



(10) 授权公告号 CN 111093708 B

(45) 授权公告日 2024.10.29

(21) 申请号 201880039908.X

(22) 申请日 2018.04.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111093708 A

(43) 申请公布日 2020.05.01

(30) 优先权数据

62/483,163 2017.04.07 US

62/483,081 2017.04.07 US

62/483,121 2017.04.07 US

62/507,973 2017.05.18 US

62/515,948 2017.06.06 US

62/568,586 2017.10.05 US

62/609,943 2017.12.22 US

62/623,245 2018.01.29 US

62/623,329 2018.01.29 US

62/626,978 2018.02.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.12.09

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/026551 2018.04.06

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/187740 EN 2018.10.11

(73) 专利权人 坦伯公司

地址 美国加利福尼亚州

专利权人 纽约州立大学研究基金会

(72) 发明人 约瑟·曼纽尔·梅西亚奥内托
内森·易 马克西姆·罗伊泽恩
圣吉斯·斯里尼瓦桑 伊桑·米勒

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262
专利代理师 高瑜 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 47/54 (2006.01)

A61K 47/69 (2006.01)

C07D 295/185 (2006.01)

C07H 5/04 (2006.01)

C07C 271/24 (2006.01)

C07D 295/13 (2006.01)

C07K 5/062 (2006.01)

C08L 5/08 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2017044983 A1, 2017.03.16

审查员 杜正午

权利要求书6页 说明书100页 附图38页

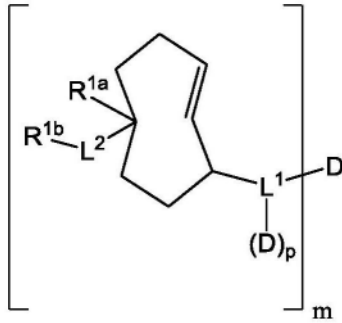
(54) 发明名称

生物正交组合物

(57) 摘要

治疗剂或诊断剂的环辛烯缀合物具有改进的水溶解度,并且可以在与含四嗪的生物材料接触时释放该剂。环辛烯缀合物提供剂在受试者中在含四嗪的生物材料的位置处的部位选择性递送。组合物和方法在治疗包括癌症、肿瘤生长和细菌感染的多种疾病或状况中具有应用。

1. 一种式 (I-A) 的化合物, 或其药学上可接受的盐:



(I-A)

其中

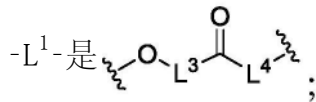
R^{1a} 是 C_{1-4} 烷基;

R^{1b} 选自由以下组成的组: OH 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}CO_2H$ 和 $-N(R^{1c})-C_{1-6}$ 亚烷基- CO_2H ;

R^{1c} 是氢;

R^{1e} 是 $-C_{1-4}$ 亚烷基- CO_2H ;

D 是有效负载, 其中所述有效负载是抗癌剂、抗生素剂或皮质类固醇剂;



$-L^2-$ 是 $-C(O)-$;

$-L^3-$ 是键;

$-L^4-$ 是键;

m 是 1、2 或 3; 并且

p 是 0。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^{1b} 选自由以下组成的组: OH 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}CO_2H$ 和 $-N(R^{1c})CH_2CO_2H$; 并且

R^{1e} 是 $-CH_2CO_2H$ 或 $-CH_2CH_2CO_2H$ 。

3. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^{1b} 选自由以下组成的组: OH 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}CO_2H$ 和 $-N(R^{1c})CH_2CO_2H$ 。

4. 如权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^{1a} 是 CH_3 ; 并且

R^{1e} 是 $-CH_2CO_2H$ 。

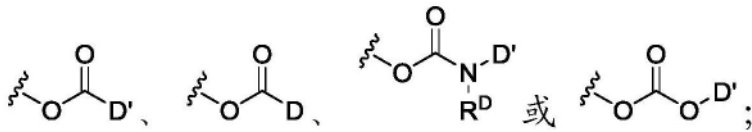
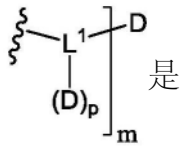
5. 如权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{1b} 是 OH 。

6. 如权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{1b} 是 $N(H)CH_2CO_2H$ 。

7. 如权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{1b} 是 $-N(H)CHR^{1e}CO_2H$ 。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 m 是 1。

9. 如权利要求 8 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

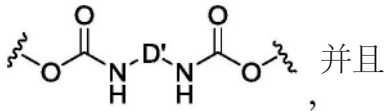


R^D是所述有效负载的氮原子上的氢或C₁₋₄烷基;并且

D' 是抗癌剂、抗生素剂或皮质类固醇剂的有效负载部分,其中所述有效负载部分指的是有效负载D减去其附接至连接基的亲核基团或者减去其附接至连接基的亲电基团,即有效负载的剩余部分。

10. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m是2或3。

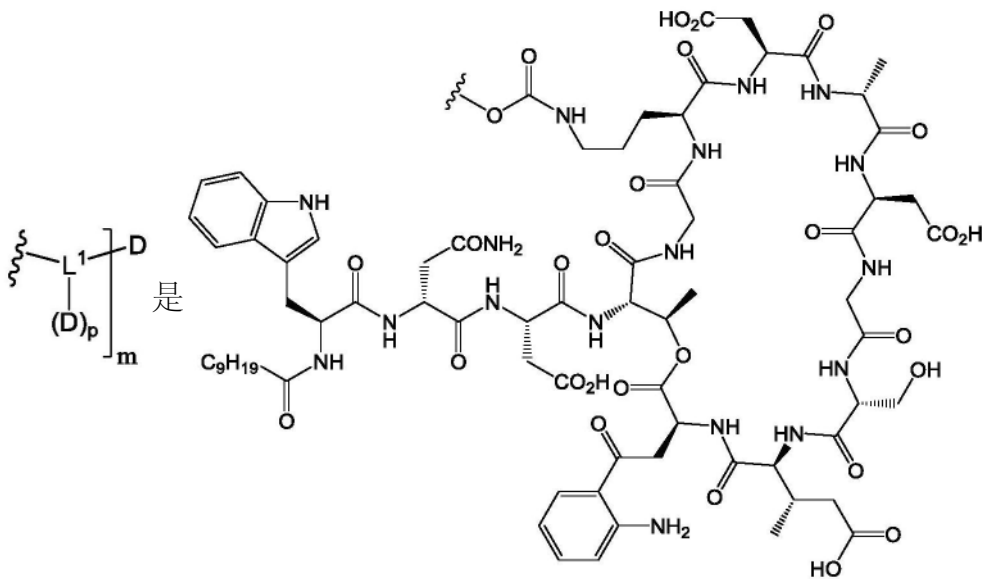
11. 如权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $\left[\begin{array}{c} \text{---} \text{L}^1 \text{---} \text{D} \\ | \\ (\text{D})_p \end{array} \right]_m$ 是

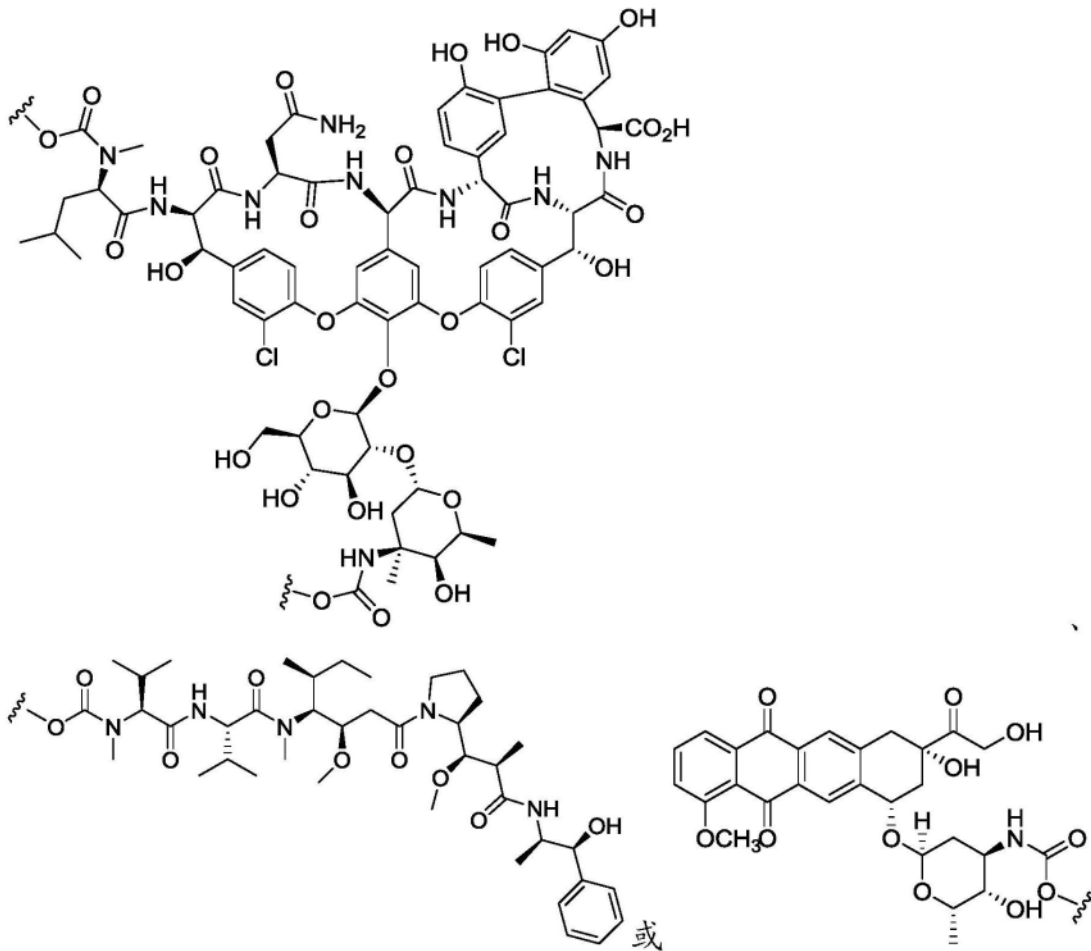


D' 是抗癌剂、抗生素剂或皮质类固醇剂的有效负载部分,其中所述有效负载部分指的是有效负载D减去其附接至连接基的亲核基团或者减去其附接至连接基的亲电基团,即有效负载的剩余部分。

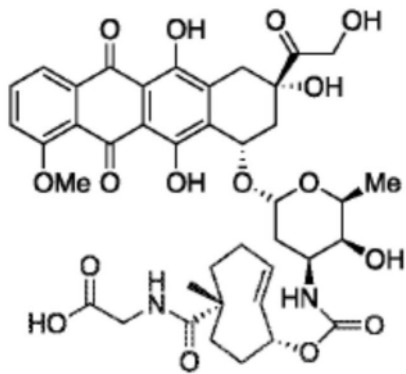
12. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述有效负载选自以下中的至少一种:紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、依托泊苷、SN-38、多西他赛、吉西他滨、鬼臼毒素、伊沙匹隆、帕妥匹隆、环孢菌素A、雷帕霉素、万古霉素、达托霉素、头孢曲松、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑、庆大霉素、粘菌素、头孢氨苄、奥瑞他汀、一甲基奥瑞他汀E、PBD二聚体、喜树碱、CBI以及地塞米松。

13. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

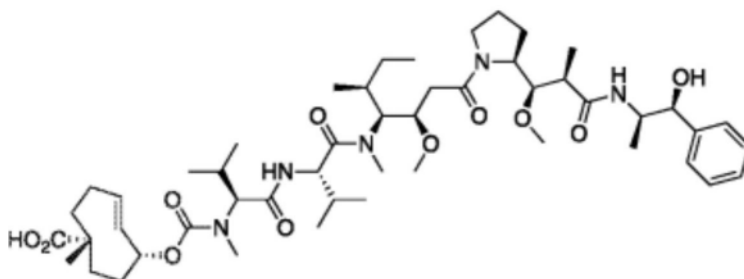




14. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



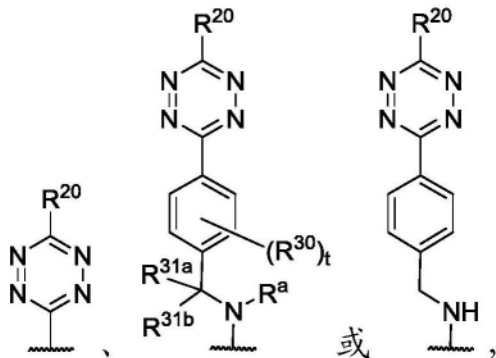
15. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



16. 一种药物组合物,包含权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的

盐以及药学上可接受的载体。

17. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或权利要求16所述的药物组合物;以及治疗性载体组合物在制备用于治疗需要其的受试者的肿瘤或细菌感染的试剂盒中的用途,其中所述治疗性载体组合物包含生物相容性载体和下式的含四嗪的基团:



其中

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

R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基;

R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基;

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

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

t 是0、1、2、3或4,

当所述试剂盒被使用时,治疗有效量的所述化合物或其药学上可接受的盐,或所述药物组合物;以及所述治疗性载体组合物被施用至所述受试者。

18. 如权利要求17所述的用途,其中所述试剂盒用于治疗肿瘤。

19. 如权利要求18所述的用途,其中所述肿瘤是选自由以下组成的组的癌症:黑色素瘤、肾癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、神经胶质瘤、肺癌、软组织癌、软组织肉瘤、骨肉瘤或胰腺癌。

20. 如权利要求19所述的用途,其中所述癌症是软组织肉瘤。

21. 如权利要求20所述的用途,其中所述软组织肉瘤是纤维肉瘤、横纹肌肉瘤或尤文氏肉瘤。

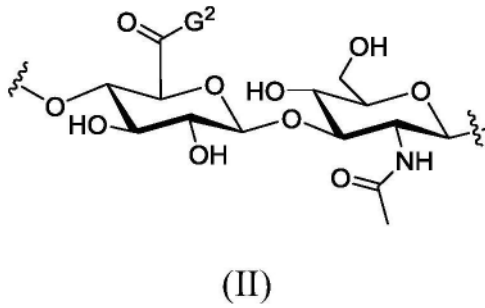
22. 如权利要求19所述的用途,其中所述肿瘤是弥漫性内在性脑桥神经胶质瘤。

23. 如权利要求17所述的用途,其中所述试剂盒用于治疗细菌感染。

24. 如权利要求23所述的用途,其中所述细菌感染是抗生素耐受性感染。

25. 如权利要求17所述的用途,其中所述生物相容性载体是透明质酸或其盐。

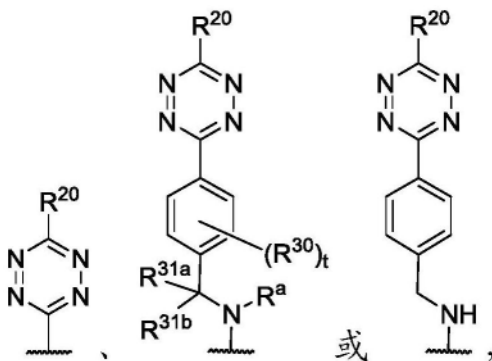
26. 如权利要求17所述的用途,其中所述生物相容性载体包含式(II)的被取代的透明质酸单元,



R^{22} 是1个至100个连接原子的连接基。

27. 一种试剂盒,包括权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或权利要求16所述的药物组合物以及其使用说明书。

28. 如权利要求27所述的试剂盒,还包括治疗性载体组合物,所述治疗性载体组合物包含生物相容性载体和下式的含四嗪的基团



其中

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

R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基;

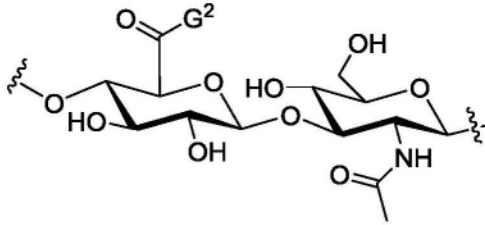
R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基;

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

R^a 、 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基；并且
t是0、1、2、3或4。

29. 如权利要求28所述的试剂盒,其中所述生物相容性载体是透明质酸。

30. 如权利要求29所述的试剂盒,其中所述生物相容性载体包含式(II)的被取代的透明质酸单元,



(II)



R^{22} 是1个至100个连接原子的连接基。

生物正交组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年4月7日提交的美国临时专利申请第62/483,163号、于2017年4月7日提交的美国临时专利申请第62/483,081号、于2017年4月7日提交的美国临时专利申请第62/483,121号、于2017年5月18日提交的美国临时专利申请第62/507,973号、于2017年6月6日提交的美国临时专利申请第62/515,948号、于2017年10月5日提交的美国临时专利申请第62/568,586号、于2017年12月22日提交的美国临时专利申请第62/609,943号、于2018年1月29日提交的美国临时专利申请第62/623,245号、于2018年1月29日提交的美国临时专利申请第62/623,329号和于2018年2月6日提交的美国临时专利申请第62/626,978号的优先权,这些临时申请中的每一个通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开内容提供了生物正交组合物和使用生物正交组合物用于在受试者中递送剂的方法。本文还描述了生物正交组合物的方面以及产生生物正交组合物的方法。

[0004] 背景

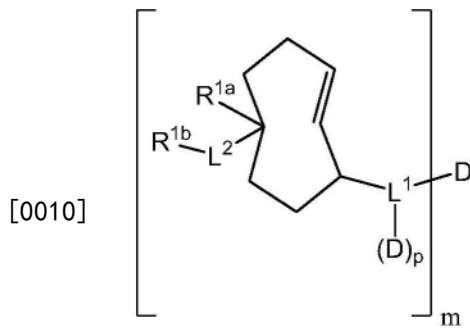
[0005] 通常,医师依赖于全身性药物用于治疗各种医学状况。物理药物递送系统的使用可以有助于医师优化治疗剂递送至身体的特定部位,以及有助于治疗剂在期望的时间或间隔递送。然而,在初始干预之后,医师仍然依赖于需要频繁给药并且可能具有有毒副作用的全身性药物。现有的生物材料可以用作治疗剂的贮库,所述治疗剂可以通过扩散或降解被释放至身体。然而,大多数生物材料在植入之后不能被调节或修饰,并且通常在植入之后不久呈现出初始的活性突释。这些问题可以限制生物材料应用于需要特定给药方案例如待被在不同时间点施用的剂量的医学状况,或应用于其中在植入生物材料之后数小时或数天例如在获得培养结果或病理学结果之后确定最有效的治疗剂的医学状况。

[0006] 生物正交缀合或点击反应是生物系统中发现的选择性且正交的功能(与功能不相互作用),并且已经在化学领域、化学生物学领域、分子诊断领域和医学领域的多种应用中找到用途,在这些领域中它们可以被用于有助于分子、细胞、颗粒和表面的选择性操纵,以及生物分子的体外和体内标记和追踪。这些反应包括施陶丁格(Staudinger)连接、叠氮化物-环辛炔环加成以及逆电子需求狄尔斯-阿尔德反应(Diels-Alder reaction)。

[0007] 发明概述

[0008] 本公开内容提供了用于在受试者中递送剂的生物正交组合物。本公开内容还提供了产生组合物的方法以及其使用方法。本发明提供了具有改进的水溶解度的新颖的官能化的有效负载组合物。

[0009] 在一个方面中,本发明提供了式(I-A)的化合物或其盐:



(I-A)

[0011] 其中

[0012] R^{1a} 选自由以下组成的组： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基以及 C_{1-4} 烷氧基；

[0013] R^{1b} 选自由以下组成的组： G^1 、OH、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- G^1 、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- $N(R^{1d})_2$ 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}CO_2H$ 、 $-N(R^{1c})-C_{1-6}$ 亚烷基- CO_2H 、 $-N(R^{1f})-C_{2-4}$ 亚烷基- $(N(C_{1-4}$ 亚烷基- $CO_2H)-C_{2-4}$ 亚烷基) $_n$ 、 $-N(C_{1-4}$ 亚烷基- $CO_2H)_2$ 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^{1c})-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)OC_{1-6}$ 烷基以及 $-N(R^{1f})-C_{2-4}$ 亚烷基- $(N(C_{1-4}$ 亚烷基- $C(O)OC_{1-6}$ 烷基)- C_{2-4} 亚烷基) $_n$ 、 $-N(C_{1-4}$ 亚烷基- $C(O)OC_{1-6}$ 烷基) $_2$ ；

[0014] R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地是氢或 C_{1-4} 烷基；

[0015] R^{1e} 是 $-C_{1-4}$ 亚烷基- CO_2H 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $CONH_2$ 或 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH；

[0016] R^{1f} 是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 亚烷基 CO_2H ；

[0017] D在每次出现时独立地是有效负载；

[0018] $-L^1-$ 是连接基；

[0019] $-L^2-$ 选自由以下组成的组： $-C(O)-$ 和 C_{1-3} 亚烷基；

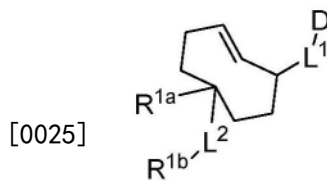
[0020] G^1 是任选地被取代的杂环基；

[0021] m是1、2或3；

[0022] n是1、2或3；并且

[0023] p是0、1或2。

[0024] 在另一个方面中，本发明提供了式(I)的化合物或其盐：



(I)

[0026] 其中

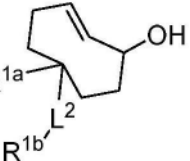
[0027] R^{1a} 选自由以下组成的组： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基以及 C_{1-4} 烷氧基；

[0028] $-L^2-$ 选自由以下组成的组： $-C(O)-$ 和 C_{1-3} 亚烷基；

[0029] R^{1b} 选自由以下组成的组： G^1 、OH、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- G^1 以及 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- $N(R^{1d})_2$ ；

[0030] G^1 是任选地被取代的杂环基；并且

[0031] R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0032] 在又一方面中,本发明提供了式  的化合物或其盐,其中

[0033] R^{1a} 选自由以下组成的组: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基以及 C_{1-4} 烷氧基;

[0034] $-L^2-$ 选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 和 C_{1-3} 亚烷基;

[0035] R^{1b} 选自由以下组成的组: G^1 、 OH 、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- G^1 以及 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- $N(R^{1d})_2$;

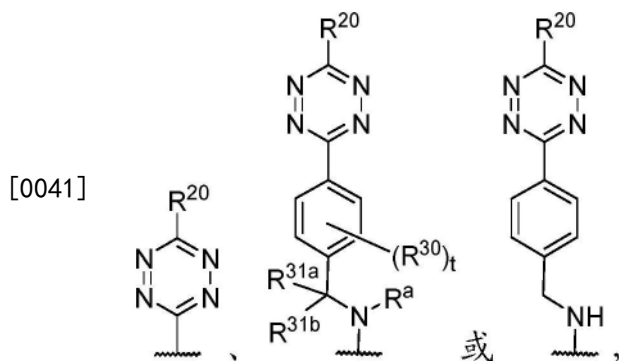
[0036] G^1 是任选地被取代的杂环基;并且

[0037] R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0038] 在另一个方面中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I)或式(I-A)的化合物或其药学上可接受的盐,其中D是治疗剂;以及药学上可接受的载体。

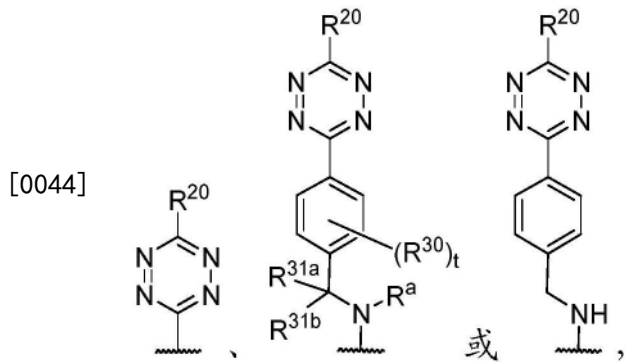
[0039] 在另一个方面中,本发明提供一种诊断组合物,所述诊断组合物包含式(I)或式(I-A)的化合物或其盐,其中D是诊断剂;以及药学上可接受的载体。

[0040] 在另一个方面中,本发明提供一种治疗性载体组合物,所述治疗性载体组合物包含:下式的含四嗪的基团:



[0042] 其中 R^{20} 选自由以下组成的组:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR''$ 、 $C(=O)OR'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $NR'C(=O)NR''$ 以及 $NR'C(=S)NR''$; R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基;并且 R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基; R^{30} 是卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基;烯基、炔基、烷氧基;卤代烷氧基;杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或环烯基; R^a 、 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基;并且 t 是0、1、2、3或4;其中含四嗪的基团被连接或直接地键合至透明质酸。

[0043] 在另一个方面中,本发明提供一种治疗或预防状况或紊乱的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式(I)或式(I-A)的化合物或其药学上可接受的盐,或者其组合物,其中D是治疗剂;以及治疗性载体组合物,治疗性载体组合物包含生物相容性载体和下式的含四嗪的基团:



[0045] 其中

[0046] R^{20} 选自由以下组成的组: 氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $NR'C(=O)NR'R''$ 以及 $NR'C(=S)NR'R''$;

[0047] R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基;

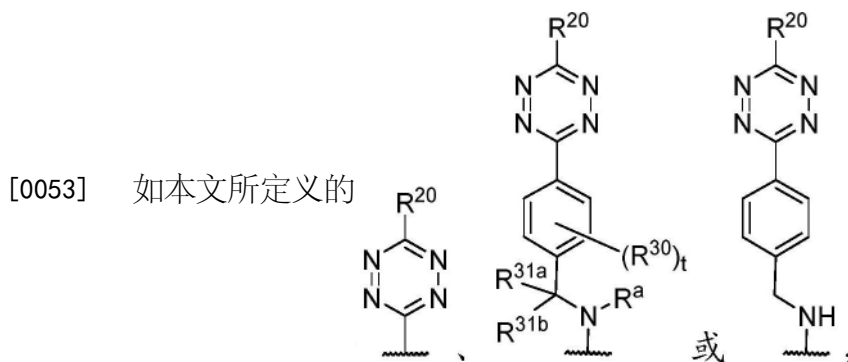
[0048] R''' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基;

[0049] R^{30} 是卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基; 烯基、炔基、烷氧基; 卤代烷氧基; 杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或环烯基;

[0050] R^a 、 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -卤代烷基; 并且 t 是 0、1、2、3 或 4。

[0051] 在另一个方面中, 本发明提供一种增强或引发免疫应答的方法, 所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学上可接受的盐, 或者其组合物, 其中 D 是治疗剂, 并且治疗有效量增强或引发针对受试者中的癌症的免疫应答。

[0052] 在另一个方面中, 本发明提供一种式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学上可接受的盐, 或者其组合物, 其中 D 是治疗剂; 以及治疗性载体组合物, 治疗性载体组合物包含生物相容性载体和下式的含四嗪基的基团:



[0054] 所述式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学上可接受的盐, 或者其组合物以及治疗性载体组合物用于治疗或预防诸如以下的疾病或紊乱: 癌、感染、组织损伤、狭窄、缺血、再血管化 (re-vascularization)、心肌梗塞、心律失常、血管闭塞 (vascular occlusion)、炎症、自身免疫紊乱、移植排斥、黄斑变性、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围感染和色素沉着绒毛结节性滑膜炎。

[0055] 在另一个方面中,本发明提供一种用于增强或引发免疫应答的式(I)或式(I-A)的化合物或药学上可接受的盐,或者其组合物,其中D是治疗剂。

[0056] 在另一个方面中,本发明提供式(I)或式(I-A)的化合物或药学上可接受的盐或者其组合物,其中D是治疗剂,在制造用于治疗或预防诸如以下的状况或紊乱的药剂中的用途:癌症、感染、组织损伤、狭窄、缺血、再血管化、心肌梗塞、心律失常、血管闭塞、炎症、自身免疫紊乱、移植排斥、黄斑变性、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围感染和色素沉着绒毛结节性滑膜炎。

[0057] 在另一个方面中,本发明提供式(I)或式(I-A)的化合物或药学上可接受的盐或者其组合物,其中D是治疗剂,在制造用于增强或引发免疫应答的药剂中的用途。

[0058] 本公开内容的方面包括包含载体的载体组合物,其中载体是聚合物、粘性或非粘性液体材料、凝胶、水凝胶载体或载体颗粒。载体组合物还包括第一结合剂,所述第一结合剂被附接至载体并且包含为第一互补结合对的成员的第一生物正交官能团。此外,如果载体包括载体颗粒,那么载体组合物可以包括附接至载体颗粒的靶向剂(targeting agent)。在某些实施方案中,载体是水凝胶载体。在某些实施方案中,载体是载体颗粒并且载体组合物包括附接至载体颗粒的靶向剂。在某些实施方案中,载体组合物包括将第一结合剂共价地连接至载体的第一连接基。在某些实施方案中,第一生物正交官能团是四嗪。在某些实施方案中,载体颗粒是纳米颗粒或微米颗粒。

[0059] 在某些实施方案中,官能化的有效负载包括选择性地结合至第一结合剂的第一互补结合剂、第一有效负载以及将第一互补结合剂共价地连接至第一有效负载的连接基。在某些实施方案中,第一有效负载包括治疗剂、诊断剂或靶向剂。在某些实施方案中,连接基包括可释放连接基。

[0060] 本公开内容的方面包括一种用于将有效量的有效负载递送至受试者中的靶位置(target location)的方法,其中该方法包括向受试者施用载体组合物。载体组合物包括载体,其中载体是聚合物、粘性或非粘性液体材料、凝胶、水凝胶载体或载体颗粒。载体组合物还包括第一结合剂,所述第一结合剂被附接至载体并且包含为第一互补结合对的成员的第一生物正交官能团。此外,如果载体包括载体颗粒,那么载体组合物还可以包括附接至载体颗粒的靶向剂。该方法还包括向受试者施用第一官能化的有效负载,所述第一官能化的有效负载包括选择性地结合至第一结合剂的第一互补结合剂、第一有效负载以及将第一互补结合剂共价地连接至第一有效负载的连接基,使得第一官能化的有效负载结合至载体组合物。

[0061] 在某些实施方案中,连接基包括可释放连接基,并且该方法还包括释放第一有效负载,从而将第一有效负载递送至受试者中的靶位置。

[0062] 本公开内容的方面还包括试剂盒。试剂盒包括包含载体的载体组合物,其中载体是聚合物、粘性或非粘性液体材料、凝胶、水凝胶载体或载体颗粒。载体组合物还包括第一结合剂,所述第一结合剂被附接至载体并且包含为第一互补结合对的成员的第一生物正交官能团。此外,如果载体包括载体颗粒,那么载体组合物还包括附接至载体颗粒的靶向剂。试剂盒还包括包含载体组合物的包装。

[0063] 在某些实施方案中,试剂盒包括第一官能化的有效负载。在某些实施方案中,第一官能化的有效负载包括选择性地结合至第一结合剂的第一互补结合剂、第一有效负载以及

将第一互补结合剂共价地连接至第一有效负载的连接基。

[0064] 附图简述

[0065] 图1示出溶解度数据。

[0066] 图2示出注射之后的凝胶不动性 (gel immobility)。将用荧光团花青5.5共价地修饰的Tz修饰的水凝胶 (HMT) 皮下注射在小鼠的肋腹内 (100 μ L的2.5% w/w溶液)。动物在不同的时间点 (时间0小时、4小时和2周) 成像, 确证水凝胶的位置。

[0067] 图3示出用植入的HMT和TCO-荧光团捕获和释放的体内概念验证的代表性图像。

[0068] 图4A、图4B和图4C示出多柔比星前药在软组织肉瘤 (HT1080) 的异种移植模型 (xenograft model) 中的治疗效果。在图4A中, NCR/nu:nu小鼠在第0天用人类HT-1080纤维肉瘤细胞注射。然后, 肿瘤用海藻酸盐四嗪修饰的活化凝胶 (alginate tetrazine-modified activating gel) (TAG) 注射, 并且以多柔比星前药 (TCO-Dox) 的静脉内剂量或多柔比星的最大耐受剂量或阴性对照开始。肿瘤尺寸被监测持续超过16周 (n=4-10)。图4B示出作为用于软组织肉瘤的异种移植模型中的骨髓抑制的替代物的网织红细胞计数的评估。小鼠在注射海藻酸盐TAG之后被给予媒介物、多柔比星或多柔比星前药。样品在最后处理之后3天被收集。数据是平均值+SD (n=2)。图4C示出响应于疗法的体重变化。数据是作为初始重量 \pm SD (n=5-10) 的百分比的平均体重变化。P值通过非配对t检验来确定。

[0069] 图5示出前药CSF1R抑制剂TCO-PLX3397 (3A和3B) 的合成。

[0070] 图6示出结构修饰增加TCO-dox水溶解度。用吗啉基团 (MO) 修饰的TCO-dox比常规的TCO-dox在盐水中更可溶超过70倍。

[0071] 图7示出具有多个羧基基团的TCO-达托霉素 (3) 的合成。

[0072] 图8A-图8D示出用于全身性前药的浓度和活化的体内生物正交化学。图8A示出被注射到其中需要药物的区域中的用Tz修饰的透明质酸 (HAT), 其用作植入医学装置或留置医学装置上的涂层, 或者与植入医学装置或留置医学装置共植入 (co-implant)。在图8B中, 用TCO氨基甲酸酯共价地修饰的药物 (前药) 被给予患者。在图8C中, 当前药和材料接触时, 迅速的环加成反应提高在期望的位置处存在的药物的量, 伴随有氮气的释放。在图8D中, 产生的环加合物在体内异构化, 这导致自固定氨基甲酸酯连接基 (self-immolable carbamate linker) 的分解, 释放一当量的二氧化碳以及最重要地在局部部位释放药物以进行其治疗功能。

[0073] 图9A-图9C比较了具有或不具有海藻酸盐的四嗪修饰的万古霉素和TCO-万古霉素的抗菌效果。图9A示出体外三种治疗对于发光甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) (MSSA) 的最小抑制浓度。在图9B中, 海藻酸盐TAG+TCO-万古霉素以2.0纳摩尔/mL的MIC在灭杀MSSA方面是有效的, 而阴性对照在这些浓度不抑制细菌生长。根据标准方案, 在添加细菌之后16小时测量发光。在图9C中, 结果通过恒温微量热法 (isothermal microcalorimetry) 来证实, 其中与具有未修饰的海藻酸盐凝胶或无处理的对照相比, TCO-万古霉素和海藻酸盐TAG具有显著更强的抗菌效果。

[0074] 图10A-图10D是示出用于全身性施用的抗生素前药的浓度和活化的基于生物正交化学的策略的示意图。在图10A中, 用四嗪修饰的水凝胶 (HMT) 被注射在感染区域附近。在图10B中, 用TCO共价地修饰的抗生素 (前药) 被给予患者。在图10C, 当前药和材料接触时, 逆电子需求狄尔斯-阿尔德反应提高感染部位附近存在的抗生素的量。在图10D中, 产生的环加

成产物自发地异构化,释放一当量的二氧化碳以及最重要的是释放活性抗生素。

[0075] 图11是示出‘捕获和释放(Catch and Release)’策略的根本的分子机制的示意图。

[0076] 图12是示出四嗪1、四嗪2和四嗪3可以被用于修饰海藻酸盐水凝胶H的示意图。可以合成用四嗪修饰的三种不同的水凝胶HMT 1、HMT 2和HMT 3。

[0077] 图13示出可以在初步研究期间使用的化合物:用可释放TCO修饰的万古霉素, Vanco-R-TCO,4;用可释放TCO修饰的达托霉素, Dapto-R-TCO,5;用可释放TCO修饰的罗丹明, Rh-R-TCO,6;以及用不可释放TCO修饰的荧光素, FL-NR-TCO,7。

[0078] 图14A是HMT 1的¹H NMR表征。

[0079] 图14B示出将Vanco-R-TCO转化成万古霉素以及将Dapto-R-TCO转化成达托霉素的体外‘捕获和释放’过程的测试。体外实验一式三份地进行。

[0080] 图15示出HMT 1的合成和确定HMT 1在PBS中在37°C超过14天的功能稳定性的测定方案。

[0081] 图16示出针对MRSA细菌感染的万古霉素的材料引导的递送的结果。体内成像示出Cy5修饰的海藻酸盐TAG+TCO-vanco (Shasqi Tx) 和Cy5修饰的海藻酸盐TAG+vanco (阳性对照) 在24h内消除发光细菌,而媒介物对照没有消除发光细菌,并且证实TAG在感染部位处的存在。感染组织的培养证实vanco和TCO-vanco相比于对照更大程度地减少细菌载量 (bacterial load) (**p<0.005)。没有观察到vanco和TCO-vanco之间在效力方面的差异。

[0082] 图17示出TCO-Dapto+TAG (Shasqi Tx) 减少膝关节中的体内MRSA感染。图17示出来自注射有MRSA细菌和TAG (右膝) 或未修饰的海藻酸盐对照凝胶 (左膝) 的大鼠的收获的膝关节的细菌载量 (bacterial loading)。前药TCO-Dapto经由尾静脉被全身性地递送。n=3的平均值±SEM,非配对双尾Welch's t检验,*p<0.05。

[0083] 图18A和图18B是一组示出Shasqi Tx (局部注射的四嗪修饰的凝胶;随后是静脉内注射的TCO-多柔比星前药) 减少细胞毒性化学疗法的全身性暴露的图。注射有四嗪修饰的凝胶的小鼠被静脉内给予TCO-Dox或多柔比星。血清和组织在注射后5min收获,以反映通过LC-MS/MS分析的C_{max}。图18A示出在用Shasqi Tx或多柔比星治疗之后血清中的TCO-Dox和Dox的浓度。Shasqi Tx, n=1;Dox, 误差棒代表n=2的SD。图18B示出用Shasqi Tx或多柔比星治疗的小鼠的心脏、肝脏和凝胶中的活性多柔比星的浓度。n=2的平均值±SEM。

[0084] 图19是一组示出通过注射部位的荧光强度相对于注射后第7天的值确定的凝胶剩余的百分比的图,n=3的平均值±SEM,配对单尾t检验,*p<0.05,**p<0.005。

[0085] 图20是一组示出尸体剖检后收集的凝胶注射部位组织和器官的绝对荧光信号的图。

[0086] 图21是一组示出每克组织的尸体剖检后收集的每克凝胶注射部位组织和器官的荧光信号的图。

[0087] 图22是示出用海藻酸盐TAG和TCO-Dox-酸治疗之后的体重%变化的图。50mg/kg和75mg/kg在第1天-第5天每天施用一次。100mg/kg在第1天施用。一周之后施用125mg/kg。

[0088] 图23是示出注射有海藻酸盐TAG的NSG小鼠中的TCO-Dox-酸 (SQP-101) 的MTD的图。多柔比星 (DOX) 或TCO-Dox-酸以指示的方案给予。裸鼠中的剂量根据Albright等人, Mol.Cancer Ther.2005,4(5)751-760再现。

[0089] 图24A-24C是一组示出Shasqi Tx(局部地注射的四嗪修饰的凝胶;随后是静脉内注射的TCO-多柔比星前药)在犬中比多柔比星更安全且更有效的图。荷瘤的狗被给予多柔比星和Shasqi Tx(凝胶和多柔比星前药)的多重治疗(multiple treatment)。图24A示出对Dox和Shasqi Tx的循环进行治疗的肿瘤响应。最长的肿瘤直径通过CT扫描来确定。图24B示出用Dox(第52天)和TCO-Dox(第131天)循环治疗之后的体重变化百分比。图24C示出Shasqi Tx允许给予超过Dox的最大终身剂量(maximum lifetime dose)的15倍而没有主要副作用(Matus等人, J.Vet.Int.Med., 1992, 6, 82-88)。

[0090] 图25示出实施例1的吗啉-TCO-多柔比星的¹H NMR光谱。

[0091] 图26示出实施例3的酸-TCO-多柔比星的¹H NMR光谱。

[0092] 图27示出实施例4的N-甲基哌嗪基乙基-TCO-多柔比星的¹H NMR光谱。

[0093] 图28示出实施例6的二醇3的¹H NMR光谱。

[0094] 图29示出实施例6的甲苯磺酰醇4的¹H NMR光谱。

[0095] 图30示出实施例6的醇2的¹H NMR光谱。

[0096] 图31示出达托霉素上的TCO基团的取代的不同位置。

[0097] 图32A和图32B示出用于制备图31的可溶性TCO-达托霉素前药的合成方案。

[0098] 图33A示出具有不同连接基的多种TCO-达托霉素前药。

[0099] 图33B示出从图33A中的前药中释放达托霉素的机制。

[0100] 图34是示出图33A中的达托霉素的缀合物的合成的示意图: (a) 对硝基苯基氯甲酸酯, 三乙胺; (b) 达托霉素; (c) 三乙胺; (d) Amberlyst 15, 随后是对硝基苯基氯甲酸酯; (e) 达托霉素; (f) 三乙胺; (g) Amberlyst 15, 随后是对硝基苯基氯甲酸酯; (h) 达托霉素。

[0101] 图35示出达托霉素前药的局部活化的机制。

[0102] 图36A示出可选择可溶性TCO-达托霉素前药。

[0103] 图36B示出图36A中的前药的合成。

[0104] 图37示出来自在狗中施用TCO-dox的给药参数和不良事件。

[0105] 图38示出在犬模型中, TCO-多柔比星比现有多柔比星制剂显著地毒性更小。TCO-多柔比星以常规多柔比星的单剂量MTD的18倍被施用至狗, 没有可观察到的副作用。这还代表相对于DeFeo-Jones等人在Mol.Cancer Therap. 2002, 451-459和Nat.Med., 2000, 1248-1252中描述的基于报告的在狗中多柔比星的MTD的3倍使用的Merck Dox-肽的显著增强。提供的的数据从公布的MTD中外推。

[0106] 图39示出以图38中指示的剂量用TCO-多柔比星或多柔比星治疗的狗在多柔比星治疗的过程期间经历3.5%的体重下降。随后, 同一动物在TCO-多柔比星治疗之后增加3.6%体重。图39还示出治疗之后的中性粒细胞计数和血小板水平。虚线代表正常值的上限和下限。治疗时间范围(treatment time frame)通过图表下方的条来指示。

[0107] 图40示出对于在施用TCO-多柔比星或多柔比星之后的狗中的白细胞、淋巴细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞的效果。

[0108] 图41A示出达托霉素在三次单独的剂量之后与PBS中的海藻酸盐TAG接触时从实施例13B的达托霉素-TCO-甘氨酸缀合物中的释放。

[0109] 图41B示出万古霉素在三次单独的剂量之后与PBS中的海藻酸盐TAG接触时从实施例13C的Vanco-Bis-TCO-甘氨酸缀合物中的释放。

[0110] 图42示出用实施例13B的达托霉素或达托霉素-TCO-甘氨酸单剂量或多剂量治疗MRSA感染的体内结果。

[0111] 详细描述

[0112] 本公开内容提供了用于在受试者中递送药剂的生物正交组合物。本公开内容还提供了用于产生组合物的方法以及其使用方法。每个实施方案在以下部分中更详细地描述。

[0113] 本公开内容的生物正交组合物可以被用于将有效负载递送至受试者中的靶位置,例如将有效负载选择性地递送至受试者中的特定靶位置。在某些实施方案中,生物正交组合物包括具有不同生物正交官能团的载体组合物,所述载体组合物可以在受试者中的期望的靶位置处被施用至受试者(例如,注射或植入),或可以被全身性地施用并且经由靶向剂靶向特定位置或靶向受试者中的特定细胞。

[0114] 本公开内容还提供了官能化的有效负载组合物,官能化的有效负载组合物包括被连接至生物正交官能团的有效负载,所述生物正交官能团与载体组合物的生物正交官能团中的一个互补。在官能化的有效负载施用至受试者(例如,全身性施用)时,互补的生物正交结合配偶体(partner)之间(例如,载体组合物的生物正交官能团和官能化的有效负载的其互补生物正交官能团之间)的选择性结合可能发生,从而将有效负载定位至受试者中的期望的靶位置或靶细胞。

[0115] 1. 定义

[0116] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。在冲突的情况下,以包括定义的本发明的文件为准。下文描述优选的方法和材料,尽管类似于或等效于本文描述的方法和材料的方法和材料可以被用于本发明的实践和测试。本文提及的所有出版物、专利申请、专利及其他参考文献通过引用以其整体并入。本文公开的材料、方法和实施例仅是说明性的,并且不意图是限制性的。

[0117] 如本文使用的,术语“包括(comprise(s))”、“包含(include(s))”、“具有(having)”、“具有(has)”、“可以”、“包含(contain(s))”及其变体意图是不排除另外的动作或结构的可能性的开放式过渡措辞、术语或词语。除非上下文另外清楚地指定,否则单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该”包括复数指示物。无论是否明确地陈述,本公开内容还预期“包括”本文提供的实施方案或要素的其他实施方案、“由本文提供的实施方案或要素组成的其他实施方案”以及“基本上由本文提供的实施方案或要素组成的其他实施方案”。

[0118] 与量结合使用的修饰语“约”包括所陈述的值,并且具有由上下文指定的含义(例如,其至少包括与特定量的测量相关的误差的程度)。修饰语“约”还应当被认为是公开了由两个端点的绝对值定义的范围。例如,表述“从约2至约4”还公开“从2至4”的范围。术语“约”可以指的是指示的数的正或负10%。例如,“约10%”可以指示9%至11%的范围,并且“约1”可以意指从0.9-1.1。“约”的其他含义从上下文中可以是明显的,例如舍入,因此,例如,“约1”还可以意指从0.5至1.4。

[0119] 连接术语“或”包括由连接术语相关的一个或多个列出的要素的任何组合和所有组合。例如,措辞“包括A或B的设备”可以指的是其中B不存在的包括A的设备、其中A不存在的包括B的设备或其中A和B两者均存在的设备。措辞“A、B…和N中的至少一个”或“A、B…N或其组合中的至少一个”在最广泛的意义上被定义成意指选自包括A、B…和N的组的一个或多个要素,也就是说,要素A、B…或N中的一个或多个要素的任何组合包括单独地任一

个要素或者与还可以组合地包括未列出的另外的要素的其他要素中的一个或更多个要素组合。

[0120] 特定的官能团和化学术语的定义在下文更详细地描述。为了本公开内容的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版本,化学和物理手册,第75版,内封面来确定,并且特定官能团通常如其中描述所定义。另外,有机化学的一般原理,以及特定的官能部分和反应性,在Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987中描述;这些参考文献中的每一个的全部内容通过引用并入本文。

[0121] 如本文使用的,术语“烷氧基”指的是如本文定义的通过氧原子附于母体分子部分的烷基基团。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基以及叔丁氧基。

[0122] 如本文使用的,术语“烷基”意指包含从1个至30个碳原子的直链的或支链的饱和烃链。术语“低级烷基”或“C₁-C₆-烷基”意指包含从1个至6个碳原子的直链的或支链的链烃。术语“C₁-C₃-烷基”意指包含从1个至3个碳原子的直链的或支链的链烃。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基以及正癸基。

[0123] 如本文使用的,术语“烯基”意指具有至少一个碳碳双键的包含从2个至30个碳原子的烃链。烯基基团可以是取代的或未取代的。例如,烯基基团可以被芳基基团例如苯基取代。

[0124] 如本文使用的,术语“炔基”指的是具有从2个至30个碳原子例如从2个至20个或从2个至10个碳原子并且具有至少1个三键不饱和位点的直链的或支链的单价烃基基团。术语“炔”还包括具有单个环或多个环并且具有至少一个三键的从5个至20个碳原子例如从5个至10个碳原子的非芳香族环烷基基团。这样的炔基基团的实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)和炔丙基(-CH₂C≡CH)以及环炔基部分,例如但不限于被取代的或未取代的环辛炔部分。

[0125] 如本文所使用的,术语“烷氧基烷基”指的是通过如本文定义的烷基基团附于母体分子部分的如本文定义的烷氧基基团。

[0126] 如本文使用的,术语“亚烷基”指的是衍生自1个至30个碳原子例如2个至10个碳原子的直链的或支链的链烃的二价基团。亚烷基的代表性实例包括但不限于-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-以及-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0127] 术语“氨基酸”指的是天然氨基酸和非天然氨基酸两者。它还包括被保护的天然氨基酸和非天然氨基酸。

[0128] 如本文使用的,术语“芳基”指的是苯基基团或双环芳基稠环体系或三环芳基稠环体系。双环稠环体系通过附于母体分子部分并且稠合至苯基基团的苯基基团来例示。三环稠环体系通过附于母体分子部分并且稠合至两个其他苯基基团的苯基基团来例示。双环芳

基的代表性实例包括但不限于萘基。三环芳基的代表性实例包括但不限于蒽基。单环芳基、双环芳基和三环芳基通过环中包含的任何碳原子被连接至母体分子部分,并且可以是未被取代的或被取代的。

[0129] 如本文使用的,术语“叠氮化物”指的是官能团-N₃。

[0130] 如本文使用的,术语“环烷基”指的是包含三个至十个碳原子、零个杂原子和零个双键的碳环体系。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基以及环癸基。“环烷基”还包括碳环体系,其中环烷基基团被附于母体分子部分,并且被稠合至如本文定义的芳基基团、如本文定义的杂芳基基团或如本文定义的杂环。

[0131] 如本文使用的,术语“环烯基”意指包含至少一个碳碳双键并且优选地具有每环从5个-10个碳原子的非芳香族的单环体系或多环体系。示例性单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。

[0132] 如本文使用的,术语“环辛烯”指的是具有含双键的单个环的8个碳原子的被取代的或未被取代的非芳香族环状烷基基团。这样的环辛烯基团的实例包括但不限于被取代的或未被取代的反式-环辛烯(TCO)。

[0133] 如本文使用的,术语“氟烷基”意指如本文定义的其中一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个氢原子被氟代替的烷基基团。氟烷基的代表性实例包括但不限于2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基以及三氟丙基例如3,3,3-三氟丙基。

[0134] 如本文使用的,术语“烷氧基氟烷基”指的是如本文定义的烷氧基基团通过如本文定义的氟烷基基团被附于母体分子部分。

[0135] 如本文使用的,术语“氟烷氧基”意指如本文定义的至少一个氟烷基基团通过氧原子被附于母体分子部分。氟烷氧基的代表性实例包括但不限于二氟甲氧基、三氟甲氧基以及2,2,2-三氟乙氧基。

[0136] 如本文使用的,术语“卤素(halogen)”或“卤素(halo)”意指Cl、Br、I或F。

[0137] 如本文使用的,术语“卤代烷基”意指如本文定义的其中一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个氢原子被卤素代替的烷基基团。

[0138] 如本文使用的,术语“卤代烷氧基”意指如本文定义的至少一个卤代烷基基团通过氧原子被附于母体分子部分。

[0139] 如本文使用的,术语“杂烷基”意指如本文定义的其中碳原子中的一个或更多个已经被选自S、Si、O、P和N的杂原子代替的烷基基团。杂原子可以被氧化。杂烷基的代表性实例包括但不限于烷基醚、烷基仲胺和烷基叔胺以及烷基硫化物。

[0140] 如本文使用的,术语“杂芳基”指的是芳香族单环体系或芳香族双环体系或芳香族三环体系。芳香族单环是包含独立地选自N、O和S组成的组的至少一个杂原子(例如独立地选自O、S和N的1个、2个、3个或4个杂原子)的五元或六元环。五元芳香族单环具有两个双键,并且六元芳香族单环具有三个双键。双环杂芳基基团通过附于母体分子部分并且稠合至如本文定义的单环环烷基基团、如本文定义的单环芳基基团、如本文定义的单环杂芳基基团或如本文定义的单环杂环的单环杂芳基环来例示。三环杂芳基基团通过附于母体分子部分并且稠合至如本文定义的单环环烷基基团、如本文定义的单环芳基基团、如本文定义的单环杂芳基基团或如本文定义的单环杂环中的两个的单环杂芳基环来例示。单环杂芳基

的代表性实例包括但不限于吡啶基(包括吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)、嘧啶基、吡嗪基、噁吩基、呋喃基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡唑基以及2-氧代-1,2-二氢吡啶基。双环杂芳基的代表性实例包括但不限于色烯基、苯并噁吩基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并三唑基、喹啉基、噁吩并吡咯基、噁吩并噁吩基、咪唑并噻唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吡啶基、喹啉基、咪唑并吡啶、苯并噁二唑基以及苯并吡唑基。三环杂芳基的代表性实例包括但不限于二苯并呋喃基和二苯并噁吩基。单环杂芳基、双环杂芳基和三环杂芳基通过环中包含的任何碳原子或任何氮原子被连接至母体分子部分,并且可以是未被取代的或被取代的。

[0141] 如本文使用的,术语“杂环”或“杂环的”意指单环杂环、双环杂环或三环杂环。单环杂环是包含独立地选自由O、N和S组成的组的至少一个杂原子的三元环、四元环、五元环、六元环、七元环或八元环。三元环或四元环包含零个或一个双键,以及选自由O、N和S组成的组的一个杂原子。五元环包含零个或一个双键以及选自由O、N和S组成的组的一个、两个或三个杂原子。六元环包含零个、一个或两个双键以及选自由O、N和S组成的组的一个、两个或三个杂原子。七元环和八元环包含零个、一个、两个或三个双键以及选自由O、N和S组成的组的一个、两个或三个杂原子。单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁基、氮杂环庚烷基、氮杂环丙基、二氮杂环庚烷基、1,3-二氧六环基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫戊环基、1,3-二硫杂环己基、1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、氧杂环丁基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噁吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、1,2-硫杂氮杂环己基(1,2-thiazinanyl)、1,3-硫杂氮杂环己基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧代硫代吗啉基(1,1-dioxidothiomorpholinyl)(硫代吗啉砜(thiomorpholine sulfone))、硫代吡喃基(thiopyranyl)和三噻烷基(trithianyl)。双环杂环是稠合至苯基基团的单环杂环、或稠合至单环环烷基的单环杂环、或稠合至单环环烯基的单环杂环、或稠合至单环杂环的单环杂环、或螺杂环基团或者其中环的两个不相邻原子通过1个、2个、3个或4个碳原子的亚烷基桥或两个、三个或四个碳原子的亚烯基桥连接的桥接单环杂环体系。双环杂环的代表性实例包括但不限于苯并吡喃基、苯并硫代吡喃基(benzothiopyranyl)、色原烷基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噁吩基、2,3-二氢异喹啉、2-氮杂螺[3.3]庚-2-基、氮杂双环[2.2.1]庚基(包括2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)、2,3-二氢-1H-吡啶基、异二氢吡啶基、八氢环戊并[c]吡咯基、八氢吡咯并吡啶基以及四氢异喹啉基。三环杂环通过以下来例示:稠合至苯基基团的双环杂环、或稠合至单环环烷基的双环杂环、或稠合至单环环烯基的双环杂环、或稠合至单环杂环的双环杂环或者其中双环的两个不相邻原子通过1个、2个、3个或4个碳原子的亚烷基桥或两个、三个或四个碳原子的亚烯基桥连接的双环杂环。三环杂环的实例包括但不限于八氢-2,5-环氧并环戊二烯、六氢-2H-2,5-亚甲基环戊二烯并[b]呋喃、六氢-1H-1,4-亚甲基环戊二烯并[c]呋喃、氮杂-金刚烷(1-氮杂三环并[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)和氧杂-金刚烷(2-氧杂三环并[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)。单环杂环、双环杂环和三环杂环通过环中包含的任何碳原子或任何氮原子被连接至母体分子部分,并且可以是未被取代的或被取代的。

[0142] 如本文使用的,术语“羟基”意指-OH基团。

[0143] 如本文使用的,术语“羟基烷基”意指如本文定义的其中一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个氢原子被羟基基团代替的烷基基团。

[0144] 在某些情况下,烃基取代基(例如烷基或环烷基)中的碳原子的数目通过前缀“C_x-C_y-”或“C_{x-y}”来指示,其中x是取代基中的碳原子的最小数并且y是取代基中的碳原子的最大数。因此,例如,“C₁-C₃-烷基”和“C₁₋₃烷基”指的是包含从1个至3个碳原子的烷基取代基。两个惯例“C_x-C_y-”和“C_{x-y}”被可互换地使用,并且具有相同的含义。

[0145] 在某些情况下,烃基取代基(例如烷基或环烷基)中的碳原子的数目通过前缀“C_x-C_y-”来指示,其中x是取代基中的碳原子的最小数并且y是取代基中的碳原子的最大数。因此,例如,“C₁-C₃-烷基”指的是包含从1个至3个碳原子的烷基取代基。

[0146] 术语“被取代的”指的是可以被一个或更多个非氢取代基基团进一步取代的基团。取代基基团包括但不限于卤素、=O、=S、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、-COOH、酮、酰胺、氨基甲酸酯以及酰基。

[0147] 术语“四嗪”指的是具有含三个双键的单个环的2个碳原子和4个氮原子的被取代的或未被取代的芳香族环状基团。四嗪基团的实例包括1,2,3,4-四嗪和1,2,4,5-四嗪。如本文使用的,1,2,4,5-四嗪被称为“Tz”基团。

[0148] 术语“选择性地递送”指的是将剂(例如有效负载)递送至需要治疗或诊断的器官或组织(或其部分),而不显著结合至其他非靶器官或组织(或其部分)。

[0149] 术语“有效负载”指的是用于递送至受试者中的靶部位的剂。有效负载包括治疗剂、诊断剂、靶向剂及类似剂。

[0150] 术语“治疗剂”指的是能够治疗和/或减轻受试者中的状况或疾病或其一种或更多种症状的剂。本公开内容的治疗剂还包括治疗剂的前药形式。

[0151] 术语“诊断剂”指的是有助于诊断状况或疾病的剂。代表性的诊断剂包括成像剂例如顺磁性剂、光学探针、放射性核素及类似剂。顺磁性剂是在外部施加的场下为磁性的成像剂。顺磁性剂的实例包括但不限于铁颗粒,铁颗粒包括铁纳米颗粒和铁微米颗粒。光学探针是可以通过在一种辐射波长处激发并且第二不同的辐射波长处检测来检测的荧光化合物。本公开内容的光学探针包括但不限于Cy5.5、Alexa 680、Cy5、DiD(1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-四甲基吲哚二碳花青高氯酸盐(1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindodicarbocyanine perchlorate))和DiR(1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-四甲基吲哚三碳花青碘化物(1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindotricarbocyanine iodide))。其他光学探针包括量子点。放射性核素是经历可检测的放射性衰变的元素。可用于本公开内容的实施方案的放射性核素包括但不限于³H、¹¹C、¹³N、¹⁸F、¹⁹F、⁶⁰Co、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁸Ga、⁸²Rb、⁹⁰Sr、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I、¹³¹I、¹³⁷Cs、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、²¹¹At、Rn、Ra、Th、U、Pu以及²⁴¹Am。

[0152] 术语“靶向剂”指的是特异性地结合至靶(例如,靶器官或靶组织),从而在靶向剂和特定靶之间形成稳定的缔合的化学剂或生物剂。“稳定地缔合的”或“稳定的缔合”意指在

标准生理条件下一个部分结合到另一个部分或结构或者以其他方式与另一个部分或结构缔合。键可以包括共价键和非共价相互作用,例如但不限于离子键、疏水相互作用、氢键、范德华力(van der Waals force)(例如伦敦分散力(London dispersion force))、偶极-偶极相互作用及类似作用。靶向剂可以是特异性结合对的成员,例如但不限于:受体/配体对的成员;受体的配体结合部分;抗体/抗原对的成员;抗体的抗原结合片段;半抗原;凝集素/碳水化合物对的成员;酶/底物对的成员;生物素/抗生物素蛋白;生物素/链霉抗生物素蛋白;地高辛/抗地高辛药物(antidigoxin);DNA或RNA适配体结合对的成员;肽适配体结合对的成员;及类似成员。

[0153] 术语“靶器官或靶组织”指的是被靶向用于递送有效负载的器官或组织。用于靶向的代表性器官和组织包括能够被化学靶向剂或生物靶向剂靶向的器官和组织,以及不能被化学靶向剂或生物靶向剂靶向的器官和组织。

[0154] 术语“植入”指的是手术植入到受试者的身体内。

[0155] 术语“生物相容性载体”指的是能够植入到受试者的身体内并且负载结合剂以及在结合剂缀合之后的有效负载的载体材料。载体与受试者的身体相容。代表性的生物相容性载体包括但不限于聚合物、粘性或非粘性液体材料、凝胶、水凝胶例如多糖水凝胶、海藻酸盐、纤维素、壳聚糖、透明质酸、硫酸软骨素、肝素及类似物。生物相容性载体还包括颗粒,例如纳米颗粒、微米颗粒及类似颗粒。

[0156] 术语“接触(contacting)”或“接触(contact)”指的是使至少两种不同的物质接触,使得它们可以例如以非共价结合相互作用或共价结合相互作用或结合反应彼此相互作用的过程。然而,应当理解的是,产生的复合物或反应产物可以由添加的试剂之间的相互作用或反应直接产生,或由来自添加的试剂或添加的部分中的一个或多个的中间体直接产生,该中间体可以在接触混合物中产生。

