(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119136797 A
(43)申请公布日 2024.12.13

(21)申请号 202380037352.1
(22)申请日 2023.03.01
(30)优先权数据
63/315,472 2022.03.01 US
63/327,345 2022.04.04 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/063521 2023.03.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/168296 EN 2023.09.07
(71)申请人 阿达尔克斯制药有限公司
地址 美国
(72)发明人 李砾 朱锐
迈赫迪·米歇尔·德雅梅尔·努马
钱德拉蒙利·奇鲁塔
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张福誉 陈九洲
(51)Int.Cl.
A61K 31/395(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/015(2006.01)
A61K 31/33(2006.01)

权利要求书69页 说明书275页 附图9页

(54)发明名称

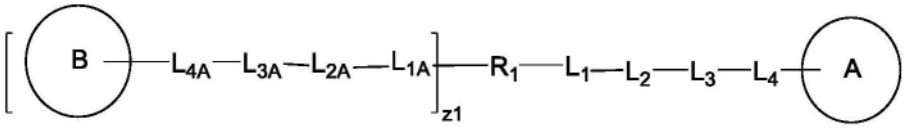
CB_1配体缀合的化合物及其用途

(57)摘要

本文提供了含CB_1配体的化合物、递送所述化合物的方法以及使用所述化合物治疗受试者的疾病、病症和症状(例如,中枢神经系统疾病、病症和症状)的方法。

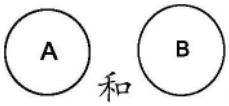
CN 119136797 A

1.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(I')的结构:



式(I')

其中:



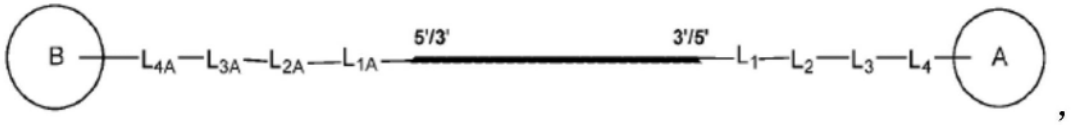
各自独立地为大麻素受体1型(CB_1)配体;

L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}各自独立地为接头、键或不存在;

R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽;并且

z1为0或1。

2.如权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I")的结构:

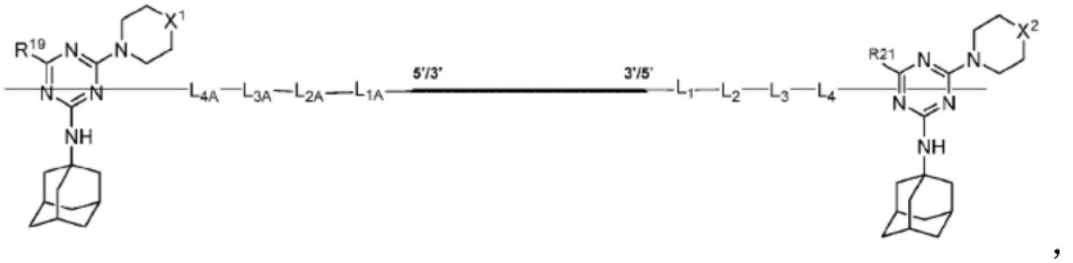


式(I'')

其中:

——为寡核苷酸。

3.如权利要求2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I"-a)的结构:



式(I''-a)

其中:

X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$;

X^2为NR^{13}或$CR^{14}R^{15}$;

R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{19}为氢、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C$

(O)R^{19D}、-NR^{19B}C(O)OR^{19D}、-$NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

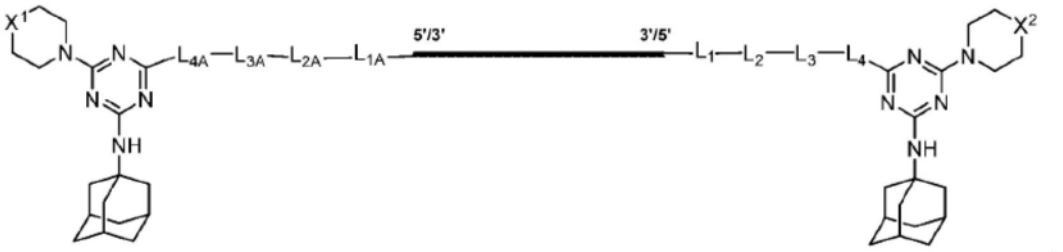
R^{21}为氢、-$SO_{n21}R^{21A}$、-$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、-$NHNR^{21B}R^{21C}$、-$ONR^{21B}R^{21C}$、-NHC(O)$NHNR^{21B}R^{21C}$、-NHC(O)$NR^{21B}R^{21C}$、-$NR^{21B}R^{21C}$、-C(O)R^{21D}、-C(O)OR^{21D}、-C(O)$NR^{21B}R^{21C}$、-OR^{21A}、-$NR^{21B}SO_2R^{21A}$、-NR^{21B}C(O)R^{21D}、-NR^{21B}C(O)OR^{21D}、-$NR^{21B}OR^{21D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}和R^{21D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{19B}和R^{19C}以及R^{21B}和R^{21C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

n19和n21各自独立地为0、1、2、3或4;并且

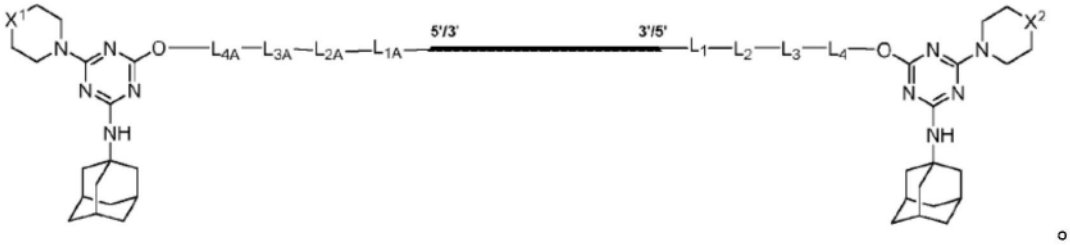
v19和v21各自独立地为1或2。

4.如权利要求3所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I"-a-1)的结构:



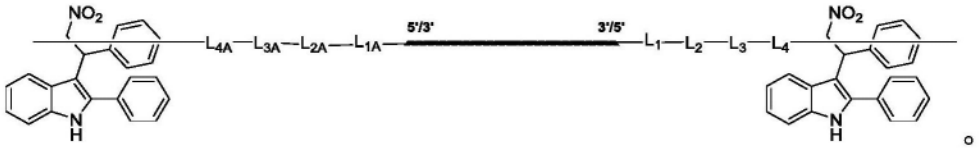
式(I''-a-1)

5.如权利要求3所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I"-a-2)的结构:



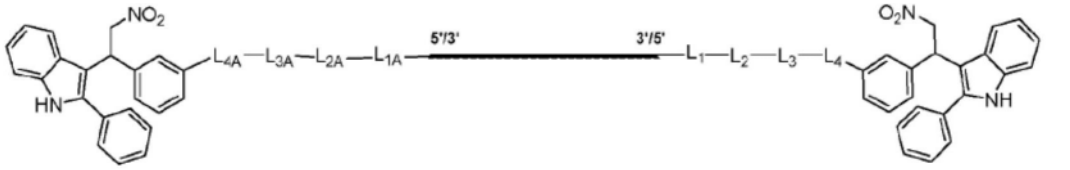
式(I''-a-2)

6.如权利要求2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I"-b)的结构:



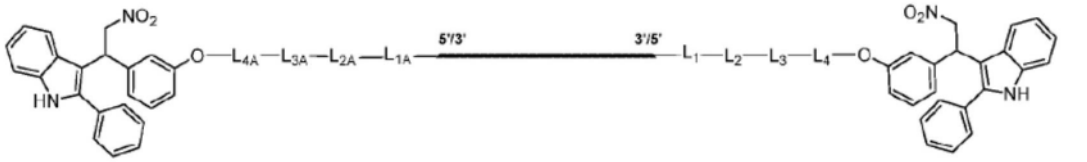
式(I''-b)

7.如权利要求6所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I”-b-1)的结构:



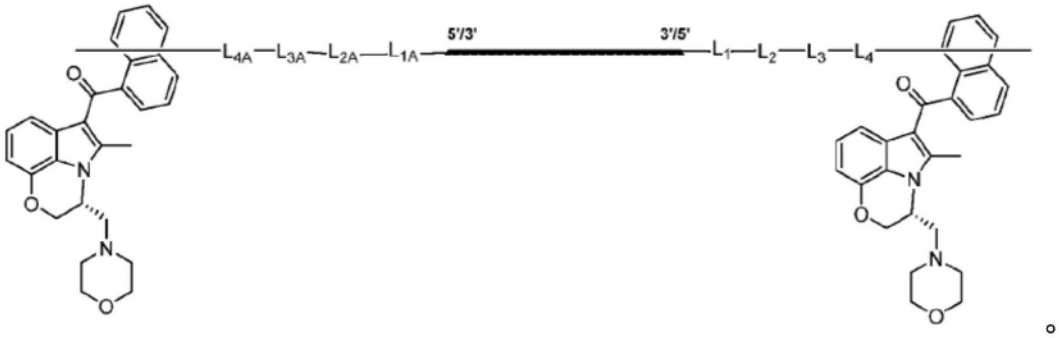
式(I''-b-1)

8.如权利要求6所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I”-b-2)的结构:



式(I''-b-2)

9.如权利要求2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I”-c)的结构:



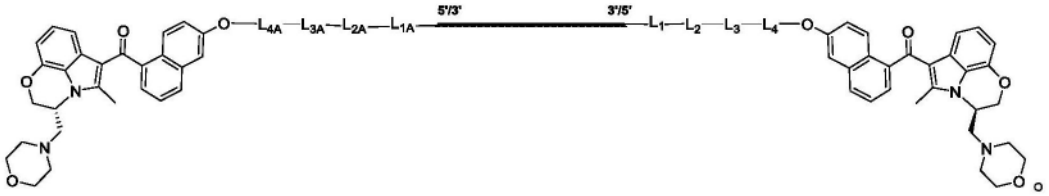
式(I''-c)

10.如权利要求9所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I”-c-1)的结构:



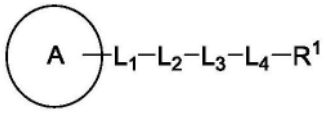
式(I''-c-1)

11.如权利要求9所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I"-c-2)的结构:



式(I''-c-2)

12.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(I)的结构:



式(I)

其中

为大麻素受体1型(CB_1)配体;

L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在;并且

R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

13.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体为CB_1激动剂。

14.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体为CB_1拮抗剂。

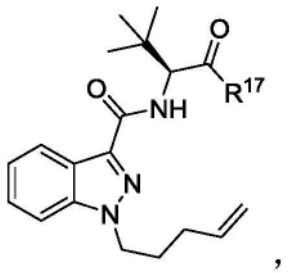
15.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体为选择性配体。

16.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体为非选择性配体。

17.如权利要求12至16中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述$_{CB1}$配体选自由以下组成的组:米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP 55,940、

JWH-018、WIN 55,212-2、GAT228、大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗$_{CB1}$抗体及其衍生物。

18.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体包含式(II')的结构:



式(II')

其中:

R^{17}为氢、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}和R^{17D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

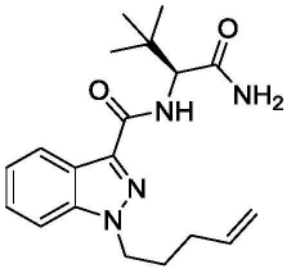
n17为0、1、2、3或4;并且

v17为1或2。

19.如权利要求18所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中R^{17}为$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$或$-C(O)OR^{17D}$。

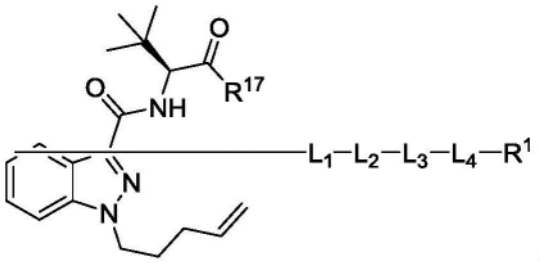
20.如权利要求19所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中R^{17B}和R^{17C}各自独立地为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基。

21.如权利要求20所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体包含结构



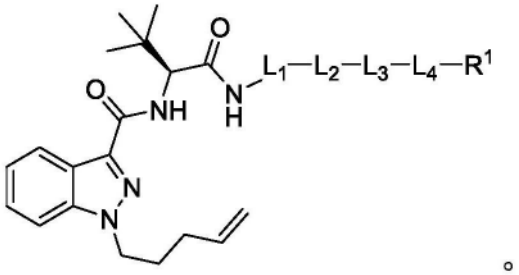
。

22.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(II)的结构:



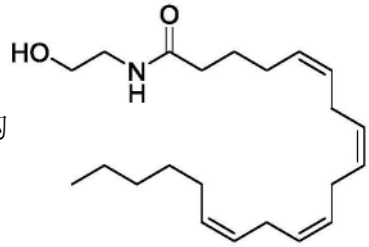
式(II)

23.如权利要求22所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(II-a)的结构:



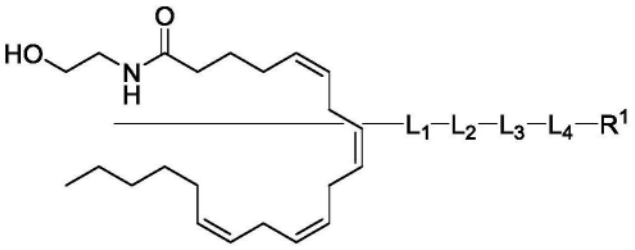
式(II-a)

24.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体包含结构



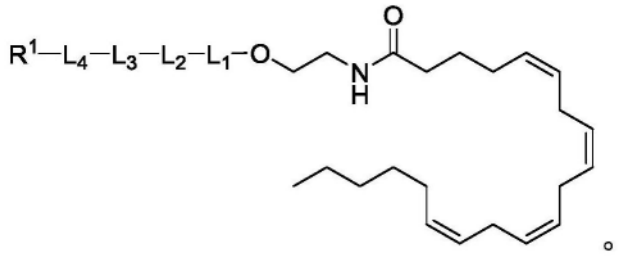
或其衍生物。

25.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(III)的结构:



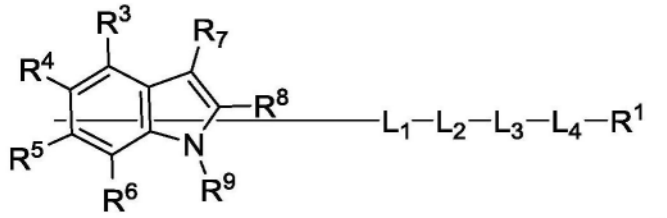
式(III)

26.如权利要求25所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(III-a)的结构:



式(III-a)

27.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(VIII)的结构:



式(VIII)

其中:

L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在;

R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽;

R^3、R^4、R^5、R^6和R^8各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^9为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基;或者R^6和R^9取代基能够连接在一起形成任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基;并且

R^7为氢、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{7B}和R^{7C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

n7为0、1、2、3或4;并且

v7为1或2。

28.如权利要求27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中R^7和R^8各自独立地为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基。

29.如权利要求27或28所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

R^4为卤素;并且

R^3、R^5和R^6各自独立地为氢。

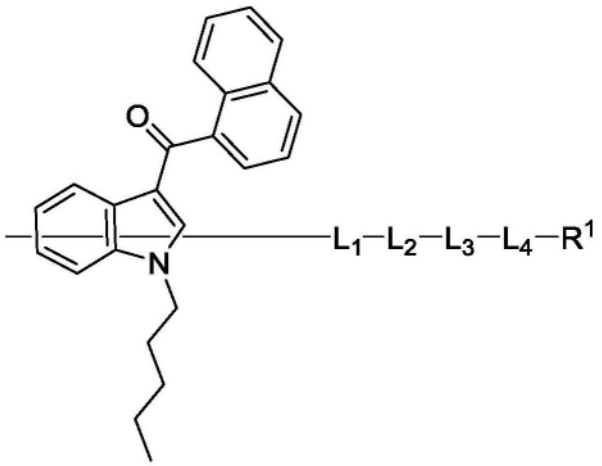
30.如权利要求27或28所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中R^3、

R^4、R^5和R^6各自独立地为氢。

31.如权利要求27或28所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中R^6和R^9取代基连接在一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基。

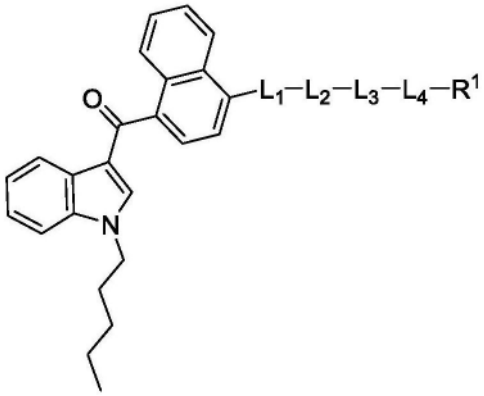
32.如权利要求27或28所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中R^9为氢或任选取代的烷基。

33.如权利要求27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-a)的结构:



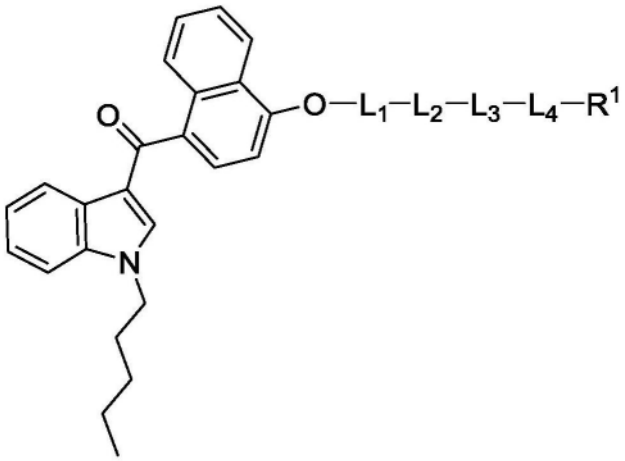
式(VIII-a)

34.如权利要求33所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-a-1)的结构:



式(VIII-a-1)

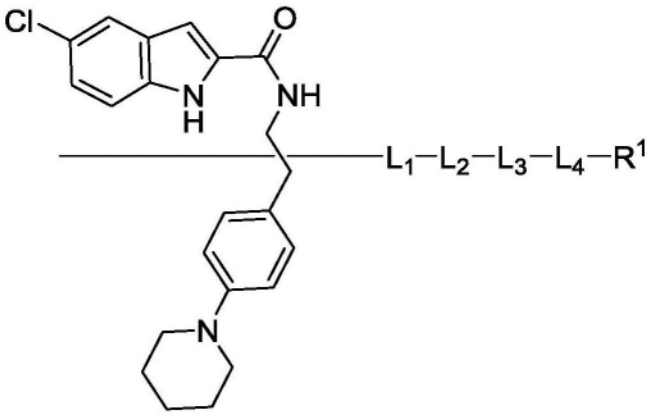
35.如权利要求27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-a-2)的结构:



。

式(VIII-a-2)

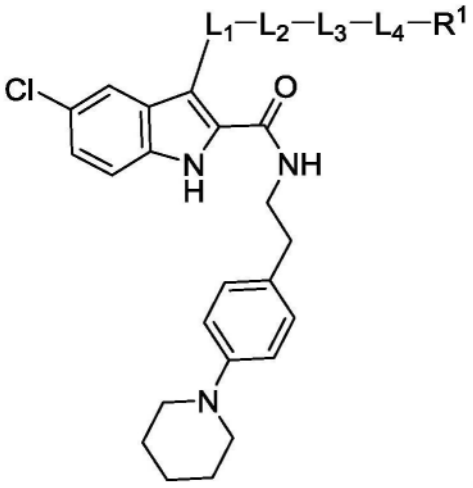
36.如权利要求27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-b)的结构:



。

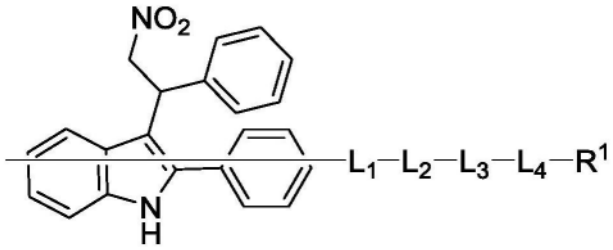
式(VIII-b)

37.如权利要求27或36所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-b-1)的结构:



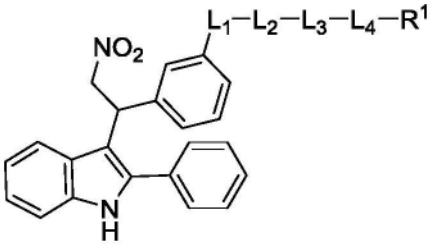
式(VIII-b-1)

38.如权利要求27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-c)的结构:



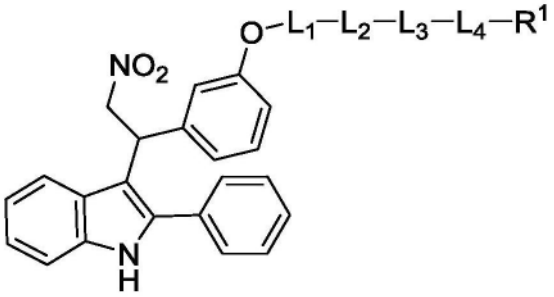
式(VIII-c)

39.如权利要求27或38所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-c-1)的结构:



式(VIII-c-1)

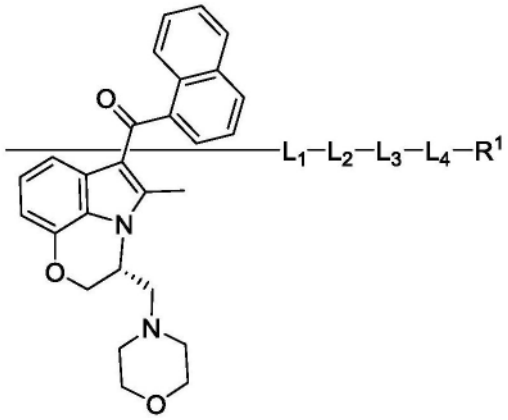
40.如权利要求27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-c-2)的结构:



。

式(VIII-c-2)

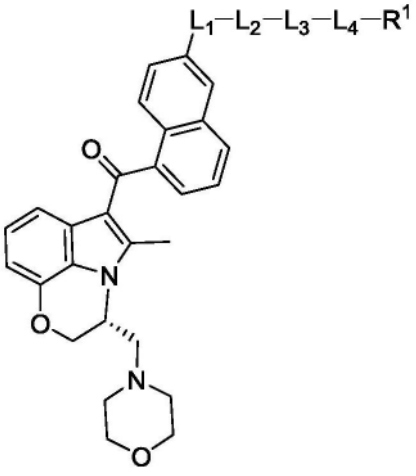
41.如权利要求27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-d)的结构:



。

式(VIII-d)

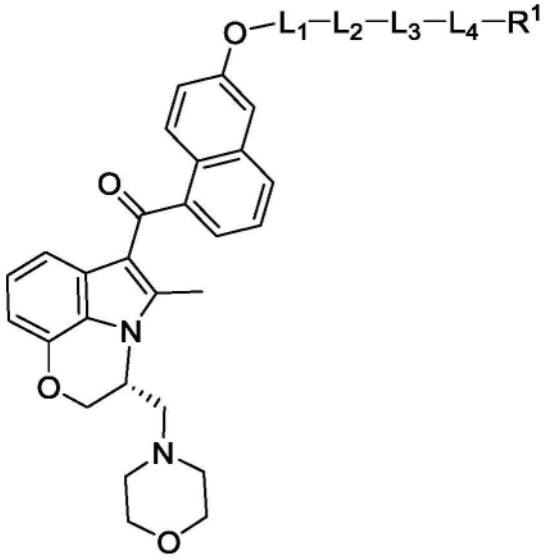
42.如权利要求27或41所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-d-1)的结构:



。

式(VIII-d-1)

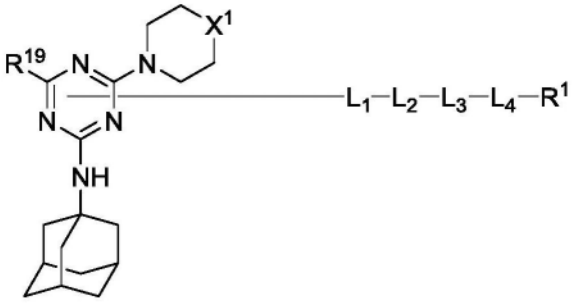
43.如权利要求27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-d-2)的结构:



。

式(VIII-d-2)

44.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(IX)的结构:



,

式(IX)

其中:

L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在;

R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽;

X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$;

R^{10}、R^{11}和R^{12}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{19}为氢、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

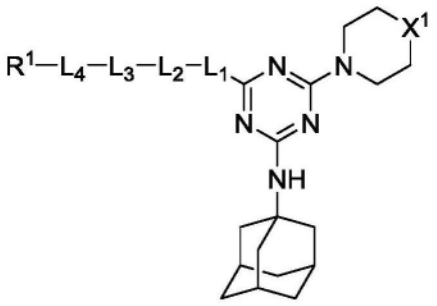
R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{19B}和R^{19C}取

代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

n19为0、1、2、3或4;并且

v19为1或2。

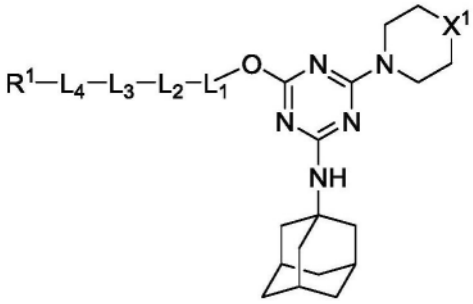
45.如权利要求12或44所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(IX-a-1)的结构:



。

式(IX-a-1)

46.如权利要求12或44所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(IX-a-2)的结构:



。

式(IX-a-2)

47.如权利要求44至46中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

X^1为NR^{10};并且

R^{10}为氢或任选取代的烷基。

48.如权利要求47所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

R^{10}为氢、$-CH_3$或$-CH_2CH_2F$。

49.如权利要求44至46中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

X^1为$CR^{11}R^{12}$;并且

R^{11}和R^{12}各自独立地为氢或任选取代的烷基。

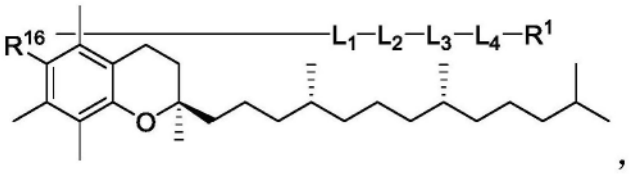
50.如权利要求49所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

R^{11}为氢、$-CH_3$或$-CH_2CH_2F$;并且

R^{12}为氢。

51.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(X)

的结构：



式(X)

其中：

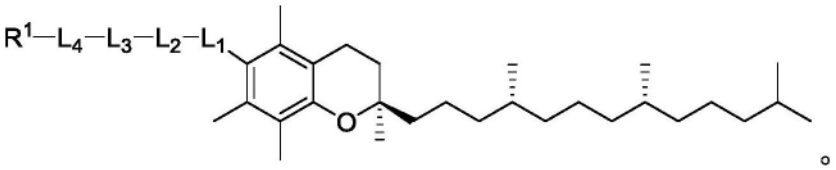
L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在；

R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽；

R^{16}为氢、卤素、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^{16B}R^{16C}$、$-C(O)R^{16D}$、$-C(O)OR^{16D}$、$-C(O)NR^{16B}R^{16C}$、$-OR^{16A}$、$-NR^{16B}C(O)R^{16D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；并且

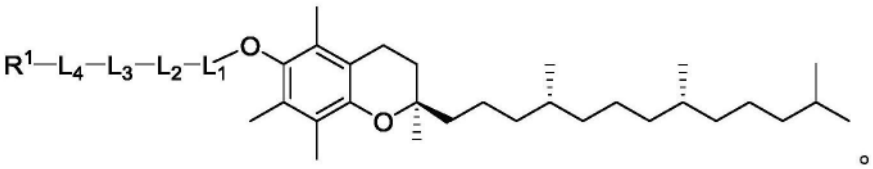
R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}和R^{16D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{16B}和R^{16C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基。

52.如权利要求51所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(X-a)的结构：



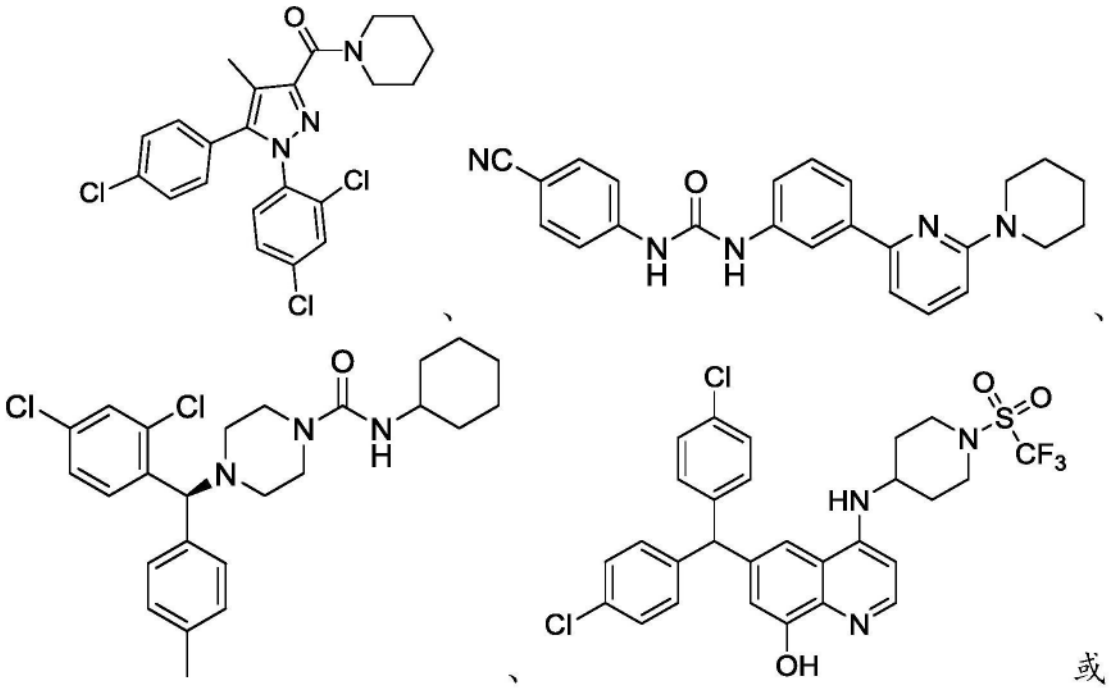
式(X-a)

53.如权利要求12或52所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(X-a-1)的结构：



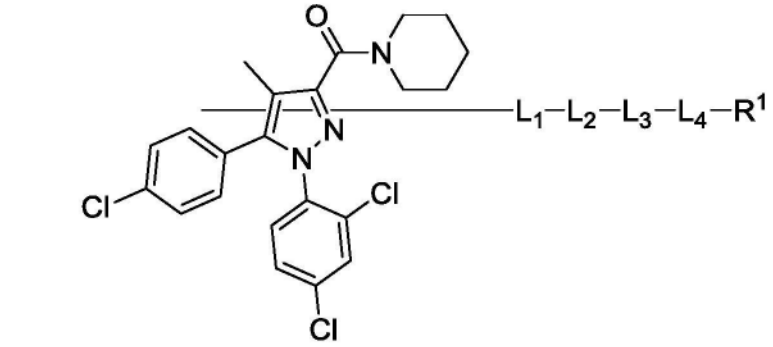
式(X-a-1)

54.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体包含以下结构：

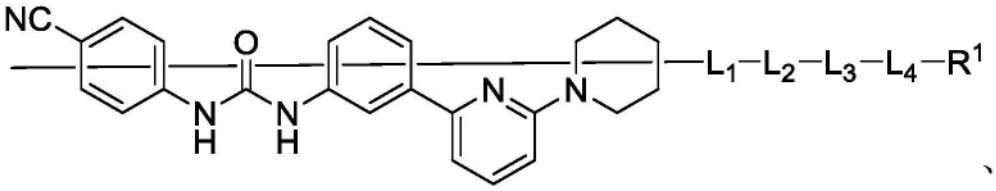


其衍生物。

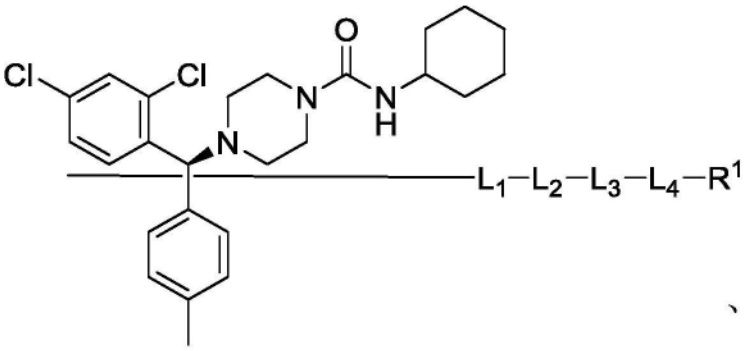
55.如权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含以下结构:



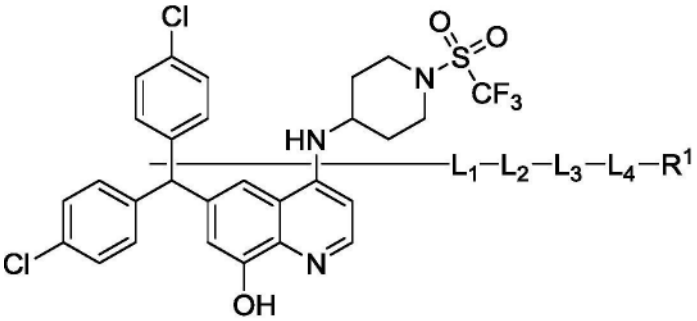
、



、



、 或

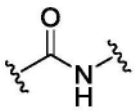


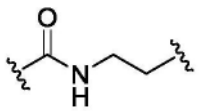
。

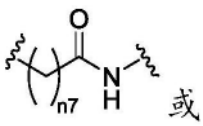
56.如权利要求1至55中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、氧、任选取代的氮、酰胺、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

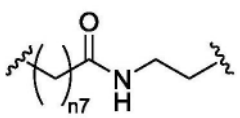
57.如权利要求1至56中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_1为键。

58.如权利要求1至56中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_1为氧。

59.如权利要求1至56中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_1包含结构

、

、

或

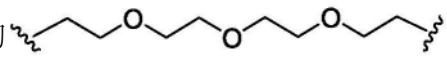
，其中n7为0、

1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

60.如权利要求1至59中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_2为任选取代的PEG接头。

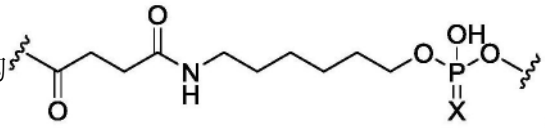
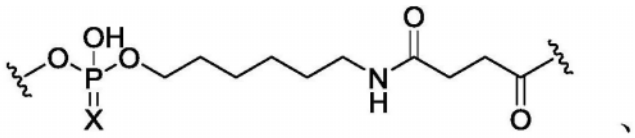
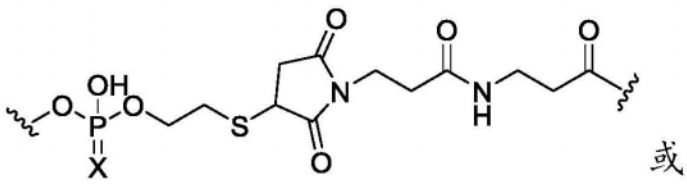
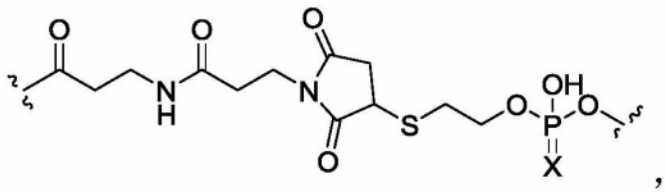
61.如权利要求60所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述PEG接头的长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个PEG单元。

62.如权利要求1至59中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_2为任选取代的烷基接头。

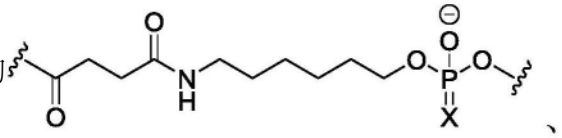
63.如权利要求62所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_2包含结构。

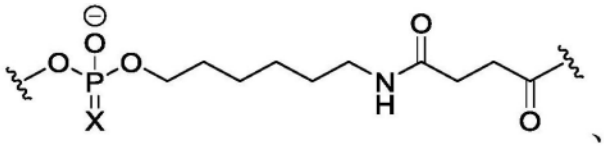
64.如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_4为任选取代的杂烷基接头或键。

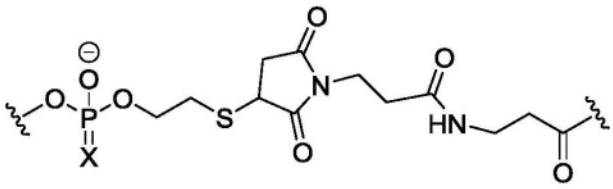
65.如权利要求64所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

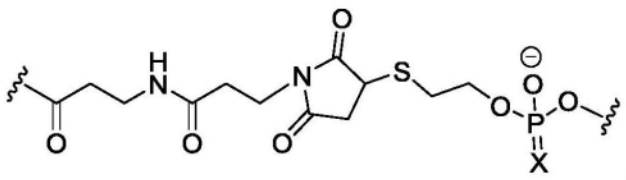
66.如权利要求64或65所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_4包含结构、、或，

其中X为O或S。

67.如权利要求66所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_4包含结构、


、


或


，

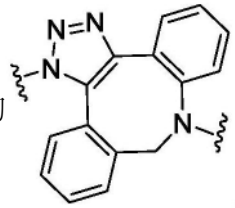
其中X为O或S。

68.如权利要求1至67中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_3为任选取代的杂芳基接头。

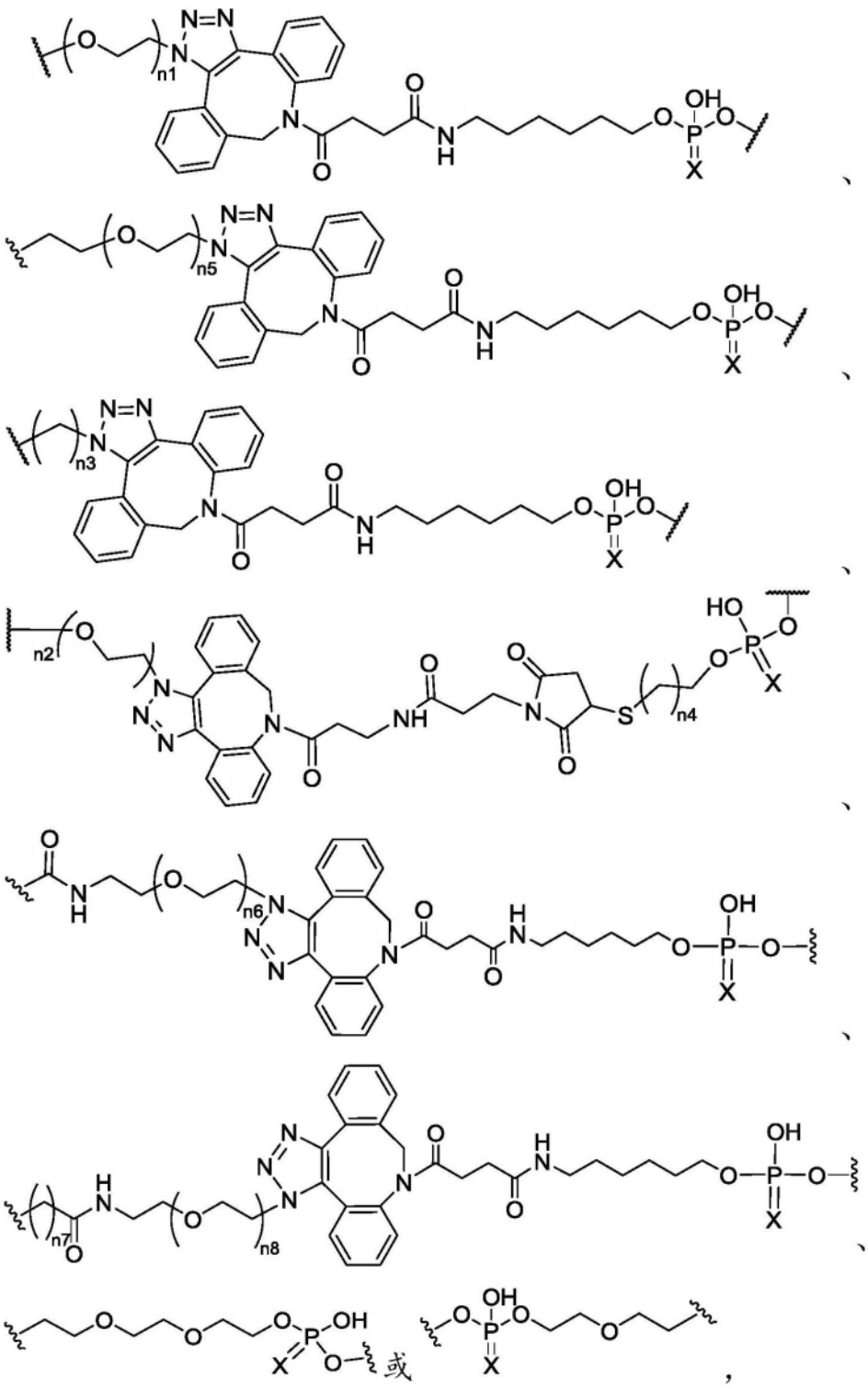
69.如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_3和L_4中的一者为任选取代的磷酸二酯键或任选取代的硫代磷酸酯键，并且L_3和L_4中的另一者为键。

70.如权利要求1至67中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_3为任选取代的部分不饱和的杂芳基或任选取代的部分不饱和的杂环烷基接头。

71.如权利要求70所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_3包含结构


。

72.如权利要求1至71中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构：



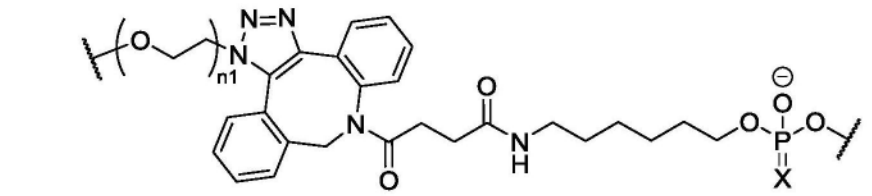
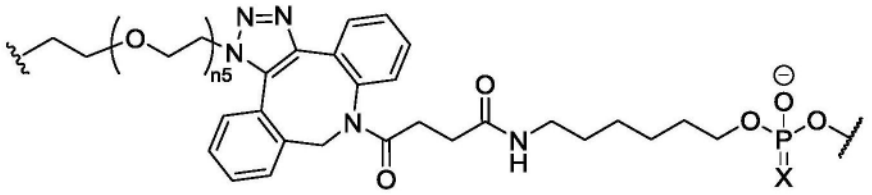
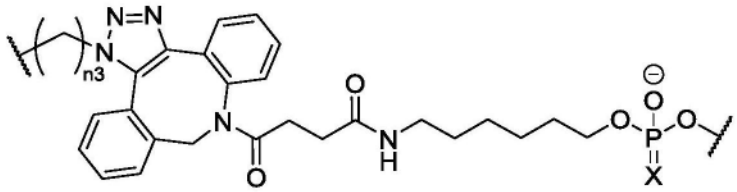
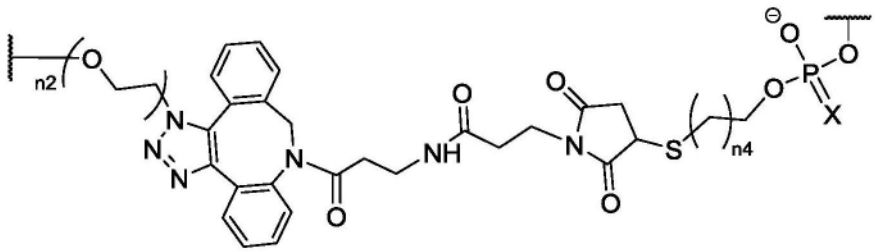
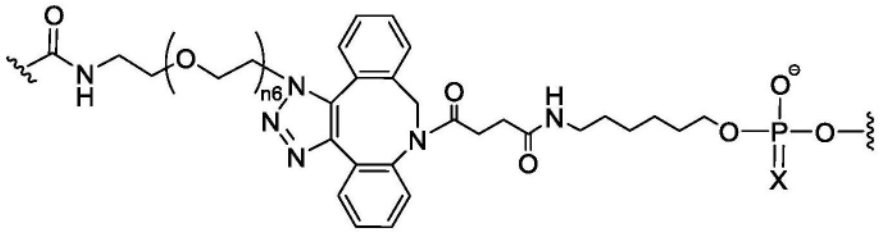
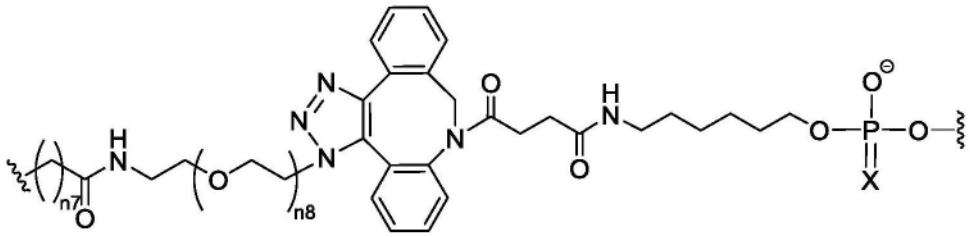
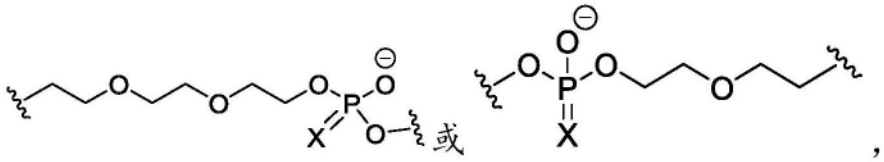
其中：

X为O或S;并且

n1、n2、n4、n5、n6、n7和n8各自独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10;并且

n3为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22。

73.如权利要求72所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构：


、

、


、

、

、

，

其中：

X为O或S；

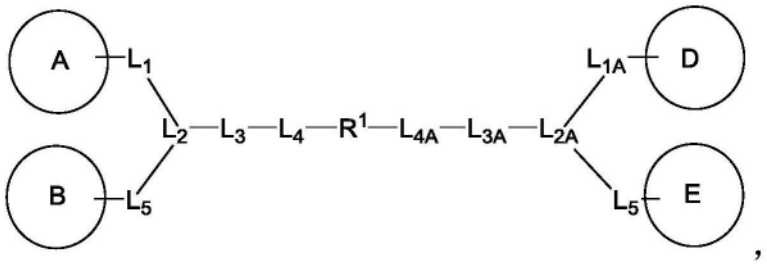
n1、n2、n4、n5、n6、n7和n8各自独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10；并且

n3为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22。

74.如权利要求66、67、72或73所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中X为S。

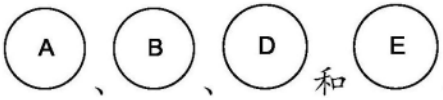
75.如权利要求66、67、72或73所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中X为O。

76.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其包含式(IV')的结构或其盐：

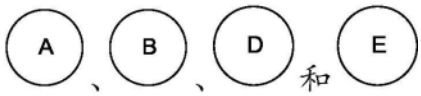


式(IV')

其中：



各自独立地为大麻素受体1型(CB_1)配体，或



中的一者为CB_1配体，并且

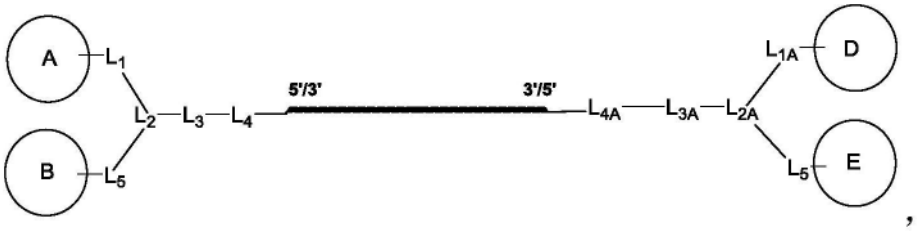


中的另一者包含脂质或配体；

L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_{1A}、L_{2A}、L_{A3}、L_{A4}和L_{A5}各自独立地为接头、键或不存在；并且

R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

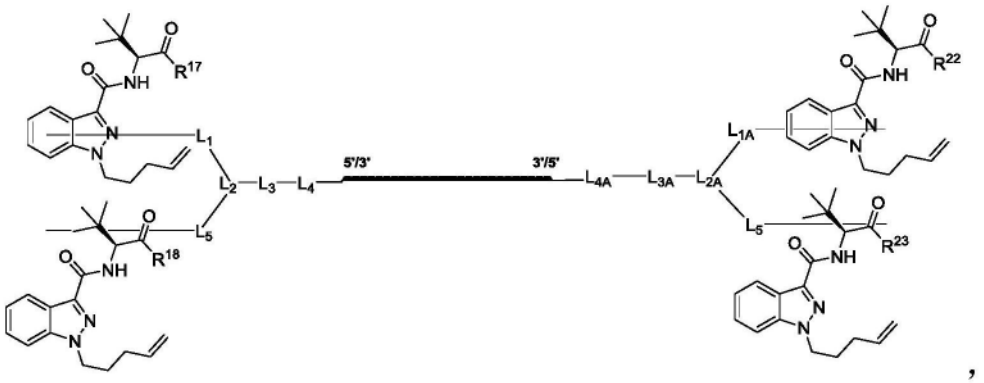
77.如权利要求76所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(IV″)的结构：



其中：

——为寡核苷酸。

78.如权利要求77所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(IV″-a)的结构：



式(IV′′-a)

其中:

R^{17}为氢、-$SO_{n17}R^{17A}$、-$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、-$NHNR^{17B}R^{17C}$、-$ONR^{17B}R^{17C}$、-$NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、-$NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、-$NR^{17B}R^{17C}$、-$C(O)R^{17D}$、-$C(O)OR^{17D}$、-$C(O)NR^{17B}R^{17C}$、-OR^{17A}、-$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、-$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、-$NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、-$NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{18}为氢、-$SO_{n18}R^{18A}$、-$SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、-$NHNR^{18B}R^{18C}$、-$ONR^{18B}R^{18C}$、-$NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、-$NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、-$NR^{18B}R^{18C}$、-$C(O)R^{18D}$、-$C(O)OR^{18D}$、-$C(O)NR^{18B}R^{18C}$、-OR^{18A}、-$NR^{18B}SO_2R^{18A}$、-$NR^{18B}C(O)R^{18D}$、-$NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、-$NR^{18B}OR^{18D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{22}为氢、-$SO_{n22}R^{22A}$、-$SO_{v22}NR^{22B}R^{22C}$、-$NHNR^{22B}R^{22C}$、-$ONR^{22B}R^{22C}$、-$NHC(O)NHNR^{22B}R^{22C}$、-$NHC(O)NR^{22B}R^{22C}$、-$NR^{22B}R^{22C}$、-$C(O)R^{22D}$、-$C(O)OR^{22D}$、-$C(O)NR^{22B}R^{22C}$、-OR^{22A}、-$NR^{22B}SO_2R^{22A}$、-$NR^{22B}C(O)R^{22D}$、-$NR^{22B}C(O)OR^{22D}$、-$NR^{22B}OR^{22D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{23}为氢、-$SO_{n23}R^{23A}$、-$SO_{v23}NR^{23B}R^{23C}$、-$NHNR^{23B}R^{23C}$、-$ONR^{23B}R^{23C}$、-$NHC(O)NHNR^{23B}R^{23C}$、-$NHC(O)NR^{23B}R^{23C}$、-$NR^{23B}R^{23C}$、-$C(O)R^{23D}$、-$C(O)OR^{23D}$、-$C(O)NR^{23B}R^{23C}$、-OR^{23A}、-$NR^{23B}SO_2R^{23A}$、-$NR^{23B}C(O)R^{23D}$、-$NR^{23B}C(O)OR^{23D}$、-$NR^{23B}OR^{23D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{24}为氢、-$SO_{n24}R^{24A}$、-$SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、-$NHNR^{24B}R^{24C}$、-$ONR^{24B}R^{24C}$、-$NHC(O)NHNR^{24B}R^{24C}$、-$NHC(O)NR^{24B}R^{24C}$、-$NR^{24B}R^{24C}$、-$C(O)R^{24D}$、-$C(O)OR^{24D}$、-$C(O)NR^{24B}R^{24C}$、-OR^{24A}、-$NR^{24B}SO_2R^{24A}$、-$NR^{24B}C(O)R^{24D}$、-$NR^{24B}C(O)OR^{24D}$、-$NR^{24B}OR^{24D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

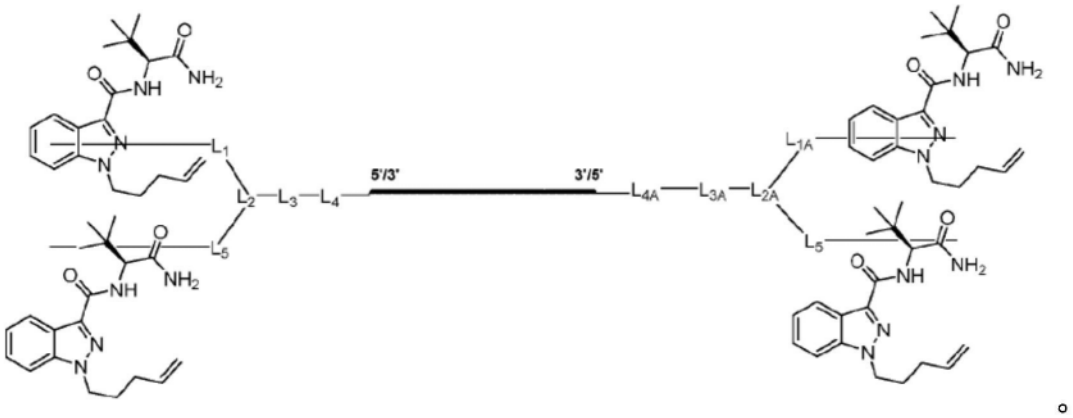
R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{22A}、R^{22B}、R^{22C}、R^{22D}、R^{23A}、R^{23B}、R^{23C}和R^{23D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

n17、n18、n22和n23各自独立地为0、1、2、3或4;并且

v17、v18、v22和v23各自独立地为1或2。

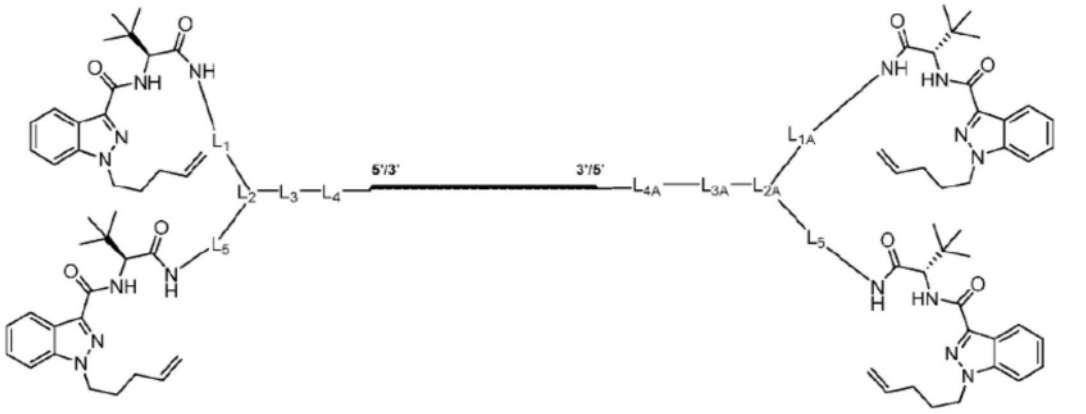
79.如权利要求78所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化

合物包含式(IV″-b)的结构：



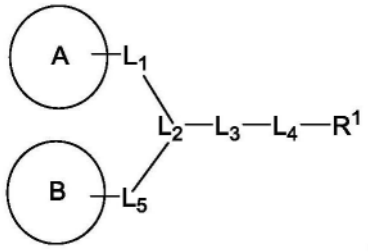
式(IV′′-b)

80.如权利要求78或79所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(IV″-b-1)的结构：



式(IV′′-b-1)

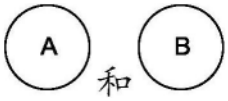
81.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其包含式(IV)的结构或其盐：



式(IV)

其中：

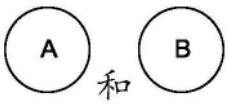
A 和 B 各自独立地为大麻素受体1型(CB_1)配体，或 A 和 B 中的一者

为CB_1配体,并且

中的另一者包含脂质或配体;

L_1、L_2、L_3、L_4和L_5各自独立地为接头、键或不存在;并且

R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

82.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中

各自独立地为CB_1配体。

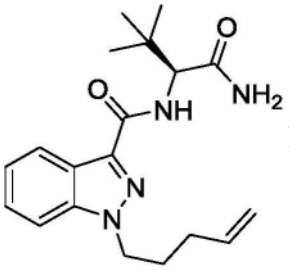
83.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体中的一者或两者为CB_1激动剂。

84.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体中的一者或两者为CB_1拮抗剂。

85.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体为选择性配体。

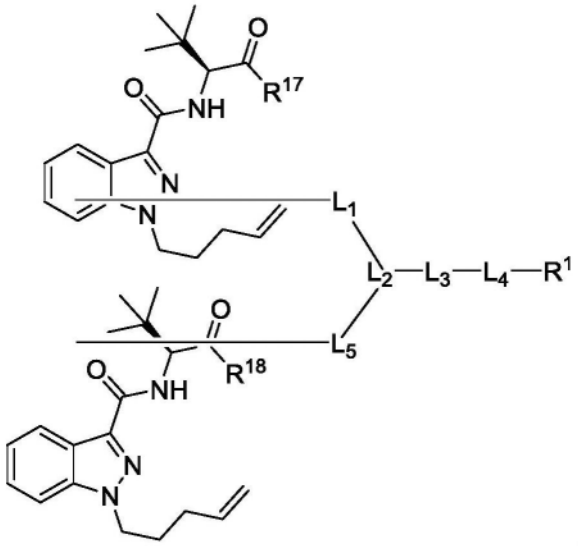
86.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体为非选择性配体。

87.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述$_{CB1}$配体各自独立地选自由以下组成的组:米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP 55,940、JWH-018、WIN 55,212-2、GAT228、大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗CB_1抗体及其衍生物。

88.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体各自包含结构

或其衍生物。

89.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(V)的结构:



式(V)

其中：

R^{17}为氢、-$SO_{n17}R^{17A}$、-$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、-$NHNR^{17B}R^{17C}$、-$ONR^{17B}R^{17C}$、-NHC(O)$NHNR^{17B}R^{17C}$、-NHC(O)$NR^{17B}R17^{C}$、-$NR^{17B}R^{17C}$、-C(O)R^{17D}、-C(O)OR^{17D}、-C(O)$NR^{17B}R^{17C}$、-OR^{17A}、-$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、-NR^{17B}C(O)R^{17D}、-NR^{17B}C(O)OR^{17D}、-$NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

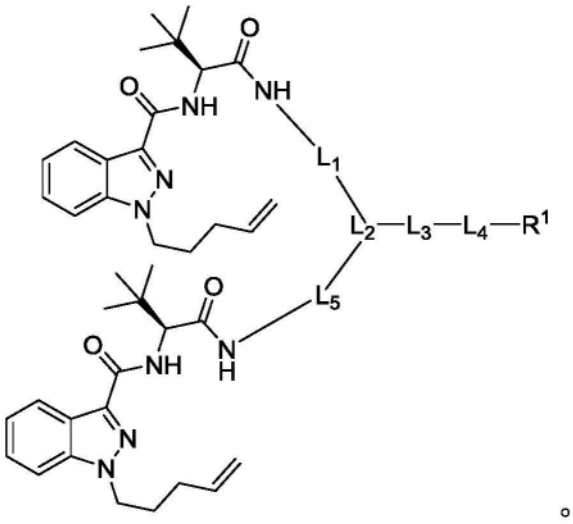
R^{18}为氢、-$SO_{n18}R^{18A}$、-$SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、-$NHNR^{18B}R^{18C}$、-$ONR^{18B}R^{18C}$、-NHC(O)$NHNR^{18B}R^{18C}$、-NHC(O)$NR^{18B}R^{18C}$、-$NR^{18B}R^{18C}$、-C(O)R^{18D}、-C(O)OR^{18D}、-C(O)$NR^{18B}R^{18C}$、-OR^{18A}、-$NR^{18B}SO_2R^{18A}$、-NR^{18B}C(O)R^{18D}、-NR^{18B}C(O)OR^{18D}、-$NR^{18B}OR^{18D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}和R^{18D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-$COOH$、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}或R^{18B}和R^{18C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

n17和n18各自独立地为0、1、2、3或4；并且

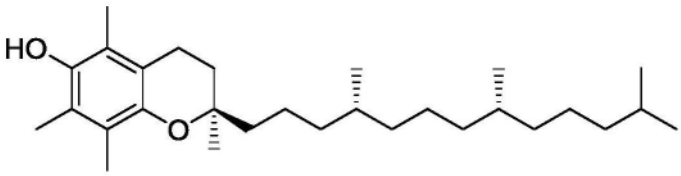
v17和v18各自独立地为1或2。

90.如权利要求89所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(V-a)的结构：

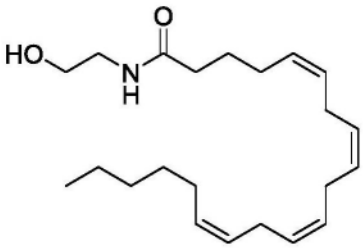


式(V-a)

91.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体中的一者包含以下结构:

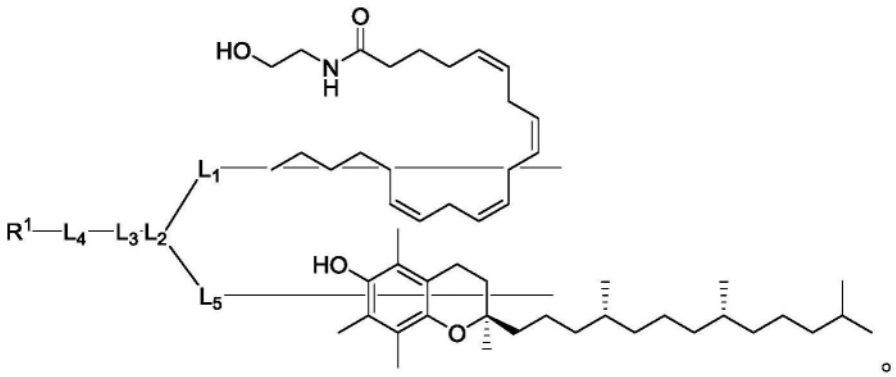


或其衍生物,并且另一个CB_1配体包含以下结构:



或其衍生物。

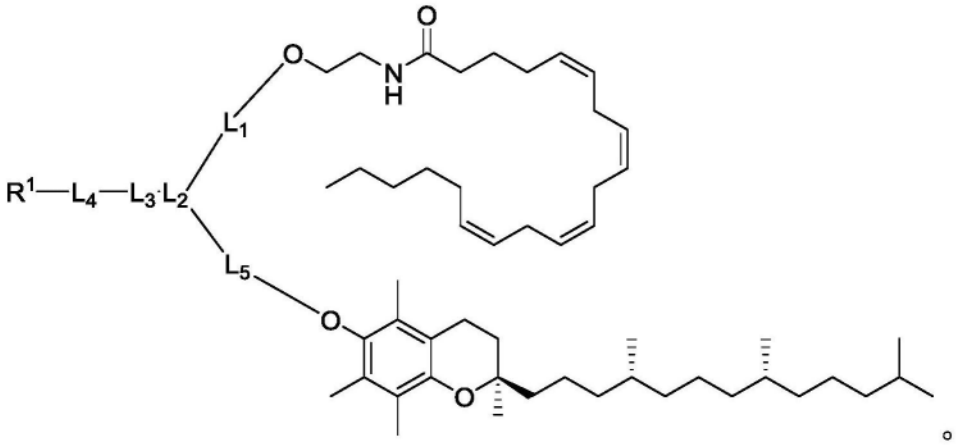
92.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(IX)的结构:



式(IX)

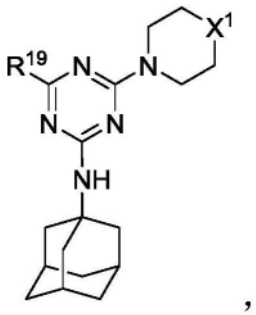
93.如权利要求92所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化

合物包含式(IX-a)的结构：



式(IX-a)

94.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体各自独立地包含以下结构：



式(IX)

其中：

X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$；

R^{10}、R^{11}和R^{12}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^{19}为氢、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

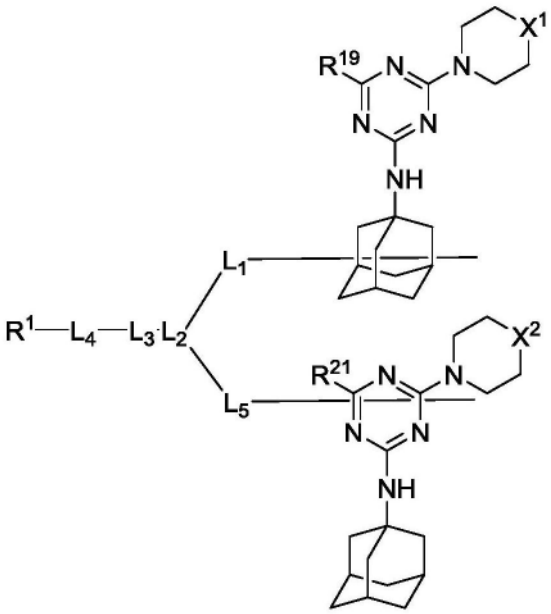
R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}和R^{19D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{19B}和R^{19C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

n19为0、1、2、3或4；并且

v19为1或2。

95.如权利要求81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化

合物包含式(XI)的结构：



式(XI)

X^1独立地为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$；

X^2为NR^{13}或$CR^{14}R^{15}$；

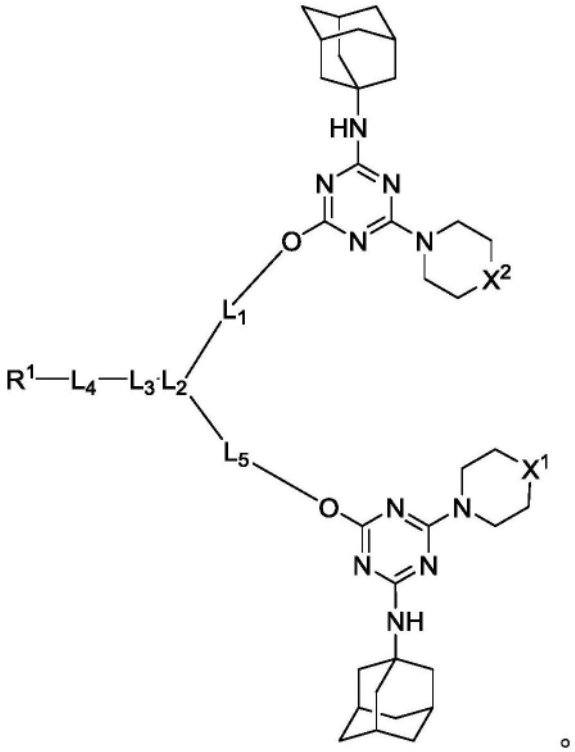
R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}和R^{21D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{21B}和R^{21C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

n19和n21各自独立地为0、1、2、3或4；并且

v19和v21各自独立地为1或2。

96.如权利要求95所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(XI-a)的结构：



式(XI-a)

97.如权利要求95或96所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

X^1为NR^{10};

X^2为NR^{13};

R^{10}和R^{13}各自独立地为氢或任选取代的烷基。

98.如权利要求97所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

R^{10}和R^{13}各自独立地为氢、$-CH_3$或$-CH_2CH_2F$。

99.如权利要求95或96所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

X^1为$CR^{11}R^{12}$;

X^2为$CR^{14}R^{15}$;并且

R^{11}、R^{12}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢或任选取代的烷基。

100.如权利要求99所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

R^{12}和R^{15}各自独立地为氢、$-CH_3$或$-CH_2CH_2F$;并且

R^{11}和R^{14}各自独立地为氢。

101.如权利要求81至100中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4和L_5各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、氧、任选取代的氮、酰胺、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

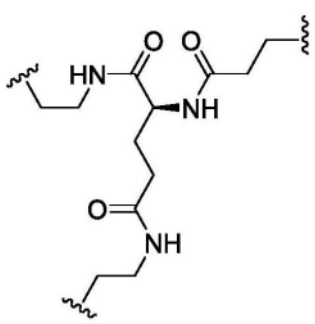
102.如权利要求101所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1和L_5各自为任选取代的PEG接头。

103.如权利要求102所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1和L_5各自为长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个PEG单元的任选取代的PEG接头。

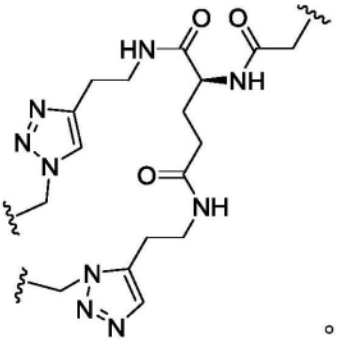
104.如权利要求81至103中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_2为任选取代的杂烷基接头。

105.如权利要求104所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

106.如权利要求81至105中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_2包含结构



或

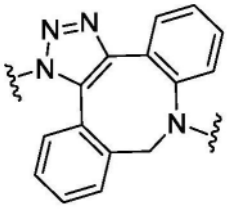


。

107.如权利要求81至106中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3为任选取代的杂芳基接头。

108.如权利要求81至106中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3为任选取代的部分不饱和的杂芳基接头或任选取代的部分不饱和的杂环烷基接头。

109.如权利要求108所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3包含结构

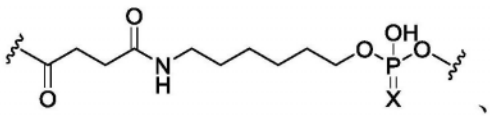


。

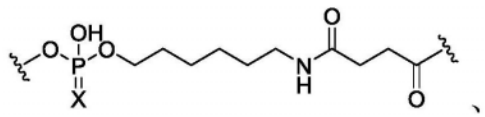
110.如权利要求81至109中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_4为任选取代的杂烷基接头。

111.如权利要求110所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

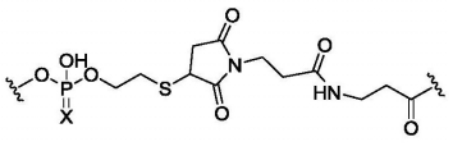
112.如权利要求110或111所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_4包含结构



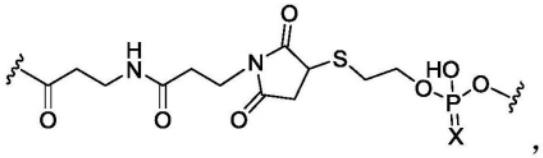
、



、



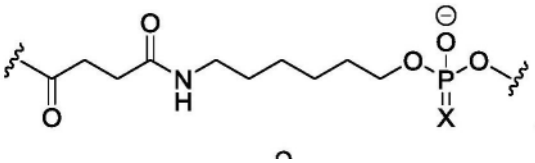
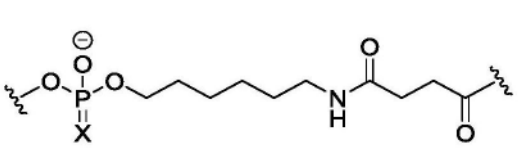
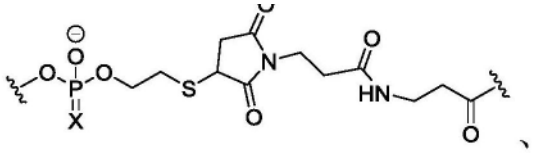
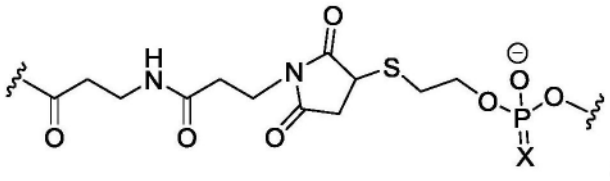
、



,

其中X为O或S。

113.如权利要求112所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_4包含

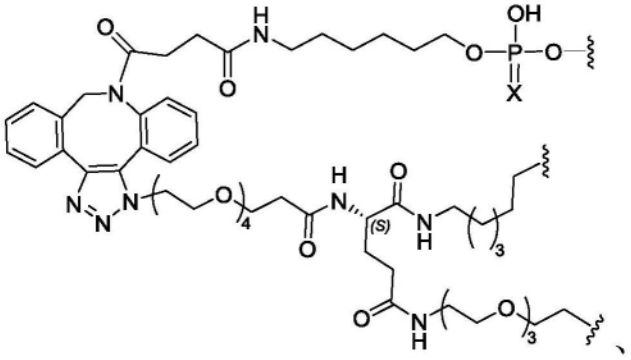
结构、、、，

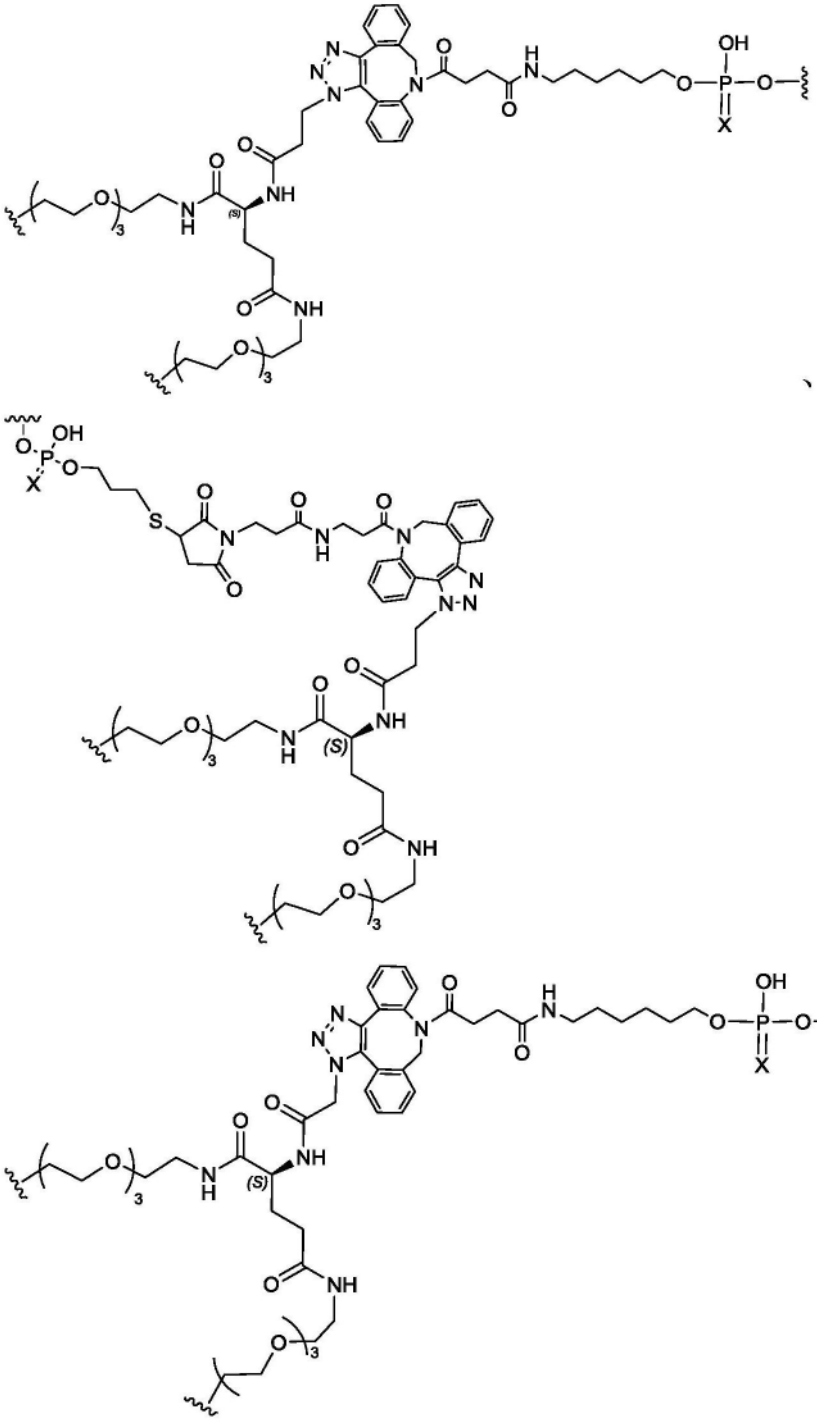
其中X为O或S。

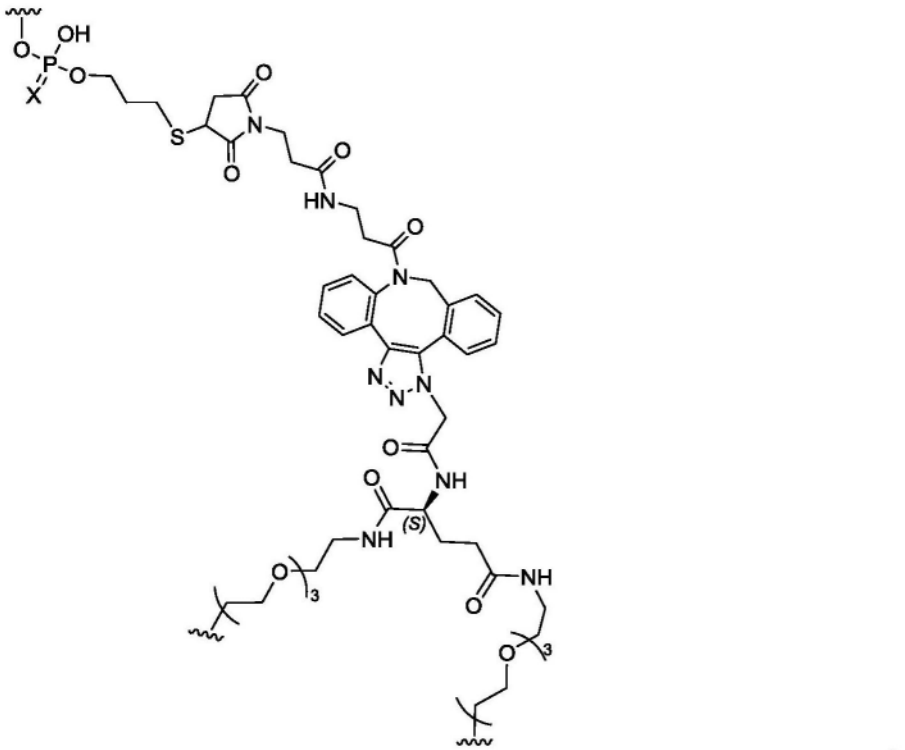
114.如权利要求112或113所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中X为S。

115.如权利要求112或113所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中X为O。

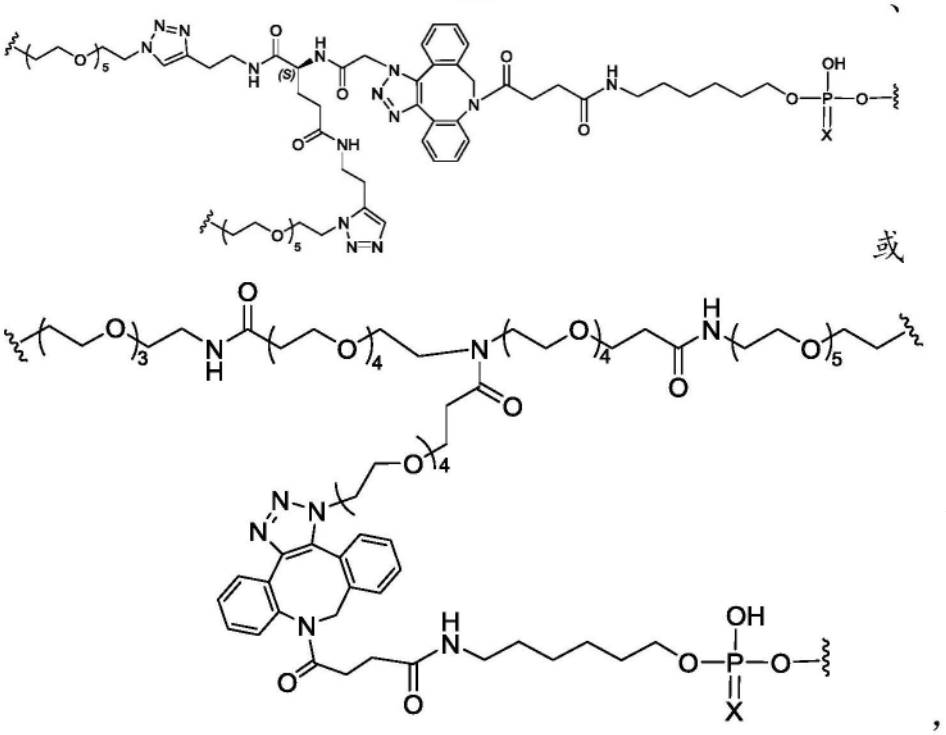
116.如权利要求81至115中任一项所述的化合物，其中L_1、L_2、L_3、L_4和L_5一起包含结构

、





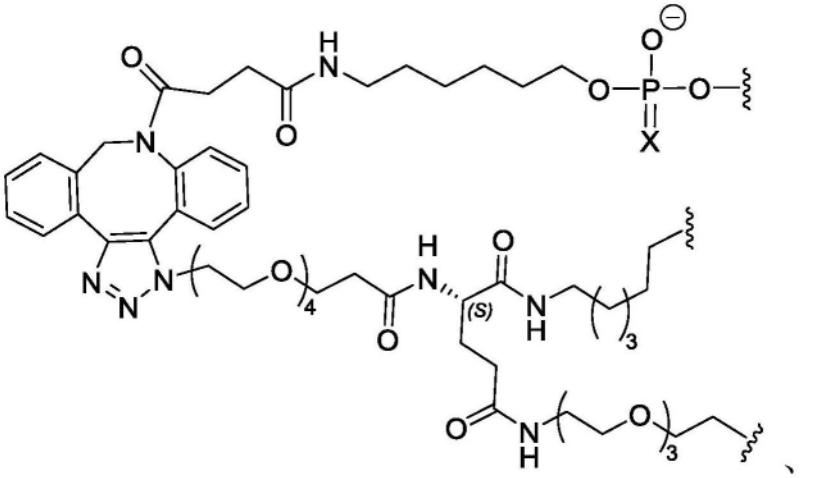
、

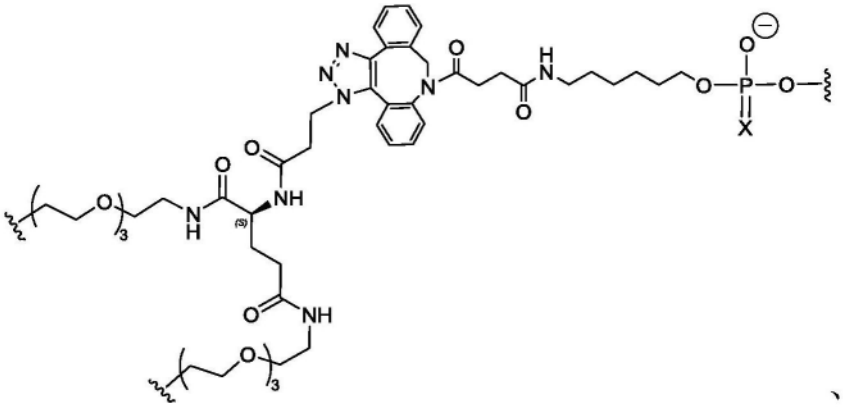


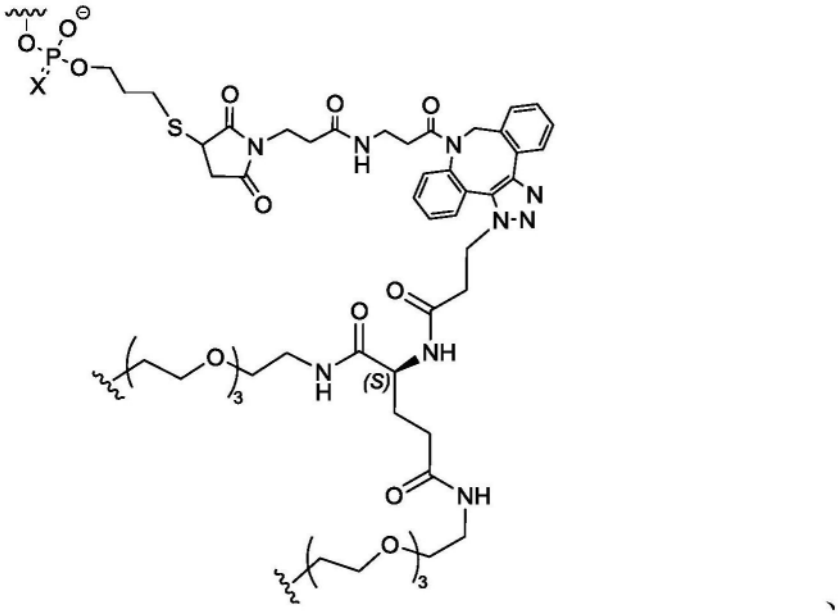
或

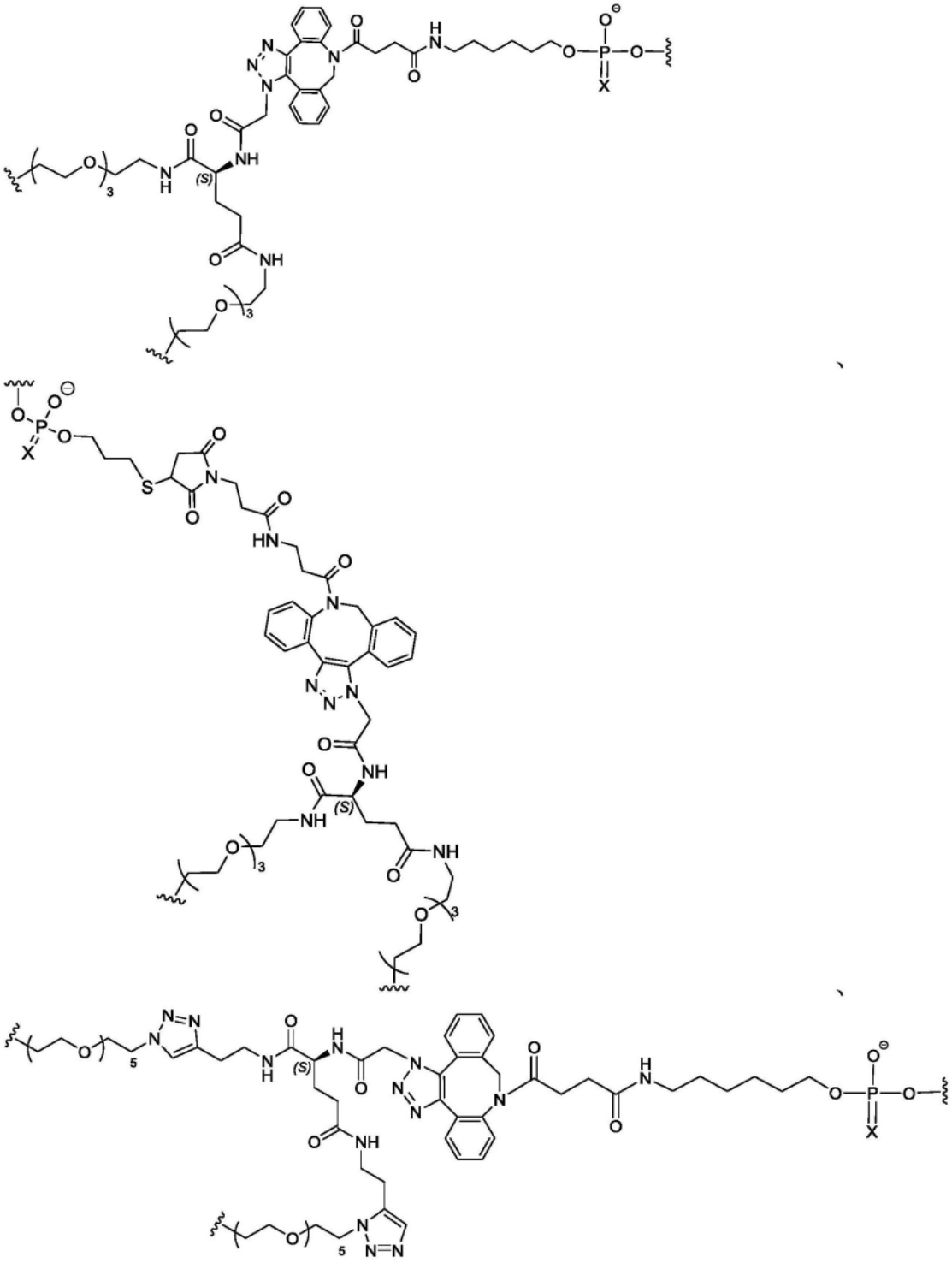
其中X为O或S。

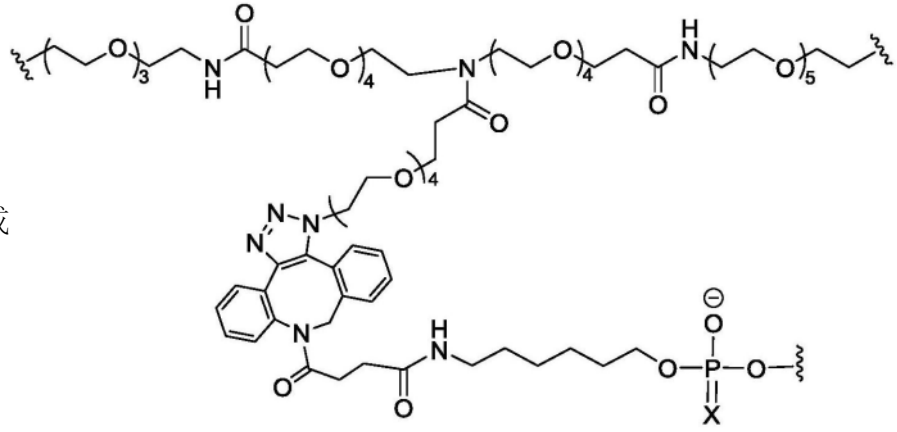
117.如权利要求116所述的化合物,其中L_1、L_2、L_3、L_4和L_5一起包含结构





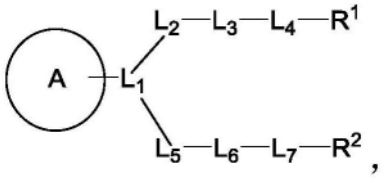






或 其中X为O或S。

118.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(VI)的结构或其盐:



式(VI)

其中:

A为大麻素受体1型(CB_1)配体;

L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7各自独立地为接头、键或不存在;并且

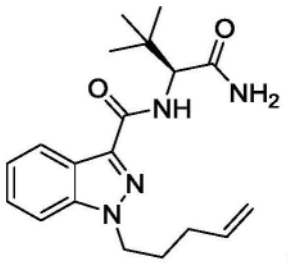
R^1和R^2各自包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

119.如权利要求118所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体为CB_1激动剂。

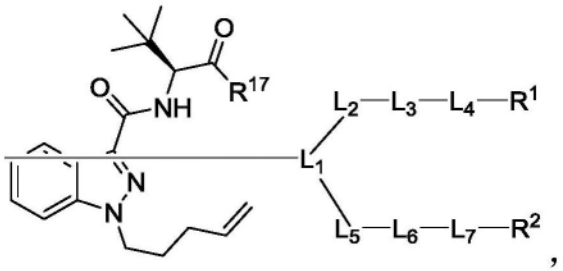
120.如权利要求118所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体为CB_1拮抗剂。

121.如权利要求118所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述$_{CB1}$配体选自由以下组成的组:米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP 55,940、JWH-018、WIN 55,212-2、GAT228、大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗CB_1抗体及其衍生物。

122.如权利要求118所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述

CB_1配体包含结构 。

123.如权利要求118所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VII)的结构:

,

式(VII)

其中:

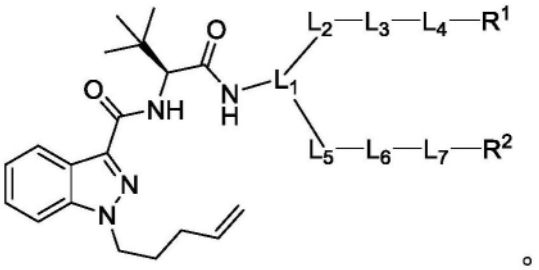
R^{17}为氢、-$SO_{n17}R^{17A}$、-$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、-$NHNR^{17B}R^{17C}$、-$ONR^{17B}R^{17C}$、-NHC(O)$NHNR^{17B}R^{17C}$、-NHC(O)$NR^{17B}R17^{C}$、-$NR^{17B}R^{17C}$、-C(O)R^{17D}、-C(O)OR^{17D}、-C(O)$NR^{17B}R^{17C}$、-OR^{17A}、-$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、-NR^{17B}C(O)R^{17D}、-NR^{17B}C(O)OR^{17D}、-$NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}和R^{17D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基

n17为0、1、2、3或4;并且

v17为1或2。

124.如权利要求123所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VII-a)的结构:

。

式(VII-a)

125.如权利要求118至124中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代

的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、任选取代的饱和或部分不饱和的杂环烷基接头、氧、任选取代的氮、酰胺、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

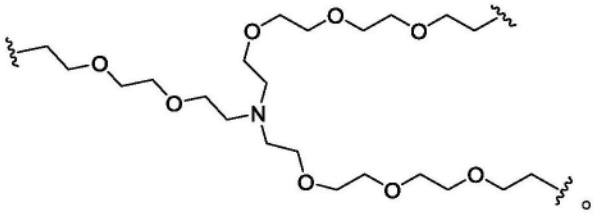
126.如权利要求125所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1为任选取代的PEG接头。

127.如权利要求126所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1为长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个PEG单元的任选取代的PEG接头。

128.如权利要求125至127中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_2和L_5各自独立地为任选取代的PEG接头。

129.如权利要求128所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述L_2和L_5各自独立地为长度为三个或四个PEG单元的任选取代的PEG接头。

130.如权利要求125至129中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2和L_5一起包含结构

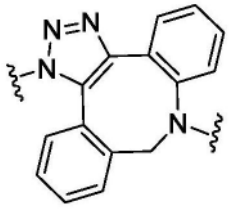


。

131.如权利要求125至129中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3和L_6各自独立地为任选取代的杂芳基接头或任选取代的杂环烷基接头。

132.如权利要求131所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3和L_6各自独立地为任选取代的部分不饱和杂芳基接头或任选取代的部分不饱和杂环烷基接头。

133.如权利要求131或132所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3和L_6各自包含结构

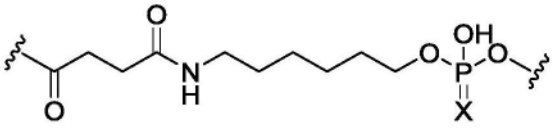


。

134.如权利要求125至133中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_4和L_7各自独立地为任选取代的杂烷基接头。

135.如权利要求134所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

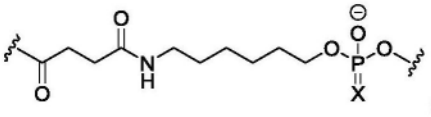
136.如权利要求134或135所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_4和L_7各自包含结构



,

其中X为O或S。

137.如权利要求136所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_4和L_7各自包含结构



,

其中X为O或S。

138.如权利要求1至137中任一项所述的化合物或其盐,其中R^1包含寡核苷酸。

139.如权利要求138所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述寡核苷酸附接在其5′端处。

140.如权利要求138所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述寡核苷酸附接在其3′端处。

141.如权利要求138所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述寡核苷酸附接在所述寡核苷酸上的内部位置处。

142.如权利要求141所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述内部位置是核苷间连键。

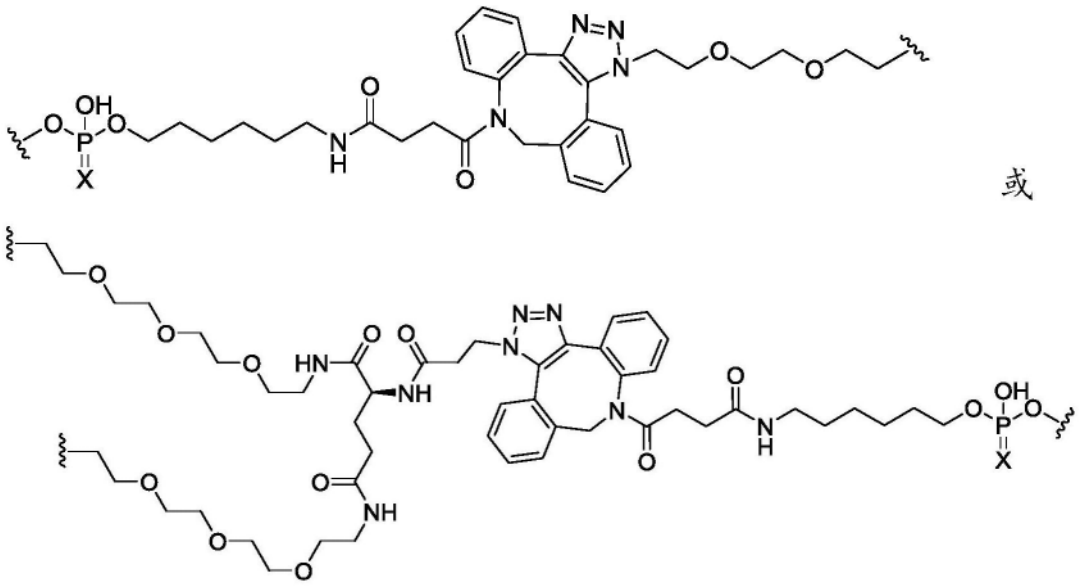
143.如权利要求1至142中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中R^1包含缀合至一个或多个另外的CB_1配体的寡核苷酸。

144.如权利要求143所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述寡核苷酸缀合至两个、三个、四个、五个或多于五个另外的CB_1配体。

145.如权利要求143或144所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述另外的CB_1配体在所述寡核苷酸的5′端、所述寡核苷酸的3′端、所述寡核苷酸上的一个或多个内部位置或它们的任何组合处缀合至所述寡核苷酸。

146.如权利要求1至145中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述寡核苷酸为修饰的寡核苷酸。

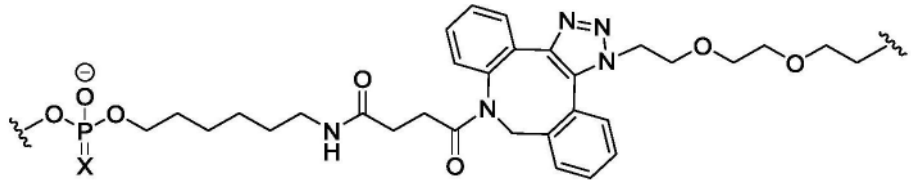
147.如权利要求1至146中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构:



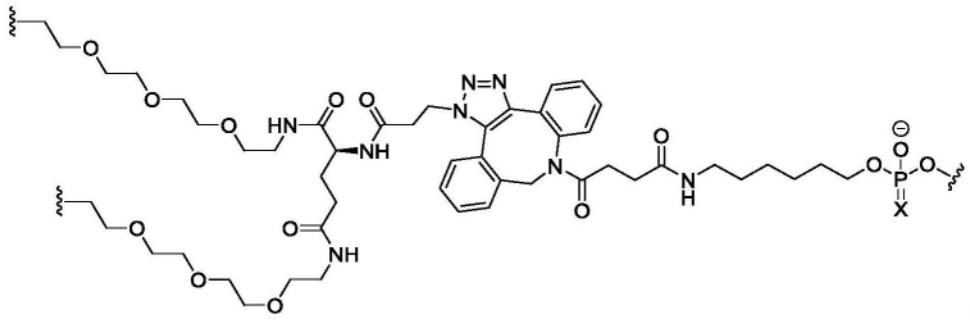
或

其中X为O或S。

148.如权利要求147所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构:

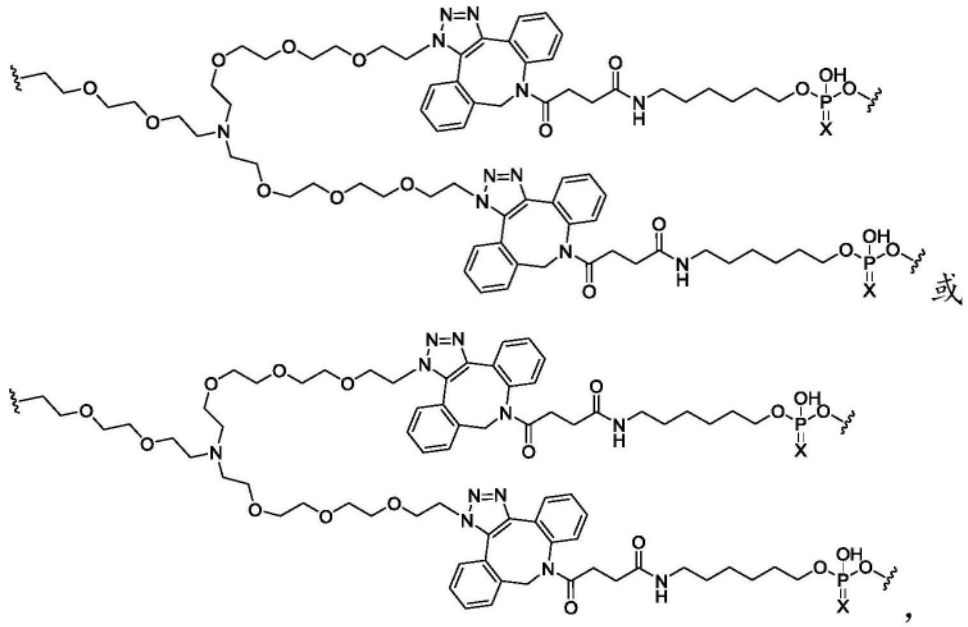


或



其中X为O或S。

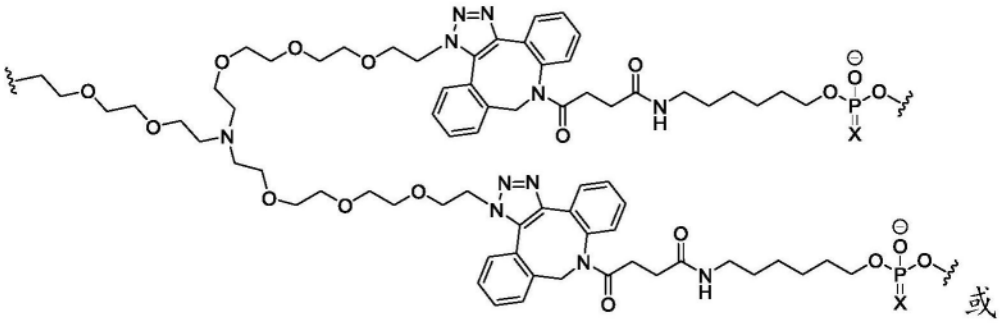
149.如权利要求118至146中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7一起包含以下结构:



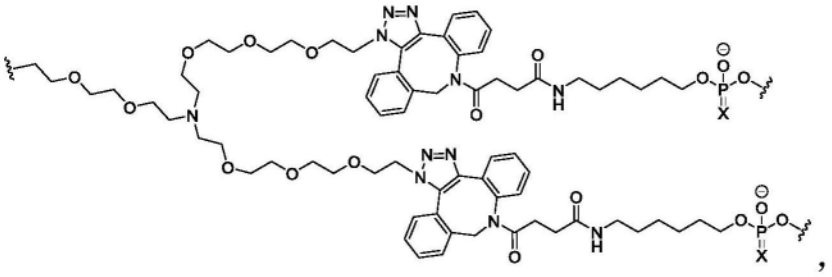
或

其中X为O或S。

150.如权利要求149所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7一起包含以下结构:



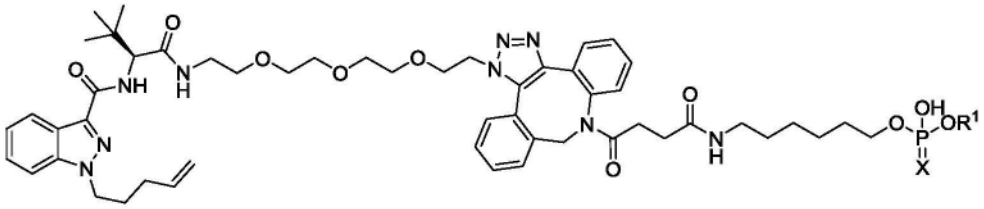
或



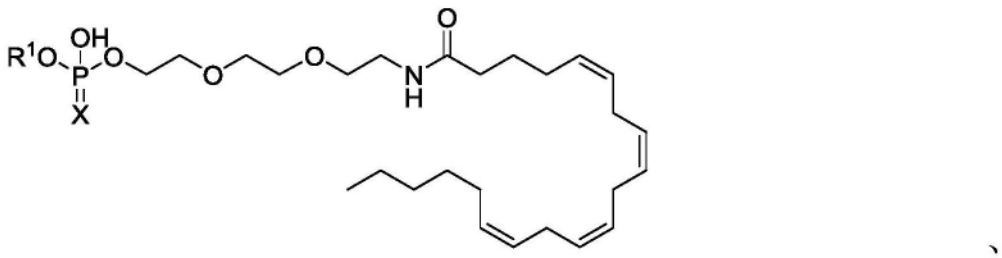
，

其中X为O或S。

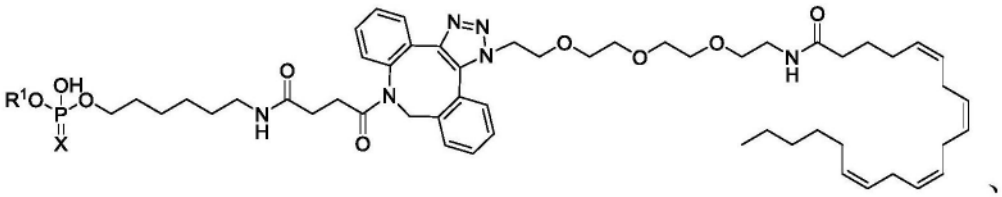
151.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其包含以下结构：



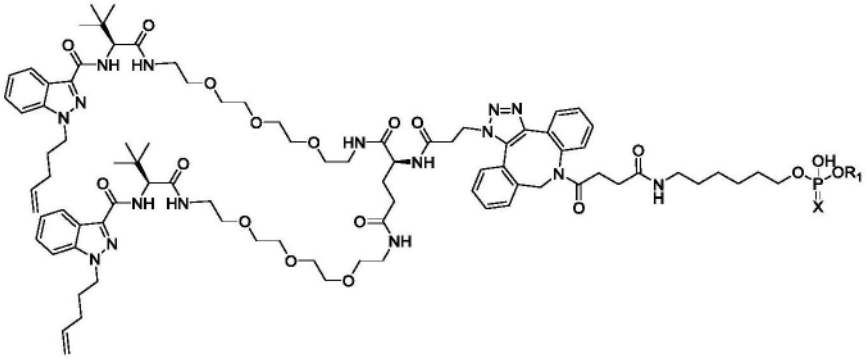
、



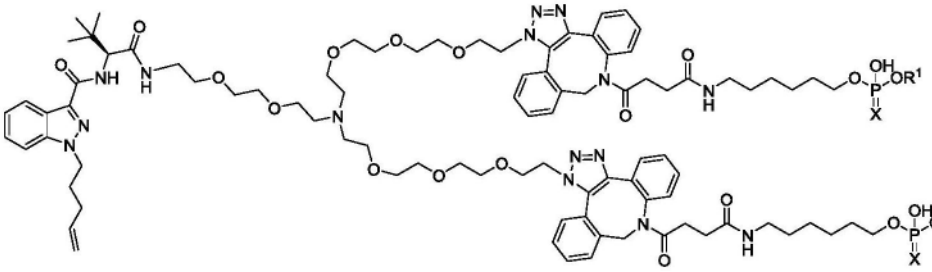
、



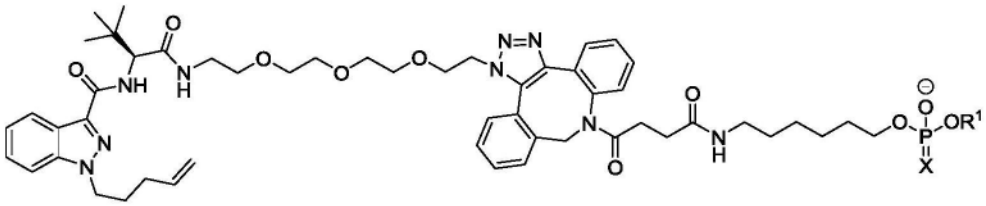
、



或



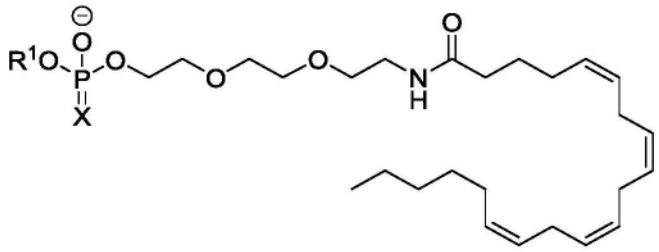
其中：



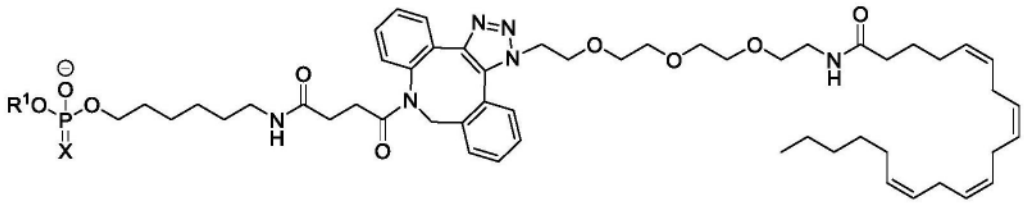
R^1和R^2各自包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽；并且X为O或S。

152.如权利要求151所述的化合物，其中所述化合物包含以下结构：

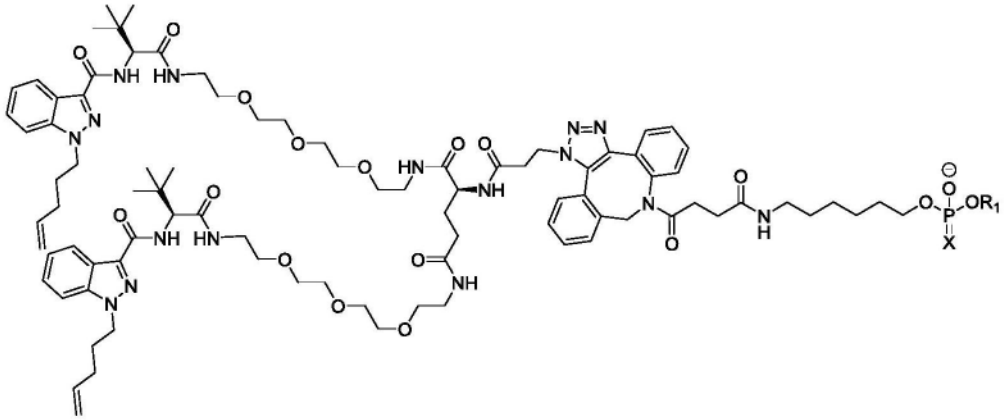
、



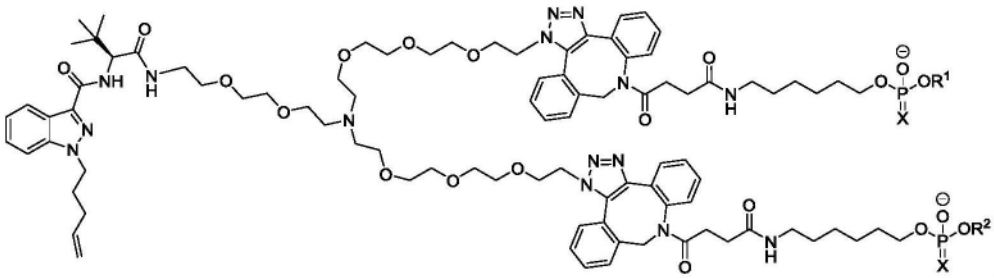
、



、

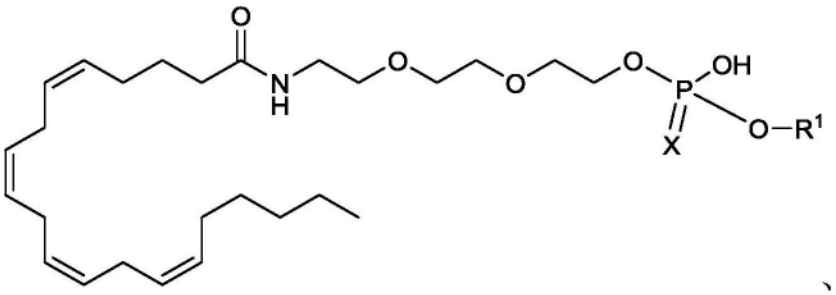


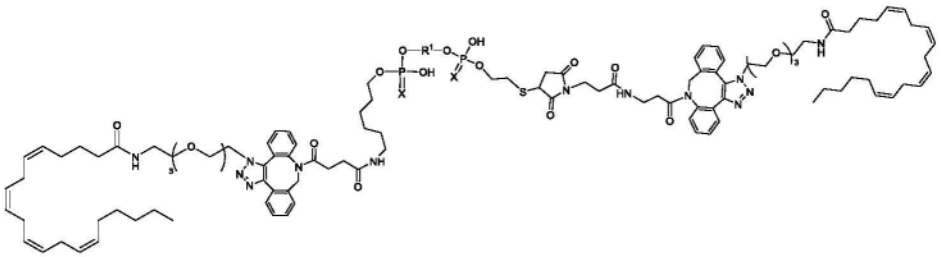
或

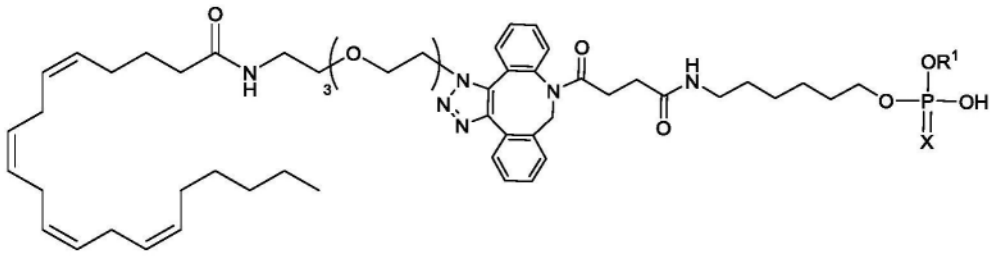


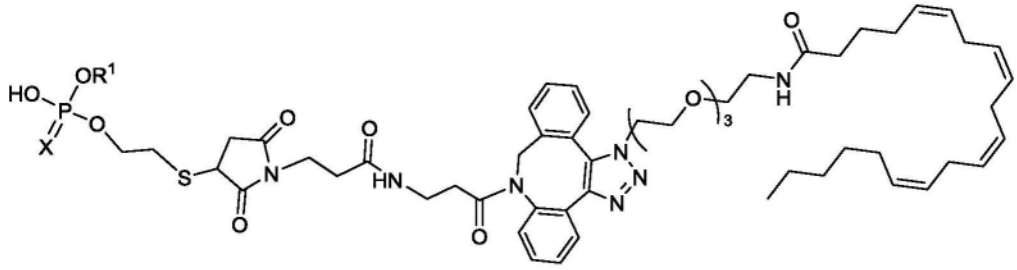
。

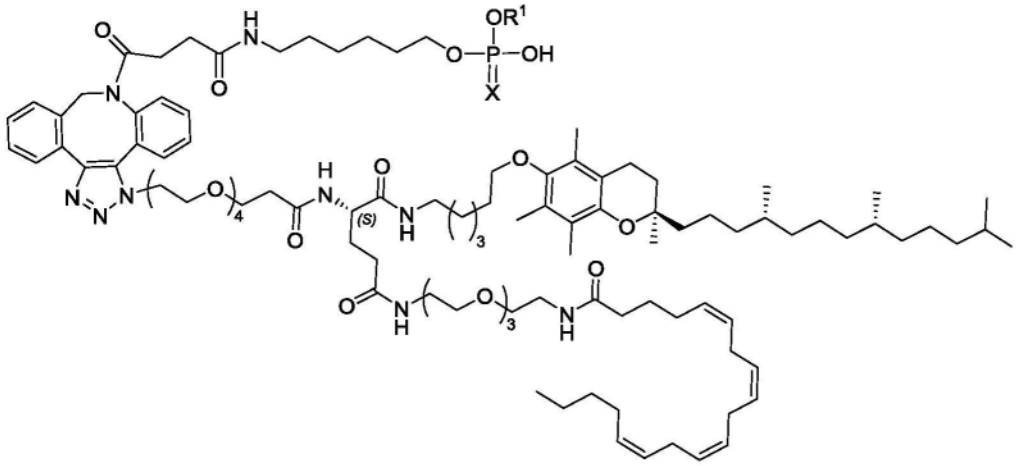
153.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含以下结构:

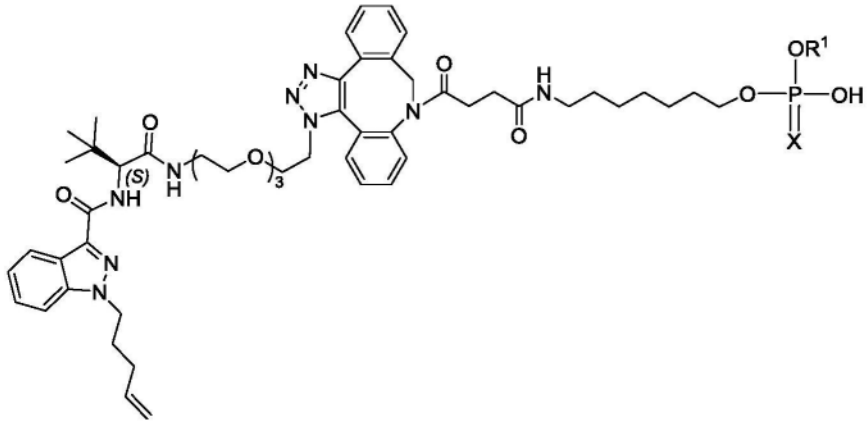


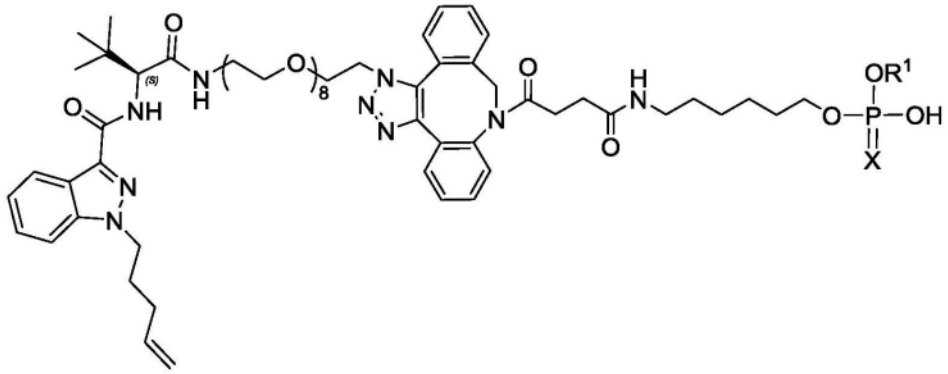


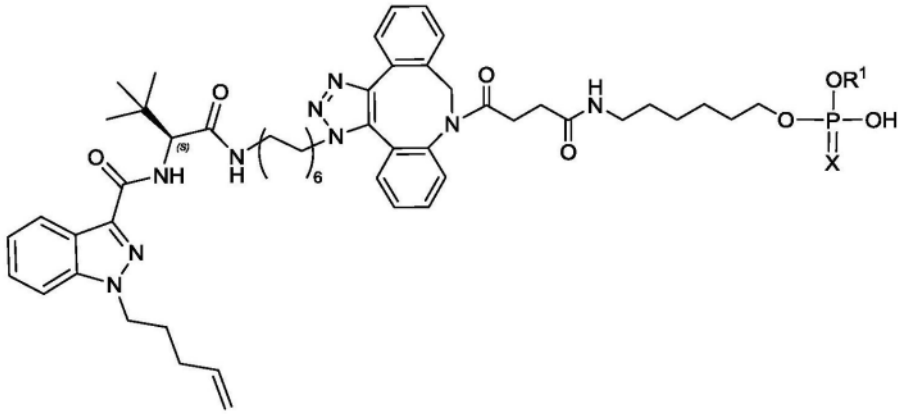


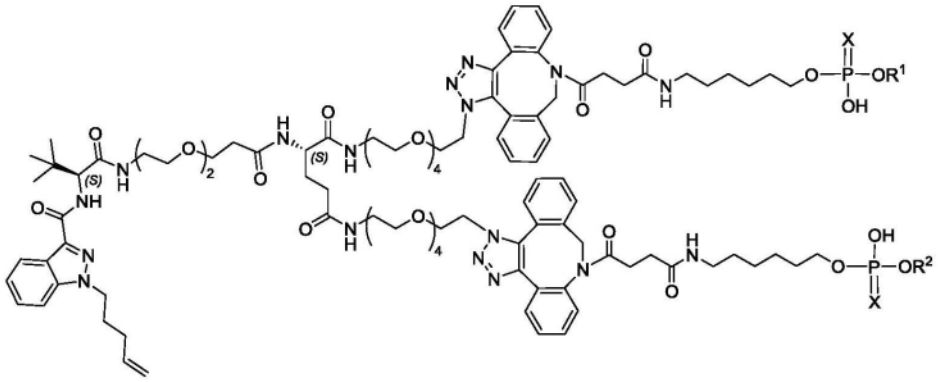


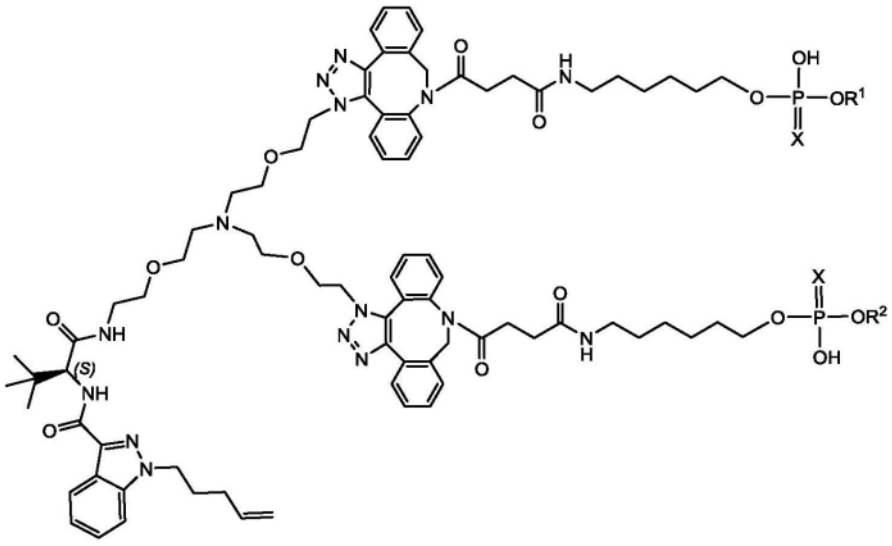


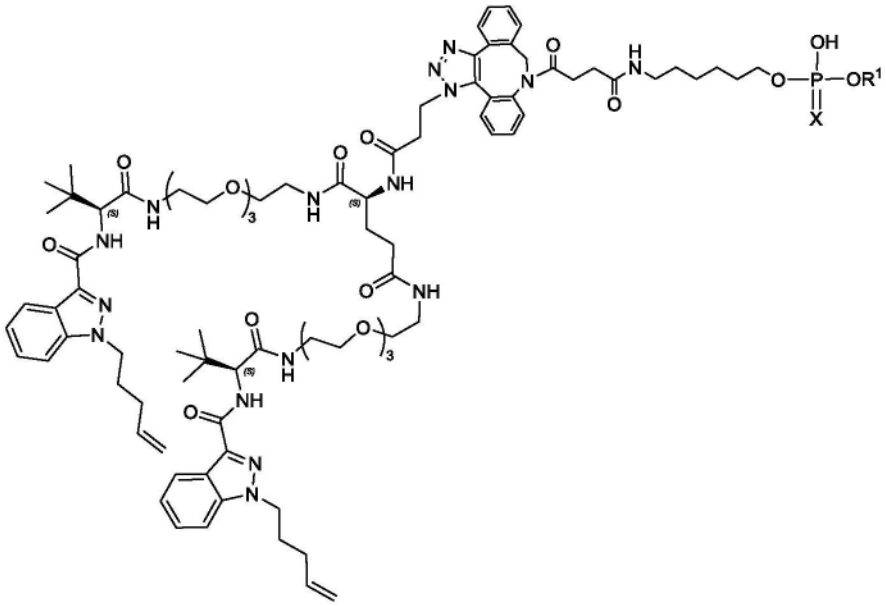


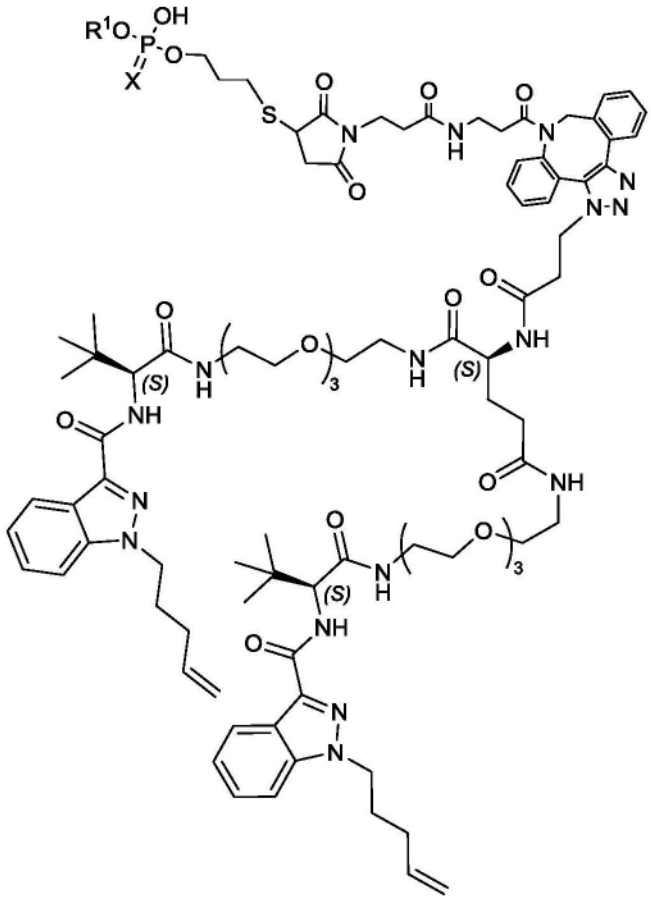


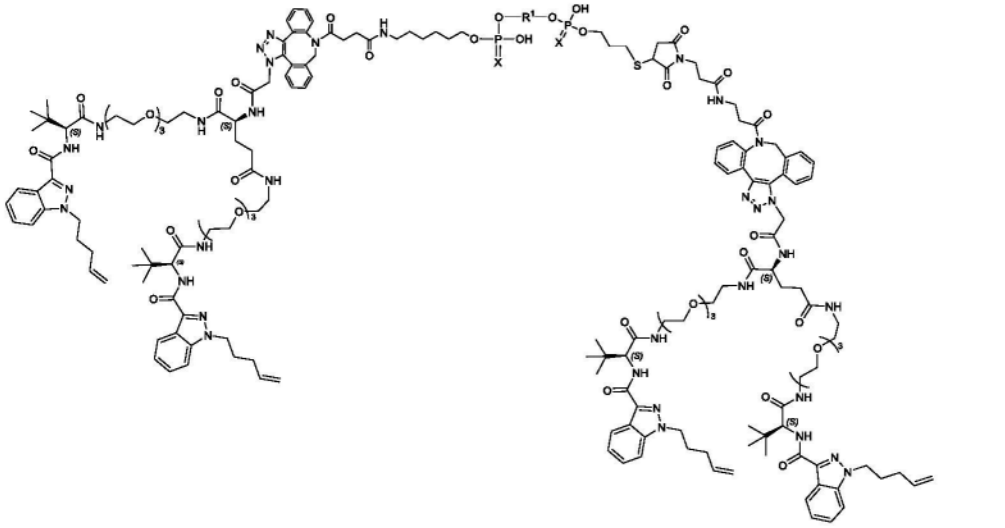


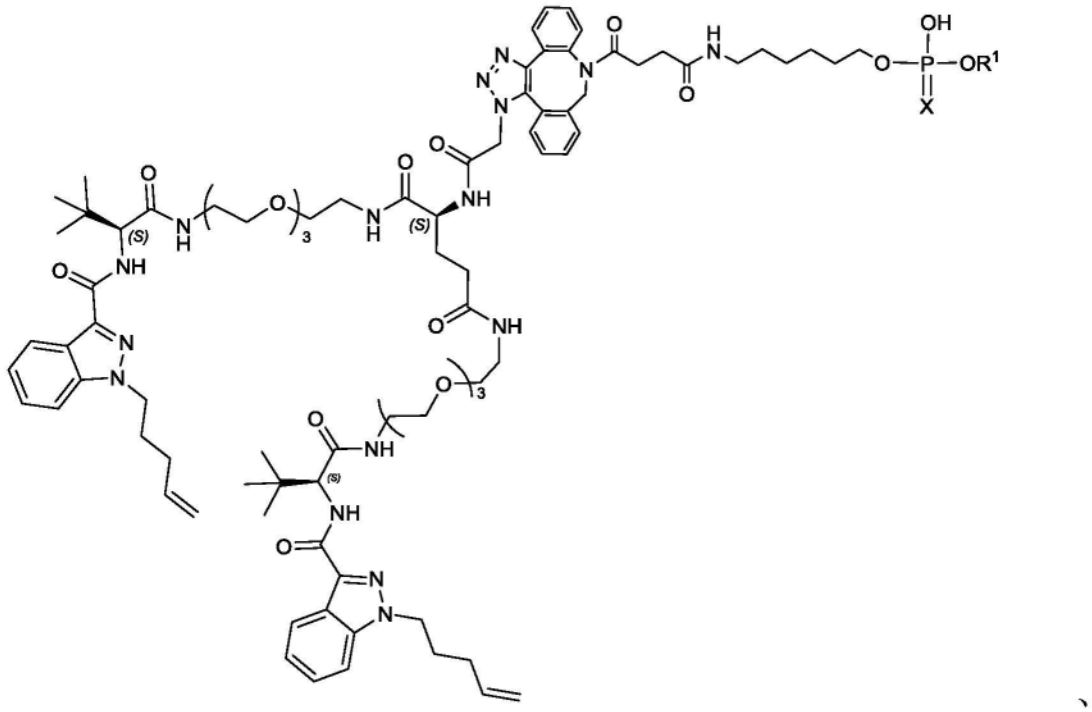


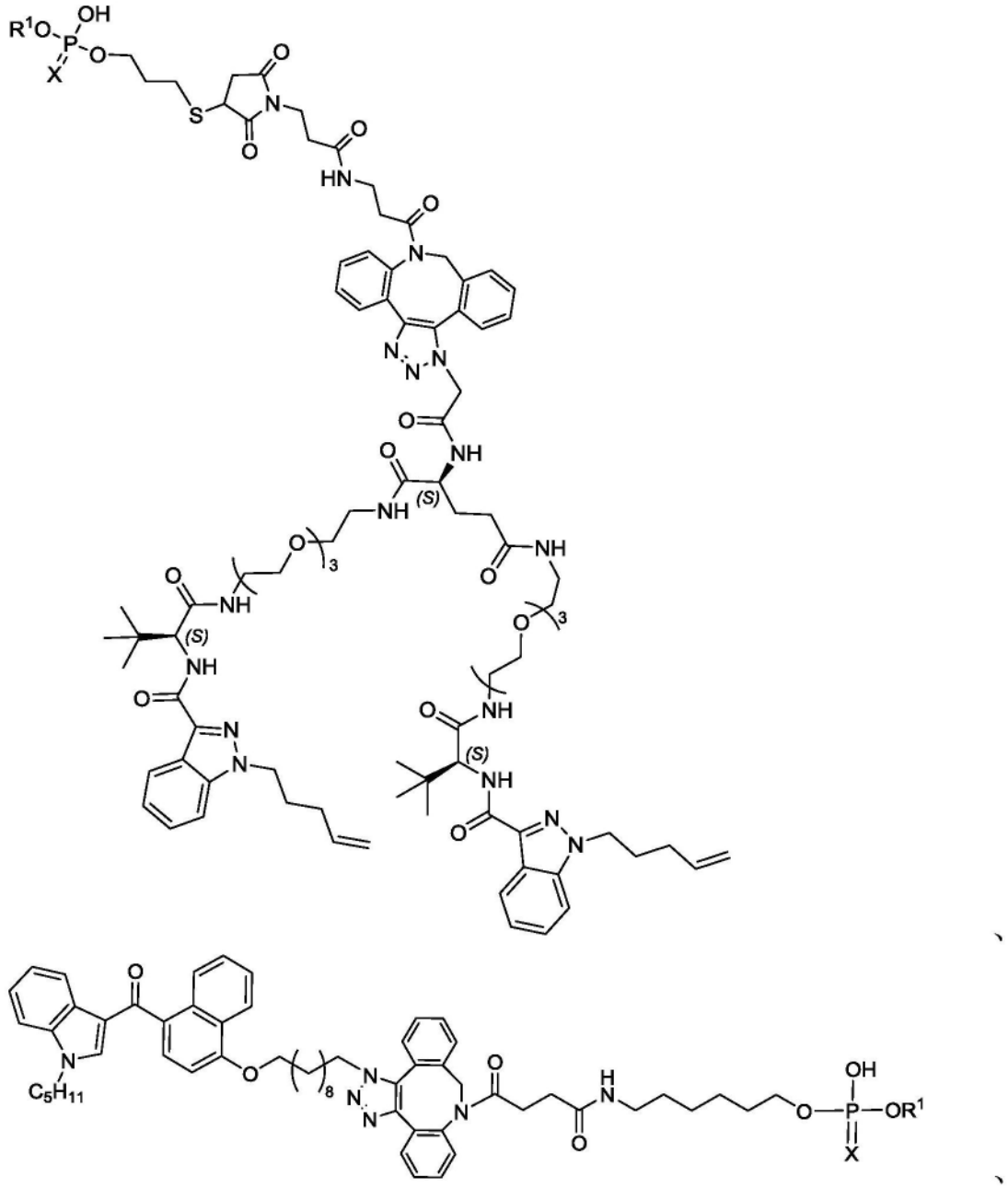


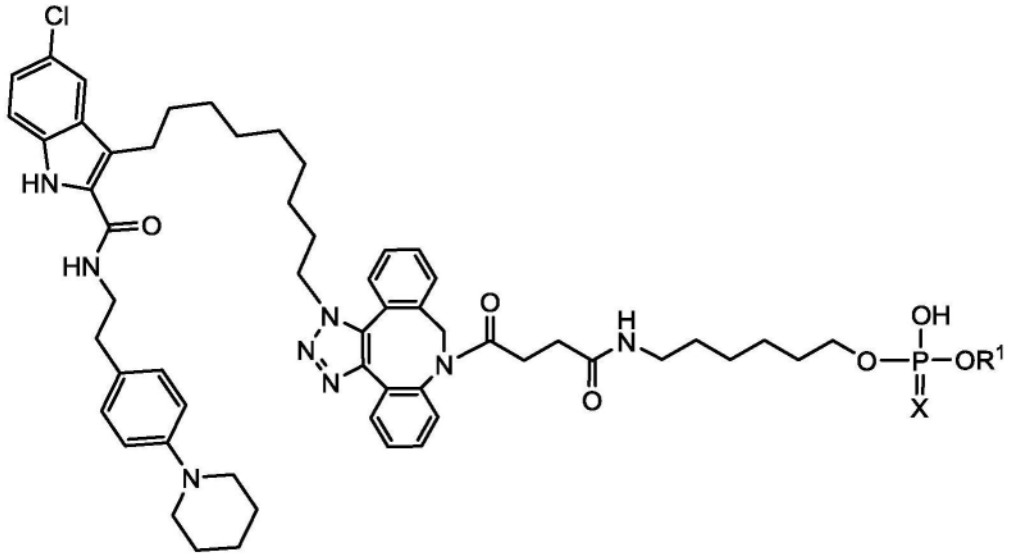


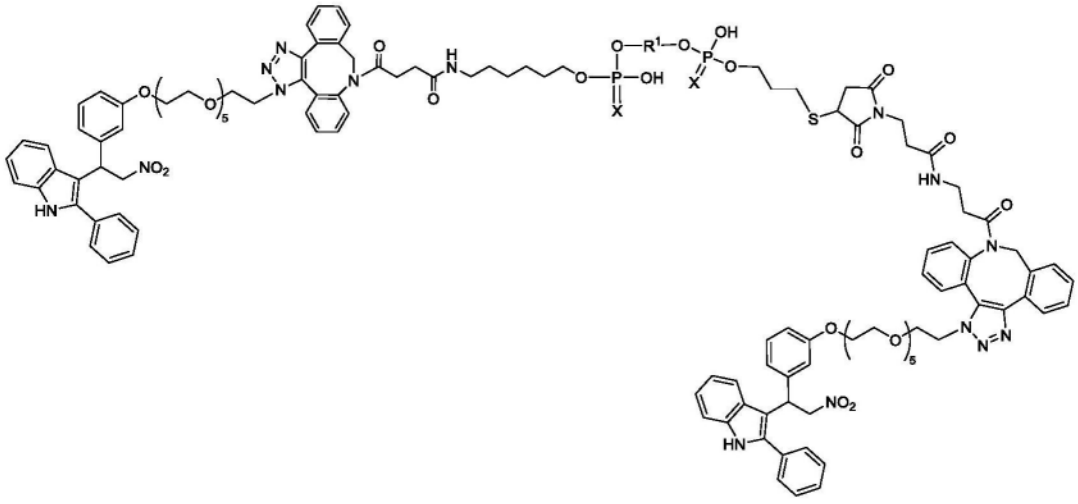


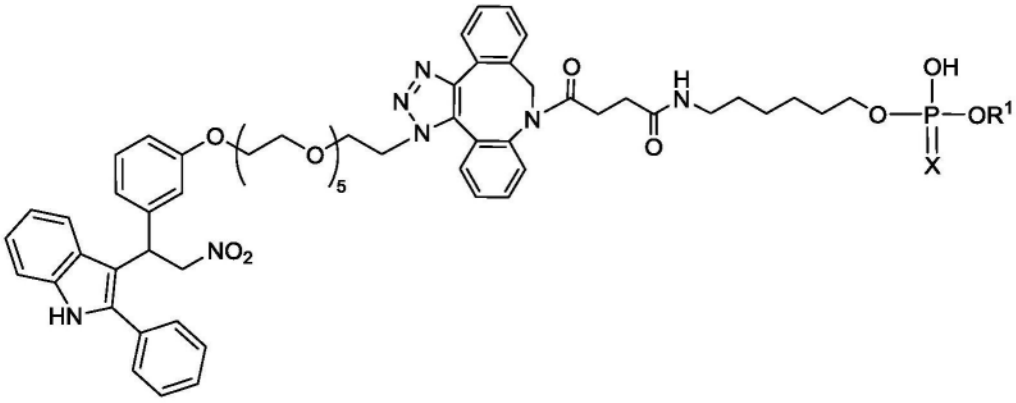


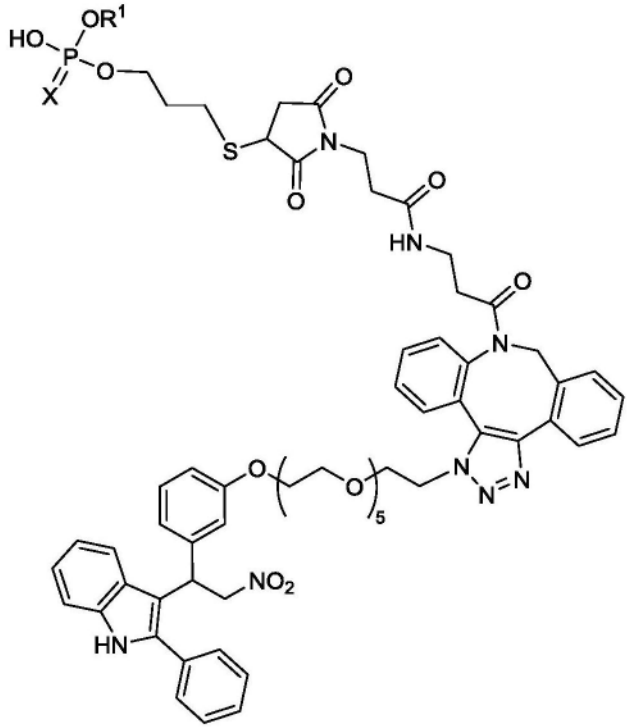


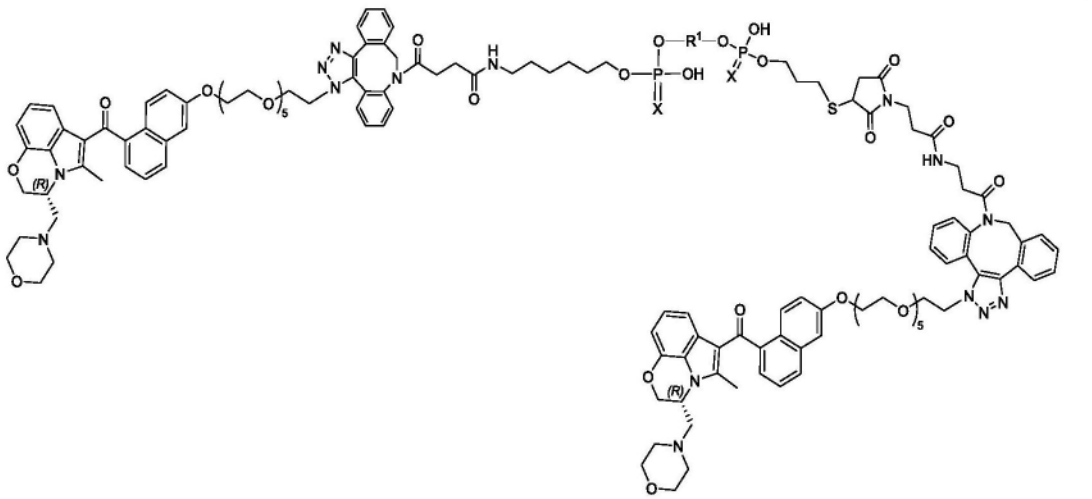


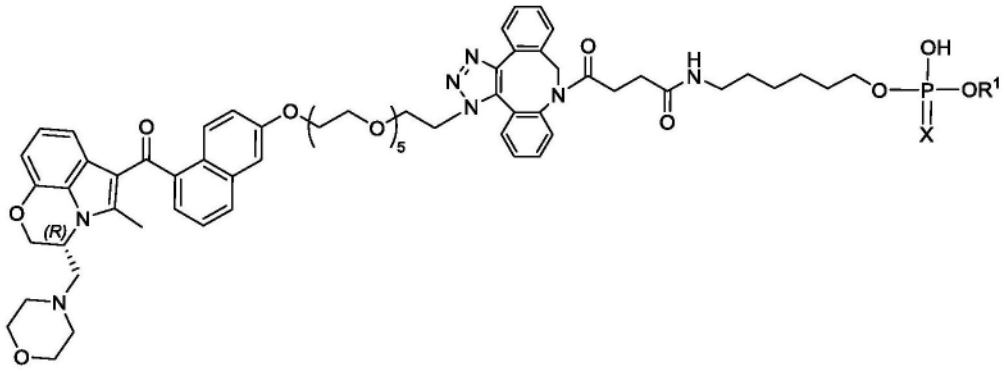


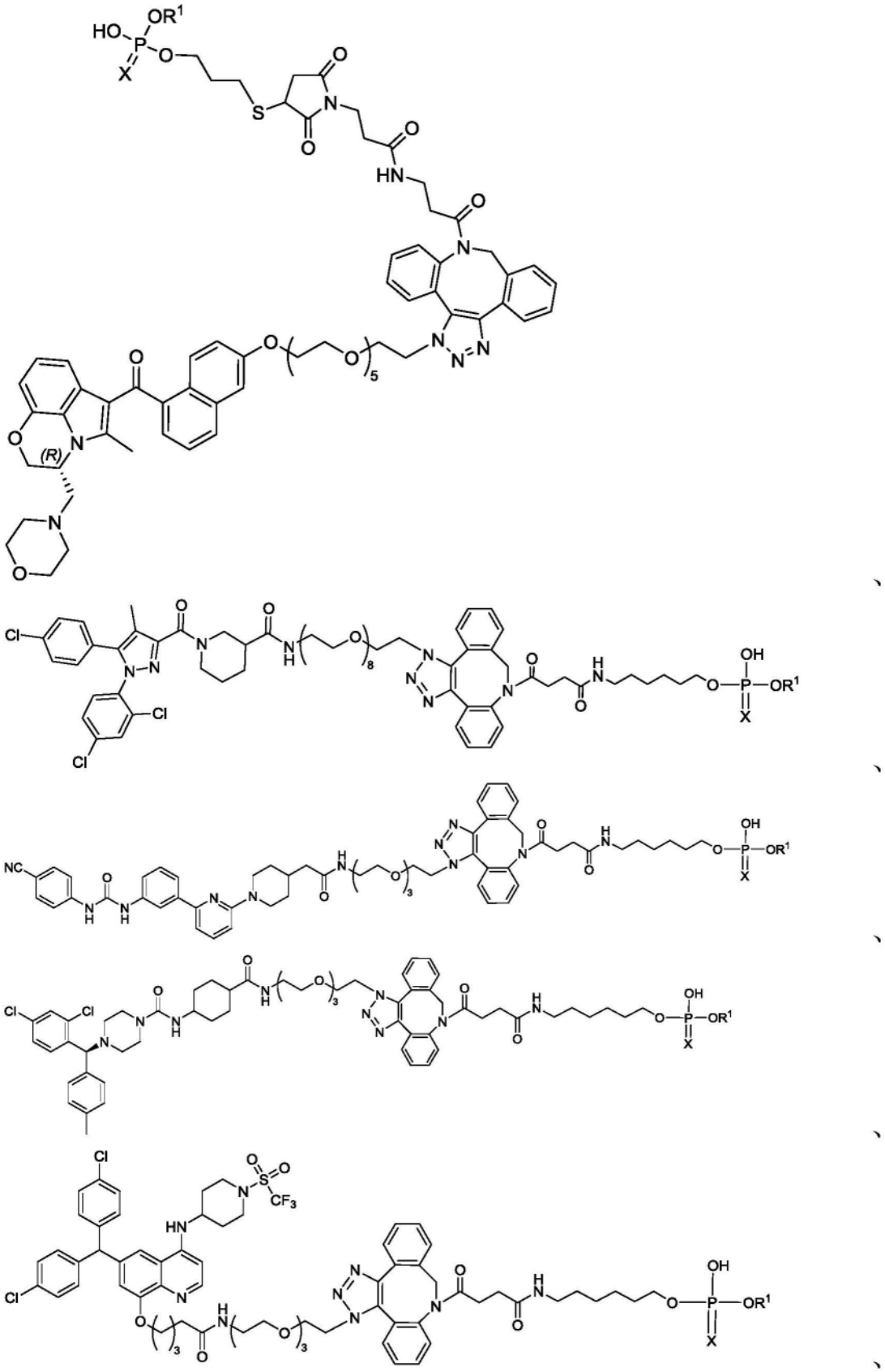


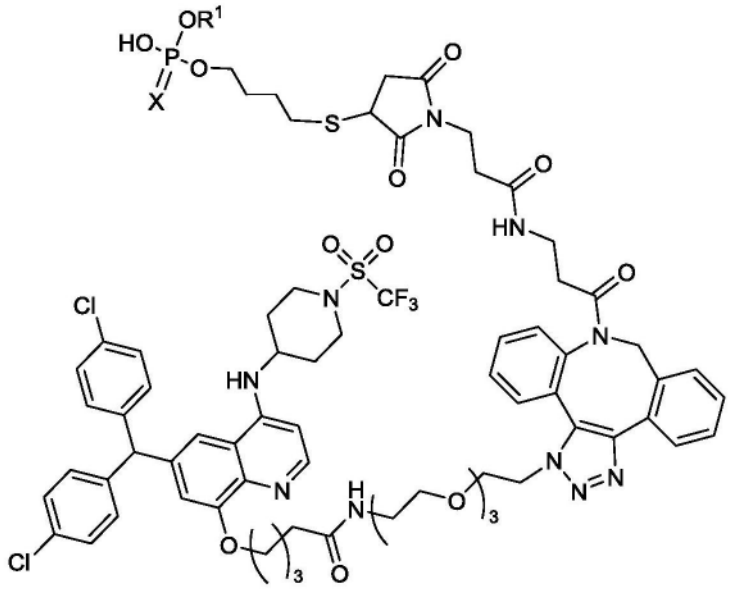


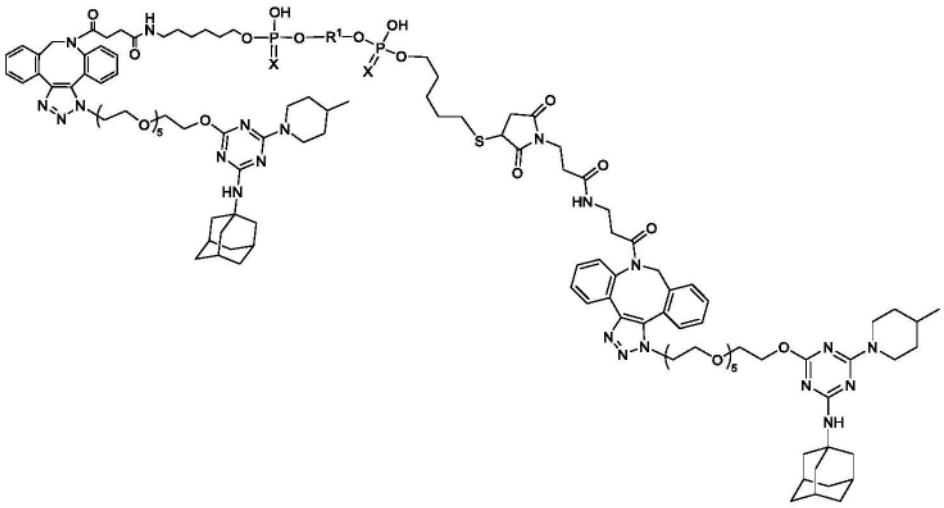


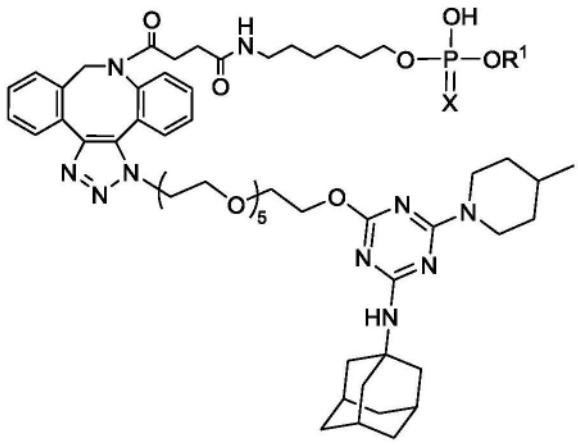


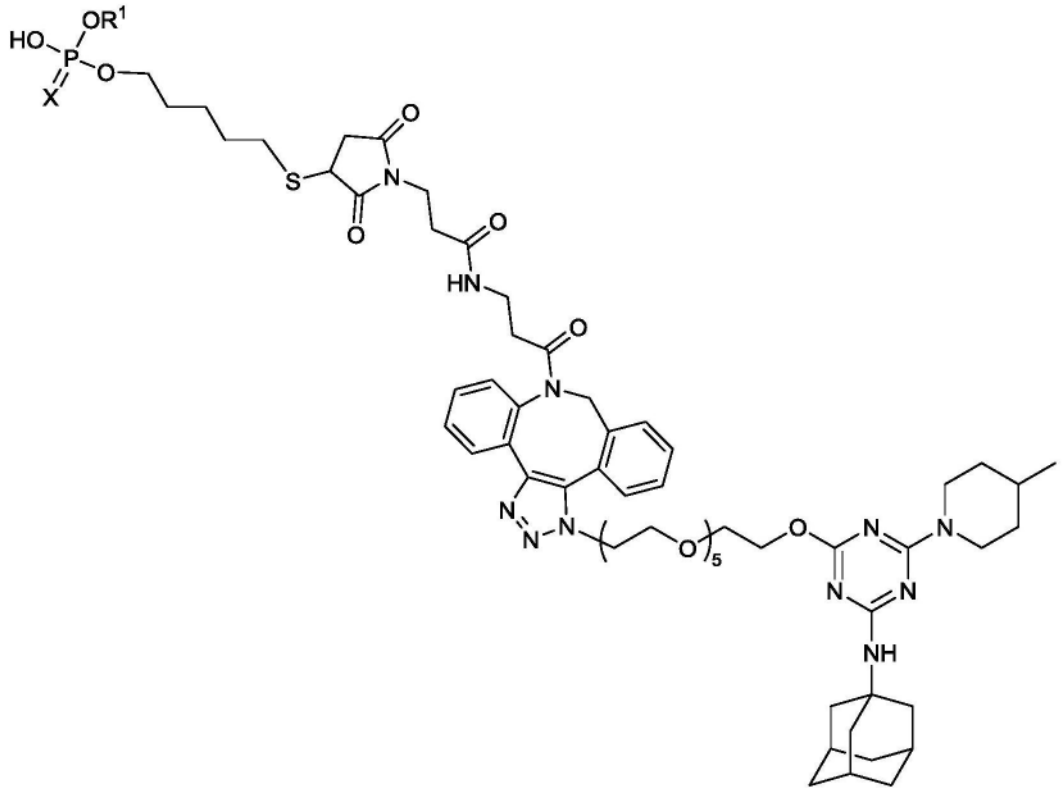




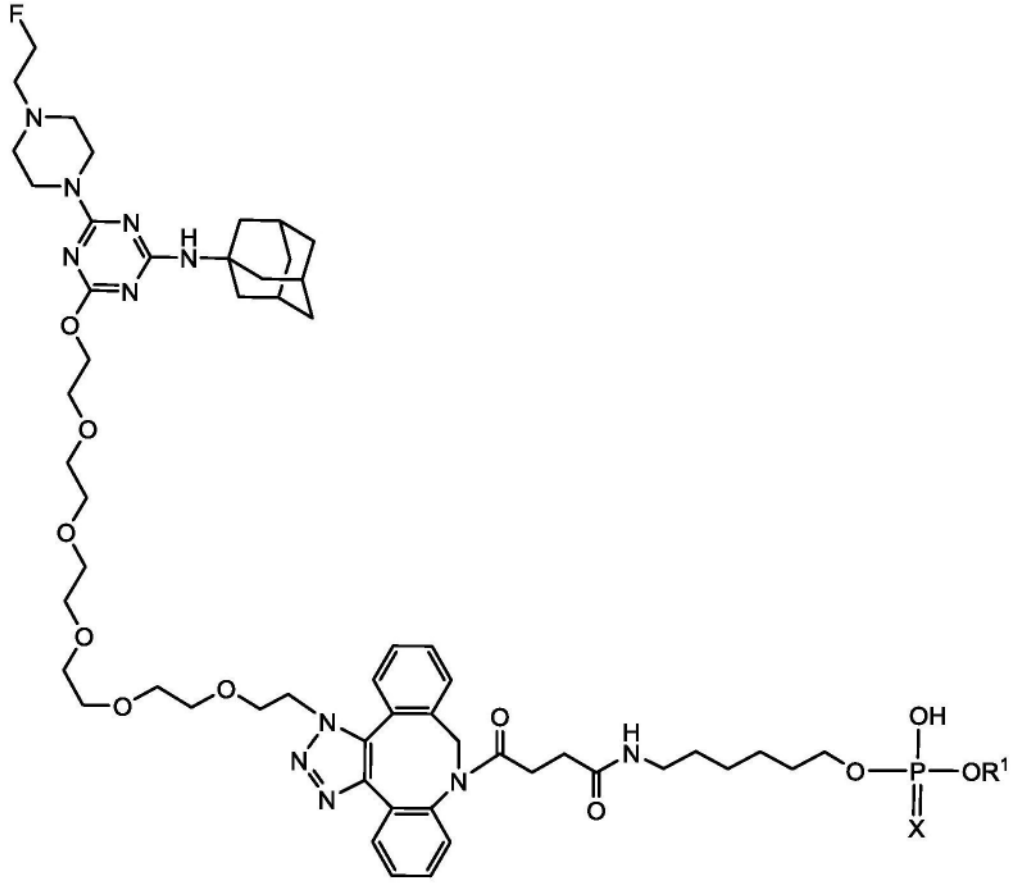




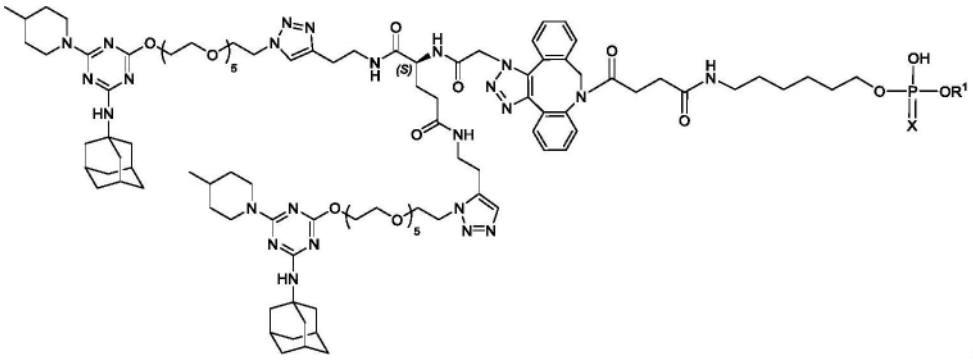




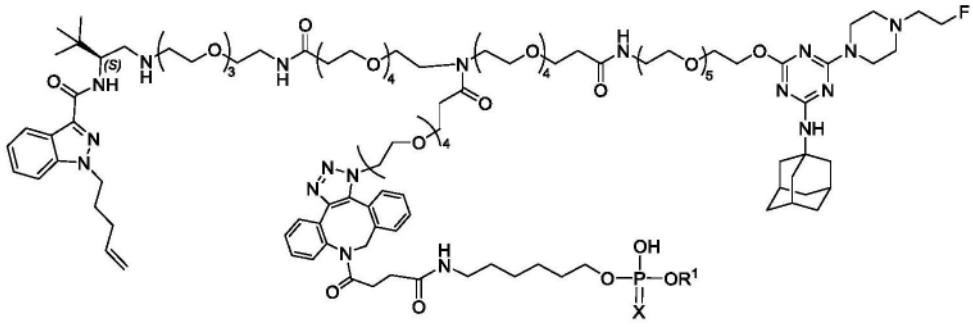
、



、



或



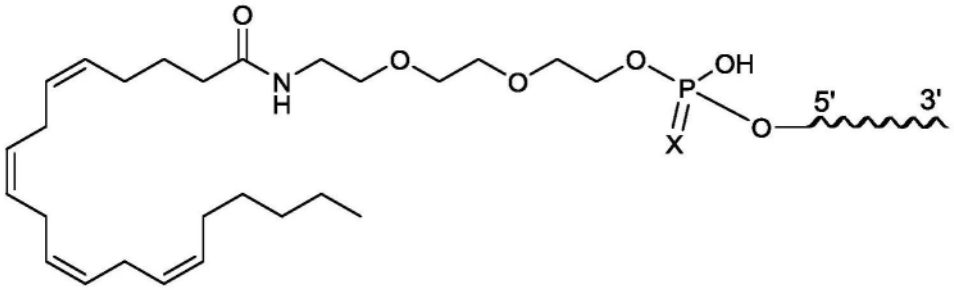
，

其中

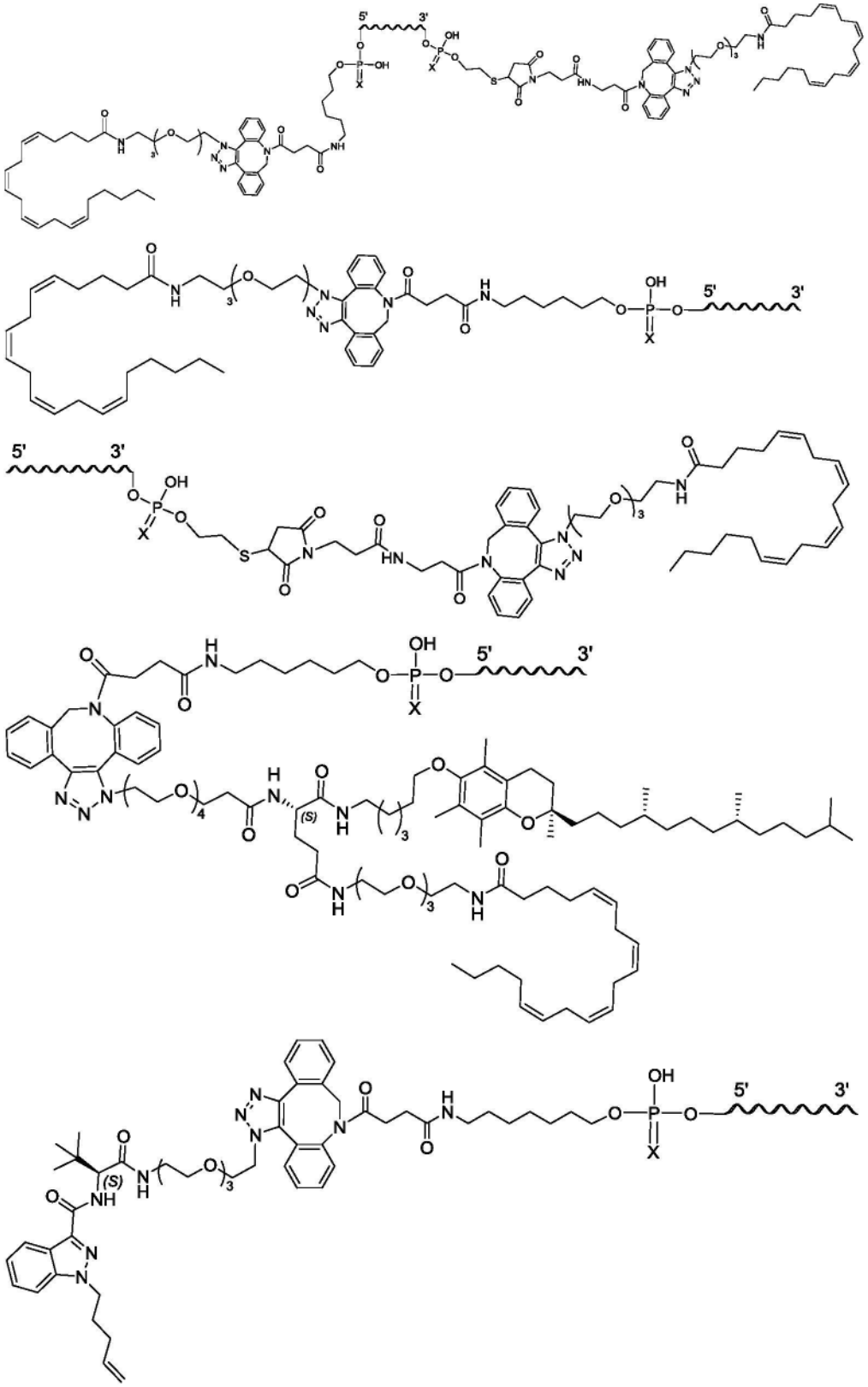
R^1和R^2各自包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽；并且

