

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480042764.1

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年8月22日

[11] 公开号 CN 101023072A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

[22] 申请日 2004.3.29

[21] 申请号 200480042764.1

[30] 优先权

[32] 2004.2.18 [33] US [31] 10/782,060

[86] 国际申请 PCT/US2004/009465 2004.3.29

[87] 国际公布 WO2005/082889 英 2005.9.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.16

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 B·德科尔特 W·A·金尼

B·E·玛利亚诺夫 S·戈希

L·李 L·布伦纳

R·A·小加尔莫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 范 赤

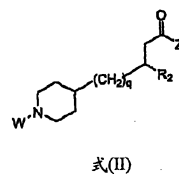
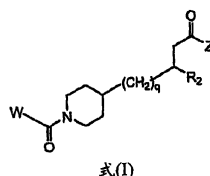
权利要求书 87 页 说明书 224 页 附图 1 页

[54] 发明名称

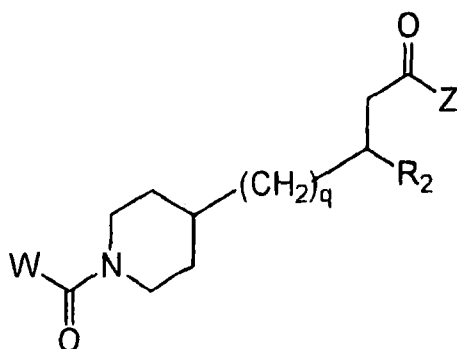
选择性结合整联蛋白的哌啶基靶向化合物

[57] 摘要

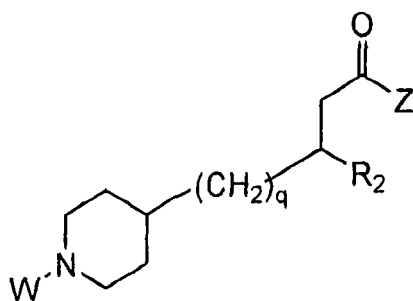
本发明涉及式(I)和式(II)的哌啶甲酰基羧酸整联蛋白拮抗剂亲和部分的合成方法和生物应用。这些亲和部分可以与显像剂或脂质体一起用于靶向表达 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 或 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白受体的细胞。其中 W、R₂、Z 和 q 如本发明说明书中定义。



1. 一种靶向配体及其药学上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体, 所述配体具有选自下式(I)和式(II)的结构:



式(I)



式(II)

其中

W 选自 $-C_{0-6}$ 烷基(R_1)、 $-C_{1-6}$ 烷基(R_{1a})、 $-C_{0-6}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)、 $-C_{0-6}$ 烷基-杂环基(R_1, R_8)、 $-C_{0-6}$ 烷氧基(R_1)、 $-C_{0-6}$ 烷氧基-芳基(R_1, R_8)和 $-C_{0-6}$ 烷氧基-杂环基(R_1, R_8);

R_1 选自氢、 $-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)(R_5)$ 、 $-N(R_4)(R_6)$ 、杂环基(R_8)和杂芳基(R_8);

R_{1a} 选自 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)和 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 选自氢和 $-C_{1-8}$ 烷基(R_7);

R_5 选自 $-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)$ -环烷基(R_8)、 $-C(=O)$ -杂环基(R_8)、 $-C(=O)$ -芳基(R_8)、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)$ -环烷基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)$ -芳基(R_8)、 $-CO_2-R_4$ 、 $-CO_2$ -环烷基(R_8)、 $-CO_2$ -芳基(R_8)、 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基 (R_7)、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基 (R_7)、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-C_{1-8}$ 烷基 (R_7)、 $-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2$ -环烷基(R_8)和 $-SO_2$ -芳基(R_8);

R_6 选自-环烷基(R_8)、-杂环基(R_8)、-芳基(R_8)和-杂芳基(R_8);

R_7 为 1-2 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-8}$ 烷氧基(R_9)、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-8}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-8}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)-NH$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -环烷基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂环基(R_{10})、 $-C(=O)$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2$ -芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-8}$ 烷基- $S-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-8}$ 烷基- C_{1-8} 烷氧基(R_9)、 $-S-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-N(C_{1-8}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-SO_2$ -芳基(R_{10})、氰基、(卤素) $_{1-3}$ 、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R_{10})、-杂环基(R_{10})、-芳基(R_{10})和-杂芳基(R_{10});

R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-8}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)-NH$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -环烷基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂环基(R_{10})、 $-C(=O)$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2$ -芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、-

SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-环烷基(R₁₀)和-芳基(R₁₀); 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C₁₋₈ 烷氧基(R₉)、-O-环烷基(R₁₀)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHC(=O)-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-NH₂、-NHC(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHC(=O)-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-NHC(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-O-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHC(=O)-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-环烷基(R₁₀)、-NHC(=O)-杂环基(R₁₀)、-NHC(=O)-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-NHSO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHSO₂-芳基(R₁₀)、-SH、-S-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-S-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-C₁₋₈ 烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀);

R₉ 选自氢、-C₁₋₈ 烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基、-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基和氧代;

R₁₀ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基和-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂; 当 R₁₀ 与碳原子连接时, R₁₀ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷

基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-8}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{烷基})_2$ 、氰基、卤素、羟基、硝基和氧代；

q 为 0、1、2 或 3；

R_{2a} 选自 $-\text{C}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_7)(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{C}_{2-8}\text{烯基}(\text{R}_7)(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{C}_{2-8}\text{炔基}(\text{R}_7)(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{环烷基}(\text{R}_7)(\text{R}_{11})$ 、 $-\text{杂环基}(\text{R}_8)(\text{R}_{12})$ 、 $-\text{芳基}(\text{R}_8)(\text{R}_{12})$ 和 $-\text{杂芳基}(\text{R}_8)(\text{R}_{12})$ ；

R_{11} 选自：

$-\text{C}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ， $-\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ， $-\text{S}-\text{C}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ， $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ， $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ， $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}\text{烷基}(\text{R}_{14})$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ， $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ， $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ， $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，
 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14})$ ，

- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

$-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$,
 $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$,
 $-\text{NHC}(\text{=O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$,
 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$,
 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$,
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{=O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$, 和
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{=O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})(\text{R}_{14})$;

当 R_{11} 和 R_{12} 末端为 $\text{C}(\text{=O})$ 时, R_{14} 选自氢、OH、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基和 NH_2 ;
 否则, R_{14} 选自 -OH、-SH、COOH 和 $-\text{COOC}_{1-4}$ 烷基;

Z 选自羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{烷基})_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、
 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基-OH、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-8} 烷基、
 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基、
 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{烷基})_2$ 、
 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、
 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{烷基})_2$ 和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基。

2. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 W 选自 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基(R_1)和 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)。

3. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 W 为 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基-苯基(R_1, R_8)。

4. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R_1 选自 $-\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_6)$ 、-杂环基(R_8)和-杂芳基(R_8)。

5. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R_1 选自 $-\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_6)$ 、-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)、-四氢-1,8-萘啶基(R_8)、-四氢-1H-氮杂萘并[2,3-b]吡啶基(R_8)和-吡啶基(R_8)。

6. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R_1 选自 $-\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_6)$ 、-四氢嘧啶

基(R₈)和-四氢-1,8-萘啶基(R₈)。

7. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R_{1a} 选自:

-C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆),
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂,
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₄烷基(R₇) 和
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂。

8. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₄ 选自氢和-C₁₋₄烷基(R₇)。

9. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₄ 为氢。

10. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₅ 选自 -C(=O)-R₄、-C(=O)-N(R₄)₂、-C(=O)-环烷基(R₈)、-C(=O)-杂环基(R₈)、-C(=O)-芳基(R₈)、-C(=O)-杂芳基(R₈)、-C(=O)-N(R₄)-环烷基(R₈)、-C(=O)-N(R₄)-芳基(R₈)、-CO₂-R₄、-CO₂-环烷基(R₈)、-CO₂-芳基(R₈)、-C(R₄)(=N-R₄)、-C(=N-R₄)-N(R₄)₂、-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆)、-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄、-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂、-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄、-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₄烷基(R₇)、-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂、-N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄)、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆)、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₄烷基(R₇)、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂、-SO₂-C₁₋₄烷基(R₇)、-SO₂-N(R₄)₂、-SO₂-环烷基(R₈)和-SO₂-芳基(R₈)。

11. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₅ 选自:

-C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -CO₂-R₄, -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂,
 -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂,
 -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -SO₂-C₁₋₄烷基(R₇) 和 -SO₂-N(R₄)₂。

12. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₆ 选自-杂环基(R₈)和-杂芳基(R₈)。

13. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₆ 选自-二氢咪唑基(R₈)、-四氢吡啶基(R₈)、-四氢嘧啶基(R₈)和-吡啶基(R₈)。

14. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₇ 为 1-2 个独立选自以下的

取代基：氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、 $-C(=O)-NH$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -环烷基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂环基(R_{10})、 $-C(=O)$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2$ -芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- $S-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-4} 烷氧基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- $NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、 $-SO_2$ -芳基(R_{10})、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R_{10})、-杂环基(R_{10})、-芳基(R_{10})和-杂芳基(R_{10})。

15. 权利要求 1 的靶向配体，其中 R_7 为 1-2 个独立选自以下的取代基：氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、(卤素)₁₋₃、羟基和氧代。

16. 权利要求 1 的靶向配体，其中 R_7 为氢。

17. 权利要求 1 的靶向配体，其中 R_8 与氮原子连接时，为 1-4 个独立选自以下的取代基：氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、 $-C(=O)-NH$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -环烷基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂环基(R_{10})、 $-C(=O)$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2$ -芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、 $-SO_2$ -芳基(R_{10})、-环烷基(R_{10})和-芳基(R_{10})；当 R_8 与碳原子连接时， R_8 为 1-4 个独立选自以下的取代基：氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、-O-环烷基(R_{10})、-O-芳基(R_{10})、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基- R_{11})₂、 $-C(=O)-NH$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -环烷基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂环基(R_{10})、 $-C(=O)$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2$ -芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-N(C_{1-4}$

烷基(R₉)₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₄ 烷基-S-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₄ 烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₄ 烷基-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)或-杂芳基(R₁₀)。

18. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₈ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基(R₉)和-SO₂-NH₂; 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C₁₋₄ 烷氧基(R₉)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基和氧代。

19. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₈ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢和-C₁₋₄ 烷基(R₉)的取代基; 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C₁₋₄ 烷氧基(R₉)、-O-芳基(R₁₀)、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、卤素、羟基和氧代。

20. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₈ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢和-C₁₋₄ 烷基(R₉)的取代基; 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C₁₋₄ 烷氧基(R₉)、-O-芳基(R₁₀)和羟基。

21. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₉ 选自氢、-C₁₋₄ 烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-N(C₁₋₄ 烷基)₂、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基和氧代。

22. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₉ 选自氢、-C₁₋₄ 烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(=O)H、-CO₂H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷氧基、

(卤素)₁₋₃、羟基和氧代。

23. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₉ 选自氢、-C₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、(卤素)₁₋₃ 和羟基。

24. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₁₀ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄ 烷基和-SO₂-N(C₁₋₄ 烷基)₂; 当 R₁₀ 与碳原子连接时, R₁₀ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、氰基、卤素、羟基、硝基和氧代。

25. 权利要求 1 的靶向配体, 其中当(R₁₀)₁₋₄ 与碳原子连接时, (R₁₀)₁₋₄ 选自氢、-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、卤素、羟基、硝基和氧代。

26. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R₁₀ 为氢。

27. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R_{2a} 选自-C₁₋₄ 烷基(R₇)(R₁₁)、-C₂₋₄ 烯基(R₇)(R₁₁)、-C₂₋₄ 炔基(R₇)(R₁₁)、-环烷基(R₇)(R₁₁)、-杂环基(R₈)(R₁₂)、-芳基(R₈)(R₁₂)和-杂芳基(R₈)(R₁₂)。

28. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R_{2a} 选自-环烷基(R₇)(R₁₁)、-杂环基(R₈)(R₁₂)、-芳基(R₈)(R₁₂)和-杂芳基(R₈)(R₁₁)。

29. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R_{2a} 选自-环烷基(R₇)(R₁₁)、-杂环基(R₈)(R₁₂)、-苯基(R₈)(R₁₂)、-萘基(R₈)(R₁₂)和-杂芳基(R₈)(R₁₁)。

30. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 R_{2a} 选自-四氢嘧啶基(R₈)(R₁₂)、-1,3-苯并二氧杂环戊烯基(R₈)(R₁₂)、-二氢苯并呋喃基(R₈)(R₁₂)、-四氢喹啉基(R₈)(R₁₂)、-苯基(R₈)(R₁₂)、-萘基(R₈)(R₁₂)、-吡啶基(R₈)(R₁₂)、-

嘧啶基(R₈)(R₁₂)和-喹啉基(R₈)(R₁₂)。

31. 权利要求1的靶向配体, 其中 R₁₁ 选自 -C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-S-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、

-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),

-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

-SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),

-C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

-OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

-NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

和 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄)。

32. 权利要求1的靶向配体, 其中 R₁₁ 选自 -C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-S-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)和-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)。

33. 权利要求1的靶向配体, 其中 R₁₂ 选自 -C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-O-C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-NH-C₁₋₄ 烷基(R₁₄)、-S-C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-CH₂O-C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、

- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), 和
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄).

34. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 q 为 1、2 或 3。

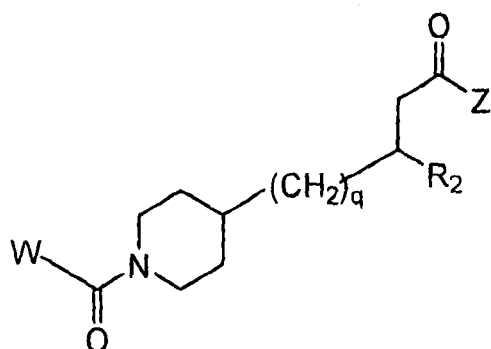
35. 权利要求 1 的靶向配体, 其中 Z 选自羟基、-NH₂、-NH-C₁₋₈烷基、-N(C₁₋₈烷基)₂、-O-C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-OH、-O-C₁₋₈烷基 C₁₋₄烷氧基、-O-C₁₋₈烷基羰基 C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₈烷基-CO₂H、-O-C₁₋₈烷基-C(O)O-C₁₋₆烷基、C₁₋₈烷基-OC(O)-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₈烷基-NH₂、-O-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)₂、-O-C₁₋₈烷基酰胺、C₁₋₈烷基-C(O)-NH-C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-C(O)-N(C₁₋₈烷基)₂和-NHC(O)C₁₋₈烷基。

36. 权利要求 1 的靶向配体, 其中所述靶向配体与放射性元素缀合。

37. 权利要求 1 的靶向配体, 其中所述靶向配体与显像剂缀合。

38. 权利要求 37 的靶向配体, 其中所述显像剂选自 ⁹⁹Tc、¹²⁵I、¹⁸F、¹¹C 和 ⁶⁴Cu。

39. 一种下式(I)的靶向配体及其药学上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体:



式(I)

其中

W 选自 -C₀₋₄烷基(R₁)和 -C₀₋₄烷基-苯基(R₁,R₈);

R₁ 为 -NH(R₆);

R_{2a} 选自 -四氢嘧啶基(R_8)(R_{12})、-1,3-苯并二氧杂环戊烯基(R_8)(R_{12})、-二氢苯并呋喃基(R_8)(R_{12})、-四氢喹啉基(R_8)(R_{12})、-苯基(R_8)(R_{12})、-萘基(R_8)(R_{12})、-吡啶基(R_8)(R_{12})、-嘧啶基(R_8)(R_{12})和-喹啉基(R_8)(R_{12});

R_6 选自 -二氢咪唑基(R_8)、-四氢吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)和-吡啶基(R_8);

R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢和- C_{1-4} 烷基(R_9)的取代基; 当 R_8 与碳原子连接时, R_8 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、- C_{1-4} 烷基(R_9)、- C_{1-4} 烷氧基(R_9)、-O-芳基(R_{10})和羟基;

R_9 选自氢、- C_{1-4} 烷氧基、- NH_2 、- $NH-C_{1-4}$ 烷基、- $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、(卤素) $_{1-3}$ 和羟基;

当 R_{10} 与碳原子连接时, R_{10} 独立选自氢、- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷氧基、- $C(=O)H$ 、- $C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、- CO_2H 、- CO_2-C_{1-4} 烷基、- NH_2 、- $NH-C_{1-4}$ 烷基、- $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、卤素、羟基、硝基和氧代;

q 为 1、2 或 3;

R_{12} 选自 - C_{1-6} 烷基(R_{14})、-O- C_{1-6} 烷基(R_{14})、- $NH-C_{1-4}$ 烷基(R_{14})、-S- C_{1-6} 烷基(R_{14})、- CH_2O-C_{1-6} 烷基(R_{14})、- CH_2NH-C_{1-6} 烷基(R_{14})、- CH_2S-C_{1-6} 烷基(R_{14})、- $C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{14})、-O- $C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{14})、- $NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{14})、- $CH_2O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{14})、- $CH_2NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{14})、- $C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{14})、- $C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{14})、-O- $C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{14})、-O- $C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{14})、- $NH-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{14})、- $NH-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{14})、- $NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{14})、- $CH_2O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{14})、- $NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{14})、- $CH_2O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{14})、- $CH_2NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{14})、

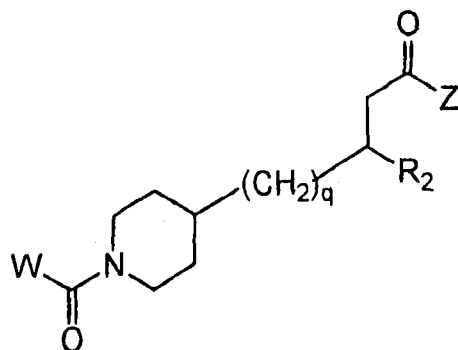
$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$
 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$
 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$
 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$ 和
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14});$

当 R_{11} 和 R_{12} 末端为 $\text{C}(=\text{O})$ 时, R_{14} 选自氢、 OH 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基和 NH_2 ;
 否则, R_{14} 选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 COOH 和 $-\text{COOC}_{1-4}$ 烷基;

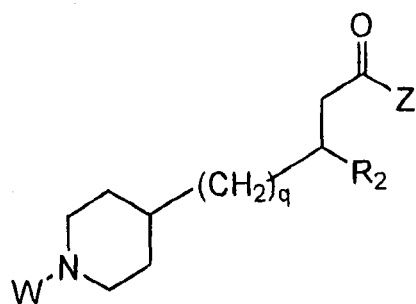
Z 选自羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{烷基})_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- OH 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基 C_{1-8} 烷基氧基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-8} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{烷基})_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷

基-C(O)-N(C₁₋₈烷基)₂和-NHC(O)C₁₋₈烷基。

40. 一种靶向缀合物及其药学上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体，所述缀合物具有选自下式(I)和式(II)的结构：



式(I)



式(II)

其中

W 选自 -C₀₋₆ 烷基(R₁)、-C₁₋₆ 烷基(R_{1a})、-C₀₋₆ 烷基-芳基(R₁,R₈)、-C₀₋₆ 烷基-杂环基(R₁,R₈)、-C₀₋₆ 烷氧基(R₁)、-C₀₋₆ 烷氧基-芳基(R₁,R₈)和 -C₀₋₆ 烷氧基-杂环基(R₁,R₈)；

R₁ 选自氢、-N(R₄)₂、-N(R₄)(R₅)、-N(R₄)(R₆)、-杂环基(R₈)和-杂芳基(R₈)；

R_{1a} 选自 -C(R₄)(=N-R₄)、-C(=N-R₄)-N(R₄)₂、-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆)、-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄、-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂、-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄、-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₇)和 -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂；

R₄ 选自氢和 -C₁₋₈ 烷基(R₇)；

R₅ 选自 -C(=O)-R₄、-C(=O)-N(R₄)₂、-C(=O)-环烷基(R₈)、-C(=O)-

杂环基(R₈)、-C(=O)-芳基(R₈)、-C(=O)-杂芳基(R₈)、-C(=O)-N(R₄)-环烷基(R₈)、-C(=O)-N(R₄)-芳基(R₈)、-CO₂-R₄、-CO₂-环烷基(R₈)、-CO₂-芳基(R₈)、-C(R₄)(=N-R₄)、-C(=N-R₄)-N(R₄)₂、-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆)、-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄、-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂、-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄、-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₇)、-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂、-N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄)、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆)、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₇)、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂、-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₇)、-SO₂-N(R₄)₂、-SO₂-环烷基(R₈)和-SO₂-芳基(R₈);

R₆选自-环烷基(R₈)、-杂环基(R₈)、-芳基(R₈)和-杂芳基(R₈);

R₇为1-2个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷氧基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SH、-S-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-S-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-C₁₋₈ 烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀);

R₈与氮原子连接时, 为1-4个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷

基(R₉)₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-环烷基(R₁₀)和-芳基(R₁₀); 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C₁₋₈ 烷氧基(R₉)、-O-环烷基(R₁₀)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHC(=O)-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-NH₂、-NHC(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHC(=O)-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-NHC(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-O-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHC(=O)-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-环烷基(R₁₀)、-NHC(=O)-杂环基(R₁₀)、-NHC(=O)-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-NHSO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHSO₂-芳基(R₁₀)、-SH、-S-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-S-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-C₁₋₈ 烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀);

R₉ 选自氢、-C₁₋₈ 烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基、-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基和氧代;

R₁₀ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基和-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂; 当 R₁₀ 与碳原子连接时, R₁₀ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-

SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基、-N(C₁₋₈ 烷基)₂、氰基、卤素、羟基、硝基和氧代;

q 为 0、1、2 或 3;

R_{2a} 选自 -C₁₋₈ 烷基(R₇)(R₁₁)、-C₂₋₈ 烯基(R₇)(R₁₁)、-C₂₋₈ 炔基(R₇)(R₁₁)、-环烷基(R₇)(R₁₁)、-杂环基(R₈)(R₁₂)、-芳基(R₈)(R₁₂)和-杂芳基(R₈)(R₁₂);

R₁₁ 选自 -C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-S-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、

-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

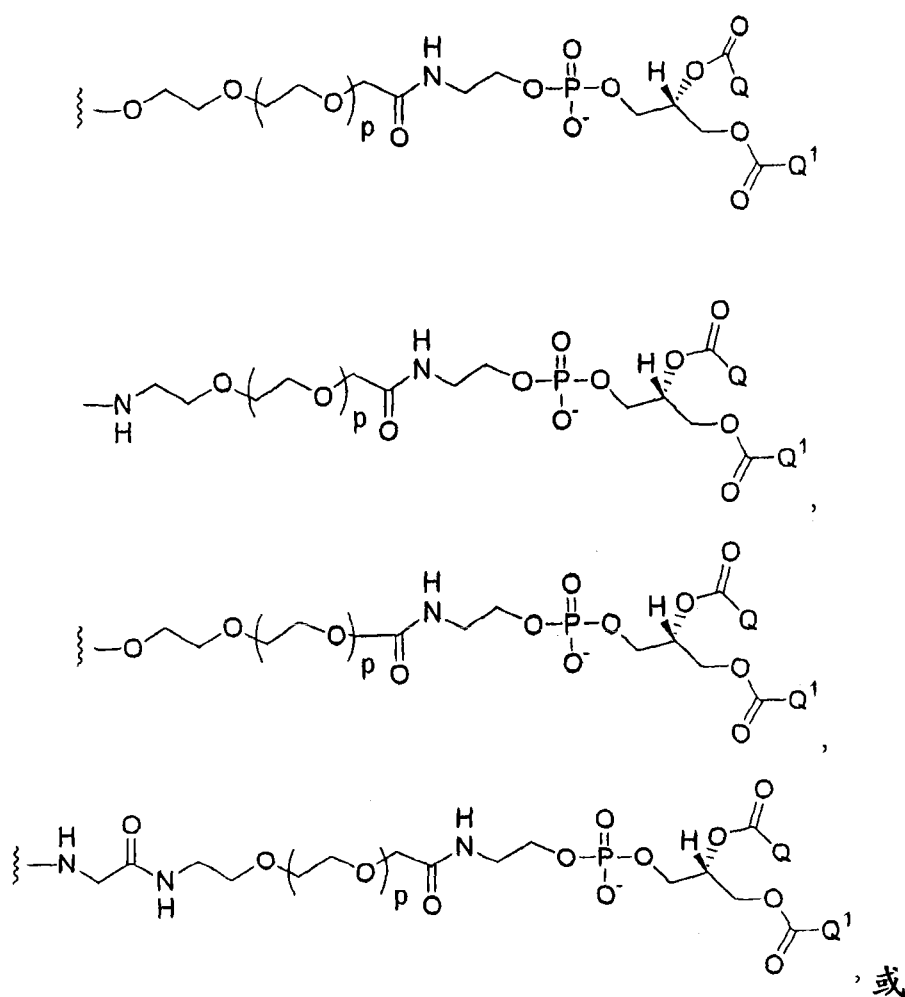
-NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

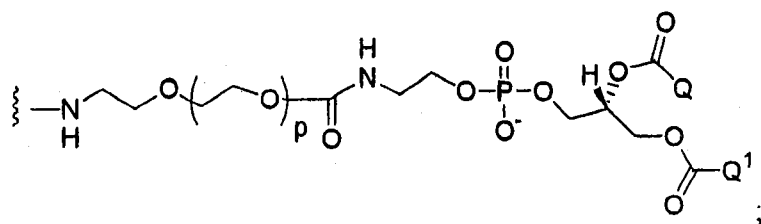
-NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

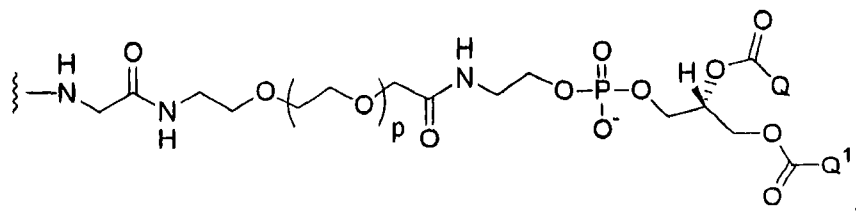
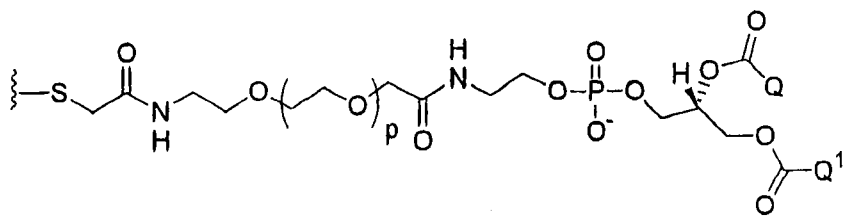
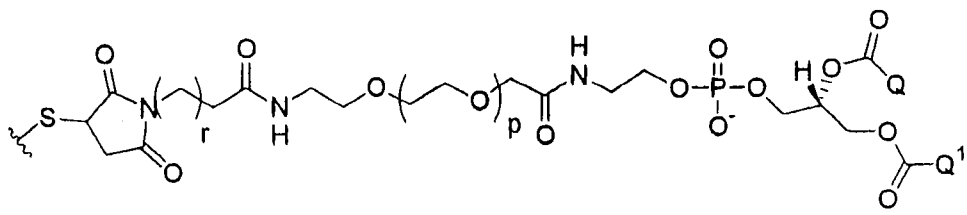
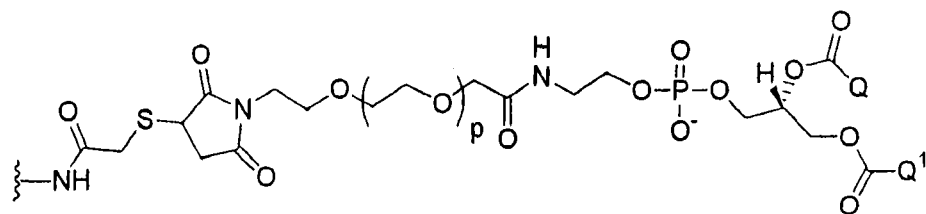
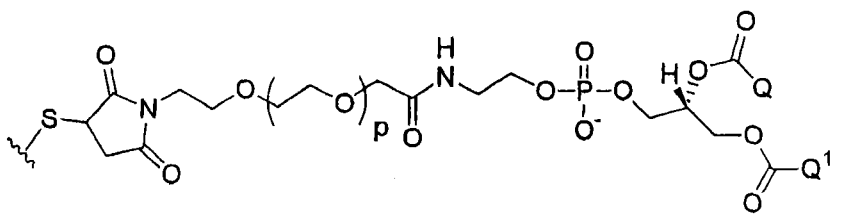
- $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$
 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$
 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$
 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$
 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$
 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$
 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$
 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13}),$ 和
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13});$

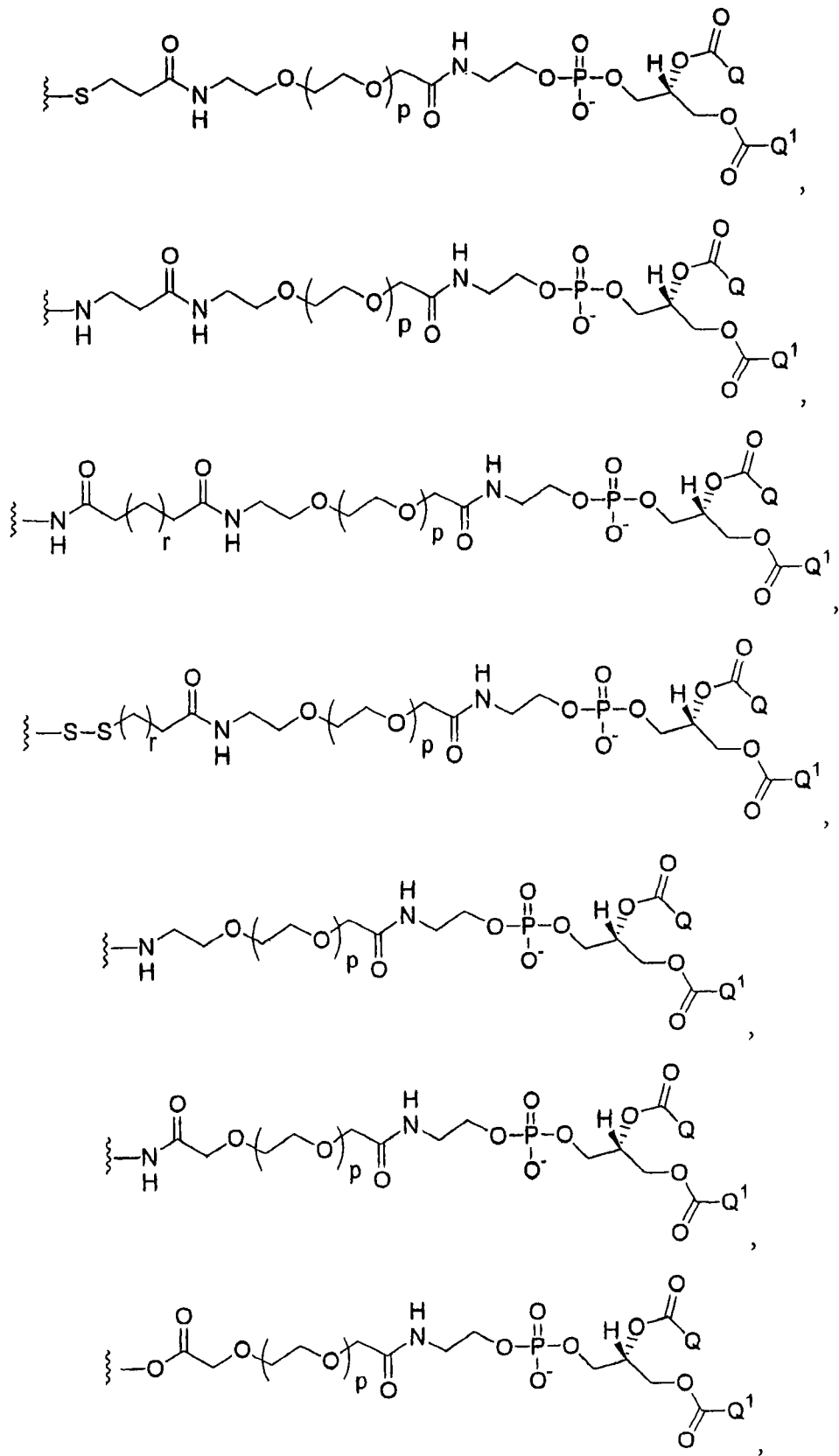
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 时, R_{13} 选自以下基团:

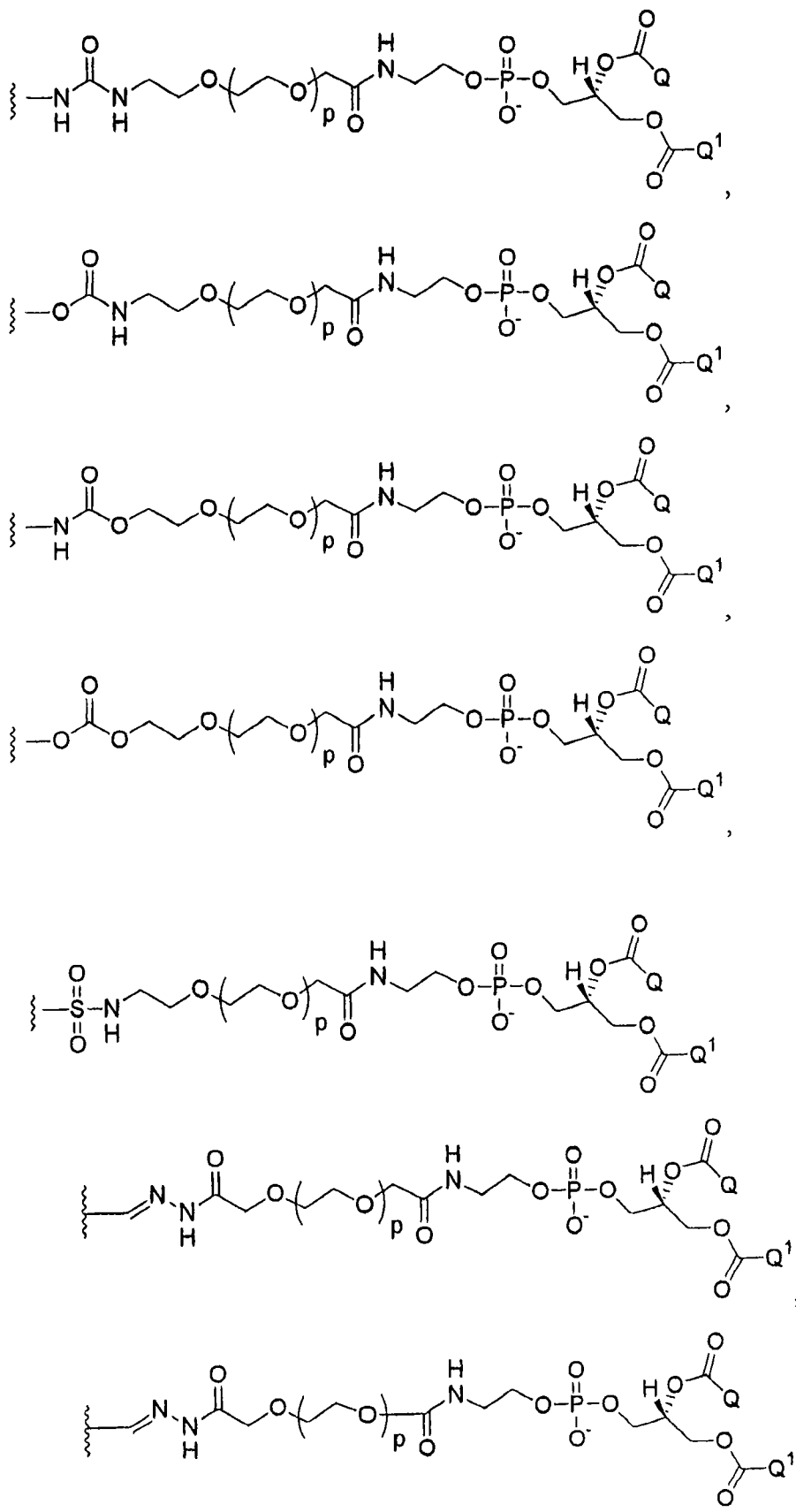


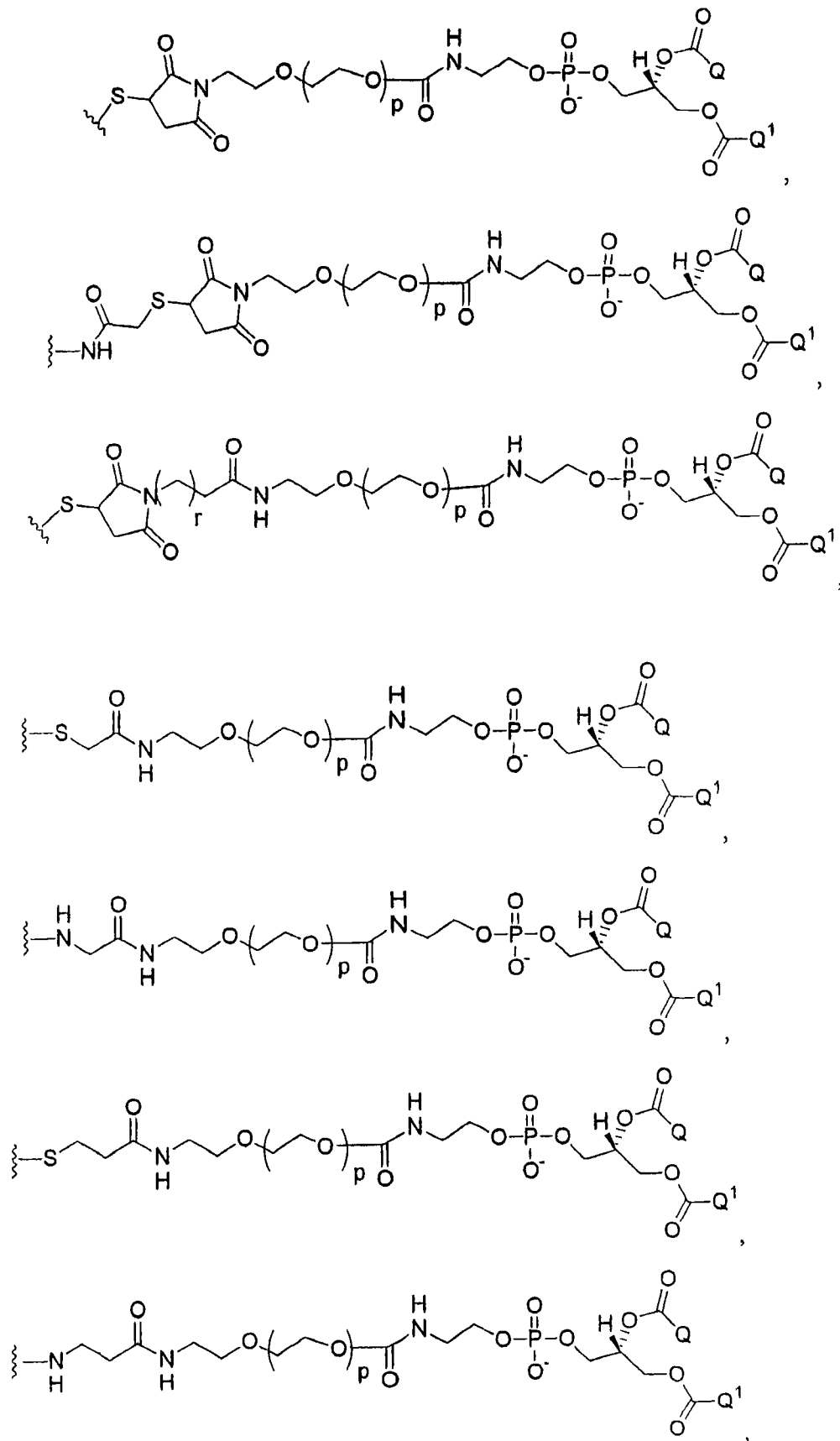


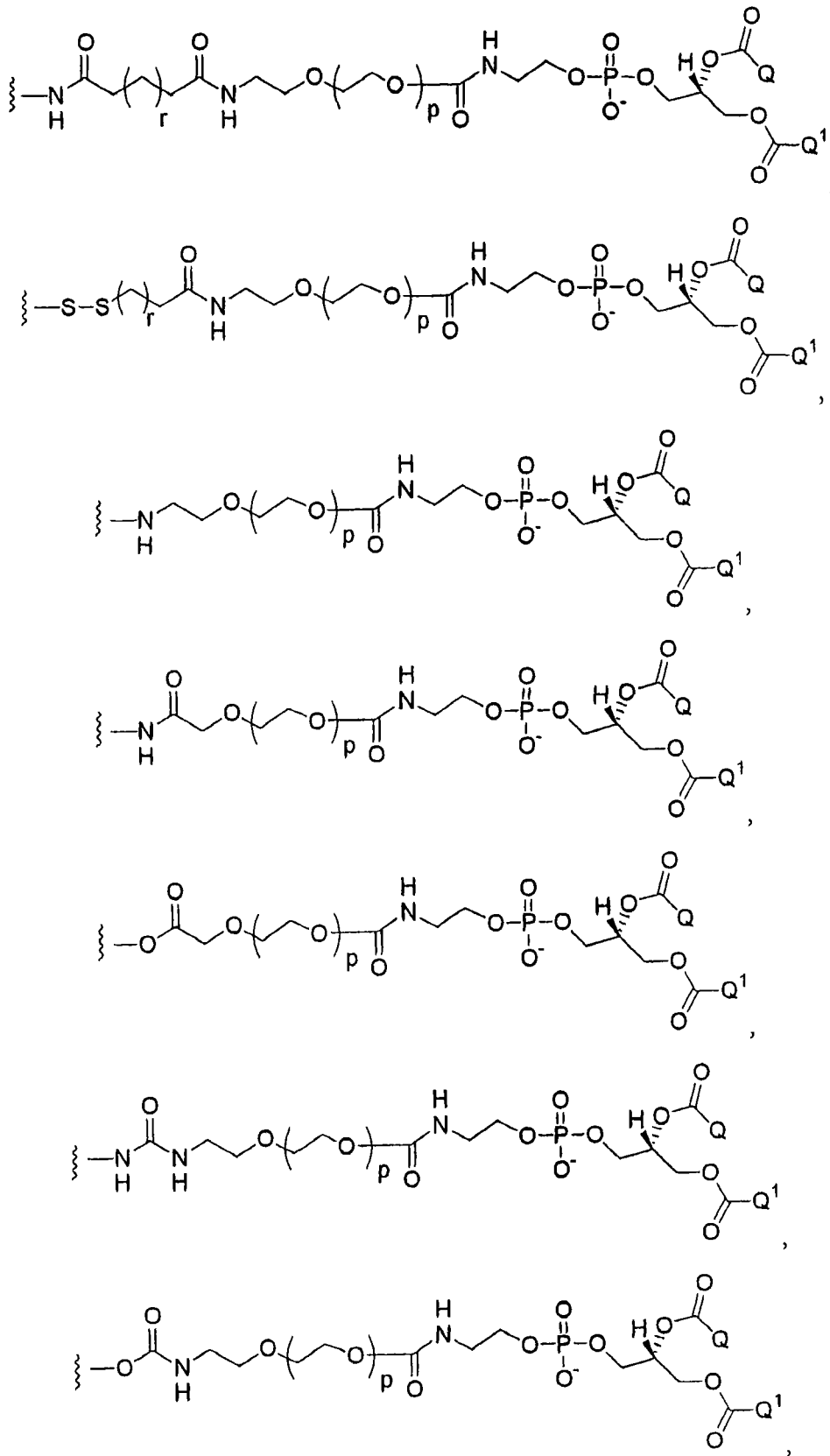
当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:

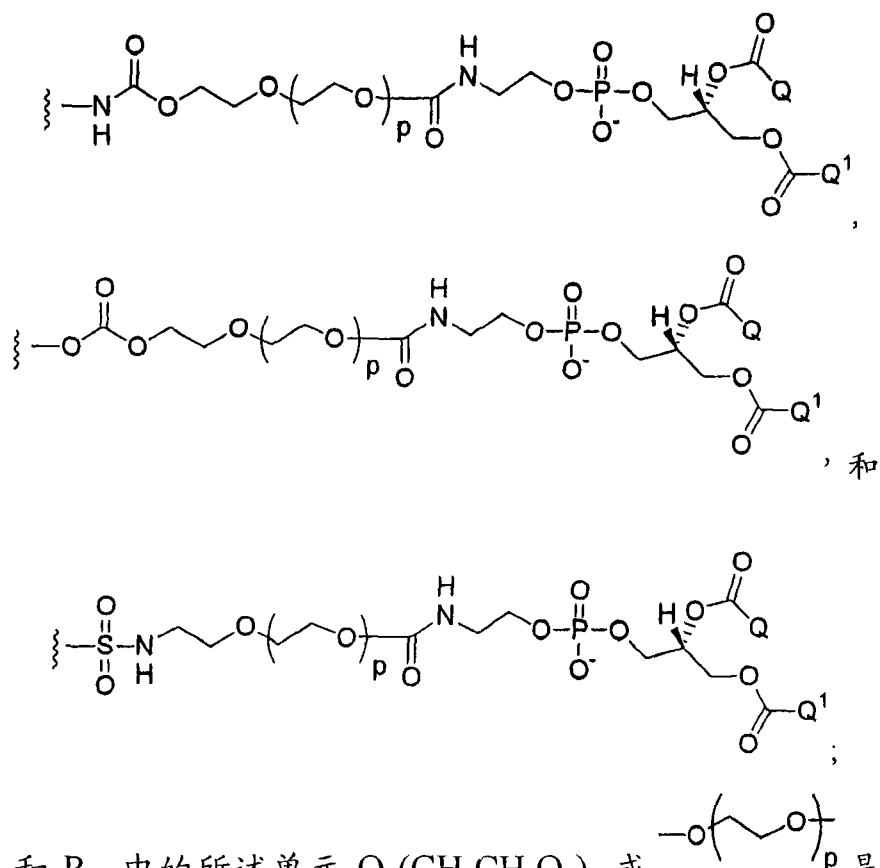












其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述单元 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或 $-O-(CH_2CH_2O)_p$ 是分子量为 750-5000 道尔顿的聚乙二醇(PEG)聚合物;

r 为 0-8 的整数;

取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q^1 在特定化合物中是相同的, 并且选自十二烷酸的 C_{11} 饱和链、十四烷酸的 C_{13} 饱和链、十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链、十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链以及十八碳二烯酸的 C_{17} 二不饱和链;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-O-C_{1-8}$ 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-8} 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 和 $-NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

41. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 W 选自 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)和 $-C_{0-4}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)。

42. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 W 为 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-C_{0-4}$ 烷基-苯基(R_1, R_8)。

43. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_1 选自 $-N(R_4)(R_6)$ 、-杂环基(R_8)和-杂芳基(R_8)。

44. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_1 选自 $-N(R_4)(R_6)$ 、-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)、-四氢-1,8-萘啶基(R_8)、-四氢-1H-氮杂草并[2,3-b]吡啶基(R_8)和-吡啶基(R_8)。

45. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_1 选自 $-N(R_4)(R_6)$ 、-四氢嘧啶基(R_8)和-四氢-1,8-萘啶基(R_8)。

46. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_{1a} 选自 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)和 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 。

47. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_4 选自氢和 $-C_{1-4}$ 烷基(R_7)。

48. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_4 为氢。

49. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_5 选自 $-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)-$ 环烷基(R_8)、 $-C(=O)-$ 杂环基(R_8)、 $-C(=O)-$ 芳基(R_8)、 $-C(=O)-$ 杂芳基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)-$ 环烷基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)-$ 芳基(R_8)、 $-CO_2-R_4$ 、 $-CO_2-$ 环烷基(R_8)、 $-CO_2-$ 芳基(R_8)、 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基 (R_7)、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)、 $-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-$ 环烷基(R_8)和 $-SO_2-$ 芳基(R_8)。

50. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_5 选自 $-C(=O)-R_4$ 、-

$C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-CO_2-R_4$ 、 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)和 $-SO_2-N(R_4)_2$ 。

51. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_6 选自-杂环基(R_8)和-杂芳基(R_8)。

52. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_6 选自-二氢咪唑基(R_8)、-四氢吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)和-吡啶基(R_8)。

53. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_7 为 1-2 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)-NH-$ 芳基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 环烷基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 杂环基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 芳基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2-$ 芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- $S-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-4} 烷氧基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- $NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-SO_2-$ 芳基(R_{10})、氰基、(卤素) $_{1-3}$ 、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R_{10})、-杂环基(R_{10})、-芳基(R_{10})和-杂芳基(R_{10})。

54. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_7 为 1-2 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、(卤素) $_{1-3}$ 、羟基和氧代。

55. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_7 为氢。

56. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)-NH-$ 芳基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 环烷基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 杂环基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 芳基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2-$ 芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-$

NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-环烷基(R₁₀)和-芳基(R₁₀); 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄烷基(R₉)、-C₁₋₄烷氧基(R₉)、-O-环烷基(R₁₀)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基-R₁₁)₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₄烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-SH、-S-C₁₋₄烷基(R₉)、-S-C₁₋₄烷基-S-C₁₋₄烷基(R₉)、-S-C₁₋₄烷基-C₁₋₄烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₄烷基-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀)。

57. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R₈ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄烷基(R₉)、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄烷基(R₉)和-SO₂-NH₂; 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄烷基(R₉)、-C₁₋₄烷氧基(R₉)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基和氧代。

58. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R₈ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢和-C₁₋₄烷基(R₉)的取代基; 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄烷基(R₉)、-C₁₋₄烷氧基(R₉)、-O-芳基(R₁₀)、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、卤素、羟基和氧代。

59. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R₈ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢和-C₁₋₄烷基(R₉)的取代基; 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄烷基(R₉)、-C₁₋₄烷氧基(R₉)、

-O-芳基(R₁₀)和羟基。

60. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R₉ 选自氢、-C₁₋₄ 烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-N(C₁₋₄ 烷基)₂、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基和氧代。

61. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R₉ 选自氢、-C₁₋₄ 烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(=O)H、-CO₂H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷氧基、(卤素)₁₋₃、羟基和氧代。

62. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R₉ 选自氢、-C₁₋₄ 烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、(卤素)₁₋₃ 和羟基。

63. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R₁₀ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄ 烷基和-SO₂-N(C₁₋₄ 烷基)₂; 当 R₁₀ 与碳原子连接时, R₁₀ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、氰基、卤素、羟基、硝基和氧代。

64. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中当(R₁₀)₁₋₄ 与碳原子连接时, (R₁₀)₁₋₄ 选自氢、-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、卤素、羟基、硝基和氧代。

65. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R₁₀ 为氢。

66. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_{2a} 选自-C₁₋₄ 烷基(R₇)(R₁₁)、-C₂₋₄ 烯基(R₇)(R₁₁)、-C₂₋₄ 炔基(R₇)(R₁₁)、-环烷基(R₇)(R₁₁)、-杂环基

(R₈)(R₁₂)、-芳基(R₈)(R₁₂)和-杂芳基(R₈)(R₁₂)。

67. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_{2a} 选自-环烷基(R₇)(R₁₁)、-杂环基(R₈)(R₁₂)、-芳基(R₈)(R₁₂)和-杂芳基(R₈)(R₁₁)。

68. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_{2a} 选自-环烷基(R₇)(R₁₁)、-杂环基(R₈)(R₁₂)、-苯基(R₈)(R₁₂)、-萘基(R₈)(R₁₂)和-杂芳基(R₈)(R₁₁)。

69. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_{2a} 选自-四氢嘧啶基(R₈)(R₁₂)、-1,3-苯并二氧杂环戊烯基(R₈)(R₁₂)、-二氢苯并呋喃基(R₈)(R₁₂)、-四氢喹啉基(R₈)(R₁₂)、-苯基(R₈)(R₁₂)、-萘基(R₈)(R₁₂)、-吡啶基(R₈)(R₁₂)、-嘧啶基(R₈)(R₁₂)和-喹啉基(R₈)(R₁₂)。

70. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R₁₁ 选自-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-S-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃)、

-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

和 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃)。

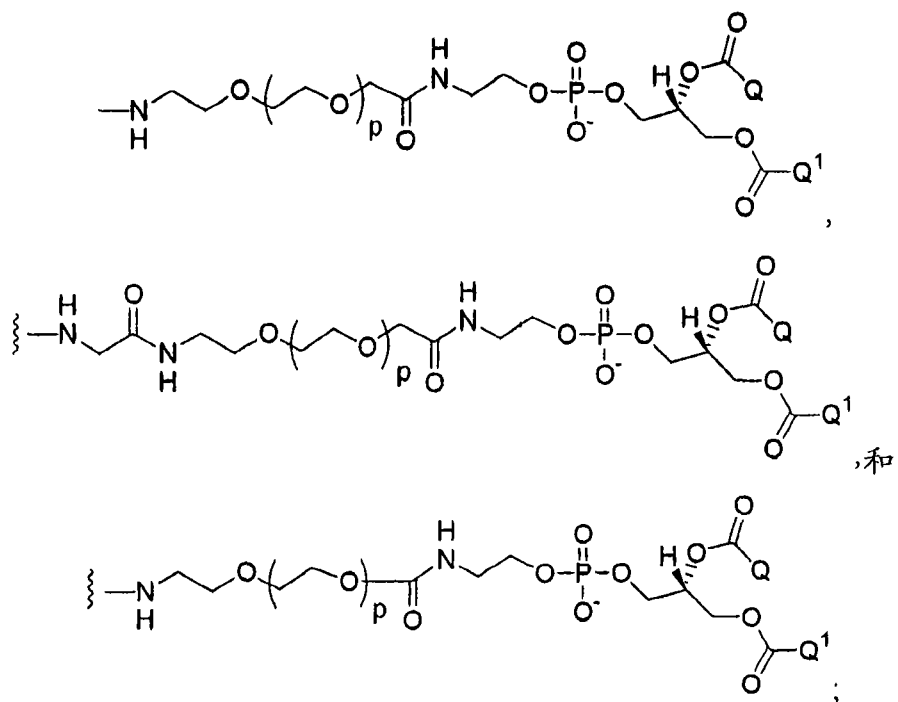
71. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R₁₁ 选自-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-S-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-

$C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-O-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 和 $-NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 。

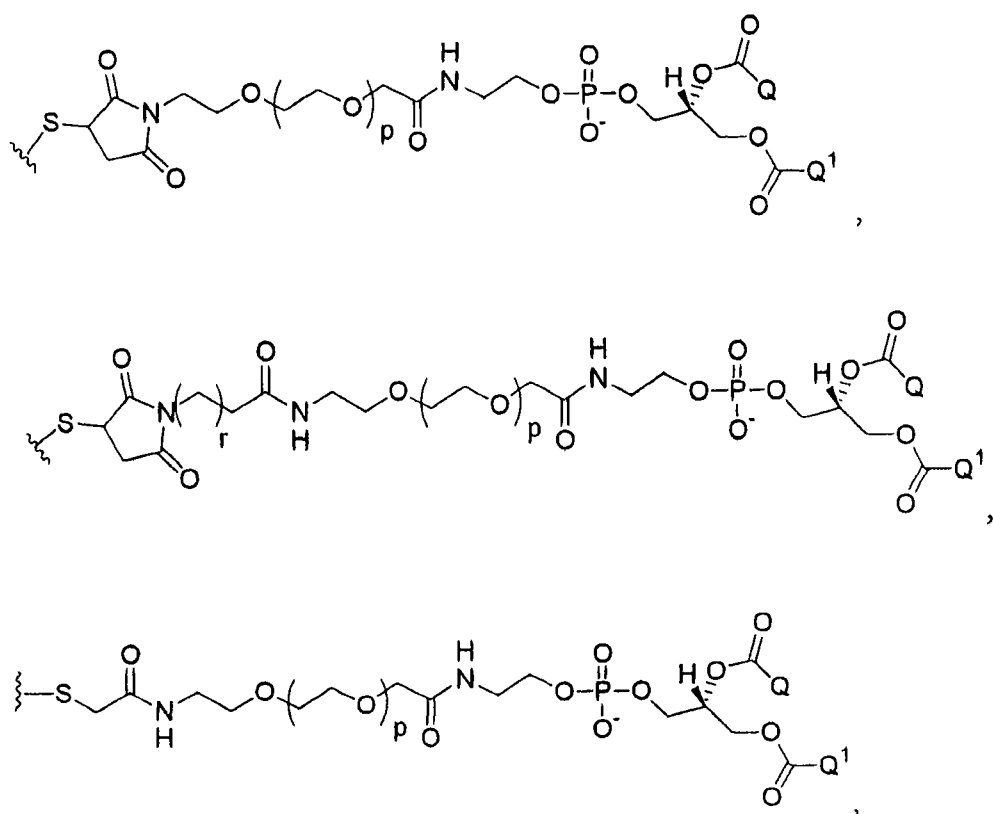
72. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_{12} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_{13})、 $-S-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2O-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2NH-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2S-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-CH_2O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-CH_2O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-CH_2NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、

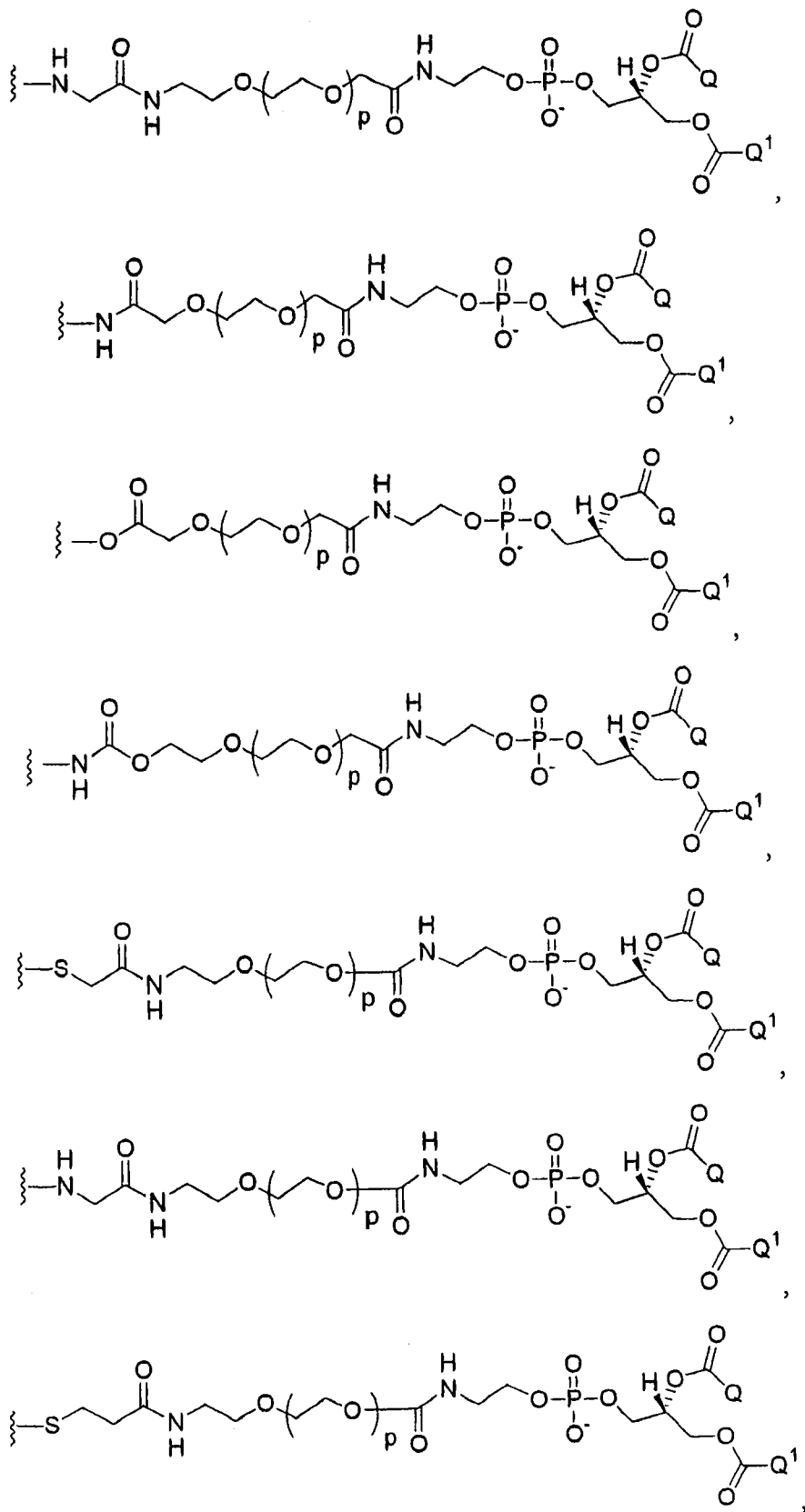
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), 和
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃);

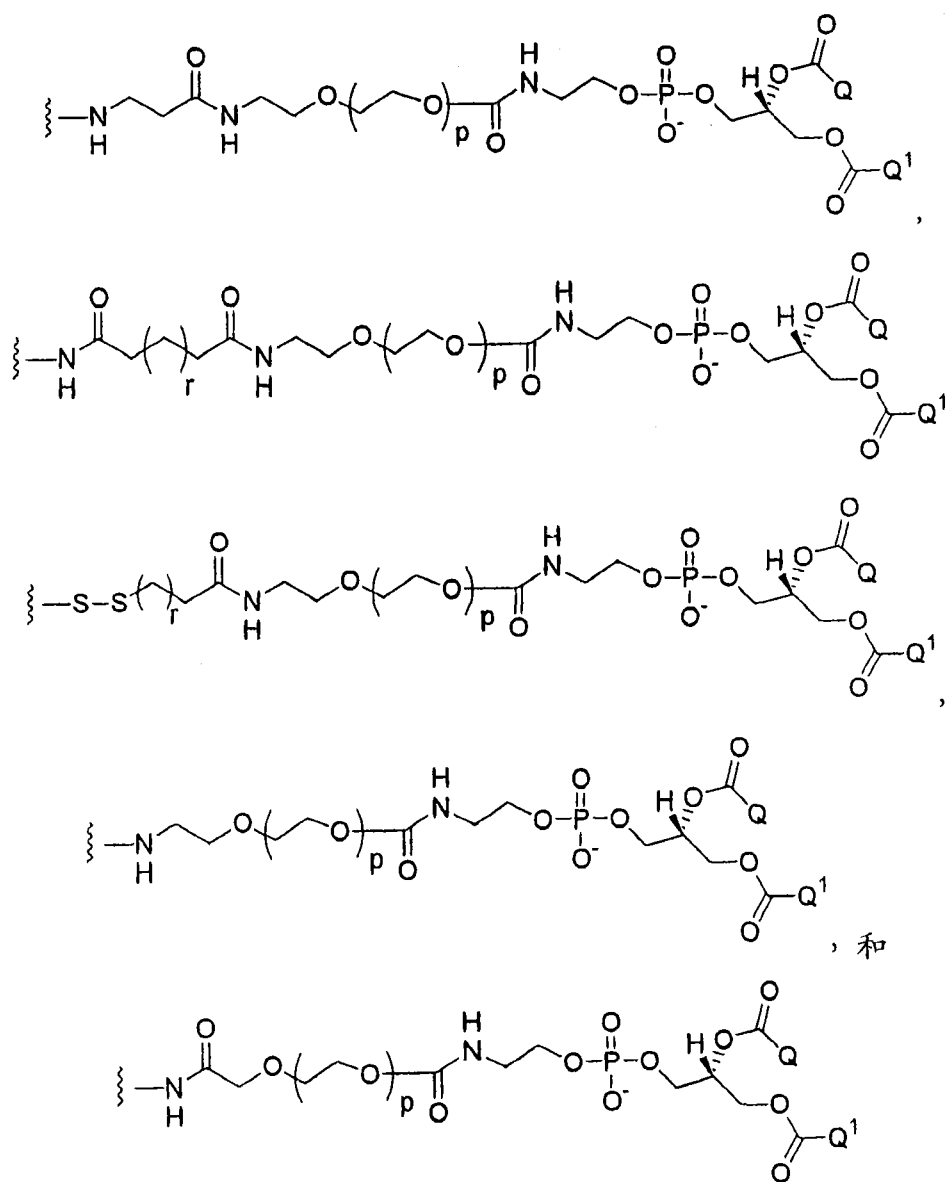
其中当 R₁₁ 或 R₁₂ 末端为 -C(=O)- 时, R₁₃ 选自以下基团:



当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



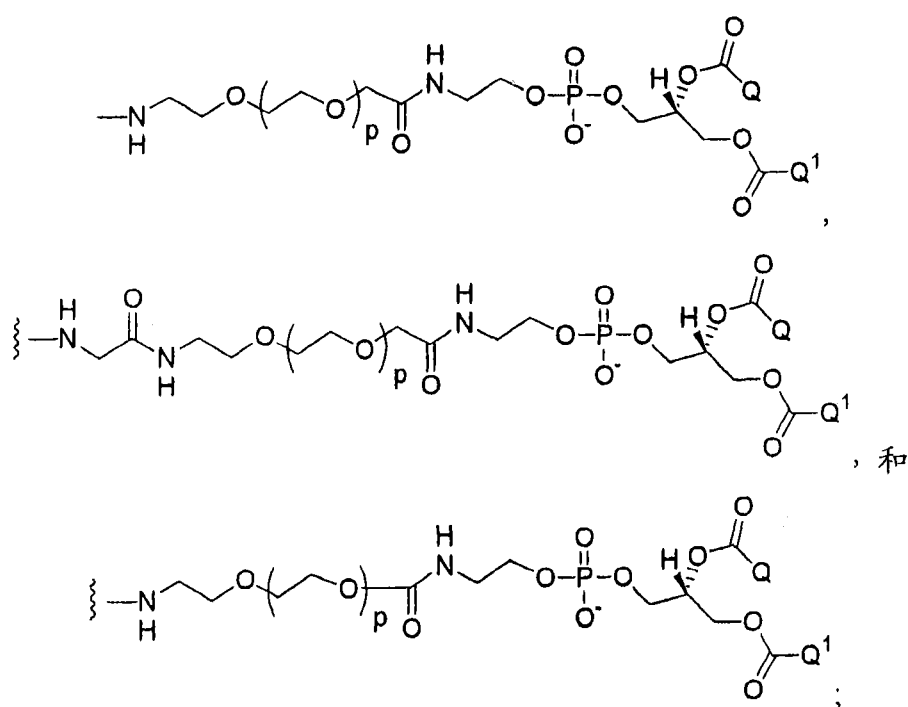




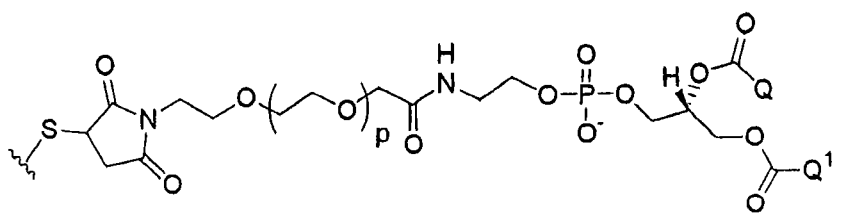
73. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中 R_{12} 选自 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(R_{13})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$ 。

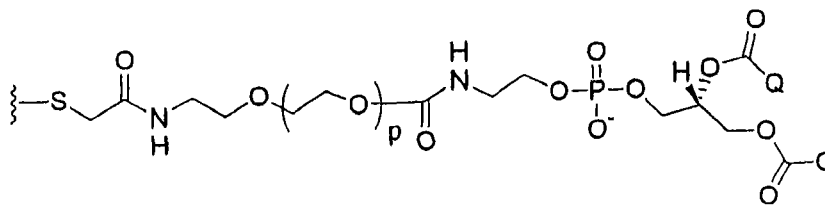
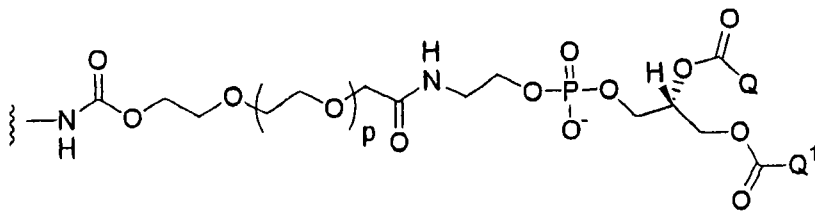
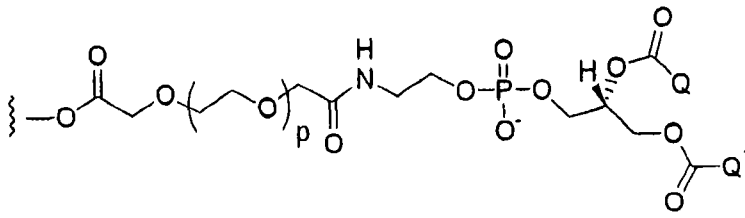
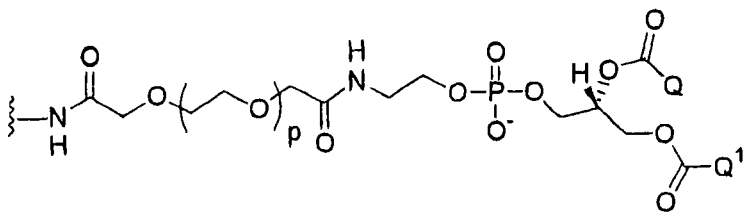
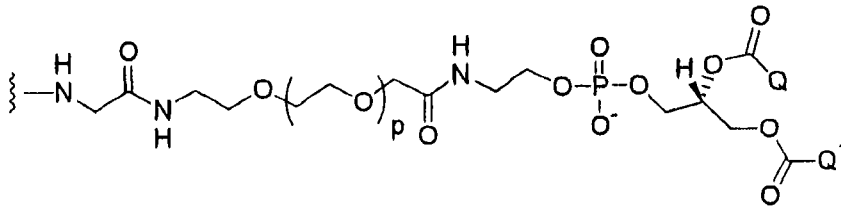
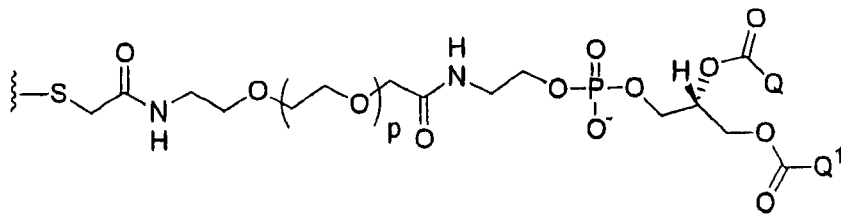
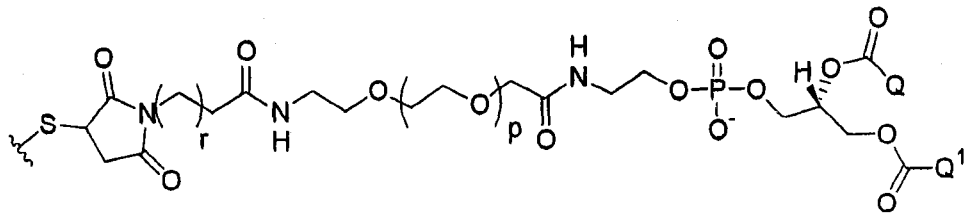
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), 和
 -CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃);

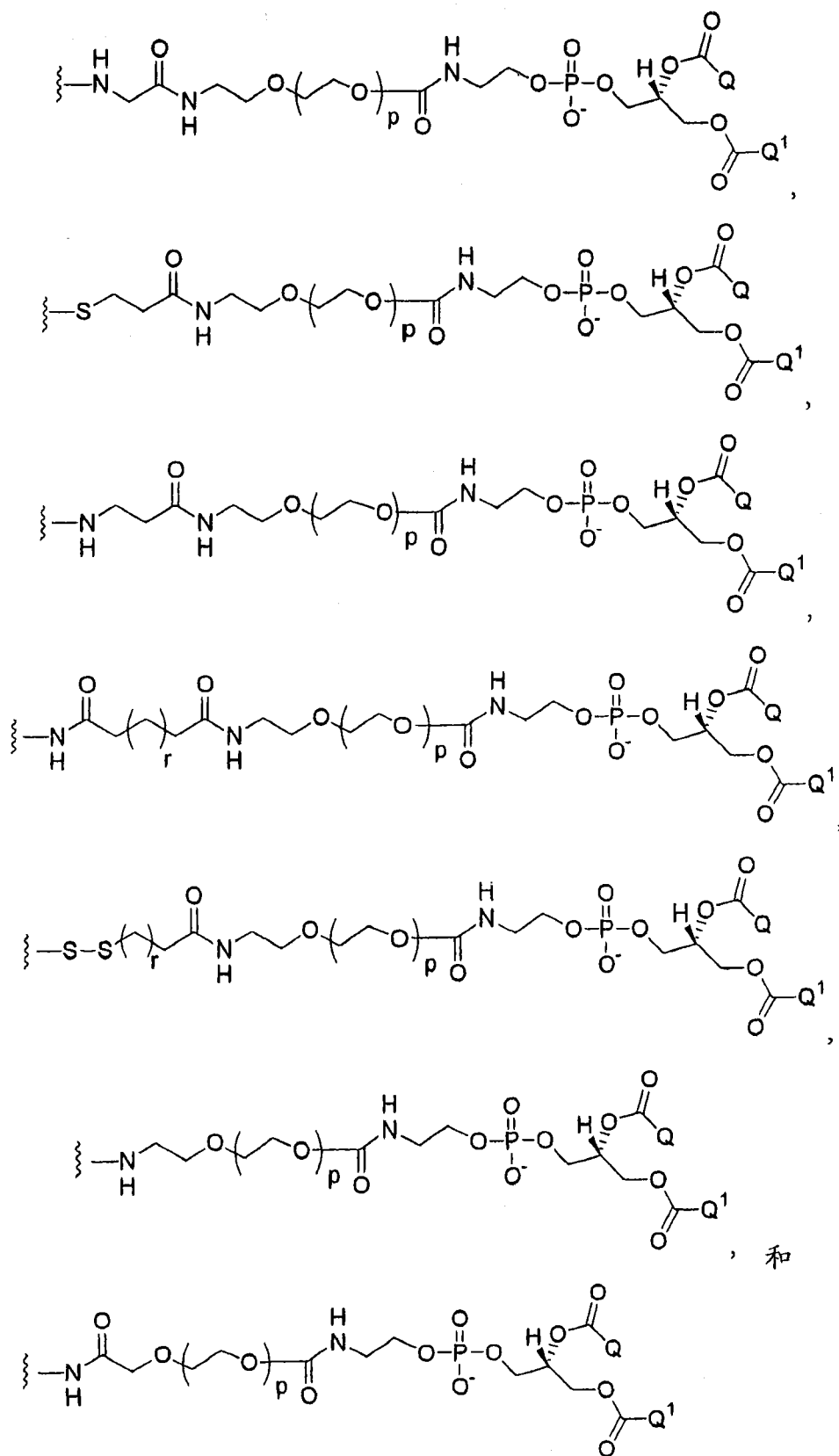
其中当 R₁₁ 或 R₁₂ 末端为 -C(=O)- 时, R₁₃ 选自以下基团:



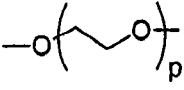
当 R₁₁ 或 R₁₂ 末端不为 -C(=O)- 时, R₁₃ 选自以下基团:







74. 权利要求 40 的靶向缀合物，其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述-O-

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p$ -或  p 是分子量为 2000-5000 道尔顿的聚乙二醇 (PEG) 聚合物。

75. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q' 在特定化合物中是相同的, 并且选自十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链和十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链。

76. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中

W 优选选自 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基(R_1)、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基(R_{1a})、 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)、 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基-杂环基(R_1, R_8)、 $-\text{C}_{0-4}$ 烷氧基(R_1)、 $-\text{C}_{0-4}$ 烷氧基-芳基(R_1, R_8)和 $-\text{C}_{0-4}$ 烷氧基-杂环基(R_1, R_8);

R_1 为 $-\text{N}(R_4)(R_6)$ 、-杂环基(R_8)或-杂芳基(R_8);

R_{1a} 为 $-\text{C}(R_4)(=\text{N}-R_4)$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)(R_6)$ 、

$-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-R_4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)_2$ 、

$-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{CO}_2-R_4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基(R_7)或

$-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{N}(R_4)_2$;

R_4 为氢或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基(R_7);

R_5 为 $-\text{C}(=\text{O})-R_4$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -环烷基(R_8)、 $-\text{C}(=\text{O})$ -杂环基(R_8)、 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基(R_8)、 $-\text{C}(=\text{O})$ -杂芳基(R_8)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)$ -环烷基(R_8)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)$ -芳基(R_8)、 $-\text{CO}_2-R_4$ 、 $-\text{CO}_2$ -环烷基(R_8)、 $-\text{CO}_2$ -芳基(R_8)、 $-\text{C}(R_4)(=\text{N}-R_4)$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)(R_6)$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-R_4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{CO}_2-R_4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基(R_7)、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{N}(R_4)-\text{C}(R_4)(=\text{N}-R_4)$ 、 $-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)(R_6)$ 、 $-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-R_4$ 、 $-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{CO}_2-R_4$ 、 $-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基(R_7)、 $-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基(R_7)、 $-\text{SO}_2-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{SO}_2$ -环烷基(R_8)或 $-\text{SO}_2$ -芳基(R_8);

R_6 为-杂环基(R_8)或-杂芳基(R_8);

R_7 为 1-2 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、 $-C(=O)-NH$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -环烷基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂环基(R_{10})、 $-C(=O)$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2$ -芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- $S-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-4} 烷氧基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- $NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、 $-SO_2$ -芳基(R_{10})、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R_{10})、-杂环基(R_{10})、-芳基(R_{10})或-杂芳基(R_{10});

R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)或 $-SO_2-NH_2$; 当 R_8 与碳原子连接时, R_8 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-O$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、氰基、卤素、羟基、硝基或氧代;

R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基或氧代;

R_{10} 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基或 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基)₂; 当 R_{10} 与碳原子连接时, R_{10} 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷

氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氰基、卤素、羟基、硝基或氧代；

R_{2a} 为 $-$ 环烷基(R_8)(R_{11})、 $-$ 杂环基(R_8)(R_{12})、 $-$ 芳基(R_8)(R_{12})或 $-$ 杂芳基(R_8)(R_{12})；

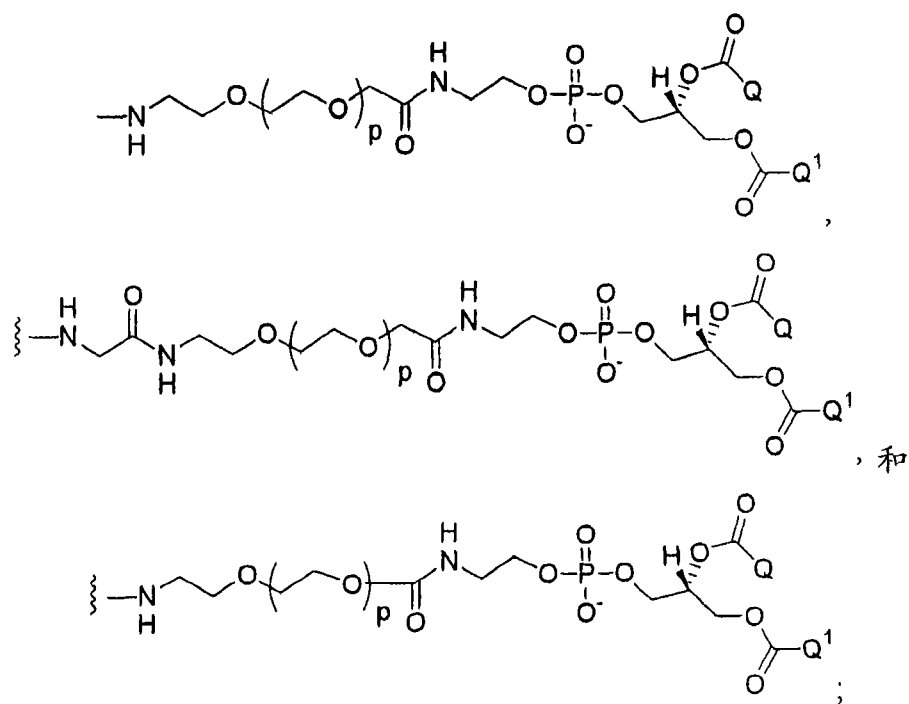
q 为 1、2 或 3；

R_{11} 选自 $-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-S-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-O-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$ 、 $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$ 、 $-C(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$ 、 $-OC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$ 、 $-OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$ 、 $-NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$ 和 $-SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$ ；

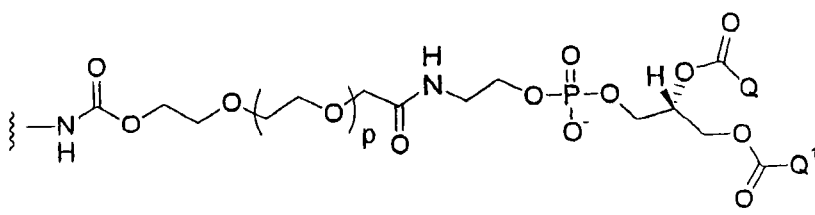
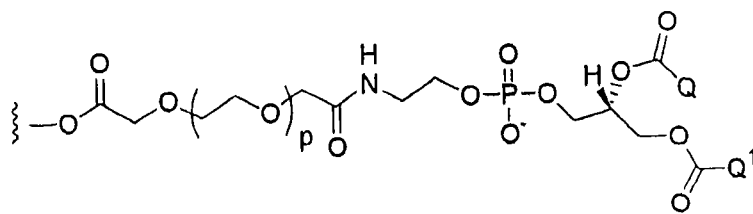
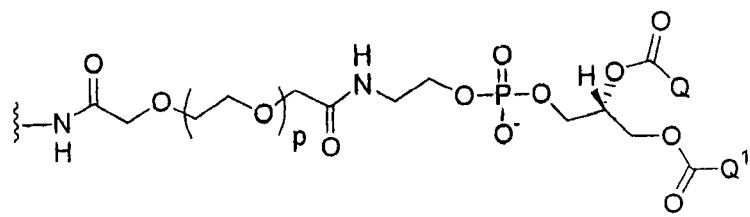
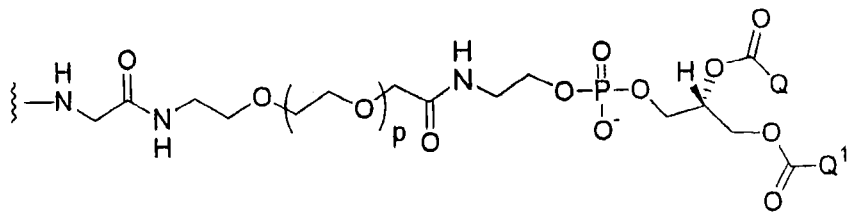
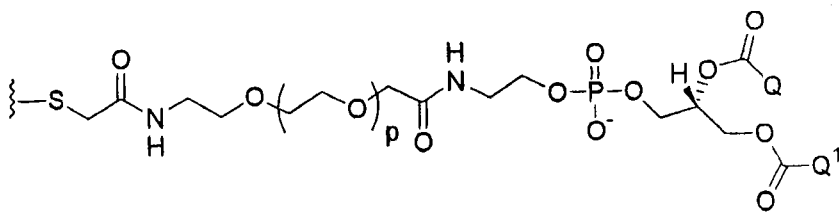
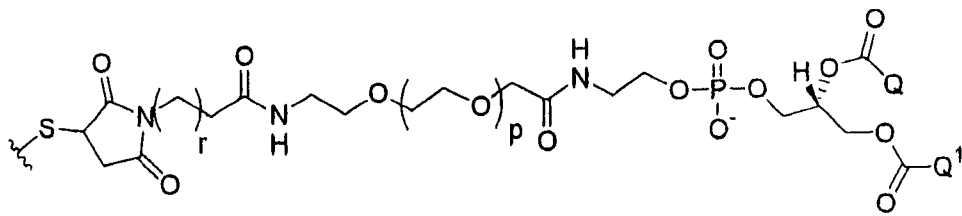
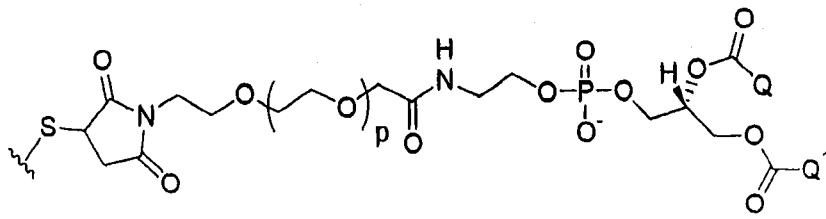
R_{12} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_{13})、 $-S-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2O-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2NH-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2S-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)OC_{1-6}$

