



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112955216 A

(43) 申请公布日 2021.06.11

(21) 申请号 201980059931.X

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

(22) 申请日 2019.09.12

代理人 林彦

(30) 优先权数据

62/730,341 2018.09.12 US

62/730,935 2018.09.13 US

62/771,972 2018.11.27 US

(51) Int.Cl.

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 47/60 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.03.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2019/057715 2019.09.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/053815 EN 2020.03.19

(71) 申请人 奎亚培格制药公司

地址 瑞典乌普萨拉

权利要求书15页 说明书109页

(72) 发明人 M·克维亚特科夫斯基 C·松德

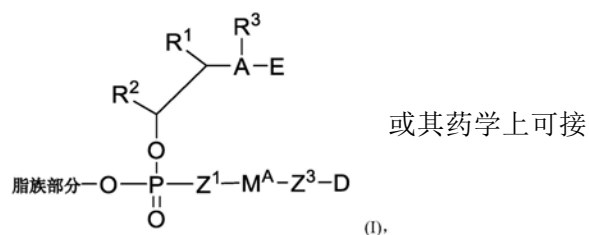
序列表13页 附图9页

(54) 发明名称

可释放GLP-1缀合物

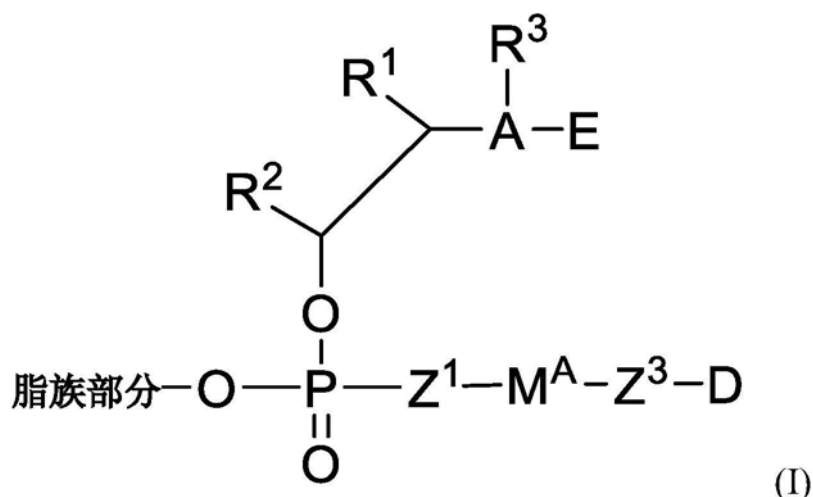
(57) 摘要

本申请提供式(I)的化合物:



受的盐,其中D是GLP-多肽或其类似物的残基,其在生理条件下进行水解以释放GLP-多肽或其类似物并可用于治疗可以用GLP-多肽或其类似物有益地治疗的病症。

1. 一种式 (I) 的化合物



或其药学上可接受的盐, 其中:

所述脂族部分选自聚合物、 R^{P} 和选自下列的基团:

聚合物- $\text{L} - (\text{CH}_2)_m -$ 和聚合物- $\text{L} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_p - (\text{CH}_2)_m -$;

R^{P} 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷基- $\text{O} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_p - (\text{CH}_2)_m -$ 和任选取代的 C_{3-7} 环烷基;

L是连接基团;

m和p各自独立地是1至10的整数;

D是GLP-1多肽或其类似物的残基;

Z^1 选自O、S和N(R^{N});

Z^3 选自O和N(R^{N}), 或者 Z^3 不存在;

A是O或N, 其中当A是O时则 R^3 不存在;

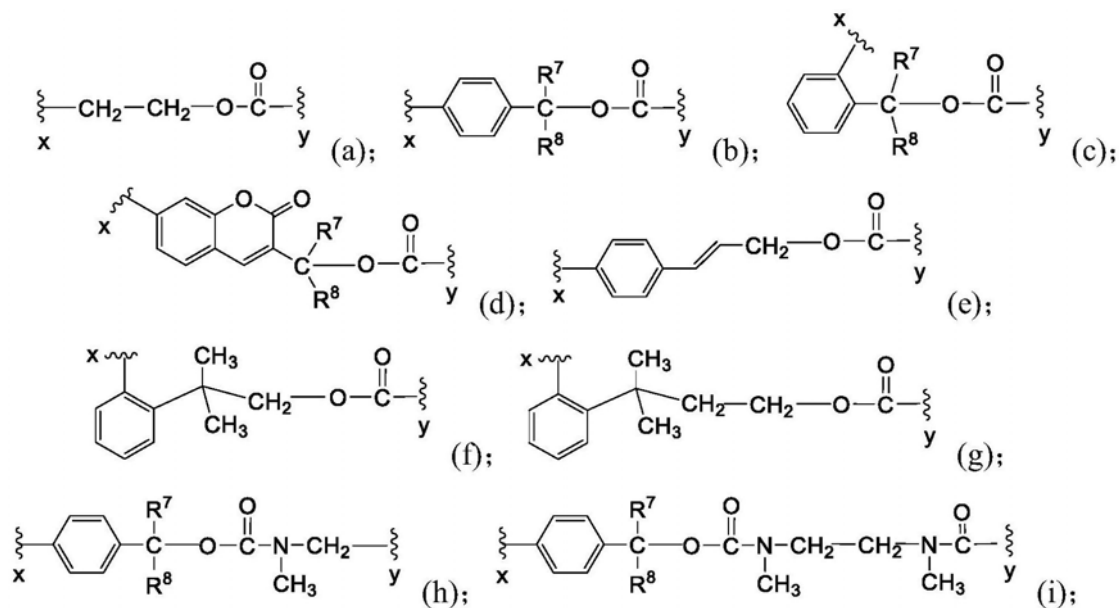
R^{N} 选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^3 选自H和 C_{1-6} 烷基, 或者

R^3 和 R^1 , 与A、和 R^1 所连接的碳原子一起形成任选取代的4至7元脂族杂环; 或者

R^3 和 R^2 , 与A、 R^1 所连接的碳原子和 R^2 所连接的碳原子一起形成任选取代的4至8元脂族杂环;

M^{A} 是具有下式 (a) - (i) 中任一个的自牺牲基团:



其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点；

R¹和R²独立地选自由氢、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基和任选取代的5-元至14-元杂芳基组成的组；

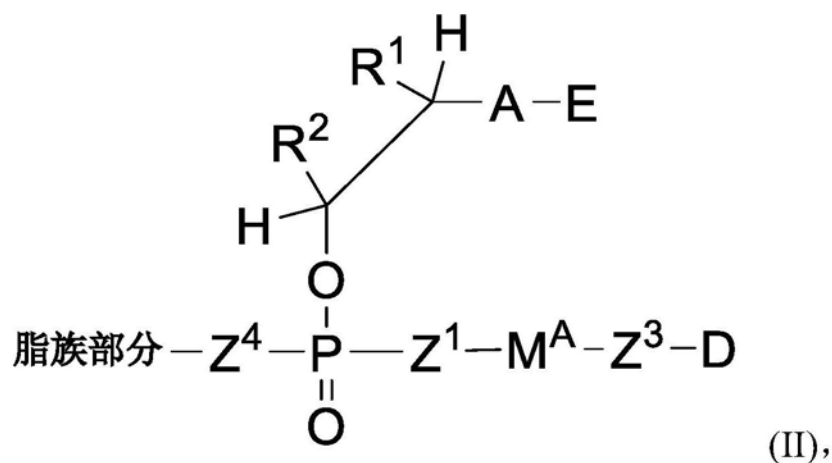
或者R¹和R²与它们所连接的碳原子接合在一起以形成任选取代的C₃₋₇环烷基环、任选取代的4至7元脂族杂环、任选取代的C₆₋₁₀芳基或任选取代的5-元至14-元杂芳基；

或者R¹和R²接合在一起以形成核糖环系；

R⁷和R⁸独立地选自H和C₁₋₆烷基；以及

E是可裂解部分。

2. 一种式 (II) 的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

所述脂族部分选自聚合物、R^p和选自下列的基团：

聚合物-L-(CH₂)_m-和聚合物-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-；

R^p选自任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₃烷基-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-和任选取代的C₃₋₇环烷基；

L是连接基团；

m和p各自独立地是1至10的整数；

D是生物活性药物的残基；

Z^1 选自O、S和N(R^N)；

Z^3 选自O和N(R^N)，或者 Z^3 不存在；

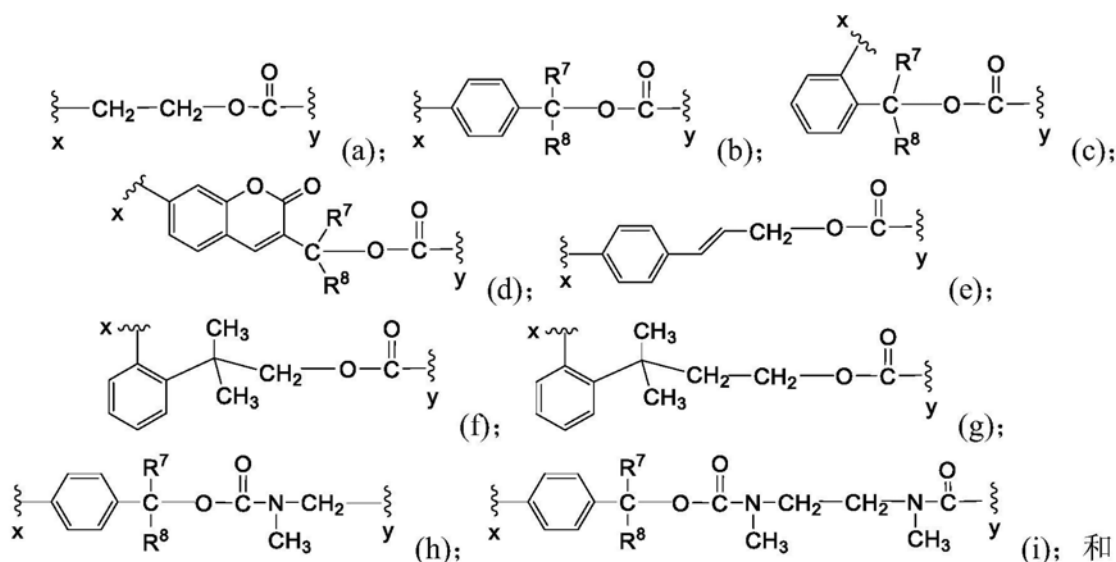
Z^4 选自O和S；

A选自O和N(R^N)；

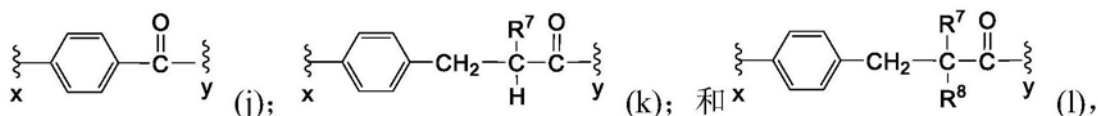
R^N 选自H和任选取代的 C_{1-4} 烷基；

M^A 是选自下列的双基；

a) 具有下式 (a) - (i) 中任一个的自牺牲基团：



b) 选自下式 (j) - (l) 中任一个的稳定双基：



其中x表示与 Z^1 的连接点并且y表示与 Z^3 的连接点；

R^1 和 R^2 独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的5-元至14-元杂芳基组成的组；

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子接合在一起以形成任选取代的 C_{3-7} 环烷基环、任选取代的4至7元脂族杂环、任选取代的 C_{6-10} 芳基或任选取代的5-元至14-元杂芳基；

或者 R^1 和 R^2 接合在一起以形成核糖环系；

R^7 和 R^8 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、氨基、(C_{1-6} 烷基)氨基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基、酰基氨基和受保护的氨基基团；以及

E是可裂解部分。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中所述脂族部分是聚合物。

4. 根据权利要求1到3中任一项所述的化合物，其中所述聚合物选自由聚(亚烷基二醇)、聚(氧乙基化多元醇)、聚(烯属醇)、聚(α -羟基酸)、聚(乙烯醇)、聚噁唑啉及其共聚物组成的组。

5. 根据权利要求1到4中任一项所述的化合物，其中所述聚合物是聚乙二醇。

6. 根据权利要求5所述的化合物，其中所述聚乙二醇是线性的。

7. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述聚乙二醇是支化的。

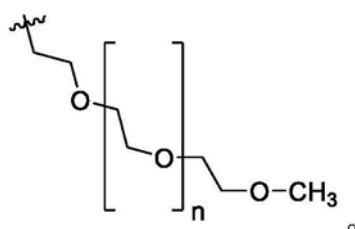
8. 根据权利要求5到7中任一项所述的化合物,其中所述聚乙二醇的平均分子量为约500Da至约40,000Da。

9. 根据权利要求5到7中任一项所述的化合物,其中所述聚乙二醇的平均分子量为约1000Da至约30,000Da。

10. 根据权利要求5到7中任一项所述的化合物,其中所述聚乙二醇的平均分子量为约1000Da至约20,000Da。

11. 根据权利要求5到7中任一项所述的化合物,其中所述聚乙二醇的平均分子量为约5000Da至约20,000Da。

12. 根据权利要求5到11中任一项所述的化合物,其中所述聚乙二醇具有下面的结构式:



13. 根据权利要求12所述的化合物,其中n是1至1,000的整数。

14. 根据权利要求12所述的化合物,其中n是1至800的整数。

15. 根据权利要求12所述的化合物,其中n是1至300的整数。

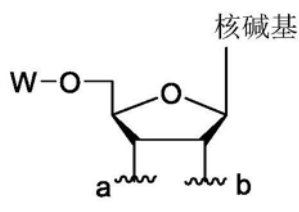
16. 根据权利要求12所述的化合物,其中n是1至100的整数。

17. 根据权利要求12所述的化合物,其中n选自10、20、50、100、200、250、300、500、600和1000。

18. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物,其中 R^7 和 R^8 独立地选自H和甲基。

19. 根据权利要求1到18中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 一起形成核糖核苷的核糖环系。

20. 根据权利要求19所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 一起形成下式的核糖环系:



其中a表示与O的连接点和b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点和b表示与O的连接点,并且其中W选自由H、酰基基团和保护基团组成的组。

21. 根据权利要求20所述的化合物,其中所述核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶以及其他天然和非天然核碱基组成的组。

22. 根据权利要求20所述的化合物,其中所述核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶组成的组。

23. 根据权利要求1到22中任一项所述的化合物,其中A是O。

24. 根据权利要求1到22中任一项所述的化合物,其中A是 NR^3 。

25. 根据权利要求1到22中任一项所述的化合物,其中A是NH。

26. 根据权利要求1到22中任一项所述的化合物,其中A是N(C₁₋₆烷基)。

27. 根据权利要求1到26中任一项所述的化合物,其中E可被选自由酯酶、特异性或非特异性肽酶、还原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶、糖基转移酶和转氨酶组成的组中的酶裂解。

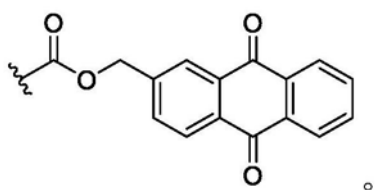
28. 根据权利要求1到26中任一项所述的化合物,其中E可被选自由酯酶、还原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶和糖基转移酶组成的组中的酶裂解。

29. 根据权利要求1到26中任一项所述的化合物,其中E在酸性或生理pH下是不可酶促裂解的。

30. 根据权利要求28或权利要求29所述的化合物,其中E是酰基基团、O-甲基-酰基基团、甲基叠氮基团、糖残基、受保护的缩醛或碳酸酯。

31. 根据权利要求1到26中任一项所述的化合物,其中E可被还原酶裂解。

32. 根据权利要求31所述的化合物,其中A是O并且E是下式的基团:



33. 根据权利要求1到26中任一项所述的化合物,其中E可被糖苷水解酶裂解。

34. 根据权利要求33所述的化合物,其中E是选自葡萄糖、半乳糖、甘露糖和葡糖醛酸的糖的残基。

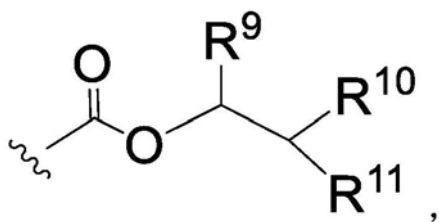
35. 根据权利要求1到26中任一项所述的化合物,其中E可被酯酶裂解。

36. 根据权利要求35所述的化合物,其中E选自酰基基团、碳酸酯和O-甲基-酰基酯。

37. 根据权利要求1到26中任一项所述的化合物,其中E可在生理pH下通过水解裂解。

38. 根据权利要求37所述的化合物,其中E是酰基基团。

39. 根据权利要求38所述的化合物,其中A是NR^N或NR³,并且E是下式的可裂解部分:



其中:

R⁹选自H、任选取代的C₆₋₁₀芳基和任选取代的C₁₋₆烷基;

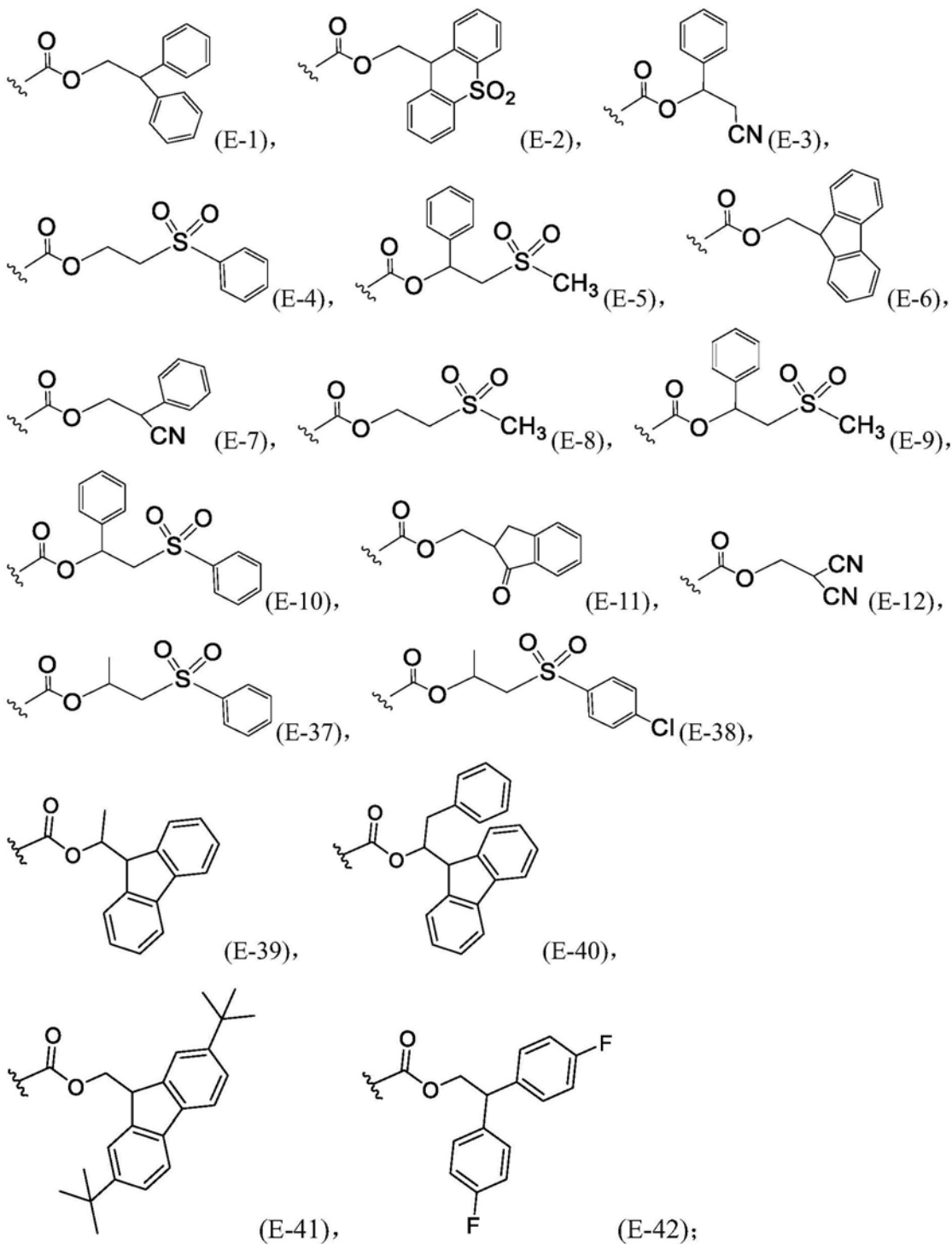
R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、CN、NO₂、COR¹²、SOR¹²或SO₂R¹²、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基和任选取代的5-元至14-元杂芳基;或者

R¹⁰和R¹¹与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的C₃₋₇环烷基环,所述任选取代的C₃₋₇环烷基环与一个或多个任选取代的C₆₋₁₀芳基环稠合;

R¹²选自任选取代的C₁₋₆烷基和任选取代的C₆₋₁₀芳基。

40. 根据权利要求39所述的化合物,其中A是NH,并且R⁹选自H和任选取代的C₆₋₁₀芳基。

41. 根据权利要求1到26中任一项所述的化合物,其中E是下式(E-1)至(E-12)和(E-37)至(E-42)中任一个的可裂解部分:

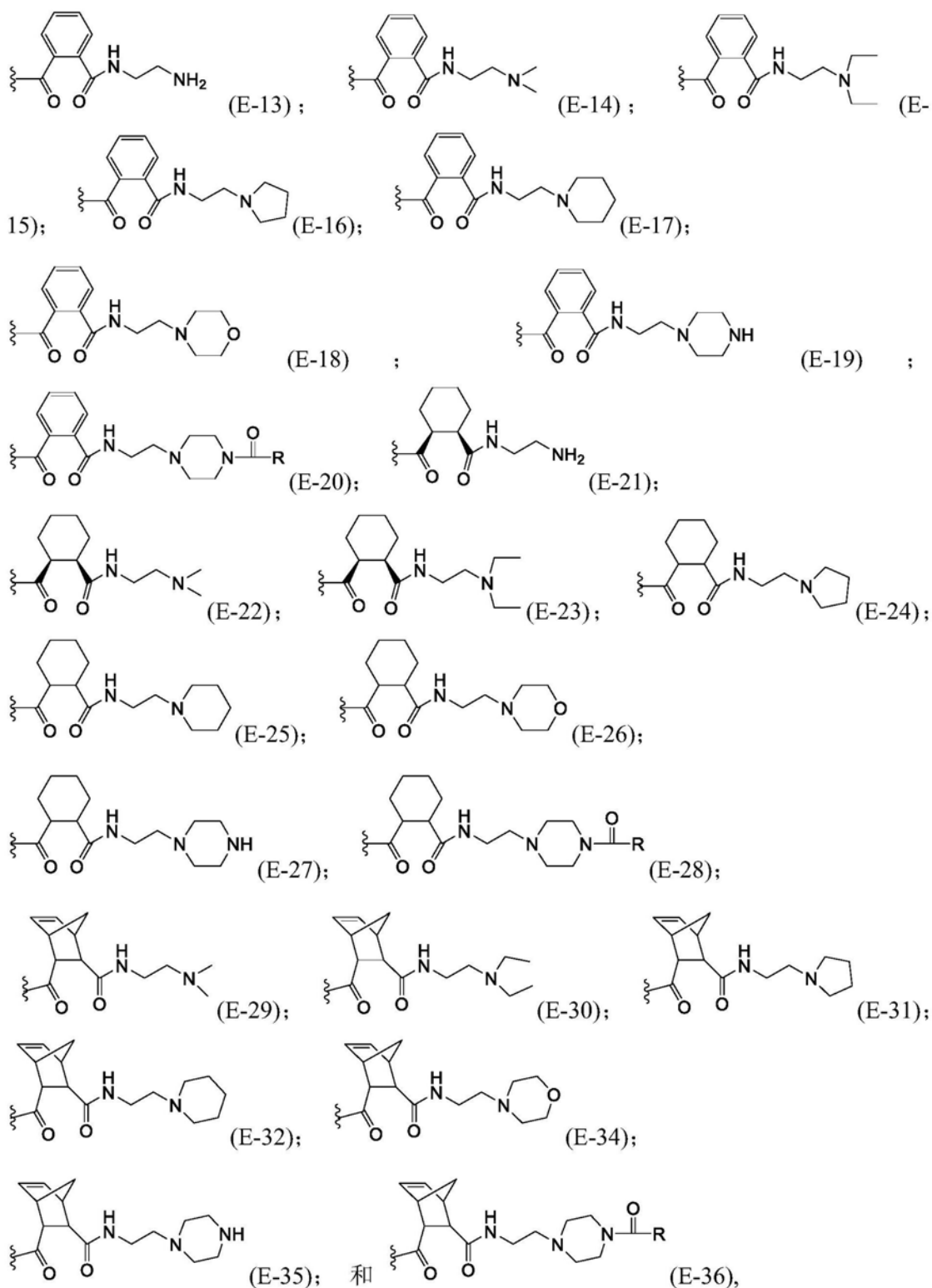


其中式 (E-1) 至 (E-12)、(E-37) 或 (E-39) 至 (E-41) 中的任一个苯基环任选被 1、2、3、4 或 5 个选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、OH、 NO_2 、CN、卤素和酰基中的取代基取代。

42. 根据权利要求 41 所述的化合物, 其中 E 是下式 (E-1) 至 (E-12)、(E-37)、或 (E-39) 至 (E-41) 中任一个的可裂解部分。

43. 根据权利要求 42 所述的化合物, 其中式 (E-1) 至 (E-12)、(E-37)、或 (E-39) 至 (E-41) 中的任一个苯基环任选被 1、2、3 或 4 个选自 F、Cl、CN、酰基、 NO_2 和 CF_3 中的取代基取代。

44. 根据权利要求 1 到 26 中任一项所述的化合物, 其中 E 是下式 (E-13) 至 (E-36) 中任一个的基团:



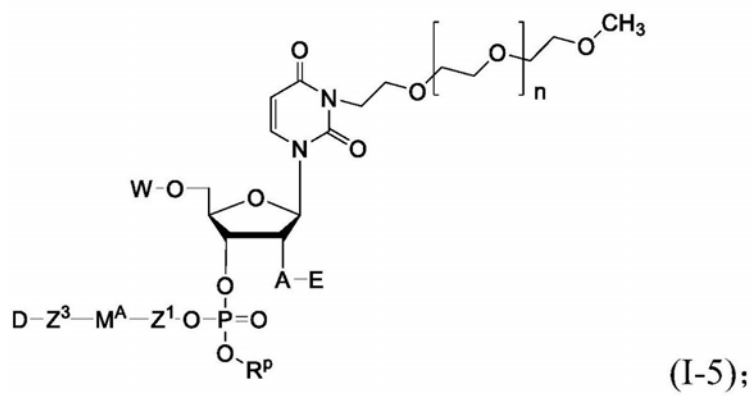
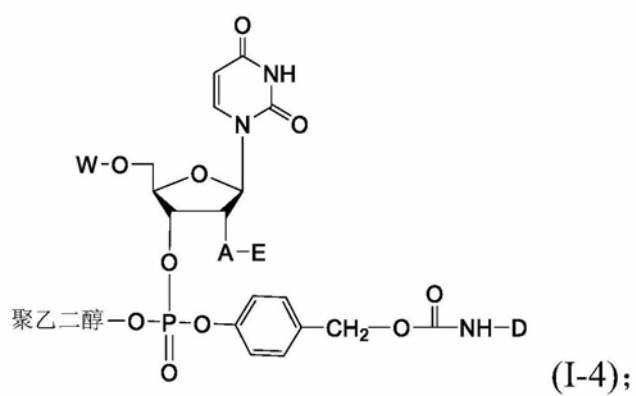
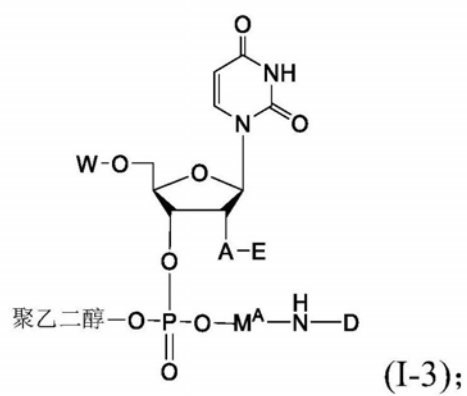
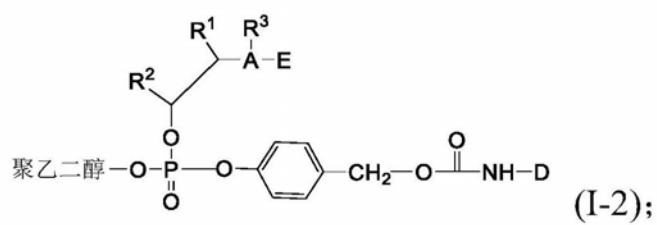
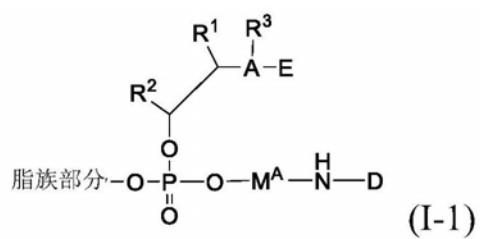
其中R是C₁₋₆烷基。

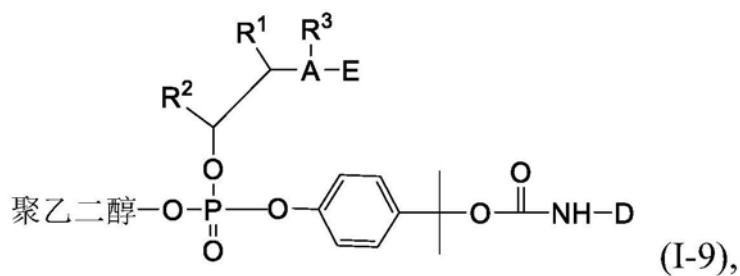
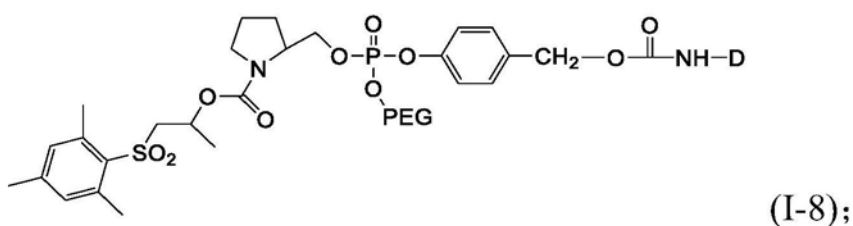
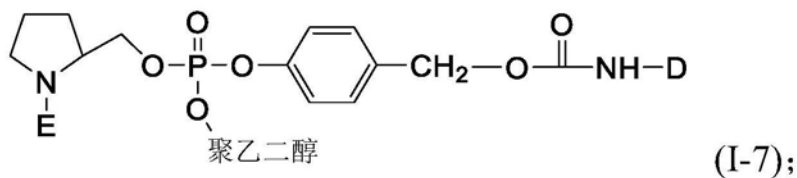
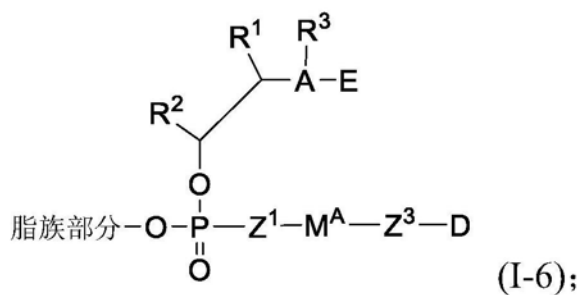
45. 根据权利要求1到44中任一项所述的化合物, 其中D是GLP-1多肽的残基。

