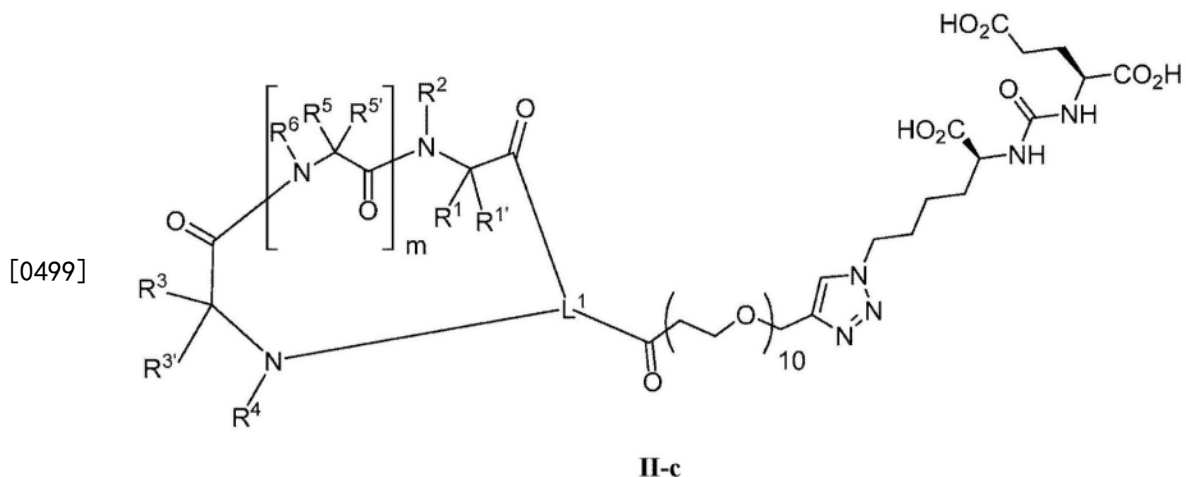
或其可药用盐:



[0497] 其中 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 和 m 各自在单独和组合时如上文所限定和本文实施方案中所述。

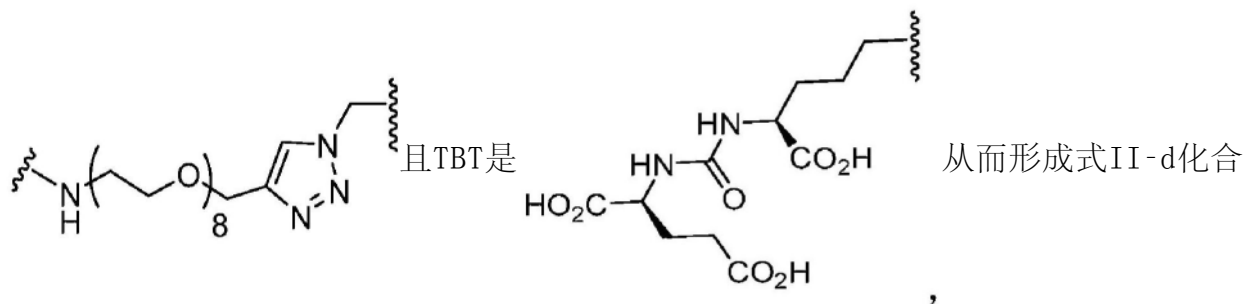
[0498] 在某些实施方案中,本发明提供了式II化合物,其中 L^2 是



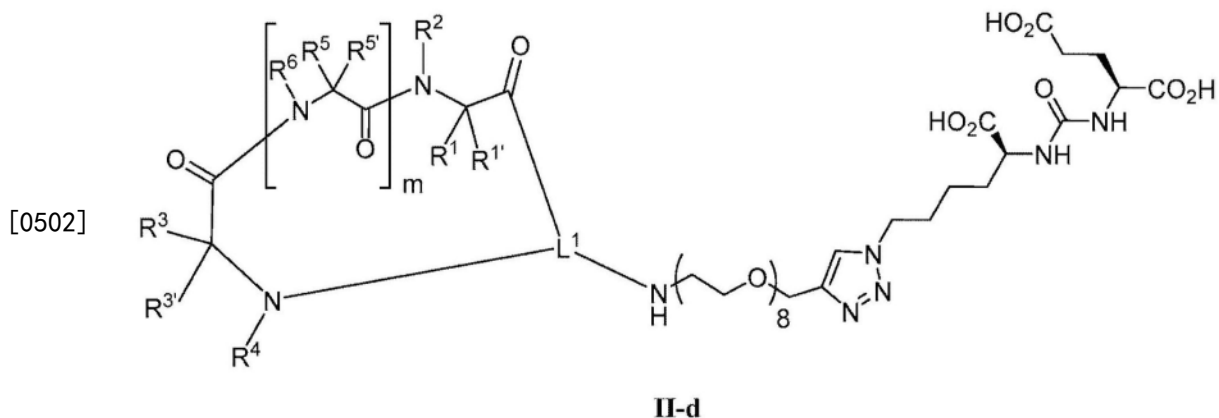


[0500] 其中 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 和 m 各自在单独和组合时如上文所限定和本文实施方案中所述。

[0501] 在某些实施方案中,本发明提供了式II化合物,其中 L^2 是

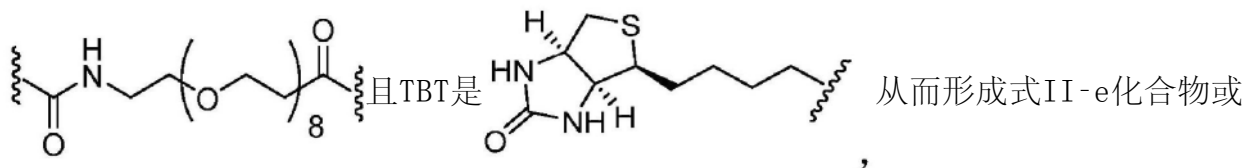


物或其可药用盐:

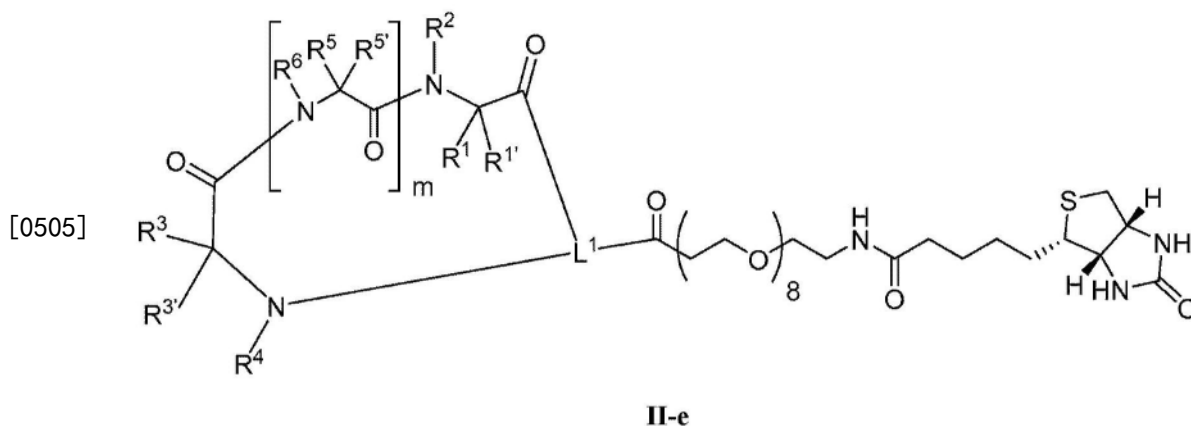


[0503] 其中 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 和 m 各自在单独和组合时如上文所限定和本文实施方案中所述。

[0504] 在某些实施方案中,本发明提供了式II化合物,其中 L^2 是

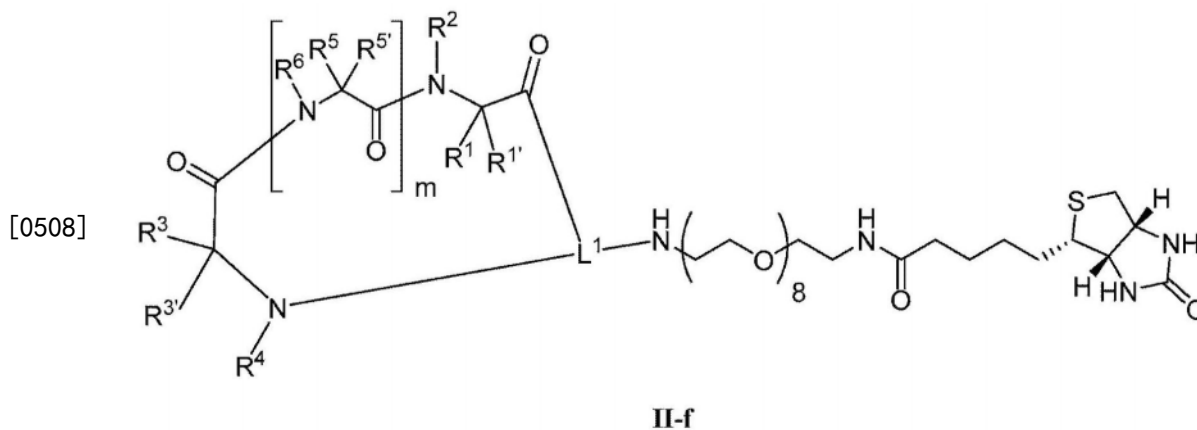
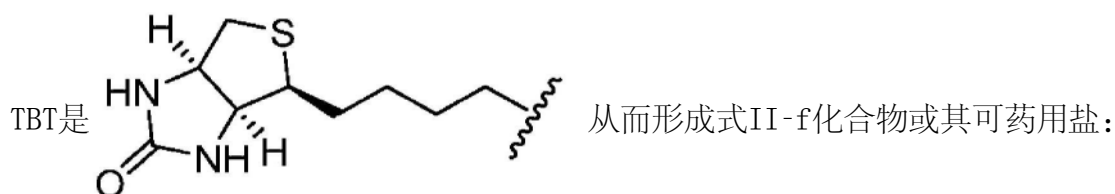


其可药用盐:



[0506] 其中 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 和 m 各自在单独和组合时如上文所限定和本文实施方案中所述。

[0507] 在某些实施方案中,本发明提供了式II化合物,其中 L^2 是 且



[0509] 其中 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 和 m 各自在单独和组合时如上文所限定和本文实施方案中所述。

[0510] 在一些实施方案中, R^{a1} 是如本公开内容中所述的 R 。在一些实施方案中, R^{a1} 是任选地经取代的 C_{1-4} 脂族。

[0511] 在一些实施方案中, L^{a1} 是如本公开内容中所述的 L^a 。在一些实施方案中, L^{a1} 是共价键。

[0512] 在一些实施方案中, L^{a2} 是如本公开内容中所述的 L^a 。在一些实施方案中, L^{a2} 是共价键。

[0513] 在一些实施方案中, L^a 是共价键。在一些实施方案中, L^a 是任选地经取代的选自 C_1 -

C₁₀脂族或具有1至5个杂原子的C₁-C₁₀杂脂族的二价基团,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、或-C(O)O-替换。在一些实施方案中,L^a是任选地经取代的选自C₁-C₅脂族或具有1至5个杂原子的C₁-C₅杂脂族的二价基团,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、或-C(O)O-替换。在一些实施方案中,L^a是任选地经取代的二价C₁-C₅脂族,其中所述基团的一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、或-C(O)O-替换。在一些实施方案中,L^a是任选地经取代的二价的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的C₁-C₅杂脂族。

[0514] 在一些实施方案中,R^{a2}是如本公开内容中所述的R。在一些实施方案中,R^{a2}是天然氨基酸的侧链。在一些实施方案中,R^{a3}是如本公开内容中所述的R。在一些实施方案中,R^{a3}是天然氨基酸的侧链。在一些实施方案中,R^{2a}和R^{3a}之一是氢。

[0515] 在一些实施方案中,每个-Cy-独立地是任选地经取代的选自以下的二价基团: C₃₋₂₀环脂族环, C₆₋₂₀芳基环, 具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至20元杂芳基环, 以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至20元杂环基环。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的如本公开内容中例如对于R和Cy^L描述的环, 但是是二价的。

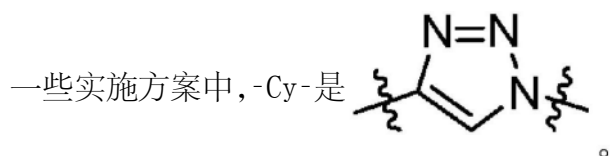
[0516] 在一些实施方案中,-Cy-是单环的。在一些实施方案中,-Cy-是双环的。在一些实施方案中,-Cy-是多环的。在一些实施方案中,-Cy-是饱和的。在一些实施方案中,-Cy-是部分不饱和的。在一些实施方案中,-Cy-是芳族的。在一些实施方案中,-Cy-包含饱和和环状部分。在一些实施方案中,-Cy-包含部分不饱和的环状部分。在一些实施方案中,-Cy-包含芳族环状部分。在一些实施方案中,-Cy-包含饱和、部分不饱和和/或芳族环状部分的组合。在一些实施方案中,-Cy-是3元的。在一些实施方案中,-Cy-是4元的。在一些实施方案中,-Cy-是5元的。在一些实施方案中,-Cy-是6元的。在一些实施方案中,-Cy-是7元的。在一些实施方案中,-Cy-是8元的。在一些实施方案中,-Cy-是9元的。在一些实施方案中,-Cy-是10元的。在一些实施方案中,-Cy-是11元的。在一些实施方案中,-Cy-是12元的。在一些实施方案中,-Cy-是13元的。在一些实施方案中,-Cy-是14元的。在一些实施方案中,-Cy-是15元的。在一些实施方案中,-Cy-是16元的。在一些实施方案中,-Cy-是17元。在一些实施方案中,-Cy-是18元的。在一些实施方案中,-Cy-是19元的。在一些实施方案中,-Cy-是20元的。

[0517] 在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的二价C₃₋₂₀环脂族环。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的二价的饱和C₃₋₂₀环脂族环。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的二价的部分不饱和的C₃₋₂₀环脂族环。在一些实施方案中,-Cy-H是任选地经取代的如本公开内容中所述的环脂族, 例如,R的环脂族实施方案。

[0518] 在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的C₆₋₂₀芳基环。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的亚苯基。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的1,2-亚苯基。在一些

实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的1,3-亚苯基。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的1,4-亚苯基。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价萘环。在一些实施方案中, -Cy-H是任选地经取代的如本公开内容中所述的芳基, 例如, R的芳基实施方案。

[0519] 在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至20元杂芳基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至20元杂芳基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至4个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的5至6元杂芳基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至3个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的5至6元杂芳基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至2个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的5至6元杂芳基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有一个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的5至6元杂芳基环。在一些实施方案中, -Cy-H是任选地经取代的如本公开内容中所述的杂芳基, 例如, R的杂芳基实施方案。在



[0520] 在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至20元杂环基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的3至20元杂环基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至4个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的3-6元杂环基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至4个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的5至6元杂环基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至3个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的5至6元杂环基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有1至2个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的5至6元杂环基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的二价的具有一个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的5至6元杂环基环。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的饱和二价杂环基。在一些实施方案中, -Cy- 是任选地经取代的部分不饱和二价杂环基。在一些实施方案中, -Cy-H是任选地经取代的如本公开内容中所述的杂环基, 例如, R的杂环基实施方案。

[0521] 在一些实施方案中, 每个Xaa独立地是氨基酸残基。在一些实施方案中, 每个Xaa独立地是式A-I氨基酸的氨基酸残基。

[0522] 在一些实施方案中, t是0。在一些实施方案中, t是1至50。在一些实施方案中, t是如本公开内容中所述的z。

[0523] 在一些实施方案中, z是1。在一些实施方案中, z是2。在一些实施方案中, z是3。在一些实施方案中, z是4。在一些实施方案中, z是5。在一些实施方案中, z是6。在一些实施方案中, z是7。在一些实施方案中, z是8。在一些实施方案中, z是9。在一些实施方案中, z是10。在一些实施方案中, z是11。在一些实施方案中, z是12。在一些实施方案中, z是13。在一些实施方案中, z是14。在一些实施方案中, z是15。在一些实施方案中, z是16。在一些实施方案中, z是17。在一些实施方案中, z是18。在一些实施方案中, z是19。在一些实施方案中, z是20。在一些实施方案中, z大于20。

[0524] 在一些实施方案中, R^c 是如本公开内容中所述的 R' 。在一些实施方案中, R^c 是如本公开内容中所述的 R 。在一些实施方案中, R^c 是 $-N(R')$,其中每个 R' 独立地如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R^c 是 $-NH_2$ 。在一些实施方案中, R^c 是 $R-C(O)-$,其中 R 如本公开内容中所述。

[0525] 在一些实施方案中, a 是1。在一些实施方案中, a 是2至100。在一些实施方案中, a 是5。在一些实施方案中, a 是10。在一些实施方案中, a 是20。在一些实施方案中, a 是50。

[0526] 在一些实施方案中, b 是1。在一些实施方案中, b 是2至100。在一些实施方案中, b 是5。在一些实施方案中, b 是10。在一些实施方案中, b 是20。在一些实施方案中, b 是50。

[0527] 在一些实施方案中, a_1 是0。在一些实施方案中, a_1 是1。

[0528] 在一些实施方案中, a_2 是0。在一些实施方案中, a_2 是1。

[0529] 在一些实施方案中, L^b 是如本公开内容中所述的 L^a 。在一些实施方案中, L^b 包含 $-Cy-$ 。在一些实施方案中, L^b 包含双键。在一些实施方案中, L^b 包含 $-S-$ 。在一些实施方案中, L^b 包含 $-S-S-$ 。在一些实施方案中, L^b 包含 $-C(O)-N(R')-$ 。

[0530] 在一些实施方案中, R' 是 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、或 $-S(O)_2R$,其中 R 如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R' 是 R ,其中 R 如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R' 是 $-C(O)R$,其中 R 如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R' 是 $-C(O)OR$,其中 R 如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R' 是 $-S(O)_2R$,其中 R 如本公开内容中所述。在一些实施方案中, R' 是氢。在一些实施方案中, R' 不是氢。在一些实施方案中, R' 是 R ,其中 R 是任选地经取代的如本公开内容中所述的 C_{1-20} 脂族。在一些实施方案中, R' 是 R ,其中 R 是任选地经取代的如本公开内容中所述的 C_{1-20} 杂脂族。在一些实施方案中, R' 是 R ,其中 R 是任选地经取代的如本公开内容中所述的 C_{6-20} 芳基。在一些实施方案中, R' 是 R ,其中 R 是任选地经取代的如本公开内容中所述的 C_{6-20} 芳基脂族。在一些实施方案中, R' 是 R ,其中 R 是任选地经取代的如本公开内容中所述的 C_{6-20} 芳基杂脂族。在一些实施方案中, R' 是 R ,其中 R 是任选地经取代的如本公开内容中所述的5至20元杂芳基。在一些实施方案中, R' 是 R ,其中 R 是任选地经取代的如本公开内容中所述的3至20元杂环基。在一些实施方案中,两个或更多个 R' 是 R ,并且任选地且独立地一起形成任选地经取代的如本公开内容中所述的环。

[0531] 在一些实施方案中,每个 R 独立地是 $-H$,或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-30} 脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂族, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环基,或者

[0532] 两个 R 基团任选地且独立地一起形成共价键,或者:

[0533] 在同一原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子;或者

[0534] 在两个或更多个原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0535] 在一些实施方案中,每个 R 独立地是 $-H$,或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-30}

脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂族, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环基,或者

[0536] 两个R基团任选地且独立地一起形成共价键,或者:

[0537] 在同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0538] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0539] 在一些实施方案中,每个R独立地是-H,或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-20} 脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-20} 杂脂族, C_{6-20} 芳基, C_{6-20} 芳基脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至20元杂芳基,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至20元杂环基,或者

[0540] 两个R基团任选地且独立地一起形成共价键,或者:

[0541] 在同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3至20元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0542] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3至20元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0543] 在一些实施方案中,每个R独立地是-H,或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-30} 脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂族, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环基。

[0544] 在一些实施方案中,每个R独立地是-H,或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-20} 脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-20} 杂脂族, C_{6-20} 芳基, C_{6-20} 芳基脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至20元杂芳基,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至20元杂环基。

[0545] 在一些实施方案中,R是氢。在一些实施方案中,R不是氢。在一些实施方案中,R是任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-30} 脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂族, C_{6-30} 芳基,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基环,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环。

[0546] 在一些实施方案中,R是氢或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-20} 脂族,苯基,3-7元饱和或部分不饱和碳环,8至10元双环饱和、部分不饱和或芳基环,具有1至4个独立地选

自氮、氧和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基环,具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环,具有1至5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环,或具有1至5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8至10元双环杂芳基环。

[0547] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{1-30} 脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{1-20} 脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{1-15} 脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{1-10} 脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的己基、戊基、丁基、丙基、乙基或甲基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的己基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的戊基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的丁基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的丙基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的乙基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的甲基。在一些实施方案中,R是己基。在一些实施方案中,R是戊基。在一些实施方案中,R是丁基。在一些实施方案中,R是丙基。在一些实施方案中,R是乙基。在一些实施方案中,R是甲基。在一些实施方案中,R是异丙基。在一些实施方案中,R是正丙基。在一些实施方案中,R是叔丁基。在一些实施方案中,R是仲丁基。在一些实施方案中,R是正丁基。在一些实施方案中,R是 $-(CH_2)_2CN$ 。

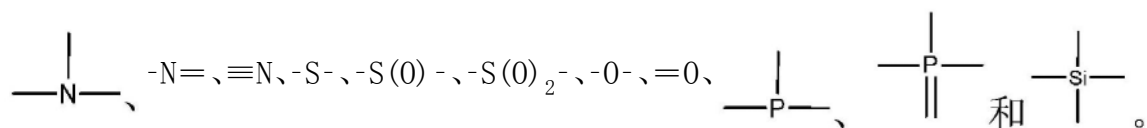
[0548] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{3-30} 环脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{3-20} 环脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{3-10} 环脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环己基。在一些实施方案中,R是环己基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环戊基。在一些实施方案中,R是环戊基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环丁基。在一些实施方案中,R是环丁基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环丙基。在一些实施方案中,R是环丙基。

[0549] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的3至30元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的3-7元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的3元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的4元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的5元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的6元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的7元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环庚基。在一些实施方案中,R是环庚基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环己基。在一些实施方案中,R是环己基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环戊基。在一些实施方案中,R是环戊基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环丁基。在一些实施方案中,R是环丁基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环丙基。在一些实施方案中,R是环丙基。

[0550] 在一些实施方案中,当R是或包含环结构例如环脂族、环杂脂族、芳基、杂芳基等时,该环结构可以是单环的、双环的或多环的。在一些实施方案中,R是或包含单环结构。在一些实施方案中,R是或包含双环结构。在一些实施方案中,R是或包含多环结构。

[0551] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至10个杂原子的 C_{1-20} 杂脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷

或硅(任选地包括氮、硫、磷或硒的一种或更多种氧化形式)的杂原子的 C_{1-20} 杂脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{1-30} 杂脂族,其包含1至10个独立地选自以下的基团:



[0552] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{6-30} 芳基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中,R是苯基。在一些实施方案中,R是经取代的苯基。

[0553] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的8至10元双环饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的8至10元双环饱和环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的8至10元双环部分不饱和环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的8至10元双环芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的萘基。

[0554] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至30元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至30元杂芳基环。

[0555] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是未经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的5至6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是未经取代的具有1至3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的5至6元单环杂芳基环。

[0556] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6元单环杂芳基环。

[0557] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有一个选自氮、氧和硫的杂原子的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的吡咯基、呋喃基或噻吩基。

[0558] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元杂芳基环。在某些实施方案中,R是任选地经取代的具有一个氮原子和选自硫或氧的另外的杂原子的5元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元杂芳基环。

[0559] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至4个氮原子的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个氮原子的6元杂芳基环。在另一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至2个氮原子的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有四个氮原子的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有三个氮原子的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有两个氮原子的6元杂

芳基环。在某些实施方案中,R是任选地经取代的具有一个氮原子的6元杂芳基环。

[0560] 在某些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8至10元双环杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5,6-稠合的杂芳基环。在某些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6,6-稠合的杂芳基环。

[0561] 在一些实施方案中,R是具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环。在一些实施方案中,R是具有1至10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的3至30元杂环。在一些实施方案中,R是具有1至5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环。在一些实施方案中,R是具有1至5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的3至30元杂环。

[0562] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中,R是经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中,R是未经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在某些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至6元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7元部分不饱和单环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有一个选自氮、氧或硫的杂原子的3元杂环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4元杂环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元杂环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6元杂环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7元杂环。

[0563] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7元饱和或部分不饱和的杂环。

[0564] 在某些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至6元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是任选地经取代的四氢吡啶基、二氢噻唑基、二氢𪔐唑基或𪔐唑啉基。

[0565] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的吡啶基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的异吡啶基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的1,2,3,4-四氢喹啉基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的1,2,3,4-四氢异喹啉

基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的氮杂双环[3.2.1]辛基。

[0566] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8至10元双环杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5,6-稠合的杂芳基环。

[0567] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{6-30} 芳基脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{6-20} 芳基脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基脂族。在一些实施方案中,芳基脂族中的芳基部分具有6、10或14个芳基碳原子。在一些实施方案中,芳基脂族中的芳基部分具有6个芳基碳原子。在一些实施方案中,芳基脂族中的芳基部分具有10个芳基碳原子。在一些实施方案中,芳基脂族中的芳基部分具有14个芳基碳原子。在一些实施方案中,芳基部分是任选地经取代的苯基。

[0568] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-10} 芳基杂脂族。在一些实施方案中,R是任选地经取代的具有1至5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的 C_{6-10} 芳基杂脂族。

[0569] 在一些实施方案中,两个R基团任选地且独立地一起形成共价键。在一些实施方案中,形成 $-C=O$ 。在一些实施方案中,形成 $-C=C-$ 。在一些实施方案中,形成 $-C\equiv C-$ 。

[0570] 在一些实施方案中,在同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中,在同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3至20元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中,在同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3-10元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中,在同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3-6元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中,在同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3-5元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0571] 在一些实施方案中,在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中,在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3至20元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中,在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3-10元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具

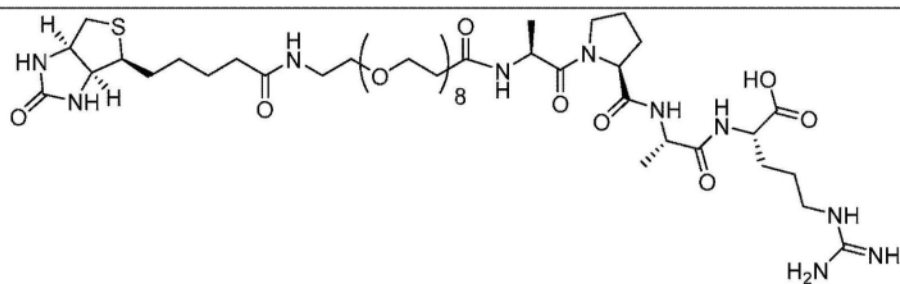
有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中,在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3-10元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中,在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3-6元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中,在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3-5元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0572] 在一些实施方案中,R基团中或由两个或更多个R基团一起形成的结构中的杂原子选自氧、氮和硫。在一些实施方案中,形成的环为3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20元的。在一些实施方案中,形成的环是饱和的。在一些实施方案中,形成的环是部分饱和的。在一些实施方案中,形成的环是芳族的。在一些实施方案中,形成的环包含饱和、部分饱和或芳族环部分。在一些实施方案中,形成的环包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个芳族环原子。在一些实施方案中,形成的包含不超过5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个芳族环原子。在一些实施方案中,芳族环原子选自碳、氮、氧和硫。

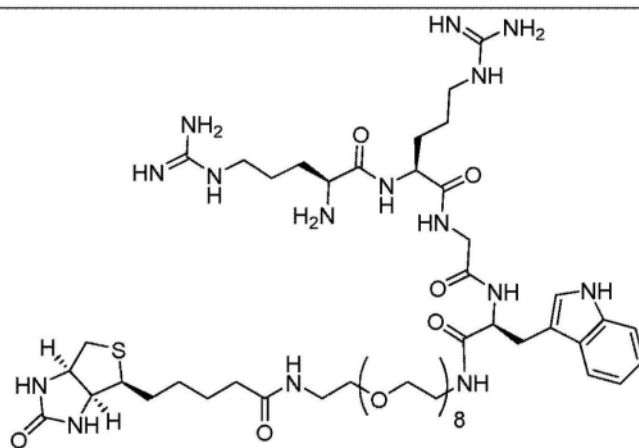
[0573] 在一些实施方案中,由两个或更多个R基团(或选自R和可以为R的变量的两个或更多个基团)一起形成的环是 C_{3-30} 环脂族的, C_{6-30} 芳基的,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基的,或具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环基的如针对R所述的环,但是为双价或多价的。

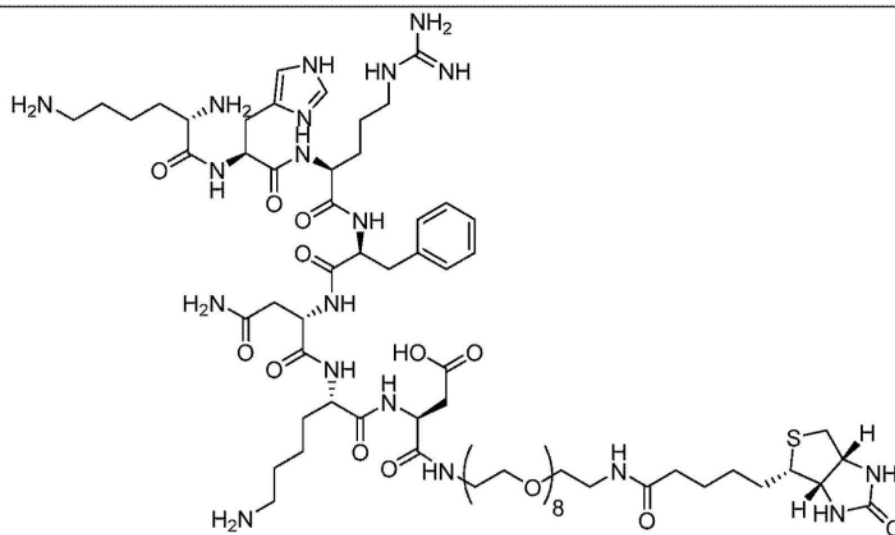
[0574] 本发明的示例性化合物在下表1中列出。

[0575] 表1. 示例性化合物

**I-1**

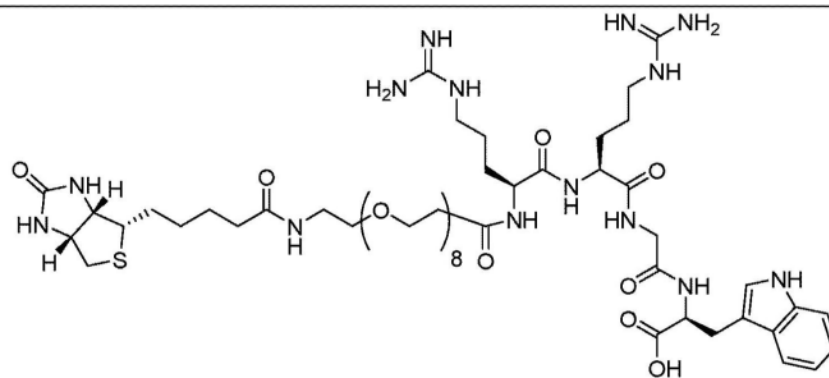
[0576]