[0157] 术语“连接基”、“连接的”或“连接”指的是将两个部分附接在一起的化学部分,例如将本公开内容的化合物附接至靶向特定细胞类型的生物材料的化学部分,所述特定细胞类型例如癌细胞、其他患病细胞类型或正常细胞类型。连接可以经由共价键、离子键、疏水相互作用、氢键、范德华力(例如伦敦分散力)、偶极-偶极相互作用及类似作用。连接可以是被连接的两个部分之间的直接连接,或间接地例如经由连接基连接。可用于本公开内容的实施方案中的连接基包括在长度上具有30个碳原子或更少的连接基。在某些实施方案中,连接基在长度上是1个-15个碳原子,例如在长度上1个-12个碳原子、或1个-10个碳原子或5个-10个碳原子。用于将连接基连接至本公开内容的化合物和生物分子的键的类型包括但不限于酰胺、胺、酯、氨基甲酸酯、脲、硫醚、硫代氨基甲酸酯、硫代碳酸酯以及硫脲。其他类型的键也可以在本公开内容的实施方案中使用。诸如 L^1 和 L^2 的特定连接基在本文中被具体地定义。

[0158] 术语“结合剂”指的是具有能够在生物环境中与另一种结合剂的互补官能团形成共价键的官能团的剂。生物环境中的结合剂之间的结合还可以称为生物缀合(bioconjugation)。代表性结合剂包括但不限于胺和活化酯、胺和异氰酸酯、胺和异硫氰酸酯、用于形成二硫化物的硫醇、用于烯胺形成的醛和胺、用于经由施陶丁格(Staudinger)连接形成酰胺的叠氮化物。结合剂还包括生物正交结合剂,其是具有生物正交官能团的结合剂。生物正交结合剂的生物正交官能团选择性地与另一个生物正交结合配偶体的互补生物

正交官能团反应。生物正交结合配偶体之间的选择性反应可以最小化与其他结合剂、生物化合物或其他非互补生物正交结合剂或非互补生物正交官能团的副反应。生物正交结合剂的生物正交官能团包括但不限于用于经由点击化学反应形成三唑的叠氮化物和炔、反式环辛烯(TCO)和四嗪(Tz)(例如,1,2,4,5-四嗪)及其他。可用于本公开内容的结合剂可以具有与对应的结合剂的高反应性,使得反应迅速。

[0159] 术语“官能化的”指的是这样的部分,该部分具有被附接至所述部分的官能团,诸如例如具有附接至其的结合剂官能团(例如,生物正交官能团)的部分。

[0160] 术语“施用”指的是施用至受试者的任何合适的途径,例如但不限于口服施用、作为栓剂施用、局部接触施用、胃肠外施用、静脉内施用、腹膜内施用、肌肉内施用、病灶内施用、鼻内施用或皮下施用、鞘内施用或将缓释装置(slow-release device)例如迷你渗透泵植入至受试者。

[0161] 如本文使用的,术语“肠胃外地”指的是包括静脉内、肌肉内、腹膜内、胸骨内、皮下和关节内注射和输注的施用模式。

[0162] 术语“离去基团”指的是可以与键合电子一起作为稳定的物质被置换的具有吸电子能力的原子(或原子的组)。合适的离去基团的实例包括卤化物(例如Br、Cl、I)、磺酸酯(例如三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和对溴苯磺酸酯(brosylate))以及硝基酚。

[0163] 术语“药学上有效量”和“治疗有效量”指的是足以治疗特定的紊乱或疾病或其症状中的一种或更多种和/或足以预防或降低该疾病或紊乱或其症状的发生或复发的风险的化合物的量。提到肿瘤发生增殖性紊乱,药学上有效量或治疗有效量包括除其他之外足以引起肿瘤缩小或降低肿瘤的生长速率的量。

[0164] 如本文使用的,术语“受试者”、“患者”或“生物体”包括人类和哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、猪、猫、狗和马)。本公开内容的剂可以被施用至的典型的受试者可以包括哺乳动物,特别地灵长类动物,尤其是人类。对于兽医应用,合适的受试者可以包括,例如牲畜,例如牛、绵羊、山羊、奶牛、猪及类似动物;家禽,例如鸡、鸭、鹅、火鸡及类似动物;以及家养动物,特别是宠物,例如狗和猫。对于诊断或研究应用,合适的受试者可以包括哺乳动物例如啮齿动物(例如小鼠、大鼠、仓鼠)、兔、灵长类动物和猪,例如近交猪及类似动物。

[0165] 如本文使用的,术语“治疗(treating)”或“治疗(treating)”意指治疗(treating)或治疗(treating)患者例如哺乳动物(特别是人类)中的疾病或医学状况或其症状,包括:(a)减轻疾病或医学状况或其症状,例如消除或引起患者中的疾病或医学状况或其症状的消退;(b)抑制疾病或医学状况或其症状,例如通过减缓或阻止患者中的疾病或医学状况或其症状的发展;或(c)缓解患者中的疾病的症状或医学状况或其症状。

[0166] 术语“生理条件”意指涵盖与活细胞相容的那些条件,例如,与活细胞相容的温度、pH、盐度等的主要含水的条件。

[0167] 如本文使用的,术语“颗粒”是以其最广泛的意义上使用,并且其可以采用任何制造材料的形式,任何制造材料为聚合物、蛋白质、合成水凝胶、生物水凝胶、有机凝胶、陶瓷、复合材料、金属、木材或玻璃材料、分子、穴番、病毒、噬菌体等。另外,颗粒可以具有任何形状,例如球体、棒(rod)、非对称形状等。在某些实例中,颗粒可以是磁性的,并且可以由顺磁性材料、超顺磁性材料或铁磁材料或响应于磁场的任何其他材料形成。复合物中的颗粒或若干颗粒的组可以被具有特定亲和力以结合至临床上相关的基底或与临床上相关的基底相

相互作用的受体官能化。受体可以是颗粒本身固有的。例如,颗粒本身可以是对于某些基底具有固有亲和力的病毒或噬菌体。另外或可选择地,颗粒可以通过共价地或以其他方式附接或缔合受体被官能化,所述受体特定地结合或以其他方式识别特定的临床上相关的基底。官能化的受体可以是抗体、肽、核酸、噬菌体、细菌、病毒或对于靶基底具有限定的亲和力的任何其他分子。可以被用于“颗粒”和/或“载体”的材料实例包括聚乳酸、聚乙醇酸、PLGA 聚合物、海藻酸盐和海藻酸盐衍生物、明胶、胶原、纤维蛋白、透明质酸、富含层粘连蛋白的凝胶、琼脂糖、天然多糖和合成多糖、聚氨基酸、多肽、聚酯、聚酸酐、聚磷嗪、聚(乙烯醇)、聚(亚烷基氧化物)、聚(烯丙基胺)(PAM)、聚(丙烯酸酯)、修饰的苯乙烯聚合物、普朗尼克多元醇(pluronic polyol)、泊洛沙姆、聚(糖醛酸)、聚(乙烯基吡咯烷酮)以及上述中的任何的共聚物或接枝共聚物。这些实例不限制它们的浓度、它们与不同剂的交联、它们的施用方法、它们的定制的降解概况以及本领域技术人员已知的其他特性。

[0168] 对于本文描述的化合物,其基团和取代基可以根据原子和取代基的允许的价态来选择,使得选择和取代产生稳定的化合物,例如,该稳定的化合物不自发地经历转化,例如通过重排、环化、消除等。

[0169] 在提供值的范围的情况下,应当理解,除非上下文另外清楚地指定,否则该范围的上限和下限之间的每个中间值,至下限的单位的十分之一,和在该陈述的范围内的任何其他陈述的或中间的值被涵盖在本发明内。这些较小的范围的上限和下限可以独立地被包括在较小的范围内,并且也被涵盖在本发明内,受制于陈述的范围内的任何特定地排除的限值。在陈述的范围包括限值中的一个或两个的情况下,排除那些包括的限值中的任一个或两个的范围也被包括在本发明中。

[0170] 对于本文中数值范围的叙述,具有相同精确度的其之间的每个中间数字被明确地预期。例如,对于6-9的范围,除了6和9之外,数字7和数字8也被预期,并且对于6.0-7.0的范围,数字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9和7.0被明确地预期。

[0171] 应领会的是,本发明的某些特征还可以在单个实施方案中被组合提供,为了清楚起见,这些特征被描述于单独的实施方案的上下文中。相反,本发明的多种特征也可以单独地提供或以任何合适的子组合被提供,为了简洁起见,这些特征被描述于单个实施方案的上下文中。与本发明有关的实施方案的所有组合被本发明特定地包括,并且在本文中被公开,犹如每个组合和每一个组合在这样的程度被单独地且明确地公开,此类组合包括例如为稳定化合物的化合物的主题(即,可以被制备、分离、表征和测试生物活性的化合物)。此外,各个实施方案及其要素(例如在描述这样的变量的实施方案中列出的化学基团的要素)的所有子组合也被本发明特定地包括并且在本文中被公开,犹如每个这样的子组合和每一个这样的子组合在本文中被单独地且明确地公开。

[0172] 2. 组合物

[0173] 本公开内容提供了用于在受试者中递送剂的组合物。组合物可以包括官能化的有效负载组合物和载体组合物。在某些实施方案中,组合物被用于将一种或更多种剂选择性地递送至受试者中的特定位置,例如受试者中的靶器官或靶组织(或其部分)。剂的靶向递送可以使得有效量的剂被递送至靶器官或靶组织,以在靶器官或靶组织(或其靶部分)上产生期望的效果。因此,本公开内容的组合物有助于选择性地靶向和治疗受试者中的靶器官或靶组织(或其部分)。

[0174] A. 官能化的有效负载

[0175] 如上文描述的,本公开内容的官能化的有效负载包括有效负载、互补结合剂以及任选地将有效负载附接至互补结合剂的连接基。有效负载是能够在受试者中产生期望的效果的剂。例如,本公开内容的有效负载包括治疗剂、诊断剂、靶向剂及类似剂。

[0176] 治疗剂是能够治疗和/或减轻受试者中的状况或疾病的剂。本公开内容包括的治疗剂可以是任何期望的治疗剂。治疗剂的选择可以取决于多种因素,例如受试者中待被治疗的疾病或状况、可以被用于附接连接基或结合剂的治疗剂上的官能团、与组合物的其他组分的相容性(例如,与结合剂或互补结合剂的低交叉反应性(cross-reactivity))及类似因素。

[0177] 代表性治疗剂包括但不限于用于治疗癌症的治疗剂(例如紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、依托泊苷、伊立替康、SN-38、多西他赛、紫杉醇、吉西他滨、鬼臼毒素、卡莫司汀、伊沙匹隆、帕妥匹隆(Patupilone)(埃博霉素(epothelone)类)、铂药物及类似物)、免疫抑制剂(例如环孢菌素A、雷帕霉素及类似物)、抗真菌剂(例如两性霉素及类似物)、抗生素(例如万古霉素、达托霉素、多西环素、头孢曲松、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑、阿昔洛韦、制霉菌素、两性霉素B、氟胞嘧啶、恩曲他滨、庆大霉素、粘菌素及类似物)等。还其他的治疗剂包括但不限于基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂、L-多巴、奥司他韦、头孢氨苄、5-氨基乙酰丙酸、半胱氨酸、塞来昔布、尼莫地平以及其他。在某些实施方案中,治疗剂是万古霉素。在某些实施方案中,治疗剂是达托霉素。在某些实施方案中,治疗剂是多柔比星。在某些实施方案中,治疗剂是吉西他滨。在某些实施方案中,治疗剂是多西他赛。在某些实施方案中,治疗剂是环腺苷单磷脂酰(cyclic-adenosine monophosphatidyl)(c-AMP)。

[0178] 本公开内容的治疗剂还包括治疗剂的前药形式。在某些情况下,治疗剂可以包含用于将治疗剂附接至连接基或结合剂的官能团。例如,治疗剂可以通过共价键被附接至连接基或结合剂,所述共价键例如酰胺、胺、酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、脲、硫醚、硫代氨基甲酸酯、硫代碳酸酯、硫脲等。在某些情况下,治疗剂通过酰胺键被共价地附接至连接基或结合剂;例如,治疗剂可以是用于将治疗剂附接至连接基或结合剂的羧基基团的含胺的治疗剂,或者在其他情况下,治疗剂可以是用于将治疗剂附接至连接基或结合剂的胺基团的含羧基的治疗剂。在某些情况下,治疗剂通过氨基甲酸酯基团被共价地附接至连接基或结合剂;例如,治疗剂可以是用于将治疗剂附接至连接基或结合剂的酰氧基基团的含胺的治疗剂。

[0179] 适合用于本公开内容的实施方案的诊断剂是有助于诊断受试者中的状况或疾病的剂。代表性诊断剂包括成像剂例如顺磁性剂、光学探针、放射性核素及类似剂。顺磁性剂是在外部施加的场下为磁性的成像剂。例如,顺磁性剂可以在外部施加的磁场下产生可检测的磁场。顺磁性剂的实例包括但不限于铁颗粒,铁颗粒包括铁纳米颗粒和铁微米颗粒。光学探针是可以通过在一种辐射波长处激发并且在第二不同的辐射波长处检测来检测的荧光化合物。本公开内容的光学探针包括但不限于荧光素、罗丹明、Cy5.5、Alexa 680、Cy5、DiD(1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-四甲基吲哚二碳花青高氯酸盐)和DiR(1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-四甲基吲哚三碳花青碘化物)。其他光学探针包括量子点。放射性核素是经历可检测的放射性衰变的元素。可用于本公开内容的实施方案的放射性核素包括但不限于³H、¹¹C、¹³N、¹⁸F、¹⁹F、⁶⁰Co、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁸Ga、⁸²Rb、⁹⁰Sr、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I、¹³¹I、¹³⁷Cs、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、²¹¹At、Rn、Ra、Th、U、Pu以及²⁴¹Am。可以使用的其他放射性核

昔酸剂包括例如DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)和TETA(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸);例如DOTA-⁶⁴Cu、TETA-⁶⁴Cu、DOTA-¹¹¹In及类似物。诊断剂还包括可检测的标记物,所述标记物本身可以是可检测的,或可以在靶部位处引发可检测的化合物的累积。例如,可检测的标记物包括荧光团标志物或自发荧光标志物或发光标志物。在靶部位处引发可检测的化合物的累积的可检测的标记物的实例是在赘生性组织中引发荧光卟啉(例如原卟啉IX)的累积的5-氨基乙酰丙酸。

[0180] 靶向剂是特异性地结合至靶(例如,靶器官或靶组织),从而在靶向剂和特定靶之间形成稳定的缔合的化学靶向剂或生物靶向剂。靶向剂和其靶之间的稳定的缔合可以包括共价键和非共价相互作用,例如但不限于离子键、疏水相互作用、氢键、范德华力(例如伦敦分散力)、偶极-偶极相互作用及类似作用。靶向剂可以包括特异性结合对的成员,例如但不限于:受体/配体对的成员;受体的配体结合部分;抗体/抗原对的成员;抗体的抗原结合片段;半抗原;凝集素/碳水化合物对的成员;酶/底物对的成员;生物素/抗生物素蛋白;生物素/链霉抗生物素蛋白;地高辛/抗地高辛药物;DNA或RNA适配体结合对的成员;肽适配体结合对的成员;及类似成员。

[0181] 靶向剂包括特异性地结合(或大体上特异性地结合)特定的临床上相关的靶受体或细胞表面靶的配体。配体可以是对于靶受体或细胞表面靶具有特异性亲和力的抗体、肽、核酸、噬菌体、细菌、病毒或其他分子。受体和细胞表面靶的实例包括但不限于PD-1、CTLA-4、HER2/neu、HER1/EGFR、VEGFR、BCR-ABL、SRC、JAK2、MAP2K、EML4-ALK、BRAF V600E、4-1BB、GITR、GSK3β或其他细胞受体或细胞表面靶。

[0182] 如上文描述的,有效负载可以通过连接基被附接至互补结合剂。任何合适的连接基可以被用于将有效负载连接至互补结合剂。代表性连接基可以具有1个至100个连接原子,并且可以包括亚乙基-氧基基团、胺、酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯以及酮官能团。例如,连接基可以具有从1个至50个连接原子,或从5个至50个连接原子,或从10个至50个连接原子。

[0183] 在某些实施方案中,有效负载和互补结合剂之间的连接基是不可释放连接基(non-releasable linker)。不可释放连接基是在至少两个部分之间形成附接的连接基,其中在使用不可释放连接基的组合物被使用的条件下,附接不被显著地破坏(例如,连接基中的共价键保持完整且不被裂解)。例如,不可释放连接基可以包含至少两个部分之间的一个或更多个共价键,使得该部分彼此共价地结合,并且在组合物被使用的条件下保持彼此共价地结合。例如,在某些实施方案中,不可释放连接基可以与有效负载例如具有治疗剂的前药形式的有效负载一起使用,其中治疗剂从前药中的释放提供了治疗剂至受试者中的靶部位的递送。

[0184] 在某些实施方案中,有效负载和互补结合剂之间的连接基是可释放连接基。可释放连接基是在至少两个部分之间形成附接的连接基,其中附接可以在释放条件下被破坏,使得所述部分不再彼此附接(例如,连接基中的一个或更多个共价键可以被裂解)。可释放连接基可以使部分之间的附接通过将可释放连接基暴露于释放条件被破坏,所述释放条件例如但不限于光、热、声、释放剂(例如化学释放剂(例如酸、碱、氧化剂、还原剂)、溶剂、酶等)、其组合及类似条件。在某些实施方案中,可释放连接基可以不需要施加外部刺激或与释放条件接触来破坏部分之间的附接。例如,可释放连接基可以在连接基中包括一个或更

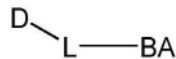
多个不稳定的键或官能团,所述一个或多个不稳定的键或官能团可以在不与外部刺激或释放条件接触的情况下自发地裂解,从而从载体组合物中释放有效负载。如上文描述的可以自发地裂解的键或官能团的实例包括但不限于在自发裂解时释放二氧化碳的氨基甲酸酯。包括可释放连接基的本公开内容的官能化的有效负载可以有助于将有效负载递送至受试者中的靶位置。

[0185] 在某些情况下,有效负载可以如上文描述的通过使可释放连接基接触释放条件来释放。释放条件可以是靶特异性的,例如直接施加至受试者中的期望的靶位置(例如,其中存在载体组合物的靶位置)的释放条件。在某些实施方案中,释放条件可以是非特异性的,例如通过将可释放连接基暴露于细胞外机制(例如,肿瘤组织中的低pH、低氧(hypoxia)、酶及类似机制)。在其他情况下,有效负载的释放可以通过细胞内释放机制例如溶酶体释放机制(例如谷胱甘肽、蛋白酶(例如组织蛋白酶)、分解代谢及类似机制)来实现。在这些情况下,载体组合物可以在细胞内内化,并且随后暴露于细胞内存在的释放条件。细胞内释放条件(例如谷胱甘肽、组织蛋白酶及类似条件)可以导致有效负载从载体组合物中释放,使得有效负载可以从细胞被分散并且对邻近细胞提供治疗效果。这些类型的可释放连接基的实例包括但不限于脞(酸不稳定的)、肽连接基(组织蛋白酶B可裂解的)、二硫化物部分(硫醇可裂解的)及类似连接基。此类型的释放作用机制可以有助于提供疾病或状况例如肿瘤(例如,具有异质受体表达或具有不良mAb渗透的肿瘤)的治疗。

[0186] 在某些实施方案中,有效负载和互补结合剂之间的连接基是牺牲式连接基(immolative linker)。

[0187] 在某些实施方案中,有效负载和互补结合剂之间的连接基是pH可调节连接基。

[0188] 在某些实施方案中,官能化的有效负载组合物具有下式:



[0189]

(I)

[0190] 其中

[0191] D是如本文定义的有效负载;

[0192] L是如本文定义的连接基;并且

[0193] BA是如本文定义的互补结合剂。

[0194] 本领域技术人员将认识到,键合至连接基的有效负载D不是指有效负载分子本身,而是指键合至连接基的有效负载分子的部分。在本文中有效负载D从化合物中的释放释放有效负载本身。

[0195] 在某些实施方案中,官能化的有效负载组合物包含作为互补结合剂的反式环辛烯(TCO)。化合物可以包括一种或更多种治疗剂。化合物可以包括一种或更多种细胞渗透剂。化合物可以包括一种或更多种诊断剂。化合物可以任选地包括将一种或更多种剂附接至反式环辛烯的连接基基团(例如,自牺牲式连接基)。

[0196] 在一个方面中,官能化的有效负载是式(I-A)的化合物,其中D、R^{1a}、R^{1b}、L¹、L²、m和p如本文所定义。

[0197] 在某些实施方案中,R^{1b}选自由以下组成的组:G¹、OH、-NR^{1c}-C₁₋₄亚烷基-G¹、-NR^{1c}-C₁₋₄亚烷基-N(R^{1d})₂、-N(R^{1c})CHR^{1e}CO₂H、-N(R^{1c})CH₂CO₂H以及-N(R^{1f})-CH₂CH₂-(N(CH₂CO₂H)

$\text{CH}_2\text{CH}_2)_n - \text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$; R^{1e} 是 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$; 并且 R^{1f} 是氢或 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 其中 n 、 G^1 和 R^{1c} 如本文所定义。

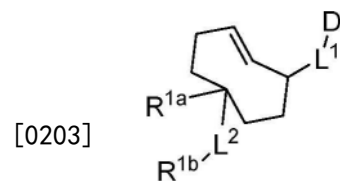
[0198] 在某些实施方案中, R^{1a} 是 C_{1-4} 烷基; R^{1b} 选自由以下组成的组: G^1 、 OH 、 $-\text{NR}^{1c}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- G^1 、 $-\text{NR}^{1c}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1d})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1c})\text{CHR}^{1e}\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1c})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 以及 $-\text{N}(\text{R}^{1f})-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2)_n - \text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$; R^{1e} 是 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- CO_2H ; R^{1f} 是氢或 C_{1-4} 亚烷基 CO_2H ; G^1 是包含第一氮和任选地选自氮、氧和硫的一个另外的杂原子的 4 元至 8 元单环杂环基, G^1 被附接在第一氮处, 并且任选地被独立地选自由以下组成的组的 1 个-4 个取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤素、氰基、 OH 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基以及氧代; 并且 n 是 0、1 或 2, 其中 R^{1c} 和 R^{1d} 如本文所定义。

[0199] 在某些实施方案中, R^{1a} 是 CH_3 ; R^{1e} 是 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; R^{1f} 是氢或 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; 并且 G^1 是通过环氮原子附接的哌嗪基 (例如哌嗪-1-基)、吗啉基 (例如吗啉-4-基)、哌啶基 (例如哌啶-1-基)、氮杂环庚烷基 (例如氮杂环庚烷-1-基) 或吡咯烷基 (例如吡咯烷-1-基), 并且任选地被独立地选自由以下组成的组的 1 个-4 个取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤素、氰基、 OH 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基和氧代。

[0200] 在某些实施方案中, $-\text{L}^2-$ 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0201] 在某些实施方案中, R^{1b} 选自由以下组成的组: OH 、 $\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CHR}^{1e}\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2)_n - \text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$ 以及 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$; 并且 R^{1e} 是 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。

[0202] 在某些实施方案中, 官能化的有效负载组合物具有式 (I):



(I),

[0204] 其中

[0205] D 是如本文定义的有效负载;

[0206] L^1 是如本文定义的连接基;

[0207] R^{1a} 选自由以下组成的组: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基以及 OC_{1-4} 烷氧基;

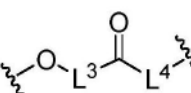
[0208] $-\text{L}^2-$ 选自由以下组成的组: $-\text{C}(\text{O})-$ 和 C_{1-3} 亚烷基 (例如 $-\text{CH}_2-$); 并且

[0209] R^{1b} 选自由以下组成的组: G^1 、 OH 、 $-\text{NR}^{1c}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- G^1 以及 $-\text{NR}^{1c}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1d})_2$;

[0210] G^1 是任选地被取代的杂环基; 并且

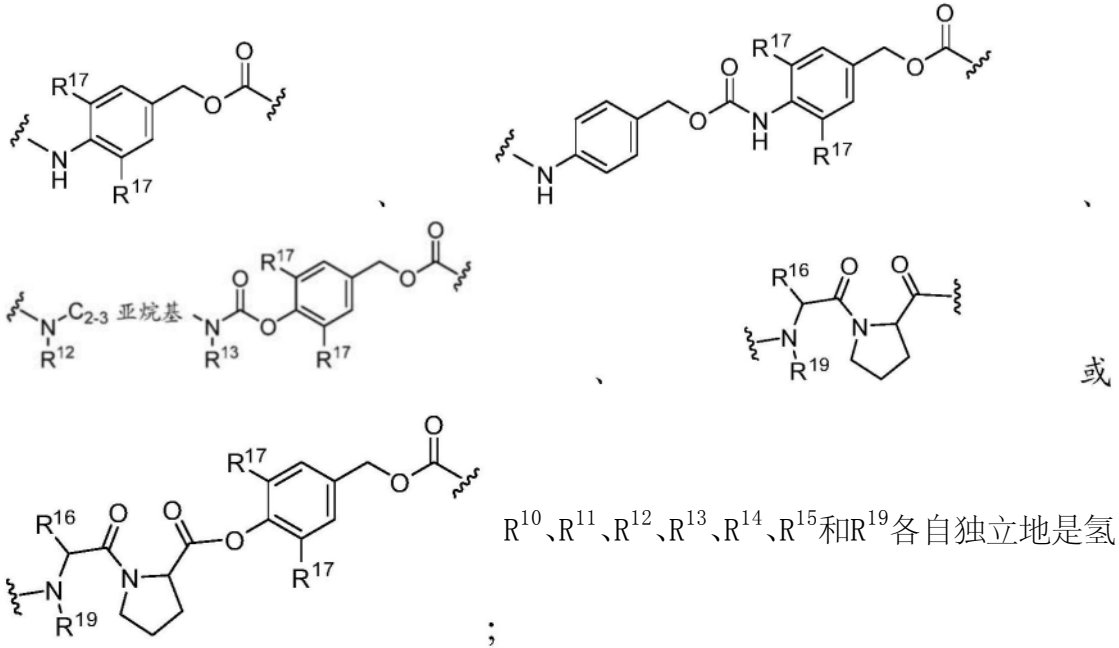
[0211] R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0212] 在某些实施方案中, G^1 是任选地被取代的吗啉基或哌嗪基 (例如, N -甲基哌嗪)。

[0213] 在某些实施方案中, $-\text{L}^1-$ 是  或 $-\text{O}-$; $-\text{L}^3-$ 是键或 C_{1-6} 亚烷基; $-\text{L}^4-$ 是

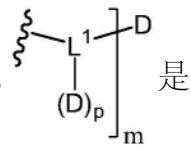
键、 $-\text{NHN}:$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{C}_{2-6}$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{C}_{2-3}$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NHN}:$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NHN}:$ 、 $-\text{CH}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{14})\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- $\text{S}-\text{S}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基-

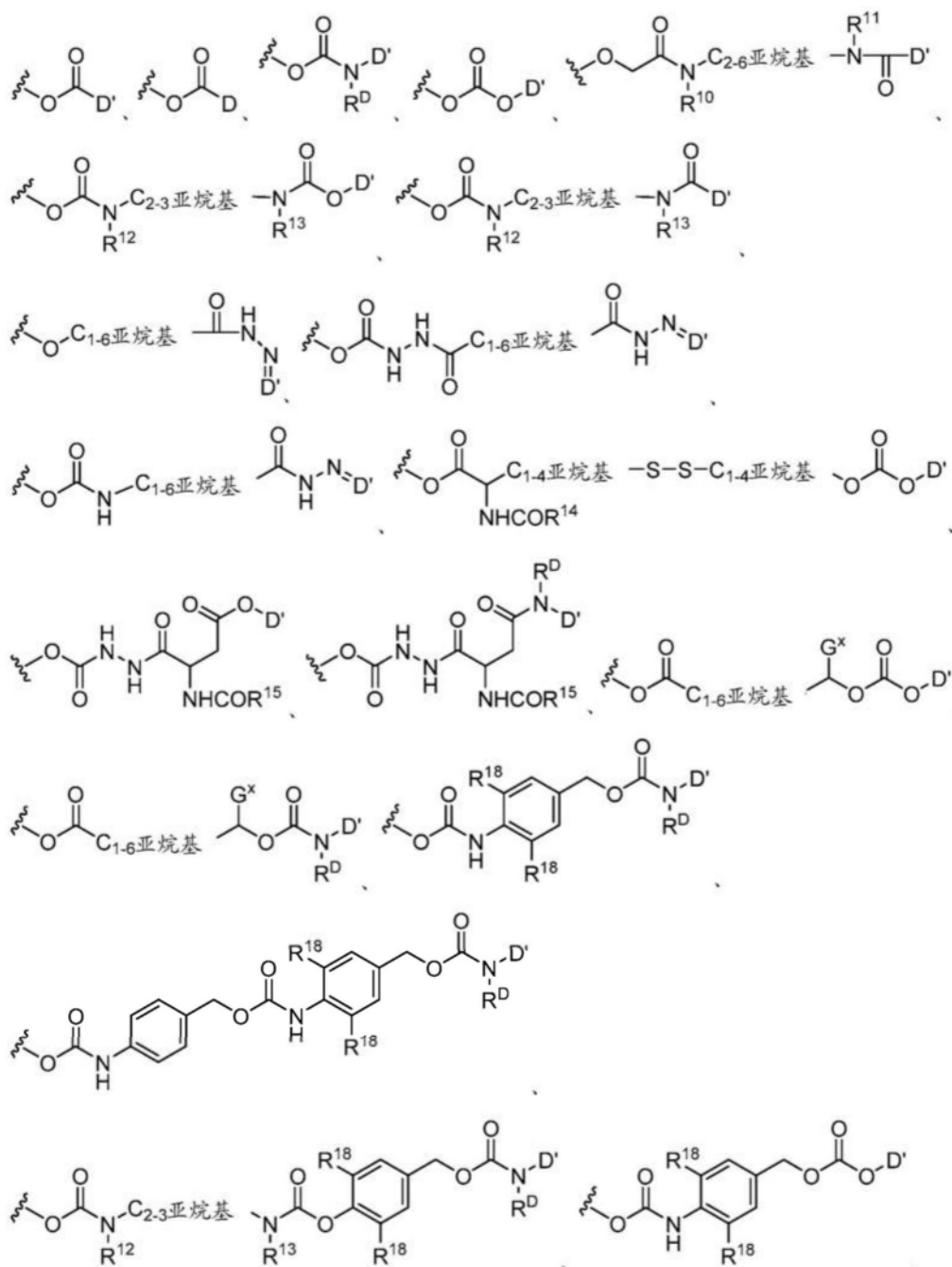
OC(O)-、-NHNHC(O)CH(NHC(O)R¹⁵)CH₂C(O)-、-C₁₋₆亚烷基-CH(G^x)OC(O)-、

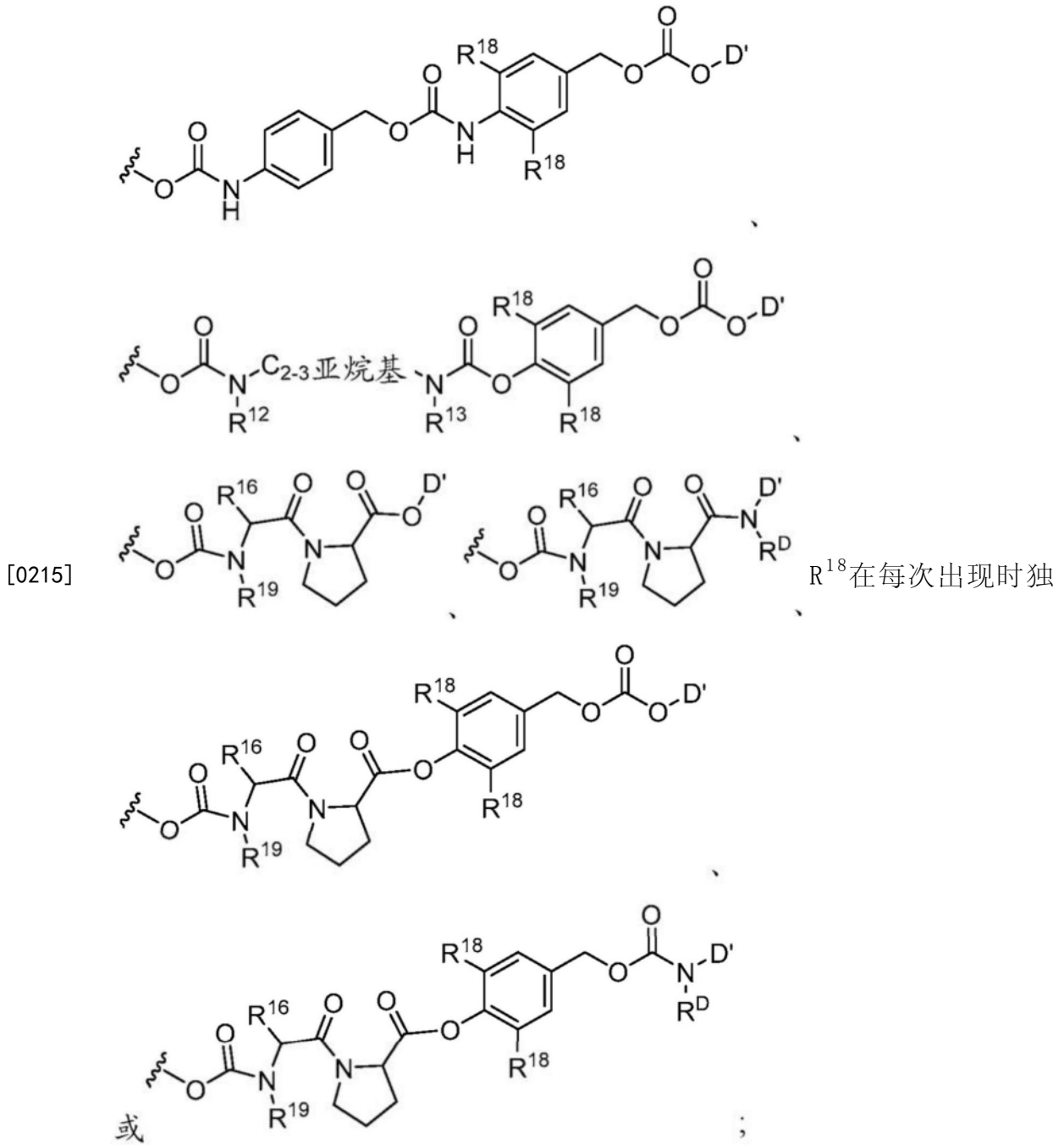


或R₁₋₄烷基;R¹⁶是氢、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-OC₁₋₄烷基、-C₁₋₄亚烷基CO₂H或-C₁₋₄亚烷基-CONH₂;R¹⁷在每次出现时独立地是氢或-CH₂OC(O)-;并且G^x是任选地被独立地选自由以下组成的组的1个-5个取代基取代的苯基:卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基和硝基。

[0214] 在某些实施方案中,m是1。在其中m是1的某些实施方案中,

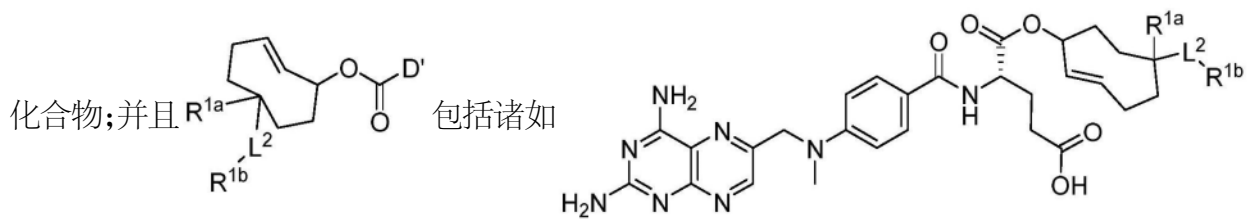
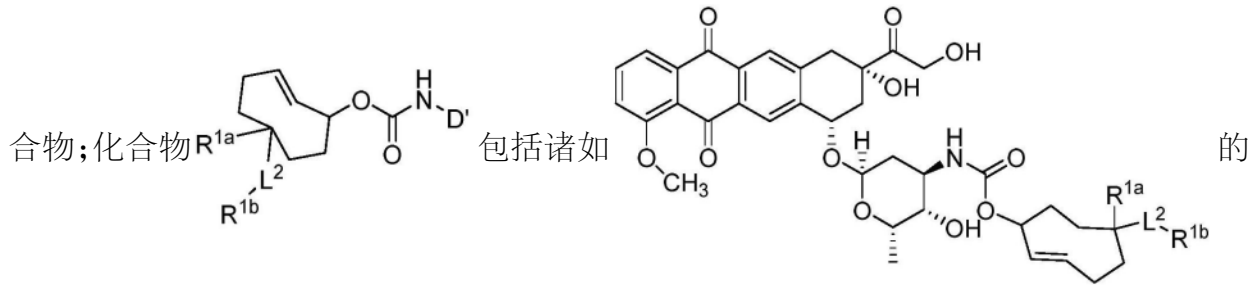
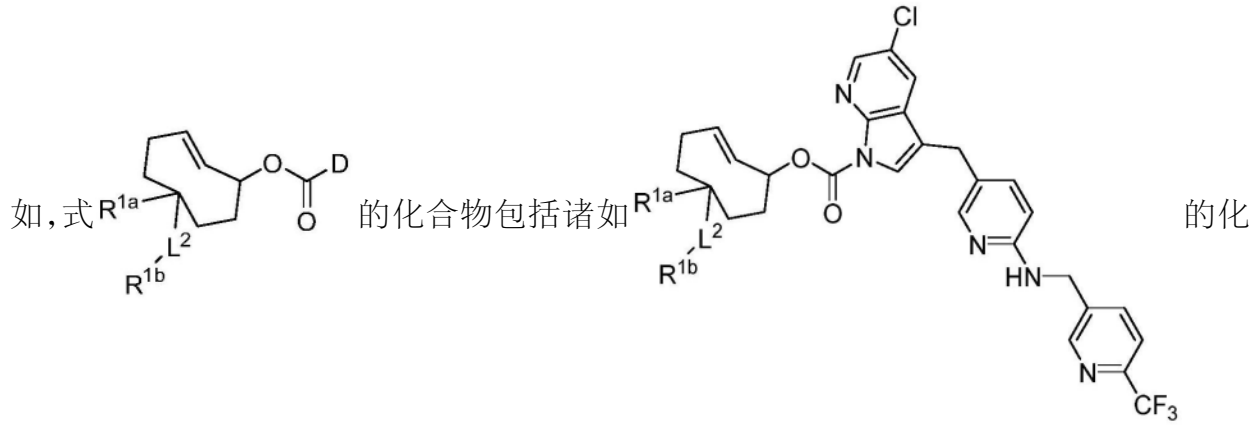






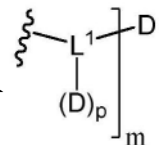
立地是氢或 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHD}'$; R^{D} 是有效负载的氮原子上的氢或 C_{1-4} 烷基;并且 D' 是有效负载部分。

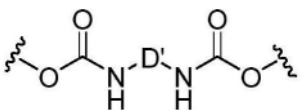
[0216] 如本文使用的,“有效负载部分”指的是有效负载 D 减去其附接至连接基的亲核基团例如 NH 、 NC_{1-4} 烷基、 O 或 S ,或者减去其附接至连接基的亲电基团例如 $\text{C}(\text{O})$,即有效负载的剩余部分。例



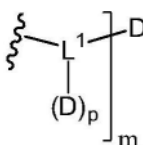
的化合物。DH、NH₂-D' 或 HOO-C-D' 的释放释放有效负载分子本身。

[0217] 在某些实施方案中,p是0。

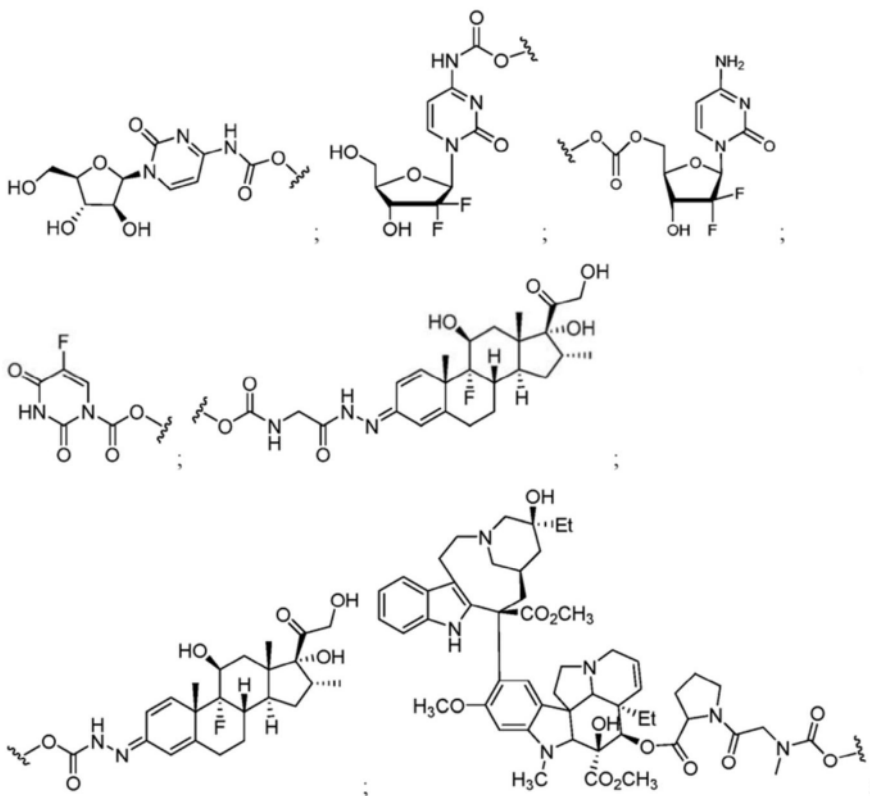
[0218] 在某些实施方案中,m是2或3。在某些实施方案中,其中m是2并且  是

 在这些实施方案中,有效负载可以是万古霉素。

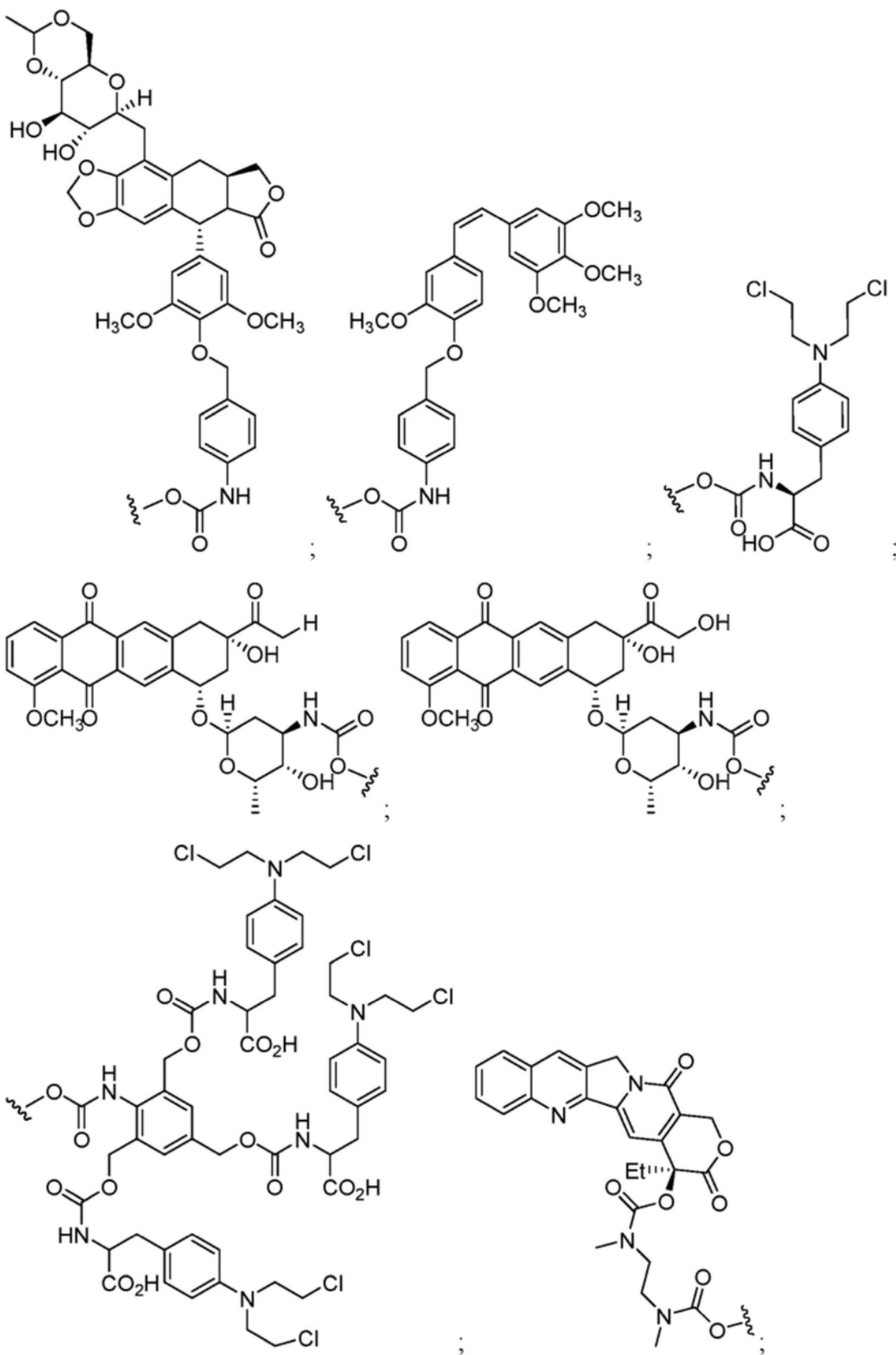
[0219] 在某些实施方案中,有效负载是治疗剂,例如抗生素剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗癌剂、心血管剂、CNS剂、抗炎剂/抗关节炎剂、抗TB剂/抗麻风病剂、抗组胺剂/抗呼吸紊乱剂、皮质类固醇剂、免疫抑制剂或抗溃疡剂。特定的治疗剂包括紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、依托泊苷、伊立替康、SN-38、多西他赛、吉西他滨、鬼臼毒素、卡莫司汀、伊沙匹隆、帕妥匹隆、环孢菌素A、雷帕霉素、两性霉素、万古霉素、达托霉素、多西环素、头孢曲松、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑、阿昔洛韦、制霉菌素、两性霉素B、氟胞嘧啶、恩曲他滨、庆大霉素、粘菌素、L-多巴、奥司他韦、头孢氨苄、5-氨基乙酰丙酸、半胱氨酸、塞来昔布以及尼莫地平。

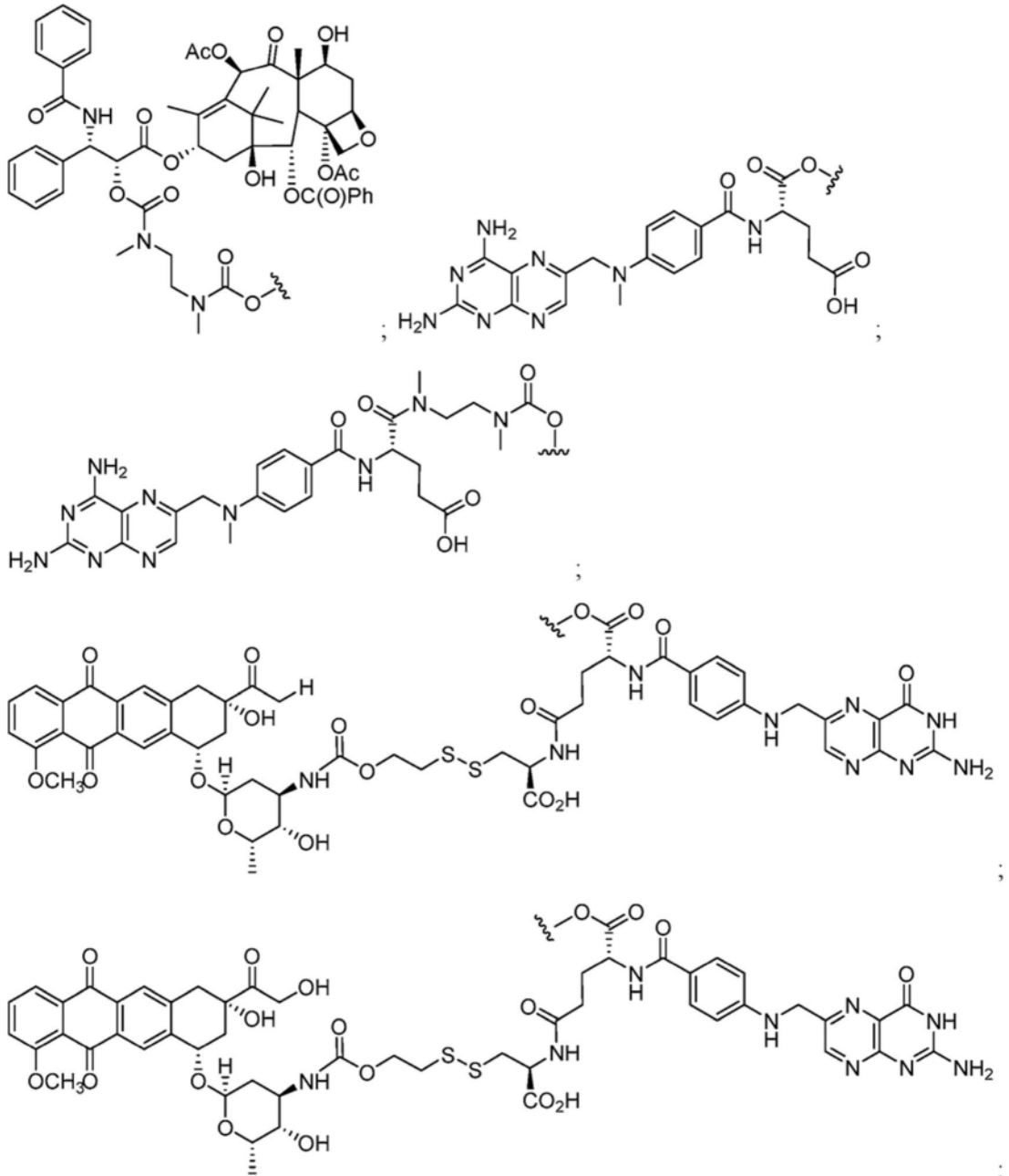
[0220] 特定的  包括

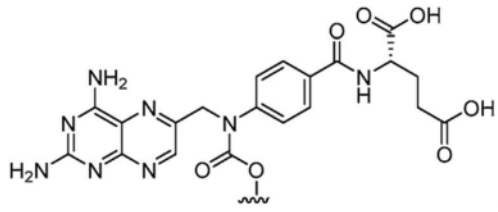
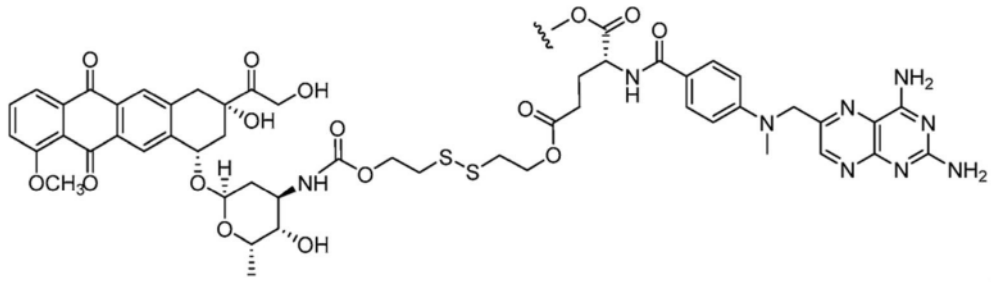
[0221]



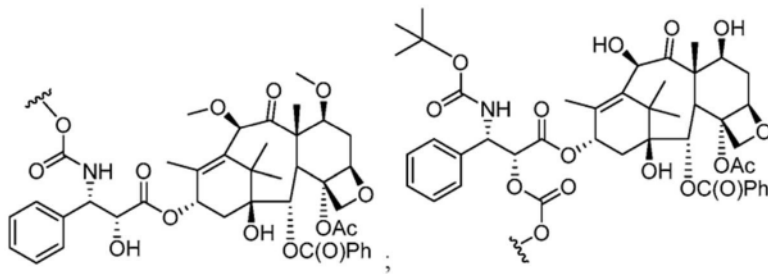
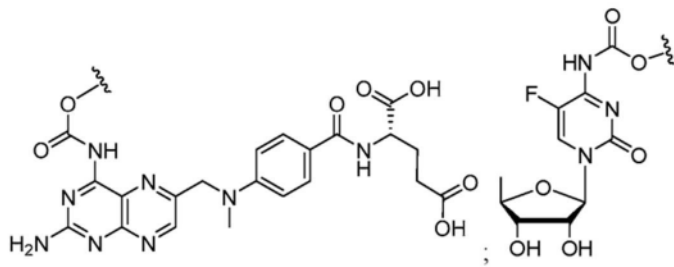
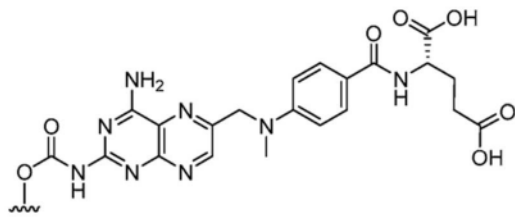
[0222]



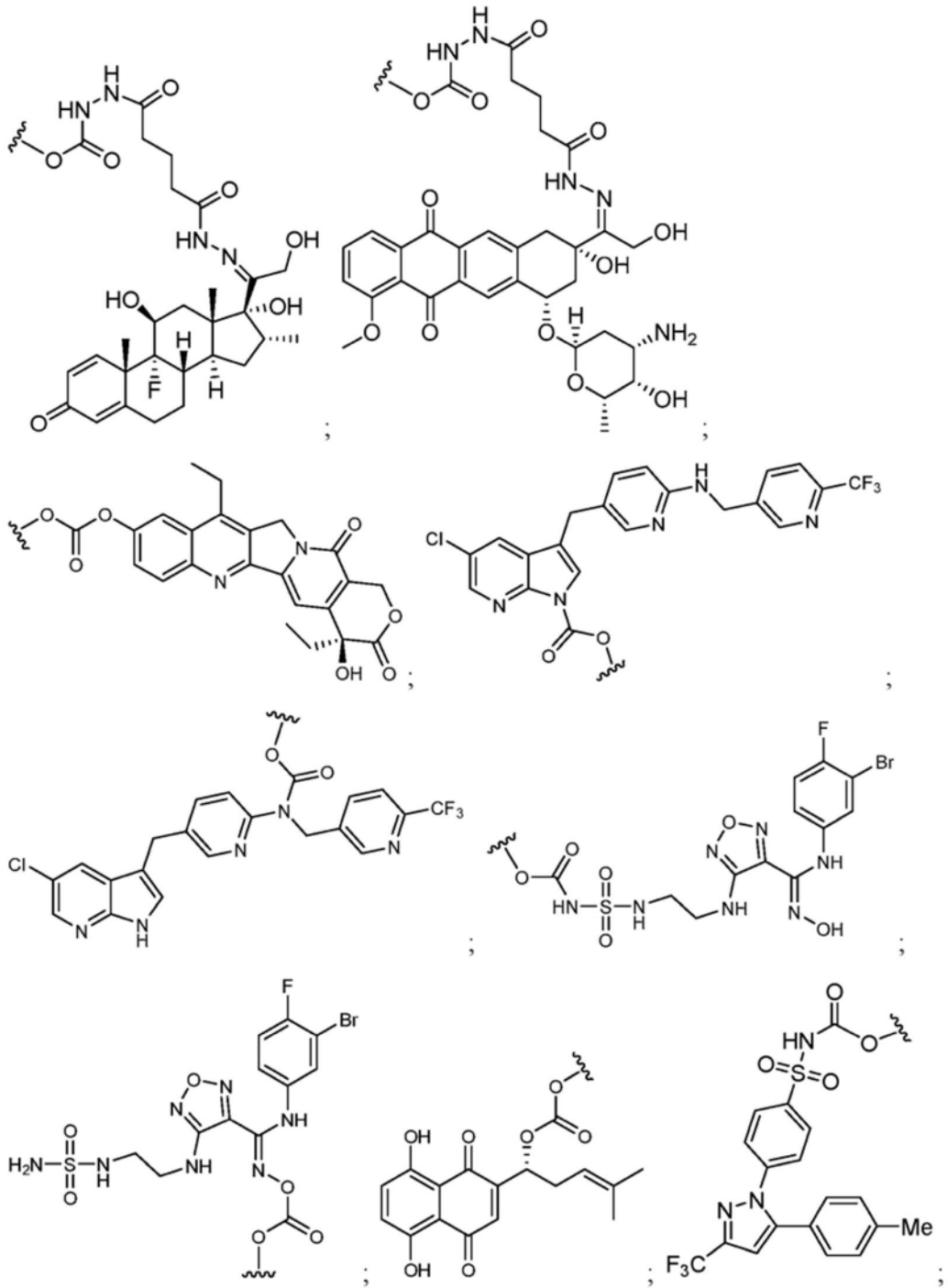


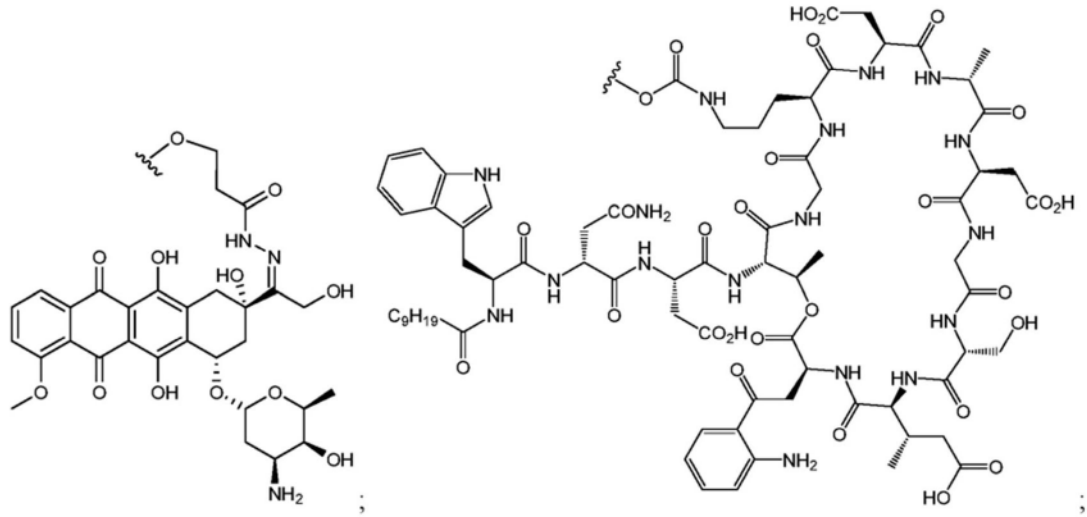


[0224]

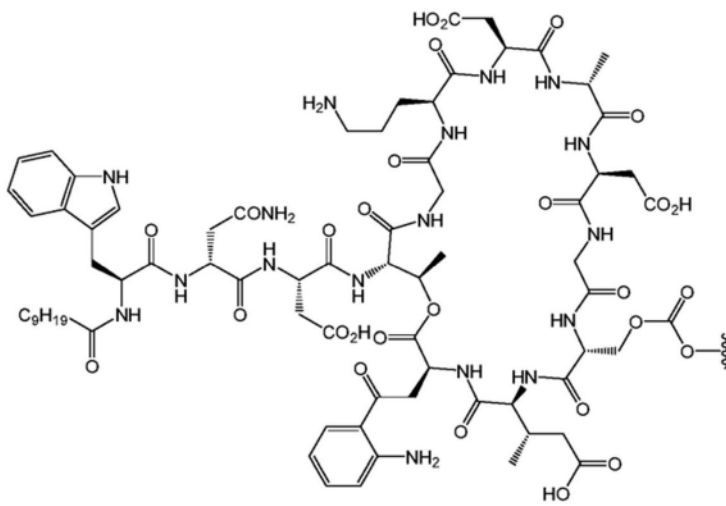
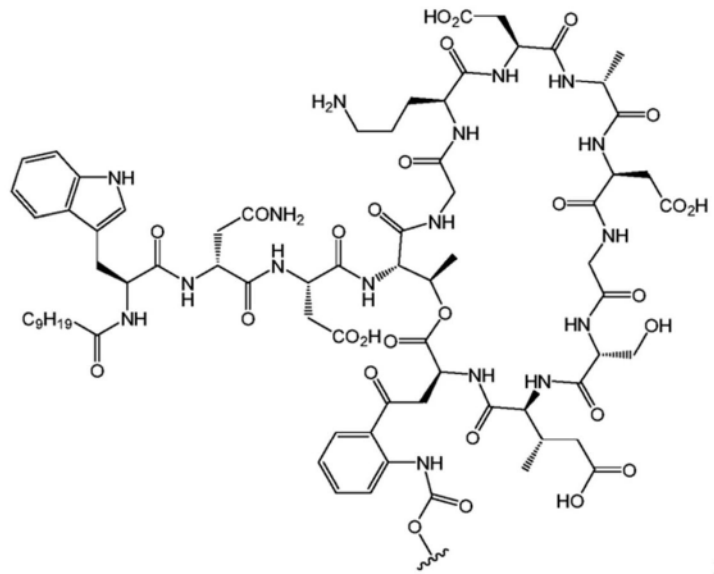