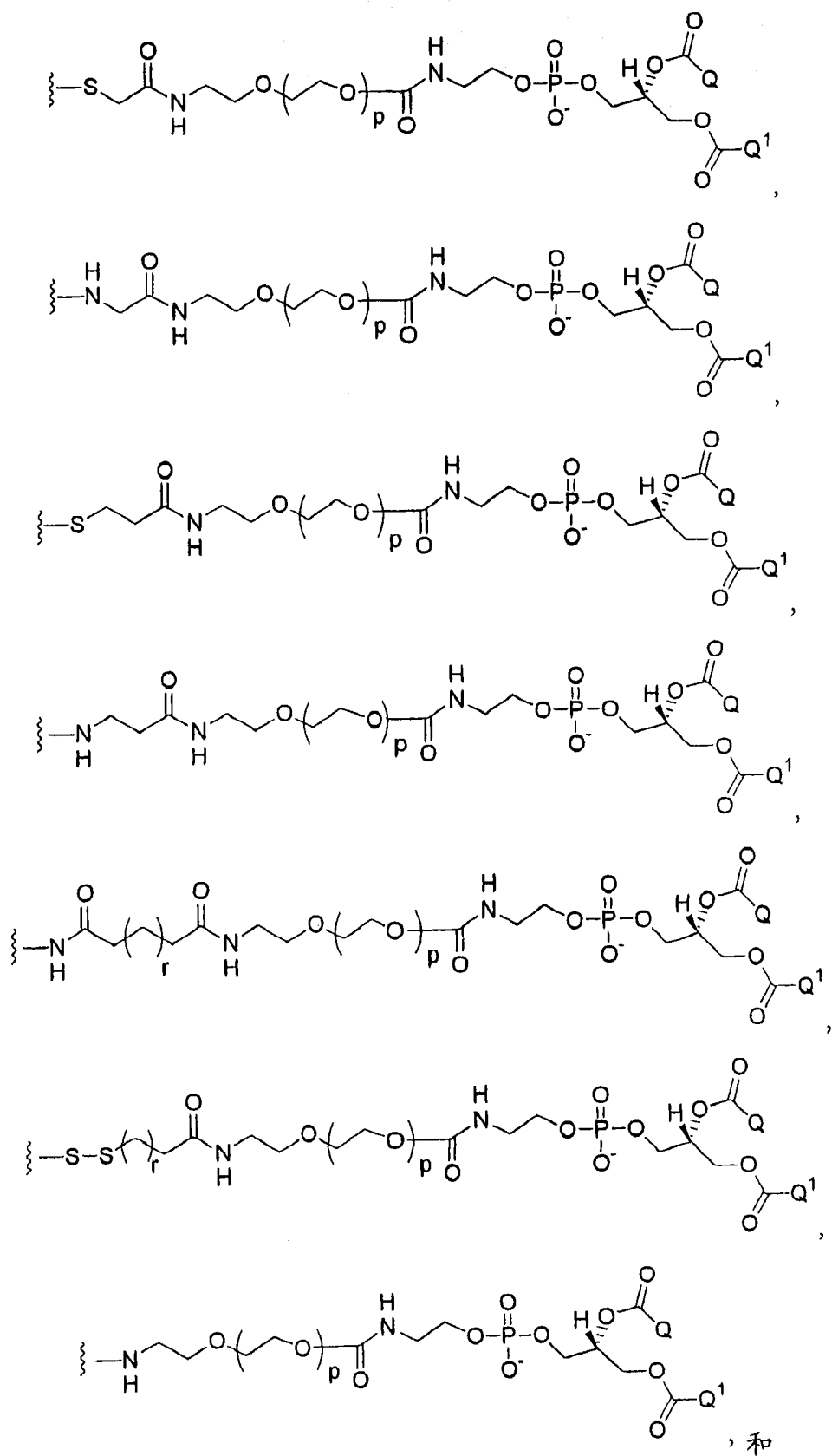
C_6 烷基 (R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基
 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷
 基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$
 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$, 和
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$;

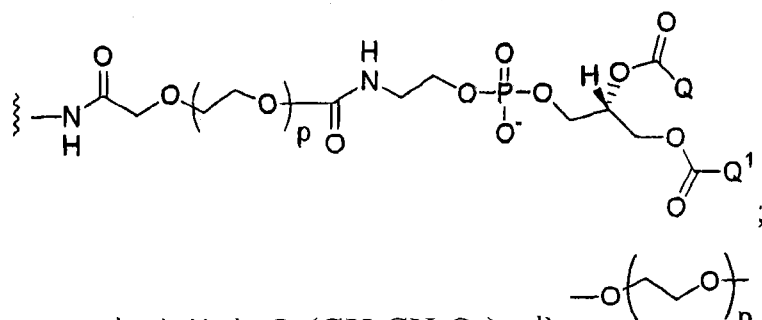
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:







其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或 $-O-(CH_2CH_2O)_p$ 是分子量为 750-5000 道尔顿的聚乙二醇(PEG)聚合物;

r 为 0-8 的整数;

取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q' 在特定化合物中是相同的, 并且选自十二烷酸的 C_{11} 饱和链、十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链、十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链以及十八碳二烯酸的 C_{17} 二不饱和链;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-O-C_{1-8}$ 烷基 C_{1-4} 烷氧基、 $-OC_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 和 $-NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

77. 权利要求 40 的靶向缀合物, 其中

W 优选为 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-C_{0-4}$ 烷基-苯基(R_1, R_8);

R_1 为 $-N(R_4)(R_6)$ 、-四氢嘧啶基(R_8)或-四氢-1,8-萘啶基(R_8);

R_{1a} 为 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、

$-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、

$-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)或

$-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 为氢;

R_5 为

-C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -CO₂-R₄, -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂,
 -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂,
 -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -SO₂-C₁₋₄烷基(R₇)或 -SO₂-N(R₄)₂;

R₆ 为 -二氢咪唑基(R₈)、 -四氢吡啶基(R₈)、 -四氢嘧啶基(R₈)或 -吡啶基(R₈);

R₇ 为氢;

R₈ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢或 -C₁₋₄ 烷基(R₉)的取代基; 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 -C₁₋₄ 烷基(R₉)、 -C₁₋₄ 烷氧基(R₉)-O-芳基(R₁₀)或羟基;

R₉ 为氢、 -C₁₋₄ 烷氧基、 -NH₂、 -NH-C₁₋₄ 烷基、 -N(C₁₋₄ 烷基)₂、 (卤素)₁₋₃ 或羟基;

R₁₀ 为氢;

R_{2a} 为 -四氢嘧啶基(R₈)(R₁₂)、 -1,3-苯并二氧杂环戊烯基(R₈)(R₁₂)、 -二氢苯并呋喃基(R₈)(R₁₂)、 -四氢喹啉基(R₈)(R₁₂)、 -苯基(R₈)(R₁₂)、 -萘基(R₈)(R₁₂)、 -吡啶基(R₈)(R₁₂)、 -嘧啶基(R₈)(R₁₂)或 -喹啉基(R₈)(R₁₂);

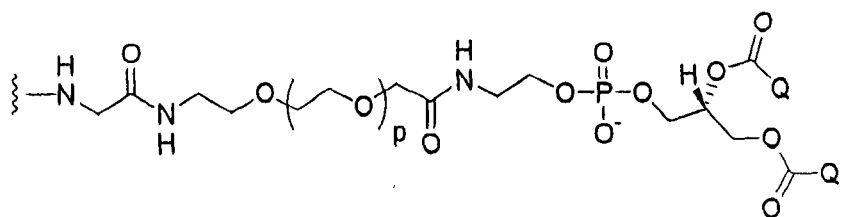
q 为 1 或 2;

R₁₂ 选自

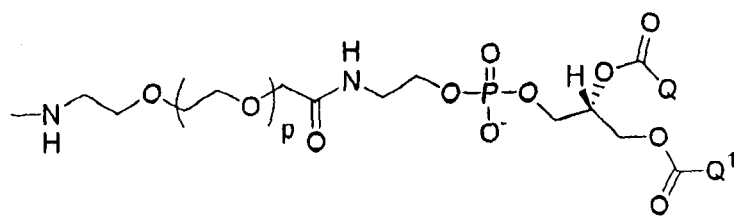
-CH₂-O-(CH₂)₄(R₁₃)-,
 -CH₂-NH-(CH₂)₄(R₁₃)-,
 -CH₂-S-(CH₂)₄(R₁₃)-,
 -CH₂-O-(CH₂)₆(R₁₃)-,
 -CH₂-NH-(CH₂)₆(R₁₃)-,
 -CH₂-S-(CH₂)₆(R₁₃)-,
 -NH-C(=O)-(CH₂)₄(R₁₃)-,
 -NH-C(=O)-(CH₂)₇(R₁₃)-,
 -NH-C(=O)NH-(CH₂)₃(R₁₃)-,
 -NH-C(=O)NH-(CH₂)₆(R₁₃)-,
 -CH₂NH-C(=O)NH-(CH₂)₂(R₁₃)-,
 -CH₂NH-C(=O)NH-(CH₂)₅(R₁₃)-,

- $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$, 和
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$;

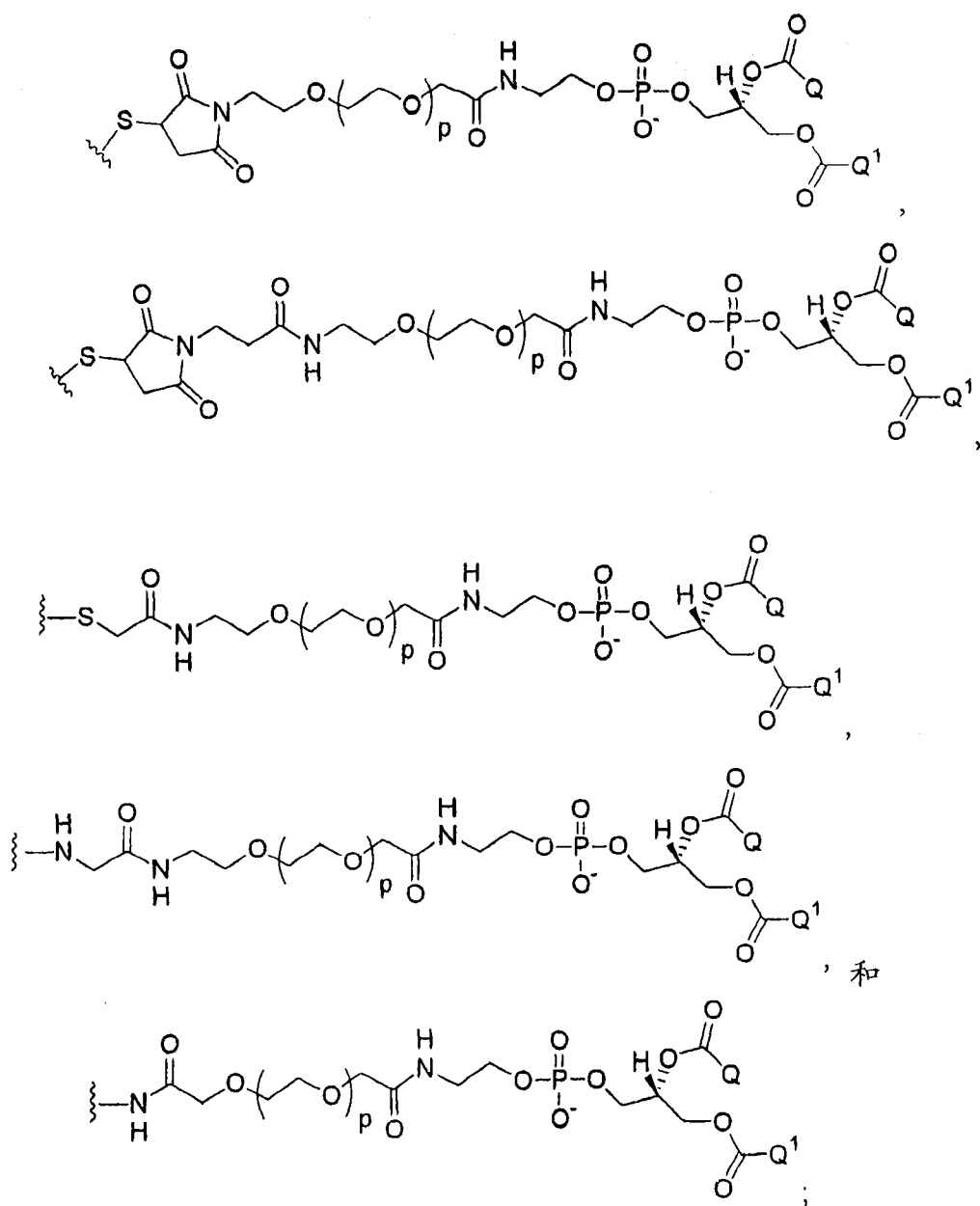
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



和



当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或 $-O-(CH_2CH_2O)_p$ 是选自 2000 道尔顿(PEG 2000)、3400 道尔顿(PEG 3400)或 5000 道尔顿(PEG 5000)的聚乙二醇(PEG)聚合物;

r 为 0-8 的整数;

取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q' 在特定化合物中是相同的并且为十八烷酸的 C_{17} 饱和链;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8} \text{烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、

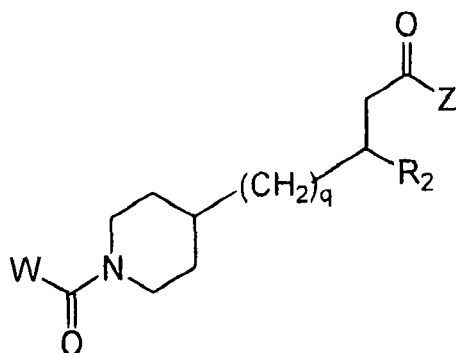
-O-C₁₋₈ 烷基-OH、-O-C₁₋₈ 烷基 C₁₋₄ 烷氧基、-O-C₁₋₈ 烷基羰基 C₁₋₄ 烷基、
-O-C₁₋₈ 烷基-CO₂H、-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-O-
C(O)C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-NH₂、-O-C₁₋₈ 烷基-NH-C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈
烷基-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-O-C₁₋₈ 烷基酰胺、-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)-NH-C₁₋₈ 烷基、
-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂ 和-NHC(O)C₁₋₈ 烷基。

78. 一种对靶细胞敏感的治疗用脂质体组合物, 该组合物包含:

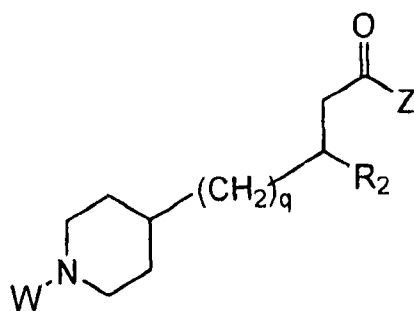
(i) 由包裹了治疗药物的预制脂质体所组成的脂质体组合物;

(ii) 多个靶向缀合物, 每个缀合物由以下部分组成: (a) 具有极性头部和疏水性尾部的脂质, (b) 具有近端和远端的亲水聚合物, 其中聚合物的近端与脂质的头部相连接, (c) 连接在聚合物远端的靶向配体。

79. 权利要求 78 的脂质体, 其中靶向缀合物是选自下式(I)和式(II)的靶向缀合物及其药学上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体:



式(I)



式(II)

其中

W 选自 -C₀₋₆ 烷基(R₁)、-C₁₋₆ 烷基(R_{1a})、-C₀₋₆ 烷基-芳基(R₁, R₈)、-C₀₋₆

烷基-杂环基(R_1, R_8)、 $-C_{0-6}$ 烷氧基(R_1)、 $-C_{0-6}$ 烷氧基-芳基(R_1, R_8)和 $-C_{0-6}$ 烷氧基-杂环基(R_1, R_8);

R_1 选自氢、 $-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)(R_5)$ 、 $-N(R_4)(R_6)$ 、杂环基(R_8)和-杂芳基(R_8);

R_{1a} 选自 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基 (R_7) 和 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 选自氢和 $-C_{1-8}$ 烷基(R_7);

R_5 选自 $-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)-$ 环烷基(R_8)、 $-C(=O)-$ 杂环基(R_8)、 $-C(=O)-$ 芳基(R_8)、 $-C(=O)-$ 杂芳基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)-$ 环烷基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)-$ 芳基(R_8)、 $-CO_2-R_4$ 、 $-CO_2-$ 环烷基(R_8)、 $-CO_2-$ 芳基(R_8)、 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基 (R_7)、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)、 $-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-$ 环烷基(R_8)和 $-SO_2-$ 芳基(R_8);

R_6 选自-环烷基(R_8)、-杂环基(R_8)、-芳基(R_8)和-杂芳基(R_8);

R_7 为 1-2 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-8}$ 烷氧基(R_9)、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-8}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-8}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)-NH-$ 芳基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 环烷基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 杂环基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 芳基(R_{10})、 $-C(=O)-$ 杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2-$ 芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-8}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-8}$ 烷基- $S-C_{1-8}$ 烷基

基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-C₁₋₈烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀);

R₈与氮原子连接时,为1-4个独立选自以下的取代基:氢、-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-环烷基(R₁₀)和-芳基(R₁₀);当R₈与碳原子连接时,R₈为1-4个独立选自以下的取代基:氢、-C₁₋₈烷基(R₉)、-C₁₋₈烷氧基(R₉)、-O-环烷基(R₁₀)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈烷基(R₉)、-NHC(=O)-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-NH₂、-NHC(=O)-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-NHC(=O)-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-NHC(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-O-C₁₋₈烷基(R₉)、-NHC(=O)-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-环烷基(R₁₀)、-NHC(=O)-杂环基(R₁₀)、-NHC(=O)-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-NHSO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-NHSO₂-芳基(R₁₀)、-SH、-S-C₁₋₈烷基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-S-C₁₋₈烷基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-C₁₋₈烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀);

R₉选自氢、-C₁₋₈烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₈烷基、-N(C₁₋₈烷基)₂、

-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、
-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷
基、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基和氧代;

R₁₀ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈
烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷
基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-
SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基和-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂; 当 R₁₀ 与碳原子连
接时, R₁₀ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷
氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷
基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-
SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷
基、-N(C₁₋₈ 烷基)₂、氰基、卤素、羟基、硝基和氧代;

q 为 0、1、2 或 3;

R_{2a} 选自 -C₁₋₈ 烷基(R₇)(R₁₁)、-C₂₋₈ 烯基(R₇)(R₁₁)、-C₂₋₈ 炔基(R₇)(R₁₁)、
-环烷基(R₇)(R₁₁)、-杂环基(R₈)(R₁₂)、-芳基(R₈)(R₁₂)和-杂芳基(R₈)(R₁₂);

R₁₁ 选自 -C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-
S-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-
C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、
-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)OC₁₋₈
烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、
-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-
C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-
C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-
C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、

-CH₂O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 (R₁₃)、 -CH₂NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 (R₁₃)、 -CH₂NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 (R₁₃)、 -C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -CH₂O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -CH₂NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -CH₂O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -CH₂NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -CH₂O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、 -CH₂NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、

-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

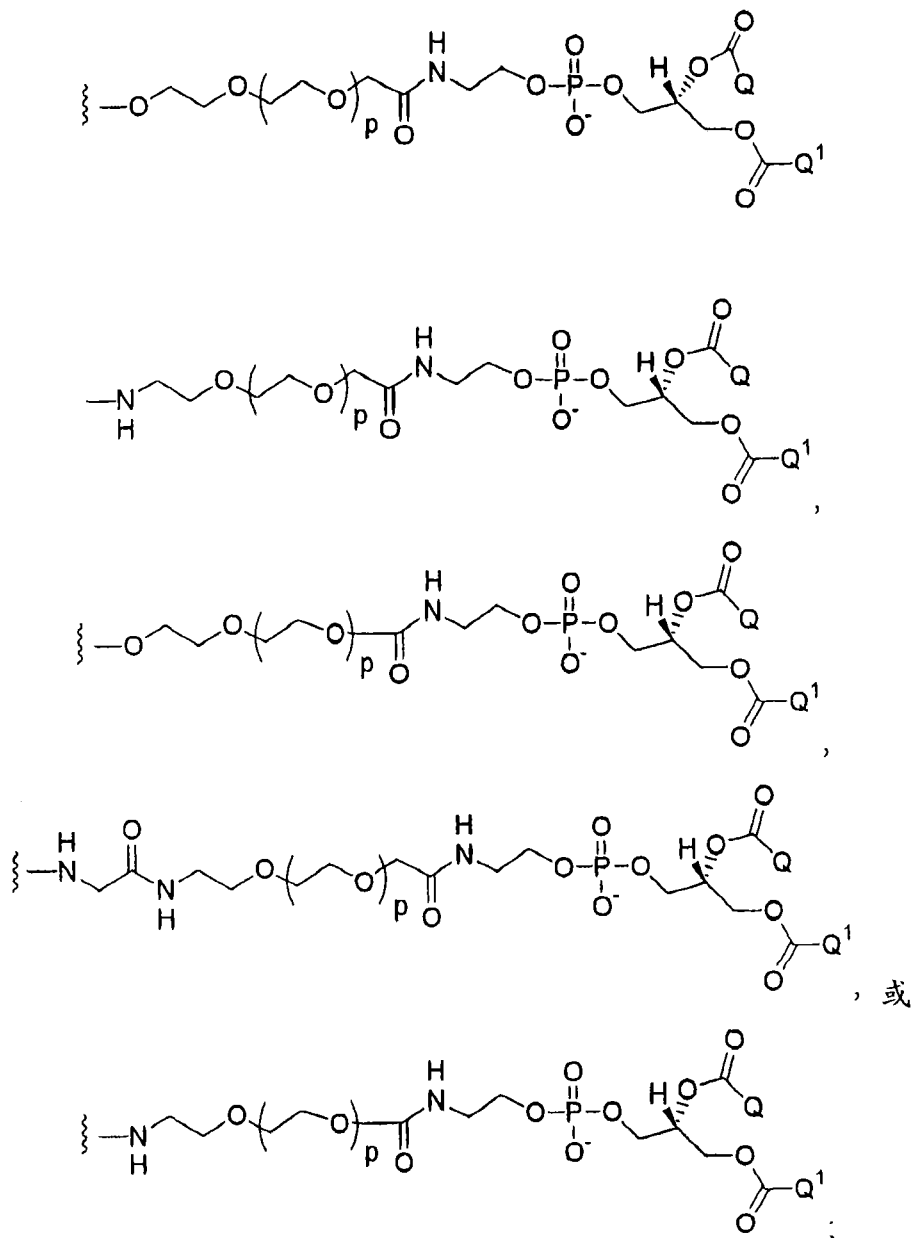
-OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

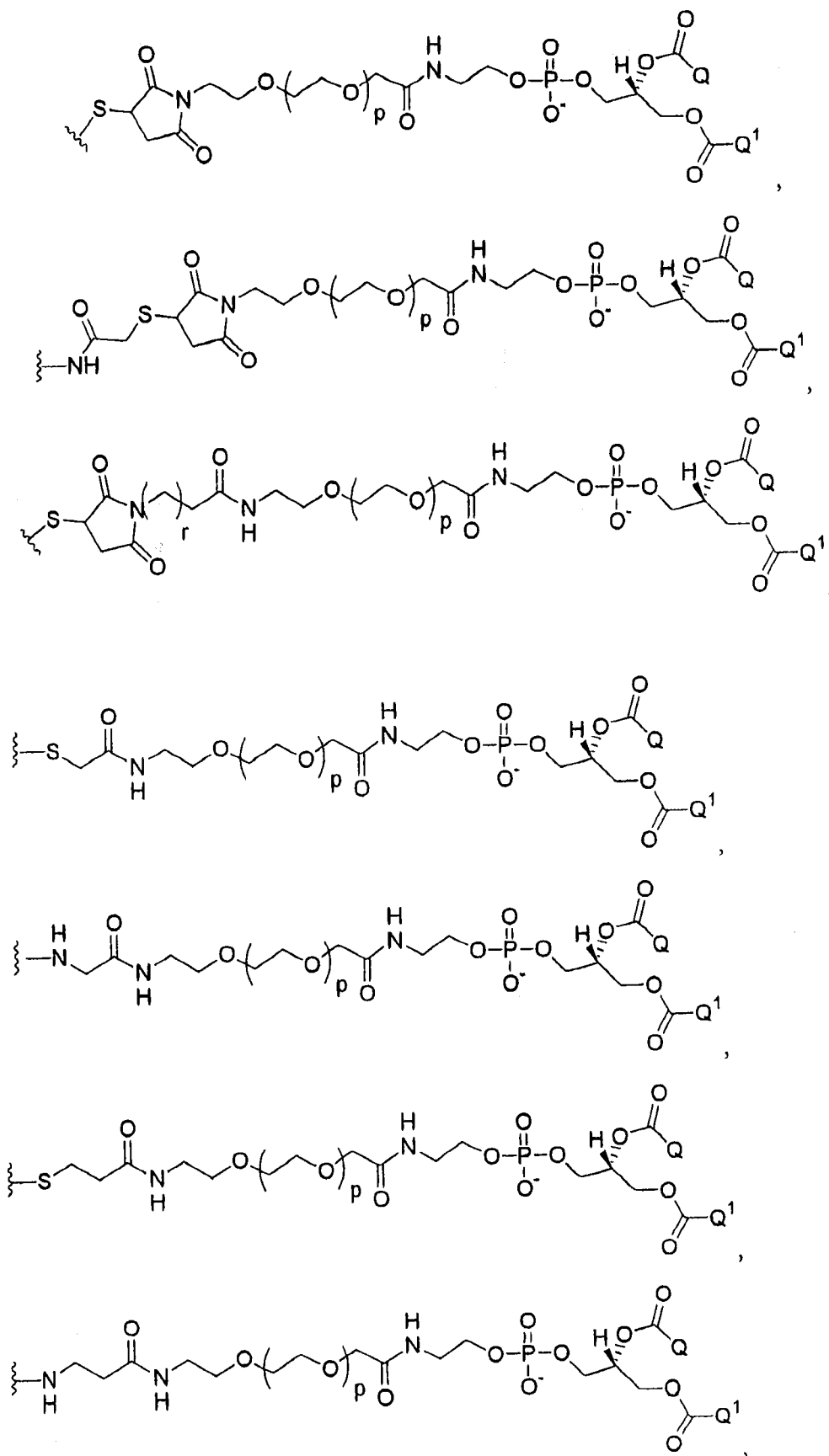
$-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$, 和

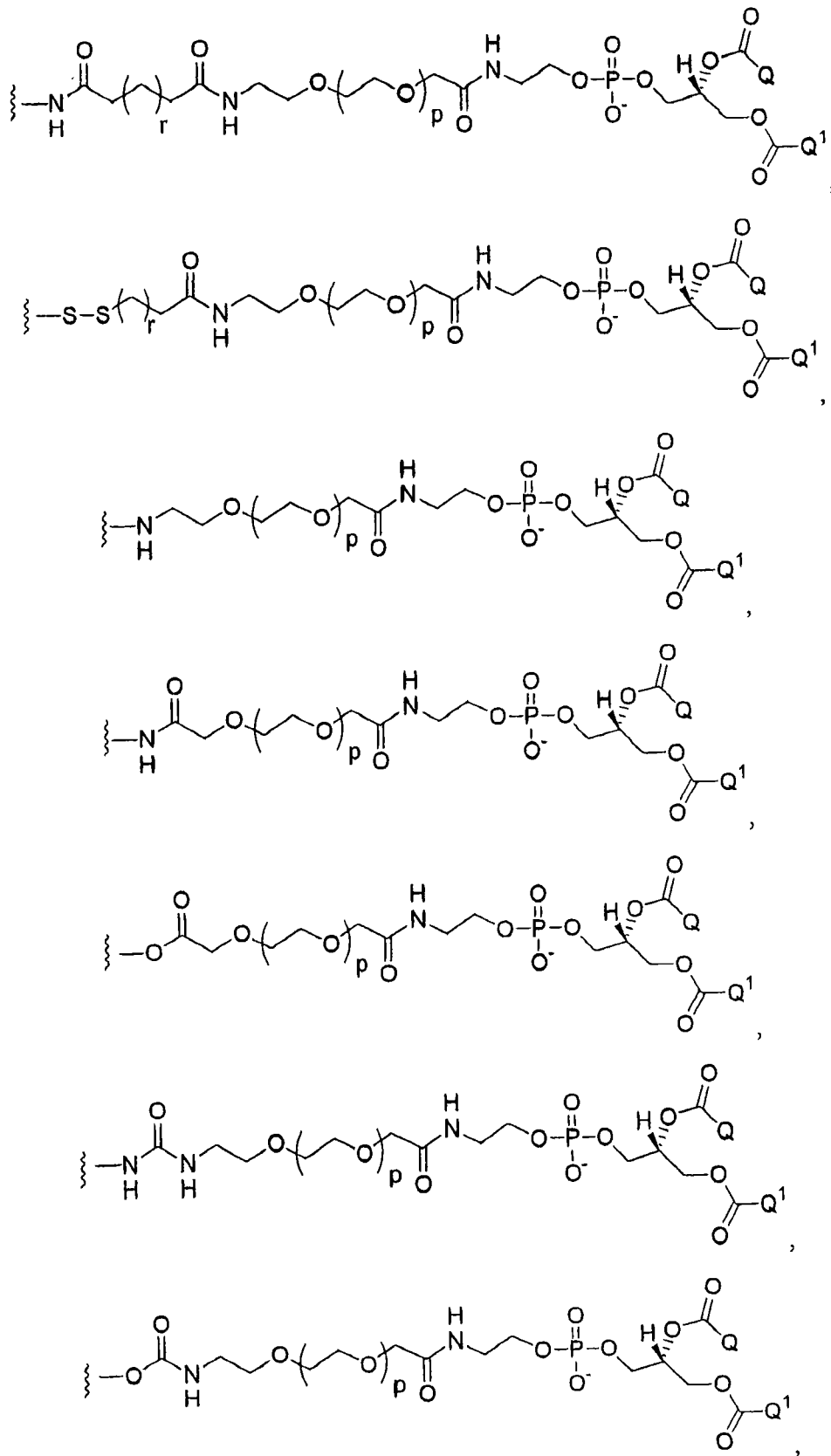
$-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$;

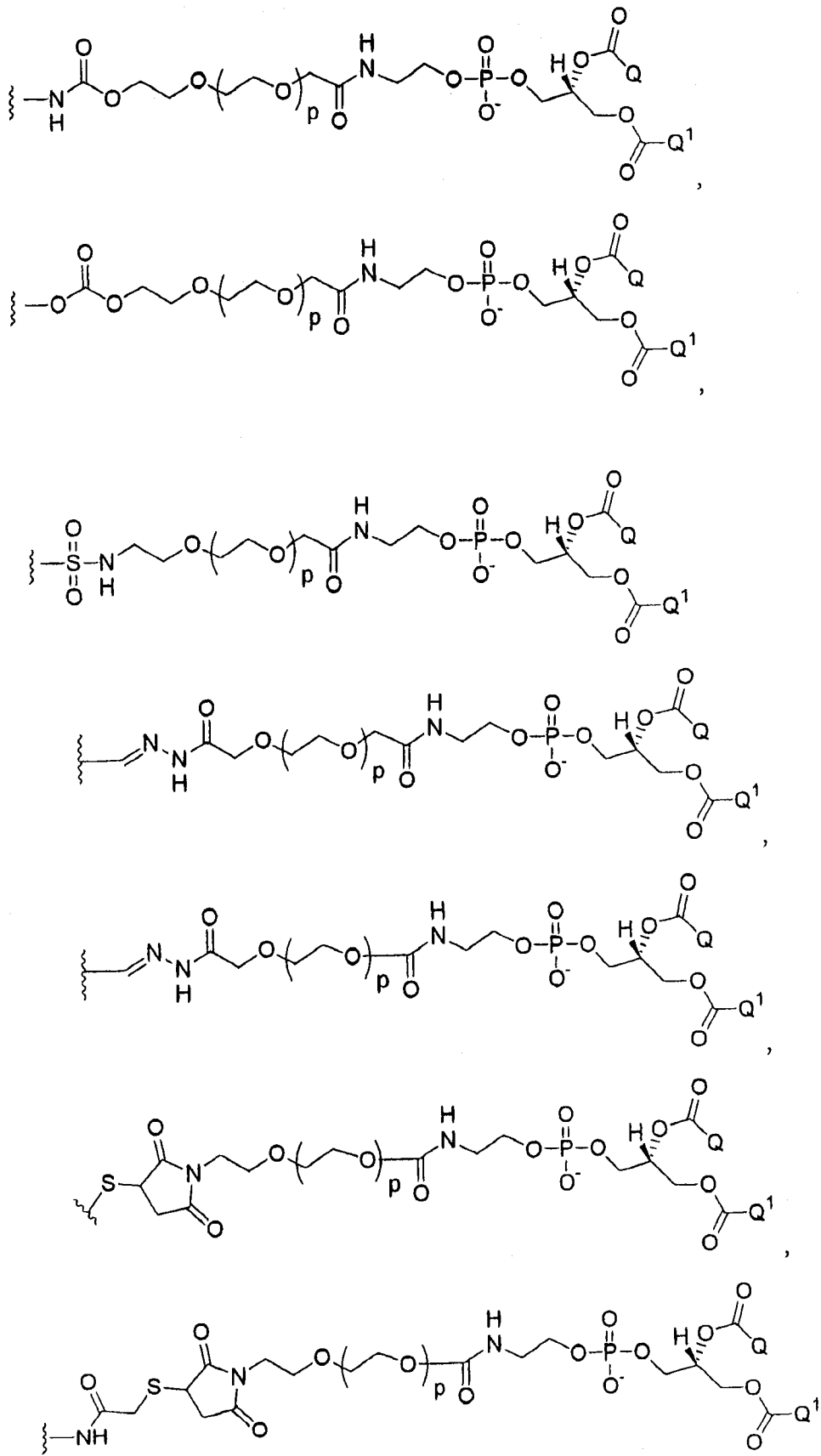
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 时, R_{13} 选自以下基团:

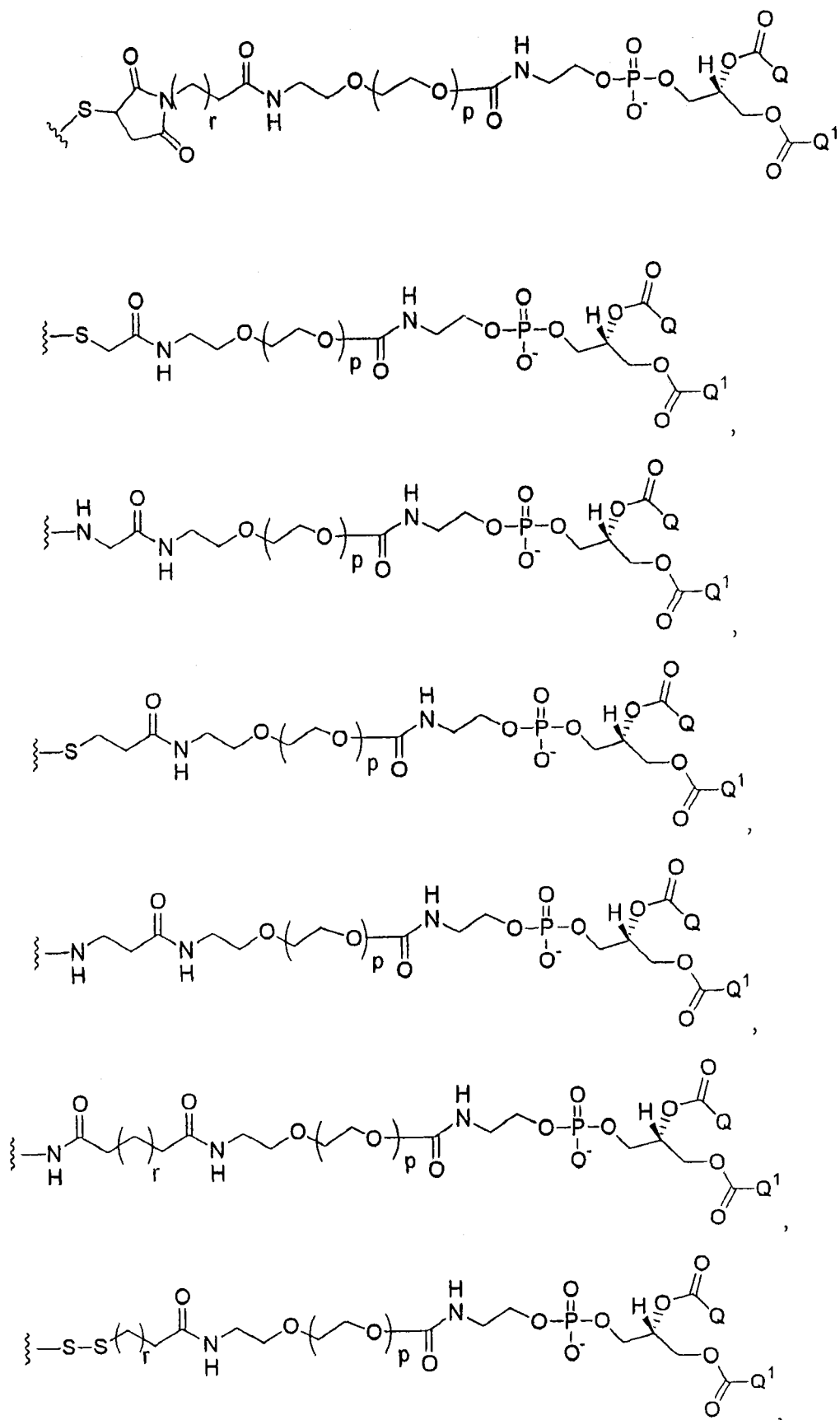


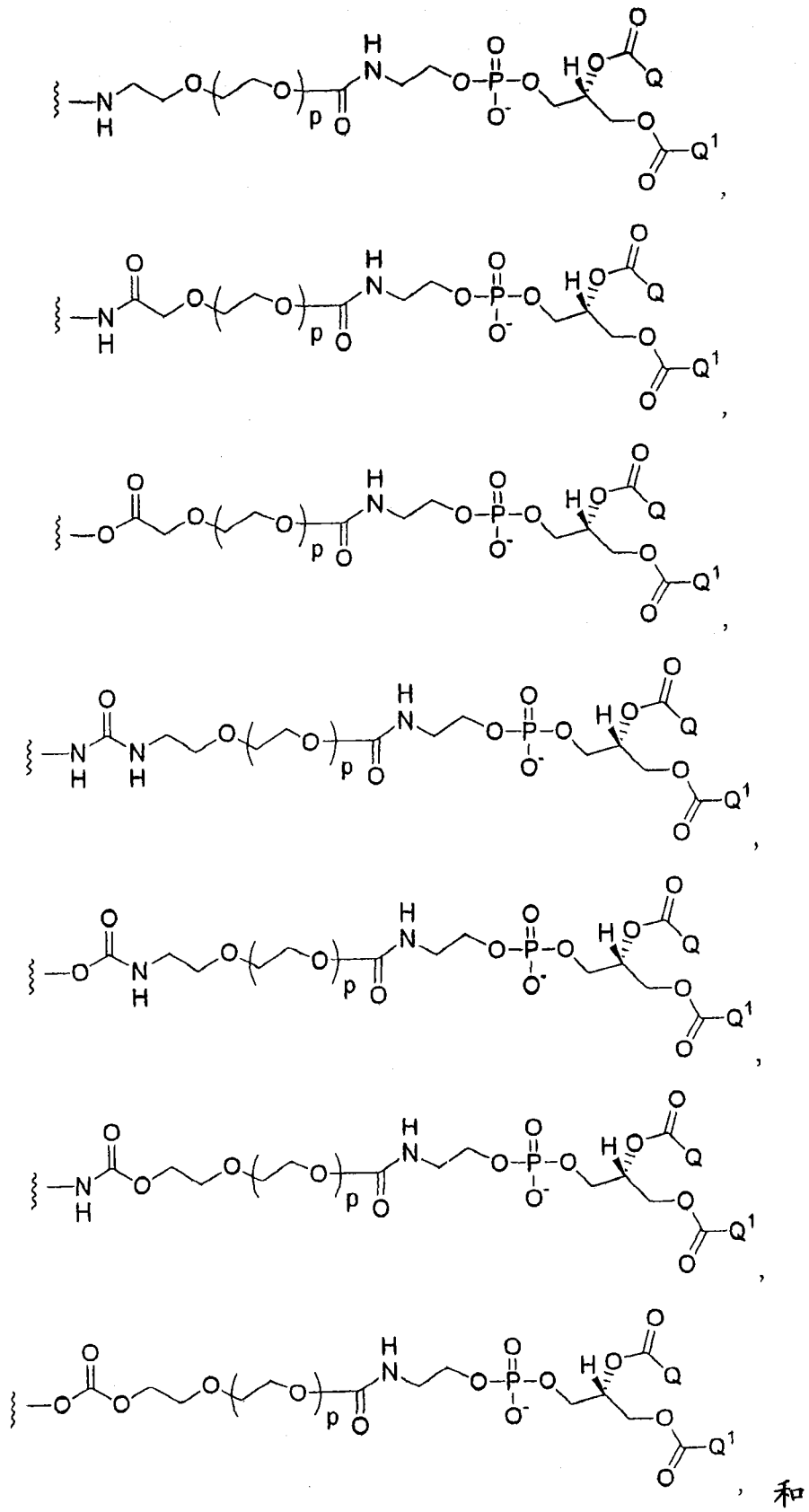
当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 时, R_{13} 选自以下基团:

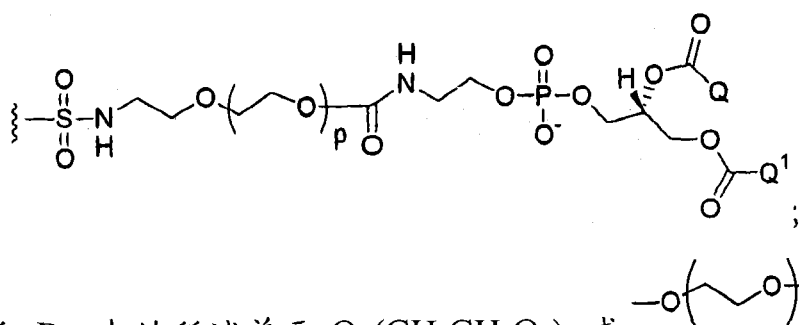












其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述单元 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或 $-O-(CH_2CH_2O)_p$ 是分子量为 750-5000 道尔顿的聚乙二醇(PEG)聚合物;

r 为 0-8 的整数;

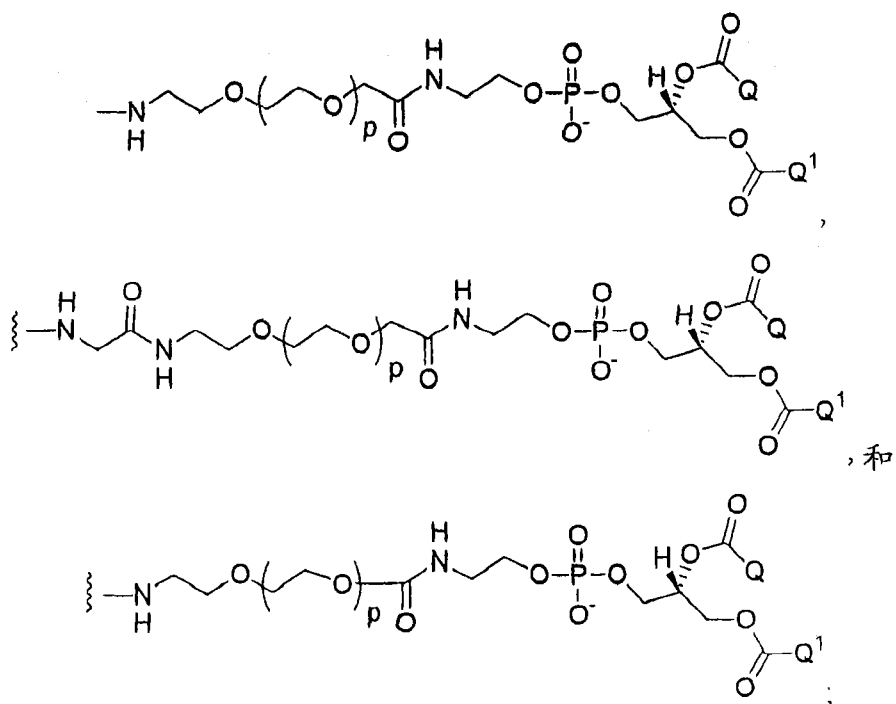
取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q^1 在特定化合物中是相同的, 并且选自十二烷酸的 C_{11} 饱和链、十四烷酸的 C_{13} 饱和链、十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链、十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链以及十八碳二烯酸的 C_{17} 二不饱和链;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- C_{1-8} 烷氧基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-8} 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 和 $-NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

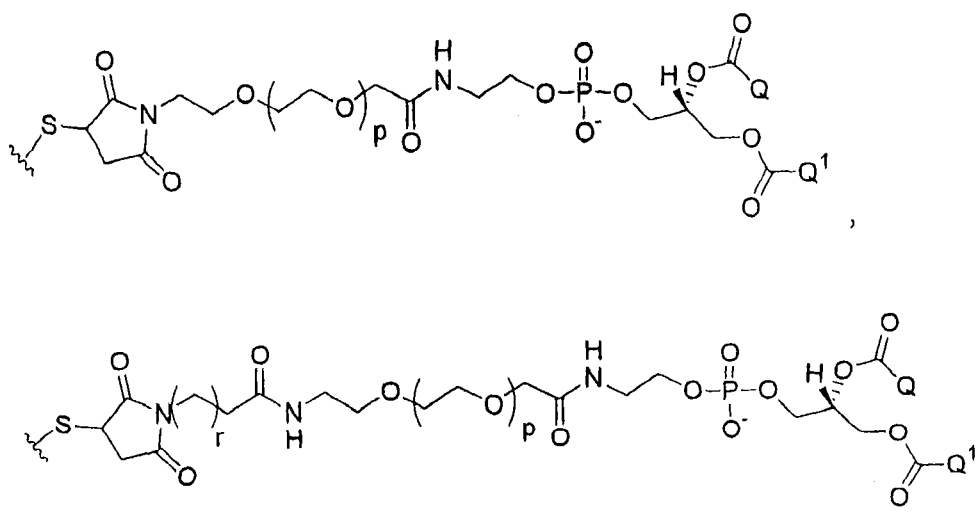
80. 权利要求 79 的脂质体, 其中 R_{12} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_{13})、 $-S-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2O-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2NH-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2S-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-CH_2O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-CH_2O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-CH_2NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、

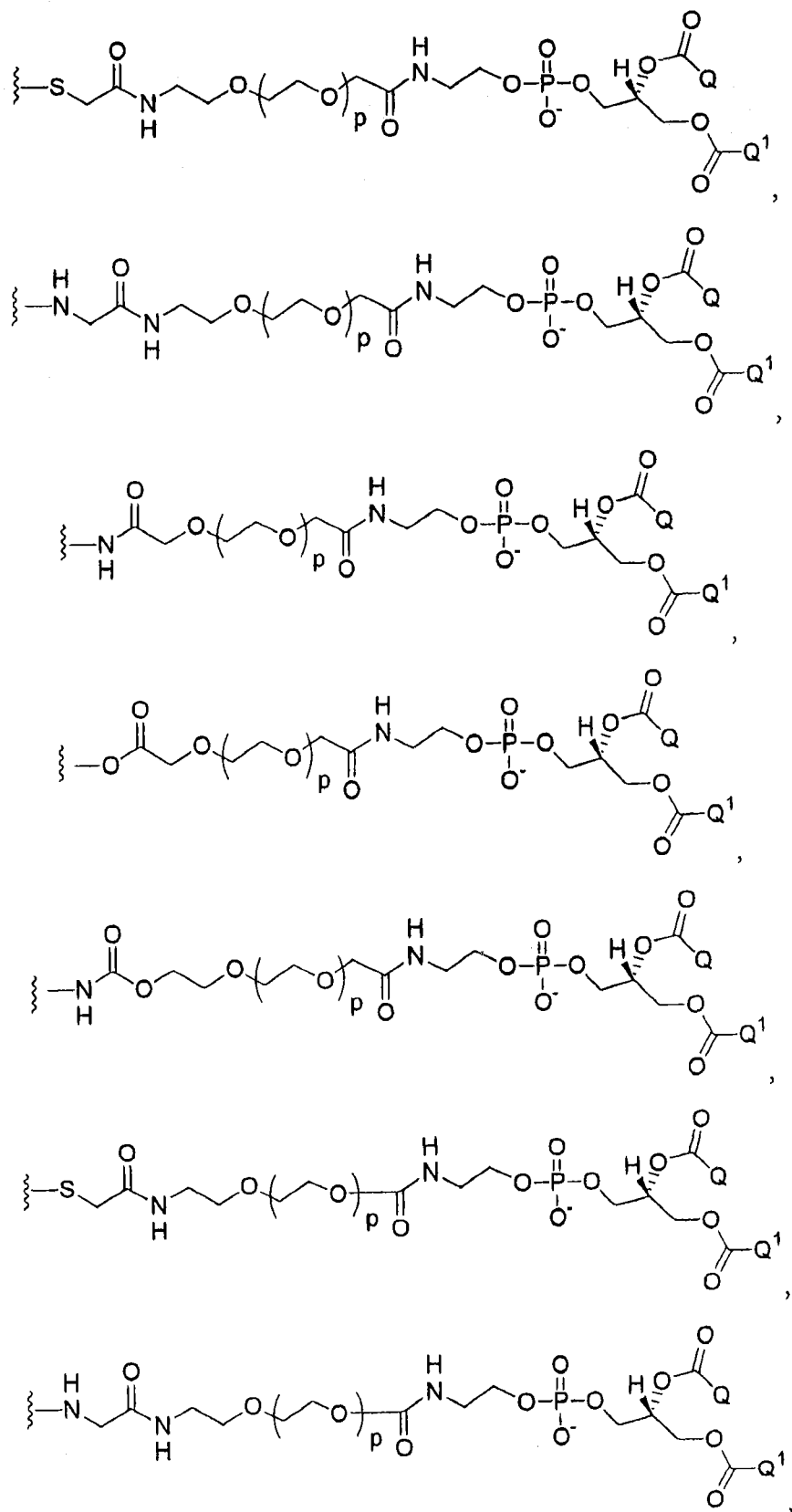
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), 和
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃);

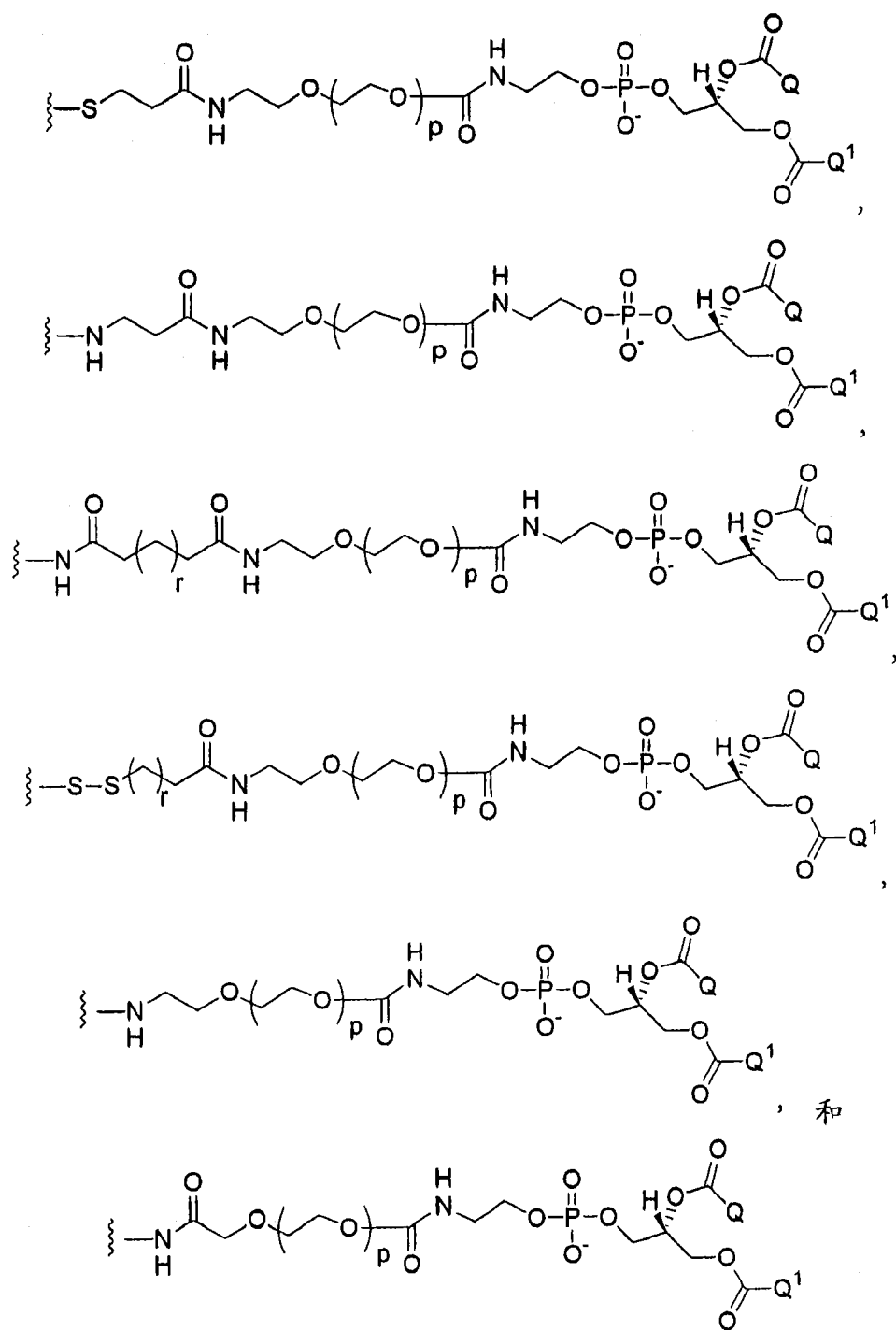
其中当 R₁₁ 或 R₁₂ 末端为 -C(=O)- 时, R₁₃ 选自以下基团:



当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



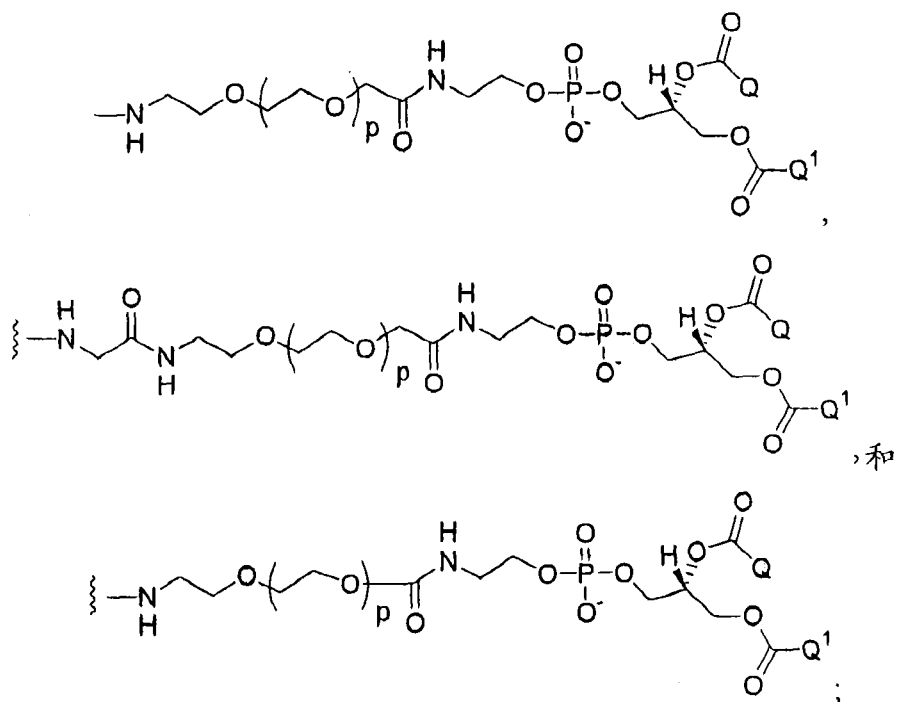




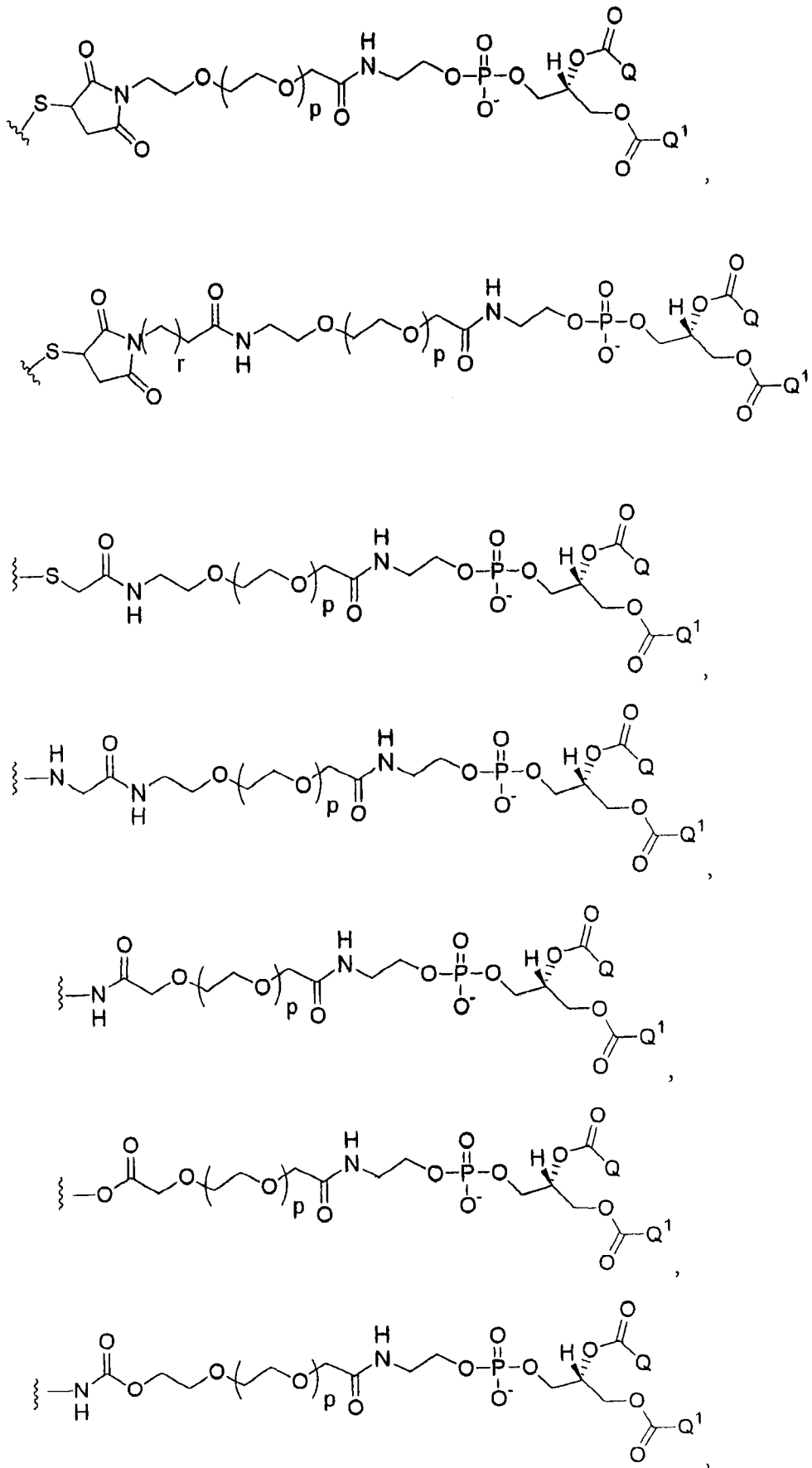
81. 权利要求 79 的脂质体, 其中 R_{12} 选自 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 。

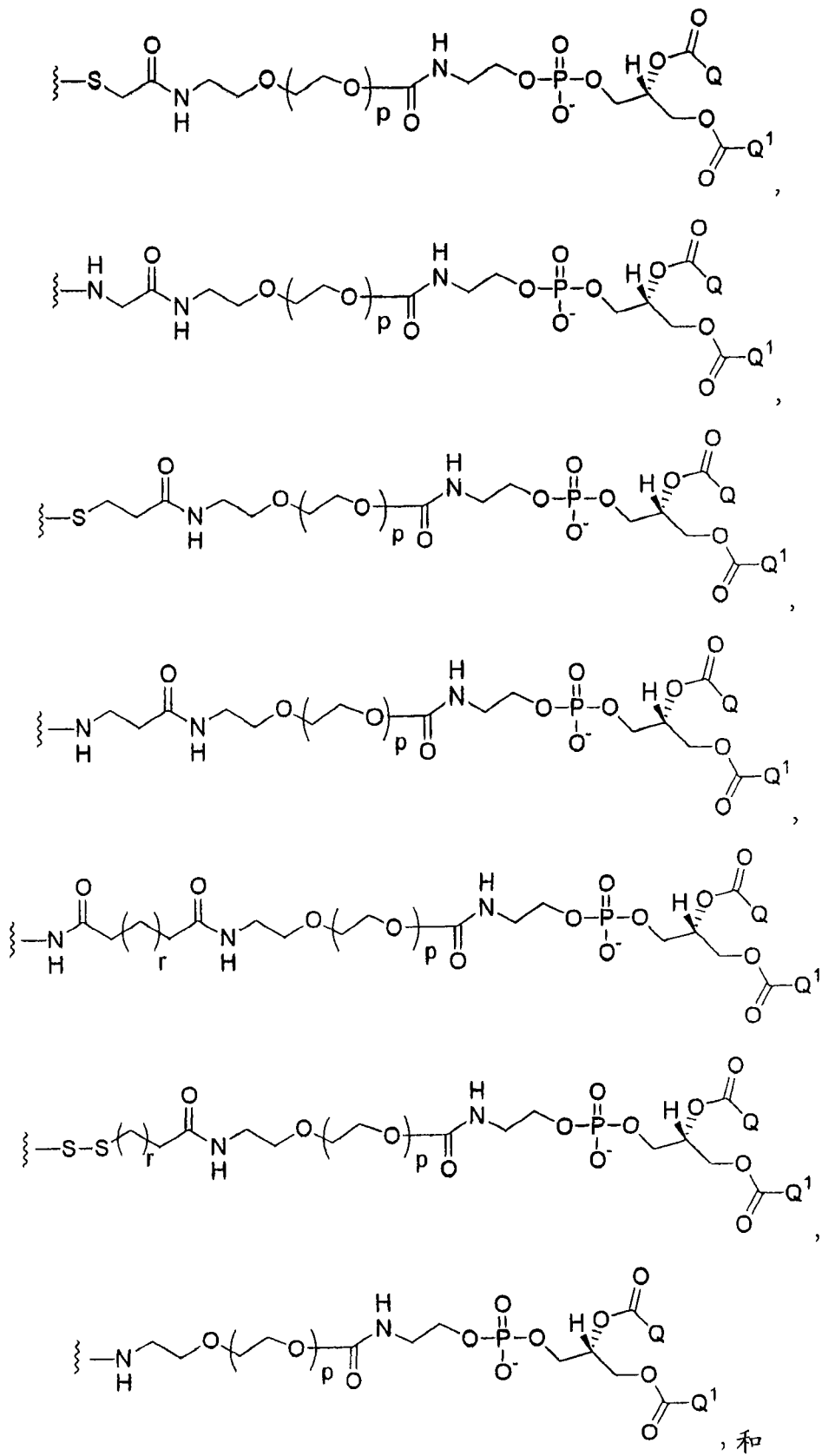
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), 和
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃);

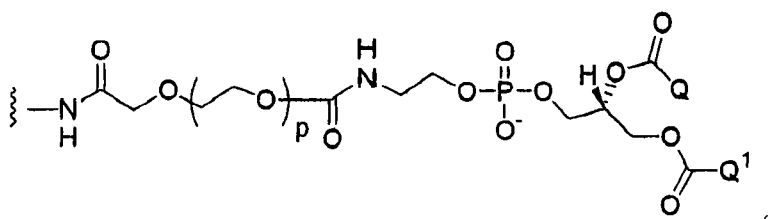
其中当 R₁₁ 或 R₁₂ 末端为 -C(=O)- 时, R₁₃ 选自以下基团:



当 R₁₁ 或 R₁₂ 末端不为 -C(=O)- 时, R₁₃ 选自以下基团:







82. 权利要求 79 的脂质体，其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 -O-

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p$ -或 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p$ 是分子量为 2000-5000 道尔顿的聚乙二醇 (PEG) 聚合物。

83. 权利要求 79 的脂质体，其中取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q^1 在特定化合物中是相同的，并且选自十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链和十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链。

84. 权利要求 79 的脂质体，其中

W 优选选自 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基(R_1)、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基(R_{1a})、 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)、 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基-杂环基(R_1, R_8)、 $-\text{C}_{0-4}$ 烷氧基(R_1)、 $-\text{C}_{0-4}$ 烷氧基-芳基(R_1, R_8)和 $-\text{C}_{0-4}$ 烷氧基-杂环基(R_1, R_8)；

R_1 为 $-\text{N}(R_4)(R_6)$ 、-杂环基(R_8)或-杂芳基(R_8)；

R_{1a} 为 $-\text{C}(R_4)(=\text{N}-R_4)$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)(R_6)$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-R_4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{CO}_2-R_4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基 (R_7)或 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{N}(R_4)_2$ ；

R_4 为氢或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基(R_7)；

R_5 为 $-\text{C}(=\text{O})-R_4$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -环烷基(R_8)、 $-\text{C}(=\text{O})$ -杂环基(R_8)、 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基(R_8)、 $-\text{C}(=\text{O})$ -杂芳基(R_8)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)$ -环烷基(R_8)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)$ -芳基(R_8)、 $-\text{CO}_2-R_4$ 、 $-\text{CO}_2$ -环烷基(R_8)、 $-\text{CO}_2$ -芳基(R_8)、 $-\text{C}(R_4)(=\text{N}-R_4)$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)(R_6)$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-R_4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{CO}_2-R_4$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基 (R_7)、 $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{N}(R_4)_2$ 、 $-\text{N}(R_4)-\text{C}(R_4)(=\text{N}-R_4)$ 、 $-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)_2$ 、-

$N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)、 $-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2$ -环烷基(R_8)或 $-SO_2$ -芳基(R_8);

R_6 为-杂环基(R_8)或-杂芳基(R_8);

R_7 为 1-2 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)-NH$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -环烷基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂环基(R_{10})、 $-C(=O)$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2$ -芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- $S-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-4} 烷氧基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- $NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-SO_2$ -芳基(R_{10})、氰基、(卤素) $_{1-3}$ 、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R_{10})、-杂环基(R_{10})、-芳基(R_{10})或-杂芳基(R_{10});

R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)或 $-SO_2-NH_2$; 当 R_8 与碳原子连接时, R_8 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-O$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、氰基、卤素、羟基、硝基或氧代;

R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、(卤素) $_{1-3}$ 、羟基、硝基或氧代;

R_{10} 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基或 $-SO_2-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$; 当 R_{10} 与碳原子连接时, R_{10} 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氰基、卤素、羟基、硝基或氧代;

R_{2a} 为 -环烷基(R_8)(R_{11})、-杂环基(R_8)(R_{12})、-芳基(R_8)(R_{12})或-杂芳基(R_8)(R_{12});

q 为 1、2 或 3;

R_{11} 选自 $-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-S-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-O-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、

$-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,

$-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$,

$-SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,

$-C(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$,

$-OC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$,

$-OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$,

$-NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$,

和 $-SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$;

R_{12} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_{13})、-

S-C₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-CH₂O-C₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-CH₂NH-C₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-CH₂S-C₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-CH₂O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-CH₂NH-C(=O)C₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)NHC₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)OC₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)NHC₁₋₆ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₆ 烷基C(=O)(R₁₃)、-CH₂O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-CH₂O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-CH₂NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、

-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

-CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

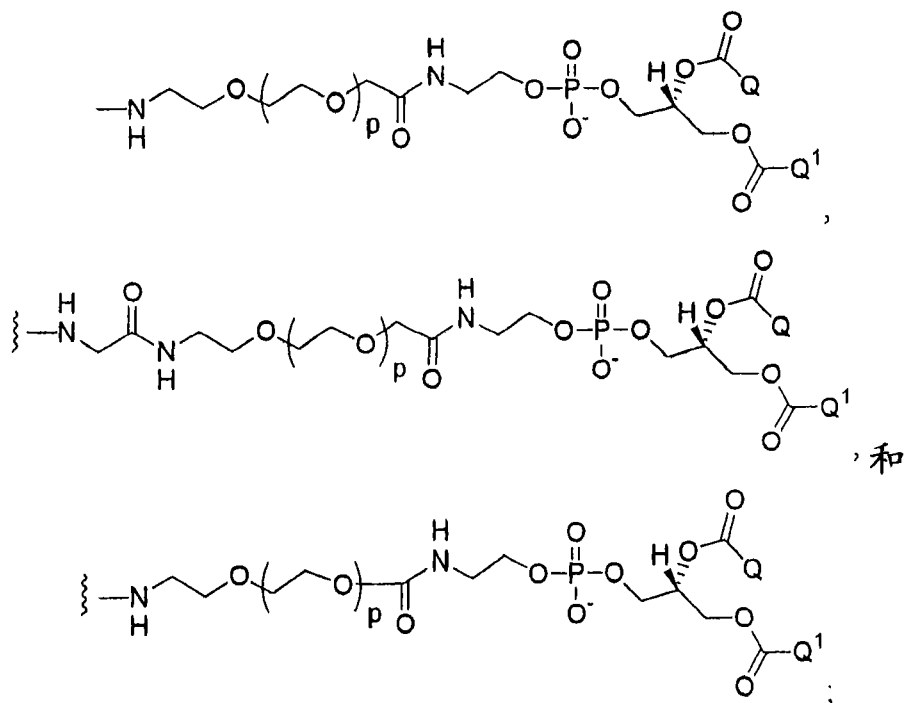
-CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

-CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

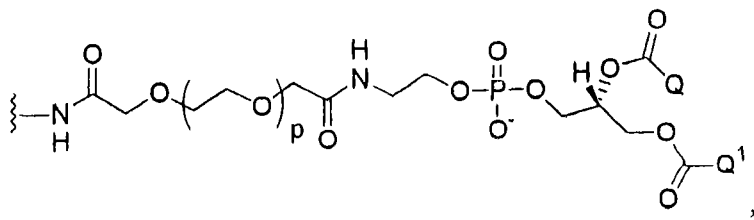
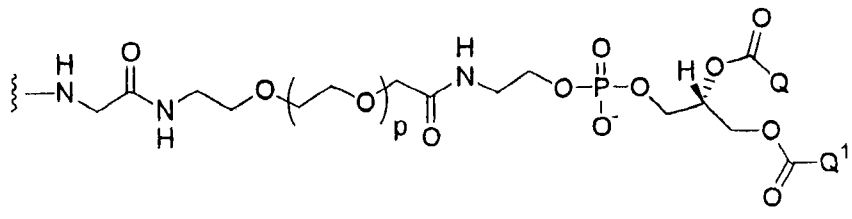
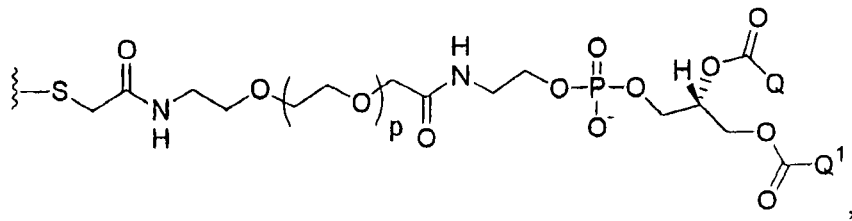
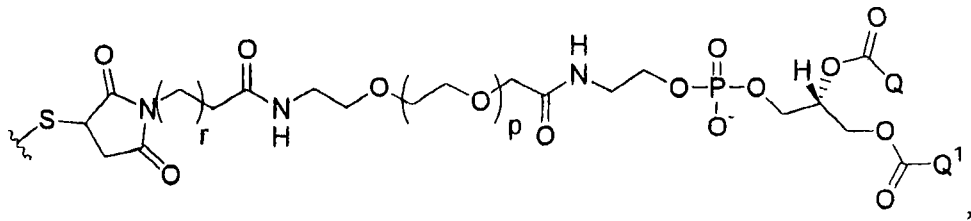
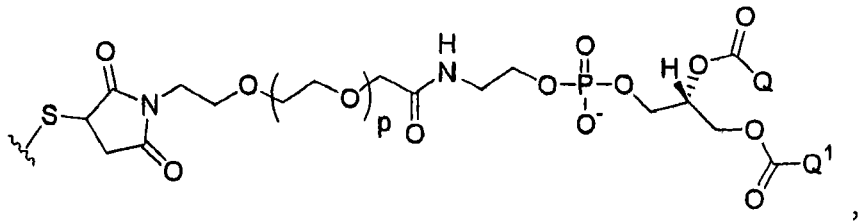
$-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$, 和

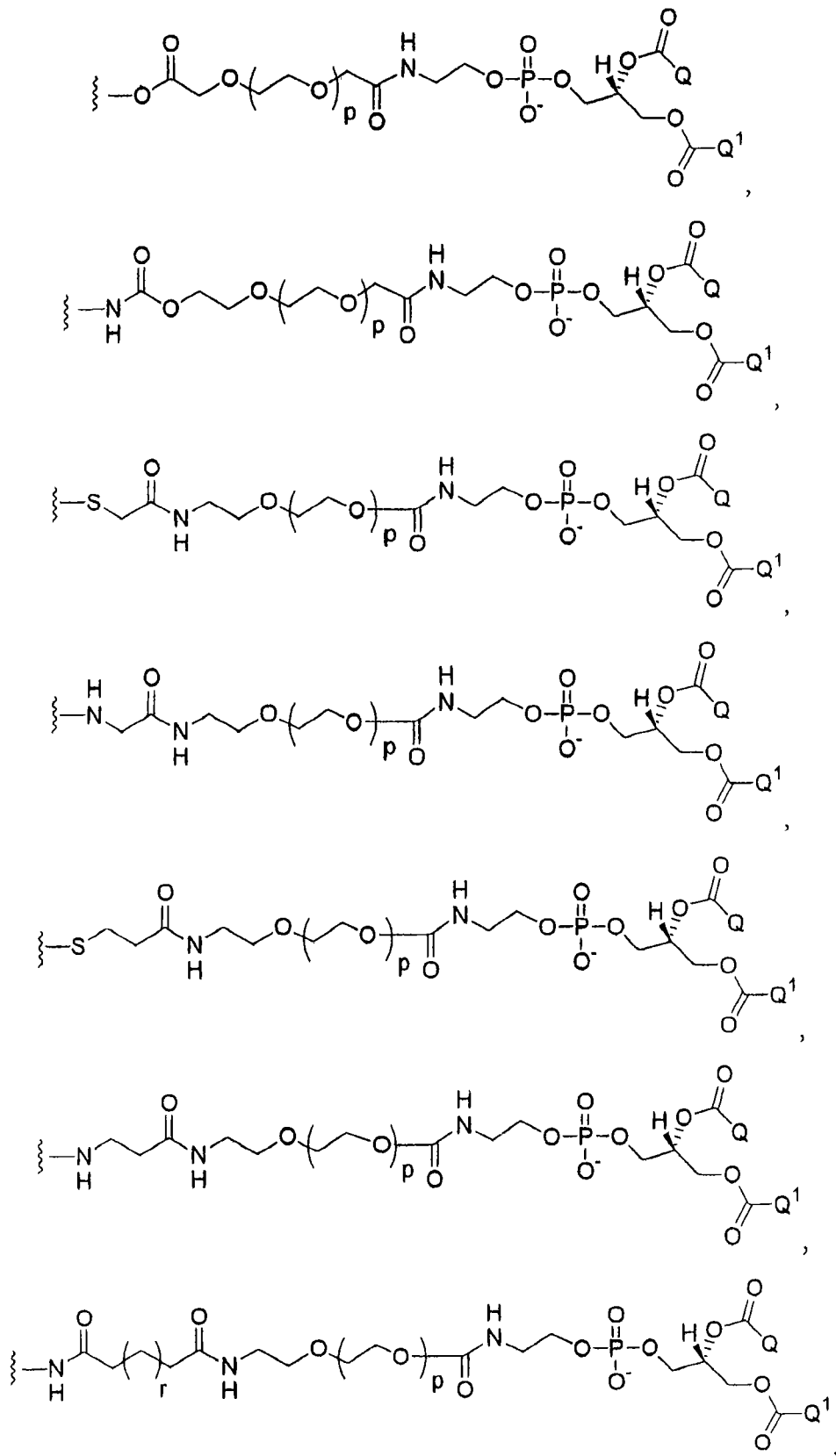
$-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$;

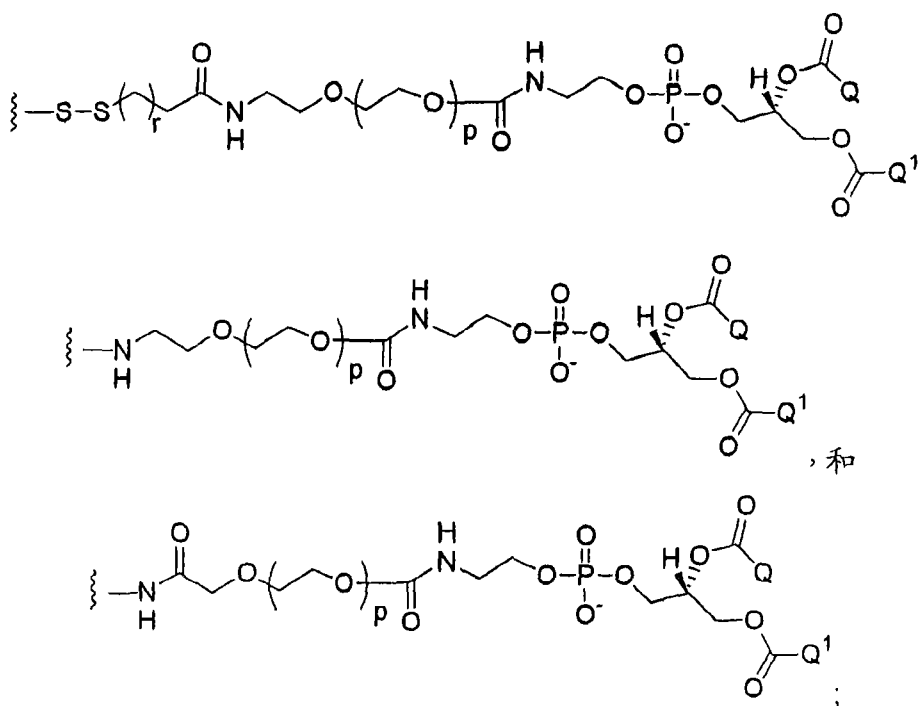
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 时, R_{13} 选自以下基团:







其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或 $-O-(CH_2CH_2O)_p$ 是分子量为 750-5000 道尔顿的聚乙二醇(PEG)聚合物;

r 为 0-8 的整数;

取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q' 在特定化合物中是相同的, 并且选自十二烷酸的 C_{11} 饱和链、十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链、十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链以及十八碳二烯酸的 C_{17} 二不饱和链;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-O-C_{1-8}$ 烷基 C_{1-4} 烷氧基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 和 $-NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

85. 权利要求 79 的脂质体, 其中

W 优选为 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-C_{0-4}$ 烷基-苯基(R_1, R_8);

R_1 为 $-N(R_4)(R_6)$ 、-四氢嘧啶基(R_8)或-四氢-1,8-萘啶基(R_8);

R_{1a} 为 $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基 (R_7) 或
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 为氢;

R_5 为 $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-CO_2-R_4$, $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基 (R_7) 或 $-SO_2-N(R_4)_2$;

R_6 为-二氢咪唑基(R_8)、-四氢吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)或-吡啶基(R_8);

R_7 为氢;

R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢或 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)的取代基; 当 R_8 与碳原子连接时, R_8 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)-O-芳基(R_{10})或羟基;

R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} 烷基)_2$ 、(卤素)₁₋₃ 或羟基;

R_{10} 为氢;

R_{2a} 为-四氢嘧啶基(R_8)(R_{12})、-1,3-苯并二氧杂环戊烯基(R_8)(R_{12})、-二氢苯并呋喃基(R_8)(R_{12})、-四氢喹啉基(R_8)(R_{12})、-苯基(R_8)(R_{12})、-萘基(R_8)(R_{12})、-吡啶基(R_8)(R_{12})、-嘧啶基(R_8)(R_{12})或-喹啉基(R_8)(R_{12});

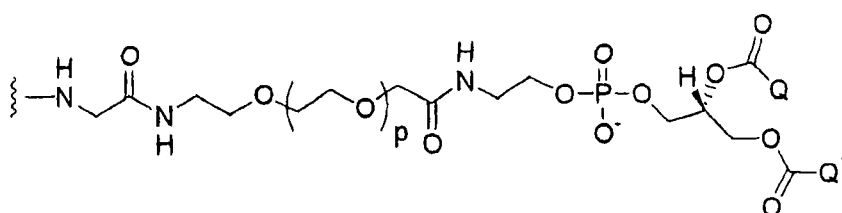
q 为 1 或 2;

R_{12} 选自

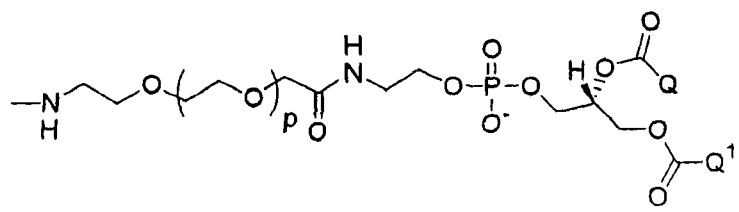
$-CH_2-O-(CH_2)_4(R_{13})-$,
 $-CH_2-NH-(CH_2)_4(R_{13})-$,
 $-CH_2-S-(CH_2)_4(R_{13})-$,
 $-CH_2-O-(CH_2)_6(R_{13})-$,
 $-CH_2-NH-(CH_2)_6(R_{13})-$,
 $-CH_2-S-(CH_2)_6(R_{13})-$,

- NH-C(=O)-(CH₂)₄(R₁₃)-,
- NH-C(=O)-(CH₂)₇(R₁₃)-,
- NH-C(=O)NH-(CH₂)₃(R₁₃)-,
- NH-C(=O)NH-(CH₂)₆(R₁₃)-,
- CH₂NH-C(=O)NH-(CH₂)₂(R₁₃)-,
- CH₂NH-C(=O)NH-(CH₂)₅(R₁₃)-,
- NHC(=O)-(CH₂)₂-C(=O)(R₁₃)-,
- NHC(=O)-(CH₂)₃-C(=O)(R₁₃)-,
- NHC(=O)-(CH₂)₄-C(=O)(R₁₃)-,
- OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- NHCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- OCH₂CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-,
- OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-,
- NHC(=O)CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- NHC(=O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂SCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂SCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂NHC(=O)CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-, 和
- NHC(=O)CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-;