**I-2**

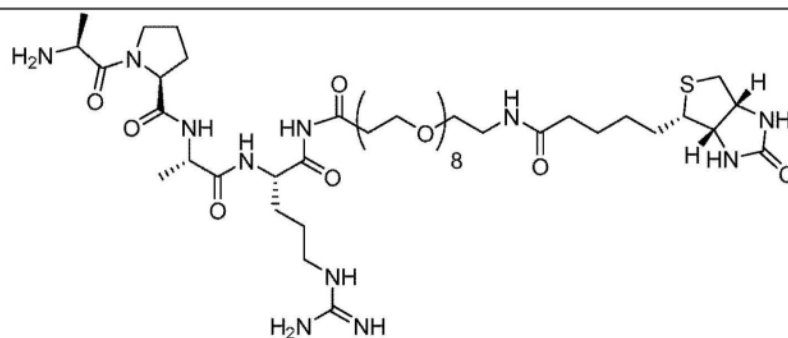


I-3

[0577]

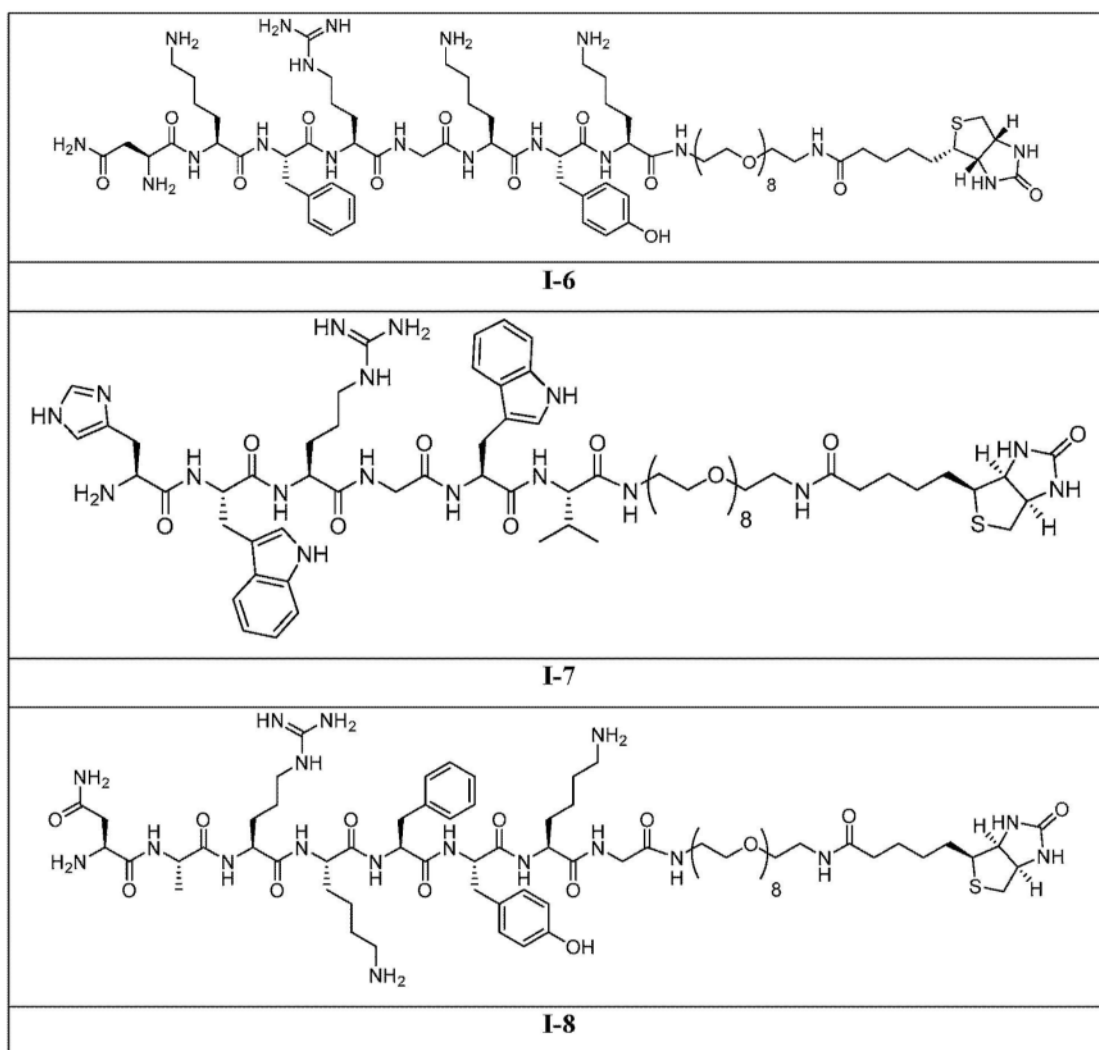


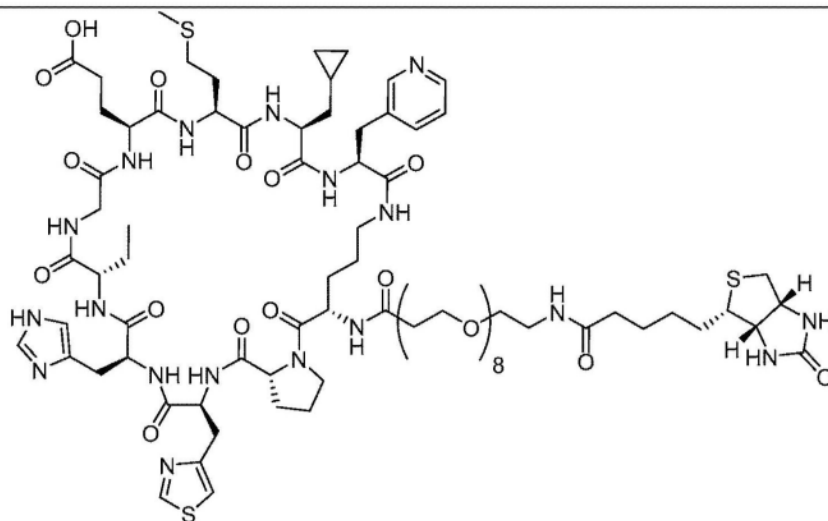
I-4



I-5

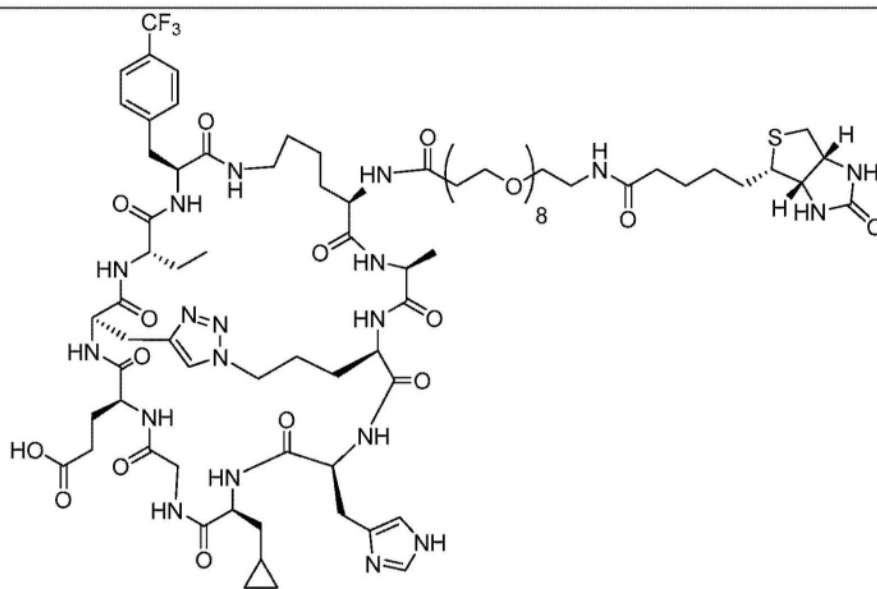
[0578]



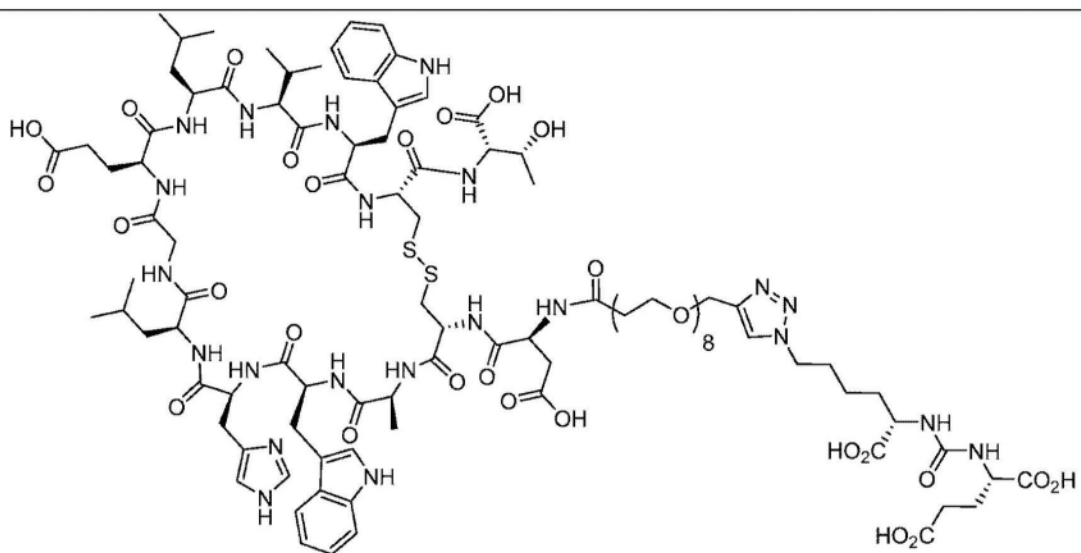


I-9

[0579]

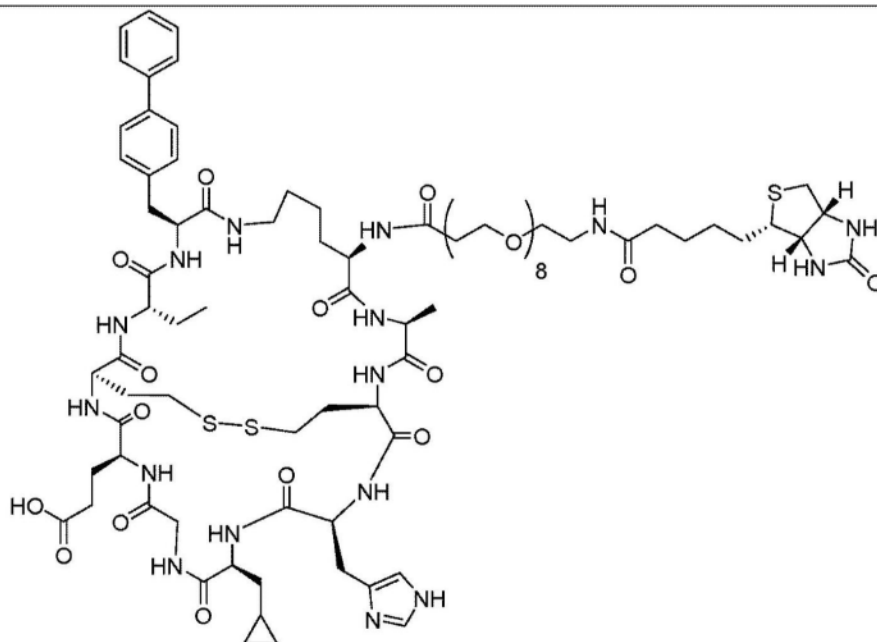


I-10

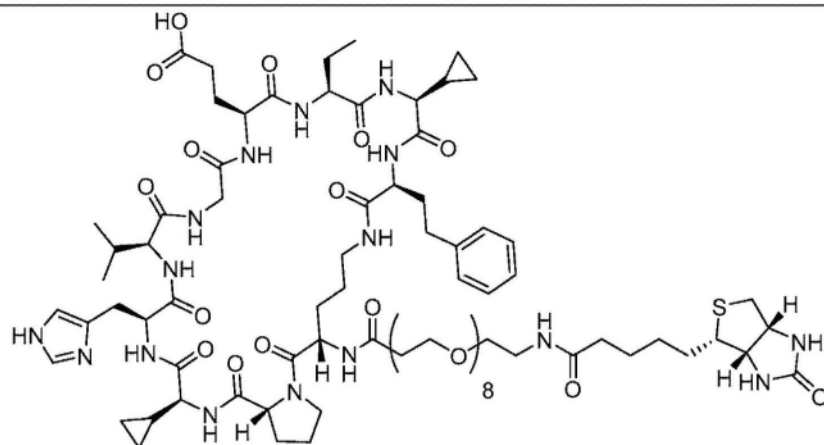


I-11

[0580]

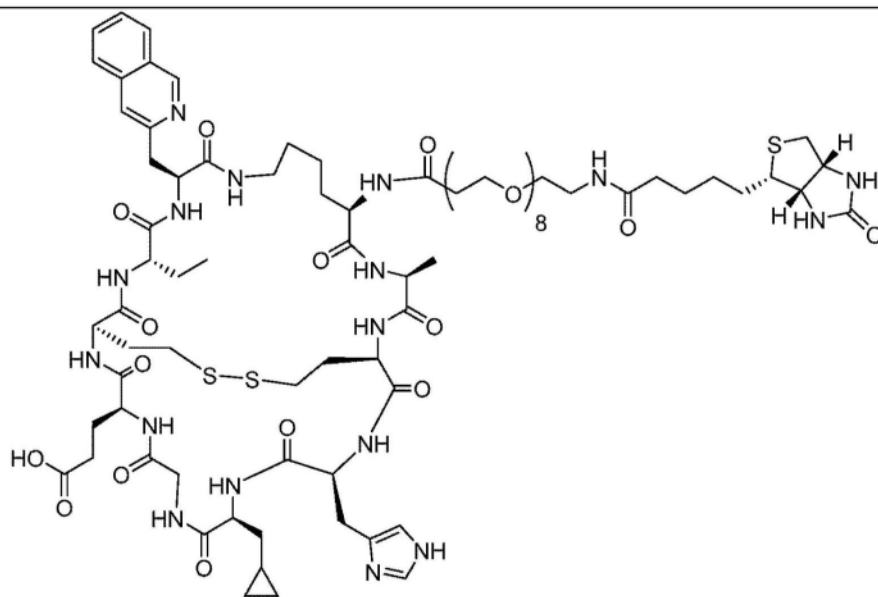


I-12

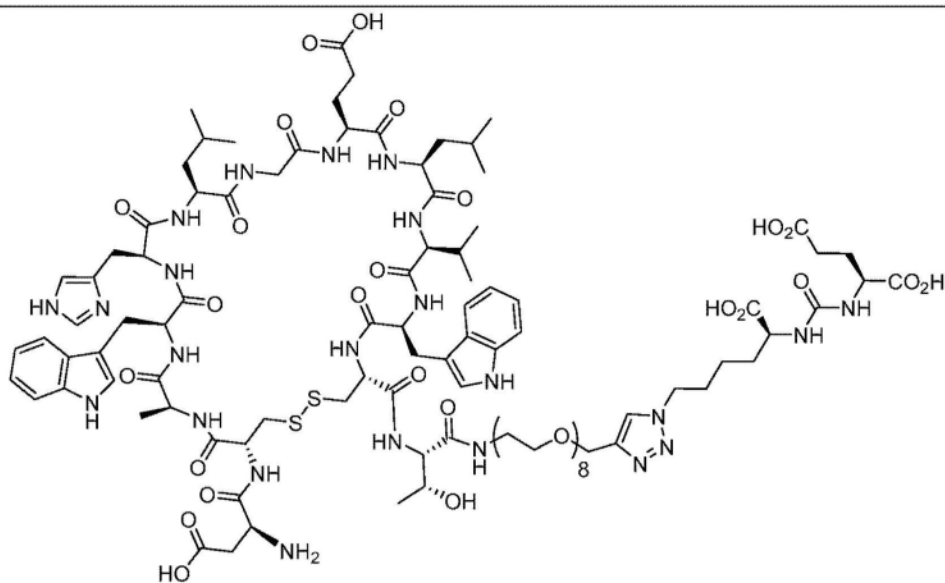


I-13

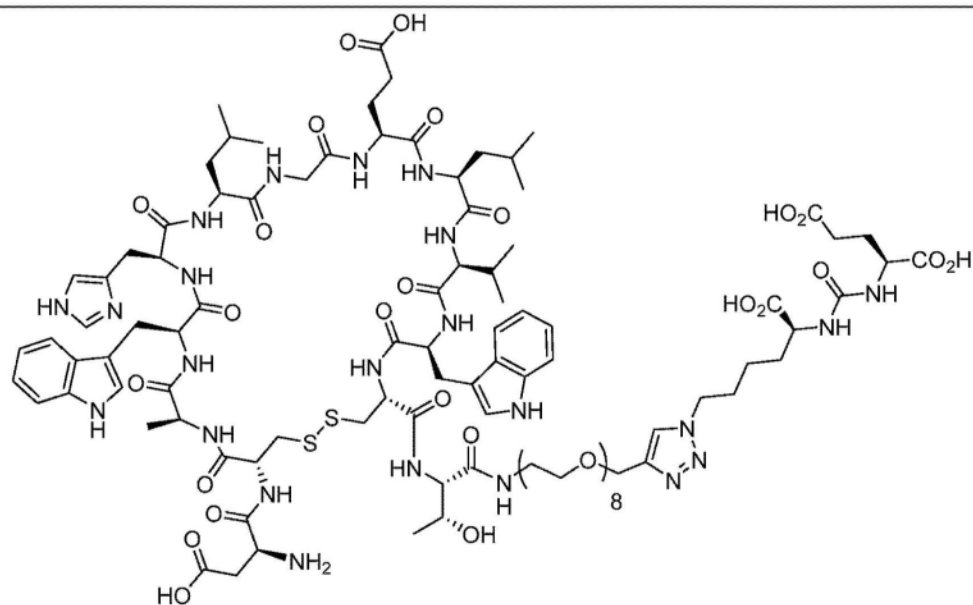
[0581]

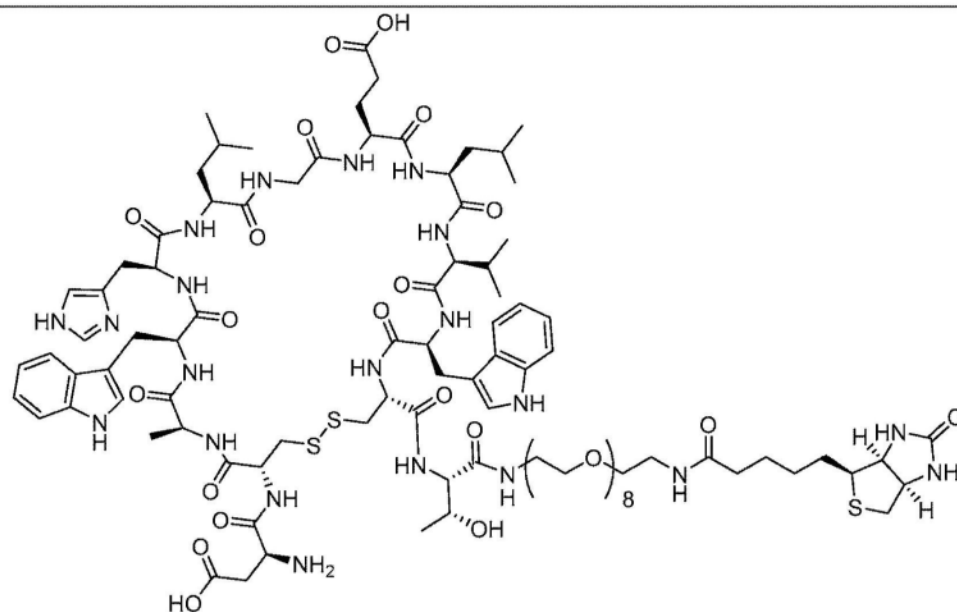


I-14

**I-15**

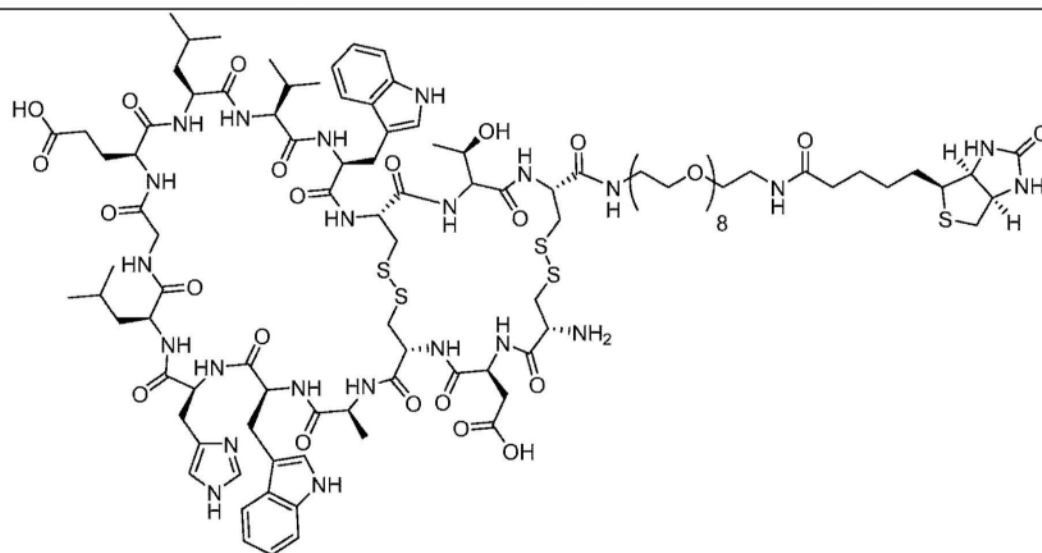
[0582]

**I-16**

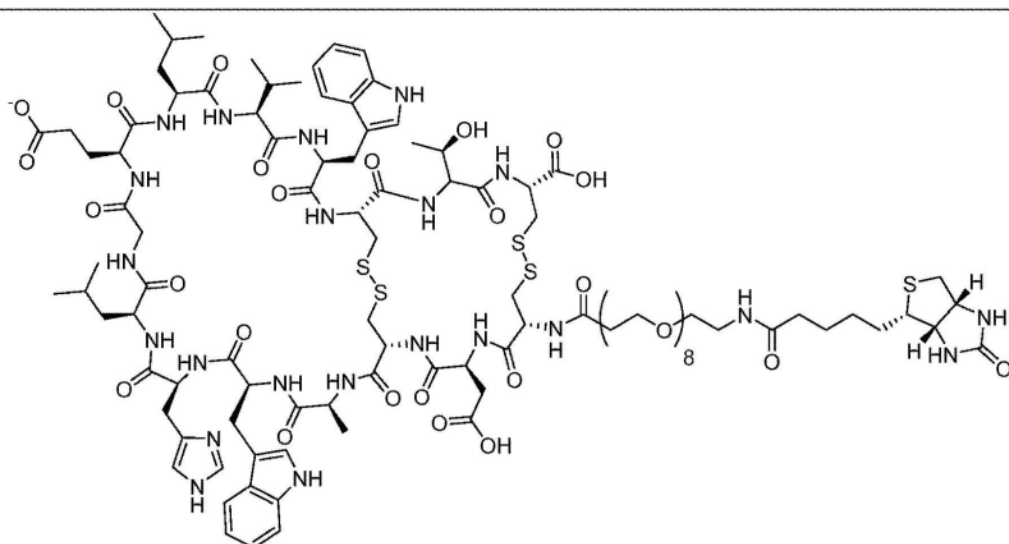


[0583]

I-17

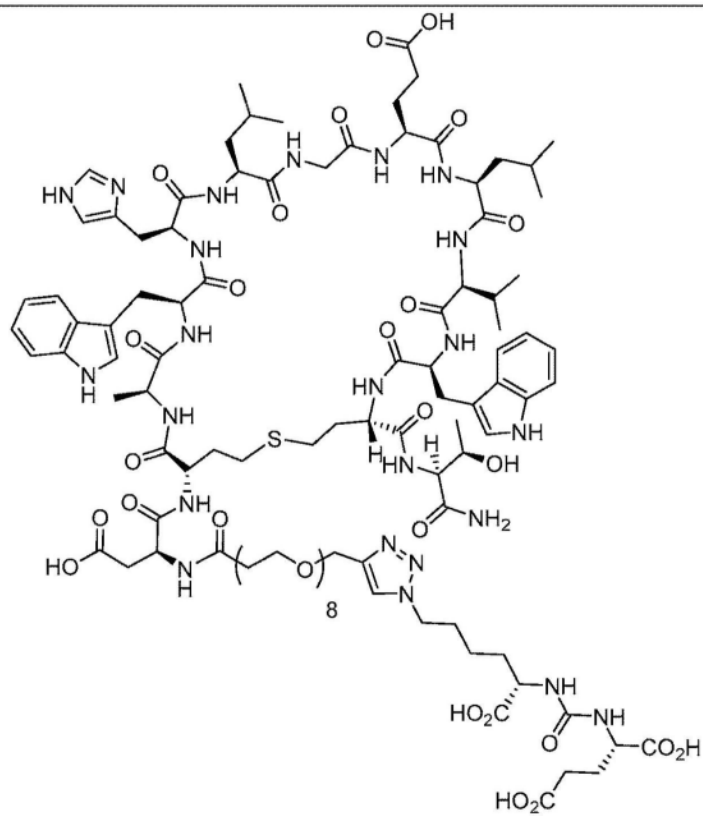


I-18



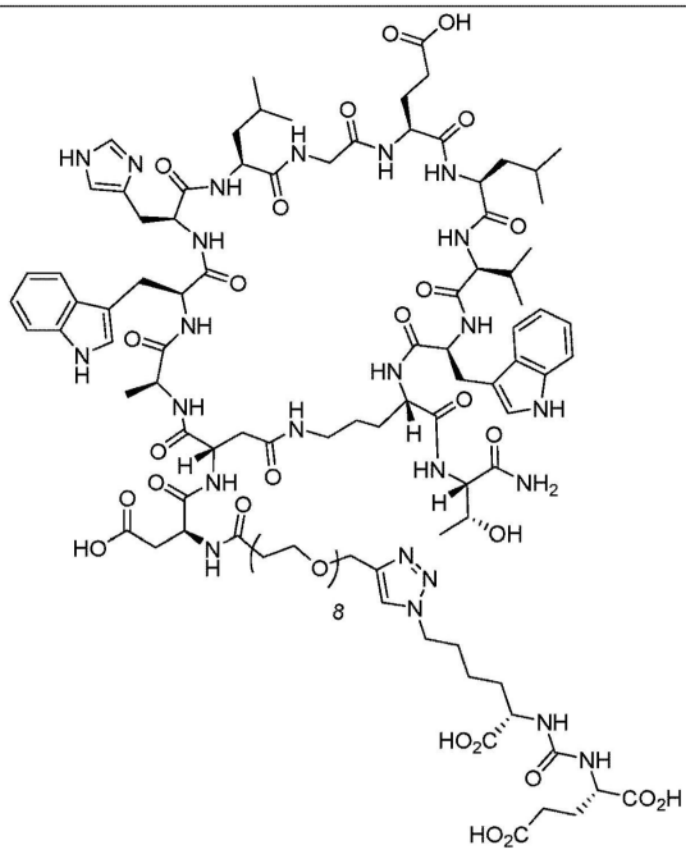
I-19

[0584]

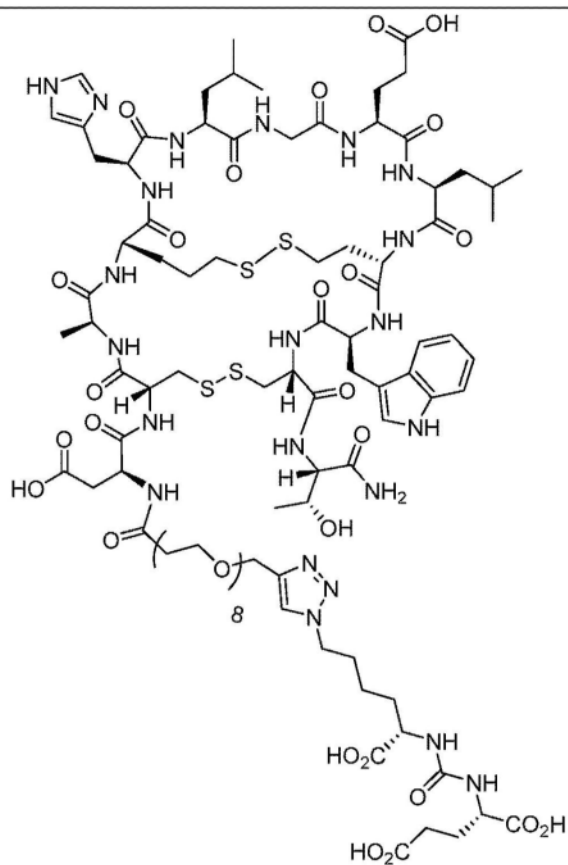


I-20

[0585]

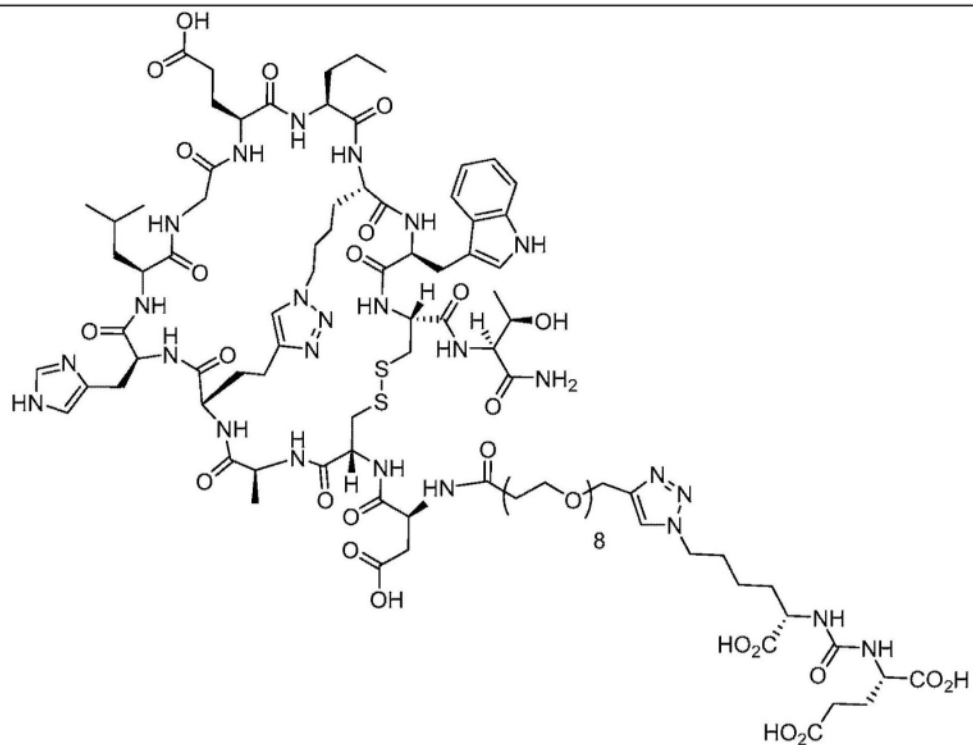
**I-21**

[0586]