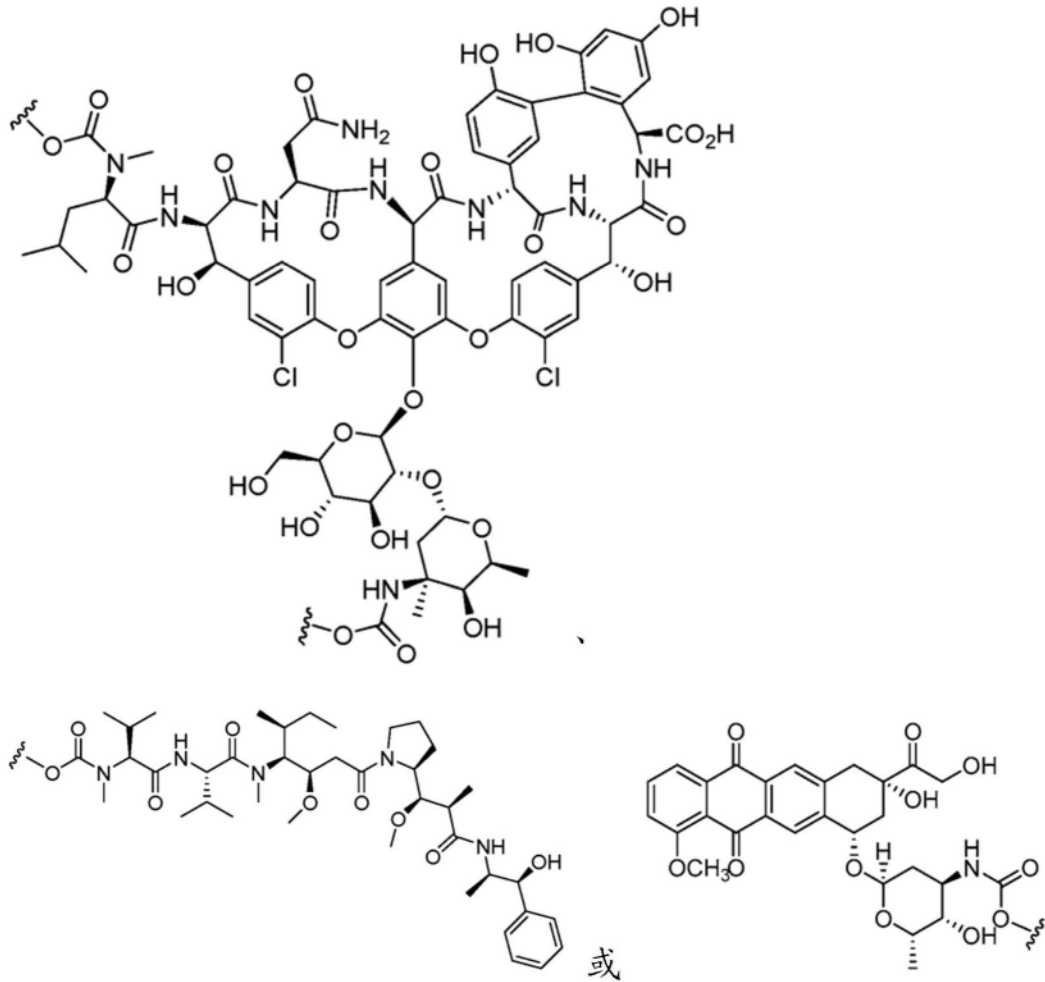
[0225]





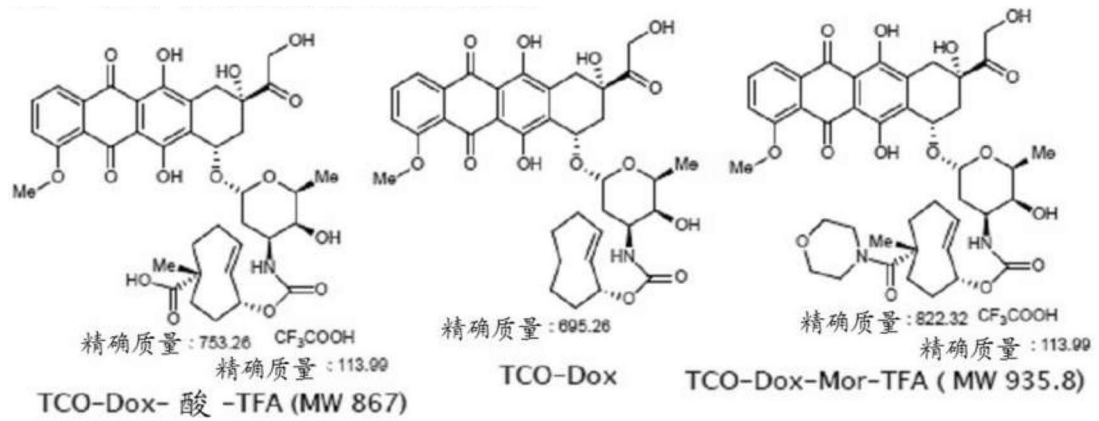
[0226]





[0230] 根据本发明的官能化的有效负载具有与连接至未被取代的环辛烯的有效负载相比改进的水溶解度并且因此根据本文公开的方法更容易地被配制和施用。官能化的有效负载的结构在下文示出。溶解度数据在图1中示出。关于小鼠和狗的数值示出基于每种物质的典型的注射体积和每种药物的热力学溶解度的可能的计算剂量。

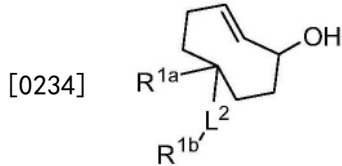
[0231] 酸、吗啉和哌嗪多柔比星酰胺衍生物



[0232]



[0233] 本发明还提供了用于在制备官能化的有效负载中使用的下式的被取代的环辛烯，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 L^2 如上文所定义。



[0235] 在某些实施方案中，D是抗生素剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗癌剂、心血管剂、CNS剂、抗炎剂/抗关节炎剂、抗TB剂/抗麻风病剂、抗组胺剂/抗呼吸紊乱剂、皮质类固醇剂、免疫抑制剂或抗溃疡剂。

[0236] 在某些实施方案中，D是抗生素。合适的抗生素包括但不限于 β -内酰胺类，包括青霉素类和头孢菌素类，例如噻烯霉素 (thienamycin)、单环内酰胺、 β -内酰胺酶抑制剂和甲氧青霉素；氨基糖苷类，包括链霉素、庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素、阿米卡星、新霉素、核糖霉素 (ribostamycin)、小诺霉素 (micronomicin) 和阿司米星 (astromycin)；四环素类，包括四环素、土霉素、金霉素和多西环素；氯霉素类，包括氯霉素和甲砒霉素；大环内酯类，包括红霉素、白霉素 (albomycin)、依托红霉素、琥乙红霉素、阿奇霉素、乙酰螺旋霉素、麦迪霉素和交沙霉素；作用于革兰氏阳性细菌的其他抗生素，例如林可霉素、克林霉素、万古霉素和杆菌肽；作用于革兰氏细菌的其他抗生素，例如多粘菌素、磷霉素、卷霉素 (ciramycin)、环丝氨酸和利福平；抗真菌抗生素，例如灰黄霉素；抗癌抗生素，例如丝裂霉素、放线菌素D、博来霉素和阿霉素；以及免疫抑制抗生素，例如环孢菌素。

[0237] 在某些实施方案中，D是抗癌药物、抗凝血剂、微生物免疫抑制药物或抗再狭窄药物 (anti-restenosis drug)。抗癌药物可以是选自以下中的一种或更多种：甲氨蝶呤、嘌

呤、嘧啶、植物生物碱、埃坡霉素 (epothilone)、雷公藤内酯化合物 (triptolide compound)、抗生素 (特别是放线菌素D)、激素以及抗体。在植物生物碱中,可以特别提及紫杉醇、多柔比星、美登素、奥瑞他汀、刺孢霉素 (calicheamycin)、倍癌霉素 (duocarmycin)、tubulysin以及喜树碱。抗凝血剂可以是选自以下中的一种或更多种:肝素、阿司匹林、水蛭素、秋水仙碱和血小板GPIIb/IIIa受体拮抗剂。血小板GPIIb/IIIa受体拮抗剂可以是选自以下中的一种或更多种:替罗非班、阿昔单抗以及依替巴肽。微生物免疫抑制药物可以是选自以下中的一种或更多种:环孢菌素A、他克莫司及其类似物、德斯格埃林 (despergualin)、霉酚酸酯、雷帕霉素及其衍生物、来自链霉菌菌株的FR-900520物质、来自链霉菌菌株的FR-900523物质、达利珠单抗 (daclizumab)、戊酰胺、康乐霉素C (kanglemycin C)、精胍菌素 (spergualin)、灵菌红素-25C、曲尼司特、多球壳菌素 (myriocin)、环孢菌素C、布累迪宁 (bredinin)、霉酚酸、布雷非德菌素A (brefeldin A) 以及酮类固醇。抗再狭窄药物可以是选自以下中的一种或更多种:巴马司他、金属蛋白酶抑制剂、 17β -雌二醇、NO供体、2-氯脱氧腺苷、2-脱氧助间型霉素、芬戈莫德、霉酚酸钠、ISA_{TX}247 (环孢菌素A衍生物)、艾塞布可 (elsibucol)、达利珠单抗、巴利昔单抗 (basiliximab)、抗胸腺细胞球蛋白、依维莫司、甲氨蝶呤、neoral、环磷酰胺、布列奎钠、来氟米特以及咪唑立宾。

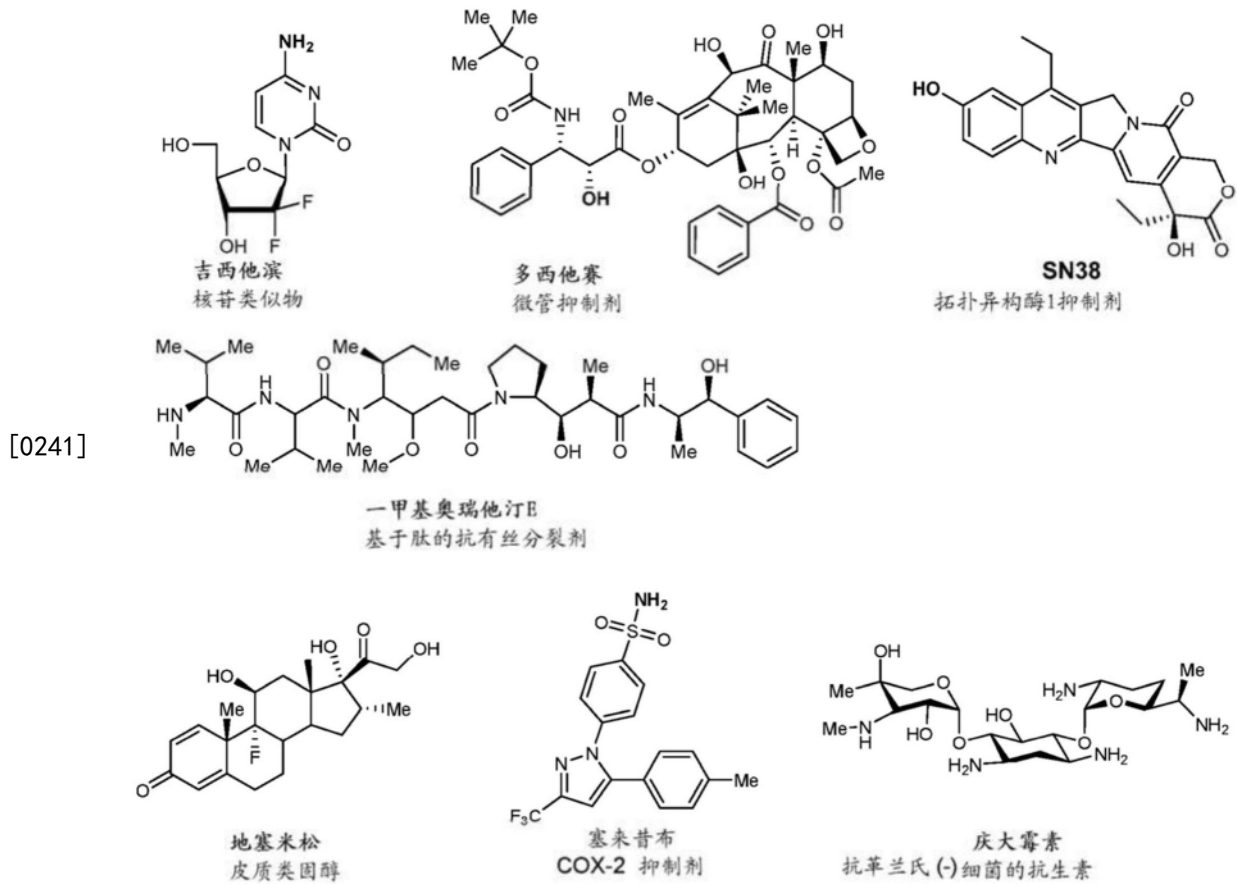
[0238] 在某些实施方案中,D是抗癌药物。示例性抗癌药物包括但不限于,乙酸阿比特龙、Abitrexate (甲氨蝶呤)、Abraxane (紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、AC-T、Adcetris (贝伦妥单抗-维多汀 (Brentuximab vedotin))、ADE、阿多-曲妥珠单抗恩他新 (Ado-trastuzumab emtansine)、阿霉素 (盐酸多柔比星)、Adrucil (氟尿嘧啶)、双马来酸阿法替尼、Afinitor (依维莫司)、艾特乐 (咪喹莫特)、阿地白介素 (Aldesleukin)、阿仑单抗 (Alemtuzumab)、爱宁达 (培美曲塞二钠)、阿乐喜 (帕洛诺司琼盐酸盐)、Ambochlorin (苯丁酸氮芥)、Amboclorin (苯丁酸氮芥)、氨基乙酰丙酸、阿那曲唑、阿瑞匹坦、阿可达 (帕米麟酸二钠)、瑞宁得 (阿那曲唑)、阿诺新 (依西美坦)、阿仑恩 (奈拉滨)、三氧化二砷、阿泽那 (奥法木单抗)、菊欧文菌天冬酰胺酶 (Asparaginase *Erwinia Chrysanthemi*)、阿瓦斯汀 (贝伐单抗)、阿昔替尼、阿扎胞苷、BEACOPP、盐酸苯达莫司汀、BEP、贝伐单抗、蓓萨罗丁、百克沙 (托西莫单抗和I 131碘托西莫单抗)、比卡鲁胺、博来霉素、硼替佐米、Bosulif (博舒替尼)、博舒替尼、贝伦妥单抗-维多汀、白消安、白舒非 (白消安)、卡巴他赛、苹果酸卡博替尼、CAF、坎帕斯 (阿仑单抗)、开普拓 (盐酸伊立替康)、卡培他滨、CAPOX、卡铂、卡铂-紫杉醇、卡非佐米、康士得 (Casodex) (比卡鲁胺)、CeeNU (洛莫司汀)、司比定 (盐酸柔红霉素)、希瑞适 (Cervarix) (重组HPV二价疫苗)、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、苯丁酸氮芥-泼尼松、CHOP、顺铂、克拉芬 (环磷酰胺)、氯法拉滨、克洛法里 (氯法拉滨)、科罗拉 (氯法拉滨)、CMF、Cometriq (苹果酸卡博替尼)、COPP、COPP-ABV、可美净 (更生霉素)、克唑替尼、CVP、环磷酰胺、Cyfos (异环磷酰胺)、阿糖胞苷、阿糖胞苷、脂质体、赛德萨-U (阿糖胞苷)、癌得星 (环磷酰胺)、达拉菲尼、达卡巴嗪、达克金 (地西他滨)、更生霉素、达沙替尼、盐酸柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素-毒素连接物 (Denileukin Diftitox)、地诺单抗、DepoCyt (脂质体阿糖胞苷)、DepoFoam (脂质体阿糖胞苷)、盐酸右雷佐生 (Dexrazoxane Hydrochloride)、多西他赛、Doxil (盐酸多柔比星脂质体)、盐酸多柔比星、盐酸多柔比星脂质体、Dox-SL (盐酸多柔比星脂质体)、DTIC-Dome (达卡巴嗪)、氟优 (氟尿嘧啶)、埃立特 (拉布立酶 (Rasburicase))、艾伦斯 (盐酸表柔比星)、乐沙定 (奥沙利铂)、艾曲波帕乙醇胺、伊蒙德 (阿瑞匹坦)、恩杂鲁

胺、盐酸表柔比星、EPOCH、爱必妥(西妥昔单抗)、甲磺酸艾日布林、Erivedge(维莫德吉)、盐酸埃罗替尼、Erwinaze(菊欧文菌天冬酰胺酶)、凡毕复(磷酸依托泊苷)、依托泊苷、磷酸依托泊苷、Evacet(盐酸多柔比星脂质体)、依维莫司、易维特(盐酸雷洛昔芬)、依西美坦、法乐通(托瑞米芬)、法洛德(氟维司群)、FEC、弗隆(来曲唑)、非格司亭、福达华(fludara)(磷酸氟达拉滨)、磷酸氟达拉滨、Fluoroplex(氟尿嘧啶)、氟尿嘧啶、Folex(甲氨蝶呤)、Folex PFS(甲氨蝶呤)、Folfiri、Folfiri-贝伐单抗、Folfiri-西妥昔单抗、Folfirinox、Folfox(甲酰四氢叶酸、氟尿嘧啶、奥沙利铂)、Folotyn(普拉曲沙)、FU-LV、氟维司群、加德西(Gardasil)(重组HPV四价疫苗)、Gazyva(阿托珠单抗)、吉非替尼、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、吉妥单抗奥佐米星(Gemtuzumab Ozogamicin)、健择(盐酸吉西他滨)、Gilotrif(双马来酸阿法替尼(Afatinib Dimaleate))、格列卫(甲磺酸伊马替尼)、羧肽酶(Glucarpidase)、乙酸戈舍瑞林、Halaven(甲磺酸埃日布林)、赫赛汀(曲妥珠单抗)、重组HPV二价疫苗、重组HPV四价疫苗、和美新(盐酸托拓扑替康)、Hyper-CVAD、替伊莫单抗、依鲁替尼、ICE、Iclusig(盐酸帕纳替尼)、Ifex(异环磷酰胺)、异环磷酰胺(Ifosfamide)、异环磷酰胺(Ifosfamidum)、甲磺酸伊马替尼、Imbruvica(依鲁替尼)、咪喹莫特、Inlyta(阿昔替尼)、内含子A(重组干扰素 α -2b)、碘¹³¹托西莫单抗和托西莫单抗、易普利姆玛、易瑞沙(吉非替尼)、盐酸伊立替康、Istodax(罗咪酯肽)、伊沙匹隆、Ixempra(伊沙匹隆)、Jakafi(磷酸鲁索利替尼)、Jevtana(卡巴他赛)、Kadcyla(阿多-曲妥珠单抗恩他新)、Keoxifene(盐酸雷洛昔芬)、Kepivance(帕利夫明(Palifermin))、Kyprolis(卡非佐米)、双甲苯磺酸拉帕替尼、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸钙、瘤可宁(苯丁酸氮芥)、乙酸亮丙瑞林、Levulan(氨基乙酰丙酸)、Linfolizin(苯丁酸氮芥)、LipoDox(盐酸多柔比星脂质体)、脂质体阿糖胞苷、洛莫司汀、利普安(乙酸亮丙瑞林)、利普安储库(乙酸亮丙瑞林)、利普安储库-Ped(乙酸亮丙瑞林)、利普安储库-3Month(乙酸亮丙瑞林)、利普安储库-4Month(乙酸亮丙瑞林)、Marqibo(硫酸长春新碱脂质体)、Matulane(盐酸丙卡巴肼)、盐酸氮芥、梅格施(乙酸甲地孕酮)、乙酸甲地孕酮、Mekinist(曲美替尼)、巯基嘌呤、美司钠(Mesna)、Mesnex(美司钠)、Methazolastone(替莫唑胺)、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤LPF(甲氨蝶呤)、Mexate(甲氨蝶呤)、Mexate-AQ(甲氨蝶呤)、丝裂霉素C、Mitozytrex(丝裂霉素C)、MOPP、Mozobil(普乐沙福)、Mustargen(盐酸氮芥)、Mutamycin(丝裂霉素C)、马利兰(白消安)、Mylosar(阿扎胞苷)、麦罗塔(吉妥单抗奥佐米星)、纳米颗粒紫杉醇(紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂)、诺维本(Navelbine)(酒石酸长春瑞滨(vinorelbine))、奈拉滨、Neosar(环磷酰胺)、优保津(非格司亭)、Nexavar(甲苯磺酸索拉非尼)、尼罗替尼、诺瓦得士(枸橼酸他莫昔芬)、Nplate(罗米司亭(Romiplostim))、阿托珠单抗、奥法木单抗、高三尖杉酯碱(Omacetaxine Mepesuccinate)、Oncaspar(培门冬酶)、Ontak(地尼白介素-毒素连接物)、OEPA、OPPA、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂、帕利夫明、盐酸帕洛诺司琼、帕米磷酸二钠、帕尼单抗、Paraplat(卡铂)、Paraplatin(卡铂)、盐酸帕唑帕尼、培门冬酶、聚乙二醇干扰素 α -2b、PEG-内含子(聚乙二醇干扰素 α -2b)、培美曲塞二钠、Perjeta(帕妥珠单抗)、帕妥珠单抗、Platinol(顺铂)、Platinol-AQ(顺铂)、普乐沙福、泊马度胺、Pomalyst(泊马度胺)、盐酸帕纳替尼、普拉曲沙、泼尼松、盐酸丙卡巴嗪、普留净(阿地白介素)、普罗利亚(地诺单抗)、Promacta(艾曲波帕乙醇胺)、普罗文奇(西普鲁塞-T)、Purinethol(巯基嘌呤)、镭²²³二氯化物、盐酸雷洛昔芬、拉布立酶、R-CHOP、R-CVP、重组HPV二价疫苗、重组HPV四价疫苗、

重组干扰素 α -2b、瑞戈非尼、Revlimid(来那度胺)、Rheumatrex(甲氨蝶呤)、美罗华(利妥昔单抗)、利妥昔单抗、罗咪酯肽、罗米司亭、红比霉素(盐酸柔红霉素)、磷酸鲁索利替尼、Sclerosol胸膜内气雾剂(滑石)、西普鲁塞-T、甲苯磺酸索拉非尼、施达赛(达沙替尼)、斯坦福V、无菌滑石粉(滑石)、Steritalc(滑石)、Stivarga(瑞戈非尼)、苹果酸舒尼替尼、索坦(苹果酸舒尼替尼)、Sylatron(聚乙二醇干扰素 α -2b)、昔诺韦(沙利度胺)、Synribo(高三尖杉酯碱)、Tafinlar(达拉菲尼)、滑石、枸橼酸他莫昔芬、Tarabine PFS(阿糖胞苷)、特罗凯(盐酸埃罗替尼)、Targretin(萆萨罗丁)、Tasigna(尼罗替尼)、Taxol(紫杉醇)、泰索帝(多西他赛)、Temodar(替莫唑胺)、替莫唑胺、西罗莫司(temsirolimus)、沙利度胺、Thalomid(沙利度胺)、Toposar(依托泊苷)、盐酸托泊替康、托瑞米芬、Torisel(西罗莫司)、托西莫单抗和I 131碘托西莫单抗、Totect(盐酸右雷佐生)、曲美替尼、曲妥珠单抗、Treanda(盐酸苯达莫司汀)、Trisenox(三氧化二砷)、泰克博(双甲苯磺酸拉帕替尼)、凡德他尼、VAMP、维克替比(帕尼单抗)、VelP、Velban(硫酸长春碱)、万珂(硼替佐米)、Velsar(硫酸长春碱)、维罗非尼、VePesid(依托泊苷)、Viadur(乙酸亮丙瑞林)、维达扎(阿扎胞苷)、硫酸长春碱、Vincasar PFS(硫酸长春新碱)、硫酸长春新碱、硫酸长春新碱脂质体、酒石酸长春瑞滨、维莫德吉、Voraxaze(羧肽酶)、伏立诺他、福退癌(盐酸帕唑帕尼)、维尔康沃林(甲酰四氢叶酸钙)、赛可瑞(克唑替尼)、希罗达(卡培他滨)、奥沙利铂(Xelox)、Xgeva(地诺单抗)、Xofigo(镭223氯化物)、Xtandi(恩杂鲁胺)、Yervoy(伊匹单抗)、Zaltrap(阿柏西普)、泽波拉夫(维罗非尼)、泽娃灵(替伊莫单抗)、Zinecard(盐酸右雷佐生)、阿柏西普、诺雷德(乙酸戈舍瑞林)、唑来膦酸、Zolanza(伏立诺他)、择泰(唑来膦酸)以及Zytiga(乙酸阿比特龙)。

[0239] 在某些实施方案中,D是PBD二聚体、刺孢霉素、speromycin、tubulysin B、根霉素、拉司他汀(Dolastatin)、膜海鞘素B(Didemnin B)、喜树碱、CBI、西罗莫司、放线菌素D、埃坡霉素B、紫杉酚、念珠藻素、SN38、万珂、鸦胆亭(bruceantin)、DAVLBH、DM1、Phyllanthoside、爱宁达(Alimta)、T2毒素、MMC、瓦他拉尼(vantalanib)、长春瑞滨、布雷菲德菌素(brefeldin)、舒尼替尼、柔红霉素、司马沙尼(semaxanib)、特罗凯、易瑞沙、伊立替康、LY-541503、格尔德霉素(geldanamycin)、吉西他滨、甲氨蝶呤、格列卫、拓扑替康、博来霉素、多柔比星、顺铂、N-芥、依托泊苷或5-FU。

[0240] 在某些实施方案中,D是蒽环霉素。在某些实施方案中,D是紫杉烷(taxane)。在某些实施方案中,D是吉西他滨。在某些实施方案中,D是多柔比星。在某些实施方案中,D是多西他赛。在某些实施方案中,D是SN38。在某些实施方案中,D是一甲基奥瑞他汀E。在某些实施方案中,D是地塞米松。在某些实施方案中,D是塞来昔布。在某些实施方案中,D是庆大霉素。



[0242] 在某些实施方案中,D是细胞内渗透增强剂。例如,D可以是:官能化的酮酸,6-氧代-6-苯基己酸、8-氧代-8-苯基辛酸、8-(2,5-二氯苯基)-8-氧代辛酸;官能化的酮酸酯或醛;修饰的氨基酸、修饰的氨基酸,N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸、N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸、N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸、N-[4-(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基丁酸、2-乙基己基-2-羟基苯甲酸、5-环己基-5-氧代戊酸、6-环己基-6-氧代己酸、7-环己基-7-氧代庚酸、8-环己基-8-氧代辛酸、4-环戊基-4-氧代丁酸、5-环戊基-5-氧代戊酸、6-环戊基-6-氧代己酸、7-环戊基-7-氧代庚酸、8-环戊基-8-氧代辛酸、4-环丁基-4-氧代丁酸、5-环丁基-5-氧代戊酸、6-环丁基-6-氧代己酸、7-环丁基-7-氧代庚酸、8-环丁基-8-氧代辛酸、4-环丙基-4-氧代丁酸、5-环丙基-5-氧代戊酸、6-环丙基-6-氧代己酸、7-环丙基-7-氧代庚酸、8-环丙基-8-氧代辛酸、8-[(3-甲基环己基)氧基]辛酸、7-[(3-甲基环己基)氧基]庚酸、6-[(3-甲基环己基)氧基]己酸、5-[(3-甲基环己基)氧基]戊酸、4-[(3-甲基环己基)氧基]丁酸、3-[(3-甲基环己基)氧基]丙酸、辛水杨酸酯、二酮基哌嗪、皂苷、酰基肉碱、烷酰基胆碱(alkanoylcholine)、牛磺双氢褐霉素(taurodihydrofusidate)、亚砷、噁唑烷酮、吡咯烷酮、醇或烷醇、苯甲酸、乙二醇、表面活性剂、萜、前述中的任一种的功能上有效的盐、前述中的任一种的衍生物或其组合。

[0243] 化合物可以作为其中存在不对称中心或手性中心的立体异构体存在。取决于手性碳原子周围的取代基的构象,立体异构体是“R”或“S”。本文使用的术语“R”和“S”是如Pure Appl.Chem.,1976,45:13-30中的IUPAC1974Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry中定义的构象。本公开内容预期各种立体异构体及其混合物,并且这些被特定地包括在本发明的范围内。立体异构体包括对映异构体和非对映异构

体以及对映异构体或非对映异构体的混合物。化合物的单独的立体异构体可以在合成上由包含不对称中心或手性中心的可商购的起始材料或通过制备外消旋混合物,随后是本领域普通技术人员熟知的拆分方法来制备。这些拆分方法通过以下来例示:(1)将对映异构体的混合物附接至手性助剂(chiral auxiliary),通过重结晶或色谱法分离产生的非对映异构体的混合物,以及任选地从助剂中释放光学纯产物,如在Furniss, Hannaford, Smith和 Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 第5版(1989), Longman Scientific&Technical, Essex CM20 2JE, 英国中描述的;或(2)在手性色谱柱上直接分离光学对映异构体的混合物,或(3)分级重结晶方法。

[0244] 应当理解,化合物可以具有互变异构形式以及几何异构体,并且这些还构成本发明的方面。

[0245] 本公开内容还包括同位素标记的化合物,其与本文叙述的那些相同,除了以下事实:一个或更多个原子被具有不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子代替。适合于包含在本发明的化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯,例如但不限于分别地 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。用更重的同位素例如氘即 ^2H 取代,由于更大的代谢稳定性,例如,增加的体内半衰期或减少的剂量需求,可以提供某些治疗益处,并且因此在某些情况下可以是优选的。化合物可以并入用于医学成像研究和正电子发射断层扫描(PET)研究的正电子发射同位素,用于确定受体的分布。可以并入式(I)的化合物中的合适的正电子发射同位素是 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 和 ^{18}F 。本文公开的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术来制备或通过与其使用适当的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂的所附实施例中描述的工艺类似的工艺来制备。

[0246] B. 载体组合物

[0247] 在某些实施方案中,组合物是载体组合物。载体组合物可以是生物相容性载体组合物。生物相容性载体组合物与受试者的身体相容。在某些情况下,生物相容性载体组合物对于受试者是无毒的,并且大体上不与受试者中的组织或生物化合物反应。可以使用任何合适的生物相容性载体。例如,生物相容性载体可以是水凝胶、交联的聚合物基质、金属、陶瓷、塑料、骨移植材料(bone graft material)及其他。

[0248] 水凝胶包括但不限于多糖水凝胶、海藻酸盐、纤维素、透明质酸、壳聚糖(chitosan)、甲壳质(chitosin)、几丁质、透明质酸、硫酸软骨素、肝素及类似物。其他合适的基于糖的生物材料包括在Polymer Advanced Technology, 2014, 25, 448-460中描述的那些。可以被用作生物相容性载体的聚合物可以包括但不限于聚磷腈、聚酸酐、聚缩醛、聚(原酸酯)(poly(ortho esters))、聚磷酸酯、聚己内酯、聚氨酯、聚丙交酯、聚碳酸酯、聚酰胺和聚醚及其共混物/复合材料/共聚物。代表性聚醚包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、三嵌段普朗尼克($[\text{PEG}]_n - [\text{PPG}]_m - [\text{PEG}]_n$)、PEG二丙烯酸酯(PEGDA)以及PEG二甲基丙烯酸酯(PEGDMA)。生物相容性载体还可以包括蛋白质和其他聚(氨基酸),例如胶原、明胶、弹性蛋白和弹性蛋白样多肽、白蛋白、纤维蛋白、聚(γ -谷氨酸)、聚(L-赖氨酸)、聚(L-谷氨酸)、聚(天冬氨酸)及类似物。

[0249] 在某些实施方案中,载体是水凝胶。在某些实施方案中,载体是海藻酸盐。在某些实施方案中,载体是几丁质。在某些实施方案中,载体是透明质酸。在某些实施方案中,载体

是甲壳质。

[0250] 在某些实施方案中,载体是颗粒。本公开内容的颗粒可以具有2 μ m或更小、例如1.5 μ m或更小、或1 μ m或更小、或0.5 μ m或更小的直径。例如,颗粒可以是纳米颗粒或微米颗粒。纳米颗粒包括具有以纳米标度(nanometer scale)的平均尺寸(例如,1000nm或更小)的颗粒。微米颗粒是具有以微米标度(micrometer scale)的平均尺寸(例如,1000 μ m或更小)的颗粒。“平均值”意指算术平均值。在某些实施方案中,纳米颗粒具有在从1nm至1 μ m、例如从10nm至1 μ m、或从25nm至1 μ m、或从50nm至1 μ m、或从75nm至1 μ m,或从100nm至1 μ m、或从150nm至1 μ m、或从200nm至1 μ m、或从250nm至1 μ m、或从300nm至1 μ m、或从350nm至1 μ m、或从400nm至1 μ m、或从450nm至1 μ m、或从500nm至1 μ m的范围内的直径。在另外的实施方案中,微米颗粒具有在从1 μ m至1mm、例如从10 μ m至1mm、或从25 μ m至1mm、或从50 μ m至1mm、或从75 μ m至1mm、或从100 μ m至1mm,或从150 μ m至1mm、或从200 μ m至1mm、或从250 μ m至1mm、或从300 μ m至1mm、或从350 μ m至1mm、或从400 μ m至1mm、或从450 μ m至1mm、或从500 μ m至1mm的范围内的直径。在另外的实施方案中,直径在10nm-100nm的量级的小颗粒可以被组装以形成较大的复合物,例如在1 μ m-10 μ m的量级的簇(cluster)或集合(assembly)。本公开内容的颗粒可以大体上是球形的,使得颗粒具有大体上圆形的横截面。还可以使用其他颗粒形状,例如但不限于椭圆形、立方体、圆柱形、圆锥形、针形或其他不规则形状。

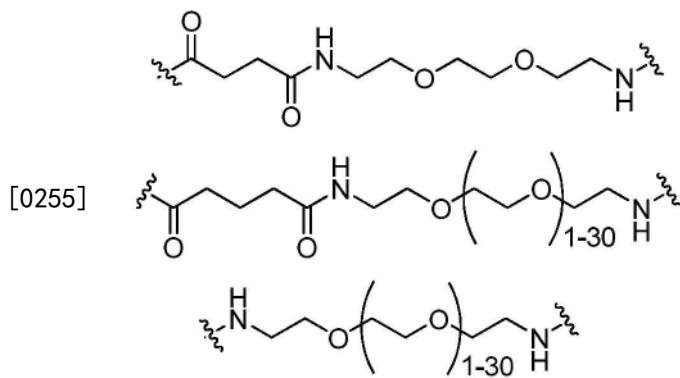
[0251] “颗粒”可以采取任何制造材料、分子、穴番、病毒、噬菌体等的形式。颗粒可以由材料构成,所述材料例如但不限于金属、陶瓷、塑料、聚合物、水凝胶及类似物。例如,颗粒可以由惰性材料制成,例如海藻酸盐或氧化铁。在某些实例中,颗粒可以是磁性的,并且可以由顺磁性材料、超顺磁性材料或铁磁性材料或响应于磁场的其他材料形成。

[0252] 复合物中的颗粒或若干颗粒的组可以用特异性地结合(或大体上特异性地结合)至靶(例如,靶受体或细胞表面靶,例如临床上相关的受体或细胞表面靶(例如抗原))的靶向剂(例如配体或抗体)官能化。靶向剂可以被直接地附接至颗粒本身。靶向剂可以是对于靶受体或细胞表面靶具有特异性亲和力的抗体、肽、核酸、噬菌体、细菌、病毒或任何其他分子。在某些情况下,受体或细胞表面靶是PD-1、CTLA-4、HER2/neu、HER1/EGFR、VEGFR、BCR-ABL、SRC、JAK2、MAP2K、EML4-ALK、BRAF V600E、4-1BB、GITR、GSK3 β 或其他细胞受体或细胞表面靶。可以有助于检测颗粒(例如体内检测)的其他化合物或分子,例如荧光团或自发荧光标志物或发光标志物液可以被附接至颗粒。配体和/或可检测的标志物可以被直接地附接至颗粒或通过如本文描述的生物正交官能团附接至颗粒。

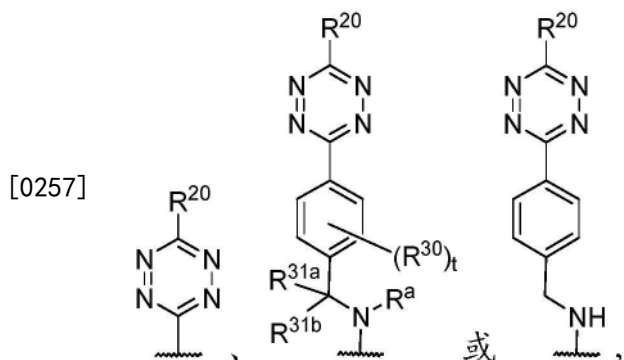
[0253] 在某些实施方案中,载体是骨移植物材料,例如骨移植物替代材料(bone graft substitute material)。骨移植物替代材料是结构上类似于骨的生物相容性材料。在某些情况下,骨移植物替代材料是生物可再吸收的,使得骨移植物替代材料可以随着时间在体内溶解或被吸收。骨移植物替代材料可以是骨传导的,使得其有助于血管和新骨形成到骨移植物替代材料中。在某些情况下,骨移植物替代材料是骨诱导的,使得通过从周围组织主动募集间充质干细胞来有助于新骨的形成。例如,生长因子例如骨形态发生蛋白可以被包含在骨移植物替代材料中。骨移植物替代材料包括但不限于羟磷灰石、磷酸三钙、去矿物化骨基质、牛胶原、硫酸钙、磷酸钙、松质骨片(cancellous bone chip)及类似物及其组合。

[0254] 如上文描述的,本公开内容的载体组合物包括载体和共价地连接至载体的第一结合剂。结合剂可以在载体的表面上被附接至载体,例如载体的溶剂可达到的表面(solvent-

accessible surface) (例如,与周围溶剂接触的载体的表面)。在某些情况下,结合剂被直接附接至载体。例如,结合剂可以例如通过共价键被共价地附接至载体的表面,所述共价键例如酰胺、胺、酯、氨基甲酸酯、脲、硫醚、硫代氨基甲酸酯、硫代碳酸酯、硫脲等。在某些情况下,结合剂通过酰胺键被共价地附接至载体。在其他情况下,结合剂可以经由连接基被连接至载体。任何合适的连接基可以被用于将结合剂连接至载体。代表性连接基可以具有从1个至100个连接原子,并且可以包括亚乙基氧基基团、胺、酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯以及酮官能团。例如,连接基可以具有从1个至50个连接原子、或从5个至50个连接原子、或从10个至50个连接原子。代表性连接基包括但不限于以下示出的连接基:

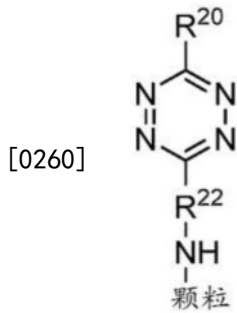


[0256] 在某些实施方案中,载体组合物包含下式的含四嗪的基团:



[0258] 其中 R^{20} 选自由以下组成的组:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $NR'C(=O)NR''R''$ 以及 $NR'C(=S)NR''R''$; R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基;并且 R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基; R^{30} 是卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基;烯基、炔基、烷氧基;卤代烷氧基;杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或环烯基; R^a 、 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基;并且 t 是0、1、2、3或4。

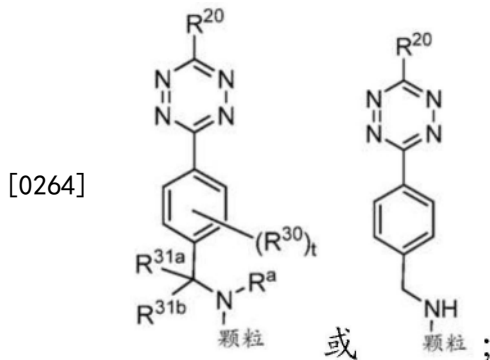
[0259] 在某些实施方案中,载体组合物具有下式:



[0261] 其中

[0262] R^{20} 选自由以下组成的组:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $NR'C(=O)NR''R''$ 以及 $NR'C(=S)NR''R''$; R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基; R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基; 并且 R^{22} 是1个至100个连接原子的连接基, 并且可以包括亚乙基-氧基基团、胺、酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯以及酮官能团。例如, 连接基可以具有从1个至50个连接原子、或从5个至50个连接原子、或从10个至50个连接原子。

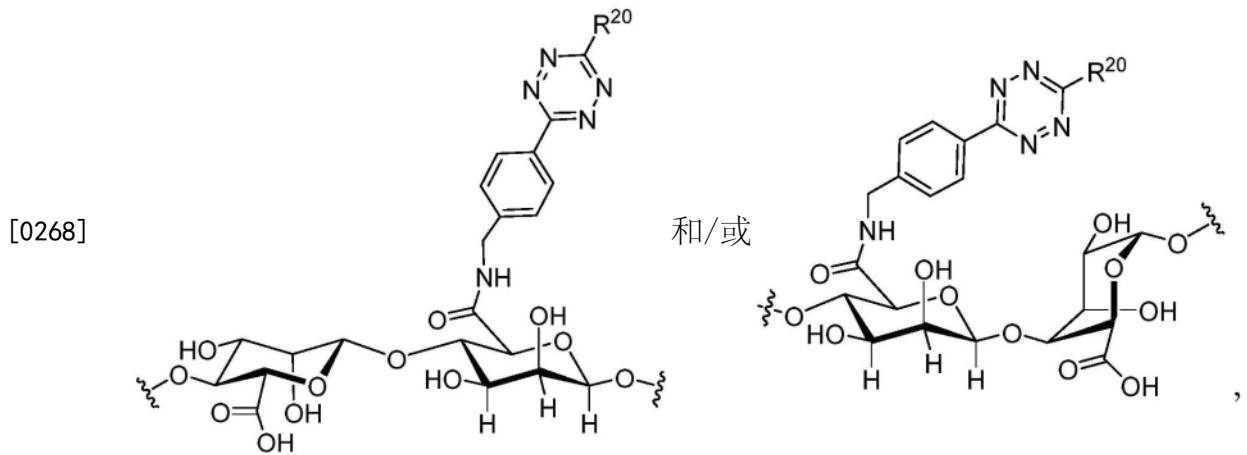
[0263] 在某些实施方案中, 载体组合物具有下式:



[0265] 其中

[0266] R^{20} 选自由以下组成的组:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $NR'C(=O)NR''R''$ 以及 $NR'C(=S)NR''R''$; R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基; R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基; R^{30} 是卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基; 烯基、炔基、烷氧基; 卤代烷氧基; 杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或环烯基; R^a 、 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基; 并且 t 是0、1、2、3或4。

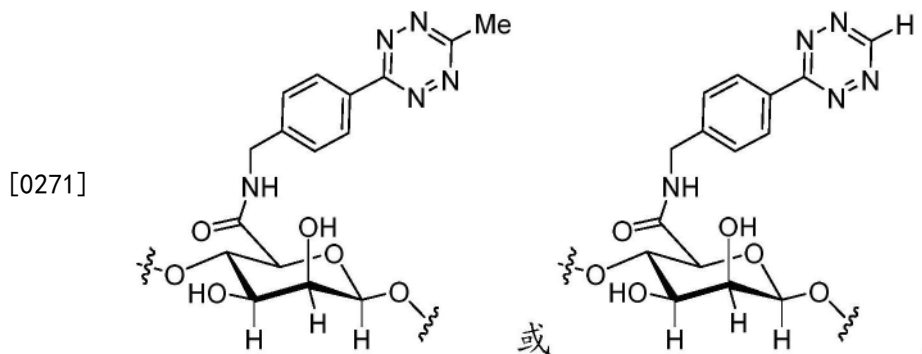
[0267] 在某些实施方案中, 载体组合物包含具有下式的单元的被取代的海藻酸盐:



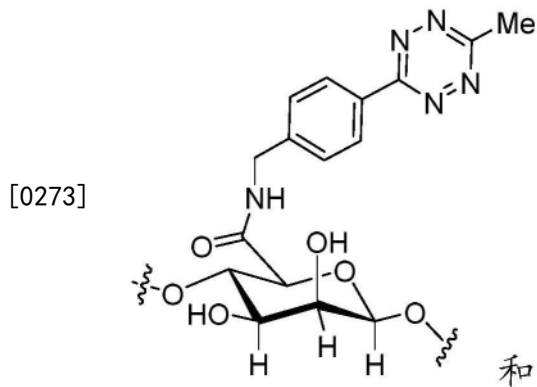
或其盐,

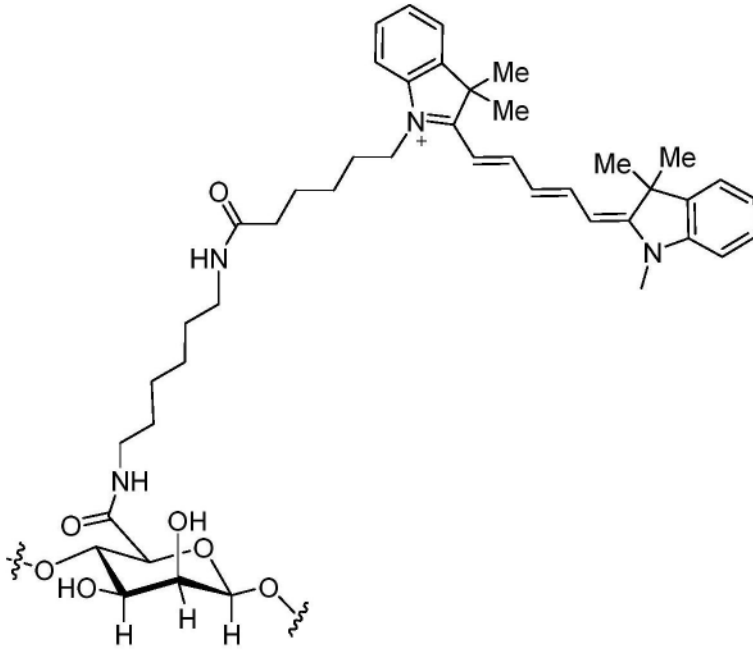
[0269] 其中 R^{20} 选自由以下组成的组:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R''$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR''$ 、 $C(=S)NR''$ 、 NR'' 、 $NR''C(=O)R''$ 、 $NR''C(=S)R''$ 、 $NR''C(=O)OR''$ 、 $NR''C(=S)OR''$ 、 $NR''C(=O)SR''$ 、 $NR''C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR''$ 、 $SC(=O)NR''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $NR''C(=O)NR''$ 以及 $NR''C(=S)NR''$; R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基;并且 R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基。

[0270] 在某些实施方案中,载体组合物包含下式的单元:

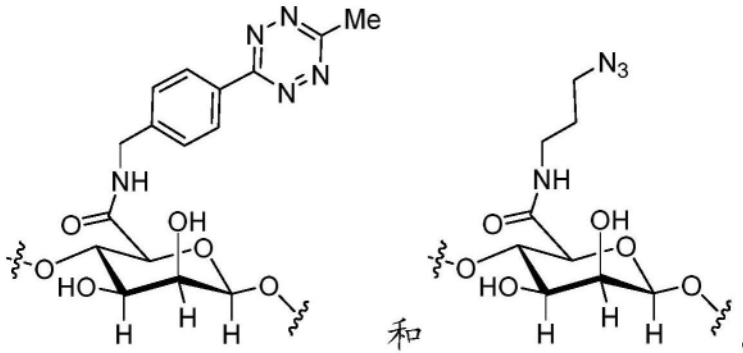


[0272] 在某些实施方案中,载体组合物包含下式的单元:

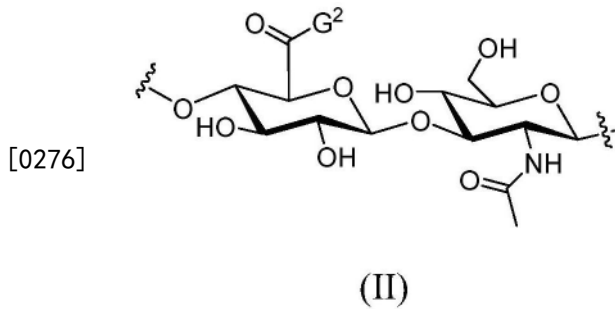




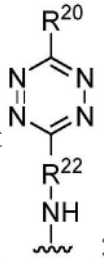
[0274] 在某些实施方案中,载体组合物包含下式的单元:

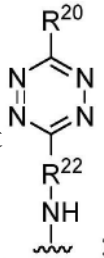


[0275] 在某些实施方案中,载体组合物包含具有式 (II) 的单元的被取代的透明质酸:

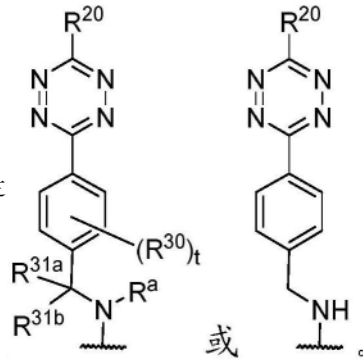


[0276] (II)

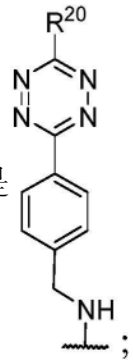
[0277] 其中G²是  R²⁰是1个至100个连接原子的连接基;并且R²⁰如本文所定义。在另

 R²²是1个至100个连接原子的连接基;并且R²²如本文所定义。在另

外的实施方案中, G^2 是

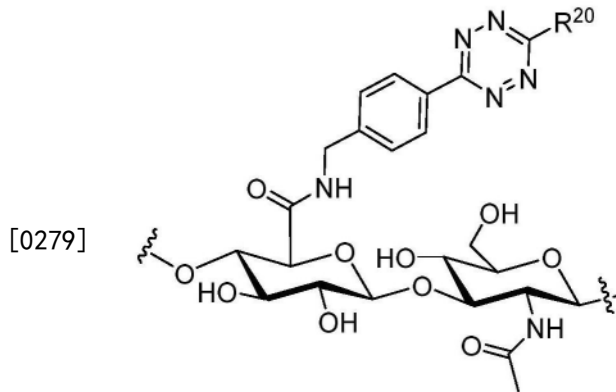


在又另外的实施方案中, G^2 是 并



且 R^{20} 是氢或 C_{1-4} 烷基。

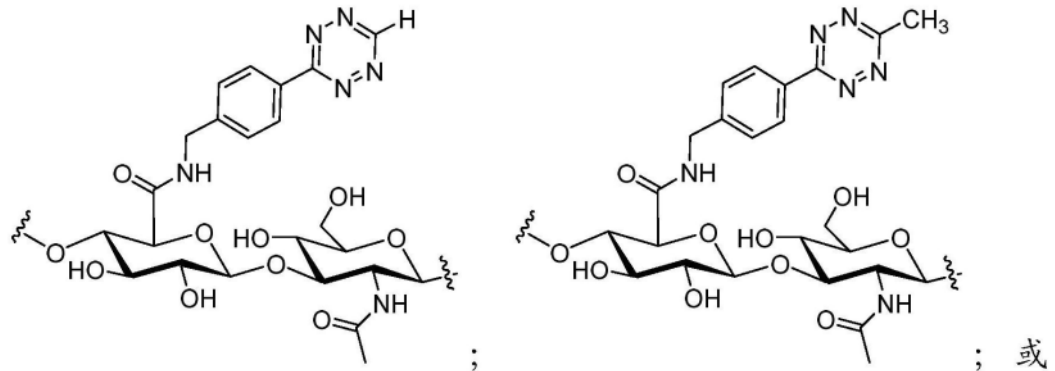
[0278] 式 (II) 的化合物包括式 (III) 的化合物:



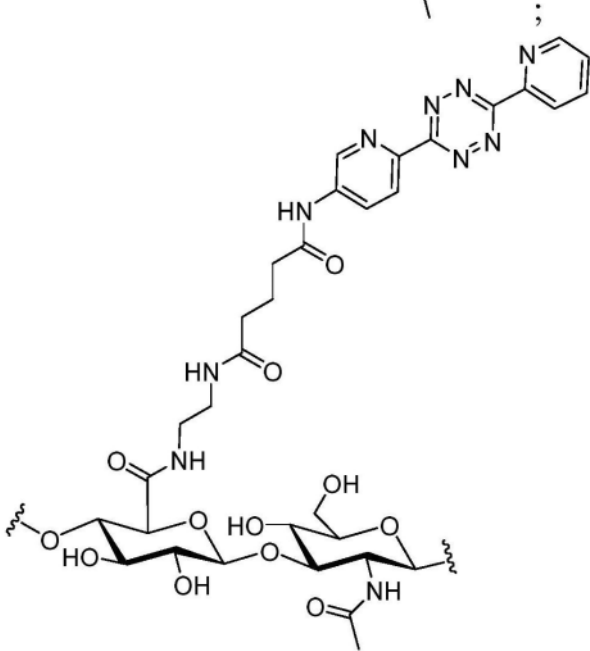
(III)

[0280] 其中 R^{20} 选自由以下组成的组: 氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR''$ 、 $C(=S)NR''$ 、 NR'' 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR''$ 、 $SC(=O)NR''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)NR''$ 以及 $NR'C(=S)NR''$; R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基; 并且 R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基。在根据式 (III) 的另外的实施方案中, R^{20} 是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0281] 在某些实施方案中, 载体组合物包含下式的单元:



[0282]



[0283] 另外的载体组合物在W02017/044983、W0/2015/139025A1和W0/2014/205126A1中例示,这些文献中的每个的全部内容通过引用以其整体并入本文。

[0284] 透明质酸衍生物包括具有多个葡糖醛酸单元以及连接或直接键合至透明质酸的葡糖醛酸单元的含四嗪的基团的透明质酸。透明质酸还可以具有多个N-乙酰基葡糖胺单元。在某些实施方案中,透明质酸的N-乙酰基葡糖胺单元不被连接或缀合至含四嗪的基团。

[0285] 含四嗪的基团可以通过葡糖醛酸单元的羧酸被连接或直接键合。含四嗪的基团可以从如按被连接或缀合至含四嗪的基团的羧酸的%计测量的约0.1%至约80%,例如如按被连接或缀合至含四嗪的基团的羧酸的%计测量的约1%至约75%、约5%至约75%、约10%至约50%或约40%至约75%被并入到透明质酸中。

[0286] 3. 合成方法

[0287] 本公开内容的化合物可以结合以下合成方案和方法被更好地理解,所述合成方案和方法阐述化合物可以通过其被制备的手段。

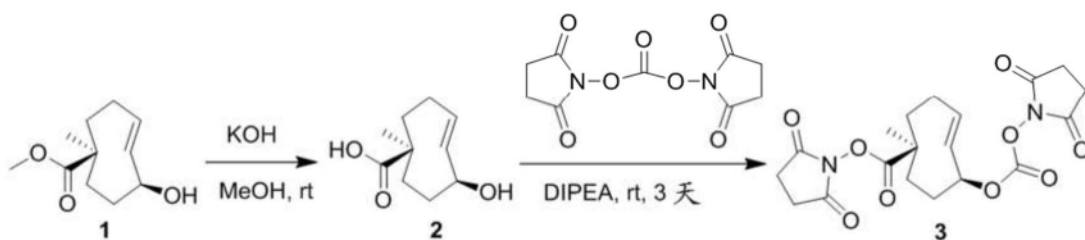
[0288] 在另一个方面中,公开了制备所公开的组合物的方法。

[0289] 通常,式(I)或式(I-A)的化合物可以通过在连接基被附接至环辛烯部分之前或之后使具有伯胺、仲胺或羟基基团的有效负载与合适地活化的连接基反应来制备。应理解,连接基上的反应性基团(例如酯、碳酸酯、酰氯、羧酸)可以定位于连接基基团的任何选定的位置上。相反地,连接基可以具有可以与有效负载上的合适的基团例如醛、酮、酯、碳酸酯、羧酸或酰氯反应的亲核性胺或羟基基团。

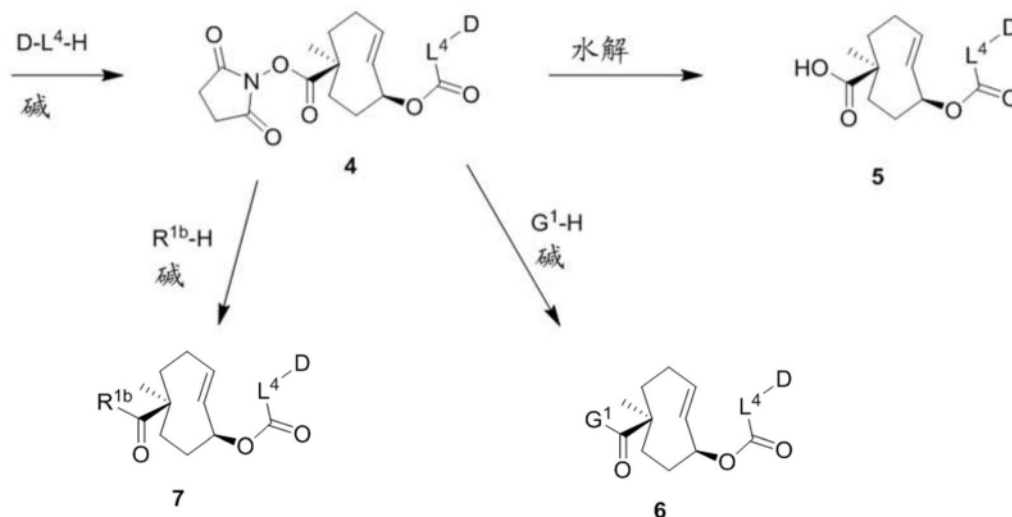
[0290] 在某些实施方案中,如下文示出的,用于亲核加成的活化的反式环辛烯可以在碱的存在下与合适的有效负载(D)或附接至连接基 L^4 -H的有效负载反应,以提供官能化的有效负载。有效负载或连接基可以包含与活化的TCO反应的伯胺、仲胺或羟基基团。在某些实施方案中,离去基团(LG)是氯离去基团、对硝基苯酚离去基团或N-羟基琥珀酰亚胺离去基团。用于在反应中使用的示例性碱包括有机碱和无机碱,比如例如三乙胺、吡啶、氢氧化钠和碳酸氢钠。

[0291] 如在方案1中示出的,具有活化的碳酸酯的反式环辛烯可以与D- L^4 -H偶联以提供中间体4,中间体4可以被进一步水解成酸5或在碱性条件下与 R^{1b} -H或 G^1 -H偶联以提供6或7。用于方案1的方法的合适的 R^{1b} -H反应物包括例如 HNR^{1c} - C_{1-4} 亚烷基- G^1 、 $HN(R^{1c})CHR^{1e}CO_2H$ 、 $HN(R^{1c})-C_{1-6}$ 亚烷基- CO_2H 、 $HN(R^{1f})-C_{2-4}$ 亚烷基- $(N(C_{1-4}$ 亚烷基- $CO_2H)-C_{2-4}$ 亚烷基) $_n$ - $N(C_{1-4}$ 亚烷基- $CO_2H)_2$ 、 $HN(R^{1c})CHR^{1e}C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $HN(R^{1c})-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)OC_{1-6}$ 烷基以及 $HN(R^{1f})-C_{2-4}$ 亚烷基- $(N(C_{1-4}$ 亚烷基- $C(O)OC_{1-6}$ 烷基)- C_{2-4} 亚烷基) $_n$ - $N(C_{1-4}$ 亚烷基- $C(O)OC_{1-6}$ 烷基) $_2$ 。用于方案1的方法的合适的 G^1 -H反应物包括具有可以被取代的可用的NH基团的含N的杂环。

[0292] 方案1



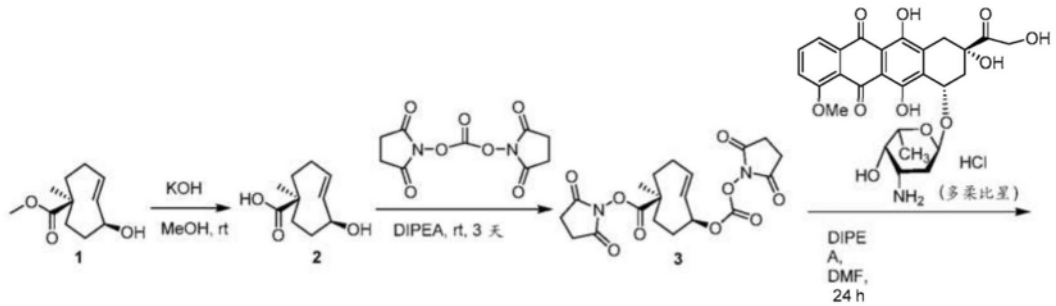
[0293]