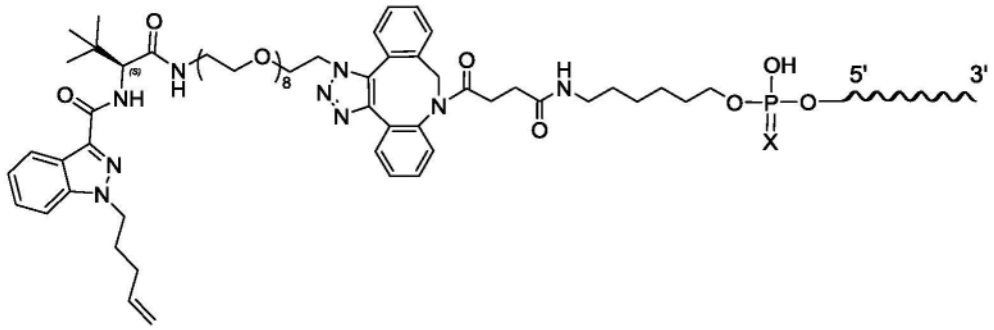
X为O或S。

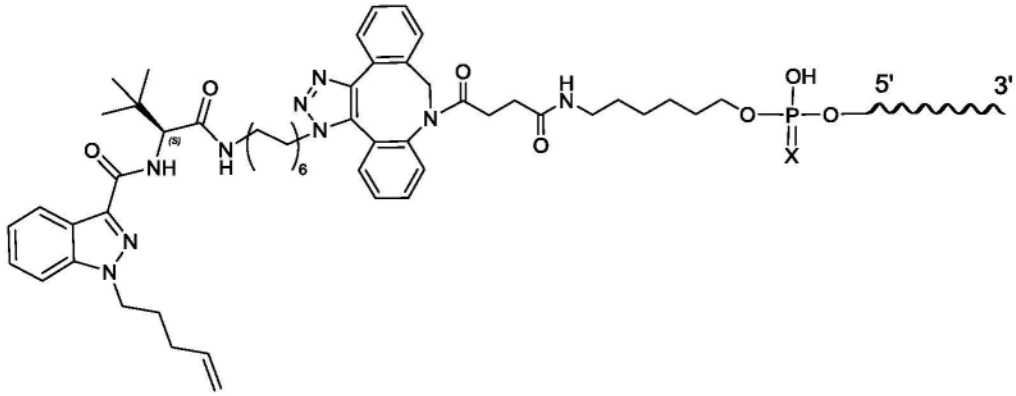
154.如权利要求1至149中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含以下结构：

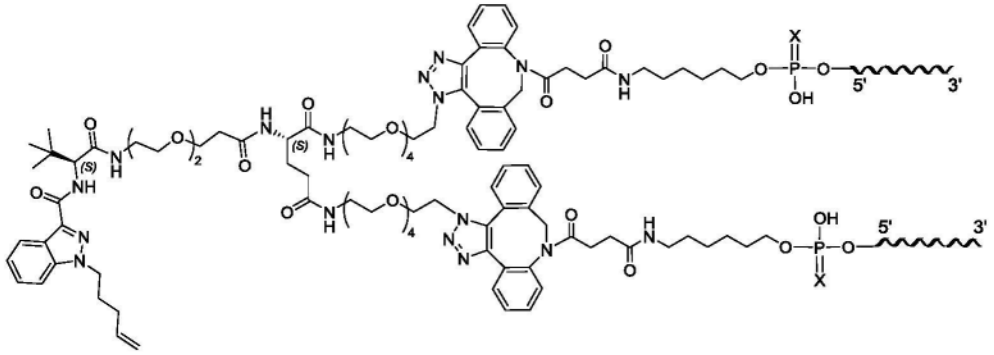


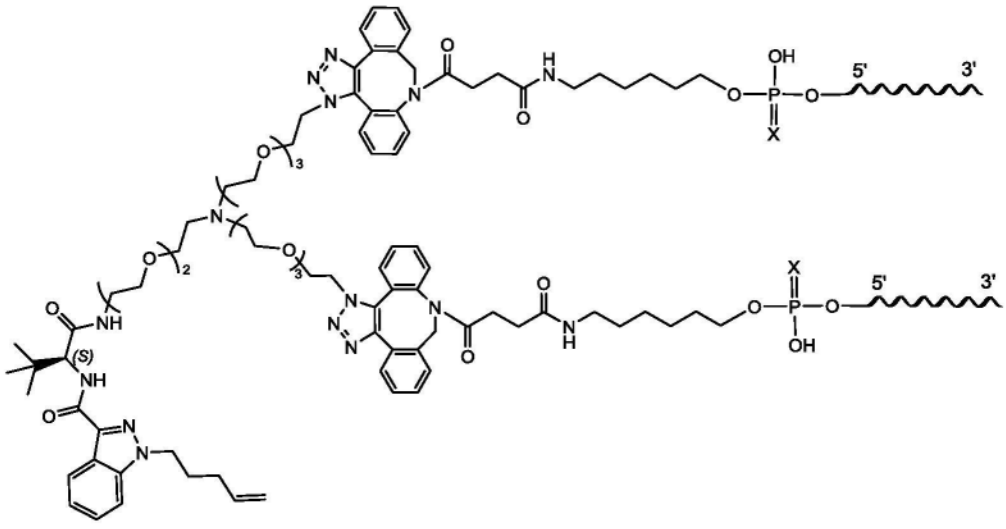
、

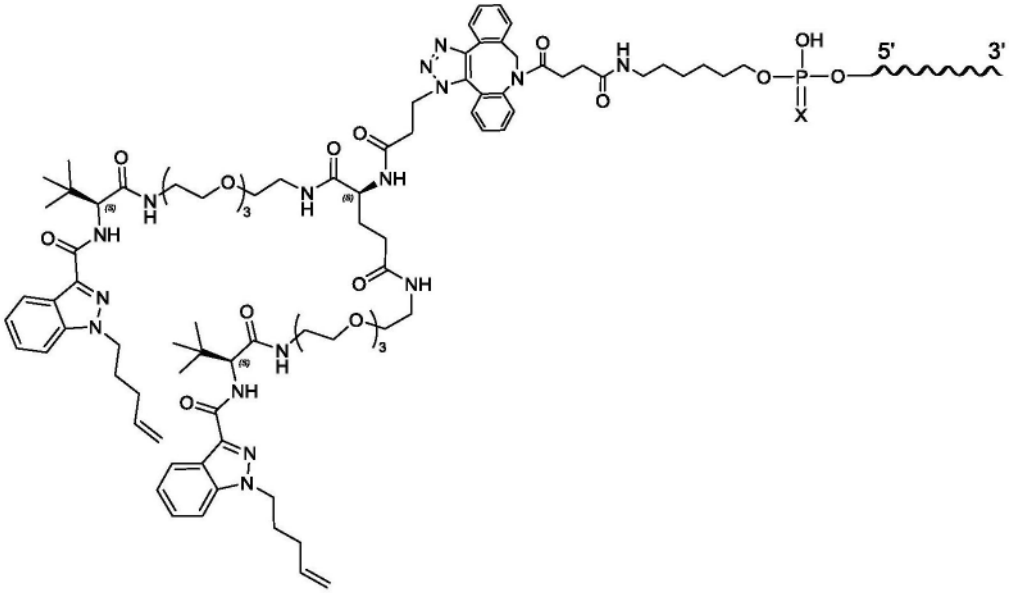


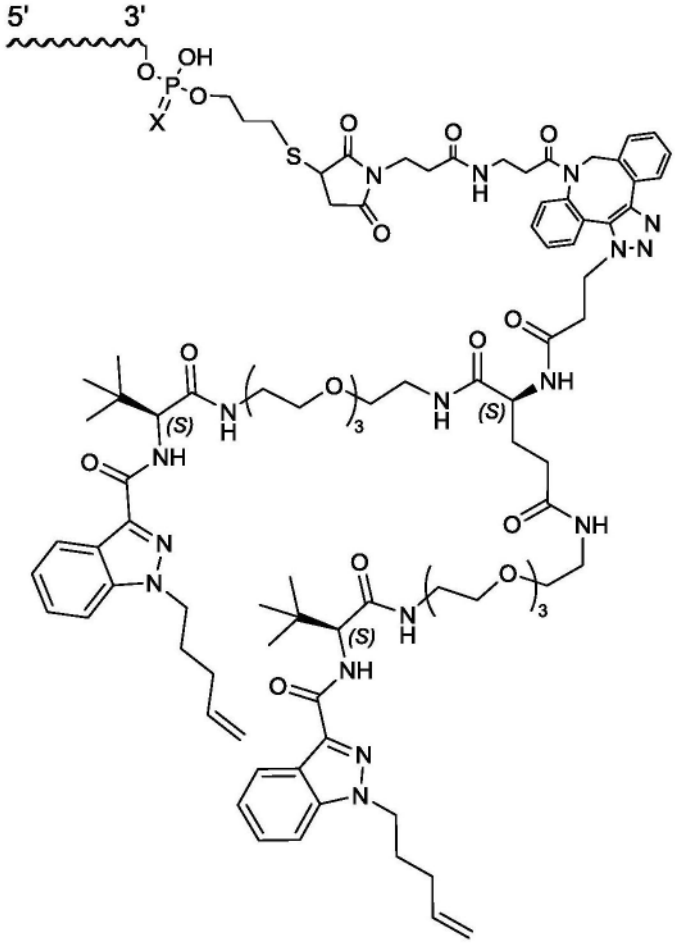


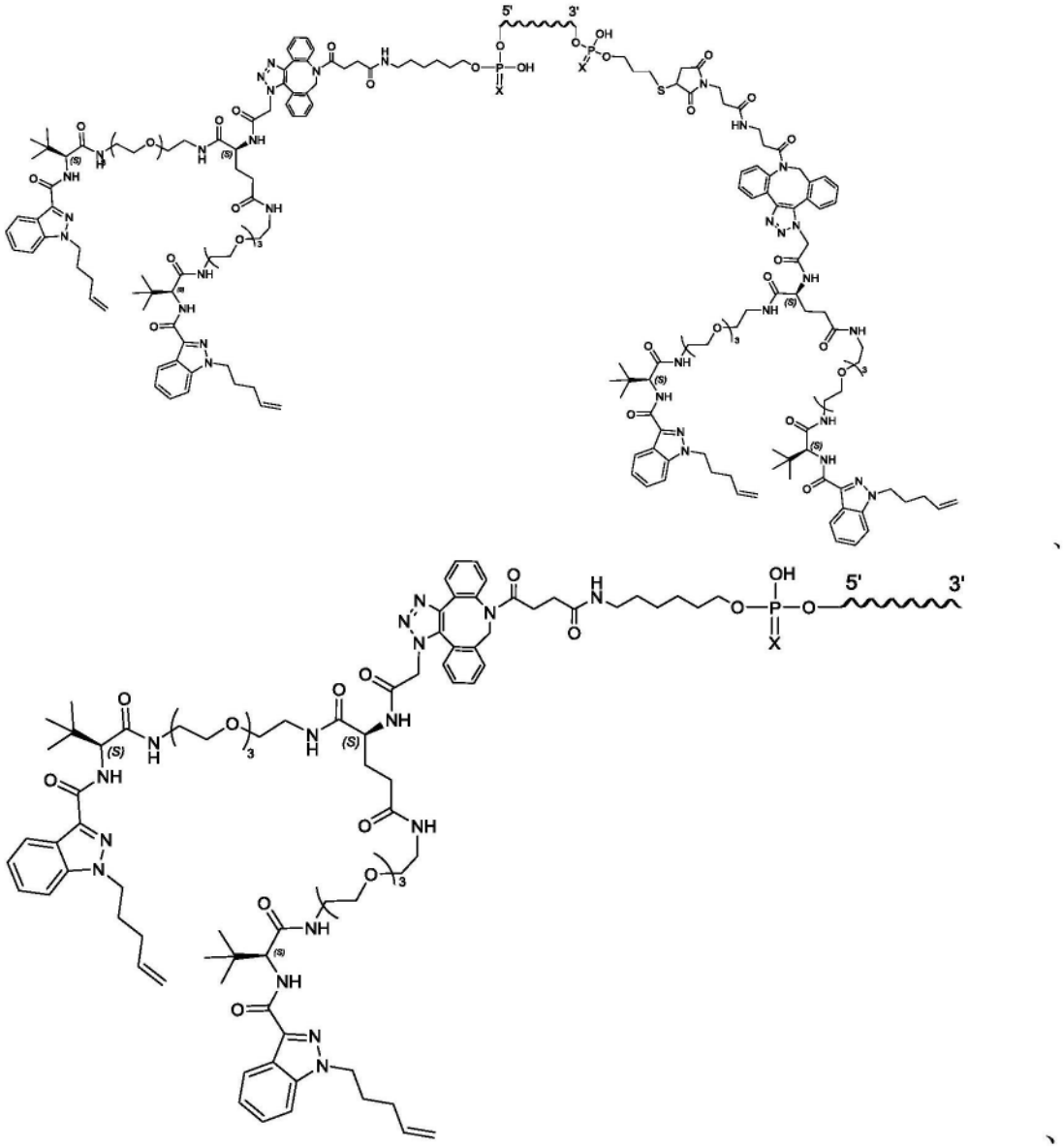


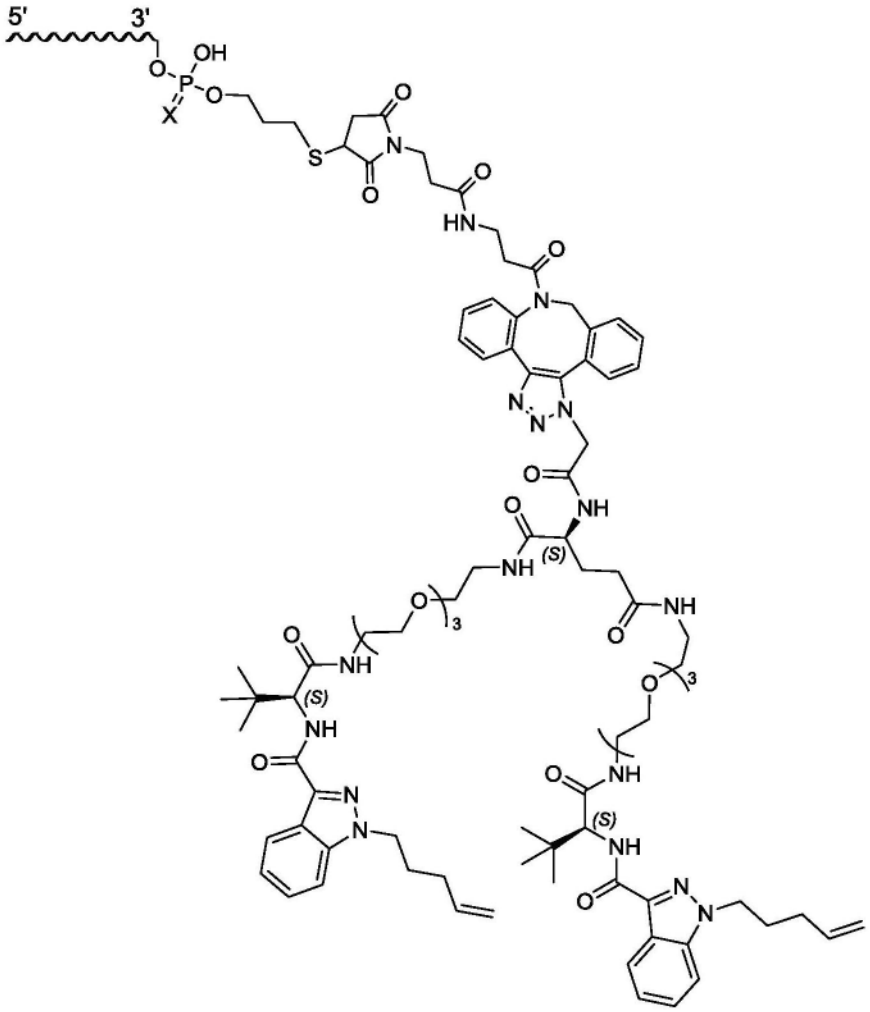


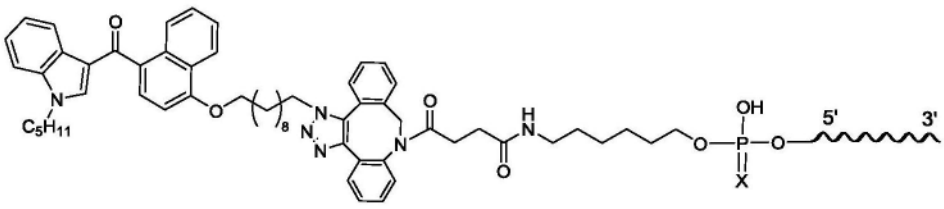


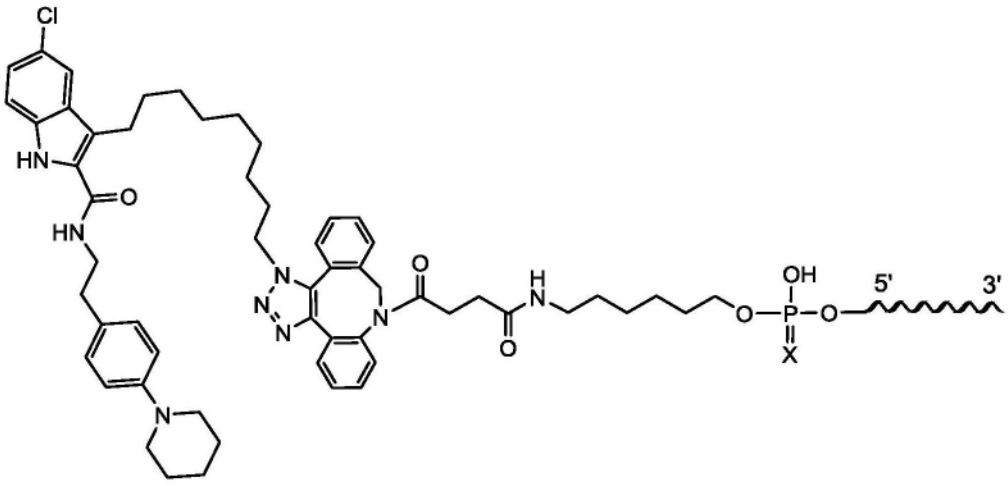


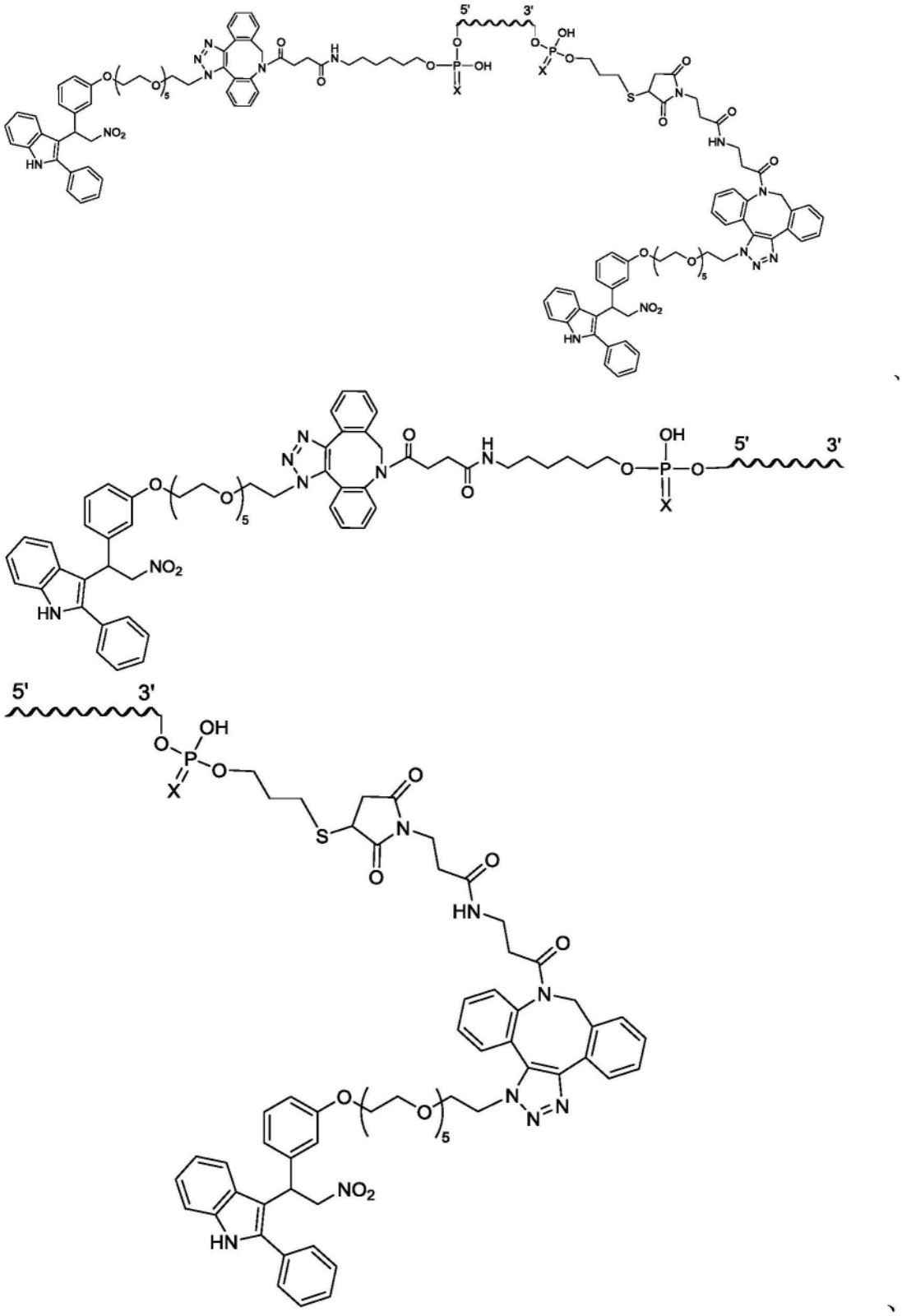


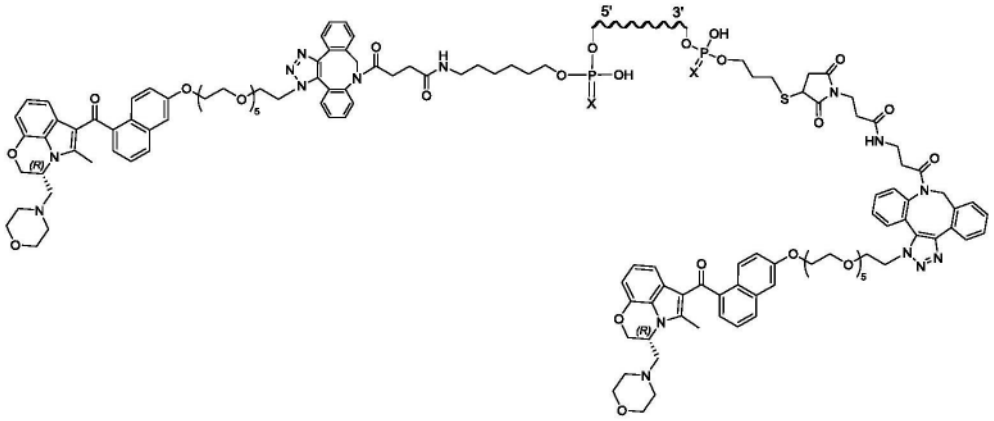


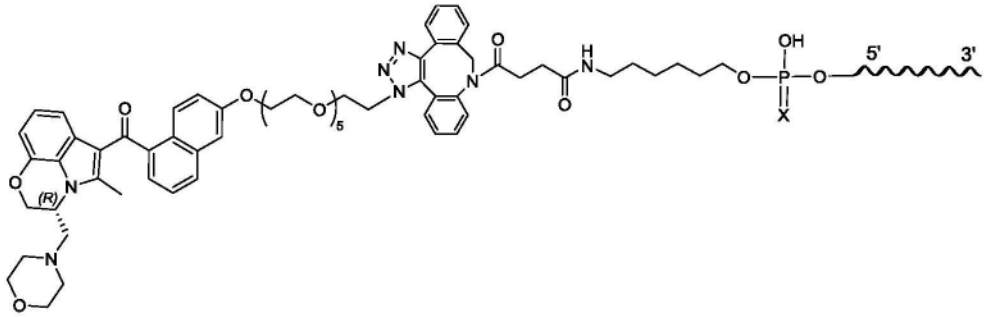


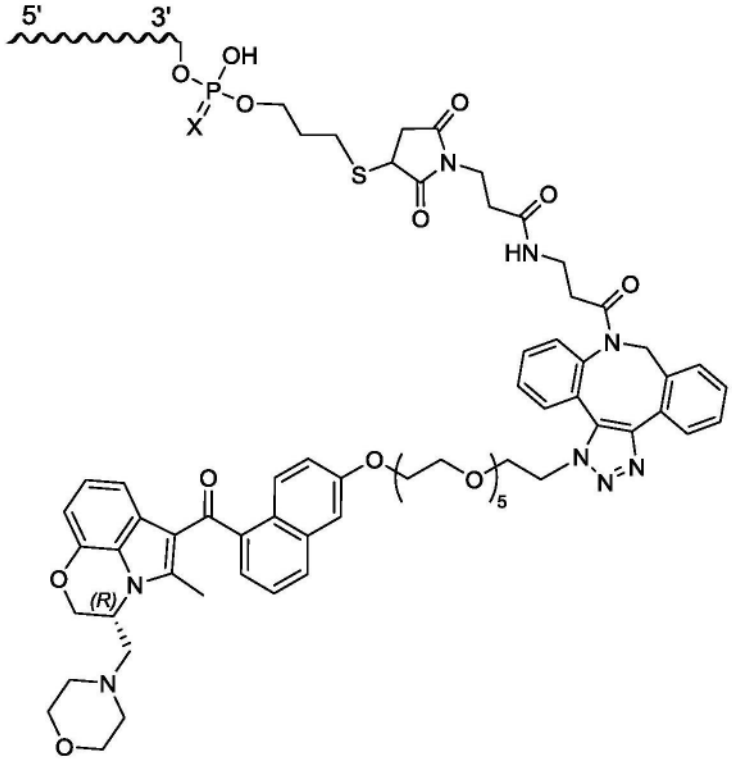


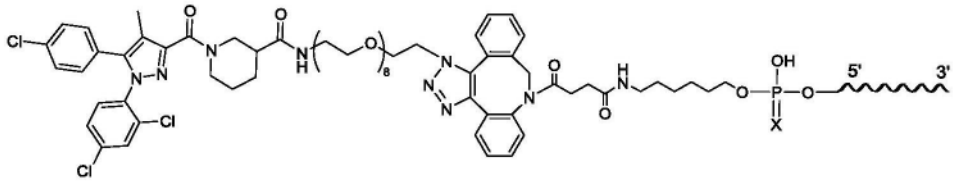


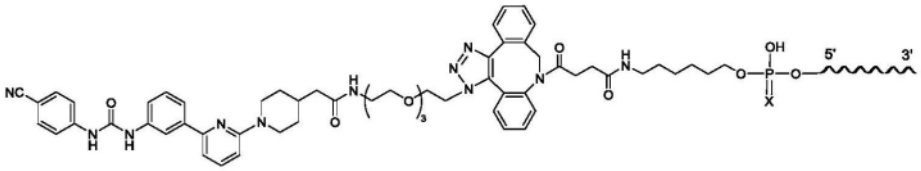


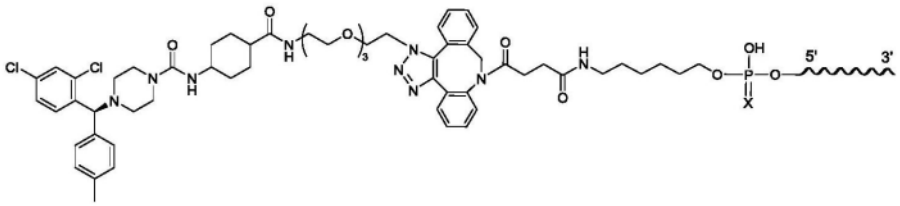


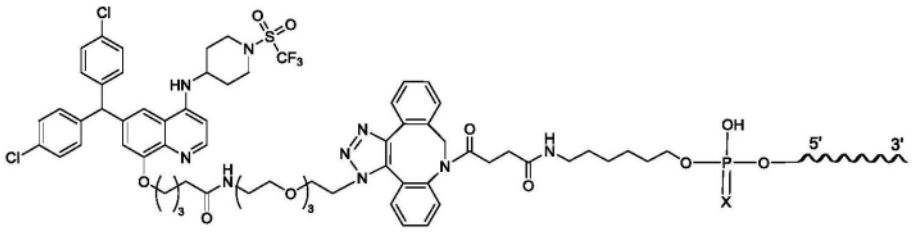


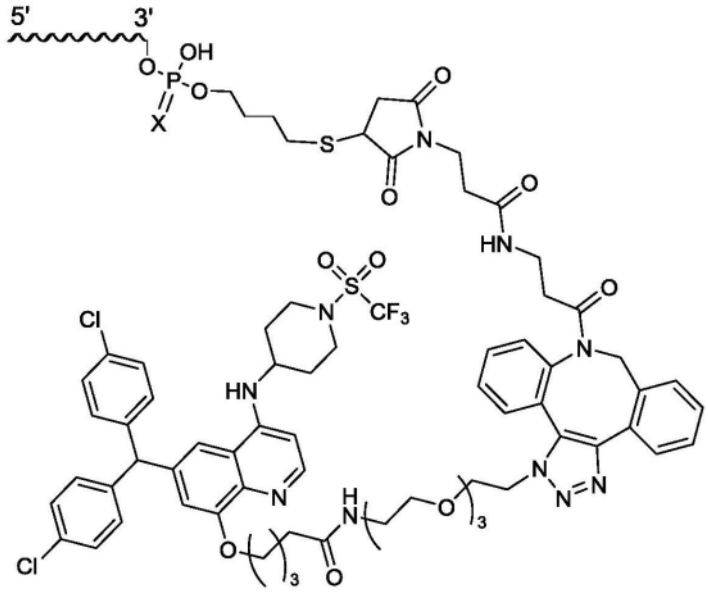


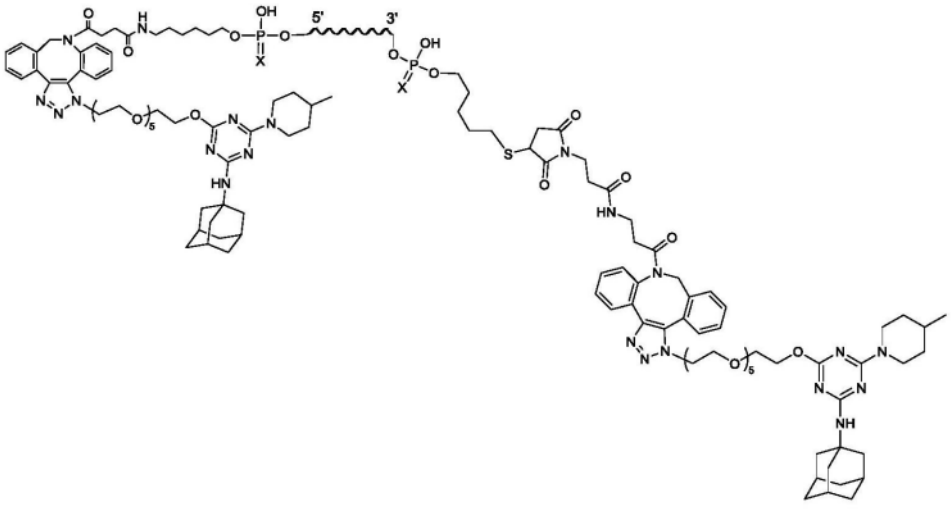


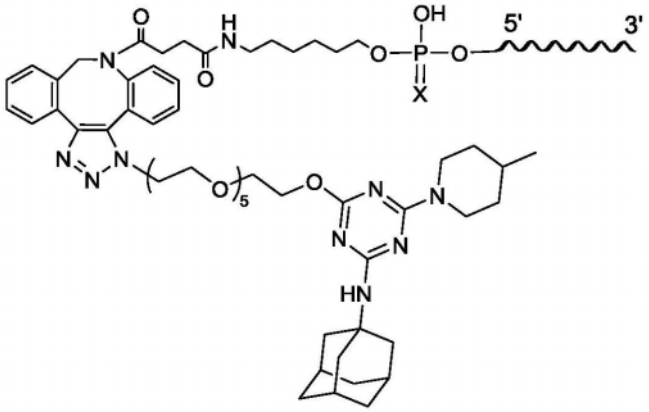


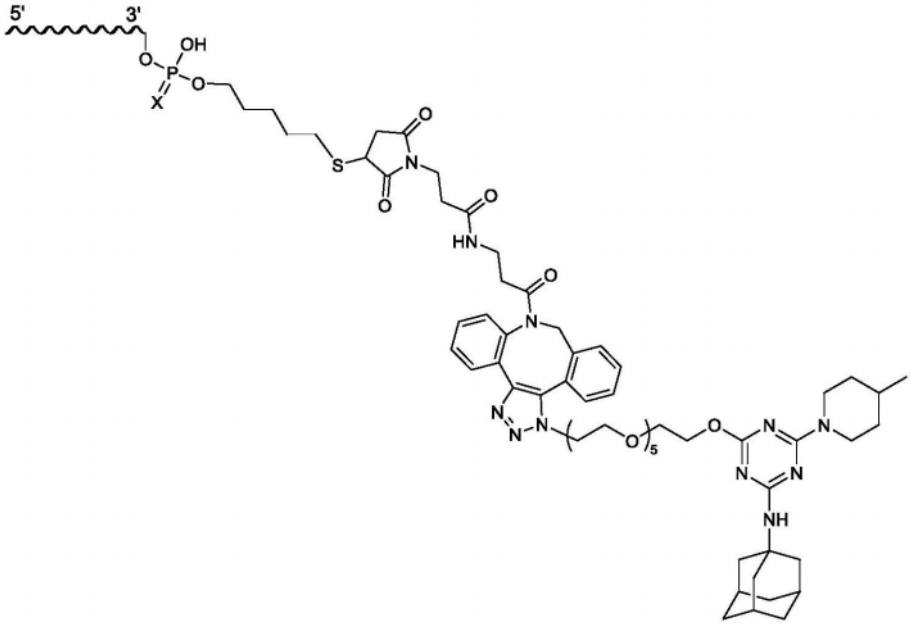


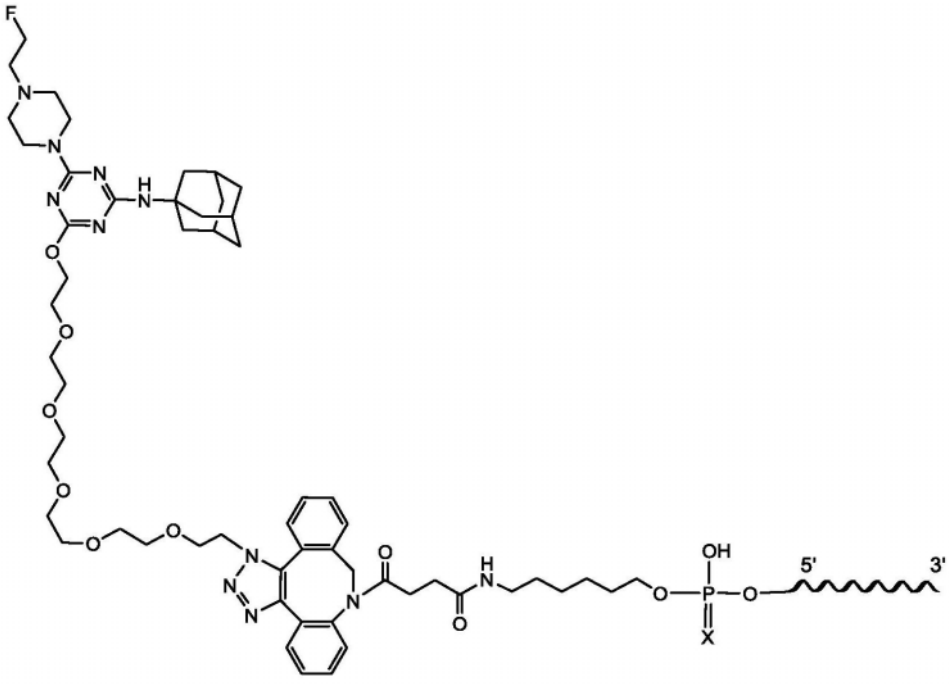


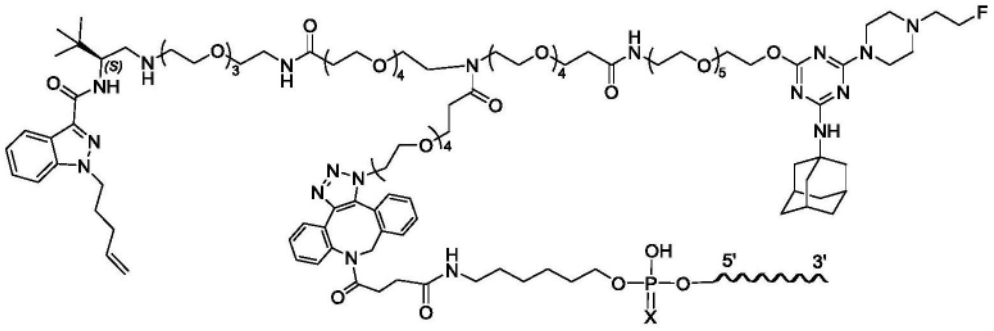












，

其中：

为寡核苷酸；并且

X为O或S。

155.如权利要求112至154中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中X为S。

156.如权利要求112至154中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中X为O。

157.如权利要求1至156中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述盐为钾盐或钠盐。

158.一种组合物，所述组合物包含如权利要求1至157中任一项所述的化合物或其盐以及药学上可接受的赋形剂。

159.一种用于将治疗性寡核苷酸递送到受试者的脑的方法，所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1至157中任一项所述的化合物或其盐或者如权利要求158所述的组合物。

160.如权利要求159所述的方法，其中所述治疗性寡核苷酸被递送到选自由纹状体、小脑、脑干、海马体、额叶皮层和脊髓组成的组的一个或多个脑区。

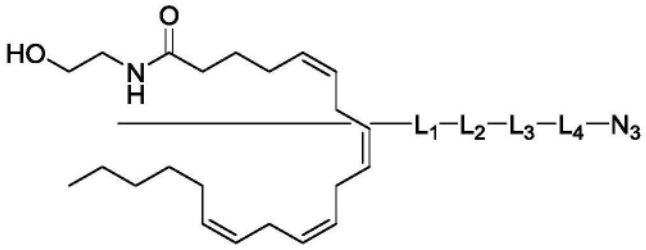
161.一种用于治疗或改善受试者的疾病、病症或其症状的方法，所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1至157中任一项所述的化合物或其盐或者如权利要求158所述的组合物。

162.如权利要求161所述的方法，其中所述疾病、病症或其症状是中枢神经系统(CNS)疾病、病症或其症状。

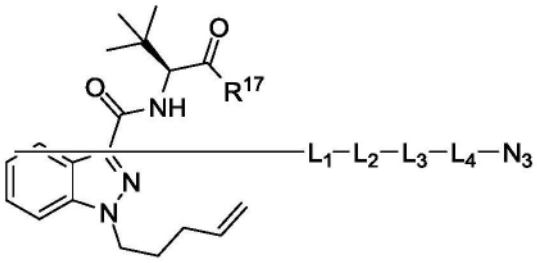
163.如权利要求161或162所述的方法，其中所述疾病、病症或其症状是阿尔茨海默病或其症状。

164.如权利要求159至163中任一项所述的方法，其中所述施用是鞘内施用或脑室内(ICV)施用。

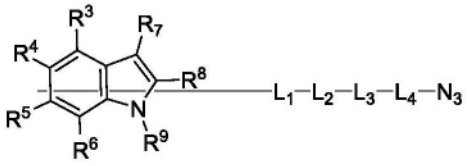
165.一种具有结构式(A)-(M)中的任一者的前体化合物或其立体异构体、互变异构体或盐：


HO
O
N
H
L1–L2–L3–L4–N3

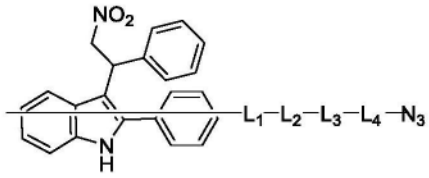
(A)、


O
O
NH
R17
L1–L2–L3–L4–N3
N
N

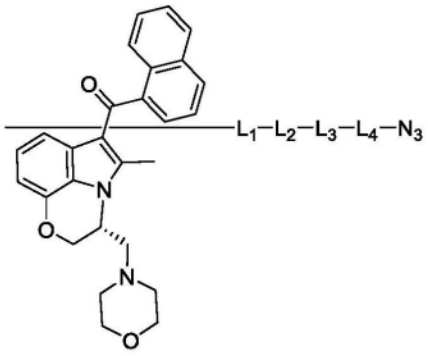
(B)、


R3
R7
R4
R8
R5
N
R6
R9
L1–L2–L3–L4–N3

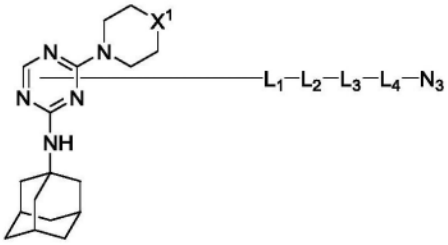
(C)、


NO2
N
H
L1–L2–L3–L4–N3

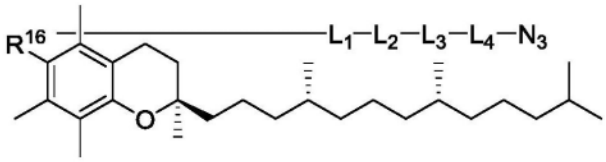
(D)、

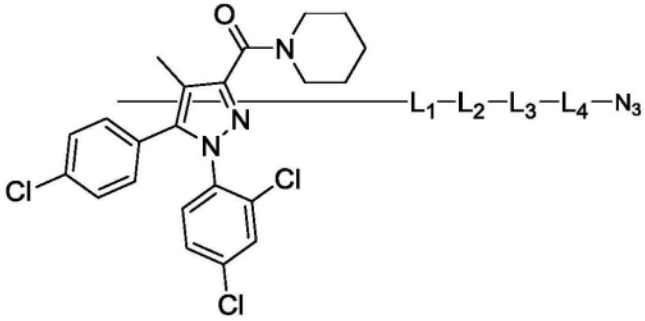


(E)、

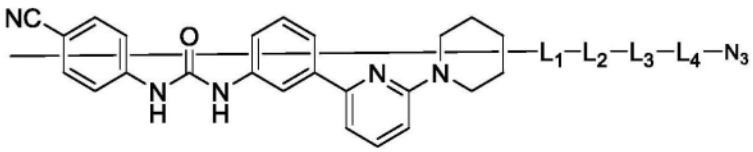


(F)、

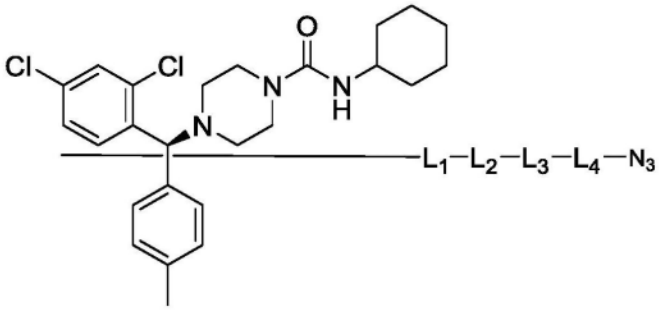




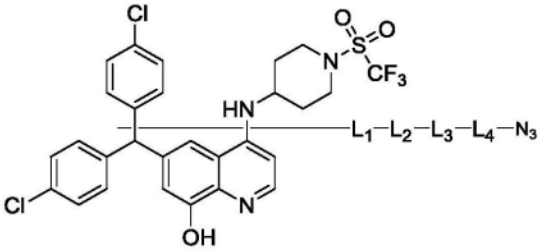
(G)、



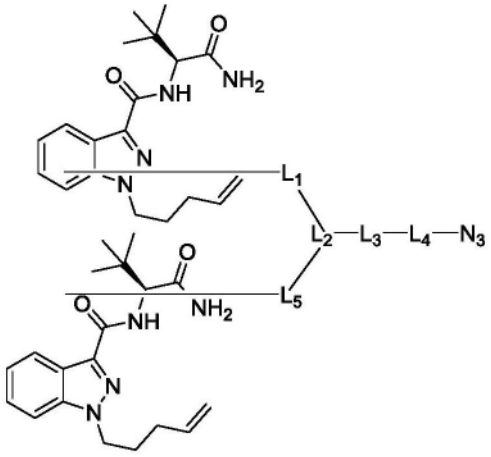
(H)、



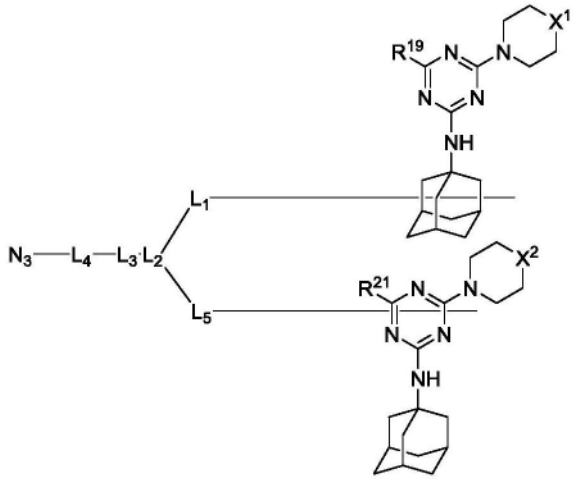
(I)、



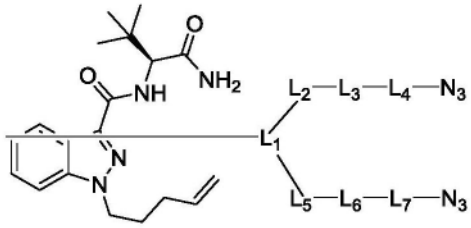
(J)、



(K)、



(L)或



(M)，

其中：

L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6和L^7各自独立地为接头、键或不存在；

X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$；

X^2为NR^{13}或$CR^{14}R^{15}$；

R^3、R^4、R^5、R^6和R^8各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^9为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基；或者R^6和R^9取代基能够连接在一起形成任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基；

R^7为氢、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{7B}和R^{7C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

n7为0、1、2、3或4;并且

v7为1或2;

R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{16}为氢、卤素、-CN、-N_3、-NO_2、-$NR^{16B}R^{16C}$、-C(O)R^{16D}、-C(O)OR^{16D}、-C(O)$NR^{16B}R^{16C}$、-OR^{16A}、-NR^{16B}C(O)R^{16D}、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{17}为氢、-$SO_{n17}R^{17A}$、-$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、-$NHNR^{17B}R^{17C}$、-$ONR^{17B}R^{17C}$、-NHC(O)$NHNR^{17B}R^{17C}$、-NHC(O)$NR^{17B}R^{17C}$、-$NR^{17B}R^{17C}$、-C(O)R^{17D}、-C(O)OR^{17D}、-C(O)$NR^{17B}R^{17C}$、-OR^{17A}、-$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、-NR^{17B}C(O)R^{17D}、-NR^{17B}C(O)OR^{17D}、-$NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{18}为氢、-$SO_{n18}R^{18A}$、-$SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、-$NHNR^{18B}R^{18C}$、-$ONR^{18B}R^{18C}$、-NHC(O)$NHNR^{18B}R^{18C}$、-NHC(O)$NR^{18B}R^{18C}$、-$NR^{18B}R^{18C}$、-C(O)R^{18D}、-C(O)OR^{18D}、-C(O)$NR^{18B}R^{18C}$、-OR^{18A}、-$NR^{18B}SO_2R^{18A}$、-NR^{18B}C(O)R^{18D}、-NR^{18B}C(O)OR^{18D}、-$NR^{18B}OR^{18D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{19}为氢、-$SO_{n19}R^{19A}$、-$SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、-$NHNR^{19B}R^{19C}$、-$ONR^{19B}R^{19C}$、-NHC(O)$NHNR^{19B}R^{19C}$、-NHC(O)$NR^{19B}R^{19C}$、-$NR^{19B}R^{19C}$、-C(O)R^{19D}、-C(O)OR^{19D}、-C(O)$NR^{19B}R^{19C}$、-OR^{19A}、-$NR^{19B}SO_2R^{19A}$、-NR^{19B}C(O)R^{19D}、-NR^{19B}C(O)OR^{19D}、-$NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{20}为氢、-$SO_{n20}R^{20A}$、-$SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、-$NHNR^{20B}R^{20C}$、-$ONR^{20B}R^{20C}$、-NHC(O)$NHNR^{20B}R^{20C}$、-NHC(O)$NR^{20B}R^{20C}$、-$NR^{20B}R^{20C}$、-C(O)R^{20D}、-C(O)OR^{20D}、-C(O)$NR^{20B}R^{18C}$、-OR^{20A}、-$NR^{20B}SO_2R^{20A}$、-NR^{20B}C(O)R^{20D}、-NR^{20B}C(O)OR^{20D}、-$NR^{20B}OR^{20D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^{21}独立地为氢、-$SO_{n21}R^{21A}$、-$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、-$NHNR^{21B}R^{21C}$、-$ONR^{21B}R^{21C}$、-NHC(O)$NHNR^{21B}R^{21C}$、-NHC(O)$NR^{21B}R^{21C}$、-$NR^{21B}R^{21C}$、-C(O)R^{21D}、-C(O)OR^{21D}、-C(O)$NR^{21B}R^{21C}$、-OR^{21A}、-$NR^{21B}SO_2R^{21A}$、-NR^{21B}C(O)R^{21D}、-NR^{21B}C(O)OR^{21D}、-$NR^{21B}OR^{21D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

n19和n21各自独立地为0、1、2、3或4;并且

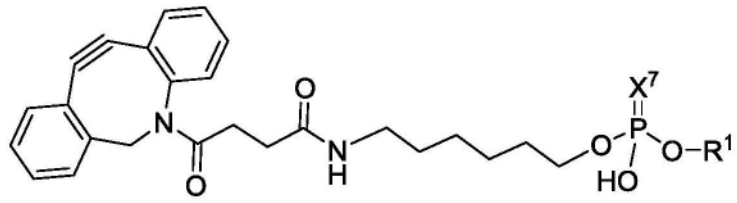
v19和v21各自独立地为1或2;

R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、R^{16D}、R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}和R^{21D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{16B}和R^{16C}、R^{17B}和R^{17D}、R^{18B}和R^{18D}、R^{19B}和R^{19C}、R^{20B}和R^{20C}、以及R^{21B}和R^{21C}取代基能够任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基;

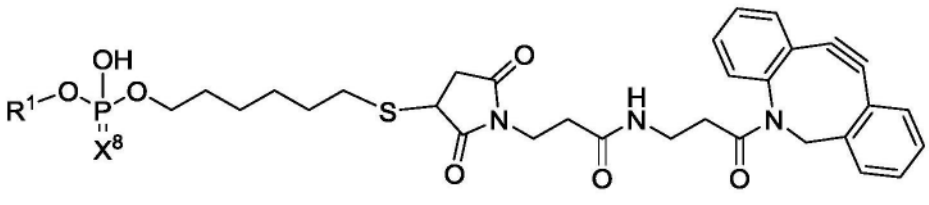
n16、n17、n18、n19、n20和n21各自独立地为0、1、2、3或4;并且

v16、v17、v18、v19、v20和v21各自独立地为1或2。

166.一种用于制备如权利要求1至157中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐的方法,所述方法包括使如权利要求165所述的前体化合物与结构式(W)和/或(Q)的化合物或它们的盐接触:



(W) 和 / 或



(Q),

其中X^7和X^8各自独立地为O或S。

CB_1配体缀合的化合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求2022年3月1日提交的美国临时申请第63/315,472号以及2022年4月4日提交的美国临时申请第63/327,345号的优先权权益。每个在先申请的公开内容被认为是本申请的公开内容的一部分,并且全文以引用方式并入本申请的公开内容中。

背景技术

[0003] 在化合物在治疗、预防或诊断应用中的使用中,通常期望将化合物递送到特定位置(例如,递送到期望的细胞)以增强治疗或预防效果或有利于诊断目的。当试图在体内递送治疗性化合物时常常是这种情况。此外,能够有效地将化合物递送到特定位置可以限制或潜在地消除可能由化合物的施用引起的非预期后果(诸如脱靶效应)。促进化合物(诸如治疗性、预防性或诊断性化合物)递送到体内期望位置的一种策略是通过将化合物连接或附接到靶向配体。

[0004] 可使用靶向配体靶向的一类化合物是寡聚化合物,诸如蛋白质、肽、抗体和寡核苷酸。包含与靶核酸至少部分地互补的核苷酸序列(例如,寡核苷酸)的寡聚化合物已被证明能够在体外和体内改变靶标的功能和活性。当递送到含有靶核酸(诸如mRNA或前mRNA)的细胞时,寡核苷酸已被证明能够调节靶核酸的表达或活性。在某些情况下,寡核苷酸可通过抑制核酸靶标的翻译和/或触发靶核酸的降解来降低基因的表达。

[0005] 如果靶核酸是mRNA,则寡核苷酸可调节mRNA靶标的表达的一种机制是通过RNA干扰。RNA干扰是RNA或RNA样分子(诸如经化学修饰的RNA分子)能够至少部分地通过RNA诱导的沉默复合物(RISC)途径使基因表达沉默的生物学过程。另外,寡核苷酸可通过RNA酶募集机制、微小RNA机制、占位机制和编辑机制调节靶核酸(诸如靶mRNA)的表达。寡核苷酸可以是单链的或双链的。寡核苷酸可包含DNA、RNA和RNA样分子,这些分子还可包含修饰的核苷,修饰的核苷包含一个或多个修饰的糖、修饰的核碱基和修饰的核苷间连键。

[0006] 可使用靶向配体靶向的另一类化合物是小分子化合物。小分子化合物(例如,分子量为约1000道尔顿或更小的有机化合物)通常被证明能够改变靶标的功能和/或活性,使得疾病和/或疾病症状被调节或改善或者在定位到靶标时通常用作诊断标志物。将化合物更有效地递送到特定位置可以限制或潜在地消除可能由化合物的施用引起的非预期后果(诸如脱靶效应)并提供诊断化合物的改善定位。

发明内容

[0007] 本文所提供的实施方案涉及用于靶向表达大麻素受体1型(CB_1)的细胞的化合物(例如,本文所述的那些中的任一种)和方法。本文所提供的某些实施方案涉及用于将药剂递送到表达CB_1的细胞的化合物和方法。在某些实施方案中,细胞是脑中的。在某些实施方案中,细胞是额叶皮层中的。在某些实施方案中,细胞是纹状体中的。在某些实施方案中,细胞是小脑中的。在某些实施方案中,细胞是脑干中的。在某些实施方案中,细胞是海马体中

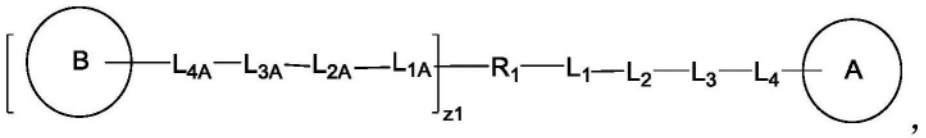
的。在某些实施方案中,细胞是脊髓中的。在某些实施方案中,药剂是治疗化合物。在某些实施方案中,药剂的递送用于治疗受试者的疾病、病症和症状。在某些实施方案中,药剂是诊断化合物。在某些实施方案中,化合物包含CB_1配体和一个或多个用于附接至治疗剂、预防剂或诊断剂的接头部分。在某些实施方案中,化合物包含CB_1配体、一个或多个接头部分和治疗剂。在某些实施方案中,治疗剂选自小分子或寡聚化合物。在某些实施方案中,寡聚化合物是蛋白质、肽、抗体、寡核苷酸或它们的组合。在某些实施方案中,CB_1配体为CB_1激动剂。在某些实施方案中,CB_1配体为CB_1拮抗剂。在某些实施方案中,CB_1配体为小分子、适体、肽或抗体。在某些实施方案中,CB_1配体为花生四烯乙醇胺或其衍生物。在某些实施方案中,CB_1配体为(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺或其衍生物。在某些实施方案中,CB_1配体为本文所述的那些中的任一种或其衍生物或前药。

[0008] 在某些实施方案中,使表达CB_1的细胞(诸如脑细胞)与本文所提供的化合物接触会将药剂递送到细胞。在某些实施方案中,使表达CB_1的细胞(诸如脑细胞)与本文所提供的化合物接触治疗受试者的疾病、病症或症状。在某些实施方案中,与不表达CB_1的细胞相比,包含CB_1配体的化合物选择性地或优先地靶向表达CB_1的细胞。在某些实施方案中,与不包含CB_1配体的化合物相比,包含CB_1配体的化合物选择性地或优先地靶向表达CB_1的细胞。

[0009] 本文所提供的某些实施方案涉及用于调节核酸靶标在表达CB_1的细胞中的表达的化合物和方法。在某些实施方案中,细胞是脑中的。在某些实施方案中,细胞是额叶皮层中的。在某些实施方案中,细胞是纹状体中的。在某些实施方案中,细胞是小脑中的。在某些实施方案中,细胞是脑干中的。在某些实施方案中,细胞是海马体中的。在某些实施方案中,细胞是脊髓中的。在某些实施方案中,使表达CB_1的细胞(诸如脑细胞)与本文所提供的化合物接触调节核酸靶标在细胞中的表达或活性。在某些实施方案中,化合物包含CB_1配体、一个或多个接头部分和寡核苷酸。

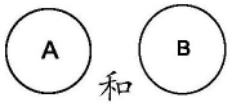
[0010] 应当理解,本文所提供的关于优选变量选择的实施方案可以单独采用或与一个或多个实施方案组合,或者与本文所提供的其他优选变量选择组合,如同每个组合在本文中明确列出一样。

[0011] 在一个方面,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I')的结构:

[0012] 

式(I')

[0013] 其中:

[0014] 

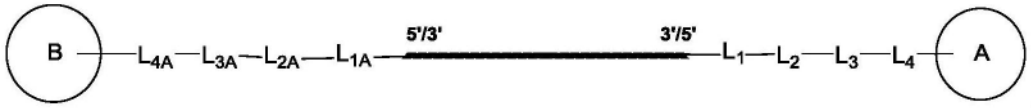
各自独立地为大麻素受体1型($_{CB1}$)配体;

[0015] L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}各自独立地为接头、键或不存在;

[0016] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽;并且

[0017] z1为0或1。

[0018] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I")的结构:

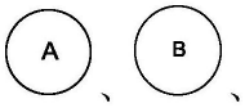
[0019] 

,

式(I'')

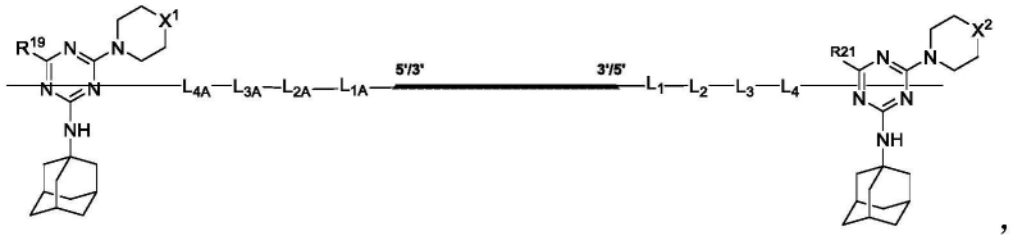
[0020] 其中:

[0021] ——为寡核苷酸;并且

[0022] 

、 、L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

[0023] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I"-a)的结构:

[0024] 

,

式(I''-a)

[0025] 其中:

[0026] X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$;

[0027] X^2为NR^{13}或$CR^{14}R^{15}$;

[0028] R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0029] R^{19}为氢、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0030] R^{21}为氢、$-SO_{n21}R^{21A}$、$-SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、$-NHNR^{21B}R^{21C}$、$-ONR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-NR^{21B}R^{21C}$、$-C(O)R^{21D}$、$-C(O)OR^{21D}$、$-C(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-OR^{21A}$、$-NR^{21B}SO_2R^{21A}$、$-NR^{21B}C(O)R^{21D}$、$-NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、$-NR^{21B}OR^{21D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0031] R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}和R^{21D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{19B}和R^{19C}以及R^{21B}和R^{21C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、

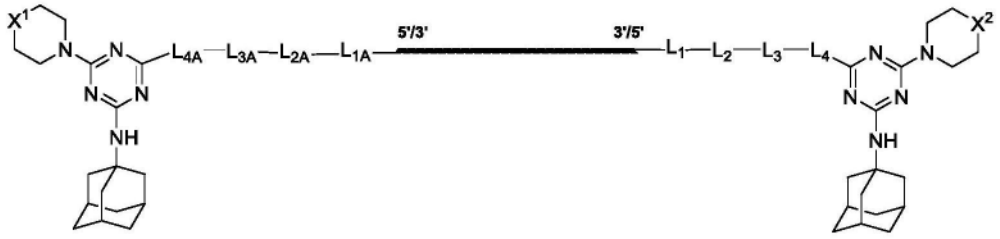
或取代或未取代的杂芳基;

[0032] n19和n21各自独立地为0、1、2、3或4;

[0033] v19和v21各自独立地为1或2;并且

[0034] L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

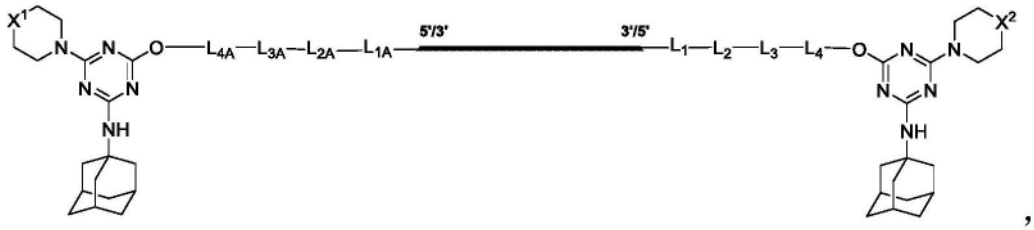
[0035] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I"-a-1)的结构:

[0036] 

式(I''-a-1)

[0037] 其中X^1、X^2、L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

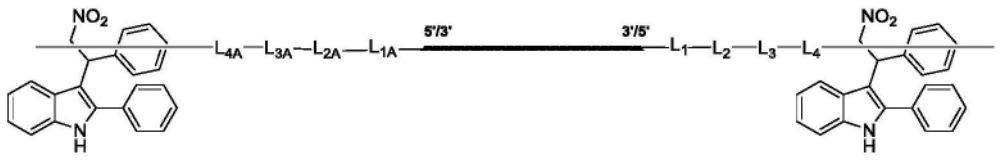
[0038] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I"-a-2)的结构:

[0039] 

式(I''-a-2)

[0040] 其中X^1、X^2、L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

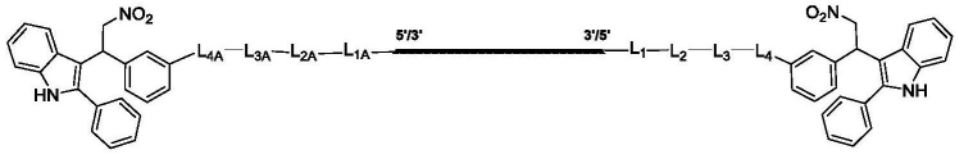
[0041] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I"-b)的结构:

[0042] 

式(I''-b)

[0043] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

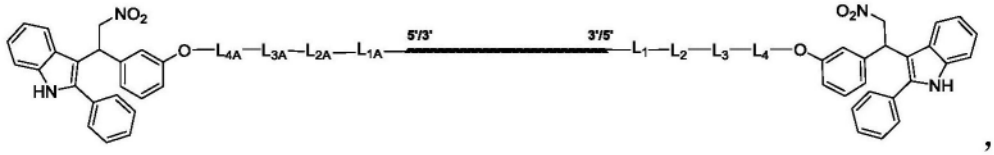
[0044] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I"-b-1)的结构:

[0045] 

式(I''-b-1)

[0046] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

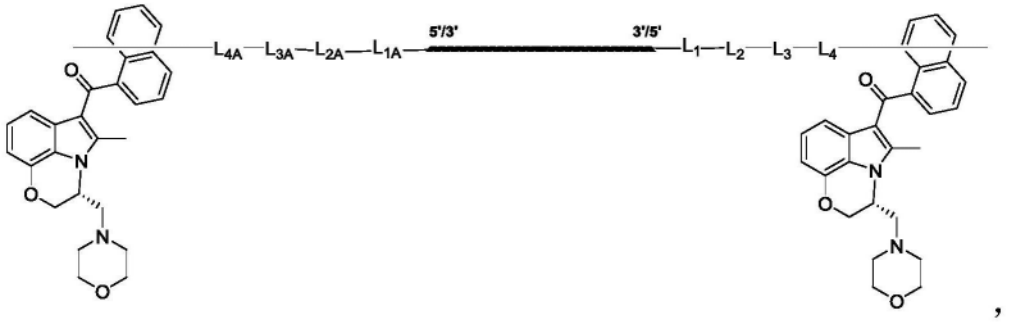
[0047] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I”-b-2)的结构:

[0048] 

式(I''-b-2)

[0049] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

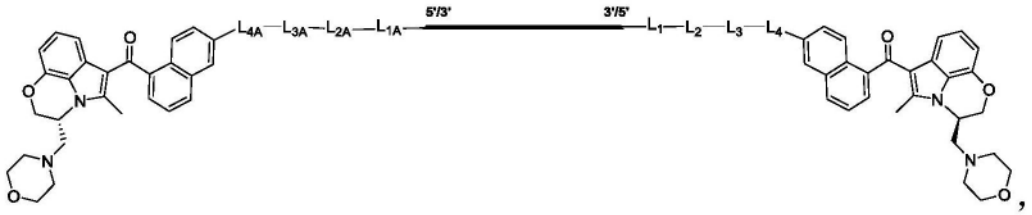
[0050] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I”-c)的结构:

[0051] 

式(I''-c)

[0052] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

[0053] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I”-c-1)的结构:

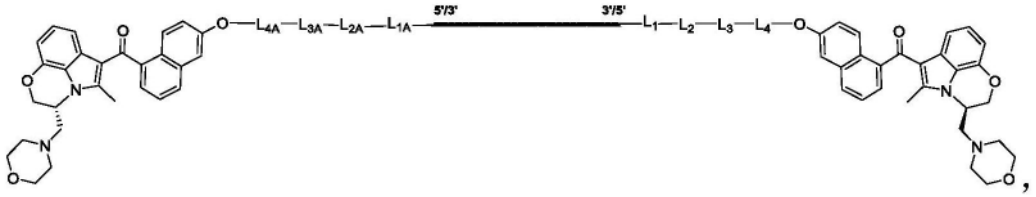
[0054] 

式(I''-c-1)

[0055] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

[0056] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和

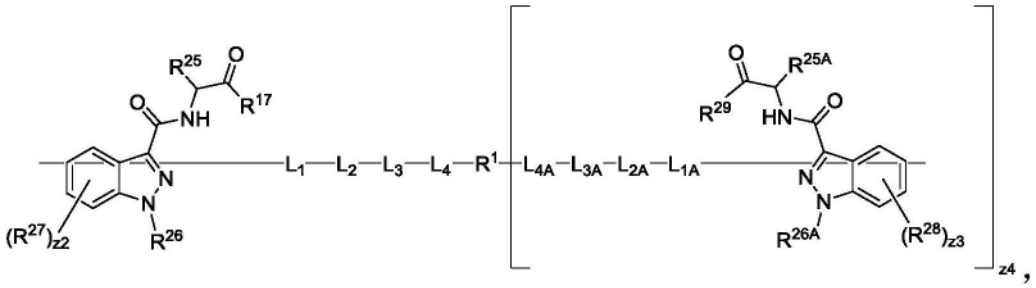
盐,其包含式(I''-c-2)的结构:

[0057] 

式(I''-c-2)

[0058] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

[0059] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(XII)的结构:

[0060] 

式(XII)

[0061] 其中:

[0062] L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}、L_{4A}、R^1和R^{17}如本文所定义;

[0063] z2和z3各自独立地为0、1、2、3或4;

[0064] z4为0或1;

[0065] R^{25}、R^{25A}、R^{26}和R^{26A}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0066] R^{27}为氢、$-SO_{n27}R^{27A}$、$-SO_{v27}NR^{27B}R^{27C}$、$-NHNR^{27B}R^{27C}$、$-ONR^{27B}R^{27C}$、$-NHC(O)NHNR^{27B}R^{27C}$、$-NHC(O)NR^{27B}R^{27C}$、$-NR^{27B}R^{27C}$、$-C(O)R^{27D}$、$-C(O)OR^{27D}$、$-C(O)NR^{27B}R^{27C}$、$-OR^{27A}$、$-NR^{27B}SO_2R^{27A}$、$-NR^{27B}C(O)R^{27D}$、$-NR^{27B}C(O)OR^{27D}$、$-NR^{27B}OR^{27D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0067] R^{27A}、R^{27B}、R^{27C}和R^{27D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{27B}和R^{27C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

[0068] R^{28}为氢、$-SO_{n28}R^{28A}$、$-SO_{v28}NR^{28B}R^{28C}$、$-NHNR^{28B}R^{28C}$、$-ONR^{28B}R^{28C}$、$-NHC(O)NHNR^{28B}R^{28C}$、$-NHC(O)NR^{28B}R^{28C}$、$-NR^{28B}R^{28C}$、$-C(O)R^{28D}$、$-C(O)OR^{28D}$、$-C(O)NR^{28B}R^{28C}$、$-OR^{28A}$、$-NR^{28B}SO_2R^{28A}$、$-NR^{28B}C(O)R^{28D}$、$-NR^{28B}C(O)OR^{28D}$、$-NR^{28B}OR^{28D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0069] R^{27A}、R^{27B}、R^{27C}、R^{27D}、R^{28A}、R^{28B}、R^{28C}和R^{28D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、

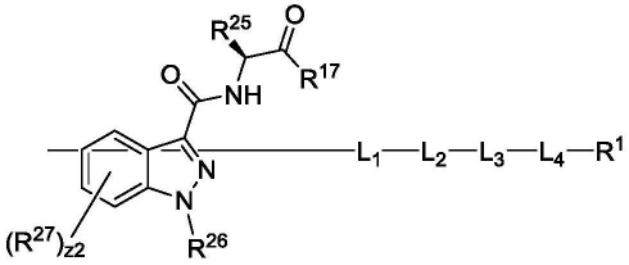
取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{27B}和R^{27C}以及R^{28B}和R^{28C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

[0070] n27和n28各自独立地为0、1、2、3或4;并且

[0071] v27和v28各自独立地为1或2。

[0072] 在一些实施方案中,z4为0。

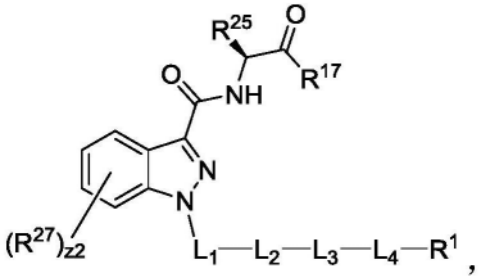
[0073] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其中CB_1配体包含式(XII-a)的结构:

[0074] 

式(XII-a)

[0075] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、R^{17}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^1和z2如本文定义。

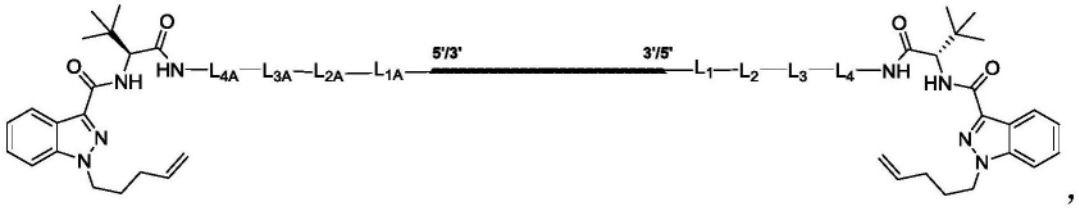
[0076] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(XII-a-1)的结构:

[0077] 

式(XII-a-1)

[0078] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、R^{17}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^1和z2如本文定义。

[0079] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(XII-b)的结构:

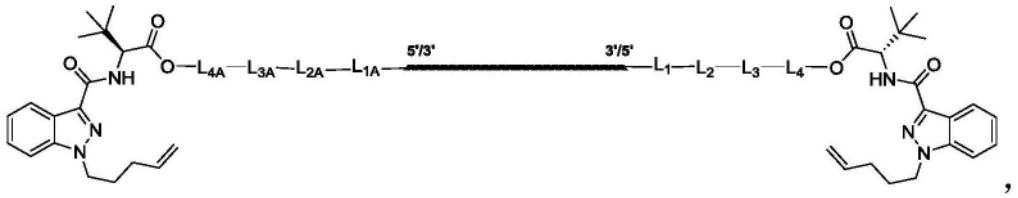
[0080] 

式(XII-b)

[0081] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

[0082] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和

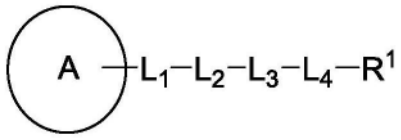
盐,其包含式(XII-c)的结构:

[0083] 

式(XII-c)

[0084] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}如本文所定义。

[0085] 在另一个方面,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(I)的结构:

[0086] 

式(I)

[0087] 其中

[0088] 

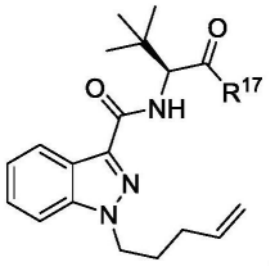
为大麻素受体1型(CB_1)配体;

[0089] L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在;并且

[0090] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

[0091] 在一些实施方案中,CB_1配体为CB_1激动剂。在一些实施方案中,CB_1配体为CB_1拮抗剂。在一些实施方案中,$_{CB1}$配体为选择性配体。在一些实施方案中,$_{CB1}$配体为非选择性配体。在某些实施方案中,$_{CB1}$配体选自由以下组成的组:米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP55,940、JWH-018、WIN55,212-2、GAT228、大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗$_{CB1}$抗体及其衍生物。

[0092] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其中CB_1配体包含式(II')的结构:

[0093] 

式(II')

[0094] 其中:

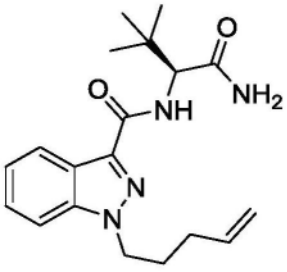
[0095] R^{17}为氢、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0096] R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}和R^{17D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

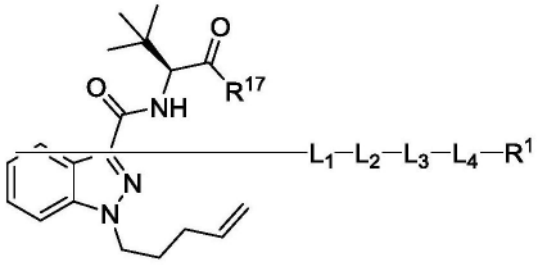
[0097] n17为0、1、2、3或4;并且

[0098] v17为1或2。

[0099] 在一些实施方案中,R^{17}为$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$或$-C(O)OR^{17D}$。在一些实施方案中,R^{17B}和R^{17C}各自独立地为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基。

[0100] 在某些实施方案中,CB_1配体包含结构 。

[0101] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(II)的结构:

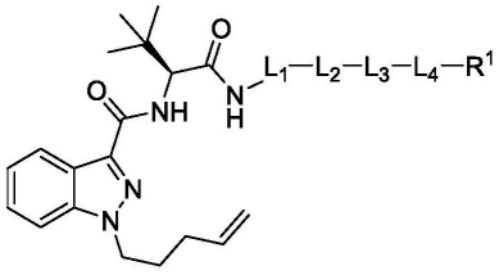
[0102] 

式(II)

[0103] 其中R^1、R^{17}、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

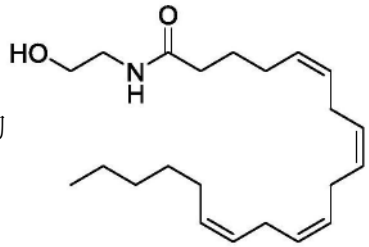
[0104] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和

盐,其包含式(II-a)的结构:

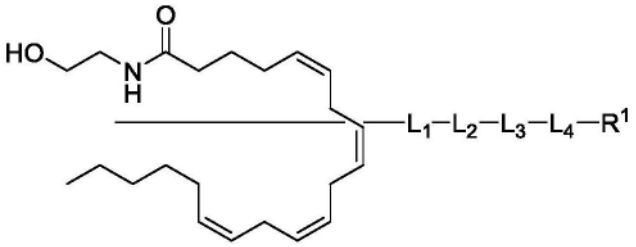
[0105] 

式(II-a)

[0106] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

[0107] 在某些实施方案中,CB_1配体包含结构  或其衍生物。

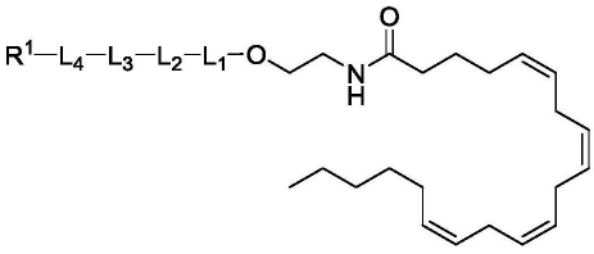
[0108] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(III)的结构:

[0109] 

式(III)

[0110] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

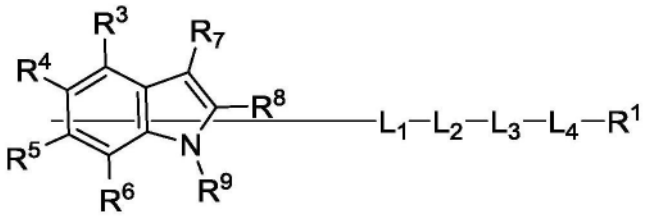
[0111] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(III-a)的结构:

[0112] 

式(III-a)

[0113] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

[0114] 在一些方面,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII)的结构:

[0115] 

式(VIII),

[0116] 其中:

[0117] L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在;

[0118] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽;

[0119] R^3、R^4、R^5、R^6和R^8各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0120] R^9为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基;或者R^6和R^9取代基可以连接在一起形成任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基;

[0121] R^7为氢、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

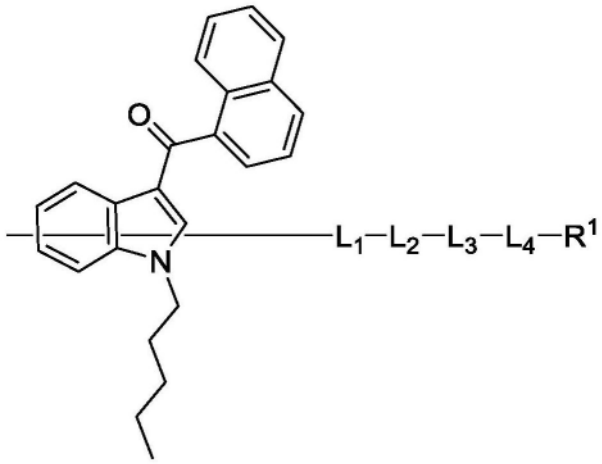
[0122] R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{7B}和R^{7C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

[0123] n7为0、1、2、3或4;并且

[0124] v7为1或2。

[0125] 在一些实施方案中,R^7和R^8各自独立地为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基。在一些实施方案中,R^4为卤素;并且R^3、R^5和R^6各自独立地为氢。在一些实施方案中,R^3、R^4、R^5和R^6各自独立地为氢。在某些实施方案中,R^6和R^9取代基连接在一起以形成任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,R^9为氢或任选取代的烷基。

[0126] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-a)的结构:

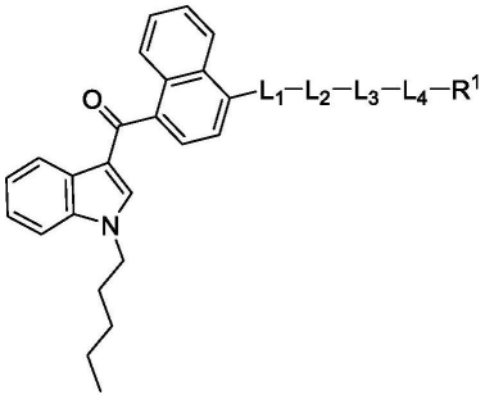
[0127] 

，

式(VIII-a)

[0128] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

[0129] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-a-1)的结构:

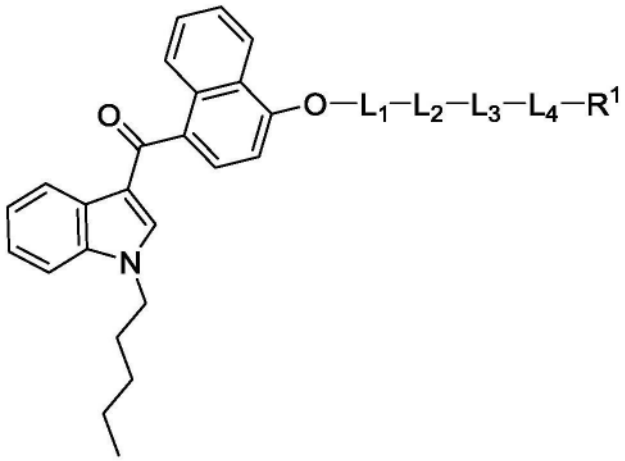
[0130] 

，

式(VIII-a-1)

[0131] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

[0132] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-a-2)的结构:

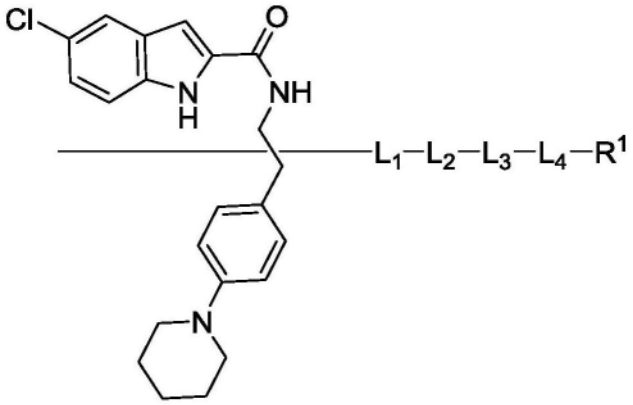
[0133] 

,

式(VIII-a-2)

[0134] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

[0135] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-b)的结构:

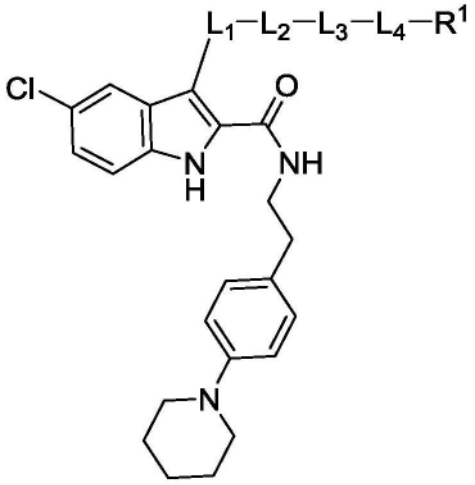
[0136] 

,

式(VIII-b)

[0137] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

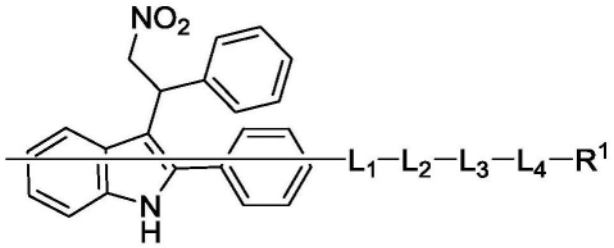
[0138] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-b-1)的结构:

[0139] 

式(VIII-b-1)

[0140] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

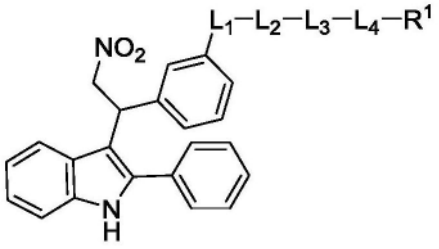
[0141] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-c)的结构:

[0142] 

式(VIII-c)

[0143] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

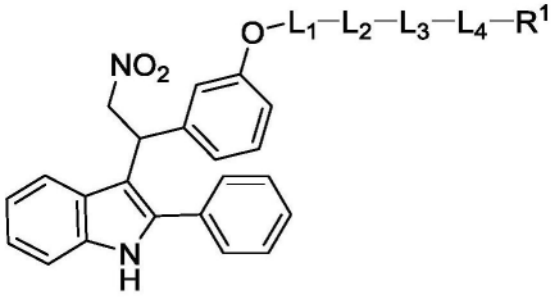
[0144] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-c-1)的结构:

[0145] 

式(VIII-c-1)

[0146] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

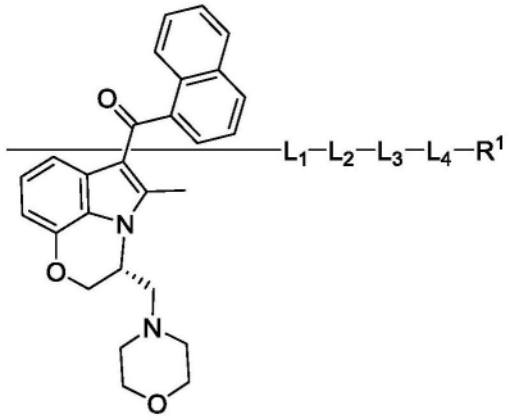
[0147] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-c-2)的结构:

[0148] 

式(VIII-c-2)

[0149] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

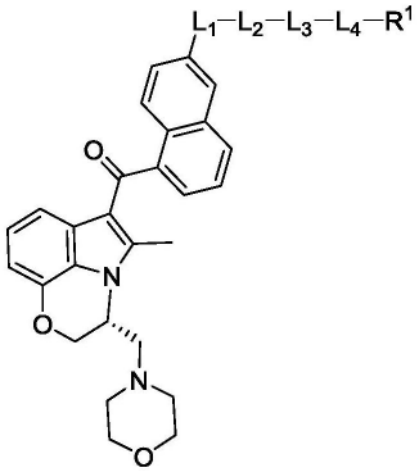
[0150] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-d)的结构:

[0151] 

式(VIII-d)

[0152] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

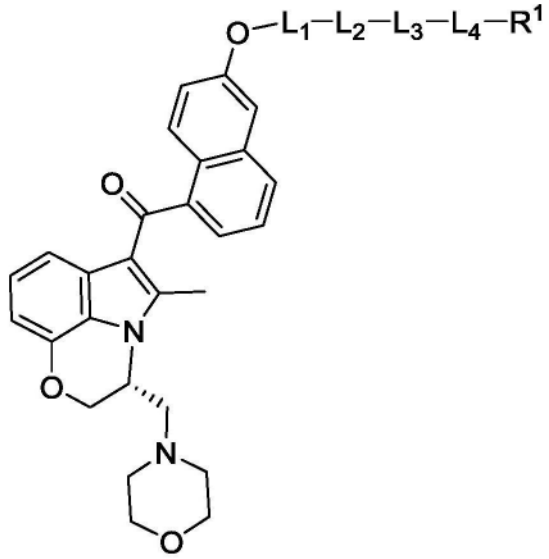
[0153] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-d-1)的结构:

[0154] 

式(VIII-d-1)

[0155] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

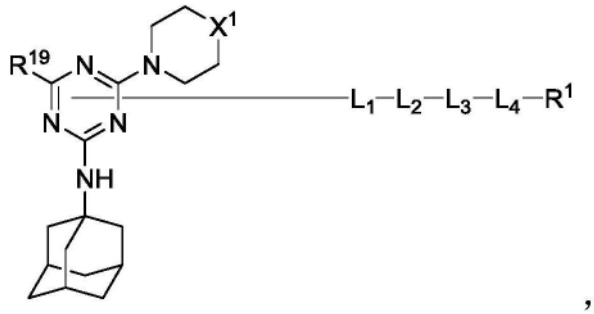
[0156] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VIII-d-2)的结构:

[0157] 

式(VIII-d-2)

[0158] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

[0159] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(IX)的结构:

[0160] 

式(IX)

[0161] 其中:

[0162] L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在;

[0163] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽;

[0164] X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$;

[0165] R^{10}、R^{11}和R^{12}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;并且

[0166] R^{19}为氢、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代

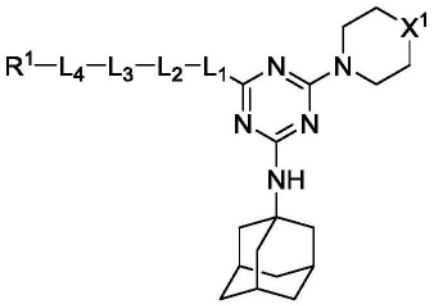
的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0167] R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{19B}和R^{19C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[0168] n19为0、1、2、3或4；并且

[0169] v19为1或2。

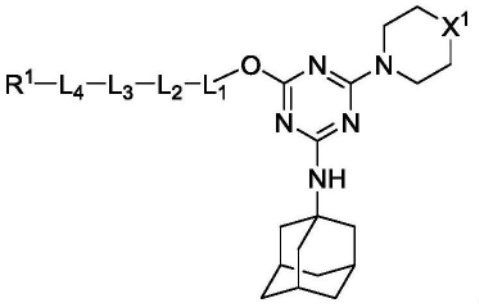
[0170] 在一些实施方案中，本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐，其包含式(IX-a-1)的结构：

[0171] 

式(IX-a-1)

[0172] 其中X^1、R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

[0173] 在一些实施方案中，本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐，其包含式(IX-a-2)的结构：

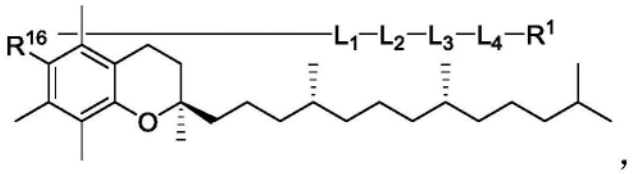
[0174] 

式(IX-a-2)

[0175] 其中X^1、R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

[0176] 在一些实施方案中，X^1为NR^{10}；并且R^{10}为氢或任选取代的烷基。在一些实施方案中，R^{10}为氢、-CH_3或-CH_2CH_2F。在一些实施方案中，X^1为$CR^{11}R^{12}$；并且R^{11}和R^{12}各自独立地为氢或任选取代的烷基。在一些实施方案中，R^{11}为氢、-CH_3或-CH_2CH_2F；并且R^{12}为氢。

[0177] 在一些实施方案中，本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐，其包含式(X)的结构：

[0178] 

式(X)

[0179] 其中:

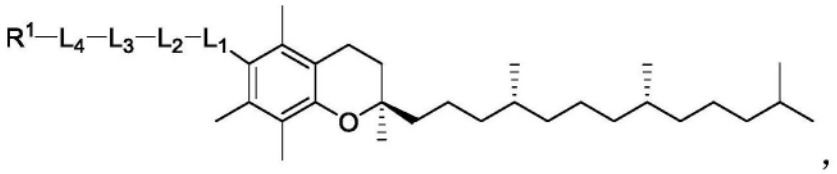
[0180] L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在;

[0181] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽;

[0182] R^{16}为氢、卤素、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^{16B}R^{16C}$、$-C(O)R^{16D}$、$-C(O)OR^{16D}$、$-C(O)NR^{16B}R^{16C}$、$-OR^{16A}$、$-NR^{16B}C(O)R^{16D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;并且

[0183] R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}和R^{16D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{16B}和R^{16C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基。

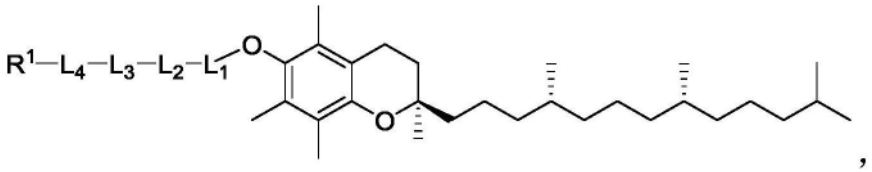
[0184] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(X-a)的结构:

[0185] 

式(X-a)

[0186] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

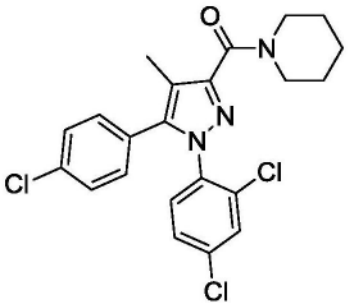
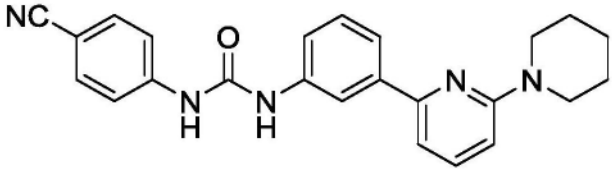
[0187] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(X-a-1)的结构:

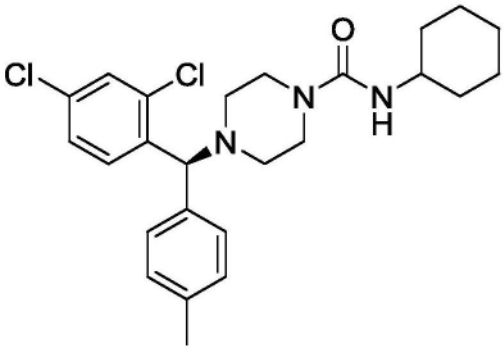
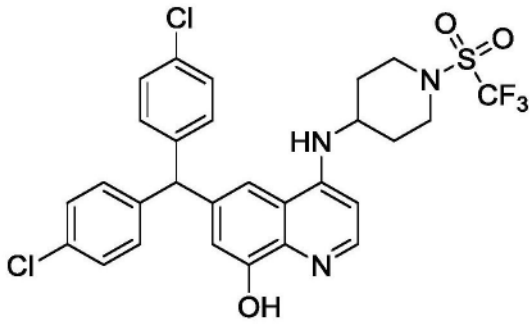
[0188] 

式(X-a-1)

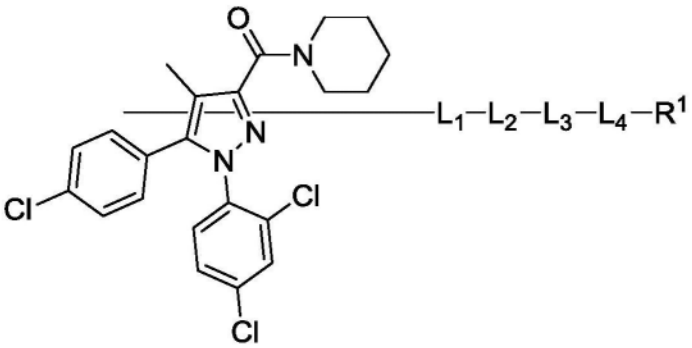
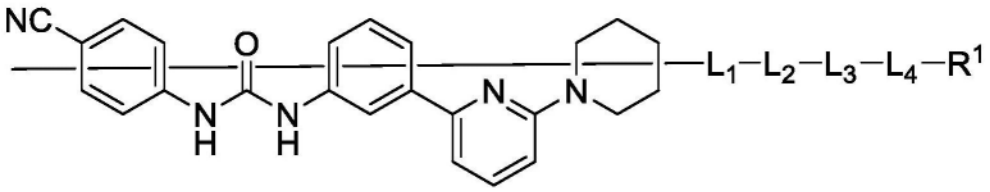
[0189] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

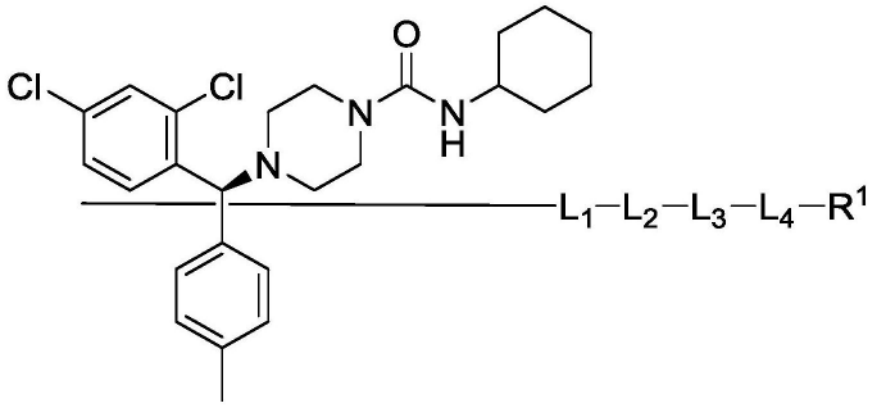
[0190] 在某些实施方案中,CB_1配体包含以下结构:

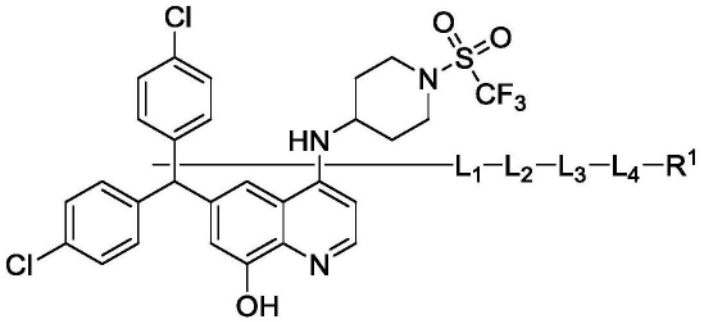
[0191]  、 、

[0192]  、 或其衍生物。

[0193] 在一些实施方案中,化合物包含以下结构:

[0194]  、 、

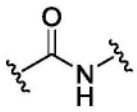
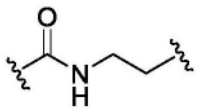
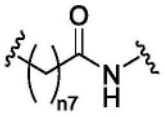
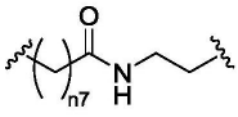
[0195] 

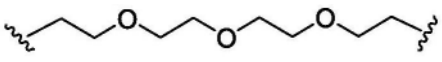
或


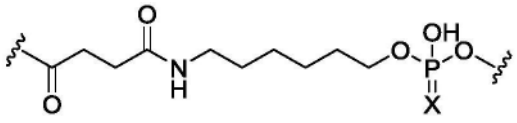
，

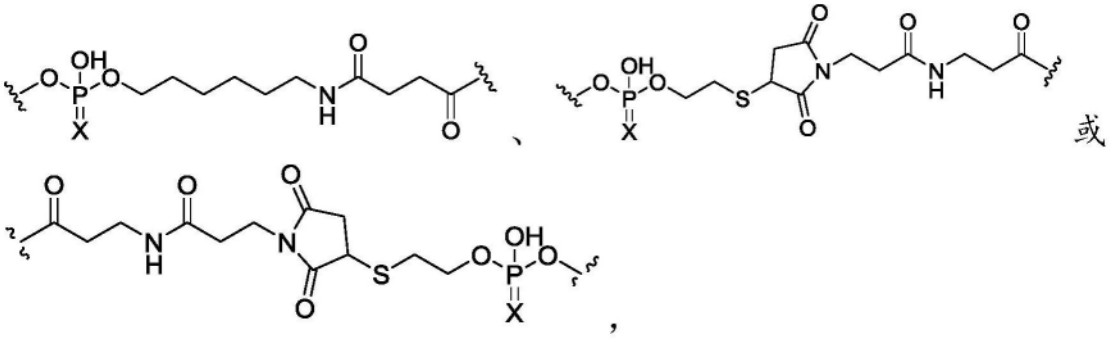
[0196] 其中R^1、L_1、L_2、L_3和L_4如本文所定义。

[0197] 在一些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、氧、任选取代的氮、酰胺、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

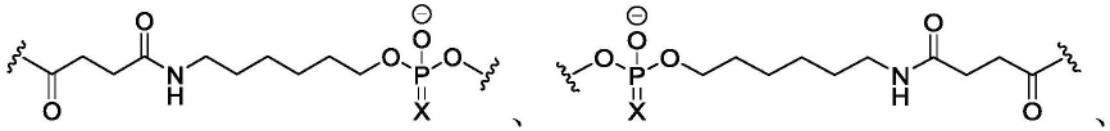
[0198] 在某些实施方案中，L_1为键。在某些实施方案中，L_1为氧。在某些实施方案中，L_1包含结构、、或，其中n7为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0199] 在一些实施方案中，L_2为任选取代的PEG接头。在一些实施方案中，PEG接头的长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个PEG单元。在一些实施方案中，L_2为任选取代的烷基接头。在某些实施方案中，L_2包含结构。

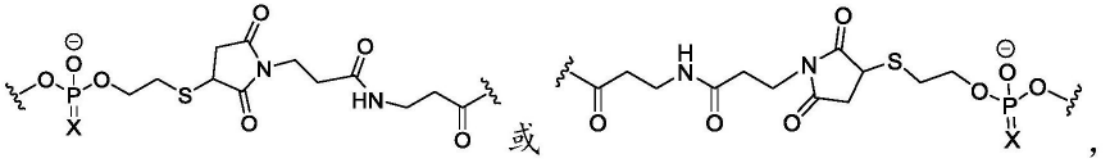
[0200] 在一些实施方案中，L_4为任选取代的杂烷基接头或键。在某些实施方案中，杂烷基接头被一个或多个＝O取代基取代。在一些实施方案中，L_4包含结构、



[0201] 其中X为O或S。在某些实施方案中，L_4包含结构

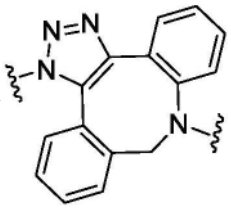


[0202]



[0203] 其中X为O或S。

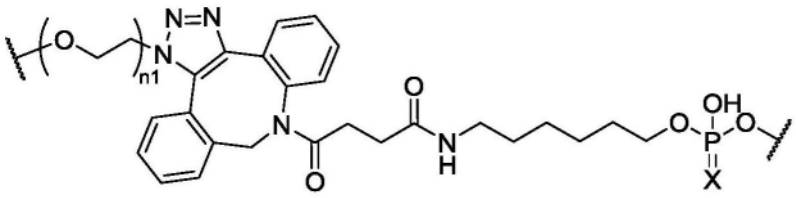
[0204] 在一些实施方案中，L_3为任选取代的杂芳基接头。在一些实施方案中，L_3和L_4中的一者为任选取代的磷酸二酯键或任选取代的硫代磷酸酯键，并且L_3和L_4中的另一者为键。在一些实施方案中，L_3为任选取代的部分不饱和杂芳基或任选取代的部分不饱和杂环烷基接头。在某些实施方案中，L_3包含结构



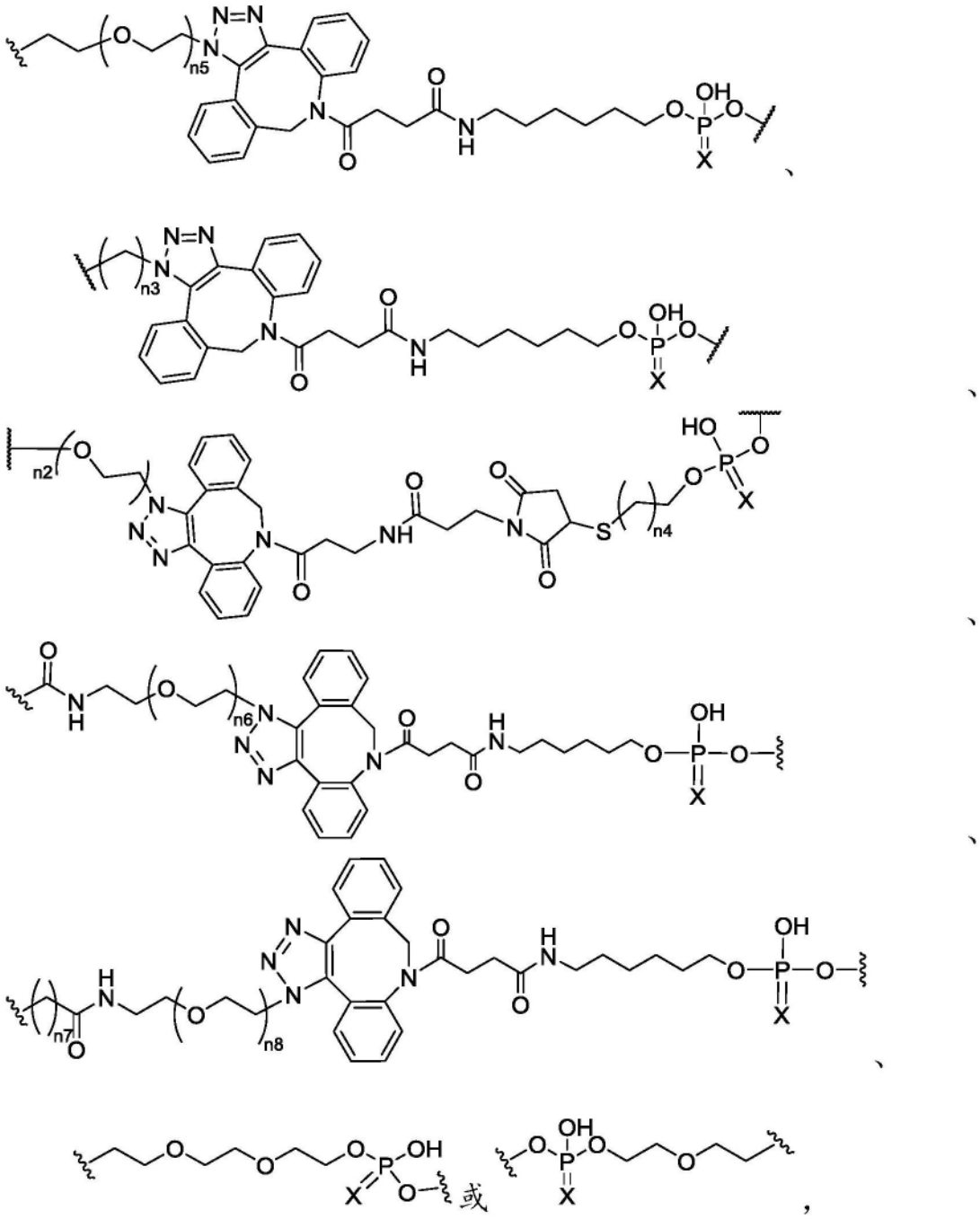
。

[0205] 在一些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构：

[0206]



、

[0207] 

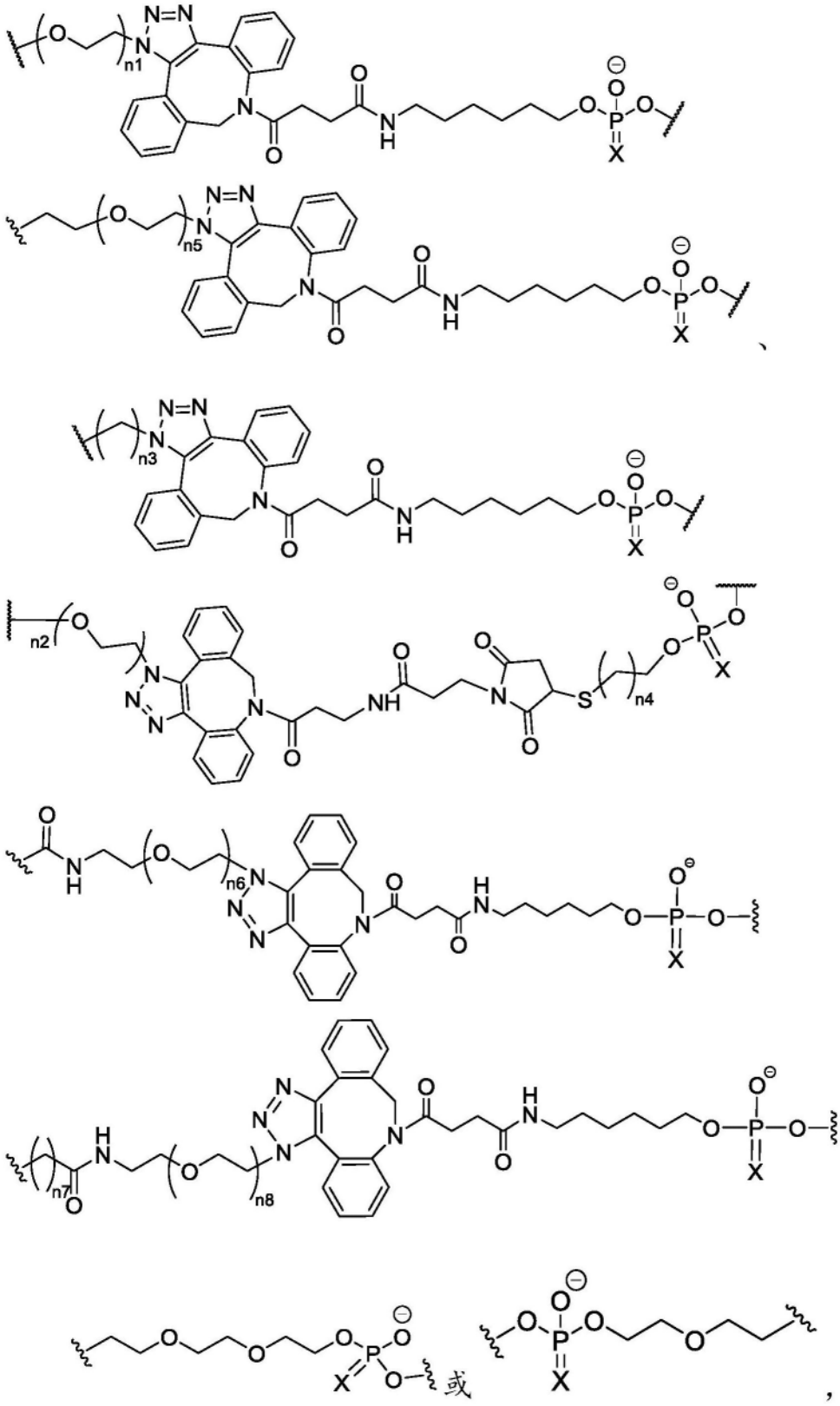
[0208] 其中：

[0209] X为O或S；

[0210] n1、n2、n4、n5、n6、n7和n8各自独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；并且

[0211] n3为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22。

[0212] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构：

[0213] 

[0214] 其中：

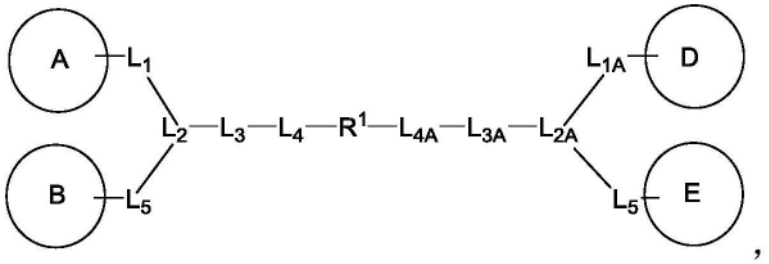
[0215] X为O或S；并且

[0216] n1、n2、n4、n5、n6、n7和n8各自独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；并且

[0217] n3为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22。

[0218] 在一些实施方案中,X是S。在一些实施方案中,X是O。

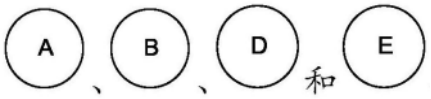
[0219] 在另一个方面,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(IV')的结构或其盐:

[0220] 

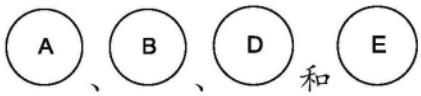
,

式(IV')

[0221] 其中:

[0222] 

各自独立地为大麻素受体1型(CB_1)配体,或



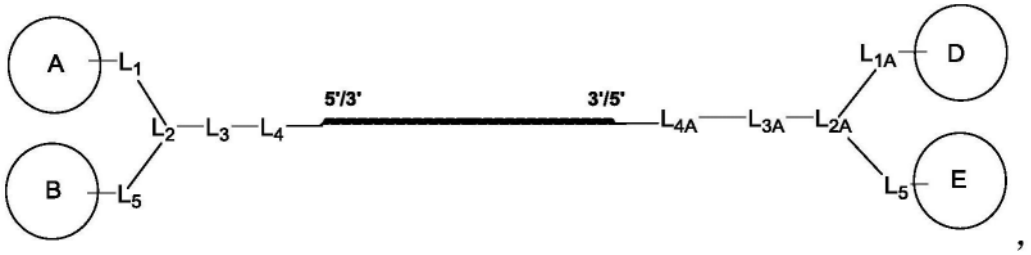
中的一者为CB_1配体,并且


中的另一者包含脂质或配体;

[0223] L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_{1A}、L_{2A}、L_{A3}、L_{A4}和L_{A5}各自独立地为接头、键或不存在;并且

[0224] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

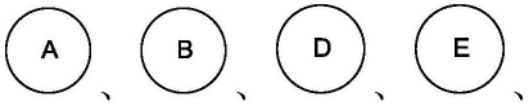
[0225] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(IV″)的结构:

[0226] 

,

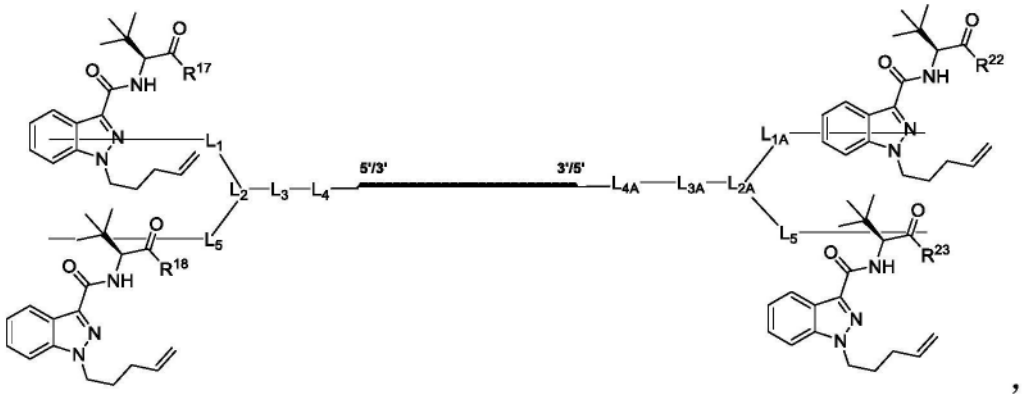
[0227] 其中:

[0228]
为寡核苷酸,并且

[0229] 

、L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_{1A}、L_{2A}、L_{A3}、L_{A4}和L_{A5}如本文所定义。

[0230] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(IV″-a)的结构:

[0231] 

式(IV′′-a)

[0232] 其中R^{17}为氢、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0233] R^{18}为氢、$-SO_{n18}R^{18A}$、$-SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、$-NHNR^{18B}R^{18C}$、$-ONR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-NR^{18B}R^{18C}$、$-C(O)R^{18D}$、$-C(O)OR^{18D}$、$-C(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-OR^{18A}$、$-NR^{18B}SO_2R^{18A}$、$-NR^{18B}C(O)R^{18D}$、$-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、$-NR^{18B}OR^{18D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0234] R^{22}为氢、$-SO_{n22}R^{22A}$、$-SO_{v22}NR^{22B}R^{22C}$、$-NHNR^{22B}R^{22C}$、$-ONR^{22B}R^{22C}$、$-NHC(O)NHNR^{22B}R^{22C}$、$-NHC(O)NR^{22B}R^{22C}$、$-NR^{22B}R^{22C}$、$-C(O)R^{22D}$、$-C(O)OR^{22D}$、$-C(O)NR^{22B}R^{22C}$、$-OR^{22A}$、$-NR^{22B}SO_2R^{22A}$、$-NR^{22B}C(O)R^{22D}$、$-NR^{22B}C(O)OR^{22D}$、$-NR^{22B}OR^{22D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0235] R^{23}为氢、$-SO_{n23}R^{23A}$、$-SO_{v23}NR^{23B}R^{23C}$、$-NHNR^{23B}R^{23C}$、$-ONR^{23B}R^{23C}$、$-NHC(O)NHNR^{23B}R^{23C}$、$-NHC(O)NR^{23B}R^{23C}$、$-NR^{23B}R^{23C}$、$-C(O)R^{23D}$、$-C(O)OR^{23D}$、$-C(O)NR^{23B}R^{23C}$、$-OR^{23A}$、$-NR^{23B}SO_2R^{23A}$、$-NR^{23B}C(O)R^{23D}$、$-NR^{23B}C(O)OR^{23D}$、$-NR^{23B}OR^{23D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0236] R^{24}为氢、$-SO_{n24}R^{24A}$、$-SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、$-NHNR^{24B}R^{24C}$、$-ONR^{24B}R^{24C}$、$-NHC(O)NHNR^{24B}R^{24C}$、$-NHC(O)NR^{24B}R^{24C}$、$-NR^{24B}R^{24C}$、$-C(O)R^{24D}$、$-C(O)OR^{24D}$、$-C(O)NR^{24B}R^{24C}$、$-OR^{24A}$、$-NR^{24B}SO_2R^{24A}$、$-NR^{24B}C(O)R^{24D}$、$-NR^{24B}C(O)OR^{24D}$、$-NR^{24B}OR^{24D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

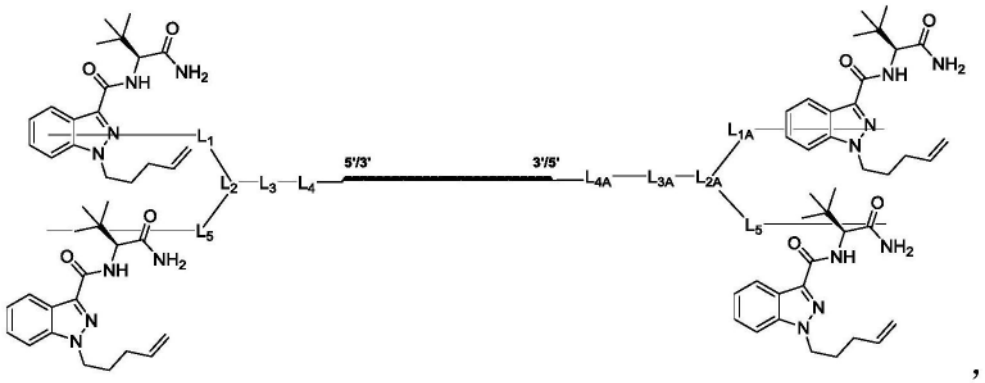
[0237] R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{22A}、R^{22B}、R^{22C}、R^{22D}、R^{23A}、R^{23B}、R^{23C}和R^{23D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

[0238] n17、n18、n22和n23各自独立地为0、1、2、3或4;并且

[0239] v17、v18、v22和v23各自独立地为1或2。

[0240] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和

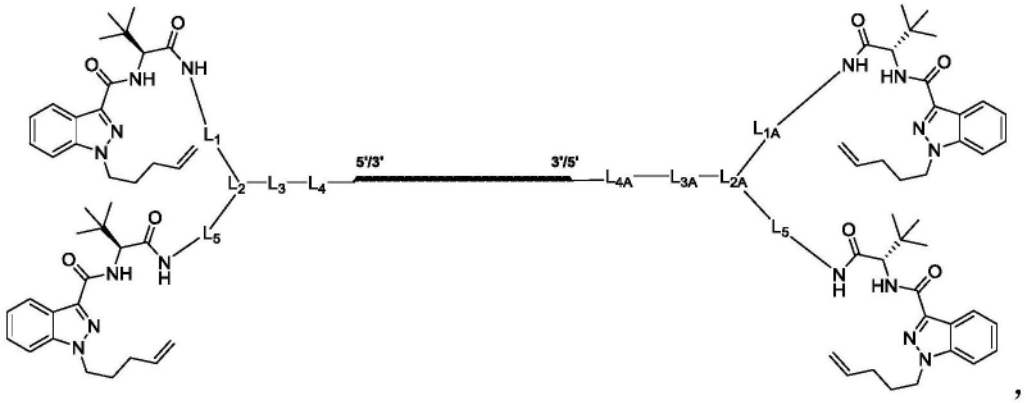
盐,其包含式(IV″-b)的结构:

[0241] 

式(IV′′-b)

[0242] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_{1A}、L_{2A}、L_{A3}、L_{A4}和L_{A5}如本文所定义。

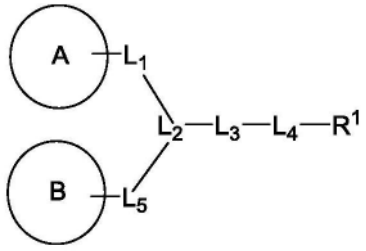
[0243] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(IV″-b-1)的结构:

[0244] 

式(IV′′-b-1)

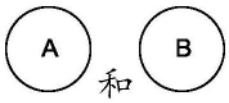
[0245] 其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_{1A}、L_{2A}、L_{A3}、L_{A4}和L_{A5}如本文所定义。

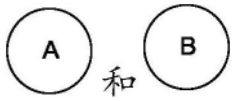
[0246] 在一些方面,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(IV)的结构或其盐:

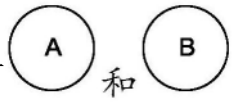
[0247] 

式(IV),

[0248] 其中:

[0249] 

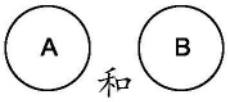
各自独立地为大麻素受体1型(CB$_1$)配体,或

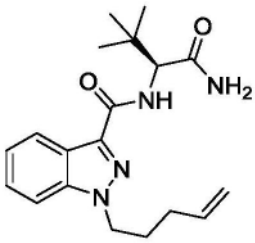
中的一者为CB$_1$配体,并且

中的另一者包含脂质或配体;

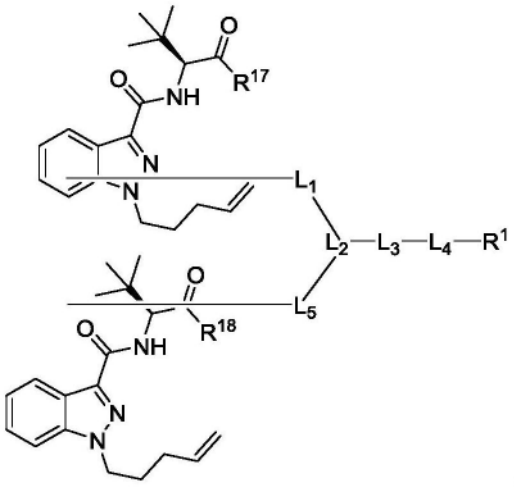
[0250] L_1、L_2、L_3、L_4和L_5各自独立地为接头、键或不存在;并且

[0251] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

[0252] 在一些实施方案中,其中

各自独立地为CB$_1$配体。在一些实施方案中,CB$_1$配体中的一者或两者为CB$_1$激动剂。在一些实施方案中,CB$_1$配体中的一者或两者为CB$_1$拮抗剂。在一些实施方案中,$_{CB1}$配体为选择性配体。在一些实施方案中,$_{CB1}$配体为非选择性配体。在某些实施方案中,$_{CB1}$配体各自独立地选自由以下组成的组:米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP55,940、JWH-018、WIN55,212-2、GAT228、大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗$_{CB1}$抗体及其衍生物。在一些实施方案中,CB$_1$配体各自包含结构
或其衍生物。

[0253] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(V)的结构:

[0254] 
,

式(V)

[0255] 其中：

[0256] R^{17}为氢、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R17^{C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

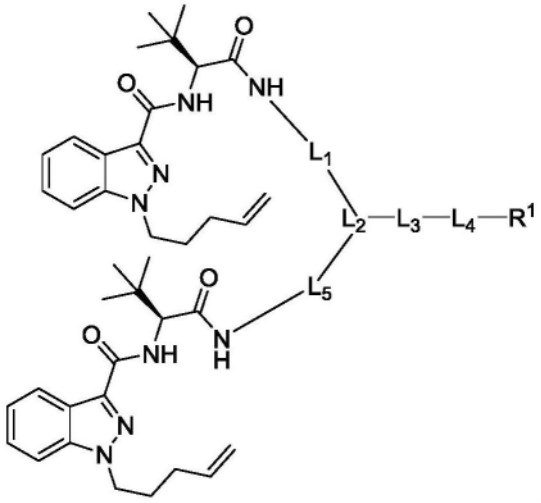
[0257] R^{18}为氢、$-SO_{n18}R^{18A}$、$-SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、$-NHNR^{18B}R^{18C}$、$-ONR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-NR^{18B}R^{18C}$、$-C(O)R^{18D}$、$-C(O)OR^{18D}$、$-C(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-OR^{18A}$、$-NR^{18B}SO_2R^{18A}$、$-NR^{18B}C(O)R^{18D}$、$-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、$-NR^{18B}OR^{18D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0258] R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}和R^{18D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}或R^{18B}和R^{18C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[0259] n17和n18各自独立地为0、1、2、3或4；并且

[0260] v17和v18各自独立地为1或2。

[0261] 在一些实施方案中，本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐，其包含式(V-a)的结构：

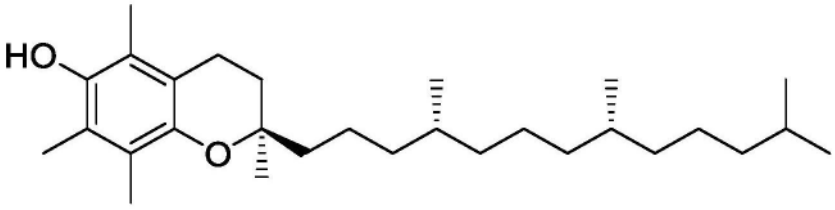
[0262] 

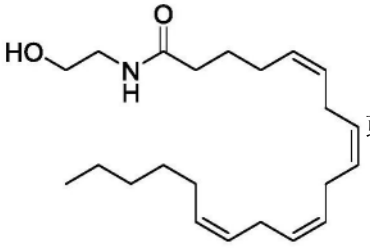
，

式(V-a)

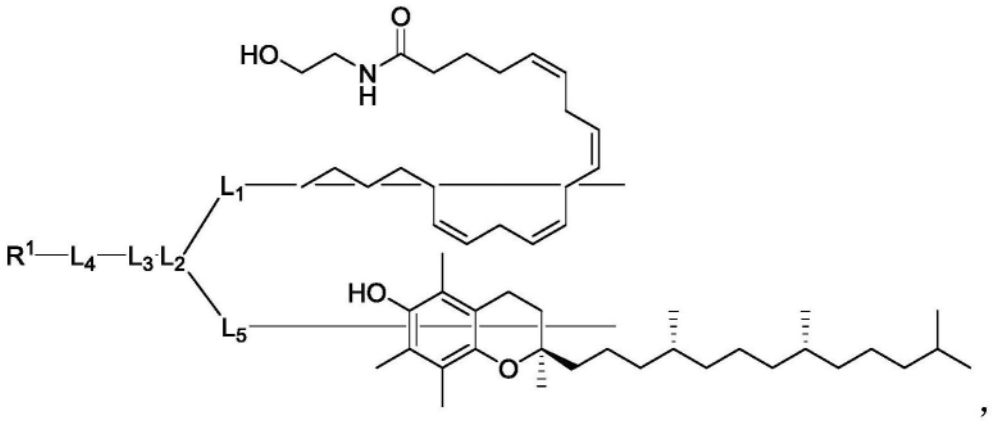
[0263] 其中R^1、L_1、L_2、L_3、L_4和L_5如本文所定义。

[0264] 在一些实施方案中，本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐，其包含以下结构：

[0265]  或其衍生物,并且另一个CB_1配体包含以下结构:

[0266]  或其衍生物。

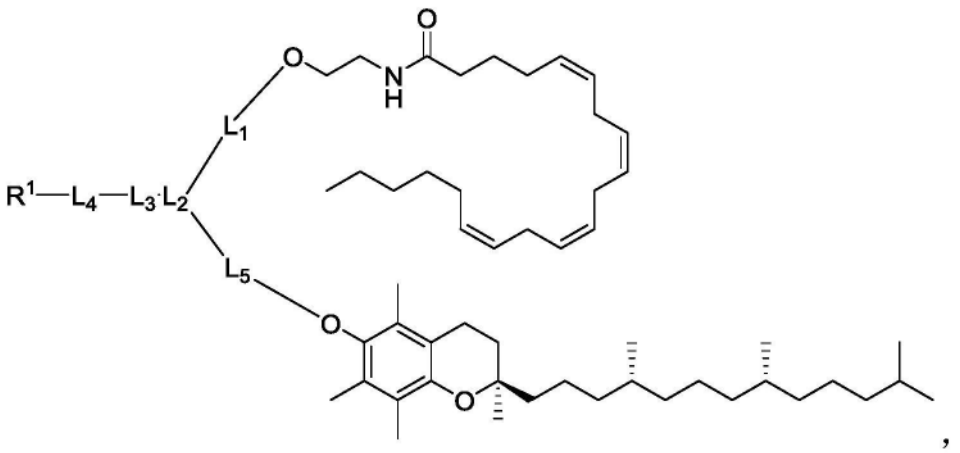
[0267] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(IX)的结构:

[0268] 

式(IX)

[0269] 其中R^1、L_1、L_2、L_3、L_4和L_5如本文所定义。

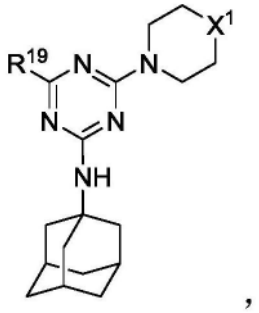
[0270] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(IX-a)的结构:

[0271] 

式(IX-a)

[0272] 其中R^1、L_1、L_2、L_3、L_4和L_5如本文所定义。

[0273] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其中CB_1配体各自独立地包含式以下结构:

[0274] 

式(IX)

[0275] 其中:

[0276] X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$;

[0277] R^{10}、R^{11}和R^{12}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

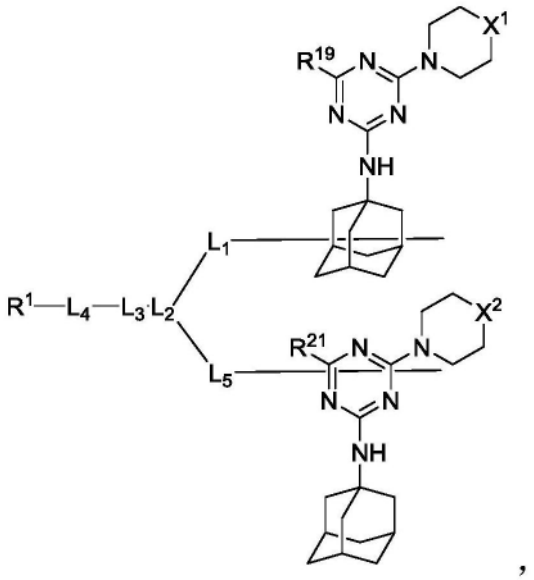
[0278] R^{19}为氢、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0279] R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}和R^{19D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{19B}和R^{19C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

[0280] n19为0、1、2、3或4;并且

[0281] v19为1或2。

[0282] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(XI)的结构:

[0283] 

式(XI)

[0284] 其中：

[0285] L_1、L_2、L_3、L_4和L_5如本文所定义；

[0286] X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$；

[0287] X^2为NR^{13}或$CR^{14}R^{15}$；

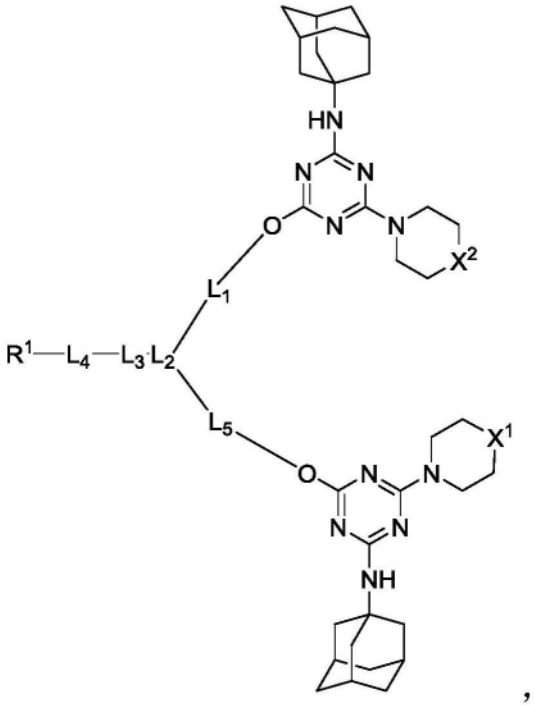
[0288] R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0289] R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}和R^{21D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{21B}和R^{21C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[0290] n19和n21各自独立地为0、1、2、3或4；并且

[0291] v19和v21各自独立地为1或2。

[0292] 在一些实施方案中，本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐，其包含式(XI-a)的结构：

[0293] 

式(XI-a)

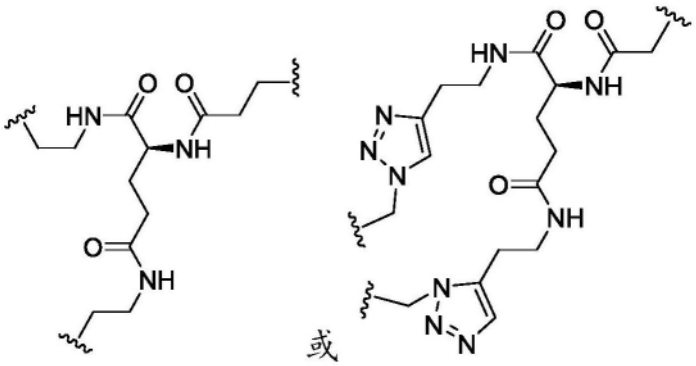
[0294] 其中X^1、X^2、L_1、L_2、L_3、L_4和L_5如本文所定义。

[0295] 在一些实施方案中,X^1为NR^{10};X^2为NR^{13};并且R^{10}和R^{13}各自独立地为氢或任选取代的烷基。在一些实施方案中,R^{10}和R^{13}各自独立地为氢、-CH_3或-CH_2CH_2F。在一些实施方案中,X^1为$CR^{11}R^{12}$;X^2为$CR^{14}R^{15}$;并且R^{11}、R^{12}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢或任选取代的烷基。在一些实施方案中,R^{12}和R^{15}各自独立地为氢、-CH_3或-CH_2CH_2F;并且R^{11}和R^{14}各自独立地为氢。

[0296] 在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、L_4和L_5各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、氧、任选取代的氮、酰胺、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

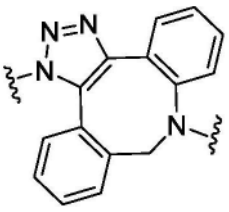
[0297] 在一些实施方案中,L_1为L_5各自为任选取代的PEG接头。在一些实施方案中,L_1和L_5各自为长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个PEG单元的任选取代的PEG接头。

[0298] 在一些实施方案中,L_2为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中,杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。在某些实施方案中,L_2包含结构

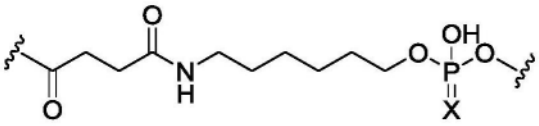


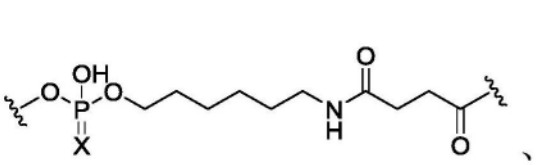
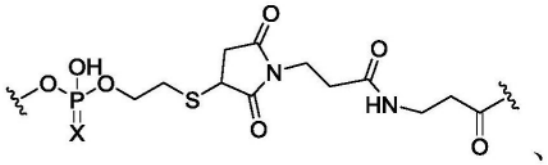
或 。

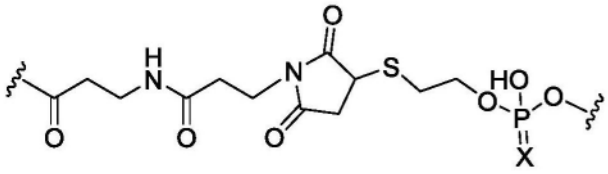
[0299] 在一些实施方案中,L_3为任选取代的杂芳基接头。在一些实施方案中,L_3为任选取代的部分不饱和杂芳基接头或任选取代的部分不饱和杂环烷基接头。在某些实施方案中,

L_3包含结构  。

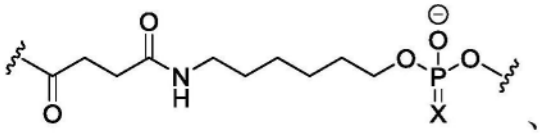
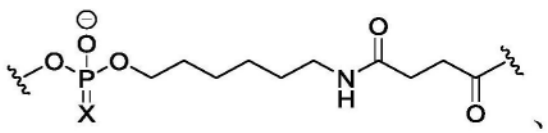
[0300] 在一些实施方案中,L_4为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中,杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。在一些实施方案中,L_4包含结构

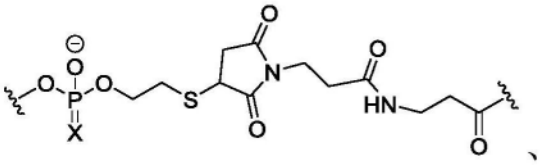
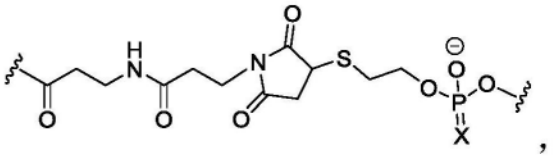
、

、、

,

[0301] 其中X为O或S。在某些实施方案中,L_4包含结构

、、

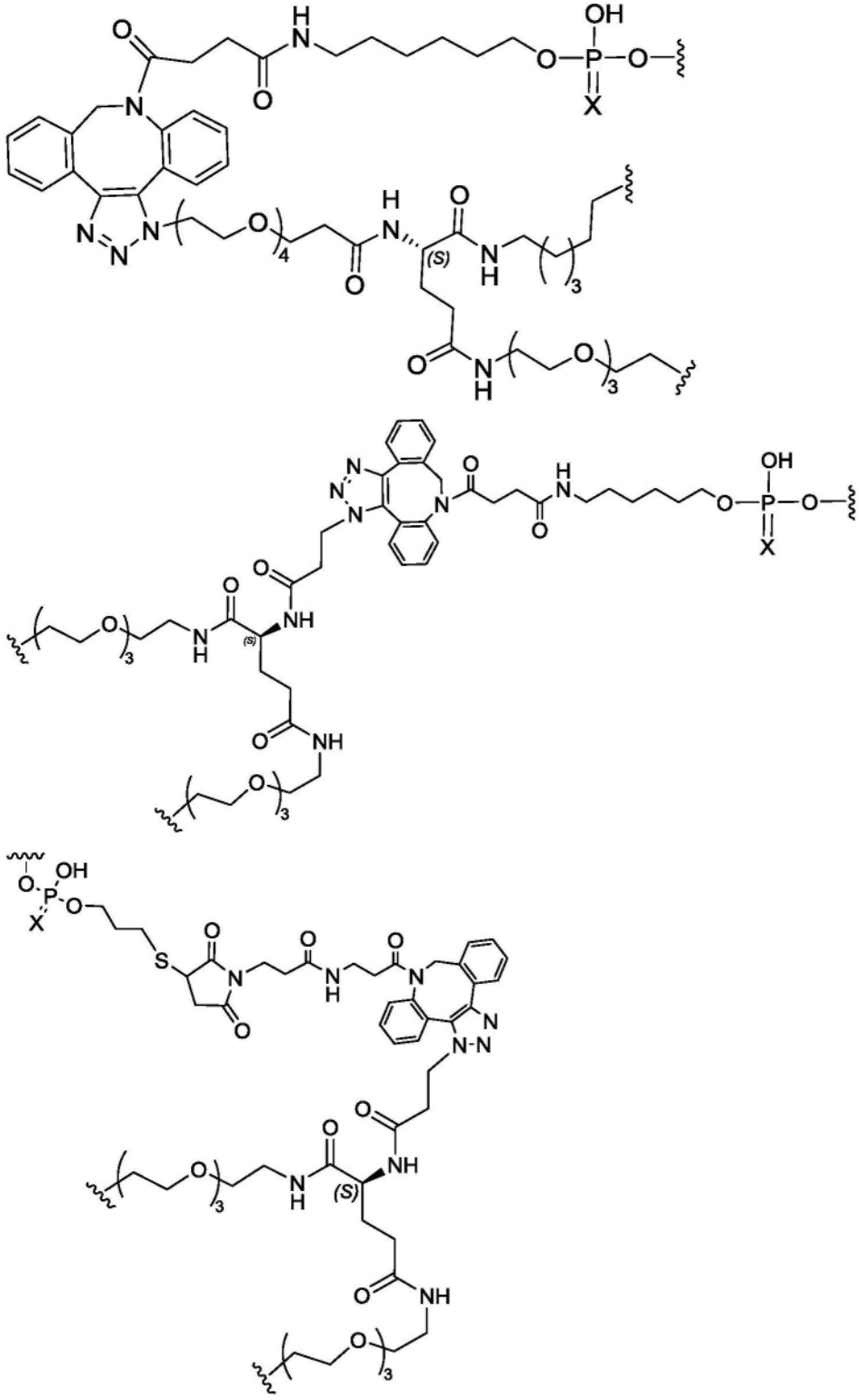
、,

[0302] 其中X为O或S。

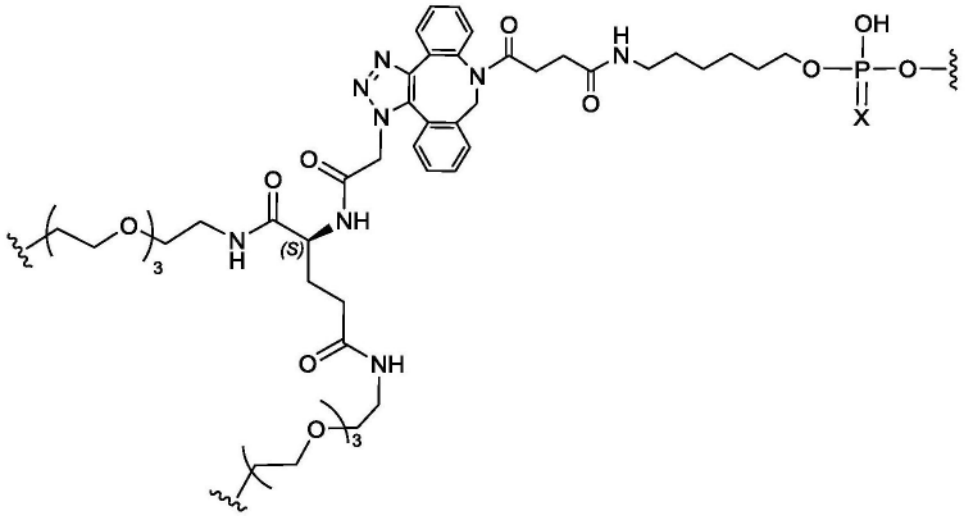
[0303] 在一些实施方案中,X是S。在一些实施方案中,X是O。

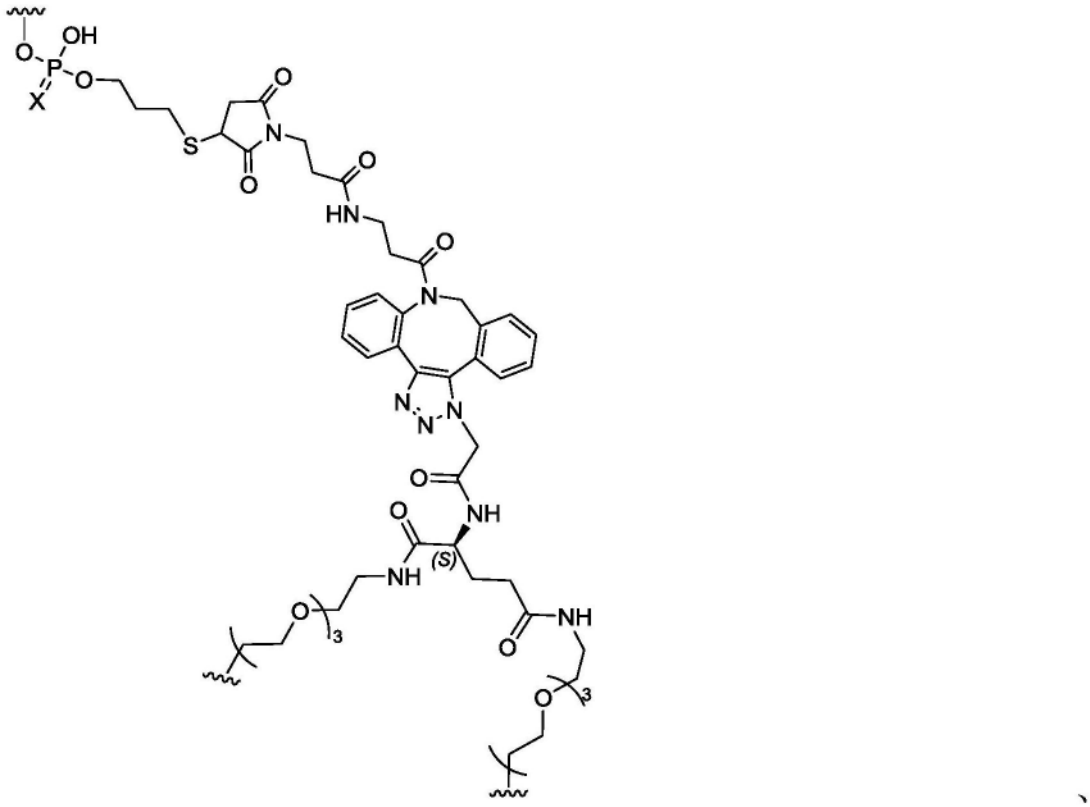
[0304] 在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、L_4和L_5一起包含以下结构:

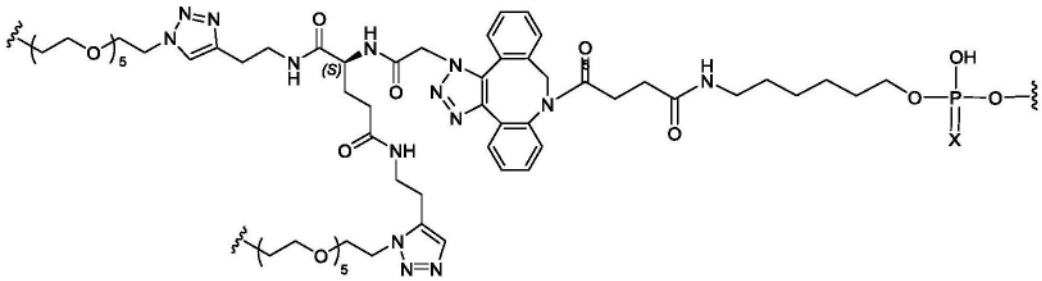
[0305]



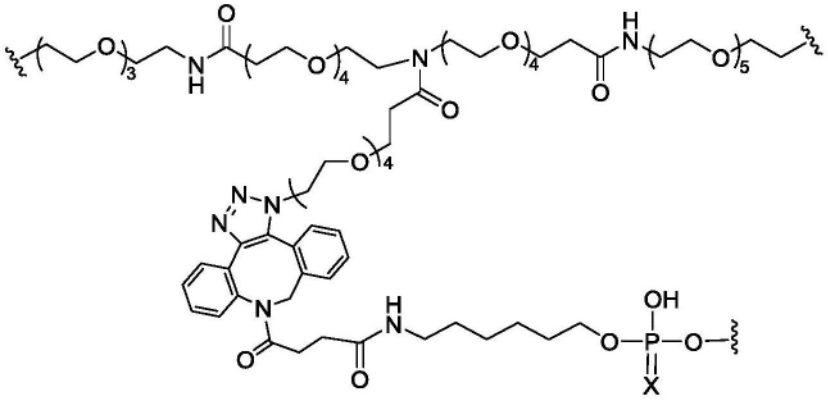
[0306]



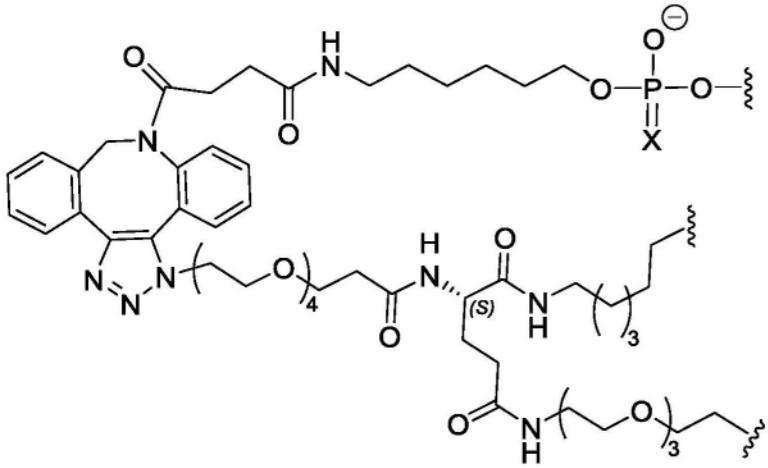




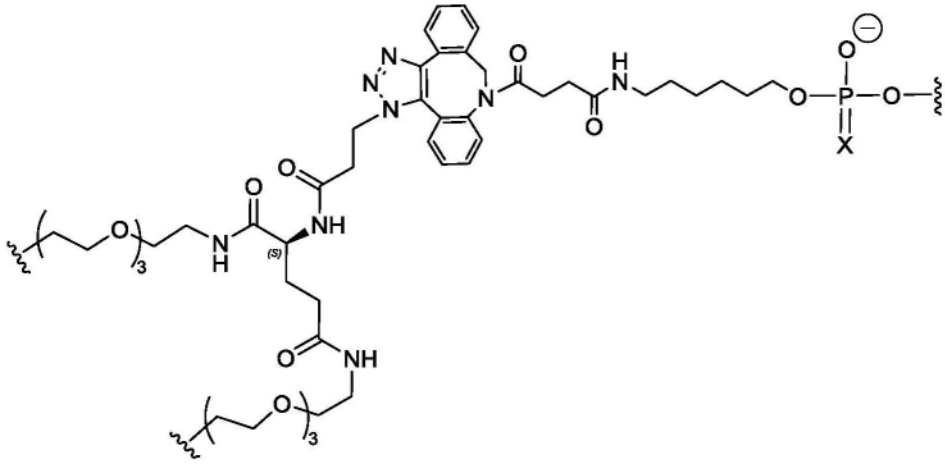
或



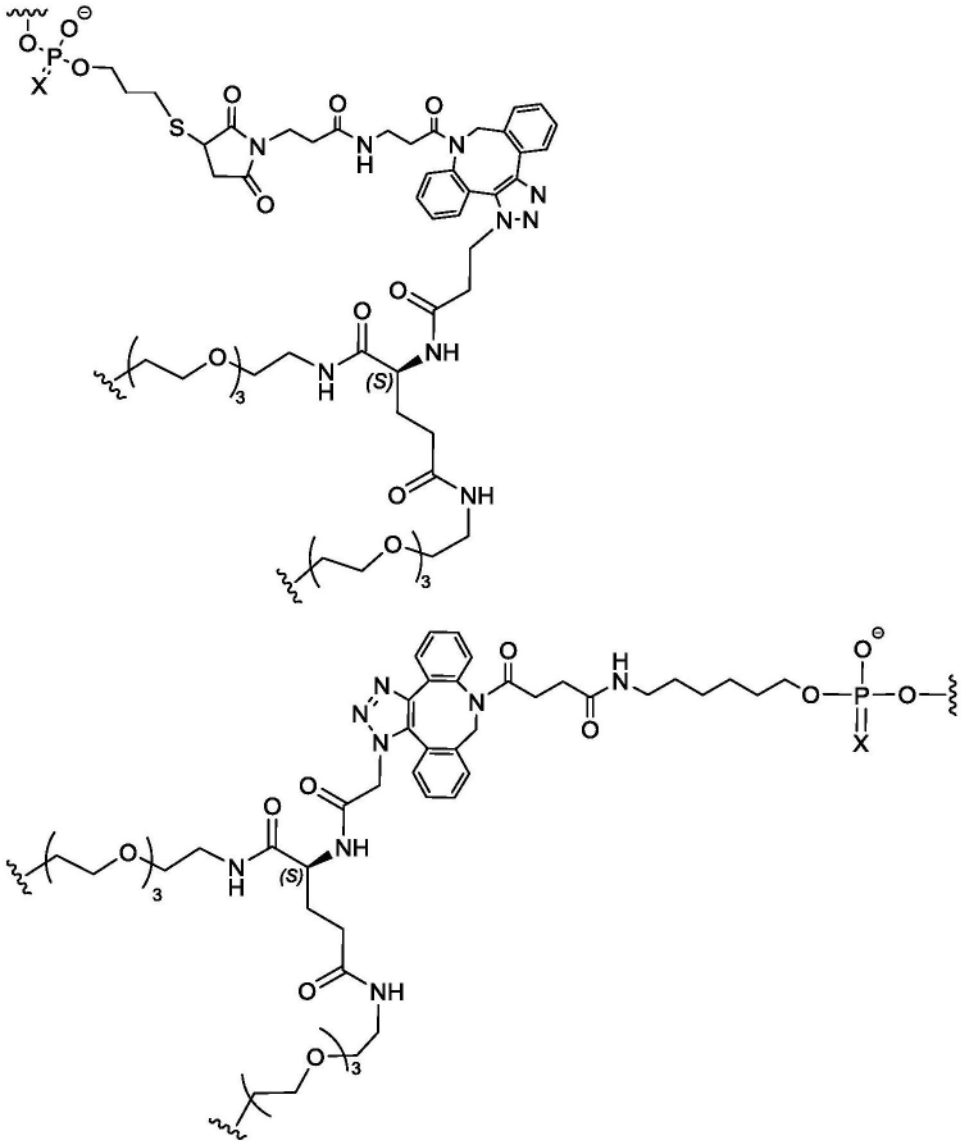
[0307] 其中X为O或S。在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3、L_4和L_5一起包含以下结构：

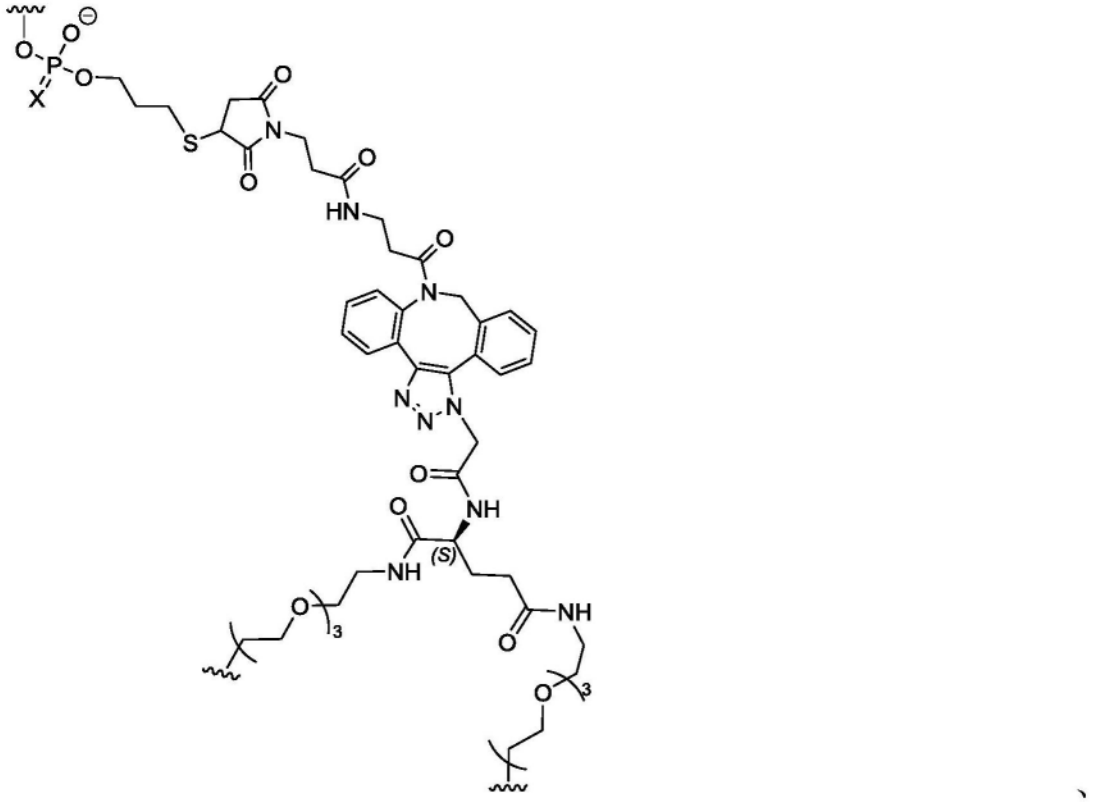


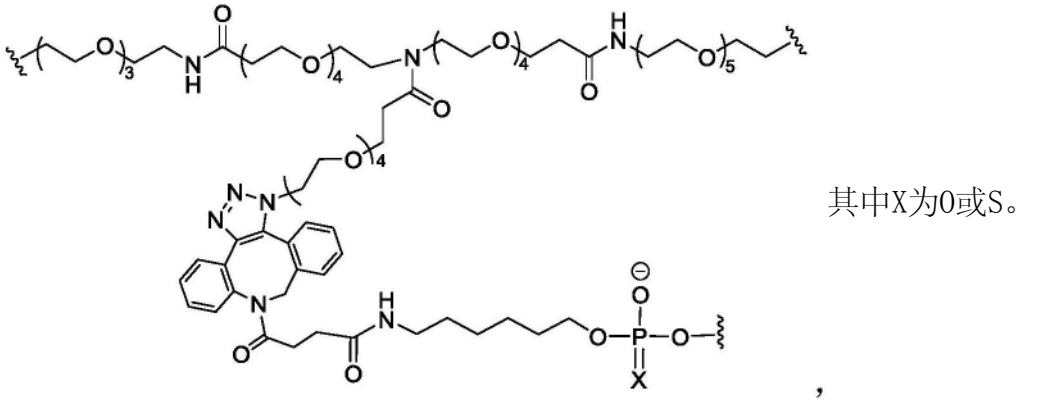
[0308]



[0309]



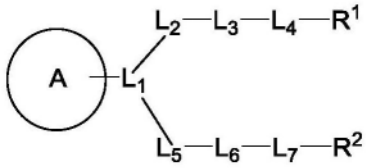
[0310] 

[0311] 

其中X为O或S。

或

[0312] 在一些方面,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VI)的结构或其盐:

[0313] 

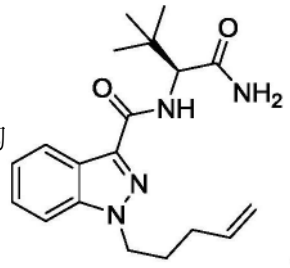
式(VI)

[0314] 其中：

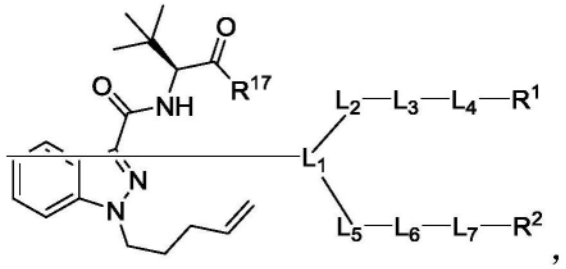
[0315] 为大麻素受体1型(CB_1)配体；

[0316] L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7各自独立地为接头、键或不存在；并且

[0317] R^1和R^2各自包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

[0318] 在一些实施方案中，CB_1配体为CB_1激动剂。在一些实施方案中，CB_1配体为CB_1拮抗剂。在某些实施方案中，$_{CB1}$配体选自由以下组成的组：米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP55,940、JWH-018、WIN55,212-2、GAT228、大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗$_{CB1}$抗体及其衍生物。在某些实施方案中，CB_1配体包含结构 。

[0319] 在一些实施方案中，本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐，其包含式(VII)的结构：

[0320] 

式(VII)

[0321] 其中：

[0322] R^{17}为氢、-$SO_{n17}R^{17A}$、-$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、-$NHNR^{17B}R^{17C}$、-$ONR^{17B}R^{17C}$、-$NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、-$NHC(O)NR^{17B}R17^{C}$、-$NR^{17B}R^{17C}$、-$C(O)R^{17D}$、-$C(O)OR^{17D}$、-$C(O)NR^{17B}R^{17C}$、-OR^{17A}、-$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、-

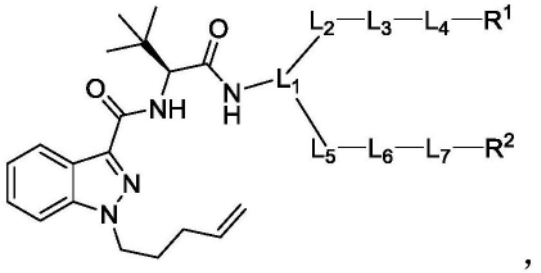
$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0323] R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}和R^{17D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

[0324] n17为0、1、2、3或4;并且

[0325] v17为1或2。

[0326] 在一些实施方案中,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含式(VII-a)的结构:

[0327] 

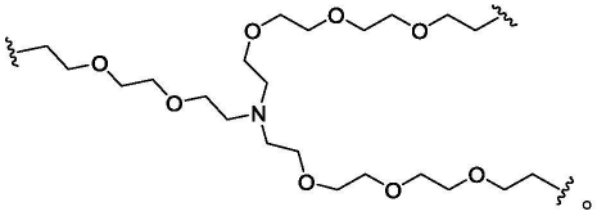
,

式(VII-a)

[0328] 其中R^1、R^2、L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7如本文所定义。

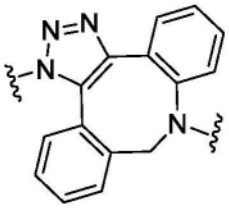
[0329] 在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、任选取代的饱和或部分不饱和杂环烷基接头、氧、任选取代的氮、酰胺、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

[0330] 在一些实施方案中,L_1为任选取代的PEG接头。在某些实施方案中,L_1各自为长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个PEG单元的任选取代的PEG接头。

[0331] 在一些实施方案中,L_2为L_5各自独立地为任选取代的PEG接头。在一些实施方案中,L_2和L_5各自独立地为长度为三个或四个PEG单元的任选取代的PEG接头。在某些实施方案中,L_1、L_2和L_5一起包含结构 

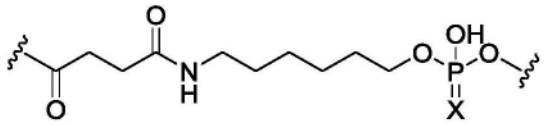
。

[0332] 在一些实施方案中,L_3和L_6各自独立地为任选取代的杂芳基接头或任选取代的杂环烷基接头。在一些实施方案中,L_3和L_6各自独立地为任选取代的部分不饱和杂芳基接头或任选取代的部分不饱和杂环烷基接头。在某些实施方案中,L_3和L_6各自包含结构



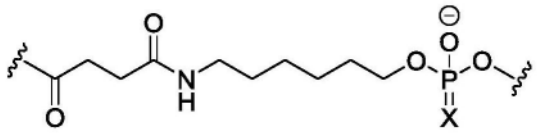
。

[0333] 在一些实施方案中，L_4为L_7各自独立地为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中，杂烷基接头被一个或多个＝O取代基取代。在一些实施方案中，L_4和L_7各自包含结构

[0334] 

，

[0335] 其中X为O或S。在某些实施方案中，L_4和L_7各自包含结构

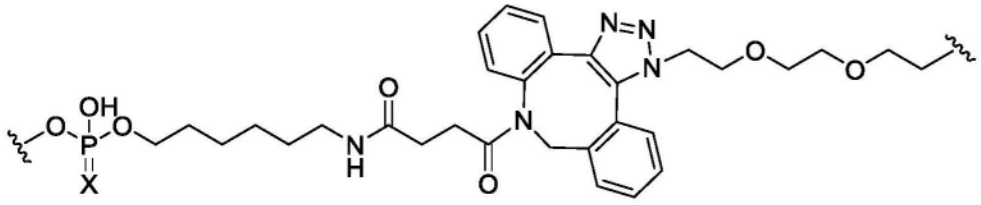
[0336] 

，

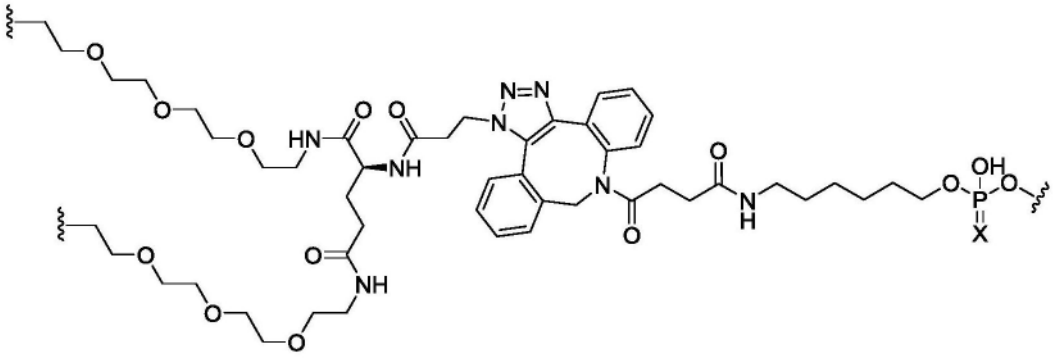
[0337] 其中X为O或S。

[0338] 在一些实施方案中，R^1包含寡核苷酸。在某些实施方案中，寡核苷酸附接在其5′端处。在某些实施方案中，寡核苷酸附接在其3′端处。在某些实施方案中，寡核苷酸附接在寡核苷酸的内部位置处。在一些实施方案中，内部位置是核苷间连键。在一些实施方案中，R^1包含缀合至一个或多个另外的CB_1配体的寡核苷酸。在某些实施方案中，寡核苷酸缀合至两个、三个、四个、五个或多于五个另外的CB_1配体。在一些实施方案中，另外的CB_1配体在寡核苷酸的5′端、寡核苷酸的3′端、寡核苷酸上的一个或多个内部位置或它们的任何组合处缀合至寡核苷酸。在某些实施方案中，寡核苷酸是经修饰的寡核苷酸。

[0339] 在一些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构：

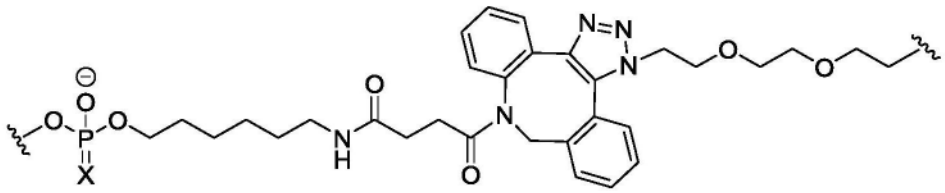
[0340] 

或

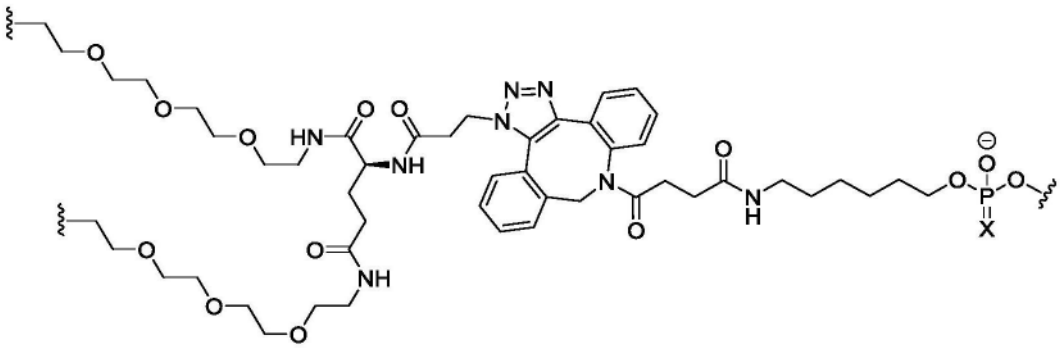
[0341] 

[0342] 其中X为O或S。

[0343] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构：



或

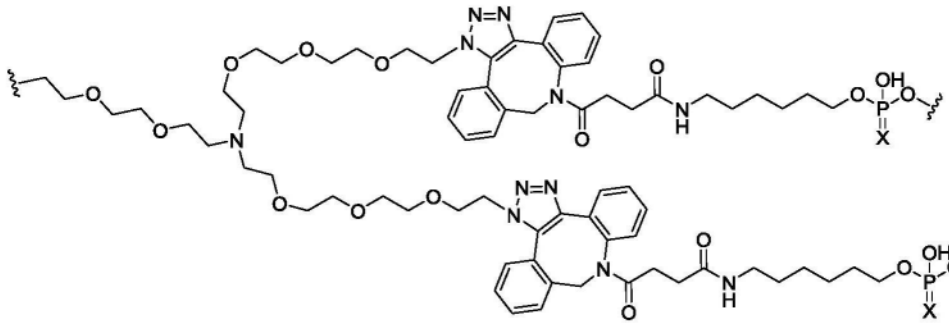


，

[0344] 其中X为O或S。

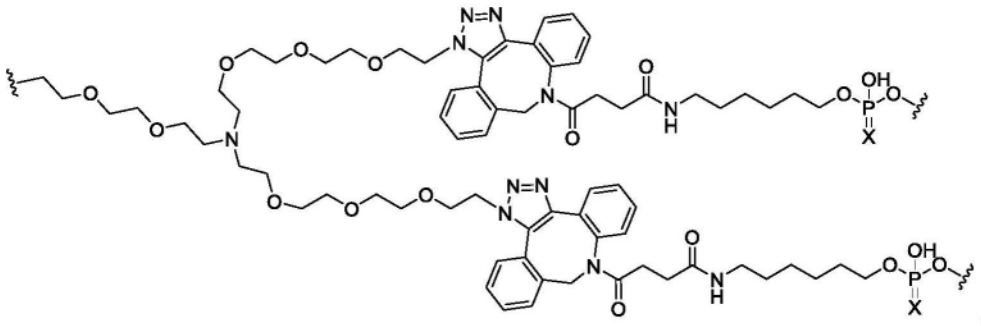
[0345] 在一些实施方案中，L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7一起包含以下结构：

[0346]



或

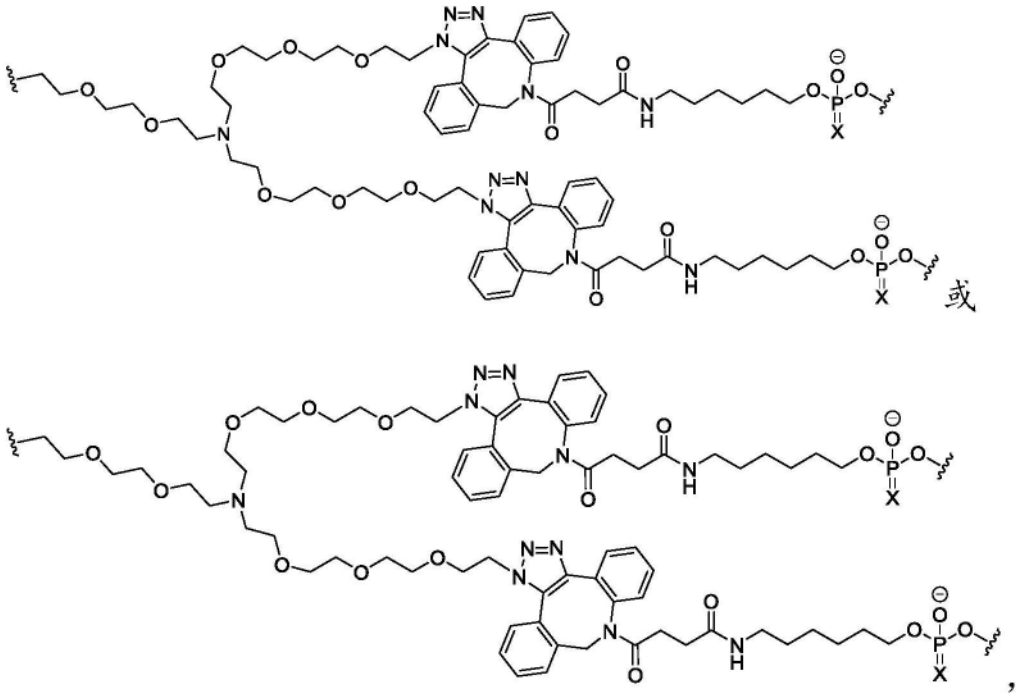
[0347]



，

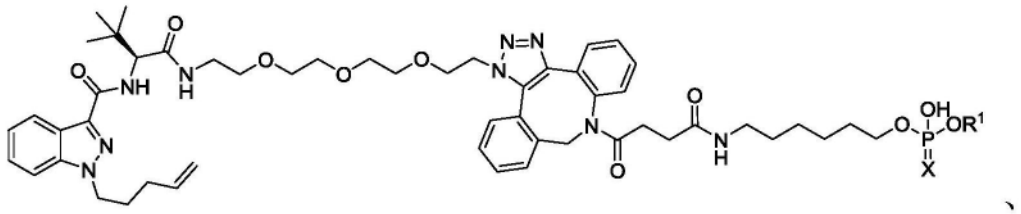
[0348] 其中X为O或S。

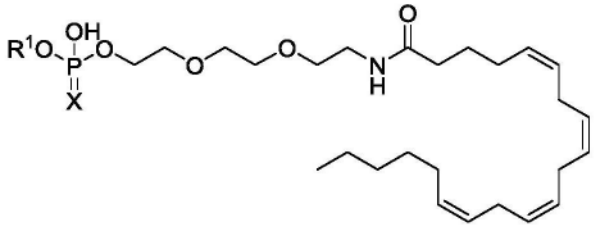
[0349] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7一起包含以下结构。



[0350] 其中X为O或S。

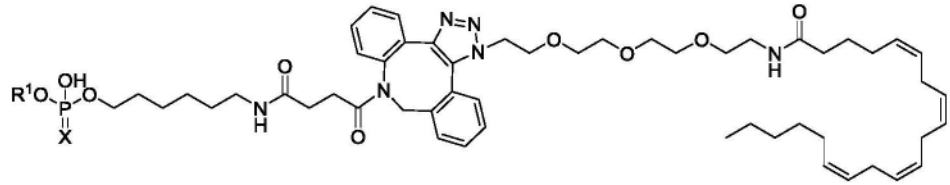
[0351] 在一些方面,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含以下结构:

[0352] 

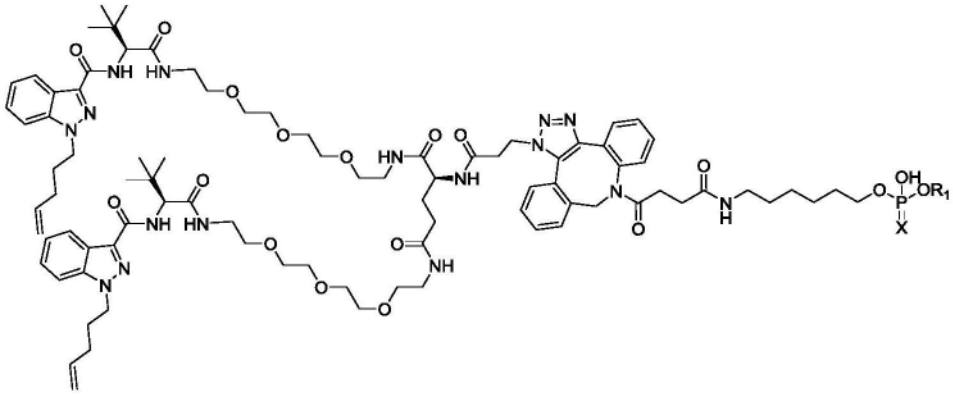


、

[0353]

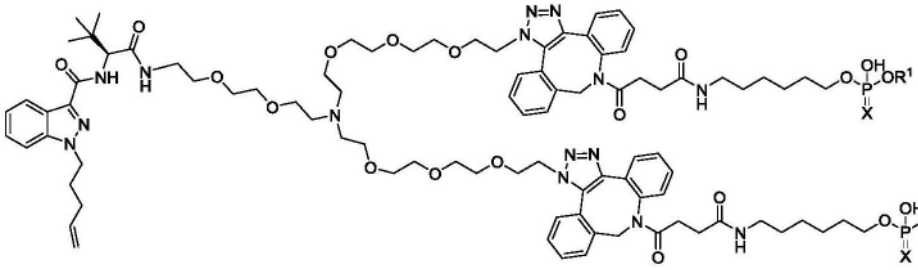


、



或

[0354]



其中：

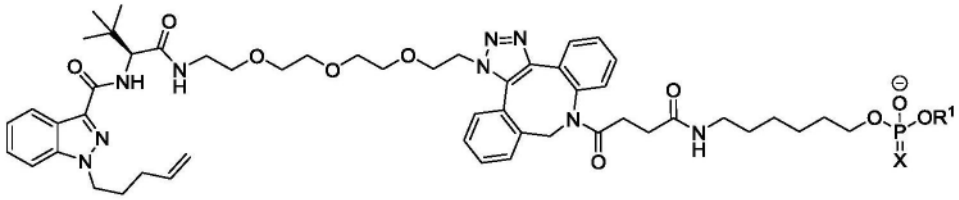
，

[0355] R^1和R^2各自包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽；并且

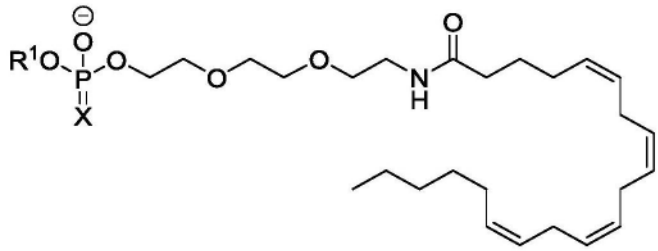
[0356] X为O或S。

[0357] 在一些实施方案中，本公开提供了化合物，其包含以下结构：

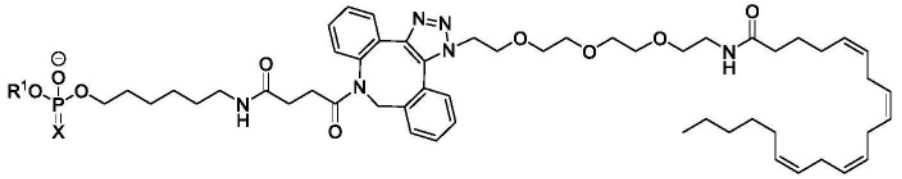
[0358]



、

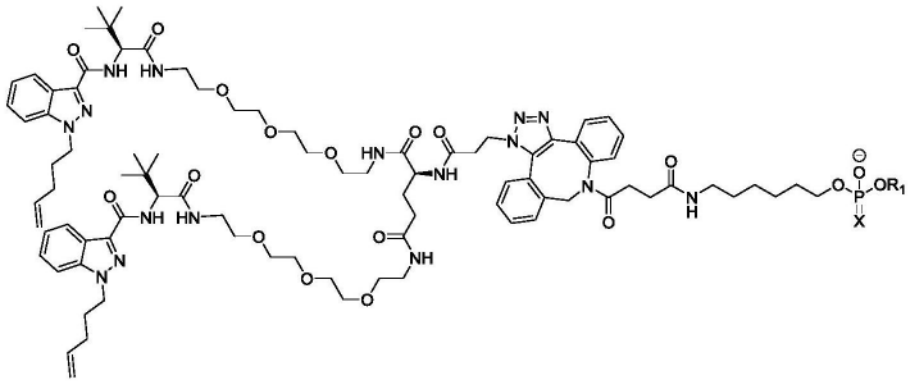


、

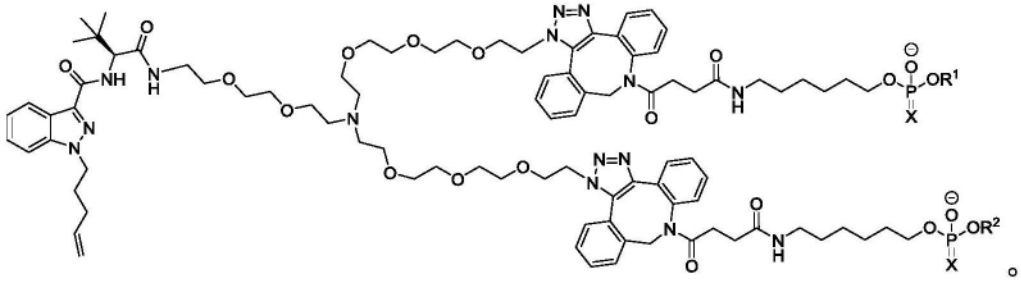


、

[0359]



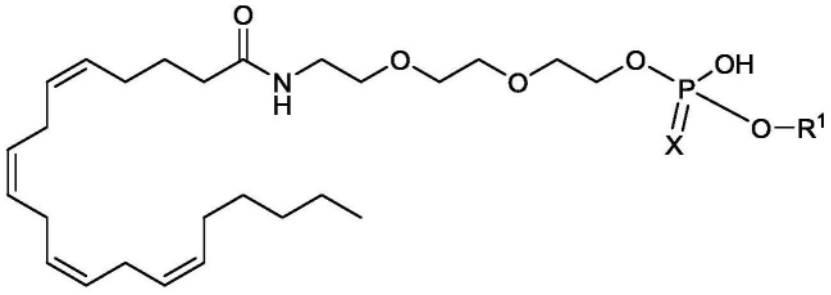
或



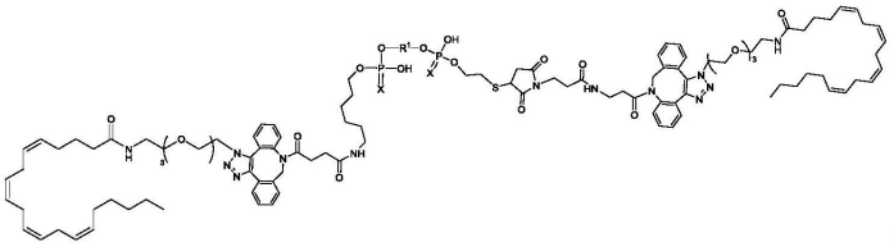
。

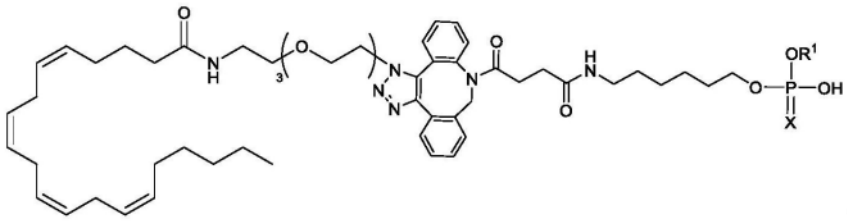
[0360] 在一些方面,本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和盐,其包含以下结构:

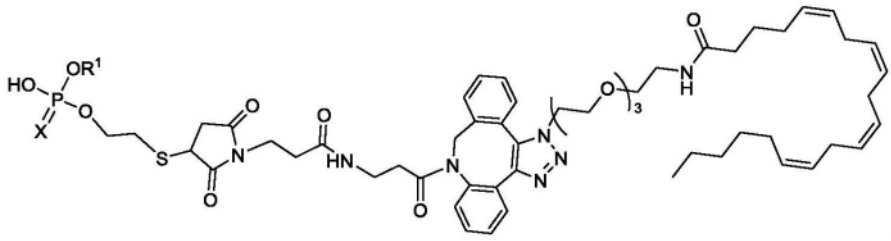
[0361]



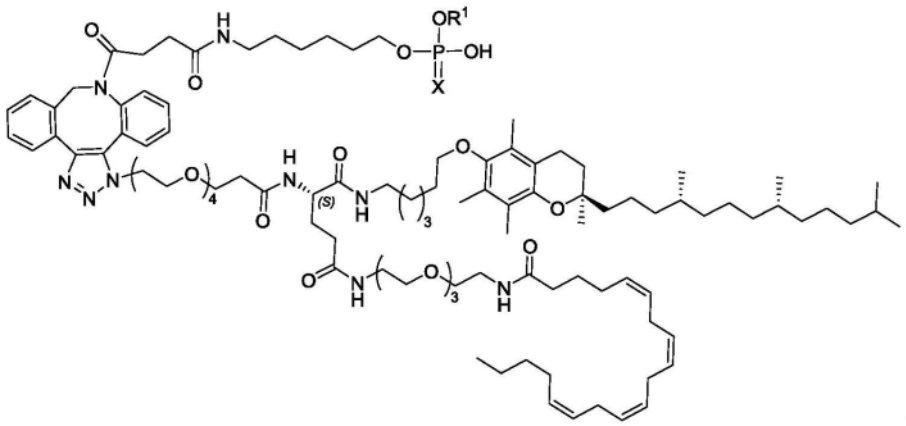
、

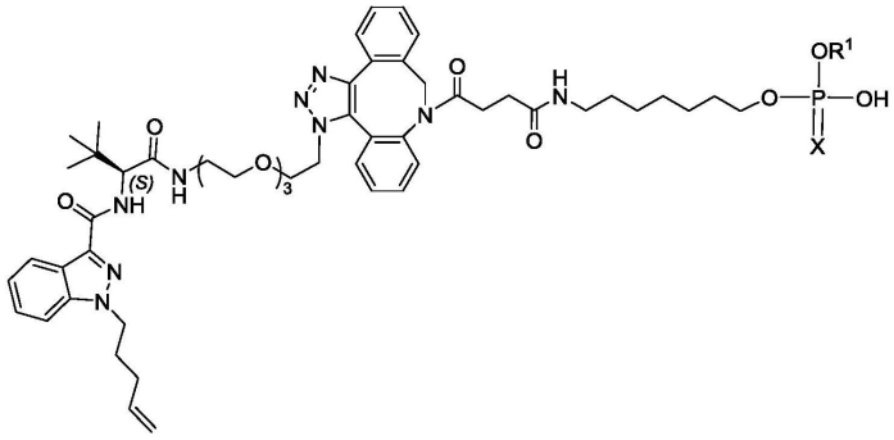


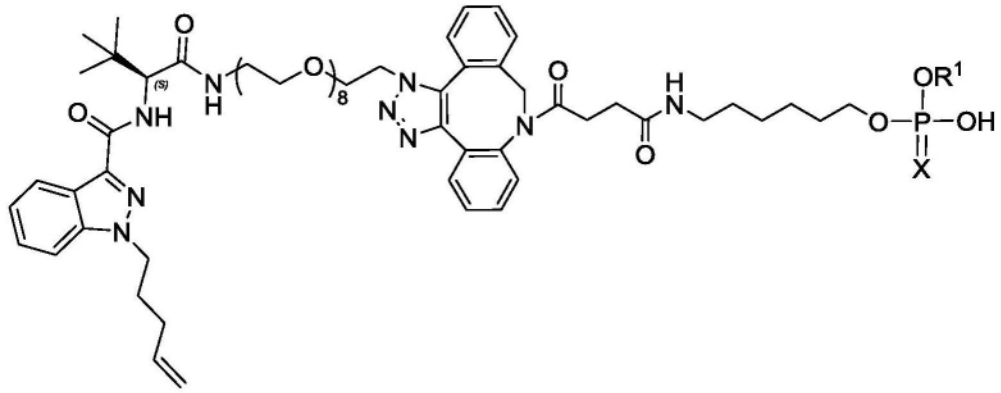


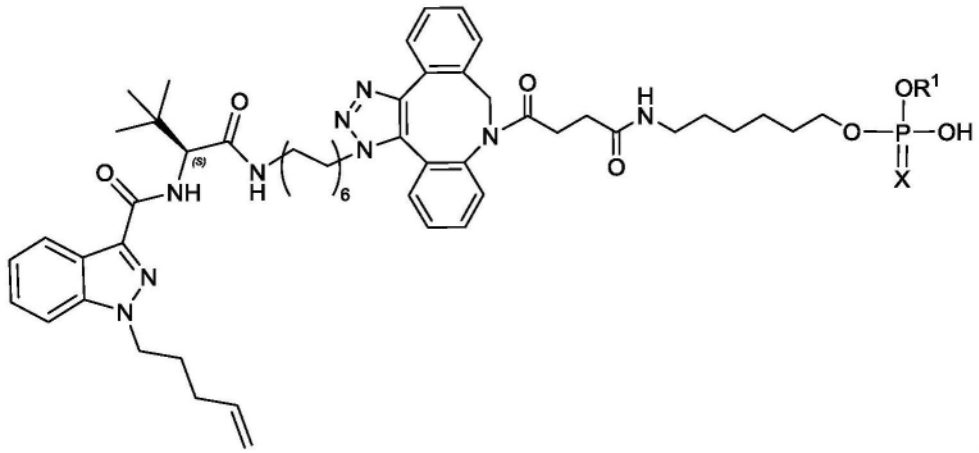


[0362]

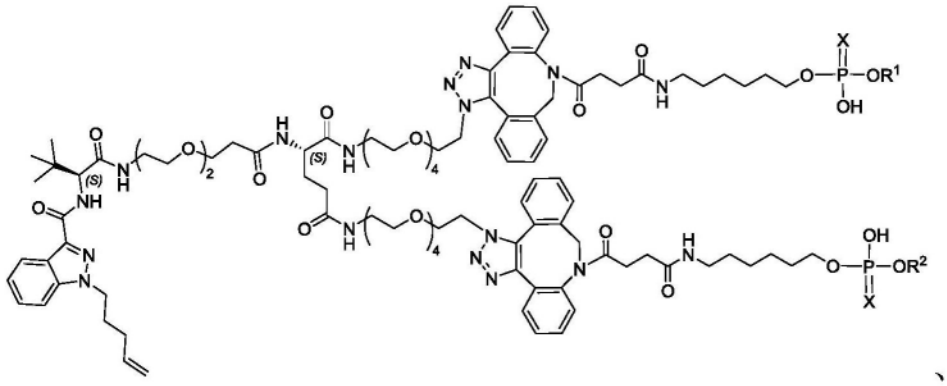


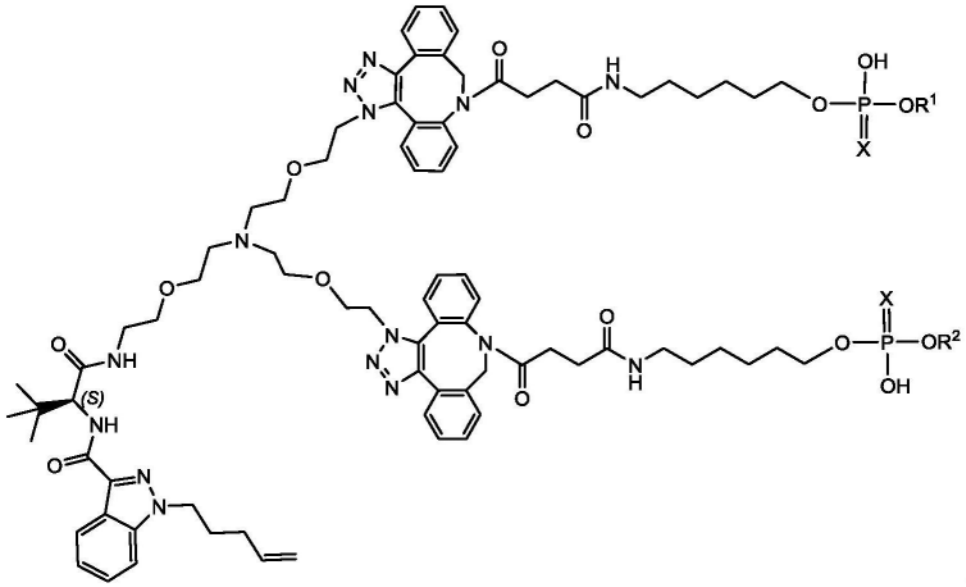




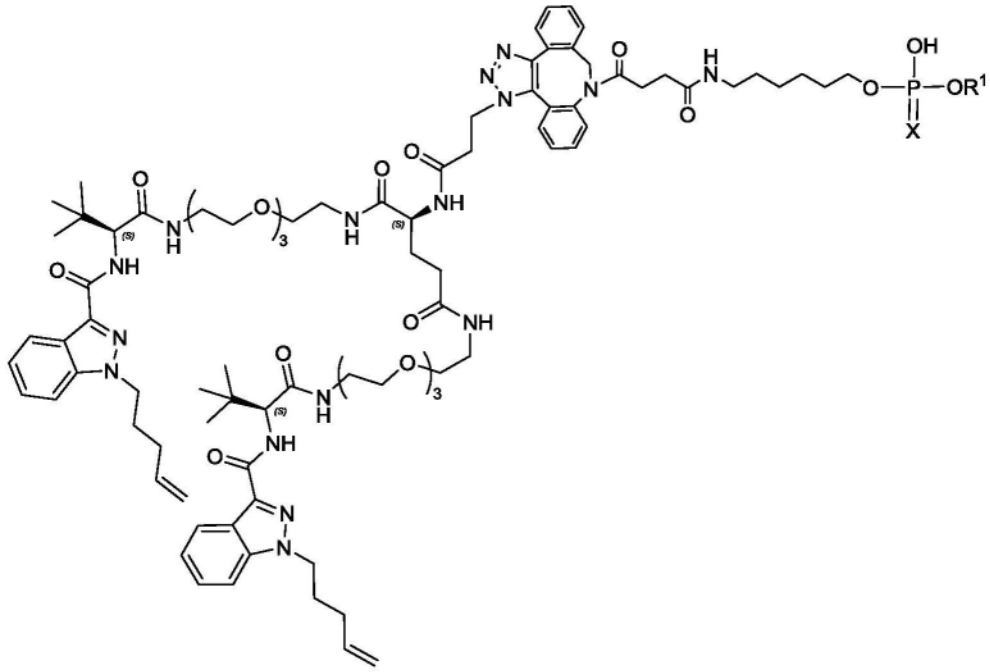


[0363]

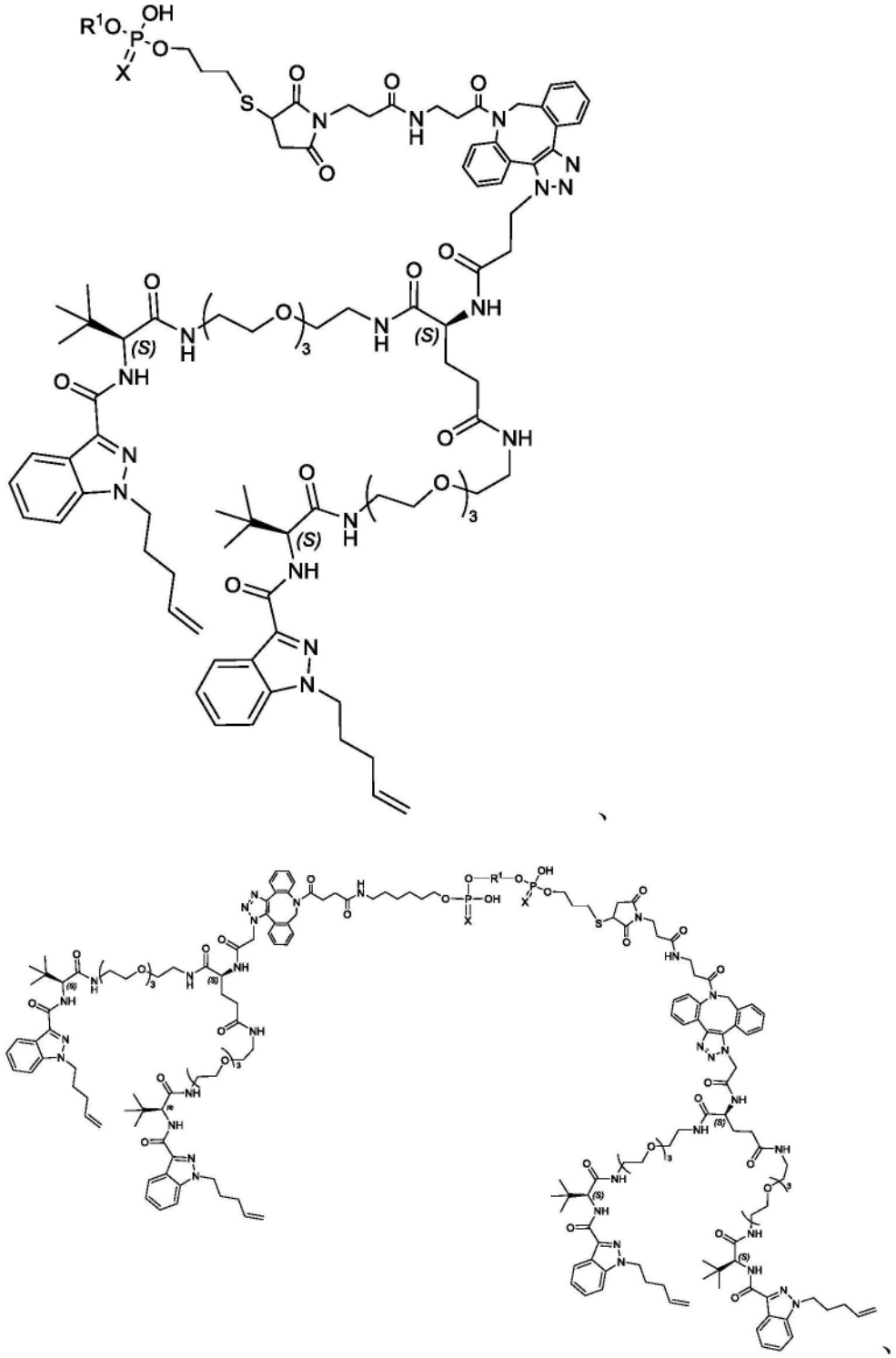


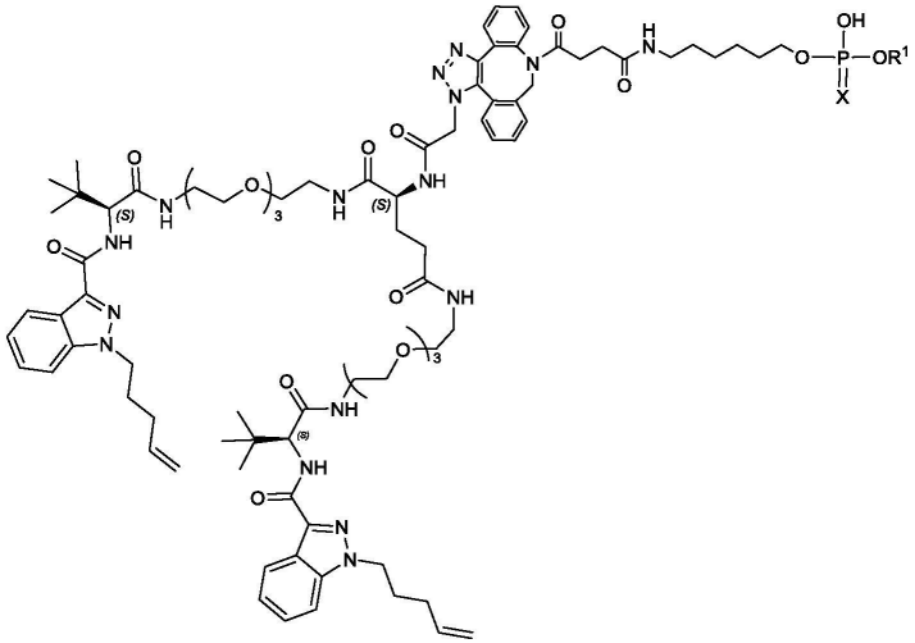


[0364]

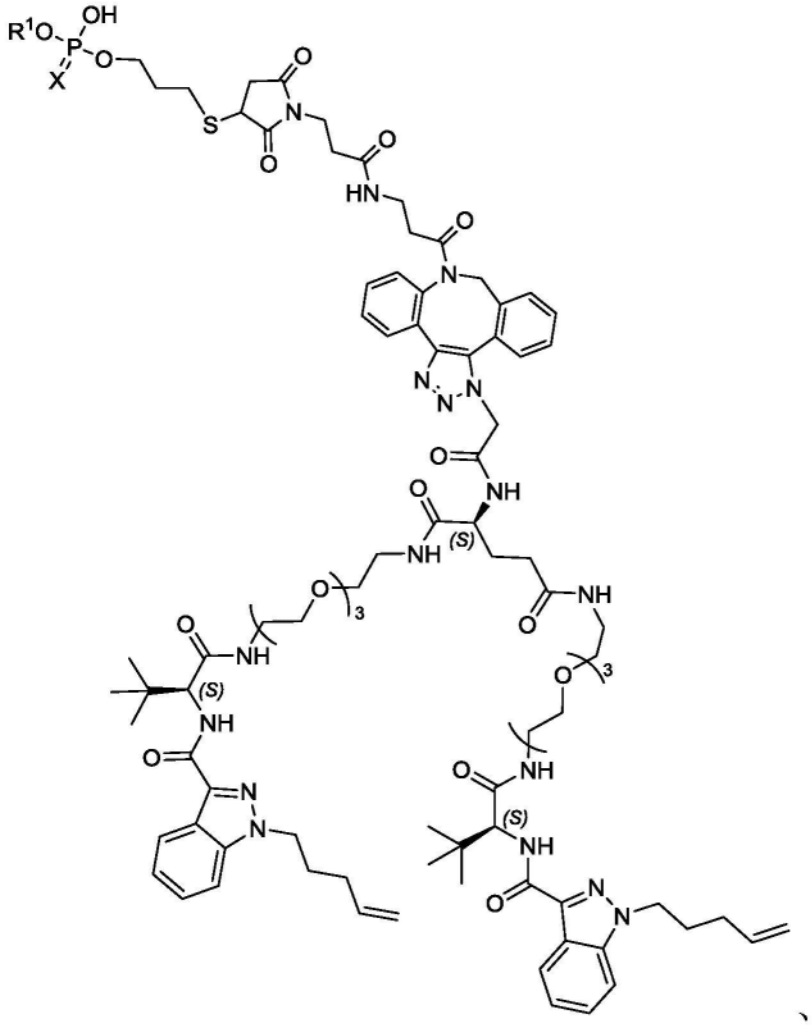


[0365]

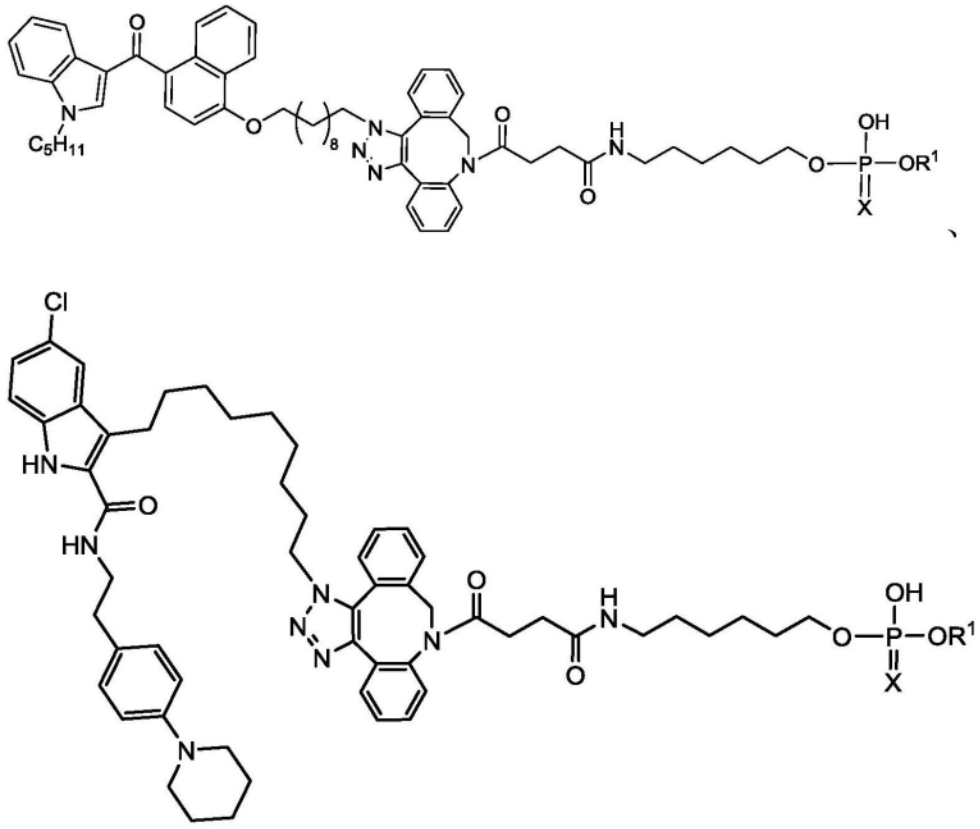




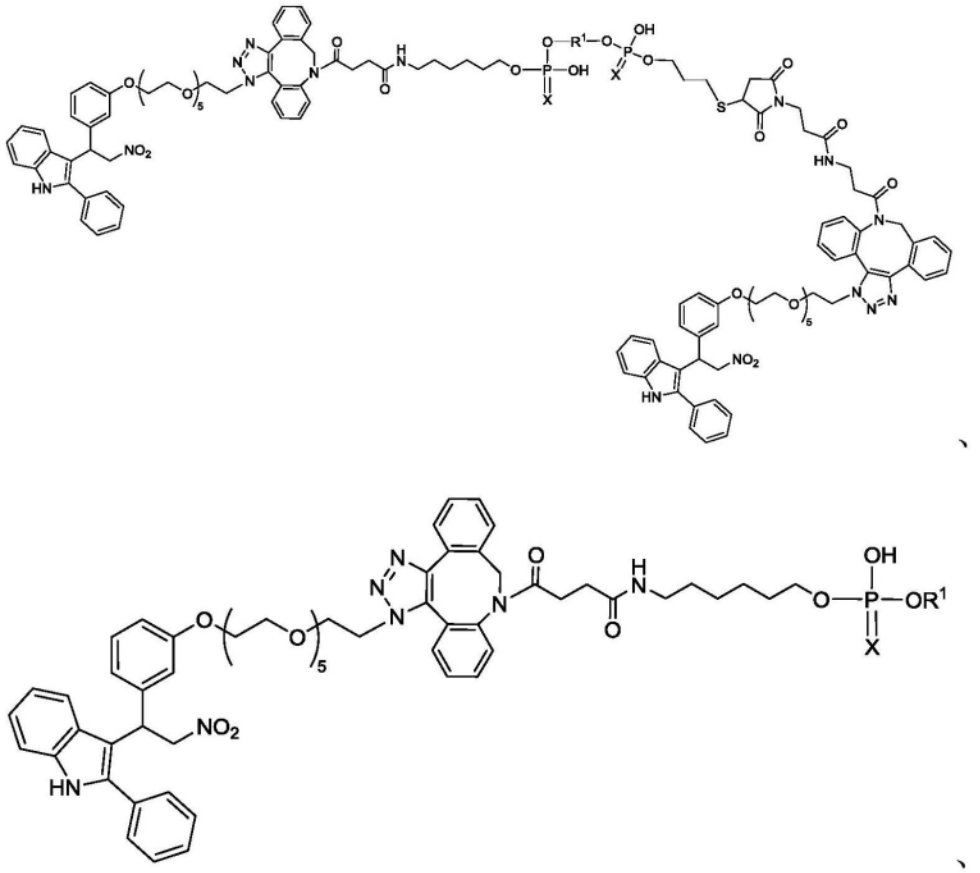
[0366]

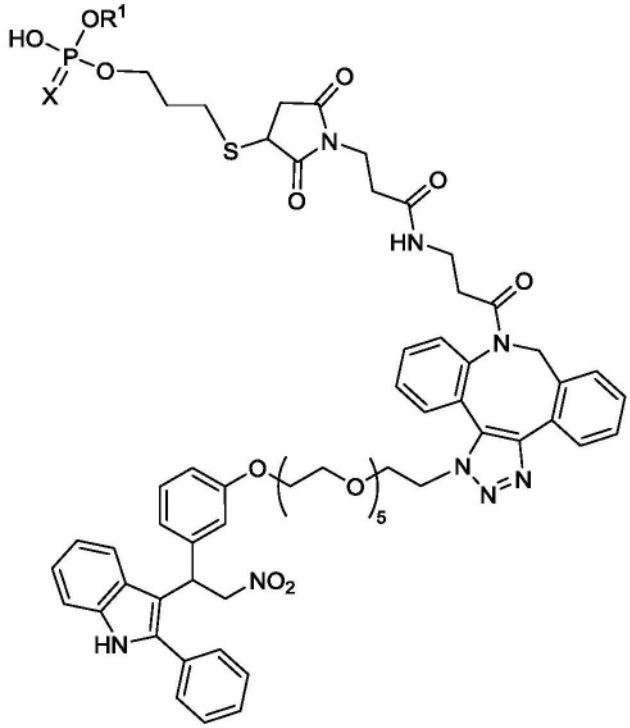


[0367]

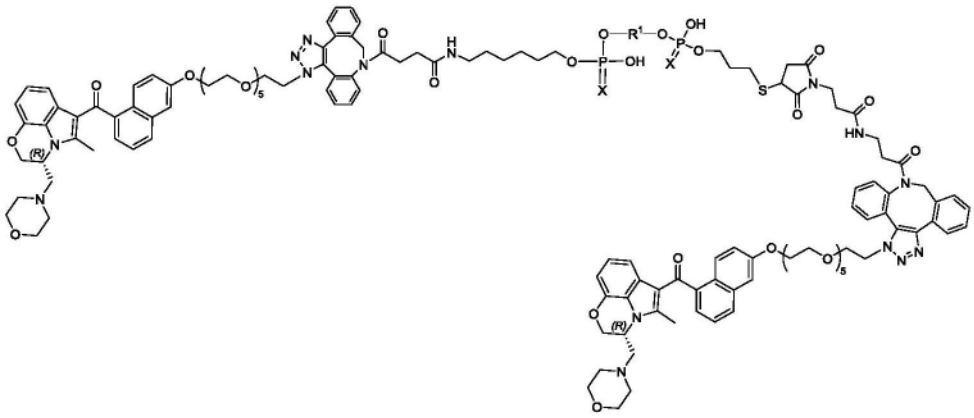


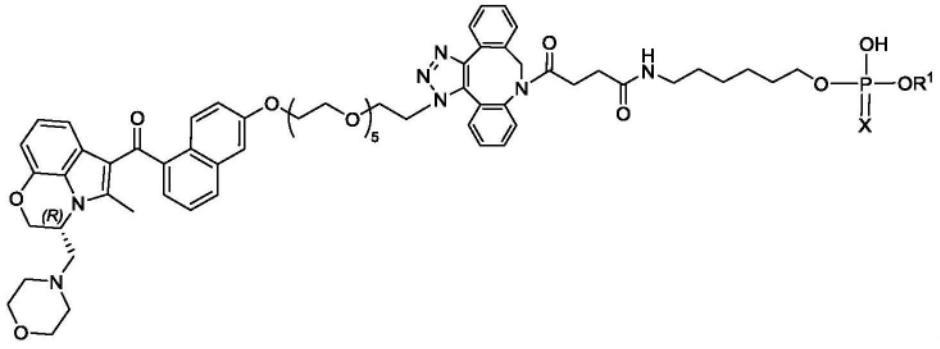
[0368]

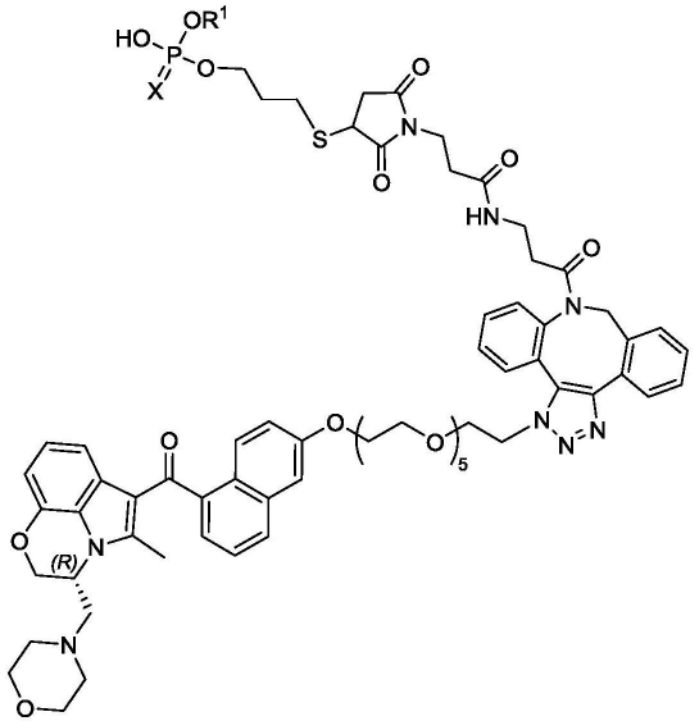




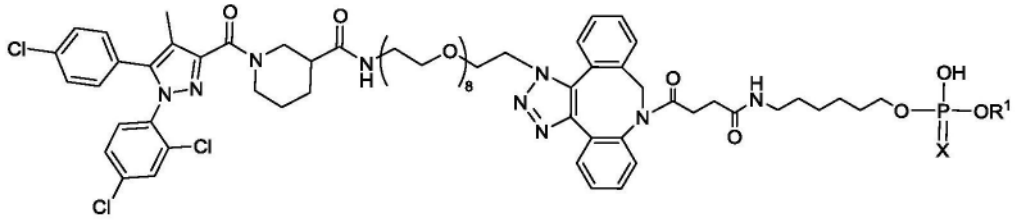
[0369]

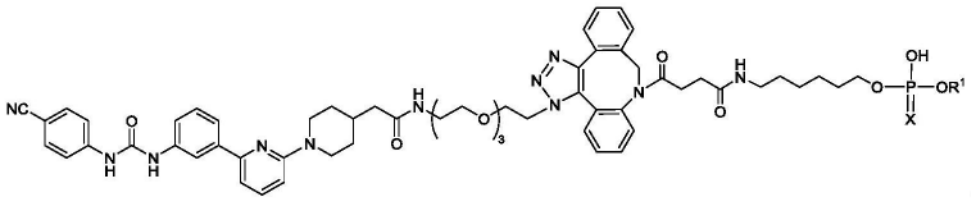


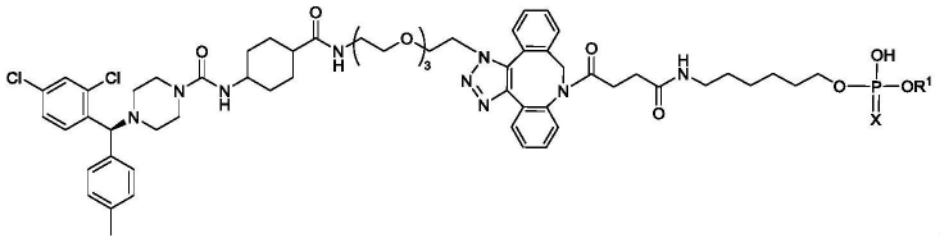




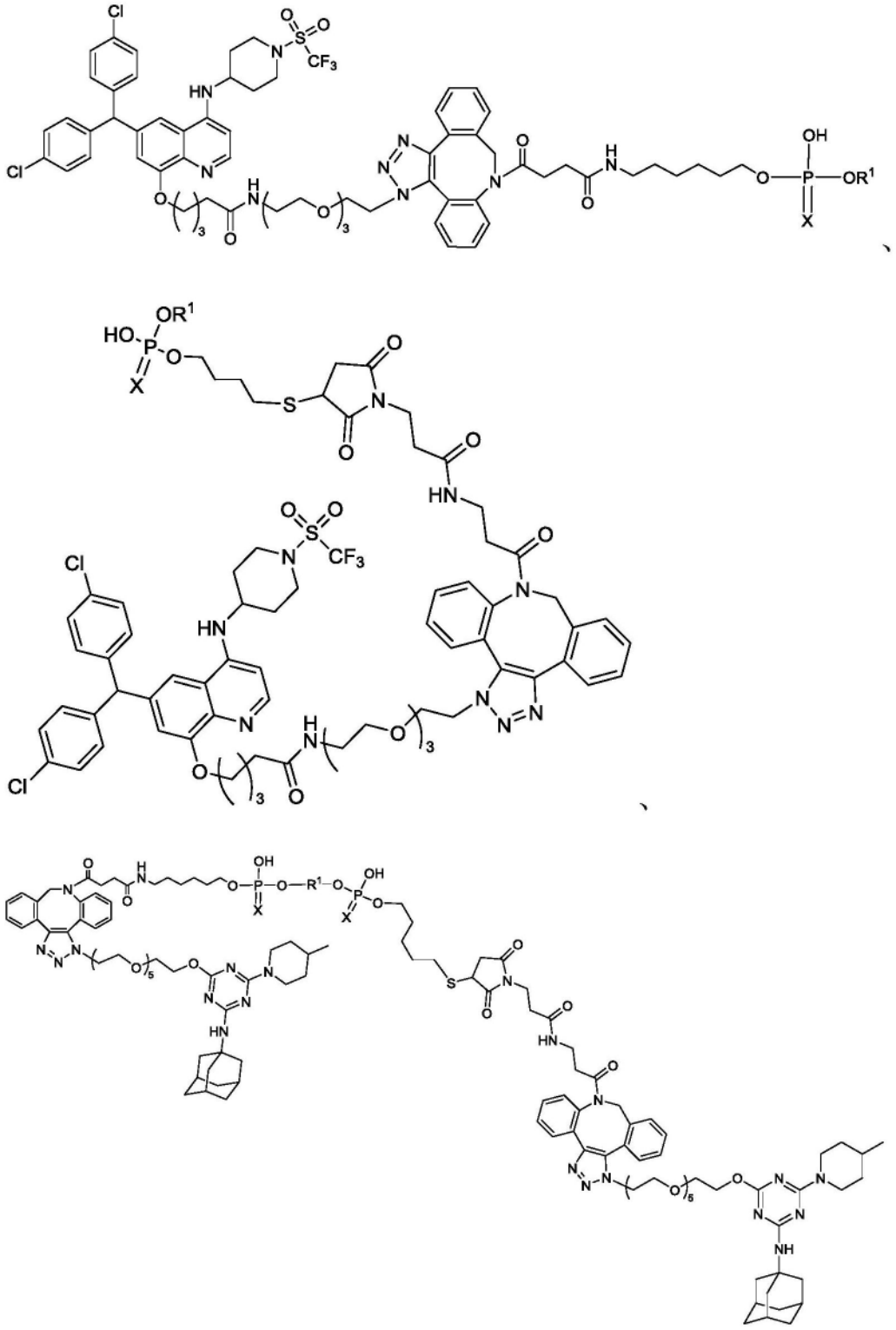
[0370]

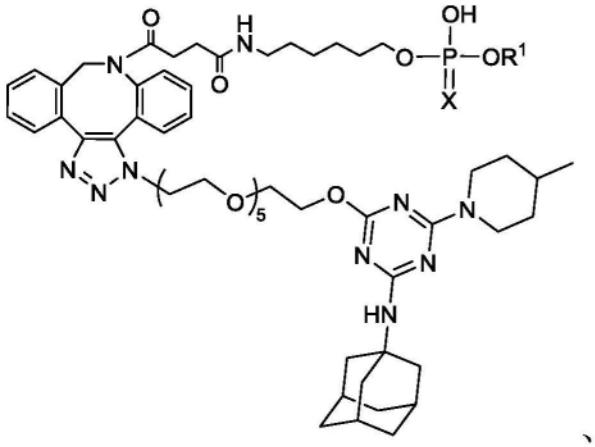




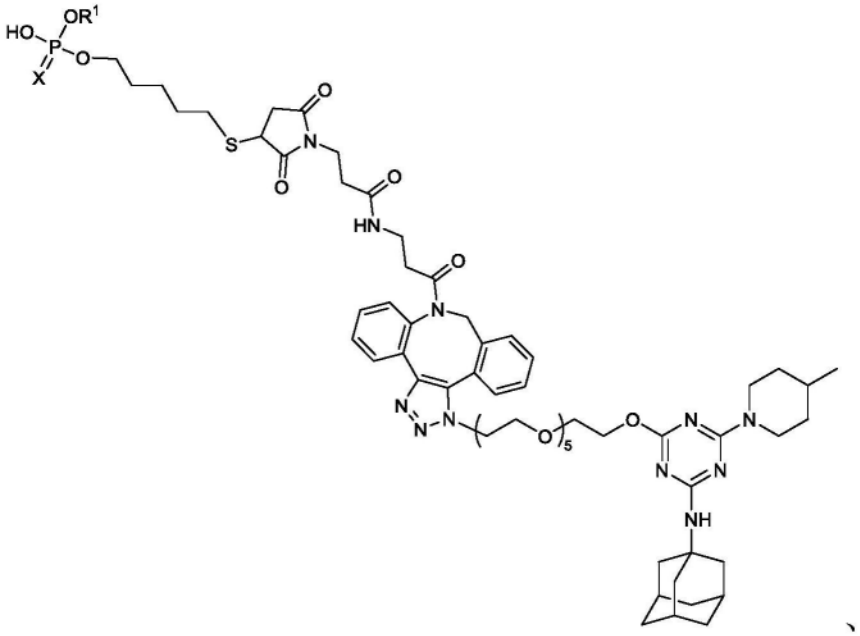


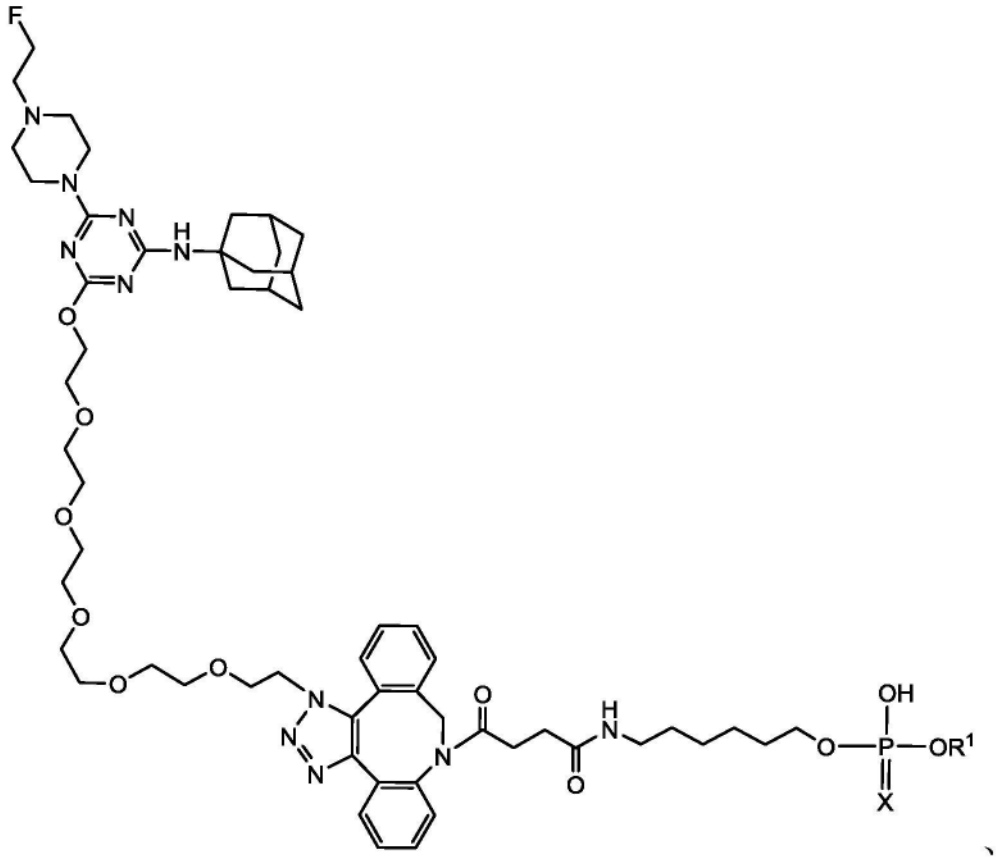
[0371]

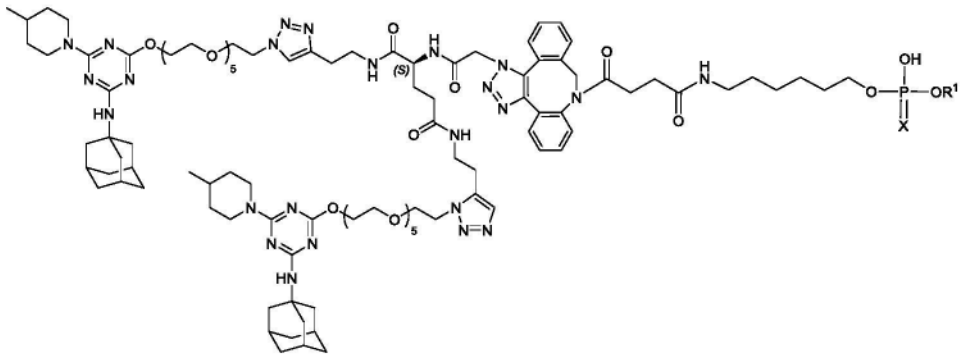




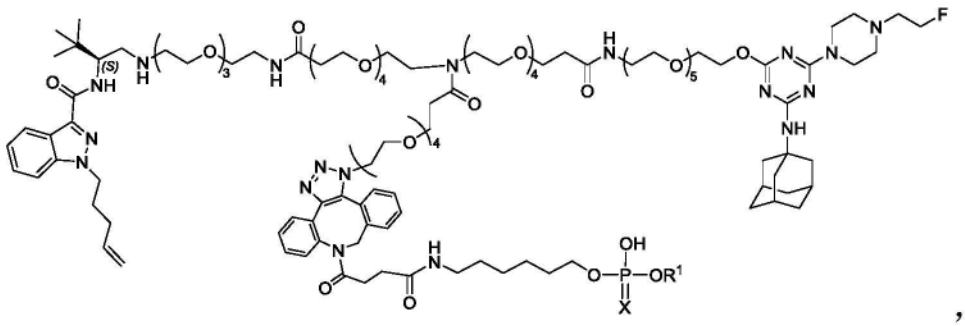
[0372]



[0373] 



或



，

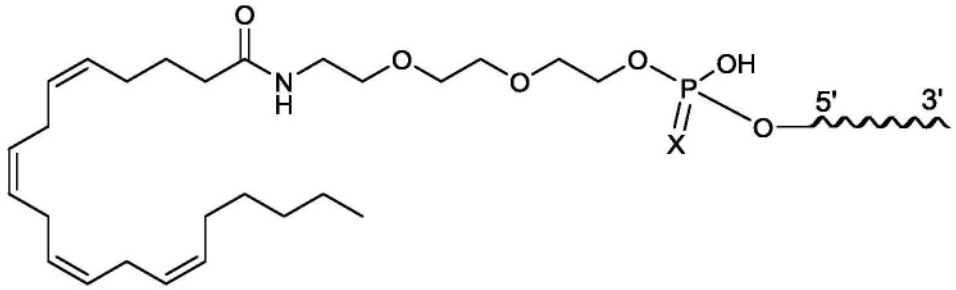
[0374] 其中：

[0375] R^1和R^2各自包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽；并且

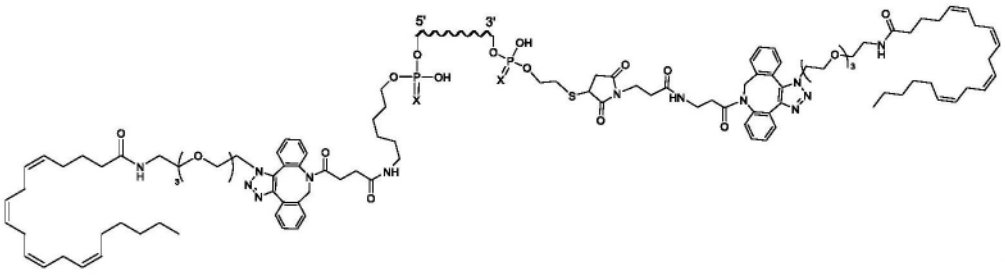
[0376] X为O或S。

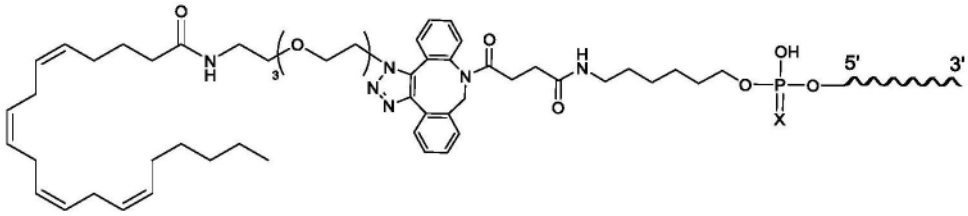
[0377] 在某些实施方案中，本公开提供了化合物以及其立体异构体、互变异构体、前药和

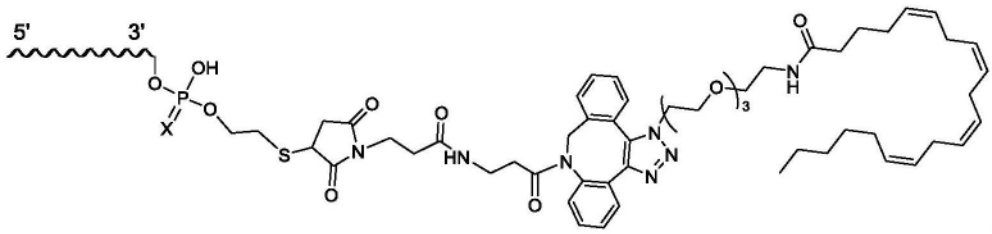
盐,其包含以下结构:

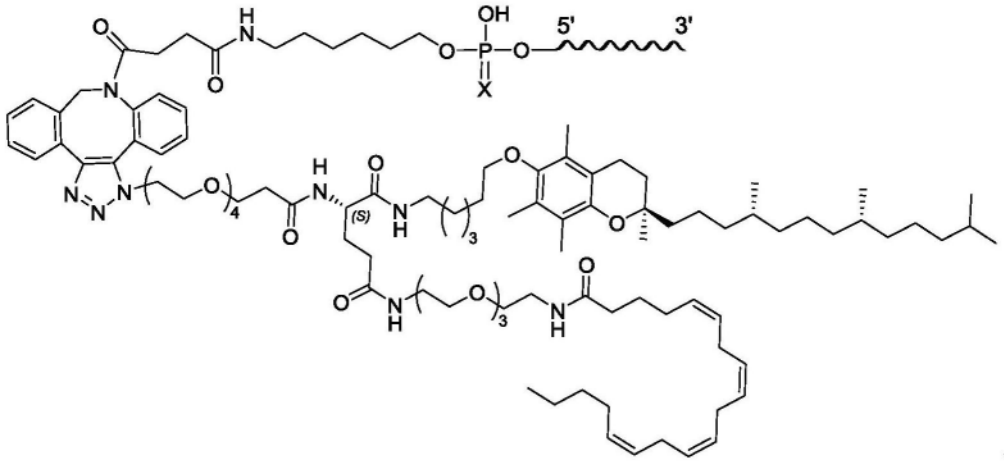


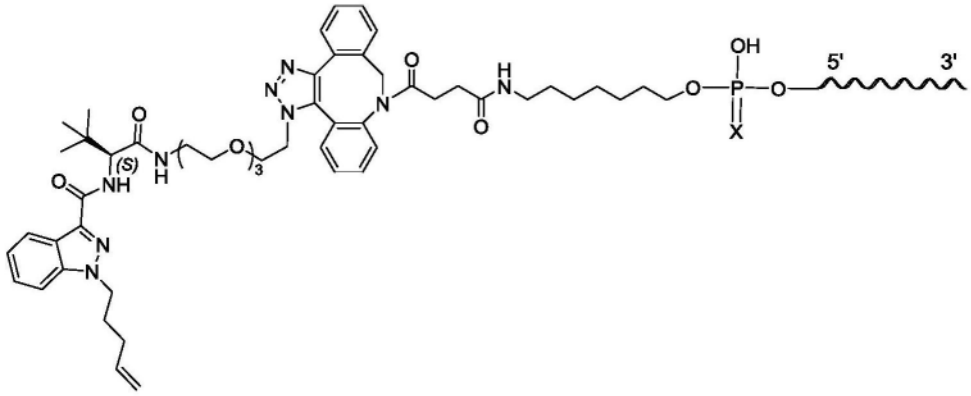
[0378]



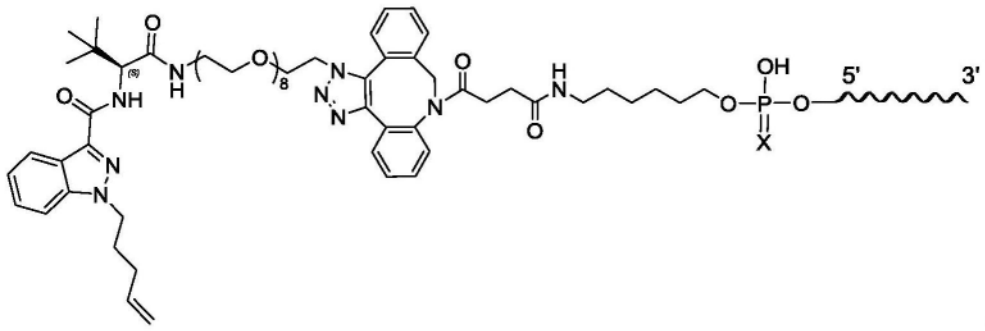


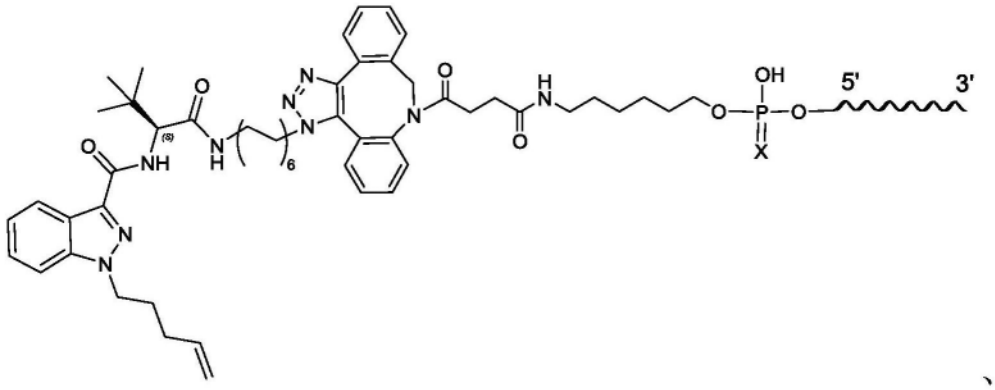




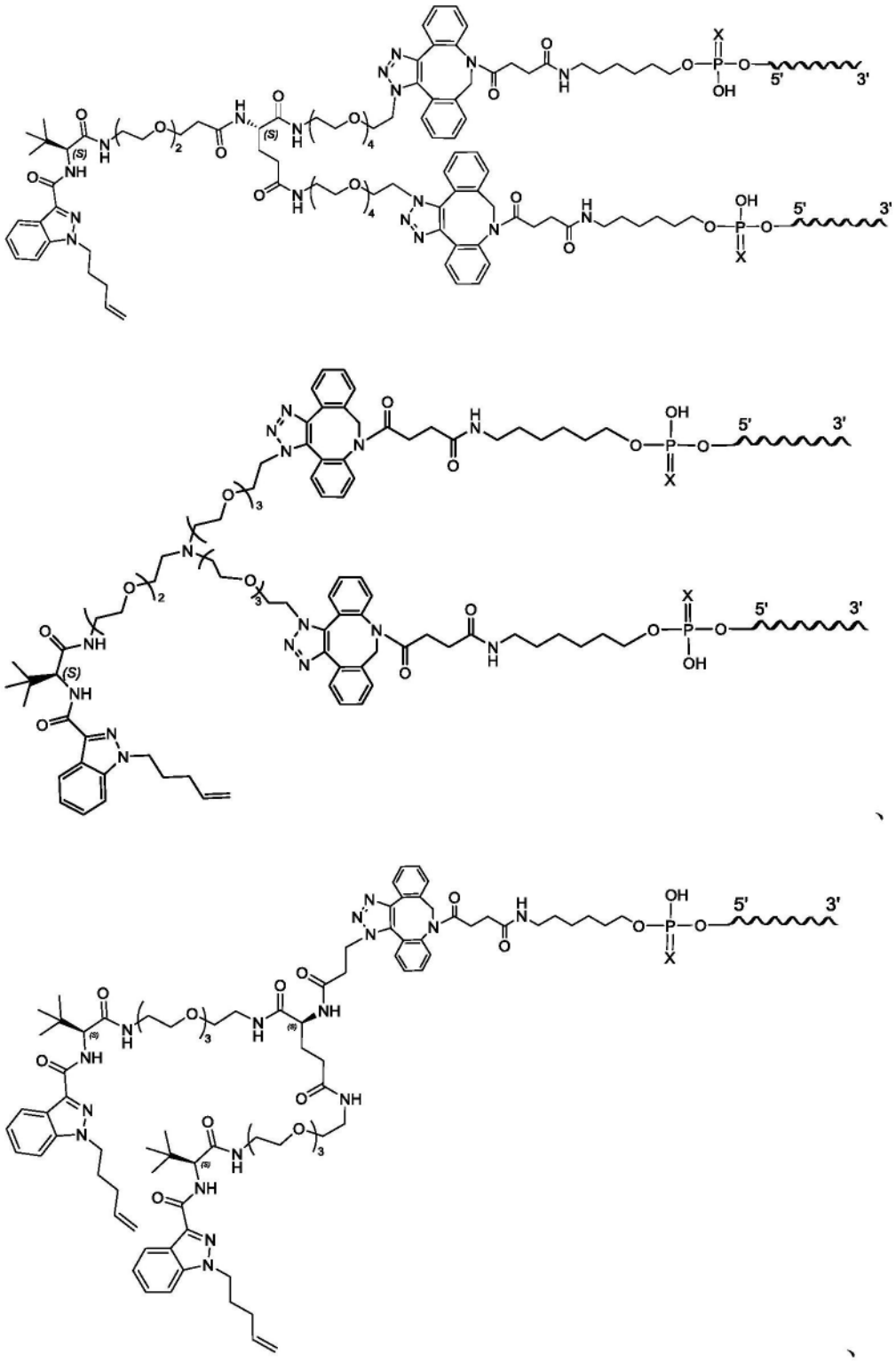


[0379]

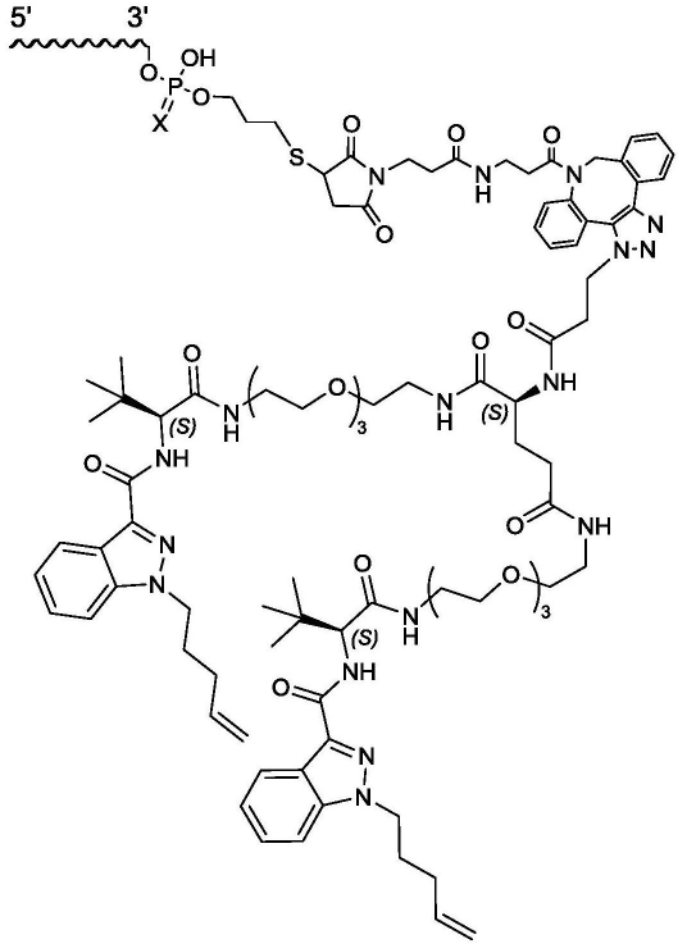


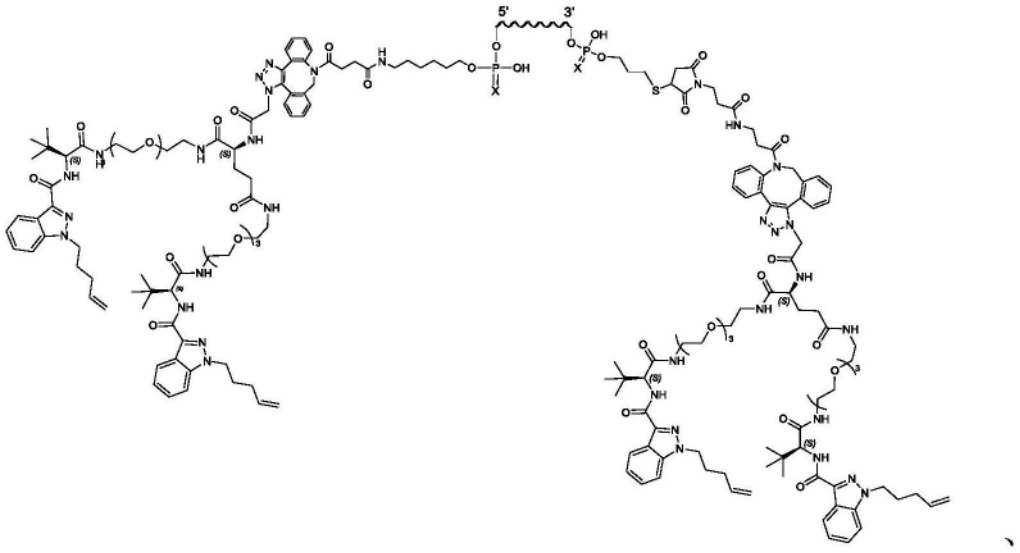


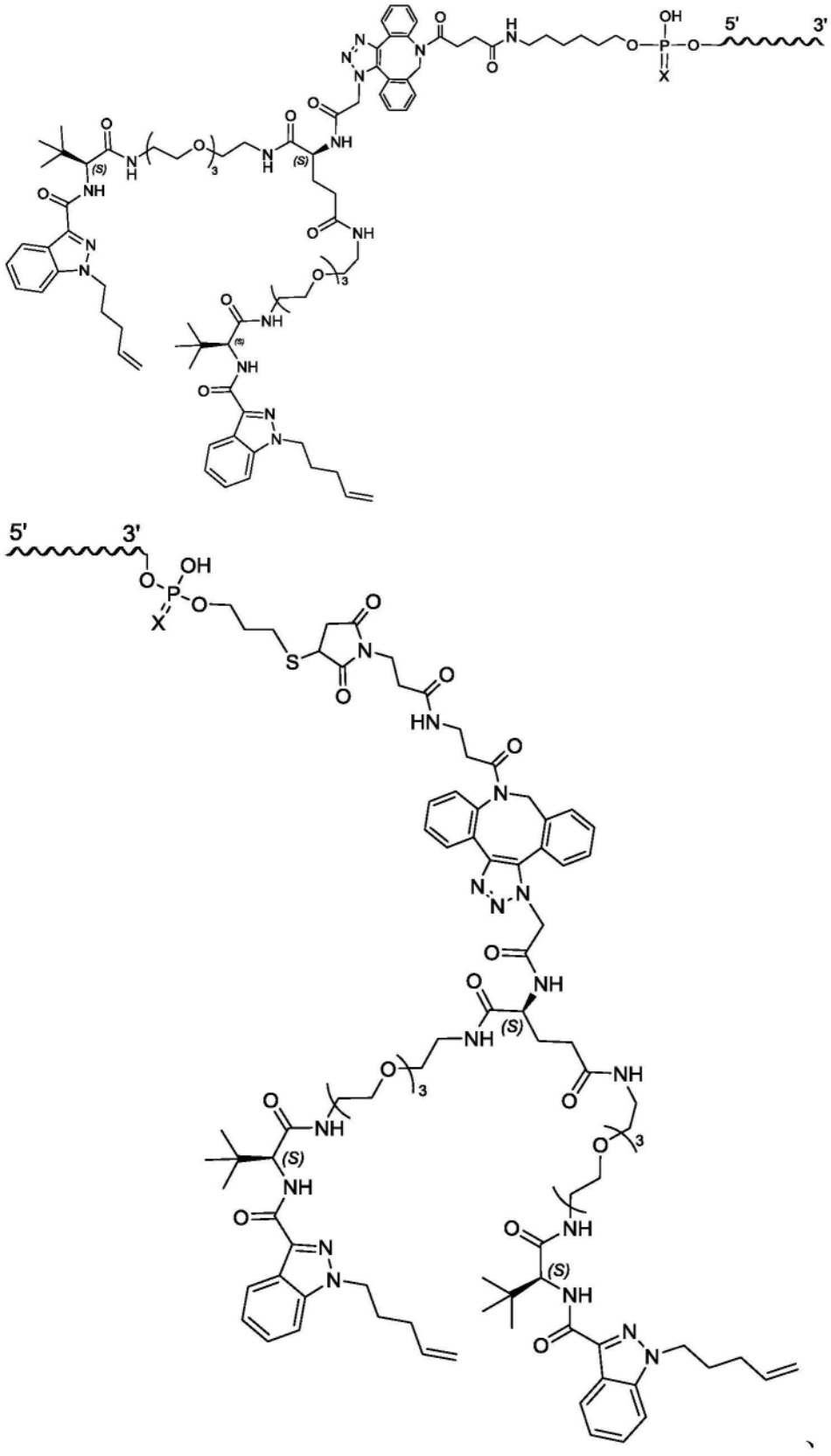
[0380]

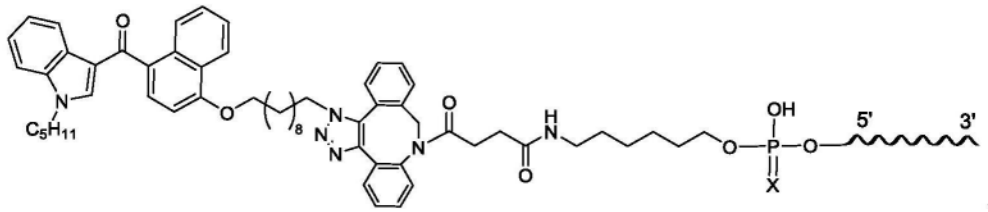


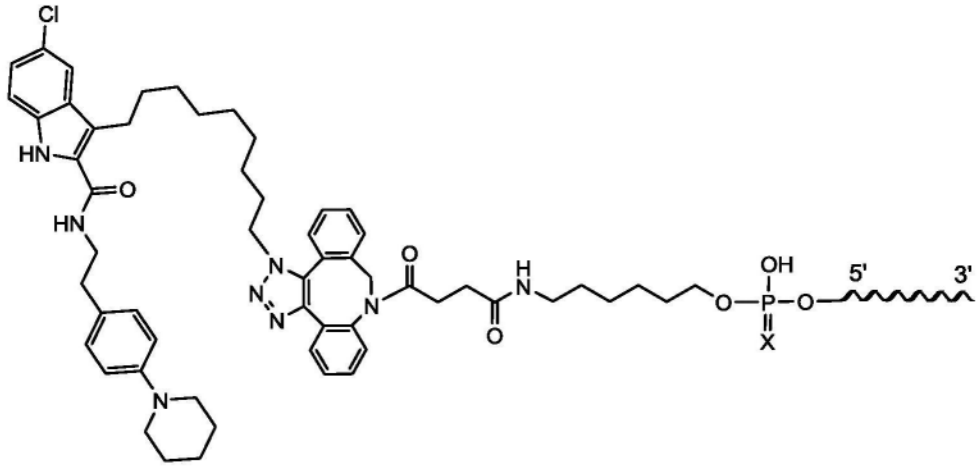
[0381]



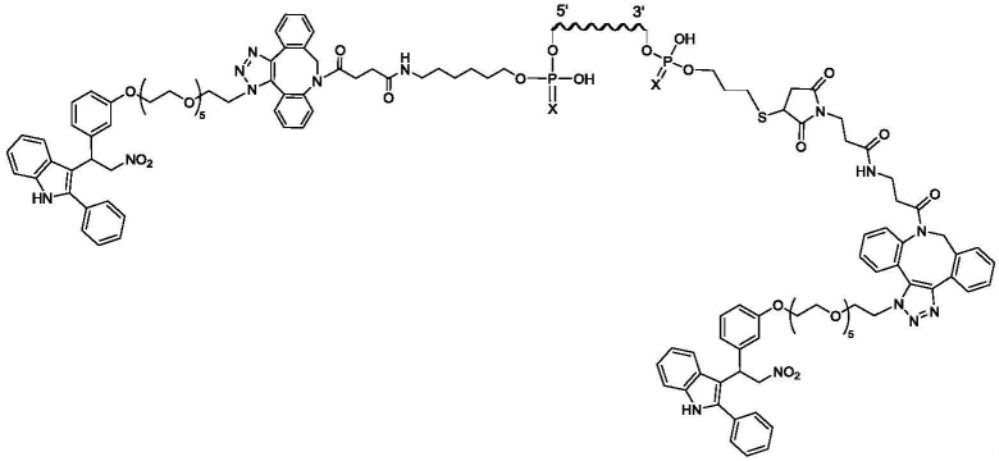


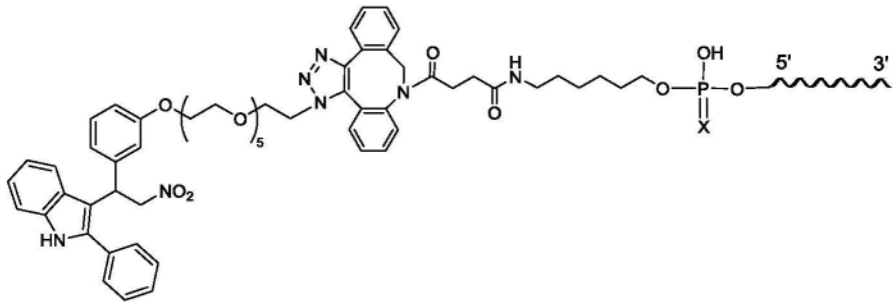
[0382] 

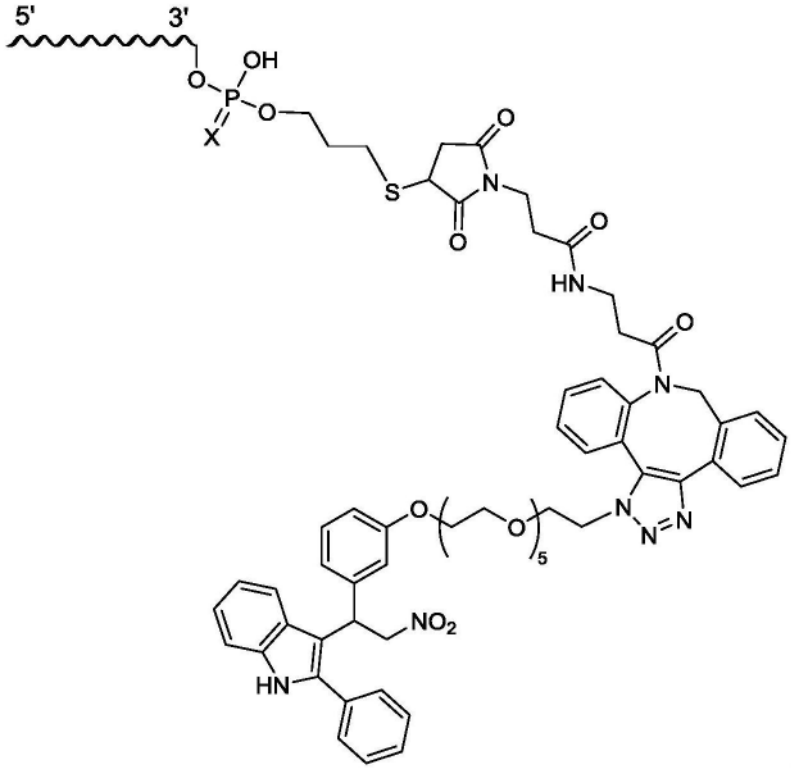




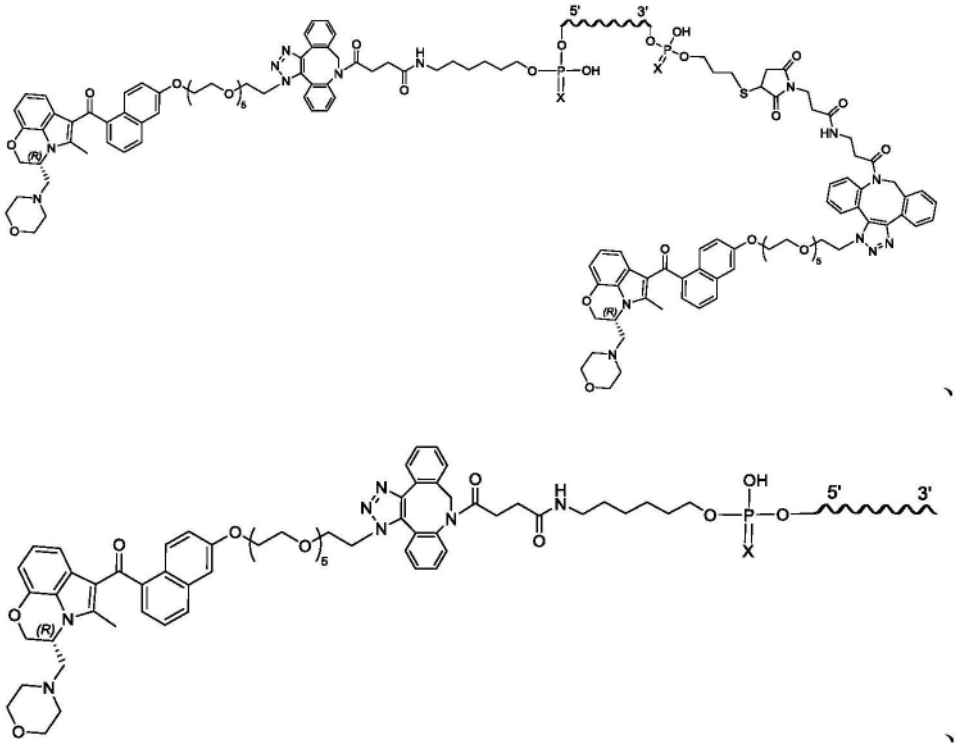
[0383]

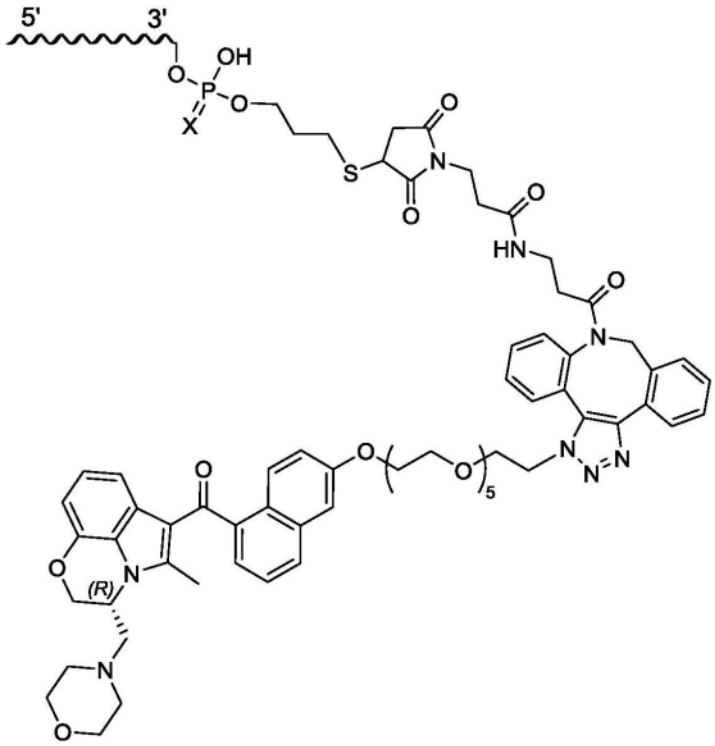




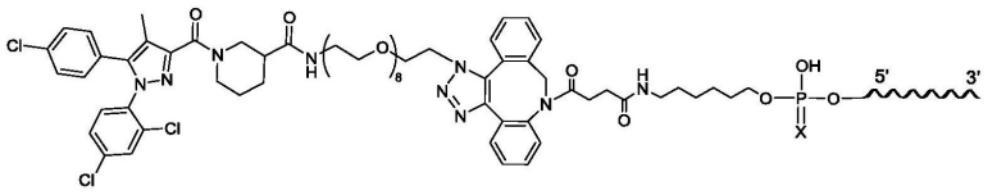


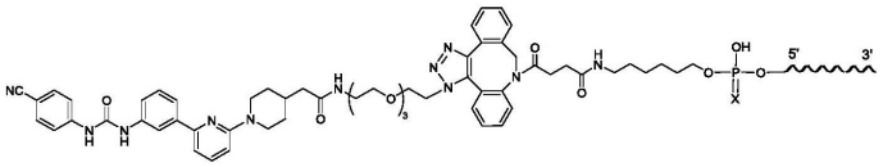
[0384]

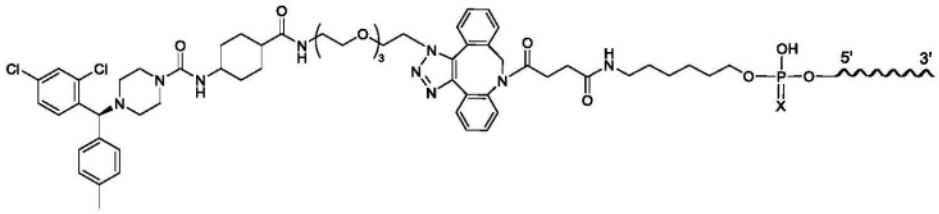


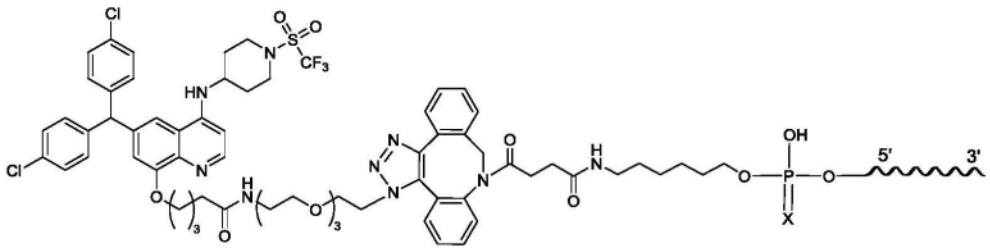


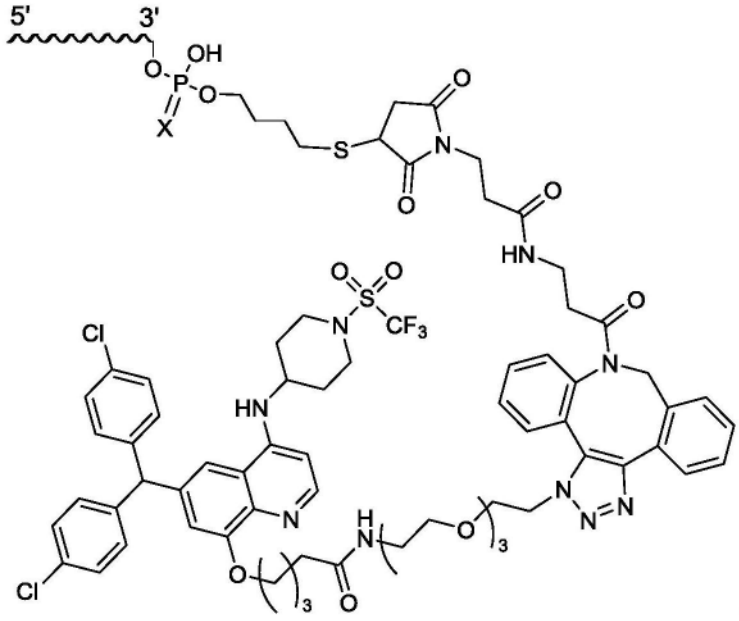
[0385]



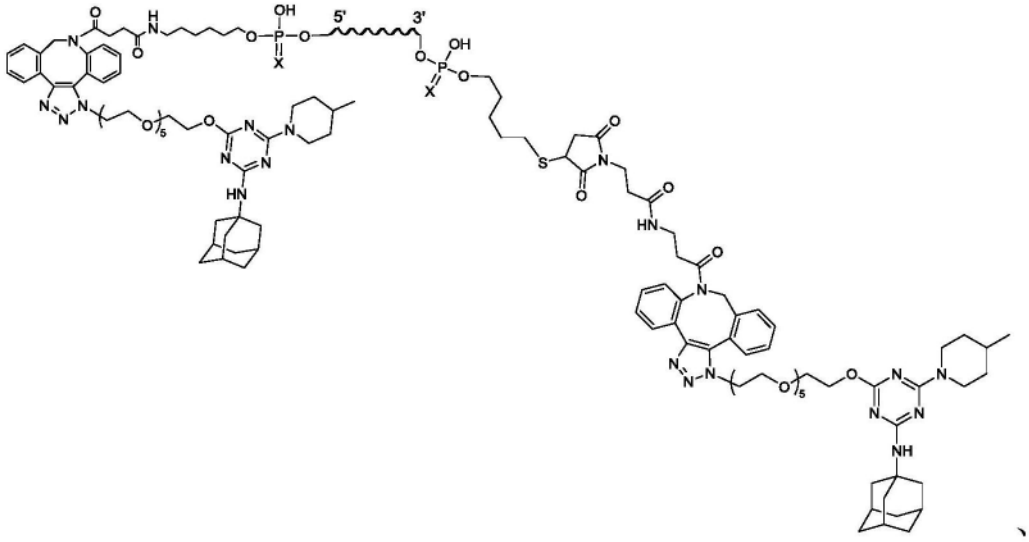


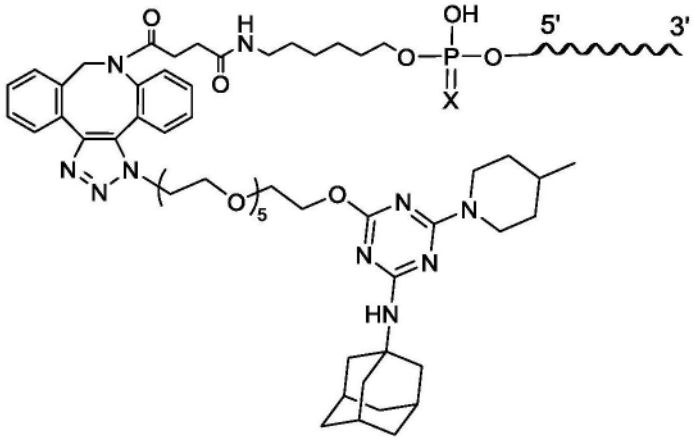


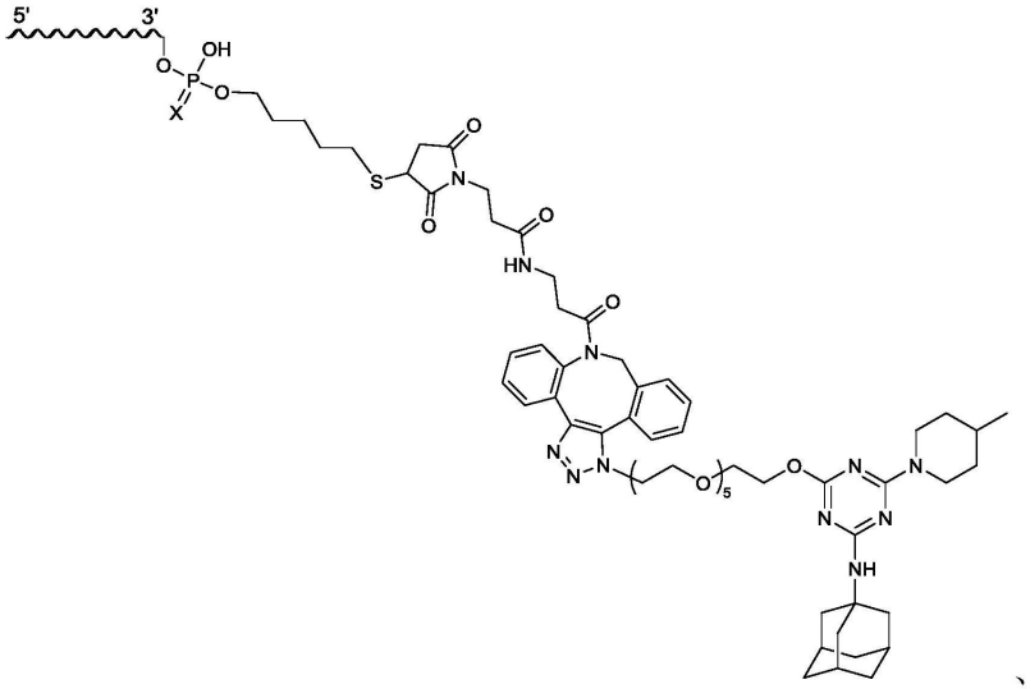




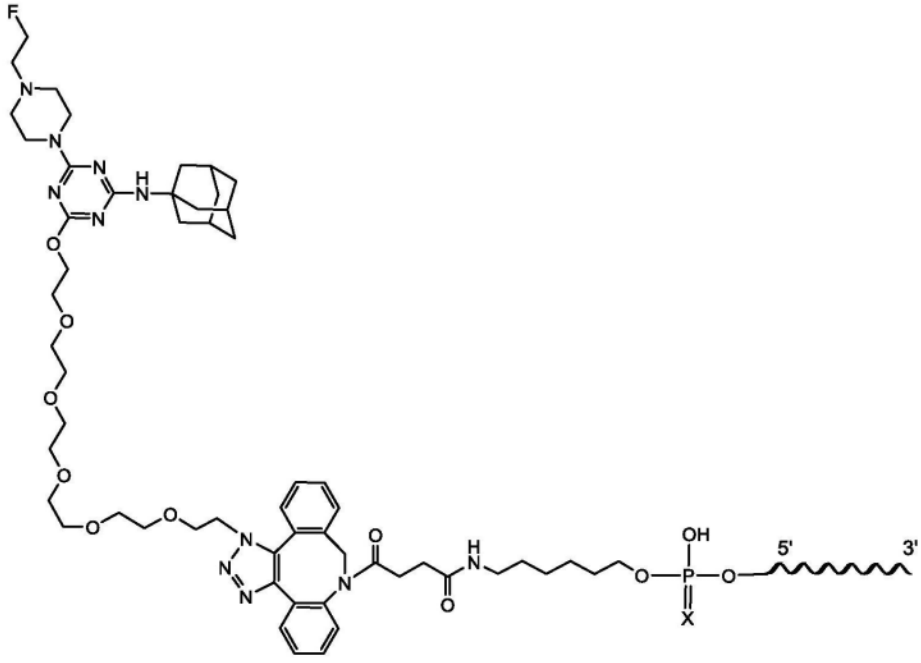
[0386]



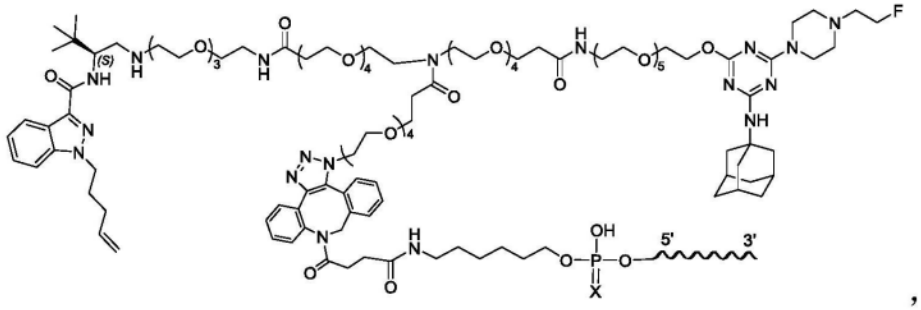




[0387]



或



[0388] 其中：

[0389] ～为寡核苷酸；并且

[0390] X为O或S。

[0391] 在一些实施方案中,X是S。在一些实施方案中,X是O。

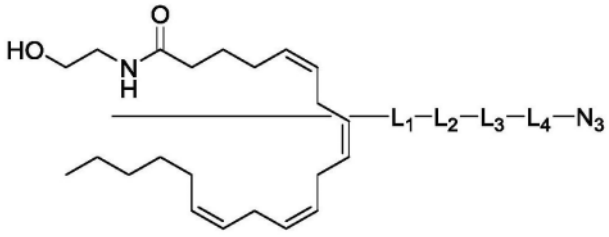
[0392] 在一些实施方案中,本文所提供的任何化合物作为盐提供,并且盐为钾盐或钠盐。

[0393] 在另一个方面,本公开提供了组合物,其包含化合物或其盐中的任一者以及药学上可接受的赋形剂。

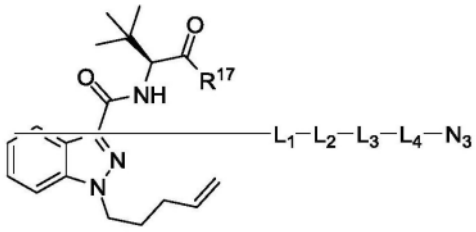
[0394] 在另一个方面,本公开提供了用于将治疗性寡核苷酸递送到受试者的脑的方法,该方法包括向受试者施用本文所提供的任何化合物或其盐或本文所提供的任何组合物。在一些实施方案中,治疗性寡核苷酸被递送到选自由纹状体、小脑、脑干、海马体、额叶皮层和脊髓组成的组的一个或多个脑区。

[0395] 在另一个方面,本公开提供了用于治疗或改善受试者的疾病、病症或其症状的方法,该方法包括向受试者施用本文所提供的任何化合物或其盐或本文所提供的任何组合物。在一些实施方案中,疾病、病症或其症状是中枢神经系统(CNS)疾病、病症或其症状。在某些实施方案中,疾病、病症或其症状是阿尔茨海默病或其症状。在一些实施方案中,施用是鞘内施用或脑室内(ICV)施用。

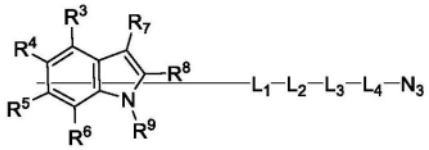
[0396] 在另一个方面,本公开提供了结构式(A)-(M)中的任一者的前体化合物以及其立体异构体、互变异构体和盐:



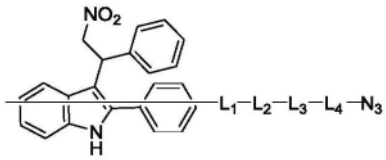
(A)、



(B)、

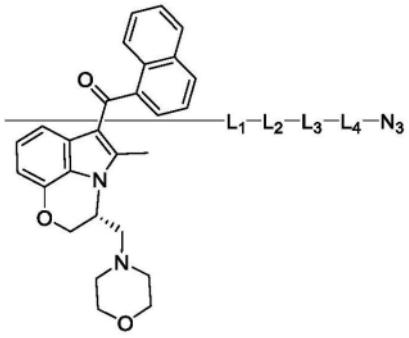


(C)、

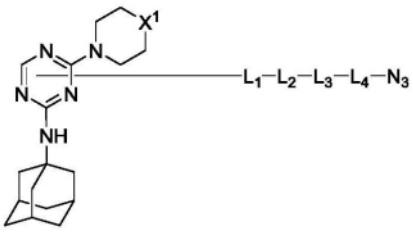


(D)、

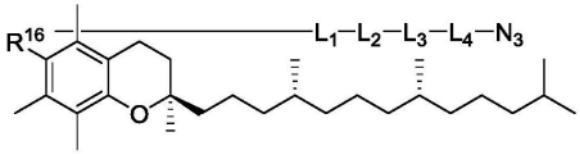
[0397]