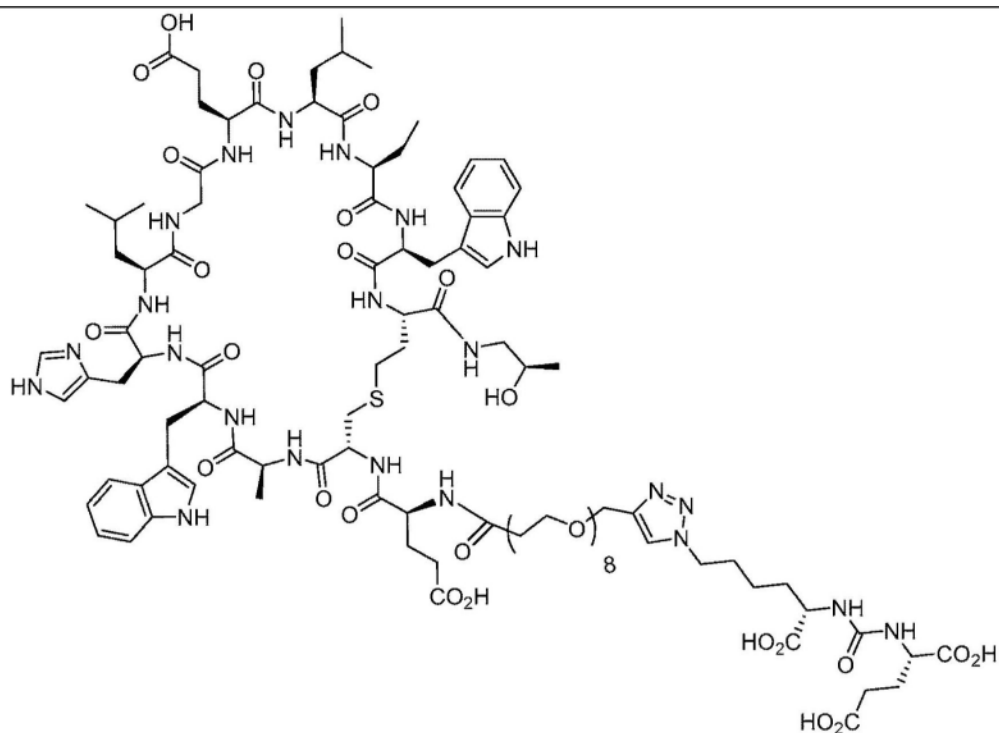
I-22

[0587]

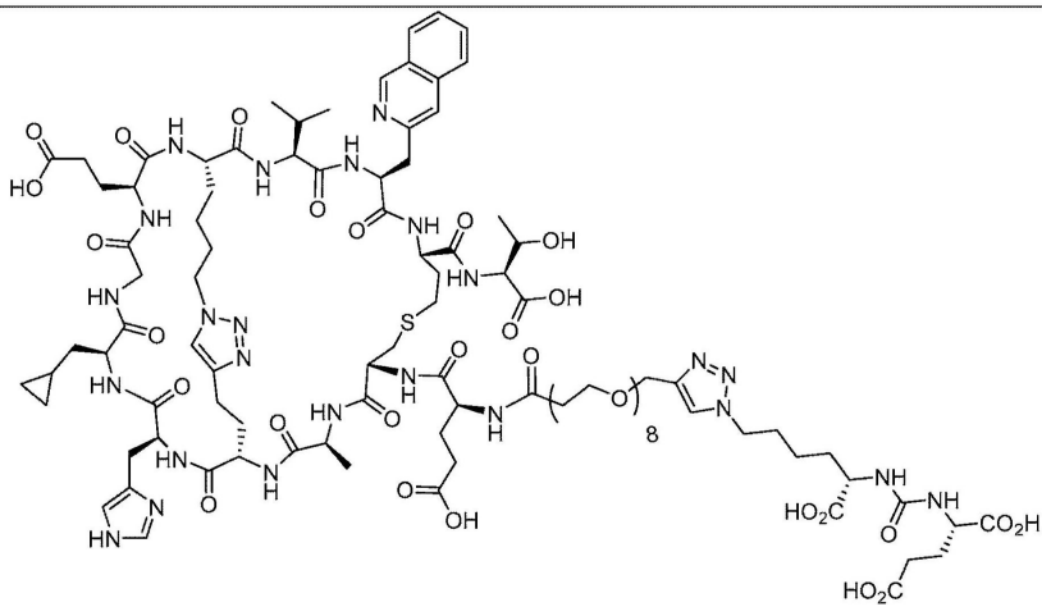


I-23

[0588]

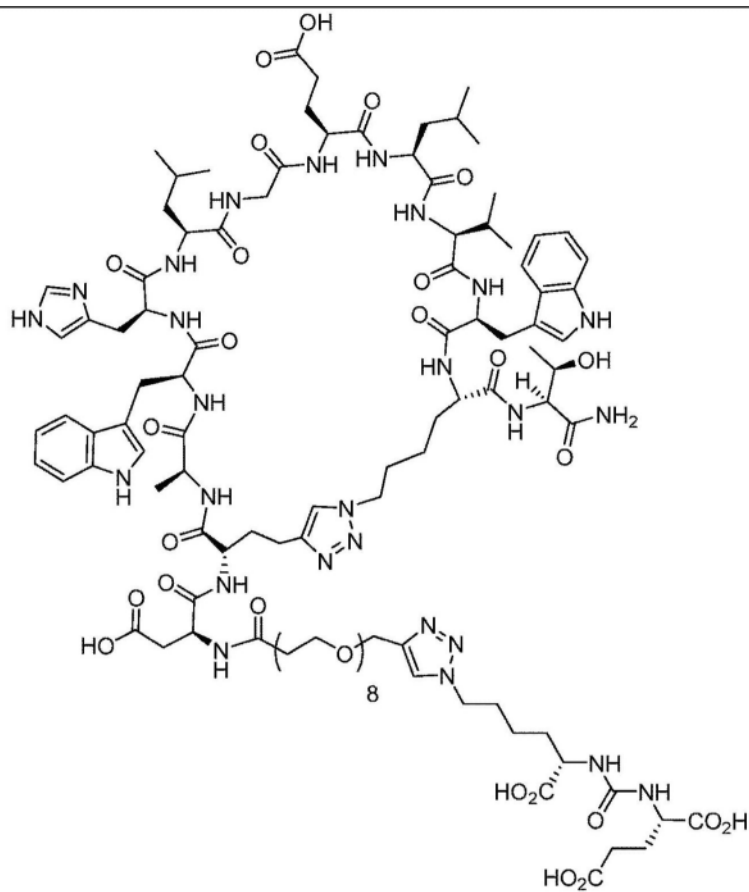


I-24

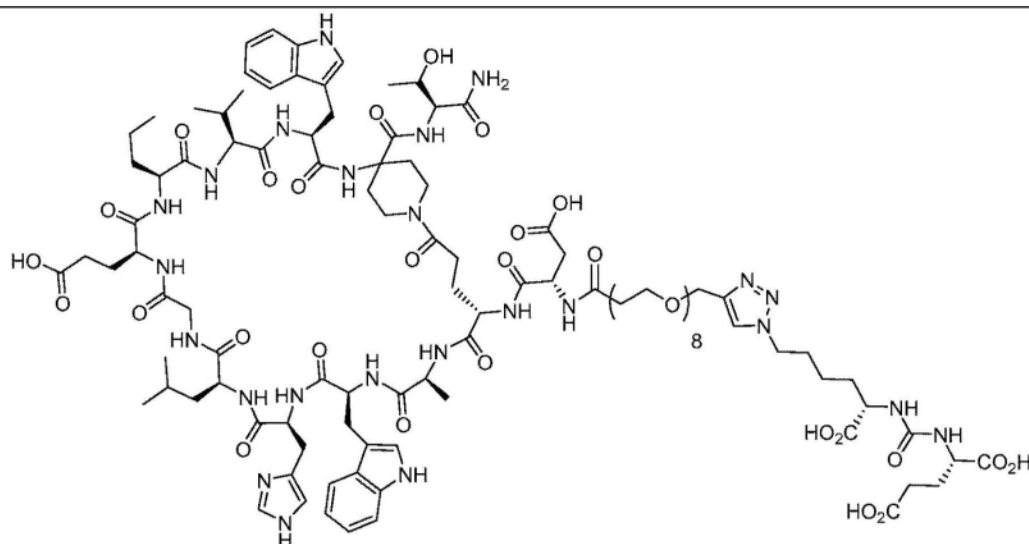


I-25

[0589]

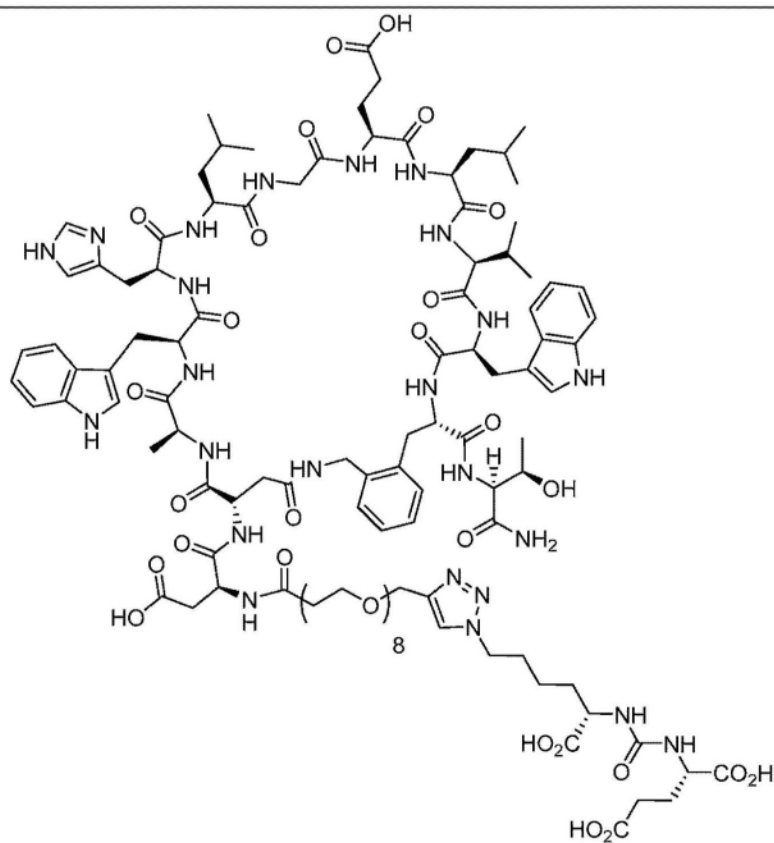


I-26



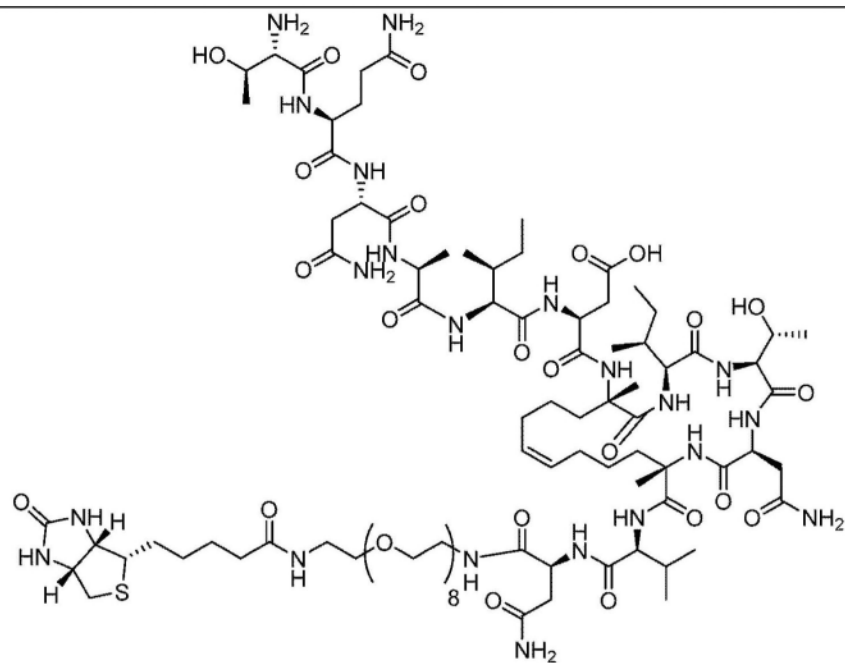
I-27

[0590]

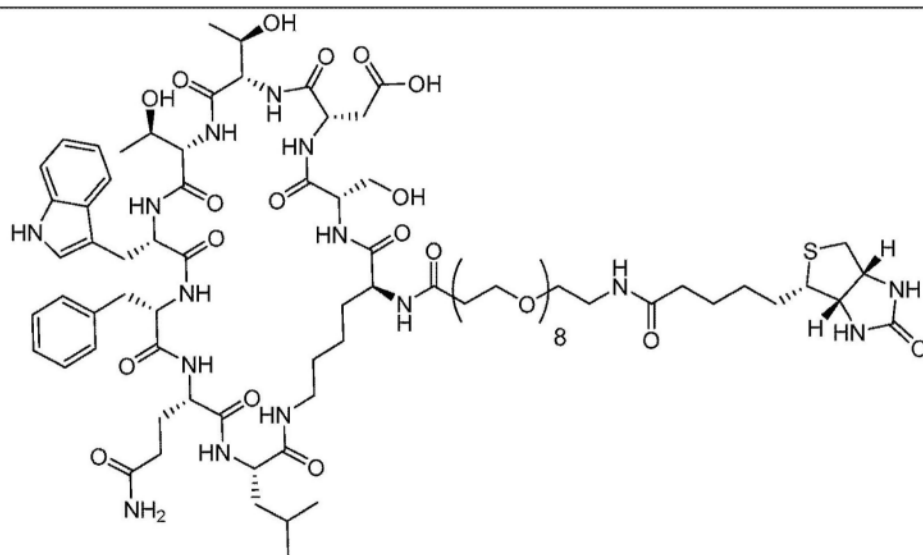


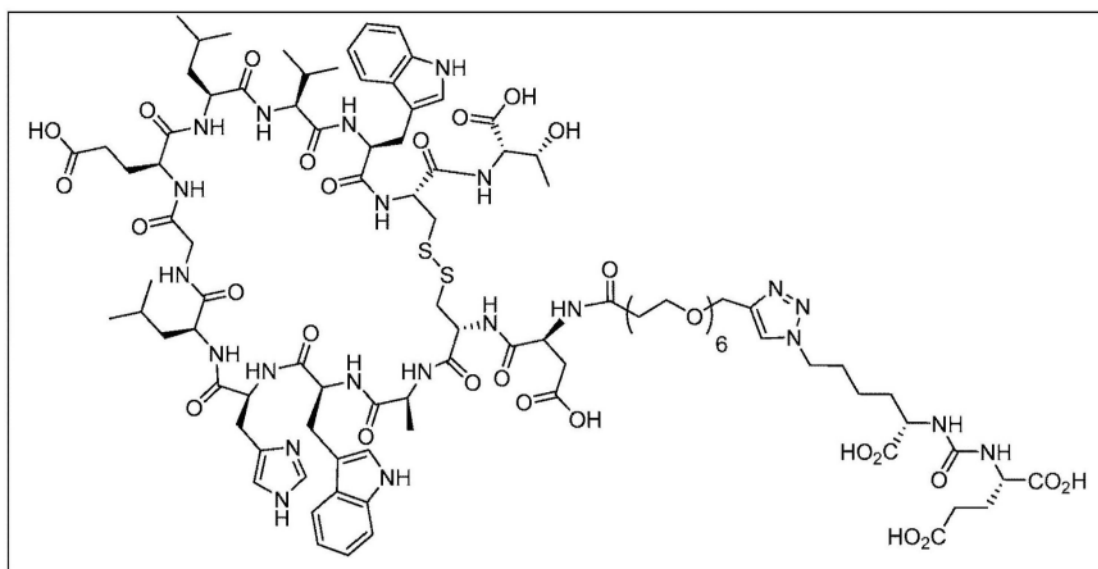
I-30

[0591]



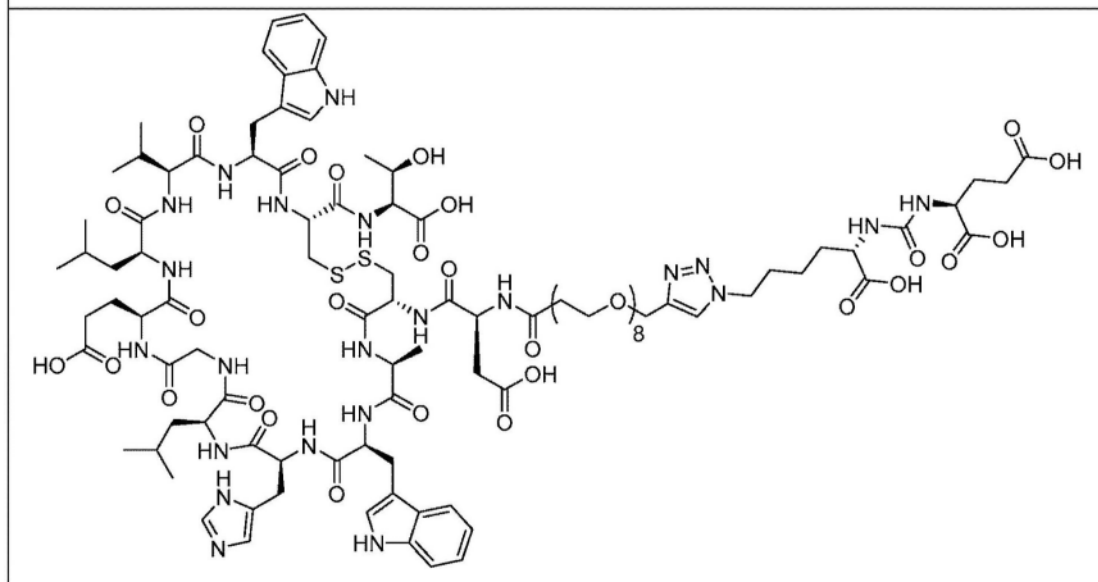
[0592]

I-31**I-32**



I-33

[0593]



I-34

[0594] 在一些实施方案中,本发明提供了上表1中列出的化合物或其可药用盐。

[0595] 4. 提供本发明化合物的一般方法

[0596] 本发明的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的用于类似化合物的合成和/或半合成方法以及通过本文实施例中详细描述的方法来制备或分离。

[0597] 在以下方案中,当描述特定的保护基团(“PG”)、离去基团(“LG”)或转化条件时,本领域普通技术人员将理解,其他保护基团、离去基团、转化条件也是合适的并且是预期的。这样的基团和转化在以下中进行了详细描述:March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001; Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999; 以及 Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, 其各自的全部内容在此通过引用并入本文。

[0598] 本文中使用的短语“离去基团”(LG)包括但不限于卤素(例如,氟离子、氯离子、溴离子、碘离子)、磺酸根(例如,甲磺酸根、甲苯磺酸根、苯磺酸根、对溴苯磺酸根(brosylate)、硝基苯磺酸根(nosylate)、三氟甲磺酸根)、重氮基等。

[0599] 本文中使用的短语“氧保护基”包括例如羰基保护基、羟基保护基等。羟基保护基在本领域中是公知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 3rd edition, John Wiley&Sons, 1999中详细描述的那些,其全部内容通过引用并入本文。合适的羟基保护基的实例包括但不限于酯、烯丙基醚、醚、甲硅烷基醚、烷基醚、芳基烷基醚和烷氧基烷基醚。这样的酯的一些实例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯和磺酸酯。一些具体实例包括甲酸酯、甲酸苄甲酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯、新戊酸酯(三甲基乙酰基)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苄基苯甲酸酯(p-benylbenzoate)、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、碳酸酯,例如甲基、9-苄基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯磺酰基)乙基、乙烯基、烯丙基和对硝基苄基。这样的甲硅烷基醚的一些实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和其他三烷基甲硅烷基的醚。烷基醚包括甲基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基、烯丙基和烯丙氧基羰基的醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括缩醛,例如甲氧基甲基、甲硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基、苄氧基甲基、 β -(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基和四氢吡喃基的醚。芳基烷基醚的一些实例包括苄基、对甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、O-硝基苄基、对硝基苄基、对卤苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基以及2-和4-吡啶甲基。

[0600] 氨基保护基是本领域公知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 3rd edition, John Wiley&Sons, 1999中详细描述的那些,其全部内容通过引用并入本文。合适的氨基保护基包括但不限于芳烷基胺、氨基甲酸酯、环状酰亚胺、烯丙基胺、酰胺等。这样的基团的一些实例包括叔丁氧羰基(BOC)、乙氧羰基、甲氧羰基、三氯乙氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、苄氧羰基(CBZ)、烯丙基、邻苯二甲酰亚胺、苄基(Bn)、苄基甲基羰基(Fmoc)、甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、苯乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基等。

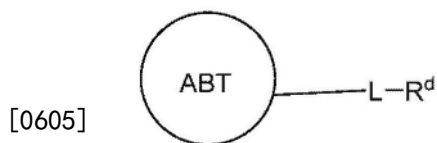
[0601] 本领域技术人员将理解,式I、II或III的化合物可以包含一个或更多个立构中心,并且可以作为外消旋混合物或非对映体混合物存在。本领域技术人员还将理解,本领域中已知有许多方法可用于分离异构体以获得这些化合物的立体富集或立体纯的异构体,包括但不限于HPLC、手性HPLC、非对映体盐的分级结晶、动力学酶促拆分(例如通过真菌、细菌或动物来源的脂肪酶或酯酶),以及使用对映体富集试剂形成共价非对映体衍生物。

[0602] 本领域技术人员将理解,本发明化合物中存在的多种官能团(例如脂族基团、醇、羧酸、酯、酰胺、醛、卤素和腈)可以通过本领域公知的技术进行互变。包括但不限于还原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分还原、卤化、脱水、部分水合和水合。“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley&Sons, New York: 2001,其全部内容通过引用并入本文。这样的互变可能需要一种或更多种前述技术,并且以下在实施例中描述了用于合成本发明化合物的某些方法。

[0603] 在一些实施方案中,本公开内容提供了可用于制备ARM的化合物。在一些实施方案

中,本公开内容提供了可用于通过环加成反应(例如点击化学或其变体)来构建ARM分子的化合物。

[0604] 在一些实施方案中,本公开内容提供了具有式IV结构的化合物或其盐:



IV

[0606] 其中:

[0607] ABT是抗体结合部分;

[0608] L是接头部分;

[0609] R^d 是 $-L^a-R'$,其中 R^d 包含 $-C\equiv C-$ 或 $-N_3$;

[0610] 每个 L^a 独立地是共价键,或任选地经取代的选自 C_1-C_{20} 脂族或具有1至5个杂原子的 C_1-C_{20} 杂脂族的二价基团,其中所述基团的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、或 $-C(O)O-$ 替换;

[0611] 每个 $-Cy-$ 独立地是任选地经取代的选自以下的二价基团: C_{3-20} 环脂族环, C_{6-20} 芳基环,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至20元杂芳基环,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至20元杂环基环;

[0612] 每个 R' 独立地是 $-R-$ 、 $-C(O)R-$ 、 $-CO_2R-$ 、或 $-SO_2R-$;

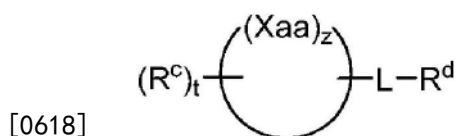
[0613] 每个 R 独立地是 $-H$,或任选地经取代的选自以下的基团: C_{1-30} 脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂族, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂族,具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5至30元杂芳基,以及具有1至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3至30元杂环基,或者

[0614] 两个 R 基团任选地且独立地一起形成共价键,或者:

[0615] 在同一原子上的两个或多个 R 基团任选地且独立地与该原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除该原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子;或者

[0616] 在两个或多个原子上的两个或多个 R 基团任选地且独立地与其间插原子一起形成任选地经取代的3至30元单环、双环或多环,其除间插原子之外还具有0至10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0617] 在一些实施方案中,本公开内容提供了式IV-a化合物或其盐:



IV-a

[0619] 其中每个变量独立地如本公开内容中所述。

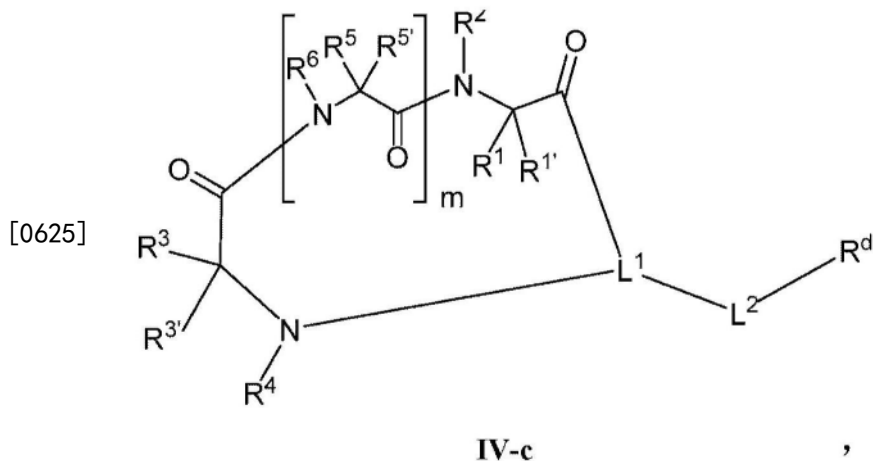
[0620] 在一些实施方案中,本公开内容提供了式IV-b化合物或其盐:

[0621] $R^c - (Xaa)_z - L - R^d$

[0622] IV-b,

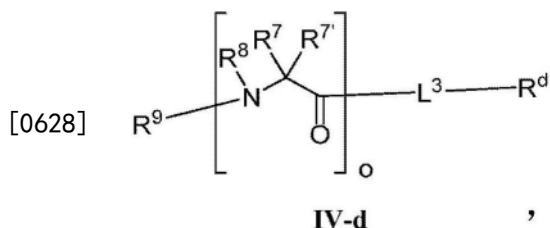
[0623] 其中每个变量独立地如本公开内容中所述。

[0624] 在一些实施方案中,本公开内容提供了式IV-c化合物或其盐:



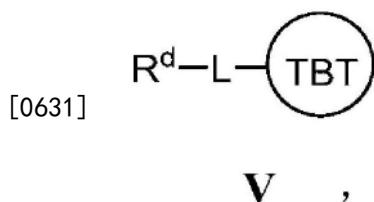
[0626] 其中每个变量独立地如本公开内容中所述。

[0627] 在一些实施方案中,本公开内容提供了式IV-d化合物或其盐:



[0629] 其中每个变量独立地如本公开内容中所述。

[0630] 在一些实施方案中,本公开内容提供了式V化合物或其盐:



[0632] 其中每个变量独立地如本公开内容中所述。

[0633] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于制备化合物的方法,其包括以下步骤:

[0634] 提供式IV、IV-a、IV-b、IV-c或IV-d的第一化合物或其盐,其中所述化合物包含第一反应性部分;

[0635] 提供包含第二反应性部分的式V的第二化合物或其盐;以及

[0636] 使第一化合物与第二化合物反应,其中第一反应性部分通过环加成反应与第二反应部分反应。

[0637] 根据本公开内容,可以利用许多种环加成反应。在一些实施方案中,环加成反应是[4+2]反应。在一些实施方案中,环加成反应是[3+2]反应。在一些实施方案中,[3+2]反应是

点击化学反应。在一些实施方案中,第一反应性部分是 $-C\equiv C-$,并且第二反应性部分是 $-N_3$ 。在一些实施方案中,第一反应性部分是 $-N_3$,并且第二反应性部分是 $-C\equiv C-$ 。

[0638] 5.用途、配制和施用

[0639] 可药用组合物

[0640] 根据另一个实施方案,本发明提供了包含本发明化合物或其可药用衍生物以及可药用载体、辅料或载剂的组合物。本发明组合物中化合物的量使得有效地将内源性抗体选择性地重导向至病变细胞,例如癌细胞,从而诱导抗体导向的细胞介导的免疫,例如细胞毒性。在某些实施方案中,本发明组合物中化合物的量使得有效地将内源性抗体选择性地重导向至癌细胞,从而在生物样品或患者中诱导抗体导向的细胞介导的细胞毒性。在某些实施方案中,配制本发明的组合物以用于向需要这样的组合物的患者施用。在一些实施方案中,将本发明的组合物配制用于向患者经口施用。

[0641] 本文中使用的术语“患者”是指动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0642] 术语“可药用载体、辅料或载剂”是指不破坏与其配制的化合物的药理活性的无毒的载体、辅料或载剂。可用于本发明组合物中的可药用载体、辅料或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(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、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,例如硫酸鱼精蛋白、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、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0643] “可药用衍生物”是指本发明化合物的任何无毒的盐、酯、酯的盐或其他衍生物,其在施用于接受者之后能够直接或间接地提供本发明化合物或其抑制性活性代谢物或残余物。

[0644] 本发明的组合物可以经口、肠胃外、通过吸入喷雾剂、表面、直肠、经鼻、口含、经阴道或通过植入的储库施用。本文中使用的术语“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、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,所述组合物经口、腹膜内或静脉内施用。本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性混悬剂。这些混悬剂可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂,例如如在1,3-丁二醇中的溶液剂。可以使用的可接受的载剂和溶剂中有水、林格溶液和等张氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发油通常用作溶剂或助悬介质。

[0645] 为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸(例如油酸)及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,天然可药用油,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙烯化形式也是如此。这些油溶液剂或混悬剂也可包含长链醇稀释剂或分散剂,例如通常用于配制可药用剂型(包括乳剂和混悬剂)的羧甲基纤维素或类似的分散剂。通常用于制备可药用固体、液体或其他剂型的其他通常使用的表面活性剂,例如Tween、Span和其他乳化剂或生物利用度增强剂也可用于配制目的。

[0646] 本发明的可药用组合物可以以任何经口可接受的剂型经口施用,包括但不限于胶囊剂、片剂、水性混悬剂或溶液剂。就经口使用的片剂而言,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,例如硬脂酸镁。对于胶囊剂形式的经口施用,有用的稀释剂包括乳

糖和干燥的玉米淀粉。当水性混悬剂需要经口使用时,将活性成分与乳化剂和助悬剂组合。如果需要,也可以添加某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

[0647] 或者,本发明的可药用组合物可以以栓剂的形式施用用于直肠施用。这些可以通过将药剂与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,因此将在直肠中融化以释放药物。这样的材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0648] 本发明的可药用组合物也可以表面施用,特别是当治疗靶标包括表面施用容易达到的区域或器官时,包括眼、皮肤或下肠道的疾病。针对这些区域或器官中每一个容易制备合适的表面制剂。