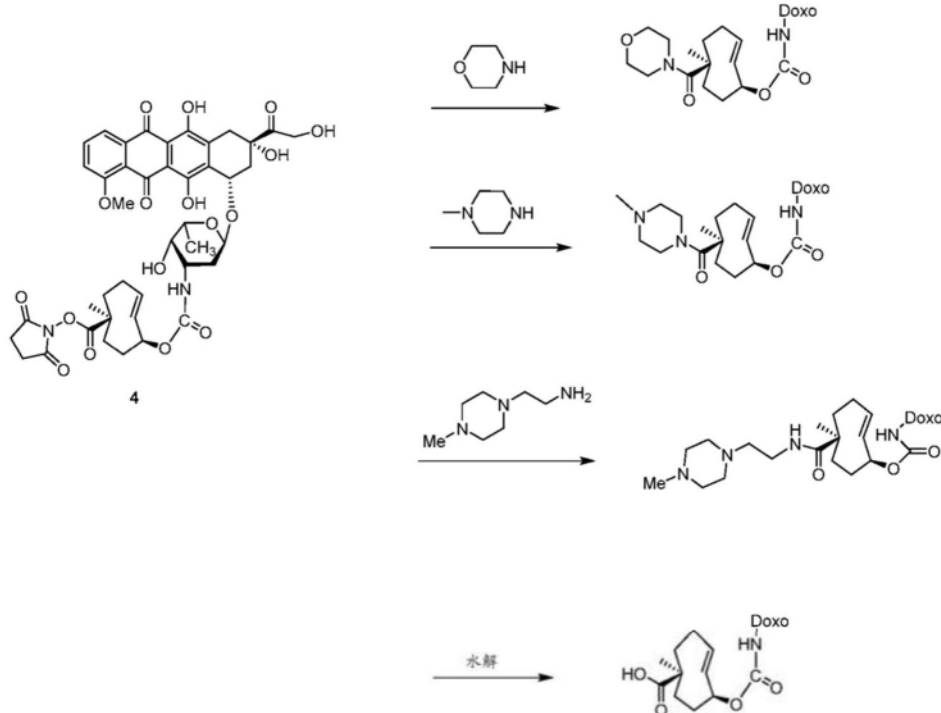
[0294] 如下文方案2中示出的,具有活化的碳酸酯的反式环辛烯可以与具有胺的有效负载(例如多柔比星,简称为doxo)偶联。中间体4可以与含胺的基团进一步偶联或水解成酸,以提供本发明的官能化的有效负载。方案2的合成方法可以被用于制备式(I)的化合物,其中 L^2 是 $C(O)$,并且 R^{1b} 是任选地被取代的杂环基 G^1 (例如吗啉基、哌嗪基)、 $-NR^{1c}$ - C_{1-4} 亚烷基- G^1 或OH。方案2的一般程序还可以被应用于合成另外的 R^{1b} 基团,例如- $N(R^{1c})CHR^{1e}CO_2H$ 、- $N(R^{1c})-C_{1-6}$ 亚烷基- CO_2H 、- $N(R^{1f})-C_{2-4}$ 亚烷基- $(N(C_{1-4}$ 亚烷基- $CO_2H)-C_{2-4}$ 亚烷基) $_n$ - $N(C_{1-4}$ 亚烷

基-CO₂H)₂、-N(R^{1c})CHR^{1e}C(O)OC₁₋₆烷基、-N(R^{1c})-C₁₋₆亚烷基-C(O)OC₁₋₆烷基以及-N(R^{1f})-C₂₋₄亚烷基-(N(C₁₋₄亚烷基-C(O)OC₁₋₆烷基)-C₂₋₄亚烷基)_n-N(C₁₋₄亚烷基-C(O)OC₁₋₆烷基)₂。同样地,方案1的方法适用于具有反应性胺基团的其他有效负载基团。

[0295] 方案2

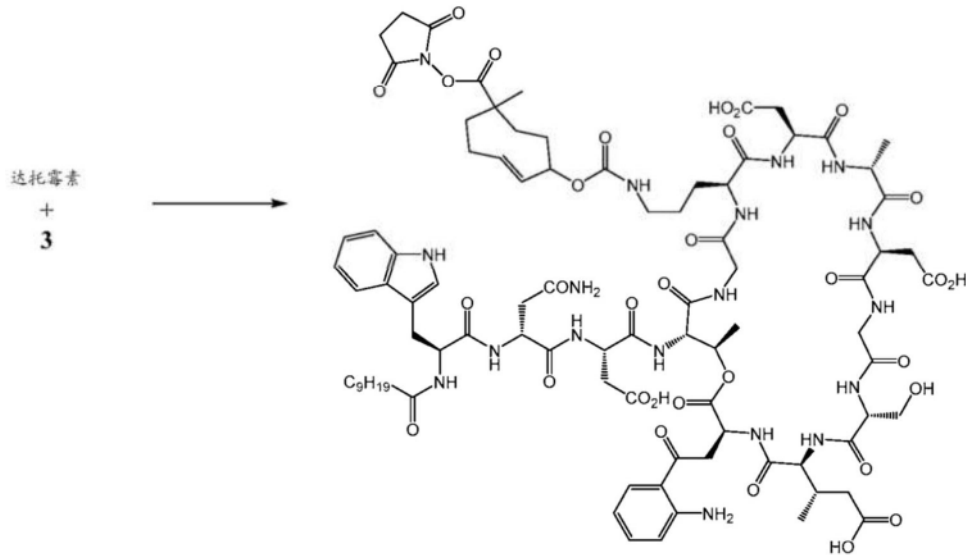


[0296]

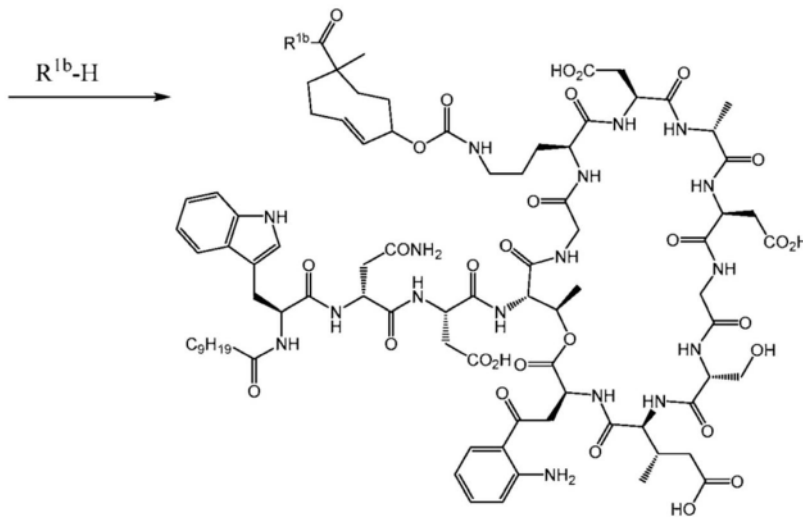


[0297] 方案3阐述前述化学的另外的应用,其中中间体碳酸酯可以与达托霉素的邻位侧链反应并且在碱性条件下进一步与含胺的基团R^{1b}-H偶联。

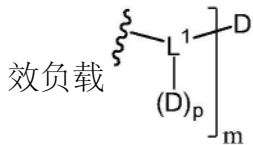
[0298] 方案3



[0299]

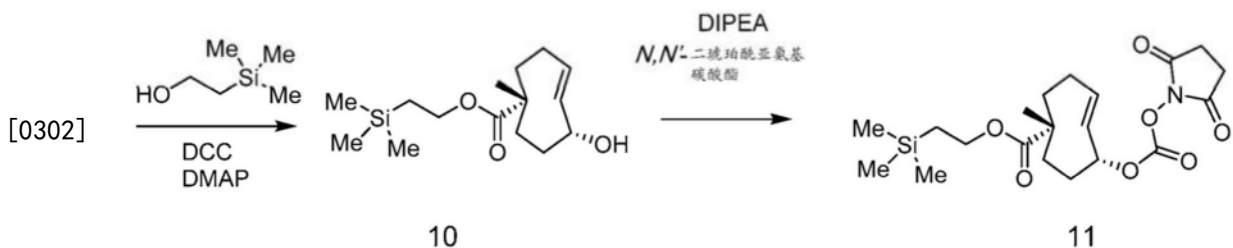


[0300] 方案4示出将中间体10转化成中间体11的合成顺序。10或11可以被用于使用W02017/044983中公开的一般合成方法来详细阐述连接基、被保护的连接基或被附接至有效负载



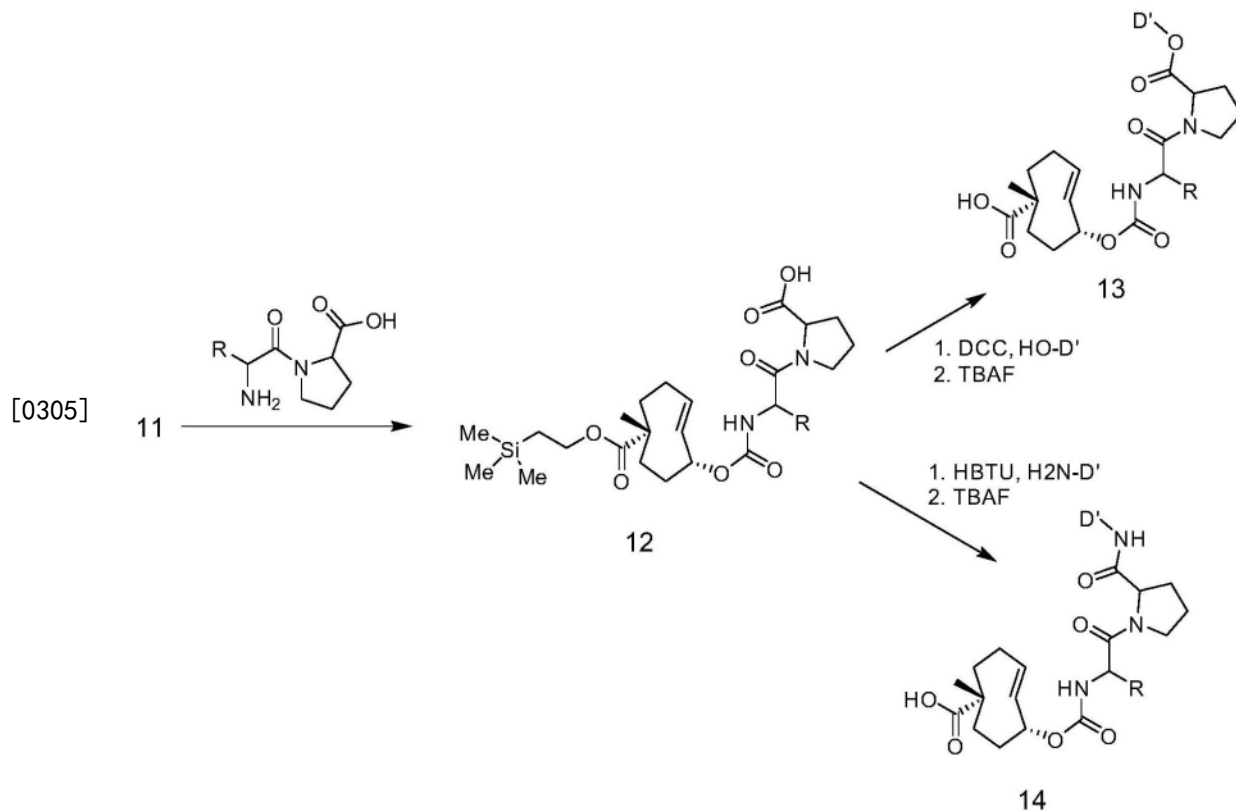
的连接基。三甲基甲硅烷基乙基基团可以在合成顺序中在适当的点被除去,以提供羧酸,羧酸可以任选地被进一步转化成其他溶解的 R^{1b} 基团。熟练的技术人员将能够调整合成路线和保护基团策略以得到本发明的化合物。

[0301] 方案4



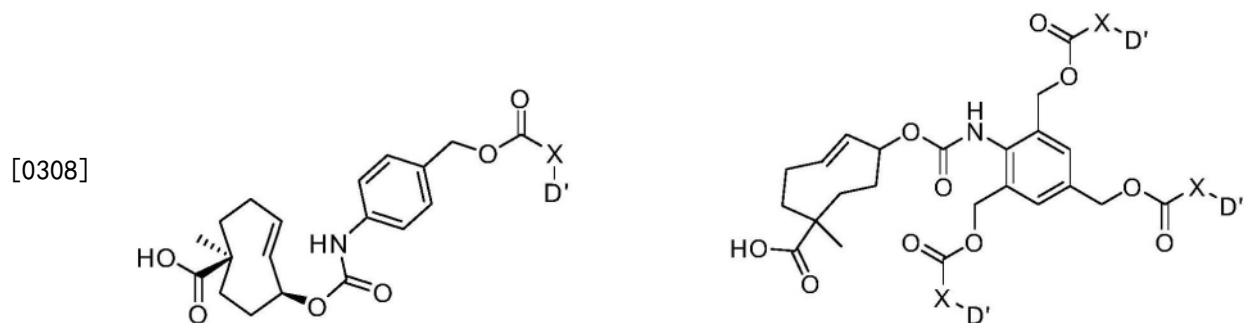
[0303] 例如,方案5阐述将11转化成羧酸中间体,羧酸中间体可以进一步转化成具有有效负载的产物13和14。

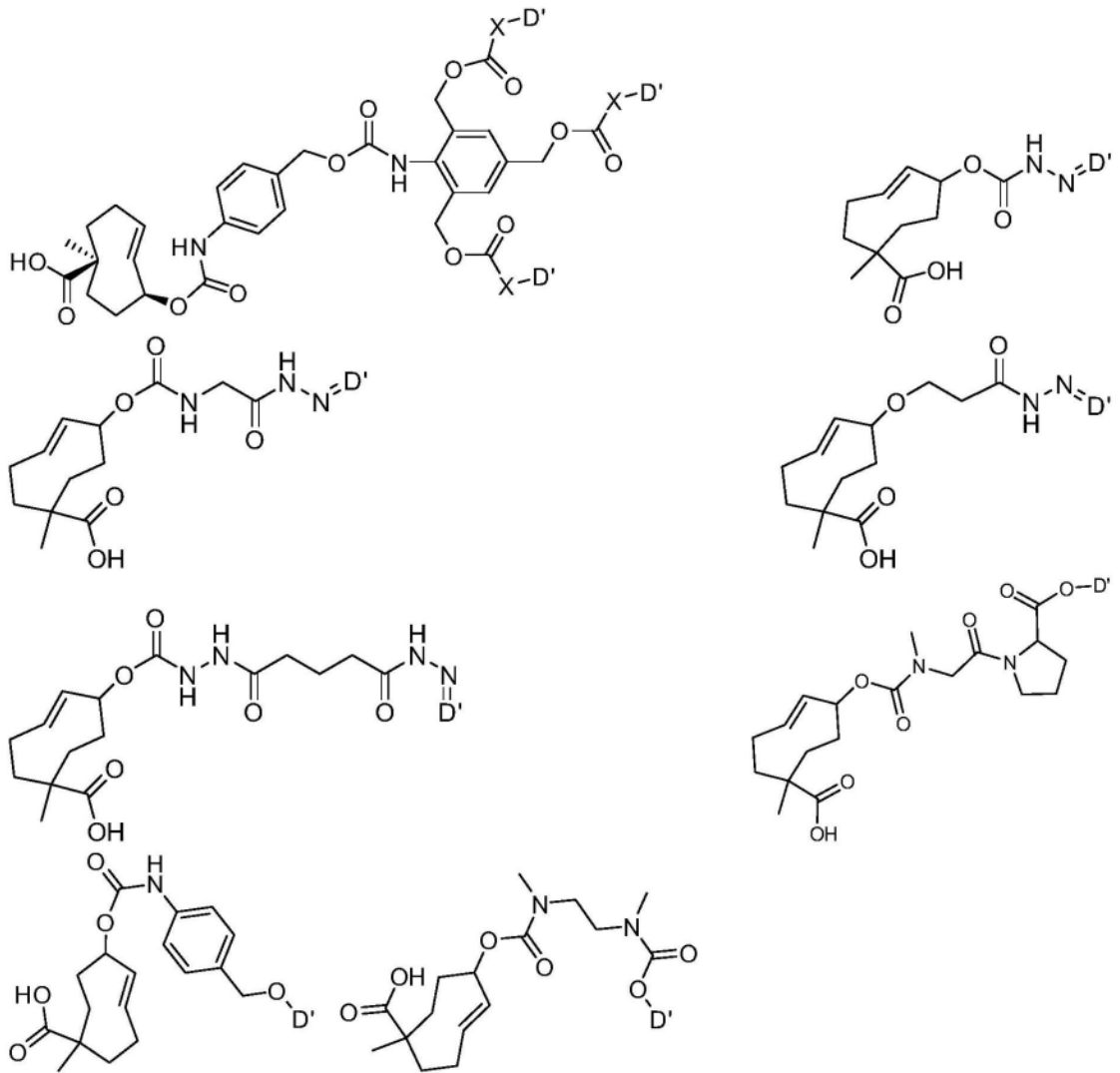
[0304] 方案5



[0306] 可以使用11制备的其他羧酸包括方案6中示出的那些。

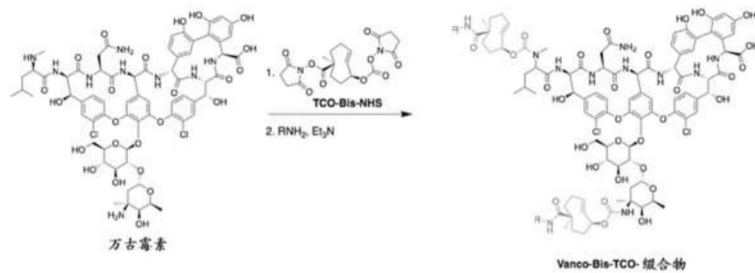
[0307] 方案6



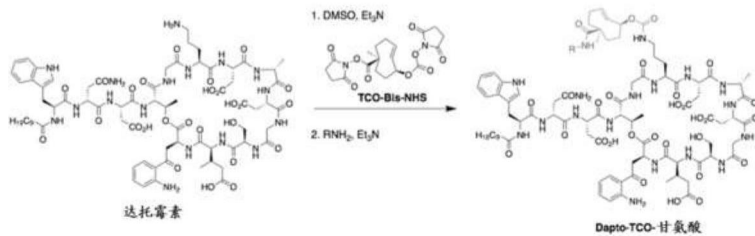


[0310] 方案7阐述用TCO上的酰胺取代制备TCO缀合物的一般方法。

[0311] 方案7



[0312]



[0313] 公开的化合物可以通过立体特异性合成或通过拆分以外消旋形式被制备或被制备为单独的对映异构体或非对映异构体。例如,化合物可以通过标准技术被拆分成其对映异构体组分或非对映异构体组分,标准技术为例如通过与光学活性的碱形成盐来形成立体

异构对,随后是分级结晶和游离酸的再生。化合物还可以通过形成立体异构的酯或酰胺,随后是手性助剂的色谱分离和除去来拆分。可选择地,可以使用手性HPLC柱来拆分化合物。对映异构体还可以使用脂肪酶由对应酯的外消旋体的动力学拆分来获得。

[0314] 本文描述的化合物可以呈盐的形式,例如药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”包括活性化合物的盐,其用相对无毒的酸或碱来制备,这取决于在本文描述的化合物上发现的特定的取代基。中性形式的化合物可以通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理性质例如在极性溶剂中的溶解度方面不同于各种盐形式,但是以其他方式,为了本公开内容的目的,盐等效于化合物的母体形式。药学上可接受的盐的实例在Berge等人,1977,“Pharmaceutically Acceptable Salts.” J.Pharm.Sci.第66卷,第1-19页中讨论。

[0315] 例如,如果化合物是阴离子的,或具有可以是阴离子的官能团(例如-COOH可以是-COO⁻),那么盐可以用合适的阳离子形成。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子例如Na⁺和K⁺、碱土金属阳离子例如Ca²⁺和Mg²⁺以及其他阳离子。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即NH₄⁺)和被取代的铵离子(例如NH₃R₁⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺)。某些合适的被取代的铵离子的实例是衍生自以下的那些:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇,以及氨基酸例如赖氨酸和精氨酸。

[0316] 如果化合物是阳离子的,或具有可以是阳离子的官能团(例如-NH₂可以是-NH₃⁺),那么盐可以用合适的阴离子形成。合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸以及亚磷酸。

[0317] 合适的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙二磺酸(ethanedisulfonic)、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘羧酸、羟基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘液酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟基萘酸(pamoic)、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、甲苯磺酸以及戊酸。合适的聚合物有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合物酸的那些:鞣酸、羧甲基纤维素。

[0318] 除非另外指定,否则提到特定的化合物还包括其盐形式。

[0319] 可以方便的或合意的是,制备、纯化和/或处理呈化学上被保护的形式活性化合物。术语“化学上被保护的形式”在本文中以常规的化学意义使用,并且涉及其中一个或更多个反应性官能团被保护免受在指定条件下(例如pH、温度、辐射、溶剂及类似条件)的不合意的化学反应的化合物。在实践中,熟知的化学方法被用于可逆地致使官能团为不反应性的,该官能团在指定的条件下以其他方式将是反应性的。以化学上被保护的形式,一个或更多个反应性官能团呈被保护的基团的形式或保护基团的形式(还被称为被掩蔽的基团(masked group)或掩蔽基团(masking group)或被封端的基团(blocked group)或封端基团(blocking group))。通过保护反应性官能团,涉及其他未被保护的官能团的反应可以进行,而不影响被保护的基团;保护基团可以通常在随后的步骤中被除去,而大体上不影响分子的剩余部分。参见,例如Protective Groups in Organic Synthesis(T.Green和P.Wuts;第3版;John Wiley and Sons,1999)。除非另外指定,否则提到特定的化合物还包

括其化学上被保护的形式。

[0320] 许多这样的“保护”方法、“封端”方法或“掩蔽”方法被广泛地使用并且在有机合成中是熟知的。例如,具有两个非等效反应性官能团的化合物,两个非等效反应性官能团在指定的条件下将是反应性的,可以被衍生化以致使官能团中的一个“被保护”,并且因此在指定的条件下为不反应性的;这样被保护,化合物可以被用作仅有效地具有一个反应性官能团的反应物。在期望的反应(涉及另一个官能团)完成之后,被保护的基团可以被“脱保护”以使其恢复到其原始官能性。

[0321] 羟基基团可以被保护为醚(-OR)或酯(-OC(O)R),例如被保护为:叔丁基醚;苄基醚、二苯甲基(二苯基甲基)醚或三苯甲基(三苯基甲基)醚;三甲基甲硅烷基醚或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰酯(-OC(O)CH₃,-OAc)。

[0322] 醛基团或酮基团可以分别被保护为缩醛(RCH(OR)₂)或缩酮(R₂C(OR)₂),其中羰基基团(R₂C=O)通过与例如伯醇反应被转化成二醚(R₂C(OR)₂)。醛基团或酮基团通过在酸的存在下使用大量过量的水进行水解被容易地再生。

[0323] 胺基团可以例如被保护为酰胺(-NRC(O)R)或氨基甲酸酯(-NRC(O)OR),例如被保护为:甲基酰胺(-NHC(O)CH₃);苄氧基酰胺(-NHC(O)OCH₂C₆H₅,-NH-Cbz);被保护为叔丁氧基酰胺(-NHC(O)OC(CH₃)₃,-NH-Boc);2-联苯基-2-丙氧基酰胺(-NHCO(O)C(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅,-NH-Bpoc);被保护为9-苄基甲氧基酰胺(-NH-Fmoc);被保护为6-硝基藜芦基氧基酰胺(-NH-Nvoc);被保护为2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺(-NH-Teoc);被保护为2,2,2-三氯乙氧基酰胺(-NH-Troc);被保护为烯丙基氧基酰胺(-NH-Alloc);被保护为2-(苄基磺酰基)乙氧基酰胺(-NH-Psec);或,在合适的情况下(例如,环状胺),被保护为氮氧化物基团(nitroxide radical)(>N-O<<)。

[0324] 羧酸基团可以被保护为酯,例如被保护为:烷基酯(例如甲酯;叔丁酯);卤代烷基酯(例如卤代烷基酯);三烷基甲硅烷基烷基酯;或芳基烷基酯(例如苄酯;硝基苄酯);或被保护为酰胺,例如被保护为甲基酰胺。

[0325] 巯基基团可以被保护为硫醚(-SR),例如被保护为:苄基硫醚;乙酰氨基甲醚(-S-CH₂NHC(O)CH₃)。

[0326] 本文描述的化合物还可以通过附加适当的官能团来修饰,以增强选择性生物性质。这样的修饰是本领域已知的,并且包括以下的那些:增加生物渗透到给定的生物系统(例如血液、淋巴系统或中枢神经系统)中、增加口服利用度、增加溶解度以允许通过注射施用、改变代谢和/或改变排泄速率。这些修饰的实例包括但不限于用聚乙二醇酯化、用新戊酸酯或脂肪酸取代基衍生化、转化成氨基甲酸酯、芳香族环的羟基化以及芳香族环中的杂原子取代。

[0327] 在某些实施方案中,产物可以例如通过操纵取代基被进一步修饰。这些操纵可以包括但不限于对于本领域技术人员通常已知的还原反应、氧化反应、有机金属交叉偶联反应、烷基化反应、酰基化反应和水解反应。在某些情况下,进行前述反应方案的顺序可以被改变以有助于反应或以避免不需要的反应产物。

[0328] 4. 制剂

[0329] 本公开内容的组合物可以以多种不同的方式来配制。通常,包含一种或更多种结合剂或互补结合剂的组合物以与结合剂和互补结合剂、待被治疗的状况以及待被使用的施

用途径相容的方式来配制。此外,在组合物包含有效负载的情况下,组合物以与有效负载、待被治疗的状况以及待被使用的施用途径相容的方式来配制。

[0330] 组合物(例如,载体组合物和/或官能化的有效负载)可以以任何合适的形式被提供,例如以药学上可接受的制剂的形式被提供,并且可以被配制用于任何合适的施用途径,例如口服施用、局部施用或肠胃外施用。在组合物作为可注射的液体被提供(例如在其中组合物被静脉内地或直接地施用到组织中的那些实施方案中)的情况下,组合物可以作为可即用剂型(ready-to-use dosage form)被提供,或作为可以包含药学上可接受的载体和赋形剂的可重构的储存稳定的粉末或液体被提供。

[0331] “药学上可接受的赋形剂”、“药学上可接受的稀释剂”、“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的佐剂”意指可用于制备通常安全的、无毒的并且在生物上和以其他方式不是不合意的药物组合物的赋形剂、稀释剂、载体和/或佐剂,并且包括对于兽医用途和/或人类药物用途是可接受的赋形剂、稀释剂、载体和佐剂。如本文使用的“药学上可接受的赋形剂、稀释剂、载体和/或佐剂”包括一种或更多种这样的赋形剂、稀释剂、载体和佐剂。

[0332] 用于配制组合物的方法可以从容易地可得的方法中来调整。例如,组合物可以以包含治疗有效量的组合物和药学上可接受的载体(例如盐水)的药物制剂被提供。药物制剂可以任选地包括其他添加剂(例如缓冲剂、稳定剂、防腐剂及类似物)。在某些实施方案中,制剂适合于施用至哺乳动物,例如适合于施用至人类的制剂。

[0333] 本公开内容的组合物可以以许多种口服剂型、肠胃外剂型和局部剂型被制备。口服制品包括适合于由受试者消化的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶、糖浆剂、浆体、悬浮液等。本公开内容的组合物还可以通过注射被施用,也就是静脉内地、肌内地、皮内地、皮下地、十二指肠内地或腹膜内地施用。在某些情况下,本文描述的组合物可以通过吸入被施用,例如鼻内地施用。在某些情况下,本公开内容的组合物可以被透皮地施用。在某些情况下,组合物可以通过眼内途径、阴道内途径和直肠内途径被施用,包括栓剂制剂、吹入剂制剂、粉剂制剂和气雾剂制剂(例如类固醇吸入剂,参见Rohatagi, J.Clin.Pharmacol. 35:1187-1193,1995;Tjwa,Ann.Allergy Asthma Immunol.75:107-111,1995)。因此,本公开内容还提供了包括如本文描述的组合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物制剂。

[0334] 为了从本公开内容的组合物制备药物制剂,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制品包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂以及可分散颗粒剂。固体载体可以是还可以充当稀释剂、调味剂、结合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料的一种或更多种物质。例如在Remington的Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA (“Remington’s”)中发现关于用于配制和施用的技术的细节。

[0335] 5. 治疗方法

[0336] 本公开内容的方面包括用于将有效负载递送至受试者中的靶位置的方法。在某些实施方案中,该方法包括将有效负载选择性地递送至受试者中的靶位置。有效负载的选择性递送包括将有效负载递送至靶位置(例如,器官或组织或其部分),而不靶向受试者中的不需要施用有效负载的其他位置(例如,其他的器官或组织或其部分)。有效负载的选择性递送可以通过使用本文描述的载体组合物和官能化的有效负载来实现。

[0337] 在某些情况下,本公开内容的载体组合物可以被定位至受试者中的期望的靶位

置。例如,本公开内容的方法可以包括将如本文描述的载体组合物施用至受试者。载体组合物可以在受试者中在期望的靶位置处被施用至受试者。在某些情况下,载体组合物可以在受试者中在期望的靶位置处被植入到受试者中。在某些实施方案中,载体组合物可以如本文描述的被附接至靶向剂,并且该方法可以包括将载体组合物施用至受试者(例如,全身性地施用)。在这些实施方案中,被附接至靶向剂的载体组合物可以通过靶向剂与其靶的特异性结合(例如抗体-抗原相互作用及类似作用)定位在受试者中的期望的靶位置处,或可以通过靶向剂与其靶的特异性结合(例如抗体-抗原相互作用及类似作用)定位在期望的靶的表面(例如细胞表面)上。

[0338] 如本文描述的,生物正交结合配偶体之间(例如载体组合物的结合剂和它的官能化的有效负载的互补结合剂之间)的选择性结合可以发生。由于如上文描述的,载体组合物局部地施用至受试者中的期望的位置,所以载体组合物的结合剂和它的官能化的有效负载的互补结合剂之间的选择性结合将有效负载定位至期望的靶位置。因此,在某些实施方案中,该方法包括向受试者施用官能化的有效负载,使得官能化的有效负载结合至载体组合物以形成载体复合物。例如,官能化的有效负载可以被全身性地施用至受试者。在将官能化的有效负载施用至受试者后,载体组合物的结合剂和官能化的有效负载的互补结合剂之间的接触可以发生,使得结合剂和其互补结合剂彼此结合以形成载体复合物,从而将有效负载选择性地递送至受试者中的靶位置。在某些实施方案中,官能化的有效负载的选择性递送导致有效负载在靶位置处的浓度大于有效负载在受试者中的其他位置处(例如,在受试者中的非靶向区域处)的浓度。

[0339] 此方法的适应症包括癌症(血液癌和实体癌两者)、感染、伤口愈合、狭窄、缺血、再血管化、心肌梗塞、心律失常、血管闭塞(血栓,通过抗凝血剂)、炎症(通过抗增殖药物、皮质类固醇和衍生物和/或NSAIDS)、自身免疫性紊乱、移植物、黄斑变性、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围感染(通过植入物的涂层、糊剂、蜡、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)构建体)以及其他。在某些实施方案中,该方法可以被用于治疗 and/或诊断软组织肉瘤:横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤以及软组织肉瘤和骨肉瘤的所有不同的亚型。组合物可以被用于治疗 and/或诊断色素沉着绒毛结节性滑膜炎。

[0340] 本公开内容的组合物在治疗和/或诊断受试者中的适于通过有效负载(例如母体药物(即在缀合至组合物之前的药物))的施用来治疗或诊断的状况或疾病中找到用途。“治疗”意指实现与受试者罹患的状况相关的症状的至少减轻,其中减轻在广泛意义上被使用以指代至少降低与待被治疗的状况相关的参数例如症状的幅度。因此,治疗还包括这样的情形,其中病理状况或至少与其相关的症状被完全抑制例如防止发生或停止例如终止,使得受试者不再罹患该状况或至少不再罹患表征该状况的症状。治疗可以包括抑制,也就是阻滞临床症状的发展或进一步发展,例如缓解或完全抑制活动性疾病(active disease)。治疗可以包括缓解,也就是引起临床症状的消退。例如,在癌症的上下文中,术语“治疗”包括以下中的任一种或全部:减少实体肿瘤的生长、抑制癌症细胞的复制、减少总肿瘤负荷(overall tumor burden)、延长的存活以及减轻与癌症相关的一种或更多种症状。

[0341] 待被治疗的受试者可以是需要疗法的受试者,其中待被治疗的受试者是适于使用母体药物治疗的受试者。因此,多种受试者可以适于使用本文公开的组合物治疗。通常,这样的受试者是“哺乳动物”,其中人类是令人感兴趣的。其他受试者可以包括家养宠物(例如

狗和猫)、牲畜(例如奶牛、猪、山羊、马及类似动物)、啮齿动物(例如小鼠、豚鼠和大鼠,例如在疾病的动物模型中)以及非人类灵长类动物(例如黑猩猩和猴)。

[0342] 被施用至受试者的组合物的量可以基于母体药物的剂量和/或给药方案的指南来初始地确定。通常,组合物可以提供结合的药物的靶向递送和/或增加的血清半衰期,从而在给药方案中提供以下中的至少一种:减小的剂量或减少的施用。因此,相对于在被缀合在本公开内容的组合物中之前的母体药物,组合物可以在给药方案中提供减小的剂量和/或减少的施用。

[0343] 本公开内容的组合物可以通过任何合适的手段被递送,所述手段包括口服方法、肠胃外方法和外用方法(topical method)。例如,通过外用途径的透皮施用方法可以被配制为敷药棒(applicator stick)、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、胶冻剂(jelly)、涂料(paint)、粉剂以及气雾剂。

[0344] 药物制剂可以以单位剂型被提供。在这样的形式中,药物制剂可以被细分成包含适当量的本公开内容的组合物的单位剂量。单位剂型可以是包装的制品,该包装包含分散量的制品,例如在小袋(pouch)、小瓶或安瓿中的包装的片剂、胶囊和粉剂。另外,单位剂型可以是胶囊、片剂、糖衣丸、扁囊剂或锭剂,或其可以是以包装形式的适当数目的任何这些剂型。

[0345] 本公开内容的组合物可以以任何合适的量存在,并且可以取决于多种因素,包括但不限于受试者的重量和年龄、疾病的状态等。用于本公开内容的组合物的合适的剂量范围包括从0.1mg至10,000mg、或1mg至1000mg、或10mg至750mg、或25mg至500mg、或50mg至250mg。例如,用于本公开内容的组合物的合适的剂量包括1mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg或1000mg。

[0346] 在某些实施方案中,多个剂量的组合物被施用。组合物的施用频率可以取决于多种因素中的任一种而变化,例如症状的严重程度、受试者的状况等。例如,在某些实施方案中,组合物每月一次、每月两次、每月三次、每隔一周(qow)、每周一次(qw)、每周两次(biw)、每周三次(tiw)、每周四次、每周五次、每周六次、每隔一天(qod)、每天(qd)、一天两次(qid)或一天三次(tid)地被施用。

[0347] 本公开内容的组合物可以以任何合适的频率、间隔和持续时间被施用。例如,本公开内容的组合物可以一小时一次或者一小时两次、三次或更多次、一天一次或者每天两次、三次或更多次、或者每2天、每3天、每4天、每5天、每6天或每7天一次地被施用,以便向受试者提供期望的剂量水平。当本公开内容的组合物一天多于一次地被施用时,代表性间隔包括5min、10min、15min、20min、30min、45min和60min,以及1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、16小时、20小时和24小时。本公开内容的组合物可以被施用一次、两次或三次或更多次,持续一小时、持续1小时至6小时、持续1小时至12小时、持续1小时至24小时、持续6小时至12小时、持续12小时至24小时、持续一天、持续1天至7天、持续一周、持续1周至4周、持续一个月、持续1个月至12个月、持续一年或更长、或甚至无限期地。

[0348] 本公开内容的组合物可以与另一种活性剂共施用(co-administer)。共施用包括在彼此的0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、16小时、20小时或24小时内施用本公开内容的组合物和活性剂。共施用还包括同时地或接近同时地(例如在彼

此的约1min、5min、10min、15min、20min或30min内)或以任何顺序依次地施用本公开内容的组合物和活性剂。此外,本公开内容的组合物和活性剂可以各自一天一次或者每天两次、三次或更多次地被施用,以便每天提供期望的剂量水平。

[0349] 在某些实施方案中,共施用可以通过共配制(co-formulation)来完成,例如制备包含本公开内容的组合物和活性剂两者的单一的药物制剂。在其他实施方案中,本公开内容的组合物和活性剂可以被单独地配制并且共施用至受试者。

[0350] 本公开内容的组合物和活性剂可以以例如从1:100至100:1(w/w)、或1:50至50:1、或1:25至25:1、或1:10至10:1、或1:5至5:1(w/w)的任何合适的重量比存在于制剂中。本公开内容的组合物和其他活性剂可以以例如1:100(w/w)、1:75、1:50、1:25、1:10、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、10:1、25:1、50:1、75:1或100:1(w/w)的任何合适的重量比存在。本公开内容的组合物和活性剂的其他剂量和剂量比在本文描述的制剂和方法中是合适的。

[0351] 官能化的有效负载、治疗性载体组合物和方法可以被用于任何靶向疾病的治疗、预防和/或诊断。此方法的适应症包括癌症(血液癌和实体癌两者)、感染、伤口愈合、狭窄、缺血、再血管化、心肌梗塞、心律失常、血管闭塞(血栓,通过抗凝血剂)、炎症(通过抗增殖药物、皮质类固醇和衍生物和/或NSAIDs)、自身免疫性紊乱、移植物、黄斑变性、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围感染(通过植入物的涂层、糊剂、蜡、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)构建体)以及其他。在某些实施方案中,官能化的有效负载、治疗性载体组合物和方法可以被用于治疗、预防和/或诊断软组织肉瘤:横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤以及软组织肉瘤和骨肉瘤的所有不同的亚型。组合物可以被用于治疗 and/或诊断色素沉着绒毛结节性滑膜炎。

[0352] 在某些实施方案中,官能化的有效负载、治疗性载体组合物和方法可以被用于治疗、预防和/或诊断实体肿瘤,所述实体肿瘤包括但不限于黑色素瘤(例如,不可切除的转移性黑色素瘤)、肾癌(例如,肾细胞癌)、前列腺癌(例如,转移性去势难治性前列腺癌)、卵巢癌(例如,上皮卵巢癌,例如转移性上皮卵巢癌)、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、胶质细胞瘤和肺癌(例如,非小细胞肺癌)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤、胰腺癌及其他。所公开的方法本身很适合于作为佐剂/新佐剂(neoadjuvant)系统。例如,如本文公开的颗粒可以在活检期间被放置,在来自研究的结果回来后,操作者可以将适当的混合物(cocktail)递送至身体中的期望的部位。这将使肿瘤的尺寸最小化,特别是在手术可切除的肿瘤的上下文中。然后,在手术结束时,外科医生可以在手术腔周围放置更多的颗粒,并且用另外剂量的治疗(例如,通过公开的方法的化疗)治疗患者,以使可能在手术边缘已经漏掉的任何癌细胞的风险最小化。

[0353] 在某些实施方案中,所公开的方法提供了在活检时放置如本文公开的颗粒的能力。当结果返回时,操作者可以将趋化因子(吸引癌细胞和/或免疫细胞的药剂)和以较少的副作用增强免疫系统的佐剂以及与免疫疗法剂组合的化疗剂通过活检部位递送。此组合方法将有益于患者。化疗剂将治疗实体肿瘤或特定位置,而增强的免疫疗法响应将有助于远端转移部位。例如,在某些实施方案中,公开的组合物和方法可以采用蒽环霉素、紫杉烷、吉西他滨及其他剂或与蒽环霉素、紫杉烷、吉西他滨及其他剂一起使用,以增强伊匹单抗、纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、avelumab(也被称为MSB0010718C; Pfizer)及其他检查点抑制剂的效力。

[0354] 公开的化合物和组合物可以在治疗方法中被使用。本文公开的治疗方法可以被用于治疗细菌感染。本文公开的治疗方法可以被用于治疗或预防MRSA感染。本文公开的治疗方法可以被用于治疗癌症。本文公开的治疗方法可以被用于治疗色素沉着绒毛结节性滑膜炎。本文公开的治疗方法可以被用于治疗与炎症有关的疾病或紊乱。本文公开的治疗方法可以被用于治疗关节炎。

[0355] a. 细菌感染

[0356] 公开的方法可以被用于治疗或预防细菌感染。尽管细菌可能不是有害的,并且在某些情况下可能是有益的,但是细菌还可能导致感染。细菌感染可以影响多个器官和身体系统,包括但不限于皮肤、粘膜、血液、肺、肾、尿道、眼、心脏、肠、脑膜、呼吸道、生殖器、胃、骨、结缔组织以及器官周围的组织。细菌感染可以影响多于一个器官或身体系统。细菌感染可以是全身性的。细菌感染可以是无症状的。细菌感染可以引起多种症状,包括但不限于发热、炎症、不愈合的伤口、渗液的伤口(weeping wound)、皮疹、皮肤上的红色肿块、脓肿、淋巴结肿大、恶心、腹泻、头痛、耳痛、喉咙痛、疲劳、低血压、换气过度、弱且快速的脉搏、局部或全身性疼痛以及肌肉疼痛。细菌感染可以引起死亡。具有共病(co-morbidity)或受损的免疫系统的受试者可能对于细菌感染更易感。细菌感染可以在手术部位处发生。细菌感染可以与导管放置有关。

[0357] 细菌感染的诊断可以包括但不限于症状诊断、微生物培养、显微术、生化测试、基于PCR的诊断以及宏基因组测序。微生物检查可以包括样品收集、微生物培养、鉴定和测试抗生素易感性。诊断可以包括细菌培养物的革兰氏染色。诊断可以包括细菌培养物的凝固酶测试。诊断可以包括细菌培养物的催化酶测试。诊断可以包括血液测试。血液测试可以包括但不限于全血计数、C反应性蛋白的测量、降钙素原的测量以及快速血浆反应素(fast plasma reagin)的测量。诊断可以包括ELISA。诊断可以包括PCR。可以进行检测PBP2a蛋白的快速乳胶凝集测试来鉴定MRSA。样品可以在琼脂板上生长。样品可以在营养肉汤中生长。生长条件可以包括不同的(varying)因素(例如,生长培养基的类型、营养物、选择性化合物、抗生素、温度、pH水平、氧水平),以确定生长的细菌的类型。确定在琼脂板上或营养肉汤中生长的细菌可以确定对于受试者的感染负有责任的细菌。包含抗生素化合物的盘(disc)可以被放置在琼脂板上。抗生素化合物可以灭杀在板上生长的细菌。在盘周围的死细菌的区(抑制区)越大,可以指示更有效的抗生素。

[0358] 用于诊断细菌感染的样品可以从需要治疗的受试者获得。用于测试的样品可以来自感染部位。用于测试的样品可以通过擦拭皮肤、喉咙或鼻从受试者获得。用于测试的样品可以通过从伤口、脓肿或其他皮肤感染收集脓液或流体从受试者获得。用于测试的样品可以通过收集体液从受试者获得。体液可以包括血液、痰、尿和/或其他体液。多种/多个样品(multiple samples)可以取自受试者。多种/多个样品可以在假体或医学装置的部位周围获取。

[0359] 细菌感染可以用本文公开的化合物和组合物治疗。可以通过本文公开的化合物和组合物治疗的细菌感染包括但不限于金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) (MRSA)、甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌(methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) (MSSA)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、大肠杆

菌 (*Escherichia coli*)、沙门氏菌 (*Salmonella*)、奈瑟氏菌 (*Neisseria*)、芽孢杆菌 (*Bacillus*)、布鲁氏菌 (*Brucella*)、诺卡氏菌 (*Nocardia*)、单核细胞增多性李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*)、植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*)、乳酸乳球菌 (*Lactococcus lactis*)、弗朗西斯氏菌 (*Francisella*)、军团菌 (*Legionella*)、鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cenocepacia*)、鸟型分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*)、万古霉素耐受性肠球菌 (*vancomycin-resistant Enterococci*) (VRE) 以及万古霉素耐受性金黄色葡萄球菌 (*vancomycin-resistant Staphylococcus aureus*) (VRSA)。待被治疗的细菌感染可以对于一种或许多种抗生素是耐受的。本文治疗的细菌感染可以由革兰氏阳性细菌引起。本文治疗的细菌感染可以由对于万古霉素耐受的革兰氏阳性细菌菌株引起。本文治疗的细菌感染可以由多药耐受性革兰氏阳性细菌引起。

[0360] i. MRSA感染

[0361] 公开的方法可以被用于治疗MRSA。MRSA是已经对 β -内酰胺抗生素形成多耐受性的金黄色葡萄球菌的任何菌株， β -内酰胺抗生素包括青霉素类(甲氧西林、双氯青霉素、萘夫西林、苯唑西林等)和头孢菌素类。MRSA起源于*mecA*基因水平基因转移至至少五个不同的金黄色葡萄球菌谱系。MRSA感染可以迅速地引起严重的且威胁生命的内部感染(internal infection)，包括但不限于脓毒症、心内膜炎、MRSA肺炎骨感染以及植入物的感染。MRSA可以引起皮肤的感染。MRSA皮肤感染可以导致疔或脓肿。MRSA可以引起全身性感染或内部感染。某些MRSA感染是用当前可用的抗生素不可治疗的，这通常导致严重的衰竭感染或死亡。MRSA感染可以在已经住院的受试者中发生，这被称为健康护理相关的MRSA(HA-MRSA)。MRSA感染可以通过皮肤与皮肤接触来传播，这被称为社区相关的MRSA(CA-MRSA)。MRSA的病例已经在牲畜动物中增加。MRSA的变体CC398已经在动物中出现，并且在集约式饲养的生产动物(intensively reared production animal)(例如猪、牛和家禽)中发现，在集约式饲养的生产动物中，CC398可以作为LA-MRSA(牲畜相关的MRSA)被传递至人类。

[0362] 待被本文公开的化合物和组合物治疗的MRSA的菌株可以包括但不限于CBD-635、ST250 MRSA-1、ST2470-MRSA-I、ST239-MRSA-III、ST5-MRSA-II、ST5-MRSA-IV、ST239-MRSA-III、EMRSA15、EMRSA16、MRSA252、ST5:USA100、EMRSA 1、ST8:USA300、ST1:USA400、ST8:USA500、ST59:USA1000、USA1100、USA600、USA800、USA300、ST30、ST93、ST80、ST59、CC22、CC8、CC425和CC398。

[0363] ii. 导管相关的血流感染

[0364] 公开的方法可以被用于治疗导管相关的血流感染。导管相关的血流感染(CRBSI)被定义为源自静脉导管的菌血症的存在。CRBSI可以频繁地发生，可以是致命的，并且可以是医院内菌血症(nosocomial bacteremia)的常见原因。血管内导管与现代实践成一体，并且被插入危重患者中，用于施用流体、血液产品、药物、营养溶液，并且用于血液动力学监测。中心静脉导管(CVC)可能比任何其他类型的医学装置造成更大的装置相关感染的风险，并且可能是发病率和死亡率的主要原因。它们可能是住院患者中的菌血症和败血病的来源。CRBSI可能与CVC相关。

[0365] 公开的方法可以被用于将分子有效负载递送至植入的生物材料(例如，被生物正交基团取代的聚合物或水凝胶)。即使特定的病原体或问题还未被确定，例如手术植入物或

留置装置插入(“局部注射”),材料可以在任何局部操作期间被植入身体的期望位置处。例如,合适地修饰的聚合物或水凝胶,例如用四嗪修饰的透明质酸(HAT),可以被用于使用透明质酸涂覆塑料材料的已知程序来涂覆导管材料或其他植入的医学装置。涂覆程序可以在聚氨酯(PU)管道或聚氯乙烯(PVC)管道的小区段上被优化。PU管道或PVC管道可以在蒸馏水中用3-氨基丙基三乙氧基硅烷处理以掺入胺基团,以用于用透明质酸(HA)进行共价官能化。HAT或未修饰的HA的基础层然后可以使用碳二亚胺化学条件被键合至表面,如在参考文献中详述的。HAT或HA的另外的层可以使用类似的碳二亚胺化学条件通过重复的手动滴涂程序被沉积,直到已经施加总计10个另外的层。最终涂覆的管道可以通过以下来表征:检查表面形态的扫描电子显微术、确定涂层厚度的共聚焦显微术以及评估表面亲水性的接触角测量。

[0366] 在植入生物材料涂覆的装置之后,通过用反应配偶体修饰药物产生的非活性前药在需要时被注射到血流中(“全身性暴露”)。非活性前药在整个身体中传播,但是当它们来到生物材料附近时,无论生物材料处于涂层还是凝胶的形式,它们迅速附接至生物材料(“捕获”),从而将前药集中在期望的位置处。最后,活性药物自发地从生物材料中释放以执行其功能(“释放”)。这提供具有全身性药物递送的暂时控制的系统,并且将全身性药物有效地转变成局部药物(图8A-8D)。

[0367] 由于前药的有限的全身性活性,所以将防止与破坏身体的天然微生物组(microbiome)有关的问题,例如药物耐受性细菌或感染的发展。可以给予超治疗剂量(supratherapeutic dose),从而增加药物的治疗指数并且降低感染部位处的细菌发展耐受性的可能性。使凝胶涂覆CVC或其他植入的装置的表面,药物将能够深入地累积到全身性药物以其通常剂量不能达到的组织中。

[0368] 公开的方法可以导致通过前药“再加载(reload)”,这确保局部释放和改进的效力。这将导致更好地利用抗微生物剂和减少耐受性细菌的出现。如果细菌感染或真菌感染证明对于第一前药是耐受的,那么第二前药可以被已经植入的凝胶或涂覆装置“捕获并且释放”。标准技术需要取出和放置植入物以实现类似的效果。公开的生物可降解涂层将不需要另外的侵入性程序来植入或取出它。

[0369] b. 癌症

[0370] 公开的方法可以被用于治疗或预防癌症。癌症是一组相关的组,所述相关的疾病可以包括持续的增殖信号传导(sustained proliferative signaling)、逃避生长阻遏物、细胞死亡抗性(resistance to cell death)、能够复制永生(replicative immortality)、诱导血管生成以及侵入和转移的活化。公开的方法可以增强或引发针对受试者中的癌症的免疫应答。免疫应答可以导致以下中的一种或更多种的增加:白细胞、淋巴细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞。

[0371] 可以通过公开的方法治疗的癌症包括但不限于星形细胞瘤、肾上腺皮质癌、阑尾癌、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、脑干癌、脑干胶质瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、皮肤T细胞淋巴瘤、弥漫性内在性脑桥神经胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma)、导管癌(ductal cancer)、子宫内膜癌、室管膜瘤(ependymoma)、尤文氏肉瘤、食管癌、眼癌、纤维肉瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠癌、生殖细胞肿瘤、神经胶质瘤、肝细胞癌、组织细胞增多、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、下咽癌、眼内黑色素瘤、卡波西肉瘤

(Kaposi sarcoma)、肾癌、喉癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、黑色素瘤、间皮瘤、口腔癌、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、垂体癌、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织上皮癌(soft tissue carcinoma)、软组织肉瘤、实体肿瘤、鳞状细胞癌、胃癌、T-细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺癌、甲状腺癌、滋养细胞肿瘤(trophoblastic tumor)、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或维尔姆斯肿瘤(Wilms tumor)。

[0372] 在某些实施方案中,可以通过公开的方法治疗的癌症是黑色素瘤、肾癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、神经胶质瘤、肺癌、软组织上皮癌、软组织肉瘤、骨肉瘤或胰腺癌。在某些实施方案中,癌症是实体肿瘤。在某些实施例中,癌症是软组织上皮癌。在某些实施方案中,癌症是纤维肉瘤。在某些实施方案中,癌症是弥漫性内在性脑桥神经胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma)。

[0373] 不受特定理论所束缚,使用本发明的化合物和方法局部释放某些抗癌剂可以产生或有助于免疫原性细胞死亡(ICD)。例如,某些抗癌剂(例如蒽环、环磷酰胺、奥沙利铂)已经被报告诱导ICD。Kroemer等人,Annu.Rev.Immunol.2013(31),51-72。癌细胞的免疫原性凋亡可以通过活化树突细胞(DC)和随后活化特异性T细胞响应来诱导有效的抗肿瘤免疫应答。ICD的特征在于分泌损伤相关的分子模式(DAMP)。三种重要的DAMP在ICD期间暴露于细胞表面。钙网蛋白(calreticulin)(CRT),DAMP分子中的一种,其通常在内质网(ER)的腔内,在诱导免疫原性凋亡之后被移位至死亡细胞的表面,在此处,钙网蛋白充当专业吞噬细胞(professional phagocyte)的“吃掉我(eat me)”的信号。其他重要的表面暴露的DAMP是热休克蛋白(HSP),也就是HSP70和HSP90,该热休克蛋白在应力条件下也被移位至质膜。在细胞表面上,基于它们与许多抗原呈递细胞(APC)表面受体如CD91和CD40的相互作用,它们具有免疫刺激作用,并且还有助于来源于肿瘤细胞的抗原在MHC I类分子上的交叉呈递(crosspresentation),这然后导致CD8+T细胞响应。ICD的特征性的其他重要的DAMP是分泌的神经轴突生长因子(amphoterin)(HMGB1)和ATP。HMGB1被认为是晚期凋亡标志物,并且其向细胞外空间的释放看起来被需要用于将肿瘤抗原最优释放和呈递至树突细胞。其结合至若干模式识别受体(PRR),例如在APC上表达的Toll样受体(TLR)2和4。最近发现的在免疫原性细胞死亡期间释放的DAMP是ATP,ATP当被分泌时充当单核细胞的“找到我(find me)”的信号并且诱导其对于凋亡部位的吸引力。Kroemer等人,Curr.Op.Immunol.2008(20),504-511。

[0374] 因此,使用本发明的化合物和方法局部释放ICD诱导剂可以有益地与其他免疫肿瘤药物类别,包括免疫检查点抑制剂(例如,PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂)组合。

[0375] i. 弥漫性内在性脑桥神经胶质瘤

[0376] 公开的方法可以被用于治疗弥漫性内在性脑桥神经胶质瘤。弥漫性内在性脑桥神经胶质瘤(DIPG)是可能为高度恶性的并且可能难以治疗的儿科脑干肿瘤(pediatric brainstem tumor)。对于DIPG不存在已知的治愈性治疗,并且在过去四十年内,存活概率(survival odds)仍然是差劲的。DIPG患者具有仅11个月的中位总体存活,其中两年存活率低于10%。DIPG占儿童中的脑干肿瘤的75%-80%,这在美国每年影响估计200名-300名儿童。此毁灭性疾病的稀有性和先前缺乏实验模型系统阻碍了研究,并且在过去的四十年内

存活概率仍然是相同的。DIPG的诊断可以从临床症状开始,并且可以通过MRI来证实。疾病可以从几个月的一般症状开始,包括行为改变和学习困难(difficulty in school)、复视(double vision)、异常或受限的眼运动、不对称微笑、失去平衡以及虚弱。可选择地,严重的神经劣化可以更迅速地发生,其中症状在诊断之前存在持续小于一个月。临床检查可以揭示多发性颅神经病变、长束征(long tract sign)例如反射亢进和阵挛以及共济失调的三联症。脑干的脑桥区段的扩张可以引起梗阻性脑积水和增大的颅内压。

[0377] 对生命维持功能例如呼吸和心跳至关重要的核(nuclei)位于脑桥中,并且在没有治疗的情况下,呼吸和心跳可以被DIPG损伤。

[0378] 公开的方法可以被用于将分子有效负载(例如,HDAC抑制剂例如帕比司他(Panobinostat))递送至DIPG的部位。公开的方法可以包括全身性地递送仅在肿瘤部位处被活化的药物。公开的方法可以被用作新佐剂疗法或佐剂疗法。生物材料可以在活检期间被放置。活检的结果可以指示递送至肿瘤部位的治疗的量和类型。公开的化合物和组合物可以在手术切除之前被施用。公开的方法可以在手术切除之前最小化肿瘤的尺寸。公开的化合物和组合物可以在手术切除期间被施用。公开的化合物和组合物可以在手术切除之后被施用。在手术切除结束时,生物材料可以被放置在手术腔周围,并且受试者然后可以用另外的治疗剂量(例如,多柔比星前药(pro-doxorubicin))来治疗。公开的生物可降解凝胶可以在活检或手术时被植入。公开的方法可以不需要另外的侵入性程序来递送另外剂量的公开的化合物和组合物。

[0379] 公开的方法可以包括集中在一个位置处的多个全身性剂量的前药。公开的方法可以被用于递送第二前药。如果肿瘤对于第一前药是耐受性的,那么公开的方法可以被用于施用第二前药。第二前药可以是吉西他滨或多西他赛的TCO标记的前药。吉西他滨或多西他赛的TCO标记的前药可以与多柔比星组合地施用。第二前药可以通过用于第一前药的植入的凝胶来活化。

[0380] TAG和TCO-多柔比星的体内效力可以在DIPG的小鼠异种移植模型中被确定。Shasqi的局部活化平台治疗DIPG异种移植物的效力可以在小鼠中被评估。裸鼠可以用表达荧光素酶的DIPG细胞(SU-DIPG-V1-luc和SF7761患者衍生的细胞系)和TAG的悬浮液被定向性地(stereotactically)注射到大脑中。大脑而不是脑桥将被用于改进这些初步实验的异种移植一致性。选择的异种移植模型已经被示出已经复制原始的原发性肿瘤的组织病理学特征、侵入性表型和主要遗传异常。为了此概念验证研究,TAG和细胞可以在注射之前被预混合,以便限制此敏感区域中的注射次数。此研究将采用每组5只小鼠的6个组,测试通过静脉注射(IV)和颅内注射(IC)施用的TCO-多柔比星、多柔比星或盐水对照,如表1中概括的。

[0381] DIPG动物研究矩阵(每细胞系)

组 #	#小鼠	剂	递送模式	治疗开始	测量	终点
[0382]	1	TCO-dox	IV	植入后7天	IVIS, 体重, 临床得分 每天- 第1周 每周- 终点	植入后 第60天
	2		IC			
	3	Dox	IV			
	4		IC			
	5	盐水	IV			
	6		IC			
总计	30	-	-	-	-	-

[0383] 细胞植入后七天,小鼠可以被施用MTD水平的TCO-多柔比星或多柔比星的疗程。通过移植后60天,治疗的响应可以通过生物发光信号和小鼠存活来确定。治疗的毒性可以通过临床观察结果来测量,临床观察结果包括神经病理学临床评分、身体状况评分和重量损失。如果临床评分都未被满足,那么小鼠将在异种移植之后60天被处死。当达到任何研究终点时,小鼠将被处死并且经受脑切片的组织学(tissue histology),以确定疾病进展的程度以及由TAG或药物造成的炎症或组织损伤。在用TAG和多柔比星前药治疗之后脑肿瘤中存在的多柔比星的量还可以通过反相高压液体色谱术(RP-HPLC)来分析以测量药物渗透和被保留在肿瘤中的能力。

[0384] c. 炎症相关的疾病或紊乱

[0385] 公开的方法可以被用于治疗或预防与炎症相关的疾病和紊乱。可以通过公开的方法治疗和/或预防的疾病和/或紊乱包括但不限于哮喘、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、自身免疫性疾病、自身炎症性疾病(autoinflammatory disease)、乳糜泻、慢性前列腺炎、憩室炎、血管球性肾炎、中耳炎、坏死性小肠结肠炎、炎症肠病、克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、结肠炎、白塞氏病(Behcet's disease)、脉管炎、移植排斥以及自身免疫甲状腺病。

[0386] i. 色素沉着绒毛结节性滑膜炎

[0387] 公开的方法可以被用于治疗色素沉着绒毛结节性滑膜炎。色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS),还被称为腱鞘巨细胞肿瘤(tenosynovial giant cell tumor)(TGCT),是引起关节、滑囊或腱鞘的滑膜衬里(synovial lining)增厚并且以具有非常低的转移风险的侵袭性方式过度生长的慢性进行性增生过程。在美国,此状况影响每百万人中的约1.8个人,或每年约600人,并且在那些年龄20岁至45岁的人中最常出现。PVNS可以是局灶性的或弥漫性的。在弥漫性形式中,疾病过程可以加速腱和关节的磨损,并且在传统治疗策略的情况下可以具有40%-50%的局部复发率。PVNS的良性但侵袭性行为使得治疗是有挑战性的,因为临床医师必须相对于疾病过程的自然历史来平衡治疗的发病率。局部递送和活化治疗剂的方法可以是诸如弥漫性PVNS的状况的解决方案。这限制药物的全身性副作用。与疾病的关节外表现中的腱鞘巨细胞肿瘤(TGCT)的名称同义的弥漫性色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS),是影响关节、滑囊或腱鞘的滑膜衬里的主要局部的侵袭性增生过程,引起其过度生长增厚,并且诱导破坏性炎性过程。