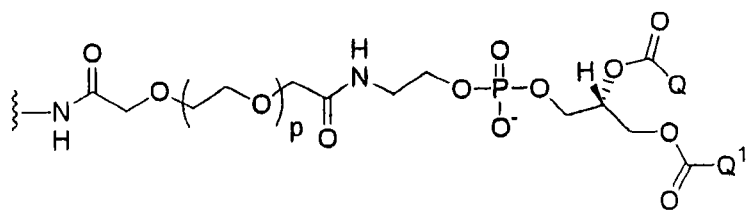
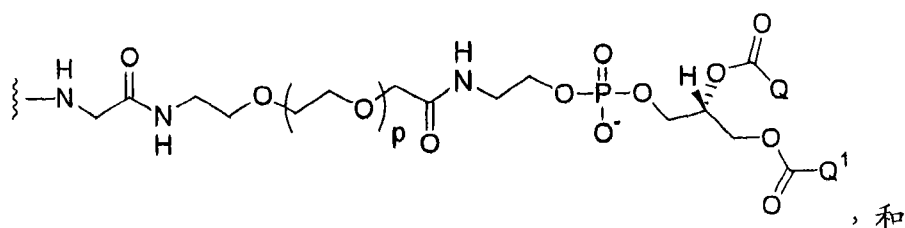
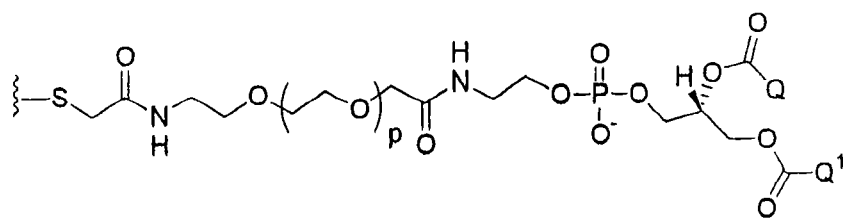
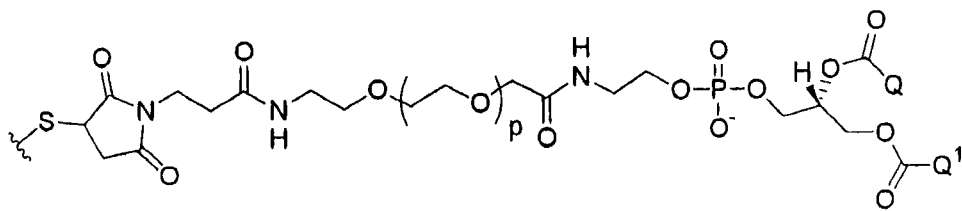
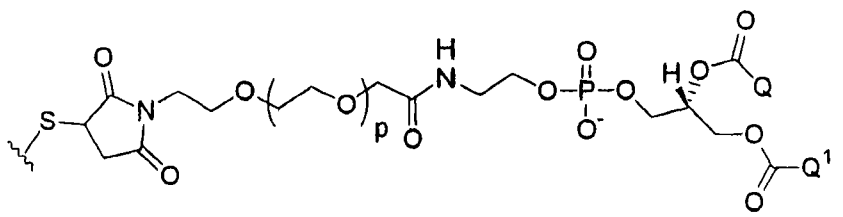
其中当 R₁₁ 或 R₁₂ 末端为 -C(=O)- 时, R₁₃ 选自以下基团:



和



当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或 $-O-(CH_2CH_2O)_p$ 是选自 2000

道尔顿(PEG 2000)、3400 道尔顿(PEG 3400)或 5000 道尔顿(PEG 5000)的聚乙二醇(PEG)聚合物;

r 为 0-8 的整数;

取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q^1 在特定化合物中是相同的并且为十八烷酸的 C_{17} 饱和链;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8} \text{烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-O-C_{1-8}$ 烷基 C_{1-4} 烷氧基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8} \text{烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8} \text{烷基})_2$ 和 $-NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

86. 权利要求 78 的治疗用脂质体组合物, 其中所述治疗药物选自类固醇、免疫抑制剂、抗组胺剂、非类固醇平喘药、非类固醇抗炎药、环加氧酶-2 抑制剂、细胞毒性药、基因治疗药物、放射治疗药物和显像剂。

87. 权利要求 78 的治疗用脂质体组合物, 其中所述治疗药物为细胞毒性药。

88. 权利要求 87 的治疗用脂质体组合物, 其中所述细胞毒性药选自蒽环类抗生素、铂化合物、拓扑异构酶 1 抑制剂和长春花属生物碱。

89. 权利要求 87 的治疗用脂质体组合物, 其中所述细胞毒性药选自多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、顺铂、卡铂、奥马铂、奥沙利铂、折尼铂、恩洛铂、洛铂、螺铂、((-)-(R)-2-氨基甲基吡咯烷(1,1-环丁烷二甲酸)铂)、(SP-4-3(R)-1,1-环丁烷-二甲酸(2-)-(2-甲基-1,4-丁二胺-N,N')铂)、奈达铂、(双-乙酸-氨合物-二氯-环己胺-铂(IV)、托泊替康、依立替康、(7-(4-甲基哌嗪子基-亚甲基)-10,11-乙二氧基-(20S)-喜树碱)、7-(2-(N-异丙基氨基)乙基)-(20S)-喜树碱、9-氨基喜树碱、9-硝基喜树碱、长春新碱、长春花碱、长春罗新、长春罗

定、长春瑞滨和长春地辛。

90. 权利要求 87 的治疗用脂质体组合物，其中所述细胞毒性药选自多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、顺铂，包括它们的盐。

选择性结合整联蛋白的吡啶基靶向化合物

本申请是 2003 年 8 月 15 日申请的正式专利申请 10/641,964 的部分继续, 要求 2003 年 8 月 16 日申请的临时专利申请 60/404,239 的权益, 上述申请通过引用结合到本文。

发明领域

本发明涉及可用于显像或治疗整联蛋白介导的疾病的亲和部分或靶向配体的制备方法。本发明的靶向配体是吡啶甲酰基羧酸类化合物, 它们对 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 或 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白受体具有高结合亲和性。本发明还涉及与显像剂或递药载体(例如脂质体)缀合的靶向配体。还提供作为递药载体和显像剂的靶脂质体, 它们分别用于处理涉及 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 或 $\alpha_v\beta_6$ 介导的疾病的细胞以及使其显像。

发明背景

整联蛋白属于跨膜受体家族, 每种整联蛋白由一对非共价缔合的异二聚糖蛋白 α 链和 β 链组成。 α 亚基包含作为其胞外域部分的重链和轻链, 具有 3-4 个二价阳离子结合位点; 轻链还包含跨膜域和胞内域。 β 亚基包含一个大的胞外域以及跨膜域和胞内域。整联蛋白为细胞表面受体, 它们结合胞外基质粘附蛋白, 例如纤维蛋白原、纤连蛋白、玻连蛋白和骨桥蛋白。这些跨膜糖蛋白根据 β 亚基分类。在最近的药物开发中, β_3 类整联蛋白家族最受关注(W. J. Hoekstra, *Current Medicinal Chemistry*, 1998, 5, 195), 不过, β_5 类也成为关注的焦点。病因与强 β_3 和 β_5 整联蛋白成分相关的部分疾病有血栓形成(整联蛋白 $\alpha_2\beta_3$, 也称为 GPIIb/IIIa); 不稳定型心绞痛(GPIIb/IIIa); 再狭窄(GPIIb/IIIa 和整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$); 关节炎、血管疾病或骨质疏松症

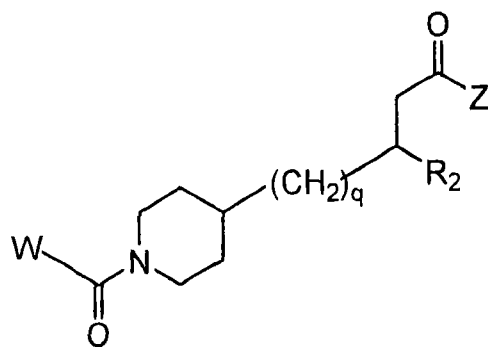
($\alpha v\beta 3$); 肿瘤血管形成、多发性硬化、神经性疾病、哮喘、血管损伤或糖尿病性视网膜病($\alpha v\beta 3$ 或 $\alpha v\beta 5$)和肿瘤转移($\alpha v\beta 3$)。参见 S. A. Mousa 等, *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4(2) 148-149; W. H. Miller 等, *Drug Discovery Today*, 2000, 5(9), 397-40。 $\alpha v\beta 3$ 的抗体和/或低分子量化合物拮抗剂在动物模型中对以上各种疾病具有功效 (J. Samanen, *Current Pharmaceutical Design*, 1997, 3 545-584), 因此有望成为治疗药物。多个专利介绍了能与这些整联蛋白相互作用的化合物。例如, 美国专利 5,919,792 B1、6,211,191 B1、WO 01/96334 和 WO 01/23376 介绍了 $\alpha v\beta 3$ 及 $\alpha v\beta 5$ 整联蛋白受体拮抗剂。

本发明提供一类新型哌啶基化合物, 它们选择性结合 $\beta 3$ 、 $\beta 5$ 或两种整联蛋白受体(例如 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$), 用于治疗多种整联蛋白介导的疾病。

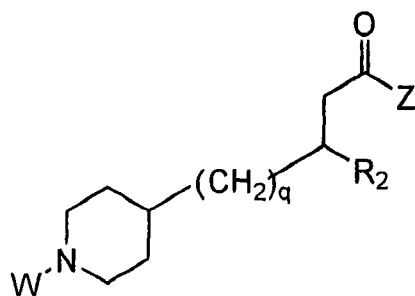
本发明描述了哌啶甲酰基羧酸整联蛋白拮抗剂亲和部分的合成方法和用途, 所述亲和部分可用作显像剂的靶向剂或者引导含治疗药物的脂质体到达表达 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 或 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白受体的细胞。脂质体可以携带许多治疗药物, 包括但不限于类固醇、免疫抑制剂、抗组胺剂、非类固醇平喘药、非类固醇抗炎药、环加氧酶-2 抑制剂、细胞毒性药、基因治疗药物、放射治疗药物、显像剂。

发明概述

本发明涉及以下式(I)和式(II)的哌啶基化合物及其药学上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体:



式(I)



式(II)

其中

W 选自 $-C_{0-6}$ 烷基(R_1)、 $-C_{1-6}$ 烷基(R_{1a})、 $-C_{0-6}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)、 $-C_{0-6}$ 烷基-杂环基(R_1, R_8)、 $-C_{0-6}$ 烷氧基(R_1)、 $-C_{0-6}$ 烷氧基-芳基(R_1, R_8)和 $-C_{0-6}$ 烷氧基-杂环基(R_1, R_8),

R_1 选自氢、 $-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)(R_5)$ 、 $-N(R_4)(R_6)$ 、杂环基(R_8)和杂芳基(R_8);

R_{1a} 选自 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)和 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 选自氢和 $-C_{1-8}$ 烷基(R_7);

R_5 选自 $-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)$ -环烷基(R_8)、 $-C(=O)$ -杂环基(R_8)、 $-C(=O)$ -芳基(R_8)、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)$ -环烷基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)$ -芳基(R_8)、 $-CO_2-R_4$ 、 $-CO_2$ -环烷基(R_8)、 $-CO_2$ -芳基(R_8)、 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)、 $-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2$ -环烷基(R_8)和 $-SO_2$ -芳

基(R₈);

R₆选自-环烷基(R₈)、-杂环基(R₈)、-芳基(R₈)和-杂芳基(R₈);

R₇为1-2个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈烷氧基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SH、-S-C₁₋₈烷基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-S-C₁₋₈烷基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-C₁₋₈烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀);

R₈与氮原子连接时,为1-4个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-环烷基(R₁₀)和-芳基(R₁₀); 当 R₈与碳原子连接时, R₈为1-4个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈烷氧基(R₉)、-O-环烷基(R₁₀)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-SH、-S-C₁₋₈烷基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-S-C₁₋₈烷基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-C₁₋₈烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-N(C₁₋

R_8 烷基(R_9)₂、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R_{10})、-杂环基(R_{10})、-芳基(R_{10})和-杂芳基(R_{10});

R_9 选自氢、- C_{1-8} 烷氧基、- NH_2 、- $NH-C_{1-8}$ 烷基、- $N(C_{1-8}$ 烷基)₂、- $C(=O)H$ 、- $C(=O)-NH_2$ 、- $C(=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、- $C(=O)-N(C_{1-8}$ 烷基)₂、- CO_2H 、- CO_2-C_{1-8} 烷基、- SO_2-C_{1-8} 烷基、- SO_2-NH_2 、- SO_2-NH-C_{1-8} 烷基、- $SO_2-N(C_{1-8}$ 烷基)₂、氰基、(卤素)_{1,3}、羟基、硝基和氧代;

R_{10} 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、- C_{1-8} 烷基、- $C(=O)H$ 、- $C(=O)-C_{1-8}$ 烷基、- $C(=O)-NH_2$ 、- $C(=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、- $C(=O)-N(C_{1-8}$ 烷基)₂、- CO_2H 、- CO_2-C_{1-4} 烷基、- SO_2-C_{1-8} 烷基、- SO_2-NH_2 、- SO_2-NH-C_{1-8} 烷基和- $SO_2-N(C_{1-8}$ 烷基)₂; 当 R_{10} 与碳原子连接时, R_{10} 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、- C_{1-8} 烷基、- C_{1-8} 烷氧基、- $C(=O)H$ 、- $C(=O)-C_{1-8}$ 烷基、- $C(=O)-NH_2$ 、- $C(=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、- $C(=O)-N(C_{1-8}$ 烷基)₂、- CO_2H 、- CO_2-C_{1-4} 烷基、- SO_2-C_{1-8} 烷基、- SO_2-NH_2 、- SO_2-NH-C_{1-8} 烷基、- $SO_2-N(C_{1-8}$ 烷基)₂、- NH_2 、- $NH-C_{1-8}$ 烷基、- $N(C_{1-8}$ 烷基)₂、氰基、卤素、羟基、硝基和氧代;

R_2 选自氢、- C_{1-8} 烷基(R_7)、- C_{2-8} 烯基(R_7)、- C_{2-8} 炔基(R_7)、-环烷基(R_8)、-杂环基(R_8)、-芳基(R_8)和-杂芳基(R_8);

q 为 0、1、2 或 3;

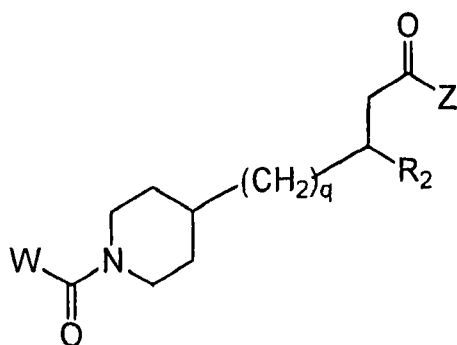
Z 选自羟基、- NH_2 、- $NH-C_{1-8}$ 烷基、- $N(C_{1-8}$ 烷基)₂、- $O-C_{1-8}$ 烷基、- $O-C_{1-8}$ 烷基-OH、- $O-C_{1-8}$ 烷基 C_{1-8} 烷氧基、- $O-C_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-8} 烷基、- $O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、- $O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-8}$ 烷基、- $O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、- $O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、- $O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、- $O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8}$ 烷基)₂、- $O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、- $O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、- $O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8}$ 烷基)₂ 和- $NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

本发明还涉及本发明哌啶基化合物、其药物组合物以及药物的制备方法。

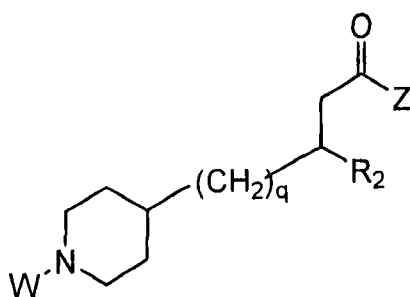
本发明还涉及治疗或改善整联蛋白受体介导的疾病的方法。

本发明的一个实施方案包括下式(I)和式(II)的靶向配体及其药学

上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体:



式(I)



式(II)

其中

W 选自 $-C_{0-6}$ 烷基(R_1)、 $-C_{1-6}$ 烷基(R_{1a})、 $-C_{0-6}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)、 $-C_{0-6}$ 烷基-杂环基(R_1, R_8)、 $-C_{0-6}$ 烷氧基(R_1)、 $-C_{0-6}$ 烷氧基-芳基(R_1, R_8)和 $-C_{0-6}$ 烷氧基-杂环基(R_1, R_8);

R_1 选自氢、 $-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)(R_5)$ 、 $-N(R_4)(R_6)$ 、杂环基(R_8)和杂芳基(R_8);

R_{1a} 选自 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)和 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 选自氢和 $-C_{1-8}$ 烷基(R_7);

R_5 选自 $-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)-$ 环烷基(R_8)、 $-C(=O)-$ 杂环基(R_8)、 $-C(=O)-$ 芳基(R_8)、 $-C(=O)-$ 杂芳基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)-$ 环烷基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)-$ 芳基(R_8)、 $-CO_2-R_4$ 、 $-CO_2-$ 环烷基(R_8)、 $-CO_2-$

芳基(R₈)、-C(R₄)(=N-R₄)、-C(=N-R₄)-N(R₄)₂、-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆)、-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄、-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂、-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄、-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₇)、-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂、-N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄)、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆)、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₇)、-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂、-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₇)、-SO₂-N(R₄)₂、-SO₂-环烷基(R₈)和-SO₂-芳基(R₈);

R₆选自-环烷基(R₈)、-杂环基(R₈)、-芳基(R₈)和-杂芳基(R₈);

R₇为1-2个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷氧基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SH、-S-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-S-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-C₁₋₈ 烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀);

R₈与氮原子连接时,为1-4个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-环烷基(R₁₀)和-芳基(R₁₀); 当 R₈与碳原子连接时, R₈为1-4个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C₁₋₈

烷氧基(R₉)、-O-环烷基(R₁₀)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHC(=O)-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-NH₂、-NHC(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHC(=O)-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-NHC(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-O-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NHC(=O)-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-环烷基(R₁₀)、-NHC(=O)-杂环基(R₁₀)、-NHC(=O)-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-NH-SO₂-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NH-SO₂-芳基(R₁₀)、-SH、-S-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-S-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-C₁₋₈ 烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈ 烷基-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₉)、-N(C₁₋₈ 烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀)；

R₉ 选自氢、-C₁₋₈ 烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基、-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基和氧代；

R₁₀ 与氮原子连接时，为 1-4 个独立选自以下的取代基：氢、-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基和-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂；当 R₁₀ 与碳原子连接时，R₁₀ 为 1-4 个独立选自以下的取代基：氢、-C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈ 烷基、-SO₂-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基、-N(C₁₋₈ 烷基)₂、氰基、卤素、羟基、硝基和氧代；

q 为 0、1、2 或 3;

R_{2a} 选自 $-C_{1-8}$ 烷基(R_7)(R_{11})、 $-C_{2-8}$ 烯基(R_7)(R_{11})、 $-C_{2-8}$ 炔基(R_7)(R_{11})、
-环烷基(R_7)(R_{11})、-杂环基(R_8)(R_{12})、-芳基(R_8)(R_{12})和-杂芳基(R_8)(R_{12});

R_{11} 选自 $-C_{1-8}$ 烷基(R_{14})、 $-O-C_{1-8}$ 烷基(R_{14})、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_{14})、
S- C_{1-8} 烷基(R_{14})、 $-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{14})、 $-O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{14})、 $-NH-$
C($=O$) C_{1-8} 烷基(R_{14})、 $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基(R_{14})、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{14})、
-O-C($=O$) OC_{1-8} 烷基(R_{14})、-O-C($=O$) NHC_{1-8} 烷基(R_{14})、 $-NH-C(=O)OC_{1-8}$
烷基(R_{14})、 $-NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{14})、 $-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 C($=O$)(R_{14})、
-O-C($=O$) C_{1-8} 烷基 C($=O$)(R_{14})、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 C($=O$)(R_{14})、
C($=O$) OC_{1-8} 烷基 C($=O$)(R_{14})、-O-C($=O$) OC_{1-8} 烷基 C($=O$)(R_{14})、 $-NH-$
C($=O$) OC_{1-8} 烷基 C($=O$)(R_{14})、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 C($=O$)(R_{14})、-O-
C($=O$) NHC_{1-8} 烷基 C($=O$)(R_{14})、 $-NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 C($=O$)(R_{14})、

-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
-OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
-OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
-OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

-NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), 和
 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄);

R₁₂ 选自 -C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -O-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -S-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -CH₂O-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -CH₂NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -CH₂S-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -CH₂O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -CH₂NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -CH₂O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -CH₂O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -CH₂NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -CH₂NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、 -C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -CH₂O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -CH₂NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -CH₂O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -CH₂NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -OC(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -CH₂O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、 -CH₂NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、

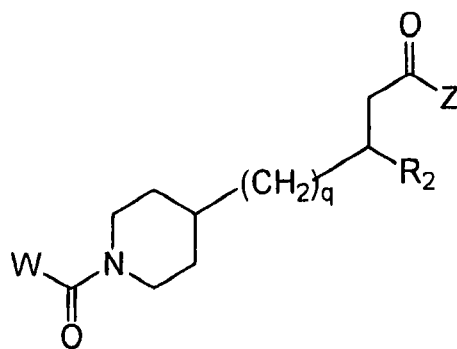
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

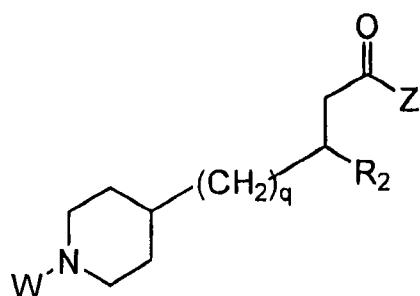
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), 和
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄);

当 R₁₁ 和 R₁₂ 末端为 C(=O) 时, R₁₄ 选自氢、OH、-OC₁₋₄ 烷基和 NH₂;
 否则, R₁₄ 选自 -OH、-SH、COOH 和 -COOC₁₋₄ 烷基;

Z 选自羟基、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基、-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-O-C₁₋₈ 烷基、
 -O-C₁₋₈ 烷基-OH、-O-C₁₋₈ 烷基 C₁₋₈ 烷氧基、-O-C₁₋₈ 烷基羰基 C₁₋₈ 烷基、
 -O-C₁₋₈ 烷基-CO₂H、-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)O-C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-O-
 C(O)C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-NH₂、-O-C₁₋₈ 烷基-NH-C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈
 烷基-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-O-C₁₋₈ 烷基酰胺、-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)-NH-C₁₋₈ 烷基、
 -O-C₁₋₈ 烷基-C(O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂ 和 -NHC(O)C₁₋₈ 烷基。

本发明的一个实施方案包括下式(I)和式(II)的靶向缀合物及其药
 学上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体:





式(II)

其中

W 选自 $-C_{0-6}$ 烷基(R_1)、 $-C_{1-6}$ 烷基(R_{1a})、 $-C_{0-6}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)、 $-C_{0-6}$ 烷基-杂环基(R_1, R_8)、 $-C_{0-6}$ 烷氧基(R_1)、 $-C_{0-6}$ 烷氧基-芳基(R_1, R_8)和 $-C_{0-6}$ 烷氧基-杂环基(R_1, R_8);

R_1 选自氢、 $-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)(R_5)$ 、 $-N(R_4)(R_6)$ 、杂环基(R_8)和芳基(R_8);

R_{1a} 选自 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)和 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 选自氢和 $-C_{1-8}$ 烷基(R_7);

R_5 选自 $-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)-$ 环烷基(R_8)、 $-C(=O)-$ 杂环基(R_8)、 $-C(=O)-$ 芳基(R_8)、 $-C(=O)-$ 杂芳基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)-$ 环烷基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)-$ 芳基(R_8)、 $-CO_2-R_4$ 、 $-CO_2-$ 环烷基(R_8)、 $-CO_2-$ 芳基(R_8)、 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-C_{1-8}$ 烷基(R_7)、 $-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-$ 环烷基(R_8)和 $-SO_2-$ 芳

基(R₈);

R₆选自-环烷基(R₈)、-杂环基(R₈)、-芳基(R₈)和-杂芳基(R₈);

R₇为1-2个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈烷基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SH、-S-C₁₋₈烷基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-S-C₁₋₈烷基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-C₁₋₈烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀);

R₈与氮原子连接时,为1-4个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-环烷基(R₁₀)和-芳基(R₁₀); 当 R₈与碳原子连接时, R₈为1-4个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₈烷基(R₉)、-C₁₋₈烷氧基(R₉)、-O-环烷基(R₁₀)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈烷基(R₉)、-NHC(=O)-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-NH₂、-NHC(=O)-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-NHC(=O)-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-NHC(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-O-C₁₋₈烷基(R₉)、-NHC(=O)-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-环烷基(R₁₀)、-NHC(=O)-杂环基(R₁₀)、-NHC(=O)-芳基(R₁₀)、-NHC(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈烷

基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-NHSO₂-C₁₋₈烷基(R₉)、-NHSO₂-芳基(R₁₀)、-SH、-S-C₁₋₈烷基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-S-C₁₋₈烷基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-C₁₋₈烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₈烷基(R₉)、-N(C₁₋₈烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)和-杂芳基(R₁₀);

R₉选自氢、-C₁₋₈烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₈烷基、-N(C₁₋₈烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₈烷基、-SO₂-C₁₋₈烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基、-SO₂-N(C₁₋₈烷基)₂、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基和氧代;

R₁₀与氮原子连接时,为1-4个独立选自以下的取代基:氢、-C₁₋₈烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₁₋₈烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基和-SO₂-N(C₁₋₈烷基)₂;当R₁₀与碳原子连接时,R₁₀为1-4个独立选自以下的取代基:氢、-C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₈烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基、-C(=O)-N(C₁₋₈烷基)₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₁₋₈烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₈烷基、-SO₂-N(C₁₋₈烷基)₂、-NH₂、-NH-C₁₋₈烷基、-N(C₁₋₈烷基)₂、氰基、卤素、羟基、硝基和氧代;

q为0、1、2或3;

R_{2a}选自-C₁₋₈烷基(R₇)(R₁₁)、-C₂₋₈烯基(R₇)(R₁₁)、-C₂₋₈炔基(R₇)(R₁₁)、-环烷基(R₇)(R₁₁)、-杂环基(R₈)(R₁₂)、-芳基(R₈)(R₁₂)和-杂芳基(R₈)(R₁₂);

R₁₁选自-C₁₋₈烷基(R₁₃)、-O-C₁₋₈烷基(R₁₃)、-NH-C₁₋₈烷基(R₁₃)、-S-C₁₋₈烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₈烷基(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₈烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈烷基(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₈烷基(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈烷基(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₈烷基(R₁₃)、-O-C(=O)NHC₁₋₈烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)OC₁₋₈烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₈烷基 C(=O)(R₁₃)、

-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、

-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), 和
 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃);

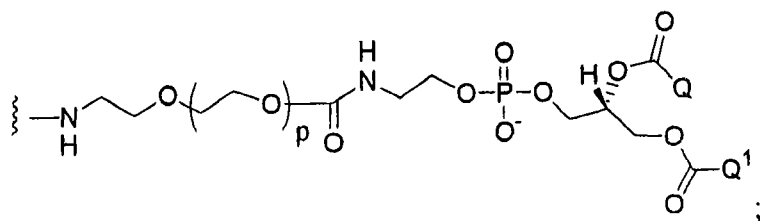
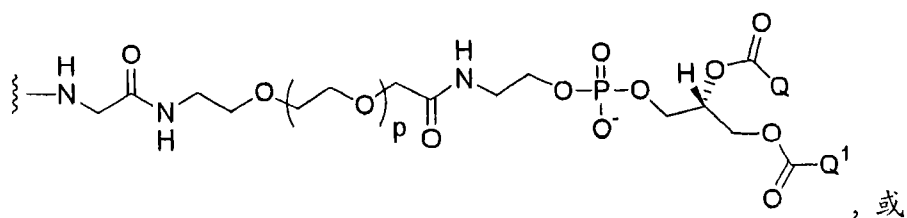
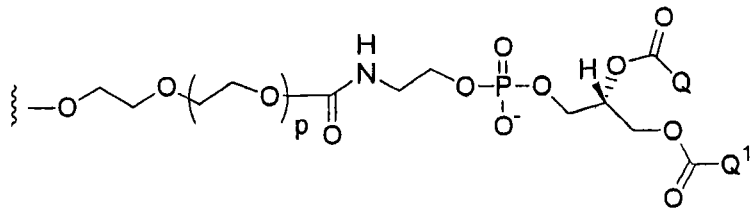
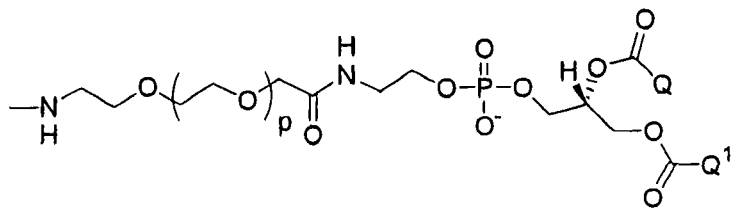
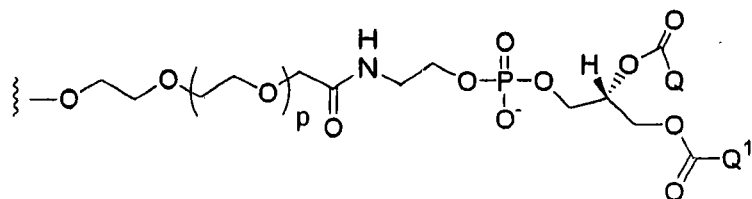
R₁₂ 选自 -C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-S-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-CH₂O-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-CH₂NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-CH₂S-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-

NH-C(=O)C_{1-8} 烷基 (R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{O-C(=O)C}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH-C(=O)C}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{C(=O)OC}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{C(=O)NHC}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{O-C(=O)OC}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{O-C(=O)NHC}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{NH-C(=O)OC}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{NH-C(=O)NHC}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{O-C(=O)OC}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{O-C(=O)NHC}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH-C(=O)OC}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH-C(=O)NHC}_{1-8}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{C(=O)C}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{O-C(=O)C}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{NH-C(=O)C}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O-C(=O)C}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH-C(=O)C}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{C(=O)OC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{O-C(=O)OC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{NH-C(=O)OC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O-C(=O)OC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH-C(=O)OC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{C(=O)NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{O-C(=O)NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{NH-C(=O)NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O-C(=O)NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH-C(=O)NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C(=O)(R}_{13})$ 、

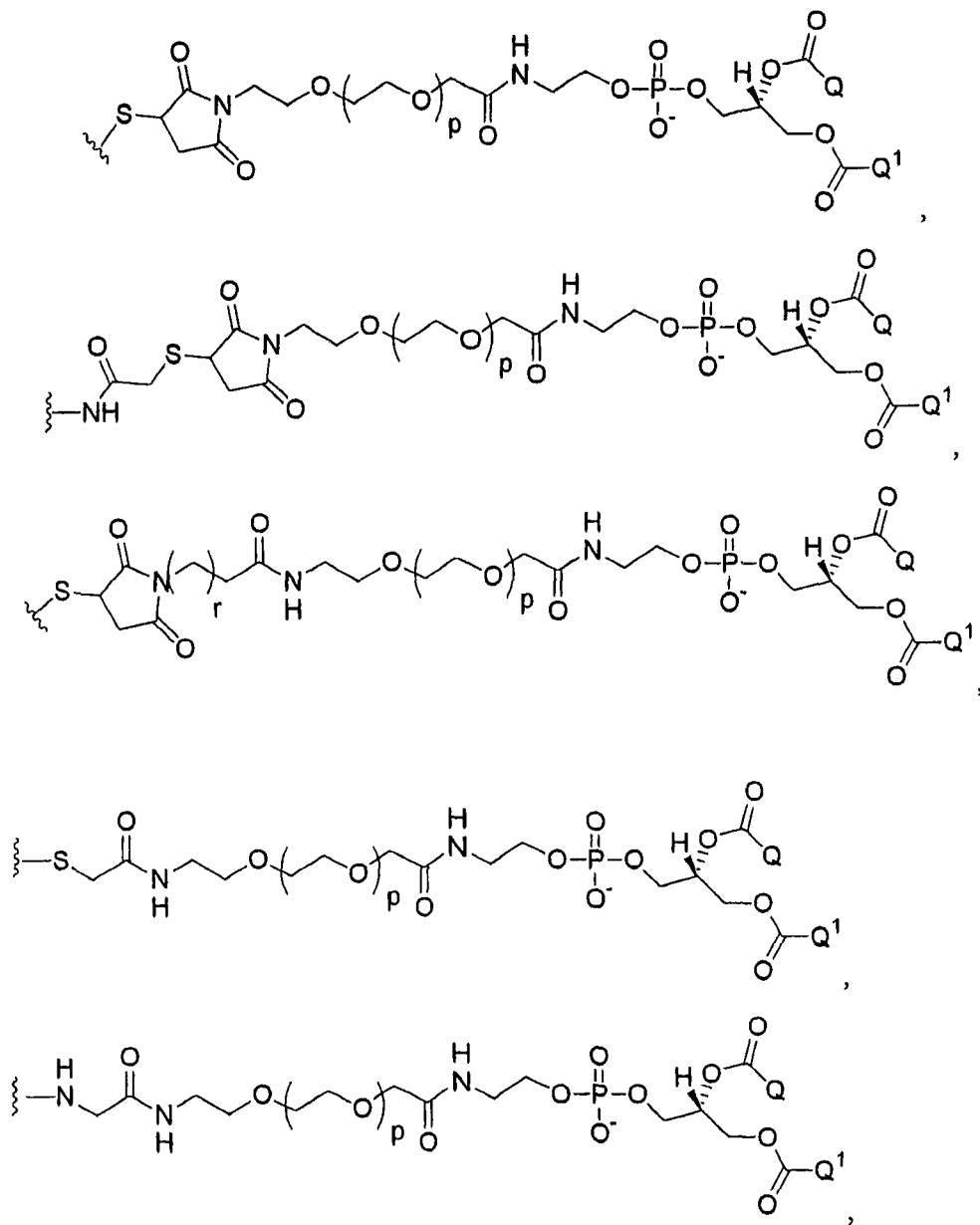
$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C(=O)(R}_{13})$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C(=O)(R}_{13})$,
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C(=O)(R}_{13})$,
 $-\text{OC(=O)CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{OC(=O)OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{OC(=O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NH(C=O)CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NHC(=O)OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,
 $-\text{NHC(=O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,

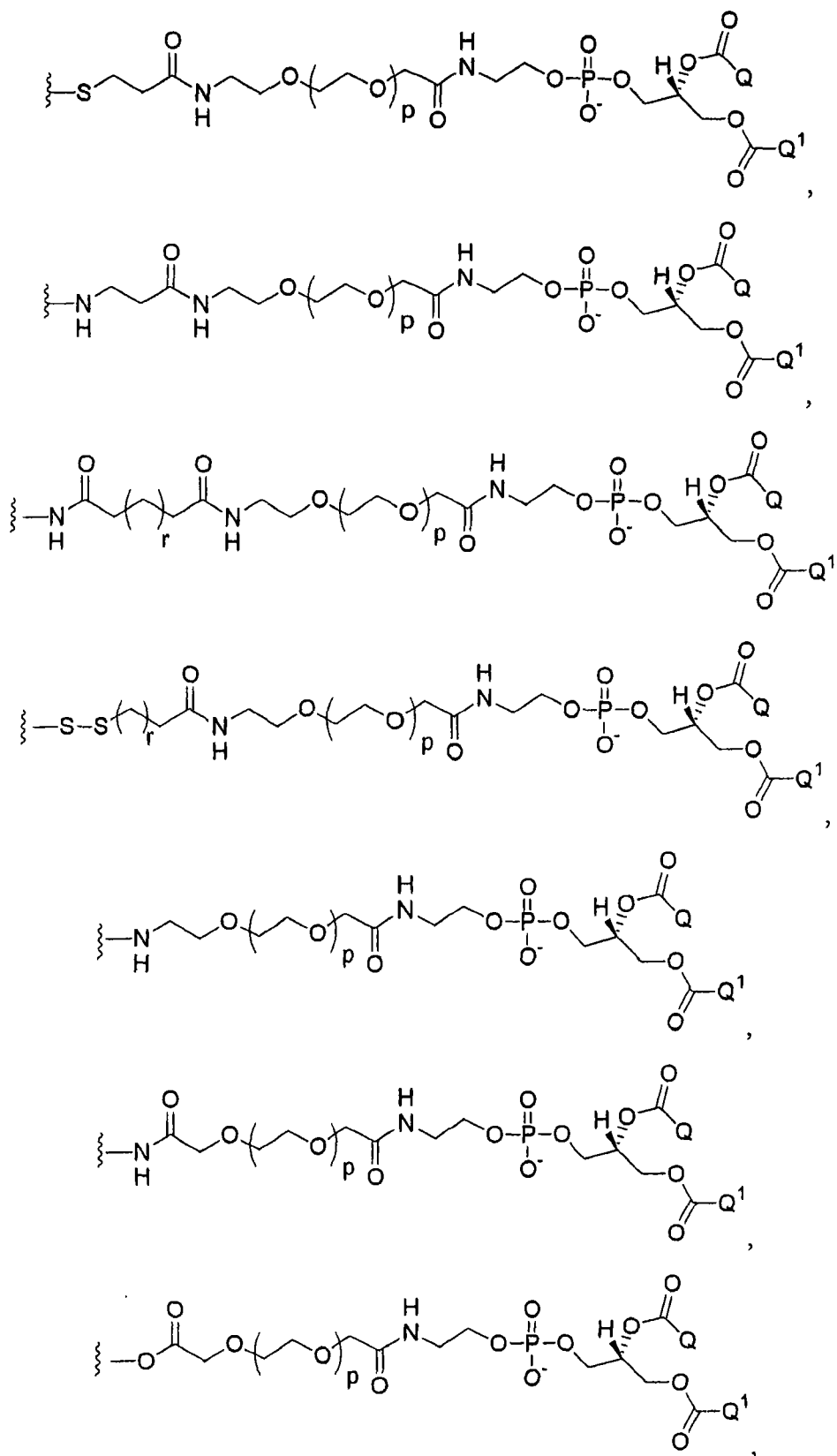
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), 和
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃);

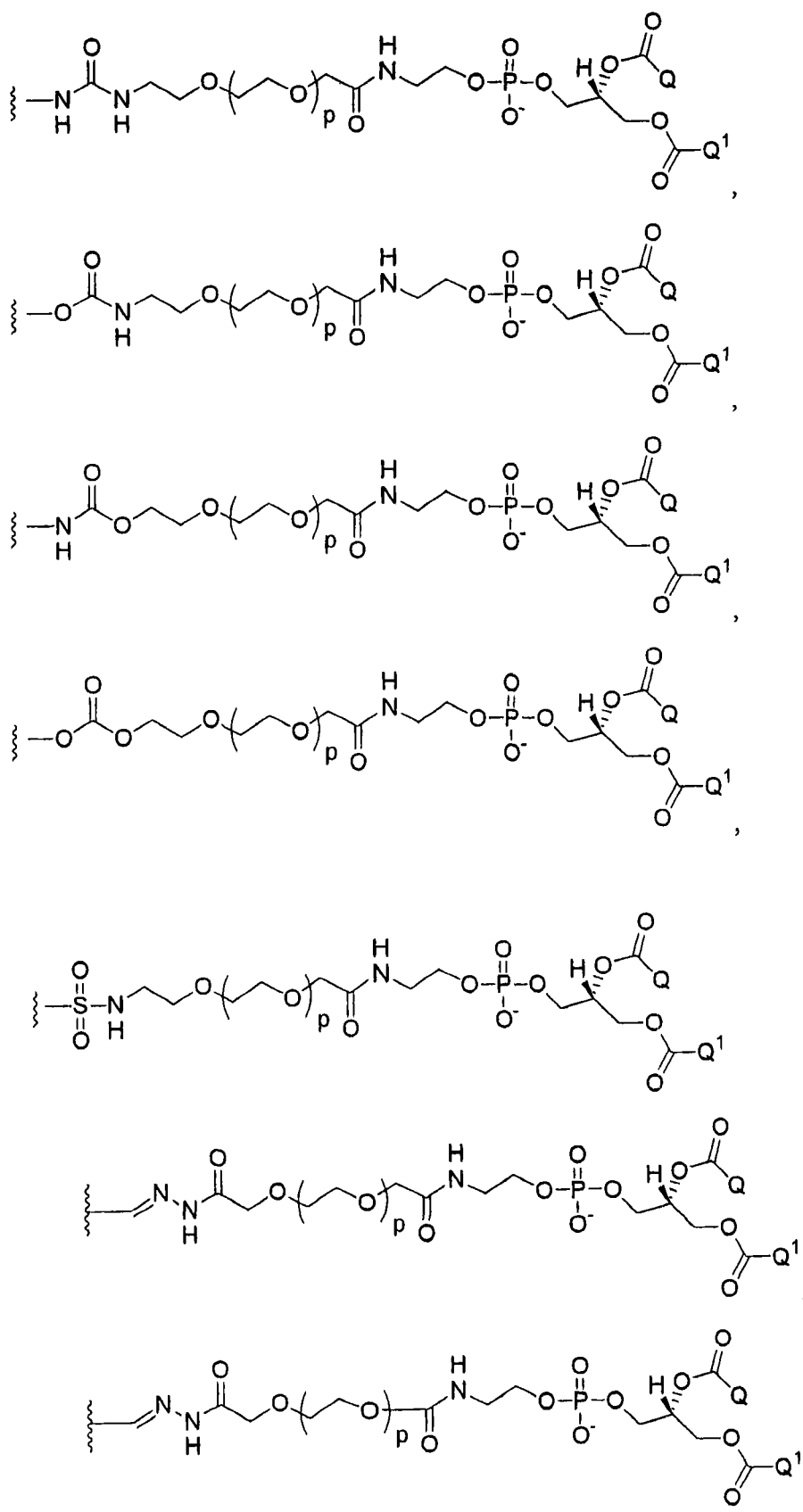
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:

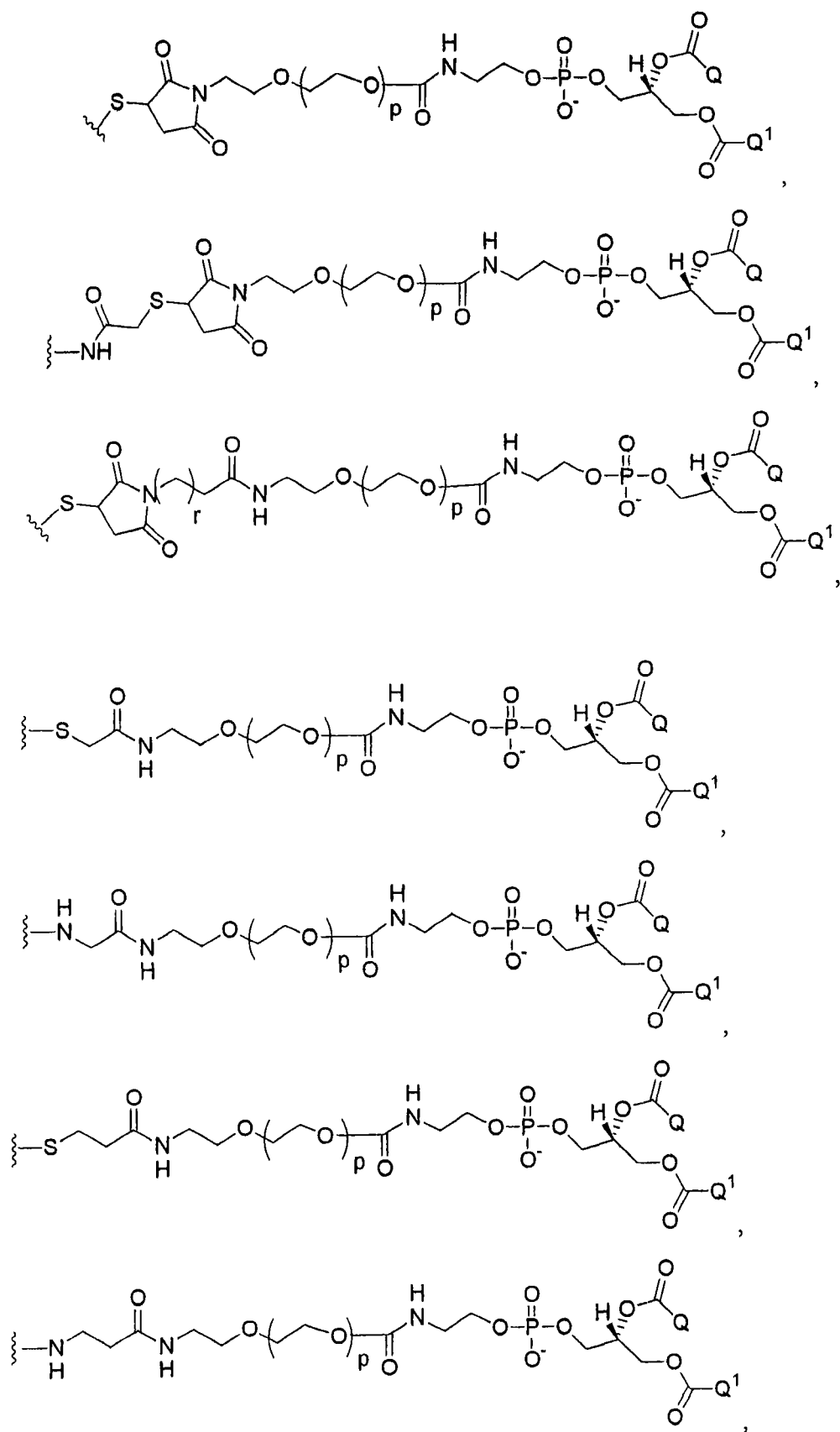


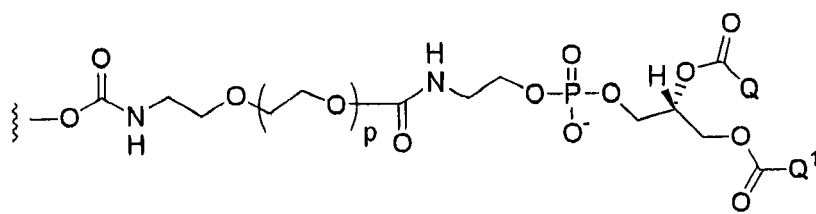
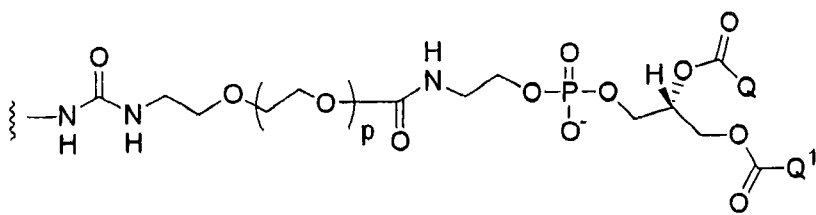
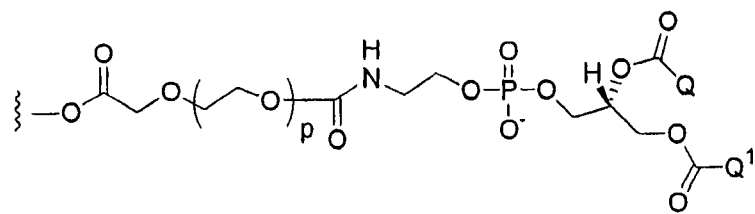
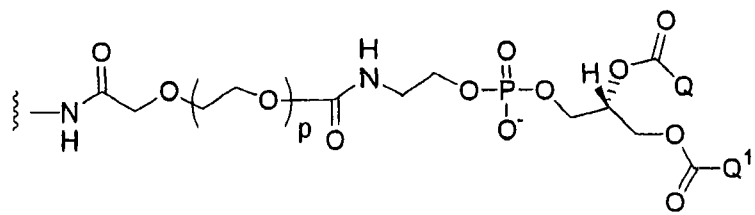
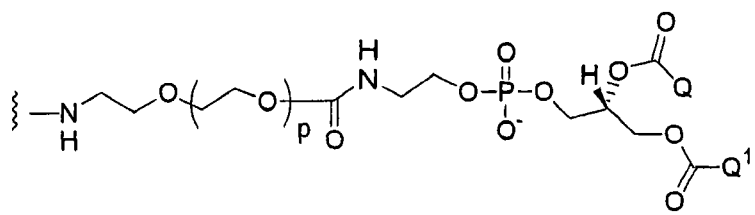
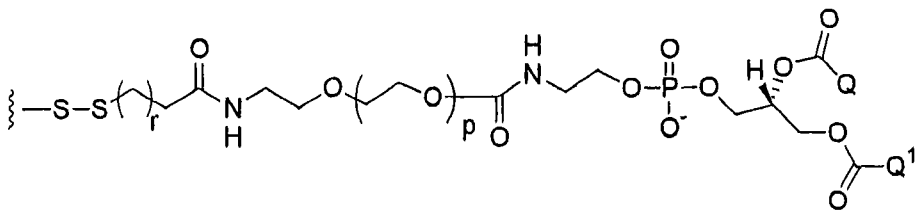
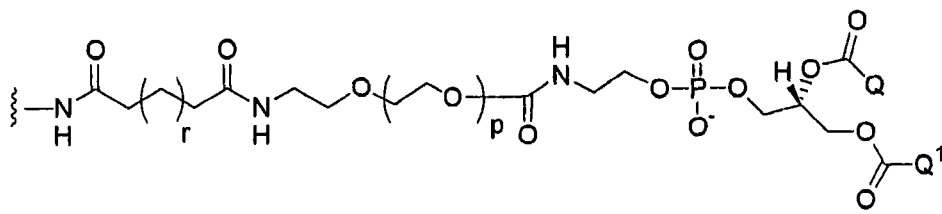
当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:

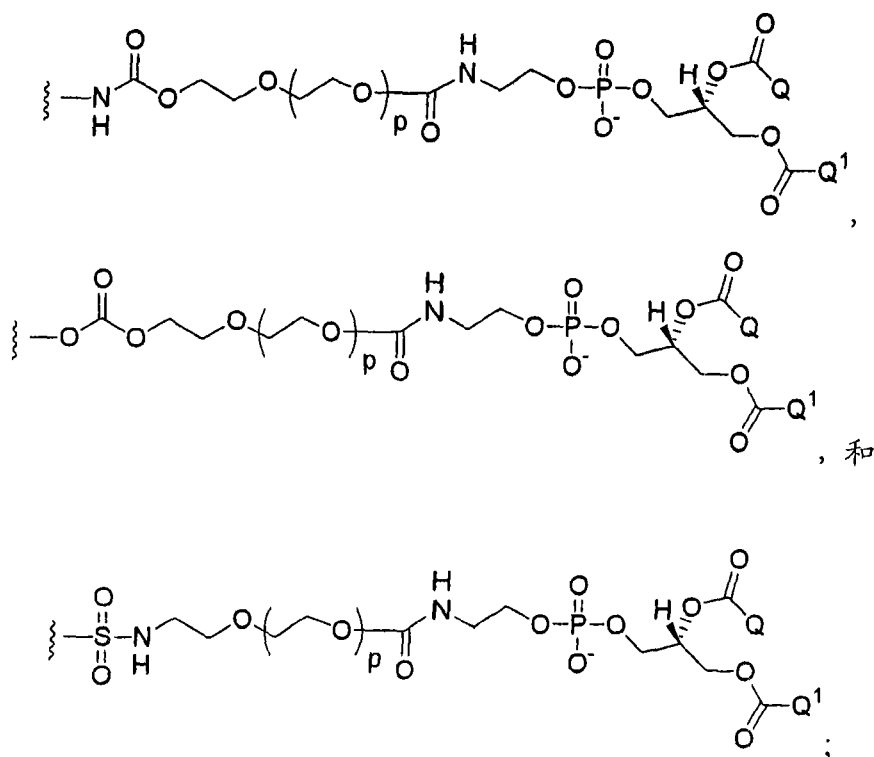












其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述单元 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 是分子量为 750-5000 道尔顿的聚乙二醇(PEG)聚合物;

r 为 0-8 的整数;

取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q^1 在特定化合物中是相同的, 并且选自十二烷酸的 C_{11} 饱和链、十四烷酸的 C_{13} 饱和链、十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链、十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链以及十八碳二烯酸的 C_{17} 二不饱和链;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-O-C_{1-8}$ 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 $O-C_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-8} 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 和 $-NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

本发明的另一方面包括对靶细胞敏感的治疗用脂质体组合物,

该组合物包含包裹了治疗药物的脂质体，所述脂质体包括一种或多种靶向缀合物。靶向缀合物具有式(I)或式(II)的结构，由以下部分组成：(a)具有极性头部和疏水性尾部的脂质，(b)具有近端和远端的亲水聚合物，其中聚合物的近端与脂质的头部相连接，(c)连接至聚合物远端的哌啶甲酰基羧酸化合物。

附图简述

图 1A-1B 是马来酰亚胺-聚乙二醇-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(Mal-PEG-DSPE)化合物与化合物 38b (实施例 39)缀合形成 DSPE-PEG-哌啶甲酰基羧酸化合物缀合物之前(图 1A)和之后(图 1B)的 HPLC 色谱图。

发明详述

1. 化合物

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 W 优选选自 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_{1a})、 $-C_{0-4}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)、 $-C_{0-4}$ 烷基-杂环基(R_1, R_8)、 $-C_{0-4}$ 烷氧基(R_1)、 $-C_{0-4}$ 烷氧基-芳基(R_1, R_8)和 $-C_{0-4}$ 烷氧基-杂环基(R_1, R_8)。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 W 优选为 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-C_{0-4}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 W 优选为 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-C_{0-4}$ 烷基-苯基(R_1, R_8)。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 R_1 为 $-N(R_4)(R_6)$ 、-杂环基(R_8)或-杂芳基(R_8)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 R_1 为 $-N(R_4)(R_6)$ 、-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)、-四氢-1,8-萘啶基(R_8)、-四氢-1H-氮杂萘并[2,3-b]吡啶基(R_8)或-吡啶基(R_8)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_1 为- $N(R_4)(R_6)$ 、-四氢嘧啶基(R_8)或-四氢-1,8-萘啶基(R_8)。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_{1a} 为- $C(R_4)(=N-R_4)$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基 (R_7) 或 - $C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_4 为氢或- C_{1-4} 烷基(R_7)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_4 为氢。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_5 为- $C(=O)-R_4$ 、- $C(=O)-N(R_4)_2$ 、- $C(=O)$ -环烷基(R_8)、- $C(=O)$ -杂环基(R_8)、- $C(=O)$ -芳基(R_8)、- $C(=O)$ -杂芳基(R_8)、- $C(=O)-N(R_4)$ -环烷基(R_8)、- $C(=O)-N(R_4)$ -芳基(R_8)、- CO_2-R_4 、- CO_2 -环烷基(R_8)、- CO_2 -芳基(R_8)、- $C(R_4)(=N-R_4)$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基 (R_7)、- $C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、- $N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$ 、- $N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、- $N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、- $N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、- $N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、- $N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、- $N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基 (R_7)、- $N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、- SO_2-C_{1-4} 烷基(R_7)、- $SO_2-N(R_4)_2$ 、- SO_2 -环烷基(R_8)或- SO_2 -芳基(R_8)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_5 为- $C(=O)-R_4$ 、- $C(=O)-N(R_4)_2$ 、- CO_2-R_4 、- $C(R_4)(=N-R_4)$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、- $C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、- $N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$ 、- $N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、- $N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、- SO_2-C_{1-4} 烷基(R_7)或- $SO_2-N(R_4)_2$ 。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_6 为-

杂环基(R₈)或-杂芳基(R₈)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R₆ 为-二氢咪唑基(R₈)、-四氢吡啶基(R₈)、-四氢嘧啶基(R₈)或-吡啶基(R₈)。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R₇ 为 1-2 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷氧基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₄ 烷基-S-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-S-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₄ 烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₄ 烷基-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-SO₂-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、氰基、(卤素)₁₋₃、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)或-杂芳基(R₁₀)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R₇ 为 1-2 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷氧基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、(卤素)₁₋₃、羟基或氧代。

本发明的再一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R₇ 为氢。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R₈ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₄ 烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-环烷基(R₁₀)或-芳基(R₁₀); 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄ 烷基(R₉)、-C₁₋₄ 烷氧基(R₉)、-O-环

烷基(R₁₀)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄烷基(R₉)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基-R₁₁)₂、-C(=O)-NH-芳基(R₁₀)、-C(=O)-环烷基(R₁₀)、-C(=O)-杂环基(R₁₀)、-C(=O)-芳基(R₁₀)、-C(=O)-杂芳基(R₁₀)、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄烷基(R₉)、-CO₂-芳基(R₁₀)、-C(=NH)-NH₂、-SO₂-C₁₋₄烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-SO₂-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、-SO₂-芳基(R₁₀)、-SH、-S-C₁₋₄烷基(R₉)、-S-C₁₋₄烷基-S-C₁₋₄烷基(R₉)、-S-C₁₋₄烷基-C₁₋₄烷氧基(R₉)、-S-C₁₋₄烷基-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R₁₀)、-杂环基(R₁₀)、-芳基(R₁₀)或-杂芳基(R₁₀)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 R₈ 与氮原子连接时，为 1-4 个独立选自以下的取代基：氢、-C₁₋₄烷基(R₉)、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄烷基(R₉)或-SO₂-NH₂；当 R₈ 与碳原子连接时，R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基：氢、-C₁₋₄烷基(R₉)、-C₁₋₄烷氧基(R₉)、-O-芳基(R₁₀)、-C(=O)H、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₄烷基(R₉)、-SO₂-NH₂、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、氰基、卤素、羟基、硝基或氧代。

本发明的再一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 R₈ 与氮原子连接时，为 1-4 个独立选自氢或-C₁₋₄烷基(R₉)的取代基；当 R₈ 与碳原子连接时，R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基：氢、-C₁₋₄烷基(R₉)、-C₁₋₄烷氧基(R₉)、-O-芳基(R₁₀)、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基(R₉)、-N(C₁₋₄烷基(R₉))₂、卤素、羟基或氧代。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 R₈ 与氮原子连接时，为 1-4 个独立选自氢或-C₁₋₄烷基(R₉)的取代基；当 R₈ 与碳原子连接时，R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基：氢、-C₁₋₄烷基(R₉)、-C₁₋₄烷氧基(R₉)、-O-芳基(R₁₀)或羟基。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氰基、(卤素) $_{1-3}$ 、羟基、硝基或氧代。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷氧基、(卤素) $_{1-3}$ 、羟基或氧代。

本发明的再一方面包括式(I)的化合物, 其中 R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、(卤素) $_{1-3}$ 或羟基。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_{10} 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基或 $-SO_2-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$; 当 R_{10} 与碳原子连接时, R_{10} 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氰基、卤素、羟基、硝基或氧代。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中当 $(R_{10})_{1-4}$ 与碳原子连接时, 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、卤素、羟基、硝基或氧代。

本发明的再一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_{10} 为氢。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 R_2 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_7)、 $-C_{2-4}$ 烯基(R_7)、 $-C_{2-4}$ 炔基(R_7)、 $-$ 环烷基(R_8)、 $-$ 杂环

基(R₈)、-芳基(R₈)或-杂芳基(R₈)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 R₂ 为氢、-环烷基(R₈)、-杂环基(R₈)、-芳基(R₈)或-杂芳基(R₈)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 R₂ 为氢、-环烷基(R₈)、-杂环基(R₈)、-苯基(R₈)、-萘基(R₈)或-杂芳基(R₈)。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物，其中 R₂ 为氢、-四氢嘧啶基(R₈)、-1,3-苯并二氧杂环戊烯基(R₈)、-二氢苯并咪唑基(R₈)、-四氢喹啉基(R₈)、-苯基(R₈)、-萘基(R₈)、-吡啶基(R₈)、-嘧啶基(R₈)或-喹啉基(R₈)。

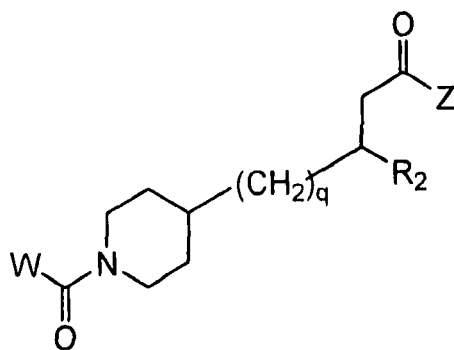
对于上述的靶向配体和靶向缀合物，R₂ 由下文描述的 R_{2a} 替代。

本发明的某些方面包括含有式(I)化合物和式(II)化合物的组合物，所述化合物中 q 为 1、2 或 3。

本发明的某些方面包括含有式(I)化合物和式(II)化合物的组合物，所述化合物中：

Z 选自羟基、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基、-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-O-C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-OH、-O-C₁₋₈ 烷基 C₁₋₄ 烷氧基、-O-C₁₋₈ 烷基羰基 C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-CO₂H、-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-O-C(O)C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-NH₂、-O-C₁₋₈ 烷基-NH-C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-O-C₁₋₈ 烷基酰胺、-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂ 和-NHC(O)C₁₋₈ 烷基。

本发明的某些方面包括含有下式(I)化合物的组合物：



式(I)

其中所述化合物选自下列化合物:

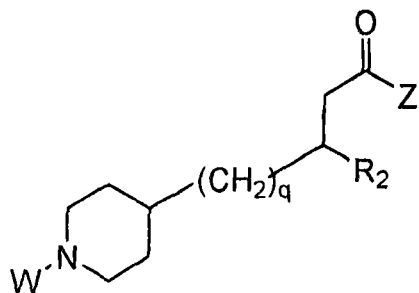
化合物	W	R ₁	R ₂	q	立体构型	Z
1	-CH ₂ -Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基	H	0		OH
2	-(CH ₂) ₂ -Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基	H	0		OH
3	-CH ₂ -Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基	喹啉-3-基	0		OH
4	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	喹啉-3-基	0		OH
5	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基	0		OH
5-1	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基	0	异构体 1	OH
5-2	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基	0	异构体 2	OH
5-3	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基	0	异构体 3	OH
5-4	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基	0	异构体 4	OH
6	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基	吡啶-3-基	2		OH
7	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基	吡啶-3-基	2		OH
8	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	吡啶-3-基	2		OH
9	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-吡啶-2-基	吡啶-3-基	2		OH
10	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基	(6-OCH ₃)-吡啶-3-基	2		OH
11	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	1		OH
12	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基	喹啉-3-基	2		OH
13	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	苯基	1		OH
14	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	0		OH
15	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	0		OH
16	-CH ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	0		OH
17	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(6-OCH ₃)-吡啶-3-基	0		OH
18	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,4,5,6-四氢-2-Me-嘧啶-5-基	1		OH
19	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基	1		OH

化合物	W	R ₁	R ₂	q	立体构型	Z
19-1	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基	1	异构体 1	OH
19-2	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基	1	异构体 2	OH
19-3	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基	1	异构体 3	OH
19-4	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基	1	异构体 4	OH
20	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	2		OH
21	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(6-OCH ₃)-吡啶-3-基	2		OH
21a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(6-OCH ₃)-吡啶-3-基	2	异构体 a	OH
21b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(6-OCH ₃)-吡啶-3-基	2	异构体 b	OH
22	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-吡啶-2-基	喹啉-3-基	2		OH
23	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-吡啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	2		OH
24	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-吡啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	0		OH
25	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-吡啶-2-基	(6-OCH ₃)-吡啶-3-基	2		OH
26	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	1		OH
27	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	1		OH
28	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(6-OCH ₃)-吡啶-3-基	1		OH
28a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(6-OCH ₃)-吡啶-3-基	1	异构体 a	OH
28b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(6-OCH ₃)-吡啶-3-基	1	异构体 b	OH
29	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	喹啉-3-基	1		OH
30	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-F)苯基	1		OH
30a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-F)苯基	1	异构体 a	OH
30b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-F)苯基	1	异构体 b	OH
31	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-F)苯基	1		OH
32	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	喹啉-3-基	1		OH
33	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(4-F)苯基	1		OH
34	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(4-F)苯基	1		OH
35	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(2-CH ₃)嘧啶-5-基	1		OH

化合物	W	R ₁	R ₂	q	立体构型	Z
36	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	2,3-二氢-苯并呋喃-6-基	1		OH
36a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	2,3-二氢-苯并呋喃-6-基	1	异构体 a	OH
36b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	2,3-二氢-苯并呋喃-6-基	1	异构体 b	OH
37	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3,5-二氟)-苯基	1		OH
38	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3,5-二氟)-苯基	1		OH
39	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-CF ₃)-苯基	1		OH
40	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(4-OCF ₃)-苯基	1		OH
41	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-F-4-Ph)-苯基	1		OH
42	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-F-4-OCH ₃)-苯基	1		OH
43	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(4-Oph)-苯基	1		OH
44	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	异喹啉-4-基	1		OH
45	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	吡啶-3-基	1		OH
46	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	二氢苯并呋喃-5-基	1		OH
47	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(2,4-OCH ₃)-嘧啶-5-基	1		OH
48	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(2-OCH ₃)-嘧啶-5-基	1		OH
49	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基	喹啉-3-基	2		OH
50	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-吡啶-2-基	喹啉-3-基	2		OH
51	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	喹啉-3-基	2		OH
52	Ph(3-R ₁)	-NH-3,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	2		OH
53	Ph(3-R ₁)	-NH-3,4,5,6-四氢-吡啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	2		OH
54	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	2		OH
55	-CH ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	2		OH
56	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	萘-2-基	1		OH
56a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	萘-2-基	1	异构体 a	OH
56b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	萘-2-基	1	异构体 b	OH
57	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基	1	外消旋物	OH
58a	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基	0	异构体 a	OH
58b	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基	0	异构体 b	OH
59	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-OCH ₃)苯基	1	外消旋物	OH
60	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(4-OCH ₃)苯基	1	外消旋物	OH

化合物	W	R ₁	R ₂	q	立体构型	Z
61	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	H	1		OH
62	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	四氢呋喃-3-基	1	外消旋物	OH
63	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	噻吩-2-基	1	外消旋物	OH
64	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-F)苯基	1	外消旋物	NH ₂
65	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	2,3-二氢-苯并[1,4]- 二噁英-6-基	1	外消旋物	OH
66	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-SCH ₃)苯基	1	外消旋物	OH
67	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	N-甲基-1,2,3,4-四 氢-喹啉-3-基	1	外消旋物	OH
68	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	H	1		-O-乙 基
69	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	H	1		-O-2-丙 基
70	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	H	1		-O-叔 丁基
71	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	H	1		-O-正 辛基
72	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	H	1		-O-仲 丁基
73	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	H	1		-O-甲 基
74	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	H	1	外消旋物	-O- CH ₂ - OC(O)- 叔丁基
75	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-(NMe ₂)苯基	1	外消旋物	OH
76	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-OMe-4-OH)苯基	1	外消旋物	OH
76a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-OMe-4-OH)苯基	1	异构体 a	OH
77	Ph(3-R ₁)	-NH-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基	(3-F)苯基	1	外消旋物	OH
78	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-NHEt)苯基	1	外消旋物	OH
79	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-NHMe)苯基	1	外消旋物	OH
80	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	二氢苯并呋喃-6-基	0		OH

本发明的某些方面包括含有下式(II)化合物的组合物:



式(II)

其中 W、R₁、R₂、q 和 Z 如上文中定义，并优选为

化合物	W	R ₁	R ₂	q	立体构型	Z
81	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基	(3-F)苯基	1	外消旋物	OH

本发明的某些方面包括含有式(I)化合物的组合物，所述化合物选自下列式(I)化合物：

- (1) W 为 -CH₂-Ph(3-R₁)；R₁ 为 -NH-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基；R₂ 为 H，q 为 0 且 Z 为 OH；
- (2) W 为 -(CH₂)₂-Ph(3-R₁)；R₁ 为 -NH-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基；R₂ 为 H，q 为 0 且 Z 为 OH；
- (3) W 为 -CH₂-Ph(3-R₁)；R₁ 为 -NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基；R₂ 为 -3-喹啉基，q 为 0 且 Z 为 OH；
- (4) W 为 -(CH₂)₃-R₁；R₁ 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基；R₂ 为 -3-喹啉基，q 为 0 且 Z 为 OH；
- (5) W 为 -(CH₂)₃-R₁；R₁ 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基；R₂ 为 -1,2,3,4-四氢-3-喹啉基，q 为 0 且 Z 为 OH；
- (6) W 为 -Ph(3-R₁)；R₁ 为 -NH-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基；R₂ 为 -3-吡啶基，q 为 2 且 Z 为 OH；
- (7) W 为 -Ph(3-R₁)；R₁ 为 -NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基；R₂ 为 -3-吡啶基，q 为 2 且 Z 为 OH；
- (8) W 为 -(CH₂)₂-R₁；R₁ 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基；R₂ 为 -3-吡啶基，q 为 2 且 Z 为 OH；
- (9) W 为 -(CH₂)₃-R₁；R₁ 为 -NH-吡啶-2-基；R₂ 为 -3-吡啶基，q 为 2 且 Z 为 OH；
- (10) W 为 -Ph(3-R₁)；R₁ 为 -NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基；R₂ 为 -(6-MeO)吡啶-3-基，q 为 2 且 Z 为 OH；
- (11) W 为 -(CH₂)₂-R₁；R₁ 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基；R₂ 为 -1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基，q 为 1 且 Z 为 OH；

- (12) W 为 $-\text{Ph}(3\text{-R}_1)$; R_1 为 $-\text{NH}$ -1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基; R_2 为 $-\text{3-喹啉基}$, q 为 2 且 Z 为 OH ;
- (13) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基}$; R_2 为 $-\text{Ph}$, q 为 1 且 Z 为 OH ;
- (14) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基}$; R_2 为 $-\text{1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基}$, q 为 0 且 Z 为 OH ;
- (15) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基}$; R_2 为 $-\text{1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基}$, q 为 0 且 Z 为 OH ;
- (16) W 为 $-\text{CH}_2\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基}$; R_2 为 $-\text{1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基}$, q 为 0 且 Z 为 OH ;
- (17) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基}$; R_2 为 $-(6\text{-MeO})$ 吡啶-3-基, q 为 0 且 Z 为 OH ;
- (18) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基}$; R_2 为 $-\text{1,4,5,6-四氢-2-Me-嘧啶-5-基}$, q 为 1 且 Z 为 OH ;
- (19) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基}$; R_2 为 $-\text{1,2,3,4-四氢-3-喹啉基}$, q 为 1 且 Z 为 OH ;
- (20) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基}$; R_2 为 $-\text{1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基}$, q 为 2 且 Z 为 OH ;
- (21) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基}$; R_2 为 $-(6\text{-MeO})$ 吡啶-3-基, q 为 2 且 Z 为 OH ;
- (22) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{NH-吡啶-2-基}$; R_2 为 $-\text{3-喹啉基}$, q 为 2 且 Z 为 OH ;
- (23) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{NH-吡啶-2-基}$; R_2 为 $-\text{1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基}$, q 为 2 且 Z 为 OH ;
- (24) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{NH-吡啶-2-基}$; R_2 为 $-\text{1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基}$, q 为 0 且 Z 为 OH ;
- (25) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为 $-\text{NH-吡啶-2-基}$; R_2 为 $-(6\text{-MeO})$ 吡啶-3-基, q 为 2 且 Z 为 OH ;

- (26) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (27) W 为 $-\text{Ph}(3\text{-R}_1)$; R_1 为-NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-2-嘧啶基; R_2 为-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (28) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-(6-MeO)吡啶-3-基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (29) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-3-喹啉基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (30) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-(3-F)Ph, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (31) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-(3-F)Ph, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (32) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-3-喹啉基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (33) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-(4-F)Ph, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (34) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-(4-F)Ph, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (35) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-(2-Me)嘧啶-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (36) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-2,3-二氢-苯并呋喃-6-基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (37) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-(3,5-F₂)Ph, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (38) W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-(3,5-F₂)Ph, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (39) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-(3-CF₃)Ph, q 为 1 且 Z 为 OH;

- (40) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 $-(4\text{-OCF}_3)\text{Ph}$, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (41) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 $-(3\text{-F-4-Ph})\text{Ph}$, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (42) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 $-(3\text{-F-4-OMe})\text{Ph}$, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (43) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 $-(4\text{-OPh})\text{Ph}$, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (44) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -4-异喹啉基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (45) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -3-吡啶基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (46) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -5-二氢苯并呋喃基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (47) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -2,4-(OMe)₂-嘧啶-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (48) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 $-(2\text{-OMe})$ 嘧啶-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (49) W 为 $-\text{Ph}(3\text{-R}_1)$; R_1 为 -NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基; R_2 为 -3-喹啉基, q 为 2 且 Z 为 OH;
- (50) W 为 $-\text{Ph}(3\text{-R}_1)$; R_1 为 -NH-3,4,5,6-四氢-吡啶-2-基; R_2 为 -3-喹啉基, q 为 2 且 Z 为 OH;
- (51) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -3-喹啉基, q 为 2 且 Z 为 OH;
- (52) W 为 $-\text{Ph}(3\text{-R}_1)$; R_1 为 -NH-3,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基; R_2 为 -1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, q 为 2 且 Z 为 OH;
- (53) W 为 $-\text{Ph}(3\text{-R}_1)$; R_1 为 -NH-3,4,5,6-四氢-吡啶-2-基; R_2 为 -1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, q 为 2 且 Z 为 OH;

- (54) W 为-Ph(3-R₁); R₁ 为-NH-1,4,5,6-四氢-5-OH-嘧啶-2-基; R₂ 为-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, q 为 2 且 Z 为 OH;
- (55) W 为-CH₂-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, q 为 2 且 Z 为 OH;
- (56) W 为-(CH₂)₂-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-2-萘基, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括含有式(I)化合物的组合物, 所述化合物选自下列式(I)化合物:

- (1) W 为-(CH₂)₃-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-1,2,3,4-四氢-3-喹啉基, q 为 0 且 Z 为 OH;
- (2) W 为-(CH₂)₃-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, q 为 0 且 Z 为 OH;
- (3) W 为-(CH₂)₂-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-1,2,3,4-四氢-3-喹啉基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (4) W 为-(CH₂)₂-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-(6-MeO)吡啶-3-基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (5) W 为-(CH₂)₂-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-(3-F)Ph, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (6) W 为-(CH₂)₂-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-3-喹啉基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (7) W 为-(CH₂)₂-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-(2-Me)嘧啶-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (8) W 为-(CH₂)₂-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-2,3-二氢-苯并呋喃-6-基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (9) W 为-(CH₂)₂-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-4-异喹啉基, q 为 1 且 Z 为 OH;
- (10) W 为-(CH₂)₂-R₁; R₁ 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R₂ 为-3-吡啶基, q 为 1 且 Z 为 OH;

(11) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -2,4-(OMe)₂-嘧啶-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH;

(12) W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -(2-OMe)嘧啶-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -1,2,3,4-四氢-3-喹啉基, q 为 0 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, q 为 0 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -1,2,3,4-四氢-3-喹啉基, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -(6-MeO)吡啶-3-基, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -(3-F)Ph, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -3-喹啉基, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -(2-Me)嘧啶-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 为 -5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为 -2,3-二氢-苯并呋喃-6-基, q 为 1 且 Z 为 OH。

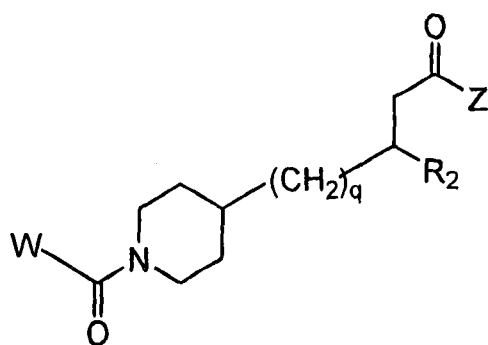
本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_2-$ R_1 ; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-4-异喹啉基, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_2-$ R_1 ; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-3-吡啶基, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_2-$ R_1 ; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-2,4-(OMe) $_2$ -嘧啶-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的另一方面包括这样的式(I)化合物: 其中 W 为 $-(\text{CH}_2)_2-$ R_1 ; R_1 为-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基; R_2 为-(2-OMe)嘧啶-5-基, q 为 1 且 Z 为 OH。

本发明的某些方面包括下式(I)的化合物及其药学上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体:



式(I)

其中 W、 R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、q 和 Z 如上文中定义; 并且优选:

W 为 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-\text{C}_{0-4}$ 烷基-苯基(R_1, R_8);

R_1 为 $-\text{NH}(\text{R}_6)$;

R_2 为氢、-四氢嘧啶基(R_8)、-1,3-苯并二氧杂环戊烯基(R_8)、-二氢苯并呋喃基(R_8)、-四氢喹啉基(R_8)、-苯基(R_8)、-萘基(R_8)、-吡啶基(R_8)、-嘧啶基(R_8)或-喹啉基(R_8)。

R_6 为-二氢咪唑基(R_8)、-四氢吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)或-吡

啖基(R_8);

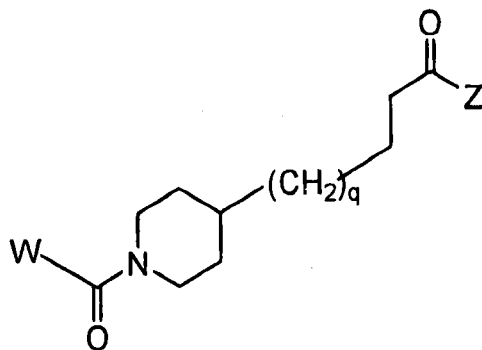
R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢或 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)的取代基; 当 R_8 与碳原子连接时, R_8 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-O$ -芳基(R_{10})或羟基;

R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、(卤素) $_3$ 或羟基;

q 为 1、2 或 3;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-O-C_{1-8}$ 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-8} 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 和 $-NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

本发明的某些方面包括为以下式(I.2)化合物的式(I)化合物及其药学上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体:



式(I.2)

其中 W 、 R_1 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 q 和 Z 如上文定义; 并且优选:

W 为 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-C_{0-4}$ 烷基-苯基(R_1, R_8);

R_1 为 $-NH(R_6)$ 、-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)、-四氢-1,8-萘啶基(R_8)、-四氢-1H-氮杂草并[2,3-b]吡啶基(R_8)或-吡啶基(R_8);

R_6 为-二氢咪唑基(R_8)、-四氢吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)或-吡

啖基(R_8);

R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢或 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)的取代基; 当 R_8 与碳原子连接时, R_8 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-O$ -芳基(R_{10})或羟基;

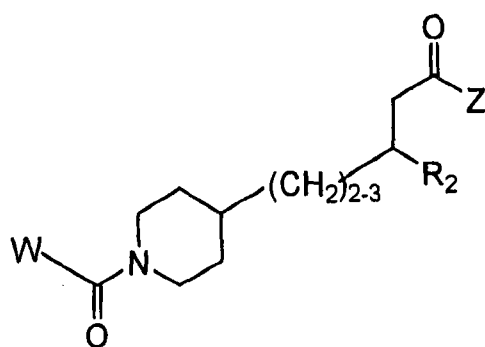
R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、(卤素) $_3$ 或羟基;

q 为 1、2 或 3;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8}$ 烷基) $_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-O-C_{1-8}$ 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-8} 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8}$ 烷基) $_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8}$ 烷基) $_2$ 和 $-NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

本发明的另一方面包括这样的式(I.2)化合物: 其中 R_1 为 $-NH(R_6)$ 、 $-四氢嘧啶基(R_8)$ 或 $-四氢-1,8-萘啶基(R_8)$; 所有其它变量如上文定义。

本发明的某些方面包括为以下式(I.3)化合物的式(I)化合物及其药学上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体:



式(I.3)

其中 W 、 R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_8 、 R_9 和 Z 如上文定义; 并且优选:

W 为 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-C_{0-4}$ 烷基-苯基(R_1, R_8);

R_1 为 $-NH(R_6)$ 、 $-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基(R_8)$ 、 $-四氢嘧啶基$

(R₈)、-四氢-1,8-萘啶基(R₈)、-四氢-1H-氮杂萘并[2,3-b]吡啶基(R₈)或-吡啶基(R₈);

R₂ 为氢、-四氢嘧啶基(R₈)、-1,3-苯并二氧杂环戊烯基(R₈)、-二氢苯并呋喃基(R₈)、-四氢喹啉基(R₈)、-苯基(R₈)、-萘基(R₈)、-吡啶基(R₈)、-咪啶基(R₈)或-喹啉基(R₈);

R₆ 为-二氢咪唑基(R₈)、-四氢吡啶基(R₈)、-四氢嘧啶基(R₈)或-吡啶基(R₈);

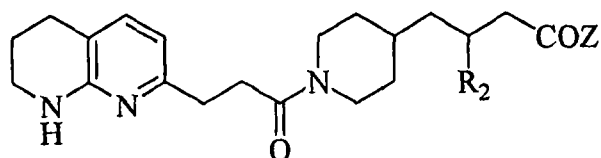
R₈ 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢或-C₁₋₄烷基(R₉)的取代基; 当 R₈ 与碳原子连接时, R₈ 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、-C₁₋₄烷基(R₉)、-C₁₋₄烷氧基(R₉)、-O-芳基(R₁₀)或羟基;

R₉ 为氢、-C₁₋₄烷氧基、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、(卤素)₁₋₃或羟基;

Z 选自羟基、-NH₂、-NH-C₁₋₈烷基、-N(C₁₋₈烷基)₂、-O-C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-OH、-O-C₁₋₈烷基 C₁₋₈烷氧基、-O-C₁₋₈烷基羰基 C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-CO₂H、-O-C₁₋₈烷基-C(O)O-C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-O-C(O)C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-NH₂、-O-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)₂、-O-C₁₋₈烷基酰胺、-O-C₁₋₈烷基-C(O)-NH-C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-C(O)-N(C₁₋₈烷基)₂和-NHC(O)C₁₋₈烷基。

本发明的另一方面包括这样的式(I.3)化合物: 其中 R₁ 为-NH(R₆)、-四氢嘧啶基(R₈)或-四氢-1,8-萘啶基(R₈); 所有其它变量如上文中定义。

本发明的某些方面包括为以下式(I.4)化合物的式(I)化合物及其药学上可接受的盐、外消旋混合物和对映异构体:



式(I.4)

其中 R₂ 和 Z 如上文中定义; R₂ 进一步选自-2-苯并呋喃基、-3-

苯并呋喃基、-4-苯并呋喃基、-5-苯并呋喃基、-6-苯并呋喃基、-7-苯并呋喃基、-苯并[b]噻吩-2-基、-苯并[b]噻吩-3-基、-苯并[b]噻吩-4-基、-苯并[b]噻吩-5-基、-苯并[b]噻吩-6-基、-苯并[b]噻吩-7-基、-1H-吡啶-2-基、-1H-吡啶-3-基、-1H-吡啶-4-基、-1H-吡啶-5-基、-1H-吡啶-6-基、-1H-吡啶-7-基、-2-苯并噁唑基、-4-苯并噁唑基、-5-苯并噁唑基、-6-苯并噁唑基、-7-苯并噁唑基、-2-苯并噻唑基、-3-苯并噻唑基、-4-苯并噻唑基、-5-苯并噻唑基、-6-苯并噻唑基、-7-苯并噻唑基、-1H-苯并咪唑基-2-基、-1H-苯并咪唑基-4-基、-1H-苯并咪唑基-5-基、-1H-苯并咪唑基-6-基、-1H-苯并咪唑基-7-基、-2-喹啉基、-3-喹啉基、-4-喹啉基、-5-喹啉基、-6-喹啉基、-7-喹啉基、-8-喹啉基、-2H-1-苯并吡喃-2-基、-2H-1-苯并吡喃-3-基、-2H-1-苯并吡喃-4-基、-2H-1-苯并吡喃-5-基、-2H-1-苯并吡喃-6-基、-2H-1-苯并吡喃-7-基、-2H-1-苯并吡喃-8-基、-4H-1-苯并吡喃-2-基、-4H-1-苯并吡喃-3-基、-4H-1-苯并吡喃-4-基、-4H-1-苯并吡喃-5-基、-4H-1-苯并吡喃-6-基、-4H-1-苯并吡喃-7-基、-4H-1-苯并吡喃-8-基、-1H-2-苯并吡喃-1-基、-1H-2-苯并吡喃-3-基、-1H-2-苯并吡喃-5-基、-1H-2-苯并吡喃-6-基、-1H-2-苯并吡喃-7-基、-1H-2-苯并吡喃-8-基、-1,2,3,4-四氢-1-萘基、-1,2,3,4-四氢-2-萘基、-1,2,3,4-四氢-5-萘基、-1,2,3,4-四氢-6-萘基、-2,3-二氢-2-苯并呋喃基、-2,3-二氢-3-苯并呋喃基、-2,3-二氢-4-苯并呋喃基、-2,3-二氢-5-苯并呋喃基、-2,3-二氢-6-苯并呋喃基、-2,3-二氢-7-苯并呋喃基、-2,3-二氢苯并[b]噻吩-2-基、-2,3-二氢苯并[b]噻吩-3-基、-2,3-二氢苯并[b]噻吩-4-基、-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基、-2,3-二氢苯并[b]噻吩-6-基、-2,3-二氢苯并[b]噻吩-7-基、-2,3-二氢-1H-吡啶-2-基、-2,3-二氢-1H-吡啶-3-基、-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基、-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基、-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基、-2,3-二氢-1H-吡啶-7-基、-2,3-二氢-2-苯并噁唑基、-2,3-二氢-4-苯并噁唑基、-2,3-二氢-5-苯并噁唑基、-2,3-二氢-6-苯并噁唑基、-2,3-二氢-7-苯并噁唑基、-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-基、-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-4-基、-2,3-