46. 根据权利要求1到44中任一项所述的化合物, 其中D是GLP-1多肽类似物的残基。

47. 根据权利要求46所述的化合物, 其中所述GLP-1多肽类似物是利拉鲁肽。

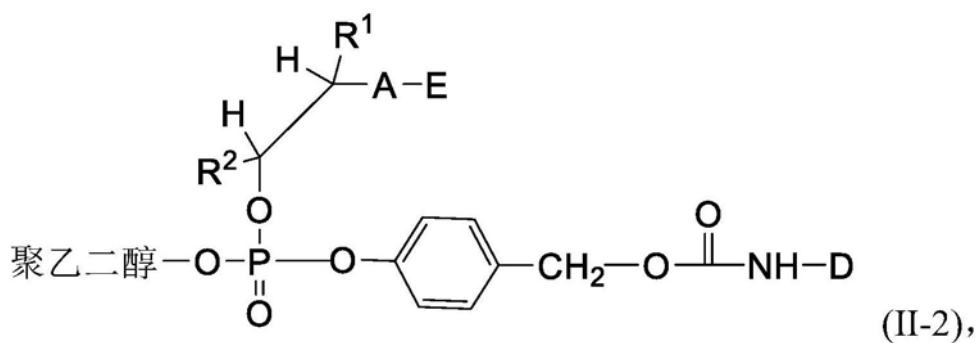
48. 根据权利要求1和2到47中任一项所述的化合物, 其中所述式(I)的化合物具有下式中的一个:





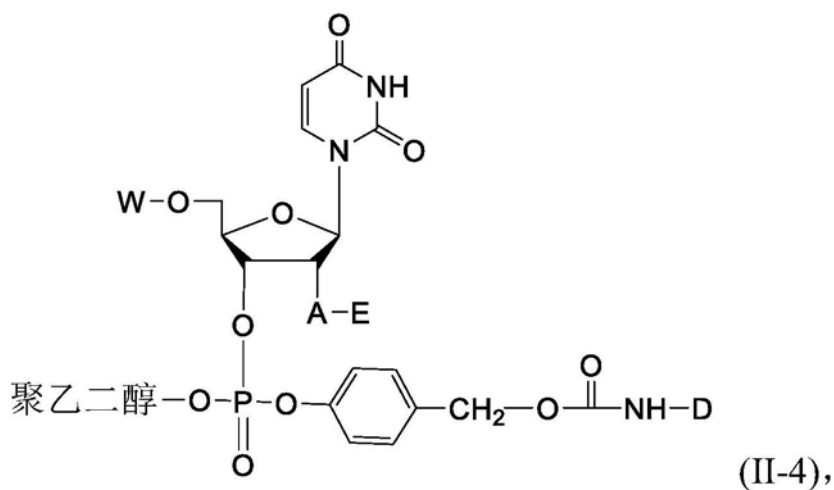
或其药学上可接受的盐。

49. 根据权利要求2到47中任一项所述的化合物, 其中所述式 (II) 的化合物具有式 (II-2):



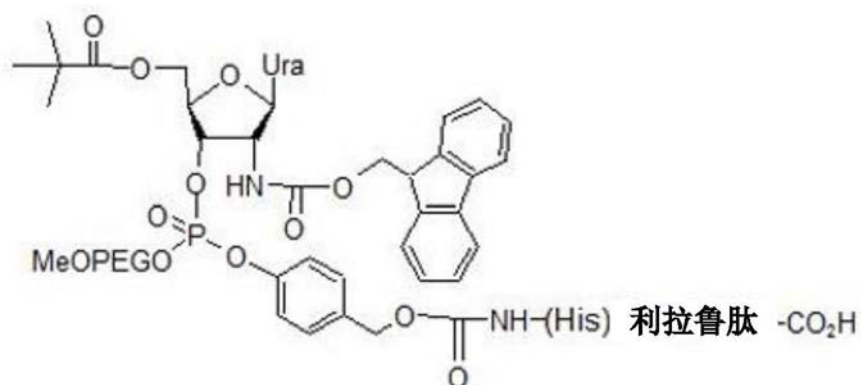
或其药学上可接受的盐。

50. 根据权利要求2到47中任一项所述的化合物, 其中所述式 (II) 的化合物具有式 (II-4):



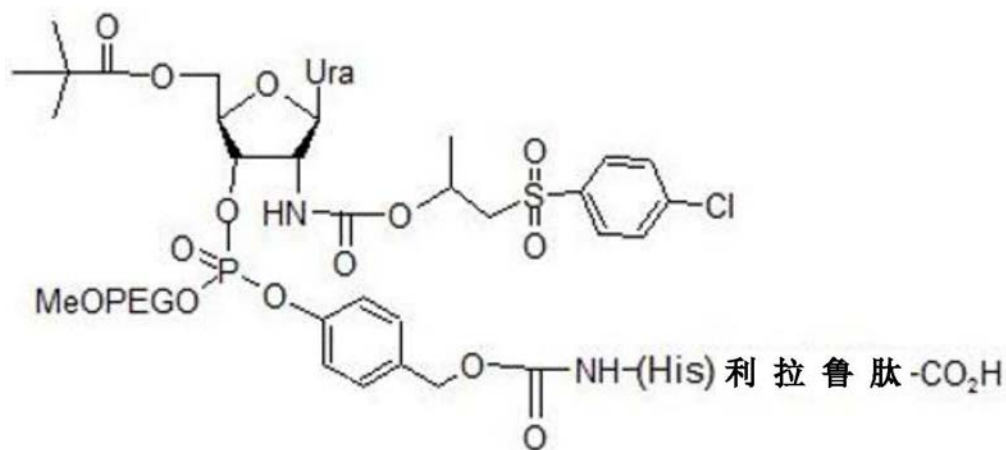
或其药学上可接受的盐。

51. 根据权利要求1和3到47中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是:



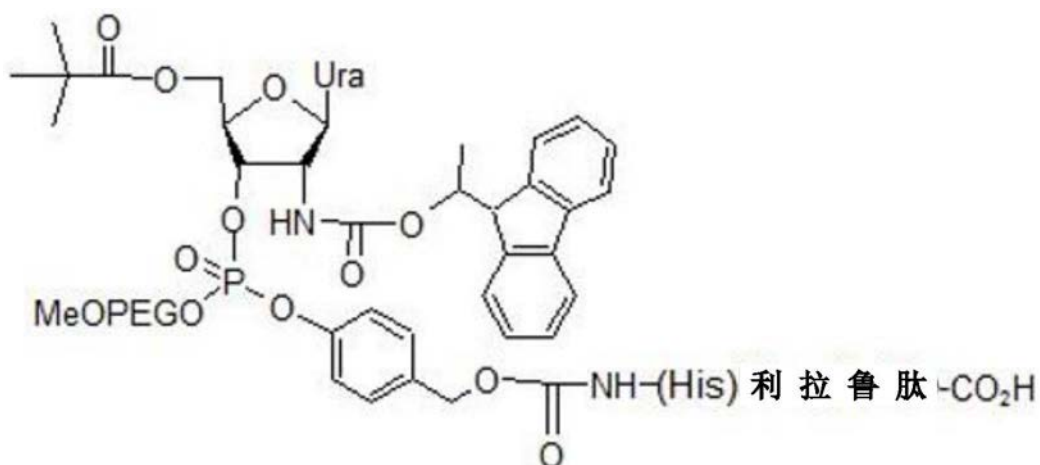
或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

52. 根据权利要求1和3到47中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是:



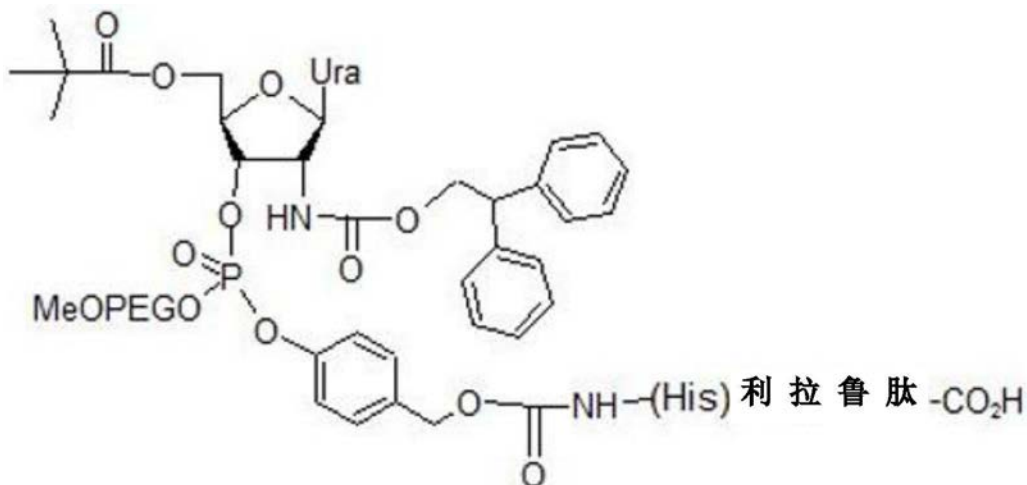
或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

53. 根据权利要求1和3到47中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是:



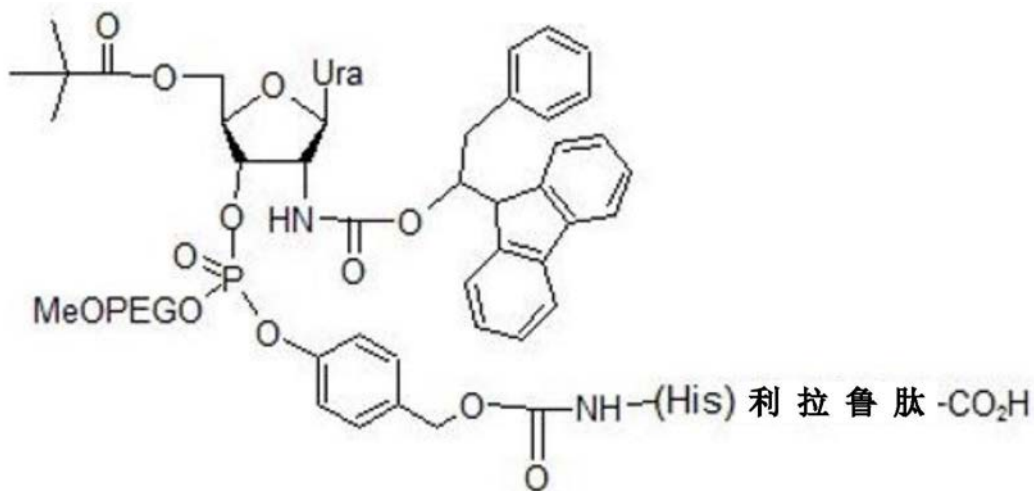
或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

54. 根据权利要求1和3到47中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是:



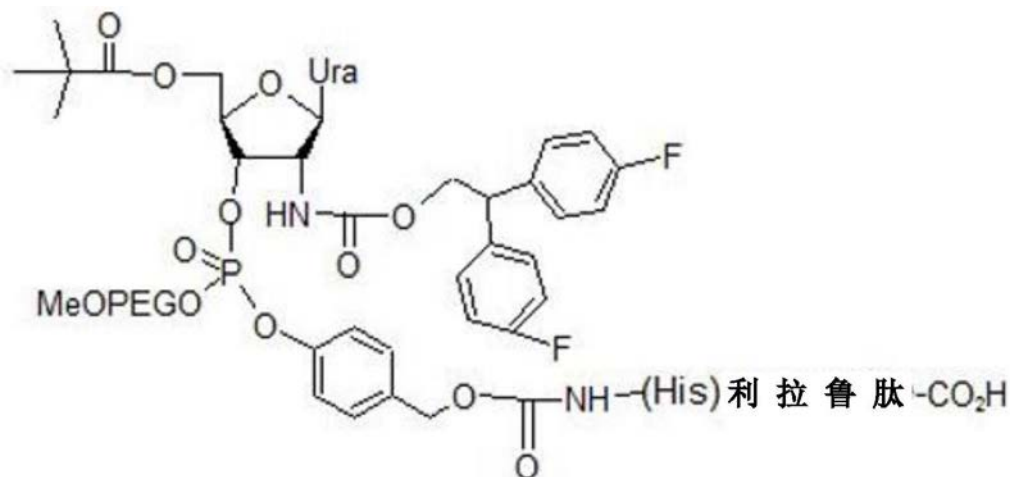
或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

55. 根据权利要求1和3到47中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是:



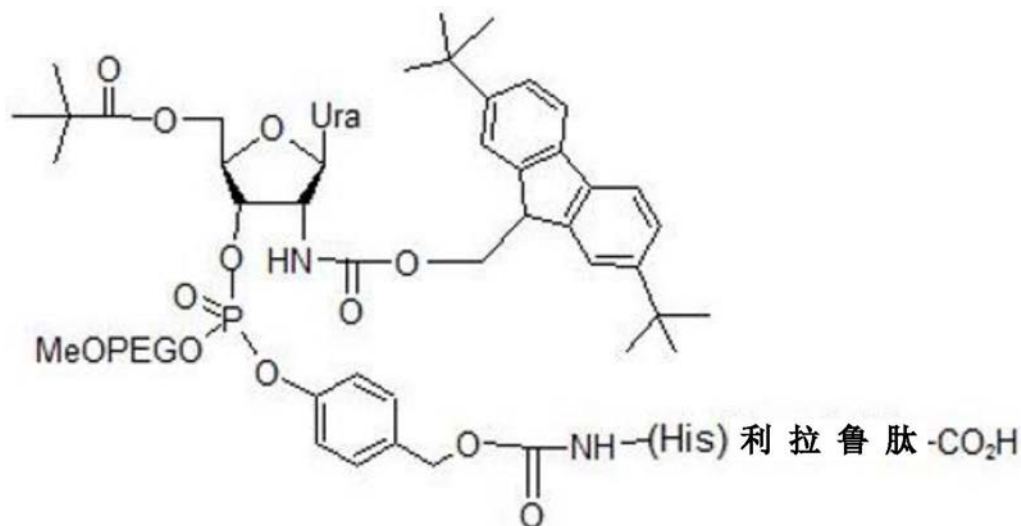
或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

56. 根据权利要求1和3到47中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是:



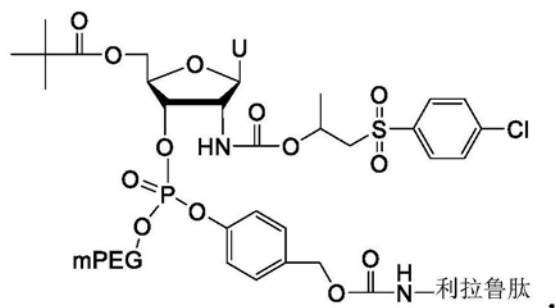
或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

57. 根据权利要求1和3到47中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是:



或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

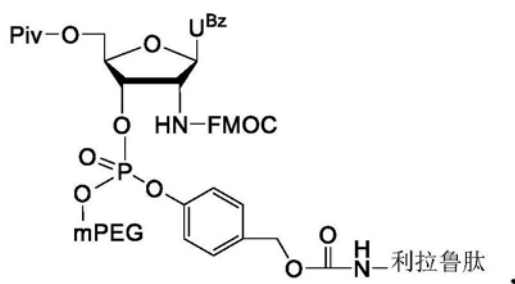
58. 根据根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述化合物不是



或其药学上可接受的盐,其中U是尿嘧啶。

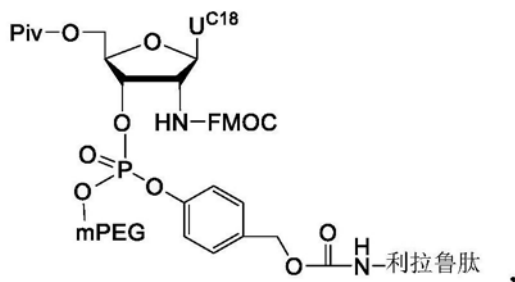
59. 根据根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中E不是(E-38)。

60. 根据权利要求1和3到47中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有下式:



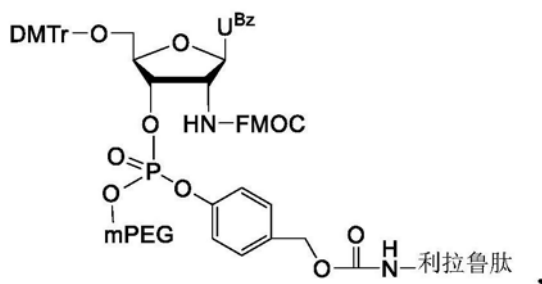
或其药学上可接受的盐。

61. 根据权利要求1和3到47中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有下式:



或其药学上可接受的盐。

62. 根据权利要求1和3到47中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有下式:



或其药学上可接受的盐。

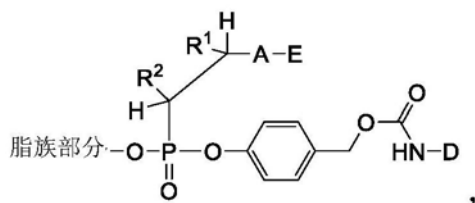
63. 根据权利要求1和3到62中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的GLP-1多肽或其类似物当缀合在式(I)的化合物中时,与游离的非缀合形式的所述式(I)的GLP-1多肽或其类似物相比,无活性或生物活性弱,并在所述式(I)的GLP-1多肽或其类似物从式(I)的化合物释放后恢复其生物活性。

64. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1到63中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体。

65. 一种在有需要对象中治疗疾病或病症的方法,所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的根据权利要求1到63中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求64所述的药物组合物。

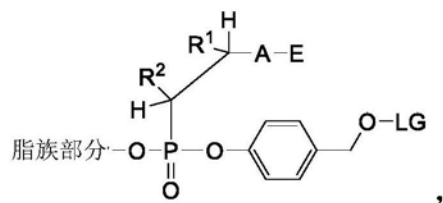
66. 根据权利要求65所述的方法,其中所述疾病或病症选自糖尿病和肥胖症。

67. 一种制造根据权利要求1和3到63中任一项的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



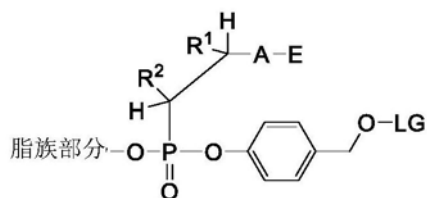
所述方法包括：

(i) 使下式的化合物与式HZ³-D的GLP-1多肽或其类似物反应：



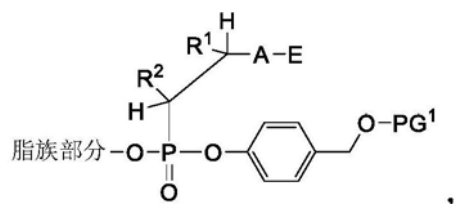
其中LG是离去基团。

68. 根据权利要求67所述的方法，其中所述下式的化合物：

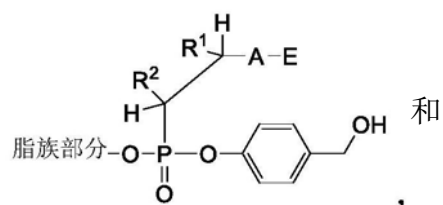


通过包括以下的方法获得：

(i) 使下式的化合物脱保护：

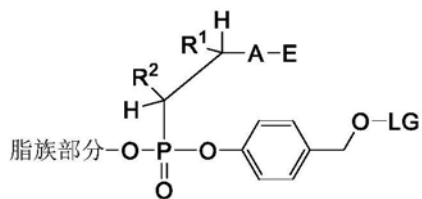


其中PG¹是保护基团，以获得下式的化合物：



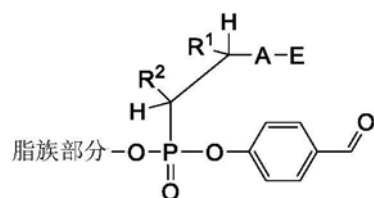
(ii) 使步骤(i)中获得的化合物与包含离去基团的化合物反应。

69. 根据权利要求67所述的方法，其中所述下式的化合物：

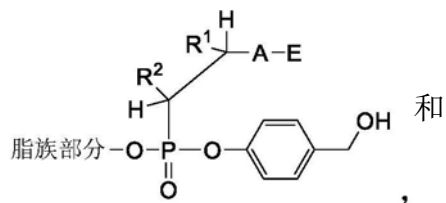


通过包括以下的方法获得：

(i) 使下式的化合物还原：



以获得下式的化合物：



(ii) 使步骤(i)中获得的化合物与包含离去基团的化合物反应。

70. 根据权利要求67到69中任一项所述的方法，其中D是利拉鲁肽的残基。

可释放GLP-1缀合物

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求于2018年9月12日提交的序号为62/730,341的美国临时专利申请、2018年9月13日提交的序号为62/730,935的美国临时专利申请和2018年11月27日提交的序号为62/771,972的美国临时专利申请的优先权,所述美国临时专利申请的全部内容在此通过引用并入。

技术领域

[0003] 本文件涉及胰高血糖素样肽 (GLP) 的缀合物,例如,直接或间接地与脂族聚合物(例如,聚乙二醇)结合的胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 多肽或其类似物(例如,GLP-1类似物),其中所述GLP-1多肽或其类似物可以在体内从所述缀合物中释放。这样的缀合物在本文中称为“可释放GLP-1缀合物”。本文件还包括制备和使用这样的可释放GLP-1缀合物的方法和材料。

背景技术

[0004] 世界卫生组织(World Health Organization)估计,2014年有超过4亿成年人患有糖尿病,相比之下1980年为1.08亿(1)。这些人中有90%患有2型糖尿病。这不仅与人口增长有关,因为年龄标准化糖尿病从成年人口的4.7%增长到8.5%。这很大一部分与发展中国家、包括中国和印度花费在导致糖尿病的饮食(例如含糖饮料消耗)上的财富增长有关,导致糖尿病的饮食也导致体重增加和其他医疗问题,例如心血管疾病。心血管并发症是这些人发病和死亡的主要原因(2)。需要新的糖尿病治疗法来对抗这种疾病及其并发症。

[0005] 一般而言,糖尿病和胰岛素治疗可以与体重增加相关,而胰高血糖素样肽1受体(GLP-1R)激动剂经常与体重减轻相关。这引起了对使用GLP-1R激动剂治疗体重增加以及糖尿病的兴趣的增强。至少一种GLP-1R激动剂(利拉鲁肽(Liraglutide))已被批准用于治疗2型糖尿病以及肥胖症。世界人口的近三分之一(超过20亿人)可被视为肥胖或显著超重(7)。2016年有超过3.4亿儿童和青少年(年龄5-19岁)超重或肥胖(7)。虽然肥胖症经常可以通过饮食改变来治疗,但是一些急性情况,有快速导致糖尿病和严重疾病的危险,可受益于药物支持治疗。

[0006] 蛋白质的药代动力学性质可通过它们与某些聚合物、例如聚乙二醇(PEG)的缀合来控制(Fee和Van Alstine,Chemical Engineering Science,61:924-934(2006))。已经描述了生物活性分子的PEG化的几种方法。但是,在一些情况下,PEG(亲水性聚合物)的存在“阻挡”显著的缀合物“表面积”,并显著地妨碍缀合物的性质,例如溶解性(Fee和Van Alstine,Bioconjugate Chemistry,2004(15),1304-1313。这会不利地影响并且抵消任何循环寿命的增加、非特异性蛋白水解的减少或其他由PEG化得到的提高的性质。Lee等人,Bioconjugate Chem.,2006(16),377-382中描述了关于胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的一个实例。在该实例中,作者能够通过多肽的氨基末端(其中发生天然的蛋白水解并且PEG对这种蛋白水解的抑制会是有益的)和在各种赖氨酸残基的反应性氨基将PEG 2000共价连接

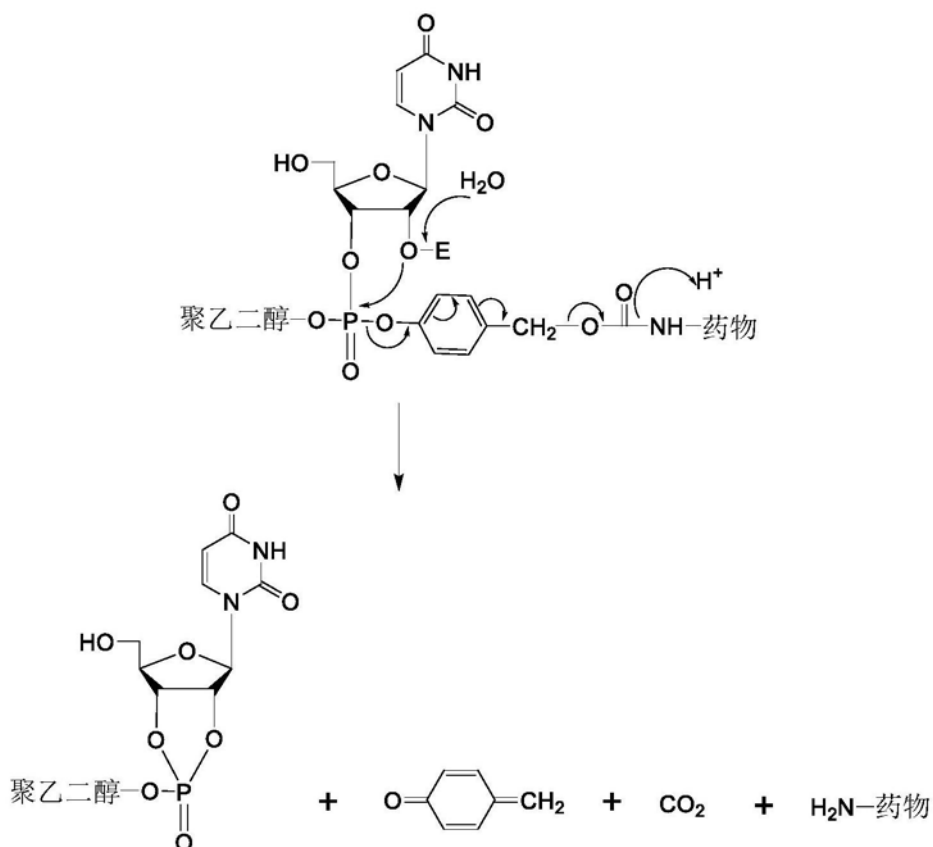
至GLP-1。PEG-lys修饰的GLP-1缀合物具有与天然GLP-1相似的促胰岛素活性，而PEG-氨基末端修饰的GLP-1缀合物显示出降低的效力。本文提供了用于设计、制备和使用可释放缀合物的方法。

发明内容

[0007] 本文提供间接地(例如,通过连接部分)与脂族聚合物(例如,聚乙二醇,PEG)结合的胰高血糖素样肽(GLP),例如,胰高血糖素样肽1(GLP-1)多肽或其类似物(例如,GLP-1类似物),其中所述GLP-1多肽或其类似物可以在体内从所述缀合物中释放。在一些实施方式中,GLP多肽或其类似物是GLP-1多肽或其类似物。这样的缀合物在本文中称为“可释放GLP-1缀合物”。本文件还包括制备和使用这样的可释放GLP-1缀合物的方法和材料。

[0008] 本文提供的可释放缀合物基于以下发现:核糖核苷的3'磷酸三酯基团在游离的邻位2'羟基部分存在下是不稳定的,并且可以在2'羟基部分在该3'磷酸三酯基团处的分子内亲核攻击后分解。随后的分解反应被认为是由攻击性亲核体和磷原子的几何形状控制的,其中邻位构型是最具反应性的种类,而类似的阿拉伯几何形状几乎是不起反应的。本文提供的缀合物有利地提供了GLP-1多肽或其类似物从PEG或类似的含亲水聚合物的缀合物中的释放,且在GLP-1多肽或其类似物上先前存在的接头和聚合物体系几乎没有痕迹。如下的方案1中显示了一个这样的示例:

[0009] 方案1

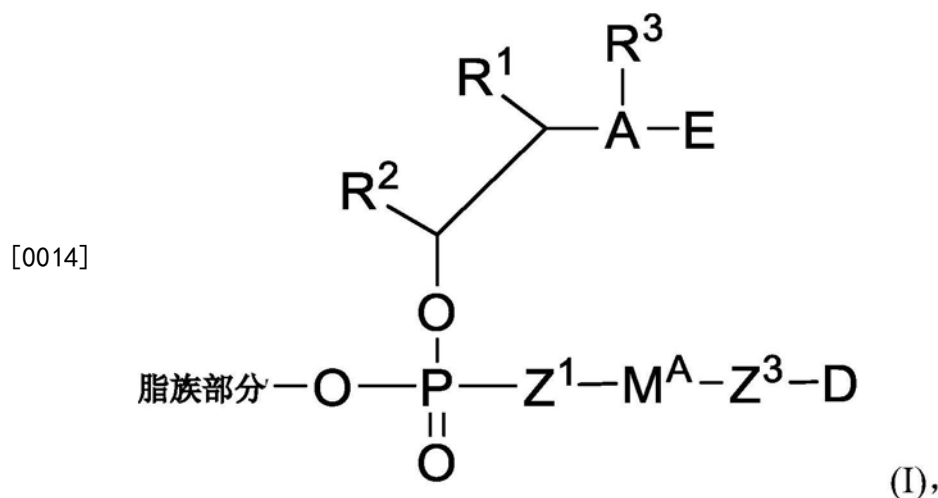


[0011] 在该例中,基团E即触发部分的裂解致使释出的羟基对磷原子的亲核攻击,导致形成环状磷酸三酯、醌甲基化物、二氧化碳(CO₂)、和GLP-1多肽或其类似物。环状磷酸三酯可以在生理pH下进一步水解,导致打开5-元环并形成两种异构的磷酸二酯。醌甲基化物也可