[0388] 在局部型PVNS和弥漫型PVNS两者中,大多数病例具有染色体1p11-13中的基因重

排,染色体1p11-13是巨噬细胞集落刺激因子(CSF-1)的位点。移位导致CSF-1过度表达,吸引表达CSF-1受体(CSF1R)的炎性细胞并且驱动PVNS的形成。13分泌的细胞因子和造血生长因子CSF-1在单核细胞、巨噬细胞和相关细胞的增殖、分化和存活中起重要作用。

[0389] 在受PVNS影响的组织中,仅小群体的单核基质细胞(2%-16%)被证明过度表达CSF-1,并且这些赘生细胞构成肿瘤中的次要组分。然而,大多数细胞是非赘生性的,具有高水平的受体(CSFR1)表达,并且通过由赘生细胞产生的CSF1来募集和活化。因为CSFR1是III型受体酪氨酸激酶,所以已经提出的是,靶向CSF1R的酪氨酸激酶受体抑制剂(TKI)(例如伊马替尼、尼罗替尼、emactuzumab和PLX3397)可以抑制PVNS进展并且降低手术发病率并且保持患者的生活品质。

[0390] 存在组织学上可以是相同的至少两种形式的该疾病。第一种局灶性PVNS/GCTTS可以在关节中或在支持关节的腱鞘周围出现。它可以表现为局部的关节外过程,通常影响手或腕的小关节(65%-89%)以及足和踝的小关节(5%-15%);或表现为局部的关节内疾病,通常影响膝、髌或踝。公开的方法可以被用于治疗第一形式的PVNS/GCTTS。第二类型的PVNS是影响整个滑膜衬里的弥漫形式。这在大关节(通常为髌(4%-16%)和膝(66%-80%))中最常见,但是也可以在其他关节中(踝、肩、肘、脊柱等)发生。此形式的疾病是更加侵入性的并且更加难以用手术切除成功地治疗。公开的方法可以被用于治疗第二形式的PVNS。

[0391] 患有存在症状的侵袭性PVNS、特别是弥漫形式的患者目前经历带有长期后果的治疗。当前的手术和辐射方法对于最终为良性的状况太不健康(morbid)。对于CSF-1R途径具有效果的最近开发的全身性药剂已经对此令人沮丧的状况产生令人激动的新方法。作为手术佐剂的用途已经展示有前景的早期结果,然而,副作用仍然是限制。局部地递送并且活化治疗剂(therapeutic)的公开的方法将容易地有益于治疗PVNS,同时避免治疗本身的长期后遗症。公开的方法可以消除患有PVNS的患者对手术的需求。公开的方法可以消除局灶形式的PVNS对手术的需求。公开的方法可以减少PVNS的复发。公开的方法可以减少弥漫形式的PVNS的局部复发。

[0392] ii. 关节炎

[0393] 公开的治疗方法可以被用于治疗关节炎。关节炎是可以意指影响关节的任何紊乱的术语。症状可以包括关节痛和僵硬。其他症状可以包括受影响的关节的发红、温热(warmth)、肿胀和减小的活动范围。在某些类型的关节炎中,其他器官也可能受影响。发作可以是逐渐的或突然的。可以存在超过100种类型的关节炎。最常见的形式是骨关节炎和类风湿性关节炎。骨关节炎可以随着衰老发生,并且可以影响手指、膝和髌。类风湿性关节炎是可以影响手关节、足关节、皮肤、肺、心脏和血管、血液、肾、眼、肝、骨和神经系统的免疫紊乱。

[0394] 在某些实施方案中,公开的化合物和组合物可以被用于治疗感染、组织损伤、狭窄、缺血、再血管化、心肌梗塞、心律失常、血管闭塞、炎症、自身免疫紊乱、移植排斥、黄斑变性、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围感染和色素沉着绒毛结节性滑膜炎。

[0395] b. 施用模式

[0396] 治疗方法可以包括施用公开的化合物或组合物的任何数目的模式。施用模式可以包括片剂、丸剂、糖衣丸、硬凝胶胶囊和软凝胶胶囊、颗粒剂、小药丸(pellet)、皮肤贴剂、护肤乳膏、皮肤凝胶、水性溶液、脂质溶液、油性溶液或其他溶液、乳液例如水包油乳液、脂质

体、水性悬浮液或油性悬浮液、糖浆剂、酞剂、固体乳液、固体分散剂或可分散粉剂。为了制备用于口服施用的药物组合物,本文公开的化合物或组合物可以与佐剂和赋形剂掺合,所述佐剂和赋形剂例如阿拉伯树胶、滑石、淀粉、糖(比如例如甘露糖、甲基纤维素、乳糖)、明胶、表面活性剂、硬脂酸镁、水性溶剂或非水性溶剂、石蜡衍生物、交联剂、分散剂、乳化剂、润滑剂、防腐剂(conserving agent)、调味剂(例如精油(ethereal oil)、溶解度增强剂(例如苯甲酸苄酯或苄醇)或生物利用度增强剂(例如 **Gelucire®**)。在药物组合物中,本文公开的化合物或组合物还可以被分散在微米颗粒中,例如纳米颗粒组合物。

[0397] 对于肠胃外施用,本文公开的化合物或组合物可以被溶解或悬浮在生理学上可接受的稀释剂中,生理学上可接受的稀释剂例如水、缓冲液、具有或不具有增溶剂的油、表面活性剂、分散剂或乳化剂。合适的油可以包括例如橄榄油、花生油、棉籽油、大豆油、蓖麻油以及芝麻油。对于肠胃外施用,本文公开的化合物或组合物可以以水性的、脂质、油性的或其他种类的溶液或悬浮液的形式被施用,或甚至以脂质体或纳米悬浮液的形式被施用。

[0398] 如本文使用的,术语“肠胃外地”指的是包括静脉内、肌内、腹膜内、胸骨内、皮下和关节内注射和输注的施用模式。

[0399] 本文公开的化合物和组合物可以被局部地施用。本文公开的局部组合物可以被应用于需要其的受试者的皮肤。选择用于治疗皮肤的区域可以是细菌感染的部位。选择用于治疗皮肤的区域可以是感染部位周围的皮肤。选择用于治疗皮肤的区域可以是细菌感染的部位和感染部位周围的皮肤。皮肤的感染可以由MRSA引起。本文公开的局部组合物可以被应用于需要其的受试者的粘膜。选择用于治疗粘膜可以是细菌感染的部位。选择用于治疗粘膜的区域可以是细菌感染周围的粘膜。选择用于治疗粘膜可以是细菌感染的部位和感染的部位周围的粘膜。粘膜的感染可以由MRSA引起。

[0400] 局部施用可以用包含本文公开的化合物和组合物的贴剂。局部施用可以用包含本文公开的化合物和组合物的可溶解贴剂。局部施用可以用包含本文公开的化合物和组合物的乳膏。局部施用可以用包含本文公开的化合物和组合物的泡沫。局部施用可以用包含本文公开的化合物和组合物的洗剂。局部施用可以用包含本文公开的化合物和组合物的软膏。局部施用可以用包含本文公开的化合物和组合物的凝胶。局部施用可以具有比抗生素的全身性施用更少的副作用。

[0401] 在某些实施方案中,包含治疗有效量的本文公开的化合物和组合物的局部组合物可以被应用于受试者的感染的皮肤和/或粘膜,以减少或消除感染和/或改进受伤的皮肤和/或粘膜的愈合。在特定的实施方案中,包含治疗有效量的本文公开的化合物和组合物的局部组合物可以被应用于被MRSA感染的皮肤和/或粘膜的区域,包括由MRSA生物膜引起的感染。在这些实施方案中,本文公开的化合物和组合物可以被单独地施用或与一种或更多种其他活性剂组合地施用,以减少感染和/或促进皮肤愈合和/或粘膜愈合。

[0402] c. 组合法

[0403] 另外的治疗剂可以与公开的化合物和组合物被同时地或依次地施用。依次的施用包括在公开的化合物和组合物之前或之后施用。另外的治疗剂可以在公开的化合物和组合物之前被施用。另外的治疗剂可以在公开的化合物和组合物之后被施用。另外的治疗剂可以在与公开的化合物和组合物相同的时间被施用。在某些实施方案中,另外的治疗剂或多种治疗剂可以在与公开的化合物相同的组合物中被施用。在其他实施方案中,在施用另外

的治疗剂和公开的化合物或组合物之间可以存在时间间隔。在某些实施方案中,施用另外的治疗剂与公开的化合物或组合物可以允许较低剂量的其他治疗剂和/或以较小的频率间隔施用。当与一种或更多种其他活性成分组合使用时,本发明的化合物或组合物和其他活性成分可以以比各自单独使用时更低的剂量使用。因此,除了本公开内容的化合物之外,本发明的药物组合物包括包含一种或更多种其他活性成分的药物组合物。

[0404] 为了治疗细菌感染,化合物和组合物可以与多种抗生素组合。抗生素包括但不限于万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁、头孢托林 (ceftazidime)、克林霉素、莫匹罗星、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、四环素类、达托霉素、磺胺类药物、头孢吡普、头孢洛林 (ceftaroline)、达巴万星 (dalbavancin)、替拉万星 (telavancin)、特地佐利 (toezolid)、拉普林、奈诺沙星 (nemonoxacin)、平板霉素 (platensimycin) 以及噁二唑类。

[0405] 化合物和组合物可以与抑制细菌生物膜形成的剂组合。抑制细菌生物膜形成的剂包括但不限于咪唑衍生物、吡啶衍生物、大黄素、黄酮类、姜提取物、贯叶连翘 (*Hypericum perforatum*)、7-epiclusianone、异柠檬尼酸 (isolimonic acid)、鞣酸、白屈菜红碱 (chelerythrine)、香芹酚、bgugaine、白藜芦醇、大蒜提取物、天然卤化咪喃酮、溴化亚烷基内酰胺以及基于AHL的抑制剂。

[0406] 化合物和组合物可以与赖氨酸缀合的脂肪族去甲精胺类似物 (aliphatic norspermidine analogue) 组合。化合物和组合物可以与噬菌体疗法组合。在涉及医学装置或假体的感染的情况下,化合物和组合物可以与医学装置或假体的除去组合地施用。新的无菌医学装置或假体可以被植入在受试者中。

[0407] 化合物和组合物可以与剂组合以修改来自抗菌剂的可能的副作用。可以介导或治疗副作用的剂包括但不限于益生菌、止泻剂、止吐剂以及镇痛药。

[0408] 受试者还可以经历用于副发病症的多种治疗。

实施例

[0409] 本公开内容具有通过以下非限制性实施例来例证的多个方面。提出以下实施例,以便为本领域普通技术人员提供如何制备和使用本发明的完整的公开内容和描述,并且以下实施例并不意图限制发明人认为是他们的发明的范围,它们也不意图代表下文的实验是进行的所有实验或仅有实验。作出了努力以确保关于使用的数字(例如,量、温度等)的准确性,但是应当考虑某些实验误差和偏差。除非另外指示,否则份数是按重量计的份数,分子量是加权平均分子量,温度以摄氏度计,并且压力处于大气压或接近大气压。“平均值”意指算术平均值。可以使用标准缩写,例如bp,碱基对;kb,千碱基;pL,皮升;s或sec,秒;min,分钟;h或hr,小时;aa,氨基酸;kb,千碱基;bp,碱基对;nt,核苷酸;i.m.,肌肉(地);i.p.,腹腔内(地);s.c.,皮下(地);及类似物。

[0410] 提供可用于合成公开的化合物的通常已知的化学合成方案和条件的许多一般参考文献是可用的(参见例如,Smith和March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第五版, Wiley-Interscience, 2001; 或Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, 第五版, New York: Longman, 1978)。

[0411] 如本文描述的化合物可以通过本领域已知的任何纯化方案来纯化,所述纯化方案

包括色谱法,例如HPLC、制备型薄层色谱法、快速柱色谱法以及离子交换色谱法。可以使用任何合适的固定相,包括正相和反相以及离子树脂。在某些实施方案中,公开的化合物经由硅胶色谱法和/或氧化铝色谱法被纯化。参见例如,Introduction to Modern Liquid Chromatography,第2版,编辑L.R.Snyder和J.J.Kirkland,John Wiley and Sons,1979;以及Thin Layer Chromatography,编辑E.Stahl,Springer-Verlag,New York,1969。

[0412] 在用于制备主题化合物的任何工艺期间,可能必需和/或合意的是保护所涉及的任何分子上的敏感性基团或反应性基团。这可以借助于如在标准工作中描述的常规的保护基团来实现,例如J.F.W.McOmie,“Protective Groups in Organic Chemistry”,Plenum Press,London and New York 1973,在T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第三版,Wiley,New York 1999中,在“The Peptides”中;第3卷(编辑:E.Gross和J.Meienhofer),Academic Press,London and New York 1981,在“Methoden der organischen Chemie”,Houben-Weyl,第4版,第15/1卷,Georg Thieme Verlag,Stuttgart 1974中,在H.-D.Jakubke和H.Jescheit,“Aminosäuren,Peptide,Proteine”,Verlag Chemie,Weinheim,Deerfield Beach和Basel 1982中;和/或在Jochen Lehmann,“Chemie der Kohlenhydrate:Monosaccharide and Derivate”,Georg Thieme Verlag,Stuttgart 1974中。保护基团可以在方便的后续阶段使用从本领域已知的方法被除去。

[0413] 主题化合物可以经由多种不同的合成路线使用可商购的起始材料和/或通过常规的合成方法制备的起始材料来合成。可以用于合成本文公开的化合物的合成路线的多个实施例在下文方案中描述。

[0414] 本文使用以下缩写:

[0415] ACN 乙腈

[0416] Boc 叔丁氧羰基

[0417] Cy5 花青5

[0418] Cy5.5 花青5.5

[0419] daptol 达托霉素

[0420] DCC N,N'-二环己基碳二亚胺

[0421] DCM 二氯甲烷

[0422] dd 双重蒸馏

[0423] DIBAL 二异丁基铝氢化物

[0424] DIPEA 二异丙基乙胺

[0425] DMAP 4-二甲基氨基吡啶

[0426] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0427] DMSO 二甲基亚砷

[0428] doxol 多柔比星

[0429] EDCI N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0430] Et 乙基

[0431] EtOAc 乙酸乙酯

[0432] FCC 快速柱色谱法

[0433] Fmoc 芴基甲氧羰基

- [0434] h或hr小时
- [0435] HA 透明质酸
- [0436] HAT 被四嗪修饰的透明质酸
- [0437] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐
- [0438] HBTU 六氟磷酸苯并三唑四甲基脌
- [0439] HMT 水凝胶修饰的四嗪
- [0440] HOAt 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- [0441] HOBt 1-羟基苯并三唑
- [0442] HPLC 高效液相色谱法
- [0443] iPrOH 异丙醇
- [0444] LCMS 液相色谱-质谱法
- [0445] Me 甲基
- [0446] MeCN 乙腈
- [0447] MeOH 甲醇
- [0448] MES 2-(N-吗啉基)乙磺酸
- [0449] MeTz 甲基四嗪
- [0450] min 分钟
- [0451] MTD 最大耐受剂量
- [0452] NHS N-羟基琥珀酰亚胺
- [0453] NMP N-甲基哌嗪
- [0454] PBS 磷酸盐缓冲盐水
- [0455] Ph 苯基
- [0456] ppm 百万分率
- [0457] pyr 吡啶
- [0458] rt/RT室温
- [0459] SEM平均值的标准误差
- [0460] 磺基-NHS N-羟基磺基琥珀酰亚胺
- [0461] TAG 四嗪修饰的活化凝胶
- [0462] TBAF 四丁基铵氟化物
- [0463] TBME 叔丁基甲基醚
- [0464] TCO 反式环辛烯
- [0465] TEA 三乙胺
- [0466] THF 四氢呋喃
- [0467] TLC 薄层色谱法
- [0468] TFA 三氟乙酸
- [0469] TsCl 甲苯磺酰氯 (tosyl chloride) 或甲苯磺酰氯 (toluenesulfonyl chloride)
- [0470] UV LVG超纯低粘度古罗糖醛酸
- [0471] Vanco 万古霉素

[0472] 实施例1

[0473] 吗啉-TCO-多柔比星。

[0474] *rel*-(1R,4E,6R,pS)-6-羟基-1-甲基环辛-4-烯-1-羧酸(轴向异构体2)

[0475] 将5.34g (95.2mmol) 氢氧化钾在16.7mL水中的溶液在5min时间段内添加至反式环辛烯酯1异构体混合物(Rossin等人,Bioconjugate Chem.,2016,27,1697-1706) (1.64g, 8.28mmol,对于此特定的批次,轴向/平伏异构体的比率约1.2:1) 在37mL甲醇中的水冷却的溶液。将溶液在室温搅拌持续18h。添加水(51mL) 并且混合物用3×150mL TBME提取。合并的有机层用100mL水洗涤,并且然后在真空中干燥,以给出未水解的平伏酯1b。合并的水层用300mL TBME以及然后用15g柠檬酸处理。将层分离,并且水层用TBME(3×150mL) 提取。将合并的有机层干燥,并且在25℃旋转蒸发,以提供作为无色油的873mg (57%) 的反式环辛烯酸的纯轴向异构体2。¹H-NMR(CDCl₃): δ=6.15-5.95(m,1H), 5.6(d,1H), 4.45(bs,1H), 2.4-1.7(m,7H), 1.6(dd,1H), 1.18(s,3H)。¹³C-NMR(CDCl₃): δ=185.4(C=O), 134.8(=CH), 130.7(=CH), 69.8(CH), 44.8,38.2,31.0,29.8(CH₂), 18.1(CH₃)。

[0476] *rel*-(1R,4E,6R,pS)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基-6-(((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)羰基)氧基)-1-甲基环辛-4-烯-1-羧酸酯(轴向异构体3)。向化合物2(873mg, 4.74mmol) 在24.0mL MeCN中的溶液添加DIPEA(4.59g,35.6mmol), 随后是N,N'-二琥珀酰亚氨基碳酸酯(5.22g,20.4mmol)。将混合物在RT搅拌持续3天,并且随后在25℃在真空中蒸发。将残余物在40g二氧化硅上用二氯甲烷作为洗脱剂进行色谱分离,随后用包含增大量的TBME(0%-20%) 的二氯甲烷洗脱。将产物级分合并并且在真空中干燥。产生的残余物与TBME一起搅拌,直到获得均质的悬浮液。过滤和洗涤给出作为白色固体的761mg的产物3(38%);¹H-NMR(CDCl₃): δ=6.07(ddd,J=16.8,10.7,3.5Hz,1H), 5.62(dd,J=16.7,2.5Hz,1H), 5.25(s,1H), 2.83(2s,8H), 2.5-2.25(m,4H), 2.2-1.9(m,4H), 1.28(s,3H)。

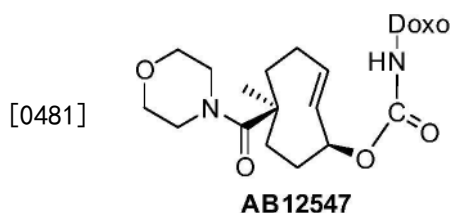
[0477] NHS-TCO-多柔比星(轴向异构体4)。将多柔比星盐酸盐(53.7mg;0.093mmol) 和3(39.1mg;0.093mmol) 溶解在DMF(2.0mL) 中并且添加DIPEA(60.1mg;0.465mmol)。将溶液在室温在氩气的气氛下搅拌持续22h。HPLC分析以双峰指示约60%期望的产物。粗产物被分成两部分。

[0478] • 一部分在室温用吗啉(4.0mg,0.047mmol,5当量) 处理持续24h。起始材料仍然存在,并且允许反应在室温搅拌持续另一20h。转化率是约71%。产物也示出双峰。产物通过制备型HPLC被纯化以提供相当纯的产物。产物通过具有m/z 935.9(M+114-1) 的LCMS被证实。

[0479] • 另一部分在室温用1-甲基哌嗪(4.7mg,0.047mmol,5当量) 处理持续24h。起始材料仍然存在,并且允许反应在室温搅拌持续另一20h。转化率是约64%。产物也示出双峰。产物通过制备型HPLC被纯化以提供相当纯的产物。产物通过具有m/z 948.9(M+114-1) 的LCMS被证实。

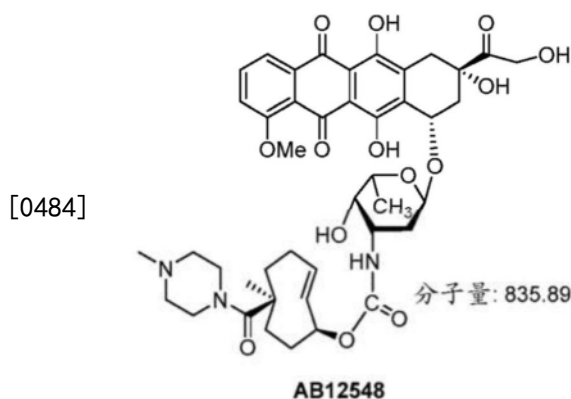
[0480] NHS-TCO-多柔比星(轴向异构体4)。将多柔比星盐酸盐(1.05g;1.8mmol) 和3(761mg;1.8mmol) 溶解在DMF(18mL) 中并且添加DIPEA(1.16g;9.0mmol)。将溶液在室温在氩气的气氛下搅拌持续22h。HPLC分析指示反应进行良好并且产物具有单峰。将粗产物的其余部分在旋转蒸发器上浓缩至干燥以除去DMF。残余物通过FCC(iPrOH/DCM:0%-23%) 被纯化以提供作为红色固体的纯产物4(1.015g,66%)。¹H-NMR(CDCl₃): δ=13.97(s,1H), 13.22(s,1H), 8.03(d,J=7.9Hz,1H), 7.78(t,J=8.0Hz,1H), 7.38(d,J=8.6Hz,1H), 5.85(m,1H),

5.59 (m, 1H) , 5.51 (s, 1H) , 5.29 (s, 1H) , 5.16 (d, J=8.4Hz, 1H) , 5.12 (s, 1H) , 4.75 (d, J=4.8Hz, 2H) , 4.52 (d, J=5.8Hz, 1H) , 4.15 (q, J=6.5Hz, 1H) , 4.08 (d, J=3.6Hz, 3H) , 3.87 (m, 1H) , 3.69 (m, 1H) , 3.26 (d, J=18.8Hz, 1H) , 3.00 (m, 2H) , 2.81 (s, 4H) , 2.4-1.7 (br. m, 13H) , 1.62 (s, 2H) , 1.30 (d, J=6.5Hz, 3H) , 1.23 (s, 3H) ppm。



[0482] 吗啉-TCO-多柔比星(轴向异构体AB12547)。将吗啉(215mg, 2.47mmol, 6当量)添加到NHS-TCO-多柔比星4(350mg, 0.41mmol)在DMF(4.1mL)中的溶液中。将产生的混合物在室温搅拌持续15h。TLC分析指示起始材料4消失,并且观察到一个主要斑点(iPrOH/DCM=1/9)。HPLC分析还指示一个主要峰。LCMS分析还示出期望的m/z 935.8(M+114-H)。将反应混合物浓缩至干燥,并且残余物通过FCC(iPrOH/DCM:0%-40%)被纯化以产生相当纯的产物(~120mg)。¹H NMR光谱在图25中示出。

[0483] 实施例2

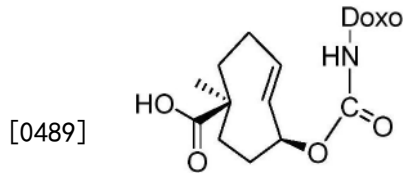


[0485] NMP-TCO-多柔比星(轴向异构体AB12548)

[0486] 将N-甲基哌嗪(247mg, 2.47mmol, 6当量)添加到NHS-TCO-多柔比星4(350mg, 0.41mmol)在DMF(4.1mL)中的溶液中。将产生的混合物在室温搅拌持续15h。TLC分析指示起始材料4消失,并且观察到许多斑点(iPrOH/DCM=1/9)。HPLC分析还指示多重峰。LCMS分析还示出期望的m/z 951.8(M+114-H)。将反应混合物浓缩至干燥,并且将残余物储存在-20℃中。粗产物尝试通过FCC(5%NEt₃在iPrOH/DCM:0%至30%中)被纯化。将包含产物的级分合并,并且浓缩至干燥。级分是不纯的。

[0487] 进行另一个测试反应:在DMF(0.2mL)中的约2.4mg的中间体4用在DMF中的N-甲基哌嗪溶液处理。胺的当量逐渐增加。在3天内添加4当量之后,起始材料被几乎消耗。即使主要的峰被归属于具有双峰的期望的产物,但是反应仍然是复杂的。

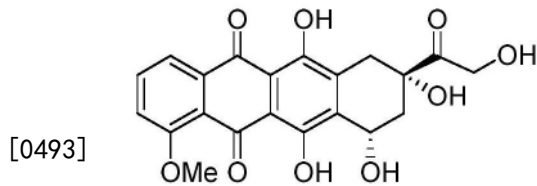
[0488] 实施例3

**AB12549**

[0490] 酸-TCO-多柔比星(轴向异构体AB12549)

[0491] 在DMF(0.10mL)中的中间体4(~2.4mg)可以在室温用饱和的碳酸氢钠(0.10mL)处理。在18h之后,起始材料被几乎消耗并且反应仍然是复杂的。粗产物可以通过制备型HPLC被纯化以得到相当纯的产物。¹H NMR光谱在图26中示出。

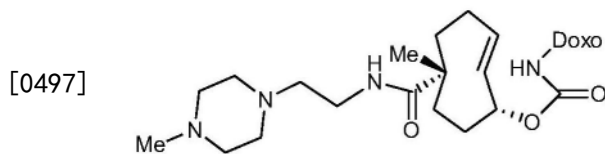
[0492] 当在DMF中的中间体4(10mg)用氢氧化钠(0.25N)处理时,副反应占主导以产生副产物5。

**5**

[0494] 在各个pH条件下的实施例3(AB12549)的水溶解度在以下表格中示出。

循环	AB12549				
	溶解度, mg/mL		最终 pH	在上清液沉降未搅动持续1h之后沉淀?	在离心之后视觉检查
	值	平均值			
1	1.08	1.08	5.07	否	小球
	1.09				
	1.08				
2	11.56	11.52	5.25	否	较小的小球
	11.52				
	11.47				
3	22.76	22.87	5.62	否	非常小的小球
	22.97				
	22.89				
4	61.41	60.80	7.23	否	非常小的小球
	60.67				
	60.33				
5	49.55	48.81	8.00	否	非常小的小球
	48.57				
	48.32				

[0496] 实施例4



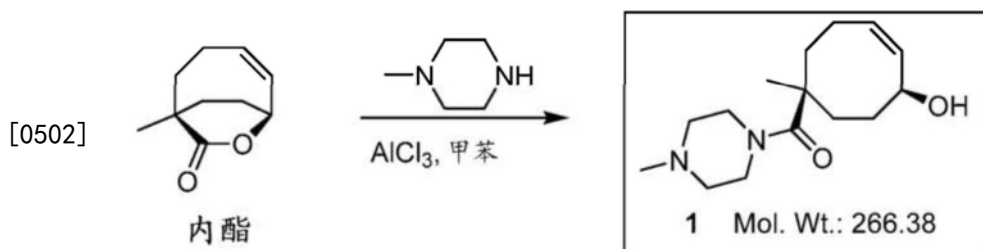
[0498] N-甲基哌嗪基乙基-TCO-多柔比星

[0499] N-甲基哌嗪基乙基-TCO-多柔比星可以使用前述方法来制备。用于实施例4的¹H

NMR光谱在图27中示出。

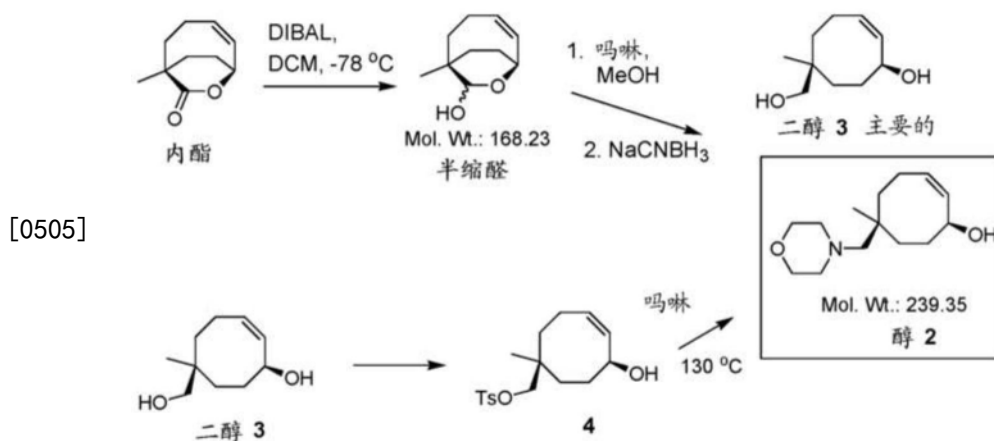
[0500] 被取代的环辛烯可以根据以下方案和程序被另外制备。顺式环辛烯可以使用本领域技术人员已知的方法(例如UV、加热)被异构化成反式环辛烯。

[0501] 实施例5



[0503] 在0℃在剧烈搅拌下,向起始材料内酯(1.5g)和1-甲基哌嗪(3ml)在甲苯(10ml)中的溶液以三部分添加AlCl₃(2当量,2.5g)。将混合物在氩气下在110℃加热持续六小时。LC/MS指示完全反应。将反应溶液冷却至rt。添加水(5ml)和MeOH(50ml)以溶解黑色焦油固体。将产生的溶液与硅胶混合并且浓缩至干燥。将硅胶粉末加载至硅胶柱,并且柱用在MeCN中的水10%至20%洗脱。将收集物(collection)汇集并且浓缩。将残余物溶解在10%的在DCM中的甲醇中,并且滤出硅胶。将滤液浓缩并且再次溶解在10%的在DCM中的甲醇中,以除去AlCl₃。获得作为棕色固体的产物1(1g)。NMR示出产物不纯。

[0504] 实施例6



[0506] 在氮气下在-78℃向内酯1(1.3g)在DCM(30ml)中的搅拌的溶液逐滴地添加DIBAL(3当量,23.5ml,在甲苯中1M)。在一小时之后,添加另一23.5ml的DIBAL。反应在四小时内完成,并且在-78℃用水猝灭,并且用50ml的DCM稀释。产生的溶液用10% HCl和盐水(1:1)、饱和NaHCO₃以及然后盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。残余物用甲苯共蒸发并且进行下一反应。

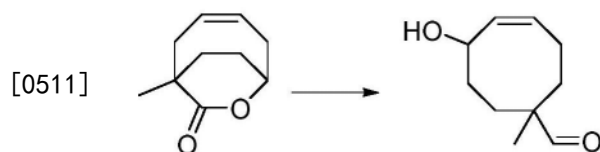
[0507] 向从上文获得的粗制半缩醛在MeOH(30ml)中的溶液添加吗啉(3当量,2ml)。将产生的溶液在rt搅拌持续一小时,在60℃加热持续三小时并且然后冷却至rt。在rt在氮气下,向反应溶液缓慢地添加NaCNBH₃(4当量,约2g)在MeOH(10ml)中的溶液。将反应溶液在rt搅拌持续过夜。在FCC(在己烷中的EtOAc 1:1至2:1+1% TEA)之后,二醇3作为主要产物(1g)被获得并且期望的产物(220mg)被分离。二醇3的¹H NMR光谱在图28中示出。

[0508] 二醇3(500mg)用在DCM/Pyr中的TsCl(1.2当量)在rt处理过夜并且在50℃处理持续5h。将溶剂除去并且残余物用FCC纯化。获得甲苯磺酰化的伯醇产物4(510mg)。记录LC/MS

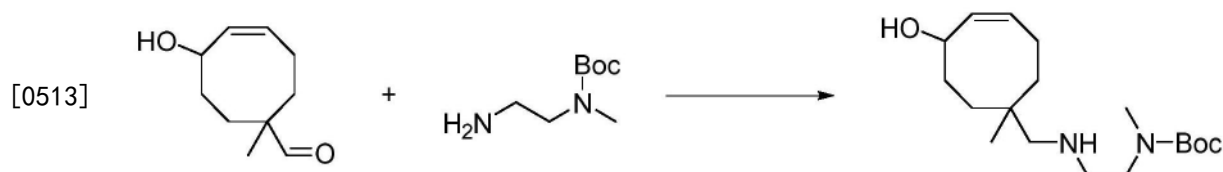
和NMR,如图29中示出的。

[0509] 化合物4与吗啉在130°C一起加热持续一天,并且转化成醇2。TLC和LC/MS示出杂乱的反应,但是期望的产物醇2是主要产物。醇2的¹H NMR光谱在图30中示出。

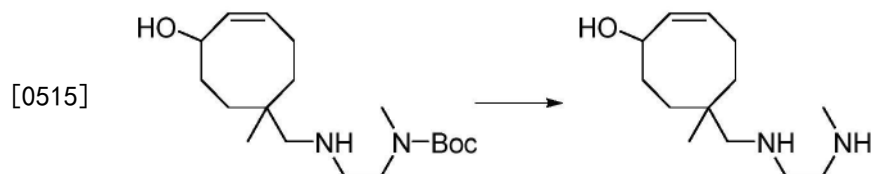
[0510] 实施例7



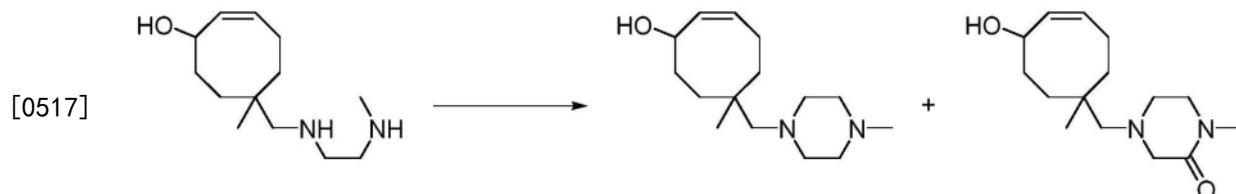
[0512] (Z)-6-羟基-1-甲基环辛-4-烯-1-甲醛。在-78°C,向起始材料1.3g (7.82mmol) 在13mL的THF中的溶液添加DIBAL-H(7.43mL, 7.43mmol)的1M溶液。将反应混合物在-78°C搅拌持续15min,并且在加温达到室温之前,通过添加1M HCl水溶液被猝灭。将层分离,并且水相用EtOAc (3*25mL) 洗涤。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。产物使用EtOAc/己烷通过快速色谱法被纯化。(0.89g, 67.6%收率)。



[0514] (Z)-2-(((6-羟基-1-甲基环辛-4-烯-1-基)甲基)氨基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯。向起始材料1.1g (6.54mmol) 在5.5mL的DCM中的溶液添加乙酸0.393g (6.54mmol) 和N-Boc-N-甲基乙二胺1.14g (6.54mmol)。将反应混合物在室温搅拌持续20min。然后将三乙酰氧基硼氢化钠2.77g (13.1mmol) 添加到反应混合物中,并且在室温搅拌持续4小时。将反应通过倾倒入饱和碳酸氢钠溶液中来猝灭,并且在用氯仿 (3*25mL) 提取之前,将水相的pH调节至8~9。将合并的有机相用盐水洗涤,并且经Na₂SO₄干燥。将溶剂在真空下除去,并且将其前用于下一步反应,而不进一步纯化。(2.09g, 97.9%收率) LCMS(+esi): 计算值M+H+=327.3; 实测值327.4。



[0516] (Z)-6-甲基-6-(((2-(甲基氨基)乙基)氨基)甲基)环辛-2-烯-1-醇。将起始材料溶解在40mL的甲酸/水 (80/20) 混合物中,并且在室温搅拌过夜,直到反应完成。然后将甲酸在减压下除去。水相通过1M NaOH溶液被碱化,并且用氯仿/异丙醇 (3/1) 提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥。将溶剂在真空下除去,并且将其前用于下一步反应,而不进一步纯化。(1.47g, 96.4%收率) LCMS(+esi): 计算值M+H+=227.2; 实测值227.2。



[0518] (Z)-6-甲基-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)环辛-2-烯-1-醇。向起始材料1.66g

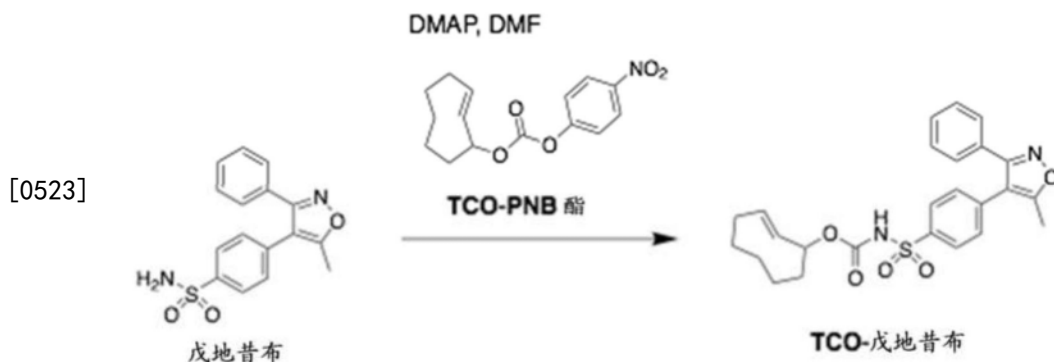
(7.33mmol) 和乙酸0.44g (7.33mmol) 在50mL DCM中的溶液添加1.06g的40%乙二醛水溶液 (7.33mmol)。在添加三乙酰氧基硼氢化钠4.66g (22.0mmol) 之前,将反应混合物在室温搅拌持续20min。将反应混合物在室温搅拌持续4小时。将反应通过倾倒入饱和碳酸氢钠溶液中来猝灭,并且在用氯仿/异丙醇 (3/1) (3*40mL) 提取之前,将水相的pH调节至8~9。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。产物通过使用DCM/MeOH:DCM (20:80) 的快速色谱法来纯化。(0.385g, 20.8%收率) LCMS(+esi): 计算值M+H+=253.2; 实测值253.3。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=5.51-5.39(m, 1H), 5.23(m, J=5.7, 11.9Hz, 1H), 4.78(m, J=5.4, 10.3Hz, 1H), 3.75-3.41(br, 1H), 2.44(br s, 4H), 2.32(br s, 4H), 2.16(s, 3H), 2.05(br d, J=13.9Hz, 2H), 1.94-1.81(m, 2H), 1.57-1.07(m, 6H), 0.86(s, 3H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ=134.08, 128.61, 68.95, 66.54, 55.85, 55.51, 46.04, 39.45, 35.18, 34.50, 31.31, 25.87, 23.45。获得副产物(Z)-4-(((6-羟基-1-甲基环辛-4-烯-1-基)甲基)-1-甲基哌嗪-2-酮。(0.85g) LCMS(+esi): 计算值M+H+=266.2; 实测值267.1。

[0519] 实施例8



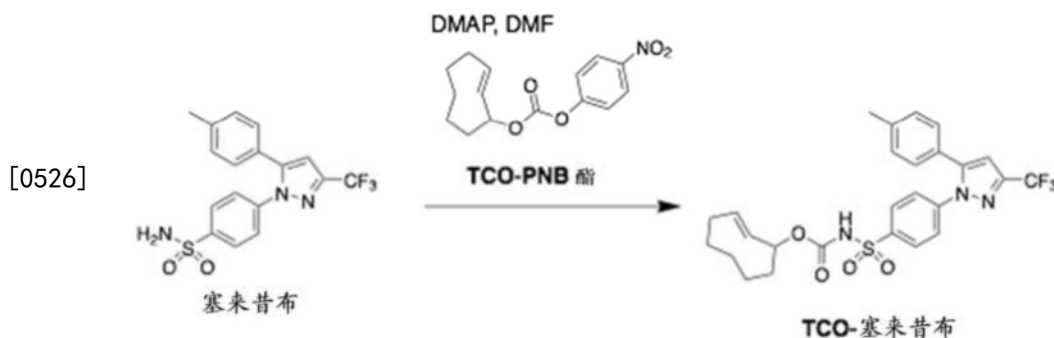
[0521] 用于制备TCO-pexidartinib的一般程序0°C,向Pexidartinib (PLX3397) (373mg, 0.89mmol) 在DMF (4.0mL) 中的溶液添加氢化钠(约60%, 39mg, 约0.96mmol); 并且在添加TCO-PNB酯(200mg, 0.68mmol) 之前,将反应混合物在氮气下搅拌持续1h。将产生的混合物在rt搅拌过夜并且在真空中蒸发。将反应混合物用水(30mL) 稀释并且用乙酸乙酯(2×30mL) 提取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄) 并且在真空中蒸发。残余物通过在硅胶上用二氯甲烷随后是MeOH-CH₂Cl₂ (0% - 5%) 洗脱的快速色谱法被纯化,以给出TCO-pexidartinib(145mg, 37%)。LC-MS: 571 [M+H]⁺¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.72(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.85(d, J=6.9Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.62(d, J=7.8Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.29(d, J=2.4Hz, 1H), 6.37(d, J=8.4Hz, 1H), 6.15(m, 1H), 5.74(s, 1H), 5.60(d, J=6.0Hz, 1H), 4.88(t, J=6.0Hz, 1H), 4.67(d, J=6.0Hz, 2H), 3.87(s, 1H), 2.50(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.10-0.80(m, 8H)。

[0522] 实施例9



[0524] 用于制备TCO-戊地昔布的一般程序。向戊地昔布(157mg, 0.5mmol)在DMF(4mL)中的溶液添加TCO-PNB酯(129mg, 0.44mmol)、DMAP(106mg, 0.88mmol)。将混合物在rt搅拌持续40h,并且用乙酸乙酯(100mL)稀释,用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在真空中蒸发。产物通过在硅胶上用DCM随后是MeOH-DCM(5%)洗脱的快速色谱法被纯化以给出作为白色固体的化合物TCO-戊地昔布(201mg, 97%)。LC-MS: 467[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.03(d, J=8.7Hz, 2H), 7.65(m, 1H), 7.43-7.32(m, 7H), 5.73(m, 1H), 5.64(d, J=16.5Hz, 1H), 5.33(s, 1H), 2.50(s, 3H), 2.43(m, 1H), 2.09-0.77(m, 9H)。

[0525] 实施例10

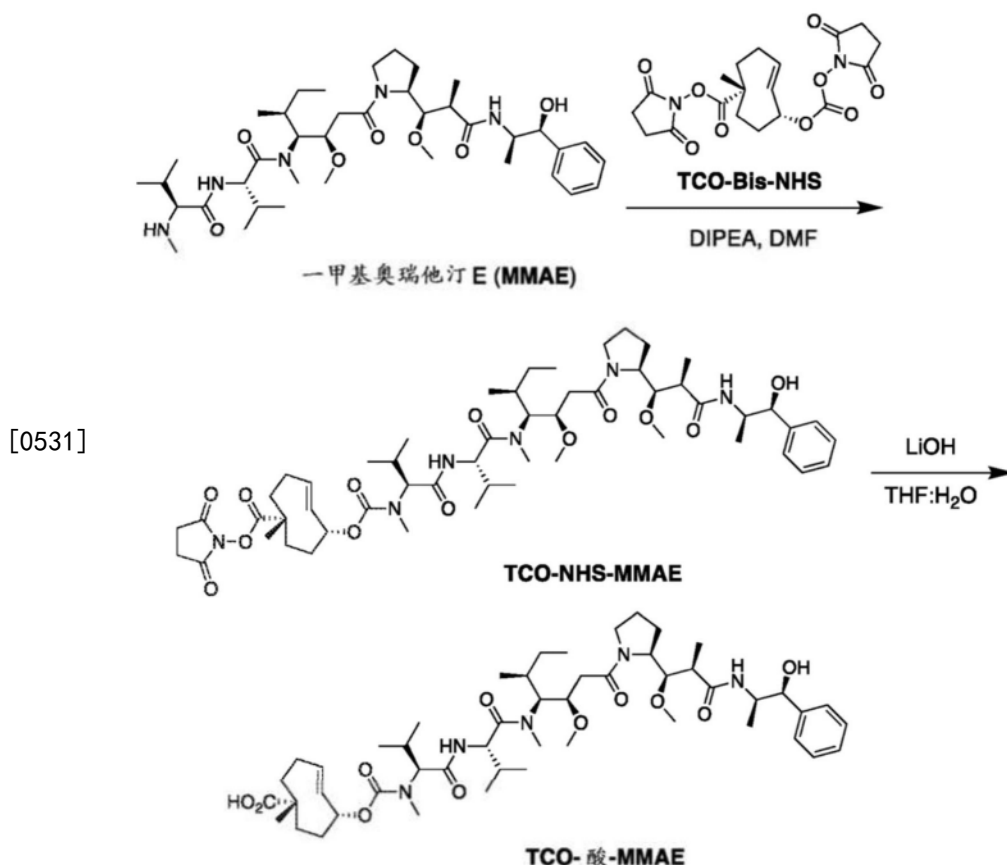


[0527] 用于制备TCO-塞来昔布的一般程序。向塞来昔布(141mg, 0.37mmol)在DMF(4mL)中的溶液添加TCO-PNB酯(100mg, 0.34mmol)、DMAP(106mg, 0.88mmol)。将混合物搅拌持续40h,并且用乙酸乙酯(100mL)稀释,并且用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在真空中浓缩。产物通过在硅胶上用在DCM中的甲醇(5%)洗脱的快速色谱法被纯化以提供产物TCO-塞来昔布(162mg, 88%)。LC-MS: 534[M+H]⁺。

[0528] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.01(d, J=8.7Hz, 2H), 7.60(br, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 2H), 7.18(d, J=8.1Hz, 2H), 7.14(d, J=8.1Hz, 2H), 6.74(s, 1H), 5.69(m, 1H), 5.45(d, J=12.0Hz, 1H), 5.30(s, 1H), 2.44(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.03-0.76(m, 9H)。

[0529] 实施例11

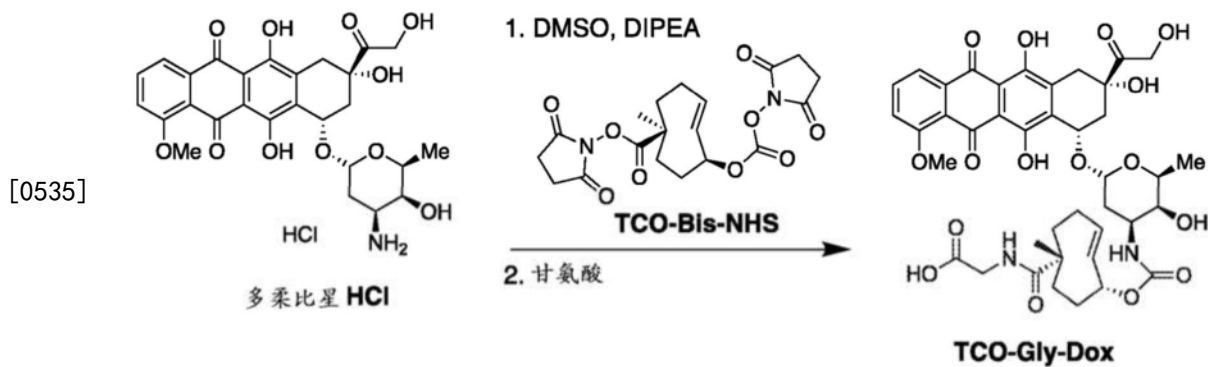
[0530] TCO-一甲基奥瑞他汀E(TCO-MMAE)缀合物的合成



[0532] TCO-MMAE缀合物的制备。在rt, 向在DMF (2mL) 中的一甲基奥瑞他汀E (170mg, 0.24mmol) 添加TCO-Bis-NHS (100mg, 0.24mmol) 和DIPEA (93mg, 0.72mmol)。将溶液在rt搅拌持续20h, 添加乙腈 (ACN, 8mL), 并且混合物通过制备型HPLC (ACN/水, 从0%至100%, 甲酸0.1%被纯化), 以给出TCO-NHS-MMAE (88mg, 36%)。在rt, 向在THF (2mL) 和H₂O (2mL) 中的TCO-NHS-MMAE (78mg, 0.076mmol) 添加LiOH (9.2mg, 0.38mmol)。将溶液在rt搅拌持续20h。在除去溶剂之后, 添加HCl (水性的, 0.5N) 至pH ~ 3。混合物通过制备型HPLC (ACN/水, 从0%至100%, 甲酸0.1%) 被纯化以给出TCO-酸-MMAE (54mg, 76%, 两种异构体)。LCMS: (ESI+) 928 [M+H]。

[0533] 实施例12

[0534] 反式环辛烯 (TCO) - 甘氨酸-多柔比星缀合物的合成



[0536] TCO-甘氨酸-多柔比星缀合物的制备。向多柔比星盐酸盐 (100mg) 在1mL DMSO中的溶液添加TCO-Bis-NHS (75mg)。通过注射添加DIPEA (148μL)。将混合物搅拌过夜, 并且然后

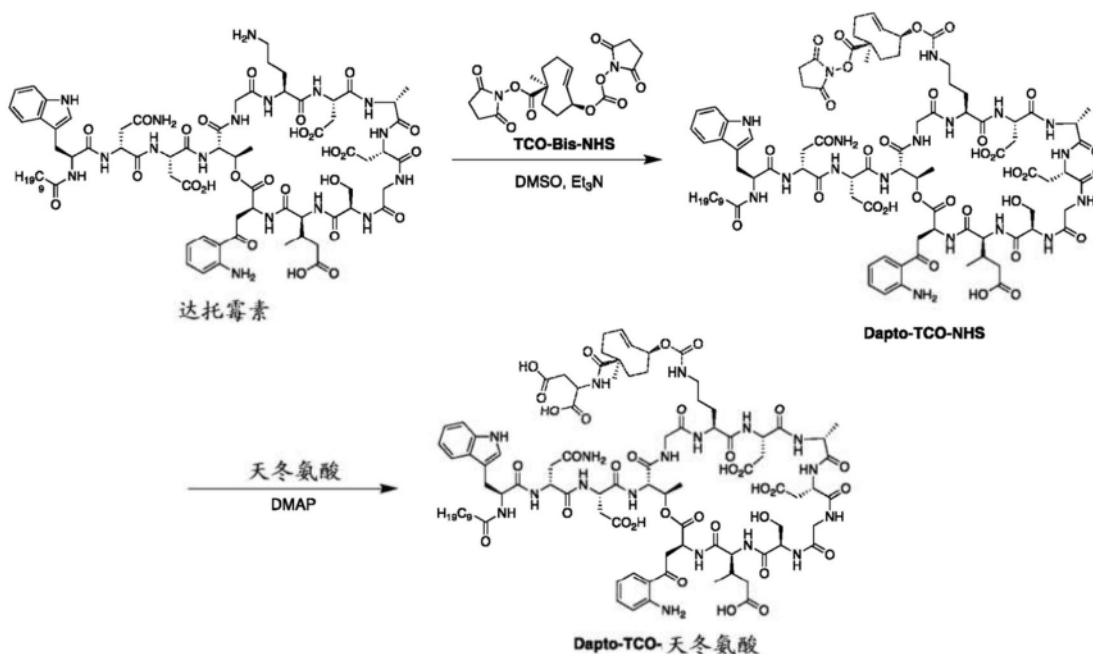
将甘氨酸(51mg)一次添加至反应,并且将反应搅拌持续24h。混合物用2mL H₂O稀释,并且通过HPLC被纯化,以产生TCO-Gly-Dox。MS: (ESI+) 833 [M+Na]。

[0537] 实施例13

[0538] 抗生素-TCO缀合物

[0539] 实施例13A

[0540] Dapto-TCO-氨基酸合成

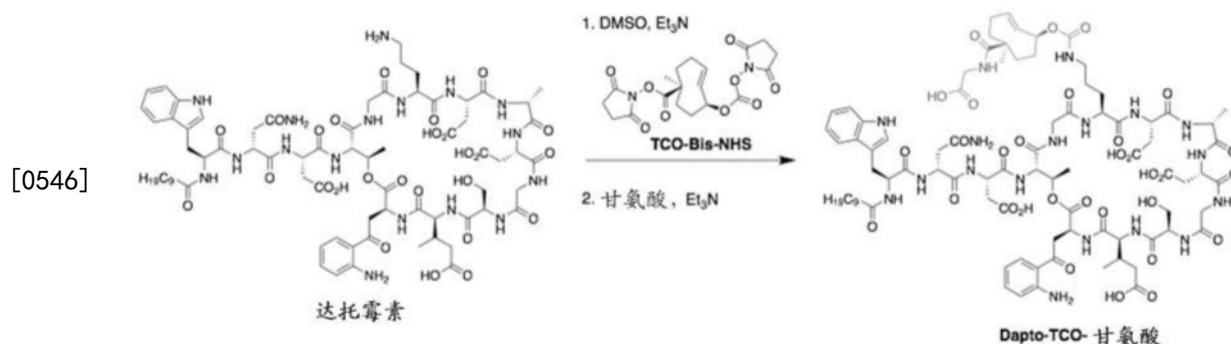


[0542] 实施例方案:将达托霉素(100mg, 0.062mmol)、TCO-Bis-NHS(62.5mg, 0.149mmol)和三乙胺(62.5μL, 45.3mg, 0.448mmol)添加至DMSO,并且在RT搅拌过夜,以产生Dapto-TCO-NHS。LCMS: (ESI-) 1926.8 [M-H]。向Dapto-TCO-NHS(126.1mg, 0.0654mmol)添加天冬氨酸(104.5mg, 0.785mmol)和4-二甲氨基吡啶(150.9mg, 1.235mmol),并且在37°C搅拌持续18h。通过HPLC纯化以获得Dapto-TCO-天冬氨酸。收率:100mg, 0.0514mmol。LCMS: (ESI-) 1944.8 [M-H]。

[0543] 此方法已经被用于产生甘氨酸修饰的TCO-前药和天冬氨酸修饰的TCO-前药,并且通常也可以被应用于并入其他氨基酸货物(cargo)。

[0544] 实施例13B:

[0545] 达托霉素-TCO-甘氨酸缀合物



[0547] 在DMSO(11mL)中的达托霉素(537mg, 0.33mmol)、TCO-Bis-NHS(350mg, 0.83mmol)

和三乙胺 (0.350mL, 2.51mmol)。在RT搅拌过夜。然后加热至37℃。添加甘氨酸 (300mg, 4.00mmol) 和三乙胺 (1.8mL, 13mmol), 并且搅拌持续18h。添加8mL水, 并且通过HPLC纯化。收率: Dapto-TCO-甘氨酸-373mg, 0.20mmol, 59.6%。

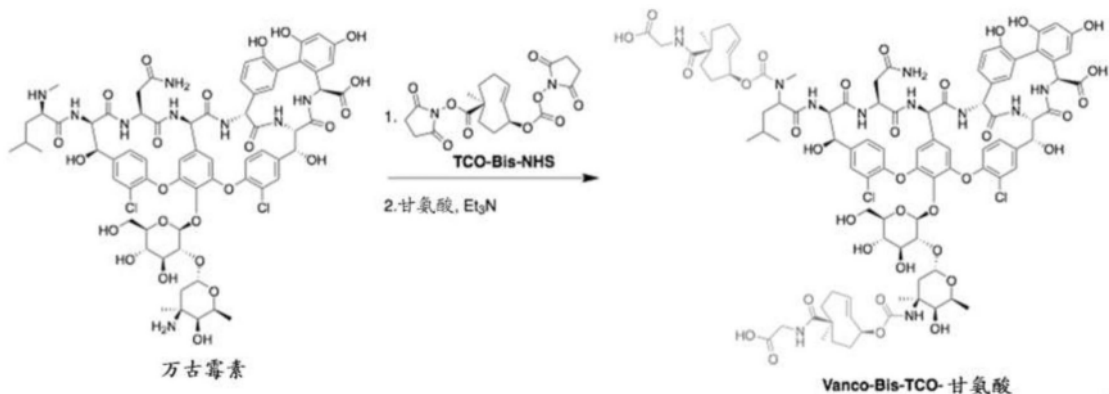
[0548] 用于实施例13B的水溶解度在以下表格中在不同缓冲液条件下被示出。

缓冲液	实施例 13B			
	溶解度, mg/mL		最终 pH	视觉检查
	值	平均值		
水	0.15	0.15	3.4	浑浊
	0.14			
	0.15			
pH 6.5	10.8	10.9	6.1	澄清
	10.9			
	10.9			
磷酸盐缓冲液 pH 7.5	38.1	38.3	5.4	澄清
	38.3			
	38.3			

[0550] 实施例13C

[0551] Vanco-Bis-TCO-甘氨酸缀合物

[0552]



[0553] 实施例13C可以使用类似于实施例13B的方案来合成。多达64μg/ml (32μM) 的所测试的Vanco-Bis-TCO-甘氨酸示出针对细菌没有活性, 如通过微量热法测量的, 这指示药物在修饰之后失活。

[0554] 用于TCO氨基酸缀合物的一般HPLC纯化条件如下:

[0555] 柱:Higgins目录号PS-253C-C185, 250x 30mm, Phalanx C18 5μm

[0556] 溶剂A:水 (0.1%甲酸)

[0557] 溶剂B:乙腈 (0.1%甲酸)

[0558]

Min	%B
-----	----

[0559]

0.01	10
2.00	10
3.00	30
30.00	90
31.00	10
34.00	10

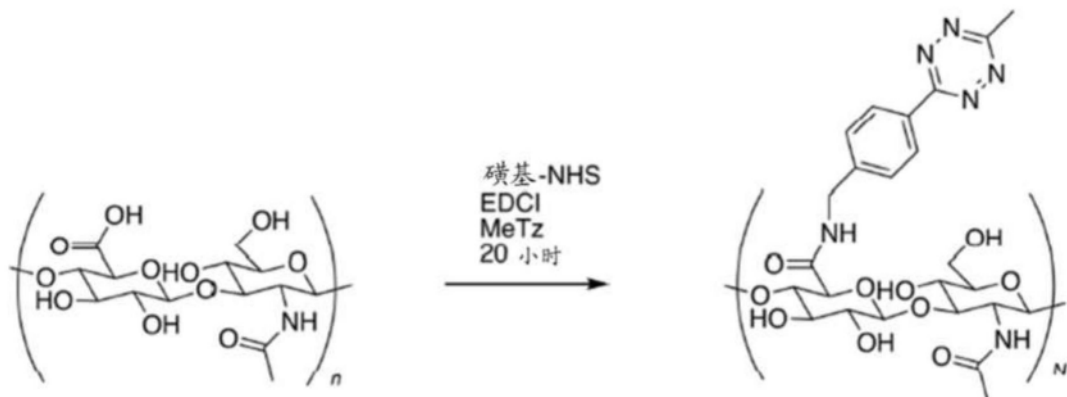
[0560] 实施例14(预见性实施例)

[0561] 使用用其他增溶基团修饰的TCO的前药合成。可以使用前述化学获得的具有羧基增溶基团的其他前药在图7中示出。多个亲水性羧酸部分的存在应当提高水溶解度,并且并入大的结构扰动(structural perturbation)被预计减弱活性。在使用TAG进行前药活化时,羧酸酯基团应当被脱附,从而恢复达托霉素的抗生素活性。

[0562] 实施例15

[0563] 透明质酸修饰的四嗪

[0564]



[0565] 向5mL的MES缓冲液(0.1M MES,0.3M NaCl,pH=6.5)添加0.0500克的透明质酸钠(200kDa)并且搅拌直到其溶解(4小时)。向此添加N-羟基磺基琥珀酰亚胺(23.3mg,0.107mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(42.0mg,0.219mmol)和(4-(6-甲基-1,2,4,5-四嗪-3-基)苯基)甲胺盐酸盐(15.9mg,0.066mmol)。将反应混合物在不存在光的情况下搅拌持续20小时,在此时间之后,反应混合物用羟胺(66.2mg,0.953mmol)猝灭。将透明质酸产物在不存在光的情况下针对包含减小的盐浓度(NaCl,0.13M-0.0M)的去离子水在5天内纯化。将透明质酸产物过滤(0.22 μ m)并且冻干持续5天。

[0566] 向5mL的MES缓冲液(0.1M MES,0.3M NaCl,pH=6.5)添加0.0500克的透明质酸钠(100kDa)并且搅拌直到其溶解(4小时)。向此添加N-羟基磺基琥珀酰亚胺(40.6mg,