[0649] 下肠道的表面施用可以在直肠栓剂制剂(参见上文)中或在合适的灌肠剂制剂中进行。也可以使用表面经皮贴剂。

[0650] 对于表面施用,所提供的可药用组合物可以以含有混悬或溶解在一种或更多种载体中的活性成分的合适软膏剂配制。用于本发明化合物的表面施用的载体包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,所提供的可药用组合物可以以含有混悬或溶解在一种或更多种可药用载体中的活性成分的合适洗剂或乳膏剂配制。合适的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

[0651] 对于眼部使用,可以将所提供的可药用组合物配制成在等张、pH调节的无菌盐水中的微粉化混悬剂,或者优选配制成在等张、pH调节的无菌盐水中的溶液剂,具有或不具有防腐剂(例如苯扎氯铵)。或者,对于眼部使用,可药用组合物可以在软膏例如矿脂中配制。

[0652] 本发明的可药用组合物也可以通过鼻气雾剂或吸入施用。这样的组合物根据药物配制领域中公知的技术制备并且可制备成在盐水中的溶液,使用苧醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规的增溶剂或分散剂进行。

[0653] 最优选地,将本发明的可药用组合物配制成用于经口施用。这样的制剂可以在存在或不存在食物的情况下施用。在一些实施方案中,本发明的可药用组合物在没有食物的情况下施用。在另一些实施方案中,本发明的可药用组合物与食物一起施用。

[0654] 可与载体材料组合以产生单一剂型的组合物的本发明化合物的量将根据所治疗的宿主、特定的施用方式而变化。优选地,所提供的组合物应配制成使得可以将0.01至100mg/kg体重/天剂量的抑制剂施用于接受这些组合物的患者。

[0655] 还应理解,任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合和治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重程度。组合物中本发明化合物的量也将取决于组合物中的特定化合物。

[0656] 化合物和可药用组合物的用途

[0657] 本文中所述的化合物和组合物通常可用于将内源性抗体选择性地重导向至病变细胞,例如癌细胞,从而诱导抗体导向的细胞介导的免疫应答,例如细胞毒性。

[0658] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于将抗体(例如内源性抗体)募集至靶标的方法,其包括使靶标与所提供的药剂、化合物或组合物接触。在一些实施方案中,募集的抗体包含一种或更多种内源性抗体。在一些实施方案中,募集的抗体对一种或更多种抗原具有特异性。在一些实施方案中,募集的抗体对一种或更多种肽抗原或蛋白质具有特异性。

在一些实施方案中,募集的抗体是异质的,因为其不是针对相同抗原或蛋白质的抗体。

[0659] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于将免疫细胞募集至靶标的方法,其包括使靶标与所提供的药剂、化合物或组合物接触。

[0660] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于触发、产生、促进和/或增强针对靶标的一种或更多种免疫系统活性的方法,其包括使靶标与所提供的药剂、化合物或组合物接触。在一些实施方案中,免疫系统活性是或包含ADCC。在一些实施方案中,免疫系统活性是或包含ADCP。在一些实施方案中,免疫系统活性是或包含ADCC和ADCP二者。在一些实施方案中,免疫系统活性是或包含补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一些实施方案中,免疫系统活性是或包含ADCVI。

[0661] 在一些实施方案中,靶标是癌细胞。在一些实施方案中,靶标是对象中的癌细胞。在一些实施方案中,所提供的方法包括向对象施用所提供的药剂、化合物或组合物。

[0662] 在一些实施方案中,当与其靶标接触时,所提供的药剂和化合物与抗体和靶细胞上的Fc受体形成复合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了复合物,其包含:

[0663] 药剂,所述药剂包含:

[0664] 抗体结合部分,

[0665] 靶标结合部分,以及

[0666] 任选的接头部分;

[0667] Fc区;以及

[0668] Fc受体,

[0669] 其中抗体结合部分是通用抗体结合部分。

[0670] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含各自独立地包含以下的两个或更多个复合物的复合物:

[0671] 药剂,所述药剂包含:

[0672] 抗体结合部分,

[0673] 靶标结合部分,以及

[0674] 任选的接头部分;

[0675] Fc区;以及

[0676] Fc受体,

[0677] 其中所述复合物中的Fc区是针对不同抗原或蛋白质的抗体和/或其片段的。

[0678] 在一些实施方案中,复合物中的Fc区是针对不同蛋白质的抗体和/或其片段的。在一些实施方案中,一个或更多个Fc区是内源性抗体和/或其片段的。

[0679] 本文中使用的术语“治疗”是指本文中所述的疾病或障碍或者其一种或更多种症状的逆转、减轻、其发生的延迟或其进展的抑制。在一些实施方案中,可以在一种或更多种症状发生之后施用治疗。在另一些实施方案中,可以在没有症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状发生之前对易感个体施用治疗(例如,根据症状史和/或根据遗传或其他易感性因素)。在症状消退之后也可以继续治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0680] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗一种或更多种障碍、疾病和/或病症的方法,其中所述障碍、疾病或病症是癌症。

[0681] 在整个说明书中使用术语“瘤形成(neoplasia)”或“癌症”是指导致癌性或恶性赘

生物的形成和生长的病理过程,所述赘生物即通过细胞增殖而生长、通常比正常更迅速并且在引发新增长的刺激停止后继续生长的异常组织。恶性赘生物表现出与正常组织相比部分或完全缺乏结构组织和功能协调,大部分侵入周围组织,转移至多个部位,并且在尝试切除后可能复发并且造成患者死亡,除非进行适当治疗。本文中使用的术语瘤形成用于描述所有癌性疾病状态,并且涵盖或包括与恶性血源性、腹水和实体肿瘤相关的病理过程。一些代表性的癌症包括,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、宫颈癌、子宫体癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌、脑/CNS癌、头颈癌、咽喉癌、霍奇金病(Hodgkin's disease)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、多发性骨髓瘤、白血病、黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞性白血病、尤因肉瘤(Ewing's sarcoma)、小细胞肺癌、绒毛膜癌、横纹肌肉瘤、肾母细胞瘤(Wilms' tumor)、神经母细胞瘤、毛细胞白血病、口/咽癌、食管癌、喉癌、肾癌和淋巴瘤等,其可以通过根据本发明的一种或更多种化合物治疗。其中,所提供的技术(例如,化合物、组合物、方法等)对于预防和/或治疗癌症特别有用。

[0682] 此外,本发明提供了根据本文限定的化合物或其可药用盐、或其水合物或溶剂合物用于制备用于治疗增生性疾病的药物的用途。

[0683] 组合物治疗

[0684] 根据待治疗的特定病症或疾病,通常施用以治疗该病症的另外治疗剂可以与本发明的化合物和组合物组合施用。如本文中所用,通常施用以治疗特定疾病或病症的另外治疗剂被称为“适合于所治疗的疾病或病症”。

[0685] 在某些实施方案中,所提供的组合或其组合物与另外的治疗剂组合施用。

[0686] 还可以与本发明组合进行组合的药剂的实例包括但不限于:用于阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease)的治疗,例如 **Aricept[®]** 和 **Exelon[®]**; 用于HIV的治疗,例如利托那韦(ritonavir); 用于帕金森病(Parkinson's Disease)的治疗,例如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、罗毗尼洛(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴隐亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、trihexephendyl和金刚烷胺; 用于治疗多发性硬化(Multiple Sclerosis, MS)的药剂,例如 β 干扰素(例如 **Avonex[®]** 和 **Rebif[®]**)、**Copaxone[®]** 和米托蒽醌(mitoxantrone); 用于哮喘的治疗,例如舒喘灵(albuterol)和 **Singulair[®]**; 用于治疗精神分裂症的药剂,例如再普乐(zyprexa)、维思通(risperdal)、思瑞康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol); 抗炎剂,例如皮质类固醇、TNF阻滞剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine); 免疫调节剂和免疫抑制剂,例如环孢素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶; 神经营养因子,例如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥药、离子通道阻滞剂、利鲁唑(riluzole)和抗帕金森病剂; 用于治疗心血管疾病的药剂,例如 β -阻滞剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙通道阻滞剂和他汀类; 用于治疗肝病的药剂,例如皮质类固醇、消胆胺(cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂; 用于治疗血液疾病的药剂,例如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子; 延长或改善药代动力学的药剂,例如细胞色素P450抑制剂(即代谢分解

抑制剂)和CYP3A4抑制剂(例如,酮康唑(ketokenozole)和利托那韦),以及用于治疗免疫缺陷疾病的药剂,例如丙种球蛋白。

[0687] 在某些实施方案中,本发明的组合治疗或其可药用组合物与单克隆抗体或siRNA治疗剂组合施用。

[0688] 这些另外的药剂可以作为多剂量方案的一部分与所提供的组合治疗分开施用。或者,这些药剂可以是单一剂型的一部分,与本发明化合物一起在单一组合物中混合。如果作为多剂量方案的一部分施用,则两种活性剂可以同时、依次或在彼此的一段时间内(通常在彼此的五小时之内)施用。

[0689] 本文中使用的术语“组合”、“组合的”和相关术语是指根据本发明的治疗剂的同时或顺序施用。例如,本发明的组合可以与另外的治疗剂在分开的单位剂型中同时或依次施用或在单一单位剂型中一起施用。

[0690] 本发明组合物中存在的另外治疗剂的量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常施用的量。优选地,本发明公开的组合物中另外治疗剂的量在通常为包含该药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%至100%。

[0691] 在一个实施方案中,本发明提供了包含式I、II或III化合物和一种或更多种另外的治疗剂的组合物。该治疗剂可以与式I、II或III化合物一起施用,或者可以在式I、II或III化合物施用之前或之后施用。合适的治疗剂在下面进一步详细描述。在某些实施方案中,式I、II或III化合物可以在该治疗剂之前至多5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时或18小时施用。在另一些实施方案中,式I、II或III化合物可以在该治疗剂之后至多5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时或18小时施用。

[0692] 在另一个实施方案中,本发明提供了通过向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种另外的治疗剂来治疗炎性疾病、障碍或病症的方法。这样的另外治疗剂可以是小分子或重组生物剂,并且包括例如对乙酰氨基酚,非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)例如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞来昔布,秋水仙碱(Colcrys®),皮质类固醇例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松等,丙磺舒,别嘌呤醇,非布索坦(febuxostat)(Uloric®),柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®),抗疟疾药例如羟氯喹(hydroxychloroquine)(Plaquenil®)和氯喹(chloroquine)(Aralen®),甲氨蝶呤(Rheumatrex®),金盐例如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代苹果酸金(Myochrysine®)和金诺芬(Ridaura®),D-青霉胺(Depen®或Cuprimine®),硫唑嘌呤(Imuran®),环磷酰胺(Cytosan®),苯丁酸氮芥(Leukeran®),环孢素(Sandimmune®),来氟米特(lefiunomide)(Arava®)和“抗TNF”剂例如依那西普(etanercept)(Enbrel®)、英利

昔单抗(infiiximab) (**Remicade®**)、戈利木单抗(golimumab) (**Simponi®**)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol) (**Cimzia®**)和阿达木单抗(adalimumab) (**Humira®**),“抗IL-1”剂,例如阿那白滞素(anakinra) (**Kineret®**)和利纳西普(rilonacept) (**Arcalyst®**),卡那单抗(canakinumab) (**Ilaris®**),抗Jak抑制剂例如托法替尼(tofacitinib),抗体例如利妥昔单抗(rituximab) (**Rituxan®**),“抗T细胞”剂例如阿巴西普(abatacept) (**Orencia®**),“抗IL-6”剂例如塔西单抗(tocilizumab) (**Actemra®**)、双氯芬酸、可的松、透明质酸(**Synvisc®**或**Hyalgan®**),单克隆抗体例如他那珠单抗(tanezumab),抗凝剂例如肝素(**Calcinparine®**或**Liquaemin®**)和華法林(**Coumadin®**),止泻药例如地芬诺酯(**Lomotil®**)和洛哌丁胺(**Imodium®**),胆汁酸结合剂例如消胆胺、阿洛司琼(alosetron) (**Lotronex®**)、鲁比前列酮(lubiprostone) (**Amitiza®**),轻泻药例如镁乳(Milk of Magnesia)、聚乙二醇(**MiraLax®**)、**Dulcolax®**、**Correctol®**和**Senokot®**,抗胆碱药或解痉剂例如双环胺(dicyclomine) (**Bentyl®**), **Singulair®**, β -2激动剂例如舒喘灵(**Ventolin®** HFA、**Proventil®** HFA)、左旋舒喘灵(levsalbuterol) (**Xopenex®**)、奥西那林(metaproterenol) (**Alupent®**)、醋酸吡布特罗(pirbuterol acetate) (**Maxair®**)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate) (**Brethaire®**)、羟萘酸沙美特罗(salmeterol xinafoate) (**Serevent®**)和福莫特罗(formoterol) (**Foradil®**),抗胆碱能剂例如异丙托溴铵(ipratropium bromide) (**Atrovent®**)和噻托溴铵(tiotropium) (**Spiriva®**),吸入型皮质类固醇例如倍氯米松二丙酸酯(**Beclovent®**、**Qvar®**和**Vanceril®**)、曲安奈德(triamcinolone acetonide) (**Azmacort®**)、莫米松(mometasone) (**Asthmanex®**)、布地奈德(budesonide) (**Pulmocort®**)和氟尼缩松(flunisolide) (**Aerobid®**), **Afviar®**, **Symbicort®**, **Dulera®**,色甘酸钠(cromolyn sodium) (**Intal®**),甲基黄嘌呤例如茶碱(**Theo-Dur®**、**Theolair®**、**Slo-bid®**、**Uniphyl®**、**Theo-24®**)和氨茶碱,IgE抗体例如奥马珠单抗(omalizumab) (**Xolair®**),核苷逆转录酶抑制剂例如齐多夫定(zidovudine) (**Retrovir®**)、阿巴卡韦(abacavir) (**Ziagen®**)、阿巴卡韦/拉米夫定(lamivudine) (**Epzicom®**)、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定(**Trizivir®**)、地达诺新(**Videx®**)、恩曲他滨(emtricitabine) (**Emtriva®**)、拉米夫定(**Epivir®**)、拉米夫定/齐多夫定

(**Combivir®**)、司他夫定(stavudine)(**Zerit®**)和扎西他滨(zalcitabine)(**Hivid®**),非核苷逆转录酶抑制剂例如地拉韦定(delavirdine)(**Rescriptor®**)、依法韦仑(efavirenz)(**Sustiva®**)、奈韦拉平(nevairapine)(**Viramune®**)和依曲韦林(etravirine)(**Intelence®**),核苷酸逆转录酶抑制剂例如替诺福韦(tenofovir)(**Viread®**),蛋白酶抑制剂例如安普那韦(amprenavir)(**Agenerase®**)、阿扎那韦(atazanavir)(**Reyataz®**)、地瑞那韦(darunavir)(**Prezista®**)、福沙那韦(fosamprenavir)(**Lexiva®**)、茚地那韦(indinavir)(**Crixivan®**)、洛匹那韦(lopinavir)和利托那韦(ritonavir)(**Kaletra®**)、奈非那韦(nelfinavir)(**Viracept®**)、利托那韦(**Norvir®**)、沙奎那韦(saquinavir)(**Fortovase®**或**Invirase®**)和替拉那韦(tipranavir)(**Aptivus®**),进入抑制剂例如恩夫韦肽(enfuvirtide)(**Fuzeon®**)和马拉韦罗(maraviroc)(**Selzentry®**),整合酶抑制剂例如雷特格韦(raltegravir)(**Isentress®**)、多柔比星(doxorubicin)(**Hydrodaunorubicin®**)、长春新碱(**Oncovin®**)、硼替佐米(bortezomib)(**Velcade®**)和地塞米松(dexamethasone)(**Decadron®**)与来那度胺(lenalidomide)(**Revlimid®**)的组合,或其任意组合。

[0693] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗痛风的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂:非甾体抗炎药(NSAID)例如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(**Lodine®**)和塞来昔布,秋水仙碱(**Colcrys®**),皮质类固醇例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松等,丙磺舒,别嘌呤醇和非布索坦(**Uloric®**)。

[0694] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗类风湿关节炎的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂:非甾体抗炎药(NSAID)例如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(**Lodine®**)和塞来昔布,皮质类固醇例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松等,柳氮磺胺吡啶(**Azulfidine®**),抗疟疾药例如羟氯喹(**Plaquenil®**)和氯喹(**Aralen®**),甲氨蝶呤(**Rheumatrex®**),金盐例如硫代葡萄糖金(**Solganal®**)、硫代苹果酸金(**Myochrysine®**)和金诺芬(**Ridaura®**),D-青霉胺(**Depen®**或**Cuprimine®**),硫唑嘌呤(**Imuran®**),环磷酰胺(**Cytosan®**),苯丁酸氮芥(**Leukeran®**),环孢素(**Sandimmune®**),来氟米特(**Arava®**)和“抗TNF”剂例如依那西普(**Enbrel®**)、英利昔单抗(**Remicade®**)、戈利

木单抗 (Simponi®)、赛妥珠单抗 (Cimzia®) 和阿达木单抗 (Humira®), “抗IL-1”剂例如阿那白滞素 (Kineret®) 和利纳西普 (Arcalyst®), 抗体例如利妥昔单抗 (Rituxan®), “抗T细胞”剂例如阿巴西普 (Orencia®) 和“抗IL-6”剂例如塔西单抗 (Actemra®)。

[0695] 在一些实施方案中, 本发明提供了治疗骨关节炎的方法, 其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂: 乙酰氨基酚, 非甾体抗炎药物 (NSAID) 例如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸 (Lodine®) 和塞来昔布, 双氯芬酸, 可的松, 透明质酸 (Synvisc®或 Hyalgan®) 和单克隆抗体例如他那珠单抗。

[0696] 在一些实施方案中, 本发明提供了治疗狼疮的方法, 其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂: 对乙酰氨基酚, 非甾体抗炎药物 (NSAID) 例如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸 (Lodine®) 和塞来昔布, 皮质类固醇例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松等, 抗疟疾药例如羟氯喹 (Plaquenil®) 和氯喹 (Aralen®), 环磷酰胺 (Cytosan®), 甲氨蝶呤 (Rheumatrex®), 硫唑嘌呤 (Imuran®) 和抗凝剂例如肝素 (Calcinparine®或 Liqueamin®) 和华法林 (Coumadin®)。

[0697] 在一些实施方案中, 本发明提供了治疗炎性肠病的方法, 其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂: 美沙拉嗪 (mesalamine) (Asacol®), 柳氮磺胺吡啶 (Azulfidine®), 止泻药例如地芬诺酯 (Lomotil®) 和洛哌丁胺 (Imodium®), 胆汁酸结合剂例如消胆胺、阿洛司琼 (Lotronex®)、鲁比前列酮 (Amitiza®), 轻泻药例如镁乳、聚乙二醇 (MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®和 Senokot® 以及抗胆碱药或解痉剂例如双环胺 (Bentyl®), 抗TNF治疗, 类固醇和抗生素例如纳诺米星 (Flagyl) 或环丙沙星。

[0698] 在一些实施方案中, 本发明提供了治疗哮喘的方法, 其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂: Singulair®, β -2激动剂例如舒喘灵 (Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋舒喘灵 (Xopenex®)、奥西那林 (Alupent®)、醋酸吡布特罗 (Maxair®)、硫酸特布他林 (Brethaire®)、昔萘酸沙美特罗 (Serevent®) 和福莫特罗 (Foradil®), 抗胆碱剂例如异丙托溴铵 (Atrovent®) 和噻托溴铵 (Spiriva®), 吸入型皮质类固醇例如泼尼松、泼尼松龙、倍氯米松二丙酸酯 (Beclovent®、Qvar®和 Vanceril®)、曲安奈德 (Azmecort®)、莫米松 (Asthmanex®)、布地奈德 (Pulmocort®)、氟尼缩松

(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®和Dulera®,色甘酸钠(Intal®),甲基黄嘌呤例如茶碱(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和氨茶碱,以及IgE抗体例如奥马珠单抗(Xolair®)。

[0699] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗COPD的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂: β -2激动剂例如舒喘灵(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋舒喘灵(Xopenex®)、奥西那林(Alupent®)、醋酸吡布特罗(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、昔萘酸沙美特罗(Serevent®)和福莫特罗(Foradil®),抗胆碱剂例如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托溴铵(Spiriva®),甲基黄嘌呤例如茶碱

(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和氨茶碱,吸入型皮质类固醇例如泼尼松、泼尼松龙、倍氯米松二丙酸酯

(Beclovent®、Qvar®和 Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松

(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼缩松

(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®和Dulera®,

[0700] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗HIV的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂:核苷逆转录酶抑制剂例如齐多夫定(Retrovir®)、阿巴卡韦(Ziagen®)、阿巴卡韦/拉米夫定(Epizicom®)、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定(Trizivir®)、地达诺新(Videx®)、恩曲他滨(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齐多夫定(Combivir®)、司他夫定(Zerit®)和扎西他滨(Hivid®),非核苷逆转录酶抑制剂例如地拉韦定(Rescriptor®)、依法韦仑(Sustiva®)、奈韦拉平(Viramune®)和依曲韦林(Intelence®),核苷酸逆转录酶抑制剂例如替诺福韦(Viread®),蛋白酶抑制剂例如安普那韦(Agenerase®)、阿扎那韦(Reyataz®)、地瑞那韦(Prezista®)、福沙那韦(Lexiva®)、茚地那韦(Crixivan®)、洛匹那韦与利托那韦(Kaletra®)、奈非那韦(Viracept®)、利托那韦(Norvir®)、沙奎那韦(Fortovase®或Invirase®)和替拉那韦(Aptivus®),进入抑制剂例如恩夫韦肽(Fuzeon®)和马拉韦罗(Selzentry®),整合酶抑制剂例如雷特格韦(Isentress®),及其组合。

[0701] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗恶性血液病的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂:利妥昔单抗

(Rituxan®)、环磷酰胺(Cytosan®)、多柔比星(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、泼尼松、hedgehog信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/泛-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂,及其组合。

[0702] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗实体瘤的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂:利妥昔单抗(Rituxan®)、环磷酰胺(Cytosan®)、多柔比星(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、泼尼松、hedgehog信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/泛-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂,及其组合。

[0703] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗恶性血液病的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和Hedgehog(Hh)信号传导途径抑制剂。在一些实施方案中,恶性血液病是DLBCL(Ramirez et al“Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma” Leuk.Res.(2012),在线发表于7月17日并且通过引用整体并入本文)。

[0704] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂:利妥昔单抗(Rituxan®)、环磷酰胺(Cytosan®)、多柔比星(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、泼尼松、hedgehog信号传导抑制剂,及其组合。

[0705] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂:硼替佐米(Velcade®)和地塞米松(Decadron®)、hedgehog信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/泛-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂与来那度胺(Revlimid®)的组合。

[0706] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗瓦氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂:苯丁酸氮芥(Leukeran®)、环磷酰胺(Cytosan®、Neosar®)、氟达拉滨(fludarabine)(Fludara®)、克拉屈滨(cladribine)(Leustatin®)、利妥昔单抗(Rituxan®)、hedgehog信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/泛-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂和SYK抑制剂。

[0707] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗阿尔茨海默病的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂:多奈哌齐(Aricept®)、利凡斯的明(rivastigmine)(Exelon®)、加兰他敏(Razadyne®)、他克林(Cognex®)和美金刚(Namenda®)。

[0708] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗器官移植排斥或移植物抗宿主病的方

法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和一种或更多种选自以下的另外治疗剂:类固醇、环孢素、FK506、雷帕霉素、hedgehog信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/泛-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂和SYK抑制剂。

[0709] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗疾病或减轻疾病的严重程度的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和BTK抑制剂,其中所述疾病选自炎症性肠病、关节炎、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、血管炎、特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)、类风湿关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病(Still's disease)、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、Ord甲状腺炎、格雷夫斯病(Graves' disease)、自身免疫性甲状腺炎、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、多发性硬化、系统性硬化、莱姆神经螺旋体病(Lyme neuroborreliosis)、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、艾迪生病(Addison's disease)、眼阵挛-肌阵挛综合症(opsoclonus-myoclonus syndrome)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylosis)、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性胃炎、恶性贫血、乳糜泻(celiac disease)、肺出血肾炎综合征(Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征(Reiter's syndrome)、大动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎(temporal arteritis)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(warm autoimmune hemolytic anemia)、韦氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、银屑病、普秃(alopecia universalis)、白塞病(Behcet's disease)、慢性疲劳、自主神经异常(dysautonomia)、膜性肾小球性肾病(membranous glomerulonephropathy)、子宫内膜异位(endometriosis)、间质性膀胱炎、寻常型天疱疮、大疱性类天疱疮、神经性肌强直、硬皮病、外阴痛(vulvodynia)、过度增生性疾病(hyperproliferative disease)、移植器官或组织排斥、获得性免疫缺陷综合征(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS, 也称为HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应(例如,针对植物花粉、乳胶、药物、食品、昆虫毒素、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂花萼的变态反应)、I型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎和特应性皮炎、哮喘、阑尾炎、特应性皮炎、哮喘、变态反应、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植物排斥、结肠炎、结肠炎、克罗恩病(Crohn's disease)、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎(fibrositis)、胃炎、肠胃炎、过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化脓性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、免疫球蛋白A肾病、间质性肺病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎(osteitis)、耳炎(otitis)、胰腺炎、腮腺炎、心包炎(pericarditis)、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎(pneumonitis, pneumonia)、多肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁挑体炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎(vulvitis), B细胞增生性疾病例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/瓦氏巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤(也称为浆细胞骨髓瘤)、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤(extranodal marginal zone B cell lymphoma)、结边缘区B细胞淋巴瘤(nodal marginal

zone B cell lymphoma)、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、或淋巴瘤样肉芽肿病、乳腺癌、前列腺癌、或肥大细胞癌(例如,肥大细胞瘤、肥大细胞白血病、肥大细胞肉瘤、系统性肥大细胞增多症)、骨癌、结直肠癌、胰腺癌、骨和关节疾病,包括但不限于类风湿关节炎、血清阴性脊柱关节病(包括强直性脊柱炎、银屑病关节炎和莱特尔病)、白塞病、舍格伦综合征、系统性硬化、骨质疏松症、骨癌、骨转移,血栓栓塞性疾病(例如,心肌梗死、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉分流术后再闭塞、主动脉冠状动脉分流术后再狭窄、卒中、暂时性缺血、周围动脉闭塞性疾病、肺栓塞、深静脉血栓形成)、盆腔炎(inflammatory pelvic disease)、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮炎、牙龈炎、阑尾炎、胰腺炎、胆囊炎(cholecystitis)、无丙种球蛋白血症、银屑病、变态反应、克罗恩病、肠易激综合症、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征、组织移植物排斥、移植器官的超急性排斥、哮喘、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、自身免疫性多腺疾病(也称为自身免疫性多腺综合征)、自身免疫性脱发、恶性贫血、肾小球肾炎、皮肌炎、多发性硬化、硬皮病、血管炎、自身免疫性溶血和血小板减少状态、肺出血肾炎综合征、动脉粥样硬化、艾迪生病、帕金森病、阿尔茨海默病、糖尿病、脓毒症休克、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎、银屑病关节炎、幼年型关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、瓦氏巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本甲状腺炎、特应性皮炎、退行性关节病、白癜风、自身免疫性垂体功能减退、吉兰-巴雷综合征、白塞病、硬皮病、蕈样肉芽肿病、急性炎症反应(例如急性呼吸窘迫综合征和缺血/再灌注损伤)和格雷夫斯病。

[0710] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗疾病或减轻疾病的严重程度的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和PI3K抑制剂,其中所述疾病选自癌症、神经退行性疾病、血管生成性疾病、病毒性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病、激素相关疾病、与器官移植相关的疾病、免疫缺陷疾病、破坏性骨疾病、增生性疾病、感染性疾病、与细胞死亡相关的疾病、凝血酶诱导的血小板聚集、慢性髓细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、肝病、涉及T细胞活化的病理性免疫病症、心血管疾病和CNS疾病。

[0711] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗疾病或减轻疾病的严重程度的方法,其包括向有此需要的患者施用式I、II或III化合物和PI3K抑制剂,其中所述疾病选自:脑、肾(例如肾细胞癌(RCC))、肝、肾上腺、膀胱、乳腺、胃、胃肿瘤、卵巢、结肠、直肠、前列腺、胰腺、肺、阴道、子宫内膜、宫颈、睾丸、泌尿生殖道、食管、喉、皮肤、骨骼或甲状腺的良性或恶性肿瘤、癌或实体瘤;肉瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤或胃肠癌,尤其是结肠癌或结直肠癌或颈和头的肿瘤,表皮过度增生、银屑病、前列腺增生、瘤形成、上皮性瘤形成(neoplasia of epithelial character)、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤(包括例如非霍奇金淋巴瘤(NHL)和霍奇金淋巴瘤(也称为霍奇金或霍奇金病))、乳癌、滤泡癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤或白血病,包括Cowden综合征(Cowden syndrome)、Lhermitte-Duclos病和Bannayan-Zonana综合征在内的疾病,或其中PI3K/PKB途径异常激活的疾病,任何类型或起源的哮喘,包括内源性(非变应性)哮喘和外源性(变应性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、严重哮喘、支气管哮喘、运动性哮喘、职业性

哮喘和细菌感染后诱发的哮喘,急性肺损伤(acute lung injury,ALI)、成人/急性呼吸窘迫综合征(ARDS),慢性阻塞性肺、气道或肺部疾病(COPD、COAD或COLD),包括与之相关的慢性支气管炎或呼吸困难,肺气肿,以及其他药物治疗(尤其是其他吸入型药物治疗)导致的气道高反应性加重,任何类型或起源的支气管炎,包括但不限于急性、花生仁吸入性、卡他性、格鲁布性(croupus)、慢性或结核性支气管炎,任何类型或起源的尘肺病(一种炎性,通常为职业性的肺部疾病,常伴有慢性或急性气道阻塞,由反复吸入粉尘引起),包括例如铝尘肺(aluminosis)、煤肺病(anthracosis)、石棉肺(asbestosis)、石末肺(chalicosis)、驼鸟毛尘肺(ptilosis)、铁尘肺(siderosis)、硅尘肺(silicosis)、烟尘病(tabacosis)和棉尘肺(byssinosis),Loffler综合征,嗜酸性、肺炎、寄生物性(尤其是后生动物)感染(包括热带嗜酸粒细胞增多症)、支气管肺曲菌病、结节性多动脉炎(包括Churg-Strauss综合征)、嗜酸细胞肉芽肿以及由药物反应引起的影响气道的嗜酸细胞相关疾病、银屑病、接触性皮炎、特应性皮炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、变应性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮(pemphigus)、获得性大疱性表皮松解症、结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎,影响鼻的疾病(包括变应性鼻炎),以及其中涉及自身免疫反应或具有自身免疫成分或病因的炎性疾病,包括自身免疫性血液病(例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞性贫血和特发性血小板减少症),系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性软骨炎、硬皮瘤(sclerodoma)、韦格纳肉芽肿病、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、Steven-Johnson综合征、特发性口炎性腹泻(idiopathic sprue)、自身免疫性炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病)、内分泌眼病、格雷夫斯病、结节病、肺泡炎、慢性超敏性肺炎、多发性硬化、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎(前和后)、干燥性角膜结膜炎和春季角膜结膜炎、间质性肺纤维化、银屑病关节炎和肾小球肾炎(有或没有肾病综合征,例如包括特发性肾病综合征或微小病变肾病(minimal change nephropathy)、再狭窄、心脏肥大、动脉粥样硬化、心肌梗死、缺血性卒中和充血性心力衰竭、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病和脑缺血,以及由创伤性损伤、谷氨酸神经毒性和缺氧引起的神经退行性疾病。