在生理pH下进一步水解(例如与水反应),形成4-(羟甲基)苯酚。

[0012] 对于药物释放而言,这样的体系提供了超过替代缀合物的几个优点。例如,所述体系是可修饰的,并且可以基于如上面所例示的触发部分“E”的身份来改变裂解。例如,E可含有酶不稳定基团、酸不稳定官能度、或pH不稳定(例如,碱不稳定)官能团。此外,由于基团E不直接与聚合物(例如,聚乙二醇)结合,因此避免了广泛修饰每种缀合物的各个E的需要,因为可以将任何E部分的基本(非衍生化)形式附加到如本文所述的缀合物上。此外,使用未取代的触发基团提供了在体内更好地控制前药崩解动力学和释出游离生物活性分子的潜力。最后,本文提供的可释放缀合物表现出相当大的合成自由度。例如,参见上面的方案1,不需要随着在接头部分的3' 羟基上引入磷酸三酯的同时,选择性地在2' 羟基上引入E部分。实际上,相反的放置表现相似,使得这两种位置异构体,无论是单独的还是组合的,适合并可用作可释放缀合物。

[0013] 本文提供式(I)的化合物



[0015] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0016] 脂族部分选自聚合物、 R^P 和选自下列的基团:

[0017] 聚合物-L-(CH_2)_m-和聚合物-L-(CH_2 - CH_2 -O)_p-(CH_2)_m-;

[0018] R^P 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷基-O-(CH_2 - CH_2 -O)_p-(CH_2)_m-、和任选取代的 C_{3-7} 环烷基;

[0019] L是连接基团;

[0020] m和p各自独立地是1至10的整数;

[0021] D包含GLP-1多肽或其类似物的残基;

[0022] Z^1 选自O、S和N(R^N);

[0023] Z^3 选自O和N(R^N),或者 Z^3 不存在;

[0024] A是O或N,其中当A是O时则 R^3 不存在;

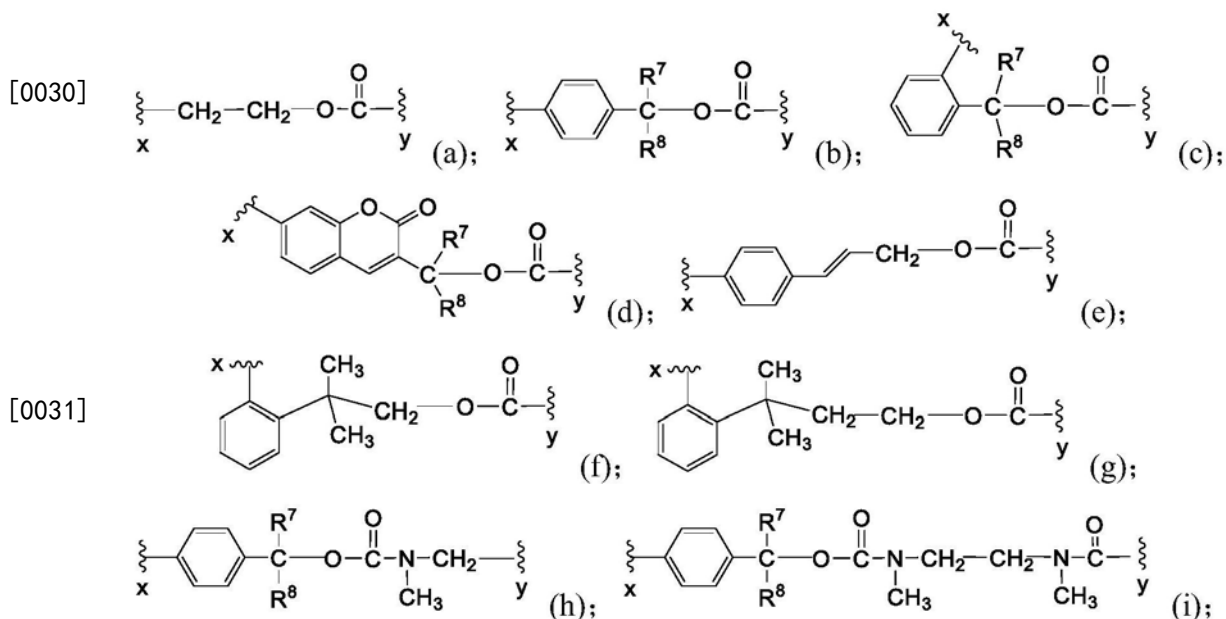
[0025] R^N 选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0026] R^3 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者

[0027] R^3 和 R^1 ,与A、和 R^1 所连接的碳原子一起,形成任选取代的4至7元脂族杂环;或者

[0028] R^3 和 R^2 ,与A、 R^1 所连接的碳原子和 R^2 所连接的碳原子一起形成任选取代的4至8元脂族杂环;

[0029] M^A 是具有下式(a) - (i)中任一个的自牺牲基团:



[0032] 其中x表示与 Z^1 的连接点,并且y表示与 Z^3 的连接点;

[0033] R^1 和 R^2 独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的5-元至14-元杂芳基组成的组;

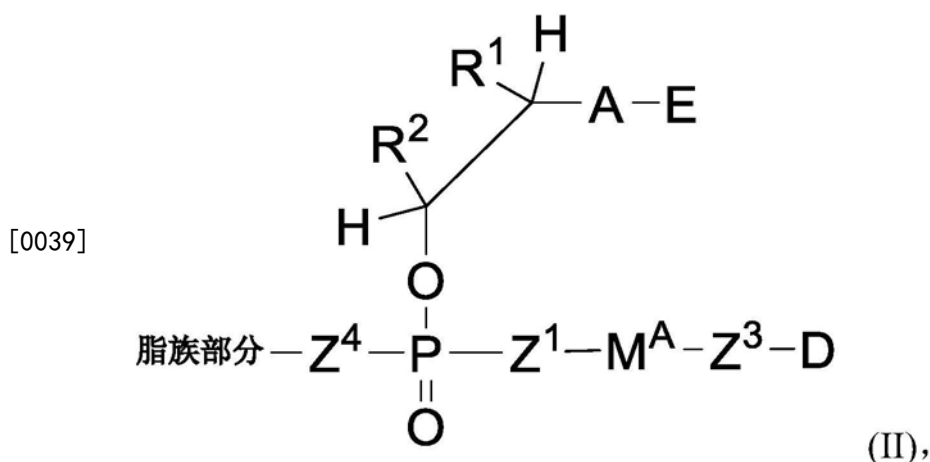
[0034] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子接合在一起形成任选取代的 C_{3-7} 环烷基环、任选取代的4至7元脂族杂环、任选取代的 C_{6-10} 芳基或任选取代的5-元至14-元杂芳基;

[0035] 或者 R^1 和 R^2 接合在一起形成核糖环系;

[0036] R^7 和 R^8 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;以及

[0037] E是可裂解部分。

[0038] 本文还提供式(II)的化合物:



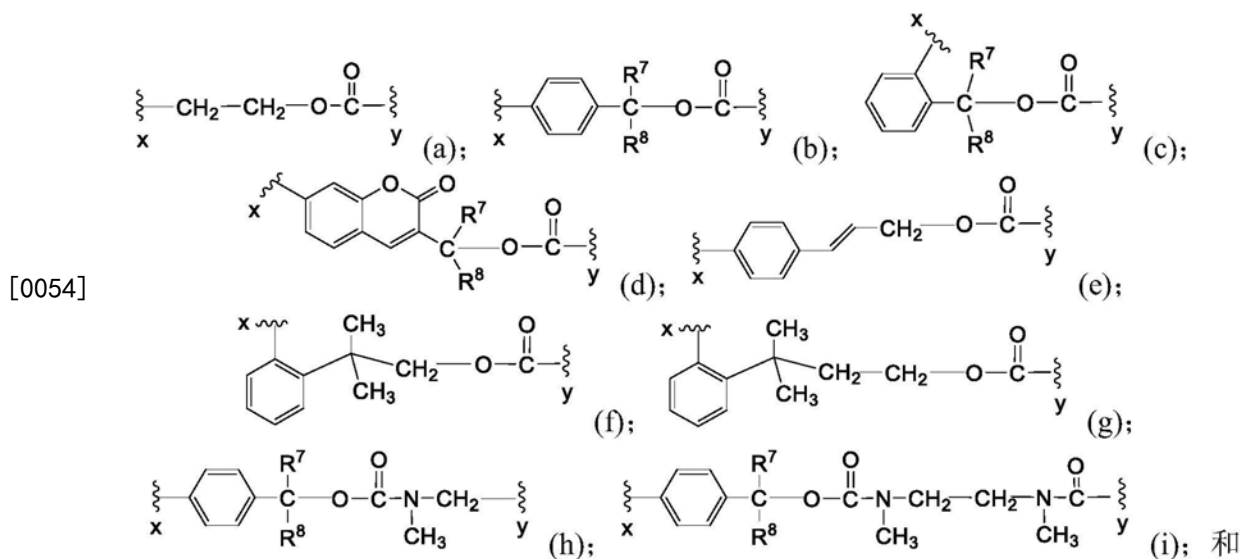
[0040] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0041] 脂族部分选自聚合物、 R^P 和选自下列的基团:

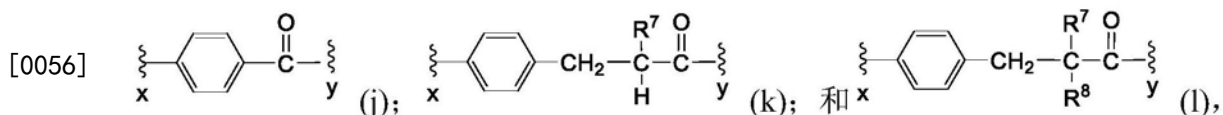
[0042] 聚合物-L-(CH_2)_m-和聚合物-L-(CH_2 -CH₂-O)_p-(CH_2)_m-;

[0043] R^P 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷基-O-(CH_2 -CH₂-O)_p-(CH_2)_m-和任选取代的 C_{3-7} 环烷基;

- [0044] L是连接基团；
 [0045] m和p各自独立地是1至10的整数；
 [0046] D包含生物活性药物的残基；
 [0047] Z^1 选自O、S和N(R^N)；
 [0048] Z^3 选自O和N(R^N)，或者 Z^3 不存在；
 [0049] Z^4 选自O和S；
 [0050] A选自O和N(R^N)；
 [0051] R^N 选自H和任选取代的 C_{1-4} 烷基；
 [0052] M^A 是选自下列的双基；
 [0053] i. 具有下式(a) - (i)中任一个的自牺牲基团：



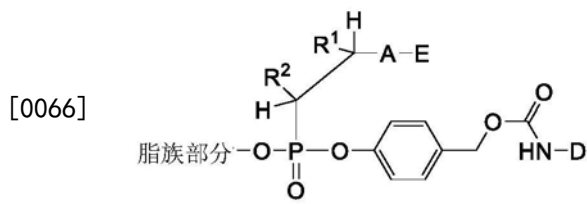
- ii. 选自下式(j) - (l)中任一个的稳定双基：



- [0057] 其中x表示与 Z^1 的连接点，y表示与 Z^3 的连接点；
 [0058] R^1 和 R^2 独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的5-元至14-元杂芳基组成的组；
 [0059] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子接合在一起形成任选取代的 C_{3-7} 环烷基环、任选取代的4至7元脂族杂环、任选取代的 C_{6-10} 芳基或任选取代的5-元至14-元杂芳基；
 [0060] 或者 R^1 和 R^2 接合在一起形成核糖环系；
 [0061] R^7 和 R^8 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、氨基、(C_{1-6} 烷基)氨基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基、酰基氨基和受保护的氨基基团；以及
 [0062] E是可裂解部分。
 [0063] 本文还提供药物组合物，其包含式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。
 [0064] 本公开还提供治疗有此需要的对象的疾病或病症的方法，所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的式(I)或式(II)的化合物、或其药学上可接受的盐、或如本文所述的药

物组合物。在一些实施方式中,疾病或病症选自糖尿病和肥胖症。

[0065] 本公开还提供制备下式的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



[0067] 其中脂族部分、 R^1 、 R^2 、A、E和D如本文所述。

[0068] 除非另有定义,本文中使用的所有技术和科学术语具有的含义与本申请所属领域普通技术人员通常理解的相同。本文描述了用于本申请的方法和材料;也可以使用本领域已知的其他合适的方法和材料。材料、方法和示例仅仅是说明性的而不意欲是限制性的。在本文中提到的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其它参考资料都通过引用整体并入。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。

[0069] 本申请的其他特征和优点将从以下详细描述和附图、以及从权利要求中显而易见。

附图说明

[0070] 图1是示出用蛋白水解酶二肽基肽酶IV DPP-IV消化后观察到的利拉鲁肽同种型的表。

[0071] 图2显示了2.67 μ M利拉鲁肽和化合物7在10mM Na_2HPO_4 pH 7.6中37 $^\circ\text{C}$ 下用50mU/mL DPP-IV消化15小时后的谱图。

[0072] 图3显示了在37 $^\circ\text{C}$ 和pH 7.4下用DPP-IV消化96小时后,利拉鲁肽样品中的全长利拉鲁肽和利拉鲁肽片段的提取离子色谱图(EIC)迹线的示例性数据。

[0073] 图4是利拉鲁肽和化合物7在10mM Na_2HPO_4 pH 7.4中37 $^\circ\text{C}$ 下用50mU/mL DPP-IV消化后以任意单位显示的利拉鲁肽浓度的线图。

[0074] 图5是利拉鲁肽在10mM Na_2HPO_4 pH 7.4中37 $^\circ\text{C}$ 下用50mU/mL DPP-IV消化后以任意单位显示的利拉鲁肽片段浓度的线图。

[0075] 图6是化合物7在10mM Na_2HPO_4 pH 7.4中37 $^\circ\text{C}$ 下用50mU/mL DPP-IV消化后以任意单位显示的利拉鲁肽片段浓度的线图。

[0076] 图7是利拉鲁肽和化合物7在10mM Na_2HPO_4 pH 7.4中37 $^\circ\text{C}$ 下用50mU/mL DPP-IV消化后以任意单位显示的所有观察到的利拉鲁肽片段总和的浓度的线图。

[0077] 图8提供了GLP-1类似物的非限制性示例。

[0078] 图9是绘制对于指定量的利拉鲁肽(SEQ ID NO:3)和化合物7检测到的利拉鲁肽生物活性量的图。

[0079] 图10是绘制通过在大鼠血浆中温育指定的时间从化合物7释放的利拉鲁肽生物活性量的图。

[0080] 图11包含的图绘制了在指定时间从施用利拉鲁肽(SEQ ID NO:3;组1)或化合物7(组2)的大鼠收集的合并样品中检测到的利拉鲁肽的量(ng/mL)。

[0081] 图12包含的图绘制了在指定时间从施用利拉鲁肽(SEQ ID NO:3;组1)或化合物7

(组2)的大鼠收集的样品中检测到的活性利拉鲁肽的量(nmol/L)。提供了各自的半衰期。

具体实施方式

[0082] 定义

[0083] 术语“C_{n-m}烷基”包括直链烷基基团(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)和支链烷基基团(例如,异丙基、叔丁基、异丁基等)。在某些实施方式中,直链或支链烷基在其主链中具有12个或更少的碳原子(例如,对于直链为C₁₋₁₂;对于支链为C₃₋₁₂)。例如,术语C₁₋₁₂包括含有1至12个碳原子的烷基基团。

[0084] 用于本文中时,术语“C_{n-m}亚烷基”,单独使用或与其它术语组合使用,是指具有n至m个碳的二价烷基连接基团。亚烷基基团的示例包括但不限于,乙烷-1,1-二基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,1,-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基等。在一些实施方式中,所述亚烷基部分含有2至6、2至4、2至3、1至6、1至4、或1至2个碳原子。

[0085] 用于本文中时,“C_{n-m}烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键且具有n至m个碳的烷基基团。烯基基团的示例包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。在一些实施方式中,烯基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。术语“C_{n-m}亚烯基”是指二价烯基连接基团。

[0086] 用于本文中时,术语“C_{n-m}烷氧基”,单独使用或与其它术语组合使用,是指式-O-烷基的基团,其中烷基基团具有n至m个碳。烷氧基的示例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(例如正丁氧基和叔丁氧基)等。在一些实施方式中,烷基基团具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0087] 用于本文中时,术语“C_{n-m}烷基氨基”是指式NH(烷基)的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施方式中,烷基基团具有1至6、1至4或1至3个碳原子。烷基氨基的示例包括但不限于N-甲基氨基、N-乙基氨基、N-丙基氨基(例如,N-(正丙基)氨基和N-异丙基氨基)、N-丁基氨基(例如,N-(正丁基)氨基和N-(叔丁基)氨基)等。

[0088] 用于本文中时,术语“二(C_{n-m}-烷基)氨基”是指式-N(烷基)₂的基团,其中两个烷基基团各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方式中,各烷基基团独立地具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0089] 用于本文中时,术语“硫代”是指式SH的基团。

[0090] 用于本文中时,术语“氨基”是指式-NH₂的基团。

[0091] 用于本文中时,术语“羧酸基”或“羧基”是指-C(O)OH基团。

[0092] 用于本文中时,“卤”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。在一些实施方式中,卤素是F、Cl或Br。在一些实施方式中,卤素是F或Cl。

[0093] 术语“n-元”,其中n是整数,通常描述成环原子数为n的部分中的成环原子数。例如,哌啶基是6-元杂环烷基环的示例,吡唑基是5-元杂芳基环的示例,吡啶基是6-元杂芳基环的示例,和1,2,3,4-四氢萘是10元环烷基基团的示例。

[0094] 用于本文中时,“环烷基”是指非芳族环烃,包括环化的烷基和/或烯基基团。环烷基基团可包括单环或多环(例如,具有2、3或4个稠环)基团和螺环。环烷基基团的成环碳原子可任选被氧代或硫代(例如C(O)或C(S))取代。环烷基的定义中还包括具有与非芳族环烃

稠合(即,具有共同键)的一个或多个芳族环的部分,例如环戊烷、环己烷等的苯并或噻吩基衍生物。。含有稠合芳族环的环烷基基团可以通过任何成环原子、包括稠合芳族环的成环原子连接。环烷基基团可具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12个成环原子。在一些实施方式中,环烷基是3-12元单环或双环环烷基。在一些实施方式中,环烷基是C3-7单环环烷基。环烷基基团的示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎基、降薅基、环辛基、环辛烯基等。在一些实施方式中,环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基或环辛烯基。在一些实施方式中,环烷基是与1或2个苯环稠合的环辛烯基环。在一些实施方式中,环烷基是3-8元或3-7元单环环烷基基团(例如,C₃₋₈或C₃₋₇环烷基)。在一些实施方式中,环烷基是8-12元双环环烷基。在一些实施方式中,环烷基是8-16元双环或三环环烷基(例如,C₈₋₁₆环烷基)。

[0095] 用于本文中时,“杂芳基”是指具有至少一个选自硫、氧和氮的杂原子环成员的单环或多环芳族杂环。在一些实施方式中,杂芳基环具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方式中,杂芳基部分中的任何成环N可以是N-氧化物。在一些实施方式中,杂芳基是具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员的5-10元单环或双环杂芳基。在一些实施方式中,杂芳基是具有1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员的5-6元单环杂芳基。在一些实施方式中,杂芳基是五元或六元杂芳基环。五元杂芳基环是具有五个环原子的环的杂芳基,其中一个或多个(例如1、2或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性的五元杂芳基是噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。六元杂芳基环是具有六个环原子的环的杂芳基,其中一个或多个(例如1、2或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性的六元杂芳基是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。术语“亚杂芳基”是指二价杂芳基连接基团。

[0096] 术语“芳族”是指具有一个或多个具有芳族特性(即,具有 $(4n+2)$ 离域 π (pi)电子,其中n是整数)的多不饱和环的碳环或杂环。

[0097] 术语“脂族”是指其中碳原子和杂原子形成开链并且不含具有芳族特性的多不饱和和环的有机化合物(包括聚合物)。脂族化合物可以是直链或环状的、饱和或不饱和的、直链或支链的。

[0098] 用于本文中时,术语“聚合物”是指含有多个重复亚单元的大分子。

[0099] 术语“芳基”,单独使用或与其它术语组合使用,是指芳族烃基团,其可以是单环或多环的(例如,具有2、3或4个稠环)。术语“C_{n-m}芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基基团。芳基基团包括,例如,苯基、萘基、蒽基、菲基、茛满基、茛基等。在一些实施方式中,芳基基团具有6至约20个碳原子、6至约15个碳原子、或6至约10个碳原子。在一些实施方式中,芳基基团是苯基。术语“亚芳基”是指二价芳基连接基团。

[0100] 用于本文中时,“杂环烷基”或“脂族杂环”是指具有一个或多个选自O、N或S的成环杂原子的非芳族单环或多环杂环。杂环烷基中包括单环4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-元杂环烷基基团。杂环烷基基团也可包括螺环。杂环烷基的示例包括吡咯烷-2-酮、1,3-异噁唑烷-2-酮、吡喃基、四氢呋喃、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吗啉代、硫代吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑

烷基、咪唑烷基、氮杂环庚烷基、苯并氮杂环庚烷等。杂环烷基基团的成环碳原子和杂原子可任选被氧代或硫代基团(例如, C(O)、S(O)、C(S)或S(O)₂等)取代。杂环烷基基团可通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方式中, 杂环烷基基团含有0至3个双键。在一些实施方式中, 杂环烷基基团含有0至2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有与非芳族杂环稠合(即, 具有共同键)的一个或多个芳族环的部分, 例如吡啶、吗啉、氮杂草等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族环的杂环烷基基团可以通过任何成环原子、包括稠合芳族环的成环原子连接。在一些实施方式中, 杂环烷基是具有1或2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子并具有一个或多个氧化的环成员的单环4-6元杂环烷基。在一些实施方式中, 杂环烷基是具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子并具有一个或多个氧化的环成员的单环或双环4-10元杂环烷基。在一些实施方式中, 杂环烷基是8-12元杂环烷基(例如, 双环杂环烷基)。在一些实施方式中, 杂环烷基是8-16元杂环烷基(例如, 双环或三环杂环烷基)。在一些实施方式中, 8-12元双环杂环烷基是8-12元稠合杂环烷基芳基基团或8-12元稠合杂环烷基杂芳基基团。在一些实施方式中, 杂环烷基是9-12元双环杂环烷基。在一些实施方式中, 9-10元双环杂环烷基是9-10元稠合杂环烷基芳基基团或9-10元稠合杂环烷基杂芳基基团。术语“杂环亚烷基”是指二价杂环烷基连接基团。

[0101] 用于本文中时, 术语“个体”或“患者”可互换使用, 是指任何动物, 包括哺乳动物, 优选小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物, 并最优选人类。

[0102] 用于本文中时, 短语“治疗有效量”是指在组织、全身、动物、个体或人类中引起研究者、兽医、医疗医生或其他临床医师所寻求的生物或医学响应的活性化合物或药用剂的量。

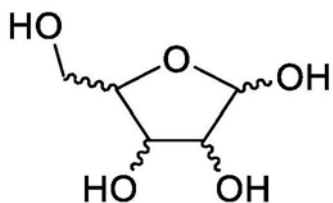
[0103] 用于本文中时, 术语“治疗”是指1) 抑制疾病; 例如, 抑制正在经历或显现疾病、病症或紊乱的病理或症状的个体的疾病、病症或紊乱(即, 阻止病理和/或症状的进一步发展), 和/或2) 改善疾病; 例如, 改善正在经历或显现疾病、病症或紊乱的病理或症状的个体的疾病、病症或紊乱(即, 逆转病理和/或症状)。

[0104] 术语“保护基团”和“保护性基团”是指可逆地化学修饰官能团以便获得化学选择性或以便在一个或多个后续化学反应中减少降解的部分。合适的保护基团是本领域公知的(参见, 例如, Greene和Wuts, 有机合成中的保护基团, 第3版 (Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.), John Wiley&Sons, New York, N.Y., 1999, 其通过引用整体并入本文)。

[0105] 术语“离去基团”, 用于本文中时, 是指在化学反应中作为稳定物质带着键合电子移走的分子或分子片段(例如阴离子)。离去基团的示例包括芳基磺酰氧基或烷基磺酰氧基基团, 例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯基团。常见的阴离子离去基团还包括卤离子, 例如Cl⁻、Br⁻和I⁻。

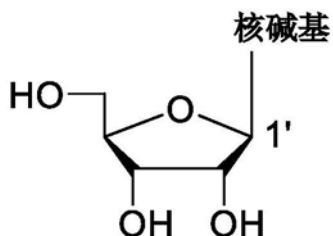
[0106] 用于本文中时, 术语“核糖环系”是指, 例如, 任选取代的呋喃核糖、阿拉伯呋喃糖、呋喃木糖或呋喃来苏糖环系, 具有以下通用结构:

[0107]



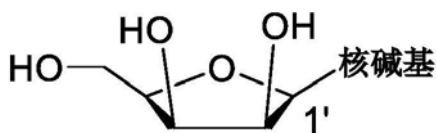
[0108] 在一些实施方式中,核糖环系包含具有以下结构的任选取代的核糖核苷的一部分:

[0109]



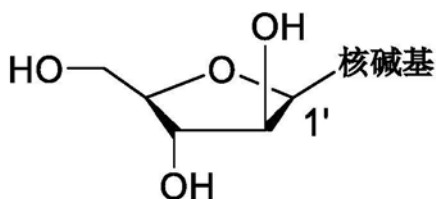
[0110] 在其他实施方式中,核糖环系包含具有以下结构的任选取代的来苏糖核苷的一部分:

[0111]



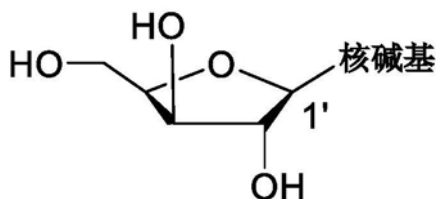
[0112] 在一些实施方式中,核糖环系包含具有以下结构的任选取代的阿拉伯糖核苷的一部分:

[0113]



[0114] 在一些实施方式中,核糖环系包含具有以下结构的任选取代的木糖核苷的一部分:

[0115]



[0116] 在一些实施方式中,核糖核苷、阿拉伯糖核苷、木糖核苷或来苏糖核苷中的核碱基是与核糖/来苏糖环在1'位处共价连接的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[0117] 用于本文中时,术语“自牺牲”是指一种部分或残基,其在化合物或缀合物的两个基团之间提供稳定成键,但其在活化(例如,亲核攻击)后变得不稳定,导致所述部分或残基快速裂解和所述两个基团分离。自牺牲基团的化学在例如以下文献中描述:Alouane,A.等人,“自牺牲的间隔团:动力学方面,结构-性质关系,和应用(Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications)”, Angew.Chem.Int.Ed., 2015, 54, 7492-7509, 和Kolakowski,R.V.等人,“亚甲基烷氧基氨基

甲酸酯自牺牲单元:靶向递送带有抗体-药物缀合物的含醇有效载荷的效用(The methylene alkoxy carbamate self-immolative unit:Utilization of the targeted delivery of alcohol-containing payloads with antibody-drug conjugates)”, Angew.Chem.Int.Ed.,2016,55,7948-7951。

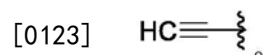
[0118] 用于本文中时,术语“任选取代的”是指基团(例如,烷基基团,环烷基基团,亚烷基基团,芳基基团,杂芳基基团等),其中指定原子、通常为碳、氧或氮原子上的一个或多个氢,可以用指定的取代基取代,条件是不超过所述指定原子的正常价,并且所述取代产生稳定的化合物。当取代基是酮基或氧代(即,=O)时,则所述原子上的2个氢被代替。所述一个或多个取代基可以独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4至7元杂环烷基、取代的5-元至14-元杂芳基、卤代、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 N_3 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 和 $S(O)_2NR^aR^a$,其中各 R^a 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4至7元杂环烷基、取代的5-元至14-元杂芳基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基。

[0119] 在一些实施方式中,所述一个或多个任选的取代基选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、OH、 NO_2 、CN和乙酰基。

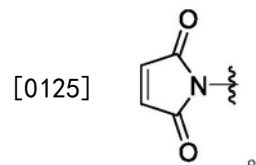
[0120] 在一些实施方式中,任选的取代基是SH。

[0121] 在一些实施方式中,任选的取代基是叠氮(N_3)。

[0122] 在一些实施方式中,任选的取代基是下式的基团:

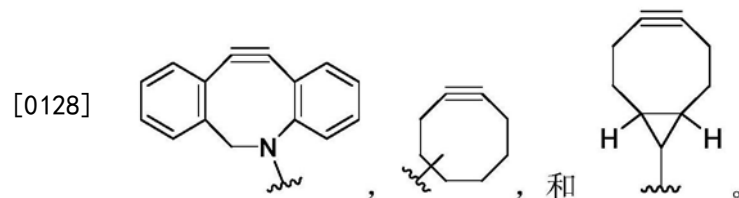


[0124] 在一些实施方式中,任选的取代基是下式的马来酰亚胺:



[0126] 在一些实施方式中,任选的取代基是环辛炔,例如二苯并环辛炔(DBCO)、二氟苯并环辛炔(DIFBO)、二芳基氮杂环辛酮(BARAC)、二苯并环辛炔(DIBO)、二氟化环辛炔(DIFO)、单氟化环辛炔(MOFO)、二甲氧基氮杂环辛烷(DIMAC)或无芳基辛炔(ALO),其各自任选被1、2、3、4或5个本文所述的任选的取代基取代。

[0127] 在一些实施方式中,任选的取代基是选自下列组成的组中的环辛炔:

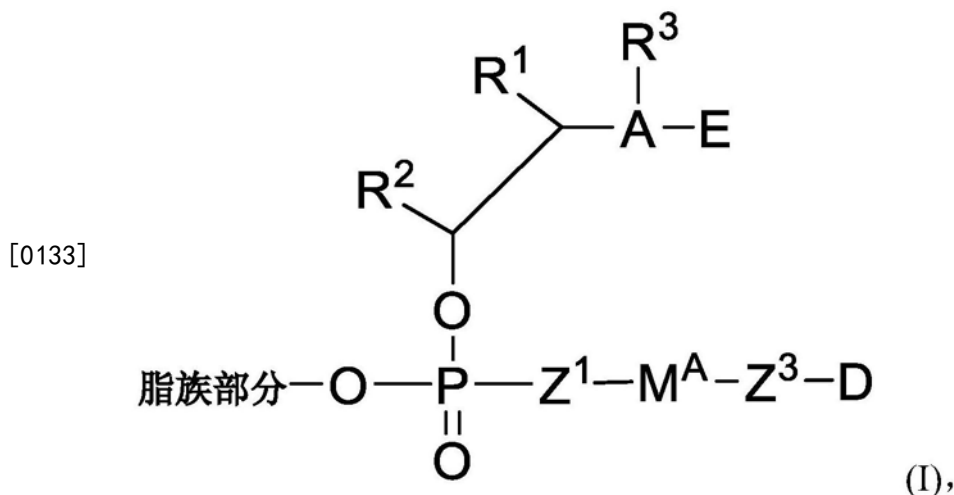


[0129] 用于本文中时,术语“约”意味着说明由于实验误差引起的变化。用于本文中时,除非上下文另有明确规定,否则不带数量指示的指称物包括复数指称物。

[0130] 化合物

[0131] 式(I)的化合物

[0132] 在一个一般方面,本申请提供式(I)的化合物:



[0134] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0135] 脂族部分选自聚合物、 R^{P} 、和选自下列的基团:

[0136] 聚合物-L-(CH_2)_m-和聚合物-L-(CH_2 - CH_2 -O)_p-(CH_2)_m-;

[0137] R^{P} 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷基-O-(CH_2 - CH_2 -O)_p-(CH_2)_m-、和任选取代的 C_{3-7} 环烷基;

[0138] L是连接基团;

[0139] m和p各自独立地是1至10的整数;

[0140] D包含GLP-1多肽或其类似物的残基;

[0141] Z^1 选自O、S和N(R^{N});

[0142] Z^3 选自O和N(R^{N}),或者 Z^3 不存在;

[0143] A是O或N,其中当A是O时则 R^3 不存在;

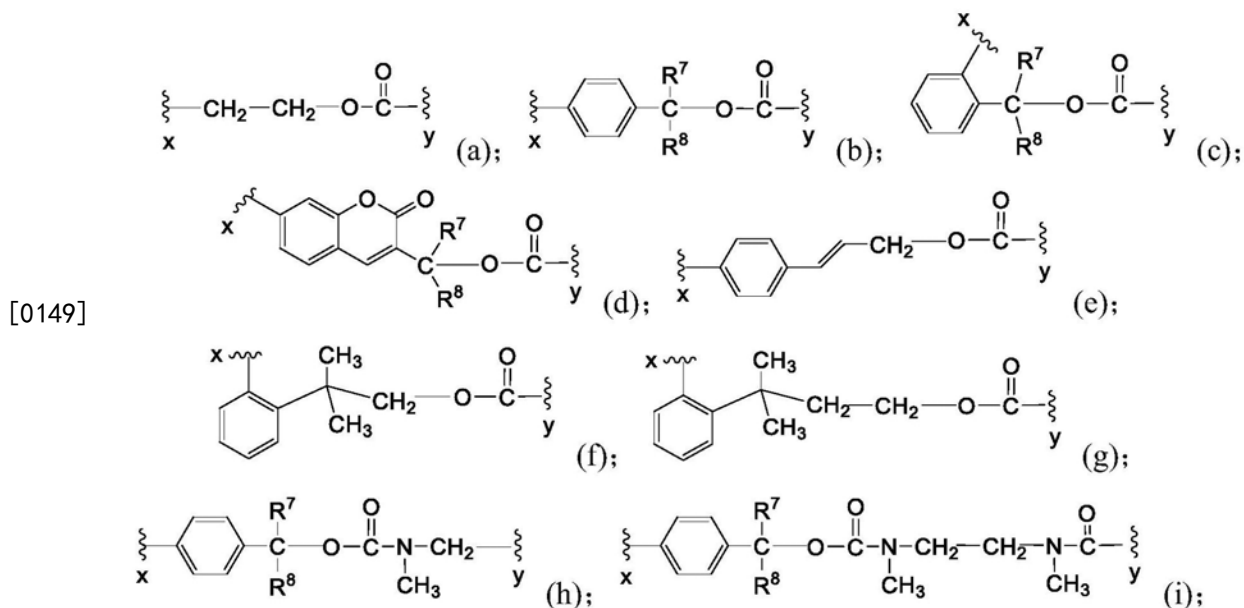
[0144] R^{N} 选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0145] R^3 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者

[0146] R^3 和 R^1 ,与A、和 R^1 所连接的碳原子一起形成任选取代的4至7元脂族杂环;或者

[0147] R^3 和 R^2 ,与A、 R^1 所连接的碳原子、和 R^2 所连接的碳原子一起形成任选取代的4至8元脂族杂环;

[0148] M^{A} 是具有下式(a)-(i)中任一个的自牺牲基团:



[0150] 其中x表示与 Z^1 的连接点,y表示与 Z^3 的连接点;

[0151] R^1 和 R^2 独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的5-至14-元杂芳基组成的组;

[0152] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子接合在一起,形成任选取代的 C_{3-7} 环烷基环、任选取代的4至7元脂族杂环、任选取代的 C_{6-10} 芳基或任选取代的5-元至14-元杂芳基;

[0153] 或者 R^1 和 R^2 接合在一起形成核糖环系;

[0154] R^7 和 R^8 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;以及

[0155] E是可裂解部分。

[0156] 在式(I)的一些实施方式中, R^p 、L、m、p、D、 Z^1 、 Z^3 、A、 R^N 、 M^A 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 和E如本文中对于式(I)化合物所述,并且 R^3 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者

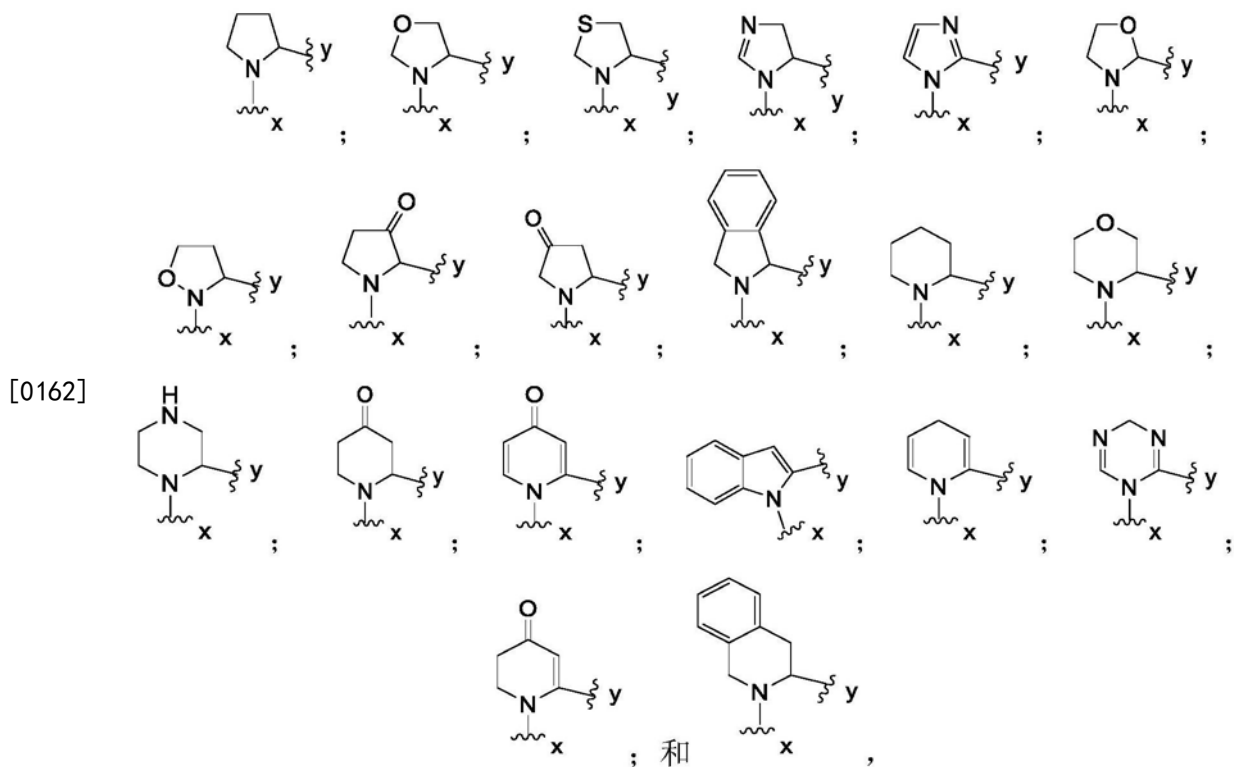
[0157] R^3 和 R^1 ,与A、和 R^1 所连接的碳原子一起形成任选取代的4至7元脂族杂环;或者

[0158] R^3 和 R^2 ,与A、 R^1 所连接的碳原子、和 R^2 所连接的碳原子一起形成任选取代的4至8元脂族杂环。

[0159] 在式(I)的一些实施方式中,A是N。在其他实施方式中,A是O。

[0160] 在式(I)的一些实施方式中,A是 NR^3 。

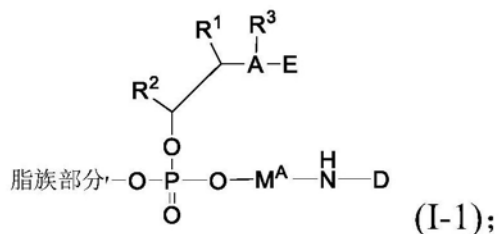
[0161] 在式(I)的一些实施方式中,当A是 NR^3 时, R^3 和 R^1 ,与A、和 R^1 所连接的碳原子一起形成任选取代的4至7元脂族杂环。在这些实施方式的一些方面中,4至7元脂族杂环选自由以下组成的组:



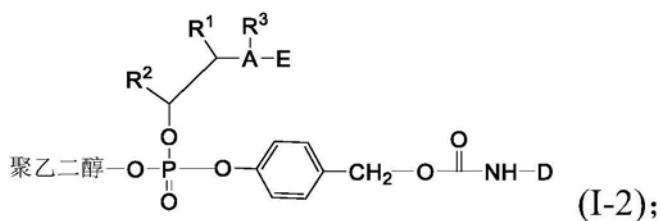
[0163] 其中x表示与E的连接点,并且y表示与R¹所连接的碳原子的连接点。

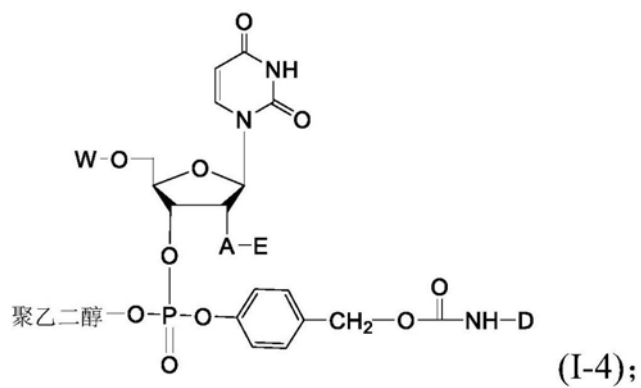
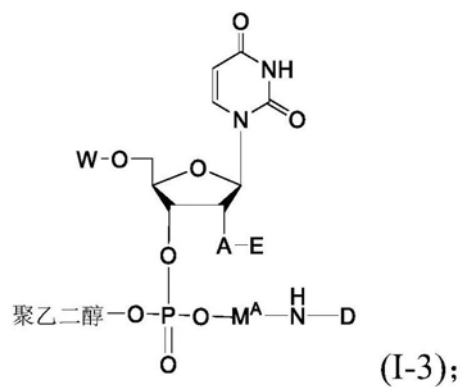
[0164] 在式(I)的一些实施方式中,当A是NR³时,R³和R²,与A、R¹所连接的碳原子、和R²所连接的碳原子一起形成任选取代的4至8元脂族杂环。

[0165] 在一些实施方式中,式(I)的化合物具有下式中的任一个:

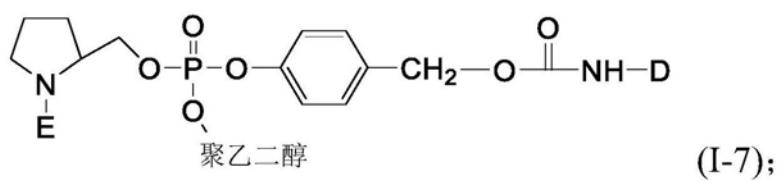
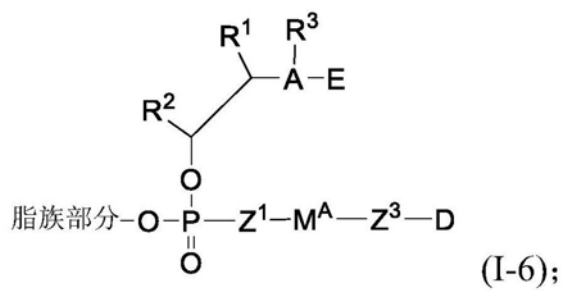
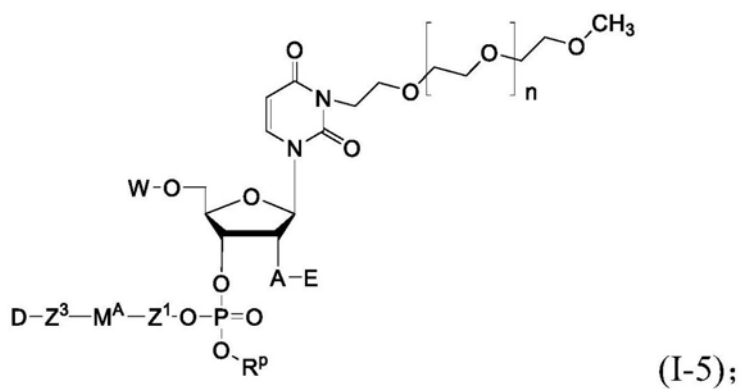


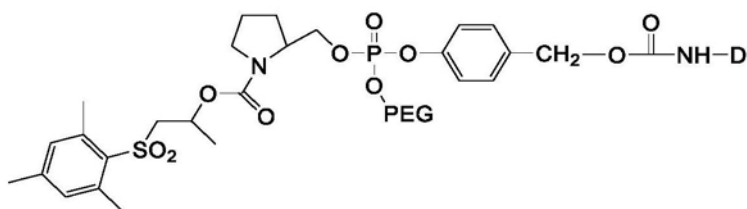
[0166]





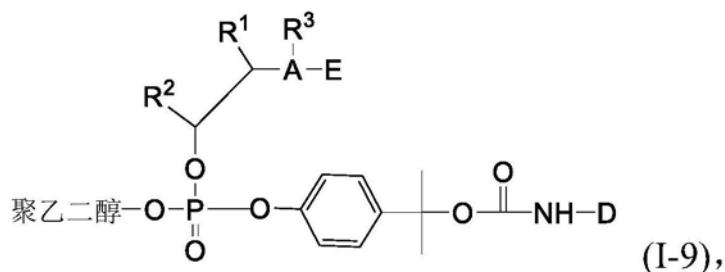
[0167]





(I-8); 和

[0168]



(I-9),

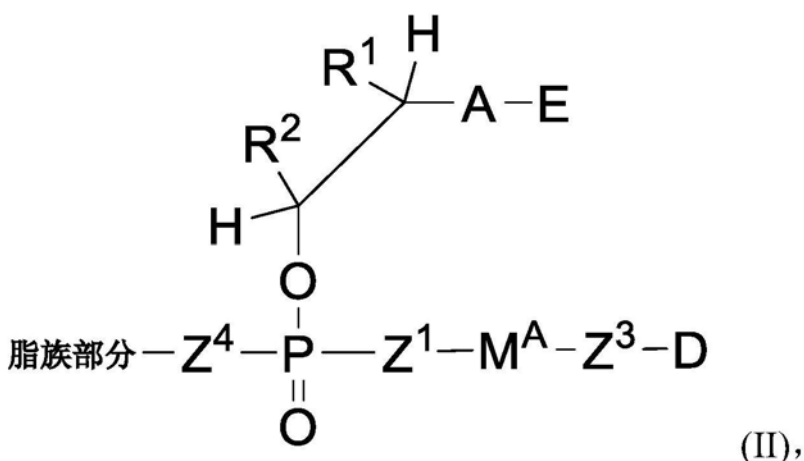
[0169] 或其药学上可接受的盐。

[0170] 在一些实施方式中,式(I)的化合物是本文所述的式(II)的化合物中的任何一种。

[0171] 式(II)的化合物

[0172] 在一个一般方面,本申请提供式(II)的化合物:

[0173]



(II),

[0174] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0175] 脂族部分选自聚合物、 R^P 和选自下列的基团:[0176] 聚合物-L-(CH_2)_m-和聚合物-L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-;[0177] R^P 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷基- $O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ -、和任选取代的 C_{3-7} 环烷基;

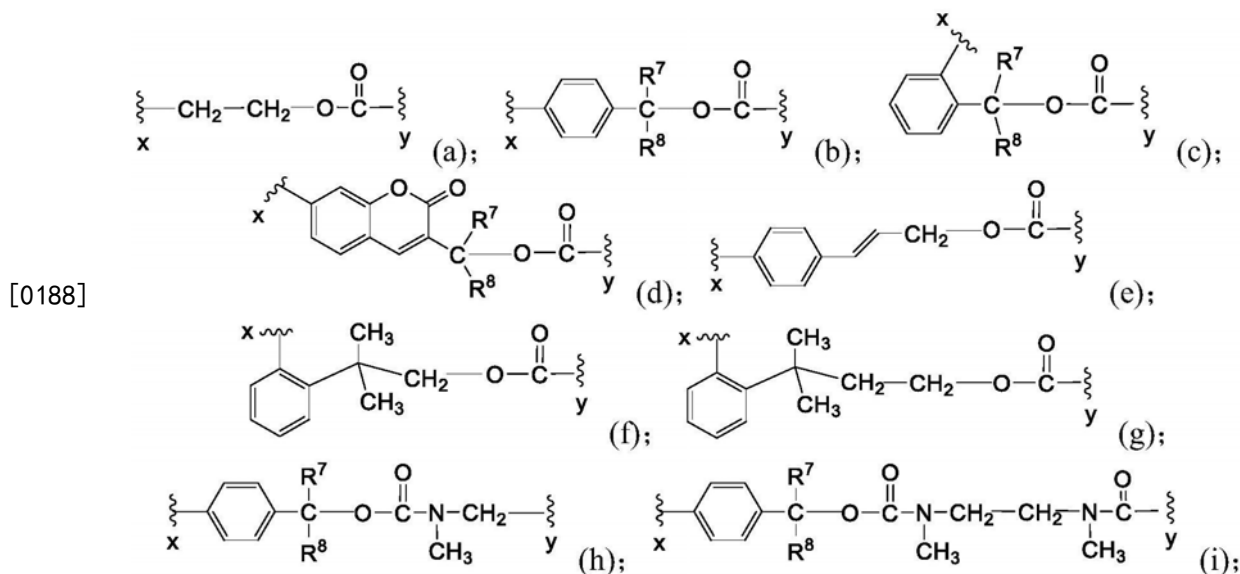
[0178] L是连接基团;

[0179] m和p各自独立地是1至10的整数;

[0180] D包含GLP-1多肽或其类似物的残基;

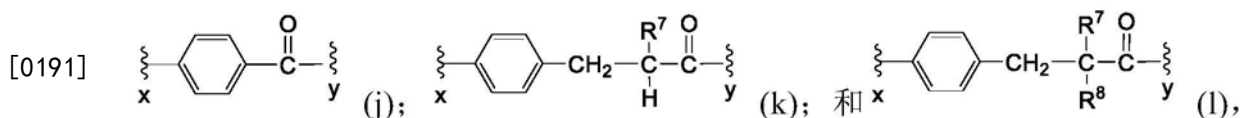
[0181] Z^1 选自O、S和N(R^N);[0182] Z^3 选自O和N(R^N),或者 Z^3 不存在;[0183] Z^4 选自O和S;[0184] A选自O和N(R^N);[0185] R^N 选自H和任选取代的 C_{1-4} 烷基;[0186] M^A 是选自下列的双基;

[0187] a) 具有下式 (a) - (i) 中任一个的自牺牲基团:



[0189] 其中x表示与Z¹的连接点,并且y表示与Z³的连接点;和

[0190] b) 选自下式 (j) - (l) 中任一个的稳定双基:



[0192] 其中x表示与Z¹的连接点,并且y表示与Z³的连接点;

[0193] R¹和R²独立地选自由氢、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基和任选取代的5-元至14-元杂芳基组成的组;

[0194] 或者R¹和R²与它们所连接的碳原子接合在一起,形成任选取代的C₃₋₇环烷基环、任选取代的4至7元脂族杂环、任选取代的C₆₋₁₀芳基或任选取代的5-元至14-元杂芳基;

[0195] 或者R¹和R²接合在一起形成核糖环系;

[0196] R⁷和R⁸独立地选自H、C₁₋₆烷基、氨基、(C₁₋₆烷基)氨基、二-(C₁₋₆烷基)氨基、酰基氨基、和受保护的氨基基团;以及

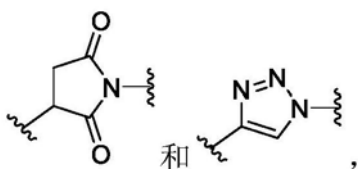
[0197] E是可裂解部分。

[0198] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,其中脂族部分选自聚合物、R^p和式聚合物-L-(CH₂)_m-的基团;R^p选自任选取代的C₁₋₆烷基和任选取代的C₃₋₇环烷基;并且m是1至10的整数。

[0199] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,D包含本文所述的GLP-1多肽或其类似物中任何一种的残基(例如,D包含利拉鲁肽的残基)。在式(I)或式(II)的一些实施方式中,D是本文所述的GLP-1多肽或其类似物中任何一种的残基(例如,D是利拉鲁肽的残基)。

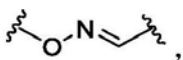
[0200] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,脂族部分是下式的基团:聚合物-L-(CH₂)_m-。在这些实施方式的一些方面中,L是包含杂环亚烷基或亚芳基的连接基团。例如,L是包含琥珀酰亚胺或三唑的连接基团。在一些实施方式中,L是下式中任一个的连接基团:

[0201]

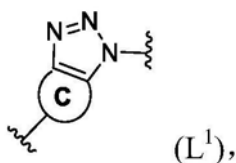
[0202] 其中 $\sim$ 表示连接基团与聚合物或与 CH_2 基团的连接点。

[0203] 在一些实施方式中,连接基团L是下式的连接基团:

[0204]

[0205] 其中 $\sim$ 表示连接基团与聚合物或与 CH_2 基团的连接点。[0206] 在一些实施方式中,L包含式(L^1)的基团:

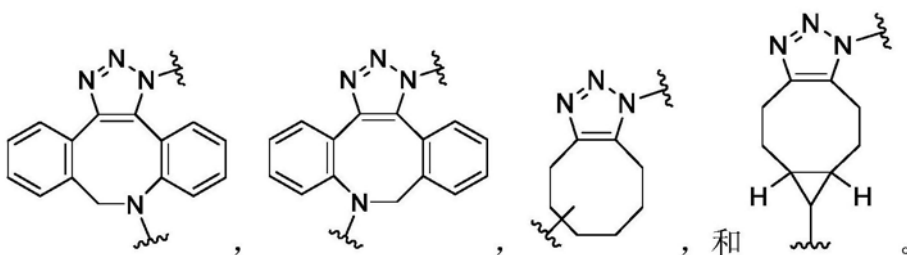
[0207]



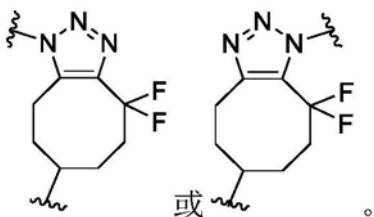
[0208] 其中环C选自由任选取代的 C_{8-16} 环烷基和任选取代的8-16-元杂环烷基组成的组,并且 $\sim$ 表示连接基团与聚合物或与 CH_2 基团的连接点。在这些实施方式的一些方面中, C_{8-16} 环烷基是任选与1或2个苯环稠合的环辛烯基。在这些实施方式的其他方面中, C_{8-16} 环烷基是任选被1、2或3个选自卤素、 OH 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的环辛烯基。例如,环辛烯基可以被1或2个氟、或被1或2个甲氧基基团取代。

[0209] 在一些实施方式中,式(L^1)的基团选自下式中的任一个:

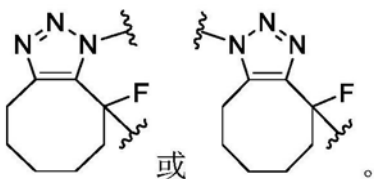
[0210]

[0211] 在一些实施方式中,式(L^1)的基团是

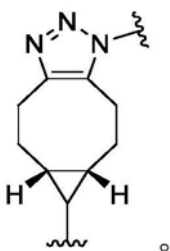
[0212]

[0213] 在一些实施方式中,式(L^1)的基团是

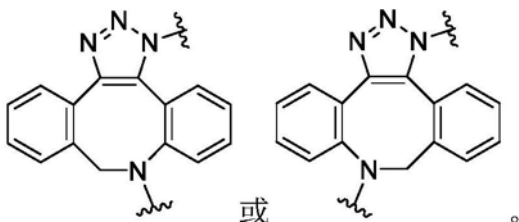
[0214]

[0215] 在一些实施方式中,式(L^1)的基团是

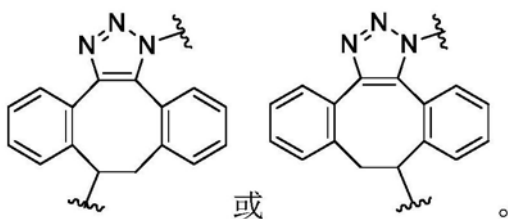
[0216]

[0217] 在一些实施方式中,式(L¹)的基团是

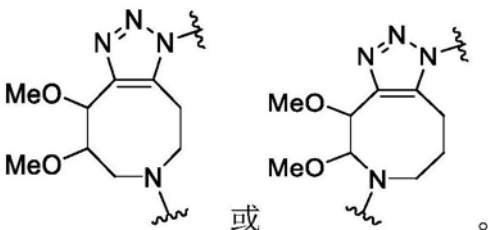
[0218]

[0219] 在一些实施方式中,式(L¹)的基团是

[0220]

[0221] 在一些实施方式中,式(L¹)的基团是

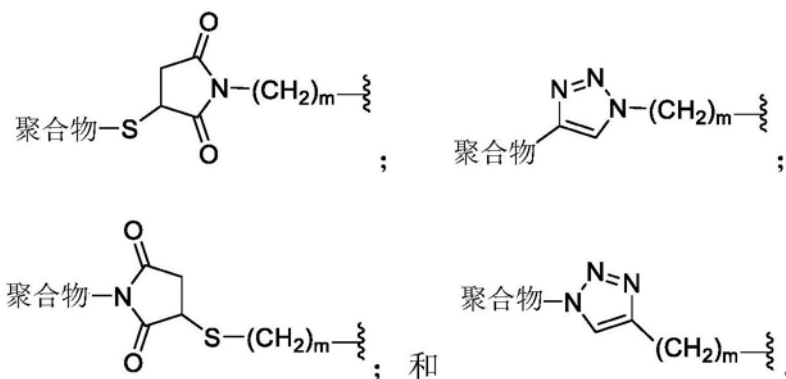
[0222]



[0223] 在一些实施方式中,m是1至6的整数。例如,m是1、2、3、4、5或6。在一些实施方式中,m是1至4的整数。

[0224] 在一些实施方式中,脂族部分是下式中的任一个:

[0225]



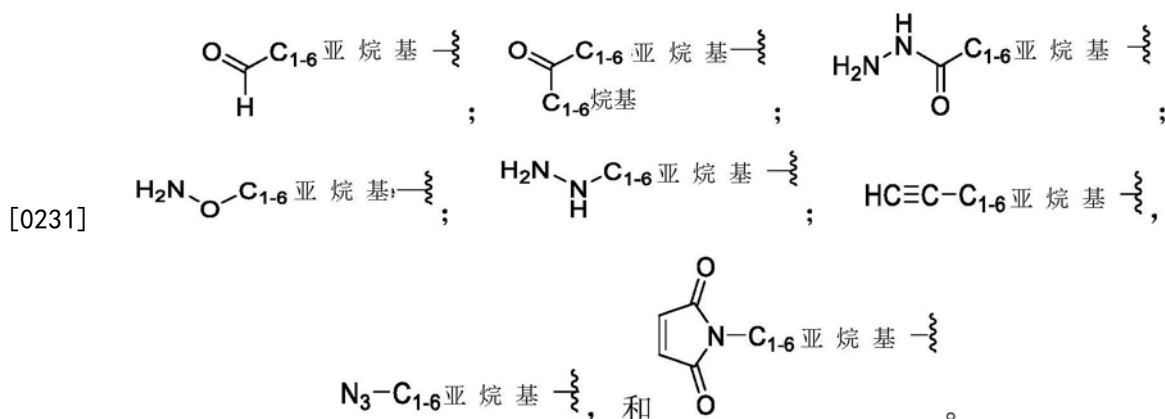
[0226] 在一些实施方式中,脂族部分是下式中的任一个:



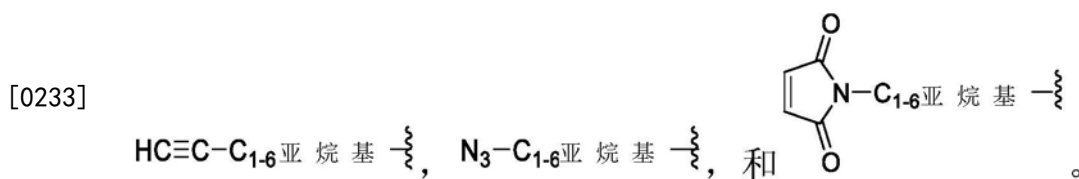
[0228] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,脂族部分是聚合物(例如,本文所述的聚合物中的任何一种)。脂族部分中的聚合物可选自聚(亚烷基二醇)、聚(氧乙基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(α -羟酸)、聚(乙烯醇)、聚噁唑啉、或其共聚物。在一些实施方式中,脂族部分中的聚合物是聚乙二醇。例如,脂族部分包含线性聚乙二醇或支化聚乙二醇。

[0229] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,脂族部分是 R^P 。在一些实施方式中, R^P 是任选取代的 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{3-7} 环烷基。例如, R^P 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氰基烷基和 C_{3-7} 环烷基。当脂族部分是 R^P 时,脂族部分可以是 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基或己基)。例如,脂族部分可以是氰基乙基。在一些实施方式中,脂族部分可以是2-氰基乙基。在其他实施方式中,脂族部分是 C_{3-7} 环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。在一些实施方式中, R^P 是异丙基。在一些实施方式中, R^P 是氰基乙基。

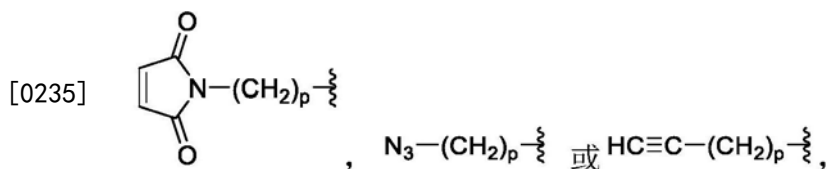
[0230] 在一些实施方式中, R^P 选自下式中任一个的基团:



[0232] 在一些实施方式中, R^P 选自下式中任一个的基团:



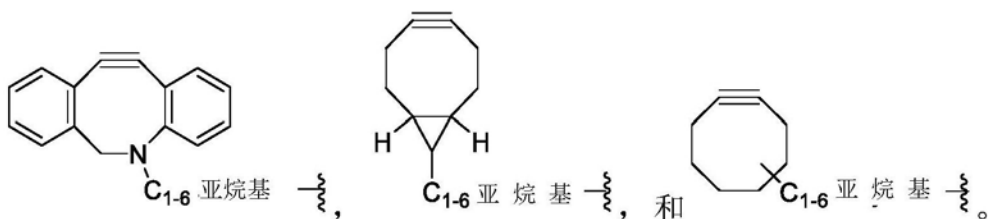
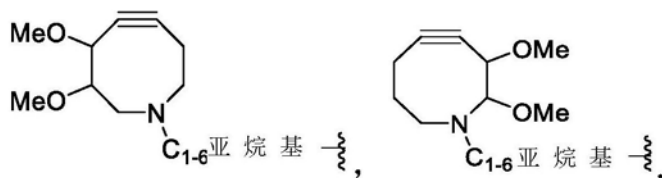
[0234] 在一些实施方式中, R^P 是下式的取代 C_{1-6} 烷基:



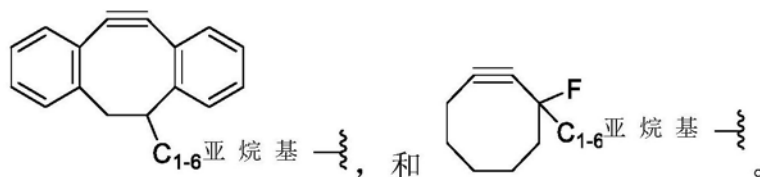
[0236] 其中 p 是1至6的整数。例如, p 是1、2、3、4、5或6。在一些实施方式中, p 是1至4的整数。

[0237] 在一些实施方式中, R^P 选自下式中的任一个:

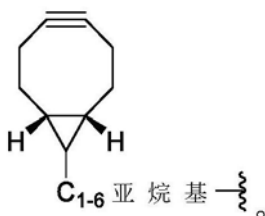
[0238]

[0239] 在一些实施方式中, R^p 选自下式中任一个:

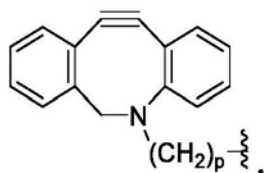
[0240]

[0241] 在一些实施方式中, R^p 是

[0242]

[0243] 在一些实施方式中, R^p 是

[0244]

[0245] 其中 p 是 1 至 6 的整数。

[0246] 在式 (I) 或式 (II) 的一些实施方式中, Z^1 选自 O、S 和 N (R^N)。在一些实施方式中, Z^1 是 O。在一些实施方式中, Z^1 是 NH。在一些实施方式中, Z^1 是 N (C_{1-6} 烷基)。在一些实施方式中, Z^1 是 S。

[0247] 在式 (I) 或式 (II) 的一些实施方式中, Z^3 选自 O 和 N (R^N)。在一些实施方式中, Z^3 不存在。在一些实施方式中, Z^3 是 O。在一些实施方式中, Z^3 是 NH。在一些实施方式中, Z^3 是 N (C_{1-6} 烷基)。

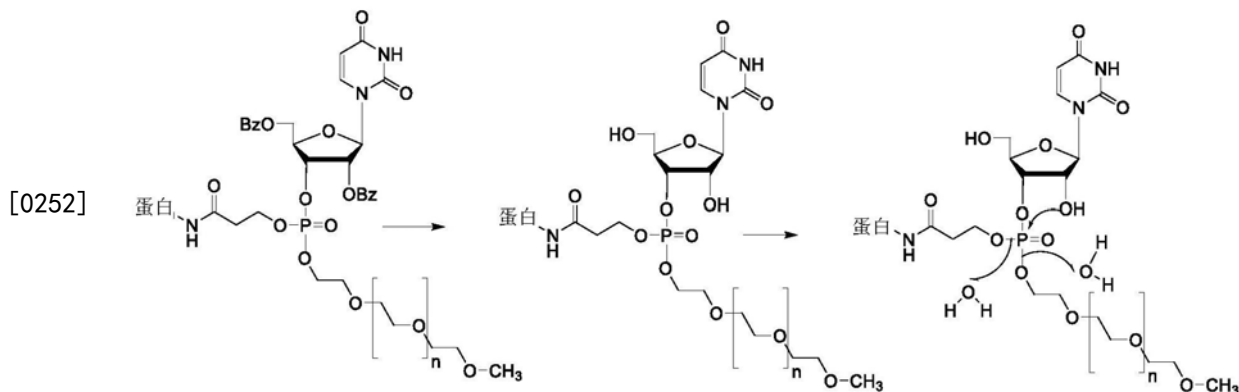
[0248] 在式 (I) 或式 (II) 的一些实施方式中, Z^1 是 O 且 Z^3 是 NH。在一些实施方式中, Z^1 是 NH 且 Z^3 是 O。在一些实施方式中, Z^1 是 O 且 Z^3 不存在。在一些实施方式中, Z^1 是 O 且 Z^3 是 O。在一些实施方式中, Z^1 是 NH 且 Z^3 是 NH。在一些实施方式中, Z^1 是 NH 且 Z^3 不存在。在一些实施方式中, Z^1 是 S 且 Z^3 是 O。在一些实施方式中, Z^1 是 S 且 Z^3 是 NH。在一些实施方式中, Z^1 是 S 且 Z^3 不存在。

[0249] 在式 (I) 的一些实施方式中, Z^4 是 O。在式 (I) 的其他实施方式中, Z^4 是 S。

[0250] 在式 (I) 或式 (II) 的一些实施方式中, M^A 是双基, 其特征在于, 单独或与 Z^1 一起, 在

对式(I)或式(II)中的磷原子进行亲核攻击时, M^A (与 Z^3 -D一起)产生比任何一种本文描述的脂族部分更好的离去基团。例如,如下面的方案2所示,当核糖单元的2'羟基基团对磷原子进行亲核攻击时,2-羟基丙酸酯和聚乙二醇这两个片段产生同样好的离去基团,并且该亲核取代反应是非选择性的。

[0251] 方案2

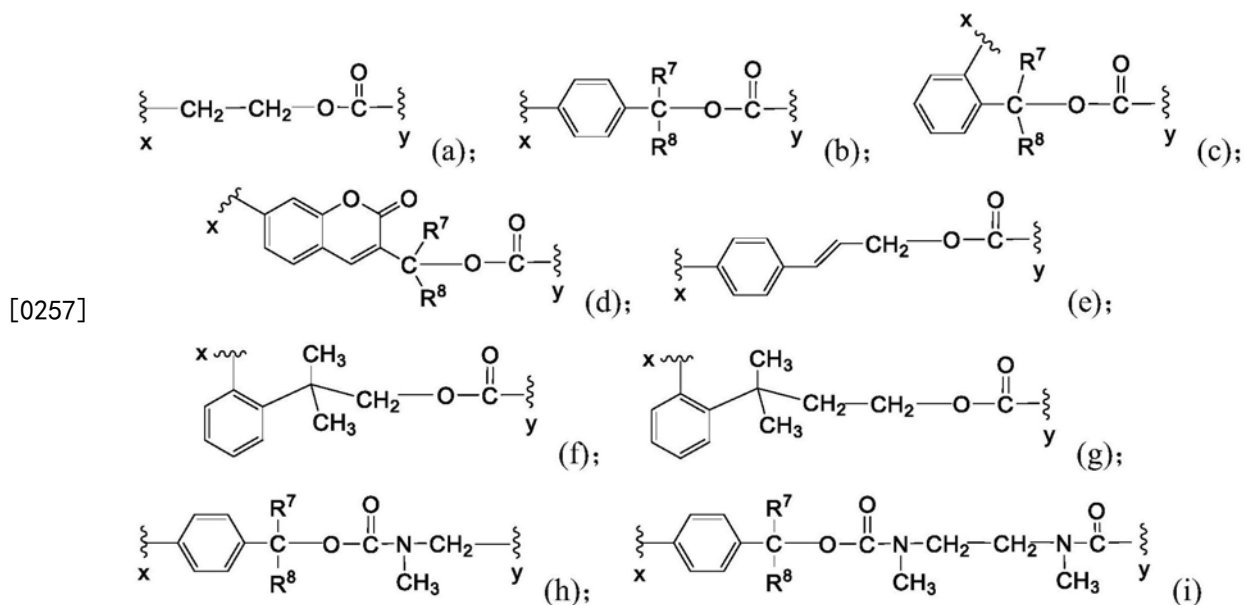


[0253] 相反,在如本文所述的式(I)或式(II)的一些实施方式中,包含 $-Z^1-M^A$ -片段的基团是比所述脂族部分(例如,聚乙二醇)更好的离去基团,使得在与方案2相比类似的条件下,在核糖单元的2'羟基基团对磷原子进行亲核攻击时,聚乙二醇片段保持与磷原子共价连接,而包含 $-Z^1-M^A$ -片段的基团被选择性裂解。

[0254] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, M^A 是双基,其特征在于,单独或与 Z^1 一起,在对式(I)或式(II)中的磷原子进行亲核攻击时, M^A (与 Z^3 -D一起)产生比聚乙二醇更好的离去基团。在一些实施方式中, $Z^1-M^A-Z^3$ -D部分的共轭酸,由式 $HZ^1-M^A-Z^3$ -D表示,具有比与式(I)或式(II)的化合物缀合的脂族部分的共轭酸更低的pKa值。在一些实施方式中,基团 $HZ^1-M^A-Z^3$ -D具有比聚乙二醇或醇更低的pKa值。在这些实施方式的一些方面中, Z^1 是氧且 M^A 包含芳族部分(例如, M^A 包含亚苯基)。在一些实施方式中, Z^1 是氮且 M^A 包含芳族部分(例如, M^A 包含亚苯基),并且由于 Z^1 的氮原子上的孤对电子离域进入 M^A 的芳族环,式 $HZ^1-M^A-Z^3$ -D的化合物的共轭碱是比任何一种本文所述的脂族部分更好的离去基团。

[0255] 在一些实施方式中,式(I)或式(II)的化合物包含单一牺牲官能度。在式(I)或式(II)的一些实施方式中, M^A 是自牺牲基团。在一些实施方式中, M^A 是,例如,Alouane, A.等人,“自牺牲的间隔团:动力学方面,结构-性质关系,和应用(Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications)”, Angew. Chem. Int. Ed., 2015, 54, 7492-7509中描述的任何一种自牺牲基团。在其他实施方式中, M^A 是,例如, Kolakowski, R.等人,“亚甲基烷氧基氨基甲酸酯自牺牲单元:靶向递送带有抗体-药物缀合物的含醇有效载荷的效用(The methylene alkoxy carbamate self-immolative unit: Utilization of the targeted delivery of alcohol-containing payloads with antibody-drug conjugates)”, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55 (28), 7948-7951中描述的任何一种自牺牲基团。

[0256] 在一些实施方式中, M^A 是具有下式(a)-(i)中任一个的自牺牲基团:



[0258] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。

[0259] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,自牺牲基团的特征在于P-Z¹键的裂解产生分解反应级联(例如,如本文所述的水解级联),最终导致:

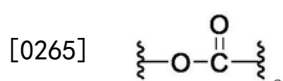
[0260] i) 当Z³存在时释放化合物HZ³-D的共轭碱;或

[0261] ii) 当Z³不存在时释放化合物HO-(C=O)-D的共轭碱。

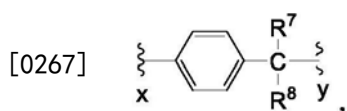
[0262] 在一些实施方式中,式HZ³-D的化合物的共轭碱是式⁻Z³-D部分。在一些实施方式中,式HO-(C=O)-D的化合物的共轭碱是式⁻O-(C=O)-D部分。

[0263] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,Z³存在(例如,Z³是O或NH)且M^A是自牺牲基团。在一些实施方式中,自牺牲基团的特征在于P-Z¹键的裂解产生分解反应级联,最终导致化合物HZ³-D的共轭碱的释放。

[0264] 在这些实施方式的一些方面中,P-Z¹键的裂解导致形成Z¹=M^{A'}、CO₂以及化合物HZ³-D的共轭碱,其中M^{A'}是自牺牲基团(例如,任何式(a)-(g)中的自牺牲基团)的片段,其缺少下式的部分:

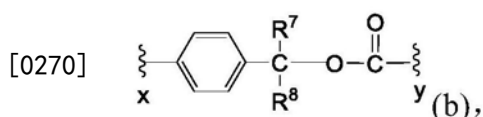


[0266] 在一个示例中,M^A是式(b)的自牺牲基团,并且M^{A'}是下式的片段:



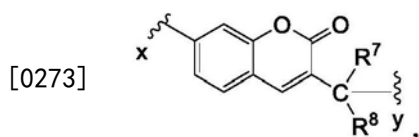
[0268] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。

[0269] 在一个示例中,M^A是式(b)的自牺牲基团,并且M^{A'}是下式的片段:



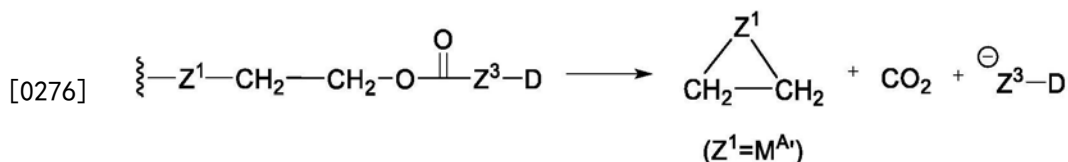
[0271] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。

[0272] 在一个示例中,M^A是式(d)的自牺牲基团,并且M^{A'}是下式的片段:

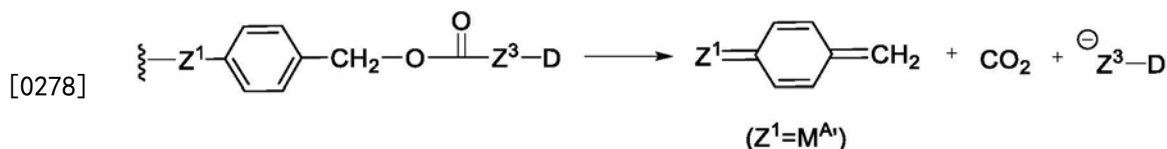


[0274] 其中x表示与 Z^1 的连接点,y表示与 Z^3 的连接点。

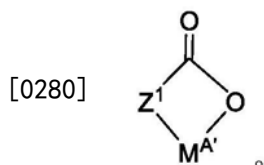
[0275] 在一些实施方式中,在化合物 $Z^1=M^A$ 中, Z^1 和 M^A 之间的第二键将 Z^1 和 M^A 基团中的任何原子相连接。例如,当 M^A 是式(a)的自牺牲基团时, Z^1 和 M^A 之间的第二键将 Z^1 和式(a)中在分解反应之前处于 Z^1 的 β 位的碳原子相连接:



[0277] 在化合物 $Z^1=M^A$ 的另一个示例中,当 M^A 是式(b-1)的自牺牲基团时, Z^1 和 M^A 之间的第二键将 Z^1 和 M^A 中 Z^1 所连的碳原子相连接,并且 M^A 中其余的键离域:

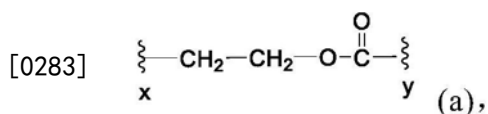


[0279] 在上述实施方式的其他方面中,P- Z^1 键的裂解导致形成化合物 HZ^3-D 的共轭碱和下式的化合物:



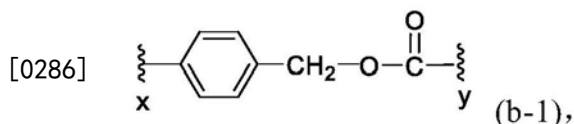
[0281] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, Z^3 不存在,且 M^A 是自牺牲基团。在一些实施方式中,自牺牲基团的特征在于P- Z^1 键的裂解产生分解反应级联,最终导致化合物 $HO-(C=O)-D$ 的共轭碱的释放。在这些实施方式的一些方面中,P- Z^1 键的裂解导致形成 $Z^1=M^A$ (如本文所述)和化合物 $HO-(O=C)-D$ 的共轭碱。

[0282] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, Z^1 是S且 M^A 是式(a)的自牺牲基团:



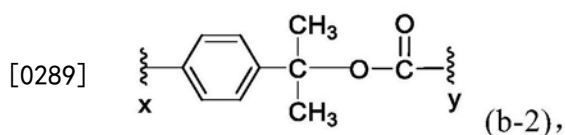
[0284] 其中x表示与 Z^1 的连接点,y表示与 Z^3 的连接点。

[0285] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,式(b)的自牺牲基团具有式(b-1):



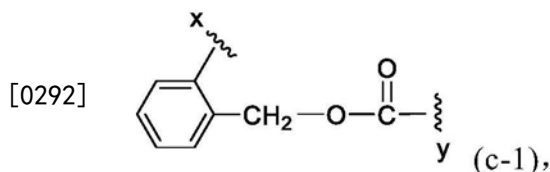
[0287] 其中x表示与 Z^1 的连接点,y表示与 Z^3 的连接点。

[0288] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,式(b)的自牺牲基团具有式(b-2):



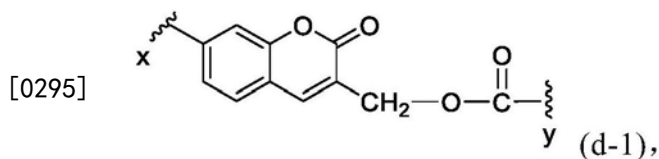
[0290] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。

[0291] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,式(c)的自牺牲基团具有式(c-1):



[0293] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。

[0294] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,式(d)的自牺牲基团具有式(d-1):



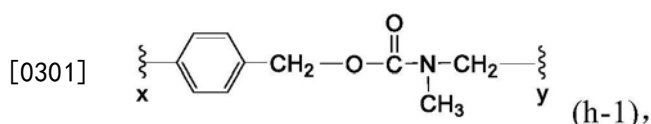
[0296] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。

[0297] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,Z¹是O或NH并且M^A是式(b)-(i)中任一个的自牺牲基团。在一些实施方式中,Z¹是O或NH,Z³不存在,并且M^A是式(b)-(i)中任一个的自牺牲基团。

[0298] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,Z¹是O或NH,Z³不存在,并且M^A是式(b)的自牺牲基团,其中R⁷和R⁸各自是C₁₋₆烷基,或式(b-2)。

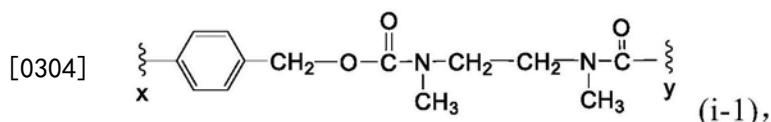
[0299] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,Z¹是O,Z³是NH或不存在,并且M^A是式(b)的自牺牲基团,其中R⁷和R⁸各自H,或式(b-1)。

[0300] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,Z¹是O,Z³是O,并且M^A是式(h-1)的自牺牲基团:



[0302] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。

[0303] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,Z¹是O,Z³是O,并且M^A是式(i-1)的自牺牲基团:



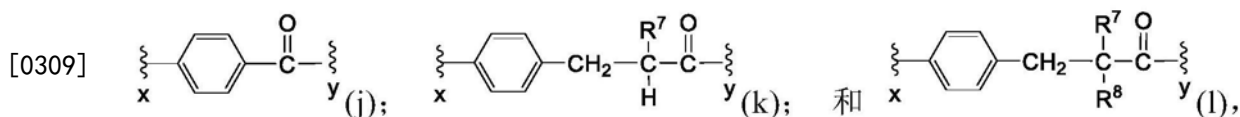
[0305] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。

[0306] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,Z¹是NH,Z³是O,并且M^A是式(h-1)的自牺牲基团。在一些实施方式中,其中Z¹是NH,Z³是O,并且M^A是式(i-1)的自牺牲基团。

[0307] 在式(I)的一些实施方式中,M^A是稳定的双基。例如,稳定的双基不是自牺牲基团(例如,在对式(I)中的磷原子进行亲核攻击时,稳定的双基不会导致Z¹-M^A键或M^A-Z³键裂

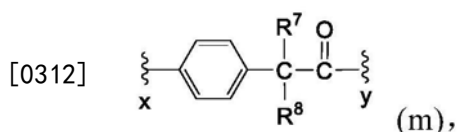
解)。在一些实施方式中,稳定的双基特征在于P-Z¹键的裂解产生式HZ¹-M^A-Z³-D的化合物的共轭碱,其是稳定的并且不经历分解反应。

[0308] 在一些实施方式中,M^A是具有下式(j)-(1)中任一个的稳定双基:



[0310] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。在这些实施方式的一些方面中,Z¹和Z³独立地是O或NH(例如,Z¹是O和Z³是NH)。在一些实施方式中,当M^A是式(j)的稳定双基时,Z¹是O。在一些实施方式中,当M^A是式(j)的稳定双基时,Z¹是NH。

[0311] 在式(I)的一些实施方式中,M^A是具有式(m)的稳定双基:



[0313] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。在这些实施方式的一些方面中,Z¹和Z³独立地是O或NH(例如,Z¹是O和Z³是NH)。在一些实施方式中,当M^A是式(m)的稳定双基时,Z¹是O并且R⁷和R⁸各自是氢。

[0314] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,R⁷和R⁸独立地选自H、C₁₋₆烷基、氨基、(C₁₋₆烷基)氨基、二-(C₁₋₆烷基)氨基、酰基氨基、和受保护的氨基基团(例如,氨基基团的保护基团可以选自,例如,Green和Wuts,有机合成中的保护基团,第3版(Protective Groups in Organic Synthesis,3rd Ed.),John Wiley&Sons,New York,N.Y.,1999中描述氨基保护基团中的任何一种)。在一些实施方式中,R⁷和R⁸独立地选自H、甲基、氨基和酰基氨基。在式(I)或式(II)的一些实施方式中,R⁷和R⁸独立地选自H和C₁₋₆烷基。在一些实施方式中,R⁷和R⁸独立地选自H和甲基。在一些实施方式中,R⁷和R⁸各自是H。

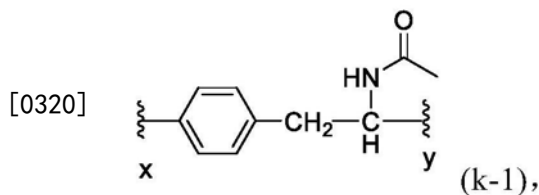
[0315] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,R⁷选自C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、氨基、酰基氨基和受保护的氨基,并且R⁸是H。在一些实施方式中,R⁸选自C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、氨基、酰基氨基和受保护的氨基,并且R⁷是H。

[0316] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,R⁸是H并且R⁷是C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基)。在一些实施方式中,R⁷是H并且R⁸是C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基)。在一些实施方式中,R⁷和R⁸都是H。在一些实施方式中,R⁷和R⁸都是C₁₋₆烷基。在另一个示例中,R⁷和R⁸都是甲基。在另一个示例中,R⁷是甲基,并且R⁸是乙基。在一些实施方式中,R⁷和R⁸都是C₃₋₇环烷基(例如环丙基或环丁基)。

[0317] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,R⁷和R⁸各自独立地是H或酰基氨基(例如乙酰基氨基、丙酰基氨基或丁酰基氨基)。在一些实施方式中,R⁷是氨基或乙酰基氨基。在一些实施方式中,R⁸是氨基或乙酰基氨基。在一些实施方式中,R⁷是乙酰基氨基并且R⁸是H。在一些实施方式中,R⁷是H。在一些实施方式中,R⁸是H。

[0318] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,M^A是式(b)、(c)或(d)中的任一个的自牺牲基团,并且R⁷和R⁸都是C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基)。在一些实施方式中,M^A是式(k)或式(1)的稳定双基,并且R⁷和R⁸独立地选自H或酰基氨基(例如乙酰基氨基、丙酰基氨基或丁酰基氨基)。

[0319] 在式(I)的一些实施方式中,式(k)的稳定双基具有式(k-1):

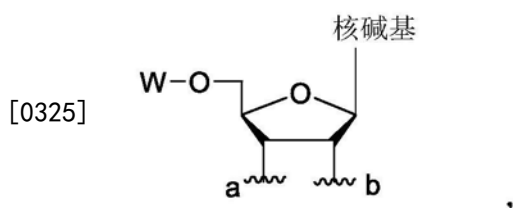


[0321] 其中x表示与Z¹的连接点,y表示与Z³的连接点。

[0322] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,R¹和R²独立地选自由氢、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基和任选取代的5-元至14-元杂芳基组成的组。在一些实施方式中,R¹和R²各自是氢。在一些实施方式中,R¹和R²一起形成化学键(即,在R¹所连接的碳和R²所连接的碳原子之间形成碳-碳双键)。

[0323] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,R¹和R²与它们所连接的碳原子接合在一起,形成任选取代的C₃₋₇环烷基环、任选取代的4至7元脂族杂环、任选取代的C₆₋₁₀芳基或任选取代的5-元至14-元杂芳基。在一些实施方式中,R¹和R²一起形成C₃₋₇环烷基环(例如,环丙基、环丁基、环戊基和环己基)。在一些实施方式中,R¹和R²一起形成4-至7-元脂族杂环(例如,吡咯烷、哌啶、四氢呋喃和四氢吡喃)。

[0324] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,R¹和R²接合在一起形成核糖环系(例如,腺苷、鸟苷、5-甲基尿苷、尿苷、5-甲基胞苷、胞苷、肌苷、黄苷和怀丁苷,其各自如本文所述被取代)。在一些实施方式中,核糖核苷是尿苷。在一些实施方式中,R¹和R²一起形成下式的核糖环系:



[0326] 其中a表示与O的连接点和b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点和b表示与O的连接点,并且其中W选自由H、酰基基团和保护基团(例如,酰基以外的保护基团)组成的组。不受任何理论的束缚,认为当与本文所述的呋喃核糖类似物相比时,基于呋喃来苏糖的核苷酸具有相似的反应性。

[0327] 类似地,在一个示例中,可以假设5'-OH可参与对磷酸三酯的分子内攻击,即使它的位置相离3个碳原子。这比本文所述的典型的2-碳距离相互作用要求更高,但是这种来苏糖异构体可以通过逆转3' OH的方向来促进该反应。因此,2'-去氧,3'-木糖核苷是上述用于可裂解单元的核糖核苷酸核糖支架的合适替代物。

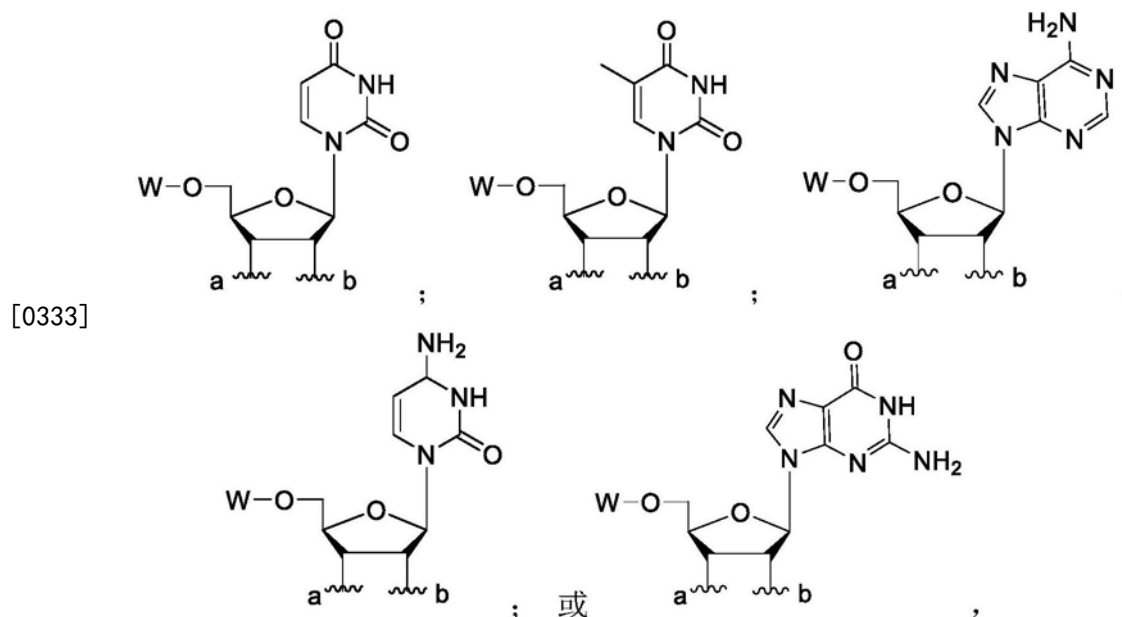
[0328] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶、以及其他天然和非天然核碱基组成的组。

[0329] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,核碱基可以其化学保护的形式(例如,苯甲酰基或脂肪酰基)提供。

[0330] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,核碱基是尿嘧啶。在一些实施方式中,核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶组成的组。在一些实施方式中,核碱基选自由5-甲基胞嘧啶、假尿苷、二氢尿苷、肌苷、7-甲基鸟苷、次黄嘌呤和黄嘌呤组成的组。

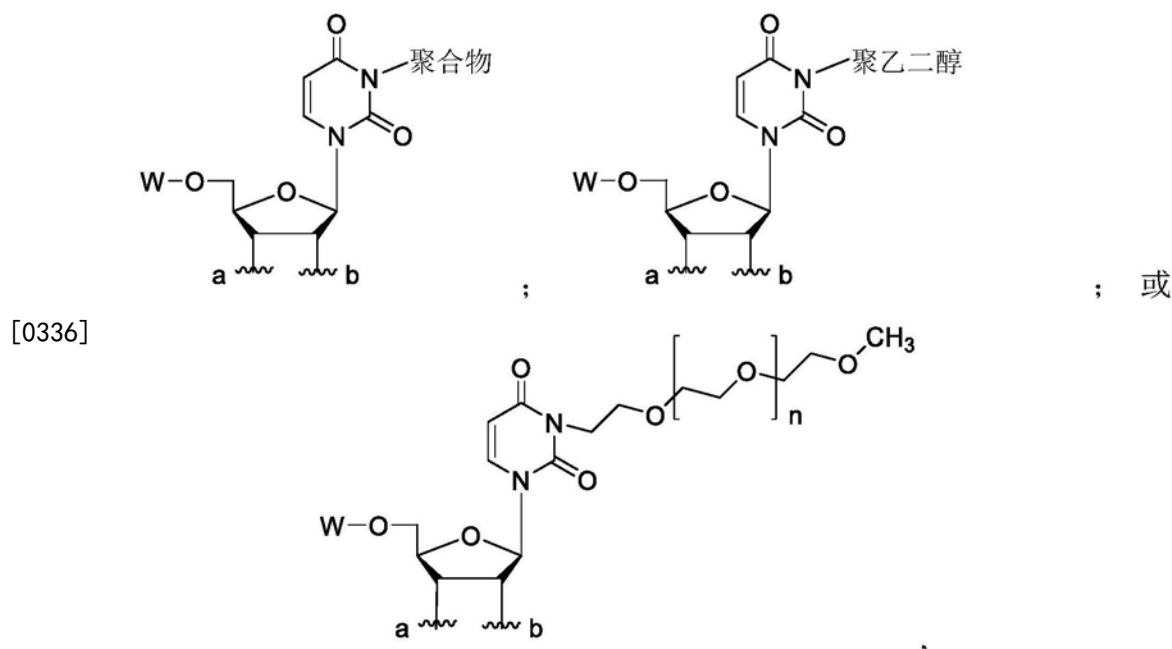
[0331] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,核碱基包含荧光基团(例如,传统的荧光团)。在一些实施方式中,核碱基是腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶的荧光类似物。