二氢-1H-苯并咪唑-5-基、-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-6-基、-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-7-基、-3,4-二氢-1(2H)-喹啉基、-1,2,3,4-四氢-2-喹啉基、-1,2,3,4-四氢-3-喹啉基、-1,2,3,4-四氢-4-喹啉基、-1,2,3,4-四氢-5-喹啉基、-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基、-1,2,3,4-四氢-7-喹啉基、-1,2,3,4-四氢-8-喹啉基、-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基、-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-基、-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基、-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-基、-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基、-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基、-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-8-基、-3,4-二氢-4H-1-苯并吡喃-2-基、-3,4-二氢-4H-1-苯并吡喃-3-基、-3,4-二氢-4H-1-苯并吡喃-4-基、-3,4-二氢-4H-1-苯并吡喃-5-基、-3,4-二氢-4H-1-苯并吡喃-6-基、-3,4-二氢-4H-1-苯并吡喃-7-基、-3,4-二氢-4H-1-苯并吡喃-8-基、-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-2-基、-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-基、-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-4-基、-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-5-基、-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-6-基、-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-7-基和-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-8-基，上述基团在有效化合价允许的情况下，任选被至多 7 个取代基取代，当所述取代基与氮原子连接时，取代基独立选自甲基；而当所述取代基与碳原子连接时，取代基独立选自甲基、甲氧基或氟；

Z 选自羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{烷基})_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基-OH、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-8} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{烷基})_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{烷基})_2$ 和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基。

本发明化合物也可以药学上可接受的盐形式存在。对于医药用途，本发明化合物的盐是指无毒的“药学上可接受的盐”（参见 *International J. Pharm.*, 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1977 (1月), 66, 1, 1)。其它盐仍然可以用于制备本发明化合物或它们的药学上可接受的盐。典型的有机酸或无机酸包括但不限于盐酸、氢溴

酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、苯磺酸、草酸、扑姆酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、糖精酸或三氟乙酸。典型的有机碱或无机碱包括但不限于碱式盐或阳离子盐，例如苄星、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、胍甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌。

本发明化合物的前药包括在本发明范围内。通常，这样的前药是化合物的官能衍生物，它们在体内易于转化为所需化合物。因此，在本发明的治疗方法中，术语“给予”应当包括用具体公开的化合物治疗所述各种病症，或者用未具体公开但是在给予受治疗者后在体内转化为具体化合物的化合物治疗所述各种病症。选择和制备合适前药衍生物的常规方法参见例如“Design of Prodrugs”，H. Bundgaard 编辑，Elsevier，1985。

当本发明化合物具有至少一个手性中心时，它们可因此以对映异构体形式存在。当化合物具有两个以上手性中心时，它们还可以非对映异构体形式存在。当本发明化合物的制备过程产生立体异构体的混合物时，这些异构体可通过常规技术(例如制备型色谱)分离。这些化合物可以制备为外消旋形式或者通过立体有择合成或拆分制备为各对映异构体或非对映异构体。这些化合物可通过标准技术拆分它们的对映异构体或非对映异构体组分。应当理解的是所有立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体和对映异构体都包括在本发明范围内。

在制备本发明化合物的任何过程中，可能需要保护任何有关分子的敏感性或反应性基团。这种保护可通过常规的保护基团实现，例如参见 Protective Groups in Organic Chemistry，J.F.W. McOmie 编辑，Plenum Press，1973；T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis，John Wiley & Sons，1991。保护基团可用本领域

域已知的方法在随后的合适阶段脱去。

此外，化合物的一些晶形可以多晶型物形式存在，而且这样的多晶型物包括在本发明范围内。另外，一些化合物可与水(即水合物)或普通有机溶剂形成溶剂化物，而且这样的溶剂化物也包括在本发明范围内。

本文使用的下列术语具有以下含义：

术语“C_{a-b}” (其中 a 和 b 为整数，是指规定的碳原子数目)是指烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基或者作为某个基团前缀的烷基部分包含 a-b 个碳原子。例如 C₁₋₃ 表示包含 1、2 或 3 个碳原子的基团。

术语“烷基”是指任选取代的饱和或部分不饱和的支链、直链或环状一价烃基，由烷烃分子的一个碳原子脱去一个氢原子而形成连接点后产生。术语“烯基”是指任选取代并具有至少一个碳-碳双键的部分不饱和的支链或直链一价烃基，由烯烃分子的一个碳原子脱去一个氢原子而形成连接点后产生。烯基的双键可为顺式或反式构象。术语“炔基”是指任选取代并具有至少一个碳-碳三键的部分不饱和的支链或直链一价烃基，由炔烃分子的一个碳原子脱去一个氢原子而形成连接点后产生。术语“烷氧基”是指任选取代的饱和或部分不饱和的支链或直链一价烃基，由烷烃、烯烃或炔烃分子的一个氧原子脱去氢原子而形成连接点后产生。烷基、烯基、炔基或烷氧基任选在该基团中或末端碳原子上(就链而言)被有效饱和价允许个数的取代基取代。

术语“-C₁₋₈ 烷基(R_x)” (其中 x 为整数，是指某种指定的取代基)是指 R_x 取代基可在烷基链中、末端碳原子上取代，类似地，烯基、炔基或烷氧基可被指定数目的 R_x 取代基在有效化学键价允许情况下取代。术语“-C₀₋₈ 烷基(R_x)”是指 R_x 取代基也可在没有烷基连接基情况下，在连接点直接取代(其中 C₀ 为 R_x 取代基的占位符，R_x 取代基直接键接到连接点)。

术语“环烷基”是指饱和或部分不饱和的环状一价烃基，与烷基、链烷基、烯基和炔基的定义一致。环烷基的定义特别包括稠合多环环系，其中一个或多个环为芳族环并且一个或多个环为饱和或部分不饱和的(应当理解的是这种基团也可出现在芳族环中)。例如，环烷基是 3-8 个碳原子的饱和或部分不饱和的单环烷基(衍生自例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或环庚烷等分子)；9-12 个碳原子的饱和或部分不饱和的稠合或苯并稠合环烷基；或者 13-20 个碳原子的饱和或部分不饱和的稠合或苯并稠合三环或多环烷基。

术语“杂环基”是指一个或多个碳原子独立被相同或不同的杂原子置换的饱和或部分不饱和的环烷基。杂环基的定义特别包括稠合多环环系，其中一个或多个环为芳族环并且一个或多个环为饱和或部分不饱和的(应当理解的是这种基团也可出现在芳族环中)。置换碳原子的典型杂原子包括但不限于 N、O、S 等。例如，杂环基为饱和或部分不饱和的 5 元单环烷基环，其中至少 1 个环碳原子被 N、O 或 S 原子置换，并且任选还包含一个 O 原子(置换烷基环另一个环碳原子)或者一个 N 原子(置换烷基另一个环碳原子)；饱和或部分不饱和的 6 元单环烷基环，其中烷基环的 1-3 个环碳原子被 N 原子置换，并且任选 1 个环碳原子被 O 或 S 原子置换或者 2 个环碳原子被 O 或 S 原子置换；上文定义的饱和或部分不饱和的 5-6 元杂环与下文定义的杂芳基稠合；饱和、部分不饱和或苯并稠合的 9-10 元双环烷基，其中至少 1 个环碳原子被 N、O 或 S 原子置换，并且还任选双环烷基的另外 1-2 个环碳原子被 N、O 或 S 原子置换；或者饱和、部分不饱和或苯并稠合的 11-20 元多环烷基，其中至少 1 个环碳原子被 N、O 或 S 原子置换，并且还任选多环烷基的另外 1-3 个环碳原子被 N 原子置换。饱和或部分不饱和的杂环基的实例包括但不限于 2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、2-咪唑啉基、咪唑啉烷基、二氢咪唑基、2-吡唑啉基、吡唑啉烷基、哌啶基、吗啉基、四氢嘧啶基、哌嗪基、二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、四氢-1,8-萘啶基、

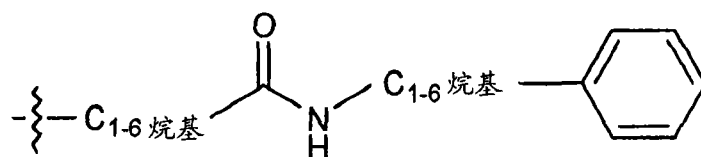
四氢-1H-氮杂茛并[2,3-b]吡啶基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,2,3,4-四氢-3-喹啉基或二氢苯并呋喃基。

术语“芳基”是指一价芳族烃基，由芳族环系中的一个碳原子脱去一个氢原子而形成该基团的连接点后产生。例如，芳基衍生自5-6个碳原子的不饱和芳族单环环系(例如苯基，衍生自苯)；9-10个碳原子的不饱和芳族双环环系(例如萘基，衍生自萘)；或者13-14个碳原子的不饱和芳族三环环系(例如蒽基，衍生自蒽)。术语“芳族环系”是指具有“芳族”共轭 π 电子系统的不饱和环或多环环系。芳基的定义特别排除其中一个或多个环为饱和或部分不饱和环的稠合环系。典型的芳基包括但不限于蒽基、萘基、萸基、苯基等。

术语“杂芳基”是指一价杂芳族基团，由杂芳族环系中的一个原子脱去一个氢原子而形成该基团的连接点后产生。术语“杂芳族环系”是指其中一个或多个碳原子各自独立被杂原子置换的芳族环系。置换碳原子的典型杂原子包括但不限于N、O、S等。杂芳族环系定义特别排除其中一个或多个环为饱和或部分不饱和的稠合环系。例如，杂芳基衍生自5元杂芳族单环环系，其中至少1个环原子为N、O或S原子并且任选还包含1-3个N原子；6元杂芳族单环环系，其中1-3个环原子为N原子；9元杂芳族稠合双环环系，其中至少1个环原子为N、O或S原子并且任选还包含1-3个N原子；10元杂芳族稠合双环环系，其中1-3个环原子为N原子；13-14元杂芳族稠合三环环系，其中至少1个环原子为N、O或S原子并且任选还包含1-3个N原子；或者15-20元杂芳族稠合多环环系，其中至少1个环原子为N、O或S原子并且任选还包含1-3个N原子。典型的杂芳基包括但不限于喹啉基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡嗪基、异苯并呋喃基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘啶基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基等。

术语“独立(地)”是指当一个基团被不止一个取代基取代时，所述取代基可以相同或不同。术语“非独立(地)”是指取代基为指定组合的结构变量。

根据本文公开内容中使用的标准命名规则，首先描述指定侧链的末端部分，然后描述朝向连接点方向的相邻官能团。因此，例如“苯基 C₁₋₆ 烷基酰胺基 C₁₋₆ 烷基”取代基是指下式的基团：



取代基的连接点也可通过短划线表示，然后是相邻的官能团，最后为末端官能团，例如-(C₁₋₆)烷基-羰基-NH-(C₁₋₆)烷基-苯基。

分子中具体位置的任何取代基或变量的定义独立于它们在该分子中其它位置的定义。应当理解的是，本发明化合物上的取代基和取代型式可以由本领域普通技术人员选择，以便提供化学上稳定并且利用本领域已知的技术和本文描述的方法很容易合成的化合物。

整联蛋白是广泛表达的钙或镁依赖性 α 或 β 异二聚体细胞表面受体家族，它们结合细胞外基质粘附蛋白，例如纤维蛋白原、纤连蛋白、玻连蛋白和骨桥蛋白。整联蛋白受体是具有大型胞外域的跨膜糖蛋白(GP's)，并且根据至少8种已知的 β 亚基和14种 α 亚基分类(S. A. Mousa 等, *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 143-153)。

例如， β 1 亚家族包括最多整联蛋白，其中不同的 α 亚基与不同的 β 亚基(β 3、 β 5、 β 6 和 β 8)缔合(S. A. Mousa 等, *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 144-147)。病因与强 α β 3、 α β 5 和 α IIb β 3 (也称为 GPIIb/IIIa)整联蛋白成分相关的一些疾病包括不稳定型心绞痛、血栓栓塞性疾病或动脉粥样硬化(GPIIb/IIIa)；血栓形成或再狭窄(GPIIb/IIIa 或 α β 3)；再狭窄(α β 3 和 GPIIb/IIIa)；类风湿性关节炎、血管疾病或骨质疏松症(α β 3)；肿瘤血管形成、肿瘤转移、肿瘤生长、多发性硬化、神经性疾病、哮喘、血管损伤或糖尿病性视网膜病(α β 3

或 $\alpha v \beta 5$); 以及血管生成($\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$) (S. A. Mousa 等, *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 148-149; W. H. Miller 等, *Drug Discovery Today*, 2000, 5(9), 397-407; S. A. Mousa 等, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 1999, 9(9), 1237-1248)。最近的药物开发中, $\beta 3$ 亚基已受到明显的关注(W. J. Hoekstra, *Current Medicinal Chemistry*, 1998, 5, 195)。 $\alpha v \beta 3$ 的抗体和/或低分子量化合物拮抗剂在动物模型中具有功效(J. Samanen, *Current Pharmaceutical Design*, 1997, 3, 545), 因此具有开发为药物的前景。

在由主要配体玻连蛋白获得生物活性精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)构象的肽后, 已经用常规方法设计了整联蛋白拮抗剂。RGD基序是许多细胞外基质、血液及细胞表面蛋白的常见细胞附着序列, 约 20 种已知整联蛋白的一半结合包含 RGD 的粘着配体。为了发现具有整联蛋白选择性的 RGD 肽, 对具有限制构象和侧翼残基改变的肽进行了研究。具体地讲, RGD 序列与 GPIIb/IIIa 相互作用的结构要求、一系列非肽模拟物对血小板聚集以及与胞外基质相互作用的抑制潜力已有文献介绍(D. Varon 等, *Thromb. Haemostasis*, 1993, 70(6), 1030-1036)。迭代合成环肽和脂环族肽以及计算机建模提供了有效的选择剂作为非肽 αv 整联蛋白(如 $\alpha v \beta 3$)拮抗剂设计平台。

整联蛋白拮抗剂被认为可用于抑制骨吸收(S. B. Rodan 和 G. A. Rodan, *Integrin Function In Osteoclasts*, *Journal of Endocrinology*, 1997, 154: S47-S56)。在脊椎动物中, 骨吸收通过破骨细胞的作用介导, 破骨细胞是多核大细胞, 直径可达约 400 μ m, 它们吸收矿化组织, 主要是碳酸钙和磷酸钙。破骨细胞为活跃的游动细胞, 沿着骨表面迁移, 并能与骨结合, 分泌必要的酸和蛋白酶, 从而实现骨矿化组织的再吸收。更具体地说, 破骨细胞被认为存在至少两种生理状态, 即分泌状态和迁移或游动状态。在分泌状态下, 破骨细胞为扁平的, 通过紧密连接区(密封区)附着于骨基质, 变得高度极化, 形成皱褶缘并分泌溶酶体酶和质子, 从而再吸收骨。破骨细胞与骨

表面的粘连是骨吸收的重要的初始步骤。在迁移或游动状态下，破骨细胞迁移穿过骨基质，直至它们再次附着于骨上才参与再吸收。

整联蛋白参与破骨细胞附着、活化和迁移。破骨细胞(例如大鼠、鸡、小鼠和人的破骨细胞)上最丰富的整联蛋白受体为 $\alpha v \beta 3$ 整联蛋白受体,它被认为在骨中与包含 RGD 序列的基质蛋白相互作用。抗 $\alpha v \beta 3$ 抗体在体外阻断骨吸收,说明这种整联蛋白在再吸收过程中起着关键作用。越来越多的证据表明, $\alpha v \beta 3$ 配体可有效用于抑制哺乳动物体内破骨细胞介导的骨吸收。

当前人们关注的主要骨疾病为骨质疏松症、恶性肿瘤高钙血症、由于骨转移引起的骨质减少症、牙周病、甲状旁腺机能亢进、类风湿性关节炎的关节周糜烂、佩吉特病(Paget's disease)、固定性骨质减少症和糖皮质激素诱发性骨质疏松症。所有这些病症的特征是由骨吸收(即分解)与骨形成失去平衡而导致的骨丢失,并且在整个生命期以平均每年约 14%的速率继续发展。然而,各部位骨更新的速率不同;例如,椎骨的小梁骨和颌的牙槽骨比长骨皮质更新快一些。骨丢失可能性直接与更新有关,并且绝经后不久椎骨骨丢失每年可超过 5%,绝经导致骨折风险增高。

在美国,目前约 2000 万人因骨质疏松而发生可检测的椎骨骨折。另外,每年约有 250,000 人由于骨质疏松而发生髌部骨折。这种临床状况在前 2 年里伴有 12%的死亡率,而 30%的患者骨折后需要疗养院护理。患有上述所有病症的个体将受益于使用骨吸收抑制药物的治疗。

此外,已发现 $\alpha v \beta 3$ 配体可用于治疗和/或抑制再狭窄(即心脏瓣膜矫正术后再狭窄)、动脉粥样硬化、糖尿病性视网膜病、黄斑变性和血管生成(即新血管形成)以及抑制病毒病。

而且,人们认为肿瘤生长依赖于足够的血液供给,而血液供应又依赖于肿瘤内新血管生长;因此,在动物模型中抑制血管生成可引起肿瘤消退(Harrison's Principles of Internal Medicine, 1991, 第 12

版)。因此,抑制血管生成的 $\alpha v \beta 3$ 拮抗剂可通过抑制肿瘤生长用于治疗癌症(Brooks等, *Cell*, 1994, 79, 1157-1164)。还有证据表明,血管生成是关节疾病发生和持续的关键因素,而且血管整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 可能是炎性关节炎的首选靶。因此,抑制血管生成的 $\alpha v \beta 3$ 拮抗剂可能代表一种治疗关节疾病(例如类风湿性关节炎)的新型治疗方法(C. M. Storgard等, *Decreased Angiogenesis and Arthritic Disease in Rabbits Treated with an $\alpha v \beta 3$ Antagonist*, *J. Clin. Invest.*, 1999, 103, 47-54)。

抑制 $\alpha v \beta 5$ 整联蛋白受体也可预防新血管形成。已证实, $\alpha v \beta 5$ 的单克隆抗体在兔角膜和鸡绒膜尿囊膜模型中抑制VEGF诱导的血管生成(M. C. Friedlander等, *Science*, 1995, 270, 1500-1502)。因此, $\alpha v \beta 5$ 拮抗剂可用于治疗和预防黄斑变性、糖尿病性视网膜病、癌症和转移性肿瘤生长。

抑制 αv 整联蛋白受体也可通过作为其它 β 亚基(例如 $\alpha v \beta 6$ 和 $\alpha v \beta 8$)的拮抗剂预防血管生成和炎症(Melpo Christofidou-Solomidou等, *Expression and Function of Endothelial Cell on Integrin Receptors in Wound-Induced Human Angiogenesis in Human Skin/SCID 25 Mice Chimeras*, *American Journal of Pathology*, 1997, 151, 975-83; Xiao-Zhu Huang等, *Inactivation of the Integrin $\beta 6$ Subunit Gene Reveals a Role of Epithelial Integrins in Regulating Inflammation in the Lungs and Skin*, *Journal of Cell Biology*, 1996, 133, 921-28)。

αv 整联蛋白的拮抗剂可抑制创伤或手术引起的粘连或将其降低到最低限度。术后粘连造成伤口愈合过程异常。在该过程中,细胞粘连和成纤维细胞迁移起主要作用。创伤性损伤、外科手术、手术中正常组织处理或外科手术中的出血破坏腹膜和暴露腹膜基质,导致释放炎性介质并增加毛细血管通透性。随后释放炎性细胞,继而形成纤维蛋白凝块。形成粘连,并随着成纤维细胞和炎性细胞继续浸润这种富含纤维蛋白的胞外基质而不断强化。胞外基质由作为 αv 整联蛋白配体的粘着蛋白组成。为了抑制术后发生粘连, αv 拮抗剂

的应用可以经由胃肠外、皮下、静脉内、口服、局部或者透皮途径。 αv 整联蛋白拮抗剂可在术前、术中或术后给予。外科手术期间给予时，所述拮抗剂可通过气雾剂、药垫、凝胶、药膜、海绵、溶液、混悬液或类似合适的药学上可接受的载体给予到进行手术的部位。

本发明的一个方面为包含适合药物的载体和任何本发明化合物的组合物或药物。例如，本发明包括由本发明化合物和适合药物的载体混合而成的组合物或药物。又如，本发明包括制备组合物或药物的方法，该方法包括将上述任何化合物和适合药物的载体混合。再如，本发明包括含一种或多种本发明化合物以及适合药物的载体的组合物或药物。

本文所用的术语“组合物”包括含有规定量规定成分的产品以及由特定量特定成分组合而直接或间接获得的任何产品，所述产品用于治疗或改善 αv 整联蛋白介导的疾病或者用作药物。

本发明化合物为 αv 整联蛋白抑制剂，可用于治疗或改善 αv 整联蛋白介导的疾病。本发明的一方面包括为 αv 整联蛋白受体或其亚型的选择性抑制剂的化合物。在本发明的另一方面中，所述抑制剂对 $\alpha v\beta 3$ 整联蛋白受体或 $\alpha v\beta 5$ 整联蛋白受体具有独立选择性。本发明的一方面还包括为 αv 整联蛋白受体或其亚型组合抑制剂的化合物。在本发明的另一方面中，所述化合物抑制剂同时拮抗 $\alpha v\beta 3$ 整联蛋白和 $\alpha v\beta 5$ 整联蛋白受体亚型。

本发明的一方面包括治疗或改善有需要的受治疗者的 αv 整联蛋白介导的疾病的方法，该方法包括对所述受治疗者给予治疗有效量的式(I)化合物或其组合物。

本文所用的术语“治疗有效量”或“有效量”是指研究人员、兽医、内科医生或其它临床医生确定的活性化合物或药物对组织系统、动物或人引起生物学或医学反应的剂量，所述反应包括减轻所治疗的疾病或病症的症状。

本发明的一个方面包括对有需要的对象预防 αv 整联蛋白介导的

疾病的预防方法，该方法包括对所述对象给予预防有效量的式(I)化合物或其组合物。

本发明的再一方面包括含治疗有效量的式(I)化合物的药物的制备方法，所述药物用于预防、治疗或改善有需要的受治疗者的 αv 整联蛋白介导的疾病。

术语“给予”应当根据本发明的方法理解，由此本发明的各化合物或其组合物可以在治疗过程中的不同时间单独治疗性给予，或者以分开的或单一的联合药物同时治疗性给予。预防性给药可在 αv 整联蛋白介导的疾病或病症的症状特征出现前进行，以便预防所述疾病或病症，或者延迟其发展。因此，应当理解的是，本发明包括同时或交替的治疗性或预防性治疗的所有方案。

本文所用的术语“受治疗者”是指动物，优选哺乳动物，最优选人，它们是治疗、观察或实验的对象，存在(或易于)患上与 αv 整联蛋白或其亚型表达相关的疾病或病症的风险，或者患有与 αv 整联蛋白或其亚型表达相关的疾病或病症。

术语“ αv 整联蛋白介导的疾病”是指 αv 整联蛋白或其亚型表达导致的病理学上不受调控的或调控异常的细胞增殖性病症和疾病。

术语“不受调控(的)”是指调控细胞增殖(例如肿瘤细胞)过程被破坏。术语“调控异常(的)”是指病原引起的异常细胞生长。术语“亚型”是指 αv 类整联蛋白受体中的具体 αv 整联蛋白受体，例如 $\alpha v\beta 3$ 整联蛋白受体或 $\alpha v\beta 5$ 整联蛋白受体。

术语“不受调控或调控异常的细胞增殖性病症和疾病”是指通过多细胞生物中一个或多个亚群细胞的增殖对生物产生损害(例如不适或预期寿命减少)的病症。这类病症可见于不同类型的动物和人，包括但不限于癌症、伴随癌症的病症、动脉粥样硬化、移植引起的血管病变、新生内膜形成、乳头瘤、肺纤维化、肺纤维变性、肾小球性肾炎、肾小球硬化症、先天性多囊肾发育不良、肾纤维化、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、牛皮癣、骨质疏松症、骨吸收、炎性

关节炎、类风湿性关节炎、再狭窄或粘连。

术语“癌症”是指(但不限于)神经胶质瘤、肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胃癌、食道癌、白血病、黑素瘤、基底细胞癌和淋巴瘤。术语“伴随癌症的病症”是指(但不限于)不受调控或调控异常的细胞增殖、肿瘤生长、肿瘤血管形成、血管病和血管生成。术语“血管生成”是指(但不限于)不受调控或调控异常的新血管组织增生,包括但不限于内皮细胞、血管平滑肌细胞、周皮细胞和成纤维细胞。术语“骨质疏松症”是指(但不限于)破骨细胞的形成或活化,导致骨吸收。术语“再狭窄”是指(但不限于)支架内狭窄和血管移植再狭窄。

术语“ αv 整联蛋白表达”是指 αv 整联蛋白或其亚型的表达,导致不受调控或调控异常的细胞增殖,不受调控或调控异常的细胞增殖的细胞和原因如下:

1. 非正常表达 αv 整联蛋白或其亚单位的细胞,
2. 瘤形成细胞,
3. 生长因子、缺氧、瘤形成或疾病过程的刺激作用,
4. 导致 αv 整联蛋白或其亚型组成型表达的突变。

αv 整联蛋白或其亚型的表达包括 αv 整联蛋白或其亚型的选择性表达、 $\alpha v\beta 3$ 整联蛋白或 $\alpha v\beta 5$ 整联蛋白亚型的选择性表达、多种 αv 整联蛋白亚型的表达、或者 $\alpha v\beta 3$ 整联蛋白和 $\alpha v\beta 5$ 整联蛋白亚型的同时表达。通过本领域公知方法测定不适当或异常水平的 αv 整联蛋白或其亚型的表达。

本发明的另一方面包括治疗或改善有需要的受治疗者的选择性 $\alpha v\beta 3$ 整联蛋白介导的疾病的方法,该方法包括对所述受治疗者给予治疗有效量的式(I)化合物或其组合物。

本发明的另一方面包括治疗或改善有需要的受治疗者的选择性 $\alpha v\beta 5$ 整联蛋白介导的疾病的方法,该方法包括对所述受治疗者给予治疗有效量的式(I)化合物或其组合物。

本发明的另一方面包括治疗或改善有需要的受治疗者的 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 整联蛋白同时介导的疾病的方法，该方法包括对所述受治疗者给予治疗有效量的式(I)化合物或其组合物。

本发明的一个方面包括抑制 αv 整联蛋白介导的肿瘤活动的方法，该方法包括将有效量的式(I)化合物或其组合物给予到肿瘤或肿瘤周围的微环境。

术语“肿瘤活动”是指不受调控或调控异常的细胞增殖以及血管生成过程或在肿瘤周围内皮微环境中供应肿瘤的新血管系统的形成。

术语“肿瘤”是指由于遗传不稳定或突变而不受调控或调控异常地增殖的肿瘤细胞以及因致病条件导致内皮细胞不受调控或调控异常地增殖的内皮。在本发明范围内，肿瘤本身不一定表达 αv 整联蛋白或其亚型，并且不限于原发肿瘤也不限于原发肿瘤转移引起的继发肿瘤。术语“给予到肿瘤”是指将式(I)化合物或其组合物给予到肿瘤表面、肿瘤细胞表面或者肿瘤周围的内皮微环境。

术语“抑制 αv 整联蛋白介导的肿瘤活动”包括通过限制它的血液供给减弱肿瘤生长以及通过阻止血管生成过程进一步防止形成新的血管供应系统。

本发明的一个方面包括治疗或改善病理性表达 αv 整联蛋白或其亚型的细胞介导的疾病的方法。

术语“病理性表达 αv 整联蛋白的细胞介导的疾病”是指(但不限于)选自以下的病症：癌症、伴随癌症的病症、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、骨质疏松症、骨吸收、炎性关节炎、类风湿性关节炎或再狭窄。

本发明的一个方面包括使有需要的受治疗者的肿瘤持续消退的方法，该方法包括对所述受治疗者给予有效量的式(I)化合物或其组合物；其中所述化合物或其组合物与治疗药物结合并将治疗药物输送到肿瘤或者肿瘤周围的微环境；并且所述治疗药物引起凋亡或者

减弱不受调控或调控异常的细胞增殖。

术语“与治疗药物缀合”和“输送治疗药物”是指式(I)化合物或其组合物通过本领域技术人员已知的结合方法与治疗药物结合；其中所述化合物或其组合物作为拮抗肿瘤或其微环境中的 αv 整联蛋白受体的靶向剂；并且所述缀合方法促进并选择性输送治疗药物到肿瘤或其微环境。

术语“治疗药物”包括但不限于钆⁹⁹，是指本领域技术人员已知的显像剂。

本发明的一个方面包括利用式(I)化合物或其组合物与一种或多种抗肿瘤(或细胞)增殖疗法(包括化学疗法、放射疗法、基因疗法或免疫疗法)有利地联合用药以预防、治疗或改善 αv 整联蛋白介导的疾病的方法。

联合疗法可包括：

1. 同时给予式(I)化合物或其组合物和化疗药物以预防、治疗或改善 αv 整联蛋白介导的疾病，
2. 序贯给予式(I)化合物或其组合物和化疗药物以预防、治疗或改善 αv 整联蛋白介导的疾病，
3. 给予含式(I)化合物和化疗药物的组合物以预防、治疗或改善 αv 整联蛋白介导的疾病，或
4. 同时给予含式(I)化合物的单独组合物和含化疗药物的单独组合物以预防、治疗或改善 αv 整联蛋白介导的疾病。

例如，本发明化合物可与至少一种其它化疗药物联合应用以治疗多种不同的癌症，而且有助于减少使用针对具体癌症或细胞增殖疾病的推荐化疗药物的剂量。因此，本发明化合物在某个治疗方案中可以是在给予推荐用于治疗特定癌的特定化疗药物前、给予化疗药物期间或者用特定的化疗药物治疗之后给予。

术语“化疗药物”包括但不限于抗血管生成剂、抗肿瘤药、细胞毒性药、细胞增殖抑制剂等。术语“治疗或改善”包括但不限于

促进恶性肿瘤根除、抑制恶性肿瘤发展或促使恶性肿瘤停滞。例如，在一个给药方案中，作为抗血管生成剂的本发明抑制剂化合物可与至少一种其它细胞毒性化合物(例如 DNA 烷化剂)一起给药。

优选的抗肿瘤药选自克拉屈滨(2-氯-2'-脱氧-(β)-D-腺苷)、苯丁酸氮芥(4-(双(2-氯乙基)氨基)苯丁酸)、DTIC-Dome (5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)-咪唑-4-甲酰胺)、铂化疗药物和非铂化疗药物。含铂的抗肿瘤药包括但不限于顺铂(CDDP) (顺-二氯二胺铂)。不含铂的抗肿瘤药包括但不限于阿霉素(多柔比星)、氨基蝶呤、博来霉素、喜树碱、洋红霉素、考布他汀、环磷酰胺、阿糖胞苷、更生霉素、柔红霉素、表柔比星、依托泊苷(VP-16)、5-氟尿嘧啶(5FU)、曲妥单抗放线菌素-D、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、他莫昔芬、泰素、泰索帝、噻替派、长春花碱、长春新碱、长春瑞滨以及它们的衍生物和前药。各种抗肿瘤药以治疗有效量给予，治疗有效量根据所用的药物、要治疗或改善的恶性肿瘤类型、以及其它条件按照本领域公知的方法变化。

本领域技术人员能够理解的是，化疗药物的合适剂量通常大致为已在临床治疗中采用的剂量，临床治疗中的化疗药物是单独给予的或联合其它化疗药物给予的。举例来说，顺铂和其它 DNA 烷化剂等药物广泛用于治疗癌症。顺铂在临床应用中的有效剂量为约 $20\text{mg}/\text{m}^2$ ，每 3 周给药 5 天，总共 3 个疗程。顺铂不能口服吸收，因此必须经静脉内、皮下、瘤内或腹膜内注射给药。其它有效药物包括干扰 DNA 复制、有丝分裂和染色体分离的化合物。这类化疗药物包括阿霉素(多柔比星)、依托泊苷、维拉帕米或鬼臼毒素等，广泛用于临床肿瘤治疗。这些化合物通过静脉内推注给予，剂量为约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，给药间隔 21 天(多柔比星)，或者静脉给予剂量约 $35\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ (依托泊苷)或以两倍静脉内剂量口服。破坏多核苷酸前体合成和保真性的药物(例如 5-氟尿嘧啶(5-FU))优选用于靶肿瘤。虽然毒性很大，但 5-FU 通常经静脉内给药使用，剂量为约 $3\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 至约 $15\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 。

本发明的另一方面包括联合给予本发明化合物和放射性治疗的方法。本文使用的“放射性治疗”是指将有需要的受治疗者暴露于辐射的治疗方法。本领域技术人员熟知这类治疗方法。放射治疗法的合适方案与已在临床治疗中使用的方案相似，临床治疗中放射性治疗法单独使用或联合其它化疗药物使用。

本发明的一个方面包括联合给予本发明化合物和基因治疗的方法或者本发明化合物用作基因治疗手段的方法。术语“基因治疗”是指针对肿瘤发展过程中的血管形成内皮细胞或肿瘤组织的治疗。基因治疗策略包括修复有缺陷的抑癌基因、细胞转导或用反义 DNA (编码生长因子及其受体的相应基因)转染以及利用“自杀基因”。术语“基因治疗手段”是指利用靶向载体影响血管生物学特性，所述靶向载体包含偶联组合的阳离子纳米粒和 αv 靶向配体；由此基因被选择性输送到血管生成性血管(参见 Hood, J. D.等, Tumor Regression by Targeted Gene Delivery to the Neovasculature, *Science*, 2002 年 6 月 28 日, 296, 2404-2407)。

本发明的另一方面包括治疗或改善有需要的受治疗者的 αv 整联蛋白介导性肿瘤的方法，该方法包括对受治疗者给予有效量的基因治疗组合产品，所述产品包含式(I)化合物或其组合物和基因治疗药物；该产品被直接输送或“播种”到肿瘤或其微环境以拮抗肿瘤或其微环境的 αv 整联蛋白受体。

术语“直接输送或‘播种’到肿瘤”包括应用式(I)化合物或其组合物作为基因治疗手段，由此本发明化合物或其组合物起靶向剂的作用，将缀合物导向预定的作用部位(即肿瘤血管内皮细胞或肿瘤细胞)。因为作为靶向剂的 αv 整联蛋白抑制剂与其相应的 αv 整联蛋白受体位点的特异性相互作用，所以本发明化合物可以局部高浓度被给予到目标 αv 整联蛋白受体或其亚型或者它们附近，从而更有效地治疗 αv 整联蛋白介导的疾病。

本发明的另一方面包括联合给予本发明化合物和免疫治疗的方

法。本文使用的“免疫治疗”是指由特定蛋白的特异性抗体针对参与肿瘤发展的所述蛋白进行治疗。例如，抗血管内皮生长因子的单克隆抗体已用于治疗癌症。

本发明的另一方面包括对有需要的受治疗者进行肿瘤显像的方法，该方法包括对受治疗者有益地同时给予有效量的式(I)化合物或其组合物；所述化合物或其组合物缀合并输送非侵袭性肿瘤显像剂到肿瘤或者肿瘤周围微环境。

术语“与非侵袭性肿瘤显像剂缀合”并“输送非侵袭性肿瘤显像剂”是指式(I)化合物或其组合物通过本领域技术人员已知的缀合方法与显像剂结合；所述化合物或其组合物作为拮抗肿瘤或其微环境中的 α_v 整联蛋白受体的靶向剂；所述缀合方法促进并选择性输送显像剂到肿瘤或其微环境(参见 PCT 申请号 WO00/35887、WO00/35492、WO00/35488 或 WO99/58162)。术语“显像剂”包括但不限于镓⁹⁹，是指本领域技术人员已知的显像剂。术语“缀合方法”包括但不限于将化合物连接到连接基，然后与显像剂螯合基缀合，缀合方法是指本领域技术人员已知的方法。

由于细胞粘附分子 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 在某些疾病(例如肿瘤血管形成和肿瘤转移)中具有关键作用，并且它们在正常的非增殖性组织中的含量极低，所以 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白受体拮抗剂在非侵袭性显像及治疗中是潜在的有效工具。显现并定量整联蛋白表达的能力使得可以更好地理解疾病的进程，例如肿瘤生长和现有治疗方法的功效。

$\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白受体拮抗剂以及更优选的本发明靶向配体可以用放射性元素(例如 ¹²⁵I、¹⁸F、¹¹C、⁶⁴Cu 等)标记，用于显像(例如正电子发射断层扫描(PET)显像)或患者的放射性治疗。本文描述的靶向配体或亲和部分可以与适当官能化的放射性试剂按照常规化学方法反应，以获得放射性标记的亲和部分。例如，放射性药物分子可以用化合物 A1 合成，其中 R_{2A} 包含 R₁₅ 取代的芳环，所述 R₁₅ 是含反应性官能团(例如胺、醇或羧酸)的 PEG 链。化合物 A1 可以与各种活

术语“药学上可接受的”是指分子实体和组合物在适当给予动物或人后不会产生有害反应、过敏反应或其它不当反应。本发明同样包括兽医学用途，而“药学上可接受的”制剂包括临床用和/或兽用制剂。

组合物可根据给药需要的制剂形式采用各种不同的剂型，包括但不限于静脉内(推注和滴注)、口服、鼻内、透皮、局部应用(闭合型或非闭合型)、以及腹膜内、皮下、肌内、瘤内或胃肠外注射，所有使用剂型为制药领域普通技术人员所熟知。组合物可包含剂量单位，例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌胃肠外溶液剂或混悬剂、定量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂；经口、胃肠外、鼻内、舌下或直肠给予，或者通过吸入或吹入给予。适于口服给予的组合物包括固体剂型，例如丸剂、片剂、囊片剂、胶囊剂(以上各剂型包括立即释放、定时释放和持续释放制剂)、颗粒剂和散剂；以及液体剂型，例如溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。有效用于胃肠外给药的剂型包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。或者，组合物为适于每周一次或每月一次给药的剂型；例如，活性化合物的不溶性盐(如癸酸盐)可以配制为肌内注射的贮库制剂。制备口服剂型的组合物时，可使用一种或多种常用药用载体，包括必要的惰性药用赋形剂，例如水、二元醇、油、一元醇、矫味剂、防腐剂、着色剂、糖浆剂等；制备口服液体剂型时，可使用的载体有例如淀粉、糖、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

本文含药物组合物的剂量单位(片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、栓剂、定量液体制剂等)将包含适量的活性成分，而这样的剂量是给予上述治疗有效量所必须的。组合物可包含约 0.001mg 至约 5000mg 的活性化合物或其前体药物，并且可以配制为任何剂型，只要适合用于受治疗者的给药方式。

本发明的一方面中的治疗有效量为每天每千克体重约 0.001mg-

1000mg。本发明的另一方面中的有效量为每天每千克体重约 0.001mg 至约 500mg。本发明的再一方面的有效量为每天每千克体重约 0.001mg 至约 300mg。化合物可根据每天约 1 至约 5 次的剂量方案给予，更优选每天给予 1-3 次。

对于口服给药，优选组合物为片剂形式，所述片剂可包含 0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.5mg、1.0mg、2.5mg、5.0mg、10.0mg、15.0mg、25.0mg、50.0mg、100mg、150mg、200mg、250mg 和 500mg 对所治疗患者的症状调节剂量的活性成分。本领域技术人员很容易确定应当给予的最佳剂量，并且依据所治疗特定患者的相关因素(年龄、体重、饮食和给药时间)、所治疗疾病的严重程度、所用化合物、给药方式和制剂规格而变化。可采用每日给予或周期后给予。

对于制备固体组合物例如片剂，将主要活性成分与药用载体混合，例如常规片剂成分(如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树脂)和其它药用稀释剂(如水)，形成含本发明化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合的固体预制组合物。如果指出这些预制组合物是均匀的，是指活性成分均匀地分散于该组合物中，这样很容易将组合物细分为同样的有效剂型(例如片剂、丸剂和胶囊剂)。然后将这种固体预制组合物细分为上述类型的含 0.001mg 至约 5000mg 本发明活性成分的单位剂型。组合物的片剂或丸剂可以采用包衣或者其它的复合方式，从而提供具有延长作用优点的剂型。例如，片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分，后者以包膜形式包裹前者。这两种组分可通过肠溶层分开，肠溶层防止在胃中崩解，使得内部组分完整通过胃，进入十二指肠，或者使得延迟释放。这样的肠溶层或包衣可使用多种物质，这类物质包括许多聚合酸以及虫胶、乙酰醇和醋酸纤维素等物质。

对于口服给药用片剂或胶囊剂，活性药物成分可任选混合口服、无毒的药学上可接受的惰性载体，例如乙醇、甘油、水等。此外，必要时，适当的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也可掺入混合物

中。适当的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖或β乳糖)、玉米甜味剂、天然及合成的树脂(例如阿拉伯胶、西黄蓍胶或油酸钠)、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

可掺入式(I)化合物的口服或注射给药用液体剂型包括水性溶液剂、适当调味的糖浆剂、水性或油性混悬剂、食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳剂、以及酞剂和类似的药用溶媒。水性混悬剂的合适分散剂或悬浮剂包括合成及天然的树脂,例如西黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖酐、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。适当调味的悬浮剂或分散剂的液体剂型还可包括合成及天然的树脂,例如西黄蓍胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等。对于胃肠外给予,需要无菌混悬剂和溶液剂。当需要静脉内给药时,使用通常包含合适防腐剂的等渗制剂。

本领域技术人员同样知道,通过注射由溶于惰性液体载体中的活性成分组成的制剂,本发明化合物也可经胃肠外给予。注射制剂可包括混合在一起的活性成分和合适的惰性液体载体。可接受的液体载体包括植物油(例如花生油、棉籽油、芝麻油等)和有机溶剂(例如丙酮缩甘油(solketal)、甘油等)。或者,也可使用胃肠外水性制剂。例如,可接受的水性溶剂包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗盐水溶液。另外,无菌不挥发性油通常用作水性制剂的溶剂或悬浮剂。所述制剂通过将活性成分溶解或悬浮于液体载体制备,最终制剂所含活性成分为0.005-10% (重量)。可适当使用其它添加剂,包括防腐剂、等渗剂、增溶剂、稳定剂和镇痛剂。

方便的是,式(I)化合物可以日单剂量给予,或者将每日总剂量分2-4次给予。此外,本发明化合物可经局部使用合适的鼻内载体以鼻内剂型给药,或者用本领域普通技术人员熟知的透皮贴剂经透皮途径给药。为了以透皮传递系统形式给药,在整个剂量方案中当然是连续剂量给予而不是间歇剂量给予。

由于易于给药，片剂和胶囊剂为方便口服的剂量单位剂型，其中采用固体药用载体。如果需要，可通过标准技术将片剂制成糖衣片或肠溶片。对于胃肠外给药，载体通常包括无菌水，但也可包括其它成分，例如助溶成分或防腐成分。也可制备注射混悬剂，其中可使用适当液体载体、悬浮剂等。

本发明组合物还包括缓慢释放本发明化合物的组合物。所述组合物包括缓慢释放载体(通常为聚合物载体)和本发明化合物。制备缓慢释放的制剂时，首先将缓慢释放载体(通常为聚合物载体)和本发明化合物溶于或分散于有机溶剂中，然后将获得的有机溶液加入水溶液，获得水包油型乳液。优选所述水溶液包含表面活性剂。然后，蒸发水包油型乳液的有机溶剂，获得含缓慢释放载体和本发明化合物的粒子的胶体悬浮液。缓慢释放的生物降解载体也为本领域所熟知。这些物质可以形成包裹活性化合物并且可在合适的环境(例如，水溶液、酸性、碱性环境等)中缓慢降解/溶解的粒子，因此在体液中降解/溶解，并释放其中的活性化合物。所述粒子优选为纳米粒子(即直径为约 1-500nm，优选约 50-200nm，最优选约 100nm)。

本发明还提供制备本发明药物组合物的方法。将活性成分的式(I)化合物按照常规药物配制技术与药用载体充分混合，载体可根据给药所需的制剂形式采用各种不同的剂型。制备口服剂型的组合物时，可使用任何常用的药物介质。对于固体口服剂型，合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。对于液体口服制剂，合适的载体和添加剂包括水、二元醇、油、一元醇、矫味剂、防腐剂、着色剂等。另外，活性药物组分的液体剂型中可以混合入适当调味的悬浮剂或分散剂，例如合成及天然的树脂，包括例如西黄蓍胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等。其它可用的分散剂包括甘油等。

本发明化合物还可以脂质体输送系统形式给予，例如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体。本领域公知的含脂质体的输送

系统用各种磷脂(例如胆固醇、硬脂胺或卵磷脂)制备。

2. 靶向配体和靶向缀合物

本发明的另一个实施方案涉及哌啶甲酰基羧酸整联蛋白拮抗剂靶向配体的合成法和生物应用。这些靶向配体可以与显像剂(放射性标记试剂等)或脂质体一起用于靶向表达 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 或 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白受体的细胞。

本发明的靶向配体和靶向缀合物将各自采用取代基 W、 R_1 、 R_{1a} 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、q 和 Z 的任何上述定义, 并且与适当的 R_{2a} 、 R_{14} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 任意组合。下文提供 R_{2a} 、 R_{14} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 的优选实施方案。

本发明的某些方面包括式(I)和式(II)的靶向配体和靶向缀合物, 其中各结构式的变量如上文中定义, 并且 R_{2a} 为 $-C_{1-4}$ 烷基(R_7)(R_{11})、 $-C_{2-4}$ 烯基(R_7)(R_{11})、 $-C_{2-4}$ 炔基(R_7)(R_{11})、-环烷基(R_8)(R_{12})、-杂环基(R_8)(R_{12})、-芳基(R_8)(R_{12})或-杂芳基(R_8)(R_{12})。

本发明的另一方面包括式(I)和式(II)的靶向配体和靶向缀合物, 其中各结构式的变量如上文中定义, 并且 R_{2a} 为-环烷基(R_8)(R_{12})、-杂环基(R_8)(R_{12})、-芳基(R_8)(R_{12})或-杂芳基(R_8)(R_{12})。

本发明的另一方面包括式(I)和式(II)的靶向配体和靶向缀合物, 其中各结构式的变量如上文中定义, 并且 R_{2a} 为-环烷基(R_8)(R_{11})、-杂环基(R_8)(R_{12})、-苯基(R_8)(R_{12})、-萘基(R_8)(R_{12})或-杂芳基(R_8)(R_{12})。

本发明的另一方面包括式(I)和式(II)的靶向配体和靶向缀合物, 其中各结构式的变量如上文中定义, 并且 R_{2a} 为-四氢嘧啶基(R_8)(R_{12})、-1,3-苯并二氧杂环戊烯基(R_8)(R_{12})、-二氢苯并呋喃基(R_8)(R_{12})、-四氢喹啉基(R_8)(R_{12})、-苯基(R_8)(R_{12})、-萘基(R_8)(R_{12})、-吡啶基(R_8)(R_{12})、-咪啶基(R_8)(R_{12})或-喹啉基(R_8)(R_{12})。

本发明另一些方面包括上文定义的式(I)和式(II)的靶向配体, 其中各个变量如上文中定义, 并且 R_{11} 选自 $-C_{1-8}$ 烷基(R_{14})、 $-O-C_{1-8}$ 烷基

(R₁₄)、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-S-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、

-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 和 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄).

本发明的某些方面包括式(I)和式(II)的靶向配体, 其中各个变量如上文中定义, 并且 R₁₁ 选自-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-S-C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)和-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)。

本发明的某些方面包括式(I)和式(II)的靶向配体, 其中各个变量如上文中定义, 并且 R₁₂ 选自-C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-O-C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-NH-C₁₋₄ 烷基(R₁₄)、-S-C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-CH₂O-C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-CH₂NH-C₁₋₆

烷基(R₁₄)、-CH₂S-C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-C(=O)C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)C₁₋₆
 烷基(R₁₄)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-CH₂O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₄)、-
 CH₂NH-C(=O)C₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-C(=O)OC₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-C(=O)NHC₁₋₆ 烷
 基(R₁₄)、-O-C(=O)OC₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-O-C(=O)NHC₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-NH-
 C(=O)OC₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-NH-C(=O)NHC₁₋₆ 烷基(R₁₄)、-NH-C(=O)C₁₋₆
 烷基 C(=O)(R₁₄)、-CH₂O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈
 烷基 C(=O)(R₁₄)、-CH₂O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、-CH₂NH-
 C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₄)、
 -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

-NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), 和
 -CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄).

本发明的另一方面包括式(I)和式(II)的靶向配体, 其中结构式中各变量如上文中定义, 并且当 R₁₁ 和 R₁₂ 末端为 C(=O)时, R₁₄ 选自氢、OH、-OC₁₋₄ 烷基和 NH₂; 否则, R₁₄ 选自 -OH、-SH、COOH 和 -COOC₁₋₄ 烷基。

本发明另一些方面包括上文定义的式(I)和式(II)的靶向缀合物, 其中各个变量如上文中定义, 并且 R₁₁ 选自 -C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-S-C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基(R₁₃)、-O-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)OC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-O-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、-NH-C(=O)NHC₁₋₈ 烷基 C(=O)(R₁₃)、

-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 -C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 和 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃).

本发明的某些方面包括式(I)和式(II)的靶向缀合物, 其中各个变

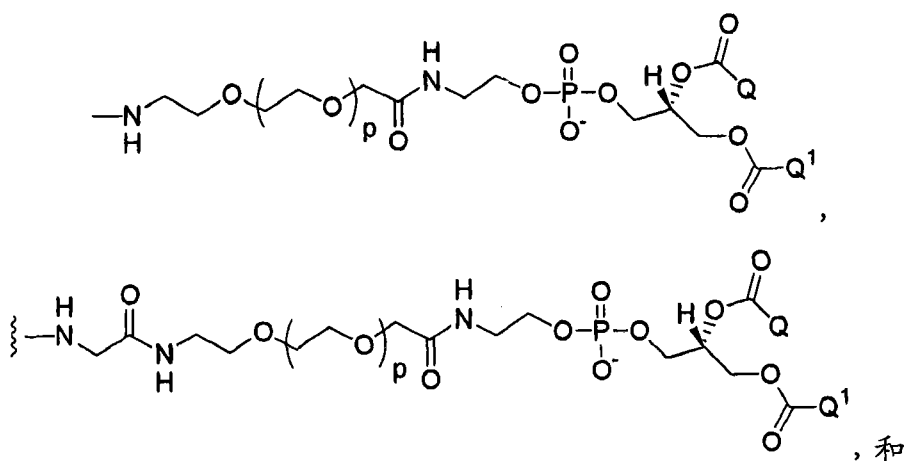
量如上文中定义, 并且 R_{11} 选自 $-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-S-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-O-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 和 $-NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 。

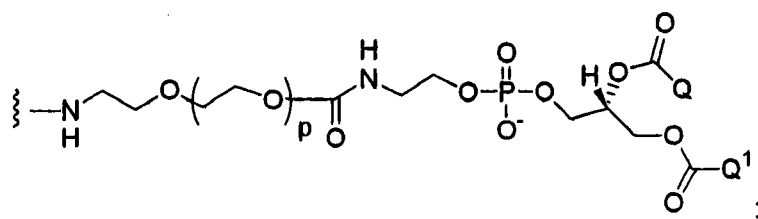
本发明的某些方面包括式(I)和式(II)的靶向缀合物, 其中各个变量如上文中定义, 并且 R_{12} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_{13})、 $-S-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2O-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2NH-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2S-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-CH_2O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-CH_2O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-CH_2NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、

- $-CH_2NH-C(=O)NHC_{1-8}alkylC(=O)(R_{13})$,
- $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,
- $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,
- $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,
- $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$,
- $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$,
- $-OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,

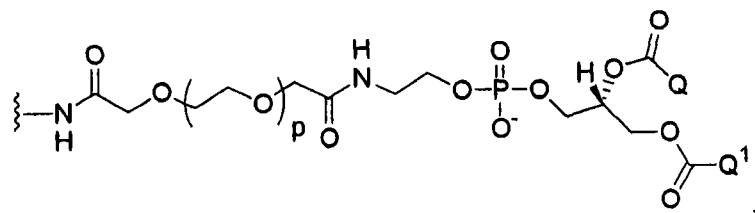
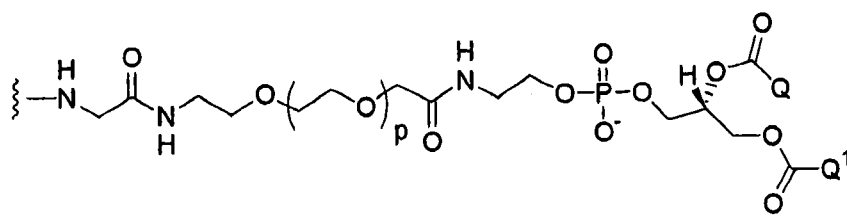
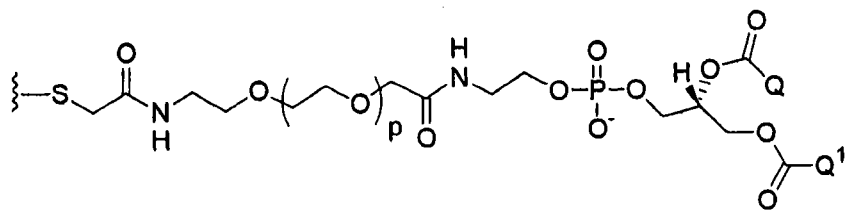
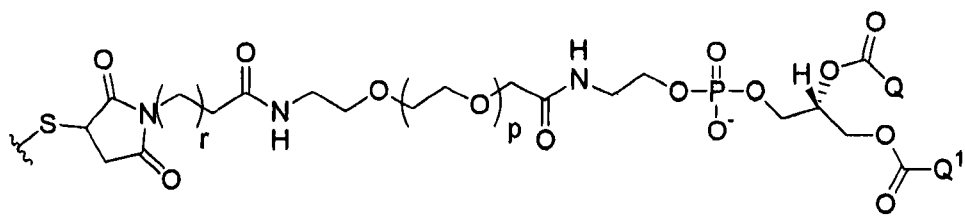
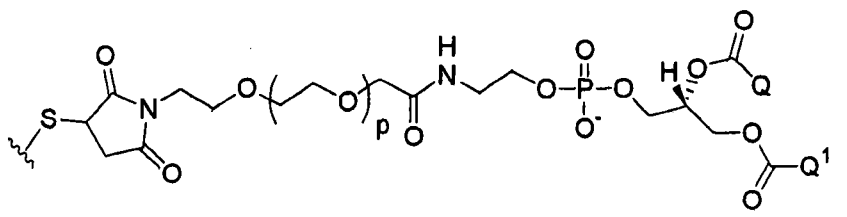
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), 和
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃);

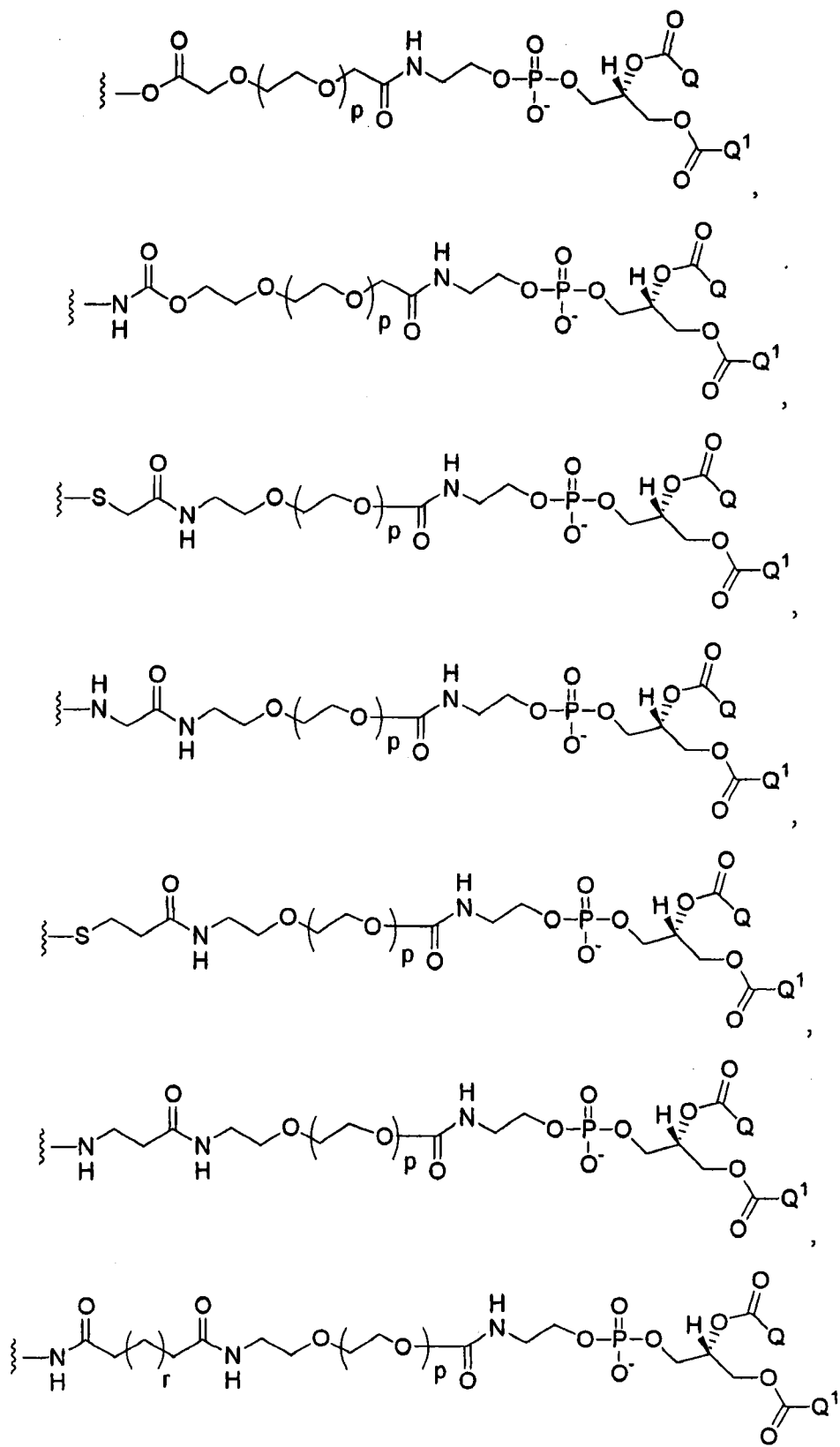
其中当 R₁₁ 或 R₁₂ 末端为 -C(=O)- 时, R₁₃ 选自以下基团:

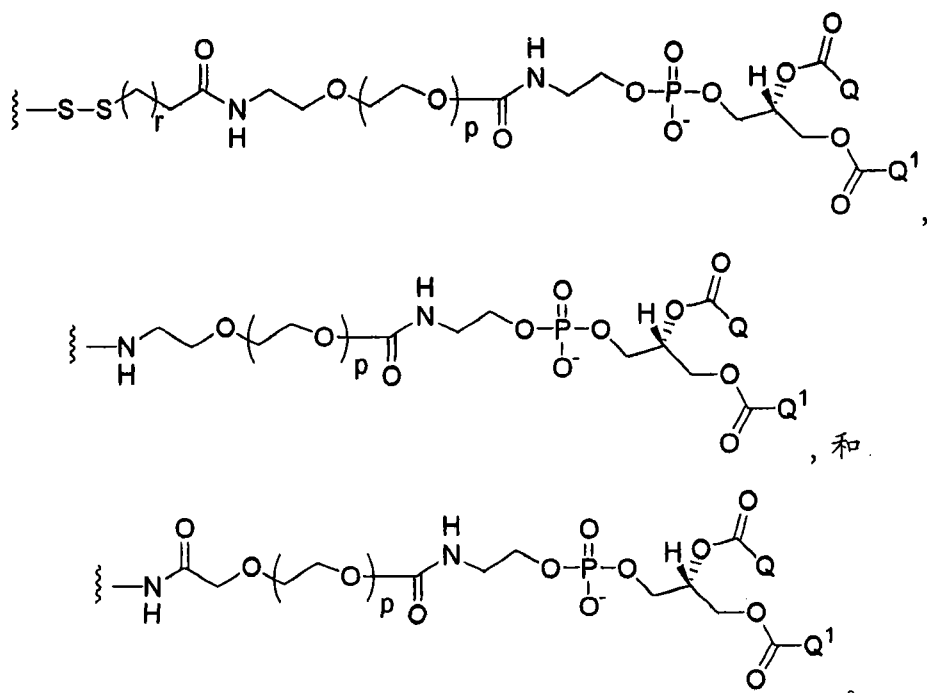




当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



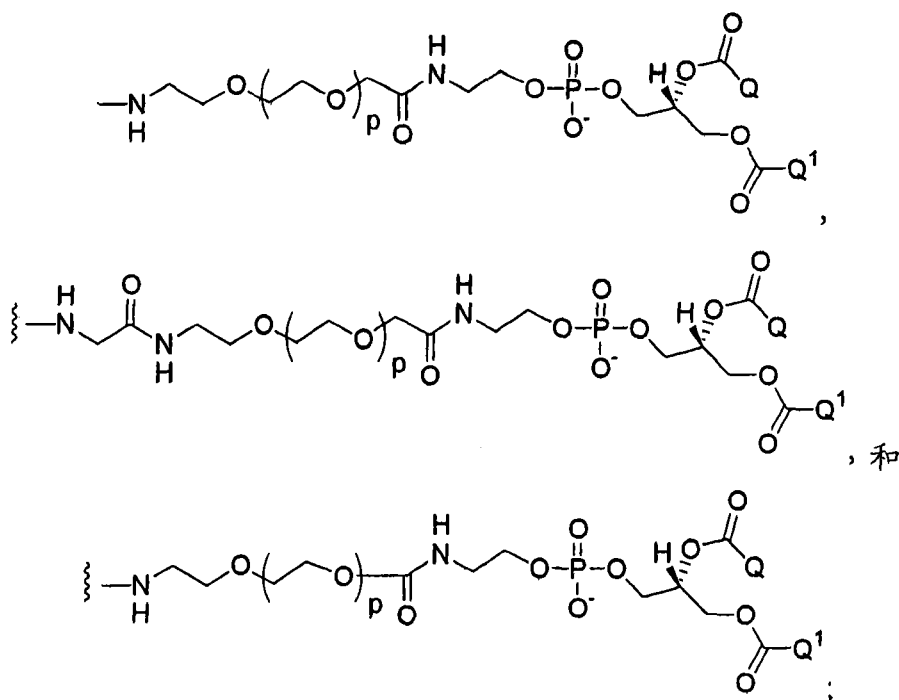




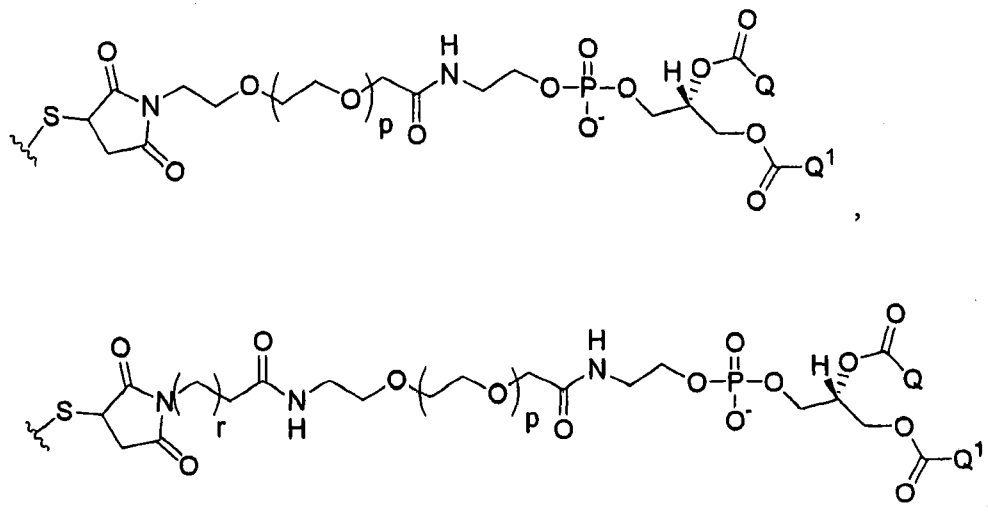
本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中各个变量如上文定义, 并且 R_{12} 选自 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(R_{13})$ 、

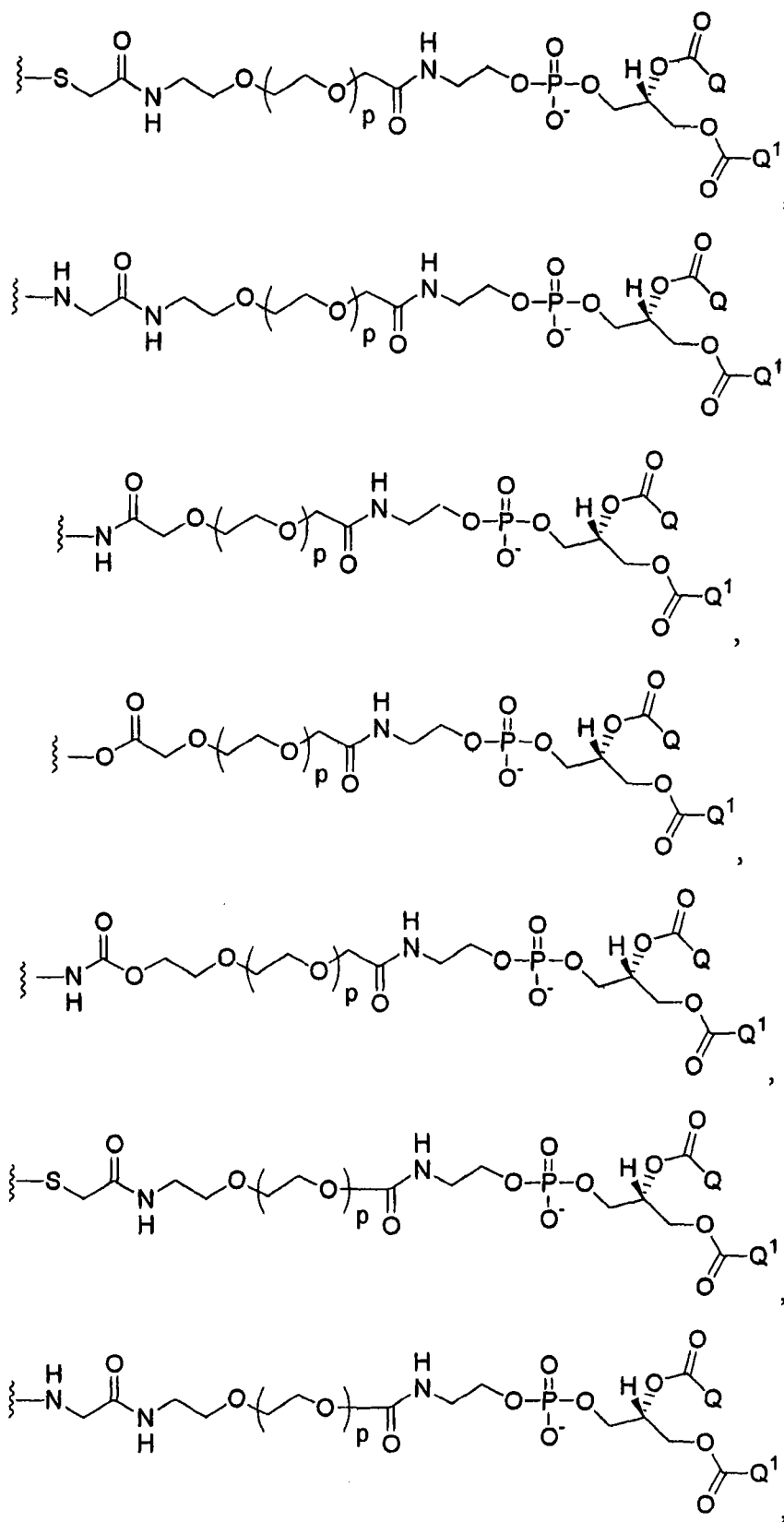
- $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
- $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
- $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$,
- $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
- $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
- $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
- $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
- $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$, 和
- $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$ 。

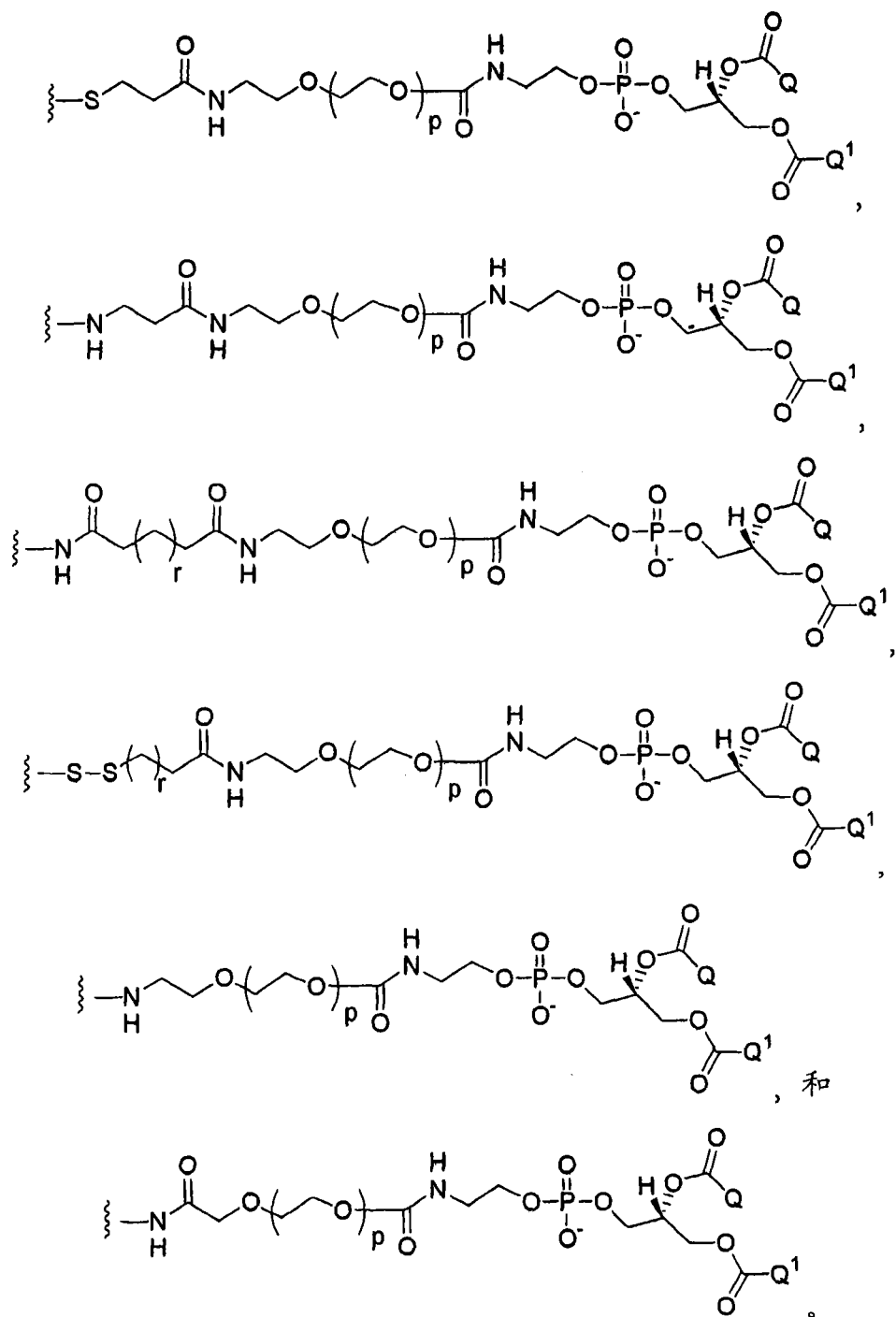
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



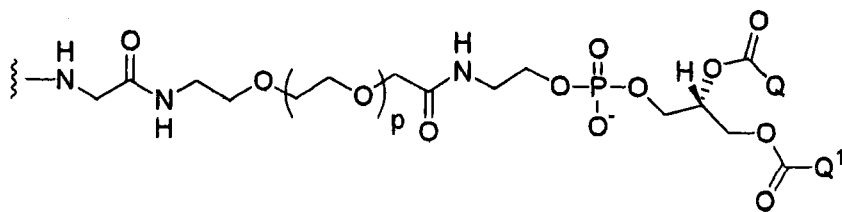




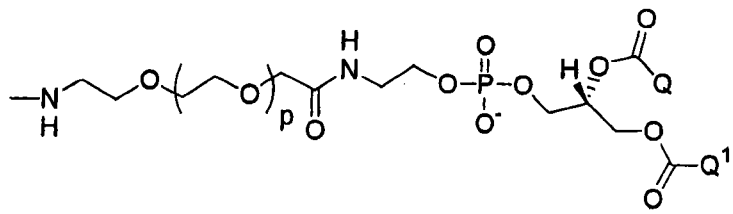
本发明的某些方面包括式(I)和式(II)的靶向缀合物，其中各个变量如上文定义，并且 R_{12} 选自：

-CH₂-O-(CH₂)₄(R₁₃)-,
-CH₂-NH-(CH₂)₄(R₁₃)-,
-CH₂-S-(CH₂)₄(R₁₃)-,
-CH₂-O-(CH₂)₆(R₁₃)-,
-CH₂-NH-(CH₂)₆(R₁₃)-,
-CH₂-S-(CH₂)₆(R₁₃)-,
-NH-C(=O)-(CH₂)₄(R₁₃)-,
-NH-C(=O)-(CH₂)₇(R₁₃)-,
-NH-C(=O)NH-(CH₂)₃(R₁₃)-,
-NH-C(=O)NH-(CH₂)₆(R₁₃)-,
-CH₂NH-C(=O)NH-(CH₂)₂(R₁₃)-,
-CH₂NH-C(=O)NH-(CH₂)₅(R₁₃)-,
-NHC(=O)-(CH₂)₂-C(=O)(R₁₃)-,
-NHC(=O)-(CH₂)₃-C(=O)(R₁₃)-,
-NHC(=O)-(CH₂)₄-C(=O)(R₁₃)-,
-OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-NHCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-OCH₂CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-,
-OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-,
-NHC(=O)CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-NHC(=O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-CH₂SCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-CH₂SCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
-CH₂NHC(=O)CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-, 和
-NHC(=O)CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-;

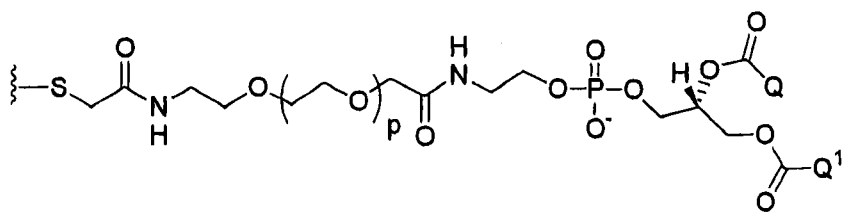
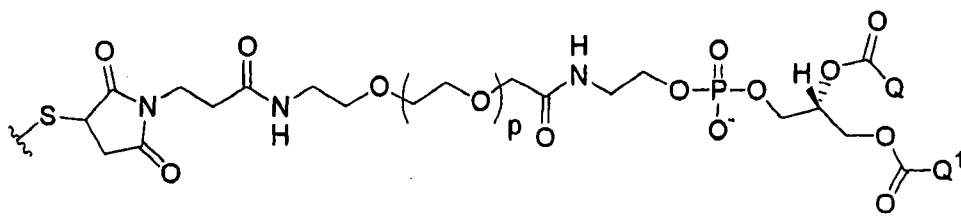
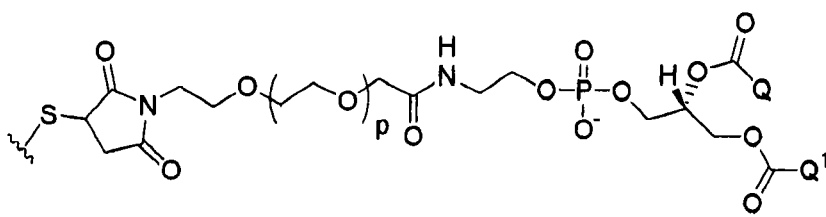
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:

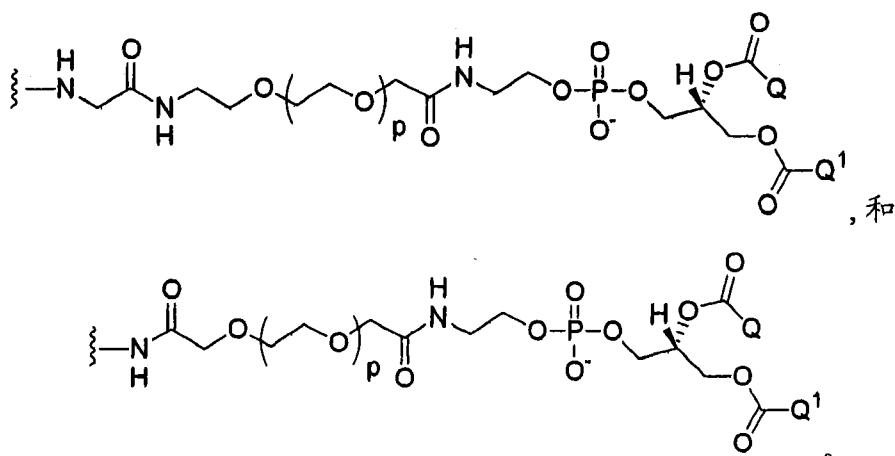


和

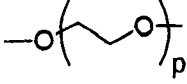


当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:

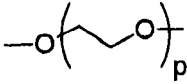




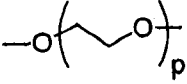
本发明的某些方面包括含式(I)化合物和式(II)化合物的组合物,

其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或  是分子量为 750-5000 道尔顿的聚乙二醇(PEG)聚合物。

本发明的某些方面包括含式(I)化合物和式(II)化合物的组合物,

其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或  是分子量为 2000-5000 道尔顿的聚乙二醇(PEG)聚合物。

本发明的某些方面包括含式(I)化合物和式(II)化合物的组合物,

其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或  是选自 2000 道尔顿(PEG 2000)、3400 道尔顿(PEG 3400)或 5000 道尔顿(PEG 5000)的聚乙二醇(PEG)聚合物。

本发明的某些方面包括含式(I)化合物和式(II)化合物的组合物,

其中 r 为 0-8 的整数。

本发明的某些方面包括含式(I)化合物和式(II)化合物的组合物, 其中取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q^1 在特定化合物中是相同的, 并且选自十二烷酸的 C_{11} 饱和链、十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链、十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链以及十八碳二烯酸的 C_{17} 二不饱和链。

本发明的某些方面包括含式(I)化合物和式(II)化合物的组合物,

其中取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q' 在特定化合物中是相同的, 并且选自十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链以及十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链。

本发明的某些方面包括含式(I)化合物和式(II)化合物的组合物, 其中取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q' 在特定化合物中是相同的, 并且是十八烷酸的 C_{17} 饱和链。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中 W 优选选自 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_{1a})、 $-C_{0-4}$ 烷基-芳基(R_1, R_8)、 $-C_{0-4}$ 烷基-杂环基(R_1, R_8)、 $-C_{0-4}$ 烷氧基(R_1)、 $-C_{0-4}$ 烷氧基-芳基(R_1, R_8)和 $-C_{0-4}$ 烷氧基-杂环基(R_1, R_8);

R_1 为 $-N(R_4)(R_6)$ 、-杂环基(R_8)或-杂芳基(R_8);

R_{1a} 为 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基 (R_7) 或 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 为氢或 $-C_{1-4}$ 烷基(R_7);

R_5 为 $-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)$ -环烷基(R_8)、 $-C(=O)$ -杂环基(R_8)、 $-C(=O)$ -芳基(R_8)、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)$ -环烷基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)$ -芳基(R_8)、 $-CO_2-R_4$ 、 $-CO_2$ -环烷基(R_8)、 $-CO_2$ -芳基(R_8)、 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基 (R_7)、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基 (R_7)、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基 (R_7)、 $-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2$ -环烷基(R_8)或 $-SO_2$ -芳基(R_8);

R_6 为-杂环基(R_8)或-杂芳基(R_8);

R_7 为 1-2 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-C(=O)-NH$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -环烷基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂环基(R_{10})、 $-C(=O)$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)$ -杂芳基(R_{10})、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-CO_2$ -芳基(R_{10})、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- $S-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-4} 烷氧基(R_9)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基- $NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-SO_2$ -芳基(R_{10})、氰基、(卤素) $_{1-3}$ 、羟基、硝基、氧代、-环烷基(R_{10})、-杂环基(R_{10})、-芳基(R_{10})或-杂芳基(R_{10});

R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)或 $-SO_2-NH_2$; 当 R_8 与碳原子连接时, R_8 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-O$ -芳基(R_{10})、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9)) $_2$ 、氰基、卤素、羟基、硝基或氧代;

R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、(卤素) $_{1-3}$ 、羟基、硝基或氧代;

R_{10} 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-4}$ 烷基或 $-SO_2-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$; 当 R_{10} 与碳原子连接时, R_{10} 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷

氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氰基、卤素、羟基、硝基或氧代；

R_{2a} 为-环烷基(R_8)(R_{11})、-杂环基(R_8)(R_{12})、-芳基(R_8)(R_{12})或-杂芳基(R_8)(R_{12})；

q 为 1、2 或 3。

R_{11} 选自 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{S}-\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ 、