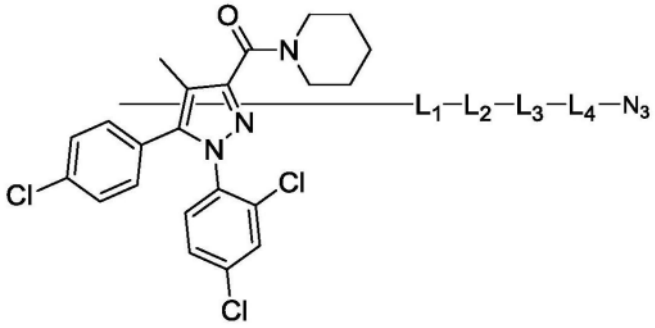


(E)、

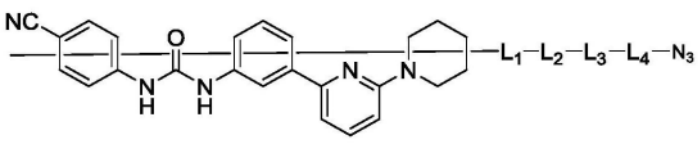


(F)、

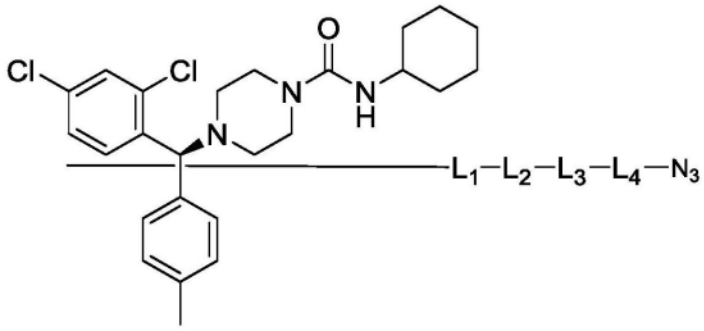




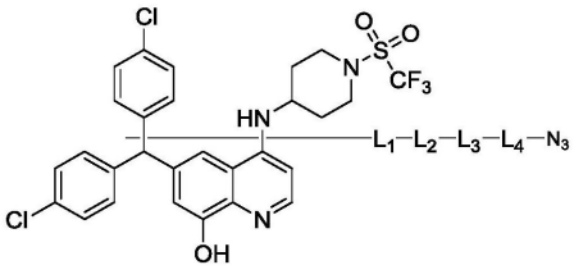
(G)、



(H)、

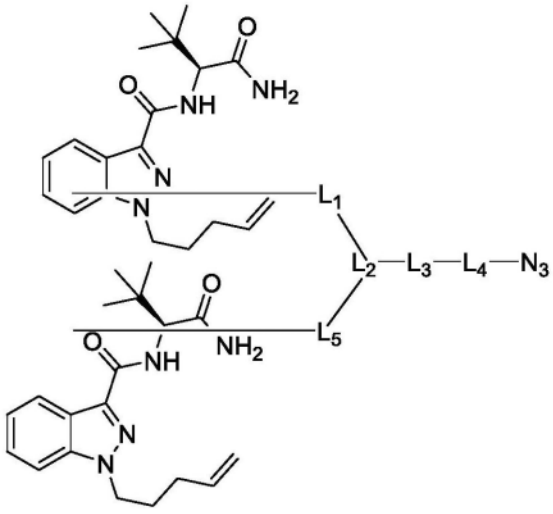


(I) 、

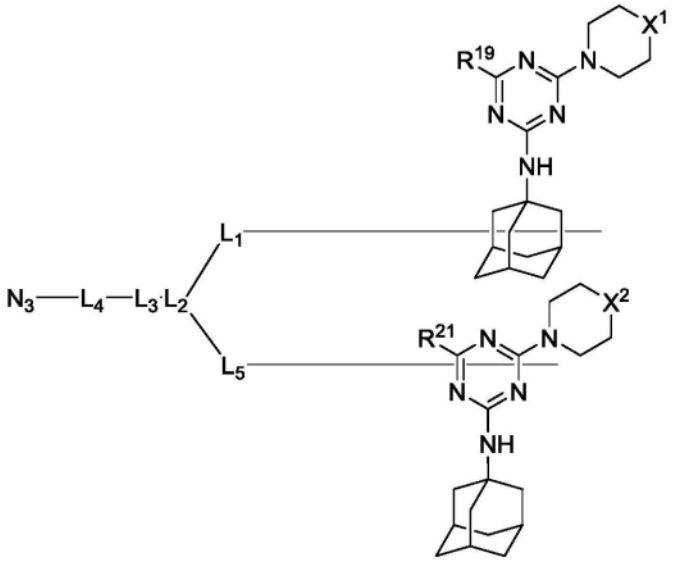


(J) 、

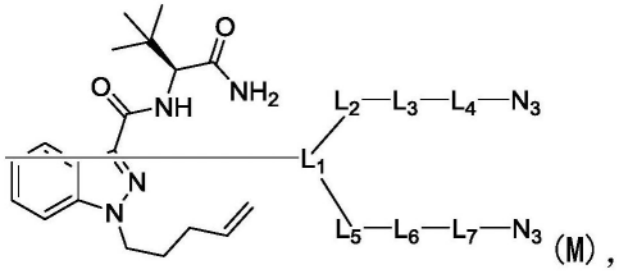
[0398]



(K)、



(L)或

[0399] 

(M)，

[0400] 其中：

[0401] L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6和L^7各自独立地为接头、键或不存在；

[0402] X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$；

[0403] X^2为NR^{13}或$CR^{14}R^{15}$；

[0404] R^3、R^4、R^5、R^6和R^8各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0405] R^9为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基；或者R^6和R^9取代基可以连接在一起形成任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基；

[0406] R^7为氢、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0407] R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{7B}和R^{7C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[0408] n7为0、1、2、3或4；

[0409] v7为1或2；

[0410] R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0411] R^{16}为氢、卤素、$-CN$、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^{16B}R^{16C}$、$-C(O)R^{16D}$、$-C(O)OR^{16D}$、$-C(O)NR^{16B}R^{16C}$、$-OR^{16A}$、$-NR^{16B}C(O)R^{16D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0412] R^{17}为氢、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0413] R^{18}为氢、$-SO_{n18}R^{18A}$、$-SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、$-NHNR^{18B}R^{18C}$、$-ONR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-NR^{18B}R^{18C}$、$-C(O)R^{18D}$、$-C(O)OR^{18D}$、$-C(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-OR^{18A}$、$-NR^{18B}SO_2R^{18A}$、$-NR^{18B}C(O)R^{18D}$、$-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、$-NR^{18B}OR^{18D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0414] R^{19}为氢、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、-

$NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0415] R^{20}为氢、$-SO_{n20}R^{20A}$、$-SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、$-NHNR^{20B}R^{20C}$、$-ONR^{20B}R^{20C}$、$-NHC(O)NHNR^{20B}R^{20C}$、$-NHC(O)NR^{20B}R^{20C}$、$-NR^{20B}R^{20C}$、$-C(O)R^{20D}$、$-C(O)OR^{20D}$、$-C(O)NR^{20B}R^{18C}$、$-OR^{20A}$、$-NR^{20B}SO_2R^{20A}$、$-NR^{20B}C(O)R^{20D}$、$-NR^{20B}C(O)OR^{20D}$、$-NR^{20B}OR^{20D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0416] R^{21}独立地为氢、$-SO_{n21}R^{21A}$、$-SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、$-NHNR^{21B}R^{21C}$、$-ONR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-NR^{21B}R^{21C}$、$-C(O)R^{21D}$、$-C(O)OR^{21D}$、$-C(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-OR^{21A}$、$-NR^{21B}SO_2R^{21A}$、$-NR^{21B}C(O)R^{21D}$、$-NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、$-NR^{21B}OR^{21D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；n19和n21各自独立地为0、1、2、3或4；

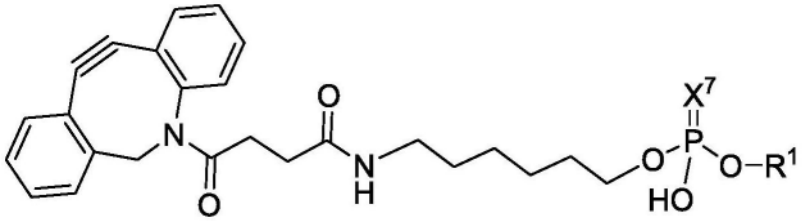
[0417] v19和v21各自独立地为1或2；

[0418] R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、R^{16D}、R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}和R^{21D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{16B}和R^{16C}、R^{17B}和R^{17D}、R^{18B}和R^{18D}、R^{19B}和R^{19C}、R^{20B}和R^{20C}、以及R^{21B}和R^{21C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；

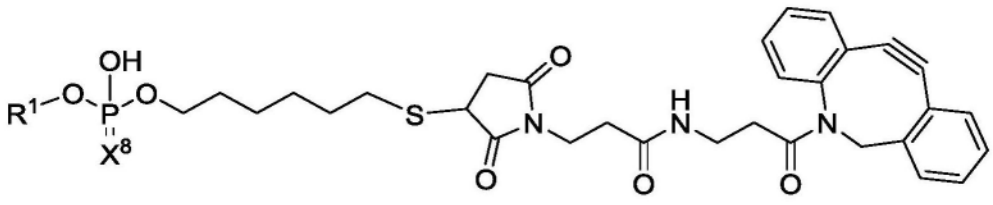
[0419] n16、n17、n18、n19、n20和n21各自独立地为0、1、2、3或4；并且

[0420] v16、v17、v18、v19、v20和v21各自独立地为1或2。

[0421] 在另一个方面，本公开提供了用于制备本文所提供的任何化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐的方法，该方法包括使本文所提供的任何前体化合物与结构式(W)和/或(Q)的化合物或其盐接触：

[0422] 

和/或 (W)

[0423] 

(Q)，

[0424] 其中X^7和X^8各自独立地为O或S。

[0425] 在另一方面，本公开提供了用于制备本文所提供的任何化合物的方法，包括本文所述的一种或多种化合物和化学转化，包括实施例2-24。

附图说明

[0426] 图1提供了化合物2的^1H NMR。

[0427] 图2提供了化合物3的^{1}HNMR。

[0428] 图3提供了化合物3的^{31}P NMR。

[0429] 图4提供了化合物4的^{1}H NMR。

[0430] 图5提供了化合物6的^{1}H NMR。

[0431] 图6提供了化合物10的^{1}H NMR。

[0432] 图7提供了化合物11的^{1}H NMR。

[0433] 图8提供了化合物15的^{1}H NMR。

[0434] 图9提供了化合物15的质谱。

具体实施方式

[0435] 定义

[0436] 应当理解,前面的一般描述和下面的详细描述都仅是示例性和解释性的,而不是对所要求保护的实施方案的限制。在本文中,除非另外确切说明,否则单数的使用包括复数。如本文所使用,除非另外说明,否则“或”的使用意指“和/或”。此外,术语“包括(including)”以及诸如“包括(include)”和“包括(included)”的其他形式的使用不是限制性的。本文所使用的小节标题仅出于组织性目的并且不解释为限制所描述的主题。

[0437] 除非另外指出,否则以下术语具有以下含义:

[0438] 如本文所用,术语“治疗”病症涵盖改善、减轻和/或管理病症和/或可引起病症的症状。术语“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指缓解或减轻疾病和/或其伴随症状的方法。根据本公开,“治疗”包括阻断、抑制、减弱、防止、调节、逆转病症的影响和减少例如病症的有害影响的发生。如本文所用,“抑制”涵盖预防、减少和停止进展。

[0439] 术语“分离的”、“纯化的”或“生物学纯的”是指大体上或基本上不含如存在于其天然状态中的通常伴随其的组分的材料。纯度和均一性通常使用分析化学技术诸如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱(HPLC)测定。具体地,在某些实施方案中,化合物为至少85%纯,更优选地至少90%纯,更优选地至少95%纯,并且最优选地至少99%纯。

[0440] 术语“施用”(administration)或“施用(administering)”包括将化合物引入受试者以执行其预期功能的途径。可使用的施用途径的实例包括注射(皮下、静脉内、肠胃外、腹膜内、鞘内)、局部、口服、吸入、直肠和透皮。

[0441] 术语“有效量”包括在必要的剂量和时间段内有效实现期望结果的量。化合物的有效量可根据诸如受试者的疾病状态、年龄和体重以及化合物在受试者中引起期望响应的能力等因素而变化。可以调整给药方案以提供最佳的治疗响应。有效量也是其中化合物的任何不可耐受或有害的作用(例如,副作用)被治疗有益作用超过的量。

[0442] 如本文所用的短语“全身施用”、“全身性施用”,“外周施用”和“外周性施用”意指化合物、寡核苷酸、药物或其他物质的施用,使得其进入患者的循环系统,并且因此经历代谢和其他类似过程。

[0443] 术语“治疗有效量”是指所施用的化合物的量足以预防所治疗的病况或病症的一种或多种症状的发展或在一定程度上减轻所述症状。

[0444] 化合物的治疗有效量(即,有效剂量)可在约0.005μg/kg至约200mg/kg、优选地约0.01mg/kg至约200mg/kg并且更优选地约0.015mg/kg至约30mg/kg体重的范围内。在其他实

施方案中,治疗有效量可在约1.0pM至约10μM的范围内。本领域技术人员将理解,某些因素可影响有效治疗受试者所需的剂量,包括但不限于疾病或病症的严重程度、先前的治疗、受试者的一般健康状况和/或年龄以及存在的其他疾病。此外,用治疗有效量的化合物治疗受试者可包括单一治疗,或者优选地可包括一系列治疗。在一个实例中,每日、每周、每月、每季度或每年用约0.005μg/kg至约200mg/kg体重范围内的化合物治疗受试者。在另一个实例中,在慢性病症或疾病的情况下,受试者可以每天、每周、每月、每季度或每年治疗,持续若干年。还应当理解,用于治疗的化合物的有效剂量可以在特定治疗过程中增加或减少。

[0445] 术语"手性"是指具有镜像配偶体的不可重叠性的分子,而术语"非手性"是指在其镜像配偶体上可重叠的分子。

[0446] 本公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;对映异构体、外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体异构形式(其可根据绝对立体化学定义为氨基酸的(R)-或(S)-或(D)-或(L)-)以及个别异构体涵盖在本公开的范围内。本公开的化合物不包括本领域已知很不稳定而不能合成和/或分离的那些。本公开意在包括外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性的(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或者使用常规技术拆分。当本文所述的化合物含有烯烃键或其他几何不对称中心时,除非另外规定,否则预期所述化合物既包括E几何异构体又包括Z几何异构体。

[0447] 如本文所用的术语"互变异构体"是指以平衡形式存在的两种或更多种结构异构体中的一种,并且其容易从一种异构形式转化为另一种异构形式。

[0448] 对于本领域技术人员显而易见的是,本公开的某些化合物可以互变异构形式存在,化合物的所有此类互变异构形式在本公开的范围内。

[0449] 除非另有说明,否则本文所述的结构还旨在包括该结构的所有立体化学形式(即,每个不对称中心的R和S构型)。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构和非对映异构混合物都在本公开的范围内。

[0450] 如本文所用,"手性富集群体"意指具有相同分子式的多个分子,其中如果特定手性中心是立构无规的,则群体内在特定手性中心处含有特定立体化学构型的分子的数目或百分比大于群体内预期在相同特定手性中心处含有相同特定立体化学构型的分子的数目或百分比。在每个分子内具有多个手性中心的手性富集分子群体可含有一个或多个立构无规手性中心。在某些实施方案中,分子是经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,分子是包含经修饰的寡核苷酸的化合物。

[0451] 除非另有说明,否则本文所述的结构还意在包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,除了氢被氘或氚替代或者碳被^{13}C-或^{14}C-富集的碳替代之外具有本发明结构的化合物在本公开的范围内。

[0452] 如本文所用,在相同分子式的分子群体的上下文中,"立构无规手性中心"意指具有无规立体化学构型的手性中心。例如,在包含立构无规手性中心的分子群体中,具有立构无规手性中心的(S)构型的分子的数目可以但不一定与具有立构无规手性中心的(R)构型的分子的数目相同。当手性中心的立体化学构型是合成方法的结果时,其被认为是无规的。在某些实施方案中,立构无规手性中心是立构无规硫代磷酸酯核苷间连键。

[0453] 术语"非对映异构体"是指具有两个或更多个不对称中心并且其分子彼此不是镜

像的立体异构体。

[0454] 术语“对映异构体”是指化合物的彼此为不可重叠的镜像的两种立体异构体。两种对映异构体的等摩尔混合物被称为“外消旋混合物”或“外消旋体”。

[0455] 术语“异构体”或“立体异构体”是指具有相同化学组成但原子或基团在空间中的排列不同的化合物。

[0456] 术语“前药”意指可在生理条件下或通过溶剂分解转化成如本文所述的化合物的生物活性形式(例如,核酸的生物活性形式)或其类似物的化合物。因此,术语“前药”是指药学上可接受的生物活性化合物(例如,核酸)或其类似物的前体。前药在施用于受试者时可以是无活性的,但在体内例如通过水解转化成活性化合物。前药化合物通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见例如,Bundgard,H.,Design of Prodrugs(1985),第7-9、21-24页(Elsevier,Amsterdam))。前药的论述提供于Higuchi,T.等人,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”A.C.S.Symposium Series,第14卷,以及Bioreversible Carriers in Drug Design,Edward B.Roche编辑,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,所述文献两者全文以引用方式并入本文。术语“前药”还意在包括任何共价键合的载剂,当将此类前药施用于哺乳动物受试者时,其在体内释放活性化合物。如本文所述的活性化合物的前药可通过修饰活性化合物中存在的官能团来制备,其方式使得所述修饰在常规操作中或在体内裂解成母体活性化合物。前药包含其中羟基、氨基或巯基基团与任何基团键合的化合物,当将活性化合物的前药施用于哺乳动物受试者时,所述基团裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基基团。合适的前药的实例包括但不限于经磷原子修饰的核酸的谷胱甘肽、酰氧基、硫代酰氧基、2-碳烷氧基乙基、二硫化物、盐酸硫胺素(thiaminal)和烯醇酯衍生物。术语“前寡核苷酸”或“前核苷酸”或“核酸前药”是指经修饰成为寡核苷酸的前药的寡核苷酸。膦酸酯和磷酸酯前药可存在于例如Wiener等人,“Prodrugs or phosphonates and phosphates: crossing the membrane”Top.Curr.Chem.2015,360:115-160中,该文献的全部内容以引用方式并入本文。还包括在体内通过其他机制转化成活性形式的前药。在一些方面,本公开的化合物是本文的任何式的前药。

[0457] 术语“前药”包括具有可在体内代谢的部分的化合物。通常,前药在体内通过酯酶或通过其它机制代谢成活性药物。前药及其用途的实例是本领域熟知的(参见例如,Berge等人(1977)“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.66:1-19)。前药可在化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使呈其游离酸形式的纯化的化合物或羟基与合适的酯化剂单独反应来制备。羟基可以通过用羧酸处理转化为酯。前药部分的实例包括取代和未取代的、支链或非支链的低级烷基酯部分(例如,丙酸酯)、低级烯基酯、二-低级烷基-氨基低级烷基酯(例如,二甲基氨基乙酯)、酰胺基低级烷基酯(例如,乙酰氧基甲酯)、酰氧基低级烷基酯(例如,新戊酰氧基甲酯)、芳基酯(苯酯)、芳基-低级烷基酯(例如,苄酯)、取代的(例如,被甲基、卤素或甲氧基取代基取代)芳基和芳基-低级烷基酯、酰胺、低级烷基酰胺、二-低级烷基酰胺和羟基酰胺。优选的前药部分是丙酸酯和酰基酯。还包括在体内通过其他机制转化成活性形式的前药。在一些方面,本公开的化合物是本文的任何式的前药。

[0458] 术语“受试者”是指动物,诸如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如,人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在某些实施方案中,受试者是人。

[0459] 当在本申请(包括权利要求书)中使用时,术语“一个”、“一种”和“该”是指“一个或多个”。因此,例如,提及“一个样品”包括多个样品,除非上下文显然是相反的(例如,多个样品)等等。

[0460] 在整个说明书和权利要求书中,除非上下文另有要求,否则词语“包含”以非排他性的含义使用。

[0461] 如本文所用,当提及某个值时,术语“约”意在涵盖指定量的变化,在一些实施方案中±20%,在一些实施方案中±10%,在一些实施方案中±5%,在一些实施方案中±1%,在一些实施方案中±0.5%,并且在一些实施方案中±0.1%,因为此类变化适于进行所公开的方法或采用所公开的组合物。

[0462] 除非另有说明,否则如本文所用,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指直链(即,未分支)或分支碳链(或碳)或它们的组合,其可以是完全饱和的、单不饱和的(例如,烯烃或烯基)或多不饱和的(例如,炔烃或炔基),并且可包含具有指定碳原子数的单价、二价和多价基团。例如,C_1-C_{24}意指1至24个碳原子。该范围内的指定碳原子数包括例如C_1-C_{20}烷基(具有1-20个碳原子)、C_1-C_{12}烷基(具有1-12个碳原子)和C_1-C_4烷基(具有1-4个碳原子)。

[0463] 术语“烯基”是指可为直链或支链的不饱和烃链,其含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳双键。烯基基团可任选地被一个或多个取代基取代。

[0464] 术语“炔基”是指可为直链或支链的不饱和烃链,其含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳三键。炔基基团可任选地被一个或多个取代基取代。

[0465] 术语“低级烷基”是指C_1-C_6烷基链。烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基和正戊基。烷基基团可任选地被一个或多个取代基取代。

[0466] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代基取代的烷基基团。卤代烷基基团的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、溴甲基、氯甲基和2,2,2-三氟乙基。

[0467] 术语“芳基烯基”是指可为直链或支链的不饱和烃链,其含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳双键,其中烯基单元的一个或多个sp^2-杂化碳附接至芳基部分。烯基基团可任选地被一个或多个取代基取代。

[0468] 术语“芳基炔基”是指可为直链或支链的不饱和烃链,其含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳三键,其中炔基单元的一个或多个sp-杂化碳附接至芳基部分。炔基基团可任选地被一个或多个取代基取代。

[0469] 烯基基团和炔基基团的sp^2-或sp-杂化碳分别可以任选地为烯基或炔基基团的附接点。

[0470] 术语“烷氧基”是指-O-烷基取代基。

[0471] 如本文所用,术语“卤素”、“卤”或“卤基”意指-F、-Cl、-Br或-I。

[0472] 术语“烷硫基”是指-S-烷基取代基。

[0473] 术语“烷氧基烷基”是指-烷基-O-烷基取代基。

[0474] 术语“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素取代基取代的-O-烷基。卤代烷氧基基团的实例包括三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0475] 术语“卤代烷氧基烷基”是指-烷基-O-烷基′,其中烷基′被一个或多个卤素取代基取代。

[0476] 术语“卤代烷基氨基羰基”是指-C(O)-氨基-烷基,其中烷基被一个或多个卤素取代基取代。

[0477] 术语“卤代烷硫基”是指被一个或多个卤素取代基取代的-S-烷基。卤代烷硫基基团的实例包括三氟甲硫基和2,2,2-三氟乙硫基。

[0478] 术语“卤代烷基羰基”是指被一个或多个卤素取代基取代的-C(O)-烷基。卤代烷基羰基的实例包括三氟乙酰基。

[0479] 术语“环烷基”是指具有至少一个饱和环或具有至少一个非芳族环的烃3-8元单环或7-14元双环环系,其中非芳族环可具有一定程度的不饱和度。环烷基基团可任选地被一个或多个取代基取代。在一个实施方案中,环烷基基团的每个环的0、1、2、3或4个原子可被取代基取代。环烷基基团的代表性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环丁基、环庚基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等。

[0480] 术语“环烷氧基”是指-O-环烷基取代基。

[0481] 术语“环烷氧基烷基”是指-烷基-O-环烷基取代基。

[0482] 术语“环烷基烷氧基”是指-O-烷基-环烷基取代基。

[0483] 术语“环烷基氨基羰基”是指-C(O)-NH-环烷基取代基。

[0484] 术语“芳基”是指烃单环、双环或三环芳族环系。芳基基团可任选地被一个或多个取代基取代。在一个实施方案中,芳基基团的每个环的0、1、2、3、4、5或6个原子可被取代基取代。芳基基团的实例包括苯基、萘基、蒽基、芴基、茚基、蒽基等。

[0485] 术语“芳氧基”是指-O-芳基取代基。

[0486] 术语“芳基烷氧基”是指-O-烷基-芳基取代基。

[0487] 术语“芳基烷硫基”是指-S-烷基-芳基取代基。

[0488] 术语“芳硫基烷基”是指-烷基-S-芳基取代基。

[0489] 术语“芳烷基氨基羰基”是指-C(O)-氨基-烷基-芳基取代基。

[0490] 术语“芳烷基磺酰基”是指-$S(O)_2$-烷基-芳基取代基。

[0491] 术语“芳烷基亚磺酰基”是指-S(O)-烷基-芳基取代基。

[0492] 术语“芳氧基烷基”是指-烷基-O-芳基取代基。

[0493] 术语“烷芳基”是指-芳基-烷基取代基。

[0494] 术语“芳烷基”是指-烷基-芳基取代基。

[0495] 除非另有说明,否则术语“杂烷基”本身或与另一术语组合意指稳定的直链或支链或它们的组合,其包含至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如,O、N、P、Si和/或S),并且其中氮和硫原子可任选地被氧化,并且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子(例如,O、N、P、Si和/或S)可位于杂烷基基团的任何内部位置处或位于烷基基团附接至分子的其余部分的位置处。杂烷基是未环化的链。实例包括但不限于:$—CH_2—CH_2—O—CH_3$、$—CH_2—CH_2—NH—CH_3$、$—CH_2—CH_2—N(CH_3)—CH_3$、$—CH_2—S—CH_2—CH_3$、$—CH_2—CH_2—S(O)—CH_3$、$—CH_2—CH_2—S(O)_2—CH_3$、$—CH=CH—O—CH_3$、$—Si(CH_3)_3$、$—CH_2—CH=N—OCH_3$、$—CH=CH—N(CH_3)—CH_3$、$—O—CH_3$、$—O—CH_2—CH_3$和—CN。至多两个或三个杂原子可以是连续的,诸如$—CH_2—NH—OCH_3$和$—CH_2—O—Si(CH_3)_3$。杂烷基部分可包含一个杂原子(例如,O、N、S、Si、B或P)。杂烷基部分可包含两个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si、B和/或P)。杂烷基部分可包含三个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si、B和/或P)。杂烷基部分可包含四个任选不同的

杂原子(例如,O、N、S、Si、B和/或P)。杂烷基部分可包含五个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si、B和/或P)。杂烷基部分可包含至多8个或更多个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si、B和/或P)。

[0496] 类似地,除非另有说明,否则术语"杂亚烷基"本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自杂烷基的二价基团,例如但不限于—CH_2—CH_2—S—CH_2—CH_2—和—CH_2—S—CH_2—CH_2—NH—CH_2—。对于杂亚烷基基团,杂原子也可占据链末端中的一个或两个(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。另外,对于亚烷基和杂亚烷基连接基团,连接基团没有取向通过连接基团的式被书写的方向来暗示。例如,式—C(O)$_2$R′—表示—C(O)$_2$R′—和—R′C(O)$_2$—。如上所述,如本文所用的杂烷基基团包括通过杂原子附接至分子的其余部分的那些基团,诸如—C(O)R′、—C(O)NR′、—NR′R″、—OR′、—SR′和/或—SO_2R′。当叙述"杂烷基",随后叙述具体的杂烷基基团诸如—NR′R″等时,应当理解,术语杂烷基和—NR′R″不是多余的或互相排斥的。相反,叙述具体杂烷基以增加清晰性。因此,术语"杂烷基"在本文中不应解释为排除具体的杂烷基基团,诸如—NR′R″等。

[0497] 除非另有说明,否则术语"亚烷基"本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自烷基的二价基团,例如但不限于—$CH_2CH_2CH_2CH_2$—。通常,烷基(或亚烷基)基团将具有1至24个碳原子,具有10个或更少碳原子的那些基团是本文优选的。"低级烷基"或"低级亚烷基"为较短链的烷基或亚烷基,其通常具有八个或更少碳原子。术语"亚烯基"本身或作为另一个取代基的部分,除非另有说明,否则意指衍生自烯烃的二价基团。

[0498] 除非另有说明,否则术语"环烷基"和"杂环烷基"本身或与其他术语组合分别意指"烷基"和"杂烷基"的环状型式。环烷基和杂环烷基不是芳族的。另外,对于杂环烷基,杂原子可占据杂环连接到分子的其余部分所处的位置处。环烷基的实例包括但不限于:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包括但不限于:1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。"环亚烷基"和"杂环亚烷基"独自或作为另一个取代基的部分分别意指衍生自环烷基和杂环烷基的二价基团。"环烷基"还意指双环和多环烃环,诸如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。

[0499] 术语"杂芳基"是指具有1-4个环杂原子(如果是单环)、1-6个杂原子(如果是双环)或1-9个杂原子(如果是三环)的芳族5-8元单环、8-12元双环或11-14元三环环系,所述杂原子选自O、N或S,并且其余环原子为碳(具有适当的氢原子,除非另外指明)。杂芳基基团可任选地被一个或多个取代基取代。在一个实施方案中,杂芳基基团的每个环的0、1、2、3或4个原子可被取代基取代。杂芳基基团可以是完全不饱和的,或者它们可以是部分不饱和的和部分饱和的。杂芳基基团的实例包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、噻唑基、异噁唑基、喹啉基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、异喹啉基、吲唑基等。

[0500] 术语"杂芳基烷基"是指-烷基-杂芳基取代基。

[0501] 术语"杂芳氧基"是指-O-杂芳基取代基。

[0502] 术语"杂芳基烷氧基"是指-O-烷基-杂芳基取代基。

[0503] 术语"杂芳氧基烷基"是指-烷基-O-杂芳基取代基。

[0504] 术语"含氮杂芳基"是指具有1-4个环氮杂原子(如果是单环)、1-6个环氮杂原子

(如果是双环)或1-9个环氮杂原子(如果是三环)的杂芳基基团。

[0505] 术语“杂环烷基”是指包含1-3个杂原子(如果是单环)、1-6个杂原子(如果是双环)或1-9个杂原子(如果是三环)的非芳族3-8元单环、7-12元双环或10-14元三环环系,所述杂原子选自O、N、S、B、P或Si,其中非芳族环系是完全饱和的。杂环烷基基团可任选地被一个或多个取代基取代。在一个实施方案中,杂环烷基基团的每个环的0、1、2、3或4个原子可被取代基取代。代表性杂环烷基基团包括哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二氧戊环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻吩基等。

[0506] 术语“杂环烷基烷基”是指-烷基-杂环烷基取代基。

[0507] 术语“烷基氨基”是指进一步被一个或两个烷基基团取代的氨基取代基。术语“氨基烷基”是指进一步被一个或多个氨基基团取代的烷基取代基。术语“羟烷基”或“羟基烷基”是指进一步被一个或多个羟基基团取代的烷基取代基。烷基氨基、氨基烷基、巯基烷基、羟基烷基、巯基烷氧基、磺酰基烷基、磺酰基芳基、烷基羰基和烷基羰基烷基的烷基或芳基部分可任选地被一个或多个取代基取代。

[0508] 符号“ ”表示化学部分与分子或化学式的其余部分的附接点。

[0509] 术语“核碱基”是指形成核苷的含氮生物化合物。它们包括嘌呤碱基和嘧啶碱基。五种核碱基-腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)和尿嘧啶(U)-被称为主要或典型核碱基。当核碱基在式定义中列出时,它是指共价键合到所述式的部分。

[0510] 术语“经修饰的核碱基”是指核碱基的衍生物。经修饰的核碱基的实例包括但不限于黄嘌呤、次黄嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5,6-二氢尿嘧啶、5-甲基胞嘧啶、5-羟甲基胞嘧啶、嘌呤、2,6-二氨基嘌呤和6,8-二氨基嘌呤。当经修饰的核碱基在式定义中列出时,它是指共价键合到所述式的部分。

[0511] 术语“取代基”和“取代基基团”意指替代所命名的母体化合物的原子或基团的原子或基团。例如,经修饰的核苷的取代基是与天然存在的核苷中发现的原子或基团不同的原子或基团(例如,经修饰的2’-取代基是在核苷的2’-位处的除H或OH之外的任何原子或基团)。取代基可为保护或未保护的。取代基还可以进一步被其他取代基基团取代,并且可以直接或经由连接基团诸如烷基或烃基基团附接至母体化合物。类似地,如本文所用,关于化学官能团的“取代基”意指与通常存在于指定官能团中的原子或原子团不同的原子或原子团。在某些实施方案中,任何基团(诸如烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、杂环烷基)上的取代基可处于该基团的任何原子处,其中可被取代的任何基团(诸如烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、杂环烷基)可以任选地被一个或多个取代基(其可以相同或不同)取代,每个取代基替代氢原子。合适的取代基的实例包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、烷氧基、芳氧基、羟基、羟基烷基、氧代(即,羰基)、羧基、甲酰基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、芳氧基羰基、杂芳氧基、杂芳氧基羰基、硫代、巯基、巯基烷基、芳基磺酰基、氨基、氨基烷基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基羰基或芳基氨基取代的芳基;芳基烷基氨基、芳烷基氨基羰基、酰胺基、烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、亚氨基、羧酰胺基、脲基、氨基甲酰基、硫脲基、氰硫基、磺酰胺基、磺酰基烷基、磺酰基芳基、巯基烷氧基、N-羟基脒基或N’-芳基、N”-羟基脒基。

在某些实施方案中,任何基团上的取代基包括烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、烷氧基、芳氧基、羟基、羟基烷基、氧代(即,羰基)、羧基、甲酰基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、硫代羰基、硫代、巯基、巯基烷基、芳基磺酰基、氨基、氨基烷基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基羰基或芳基氨基取代的芳基;芳基烷基氨基、芳烷基氨基羰基或酰胺基。在某些实施方案中,任何基团上的取代基包括烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、烷氧基、羟基、羟基烷基、羧基、甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、硫代、巯基、巯基烷基、氨基、氨基烷基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、烷基氨基羰基或烷基氨基。

[0512] 术语“保护基”或“保护部分”是指通常用于阻断或保护特定官能团同时使化合物、其衍生物或其缀合物上的其他官能团反应的取代基,并且当附接至氮原子时包含氮保护基,或者当附接至氧原子时包含氧保护基。氮和氧保护基是本领域中熟知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,所述文献以引用方式并入本文。

[0513] 在某些实施方案中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基(也称为氨基保护基)。氮保护基包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-$C(=O)R^{aa}$、-$C(=O)N(R^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-$C(=NR^{cc})R^{aa}$、-$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、-$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-$C(=S)N(R^{cc})_2$、-$C(=O)SR^{cc}$、-$C(=S)SR^{cc}$、C_{1-10}烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基基团,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中每个R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}独立地为烷基、环烷基、芳基或杂芳基,它们中的每一者可任选地被1-3独立R^{dd}取代,并且每个R^{dd}独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、烷氧基、芳氧基、羟基、羟基烷基、氧代(即,羰基)、羧基、甲酰基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、芳氧基羰基、杂芳氧基、杂芳氧基羰基、硫代、巯基、巯基烷基、芳基磺酰基、氨基、氨基烷基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基羰基或芳基氨基取代的芳基;芳基烷基氨基、芳烷基氨基羰基、酰胺基、烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、亚氨基、脲基、氨基甲酰基、硫脲基、氰硫基、磺酰胺基、磺酰基烷基、磺酰基芳基或巯基烷氧基。氮保护基是本领域中熟知的并且包括在Protecting Grou ps in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些保护基,该文献以引用的方式并入本文。

[0514] 酰胺氮保护基(例如,-$C(=O)R^{aa}$)包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯丙氨酰衍生物、苯甲酰胺,对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N’-二硫代苄氧基酰胺基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0515] 氨基甲酸酯氮保护基(例如,-C(=O)OR^{aa})包括但不限于氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)芴基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)氟烯基甲酯、氨基甲酸2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢硫代氧杂蒽基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸1-金刚烷基酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂基酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、氨基甲酸N-羟基哌啶酯、氨基甲酸烷基二硫酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸2,4-二氯苄酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苄酯(Msz)、氨基甲酸9-蒽基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲基硫代乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基硫苯基酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基硫苯基酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷酰基乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基膦异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯对酰氧基苄酯、氨基甲酸对(二羟硼基)苄酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸氧基苄酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰胺)苄酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔基酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酰酯、氨基甲酸对-(对'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对-(苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯。

[0516] 磺酰胺氮保护基(例如,-S(=O)$_2$R^{aa})包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒽磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苯甲磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯酰基磺酰胺。

[0517] 其他氮保护基包括但不限于吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基

酰基衍生物、N'-苯基氨基硫酰基衍生物、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基芴胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-芴基亚甲胺、N-二茂铁基甲氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲胺、N-苄叉基胺、N-对甲氧基苄叉基胺、N-二苯基亚甲胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基磷酰胺(Dpp)、二甲基硫代磷酰胺(Mpt)、二苯基硫代磷酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷基酯、氨基磷酸二苄酯、氨基磷酸二苯酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0518] 在某些实施方案中,存在于氧原子上的取代基是氧保护基(也称为羟基保护基)。氧保护基包括但不限于$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$和$-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所述。氧保护基是本领域中熟知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,所述文献以引用方式并入本文。

[0519] 示例性氧保护基包括但不限于甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫甲基(MTM)、叔丁基硫甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲桥苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苄基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、α-萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲

基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4"-三(4,5-二氯苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4"-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4',4"-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4"-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-芘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)氧杂蒽基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫烷-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(三甲基苯甲酸酯)、碳酸叔丁酯(BOC)、甲基碳酸烷酯、9-芴基甲基碳酸酯(Fmoc)、乙基碳酸烷酯、2,2,2-三氯乙基碳酸烷酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷鎓基)乙基碳酸酯(Peoc)、异丁基碳酸烷酯、乙烯基碳酸烷酯、烯丙基碳酸烷酯、对硝基苯基碳酸烷酯、苄基碳酸烷酯、对甲氧基苄基碳酸烷酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸烷酯、邻硝基苄基碳酸烷酯、对硝基苄基碳酸烷酯、S-苄基硫代碳酸烷酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基)苯甲酸酯、α-萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷二酰胺、N-苯基氨基甲酸烷酯、硼酸酯、二甲基硫膦基、2,4-二硝基苯基次磺酸烷酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0520] 在某些实施方案中,存在于硫原子上的取代基是硫保护基(也称为硫醇保护基)。硫保护基包括但不限于$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$和$-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。硫保护基是本领域中熟知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,所述文献以引用方式并入本文。

[0521] 术语"反义寡核苷酸"或"反义链"意指包含与靶核酸互补的区域的寡核苷酸。

[0522] 术语"组合物"或"药物组合物"意指适于向受试者施用的物质的混合物。例如,组合物可包含一种或多种化合物或其盐以及无菌水溶液。

[0523] 术语"核酸"是指由连接的单体核苷酸或核苷组成的分子。核酸包括但不限于核糖核酸(RNA)、脱氧核糖核酸(DNA)、单链核酸和双链核酸。

[0524] 术语"核碱基序列"意指不依赖于任何糖或核苷间连键的核酸或寡核苷酸中连续核碱基的顺序。

[0525] 术语“核苷”意指包含核碱基和糖部分的化合物。核碱基和糖部分各自独立地为未修饰的或经修饰的。“经修饰的核苷”意指包含经修饰的核碱基和/或经修饰的糖部分的核苷。经修饰的核苷包括缺乏核碱基的无碱基核苷。

[0526] 术语“寡聚化合物”意指连接的亚基的聚合物。关于蛋白质、肽、多肽或抗体,“亚基”是指氨基酸或肽键。关于寡核苷酸,“亚基”是指核苷酸、核苷、核碱基或糖,或本文所提供的经修饰的核苷酸、核苷、核碱基或糖。

[0527] 术语“寡核苷酸”意指连接的核苷的聚合物(例如,多核苷酸、核酸、核苷酸聚合物),所述连接的核苷各自可以彼此独立地被修饰或未修饰。非限制性地,寡核苷酸可以包含核糖核酸(例如,包含核糖核苷)、脱氧核糖核酸(例如,包含脱氧核糖核苷)、经修饰的核酸(例如,包含经修饰的核碱基、糖和/或磷酸基团)或它们的组合。寡核苷酸化合物的实例包括单链和双链化合物,诸如寡核苷酸、反义寡核苷酸、干扰RNA化合物(RNAi化合物)、微小RNA(miRNA)靶向寡核苷酸、miRNA模拟物、占位型化合物(例如,mRNA加工或翻译阻断化合物和剪接化合物)和编辑化合物(例如,ADAR募集分子、ADAR靶向分子、单链向导核酸或它们的组合)。RNAi化合物包括双链化合物(例如,短干扰RNA(siRNA)和双链RNA(dsRNA))和单链化合物(例如,单链siRNA(ssRNA)、单链RNAi(ssRNAi)、短发夹RNA(shRNA)和微小RNA模拟物),其至少部分地通过RNA诱导的沉默复合物(RISC)途径起作用,导致序列特异性降解和/或通过称为RNA干扰(RNAi)的过程螯合靶核酸。术语“RNAi化合物”意指等同于用于描述能够介导序列特异性RNA干扰的核酸化合物的其他术语,例如干扰RNA(iRNA)、iRNA剂、RNAi剂、小干扰RNA、短干扰RNA、短干扰寡核苷酸、短干扰核酸、短干扰经修饰的寡核苷酸、经化学修饰的siRNA等。另外,术语“RNAi”意指等同于用于描述序列特异性RNA干扰的其他术语。

[0528] 术语“靶核酸”、“靶RNA”和“核酸靶标”都是指能够被本文所述的化合物靶向的核酸。

[0529] 术语“治疗化合物”包括向受试者提供治疗益处的任何药剂或化合物。治疗化合物包括核酸、寡聚化合物、寡核苷酸、蛋白质、肽、抗体、小分子和其他此类试剂。

[0530] “靶区域”意指靶核酸的被一种或多种化合物靶向的一部分。

[0531] “靶向部分”意指例如与不存在此类部分的化合物相比,提供对所选靶标(例如,分子、细胞或细胞类型)、区室(例如,细胞或器官区室)、组织、器官或身体区域的增强亲和力的缀合基团。

[0532] “末端基团”意指与寡核苷酸的末端共价连接的化学基团或原子团。

[0533] 术语“配体”是指与蛋白质、核酸或其它生物分子结合或相互作用的物质。在一些实施方案中,配体为小分子。在一些实施方案中,配体与蛋白质(例如,受体)结合。在某些实施方案中,配体与CB_1受体结合。

[0534] 术语“大麻素受体1型”或“CB_1”是指大麻素的G蛋白偶联受体。在人类中,CB_1由CNR1基因编码。CB_1也称为大麻素受体1。

[0535] 术语“2型大麻素受体”或“CB_2”是指大麻素的G蛋白偶联受体。在人类中,CB_2由CNR2基因编码。CB_2也称为大麻素受体2。

[0536] 术语“3型大麻素受体”或“CB_3”是指大麻素的G蛋白偶联受体。CB_3也称为大麻素受体3,并且为孤儿受体。在某些实施方案中,CB_3也称为GPR55(即,G蛋白偶联受体55),其为推定的“3型”大麻素受体。

[0537] 在某些实施方案中,本文所提供的化合物调节CB_1。在某些实施方案中,本文所提供的化合物调节CB2。在某些实施方案中,本文所提供的化合物调节CB_3。

[0538] 术语“有义寡核苷酸”或“有义链”意指双链化合物的包含与双链化合物的反义链的区域基本上互补的区域的链。

[0539] 在本文中可互换使用的术语“微小RNA”和“miRNA”是指短的(例如,长度为约20个至约24个核苷酸)非编码核糖核酸(RNA),其通过影响mRNA的稳定性和翻译而参与多细胞生物体中基因表达的转录后调控。miRNA由RNA聚合酶II转录为加帽的和聚腺苷酸化的初级转录物(pri-miRNA)的一部分,所述初级转录物可以是编码蛋白的或非编码蛋白的。初级转录物被Drosha核糖核酸酶III酶裂解以产生长度为约70个核苷酸的茎-环前体miRNA(pre-miRNA),其在RNAi途径中被进一步加工。作为该途径的一部分,pre-miRNA被细胞质Dicer核糖核酸酶裂解以产生成熟的miRNA和反义miRNA星型(miRNA*)产物。成熟的miRNA被掺入RNA诱导的沉默复合物(RISC)中,其通过与miRNA的不完全碱基配对(即,部分互补)识别靶mRNA,并且最通常导致靶mRNA的翻译抑制或去稳定。这种机制最常见的是通过miRNA在靶mRNA的3'非翻译区(UTR)上的结合,这可通过抑制翻译(例如,通过阻断核糖体进入翻译)或直接引起转录物的降解来降低基因表达。术语(即,miRNA)在本文中可用于指主题miRNA的任何形式(例如,前体、初级和/或成熟miRNA)。

[0540] 在本文中可互换使用的术语“小干扰RNA”、“短干扰RNA”和“siRNA”是指作为长度为约20个至约24个核苷酸的非编码双链RNA(dsRNA)分子存在并且可用于RNA干扰(RNAi)的RNA分子。通常发现siRNA具有磷酸化的5′端和羟基化的3′端,该3′端通常具有超过反平行链(例如,dsRNA分子的互补链)的5′端的2-核苷酸突出端。siRNA可通过与其互补的靶序列(例如,靶核酸序列)的结合并促进(例如,有利于、触发、引发)mRNA的降解来干扰特定基因的表达,从而阻止(例如,抑制、沉默、干扰)翻译。在整合和分离到RISC复合物中之后,siRNA与其靶mRNA形成碱基对(例如,完全互补)并将其裂解,从而阻止其用作翻译模板。如上文所述,也是RNAi途径的一部分,负载miRNA的RISC复合物扫描细胞质mRNA的潜在互补性(例如,部分互补性)。

[0541] 如可用于本文的术语“ADAR募集分子”是指被配置为增加核酸周围位置中的作用于核糖核酸的腺苷脱氨酶(ADAR)的浓度的核酸。在一些实施方案中,增加的浓度是相对于不存在ADAR募集分子的给定位置中的浓度的。在一些实施方案中,ADAR募集分子包含双链RNA双链体。

[0542] 如本文所用的术语“ADAR靶向分子”是指被配置为将ADAR分子引导到期望位置(例如,位点)的核酸。如本文所用,术语“直接”是指与不存在ADAR靶向分子的浓度相比,在期望位置增加ADAR的浓度。在一些实施方案中,ADAR靶向分子可被配置为通过改变核酸的序列和/或特性(例如,通过对核碱基、糖、核苷间连键或其它组分的修饰)来控制期望的位置。在一些实施方案中,ADAR靶向分子包含ADAR募集分子和单链向导核酸。在一些实施方案中,ADAR靶向分子包含双链RNA双链体和单链向导核酸。

[0543] 如可用于本文的术语“单链向导核酸”或“向导RNA”是指单链的核酸,其包含与靶序列至少部分地互补的特定序列。在一些实施方案中,靶序列位于、邻近或接近期望调节ADAR浓度的位置。在一些实施方案中,互补水平足以促进单链向导核酸与靶序列的结合(例如,退火)。

[0544] 本公开的化合物还可以在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素诸如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)进行放射性标记。本公开的化合物的所有同位素变体无论是否是放射性的都涵盖在本公开的范围内。

[0545] 术语“同位素变体”是指在构成治疗剂(例如,本文所公开的化合物和/或经修饰的寡核苷酸)的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素的治疗剂。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢(H)、氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}O)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢(H)、氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}O)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。

[0546] 应当理解,在根据技术人员的判断可行的情况下,在治疗剂(例如,本文所公开的化合物和/或经修饰的寡核苷酸)中,任何氢可以是例如^{2}H,或者任何碳可以是例如^{13}C,或者任何氮可以是例如^{15}N,或者任何氧可以是例如^{18}O。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”含有非天然比例的氘(D)。

[0547] “经修饰的寡核苷酸”意指其中至少一个糖、核碱基或核苷间连键被修饰的寡核苷酸。

[0548] “核碱基序列”意指不依赖于任何糖或核苷间连键的核酸或寡核苷酸中连续核碱基的顺序。

[0549] 术语“寡聚双链体”意指由具有互补核碱基序列的两个寡聚化合物形成的双链体。寡聚双链体的每种寡聚化合物可被称为“双链寡聚化合物”。寡聚双链体的每种寡聚化合物的寡核苷酸可包含非互补的悬垂核苷。在一些实施方案中,术语“双链寡聚化合物”和“经修饰的寡核苷酸”可互换使用。在其他实施方案中,术语“寡聚双链体”和“化合物”可互换使用。

[0550] “硫代磷酸酯连键”意指其中一个非桥接氧原子被硫原子替代的经修饰的磷酸酯连键。

[0551] 术语“RNA干扰化合物”、“RNAi化合物”和/或“iRNA剂”意指至少部分地通过RNA诱导的沉默复合物(RISC)途径或Ago2但不通过RNA酶H起作用以调节靶核酸和/或由靶核酸编码的蛋白质的化合物。RNAi化合物包括但不限于双链siRNA、单链siRNA和微小RNA,包括微小RNA模拟物。

[0552] 某些实施方案

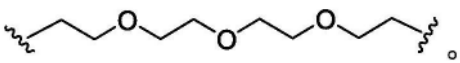
[0553] 在某些实施方案中,化合物包含CB_1配体和一个或多个接头部分。在某些实施方案

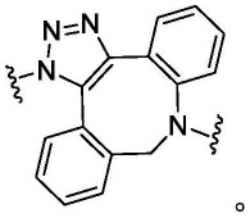
中,化合物选自本文所提供的任何式(例如,式(I)、(I')、(I")、(I"-a)、(I"-a-1)、(I"-a-2)、(I"-b)、(I"-b-1)、(I"-b-2)、(I"-c)、(I"-c-1)、(I"-c-2)、(II)、(II')、(II-a)、(III)、(III-a)、(VIII)、(VIII-a)、(VIII-a-1)、(VIII-a-2)、(VIII-b)、(VIII-b-1)、(VIII-c)、(VIII-c-1)、(VIII-c-2)、(VIII-d)、(VIII-d-1)、(VIII-d-2)、(IX)、(IX-a-1)、(IX-a-2)、(X)、(X-a)、(X-a-1)、(IV')、(IV″)、(IV″-a)、(IV″-b)、(IV″-b-1)、(IV)、(V)、(V-a)、(IX)、(IX-a)、(XI)、(XI-a)、(VI)、(VII)、(VII-a)、(XII)、(XII-a)、(XII-a-1)、(XII-b)和(XII-c))或如本文所述的其盐。在某些实施方案中,一个或多个接头部分(L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、L_7等)将CB_1配体连接至治疗剂、预防剂或诊断剂。在某些实施方案中,化合物还包含一种或多种治疗剂、预防剂或诊断剂。在某些实施方案中,治疗剂、预防剂或诊断剂为小分子或寡聚化合物。在某些实施方案中,寡聚化合物包含蛋白质、肽、抗体、寡核苷酸或它们的组合。

[0554] 在某些实施方案中,寡聚化合物是本文所述的那些中的任一种。在某些实施方案中,寡聚化合物的长度为约10-50个亚基。在某些实施方案中,寡聚化合物是寡核苷酸。在某些实施方案中,寡核苷酸是本文所述的那些中的任一种。在某些实施方案中,寡核苷酸的长度为8至80个连接的核苷、12-50个连接的核苷、12-30个连接的核苷或长度为15-30个连接的核苷。

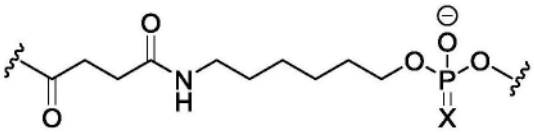
[0555] 在某些实施方案中,寡核苷酸是包含至少一个经修饰的核苷间连键、至少一个经修饰的糖或至少一个经修饰的核碱基的经修饰的寡核苷酸。

[0556] 在某些实施方案中,寡核苷酸是单链的。在某些实施方案中,寡核苷酸是双链的。在某些实施方案中,寡核苷酸在其一部分长度上是双链的。在某些实施方案中,寡核苷酸包含核糖核酸(例如,包含核糖核苷)、脱氧核糖核酸(例如,包含脱氧核糖核苷)或它们的组合。在某些实施方案中,寡核苷酸是小干扰RNA(siRNA)、微小RNA(miRNA)拮抗剂、miRNA模拟物、ADAR募集分子、ADAR靶向分子、向导RNA、反义寡核苷酸、短发夹RNA(shRNA)或它们的组合。

[0557] 在一些实施方案中,接头为键。在一些实施方案中,接头为任选取代的PEG接头。在一些实施方案中,接头的长度为三个或四个PEG单元。在某些实施方案中,接头包含结构。在一些实施方案中,接头的长度为两个或三个PEG单元。

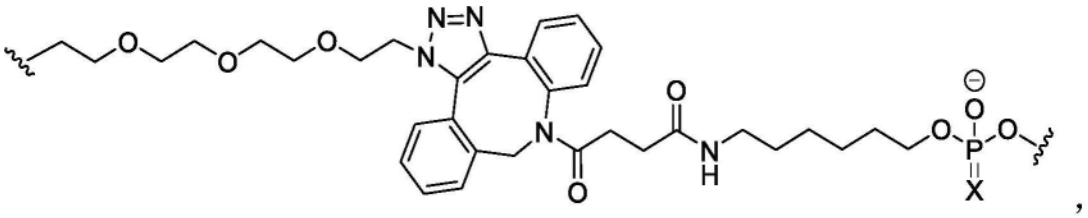
[0558] 在一些实施方案中,接头为任选取代的杂芳基接头。在一些实施方案中,接头为任选取代的部分不饱和杂芳基接头。在一些实施方案中,接头包含结构。

[0559] 在一些实施方案中,接头为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中,接头被一个或多个=O取代基取代。在某些实施方案中,接头包含结构

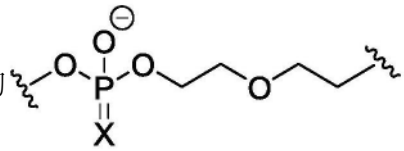


其中X为O或S。

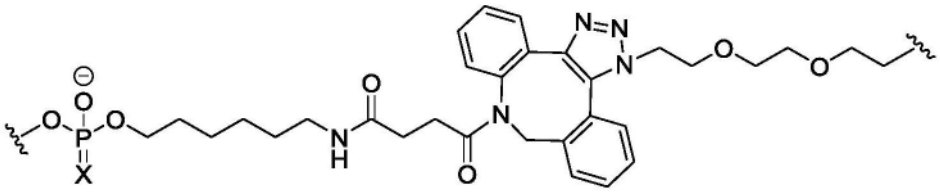
[0560] 在一些实施方案中,接头包含结构

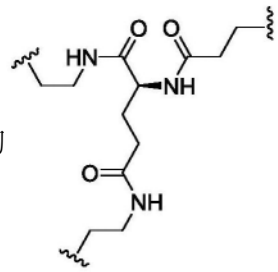
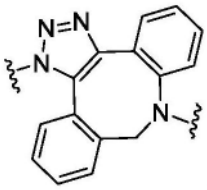
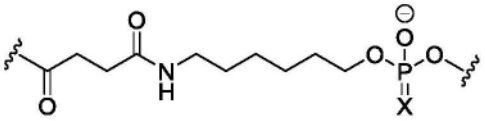


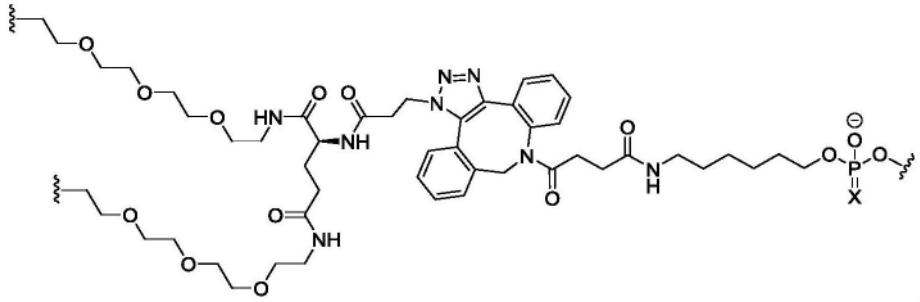
[0561] 其中X为O或S。

[0562] 在一些实施方案中,接头为磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。在某些实施方案中,接头包含结构其中X为O或S。

[0563] 在某些实施方案中,接头包含结构

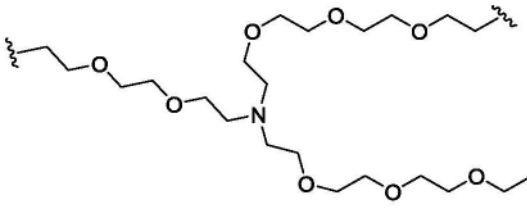
其中X为O或S。

[0564] 在一些实施方案中,接头为任选取代的PEG接头。在一些实施方案中,接头为长度为三个PEG单元的任选取代的PEG接头。在一些实施方案中,接头为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中,杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。在某些实施方案中,接头包含结构在一些实施方案中,接头为任选取代的杂芳基接头。在一些实施方案中,接头为任选取代的部分不饱和杂芳基接头。在某些实施方案中,接头包含结构在一些实施方案中,接头为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中,杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。在某些实施方案中,接头包含结构其中X为O或S。在一些实施方案中,接头包含结构

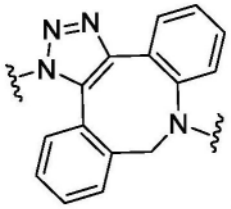


其中X为O或S。

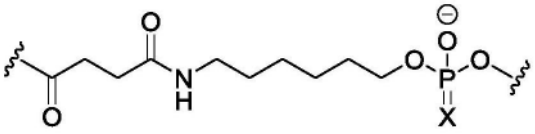
[0565] 在一些实施方案中,接头为任选取代的PEG接头。在某些实施方案中,接头为长度为两个或三个PEG单元的任选取代的PEG接头。在一些实施方案中,接头为任选取代的PEG接头。在一些实施方案中,接头为长度为三个或四个PEG单元的任选取代的PEG接头。在某些实施方案中,接头包含结构



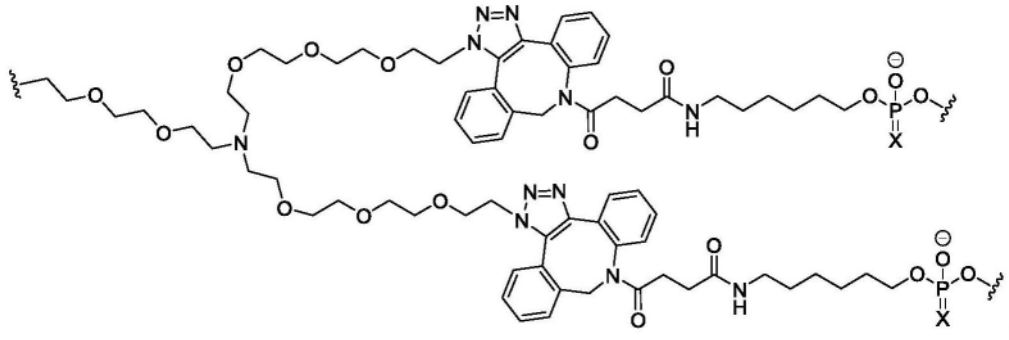
在一些实施方案中,接头为任选取代的杂芳基接头。在一些实施方案中,接头为任选取代的部分不饱和杂芳基接头。在某些实施方案中,接头包含结构



在一些实施方案中,接头为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中,杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。在某些实施方案中,接头包含结构

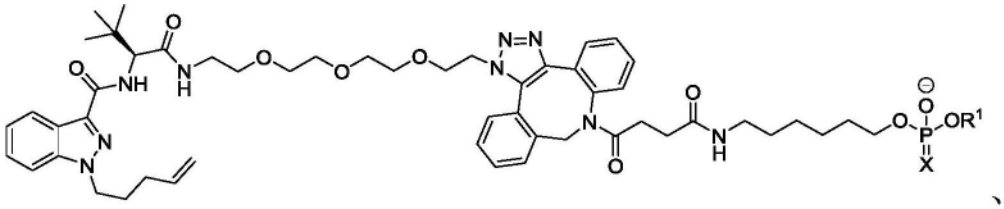


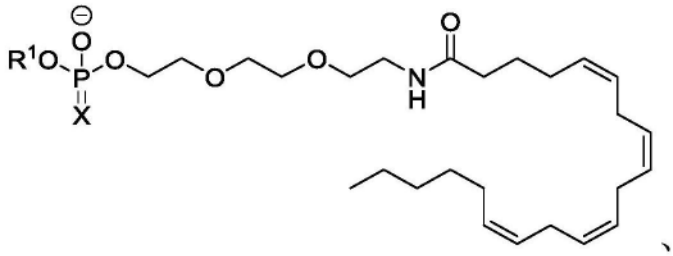
其中X为O或S。在一些实施方案中,接头包含结构



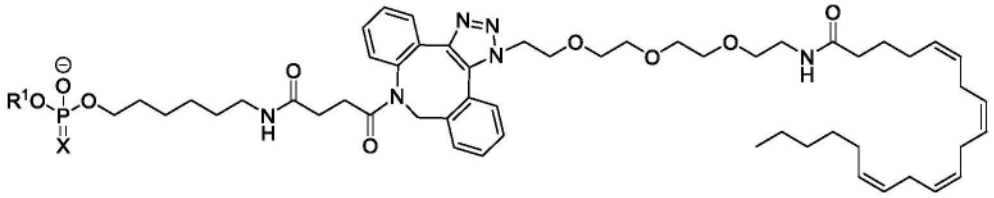
其中X为O或S。

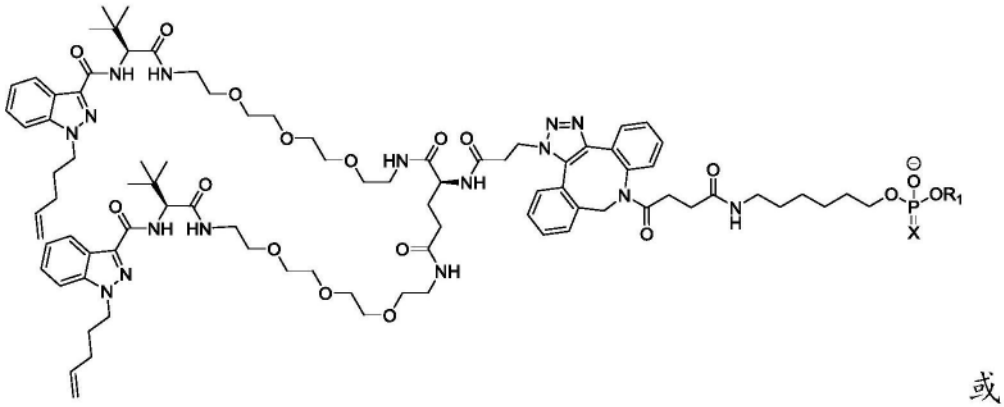
[0566] 在某些实施方案中,化合物包含以下结构之一或由以下结构之一组成:





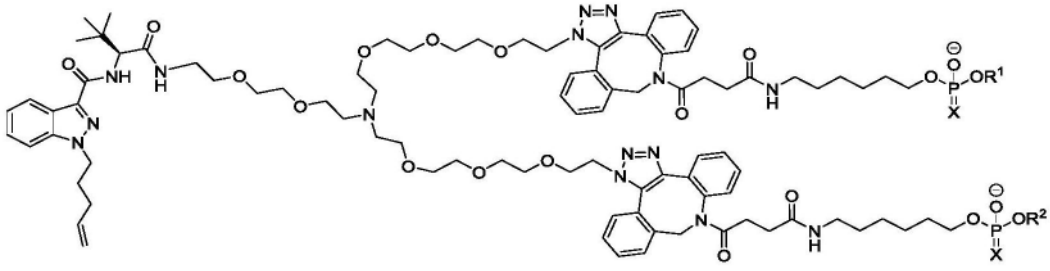
[0567]





或

[0568]



[0569] 或它们的盐,其中X为O或S。

[0570] 在一些实施方案中,X为O。在一些实施方案中,X为S。

[0571] 在一些实施方案中,R^1(和R^2,如果存在)包含寡核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸附接在其5′端处。在一些实施方案中,寡核苷酸附接在其3′端处。在一些实施方案中,寡核苷酸附接在寡核苷酸的内部位置处。在一些实施方案中,内部位置在核苷间连键处。在一些实施方案中,R^1包含缀合至一个或多个另外的CB_1配体的寡核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至两个、三个、四个、五个或多于五个另外的CB_1配体。在某些实施方案中,另外

的CB_1配体在寡核苷酸的5′端、寡核苷酸的3′端、寡核苷酸上的一个或多个内部位置或它们的任何组合处缀合至寡核苷酸。在某些实施方案中,寡核苷酸是经修饰的寡核苷酸。

[0572] 某些实施方案提供了一种包含本文任何实施方案的化合物和药学上可接受的载剂或赋形剂的组合物。

[0573] 某些实施方案提供了一种用于治疗的包含本文任何实施方案的化合物的组合物。

[0574] 在某些实施方案中,一种用于将药剂递送到细胞的方法包括使细胞与本文任何实施方案的化合物接触,从而将药剂递送到细胞。在某些实施方案中,细胞在细胞的表面上表达CB_1。在某些实施方案中,细胞是脑细胞。在某些实施方案中,细胞是额叶皮层的细胞。在某些实施方案中,细胞是纹状体的细胞。在某些实施方案中,细胞是小脑的细胞。在某些实施方案中,细胞是脑干的细胞。在某些实施方案中,细胞是海马体的细胞。在某些实施方案中,细胞是脊髓的细胞。在某些实施方案中,药剂是治疗剂或诊断剂。在某些实施方案中,细胞在动物中。

[0575] 在某些实施方案中,一种调节核酸靶标在细胞中的表达的方法包括使细胞与本文任何实施方案的化合物接触,从而调节核酸靶标在细胞中的表达。在某些实施方案中,细胞在细胞的表面上表达CB_1。在某些实施方案中,细胞是脑细胞。在某些实施方案中,细胞是额叶皮层的细胞。在某些实施方案中,细胞是纹状体的细胞。在某些实施方案中,细胞是小脑的细胞。在某些实施方案中,细胞是脑干的细胞。在某些实施方案中,细胞是海马体的细胞。在某些实施方案中,细胞是脊髓的细胞。在某些实施方案中,药剂是治疗剂或诊断剂。在某些实施方案中,使细胞与本文任何实施方案的化合物接触会抑制核酸靶的表达。在某些实施方案中,核酸靶是pre-mRNA、mRNA、非编码RNA或miRNA。在某些实施方案中,细胞在动物中。

[0576] 在某些实施方案中,一种调节核酸靶标在受试者中的表达的方法包括向受试者施用本文所提供的任何化合物或组合物,从而调节核酸靶标在受试者中的表达。在某些实施方案中,在细胞的表面上表达CB_1的受试者的细胞中调节核酸的表达。在某些实施方案中,核酸的表达在脑细胞中被调节。在某些实施方案中,在其表面表达CB_1的细胞是脑细胞。在某些实施方案中,脑细胞是额叶皮层的细胞。在某些实施方案中,脑细胞是纹状体的细胞。在某些实施方案中,脑细胞是小脑的细胞。在某些实施方案中,脑细胞是脑干的细胞。在某些实施方案中,脑细胞是海马体的细胞。在某些实施方案中,脑细胞是脊髓的细胞。在某些实施方案中,核酸靶是pre-mRNA、mRNA、非编码RNA或miRNA。在某些实施方案中,化合物被鞘内施用于受试者。

[0577] 在某些实施方案中,一种治疗或改善受试者的疾病、病症或其症状的方法包括向受试者施用本文所提供的任何化合物或组合物,从而治疗、预防或改善受试者的疾病、病症或症状。在某些实施方案中,疾病、病症或其症状是中枢神经系统(CNS)疾病、病症或其症状。在某些实施方案中,疾病、病症或其症状是阿尔茨海默病或其症状。在某些实施方案中,化合物被鞘内施用于受试者。在某些实施方案中,化合物或组合物以治疗有效量施用于受试者。

[0578] 在某些实施方案中,与不表达CB_1的细胞相比,包含CB_1配体的化合物选择性地或优先地靶向表达CB_1的细胞。在某些实施方案中,与不包含CB_1配体的化合物相比,包含CB_1配体的化合物选择性地或优先地靶向表达CB_1的细胞。

[0579] 本文还提供了本文所述的化合物用于制备治疗疾病或病症的药物的用途。

[0580] 在另一方面,本公开提供了用于制备本文所提供的任何化合物的方法,包括本文所述的一种或多种化合物和化学转化,包括实施例2-24。

[0581] 包含寡核苷酸的某些化合物

[0582] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含寡核苷酸。在某些实施方案中,寡核苷酸具有与靶核酸序列(例如,细胞内表达的靶核酸)至少部分地互补的核碱基序列。在一些实施方案中,寡核苷酸在递送到表达靶核酸的细胞后能够改变潜在基因的表达。在一些实施方案中,寡核苷酸在递送到表达靶核酸的细胞后能够抑制潜在基因的表达。基因表达可在体外或体内被修改或抑制。在某些实施方案中,寡核苷酸包含一种或多种核糖核酸(例如,一种或多种核糖核苷)、脱氧核糖核酸(例如,一种或多种脱氧核糖核苷)、经修饰的核酸(例如,一种或多种经修饰的核碱基、糖和/或核苷间连键)或它们的组合。在一些实施方案中,寡核苷酸包含核糖核酸(RNA)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含脱氧核糖核酸(DNA)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含修饰(例如,经修饰的核碱基、经修饰的糖或经修饰的核苷间连键)。

[0583] 在某些实施方案中,寡核苷酸是单链的。在一些实施方案中,单链寡核苷酸是单链RNA(ssRNA)、ssDNA或ssRNA/DNA杂合体(例如,包含核糖核苷(经修饰的或未修饰的)和脱氧核糖核苷(经修饰的或未修饰的)的单链寡核苷酸)。在一些实施方案中,寡核苷酸是双链的(例如,包含两个单链核酸)。此类双链寡核苷酸包含具有与靶核酸互补的区域的第一寡核苷酸和具有与第一寡核苷酸互补的区域的第二寡核苷酸。第一寡核苷酸和第二寡核苷酸可独立地被修饰。在某些实施方案中,第一寡核苷酸连接至一个或多个CB_1配体。在某些实施方案中,第二寡核苷酸连接至一个或多个CB_1配体。

[0584] 在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少2(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150或更多)个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少5个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少10个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少15个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少16个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少17个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少18个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少19个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少20个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少21个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少22个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少23个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少24个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少25个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少26个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少27个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少28个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少29个核苷酸。在

一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少30个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少40个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少50个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少60个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少70个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少80个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少90个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少100个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为至少150个核苷酸。

[0585] 在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于150(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150)个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于150个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于100个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于90个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于80个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于70个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于60个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于50个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于40个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于30个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于29个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于28个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于27个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于26个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于25个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于24个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于23个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于22个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于21个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于20个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于19个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于18个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于17个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于16个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于15个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于10个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度小于或等于5个核苷酸。

[0586] 在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为约5个核苷酸至约150个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为约10个核苷酸至约100个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为约20个核苷酸至约90个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为约30个核苷酸至约80个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为约40个核苷酸至约70个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为约50个核苷酸至约60个核苷酸。

[0587] 在一些实施方案中,寡核苷酸是治疗性寡核苷酸。治疗性寡核苷酸可包括例如但不限于小干扰RNA(siRNA)、微小RNA(miRNA)拮抗剂、miRNA模拟物、ADAR募集分子、ADAR靶向分子、向导RNA、反义寡核苷酸、短发夹RNA(shRNA)或它们的组合。

[0588] 在某些实施方案中,miRNA是前体、初级和/或成熟miRNA。

[0589] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含反义寡核苷酸或由反义寡核苷酸组成。在某些实施方案中,反义寡核苷酸与mRNA互补。在某些实施方案中,反义寡核苷酸与pre-mRNA互补。在某些实施方案中,反义寡核苷酸阻断翻译并且促进mRNA转录物的降解。在某些实施方案中,反义寡核苷酸募集RNA酶H并且促进mRNA转录物的降解。在某些实施方案中,反义寡核苷酸靶向miRNA,抑制miRNA调节mRNA表达并且促进miRNA的降解。

[0590] 某些修饰

[0591] 在某些方面,本公开涉及包含寡核苷酸的化合物。在某些实施方案中,寡核苷酸可以是未修饰的RNA或DNA,或者可以是经修饰的。在某些实施方案中,寡核苷酸是经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,相对于未修饰的RNA或DNA,经修饰的寡核苷酸包含至少一个经修饰的糖、经修饰的核碱基或经修饰的核苷间连键。在某些实施方案中,寡核苷酸具有经修饰的核苷。经修饰的核苷可包含经修饰的糖、经修饰的核碱基、或经修饰的糖和经修饰的核碱基两者。经修饰的寡核苷酸还可包含末端修饰,例如5′端修饰和3′端修饰。

[0592] 糖修饰和基序

[0593] 在某些实施方案中,经修饰的糖是取代的呋喃糖基糖或非双环修饰的糖。在某些实施方案中,经修饰的糖是经双环或三环修饰的糖。在某些实施方案中,经修饰的糖是糖替代物。糖替代物可包含本文所述的一个或多个取代。

[0594] 在某些实施方案中,经修饰的糖是取代的呋喃糖基或非双环修饰的糖。在某些实施方案中,呋喃糖基糖是核糖基糖。在某些实施方案中,呋喃糖基糖包含一个或多个取代基基团,包括但不限于2′、3′、4′和5′位的取代基基团。

[0595] 在某些实施方案中,2′位的取代基包括但不限于F和OCH_3(“O Me”、“O-甲基”或“甲氧基”)。在某些实施方案中,适合于非双环修饰的糖的2′位的取代基基团包括但不限于卤素、烯丙基、氨基、叠氮基、SH、CN、OCN、CF_3、OCF_3、F、Cl、Br、SCH_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3和NH_2。在某些实施方案中,2′位的取代基基团包括但不限于O-(C_1-C_{10})烷氧基、烷氧基烷基、O-烷基、S-烷基、N-烷基、O-烯基、S-烯基、N-烯基、O-炔基、S-炔基、N-炔基、O-烷基-O-烷基、炔基,其中烷基、烯基和炔基可以是取代或未取代的C_1至C_{10}烷基或C_2至C_{10}烯基和炔基。在某些实施方案中,2′位的取代基基团包括但不限于烷芳基、芳烷基、O-烷芳基和O-芳烷基。在某些实施方案中,这些2′取代基基团可进一步被一个或多个独立地选自以下的取代基基团取代:羟基、烷氧基、羧基、苄基、苯基、硝基(NO_2)、硫醇、硫代烷氧基、硫代烷基、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。在某些实施方案中,2′位的取代基基团包括但不限于O[(C H_2)$_n$O]$_m$$CH_3$、O$(CH_2)_n$$OCH_3$、O$(CH_2)_n$$CH_3$、O(CH2)$_n$$ONH_2$、O$(CH_2)_n$$NH_2$、O$(CH_2)_n$$SCH_3$和O$(CH_2)_n$ON[$(CH_2)_n$$CH_3$)]$_2$,其中n和m独立地为1至约10。在某些实施方案中,2′位的取代基基团包括但不限于$OCH_2CH_2OCH_3$(“MO E”)、O$(CH_2)_2$ON$(CH_3)_2$(“DMAOE”)、O$(CH_2)_2$O$(CH_2)_2$N$(CH_3)_2$(“DMAEOE”)和$OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$(“NMA”)。

[0596] 在某些实施方案中,适合于非双环修饰的糖的4’位处的取代基基团包括但不限于烷氧基(例如,甲氧基)、烷基以及Manoharan等人,WO 2015/106128中所述的那些。在某些实施方案中,适合于非双环修饰的糖的5′位处的取代基基团包括但不限于甲基(“Me”)(R或S)、乙烯基和甲氧基。在某些实施方案中,一种或多种糖包含5′-乙烯基膦酸酯修饰。在某些实施方案中,本文针对2′、4′和5′位描述的取代基可添加到糖上的其他特定位置。在某些实

施方案中,此类取代基可添加到3′末端核苷上的糖的3′位或5′末端核苷的5′位。在某些实施方案中,非双环修饰的糖可包含多于一个非桥接糖取代基。在某些此类实施方案中,非双环修饰的糖取代基包括但不限于5′-Me-2′-F、5′-Me-2′-OMe(包括R和S异构体两者)。在某些实施方案中,经修饰的糖取代基包括Migawa等人,WO 2008/101157和Rajeev等人,US2013/0203836中所述的那些。在某些实施方案中,适合于非双环修饰的糖的5′位处的取代基基团包括但不限于甲基("Me"或"CH_3")(R或S)、乙烯基和甲氧基。在某些实施方案中,5′修饰是5′-单磷酸酯((HO)$_2$(O)P-O-5′);5′-二磷酸((HO)$_2$(O)P-O-P(HO)(O)-O-5′);5′-三磷酸酯((HO)$_2$(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5′);5′-鸟苷帽(7-甲基化或非甲基化)(7m-G-O-5′-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5′);5′腺苷帽(Appp),以及任何经修饰或未修饰的核苷酸帽结构(N-O-5′(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5′);5′-单硫代磷酸酯(硫代磷酸;(HO)$_2$(S)P-O-5′);5′-单二硫代磷酸酯(二硫代磷酸酯;(HO)(HS)(S)P-O-5′),5′硫代磷酸酯((HO)$_2$(O)P-S-5′);氧/硫替换的单磷酸酯、二磷酸酯和三磷酸酯的任何另外的组合(例如,5′-α-硫代三磷酸酯、5′-γ硫代三磷酸酯等)、5′-氨基磷酸酯((HO)$_2$(O)P-NH-5′、(HO)(NH_2)(O)P-O-5′)、5′烷基膦酸酯(R=烷基=甲基、乙基、异丙基、丙基等,例如,RP(OH)(O)-O-5'-、5′-烯基膦酸酯(即,乙烯基、取代的乙烯基)、(OH)$_2$(O)P-5'-CH_2-)、5′烷基醚膦酸酯(R=烷基醚=甲氧基甲基(MeOC H_2-)、乙氧基甲基等,例如,RP(OH)(O)-O-5'-)。在某些实施方案中,一种或多种糖包含5′-乙烯基膦酸酯修饰。在某些实施方案中,5′修饰在寡核苷酸的末端处。在某些实施方案中,5′修饰在反义寡核苷酸的末端处。

[0597] 在某些实施方案中,经修饰的糖是双环糖。双环糖是包含两个环的经修饰的糖,其中第二个环经由连接第一个环中的两个原子的桥形成,从而形成双环结构。在某些实施方案中,双环糖包含桥接呋喃糖基环的两个原子以形成第二环的桥接取代基。在某些实施方案中,双环糖不包含呋喃糖基部分。"双环核苷"("BNA")是具有双环糖的核苷。在某些实施方案中,双环糖包含4′和2′呋喃糖环原子之间的桥。在某些实施方案中,双环糖包含5′和3′呋喃糖环原子之间的桥。在某些此类实施方案中,呋喃糖环是核糖环。在某些实施方案中,4′至2′桥接取代基包括但不限于4′-CH_2-2′、4′-(CH_2)$_2$-2′、4′-(CH_2)$_3$-2′、4′-CH_2-O-2′("LNA")、4′-CH_2-S-2′、4′-(CH_2)$_2$

[0598] -O-2′("ENA")、4′-CH(CH_3)-O-2′(当处于S构型时,为"受限的乙基"或"cEt")、4′-CH2-O-CH_2-2′、4′-CH_2-N(R)-2′、4′-CH(CH_2OCH_3)-O-2′("受限的MOE"或"cMOE")及其类似物(例如,美国专利第7,399,845号)、4′-C(CH_3)(CH_3)-O-2′及其类似物(例如,美国专利第8,278,283号)、4′-CH_2-N(OCH_3)-2′及其类似物(例如,美国专利第8,278,425号)、4′-CH_2-O-N(CH_3)-2′(例如,美国专利公布第2004/0171570号)、4′-CH_2-N(R)-O-2′(其中R为H、C_1-C_{12}烷基或保护基)(例如,美国专利第7,427,672号)、4′-CH_2-C(H)(C H_3)-2′(例如,Chattopadhyaya等人,J.Org.Chem.,2009,74,118-134)和4′-CH_2-C(=CH_2)-2′及其类似物(例如,美国专利第8,278,426号)。上述每一篇的全部内容据此以引用方式并入本文。教导制备双环核酸核苷酸的其他代表性美国专利和美国专利公布包括但不限于以下:美国专利第6,268,490号;第6,525,191号;第6,670,461号;第6,770,748号;第6,794,499号;第6,998,484号;第7,053,207号;第7,034,133号;第7,084,125号;第7,399,845号;第7,427,672号;第7,569,686号;第7,741,457号;第8,022,193号;第8,030,467号;第8,278,425号;第8,278,426号;第8,278,283号;第US2008/0039618号;以及US2009/0012281,US2013/0190383;

以及WO 2013/036868,所述文献各自的全部内容据此以引用方式并入本文。可制备具有一个或多个立体化学糖构型的任何前述双环核苷,包括例如α-L-呋喃核糖和β-D-呋喃核糖(参见例如WO 99/14226)。除非另外指明,否则本文指定的双环核苷为β-D构型。

[0599] 在某些实施方案中,经修饰的糖是糖替代物。在某些实施方案中,糖替代物具有例如被硫、碳或氮原子替代的氧原子。在某些此类实施方案中,糖替代物还可包含如本文所述的桥接和/或非桥接取代基。在某些实施方案中,糖替代物包含具有非5个原子的环。在某些此类实施方案中,糖替代物包含环丁基部分代替呋喃戊糖基糖。在某些实施方案中,糖替代物包含六元环代替呋喃戊糖基糖。在某些实施方案中,糖替代物包含四氢吡喃(“THP”)代替呋喃戊糖基糖。在某些实施方案中,糖替代物包含吗啉代替呋喃戊糖基糖。教导制备此类经修饰的糖结构的代表性美国专利包括但不限于美国专利第4,981,957号;第5,118,800号;第5,166,315号;第5,185,444号;第5,319,080号;第5,359,044号;第5,393,878号;第5,446,137号;第5,466,786号;第5,514,785号;第5,519,134号;第5,567,811号;第5,576,427号;第5,591,722号;第5,597,909号;第5,610,300号;第5,627,053号;第5,639,873号;第5,646,265号;第5,658,873号;第5,670,633号;第5,700,920号;第7,875,733号;第7,939,677号;第8,088,904号;第8,440,803号;以及第9,005,906号,前述文献各自的全部内容据此以引用方式并入本文。

[0600] 在一些实施方案中,糖替代物包含无环部分。在某些实施方案中,糖替代物是非锁核酸(“UNA”)。UNA是非锁无环核酸,其中糖的任何键已被去除,形成非锁“糖”残基。在一个实例中,UNA还涵盖其中C1′-C4′之间的键已被去除的单体(即,C1′和C4′碳之间的共价碳-氧-碳键)。在另一个实例中,糖的C2′-C3′键(即,C2′和C3′碳之间的共价碳-碳键)已被去除。教导制备UNA的代表性美国出版物包括但不限于美国专利第8,314,227号;以及美国专利公布第2013/0096289号;第2013/0011922号;以及第2011/0313020号,所述文献各自的全部内容据此以引用方式并入本文。在某些实施方案中,糖替代物包含肽核酸(“PNA”)、无环丁基核酸(参见例如Kumar等人,Org.Biomol.Chem.,2013,11,5853-5865)、以及Manoharan等人,US2013/130378中所述的核苷和寡核苷酸,所述文献的全部内容据此以引用方式并入本文。许多其他双环和三环糖和糖替代物环系是本领域已知的,其可用于经修饰的核苷中。

[0601] 在某些方面,本公开涉及包含至少一种寡核苷酸的化合物,其中此类寡核苷酸的核苷包含一种或多种类型的经修饰的糖和/或未修饰的糖,所述经修饰的糖和/或未修饰的糖以限定的模式或“糖基序”沿着寡核苷酸或其区域排列。在某些情况下,此类糖基序包括但不限于本文所述的任何糖修饰模式。

[0602] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含间隙聚体(gapmer)糖基序。间隙聚体寡核苷酸包含具有两个外部“翼”区和中心或内部“间隙”区的区域或由其组成。间隙区和翼区形成连续的核苷序列,其中每个翼的大部分核苷糖不同于间隙的大部分核苷糖。在某些实施方案中,翼区包含大部分经修饰的糖,并且间隙包含大部分未修饰的糖。在某些实施方案中,间隙的核苷是脱氧核苷。具有间隙聚体糖基序的化合物在例如美国专利8,790,919中有所描述,该专利的全部内容据此以引用方式并入本文。

[0603] 在某些实施方案中,双链化合物的一个或两个寡核苷酸包含三联体糖基序。具有三联体糖基序的寡核苷酸在三个连续核苷上包含三种相同的糖修饰。在某些实施方案中,三联体位于寡核苷酸的裂解位点处或附近。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸可

含有多于一个三联体糖基序。在某些实施方案中,三联体糖基序的相同糖修饰是2′-F修饰。具有三联体糖基序的化合物公开于例如美国专利第10,668,170号中,该专利的全部内容以引用方式并入本文。

[0604] 在某些实施方案中,双链化合物的一个或两个寡核苷酸包含四联体糖基序。具有四联体糖基序的寡核苷酸在四个连续核苷上包含四种相同的糖修饰。在某些实施方案中,四联体位于裂解位点处或附近。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸可含有多于一个四联体糖基序。在某些实施方案中,四联体糖基序的相同糖修饰是2′-F修饰。对于长度为19-23个核苷酸的双链体区域的双链化合物,反义寡核苷酸的裂解位点通常在5′端的10、11和12位周围。在某些实施方案中,从有义寡核苷酸的5′端的第一个核苷开始计数,四联体糖基序位于有义寡核苷酸的8、9、10、11位;9、10、11、12位;10、11、12、13位;11、12、13、14位;或12、13、14、15位,或者该计数从有义寡核苷酸的5′端的双链体区域内的第一个成对核苷酸开始。在某些实施方案中,从反义寡核苷酸的5′端的第一个核苷开始计数,四联体糖基序位于反义寡核苷酸的8、9、10、11位;9、10、11、12位;10、11、12、13位;11、12、13、14位;或12、13、14、15位,或者该计数从反义寡核苷酸的5′端的双链体区域内的第一个成对核苷酸开始。裂解位点可根据双链化合物的双链体区域的长度而改变,并且可以相应地改变四联体的位置。

[0605] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含交替的糖基序。在某些实施方案中,双链化合物的一个或两个寡核苷酸包含交替的糖基序。具有交替糖基序的寡核苷酸包含至少两种不同的糖修饰,其中包含第一糖修饰的一个或多个连续核苷与包含第二糖修饰的一个或多个连续核苷和包含第三糖修饰的一个或多个连续核苷等交替。例如,如果A、B和C各自代表对核苷的一种类型的修饰,则交替基序可以是“ABABA BABABAB…”、“AABBAABBAABB…”、“AABAABAABAAB”、“AAABAAABAAAB…”、“AAABBBAAABBB…”或“ABCABCABCABC”等。在某些实施方案中,交替糖基序沿着寡核苷酸重复至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基。在某些实施方案中,交替糖基序包含两种不同的糖修饰。在某些实施方案中,交替糖基序包含2′-OMe和2′-F糖修饰。

[0606] 在某些实施方案中,寡核苷酸的每个核苷独立地用本文所提供的一种或多种糖修饰进行修饰。在某些实施方案中,双链化合物的每个寡核苷酸独立地具有本文所提供的一个或多个糖基序。在某些实施方案中,包含糖基序的寡核苷酸被完全修饰,因为除包含糖基序的核苷之外的每个核苷包含糖修饰。

[0607] 核碱基修饰和基序

[0608] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含一个或多个包含经修饰的核碱基的核苷。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含一个或多个不包含核碱基的核苷,称为无碱基核苷。

[0609] 在某些实施方案中,经修饰的核碱基选自:5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶、烷基或炔基取代的嘧啶、烷基取代的嘌呤以及N-2、N-6和O-6取代的嘌呤。在某些实施方案中,经修饰的核碱基选自:2-氨基丙基腺嘌呤、5-羟甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、6-N-甲基鸟嘌呤、6-N-甲基腺嘌呤、2-丙基腺嘌呤、2-硫尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶和2-硫代胞嘧啶、5-丙炔基(C≡C-CH_3)尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-氮尿嘧啶、6-氮胞嘧啶、6-氮胸腺嘧啶、5-核糖基尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-卤素、8-氨基、8-硫醇、8-硫

烷基、8-羟基、8-氮杂和其他8-取代的嘌呤、5-卤素、具体地5-溴、5-三氟甲基、5-卤代尿嘧啶和5-卤代胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤、7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-氨基腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、3-脱氮鸟嘌呤、3-脱氮腺嘌呤、6-N-苯甲酰基腺嘌呤、2-N-异丁酰基鸟嘌呤、4-N-苯甲酰基胞嘧啶、4-N-苯甲酰基尿嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基胞嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基尿嘧啶、通用碱基、疏水性碱基、混杂碱基、大小扩展的碱基和氟化碱基。进一步修饰的核碱基包括三环嘧啶,诸如1,3-二氮杂吩噁嗪-2-酮、1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮和9-(2-氨基乙氧基)-1,3-二氮杂吩噁嗪-2-酮(G-clamp)。经修饰的核碱基还可包括其中嘌呤或嘧啶碱基被其他杂环取代的那些,例如7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮鸟苷、2-氨基吡啶和2-吡啶酮。

[0610] 其他核碱基包括美国专利第3,687,808号;Modified Nucleosides in Biochemistry,Biotechnology and Medicine,Herdewijn,P编辑,Wiley-VCH,2008;The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering,第858-859页;Kroschwitz,J.L.编辑,John Wiley&Sons,1990,858-859;Englisch等人,Angewandte Chemie,International Edition,1991,30,613;Sanghvi,Y.S.,第15章,dsRNA Research and Applications,第289-302页;Antisense Research and Applications,Crooke,S.T.和Lebleu,B.编辑,CRC Press,1993,273-288;Antisense Drug Technology,Crooke S.T.编辑,CRC Press,2008,163-166和442-443(第6和15章)中公开的那些,所述文献各自据此以引用方式并入本文。

[0611] 教导某些上述经修饰的核碱基以及其他经修饰的核碱基的制备的出版物包括但不限于美国申请2003/0158403和2003/0175906;美国专利4,845,205;5,130,302;5,134,066;5,175,273;5,367,066;5,432,272;5,434,257;5,457,187;5,459,255;5,484,908;5,502,177;5,525,711;5,552,540;5,587,469;5,594,121;5,596,091;5,614,617;5,645,985;5,681,941;5,811,534;5,750,692;5,948,903;5,587,470;5,457,191;5,763,588;5,830,653;5,808,027;6,005,096.6,015,886;6,147,200;6,166,197;6,166,199;6,222,025;6,235,887;6,380,368;6,528,640;6,639,062;6,617,438;7,045,610;7,427,672;和7,495,088,这些文献各自的全部内容据此以引用方式并入本文。

[0612] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含以限定的模式或基序沿着寡核苷酸或其区域排列的经修饰的和/或未修饰的核碱基。在某些实施方案中,每个核碱基均为修饰的。在某些实施方案中,没有核碱基被修饰。在某些实施方案中,每个嘌呤或每个嘧啶被修饰。在某些实施方案中,每个腺嘌呤均为修饰的。在某些实施方案中,每个鸟嘌呤均为修饰的。在某些实施方案中,每个胸腺嘧啶均为修饰的。在某些实施方案中,每个尿嘧啶均为修饰的。在某些实施方案中,每个胞嘧啶均为修饰的。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸中的胞嘧啶核碱基中的一些或全部是5-甲基胞嘧啶。

[0613] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含经修饰的核碱基的嵌段。在某些所述实施方案中,嵌段处于寡核苷酸的3'-末端。在某些实施方案中,嵌段位于寡核苷酸的3′端的3个核苷之内。在某些实施方案中,嵌段位于寡核苷酸的5′端处。在某些实施方案中,嵌段位于寡核苷酸的5′端的3个核苷之内。

[0614] 核苷间连键修饰和基序

[0615] 3′至5′磷酸二酯连键是RNA和DNA的天然存在的核苷间连键。在某些实施方案中,

寡核苷酸具有一个或多个经修饰的(即,非天然存在的)核苷间连键。某些非天然存在的核苷间连键可赋予期望的特性,诸如增强的细胞摄取、增强的对靶核酸的亲和力以及在核酸酶的存在下增加的稳定性。代表性的经修饰的含磷核苷间连键包括但不限于磷酸三酯、烷基膦酸酯(例如,甲基膦酸酯)、氨基磷酸酯和硫代磷酸酯("P=S")和二硫代磷酸酯("HS-P=S")。代表性的不含磷的核苷间连接基团包括但不限于亚甲基甲亚氨基(-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2)、硫代二酯、硫代氨基甲酸酯(-O-C(=O)(NH)-S-);硅氧烷(-O-SiH_2-O-);以及N,N′-二甲基肼(-CH_2-N((CH_3)-N((CH_3)-)。制备含磷和不含磷的核苷间连键的方法是本领域技术人员熟知的。中性核苷间连键包括但不限于磷酸三酯、甲基膦酸酯、MMI(3′-CH_2-N(CH_3)-O-5′)、酰胺-3(3′-CH_2-C(=O)-N(H)-5′)、酰胺-4(3′-CH_2-N(H)-C(=O)-5′)、甲缩醛(3′-O-CH_2-O-5′)、甲氧基丙基和硫代甲缩醛(3′-S-CH_2-O-5′)。其他中性核苷间连键包括非离子连键,包括硅氧烷(二烷基硅氧烷)、羧酸酯、羧酰胺、硫化物、磺酸酯和酰胺(参见例如:Carbohydrate Modifications in Antisense Research;Y.S.Sanghvi和P.D.Cook编辑,ACS Symposium Series580;第3章和第4章,40-65)。另外的中性核苷间连键包括包含混合的N、O、S和CH_2组成部分的非离子连键。

[0616] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个经修饰的核苷间连键。经修饰的核苷间连键可位于寡核苷酸的任何位置处。对于双链化合物,经修饰的核苷间连键可位于双链化合物的有义寡核苷酸、反义寡核苷酸或这两种寡核苷酸内。

[0617] 在某些实施方案中,核苷间连键修饰可发生在寡核苷酸的每个核苷上。在某些实施方案中,核苷间连键修饰可沿着寡核苷酸以交替模式发生。在某些实施方案中,基本上每个核苷间连接基团是磷酸酯核苷间连键(P=O)。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的每个核苷间连接基团是硫代磷酸酯(P=S)。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的每个核苷间连接基团独立地选自硫代磷酸酯和磷酸酯核苷间连键。在某些实施方案中,双链化合物的每个寡核苷酸上的核苷间连键修饰的模式是相同的。在某些实施方案中,双链化合物的每个寡核苷酸上的核苷间连键修饰的模式是不同的。在某些实施方案中,双链化合物包含6-8个经修饰的核苷间连键。在某些实施方案中,6-8个经修饰的核苷间连键是硫代磷酸酯核苷间连键或烷基膦酸酯核苷间连键。在某些实施方案中,有义寡核苷酸在5′端和3′端中的任一者或两者处包含至少两个经修饰的核苷间连键。在某些此类实施方案中,经修饰的核苷间连键是硫代磷酸酯核苷间连键或烷基膦酸酯核苷间连键。在某些实施方案中,反义寡核苷酸在5′端和3′端中的任一者或两者处包含至少两个经修饰的核苷间连键。在某些此类实施方案中,经修饰的核苷间连键是硫代磷酸酯核苷间连键或烷基膦酸酯核苷间连键。

[0618] 在某些实施方案中,双链化合物包含突出端区域。在某些实施方案中,双链化合物在突出端区域中包含硫代磷酸酯或烷基膦酸酯核苷间连键修饰。在某些实施方案中,双链化合物包含将突出端核苷酸与紧邻突出端核苷酸的成对核苷酸连接的硫代磷酸酯或烷基膦酸酯核苷酸间连键。例如,在末端三个核苷之间可存在至少两个硫代磷酸酯核苷间连键,其中三个核苷中的两个核苷是突出端核苷,并且第三个核苷是紧邻突出端核苷的成对核苷。这些末端三个核苷可位于反义寡核苷酸的3′端、有义寡核苷酸的3′端、反义寡核苷酸的5′端或反义寡核苷酸的5′端处。

[0619] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含一个或多个具有手性中心的核苷间连

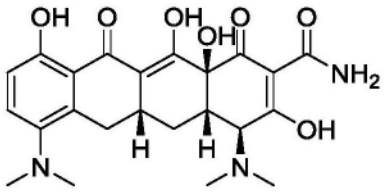
键。代表性手性核苷间连键包括但不限于烷基膦酸酯和硫代磷酸酯。包含具有手性中心的核苷间连键的经修饰的寡核苷酸可被制备为包含立构无规核苷间连键的经修饰的寡核苷酸群体,或制备为包含特别是立体化学构型的硫代磷酸酯连键的经修饰的寡核苷酸群体。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸群体包含硫代磷酸酯核苷间连键,其中所有硫代磷酸酯核苷间连键是立构无规的。此类经修饰的寡核苷酸可使用导致随机选择每个硫代磷酸酯连键的立体化学构型的合成方法来生成。如本领域技术人员所熟知的那样,每个单独的寡核苷酸分子的每个单独的硫代磷酸酯具有限定的立体构型。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸群体富含包含一个或多个特定的硫代磷酸酯核苷间连键的经修饰的寡核苷酸,所述硫代磷酸酯核苷间连键呈特定的、独立选择的立体化学构型。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯连键的特定构型存在于群体中至少65%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯连键的特定构型存在于群体中至少70%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯连键的特定构型存在于群体中至少80%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯连键的特定构型存在于群体中至少90%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯连键的特定构型存在于群体中至少99%的分子中。此类富集的经修饰的寡核苷酸群体可使用本领域已知的合成方法生成,例如Oka等人,JACS125,8307(2003);Wan等人,Nuc.Acid.Res.42,13456(2014)以及WO 2017/015555中所述的方法。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸群体富含具有至少一个以(Sp)构型表示的硫代磷酸酯的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸群体富含具有至少一个(Rp)构型的硫代磷酸酯的经修饰的寡核苷酸。

[0620] CB_1配体

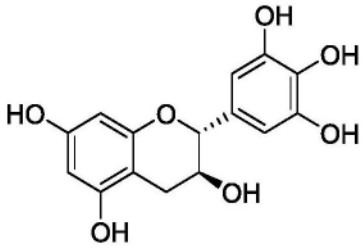
[0621] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物包含大麻素受体1型(CB_1,也称为大麻素受体1)配体。在一些实施方案中,CB_1配体可用于引导治疗剂、预防剂或诊断剂。在某些实施方案中,治疗剂是寡核苷酸(例如,治疗性寡核苷酸)。在一些实施方案中,CB_1配体将寡核苷酸引导到某个位置。在一些实施方案中,CB_1配体靶向组织。在一些实施方案中,组织是脑组织。在一些实施方案中,CB_1配体靶向细胞受体。在一些实施方案中,细胞受体是CB_1。在一些实施方案中,CB_1受体是脑中的。在一些实施方案中,CB_1受体是额叶皮层中的。在一些实施方案中,CB_1受体是纹状体中的。在一些实施方案中,CB_1受体是小脑中的。在一些实施方案中,CB_1受体是脑干中的。在一些实施方案中,CB_1受体是海马体中的。在一些实施方案中,CB_1受体是脊髓中的。

[0622] 本公开设想了任何CB_1配体在本文所提供的化合物中的使用。CB_1配体是本领域中已知的,并且本领域普通技术人员将能够鉴定除本公开内容明确提供的那些之外的用于本文所述化合物中的另外的CB_1配体。本公开还设想了本文所提供的或本领域已知的任何CB_1配体的衍生物和前药在本文所述的化合物中的使用,并且本领域普通技术人员将知道如何制备此类衍生物和前药。

[0623] 在一些实施方案中,CB_1配体为CB_1激动剂。在一些实施方案中,CB_1配体为CB_1拮抗剂。用于本公开的示例性CB_1配体包括但不限于任何以下CB_1配体及其衍生物:

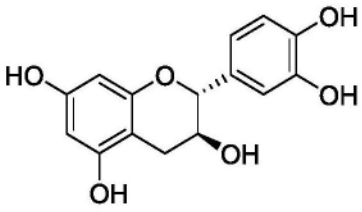


米诺环素

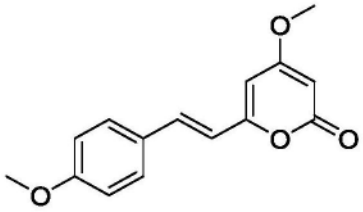


表没食子儿茶素

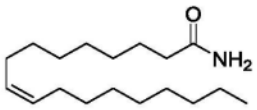
[0624]

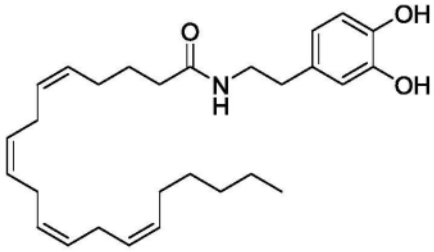


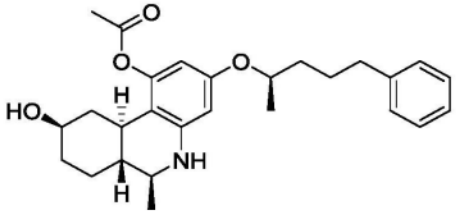
表儿茶素

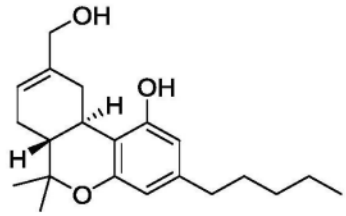


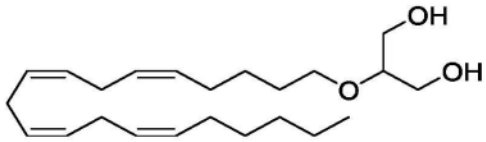
杨戈宁

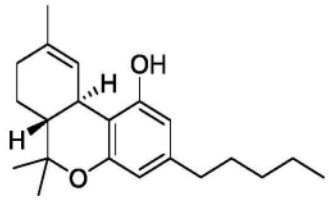

油酰胺


N-花生四烯酰多巴胺

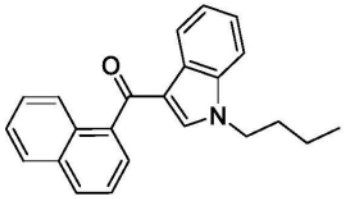

左旋南曲醇

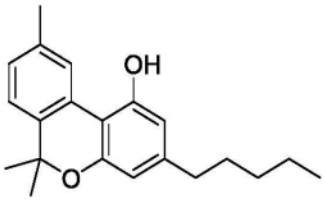

11-羟基-THC

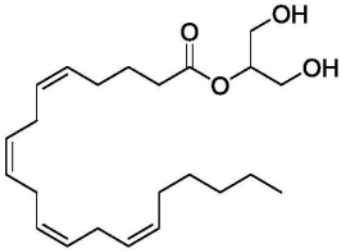

2-花生四烯基甘油醚

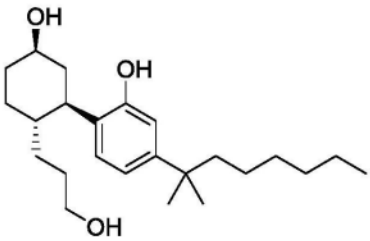

四氢大麻酚

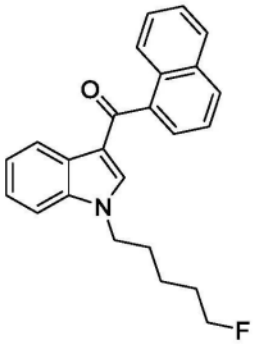
[0625]

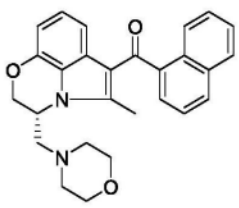

JWH-073

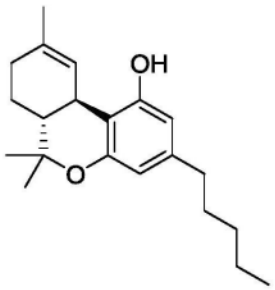

大麻酚

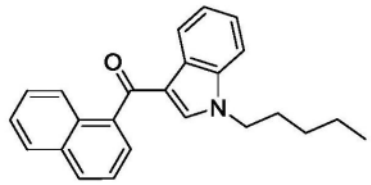

2-花生四烯酰甘油


CP 55,940

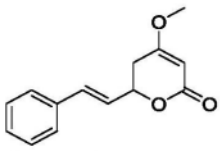

AM-2201


WIN 55,212-2

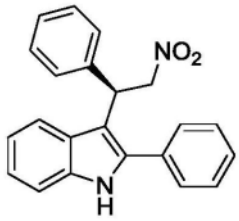

屈大麻酚



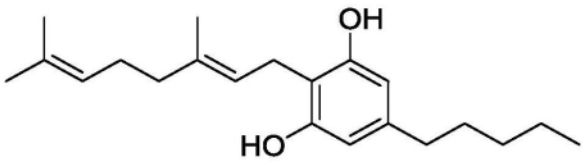
JWH-018



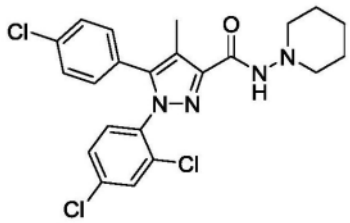
卡瓦因



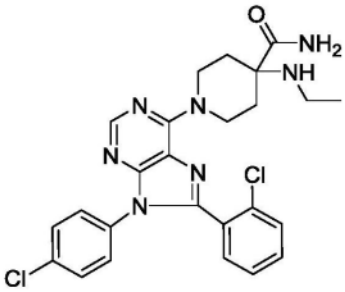
GAT228



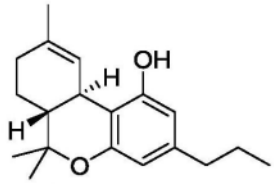
大麻萜酚



利莫那班

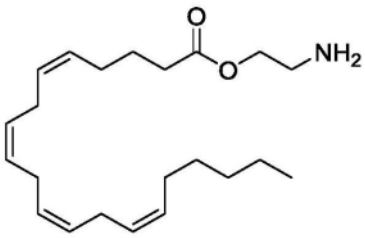


奥替那班

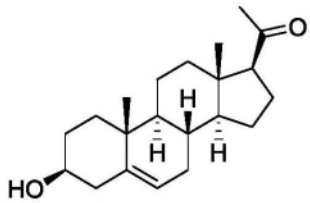


四氢次大麻酚

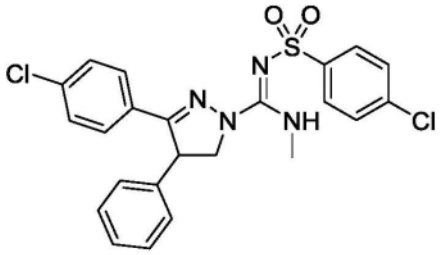
[0626]



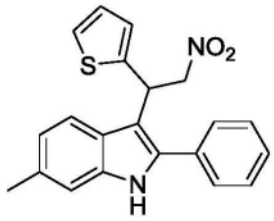
维罗达明



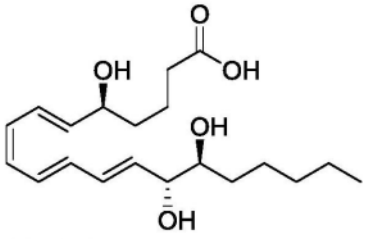
孕烯醇酮



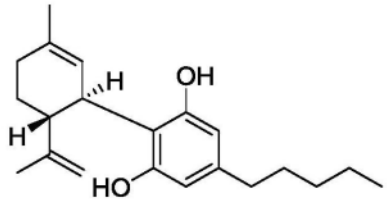
依比匹那班



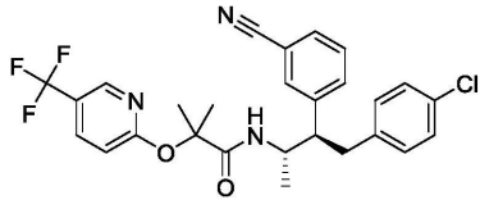
ZCZ-011



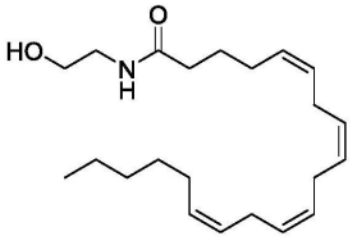
脂氧素 A4



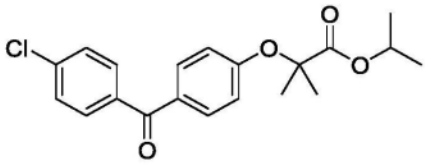
大麻二酚



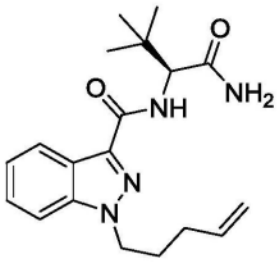
塔拉那班



花生四烯乙醇胺

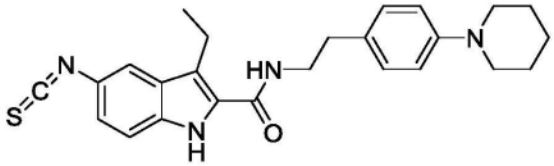


非诺贝特

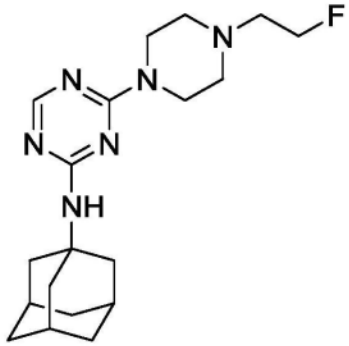


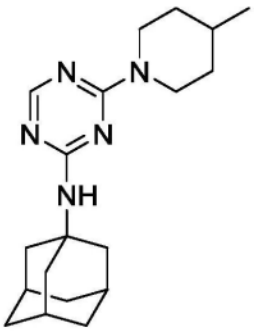
(*S*)-*N*-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

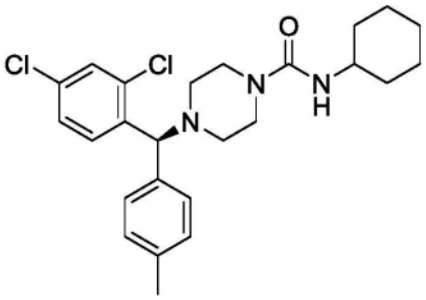
[0627]

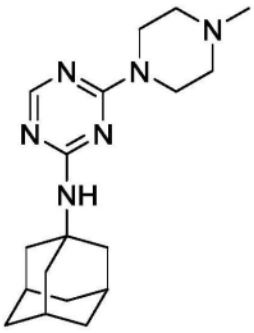


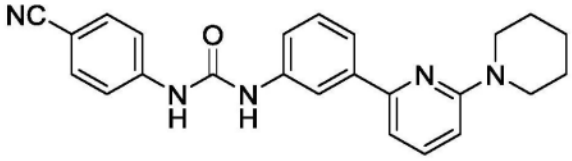
GAT100

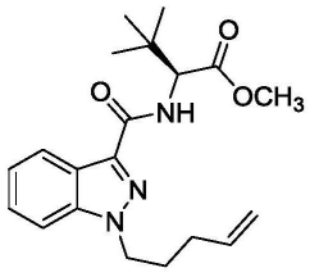


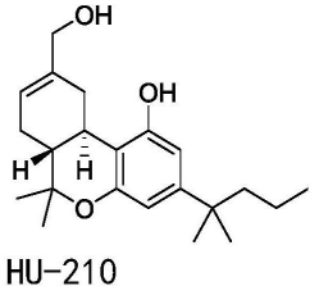




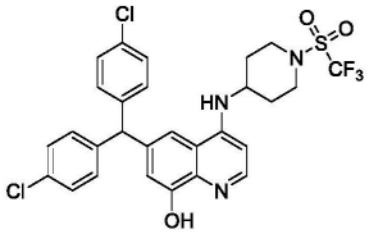


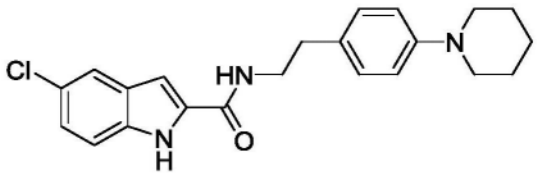


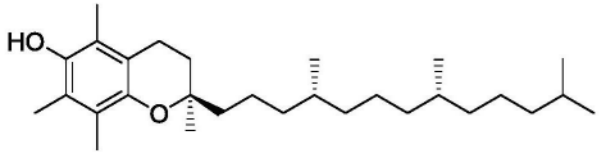


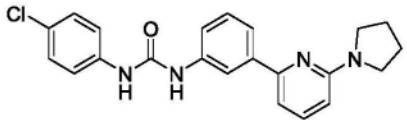


[0628]









[0629] 在一些实施方案中,CB_1配体是RVD-Hpα(血红蛋白的片段(pepcan-12),α1)。

[0630] 在某些实施方案中,CB_1配体为(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺。在某些实施方案中,CB_1配体为花生四烯乙醇胺。

[0631] 在一些实施方案中,CB_1配体为抗CB_1抗体。在某些实施方案中,CB_1配体是抗CB_1抗体片段或抗CB_1抗体变体。"抗CB_1抗体"是指识别、结合CB_1受体或以其它方式与其相互作用的免疫系统蛋白。

[0632] 在某些实施方案中,CB_1配体缀合(例如,连接(linked)、连接(connected)、附接、缔合)至一个或多个药剂部分。在某些实施方案中,药剂部分是治疗剂、预防剂、诊断剂或成像剂。在某些实施方案中,药剂是小分子或寡聚化合物。在某些实施方案中,药剂部分是蛋白质、肽、抗体、寡核苷酸、小分子、大分子或它们的组合。

[0633] 在一些实施方案中,多于一个CB_1配体缀合至药剂部分。在一些实施方案中,至少两个CB_1配体(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个CB_1配体)缀合至药剂部分。在一些实施方案中,两个CB_1配体缀合至药剂部分。在一些实施方案中,三个CB_1配体缀合至药剂部分。在一些实施方案中,四个CB_1配体缀合至药剂部分。在一些实施方案中,五个CB_1配体缀合至药剂部分。在一些实施方案中,多于五个CB_1配体缀合至药剂部分。在一些实施方案中,至少一个至约五个CB_1配体缀合至药剂部分。在一些实施方案中,至少一个至约四个CB_1配体缀合至药剂部分。在一些实施方案中,至少一个至约三个CB_1配体缀合至药剂部分。在一些实施方案中,至少一个至约两个CB_1配体缀合至药剂部分。

[0634] 当药剂部分缀合至多个CB_1配体时,所有CB_1配体可缀合在药剂部分上的相同位置处或附近,或者CB_1配体可缀合至药剂部分上的多个不同位置。

[0635] 在一些实施方案中,寡核苷酸通过寡核苷酸的5′端和/或3′端或在寡核苷酸的内部位置处(例如,在寡核苷酸上除5′或3′核苷酸以外的核苷酸处)缀合(例如,连接、附接、缔

合)至CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸通过寡核苷酸的5′端缀合至CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸通过寡核苷酸的3′端缀合至CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸通过寡核苷酸的5′端和3′端缀合至CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸在寡核苷酸内的内部位置处(例如,在"经内部修饰的寡核苷酸"中)缀合至CB_1配体。

[0636] 在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至多于一个CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至至少两个CB_1配体(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个CB_1配体)。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至两个CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至三个CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至四个CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至五个CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至多于五个CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至至少一个至约五个CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至至少一个至约四个CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至至少一个至约三个CB_1配体。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至至少一个至约两个CB_1配体。

[0637] 当寡核苷酸缀合至多个CB_1配体时,所有CB_1配体可缀合在寡核苷酸上的相同位置处或附近,或者CB_1配体可缀合至寡核苷酸上的多个不同位置。在一些实施方案中,多个CB_1配体(即,两个、三个、四个、五个或更多个CB_1配体)缀合在寡核苷酸的5′端处。在一些实施方案中,多个CB_1配体(即,两个、三个、四个、五个或更多个CB_1配体)缀合在寡核苷酸的3′端处。在一些实施方案中,多个CB_1配体(即,两个、三个、四个、五个或更多个CB_1配体)缀合在寡核苷酸的一个或多个内部位置处。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至寡核苷酸的5′端处的一个或多个CB_1配体和/或寡核苷酸的3′端处的一个或多个CB_1配体和/或寡核苷酸的一个或多个内部位置处的一个或多个CB_1配体。

[0638] 接头

[0639] 在某些实施方案中,提供了本文所述的化合物式的缀合物。在某些实施方案中,缀合物包含共价偶联到药剂部分的CB_1配体。在某些实施方案中,本文所提供的缀合物包含一个或多个接头部分。在某些实施方案中,一个或多个接头部分将CB_1配体连接到药剂部分。在某些实施方案中,药剂部分是蛋白质、肽、抗体、核酸、小分子、大分子、治疗剂、预防剂、诊断剂或成像剂。在一些实施方案中,化合物缀合至寡核苷酸。在某些实施方案中,CB_1配体缀合至寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含一个或多个CB_1配体、一个或多个接头部分和一个或多个药剂部分,其中CB_1配体通过一个或多个接头部分缀合(例如,链接、连接、附接、缔合)至一个或多个药剂部分。

[0640] 如本文所公开的缀合物可使用任何可用的方法制备。当将本文所提供的化合物与药剂部分(例如,CB_1配体与寡核苷酸)缔合时,该部分可以直接地或间接地连接(例如,通过接头部分;即,接头共价结合至寡核苷酸和CB_1配体中的每一者;在本文的一些式中,"$-L_n-$",其中n为数字(例如,L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7))。例如,寡核苷酸和CB_1配体可以例如通过一个或多个共价键彼此直接缔合,或者可通过一个或多个接头缔合。"接头"是指用于使本文所提供的化合物的两种组分(例如,CB_1配体和寡核苷酸)彼此缀合的任何化学部分(例如,根据已知化学原理具有适当化合价的原子的组合)。两种组分中的每一种可连接到本文所提供的任何接头的任何部分。在一些实施方案中,本文所提供的化合物的一种组分(例如,CB_1配体或寡核苷酸)通过键连接到接头的一端,并且另一种组分通过键连接到接头的另一端。在一些实施方案中,本文所提供的化合物的一种或两种组分可通过键连接到本文所述的任

何接头中的内部位置。例如,在“烷基接头”的上下文中,CB_1配体可通过键连接到烷基接头的一端的碳,并且寡核苷酸可通过键连接到烷基接头的另一端的碳。在一些实施方案中,接头是键(包括例如磷酸二酯键和硫代磷酸酯键)。在一些实施方案中,接头为任选取代的烷基接头(即,烷基链用于连接两个部分,其可各自缀合至烷基接头的相对末端,或一个或两个部分可缀合至烷基接头上的内部碳)。在一些实施方案中,接头为任选取代的聚乙二醇(PEG)接头(即,PEG链用于连接两个部分,其可各自缀合至PEG接头的相对末端,或一个或两个部分可缀合至PEG接头上的内部位置)。在一些实施方案中,接头为任选取代的杂烷基接头(即,杂烷基链用于连接两个部分,其可各自缀合至杂烷基接头的相对末端,或一个或两个部分可缀合至杂烷基接头上的内部位置)。在一些实施方案中,接头为任选取代的杂芳基接头(即,杂芳基用于连接两个部分,其各自可缀合至杂芳基上的任何位置)。

[0641] 在某些实施方案中,本文所提供的化合物包含一个或多个连接基团。在某些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4各自包含连接基团。在某些实施方案中,L_1、L_2、L_3、L_4和L_5包含连接基团。在某些实施方案中,L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7各自包含连接基团。在某些实施方案中,连接基团共价结合至CB_1配体。在某些实施方案中,连接基团共价结合至寡核苷酸。在某些实施方案中,连接基团共价结合至可裂解部分。在某些实施方案中,连接基团包含可裂解键。在某些实施方案中,连接基团不包含可裂解部分。在某些实施方案中,连接基团包含与固体载体的共价附接。在某些实施方案中,连接基团包含用于附接CB_1配体的多个位置。

[0642] 在某些实施方案中,连接基团包含链结构,诸如烃基链,或重复单元的寡聚物或此类重复单元的组合。在某些实施方案中,连接基团包含1至50个重复单元、1至40个重复单元、1至25个重复单元、1至20个重复单元、1至15个重复单元、1至10个重复单元或1至5个重复单元。在某些实施方案中,连接基团为1至50个原子长、1至40个原子长、1至25个原子长、1至20个原子长、1至15个原子长、1至10个原子长或1至5个原子长。

[0643] 在某些实施方案中,连接基团含有碳原子。在某些实施方案中,连接基团含有杂原子(例如,氮、氧、硫等)。在某些实施方案中,连接基团形成酰胺连键、酯连键或二硫连键。在某些实施方案中,连接基团形成脲连键、肟连键、亚胺连键、胍连键、脲连键、氨基甲酸酯连键、不饱和烷基连键、磺酰胺连键或4-8元杂环连键。在某些实施方案中,连接基团包含一个或多个选自烷基、氨基、氧代、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚和羟氨基的基团。在某些实施方案中,连接基团包含至少一个磷基团。在某些实施方案中,连接基团包含至少一个磷酸酯基团。在某些实施方案中,连接基团包括至少一个中性连接基团。在某些实施方案中,连接基团被各种取代基取代,所述取代基包括但不限于氢原子、烷基、烯基、炔基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、三烷基氨基、羟基、烷氧基、卤素、芳基、杂环、芳族杂环、氰基、酰胺、氨基甲酰基、羧酸、酯、硫醚、烷硫醚、硫醇和脲基基团。如本领域技术人员所理解的那样,这些基团中的每一个基团继而可以被取代。

[0644] 在某些实施方案中,连接基团包括但不限于取代或未取代的C1-C10烷基、取代或未取代的C2-C10烯基、或取代或未取代的C2-C10炔基,其中优选的取代基基团的非限制性列表包括羟基、氨基、烷氧基、羧基、苄基、苯基、硝基、硫醇、硫代烷氧基、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。在某些实施方案中,连接基团是脂族或杂脂族的。例如,连接基团可以是聚烷基连接基团。连接基团可以是聚醚连接基团。连接基团可以是聚乙烯连接基团,诸如PEG。

[0645] 在某些实施方案中,连接基团是短肽链。在某些实施方案中,连接基团包含1至40

个氨基酸、1至25个氨基酸、1至20个氨基酸、1至15个氨基酸、1至10个氨基酸或1至5个氨基酸。

[0646] 在某些实施方案中,连接基团包含接头-核苷。在某些实施方案中,连接基团包含1至40个接头-核苷、1至25个接头-核苷、1至20个接头-核苷、1至15个接头-核苷、1至10个接头-核苷或1至5个接头-核苷。在某些实施方案中,此类接头-核苷可以是经修饰的或未修饰的核苷。通常期望接头-核苷在到达靶组织后从化合物中裂解出来。因此,本文的接头-核苷可通过可裂解键彼此连接并连接至化合物的其余部分。在本文中,接头-核苷不被认为是寡核苷酸有效负载的一部分。因此,在其中化合物包含由指定数目或范围的连接核苷组成的和/或与参考核酸具有指定互补百分比的寡核苷酸并且该化合物还包含含有包含接头-核苷的连接基团的CB_1配体的实施方案中,那些接头-核苷不针入寡核苷酸的长度计数并且不用于确定寡核苷酸与参考核酸的互补百分比。

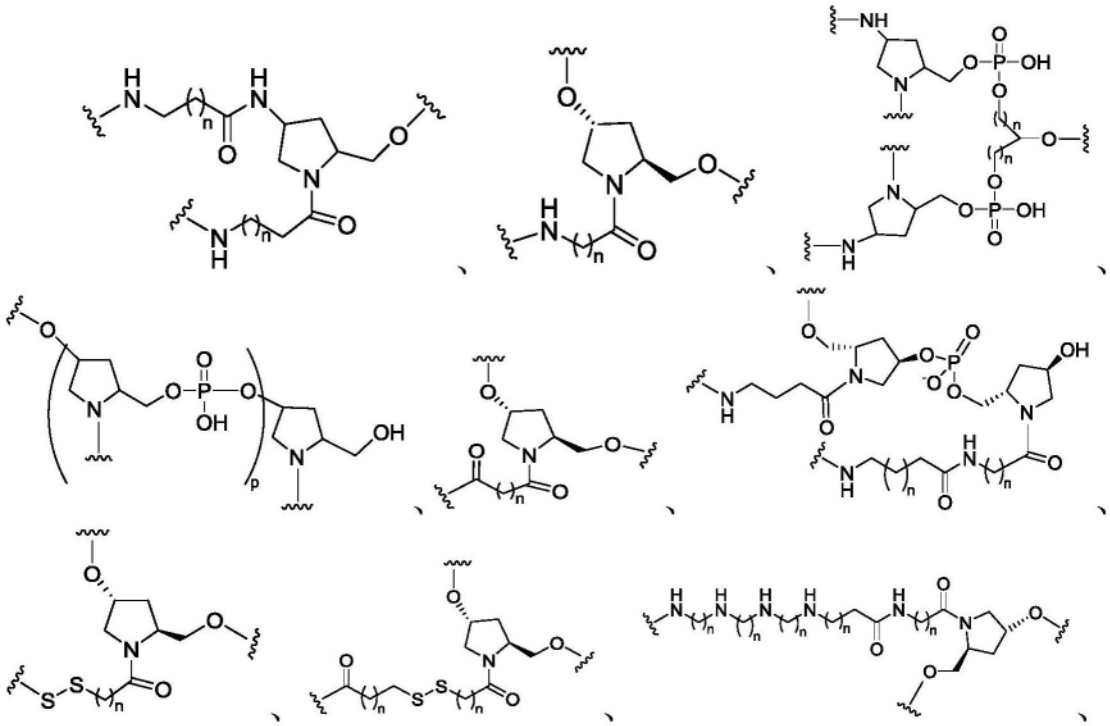
[0647] 在某些实施方案中,连接基团包括蛋白质结合基团。在某些实施方案中,蛋白质结合基团是脂质,诸如包括但不限于胆固醇、胆酸、金刚烷乙酸、1-芘丁酸、二氢睾酮、1,3-双-O(十六烷基)甘油、香叶氧基己基基团、十六烷基甘油、冰片、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七烷基基团、棕榈酸、肉豆蔻酸、O3-(油酰基)石胆酸、O3-(油酰基)胆烯酸、二甲氧基三苄基或吩噁嗪)、维生素(例如,叶酸、维生素A、维生素E、生物素、吡哆醛)、肽、碳水化合物(例如,单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖、多糖)、内体溶解组分、类固醇(例如,乌发醇、龙舌兰皂苷元、薯蓣皂苷元)、萜烯(例如,三萜烯,例如菝葜皂苷元、无羁萜、表木栓醇衍生的石胆酸)或阳离子脂质。在某些实施方案中,蛋白质结合基团是C_{16}至C_{22}长链饱和或不饱和脂肪酸、胆固醇、胆酸、维生素E、金刚烷或1-五氟丙基。

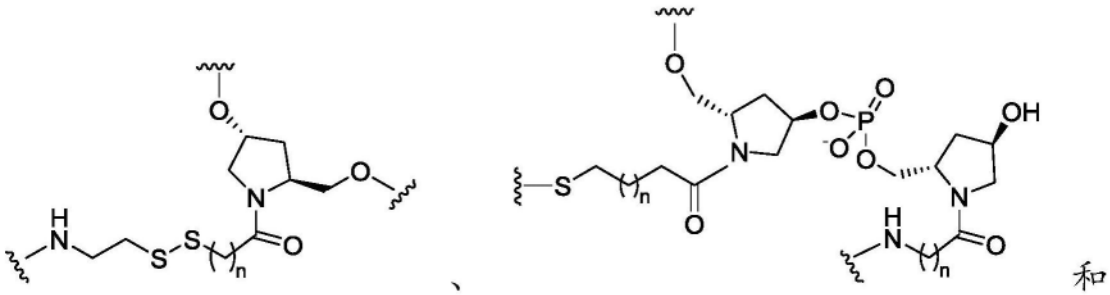
[0648] 在某些实施方案中,连接基团包括但不限于吡咯烷、8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(ADO)、4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-甲酸琥珀酰亚胺基酯(SMCC)和6-氨基己酸(AHEX或AHA)。

[0649] 在某些实施方案中,连接基团包括但不限于以下参考文献中描述的那些连接基团:US5,994,517;US 6,300,319;US 6,660,720;U S 6,906,182;US 7,262,177;US 7,491,805;US 8,106,022;US 7,723,509;US 9,127,276;US2006/0148740;US2011/0123520;WO2013/033230;WO2012/037254;Biessen等人,J.Med.Chem.1995,38,1846-1852;Lee等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry 2011,19,2494-2500;Rensen等人,J.Biol.Chem.2001,276,37577-37584;Rensen等人,J.Med.Chem.2004,47,5798-5808;Sliedregt等人,J.Med.Chem.1999,42,609-618;Valentijn等人,Tetrahedron,1997,53,759-770;Lee,Carhohydr Res,1978,67,509-514;Connolly等人,J Biol Chem,1982,257,939-945;Pavia等人,Int J Pep Protein Res,1983,22,539-548;Le e等人,Biochem,1984,23,4255-4261;Lee等人,Glycoconjuga te J,1987,4,317-328;Toyokuni等人,Tetrahedron Lett,1990,31,2673-2676;Biessen等人,J Med Chem,1995,38,1538-1546;Valentijn等人,Tetrahedron,1997,53,759-770;Kim等人,Tetrahedron Lett,1997,38,3487-3490;Lee等人,Bioconjug Chem,1997,8,762-765;Kato等人,Glycohiol,2001,11,821-829;Rensen等人,J Biol Chem,2001,276,37577-37584;Lee等人,Methods Enzymol,2003,362,38-43;Westerlind等人,Glyc oconj J,2004,21,227-241;Lee等人,Bioorg Med Chem Lett,2006,16(19),5132-5135;Maierhofer等人,Bioorg Med Chem,2007,15,7661-7676;Khorev

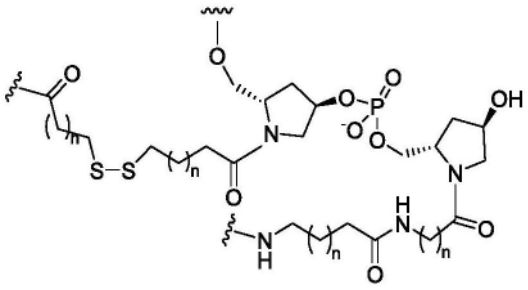
等人,Bioorg Med Chem,2008,16,5216-5231;Lee等人,Bioorg Med Chem,2011,19,2494-2500;K ornilova等人,Analyt Biochem,2012,425,43-46;Pujol等人,Angew Chemie Int Ed Engl,2012,51,7445-7448;Biessen等人,J Med Chem,1995,38,1846-1852;Sliedregt等人,J Med Chem,1999,42,609-618;Rensen等人,J Med Chem,2004,47,5798-5808;Rensen等人,Arterioscler Thromh Vase Biol,2006,26,169-175;van Rossenberg等人,Gene Ther,2004,11,457-464;Sato等人,JAm Chem Soc,2004,126,14013-14022;Lee等人,J Org Chem,2012,77,7564-7571;Biessen等人,FASEB J,2000,14,1784-1792;Rajur等人,Bioconjug Chem,1997,8,935-940;Duff等人,Methods Enzymol,2000,313,297-321;Maier等人,Bioconjug Chem,2003,14,18-29;Jayaprakash等人,Org Lett,2010,12,5410-5413;Manoharan,Antisense Nucleic Acid Dru g Dev,2002,12,103-128;Merwin等人,Bioconjug Chem,1994,5,612-620;Tomiya等人,Bioorg Med Chem,2013,21,5275-5281;国际申请WO1998/013381;WO2011/038356;WO1997/046098;WO2008/098788;WO2004/101619;WO2012/037254;WO2011/120053;W O2011/100131;WO2011/163121;WO2012/177947;WO2013/033230;WO2013/075035;WO2012/083185;WO2012/083046;WO2009/082607;WO2009/134487;WO2010/144740;WO2010/148013;WO1997/020563;WO2010/088537;WO2002/043771;WO2010/129709;WO2012/068187;W O2009/126933;WO2004/024757;WO2010/054406;WO2012/089352;W O2012/089602;WO2013/166121;WO2013/165816;美国专利4,751,219;7,582,744;8,552,163;8,137,695;6,908,903;6,383,812;7,262,177;6,525,031;5,994,517;6,660,720;6,300,319;7,723,509;8,106,022;7,491,805;7,491,805;8,541,548;8,344,125;8,313,772;8,349,308;8,450,467;8,501,930;8,158,601;7,262,177;6,906,182;6,620,916;8,435,491;8,404,862;7,851,615;公布的美国专利申请公布US2011/0097264;US2011/0097265;US 2013/0004427;US2003/0119724;US2011/0207799;US2012/0035115;US2012/0230938;US2005/0164235;US2006/0183886;US2012/0136042;US2012/0095075;US2013/0109817;US2006/0148740;US2008/0206869;US2012/0165393;US2012/0101148;US2013/0121954;US2011/0123520;US2003/0077829;US2008/0108801;和US2009/0203132;这些参考文献中的每一者均以引用的方式整体并入本文。

[0650] 在某些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5,或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)独立地包含或一起包含选自以下的结构:

[0651] 

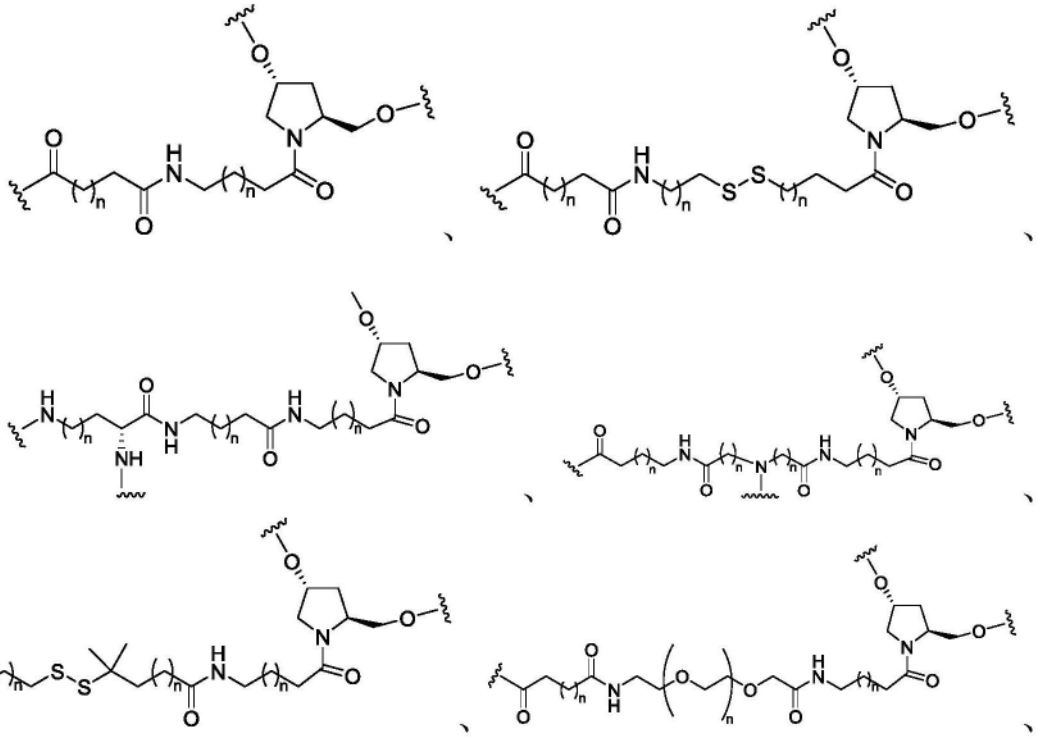
[0652] 

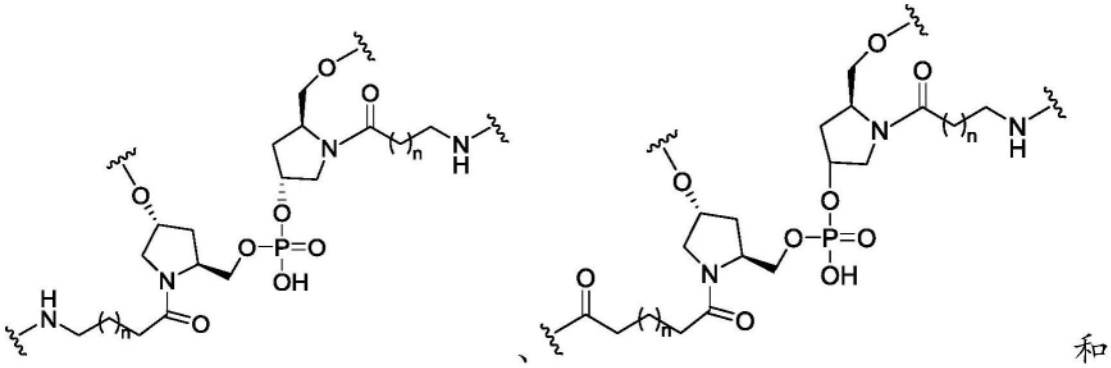
和

[0653] 

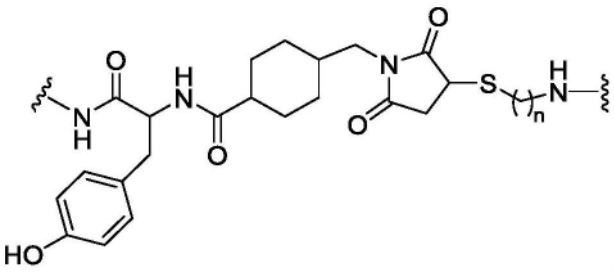
其中每个n独立地为1至20;并且p为1至6。

[0654] 在某些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5,或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)独立地包含或一起包含选自以下的结构:

[0655] 

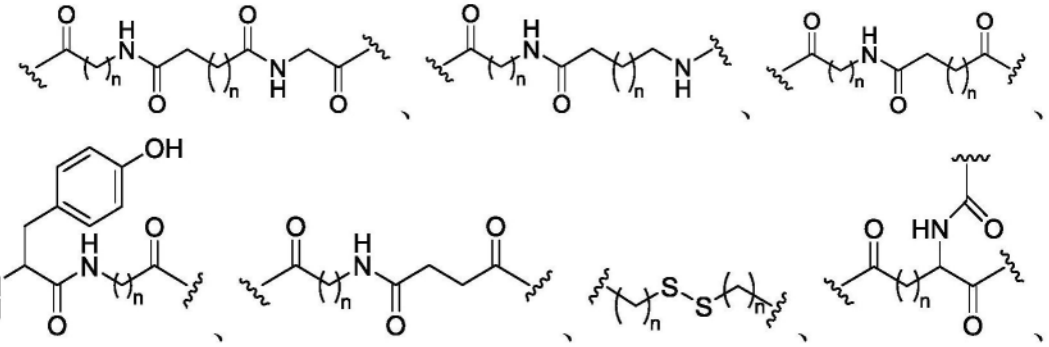
[0656] 

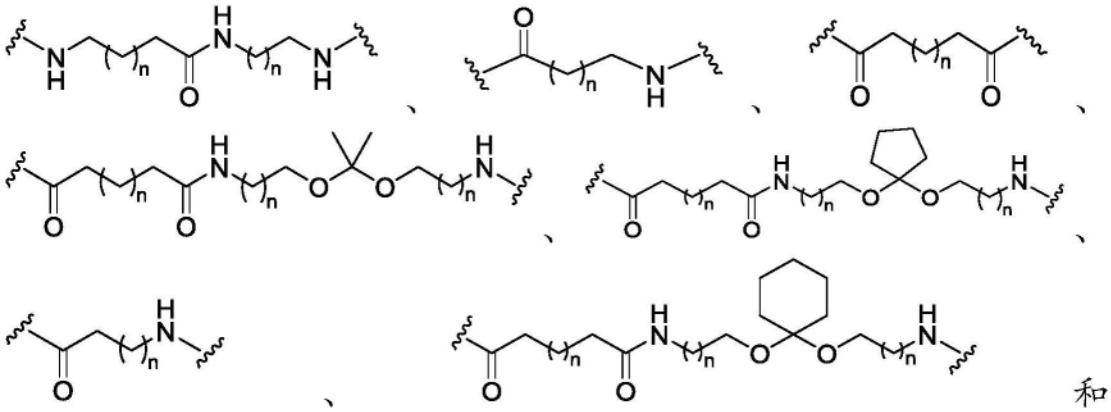
和

[0657] 

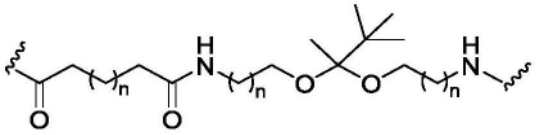
其中每个n独立地为1至20。

[0658] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5，或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)独立地包含或一起包含选自以下的结构：

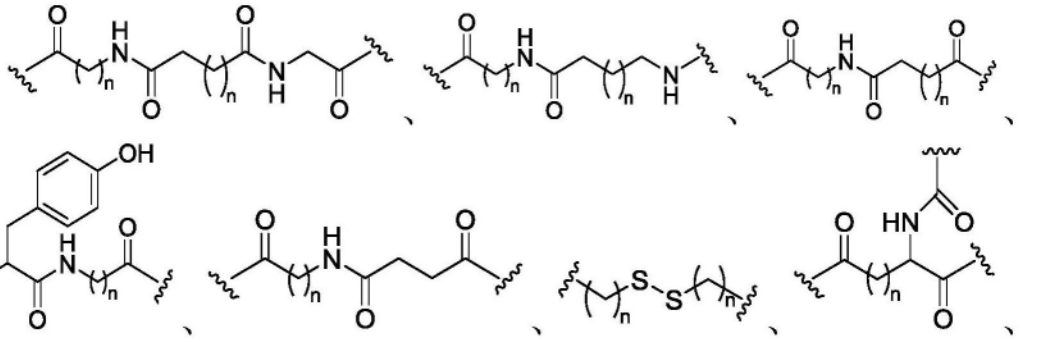


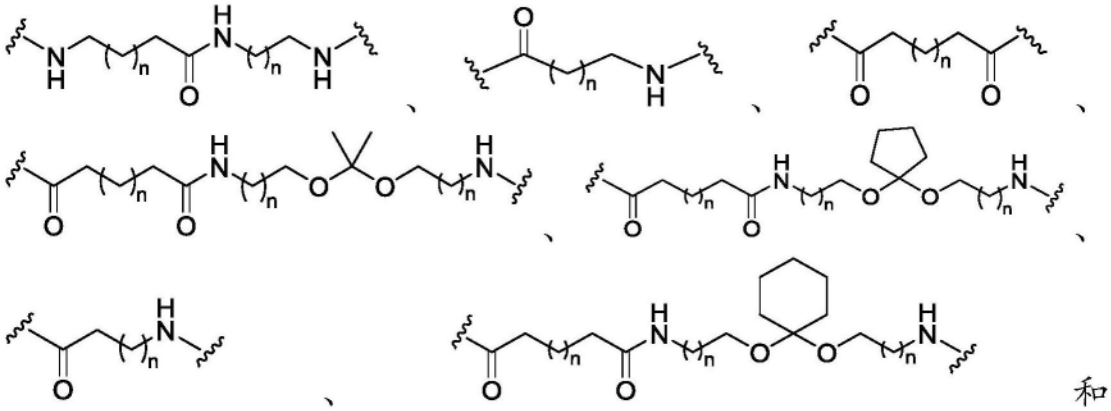
[0659] 

和

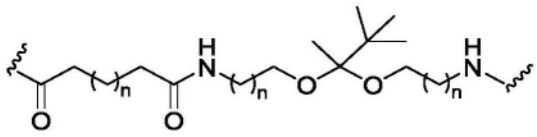
[0660] ，其中每个n独立地为1至20。

[0661] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4（或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5，或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7）独立地包含或一起包含选自以下的结构：

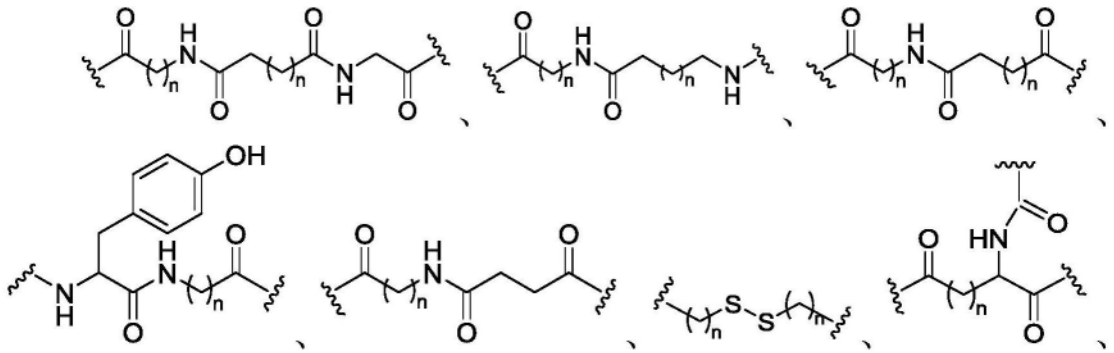


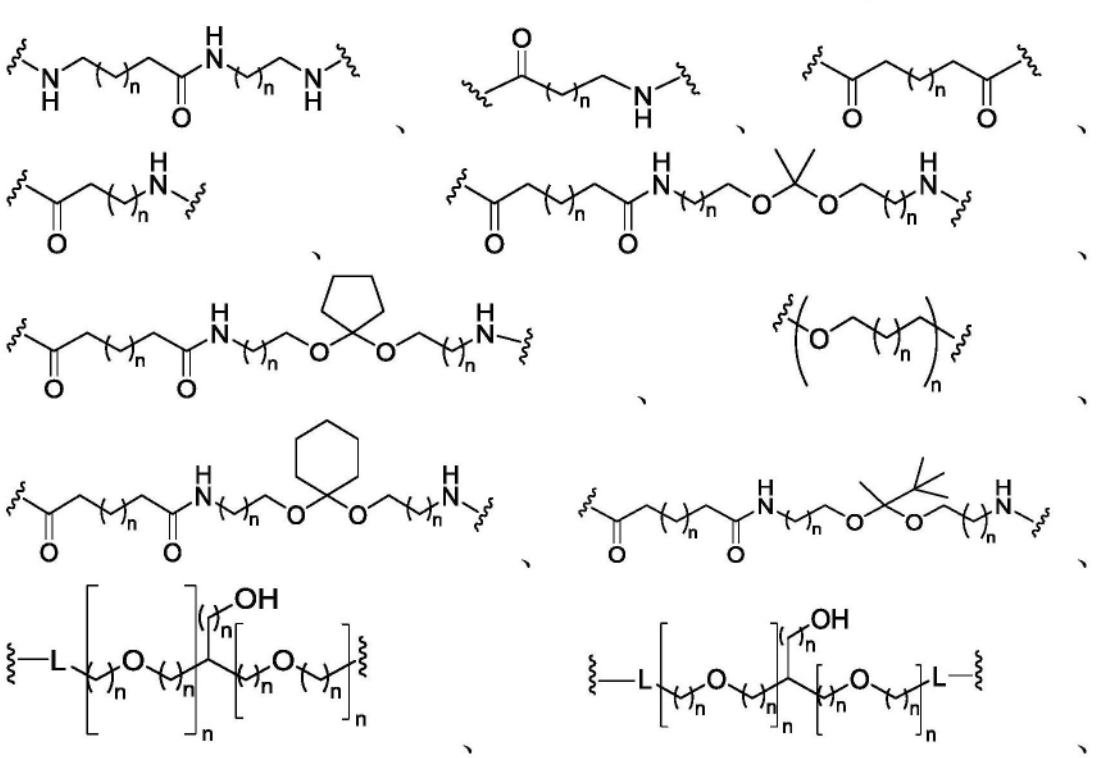
[0662] 