[0332] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成下式中任一个的核糖环系:



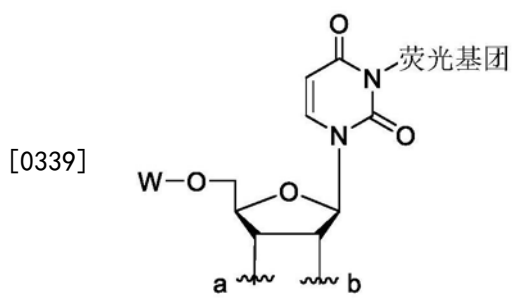
[0334] 其中a表示与O的连接点和b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点和b表示与O的连接点,并且其中W选自由H、酰基基团和保护基团(例如,酰基以外的保护基团)组成的组。

[0335] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成下式中任一个的核糖环系:



[0337] 其中a表示与O的连接点和b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点和b表示与O的连接点,并且其中W选自由H、酰基基团和保护基团(例如,酰基以外的保护基团)组成的组。

[0338] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成下式的核糖环系:



[0340] 其中a表示与O的连接点和b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点和b表示与O的连接点,并且其中W选自由H、酰基基团和保护基团(例如,酰基以外的保护基团)组成的组。在上述实施方式的一些方面,脂族部分是 R^P 。例如, R^P 是 C_{1-6} 烷基(例如乙基或异丙基)。在另一个示例中, R^P 是氰基乙基。在上述实施方式的其他方面,脂族部分是聚合物(例如聚乙二醇)。在上述实施方式的其他方面,脂族部分是下式的基团:聚合物-L-(CH_2)_m-。

[0341] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,W是保护基团。例如,W可以是羟基保护基团,例如甲氧基甲基醚(MOM)、苄氧基甲基醚(BOM)、苄基醚、对甲氧基苄基醚(PMB)、三苯甲基醚、甲硅烷基醚(例如,TMS、TIPS)、或在例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene,有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),第4版.,Wiley&Sons,Inc.,New York(2006)中描述的任何羟基保护基团,该文献通过引用整体并入本文。在一些实施方式中,W是醇保护基团,选自由叔丁基二甲基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、甲酸酯、甲氧基甲基碳酸酯、叔丁基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯、N-苯基氨基甲酸酯、4,4'-二甲氧基三苯甲基、单甲氧基三苯甲基、三苯甲基和pixyl组成的组。

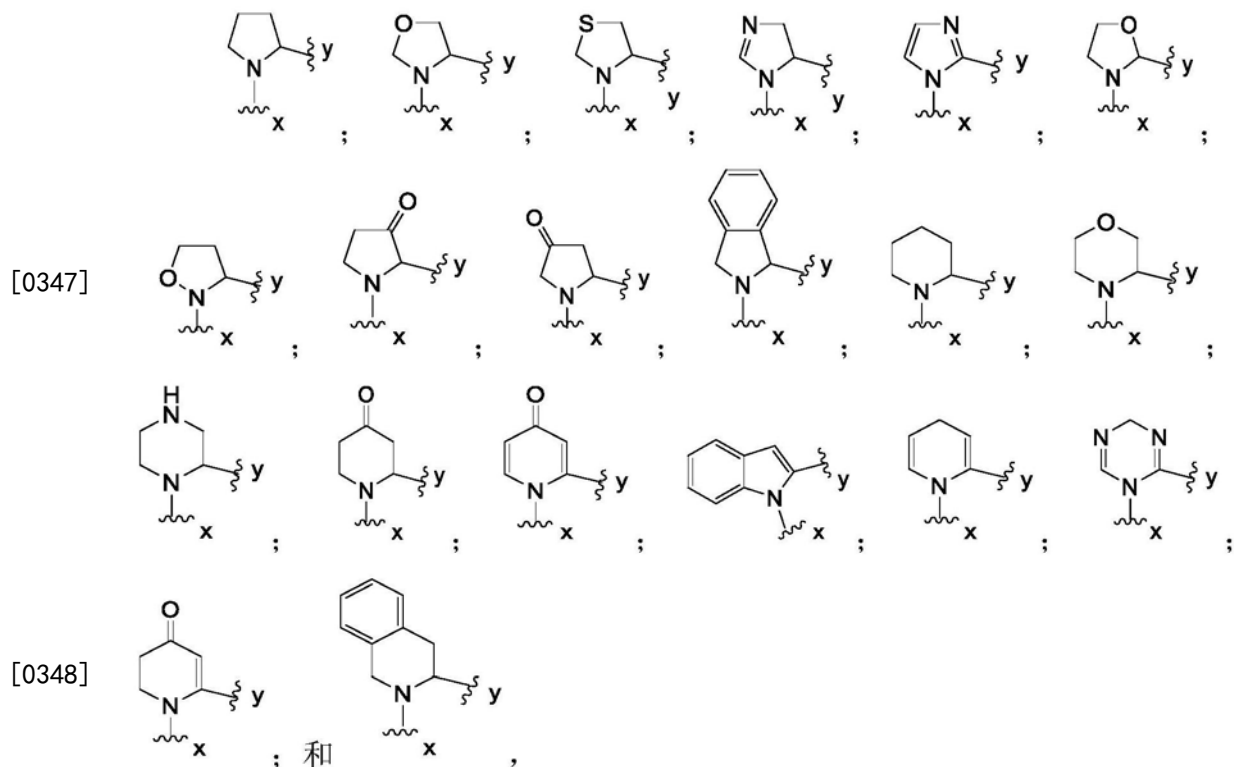
[0342] 在一些实施方式中,W是氢。

[0343] 在一些实施方式中,W是酰基基团。

[0344] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,W是本文所述的任何一种酰基基团(例如,W是选自甲酰基、乙酰基、丙酰基、丙烯酰基、新戊酰基和苯甲酰基的酰基)。在一些实施方式中,W是新戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方式中,W和E相同(例如,W和E各自是酰基基团)。在一些实施方式中,W是酰基基团,而E是酰基基团以外的可裂解基团。在一些实施方式中,酰基基团在体内存在的众多水解酶中的任何一种存在下可水解。

[0345] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,A选自O和N(R^N)。在一些实施方式中,A是O。在一些实施方式中,A是N(R^N)。在一些实施方式中,A是NH。在一些实施方式中,A是N(C_{1-6} 烷基)。在一些实施方式中,A是N(CH_3)。在一些实施方式中,A是N(CH_2CH_3)。

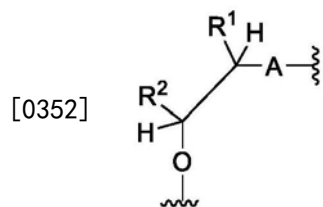
[0346] 在一些实施方式中,当A是N(R^N)时, R^N 和 R^1 与A以及 R^1 所连接的碳原子一起形成任选取代的4至7元脂族杂环。在这些实施方式的一些方面,4至7元脂族杂环选自由下列组成的组:



[0349] 其中x表示与E的连接点,y表示与R¹所连接的碳原子的连接点。

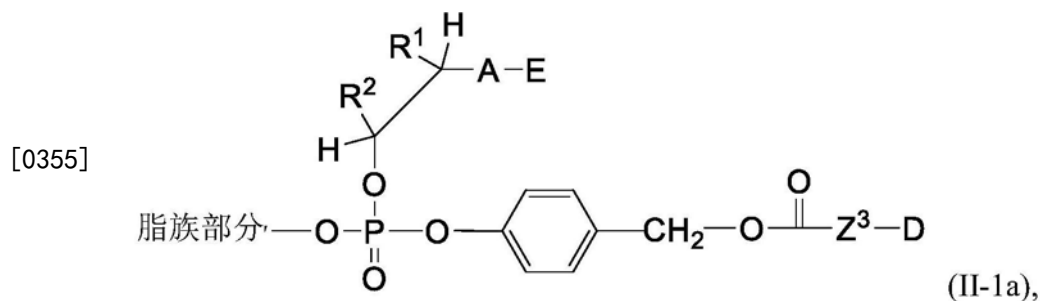
[0350] 在一些实施方式中,R^N和R²,与A、R¹所连接的碳原子和R²所连接的碳原子一起,形成任选取代的4至8元脂族杂环。

[0351] 在一些实施方式中,当A包含N时,下面的部分:



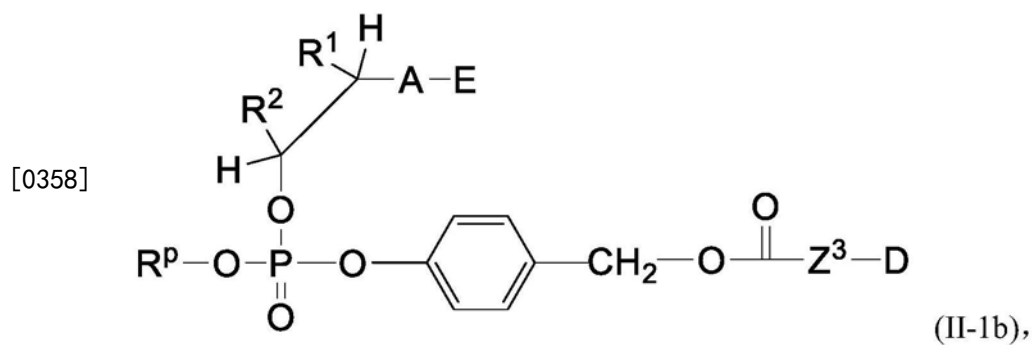
[0353] 是2-氨基醇,所述2-氨基醇不是丝氨酸或其衍生物、苏氨酸或其衍生物、或者顺式-氨基茛满醇或其衍生物。在一些实施方式中,所述2-氨基醇不是氨基乙醇。

[0354] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-1a):



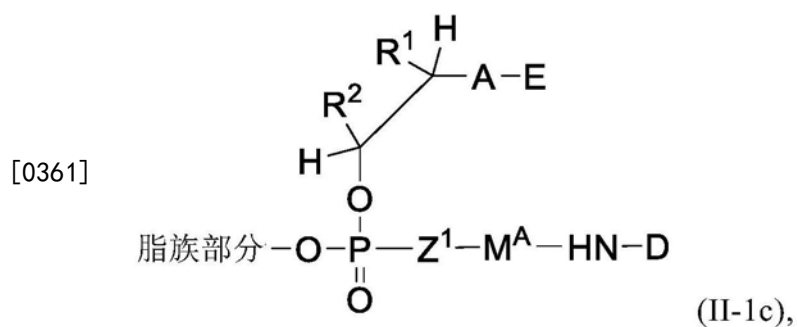
[0356] 或其药学上可接受的盐。

[0357] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-1b):



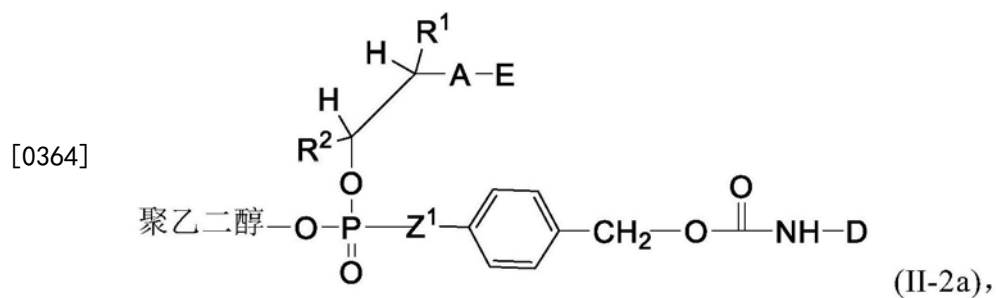
[0359] 或其药学上可接受的盐。

[0360] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-1c) :



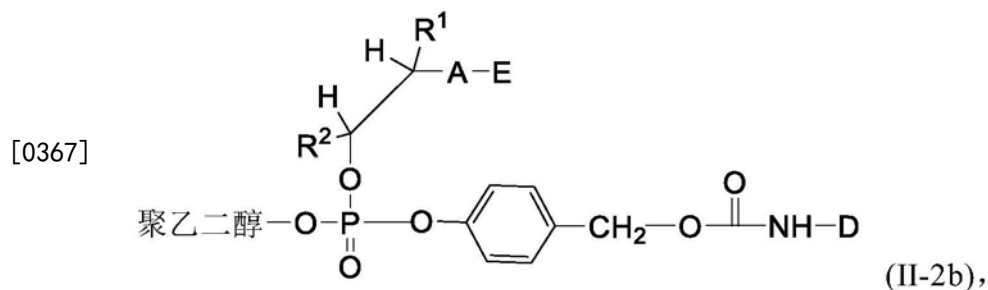
[0362] 或其药学上可接受的盐。

[0363] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-2a) :



[0365] 或其药学上可接受的盐。

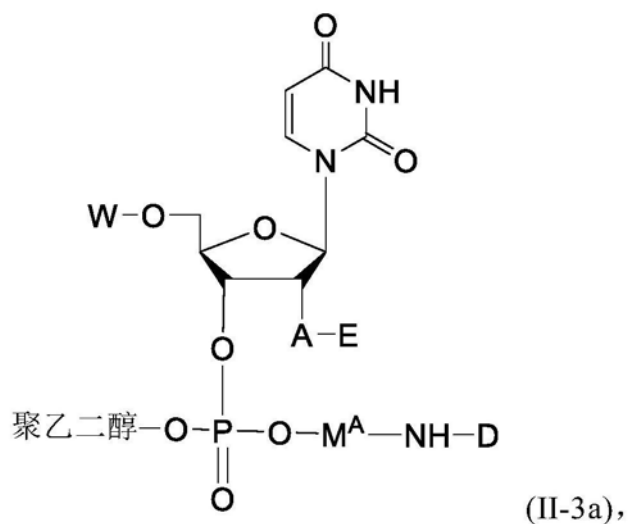
[0366] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-2b) :



[0368] 或其药学上可接受的盐。

[0369] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-3a) :

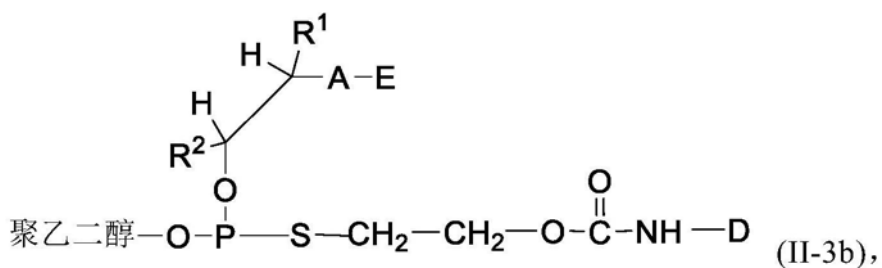
[0370]



[0371] 或其药学上可接受的盐。

[0372] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-3b):

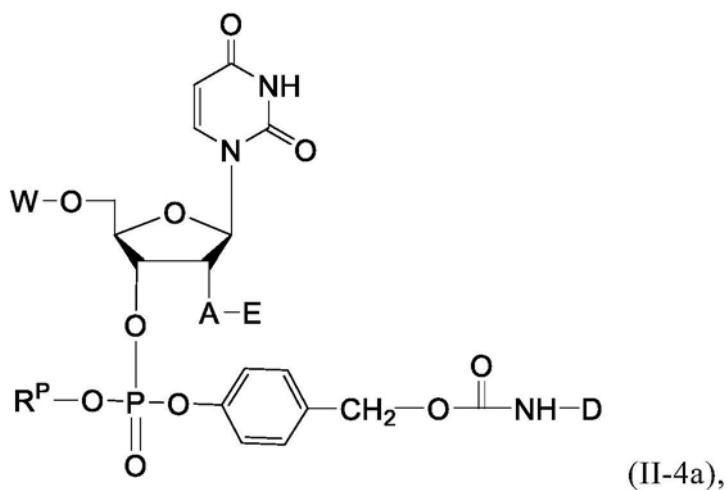
[0373]



[0374] 或其药学上可接受的盐。

[0375] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-4a):

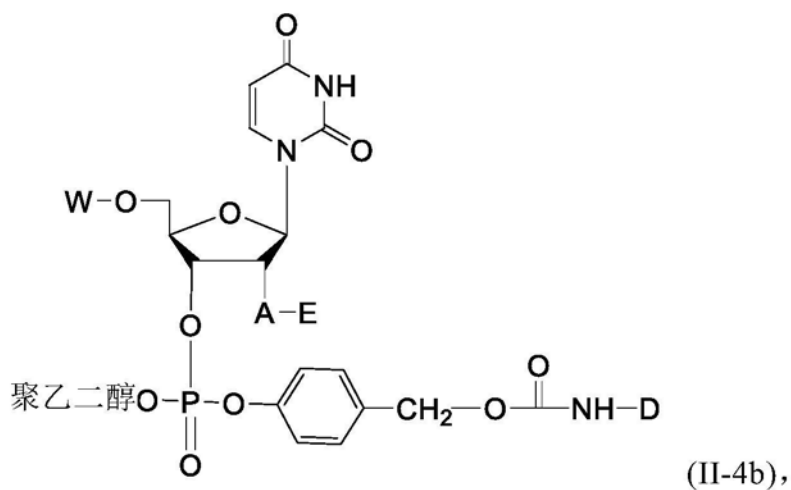
[0376]



[0377] 或其药学上可接受的盐。

[0378] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-4b):

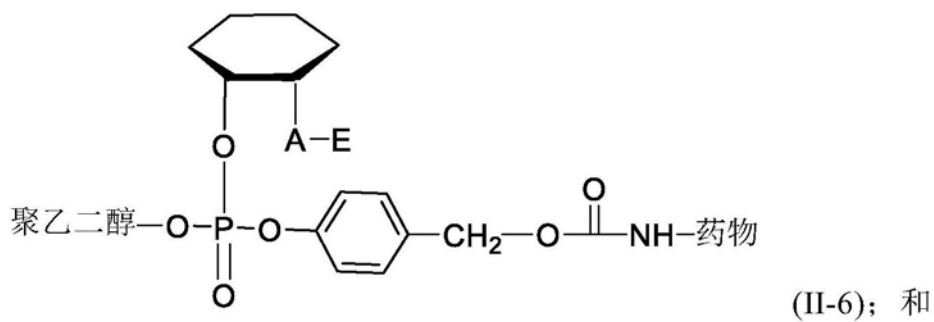
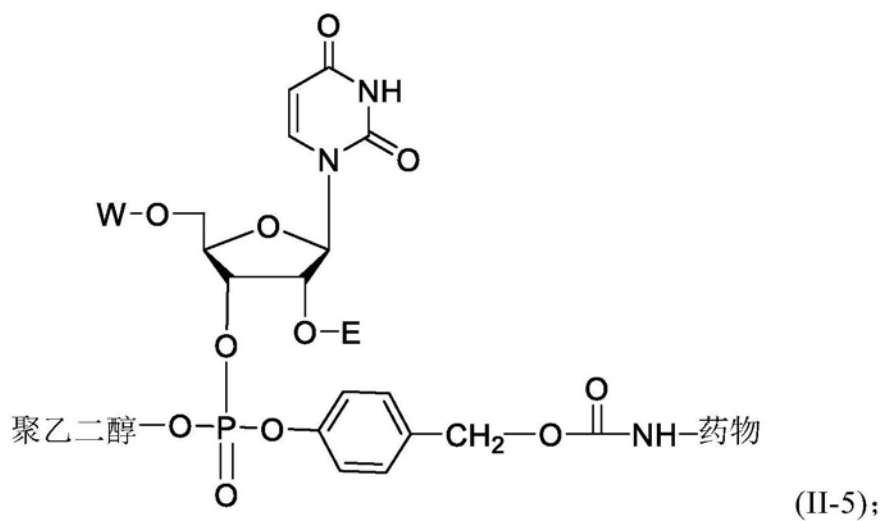
[0379]



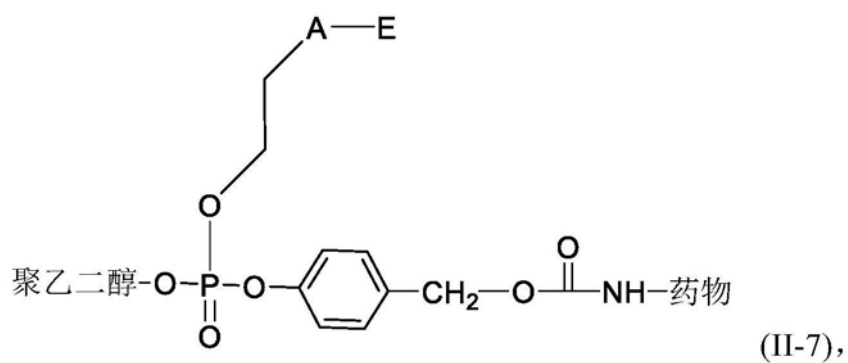
[0380] 或其药学上可接受的盐。

[0381] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有下式(II-5)至(II-7)中的任一个:

[0382]



[0383]

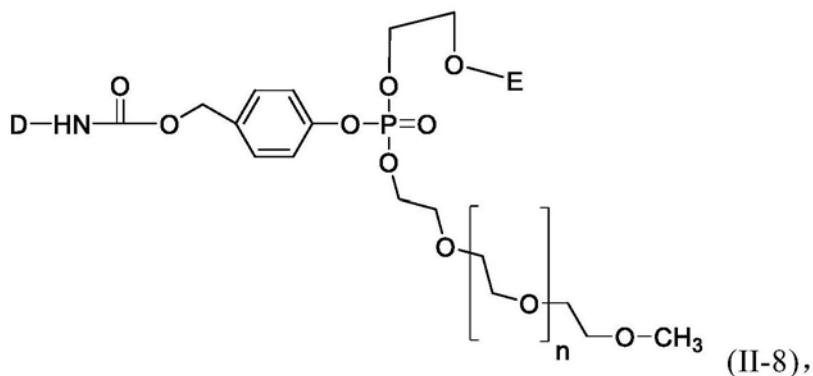


[0384] 其中对于 (II-7), A 是 O,

[0385] 或其药学上可接受的盐。

[0386] 在一些实施方式中, 式 (II) 的化合物具有式 (II-8):

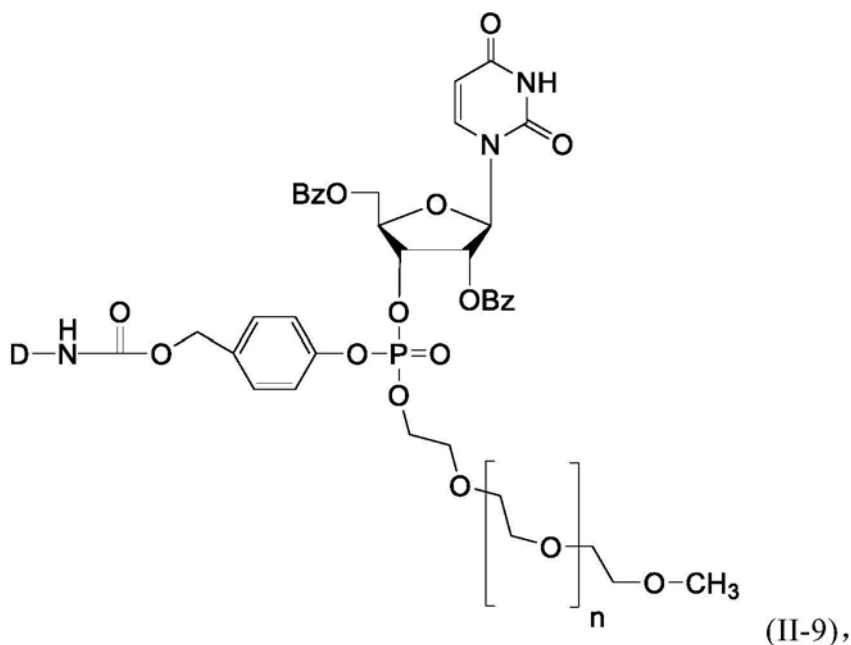
[0387]



[0388] 或其药学上可接受的盐。

[0389] 在一些实施方式中, 式 (II) 的化合物具有式 (II-9):

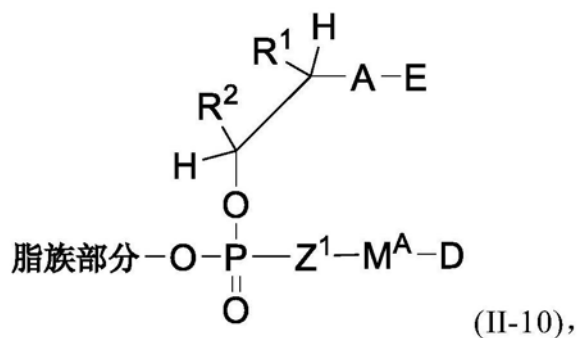
[0390]



[0391] 或其药学上可接受的盐。

[0392] 在一些实施方式中, 式 (II) 的化合物具有式 (II-10):

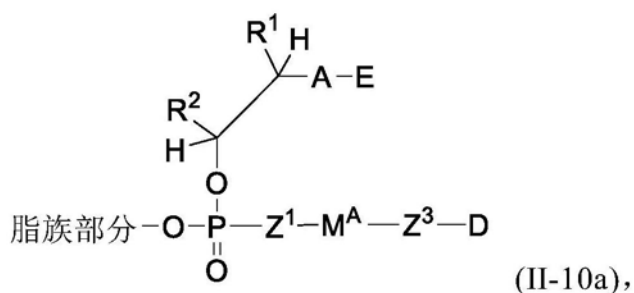
[0393]



[0394] 或其药学上可接受的盐。

[0395] 在一些实施方式中, 式 (II) 的化合物具有式 (II-10a):

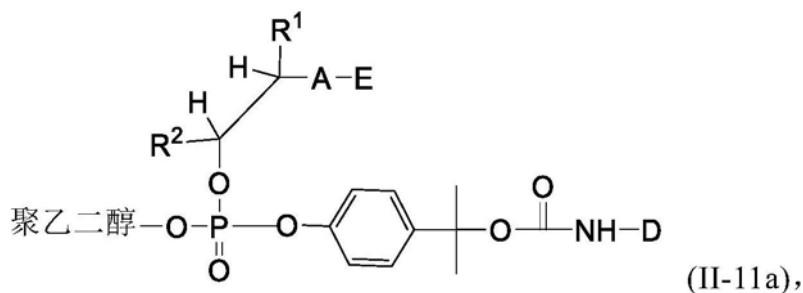
[0396]



[0397] 或其药学上可接受的盐。

[0398] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-11a):

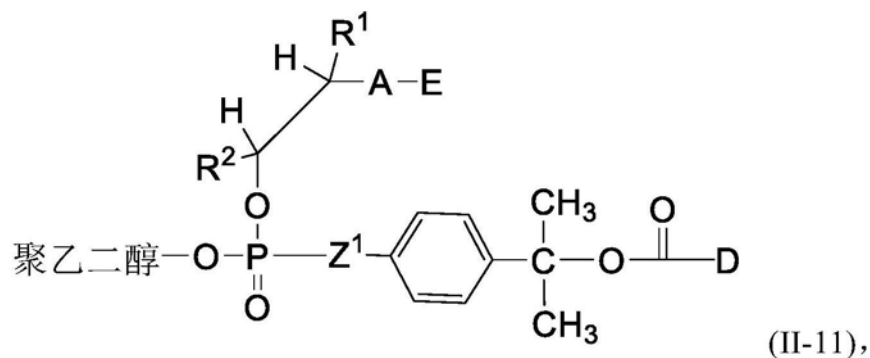
[0399]



[0400] 或其药学上可接受的盐。

[0401] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-11):

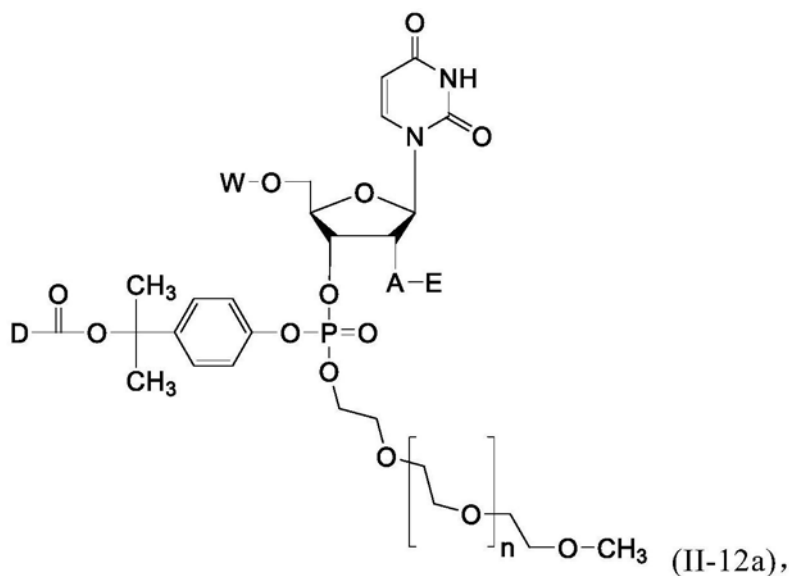
[0402]



[0403] 或其药学上可接受的盐。

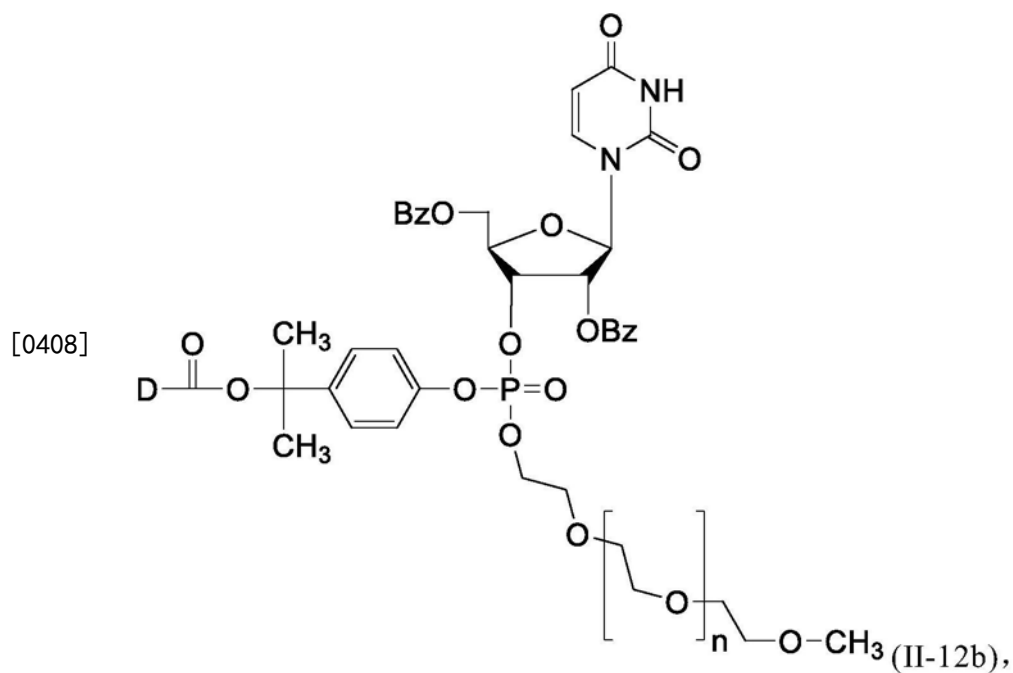
[0404] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-12a):