$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,

$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,

$-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,

$-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,

$-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,

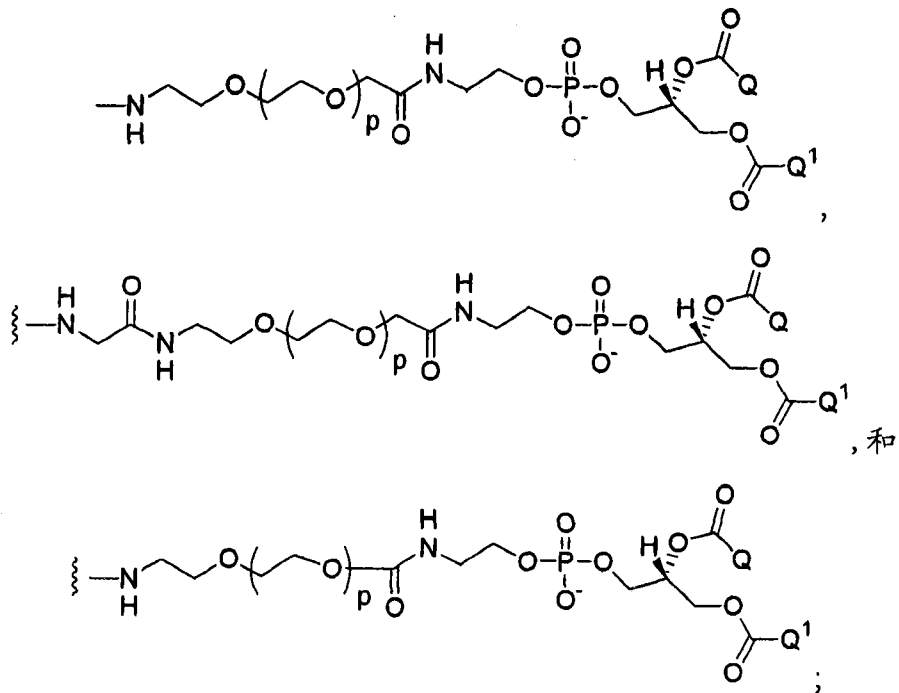
$-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$,

和 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$ ；

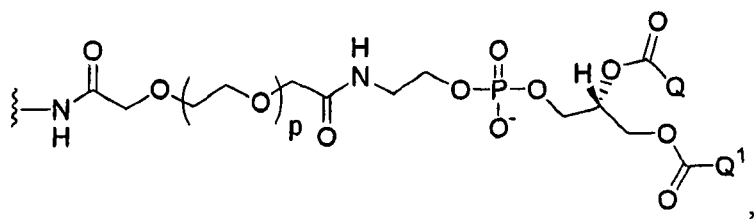
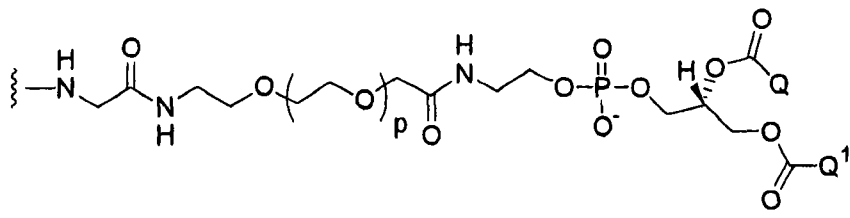
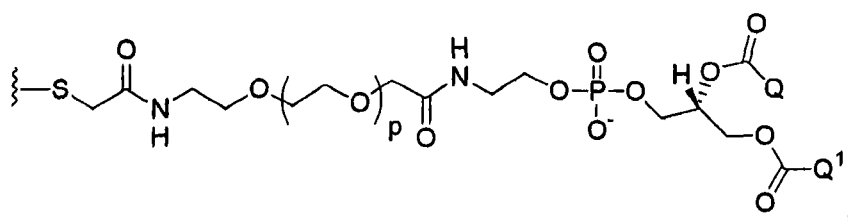
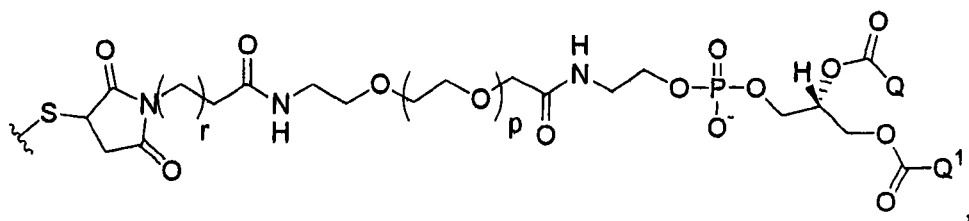
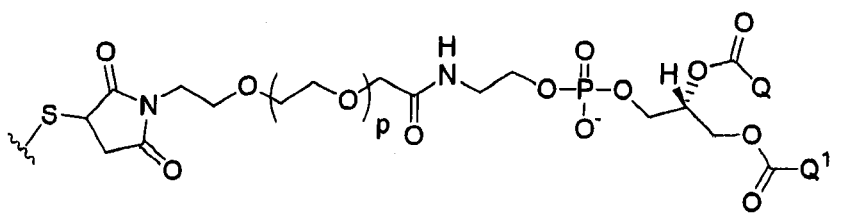
R_{12} 选自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基(R_{13})、

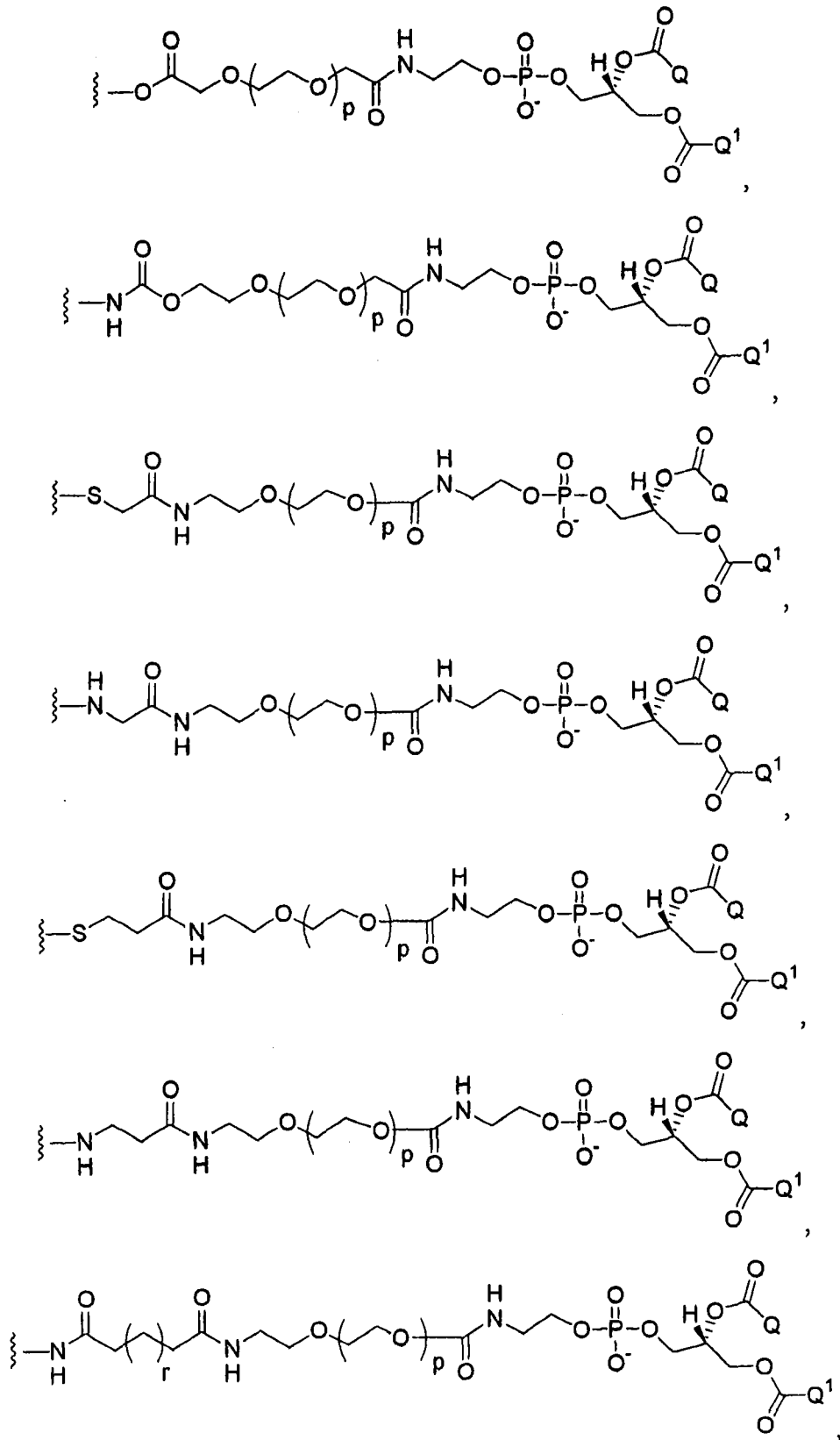
6 烷基 (R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基 (R_{13})、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基
 $\text{C}(=\text{O})(R_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(R_{13})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷
 基 $\text{C}(=\text{O})(R_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(R_{13})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$
 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})(R_{13})$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$,
 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$,
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$, 和
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(R_{13})$;

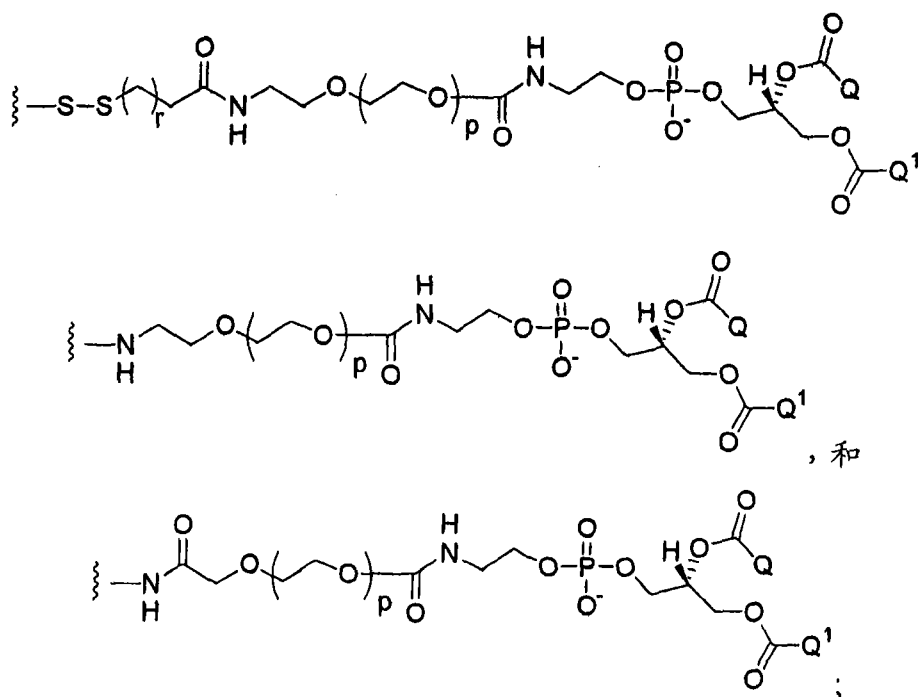
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:







其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或 $-O-(CH_2CH_2O)_p$ 是分子量为 750-5000 道尔顿的聚乙二醇(PEG)聚合物;

r 为 0-8 的整数;

取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q' 在特定化合物中是相同的, 并且选自十二烷酸的 C_{11} 饱和链、十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链、十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链以及十八碳二烯酸的 C_{17} 二不饱和链;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-O-C_{1-8}$ 烷基 C_{1-4} 烷氧基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 和 $-NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

本发明的某些方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中:

W 优选为 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-C_{0-4}$ 烷基-芳基(R_1, R_8);

R_1 为 $-N(R_4)(R_6)$ 、-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)、-四氢-1,8-萘啶基(R_8)、-四氢-1H-氮杂草并[2,3-b]吡啶基(R_8)或-吡啶基(R_8);

R_{1a} 为 $-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)或
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 为氢或 $-C_{1-4}$ 烷基(R_7);

R_5 为 $-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)-$ 环烷基(R_8)、 $-C(=O)-$ 杂环基(R_8)、 $-C(=O)-$ 芳基(R_8)、 $-C(=O)-$ 杂芳基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)-$ 环烷基(R_8)、 $-C(=O)-N(R_4)-$ 芳基(R_8)、 $-CO_2-R_4$ 、 $-CO_2-$ 环烷基(R_8)、 $-CO_2-$ 芳基(R_8)、

$-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)、
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$ 、
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$ 、
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$ 、
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)、 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$ 、
 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7)、 $-SO_2-N(R_4)_2$ 、 $-SO_2-$ 环烷基(R_8)或 $-SO_2-$ 芳基(R_8)。

R_6 为-杂环基(R_8)或-杂芳基(R_8);

R_7 为 1-2 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、(卤素)₁₋₃、羟基或氧代;

R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢或 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)的取代基; 当 R_8 与碳原子连接时, R_8 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)、 $-O-$ 芳基(R_{10})、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基(R_9))₂、卤素、羟基或氧代;

R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、-

$C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、(卤素)₁₋₃、羟基或氧代;

当 $(R_{10})_{1-4}$ 与碳原子连接时, $(R_{10})_{1-4}$ 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、卤素、羟基、硝基或氧代;

R_{2a} 为-环烷基(R_7)(R_{11})、-杂环基(R_8)(R_{12})、-苯基(R_8)(R_{12})、-萘基(R_8)(R_{12})或-杂芳基(R_8)(R_{12});

q 为 1、2 或 3;

R_{11} 选自 $-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-S-C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-O-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-O-C(O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-NH-C(=O)OC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、 $-O-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 和 $-NH-C(=O)NHC_{1-8}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$;

R_{12} 选自 $-CH_2O-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2NH-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2S-C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-8}$ 烷基(R_{13})、 $-CH_2NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基(R_{13})、 $-NH-C(=O)C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)(R_{13})$ 、

$-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,

$-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,

$-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$,

$-NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,

$-CH_2OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,

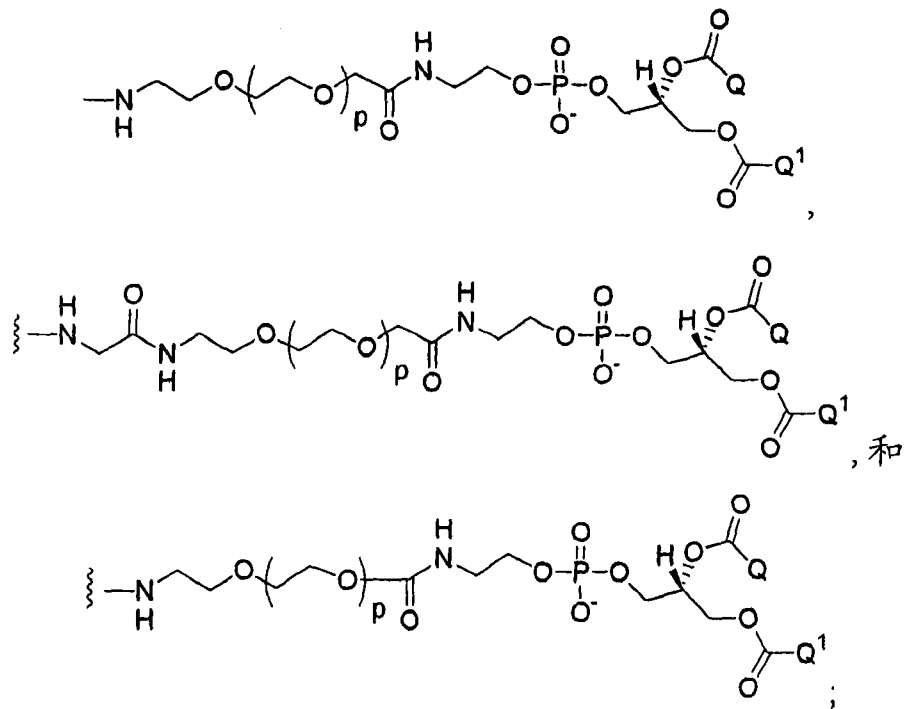
$-CH_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,

$-CH_2SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,

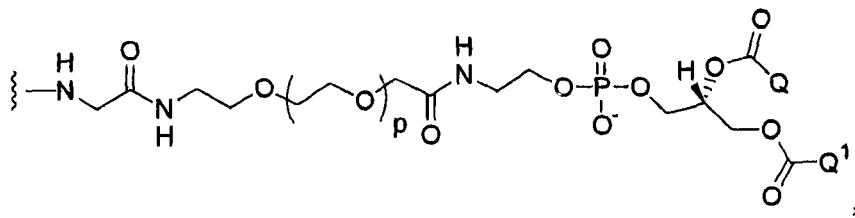
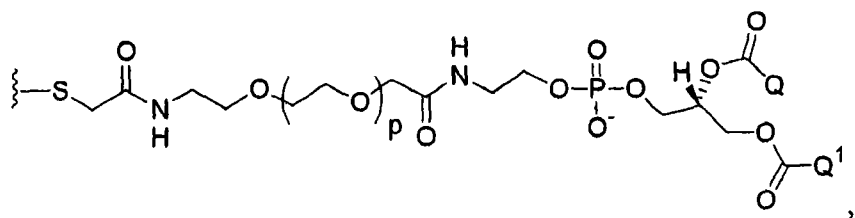
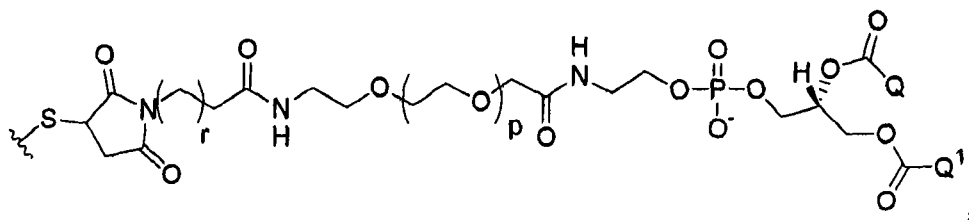
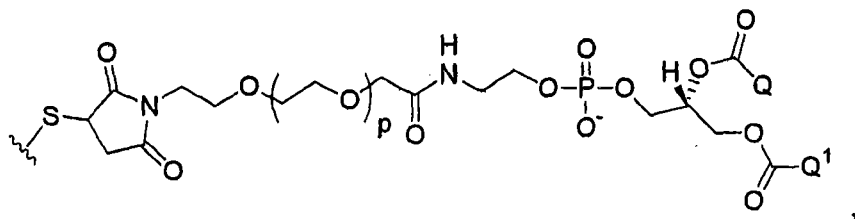
$-NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, 和

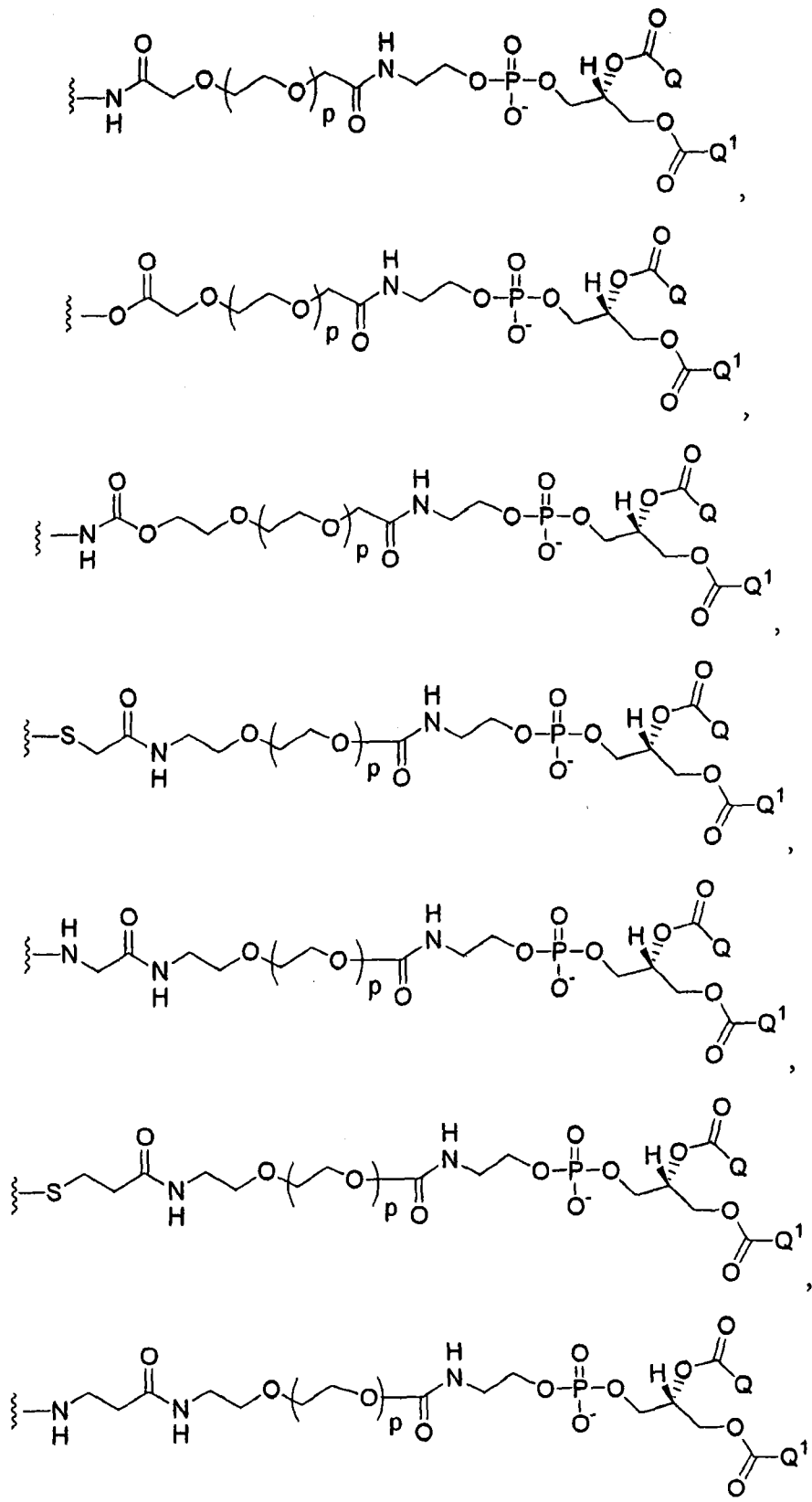
$-CH_2NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$;

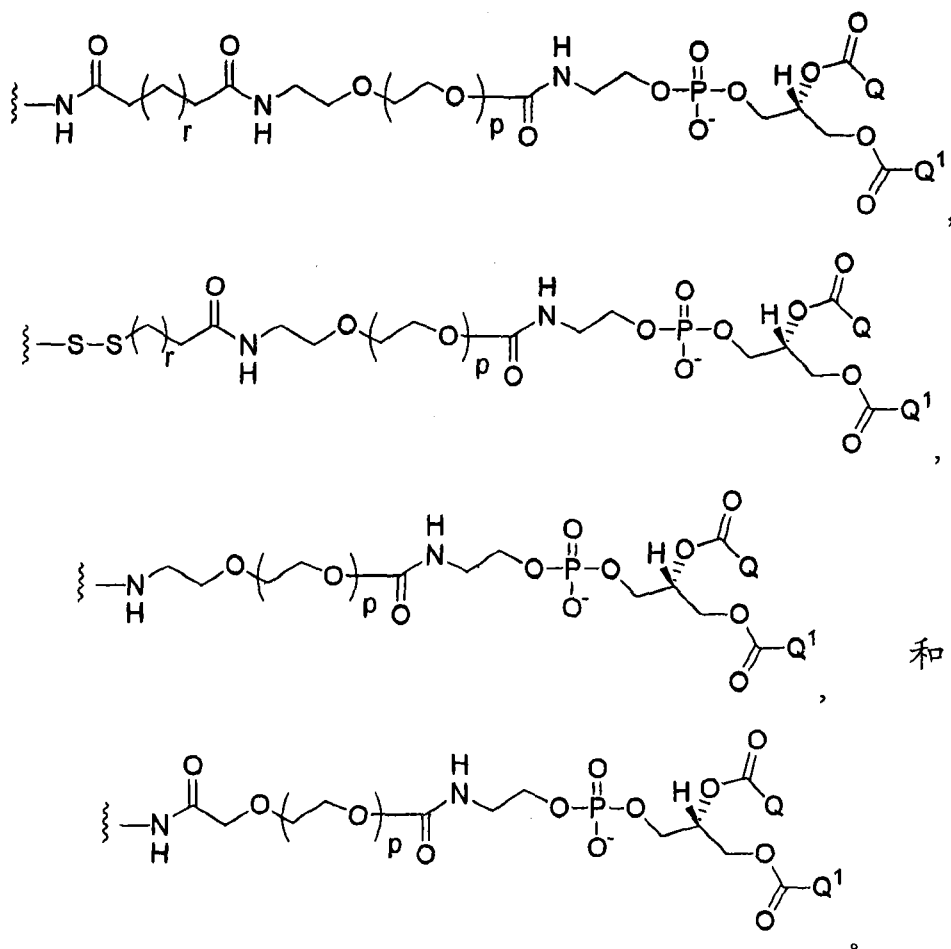
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:







其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或 $-O-(CH_2CH_2O)_p$ 是分子量为 2000-5000 道尔顿的聚乙二醇(PEG)聚合物;

r 为 0-8 的整数;

取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q' 在特定化合物中是相同的, 并且选自十六烷酸的 C_{15} 饱和链、十八烷酸的 C_{17} 饱和链以及十八烯酸的 C_{17} 单不饱和链;

Z 选自羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-O-C_{1-8}$ 烷基 C_{1-4} 烷氧基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基羰基 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- CO_2H 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $O-C(O)C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- NH_2 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-C_{1-8}$ 烷基酰胺、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基- $C(O)-N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 和 $-NHC(O)C_{1-8}$ 烷基。

本发明的另一方面包括式(I)化合物和式(II)化合物, 其中:

W 优选为 $-C_{0-4}$ 烷基(R_1)或 $-C_{0-4}$ 烷基-苯基(R_1, R_8);

R_1 为 $-N(R_4)(R_6)$ 、-四氢嘧啶基(R_8)或-四氢-1,8-萘啶基(R_8);

R_{1a} 为 $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$,

$-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$,

$-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7) 或

$-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 为氢;

R_5 为 $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-CO_2-R_4$, $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,

$-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,

$-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基(R_7) 或 $-SO_2-N(R_4)_2$;

R_6 为-二氢咪唑基(R_8)、-四氢吡啶基(R_8)、-四氢嘧啶基(R_8)或-吡啶基(R_8);

R_7 为氢;

R_8 与氮原子连接时, 为 1-4 个独立选自氢或 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)的取代基; 当 R_8 与碳原子连接时, R_8 为 1-4 个独立选自以下的取代基: 氢、 $-C_{1-4}$ 烷基(R_9)、 $-C_{1-4}$ 烷氧基(R_9)-O-芳基(R_{10})或羟基;

R_9 为氢、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、(卤素) $_{1-3}$ 或羟基;

R_{10} 为氢;

R_{2a} 为-四氢嘧啶基(R_8)(R_{12})、-1,3-苯并二氧杂环戊烯基(R_8)(R_{12})、-二氢苯并呋喃基(R_8)(R_{12})、-四氢喹啉基(R_8)(R_{12})、-苯基(R_8)(R_{12})、-萘基(R_8)(R_{12})、-吡啶基(R_8)(R_{12})、-嘧啶基(R_8)(R_{12})或-喹啉基(R_8)(R_{12});

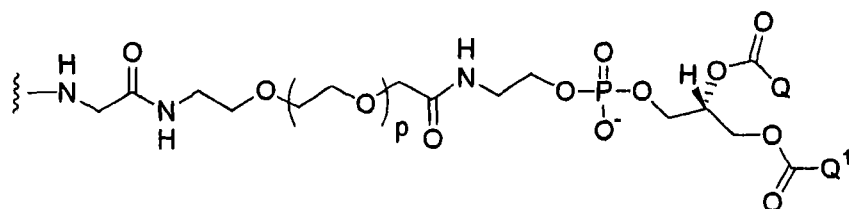
q 为 1 或 2;

R_{12} 选自

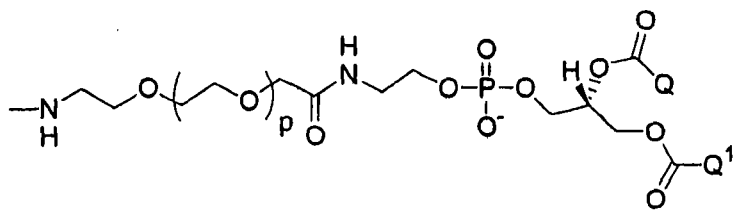
- CH₂-O-(CH₂)₄(R₁₃)-,
- CH₂-NH-(CH₂)₄(R₁₃)-,
- CH₂-S-(CH₂)₄(R₁₃)-,
- CH₂-O-(CH₂)₆(R₁₃)-,
- CH₂-NH-(CH₂)₆(R₁₃)-,
- CH₂-S-(CH₂)₆(R₁₃)-,
- NH-C(=O)-(CH₂)₄(R₁₃)-,
- NH-C(=O)-(CH₂)₇(R₁₃)-,
- NH-C(=O)NH-(CH₂)₃(R₁₃)-,
- NH-C(=O)NH-(CH₂)₆(R₁₃)-,
- CH₂NH-C(=O)NH-(CH₂)₂(R₁₃)-,
- CH₂NH-C(=O)NH-(CH₂)₅(R₁₃)-,
- NHC(=O)-(CH₂)₂-C(=O)(R₁₃)-,
- NHC(=O)-(CH₂)₃-C(=O)(R₁₃)-,
- NHC(=O)-(CH₂)₄-C(=O)(R₁₃)-,

- $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$, 和
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$;

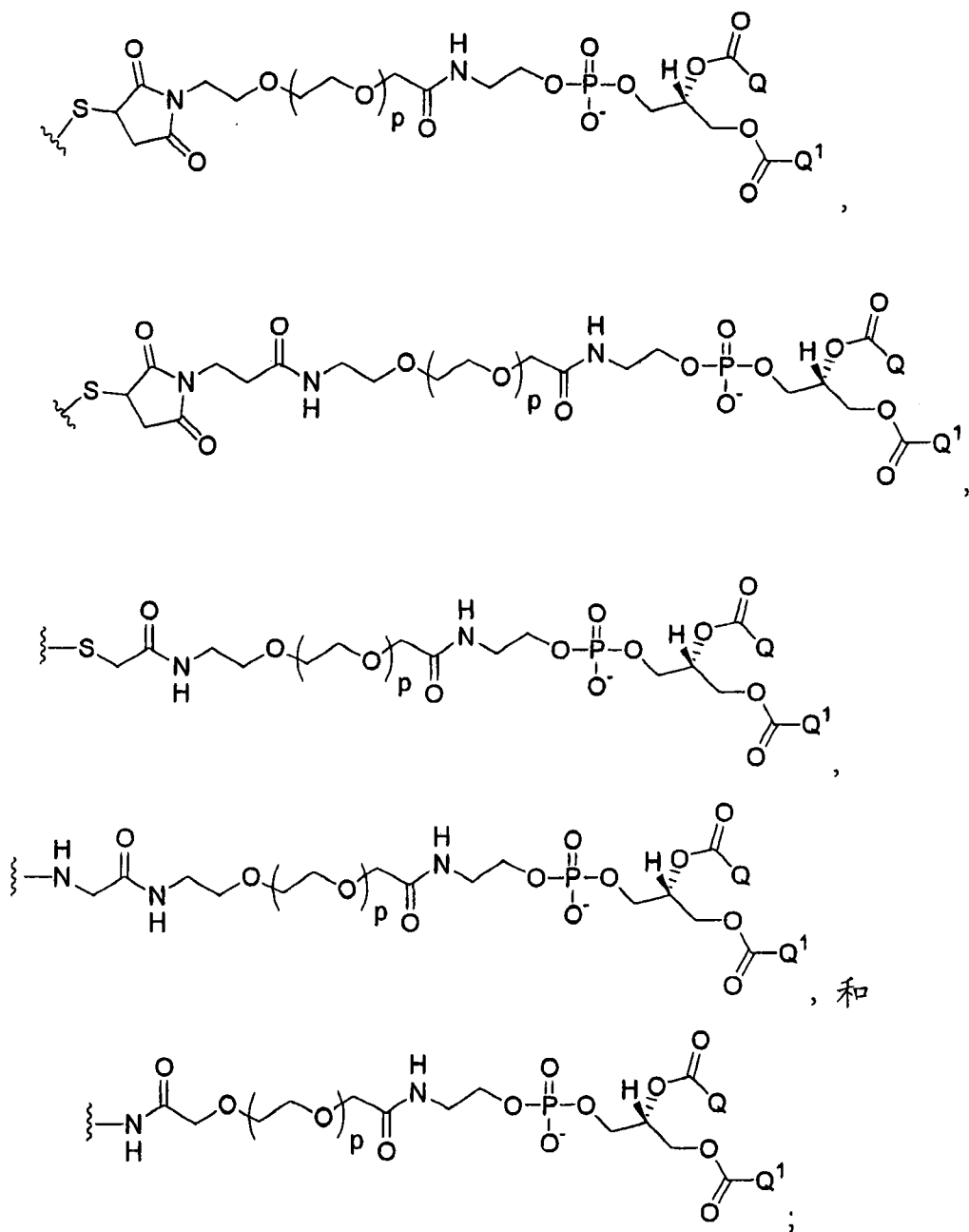
其中当 R_{11} 或 R_{12} 末端为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



和



当 R_{11} 或 R_{12} 末端不为 $-C(=O)-$ 时, R_{13} 选自以下基团:



其中 R_{12} 和 R_{13} 中的所述 $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ 或 $-O-(CH_2CH_2O)_p$ 是选自 2000 道尔顿(PEG 2000)、3400 道尔顿(PEG 3400)或 5000 道尔顿(PEG 5000)的聚乙二醇(PEG)聚合物;

r 为 0-8 的整数;

取代基 R_{12} 和 R_{13} 中的 Q 和 Q' 在特定化合物中是相同的, 并且

为十八烷酸的 C₁₇ 饱和链;

Z 选自羟基、-NH₂、-NH-C₁₋₈ 烷基、-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-O-C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-OH、-O-C₁₋₈ 烷基 C₁₋₄ 烷氧基、-O-C₁₋₈ 烷基羰基 C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-CO₂H、-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-O-C(O)C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-NH₂、-O-C₁₋₈ 烷基-NH-C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-O-C₁₋₈ 烷基酰胺、-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)-NH-C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基-C(O)-N(C₁₋₈ 烷基)₂ 和-NHC(O)C₁₋₈ 烷基。

3. 脂质体

本发明的再一方面提供靶脂质体。

本发明的另一方面包括对靶细胞敏感的治疗用脂质体组合物，该组合物包含：

- (i) 由包裹了治疗药物的预制脂质体所组成的脂质体组合物；
- (ii) 多个靶向缀合物，每个缀合物由以下部分组成：(a) 具有极性头部和疏水性尾部的脂质，(b) 具有近端和远端的亲水聚合物，其中聚合物的近端与脂质的头部相连接，(c) 连接在聚合物远端的靶向配体。将脂质体组合物与选自多种缀合物的缀合物混合，可以形成所述对靶细胞敏感的治疗用脂质体组合物。

当系统给药时，靶向脂质体可用于输送治疗药物至靶细胞。靶脂质体的优点是它们可以导向至患病细胞的特定区域，同时避免使化疗药物与正常组织接触。具体地讲，稳定的长循环脂质体(LCL)包被有水溶性聚合物柔性链，可阻止单核吞噬细胞系统(尤其是肝和脾)摄取脂质体。为了使脂质体从注射部位到达预定靶部位或靶细胞，常常必需延长循环时间。

迄今为止，应用了包括以下的靶脂质体：长循环、接枝聚乙二醇的免疫脂质体(Allen, T.M.等, *Journal of Controlled Release*, 91, (2003) 115-122); 由远端偶合了 RGD 肽的聚乙二醇包被的长循环脂质体(Storm 等, *Journal of Controlled Release*, 39, (1996)153-161)。

研究的重点在于实现长循环脂质体的位点特异性给药。在一种方法中,靶向配体(例如本文描述的)被连接到脂质体的表面。这种方法中靶向配体与脂质体脂质组分的极性头部残基结合,这样受到表面接枝的聚合物链的干扰,抑制了结合配体与其预定靶的相互作用(Klibanov, A.L.等, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1062: 142-148 (1991); Hansen, C.B.等, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1239: 133-144 (1995))。

在另一种方法中,靶向配体连接到聚合物链的游离端,形成脂质体的表面包衣(Allen. T.M.等, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1237: 99-108 (1995); Blume, G.等, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1149: 180-184 (1993))。已描述了两种制备具有连接至表面聚合物链远端的靶向配体的脂质体的方法。一种方法包括制备包含末端官能化的脂质-聚合物衍生物的脂囊泡,所述衍生物也就是游离聚合物端是反应性或“活化的”的脂质-聚合物缀合物。这类活化的缀合物包含在脂质体组合物中,并且在脂质体形成后,活化的聚合物端与靶向配体反应。这种方法的缺点是很难使所有的活化端都与配体反应。此方法还需要后续步骤,以使未反应的配体与脂质体组合物分离。

在另一种方法中,在形成脂质体时,脂质-聚合物-配体缀合物包含在脂质组合物中。这种方法的缺点是部分有价值的配体面对脂质体内部的水性隔室,不能够与预定靶相互作用。

3.A 脂质体的定义和命名

除非另有说明,否则术语“孵育”是指允许所选组分(例如脂质或脂质缀合物)穿透并进入脂质体的脂双层的时间、温度和脂质体脂质组成的条件。

除非另有说明,否则术语“预制的脂质体”是指预先形成完整的单层脂囊泡或多层脂囊泡。

除非另有说明,否则术语“对细胞敏感的”或“对靶细胞敏感的”是指脂质体包含与其共价结合的配体或亲和部分,并且这些配

体或亲和部分对特定细胞表达的受体具有结合亲和性。

除非另有说明，否则术语“治疗用脂质体组合物”是指在脂质体的水性空间或脂双层包裹了治疗药物的脂质体。

除非另有说明，否则术语“囊泡形成性脂质”是指任何能够形成稳定胶束或脂质体组合物一部分的脂质，通常包含 1-2 个疏水性烃链或类固醇基团，并且在极性头部分可以包含化学反应性基团，例如胺、酸、酯、醛或醇。

3.B 靶脂质体

脂质体是球形囊泡，由包封了水相且同心排列的脂双层构成。脂质体用作治疗药物的递药载体，药物包含在水相或脂双层中。药物以脂质体包裹形式给予有很多优点，根据具体的药物，这些优点包括例如降低药物毒性、改变药代动力学或者改善药物溶解性。配制的脂质体包括亲水性聚合物链，表面包衣时，也就是所谓的 Stealth[®] 或长循环脂质体，还具有另外一个优点，由于单核吞噬细胞系统除去脂质体的数量部分减少，所以血液循环寿命较长。为了使脂质体从注射部位到达预定靶部位或靶细胞，常常必需延长循环时间。

靶脂质体，也称为免疫脂质体，具有连接至脂质体表面的靶向配体或亲和部分。当系统给药时，靶向脂质体将包裹的治疗药物给予靶组织、靶部位或靶细胞。因为靶脂质体定向到特定区域或细胞，所以健康组织没有接触到治疗药物。靶向配体通过与脂质体脂质成分的极性头部残基共价偶合，可以直接连接脂质体表面(参见例如美国专利 5,013,556)。但是，这种方法主要适用于在表面没有接合聚合物链的脂质体，因为聚合物链会干扰靶向配体与其预定靶的相互作用(Klibanov, A.L.等, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1062: 142-148 (1991); Hansen, C.B.等, *Biochim. Biophys. Acta*, 1239: 133-144 (1995))。

或者，靶向配体可连接到聚合物链的游离端，形成脂质体的表面包衣(Allen. T.M.等, *Biochim. Biophys. Acta*, 1237: 99-108 (1995);

Blume, G.等, *Biochim. Biophys. Acta*, 1149: 180-184 (1993))。在此方法中, 靶向配体暴露于预定靶, 并且很容易与其相互作用。

因此, 本发明的另一方面包括脂质体组合物, 该组合物由包含作为靶向配体的哌啶甲酰基羧酸化合物的脂质体组成。哌啶甲酰基羧酸化合物被结合到脂质体中, 形成脂质-聚合物-化合物缀合物, 本文也称为脂质-聚合物-配体缀合物。如上所述, 哌啶甲酰基羧酸化合物作为 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 和/或 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白受体拮抗剂, 将脂质体靶向表达一种或多种上述受体的细胞。以下几个小节描述脂质体组分(包括脂质体脂质和治疗药物)、连接靶向配体的脂质体的制备方法、以及脂质体组合物的用法, 脂质体组合物用于治疗以细胞表达 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 和/或 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白受体为特征的疾病。

3.C. 脂质体脂质组分

适合用于本发明组合物的脂质体包括主要由囊泡形成性脂质组成的脂质体。这类囊泡形成性脂质可以在水中自发形成双层囊泡, 例如磷脂, 其疏水部分与双分子膜的内部疏水区接触, 而其头部朝向双分子膜的外部极性表面。能够进入脂双层的脂质(例如胆固醇及其各种类似物)也可用于脂质体。

囊泡形成性脂质优选具有两个烃链(典型的是酰基链)和极性或非极性的头部。有许多合成的囊泡形成性脂质和天然存在的囊泡形成性脂质, 包括磷脂如卵磷脂、磷脂酰乙醇胺、磷脂酸、磷脂酰肌醇和鞘磷脂, 其中两个烃链长度通常为约 14-22 个碳原子, 并且具有不同的不饱和度。酰基链具有不同饱和度的上述脂质和磷脂可以购买获得, 或者按照公开的方法制备。其它合适的脂质包括糖脂类、脑苷脂类和固醇类(例如胆固醇)。

阳离子脂质也适合用于本发明的脂质体, 阳离子脂质可以是脂质体组合物的次要组分、主要组分或唯一组分。典型的阳离子脂质具有亲脂性部分, 例如固醇、酰基链或二酰基链, 并且整个脂质具

有净正电荷。优选，脂质的头部带有正电荷。例如，阳离子脂质包括 1,2-二油氧基-3-(三甲基氨基)丙烷(DOTAP); N-[1-(2,3-双十四烷氧基)丙基]-N,N-二甲基-N-羟基乙基溴化铵(DMRIE); N-[1-(2,3-二油氧基)丙基]-N,N-二甲基-N-羟基乙基溴化铵(DORIE); N-[1-(2,3-二油氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA); 3-[N-(N',N'-二甲基氨基乙烷)氨基甲酰基]胆固醇(DC-Chol); 和二甲基双十八烷基铵(DDAB)。阳离子囊泡形成性脂质还可是与阳离子脂质(例如聚赖氨酸或其它聚胺脂质)衍生的中性脂质(例如二油酰基磷脂酰乙醇胺(DOPE))或两性脂质(例如磷脂)。例如，中性脂质(DOPE)可以用聚赖氨酸衍生，形成阳离子脂质。

可以选择囊泡形成性脂质，从而实现特定程度的流动性或刚性、控制脂质体在血清中的稳定性、控制靶向缀合物(在下文描述)插入的有效条件、和/或控制脂质体包裹的药物的释放速率。通过掺入相对高刚性的脂质(例如具有相对高的相转变温度如 60°C 的脂质)，得到具有更高刚性的脂双层或液晶双层的脂质体。刚性(即饱和的)脂质有助于脂双层中的膜具有更高刚性。已知其它脂质成分(例如胆固醇)也有助于脂双层结构的膜刚性。

另一方面，通过掺入相对高流动性的脂质，可以获得脂质流动性，所述高流动性的脂质具有液态至液晶相转变温度相对较低(例如在室温或室温以下)的脂质相。

脂质体还包括用亲水聚合物衍生的囊泡形成性脂质。在例如美国专利 5,013,556 中所介绍的那样，脂质体组合物中包含的这类衍生脂质形成围绕脂质体的亲水聚合物链表面包衣。与缺乏这类包衣的脂质体相比，亲水聚合物链表面包衣有效增加了脂质体的血液循环寿命。

适合用亲水聚合物衍生的囊泡形成性脂质包括任何上述脂质，尤其是磷脂，例如二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)。

适合与囊泡形成性脂质衍生的亲水聚合物包括聚乙烯吡咯烷

酮、聚乙烯甲基醚、聚甲基咪唑啉、聚乙基咪唑啉、聚羟丙基咪唑啉、聚羟丙基甲基丙烯酸酰胺、聚甲基丙烯酸酰胺、聚二甲基丙烯酸酰胺、聚羟丙基甲基丙烯酸酯、聚羟基乙基丙烯酸酯、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇、聚天冬酰胺(aspartamide)和亲水肽序列。所用的聚合物可以是均聚物、嵌段共聚物或无规共聚物。

优选的亲水聚合物链为聚乙二醇(PEG), PEG 链的分子量优选为 500-10,000 道尔顿,更优选为 750-10,000 道尔顿,再更优选为 750-5000 道尔顿。PEG 的甲氧基或乙氧基封闭的类似物也是优选的亲水聚合物,有各种大小的聚合物(例如 120-20,000 道尔顿)市售产品。

用亲水聚合物衍生的囊泡形成性脂质的制备已在例如美国专利 5,395,619 中介绍。还介绍了包含这类衍生脂质的脂质体的制备方法,脂质体制剂中通常包含 1-20 摩尔%上述衍生脂质(参见例如美国专利 5,013,556)。

3.D. 脂质体的制备

已描述了制备具有靶向配体的脂质体的各种方法,其中靶向配体连接在聚合物链的远端,而聚合物链又连接在脂质体上。一种方法包括制备脂囊泡,脂囊泡包含末端官能化的脂质-聚合物衍生物,也就是游离聚合物端是反应性或“活化的”的脂质-聚合物缀合物(参见例如美国专利 6,326,353 和 6,132,763)。这类活化的缀合物包含在脂质体组合物中,并且在脂质体形成后,活化的聚合物端与靶向配体反应。在另一种方法中,在形成脂质体时,脂质-聚合物-配体缀合物包含在脂质组合物中(参见例如美国专利 6,224,903、5,620,689)。在又一种方法中,将脂质-聚合物-配体缀合物的胶束溶液与脂质体的悬浮液一起孵育,并且脂质-聚合物-配体缀合物被插入预制的脂质体(参见例如美国专利 6,056,973, 6,316,024)。

包含俘获的药物并在表面连接了靶向配体的脂质体(即靶向性治疗用脂质体)可通过上述任何方法制备。优选的制备方法是插入法,

将预制的脂质体与靶向缀合物孵育，使得靶向缀合物插入脂双层中。在这种方法中，脂质体可通过各种不同的技术制备，例如参见 Szoka, F., Jr.等, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 9: 467 (1980), 下文中将描述支持本发明的脂质体制备的具体例子。典型的脂质体是多层囊泡 (MLV)，它们可以通过简单脂质膜水合技术制成。在此过程中，将上述类型的脂质体形成性脂质的混合物溶于合适的有机溶剂，在容器中蒸发，形成薄膜，然后用水性介质覆盖。用于形成 MLV 的脂质膜水合物大小通常为约 0.1-10 微米。

脂质体可以包含用亲水聚合物衍生的囊泡形成性脂质，以便在脂质体表面形成亲水聚合物链表面包衣。任选加入脂质-聚合物缀合物，因为在下述插入步骤后，脂质体将包括脂质-聚合物-靶向配体。在形成脂质体时，向脂质混合物中加入额外的聚合物链，脂质-聚合物缀合物形式导致脂质体脂双层的内表面和外表面的聚合物链均延长。通常在形成脂质体时如下实现脂质-聚合物缀合物的加入：混合 1-20 摩尔%聚合物衍生的脂质和剩余脂质体形成性组分(例如囊泡形成性脂质)。美国专利 5,013,556、5,631,018 和 5,395,619 介绍了制备聚合物衍生的脂质以及形成聚合物包衣的脂质体的示例方法，这些专利通过引用结合到本文。能够理解的是，亲水聚合物可以稳定地偶合脂质，或者通过不稳定键偶合，这就允许包被的脂质体在血流中循环时或响应刺激物而脱去聚合物链包衣。

脂质体还包含治疗药物或诊断药物，在下文中提供示例性药物。通过标准方法将所选药物掺混到脂质体中，包括(i)通过脂质膜与药物的水溶液进行水合而被动俘获水溶性化合物，(ii)通过含药物的脂质膜进行水合而被动俘获亲油性化合物，(iii)依靠内部/外部脂质体 pH 梯度装载可电离药物。也可使用其它方法，例如逆相蒸发。

在形成脂质体后，可以筛选脂质体，以获得粒径基本均匀的脂质体，通常为约 0.01-0.5 微米，更优选 0.03-0.40 微米。一种有效筛选 REV 和 MLV 的方法包括，将脂质体水性悬浮液挤压通过一系列

聚碳酸酯膜，所选聚碳酸酯膜孔径为 0.03-0.2 微米，通常为 0.05 微米、0.08 微米、0.1 微米或 0.2 微米。聚碳酸酯膜孔径与挤出通过该膜所产生的脂质体的最大粒径大致对应，在制剂被挤出通过相同膜两次以上后更是如此。均化方法也可用于将脂质体粒径降低至 100nm 以下(Martin, F.J., SPECIALIZED DRUG DELIVERY SYSTEMS-MANUFACTURING AND PRODUCTION TECHNOLOGY, P. Tyle 编辑, Marcel Dekker, New York, p.267-316 (1990))。

在形成脂质体后，结合靶向配体以获得对靶细胞敏感的治疗用脂质体。通过预制脂质体与按照上文描述方法制备的脂质-聚合物-配体缀合物孵育而结合靶向配体。在可使所述缀合物有效插入脂质体双分子层的条件下，将预制脂质体与缀合物孵育。更具体地讲，上述两种组分一起孵育的条件是实现缀合物的插入，并且靶向配体朝向脂质体表面外，因此靶向配体可与其关联受体相互作用。能够理解的是，靶向缀合物插入脂质体的有效条件根据多个变量确定，包括所需插入速率(孵育温度越高，插入速率越快)、可安全加热配体并不影响其活性的温度、以及脂质和脂质组合物的较小相转变温度。也能够理解的是，溶剂(例如两性溶剂，包括聚乙二醇和乙醇)或洗涤剂的存在可以改变插入作用。

脂质-聚合物-配体缀合物形式的靶向缀合物与水性溶剂混合时，通常形成胶束溶液。将缀合物的胶束溶液与预制脂质体悬浮液混合，使缀合物插入脂质体脂双层。本发明的另一方面包括多个靶向缀合物，例如靶向缀合物的胶束溶液，用于制备靶向治疗用脂质体组合物。每个缀合物由以下部分组成：(a)具有极性头部和疏水性尾部的脂质，(b)具有近端和远端的亲水聚合物，其中聚合物的近端与脂质的头部相连接，(c)连接在聚合物远端的靶向配体。

本发明还包括配制靶细胞敏感性治疗用脂质体组合物的方法。所述方法包括以下步骤：(i)提供脂质体制剂，它由包裹了治疗药物的预制脂质体所组成；(ii)提供由以下部分组成的靶向缀合物：(a)具有

极性头部和疏水性尾部的脂质，(b)具有近端和远端的亲水聚合物，其中聚合物的近端与脂质的头部相连接，(c)连接在聚合物远端的靶向配体哌啶甲酰基羧酸化合物；(iii)将脂质体制剂和靶向缀合物混合，形成对靶细胞敏感的治疗用脂质体组合物。在一个实施方案中，混合过程包括在一定条件下孵育，使得所选靶向缀合物插入到所选脂质体制剂的脂质体中。

3.E. 治疗用途和药物

脂质体包括包裹形式的治疗药物或诊断药物。包裹形式包括药物包封在脂质体的水相核和水相空间以及药物包封在脂质体的脂双层中。可用于本发明组合物的药物是多种多样的，下面给出适合治疗和诊断应用的药物例子。

脂质体中的靶向配体用于引导脂质体至携带 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 和/或 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白受体的区域、组织或细胞。将脂质体靶向这样的区域实现了位置特异性给予所包裹的药物。病因与强 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 和 $\alpha_{IIb}\beta_3$ (也称为 GPIIb/IIIa)整联蛋白成分相关的一些疾病包括但不限于不稳定型心绞痛、血栓栓塞性疾病或动脉粥样硬化(GPIIb/IIIa); 血栓形成或再狭窄(GPIIb/IIIa 或 $\alpha_v\beta_3$); 再狭窄($\alpha_v\beta_3$ 和 GPIIb/IIIa); 类风湿性关节炎、血管疾病或骨质疏松症($\alpha_v\beta_3$); 肿瘤血管形成、肿瘤转移、肿瘤生长、多发性硬化、神经性疾病、哮喘、血管损伤或糖尿病性视网膜病($\alpha_v\beta_3$ 或 $\alpha_v\beta_5$); 以及血管生成($\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$)。

此外，已发现 $\alpha_v\beta_3$ 配体可用于治疗和/或抑制再狭窄(即心脏瓣膜矫正术后再狭窄)、动脉粥样硬化、糖尿病性视网膜病、黄斑变性和血管生成(即新血管形成)以及抑制病毒病。因此，给予适当的治疗药物后可增强上述的疗效。

而且，肿瘤生长依赖于足够的血液供给，而血液供应又依赖于肿瘤内新血管生长；因此，在动物模型中抑制血管生成可引起肿瘤消退(Harrison's Principles of Internal Medicine, 1991, 第12版)。因此，

含有抑制血管生成的治疗药物的靶向 $\alpha_v\beta_3$ 的脂质体,可通过抑制肿瘤生长而治疗癌症(Brooks等, *Cell*, 79: 1157-1164 (1994))。还有证据表明,血管生成是关节疾病发生和持续的关键因素,而且血管整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 可能是炎性关节炎的首选靶。因此,用靶向 $\alpha_v\beta_3$ 的脂质体给予抗血管生成药物或适当治疗药物治疗关节炎,可能代表一种治疗关节疾病(例如类风湿性关节炎)的新型治疗方法(C.M. Storgard等, *J. Clin. Invest.*, 103: 47-54 (1999))。

抑制 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白受体也可预防新血管形成。已证实, $\alpha_v\beta_5$ 的单克隆抗体在兔角膜和鸡绒膜尿囊膜模型中抑制 VEGF 诱导的血管生成(M.C. Friedlander等, *Science*, 270: 1500-1502 (1995))。因此,包含适当治疗药物的靶向 $\alpha_v\beta_5$ 的脂质体可用于治疗和预防黄斑变性、糖尿病性视网膜病、癌症和转移性肿瘤生长。

抑制 α_v 整联蛋白受体也可通过作为其它 β 亚基(例如 $\alpha_v\beta_6$ 和 $\alpha_v\beta_8$)的拮抗剂预防血管生成和炎症(Melpo Christofidou-Solomidou等, *American Journal of Pathology*, 151, 975-83 (1997); Xiao-Zhu Huang等, *Journal of Cell Biology*, 133, 921-28 (1996)),再次说明对于需要治疗血管生成或炎症的疾病状态,含适当治疗药物的靶向 $\alpha_v\beta_6$ 的脂质体可提供一种新型疗法。

α_v 整联蛋白的拮抗剂可抑制创伤或手术引起的粘连或将其降低到最低限度。术后粘连造成伤口愈合过程异常。在该过程中,细胞粘连和成纤维细胞迁移起主要作用。创伤性损伤、外科手术、手术中正常组织处理或外科手术中的出血破坏腹膜和暴露腹膜基质,导致释放炎性介质并增加毛细血管通透性。随后释放炎性细胞,继而形成纤维蛋白凝块。形成粘连,并随着成纤维细胞和炎性细胞继续浸润这种富含纤维蛋白的胞外基质而不断强化。胞外基质由作为 α_v 整联蛋白配体的粘着蛋白组成。含适当治疗药物的靶向 α_v 整联蛋白的脂质体可在术前、术中或术后给予。

治疗药物包括具有以下治疗活性的天然及合成的化合物,包括

但不限于类固醇、免疫抑制剂、抗组胺剂、非类固醇平喘药、非类固醇抗炎药、环加氧酶-2 抑制剂、细胞毒性药、基因治疗药物、放射治疗药物和显像剂，它们可用于靶向脂质体。

这些化合物的实例包括(a)类固醇，例如倍氯米松、甲泼尼龙、倍他米松、泼尼松、地塞米松和氢化可的松；(b)免疫抑制剂，例如FK-506 型免疫抑制剂；(c)抗组胺剂(H1-组胺拮抗剂)，例如溴苯那敏、氯苯那敏、右氯苯那敏、曲普利啶、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉林、曲吡那敏、羟嗪、甲地嗪、异丙嗪、三甲泼拉嗪、阿扎他定、赛庚啶、安他唑啉、非尼拉敏、美吡拉敏、阿司咪唑、特非那定、氯雷他定、西替利嗪、非索非那定、脱乙氧羰基氯雷他定(descarboethoxyloratadine)等；(d)非类固醇平喘药，例如 β_2 -激动剂(特布他林、奥西那林、非诺特罗、异他林、沙丁胺醇、比托特罗、沙美特罗和吡布特罗)、茶碱、色甘酸钠、阿托品、异丙托溴铵、白三烯拮抗剂(扎鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、伊拉司特、泊比司特、SKB-106,203)、白三烯生物合成抑制剂(齐留通、BAY-1005)；(e)非类固醇抗炎药(NSAID)，例如丙酸衍生物(阿明洛芬、苯噁洛芬、布氯酸、卡洛芬、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、咪洛芬、萘普生、奥沙普秦、吡洛芬、普拉洛芬、舒洛芬、塞洛芬酸和硫噁洛芬)、乙酸衍生物(吲哚美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯萘酸、双氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、吠罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、oxpinac、舒林酸、硫平酸、托美丁、齐多美辛和佐美酸)、芬那酸衍生物(氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸和托芬那酸)、联苯基羧酸衍生物(二氟尼柳和氟苯柳)、昔康类(伊索昔康、吡罗昔康、舒多昔康和替诺昔康)、水杨酸(乙酰水杨酸、柳氮磺吡啶)和吡唑啉酮类(阿扎丙宗、bezpiperylon、非普拉宗、莫非布宗、羟布宗、保泰松)；(f)环加氧酶-2 (COX-2)抑制剂，例如塞来考昔、罗非考昔和帕瑞考昔；(g)降胆固醇药，例如HMG-CoA 还原酶抑制剂(洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐

他汀和其它他汀)、螯合剂(考来烯胺和考来替泊)、烟酸、非诺贝酸衍生物(吉非贝齐、氟贝特、非诺贝特和苯扎贝特)和普罗布考; (h)抗糖尿病药, 例如胰岛素、磺酰脲类、双胍类(二甲双胍)、 α -葡糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)和格列酮类(曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、BRL49653 等); (i) TNF 干扰药, 例如 TNF 的抗体(REMICADE®或可溶性 TNF 受体(例如 ENBREL®); (h)抗胆碱能药, 例如毒蕈碱拮抗剂(异丙托铵和噻托铵); (i)抗代谢药, 例如硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤, 以及细胞毒性抗癌化疗药物。

在一个实施方案中, 包裹的治疗药物为细胞毒性药。这类药物可以是蒽环类抗生素(包括但不限于多柔比星、柔红霉素、表柔比星和伊达比星)及其盐和类似物。细胞毒性药还可以是铂化合物, 例如顺铂、卡铂、奥马铂、奥沙利铂、折尼铂、恩洛铂、洛铂、螺铂、((-)-(R)-2-氨基甲基吡咯烷(1,1-环丁烷二甲酸)铂)、(SP-4-3(R)-1,1-环丁烷-二甲酸(2-)-(2-甲基-1,4-丁二胺-N,N')铂)、奈达铂和(双-乙酸-氨合物-二氯-环己胺-铂(IV))。细胞毒性药还可以是拓扑异构酶 1 抑制剂, 包括但不限于托泊替康、依立替康、(7-(4-甲基哌嗪子基-亚甲基)-10,11-乙二氧基-20(S)-喜树碱)、7-(2-(N-异丙基氨基)乙基)-(20S)-喜树碱、9-氨基喜树碱和 9-硝基喜树碱。细胞毒性药还可以是长春花属生物碱, 例如长春新碱、长春花碱、长春罗新、长春罗定、长春瑞滨和长春地辛。包裹的治疗药物还可以是血管生成抑制剂, 例如血管生长抑素、内皮生长抑素和 TNF α 。

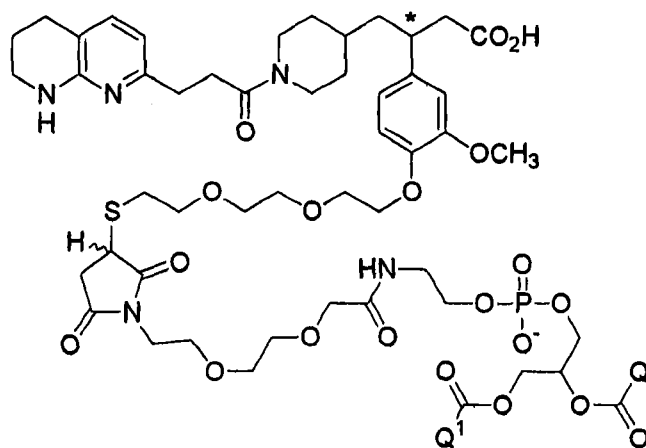
核酸类也可用作治疗药物。DNA 核酸和 RNA 核酸(包括片段和类似物)可用于治疗多种疾病, 目标特异性基因的编码序列可以从 DNA 序列数据库(例如 GenBank 或 EMBL)获取。例如, 多核苷酸被描述用于治疗病毒疾病、恶性病和炎性疾病, 例如囊肿性纤维化、腺苷脱氨酶缺乏和 AIDS。可通过给予肿瘤抑制基因(例如 APC、DPC4、NF-1、NF-2、MTS1、RB、p53、WT1、BRCA1、BRCA2 和 VHL)来治疗癌症。也可给予以下核酸来治疗指出的病症: HLA-B7,

肿瘤、结肠直肠癌、黑素瘤；IL-2，癌症，尤其是乳腺癌、肺癌和肿瘤；IL-4，癌症；TNF，癌症；IGF-1 反义，脑肿瘤；IFN，成神经细胞瘤；GM-CSF，肾细胞癌；MDR-1，癌症，尤其是晚期癌症、乳腺癌和卵巢癌；HSV 胸苷激酶、脑肿瘤、头颈部肿瘤、间皮瘤、卵巢癌。

多核苷酸可以是由其靶的互补序列组成的反义 DNA 寡核苷酸，通常是信使 RNA (mRNA) 或 mRNA 前体。mRNA 包含功能的遗传信息，或者反义寡核苷酸的识别、取向及结合钝化目标 mRNA，防止它翻译成为蛋白。根据生化实验测定这样的反义分子，证实蛋白从特定 RNA 翻译，一旦知道 RNA 序列，就可以设计出将通过互补 Watson-Crick 碱基对与其结合的反义分子。这类反义分子通常包含 10-30 个碱基对，更优选 10-25 个碱基对，最优选 15-20 个碱基对。可以修饰反义寡核苷酸，以增强耐核酸酶水解的能力，这样的类似物包括硫代磷酸酯、甲基磷酸酯、磷酸二酯和对乙氧基寡核苷酸(WO 97/07784)。包裹的药物还可以是核酶或催化性 RNA。

3.F. 示例性脂质体组合物

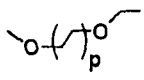
制备了脂质体以支持本发明，见实施例 40。脂质体包含具有下式(1a)结构的脂质-聚合物-配体缀合物：



式(1a)

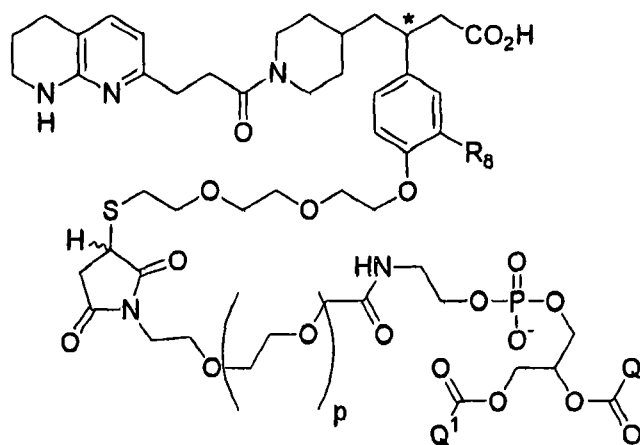
可理解的是，所述靶向配体或靶向缀合物存在两个对映异构体，尽

管并不知道这些对映异构体的绝对构型。可理解的是，其中一个对映异构体的活性明显高于另一个对映异构体的活性。两种对映异构体可以通过常规手性分离技术拆分，活性最高的对映异构体优选用于实施本发明。

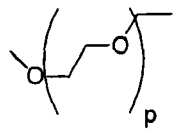
其中，Q 和 Q¹ 对应于十八烷酸的 C17 链， 部分对应于分子量为 3400 道尔顿的聚乙二醇。

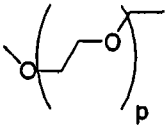
如实施例 40 所述，预制脂质体用脂质 HSPC、胆固醇和 mPEG-DSPE 制备。利用铵离子梯度遥控装载，治疗药物多柔比星也被装载到脂质体中。将不同浓度的式(1a)靶向缀合物与固定量脂质体孵育，使其插入预制脂质体。制备了三种脂质体制剂，不同之处仅在于插入到预制脂质体最外面的脂双层的靶向配体数量。如实施例 40 所述，制备了每个脂质体含 18、31 和 63 个配体的脂质体。

具有下式(1b)结构的化合物也适合用作脂质体靶向缀合物，通过插入转移到预制脂质体中：

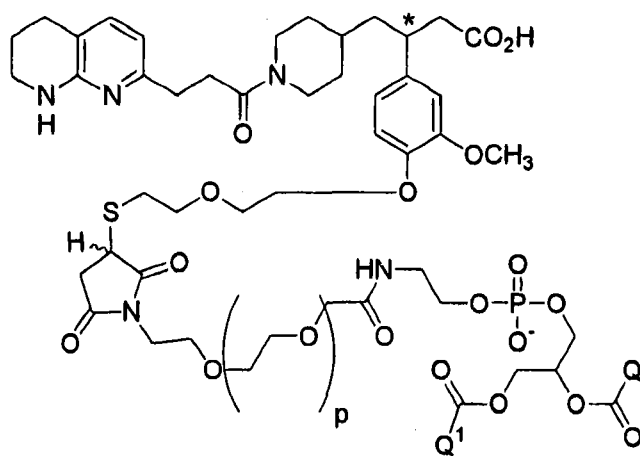


式(1b)

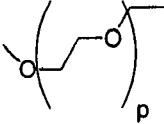
其中 R₈、、Q 和 Q¹ 可以为：

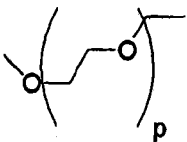
靶向缀合物 编号	R ₈		Q/Q ¹
TA-1	OCH ₃	PEG 2000	十八烷酸的 C17 链
TA-2	OCH ₃	PEG 5000	十八烷酸的 C17 链
TA-3	OCH ₃	PEG 2000	十六烷酸的 C15 链
TA-4	OCH ₃	PEG 3400	十六烷酸的 C15 链
TA-5	OCH ₃	PEG 5000	十六烷酸的 C15 链
TA-6	H	PEG 2000	十八烷酸的 C17 链
TA-7	H	PEG 3400	十八烷酸的 C17 链
TA-8	H	PEG 5000	十八烷酸的 C17 链

具有下式(1c)结构的化合物也适合用作脂质体靶向缀合物, 通过插入转移到预制脂质体中:

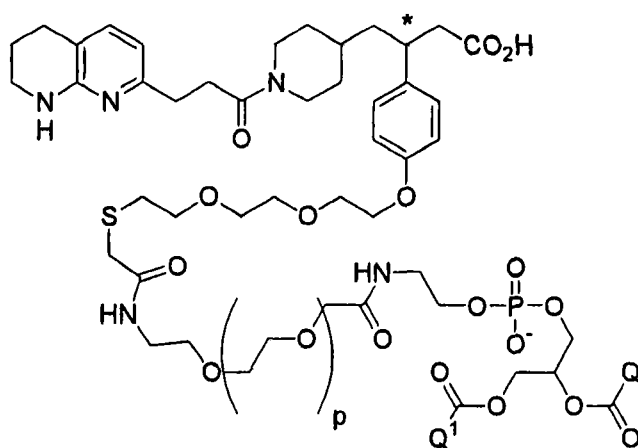


式(1c)

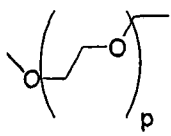
其中 、Q 和 Q¹ 可以为:

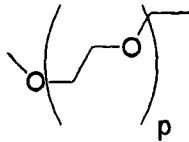
靶向缀合物 编号		Q 和 Q ¹
TA-9	PEG 2000	十八烷酸的 C17 链
TA-10	PEG 5000	十八烷酸的 C17 链
TA-11	PEG 2000	十八烷酸的 C17 链
TA-12	PEG 3400	十八烷酸的 C17 链
TA-13	PEG 5000	十八烷酸的 C17 链

具有下式(1d)结构的化合物也适合用作脂质体靶向缀合物, 通过插入转移到预制脂质体中:

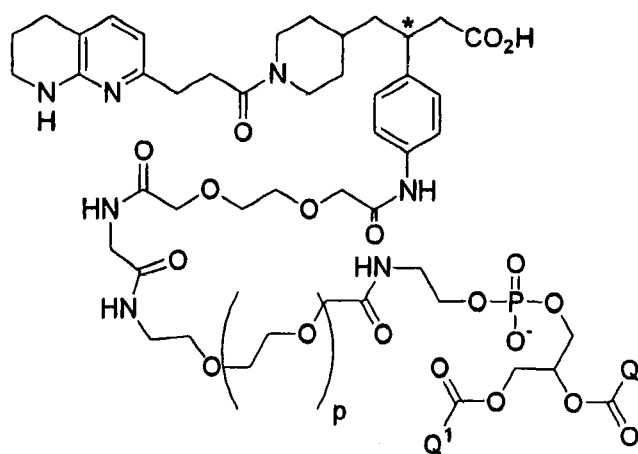


式(1d)

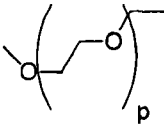
其中 、Q 和 Q¹ 可以为:

靶向缀合物 编号		Q 和 Q ¹
TA-14	PEG 3400	十八烷酸的 C17 链
TA-15	PEG 3400	十六烷酸的 C15 链
TA-16	PEG 2000	十八烷酸的 C17 链

具有下式(1e)结构的化合物也适合用作脂质体靶向缀合物, 通过插入转移到预制脂质体中:

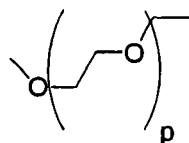


式(1e)

其中 _p、Q 和 Q' 可以为:

靶向缀合物

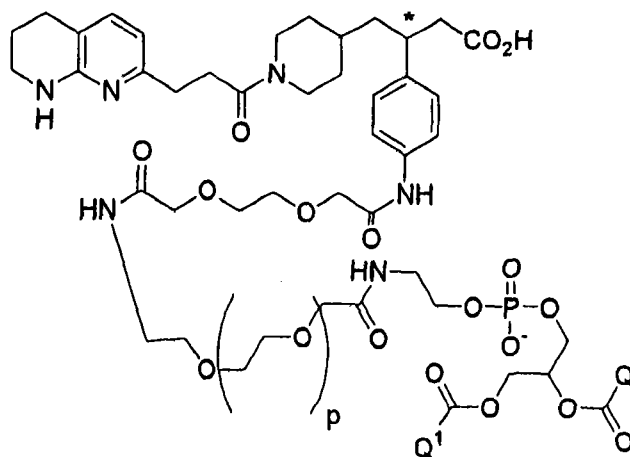
编号



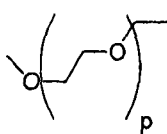
Q 和 Q'

靶向缀合物 编号	PEG 分子量	Q 和 Q'
TA-17	PEG 5000	十八烷酸的 C17 链
TA-18	PEG 3400	十八烷酸的 C17 链
TA-19	PEG 2000	十八烷酸的 C17 链

具有下式(1f)结构的化合物也适合用作脂质体靶向缀合物, 通过插入转移到预制脂质体中:

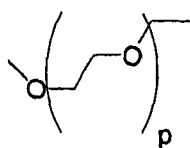


式(1f)

其中  _p、Q 和 Q' 可以为:

靶向缀合物

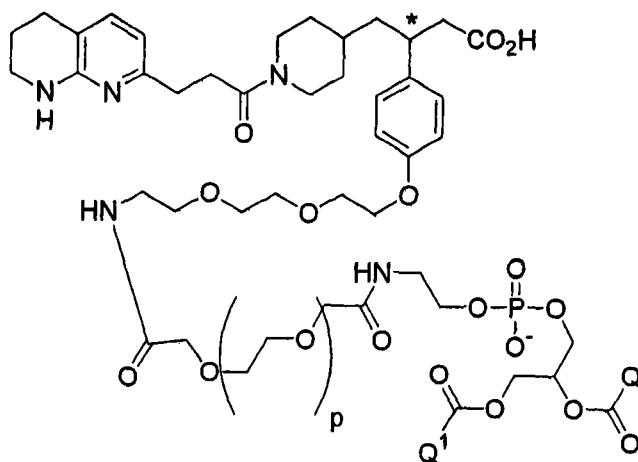
编号



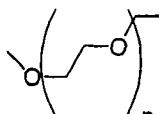
Q 和 Q'

编号	靶向缀合物	Q 和 Q'
TA-20	PEG 5000	十八烷酸的 C17 链
TA-21	PEG 3400	十八烷酸的 C17 链
TA-22	PEG 2000	十八烷酸的 C17 链

具有下式(1g)结构的化合物也适合用作脂质体靶向缀合物, 通过插入转移到预制脂质体中:

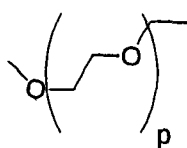


式(1g)

其中 、Q 和 Q' 可以为:

靶向缀合物

编号



Q 和 Q'

编号	靶向缀合物	Q 和 Q'
TA-23	PEG 5000	十八烷酸的 C17 链
TA-24	PEG 3400	十八烷酸的 C17 链
TA-25	PEG 2000	十八烷酸的 C17 链

具有式(1a)-(1g)结构的化合物可以通过实施例 40 描述的方法插入到预制脂质体中。

本发明的另一方面还包括组合物, 该组合物由选自式(1a)-(1g)的化合物和溶剂组成, 形成所述化合物的胶束溶液。制造商、临床医生、药剂师或患者在制备对靶细胞敏感的治疗用脂质体时, 可以使用这样的胶束溶液。

如上所述, 对患有病因与 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 和/或 $\alpha IIb\beta 3$ (也称为 GPIIb/IIIa) 整联蛋白成分有关的疾病的患者可以给予对靶细胞敏感的治疗用脂质体。靶向配体(即哌啶甲酰基羧酸化合物)引导装载药物的

脂质体至表达一种或多种上述整联蛋白受体的细胞。生物学实施例 5 描述了对小鼠给予用化合物 39 (实施例 39) 靶向且装载了多柔比星的脂质体。

本说明书、特别是流程和实施例中使用的缩写词如下:

Boc	叔丁氧基羰基
BSA	牛血清蛋白
Cod	环辛二烯
d/hr/min/rt	天/小时/分钟/室温
DBC	2,6-二氯苯甲酰氯
DCM	二氯甲烷
DIEA	二异丙基乙胺
DMA	二甲基乙酰胺
DMAP	二甲氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EDC	N-乙基-N'-二甲氨基丙基碳二亚胺盐酸盐
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓
HBTU	六氟磷酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
HCl	盐酸
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱法
LDA	二异丙基氨基锂
LiHMDS	六甲基二甲硅烷基氨基锂
Me	甲基
MeOH	甲醇

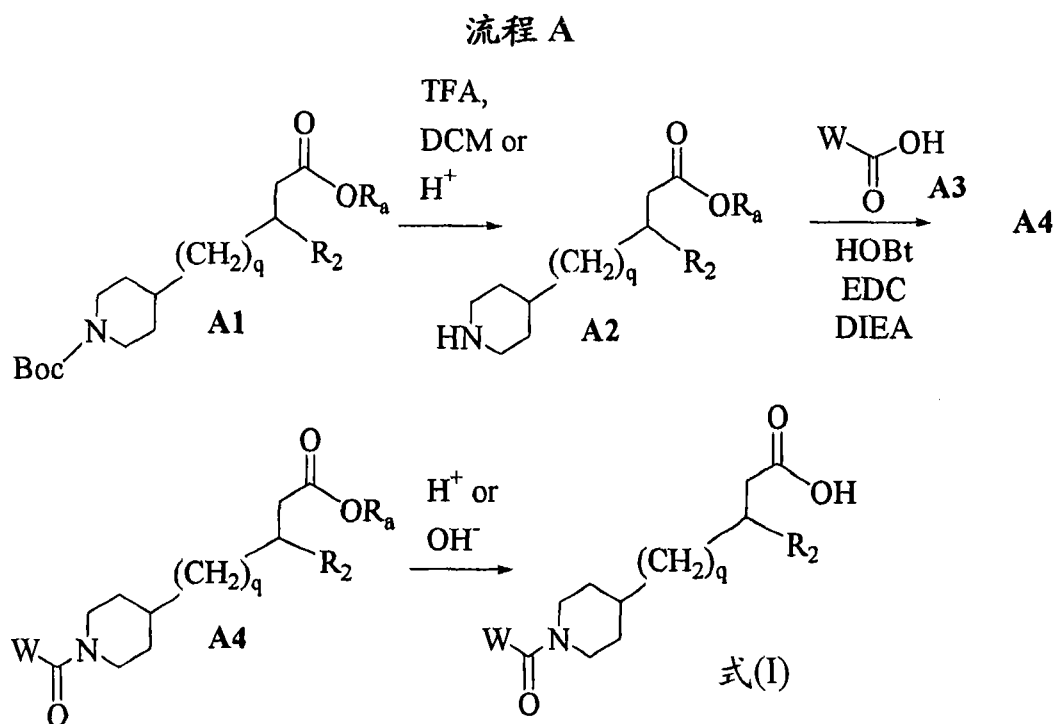
MeCN	乙腈
NaHMDS	六甲基二甲硅烷基氨基钠
NaOH	氢氧化钠
ND	未测定
NMM	N-甲基吗啉
PBS	磷酸盐缓冲液
Ph	苯基
RP-HPLC	反相高效液相色谱法
rt	室温
SDS	十二烷基硫酸钠
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
Thi	噻吩基
TMS	四甲基甲硅烷
TFA	三氟乙酸
Tol	甲苯

通用合成法

本发明代表性化合物可根据下面描述的通用合成法合成，随后的流程更具体地举例说明这些方法。由于各个流程是示例说明制备本发明的中间体和目标化合物的方法，所以不应当把本发明理解为局限于这些化学反应和条件。其它代表性化合物及其立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体和对映异构体可用根据这些流程制备的中间体以及本领域技术人员已知的其它材料、化合物和试剂合成。这类化合物及其立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体和对映异构体全都属于本发明范畴。本领域技术人员完全能制备各个流程中使用的不同原料。

流程 A

流程 A 描述的方法用于制备式(I)的目标化合物(其中 R_1 和 W 与本发明先前的定义相同)。从 R_a 取代的(其中 R_a 为 C_{1-4} 烷基)化合物 A1 脱去 Boc 保护基, 反应在酸性条件下完成(使用酸, 例如 TFA 和 DCM 的酸性混合物或无机酸, 以及合适的溶剂, 例如二噁烷), 形成哌啶化合物 A2。哌啶化合物 A2 与羧酸化合物 A3 的偶合反应采用标准偶合条件(用偶联剂混合物, 例如 HOBt/EDC、HOBT/HBTU 或氯甲酸异丁酯, 以及合适的碱, 例如 NMM 或 DIEA), 得到酯化合物 A4。在酸性或碱性条件下水解酯化合物 A4, 得到式(I)的目标化合物。通过手性分离中间体 A1-A4, 并将这些手性中间体加工为式(I)化合物, 可以得到式(I)的各异构体。

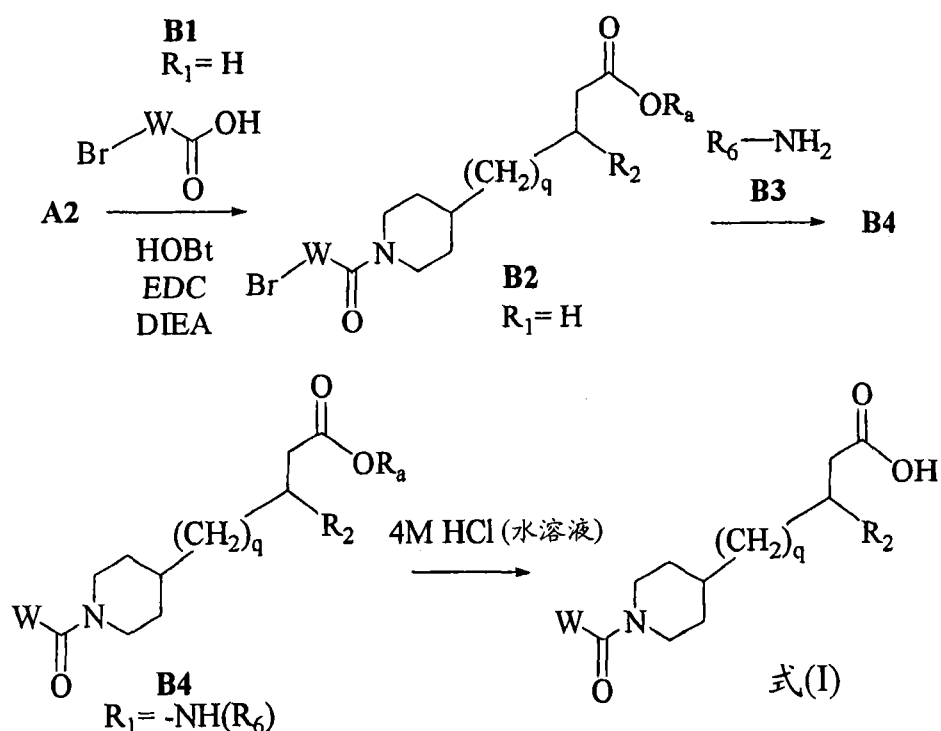


流程 B

流程 B 描述了式(I)的目标化合物(其中 R_1 为 $-NH(R_6)$, W 为 $-(CH_2)_{0-4}$ 烷基-)的另一种制备方法。将化合物 A2 与具有合适离去基团

(例如卤素或甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基)的化合物 B1 (其中 R_1 为 H) 缩合, 采用标准偶合条件(用偶联剂混合物, 例如 HOBt/EDC、HOBt/HBTU 或氯甲酸异丁酯, 以及合适的碱, 例如 NMM 或 DIEA), 形成化合物 B2。化合物 B2 与取代的胺化合物 B3 在合适的碱(例如 LiHMDS、NaHMDS 或 LDA)存在下反应, 形成化合物 B4。化合物 B4 用盐酸水溶液处理, 导致酯水解, 得到式(I)的目标化合物。