[0712] 可以使用有效治疗癌症或增生性疾病或减轻其严重程度的任何施用量和任何施用途来施用根据本发明方法的化合物和组合物。所需的确切量将因对象而异,这取决于对象的物种、年龄和一般状况,感染的严重程度、特定药剂、其施用方式等。为了易于施用和剂量均匀,本发明的化合物优选配制成剂量单位形式。本文中使用的表述“剂量单位形式”是指适合于待治疗患者的药剂的物理上离散的单位。但是,应理解,本发明化合物和组合物的总日使用量将由主治医师在合理医学判断的范围内决定。任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的疾病和疾病的严重程度;所用特定化合物的活性;使用的具体组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;所用特定化合物的施用时间、施用途和排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的特定化合物组合或同时使用的药物,以及医学领域公知的类似因素。本文中使用的术语“患者”是指动物,优选哺乳动物,且最优选人。

[0713] 本发明的可药用组合物可以经口、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、表面(如通过散剂、软膏剂或滴剂)、口含、作为经口或经鼻喷雾剂等施用于人和其他动物,这取决于所治疗感染的严重程度。在某些实施方案中,本发明的化合物可以以每天约0.01mg/kg

至约50mg/kg,优选约1mg/kg至约25mg/kg对象体重的剂量水平经口或肠胃外施用,一天一次或更多次,以获得期望的治疗效果。

[0714] 用于经口施用的液体剂型包括但不限于可药用乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂例如如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄基醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇,以及脱水山梨醇的脂肪酸酯,及其混合物。除惰性稀释剂外,经口组合物还可包含例如以下的辅料:湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0715] 可以根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂来配制可注射制剂,例如无菌的可注射水性或油性混悬剂。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂、混悬剂或乳剂,例如如在1,3-丁二醇中的溶液剂。可以使用的可接受的载体和溶剂中有水、林格溶液(U.S.P.)和等张氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发油通常用作溶剂或助悬介质。为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,在注射剂的制备中使用脂肪酸例如油酸。

[0716] 可注射制剂可被灭菌,例如,通过经由细菌保留过滤器进行过滤,或通过并入无菌固体组合物形式的灭菌剂,其可在使用前溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0717] 为了延长本发明化合物的作用,通常希望减慢从皮下或肌肉注射剂的化合物吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体混悬剂来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶出速率,而溶出速率又可取决于晶体尺寸和结晶形式。或者,通过将化合物溶解或混悬在油载体中来实现肠胃外施用化合物形式的延迟吸收。通过在生物可降解的聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物的微囊基质来制备可注射的储库形式。根据化合物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质,可以控制化合物释放的速率。其他生物可降解聚合物的一些实例包括聚(原酸酯)和聚(酐)。还可以通过将化合物包封在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储库可注射制剂。

[0718] 用于经直肠或经阴道施用的组合物优选是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体混合而制备,所述赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,其在环境温度下为固体但在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。

[0719] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,活性化合物与以下混合:至少一种惰性可药用赋形剂或载体,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b)黏合剂,例如如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)润湿剂,例如甘油;d)崩解剂,例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶液阻滞剂,例如石蜡;f)吸收促进剂,例如季铵化合物;g)润湿剂,例如如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸附剂,例如高岭土和膨润土;以及i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,及其混合物。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,剂型还可包含缓冲剂。

[0720] 使用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等,也可以将类似类型的固体

组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备成具有包衣或壳,例如肠溶衣和药物配制领域公知的其他包衣。其可以任选地包含乳浊剂,并且也可以具有仅或优先在肠道的某些部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的一些实例包括聚合物物质和蜡。使用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等,也可以将类似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0721] 活性化合物也可以是具有一种或更多种如上所述的赋形剂的微囊化形式。片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备成具有包衣或壳,例如肠溶衣、控释包衣和药物配制领域公知的其他包衣。在这样的固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。在常规实践中,这样的剂型还可包含除惰性稀释剂以外的另外物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,剂型还可包含缓冲剂。其可以任选地包含乳浊剂,并且也可以具有仅或优先在肠道的某些部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的一些实例包括聚合物物质和蜡。

[0722] 用于本发明化合物的表面或经皮施用的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性成分在无菌条件下与可药用载体和任何需要的防腐剂或缓冲剂(可根据需求)混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也被认为在本发明的范围内。另外,本发明考虑了经皮贴剂的使用,其具有提供化合物向身体的受控递送的额外优点。这样的剂型可以通过将化合物溶解或分散在合适的介质中来制备。吸收促进剂也可用于提高化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0723] 根据一个实施方案,本发明涉及抑制生物样品中蛋白激酶活性的方法,其包括使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0724] 本文中使用的术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物;获自哺乳动物的活检材料或其提取物;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其他体液,或其提取物。

[0725] 根据待治疗的特定病症或疾病,通常施用来治疗该病症的另外治疗剂也可以存在于本发明的组合物中。如本文中所用,通常施用来治疗特定疾病或病症的另外治疗剂被称为“适合于所治疗的疾病或病症”。

[0726] 尤其地,本公开内容的化合物和/或组合物可用于组合治疗,即,本公开内容的化合物和/或组合物可以在一种或更多种其他治疗剂或医学程序的同时、之前或之后施用,尤其是对于多种癌症的治疗而言。在一些实施方案中,本发明的化合物也可以有利地与其他抗增殖化合物组合使用。在组合方案中采用的治疗(治疗剂或程序)的特定组合将考虑期望的其他治疗剂和/或程序的相容性以及要实现的期望治疗效果。还应当理解,所采用的治疗可对于相同的疾病实现期望的效果(例如,所提供的化合物可以与另一种抗癌剂同时施用),或者其可以实现不同的效果(例如,控制任何不良作用)。在一些实施方案中,治疗剂是化学治疗剂或抗增殖化合物。示例性化学治疗剂包括但不限于烷基化剂、亚硝基脲剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、植物来源生物碱类、拓扑异构酶抑制剂、激素治疗药物、激素拮抗剂、芳香酶抑制剂、P-糖蛋白抑制剂、铂络合物衍生物、其他免疫治疗药物,以及其他抗癌剂。此

外,所提供的技术可以与作为癌症治疗辅助的白细胞减少(中性粒细胞)药物、血小板减少症药物、止吐药和癌症止痛药一起使用用于患者的QOL恢复,或者与它们制备成混合物。在一些实施方案中,治疗剂是抗体。在一些实施方案中,治疗剂是免疫调节剂。在一些实施方案中,免疫调节剂靶向免疫细胞上的细胞表面信号传导分子。在一些实施方案中,免疫调节剂靶向免疫细胞上的细胞表面信号传导分子,其中所述药剂是阻断共抑制途径的拮抗剂。在一些实施方案中,免疫调节剂是检查点阻断剂。在一些实施方案中,免疫调节剂是靶向由免疫细胞表达的细胞表面信号传导蛋白的抗体。在一些实施方案中,免疫调节剂是靶向选自PD-1、PD-L1、CTLA4、TIGIT、BTLA、TIM-3、LAG3、B7-H3和B7-H4的蛋白质的抗体。在一些实施方案中,免疫调节剂是PD-1抗体(例如,纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、皮地珠单抗(pidilizumab)、BMS 936559、MPDL3280A等)。在一些实施方案中,免疫调节剂是PD-L1抗体。在一些实施方案中,免疫调节剂是CTLA4抗体(例如,伊匹单抗(ipilimumab))。在一些实施方案中,免疫调节剂是TIGIT抗体。在一些实施方案中,免疫调节剂是BTLA抗体。在一些实施方案中,免疫调节剂是Tim-3抗体。在一些实施方案中,免疫调节剂是LAG3抗体。在一些实施方案中,免疫调节剂是B7-H3抗体。在一些实施方案中,免疫调节剂是B7-H4抗体。在一些实施方案中,免疫调节剂靶向免疫细胞上的细胞表面信号传导分子,其中所述药剂是参与共刺激途径的激动剂。在一些实施方案中,这样的免疫调节剂是或包含靶向共刺激受体的抗体。在一些实施方案中,抗体激活T细胞共刺激受体。在一些实施方案中,抗体靶向肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族的成员。在一些实施方案中,抗体靶向选自CD137(4-1BB)、CD357(GITR、TNFRS18、AITR)、CD134(OX40)和CD 40(TNFRSF5)的蛋白质。在一些实施方案中,抗体是抗CD137抗体(例如,优瑞路单抗(urelumab))。在一些实施方案中,抗体是抗CD357抗体。在一些实施方案中,抗体是抗CD40抗体。在一些实施方案中,抗体是抗CD134抗体。另外的示例性T细胞共刺激和共抑制受体在以下中描述:Chen L, Flies DB., Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nat. Rev. Immunol. 2013, 13 (4), 227-42, 以及 Yao S, et al., Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. Nat. Rev. Drug Discov. 2013, 12 (2), 136-40。在一些实施方案中,治疗剂是激活这样的刺激受体或阻断这样的抑制受体的抗体。

[0727] 在一些实施方案中,一种或更多种其他治疗剂是或包含肿瘤特异性免疫细胞。在一些实施方案中,一种或更多种其他治疗剂是或包含肿瘤特异性T细胞。在一些实施方案中,一种或更多种其他治疗剂是或包含肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)。在一些实施方案中,一种或更多种其他治疗剂是或包含异位表达已知抗肿瘤T细胞受体(T cell receptor, TCR)的T细胞。在一些实施方案中,一种或更多种其他治疗剂是或包含嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR) T细胞。在一些实施方案中,所提供的组合物包含免疫增强物质。可与所提供的化合物、组合物和/或方法组合使用的示例性免疫增强物质包括但不限于多种细胞因子和肿瘤抗原。刺激免疫反应的细胞因子包括,例如,GM-CSF、M-CSF、G-CSF、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、IL-1、IL-2、IL-3和IL-12等。阻断抑制性受体和/或激活刺激性受体的抗体是本领域中广泛已知的并且在本文中进行了描述,例如但不限于B7配体衍生物、抗CD3抗体、抗CD28抗体和抗CTLA-4抗体,其也可以改善免疫反应。在一些实施方案中,治疗剂是用于免疫调节的小分子。在一些实施方案

中,治疗剂是介导抗肿瘤免疫活性的小分子。在一些实施方案中,治疗剂是靶向直接参与免疫调节的酶的小分子。在一些实施方案中,治疗剂是吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂。在一些实施方案中,治疗剂是IDO1抑制剂,例如F001287、吡啶莫德(indoximod)、NLG-919和INCB024360。在一些实施方案中,治疗剂是色氨酸-2,3-双加氧酶(TDO)抑制剂。在一些实施方案中,治疗剂是IDO/TDO双重抑制剂。在一些实施方案中,治疗剂是IDO选择性抑制剂。在一些实施方案中,在一些其他实施方案中,治疗剂是TDO选择性抑制剂。在一些实施方案中,所提供的组合物包含IDO抑制剂和第一构建体。在一些实施方案中,所提供的组合物包含IDO抑制剂、第一构建体和第二构建体。已经认识到,可通过施用IDO抑制剂显著增强针对第一构建体和/或第二构建体的免疫应答。

[0728] 在一些实施方案中,可以与本申请的化合物、组合物和方法组合使用的医学程序包括但不限于手术、放射治疗(□-辐射、中子束放射治疗、电子束放射治疗、质子治疗、近距离放射治疗和全身放射性同位素等)、内分泌治疗、生物反应调节剂(干扰素、白介素和肿瘤坏死因子(TNF)等)、热疗、冷疗和过继性T细胞转移(例如,TIL治疗、转基因TCR、CAR T细胞治疗、NK细胞治疗等)。在一些实施方案中,医学程序是手术。在一些实施方案中,医学程序是放射治疗。

[0729] 抗增殖化合物包括但不限于芳香酶抑制剂;抗雌激素;拓扑异构酶I抑制剂;拓扑异构酶II抑制剂;微管活性化合物;烷基化化合物;组蛋白脱乙酰酶抑制剂;诱导细胞分化过程的化合物;环氧合酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗肿瘤抗代谢物;铂化合物;靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物以及其他抗血管生成化合物;靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;戈那瑞林激动剂;抗雄激素;甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;双膦酸盐;生物反应调节剂;抗增殖抗体;乙酰肝素酶抑制剂;Ras致癌异形体的抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗恶性血液病的化合物;靶向、降低或抑制F1t-3活性的化合物;Hsp90抑制剂,例如17-AAG(17-烯丙基氨基格尔德霉素,NSC330507)、17-DMAG(17-二甲基氨基乙基氨基-17-去甲氧基-格尔德霉素,NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010,其来自Conforma Therapeutics;替莫唑胺(Temodal[®]);驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂,例如来自GlaxoSmithKline的SB715992或SB743921,或来自CombinatoRx的喷他脒/氯丙嗪;MEK抑制剂,例如来自Array BioPharma的ARRY142886、来自AstraZeneca的AZD6244、来自Pfizer的PD181461和亚叶酸。本文中使用的术语“芳香酶抑制剂”涉及抑制雌激素产生例如底物雄烯二酮和睾酮分别转化为雌酮和雌二醇的化合物。该术语包括但不限于类固醇,尤其是阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)和福美司坦(formestane),并且特别是非类固醇,尤其是氨鲁米特(aminoglutethimide)、罗利米特(rogletimide)、吡鲁米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾内酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏氯唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole)。依西美坦以商品名Aromasin[™]销售。福美司坦以商品名Lentaron[™]销售。法屈唑以商品名Afema[™]销售。阿那曲唑以商品名Arimidex[™]销售。来曲唑以商品名Femara[™]或Femar[™]销售。氨鲁米特以商品名Orimeten[™]销售。包含作为芳香酶抑制剂的化学治疗剂的本发明组合特别可用于治疗激素受体阳性肿瘤,例如乳腺肿瘤。

[0730] 本文中使用的术语“抗雌激素”涉及在雌激素受体水平上拮抗雌激素作用的化合

物。该术语包括但不限于他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)和盐酸雷洛昔芬。他莫昔芬以商品名NolvadexTM销售。盐酸雷洛昔芬以商品名EvistaTM销售。氟维司群可以以商品名FaslodexTM施用。包含为抗雌激素的化学治疗剂的本发明组合特别可用于治疗雌激素受体阳性肿瘤,例如乳腺肿瘤。

[0731] 本文中使用的术语“抗雄激素”涉及能够抑制雄性激素的生物学作用的任何物质,并且包括但不限于比卡鲁胺(bicalutamide)(CasodexTM)。本文中使用的术语“戈那瑞林激动剂”包括但不限于阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)和醋酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以以商品名ZoladexTM施用。

[0732] 本文中使用的术语“拓扑异构酶I抑制剂”包括但不限于拓扑替康(topotecan)、吉美替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱缀合物PNU-166148。伊立替康可例如以其市售(例如以商标CampptosarTM市售)时的形式施用。拓扑替康以商品名HycamtinTM销售。

[0733] 本文中使用的术语“拓扑异构酶II抑制剂”包括但不限于蒽环类,例如多柔比星(包括脂质体制剂,例如CaelyxTM)、柔红比星、表柔比星、伊达比星和奈莫柔比星(nemorubicin),蒽醌类米托蒽醌和洛索蒽醌,以及鬼臼毒素类依托泊苷和替尼泊苷。依托泊苷以商品名EtopophosTM销售。替尼泊苷以商品名VM 26-Bristol销售。多柔比星以商品名AcriblastinTM或AdriamycinTM销售。表柔比星以商品名FarmorubicinTM销售。伊达比星以商品名ZavedosTM销售。米托蒽醌以商品名Novantron销售。

[0734] 术语“微管活性剂”涉及微管稳定剂、微管去稳定化合物和微管蛋白聚合抑制剂,包括但不限于紫杉烷类,例如紫杉醇和多西他赛;长春花生物碱,例如长春碱或硫酸长春碱、长春新碱或硫酸长春新碱、和长春瑞滨;圆皮海绵内酯(discodermolide);秋水仙碱和埃博霉素及其衍生物。紫杉醇以商品名TaxolTM销售。多西他赛以商品名TaxotereTM销售。硫酸长春碱以商品名Vinblastin R.PTM销售。硫酸长春新碱以商品名FarmistinTM销售。

[0735] 本文中使用的术语“烷基化剂”包括但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑或亚硝基脒(BCNU或Gliadel)。环磷酰胺以商品名CyclostinTM销售。异环磷酰胺以商品名HoloxanTM销售。

[0736] 术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”或“HDAC抑制剂”涉及抑制组蛋白脱乙酰酶并且具有抗增殖活性的化合物。这包括但不限于辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA)。

[0737] 术语“抗肿瘤抗代谢物”包括但不限于5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他滨、吉西他滨, DNA脱甲基化合物例如5-氮杂胞苷和地西他滨,甲氨蝶呤和依达曲塞,以及叶酸拮抗剂例如培美曲塞。卡培他滨以商品名XelodaTM销售。吉西他滨以商品名GemzarTM销售。

[0738] 本文中使用的术语“铂化合物”包括但不限于卡铂、顺铂(cis-platin、cisplatinum)和奥沙利铂。卡铂可以例如以其市售(例如以商标CarboplatTM市售)时的形式施用。奥沙利铂可以例如以其市售(例如以商标EloxatinTM市售)时的形式施用。

[0739] 本文中使用的术语“靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性、或蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;或其他抗血管生成化合物”包括但不限于蛋白质酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,例如a) 靶向、降低或抑制血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor-receptor, PDGFR)活性的化合物,例如靶向、降低或

抑制PDGFR活性的化合物,尤其是抑制PDGF受体的化合物,例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,例如伊马替尼、SU101、SU6668和GFB-111;b) 靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor-receptor,FGFR)活性的化合物;c) 靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体I(insulin-like growth factor receptor I,IGF-IR)活性的化合物,例如靶向、降低或抑制IGF-IR活性的化合物,尤其是抑制IGF-I受体的激酶活性的化合物,或靶向IGF-1受体胞外域或其生长因子的抗体;d) 靶向、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族活性的化合物或ephrin B4抑制剂;e) 靶向、降低或抑制Axl受体酪氨酸激酶家族活性的化合物;f) 靶向、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶活性的化合物;g) 靶向、降低或抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶活性的化合物,例如伊马替尼;h) 靶向、降低或抑制作为PDGFR家族一部分的C-kit受体酪氨酸激酶的活性的化合物,例如靶向、降低或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,尤其是抑制c-Kit受体的化合物,例如伊马替尼;i) 靶向、降低或抑制c-Ab1家族成员、其基因融合产物(例如BCR-Ab1激酶)和突变体的活性的化合物,例如靶向、降低或抑制c-Ab1家族成员及其基因融合产物的活性的化合物,例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,例如伊马替尼或尼洛替尼(AMN107);PD180970;AG957;NSC 680410;来自ParkeDavis的PD173955;或达沙替尼(BMS-354825);j) 靶向、降低或抑制以下的活性的化合物:蛋白激酶C(PKC)和丝氨酸/苏氨酸激酶Raf家族的成员,MEK、SRC、JAK/泛-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK和TEC家族的成员,和/或周期蛋白依赖性激酶家族(CDK)的成员,包括星形孢菌素衍生物,例如米哚妥林(midostaurin);其他化合物的一些实例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、藓苔抑制素1(Bryostatin 1)、哌立福辛(Perifosine);伊莫福辛(ilmofosine);R0 318220和R0 320432;G0 6976;lsis 3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物(isochinoline compound);FTI;PD184352或QAN697(P13K抑制剂)或AT7519(CDK抑制剂);k) 靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,例如靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物包括甲磺酸伊马替尼(GleevecTM)或tyrphostin,例如Tyrphostin A23/RG-50810;AG 99;Tyrphostin AG 213;Tyrphostin AG 1748;Tyrphostin AG 490;Tyrphostin B44;Tyrphostin B44(+)对映体;TyrphostinAG 555;AG 494;TyrphostinAG 556、AG957和adaphostin(4-[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基}-苯甲酸金刚烷基酯;NSC 680410,adaphostin);l) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶的表皮生长因子家族(EGFR₁、ErbB2、ErbB3、ErbB4,作为同二聚体或异二聚体)及其突变体的活性的化合物,例如靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族活性的化合物尤其是抑制EGF受体酪氨酸激酶家族成员(例如EGF受体、ErbB2、ErbB3和ErbB4)或与EGF或EGF相关配体结合的化合物、蛋白质或抗体、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180;曲妥珠单抗(HerceptinTM)、西妥昔单抗(ErbituxTM)、易瑞沙(Iressa)、特罗凯(Tarceva)、OSI-774、C1-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3,以及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物;m) 靶向、降低或抑制c-Met受体活性的化合物,例如靶向、降低或抑制c-Met活性的化合物,尤其是抑制c-Met受体的激酶活性的化合物,或靶向c-Met的细胞外结构域或与HGF结合的抗体;n) 靶向、降低或抑制一个或更多个JAK家族成员(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2和/或泛-JAK)的激酶活性的化合物,包括但不限于PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕克替尼(pacritinib)、莫洛替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)和鲁索替尼(ruxolitinib);o) 靶向、降低或抑制PI3激

酶(PI3K)的激酶活性的化合物,包括但不限于ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、达妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765和艾德昔布(idelalisib);以及;以及q)靶向、降低或抑制hedgehog蛋白(Hh)或平滑受体(SMO)途径的信号传导作用的化合物,包括但不限于环巴胺、维莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑、伊莫德吉(erismodegib)和IPI-926(萨瑞德吉(saridegib))。

[0740] 本文中使用的术语“PI3K抑制剂”包括但不限于对磷脂酰肌醇-3-激酶家族中的一种或更多种酶具有抑制活性的化合物,所述酶包括但不限于PI3K α 、PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、p110- α 、p110- β 、p110- γ 、p110- δ 、p85- α 、p85- β 、p55- γ 、p150、p101和p87。可用于本发明的PI3K抑制剂的实例包括但不限于ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布、PF-4691502、BYL-719、达妥昔布、XL-147、XL-765和艾德昔布。

[0741] 本文中使用的术语“BTK抑制剂”包括但不限于对布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase, BTK)具有抑制活性的化合物,包括但不限于AVL-292和依鲁替尼。

[0742] 本文中使用的术语“SYK抑制剂”包括但不限于对脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)具有抑制活性的化合物,包括但不限于PRT-062070、R-343、R-333、Excellair、PRT-062607和福他替尼(fostamatinib)。

[0743] BTK抑制性化合物的另一些实例以及可通过这样的化合物与本发明化合物组合治疗的病症可在W02008039218和W02011090760中找到,其全部内容通过引用并入本文。

[0744] SYK抑制性化合物的另一些实例以及可通过这样的化合物与本发明化合物组合治疗的病症可以在W02003063794、W02005007623和W02006078846中找到,其全部内容通过引用并入本文。

[0745] PI3K抑制性化合物的另一些实例以及可通过这样的化合物与本发明化合物组合治疗的病症可在W02004019973、W02004089925、W02007016176、US8138347、W02002088112、W02007084786、W02007129161、W02006122806、W02005113554和W02007044729中找到,其全部内容通过引用并入本文。

[0746] JAK抑制性化合物的另一些实例以及可通过这样的化合物与本发明化合物组合治疗的病症可以在W02009114512、W02008109943、W02007053452、W02000142246和W02007070514中找到,其全部内容通过引用并入本文。

[0747] 另一些抗血管生成化合物包括具有另一种活性机制,例如与蛋白质或脂质激酶抑制无关的活性机制的化合物,例如沙利度胺(ThalomidTM)和TNP-470。

[0748] 可用于与本发明化合物组合使用的蛋白酶体抑制剂的实例包括但不限于硼替佐米、双硫仑、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、盐孢菌酰胺A(salinosporamide A)、卡非佐米、ONX-0912、CEP-18770和MLN9708。

[0749] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物是例如磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25的抑制剂,例如冈田酸(okadaic acid)或其衍生物。

[0750] 诱导细胞分化过程的化合物包括但不限于视黄酸, α -、 γ -或 δ -生育酚,或 α -、 γ -或 δ -生育三烯酚。

[0751] 本文中使用的术语环氧合酶抑制剂包括但不限于Cox-2抑制剂、5-烷基取代的2-

芳基氨基苯基乙酸及衍生物,例如塞来昔布 (CelebrexTM)、罗非昔布 (VioxxTM)、依托昔布、伐地昔布或5-烷基-2-芳基氨基苯基乙酸(例如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸)、鲁美昔布。

[0752] 本文中使用的术语“双膦酸盐”包括但不限于依替膦酸(etridonic acid)、氯屈膦酸(clodronic acid)、替鲁膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿仑膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)和唑来膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸以商品名DidronelTM销售。氯屈膦酸以商品名BonefosTM销售。替鲁膦酸以商品名SkelidTM销售。帕米膦酸以商品名ArediaTM销售。阿仑膦酸以商品名FosamaxTM销售。伊班膦酸以商品名BondranatTM销售。利塞膦酸以商品名ActonelTM销售。唑来膦酸以商品名ZometaTM销售。术语“mTOR抑制剂”涉及抑制雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)并且具有抗增殖活性的化合物,例如西罗莫司(Rapamune®)、依维莫司(CerticanTM)、CCI-779和ABT578。

[0753] 本文中使用的术语“乙酰肝素酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。该术语包括但不限于PI-88。本文中使用的术语“生物反应调节剂”是指淋巴因子或干扰素。

[0754] 本文中使用的术语“Ras致癌异形体例如H-Ras、K-Ras或N-Ras的抑制剂”是指靶向、降低或抑制Ras致癌活性的化合物;例如,“法呢基转移酶抑制剂”,例如L-744832、DK8G557或R115777 (ZarnestraTM)。本文中使用的术语“端粒酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物尤其是抑制端粒酶受体的化合物,例如特罗他汀(telomestatin)。

[0755] 本文中使用的术语“甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨基肽酶活性的化合物。靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨基肽酶活性的化合物包括但不限于苯胍麦(bengamide)或其衍生物。

[0756] 本文中使用的术语“蛋白酶体抑制剂”是指靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物包括但不限于硼替佐米(VelcadeTM)和MLN 341。

[0757] 本文中使用的术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或(“MMP”抑制剂)包括但不限于胶原肽模拟物和非肽模拟物抑制剂、四环素衍生物例如异羟肟酸酯肽模拟物抑制剂巴马司他(batimastat)及其可经口生物利用类似物马立马司他(marimastat) (BB-2516)、普琳司他(prinomastat) (AG3340)、美他司他(metastat) (NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

[0758] 本文中使用的术语“用于治疗恶性血液病的化合物”包括但不限于FMS样酪氨酸激酶抑制剂,其为靶向、降低或抑制FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)的活性的化合物;干扰素、1-β-D-阿拉伯呋喃基胞嘧啶(ara-c)和必速凡(bisulfan);以及ALK抑制剂,其为靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物。

[0759] 靶向、降低或抑制FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)活性的化合物尤其是抑制Flt-3R受体激酶家族成员的化合物、蛋白质或抗体,例如PKC412、米哚妥林(midostaurin)、星形孢菌素衍生物、SU11248和MLN518。

[0760] 本文中使用的术语“HSP90抑制剂”包括但不限于靶向、降低或抑制HSP90的固有

ATP酶活性;通过泛素蛋白体途径降解、靶向、降低或抑制HSP90客户蛋白的化合物。靶向、降低或抑制HSP90的固有ATP酶活性的化合物尤其是抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体,例如17-烯丙氨基,17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)(格尔德霉素衍生物);其他格尔德霉素相关化合物;根赤壳菌素(radicalin)和HDAC抑制剂。

[0761] 本文中使用的术语“抗增殖抗体”包括但不限于曲妥珠单抗(HerceptinTM)、曲妥珠单抗-DM1、爱必妥(erbitux)、贝伐单抗(AvastinTM)、利妥昔单抗(Rituxan[®])、PR064553(抗CD40)和2C4抗体。抗体是指完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少两种完整抗体形成的多特异性抗体、和抗体片段,只要它们表现出期望的生物学活性即可。

[0762] 为了治疗急性髓性白血病(AML),本发明的化合物可以与标准白血病治疗组合使用,尤其是与用于AML治疗的治疗组合使用。特别地,本发明的化合物可以与例如法呢基转移酶抑制剂和/或其他可用于治疗AML的药物例如柔红比星、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂和PKC412组合施用。

[0763] 其他抗白血病化合物包括,例如,Ara-C,一种嘧啶类似物,其为脱氧胞苷的2'- α -羟基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。还包括次黄嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)和磷酸氟达拉滨的嘌呤类似物。靶向、降低或抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的活性的化合物(例如丁酸钠和辛二酰苯胺基异羟肟酸(SAHA)的抑制剂)抑制称为组蛋白脱乙酰酶的酶的活性。特定的HDAC抑制剂包括MS275、SAHA、FK228(以前为FR901228)、曲古抑菌素A和US 6,552,065中公开的化合物,包括但不限于N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐和N-羟基-3-[4-[(2-羟乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐,尤其是乳酸盐。本文中使用的生长抑素受体拮抗剂是指靶向、治疗或抑制生长抑素受体的化合物,例如奥曲肽和SOM230。肿瘤细胞破坏方法是指诸如电离辐射的方法。上文和下文中提及的术语“电离辐射”是指以电磁射线(例如X射线和伽马射线)或粒子(例如 α 和 β 粒子)形式出现的电离辐射。电离辐射在但不限于放射治疗中提供,并且在本领域中是已知的。参见Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol.1, pp.248-275(1993)。

[0764] 还包括EDG结合剂和核糖核苷酸还原酶抑制剂。本文中使用的术语“EDG结合剂”是指调节淋巴细胞再循环的一类免疫抑制剂,例如FTY720。术语“核糖核苷酸还原酶抑制剂”是指嘧啶或嘌呤核苷类似物,包括但不限于氟达拉滨和/或胞嘧啶阿糖胞苷(ara-C)、6-硫鸟嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈滨、6-巯基嘌呤(尤其是与针对ALL的ara-C组合)和/或喷司他丁。核糖核苷酸还原酶抑制剂尤其是羟基脲或2-羟基-1H-异吡啶-1,3-二酮衍生物。

[0765] 特别地,还包括VEGF的那些化合物、蛋白质或单克隆抗体,例如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其可药用盐、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪琥珀酸酯;AngiostatinTM;EndostatinTM;邻氨基苯甲酰胺;ZD4190;ZD6474;SU5416;SU6668;贝伐单抗;或抗VEGF抗体或抗VEGF受体抗体,例如rhumaAb和RHUFab,VEGF适配体例如Macugon;FLT-4抑制剂、FLT-3抑制剂、VEGFR-2IgG1抗体、Angiozyme(RPI 4610)和贝伐单抗(AvastinTM)。

[0766] 本文中所用的光动力治疗是指使用被称为光敏化合物的某些化学物质来治疗或预防癌症的治疗。光动力治疗的一些实例包括用诸如VisudyneTM和卟吩姆钠的化合物进行的治疗。