[0405]



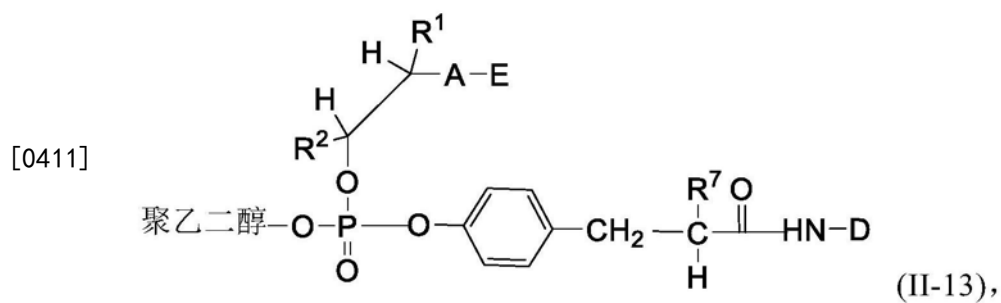
[0406] 或其药学上可接受的盐。

[0407] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-12b):



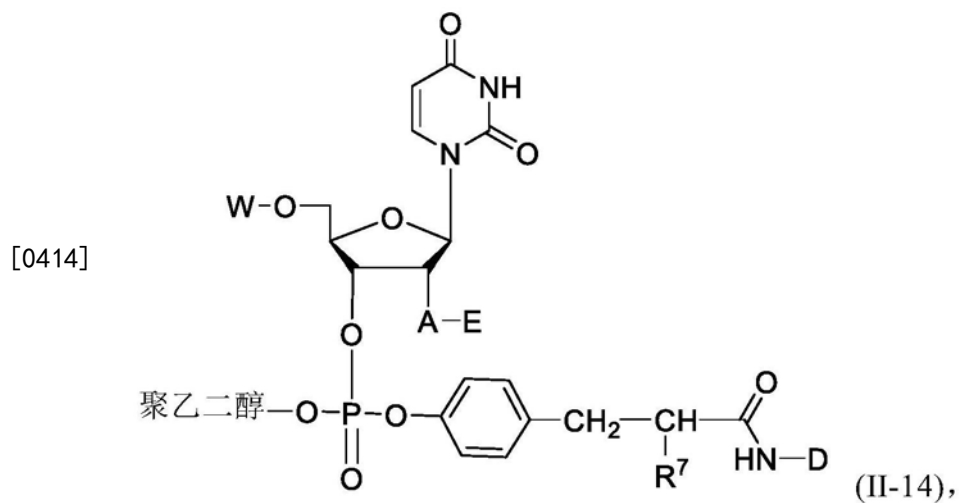
[0409] 或其药学上可接受的盐。

[0410] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-13):



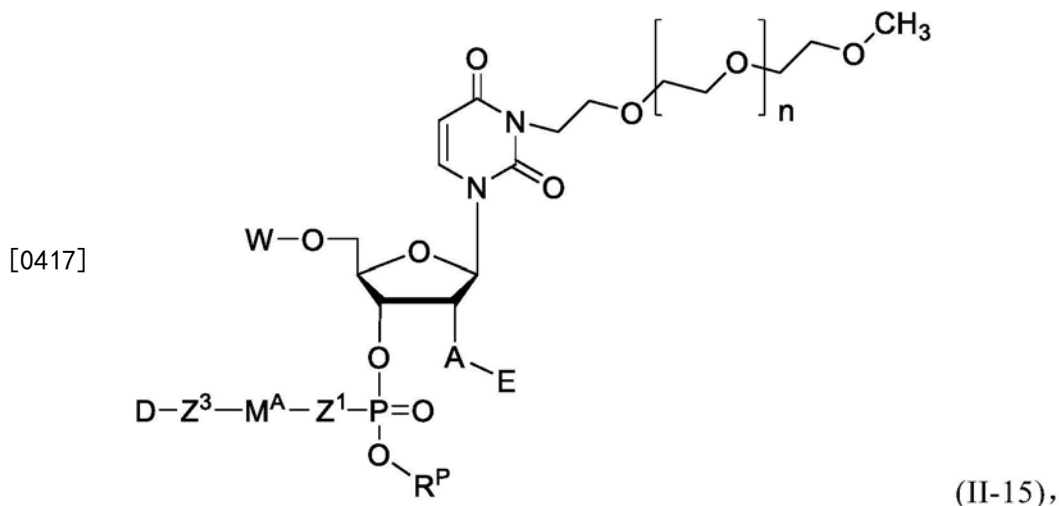
[0412] 或其药学上可接受的盐。

[0413] 在一些实施方式中,其中式(II)的化合物具有式(II-14):



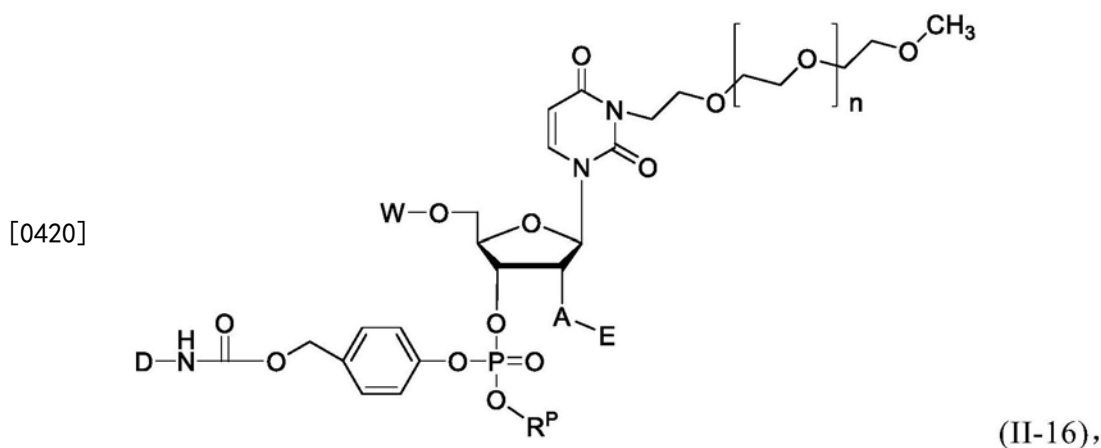
[0415] 或其药学上可接受的盐。

[0416] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-15):



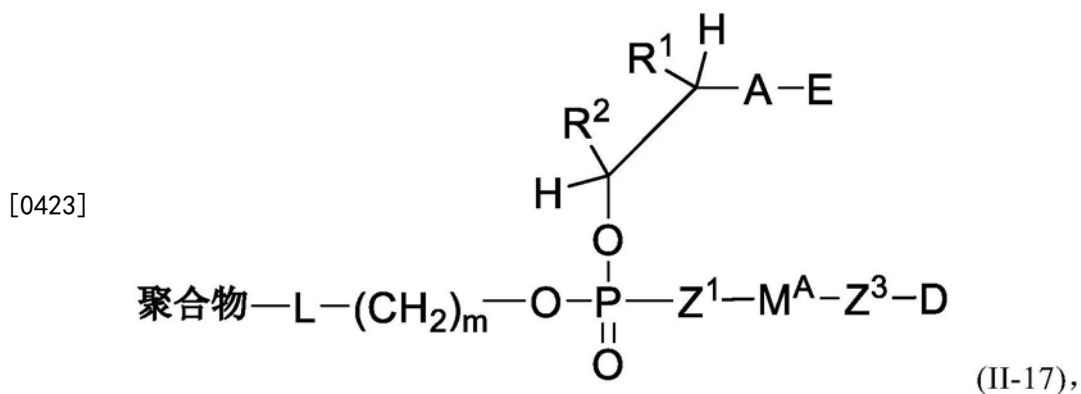
[0418] 或其药学上可接受的盐。

[0419] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-16):



[0421] 或其药学上可接受的盐。在这些实施方式的一些方面, R^P 是任选取代的 C_{1-6} 烷基(例如异丙基或氰基乙基)。

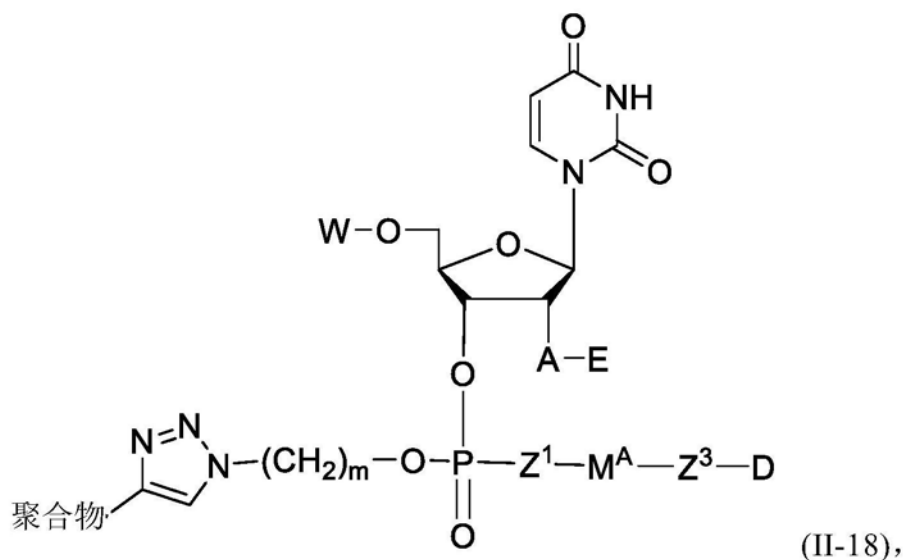
[0422] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-17):



[0424] 或其药学上可接受的盐。

[0425] 在一些实施方式中,式(II)的化合物具有式(II-18):

[0426]

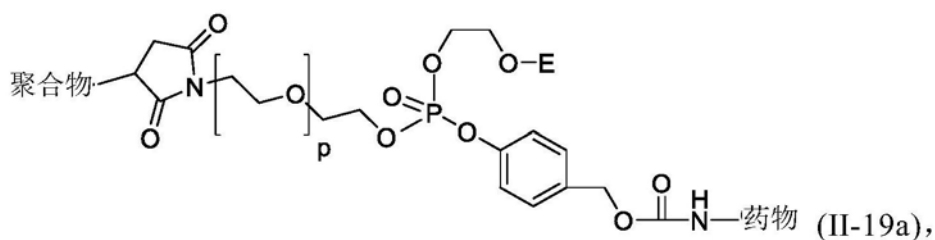


[0427] 或其药学上可接受的盐。

[0428] 在一些实施方式中, R^N 是 H。在一些实施方式中, R^N 是 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基)。

[0429] 在一些实施方式中, 式 (II) 的化合物具有式 (II-19a) 是:

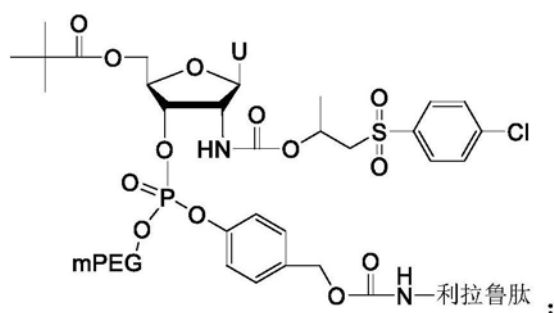
[0430]



[0431] 或其药学上可接受的盐。

[0432] 在一些实施方式中, 式 (I) 或式 (II) 的化合物不是:

[0433]



[0434] 或其药学上可接受的盐, 其中你是尿嘧啶。

[0435] 可裂解 E-基团

[0436] 在式 (I) 或式 (II) 的一些实施方式中, E 是可裂解部分, 其在裂解时释出游离的 AH 基团, 其中 H 是氢。可裂解部分 E 可包括, 例如:

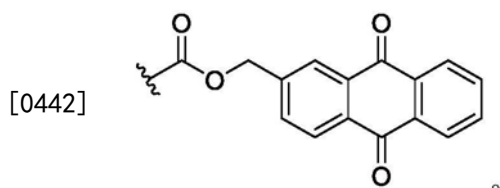
[0437] 1) 可被下列酶中的任何一种裂解的 E 部分:

[0438] a) 酯酶

[0439] 所有酯、碳酸酯和甲氧基酯都可以被酯酶水解。这些官能团在酶促反应中的反应性可以通过选择含有不同给电子基团的酯官能团的羧酸组分或通过使酯变成空间位阻来调节。酯的酸组分和醇组分都可以是空间位阻的。

[0440] b) 还原酶

[0441] 甲基-二硫醚、甲基叠氮基团和2-氧亚甲基蒽醌碳酸酯(MAQC)是可裂解部分E的示例,两者都可被还原酶裂解。例如,可被还原酶裂解的部分E是甲基叠氮基团,或部分E可以具有下式:

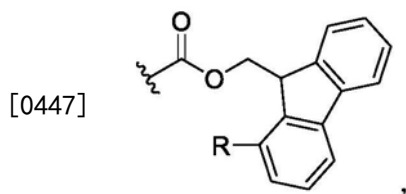


[0443] c) 糖苷酶

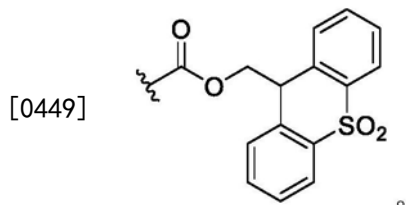
[0444] 如果A-E表示被糖残基取代的杂原子与式(I)或式(II)的化合物的其余部分形成糖苷键,则体内糖苷酶的作用可裂解E并释出游离A-H。

[0445] 2) 可被碱裂解、但在生理pH下可通过 β -消除机制(例如, β -消除性触发剂)裂解的部分E。

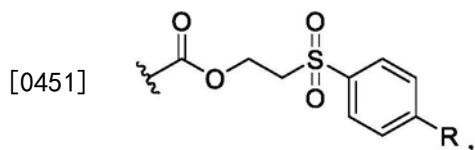
[0446] a) 例如,部分E可以是具有下式的苄基甲基脲型触发剂:



[0448] 其中R选自H、 C_{1-10} 烷基、OH、 NO_2 、CN、卤素和乙酰基。引入吸电子取代基R可以增加 β -消除和游离AH释出的速率。在另一个示例中,以下部分E具有吸电子- SO_2 -基团:



[0450] b) 取代的 β -苯磺酰基乙基氨基甲酸酯和碳酸酯:



[0452] 其中R选自H、 C_{1-10} 烷基、OH、 NO_2 、CN、卤素和乙酰基。这些官能团在约pH7.4下通过 β -消除机制裂解,该过程的速率可由苯基环上的取代基R控制。

[0453] 在一些实施方式中,E可被选自由酯酶、特异性或非特异性肽酶、还原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶、糖基转移酶和转氨酶组成的组中的酶裂解。在一些实施方式中,E可被选自由酯酶、还原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶和糖基转移酶组成的组中的酶裂解。

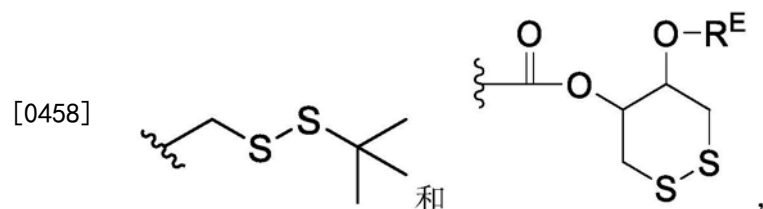
[0454] 3) 酸可裂解的部分

[0455] 任何酸可裂解的醇保护基团可用作可裂解部分E。例如,可使用缩醛、原酸酯、和苯基取代的醚。这样的可裂解部分的示例包括诸如THF、MTHP或MDMP的保护基团,以及更不稳定的缩醛,例如甲氧基异丙基缩醛或甲氧基环己烯基缩醛。在酸性环境中裂解的这种可裂

解部分E的其他示例包括二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和pixyl基团。

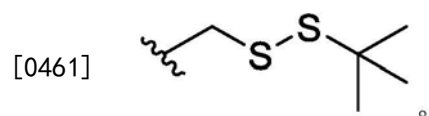
[0456] 在一些实施方式中,E含有可被生物硫醇裂解的二硫基团。在式(I)或式(II)的一些实施方式中,部分E可被谷胱甘肽裂解。

[0457] 在一些实施方式中,E是下式中任一个的基团:

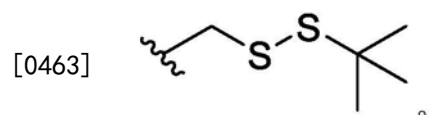


[0459] 其中 R^E 选自由 C_{1-6} 烷基和苄基组成的组。在一些实施方式中, R^E 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中, R^E 是苄基。

[0460] 在一些实施方式中,A是O,并且E是下式的基团:



[0462] 在这些实施方式的一些方面,A是NH,并且E是下式的基团:



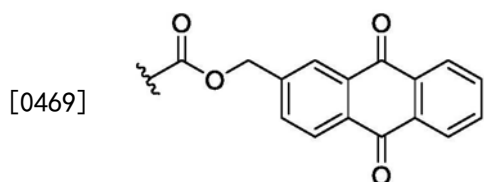
[0464] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,E可被选自由酯酶、还原酶、氧化酶、和糖苷酶或糖基转移酶组成的组中的酶裂解。在其他实施方式中,E在酸性或生理pH下是不可酶促裂解的。在一些实施方式中,E是酰基基团、O-甲基-酰基基团、甲基叠氮基团、糖残基、受保护的缩醛、或碳酸酯。在这些实施方案的一些中,A是O。在其他实施方式中,A是NH。

[0465] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,酰基基团选自由下列组成的组:甲酰基,乙酰基,氯乙酰基,二氯乙酰基,三氯乙酰基,氰基乙酰基,丙二酸单甲酯,丙二酸单乙酯,甲氧基乙酰基,乙氧基乙酰基,叔丁氧基乙酰基,苯氧基乙酰基,叔丁基苯氧基乙酰基,乙醇酸酯,乙酰基乙醇酸酯,丙酸酯,2-氯丙酸酯,3-氯丙酸酯,2-氰基丙酸酯,3-氰基丙酸酯,N-乙酰基甘氨酸酯,N-三氟乙酰基甘氨酸酯,N-乙酰基丙氨酸酯,N-三氟乙酰基丙氨酸酯,N-乙酰基苯基丙氨酸酯,N-三氟乙酰基苯基丙氨酸酯,N-乙酰基缬氨酸酯,N-三氟乙酰基缬氨酸酯,N-乙酰基缬氨酰瓜氨酸酯,N-三氟乙酰基缬氨酰瓜氨酸酯,丁酸酯,异丁酸酯,新戊酸酯,乙酰丙酸酯,草酸单甲酯,草酸单乙酯,琥珀酸单甲酯,琥珀酸单乙酯,羟基丁酸酯,乙酰氧基丁酸酯,乙酰基丁酸酯,己酸酯,棕榈酸酯,硬脂酸酯,苯甲酸酯,氯苯甲酸酯,二氯苯甲酸酯,五氯苯甲酸酯,氰基苯甲酸酯,氨基苯甲酸酯,乙酰氨基苯甲酸酯,单甲基邻苯二甲酸酯,单乙基邻苯二甲酸酯,甲氧基苯甲酸酯,三甲氧基苯甲酸酯,三氟甲基苯甲酸酯,二甲基氨基苯甲酸酯,和甲基磺酰基苯甲酸酯。在一些实施方式中,E是选自甲酰基、乙酰基、丙酰基、丙烯酰基、新戊酰基和苯甲酰基的酰基。

[0466] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,E可被酯酶裂解。例如,E是酰基基团(例如,本文所述的任何酰基基团)、碳酸酯或O-甲基-酰基酯。

[0467] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,E可被还原酶裂解。

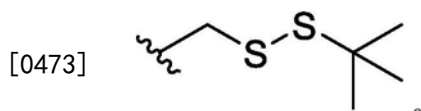
[0468] 在这些实施方式的一些方面,A是O,并且E是下式的基团:



[0470] 在这些实施方式的一些方面, A是NH, 并且E是下式的基团:

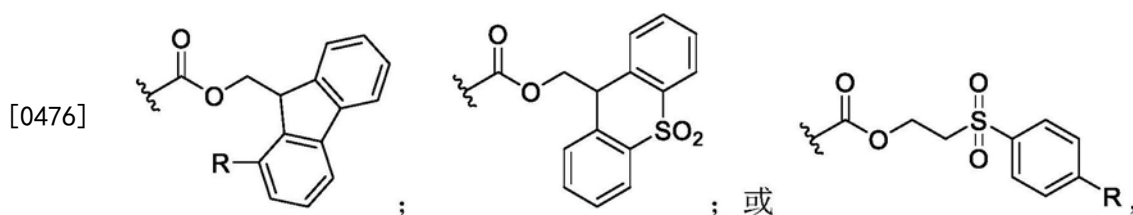


[0472] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, E可被谷胱甘肽裂解。在这些实施方式的一些方面, A是NH。在这些实施方式的其他方面中, E是下式的基团:



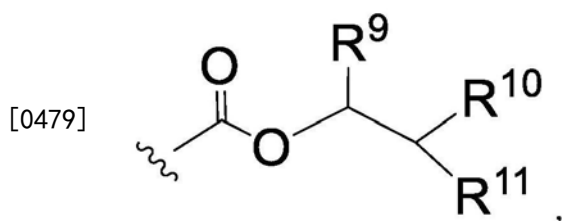
[0474] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, E可被糖苷酶裂解。在这些实施方式的一些方面, E是糖的残基(例如, 葡萄糖、半乳糖或甘露糖)。

[0475] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, E在生理pH下可通过 β -消除机制裂解。例如, E选自下式中任一个的基团:



[0477] 其中R选自H、 C_{1-10} 烷基、OH、 NO_2 、CN、卤素和乙酰基。在生理pH下可裂解的部分的另一个示例中, E是酰基基团(例如, 本文所述的任何一种酰基基团, 例如新戊酰基或苯甲酰基)。

[0478] 在生理pH下可通过 β -消除机制裂解的部分的另一个示例中, A是 NR^N 或 NR^3 并且E是下式的可裂解基团:



[0480] 其中:

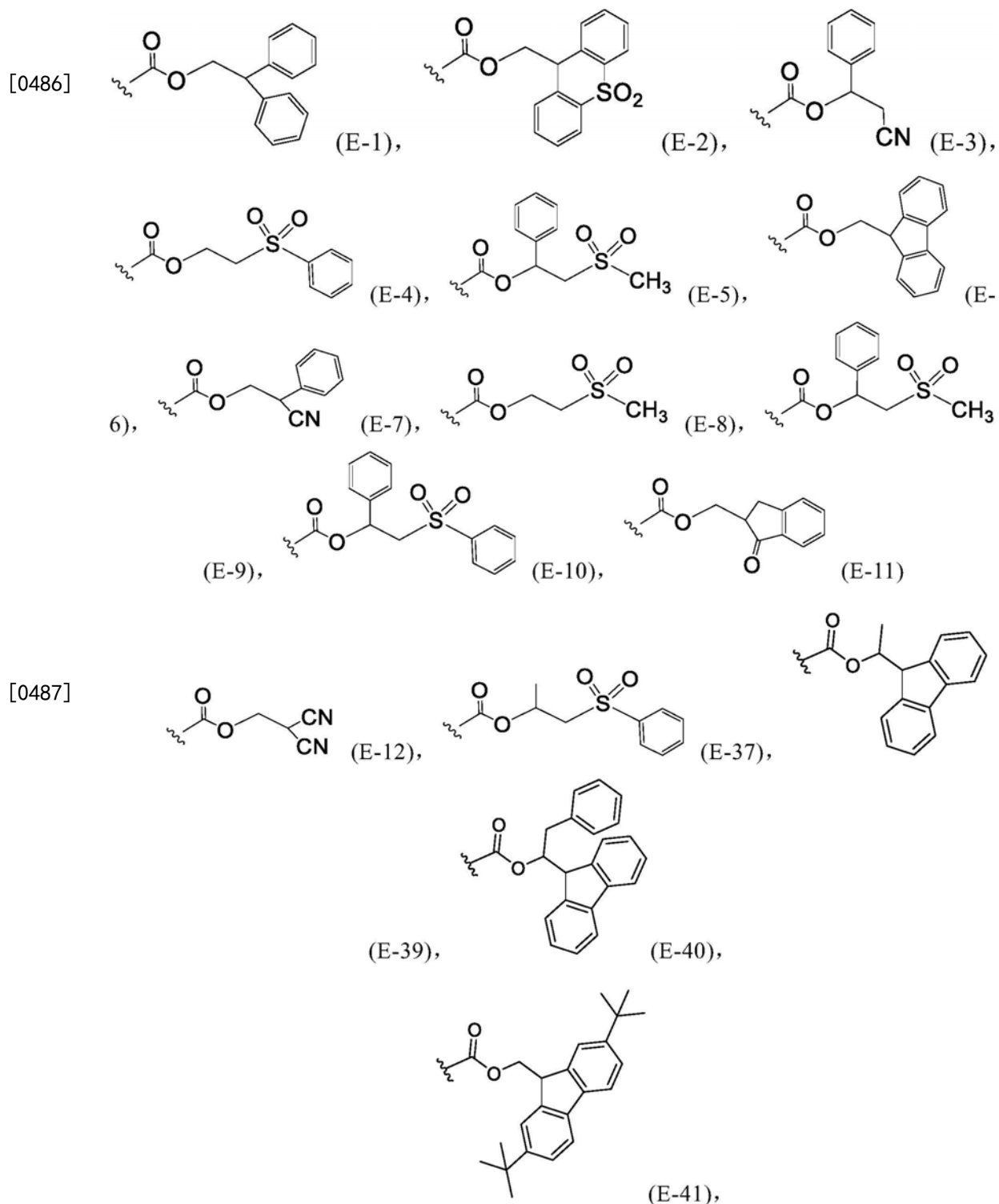
[0481] R^9 选自H、任选取代的 C_{6-10} 芳基、和任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0482] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、CN、 NO_2 、 COR^{12} 、 SOR^{12} 或 SO_2R^{12} 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、和任选取代的5-元至14-元杂芳基;或

[0483] R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的 C_{3-7} 环烷基环, 后者与一个或多个任选取代的 C_{6-10} 芳基环稠合;

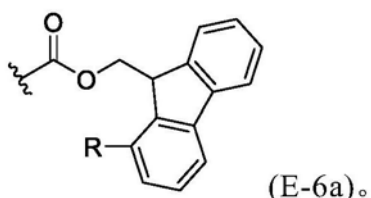
[0484] R^{12} 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基和任选取代的 C_{6-10} 芳基。在这些实施方式的一些方面, A是NH, 并且 R^9 选自H和任选取代的 C_{6-10} 芳基。

[0485] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,E是下式(E-1)至(E-12)、(E-37)、和(E-39)至(E-41)中任一个的可裂解部分:



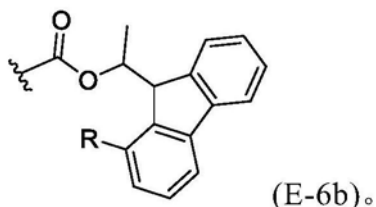
[0488] 其中式(E-1)至(E-12)、(E-37)、和(E-39)至(E-41)中的任一个苯基环任选被1、2、3、4、或5个选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、OH、 NO_2 、CN、卤素和酰基的取代基取代。在这些实施方式的一些方面,E是式(E-1)至(E-12)中任一个的可裂解部分。在一些实施方式中,式(E-1)至(E-12)、(E-37)、和(E-39)至(E-41)的苯基环上的取代基更改可裂解基团的稳定性和不稳定性。在一个示例中,可裂解部分E可以是具有下式的苄基甲基脲类型:

[0489]



[0490] 在一个示例中,可裂解部分E可以是具有下式的苄基甲基脲类型:

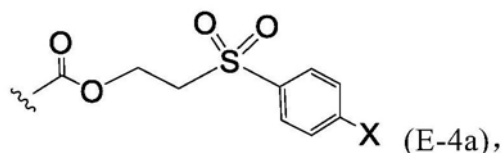
[0491]



[0492] 引入吸电子取代基R,例如氰基、卤素、硝基、磺酰基或酰基,可以增加 β -消除和游离AH释出的速率。相反,引入给电子取代基R,例如, C_{1-6} 烷基或甲硅烷基,可以稳定部分E对抗 β -消除。

[0493] 取代的 β -苯磺酰基乙基氨基甲酸酯和碳酸酯,例如(4-X-苯基)磺酰基乙氧基羰基(PSEC或XPSEC)基团,是这些有用的部分的示例:

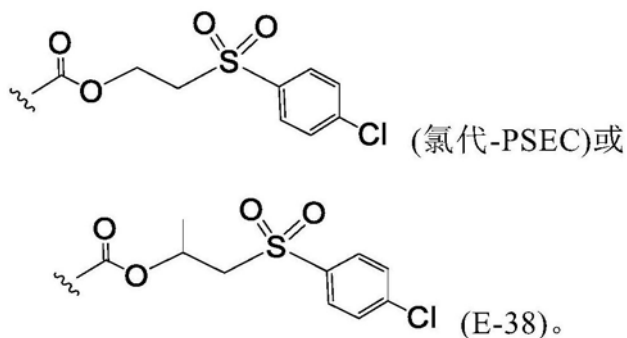
[0494]



[0495] 其中取代基X选自由H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、OH、 NO_2 、CN、卤素和酰基组成的组。在一些实施方式中,X选自H、Cl和甲氧基。

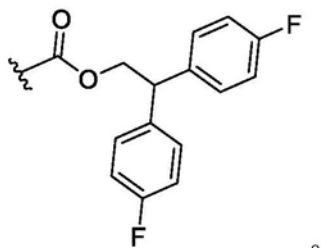
[0496] 在一些实施方式中,PSEC基团是下式的基团:

[0497]



[0498] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,式(E-1)至(E-12)、(E-37)、或(E-39)至(E-41)中的任一个苯基环任选被1、2、3或个选自F、Cl、CN、乙酰基、 NO_2 和 CF_3 的取代基取代。例如,(E-1)可以被F取代而产生式(E-42):