流程 B

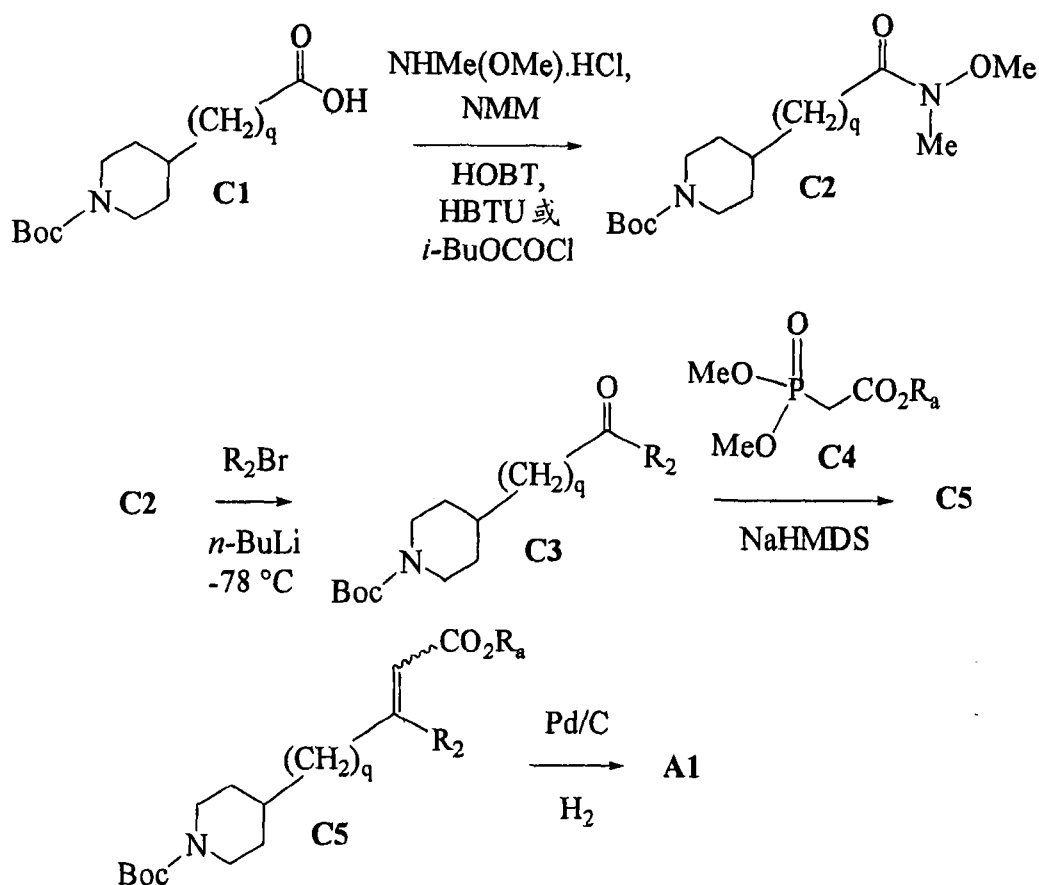


流程 C

流程 C 描述了化合物 A1 的另一种制备方法。将羧酸化合物 C1 用 N-甲基-O-甲基羟胺转化为酰胺化合物 C2, 采用合适的活化剂, 例如 HOBt、HBTU、HATU、氯甲酸异丁酯等。酰胺化合物 C2 与原位制备的芳基锂类、Grignard 试剂等反应, 形成酮化合物 C3。酮化合物 C3 与合适取代的正磷或磷酸酯化合物 C4 在碱(例如 LiHMDS、NaHMDS、LDA 等)存在下反应, 转化为 α,β -不饱和酯化合物 C5 的

顺式和反式异构体混合物。化合物 C5 转化为化合物 A1 的反应在氢解条件下完成(其中氢压力为约 10psi 至约 50psi), 并且反应中采用合适的催化剂, 例如 5%或 10%披钨碳。

流程 C

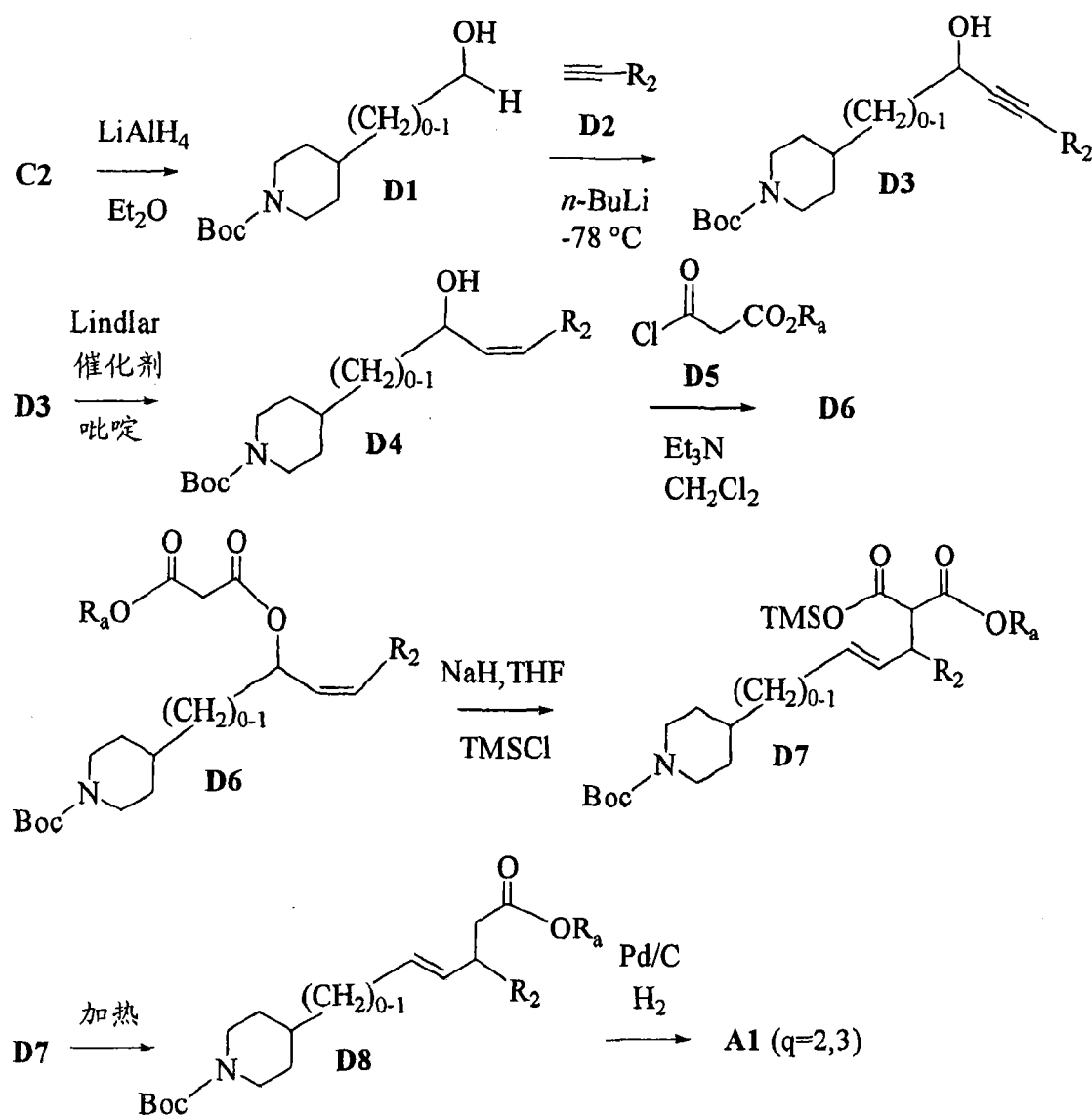


流程 D

流程 D 描述了化合物 A1 (其中(CH₂)_q为(CH₂)_{2,3})的另一种合成方法。酰胺化合物 C2 与合适的还原剂(例如氢化铝锂等)反应, 形成醛化合物 D1。原位产生的乙炔化物 D2 与醛化合物 D1 在低温下缩合, 形成炔丙基醇化合物 D3。将炔化合物 D3 在氢解条件下用含 Lindlar 催化剂的吡啶选择性还原为顺式烯烃化合物 D4。烯丙型醇化合物 D4 与 R_a 取代的 3-氯-3-氧代丙酸酯化合物 D5 在碱(例如 TEA、DIEA 等)存在下缩合, 形成混合酯化合物 D6。将化合物 D6 在合适的碱(例如

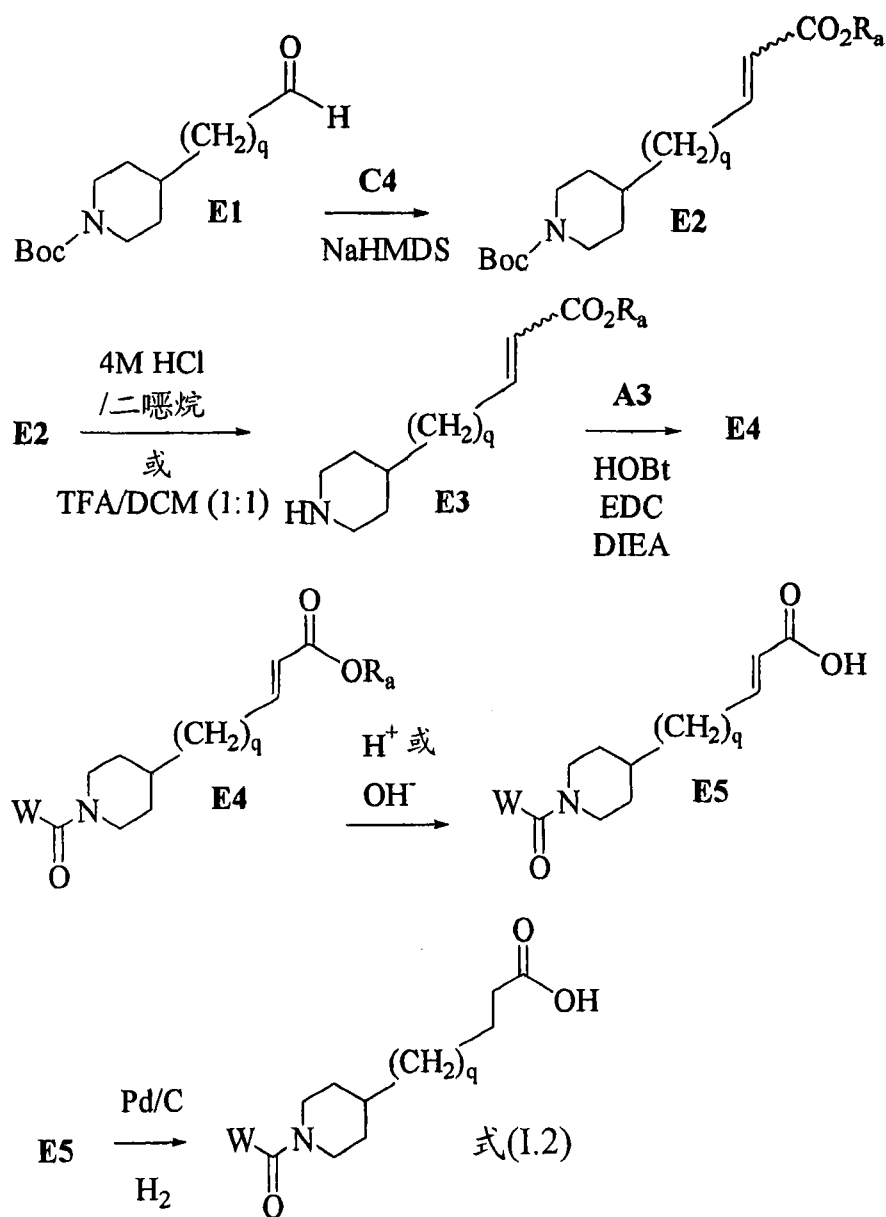
氢化钠、氢化钾、LDA 等)存在下用三甲基氯甲硅烷处理,得到中间体二甲基乙烯酮缩三甲基硅醇,它在合适的溶剂(例如 THF 或 Et₂O)中加热重新排列为混合酯化合物 D7。通过在真空下加热酯化合物 D7,使其脱羧形成化合物 D8。化合物 D8 中双键的还原采用标准氢化条件,施加的氢压力为约 10psi 至约 50psi,并用合适的催化剂例如 5%或 10%披钯碳,形成目标化合物化合物 A1 (其中(CH₂)_q 为(CH₂)₂₋₃)。

流程 D

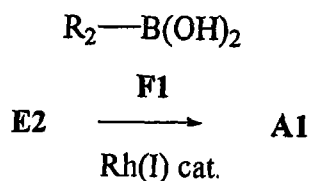


流程 E

流程 E 描述了式(I.2)的目标化合物(其中式(I)化合物的 R_2 为氢, R_1 和 W 如上文中定义)的另一种合成方法。醛化合物 E1 用合适的烷氧羰基亚甲基三苯基正磷(Wittig 反应)或磷酰基乙酸三烷酯(Horner-Emmons 反应)缩合, 形成 α,β -不饱和酯化合物 E2。在酸性条件下(用酸, 例如 1:1 的混合物 TFA/DCM、4N HCl/二噁烷等)处理化合物 E2, 导致脱去 Boc 保护基, 形成取代的哌啶化合物 E3。哌啶化合物 E3 与羧酸化合物 A3 在标准偶合条件下(用偶联剂混合物, 例如 HOBt/EDC、HOBT/HBTU 或氯甲酸异丁酯, 以及合适的碱, 例如 NMM 或 DIEA)偶合, 产生酯化合物 E4。酯化合物 E4 在酸性或碱性条件下水解, 得到 α,β -不饱和酸化合物 E5。化合物 E5 中双键的还原在标准氢化条件下完成, 施加的氢压力为约 10psi 至约 50psi, 并用合适的催化剂例如 5%或 10%披钨碳, 形成式(I.2)的目标化合物。

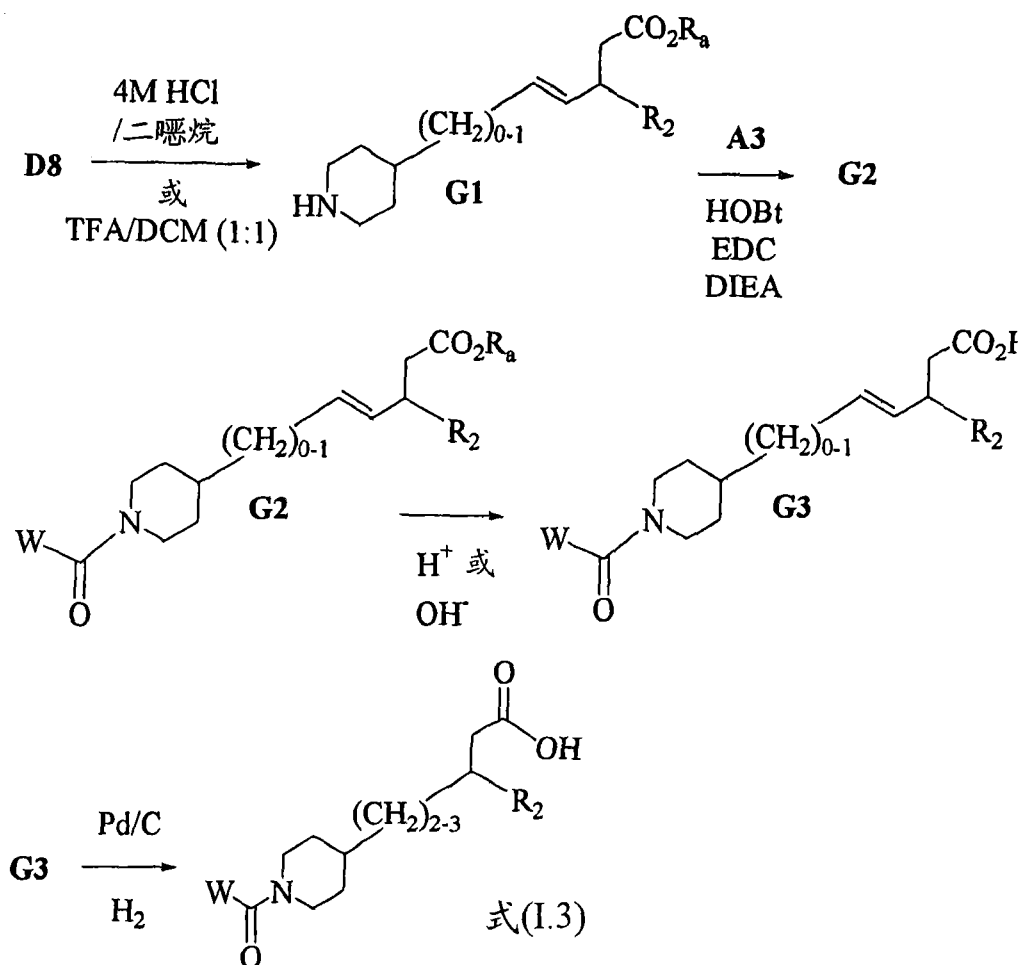
流程 E**流程 F**

流程 F 描述了目标化合物 A1 的另一种制备方法。 α,β -不饱和酯化合物 E2 的外消旋 E/Z-混合物与 R_2 取代的硼酸化合物 F1 在合适的过渡金属催化剂(例如铑或钯)存在下反应, 得到目标化合物 A1。

流程 F**流程 G**

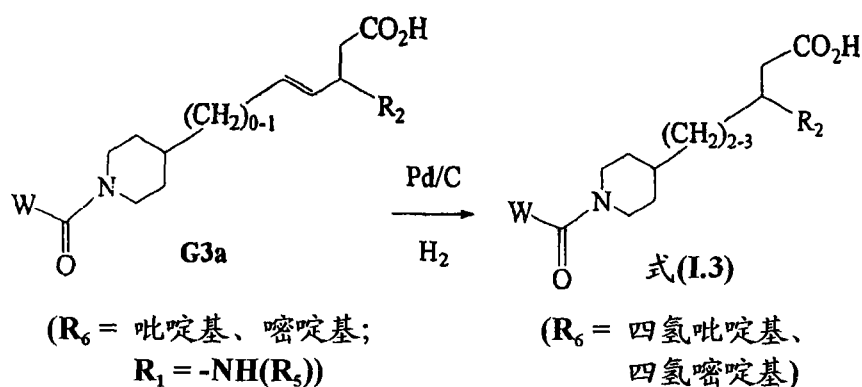
流程 G 描述了式(I.3)的目标化合物(其中式(I)化合物的 $(\text{CH}_2)_q$ 为 $(\text{CH}_2)_{2-3}$ ， R_1 如上文中定义， W 为 $(\text{CH}_2)_{0-4}$ 烷基-)的另一种合成方法。在酸性条件下(用酸，例如 1:1 的混合物 TFA/DCM、4N HCl/二噁烷等)脱去化合物 D8 的 Boc 保护基，得到取代的哌啶化合物 G1。哌啶化合物 G1 与羧酸化合物 A3 在标准偶合条件下(用偶联剂混合物，例如 HOBt/EDC、HOBT/HBTU 或氯甲酸异丁酯，以及合适的碱，例如 NMM 或 DIEA)偶合，形成酯化合物 G2。将酯化合物 G2 在强酸性或强碱性水溶液条件下(存在强酸或强碱，例如浓 HCl 或 NaOH)转化为化合物 G3。化合物 G3 中双键的还原在标准氢化条件下完成，施加的氢压力为约 10psi 至约 50psi，并用合适的催化剂例如 5%或 10%披钨碳，形成式(I.3)的目标化合物。

流程 G

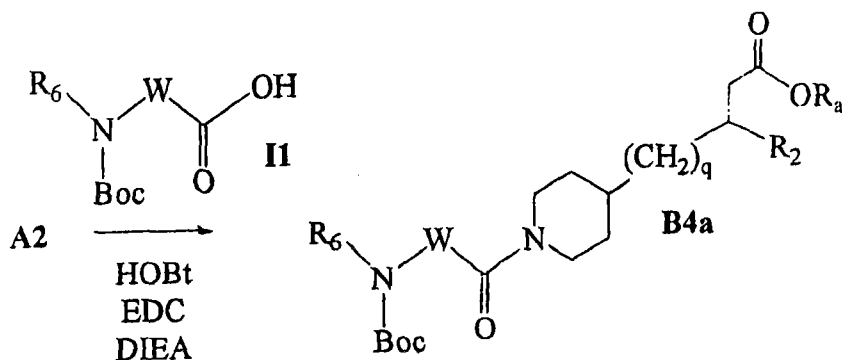


流程 H

流程 H 描述的方法用于合成式(I.3a)的目标化合物(其中式(I.3)化合物的 R_1 为 $-NH(R_5)$, W 为 $-(CH_2)_{0-4}$ 烷基-, R_5 杂芳基取代基被还原为部分不饱和的杂环基取代基), 化合物 G3a (其中化合物 G3 的 R_1 为 $-NH(R_5)$) 中双键的还原在标准氢化条件下完成, 施加的氢压力为约 10psi 至约 50psi, 并用合适的催化剂例如 5% 或 10% 披钨碳, 伴随 R_5 的标准还原, 得到式(I.3a)的目标化合物。

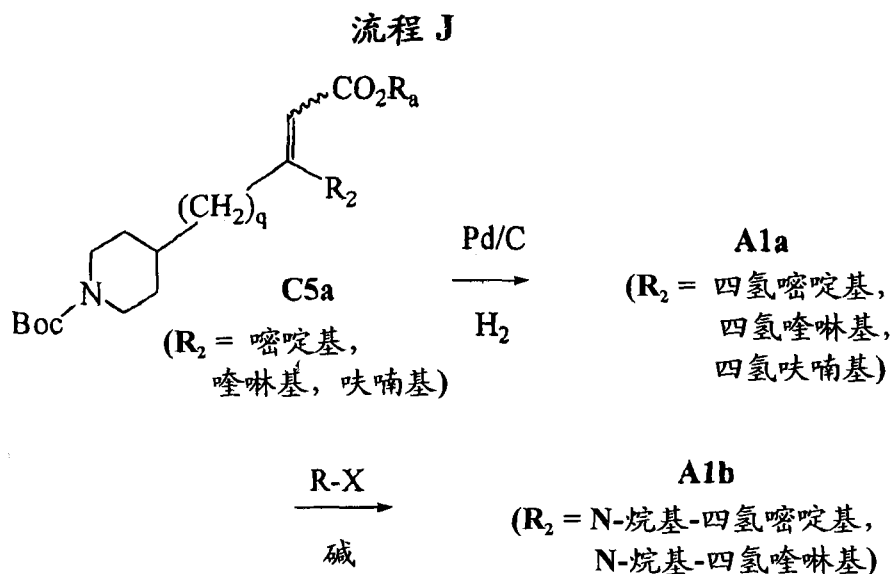
流程 H**流程 I**

流程 I 描述了目标化合物 B4a (其中化合物 B4 的 $(\text{CH}_2)_q$ 不限于 $(\text{CH}_2)_{2-3}$, R_6 如上文中定义, R_1 为 H, W 为 $-(\text{CH}_2)_{0-4}$ 烷基-) 的另一种合成方法。化合物 A2 与保护的氨基酸化合物 II 在标准偶合条件下(用偶联剂混合物, 例如 HOBt/EDC、HOBt/HBTU 或氯甲酸异丁酯, 以及合适的碱, 例如 NMM 或 DIEA)进行缩合, 形成目标化合物 B4a。

流程 I**流程 J**

流程 J 描述的方法用于合成目标化合物 A1a (其中化合物 A1 的 R_2 为杂芳基取代基, 该取代基已被还原为部分不饱和或完全不饱和的杂环基取代基)。化合物 C5a (其中化合物 C5 的 R_2 为不饱和杂芳基取代基) 中双键的还原在标准氢化条件下完成, 施加的氢压力为约

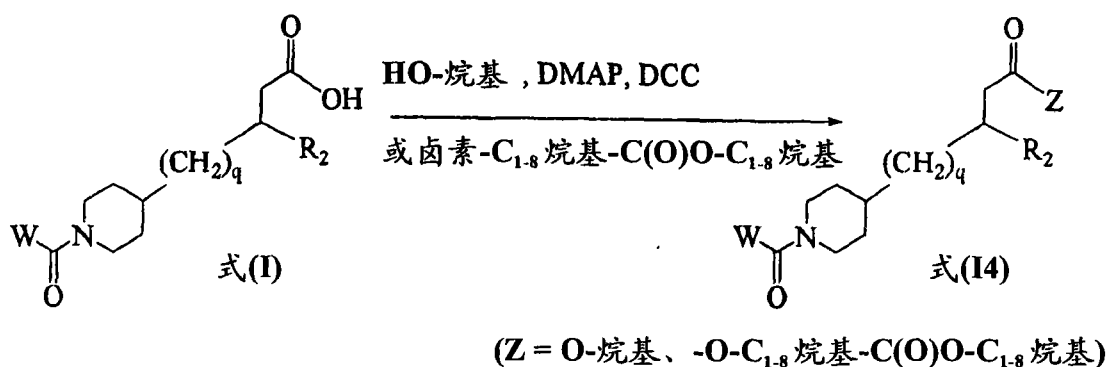
10psi 至约 50psi, 并用合适的催化剂例如 5%或 10%披钨碳, 伴随 R_2 的标准还原, 得到目标化合物 A1a。化合物 A1a 可于本阶段通过手性色谱法分离为它的各旋光异构体。另外, 用合适烷化剂(例如碘甲烷)和合适碱(例如 2,6-二-叔丁基吡啶)可将化合物 A1a 在 R_2 杂原子上烷基化, 得到 A1b。



流程 K

流程 K 描述的方法用于制备式 I4 的目标化合物。将式 I 化合物在偶联剂(例如 1,3-二环己基碳二亚胺)和活化剂(例如二甲氨基吡啶等)存在下用合适的醇处理, 形成式(I4)的目标化合物。或者, 式 I 化合物可用烷基卤在合适的碱(例如 NMM 或 DIEA)存在下处理, 得到式 I4 的目标化合物。

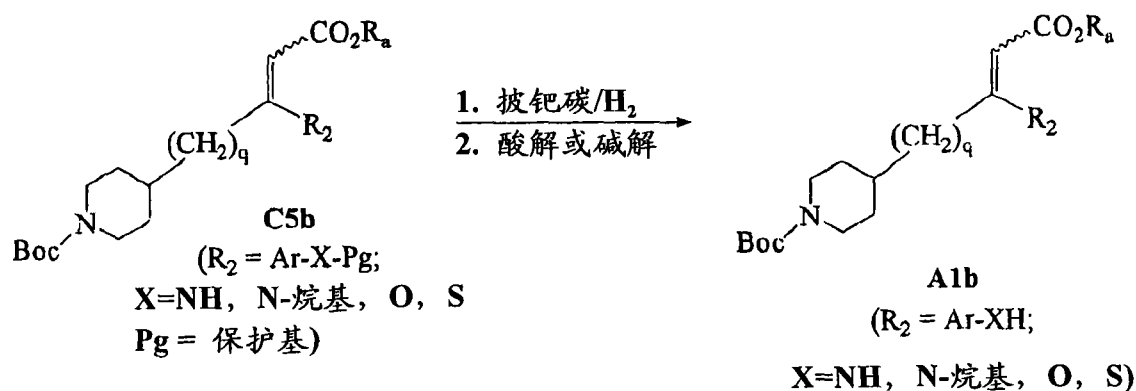
流程 K



流程 L

流程 L 描述的方法用于合成式 A1b 的目标化合物(其中化合物 A1b 的 R₂ 为脱保护的羟基芳基、氨基芳基或苯硫基取代基)。化合物 C5b(其中化合物 C5 的 R₂ 为 O-保护的羟基芳基、N-保护的苯氨基或 S-保护的硫代芳基取代基)中双键的还原在标准氢化条件下完成, 施加的氢压力为约 10psi 至约 50psi, 并用合适的催化剂例如 5% 或 10% 披钨碳, 伴随脱去保护基, 得到羟基芳基或苯氨基化合物 A1b。或者, 在随后的步骤中通过碱解或酸解脱去保护基。

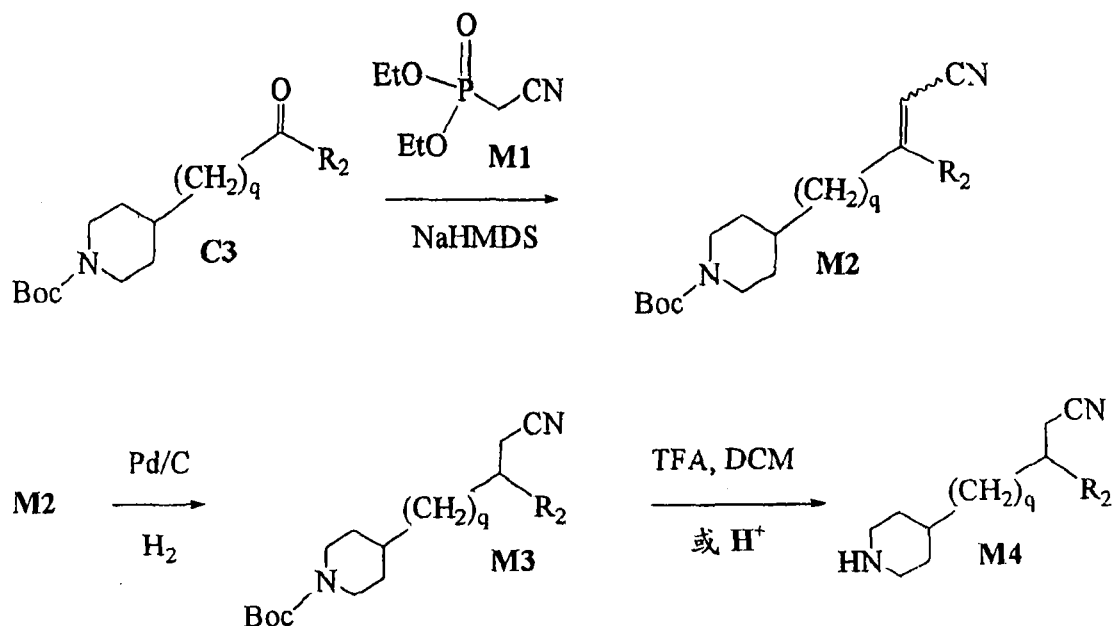
流程 L

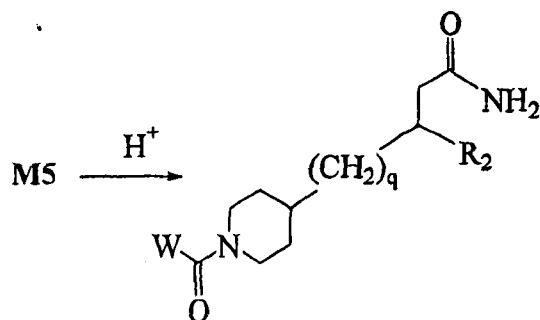
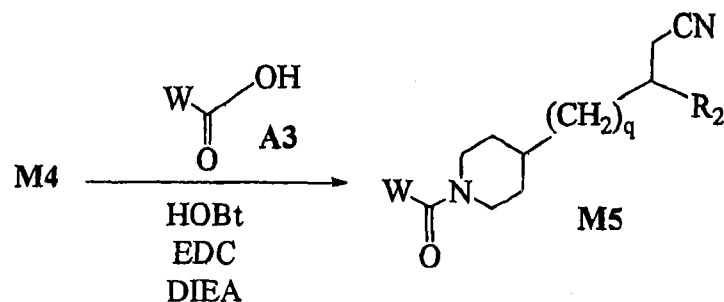


流程 M

流程 M 描述的方法用于制备式(I5)的目标化合物(其中 R1 和 W 如上文中定义)。酮化合物 C3 与合适取代的正膦或膦酸酯化合物 M1 在碱(例如 LiHMDS、NaHMDS、LDA 等)存在下反应, 转化为 α,β -不

饱和腈化合物 M2 的顺式和反式异构体混合物。化合物 M2 转化为化合物 M3 的反应在氢解条件下完成(其中氢压力为约 5psi), 并且反应中采用合适的催化剂, 例如 5%或 10%披钨碳。在酸性条件下(用酸, 例如 TFA 和 DCM 的酸性混合物或无机酸, 以及合适的溶剂, 例如二噁烷)从化合物 M3 脱去 Boc 保护基, 形成哌啶化合物 M4。哌啶化合物 M4 与羧酸化合物 A3 在标准偶合条件下(用偶联剂混合物, 例如 HOBt/EDC、HOBT/HBTU 或氯甲酸异丁酯, 以及合适的碱, 例如 NMM 或 DIEA)偶合, 得到腈化合物 M5。腈化合物 M5 在酸性条件下水解, 得到式(I5)的目标化合物。



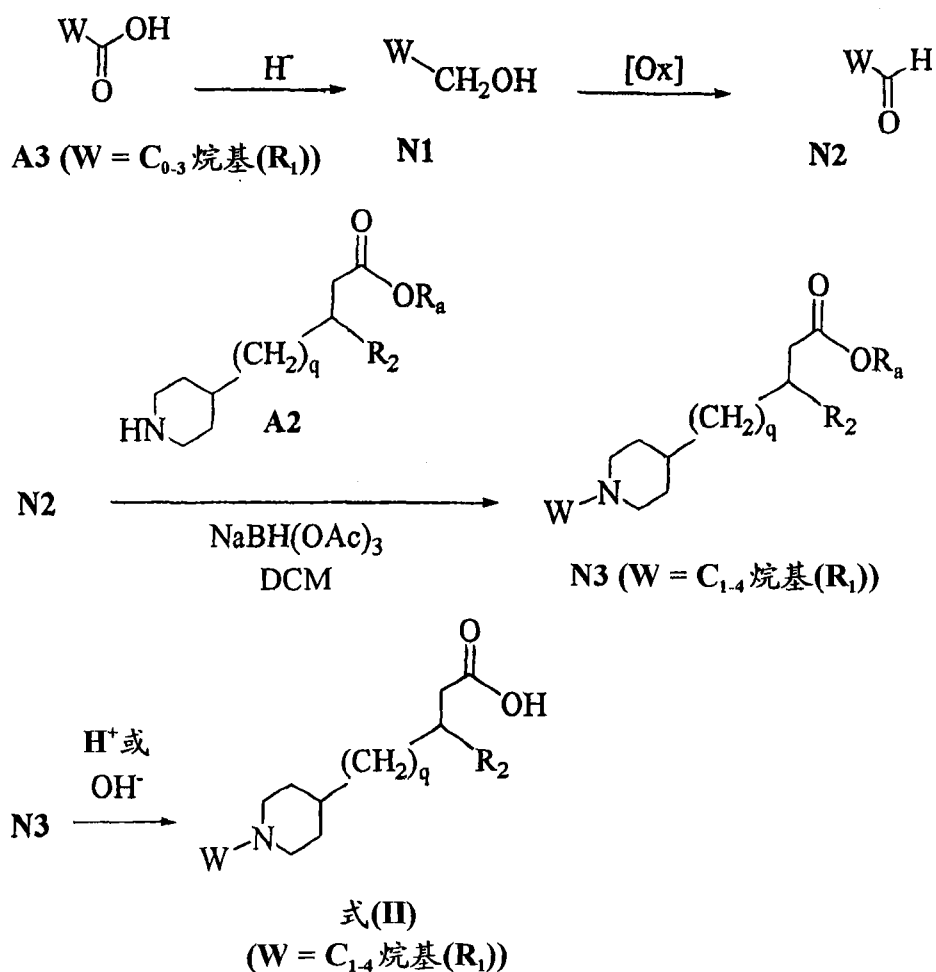


式(I5)

流程 N

流程 N 描述的方法用于合成式(II)的目标化合物(其中 W 定义为 C₁₋₄ 烷基(R₁))。将羧酸化合物 A3 用合适还原剂(例如氢化铝锂等)转化为醇化合物 N1。醇化合物 N1 用合适氧化剂(例如氯铬酸吡啶鎓等)转化为醛化合物 N2。醛化合物 N2 与哌啶化合物 A2 在标准还原性胺化条件下偶合, 还原剂采用例如三乙酰氧基硼氢化钠等, 得到酯化合物 N3。酯化合物 N3 在酸性或碱性条件下水解, 得到式(II)的目标化合物。

流程 N



靶向化合物

以下流程描述的通用合成方法可用于制备本发明中间体和目标化合物。其它代表性化合物及其立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体和对映异构体可用根据这些流程制备的中间体以及本领域技术人员已知的其它材料、化合物和试剂合成。这类化合物及其立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体和对映异构体全都属于本发明范畴。

本领域技术人员能够理解的是，本发明化合物的制备可能需要调节本文提供的反应顺序，以适应敏感性或反应性官能团。同样，在制备本发明化合物的任何过程中，可能需要保护任何有关分子的敏感性或反应性基团。这种保护可通过常规的保护基团实现，例如

参见 Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编辑, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。保护基团可用本领域已知的方法在随后的合适阶段脱去。

流程 O

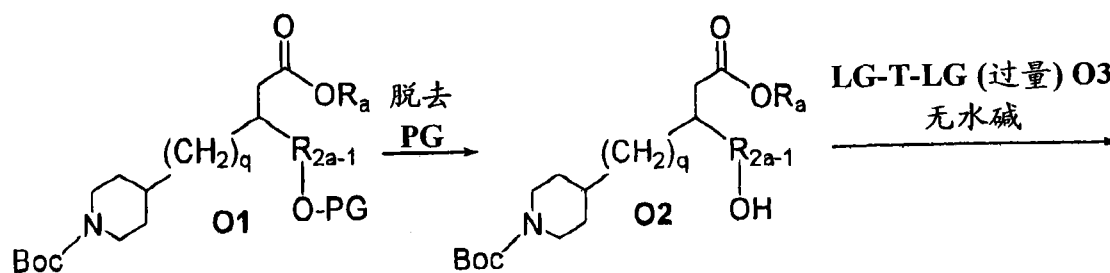
流程 O 描述的通用方法用于合成本发明化合物。化合物 O1 中 R_{2a} 为 R_2 的反应形式, 意味着化合物 O1 包含反应性官能团, 例如羟基等。类似地, 这里的 T 是 R_{11} 或 R_{12} 的活化前体, 在它的一端具有或两端都具有反应性官能团。如流程 O 所示, 化合物 O2 的羟基官能团可以与化合物 O3 反应, 其中 LG 是离去基团, 例如氯、溴、碘或磺酸酯基(例如甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基或苯磺酸酯基)。这样的化合物是市售的, 或者可以用本领域技术人员已知的试剂和方法制备。烷基化化合物 O2 在无水碱性条件下得到化合物 O4, 通过在极性质子惰性溶剂中用叠氮阴离子置换离去基团(LG), 又可将化合物 O4 转化为叠氮化合物 O5。化合物 O5 可以在合适的酸性条件下脱去保护, 得到游离胺化合物 O6。随后用化合物 O7 (其中 W_a 是本发明中 W 的活化前体)按照前述化学反应酰化, 得到化合物 O8。化合物 O8 的叠氮官能团可以通过催化氢化反应还原为它的相应伯胺, 反应采用醇溶剂以及钨催化剂, 氢压力为常压至 65psi。通过碱性或酸性条件下酯的皂化反应, 或者采用本领域技术人员已知的脱去酯保护的其它化学方法, 得到化合物 O9。

化合物 O9 可以与 R_{13} 的不同活化前体(例如化合物 O10)反应, 得到式(I)的化合物。 R_{13} 的活化前体可以从供应商处获得(Avanti Polar Lipids, Inc., Alabaster AL; Nektar Therapeutics AL, Huntsville AL) 或者可以被合成(Zalipsky, S.等, J. Control Release, 1996, 39, 153-161)。

更具体地讲, 流程 O 显示了将 O9 的伯胺用羟基亚胺活化的酯

化合物 O10 酰化, 得到酰胺化合物 O11。与适当活化的 R_{13} 前体进行标准偶合反应也可以获得酰胺键。本领域技术人员可以理解的是, 中间体化合物 O9 可以用其它不同官能团活化的 R_{13} 前体酰化, 所述官能团包括例如酰基氯、甲酰氯、酸酐、 α -卤素-羰基、 α/β -不饱和羰基、异氰酸酯等。

流程 O

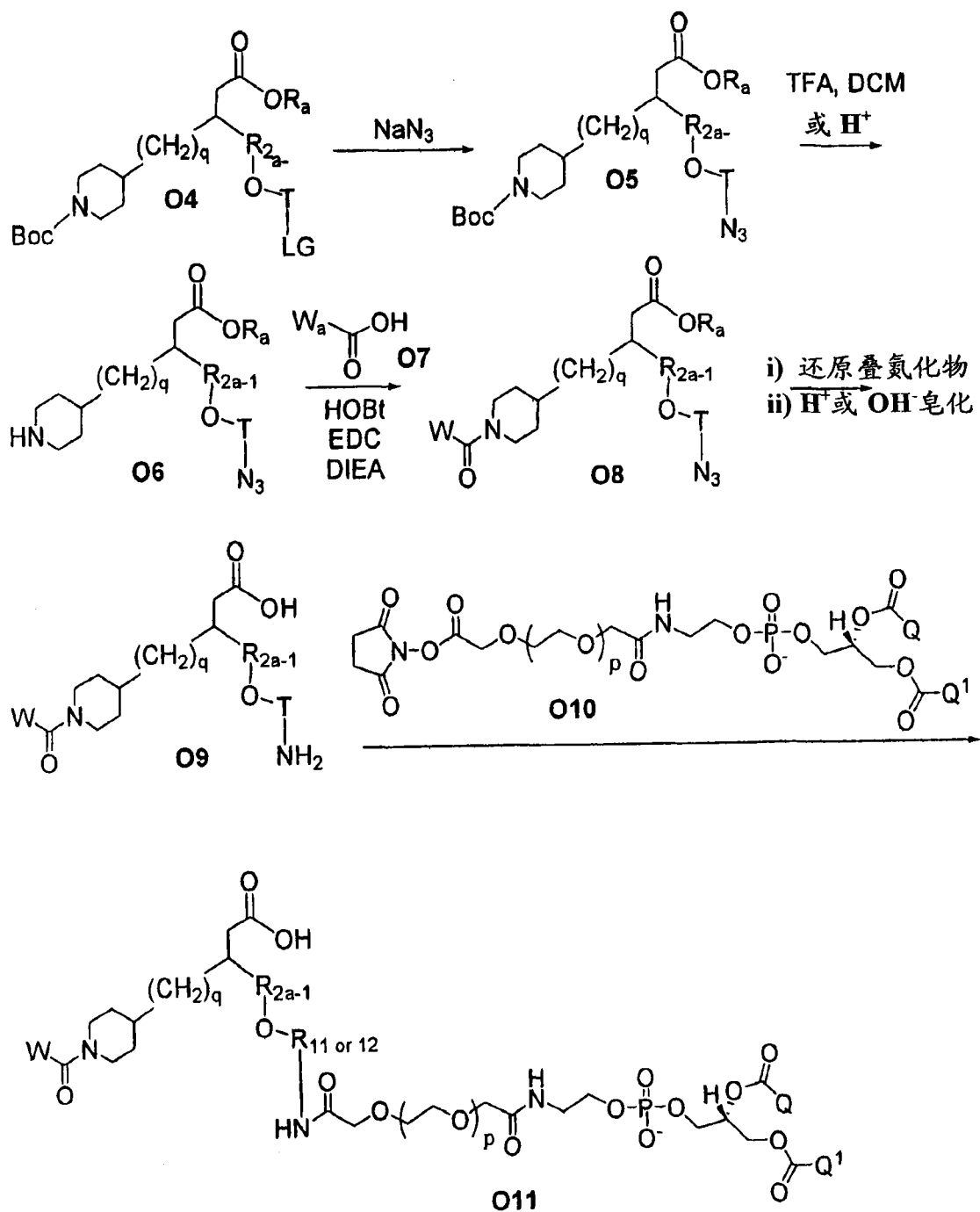


$R_{2a-1} = R_{2a}$ 前体

PG = 保护基

LG-T-LG = R_{11} 或 R_{12} 的前体, 末端为反应性 LG

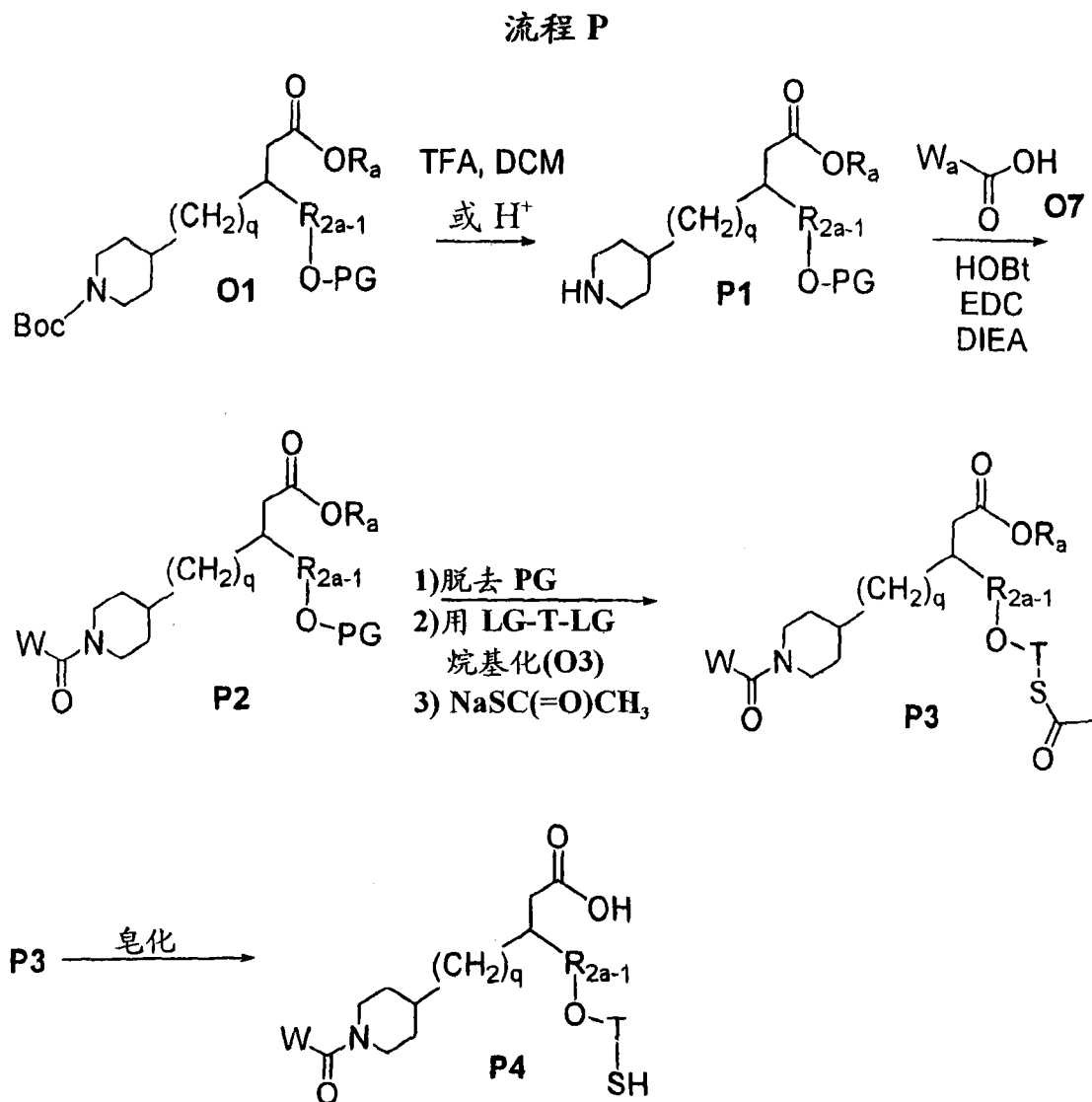
LG = 离去基团



流程 P

本发明化合物的 R_{11} 或 R_{12} 可以通过硫醚键连接到 R_{13} 。流程 P 给出了一种制备这类化合物的方法，它改变自流程 O。流程 P 的一个步骤包括脱去化合物 O1 的保护，得到化合物 P1，随后与化合物 O7 的游离胺偶合，得到化合物 P2。在脱去保护基后，化合物 P2 可

以用化合物 O3 按照本文描述方法烷基化，接着用硫代乙酸的钠盐或钾盐在醇溶剂或极性质子惰性溶剂(DMF 或 DMSO)中处理，得到化合物 P3。皂化化合物 P3 的酯，得到游离硫醇化合物 P4。



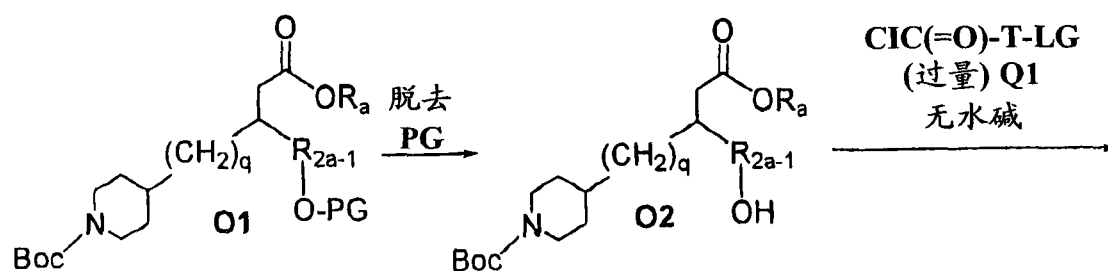
本领域技术人员能够理解的是，化合物 P4 的硫醇可以与 R_{13} 的许多活化前体反应，得到本发明化合物。例如，可与硫醇反应的 R_{13} 末端官能团的例子有马来酰亚胺基、 α -卤素-羰基、 α/β -不饱和的羰基、二硫基等。

流程 Q

流程 Q 显示的方法用于制备本发明化合物，其中 R_{2a} 通过酯键连接 R_{11} 或 R_{12} 的前体 T。化合物 O2 的羟基官能团可以与被酰基官能团(例如酰基氯、活化酯等)活化的 R_{11} 或 R_{12} 的前体反应，得到化合物 Q2，按照上述化学方法，化合物 Q2 又可以被转化为叠氮化合物 Q3。化合物 Q3 可以通过此处描述的化学方法加工，得到式(I)化合物。

因此，化合物 Q2 可以用硫代乙酸的钠盐或钾盐处理，再用常规试剂和本领域技术人员已知的方法加工，得到末端硫醇。所得硫醇可以与 R_{13} 的活化前体按照本文描述的方法反应，从而得到本发明化合物。

流程 Q

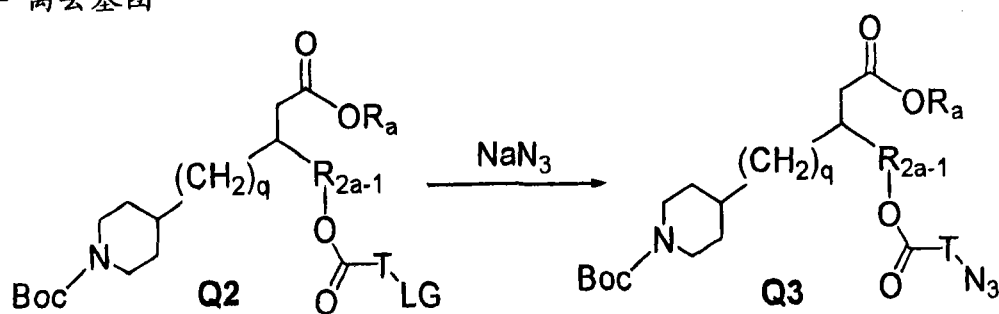


$R_{2a-1} = R_2$ 前体

PG = 保护基

$CIC(=O)-T-LG = R_{11}$ 或 R_{12} 的前体，一端被活化，另一端为反应性 LG

LG = 离去基团

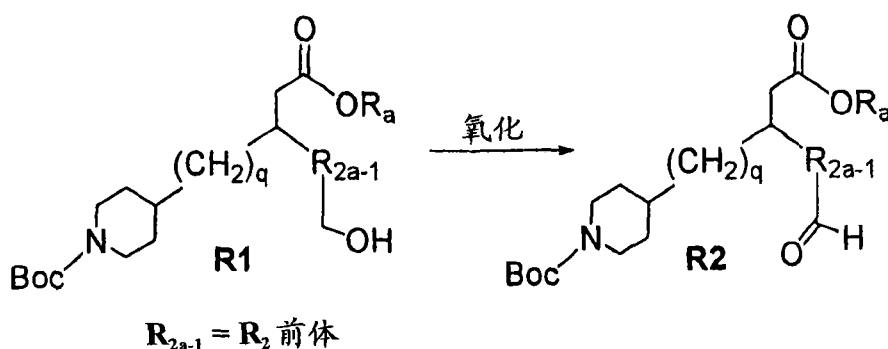


流程 R

如流程 R 所示，本发明化合物可以通过 R_{2a} 被端醛活化的中间体制备。化合物 R1 的羟基取代基可以用常规氧化方法(例如 Swern 氧

化反应)氧化,得到醛化合物 R2。在氢化物源存在下,用合适的胺还原性胺化化合物 R2,得到 R_{2a} 和 T 通过烷基氨基键连接的化合物。末端氨基可以与酰基氯、甲酰氯、氨基甲酸酯等反应,得到 R_{2a} 和 T 之间的酰胺键、氨基甲酸酯键或脲键。另外,化合物 R2 可以进行 Wittig 化学反应,得到新的碳键。

流程 R

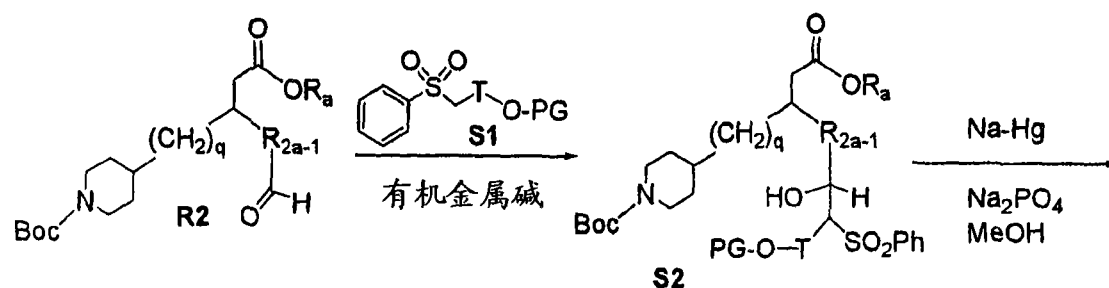


此外,用强氧化剂例如 Jones 试剂或 PCC 在 DMF 等中,可以将化合物 R1 的羟基取代基氧化为它的相应羧酸。所得羧酸可以参与各种不同的化学转化反应,例如 Curtius 重排,然后水解或者用苄基醇处理并氢化,得到 R_{2a} 被末端氨基活化的化合物,这些化合物按照本文所描述方法进一步加工。

流程 S

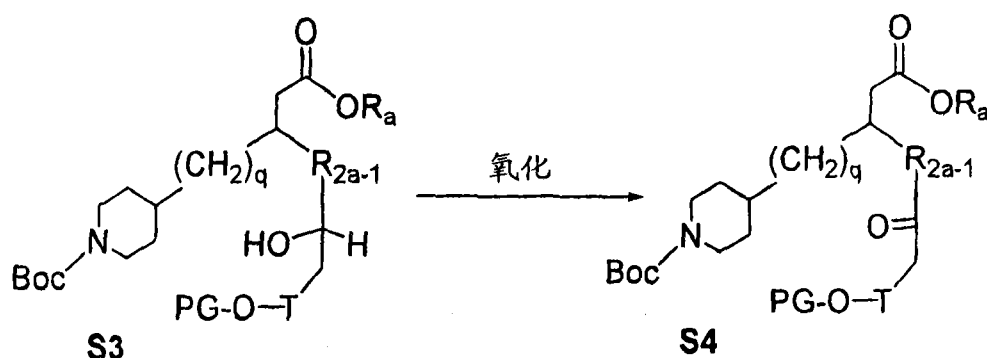
流程 S 描述了本发明化合物的制备方法。醛 R2 可以用化合物 S1 和有机金属碱(例如正丁基锂)处理,得到中间体化合物 S2。随后将化合物 S2 用钠汞合金、铝汞合金或阮内镍在醇溶剂的水溶液中处理,从而脱去了苄基砜官能团。化合物 S3 按照标准氧化方法氧化,得到酮化合物 S4。在脱去保护基后,羟基可以与 R₁₃ 的具有诸如甲酰氯(用于制备碳酸酯)、异氰酸酯(用于制备氨基甲酸酯)、活化酯等官能团的许多活化前体反应。

流程 S



$R_{2a-1} = R_2$ 前体

PG = 保护基



T 上的末端羟基可以用 Swern 或 Moffat 化学方法氧化, 得到被醛官能化的 T。该醛可以用 R_{13} 的被胺活化的前体还原性胺化, 形成仲胺, 或者用 R_{13} 的被酰基胍活化的前体还原性胺化, 形成酰基胍。

此外, T 上的末端羟基可以用常规化学方法氧化, 得到含末端羧基的 T。采用标准肽偶合法或酯化法, 例如用 DCC 和催化量 DMAP 在 DMF 中处理, 末端羧基可以与 R_{13} 的具有羟基官能团的前体偶合, 形成酯键(Zlatkov, A.等, *Arch. Pharm (Weinheim)*, 1998, 331(10), 313-318)。

类似地, T 上的末端羧基可以与 R_{13} 的具有氨基官能团的前体偶合, 形成酰胺键。这类偶合反应所用的典型试剂有 PyBroP、DMP 和催化量 DMAP。另一种方法采用 BOP、三烷基胺碱和 DMP (Scherer, M.等, *Chem Commun*, 1998, (1), 85-86; Bendavid, A.等, *J. Org. Chem.*, 2001, 66 (11), 3709-3718)。

一旦基团 R_{13} 连接到本发明化合物上后, 它可以被适当地官能化, 以结合到聚乙二醇化脂质体。已开发出多种方法用于完成此转

化。最少复合法包括式(I)化合物与完全形成的聚乙二醇化脂质体孵育。采用此方法，式(I)化合物在水中形成胶束悬浮液，在加入装载有某些治疗药物的聚乙二醇化预制脂质体后，实现了式(I)化合物有序插入到脂质体的脂双层中(Zalipsky, S 等, *Bioconjugate Chem.*, 1997, (8) 111-118)。在插入过程中， R_{13} 的磷脂部分在聚乙二醇化脂质体的脂双层中用作锚。 R_{13} 的寡聚 PEG 部分延伸至脂质体外，并用于在脂质体的聚乙二醇化区和溶剂的界面显示式(I)化合物的其余部分。通过控制浓度，此组合物可以由十个至几千个式(I)化合物分子组成，这些分子插入聚乙二醇化脂质体的脂双层中并且在脂质体:溶剂界面显示。孵育在室温至 37°C 下进行最多 48 小时。

式(I)化合物结合到脂质体制剂中的另一种方法包括将式(I)化合物与适当的脂质组分混合，由此混合物形成单层脂质体。如下实施本方法：将规定比例的磷脂(例如二棕榈酰卵磷脂)、胆固醇、聚乙二醇化磷脂(例如 PEG-2000 二硬脂酰磷脂酰乙醇胺)溶于氯仿:甲醇，并加入预定量的式(I)化合物。制备脂质膜，然后水合，加入治疗药物，最后多次挤压通过聚碳酸酯膜，直到挤出所需大小的脂质体形式(Lee, R.J.; Low, P.S., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995 (1233) 134-144。

第三种方法包括通过上述第二种方法形成脂质体，但是替换 R_{13} 的前体衍生的分子。然后，由磷脂上这些反应性头部修饰的脂质体能够与 T 被互补官能团活化的式(I)前体反应，具有反应性磷脂头部的脂质体与这些中间体按照流程 O 至流程 S 描述的不同方法相互作用(Lee, R.J., Low, P.S., *J. Biol. Chem.*, 1994, 269 (5), 3198-3204; Gyongyossy-Issa, M.I.C.等, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1998, 353 (1), 101-108)。

具体合成方法

按照下列的实施例和反应顺序制备本发明代表性化合物；实施例和描述反应顺序的流程用于示例说明，以帮助理解本发明，而不

应当解释为对权利要求书所阐述的发明内容的任何限制。本发明化合物也可在随后的实施例中用作中间体，从而制备其它本发明化合物。所有反应都没有尝试获得最佳的产率。本领域技术人员知道如何通过常规变化(反应时间、温度、溶剂和/或试剂)提高产率。

各试剂购自供应商。微量分析在 Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, New Jersey 进行，表达为每种元素重量与总分子量的百分率。氢原子的核磁共振(NMR)光谱在指定溶剂中测定，以(TMS)作为内标，采用 Bruker Avance (300 MHz)分光计。所得值表示为 TMS 低场的百万分之几。质谱(MS)用电喷雾技术在 Micromass Platform LC 分光计上测定为(ESI) m/z ($M+H^+$)。用 X-射线晶体分析法和本领域技术人员已知的其它方法，可将立体异构体化合物表征为外消旋混合物或其独立的非对映异构体和对映异构体。除非另有说明，否则实施例所用原料很容易从供应商处获得，或者通过本领域技术人员已知的标准方法合成。除非另有说明，否则各实施例间不同的取代基为氢。

实施例 1

1-[[3-[(1,4,5,6-四氢-2-嘧啶基)氨基]苯基]乙酰基]-4-哌啶丙酸 (化合物 1 (Cpd 1))

将碘甲烷(3.21ml, 51.6mmol)加入到 3,4,5,6-四氢-2-嘧啶硫醇化合物 1a (6.00g, 51.6mmol)的无水乙醇(45ml)溶液中。回流混合物 3 小时，浓缩后真空干燥，得到无色油状化合物 1b。

MS (ES+) m/z 172 ($M+41$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.89 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 9.56 (s, 1H).

在 0°C，将 Boc_2O (11.33g, 51.91mmol)加入到化合物 1b (13.4g, 51.9mmol)和 TEA (7.23ml, 51.9mmol)的 DCM (70ml)溶液中，在室温下搅拌混合物 2 天。有机层用水(2×75ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)后浓缩，得到化合物 1c。MS (ES+) m/z 231 ($M+H^+$)。

将化合物 1c (0.91g, 3.95mmol)和 3-氨基苯基乙酸化合物 1d (0.59g, 3.95mmol)的 DMA (5ml)溶液加热至 80-85℃ 4 天。冷却混合物至室温后用 MeCN 稀释。滤出固体, 用 MeCN 和 Et₂O 洗涤, 然后真空干燥。加入水, 滴加浓 HCl 将 pH 调节至 pH 1-2。冻干所得溶液, 得到浅黄色固体化合物 1e。MS (ES+) m/z 234 (M+H⁺)。

在 5℃, 将 Boc₂O (19g, 87mmol)和 TEA (13ml, 96mmol)加入到 4-哌啶甲醇化合物 1f (10g, 87mmol)、DMAP (催化量)、二噁烷(90ml)和水(45ml)的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 用 DCM (100ml)稀释。有机层用饱和 NH₄Cl 洗涤, 干燥(Na₂SO₄)后浓缩, 得到化合物 1g。MS (ES+) m/z 216 (M+H⁺)。

于-78℃, 在 15 分钟内将 DMSO (4.28ml, 60.38mmol)加入到草酰氯(2.63ml, 30.19mmol)的 DCM (110ml)溶液中。在-78℃搅拌 30 分钟后, 滴加化合物 1g (5.0g, 23.2mmol)的 DCM (10ml)溶液。在-78℃搅拌所得混合物 2 小时。滴加 TEA (19.42ml, 139.3mmol), 将混合物升至室温, 用水猝灭。分离出有机层, 依次用饱和 NH₄Cl 溶液 (75ml)、水(75ml)、饱和 NaHCO₃ 溶液(75ml)和饱和盐水溶液(75ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)后浓缩, 得到化合物 1h。

MS (ES+) m/z 214 (M+H⁺). ¹H

NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.4 (s, 9H), 1.89 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 9.65 (s, 1H).

在 0℃, 将化合物 1h (2.29g, 10.7mmol)的 DCM (15ml)溶液滴加到乙氧羰基亚甲基三苯基正膦(4.11g, 10.7mmol)的 DCM (20ml)溶液中。将所得混合物升至室温后搅拌过夜。浓缩混合物, 残余物用快速色谱纯化(硅胶, 15-30%乙酸乙酯/己烷), 得到化合物 1i。

MS (ES+) m/z 284

(M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.2 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.69 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.11 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 5.86 (d, *J* = 15 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 15, 7 Hz, 2H).

将化合物 1i (1.6g, 5.6mmol)、TFA (10ml)、苯甲醚(1 滴)和 DCM

(10ml)的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。浓缩混合物，真空干燥，得到 TFA 盐化合物 1j。MS (ES+) m/z 184 ($M+H^+$)。

将 NMM (0.22ml, 2.07mmol)、化合物 1e (0.29g, 1.04mmol)、NMM (0.114ml, 1.04mmol)、HOBT (0.07g, 0.51mmol)和 HBTU (0.46g, 1.24mmol)依次加入化合物 1j (0.308g, 1.04mmol)的 MeCN (20ml)和 DMF (2ml)溶液。在 0℃ 搅拌混合物 1 小时，然后在室温下搅拌过夜，用饱和 NH_4Cl 猝灭，浓缩后用 EtOAc 萃取。干燥(Na_2SO_4)有机层，过滤后真空浓缩。粗产物用快速色谱纯化(硅胶，10% EtOH/1.5% NH_4OH /DCM 至 16% EtOH/1.5% NH_4OH /DCM)，得到无色固体化合物 1k。MS (ES+) m/z 399 ($M+H^+$)。

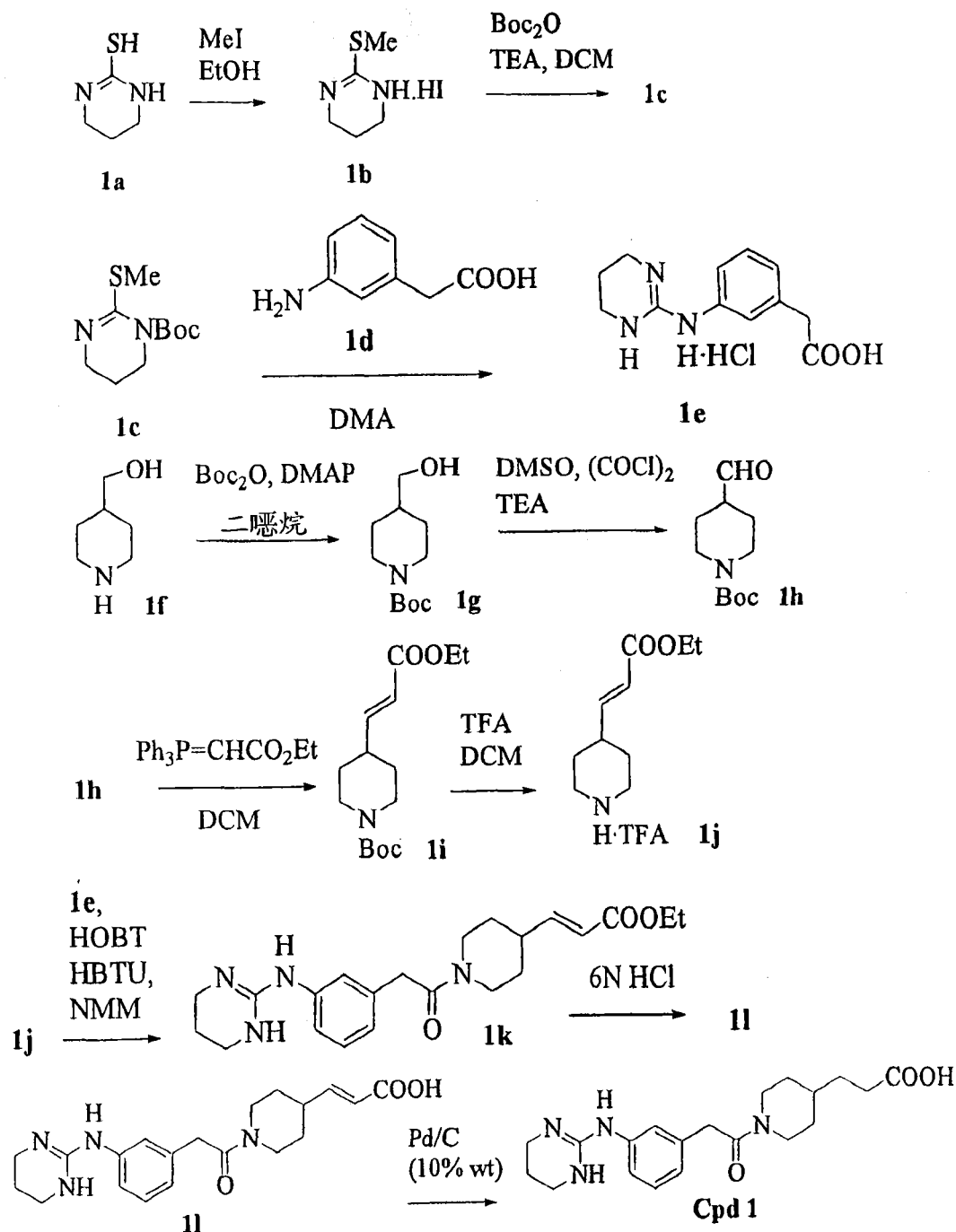
在 0℃，将化合物 1k (0.27g)溶于冰冷的 6N HCl (20ml)，在室温下搅拌 2 天。浓缩混合物，用 MeCN (3×20ml)作共沸物。所得固体用 Et_2O 和 DCM 研磨，用 RP-HPLC 纯化(10-90% MeCN/水，0.1% TFA)，得到 TFA 盐化合物 1l。

MS

(ES+) m/z 371 ($M+H^+$)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.07 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 5.74 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H)。

$C_{20}H_{26}N_4O_3 \cdot 1.57CF_3COOH \cdot 0.38H_2O$ 的分析计算值: C, 49.96; H, 5.14; N, 10.08; F, 16.09; H_2O , 1.24。实测值: C, 49.62; H, 5.00; N, 9.97; F, 15.98; H_2O , 1.25。

在氩气氛下，将 10%披钨碳(85 mg)加入到化合物 1l (0.05g)的 EtOH (10ml)热溶液，混合物用 Parr 装置氢化(40psi)。混合物经硅藻土过滤后减压浓缩，得到粘性固体化合物 1。MS (ES+) m/z 373 ($M+H^+$)。



实施例 2

1-[1-氧代-3-[3-[(1,4,5,6-四氢-2-嘧啶基)氨基]苯基]丙基]-4-哌啶丙酸 (化合物 2)

将化合物 1c (0.84g, 3.65mmol) 加入到 3-(3-氨基苯基)丙酸化合物 2a (0.60g, 3.65mmol) 的 DMA (5ml) 溶液中。在 80-85℃ 搅拌反应

混合物3天,冷却至室温,用 MeCN (30ml)稀释后过滤。将水加入滤液,滴加浓 HCl 将 pH 调节至 1-2。冻干所得溶液,得到化合物 2b。MS (ES+) m/z 248 (M+H⁺)。

将 4N HCl/二噁烷溶液(8ml)在 0℃滴加到化合物 2c (1.0g, 3.9mmol)的 MeOH (20ml)溶液。在室温下搅拌所得混合物过夜,用 MeCN (3×20ml)作为共沸物浓缩。固体用 Et₂O 和己烷研磨,溶于水后冻干,得到无色固体化合物 2d。MS (ES+) m/z 172 (M+H⁺)。

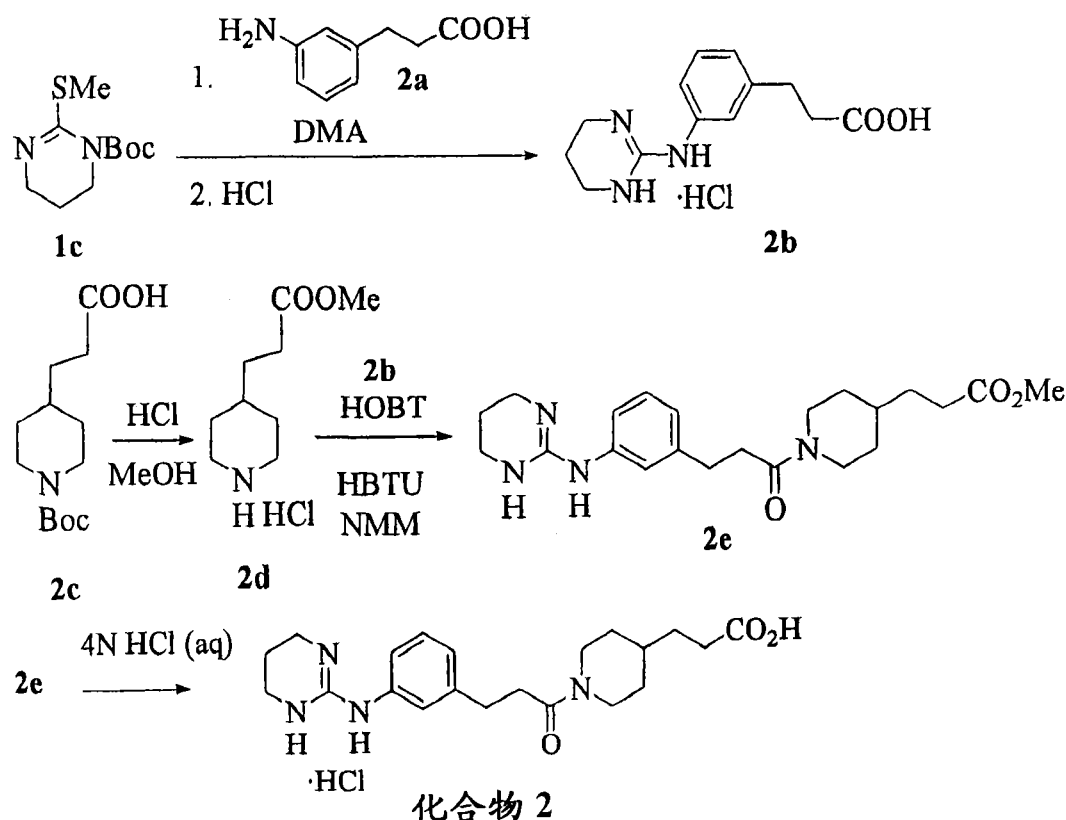
将 NMM (0.23ml, 2.11mmol)加入到化合物 2d (0.20g, 0.70mmol)的 MeCN (25ml)和 DMF (2ml)溶液中。然后加入化合物 2b (0.15g, 0.70mmol)、NMM (0.15ml, 1.40mmol)、HOBT (0.05g, 0.35mmol)和 HBTU (0.32g, 0.84mmol),在 0℃搅拌混合物1小时,然后在室温下搅拌过夜。加入饱和 NH₄Cl 后浓缩反应混合物,用 EtOAc (25ml)萃取。干燥(Na₂SO₄)有机层,过滤后真空浓缩。粗制的混合物用 RP-HPLC 纯化(10-90% MeCN/水, 0.1% TFA),得到化合物 2e。MS (ES+) m/z 401 (M+H⁺)。

将化合物 2e (0.21g)在 0℃溶于 4N HCl (20ml),在室温下搅拌混合物过夜。用 MeCN (3×25ml)作共沸物浓缩混合物,用 Et₂O 研磨,得到 HCl 盐化合物 2。

MS (ES+) m/z

387 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 0.93 (m, 4H), 1.46 (m, 4H), 1.67 (s, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.97 (br s, 1H), 9.45 (br s, 1H).

C₂₁H₃₀N₄O₃·1.85 HCl·1.15 H₂O 的分析计算值: C, 53.14; H, 7.26; N, 11.82; H₂O, 4.37。实测值: C, 53.19; H, 7.14; N, 11.91; H₂O, 4.62。



实施例 3

β -[1-[[3-[(1,4,5,6-四氢-5-羟基-2-咪啶基)氨基]苯基]乙酰基]-4-哌啶基]-3-喹啉丙酸(化合物 3)

将 N,O-二甲基羟胺盐酸盐(98%, 2.55g, 26.17mmol)、NMM (14.39ml, 130.8mmol)、HOBT (1.47g, 10.90mmol)和 HBTU (9.83g, 26.16mmol)加入到化合物 3a (5.00g, 21.80mmol)的 MeCN (75ml)溶液。在 0℃ 搅拌混合物 1 小时后在室温下搅拌过夜, 用饱和 NH_4Cl 猝灭, 浓缩后用 EtOAc (3×75ml) 萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩。粗产物用快速柱色谱纯化(硅胶, 30-60% 乙酸乙酯/己烷+几滴 TEA), 得到液体化合物 3b。MS (ES+) m/z 273 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

将正丁基锂(2.5M 的己烷溶液, 7.34ml, 18.35mmol)于 -78℃ 在 30 分钟内滴加到 3-溴喹啉(3.81g, 18.35mmol)的无水 Et_2O (65ml) 搅拌溶液。在 -78℃ 搅拌混合物 30 分钟, 于 10 分钟内滴加化合物 3b (1.0g, 3.67mmol) 的 Et_2O (20ml) 溶液。在 -78℃ 搅拌所得混合物 30 分钟后升

至室温。在室温下搅拌 2 小时后，混合物用饱和 NH_4Cl 溶液猝灭，用 EtOAc 稀释。有机层用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)后真空浓缩。残余物经色谱纯化(硅胶，15-25%乙酸乙酯/己烷)，得到液体化合物 3c。MS (ES+) m/z 341 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

在氩气氛下将 NaHMDS (1M, 3.17ml, 3.17mmol)的 THF 溶液在 0°C 、15 分钟内加入磷酰基乙酸三甲酯(0.51ml, 3.17mmol)的 THF (15ml)搅拌溶液。搅拌所得混合物 20 分钟后，于 15 分钟内加入化合物 3c (0.27g, 0.79mmol)的 THF (3ml)溶液。在 0°C 搅拌混合物 30 分钟，回流 2.5 小时，冷却至室温，用 Et_2O (30ml)稀释后用饱和 NaHCO_3 溶液($2\times 25\text{ml}$)和盐水($2\times 25\text{ml}$)洗涤。水层用 Et_2O 萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层，真空浓缩。残余物用快速柱色谱纯化(硅胶，10-30%乙酸乙酯/己烷)，得到为 E-和 Z-异构体混合物的化合物 3d。MS (ES+) m/z 397 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

将 E-/Z-异构体混合物的化合物 3d (0.25g, 0.63mmol)和 10% Pd/C (0.12g)的 MeOH (15ml)溶液用 Parr 装置在氢压力(5psi)下振荡过夜。混合物经硅藻土过滤后真空浓缩。粗产物用快速色谱纯化(70%乙酸乙酯/己烷)，得到油状化合物 3e。

MS (ES+) m/z 399 ($\text{M}+\text{H}^+$). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1.38 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).

将化合物 3e (0.11g)溶于二噁烷(3ml)，加入一滴苯甲醚后滴加 4N HCl /二噁烷溶液(3ml)。在室温下搅拌混合物 2 小时，用 MeCN 作共沸物浓缩。所得固体用 Et_2O 和己烷研磨后干燥，得到粘性固体化合物 3f。

MS (ES⁺) m/z

299 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.34 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 7.79 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.70 (m, 1H).

C₁₈H₂₂N₂O₂·2.2 TFA·0.4H₂O 的分析计算值: C, 48.36; H, 4.53; N, 5.04; F, 22.54. 实测值: C, 48.24; H, 4.42; N, 4.99; F, 22.56.

将 1,3-二氨基-2-羟基丙烷化合物 3i (10.0g, 111mmol)溶于乙醇(30ml)和去离子水(30ml)。在 35 分钟内经加液漏斗滴加二硫化碳(6.67ml, 110.95mmol), 同时温度保持在 25-33℃, 得到乳白色混合物。回流所得混合物 2 小时, 得到黄色溶液。冰水冷却混合物后, 滴加浓 HCl (7ml), 同时将混合物的温度保持在 25-26℃。然后将混合物的温度升至 79℃。搅拌 21 小时后, 冷却混合物至 2℃, 真空过滤。收集白色固体, 用 1:1 冷乙醇和水的混合物洗涤 3 次, 在 40℃ 真空干燥, 得到化合物 3j。

MS (ES⁺) m/z

174 (M⁺MeCN). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 2.96 (d, *J* = 15 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.89 (m, 1H).

将碘甲烷(2.9ml, 46mmol)加入到化合物 3j (6.1g, 46mmol)的无水乙醇(35ml)搅拌溶液中, 回流混合物 1 小时, 冷却至室温。浓缩后, 残余物用 Et₂O 研磨, 真空干燥, 得到白色固体化合物 3k。

MS (ES⁺) m/z 188 (M+MeCN). ¹H

NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 2.59 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 4.16 (m, 1H).

将 TEA (6.91ml, 49.61mmol)加入到化合物 3k (13.06g, 49.61mmol)的 DCM (50ml)和 DMA (5ml)溶液中。将混合物用冰浴冷却, 于 4℃ 加入 Boc₂O (10.82g, 49.61mmol)。在 41-43℃ 加热混合物 18 小时, 得到浅黄色溶液。所得溶液用水(3×75ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)后真空浓缩, 得到固体化合物 3l。

MS (ES+) m/z 247($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.95 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.51 (m, 1H).

将 3-氨基苯基乙酸化合物 1d (2.60g, 17.25mmol) 加入到化合物 3l (5.1g, 21mmol) 的 DMA (5ml) 溶液中。在 100°C 加热混合物 2 天, 冷却至室温后用 MeCN (75ml) 稀释。滤出所得沉淀, 用 MeCN 和 Et₂O 洗涤, 溶于水后用浓 HCl 酸化。冻干后, 得到白色固体化合物 3m。

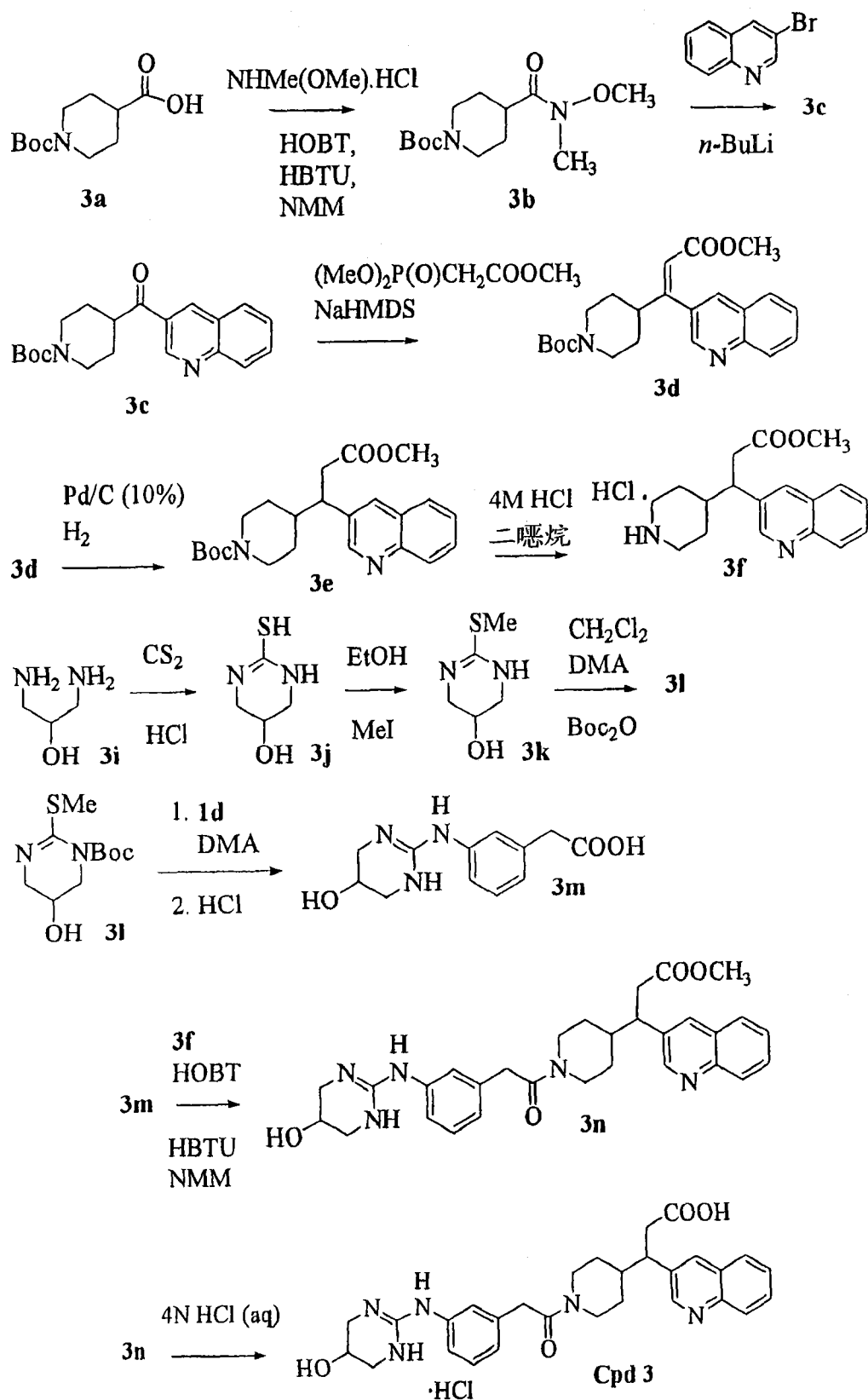
MS (ES+) m/z 250 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3.16 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 8.14 (s, 1H).