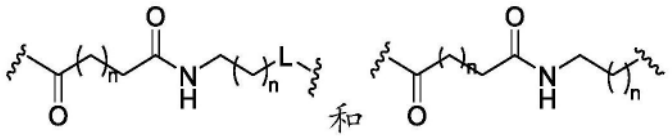
和

[0663]  其中每个n独立地为1至20。

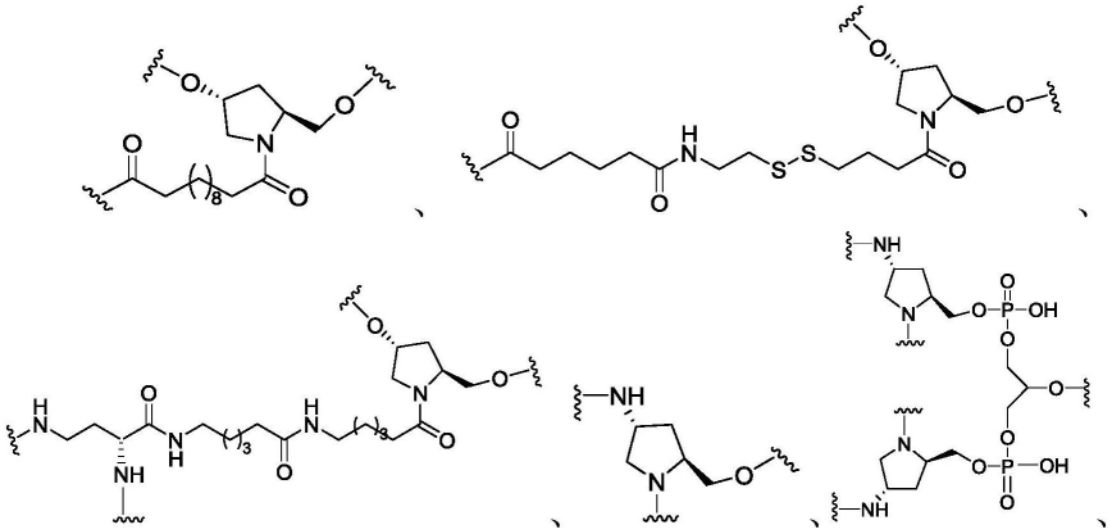
[0664] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5，或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)独立地包含或一起包含选自以下的结构：

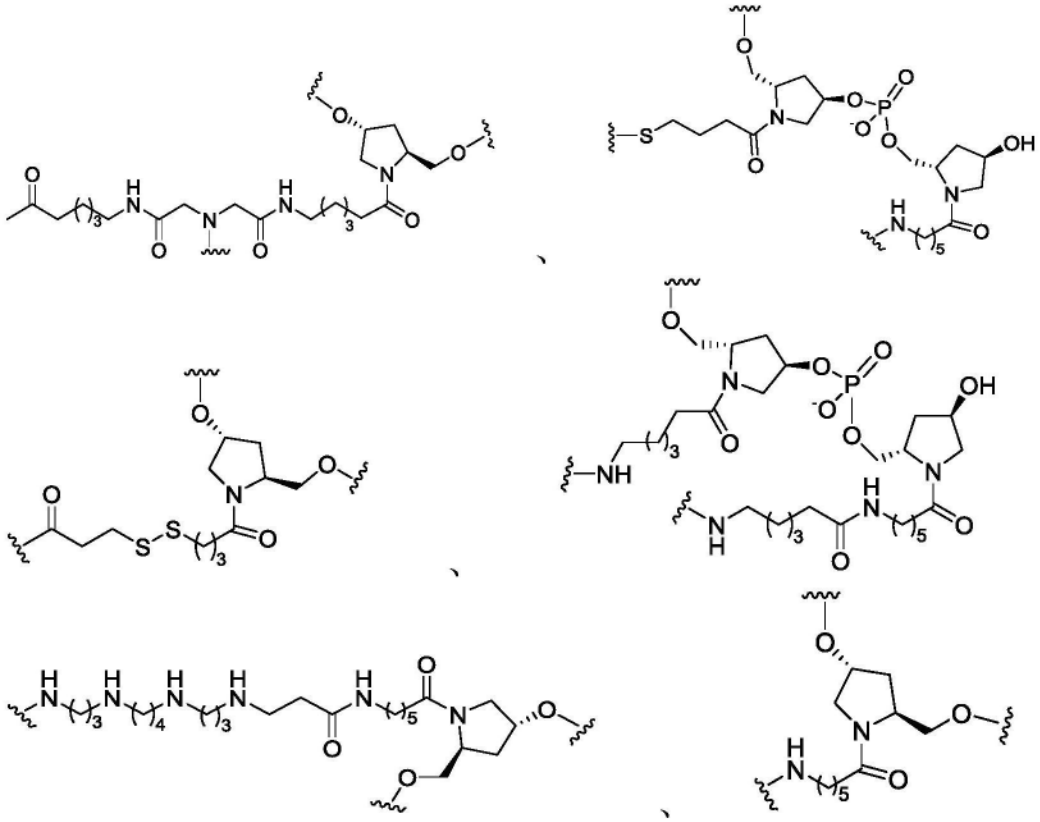
[0665] 

[0666] 

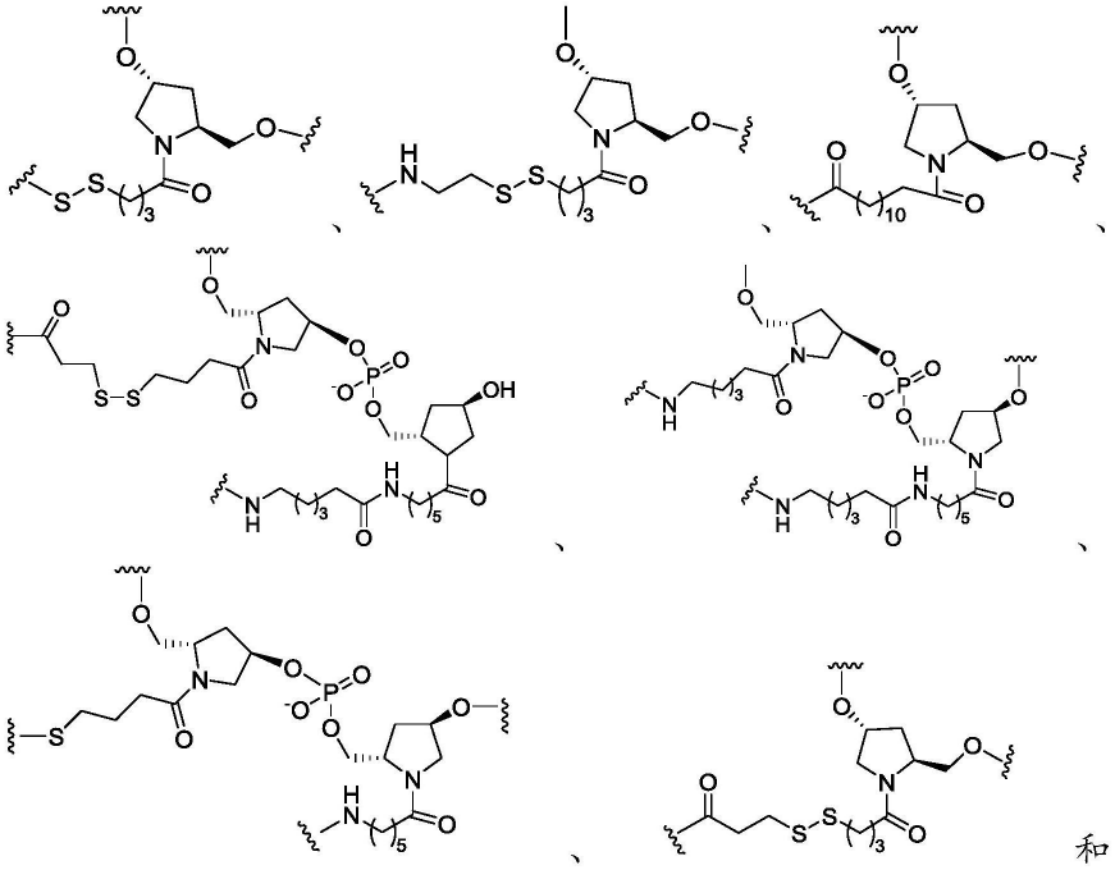
[0667]  其中每个L独立地为磷连接基团；并且每个n独立地为1至20。

[0668] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5，或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)独立地包含或一起包含选自以下的结构：

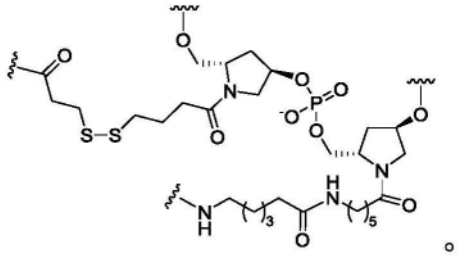
[0669] 



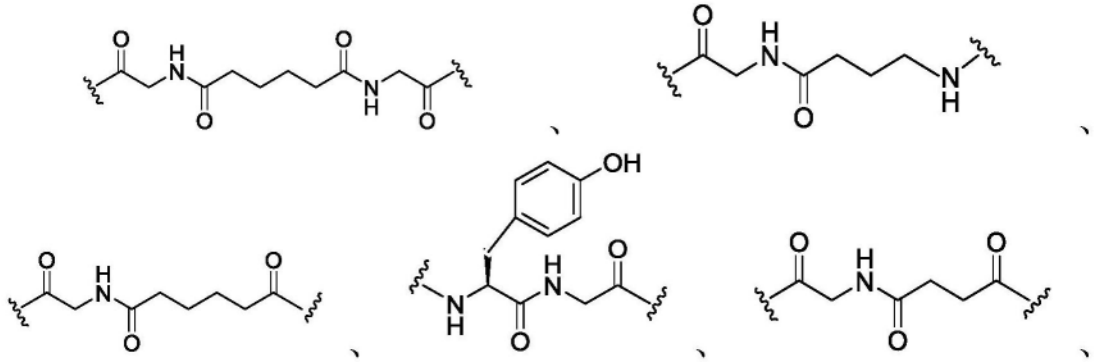
[0670]

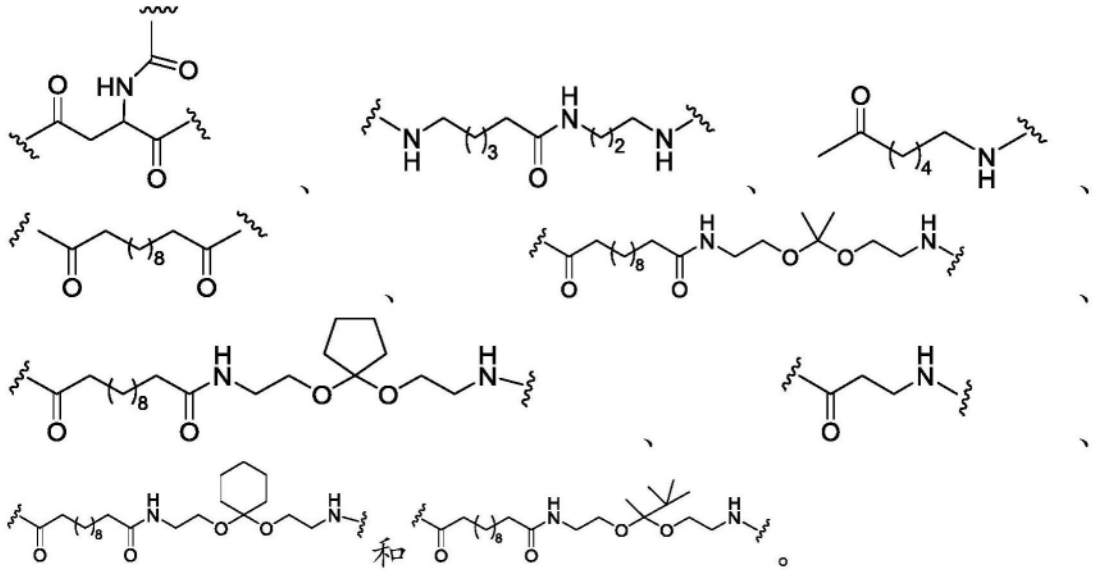


和

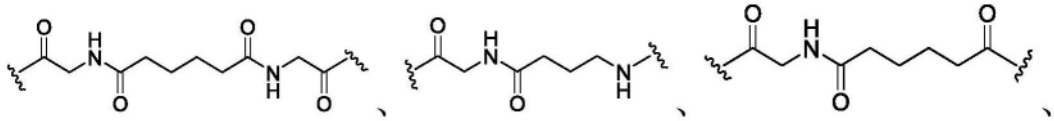
[0671] 

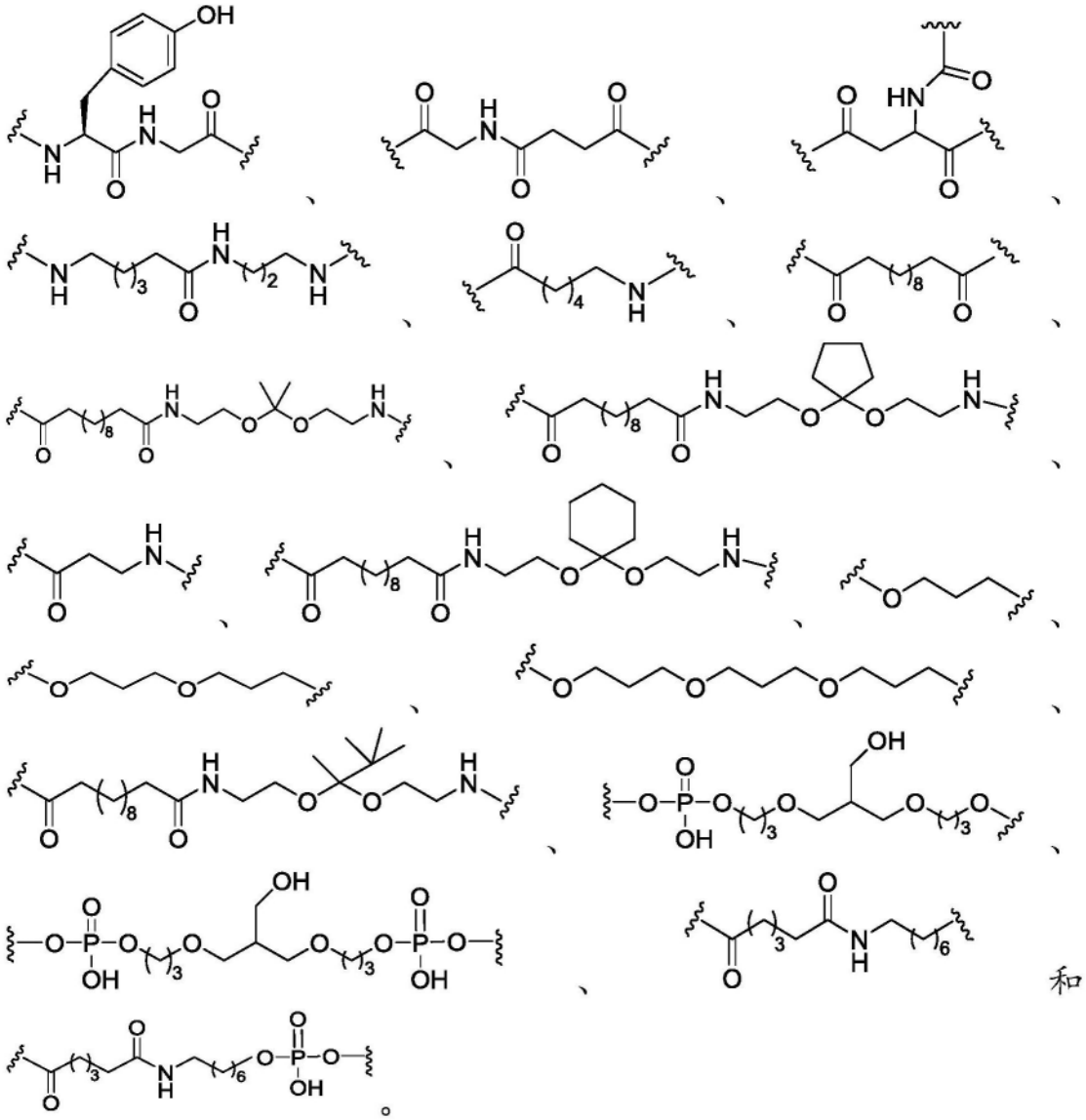
[0672] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4（或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5，或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7）独立地包含或一起包含选自以下的结构：



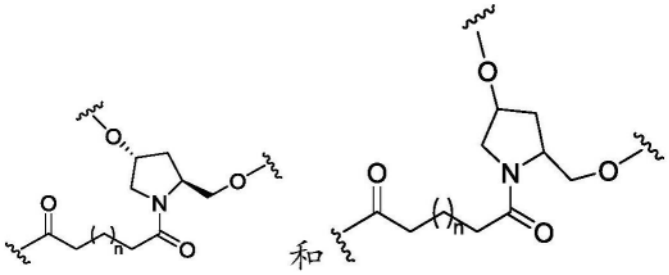
[0673] 

[0674] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4（或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5，或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7）独立地包含或一起包含选自以下的结构：

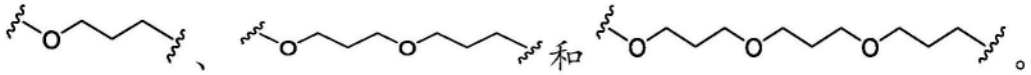
[0675] 

[0676] 

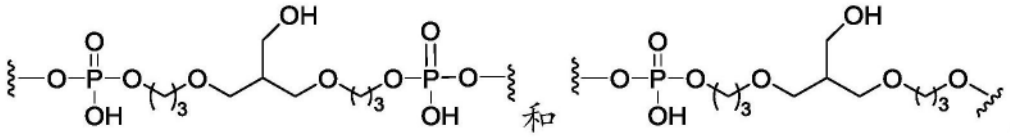
[0677] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4（或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5，或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7）独立地包含或一起包含选自以下的结构：

[0678]  其中n为1至20。

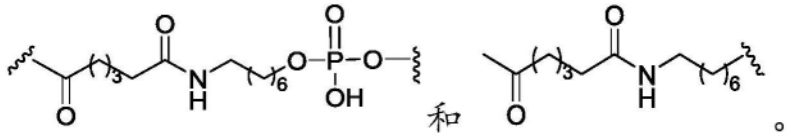
[0679] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4（或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5，或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7）独立地包含或一起包含选自以下的结构：

[0680] 

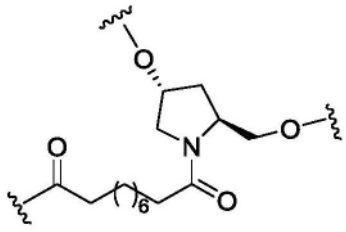
[0681] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4（或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5，或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7）独立地包含或一起包含选自以下的结构：

[0682] 

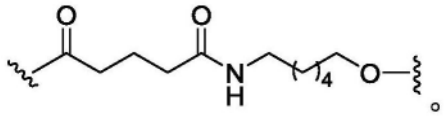
[0683] 在某些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5,或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)独立地包含或一起包含选自以下的结构:

[0684] 

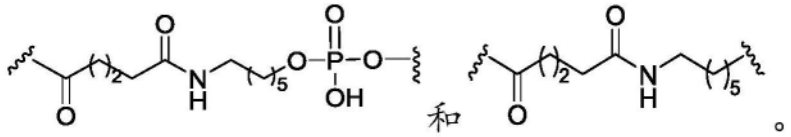
[0685] 在某些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5,或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)独立地包含或一起具有以下结构:

[0686] 

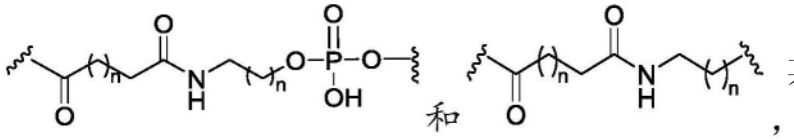
[0687] 在某些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5,或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)独立地包含或一起具有以下结构:

[0688] 

[0689] 在某些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5,或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)独立地包含或一起包含选自以下的结构:

[0690] 

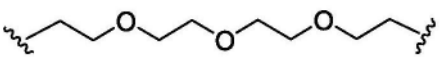
[0691] 在某些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5,或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)独立地包含或一起包含选自以下的结构:

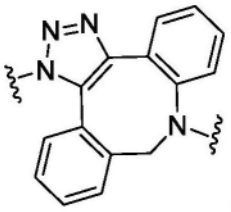
[0692] 

其中每个n独立地为0、1、2、3、4、5、6或7。

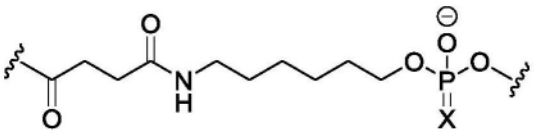
[0693] 在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5,或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)中的任一者可独立地为接头(例如,任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头或任选取代的杂芳基接头)。在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5,或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)中的任一者可独立地为键(例如,碳-碳键、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键)。在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3和L_4(或L_1、L_2、L_3、L_4和L_5,或者L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7)中的任一者可独立地为不存在。

[0694] 在一些实施方案中,L_1为键。

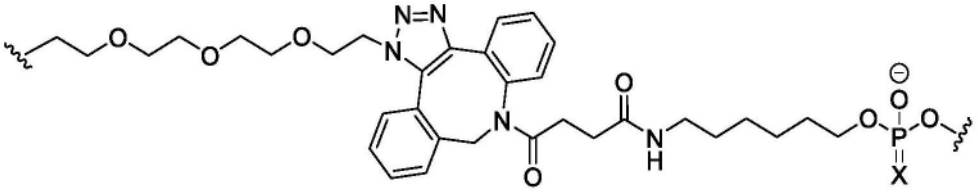
[0695] 在一些实施方案中，L_2为任选取代的PEG接头。在一些实施方案中，PEG接头的长度为三个或四个PEG单元。在某些实施方案中，L_2包含结构。在一些实施方案中，PEG接头的长度为两个或三个PEG单元。

[0696] 在一些实施方案中，L_3为任选取代的杂芳基接头。在一些实施方案中，L_3为任选取代的部分不饱和杂芳基接头。在某些实施方案中，L_3包含结构。

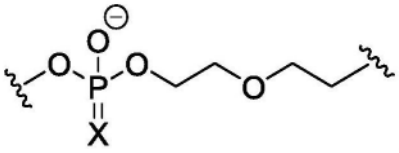
[0697] 在一些实施方案中，L_4为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中，杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。在某些实施方案中，L_4包含结构

，其中X为O或S。

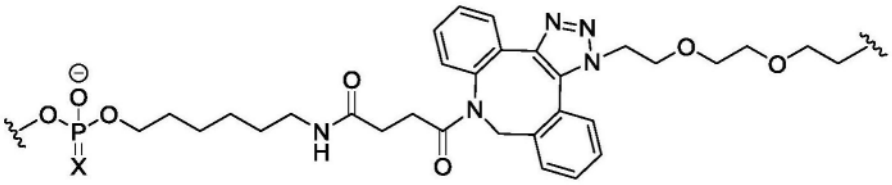
[0698] 在一些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4一起包含结构

，其中X为O或S。

[0699] 在一些实施方案中，L_3和L_4中的一者为磷酸二酯键或硫代磷酸酯键，并且L_3和L_4中的另一者为键。在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4一起包含结构

，其中X为O或S。

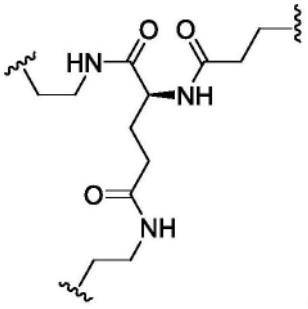
[0700] 在某些实施方案中，L_1、L_2、L_3和L_4一起包含结构

，其中X为O或S。

[0701] 在一些实施方案中，L_1、L_2、L_3、L_4和L_5中的任一者可独立地为接头(例如，任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头或任选取代的杂芳基接头)。在一些实施方案中，L_1、L_2、L_3、L_4和L_5中的任一者可独立地为键(例如，碳-碳键、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键)。在一些实施方案中，L_1、L_2、L_3、L_4和L_5中的任一者可独立地为不存在。

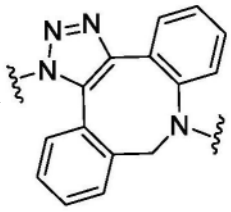
[0702] 在一些实施方案中，L_1为L_5各自为任选取代的PEG接头。在一些实施方案中，L_1和L_5各自为长度为三个PEG单元的任选取代的PEG接头。

[0703] 在一些实施方案中,L_2为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中,杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。在某些实施方案中,L_2包含结构



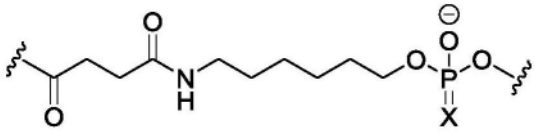
。

[0704] 在一些实施方案中,L_3为任选取代的杂芳基接头。在一些实施方案中,L_3为任选取代的部分不饱和杂芳基接头。在某些实施方案中,L_3包含结构



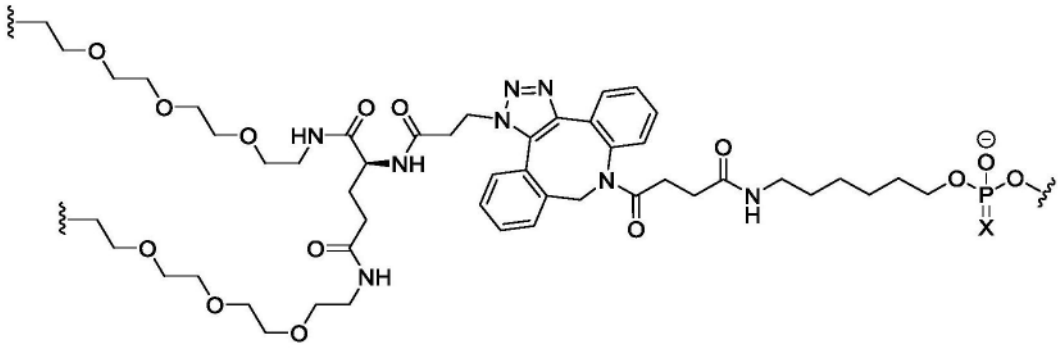
。

[0705] 在一些实施方案中,L_4为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中,杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。在某些实施方案中,L_4包含结构



其中X为O或S。

[0706] 在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、L_4和L_5一起包含结构



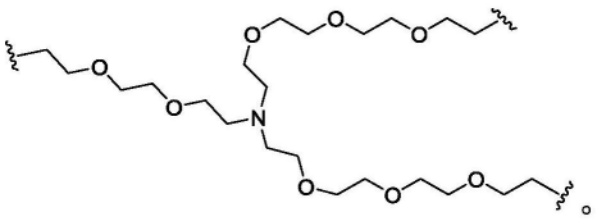
。

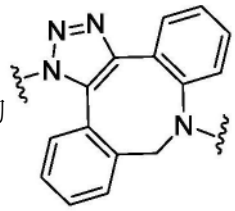
[0707] 其中X为O或S。

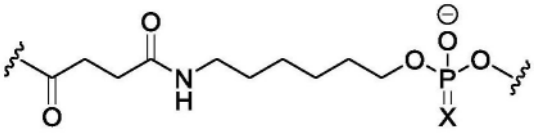
[0708] 在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7中的任一者可独立地为接头(例如,任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头或任选取代的杂芳基接头)。在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7中的任一者可独立地为键(例如,碳-碳键、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键)。在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7中的任一者可独立地为不存在。

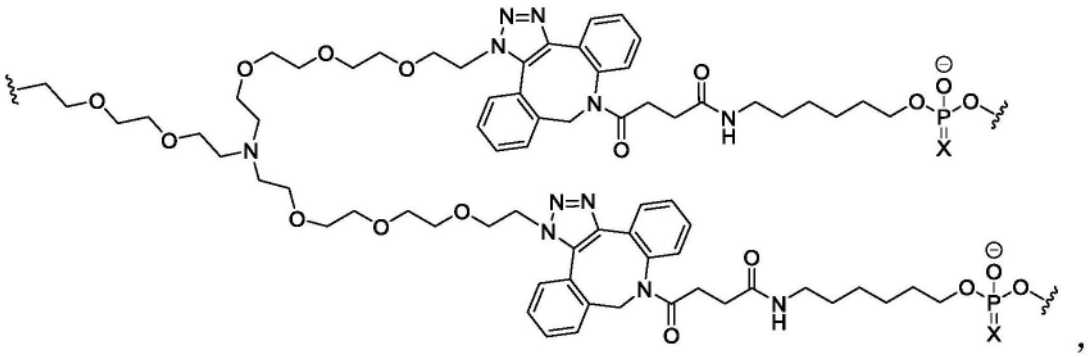
[0709] 在一些实施方案中,L_1为任选取代的PEG接头。在某些实施方案中,L_1为长度为两个或三个PEG单元的任选取代的PEG接头。

[0710] 在一些实施方案中,L_2为L_5各自独立地为任选取代的PEG接头。在一些实施方案中,L_2和L_5各自独立地为长度为三个或四个PEG单元的任选取代的PEG接头。在某些实施方案中,

L_1、L_2和L_5一起包含结构 。

[0711] 在一些实施方案中，L_3为L_6各自独立地为任选取代的杂芳基接头。在一些实施方案中，L_3和L_6各自独立地为任选取代的部分不饱和杂芳基接头。在某些实施方案中，L_3和L_6各自包含结构 。

[0712] 在一些实施方案中，L_4为L_7各自独立地为任选取代的杂烷基接头。在一些实施方案中，杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。在某些实施方案中，L_4和L_7各自包含结构 ，其中X为O或S。

[0713] 在一些实施方案中，L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7一起包含结构 ，

[0714] 其中X为O或S。

[0715] 制备化合物的方法

[0716] 在一些方面，本公开涉及制备如本文所公开的包含CB_1配体的化合物和组合物的方法。

[0717] 本公开的化合物可通过有机合成领域已知的方法制备。如果需要，用于优化反应条件和最小化竞争副产物的方法是本领域中已知的。反应优化和放大可以有利地利用高速并行合成设备和计算机控制的微反应器(例如，Design and Optimization in Organic Synthesis，第2版，Carlson R编辑，2005；EIsevier Science Ltd.；Jähnisch，K等人，Angew.Chem.Int.Ed.Engl.2004 43:406；以及其中的参考文献)。另外的反应方案和方案可由本领域技术人员通过使用可商购获得的可搜索结构的数据库软件例如，SciFinder®(美国化学学会的CAS分部)和Reaxys®(Elsevier)，或通过使用互联网搜索引擎诸如Google®或关键词数据库诸如美国专利及商标局文本数据库进行的适当关键词搜索来确

定。

[0718] 如本领域技术人员可以理解的那样,合成本文的式的化合物的方法对于本领域普通技术人员而言将是显而易见的,包括在本文的方案和实施例中。另外,各种合成步骤可以交替的顺序或次序执行以得到期望的化合物。此外,本文所述的溶剂、温度、反应持续时间等仅用于说明的目的,并且本领域普通技术人员将认识到,反应条件的变化可产生本公开的期望的化合物。

[0719] 本文的化合物还可含有连键(例如,碳-碳键),其中键旋转被限制在该特定连键周围,例如由环或双键的存在而引起的限制。因此,所有顺式/反式和E/Z异构体明确地包括在本公开中。本文的化合物还可以多种互变异构形式表示;在这种情况下,本公开内容明确地包括本文所述化合物的所有互变异构形式,即使仅可表示单一互变异构形式。本文的此类化合物的所有此类异构形式明确地包括在本公开中。本文所述的化合物的所有晶体形式和多晶型物明确地包括在本公开中。还包括包含本公开的化合物的提取物和级分。术语"异构体"旨在包括非对映异构体、对映异构体、区域异构体、结构异构体、旋转异构体、互变异构体等。对于含有一个或多个立体中心的化合物,例如手性化合物,本公开的方法可以用对映异构体富集的化合物、外消旋体或非对映异构体混合物进行。本文所述的化合物的所有异构体明确地包括在本公开中。

[0720] 优选的对映异构体富集的化合物具有50%或更高的对映异构体过量。更优选地,化合物具有60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或更高的对映异构体过量。在优选的实施方案中,向细胞或受试者施用本公开的手性化合物的仅一种对映异构体或非对映异构体。

[0721] 治疗方法

[0722] 在一个方面,提供了治疗患有或易患病症或疾病的受试者的方法,该方法包括向受试者施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0723] 在其他方面,提供了治疗患有或易患病症或疾病的受试者的方法,其中受试者已被鉴定为需要调节蛋白质的功能,该方法包括向对其有需要的所述受试者施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物,从而治疗所述受试者的所述病症。

[0724] 在一个方面,提供了将治疗性寡核苷酸递送到受试者的脑的方法,该方法包括使受试者在足以靶向脑的量和条件下与本文所述的化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中,治疗性寡核苷酸被递送到选自由纹状体、小脑、脑干、海马体、额叶皮层和脊髓组成的组的一个或多个脑区。

[0725] 在某些实施方案中,提供了治疗疾病、病症或其症状的方法,其中疾病是中枢神经系统(CNS)疾病、病症或其症状。在一些实施方案中,疾病是神经退行性疾病、病症或其症状。在一些实施方案中,疾病是阿尔茨海默病或其症状。

[0726] 示例性CNS病症包括但不限于神经毒性和/或神经创伤、中风、多发性硬化症、脊髓损伤、癫痫症、精神障碍、睡眠病症、运动障碍、恶心和/或呕吐、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病和药物成瘾。

[0727] 在某些实施方案中,CNS病症是神经毒性和/或神经创伤,例如作为急性神经元损伤(例如,创伤性脑损伤(TBI)、中风、癫痫症)或慢性神经退行性病症(例如,多发性硬化症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病)的结果。在某些实施方案中,本公

开的化合物提供了神经保护作用,例如针对急性神经元损伤或慢性神经退行性病症。

[0728] 在某些实施方案中,CNS病症是中风(例如,缺血性中风)。

[0729] 在某些实施方案中,CNS病症是多发性硬化症。

[0730] 在某些实施方案中,CNS病症是脊髓损伤。

[0731] 在某些实施方案中,CNS病症是癫痫症。

[0732] 在某些实施方案中,CNS病症是精神障碍,例如抑郁、焦虑或焦虑相关病症、学习障碍、躯体症状障碍、精神分裂症或分裂情感性障碍。

[0733] 在某些实施方案中,CNS病症是抑郁症。“抑郁”包括但不限于抑郁障碍或病症,诸如重性抑郁障碍(例如,单相抑郁)、难治性抑郁、恶劣心境障碍(例如,慢性、轻度抑郁)、双相情感障碍(例如,躁郁症)、季节性情感障碍和/或与物质滥用或物质滥用障碍(例如,戒断)相关的抑郁。抑郁症可以是临床或亚临床抑郁症。抑郁症可以与经前综合征和/或经前情绪障碍相关。

[0734] 在某些实施方案中,CNS病症是焦虑。“焦虑”包括但不限于焦虑和与焦虑相关的病症,诸如临床焦虑、惊恐障碍、广场恐怖症、泛化性焦虑症(GAD)、特定恐惧症、社交恐惧症、强迫症、急性应激障碍、创伤后应激障碍、具有焦虑特征的适应性障碍、与抑郁相关的焦虑症、由于一般医疗状况引起的焦虑症、和物质诱导的焦虑症、与物质滥用或物质使用障碍(例如,戒断、依赖、恢复)相关的焦虑以及与恶心和/或呕吐相关的焦虑。该治疗还可以诱导或促进受试者(例如,患有焦虑的受试者)的睡眠。

[0735] 在某些实施方案中,CNS病症是学习障碍(例如,注意力缺陷障碍(ADD))。

[0736] 在某些实施方案中,CNS病症是精神分裂症或分裂情感性障碍。

[0737] 在某些实施方案中,CNS病症是睡眠病症。“睡眠病症”包括但不限于失眠、发作性睡病、睡眠呼吸暂停、不安腿综合征(RLS)、睡眠相位后移综合征(DSPS)、周期性肢体运动障碍(PLMD)、阻塞型睡眠呼吸暂停、快速眼动睡眠行为障碍(RBD)、轮班工作睡眠病症(SWSD)和睡眠问题(例如,异睡症),诸如恶梦、夜惊、梦呓、撞头、打鼾和牙关紧闭和/或磨牙(磨牙症)。

[0738] 在某些实施方案中,CNS病症是运动障碍,例如基底神经节障碍,诸如帕金森病、左旋多巴引起的运动障碍、亨廷顿病、抽动秽语综合征、迟发性运动障碍和肌张力障碍。

[0739] 在某些实施方案中,CNS病症是阿尔茨海默病。

[0740] 在某些实施方案中,CNS病症是肌萎缩性侧索硬化(ALS)。

[0741] 在某些实施方案中,CNS病症是恶心和/或呕吐。

[0742] 在某些实施方案中,CNS病症是药物成瘾(例如,对阿片类制剂、烟碱、可卡因、精神兴奋剂或酒精的成瘾)。

[0743] 术语“神经系统疾病”(包括例如“神经退行性疾病”)是指神经系统的任何疾病,包括涉及中枢神经系统(大脑、脑干和小脑)、外周神经系统(包括颅神经)和自主神经系统(其部分位于中枢神经系统和外周神经系统两者中)的疾病。神经退行性疾病是指以神经细胞损失为标志的一类神经系统疾病,包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、tau蛋白病(包括额颞痴呆)和亨廷顿病。神经系统疾病的实例包括但不限于头痛、木僵和昏迷、痴呆、癫痫发作、睡眠障碍、创伤、感染、赘生物、神经眼科疾病、运动障碍、脱髓鞘疾病、脊髓病症、以及外周神经、肌肉和神经肌肉接头的病症。物质滥用或物质使用障碍(SUD)

和精神疾病,包括但不限于双相情感障碍、精神分裂症和分裂情感性障碍,也包括在神经疾病的定义中。神经系统疾病的其他实例包括获得性癫痫性失语;急性播散性脑脊髓炎;肾上腺脑白质营养不良;胼胝体发育不全;失认症;艾卡尔迪综合征;亚历山大病;阿尔珀斯病;交替性偏瘫;阿尔茨海默病;肌萎缩性侧索硬化;无脑畸形;安格曼综合征;血管瘤病;缺氧;失语症;失用症;蛛网膜囊肿;蛛网膜炎;阿诺德-基亚里畸形;动静脉畸形;阿斯伯格综合征;共济失调性毛细血管扩张症;注意力缺陷多动障碍;孤独症;自主神经功能障碍;背痛;巴滕病;白塞病;贝尔麻痹;良性原发性眼睑痉挛;良性病灶;肌萎缩;良性颅内高压症;宾斯旺格病;眼睑痉挛;布洛赫-苏兹伯格综合征;臂丛神经损伤;脑脓肿;脑损伤;脑肿瘤(包括多形性胶质母细胞瘤);脊柱肿瘤;布朗-塞加尔综合征;卡纳万病;腕管综合征(CTS);灼痛;中枢性疼痛综合征;脑桥中央髓鞘溶解症;头部病症;脑动脉瘤;脑动脉硬化;脑萎缩;脑性巨人症;脑瘫;夏科-马里-图思病;化疗诱导的神经病变和神经病理性疼痛;Chiari畸形;舞蹈病;慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP);慢性疼痛;慢性区域疼痛综合征;科芬-劳里综合征;昏迷,包括持续性植物状态;先天性面部双瘫;皮质基底节变性;颅动脉炎;颅缝早闭;克雅氏病;累积性创伤障碍;库兴氏综合征;巨细胞包涵体病(CIBD);巨细胞病毒感染;舞蹈眼-舞蹈脚综合征(dancing eyes-dancing feet syndrome);丹迪-沃克综合征;道森病(Daw son disease);狄莫西亚氏综合征(De Morsier's syndrome);代-克二氏麻痹(Dejerine-Klumpke palsy);痴呆;皮肌炎;糖尿病神经病变;弥漫性硬化;家族性自主神经异常;书写障碍;阅读障碍;肌张力障碍;早期婴儿型癫痫性脑病;空蝶鞍综合征;脑炎;脑膨出;脑三叉神经血管瘤病;癫痫症;厄尔布麻痹;特发性震颤;法布里病;法尔综合征;昏厥;家族性痉挛性麻痹;热性惊厥;费希尔氏综合征;弗里德赖希共济失调;额颞痴呆和其他"tau蛋白病";戈谢病;格斯特曼综合征;巨细胞动脉炎;巨细胞包涵体病;球形细胞脑白质营养不良;格-巴二氏综合征;HTLV-1相关脊髓病;哈勒沃登-施帕茨病;头部损伤;头痛;面肌痉挛;遗传性痉挛性截瘫;多神经炎型遗传性运动失调;耳部带状疱疹;带状疱疹;平山综合征(Hirayama s yndrome);HIV相关的痴呆和神经病(也参见AIDS的神经学表现);前脑无裂畸形;亨廷顿病和其他多聚谷氨酰胺重复病;积水性无脑畸形;脑积水;皮质醇增多症;低氧;免疫介导性脑脊髓炎;包涵体肌炎;色素失调症;小儿;植烷酸贮积病;小儿雷弗素姆病;婴儿痉挛;炎性肌病;颅内囊肿;颅内高压症;朱伯特综合征(Joubert syndro me);卡恩斯-塞尔综合征;肯尼迪病;金斯伯恩综合征(Kinsbourne syndrome);克利佩尔-费尔综合征;克拉伯病;库格尔伯格-韦兰德病;库鲁病;拉福拉病;兰伯特-伊顿肌无力综合征;兰道-克莱夫纳综合征;延髓背外侧(瓦仑伯格)综合征;学习障碍;利氏病;伦诺克斯-加斯托综合征;莱施-尼汉综合征;脑白质营养不良;路易体痴呆;无脑回畸形;闭锁综合征;卢格里克病(又名运动神经元病或肌萎缩性侧索硬化);腰椎间盘疾病;莱姆病-神经系统后遗症;马查多-约瑟夫病;巨脑;巨脑畸形;梅克松-罗森塔尔综合征;梅尼埃病;脑膜炎;门克斯病;异染性脑白质营养不良;小头畸形;偏头痛;米勒-费希尔综合征;小中风;线粒体肌病;莫比乌斯综合征;单肢肌萎缩;运动神经元病;烟雾病;粘多糖贮积症;多发梗死性痴呆;多灶性运动神经病;多发性硬化症和其他脱髓鞘病症;多系统萎缩伴体位性低血压;肌营养不良;重症肌无力;髓鞘裂解性弥漫性硬化;婴儿肌阵挛性脑病;肌阵挛;肌病;先天性肌强直;发作性睡病;神经纤维瘤病;神经阻滞性恶性综合征;AIDS的神经学表现;狼疮的神经系统后遗症;神经性肌强直;神经元蜡样质脂褐质沉积症;神经元移行病症;尼曼-皮克病;奥沙利文-麦

克劳德综合征(O'Sullivan-Mc Leod syndrome);枕神经痛;隐形神经管闭合不全序列征;大田原综合征;橄榄体脑桥小脑萎缩;眼阵挛-肌阵挛;视神经炎;直立性低血压;过度使用综合征;感觉异常;帕金森病;先天性副肌强直;副肿瘤病;阵发性发作;帕-罗二氏综合征;佩梅病;周期性麻痹;周围神经病变;疼痛性神经病变和神经病理性疼痛;持续性植物状态;广泛性发育障碍;光敏性喷嚏反射;植烷酸贮积病;皮克病;神经挤压;垂体肿瘤;多肌炎;脑穿通畸形;脊髓灰质炎后综合征;带状疱疹后遗神经痛(PHN);感染后脑脊髓炎;体位性低血压;普拉德-威利综合征;原发性侧索硬化;朊病毒病;进行性;半侧颜面萎缩;进行性多灶性白质脑病;进行性硬化性灰质营养不良;进行性核上性麻痹;假性脑瘤;拉姆齐-亨特综合征(I型和II型);拉斯穆森脑炎;反射性交感神经营养不良综合征;雷夫叙姆病;重复运动障碍;重复应力损伤;不安腿综合征;逆转录病毒相关脊髓病;雷特综合征;雷耶氏综合征;圣维特斯舞蹈病;桑霍夫病;谢耳德氏病;脑裂畸形;视隔发育不良;摇晃婴儿综合征;带状疱疹(shingles);夏伊-德雷格综合征;舍格伦综合征;睡眠呼吸暂停;索托斯综合征;痉挛;脊柱裂;脊髓损伤;脊髓肿瘤;脊髓性肌萎缩症;僵人综合征;中风;斯特奇-韦伯综合征;亚急性硬化性全脑炎;蛛网膜下腔出血;皮质下动脉硬化性脑病;西德纳姆舞蹈病;晕厥;脊髓空洞症;迟发性运动障碍;泰-萨二氏病;颞动脉炎;脊髓栓系综合征;汤姆森病;胸廓出口综合征;痛性痉挛;托德氏麻痹;妥瑞综合征;短暂性脑缺血发作;传染性海绵状脑病;横贯性脊髓炎;创伤性脑损伤;震颤;三叉神经痛;热带痉挛性轻截瘫;结节性硬化症;血管性痴呆(多发梗死性痴呆);血管炎,包括颞动脉炎;希佩尔-林道病(VHL);瓦仑伯格综合征;韦德尼希-霍夫曼病;韦斯特综合征;挥鞭伤;威廉姆斯综合征;威尔逊氏病;和泽尔韦格综合征。

[0744] 在某些实施方案中,受试者是哺乳动物,优选地灵长类动物或人。

[0745] 在另一个实施方案中,提供了如上所述的方法,其中本文所提供的化合物的有效量如上所述。

[0746] 在另一个实施方案中,提供了如上所述的方法,其中本文所提供的化合物被鞘内、静脉内、肌内、皮下、脑室内、口服或局部施用。在某些实施方案中,化合物被鞘内施用。

[0747] 在其他实施方案中,提供了如上所述的方法,其中本文所提供的任何式的化合物单独施用或与一种或多种其他治疗剂组合施用。在另一个实施方案中,另外的治疗剂是中枢神经系统(CNS)疾病药剂。

[0748] 本公开的另一个目的是如本文所述的化合物在制备用于治疗病症或疾病的药物中的用途。本公开的另一个目的是如本文所述的化合物用于治疗病症或疾病的用途。

[0749] 药物组合物

[0750] 在一个方面,提供了包含本文所述的任何化合物和药学上可接受的载剂或药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0751] 如本文所述的化合物或组合物可以与一种或多种另外的治疗剂(例如,治疗和/或预防活性剂)组合施用。该化合物或组合物可以与另外的治疗剂组合施用,所述另外的治疗剂改善它们的活性(例如,在治疗对其有需要的受试者的疾病方面、在预防对其有需要的受试者的疾病方面和/或在降低对其有需要的受试者发展疾病的风险方面的活性(例如,效力和/或功效))、改善生物利用度、提高安全性、降低药物抗性、降低和/或改变代谢、抑制排泄和/或改变受试者或细胞中的分布。还应理解,所采用的疗法可实现针对相同病症的所需效果,并且/或者它可实现不同的效果。在某些实施方案中,包含本文所述化合物和另外的治

疗剂的本文所述药物组合物表现出协同效果,该协同效果在包含本文所述化合物或另外的治疗剂中的一者但不是两者的药物组合物中不存在。

[0752] 所述化合物或组合物可以与一种或多种另外的治疗剂同时、在其之前或之后施用,这些治疗剂可用作例如组合疗法。治疗剂包括治疗活性剂。治疗剂还包括预防活性剂。治疗剂包含有机小分子,诸如药物化合物(例如,如联邦法规(CFR)提供的由美国食品药品监督管理局批准用于人用或兽用的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、与蛋白质相连的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在某些实施方案中,另外的治疗剂是可用于治疗和/或预防疾病(例如,CNS病症)的治疗剂。每种另外的治疗剂可在针对该治疗剂确定的剂量和/或时间表下施用。另外的治疗剂也可以彼此一起和/或与本文所述的化合物或组合物一起以单一剂量施用或以不同剂量分开施用。方案中采用的特定组合将考虑本文所述的化合物与另外的治疗剂的相容性和/或要达到的期望治疗和/或预防效果。一般来说,预期组合的另外的治疗剂在不超过它们单独使用的水平下使用。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于单独使用的那些水平。

[0753] 在一个方面,提供了试剂盒,该试剂盒包含有效量的单位剂型的本文所提供的化合物,以及用于向患有或易患疾病或病症的受试者施用所述化合物的说明书。

[0754] 术语“药学上可接受的盐”或“药学上可接受的载剂”意指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,具体取决于存在于本文所述的化合物上的特定取代基。当本公开的化合物含有相对酸性的官能团时,碱加成盐可通过使此类化合物的中性形式与足量的期望碱(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐,或类似盐。当本公开的化合物含有相对碱性的官能团时,酸加成盐可通过使此类化合物的中性形式与足量的期望酸(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等的那些,以及衍生自相对无毒的有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等的盐。还包括氨基酸的盐诸如精氨酸盐等,以及有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见例如Berge等人,Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977))。本公开的某些特定化合物含有碱性和酸性官能团两者,其允许化合物转化成碱或酸加成盐。本领域技术人员已知的其他药学上可接受的载剂适用于本公开。

[0755] 化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸相接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式与各种盐形式在某些物理特性上不同,诸如在极性溶剂中的溶解度,但出于本公开的目的,盐在其他方面等同于化合物的母体形式。

[0756] 除了盐形式之外,本公开提供了前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是在生理条件下容易地经历化学变化以提供本公开的化合物的那些化合物。另外,前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转化成本公开的化合物。例如,当置于具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时,前药可缓慢地转化成本公开的化合物。

[0757] 本公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。一般来说,溶剂化形式等同于非溶剂化形式,并且旨在涵盖在本公开的范围内。本公开的某些

化合物可以多种结晶或无定形形式存在。一般来说,所有物理形式对于本公开设想的用途是等同的,并且旨在处于本公开的范围内。

[0758] 本公开还提供了一种药物组合物,该药物组合物包含有效量的本文所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,使用药学上可接受的制剂向受试者施用本文所提供的任何式的化合物,例如在向受试者施用药学上可接受的制剂后提供化合物向受试者的持续递送达至少12小时、24小时、36小时、48小时、一周、两周、三周或四周的药学上可接受的制剂。

[0759] 本公开的药物组合物中的活性成分的施用的实际剂量水平和时间过程可以变化,以获得对于特定受试者、组合物和施用模式能够有效实现期望的治疗响应,同时对于受试者而言可接受地耐受的活性成分的量。

[0760] 在使用中,通过静脉内、鞘内、肌内、皮下或脑室内注射或者通过口服施用或局部施用,将至少一种根据本公开的化合物在药物载剂中以药学有效量施用于对其有需要的受试者。根据本公开,本公开的化合物可以单独施用或与第二种不同的治疗剂结合施用。所谓"结合"意指一起、基本上同时或顺序地。在一个实施方案中,急性施用本公开的化合物。因此,本公开的化合物可在短期疗程内施用,诸如约1天至约1周。在另一个实施方案中,本公开的化合物可在更长的时间段内施用以改善慢性病症,诸如约一周至若干月,具体取决于根据待治疗的病症。

[0761] 如本文所用,所谓"药学有效量"意指在合理的医学判断范围内,本公开的化合物的量足够高以显著积极地改变待治疗的病症,但足够低以避免严重的副作用(以合理的益处/风险比)。本公开的化合物的药学有效量将随着待实现的特定目标、所治疗的患者的年龄和身体状况、基础疾病的严重程度、治疗的持续时间、并行疗法的性质和所采用的具体化合物而变化。例如,施用于儿童或新生儿的本公开化合物的治疗有效量将根据合理的医学判断成比例地减少。因此,本公开的化合物的有效量将是将提供期望效果的最小量。

[0762] 本公开的一个确定的实际优点是化合物可以便利的方式施用,诸如通过鞘内、静脉内、肌内、皮下、口服或脑室内注射途径或者通过局部施用,诸如以乳膏剂或凝胶剂施用。根据施用途径,可能需要将包含本公开的化合物的活性成分包覆在材料中以保护化合物免受酶、酸和可能使化合物失活的其他天然条件的影响。为了通过非肠胃外施用的方式施用本公开的化合物,化合物可以用防止失活的材料包衣或与防止失活的材料一起施用。

[0763] 化合物可以肠胃外或腹膜内施用。也可以例如在甘油、液体聚乙二醇和它们的混合物中以及在油中制备分散体。

[0764] 可用作药物赋形剂或药物载剂(所述术语在本文中可互换使用)的物质的一些实例是糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;硬脂酸;硬脂酸镁;硫酸钙;植物油,诸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油;多元醇,诸如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;琼脂;藻酸;无热原水;等渗盐水;和磷酸盐缓冲溶液;脱脂奶粉;以及用于药物制剂的其他无毒相容性物质,诸如维生素C、雌激素和紫锥菊。也可以存在润湿剂和润滑剂诸如月桂基硫酸钠,以及着色剂、调味剂、润滑剂、赋形剂、制片剂、稳定剂、抗氧化剂和防腐剂。包括例如cremaphore和β-环糊精在内的增溶剂也可用于本文的药物组合物中。

[0765] 包含本公开的活性化合物(或其衍生物或前药)的药物组合物可通过常规的混合、溶解、制粒、制糖衣丸、研磨、乳化、包封、包埋或冻干方法来制备。组合物可使用一种或多种生理学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂或助剂以常规方式配制,所述载剂、稀释剂、赋形剂或助剂有助于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂。本文的组合物可通过将本文所述的化合物与一种或多种合适的载剂、稀释剂、赋形剂或助剂(包括本文所述的那些)组合(例如,接触、混合、溶解、制粒、制糖衣丸、研磨、乳化、包封、包埋或冻干)来制备(例如,用于药物、农业或兽医用途)。

[0766] 本公开的药物组合物可采取适用于几乎任何施用模式的形式,包括例如鞘内、局部、经眼、经口、经颊、全身性、经鼻、注射、经皮、直肠、阴道等,或者适用于通过吸入或吹入施用的形式。

[0767] 全身制剂包括被设计用于通过注射(例如,皮下、静脉内、肌内、鞘内或腹膜内注射)施用的那些,以及被设计用于经皮、经粘膜、口服或肺部施用的那些。

[0768] 有用的可注射制剂包括活性化合物在水性或油性媒介物中的无菌混悬液、溶液或乳液。组合物还含有配制剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于注射的制剂可以单位剂型存在(例如,在安瓿中或在多剂量容器中),并且可含有添加的防腐剂。

[0769] 另选地,可注射制剂可以粉末形式提供,用于在使用前用合适的媒介物重构,所述媒介物包括但不限于无菌无热原水、缓冲液、右旋糖溶液等。为此,活性化合物可通过任何本领域已知的技术干燥,诸如冻干,并且在使用前重构。

[0770] 为了延长递送,可将活性化合物或前药配制为贮库制剂以通过植入或肌内注射施用。活性成分可以用合适的聚合物或疏水材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制,或者配制为微溶性衍生物,例如微溶性盐。

[0771] 另选地,可采用其他药物递送系统。脂质体和乳剂是可用于递送活性化合物、寡核苷酸或前药的递送媒介物的熟知实例。也可采用某些有机溶剂,诸如二甲基亚砜(DMSO)。

[0772] 如果需要,药物组合物可存在于包装或分配装置中,该包装或分配装置可包含一个或多个含有活性化合物的单位剂型。包装可例如包含金属或塑料箔,诸如泡罩包装。包装或分配装置可随附有施用说明书。

[0773] 本公开的活性化合物或前药或它们的组合物通常将以能够有效实现预期结果的量,例如以能够有效治疗或预防所治疗的特定疾病的量使用。化合物和寡核苷酸可治疗性施用以实现治疗益处或者预防性施用以实现预防益处。所谓治疗益处意指根除或改善所治疗的潜在病症和/或根除或改善与潜在病症相关的一种或多种症状,使得患者报告感觉或状况的改善,尽管患者仍可能患有该潜在病症。治疗益处还包括停止或减缓疾病的进展,而不管是否实现改善。

[0774] 对于预防性施用,化合物可施用于处于发展前述疾病之一的风险中的患者。处于发展疾病的风险中的患者可以是具有将患者置于由适当的医疗专业人员或团体定义的风险患者的指定组中的特征的患者。处于风险中的患者还可以是通常或常规地处于可能发生基础疾病的发展的情况下的患者。换言之,风险患者是通常或常规地暴露于引起疾病或病症的条件或可能急性暴露有限时间的患者。另选地,预防性施用可用于避免被诊断患有潜在病症的患者的症状发作。

[0775] 所施用的化合物的量将取决于多种因素,包括例如所治疗的特定适应症、施用模

式、期望的益处是预防性的还是治疗性的、所治疗的适应症的严重程度、患者的年龄和体重、特定活性化合物的生物利用度等。有效剂量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0776] 有效剂量最初可以从体外测定中估计。例如,可以配制用于动物的初始剂量以实现活性化合物的循环血液或血清浓度,该浓度等于或高于在体外测定诸如体外真菌MIC或MFC和其他体外测定中测量的特定化合物的IC_{50}。考虑到特定化合物的生物利用度来计算实现此类循环血液或血清浓度的剂量在本领域技术人员的能力范围内。有关指南,参见“一般原则”,可见于:Goodman and Gilman's The Pharmace utical Basis of Therapeutics,第1章,第1-112页,第13版,McGraw-Hill,以及其中引用的参考文献,所述文献以引用方式并入本文。

[0777] 初始剂量也可以由体内数据诸如动物模型估计。可用于测试化合物治疗或预防上述各种疾病的功效的动物模型是本领域中熟知的。

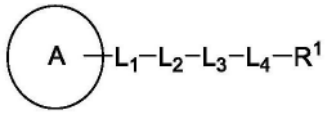
[0778] 剂量将通常在约0.0001或0.001或0.01mg/kg/天至约100mg/kg/天的范围内,但可以更高或更低,具体取决于化合物的活性、其生物利用度、施用模式和上述各种因素等。可以单独调整剂量和间隔以提供足以维持治疗或预防效果的化合物的血浆水平。在局部施用或选择性摄取诸如局部外用施用的情况下,活性化合物的有效局部浓度不能与血浆浓度有关。技术人员将能够优化有效的局部剂量而无需过度的实验。

[0779] 优选地,化合物将提供治疗或预防益处并且将具有可接受的耐受性。化合物和寡核苷酸的耐受性可使用标准药学方法测定。不可耐受和治疗(或预防)效果之间的剂量比是治疗指数。表现出高治疗指数的化合物是优选的。

[0780] 其它实施方案

[0781] 某些实施方案包括以下实施方案P1至实施方案P114。

[0782] 实施方案P1.一种包含式(I)的结构的化合物或其盐:

[0783] 

,

式(I)

[0784] 其中

[0785] 

为大麻素受体1型(CB_1)配体;

[0786] L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在;并且

[0787] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

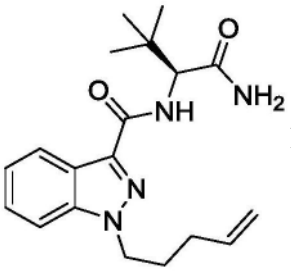
[0788] 实施方案P2.如实施方案P1所述的化合物或其盐,其中所述CB_1配体为CB_1激动剂。

[0789] 实施方案P3.如实施方案P1所述的化合物或其盐,其中所述CB_1配体为CB_1拮抗剂。

[0790] 实施方案P4.如实施方案P1所述的化合物或其盐,其中所述$_{CB1}$配体选自由以下组成的组:米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP55,940、JWH-018、WIN55,212-2、GAT228、大麻

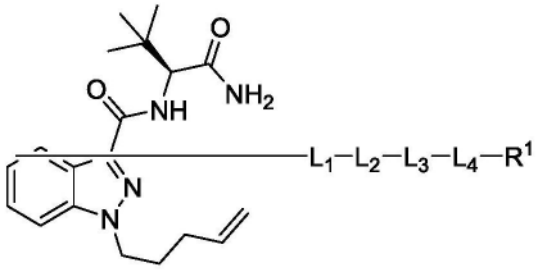
萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗CB_1抗体及其衍生物。

[0791] 实施方案P5.如实施方案P1所述的化合物或其盐,其中所述CB_1配体包含结构



或其衍生物。

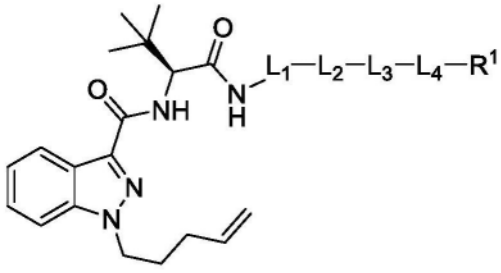
[0792] 实施方案P6.如实施方案P1所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含式(II)的结构:

[0793] 

式(II)

[0794] 或其盐。

[0795] 实施方案P7.如实施方案P6所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含式(II-a)的结构:

[0796] 

式(II-a)

[0797] 或其盐

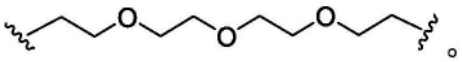
[0798] 实施方案P8.如实施方案P1至P7中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

[0799] 实施方案P9.如实施方案P8所述的化合物或其盐,其中L_1为键。

[0800] 实施方案P10.如实施方案P8或P9所述的化合物或其盐,其中L_2为任选取代的PEG

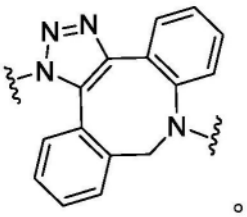
接头。

[0801] 实施方案P11.如实施方案P10所述的化合物或其盐,其中所述PEG接头的长度为三个或四个PEG单元。

[0802] 实施方案P12.如实施方案P8至P11中任一项所述的化合物或其盐,其中L_2包含结构。

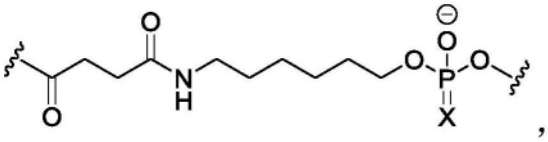
[0803] 实施方案P13.如实施方案P8至P12中任一项所述的化合物或其盐,其中L_3为任选取代的杂芳基接头。

[0804] 实施方案P14.如实施方案P13所述的化合物或其盐,其中L_3为任选取代的部分不饱和杂芳基接头。

[0805] 实施方案P15.如实施方案P13或P14所述的化合物或其盐,其中L_3包含结构。

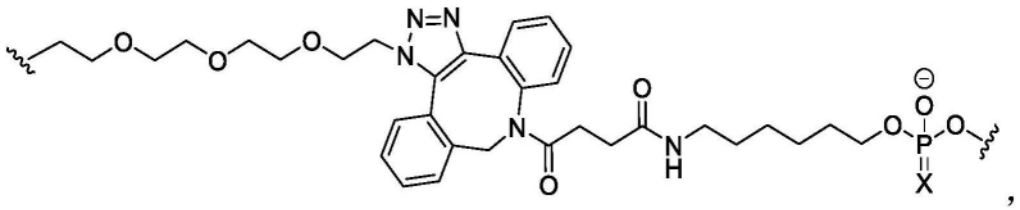
[0806] 实施方案P16.如实施方案P8至P15中任一项所述的化合物或其盐,其中L_4为任选取代的杂烷基接头。

[0807] 实施方案P17.如实施方案P16所述的化合物或其盐,其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

[0808] 实施方案P18.如实施方案P16或P17所述的化合物或其盐,其中L_4包含结构,

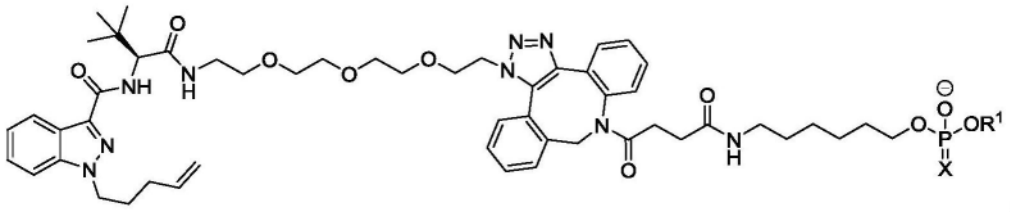
[0809] 其中X为O或S。

[0810] 实施方案P19.如实施方案P8至P18中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含结构

[0811] ,

[0812] 其中X为O或S。

[0813] 实施方案P20.如实施方案P1至P19中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含以下结构:

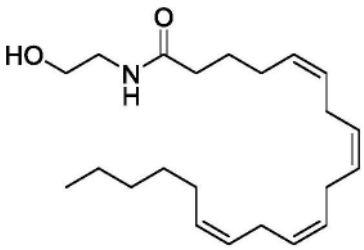
[0814] 

[0815] 或它们的盐,其中X为O或S。

[0816] 实施方案P21.如实施方案P18至P20中任一项所述的化合物或其盐,其中X为O。

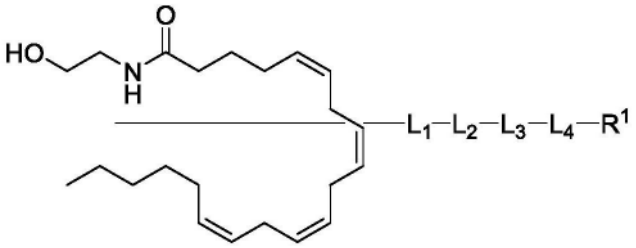
[0817] 实施方案P22.如实施方案P18至P20中任一项所述的化合物或其盐,其中X为S。

[0818] 实施方案P23.如实施方案P1所述的化合物或其盐,其中所述CB_1配体包含结构



或其衍生物。

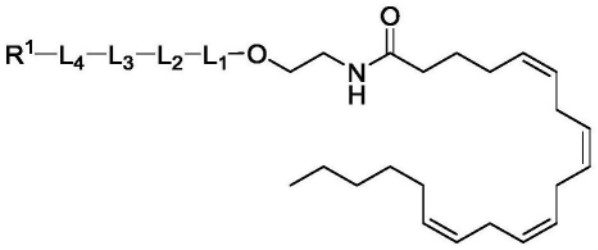
[0819] 实施方案P24.如实施方案P23所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含式(III)的结构:

[0820] 

式(III)

[0821] 或其盐。

[0822] 实施方案P25.如实施方案P24所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含式(III-a)的结构:

[0823] 

式(III-a)

[0824] 或其盐。

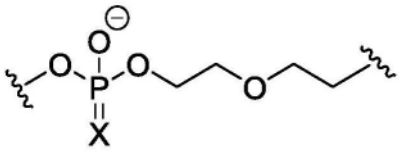
[0825] 实施方案P26.如实施方案P23至P25中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

[0826] 实施方案P27.如实施方案P26所述的化合物或其盐,其中L_1为键。

[0827] 实施方案P28.如实施方案P26或P27所述的化合物或其盐,其中L_2为任选取代的PEG接头。

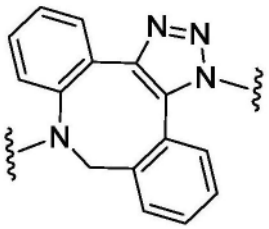
[0828] 实施方案P29.如实施方案P28所述的化合物或其盐,其中所述PEG接头的长度为两个或三个PEG单元。

[0829] 实施方案P30.如实施方案P26至P29中任一项所述的化合物或其盐,其中L_3和L_4中的一者为磷酸二酯键或硫代磷酸酯键,并且L_3和L_4中的另一者为键。

[0830] 实施方案P31.如实施方案P26至P30中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含结构,其中X为O或S。

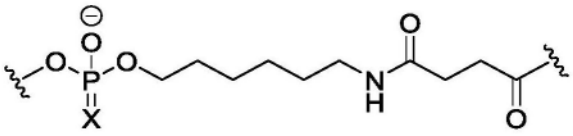
[0831] 实施方案P32.如实施方案P26至P29中任一项所述的化合物或其盐,其中L_3为任选取代的杂芳基接头。

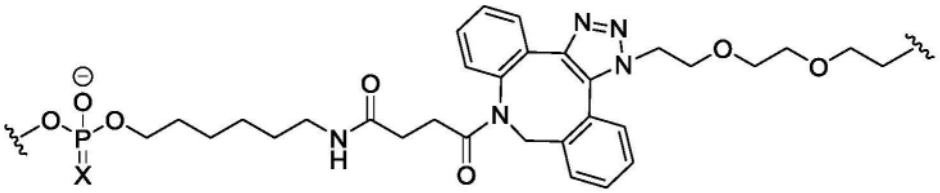
[0832] 实施方案P33.如实施方案P32所述的化合物或其盐,其中L_3为任选取代的部分不饱和杂芳基接头。

[0833] 实施方案P34.如实施方案P32或P33所述的化合物或其盐,其中L_3包含结构。

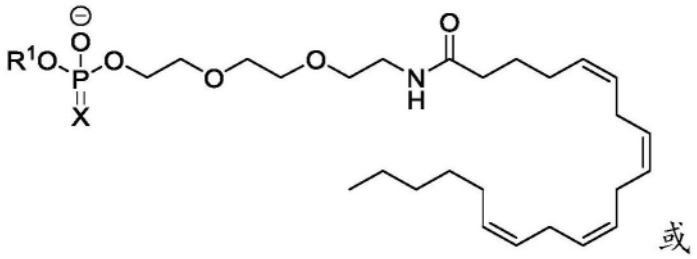
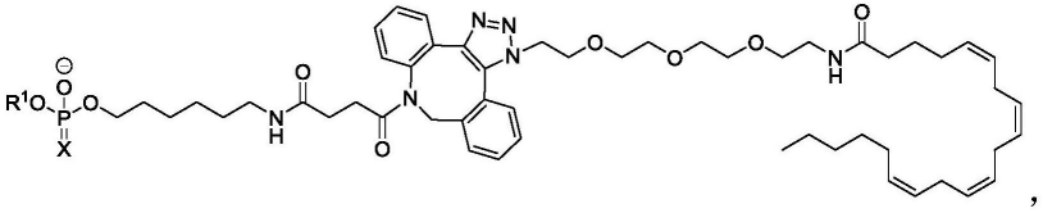
[0834] 实施方案P35.如实施方案P26至P29或P32至P34中任一项所述的化合物或其盐,其中L_4为任选取代的杂烷基接头。

[0835] 实施方案P36.如实施方案P35所述的化合物或其盐,其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

[0836] 实施方案P37.如实施方案P35或P36所述的化合物或其盐,其中L_4包含结构,其中X为O或S。

[0837] 实施方案P38.如实施方案P26至P29或P32至P37中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含结构,其中X为O或S。

[0838] 实施方案P39.如实施方案P23至P38中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含以下结构:

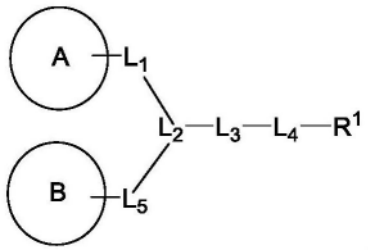
[0839] 
或

，

[0840] 或它们的盐，其中X为O或S。

[0841] 实施方案P40.如实施方案P23至P39中任一项所述的化合物或其盐，其中X为O。

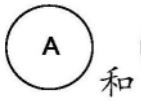
[0842] 实施方案P41.如实施方案P23至P39中任一项所述的化合物或其盐，其中X为S。

[0843] 实施方案P42.一种包含式(IV)的结构的化合物或其盐：

[0844] 
，

式(IV)

[0845] 其中

[0846] 
和

各自独立地为大麻素受体1型(CB_1)配体，或

和

中的一者为CB_1配体，并且

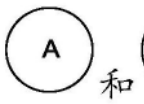
和

中的另一者包含脂质或配体；

[0847] L_1、L_2、L_3、L_4和L_5各自独立地为接头、键或不存在；并且

[0848] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

[0849] 实施方案P43.如实施方案P42所述的化合物或其盐，其中

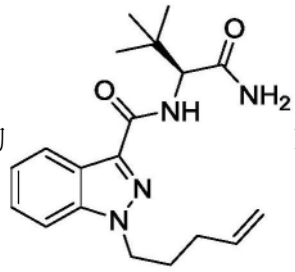
[0850] 
和

各自独立地为CB_1配体。

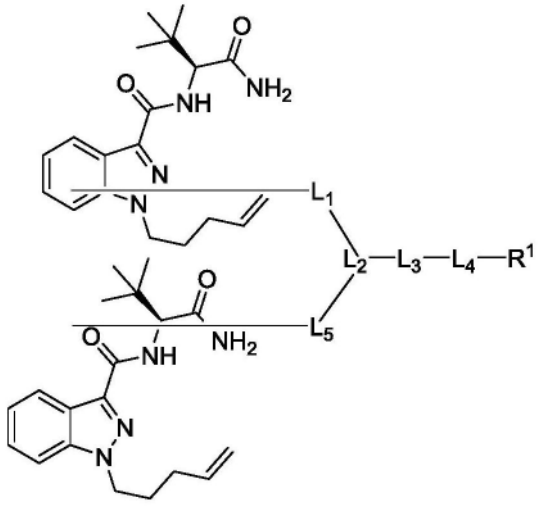
[0851] 实施方案P44.如实施方案P43所述的化合物或其盐，其中所述CB_1配体中的一者或两者为CB_1激动剂。

[0852] 实施方案P45.如实施方案P43所述的化合物或其盐，其中所述CB_1配体中的一者或两者为CB_1拮抗剂。

[0853] 实施方案P46.如实施方案P43所述的化合物或其盐,其中所述$_{CB1}$配体各自独立地选自由以下组成的组:米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP55,940、JWH-018、WIN55,212-2、GAT228、大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗CB$_1$抗体及其衍生物。

[0854] 实施方案P47.如实施方案P43所述的化合物或其盐,其中所述CB$_1$配体各自包含结构或其衍生物。

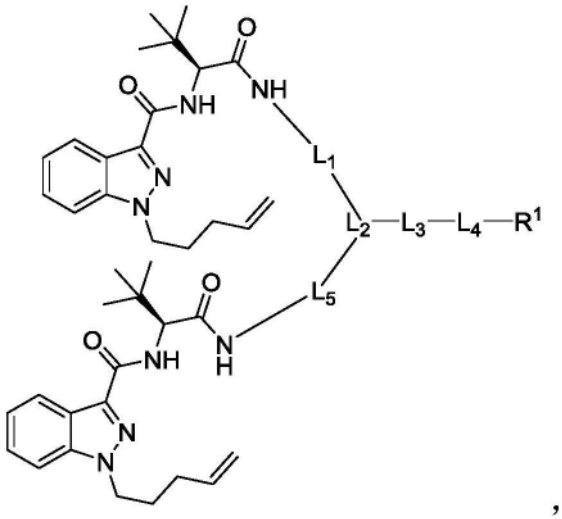
[0855] 实施方案P48.如实施方案P43所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含式(V)的结构:

[0856] ,

式(V)

[0857] 或其盐。

[0858] 实施方案P49.如实施方案P48所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含式(V-a)的结构:

[0859] 

式(V-a)

[0860] 或其盐。

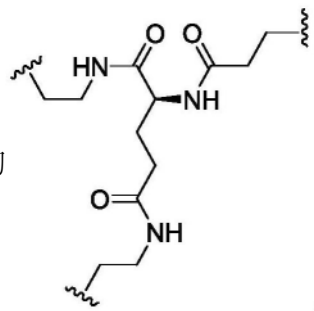
[0861] 实施方案P50.如实施方案P42至P49中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4和L_5各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

[0862] 实施方案P51.如实施方案P50所述的化合物或其盐,其中L_1和L_5各自为任选取代的PEG接头。

[0863] 实施方案P52.如实施方案P51所述的化合物或其盐,其中L_1和L_5各自为长度为三个PEG单元的任选取代的PEG接头。

[0864] 实施方案P53.如实施方案P50至P52中任一项所述的化合物或其盐,其中L_2为任选取代的杂烷基接头。

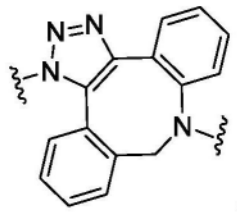
[0865] 实施方案P54.如实施方案P53所述的化合物或其盐,其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

[0866] 实施方案P55.如实施方案P50至P54中任一项所述的化合物或其盐,其中L_2包含结构 。

[0867] 实施方案P56.如实施方案P50至P55中任一项所述的化合物或其盐,其中L_3为任选取代的杂芳基接头。

[0868] 实施方案P57.如实施方案P56所述的化合物或其盐,其中L_3为任选取代的部分不饱和杂芳基接头。

[0869] 实施方案P58.如实施方案P56或P57所述的化合物或其盐,其中L_3包含结构

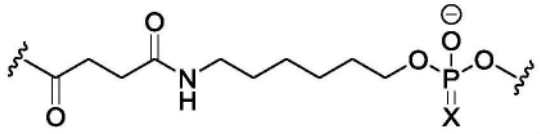


。

[0870] 实施方案P59.如实施方案P50至P58中任一项所述的化合物或其盐,其中L_4为任选取代的杂烷基接头。

[0871] 实施方案P60.如实施方案P59所述的化合物或其盐,其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

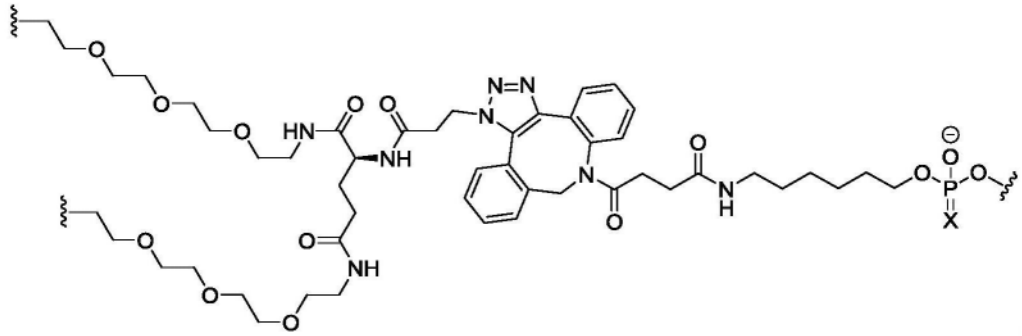
[0872] 实施方案P61.如实施方案P59或P60所述的化合物或其盐,其中L_4包含结构



,

[0873] 其中X为O或S。

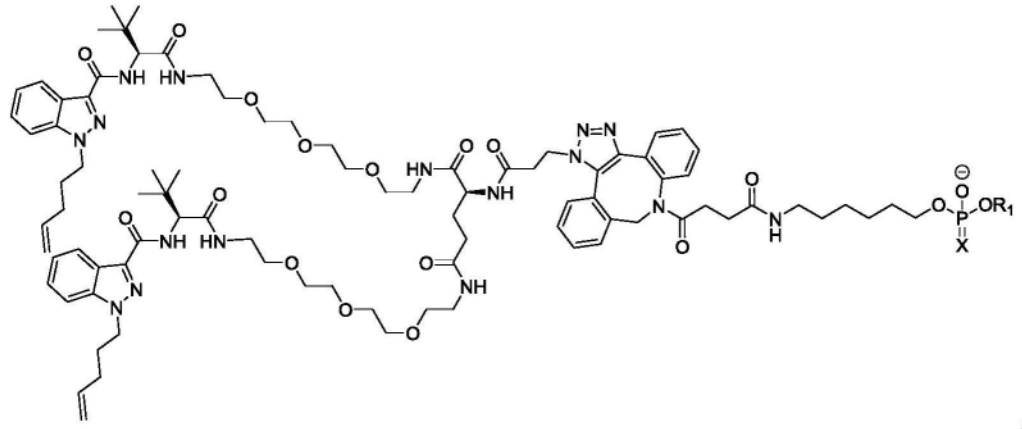
[0874] 实施方案P62.如实施方案P50至P61中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4和L_5一起包含结构

[0875] 

,

[0876] 其中X为O或S。

[0877] 实施方案P63.如实施方案P42至P62中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含以下结构:

[0878] 

,

[0879] 或它们的盐,其中X为O或S。

[0880] 实施方案P64.如实施方案P42至P63中任一项所述的化合物或其盐,其中X为O。

[0881] 实施方案P65.如实施方案P42至P63中任一项所述的化合物或其盐,其中X为S。

[0882] 实施方案P66.如实施方案P1至P65中任一项所述的化合物或其盐,其中R^1包含寡核苷酸。

[0883] 实施方案P67.如实施方案P66所述的化合物或其盐,其中所述寡核苷酸附接在其5′端处。

[0884] 实施方案P68.如实施方案P66所述的化合物或其盐,其中所述寡核苷酸附接在其3′端处。

[0885] 实施方案P69.如实施方案P66所述的化合物或其盐,其中所述寡核苷酸附接在所述寡核苷酸上的内部位置处。

[0886] 实施方案P70.如实施方案P69所述的化合物或其盐,其中所述内部位置是核苷间连键。

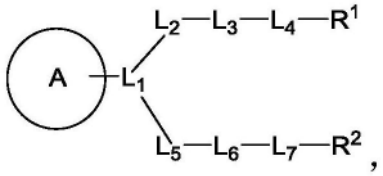
[0887] 实施方案P71.如实施方案P1至P70中任一项所述的化合物或其盐,其中R^1包含缀合至一个或多个另外的CB_1配体的寡核苷酸。

[0888] 实施方案P72.如实施方案P71所述的化合物或其盐,其中所述寡核苷酸缀合至两个、三个、四个、五个或多于五个另外的CB_1配体。

[0889] 实施方案P73.如实施方案P71或P72所述的化合物或其盐,其中所述另外的CB_1配体在所述寡核苷酸的5′端、所述寡核苷酸的3′端、所述寡核苷酸上的一个或多个内部位置或它们的任何组合处缀合至所述寡核苷酸。

[0890] 实施方案P74.如实施方案P66至P73中任一项所述的化合物,其中所述寡核苷酸是经修饰的寡核苷酸。

[0891] 实施方案P75.一种包含式(VI)结构的化合物或其盐:

[0892] 

式(VI)

[0893] 其中

[0894] 

为大麻素受体1型(CB_1)配体;

[0895] L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7各自独立地为接头、键或不存在;并且

[0896] R^1和R^2各自包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

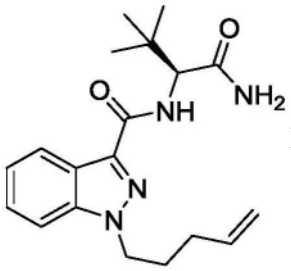
[0897] 实施方案P76.如实施方案P75所述的化合物或其盐,其中所述CB_1配体为CB_1激动剂。

[0898] 实施方案P77.如实施方案P75所述的化合物或其盐,其中所述CB_1配体为CB_1拮抗剂。

[0899] 实施方案P78.如实施方案P75所述的化合物或其盐,其中所述$_{CB1}$配体选自由以下组成的组:米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP55,940、JWH-018、WIN55,212-2、GAT228、

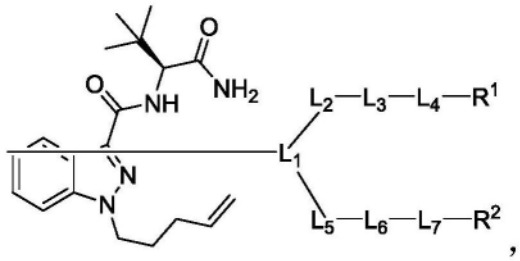
大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗CB_1抗体及其衍生物。

[0900] 实施方案P79.如实施方案P75所述的化合物或其盐,其中所述CB_1配体包含结构



或其衍生物。

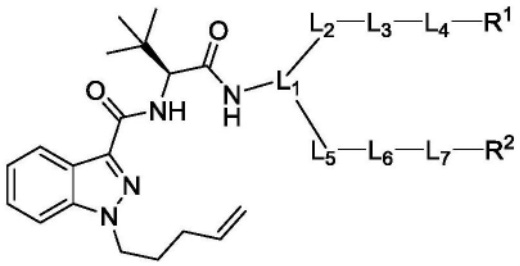
[0901] 实施方案P80.如实施方案P75所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含式(VII)的结构:

[0902] 

式(VII)

[0903] 或其盐。

[0904] 实施方案P81.如实施方案P80所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含式(VII-a)的结构:

[0905] 

式(VII-a)

[0906] 或其盐。

[0907] 实施方案P82.如实施方案P75至P81中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

[0908] 实施方案P83.如实施方案P82所述的化合物或其盐,其中L_1为任选取代的PEG接头。

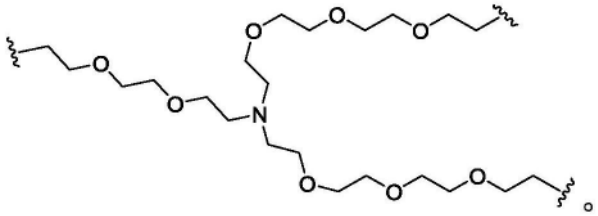
[0909] 实施方案P84.如实施方案P83所述的化合物或其盐,其中L_1为长度为两个或三个

PEG单元的任选取代的PEG接头。

[0910] 实施方案P85.如实施方案P82至P84中任一项所述的化合物或其盐,其中L_2和L_5各自独立地为任选取代的PEG接头。

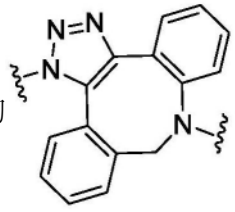
[0911] 实施方案P86.如实施方案P85所述的化合物或其盐,其中所述L_2和L_5各自独立地为长度为三个或四个PEG单元的任选取代的PEG接头。

[0912] 实施方案P87.如实施方案P82至P86中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2和L_5一起包含结构

[0913] 。

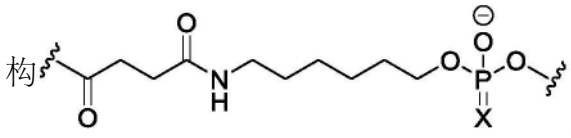
[0914] 实施方案P88.如实施方案P82至P86中任一项所述的化合物或其盐,其中L_3和L_6各自独立地为任选取代的杂芳基接头。

[0915] 实施方案P89.如实施方案P88所述的化合物或其盐,其中L_3和L_6各自独立地为任选取代的部分不饱和杂芳基接头。

[0916] 实施方案P90.如实施方案P88或P89所述的化合物或其盐,其中L_3和L_6各自包含结构 。

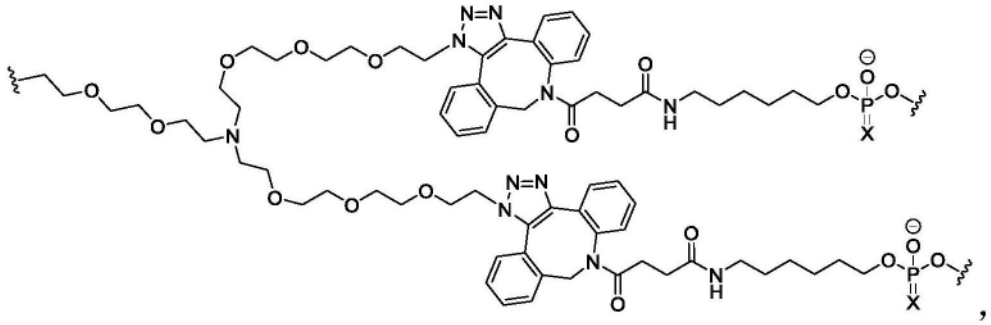
[0917] 实施方案P91.如实施方案P82至P90中任一项所述的化合物或其盐,其中L_4和L_7各自独立地为任选取代的杂烷基接头。

[0918] 实施方案P92.如实施方案P91所述的化合物或其盐,其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

[0919] 实施方案P93.如实施方案P91或P92所述的化合物或其盐,其中L_4和L_7各自包含结构 ,

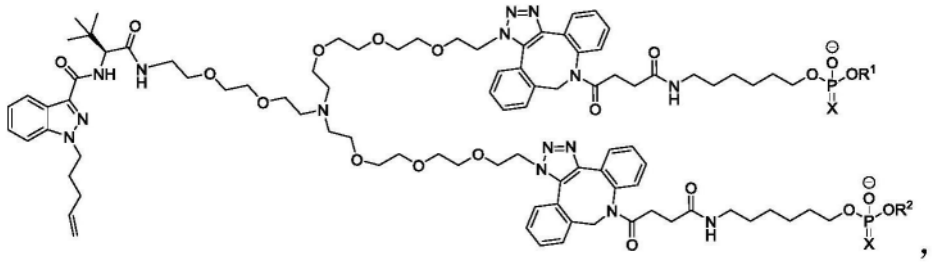
[0920] 其中X为O或S。

[0921] 实施方案P94.如实施方案P82至P93中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7一起包含结构

[0922] 

[0923] 其中X为O或S。

[0924] 实施方案P95.如实施方案P75至P94中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含以下结构:

[0925] 

[0926] 或它们的盐,其中X为O或S。

[0927] 实施方案P96.如实施方案P75至P95中任一项所述的化合物或其盐,其中X为O。

[0928] 实施方案P97.如实施方案P75至P95中任一项所述的化合物或其盐,其中X为S。

[0929] 实施方案P98.如实施方案P75至P97中任一项所述的化合物或其盐,其中R^1和R^2各自包含寡核苷酸。

[0930] 实施方案P99.如实施方案P98所述的化合物或其盐,其中所述寡核苷酸中的一个或两个附接在其5′端处。

[0931] 实施方案P100.如实施方案P98所述的化合物或其盐,其中所述寡核苷酸中的一个或两个附接在其3′端处。

[0932] 实施方案P101.如实施方案P98所述的化合物或其盐,其中所述寡核苷酸中的一个或两个附接在所述寡核苷酸上的内部位置处。

[0933] 实施方案P102.如实施方案P101所述的化合物或其盐,其中所述内部位置是核苷间连键。

[0934] 实施方案P103.如实施方案P98至P102中任一项所述的化合物或其盐,其中R^1和R^2各自包含缀合至一个或多个另外的CB_1配体的寡核苷酸。

[0935] 实施方案P104.如实施方案P103所述的化合物或其盐,其中所述寡核苷酸缀合至两个、三个、四个、五个或多于五个另外的CB_1配体。

[0936] 实施方案P105.如实施方案P103或P104所述的化合物或其盐,其中所述另外的CB_1配体在所述寡核苷酸的5′端、所述寡核苷酸的3′端、所述寡核苷酸上的一个或多个内部位置或它们的任何组合处缀合至所述寡核苷酸。

[0937] 实施方案P106.如实施方案P98至P105中任一项所述的化合物,其中所述寡核苷酸是经修饰的寡核苷酸。

[0938] 实施方案P107.一种组合物,所述组合物包含如实施方案P1至P106中任一项所述

的化合物或其盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0939] 实施方案P108.一种用于将治疗性寡核苷酸递送到受试者的脑的方法,所述方法包括向所述受试者施用如实施方案P1至P106中任一项所述的化合物或其盐或者如实施方案P107所述的组合物。

[0940] 实施方案P109.如实施方案P108所述的方法,其中所述治疗性寡核苷酸被递送到选自由纹状体、小脑、脑干、海马体、额叶皮层和脊髓组成的组的一个或多个脑区。

[0941] 实施方案P110.一种用于治疗或改善受试者的疾病、病症或其症状的方法,所述方法包括向所述受试者施用如实施方案P1至P106中任一项所述的化合物或其盐或者如实施方案P107所述的组合物。

[0942] 实施方案P111.如实施方案P110所述的方法,其中所述疾病、病症或其症状是中枢神经系统(CNS)疾病、病症或其症状。

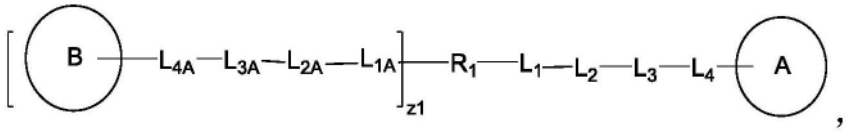
[0943] 实施方案P112.如实施方案P110或P111所述的方法,其中所述疾病、病症或其症状是阿尔茨海默病或其症状。

[0944] 实施方案P113.如实施方案P108至P112中任一项所述的方法,其中所述化合物或其盐被鞘内施用于所述受试者。

[0945] 实施方案P114.一种用于制备如实施方案P1至P106中任一项所述的化合物或其盐的方法,所述方法包括一种或多种本文所述的化合物和化学转化,包括实施例1。

[0946] 其它实施方案包括以下实施方案1至实施方案166。

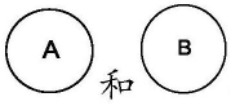
[0947] 实施方案1.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(I')的结构:

[0948] 

,

式(I')

[0949] 其中:

[0950] 

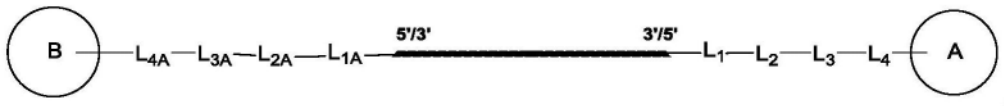
各自独立地为大麻素受体1型($_{CB1}$)配体;

[0951] L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}和L_{4A}各自独立地为接头、键或不存在;

[0952] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽;并且

[0953] z1为0或1。

[0954] 实施方案2.如实施方案1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(I")的结构:

[0955] 

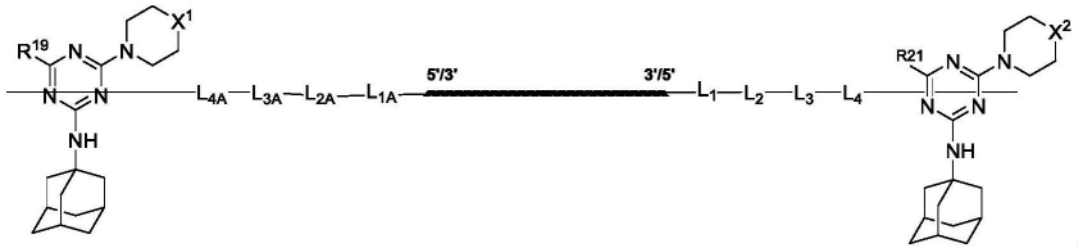
,

式(I'')

[0956] 其中:

[0957] ▬▬▬为寡核苷酸。

[0958] 实施方案3.如实施方案2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(I"-a)的结构：

[0959] 

，

式(I''-a)

[0960] 其中：

[0961] X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$；

[0962] X^2为NR^{13}或$CR^{14}R^{15}$；

[0963] R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0964] R^{19}为氢、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

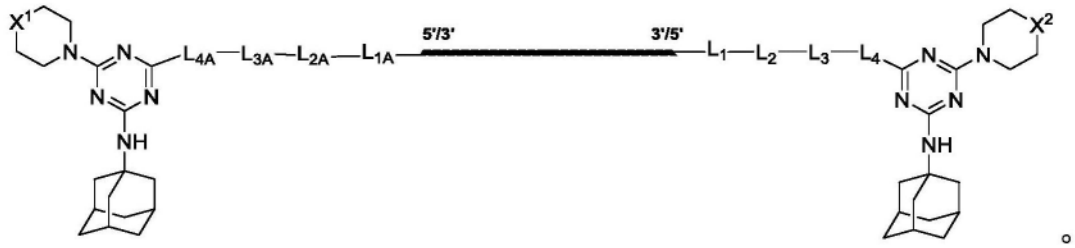
[0965] R^{21}为氢、$-SO_{n21}R^{21A}$、$-SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、$-NHNR^{21B}R^{21C}$、$-ONR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-NR^{21B}R^{21C}$、$-C(O)R^{21D}$、$-C(O)OR^{21D}$、$-C(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-OR^{21A}$、$-NR^{21B}SO_2R^{21A}$、$-NR^{21B}C(O)R^{21D}$、$-NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、$-NR^{21B}OR^{21D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0966] R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}和R^{21D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{19B}和R^{19C}以及R^{21B}和R^{21C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[0967] n19和n21各自独立地为0、1、2、3或4；并且

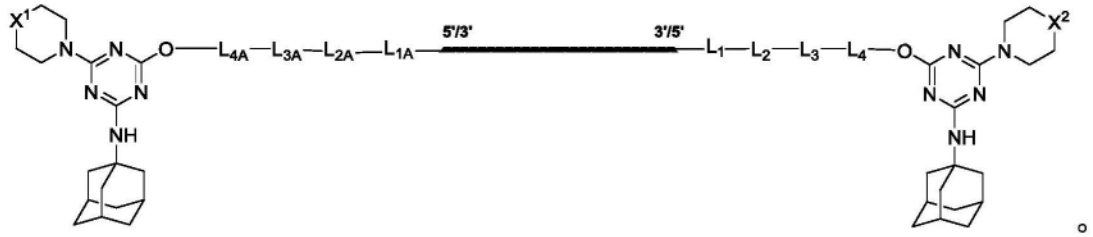
[0968] v19和v21各自独立地为1或2。

[0969] 实施方案4.如实施方案3所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(I"-a-1)的结构：

[0970] 

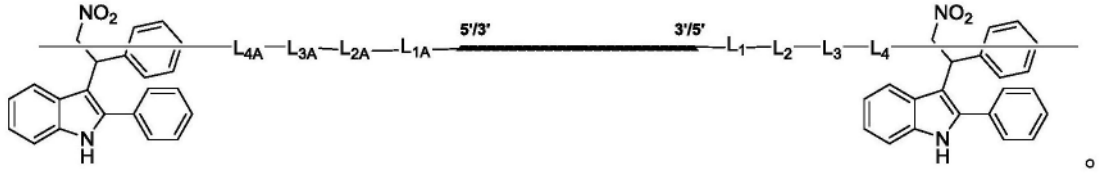
式(I''-a-1)

[0971] 实施方案5.如实施方案3所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(I”-a-2)的结构：

[0972] 

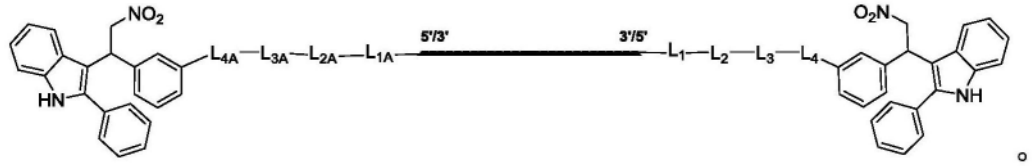
式(I''-a-2)

[0973] 实施方案6.如实施方案2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(I”-b)的结构：

[0974] 

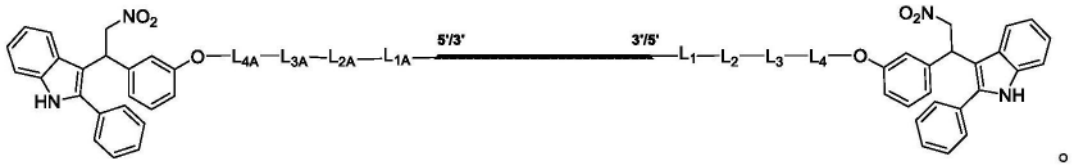
式(I''-b)

[0975] 实施方案7.如实施方案6所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(I”-b-1)的结构：

[0976] 

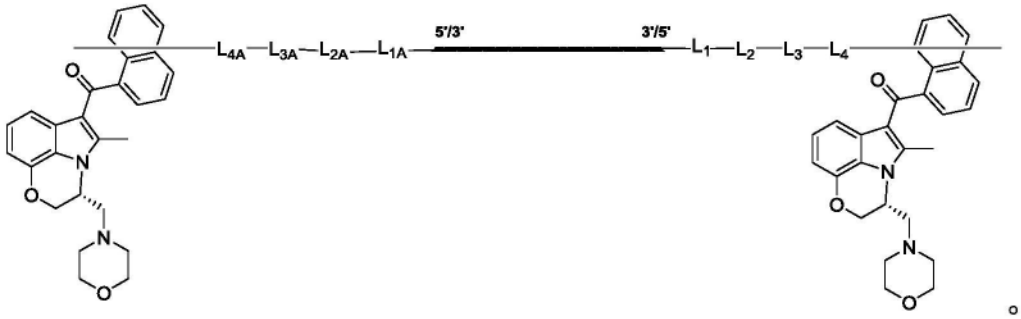
式(I''-b-1)

[0977] 实施方案8.如实施方案6所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(I”-b-2)的结构：

[0978] 

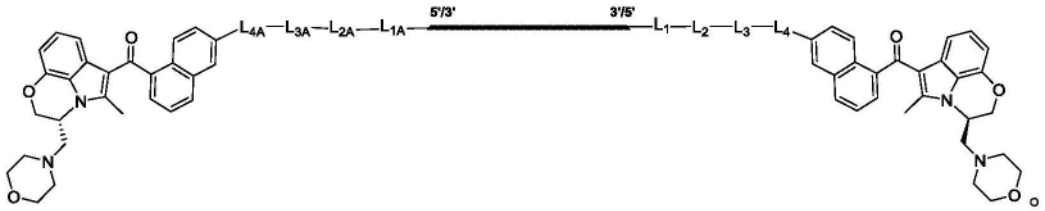
式(I''-b-2)

[0979] 实施方案9.如实施方案2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(I”-c)的结构：

[0980] 

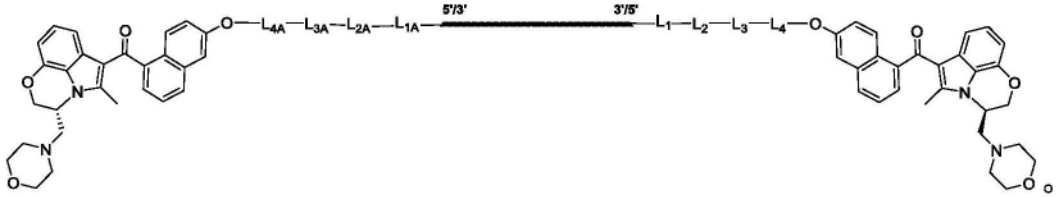
式(I''-c)。

[0981] 实施方案10.如实施方案9所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(I”-c-1)的结构：

[0982] 

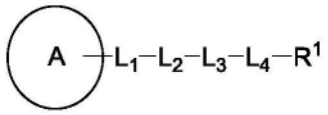
[0983] 式(I''-c-1)

[0984] 实施方案11.如实施方案9所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(I”-c-2)的结构：

[0985] 

式(I''-c-2)

[0986] 实施方案12.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(I)的结构：

[0987] 

式(I)，

[0988] 其中

[0989] 为大麻素受体1型(CB_1)配体；

[0990] L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在；并且

[0991] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

[0992] 实施方案13.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体为CB_1激动剂。

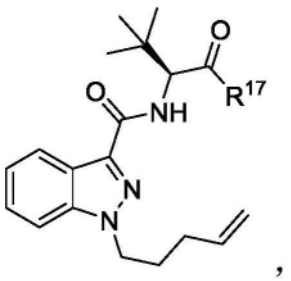
[0993] 实施方案14.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体为CB_1拮抗剂。

[0994] 实施方案15.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体为选择性配体。

[0995] 实施方案16.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体为非选择性配体。

[0996] 实施方案17.如实施方案12至16中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述$_{CB1}$配体选自由以下组成的组：米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP55,940、JWH-018、WIN55,212-2、GAT228、大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗CB_1抗体及其衍生物。

[0997] 实施方案18.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体包含式(II')的结构：

[0998] ，

式(II')

[0999] 其中：

[1000] R^{17}为氢、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、-

$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

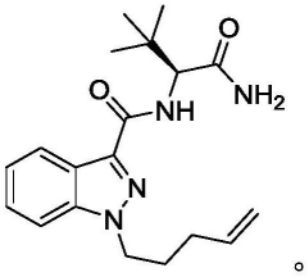
[1001] R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}和R^{17D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[1002] n17为0、1、2、3或4；并且

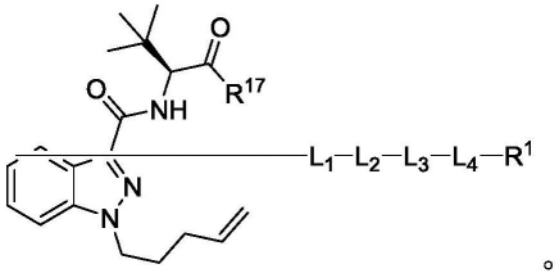
[1003] v17为1或2。

[1004] 实施方案19.如实施方案18所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中R^{17}为$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$或$-C(O)OR^{17D}$。

[1005] 实施方案20.如实施方案19所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中R^{17B}和R^{17C}各自独立地为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基。

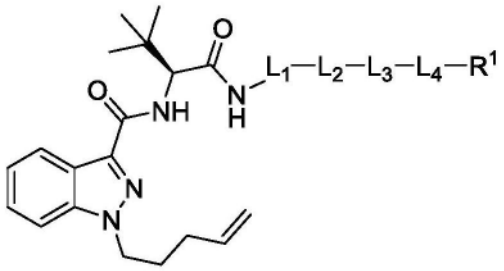
[1006] 实施方案21.如实施方案20所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体包含结构 。

[1007] 实施方案22.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(II)的结构：

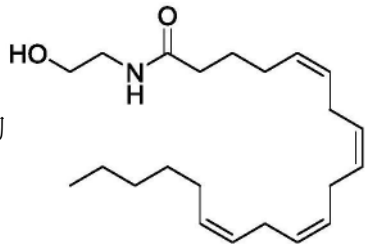
[1008] 。

式(II)

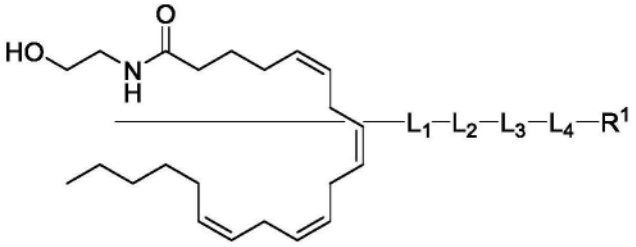
[1009] 实施方案23.如实施方案22所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(II-a)的结构：

[1010] 

式(II-a)

[1011] 实施方案24.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体包含结构  或其衍生物。

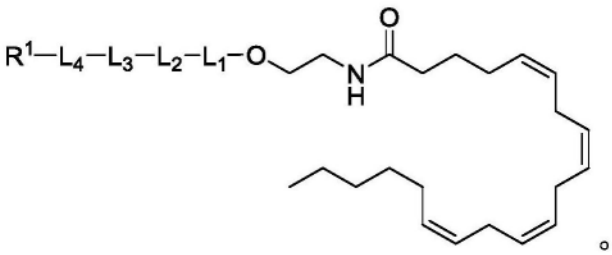
[1012] 实施方案25.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(III)的结构:

[1013] 

式(III)

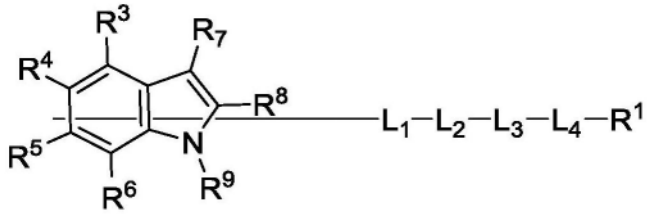
[1014]

[1015] 实施方案26.如实施方案25所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(III-a)的结构:

[1016] 

式(III-a)

[1017] 实施方案27.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(VIII)的结构:

[1018] 

式(VIII)

[1019] 其中：

[1020] L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在；

[1021] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽；

[1022] R^3、R^4、R^5、R^6和R^8各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；并且

[1023] R^9为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基；或者R^6和R^9取代基可以连接在一起形成任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基；

[1024] R^7为氢、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1025] R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-COOH、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{7B}和R^{7C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[1026] n7为0、1、2、3或4；并且

[1027] v7为1或2。

[1028] 实施方案28.如实施方案27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中R^7和R^8各自独立地为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基。

[1029] 实施方案29.如实施方案27或28所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中：

[1030] R^4为卤素；并且

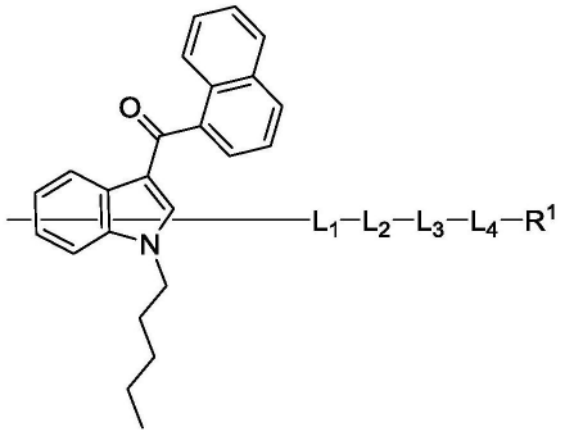
[1031] R^3、R^5和R^6各自独立地为氢。

[1032] 实施方案30.如实施方案27或28所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中R^3、R^4、R^5和R^6各自独立地为氢。

[1033] 实施方案31.如实施方案27或28所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中R^6和R^9取代基连接在一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基。

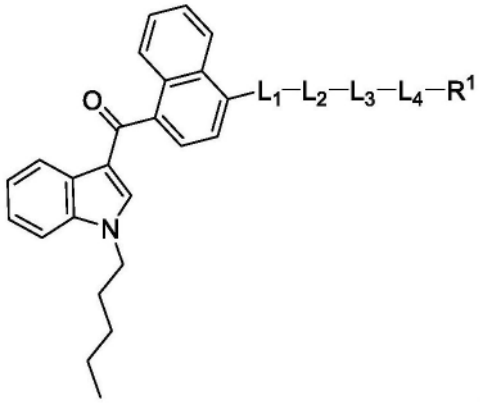
[1034] 实施方案32.如实施方案27或28所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中R^9为氢或任选取代的烷基。

[1035] 实施方案33.如实施方案27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(VIII-a)的结构：

[1036] 

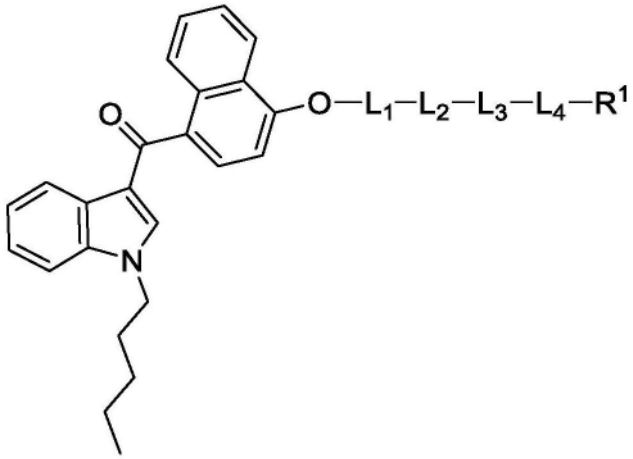
式(VIII-a)

[1037] 实施方案34.如实施方案33所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-a-1)的结构:

[1038] 

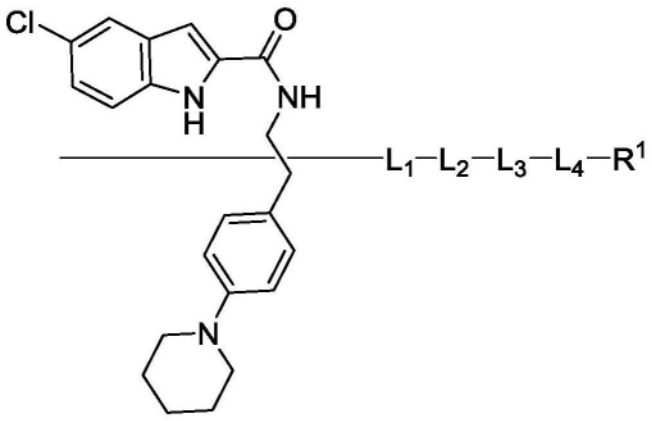
式(VIII-a-1)

[1039] 实施方案35.如实施方案27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-a-2)的结构:

[1040] 

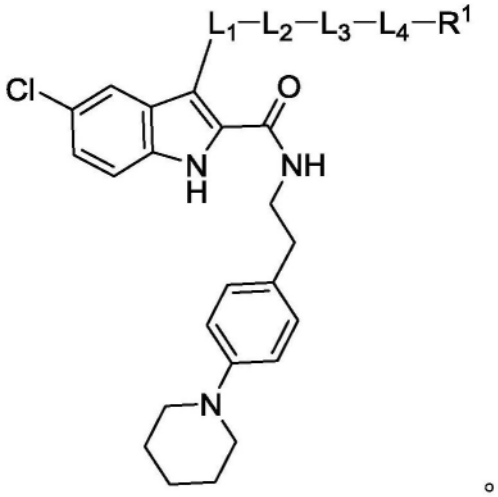
式(VIII-a-2)

[1041] 实施方案36.如实施方案27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-b)的结构:

[1042] 

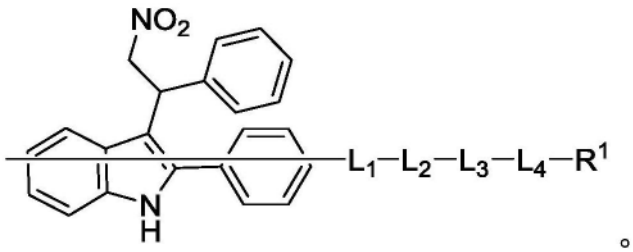
式(VIII-b)

[1043] 实施方案37.如实施方案27或36所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-b-1)的结构:

[1044] 

式(VIII-b-1)

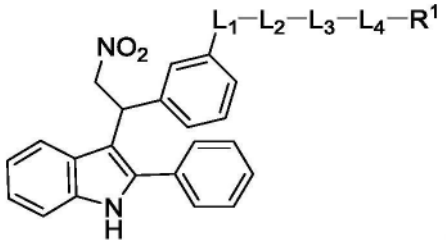
[1045] 实施方案38.如实施方案27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-c)的结构:

[1046] 

式(VIII-c)

[1047] 实施方案39.如实施方案27或38所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药

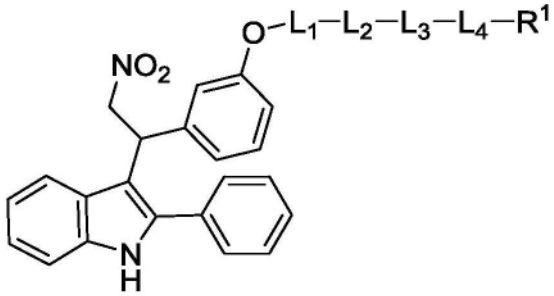
或盐,其中所述化合物包含式(VIII-c-1)的结构:

[1048] 

。

式(VIII-c-1)

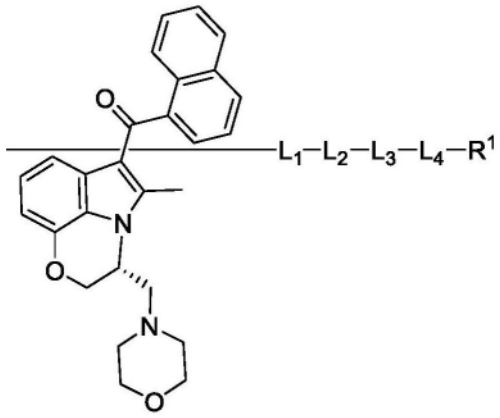
[1049] 实施方案40.如实施方案27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-c-2)的结构:

[1050] 

。

式(VIII-c-2)

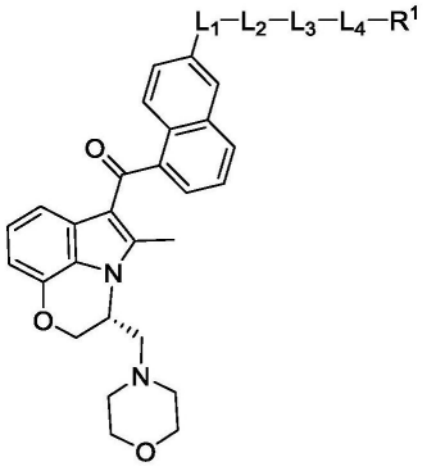
[1051] 实施方案41.如实施方案27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-d)的结构:

[1052] 

。

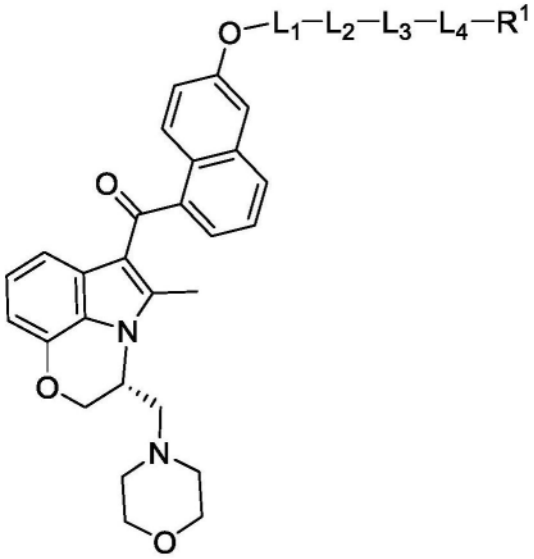
式(VIII-d)

[1053] 实施方案42.如实施方案27或41所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-d-1)的结构:

[1054] 

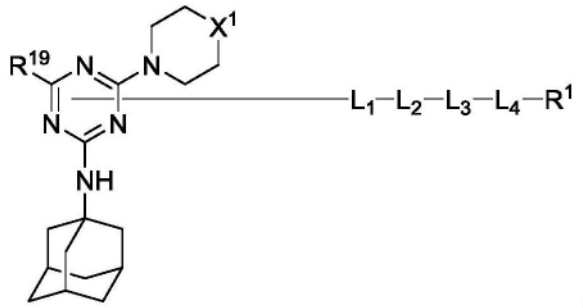
式(VIII-d-1)

[1055] 实施方案43.如实施方案27所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VIII-d-2)的结构:

[1056] 

式(VIII-d-2)

[1057] 实施方案44.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(IX)的结构:

[1058] 

式(IX)

[1059] 其中：

[1060] L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在；

[1061] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽；

[1062] X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$；

[1063] R^{10}、R^{11}和R^{12}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；并且

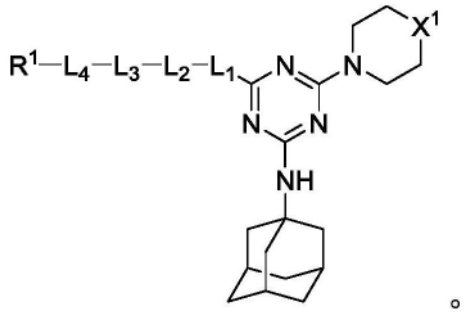
[1064] R^{19}为氢、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1065] R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{19B}和R^{19C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[1066] n19为0、1、2、3或4；并且

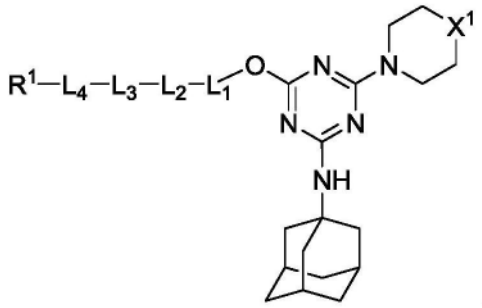
[1067] v19为1或2。

[1068] 实施方案45.如实施方案12或44所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(IX-a-1)的结构：

[1069] 

式(IX-a-1)

[1070] 实施方案46.如实施方案12或44所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(IX-a-2)的结构：

[1071] 

式(IX-a-2)

[1072] 实施方案47.如实施方案44至46中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[1073] X^1为NR^{10};并且

[1074] R^{10}为氢或任选取代的烷基。

[1075] 实施方案48.如实施方案47所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[1076] R^{10}为氢、$-CH_3$或$-CH_2CH_2F$。

[1077] 实施方案49.如实施方案44至46中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[1078] X^1为$CR^{11}R^{12}$;并且

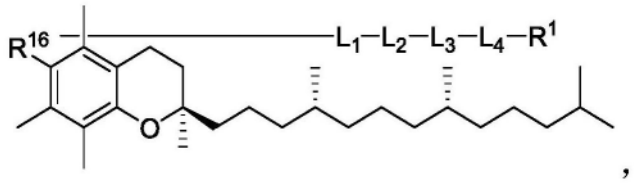
[1079] R^{11}和R^{12}各自独立地为氢或任选取代的烷基。

[1080] 实施方案50.如实施方案49所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[1081] R^{11}为氢、$-CH_3$或$-CH_2CH_2F$;并且

[1082] R^{12}为氢。

[1083] 实施方案51.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(X)的结构:

[1084] 

式(X)

[1085] 其中:

[1086] L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为接头、键或不存在;

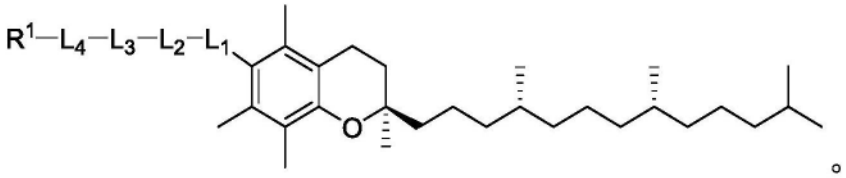
[1087] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽;

[1088] R^{16}为氢、卤素、$-CN$、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^{16B}R^{16C}$、$-C(O)R^{16D}$、$-C(O)OR^{16D}$、$-C(O)NR^{16B}R^{16C}$、$-OR^{16A}$、$-NR^{16B}C(O)R^{16D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;并且

[1089] R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}和R^{16D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、

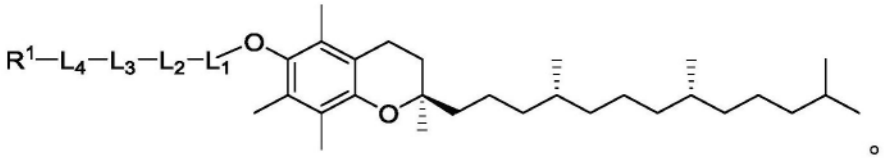
取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{16B}和R^{16C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基。

[1090] 实施方案52.如实施方案51所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(X-a)的结构:

[1091] 

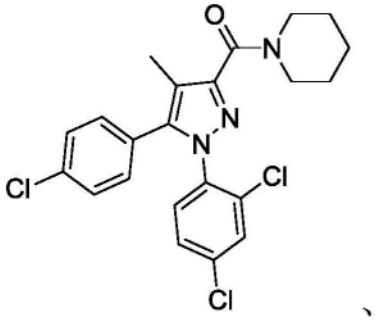
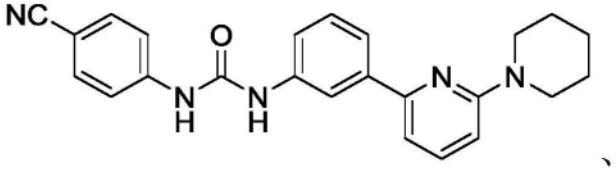
式(X-a)

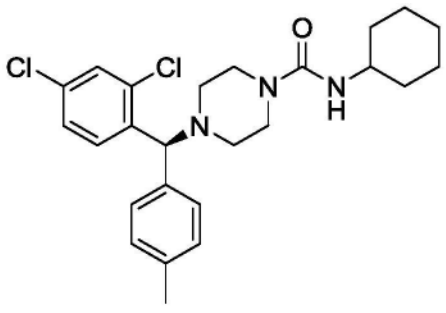
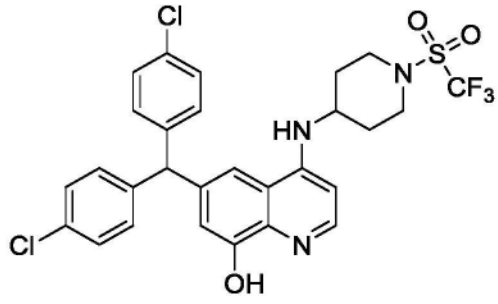
[1092] 实施方案53.如实施方案12或52所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(X-a-1)的结构:

[1093] 

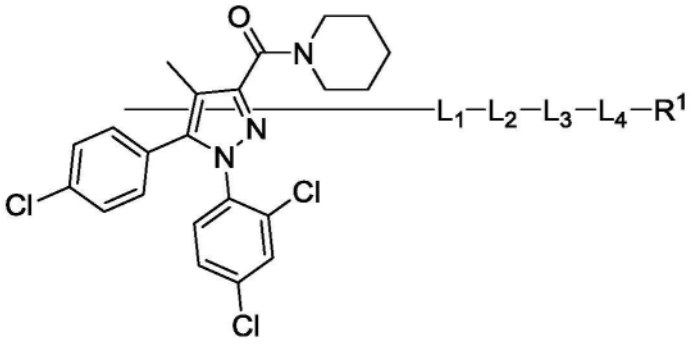
式(X-a-1)

[1094] 实施方案54.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体包含以下结构:

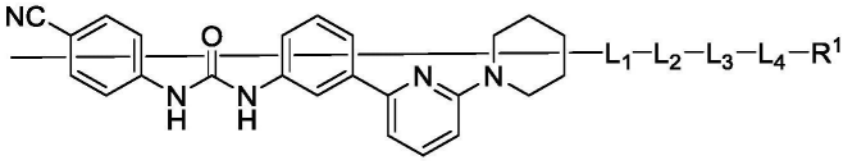
[1095] 、、

[1096] 、、或其衍生物。

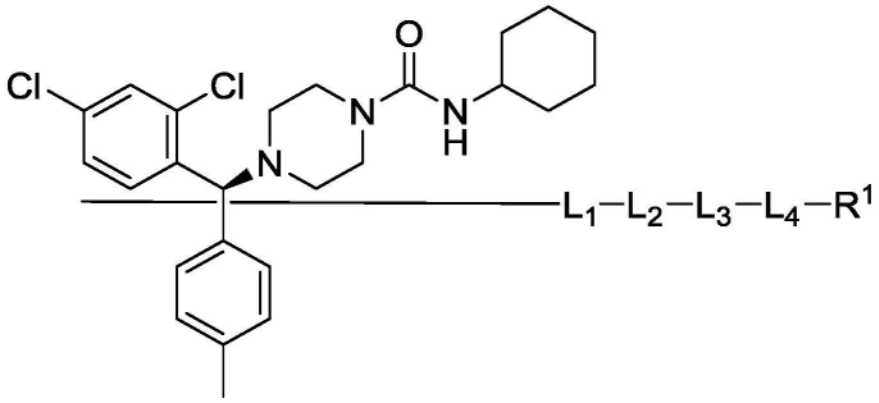
[1097] 实施方案55.如实施方案12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含以下结构:



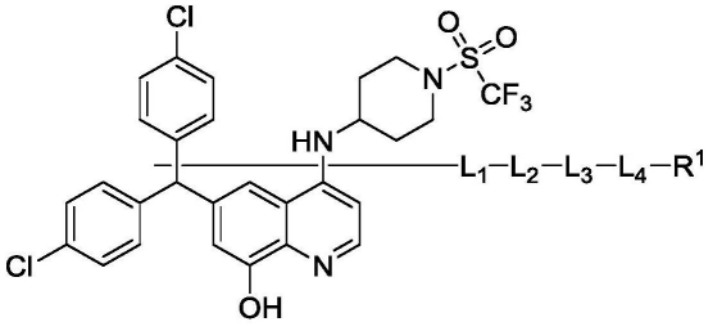
、

[1098] 

、



或

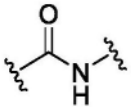
[1099] 

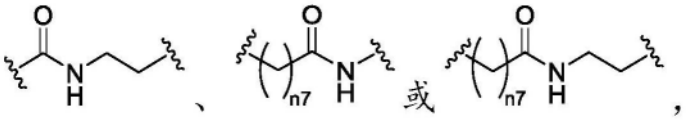
。

[1100] 实施方案56.如实施方案1至55中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、氧、任选取代的氮、酰胺、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

[1101] 实施方案57.如实施方案1至56中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1为键。

[1102] 实施方案58.如实施方案1至56中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1为氧。

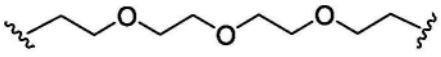
[1103] 实施方案59.如实施方案1至56中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1包含结构、


其中n7为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[1104] 实施方案60.如实施方案1至59中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_2为任选取代的PEG接头。

[1105] 实施方案61.如实施方案60所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述PEG接头的长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个PEG单元。

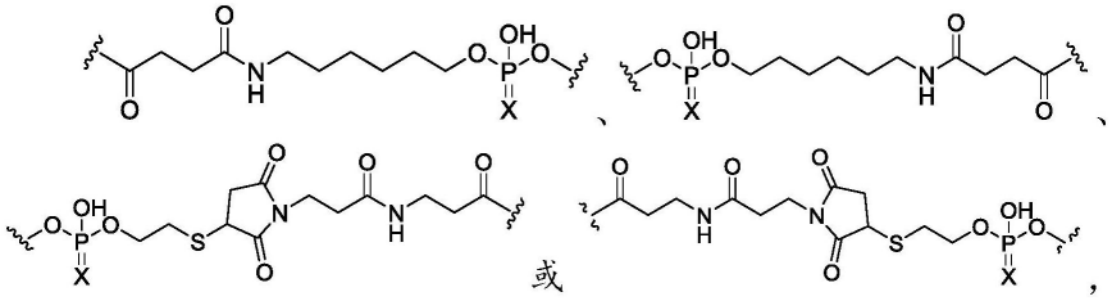
[1106] 实施方案62.如实施方案1至59中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_2为任选取代的烷基接头。

[1107] 实施方案63.如实施方案62所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_2包含结构。

[1108] 实施方案64.如实施方案1至63中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_4为任选取代的杂烷基接头或键。

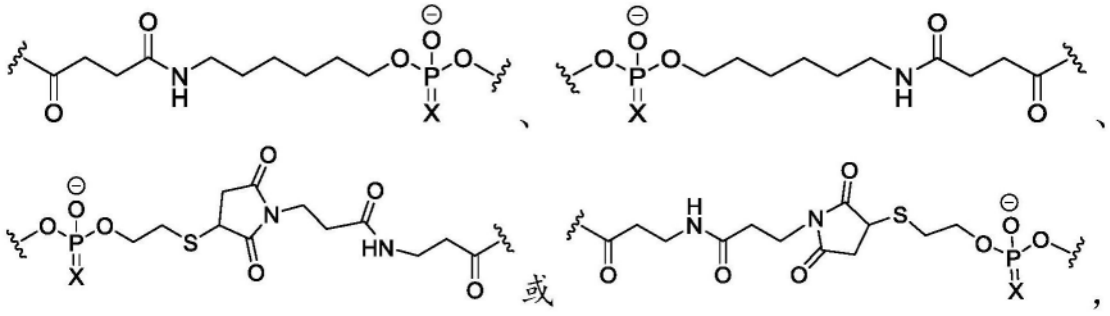
[1109] 实施方案65.如实施方案64所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

[1110] 实施方案66.如实施方案64或65所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_4包含结构

[1111] 

[1112] 其中X为O或S。

[1113] 实施方案67.如实施方案66所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_4包含结构

[1114] 

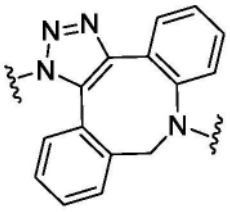
[1115] 其中X为O或S。

[1116] 实施方案68.如实施方案1至67中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3为任选取代的杂芳基接头。

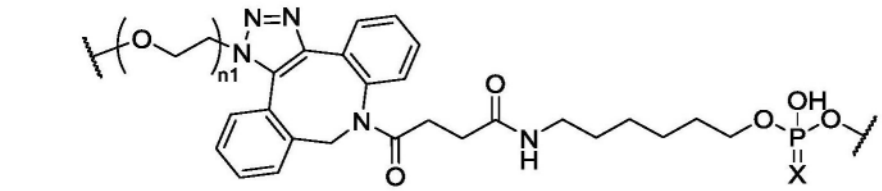
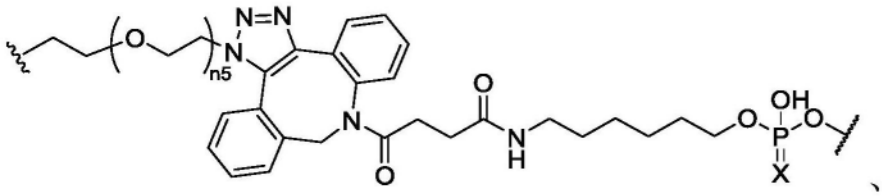
[1117] 实施方案69.如实施方案1至63中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3和L_4中的一者为任选取代的磷酸二酯键或任选取代的硫代磷酸酯键,

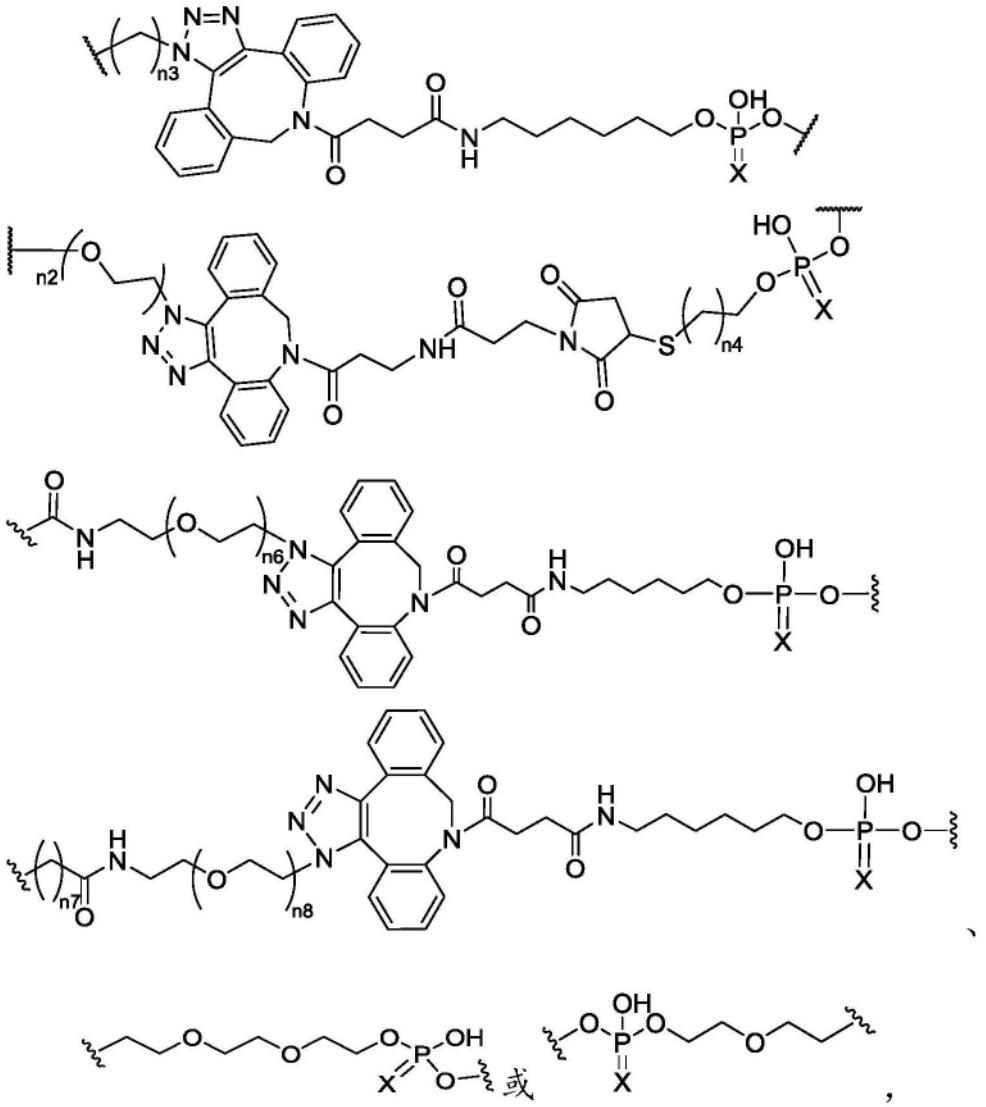
并且L_3和L_4中的另一者为键。

[1118] 实施方案70.如实施方案1至67中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3为任选取代的部分不饱和的杂芳基或任选取代的部分不饱和的杂环烷基接头。

[1119] 实施方案71.如实施方案70所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3包含结构。

[1120] 实施方案72.如实施方案1至71中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构:

[1121] 、、

[1122] 

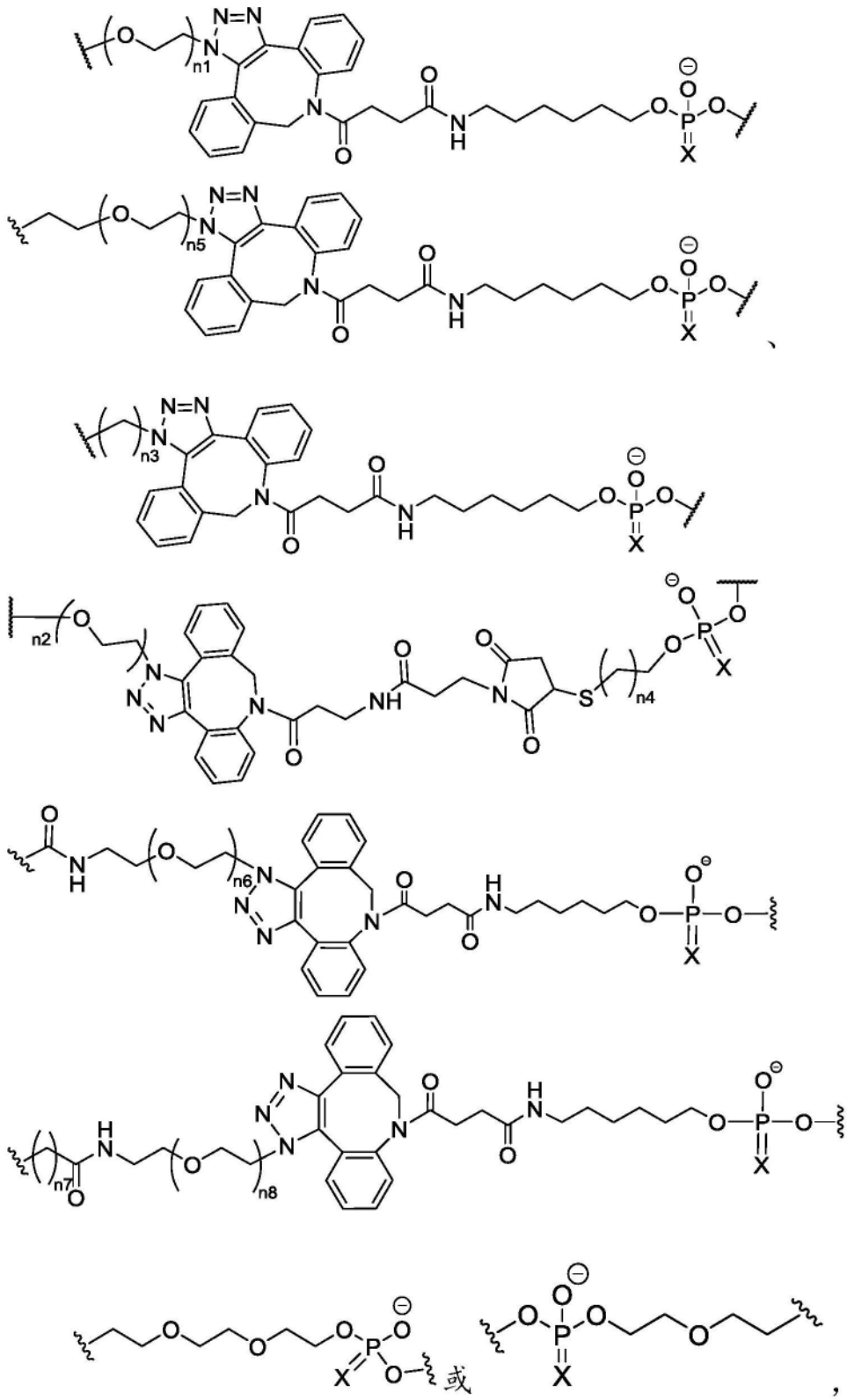
[1123] 其中：

[1124] X为O或S；并且

[1125] n1、n2、n4、n5、n6、n7和n8各自独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；并且

[1126] n3为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22。

[1127] 实施方案73.如实施方案72所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构：

[1128] 

[1129] 其中:X为O或S;

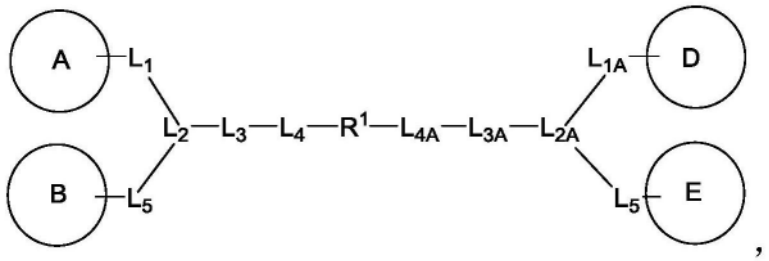
[1130] n1、n2、n4、n5、n6、n7和n8各自独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10;并且

[1131] n3为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22。

[1132] 实施方案74.如实施方案66、67、72或73所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中X为S。

[1133] 实施方案75.如实施方案66、67、72或73所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中X为O。

[1134] 实施方案76.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(IV')的结构或其盐:

[1135] 

,

式(IV')

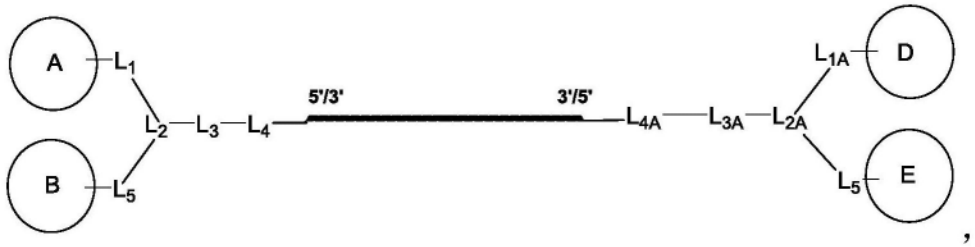
[1136] 其中:

[1137] A、B、D和E各自独立地为大麻素受体1型(CB_1)配体,或A、B、D和E中的一者为CB_1配体,并且A、B、D和E中的另一者包含脂质或配体;

[1138] L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_{1A}、L_{2A}、L_{A3}、L_{A4}和L_{A5}各自独立地为接头、键或不存在;并且

[1139] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

[1140] 实施方案77.如实施方案76所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(IV″)的结构:

[1141] 

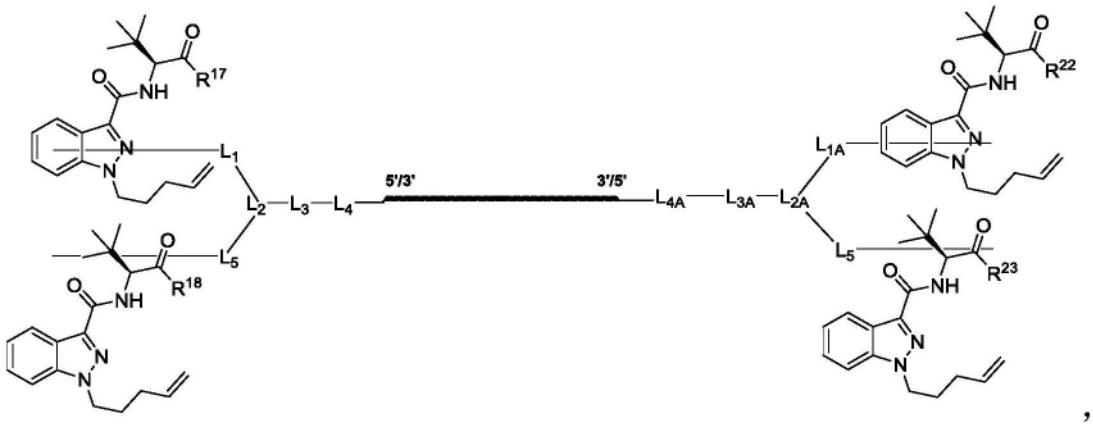
,

式(IV'')

[1142] 其中:

[1143] ━━━为寡核苷酸。

[1144] 实施方案78.如实施方案77所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(IV″-a)的结构:

[1145] 

式(IV′′-a)