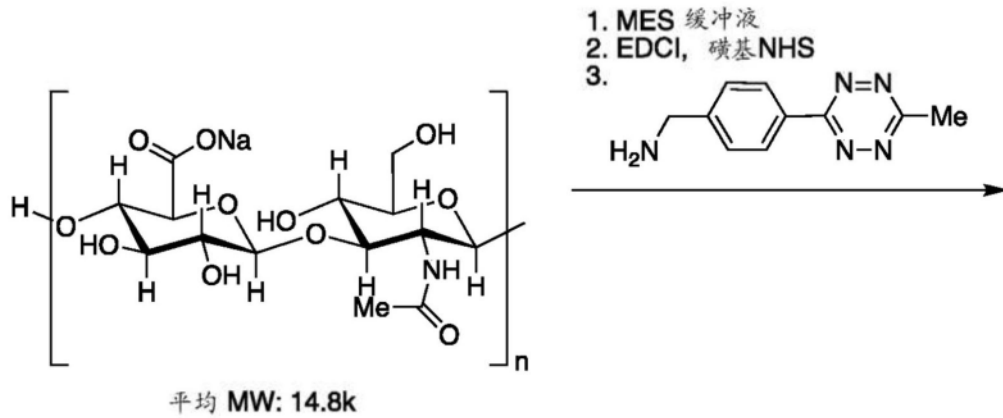
0.19mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(72.1mg,0.38mmol)和(4-(6-甲基-1,2,4,5-四嗪-3-基)苯基)甲胺盐酸盐(28.4mg,0.12mmol)。将反应混合物在不存在光的情况下搅拌持续20小时,在此时间之后,反应混合物用羟胺(117.1mg,1.69mmol)猝灭。将透明质酸产物在不存在光的情况下针对包含减小的盐浓度(NaCl,0.13M-0.0M)的去离子水在5天内纯化。将透明质酸产物过滤(0.22 μ m)并且冻干持续5天。

[0567] 向5mL的MES缓冲液(0.1M MES,0.3M NaCl,pH=6.5)添加0.0500克的透明质酸钠(60kDa)并且搅拌直到其溶解(4小时)。向此添加N-羟基磺基琥珀酰亚胺(58.2mg,0.27mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(103.9mg,0.54mmol)和(4-(6-甲基-1,2,4,5-四嗪-3-基)苯基)甲胺盐酸盐(40.4mg,0.17mmol)。将反应混合物在不存在光的情况下搅拌持续20小时,在此时间之后,反应混合物用羟胺(165.7mg,2.38mmol)猝灭。将透明质酸产物在不存在光的情况下针对包含减小的盐浓度(NaCl,0.13M-0.0M)的去离子水在5天内纯化。将透明质酸产物过滤(0.22 μ m)并且冻干持续5天。

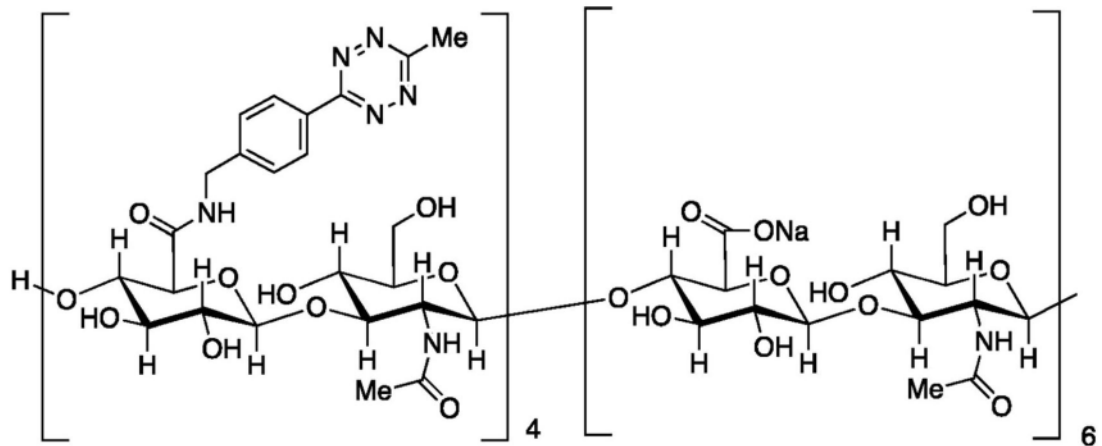
[0568] 向5mL的MES缓冲液(0.1M MES,0.3M NaCl,pH=6.5)添加0.0500克的透明质酸钠(5kDa)并且搅拌直到其溶解(4小时)。向此添加N-羟基磺基琥珀酰亚胺(145.9mg,0.670mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(257.3mg,1.34mmol)和(4-(6-甲基-1,2,4,5-四嗪-3-基)苯基)甲胺盐酸盐(100.3mg,0.42mmol)。将反应混合物在不存在光的情况下搅拌持续20小时,在此时间之后,反应混合物用羟胺(413.4mg,5.95mmol)猝灭。将透明质酸产物在不存在光的情况下针对包含减小的盐浓度(NaCl,0.13M-0.0M)的去离子水在5天内纯化。将透明质酸产物过滤(0.22 μ m)并且冻干持续5天。

[0569] 实施例16

[0570] 四嗪修饰的透明质酸



[0571]



[0572] 向5mL的MES缓冲液(0.1M MES, 0.3M NaCl, pH=4.5)添加0.5000克的透明质酸钠(14.8kDa)并且搅拌直到其溶解。向此添加N-羟基磺基琥珀酰亚胺(14.2mg, 0.0625mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(125.7mg, 0.625mmol)和(4-(6-甲基-1,2,4,5-四嗪-3-基)苯基)甲胺盐酸盐(151.2mg, 0.625mmol)。将反应混合物在不存在光的情况下搅拌持续4小时,在此时间之后,将反应混合物稀释至1% (w/w) 并且通过0.45 μ m过滤器过滤。然后,将透明质酸产物在最终无菌过滤(0.22 μ m)和冻干持续3天之前通过切向流过滤(Tangential flow filtration) (TFF) 被纯化。通过元素分析,并进入到透明质酸钠起始材料中的四嗪是40%。

[0573] 实施例17

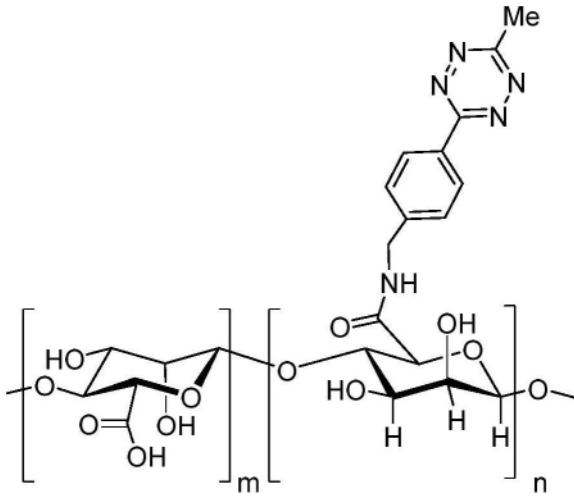
[0574] 被四嗪和花青5修饰的透明质酸

[0575] 向5mL的MES缓冲液(0.1M MES, 0.3M NaCl, pH=6.5)添加0.0500克的透明质酸钠(5kDa)并且搅拌直到其溶解(4小时)。向此添加N-羟基磺基琥珀酰亚胺(145.9mg, 0.670mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(257.3mg, 1.34mmol)、(4-(6-甲基-1,2,4,5-四嗪-3-基)苯基)甲胺盐酸盐(100.3mg, 0.42mmol)和花青5(6.25mg, 0.018mmol)。将反应混合物在不存在光的情况下搅拌持续20小时,在此时间之后,反应混合物用羟胺(413.4mg, 5.95mmol)猝灭。将透明质酸产物在不存在光的情况下针对包含减小的盐浓度(NaCl, 0.13M-0.0M)的去离子水在5天内纯化。将透明质酸产物过滤(0.22 μ m)并且冻干持续5天。

[0576] 实施例18

[0577] 四嗪修饰的海藻酸盐凝胶

[0578]



[0579] 向5mL的MES缓冲液(0.1M MES, 0.3M NaCl, pH=6.5)添加50mg的UP LVG海藻酸盐(75kDa-200kDa)并且搅拌直到其溶解(4小时)。向此添加N-羟基磺基琥珀酰亚胺(34.7mg, 0.16mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(61.8mg, 0.32mmol)和(4-(6-甲基-1,2,4,5-四嗪-3-基)苯基)甲胺盐酸盐(24.1mg, 0.10mmol)。将反应混合物在不存在光的情况下搅拌持续20小时,在此时间之后,反应混合物用羟胺(99.3g, 1.44mmol)猝灭。将海藻酸盐产物在不存在光的情况下针对包含减小的盐浓度(NaCl, 0.13M-0.0M)的去离子水在4天内纯化。将海藻酸盐过滤(0.22 μ m)并且冻干持续5天。

[0580] 实施例19

[0581] 四嗪修饰的凝胶与(E)-环辛-2-烯醇的反应

[0582] 为了确定可用的四嗪在水凝胶中的浓度,滴定用(E)-环辛-2-烯醇(TCO*A-OH)进行并且通过UV/VIS光谱进行测量。用四嗪修饰的水凝胶具有520nm的特性吸光度,而TCO*A-OH(1.2mM-3.6mM)和四嗪/TCO*A-OH反应的产物在可见光谱内没有可检测的吸光度。为了进行滴定,将水凝胶溶解在ddH₂O(0.625%-2.5w/w)中。凝胶的样品与相等体积的越来越大浓度的TCO*A-OH(0.6mM-3.6mM)反应并且允许反应持续30分钟。

[0583] 从最佳拟合线的x截距,确定凝胶中的四嗪的浓度。

[0584]	海藻酸盐			透明质酸		
	MWCO					
	< 75 kDa (nmols/100 μ L)	75 - 200 kDa (nmols/100 μ L)	> 200 kDa (nmols/100 μ L)	5 kDa (nmols/100 μ L)	100 kDa (nmols/100 μ L)	200 kDa (nmols/100 μ L)
	1875.49	1417.06	1050	1776	1034.61	517

[0585] 实施例20

[0586] 改进TCO前药的物理性质

[0587] 应注意,药物的TCO修饰趋向于导致与母体化合物相比减小的溶解度。这对于达托霉素和多柔比星是特别明显的。不良的水溶解度限制了可以被可行地施用的剂量水平。递送最大剂量的能力对于局部活化系统是重要的,因为其由于减少的副作用而显著地扩大治疗指数,能够进行超治疗给药剂量(supratherapeutic dosing)。为了解决此问题,增溶化学基团被附接至TCO部分。在TCO-多柔比星的情况下,极性吗啉基团的并入将水溶解度增大超过70倍(图6)。

[0588] 实施例21

[0589] 定量该技术捕获有效负载的能力

[0590] “捕获和释放”平台技术的效力在小鼠中使用经由氨基甲酸酯偶联至TCO部分的荧光团罗丹明来证明。HMT增强罗丹明染料在若干天内多个剂量之后的局部递送,如在图3中示出的。三只小鼠在时间-2小时在背部接受100 μ L的局部注射(A=盐水,B=2.5%HMT,C=2.5%海藻酸盐)。然后在时间0开始,小鼠在时间0、2h、5h和3天接受相同剂量的TCO-荧光团(通过尾静脉注射100纳摩尔的TCO-修饰的罗丹明)。在每个剂量之后,将小鼠在5min-10min和110分钟-150分钟之后成像。这些样品图像证实,最大量的荧光在小鼠B的背部处被观察到,并且效果是短暂的,表明荧光团的捕获、释放和扩散。在5分钟-10分钟之后,HMT植入(小鼠B)的部位周围存在荧光的大幅增加,而注射有盐水(A)或注射有未修饰的海藻酸盐凝胶(C)的小鼠不具有可比较的信号增加。数据支持生物正交反应能够增加荧光团的局部浓度。此外,在所有情况下,荧光信号在两小时内减小至背景水平,这支持释放步骤。示出的数据是在四个剂量和植入多天之后的选择的图像,它们证实注射的生物材料捕获被TCO修饰的小分子以及在选择的位置处释放其货物的效率,以及小分子迅速达到凝胶部位的药代动力学。

[0591] 实施例22

[0592] 多柔比星前药在体内针对异种移植物肿瘤的治疗效力

[0593] 可释放形式的多柔比星被合成,并且在生长MCF-7(人类乳腺癌细胞系)的异种移植物或HT1080(人类软组织肉瘤)的异种移植物的小鼠中被测试。在乳腺癌模型中,在异种移植物部位处存在预注射凝胶的条件下,小鼠(n=4)每三天接受两剂的5mg/kg的多柔比星或TCO-多柔比星。TCO-多柔比星导致与具有较少恶病质的媒介物对照相比显著的肿瘤缩小($p < 0.05$)。TCO-多柔比星在两剂之后导致比常规多柔比星大40%的肿瘤减小。

[0594] TCO-多柔比星针对HT1080异种移植物的治疗效力总结在图4A中。为了评估多柔比星前药的抗肿瘤活性,用携带纤维肉瘤(HT-1080)异种移植物的无胸腺裸鼠进行效力研究,纤维肉瘤(HT-1080)异种移植物是通常用于评估新疗法的人类软组织肉瘤(STS)类型。在初始植入之后18天,当肿瘤尺寸达到195mm³的平均值(范围,90mm³-500mm³)时,通过紧邻着肿瘤触诊来注射海藻酸盐TAG。存在两个治疗队列:(i)每4天,3次静脉剂量的14微摩尔/kg的标准多柔比星(最大耐受剂量),或(ii)每日剂量的14微摩尔/kg的多柔比星前药,持续10天。在疗法启动之后,每周两次测量肿瘤体积,持续13周(图4A)。肿瘤植入后(dpi)28天,没有另外的疗法被给予受试者。

[0595] 对于两个治疗组,在最后治疗剂量之后两周(40dpi),中位肿瘤尺寸是不可检测的。在最后治疗剂量之后三十天(60dpi),全身性多柔比星队列的中位肿瘤尺寸大于2000mm³,并且不久之后小鼠被安乐死。这与先前对HT1080评估全身性多柔比星的研究一致。相比之下,前药队列的中位肿瘤尺寸保持不可检测的($P = 0.021$)。在88dpi时,前药队列的小鼠中的一半当它们到达终点时被安乐死。队列中的另一半小鼠没有示出任何可检测的肿瘤迹象,并且被保留直到研究结束(118dpi)。

[0596] 为了排除诸如前药的非特异性体内活化或由于放置海藻酸盐聚合物的微环境变化的问题,测试多个另外的对照。在未经治疗的小鼠和用(i)TAG的局部注射与盐水的静脉内注射;或(ii)未修饰的海藻酸盐的局部注射与多柔比星前药施用治疗的小鼠之间,没有观察到肿瘤体积的差异(图4A)。这证实,前药在不存在临床上有意量的凝胶的情况下不

自发地转变成常规多柔比星,或前药独立于生物正交反应的固有特性对于效力的增加负责。

[0597] 在对照实验中,肿瘤在盐水和TAG凝胶的存在下的生长或在具有未修饰的海藻酸盐的前药的存在下的生长是相同的。这表明TCO修饰的前药不具有可以解释观察到的效力的固有毒性(图4A)。数据还支持TAG对于有意义的效力是必要的。

[0598] 实施例23

[0599] 多柔比星前药在体内的副作用概况

[0600] 尽管通过我们的前药系统用大于常规多柔比星的最大耐受剂量的三倍治疗小鼠,但是生物正交方法导致相对于多柔比星治疗大体上较少的副作用。骨髓抑制是多柔比星的主要的急性剂量限制性毒性。此副作用的标准度量是基于容易地定量的红细胞的短寿命前体的网织红细胞计数。全身性多柔比星之后的网织红细胞的最低点(nadir)在疗法结束之后3天出现。全身性多柔比星治疗的队列示出网织红细胞的急剧减少($P=0.007$) (图4B)。相比之下,用多柔比星前药治疗的队列示出类似于用媒介物治疗的小鼠的网织红细胞计数(图4B)。此外,用多柔比星前药治疗的小鼠没有示出任何明显的毒性迹象,毒性迹象包括重量损失或皮毛质地(coat texture)的变化,而常规多柔比星队列损失约20%的体重(图4C)。

[0601] TCO-前药版本的安全性通过来自单个动物试验研究($n=1$)的数据来证实,该数据示出,在犬模型中,通过单循环急性毒性(single-cycle acute toxicity)的外推,多柔比星前药比多柔比星毒性小至少18倍,并且毒性比多柔比星肽缀合物小接近六倍(Nat. Med., 2000, 1248-1252)。(图37和图38)。在此研究中,用4剂的多柔比星(1.74微摩尔/kg的单剂量)治疗超过60天的狗经历3.5%体重损失。在最终多柔比星循环之后两个月,同一动物在6天的大量缩短的治疗过程内被施用3剂的TCO-多柔比星(10.1微摩尔/kg的单剂量),导致多达3.6%的体重增加(图39)。此外,虽然多柔比星诱导中性粒细胞水平的显著下降,但是在治疗过程内,利用TCO-多柔比星没有观察到中性粒细胞减少症的迹象(图39)。这些研究突出了TCO前药版本相对于常规化疗剂的安全性。

[0602] 在狗研究中,TCO-多柔比星治疗导致白细胞、淋巴细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞的增加,指示急性免疫活化(图40)。

[0603] 实施例24

[0604] 初步药代动力学和凝胶生物降解

[0605] 对于多柔比星前药进行初步体外血浆稳定性研究,以帮助设定其在小鼠血浆和人类血浆中的初步药代动力学稳定性。前药在人类中具有6.8小时的血浆半衰期并且在小鼠中具有19.3小时的血浆半衰期。这些数据确定前药的稳定性以及其用于另外的研究的合适性。合成用四嗪和荧光团花青5修饰的水凝胶。从花青5的标准曲线(在 $\lambda=646\text{nm}$ 处的吸光度),花青5的浓度被确定为 0.732nmol/mg ($n=1$)。此浓度足以能够通过荧光成像检测在体内注射之后持续大于两周的凝胶(图2),确保凝胶不在整个体内行进以引起全身性副作用。

[0606] 实施例25

[0607] 确定TAG-前药和TCO-前药的最小抑制浓度(MIC)

[0608] 可以使用标准方法来确立每种TCO前药化合物以及万古霉素和达托霉素的体外MIC评估。简言之,可以用 ddH_2O 中的TAG或对照凝胶产生抗生素剂的连续稀释液,并且允许

它们混合持续4小时。然后将肉汤中的发光MSSA或MRSA假单胞菌 (*aeruginosa*) 添加至混合物。可以将板放置在培养箱中过夜并且允许生长 (对于每个前药/细菌组合, $n=4$)。发光可以用IVIS成像仪测量, 并且以辐射亮度报告。此数据可以被用于确定抑制曲线。

[0609] 实施例26

[0610] 释放针对细菌的治疗性有效负载

[0611] 为了证明治疗细菌感染的适用性, 合成可释放形式的抗生素万古霉素, 并且测试其根除发光甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌 (MSSA) 的能力。海藻酸盐TAG和可释放的TCO-万古霉素具有类似于TAG+常规万古霉素的最小抑制浓度 (MIC) (2.0纳摩尔/mL相对于0.5纳摩尔/mL), 而与常规海藻酸盐凝胶组合的2.0纳摩尔的TCO-万古霉素不抑制细菌生长 (图9A-图9B)。机制可能是万古霉素在TCO-万古霉素与TAG反应时被释放。类似于万古霉素, 释放的抗生素抑制细菌生长, 其中对抗生素的作用机制没有影响。这些MIC趋势通过恒温微量热法被证实, 其中TAG-万古霉素和TCO-万古霉素的组合消除可观察到的细菌活性, 而对照海藻酸盐示出大幅减小的影响 (图9C)。这些结果确立TAG和抗生素前药系统是灭杀细菌的有效手段的概念验证。

[0612] 实施例27

[0613] 用四嗪类似物修饰海藻酸盐水凝胶

[0614] 海藻酸盐水凝胶用多种四嗪如图12中示出的进行修饰。具有最小60%古罗糖醛酸单体单元的超纯中等粘度 ($>200\text{mPa}\cdot\text{s}$) MVG海藻酸钠H购自ProNova BioPharma。如图12中示出的, 三种四嗪用H缀合, 以形成一系列用四嗪修饰的水凝胶, HMT 1、HMT 2和HMT 3。四嗪2和四嗪3有效地反应, 但是具有次优 (suboptimal) 生理学稳定性。因此, 四嗪1和产生的HMT 1由于其最优的稳定性加反应性的组合被选择用于剩余的初步研究。基于在图14A中示出的 ^1H NMR分析, HMT 1被确定为每毫克材料包含400纳摩尔的1。还使用HMT 1和Cy5.5-单胺染料的95:5混合物来进行图12中示出的反应以制备用于图16中描述的体内研究的荧光标记的HMT 1。为了表征水凝胶的稳定性和功能, 制备图13中示出的一系列TCO修饰的化合物。两种临床上证明的抗生素, 万古霉素和达托霉素, 用可释放的TCO来修饰 (Vanco-R-TCO, 4和Dapto-R-TCO, 5)。还合成了修饰的荧光染料: 具有可释放的TCO的罗丹明 (Rh-R-TCO, 6) 和具有不可释放的TCO的荧光素 (FL-NR-TCO, 7)。

[0615] 实施例28

[0616] 抗生素释放的体外评价

[0617] 为了测试体外抗生素释放, 将HMT 1放置在旋转柱的内部, 并且用4或5的PBS溶液处理。在37°C孵育2h之后, 通过离心收集上清液。水凝胶以规律的时间间隔用新鲜的PBS处理。收集的上清液通过LC-MS (ESI) 来分析。LC-MS光谱 (图14B) 示出HMT 1在孵育2小时之后有效地固定4和5。活化的万古霉素和达托霉素在2天时间段内释放, 对于前者超过65%的总释放, 并且对于后者超过43%的总释放。在单独的实验中, 证实的是HMT 1捕获前药4和前药5的能力在PBS或细胞裂解液中孵育7天之后没有消失。

[0618] 实施例29

[0619] HMT 1在PBS中的功能稳定性

[0620] 使用不可释放的FL-NR-TCO (图13) 测试HMT 1在PBS中的功能稳定性, 如在图15中示意性地图示的。HMT 1和未修饰的对照海藻酸盐凝胶H用FL-NR-TCO, 7激发 (challenge),

以确定在37°C在PBS中孵育持续不同的时间段(0天、2天、3天、14天)之后保持活性的四嗪的官能量。将水凝胶(50mg)的盘放置在具有1mL的PBS的孔板中,并且保持在37°C培养箱持续实验的持续时间。水凝胶用50纳摩尔的7的溶液在振荡器中持续90min来激发。将产生的上清液(1mL)转移至另一孔板,留下水凝胶。每个孔板中的上清液的辐射亮度经由IVIS光谱来测量。将数据求平均±SEM, n=3。P值通过非配对t检验来确定。图15中示出的数据表明,在37°C在PBS中孵育14天之后,大于70%的四嗪部分保持稳定和反应性。

[0621] 实施例30

[0622] 针对MRSA细菌感染的材料指导的抗生素递送

[0623] 在抗细菌效果在体外被证实的情况下,评估该技术治疗小鼠中的深度大腿伤口感染模型中的金黄色葡萄球菌感染。Cy5-修饰的海藻酸盐TAG增加抗生素在感染部位处的局部浓度。中性粒细胞减少症(环磷酰胺诱导的)CD-1小鼠(n=3)用与发光甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌(MRSA)混合的TAG或对照Cy-5修饰的对照海藻酸盐肌内地(大腿)接种。4小时后,小鼠被静脉内地施用盐水、Vanco-R-TCO(图13)或万古霉素。Vanco-R-TCO和万古霉素各自以69微摩尔/kg的剂量被施用。在接种后6小时和24小时的凝胶和发光金黄色葡萄球菌的体内图像在图16中示出。每克组织的细菌载量(bacterial load)通过在接种后24小时定量培养切除的大腿肌肉来确定。具有Welch校正的非配对t检验,双尾(图16)。IVIS体内成像揭示,在用Vanco-R-TCO或万古霉素治疗之后24小时内,细菌是不可检测的。另一方面,在包括凝胶和盐水注射或凝胶和Vanco-R-TCO的对照实验中观察到发光细菌。在24小时之后,效力通过培养均质化的小鼠大腿以测量细菌载量来定量。尽管Vanco-R-TCO在体外活性低4倍,但是Vanco-R-TCO呈现出等效于用于金黄色葡萄球菌感染的标准治疗的常规万古霉素的效力。包括凝胶的对照实验呈现出显著减弱的杀细菌活性。这些结果证明了,‘捕获和释放’技术能够在体内局部活化抗生素前药并且是将抗生素递送至局部细菌感染的有效方法。最后,用Cy5染料共价地修饰的凝胶证实皮下TAG注射保持在注射部位持续数周。这些结果证明了,该技术是将抗生素递送至局部细菌感染的有效方法。

[0624] 实施例31

[0625] 生物分布-大鼠关节研究-具有TAG的TCO-dapto-甘氨酸

[0626] 6-8周龄的雌性Sprague-Dawley大鼠被动物保护和和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee)(IACUC)批准用于此研究。在凝胶注射之前,用环磷酰胺腹膜内4天(150mg/kg)和1天(100mg/kg)诱导中性粒细胞减少症。动物接受关节内注射与50 μL的 10^8 CFU/mL的甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌SP231细菌混合的200 μL的2.5% w/v的Cy5-修饰的海藻酸盐TAG(右膝)或未修饰的海藻酸盐-Cy5凝胶对照(左膝)。在2h之后,动物经由尾静脉IV以标准给药体积接受61 μM的反式环辛烯-修饰的达托霉素-甘氨酸(TCO-Dapto)。在凝胶注射的24h之后,收获膝关节,均质化,并且在Dubelco磷酸盐缓冲盐水(D-PBS)中稀释。将均质化的混合物铺板到包含5%羊血复制品的胰蛋白酶大豆琼脂板上。细菌菌落在孵育20h之后被计数,并且确定作为膝关节的LOG CFU/g的细菌载量。统计学分析用Welch双尾t检验进行,并且*表示p<0.05。误差棒指示在n=3的平均值内的标准误差。图17示出TCO-dapto和对照的抗细菌结果。

[0627] 实施例32

[0628] TCO-多柔比星和多柔比星后的血清水平和组织水平

[0629] 血清和组织生物分析表明,Shasqi Tx (局部地注射的四嗪修饰的凝胶,随后是静脉内注射的TCO-多柔比星前药)如预期地减少活性Dox的全身性暴露。注射有四嗪修饰的凝胶的Ba1b/C小鼠被给予TCO-Dox或Dox IV,并且血清和器官在输注后5分钟被收获并且分析。在血清中,大部分TCO-Dox-酸保持完整,并且活性Dox的全身性暴露低于标准治疗的全身性暴露(图18A)。同样地,局部地注射的四嗪修饰的凝胶,随后是TCO-多柔比星前药相对于对照治疗减少心脏和肝中的活化的Dox的量,而增加凝胶中的量(图18B)。总之,这些结果支持以下假定,局部地注射的四嗪修饰的凝胶,随后是TCO-多柔比星前药,增强药物递送至靶部位,同时限制在脱靶组织(off-target tissue)中的暴露。

[0630] 实施例33

[0631] 凝胶停留(Gel Residency)-修饰的透明质酸和海藻酸盐

[0632] 用四嗪和花青5修饰的海藻酸盐(Alg;MW=<75kDa,75kDa-200kDa,或>200kDa)和透明质酸(HA;MW=5kDa、60kDa或100kDa)凝胶,作为10%溶液被皮下地注射在6-8周龄雌性CD-1小鼠(Charles River Laboratories)的肋腹内,n=3/组。体内荧光成像在第1天、第2天、第4天和第7天、随后每周进行一次直到第28天,以及随后每隔一周进行一次直到第90天。荧光通过肋腹注射部位的感兴趣区域的定量来测量。动物在第73天(Alg 75kDa-200kDa,HA 100kDa和HA 60kDa)或第99天(Alg>200kDa,Alg<75kDa和HA 5kDa)被安乐死。对收获的肝、肾、淋巴结、脾和凝胶注射部位组织进行荧光成像。荧光成像用640nm激发过滤器和694nm(Cy5.5)发射过滤器进行,并且信号被定量为感兴趣的凝胶注射部位区域或收获的完整器官的辐射效率(radiant efficiency) [(p/sec/cm²/sr)/(μW/cm²)]。结果在图19、图20和图21中示出。

[0633] 实施例34

[0634] NSG小鼠中的耐受性研究

[0635] 五只非荷瘤动物被用于确定NSG-H小鼠(NOD.Cg-Prkdcscid Hprt^{em1Mvw} Il2rgtm1Wjl/MvwJ,Strain 026222,Jackson Labs)中Shasqi凝胶(四嗪修饰的海藻酸盐)和前药(TCO-多柔比星-酸)组合的MTD。对于每只动物,记录治疗前重量和身体状况评分(BCS)。在治疗1、治疗2和治疗3之前,动物皮下地接受一定剂量的Shasqi凝胶(100μL)。每种剂量将在身体的不同部分处被提供。前药(多柔比星前药)的剂量递增将如下文描述的进行。

[0636] 治疗1:50mg/kg/天;每日×5

[0637] 治疗2:75mg/kg/天;每日×5

[0638] 治疗3:100mg/kg×1;125mg/kg×1

[0639] 每日记录BCS,并且每隔一天记录体重。如果在每日治疗的5天之后没有观察到毒性的临床迹象,那么剂量将递增至下一剂量水平。除了治疗前和治疗后将重量和BCS归档和监测之外,我们将在治疗前、在15剂的多柔比星前药之后和在耐受性研究结束时进行全血计数(CBC)分析。

[0640] 用于治疗动物的毒性监测包括密切监测任何的痛苦迹象,包括神经症状、减少的活动、起皱的毛皮(ruffled fur)、重量损失、腹泻和脱水。如果观察到这样的症状,治疗将被停止,并且将仅在所有症状消除之后重新开始。如果症状消除,那么动物将以相同的剂量水平再次进行激发。然而,如果再次观察到相同的症状,和/或存在距离基线≥10%的重

量损失,那么将不再给予剂量,并且当前剂量水平被视为MTD。如果动物失去其体重的20%,或如果上文列出的迹象在24小时内没有减轻,那么动物将被立即安乐死,并且当前剂量水平将被视为MTD。如果发生导致每治疗组的任何小鼠的死亡的毒性,那么将进行以原始剂量的25%评估药物的耐受性的新的药物毒性研究。如果动物没有示出明显的重量损失或BCS的减少,那么剂量以每周25%增量的剂量再递增,直到确定最大耐受剂量。

[0641] TC0-Dox-酸对于体重的影响在图22中示出。在图23中示出TC0-Dox-酸相对于多柔比星的耐受性的剂量等效比较。TC0-Dox-酸比单独的标准多柔比星耐受更好。

[0642] 实施例35

[0643] 在犬模型中的安全性和效力

[0644] 局部地注射的四嗪修饰的凝胶,随后是静脉内注射的TC0-多柔比星前药的安全性概况跨包括大型动物的物种平移。在患有局部自发性腺癌的犬中的兽医试验研究中,标准多柔比星方案导致疾病进展(肿瘤生长)以及体重下降(图24A-图24B)。随后,局部地注射的较低毒性的四嗪修饰的凝胶,随后是静脉内的TC0-多柔比星前药允许TC0-Dox前药以较高的给药剂量幅度的多个循环,这导致肿瘤尺寸减小,随后是稳定的疾病,以及体重增加并且无主要副作用(图24A-图24B)。通过超声心动图的连续评估没有揭示任何的心脏毒性迹象,尽管提供接近12倍的终身MTD(lifetime MTD)(图24C)。这表明局部注射的四嗪修饰的凝胶,随后是静脉内的TC0-多柔比星前药,可以显著地改进全身性药物的安全性,即使在大型动物中。

[0645] 实施例36

[0646] TAG-前药和TC0-前药在大鼠中的胶原诱导的关节炎模型中的最大耐受剂量(MTD)和体内效力(预见性实施例)

[0647] 对于静脉内施用的TC0-PLX3397和PLX3397,可以在Sprague-Dawley大鼠中进行急性(单剂量)7天向上或向下最大耐受剂量(MTD)研究持续3轮。来自此研究的结果将有助于获知基于耐受性的随后单剂量研究和重复剂量研究的剂量水平。初始剂量基于先前检查的1mg/kg的PLX3397的静脉内浓度。此研究设想对于每种化合物采用3组的3只雄性大鼠和3只雌性大鼠(总计36只动物)。对于给药之后7天,毒性可以通过重量损失和身体状况评分来测量,其中MTD阈值定义为在研究期间的任何点体重下降10%。基于PLX3397的报告的副作用,还可以监测大鼠的疲劳和腹泻,并且抽血(200 μ L)每日进行,以筛查贫血、低钠血症和中性粒细胞减少症。在7天之后,动物可以被处死以及总体组织学(gross tissue histology)以测定组织损伤和炎症。在3轮结束时,不具有明显毒性的最高剂量被认为是MTD。在每组中使用的动物的数目与用于大鼠中的毒性动力学概况(toxicokinetic profiling)的标准方案一致。

[0648] 在已经确立基本毒性概况后,可以评估TAG和CSF1R抑制剂前药的体内效力。目前,没有可靠的TGCT异种移植模型;因此,基于在先的使用能够实现CSF1R抑制剂治疗TGCT8的临床试验的此临床前模型的文献,设想使用啮齿动物中的胶原诱导的关节炎模型。疾病模型可以基于确立的方案来诱导。简言之,雌性Lewis大鼠可以在第1天和第7天用完全弗氏佐剂中的胶原来注射(皮下注射到尾部中)。在动物已经发展可观察的关节炎症状时,在第二胶原注射之后7天开始治疗。在证实两个后肢中的关节炎的迹象之后,TAG被注射到后肢膝关节中的一个中,并且对照凝胶被注射到相对的膝关节中。TC0-PLX3397、PLX3397或盐水

媒介物以确定的MTD水平作为单剂量被静脉内施用。动物可以在治疗后被监测持续24天,并且响应通过每周两次的疾病评分来定量。在研究终点,动物可以被处死,并且切除的肢通过组织学测定炎症、软骨和骨损伤以及巨噬细胞渗透。对于每个治疗臂 (treatment arm), 可以使用7只动物 (总计21只动物)。此研究可以证明使用用于CSF1R抑制剂的局部活化的TAG平台局来治疗关节紊乱的概念验证。

[0649] 预计在分子上进行TCO-修饰显著地影响CSF1R结合相互作用,导致减少的副作用和高得多的MTD。如果MTD值是相当的,那么可以重新研究修饰位点。预计TAG和TCO-PLX3397的组合导致如通过疾病评分和组织学量化的关节炎症状的显著减少,其中副作用比母体药物少。未修饰的凝胶可以用作内部对照以证实药物活性的定位。预计凝胶放置没有问题。在TCO-PLX3397与盐水对照相当的情况下,可以使用LC-MS进行生物分布测试,以确定靶组织和非靶组织内的药物释放和累积的程度。

[0650] 实施例37

[0651] 来自TCO缀合物的有效负载的多剂量释放

[0652] 饱和水性的硫酸钙被添加至管中的海藻酸盐TAG并且被转移至旋转柱。制备Dapto-TCO-甘氨酸(实施例13B)或Vanco-Bis-TCO-甘氨酸(实施例13C)在DMSO中的1mM储备溶液(stock solution)。将缀合物以6.25 μ M的最终浓度添加至在PBS中的TAG溶液。达托霉素释放或万古霉素释放通过LC-MS来测量。每24小时重复TCO-缀合物的给药。释放结果在图41A和图41B中示出。还设想四嗪修饰的透明质酸和其他材料的多剂量释放。

[0653] 在存在和不存在TAG的情况下,均使用量热法在体外测试Bis-TCO Vanco-甘氨酸(实施例13C)抵抗MRSA细菌的活性。下表中提供的结果示出,在不存在TAG的情况下,MHIC高8 \times ,指示与TAG接触时释放活性药物。

[0654] 体外量热法 (MRSA)

前药	MHIC (μ M) – MRSA	
	TAG	对照凝胶
Bis-TCO-vanco	4	32

[0656] 实施例38

[0657] 来自TCO缀合物的有效负载的体内多剂量释放

[0658] 中性粒细胞减少的雌性CD-1小鼠在大腿肌肉内感染有MRSA (ATCC 43300)。小鼠接受与细菌混合的四嗪修饰的透明质酸凝胶。在2小时之后,两组小鼠以61.74 μ mol/kg (100mg/kg达托霉素当量)接受一定剂量的TCO-Dapto-甘氨酸(实施例13B)或未缀合的达托霉素。第三组小鼠和第四组的小鼠以30.87 μ mol/kg/天 (50mg/kg达托霉素当量)接受TCO-Dapto-甘氨酸(实施例13B)或未缀合的达托霉素持续三天。在每次治疗之后二十四小时,小鼠被处死,收获其大腿组织,并且计数细菌CFU。结果在图42中示出。统计学分析通过单向方差分析用于多重比较的Sidak后检验进行。误差棒代表在n=3的平均值的标准误差,*p<0.01,#p<0.05。

[0659] 实施例39

[0660] 生物相容性和植入装置有关的感染的治疗(预见性实施例)

[0661] HAT当涂覆在导管材料上时活化TCO-前物的能力可以如下被确定。先前合成并且表征的TCO-万古霉素的溶液可以被添加至HAT涂覆的PU管道或PVC管道的区段。在用HAT涂覆的材料孵育后,前药将反应并且将游离的万古霉素释放到溶液中。释放动力学可以通过LC-MS分析来确定。使用未修饰的HA涂覆的材料的对照将证实释放是四嗪依赖性的。这些研究将确立HAT当键合至表面时保持其前药活化性质。

[0662] HAT涂覆的PU和PVC的抗微生物效果可以通过确定前药在培养基中灭杀表皮葡萄球菌和甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌(MRSA)的最小抑制浓度(MIC)来测量,表皮葡萄球菌和甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌是对于CVC相关的感染负责的两种常见病原菌。选择的抗生素前药可以是TCO-万古霉素或TCO-达托霉素。抗生素前药或对应的标准抗生素(万古霉素和达托霉素)的连续稀释液将被用作阳性对照,并且允许它们在HAT涂覆的PU管道或PVC管道的存在下混合持续4小时。然后,肉汤中的MRSA或表皮葡萄球菌可以被添加至混合物。板可以在培养箱中放置过夜并且允许生长(对于每种测试条件, $n=4$)。然后将细菌悬浮液铺板在葡萄球菌选择性甘露醇盐琼脂板上,并且生长抑制通过菌落形成单位(CFU)的计数来确定。利用未修饰的HA或无抗生素的对照可以被包括以确保抗细菌效果是由于前药被凝胶活化。

[0663] HAT涂覆的PU管道或PVC管道在大鼠中的效力可以如下被确定:在无特定病原菌Sprague-Dawley大鼠中使用中心静脉导管模型。大鼠将经历使用确立的手术方案将HAT涂覆的导管植入到颈静脉中。涂覆有未修饰的HA的导管将用作对照。在导管插入之后,大鼠可以通过将 10^4 CFU- 10^6 CFU注射到导管腔中来接种表皮葡萄球菌或金黄色葡萄球菌。可以进行试验研究,以确定选择的感染剂的感染剂量。前药或常规的抗生素可以在感染之后24小时以确立的最大耐受剂量水平被静脉内施用(尾静脉),以盐水注射作为阴性对照。可以每日监测大鼠的体重、身体状况评分和行为。在7天之后,动物可以被处死。将外植的导管横切并进行声处理,以使任何附着的细菌去附着(deadhere),这将通过在葡萄球菌选择性琼脂板上的定量培养物来测量。在植入物周围的组织可以被均质化并且细菌负荷通过相同的方法评价。

[0664] HAT涂覆的材料和TCO前药的生物相容性可以通过测量植入有HAT-涂覆的导管的Sprague-Dawley大鼠的发病率来确定。HAT涂覆的导管可以如上文描述的被植入。未修饰的HA-涂覆的导管将被用作对照植入物。然后,前药、标准抗生素或盐水可以以感染研究中使用的浓度被静脉内施用。可以再次每日监测大鼠的体重、身体状况评分和行为。体重在任何点损失10%将构成研究终点。在7天之后,动物将被处死,并且进行特别是植入物周围区域的总体组织学,以确定刺激、组织损伤或炎症的存在。

[0665] 7. 试剂盒

[0666] 本公开内容的方面包括具有如本文描述的组合物的试剂盒。例如,试剂盒可以包括如本文描述的载体组合物。试剂盒的实施方式还可以包括如本文描述的官能化的有效负载。在某些实施方式中,试剂盒可以包括组合物(例如,载体组合物和/或官能化的有效负载)和被配置成包含组合物(例如,载体组合物和/或官能化的有效负载)的包装。载体组合物和官能化的有效负载可以在包装中的单独的容器中。一种或更多种载体组合物可以在试剂盒中被提供。类似地,一种或更多种官能化的有效负载可以在试剂盒中被提供。包装可以是密封包装,例如无菌密封包装。“无菌”意指大体上不存在微生物(例如真菌、细菌、病毒、

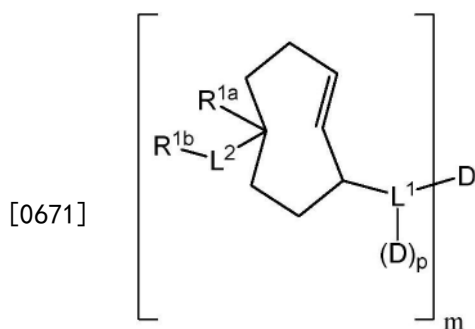
孢子形式等)。在某些情况下,包装可以被配置成是密封的,例如任选地在气密密封和/或真空密封下的耐水蒸汽包装。

[0667] 在某些实施方案中,试剂盒包括可以被用于如本文描述的可释放连接基的释放剂的试剂。释放试剂可以是本文描述的释放试剂中的任一种,例如但不限于化学释放剂(例如酸、碱、氧化剂、还原剂等)、溶剂及类似物。试剂盒中的释放试剂可以以任何方便的形式被提供,例如但不限于气体、溶液、固体、颗粒剂、粉剂、悬浮液及类似形式。释放试剂可以被包装在与试剂盒中的组合物分开的容器中。

[0668] 除了上文组分之外,主题试剂盒还可以包括用于实践主题方法的说明书。这些说明书可以以多种形式存在于主题试剂盒中,多种形式中的一种或更多种可以存在于试剂盒中。这些说明书可以存在的一种形式是在包装插页等中作为合适的介质或基底上的印刷信息,例如在试剂盒的包装中的信息被印刷在其上的一张或多张纸上。说明书的另一种形式将是信息已经被记录或存储在其上的计算机可读介质,例如CD、DVD、蓝光、计算机可读存储器(例如闪存)等。可以存在的说明书的另一种形式是可以经由互联网被用于访问在远程站点的信息的网站地址。任何方便的手段可以存在于试剂盒中。

[0669] 此外,本公开内容还提供了以下项目:

[0670] 1) 一种式(I-A)的化合物,或其盐:



(I-A)

[0672] 其中

[0673] R^{1a} 选自由以下组成的组: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基以及 C_{1-4} 烷氧基;

[0674] R^{1b} 选自由以下组成的组: G^1 、OH、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- G^1 、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- $N(R^{1d})_2$ 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}CO_2H$ 、 $-N(R^{1c})-C_{1-6}$ 亚烷基- CO_2H 、 $-N(R^{1f})-C_{2-4}$ 亚烷基- $(N(C_{1-4}$ 亚烷基- $CO_2H)-C_{2-4}$ 亚烷基) $_n$ - $N(C_{1-4}$ 亚烷基- $CO_2H)_2$ 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^{1c})-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)OC_{1-6}$ 烷基以及 $-N(R^{1f})-C_{2-4}$ 亚烷基- $(N(C_{1-4}$ 亚烷基- $C(O)OC_{1-6}$ 烷基)- C_{2-4} 亚烷基) $_n$ - $N(C_{1-4}$ 亚烷基- $C(O)OC_{1-6}$ 烷基) $_2$;

[0675] R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;

[0676] R^{1e} 是- C_{1-4} 亚烷基- CO_2H 、- C_{1-4} 亚烷基- $CONH_2$ 或- C_{1-4} 亚烷基-OH;

[0677] R^{1f} 是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- CO_2H ;

[0678] D在每次出现时独立地是有效负载;

[0679] $-L^1-$ 是连接基;

[0680] $-L^2-$ 选自由以下组成的组:- $C(O)-$ 和 C_{1-3} 亚烷基;

[0681] G^1 是任选地被取代的杂环基;

[0682] m是1、2或3;

[0683] n是0、1、2或3;并且

[0684] p是0、1或2。

[0685] 2) 如项目1)所述的化合物或其盐,其中

[0686] R^{1b} 选自由以下组成的组: G^1 、OH、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- G^1 、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- $N(R^{1d})_2$ 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}CO_2H$ 、 $-N(R^{1c})CH_2CO_2H$ 以及 $-N(R^{1f})-CH_2CH_2-(N(CH_2CO_2H)CH_2CH_2)_n-N(CH_2CO_2H)_2$;

[0687] R^{1e} 是 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2OH$ 或 $-CH(CH_3)OH$;并且

[0688] R^{1f} 是氢或 CH_2CO_2H 。

[0689] 3) 如项目1)所述的化合物或其盐,其中

[0690] R^{1a} 是 C_{1-4} 烷基;

[0691] R^{1b} 选自由以下组成的组: G^1 、OH、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- G^1 、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- $N(R^{1d})_2$ 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}CO_2H$ 、 $-N(R^{1c})CH_2CO_2H$ 以及 $-N(R^{1f})-CH_2CH_2-(N(CH_2CO_2H)CH_2CH_2)_n-N(CH_2CO_2H)_2$;

[0692] R^{1e} 是 $-C_{1-4}$ 亚烷基- CO_2H ;

[0693] R^{1f} 是氢或 C_{1-4} 亚烷基- CO_2H ;

[0694] G^1 是包含第一氮和任选地一个选自氮、氧和硫的另外的杂原子的4元至8元单环杂环基, G^1 在所述第一氮处被附接并且任选地被独立地选自由以下组成的组的1个-4个取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤素、氰基、OH、 $-OC_{1-4}$ 烷基以及氧代;并且

[0695] n是0、1或2。

[0696] 4) 如项目3)所述的化合物或其盐,其中

[0697] R^{1a} 是 CH_3 ;

[0698] R^{1e} 是 $-CH_2CO_2H$;

[0699] R^{1f} 是氢或 CH_2CO_2H ;并且

[0700] G^1 是通过环氮原子附接的哌嗪基、吗啉基、哌啶基、氮杂环庚烷基或吡咯烷基,并且任选地被独立地选自由以下组成的组的1个-4个取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤素、氰基、OH、 $-OC_{1-4}$ 烷基以及氧代。

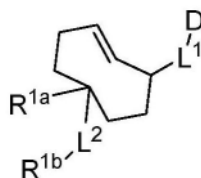
[0701] 5) 如项目1) -4) 中任一项所述的化合物或其盐,其中 $-L^2-$ 是 $-C(O)-$ 。

[0702] 6) 如项目5)所述的化合物或其盐,其中

[0703] R^{1b} 选自由以下组成的组:OH、 $N(H)CH_2CO_2H$ 、 $-N(H)CHR^{1e}CO_2H$ 、 $-N(H)-CH_2CH_2-(N(CH_2CO_2H)CH_2CH_2)_n-N(CH_2CO_2H)_2$ 以及 $-N(CH_2CO_2H)-CH_2CH_2-N(CH_2CO_2H)_2$;并且

[0704] R^{1e} 是 $-CH_2CO_2H$ 。

[0705] 7) 如项目1)所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐



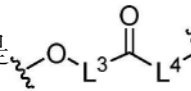
[0706]

(I)

[0707] 其中

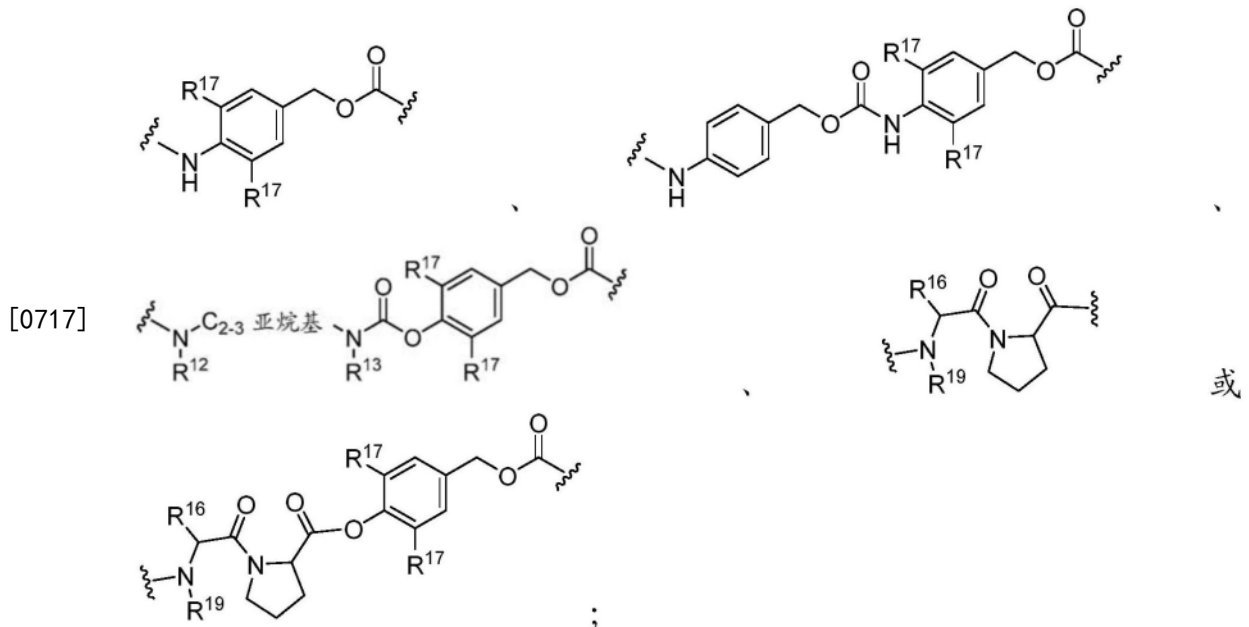
[0708] R^{1a} 选自由以下组成的组: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基以及 C_{1-4} 烷氧基;

- [0709] $-L^2-$ 选自由以下组成的组： $-C(O)-$ 和 C_{1-3} 亚烷基；
 [0710] R^{1b} 选自由以下组成的组： G^1 、 OH 、 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- G^1 以及 $-NR^{1c}-C_{1-4}$ 亚烷基- $N(R^{1d})_2$ ；
 [0711] G^1 是任选地被取代的杂环基；并且
 [0712] R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地是氢或 C_{1-4} 烷基。
 [0713] 8) 如项目1) -7) 中任一项所述的化合物或其盐，其中：

[0714] $-L^1-$ 是  或 $-O-$ ；

[0715] $-L^3-$ 是键或 C_{1-6} 亚烷基；

[0716] $-L^4-$ 是键、 $-NHN:$ 、 $-N(R^{10})-C_{2-6}$ 亚烷基- $N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{12})-C_{2-3}$ 亚烷基- $N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{10})-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)NHN:$ 、 $-NHNHC(O)C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)NHN:$ 、 $-CH(NHC(O)R^{14})C_{1-4}$ 亚烷基- $S-S-C_{1-4}$ 亚烷基- $OC(O)-$ 、 $-NHNHC(O)CH(NHC(O)R^{15})CH_2C(O)-$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(G^x)OC(O)-$ 、



[0718] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{19} 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基；

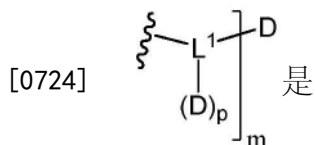
[0719] R^{16} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- OH 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- OC_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- CO_2H 或 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $CONH_2$ ；

[0720] R^{17} 在每次出现时独立地是氢或 $-CH_2OC(O)-$ ；并且

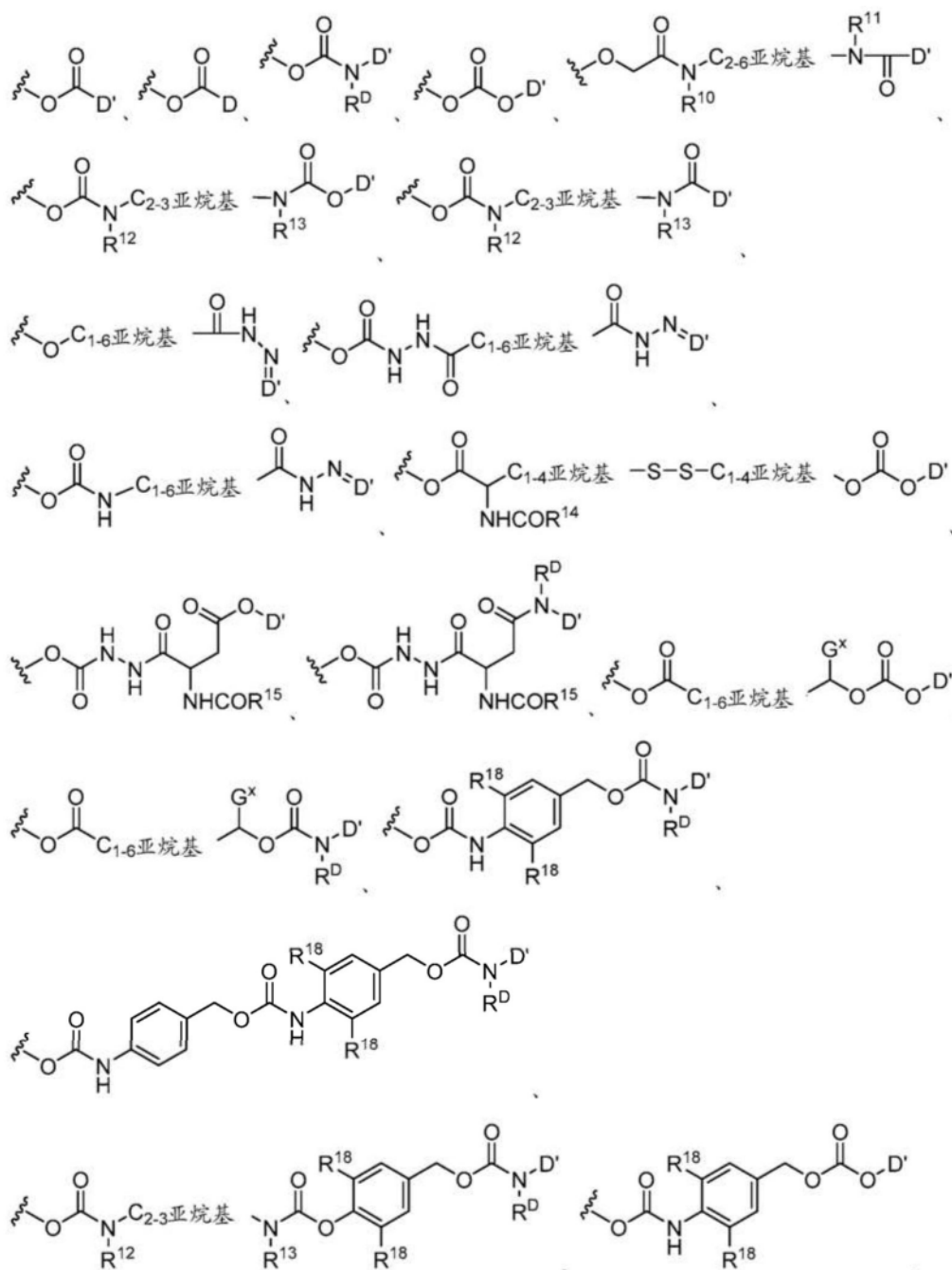
[0721] G^x 是任选地被1个-5个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自由以下组成的组：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基以及硝基。

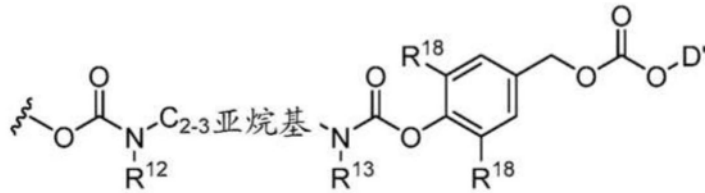
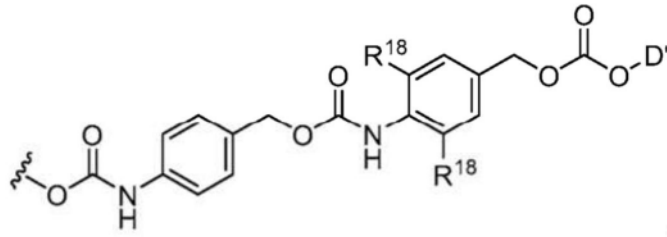
[0722] 9) 如项目1) -8) 中任一项所述的化合物或其盐，其中 m 是1。

[0723] 10) 如项目9) 所述的化合物或其盐，其中：

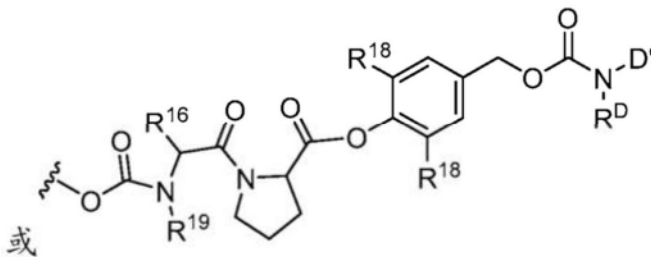
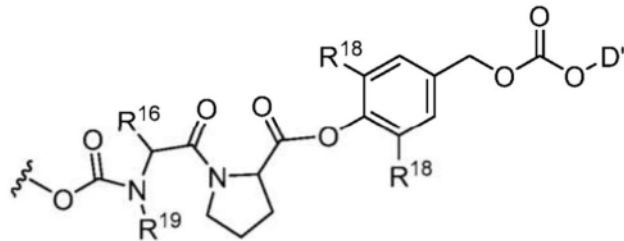
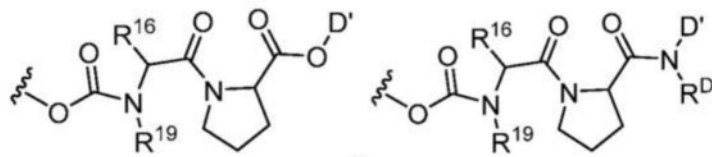


[0725]





[0726]



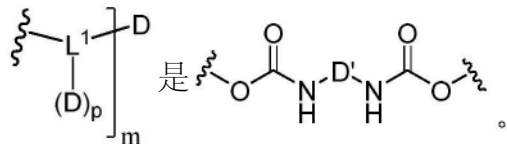
或

[0727] R^{18} 在每次出现时独立地是氢或 $-CH_2OC(O)NHD'$;[0728] R^D 是所述有效负载的氮原子上的氢或 C_{1-4} 烷基;并且[0729] D' 是有效负载部分。

[0730] 11) 如项目1) -10) 中任一项所述的化合物或其盐,其中p是0。

[0731] 12) 如项目11) 所述的化合物或其盐,其中m是2或3。

[0732] 13) 如项目12) 所述的化合物或其盐,其中



[0733] 14) 如项目1) -13) 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述有效负载是治疗剂。

[0734] 15) 如项目14) 所述的化合物或其药学上可接受盐,其中所述治疗剂是抗生素剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗癌剂、心血管剂、CNS剂、抗炎剂/抗关节炎剂、抗TB剂/抗麻风病剂、抗组胺剂/呼吸紊乱剂、皮质类固醇剂、免疫抑制剂或抗溃疡剂。

[0735] 16) 如项目15)所述的化合物或其药学上可接受盐,其中所述治疗剂选自以下中的至少一种:紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、依托泊苷、伊立替康、SN-38、多西他赛、吉西他滨、鬼臼毒素、卡莫司汀、伊沙匹隆、帕妥匹隆、环孢菌素A、雷帕霉素、两性霉素、万古霉素、达托霉素、多西环素、头孢曲松、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑、阿昔洛韦、制霉菌素、两性霉素B、氟胞嘧啶、恩曲他滨、庆大霉素、粘菌素、L-多巴、奥司他韦、头孢氨苄、5-氨基乙酰丙酸、半胱氨酸、塞来昔布以及尼莫地平。

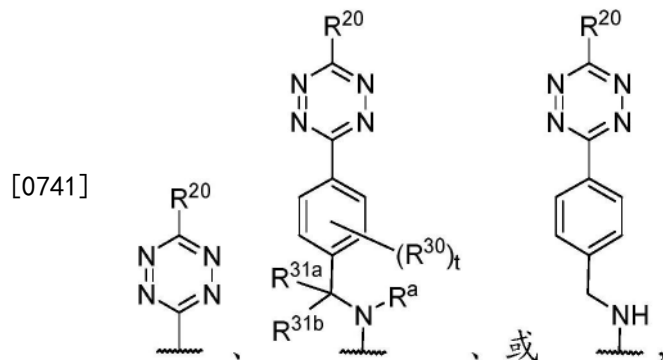
[0736] 17) 如项目1) -13) 中任一项所述的化合物或其盐,其中所述有效负载是诊断剂。

[0737] 18) 如项目17)所述的化合物或其盐,其中所述诊断剂是荧光素或罗丹明。

[0738] 19) 一种药物组合物,包含项目14) -16) 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0739] 20) 一种诊断组合物,包含项目17) 或18) 所述的化合物或其盐以及药学上可接受的载体。