用实施例 2 描述的将化合物 2d 转化为化合物 2e 的方法, 将化合物 3m 转化, 得到固体化合物 3n。

MS (ES+) m/z 530 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.92 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 3.17 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.25 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H).

用实施例 2 描述的将化合物 2e 转化为化合物 2 的方法, 将化合物 3n 转化, 得到固体化合物 3。

MS (ES+) m/z 516 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.92 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.88 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 3.33 (m, 4H), 4.06 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 9.21 (br s, 1H).



实施例 4

β -[1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基]-4-哌啶基]-3-喹啉丙酸(化合物 4)

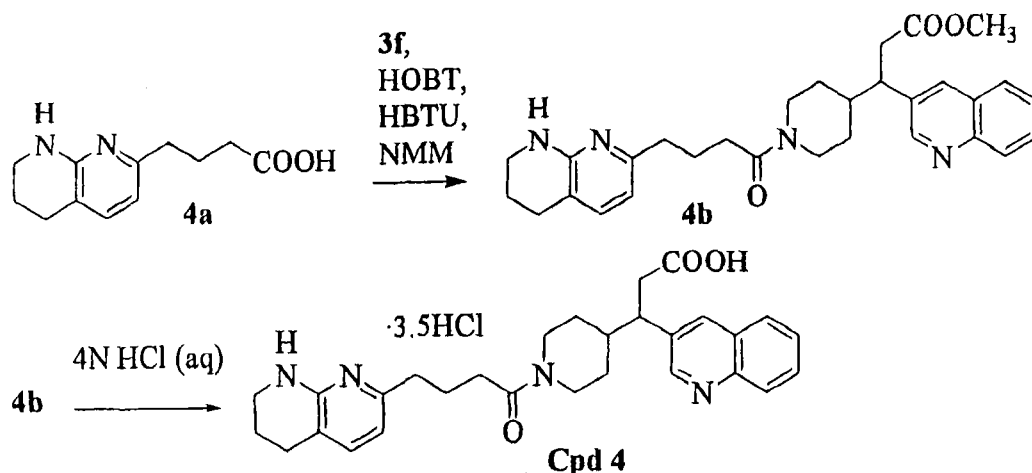
按照 WO 99/31061 介绍的方法制备化合物 4a。用实施例 2 描述的将化合物 2d 转化为化合物 2e 的方法，将化合物 4a 转化并用 RP-HPLC 纯化(10-70%乙腈/水，0.1% TFA)，得到化合物 4b。

MS (ES+) m/z 501 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.02 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.61 (m, 2H) 2.72 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.52 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

用实施例 2 描述的将化合物 2e 转化为化合物 2 的方法，将化合物 4b 转化，得到粘性固体化合物 4。

MS (ES+) m/z 487 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.99 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 6.55 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.72 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

$C_{29}H_{34}N_4O_3 \cdot 3.5 HCl \cdot H_2O$ 的分析计算值: C, 55.09; H, 6.30; N, 8.86; H_2O , 3.24。实测值: C, 54.83; H, 6.53; N, 9.08; H_2O , 3.24。



用实施例 4 的方法以及本领域技术人员已知的合适试剂和原料，

可制备本发明其它化合物，包括但不限于：

化合物	名称	MS (m/z)
14	β -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丙酸	466
15	β -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基]-4-哌啶丙酸	480
16	β -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙酰基]-4-哌啶丙酸	452
17	6-甲氧基- β -[1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基]-4-哌啶基]-3-吡啶丙酸	467
82	3-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-3-[1-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基]-4-哌啶基]-丙酸	

和它们的药学上可接受的盐。

实施例 5

1,2,3,4-四氢- β -[1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基]-4-哌啶基]-3-喹啉丙酸(化合物 5)

将化合物 3d (0.49g)与含 10% Pd/C(0.6g)的甲醇(40ml)和水(1.5ml)混合，然后于 50psi 氢下氢化 3 天。滤出催化剂后，蒸发后的物质用快速色谱纯化(梯度：20-30%乙酸乙酯/庚烷+几滴三乙胺)，得到化合物 5a (0.23g, 47%)和 5b (0.16g, 32%)。

Cpd 5a: MS (ES+) m/z 403 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.2-1.7 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.9-2.4 (m, 4H), 2.5-3.1 (m, 5H), 3.27 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H). Cpd 5b: MS (ES+) m/z 403.5 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 0.8-1.3 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 10H), 3.45 (s, 3H), 3.8-4.0 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 8.08 (m, 1H).

用实施例 3 描述的将化合物 3e 转化为化合物 3f 的方法，将化合物 5a 转化，得到固体化合物 5c。

MS (ES+) m/z

303 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.61 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.78 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 8.76 (m, 2H).

用实施例 2 描述的将化合物 2d 转化为化合物 2e 的方法, 将化合物 4a 与化合物 5c 反应, 然后用 RP-HPLC 纯化(10-70%乙腈/水, 0.1% TFA), 得到化合物 5d。

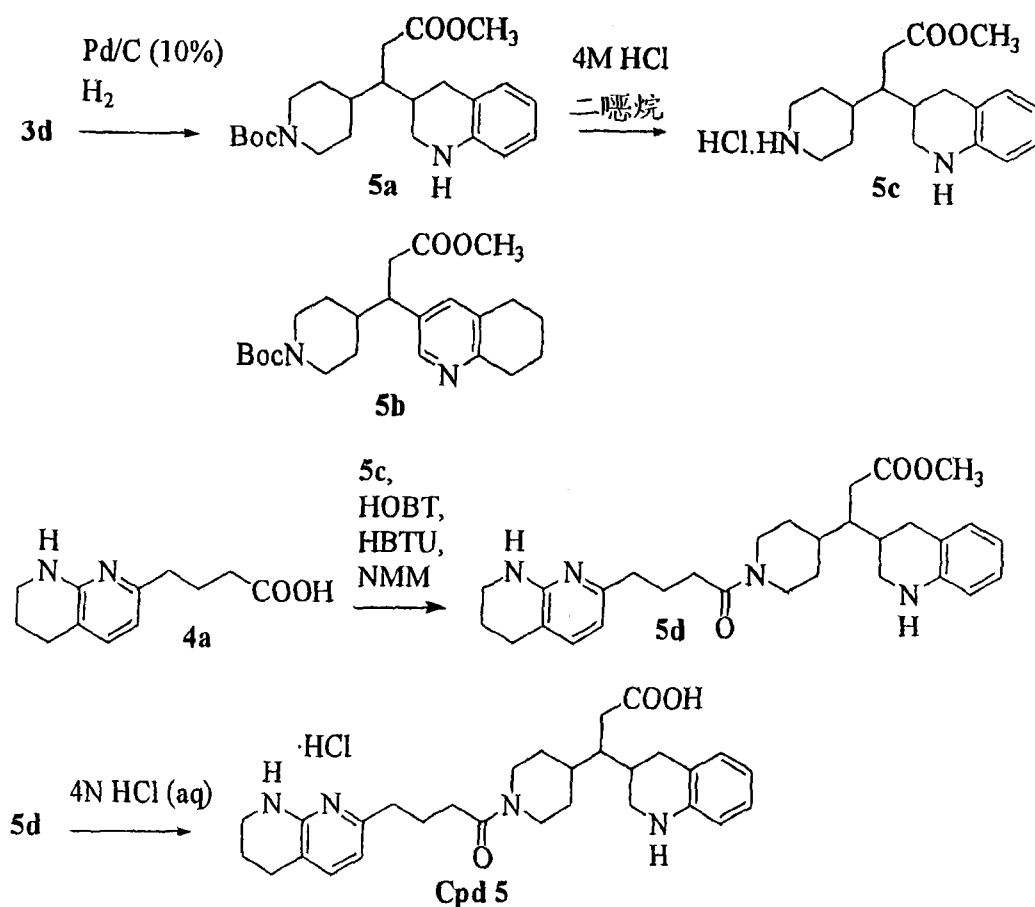
MS (ES+)

m/z 505 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.11 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 1.79 (m, 6H), 2.32 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 6.58 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H).

用实施例 2 描述的将化合物 2e 转化为化合物 2 的方法, 将化合物 5d 转化, 得到 HCl 盐化合物 5。

MS (ES+) m/z

491 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.13 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.21 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 6.54 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H).



用实施例 5 的方法以及本领域技术人员已知的合适试剂和原料，可制备本发明其它化合物，包括但不限于：

化合物	名称	MS (m/z)
18	1,4,5,6-四氢-2-甲基-β-[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-5-咪啶丙酸	456
19	1,2,3,4-四氢-β-[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-3-喹啉丙酸	491
57	5,6,7,8-四氢-β-[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-3-喹啉丙酸	491

和它们的药学上可接受的盐。

实施例 6

β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-四氢-2-嘧啶基)氨基]苯甲酰基]-4-哌啶基]乙基]-3-吡啶丙酸(化合物 6)

用实施例 3 描述的将化合物 3a 转化为化合物 3b 的方法, 将 N-Boc-哌啶-4-丙酸化合物 2c 转化为化合物 6a (无色液体; 用快速色谱纯化(硅胶, 用 30-50%乙酸乙酯/己烷+几滴 TEA 洗脱))。

MS (ES+) m/z 301 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.14 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 2.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.08 (m, 2H).

用实施例 3 描述的将化合物 3b 转化为化合物 3c 的方法, 将化合物 6a 转化为化合物 6b (经硅胶快速色谱纯化, 用 30-50%乙酸乙酯/己烷+几滴 TEA 洗脱)。MS (ES+) m/z 319 ($M+H^+$)。

用实施例 3 描述的将化合物 3c 转化为化合物 3d 的方法, 将化合物 6b 转化为化合物 6c (经硅胶快速色谱纯化, 用 30-50%乙酸乙酯/己烷+几滴 TEA 洗脱)。MS (ES+) m/z 375 ($M+H^+$)。

用实施例 3 描述的将化合物 3d 转化为化合物 3e 的方法, 将化合物 6c 转化为化合物 6d (经硅胶快速色谱纯化, 用 15-35%乙酸乙酯/己烷+几滴 TEA 洗脱)。

MS (ES+) m/z 377 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.91 (m, 4H), 1.12 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.53 (m, 3H), 2.63 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.43 (m, 2H).

用实施例 3 描述的将化合物 3e 转化为化合物 3f 的方法, 将化合物 6d 转化为化合物 6e (白色固体)。

MS (ES+) m/z 277 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.91 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.53 (m, 2H).

用实施例 1 描述的化合物 1c 转化为化合物 1e 的方法, 将化合

物 1c 与 3-氨基苯甲酸化合物 6f 反应, 得到白色无定形固体化合物 6g。

MS (ES+) m/z 220 ($M+H^+$). 1H NMR

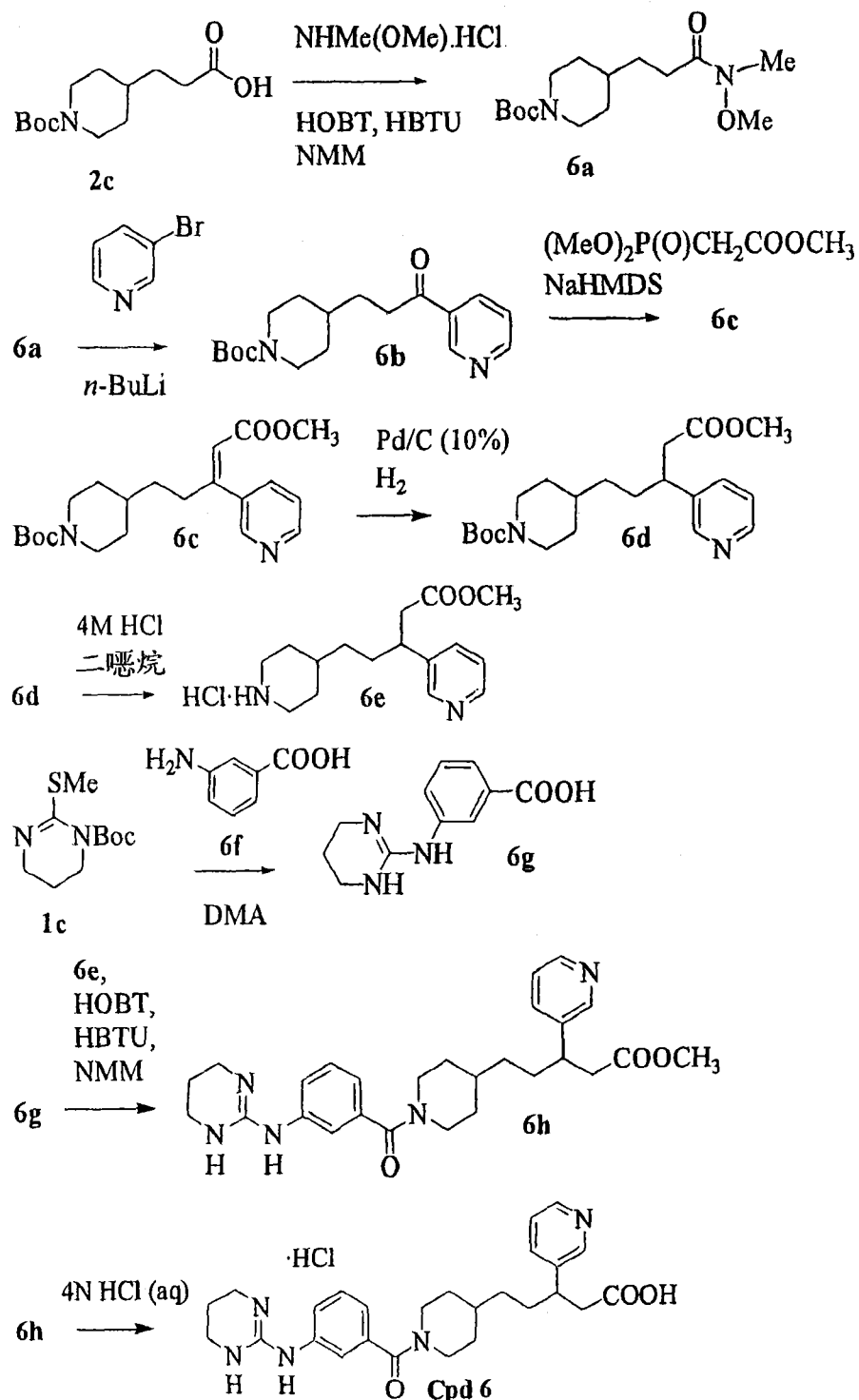
(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 4.13 (m, 2H), 5.42 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 6.81 (m, 4H).

用实施例 1 描述的将化合物 1j 转化为化合物 1k 的方法, 使化合物 6g 与化合物 6e 反应, 得到化合物 6h (用 RP-HPLC 纯化: 5-50% 乙腈/水, 0.1% TFA)。MS (ES+) m/z 478 ($M+H^+$)。

用实施例 2 描述的将化合物 2e 转化为化合物 2 的方法, 将化合物 6h 转化为化合物 6 (用 RP-HPLC 纯化: 5-50% 乙腈/水, 0.1% TFA)。

MS (ES+) m/z 464 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300

MHz) δ 1.11 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 7.12-7.51 (m, 4H), 7.73 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.65 (m, 2H).



实施例 7

β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-四氢-5-羟基-2-嘧啶基)氨基]苯甲酰基]-4-哌啶基]乙基]-3-吡啶丙酸(化合物 7)

用实施例 3 描述的将化合物 3l 转化为化合物 3m 的方法,使化

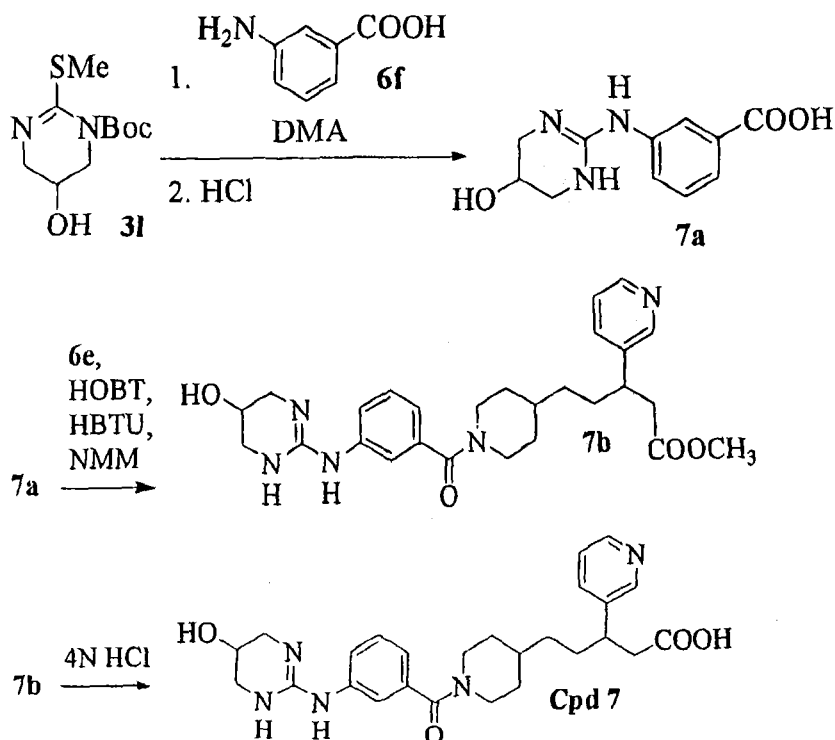
合物 3l 与 3-氨基苯甲酸化合物 6f 反应，得到白色无定形固体化合物 7a。

MS (ES+) m/z 235 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3.18 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.84 (m, 2H).

用实施例 3 描述的将化合物 3m 转化为化合物 3n 的方法，使化合物 7a 与化合物 6e 反应，产生化合物 7b (白色固体; 用 RP-HPLC 纯化: 2-30% 乙腈/水, 0.1% TFA)。MS (ES+) m/z 494 ($M+H^+$)。

用实施例 3 描述的将化合物 3n 转化为化合物 3 的方法，将化合物 7b 转化，得到白色固体化合物 7。

MS (ES+) m/z 480 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.03 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 7.12-8.78 (m, 8H), 9.91 (s, 1H).



实施例 8

β -[2-[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]乙基]-3-吡啶丙酸(化合物 8)

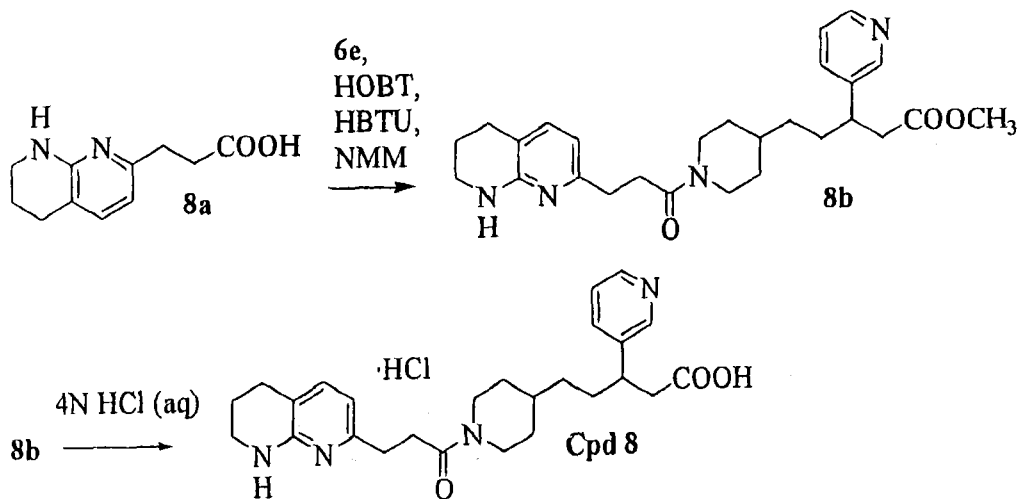
按 WO 99/31061 的介绍用相应的乙酯得到酸化合物 8a, 所述酯的合成法在 WO 00/72801 中介绍。

用实施例 5 描述的将化合物 4a 转化为化合物 5c 的方法, 使化合物 8a 与化合物 6e 反应, 得到化合物 8b (用 RP-HPLC 纯化: 10-90% 乙腈/水, 0.1% TFA)。MS (ES+) m/z 465 ($M+H^+$)。

用实施例 5 描述的将化合物 5c 转化为化合物 5 的方法, 将化合物 8b 转化, 得到 HCl 盐化合物 8。

MS (ES+) m/z

451 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.03 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.65 (m, 2H).



用实施例 8 的方法以及本领域技术人员已知的合适试剂和原料, 可制备本发明其它化合物, 包括但不限于:

化合物	名称	MS (m/z)
20	β -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶戊酸	494
21	6-甲氧基- β -[2-[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]乙基]-3-吡啶丙酸	481

和它们的药学上可接受的盐。

实施例 9

β -[2-[1-[1-氧代-4-(2-吡啶基氨基)丁基]-4-哌啶基]乙基]-3-吡啶丙酸 (化合物 9)

将化合物 6e (0.14g, 0.44mmol)、DCM (10ml)和 NMM (0.09ml, 0.89mmol)的混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 然后用冰浴冷却。加入 4-溴丁酰氯化合物 9a (0.06ml, 0.58mmol)和 NMM (0.09ml, 0.89mmol), 在 0℃ 搅拌反应混合物 6 小时, 然后在室温下搅拌过夜。反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液(5ml)、水(5ml)和 1N HCl (3×10ml)洗涤。干燥 (Na_2SO_4)有机层, 真空浓缩, 得到粘性油状化合物 9b。MS (ES+) m/z 345(M-Br)。

将 DIEA (0.73ml, 4.23mmol)加入到化合物 9b (0.60g, 1.41mmol)和 2-氨基吡啶化合物 9c (0.39g, 4.23mmol)的甲苯(10ml)搅拌溶液中。将混合物回流过夜后真空浓缩。残余物用 RP-HPLC 纯化(2-30%乙腈/水, 0.1% TFA), 得到油状化合物 9d。MS (ES+) m/z 439 (M+H⁺)。

用实施例 6 描述的将化合物 6h 转化为化合物 6 的方法, 将化合物 9d 转化为化合物 9 (用 RP-HPLC 纯化: 2-30%乙腈/水, 0.1% TFA)。

MS (ES+) m/z 425 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.01 (m, 2H), 1.11 (m, 4H), 1.36 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 7.31-8.72 (m, 8H).

合物 10a 转化为化合物 10b (无色液体; 经硅胶快速色谱纯化, 10-15% 乙酸乙酯/己烷+几滴 TEA)。MS (ES+) m/z 407 ($M+H^+$), 为外消旋混合物, 用 chiralcel OJ 柱分离对映异构体, 用己烷/乙醇(75:25)洗脱。

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.04 (m, 4H), 1.19 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 6.81 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H).

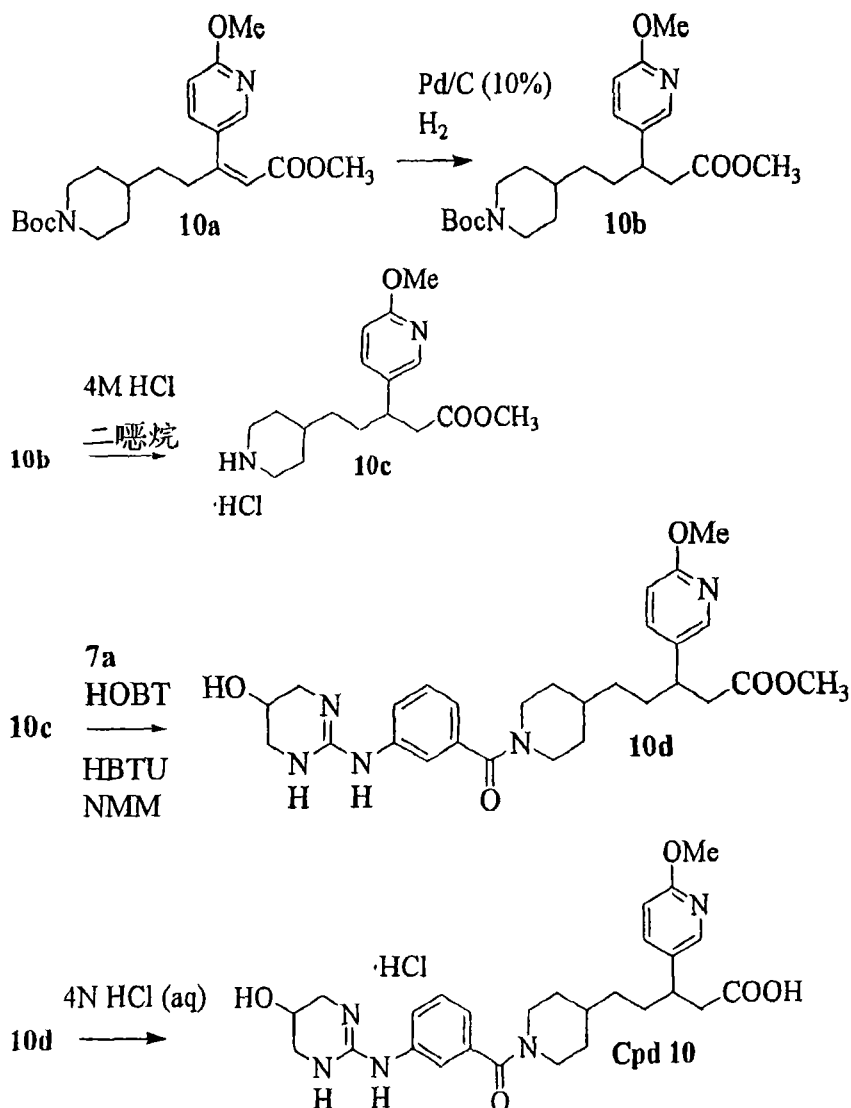
用实施例 6 描述的将化合物 6d 转化为化合物 6e 的方法, 将化合物 10b 转化, 得到 HCl 盐化合物 10c。

MS (ES+) m/z 307 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.98 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.76 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.04 (m, 1H).

$C_{17}H_{26}N_2O_3 \cdot 1.63CF_3COOH \cdot 0.2H_2O$ 的分析计算值: C, 49.08; H, 5.70; N, 5.65; H_2O , 0.73。实测值: C, 49.10; H, 5.66; N, 5.65; H_2O , 0.93。

用实施例 7 描述的将化合物 7a 转化为化合物 7b 的方法, 使化合物 7a 与化合物 10c 反应, 产生化合物 10d。用实施例 3 描述的将化合物 3n 转化为化合物 3 的方法, 将化合物 10d 转化, 产生 HCl 盐化合物 10 (用 RP-HPLC 纯化: 5-50%乙腈/水, 0.1% TFA)。

MS (ES+) m/z 510 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.99 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 1.53 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.15 (d, $J=11$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J=12$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 6.75 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.12-7.29 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 8.03 (m, 1H).



实施例 11

用实施例 6 和 8 描述的制备化合物 8 的方法，用 10b 的对映异构体制备化合物 21 的对映异构体。

这两种纯手性中间体 10b-1 (异构体 1: 较快洗脱)和 10b-2 (异构体 2: 较慢洗脱)通过手性 HPLC 色谱得到(固定相: 500g Chiralcel OJ; 洗脱剂: 己烷/乙醇 75/25; 波长: 220nm)。用实施例 6 和 8 中将 6d 转化为 8 的相同方法,将化合物 10b-1 和 10b-2 分别转化为 21a 和 21b。

用实施例 11 的方法以及本领域技术人员已知的合适溶剂、柱、试剂和原料,可制备本发明其它化合物,包括但不限于:

化合物	名称	MS (m/z)
28a	6-甲氧基-β-[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-3-吡啶丙酸	467
28b	6-甲氧基-β-[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-3-吡啶丙酸	467

实施例 12

β-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丁酸(化合物 11)

在氮气氛、-20℃下，用注射器向化合物 12a (5g, 20.55mmol)和 NMM (4.96ml, 45.11mmol)的无水 THF (50ml)溶液中，加入氯甲酸异丁酯(2.67ml, 20.58mmol)。搅拌混合物 30 分钟，一次性加入 N,O-二甲基羟胺(2g, 20.5mmol)。将混合物缓慢升至室温，然后搅拌 2 天。真空浓缩后，残余物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。分离出有机相，用 H₂O 和饱和 NaHCO₃ 洗涤，干燥(Na₂SO₄)后真空浓缩，得到油状化合物 12b。化合物 12b 无需再纯化就可直接用于下一步反应。将丁基锂(2.5M 的己烷溶液，4.19ml, 10.48mmol)在-78℃滴加到 4-溴-1,2-(二甲氧基)苯化合物 12c (1.26ml, 10.48mmol)的 THF (40ml)溶液中。在-78℃搅拌混合物 30 分钟，滴加化合物 12b (2g, 6.98mmol)的 THF (10ml)溶液。在-78℃搅拌混合物 30 分钟后，移除冷却浴。在室温下再搅拌混合物 2 小时，然后用饱和 NH₄Cl 溶液猝灭。分离出有机相，用盐水洗涤，干燥(Na₂SO₄)后浓缩。残余物用 RP-HPLC 纯化，得到油状化合物 12d。

将六甲基二甲硅烷叠氮钠(1.0M 的 THF 溶液，2.07ml, 2.07mmol)在 0℃滴加到磷酰基乙酸三甲酯(0.33ml, 2.07mmol)的 THF (10ml)溶液中。在 0℃搅拌混合物 30 分钟，滴加化合物 12d (0.18g, 0.52mmol)的 THF (5ml)溶液。加热混合物至回流 16 小时，然后再在室温下搅拌 24 小时，冷却，用 Et₂O (30ml)稀释后，用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗

漆。将有机层干燥(Na_2SO_4)后浓缩。残余物用 RP-HPLC 纯化, 得到化合物 12e。在 40psi 氢气氛下, 将化合物 12e (0.5g, 1.24mmol) 的 MeOH (20ml) 溶液在 10% 披钨碳(0.2g) 存在下氢化 16 小时。经硅藻土过滤移除催化剂。真空浓缩滤液, 得到油状化合物 12f。化合物 12f 无需再纯化就可直接用于下一步反应。将 TFA (5ml) 加入到化合物 12f (0.37g, 0.91mmol) 的 DCM (20ml) 溶液。在室温下搅拌混合物 30 分钟后真空浓缩, 残余物用 RP-HPLC 纯化, 得到油状化合物 12g。

在氩气氛、室温下, 向化合物 8a (0.28g, 1.15mmol) 的 DMF (40ml) 溶液中, 加入 1-HOBt (0.135g, 1.0mmol)、EDC (0.192g, 1.0mmol) 和 DIEA (0.35ml, 2mmol)。在室温下搅拌混合物 45 分钟。将化合物 12g (0.28g, 0.067mmol) 和 DIEA (0.35ml, 2mmol) 的 DMF (10ml) 溶液加入到含化合物 8a 的混合物中。在室温下搅拌所得混合物过夜。依次加入水(2ml) 和 DCM (20ml)。分离出有机层, 干燥(Na_2SO_4) 后浓缩。所得粗制化合物 12h 直接用于下一步反应。将粗制化合物 12h 溶于 MeOH (20ml), 加入 3N NaOH 水溶液(6ml)。在室温下搅拌混合物 5 小时后用 2N HCl 中和。蒸发溶剂后, 残余物用 RP-HPLC 纯化, 得到化合物 11。MS (ES+) m/z 480 ($\text{M}+\text{H}^+$)。化合物 11 的 $^1\text{H-NMR}$:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.09 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.4-1.7 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.58 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.7-3.1 (m, 7H), 3.15 (m, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.99 (dd, $J=5.3$ Hz, 14.3 Hz, 2H), 4.49 (dd, $J=5.3$ Hz, 14.3 Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.45 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 9.82 (s, 2H), 15.0 (s, 1H).

化合物	名称	MS (m/z)
26	β -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基]-4-哌啶丁酸	494
27	β -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[3-[(1,4,5,6-四氢-5-羟基-2-嘧啶基)氨基]苯甲酰基]-4-哌啶丁酸	509
28	6-甲氧基- β -[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-3-吡啶丙酸	467
29	β -[[1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基]-4-哌啶基]甲基]-3-喹啉丙酸	501
30	β -(3-氟苯基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丁酸	454
31	β -(3-氟苯基)-1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基]-4-哌啶丁酸	468
32	β -[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-3-喹啉丙酸	487
33	β -(4-氟苯基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丁酸	454
34	β -(4-氟苯基)-1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基]-4-哌啶丁酸	468
35	2-甲基- β -[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-5-嘧啶丙酸	452
36	β -(2,3-二氢-6-苯并咪唑基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丁酸	478
37	β -(3,5-二氟苯基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丁酸	472
38	β -(3,5-二氟苯基)-1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基]-4-哌啶丁酸	486
39	1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]- β -	504

	[3-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶丁酸	
40	1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]- β -[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-哌啶丁酸	520
41	β -(2-氟[1,1'-联苯]-4-基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丁酸	530
42	β -(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丁酸	484
43	1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]- β -(4-苯氧基苯基)-4-哌啶丁酸	528
44	β -[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-4-异喹啉丙酸	487
45	β -[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-3-吡啶丙酸	437
46	β -(2,3-二氢-5-苯并呋喃基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丁酸	478
47	2,4-二甲氧基- β -[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-5-嘧啶丙酸	498
48	2-甲氧基- β -[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-5-嘧啶丙酸	468

实施例 13

β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-四氢-2-嘧啶基)氨基]苯甲酰基]-4-哌啶基]乙基]-3-喹啉丙酸(化合物 12)

在氩气氛、-55℃下，将氢化铝锂(3.11g, 0.082mol)的 Et₂O (250ml) 悬浮液冷却。在 15 分钟内滴加化合物 3b (18.5g, 0.068mol) 的 Et₂O (75ml) 溶液，并且温度不应超过 -50℃。移除冷却浴后，将混合物升至 5℃，再次冷却至 -35℃，加入硅藻土(50g)。混合物用硫酸氢盐溶液(15.30g 溶于 43ml H₂O 中)缓慢猝灭，同时温度保持在 -30℃。将所

得混合物升至 0℃，经硅藻土过滤，过滤器上的固体残余物用 EtOAc (750ml)和 H₂O (500ml)洗涤。分离出有机层，用 0.5N HCl (100ml)、饱和 NaHCO₃(100ml)和盐水(100ml)洗涤。水层用 EtOAc (500ml)萃取，干燥合并的有机层，过滤后蒸发。所得残余物经 Kugelrohr 蒸馏法纯化(120-140℃，1.5-2 mmHg)，得到无色油状化合物 13a。

将 3-溴喹啉(10.40g, 0.05mol)、三甲基甲硅烷基乙炔(8.48ml, 0.06mol)、碘化亚铜(0.5g)和反式-二氯双(三苯基膦)钯(1g)和 TEA (15ml)的混合物在密封管中于 70℃加热 1 小时。依次加入 H₂O (150ml)和 Et₂O (300ml)。分离出有机层，用 Et₂O (200ml)萃取水层。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)后浓缩。残余物用快速柱色谱纯化(洗脱剂：100% DCM)，得到棕色油状物 3-(三甲基甲硅烷基乙炔基)喹啉。将 3-(三甲基甲硅烷基乙炔基)喹啉溶于无水 MeOH (100ml)，加入 K₂CO₃ (0.69g, 5mmol)。在室温下搅拌混合物 1 小时，加入 DCM (250ml)。混合物经硅藻土过滤。蒸发滤液，残余物用快速柱色谱法纯化，得到乳白色固体化合物 13b。

在氩气氛下，将丁基锂(2.5M 的己烷溶液，9.44ml, 23.6mmol)滴加到化合物 13b (3.62g, 23.6mmol)的 THF (150ml)溶液，同时温度不要超过-60℃，然后冷却混合物至-70℃。在-70℃搅拌混合物 15 分钟，滴加化合物 13a 的 THF (40ml)溶液，同时保持温度在-60 至-70℃之间。在-70℃搅拌 30 分钟后，将混合物在 20 分钟内升至 0℃，加入 H₂O (1ml)。所得混合物经 K₂CO₃ 干燥，过滤后蒸发。残余物用快速柱色谱纯化(洗脱剂梯度：DCM/MeOH: 100:0 至 95:5)，得到油状化合物 13c。将化合物 13c (6.05g)和吡啶(100ml)的混合物在 1psi 氩气氛下用 Lindlar 催化剂(1g)氢化 7 小时。硅藻土过滤移除催化剂，蒸发溶剂。残余物用快速柱色谱纯化(洗脱剂梯度：己烷/EtOAc: 9:1 至 1:1)，得到固体化合物 13d。

在氩气氛、0℃下，将 3-氯-3-氧代丙酸甲酯(1.24ml, 11.53mmol)的 DCM (20ml)溶液在 30 分钟内滴加到化合物 13d (4.25g, 11.53mmol)

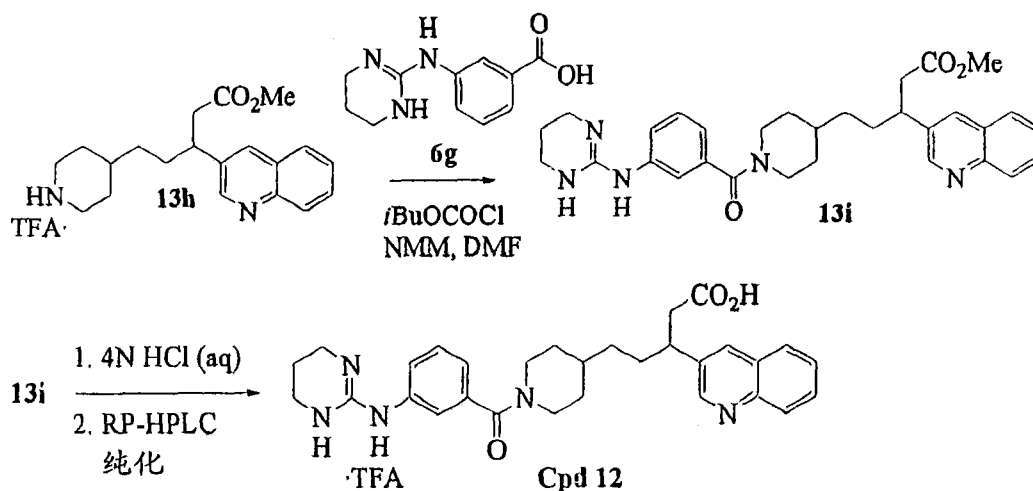
和 TEA (1.81ml, 13mmol)的 DCM (80ml)溶液。在室温下搅拌混合物过夜。加入 NH_4Cl 水溶液(50ml)和 DCM (150ml)。分离出有机层,用饱和 NaHCO_3 (100ml)和盐水(100ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤后蒸发。残余物用快速柱色谱纯化(洗脱剂梯度:己烷/EtOAc: 4:1 至 1:1),得到油状化合物 13e。

在氩气氛、60℃下,将化合物 13e (4.45g, 9.5mmol)的 THF (20ml)溶液滴加到装有氢氧化钠(60%分散于矿物油, 0.57g, 14.25mmol, 用己烷(3×25ml)洗涤三次)的烧瓶。加热混合物至 60℃ 15 分钟。经注射器加入三甲基氯硅烷(2.41g, 19mmol), 在 60℃加热混合物 4 小时。加入 H_2O (0.5ml), 在室温下搅拌混合物过夜。蒸发反应混合物,加入 DCM (250ml),干燥(Na_2SO_4)混合物。过滤后蒸发,将残余物在 130℃真空加热 2 小时。用快速柱色谱纯化(洗脱剂: 1% MeOH/DCM),得到黄色油状化合物 13f。

在 1psi 氩气氛下,将化合物 13f (0.375g, 0.88mmol)的 MeOH (50ml)溶液用 10%披钨碳(120 mg)氢化 2 小时。催化剂经硅藻土过滤移除,蒸发溶剂,得到粗制化合物 13g,直接用于下一步反应。将 TFA (10ml)加入到化合物 13g (0.35g, 0.82mmol)的 DCM (10ml)溶液中。在室温下搅拌混合物 1 小时后真空浓缩,得到粗制化合物 13h,其直接用于下一步反应。

在氩气氛、0℃下,将氯甲酸异丁酯(0.118ml, 0.90mmol)加入到化合物 6g (230mg, 0.90mmol)和 NMM (0.385ml, 3.5mmol)的 DMF (8ml)溶液中。在 0℃搅拌混合物 5 分钟,滴加到化合物 13h (0.455g, 0.82mmol)的 DMF (7ml)溶液中。加入完成后,移除冷却浴。在室温下搅拌混合物过夜。加入 H_2O (0.5ml),将混合物在 80℃高真空浓缩。残余物用 RP-HPLC 纯化,得到白色粉末状化合物 13i。

将 1N NaOH 水溶液(10ml)加入到化合物 13i (0.15g, 0.2mmol)的 1,4-二噁烷(10ml)溶液中。在室温下搅拌反应混合物 20 小时,用 1N HCl (10ml)中和。用 RP-HPLC 纯化后冻干,得到白色粉末状化合物 12。



用实施例 13 的方法以及本领域技术人员已知的合适试剂和原料，可制备本发明其它化合物，包括但不限于：

化合物	名称	MS (m/z)
49	β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-四氢-5-羟基-2-嘧啶基)氨基]苯甲酰基]-4-哌啶基]乙基]-3-喹啉丙酸	530
50	β -[2-[1-[3-[(3,4,5,6-四氢-2-吡啶基)氨基]苯甲酰基]-4-哌啶基]乙基]-3-喹啉丙酸	513
51	β -[2-[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]乙基]-3-喹啉丙酸	501
52	β -[2-[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]乙基]-3-喹啉丙酸	507
53	β -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[3-[(3,4,5,6-四氢-2-吡啶基)氨基]苯甲酰基]-4-哌啶戊酸	506
54	β -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[3-[(1,4,5,6-四氢-5-羟基-2-嘧啶基)氨基]苯甲酰基]-4-哌啶戊酸	523
55	β -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-[(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙酰基]-4-哌啶戊酸	480

实施例 14

1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]- β -苯基-4-哌啶丁酸 (化合物 13)

将二碳酸二叔丁酯(41.25g, 189mmol)在 0℃ 一次性加入到 4-(2-羟基乙基)哌啶化合物 14a (24.42g, 189mmol)的 DMF (200ml)溶液中。1 小时后, 移除冷却浴, 在室温下搅拌反应混合物 20 小时。反应混合物用 Et₂O (200ml)和 H₂O (500ml)处理。分离出有机层, 用饱和 NH₄Cl (200ml)和盐水(200ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)。过滤后蒸发, 得到透明油状化合物 14b, 无需再纯化直接使用。

在-78℃、1.5 小时内, 将 DMSO (14g, 179mmol)的 DCM (80ml)溶液滴加到 2M 草酰氯(62.8ml, 125.6mmol)的无水 DCM (200ml)溶液, 同时温度不要超过-60℃。在-78℃、50 分钟内滴加化合物 14a 的 DCM (30ml)溶液。在-78℃搅拌 30 分钟后, 移除冷却浴, 将反应混合物的温度在 30 分钟内升至-30℃。加入 TEA (25.41g, 251mmol), 在室温下搅拌反应混合物 1 小时。过滤移除形成的固体沉淀, 滤液用 0.3N HCl (2×100ml)和盐水(200ml)洗涤。将有机相干燥(Na₂SO₄)后蒸发, 残余物用快速柱色谱纯化(洗脱剂梯度: 己烷/EtOAc 100/0-70/30), 得到化合物 14c。

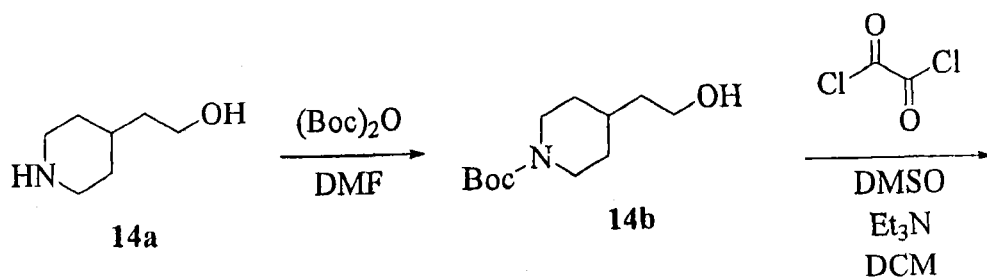
在-78℃、氩气氛下, 将 1M LiHMDS 的溶液(73ml, 73mmol)经注射器加入磷酸基乙酸三甲酯(13.29g, 73mmol)的 THF (200ml)溶液中。然后在-78℃搅拌反应混合物 20 分钟, 在 30 分钟内加入化合物 14c (8.3g, 36.5mmol)的 THF (50ml)溶液。在-78℃搅拌 15 分钟后, 移除冷却浴, 将反应混合物加热至回流 2。冷却反应混合物至室温, 依次加入饱和 NH₄Cl 溶液(40ml)和 Et₂O (200ml), 分离出有机层, 用盐水(140ml)洗涤后干燥(Na₂SO₄)。过滤后蒸发, 残余物用快速柱色谱纯化(洗脱剂梯度: 己烷/EtOAc: 100/0 至 85/15), 得到化合物 14d 的 E-和 Z-异构体的混合物。

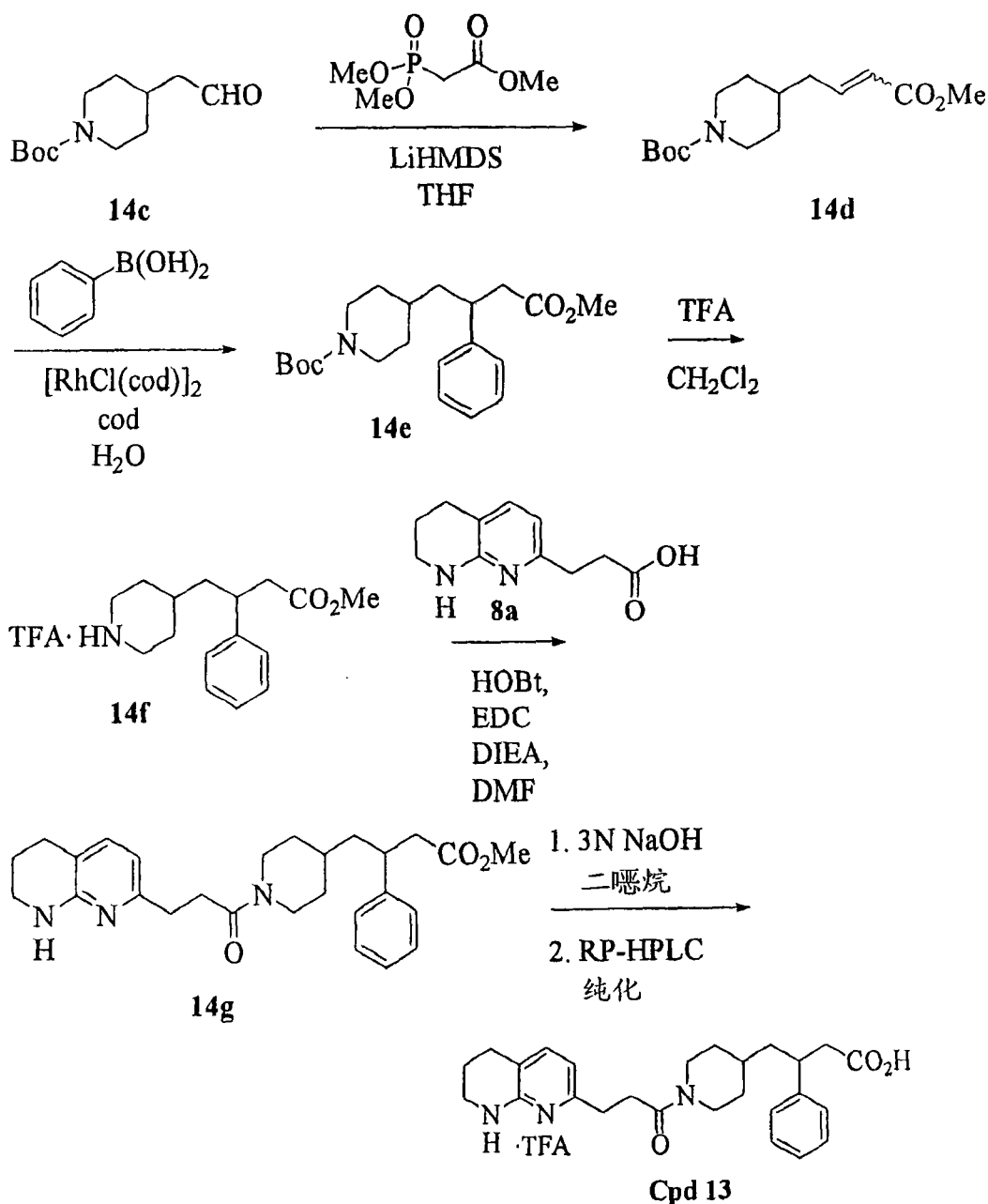
将化合物 14d、苯基硼酸(1.55g, 12.32mmol)、[RhCl(Cod)]₂ (0.1g,

0.227mmol)和 Cod (0.557g, 5.15mmol)在 H₂O (15ml)中混合, 在氮气氛下加热至 100℃ 3 小时。再次加入苯基硼酸(1.0g, 8.2mmol), 再加热反应混合物至 100℃ 6 小时。冷却反应混合物至室温, 加入 Et₂O (100ml)后分离出有机层。水层用 Et₂O (2×100ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤后蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化, 得到化合物 14e。

将 TFA (6ml)加入到化合物 14e (1.48g, 4.09mmol)的 DCM (14ml)溶液中。在室温下搅拌混合物 20 分钟, 真空浓缩后用 RP-HPLC 纯化, 得到三氟乙酸盐化合物 14f。

将 HOBt (0.333g, 2.46mmol)、EDC (0.47g, 2.46mmol)和 NMM (0.68g, 5.28mmol)在氮气氛下加入到化合物 8a (0.64g, 2.64mmol)的 DMF (30ml)溶液中。在室温下搅拌混合物 1 小时, 然后加入化合物 14f (0.66g, 1.76mmol)和 NMM (0.68g, 5.28mmol)的 DMF (10ml)溶液。在室温下搅拌所得混合物过夜。依次加入水(2ml)和 DCM (20ml)。分离出有机层, 干燥(Na₂SO₄)后浓缩。所得粗制化合物 14g 直接用于下一步。向化合物 14g 的二噁烷(2ml)和 H₂O (1ml)溶液中加入 NaOH (0.78g, 19.5mmol)。在室温下搅拌混合物 5 小时, 用 2N HCl 中和。蒸发溶剂后, 残余物用 RP-HPLC 纯化, 冻干得到化合物 13。





用实施例 14 的方法以及本领域技术人员已知的合适试剂和原料，可制备本发明其它化合物，包括但不限于：

化合物	名称	MS (m/z)
56	β -(2-萘基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丁酸	486

及其药学上可接受的盐。

实施例 15

1,2,3,4-四氢-β-[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-3-喹啉丙酸的异构体 1、2、3 和 4 (化合物 19-1、19-2、19-3、19-4)

在-78℃、20分钟内,向 Weinreb 酰胺 12b (3.00g, 10.48mmol) 和 3-溴喹啉化合物 15a (10.9g, 52.38mmol)的 THF (120ml)搅拌溶液滴加正丁基锂(2.5M 的己烷溶液; 21.0ml, 52.38mmol)。在加入时,反应混合物保持温度低于-74℃。加入后,在-78℃搅拌混合物 30 分钟,移除冷却浴。将反应混合物在 1 小时内升至室温。反应混合物通过加入含饱和 NH₄Cl 的水溶液(50ml)猝灭,用 EtOAc (100ml)萃取。有机层用盐水(10ml)洗涤,经 MgSO₄ 干燥,过滤后减压浓缩。残余物用快速柱色谱纯化(30% EtOAc/己烷),得到琥珀色泡沫状酮化合物 15b。

MS (ES+) m/z 355.4 (M+H⁺). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.78 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.02 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.70 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H).

在-78℃、10分钟内,向磷酰基乙酸三甲酯(11.65ml, 80.58mmol)的 THF (166ml)溶液滴加 NaHMDS (1.0M 的 THF 溶液; 67.2ml, 67.15mmol)。在-50℃搅拌所得部分固化的混合物 20 分钟。在-50℃、5 分钟内,向所得粘稠固化混合物中加入酮化合物 15b (4.76g, 13.43mmol)的 THF (119ml)溶液。加入后,冷却浴换为水浴,搅拌 15 分钟。然后回流反应混合物 2.5 小时。反应通过 HPLC 监测。冷却至室温后,混合物用 EtOAc (400ml)稀释,用饱和 NaHCO₃ (50ml×2)和盐水(50ml)洗涤。有机层经 MgSO₄ 干燥,过滤后减压浓缩。残余物用快速柱色谱纯化(100g, 6.5×5 cm, 20%-30% EtOAc/己烷),得到琥珀红糖浆状烯烃化合物 15c, 为 E,Z-异构体的混合物。MS (ES+) m/z 411.3 (M+H⁺)。

将烯烃化合物 15c (2.76g, 6.72mmol)的 MeOH (150ml)溶液加入 10% Pd/C (5.52g, 50%湿度)。将溶液真空/N₂脱气, 然后氢压力增至 60psi。在室温下搅拌反应物 22 小时。过滤反应混合物, 减压浓缩滤液。残余物用快速柱色谱纯化(70g, 3×25cm 柱, 用 30% EtOAc/己烷洗脱), 得到浅黄色树脂状氢化喹啉化合物 15d 和次要产物化合物 15e。

或者, 可使用甲苯作溶剂。将化合物 15c (17.14g, mmol)的溶液与含 10% Pd/C(8.6g)的甲苯(210ml)和 TEA (2.1ml)混合。将反应混合物用 Parr 装置在 50℃、50psi 下振荡约 28 小时。当氢吸收变慢后, 停止振荡。色谱处理后, 分离出化合物 15d。

MS (ES+) m/z 417.1 (M+H⁺). ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.0-1.6 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.0-2.7 (m, 8H), 3.00 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 6.49 (d, J = 8Hz, 1H), 6.62 (t, J = 7Hz, 1H), 6.97 (m, 2H).

用实施例 5 的将化合物 15a 转化为化合物 5 的相同方法, 但是用四氢萘啉化合物 8a 代替 4a, 先分离出 15d 的各异构体, 制备化合物 19 的各异构体, 然后将它们制备为最终产物化合物 19-1、19-2、19-3 和 19-4。

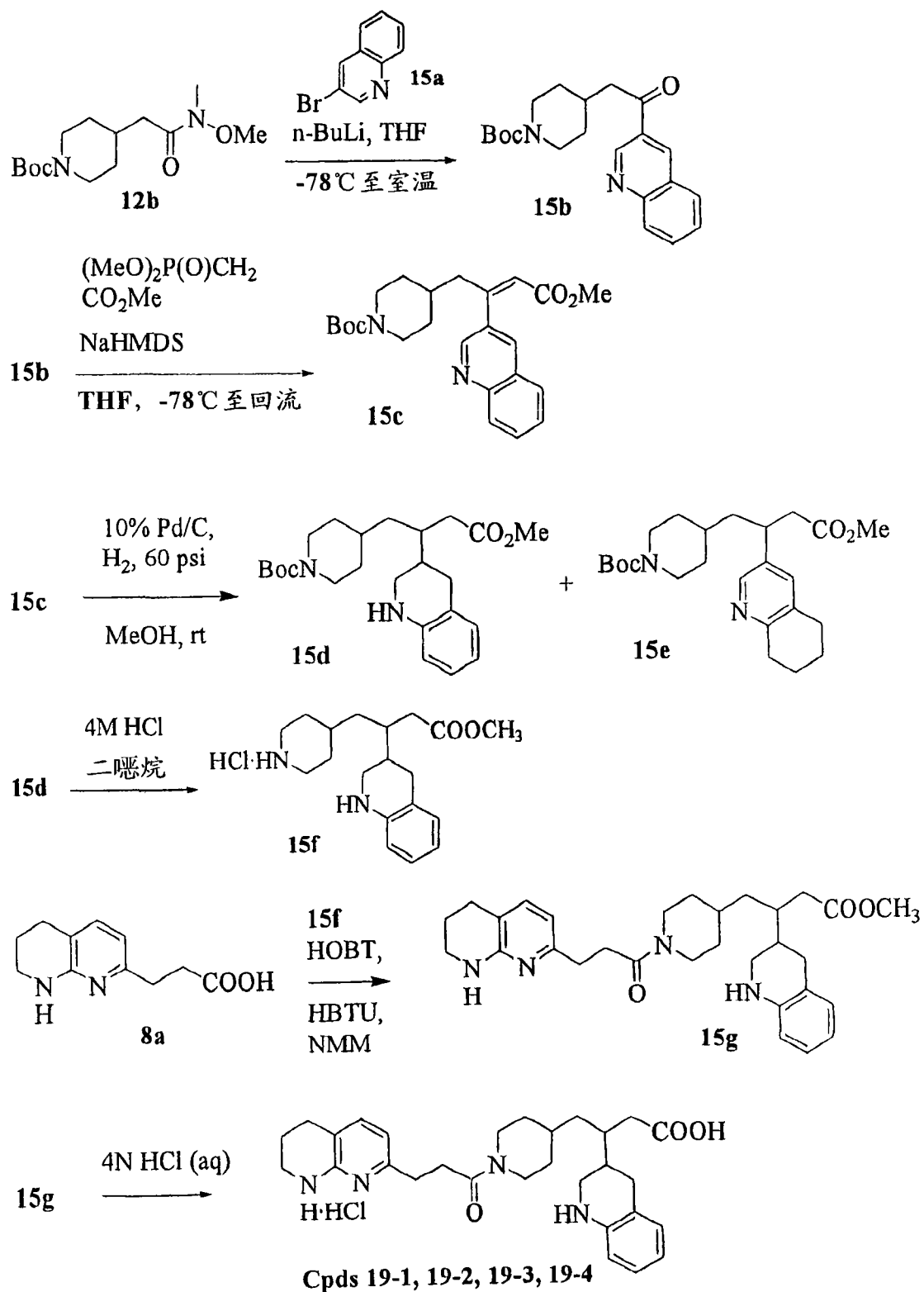
化合物 15d 的四种异构体通过顺序型手性色谱分离。UV 触发的制备型 HPLC 采用装填 500 克固定相的动态轴向压缩型 Prochrom LC₅₀ 柱。采用 Prep LC 4000 (Waters)四元梯度低压混合泵、K-2500 UV 检测器(KNAUER)、233 XL 自动注射器(Gilson)、402 注射泵(Gilson)、202 流分收集器(Gilson)、rh.7030L 流分收集阀(Gilson)和 Unipoint 控制软件(Gilson)。异构体(根据洗脱顺序编号: 异构体 1 首先洗脱) 15d-1 和 15d-2 与异构体 15d-3 和 15d-4 的分离采用 Chiralpak® OD 柱: 纤维素三-(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)包被的 20μm 硅胶, 5cm ID; 长 41cm; 用甲醇为洗脱剂: 100 vol %, 80ml/min, 波长 220nm。得到 15d-1 和 15d-2 的混合物以及 15d-3 和 15d-4 的混合物。异构体 15d-1

和 15d-2 在手性柱上分离: Chiralpak® AD: 直链淀粉三-(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)包被的 20 μ m 硅胶, 5cm ID, 长 41cm; 用乙醇为洗脱剂: 100 vol%, 80ml/min; 波长 220nm。得到两种纯异构体 15d-1 和 15d-2, 按照实施例 5 描述的方法以及合适的试剂、原料, 将它们分别转化为 19-1 和 19-2。

在手性柱上分离异构体 15d-3 和 15d-4: Chiralpak® AD, 直链淀粉三-(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)包被的 20 μ m 硅胶, 500g; 5cm ID; 长 41 cm, 用乙醇作洗脱剂: 100 vol%, 80ml/min; 波长 220nm。得到两种纯异构体 15d-3 和 15d-4, 按照实施例 5 描述的方法以及合适的试剂、原料, 将它们分别转化为 19-3 和 19-4。

Cpds 19-1, 19-2, 19-3, 19-4: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.86-2.95 (m, 24H), 3.22 (br d, 1H), 3.41 (br s, 2H), 3.82 (br d, 1H), 4.37 (br d, 1H), 6.65 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 7.61 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H).

化合物编号	15d 的旋光度 (在 MeOH 中)	化合物编号	19 的旋光度 (在 MeOH 中)
15d-1	+30°	19-1	+15.85°
15d-2	+62.03°	19-2	+24.15°
15d-3	-64.57°	19-3	-24.78°
15d-4	-30.99°	19-4	-14.57°



用实施例 19 的方法以及本领域技术人员已知的合适溶剂和原料，可制备本发明化合物的其它各异构体，包括但不限于：

化合物	名称	MS (m/z)
5-1,	1,2,3,4-四氢-β-[1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-	491
5-2,	2-基)丁基]-4-哌啶基]-3-喹啉丙酸	
5-3,		
5-4		
58a	5,6,7,8-四氢-β-[1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-	491
	2-基)丁基]-4-哌啶基]-3-喹啉丙酸	
58b	5,6,7,8-四氢-β-[1-[1-氧代-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-	491
	2-基)丁基]-4-哌啶基]-3-喹啉丙酸	

和它们的药学上可接受的盐。

化合物编号	5a 的旋光度 (在 MeOH 中)	化合物编号	5 的旋光度 (在 MeOH 中)
5a-3	-62°	5-3	-26.41°
5a-4	-46°	5-4	-19.57°

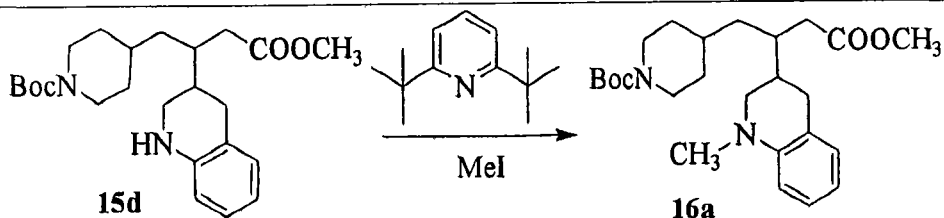
实施例 16

N-甲基-1,2,3,4-四氢-β-[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-3-喹啉丙酸(化合物 67)

通过实施例 15 描述的将化合物 15d 转化为化合物 19 的相同方法制备化合物 67, 只是先烷基化中间体化合物 15d, 再进行 Boc 脱保护步骤。按照化合物 15d 转化为化合物 19 的相同方法, 将烷基化产物化合物 16a 转化为化合物 67。将化合物 15d (280mg, 0.67mmol)溶于无水 DMF (10ml), 用 2,6-二叔丁基吡啶(0.181ml, 0.81mmol)和碘甲烷(0.050ml, 0.81mmol)处理, 在室温下放置 20 小时。蒸发粗制的反应混合物, 然后用快速色谱纯化(20% EtOAc/己烷, 几滴三乙胺), 得到玻璃状固体 16a (90mg, 31%)。

MS (ES⁺) m/z 431 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.0-1.7 (m, 7H), 1.45 (s, 9H), 2.0-2.7 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 6.4-6.6 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8 Hz, 1H).

化合物	名称	MS (m/z)
67	N-甲基-1,2,3,4-四氢-β-[[1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶基]甲基]-3-喹啉丙酸	505



实施例 17

4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸叔丁酯 (化合物 70)

用实施例 3 描述的将化合物 3d 转化为化合物 3e 的方法，将化合物 14d 转化为化合物 17a。MS (ES+) m/z 286 (M+H⁺)。

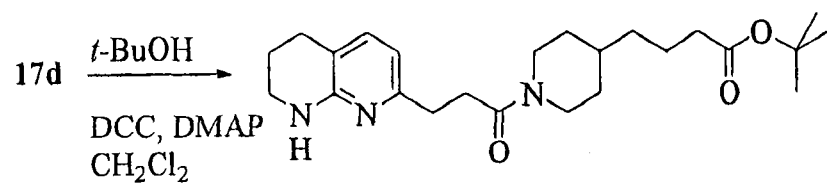
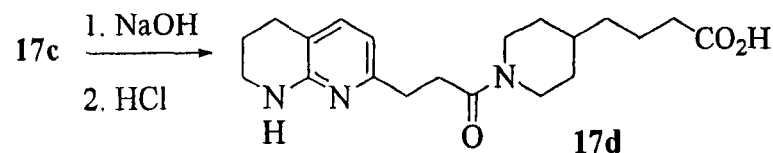
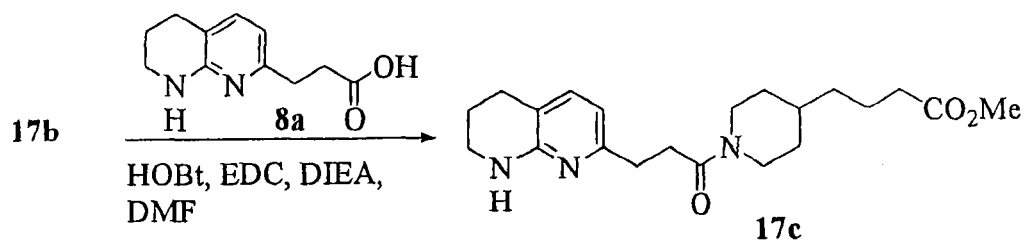
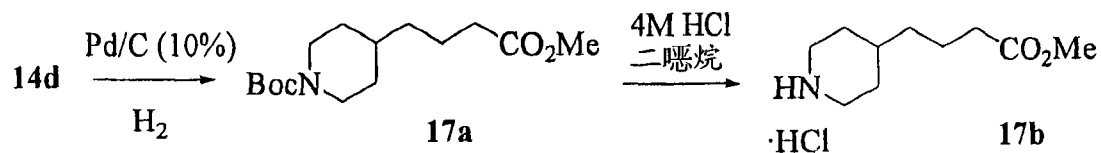
用实施例 3 描述的将化合物 3e 转化为化合物 3f 的方法，将化合物 17a 转化为化合物 17b。MS (ES+) m/z 186 (M+H⁺)。

用实施例 14 描述的将化合物 14f 转化为化合物 14g 的方法，将化合物 17b 与化合物 8a 反应，得到化合物 17c。MS (ES+) m/z 374.2 (M+H⁺)。

将 3N NaOH (3.21ml, 9.63mmol) 加入到化合物 17c (1.8g, 4.82mmol) 的 MeOH (9ml) 溶液中。在室温下搅拌所得混合物 4.5 小时。加入 2N HCl (4.82ml, 9.64mmol)，减压浓缩混合物。将 DCM 加入到残余物中，过滤移除固体。蒸发滤液得到化合物 17d。MS (ES+) m/z 360.3 (M+H⁺)。

将叔丁醇(0.476ml, 4.98mmol)、1,3-二环己基碳二亚胺(1M 的 DCM 溶液; 1ml, 1mmol) 和 DMAP (1M 的 DCM 溶液; 0.11ml, 0.11mmol) 加入到化合物 17d (0.3g, 0.83mmol) 的 DCM (2ml) 溶液中。在室温下搅拌所得混合物过夜。过滤混合物后减压浓缩，残余物用 RP-HPLC 纯化(10-90% MeCN/水, 0.1% TFA)，得到 C 化合物 70。

MS (ES⁺) m/z 388.4 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.98-1.86 (m, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.93 (m, 2H), 2.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.68-3.10 (m, 7H), 3.50 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H).



用实施例 17 的方法和本领域技术人员已知的合适试剂和原料，可制备本发明其它化合物，包括但不限于：

化合物	名称	MS (m/z)
68	4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸乙酯	388.4
69	4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸异丙酯	402.3
71	4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸辛酯	472.5
72	4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸异丁酯	416.4
73	4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸甲酯	374.2

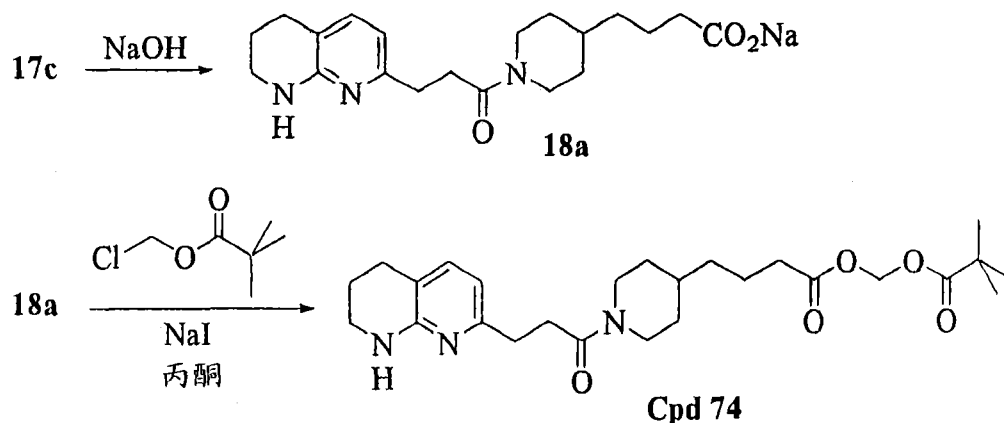
实施例 18

4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸 2,2-二甲基-丙酸甲酯(化合物 74)

将 3N NaOH (3.21ml, 9.63mmol) 加入到化合物 17c (1.8g, 4.82mmol) 的 MeOH (10ml) 溶液中。在室温下搅拌所得混合物 4 小时后减压浓缩，得到 18a。MS (ES+) m/z 360.3 (M+H⁺)。

将新戊酸氯甲酯(0.21ml, 1.46mmol)和 25% NaI 水溶液(0.13ml) 加入到化合物 18a (0.5g, 1.3mmol) 的丙酮(10ml) 悬浮液，加热所得混合物至回流 5 小时。减压除去溶剂，残余物用 RP-HPLC 纯化(10-90% MeCN/水, 0.1% TFA)，得到化合物 74。

MS (ES+) m/z 474.3 ($M+H^+$). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)
 δ 1.05 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.27 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.77 (m, 2H),
 1.95 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J = 7.5$ Hz,
 2H), 2.82 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 3H), 3.51 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 13.2$ Hz,
 1H), 4.56 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 6.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$
 Hz, 1H).



实施例 19

3-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸(化合物 36a)

用实施例 12 描述的将化合物 12b 转化为化合物 12d 的方法, 将化合物 12b 与正丁基锂和 6-溴-2,3-二氢苯并呋喃 19a (用三个步骤由 1,4-二溴-2-氟苯得到化合物 19a, 参见 Organic Letters (2001), 3(21), 3357-3360) 反应, 转化为化合物 19b。MS (ES+) m/z 368.4 ($M+Na^+$)。

用实施例 12 描述的将化合物 12d 转化为化合物 12e 的方法, 将化合物 19b 转化为化合物 19c。MS (ES+) m/z 424.4 ($M+Na^+$)。

用实施例 12 描述的将化合物 12e 转化为化合物 12f 的方法, 将化合物 19c 转化为化合物 19d。MS (ES+) m/z 426.5 ($M+Na^+$)。

将外消旋化合物 19d 分离为两种对映异构的纯化合物 19e 和 19f, 在手性柱上用甲醇作洗脱剂(固定相: Chiralpak AD 20 μ m (Daicel); 洗脱剂: 甲醇; 柱直径: 50mm; 检测器: 0.5mm Knauer

superpreparative cell; 波长: 225nm)。化合物 19f (第二种洗脱异构体):

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -24.3 (c 0.717, MeOH)。化合物 19e (第一种洗脱异构体):

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +24.8 (c 0.775, MeOH)。

用实施例 12 描述的将化合物 12f 转化为化合物 12g 的方法, 将化合物 19f 转化为化合物 19g。MS (ES+) m/z 304.4 (M+H⁺)。

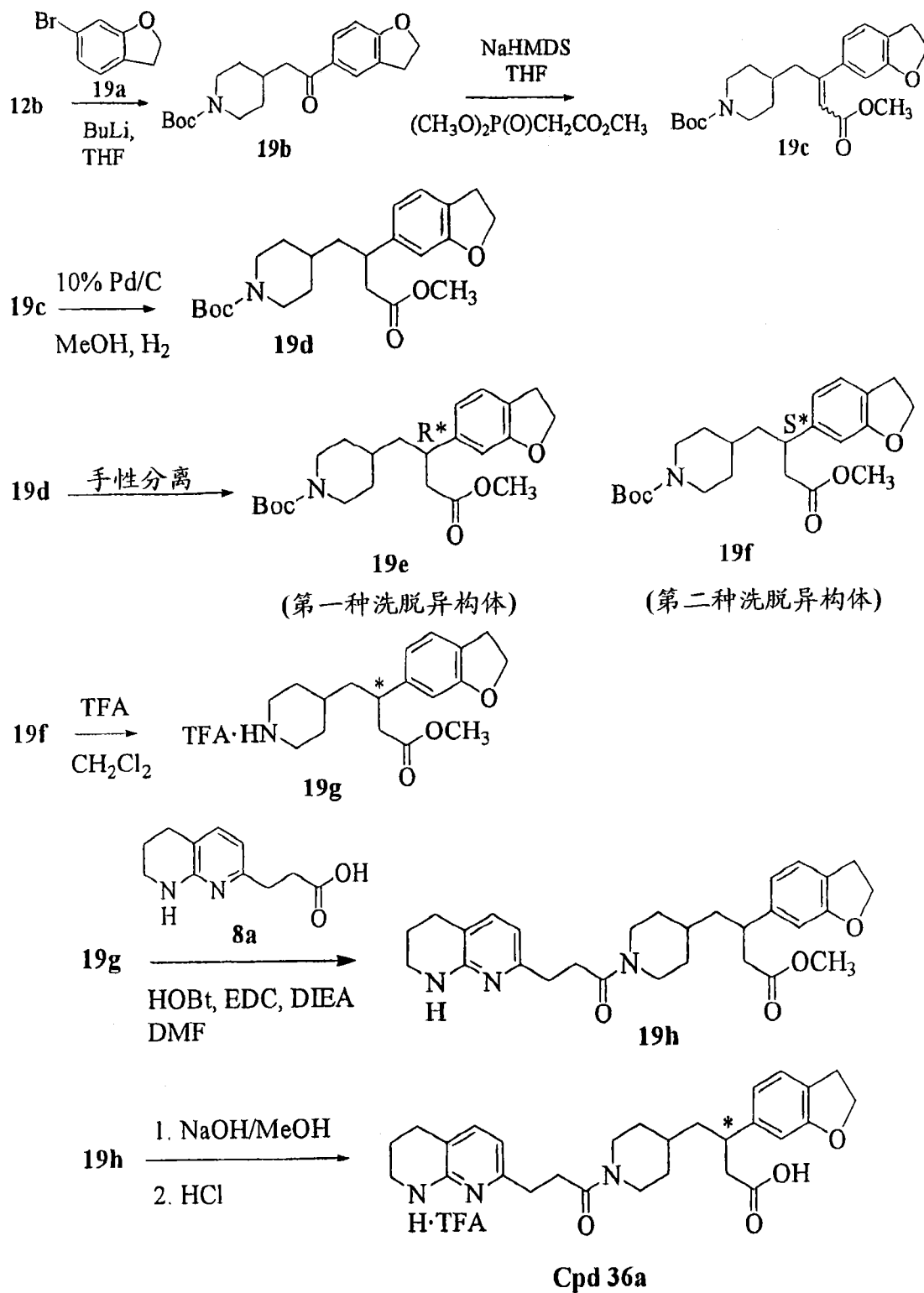
用实施例 12 描述的将化合物 12g 转化为化合物 12h 的方法, 将化合物 19g 转化为化合物 19h。MS (ES+) m/z 492 (M+H⁺)。

将粗制的化合物 19h 溶于 MeOH (20ml), 加入 3N NaOH 水溶液 (6ml)。在室温下搅拌混合物 5 小时, 用 2N HCl 中和。蒸发溶剂后, 残余物用 RP-HPLC 纯化, 得到化合物 36a。

MS (ES+) m/z 478.8 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.09 (1.07 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.40-1.86 (m, 3H), 1.73-2.0 (m, 3H), 2.42 (t, J = 12.5 Hz, J = 4.4 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.67-3.24 (m, 10H), 3.5 (br s, 2H), 3.93 (dd, J = 19.8 Hz, J = 16.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 16.2 Hz, J = 14.7 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H)。

C₂₈H₃₅N₃O₄·1.05 HCl·0.6 H₂O 的分析计算值: C, 63.86; H, 7.13; N, 7.98; Cl, 7.07; H₂O, 2.06。实测值: C, 63.67; H, 7.32; N, 8.12; Cl, 6.94; H₂O, 1.91。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -31.1 (c 0.675, MeOH)。

按照将 19f 转化为化合物 36a 的方法, 用较快流出的对映异构体化合物 19e 得到对映异构体 36b。



实施例 20

3-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸(化合物 76)

向溴-甲氧基苯酚化合物 20a (10g, 49.2mmol)和 N,N-二乙基-N-二异丙基胺(0.7g, 54.2mmol)的无水 DCM (100ml)溶液中, 加入 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(9.03g, 54.2mmol)。在室温下搅拌所得混合物 2 小时, 加入水和盐水。分离出有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥。减压除去溶剂, 残余物用快速柱色谱纯化(硅胶; 洗脱剂: 己烷:EtOAc; 9:1), 得到化合物 20b。MS (ES+) m/z 396/398 (M+H⁺)。

用实施例 12 描述的将化合物 12b 转化为化合物 12d 的方法, 将化合物 12b 转化为化合物 20c。MS (ES+) m/z 502.2 (M+Na⁺)。

用实施例 12 描述的将化合物 12d 转化为化合物 12e 的方法, 将化合物 20c 转化为化合物 20d。MS (ES+) m/z 558.2 (M+Na⁺)。

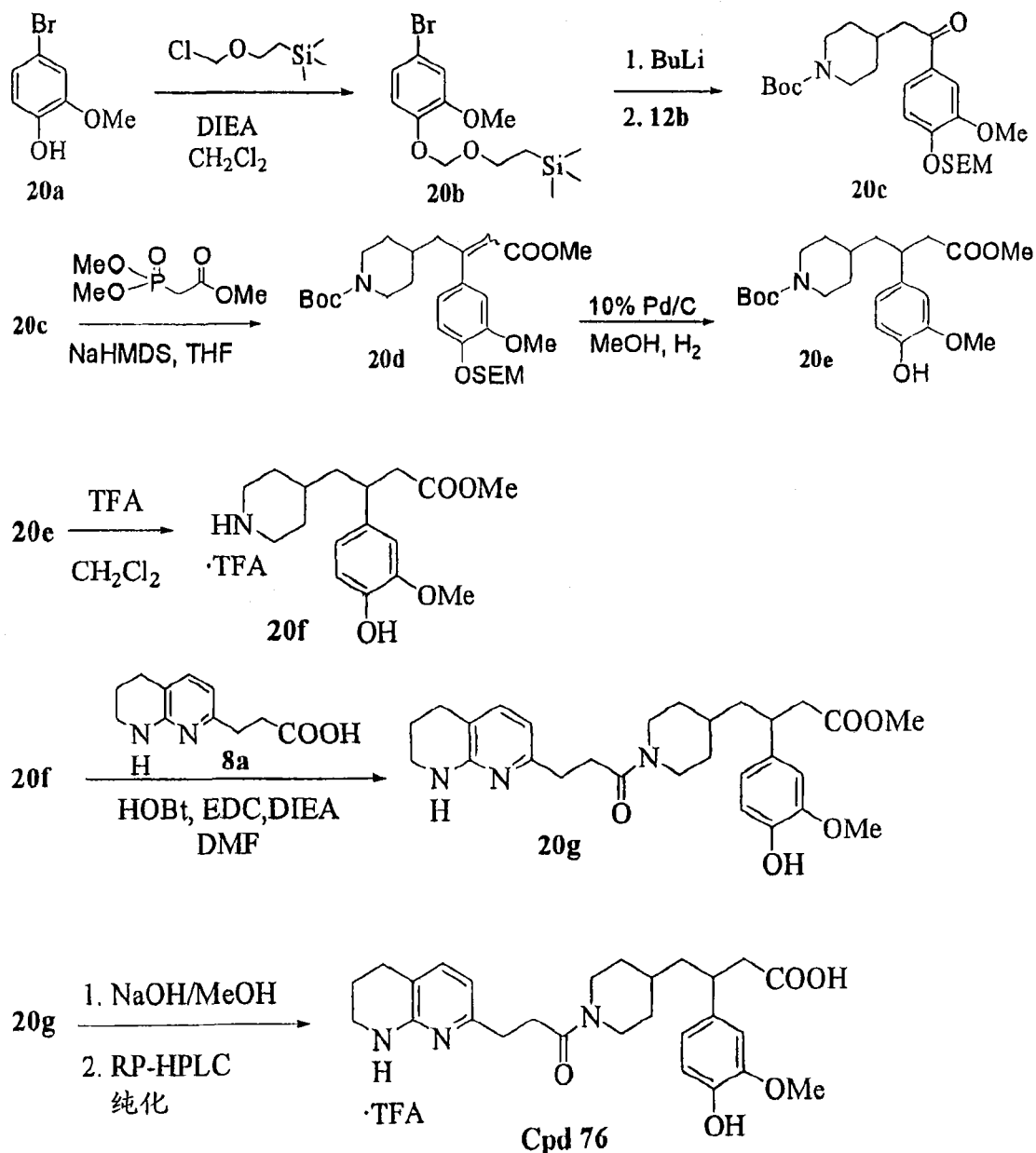
用实施例 12 描述的将化合物 12e 转化为化合物 12f 的方法, 将化合物 20d 转化为化合物 20e。MS (ES+) m/z 408.3 (M+H⁺)。

用实施例 12 描述的将化合物 12f 转化为化合物 12g 的方法, 将化合物 20e 转化为化合物 20f。MS (ES+) m/z 308.1 (M+H⁺)。

用实施例 12 描述的将化合物 12g 转化为化合物 12h 的方法, 将化合物 20f 转化为化合物 20g。MS (ES+) m/z 496.8 (M+H⁺)。

用实施例 12 描述的将化合物 12h 转化为化合物 11 的方法, 将化合物 20g 转化为化合物 76。MS (ES+) m/z 482.4 (M+H⁺)。

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 0.93 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.5 (m, 3H), 1.8 (m, 3H), 2.47 (m, 6H), 2.72 (m, 3H), 2.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.40 (br s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 14.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.66 d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H)。



采用本领域技术人员已知的通用方法、原料和试剂，制备化合物 76 的羟基被烷基化或酰化的衍生物。

实施例 21

3-(3-甲氨基-苯基)-4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸(化合物 79)

将 3-溴苯胺化合物 21a (2ml, 18.4mmol)、二碳酸二叔丁酯(4.05g, 18.6mmol)的 THF (20ml)溶液在氮气氛下加热至回流 30 小时。减压

蒸发混合物，将残余物溶于 EtOAc。溶液用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层，过滤后蒸发，得到化合物 21b。MS (ES+) m/z 256.8/258.8 (M-CH₃)。

在 0℃，将氢化钠(60%分散于油中；0.78g, 19.5mmol)分为小批量加入到化合物 21b (4.18g, 15.4mmol)和碘甲烷(1.21ml, 19.5mmol)的 DMF (50ml)溶液中。让所得混合物升至室温，搅拌 1 小时。将混合物倒入冰水，用 EtOAc 萃取。分离出有机层，用 MgSO₄ 干燥，过滤后减压蒸发，得到化合物 21c。MS (ES+) m/z 270.9/272.9 (M-CH₃)。

用实施例 12 描述的将化合物 12b 转化为化合物 12d 的方法，将化合物 21c 转化为化合物 21d。MS (ES+) m/z 455.0 (M+Na⁺)。

用实施例 12 描述的将化合物 12d 转化为化合物 12e 的方法，将化合物 21d 转化为化合物 21e。MS (ES+) m/z 510.9 (M+Na⁺)。

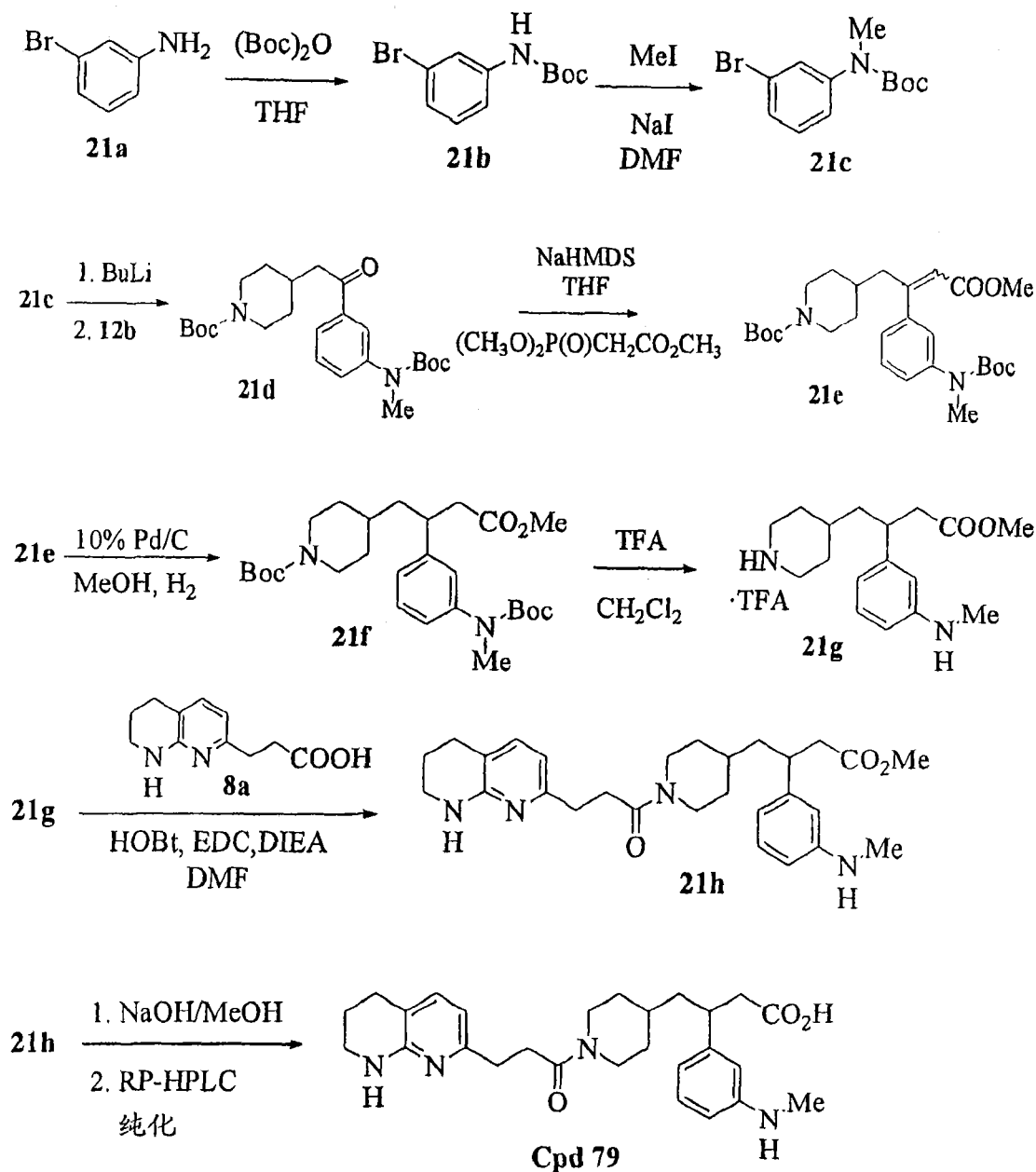
用实施例 12 描述的将化合物 12e 转化为化合物 12f 的方法，将化合物 21e 转化为化合物 21f。MS (ES+) m/z 512.8 (M+Na⁺)。

用实施例 12 描述的将化合物 12f 转化为化合物 12g 的方法，将化合物 21f 转化为化合物 21g。MS (ES+) m/z 291.0 (M+H⁺)。

用实施例 12 描述的将化合物 12g 转化为化合物 12h 的方法，将化合物 21g 转化为化合物 21h。MS (ES+) m/z 479.0 (M+H⁺)。

用实施例 12 描述的将化合物 12h 转化为化合物 11 的方法，将化合物 21h 转化为化合物 79。MS (ES+) m/z 465.0 (M+H⁺)。

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 0.99 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 1.4-1.65 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.3-3.0 (m, 13H), 3.17 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H).