[0767] 本文中所用的血管抑制类固醇是指阻断或抑制血管生成的化合物,例如阿奈可他(anecortave)、曲安西龙(triamcinolone)、氢化可的松、11- α -表氢化可的松、11-脱氧皮质醇(cortexolone)、17 α -羟基孕酮、皮质酮、脱氧皮质酮、睾酮、雌酮和地塞米松。

[0768] 含有皮质类固醇的植入物是指化合物,例如氟轻松和地塞米松。

[0769] 其他化学治疗性化合物包括但不限于植物生物碱、激素化合物和拮抗剂;生物反应调节剂,优选淋巴因子或干扰素;反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物;shRNA或siRNA;或各种具有其他或未知作用机理的化合物。

[0770] 本发明的化合物还可用作共治疗性化合物用于与其他药物物质例如抗炎、支气管扩张或抗组胺药物物质组合使用,特别是用于治疗阻塞性或炎性气道疾病,例如上文提及的那些,例如作为这样的药物的治疗活性的增强剂或作为降低这样的药物所需剂量或潜在副作用的手段。本发明的化合物可以与其他药物物质在固定的药物组合中混合,或者其可以在其他药物物质之前、同时或之后分别施用。因此,本发明包括上述本发明化合物与抗炎、支气管扩张、抗组胺或镇咳药物物质的组合,所述本发明化合物和所述药物物质在同一或不同的药物组合中。

[0771] 合适的抗炎药包括类固醇,特别是糖皮质类固醇,例如布地奈德、倍氯米松二丙酸盐、丙酸氟替卡松、环索奈德(ciclesonide)或莫米松糠酸盐;非甾体糖皮质激素受体激动剂;LTB₄拮抗剂,例如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247;LTD₄拮抗剂,例如孟鲁司特(montelukast)和扎鲁司特(zafirlukast);PDE4抑制剂,例如西洛司特(cilomilast) (**Ariflo®** GlaxoSmithKline)、罗氟司特(Roflumilast) (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、阿罗茶碱(Arofylline) (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SeICID(TM) CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565 (Vemalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo);A₂a激动剂;A₂b拮抗剂;以及 β ₂肾上腺素受体激动剂,例如舒喘灵(沙丁胺醇(salbutamol))、奥西那林、特布他林、沙美特罗非诺特罗、丙卡特罗,并且尤其是福莫特罗,及其可药用盐。合适的支气管扩张药包括抗胆碱能或抗毒蕈碱化合物,特别是异丙托溴铵、氧托溴铵(oxitropium bromide)、噻托铵盐(tiotropium salt)和CHF 4226 (Chiesi)和格隆溴铵(glycopyrrolate)。

[0772] 合适的抗组胺药物物质包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀(clemastine fumarate)、异丙嗪(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)和非索非那定(fexofenadine)盐酸盐、阿伐斯汀(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮卓斯汀(azelastine)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑斯汀(mizolastine)和特非那定(terfenadine)。

[0773] 本发明化合物与抗炎药的另一些有用组合是与以下的那些:趋化因子受体例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9和CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5的拮抗剂,尤其是CCR-5拮抗剂,例如Schering-Plough拮抗剂SC-351125、SCH-55700和SCH-D,以及Takeda拮抗剂,例如N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化铵(TAK-770)。

[0774] 由代码号、通用名或商品名标识的活性化合物的结构可以取自标准简编“默克索

引(The Merck Index)”的实际版本,或数据库,例如Patents International(例如IMS世界出版物)。

[0775] 本发明的化合物也可以与已知的治疗方法(例如施用激素或放射)组合使用。在某些实施方案中,所提供的化合物用作放射增敏剂,尤其是用于治疗对放射治疗敏感性差的肿瘤。

[0776] 本发明的化合物可以单独施用或与一种或更多种其他治疗性化合物组合施用,可能的组合治疗采用固定组合的形式或者本发明化合物和一种或更多种其他治疗性化合物的施用彼此错开或彼此独立给予,或者固定组合和一种或更多种其他治疗性化合物的组合施用。本发明化合物除此之外或作为补充可与以下组合施用,尤其是用于肿瘤治疗:化学治疗、放射治疗、免疫治疗、光疗、手术干预、或这些的组合。如上所述,如辅助治疗在其他治疗策略的背景下,长期治疗也同样可行。其他可行的治疗是在肿瘤消退后维持患者状态的治疗,或甚至化学预防治疗,例如在处于风险之中的患者中。

[0777] 这些另外的药剂可以作为多剂量方案的一部分与包含本发明化合物的组合物分开施用。或者,这些药剂可以是单一剂型的一部分,与本发明化合物一起在单一组合物中混合。如果作为多剂量方案的一部分施用,则两种活性剂可以同时、依次或在彼此的一段时间内(通常在彼此的五小时之内)施用。

[0778] 本文中使用的术语“组合”、“组合的”和相关术语是指根据本发明的治疗剂的同时或顺序施用。例如,本发明的化合物可以与另一种治疗剂在分开的单位剂型中同时或依次施用或在单一单位剂型中一起施用。因此,本发明提供了包含本发明化合物、另外治疗剂和可药用载体、辅料或载剂的单一单位剂型。

[0779] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的本发明化合物和另外治疗剂(在包含如上所述的另外治疗剂的那些组合物中)二者的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而改变。优选地,本发明的组合物应配制成使得可以施用0.01至100mg/kg体重/天的剂量的本发明化合物。

[0780] 在包含另外治疗剂的这些组合物中,该另外治疗剂和本发明化合物可以协同作用。因此,此类组合物中另外治疗剂的量将少于仅使用该治疗剂的单一治疗所需要的量。在这样的组合物中,可以施用剂量为0.01至1,000 μ g/kg体重/天的另外治疗剂。

[0781] 本发明组合物中存在的另外治疗剂的量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常施用的量。优选地,在本发明公开的组合物中的另外治疗剂的量将为包含该药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%至100%。

[0782] 本发明的化合物或其药物组合物也可并入到用于涂覆可植入医疗装置例如假体、人造瓣膜、血管移植物、支架和导管的组合物中。例如,血管支架已被用于克服再狭窄(受伤后血管壁的重新狭窄)。但是,使用支架或其他可植入装置的患者有血块形成或血小板激活的风险。通过用包含本发明化合物的可药用组合物预涂覆该装置,可以防止或减轻这些不期望的影响。用本发明化合物涂覆的可植入装置是本发明的另一个实施方案。

[0783] 实施例

[0784] 如以下实施例中所述,在某些示例性实施方案中,根据以下一般方法制备化合物。应当理解,尽管一般方法描述了本发明某些化合物的合成,但是以下一般方法和本领域普通技术人员已知的其他方法可适用于如本文中所述的所有化合物以及这些化合物中每一

种的亚类和种类。

[0785] 实施例1. 示例性化合物的合成

[0786] 使用标准的自动化苄氧羰基(Fmoc)固相肽合成程序制备肽。

[0787] 肽合成:

[0788] 使用标准Fmoc化学合成肽。

[0789] 1) 在N₂鼓泡下将DCM添加到含有CTC树脂(0.1mmol)和Fmoc-Trp(Boc)-OH(42.5mg, 0.08mmol, 0.80eq)的容器中。

[0790] 2) 滴加DIEA(4.0eq)并混合2小时。

[0791] 3) 添加MeOH(0.1mL)并混合30分钟。

[0792] 4) 排出并用DMF洗涤5次。

[0793] 5) 添加20%哌啶/DMF并反应30分钟。

[0794] 6) 排出并用DMF洗涤5次。

[0795] 7) 添加Fmoc-氨基酸溶液并混合30秒,然后添加活化缓冲液,N₂鼓泡约1小时。

[0796] 8) 对于下一个氨基酸偶联,重复步骤4至7。

[0797] 注意:使用HATU(1.5eq)和DIEA(3.0eq)偶联生物素-PEG8-CH₂CH₂COOH(1.5eq)。其他氨基酸按照3当量使用HBTU(2.85eq)和DIEA(6eq)偶联。DMF中的20%哌啶用于Fmoc脱保护30分钟。通过茚三酮测试监测偶联反应,并且用DMF将树脂洗涤5次。

[0798] 肽切割和纯化:

[0799] 1) 在室温下,将切割缓冲液(95%TFA/2.5%TIS/2.5%H₂O)添加到含有侧链保护肽的烧瓶中,并搅拌3小时。

[0800] 2) 用冷异丙醚使肽沉淀,并离心(3000rpm 3分钟)。

[0801] 3) 异丙醚再洗涤两次。

[0802] 4) 将粗制肽在真空下干燥2小时。

[0803] 5) 通过制备型HPLC(A:H₂O中0.1%TFA,B:ACN)纯化粗制肽并冻干,得到最终产物(64.3mg,52.3%产率)。

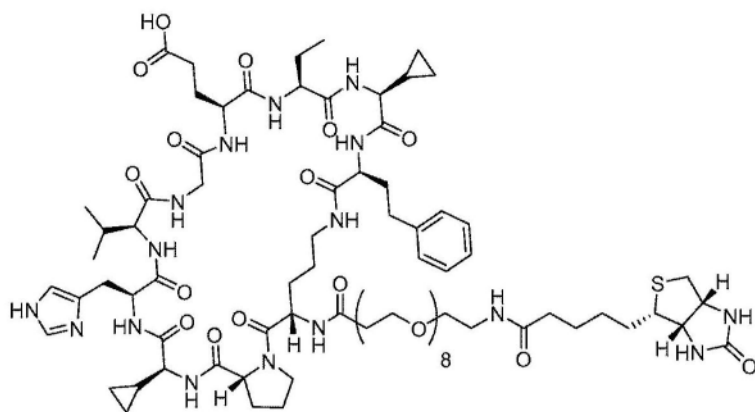
[0804] 纯化条件:

[0805] 在串联的Luna C18(200×25mm;10μm)和Gemini C18(150*30mm;5μm)上进行反相HPLC(Gilson 281)。溶剂A:具有0.075%三氟乙酸的水;溶剂B:乙腈。梯度:在室温下,以20mL/分钟,在60分钟内从15%B到45%B;然后90%B,以20mL/分钟,在10分钟内,UV检测(波长=215nm)。将肽冻干,得到作为白色固体的期望产物(64.3mg,52.3%产率)。

[0806] 所有最终化合物均显示出期望化合物的正确质量。

[0807] 实施例2.I-13的合成

[0808]



I-13

[0809] 肽合成:

[0810] 使用标准Fmoc化学合成肽。

[0811] 1) 在N₂鼓泡下将DCM添加到含有CTC树脂(0.4mmol)和Fmoc-Gly-OH(356.7mg, 1.2mmol, 3.0eq)的容器中。

[0812] 2) 滴加DIEA(6.0eq)并混合2小时。

[0813] 3) 添加MeOH(2mL)并混合30分钟。

[0814] 4) 排出并用DMF洗涤5次。

[0815] 5) 添加20%哌啶/DMF并反应30分钟。

[0816] 6) 排出并用DMF洗涤5次。

[0817] 7) 添加Fmoc-氨基酸溶液并混合30秒,然后添加活化缓冲液,N₂鼓泡约1小时。

[0818] 8) 对于下一个氨基酸偶联,重复步骤4至7。

[0819] 9) 通过DMF中的3%胍对Dde保护基脱保护2次,每次20分钟。

[0820] 注意:

[0821] 合成规模:0.4mmol。

[0822] 表2.I-13的合成中使用的Fmoc氨基酸

[0823]

#	材料	偶联剂
1	Fmoc-Gly-OH (3 eq)	DIEA (6 eq)
2	Fmoc-Abu-OH (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 和 DIEA (4 eq)
3	Fmoc-His(Trt)-OH (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 和 DIEA (4 eq)
4	(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(噻唑-4-基)乙酸 (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 和 DIEA (4 eq)
5	Fmoc-D-Pro-OH (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 和 DIEA (4 eq)
6	Fmoc-Orn(Dde)-OH (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 和 DIEA (4 eq)
7	Fmoc-NH-PEG8-CH ₂ CH ₂ COOH (1.5 eq)	HBTU (1.45 eq) 和 DIEA (4 eq)
8	D-生物素 (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 和 DIEA (4 eq)
9	(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-苯基丁酸 (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 和 DIEA (4 eq)
10	Fmoc-环丙基丙氨酸 (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 和 DIEA (4 eq)
11	(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丁酸 (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 和 DIEA (4 eq)
12	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 和 DIEA (4 eq)

[0824] 将DMF中的20%哌啶用于Fmoc脱保护30分钟。通过茚三酮测试监测偶联反应,并且用DMF将树脂洗涤5次。

[0825] 肽切割、环化和纯化:

[0826] 6) 在室温下,将切割缓冲液(1%TFA/99%DCM 14mL)添加到含有侧链保护肽的烧瓶中,并搅拌0.5小时。

[0827] 7) 将反应混合物过滤并将所得滤液通过无水DCM稀释至1mM。添加DIEA以将pH调节至约8。向上述溶液中添加TBTU(835.30mg,1.2mmol,3.0eq)和HOBt(162.15mg,1.2mmol,3.0eq),并使所得溶液在室温下反应3至4小时。通过LCMS监测反应。

[0828] 8) 完全反应后,将反应混合物用1N HCl(200mL)洗涤一次。并且将有机相在真空下干燥以获得粗制肽,将其用95%TFA/2.5%H₂O/2.5%TIPS的混合物处理约1小时。

[0829] 9) 通过甲基叔丁基醚使粗制肽沉淀出。

[0830] 10) 通过HPLC(A:H₂O,B:ACN)纯化粗制肽,得到最终产物(78.90mg,11.44%产率)。

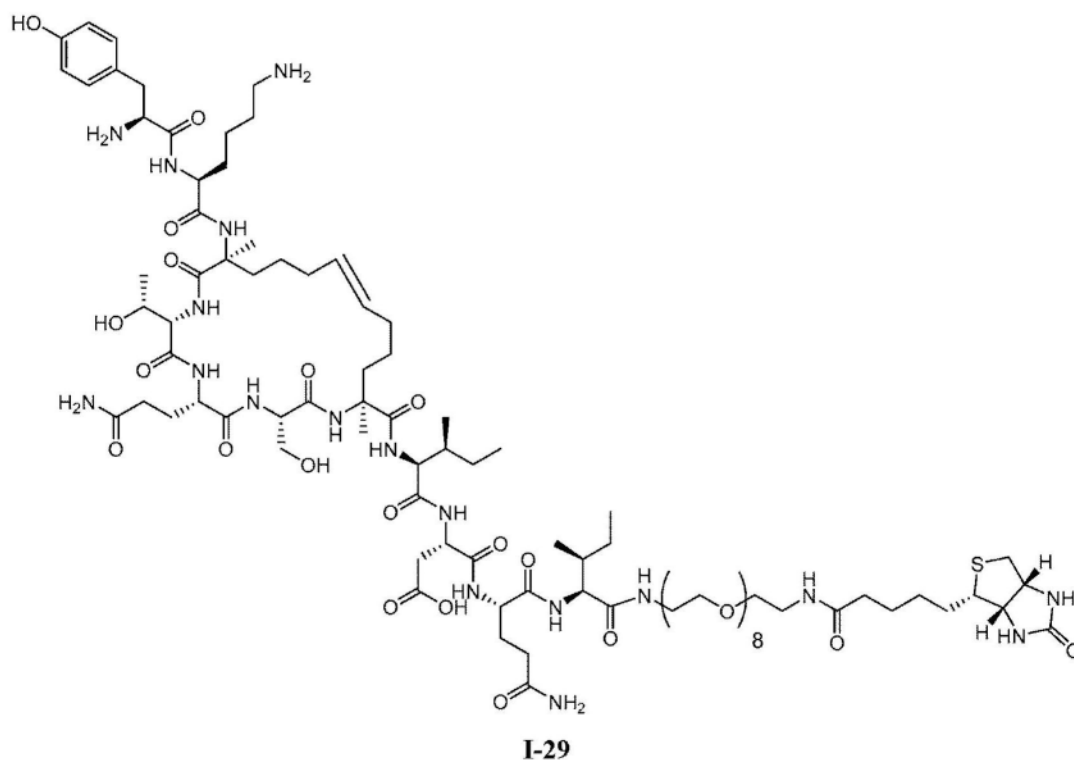
[0831] 纯化条件:

[0832] 在串联的Luna C18(200×25 mm;10μm)和Gemini C18(150*30mm;5μm)上进行反相HPLC(Gilson 281)。溶剂A:具有0.1%三氟乙酸的水;溶剂B:具有0.1%三氟乙酸的乙腈。梯

度:在室温下,以20mL/分钟,在60分钟内从5%B到35%B;然后90%B,以20mL/分钟,在10分钟内,UV检测(波长=215nm)。将肽冻干,得到作为白色固体的期望产物I-13(78.90mg, 11.44%)。

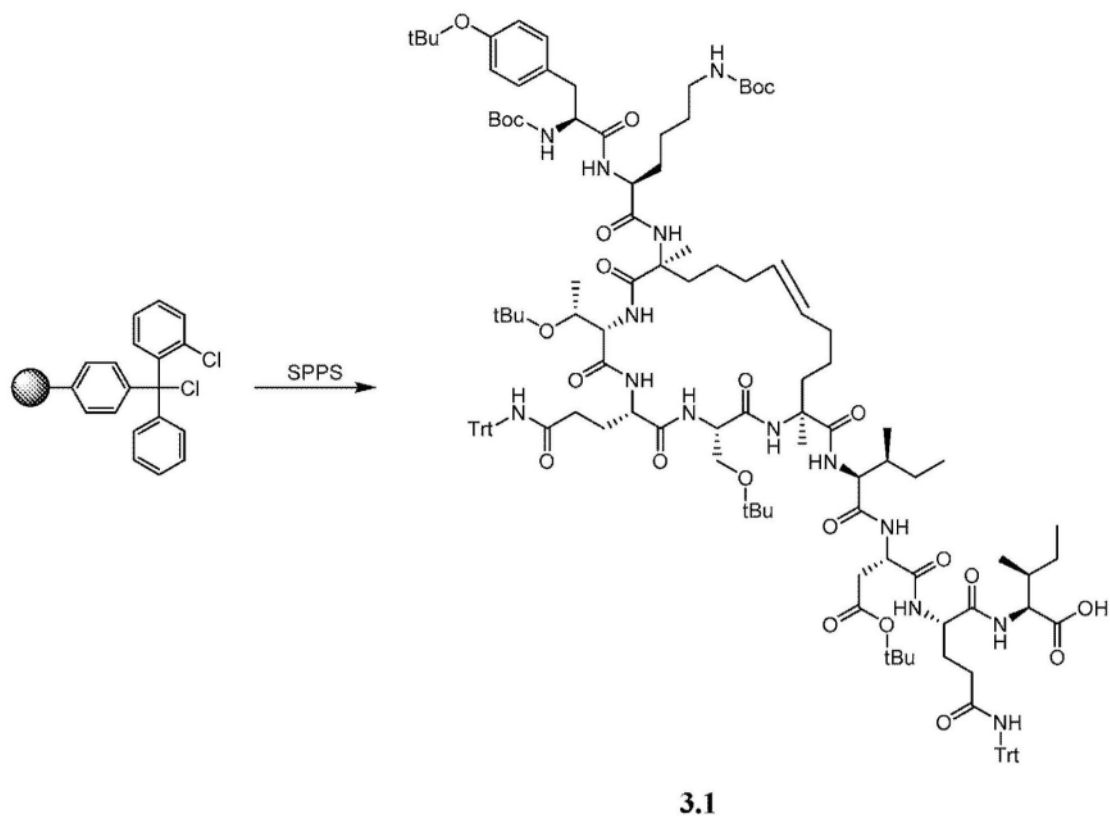
[0833] 实施例3.I-29的合成

[0834]



[0835] 制备化合物3.1的一般方法

[0836]



[0837] 肽合成:

[0838] 使用标准Fmoc化学合成肽。

[0839] 合成规模:0.2mmol。

[0840] 1) 在N₂鼓泡下将DCM添加到含有CTC树脂和Fmoc-Ile-OH (70.68mg, 200.00μmol, 1eq) 的容器中。

[0841] 2) 排出并随后用DMF洗涤30秒, 进行3次。

[0842] 3) 添加20%哌啶/DMF并混合30分钟。

[0843] 4) 排出并随后用DMF洗涤30秒, 进行5次。

[0844] 5) 添加Fmoc-氨基酸溶液并混合30秒, 然后添加偶联剂, N₂鼓泡约1小时。

[0845] 6) 对于下一个氨基酸偶联, 重复步骤2至5。

[0846] 7) 当偶联完成时, 向在DCE中的树脂中添加Grubb's 1st (20%), 在25℃下N₂鼓泡16小时。

[0847] 表3. 用于制备I-29的Fmoc氨基酸

#	材料	偶联剂
1	Fmoc-Ile-OH (1eq)	DIEA (4eq)
2	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和DIEA (6eq)
3	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和DIEA (6eq)
4	Fmoc-Ile-OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和DIEA (6eq)
5	S5 (1.5eq)	HATU (1.5eq) 和DIEA (3eq)
6	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和DIEA (6eq)
7	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和DIEA (6eq)
8	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和DIEA (6eq)
9	S5 (1.5eq)	HBTU (1.5eq) 和DIEA (3eq)
10	Fmoc-Lys(Boc)-OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和DIEA (6eq)
11	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和DIEA (6eq)
12	(Boc) ₂ O (3eq)	DIEA (6eq)

[0849] 将DMF中的20%哌啶用于Fmoc脱保护30分钟。通过茚三酮测试监测偶联反应, 并且用DMF将树脂洗涤5次。

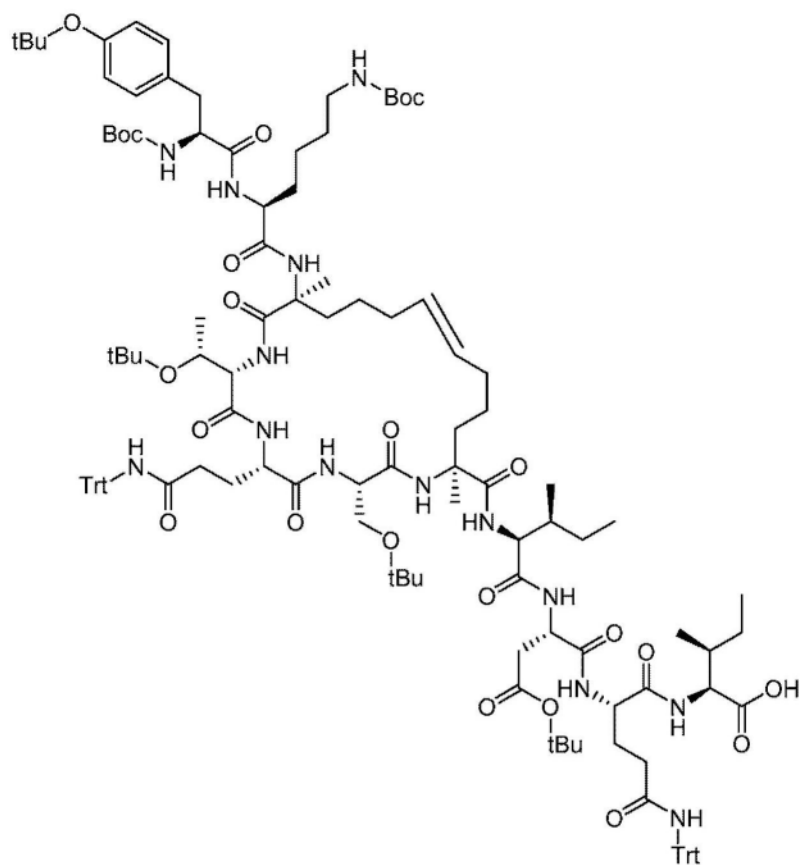
[0850] 肽切割和处理:

[0851] 1) 在室温下, 将切割缓冲液 (1% TFA/99% DCM) 添加到含有侧链保护肽的烧瓶中, 搅拌0.5小时并过滤。

[0852] 2) 向过滤物添加DIEA以中和并用水萃取两次。

[0853] 3) 将粗制肽在真空下干燥16小时, 得到作为褐色固体的粗制化合物 (290mg, 64% 产率)。

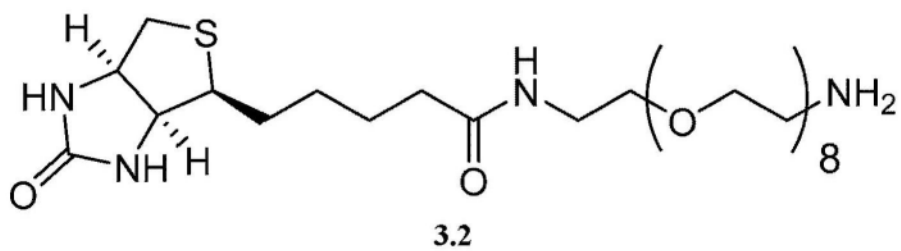
[0854] 制备化合物3.3的一般方法



[0855]

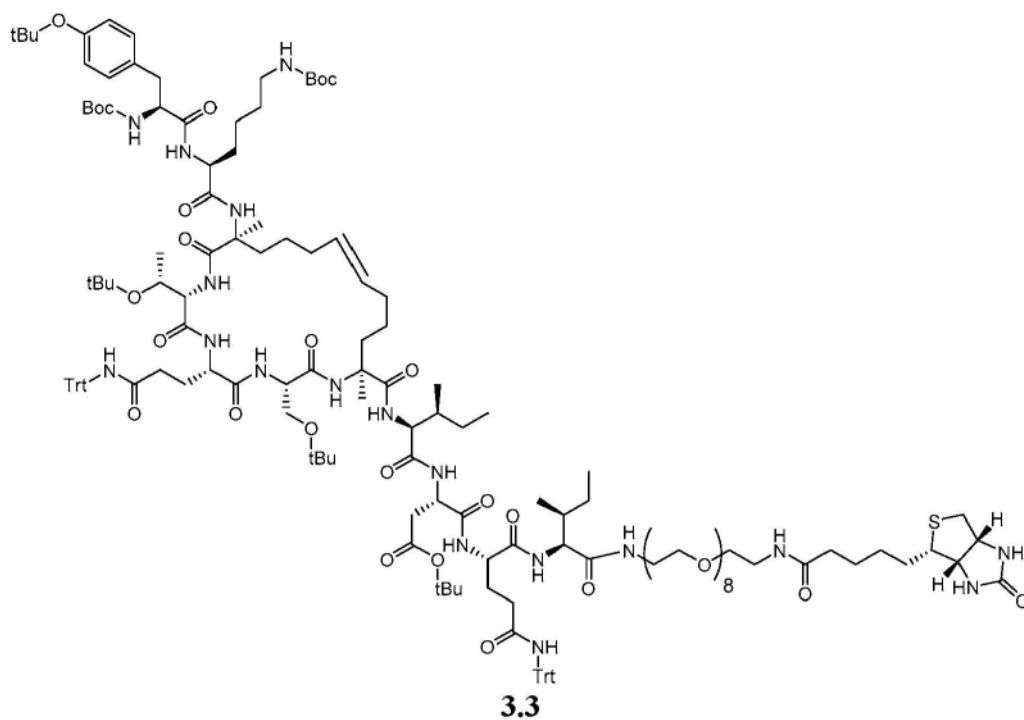
3.1

+



DIC, HOAT,
DCM

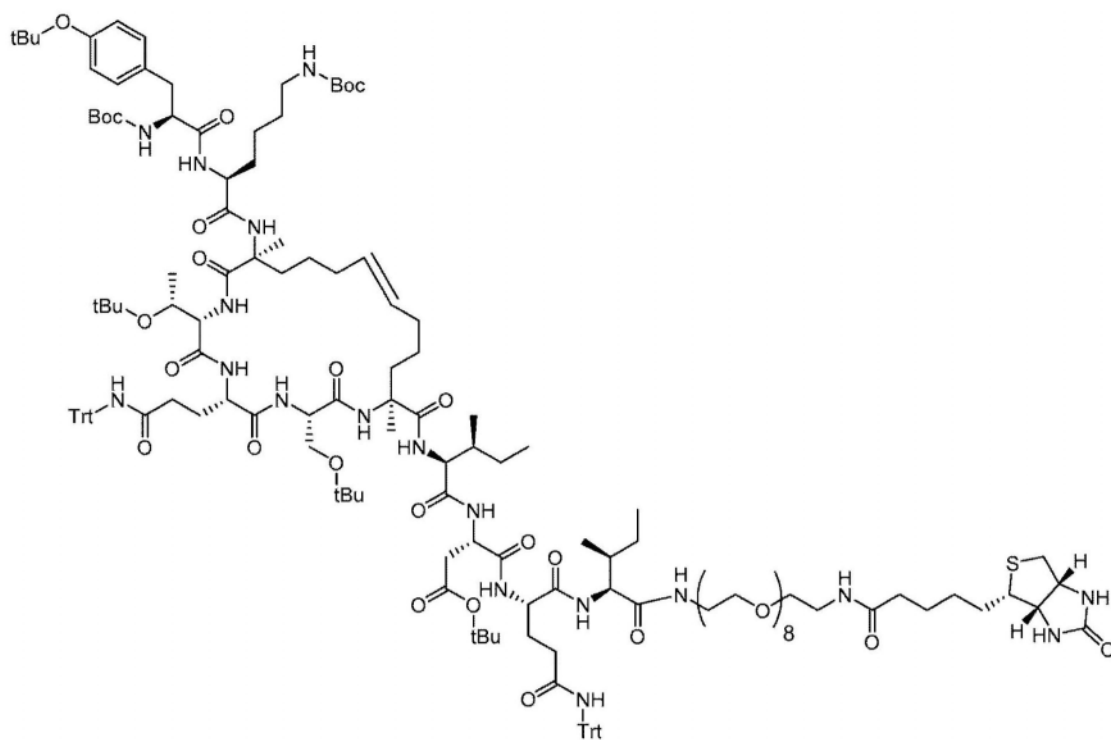
[0856]



[0857] 在25℃下在N₂下向化合物3.1 (290mg, 128.61μmol, 1eq)、化合物3.2 (164.32mg, 257.23μmol, 2eq) 和H0At (35.01mg, 257.23μmol, 2eq) 在DCM (10mL) 中的混合物一次性添加DIC (32.46mg, 257.23μmol, 39.83μL, 2eq)。将混合物在25℃下搅拌5小时。LC-MS显示化合物3.1完全耗尽。将反应混合物用1M HCL 30mL (10mL*3) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗制化合物3.3 (300mg, 81%产率)。