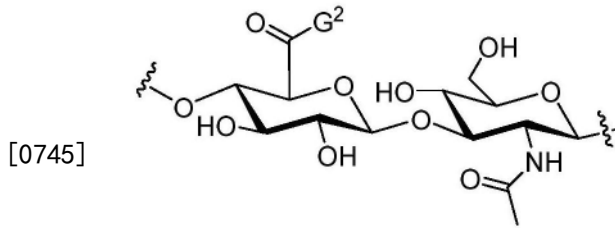
[0740] 21) 一种治疗性载体组合物,包含:下式的含四嗪的基团:



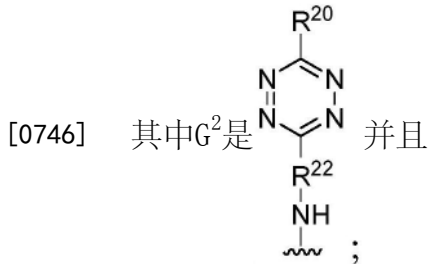
[0742] 其中 R^{20} 选自由以下组成的组:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $NR'C(=O)NR'R''$ 以及 $NR'C(=S)NR'R''$; R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基;并且 R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基; R^{30} 是卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基;烯基、炔基、烷氧基;卤代烷氧基;杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或环烯基; R^a 、 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基;并且 t 是0、1、2、3或4;

[0743] 其中所述含四嗪的基团被连接或直接地键合至透明质酸。

[0744] 22) 如项目21)所述的治疗性载体组合物,其中所述治疗性载体组合物包含式(II)的被取代的透明质酸单元,

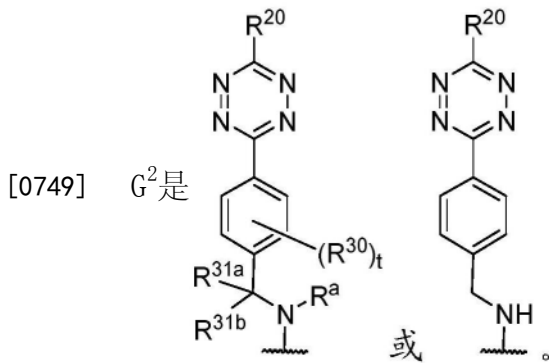


(II)

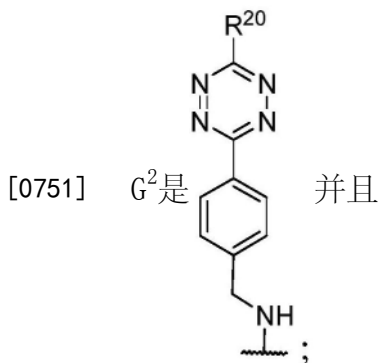


[0747] R²²是1个至100个连接原子的连接基。

[0748] 23) 如项目22) 所述的治疗性载体组合物, 其中:

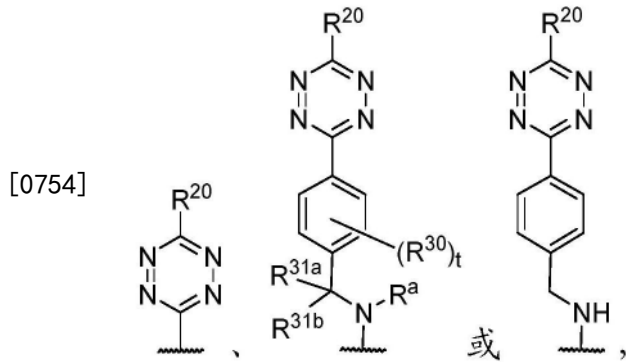


[0750] 24) 如项目23) 所述的治疗性载体组合物, 其中



[0752] R²⁰是氢或C₁₋₄烷基。

[0753] 25) 一种治疗或预防状况或紊乱的方法, 包括向需要其的受试者施用治疗有效量的项目14) -16) 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 或项目19) 所述的药物组合物; 以及治疗性载体组合物, 所述治疗性载体组合物包含生物相容性载体和下式的含四嗪的基团:



[0755] 其中

[0756] R^{20} 选自由以下组成的组: 氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $NR'C(=O)NR'R''$ 以及 $NR'C(=S)NR'R''$;

[0757] R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基;

[0758] R'' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基;

[0759] R^{30} 是卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基; 烯基、炔基、烷氧基; 卤代烷氧基; 杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或环烯基;

[0760] R^a 、 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -卤代烷基; 并且 t 是 0、1、2、3 或 4。

[0761] 26) 如项目 25) 所述的方法, 其中所述状况或紊乱是癌症。

[0762] 27) 如项目 26) 所述的方法, 其中所述癌症是黑色素瘤、肾癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、神经胶质瘤、肺癌、软组织癌、软组织肉瘤、骨肉瘤或胰腺癌。

[0763] 28) 如项目 26) 或 27) 所述的方法, 其中所述癌症是实体肿瘤。

[0764] 29) 如项目 26) 或 27) 所述的方法, 其中所述癌症是软组织肉瘤。

[0765] 30) 如项目 29) 所述的方法, 其中所述软组织肉瘤是纤维肉瘤、横纹肌肉瘤或尤文氏肉瘤。

[0766] 31) 如项目 26) 或 27) 所述的方法, 其中所述癌症是弥漫性内在性脑桥神经胶质瘤。

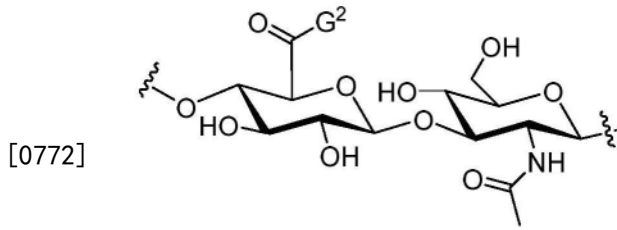
[0767] 32) 如项目 25) 所述的方法, 其中所述状况或紊乱选自由以下组成的组: 感染、组织损伤、狭窄、缺血、心肌梗塞、心律失常、血管闭塞、炎症、自身免疫紊乱、移植排斥、黄斑变性、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围感染和色素沉着绒毛结节性滑膜炎。

[0768] 33) 如项目 32) 所述的方法, 其中所述感染是细菌感染。

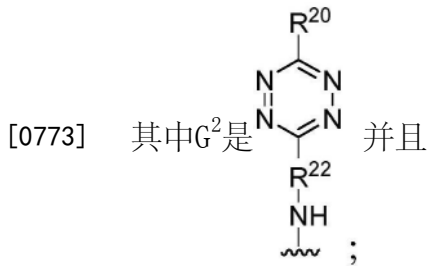
[0769] 34) 如项目 33) 所述的方法, 其中所述感染是抗生素耐受性感染。

[0770] 35) 如项目 25) - 34) 中任一项所述的方法, 其中所述生物相容性载体是透明质酸或其盐。

[0771] 36) 如项目 31) 所述的方法, 其中所述生物相容性载体包含式 (II) 的被取代的透明质酸单元,



(II)



[0774] R²²是1个至100个连接原子的连接基。

[0775] 37) 一种增强或引发免疫应答的方法,包括向需要其的受试者施用治疗有效量的项目14) -16) 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或项目19) 所述的药物组合物,其中所述治疗有效量增强或引发针对所述受试者中的癌症的免疫应答。

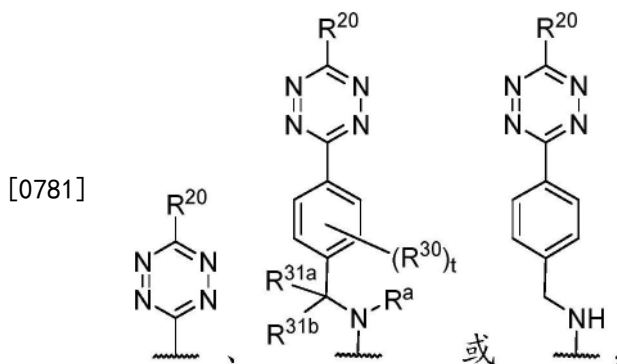
[0776] 38) 如项目37) 所述的方法,还包括施用治疗有效量的免疫检查点抑制剂。

[0777] 39) 如项目37) 或38) 所述的方法,其中所述免疫应答是白细胞、淋巴细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞中的一种或更多种的增加。

[0778] 40) 一种试剂盒,包括项目14) -16) 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或项目19) 所述的药物组合物以及其使用说明书。

[0779] 41) 一种试剂盒,包括项目17) 或18) 所述的化合物或其盐,或项目20) 所述的诊断组合物,以及其使用说明书。

[0780] 42) 如项目40) 或41) 所述的试剂盒,还包括治疗性载体组合物,所述治疗性载体组合物包含生物相容性载体和下式的含四嗪的基团



[0782] 其中

[0783] R²⁰选自由以下组成的组:氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、环烯基、CF₃、CF₂-R'、NO₂、OR'、SR'、C(=O)R'、C(=S)R'、OC(=O)R''、SC(=O)R''、OC(=S)R''、SC(=S)R''、S(=O)R'、S(=O)₂R''、S(=O)₂NR''、C(=O)O-R'、C(=O)S-R'、C(=S)O-R'、C(=S)S-R'、C(=O)NR'R''、C(=S)NR'R''、NR'R''、NR'C(=O)R''、NR'

$C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $NR'C(=O)NR''R''$ 以及 $NR'C(=S)NR''R''$ ；

[0784] R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、芳基和烷基；

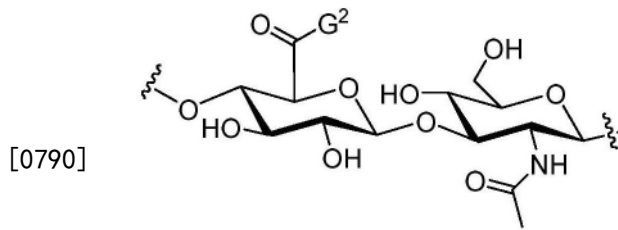
[0785] R''' 在每次出现时独立地选自芳基和烷基；

[0786] R^{30} 是卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基；烯基、炔基、烷氧基；卤代烷氧基；杂烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或环烯基；

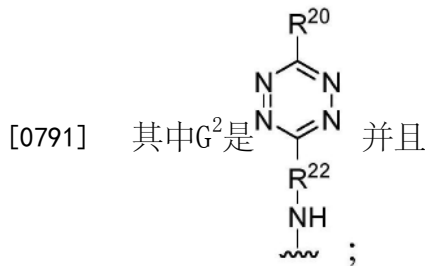
[0787] R^a 、 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基；并且 t 是0、1、2、3或4。

[0788] 43) 如项目42)所述的试剂盒,其中所述生物相容性载体是透明质酸。

[0789] 44) 如项目43)所述的试剂盒,其中所述生物相容性载体包含式(II)的被取代的透明质酸单元,



(II)



[0792] R^{22} 是1个至100个连接原子的连接基。

[0793] 应理解,前面的详述和所附实施例仅仅是说明性的,并且不应被认为是对本发明的范围的限制,本发明的范围仅由所附权利要求及其等效物来限定。

[0794] 对所公开的实施方案的各种变化和修改对于本领域技术人员将是明显的。在不偏离本发明的精神和范围的情况下,可以进行这样的变化和修改,包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、组合物、制剂或使用有关的那些变化和修改。

化合物	MW (mg/毫摩尔)	热力学溶解度 (mg/mL)			[] mMol	小鼠 (0.25 kg)				猴 (7.4 kg)			
		PBS (pH 7.4)				注射体积 微摩尔/ 100 μL	微摩尔/kg (微摩尔/100 μL) / 0.025 kg	前药的mg/kg (mg/100 μL) / 0.025 kg	药物的mg/kg * MW 药物/MW 前药	注射体积 (微摩尔/100 mL)	微摩尔/kg (微摩尔/100 mL) / 7.4 kg	前药的mg/kg (mg/100 mL) / 7.4 kg	药物的mg/kg * MW 药物/MW 前药
		值	平均值	最终pH									
Dox-HCl	579.15	2.654	2.649	5.80	0.4574	18.295	10.596	* MW 药物/MW 前药	457.37	61.81	35.80	35.80	
		2.621											
		2.672											
TCO-Dox	695.26	0.000	0.001	7.42	0.0001	0.006	0.004	0.003	0.14	0.02	0.01	0.01	
		0.000											
		0.000											
TCO-Dox-Mor-TFA	935.8	0.073	0.072	7.27	0.0077	0.306	0.287	0.177	7.65	1.03	0.97	0.60	
		0.071											
		0.071											
TCO-Dox-长-NMP	878.39	6.114	6.234		0.7097	28.388	24.936	16.441	709.71	95.91	84.24	55.54	
		6.291											
		6.297											
TCO-Dox-短-TFA	867	2.477	2.483		0.2864	11.454	9.931	6.634	286.35	38.70	33.55	22.41	
		2.484											
		2.487											
TCO-Dox-短-NMP	835.35	2.522	2.445		0.2927	11.709	9.781	6.781	292.73	39.56	33.05	22.91	
		2.443											
		2.371											

图1

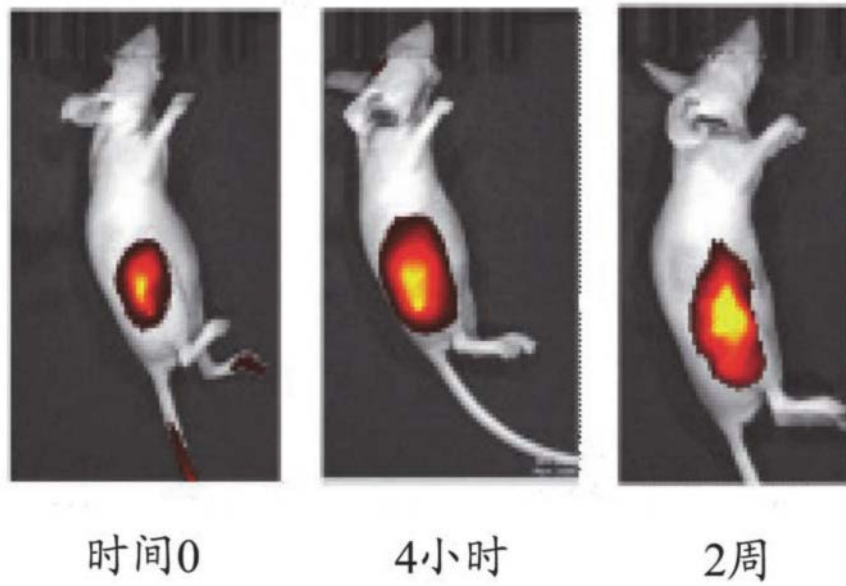


图2

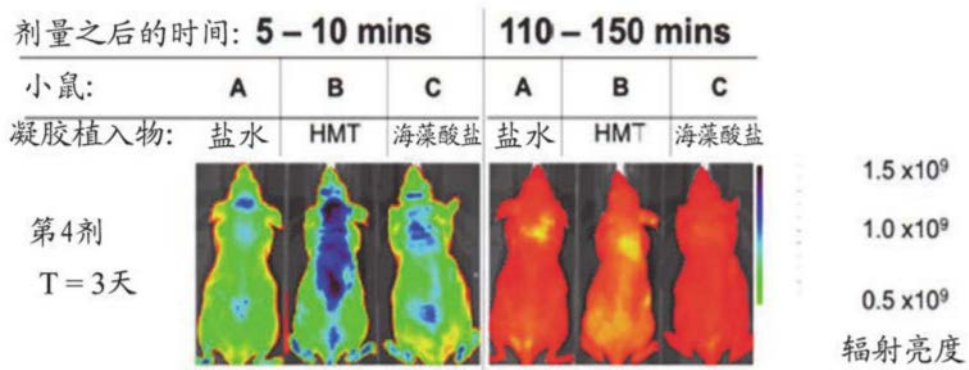


图3

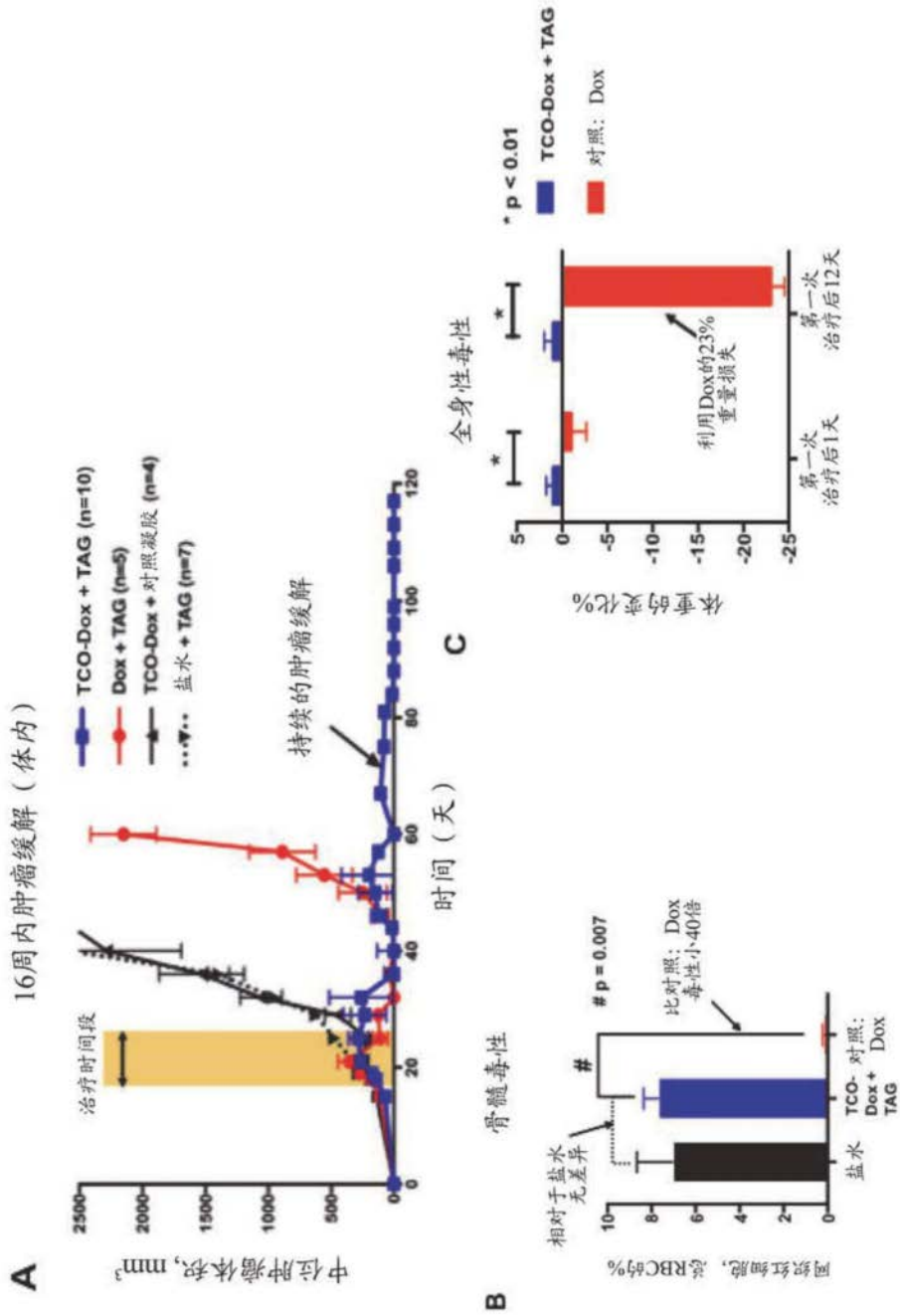


图4A-4C

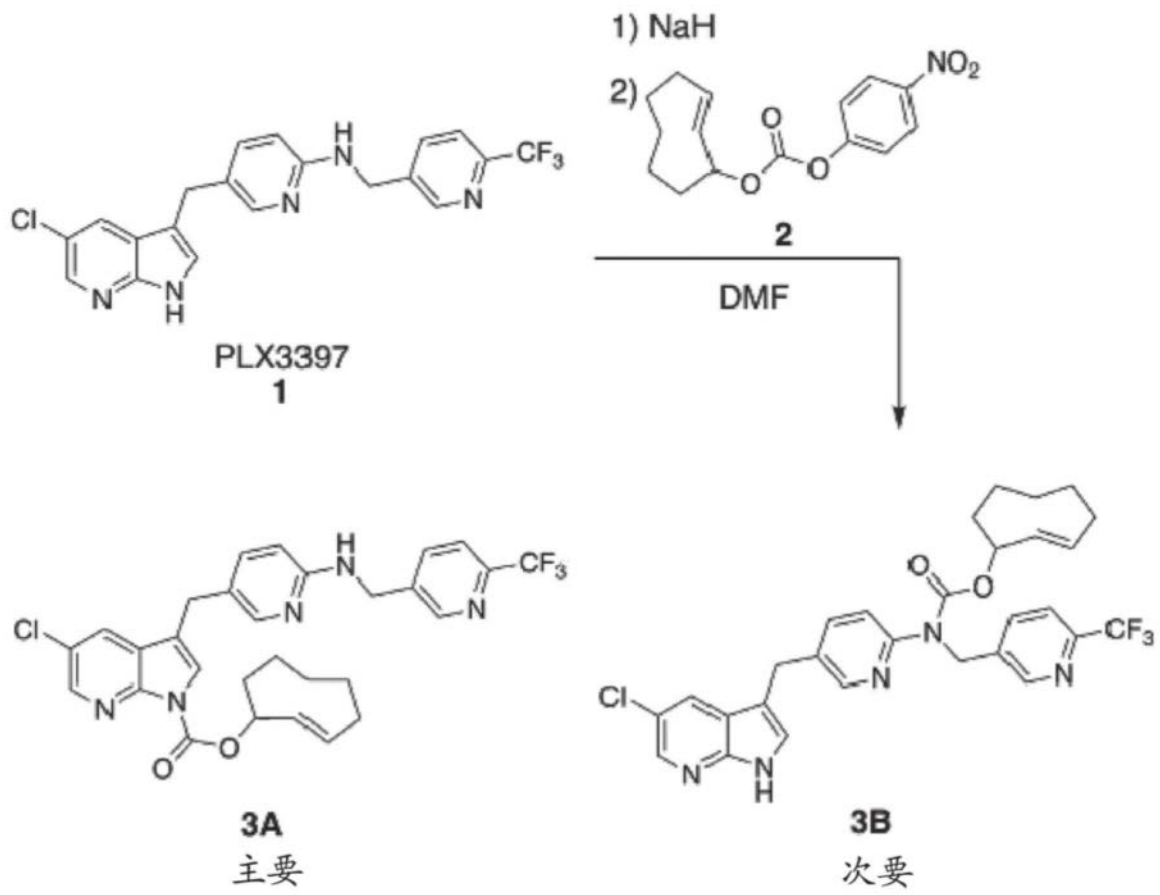


图5

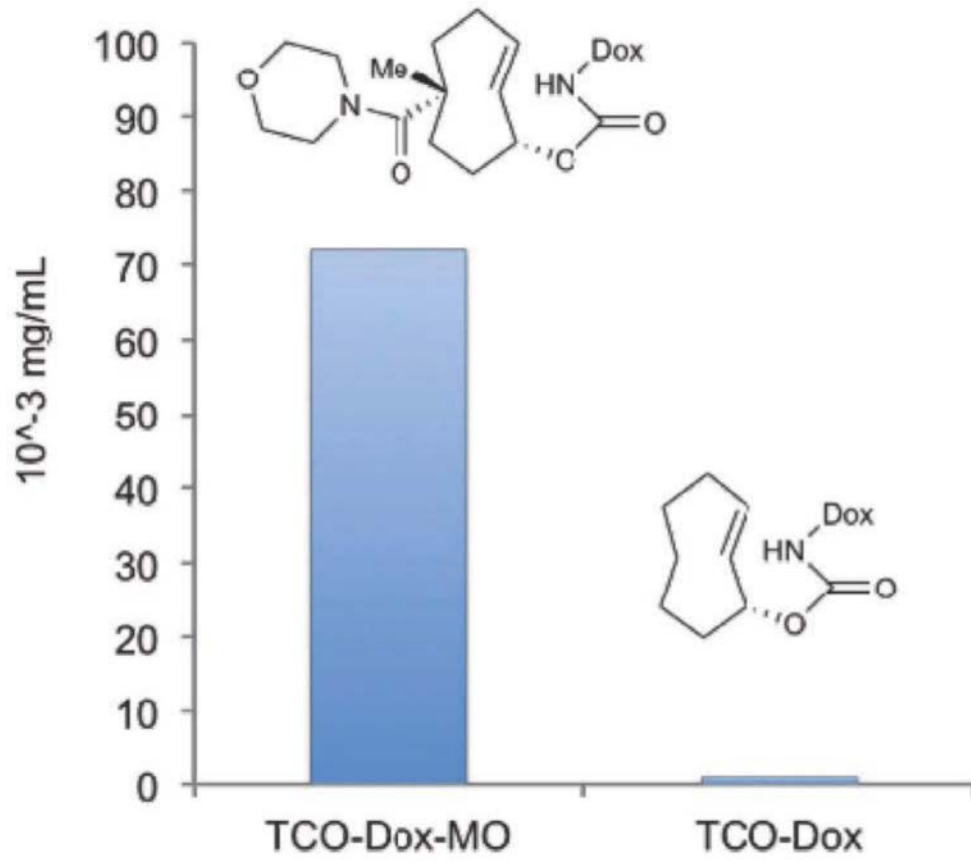


图6

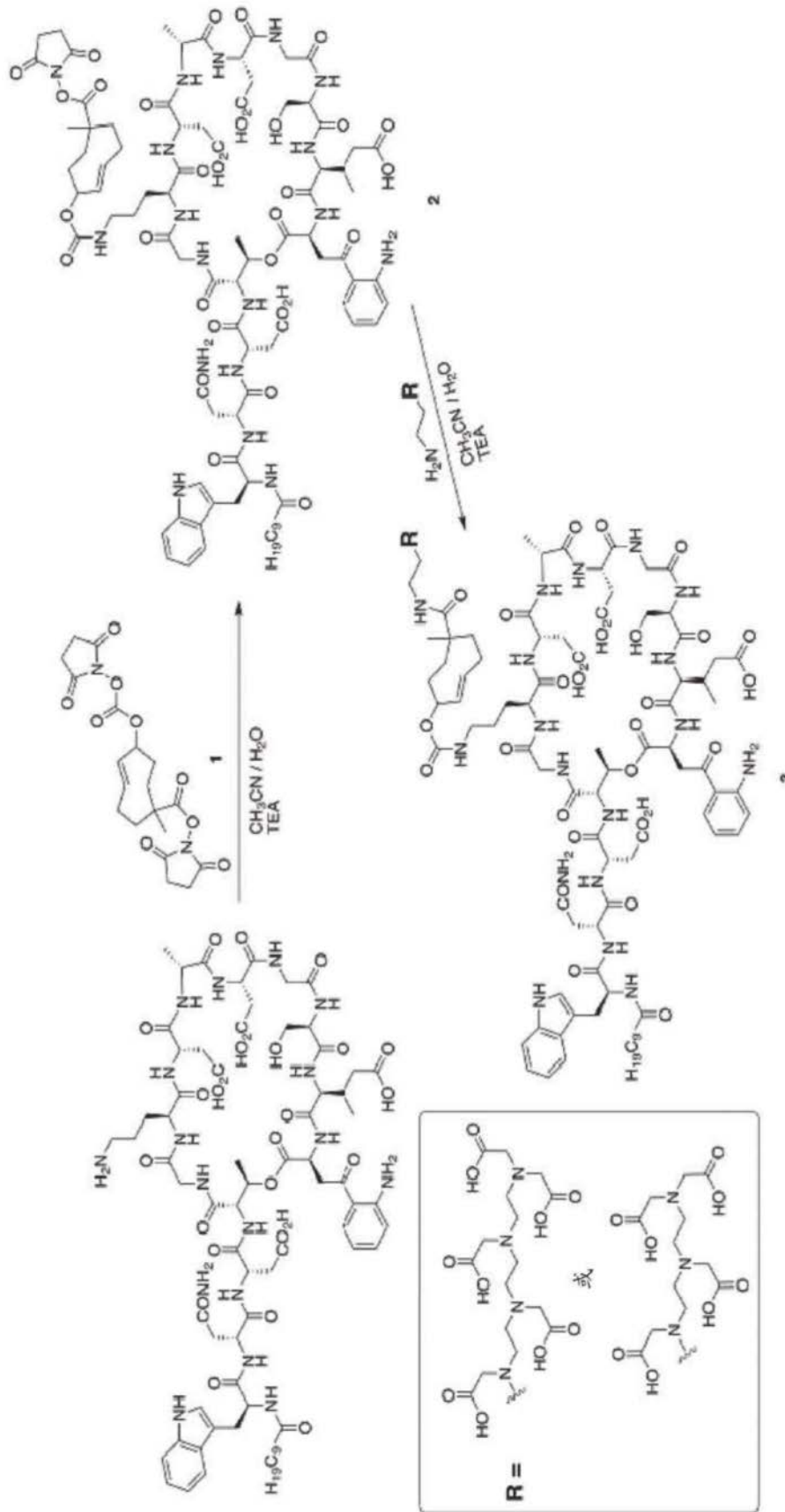


图7

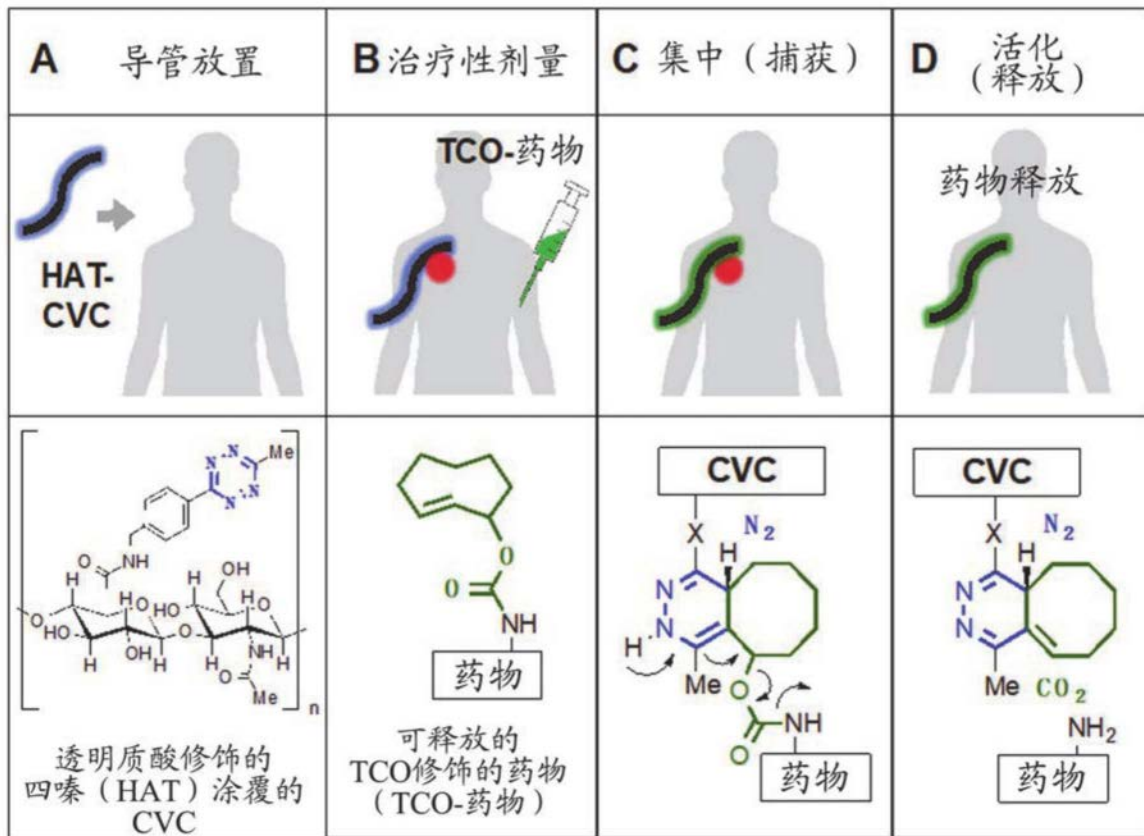


图8A-8D

A 体外发光(MSSA)

组	凝胶	抗生素	浓度 (μM)				MIC (μM)
			0.25	0.5	1.0	2.0	
Shasqi Tx	TAG	TCO-vanco					2.0
阳性对照	TAG	vanco					0.5
阴性对照	对照凝胶	TCO-vanco					8.0

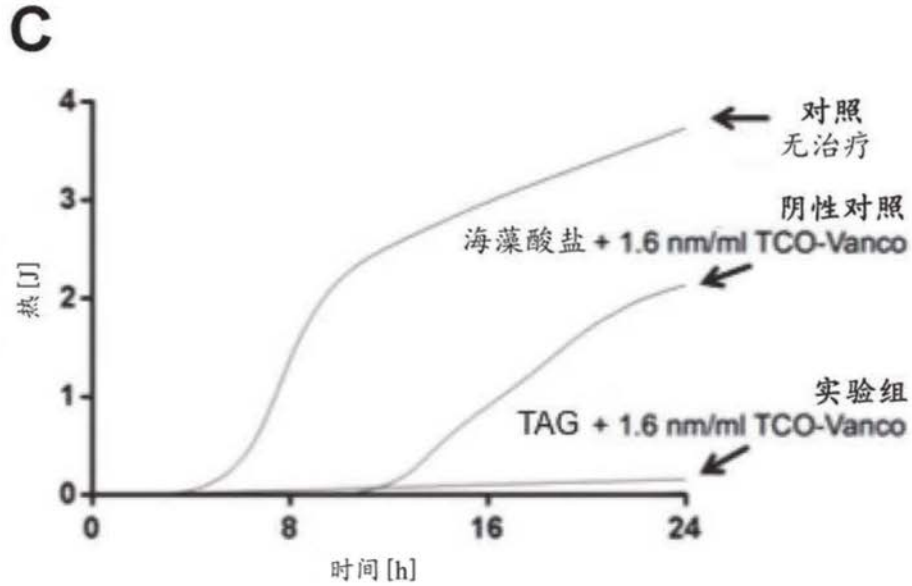
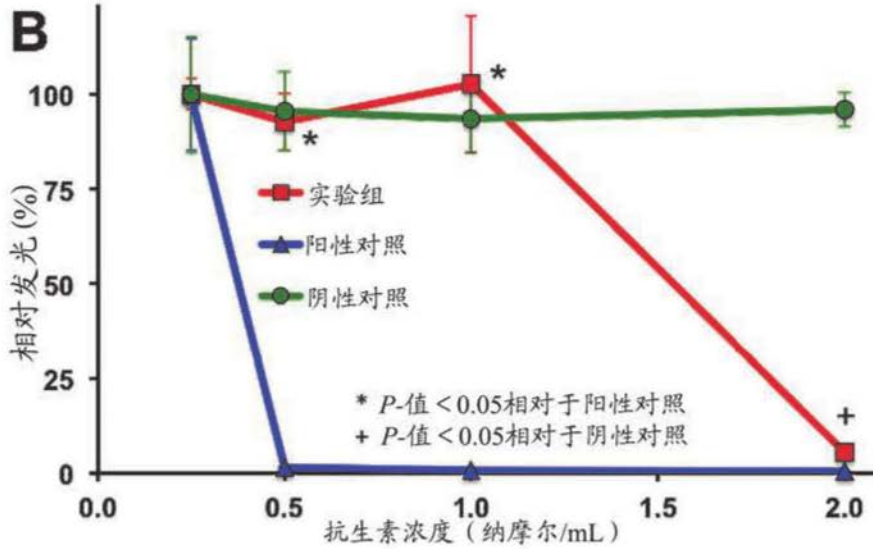