用实施例 21 的方法和本领域技术人员已知的合适试剂和原料，可制备本发明其它化合物，包括但不限于：

化合物	名 称	MS (m/z)
78	3-(3-乙氨基-苯基)-4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸	479.0

实施例 22

3-萘-2-基-4-[1-(3,5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酸 (化合物 56a)

用实施例 19 描述的将化合物 12b 转化为化合物 19b 的方法，将化合物 12b 与 2-溴萘反应，转化为化合物 22a。MS (ES+) m/z 376 (M+Na⁺)。

用实施例 19 描述的将化合物 19b 转化为化合物 19c 的方法，将化合物 22a 转化为化合物 22b。MS (ES+) m/z 432.1 (M+Na⁺)。

用实施例 19 描述的将化合物 19c 转化为化合物 19d 的方法，将化合物 22b 转化为化合物 22c。MS (ES+) m/z 434.1 (M+Na⁺)。

将外消旋化合物 22c 分离为两种对映异构的纯化合物 22d 和 22e，在手性柱上用乙醇作洗脱剂(固定相: Chiralpak AD 20 μ m (Daicel); 柱直径: 50mm; 检测器: 0.5 mm Knauer superpreparative cell; 波长: 225 nm)。22d (第一种洗脱异构体): $[\alpha]_D^{20} + 0.177$ (c 0.75, MeOH)。22e (第二种洗脱异构体): $[\alpha]_D^{20} - 0.167$ (c 0.683, MeOH)。

用实施例 19 描述的将化合物 19f 转化为化合物 19g 的方法，将化合物 22e 转化为化合物 22f。MS (ES+) m/z 312.0 (M+H⁺)。

用实施例 19 描述的将化合物 19g 转化为化合物 19h 的方法，将化合物 22f 与化合物 8a 反应，得到化合物 22g。MS (ES+) m/z 500.0 (M+H⁺)。

用实施例 19 描述的将化合物 19h 转化为化合物 36a 的方法，将化合物 22g 转化为化合物 56a。

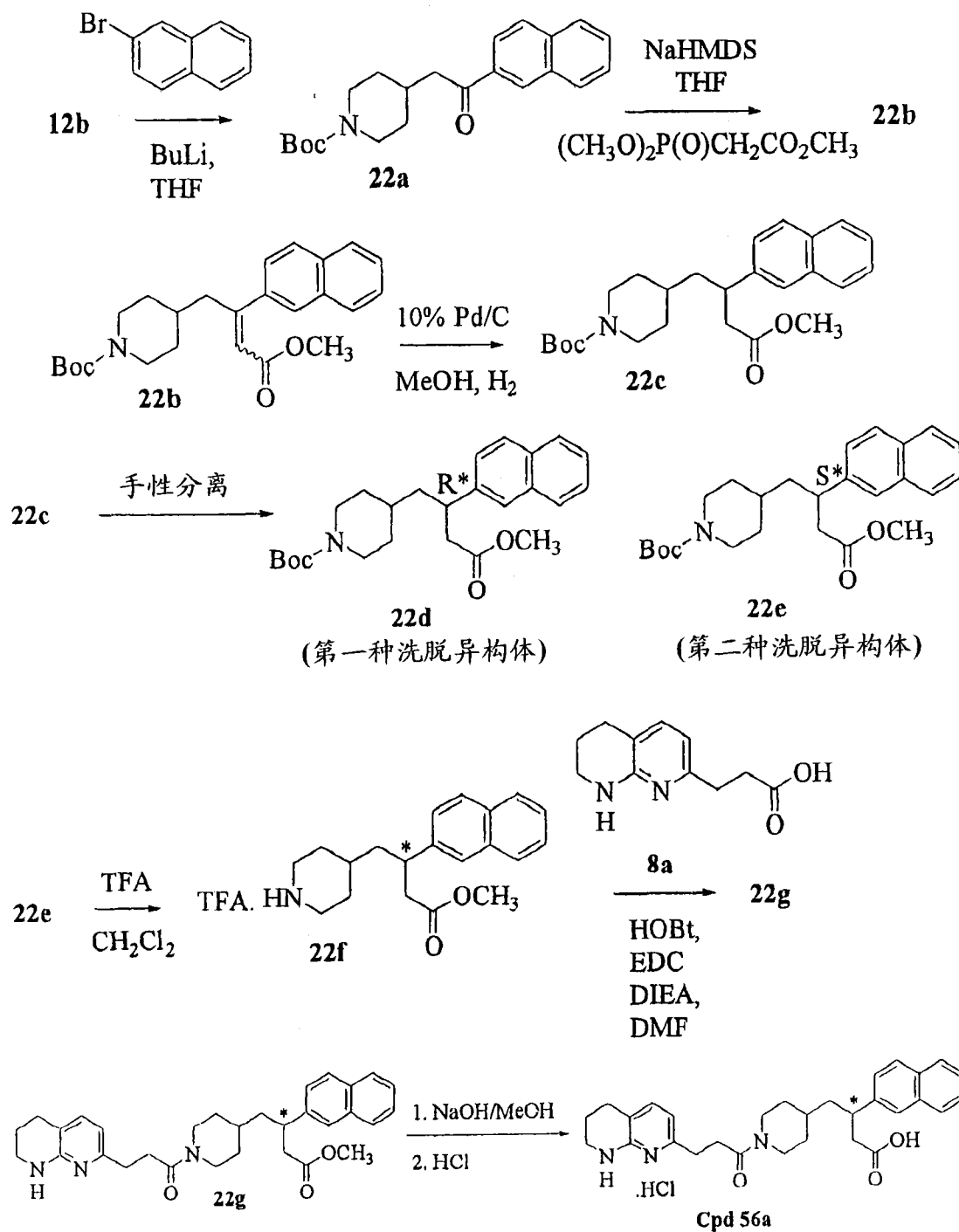
MS (ES+) m/z

486.0(M+H⁺)。¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.95-1.35 (m, 3H), 1.44-2.0 (m, 6H), 2.35 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.55-3.1 (m, 9H), 3.40 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.7-7.85 (m, 3H)。

C₃₀H₃₅N₃O₃·1.1 HCl·0.75 H₂O 的分析计算值: C, 66.83; H, 7.03; N, 7.80; Cl, 7.24; H₂O, 2.51。实测值: C, 66.53; H, 7.26; N,

8.15; Cl, 7.27; H₂O, 2.39. $[\alpha]_D^{20}$ -0.193(c 0.717, MeOH).

用 22e 转化为化合物 56a 的方法, 由较快流出的对映异构体 22d 得到对映异构体 56b。



实施例 23

3-(3-氟-苯基)-4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙酰基)-哌啶-4-基]-丁酰胺(化合物 64)

用实施例 12 描述的将化合物 12b 转化为化合物 12d 的方法, 使化合物 12b 与 1-溴-3-氟苯反应, 转化为化合物 23a。MS (ES+) m/z 344 ($M+Na^+$)。

用实施例 12 描述的将化合物 12d 转化为化合物 12e 的方法, 使化合物 23a 与氰甲基膦酸二乙酯反应, 转化为化合物 23b。MS (ES+) m/z 367.4 ($M+Na^+$)。

将化合物 23b (2.06g, 5.98mmol) 的 EtOH (50ml) 溶液在 5psi、10% 披钨碳(200 mg) 存在下氢化 40 小时。经硅藻土过滤除去催化剂。真空浓缩滤液, 得到化合物 23c。MS (ES+) m/z 369.5 ($M+Na^+$)。

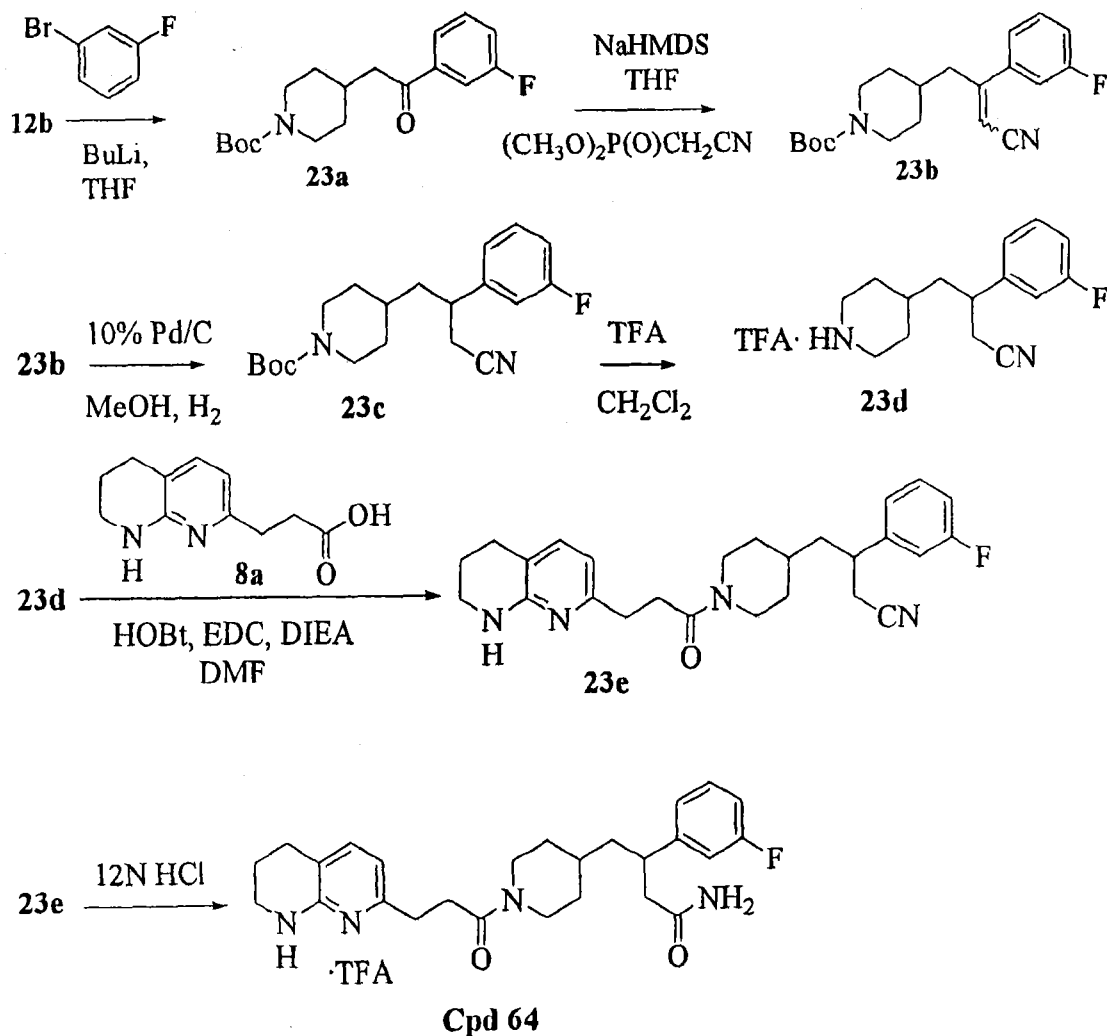
用实施例 12 描述的将化合物 12f 转化为化合物 12g 的方法, 将化合物 23c 转化为化合物 23d。MS (ES+) m/z 247 ($M+H^+$)。

用实施例 12 描述的将化合物 12g 转化为化合物 12h 的方法, 使化合物 23d 与化合物 8a 反应, 得到化合物 23e。MS (ES+) m/z 435 ($M+H^+$)。

将化合物 23e (150mg, 0.345mmol) 和 12N HCl (10ml) 的混合物加热至 40°C 3 小时。蒸发混合物至干, 然后通过冻干进一步干燥, 得到化合物 64。

MS (ES+) m/z 453.5 ($M+Na^+$). 1H NMR

(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.4-1.65 (m, 3H), 1.7-1.9 (m, 4H), 2.25-2.5 (m, 4H), 2.7-2.9 (m, 8H), 3.21 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.95-7.15 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 7.36 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 13.77 (br s, 1H).



实施例 24

3-(3-氟-苯基)-4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丙基)-哌啶-4-基]-丁酸(化合物 81)

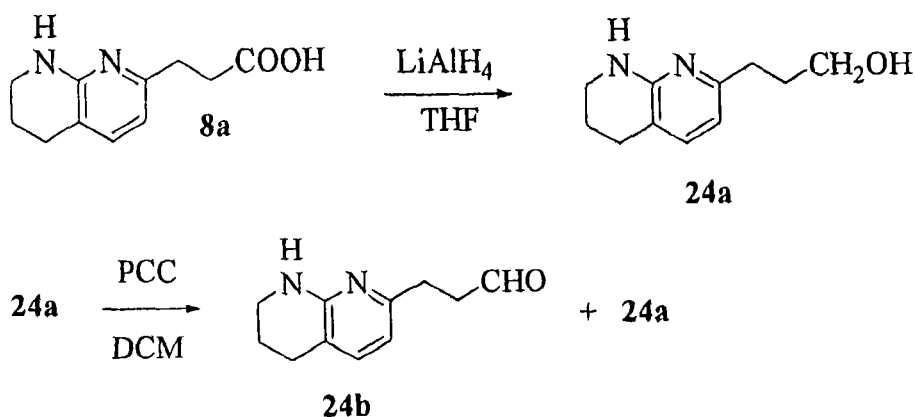
将氢化铝锂(1.0M 的 THF 溶液; 16.5ml, 16.5mmol)在 0℃缓慢加入到化合物 8a (2.0g, 8.2mmol)的无水 THF (60ml)悬浮液。移除冷却浴, 在室温下搅拌混合物 24 小时。混合物用水猝灭后加入硅藻土, 用 Et₂O 和 EtOAc 萃取。有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤后减压浓缩, 得到化合物 24a。MS (ES⁺) m/z 193.2 (M+H⁺)。

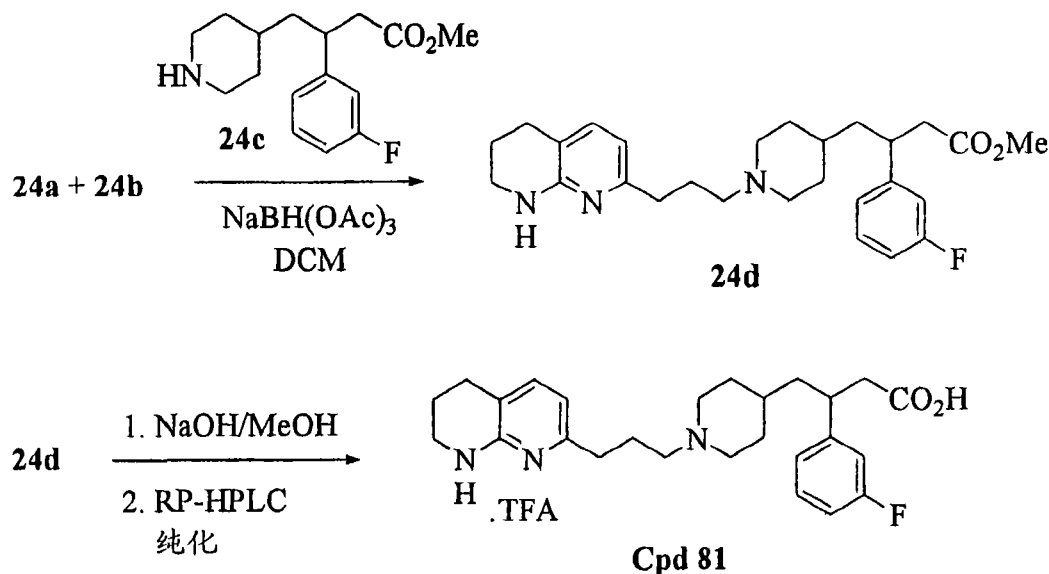
将化合物 24a (0.5g, 2.6mmol)加入氯铬酸吡啶酮(0.67g, 3.12mmol)的 DCM (5ml)悬浮液。在室温下搅拌混合物过夜。加入乙醚, 过滤混合物。滤液经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤除去干燥剂后减压除去溶剂, 得

到 24a 和 24b 的混合物，直接用于下一步反应。化合物 24b: MS (ES+) m/z 191.1 ($M+H^+$)。

将三乙酰氧基硼氢化钠(25.6mg, 0.074mmol)加入到 24a 和 24b (0.01g, 0.05mmol)、哌啶化合物 24c (0.015g, 0.05mmol; 用实施例 12 描述的将化合物 12a 转化为化合物 12g 的方法获得，其中用溴-3-氟苯代替 4-溴-1,2-(亚甲二氧基)苯(化合物 12c)，反应形成类似于化合物 12f 的 3-氟苯基化合物)和 DCM (0.2ml)的混合物，在室温下搅拌混合物 4 小时。加入乙醚，分离出有机层，经 Na_2SO_4 干燥。过滤除去干燥剂，减压除去溶剂。残余物经柱色谱纯化(洗脱剂梯度: DCM:MeOH: NH_4OH ; 100:0:0 至 90:9:1)，得到化合物 24d。MS (ES+) m/z 454.4 ($M+H^+$)。

用实施例 12 描述的将化合物 12h 转化为化合物 11 的方法，将化合物 24d 转化为化合物 81。MS (ES+) m/z 440.5 ($M+H^+$)。





实施例 25

β -(3-氟苯基)-1-[1-氧代-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基]-4-哌啶丁酸(化合物 30a 和 30b)

按照实施例 12 描述的方法合成化合物 30，其中用溴-3-氟苯代替 4-溴-1,2-(亚甲二氧基)苯(化合物 12c)，并且反应形成类似于化合物 12f 的 3-氟苯基化合物。

按照实施例 19 描述的通用方法，将另外的化合物 30 拆分为两种异构体(化合物 30a 和化合物 30b)，其中固定相为 Chiralcel OD；洗脱剂：己烷/EtOH：95/5；波长：220nm。最重要的异构体为第二种洗脱异构体。通过实施例 12 的用化合物 12f 作原料的合成方法，将分离的异构体转化为化合物 30a 和 30b。

有前景的实施例 26

3-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-4-[1-(3-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-2-基-丁基)-哌啶-4-基]-丙酸(化合物 80)

用实施例 3 描述的将化合物 3b 转化为化合物 3c 的方法，化合物 3b 可与 6-溴-2,3-二氢苯并呋喃反应，得到化合物 26a。

用实施例 3 描述的将化合物 3c 转化为化合物 3d 的方法，化合

物 26a 可转化得到化合物 26b。

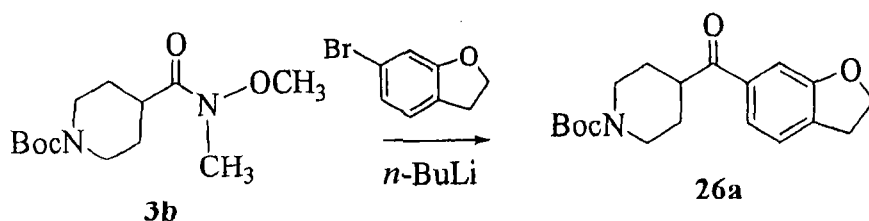
用实施例 3 描述的将化合物 3d 转化为化合物 3e 的方法，化合物 26b 可转化得到化合物 26c。

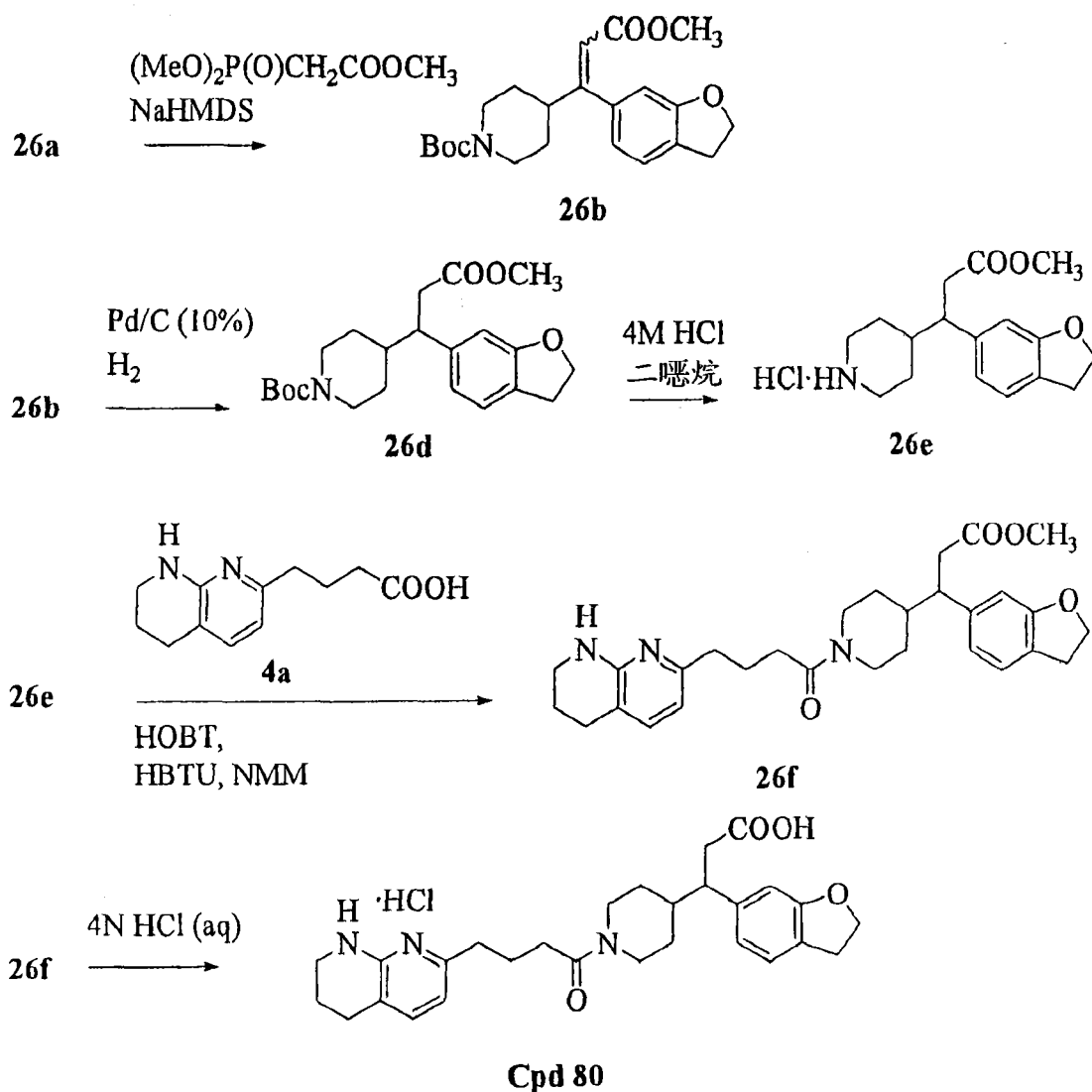
用实施例 3 描述的将化合物 3e 转化为化合物 3f 的方法，化合物 26c 可转化得到化合物 26d。

用实施例 3 描述的将化合物 3f 转化为化合物 3g 的方法，化合物 26d 可转化得到化合物 26e。

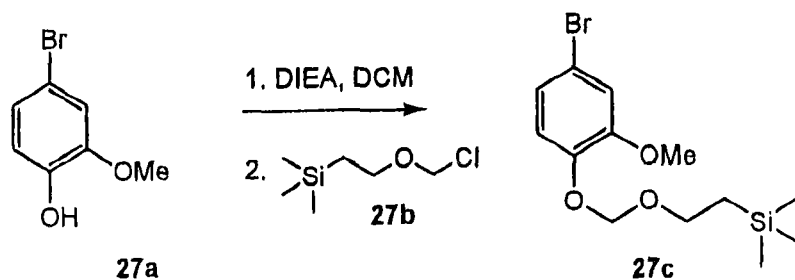
用实施例 4 描述的将化合物 4a 转化为化合物 4b 的方法，化合物 26e 可转化得到化合物 26f。

用实施例 4 描述的将化合物 4b 转化为化合物 4 的方法，化合物 26f 可转化得到化合物 80。





实施例 27



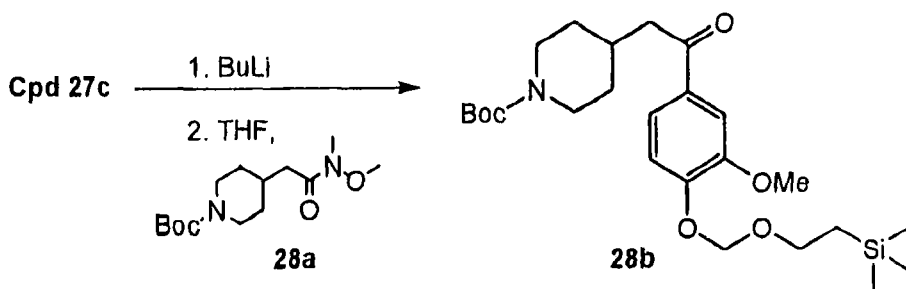
将样品化合物 27a (78.2g, 385mmol)和二异丙基乙胺(DIEA) (54.8g, 424mmol, 73.8ml)溶于无水 CH_2Cl_2 (700ml), 滴加化合物 27b (70.7g, 424mmol, 75ml)。16 小时后, 在室温搅拌下加入盐水(500ml)。分离出各相, 水相用二氯甲烷(300ml)萃取。合并有机相, 经硫酸钠

干燥。浓缩混合物，将残余的橙色半固体上样到快速柱(硅胶，6x20cm)。残余物用庚烷(500ml)洗脱，然后用 10% EtOAc/庚烷(2L)和 500ml 流分洗涤。流分 1 和 2 得到纯化合物 27c。流分 3 和 4 需要在上述色谱条件下再次纯化。合并各批产物，得到 112g 化合物 27c:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.1-

7.0 (m, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (t, 2H) 0.9 (t, 2H) and 0.0 ppm (s, 9H).

实施例 28

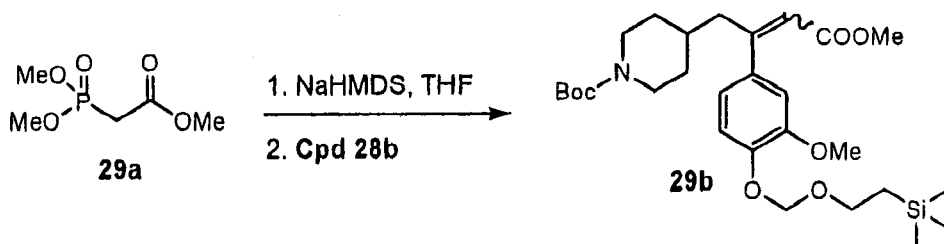


将化合物 27c (112.2g, 330.7mmol)溶于无水 THF (1.3L)。将无色溶液冷却至 -75°C ，经加液漏斗加入 2.5M 正丁基锂(120.3ml, 300.6mmol)的己烷溶液。在 -75°C 搅拌 15 分钟后，在 -75°C 、2 小时内经加液漏斗滴加化合物 28a (86.09g, 300.6mmol)的无水 THF (500ml) 溶液。在加入期间，无色溶液变为浅绿色，然后变为黄色。在化合物 28a 加入完毕 20 分钟后，HPLC 分析表明反应已完成。反应物用饱和氯化铵(100ml)猝灭，然后让其升至室温过液。分离出有机相，用盐水(250ml)洗涤，水相用乙醚(2x150ml)萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥后浓缩。将所得浅黄色残余物分为两批，分别上样到快速色谱柱(硅胶，用于第一批的为 10cm/用于第二批的为 8cm；烧结漏斗 6cm 宽)，并且施以真空。第一批化合物 28b 用庚烷(2L)洗脱，然后用梯度庚烷/EtOAc: 95/5 (2L)、90/10 (4L)、80/20 (4L)和 70/30 (4L)洗脱。第二批用庚烷(1L)洗脱，然后用 9/1 (2L)、85/15 (2L)和 80/20 (2L)的庚烷/EtOAc 洗脱。合并流分，蒸发得到 109g 化合物 28b:

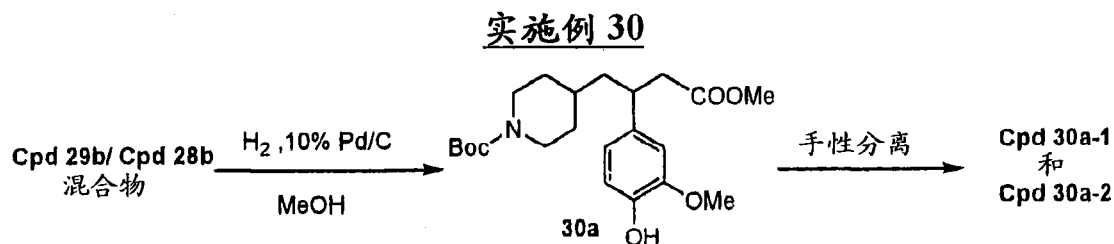
¹H NMR

(CDCl₃) δ: 7.5 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 4.2-4.0 (宽峰 m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.8 (t, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.8-2.7 (宽峰 t, 2H), 2.15 (宽峰 m, 1H), 1.7 (宽峰 d, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.3-1.1 (宽峰 m, 2H), 0.9 (t, 2H) 和 0.0 ppm (s, 9H).

实施例 29



将化合物 29a (膦酰基乙酸三甲酯) (124.12g, 681.6mmol, 112.5ml) 的 50ml 无水 THF 溶液冷却至 0℃, 在 0℃、机械搅拌下, 分为相同的三部分加入 NaHMDS 的 THF 溶液(1.0M, 681.6ml)。在加入第一部分后, 溶液变为淡棕色稠浆状物, 在加入期间稠度保持不变。在 0℃ 搅拌浆状物 1 小时, 此后一次性加入化合物 28b (109.0g, 227.2mmol) 的无水 THF (250ml) 悬浮液。然后, 将反应混合物加热至回流 96 小时。这时, 冷却反应物至室温, 加入饱和氯化铵(400ml)。分离出各相, 水相用乙醚(2x300ml)洗涤。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤后蒸发溶剂。将所得残余物倒在带有快速硅胶垫(直径: 15cm, 高度: 8cm)的烧结玻璃漏斗上。依次用纯庚烷(2L)、梯度庚烷/EtOAc: 90/10 (2L)、80/20 (4L)和 70/30 (4L))洗脱, 收集 1.8L 的流分, 从而分离出化合物。分离的化合物 29b 为 E/Z 异构体混合物, 并且被未反应的化合物 28b 污染(HPLC 检测为 33%, 混合物总共 120g)。混合物直接用于下一步骤, 无需再提纯。



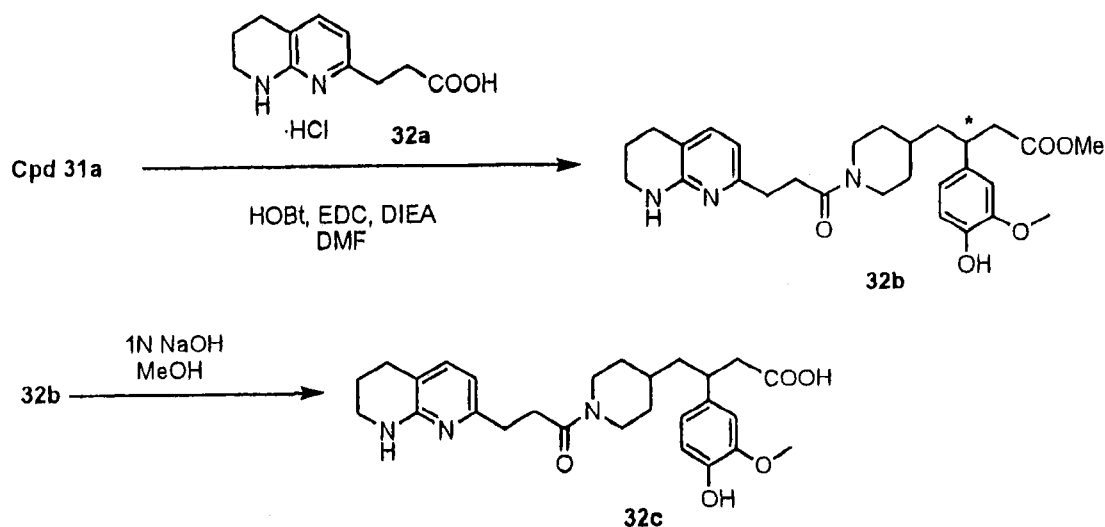
将化合物 29b 和化合物 28b 的混合物(总共 120g, 实施例 29)溶于 MeOH (1L), 在氩气流下, 加入 10% Pd-C 催化剂(3.0g)。混合物将用 Parr[®]装置在氩气氛(35psi)、室温下振荡 18 小时。此时, 对反应物的 LC/MS 分析显示, 化合物 29b 已经转化为化合物 30a。在用氩气充分净化后, 反应混合物通过硅藻土垫过滤, 真空除去溶剂。将所得残余物上样到烧结玻璃漏斗中的快速柱(硅胶, 15cmx8cm), 依次用纯庚烷(2L)、庚烷/EtOAc 混合物(90/10 (2L)、80/20 (4L)、70/30 (4L)) 梯度洗脱, 收集 1.8L 流分。蒸发后, 分离出白色泡沫状化合物 30a (47.5g)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.9-6.6 (m, 3H), 5.6 (s, 1H), 4.2-4.0 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.6 (s, 3H) 3.2-3.1 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 4H), 1.8-1.0 (m, 7H) and 1.4 ppm (s, 9H).

按照本文描述的方法, 将化合物 30a 经手性色谱分离为它的纯对映异构体。化合物 30a 的分离采用 5cm Chiralpak AD 柱, 流速 1ml/min。在 λ = 220nm 监测, 洗脱液为庚烷/EtOH/MeOH 的混合物 (92:4:4)。化合物 30a 的较快洗脱的对映异构体为化合物 30a-1 (12.96g), 证实它是 α_vβ₃ 和 α_vβ₅ 受体的活性较小的结合配体, 而化合物 4a 的较慢洗脱的对映异构体化合物 30a-2 (17.62g) 是更有效的结合配体(参见以下的小节)。因此, 除非另有说明, 否则较慢洗脱的对映异构体化合物 30a-2 用于制备随后的旋光性化合物。

实施例 31

将化合物 30a-1 (12.96g)溶于 25ml 无水 DCM, 加入 TFA (10.0ml)。在室温下搅拌 1 小时后, 蒸发反应混合物。将残余物与氯仿(3x)和 DCM (2x)共同蒸发, 得到 TFA 盐化合物 31a (12.56g)。

实施例 32

将化合物 32a (3.77g, 15.55mmol)、化合物 31a (5.46g, 12.96mmol)、HOBT (1.93g, 14.25mmol)、DIEA (8.14g, 63.0mmol, 11.0ml) 和 EDC (2.73g, 14.25mmol)的混合物溶于无水 DMF (200ml)。在室温下 96 小时后, 反应物用水(500ml)稀释, 混合物用 EtOAc (4x300ml)萃取。合并的有机相用盐水(5x300ml)洗涤, 经硫酸钠干燥后蒸发。残余物经快速柱纯化(硅胶, 6x20cm), 用 DCM (1L)洗脱, 然后用 DCM/(10% NH₄OH/MeOH): 95/5 (2L)、90/10 (2L)、85/15 (2L)梯度洗脱。按以下体积收集各流分: 1 至 3 各收集 500ml, 4 至 19 各收集 200ml, 20 收集 500ml。

分离出泡沫状化合物 32b。

将化合物 32b (325 mg)溶于 1N NaOH (1.3ml)和 MeOH (2.6ml)。在室温下搅拌 18 小时后, 将溶液用 2N HCl (0.400ml)中和。将反应混合物转移到试管, 用 MeOH 冲洗, 经 HPLC 单独纯化几次(12min/次; 35ml/min), 其中用 15-35% CH₃CN:H₂O/0.1% TFA 在 C18 反相柱 (100x30mm)上洗脱。得到浅黄色粉末状化合物 32c (195mg):

LRMS m/z

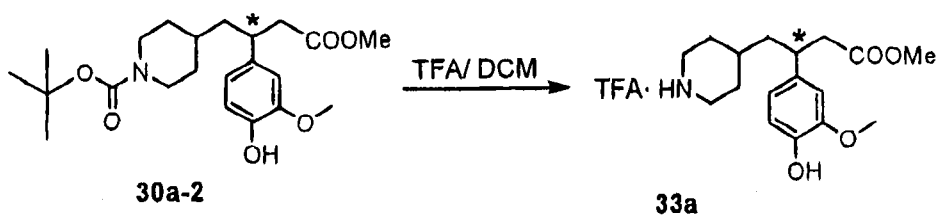
481.26; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.5 (宽峰 s, 1H), 7.5-7.3 (m, 5 H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (宽峰 s, 2H), 3.1 (宽峰 m, 1H), 3.0-2.6 (m, 4H), 2.55 (d, 2H), 2.45 (t, 1H), 1.9 (宽峰 s, 3H), 1.7-1.4 (m, 3H), 1.25 (m, 1H) 和 1.1-0.9 ppm (m, 2H)。

按照生物学实施例 4 描述的 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 结合测定法测试了化合物 32c, 试验结果如下:

测定法	化合物 32c 的结果
$\alpha_v\beta_3$ 结合亲和性	IC ₅₀ = 104nM
$\alpha_v\beta_5$ 结合亲和性	IC ₅₀ = 2,313nM

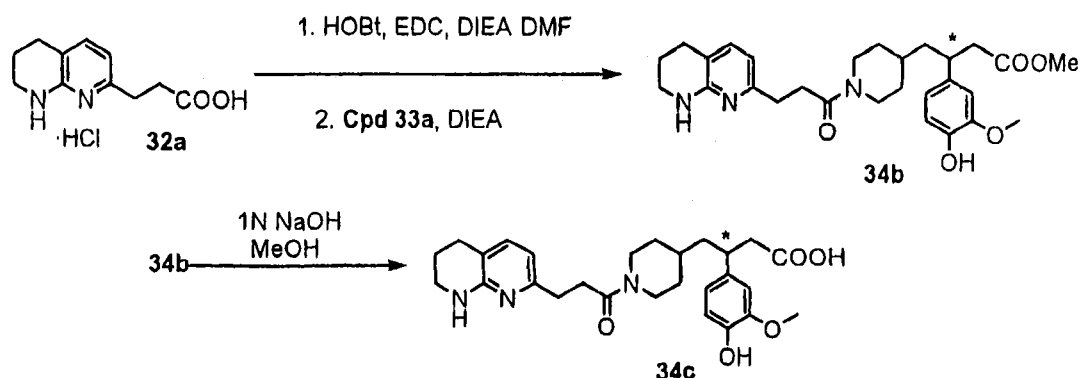
由于化合物 32c 相对化合物 35c (见下文)的受体结合亲和性较差, 就没有再研究化合物 32c 作为靶向配体的效力。

实施例 33



化合物 30a-2 (17.6g, 43.3mmol)是实施例 30 的较慢洗脱的对映异构体, 将其溶于 30ml 无水 DCM, 加入 TFA (15.0ml)。在室温下搅拌 1.5 小时后, 蒸发反应混合物。将残余物与氯仿(3x)和 DCM (2x)共同蒸发, 在真空下贮存, 得到为黄色固体 TFA 盐的化合物 33a (16.5g)。

实施例 34



将化合物 32a (11.75g, 48.41mmol)、HOBt (5.99g, 44.33mmol)、DIEA (13.02g, 100.8mmol, 17.55ml)和 EDC (8.49g, 44.3mmol)的混合物溶于无水 DMF (200ml)。将此混合物在室温下搅拌 1.5 小时, 然后加入化合物 33a (17.0g, 40.3mmol)和 DIEA (13.02g, 100.75mmol, 17.55ml)的 DMF (100ml)溶液。在室温下搅拌 140 小时(约 6 天)后, 反应混合物用水(900ml)稀释。稀释的反应混合物用 EtOAc (4x 300ml)萃取。合并的有机相用盐水(5x300ml)洗涤, 经硫酸钠干燥后蒸发。残余物用快速色谱柱纯化(硅胶, 6x20cm), 首先用 DCM (800ml)洗脱, 然后用以下比例的 DCM/(10% NH₄OH (0.1%, 水溶液)/MeOH): 95/5 (2L)、90/10 (2L)、80/20 (2L)梯度洗脱。以 300ml 体积收集流分。浓缩流分, 得到 980mg 红色油状化合物 34b。从其它流分回收化合物 34b (6.17g)。

将化合物 34b (435mg)与 3N NaOH (0.700ml)在 MeOH (2.0ml)中搅拌。在室温下搅拌 15 小时后, 加入 2N HCl 以中和溶液(1.0ml)。将红色溶液转移到试管中, 用 MeOH 冲洗, 并用 HPLC 单独纯化几次(12min/次; 35ml/min), 用 15-35% CH₃CN:H₂O/0.1% TFA 在 C18 反相柱(100x30mm)上梯度洗脱。冻干流分, 得到浅黄色粉末状化合物 34c (378 mg):

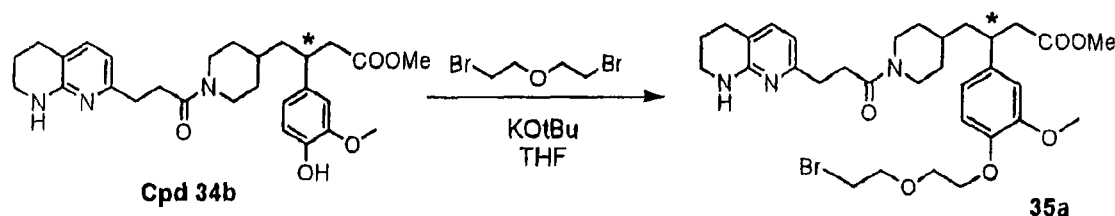
LRMS m/z: 481.26; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.7 (宽峰 s, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.4-6.0 (宽峰 s, 3H), 4.5 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.5 (宽峰 s, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.0-2.7 (m, 6H), 2.6 (d, 2H), 2.5 (t, 1H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.7-1.4 (m, 3H), 1.3 (m, 1H) 和 1.2-0.9 ppm (m, 2H).

按照生物学实施例 4 描述的 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 结合测定法测试了化合物 34c, 试验结果如下:

测定法	化合物 34c 的结果
$\alpha_v\beta_3$ 结合亲和性	$\text{IC}_{50} = 1.1\text{nM}$
$\alpha_v\beta_5$ 结合亲和性	$\text{IC}_{50} = 17\text{nM}$

由于化合物 34c 相对化合物 34c 具有强受体结合亲和性, 所以选取化合物 34c 用于制备靶向配体。

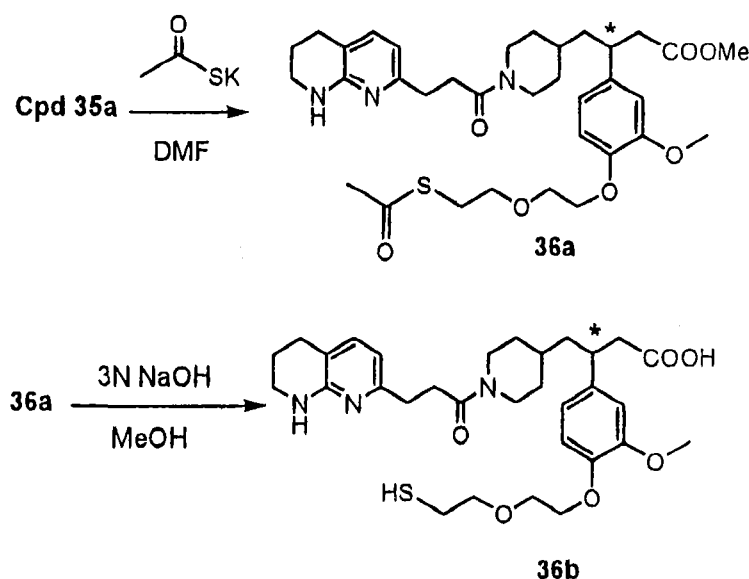
实施例 35



将 2,2'-二溴二乙醚(2.5g, 1.35ml, 10.76mmol)加入到化合物 34b (0.48g, 0.97mmol)和 1.0M 叔丁醇钾/丙醇的无水 THF (1.5mmol, 1.5ml) 溶液中, 将混合物加热至 70°C。在前 30 分钟反应物转换约 50%, 继续搅拌。在 5 小时后, 再加入 1.0M 叔丁醇钾溶液(0.95mmol, 0.95ml), 在 70°C、30 分钟后反应完成。反应物用水猝灭, 混合物用乙醚(2x100ml) 和 DCM (2x50ml)萃取。合并的有机萃取液经硫酸钠干燥, 蒸发, 所得残余物用快速柱色谱纯化(硅胶, 4x16cm), 依次用 DCM (500ml)、DCM/(10% NH_4OH (0.1% 水溶液)/MeOH): 97/3(1L)、95/5(1L)梯度洗脱。最初收集的流分体积为 400ml, 第 2-15 次收集的流分为 100ml。浓缩流分, 得到油状化合物 35a (318mg);

LRMS: 645.24 m/z; ^1H

NMR (CDCl_3) δ : 7.1 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.8 (broad s, 1H), 4.5 (t, 1H), 3.9 (t, 4H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.5 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.9-2.8 (m, 3H), 2.7-2.6 (m, 4H), 2.5 (d, 2H), 2.4 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 3H), 1.2-1.1 (m, 1H) and 1.0 ppm (m, 2H).

实施例 36

将硫代乙酸钾(0.28g, 2.46mmol)加入到化合物 35a (0.159g, 0.246mmol)的无水 DMF (1ml)溶液中, 将混合物加热至 60℃。在 60℃ 搅拌 1 小时后, 冷却反应物至室温, 用水(100ml)稀释, 用 EtOAc (3x50ml)萃取。有机相经硫酸钠干燥, 蒸发, 所得残余物用快速色谱纯化(硅胶, 4x10cm)。色谱柱依次用 EtOAc (3x100ml 流分)、DCM (5x100ml 流分)洗脱, 最后用 DCM/(10% NH_4OH (0.1%水溶液)/MeOH) 梯度洗脱: 98/2 (10x50ml)、95/5 (10x50ml), 得到化合物 36a (80mg): LRMS: 641.31 m/z。

将化合物 36a (约 80mg)溶于 MeOH (0.800ml), 加入 3N NaOH (0.400ml)。在室温下搅拌 18 小时后, 将混合物用 2N HCl 中和。经 HPLC 单独纯化几次 (12min/次, 35ml/min), 用 25-45% $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA 在 C18 反相柱(100x30mm)上梯度洗脱。冻干

后, 得到微黄色粉末状化合物 36b (60mg):

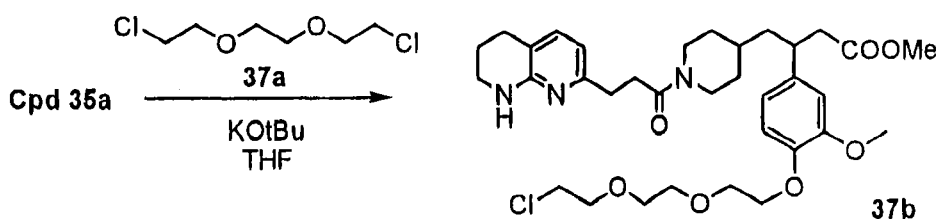
LRMS 585.2 m/z; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.6

(宽峰 s, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 5.4 (br s, 3H), 4.5 (t, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.1-3.7 (m, 4 H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 5 H), 2.8-2.7 (m, 4 H), 2.6-2.4 (m, 3H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.7-1.4 (m, 3 H), 1.3-1.2 (m, 1H), 和 1.1-1.0 ppm (m, 2H).

按照生物学实施例 4 描述的 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 结合测定法测试了化合物 36b, 试验结果如下:

测定法	化合物 36b 的结果
$\alpha_v\beta_3$ 结合亲和性	$\text{IC}_{50} = 0.8\text{nM}$
$\alpha_v\beta_5$ 结合亲和性	$\text{IC}_{50} = 4.8\text{nM}$

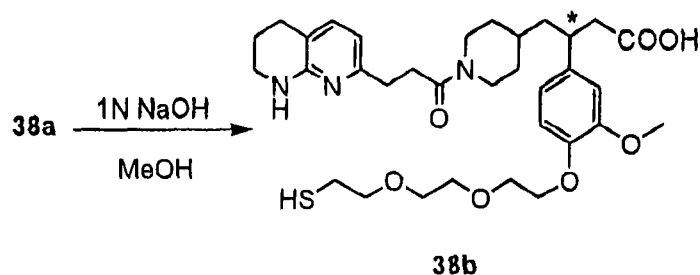
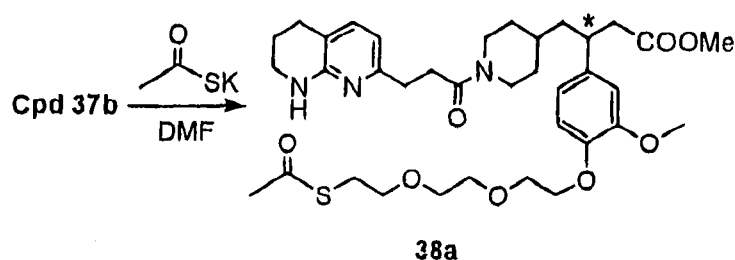
实施例 37



将化合物 37a (7.7g, 41.2mmol) 加入到化合物 35a (2.0g, 4.0mmol) 和 1.0M 叔丁醇钾/丙醇的无水 THF (13.0ml, 13mmol) 溶液中。将混合物在 70°C 加热 2 小时, 此时, 反应混合物用盐水(100ml)稀释, 然后用乙醚(2x100ml)和 DCM (2x50ml) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 蒸发, 所得残余物用快速柱色谱纯化(硅胶, 4x16cm)。色谱柱依次用 DCM (500ml), DCM/(10% NH_4OH (0.1%水溶液)/MeOH): 98/2 (0.5L)、95/5 (1 L) 和 90/10 (1 L) 洗脱。浓缩流分, 得到 1.11g 化合物 37b:

LRMS: 645.32 m/z; ¹H NMR

(CDCl₃) δ: 7.1 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.7 (宽峰 s, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.2 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.8-3.7 (m, 6H), 3.65 (t, 2H), 3.6 (s, 3H) 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.85 (q, 2H), 2.7 (m, 3H), 2.5 (d, 2H), 2.4 (m, 1H) 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 3H), 1.3 (m, 1H) 和 1.0 ppm (m, 2H).

实施例 38

将硫代乙酸钾(1.94g, 17.0mmol)加入到化合物 37b (1.1g, 1.7mmol) 的无水 DMF (11ml)溶液中。在 70℃ 搅拌 1.5 小时后, 反应完成。冷却混合物, 用水(300ml)稀释, 混合物用 EtOAc (3x100ml)萃取。有机相用盐水(5x100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 蒸发, 所得残余物用快速色谱纯化(硅胶, 4x20cm), 依次用纯 EtOAc (500ml), 纯 DCM (500ml), DCM/(10% NH₄OH (0.1%水溶液)/MeOH): 98/2 (1L)、95/5 (1L)和 90/10 (1L)洗脱。浓缩流分后, 分离出黄色油状化合物 38a (1.07g)。

将化合物 38a (1.0g, 1.5mmol)用 3N NaOH (1.46ml, 4.37mmol) 的 MeOH (4.4ml)溶液处理。在室温下搅拌 21 小时后, 加入 2N HCl (约 1.0ml)达到 pH 7。将反应混合物转移到试管中, 用 MeOH 冲洗, 经

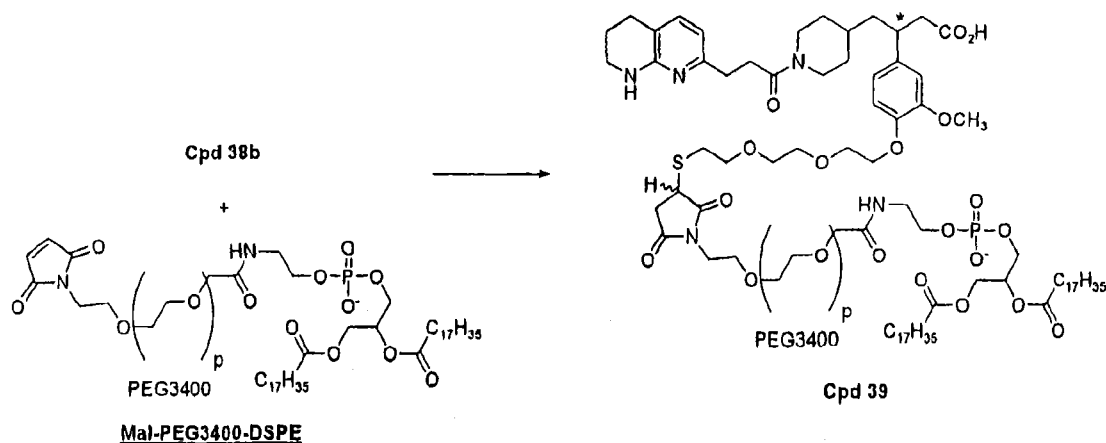
HPLC 单独纯化几次 (12min/次, 35ml/min), 用 25-45% CH₃CN:H₂O/0.1% TFA 在 C18 反相柱(100x30 mm)上梯度洗脱。冻干后, 得到白色粉末状化合物 38b:

LRMS: 629.31 m/z; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.8 (br s, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.0-3.8 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.7-3.6 (m, 6H), 3.5 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.0 (m, 3H), 2.8-2.6 (m, 4H), 2.1 (d, 2H), 2.5 (t, 1H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.6 (t, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.3 (m, 1H), 和 1.0 ppm (m, 2H).

按照生物学实施例 4 描述的 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 结合测定法测试了化合物 12b, 试验结果如下:

测定法	化合物 12b 的结果
$\alpha_v\beta_3$ 结合亲和性	IC ₅₀ = 1.8nM
$\alpha_v\beta_5$ 结合亲和性	IC ₅₀ = 9.6nM

实施例 39



采用表 1 中的条件, 通过高压液相色谱(HPLC)表征化合物 39。结果见图 1A-1B, 其中图 1A 显示了 Mal-PEG-DSPE (PEG 分子量 3400 道尔顿)与化合物 38b 缀合之前的 HPLC 色谱图。Mal-PEG-DSPE 化合物产生 3 个峰, 分别在 20.42 分钟(占总体的 78%)、23.73 分钟和 23.90 分钟(两者一起占总体的约 22%)。图 1B 显示了 Mal-PEG-DSPE 与化合物 38b 缀合得到化合物 39 之后的 HPLC 色谱图。Mal-PEG-DSPE

的结合导致 20.42 分钟的峰移动到 19.02 分钟和 19.82 分钟的缀合物峰。在 23.73 分钟和 23.90 分钟的 Mal-PEG-DPSE 峰移动到在 22.13 分钟和 22.78 分钟的缀合物峰。在 23.42 分钟和 23.90 分钟的峰是未反应的 Mal-PEG-DPSE (占总体的约 1.85%)。在 19.02 分钟的峰占全部缀合物的约 5%，在 19.82 分钟的峰占全部缀合物的约 73%，而在 22.13 分钟和 22.78 分钟的峰占全部缀合物的约 20%。

表 1. HPLC 条件

流动相	100% = MeOH:THF:0.17M NH ₄ Ac, 94:5:1 20% = H ₂ O:MeOH:THF:0.17M NH ₄ Ac, 79:19:1:1
色谱柱	Waters C-18, 5 微米, 15.0x0.46cm
烘箱	35°C
操作时间	12.5min
流速	1ml/min
检测	UV 216, 340nm
梯度百分数	50%-100%

实施例 40

由氢化大豆卵磷脂、胆固醇和甲氧基-聚乙二醇-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(HSPE:Chol:mPEG-DSPE, 56.4:38.3:53 摩尔比, mPEG 分子量 2000 道尔顿)组成并且包含俘获的多柔比星(Doxil[®]/Caelyx[®])的脂质体按照本领域介绍的方法制备(参见例如美国专利 5,103,556; 5,213,804)。

通过缀合物的干燥脂质膜与缓冲液水合来制备鉴定为式(Ia)或式(Ib)的靶向缀合物的胶束溶液,从而得到不同浓度的配体缀合物溶液。

通过混合 60μl 等分试样的靶向缀合物胶束溶液,促使脂质-聚合物-配体缀合物转移到预制的 Doxile[®]脂质体,从而得到含 2.756μg、

5.513 μg 和 11.026 μg 配体缀合物的 1ml 预制脂质体。将混合物在 60 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 小时。

分析显示, 对于配体缀合物含量分别为 2.756 μg 、5.513 μg 和 11.026 μg 的配体缀合物/脂质体溶液, 配体/脂质体的比例为 18、36 和 72。测定了在各个溶液中的插入效率, 它们分别为 100%、87.41% 和 87.96%。

生物学实验实施例

正如下文的生物学研究证明(见表 I), 本发明化合物为 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ 整联蛋白受体拮抗剂, 可用于治疗整联蛋白介导性疾病。

实施例 1

体外固相纯化的 $\alpha\text{v}\beta 3$ 结合测定

玻连蛋白/ $\alpha\text{v}\beta 3$ 结合测定法源自 Mehta 等(Biochem J., 1998, 330, 861)。将人 $\alpha\text{v}\beta 3$ (Chemicon International Inc., Temecula, CA) 以浓度 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 溶于 Tris 缓冲液(20mM Tris、1mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、10 μM MnCl_2 、150mM NaCl), 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 固定于 Immulon 96 孔板上(Dynex Technologies, Chantilly, VA)过夜。将板洗涤后用封闭缓冲液(含 3% BSA 的 Tris 缓冲液)在 37 $^{\circ}\text{C}$ 处理 2 小时。然后用 Tris 缓冲液组成的测试缓冲液清洗板 2 次。将合成的化合物以一式两份加入孔后立即加入 2nM 玻连蛋白(Sigma, St. Louis, MO)。再于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 3 小时, 用测试缓冲液洗涤板 5 次。加入(1:2000)抗人玻连蛋白的 IgG 兔多克隆抗体(Calbiochem, San Diego, CA), 然后将板在室温下孵育 1 小时。VectaStain ABC 过氧化物酶试剂盒(Vector Laboratories, Burlingame, CA)采用生物素标记的抗兔 IgG, 用此试剂盒检测结合的抗体。用 Molecular Devices (Sunnyvale, CA)微量滴定板读板仪在 490nm 读取所述板。本发明代表化合物的体外固相纯化 $\alpha\text{v}\beta 3$ 结合测定的结果见表 1。

实施例 2

体外固相纯化的 GP IIb/IIIa 结合测定

将 96 孔 Immulon-2 微量滴定板(Dynatech-Immulon)用 50 μ l/孔的 RGD 亲和纯化 GP IIb/IIIa (有效范围 0.5-10 μ g/mL)的 10mM HEPES、150mM NaCl、1mM MgCl₂ 溶液(pH7.4)包被。覆盖滴定板后于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。弃去 GP IIb/IIIa 溶液, 加入 150 μ l 5% BSA, 在室温下孵育 1-3 小时。板用改良的 Tyrodes 缓冲液彻底洗涤。将生物素化纤维蛋白原(25 μ l/孔)以 2 \times 最终浓度加入包含测试化合物的孔(25 μ l/孔)。覆盖板后在室温下孵育 2-4 小时。完成孵育前 20 分钟, 将一滴试剂 A (VectaStain ABC Horseradish Peroxidase 试剂盒, Vector Laboratories, Inc.)和一滴试剂 B 与 5mL 改良的 Tyrodes 缓冲液混合后加入, 然后放置。弃去配体溶液, 板用改良的 Tyrodes 缓冲液洗涤(5 \times 200 μ l/孔)。加入 Vecta Stain HRP-Biotin-Avidin 试剂(50 μ l/孔, 如上制备), 在室温下孵育 15 分钟。弃去 Vecta Stain 溶液, 各孔用改良的 Tyrodes 缓冲液洗涤(5 \times 200 μ l/孔)。加入显影缓冲液(10ml 50mM 柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液(pH 5.3)、6mg 邻苯二胺、6 μ l 30% H₂O₂; 50 μ l/孔), 在室温下孵育 3-5 分钟, 然后加入 2N H₂SO₄ (50 μ l/孔)。在 490nm 读取吸光度。本发明代表化合物的体外固相纯化的 GP IIb/IIIa 结合测定的结果见表 1。

实施例 3

体外固相纯化的 $\alpha_v\beta_5$ 结合测定

按照实施例 2 中玻连蛋白/ $\alpha_v\beta_3$ 结合测定的相同方法进行玻连蛋白/ $\alpha_v\beta_5$ 结合测定, 不同的是将 1 μ g/ml 纯化人 $\alpha_v\beta_5$ (Chemicon International, Inc.)固定到 Immulon 96 孔板(Dynex Technologies)上代替 $\alpha_v\beta_3$ 。测定的其它方面, 包括缓冲液、试剂和孵育时间保持不变。

表 1

化合物	$\alpha_v\beta_3$ IC ₅₀ (uM)	$\alpha_v\beta_5$ IC ₅₀ (uM)	$\alpha_{11b}\beta_3$ IC ₅₀ (uM)
1	0.0560 ± 0.007 N=2	>5	4.33 ± 0.15 N=2
2	5.4000 ± N=1	ND	4.78 ± 1.013 N=2

表 1 (续)

化合物	$\alpha_v\beta_3$ IC ₅₀ (uM)		$\alpha_v\beta_5$ IC ₅₀ (uM)		$\alpha_{IIb}\beta_3$ IC ₅₀ (uM)	
3	0.0036 ± 0.0004	N=5	2.5		0.21	N=1
4	0.0005 ± 0.0001	N=3	0.0355 ± 0.0089	N=4	0.87 ± 0.19	N=2
5	0.0037 ± 0.0014	N=3	0.2607 ± 0.0569	N=3	14.84 ± 0.68	N=2
5-3	0.1613	N=1	>5	N=1	ND	
5-4	0.0054 ± 0.0002	N=3	0.1616 ± 0.0627	N=3	9.82	N=1
6	0.0076 ± 0.0021	N=2	0.54	N=1	1.62 ± 0.05	N=2
7	0.0082 ± 0.0014	N=2	0.0395 ± 0.0085	N=2	1.67 ± 0.74	N=2
8	0.0179 ± 0.0034	N=4	0.253	N=1	1.36 ± 0.43	N=2
9	>1	N=1	ND		8.51 ± 2.36	N=2
10	0.0024 ± 0.0013	N=2	0.0335 ± 0.0075	N=2	1.67	N=1
11	0.0011 ± 0.0002	N=3	0.0023 ± 0.0009	N=3	2.52 ± 0.30	N=2
12	0.0042 ± 0.0014	N=3	0.078 ± 0.017	N=2	0.136 ± 0.003	N=2
13	0.0032 ± 0.0006	N=2	0.036 ± 0.0133	N=2	11.09 ± 3.40	N=2
14	0.0361 ± 0.0001	N=2	0.108 ± 0.034	N=1	5.04	N=1
15	0.0019 ± 0.0002	N=4	0.0334 ± 0.0063	N=4	4.03 ± 0.43	N=2
16	0.2810	N=1	0.775	N=1	25.38	N=1
17	0.0008 ± 0.0001	N=4	0.0313 ± 0.0060	N=4	6.60 ± 1.42	N=2
18	>5	N=1	>5	N=1	>50	N=1
19	0.0025 ± 0.0004	N=3	0.0171 ± 0.0025	N=3	13.77 ± 9.69	N=2
19-1	0.0367	N=1	1.12	N=1	>50	N=1
19-2	0.0013 ± 0.0001	N=2	0.0092 ± 0.0004	N=2	12.9	N=1

表 1 (续)

化合物	$\alpha_v\beta_3$ IC ₅₀ (uM)		$\alpha_v\beta_5$ IC ₅₀ (uM)		$\alpha_{11b}\beta_3$ IC ₅₀ (uM)	
19-3	0.0447 ± 0.0204	N=2	1.17 ± 0.02	N=2	ND	
19-4	0.0013 ± 0.0007	N=3	0.0075 ± 0.0018	N=3	4.86	N=1
20	0.1417 ± 0.027	N=3	0.995	N=1	1.80	N=1
21	0.0280 ± 0.0031	N=3	0.78	N=1	1.80 ± 0.63	N=2
21b	0.405	N=1	0.28	N=1	1.97	N=1
21a	0.0213 ± 0.0019	N=3	0.8413 ± 0.4054	N=3	5.31	N=1
22	0.0046 ± 0.0008	N=3	0.195	N=1	0.43 ± 0.07	N=2
23	0.2980 ± 0.1460	N=2	2.010	N=1	4.93	N=1
24	0.3070	N=1	0.387	N=1	19.30	N=1
25	0.0456 ± 0.0066	N=2	0.773 ± 0.118	N=2	8.67 ± 1.72	N=2
26	0.0277 ± 0.0053	N=2	0.5	N=1	5.92	N=1
27	0.0480	N=1	0.81	N=1	1.62 ± 0.56	N=2
28	0.0007 ± 0.0002	N=3	0.0027 ± 0.0008	N=4	6.10 ± 2.44	N=2
28a	0.0003 ± 0.0002	N=2	0.0042 ± 0.0018	N=2	1.83 ± 0.57	N=2
28b	0.0208 ± 0.0053	N=2	0.1262 ± 0.0448	N=2	24.26	N=1
29	0.0022 ± 0.0008	N=3	0.119 ± 0.0150	N=3	1.74 ± 0.89	N=2
30	0.0010 ± 0.0002	N=3	0.0028 ± 0.0001	N=3	14.39 ± 5.98	N=2
30a	0.0004 ± 0.0002	N=3	0.0019 ± 0.0004	N=3	2.93 ± 1.86	N=2
30b	0.0317 ± 0.0147	N=2	0.0482 ± 0.0028	N=2	>50	N=1
31	0.0330	N=1	0.3	N=1	21.57 ± 4.87	N=2
32	0.0008 ± 0.0002	N=3	0.0022 ± 0.0007	N=3	1.055 ± 0.56	N=2

表 1 (续)

化合物	$\alpha_v\beta_3$ IC ₅₀ (uM)		$\alpha_v\beta_5$ IC ₅₀ (uM)		$\alpha_{IIb}\beta_3$ IC ₅₀ (uM)	
33	0.0013 ± 0.0004	N=3	0.0226 ± 0.0052	N=3	>50	N=1
34	0.1476 ± 0.1004	N=2	1.041 ± 0.109	N=2	>50	N=1
35	0.0007 ± 0.0004	N=2	0.0007 ± 0.0002	N=3	0.965 ± 0.07	N=2
36	0.0008 ± 0.00006	N=4	0.0007 ± 0.0002	N=3	3.11 ± 0.04	N=2
36a	0.0004	N=3	0.0009 ± 0.0006	N=2	0.79 ± 0.05	N=3
36b	0.084	N=1	0.129	N=1	>50	N=1
37	0.0158 ± 0.0043	N=2	0.0897 ± 0.0116	N=3	>50	N=1
38	0.4840	N=1	2.11	N=1	>50	N=1
39	0.0066 ± 0.0018	N=2	0.0287 ± 0.0133	N=2	>50	N=1
40	0.0052 ± 0.0002	N=2	0.308 ± 0.0630	N=2	23.95 ± 9.89	N=2
41	0.0018 ± 0.0010	N=2	0.8725 ± 0.1575	N=2	19.3 ± 2.60	N=2
42	0.0007 ± 0.0003	N=3	0.0189 ± 0.0046	N=3	5 ± 0.74	N=2
43	0.0079 ± 0.0007	N=2	0.2225 ± 0.0885	N=2	28.82 ± 15.8	N=2
44	0.0022 ± 0.0009	N=3	0.002 ± 0.0006	N=3	5.44 ± 1.1	N=2
45	0.0008 ± 0.0001	N=3	0.0017 ± 0.0003	N=3	6.61 ± 2.85	N=2
46	0.0035 ± 0.0006	N=2	0.0659 ± 0.0171	N=2	13.64 ± 1.33	N=2
47	0.0014 ± 0.0007	N=3	0.0046 ± 0.0017	N=3	1.47 ± 0.37	N=2
48	0.0010 ± 0.0005	N=3	0.0033 ± 0.0014	N=3	1.21 ± 0.20	N=2
49	0.0018 ± 0.0005	N=3	0.0895 ± 0.0255	N=2	0.16 ± 0.02	N=3
50	0.0156 ± 0.0044	N=4	0.676	N=1	0.19 ± 0.04	N=2
51	0.0030 ± 0.0006	N=4	0.169 ± 0.019	N=2	0.48 ± 0.01	N=2

表 1 (续)

化合物	$\alpha_v\beta_3$ IC ₅₀ (uM)		$\alpha_v\beta_5$ IC ₅₀ (uM)		$\alpha_{IIb}\beta_3$ IC ₅₀ (uM)	
52	0.0064 ± 0.0014	N=4	>50	N=1	0.57 ± 0.04	N=2
53	0.0298 ± 0.0137	N=5	0.1375 ± 0.0415	N=2	0.94 ± 0.05	N=2
54	0.0017 ± 0.0005	N=3	0.0347 ± 0.0117	N=3	0.24	N=1
55	0.0950	N=1	0.737	N=1	15.59	N=1
56	0.0019 ± 0.0006	N=3	0.0245 ± 0.0065	N=2	39.12 ± 0.785	N=2
56a	0.0005 ± 0.0002	N=3	0.0265 ± 0.0034	N=3	14.66	N=1
56b	0.3263 ± 0.0894	N=3	0.8096 ± 0.1045	N=3	ND	
57	0.0016 ± 0.0007	N=3	0.0109 ± 0.0042	N=3	3.04 ± 0.55	N=2
58a	0.0004 ± 0.0003	N=3	0.0323 ± 0.0082	N=3	1.44 ± 0.39	N=2
58b	0.083 ± 0.020	N=2	0.5760 ± 0.1490	N=2	35.5	N=1
59	0.0026 ± 0.0014	N=2	0.0096 ± 0.0038	N=2	7.805 ± 4.67	N=2
60	0.0010 ± 0.0008	N=2	0.0309 ± 0.0006	N=2	4.53 ± 2.47	N=2
61	0.0045 ± 0.0007	N=3	0.0253 ± 0.0073	N=3	37.45 ± 31.58	N=2
62	0.0900 ± 0.0020	N=2	0.1700 ± 0.0810	N=2	>50	N=1
63	0.0018 ± 0.0008	N=3	0.0070 ± 0.0008	N=3	10.23 ± 6.41	N=2
64	0.0615 ± 0.0055	N=2	0.1473 ± 0.0847	N=2	>50	N=1
65	0.0008	N=2	0.0346 ± 0.0002	N=2	3.84	N=1
66	0.0012 ± 0.0001	N=3	0.0103 ± 0.0014	N=3	28.27	N=1
67	0.048 ± 0.0030	N=2	0.176 ± 0.0350	N=2	7.82	N=1
68	0.413	N=1	>1	N=1	35.6	N=1
69	>0.5	N=1	>1	N=1	>50	N=1

表 1 (续)

化合物	$\alpha_v\beta_3$ IC ₅₀ (uM)		$\alpha_v\beta_5$ IC ₅₀ (uM)		$\alpha_{IIb}\beta_3$ IC ₅₀ (uM)	
70	>0.5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
71	>0.5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
72	>0.5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
73	>0.5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
74	0.193	N=1	>1	N=1	>50	N=1
75	0.0053 ± 0.0010	N=2	0.0419 ± 0.0052	N=3	>50	N=1
76	0.0018 ± 0.0003	N=2	0.0397 ± 0.0121	N=2	5.38	N=1
76a	0.0011 ± 0.0002	N=2	0.0169 ± 0.0021	N=2	10.38	N=1
77	0.138	N=1	0.789 ± 0.065	N=2	ND	
78	0.0057 ± 0.0001	N=2	0.0260 ± 0.0030	N=2	24.72	N=1
79	0.0035 ± 0.0015	N=3	0.025 ± 0.0060	N=2	40.23	N=1
81	0.0067 ± 0.0002	N=3	0.0101 ± 0.0017	N=3	22.73	N=1

尽管前述说明书论述了本发明的基本原理，并且用实施例进行了举例说明，但是应当理解的是，本发明实施包括所有常规变化、调整和/或修改，它们都属于下面的权利要求及其等同实施方案范畴。

实施例 4

靶向配体和靶向缀合物结合测定

化合物抑制 $\alpha_v\beta_3$ 或 $\alpha_v\beta_5$ 与玻连蛋白结合的能力按照以前的方法测试，参见 Luci, D.K.; Santulli, R.J.; Gauthier, D.A.; Ghosh, S.; Kinney, W.A.; DeCorte, B.; Galemno, R.A. Jr.; Lewis, J.M.; Proost, J.C.; Tounge, B.A.; Dorsch, W.E.; Wagaman, M.W.; Damiano, B.P.; Maryanoff, B.E., *Heterocycles*, 2004, 62, 543-557。将人 $\alpha_v\beta_3$

或 $\alpha_v\beta_5$ (Chemicon International Inc.)溶于 Tris 缓冲液(20mM Tris、1mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、10 μM MnCl_2 、150mM NaCl), 在 4 $^\circ\text{C}$ 固定(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 于 Immulon 96 孔板上(Dynex Technologies)过夜。将板用含 3% BSA 的 Tris 缓冲液在 37 $^\circ\text{C}$ 封闭 2 小时。然后用测试缓冲液(含 0.3% BSA 和 0.2% Tween-20 的 Tris 缓冲液)清洗板 2 次。加入 4nM 玻连蛋白 (Sigma Chemical Co.)前 5 分钟, 将化合物一式两份加入各孔。在 37 $^\circ\text{C}$ 3 小时后, 用测试缓冲液洗涤板 5 次。加入(1:2000)抗人玻连蛋白 IgG 兔多克隆抗体(Calbiochem Inc.), 然后将板在室温下孵育 1 小时。VectaStain ABC 过氧化物酶试剂盒(Vector Laboratories)采用生物素标记的抗兔 IgG, 用此试剂盒检测结合的抗体(490nm)。

内皮细胞粘附玻连蛋白受到 $\alpha_v\beta_3$ 及 $\alpha_v\beta_5$ 的介导。评估了本发明脂质体缀合物对人微血管内皮细胞(HMVEC)粘附玻连蛋白进行抑制的能力。将包被了玻连蛋白的 Cytomatrix 细胞粘附条(Chemicon)与 200 μl PBS 在室温下再水合至少 15 分钟, 然后吸出。将 HMVEC (Clonetics)用胰蛋白酶消化, 以从培养瓶分散细胞, 将其溶于含 0.1% BSA 的 DPBS (测试缓冲液)。用 5 μM Calcein AM (Molecular Probes) 荧光标记细胞, 在 37 $^\circ\text{C}$ 于黑暗处孵育 30 分钟。孵育后, 将细胞在测试缓冲液中洗涤两次, 调节细胞数目至 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 。将 50 μl 化合物样品加入所有孔中, 然后加入 50 μl 细胞悬液。将板在 37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 下孵育 1 小时。1 小时后, 用热测试缓冲液轻轻地洗涤板, 在含 1% SDS 的 100 μl 1M Tris (pH 8.0)中溶解粘附的细胞。荧光强度用 Cytofluor 2300 读板仪(Applied Biosystems)在 485 激发和 530 发射下测定。

HT-29 结肠癌细胞通过整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 粘附纤连蛋白, 参见 Kraft, S.; Diefenbach, B.; Mehta, R.; Jonczyk, A; Luckenbach, G.A.; Goodman, S.L., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 1979-1985。为了确定脂质体-缀合物是否能够抑制这种相互作用, 采用以下的粘附测定法。按照上述 HMVEC/玻连蛋白测定的类似方法, 测定化合物阻断 HT-29 细胞粘附的能力。方案中的不同点仅在于: 1)采用纤连蛋白包被的

Cytomatrix 细胞粘附条(Chemicon); 2) HT-29 细胞(ATCC)是所有试验中使用的细胞(相同密度, 相同标记步骤)。

有前景的实施例 5

向严重联合免疫缺陷的幼龄(4-6 周)雌性小鼠的胁腹或乳房脂垫的皮下组织注射表达 $\alpha_5\beta_3$ 整联蛋白受体的肿瘤细胞系。当可触知的肿瘤达到约 300mm^3 (通常在接种后 14 天), 经尾静脉一次性静脉注射约 $200\mu\text{l}$ 按照实施例 40 制备的对靶细胞敏感的治疗用脂质体(还包括合适的标记物), 其中包含约 $1\mu\text{mol}$ 总脂质。在注射后的规定时间处死小鼠, 在原位向器官灌注盐水, 然后切下组织进行分析。通过检测脂质体标记物或者定量定位脂质体给予的多柔比星来确定脂质体的生物分布。

图 1

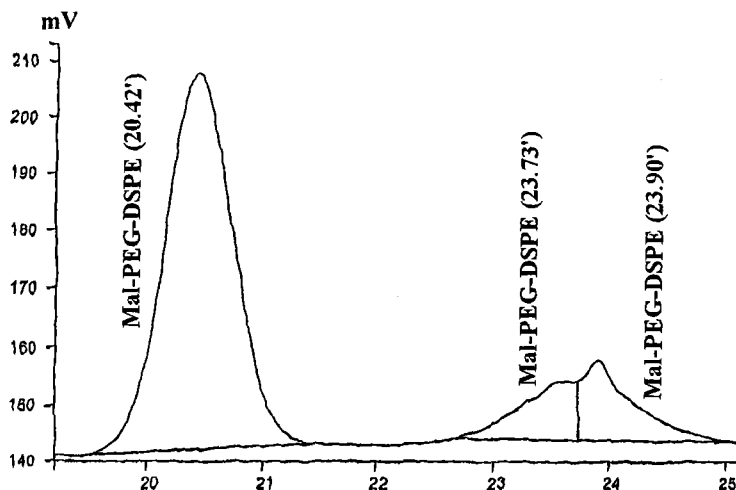
缓合反应前的 Mal-PEG₃₄₀₀-DSPE

图 1 Mal-PEG₃₄₀₀-DSPE 峰的展开图(整个分布图的展开图) (20 mM MES, UV 216nm)。Mal-PEG₃₄₀₀-DSPE 是分子量平均水平约 3400 的分子“群体”，产生这三个峰。在 20.42 分钟的峰占全部 Mal-PEG 的约 78%，而在 23.73 分钟和 23.90 分钟的峰占总体的约 22%。

图 2

缓合后的化合物 I

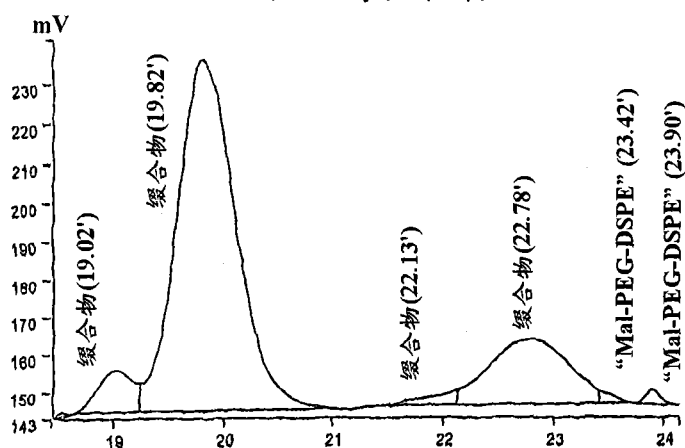


图 2 Mal-PEG-DSPE 峰和缓合物(化合物 I)峰的展开图(整个分布图的展开图) (20mM MES, UV 216nm)。当中间体 18 与 Mal-PEG₃₄₀₀-DSPE 缓合时，在 20.42' 的 Mal-PEG 移动到 19.02' 和 19.82' 的缓合物峰。在 23.73' 和 23.90' 的 Mal-PEG-DSPE 峰移动到在 22.13' 和 22.78' 的缓合物峰。在 23.42' 和 23.90' 的峰被认为是未反应的 Mal-PEG (~1.85%)。在 19.02' 的峰占全部缓合物的约 5%，在 19.82' 的峰占全部缓合物的约 73%，而在 22.13' 和 22.78' 的峰占全部缓合物的约 20%。