[0858] 制备I-29的一般方法

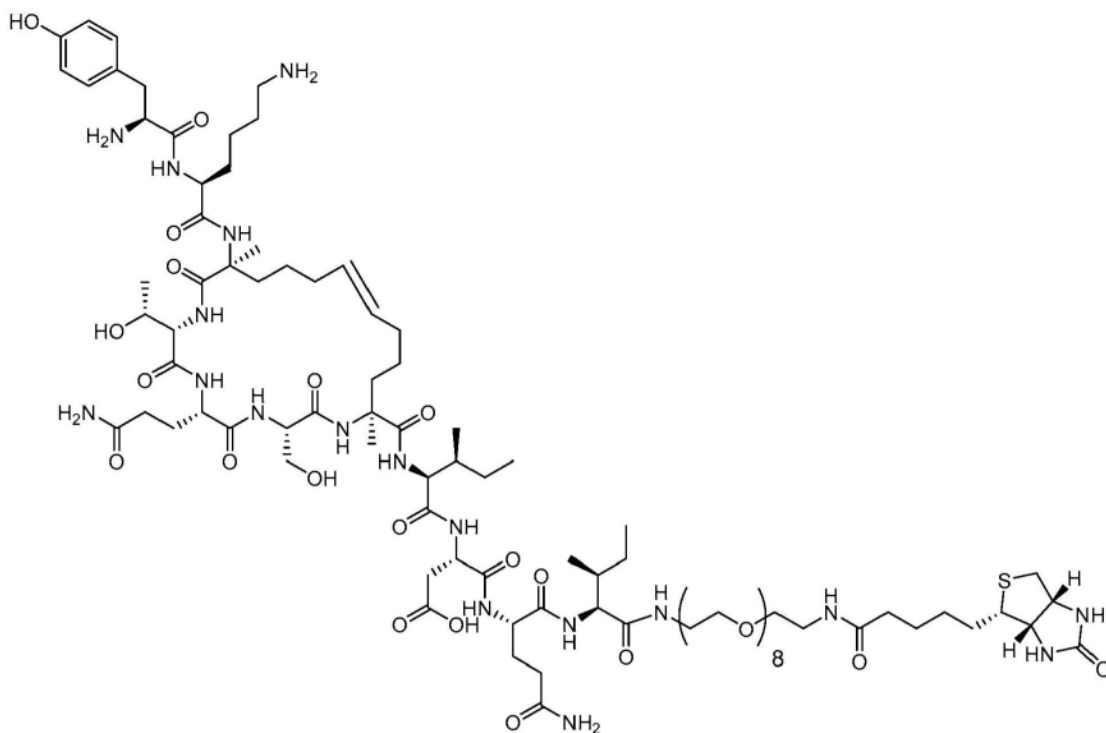
[0859]



3.3

TFA

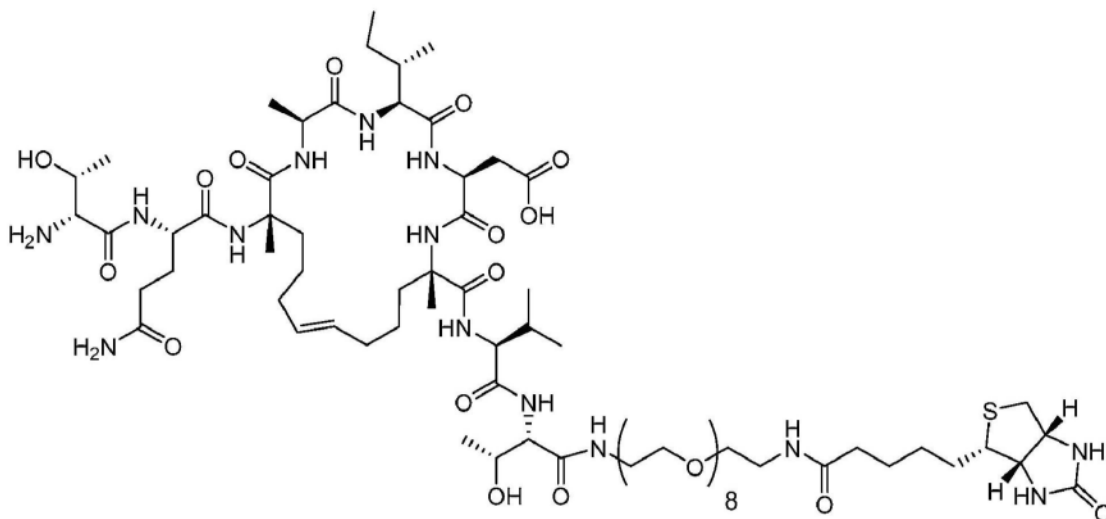
[0860]

**I-29**

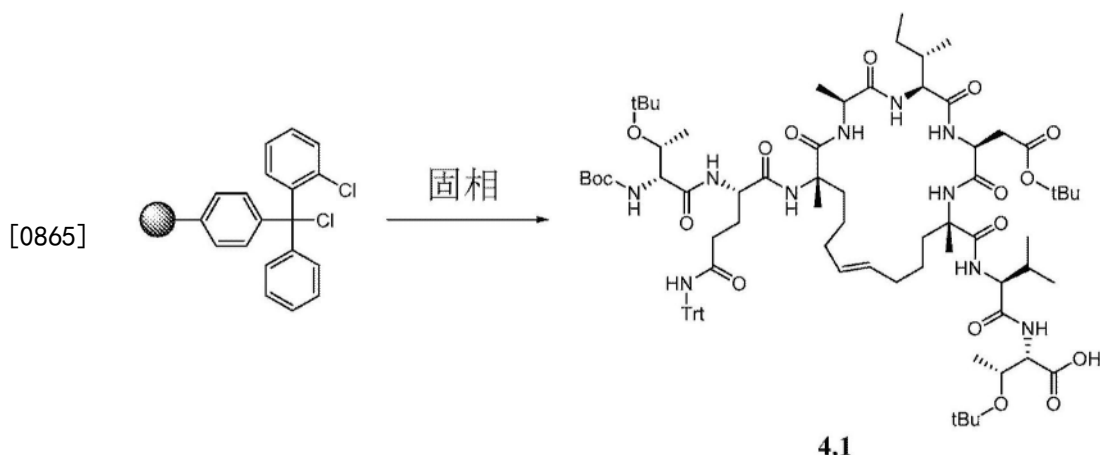
[0861] 在25℃下向化合物3.3 (300mg, 113.93 μ mol, 1eq) 的混合物中一次性添加95% TFA/2.5% TIS/2.5% H₂O。将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示化合物3.3完全耗尽。用冷的叔丁基甲基醚使肽沉淀, 并离心 (3000rpm下2分钟)。将残余物通过制备型HPLC (0.075% TFA/H₂O, ACN) 纯化, 得到作为白色固体的I-29 (75.5mg, 38.40 μ mol, 33.70%产率)。

[0862] 实施例4.I-30的合成

[0863]

**I-30**

[0864] 制备化合物4.1的一般方法



[0866] 肽合成:

[0867] 使用标准Fmoc化学合成肽。

[0868] 合成规模:0.2mmol。

[0869] 1) 在N₂鼓泡下将DCM添加到含有CTC树脂和Fmoc-Thr(tBu)-OH(79.68mg, 200.00μmol, 1eq)的容器中。

[0870] 2) 排出并随后用DMF洗涤30秒,进行3次。

[0871] 3) 添加20%哌啶/DMF并混合30分钟。

[0872] 4) 排出并随后用DMF洗涤30秒,进行5次。

[0873] 5) 添加Fmoc-氨基酸溶液并混合30秒,然后添加偶联剂,N₂鼓泡约1小时。

[0874] 6) 对于下一个氨基酸偶联,重复步骤2至5。

[0875] 7) 当偶联完成时,向DCE中的树脂中添加Grubb's 1st(20%),在25℃下N₂鼓泡16小时。

[0876] 表4. 用于合成I-30的Fmoc氨基酸

[0877]

#	材料	偶联剂
1	Fmoc-Thr(tBu)-OH(1eq)	DIEA(4eq)
2	Fmoc-Val-OH(3eq)	HBTU(2.9eq) 和DIEA(6eq)
3	S5(1.5eq)	HATU(1.5eq) 和DIEA(3eq)
4	Fmoc-Asp(OtBu)-OH(3eq)	HBTU(2.9eq) 和DIEA(6eq)
5	Fmoc-Ile-OH(3eq)	HBTU(2.9eq) 和DIEA(6eq)
6	Fmoc-Ala-OH(3eq)	HBTU(2.9eq) 和DIEA(6eq)
7	S5(1.5eq)	HATU(1.5eq) 和DIEA(3eq)
8	Fmoc-Gln(Trt)-OH(3eq)	HBTU(2.9eq) 和DIEA(6eq)
9	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3eq)	HBTU(2.9eq) 和DIEA(6eq)
10	(Boc) ₂ O(3eq)	DIEA(6eq)

[0878] 将DMF中的20%哌啶用于Fmoc脱保护30分钟。通过茚三酮测试监测偶联反应,并且用DMF将树脂洗涤5次。

[0879] 肽切割和处理:

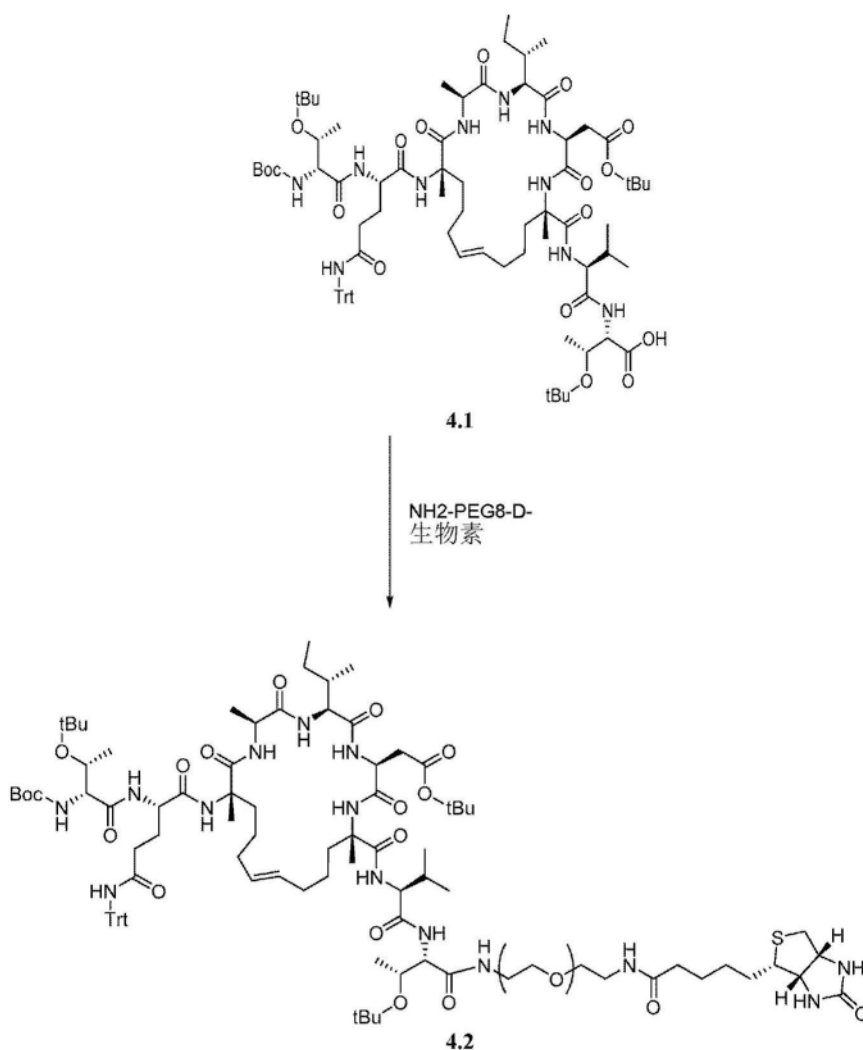
[0880] 1) 在室温下,将切割缓冲液(1%TFA/99%DCM)添加到含有侧链保护肽的烧瓶中,搅拌0.5小时并过滤。

[0881] 2) 向过滤物添加DIEA以中和并用水萃取两次。

[0882] 3) 将粗制肽在真空下干燥16小时,得到作为褐色固体的粗制化合物(110mg,36%产率)。

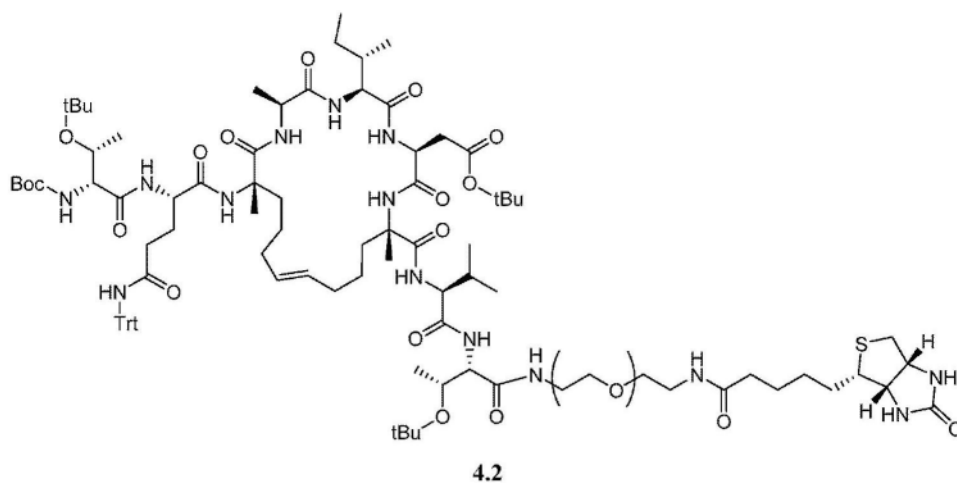
[0883] 制备化合物4.2的一般方法

[0884]



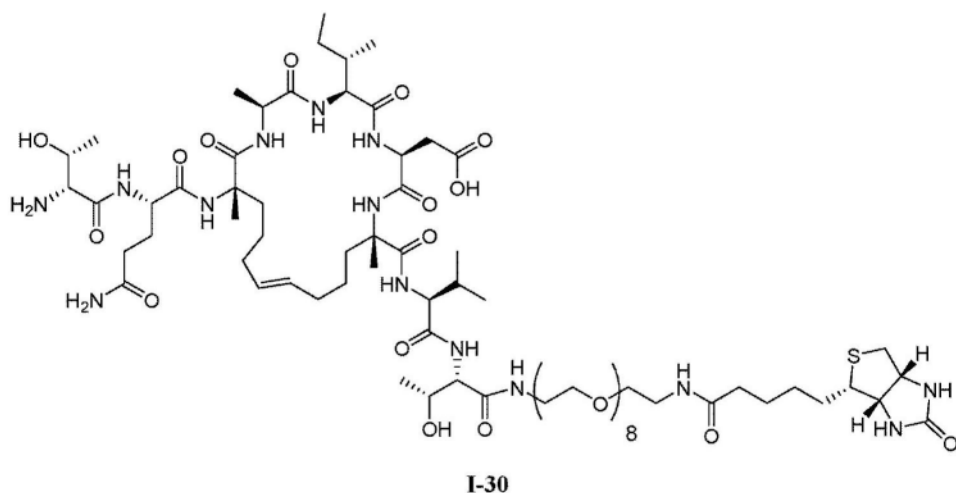
[0885] 在25℃下在N₂下向化合物4.1(110mg,72.9μmol,1eq)、NH₂-PEG8-D-生物素(93.2mg,145.9μmol,2eq)和HOAt(19.86mg,145.9μmol,2eq)在DCM(10mL)中的混合物中一次性添加DIC(18.41mg,145.9μmol,22.59μL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌5小时。LC-MS显示化合物4.1完全耗尽。将反应混合物用1M HCL 30mL(10mL*3)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到粗制化合物4.2(100mg,64.4%产率)。

[0886] 制备I-30的一般方法



[0887]

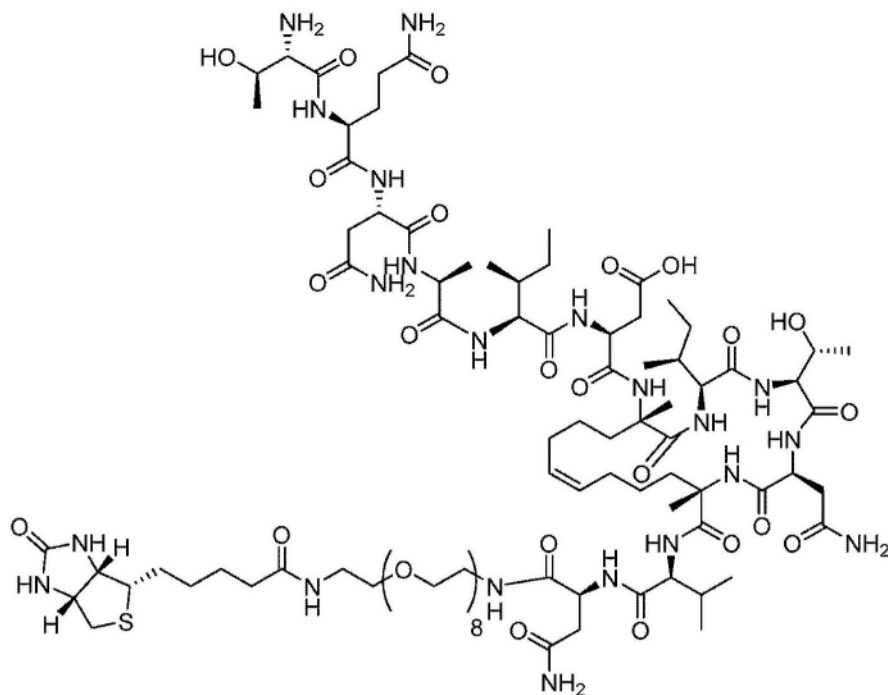
切割



[0888] 在25℃下向化合物4.2 (100mg, 47 μ mol, 1eq) 的混合物中一次性添加95% TFA/TIS/EDT/H₂O。将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示化合物3完全耗尽。用冷的叔丁基甲基醚使肽沉淀, 并离心 (5000rpm下2分钟)。将残余物通过制备型HPLC (0.075% TFA/H₂O, ACN) 纯化, 得到作为白色固体的I-30 (24.2mg, 15.00 μ mol, 32%产率)。

[0889] 实施例5.I-31的合成

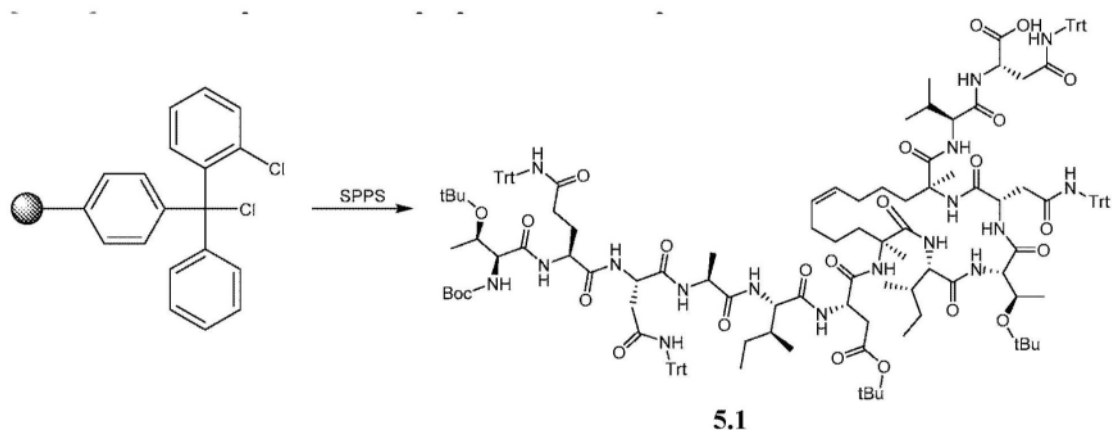
[0890]



I-31

[0891] 制备化合物5.1的一般方法

[0892]



5.1

[0893] 肽合成:

[0894] 使用标准Fmoc化学合成肽。

[0895] 合成规模:0.2mmol。

[0896] 1) 在N₂鼓泡下将DCM添加到含有CTC树脂和Fmoc-Asn(Trt)-OH (119.2mg, 200.00μmol, 1eq) 的容器中。

[0897] 2) 排出并随后用DMF洗涤30秒, 进行3次。

[0898] 3) 添加20%哌啶/DMF并混合30分钟。

[0899] 4) 排出并随后用DMF洗涤30秒, 进行5次。

[0900] 5) 添加Fmoc-氨基酸溶液并混合30秒, 然后添加偶联剂, N₂鼓泡约1小时。

[0901] 6) 对于下一个氨基酸偶联, 重复步骤2至5。

[0902] 7) 当偶联完成时, 向DCE中的树脂中添加Grubb's 1st (20%), 在25℃下N₂鼓泡16小时。

[0903] 表5.用于合成I-31的Fmoc氨基酸

[0904]	#	材料	偶联剂
	1	Fmoc-Asn(Trt)-OH(1eq)	DIEA(4eq)
	2	Fmoc-Val-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)
	3	S5(1.5eq)	HATU(1.5eq)和DIEA(3eq)
	4	Fmoc-Asn(Trt)-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)
	5	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)
	6	Fmoc-Ile-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)
	7	S5(1.5eq)	HATU(1.5eq)和DIEA(3eq)
	8	Fmoc-Asp(OtBu)-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)
	9	Fmoc-Ile-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)
	10	Fmoc-Ala-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)
	11	Fmoc-Asn(Trt)-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)
	12	Fmoc-Gln(Trt)-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)
	13	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)
	14	(Boc) ₂ O(3eq)	DIEA(6eq)

[0905] 将DMF中的20%哌啶用于Fmoc脱保护30分钟。通过茚三酮测试监测偶联反应,并且用DMF将树脂洗涤5次。

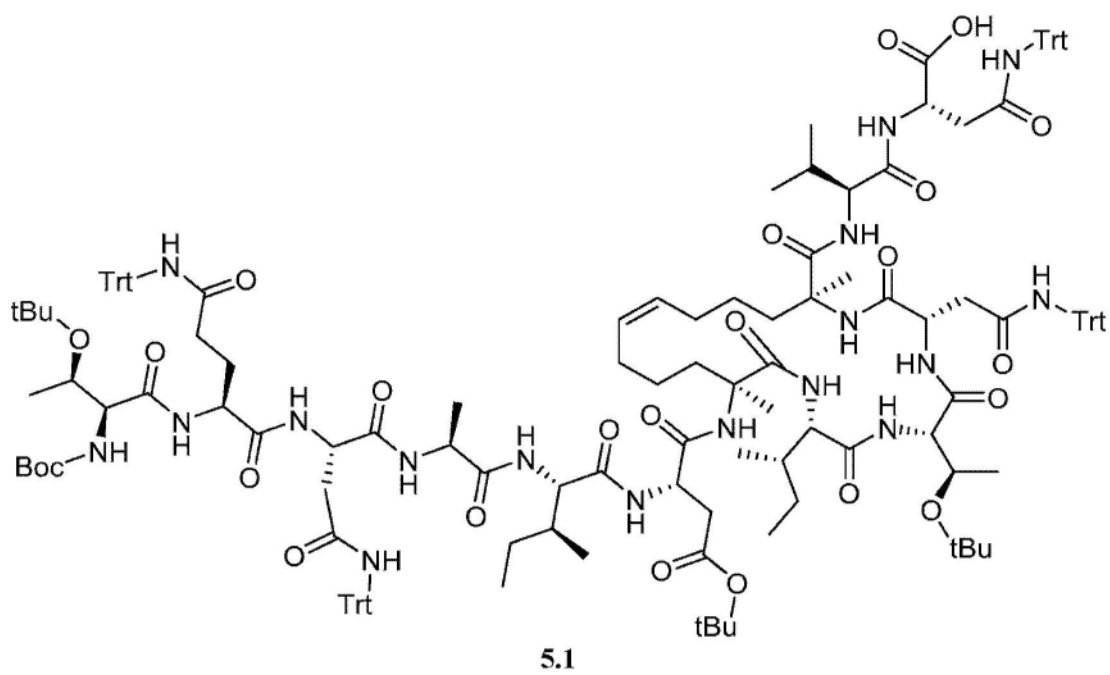
[0906] 肽切割和处理(Work up):

[0907] 1) 在室温下,将切割缓冲液(1%TFA/99%DCM)添加到含有侧链保护肽的烧瓶中,搅拌0.5小时并过滤。

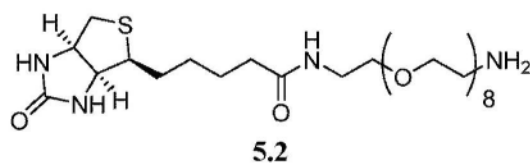
[0908] 2) 向过滤物中添加DIEA以中和并用水萃取两次。

[0909] 3) 将粗制肽在真空下干燥16小时,得到作为褐色固体的粗制化合物(335mg, 62.29%产率)。

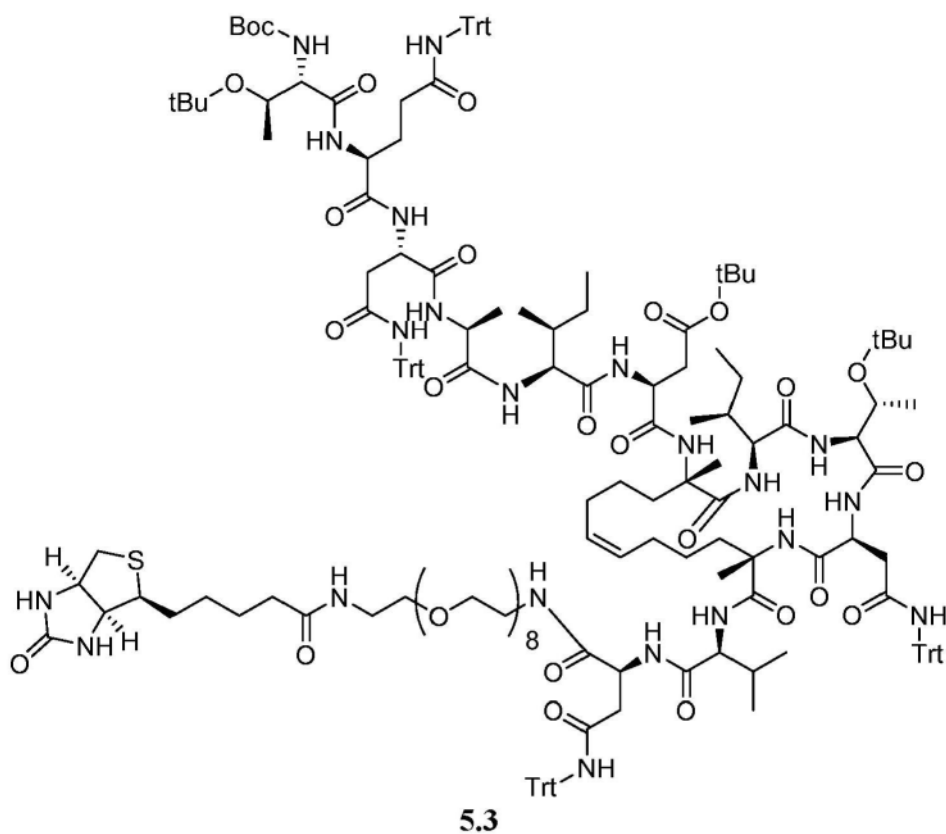
[0910] 制备化合物5.3的一般方法



+

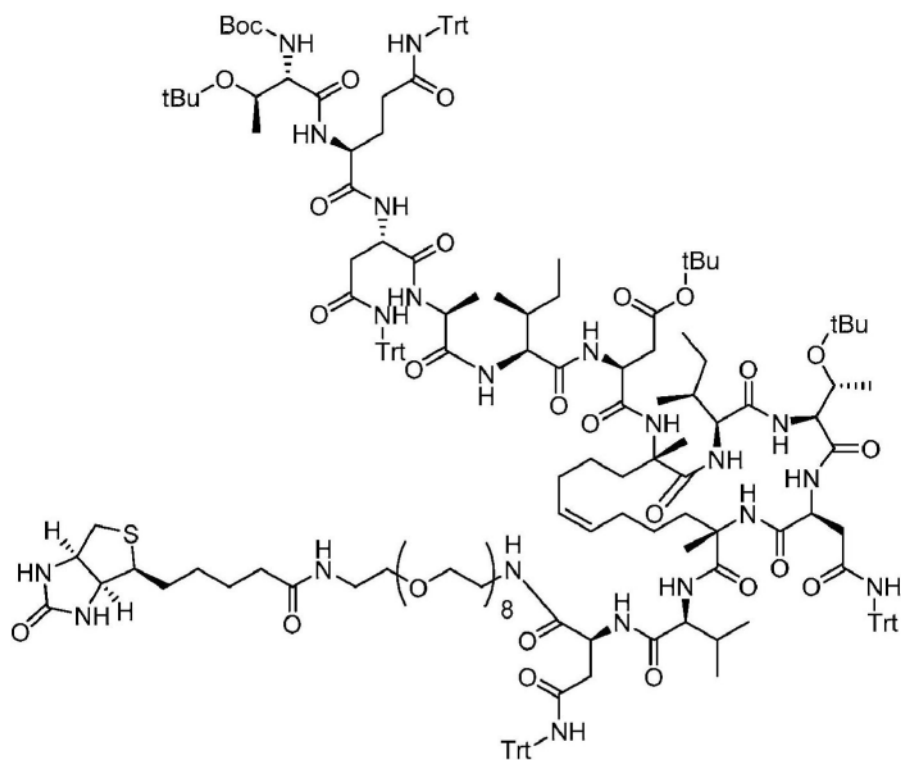


[0912]



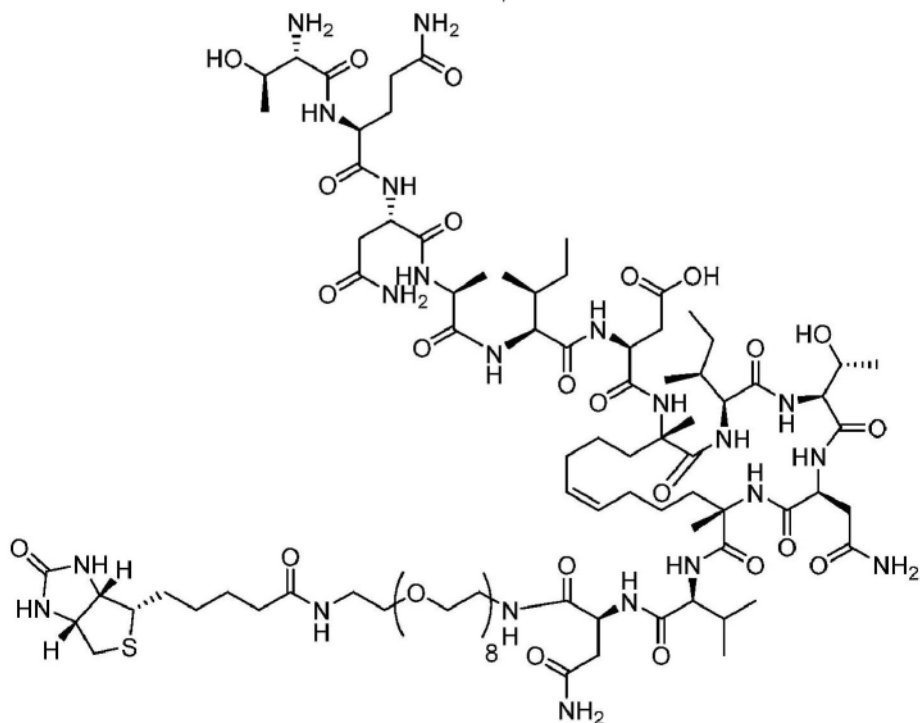
[0913] 在25℃下在N₂下向化合物5.1 (335mg, 124.52μmol, 1eq)、化合物5.2 (159.09mg, 249.04μmol, 2eq) 和H0At (33.9mg, 249.04μmol, 2eq) 在DCM(10mL) 中的混合物中一次性添加DIC (249.04μmol, 38.59μl, 2eq)。将混合物在25℃下搅拌5小时。LC-MS显示化合物5.1完全耗尽。将反应混合物用1M HCL 30mL (10mL*3) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗制化合物5.3 (350mg, 84.89%产率)。