[1146] 其中：

[1147] R^{17}为氢、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1148] R^{18}为氢、$-SO_{n18}R^{18A}$、$-SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、$-NHNR^{18B}R^{18C}$、$-ONR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-NR^{18B}R^{18C}$、$-C(O)R^{18D}$、$-C(O)OR^{18D}$、$-C(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-OR^{18A}$、$-NR^{18B}SO_2R^{18A}$、$-NR^{18B}C(O)R^{18D}$、$-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、$-NR^{18B}OR^{18D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1149] R^{22}为氢、$-SO_{n22}R^{22A}$、$-SO_{v22}NR^{22B}R^{22C}$、$-NHNR^{22B}R^{22C}$、$-ONR^{22B}R^{22C}$、$-NHC(O)NHNR^{22B}R^{22C}$、$-NHC(O)NR^{22B}R^{22C}$、$-NR^{22B}R^{22C}$、$-C(O)R^{22D}$、$-C(O)OR^{22D}$、$-C(O)NR^{22B}R^{22C}$、$-OR^{22A}$、$-NR^{22B}SO_2R^{22A}$、$-NR^{22B}C(O)R^{22D}$、$-NR^{22B}C(O)OR^{22D}$、$-NR^{22B}OR^{22D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1150] R^{23}为氢、$-SO_{n23}R^{23A}$、$-SO_{v23}NR^{23B}R^{23C}$、$-NHNR^{23B}R^{23C}$、$-ONR^{23B}R^{23C}$、$-NHC(O)NHNR^{23B}R^{23C}$、$-NHC(O)NR^{23B}R^{23C}$、$-NR^{23B}R^{23C}$、$-C(O)R^{23D}$、$-C(O)OR^{23D}$、$-C(O)NR^{23B}R^{23C}$、$-OR^{23A}$、$-NR^{23B}SO_2R^{23A}$、$-NR^{23B}C(O)R^{23D}$、$-NR^{23B}C(O)OR^{23D}$、$-NR^{23B}OR^{23D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

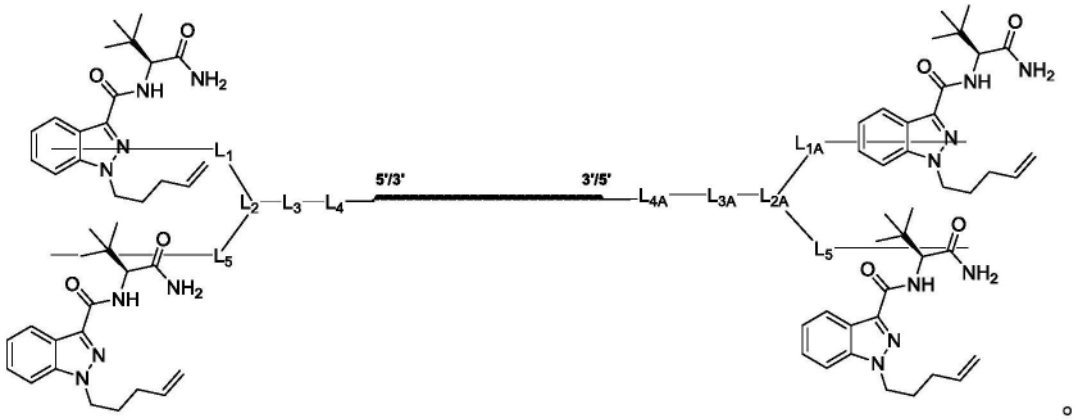
[1151] R^{24}为氢、$-SO_{n24}R^{24A}$、$-SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、$-NHNR^{24B}R^{24C}$、$-ONR^{24B}R^{24C}$、$-NHC(O)NHNR^{24B}R^{24C}$、$-NHC(O)NR^{24B}R^{24C}$、$-NR^{24B}R^{24C}$、$-C(O)R^{24D}$、$-C(O)OR^{24D}$、$-C(O)NR^{24B}R^{24C}$、$-OR^{24A}$、$-NR^{24B}SO_2R^{24A}$、$-NR^{24B}C(O)R^{24D}$、$-NR^{24B}C(O)OR^{24D}$、$-NR^{24B}OR^{24D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1152] R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{22A}、R^{22B}、R^{22C}、R^{22D}、R^{23A}、R^{23B}、R^{23C}和R^{23D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[1153] n17、n18、n22和n23各自独立地为0、1、2、3或4；并且

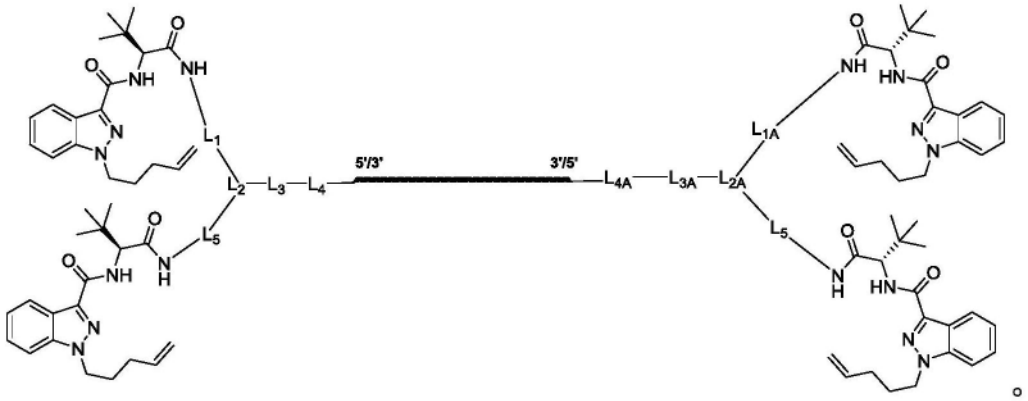
[1154] v17、v18、v22和v23各自独立地为1或2。

[1155] 实施方案79.如实施方案78所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(IV″-b)的结构:

[1156] 

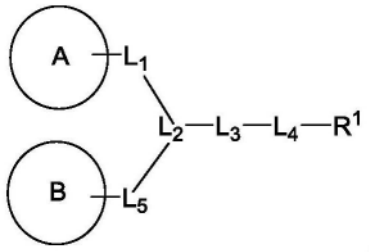
式(IV′′-b)

[1157] 实施方案80.如实施方案78或79所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(IV″-b-1)的结构:

[1158] 

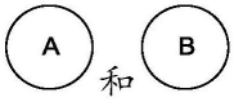
[1159] 式(IV′′-b-1)

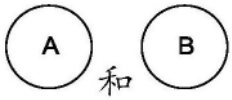
[1160] 实施方案81.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含式(IV)的结构或其盐:

[1161] 

式(IV)

[1162] 其中:

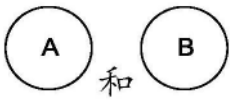
[1163]  和 各自独立地为大麻素受体1型(CB_1)配体,或  和  中

的一者为CB_1配体，并且

中的另一者包含脂质或配体；

[1164] L_1、L_2、L_3、L_4和L_5各自独立地为接头、键或不存在；并且

[1165] R^1包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

[1166] 实施方案82.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中

各自独立地为CB_1配体。

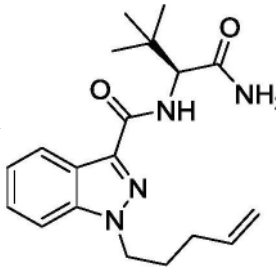
[1167] 实施方案83.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体中的一者或两者为CB_1激动剂。

[1168] 实施方案84.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体中的一者或两者为CB_1拮抗剂。

[1169] 实施方案85.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体为选择性配体。

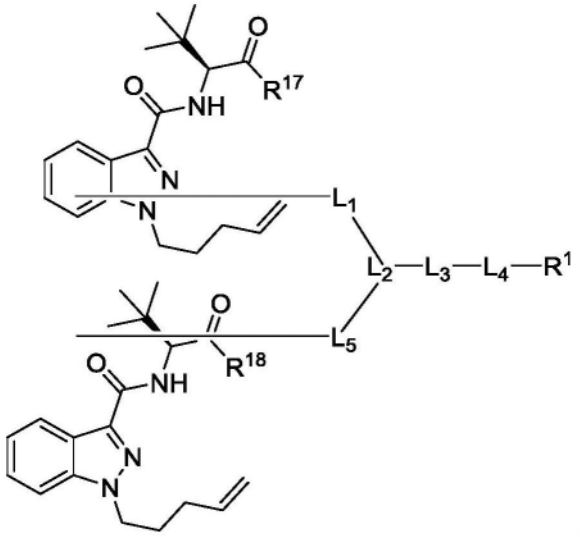
[1170] 实施方案86.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体为非选择性配体。

[1171] 实施方案87.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述$_{CB1}$配体各自独立地选自由以下组成的组：米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP55,940、JWH-018、WIN55,212-2、GAT228、大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗CB_1抗体及其衍生物。

[1172] 实施方案88.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述CB_1配体各自包含结构

或其衍生物。

[1173] 实施方案89.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(V)的结构：

[1174] 

式(V)

[1175] 其中：

[1176] R^{17}为氢、-$SO_{n17}R^{17A}$、-$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、-$NHNR^{17B}R^{17C}$、-$ONR^{17B}R^{17C}$、-$NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、-$NHC(O)NR^{17B}R17^{C}$、-$NR^{17B}R^{17C}$、-$C(O)R^{17D}$、-$C(O)OR^{17D}$、-$C(O)NR^{17B}R^{17C}$、-OR^{17A}、-$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、-$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、-$NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、-$NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

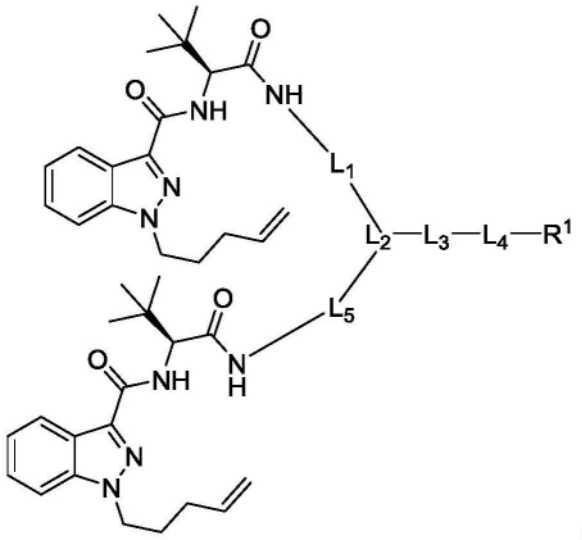
[1177] R^{18}为氢、-$SO_{n18}R^{18A}$、-$SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、-$NHNR^{18B}R^{18C}$、-$ONR^{18B}R^{18C}$、-$NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、-$NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、-$NR^{18B}R^{18C}$、-$C(O)R^{18D}$、-$C(O)OR^{18D}$、-$C(O)NR^{18B}R^{18C}$、-OR^{18A}、-$NR^{18B}SO_2R^{18A}$、-$NR^{18B}C(O)R^{18D}$、-$NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、-$NR^{18B}OR^{18D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1178] R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}和R^{18D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}或R^{18B}和R^{18C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[1179] n17和n18各自独立地为0、1、2、3或4；并且

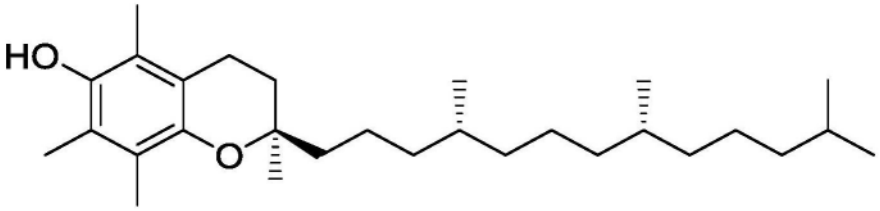
[1180] v17和v18各自独立地为1或2。

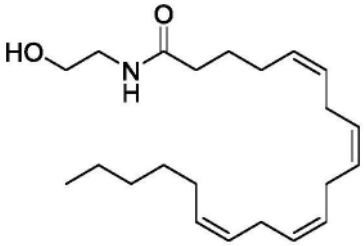
[1181] 实施方案90.如实施方案89所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含式(V-a)的结构：

[1182] 

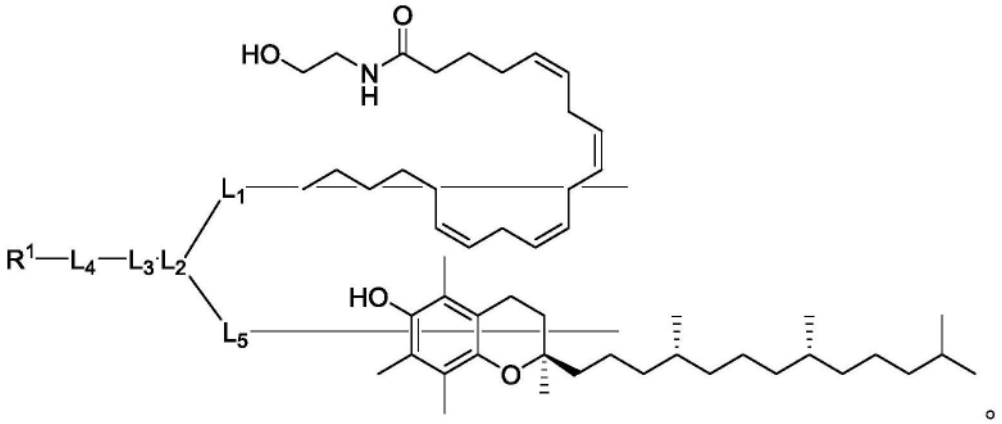
式(V-a)

[1183] 实施方案91.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体中的一者包含以下结构:

[1184]  或其衍生物,并且另一个CB_1配体包含以下结构:

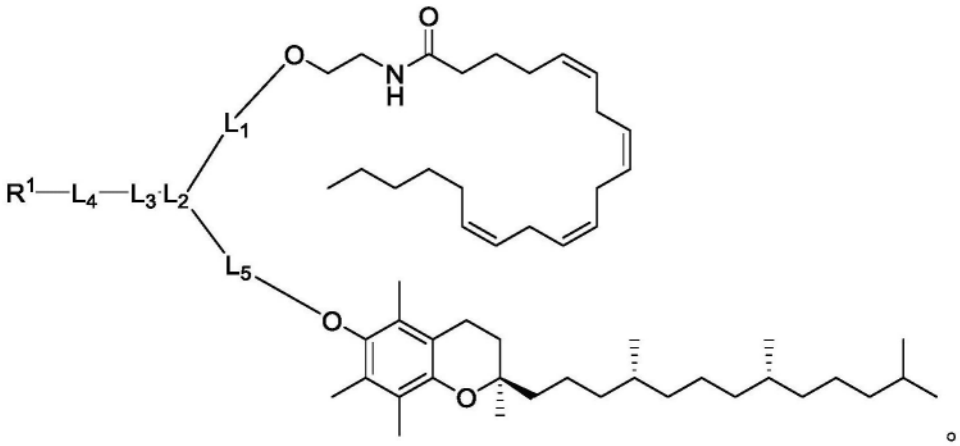
[1185]  或其衍生物。

[1186] 实施方案92.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(IX)的结构:

[1187] 

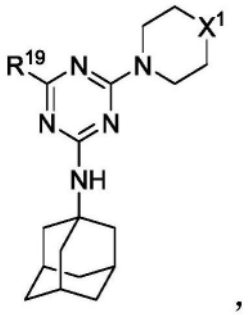
式(IX)

[1188] 实施方案93.如实施方案92所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(IX-a)的结构:

[1189] 

式(IX-a)

[1190] 实施方案94.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体各自独立地包含以下结构:

[1191] 

式(IX)

[1192] 其中:

[1193] X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$;

[1194] R^{10}、R^{11}和R^{12}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环

烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[1195] R^{19}为氢、-$SO_{n19}R^{19A}$、-$SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、-$NHNR^{19B}R^{19C}$、-$ONR^{19B}R^{19C}$、-$NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、-$NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、-$NR^{19B}R^{19C}$、-$C(O)R^{19D}$、-$C(O)OR^{19D}$、-$C(O)NR^{19B}R^{19C}$、-OR^{19A}、-$NR^{19B}SO_2R^{19A}$、-$NR^{19B}C(O)R^{19D}$、-$NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、-$NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

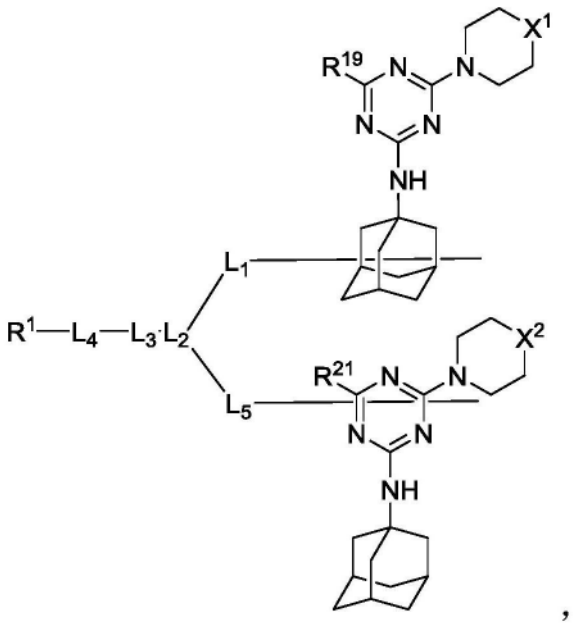
[1196] R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}和R^{19D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{19B}和R^{19C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

[1197] n19为0、1、2、3或4;并且

[1198] v19为1或2。

[1199] 实施方案95.如实施方案81所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(XI)的结构:

[1200]



,

式(XI)

[1201] 其中:

[1202] X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$;

[1203] X^2为NR^{13}或$CR^{14}R^{15}$;

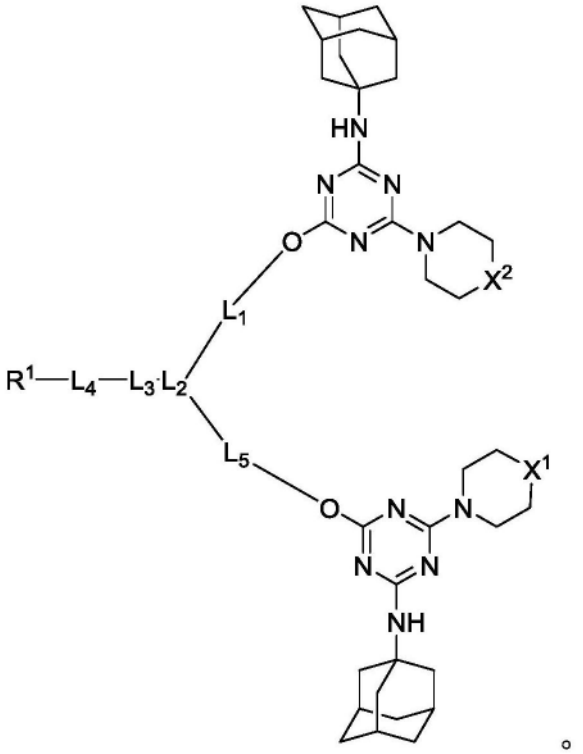
[1204] R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[1205] R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}和R^{21D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{21B}和R^{21C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基;

[1206] n19和n21各自独立地为0、1、2、3或4;并且

[1207] v19和v21各自独立地为1或2。

[1208] 实施方案96.如实施方案95所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(XI-a)的结构:

[1209] 

式(XI-a)

[1210] 实施方案97.如实施方案95或96所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[1211] X^1为NR^{10};

[1212] X^2为NR^{13};并且

[1213] R^{10}和R^{13}各自独立地为氢或任选取代的烷基。

[1214] 实施方案98.如实施方案97所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[1215] R^{10}和R^{13}各自独立地为氢、-CH_3或-CH_2CH_2F。

[1216] 实施方案99.如实施方案95或96所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[1217] X^1为$CR^{11}R^{12}$;

[1218] X^2为$CR^{14}R^{15}$;并且

[1219] R^{11}、R^{12}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢或任选取代的烷基。

[1220] 实施方案100.如实施方案99所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[1221] R^{12}和R^{15}各自独立地为氢、-CH_3或-CH_2CH_2F;并且

[1222] R^{11}和R^{14}各自独立地为氢。

[1223] 实施方案101.如实施方案81至100中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变

异构体、前药或盐，其中L_1、L_2、L_3、L_4和L_5各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、氧、任选取代的氮、酰胺、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

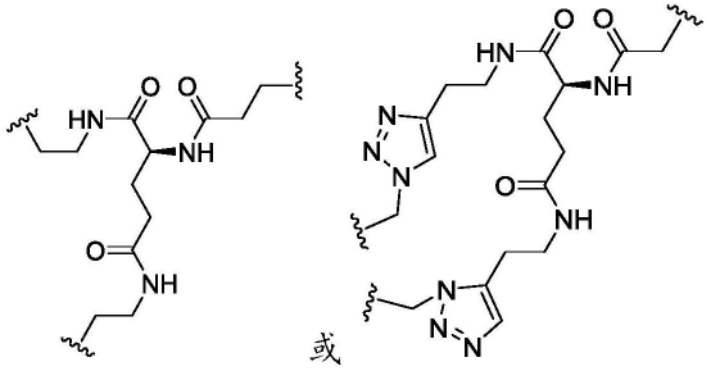
[1224] 实施方案102.如实施方案101所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_1和L_5各自为任选取代的PEG接头。

[1225] 实施方案103.如实施方案102所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_1和L_5各自为长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个PEG单元的任选取代的PEG接头。

[1226] 实施方案104.如实施方案81至103中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_2为任选取代的杂烷基接头。

[1227] 实施方案105.如实施方案104所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

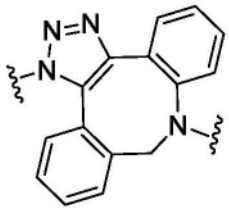
[1228] 实施方案106.如实施方案81至105中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_2包含结构

[1229] 

。

[1230] 实施方案107.如实施方案81至106中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_3为任选取代的杂芳基接头。

[1231] 实施方案108.如实施方案81至106中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_3为任选取代的部分不饱和的杂芳基接头或任选取代的部分不饱和的杂环烷基接头。

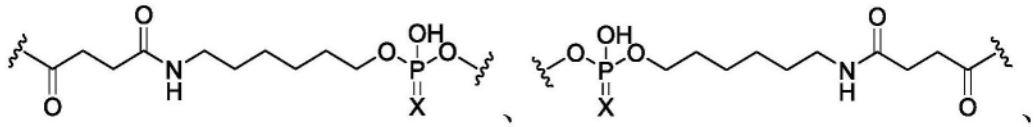
[1232] 实施方案109.如实施方案108所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_3包含结构 

。

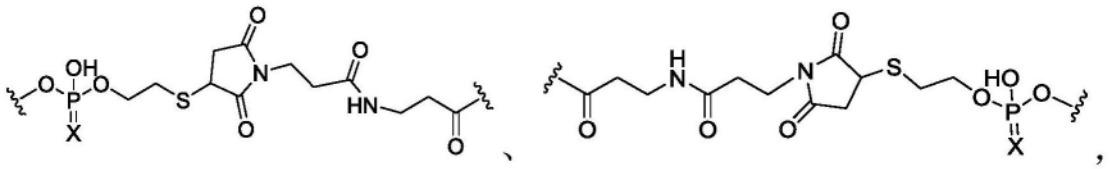
[1233] 实施方案110.如实施方案81至109中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_4为任选取代的杂烷基接头。

[1234] 实施方案111.如实施方案110所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

[1235] 实施方案112.如实施方案110或111所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_4包含结构

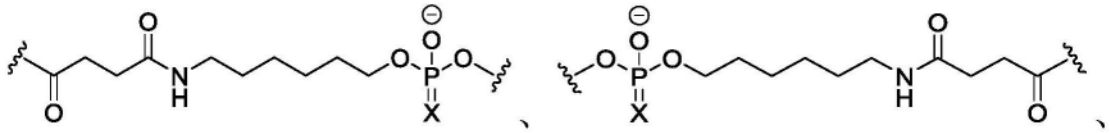


[1236]

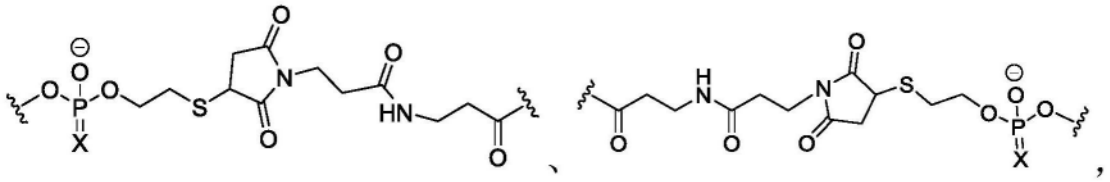


[1237] 其中X为O或S。

[1238] 实施方案113.如实施方案112所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_4包含结构



[1239]

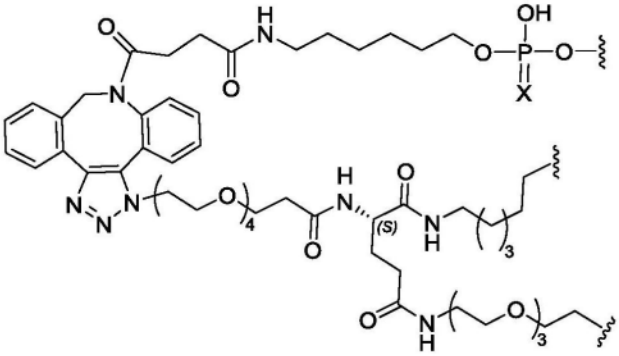


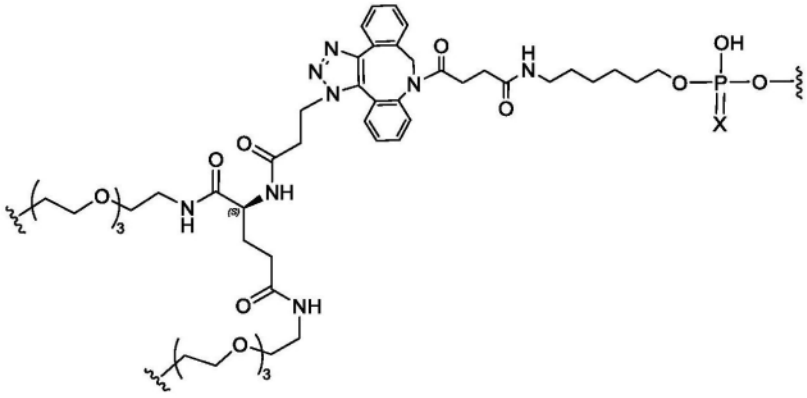
[1240] 其中X为O或S。

[1241] 实施方案114.如实施方案112或113所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中X为S。

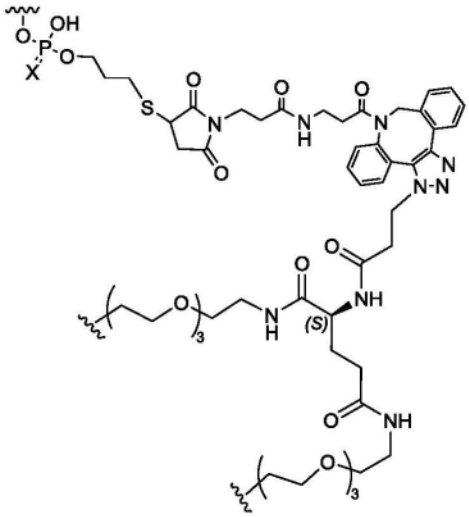
[1242] 实施方案115.如实施方案112或113所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中X为O。

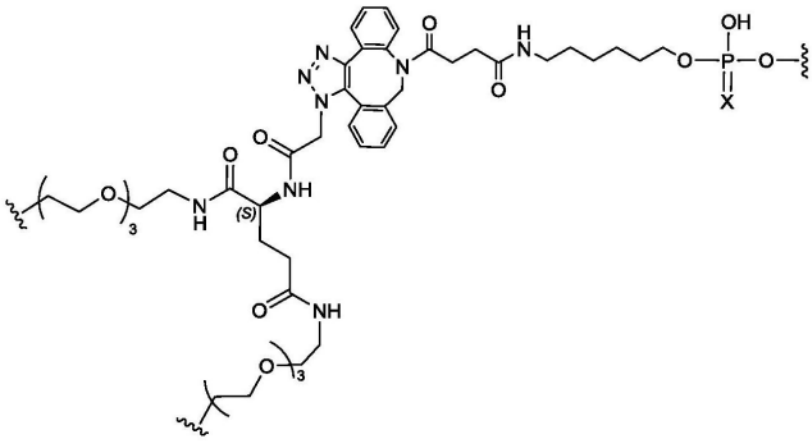
[1243] 实施方案116.如实施方案81至115中任一项所述的化合物,其中L_1、L_2、L_3、L_4和L_5一起包含结构

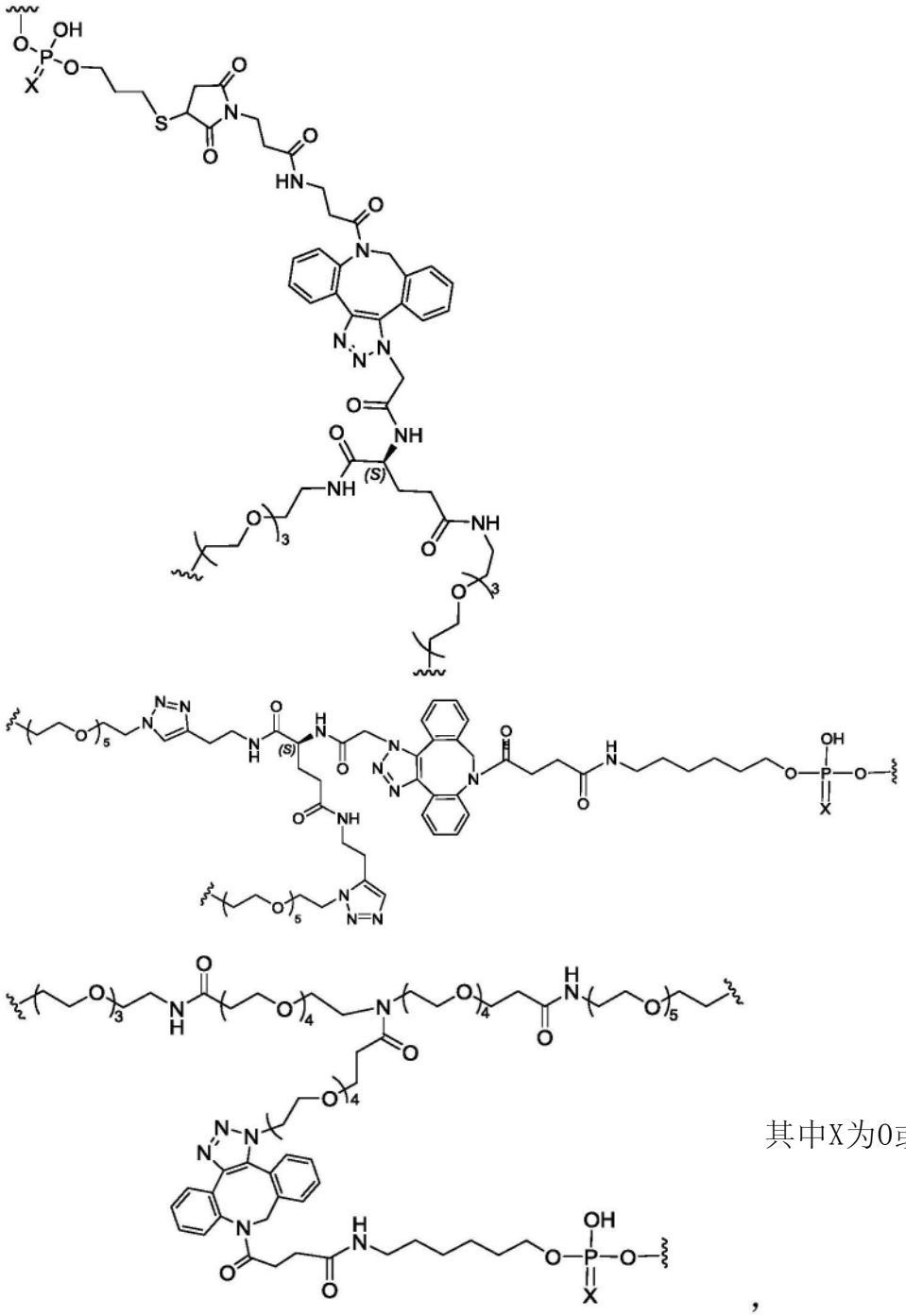




[1244]



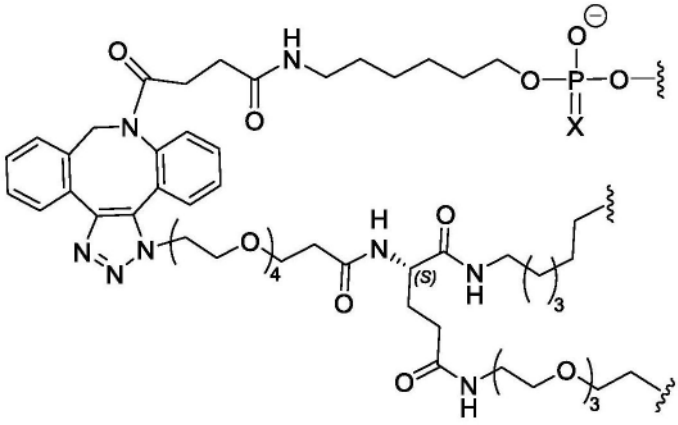


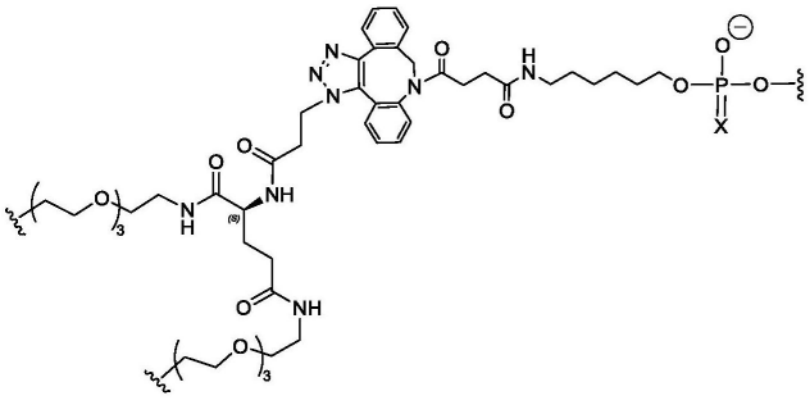
[1245] 

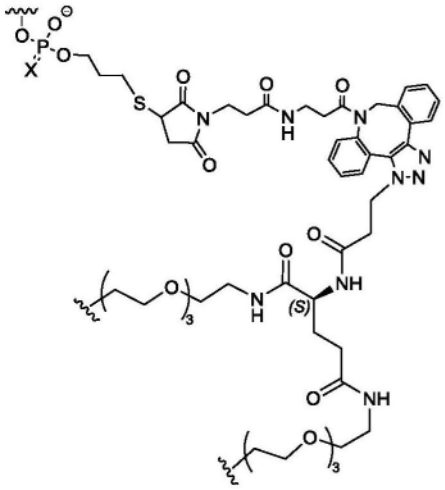
、

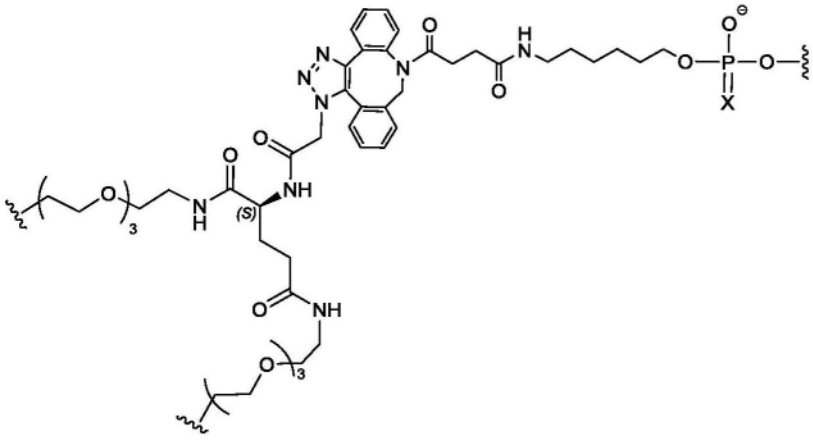
或

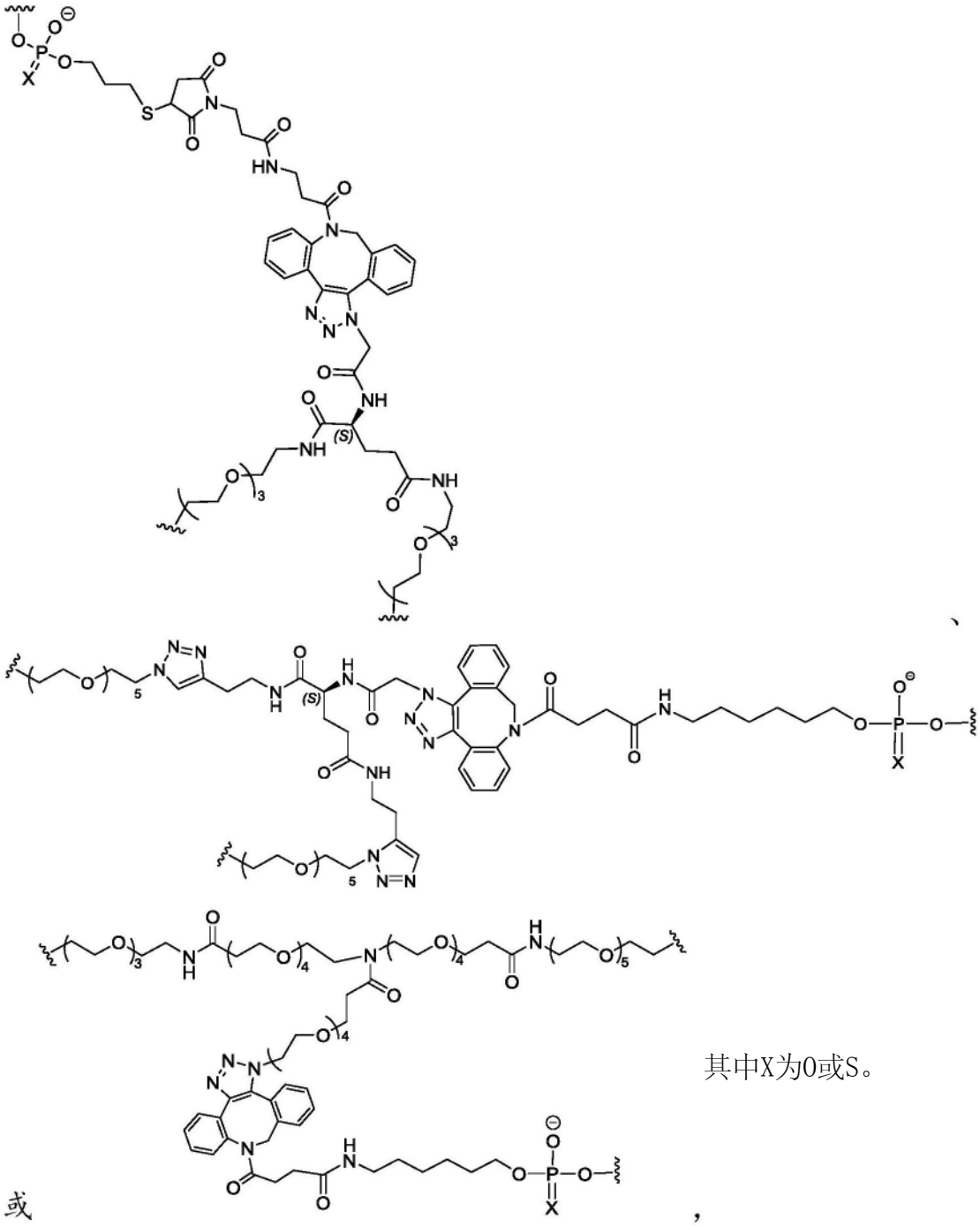
[1246] 其中X为O或S。实施方案117.如实施方案116所述的化合物,其中L_1、L_2、L_3、L_4和L_5一起包含结构









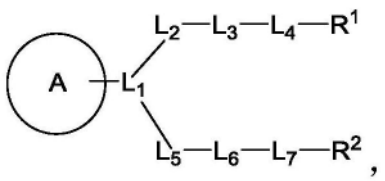
[1247] 

[1248]

其中X为0或S。

或 ，

[1249] 实施方案118.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其包含式(VI)的结构或其盐：

[1250] 

式(VI)

[1251] 其中：

[1252] 

为大麻素受体1型(CB_1)配体;

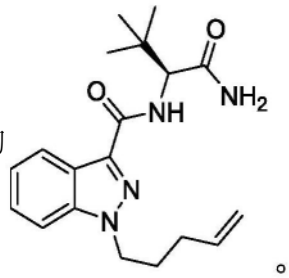
[1253] L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7各自独立地为接头、键或不存在;并且

[1254] R^1和R^2各自包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽。

[1255] 实施方案119.如实施方案118所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体为CB_1激动剂。

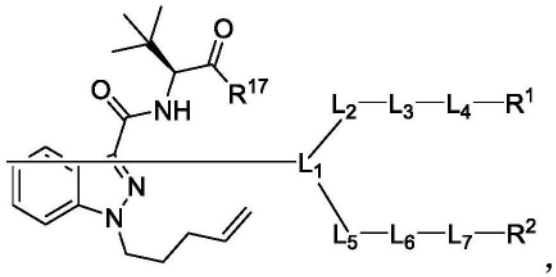
[1256] 实施方案120.如实施方案118所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体为CB_1拮抗剂。

[1257] 实施方案121.如实施方案118所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述$_{CB1}$配体选自由以下组成的组:米诺环素、屈大麻酚、表没食子儿茶素、表儿茶素、卡瓦因、扬戈宁、油酰胺、N-花生四烯酰多巴胺、大麻酚、HU-210、11-羟基-THC、左旋南曲醇、2-花生四烯基甘油醚、JWH-073、四氢大麻酚、2-花生四烯酰甘油、AM-2201、CP55,940、JWH-018、WIN55,212-2、GAT228、大麻萜酚、依比匹那班、奥替那班、四氢次大麻酚、维罗达明、利莫那班、塔拉那班、脂氧素A4、ZCZ-011、孕烯醇酮、大麻二酚、非诺贝特、GAT100、PSNCBAM-1、RVD-Hpα、(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺、花生四烯乙醇胺、抗CB_1抗体及其衍生物。

[1258] 实施方案122.如实施方案118所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述CB_1配体包含结构

。

[1259] 实施方案123.如实施方案118所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VII)的结构:

[1260] 

,

式(VII)

[1261] 其中:

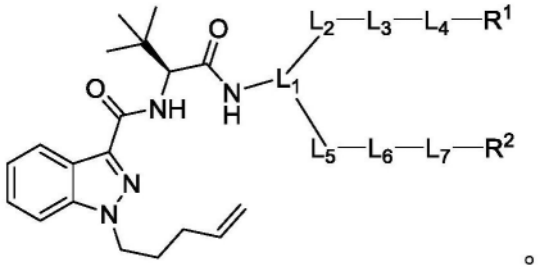
[1262] R^{17}为氢、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R17^{C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[1263] R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}和R^{17D}各自独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-COOH、-$CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{17B}和R^{17C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基

[1264] n17为0、1、2、3或4;并且

[1265] v17为1或2。

[1266] 实施方案124.如实施方案123所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述化合物包含式(VII-a)的结构:

[1267] 

。

式(VII-a)

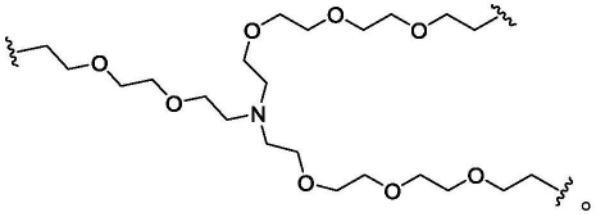
[1268] 实施方案125.如实施方案118至124中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7各自独立地为不存在、键、任选取代的烷基接头、任选取代的聚乙二醇(PEG)接头、任选取代的杂烷基接头、任选取代的杂芳基接头、任选取代的饱和或部分不饱和的杂环烷基接头、氧、任选取代的氮、酰胺、磷酸二酯键或硫代磷酸酯键。

[1269] 实施方案126.如实施方案125所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1为任选取代的PEG接头。

[1270] 实施方案127.如实施方案126所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1为长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个PEG单元的任选取代的PEG接头。

[1271] 实施方案128.如实施方案125至127中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_2和L_5各自独立地为任选取代的PEG接头。

[1272] 实施方案129.如实施方案128所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述L_2和L_5各自独立地为长度为三个或四个PEG单元的任选取代的PEG接头。

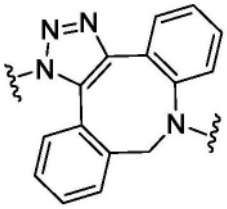
[1273] 实施方案130.如实施方案125至129中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2和L_5一起包含结构 

。

[1274] 实施方案131.如实施方案125至129中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_3和L_6各自独立地为任选取代的杂芳基接头或任选取代的杂环烷基接头。

[1275] 实施方案132.如实施方案131所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或

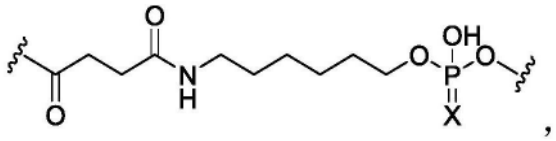
盐，其中L_3和L_6各自独立地为任选取代的部分不饱和杂芳基接头或任选取代的部分不饱和杂环烷基接头。

[1276] 实施方案133.如实施方案131或132所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_3和L_6各自包含结构。

[1277] 实施方案134.如实施方案125至133中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_4和L_7各自独立地为任选取代的杂烷基接头。

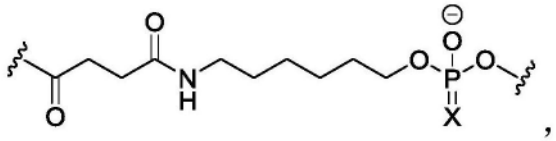
[1278] 实施方案135.如实施方案134所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述杂烷基接头被一个或多个=O取代基取代。

[1279] 实施方案136.如实施方案134或135所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_4和L_7各自包含结构

[1280] ，

[1281] 其中X为O或S。

[1282] 实施方案137.如实施方案136所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中L_4和L_7各自包含结构

[1283] ，

[1284] 其中X为O或S。

[1285] 实施方案138.如实施方案1至137中任一项所述的化合物或其盐，其中R^1包含寡核苷酸。

[1286] 实施方案139.如实施方案138所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述寡核苷酸附接在其5′端处。

[1287] 实施方案140.如实施方案138所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述寡核苷酸附接在其3′端处。

[1288] 实施方案141.如实施方案138所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述寡核苷酸附接在所述寡核苷酸上的内部位置处。

[1289] 实施方案142.如实施方案141所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述内部位置是核苷间连键。

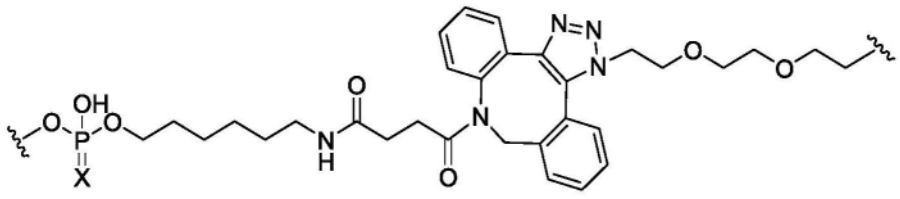
[1290] 实施方案143.如实施方案1至142中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中R^1包含缀合至一个或多个另外的CB_1配体的寡核苷酸。

[1291] 实施方案144.如实施方案143所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述寡核苷酸缀合至两个、三个、四个、五个或多于五个另外的CB_1配体。

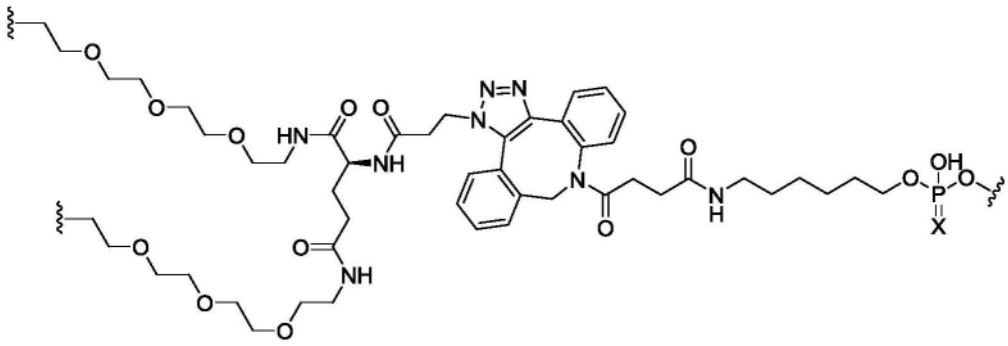
[1292] 实施方案145.如实施方案143或144所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述另外的CB_1配体在所述寡核苷酸的5′端、所述寡核苷酸的3′端、所述寡核苷酸上的一个或多个内部位置或它们的任何组合处缀合至所述寡核苷酸。

[1293] 实施方案146.如实施方案1至145中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述寡核苷酸为修饰的寡核苷酸。

[1294] 实施方案147.如实施方案1至146中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含以下结构:

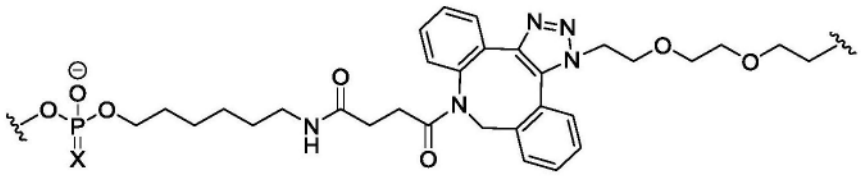


或

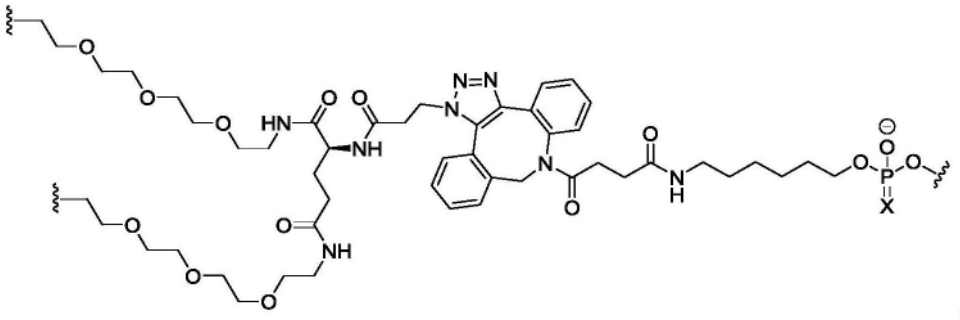
[1295] 

[1296] 其中X为O或S。

[1297] 实施方案148.如实施方案147所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2、L_3和L_4一起包含结构:

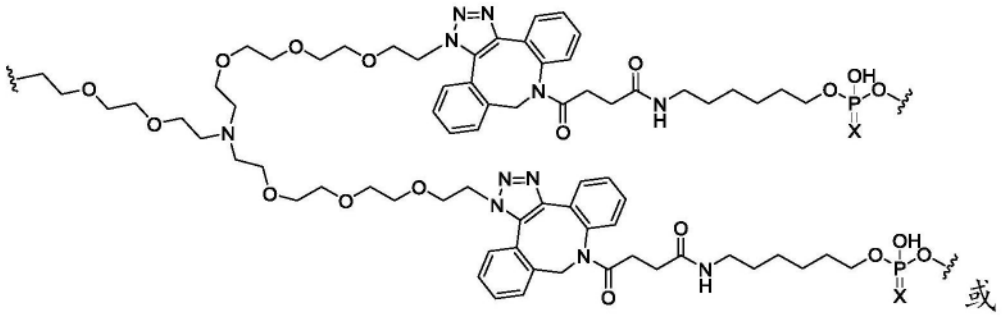
[1298] 

或

[1299] 

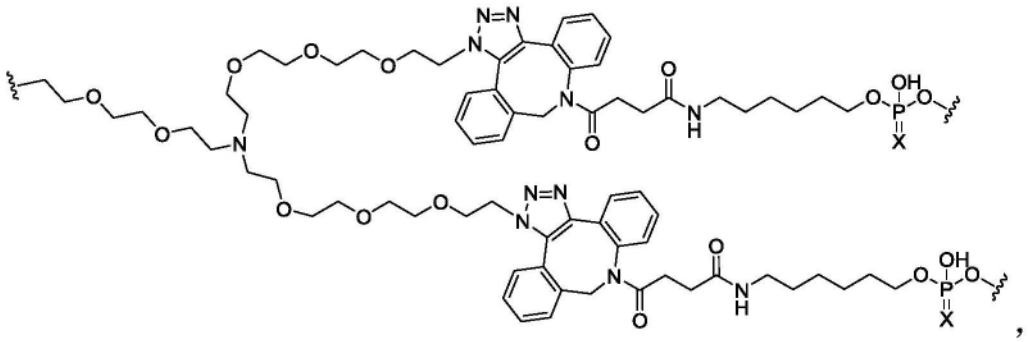
其中X为O或S。

[1300] 实施方案149.如实施方案118至146中任一项所述的化合物或其盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7一起包含以下结构:



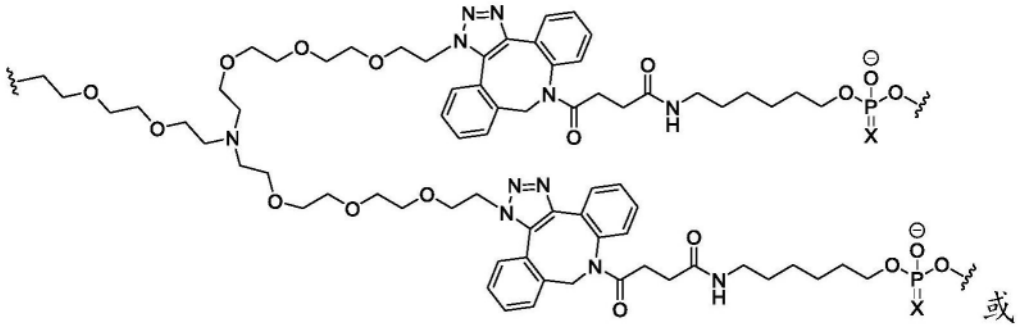
或

[1301]



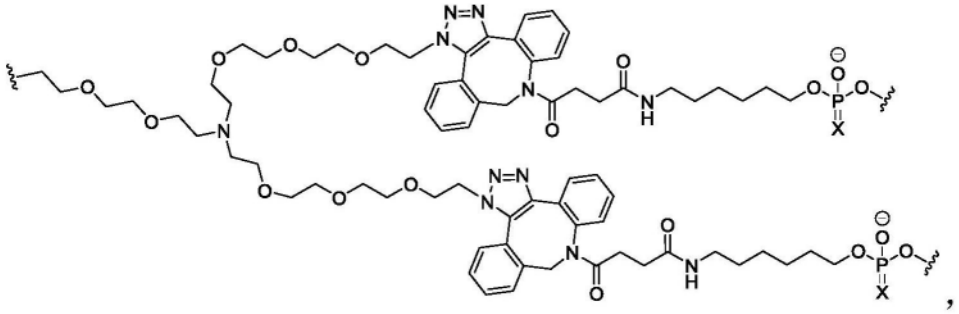
[1302] 其中X为O或S。

[1303] 实施方案150.如实施方案149所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6和L_7一起包含以下结构:



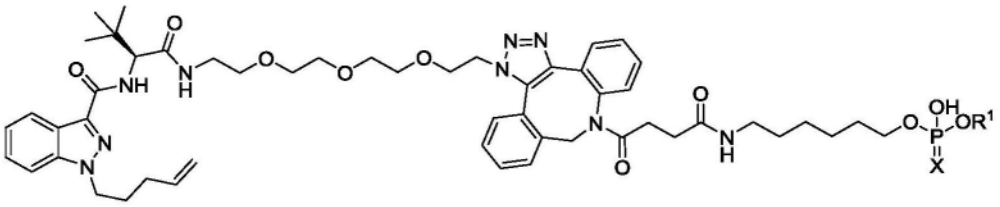
或

[1304]



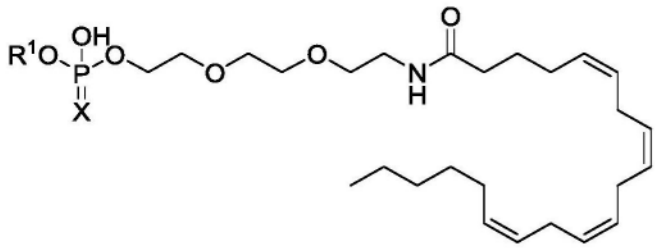
[1305] 其中X为O或S。

[1306] 实施方案151.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含以下结构:

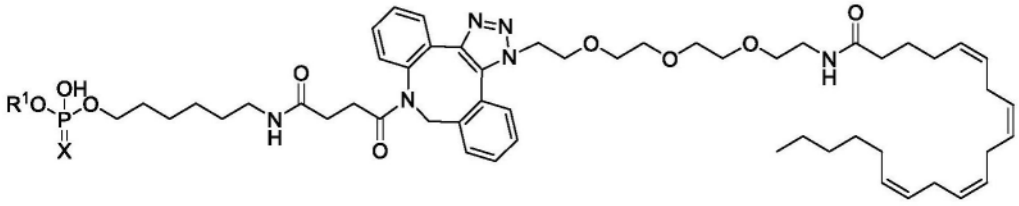


、

[1307]

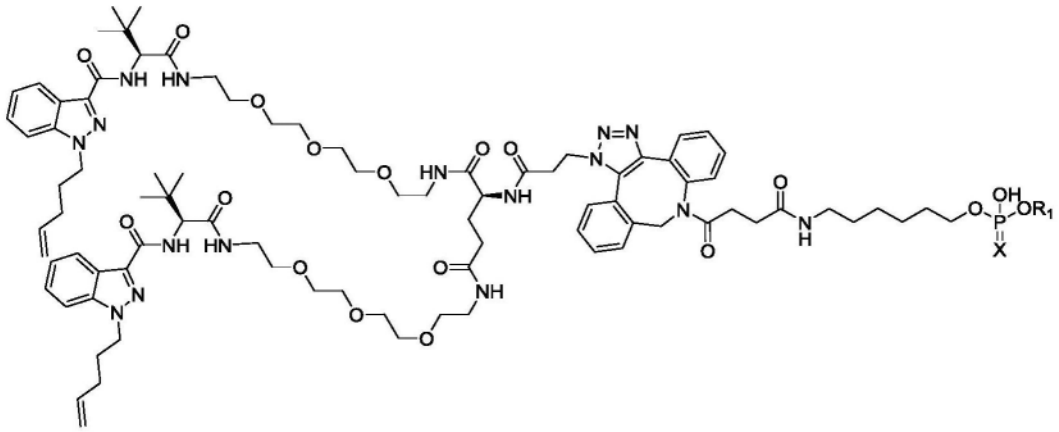


、

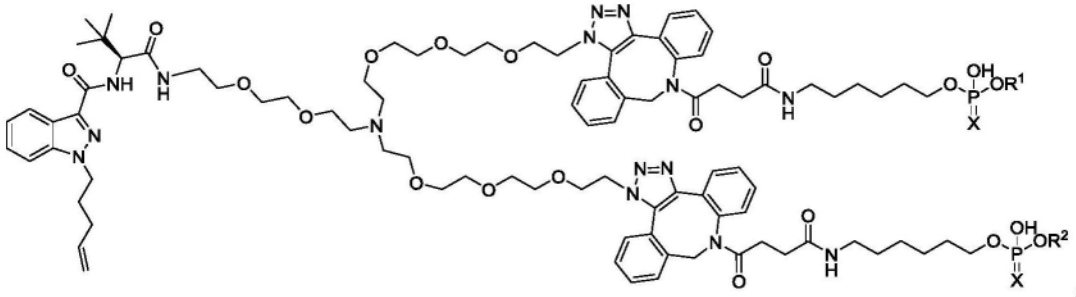


、

[1308]



或



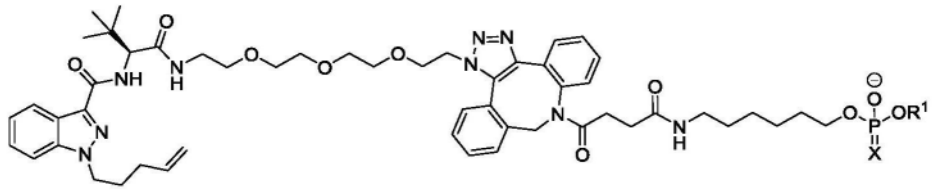
，

[1309] 其中：

[1310] R^1和R^2各自包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽；并且

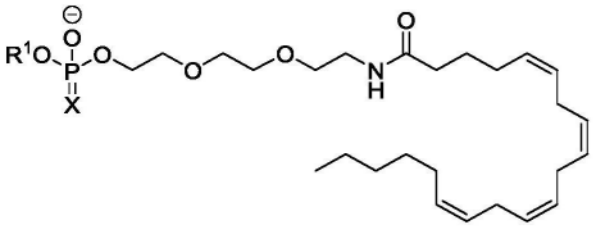
[1311] X为O或S。

[1312] 实施方案152.如实施方案151所述的化合物，其中所述化合物包含以下结构：

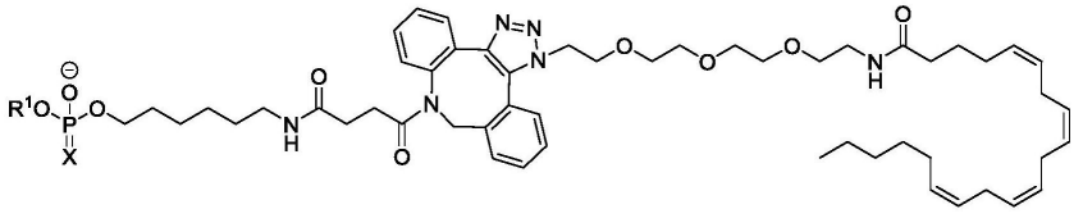


、

[1313]

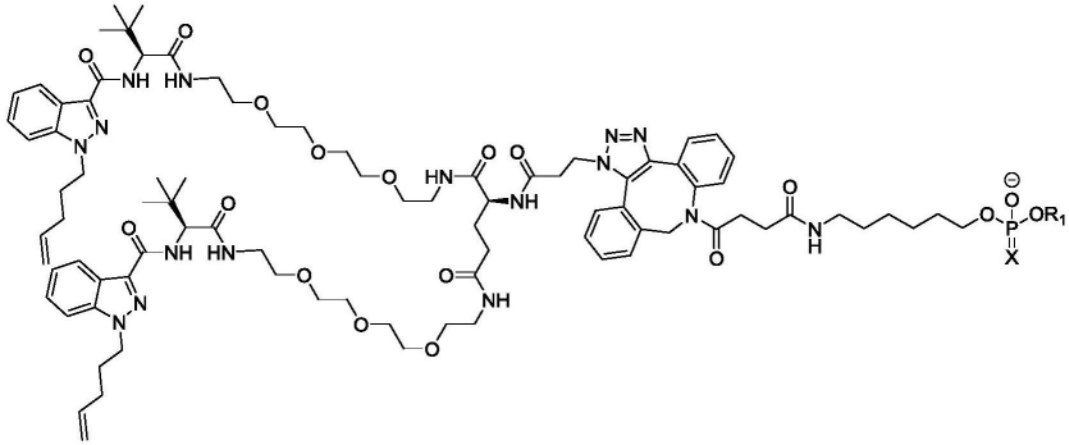


、

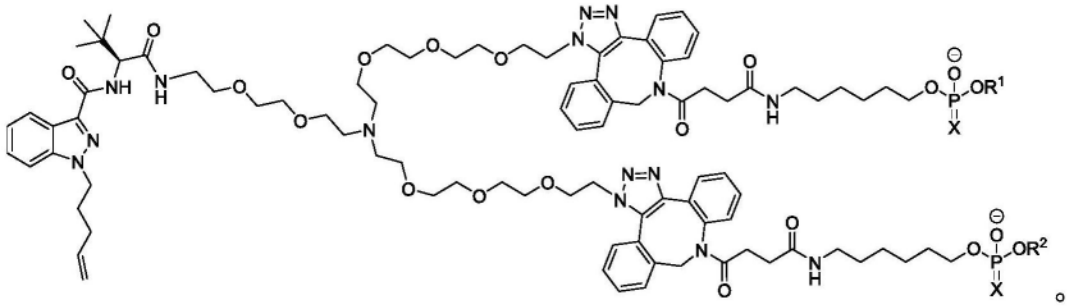


、

[1314]



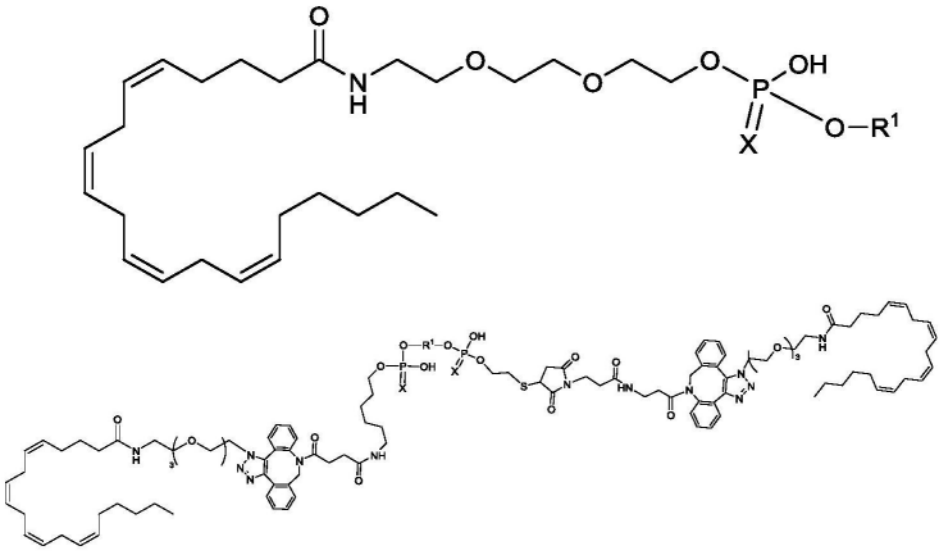
或

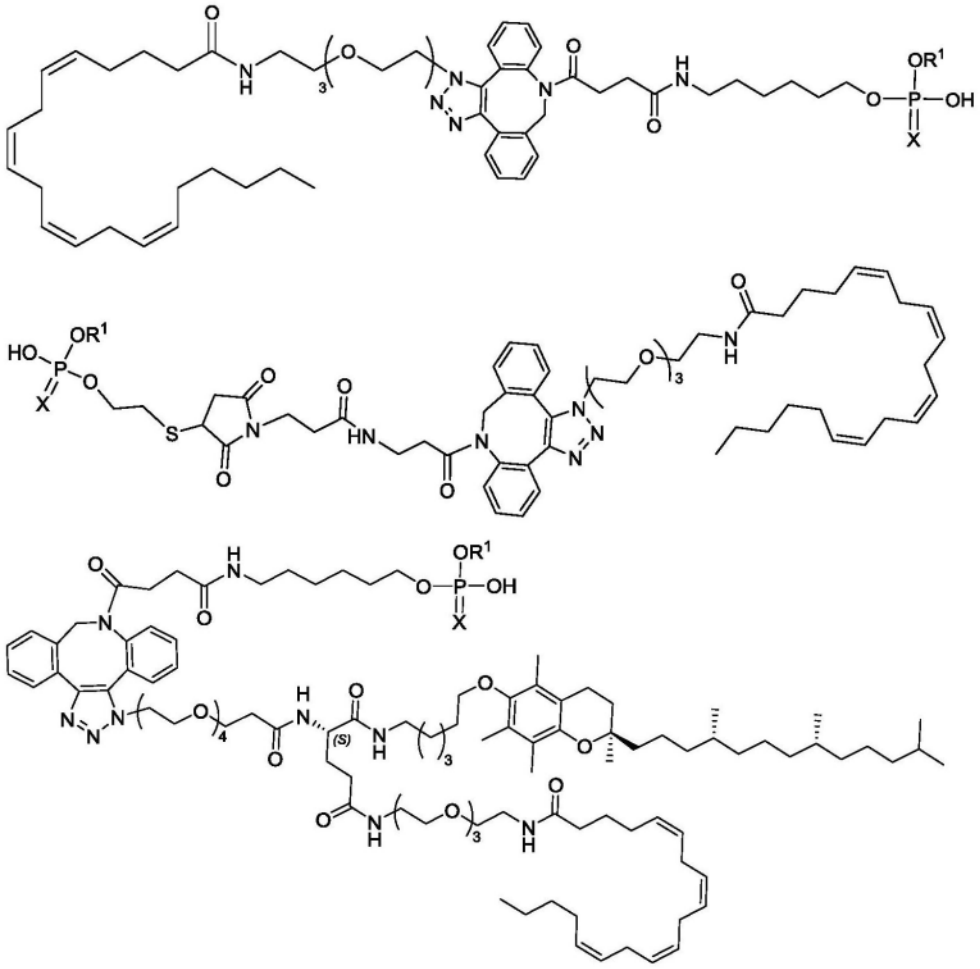


。

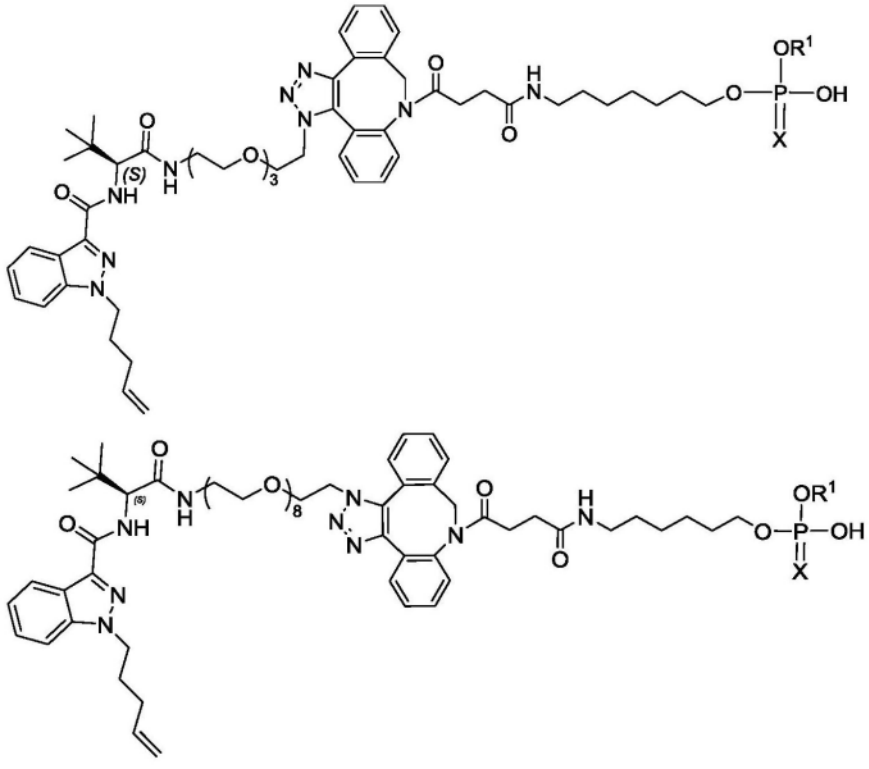
[1315] 实施方案153.一种化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其包含以下结构:

[1316]

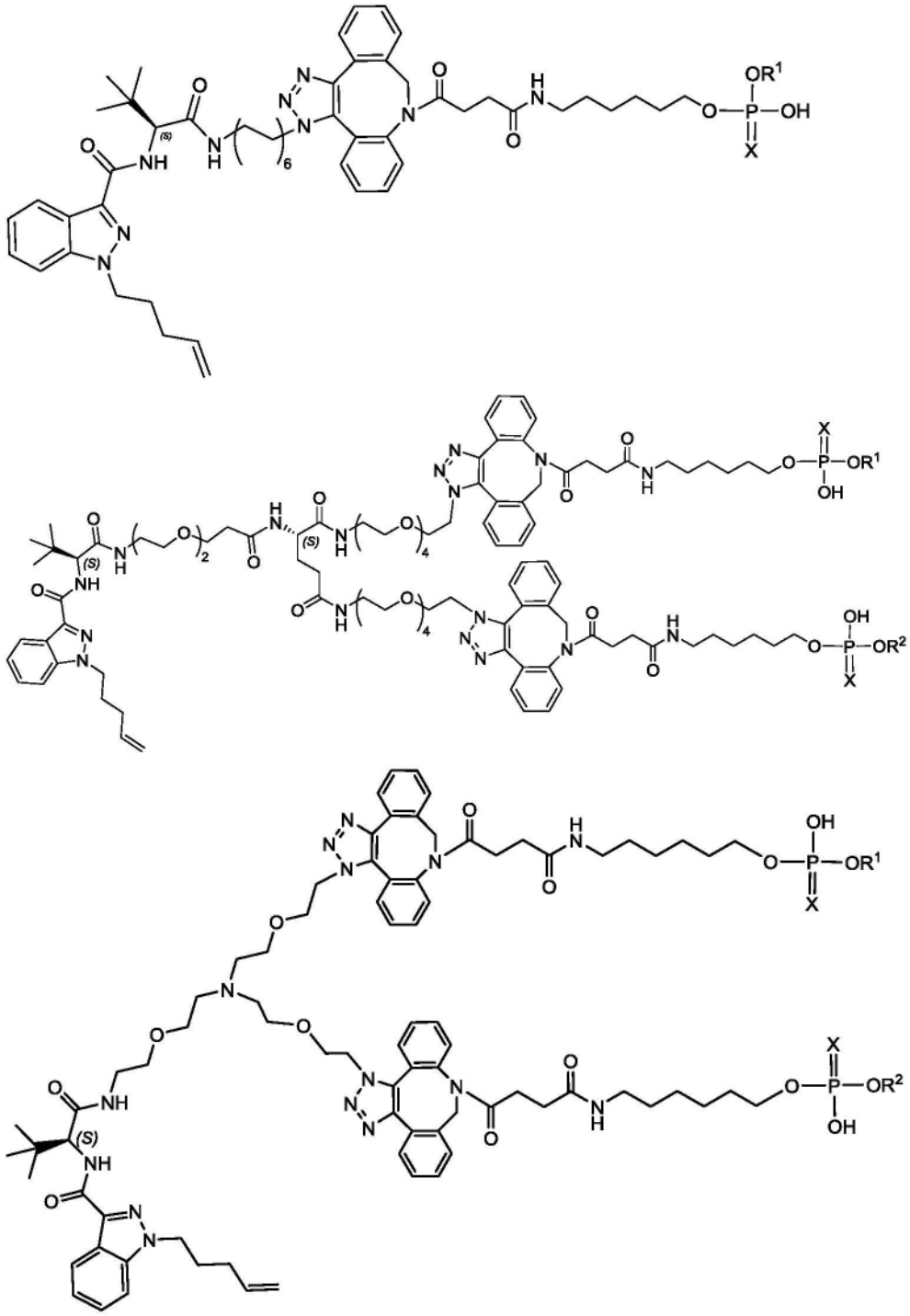


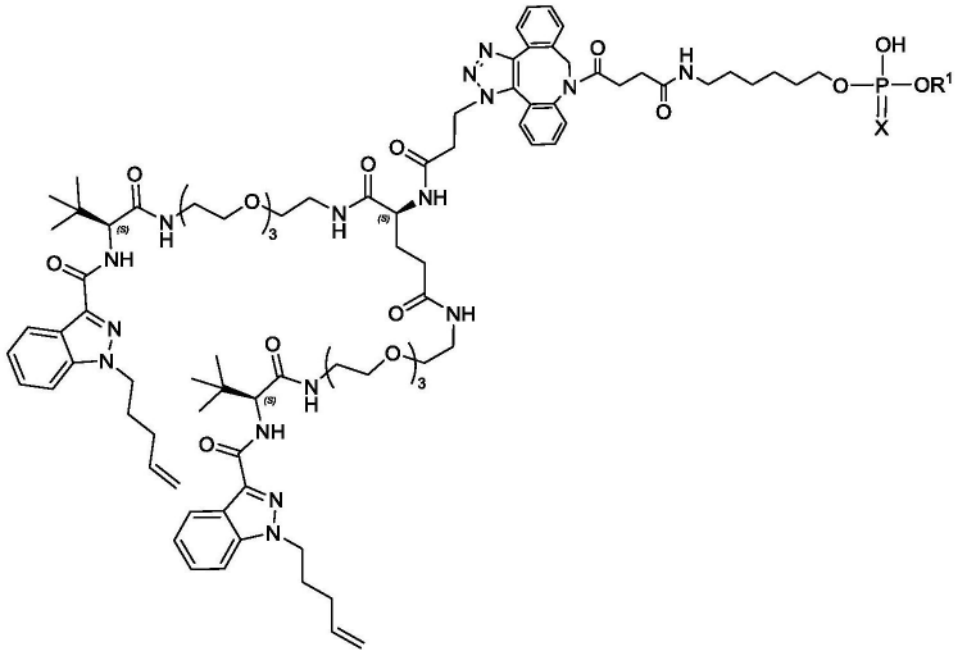


[1317]

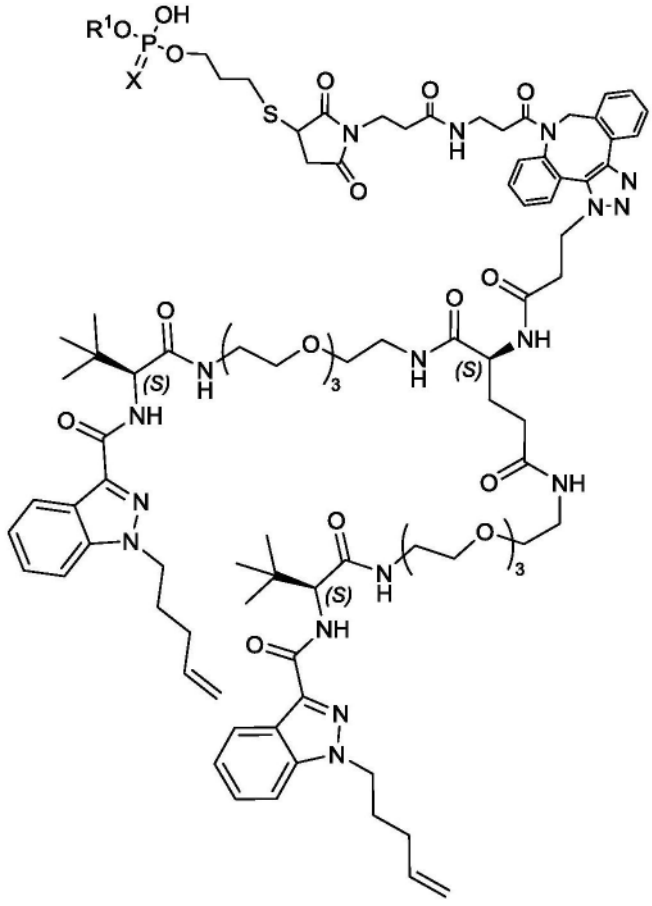


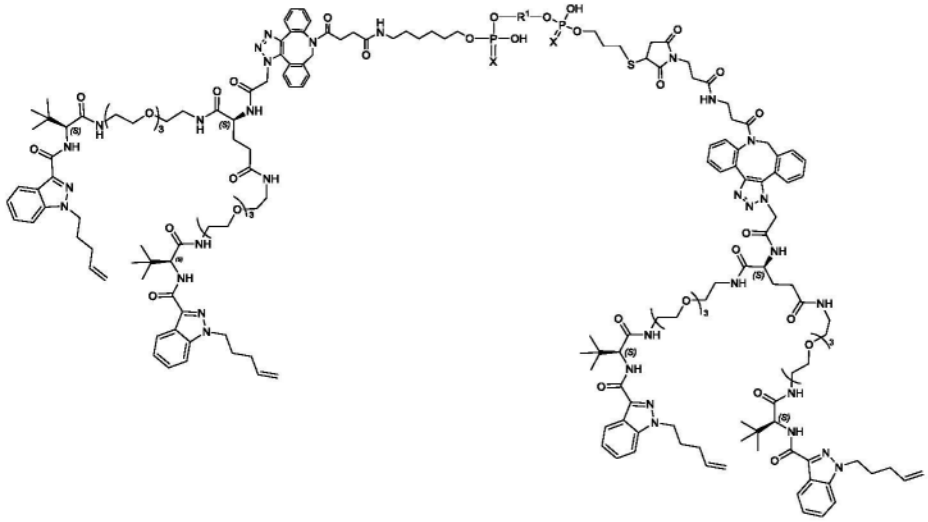
[1318]



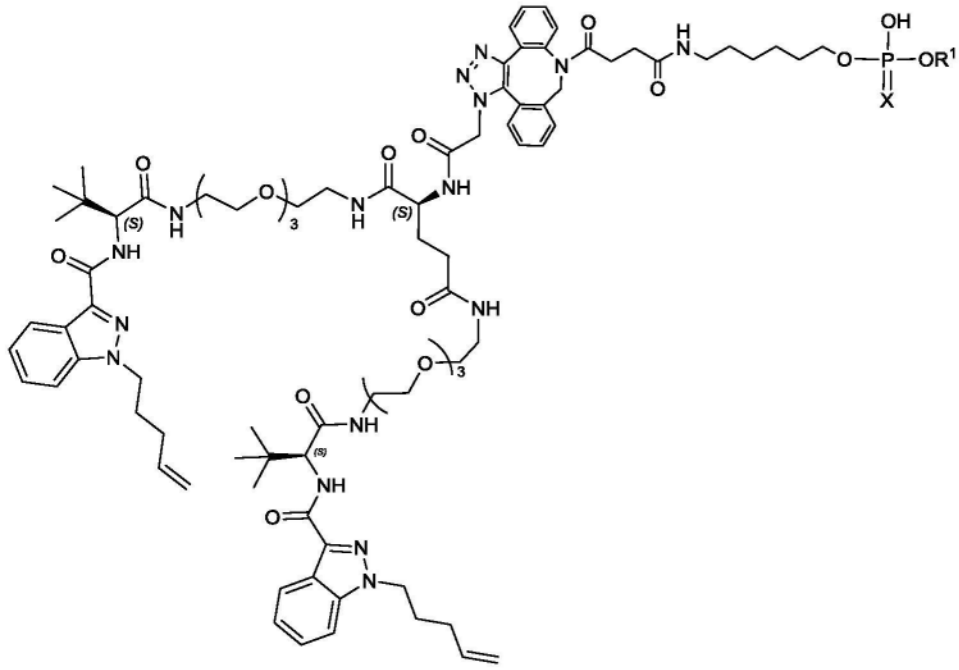


[1319]

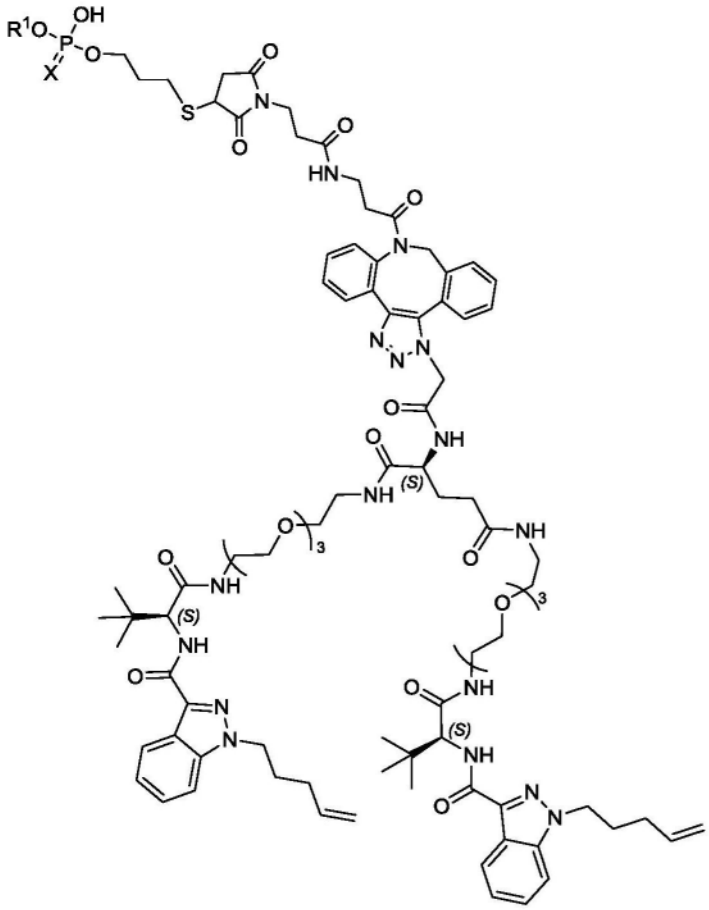


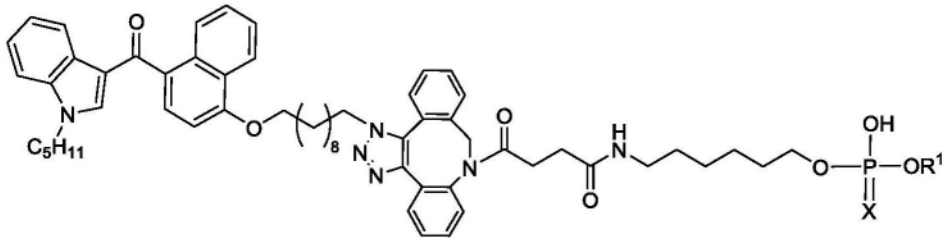


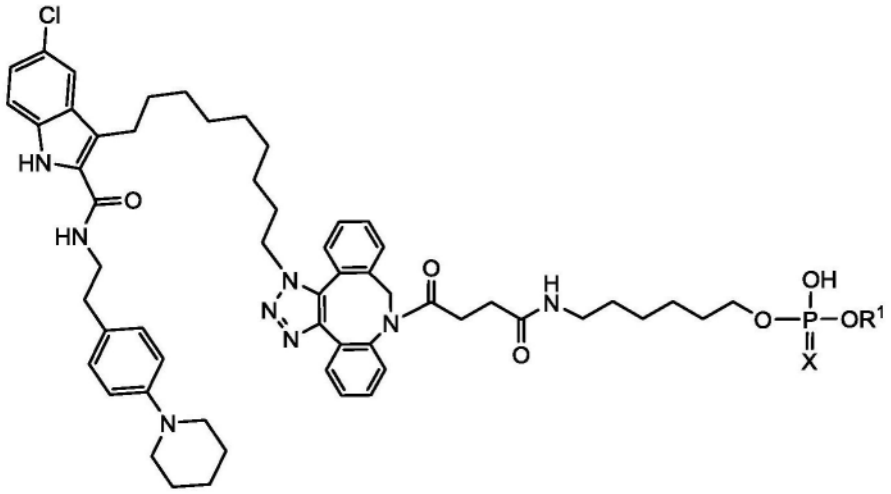
[1320]



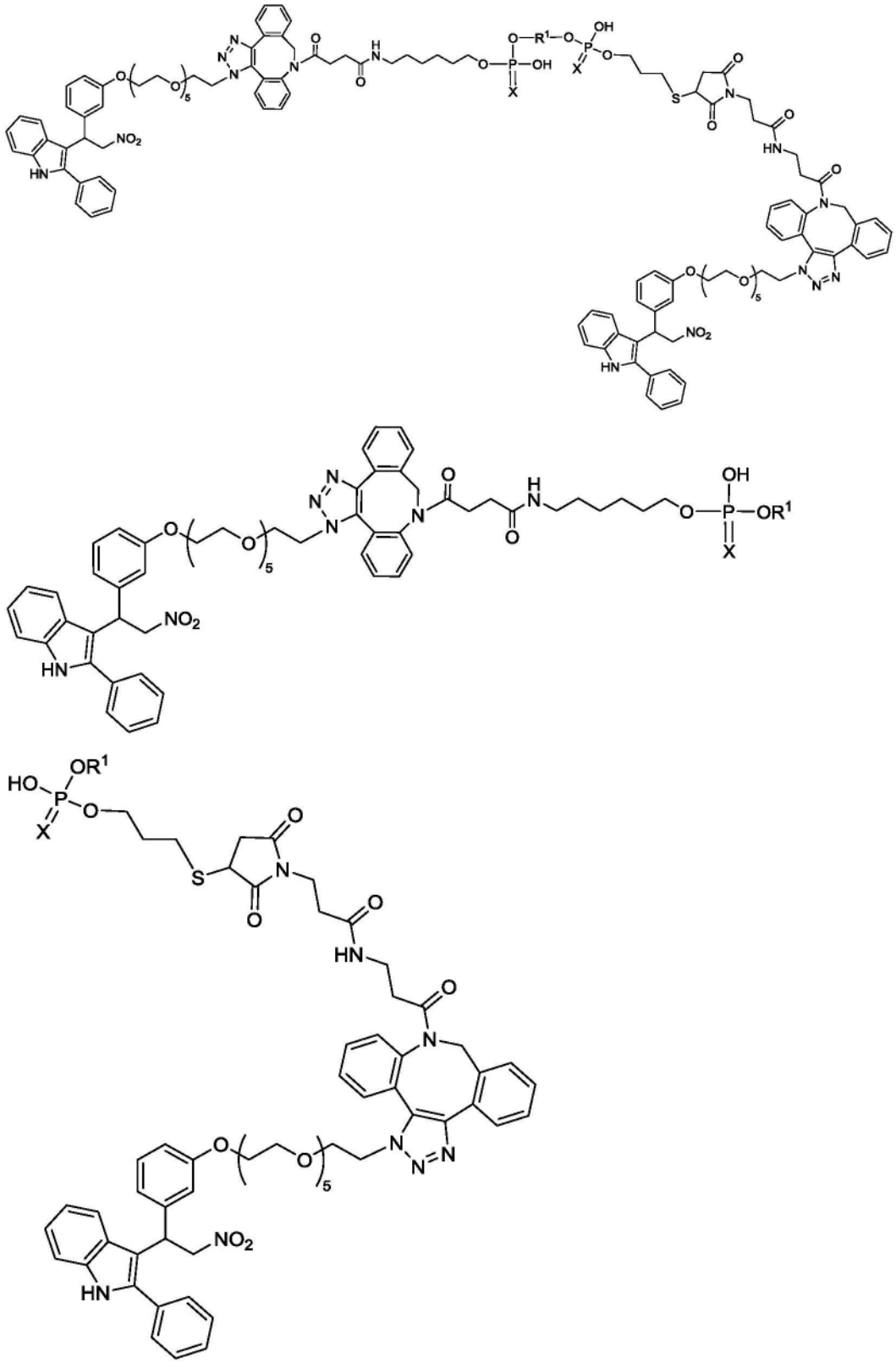
[1321]

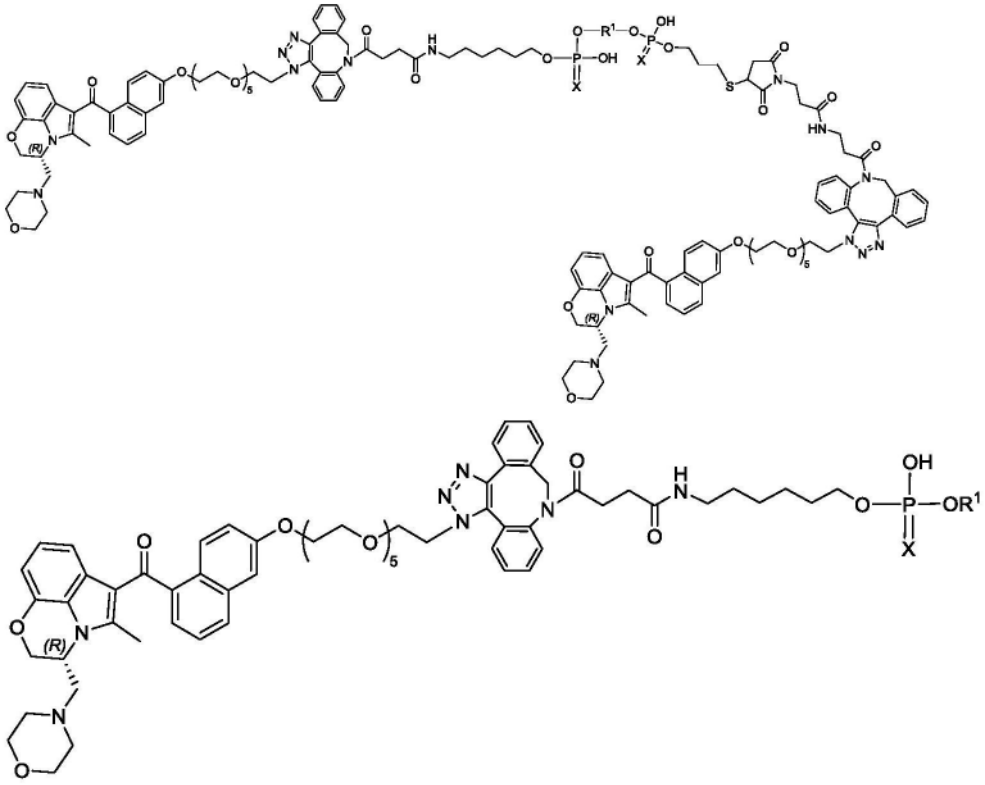




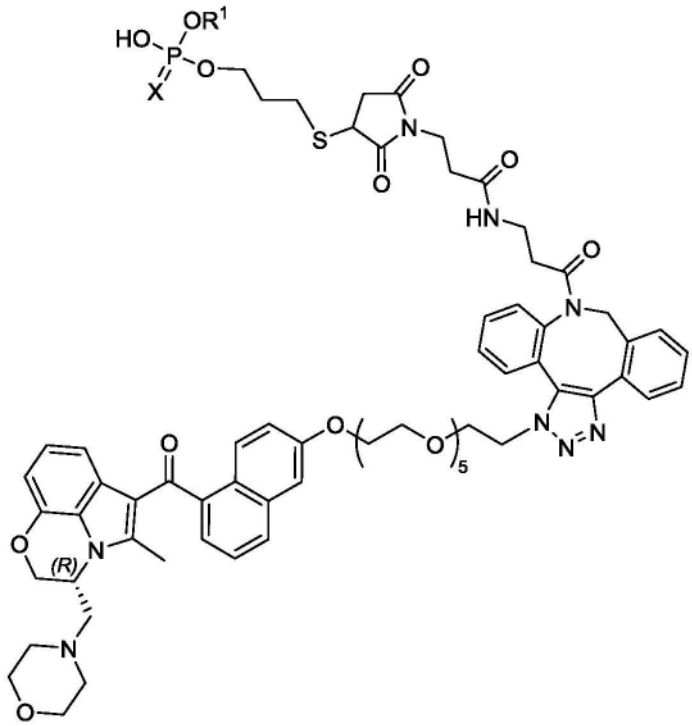


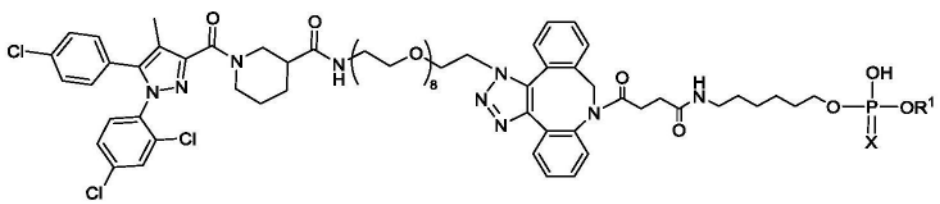
[1322]



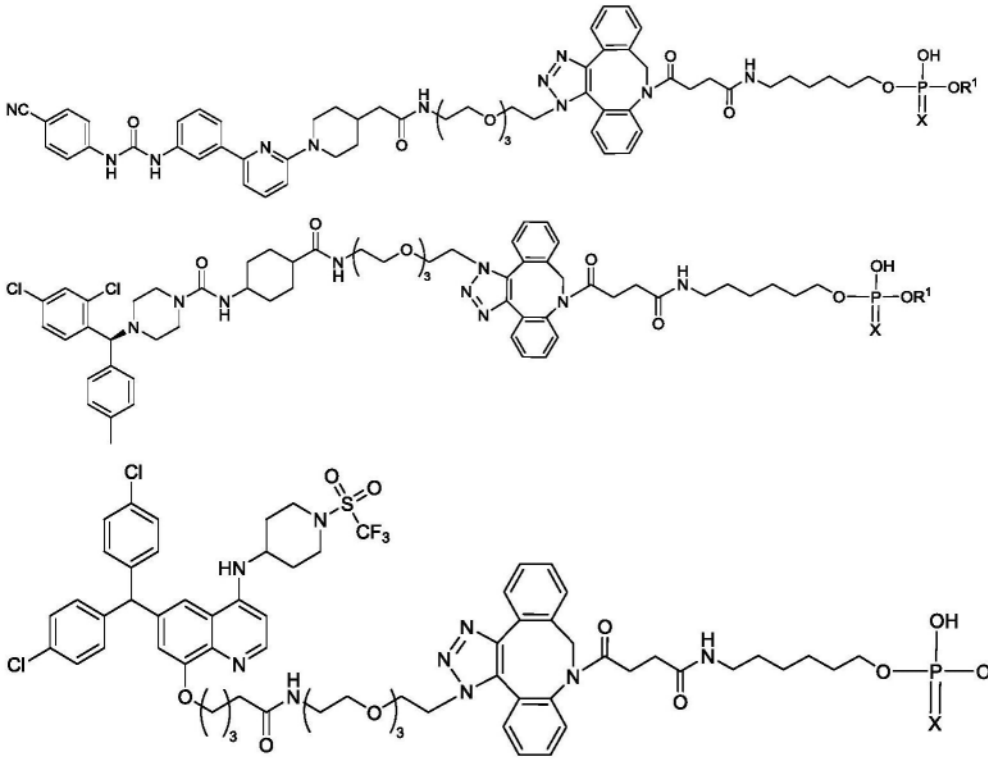


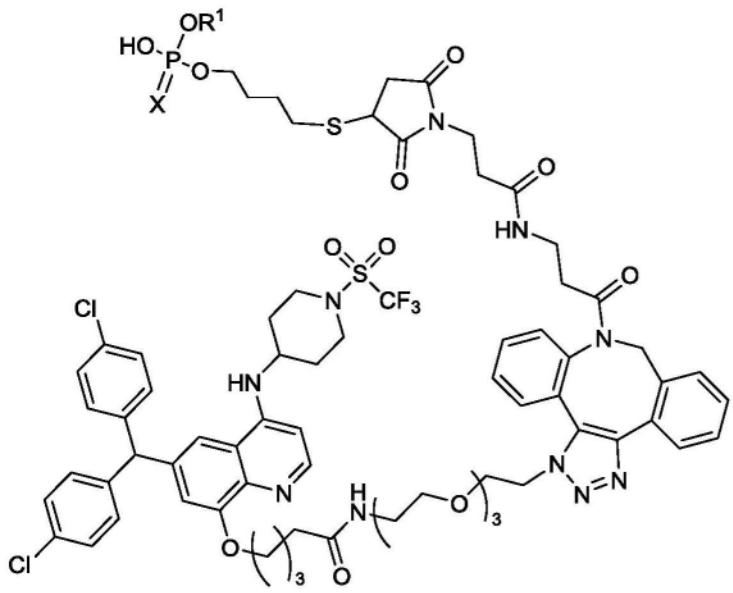
[1323]

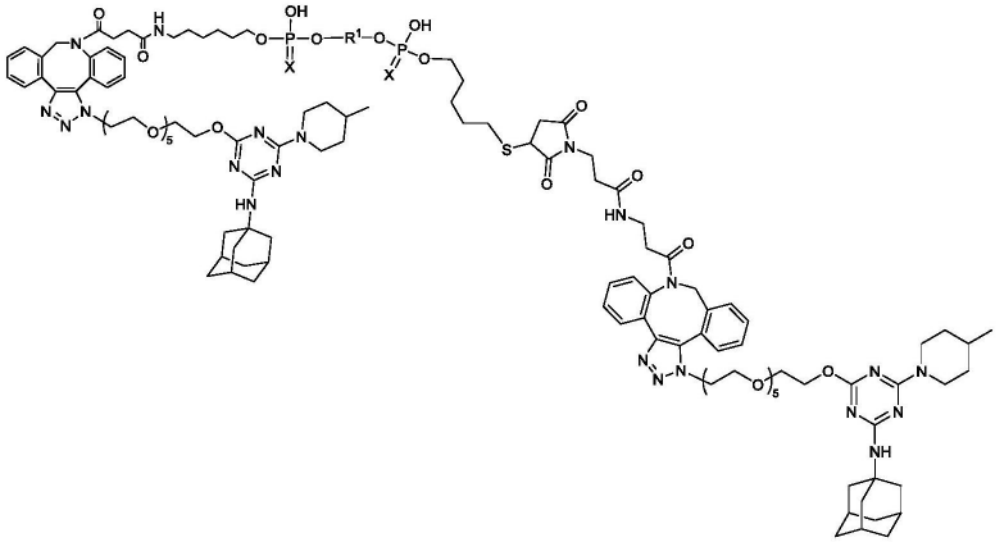


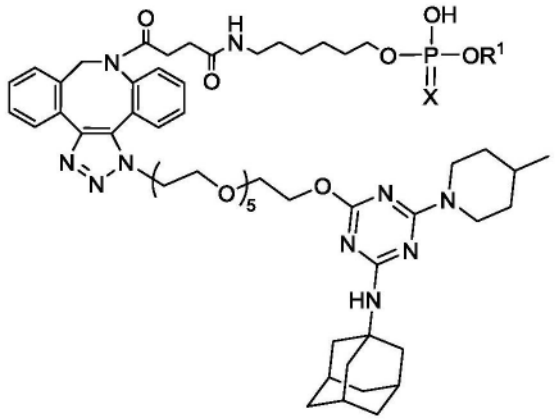


[1324]

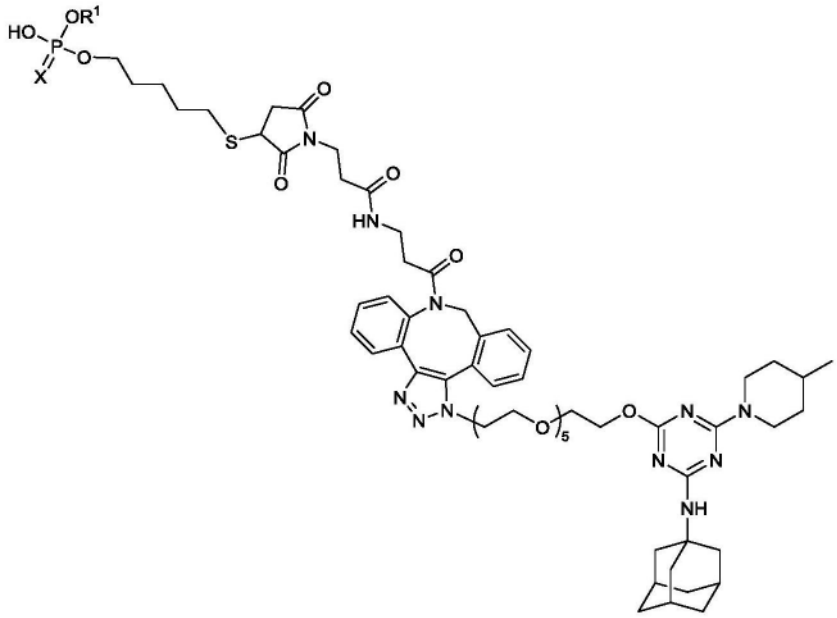


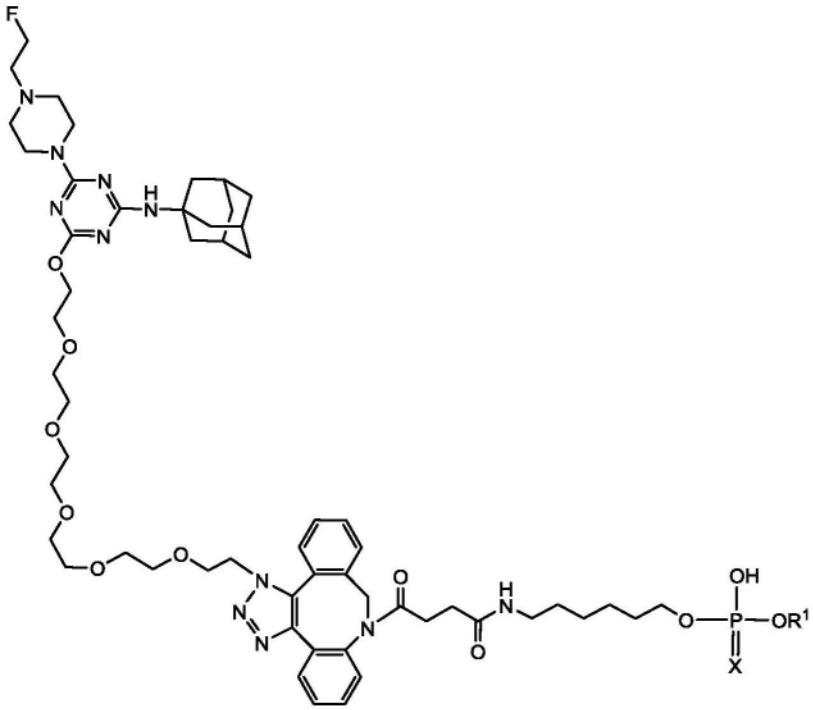




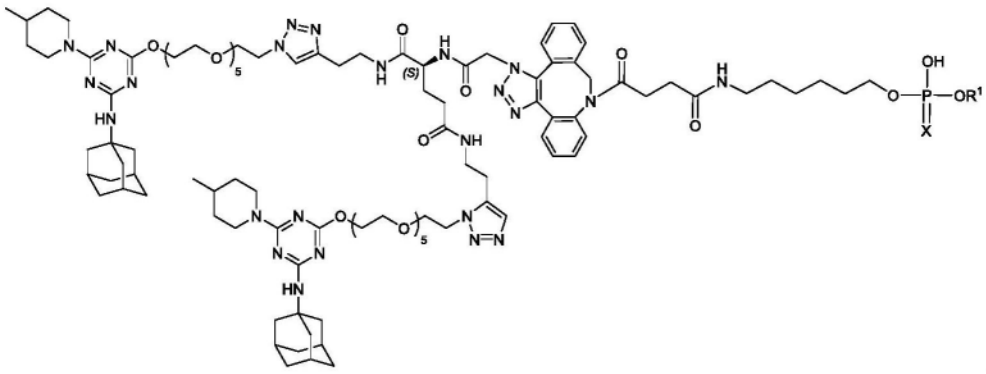


[1325]

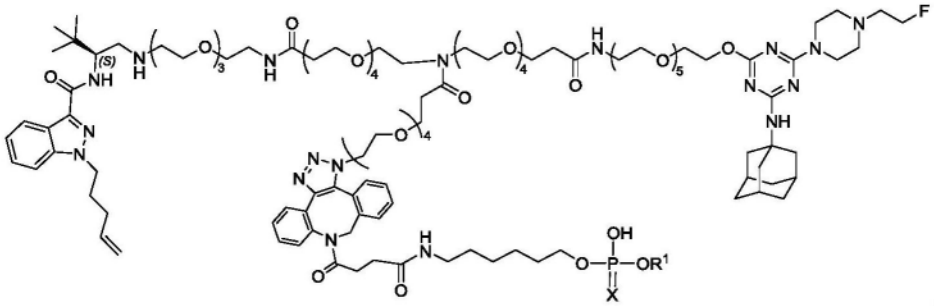




[1326]



或



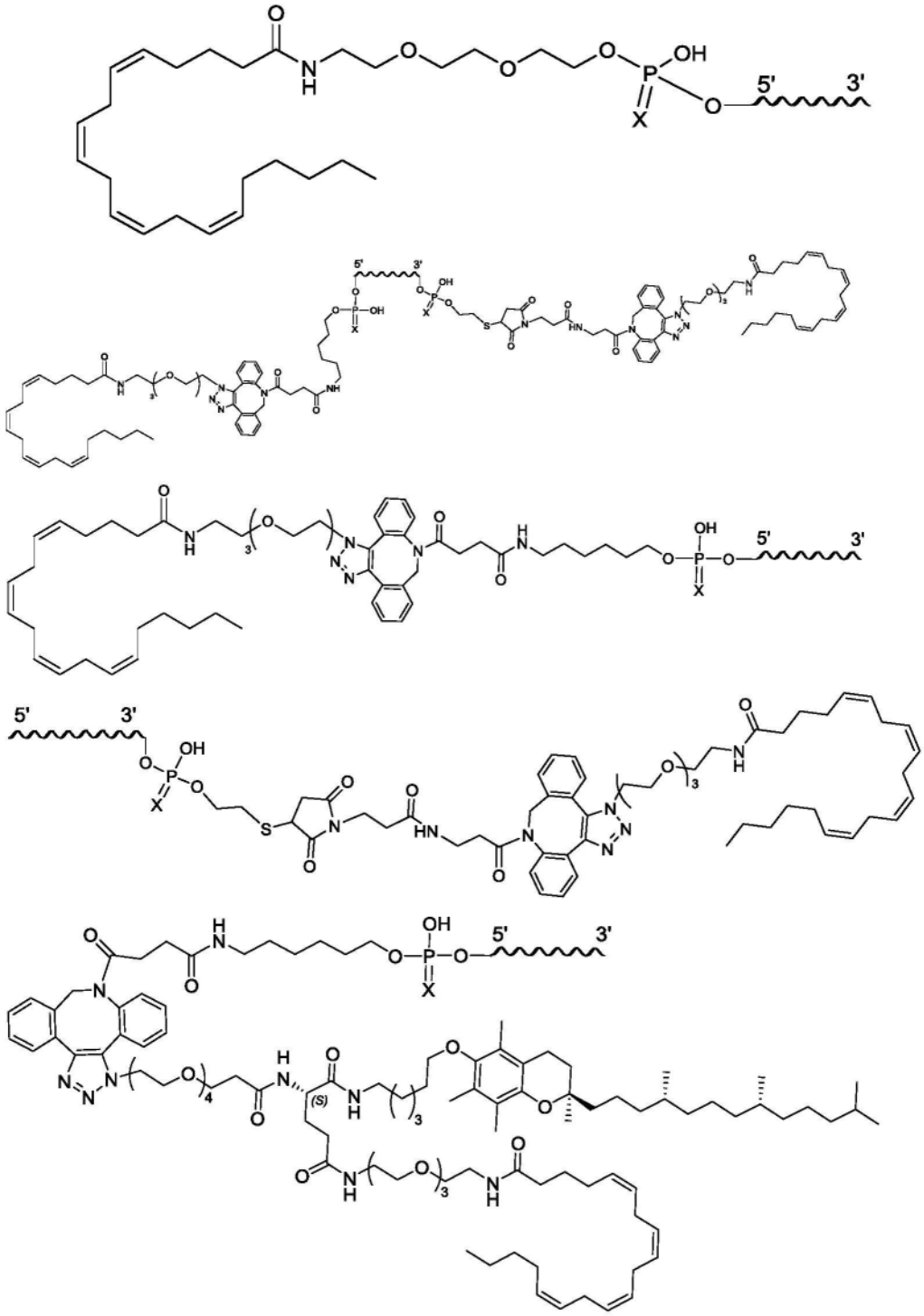
[1327] 其中：

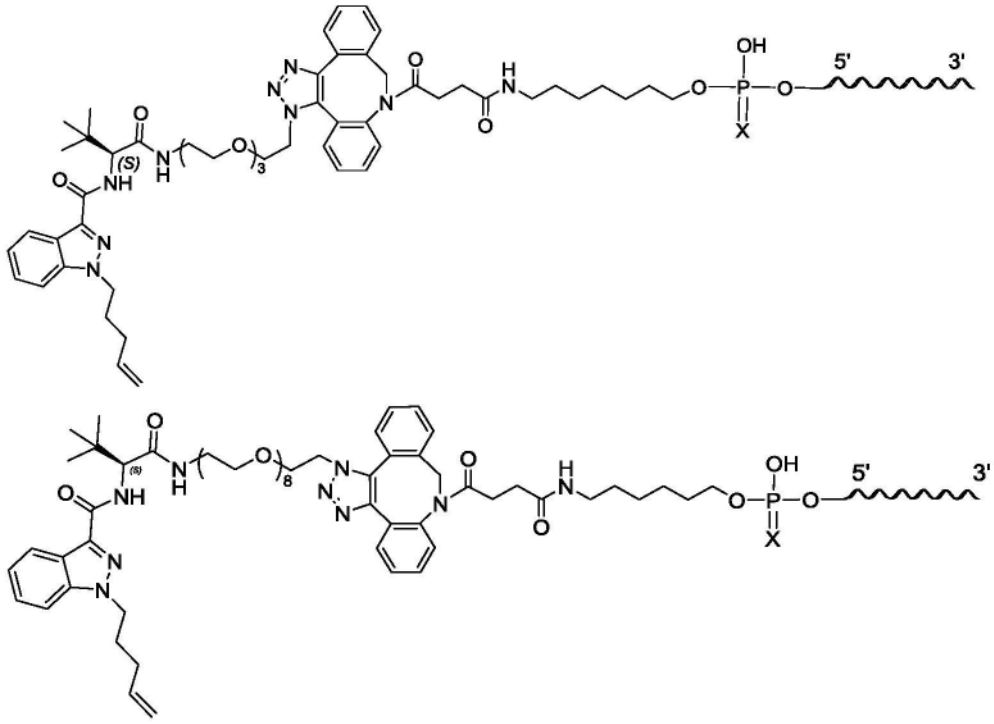
[1328] R^1和R^2各自包含一个或多个寡核苷酸、保护基、小分子、蛋白质、抗体和/或肽；并且

[1329] X为O或S。

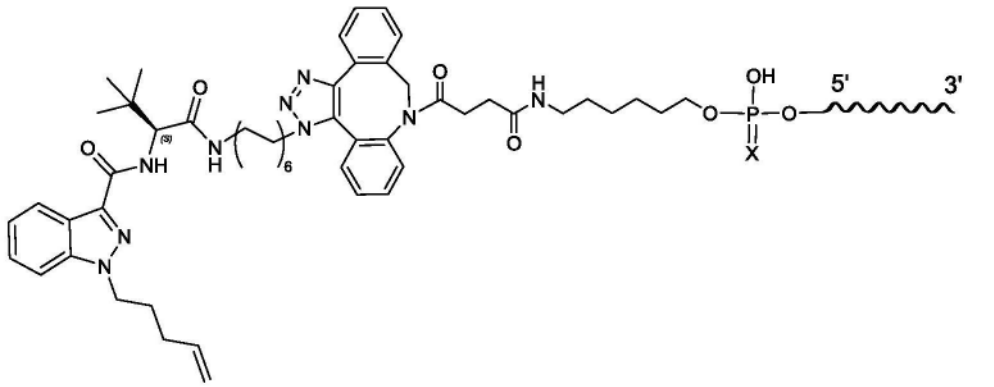
[1330] 实施方案154.如实施方案1至149中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐，其中所述化合物包含以下结构：

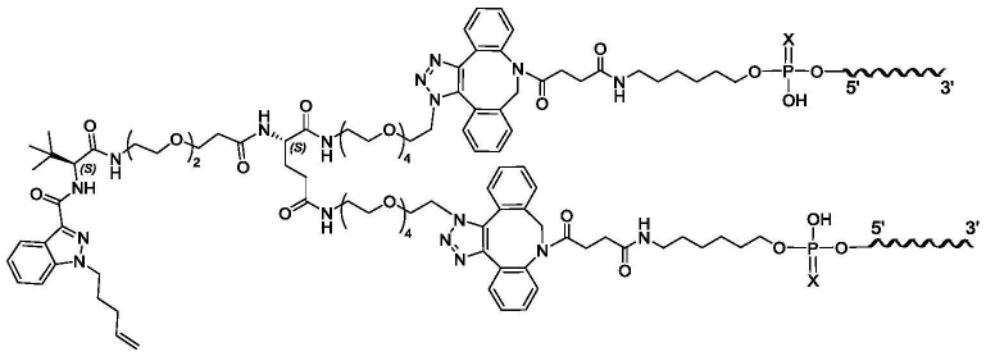
[1331]

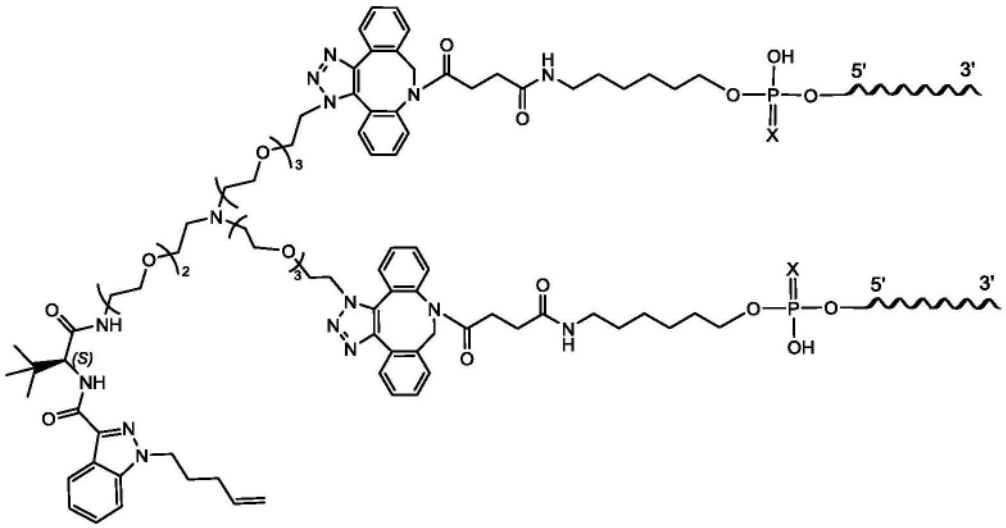




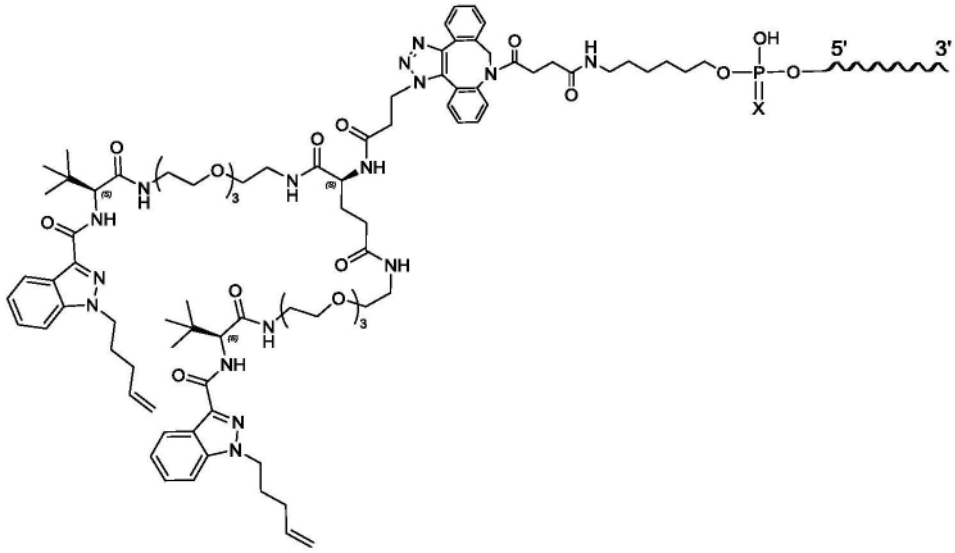
[1332]



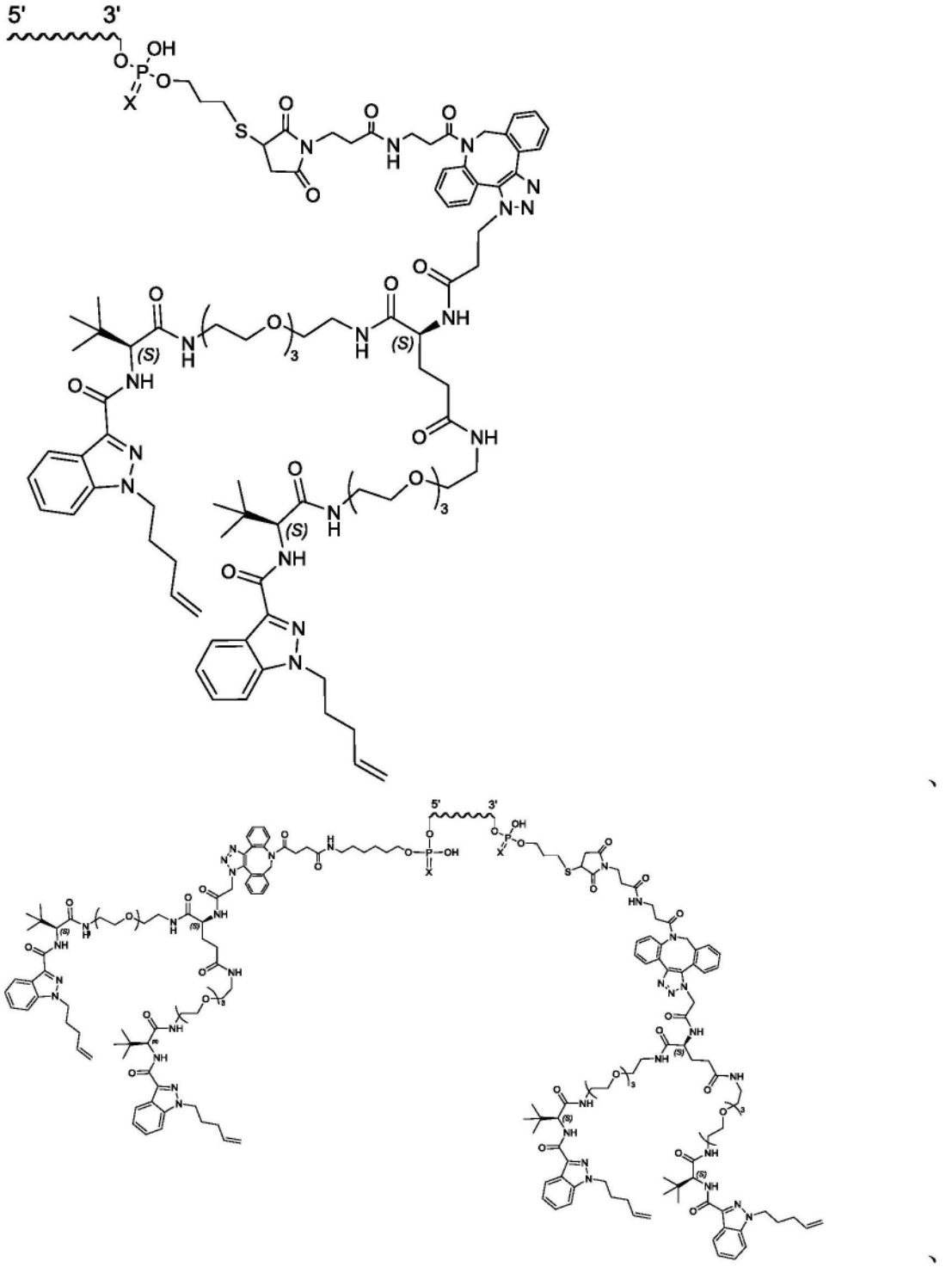




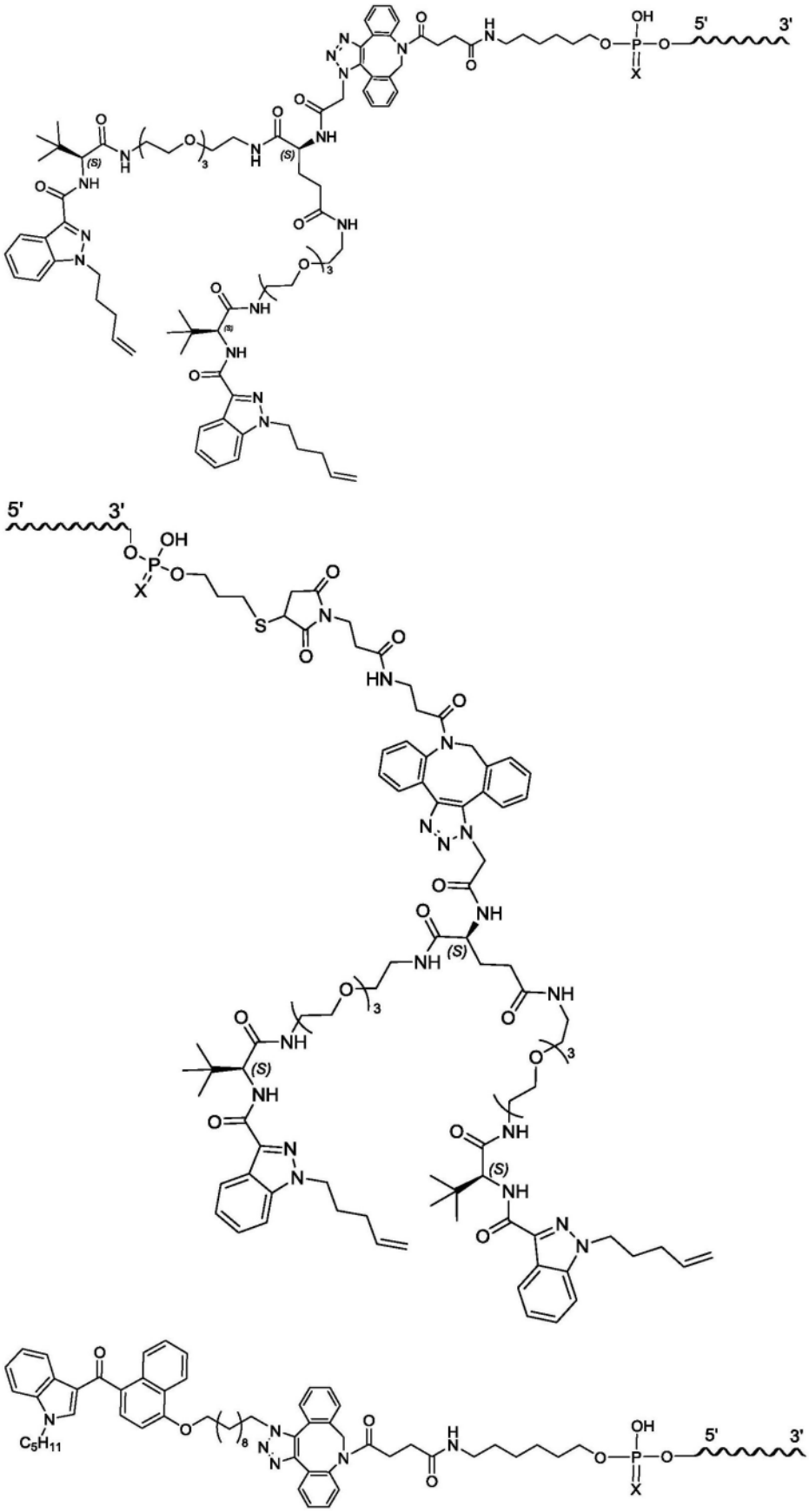
[1333]



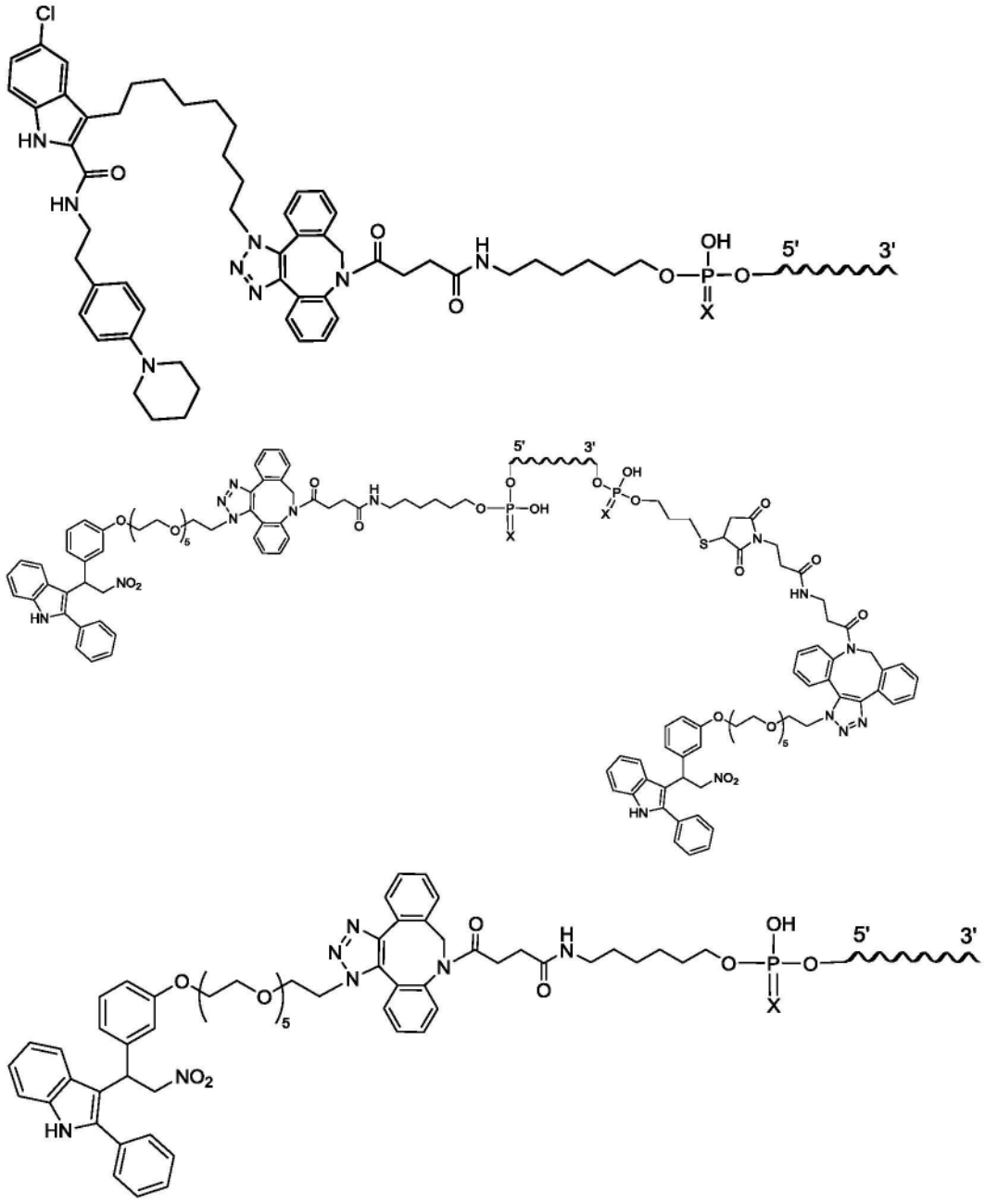
[1334]

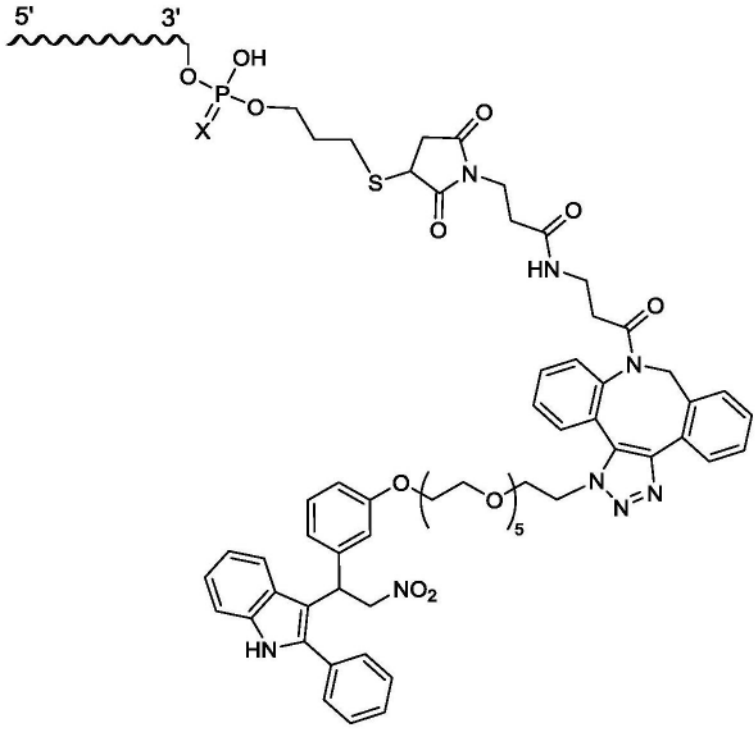


[1335]

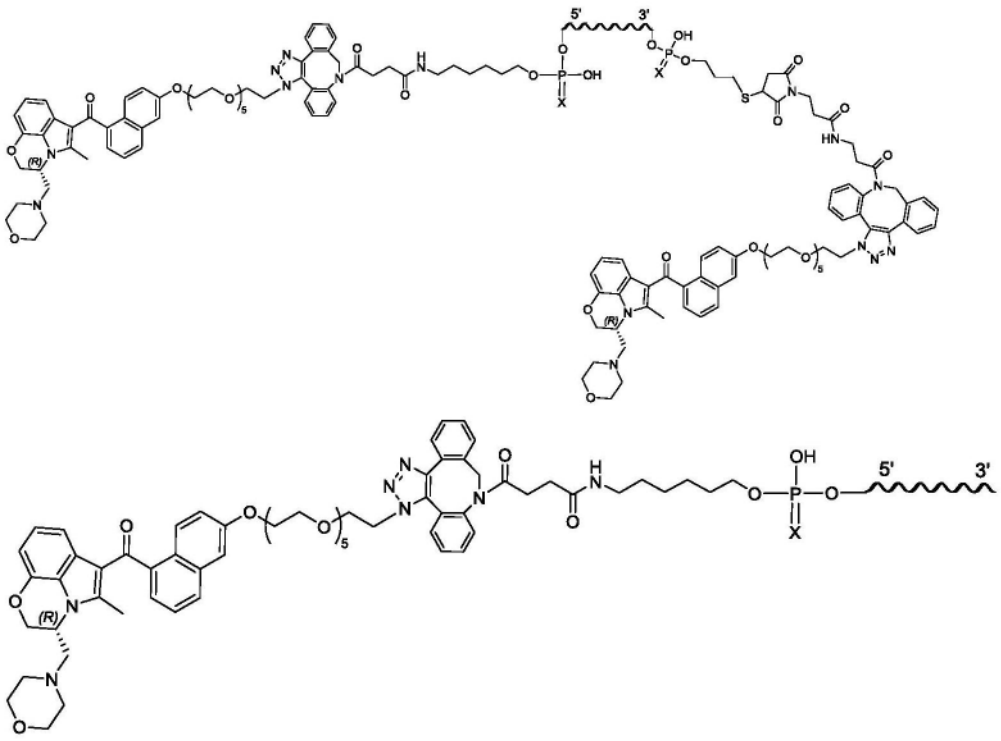


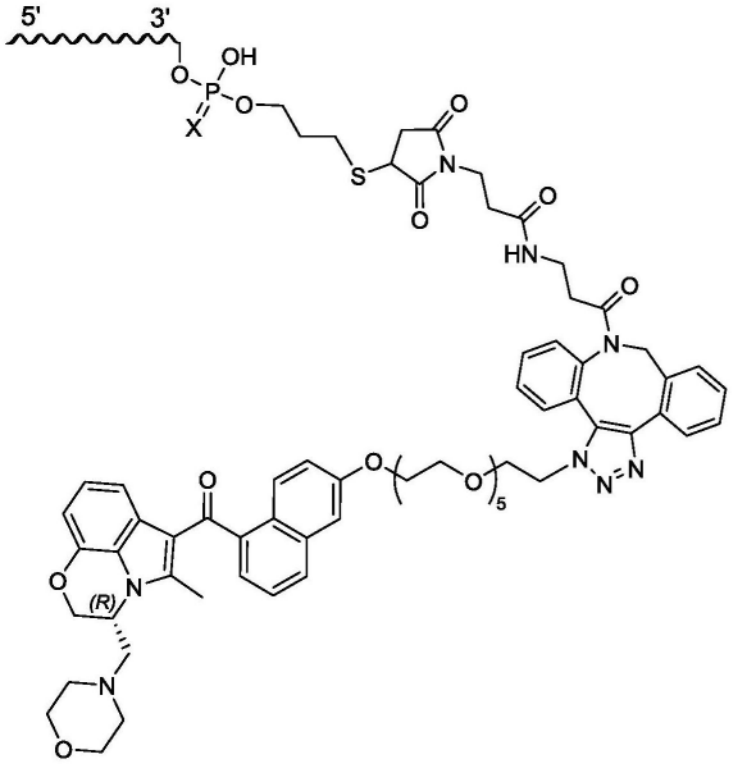
[1336]



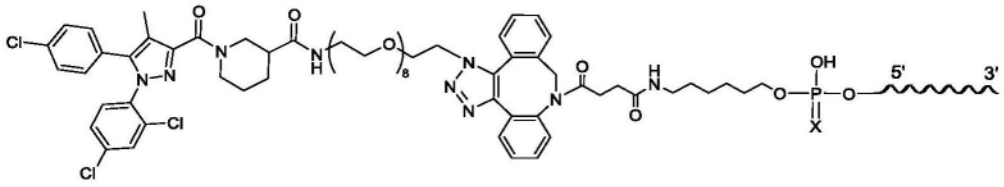


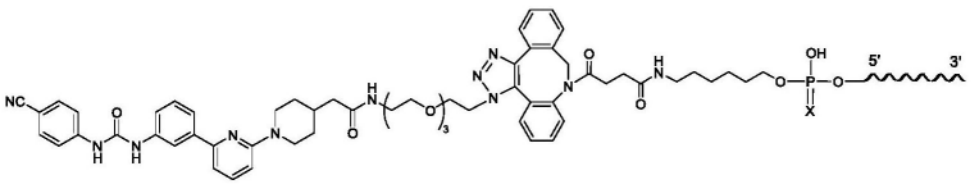
[1337]

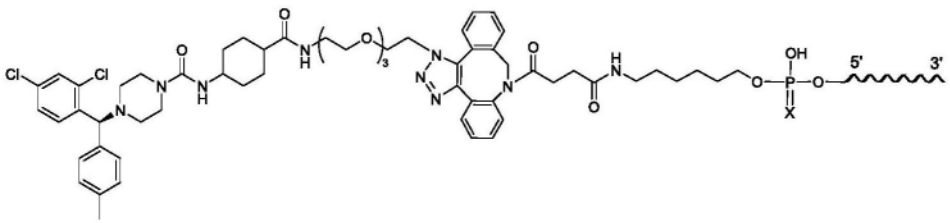


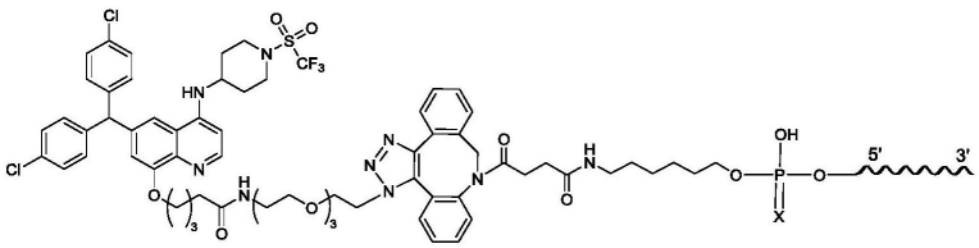


[1338]

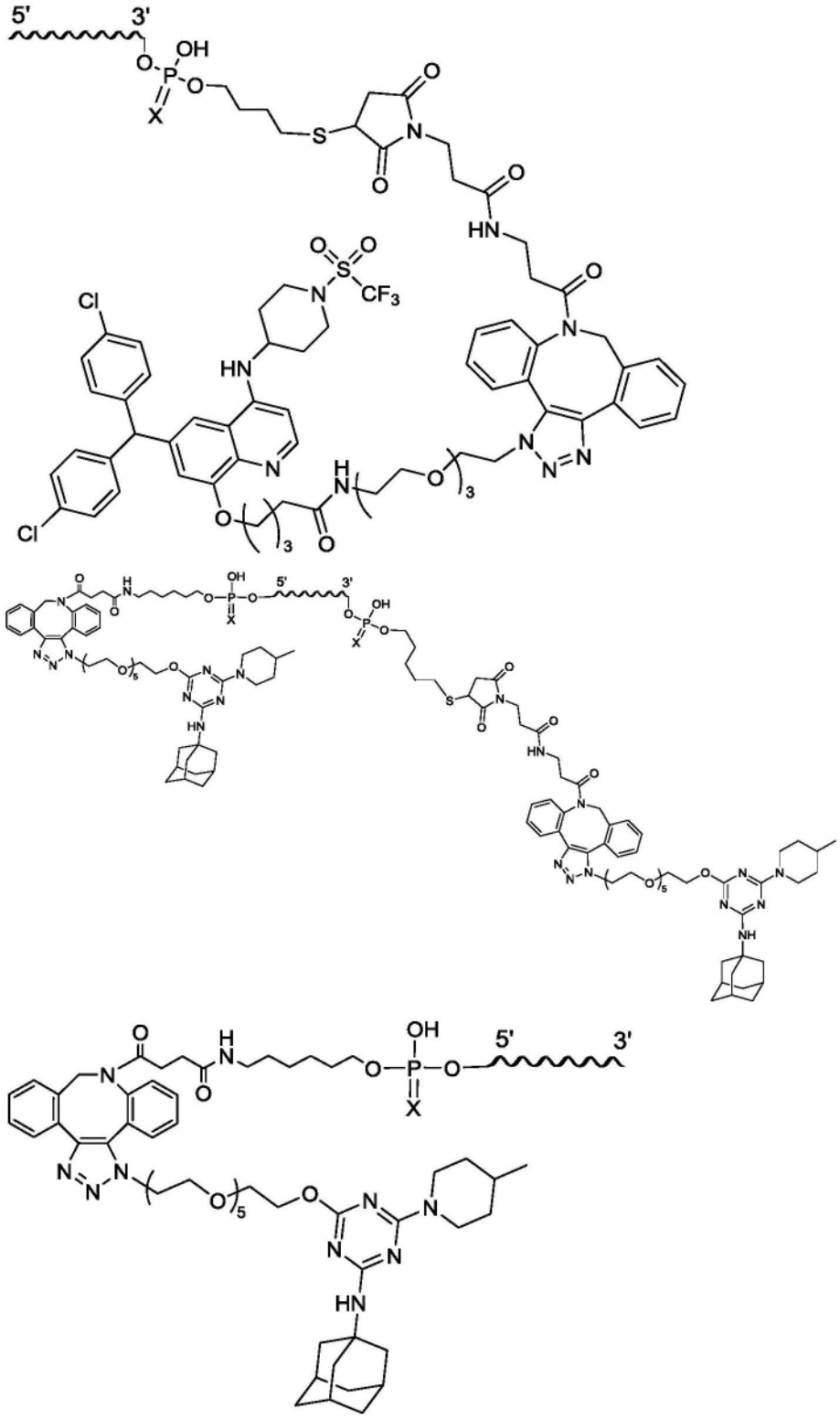


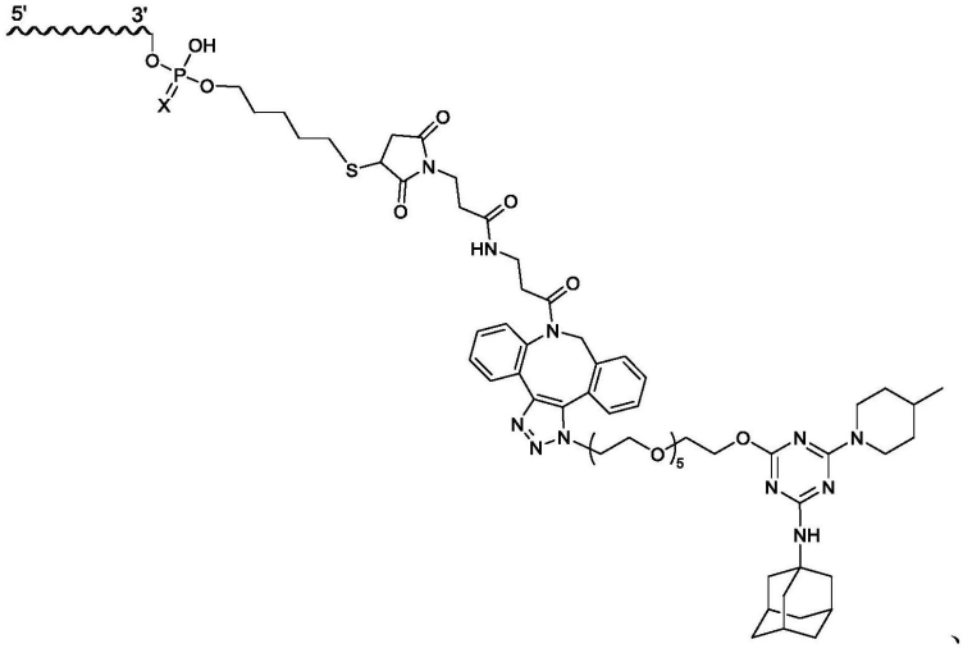




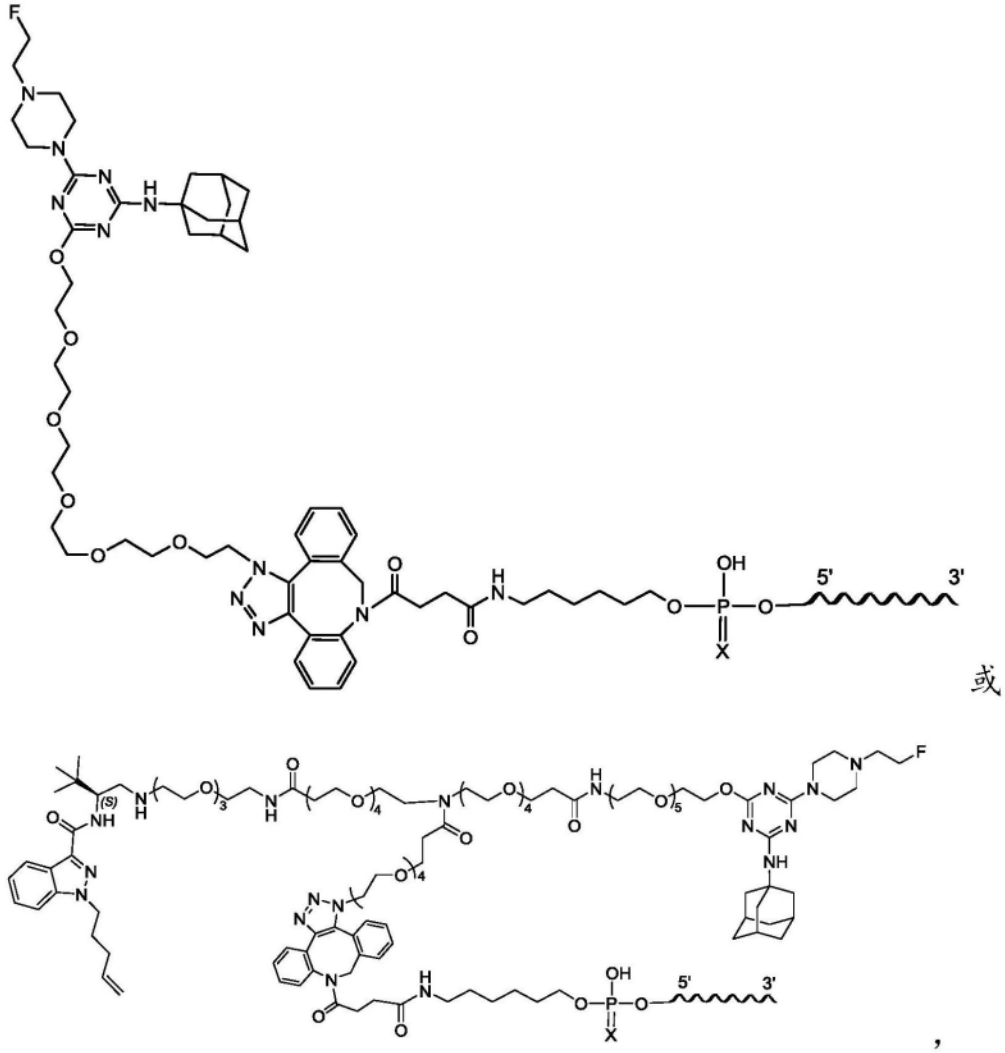


[1339]