图9A-9C

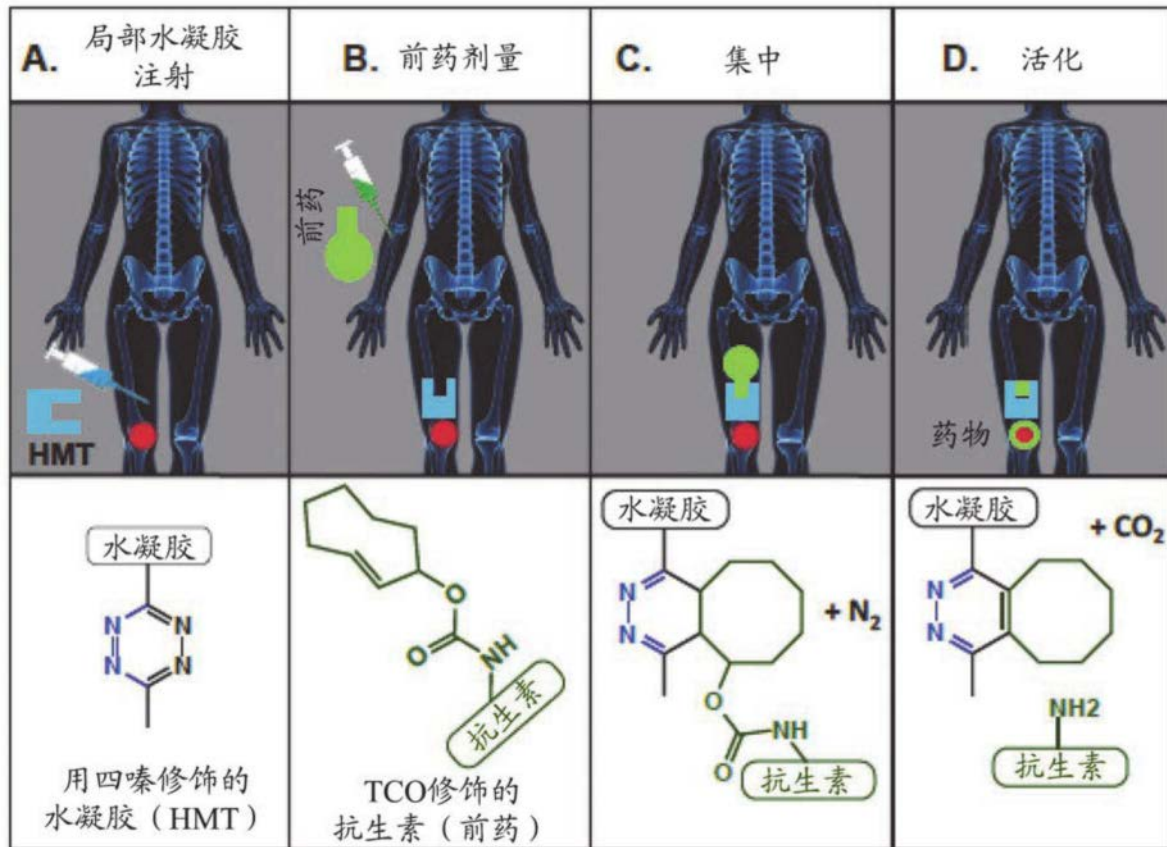


图10A-10D

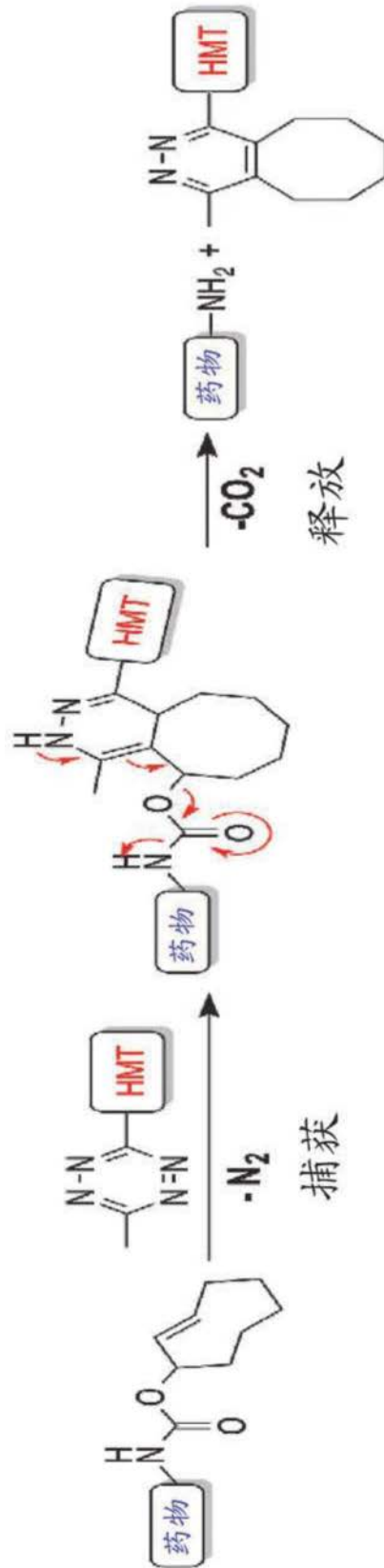


图11

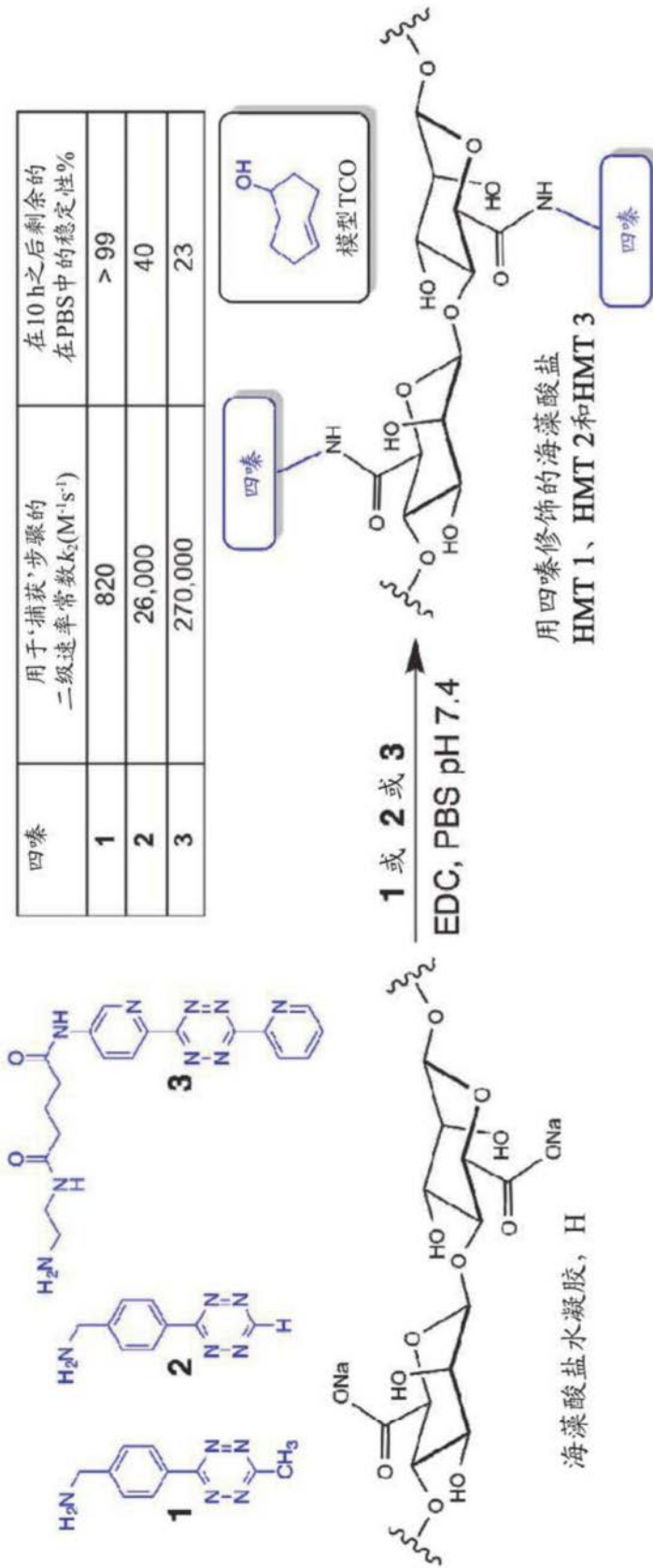


图12

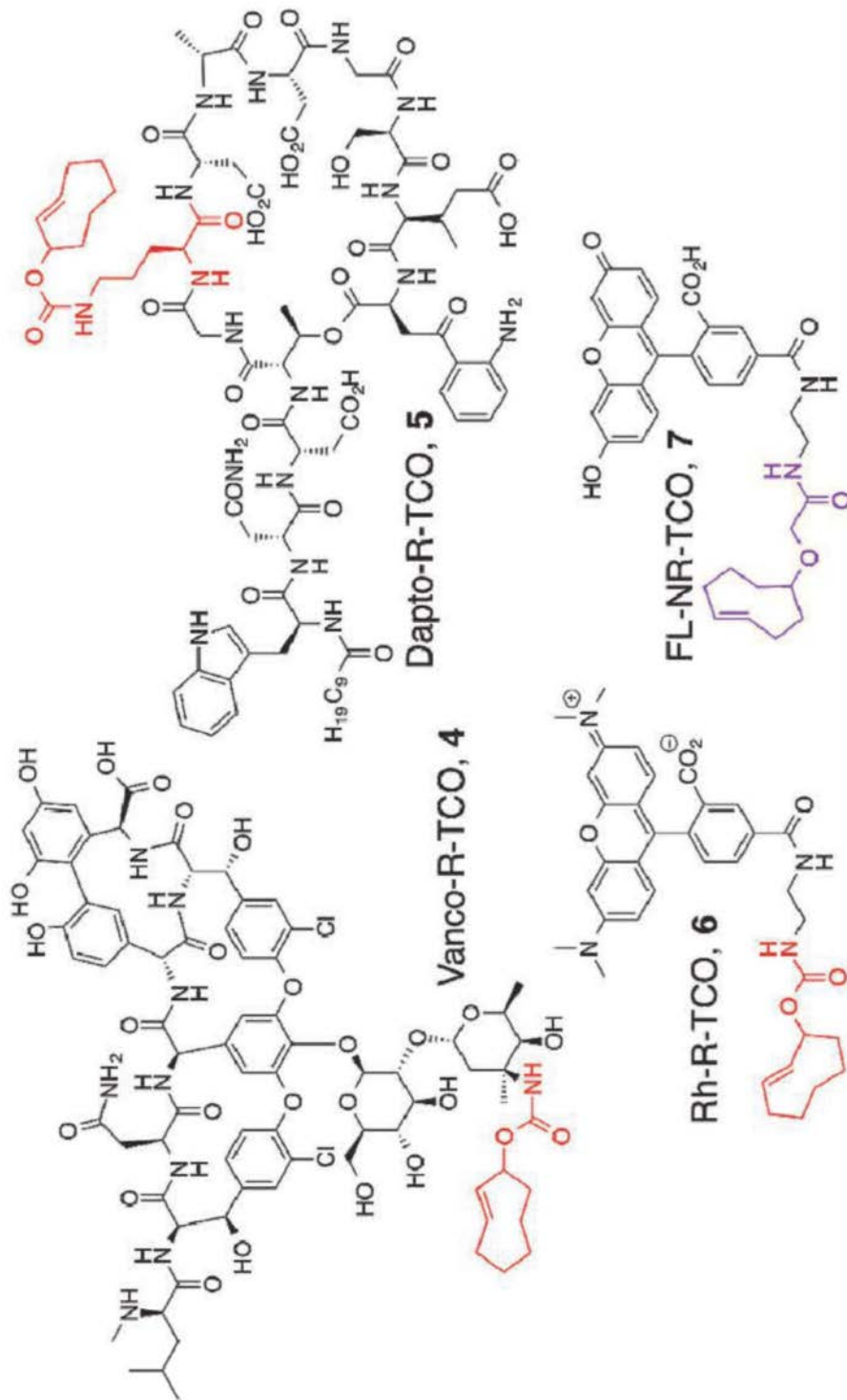


图13

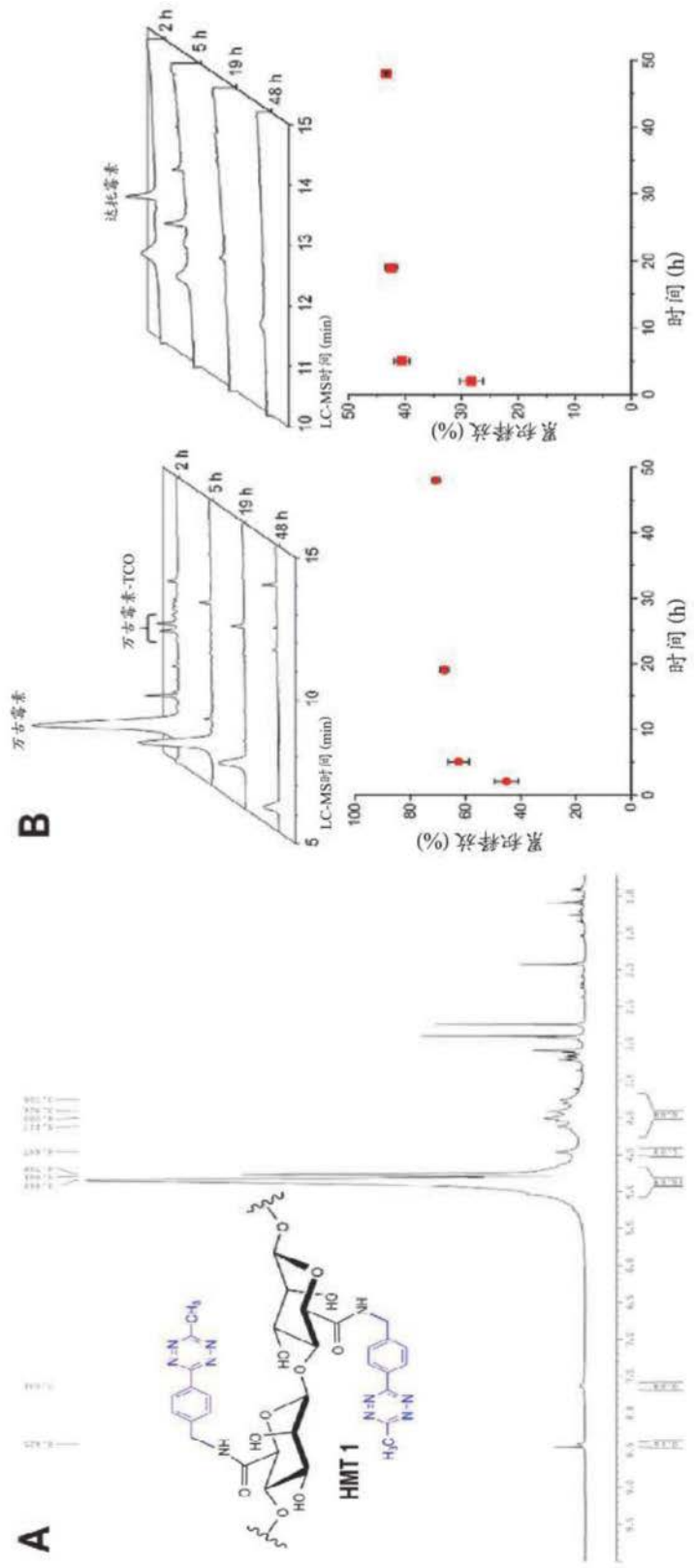


图14A和14B

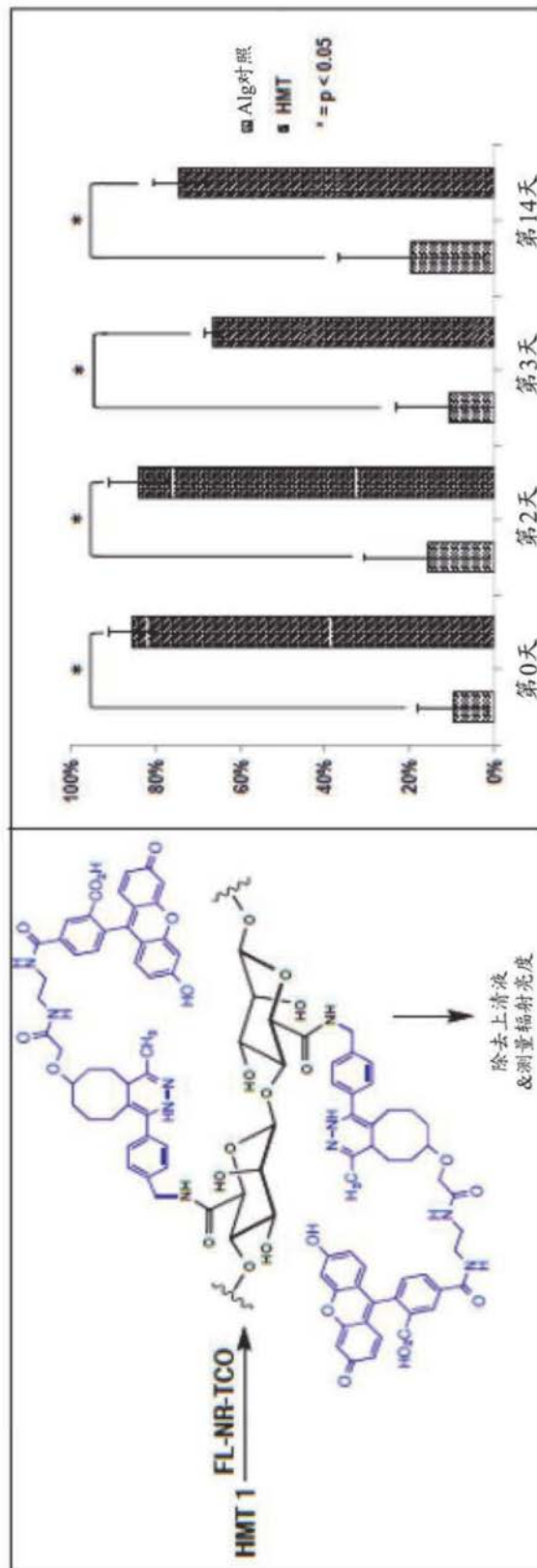


图15

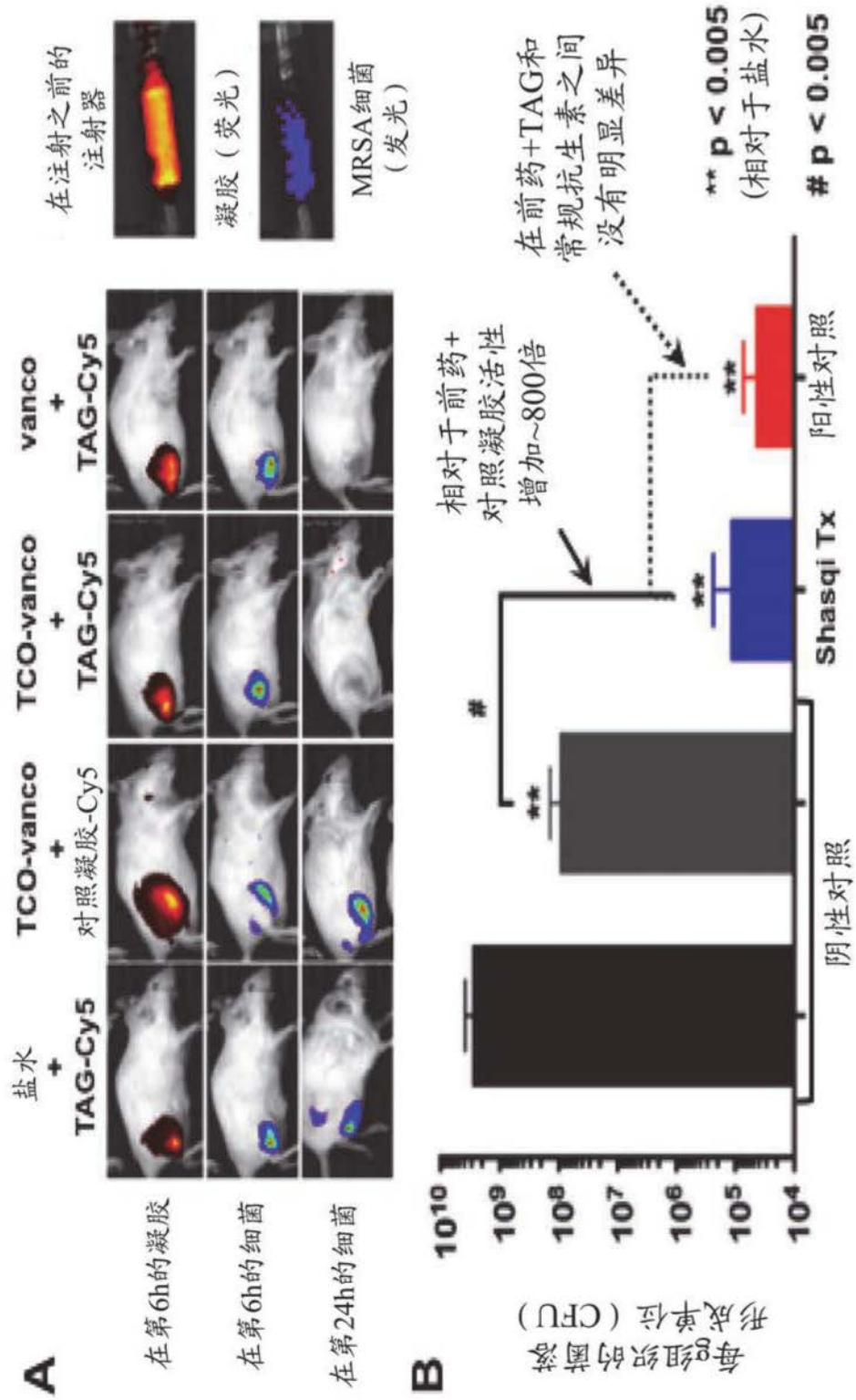


图16

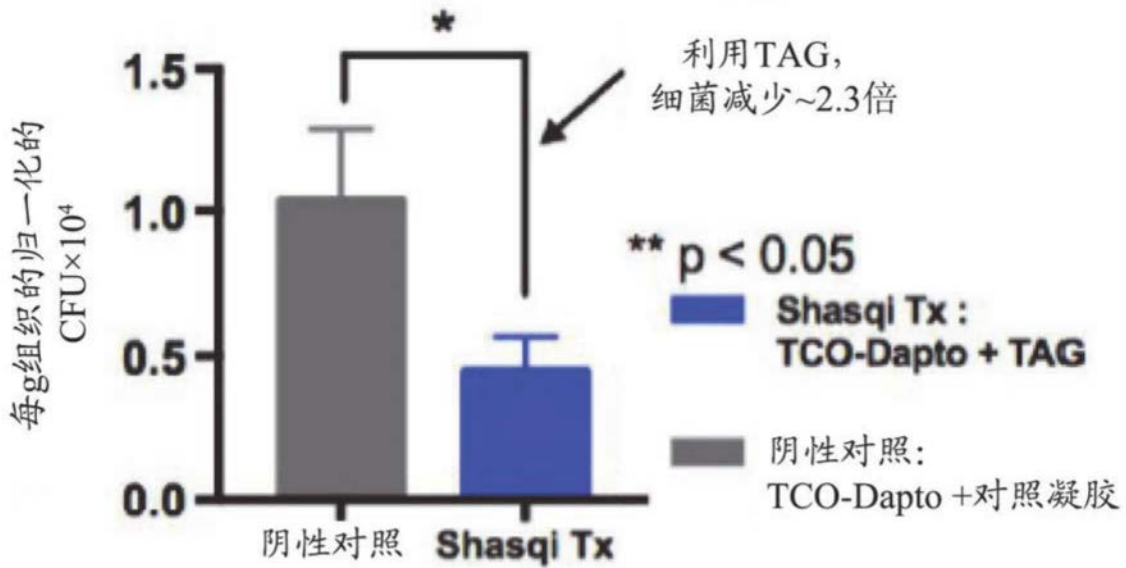


图17

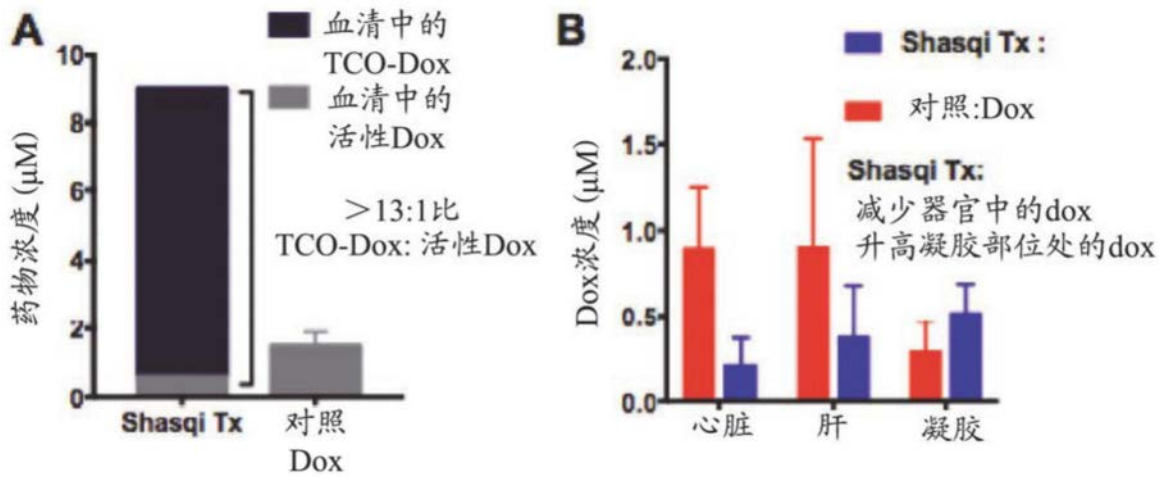


图18A和18B

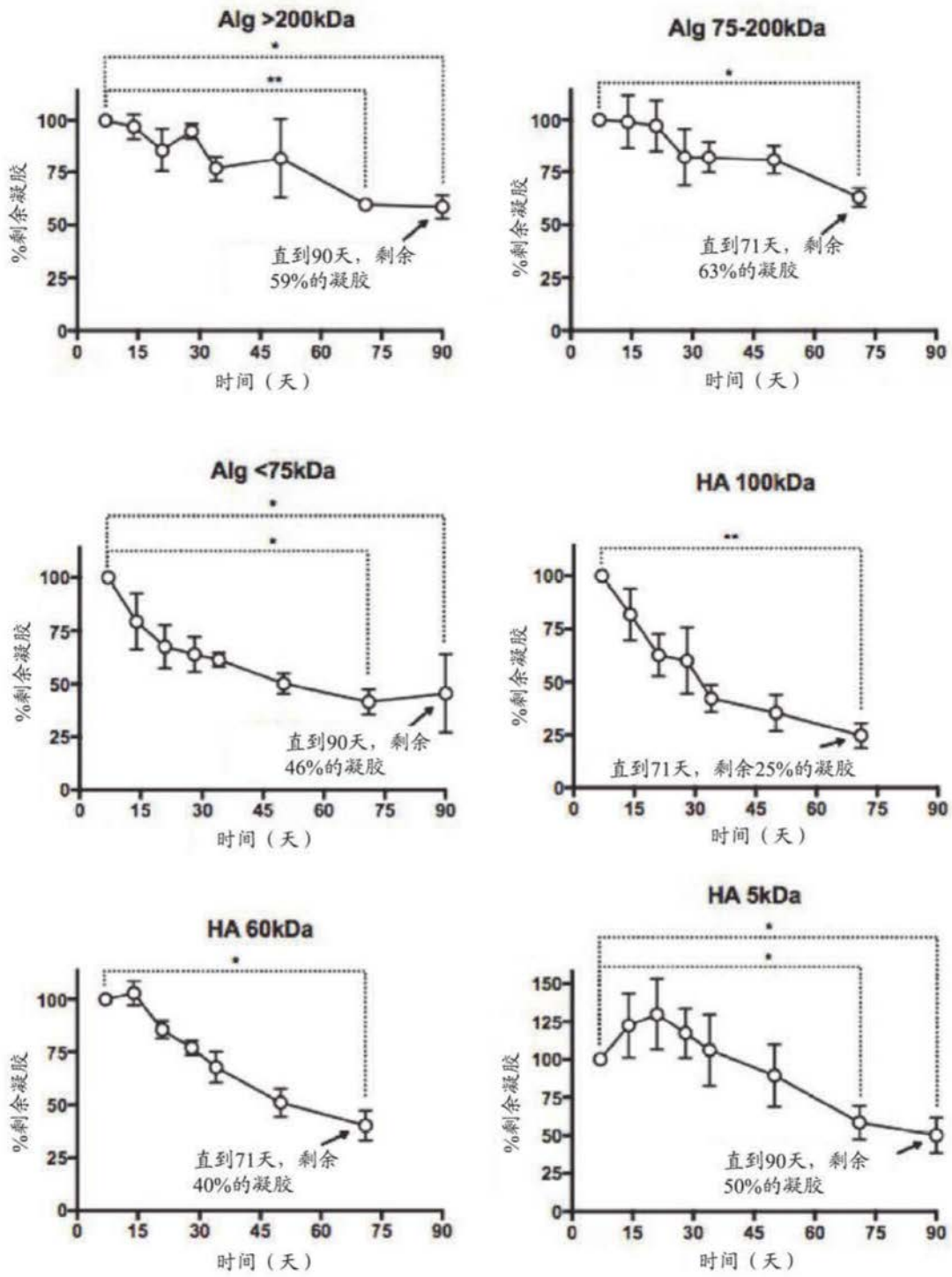


图19

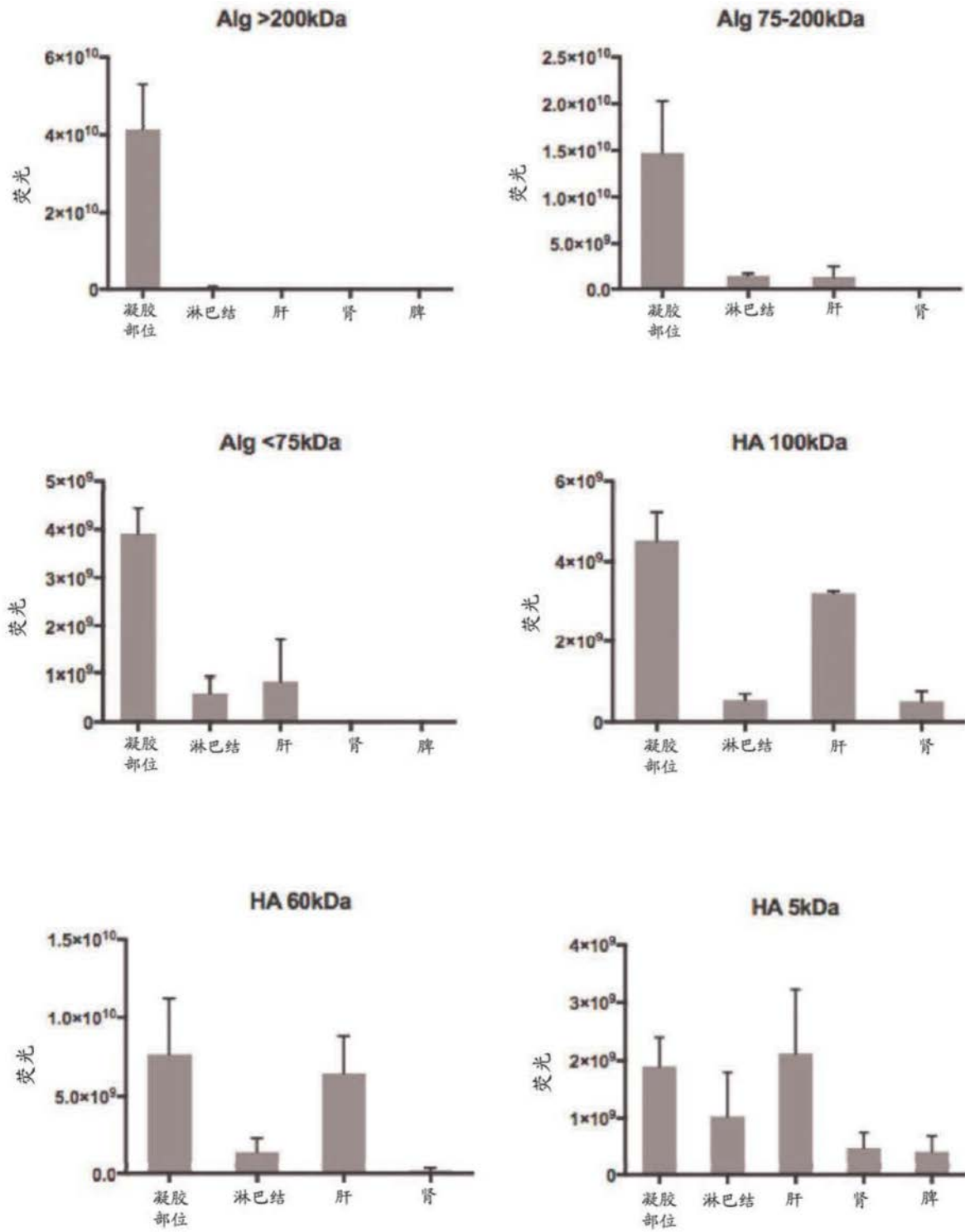


图20

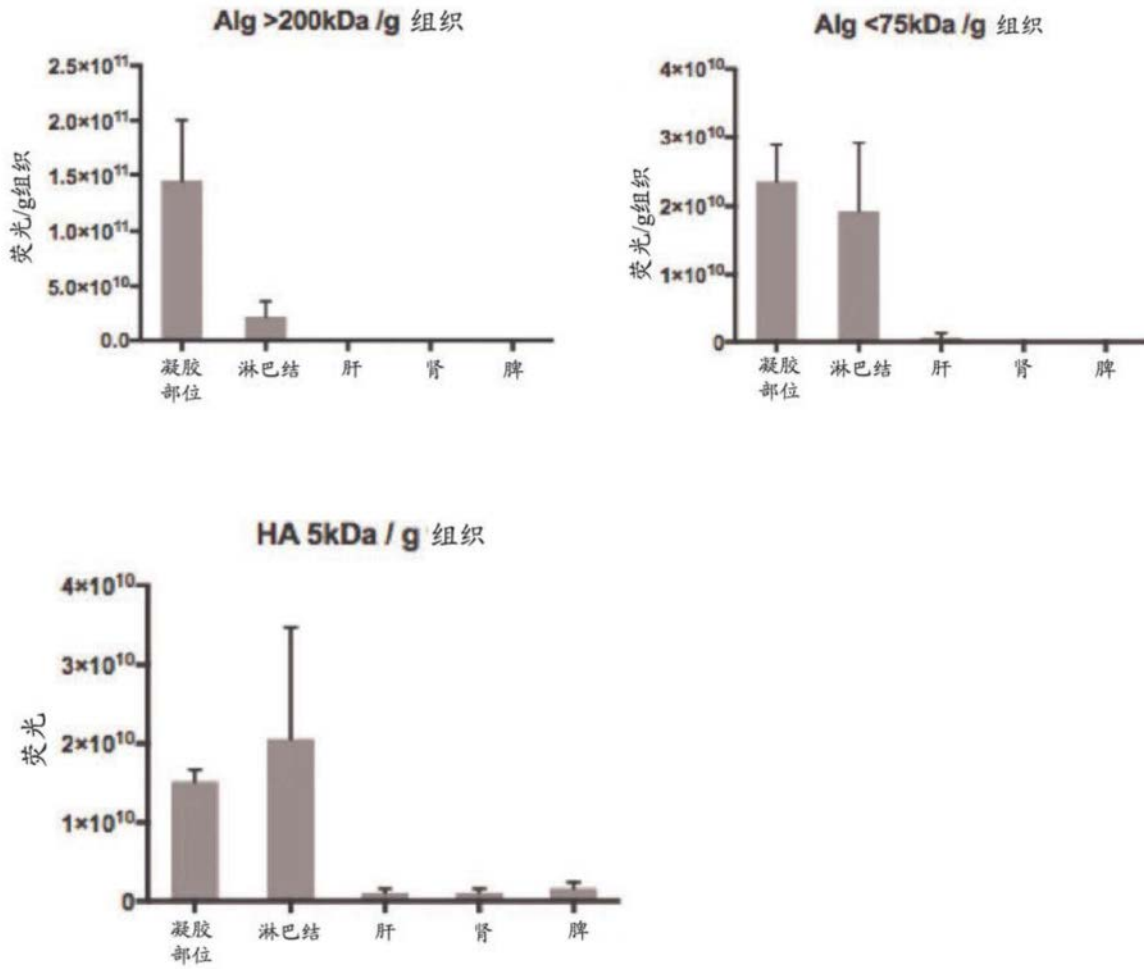


图21

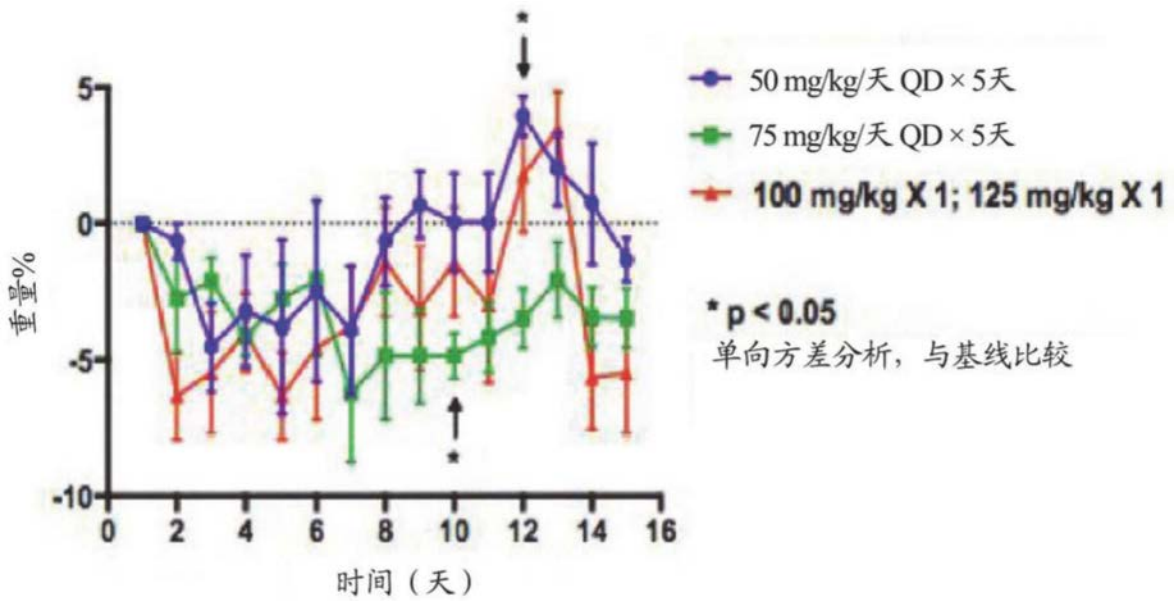


图22

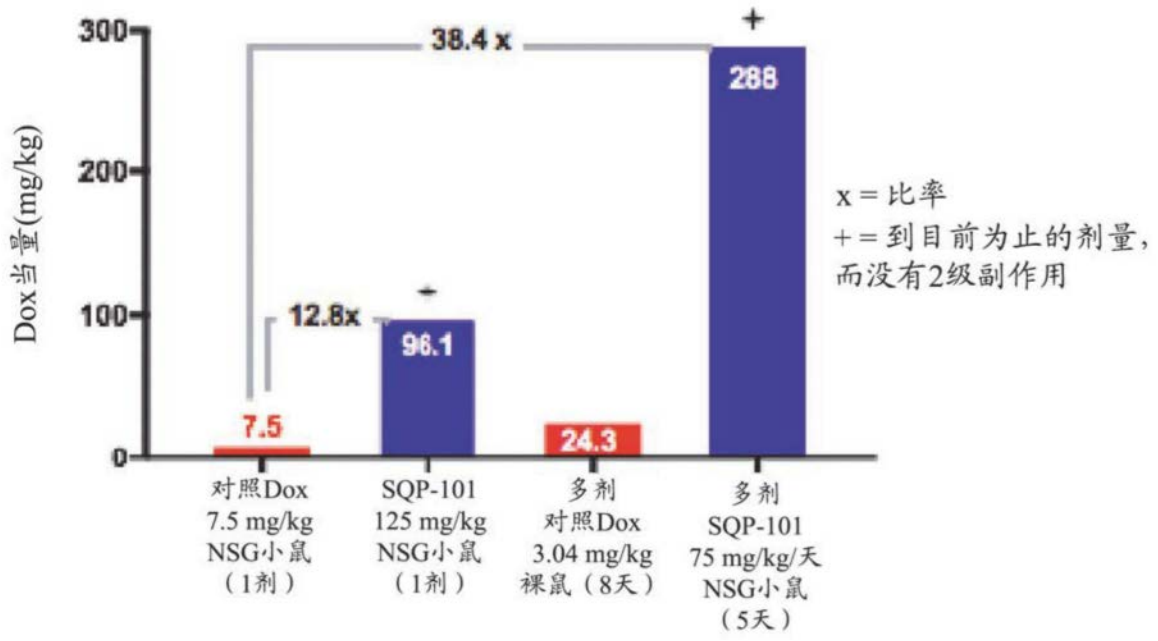


图23

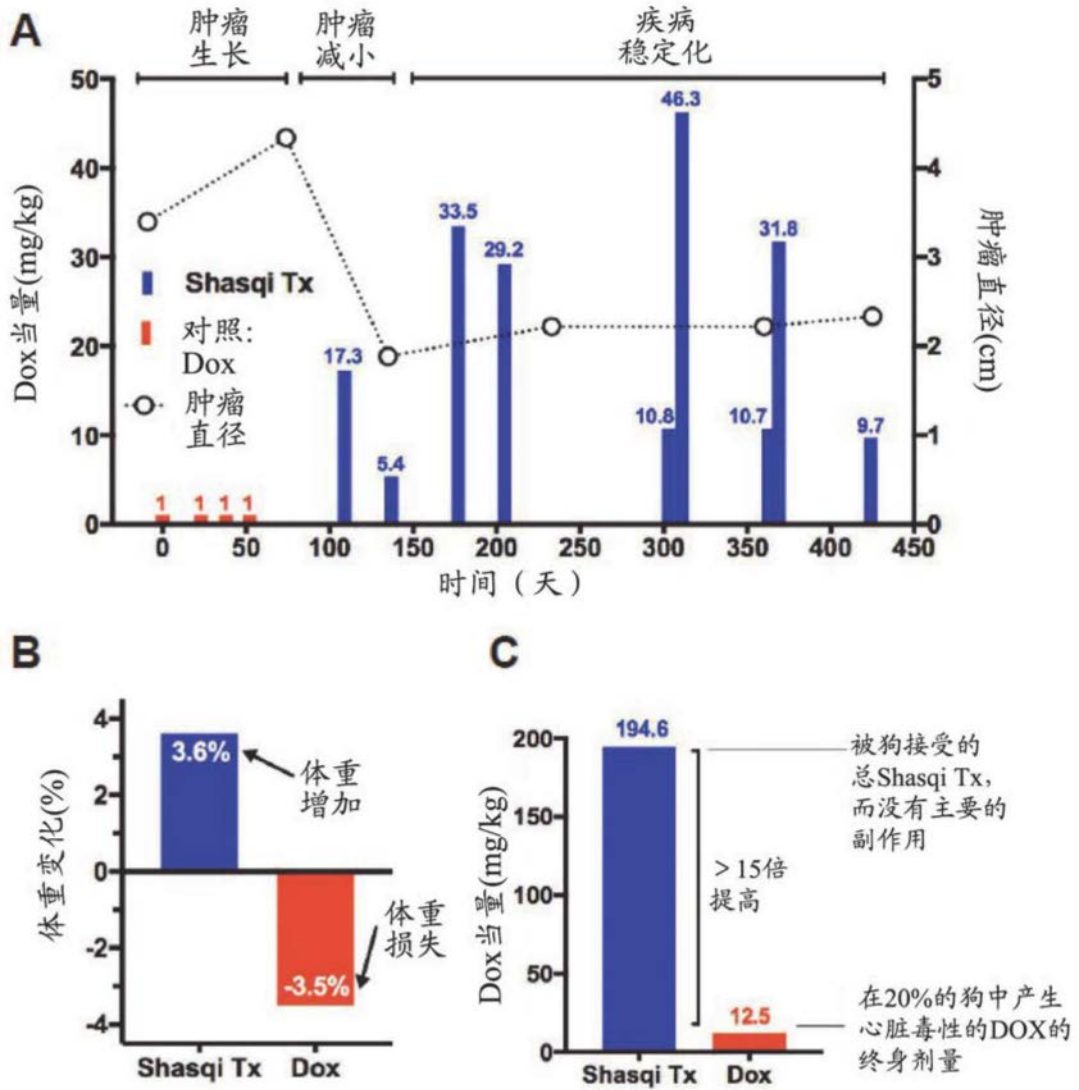


图24A-24C

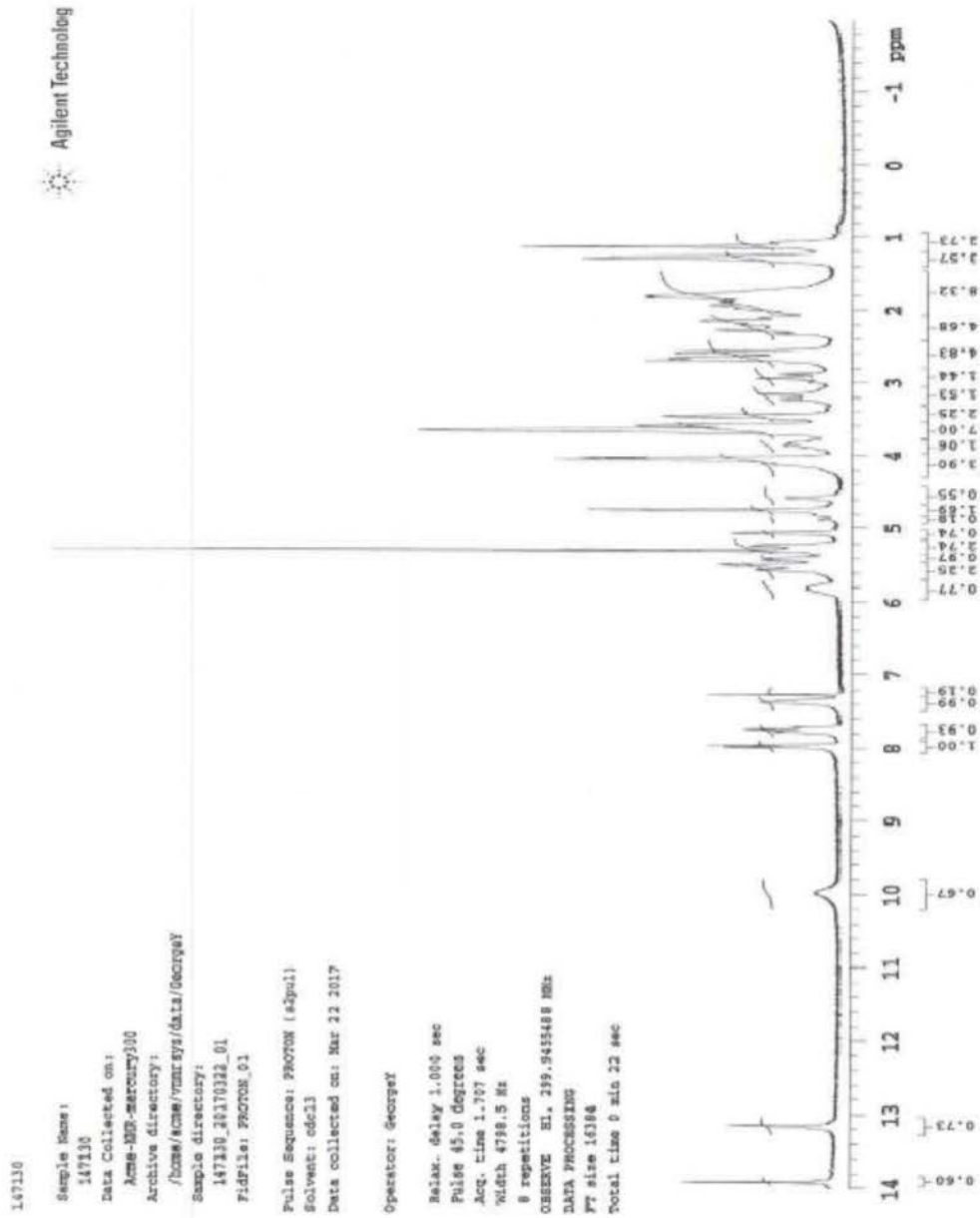


图25

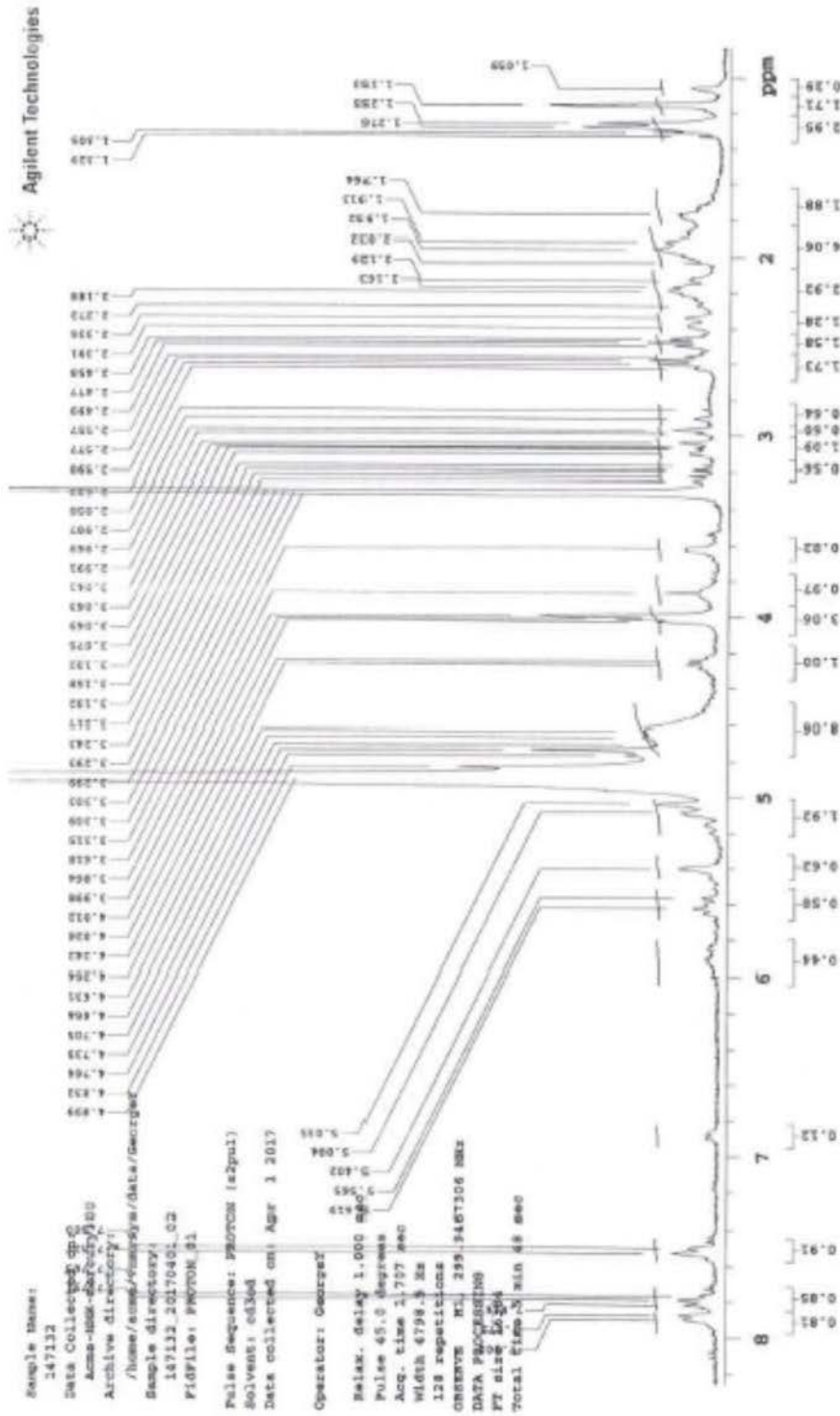


图26

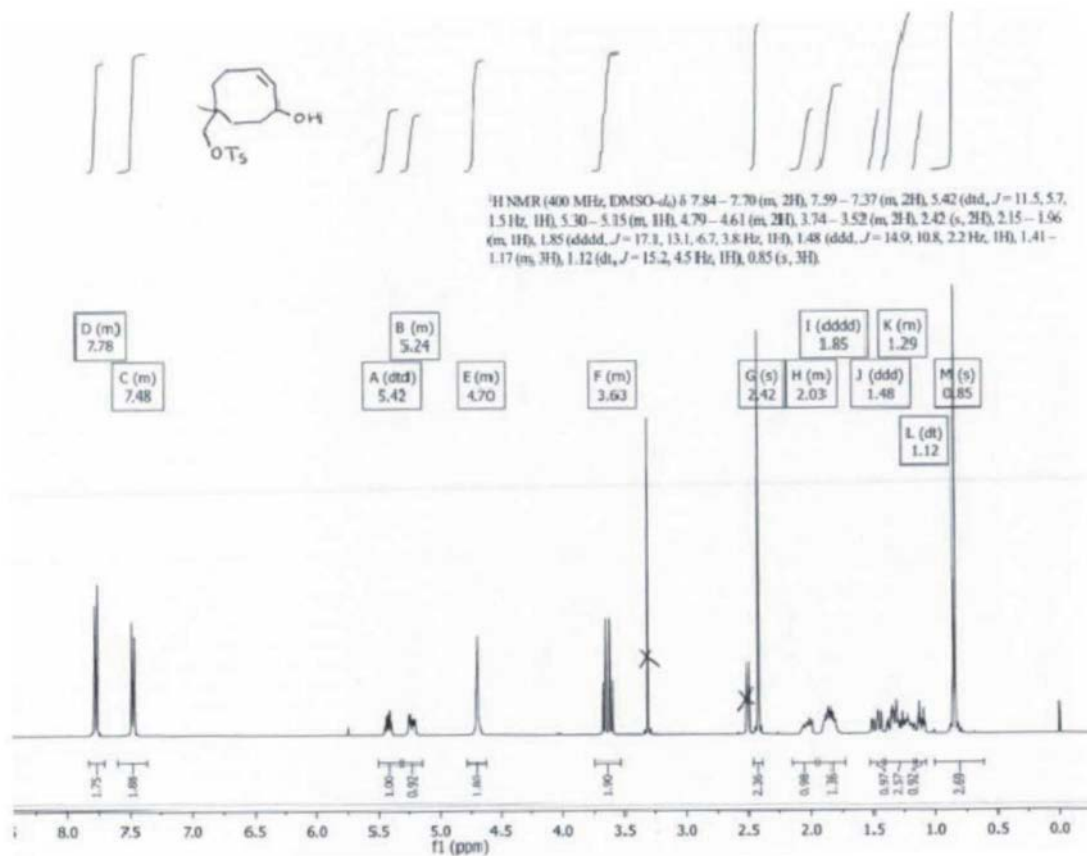


图29

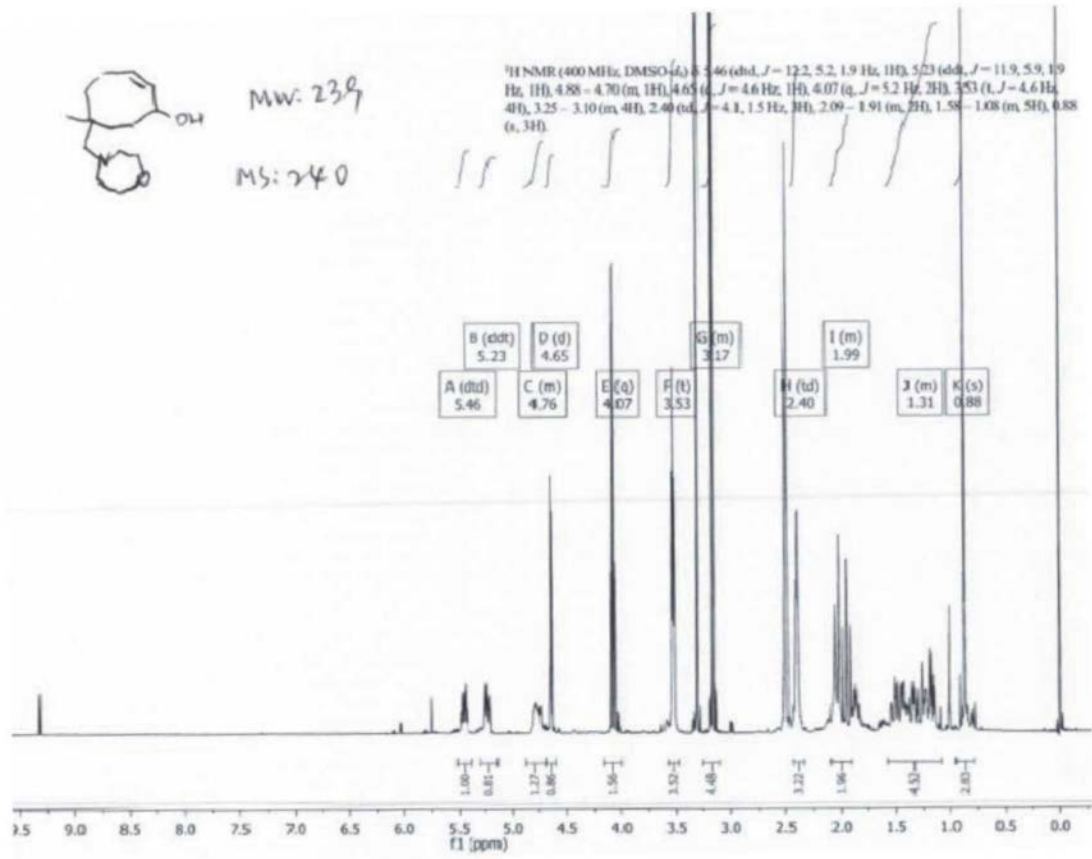
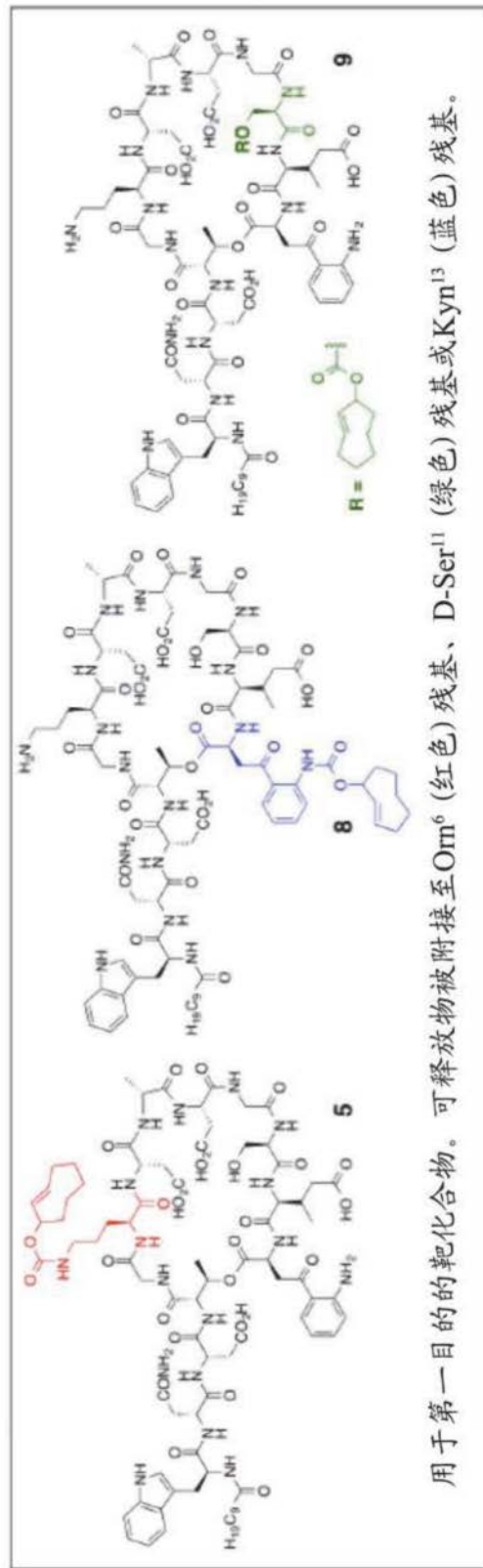


图30



用于第一目的的靶化合物。可释放物被附接至Om⁶ (红色) 残基、D-Ser¹¹ (绿色) 残基或Kyn¹³ (蓝色) 残基。

图31

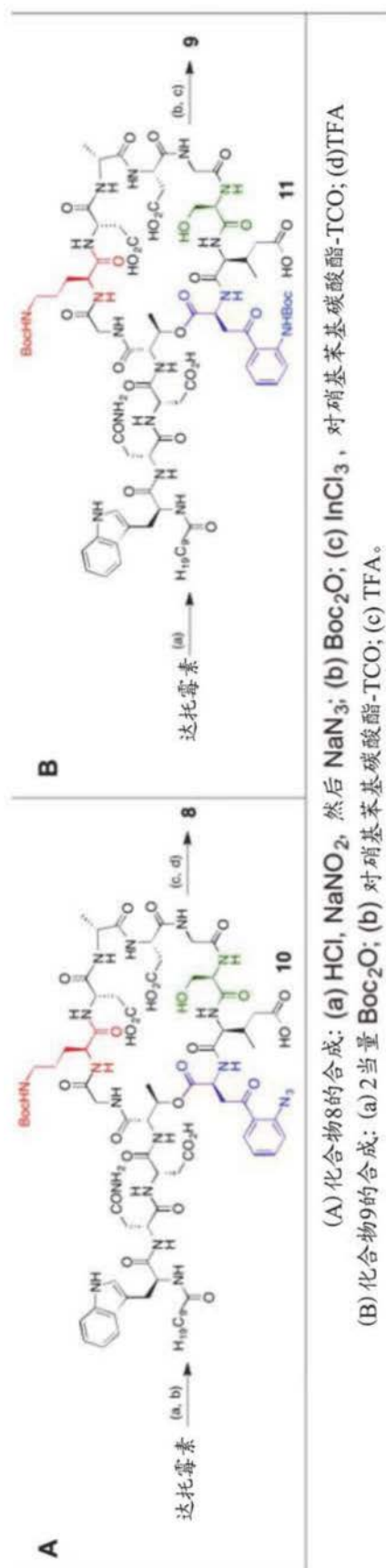
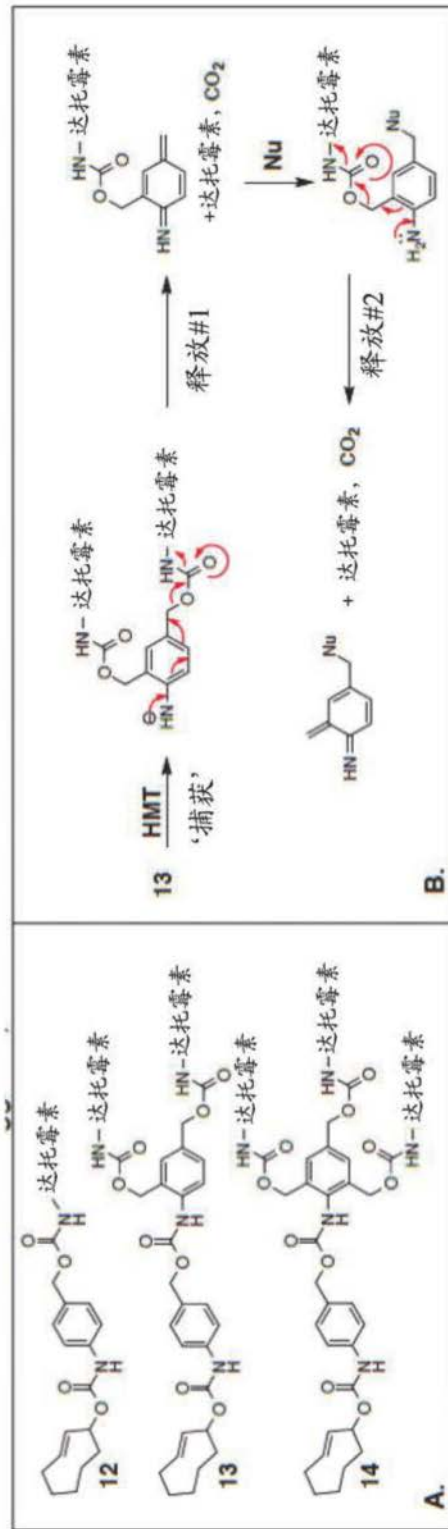


图32A和32B



(A) 达托霉素的低聚物 (在 Om^6 残基处附接); (B) 在单个触发步骤后多个有效负载的释放机制。³⁹

图33A和33B

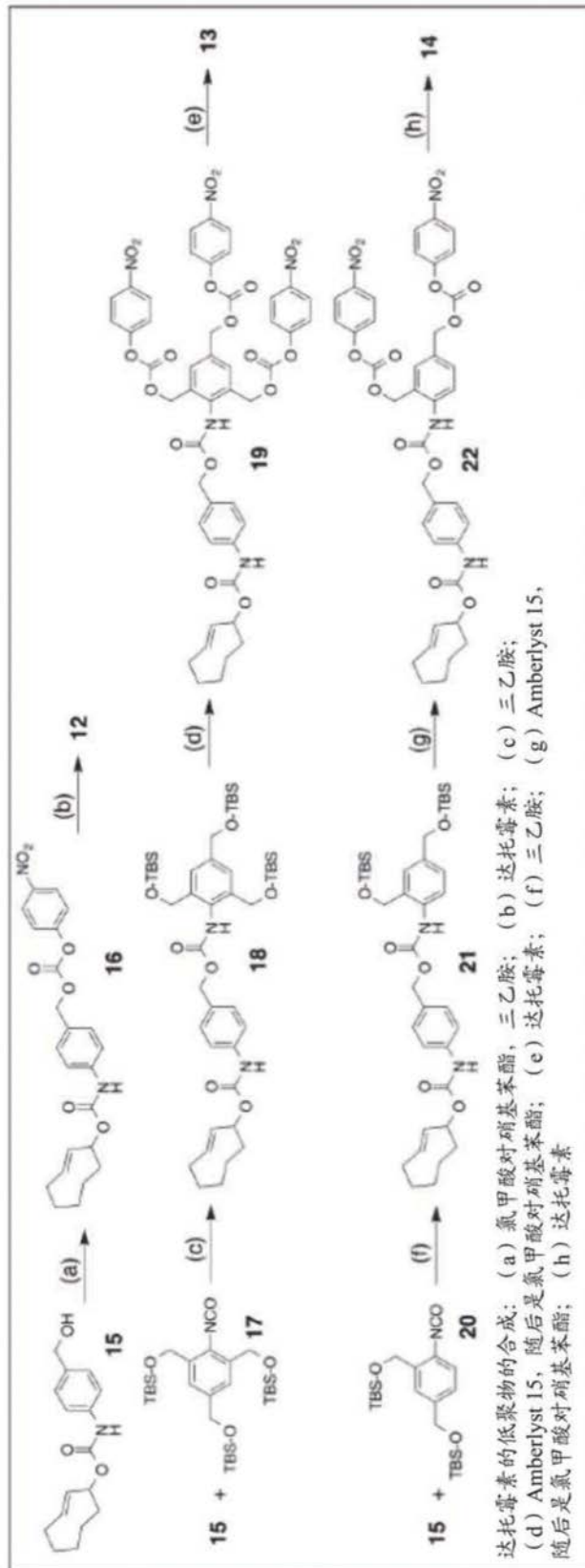


图34

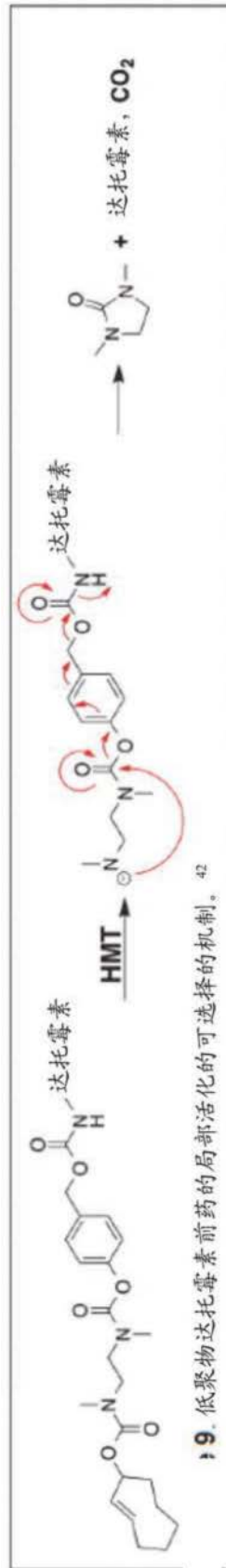


图35

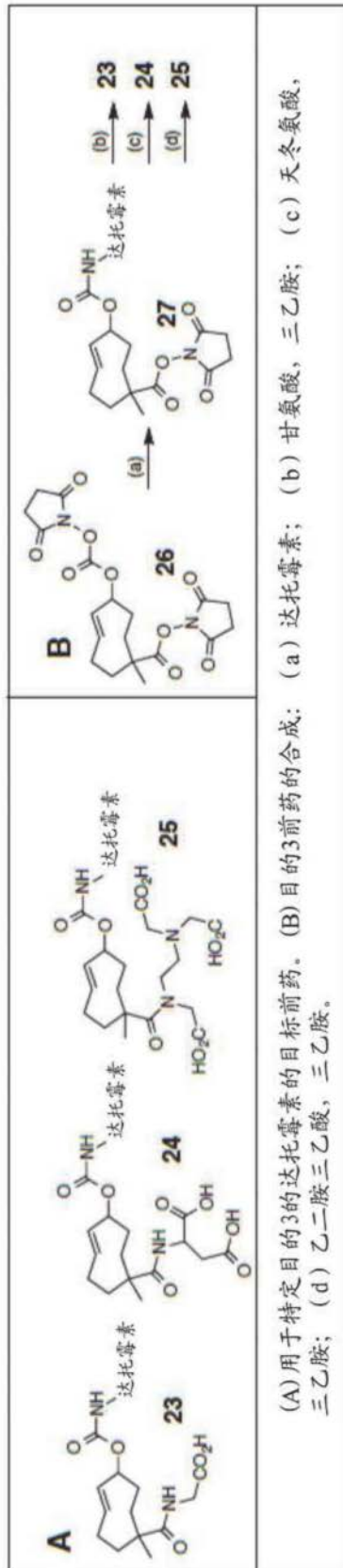


图36A和36B

狗数据

表1受试者特性

受试者 编号	年龄 (岁)	化疗之前 (药物)	放射之前 (剂)	Shasqi (mg/kg)	剂的量 (微摩尔/kg)	剂量 编号
1	9	多柔比星: 1 mg/kg (1.74微摩尔/kg) Q3Wk x 4	无	7.28	10.5	3 (W-F-M)

表2 Shasqi Doxo的药物相关毒性

不良事件	10.5微摩尔/kg (每个循环)	
	剂1	全部3剂
中性粒细胞	正常	正常
粒细胞减少性发热	无	无
血小板	正常	正常
呕吐	无	无
血红蛋白	正常	正常
厌食	无	无
Diarrhea	无	无
ALT	正常	正常
AST	正常	瞬时等级1 (2x ULN @ 16d, nl 在23 d之后)
脱毛	无	无

图37

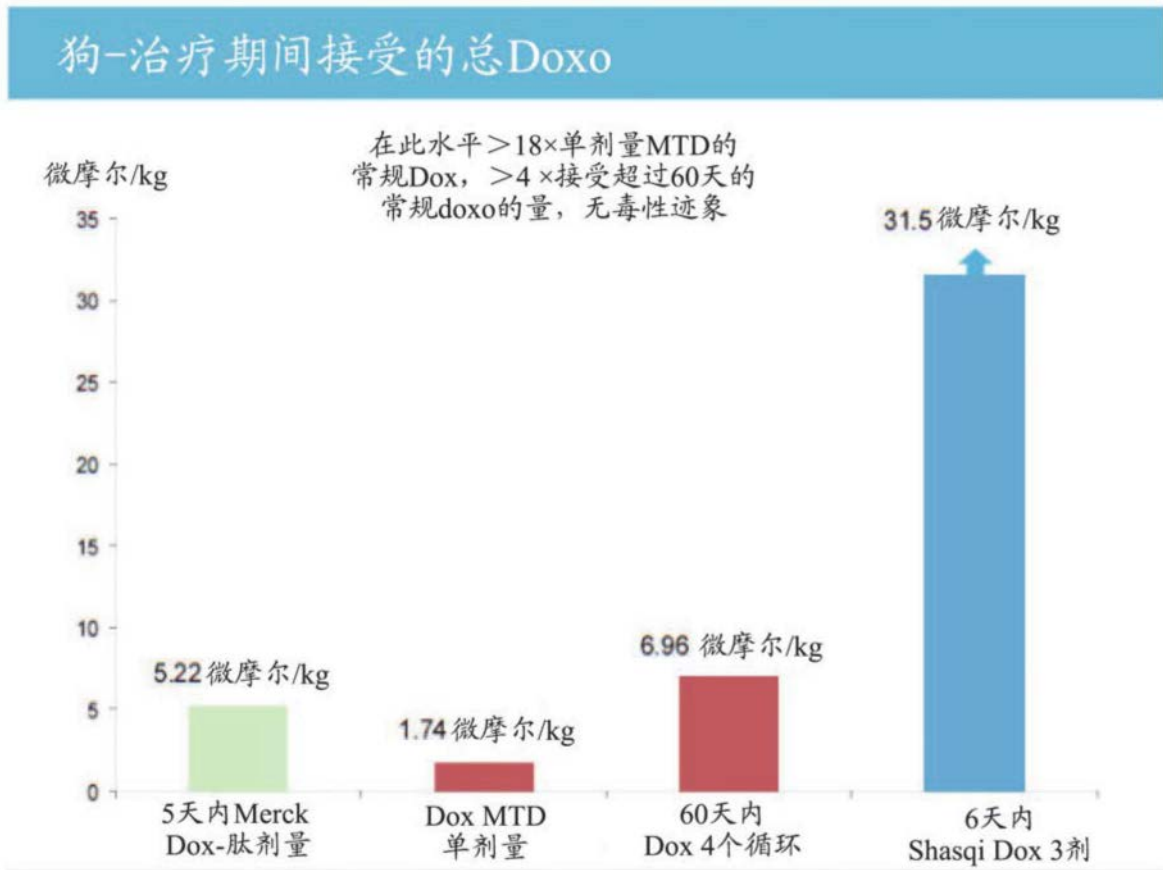


图38

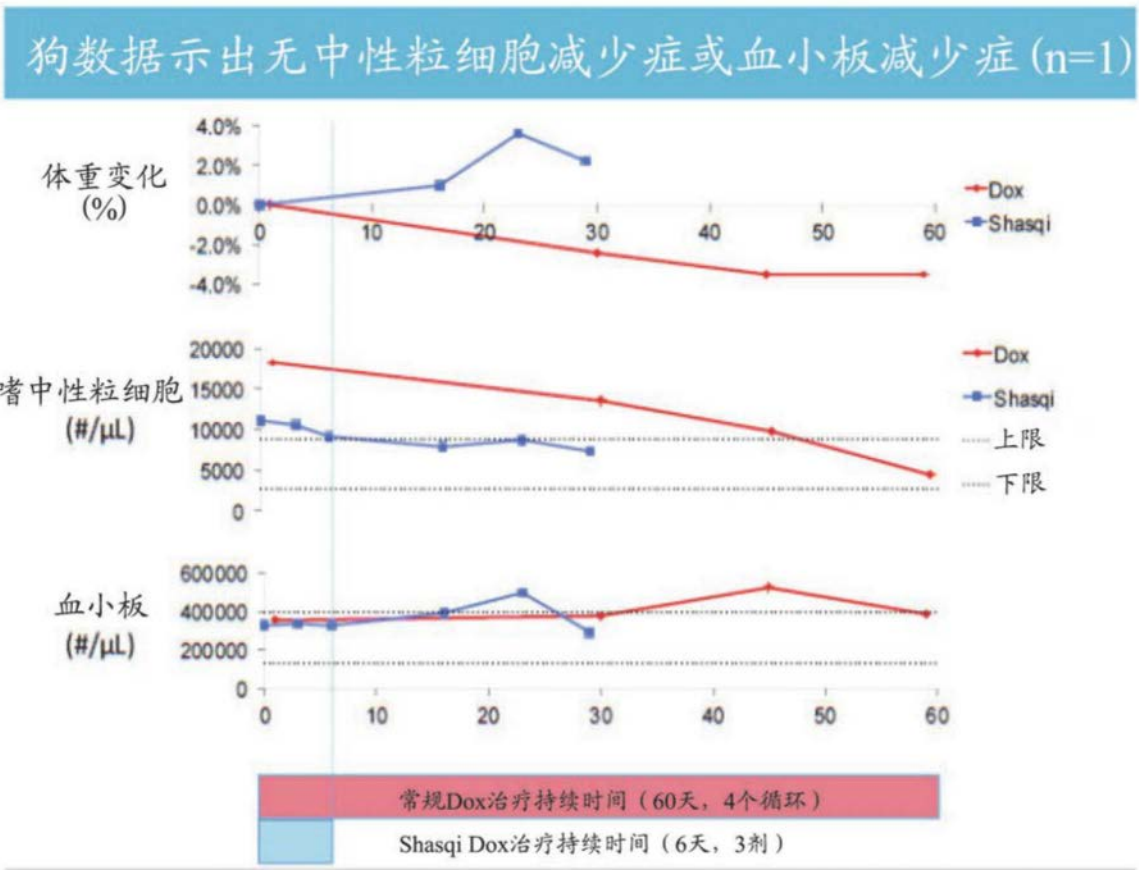


图39

狗数据示出在常规Dox的情况下没有看到在治疗期间的急性免疫活化(n=1)

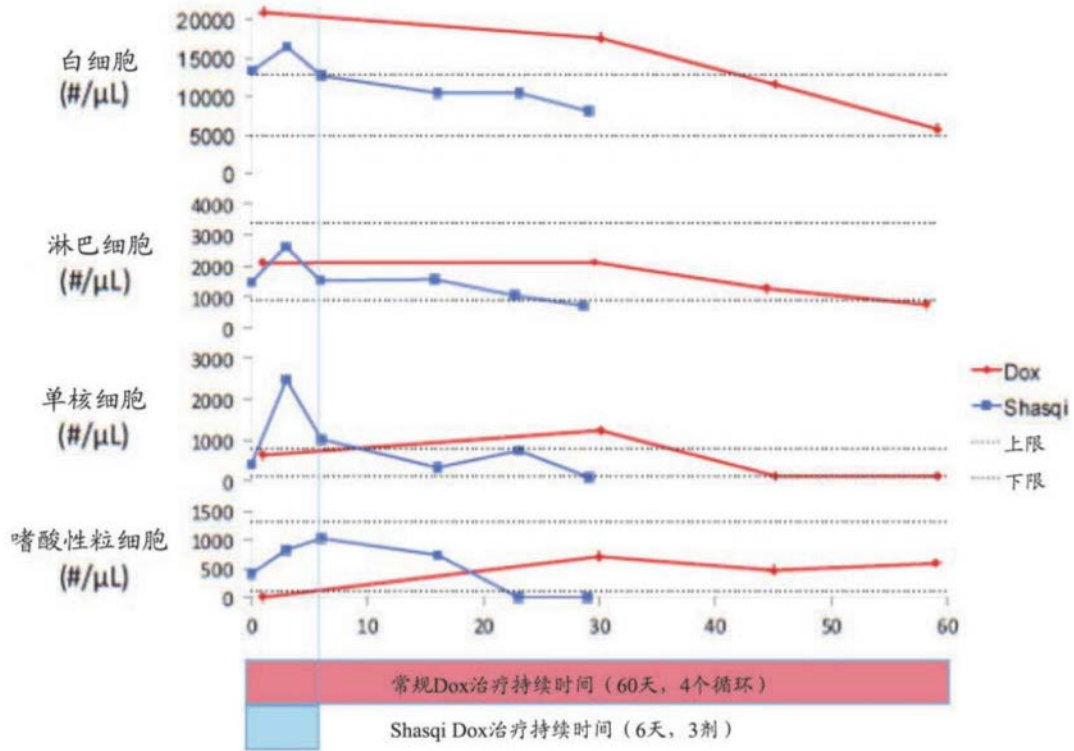


图40

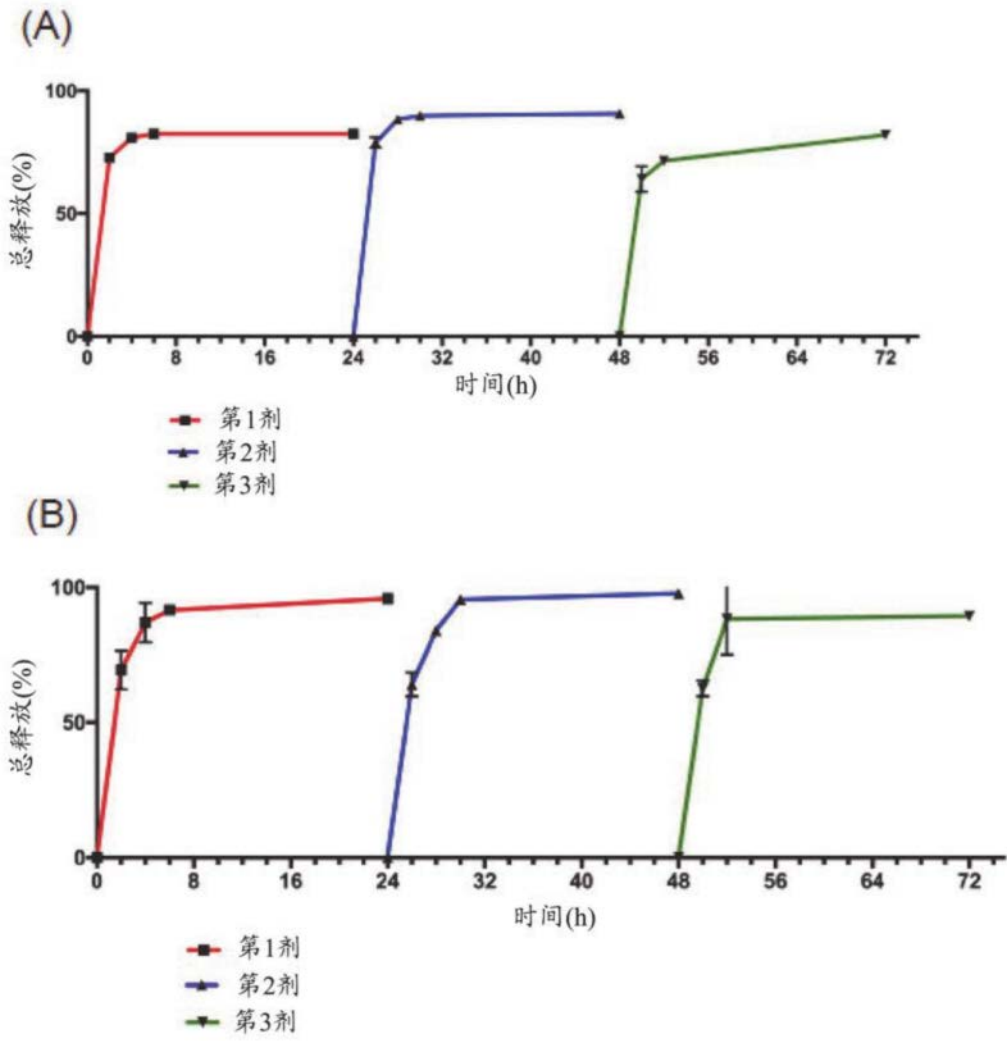


图41A和图41B

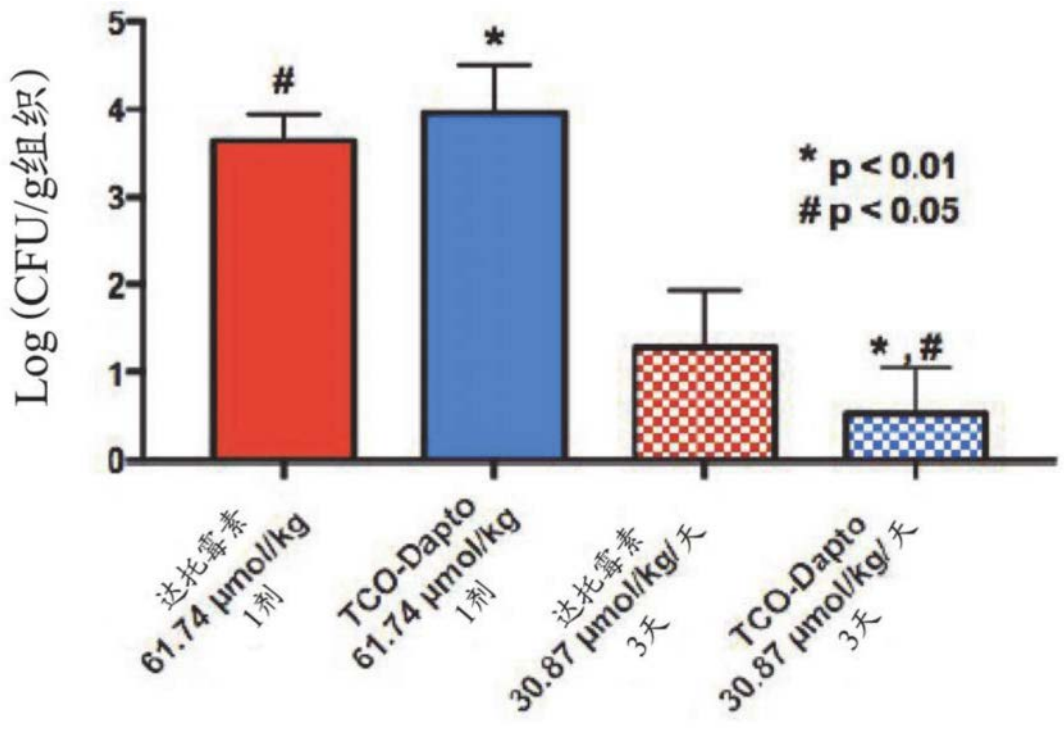


图42