[0914] 制备I-31的一般方法



5.3

[0915]

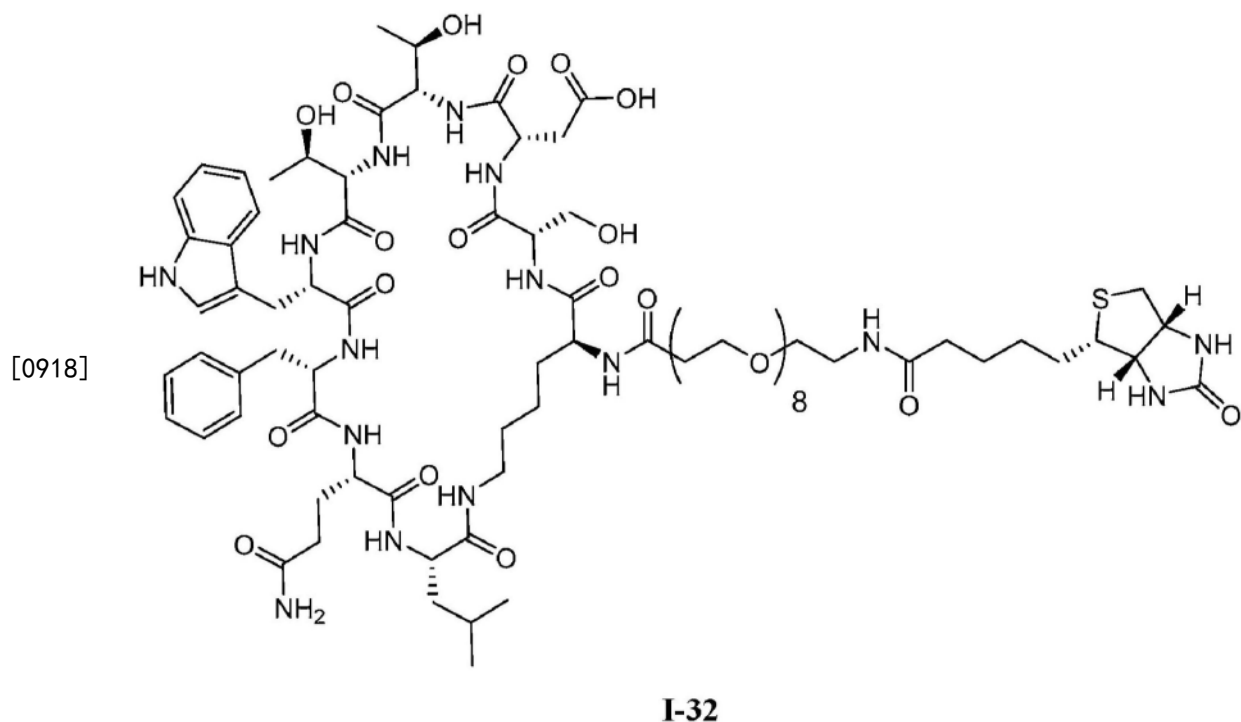


I-31

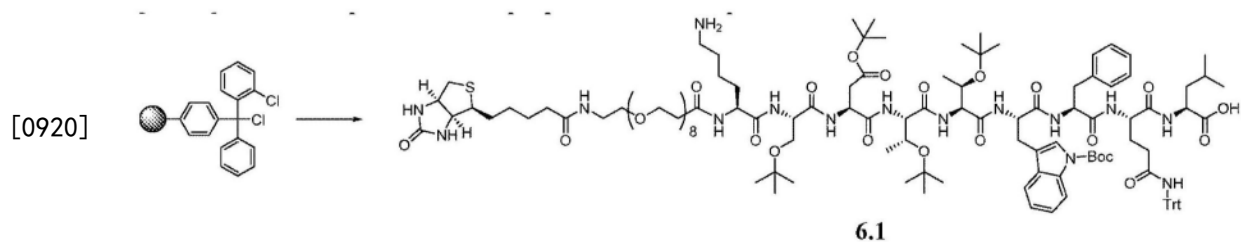
[0916] 在25℃下向化合物5.3 (350mg, 105.71μmol, 1eq) 的混合物中一次性添加95% TFA/TIS/EDT/H₂O。将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示化合物5.3完全耗尽。用冷叔丁基甲

基醚使肽沉淀,并离心(5000rpm下2分钟)。将残余物通过制备型HPLC(0.075%TFA/H₂O, ACN)纯化,得到作为白色固体的I-31(43.8mg,21.1 μ mol,20%产率)。

[0917] 实施例6.I-32的合成



[0919] 制备化合物6.1的一般方法



[0921] 肽合成:

[0922] 使用标准Fmoc化学合成肽。

[0923] 合成规模:0.2mmol

[0924] 1) 在N₂鼓泡下将DCM添加到含有CTC树脂和Fmoc-Leu-OH(70.68mg,200.00 μ mol, 1eq)的容器中。

[0925] 2) 排出并随后用DMF洗涤30秒,进行3次。

[0926] 3) 添加20%哌啶/DMF并混合30分钟。

[0927] 4) 排出并随后用DMF洗涤30秒,进行5次。

[0928] 5) 添加Fmoc-氨基酸溶液并混合30秒,然后添加偶联剂,N₂鼓泡约1小时。

[0929] 6) 对于下一个氨基酸偶联,重复步骤2至5。

[0930] 表6.用于合成I-32的Fmoc氨基酸

[0931]

#	材料	偶联剂
1	Fmoc-Leu-OH(1eq)	DIEA(4eq)
2	Fmoc-Gln(Trt)-OH(3eq)	HBTU(2.9eq)和DIEA(6eq)

3	Fmoc-Phe-OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和 DIEA (6eq)
4	Fmoc-Tyr (Boc) -OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和 DIEA (6eq)
5	Fmoc-Thr (tBu) -OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和 DIEA (6eq)
6	Fmoc-Thr (tBu) -OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和 DIEA (6eq)
7	Fmoc-Asp (OtBu) -OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和 DIEA (6eq)
8	Fmoc-Ser (tBu) -OH (3eq)	HBTU (2.9eq) 和 DIEA (6eq)
9	Fmoc-Lys (Dde) -OH (1.5eq)	HATU (1.5eq) 和 DIEA (3eq)
10	Peg ₈ (1.5eq)	HATU (1.5eq) 和 DIEA (3eq)
11	生物素 (1.5eq)	HATU (1.5eq) 和 DIEA (3eq)

[0932] 将DMF中的20%哌啶用于Fmoc脱保护30分钟。通过茚三酮测试监测偶联反应,并且用DMF将树脂洗涤5次。

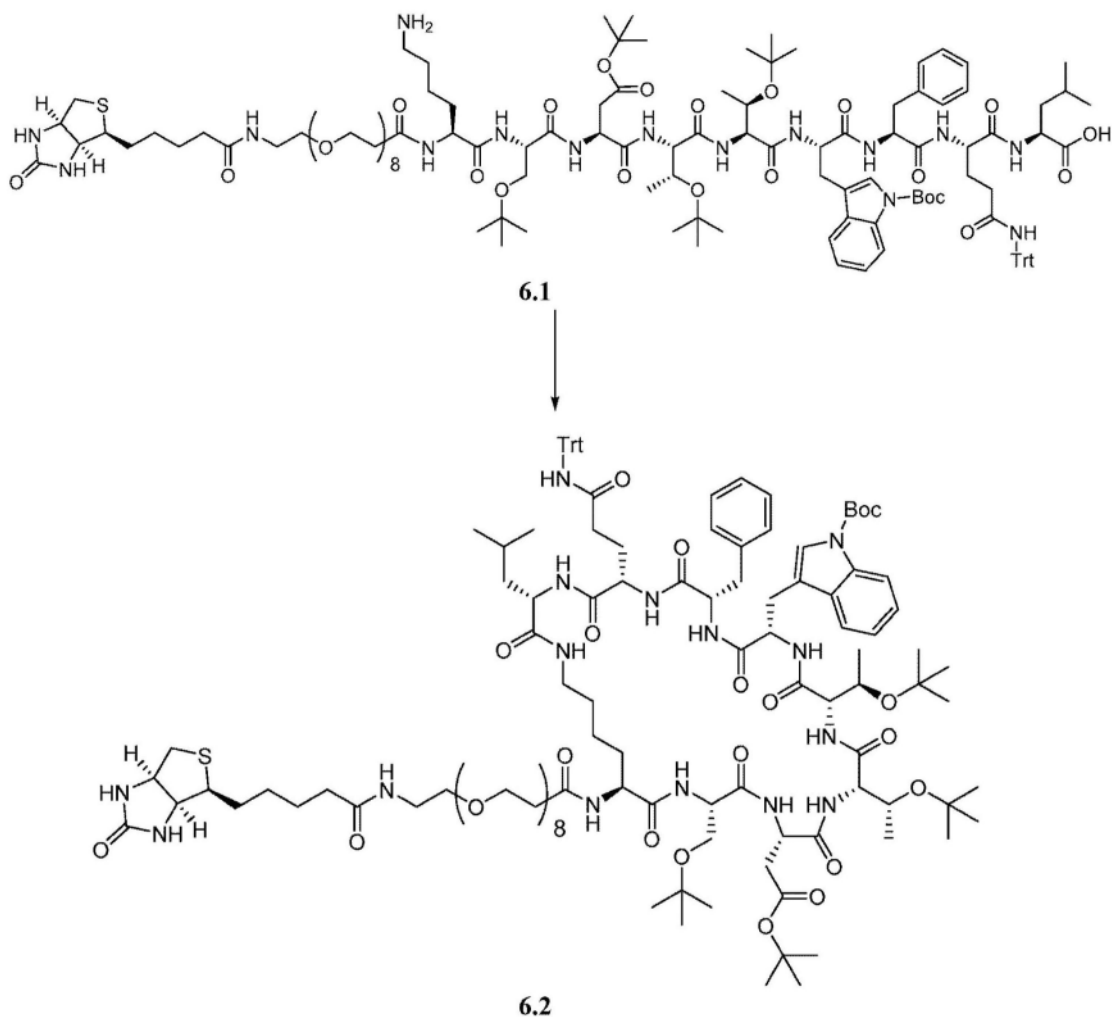
[0933] 肽切割和处理:

[0934] 1) 在室温下,将切割缓冲液(1%TFA/99%DCM)添加到含有侧链保护肽的烧瓶中,搅拌0.5小时并过滤。

[0935] 2) 向过滤物中添加DIEA以中和并用水萃取两次。

[0936] 3) 将粗制肽在真空下干燥16小时,得到作为白色固体的粗制化合物(300mg,64%产率)。

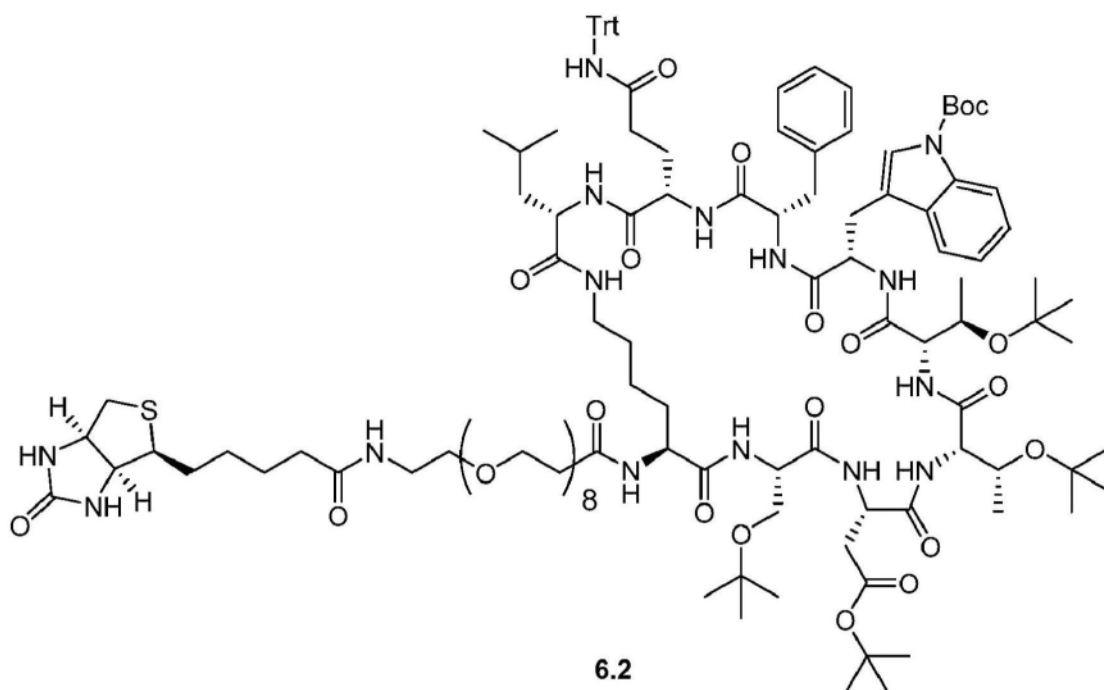
[0937] 制备化合物6.2的一般方法



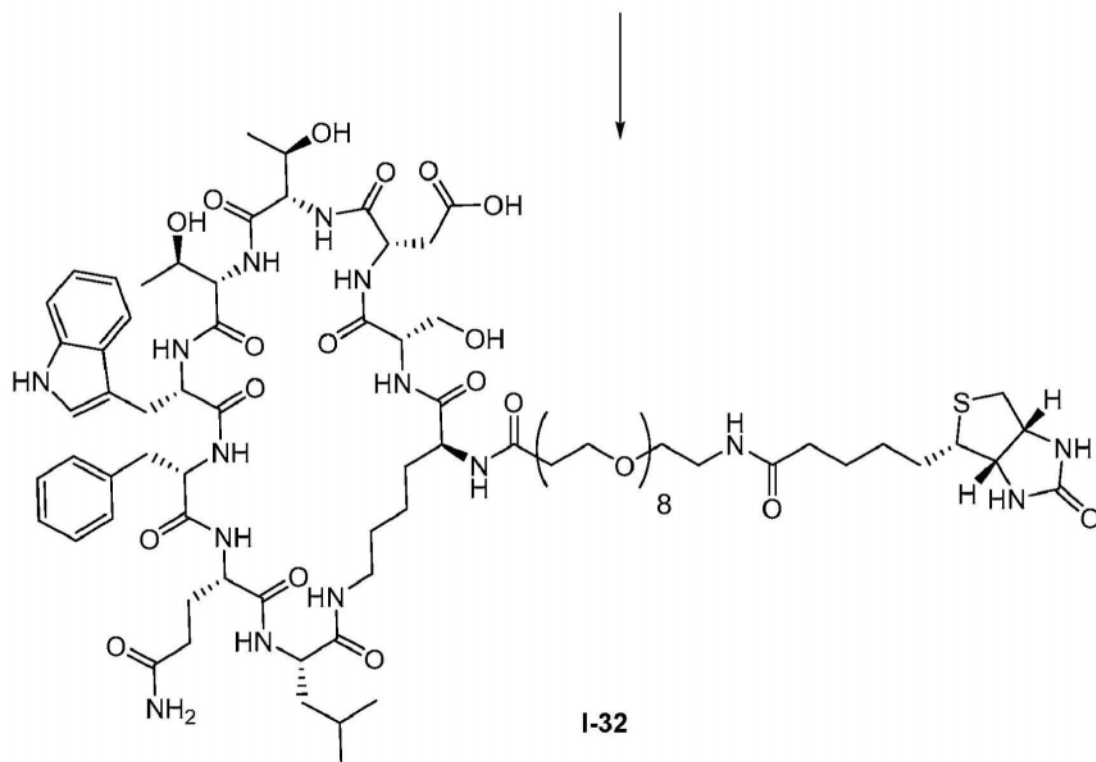
[0938]

[0939] 在25℃下在N₂下向化合物6.1 (300mg, 128.10μmol, 1eq)、HOBt (34.62mg, 256.21μmol, 2eq) 和TBTU (82.26mg, 256.21μmol, 2eq) 在DCM (200mL) 中的混合物中滴加DIEA (66.22mg, 512.41μmol, 89.25μl, 4eq)。将混合物在25℃下搅拌30分钟。LC-MS显示化合物6.1完全耗尽。将反应混合物用EtOAc 200mL稀释,并用水200mL (100mL*2) 萃取。将合并的有机层用200mL盐水 (100mL*2) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到粗制化合物6.2 (180mg, 77.46μmol, 60.47%产率)。

[0940] 制备I-32的一般方法



[0941]



[0942] 在25℃下向化合物6.2(180mg, 77.46 μ mol, 1eq)的混合物中一次性添加95%TFA/TIS/EDT/H₂O。将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示化合物6.2完全耗尽。用冷的叔丁基甲基醚使肽沉淀,并离心(5000rpm下2分钟)。将残余物通过制备型HPLC(0.075%TFA/H₂O, ACN)纯化,得到作为白色固体的I-32(2mg, 1.5%产率)。

[0943] 使用根据本公开内容的实施例中所示的技术类似地制备和表征表1中的其他化合物。

[0944] 实施例7.IgG FC结合ELISA

[0945] 将生物素化的受试化合物或蛋白A对照 (Pierce:29989) 以100 μ l/孔 (PBS 0.05% tween-20-PBST, 具有0.2%BSA) 添加到链霉抗生物素蛋白包被的ELISA板 (Thermo Fisher: 15502) 中。将板在25 $^{\circ}$ C下旋转孵育2小时, 然后除去溶液, 并将板用等体积的PBST洗涤两次。将荧光素缀合的人IgG FC (具有0.2%BSA的PBST中50nM, Rockland:009-0203) 以 (100 μ l/孔) 添加到板中, 并在25 $^{\circ}$ C下孵育45分钟。除去溶液, 将板用PBST洗涤两次, 拍干, 并通过每个孔的区域扫描读取 (Biotek Synergy H1微板读取器, 490/525ex/em)。

[0946] 表7显示了所选本发明化合物在IgG FC结合ELISA测定中的活性。化合物编号对应于表1中的化合物编号。具有指定为“A”的活性的化合物相对于1,000nM的标准物蛋白A提供90%至120%的%信号; 具有指定为“B”的活性的化合物相对于1,000nM的标准物蛋白A提供>4%且<90%的%信号; 具有指定为“C”的活性的化合物相对于1,000nM的标准物蛋白A提供2%至4%的%信号; 并且具有指定为“D”的活性的化合物相对于1,000nM的标准物蛋白A提供<2%的%信号。

[0947] 表7. IgG FC结合ELISA数据

[0948]

化合物 ID	%1,000 nM标准物蛋白A的信号
I-1	C
I-2	B
I-3	C
I-4	C
I-5	C
I-7	C
I-8	B
I-9	C
I-10	C
I-12	C
I-13	C
I-14	C
I-17	A
I-18	A
I-19	A

[0949] 实施例8. 募集的抗体的CD16a结合

[0950] CD16a荧光标记-将200nM(PBST) 的CD16a158V (Sino Biologicals:10389-H27H1) 与等体积的Monolith NT His-标签标记试剂盒, RED-tris-NTA染料 (100nM) 合并。将溶液在暗处于25 $^{\circ}$ C下旋转孵育45分钟, 然后以12000rpm离心15分钟以除去任何未复合的试剂。

[0951] 生物素化分子固定-将生物素化的受试化合物或对照抗体 (IgG:Rockland 009-0602, IgM:Rockland, IgA:Rockland) 以50 μ l/孔 (具有0.2%BSA的PBST) 添加到链霉抗生物素蛋白包被的ELISA板 (Thermo Fisher:15502) 中。将板在25 $^{\circ}$ C下旋转孵育1小时, 然后除去

溶液,并将板用PBST洗涤3次。

[0952] 血清抗体募集-将合并的正常人血清 (Innovative Research,批次:20966) 在冰上解冻并在使用之前在4℃下以12000rpm离心10分钟以去除碎片和沉淀的蛋白质。上清液用于制备2.5%的溶液或制备为稀释系列 (具有0.2%BSA的PBST)。将血清溶液添加到板中 (50 μl/孔),并旋转孵育1小时。除去溶液,并将板用PBST洗涤3次。

[0953] 募集的抗体的CD16a结合-然后将经标记的CD16a以25nM添加到孔中,并孵育45分钟。除去溶液,并将板用PBST洗涤两次。然后通过每个孔的区域扫描 (Biotek Synergy H1微板读取器,650/665ex/em) 读取板。

[0954] 表8显示了所选本发明化合物在募集的抗体的CD16a结合测定中的活性。将荧光读出相对于生物素化IgG进行归一化,并将相应的生物素化分子以250nM固定。化合物编号对应于表1中的化合物编号。具有指定为“A”的活性的化合物提供>2的荧光读出;具有指定为“B”的活性的化合物提供1.5至2的荧光读出;具有指定为“C”的活性的化合物提供1.0至1.5的荧光读出;并且具有指定为“D”的活性的化合物提供<1的荧光读出。

[0955] 表8.募集的抗体的CD16a结合测定数据

化合物ID	在250nM下的荧光读出
I-17	A
I-18	C
I-19	B

[0957] 实施例9.ADCC报道子测定

[0958] 分离LNCaP细胞 (源自人前列腺癌,ATCC:CRL-1740),并重悬于RPMI中的1%BSA中。过滤细胞溶液以除去细胞聚集体 (带细胞滤器的聚苯乙烯管,Corning:352235),然后计数 (Life Technologies Countless II细胞计数器) 并平板接种 (10,000细胞,25μl/孔; Corning板:3917)。将板离心 (5分钟,300xg),然后立即添加化合物溶液 (25μl/孔)。在37℃下孵育45分钟后,添加抗体溶液 (25μl/孔,IgG1 FC-Thermo Fisher:10702HNAH5; Dintrophenyl-KLH多克隆抗体-Thermo Fisher:A-6430)。然后将板与抗体溶液孵育45分钟,以允许细胞-ARM-抗体三元复合物形成,然后添加效应细胞 (60K,25μl/孔,ADCC报道细胞-Promega试剂盒:G7018)。将板离心 (5分钟,300xg),并将效应细胞在37℃下孵育5小时。在诱导期之后,将板平衡至25℃,之后添加萤光素酶底物 (75μl/孔,10mL Bio-Glo测定缓冲液中1小瓶,Promega试剂盒:G7018)。然后将板离心 (5分钟,300xg) 并测量发光 (Biotek Synergy H1微板读取器)。

[0959] 使用多种细胞 (LNCaP、22Rv1) 的测定结果表明,所提供的化合物可有效诱导ADCC。以下示出了一组示例性数据:

[0960] LNCaP靶细胞和具有CD16a-158V/V变体的报道细胞

I-11 [nM]	发光 (减去背景的)		
	抗DNP (20 ug/mL)	IgG1 FC (200 nM)	IgG1 FC (20 nM)

2000	1374.5	1253.5	1372	1118	151.5	163.5
400	1842.5	1696.5	1827	1494	797.5	679.5
80	1635.5	1605.5	1708	1823	1251.5	1037.5

16	934.5	855.5	1216	1040	667.5	621.5
3.2	128.5	86.5	172	189	165.5	123.5
0	15.5	-15.5	8	-8	46.5	-46.5

[0963] *对于每个所示抗体处理组,作为背景,减去不含化合物的抗体/靶细胞/报道细胞孔的平均值。

[0964] 实施例10.自然杀伤(NK)细胞活化测定

[0965] 将生物素化受试化合物或IgG (Rockland:009-0602) 以100 μ l/孔 (PBS0.05% tween-20-PBST,具有0.2%BSA) 添加到链霉抗生物素蛋白包被的ELISA板 (Thermo Fisher:15502) 中。将板在25 $^{\circ}$ C下旋转孵育2小时,然后除去溶液,并将板用等体积的PBST洗涤两次。然后将IgG1 FC(Thermo Fisher:10702HNAH5) 溶液添加到含有通用ABT的孔中,并将板再孵育1小时,然后用等体积的PBST洗涤两次并拍干。将人PBMC (Astrate Biologics:1001) 解冻并在使用之前在具有IL-2 (100U/mL, Prospeccyt-209) 的RPMI中的4%低IgG FBS (Corning:35-073-CV) 中培养18小时。在临添加到ELISA板之前,将细胞离心 (5分钟, 300xg), 并重悬在没有IL-2的新鲜培养基中。然后将PBMC添加到板中 (200K细胞, 100 μ l/孔), 离心 (5分钟, 300xg), 并在37 $^{\circ}$ C下孵育5小时。孵育之后,除去溶液,将孔洗涤一次 (具有2mM EDTA的PBS中的1%BSA), 并将合并的溶液离心 (5分钟, 300xg)。除去上清液,并将细胞重悬于含有细胞标志物抗体 (1:200; 抗CD107a-BioLegend:328626; 抗CD56-BioLegend:318347) 的缓冲液 (100 μ l/样品,具有2mM EDTA的PBS中的1%BSA) 中。将抗体在4 $^{\circ}$ C下孵育30分钟,稀释至500 μ l,离心 (5分钟, 300xg), 重悬于缓冲液 (200 μ l/样品,具有2mM EDTA的PBS中的1%BSA) 中,并通过流式细胞术 (BD FACSCelesta) 进行分析。使用BD DIVA软件收集数据,并使用F1oJo进行分析。

[0966] 化合物I-17在NK细胞活化测定中是有活性的,与使用IgG的对照相比,显示出93%的相对CD107a+NK细胞群体。

[0967] 实施例11.所提供的化合物与抗体和靶细胞形成复合物

[0968] 如本文中所示出,在一些实施方案中,所提供的化合物可以将抗体募集至靶细胞以形成三元复合物并诱导免疫活性。多种技术适用于评估复合物形成。下面描述了这样的测定的一个实例。本领域技术人员意识到,可以调整一个或更多个参数和/或条件,并且也可以利用其他测定/试剂/条件等。

[0969] 使用Accumax (Sigma-Aldrich A7089-100ml) 收获黏附细胞 (LNCap, CRL-1740, 例如下面的结果)。将化合物在96孔聚丙烯板 (Coming 3357) 中在DMSO (MP 191418) 中稀释至测定中使用的起始浓度的1000x。然后将其在DMSO中以1/21log增量连续稀释,以产生8至12个浓度 (取决于测定)。然后将这些DMSO储备液以1/10逐步稀释到PBS中 (VWR目录号20012043)。然后将逐步稀释的化合物范围以测定体积的1/100体积添加到聚丙烯测定板中。对用于测定的细胞计数并离心,并以每200 μ l100,000个细胞的浓度重悬于流式缓冲液中:1%BSA (American Bio AB01088-00100); 0.5mM EDTA (VWR 45001-122); 具有20 μ g/ml兔抗DNP Alexa 488 (Thermo Fisher Scientific A11097) 的PBS (VWR目录号20012043)。然后将细胞添加到具有逐步稀释的化合物的聚丙烯板中,并在4 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。孵育结束时,将细胞离心并用含有0.5% Tween 20 (BP337-500) 的流式缓冲液洗涤两次。在BD FacsCelesta上分析样品。使用Graphpad Prism分析平均荧光,并使用log (抑制剂) vs. 响

应-可变斜率(四个参数)对曲线进行拟合。

[0970] 示例性结果示于下文:

[0971]	化合物ID	EC50 (nM)
	I-11	6.6
	I-33	3
	I-34	8.7
	I-16	7.4

[0972] 实施例12.所提供的化合物可以诱导ADCP

[0973] 如本文中所示出,在一些实施方案中,所提供的化合物可以将抗体募集至靶细胞以形成三元复合物并诱导、产生、支持和/或促进ADCP。多种技术适用于评估ADCP。下面描述了这样的测定的一个实例。本领域技术人员意识到,可以调整一个或更多个参数和/或条件,并且也可以利用其他测定/试剂/条件等。

[0974] 原代单核细胞或THP细胞ADCP测定

[0975] 珠制备

[0976] 将具有附着的链霉抗生物素蛋白的荧光珠(Invitrogen,目录号P35372)通过涡旋1分钟充分混合。将每种处理类型十微升珠悬液分配到Eppendorf管中,并用1ml PBS 1% BSA洗涤,然后重悬于500 μ l在PBS中的1%BSA中。将受试化合物添加至珠悬液中至终浓度为50 μ M,生物素化人IgG全分子(Rockland 009-0602)的终浓度为20 μ g/mL。将管在室温下在振动平台上孵育1小时。孵育之后,将珠在微量离心机中于室温下以12,000xg沉淀5分钟。小心地吸出上清液,并将珠通过重悬于1ml PBS1%BSA中并如上所述进行离心洗涤5次。最后,将珠重悬于500 μ l PBS1%BSA中,并用于ADCP测定。

[0977] 通过黏附的原代单核细胞富集

[0978] 将使用Ficoll-Paque密度离心从全血(Bioreclamation IVT0)新鲜分离的PBMC以 2×10^6 细胞/mL的浓度重悬于无血清的补充的RPMI中。将十毫升的所得细胞悬液接种到75-cm²的组织培养瓶(Denville Scientific TC9341)中,并在37 $^{\circ}$ C 5%CO₂下孵育2至3小时,以使细胞黏附。孵育之后,倒出培养基,并小心洗涤烧瓶表面两次,每次用10ml无血清补充RPMI进行,以除去残留的任何非黏附细胞。为了除去黏附细胞,在冰上添加10mL冰冷的2.5mM EDTA/PBS溶液10分钟。将细胞转移至15ml锥形管中,并在室温下以300 $\times$ g下离心10分钟,以除去EDTA/PBS溶液。然后将单核细胞以 5×10^5 细胞/mL重悬于RPMI 10%FCS中用于ADCP测定。通过用针对人CD3 FITC(Biolegend 300306)、CD19 PeCy7(Biolegend302216)、CD14 BV421(BD Biosciences,565283)和CD16(Biolegend302046)的抗体对细胞染色评估单核细胞纯度。

[0979] 使用新鲜的原代单核细胞或THP-1细胞的ADCP测定

[0980] 将单核细胞或THP-1细胞(TIB-202ATCC)在200 μ l中以每孔 10^5 个细胞的密度接种到96孔圆底96孔板中,并将如上所述制备的10 μ l荧光珠悬液添加到每个孔中。通过使用多通道移液器上下移液将孔内容物混合,并将板在37 $^{\circ}$ C下孵育18小时。孵育之后,将孔内容物转移至平底黑色96孔板(Costar#3358)中,并以300xg离心2分钟,以便更好地可视化细胞。使用Zoe荧光细胞成像仪(Biorad)拍摄图像。

[0981] 示例性结果示于下文:

[0982] 生物素化uABT在富集单核细胞中的经归一化吞噬作用评分

[0983]	单独的珠	I-17	I-17+IgG	生物素化IgG
	0	2.5	4.1	12.4

[0984] 虽然我们已经描述了本发明的多个实施方案,但是显然可以改变我们的基本实例以提供利用本发明的化合物和方法的其他实施方案。因此,将理解,本发明的范围将由所附权利要求书限定而不是由示例性表示的具体实施方案来限定。