[1340]



或

[1341] 其中：

[1342] ～为寡核苷酸；并且

[1343] X为O或S。

[1344] 实施方案155.如实施方案112至154中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中X为S。

[1345] 实施方案156.如实施方案112至154中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中X为O。

[1346] 实施方案157.如实施方案1至156中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐,其中所述盐为钾盐或钠盐。

[1347] 实施方案158.一种组合物,所述组合物包含如实施方案1至157中任一项所述的化合物或其盐以及药学上可接受的赋形剂。

[1348] 实施方案159.一种用于将治疗性寡核苷酸递送到受试者的脑的方法,所述方法包括向所述受试者施用如实施方案1至157中任一项所述的化合物或其盐或者如实施方案158所述的组合物。

[1349] 实施方案160.如实施方案159所述的方法,其中所述治疗性寡核苷酸被递送到选自由纹状体、小脑、脑干、海马体、额叶皮层和脊髓组成的组的一个或多个脑区。

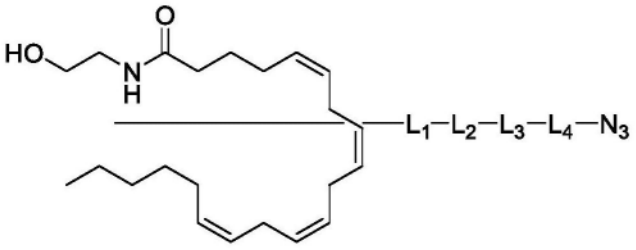
[1350] 实施方案161.一种用于治疗或改善受试者的疾病、病症或其症状的方法,所述方法包括向所述受试者施用如实施方案1至157中任一项所述的化合物或其盐或者如实施方案158所述的组合物。

[1351] 实施方案162.如实施方案161所述的方法,其中所述疾病、病症或其症状是中枢神经系统(CNS)疾病、病症或其症状。

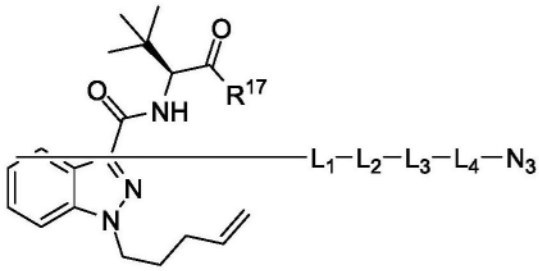
[1352] 实施方案163.如实施方案161或162所述的方法,其中所述疾病、病症或其症状是阿尔茨海默病或其症状。

[1353] 实施方案164.如实施方案159至163中任一项所述的方法,其中所述施用是鞘内施用或脑室内(ICV)施用。

[1354] 实施方案165.一种具有结构式(A)-(M)中的任一者的前体化合物或其立体异构体、互变异构体或盐:

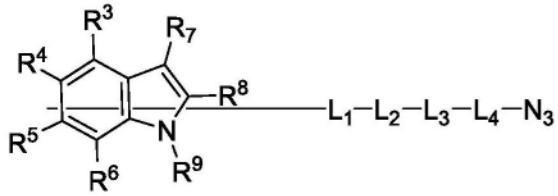


(A)、

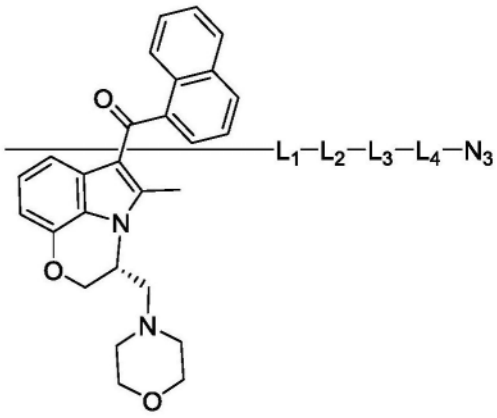


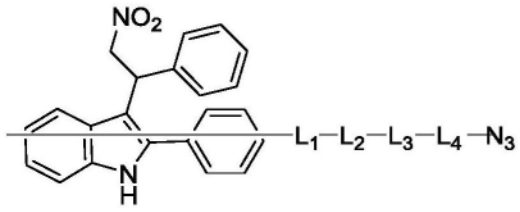
(B)、

[1355]

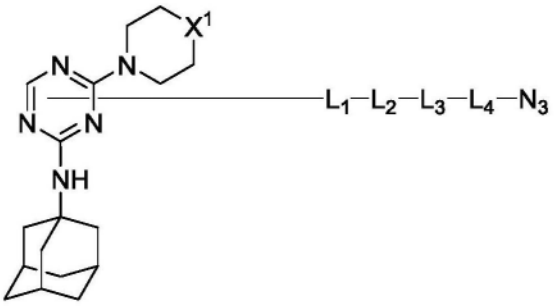


(C)、

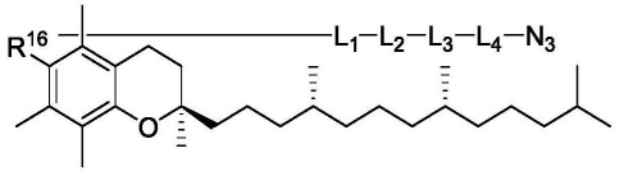


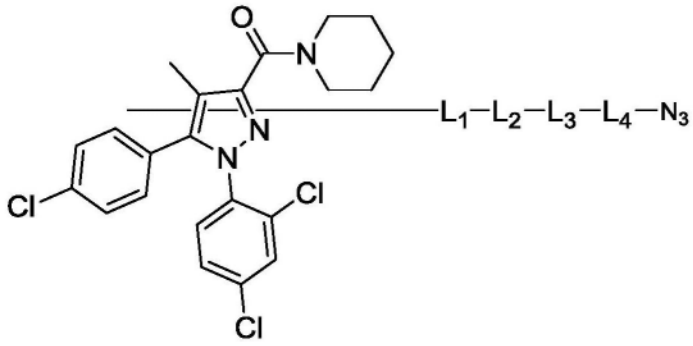


(D)、

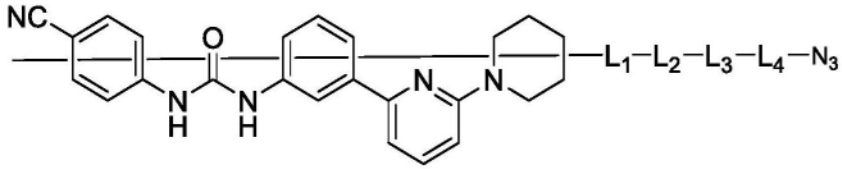


(E)、(F)、

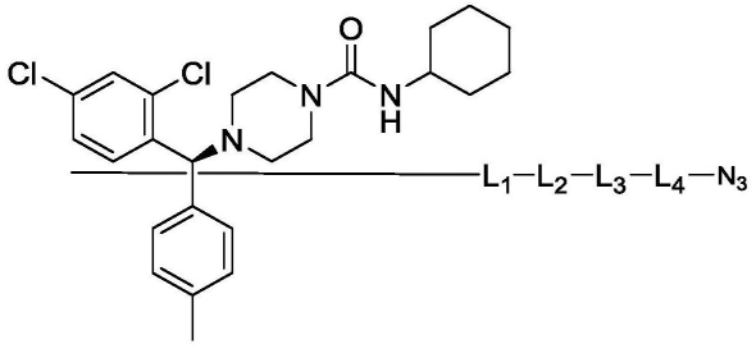




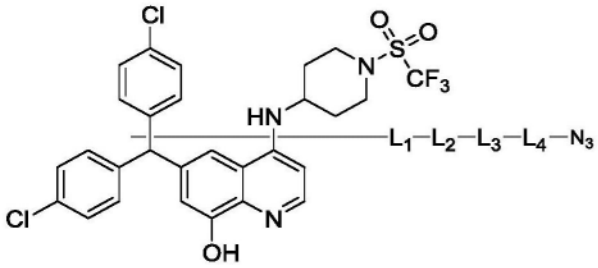
[1356] (G)、



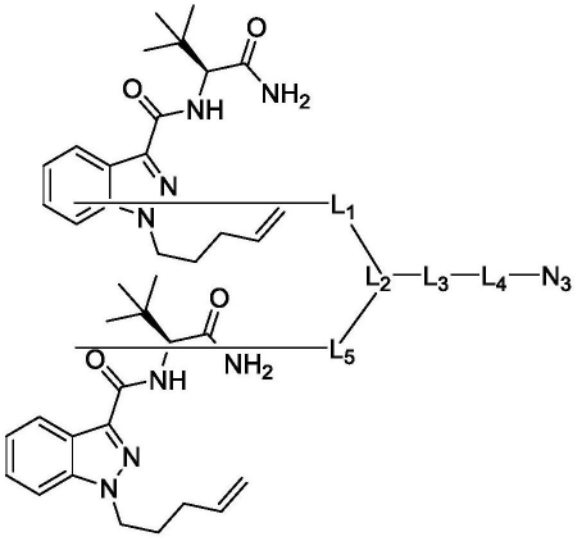
(H)、



(I)、

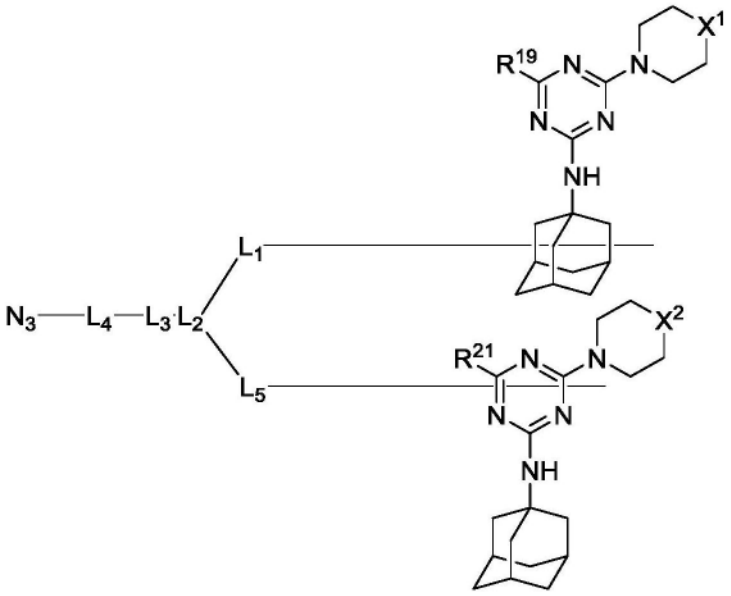


(J)、

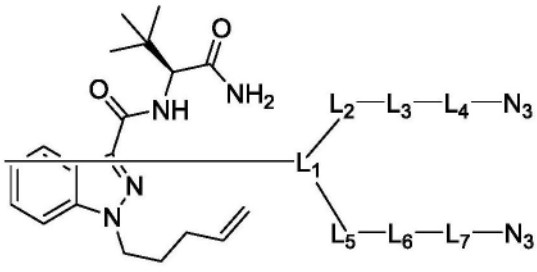


(K)

[1357]



(L)或



(M)，

[1358] 其中：

[1359] L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6和L^7各自独立地为接头、键或不存在；X^1为NR^{10}或$CR^{11}R^{12}$；

[1360] X^2为NR^{13}或$CR^{14}R^{15}$；

[1361] R^3、R^4、R^5、R^6和R^8各自独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1362] R^9为氢、任选取代的烷基或任选取代的杂烷基；或者R^6和R^9取代基可以连接在一起形成任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基；

[1363] R^7为氢、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)$

$NR^{7B}R^{7C}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1364] R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；其中键合到相同氮原子的R^{7B}和R^{7C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基；

[1365] n7为0、1、2、3或4；

[1366] v7为1或2；

[1367] R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}各自独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1368] R^{16}为氢、卤素、$-CN$、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^{16B}R^{16C}$、$-C(O)R^{16D}$、$-C(O)OR^{16D}$、$-C(O)NR^{16B}R^{16C}$、$-OR^{16A}$、$-NR^{16B}C(O)R^{16D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1369] R^{17}为氢、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1370] R^{18}为氢、$-SO_{n18}R^{18A}$、$-SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、$-NHNR^{18B}R^{18C}$、$-ONR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-NR^{18B}R^{18C}$、$-C(O)R^{18D}$、$-C(O)OR^{18D}$、$-C(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-OR^{18A}$、$-NR^{18B}SO_2R^{18A}$、$-NR^{18B}C(O)R^{18D}$、$-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、$-NR^{18B}OR^{18D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1371] R^{19}为氢、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1372] R^{20}为氢、$-SO_{n20}R^{20A}$、$-SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、$-NHNR^{20B}R^{20C}$、$-ONR^{20B}R^{20C}$、$-NHC(O)NHNR^{20B}R^{20C}$、$-NHC(O)NR^{20B}R^{20C}$、$-NR^{20B}R^{20C}$、$-C(O)R^{20D}$、$-C(O)OR^{20D}$、$-C(O)NR^{20B}R^{18C}$、$-OR^{20A}$、$-NR^{20B}SO_2R^{20A}$、$-NR^{20B}C(O)R^{20D}$、$-NR^{20B}C(O)OR^{20D}$、$-NR^{20B}OR^{20D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1373] R^{21}独立地为氢、$-SO_{n21}R^{21A}$、$-SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、$-NHNR^{21B}R^{21C}$、$-ONR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-NR^{21B}R^{21C}$、$-C(O)R^{21D}$、$-C(O)OR^{21D}$、$-C(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-OR^{21A}$、$-NR^{21B}SO_2R^{21A}$、$-NR^{21B}C(O)R^{21D}$、$-NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、$-NR^{21B}OR^{21D}$、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1374] n19和n21各自独立地为0、1、2、3或4；并且

[1375] v19和v21各自独立地为1或2；

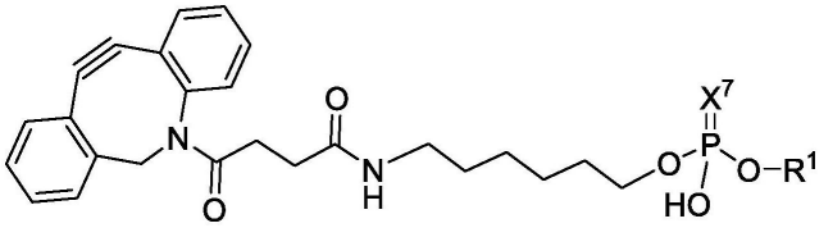
[1376] R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、R^{16D}、R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}和R^{21D}各自独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取

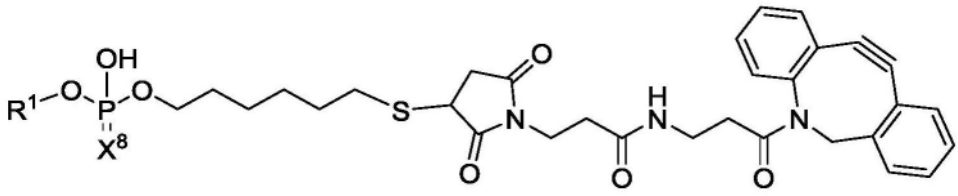
代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;其中键合到相同氮原子的R^{16B}和R^{16C}、R^{17B}和R^{17D}、R^{18B}和R^{18D}、R^{19B}和R^{19C}、以及R^{20B}和R^{20C}、以及R^{21B}和R^{21C}取代基可任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基;

[1377] n16、n17、n18、n19、n20和n21各自独立地为0、1、2、3或4;并且

[1378] v16、v17、v18、v19、v20和v21各自独立地为1或2。

[1379] 实施方案166.一种用于制备如实施方案1至157中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或盐的方法,所述方法包括使如实施方案165所述的前体化合物与结构式(W)和/或(Q)的化合物或它们的盐接触:

[1380]  和/或 (W)

[1381]  (Q),

[1382] 其中X^7和X^8各自独立地为O或S。

[1383] 本文的变量的任何定义中化学基团列表的叙述包括该变量作为任何单个基团或所列基团的组合的定义。本文的变量的实施方案的叙述包括作为任何单个实施方案或与任何其他实施方案或其部分组合的实施方案。本文的实施方案的叙述包括作为任何单个实施方案或与任何其他实施方案或其部分组合的实施方案。

[1384] 实施例

[1385] 为了使本文所述的实施方案可以得到更完全的理解,列出了以下实施例。提供本申请中描述的实施例以例示本文所提供的化合物、组合物和方法,并且不得以任何方式解释为限制其范围。

[1386] 一般实验步骤

[1387] 本文的方案中的结构中的变量的定义与本文所述的式中的对应位置的那些相当。

[1388] 通用缩写:

[1389] ACN 乙腈

[1390] br 宽峰

[1391] CDI 羰基二咪唑

[1392] d 双峰

[1393] DCM 二氯甲烷

[1394] dd 双二重峰

[1395] dba 二亚苄基丙酮

[1396] DBCO 氮杂二苯并环辛炔

[1397] DFAA 二氟乙酸酐

[1398] DIPEA或DIEA 二异丙基乙胺

[1399] DMF 二甲基甲酰胺

[1400] DMSO 二甲基亚砜

[1401] dppf 1,1'-二茂铁二基-双(二苯基膦)

[1402] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[1403] EtOAc 乙酸乙酯

[1404] h 小时

[1405] HRMS 高分辨率质谱法

[1406] HPLC 高效液相色谱法

[1407] LCMS 液相色谱-质谱法

[1408] MS 质谱法

[1409] MW 微波

[1410] MW(g/mol) 分子量(g/mol)

[1411] m 多重峰

[1412] MeOH 甲醇

[1413] min 分钟

[1414] mL 毫升

[1415] MWCO 截留分子量

[1416] m/z 质荷比

[1417] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮

[1418] NMR 核磁共振

[1419] ppm 百万分率

[1420] rt或RT 室温

[1421] s 单峰

[1422] t 三重峰

[1423] TFAA 三氟乙酸酐

[1424] TLC 薄层色谱

[1425] TCEP 三(2-羧乙基)膦盐酸盐

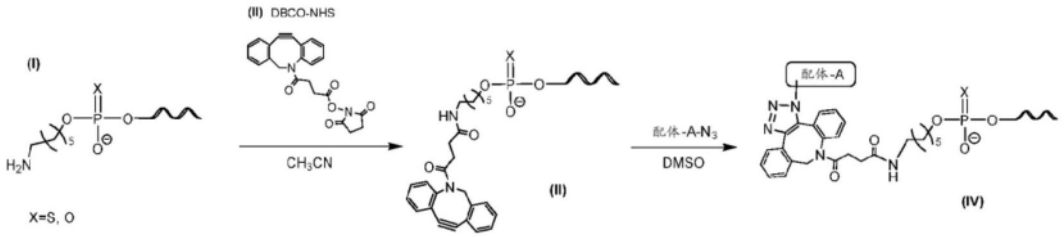
[1426] 实施例1A-1B:CB_1配体-缀合的寡核苷酸的合成

[1427] 落入本公开范围内的示例性化合物可根据以下程序合成:

[1428] 实施例1A:

[1429] 一般程序I:5'-缀合的有义链

[1430] 步骤1:向5'-胺官能化的有义链(I)的水溶液中添加10% V/V 1M磷酸钠缓冲液(pH=7)和20%-50% V/V CH_3CN。将DBCO-NHS(II)(1.5-3当量)于DMSO或CH_3CN中的溶液添加到反应中。通过LCMS和HPLC监测反应。完成后,使用离心去除沉淀,并且通过反相HPLC纯化水溶液。将产物级分合并并通过冻干法干燥。将干燥的N-DBCO修饰的有义链(III)在无RNA酶的水中重构用于步骤2。

[1431] 

[1432] 步骤2:向5'-DBCO修饰的有义链(III)(1当量)的溶液中添加配体-A-N_3(2当量)于DMSO或THF中的溶液。通过HPLC和LCMS监测反应。完成后,通过反相HPLC或用Amicon® Ultra-15Centrifugal过滤器(3K,5次)截留分子量来纯化5'-缀合的有义链(IV)。

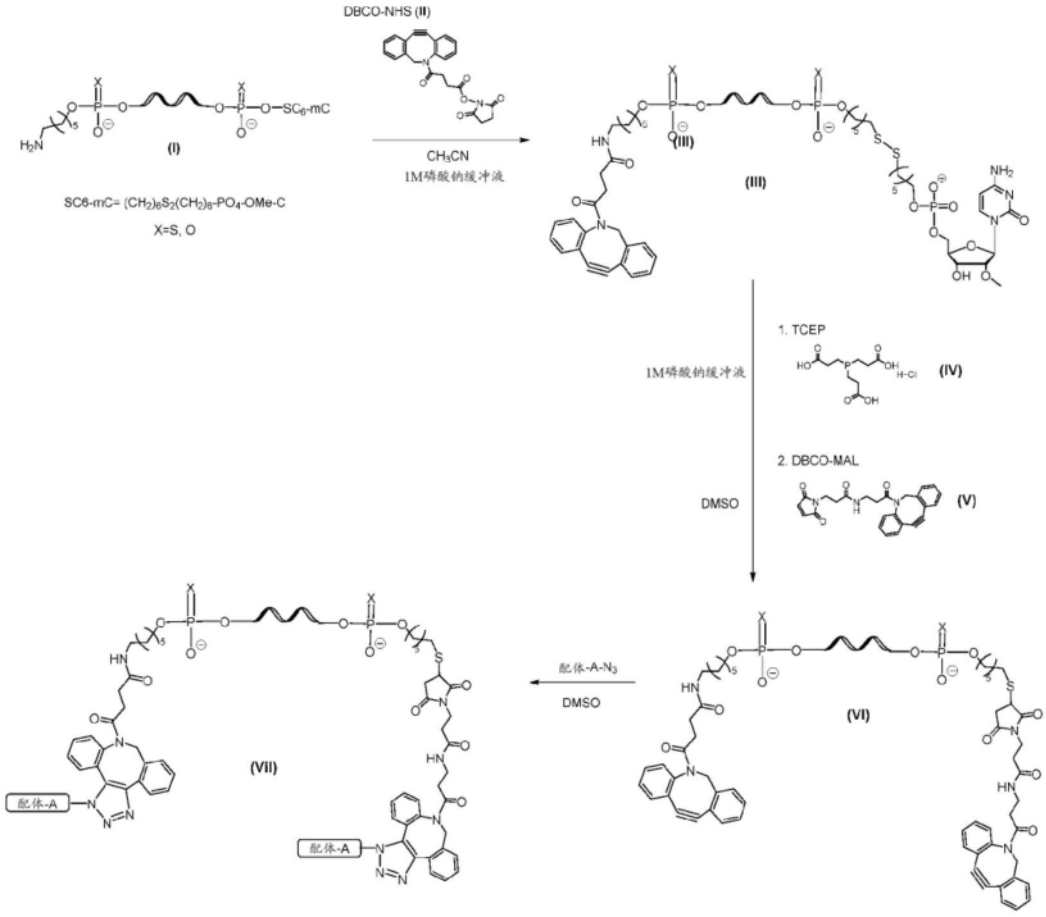
[1433] 一般程序II类型A:双缀合的有义链

[1434] 步骤1:向5'-胺官能化的有义链(I)的水溶液中添加10% V/V 1M磷酸钠缓冲液(pH=7)和20%-50% V/V CH_3CN。将DBCO-NHS(II)(1.5-3当量)于DMSO或CH_3CN中的溶液添加到反应中。通过LCMS和HPLC监测反应。完成后,通过离心去除沉淀,并且通过反相HPLC纯化水溶液。将产物级分合并并通过冻干法干燥。将5'-DBCO修饰的有义链(III)在无RNA酶的水中重构用于步骤2。

[1435] 步骤2:向5'-DBCO修饰的3'-(C6-SS-C6)-mC官能化的有义链(III)的水溶液中添加10% V/V 1M磷酸钠缓冲液(pH=7)。三(2-羧乙基)膦盐酸盐(TCEP)(25当量)溶解于H2O中,并且使用10M NaOH将溶液的PH调节至7。将TCEP水溶液添加到有义链(III)的溶液中。通过HPLC和LCMS监测反应。完成后,用100mM磷酸钠缓冲液(pH=7)(3x),通过MWCO去除过量的TCEP。向二硫化物还原的有义链溶液中添加DBCO-MAL(V)(3当量)于DMSO中的溶液。通过LCMS和HPLC监测反应。完成后,通过离心去除固体,并且通过反相HPLC纯化溶液,并且通过冻干干燥。将干燥的双-DBCO修饰的有义链(VI)在无RNA酶的水中重构用于步骤3。

[1436] 步骤3:向5'-、3'-DBCO官能化的有义链(VI)(1当量)的溶液中添加配体-A-N_3(3当量)于DMSO或THF中的溶液。通过HPLC和LCMS监测反应。完成后,通过反相HPLC或用Amicon® Ultra-15Centrifugal过滤器(3K,5次)截留分子量来纯化5'-、3'-双-缀合的有义链(VII)。通过HPLC和LCMS确认产物。

[1437]



[1438] 一般程序II类型B:3',5'-缀合的有义链

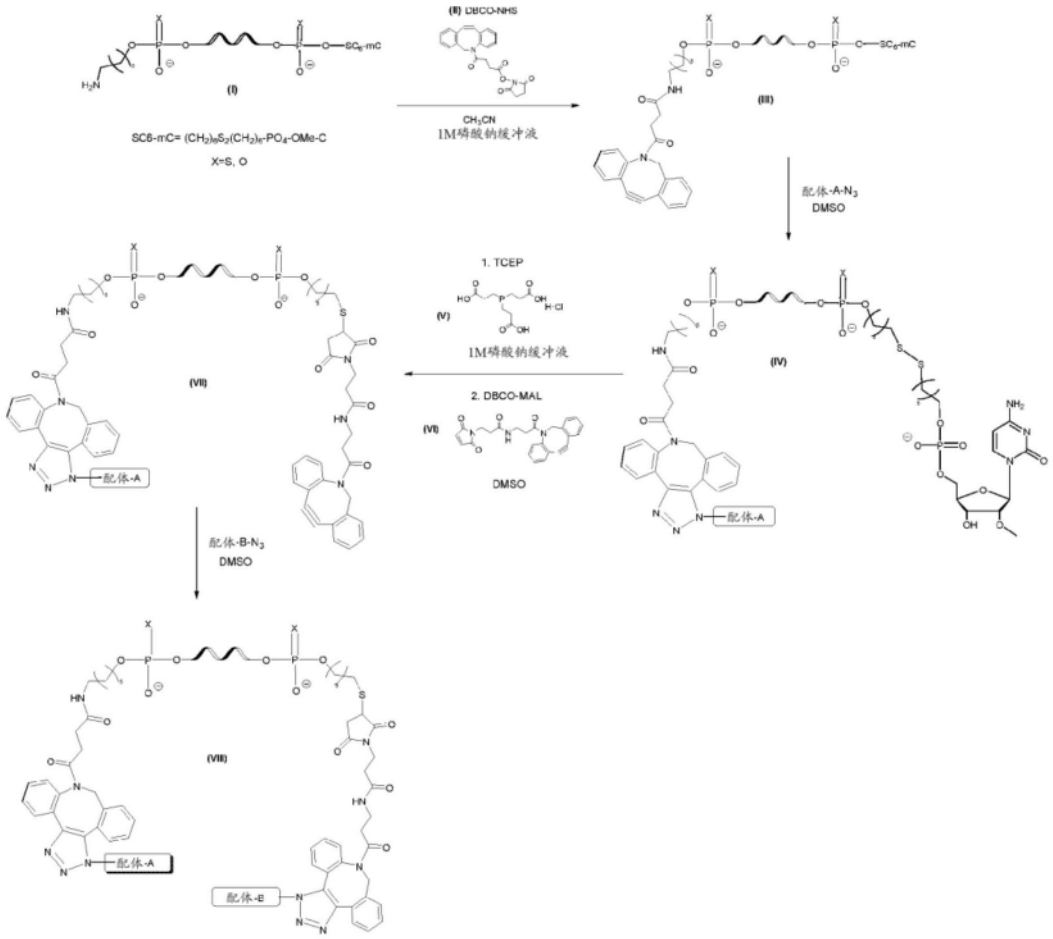
[1439] 步骤1:向5'-胺、3'-(C6-SS-C6)-mC官能化的有义链(I)的水溶液中添加10% V/V 1M磷酸钠缓冲液(pH=7)和20%-50% V/V CH_3CN。将DBCO-NHS(II)(1.5-3当量)于DMSO或CH_3CN中的溶液添加到反应中。通过LCMS和HPLC监测反应。完成后,通过离心去除沉淀,并且通过反相HPLC纯化水溶液。将合并的产物级分收集并通过冻干干燥。将5'-DBCO修饰的有义链(III)在无RNA酶的水中重构用于步骤2。

[1440] 步骤2:向5'-DBCO修饰的有义链(III)(1当量)的水溶液中添加配体-A-N_3(2当量)于DMSO中的溶液。通过HPLC和LCMS监测反应。完成后,通过反相HPLC或用Amicon®Ultra-15Centrifugal过滤器(3K,5次)截留分子量来纯化5'-缀合的有义链(IV)。

[1441] 步骤3:向5'-缀合的3'-(C6-SS-C6)-mC官能化的有义链(IV)(1当量)于H_2O中的溶液中添加10% V/V 1M磷酸钠缓冲液(pH=7)。将TCEP(V)(20当量)溶解于H_2O中,并使用10M NaOH将溶液的PH调节至7。将TCEP水溶液添加到有义链(IV)的溶液中。通过HPLC和LCMS监测反应。完成后,用100mM磷酸钠缓冲液(pH=7),使用MWCO(3x)去除过量的TCEP。将DBCO-MAL(VI)(3当量)的DMSO溶液添加到二硫化物还原的有义链溶液中。通过HPLC和LCMS监测反应。完成后,通过反相HPLC纯化水溶液。将产物级分收集并通过冻干干燥。将5'-缀合的3'-DBCO修饰的有义链(VII)在100mM磷酸钠缓冲液中重构用于下一步骤。

[1442] 步骤4:向5'-缀合的3'-DBCO官能化的有义链(VII)(1当量)的水溶液中添加配体-B-N_3(2当量)于DMSO中的溶液。通过HPLC和LCMS监测反应。完成后,通过反相HPLC或用Amicon®Ult ra-15Centrifugal过滤器(3K,5次)截留分子量来纯化5'-、3'-缀合的有义

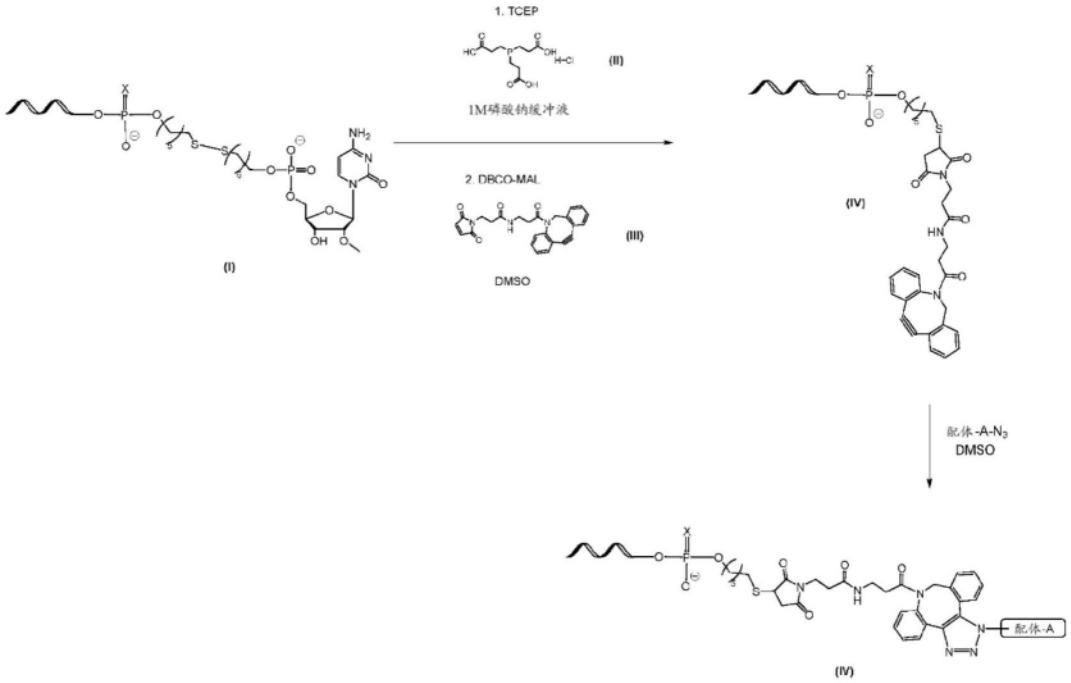
链(VIII)。

[1443] 

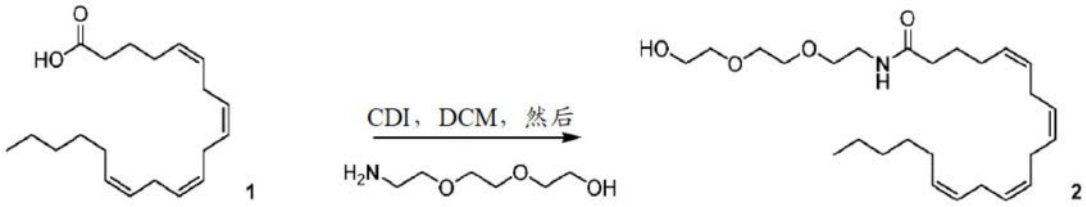
[1444] 一般程序III:3'-缀合的有义链

[1445] 步骤1:向3'-(C6-SS-C6)-mC官能化的有义链(I)的水溶液中添加10% V/V 1M磷酸钠缓冲液(pH=7)。将TCEP(II)(20当量)溶解于H_2O中,并使用10M NaOH将溶液的PH调节至7。将TCEP水溶液添加到有义链(I)的溶液中。通过HPLC和LCMS监测反应。完成后,用100mM磷酸钠缓冲液(pH=7)(3x),通过MWCO去除过量的TCEP。向二硫化物还原的有义链溶液中添加DBCO-MAL(III)(3当量)于DMSO中的溶液。通过LCMS和HPLC监测反应。完成后,通过离心去除固体,并且通过反相HPLC纯化溶液。将产物级分收集并通过冻干干燥。将干燥的3'-DBCO修饰的有义链(IV)在100mM磷酸钠缓冲液中重构用于步骤3。

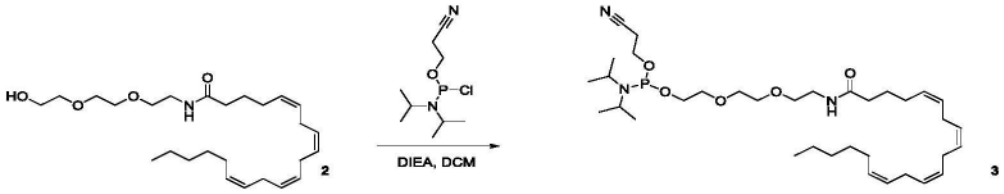
[1446] 步骤3:向3'-DBCO官能化的有义链(IV)(1当量)的水溶液中添加配体-A-N_3(3当量)于DMSO中的溶液。通过HPLC和LCMS监测反应。完成后,通过反相HPLC或用Amicon® Ultra-15Centrifugal过滤器(3K,5x)截留分子量来纯化3'-缀合的有义链(V)。通过HPLC和LCMS确认产物。

[1447] 

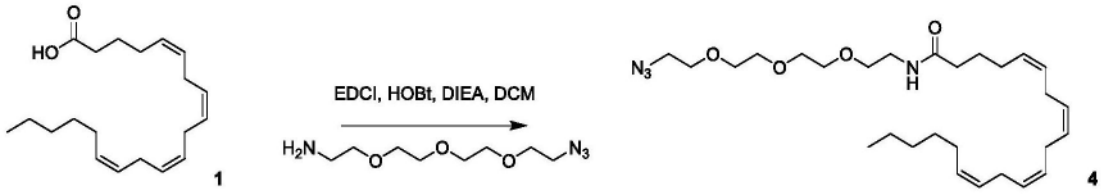
[1448] 实施例1B：

[1449] 

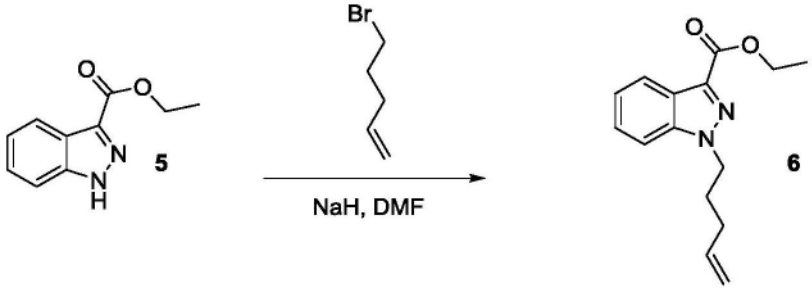
[1450] 在室温,向花生四烯酸1(1g,3.28mmol,1当量)于DCM(20.0ml)中的搅拌溶液中添加CDI(586mg,3.61mmol,1.1当量),并将反应混合物在室温搅拌1.5小时。然后逐滴添加胺(980mg,0.91ml,6.57mmol,2当量),并将混合物在室温再搅拌2小时。将混合物用DCM稀释,并用水洗涤三次,然后用盐水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤然后浓缩。将得到的残余物通过使用0-10％甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到所需的酰胺2,61％收率(867mg)。MS ESI+m/z＝436.3[MH]+,458.1[MNa]+。

[1451] 

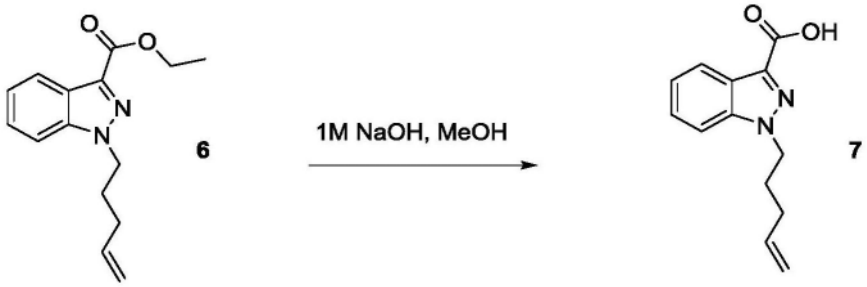
[1452] 在室温,向酰胺2(680mg,1.56mmol,1当量)于DCM(36.0ml)中的搅拌溶液中添加DIEA(1.76ml,10.14mmol,6.5当量),随后逐滴添加2-氰基乙基-N,N'-二异丙基氯代亚磷酰胺(0.38ml,1.72mmol,1.1当量),并将反应混合物在室温搅拌1.5小时。用$NaHCO_3$饱和水溶液淬灭反应。将产物用DCM萃取两次,并将有机层合并,用$NaHCO_3$饱和水溶液洗涤,用盐水洗涤,经N_2SO_4干燥,过滤,然后浓缩。将得到的残余物通过使用0-80％乙酸乙酯/含2％ Et_3N作为添加剂的己烷的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到所需产物3,64％收率(632mg)。MS ESI+m/z＝636.3[MH]+,658.3[MNa]+。

[1453] 

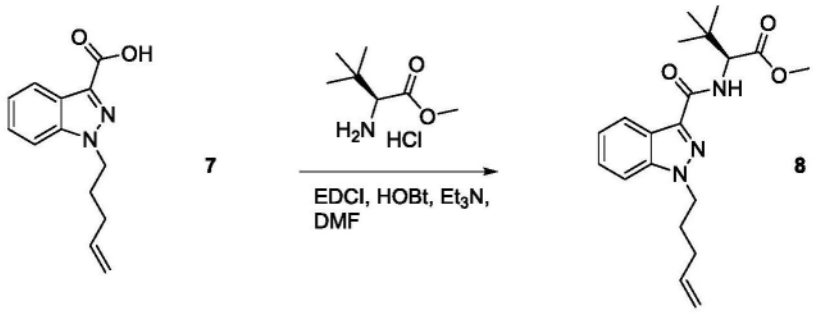
[1454] 向在0℃的花生四烯酸(1g,3.28mmol,1当量)于DCM(20ml)中的溶液中依次添加HOBt(0.65g,3.61mmol,1.1当量)和EDCI(816mg,4.27mmol,1.3当量)。去除冷却浴并将混合物在室温搅拌1小时。逐滴添加叠氮基peg3胺(932mg,4.27mmol,1.3当量),随后添加DIEA(0.544ml,3.94mmol,1.2当量),并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用DCM稀释并用水、然后用盐水洗涤。将有机层干燥,过滤,浓缩,然后通过使用0-5%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到呈油的所需产物4,78%收率(1.29g)。ESI+m/z527.3[MNa]+。

[1455] 

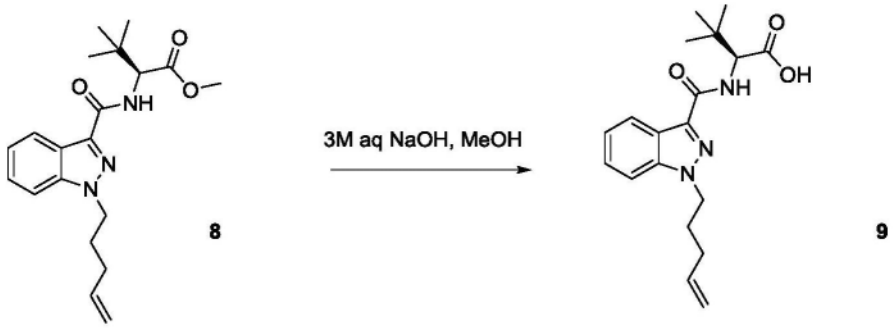
[1456] 向在0℃的吲唑5(3g,15.773mmol,1当量)于DMF(31mL)中的溶液中分批添加NaH(0.757g,18.927mmol,1.2当量)。将混合物在室温搅拌1小时,再次冷却至0℃,然后用5-溴-1-戊烯(3.526g,23.659mmol,1.5当量)逐滴处理。将混合物在环境温度搅拌48小时,然后倒在水上并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,然后干燥,过滤并浓缩。将得到的残余物通过使用0-5% EtOAc/已烷,随后5-10%的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到所需产物6,47%收率(1.91g)。MS ESI m/z=281.0[MNa]+。

[1457] 

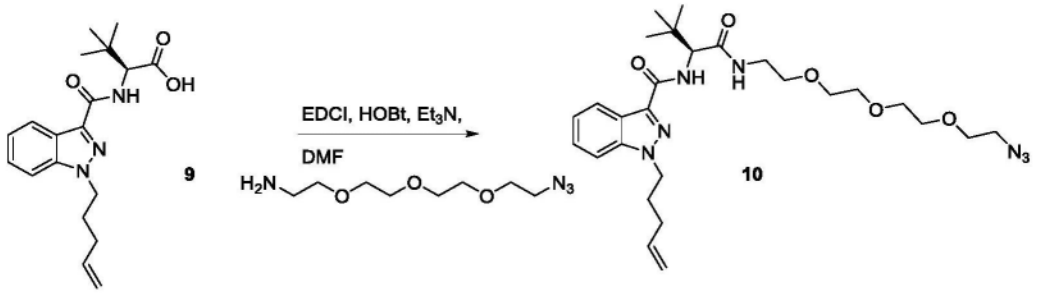
[1458] 向在0℃的酯6(1.74g,6.73mmol)的MeOH(81mL)溶液中逐滴添加1N NaOH溶液(14mL)。去除冷却浴并将混合物在室温搅拌16小时。将混合物浓缩,并将得到的残余物溶解于水(50ml)中,然后通过在0℃添加1M HCl酸化至pH 3-4。将产物用乙酸乙酯萃取,并将有机相合并,用盐水洗涤,干燥,过滤,然后浓缩,得到所需产物7(1.27g,90%),其不经进一步纯化即使用。MS ESI+m/z=231.3[MH]+。

[1459] 

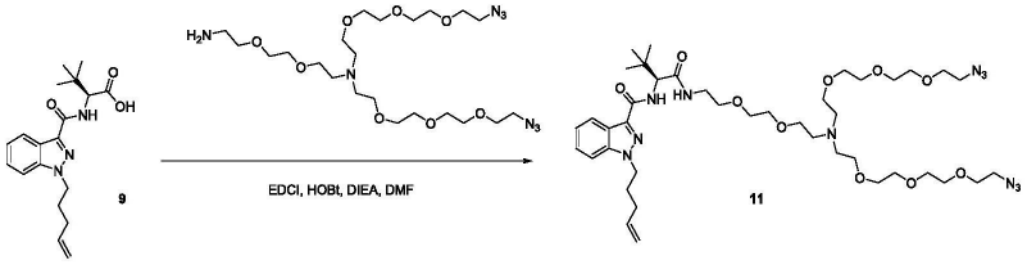
[1460] 向酸7(426mg,1.850mmol)和L-叔亮氨酸甲酯盐酸盐(370mg,2.0mmol,1.1当量)于DMF(6.8mL)中的混合物中依次添加HOBt(0.344g,2.035mmol,1.1当量)和EDC•HCl(532mg,2.77mmol,1.5当量)。逐滴添加Et_3N(842mg,8.32mmol,1.16ml,3.5当量),并将混合物在室温搅拌24小时。将混合物倒在水上,并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,然后干燥,过滤并浓缩。将得到的残余物通过使用0-100%乙酸乙酯/己烷的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到所需产物8,93%收率(616mg)。MS ESI+m/z=358.5[MH]+。

[1461] 

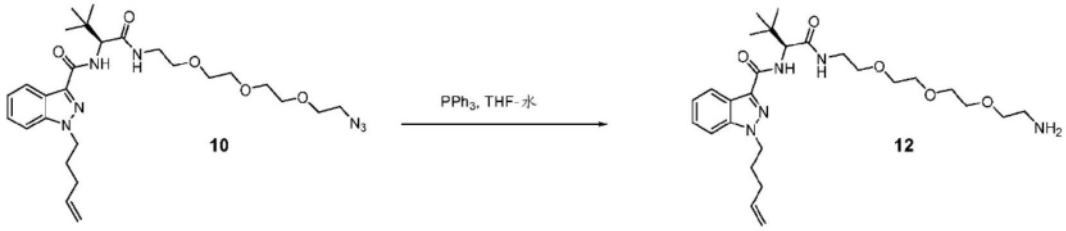
[1462] 在0℃,向酯8(595mg,1.66mmol)于MeOH(12mL)中的溶液中逐滴添加3M NaOH(3.6mL)。10分钟后去除冷却浴,并将混合物在环境温度搅拌过夜。将反应物浓缩,并将残余物溶解于水(20ml)中,然后通过在0℃逐滴添加1M HCl酸化直至pH 3-4。用乙酸乙酯萃取水性混合物,并将合并的萃取物用盐水洗涤,干燥,过滤并浓缩,得到所需羧酸9,94%收率(539mg)。MS ESI+m/z=344.4[MH]+。

[1463] 

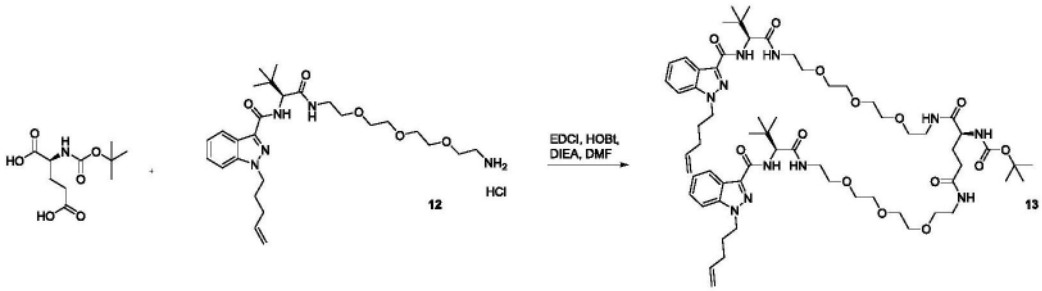
[1464] 向吲唑9(0.15g,0.437mmol,1当量)和HOBt(0.096g,0.568mmol,1.3当量)于DMF(2.0mL)中的溶液中添加EDCI。在0℃,添加HCl(0.126g,0.655mmol,1.5当量),随后添加Et_3N(0.221g,2.184mmol,0.299ml,5当量)。去除冷却浴并将混合物在室温搅拌30分钟。将叠氮基peg3胺(0.143g,0.655mmol,1.5当量)逐滴添加到DMF(0.3ml)中,并将混合物在室温搅拌1小时。将混合物直接加到C18柱上,并通过使用0-50%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱纯化,得到所需产物10,51%收率(122mg)。MS ESI+m/z=544.5[MH]+。

[1465] 

[1466] 向吲唑酸9(0.05g,0.146mmol,1当量)和HOBt(0.026g,0.189mmol,1.3当量)于DMF(0.7mL)中的溶液中添加EDCI。在0℃,添加HCl(0.042g,0.218mmol,1.5当量),随后添加Et_3N(0.074g,0.728mmol,5当量)。去除冷却浴并将混合物在室温搅拌30分钟。将胺NH_2双叠氮化物(0.104g,0.189mmol,1.3当量)逐滴添加到DMF(0.1ml)中,并将混合物在室温搅拌3小时。将混合物直接加到C18柱上,并通过使用0-50%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱纯化,得到所需产物。1H-NMR和HPLC显示存在杂质。将该材料通过使用0-5%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱再纯化,得到所需产物11,29%收率(37mg)。MS ESI+m/z=876.7[MH]+。

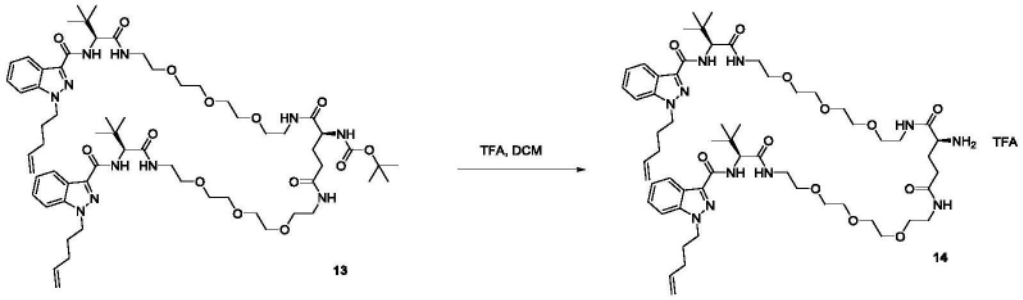
[1467] 

[1468] 在室温,向溶解于THF(2ml)-水(0.2ml)中的叠氮化物10(122mg,0.22mmol)的混合物中添加PPh_3(71mg,0.27mmol,1.2当量)。将混合物在室温搅拌2小时,然后添加更多的水(0.8ml),将混合物在室温搅拌过夜,然后在减压下浓缩。通过使用0-50% ACN/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱(C18)纯化得到的残余物。将得到的残余物溶解于0.5M HCl(0.1ml)中并浓缩至干燥。重复此程序两次,得到呈盐酸盐的所需产物12,74%收率(92mg)。MS ESI+m/z=518.3[MH]+。

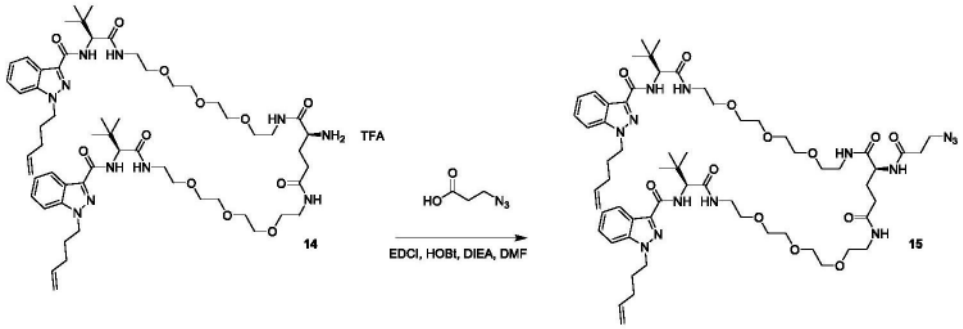
[1469] 

[1470] 在0℃,向N-Boc-D-谷氨酸(20mg,0.08mmol,1当量)于DMF(0.5ml)中的溶液中添加HOBt(32mg,0.178mmol,2.2当量)、EDCI(62mg,0.324mmol,4当量),然后添加DIEA(71ul,0.404mmol,5当量)。去除冷却浴并将混合物在室温搅拌1小时。逐滴添加HCl胺12(94mg,0.17mmol,2.1当量)于DMF(0.25ml)中的溶液,随后添加DIEA(42μl,0.243mmol,3当量),并且在室温搅拌混合物20小时。添加水,并将产物用乙酸乙酯萃取三次。合并有机相,用$NaHCO_3$饱和水溶液和盐水洗涤,干燥,过滤,然后浓缩。将得到的残余物通过使用0-10%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到所需产物13,40%收率(40mg)。MS ESI+m/z=

1246.7[MH]+。

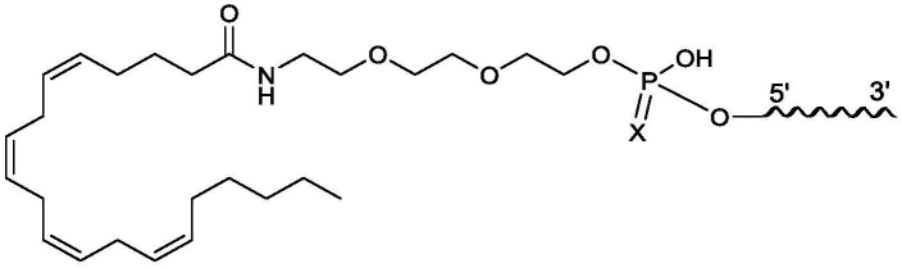
[1471] 

[1472] 向在0℃的13(40mg,0.032mmol)于无水DCM(0.63ml)中的溶液中逐滴添加TFA(0.3ml)。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌3.5小时,然后在减压下浓缩,得到呈粗混合物的所需产物14(41mg,定量),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS ESI+m/z=1147.2[MH]+。

[1473] 

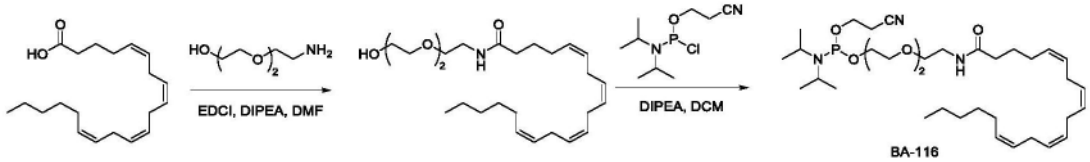
[1474] 向叠氮基丙酸(5mg,0.048mmol,1.5当量)于DCM(0.1ml)中的混合物中添加HOBt(6mg,0.042mmol,1.3当量),随后添加EDCI(10mg,0.064mmol,2当量)和DIEA(17μl,0.097mmol,3当量),并将混合物在室温搅拌30分钟。将包含TFA盐14(40mg,0.032mmol,1当量)和DIEA(7ul,0.039mmol,1.2当量)于DCM(0.07ml)中的混合物逐滴添加到活化的酸中。将混合物在室温搅拌10小时,然后浓缩。将得到的残余物通过使用0-10%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到所需产物15,83%收率(33mg)。MS ESI+m/z=1265.1[MNa]+。

[1475] 实施例2:BA-116缀合物

[1476] 

其中X为O或S。

[1477] BA-116:2-氰乙基(2-(2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z)-二十碳-5,8,11,14-四烯酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)二异丙基亚磷酰胺

[1478] 

[1479] 步骤1:(5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)二十碳-5,8,

11,14-四烯酰胺

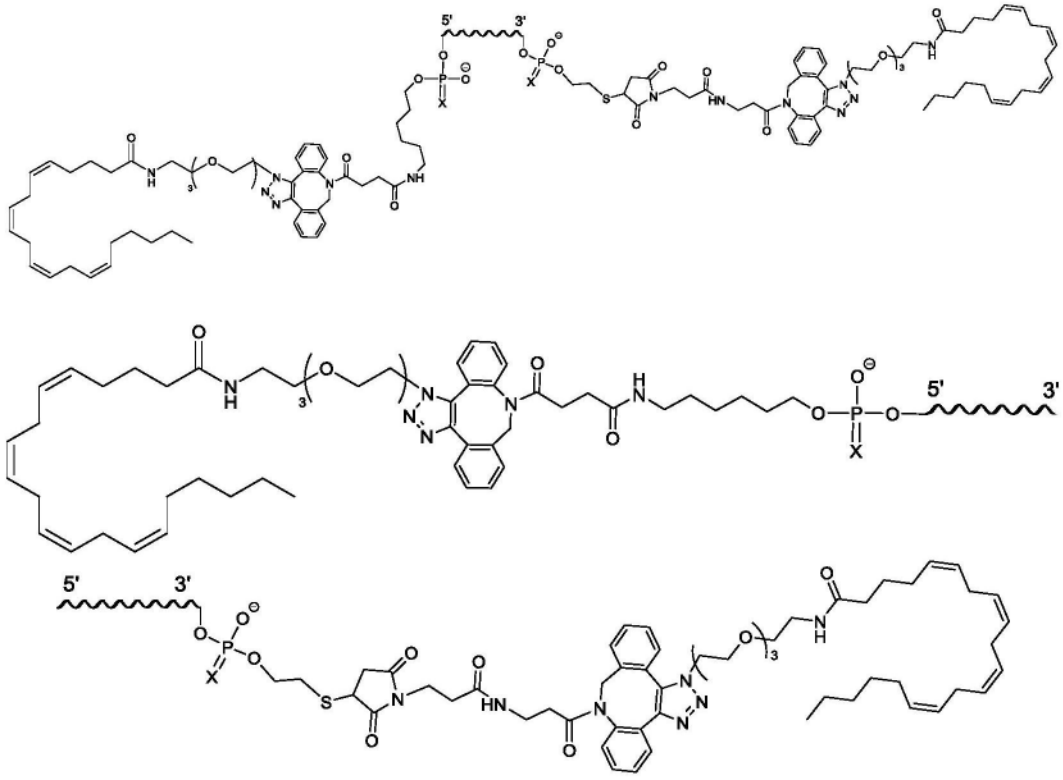
[1480] 向在室温的花生四烯酸(1.0g,3.3mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加EDCI(586mg,3.61mmol),并将反应混合物在室温搅拌1.5小时。逐滴添加2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(0.9mL,6.57mmol),并将反应混合物在室温搅拌2小时。将混合物用DCM(50mL)稀释,用水(3x20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过使用0至10% MeOH/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(867mg,61%收率)。MS(ESI):m/z=436.3[M+H]$^+$,458.1[M+Na]$^+$。

[1481] 步骤2:2-氰乙基(2-(2-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z)-二十碳-5,8,11,14-四烯酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)二异丙基亚磷酰胺

[1482] 在室温,向(5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)二十碳-5,8,11,14-四烯酰胺(680mg,1.56mmol)于DCM(36mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(1.76mL,10.1mmol),随后逐滴添加3-((氯(二异丙基氨基)膦酰基)氧基)丙腈(0.38mL,1.72mmol),并将反应物在室温搅拌1.5小时。将反应混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液(150mL)淬灭。将产物用DCM(2x300mL)萃取,用$NaHCO_3$饱和水溶液(150mL)、盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用0至80%乙酸乙酯/己烷洗脱的硅胶色谱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(632mg,64%收率)。MS(ESI):m/z=636.3[M+H]$^+$,658.3[M+Na]$^+$。

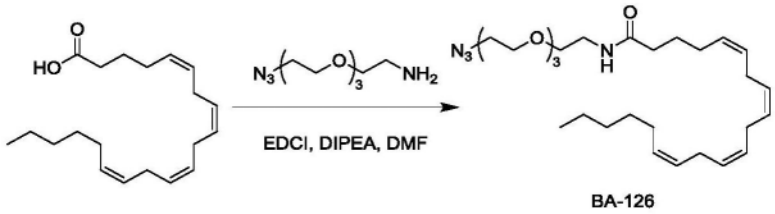
[1483] BA-116将缀合至寡核苷酸有义链。例如,将BA-116的溶液与BTT活化剂的溶液合并并且偶联,用DDTT溶液硫化,并在升高的温度用NH_4OH溶液脱保护。

[1484] 实施例3:BA-126缀合物

[1485] 

[1486] 其中X为O或S。

[1487] BA-126:(5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)二十碳-5,8,11,14-四烯酰胺

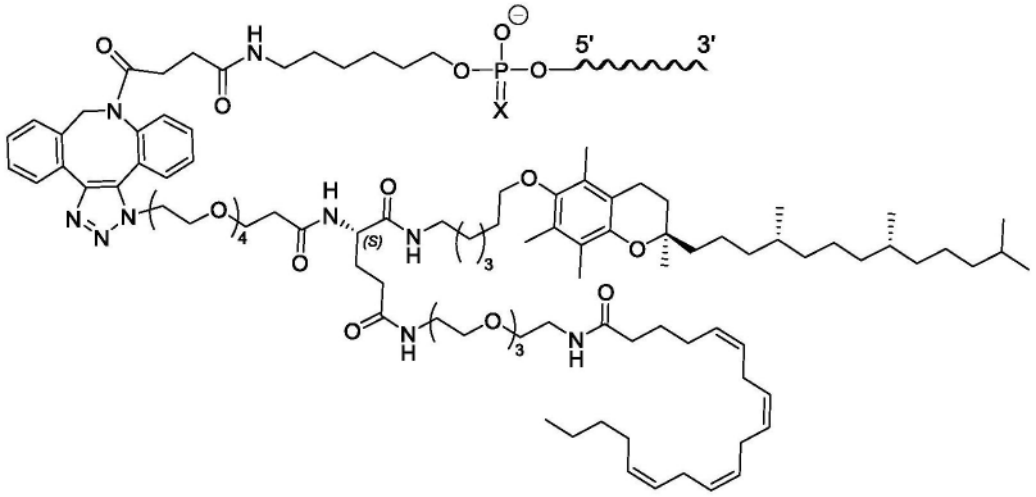
[1488] 

BA-126

[1489] 向在0℃的花生四烯酸(125mg,0.41mmol)于DMF(2.5mL)中的溶液中依次添加HOBt(61mg,0.45mmol)和EDCI(102mg,0.53mmol)。将混合物在室温搅拌45分钟,随后添加2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺(116mg,0.534mmol)。将混合物在室温再搅拌3小时。将混合物用EtOAc(50mL)稀释并用盐水(20mL x3)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过使用0-5%甲醇/EtOAc的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到呈无色油的标题化合物(119mg,57%收率)。MS(ESI):m/z=505.3$[M+H]^+$。

[1490] BA-126将根据一般程序类型I、IIA/B和/或III缀合至寡核苷酸有义链。

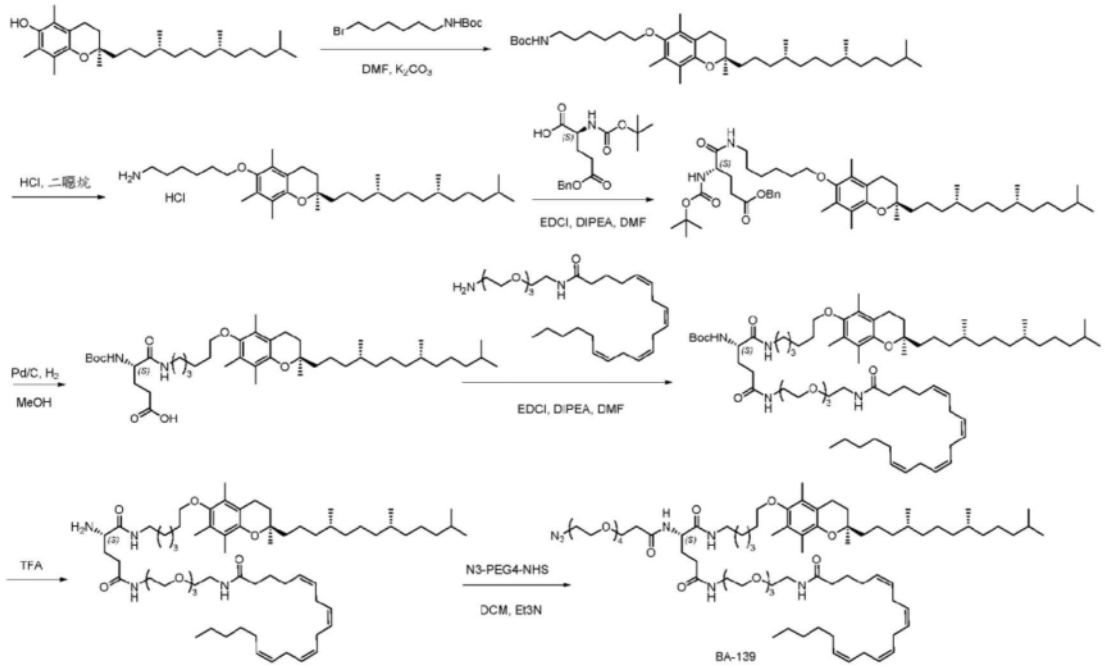
[1491] 实施例4:BA-139缀合物

[1492] 

[1493] 其中X为O或S。

[1494] BA-139(S)-2-(1-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰胺基)-N5-((17Z,20Z,23Z,26Z)-13-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂三十二烷-17,20,23,26-四烯-1-基)-N1-(6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己基)戊二酰胺

[1495]



[1496] 步骤1:(6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己基)氨基甲酸叔丁酯

[1497] 在惰性气氛下于室温,向生育酚(2.0g,4.6mmol)于无水DMF(12mL)中的搅拌溶液中添加(6-溴己基)氨基甲酸叔丁酯(2.34g,8.36mmol),随后添加K_2CO_3(1.92g,13.9mmol)。将所得反应混合物逐渐加热至70℃,并在该温度搅拌16小时。添加另一份(6-溴己基)氨基甲酸叔丁酯(1mL),并将混合物在65℃搅拌2小时。将反应混合物用冰冷的水(50mL)稀释,并用EtOAc(3x75mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(75mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。将粗材料通过使用0-5%乙酸乙酯/己烷的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到呈油的标题化合物(1.67g,57%收率)。MS(ESI):m/z=629.7[M+H]$^+$。

[1498] 步骤2:6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己-1-胺盐酸盐

[1499] 在0℃,将(6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己基)氨基甲酸叔丁酯(1.62g,2.57mmol)溶解于含4N HCl的二噁烷(16.3mL)中,然后在室温搅拌5小时。去除二噁烷,并将所得材料在真空中干燥8小时,得到标题化合物(1.46g,100%收率)。MS(ESI):m/z=530.3[M+H]$^+$。

[1500] 步骤3:(S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代-5-((6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己基)氨基)戊酸苄酯

[1501] 向在0℃的(S)-5-(苄氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酸(200mg,0.593mmol)、6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己-1-胺盐酸盐(336mg,0.593mmol)、Et_3N(0.12ml,0.77mmol)和HOBt(88mg,0.65mmol)于DCM(7mL)中的溶液中添加EDCI(147mg,0.771mmol)。15分钟后,去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌18小时,然后用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,然后浓缩。将残余物通过使用0-100%乙酸乙酯/己烷的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(342mg,68%收率)。MS(ESI):m/z=871.3[M+Na]$^+$。

[1502] 步骤4:(S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代-5-((6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-

((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己基)氨基)戊酸

[1503] 将(S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代-5-((6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己基)氨基)戊酸苄酯(100mg,0.118mmol)于甲醇(2.0mL)中的溶液在1atm的H_2(g)下在Pd/C(125mg,0.187mmol)存在下搅拌5小时。滤出催化剂,并浓缩滤液,得到作为标题化合物的粗物质(87mg,97%收率)。MS ESI+781.2$[M+Na]^+$。

[1504] 步骤5:((S,30Z,33Z,36Z,39Z)-8,12,26-三氧代-1-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)-16,19,22-三氧杂-7,13,25-三氮杂四十五碳-30,33,36,39-四烯-9-基)氨基甲酸叔丁酯

[1505] 向在0℃的(S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代-5-((6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己基)氨基)戊酸(0.172g,0.227mmol)、(5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)二十碳-5,8,11,14-四烯酰胺(0.11g,0.23mmol)、Et_3N(0.04mL,0.30mmol)和HOBt(0.045g,0.25mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加EDCI(0.056g,0.30mmol)。30分钟后,去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌14小时,然后浓缩。将残余物通过使用0-4%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(158mg,57%收率)。MS(ESI):m/z=1241.3$[M+Na]^+$。

[1506] 步骤6:(S)-2-氨基-N5-((17Z,20Z,23Z,26Z)-13-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂三十碳-17,20,23,26-四烯-1-基)-N1-(6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己基)戊二酰胺

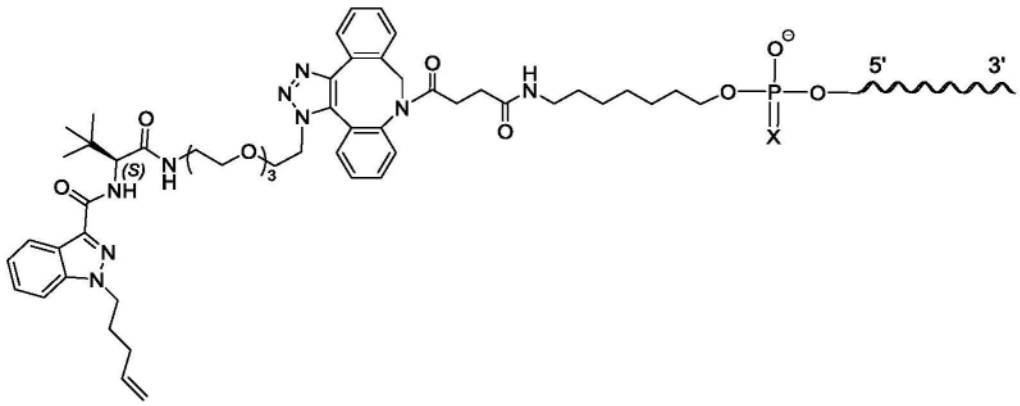
[1507] 在0℃将TFA(0.35mL)逐滴添加到Boc保护的双酰胺((S,30Z,33Z,36Z,39Z)-8,12,26-三氧代-1-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)-16,19,22-三氧杂-7,13,25-三氮杂四十五碳-30,33,36,39-四烯-9-基)氨基甲酸叔丁酯(0.133g,0.109mmol)于DCM(0.7mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌2小时并浓缩。将得到的残余物分配在DCM(20mL)与$NaHCO_3$饱和水溶液(5mL)之间。用DCM(2x20mL)萃取水相。将合并的有机相用$NaHCO_3$、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,然后浓缩,得到标题化合物(121mg,99%收率)。MS(ESI):m/z=1119.5$[M+H]^+$。

[1508] 步骤7:(S)-2-(1-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰胺基)-N5-((17Z,20Z,23Z,26Z)-13-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂三十二烷-17,20,23,26-四烯-1-基)-N1-(6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己基)戊二酰胺

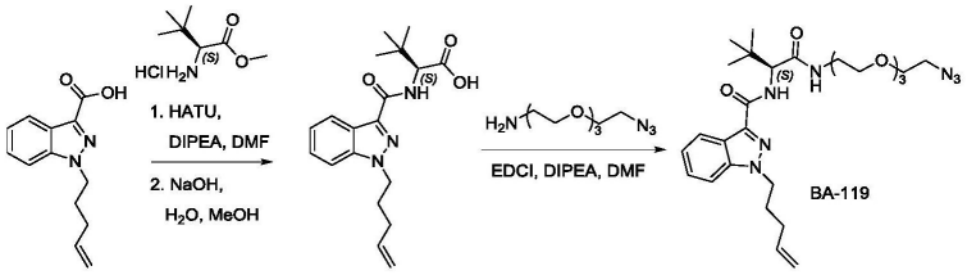
[1509] 在0℃,将NHS酯1-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(0.05g,0.13mmol)添加到DCM(0.1mL)中,到(S)-2-氨基-N5-((17Z,20Z,23Z,26Z)-13-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂三十二烷-17,20,23,26-四烯-1-基)-N1-(6-(((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基十三烷基)色满-6-基)氧基)己基)戊二酰胺(0.121g,0.1mmol)和Et_3N(0.02g,0.199mmol)于DCM(0.95mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌14小时。浓缩反应混合物,并且将残余物通过使用含50至100%乙酸乙酯/己烷的梯度,随后使用含0至20%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶管柱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(37mg,27%收率)。MS(ESI):m/z=1414.3$[M+Na]^+$。

[1510] BA-139将根据一般程序类型I、IIA/B和/或III缀合至寡核苷酸有义链。

[1511] 实施例5:BA-119缀合物

[1512] 

[1513] 其中X为O或S。

[1514] 

[1515] 步骤1:(S)-3,3-二甲基-2-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺基)丁酸甲酯

[1516] 向1-(戊-4-烯-1-基)吲唑-3-甲酸(2.46g,10.7mmol)和(2S)-甲基(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酸甲酯氯化氢(1.94g,10.7mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加HATU(6.09g,16.0mmol)和DIEA(5.5g,42mmol),将混合物在氩气气氛下于室温搅拌2小时。在室温用水淬灭反应。用EtOAc萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为标题化合物的粗产物(4.8g,100%收率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(dt,J=8.2,1.0Hz,1H),7.80(dt,J=8.6,0.9Hz,1H),7.66(d,J=9.3Hz,1H),7.58-7.43(m,1H),7.31(ddd,J=7.9,6.9,0.8Hz,1H),5.84(ddt,J=16.7,10.2,6.2Hz,1H),5.10-4.98(m,1H),5.03-4.94(m,1H),4.59-4.40(m,3H),3.72(s,3H),2.70(s,2H),2.13-1.88(m,5H),1.32-1.13(m,1H),1.03(s,9H)。MS(ESI):m/z=357.2。

[1517] 步骤2:(S)-3,3-二甲基-2-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺基)丁酸

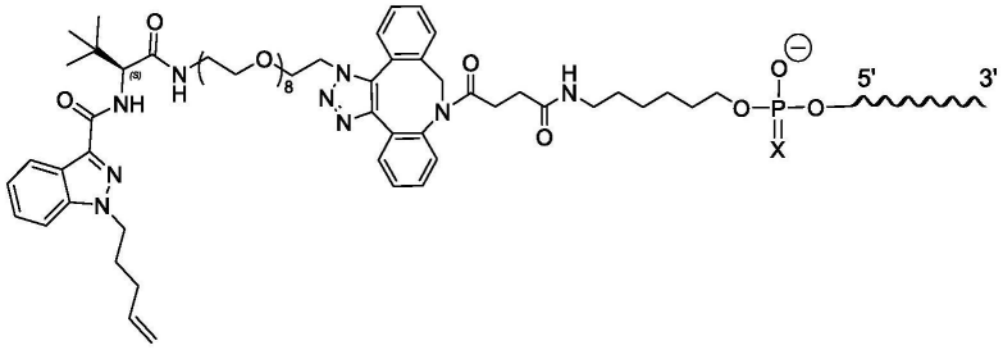
[1518] 将(S)-3,3-二甲基-2-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺基)丁酸甲酯(4.4g,12mmol)和NaOH(1.98g,49.572mmol,1N水溶液)于MeOH(45mL)中的混合物在室温在氩气气氛下搅拌过夜。用乙酸(5.0当量)将混合物酸化至pH5。在室温用水淬灭反应。将所得混合物用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈橙色油的作为标题化合物的粗产物(3.7g,87%收率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),8.15(dt,J=8.2,1.1Hz,1H),7.84-7.69(m,1H),7.56(d,J=9.4Hz,1H),7.48(ddd,J=8.4,6.9,1.2Hz,1H),7.30(ddd,J=8.0,6.9,0.8Hz,1H),5.83(ddt,J=16.8,10.3,6.2Hz,1H),5.09-4.93(m,2H),4.53(t,J=6.7Hz,2H),4.46-4.38(m,1H),2.69(s,OH),2.12-1.88(m,4H),1.03(s,8H)。MS(ESI):m/z=343.2$[M+H]^+$。

[1519] 步骤3:(S)-N-(1-叠氮基-15,15-二甲基-13-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十六烷-14-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

[1520] 在0℃向(S)-3,3-二甲基-2-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺基)丁酸(24mg,0.07mmol)和HOBt(26mg,0.19mmol)于DMF(0.7mL)中的溶液中添加EDCI(42mg,0.22mmol),随后添加Et_3N(0.1ml,0.7mmol)。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌30分钟。将2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺(48mg,0.22mmol)逐滴添加到DMF(0.1ml)中,并将混合物在室温搅拌1小时。将混合物直接加到C18柱上,并通过使用0-50%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱纯化,得到标题化合物(18mg,23%收率)。重复该反应(酸:150mg规模),得到呈澄清油的标题化合物(122mg,51%收率)。MS(ESI):m/z=544.5$[M+H]^+$。

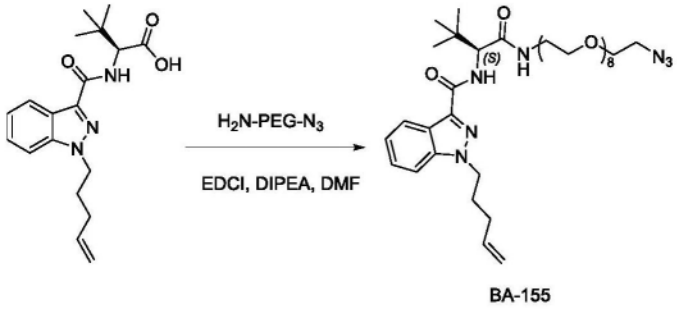
[1521] BA-119将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为98%的产物(MW:8255.08g/mol)并用HPLC,并且用HPLC和LCMS确认(m/z:8253.29)。

[1522] 实施例6:BA-155缀合物

[1523] 

[1524] 其中X为O或S。

[1525] BA-155:(S)-N-(1-叠氮基-30,30-二甲基-28-氧代-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂-27-氮杂三十一烷-29-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

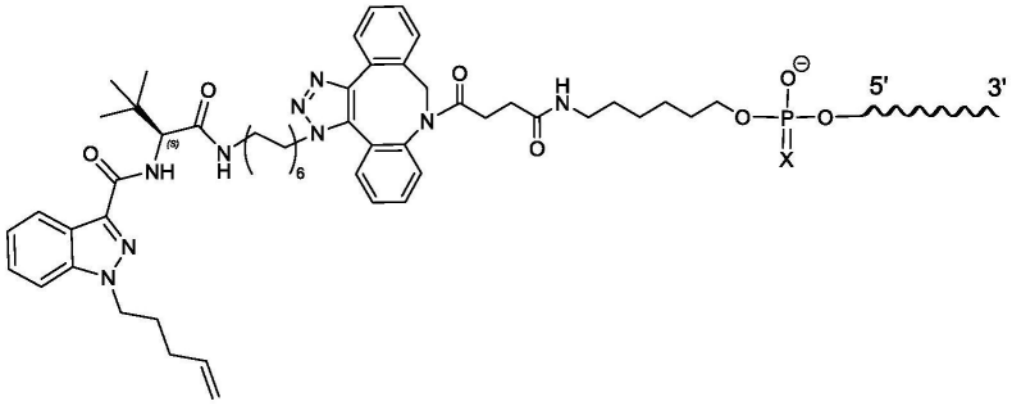
[1526] 

BA-155

[1527] 使用与制备BA-119相同的程序,通过用26-叠氮基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-胺替代胺,得到呈澄清油的标题化合物(140mg,63%收率)。MS(ESI):m/z=786.0$[M+Na]^+$。

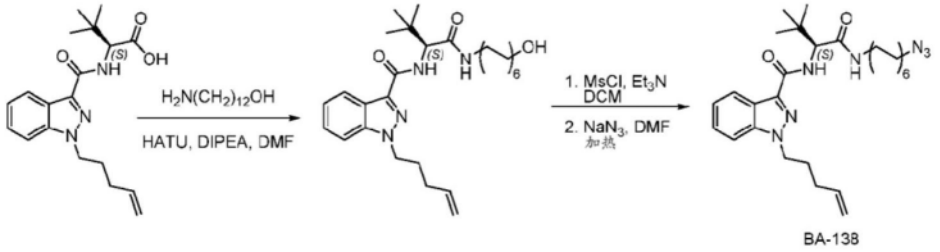
[1528] BA-155将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为96%的产物(MW:8064.00g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:8062.65)。

[1529] 实施例7:BA-138缀合物

[1530] 

[1531] 其中X为O或S。

[1532] BA-138:(S)-N-(1-((12-叠氮基十二烷基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

[1533] 

[1534] 步骤1:(S)-N-(1-((12-羟基十二烷基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

[1535] 在0℃将HATU(2.29g,6.0mmol)和DIPEA(3.5mL,20mmol)添加到(S)-3,3-二甲基-2-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺基)丁酸(1.38g,4.0mmol)和氨基十二烷醇(1.1mL,6.0mmol)于无水DMF(12mL)中的溶液中。然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物倒入乙酸乙酯-己烷(9:1,200mL)和50%饱和NH_4Cl(120mL)中。用水(2x120mL)和盐水(120mL)洗涤有机层。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过在硅胶FCC(120g silicycle,0至50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油的标题化合物(1.52g,72%)。MS(ESI):m/z=527$[M+H]^+$。

[1536] 步骤2:甲磺酸(S)-12-(3,3-二甲基-2-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺基)丁酰胺基)十二烷酯。

[1537] 在-40℃,将MsCl(0.34mL,4.3mmol)逐滴添加到(S)-N-(1-((12-羟基十二烷基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺(1.52g,2.89mmol)和三乙胺(1.2mL,8.7mmol)于无水DCM(30mL)中的溶液中。然后使反应混合物升温至0℃。70分钟后,将反应混合物用DCM(20mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$(50mL)洗涤。用DCM(2x25mL)萃取水层。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将得到的残余物用乙酸乙酯稀释,然后在减压下浓缩,得到呈淡黄色油的标题化合物(1.78g,100%收率),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI):m/z=M+H=605.6$[M+H]^+$,627.4$[M+Na]^+$)。

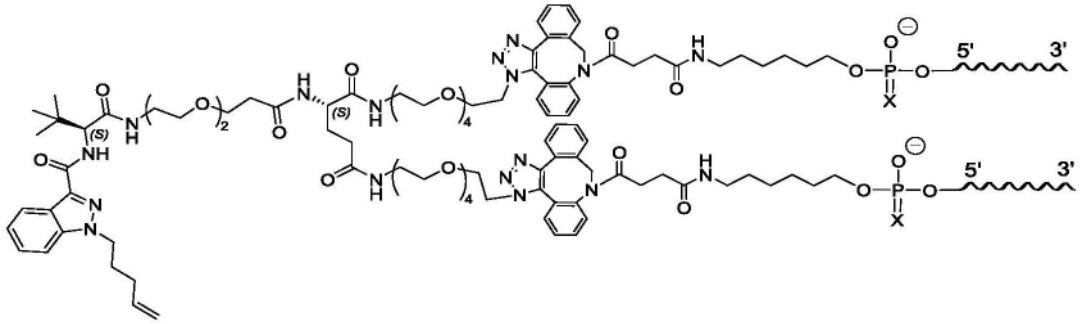
[1538] 步骤3:(S)-N-(1-((12-叠氮基十二烷基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

[1539] 将甲磺酸(S)-12-(3,3-二甲基-2-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺基)丁

酰胺基)十二烷酯(1.75g,2.89mmol)和叠氮化钠(0.47g,7.23mmol)于无水DMF(12mL)中的悬浮液加热至80℃。16小时后,将反应混合物冷却至室温,倒入乙酸乙酯-己烷(7:1,100mL,v/v)中,并用50%饱和$NaHCO_3$(100mL)洗涤。用乙酸乙酯-己烷(7:1,100mL)萃取水层。将合并的有机层用水(2x100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得粗残余物通过在硅胶FCC(40g silicycle,0至25%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈澄清并且无色油的标题化合物(1.41g,88%)。MS(ESI):m/z=552.5$[M+H]^+$,574.1$[M+Na]^+$。

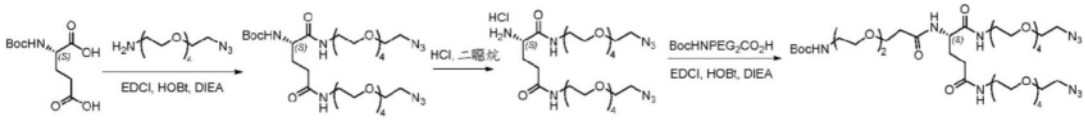
[1540] BA-138将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为99%的产物(MW:7955.94g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:7954.29)。

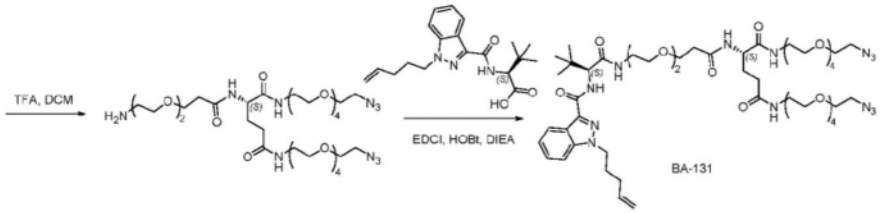
[1541] 实施例8:BA-131缀合物

[1542] 

[1543] 其中X为O或S。

[1544] BA-131(S)-N1,N5-双(14-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-((S)-3-(叔丁基)-1,4-二氧代-1-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-8,11-二氧杂-2,5-二氮杂十四烷-14-酰胺基)戊二酰胺



[1545] 

[1546] 步骤1:(S)-(1,35-二叠氮基-16,20-二氧代-3,6,9,12,24,27,30,33-八氧杂-15,21-二氮杂三十五烷-17-基)氨基甲酸叔丁酯

[1547] 向在0℃的Boc-Glu-OH(450mg,1.82mmol)于DMF(11mL)中的溶液中添加HOBt(615mg,4.55mmol),随后添加EDCI(869mg,4.55mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟,然后逐滴添加14-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-胺(1.0g,3.8mmol)和DIEA(0.7ml,4.0mmol)于DCM(5.6mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌16小时,然后浓缩,并通过使用0-100%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的C18反相柱色谱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(878mg,66%收率)。MS(ESI):m/z=736.1$[M+H]^+$。

[1548] 步骤2:(S)-2-氨基-N1,N5-双(14-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)戊二酰胺

[1549] 将(S)-(1,35-二叠氮基-16,20-二氧代-3,6,9,12,24,27,30,33-八氧杂-15,21-

二氮杂三十五烷-17-基)氨基甲酸叔丁酯(659mg,0.896mmol)和含4N HCl的二噁烷(5.7mL)合并,将反应混合物搅拌4小时。蒸发溶剂,并将残余物通过使用0-100%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相C18柱色谱纯化,得到标题化合物(448mg,74%收率)。MS(ESI):m/z=636.5[M+H]$^+$。

[1550] 步骤3:(S)-(1-叠氮基-19-((14-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基甲酰基)-16,21-二氧代-3,6,9,12,24,27-六氧杂-15,20-二氮杂二十九烷-29-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1551] 在0℃向2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(0.25g,0.901mmol)和HOBt(0.213g,1.578mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加EDCI(0.301g,1.578mmol)。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌30分钟。逐滴添加(S)-2-氨基-N1,N5-双(14-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)戊二酰胺(0.606g,0.901mmol)、Et_3N(0.38mL,2.704mmol)于DMF(3.5mL)中的混合物,并将混合物在室温搅拌过夜。将不溶性材料滤出,将混合物浓缩,然后通过使用0-15%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(287mg,36%收率)。MS(ESI):m/z=895.1[M+H]$^+$。

[1552] 步骤4:(S)-2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N1,N5-双(14-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)戊二酰胺

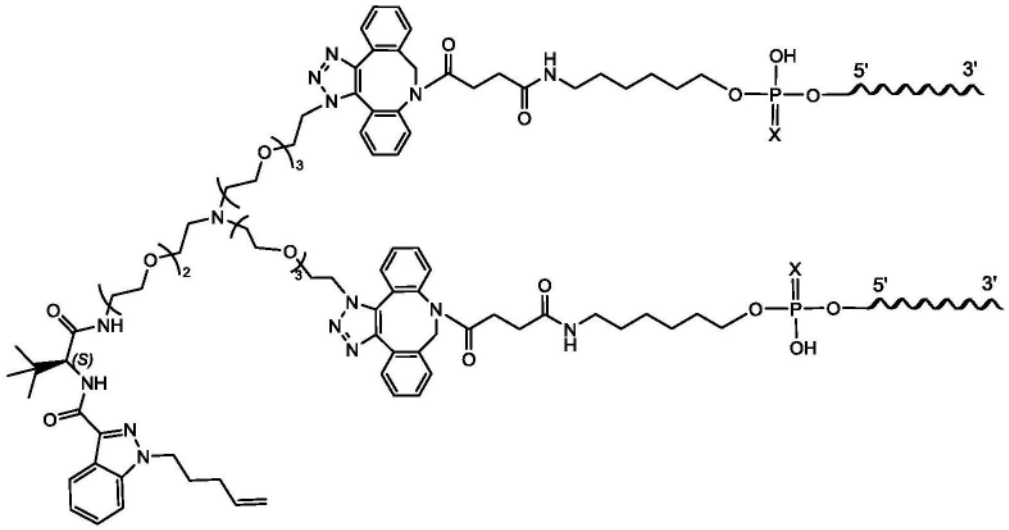
[1553] 在0℃,将TFA(1.5ml)逐滴添加到(S)-(1-叠氮基-19-((14-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基甲酰基)-16,21-二氧代-3,6,9,12,24,27-六氧杂-15,20-二氮杂二十九烷-29-基)氨基甲酸叔丁酯(0.207g,0.231mmol)于DCM(1.5mL)中的溶液中。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌3小时,然后浓缩。将残余物通过使用0-15%甲醇/DCM的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(118mg,57%收率)。MS(ESI):m/z=794.8[M+H]$^+$。

[1554] 步骤5:(S)-N1,N5-双(14-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-((S)-3-(叔丁基)-1,4-二氧代-1-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-8,11-二氧杂-2,5-二氮杂十四烷-14-酰胺基)戊二酰胺

[1555] 在0℃向(S)-3,3-二甲基-2-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺基)丁酸(0.045g,0.131mmol)和HOBt(0.018g,0.131mmol)于DMF(0.8mL)中的溶液中添加EDCI(0.075g,0.393mmol),随后添加DIEA(0.036mL,0.262mmol)。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌30分钟。将(S)-2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N1,N5-双(14-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)戊二酰胺(0.117g,0.131mmol)和DIEA(0.036mL,0.262mmol)逐滴添加到DMF(0.1mL)中,并将混合物在室温搅拌18小时。将混合物直接加到C18柱上,并通过使用0-50%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱纯化。将得到的残余物通过使用0-100%甲醇/DCM的梯度的硅胶柱色谱再纯化。将残余物使用0-100%甲醇/乙酸乙酯的梯度再次纯化,得到标题化合物(13mg,9%收率)。MS(ESI):m/z=1142.2[M+Na]$^+$。

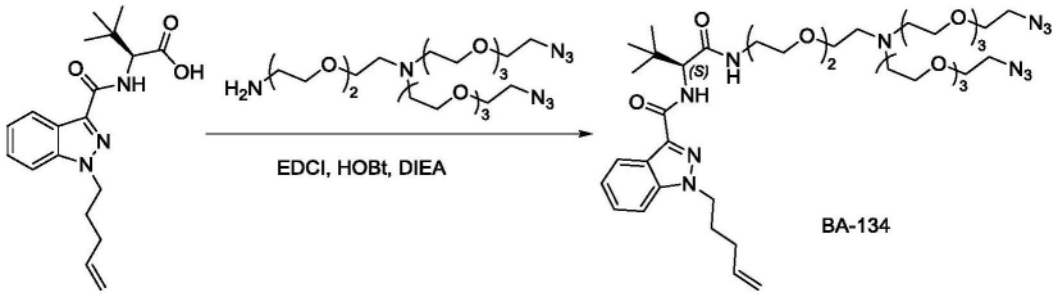
[1556] BA-131将根据一般程序类型I或III缀合至寡核苷酸有义链。

[1557] 实施例9:BA-134缀合物

[1558] 

[1559] 其中X为O或S。

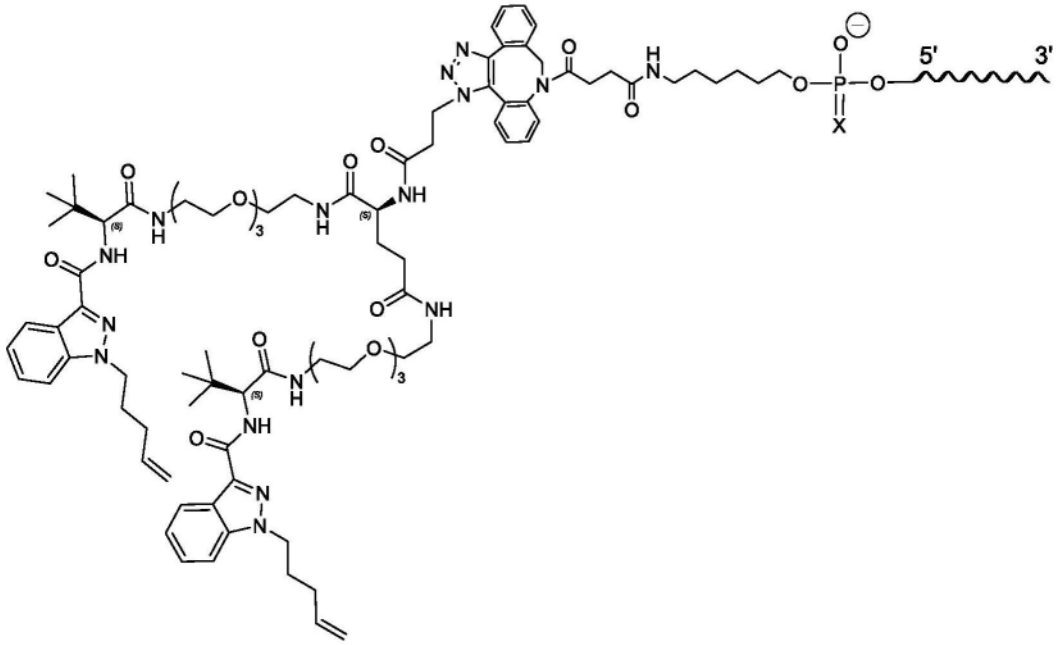
[1560] BA-134:(S)-N-(1-叠氮基-12-(2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-24,24-二甲基-22-氧代-3,6,9,15,18-五氧杂-12,21-二氮杂二十五烷-23-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

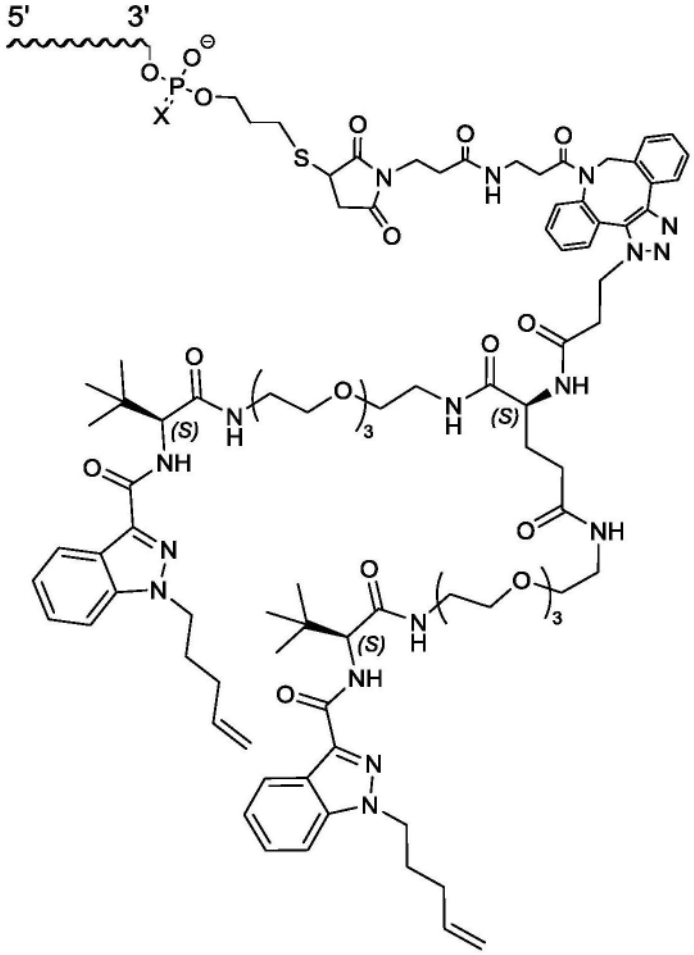
[1561] 

[1562] 在0℃向(S)-3,3-二甲基-2-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺基)丁酸(0.05g,0.146mmol)和HOBt(0.026g,0.19mmol)于DMF(0.7mL)中的溶液中添加EDCI.HCl(0.042g,0.22mmol),随后添加Et_3N(0.074g,0.728mmol)。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌30分钟。逐滴添加含2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)-N,N-双(2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)乙-1-胺(0.104g,0.189mmol)的DMF(0.1mL),并将混合物在室温搅拌3小时。将混合物直接加到C18柱上,并通过使用0-50%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(37mg,29%收率)。MS(ESI):m/z=876.7$[M+H]^+$。

[1563] BA-134将根据一般程序类型I或III缀合至寡核苷酸有义链。

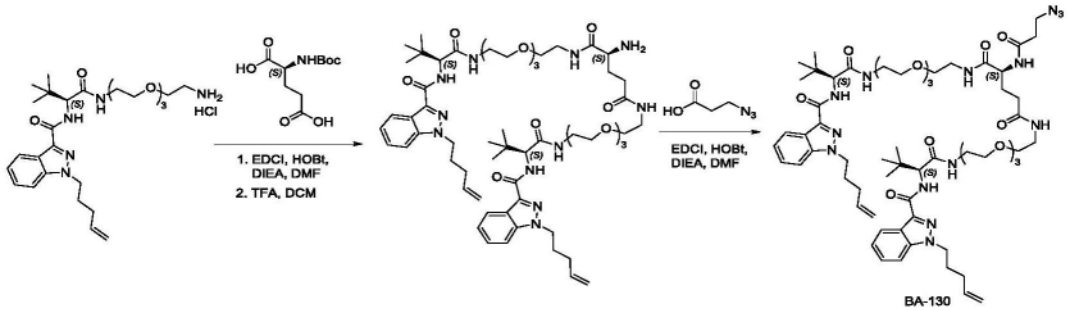
[1564] 实施例10:BA-130缀合物

[1565] 



[1566] 其中X为O或S。

[1567] BA-130(S)-2-(3-叠氮基丙酰胺基)-N1,N5-双((S)-3-(叔丁基)-1,4-二氧代-1-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-8,11,14-三氧杂-2,5-二氮杂十六烷-16-基)戊二酰胺

[1568] 

[1569] 步骤1:((3S,19S,37S)-3,37-二叔丁基-1,4,18,22,36,39-六氧代-1,39-双(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-8,11,14,26,29,32-六氧杂-2,5,17,23,35,38-六氮杂三十九烷-19-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1570] 在0℃向N-Boc-D-谷氨酸(20mg,0.08mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加HOBt(24mg,0.18mmol)、EDCI(62mg,0.324mmol),然后添加DIEA(71mL,0.404mmol)。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌1小时。逐滴添加(S)-N-(1-氨基-15,15-二甲基-13-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十六烷-14-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺盐酸盐(94mg,0.17mmol)于DMF(0.25mL)中的溶液,随后添加DIEA(42mL,0.243mmol),并将混合物在室温搅拌20小时。添加水,并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取产物。将有机相合并,用$NaHCO_3$饱和水溶液(50mL)洗涤,然后用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,然后浓缩。将得到的残余物通过使用0-10%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(40mg,40%收率)。MS(ESI):m/z=1246.7$[M+H]^+$。

[1571] 步骤2:(S)-2-氨基-N1,N5-双((S)-3-(叔丁基)-1,4-二氧代-1-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-8,11,14-三氧杂-2,5-二氮杂十六烷-16-基)戊二酰胺

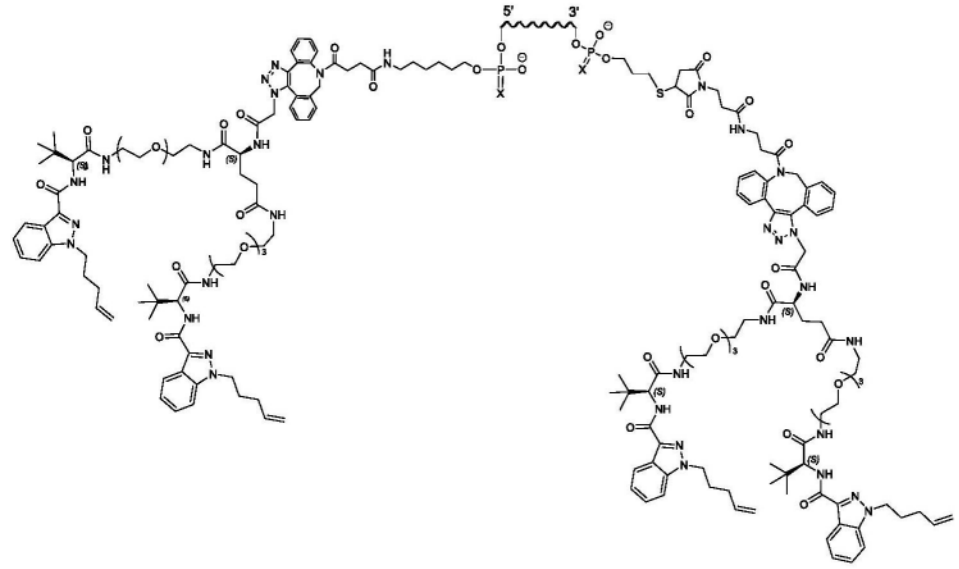
[1572] 向在0℃的((3S,19S,37S)-3,37-二-叔丁基-1,4,18,22,36,39-六氧代-1,39-双(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-8,11,14,26,29,32-六氧杂-2,5,17,23,35,38-六氮三十九烷-19-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.032mmol)于无水DCM(0.63mL)中的溶液中逐滴添加TFA(0.3mL)。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌3.5小时,然后在减压下浓缩,得到标题化合物(41mg,100%收率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI):m/z=1147.2$[M+H]^+$。

[1573] 步骤3:(S)-2-(3-叠氮基丙酰胺基)-N1,N5-双((S)-3-(叔丁基)-1,4-二氧代-1-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-8,11,14-三氧杂-2,5-二氮杂十六烷-16-基)戊二酰胺

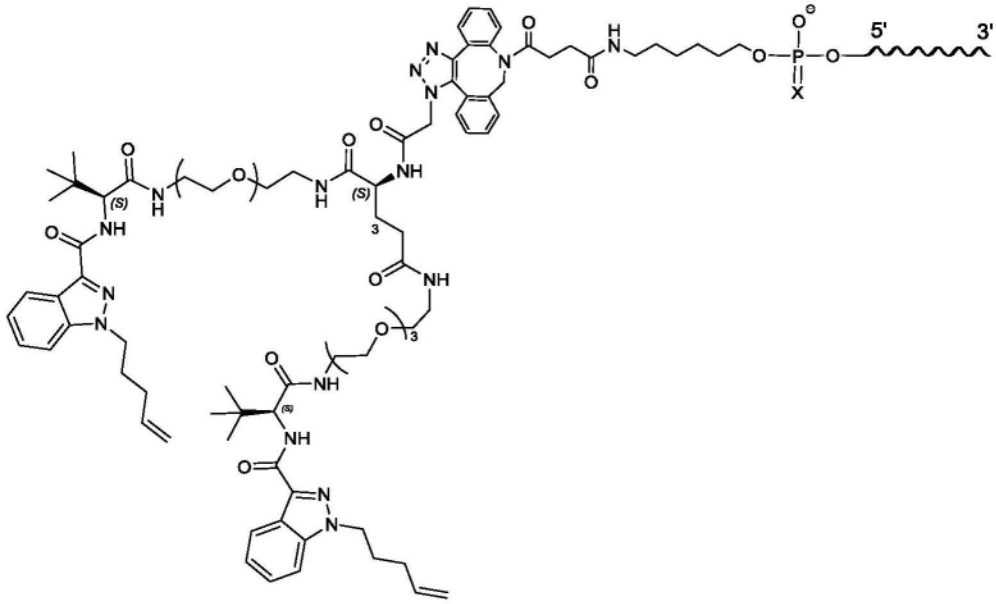
[1574] 向3-叠氮基丙酸(5.0mg,0.048mmol)于DCM(0.1ml)中的混合物中添加HOBt(6.0mg,0.042mmol),随后添加EDCI(10mg,0.064mmol)和DIEA(17mL,0.097mmol),并将混合物在室温搅拌30分钟。将包含(S)-2-氨基-N1,N5-双((S)-3-(叔丁基)-1,4-二氧代-1-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-8,11,14-三氧杂-2,5-二氮杂十六烷-16-基)戊二酰胺(40mg,0.032mmol)和DIEA(7mL,0.039mmol)于DCM(0.07mL)中的混合物逐滴添加到活化的酸中。将混合物在室温搅拌10小时,然后浓缩。将得到的残余物通过使用0-10%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(33mg,83%收率)。MS(ESI):m/z=1265.1。

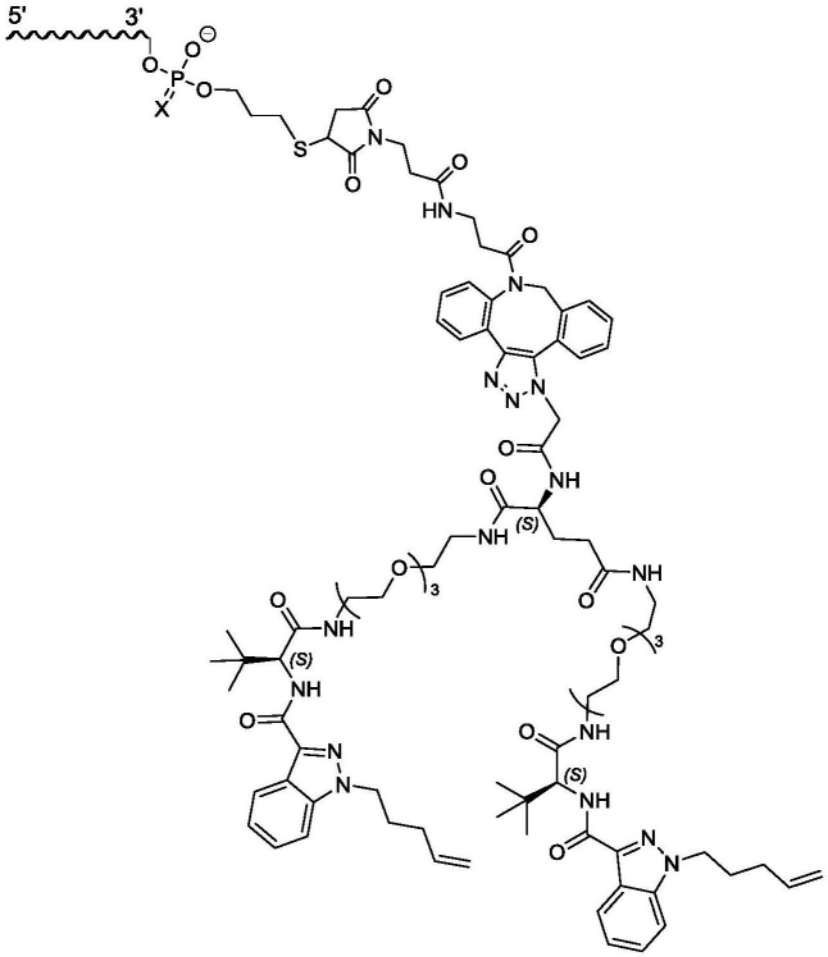
[1575] BA-130将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为95%的产物(MW:8954.93g/mol)并用HPLC,并且用HPLC和LCMS确认(m/z:8953.37)。

[1576] 实施例11:BA-180缀合物

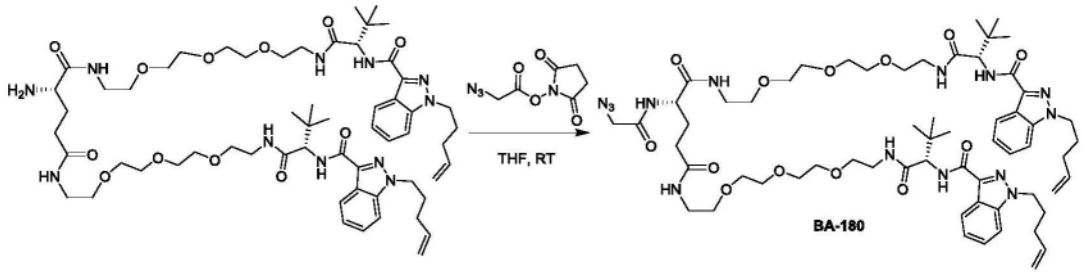


[1577]



[1578]  其中X为O或S。

[1579] BA-180:(S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-N1,N5-双((S)-3-(叔丁基)-1,4-二氧代-1-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-8,11,14-三氧杂-2,5-二氮杂十六烷-16-基)戊二酰胺。

[1580] 

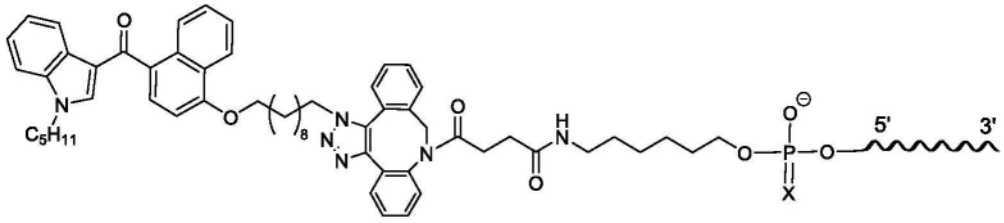
[1581] 将NHS酯(155mg,0.785mmol,2当量)和胺(S)-2-氨基-N1,N5-双((S)-3-(叔丁基)-1,4-二氧代-1-(1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-8,11,14-三氧杂-2,5-二氮杂十六烷-16-基)戊二酰胺(450mg,0.393mmol,1当量)于THF(10mL)中的悬浮液在室温搅拌12小时。LCMS显示出酰胺形成。将反应混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液(20ml)稀释,用EtOAc 2x100mL萃取,将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥并浓缩,并将粗产物通过使用0-20%乙酸乙酯/MeOH作为洗脱剂的快速色谱纯化,将纯级分合并并浓缩,得到呈白色固体的酰胺BA-180(450mg,93%)。NMR和LCMS m/z 1230(M+1)与产物对应。>95% HPLC和LCMS纯度。^1H NMR(499MHz,DMSO-d_6)δ8.35(t,J=5.6Hz,2H),8.24(d,J=8.16Hz,1H)8.16(dt,J=8.2,1.1Hz,2H),8.05(t,J=5.7Hz,1H),7.85(t,J=5.7Hz,1H),7.77(dt,J=8.6,1.0Hz,2H),7.59(d,J=

9.7Hz,2H),7.46(ddd,J＝8.4,6.8,1.2Hz,2H),7.28(ddd,J＝7.9,6.8,0.8Hz,2H),5.82(ddt,J＝16.8,10.2,6.4Hz,2H),5.06-4.98(m,2H),4.98-4.94(m,2H),4.56-4.46(m,6H),4.27-4.20(m,1H),3.85(d,J＝1.2Hz,2H),3.51-3.40(m,20H),3.39-3.29(m,7H),3.24-3.11(m,6H),2.13-2.00(m,6H),1.97-1.91(m,3H),1.90-1.79(m,1H),1.78-1.62(m,1H),0.97(s,18H)。

[1582] BA-180将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为94％的产物(MW:8940.90g/mol)并用HPLC,并且用HPLC和LCMS确认(m/z:8939.28)。

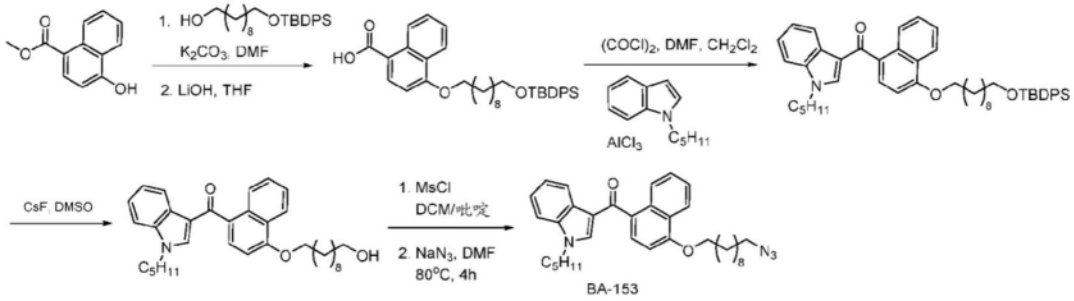
[1583] BA-180将根据一般程序类型IIA双缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为97％的产物(MW:10631.95g/mol),并用HPLC和LCMS确认(m/z:10629.92)。

[1584] 实施例12:BA-153缀合物

[1585] 

[1586] 其中X为O或S。

[1587] BA-153:(4-((10-叠氮基癸基)氧基)萘-1-基)(1-戊基-1H-吲哚-3-基)甲酮

[1588] 

[1589] 步骤1:4-((10-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)癸基)氧基)-1-萘甲酸甲酯

[1590] 向[(10-溴癸基)氧基](叔丁基)二苯基硅烷(36g,59mmol,70％纯度)于CH_3CN(200mL)中的溶液中添加4-羟基萘-1-甲酸甲酯(10g,49.454mmol)和K_2CO_3(10g,74mmol)。将混合物在70℃在氮气下搅拌过夜。将反应混合物用水(200mL)淬灭,用乙酸乙酯(3x500mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(13g,100％收率)。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI):m/z＝620$[M+Na]^+$。

[1591] 步骤2:4-((10-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)癸基)氧基)-1-萘甲酸

[1592] 在室温,向4-((10-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)癸基)氧基)-1-萘甲酸甲酯(13.0g,粗物质)于MeOH和H20(v/v＝1:1,100mL)中的搅拌溶液中分批添加NaOH(8.6g,590mmol)。将所得混合物在100℃在氮气下搅拌24小时。在室温通过添加HCl水溶液(1N)酸化反应物。用EtOAc(3x100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物用硅胶(PE/EA)纯化,得到呈黄色油的标题化合物(1.8g,11％收率)。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.73(s,1H),9.04(d,J＝8.6Hz,1H),8.30-8.17(m,2H),7.69-7.53(m,5H),7.58-7.48(m,1H),7.42(d,J＝5.9Hz,6H),7.02(dt,J＝8.4,2.1Hz,1H),4.21(dd,J＝7.3,4.1Hz,2H),3.67-3.57(m,2H),1.86(s,2H),1.50(p,J＝6.5Hz,4H),1.24

(s,6H),1.01-0.94(m,8H)。MS(ESI):m/z＝565[M-H_2O+H]$^+$。

[1593] 步骤3:(4-((10-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)癸基)氧基)萘-1-基)(1-戊基-1H-吲哚-3-基)甲酮。

[1594] 在室温,向4-((10-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)癸基)氧基)-1-萘甲酸(1.8g,4.1mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中分批添加DMF(几滴)。在室温逐滴添加含草酰氯(1.05g,8.4mmol)的DCM。将所得混合物在室温在氮气下搅拌3小时。将反应物在减压下浓缩,得到呈黄色油的酰氯(1.8g,粗物质),其用于下一步骤。在0℃在氮气下向1-戊基-1H-吲哚(0.50g,2.66mmol)于DCM(32mL)中的溶液中逐滴添加Et_2AlCl(320.80mg,2.661mmol,1M于己烷中)。将混合物搅拌1小时,并逐滴添加含以上制备的酰氯(1.6g,2.7mmol)的DCM(10mL)。使反应温至室温,并搅拌过夜。逐滴添加1M HCl水溶液(2mL)以淬灭反应。用DCM(2x100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物用硅胶(PE/EA)纯化,得到呈黄色油的标题化合物(1.14g,收率:55%)。MS(ESI):m/z＝752.8[M+H]$^+$。

[1595] 步骤4:(4-((10-羟基癸基)氧基)萘-1-基)(1-戊基-1H-吲哚-3-基)甲酮

[1596] 在室温在氮气下,向3-[4-({10-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]癸基}氧基)萘-1-羰基]-1-戊基吲哚(1.1g,1.4mmol)于DMSO(5mL)中的溶液中添加氟化铯(0.33g,2.2mmol,)。将反应物搅拌过夜。通过添加水(1mL)淬灭反应。用DCM(3X100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物用硅胶(PE/EA)纯化,得到呈白色油的标题化合物(0.67g,89%收率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.34-8.23(m,2H),8.17-8.08(m,1H),7.81(s,1H),7.68(d,J＝7.9Hz,1H),7.68-7.60(m,1H),7.55(qd,J＝7.1,3.5Hz,2H),7.31(pd,J＝7.1,1.4Hz,2H),7.05(d,J＝8.0Hz,1H),4.33(t,J＝5.1Hz,1H),4.23(dt,J＝13.7,6.7Hz,4H),3.37(td,J＝6.5,4.8Hz,2H),1.91(p,J＝6.4Hz,2H),1.73(p,J＝7.3Hz,2H),1.56(p,J＝7.1Hz,2H),1.45-1.03(m,18H),0.80(t,J＝7.1Hz,3H)。MS(ESI)m/z＝514.3[M+H]$^+$。

[1597] 步骤5:甲磺酸10-((4-(1-戊基-1H-吲哚-3-羰基)萘-1-基)氧基)癸酯。

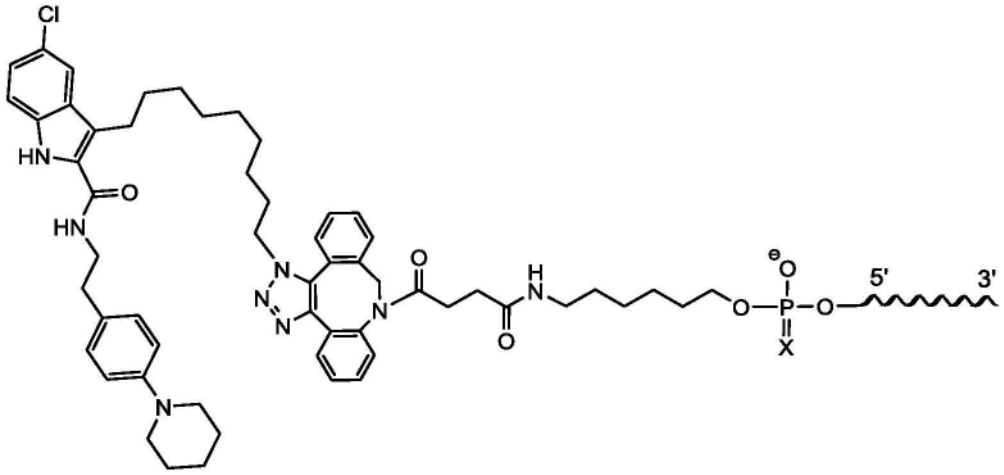
[1598] 在0℃,将甲磺酰氯(34μL,438μmol)逐滴添加到(4-((10-羟基癸基)氧基)萘-1-基)(1-戊基-1H-吲哚-3-基)甲酮(150mg,292μmol)于DCM(3mL)和吡啶(3mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌4小时,并通过添加水淬灭,并用DCM萃取。用$NaHCO_3$饱和溶液和盐水洗涤有机层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油的标题化合物(167mg,97%收率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI):m/z＝592.5[M+H]$^+$。

[1599] 步骤6:(4-((10-叠氮基癸基)氧基)萘-1-基)(1-戊基-1H-吲哚-3-基)甲酮

[1600] 向甲磺酸10-((4-(1-戊基-1H-吲哚-3-羰基)萘-1-基)氧基)癸酯(0.15g,0.253mmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加NaN_3(0.036g,0.558mmol),并将混合物在80℃搅拌4小时,冷却至室温,并分配于乙酸乙酯(30mL)与水(10mL)之间。分离有机相,并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过使用0-100%水/乙腈(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱纯化,得到标题化合物(116mg,85%收率)。MS:(ESI)m/z＝539.5[M+H]$^+$。

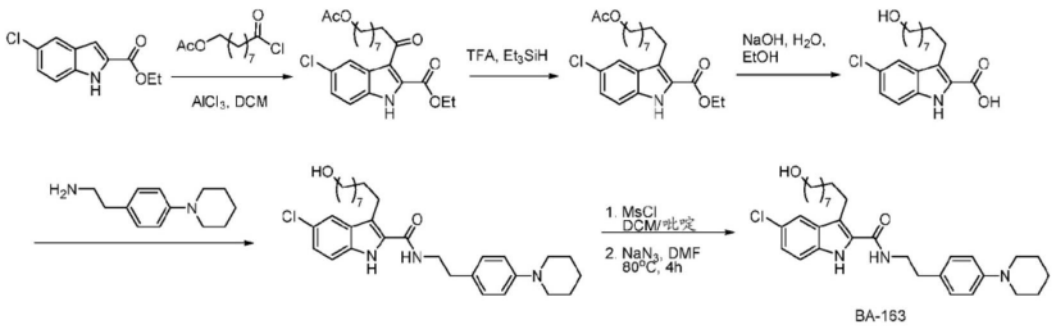
[1601] BA-153将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为95%的产物(MW:7838.81g/mol)并用HPLC,并且用HPLC和LCMS确认(m/z:7837.52)。

[1602] 实施例13:BA-163缀合物

[1603] 

[1604] 其中X为O或S。

[1605] BA-163 3-(9-叠氮壬基)-5-氯-N-(4-(哌啶-1-基)苯乙基)-1H-吲哚-2-甲酰胺

[1606] 

[1607] 步骤1:3-(9-乙酰氧基壬酰基)-5-氯-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[1608] 在室温向5-氯-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(1.4g,6.26mmol)于DCM(15mL)中的搅拌溶液中逐份添加$AlCl_3$(0.92g,6.89mmol)。在室温向上述混合物中逐滴添加含乙酸9-氯-9-氧代壬酯(1.62g,6.89mmol)的DCM(12mL)。将所得混合物在室温再搅拌过夜。在室温通过添加水(200mL)淬灭反应。用EtOAc(2x100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用PE/EA(1:3)洗脱的硅胶柱色谱纯化,得到呈棕黄色油的标题化合物(880mg,33.3%收率)。MS(ESI):m/z=422.2$[M+H]^+$。

[1609] 步骤2:3-(9-乙酰氧基壬基)-5-氯-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[1610] 在室温,向3-[9-(乙酰氧基)壬酰基]-5-氯-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(880mg,2.1mmol)和Et_3SiH(970mg,8.3mmol)的搅拌溶液中逐滴添加TFA(8mL,107.705mmol)。将所得混合物在室温搅拌1小时。通过添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)(200mL)淬灭反应。用EtOAc(2x100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用PE/EA(3:1)洗脱的硅胶柱色谱纯化,得到呈棕黄色油的标题化合物(500mg,59%收率)。MS(ESI):m/z=408.1$[M+H]^+$。

[1611] 步骤3:5-氯-3-(9-羟基壬基)-1H-吲哚-2-甲酸在室温,向3-(9-乙酰氧基壬基)-5-氯-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(700mg,1.7mmol)于EtOH(3mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含NaOH(274mg,6.9mmol)的H_2O(3mL)。将所得混合物搅拌过夜。在室温通过添加水(10mL)淬灭反应。用1N HCl(水溶液)将混合物酸化至pH 2。用EtOAc(2x100mL)萃取所得混合物。将合并的

有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用以下条件的反相快速色谱纯化:柱,C18硅胶;流动相,MeCN/水,13%至100%梯度20分钟;检测器,UV 254nm,得到呈白色固体的标题化合物(427mg,74%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.56(s,1H),7.67(d,J=2.0Hz,1H),7.39(d,J=8.7Hz,1H),7.22(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),4.42(s,1H),3.36(t,J=6.5Hz,2H),3.01(dd,J=8.5,6.5Hz,2H),1.56(h,J=6.6Hz,2H),1.49-1.07(m,12H)。

[1612] MS(ESI):m/z=338.1$[M+H]^+$。

[1613] 步骤4:5-氯-3-(9-羟基壬基)-N-(4-(哌啶-1-基)苯乙基)-1H-吲哚-2-甲酰胺在0℃,将HATU(338mg,0.89mmol)和DIPEA(0.31mL,1.78mmol)添加到5-氯-3-(9-羟基壬基)-1H-吲哚-2-甲酸(200mg,0.59mmol)和4-(1-哌啶基)苯乙胺(156mg,0.76mmol)于DMF(2.4mL)中的溶液中,并在室温搅拌50分钟。将反应混合物倒入EtOAc-己烷(9:1,25mL)中,并用饱和$NaHCO_3$(25mL)洗涤。用EtOAc-己烷(9:1,25mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用10%饱和NaCl(2x25mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过在硅胶FCC(12g silicycle,0至60%EtOAc/己烷;)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(230mg,74%收率)。MS(ESI):m/z=524.6$[M+H]^+$。

[1614] 步骤5:甲磺酸9-(5-氯-2-((4-(哌啶-1-基)苯乙基)氨基甲酰基)-1H-吲哚-3-基)壬酯

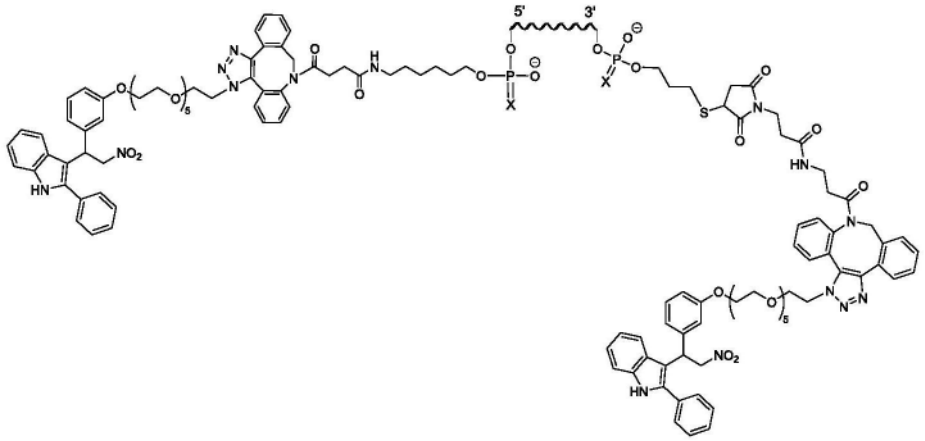
[1615] 在0℃,将甲磺酰氯(0.07mL,0.88mmol)逐滴添加到5-氯-3-(9-羟基壬基)-N-(4-(哌啶-1-基)苯乙基)-1H-吲哚-2-甲酰胺(230mg,0.44mmol)于无水DCM(4.4mL)和吡啶(0.44mL,5.5mmol)中的溶液中,并在室温搅拌75分钟。将反应混合物倒入DCM(50mL)和饱和$NaHCO_3$(25mL)中。用DCM(50mL)萃取水层。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油的标题化合物(264mg,100%收率),其不经进一步纯化即继续使用。MS(ESI):m/z=602$[M+H]^+$。

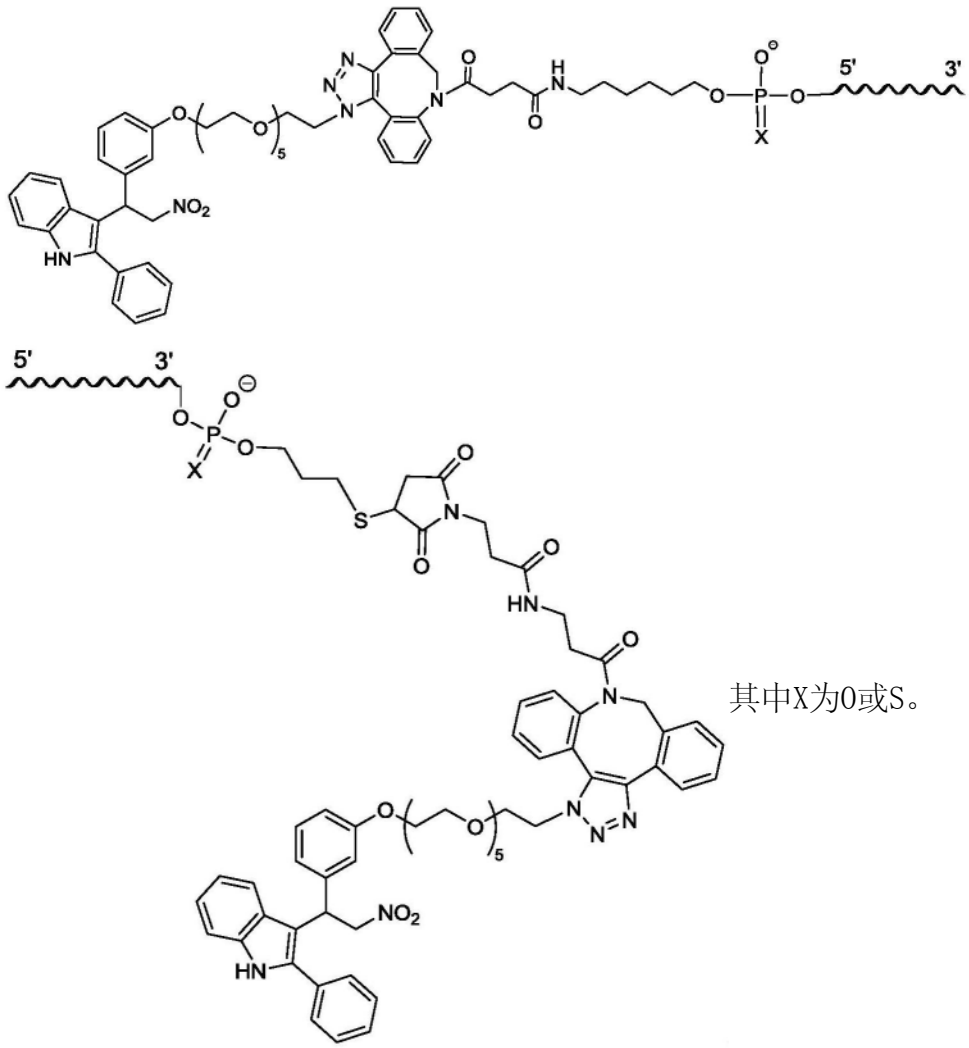
[1616] 步骤6:3-(9-叠氮壬基)-5-氯-N-(4-(哌啶-1-基)苯乙基)-1H-吲哚-2-甲酰胺

[1617] 将甲磺酸酯甲磺酸9-(5-氯-2-((4-(哌啶-1-基)苯乙基)氨基甲酰基)-1H-吲哚-3-基)壬酯(264mg,0.44mmol)溶解于DMF(4.4mL)中,添加叠氮化钠(142mg,2.2mmol),并将反应加热至80℃持续16小时。将反应混合物倒入EtOAc-己烷(50mL,9:1)中,并用饱和$NaHCO_3$(50mL)洗涤。用乙酸EtOAc-己烷(50mL,9:1)萃取水层。将合并的有机层用20%饱和NaCl(2x50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过在硅胶FCC(10g 20micron,0至40% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体的产物,其变为橙色。通过在硅胶FCC(12g HP,0至40% EtOAc/己烷)再纯化,得到呈白色固体的标题化合物(188mg,78%收率)。MS(ESI-ve模式):m/z=547.2$[M-H]^-$。

[1618] BA-163将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为99%的产物(MW:8259.71g/mol)并用HPLC,并且用HPLC和LCMS确认(m/z:8258.88)。

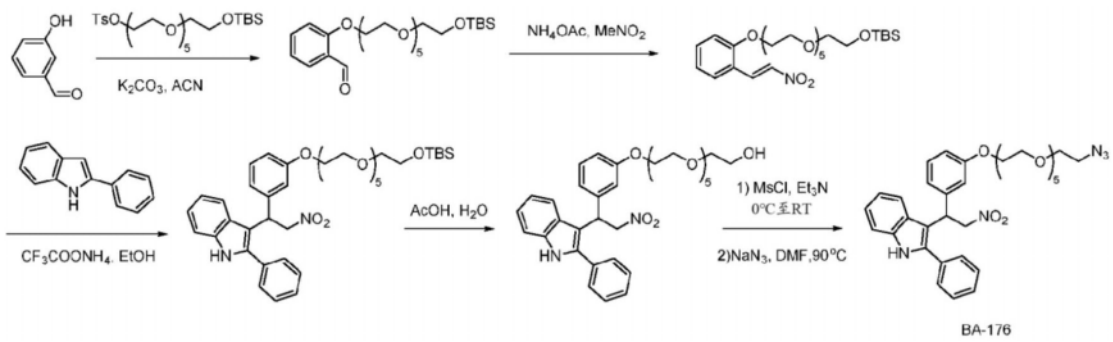
[1619] 实施例14:BA-176缀合物

[1620] 

[1621] 

其中X为O或S。

[1622] BA-176:3-(1-(3-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)苯基)-2-硝基乙基)-2-苯基-1H-吲哚

[1623] 

[1624] 步骤1:2-((2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基)苯甲醛

[1625] 在室温在氩气气氛下,向3-羟基苯甲醛(3g,24.565mmol)和K_2CO_3(5.09g,37mmol)于MeCN(120mL)中的搅拌溶液中分批添加4-甲基苯磺酸2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基酯(13.53g,24.57mmol)。将所得混合物在氩气气氛下于70℃搅拌过夜。在室温通过添加水(100mL)淬灭反应。用EtOAc(3x500mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将残余物通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱纯化,得到呈无色油的标题化合物(11.7g,95%收率)。1H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.95(s,1H),7.54-7.37(m,3H),7.32-7.20(m,1H),4.21-4.11(m,2H),3.83-3.70(m,2H),3.64(dd,J=5.7,4.6Hz,2H),3.58(ddd,J=5.8,3.4,1.1Hz,2H),3.55-3.51(m,2H),3.49(s,14H),3.44-3.38(m,3H),2.39(s,1H),0.82(d,J=1.5Hz,11H)。MS(ESI):m/z500.3$[M+H]^+$。

[1626] 步骤2:(E)-2,2,3,3-四甲基-21-(2-(2-硝基乙烯基)苯氧基)-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷

[1627] 在室温在氩气气氛下,向3-[(2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基]苯甲醛(9.2g,18mmol)于硝基甲烷(92mL)中的搅拌溶液中添加NH_4OAc(1.77g,23.0mmol)。将所得混合物在60℃在氩气气氛下搅拌4小时。在室温通过添加水(200mL)淬灭反应。用EtOAc(2x200mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用PE/EA(2:1)洗脱的硅胶柱色谱纯化,得到呈浅黄色油的标题化合物(3.5g,35%收率)。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.34-7.90(m,2H),7.57-7.27(m,3H),7.08(dt,J=7.1,2.3Hz,1H),4.23-4.07(m,2H),3.82-3.60(m,5H),3.60-3.44(m,18H),3.41(t,J=5.1Hz,2H),3.29(s,1H),0.82(s,10H)。MS(ESI):m/z=543.3$[M+H]^+$。

[1628] 步骤3:3-(2-硝基-1-(3-((2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基)苯基)乙基)-2-苯基-1H-吲哚

[1629] 将(E)-2,2,3,3-四甲基-21-(2-(2-硝基乙烯基)苯氧基)-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷(2.97g,5.46mmol)和2-苯基-1H-吲哚(1.37g,7.10mmol)以及三氟乙酸铵(0.93g,7.10mmol)于EtOH(50mL)中的混合物在100℃在氩气气氛下搅拌3.5小时。在0℃,用$NaHCO_3$淬灭反应。用EtOAc萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(3.14g,78%收率)。1H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.41(s,1H),7.63(d,J=8.0Hz,1H),7.57-7.27(m,6H),7.27-6.67(m,7H),5.73(s,2H),5.52(dd,J=13.2,7.4Hz,1H),5.39

(dd,J＝13.1,9.0Hz,1H),5.14(t,J＝8.2Hz,1H),4.05-3.93(m,3H),3.65(td,J＝5.2,3.2Hz,5H),3.60-3.43(m,19H),3.40(dd,J＝5.7,4.6Hz,3H),3.30(s,3H),1.96(s,1H),1.24-1.07(m,2H)。MS(ESI):m/z＝736.4[M+H]$^+$。

[1630] 步骤4:17-(3-(2-硝基-1-(2-苯基-1H-吲哚-3-基)乙基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-醇。

[1631] 将3-(2-硝基-1-{3-[(2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基]苯基}乙基)-2-苯基-1H-吲哚(3.14g,4.26mmol)和乙酸(31mL)于水(31mL)中的混合物在氩气气氛下于室温搅拌过夜。在0℃,用$NaHCO_3$淬灭反应。用EtOAc(2x100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用以下条件的反相快速色谱纯化:柱,C18硅胶;流动相,MeCN/水,5%至95%梯度30分钟;检测器,UV 254nm,得到呈黄色油的标题化合物(2.01g,76%收率)。1H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.45(s,1H),7.66(d,J＝8.0Hz,1H),7.54(d,J＝5.8Hz,4H),7.46(dq,J＝8.5,2.6Hz,1H),7.39(d,J＝8.0Hz,1H),7.16(dt,J＝24.7,7.8Hz,2H),6.99(t,J＝7.5Hz,1H),6.92-6.77(m,3H),5.55(dd,J＝13.2,7.4Hz,1H),5.42(dd,J＝13.2,9.0Hz,1H),5.17(t,J＝8.1Hz,1H),4.57(t,J＝5.4Hz,1H),4.00(dd,J＝5.8,3.5Hz,2H),3.77-3.44(m,21H),3.40(t,J＝4.8Hz,2H)。MS(ESI):m/z＝622.3[M+H]$^+$。

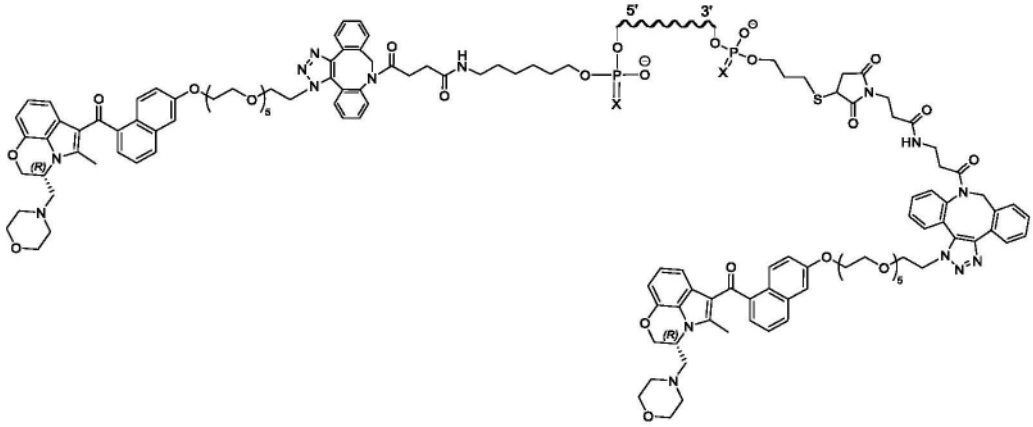
[1632] 步骤5:3-(1-(3-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)苯基)-2-硝基乙基)-2-苯基-1H-吲哚

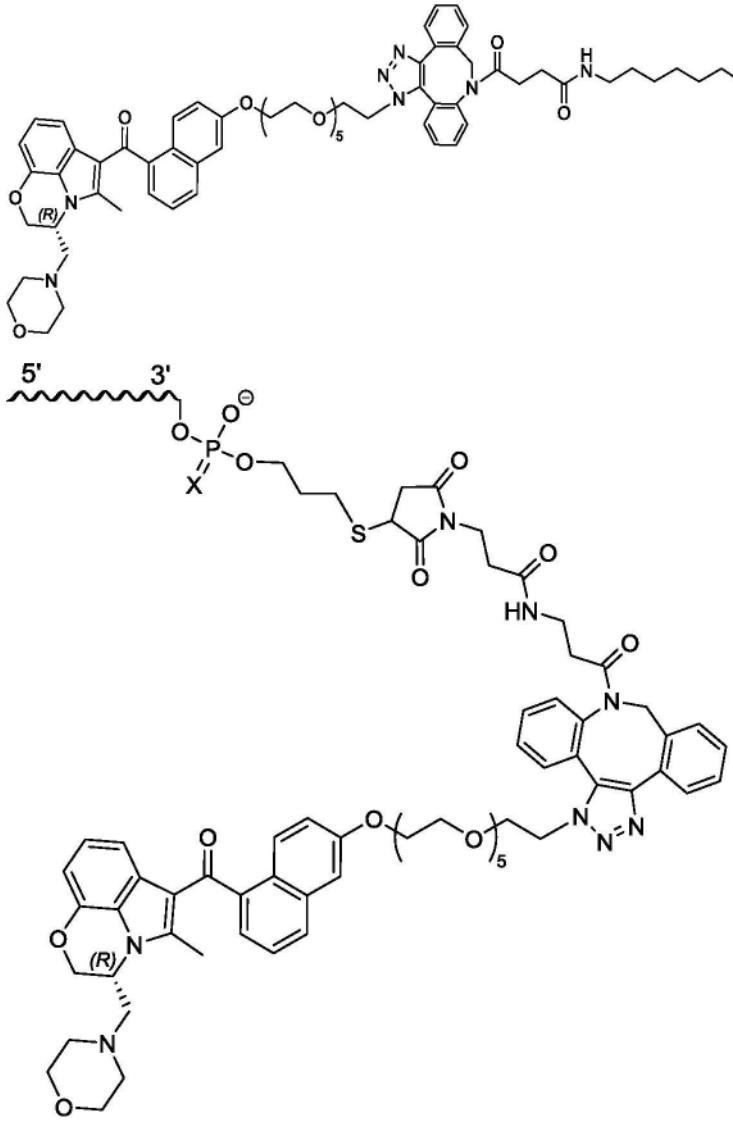
[1633] 在0℃,向17-(3-(2-硝基-1-(2-苯基-1H-吲哚-3-基)乙基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-醇(0.25g,0.40mmol)于无水DCM(4mL)中的溶液中添加Et_3N(70mL,0.60mmol),随后添加MsCl(34mL,0.44mmol),并缓慢升温至室温。1小时后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。粗混合物不经进一步纯化即用于下一步骤。将以上制备的甲磺酸酯溶解于DMF(4mL)中,在室温添加NaN_3(89mg,1.2mmol),并将混合物加热至90℃。16小时后,将混合物冷却至室温。将混合物用水稀释,用乙酸乙酯(3x50mL)萃取,将合并的有机层用盐水溶液洗涤,并经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过使用己烷/EtOAc、0-20%5CV,然后20%10CV作为洗脱剂的快速色谱(25g,20micron Biotage柱)纯化,得到呈棕色油的标题化合物(131mg,50%收率)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.44(s,1H),7.66(d,J＝10Hz,1H),7.56-7.53(m,4H),7.48-7.46(m,1H),7.38(d,J＝10Hz,1H),7.20(t,J＝15Hz,1H),7.12(t,J＝15Hz,1H),6.99(t,J＝10Hz,1H),6.87-6.78(m,3H),5.56-5.52(m,1H),5.44-5.40(m,1H),5.18-5.15(m,1H),4.01-3.99(m,2H),3.69-3.67(m,2H),3.58-3.50(m,19H),3.43-3.37(m,22H)。MS(ESI,负模式):m/z＝646.4[M-H]$^-$。

[1634] BA-176将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为99%的产物(MW:8359.14g/mol)并用HPLC,并且用HPLC和LCMS(m/z:8357.61)。

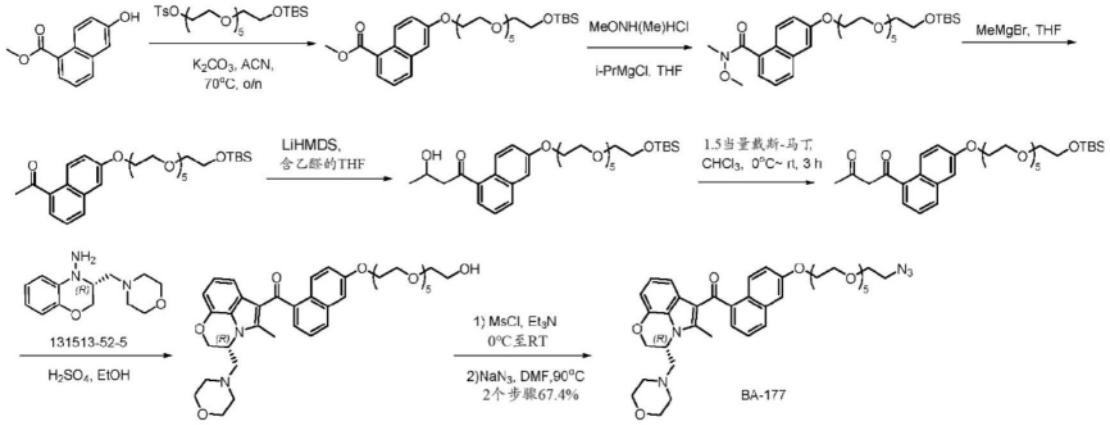
[1635] BA-176将根据一般程序类型IIA双缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为97%的产物(MW:9468.43g/mol),并用HPLC和LCMS确认(m/z:9466.70)。

[1636] 实施例15:BA-177缀合物

[1637] 

[1638] 

其中X为O或S。BA-177：(R)-(6-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)萘-1-基)(5-甲基-3-(吗啉代甲基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)甲酮

[1639] 

[1640] 步骤1:6-((2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基)-1-萘甲酸甲酯

[1641] 在室温,向6-羟基萘-1-甲酸甲酯(5.0g,25mmol)于ACN(150mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(5.13g,37.1mmol)和4-甲基苯磺酸2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基酯(15.0g,27.2mmol)。将所得混合物在70℃在氮气气氛下搅拌过夜。使混合物冷却至室温。将所得混合物用EtOAc(200mL)稀释。将有机层用水(2x50mL)和盐水(2x50mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈棕黄色油的标题化合物。MS(ESI):m/z=581$[M+H]^+$。

[1642] 步骤2:N-甲氧基-N-甲基-6-((2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基)-1-萘甲酰胺

[1643] 在0℃在氩气气氛下,向6-[(2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十烷-21-基)氧基]萘-1-甲酸甲酯(15g,26mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(3.78g,38.7mmol)于THF(300mL)中的搅拌混合物中逐滴添加i-PrMgCl(99mL,129mmol)。将所得混合物在0℃在氩气气氛下搅拌1小时。通过在室温添加饱和添加NH_4Cl(水溶液)(60mL)淬灭反应。用EtOAc(3x60mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将残余物通过用CH_2Cl_2/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱纯化,得到呈黄色油的标题化合物(9.6g,52%收率)。MS(ESI):m/z=610$[M+H]^+$。

[1644] 步骤3:1-(6-((2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基)萘-1-基)乙-1-酮

[1645] 在室温在氩气气氛下,向N-甲氧基-N-甲基-6-[(2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基]萘-1-甲酰胺(9.6g,16mmol)于THF(38.4mL)中的搅拌溶液中添加MeMgBr(157mL,157mmol)。将所得混合物在室温在氩气气氛下搅拌1小时。通过在室温添加NH_4Cl水溶液(饱和)(50mL)淬灭反应。用EtOAc(3x100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2x60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将残余物通过用CH_2Cl_2/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱纯化,得到呈浅棕色油的标题化合物(6.5g,72%收率)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(d,J=9.4Hz,1H),8.05-7.92(m,2H),7.53(dd,J=8.2,7.3Hz,1H),7.41(d,J=2.7Hz,1H),7.26(dd,J=9.4,2.7Hz,1H),4.26-4.16(m,2H),3.84-3.75(m,2H),3.68-3.36(m,20H),2.68(s,3H),0.82(s,9H)..MS(ESI):m/z=565$(M+H)^+$。

[1646] 步骤4:3-羟基-1-(6-((2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基)萘-1-基)丁-1-酮

[1647] 将1-(6-((2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基)萘-1-基)乙-1-酮(6.5g,11mmol)于THF(260mL)中的溶液在-40℃在氮气气氛下用LiHMDS(15.9mL,0.796mmol)处理10分钟,随后在-40℃逐份逐滴添加含CH_3CHO(4.2mL,44mmol)的THF。将所得混合物在-40℃在氮气气氛下搅拌30分钟。在-40℃用NH_4Cl水溶液(饱和)淬灭反应。用EA(3x20mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将残余物通过用以下条件的反相快速色谱纯化:柱,C18硅胶;流动相,ACN/H_2O,10%至95%梯度30分钟;检测器,UV 254nm,得到呈黄色油的标题化合物(1.65g,24%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(d,J=9.4Hz,1H),7.99(d,J=8.2Hz,1H),7.88(dd,J=7.2,1.2Hz,1H),7.55(t,J=7.7Hz,1H),7.43(d,J=2.7Hz,1H),7.27(dd,J=9.4,2.6Hz,1H),4.72(d,J=5.0Hz,1H),4.23(dd,J=5.7,3.6Hz,2H),4.23-4.11(m,1H),3.85-3.79(m,2H),3.74(s,1H),3.70-3.59(m,4H),3.63-3.53(m,2H),3.57-3.47(m,13H),3.43(t,J=5.2Hz,2H),1.16(d,J=6.2Hz,3H),0.85(s,9H)。MS(ESI):m/z=609$[M+H]^+$。

[1648] 步骤5:1-(6-((2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基)萘-1-基)丁-1,3-二酮

[1649] 将3-羟基-1-(6-((2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基)萘-1-基)丁-1-酮(1.5g,2.464mmol)和戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martinperiodinane)(1.36g,3.20mmol)于CH_3Cl(20mL)中的混合物在室温在氮气气氛下搅拌1小时。过滤所得混合物,用DCM(3x20mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。将残余物通过用以下条件的反相快速色谱纯化:柱,C18硅胶;流动相,ACN/H_2O,10%至90%梯度30分钟;检测器,UV 254nm,得到呈黄色油的标题化合物(1.1g,74%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.34(d,J=9.3Hz,1H),8.00(d,J=8.2Hz,1H),7.65(d,J-=1.2Hz,1H),7.59-7.52(m,1H),7.45(d,J=2.7Hz,1H),7.28(dd,J-=9.4,2.7Hz,1H),4.29-4.16(m,2H),3.83(dd,J=3.8,2.2Hz,2H),3.67(d,J=5.0Hz,2H),3.62(dd,J=4.6,1.9Hz,2H),3.58-3.54(m,2H),3.53-3.49(m,14H),3.42(dd,J=6.0,4.3Hz,2H),2.21(s,3H),0.85(s,12H)。MS(ESI):m/z=607$[M+H]^+$。

[1650] 步骤6:(R)-(6-((17-羟基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)萘-1-基)(5-甲基-3-(吗啉代甲基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)甲酮

[1651] 将(3R)-3-(吗啉-4-基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-4-胺(900mg,3.610mmol)、1-(6-((2,2,3,3-四甲基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-3-硅杂二十一烷-21-基)氧基)萘-1-基)丁烷-1,3-二酮(1.10g,1.81mmol)于EtOH(18mL)中的混合物在室温在氮气气氛下搅拌20分钟,随后在室温逐滴添加H_2SO_4(5%于EtOH中,3mL)。将所得混合物在78℃在氮气气氛下搅拌2小时。通过在0℃添加Na_2HCO_3(饱和)淬灭反应。用EA(3x30mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将残余物通过用以下条件的反相快速色谱纯化:柱,C18硅胶;流动相,ACN/H_2O,10%至95%梯度30分钟;检测器,UV 254nm,得到呈黄色油的标题化合物(704.6mg,27%收率)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.98(d,J=8.5Hz,1H),7.72(d,J=9.4Hz,1H),7.57(t,J=7.7Hz,1H),7.47(s,1H),7.39-7.30(m,1H),7.15(dd,J=9.2,3.0Hz,1H),6.85-6.73(m,1H),6.64-6.55(m,1H),6.32(d,J=7.9Hz,1H),4.88(s,1H),4.73(d,J=11.6Hz,1H),4.59-4.56(m,1H),4.27-4.13

(m,3H),3.82(s,2H),3.67-3.50(m,22H),3.48-3.36(m,2H),2.61(dd,J＝12.7,7.6Hz,1H),2.49-2.18(m,8H)。MS(ESI):m/z＝707[M+H]$^+$。

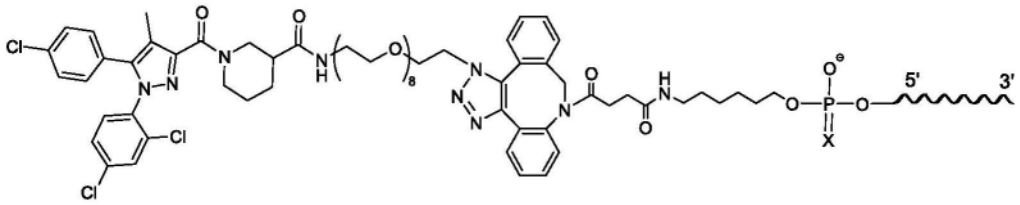
[1652] 步骤6:(R)-(6-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)萘-1-基)(5-甲基-3-(吗啉代甲基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)甲酮

[1653] 在0℃,向(R)-(6-((17-羟基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)萘-1-基)(5-甲基-3-(吗啉代甲基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)甲酮(0.25g,0.35mmol)于无水二氯甲烷(3.5mL)中的溶液中添加Et_3N(74mL,0.53mmol),随后添加MsCl(30mL,0.3mmol),并缓慢升温至室温。1小时后,将混合物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到甲磺酸酯的粗产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤。在室温向以上步骤中制备的甲磺酸酯于DMF(3.5mL)中的溶液中添加NaN_3(69mg,1.06mmol),并将反应混合物加热至90℃。16小时后,将混合物冷却至室温。将混合物用水稀释,用乙酸乙酯(3x100mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过使用0-20%己烷/EtOAc的快速色谱(25g,20micron Biotage柱)纯化,得到呈棕色油的标题化合物(232mg,67.4%收率)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.97(d,J＝10Hz,1H),7.71(d,J＝5Hz,1H),7.57-7.54(m,1H),7.46(d,J＝5Hz,1H),7.34-7.32(m,1H),6.78(t,J＝10Hz,1H),6.58(d,J＝10Hz,1H),6.32(d,J＝10Hz,1H),4.88-4.85(br,1H),4.72(d,J＝10Hz,1H),4.24-4.16(m,3H),3.82-3.80(m,H),4.01-3.99(m,2H),3.61-3.49(m,23H),3.37-3.34(m,18H),2.49-2.39(m,8H)。MS(ESI):m/z＝754.2[M+Na]$^+$。

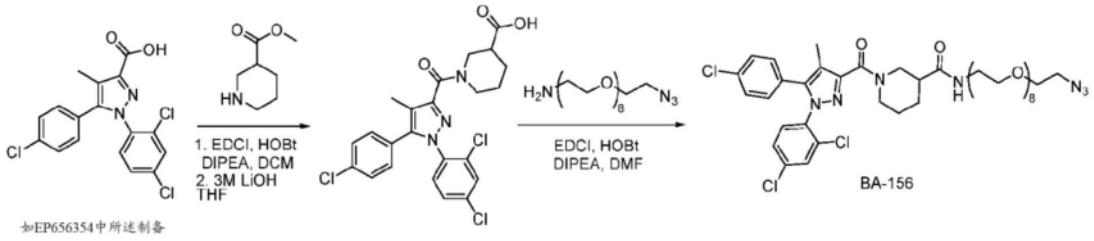
[1654] BA-177将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为97%的产物(MW:8443.26g/mol)并用HPLC,并且用HPLC和LCMS确认(m/z:8441.79,M)。

[1655] BA-177将根据一般程序类型IIA双缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为86%的产物(MW:9636.67g/mol),并利用HPLC和LCMS确认(m/z:9634.71)。

[1656] 实施例16:BA-156缀合物

[1657] 

[1658] 其中X为O或S。

[1659] 

如EP656354中所述制备

[1660] 步骤1:1-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-3-甲酸甲酯

[1661] 向5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(0.5g,1.31mmol)和哌啶-3-甲酸甲酯(0.206g,1.44mmol)于DCM(5mL)中的混合物中依次添加HOBt.H_2O

(0.21g,1.3mmol)和EDCI.HCl(0.33g,1.7mmol)。逐滴添加DIEA(0.3mL,1.70mmol),并将混合物在室温搅拌16小时。将混合物浓缩,然后通过使用乙酸乙酯(0至100%)/己烷的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(480mg,72%收率)。MS(ESI)m/z=506.4[M+H]$^+$。

[1662] 步骤2:1-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-3-甲酸

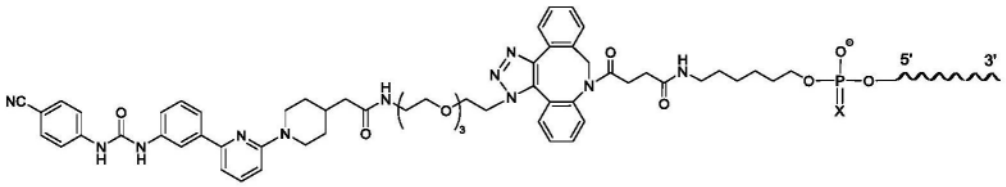
[1663] 在0℃,向1-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-3-甲酸甲酯(200mg,395μmol)于四氢呋喃(9.4mL)中的溶液中逐滴添加3M LiOH(0.16mL,0.474mmol)。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌过夜。添加另一份3M LiOH(0.16mL,0.474mmol),并将混合物在室温搅拌3小时,然后浓缩。将得到的残余物通过使用0-100%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱纯化,得到标题化合物(174mg,90%收率)。MS(ESI):m/z=494.4[M+H]$^+$。

[1664] 步骤3:N-(26-叠氮基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷基)-1-(5-(4-氯代苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-3-甲酰胺

[1665] 向1-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-3-甲酸(0.1g,0.2mmol)、DIEA(0.053mL,0.304mmol)和HOBt(0.036g,0.264mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加EDCI.HCl(0.058g,0.304mmol),并将混合物在室温搅拌4小时。将混合物浓缩,并将残余物通过使用0-50%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱纯化,得到标题化合物(98mg,53%收率)。MS(ESI):m/z=914.4[M+H]$^+$。

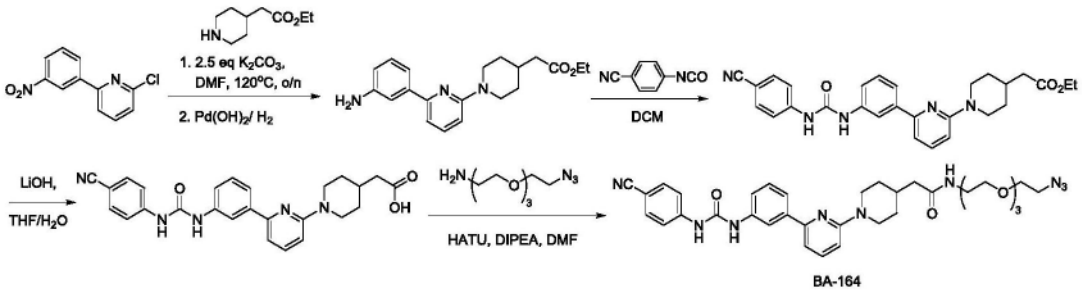
[1666] BA-156将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为97%的产物(MW:8213.36g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:8211.91)。

[1667] 实施例17:BA-164缀合物

[1668] 

[1669] 其中X为O或S。

[1670] BA-164:N-(2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(1-(6-(3-(3-(4-氰基苯基)脲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酰胺

[1671] 

[1672] 步骤1:2-(1-(6-(3-硝基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯

[1673] 将2-氯-6-(3-硝基苯基)吡啶(2.5g,11mmol)和2-(哌啶-4-基)乙酸乙酯(5.5g,32mmol)合并于DMF(10mL)中,并将混合物在105℃加热过夜。冷却后,将混合物用水(10mL)处理并用DCM(2x100mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用

以下条件的反相快速色谱纯化:柱,C18硅胶;流动相,MeCN/水,30%至95%梯度25分钟;检测器,UV 254nm,得到呈黄色油的标题化合物(2.4g,61%收率)。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.80(t,J=2.0Hz,1H),8.48(dt,J=7.9,1.4Hz,1H),8.24(ddd,J-=8.2,2.4,1.0Hz,1H),7.81-7.60(m,2H),7.33(d,J=7.4Hz,1H),6.90(d,J=8.5Hz,1H),4.42(d,J=12.6Hz,2H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),2.97-2.82(m,2H),2.31-2.13(m,2H),1.97(ddt,J=11.1,7.4,3.7Hz,1H),1.82-1.70(m,2H),1.32-1.12(m,5H)。MS(ESI)m/z=370.0$[M+H]^+$。

[1674] 步骤2:2-(1-(6-(3-氨基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯

[1675] 将2-(1-(6-(3-硝基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯(2.2g,5.9mmol)和Pd$(OH)_2$/碳(0.66g,4.7mmol)于MeOH(44mL)中的混合物在室温在氢气气氛下搅拌过夜。过滤所得混合物,用MeOH洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到呈黄色油的标题化合物(2g,98%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.55(dd,J=8.5,7.4Hz,1H),7.26(t,J=1.9Hz,1H),7.14(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.13-6.98(m,2H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),6.58(ddd,J=7.6,2.4,1.3Hz,1H),5.12(s,2H),4.40(d,J=13.0Hz,2H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.18(s,2H),2.91-2.68(m,2H),2.27(d,J=7.0Hz,2H),1.96(tt,J=7.3,3.7Hz,0H),1.75(d,J=12.3Hz,2H),1.32-1.09(m,6H)。MS(ESI)m/z=340.2$[M+H]^+$。

[1676] 步骤3:2-(1-(6-(3-(3-(4-氰基苯基)脲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯。

[1677] 将2-(1-(6-(3-氨基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯(2.0g,5.9mmol)和4-异氰酸苯甲腈(0.85g,5.892mmol)于DCM(10mL)中的混合物在室温在氩气气氛下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物,得到呈白色固体的标题化合物(3.11g,100%收率)。产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),9.00(s,1H),8.04(d,J-=1.9Hz,1H),7.73(d,J=8.8Hz,2H),7.69-7.53(m,5H),7.36(t,J=7.9Hz,1H),7.10(d,J-=7.4Hz,1H),6.79(d,J=8.5Hz,1H),5.75(s,0H),4.40(d,J=13.0Hz,2H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),2.85(t,J=12.4Hz,2H),2.26(d,J=7.0Hz,2H),1.95(s,1H),1.73(d,J=12.9Hz,2H),1.23(s,1H),1.17(t,J=7.1Hz,4H)。MS(ESI)m/z=484.2$[M+H]^+$。

[1678] 步骤4:2-(1-(6-(3-(3-(4-氰基苯基)脲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸

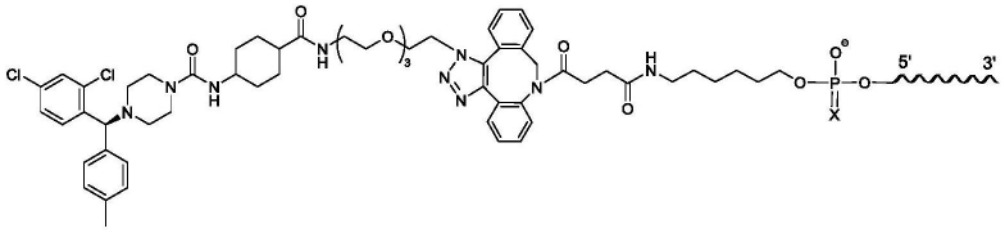
[1679] 将2-(1-(6-(3-(3-(4-氰基苯基)脲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯(2.66g,5.50mmol)和LiOH(0.53g,22.0mmol)于THF(26.6mL,328.318mmol)和H_2O(27mL)中的混合物在室温搅拌过夜。用乙酸(1.98g,33mmol)将混合物酸化至pH5。在室温用水(2mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将残余物通过用以下条件的反相快速色谱纯化:柱,C18硅胶;流动相,MeCN/水,20%至90%梯度30分钟;检测器,UV 254nm,得到呈浅黄色固体的标题化合物(1.92g,76%收率)。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.10(s,1H),9.25(s,1H),9.00(s,1H),8.06(t,J=2.0Hz,1H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),7.76-7.57(m,4H),7.59(s,1H),7.38(t,J=7.9Hz,1H),7.12(d,J=7.4Hz,1H),6.81(d,J=8.5Hz,1H),4.42(d,J=12.9Hz,2H),2.87(t,J=12.3Hz,2H),2.20(d,J=6.9Hz,2H),2.08(s,1H),1.95(s,1H),1.78(d,J=12.3Hz,2H),1.22(td,J=14.8,14.1,6.8Hz,2H)。MS(ESI)m/z=456.2$[M+H]^+$。

[1680] 步骤5:N-(2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(1-(6-(3-(3-(4-氰基苯基)脲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酰胺

[1681] 将2-(1-(6-(3-(3-(4-氰基苯基)脲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸(0.2g,0.44mmol)、DIPEA(0.15mL,0.9mmol)和2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-乙-1-胺(0.12g,0.55mmol)于DMA(3mL)中的溶液用HATU(0.34g,0.88mmol)处理并搅拌3小时。将反应混合物缓慢添加到水(150mL)和饱和NH_4Cl(10mL,水溶液)的混合物中,形成沉淀。将固体过滤,用水洗涤并风干。将固体再溶解于DCM中,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(0至50%甲醇/乙酸乙酯,10g Biotage柱)纯化,得到呈黄色油的标题化合物(221mg,77%收率)。^1H NMR(499MHz,DMSO-d_6)δ9.23(s,1H),8.97(s,1H),8.05(t,J=2.0Hz,1H),7.87(t,J=5.7Hz,1H),7.77-7.70(m,2H),7.69-7.54(m,5H),7.37(t,J-=7.9Hz,1H),7.11(d,J=7.4Hz,1H),6.79(d,J=8.5Hz,1H),4.43-4.36(m,2H),3.62-3.46(m,10H),3.39(dt,J-=14.7,5.4Hz,4H),3.20(q,J=5.8Hz,2H),2.91-2.80(m,2H),2.01(d,J=21.6Hz,4H),1.75-1.66(m,2H),1.24-1.11(m,4H)。MS(ESI)m/z=656.6([M+H]$^+$),678.5([M+Na]$^+$)。

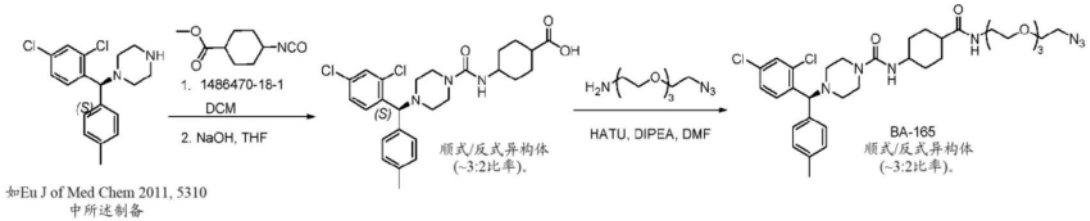
[1682] BA-164将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为98%的产物(MW:8367.17g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:8365.37)。

[1683] 实施例18:BA-165缀合物

[1684] 

[1685] 其中X为O或S。

[1686] BA-165(S)-N-(4-((2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)环己基)-4-((2,4-二氯苯基)(对甲苯基)甲基)哌嗪-1-甲酰胺

[1687] 

[1688] 步骤1:(S)-4-(4-((2,4-二氯苯基)(对甲苯基)甲基)哌嗪-1-甲酰胺基)环己烷-1-甲酸

[1689] 将4-异氰酸酯环己烷-1-甲酸甲酯(3.06g,4.2mmol)于DCM(28.00mL)中的溶液在室温在氮气气氛下用1-[(S)-(2,4-二氯苯基)(4-甲基苯基)甲基]哌嗪(1.4g,4.2mmol)处理并搅拌3小时。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过用以下条件的反相快速色谱纯化:柱,C18硅胶;流动相,MeCN/水,40%至100%梯度10分钟;检测器,UV 254nm,得到呈灰白色固体的甲酯(2.0g,92%收率)。在室温,向制备的甲酯(2.0g,3.9mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液中逐滴添加1N NaOH(19mL,19mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。用AcOH将混合物酸化至pH5。用乙酸乙酯(100mLx2)萃取混合物。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用以下条件的反相快速色谱纯化:柱,C18硅胶;流动相,MeCN/水,10%至100%梯度10分钟;检测器,UV 220nm,得到呈灰白色固体的标题化合物(1.7g,87%收率)。它是顺式/反式异构体的混合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(s,1H),7.83(d,J=

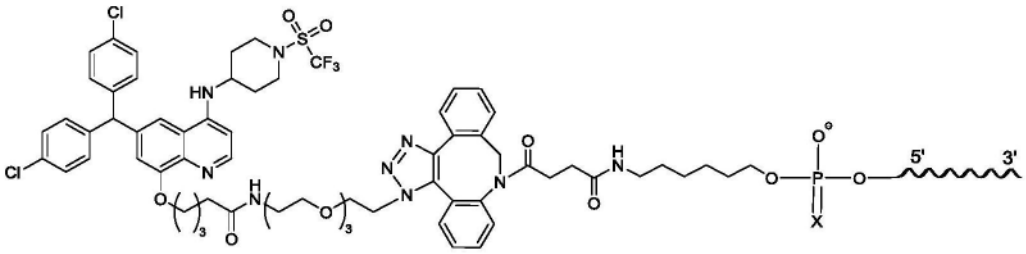
8.4Hz,1H),7.52(q,J＝2.2Hz,1H),7.46(dt,J＝8.5,2.5Hz,1H),7.24(d,J＝7.8Hz,2H),7.11(dd,J＝8.3,2.3Hz,2H),6.12(dd,J-＝20.0,7.4Hz,1H),4.63(s,1H),3.46(s,1H),3.27(d,J＝5.1Hz,4H),2.43-2.01(m,8H),1.96-1.69(m,3H),1.35(m,5H)。

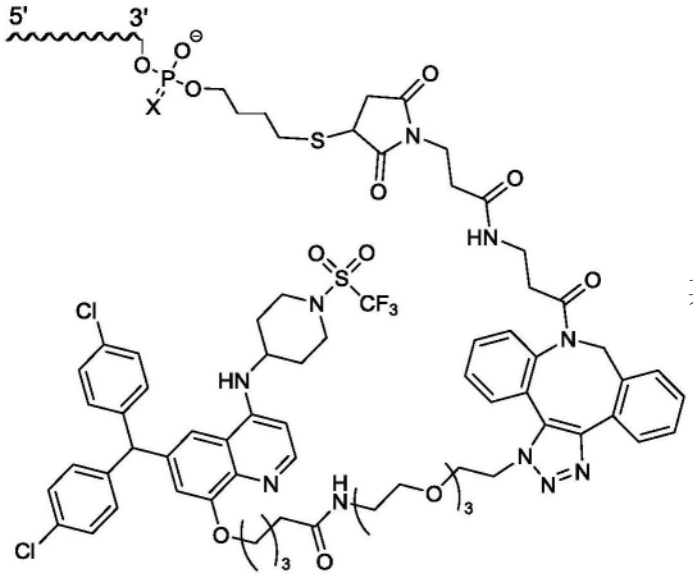
[1690] 步骤2:(S)-N-(4-((2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)环己基)-4-((2,4-二氯苯基)(对甲苯基)甲基)哌嗪-1-甲酰胺

[1691] 将(S)-4-(4-((2,4-二氯苯基)(对甲苯基)甲基)哌嗪-1-甲酰胺基)环己烷-1-甲酸(顺式/反式异构体的混合物;0.2g,0.4mmol)、DIPEA(0.14mL,0.8mmol)和2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺(0.11g,0.5mmol)于DMA(3mL)中的溶液用HATU(0.23g,0.6mmol)处理并搅拌3小时。将反应混合物缓慢添加到水(50mL)和饱和NH_4Cl(5mL)的混合物中,将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并风干。将粗产物再溶解于DCM中,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(0至50% MeOH/乙酸乙酯,12g Claricep柱)纯化,得到呈黄色油和顺式/反式异构体的混合物(约3:2比率)的标题化合物(194mg,69%收率)。1H NMR(499MHz,DMSO-d_6)δ7.83(d,J-＝8.5Hz,1H),7.73(t,J＝5.7Hz,1H),7.51(d,J＝2.1Hz,1H),7.46(dd,J＝8.5,2.2Hz,1H),7.24(d,J＝7.9Hz,2H),7.11(d,J＝7.8Hz,2H),6.11(d,J-＝7.8Hz,1H),4.63(s,1H),3.59(td,J＝4.9,2.3Hz,2H),3.56-3.45(m,9H),3.38(td,J＝6.0,3.3Hz,5H),3.31-3.22(m,5H),3.17(d,J-＝6.1Hz,2H),2.21(ddd,J-＝28.9,14.1,5.2Hz,4H),2.01(tt,J-＝12.0,3.3Hz,1H),1.83-1.73(m,3H),1.73-1.64(m,2H),1.57(q,J-＝8.0,6.5Hz,1H),1.51-1.39(m,2H),1.34(td,J＝12.7,3.3Hz,1H),1.21-1.09(m,1H)。MS(ESI):m/z 704.7($[M+H]^+$),＝728.6($[M+Na]^+$)。

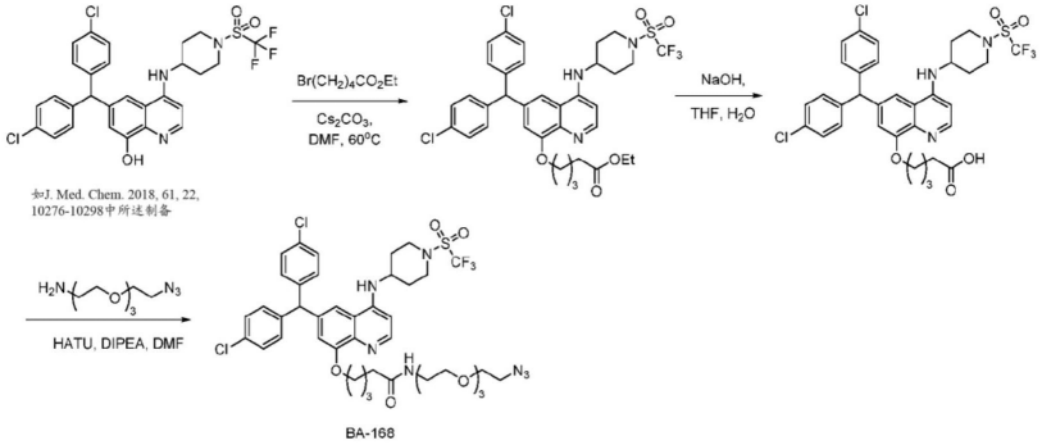
[1692] BA-165将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为98%的产物(MW:8416.10g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:8414.31)。

[1693] 实施例19:BA-168缀合物

[1694] 

[1695]  其中X为O或S。

[1696] BA-168:N-(2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-5-((6-(双(4-氯苯基)甲基)-4-((1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)氨基)喹啉-8-基)氧基)戊酰胺

[1697] 

[1698] 步骤1:5-((6-(双(4-氯苯基)甲基)-4-((1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)氨基)喹啉-8-基)氧基)戊酸乙酯

[1699] 在室温在氮气气氛下,向6-[双(4-氯苯基)甲基]-4-[(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)氨基]喹啉-8-醇(2.0g,3.3mmol,如J Med Chem2018,10276中所述制备)和5-溴戊酸乙酯(0.75g,3.6mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(3.20g,9.8mmol)。将所得混合物在60℃搅拌过夜。将所得混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(3x100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用DCM:MeOH(10:1,V/V)洗脱的硅胶柱色谱纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(1.9g,78%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(d,J=5.9Hz,1H),7.82(s,1H),7.57-7.47(m,1H),7.45-7.32(m,4H),7.31(s,OH),7.25-7.17(m,4H),6.93(s,1H),6.76(d,J=5.9Hz,1H),5.71(s,1H),4.08-3.98(m,4H),3.98-3.86(m,4H),3.40(t,J=12.7Hz,2H),2.36(t,J=7.2Hz,2H),2.10(d,J=12.7Hz,2H),1.74(s,4H),1.71(s,1H),1.72-1.65(m,2H),1.24(s,1H),1.16(t,J=7.1Hz,3H),MS(ESI):m/z=738.2 $[M+H]^+$。

[1700] 步骤2:5-((6-(双(4-氯苯基)甲基)-4-((1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)氨基)喹啉-8-基)氧基)戊酸

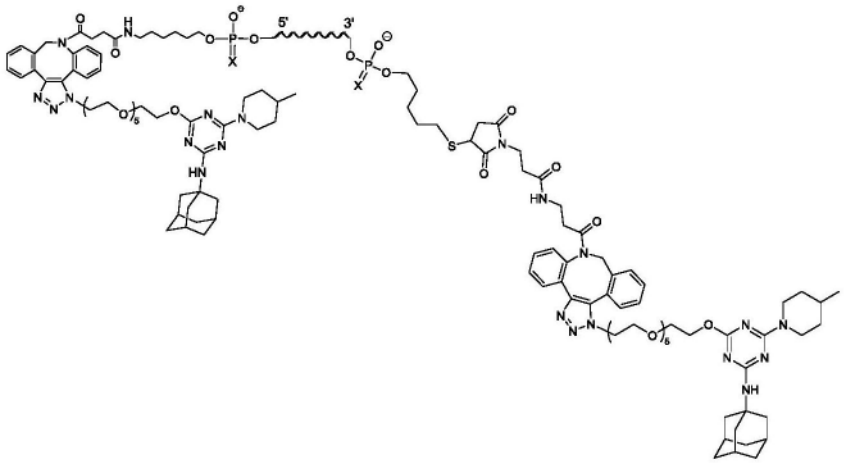
[1701] 将1M NaOH(水溶液,7.8mL,25mmol)添加到(5-((6-(双(4-氯苯基)甲基)-4-((1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)氨基)喹啉-8-基)氧基)戊酸乙酯(1.9g,2.6mmol)于THF(15mL)中的混合物中,在室温在氮气气氛下搅拌过夜。将反应混合物用冰醋酸中和并淬灭。用乙酸乙酯(3x100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过用以下条件的反相快速色谱纯化:柱,C18硅胶;流动相,MeCN/水,10%至100%梯度20分钟;检测器,UV 254nm,得到呈浅黄色固体的标题化合物(484mg,26%收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.35(d,J=5.3Hz,1H),7.73(s,1H),7.40(d,J=8.2Hz,4H),7.21(d,J=8.2Hz,4H),6.78(d,J=10.1Hz,2H),6.65(d,J=5.6Hz,1H),5.77(s,1H),5.68(s,1H),3.98(t,J=5.8Hz,2H),3.88(d,J=13.4Hz,3H),3.40(t,J=12.4Hz,2H),2.31(t,J=7.0Hz,2H),2.15-2.06(m,2H),1.79-1.57(m,6H)。MS(ESI):m/z=710.0[M+H]$^+$。

[1702] 步骤3:N-(2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-5-((6-(双(4-氯苯基)甲基)-4-((1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)氨基)喹啉-8-基)氧基)戊酰胺

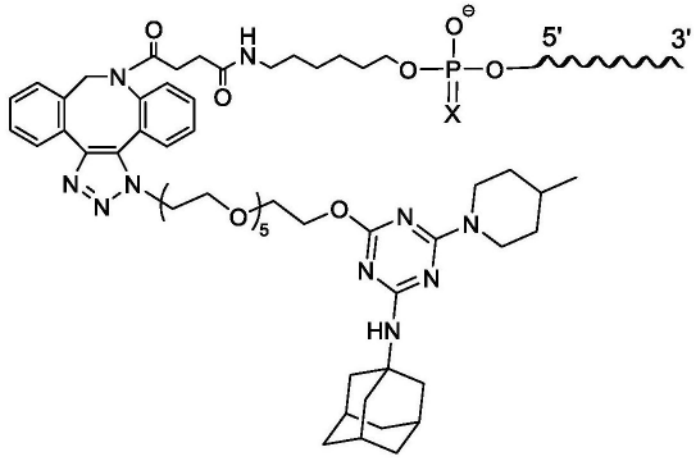
[1703] 将酸5-((6-(双(4-氯苯基)甲基)-4-((1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)氨基)喹啉-8-基)氧基)戊酸(0.20g,0.44mmol)、DIPEA(0.15mL,0.90mmol)和胺(0.12g,0.55mmol,1.25当量)于DMA(3mL)中的溶液用HATU(0.34g,0.88mmol)处理并搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并用水(2x100mL)洗涤。将有机层用饱和$NaHCO_3$(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物经硅胶色谱(0至100%乙酸乙酯/己烷,随后0至40%甲醇/乙酸乙酯,12g Claricep柱)纯化,得到呈澄清油的标题化合物(231mg,90%收率)。^{1}H NMR(499MHz,DMSO-d_6)δ8.45(s,1H),8.38(d,J=5.9Hz,1H),7.82(s,1H),7.48-7.29(m,4H),7.25-7.17(m,4H),6.92(s,1H),6.78(d,J=6.0Hz,1H),5.73(d,J=20.1Hz,2H),4.07-3.85(m,6H),3.59-3.53(m,2H),3.53-3.45(m,4H),3.38(dt,J=21.8,5.4Hz,5H),3.22(q,J=5.9Hz,2H),2.19(t,J=6.8Hz,2H),2.10(dd,J=13.5,3.8Hz,2H),1.70(tt,J=12.7,7.9Hz,7H)。MS(ESI):m/z=910.6[M+H]$^+$。

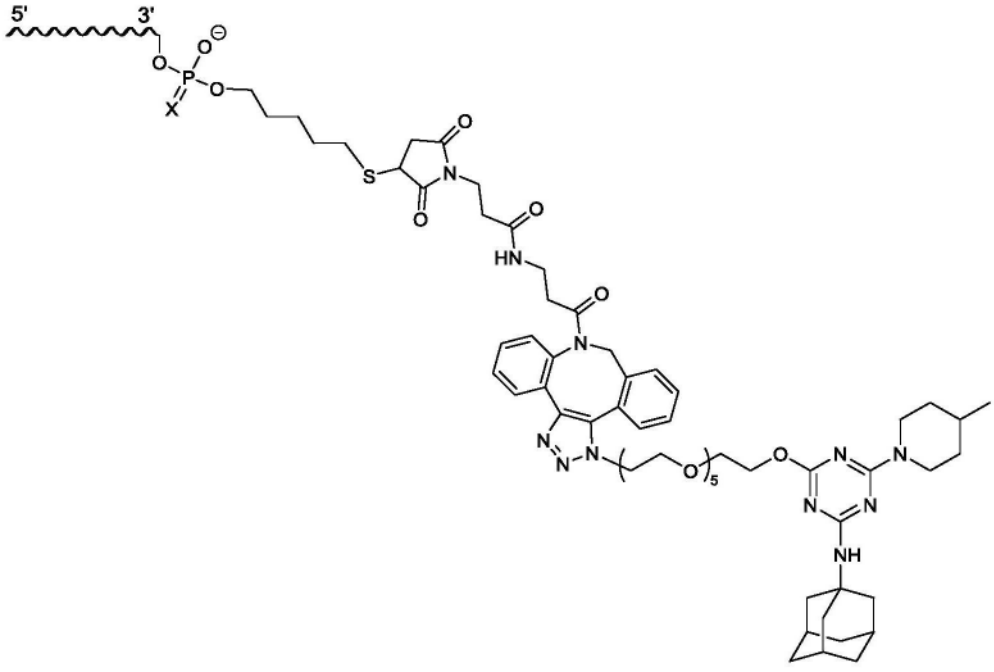
[1704] BA-168将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为92%的产物(MW:8620.51g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:8622.24)。

[1705] 实施例20:BA-120缀合物



[1706]

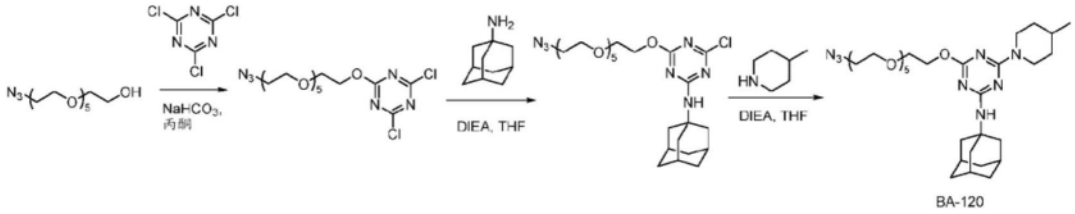




[1707] 其中X为

O或S。

[1708] BA-120N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-4-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-胺

[1709] 

[1710] 步骤1:2-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪

[1711] 历经10分钟,向在0℃的2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(1.0g,5.42mmol)和$NaHCO_3$(911mg,10.84mmol)于丙酮(8mL)中的悬浮液中添加17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-醇(1.67g,5.42mmol)。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌20小时。蒸发溶剂,并将得到的残余物分配于水与DCM之间。形成乳液。添加盐水,并分离有机相。将有机相用盐水洗涤,干燥,过滤,浓缩,并将得到的残余物通过使用0-100%乙酸乙酯/己烷的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(1.48g,60%收率)。MS(ESI):m/z=455.3$[M+H]^+$。

[1712] 步骤2:N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-4-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-6-氯-1,3,5-三嗪-2-胺

[1713] 向在0℃的2-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪(500mg,1.1mmol)于THF(9.5mL)中的混合物中逐滴添加金刚烷基胺(166mg,0.151ml,1.1mmol)和DIEA(0.29mL,1.65mmol)于THF(1.2mL)中的混合物。去除冷却浴,并将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将得到的残余物通过使用0-85%乙酸乙酯/己烷的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(282mg,90%收率)。MS(ESI)m/z=570.6$[M+H]^+$。

[1714] 步骤3:N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-4-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-胺

[1715] 向在0℃的N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-4-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-6-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(50mg,0.088mmol)于无水THF(0.76ml)中的溶液中逐滴添加4-甲基哌啶(16mL,0.13mmol)和DIEA(18mL,0.10mmol)于THF(0.1mL)中的混合物。将混合物在60℃搅拌3小时,然后浓缩,并将残余物通过使用0-100%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱纯化,得到标题化合物,65%(36mg,65%收率)。MS(ESI):m/z=633.2$[M+H]^+$,655.2$[M+Na]^+$。

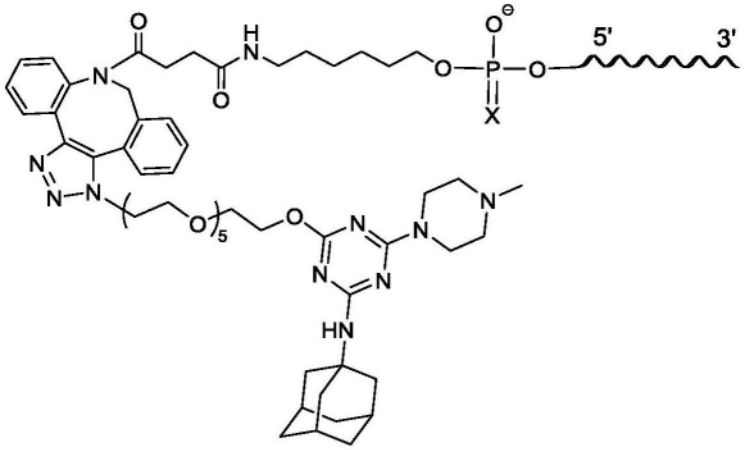
[1716] BA-120将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为86%的产物(MW:8344.22g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:8342.68)。

[1717] BA-120将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为98%的产物(MW:8305.13g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:8304.13)。

[1718] BA-120将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为92%的产物(MW:7932.88g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:7931.34)。

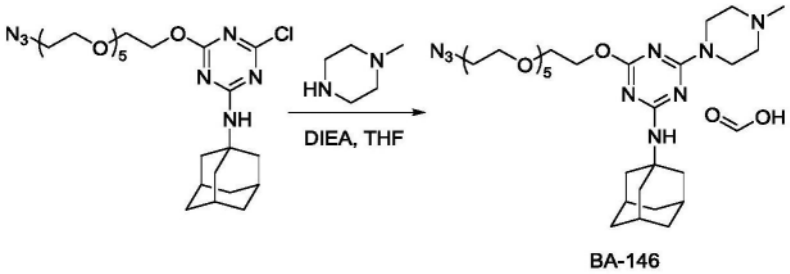
[1719] BA-120将根据一般程序类型IIA双缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为92%的产物(MW:9420.57g/mol),利用HPLC和LCMS确认(m/z:9418.87)

[1720] 实施例21:BA-146缀合物

[1721] 

其中X为O或S。

[1722] BA-146:N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-4-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2-胺甲酸盐

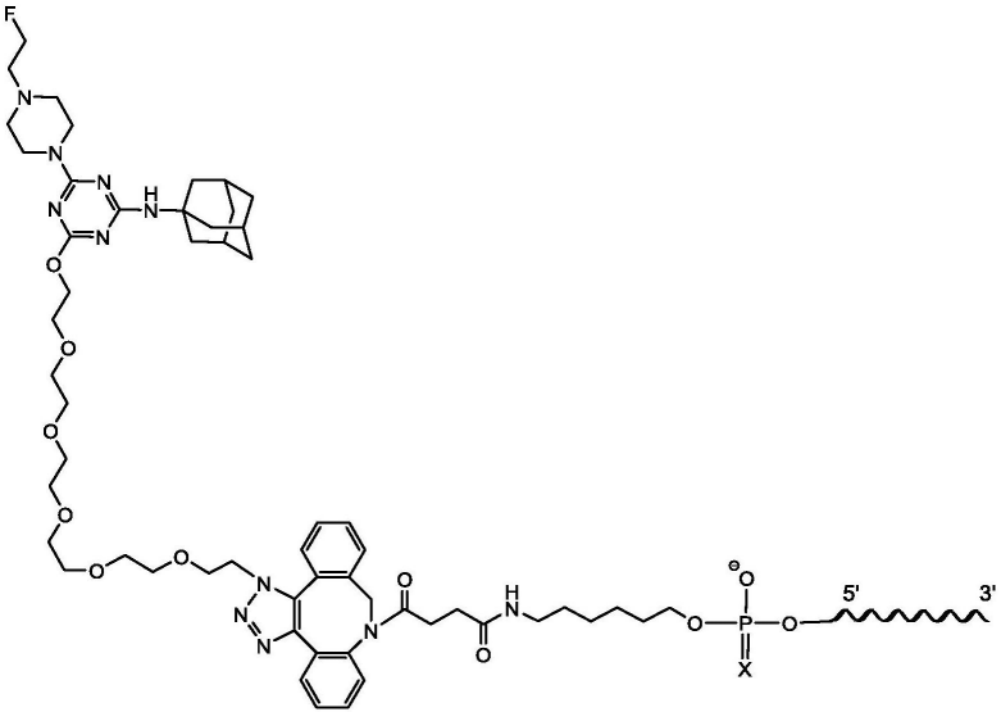
[1723] 

BA-146

[1724] 该化合物使用与BA-120相同的程序,通过用1-甲基哌嗪替代4-甲基哌啶来制备,得到呈黄色油的标题化合物。MS(ESI):m/z=634.2[M+H]$^+$。

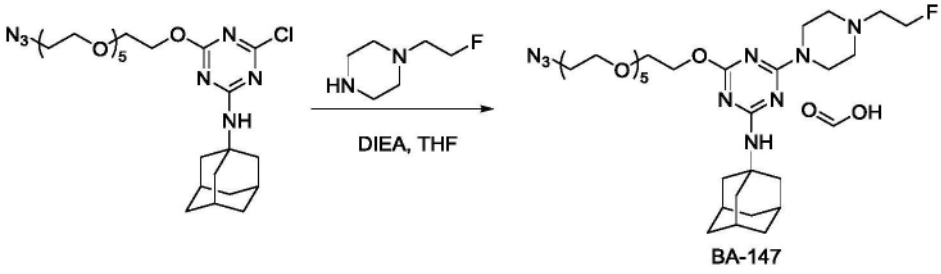
[1725] BA-146将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为99%的产物(MW:8345.21g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:8342.75)。

[1726] 实施例22:BA-147缀合物

[1727] 

[1728] 其中X为O或S。

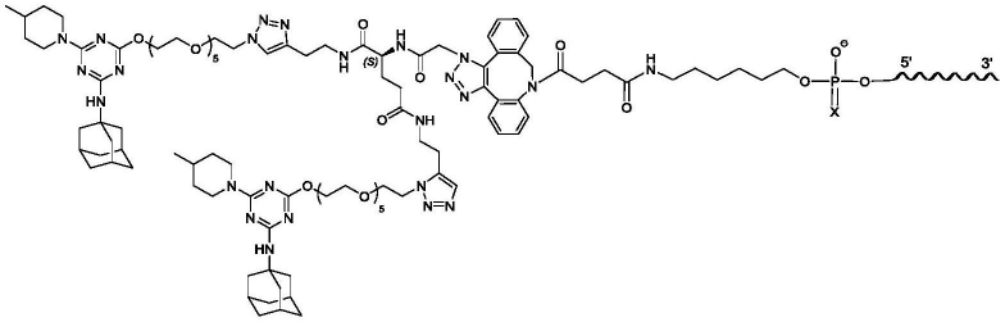
[1729] BA-147:N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-4-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-6-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2-胺甲酸盐

[1730] 

[1731] 该化合物使用与BA-120相同的程序,通过用氟乙基哌嗪替代4-甲基哌啶来制备,得到呈黄色油的标题化合物。MS(ESI):m/z=666.4[M+H]$^+$。

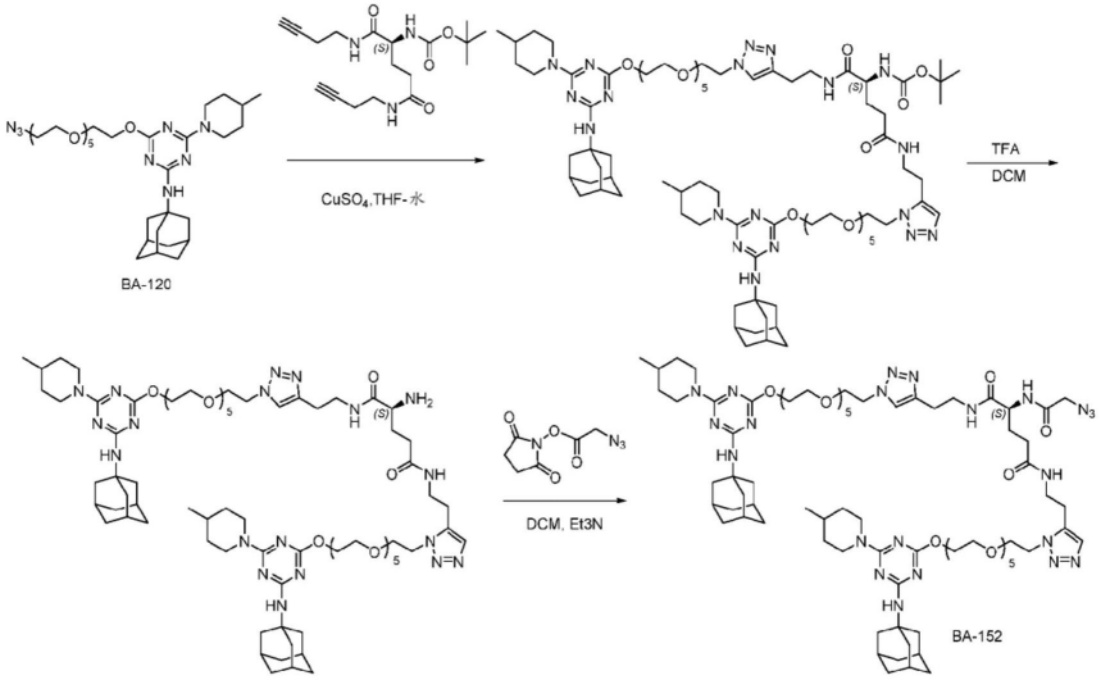
[1732] BA-147将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为88%的产物(MW:7965.88.40g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:7964.63)。

[1733] 实施例23:BA-152缀合物

[1734] 

[1735] 其中X为O或S。

[1736] BA-152:(S)-N1,N5-双(2-(1-(17-((4-(金刚烷-1-基氨基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)戊二酰胺

[1737] 

[1738] 步骤1:(S)-(1,5-双((2-(1-(17-((4-(金刚烷-1-基氨基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)氨基)-1,5-二氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1739] 向BA-120N-(金刚烷-1-基)-4-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(0.19g,0.3mmol)和双炔丙基酰胺(0.05g,0.143mmol)于THF(0.79ml)中的混合物中依次逐滴添加Cu_2SO_4(0.003g,0.014mmol)于水(0.2mL)中的水溶液,随后逐滴添加抗坏血酸钠(0.034g,0.172mmol)于水(0.2mL)中的水溶液。将混合物在室温搅拌14小时,然后浓缩。将残余物分配在DCM与水之间。分离有机相,并用DCM萃取水相(3次)。将合并的有机层用$NaHCO_3$饱和水溶液、盐水洗涤,干燥,过滤,然后浓缩。将残余物通过使用0-20%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(121mg,52%收率)。MS(ESI)m/z=1636.6$[M+Na]^+$。

[1740] 步骤2:(S)-N1,N5-双(2-(1-(17-((4-(金刚烷-1-基氨基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-2-氨基戊二酰胺

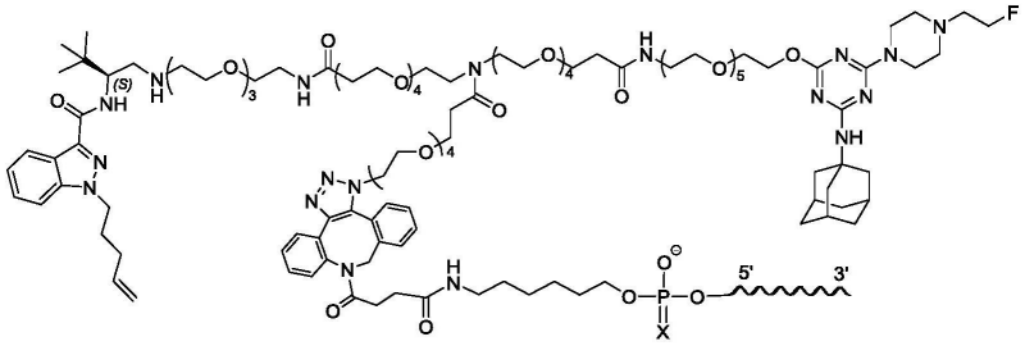
[1741] 向在0℃的(S)-(1,5-双((2-(1-(17-((4-(金刚烷-1-基氨基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)氨基)-1,5-二氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.025g,0.015mmol)于DCM(0.25ml)中的溶液中逐滴添加TFA(0.125mL),并去除冷却浴。将混合物在室温搅拌5小时,然后在减压下浓缩,得到标题化合物(26mg,定量收率)。以100mg规模相同地重复反应,得到标题化合物(102mg,定量收率)。

[1742] 步骤3:(S)-N1,N5-双(2-(1-(17-((4-(金刚烷-1-基氨基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)戊二酰胺

[1743] 在0℃,将含NHS酯2,5-二氧代吡咯烷-1-基2-叠氮基乙酸酯(19mg,97μmol)的DCM(0.7mL)添加到(S)-N1,N5-双(2-(1-(17-((4-(金刚烷-1-基氨基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-2-氨基戊二酰胺(121mg,74μmol)和DIEA(26μL,149μmol)于DCM(0.7mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌14小时,在真空中浓缩,并将残余物通过使用0-35%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱纯化,得到标题化合物(26mg,22%收率)。MS(ESI):m/z=1619.7$[M+Na]^+$。

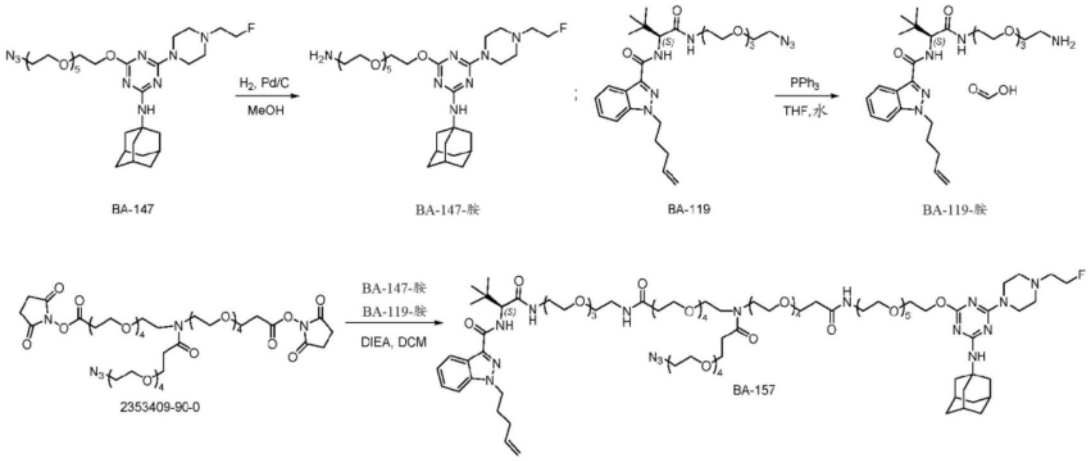
[1744] BA-152将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为90%的产物(MW:8898.05g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:8896.61)。

[1745] 实施例24:BA-157缀合物

[1746] 

[1747] 其中X为O或S。

[1748] BA-157:N-((S)-1-((4-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)氨基)-6-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-34-(1-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)-65,65-二甲基-19,49,63-三氧代-3,6,9,12,15,22,25,28,31,37,40,43,46,53,56,59-十六氧杂-18,34,50,62-四氮杂六十六碳烷-64-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

[1749] 

[1750] 步骤1:BA-147;N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-6-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2-胺的还原

[1751] 在氩气下,向N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-4-((17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-6-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2-胺甲酸盐(0.13g,0.18mmol)于甲醇(2.6mL)中的溶液中添加Pd/C(0.19g,0.18mmol),并将悬浮液在1atm的H_2(g)下在室温搅拌6小时。通过硅藻土滤出催化剂,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过使用0-30%乙腈/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相纯化,得到标题化合物(51mg,38%收率)。MS(ESI):m/z=640.7$[M+H]^+$。

[1752] 步骤2:BA-119;(S)-N-(1-氨基-15,15-二甲基-13-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十六烷-14-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺的还原

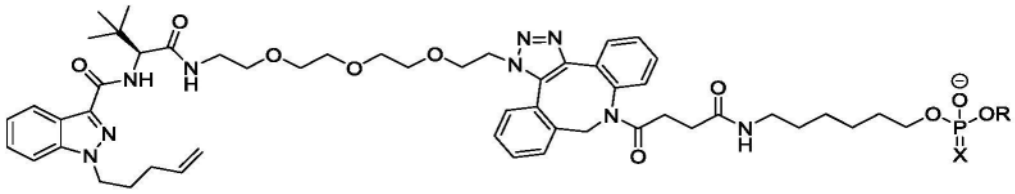
[1753] 在室温,向溶解于THF(4.7ml)中的(S)-N-(1-叠氮基-15,15-二甲基-13-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十六烷-14-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺(0.28g,0.515mmol,1当量)的混合物中添加PPh_3(0.203g,0.772mmol),随后逐滴添加水(2.35mL)。将混合物搅拌过夜并在减压下浓缩。将残余物通过使用0-35% ACN/水(+0.1%甲酸)的梯度的反相柱色谱(C18)纯化,得到呈甲酸盐的标题化合物(269mg,93%收率)。MS(ESI):m/z=518.7$[M+H]^+$。

[1754] 步骤3:在0℃,将含双NHS酯双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)16-(1-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)-4,7,10,13,19,22,25,28-八氧杂-16-氮杂三十一烷二酸酯(30mg,31μmol)添加到N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-6-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2-胺二甲酸盐(50mg,68μmol)、(S)-N-(1-氨基-15,15-二甲基-13-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十六烷-14-基)-1-(戊-4-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺(35mg,68μmol)和DIEA(47μL,273μmol)于DCM(0.65ml)中的溶液中。将混合物在室温搅拌14小时,浓缩,并通过使用0-45%甲醇/乙酸乙酯的梯度的硅胶柱纯化,得到标题化合物(17mg,13%收率)。MS(ESI):m/z=1929.8[M+Na]$^+$。

[1755] BA-157将根据一般程序类型I缀合至寡核苷酸有义链。制备纯度为88%的产物(MW:9208.40g/mol),并且利用HPLC和LCMS确认(m/z:9206.83)。

[1756] 实施例25:RD2823靶向大鼠CTNNB1(连环蛋白β1)的效果

[1757] 化合物RD2823具有附接至靶向CTNNB1的siRNA的以下化合物:

[1758] 

[1759] 其中X为S,并且R为靶向CTNNB1的siRNA(即,R为下文描述的化合物RD2540的共价结合结构)。

[1760] 在体内大鼠PD研究中评价RD2823。六只动物在第1天通过鞘内注射单次剂量0.9mg(3mg/kg)。每天观察动物的行为变化。在第15天从一半动物收集额叶皮层,在第29天从另一半收集额叶皮层。立即将组织置于均质管中,快速冷冻并储存在-80℃下以用于基因表达分析。

[1761] 根据RNeasy微量试剂盒(Qiagen目录号74004)说明书进行RNA分离。RNA分离后,将96孔板置于冰上,同时准备qRT-PCR反应。将2μl的RNA添加到MicroAmp Optical 96孔板(0.2mL)中含有5μl TaqMan Fast Virus 1步主混合物(Thermo Fisher#44444432)、1μl CTNNB1 TaqMan基因表达测定物(Thermo Fisher:Rn00584431_g1,FAM)、1μl ACTB(VIC) TaqMan基因表达测定物(Thermo Fishe r:Rn Rn00667869_m1,VIC)和11μl RT-PCR级无核酸酶水的反应混合物中。使用QuantStudio3 qPCR机器以下列循环进行qPCR:50℃持续1分钟,95℃持续20秒,40个循环的95℃持续15秒,以及60℃持续1分钟。结果以CTNNB1相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

[1762] 表1:化合物RD2823的平均CTNNB1抑制率

[1763]

化合物	第15天	第29天
RD2823	69%	56%

[1764] 实施例26:RD2823在各个脑区中靶向大鼠CTNNB1的效果

[1765] 在体内大鼠PD研究中评价如上所述的化合物RD2823。在第1天,十只动物经由鞘内注射接受单次0.9mg(3mg/kg)剂量。每天观察动物的行为变化。在第15天从一半动物收集组织,在第29天从另一半收集脑区。立即将组织置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃以用于基因表达分析。

[1766] 如以上实施例25所述进行RNA分离和qPCR。结果以CTNNB1相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

[1767] 表2:化合物RD2823的平均CTNNB1抑制率

[1768]

部位	第 15 天	第 29 天
纹状体	52%	41%

[1769]

小脑	65%	59%
脑干	67%	66%
海马体	74%	66%
额叶皮层	59%	39%
脊髓	67%	67%

[1770] 实施例27:RD2540靶向大鼠CTNNB1的效果

[1771] 化合物RD2540具有下表中描述的结构。RD2540是以上实施例25和26以及以下实施例28、29和30中使用的siRNA,并且不缀合至靶向配体。测试RD2540的活性,与上文和下文测试的靶向配体-缀合的化合物进行比较。

[1772] 表3:化学命名法

[1773]

缩写	结构
“v”	5′-乙烯基膦酸酯修饰
“m”	2′-O-甲基糖修饰(例如,mA、mG、mC、mU)
“f”	2′-F糖修饰(例如,fA、fG、fC、fU)
“*”	硫代磷酸酯核苷间连键
“dQ”	反向无碱基脱氧核糖

[1774] 表4:未缀合的母体化合物

[1775]

化合物	经修饰的链(5′-3′)	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2540	(vU)*(fU)*(mU)(mC)(mG)(fA)(mA)(fU)(fC)(mA) (mA)(mU)(mC)(fC)(mA)(fA)(mC) (mA)(mG)(mU) (mA)*(mG)*(mC)	IA0883	1
	(mU)*(mA)*(mC)(mU)(mG)(mU)(fU)(mG)(fG)(fA) (fU)(mU)(mG)(mA)(mU)(mU)(mC) (mG)(mA) (mA)*(mA)*(dQ)	IS1096	2

[1776] 在如实施例26所述进行的体内大鼠PD研究中评价RD2540。结果以CTNNB1相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

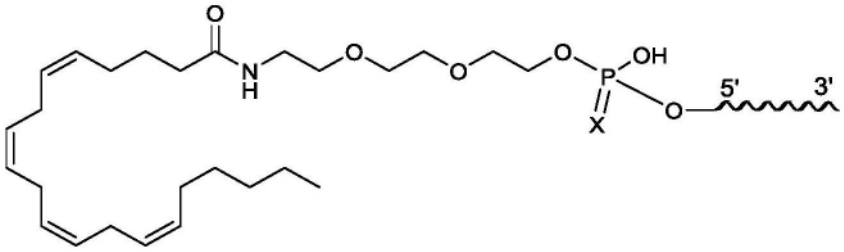
[1777] 表5:化合物RD2540的平均CTNNB1抑制率

[1778]

化合物	第15天	第29天
RD2540	31%	13%

[1779] 实施例28(CTNNB1大鼠#001,BA-116):RD2545靶向大鼠CTNNB1(连环蛋白β1)的效果

[1780] 化合物RD2545具有附接至靶向CTNNB1的siRNA的以下化合物:

[1781] 

其中X为S,并且R为靶向CTNNB1的siRNA(即,R为上文描述的化合物RD2540的共价结合结构)。

[1782] 在体内大鼠PD研究中评价RD2545。六只动物在第1天通过鞘内注射单次剂量0.9mg(3mg/kg)。每天观察动物的行为变化。在第15天从一半动物收集额叶皮层,在第29天从另一半收集额叶皮层。立即将组织置于均质管中,快速冷冻并储存在-80℃下以用于基因表达分析。

[1783] 根据RNeasy微量试剂盒(Qiagen目录号74004)说明书进行RNA分离。RNA分离后,将96孔板置于冰上,同时准备qRT-PCR反应。将2μl的RNA添加到MicroAmp Optical 96孔板(0.2mL)中含有5μl TaqMan Fast Virus 1步主混合物(Thermo Fisher#44444432)、1μl CTNNB1 TaqMan基因表达测定物(Thermo Fisher:Rn00584431_g1,FAM)、1μl ACTB(VIC) TaqMan基因表达测定物(Thermo Fisher:Rn Rn00667869_m1,VIC)和11μl RT-PCR级无核酸酶水的反应混合物中。使用QuantStudio3 qPCR机器以下列循环进行qPCR:50℃持续1分钟,95℃持续20秒,40个循环的95℃持续15秒,以及60℃持续1分钟。结果以CTNNB1相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

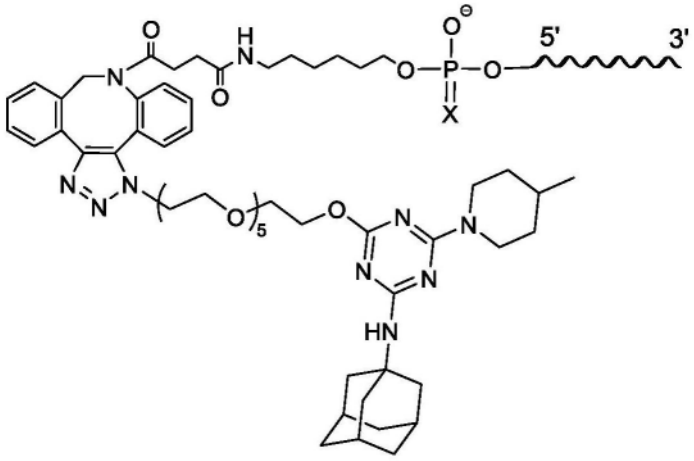
[1784] 表6:化合物RD2545的平均CTNNB1抑制率

[1785]

化合物	第15天	第29天
RD2545	28%	22%

[1786] 实施例29(CTNNB1大鼠#004,BA-120):RD2824靶向大鼠CTNNB1(连环蛋白β1)的效果

[1787] 化合物RD2824具有附接至靶向CTNNB1的siRNA的以下化合物:

[1788]  其中X为S，并且R为靶向CTNNB1的siRNA(即,R为下文描述的化合物RD2540的共价结合结构)。

[1789] 在体内大鼠PD研究中评价RD2824。六只动物在第1天通过鞘内注射单次剂量0.9mg(3mg/kg)。每天观察动物的行为变化。在第15天从一半动物收集额叶皮层,在第29天从另一半收集额叶皮层。立即将组织置于均质管中,快速冷冻并储存在-80℃下以用于基因表达分析。

[1790] 根据RNeasy微量试剂盒(Qiagen目录号74004)说明书进行RNA分离。RNA分离后,将96孔板置于冰上,同时准备qRT-PCR反应。将2μl的RNA添加到MicroAmp Optical 96孔板(0.2mL)中含有5μl TaqMan Fast Virus 1步主混合物(Thermo Fisher#44444432)、1μl CTNNB1 TaqMan基因表达测定物(Thermo Fisher:Rn00584431_g1,FAM)、1μl ACTB(VIC) TaqMan基因表达测定物(Thermo Fisher:Rn Rn00667869_m1,VIC)和11μl RT-PCR级无核酸酶水的反应混合物中。使用QuantStudio3 qPCR机器以下列循环进行qPCR:50℃持续1分钟,95℃持续20秒,40个循环的95℃持续15秒,以及60℃持续1分钟。结果以CTNNB1相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

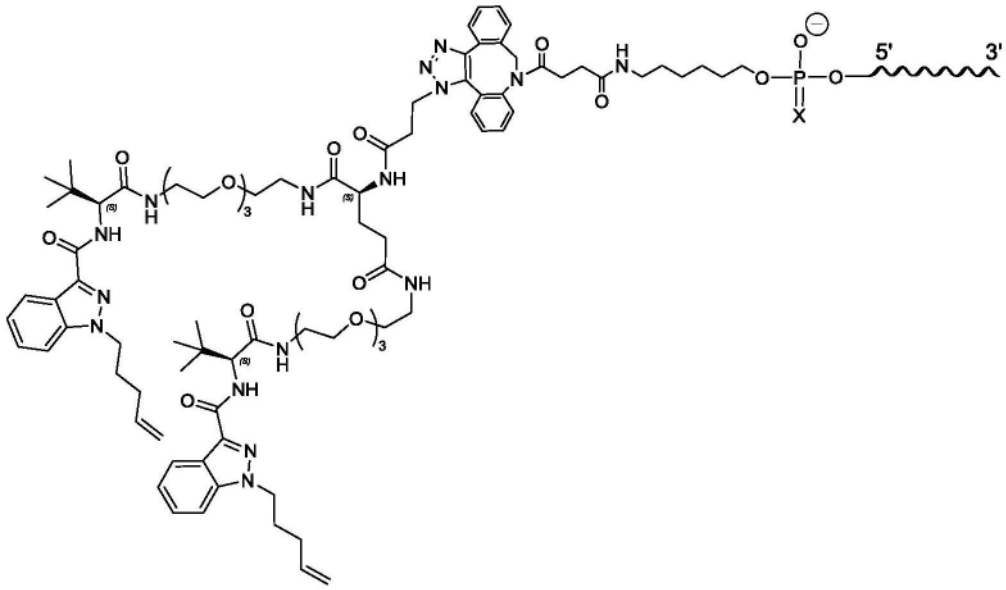
[1791] 表7:化合物RD2824的平均CTNNB1抑制率

[1792]

化合物	第15天	第29天
RD2824	46%	61%

[1793] 实施例30(CTNNB1大鼠#005,BA-130):RD2953靶向大鼠CTNNB1(连环蛋白β1)的效果

[1794] 化合物RD2953具有附接至靶向CTNNB1的siRNA的以下化合物:

[1795] 

[1796] 其中X为S,并且R为靶向CTNNB1的siRNA(即,R为下文描述的化合物RD2540的共价结合结构)。

[1797] 在体内大鼠PD研究中评价RD2953。六只动物在第1天通过鞘内注射单次剂量0.9mg(3mg/kg)。每天观察动物的行为变化。在第15天从一半动物收集额叶皮层,在第29天从另一半收集额叶皮层。立即将组织置于均质管中,快速冷冻并储存在-80℃下以用于基因表达分析。

[1798] 根据RNeasy微量试剂盒(Qiagen目录号74004)说明书进行RNA分离。RNA分离后,将96孔板置于冰上,同时准备qRT-PCR反应。将2μl的RNA添加到MicroAmp Optical 96孔板(0.2mL)中含有5μl TaqMan Fast Virus 1步主混合物(Thermo Fisher#44444432)、1μl CTNNB1 TaqMan基因表达测定物(Thermo Fisher:Rn00584431_g1,FAM)、1μl ACTB(VIC) TaqMan基因表达测定物(Thermo Fisher:Rn Rn00667869_m1,VIC)和11μl RT-PCR级无核酸酶水的反应混合物中。使用QuantStudio3 qPCR机器以下列循环进行qPCR:50℃持续1分钟,95℃持续20秒,40个循环的95℃持续15秒,以及60℃持续1分钟。结果以CTNNB1相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

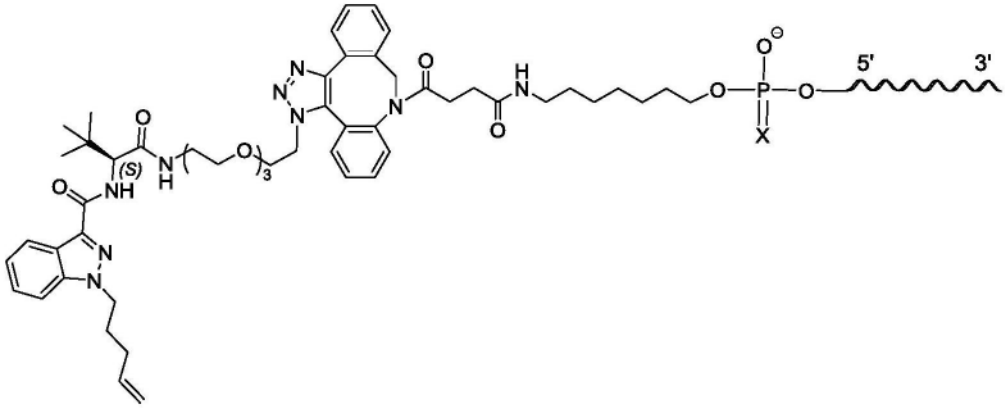
[1799] 表8:化合物RD2953的平均CTNNB1抑制率

[1800]

化合物	第15天	第29天
RD2953	64%	64%

[1801] 实施例31(靶标A大鼠#3,BA-119):化合物1在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1802] 化合物1具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1803] 

,

[1804] 其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1805] 在体内大鼠PD研究中评价化合物1。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n=3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天、第29天或第43天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃下以用于基因表达分析。

[1806] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表9中。

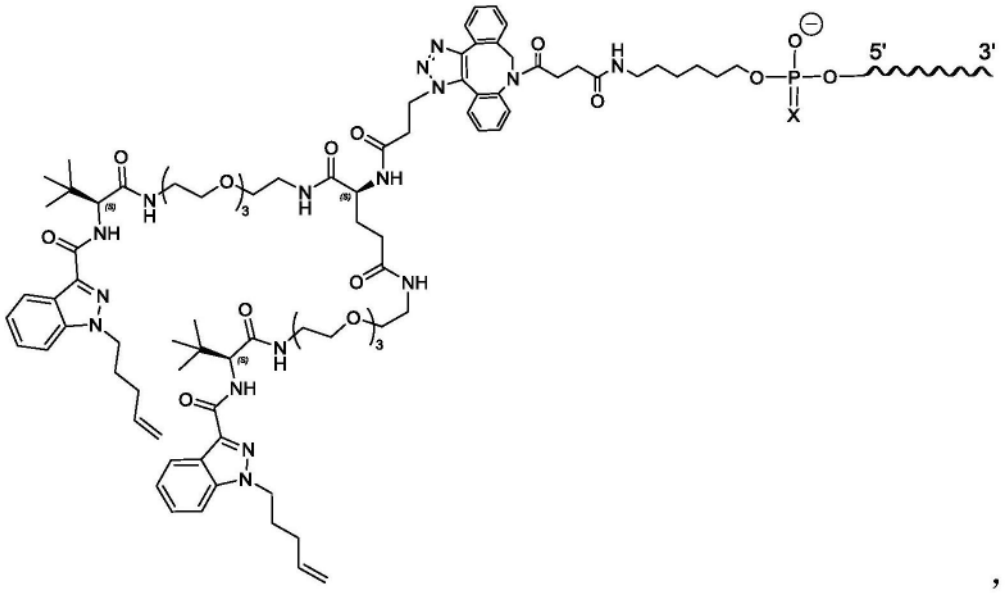
[1807] 表9:化合物1的平均靶标A抑制率

[1808]

脑区	第15天	第29天	第43天
纹状体	72%	56%	59%
海马体	76%	84%	76%
额叶皮层	83%	93%	78%
颞叶皮层	77%	92%	71%
小脑	79%	84%	72%
脑干	84%	88%	80%
颈脊髓	91%	86%	85%
胸脊髓	89%	87%	82%
腰脊髓	83%	88%	90%

[1809] 实施例32(靶标A大鼠#4,BA-130):化合物2在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1810] 化合物2具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1811] 

,

[1812] 其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1813] 在体内大鼠PD研究中评价化合物2。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n=3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天或第29天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃下以用于基因表达分析。

[1814] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

[1815] 表10:化合物2的平均靶标A抑制率

[1816]

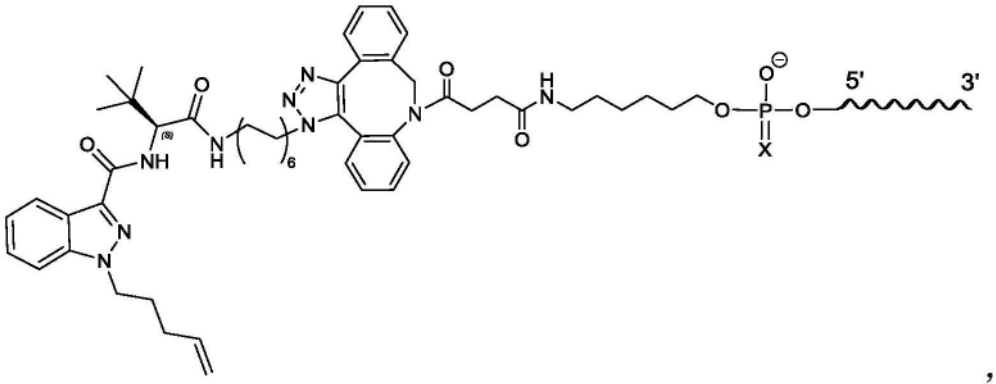
脑区	第 15 天	第 29 天
纹状体	56%	60%
海马体	80%	71%
额叶皮层	84%	92%

[1817]

颞叶皮层	82%	84%
小脑	74%	82%
脑干	77%	84%
颈脊髓	76%	90%
胸脊髓	74%	91%
腰脊髓	81%	95%

[1818] 实施例33(靶标A大鼠#4,BA-138):化合物3在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1819] 化合物3具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1820] 

[1821] 其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1822] 在体内大鼠PD研究中评价化合物3。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n=3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天或第29天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃下以用于基因表达分析。

[1823] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

[1824] 表11:化合物3的平均靶标A抑制率

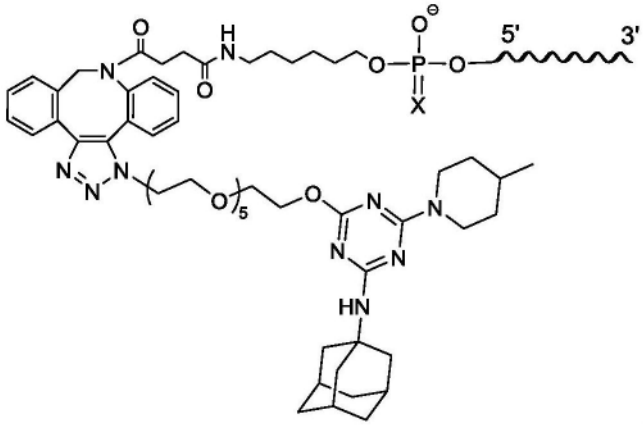
[1825]

脑区	第 15 天	第 29 天
纹状体	41%	21%
海马体	68%	36%
额叶皮层	67%	46%
颞叶皮层	65%	43%
小脑	72%	75%
脑干	85%	86%
颈脊髓	79%	87%
胸脊髓	70%	86%
腰脊髓	77%	92%

[1826]

[1827] 实施例34(靶标A大鼠#7,BA-120):化合物4在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1828] 化合物4具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1829]  ，其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1830] 在体内大鼠PD研究中评价化合物4。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n＝3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃以用于基因表达分析。

[1831] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

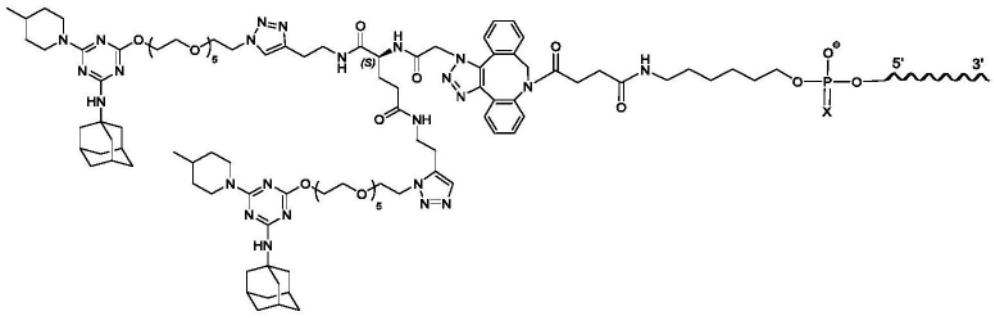
[1832] 表12:化合物4的平均靶标A抑制率

[1833]

脑区	第15天
纹状体	50%
海马体	43%
额叶皮层	81%

[1834] 实施例35(靶标A大鼠#7,BA-152):化合物5在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1835] 化合物5具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1836]  ，

[1837] 其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1838] 在体内大鼠PD研究中评价化合物5。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n＝3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃以用于基因表达分析。

[1839] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

[1840] 表13:化合物5的平均靶标A抑制率

[1841]

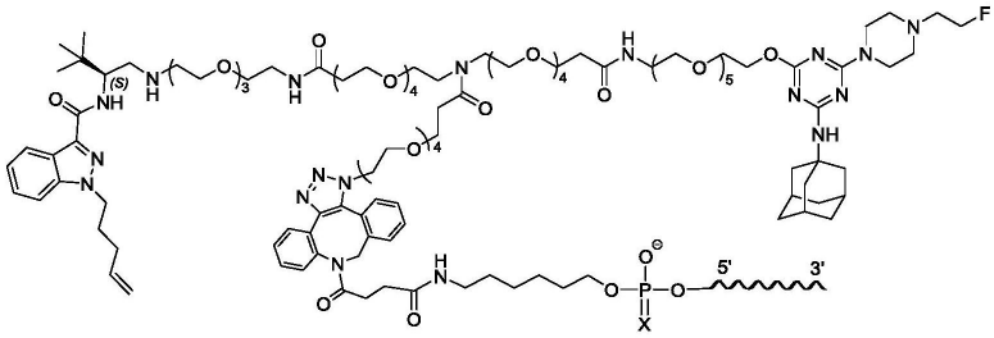
脑区	第 15 天
纹状体	52%

[1842]

脑区	第 15 天
海马体	53%
额叶皮层	71%

[1843] 实施例36(靶标A大鼠#7,BA-157):化合物6在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1844] 化合物6具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1845] 

[1846] 其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1847] 在体内大鼠PD研究中评价化合物6。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n=3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃以用于基因表达分析。

[1848] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fiher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

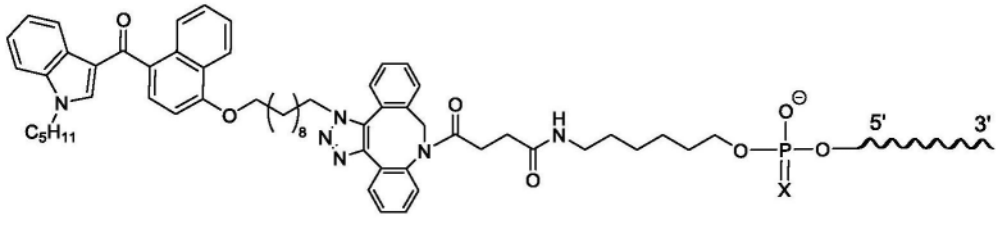
[1849] 表14:化合物6的平均靶标A抑制率

[1850]

脑区	第15天
纹状体	55%
海马体	54%
额叶皮层	62%

[1851] 实施例37(靶标A大鼠#7,BA-153):化合物7在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1852] 化合物7具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1853] 

[1854] 其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1855] 在体内大鼠PD研究中评价化合物7。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n=3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天收集脑区,并将组

织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃以用于基因表达分析。

[1856] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

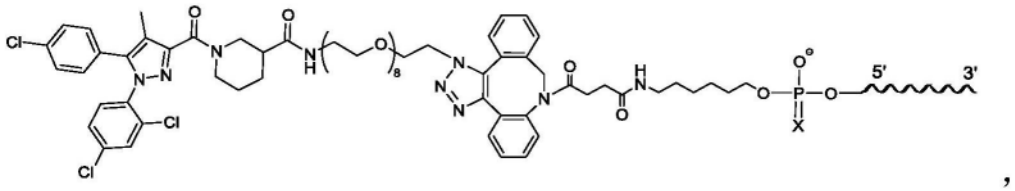
[1857] 表15:化合物7的平均靶标A抑制率

[1858]

脑区	第15天
纹状体	35%
海马体	81%
额叶皮层	41%

[1859] 实施例38(靶标A大鼠#7,BA-156):化合物8在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1860] 化合物8具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1861] 

[1862] 其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1863] 在体内大鼠PD研究中评价化合物8。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n=3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃以用于基因表达分析。

[1864] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

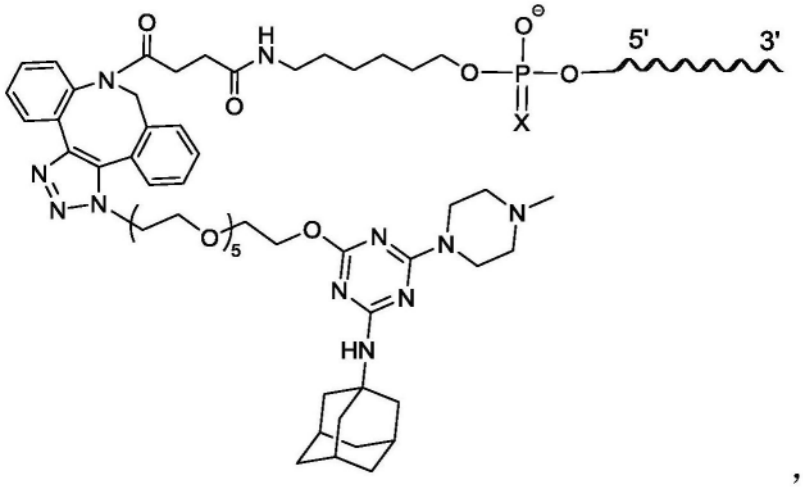
[1865] 表16:化合物8的平均靶标A抑制率

[1866]

脑区	第15天
纹状体	57%
海马体	89%
额叶皮层	63%

[1867] 实施例39(靶标A大鼠#7,BA-146):化合物9在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1868] 化合物9具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1869]  其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1870] 在体内大鼠PD研究中评价化合物9。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n＝3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃以用于基因表达分析。

[1871] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

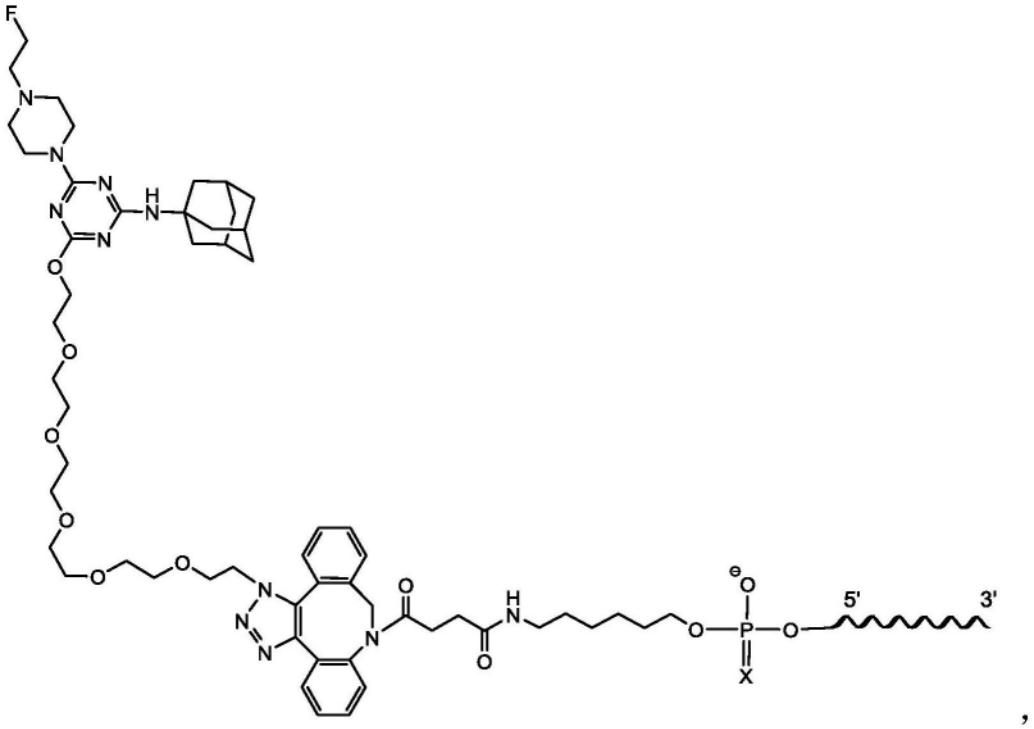
[1872] 表17:化合物9的平均靶标A抑制率

[1873]

脑区	第15天
纹状体	66%
海马体	90%
额叶皮层	80%

[1874] 实施例40(靶标A大鼠#7,BA-147):化合物10在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1875] 化合物10具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1876] 

[1877] 其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1878] 在体内大鼠PD研究中评价化合物10。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n=3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃以用于基因表达分析。

[1879] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

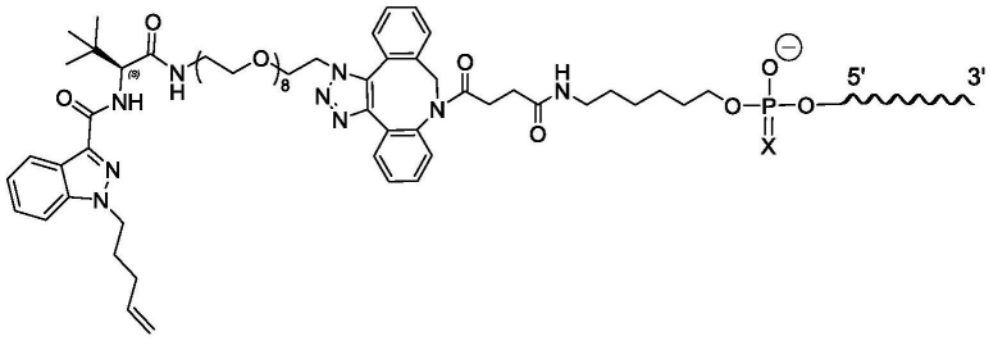
[1880] 表18:化合物10的平均靶标A抑制率

[1881]

脑区	第15天
纹状体	51%
海马体	89%
额叶皮层	58%

[1882] 实施例41(靶标A大鼠#7,BA-155):化合物11在各个脑区中靶向大鼠靶标A的效果

[1883] 化合物11具有附接至以下CB1配体的靶向靶标A的siRNA:

[1884] 

[1885] 其中X为S,R为针对靶标A的siRNA(即,R为上表9中提供的siRNA的共价结合结构)。

[1886] 在体内大鼠PD研究中评价化合物11。在第1天,动物经由鞘内注射接受单一媒介物或0.9mg(3mg/kg)剂量(n=3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃以用于基因表达分析。

[1887] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用大鼠靶标A TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1TaqMan基因表达测定。结果以靶标A相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

[1888] 表19:化合物11的平均靶标A抑制率

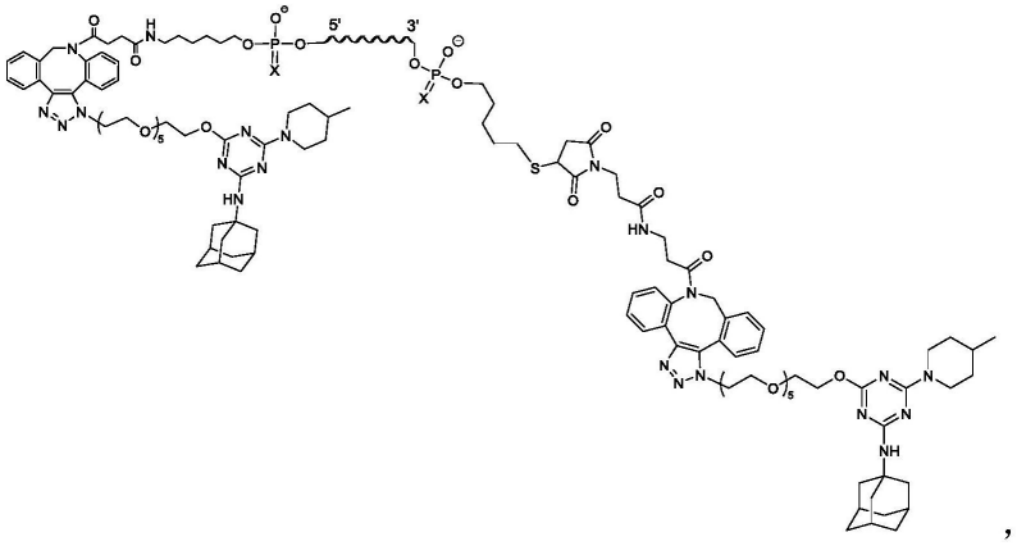
[1889]

脑区	第15天
纹状体	51%
海马体	91%
额叶皮层	61%

[1890] 实施例42(靶标B小鼠#27,BA-120/BA-120):化合物12在各个脑区中靶向人靶标B的效果

[1891] 化合物12具有附接至以下CB1配体的靶向人靶标B的siRNA:

[1892]



,

[1893] 其中X为S,R为针对人靶标B的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1894] 在体内人靶标B转基因小鼠PD研究中评价化合物12。在第1天,动物经由脑室内注射接受单一媒介物或0.2mg(10mg/kg)剂量(n=3只/组)。每天观察动物的行为变化。在第15天收集脑区,并将组织立即置于均质管中,快速冷冻,然后保存在-80℃以用于基因表达分析。

[1895] 如以上实施例25中所述进行RNA分离和qPCR,不同的是使用人靶标B TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher)代替大鼠CTNNB1 TaqMan基因表达测定;使用小鼠GAPDH TaqMan基因表达测定(Thermo Fisher:Mm99999915_g1,VIC)代替大鼠ACTB(VIC)TaqMan基因表达测定。结果以人靶标B相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

[1896] 表20:化合物12的平均靶标B抑制率

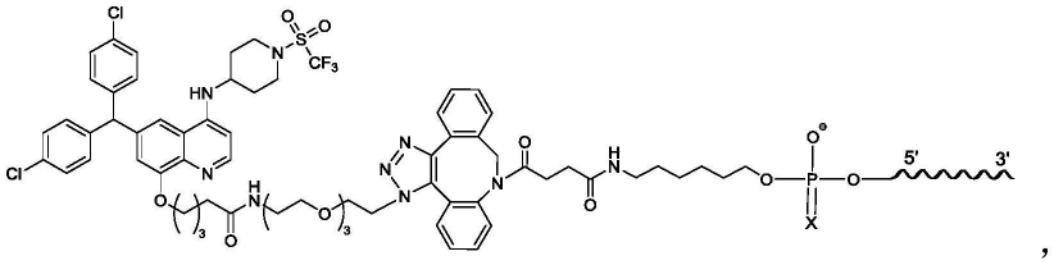
[1897]

脑区	第15天
皮层	41%
海马体	68%

小脑	58%
纹状体	60%
颈脊髓	76%

[1898] 实施例43(人靶标B小鼠#33,BA-168):化合物13在各个脑区中靶向人靶标B的效果

[1899] 化合物13具有附接至以下CB1配体的靶向人靶标B的siRNA:

[1900] 

[1901] 其中X为S,R为针对靶标B的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1902] 在如实施例42所述进行的体内人靶标B转基因小鼠PD研究中评价化合物13。结果以靶标B相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

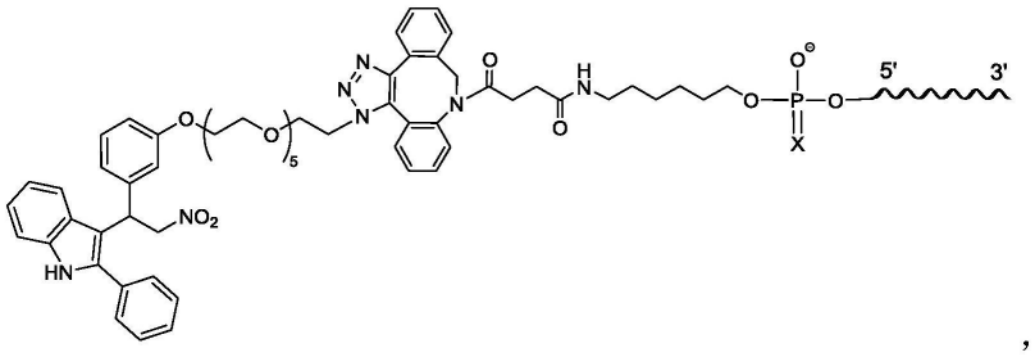
[1903] 表21:化合物13的平均靶标B抑制率

[1904]

脑区	第15天
皮层	52%
海马体	71%
小脑	47%
纹状体	66%
颈脊髓	72%

[1905] 实施例44(人靶标B小鼠#36,BA-176):化合物14在各个脑区中靶向人靶标B的效果

[1906] 化合物14具有附接至以下CB1配体的靶向人靶标B的siRNA:

[1907] 

[1908] 其中X为S,R为针对靶标B的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1909] 在如实施例42所述进行的体内人靶标B转基因小鼠PD研究中评价化合物14。结果以靶标B相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

[1910] 表22:化合物14的平均靶标B抑制率

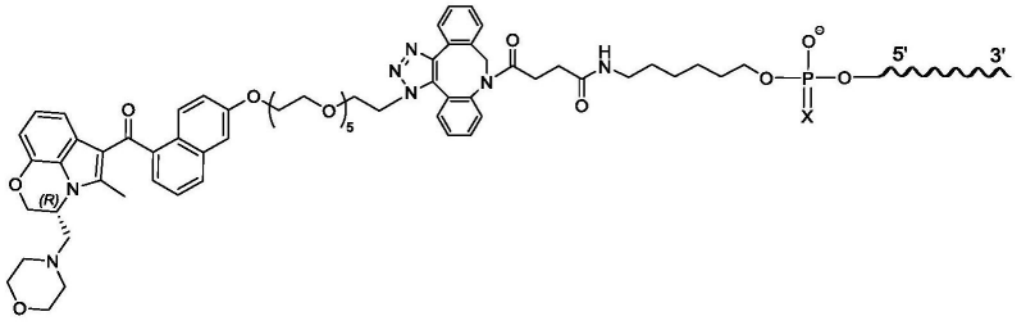
[1911]

脑区	第15天
皮层	56%
海马体	71%
小脑	58%

纹状体	73%
颈脊髓	50%

[1912] 实施例45(人靶标B小鼠#36,BA-177):化合物15在各个脑区中靶向人靶标B的效果

[1913] 化合物15具有附接至以下CB1配体的靶向人靶标B的siRNA:

[1914] 

[1915] 其中X为S,R为针对靶标B的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1916] 在如实施例42所述进行的体内人靶标B转基因小鼠PD研究中评价化合物15。结果以靶标B相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

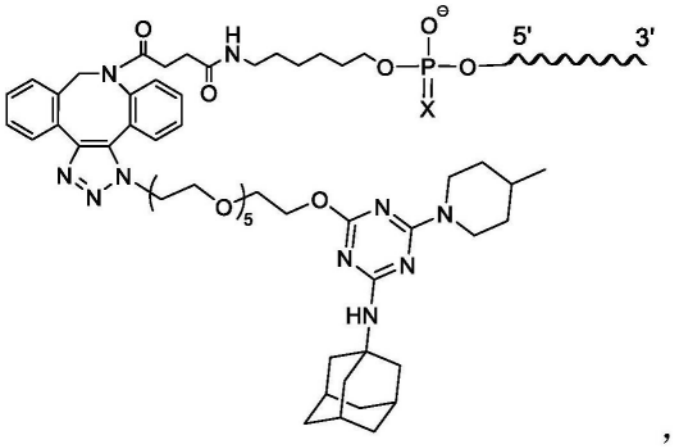
[1917] 表23:化合物15的平均靶标B抑制率

[1918]

脑区	第15天
皮层	63%
海马体	76%
小脑	54%
纹状体	71%
颈脊髓	15%

[1919] 实施例46(人靶标B小鼠#39,BA-120):化合物16在各个脑区中靶向人靶标B的效果

[1920] 化合物靶标B具有附接至以下CB1配体的靶向人靶标B的siRNA:

[1921]  其中X为S,R为针对靶标B的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1922] 在如实施例42所述进行的体内人靶标B转基因小鼠PD研究中评价化合物16。结果以靶标B相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

[1923] 表24:化合物16的平均靶标B抑制率

[1924]

脑区	第 15 天

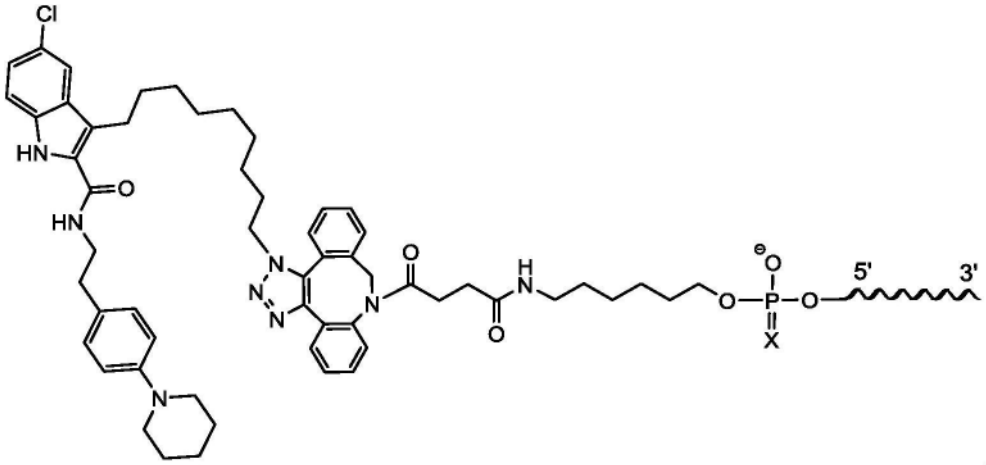
[1925]

脑区	第 15 天
皮层	29%
海马体	18%
小脑	42%
纹状体	35%
颈脊髓	41%

[1926] 实施例47(人靶标B小鼠#23,BA-163):化合物17在各个脑区中靶向人靶标B的效果

[1927] 化合物17具有附接至以下CB1配体的靶向人靶标B的siRNA:

[1928]



,

[1929] 其中X为S,R为针对靶标B的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1930] 在如实施例42中所述进行的体内人靶标B转基因小鼠PD研究中评价化合物17,不同的是代替脑室内注射,进行小脑延髓池注射。结果以靶标B相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

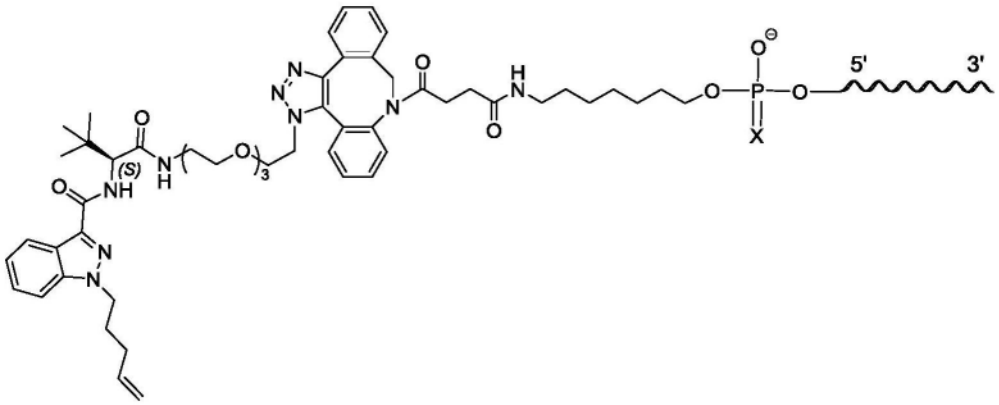
[1931] 表25:化合物17的平均靶标B抑制率

[1932]

脑区	第15天
皮层	43%
海马体	45%
小脑	35%
纹状体	24%
颈脊髓	61%

[1933] 实施例48(人靶标B小鼠#10,BA-119):化合物18在各个脑区中靶向人靶标B的效果

[1934] 化合物18具有附接至以下CB1配体的靶向人靶标B的siRNA:

[1935] 

[1936] 其中X为S,R为针对靶标B的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1937] 在如实施例42中所述进行的体内人靶标B转基因小鼠PD研究中评价化合物18,不同的是代替脑室内注射,进行小脑延髓池注射。结果以靶标B相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

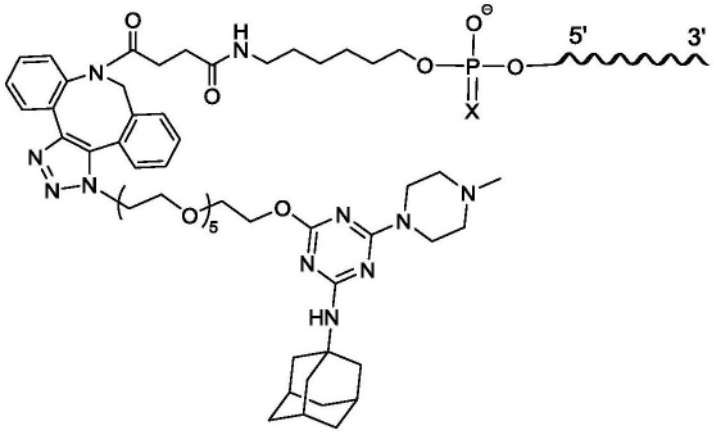
[1938] 表26:化合物18的平均靶标B抑制率

[1939]

脑区	第15天
皮层	36%
海马体	25%
小脑	0%
纹状体	20%
脑干	52%
颈脊髓	31%
胸脊髓	33%
腰脊髓	40%

[1940] 实施例49(人靶标B小鼠#15,BA-146):化合物19在各个脑区中靶向人靶标B的效果

[1941] 化合物19具有附接至以下CB1配体的靶向人靶标B的siRNA:

[1942]  其中X为S,R为针对靶标B的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1943] 在如实施例42中所述进行的体内人靶标B转基因小鼠PD研究中评价化合物19,不同的是代替脑室内注射,进行小脑延髓池注射。结果以靶标B相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

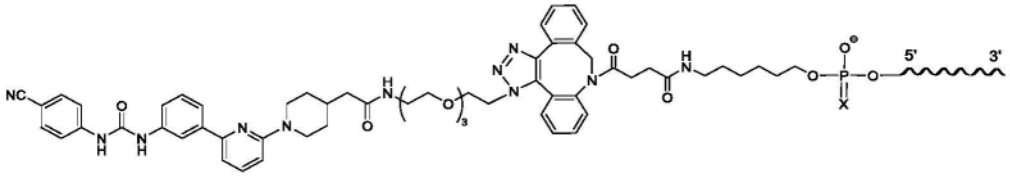
[1944] 表27:化合物19的平均靶标B抑制率

[1945]

脑区	第15天
皮层	29%
海马体	31%
小脑	18%
纹状体	17%
脑干	55%
颈脊髓	40%
胸脊髓	24%
腰脊髓	10%

[1946] 实施例50(人靶标B小鼠#23,BA-164):化合物20在各个脑区中靶向人靶标B的效果

[1947] 化合物20具有附接至以下CB1配体的靶向人靶标B的siRNA:

[1948] 

[1949] 其中X为S,R为针对靶标B的siRNA(即,R为siRNA的共价结合结构)。

[1950] 在如实施例42中所述进行的体内人靶标B转基因小鼠PD研究中评价化合物20,不同的是代替脑室内注射,进行小脑延髓池注射。结果以靶标B相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

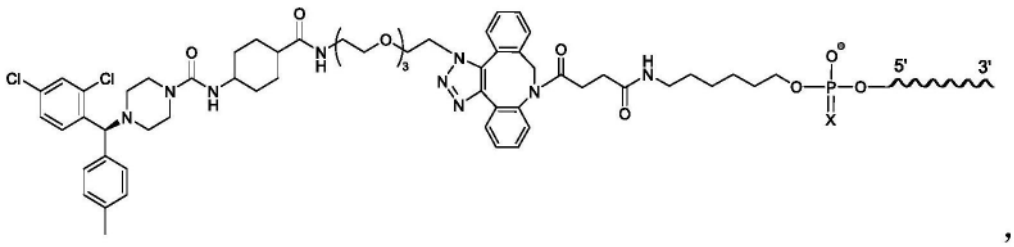
[1951] 表28:化合物20的平均靶标B抑制率

[1952]

脑区	第15天
皮层	36%
海马体	32%
小脑	39%
纹状体	28%
颈脊髓	58%

[1953] 实施例51(人靶标B小鼠#23,BA-165):化合物21在各个脑区中靶向人靶标B的效果

[1954] 化合物21具有附接至以下CB1配体的靶向人靶标B的siRNA:

[1955] 

[1956] 其中X为S,R为针对靶标B的siRNA(即,R为表21中提供的siRNA的共价结合结构)。

[1957] 在如实施例42中所述进行的体内人靶标B转基因小鼠PD研究中评价化合物21,不同的是代替脑室内注射,进行小脑延髓池注射。结果以靶标B相对于媒介物对照的抑制百分比形式呈现于下表中。

[1958] 表29:化合物21的平均靶标B抑制率

[1959]

脑区	第 15 天
皮层	48%

[1960]

海马体	32%
小脑	51%
纹状体	32%
颈脊髓	64%

[1961] 以引用的方式并入

[1962] 本申请中引用的所有参考文献(包括参考文献、授权专利、公布的专利申请和共同未决的专利申请)的内容据此全文明确地以引用方式并入本文。

[1963] 等效方案

[1964] 本领域技术人员将认识到或仅仅使用常规实验即能够确定本文所述的具体实施方案的许多等同形式。所述等效物意图由以下权利要求涵盖。

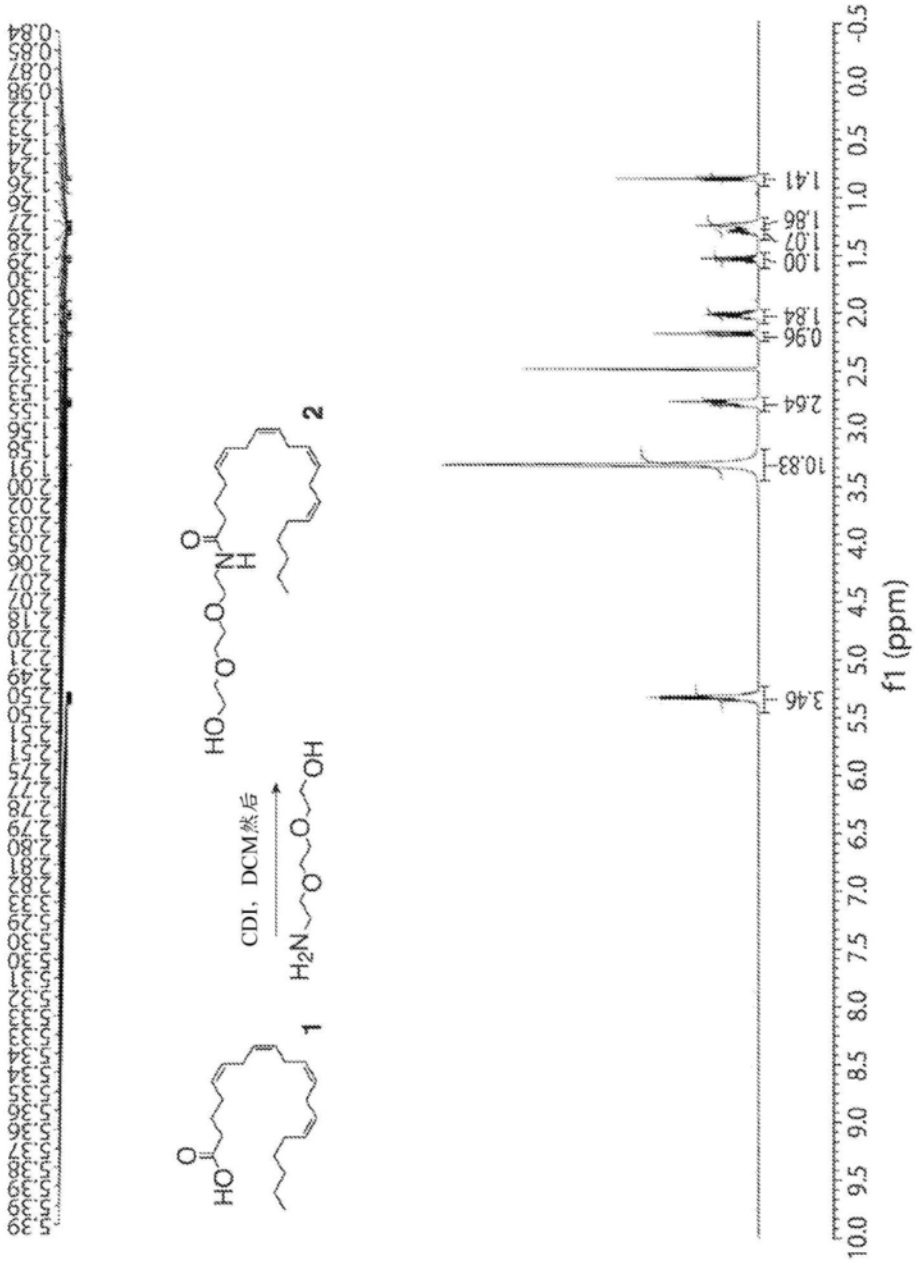

HO
O
1
CDI，DCM然后
H_2N
O
O
OH
2
N
H
O
HO
O
O
f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
1.41
1.86
1.07
1.00
1.84
0.96
2.64
10.83
3.46

图1

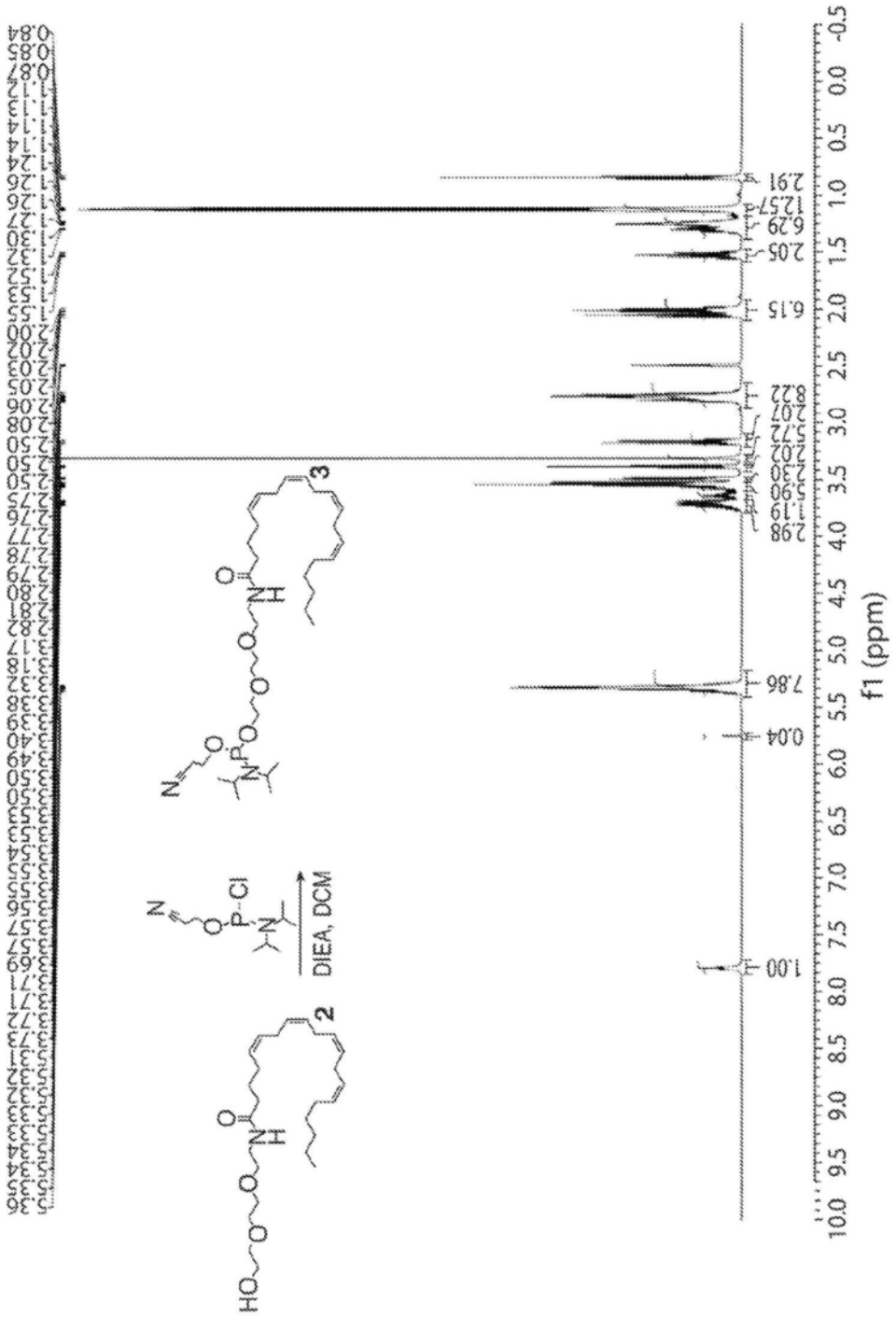

f1 (ppm)
DIEA, DCM
HO
N
O
P
Cl
H
2
3
2.91
12.57
6.29
2.05
6.15
8.22
2.07
5.72
2.02
2.30
5.90
11.19
2.98
7.86
0.04
1.00

图2

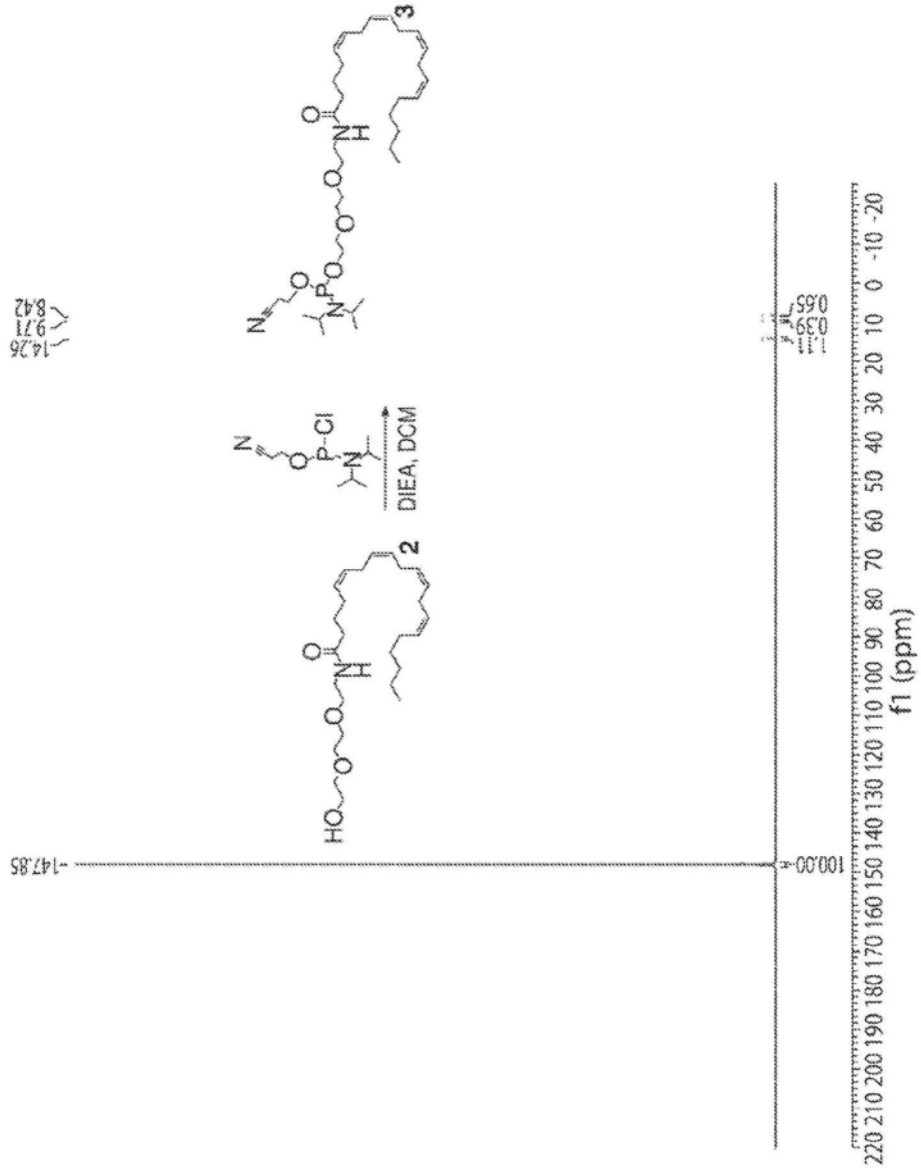


图3

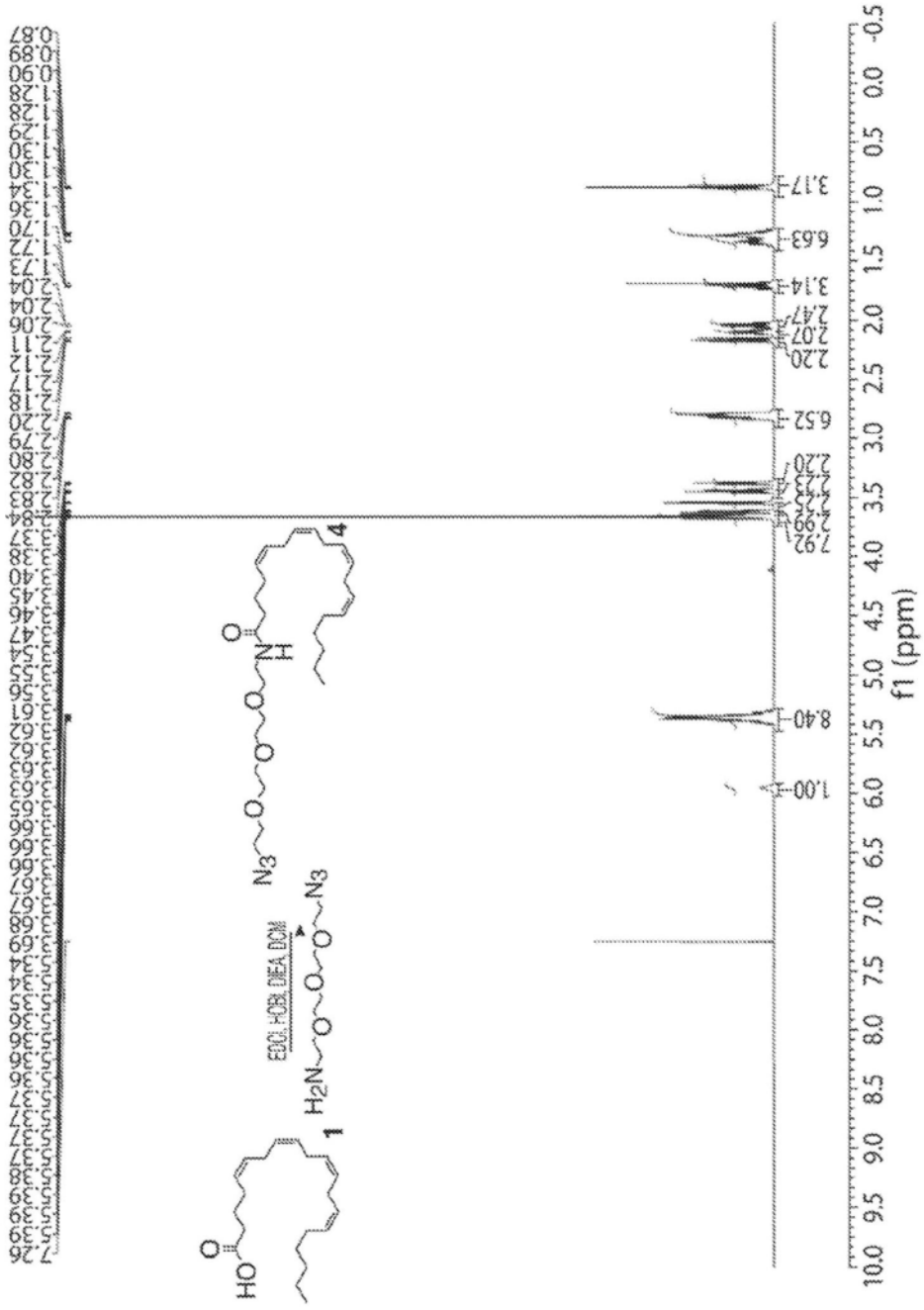

f1 (ppm)
3.17
6.63
3.14
2.47
2.07
2.20
6.52
2.20
2.73
2.22
2.99
7.92
8.40
1.00
EDCI, HOBt, DIEA, DCM
HO
O
N3
H2N
O
1
4

图4

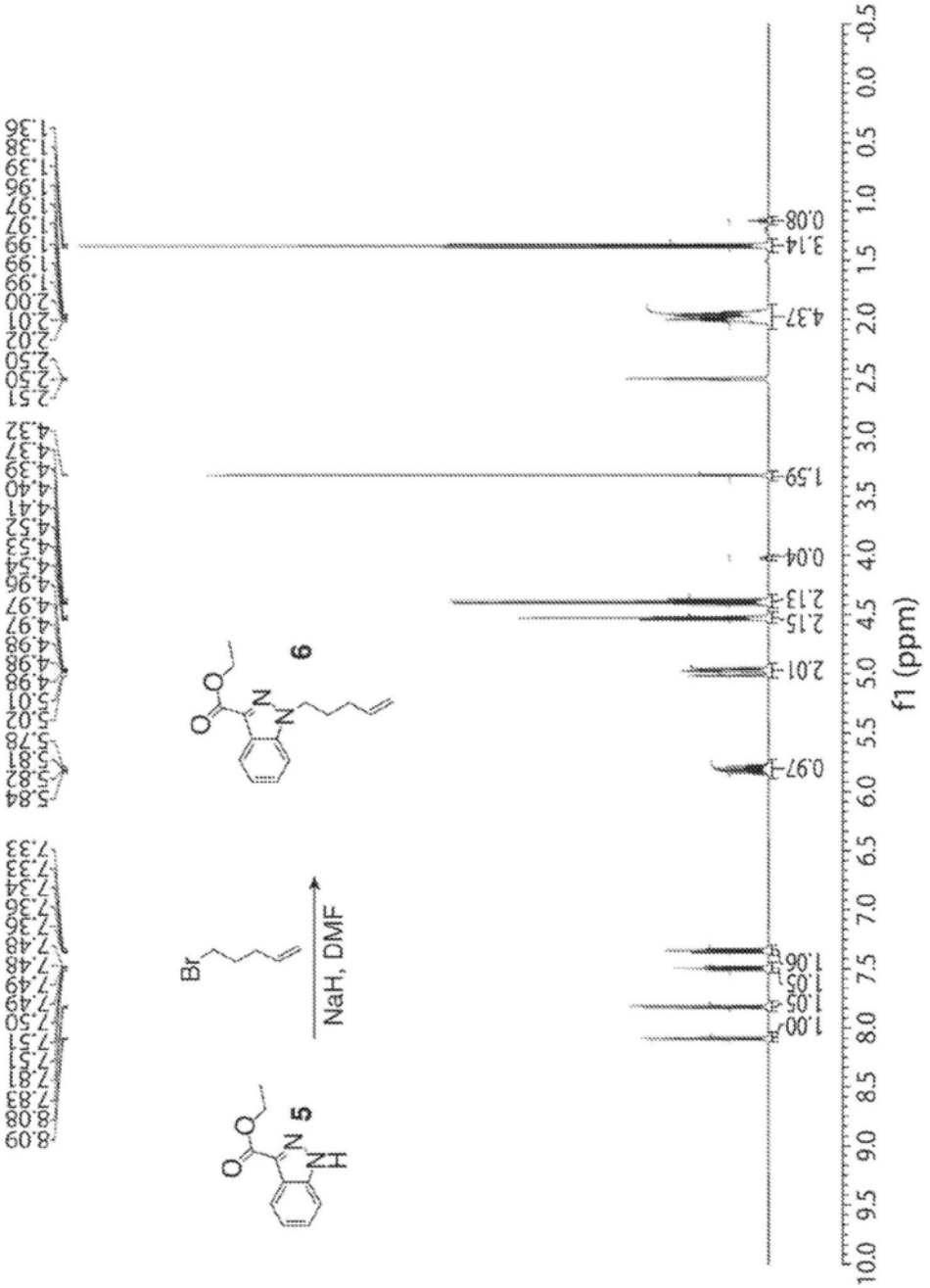


图5

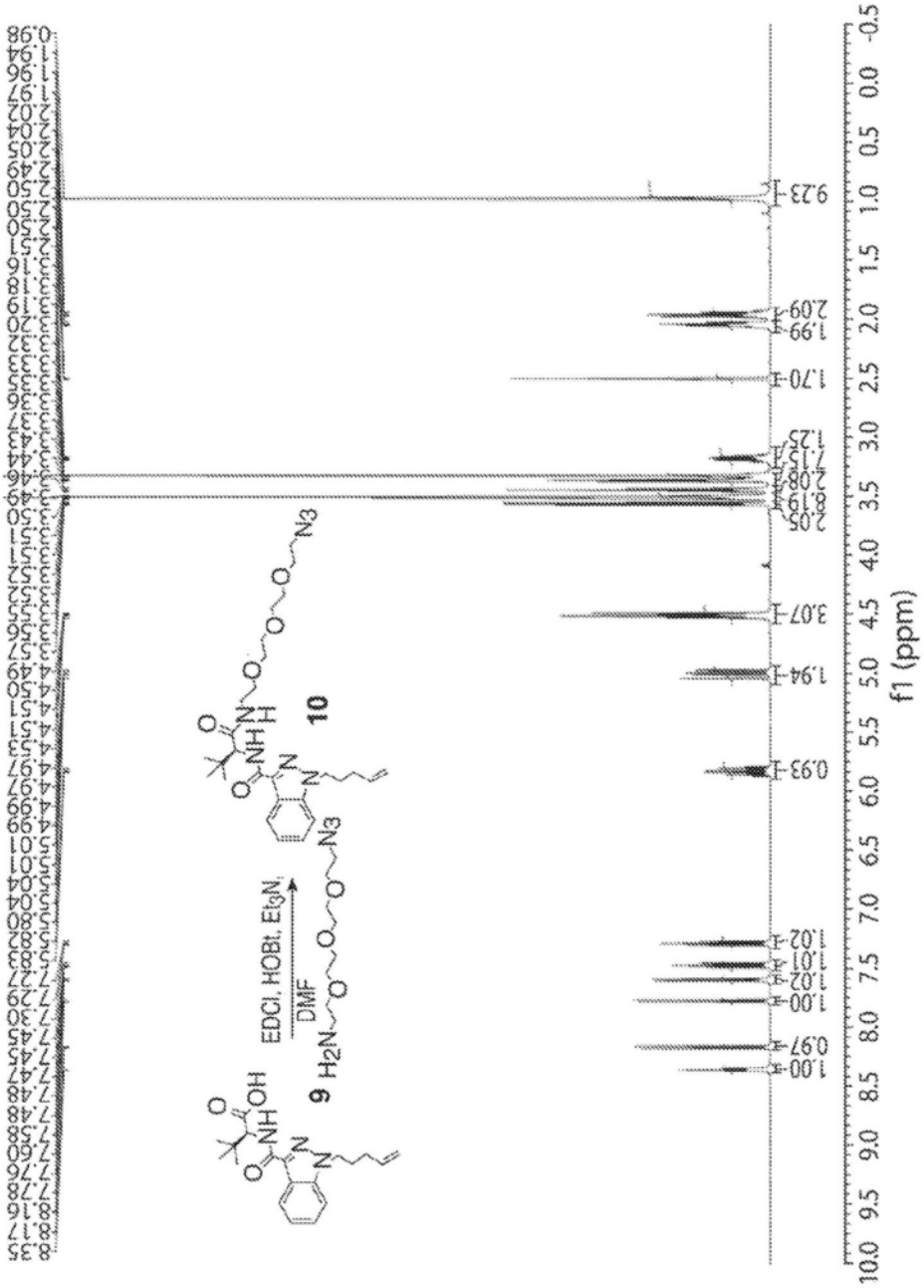

f1 (ppm)
9.23
1.99
2.09
1.70
1.25
7.15
2.08
8.19
2.05
3.07
1.94
0.93
1.02
1.01
1.02
1.00
0.97
1.00
EDCI, HOBt, Et3N
DMF
9
10

图6

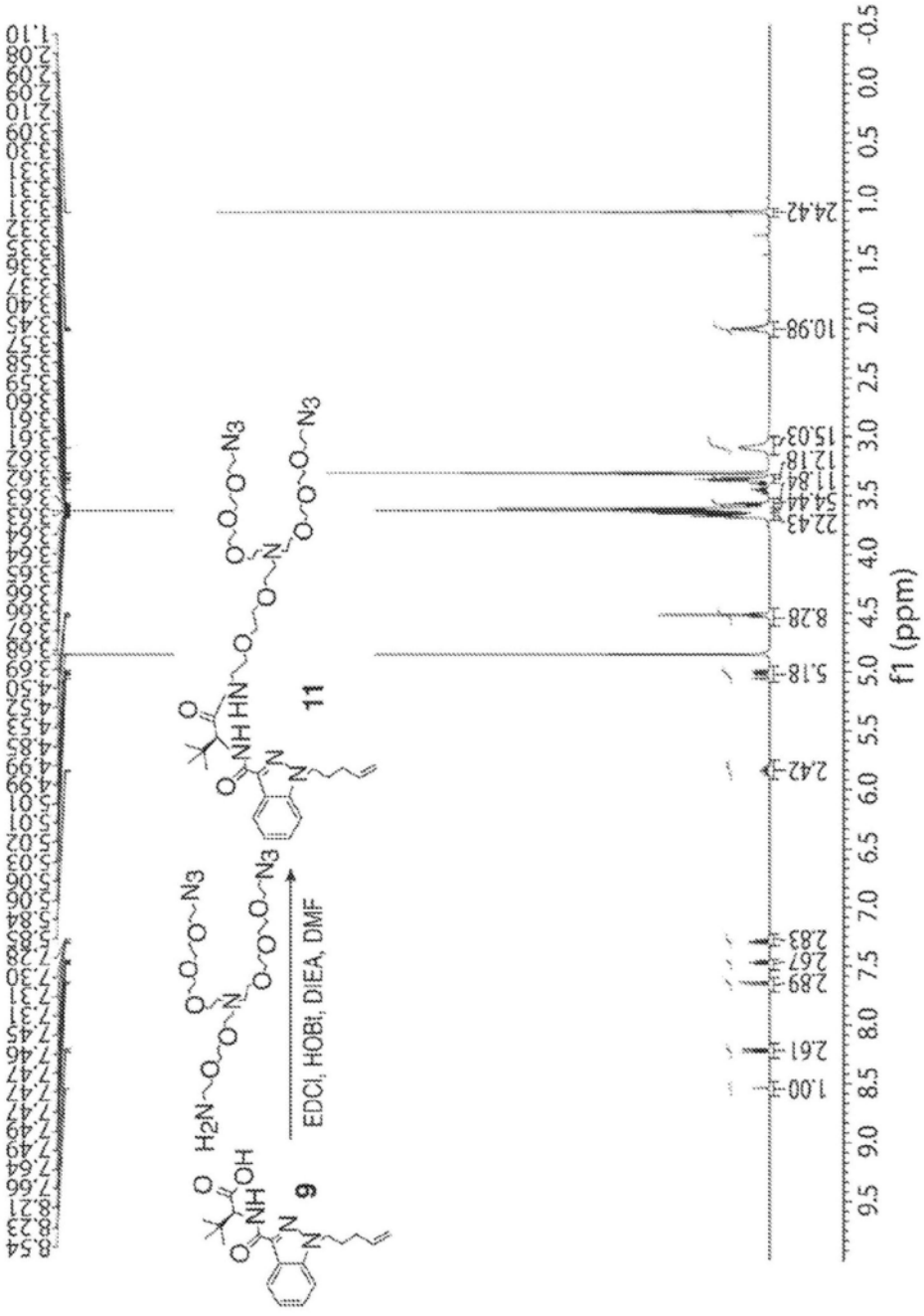

f1 (ppm)
24.42
10.98
15.03
12.18
11.84
54.44
22.43
8.28
5.18
2.42
2.83
2.67
2.89
2.61
1.00
EDCI, HOBt, DIEA, DMF
9
11

图7

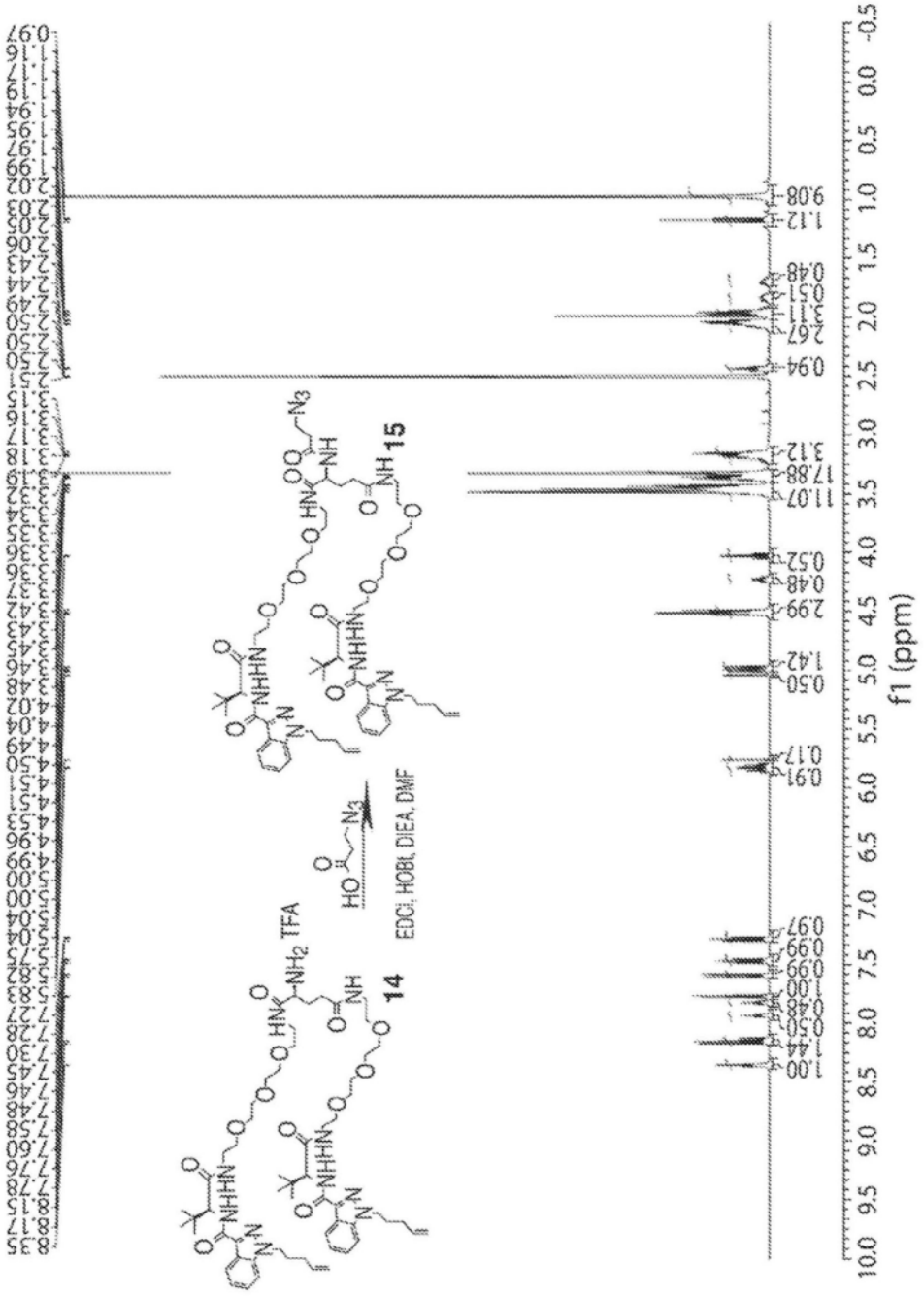


图8

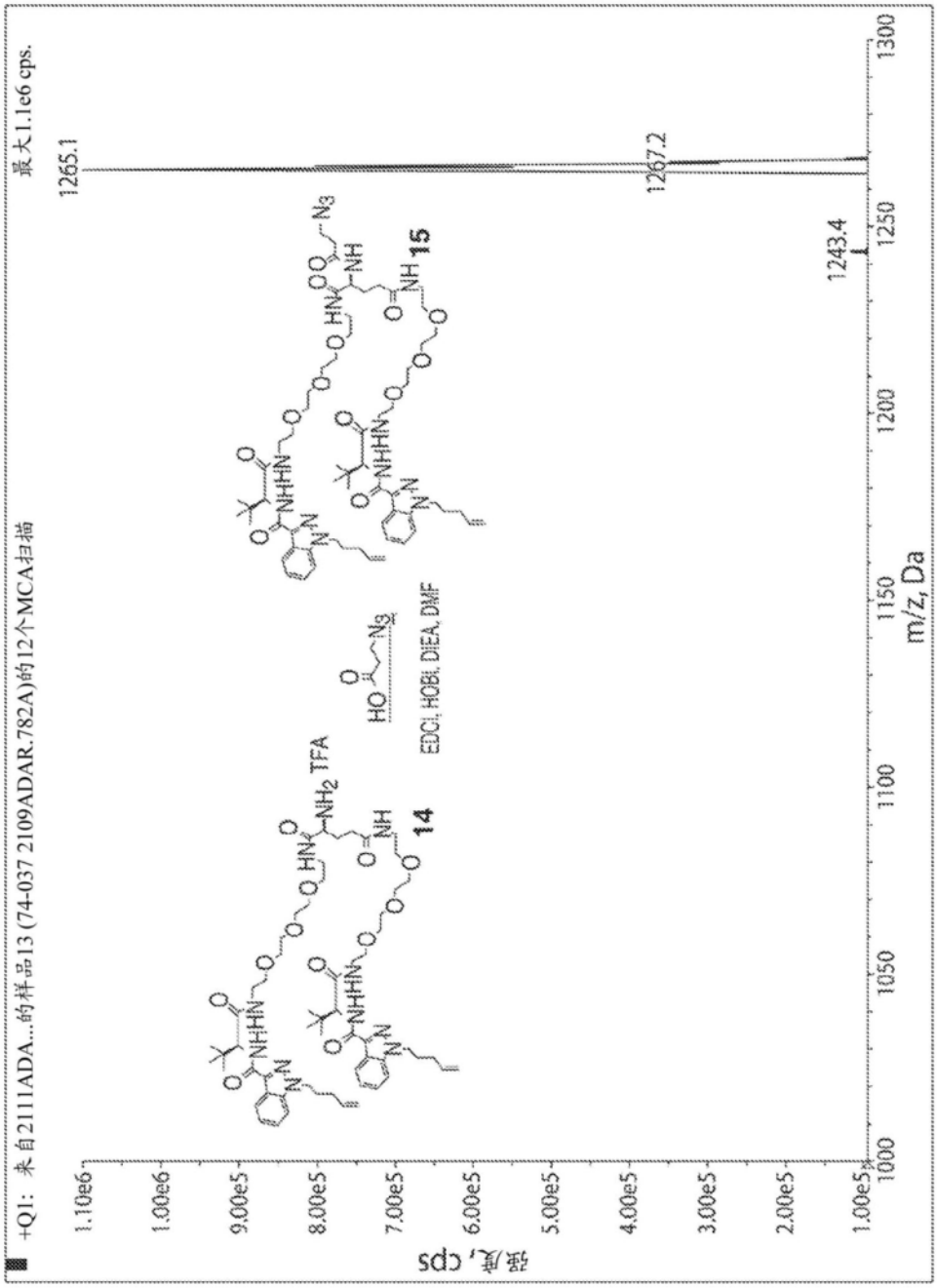

+Q1: 来自2111ADA...的样品13 (74-037 2109ADAR.782A)的12个MCA扫描
最大1.1e6 cps.
1265.1
1267.2
1243.4
强度, cps
m/z, Da
14
15
EDCI, HOBt, DIEA, DMF

图9