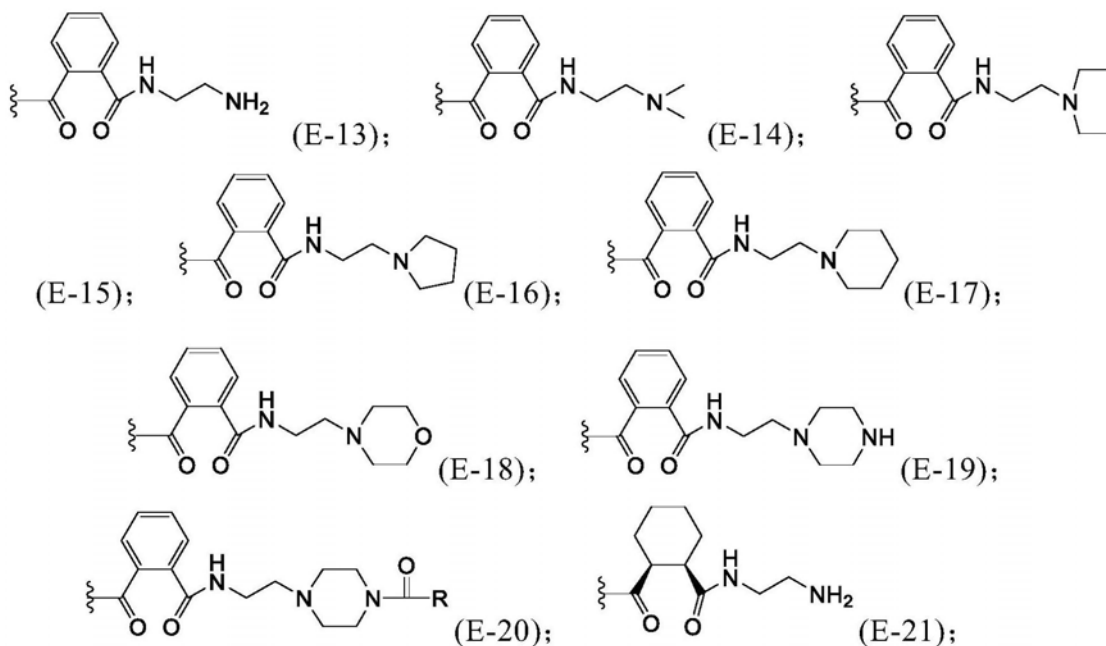
[0499]



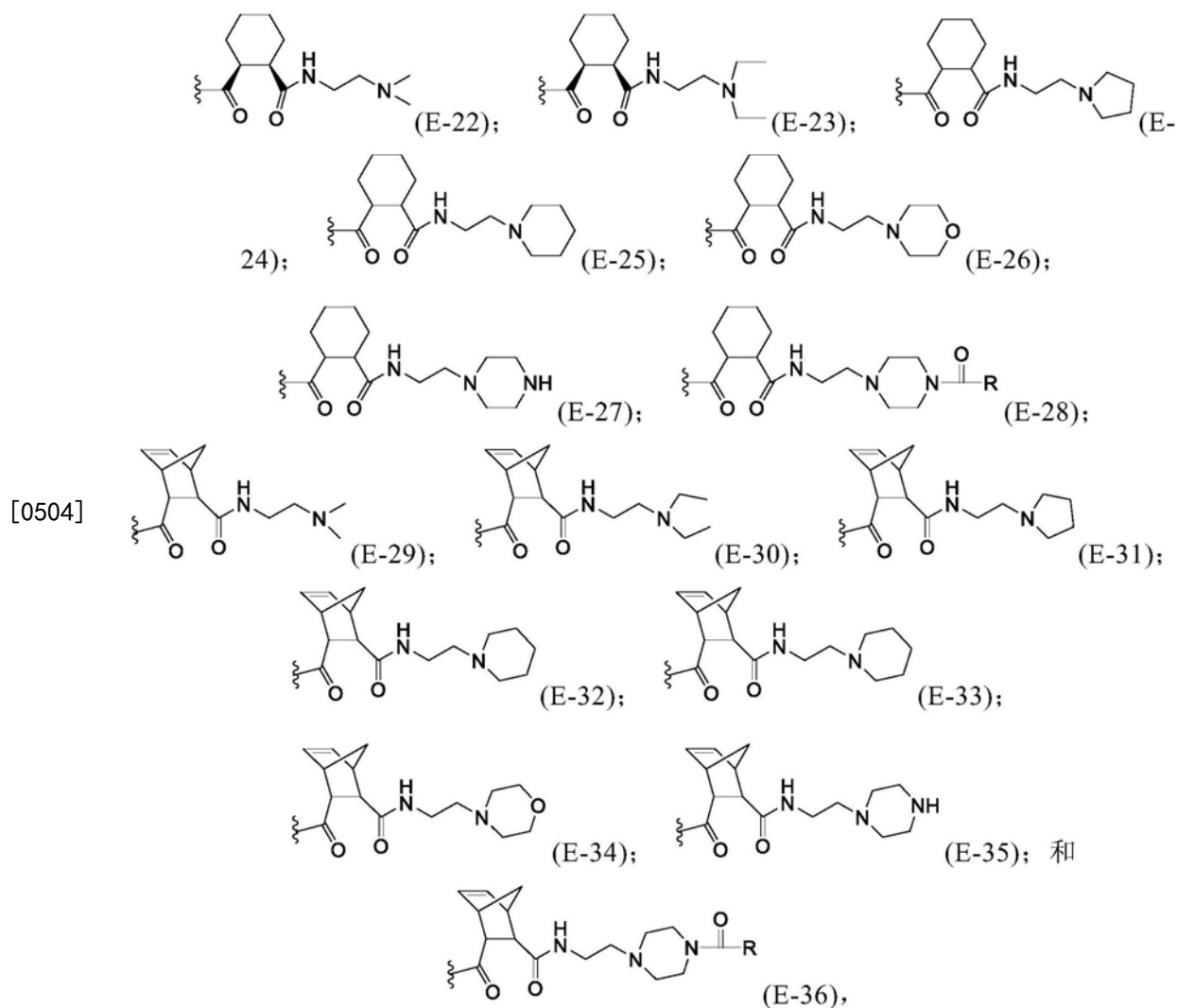
[0500] 在式(I)和式(II)的一些实施方式中,E不是(E-38)。

[0501] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,E在酸性pH下可裂解。例如,E是选自缩醛、原酸酯和取代的三苯基甲基醚的部分。在酸性pH下可裂解的部分E的一个进一步的示例中,E可选自四氢呋喃基、4-甲氧基四氢吡喃-4-基、1,5-二碳-甲氧基戊基、甲氧基异丙基缩醛、甲氧基环己烯基缩醛、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和pixyl。

[0502] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,E部分,其在生理pH下可通过 β -消除机制被碱裂解的,或者可以E基团中最碱性氨基基团的去质子化开始的自动催化方式裂解。在一个示例中,这样的E部分是低聚酰胺(例如二酰胺或三酰胺)。在这些实施方式的一些方面,A是氮(例如,A是NH)。例如,E是下列文献中描述的任何一种低聚酰胺:美国公布No.US 2015/0057221、美国公布No.US 2014/0249093、美国专利No.8,377,917、美国专利No.8,906,847、美国专利No.9,173,953或美国专利No.9,062,094,它们全部通过引用并入本文。在一个示例中,E是选自下式(E-13)至(E-36)中的任一个的可裂解部分:



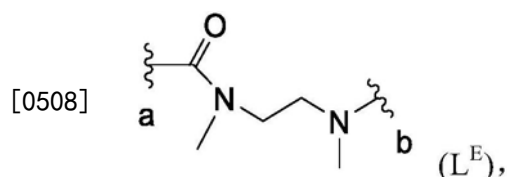
[0503]



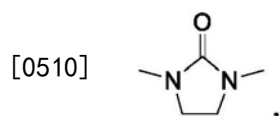
[0505] 其中R如本文所述。

[0506] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,在生理pH下可例如通过 β -消除机制裂解的部分E,是在美国专利No.9,387,245或美国专利No.8,754,190例如中描述的任一 β -消除性部分,这两个专利均通过引用并入本文。

[0507] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,部分E利用式(L^E)的基团与A连接:



[0509] 其中a表示与A的连接点,b表示与E的连接点。在这些实施方式的一些方面,A是O。在这些实施方式的其他方面,在部分E裂解后,式 L^E 的基团经历分解反应而产生 CO_2 和下式的化合物:

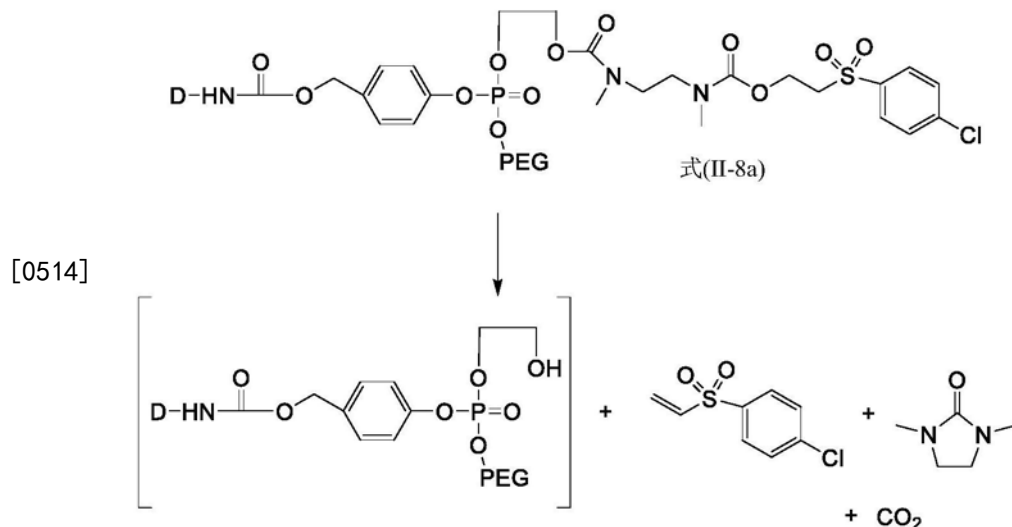


[0511] 从而释出游离 A^- 基团,所述基团然后可以对式(I)或式(II)化合物中的磷原子进

行亲核攻击。 A^- 基团也可以在亲核攻击之前质子化以产生基团AH。

[0512] 在一个示例中,在式(II-8a)的化合物中,氯-PSEC可裂解部分E利用式 L^E 的基团与A连接。当化合物(II-8a)中的氯-PSEC部分通过 β -消除机制被非酶促裂解时,可以发生部分 L^E 的由此产生的分解,例如,如方案3中所示。

[0513] 方案3



[0515] 在一些实施方式中,可裂解部分(E-1)至(E-36)中的任一个可以利用式 L^E 的部分与A连接。

[0516] 在一些实施方式中,E部分可以通过生理pH下的 β -消除机制通过酶促催化裂解,或者可以在酸性pH下水解。例如,当式(I)或式(II)的化合物在生理pH下经受酶促条件时,所述化合物中的E-基团可被酶裂解或通过 β -消除裂解或二者,这取决于在给定条件下哪种反应在动力学上是有利的。在另一个示例中,当式(I)或式(II)的化合物在酸性pH下经受酶促条件时,所述化合物中的E-基团可被酶裂解或水解,或二者,这取决于酶水解反应和酸水解反应的活化能的差异。

[0517] GLP-1多肽或其类似物

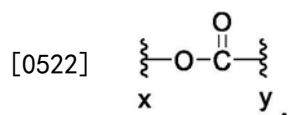
[0518] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中,D包含本文所述的胰高血糖素样肽1(GLP-1)多肽或其类似物中任一个的残基。式(I)或式(II)中的GLP-1多肽或其类似物的残基可以显示为“D”或“药物”,该符号在本文中可互换使用。

[0519] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, HZ^3 -可以代表多肽主链内氨基酸(例如赖氨酸)侧链的氨基基团或羟基基团,而D代表多肽主链的其余部分。例如, HZ^3 -可以是赖氨酸的 ϵ -氨基基团。在另一个示例中, HZ^3 -可以是丝氨酸的OH-基团。

[0520] 在式(I)或式(II)的一些实施方式中, HZ^3 -可以代表多肽主链末端的氨基基团或羟基基团(例如组氨酸的末端胺),而D代表多肽主链的其余部分。例如, HZ^3 -可以是N末端氨基酸(例如,组氨酸)的N末端胺基团。在另一个示例中, HZ^3 -可以是多肽的末端氨基酸的C末端羧酸的OH-基团。

[0521] 在式(I)或式(II)的化合物的一些实施方式中,当 Z^3 不存在时,在缀合形成式(I)或式(II)的化合物之前,GLP-1多肽或其类似物可被描述为式 H_2N-D 的化合物。在该例中,在药物缀合而形成式(I)或式(II)的化合物之后,式(a)-(g)中任一个的自牺牲基团 M^A 中的下

式的部分:



[0523] 表示药物部分。在该部分中, x表示与自牺牲基团的M^{A'} (如本文所述) 的连接点, 或与缀合前的药物H₂N-D的H-的连接点, y表示与D的连接点。

[0524] 在式(I) 或式(II) 的化合物的一些实施方式中, 当Z³不存在时, 在缀合形成式(I) 或式(II) 的化合物之前, GLP-1多肽或其类似物可被描述为式H₂N-D的化合物。在这种情况下, 当GLP-1多肽或其类似物具有式H₂N-D时, H₂N-部分表示GLP-1多肽或其类似物的末端胺基团, 并且D包含GLP-1多肽或其类似物的残基。

[0525] 在一个示例中, 在缀合形成如本文所述的式(I) 或式(II) 的化合物之前, GLP-1多肽或其类似物可被描述为式HZ³D的化合物, 其中HZ³-表示GLP-1多肽或其类似物的反应性氨基或羟基基团(当Z³分别为氮或氧时), 并且D包含GLP-1多肽或其类似物的残基。在一个示例中, 在缀合形成如本文所述的式(I) 或式(II) 的化合物之前, GLP-1多肽或其类似物可被描述为式HZ³D的化合物, 其中HZ³-表示GLP-1多肽或其类似物的反应性氨基或羟基基团(当Z³分别为氮或氧时), 并且D是GLP-1多肽或其类似物的残基。

[0526] GLP-1多肽或其类似物的非限制性示例包括:

[0527] GLP-1 (1-37) :

[0528] HDEFERHAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVKGR G (SEQ ID NO:1)

[0529] GLP-1 (7-37) :

[0530] HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVKGR G (SEQ ID NO:2)

[0531] 其中该序列对应于GLP-1 (1-37) 多肽序列的氨基酸7-37。

[0532] 利拉鲁肽(VICTOZA®; K26利拉鲁肽) 是一种GLP-1多肽类似物, 其具有通过谷氨酰基间隔团与赖氨酸残基隔开的C16脂肪(棕榈) 酸链, 并表示为:

[0533] HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK (γ -Glu-棕榈酰基) EFIAWLVRGR G (SEQ ID NO:3)

[0534] 其中该序列是GLP-1 (1-37) 多肽序列的氨基酸7-37的类似物。

[0535] 利拉鲁肽片段1:

[0536] HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVRGR G (SEQ ID NO:4)

[0537] 利拉鲁肽片段2:

[0538] EGTFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVRGR G (SEQ ID NO:5)

[0539] 利拉鲁肽片段3:

[0540] TSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVRGR G (SEQ ID NO:6)

[0541] 利拉鲁肽片段4:

[0542] AK EFIAWLVRGR G (SEQ ID NO:7)

[0543] 杜拉鲁肽(Dulaglutide) (LY2189265, TRULICITY®), 是由两条相同的、二硫键连接的链组成的分子, 所述链各含有通过小肽接头与修饰的人免疫球蛋白G4 (IgG4) 重链片段(Fc) 共价连接的人GLP-1类似物序列。

[0544] GLP-1模拟序列表示为:

[0545] HEGTFTSDV SSYLEEQAAK EFIAWLVKGG G (SEQ ID NO:8)

[0546] 免疫球蛋白序列表示为:

[0547] ESK YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSLG (SEQ ID NO:9)

[0548] 小肽接头表示为:

[0549] GGGGSGGGG SGGGSA (SEQ ID NO:10)

[0550] 杜拉鲁肽 (LY2189265, **TRULICITY®**) 的一个单体的完整序列表示为:

[0551] HEGTFTSDV SSYLEEQAQK EFIAWLVKGG GGGGSGGGG SGGGSAESK YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSLG (SEQ ID NO:11)*

[0552] *二硫桥键的位置:

[0553] 55-55'-58-58'-90-150 90'-150'-196-254 196'-254'

[0554] 艾塞那肽 (Exenatide) (**BYETTA®**, BYDUREON, Exendin-4) 和艾塞那肽LAR (GLP-1 部分相同):

[0555] HEGTFTSDL SKQMEEEAVER LFIEWLKNGG PSSGAPPPS (SEQ ID NO:12)

[0556] 他司鲁泰 (Taspoglutide):

[0557] HXEGTFTSDV SSYLEGQAQK EFIAWLVKXR (SEQ ID NO:13)

[0558] 其中X是2-甲基丙氨酸

[0559] 利西那肽 (Lixisenatide) (**LYXUMIA®**):

[0560] HEGTFTSDL SKQMEEEAVER LFIEWLKNGG PSSGAPPSKK KKKK (SEQ ID NO:14)

[0561] 其中T是苏氨酸和I是异亮氨酸

[0562] 阿必鲁肽 (Albiglutide) (**TANZEUM®**) 是由645个蛋白原氨基酸用17个二硫桥键组成的多肽。氨基酸1-30和31-60构成修饰的人GLP-1的两个拷贝。

[0563] GLP1片段表示为:

[0564] HEGTFTSDV SSYLEGQAQK EFIAWLVKGR (SEQ ID NO:15)

[0565] 阿必鲁肽的完整序列表示为:

[0566] HEGTFTSDV SSYLEGQAQK EFIAWLVKGR HEGTFTSDV SSYLEGQAQK EFIAWLVKGR DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGEADC CAKQEPERNE CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY APELLFFAKR YKAAFTECCQ AADKAACLLP KLDELRLDEGK ASSAKQRLKC ASLQKFGERA FKAUAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK

[0567] VHTECCHGDL LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLRLA KTYETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE YKFQNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSCKCKH PEAKRMPCAE DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES

[0568] LVNRRPCFSA LEVDETYVPK EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD FAAFVEKCK ADDKETCFAE EGKKLVAASQ AALGL (SEQ ID NO:16)

[0569] 索马鲁肽 (Semaglutide) (**OZEMPIC®**):

[0570] H-Aib-EGTFTSDV SSYLEGQAAK (AEEAc-AEEAc- γ -Glu-17-羧基十七烷酰基) EFIAWLVRGR G (SEQ ID NO:17)

[0571] 其中Aib是 α -氨基异丁酸。

[0572] 图8提供了选择GLP-1类似物的说明。也参见Dods, R.L. 和Donnelly, D. Bioscience Reports 36 (1) e2085 (2016年1月15日); 以及Li, Y等人 Reviews in Neurosciences 27 (7): 689-711 (2016)。

[0573] 在一些实施方式中, 可以使用胰高血糖素样肽2 (GLP-2) 或其类似物代替本文所述的GLP-1多肽及其类似物。GLP-2多肽及其类似物的非限制性示例包括:

[0574] GLP-2:

[0575] HADGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD (SEQ ID NO:18)

[0576] 替度鲁肽 (Teduglutide) (**GATTEX®**):

[0577] HGDGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD (SEQ ID NO:19)

[0578] FE203799:

[0579] HGDGSFSDENle[d-Phe]TILDLLAARDFINWLIQTKITD (SEQ ID NO:20)

[0580] Glepaglutide (ZP1848):

[0581] HGEFTSSEL ATILDALAAR DFIAWLIATK ITD-KKKKKK (SEQ ID NO:21)

[0582] Elsiglutide (ZP1846):

[0583] HGEFTSSELSTILDALAARDFIWLIATKITDKKKKKK (SEQ ID NO:22)

[0584] 任何上述序列都可以按与任何上述任何序列具有至少80%序列同一性的多肽存在。例如, 本文提供的化合物可包含与所叙述的序列具有至少80%、至少85%、至少88%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%序列同一性的多肽。例如, D包含GLP-1多肽或其类似物的残基, 其中所述GLP-1多肽或其类似物与本文提供的GLP-1多肽或其类似物具有至少80%的序列同一性 (例如, 至少85%、至少88%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)。

[0585] 在一些实施方式中, 该多肽的长度为30至100个氨基酸。例如, 31至100个氨基酸长度, 35至100个氨基酸长度, 40至100个氨基酸长度, 50至100个氨基酸长度, 60至100个氨基酸长度, 70至100个氨基酸长度, 80至100个氨基酸长度, 90至100个氨基酸长度, 30至90个氨基酸长度, 30至80个氨基酸长度, 30至70个氨基酸长度, 30至60个氨基酸长度, 30至50个氨基酸长度, 30至40个氨基酸长度, 40至60个氨基酸长度, 50至70个氨基酸长度, 31至41个氨基酸长度, 或31至50个氨基酸长度。在一些实施方式中, 所述多肽的长度小于50个氨基酸。例如, 小于45个氨基酸长度, 小于40个氨基酸长度, 或小于35个氨基酸长度。在一些实施方式中, 所述多肽的长度为30至300个氨基酸。例如, 31至300个氨基酸长度, 50至300个氨基酸长度, 80至300个氨基酸长度, 90至300个氨基酸长度, 100至300个氨基酸长度, 150至300个氨基酸长度, 或200至300个氨基酸长度。

[0586] 特定核酸或氨基酸序列与通过特定序列标识号参比的序列之间的序列同一性百分比如下确定。首先, 使用来自包含BLASTN版本2.0.14和BLASTP版本2.0.14的BLASTZ独立

版本中的BLAST 2Sequences (B12seq) 程序,将核酸或氨基酸序列与特定序列标识号中列出的序列进行比较。BLASTZ的独立版本可以在fr.com/blast or at ncbi.nlm.nih.gov处在线获得。在BLASTZ随附的readme文件中可以找到说明如何使用B12seq程序的说明。B12seq使用BLASTN或BLASTP算法在两个序列之间进行比较。BLASTN用于比较核酸序列,而BLASTP用于比较氨基酸序列。要比较两个核酸序列,选项设置如下:-i设为含有要比较的第一个核酸序列的文件(例如,C:\seq1.txt);-j设为含有要比较的第二个核酸序列的文件(例如,C:\seq2.txt);-p设为blastn;-o设为任何想要的文件名(例如,C:\output.txt);-q设为-1;-r设为2;所有其他选项均保留其默认设置。例如,以下命令可用于生成含有两个序列之间的比较的输出文件:C:\B12seq-i c:\seq1.txt-j c:\seq2.txt-p blastn-o c:\output.txt-q-1-r 2。为了比较两个氨基酸序列,B12seq的选项设置如下:-i设为含有要比较的第一个氨基酸序列的文件(例如,C:\seq1.txt);-j设为含有要比较的第二个氨基酸序列的文件(例如,C:\seq2.txt);-p设为blastp;-o设为任何想要的文件名(例如,C:\output.txt);所有其他选项均保留其默认设置。例如,以下命令可用于生成含有两个氨基酸序列之间的比较的输出文件:C:\B12seq-i c:\seq1.txt-j c:\seq2.txt-p blastp-o c:\output.txt。如果两个比较的序列共有同源性,则指定的输出文件将这些同源性的区域提供为比对序列。如果两个比较的序列不共有同源性,则指定的输出文件将不会提供比对的序列。

[0587] 一旦比对,通过计数两个序列中存在相同核苷酸或氨基酸残基的位置数来确定匹配数。序列同一性百分比通过将匹配数除以已鉴定序列(例如,SEQ ID NO:1)中展示的序列的长度或表述的长度(例如,来自已鉴定序列中展示的序列的100个连续核苷酸或氨基酸残基)、然后将所得值乘以100来确定。例如,当与SEQ ID NO:1中展示的序列比对时,具有25个匹配的氨基酸序列与SEQ ID NO:1中展示的序列为95.6%同一(即, $25/31 \times 100 = 80.6$)。注意,序列同一性百分比值四舍五入到最接近的十分之一。例如,75.11、75.12、75.13和75.14四舍五入为75.1,而75.15、75.16、7.17、75.18和7.19四舍五入为7.2。还应注意,长度值将始终为整数。

[0588] 本文提供的类似物包括具有例如一个或多个氨基酸取代、缺失或插入的多肽变体。在一些实施方式中,变体具有至少一个氨基酸取代、缺失或插入。在一些实施方式中,变体具有至少两个氨基酸取代、缺失或插入。在一些实施方式中,变体具有至少三个氨基酸取代、缺失或插入。本文提供的类似物包括片段。用于本文中时,应用于多肽的“片段”正常的长度将为至少10个残基,更通常为至少20个残基,并优选为至少30个(例如50个)残基,但小于全部的完整序列。类似物(例如,变体和片段)可以通过本领域技术人员已知的方法生成,例如,通过酶促消化天然存在或重组的蛋白、通过使用编码限定片段的表达载体的重组DNA技术、或通过化学合成。

[0589] 在一些实施方式中,GLP-1多肽或其类似物,包括SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:22的那些,当与式(I)或式(II)的脂族部分(例如PEG)缀合时,与所述多肽的游离非缀合形式相比,无生物活性或仅有弱生物活性。从式(I)或式(II)化合物的脂族部分(例如,PEG部分)释放后,所述多肽可以恢复它们的生物活性。例如,式(I)或式(II)的化合物具有在哺乳动物(例如人)内表现为前药的能力;与未缀合的GLP-1多肽或其类似物相比保持无活性,直到GLP-1多肽或其类似物从式(I)或式(II)的脂族部分(例如,PEG部分)释放。在一些情况下,如图9

所示,与未缀合的利拉鲁肽相比,化合物7(多肽利拉鲁肽与PEG部分缀合)保持无活性,直到利拉鲁肽从化合物7的脂族部分(例如PEG部分)释放(参见实施例11中的实验结果和讨论)。

[0590] 聚合物

[0591] 在一些实施方式中,脂族部分可以是聚合物。如本文所述,聚合物可以是支化或线性的。例如,聚合物可以具有2至100个末端(例如,2至80、2至75、2至60、2至50、2至40、2至35、2至25、2至10、2至5、4至20、5至25、10至50、25至75、3至6、5至15个末端)。在一些实施方式中,聚合物可以具有2至5、4至6、5至6、或3至6个末端。在一些实施方式中,聚合物是线性的,因此具有2个末端。在一些实施方式中,聚合物的一个末端与本文提供的任一个式的结构共价键合。

[0592] 聚合物可以是,例如,聚(亚烷基二醇)、聚(羟乙基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(β -羟酸)、聚(乙烯醇)、聚噁唑啉或其共聚物。聚亚烷基二醇包括线性或支化的聚合聚醚多元醇。这样的聚亚烷基二醇包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚丁二醇、及其衍生物。其他示例性实施方式在例如商业供应商目录中列出,例如Shearwater Corporation的目录“用于生物医学应用的聚乙二醇和衍生物(Polyethylene glycol and Derivatives for Biomedical Applications)”(2001)。

[0593] 在一些实施方式中,这样的聚合聚醚多元醇的平均分子量在约0.1kDa至约100kDa之间。例如,这样的聚合聚醚多元醇包括但不限于约500Da和约100,000Da之间或更高。所述聚合物的分子量可以在约500Da和约100,000Da之间。例如,本文使用的聚合物的分子量为约100,000Da、95,000Da、90,000Da、85,000Da、80,000Da、75,000Da、70,000Da、65,000Da、60,000Da、55,000Da、50,000Da、45,000Da、40,000Da、35,000Da、30,000Da、25,000Da、20,000Da、15,000Da、10,000Da、9,000Da、8,000Da、7,000Da、6,000Da、5,000Da、4,000Da、3,000Da、2,000Da、1,000Da、900Da、800Da、700Da、600Da、和500Da。在一些实施方式中,聚合物的分子量在约500Da和约50,000Da之间。在一些实施方式中,聚合物的分子量在约500Da和约40,000Da之间。在一些实施方式中,聚合物的分子量在约1,000Da和约40,000Da之间。在一些实施方式中,聚合物的分子量在约5,000Da和约40,000Da之间。在一些实施方式中,聚合物的分子量在约10,000Da和约40,000Da之间。

[0594] 在一些实施方式中,聚合物是线性或支化的聚(乙二醇)。

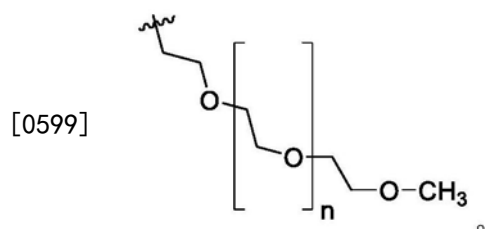
[0595] 在一些实施方式中,聚(乙二醇)分子是线性聚合物。线性PEG可以在一个末端被烷基化(例如,甲基化或乙基化),但是它们可以利用未衍生化的羟基形式中的游离末端并入到本文公开的任一个式的缀合物中。线性链PEG的分子量可以在约1,000Da和约100,000Da之间。例如,本文使用的线性链PEG的分子量为约100,000Da、95,000Da、90,000Da、85,000Da、80,000Da、75,000Da、70,000Da、65,000Da、60,000Da、55,000Da、50,000Da、45,000Da、40,000Da、35,000Da、30,000Da、25,000Da、20,000Da、15,000Da、10,000Da、9,000Da、8,000Da、7,000Da、6,000Da、5,000Da、4,000Da、3,000Da、2,000Da、和1,000Da。在一些实施方式中,线性链PEG的分子量在约1,000Da和约50,000Da之间。在一些实施方式中,线性链PEG的分子量在约1,000Da和约40,000Da之间。在一些实施方式中,线性链PEG的分子量在约5,000Da和约40,000Da之间。在一些实施方式中,线性链PEG的分子量在约5,000Da和约20,000Da之间。

[0596] 在一些实施方式中,聚乙二醇分子是支化聚合物。例如,取决于合成PEG的方法,支

化PEG可以是V形或T形的。支化链PEG的分子量可以在约1,000Da和约100,000Da之间。例如,本文使用的支化链PEG的分子量为约100,000Da、95,000Da、90,000Da、85,000Da、80,000Da、75,000Da、70,000Da、65,000Da、60,000Da、55,000Da、50,000Da、45,000Da、40,000Da、35,000Da、30,000Da、25,000Da、20,000Da、15,000Da、10,000Da、9,000Da、8,000Da、7,000Da、6,000Da、5,000Da、4,000Da、3,000Da、2,000Da、和1,000Da。在一些实施方式中,支化链PEG的分子量在约1,000Da和约50,000Da之间。在一些实施方式中,支化链PEG的分子量在约1,000Da和约40,000Da之间。在一些实施方式中,支化链PEG的分子量在约5,000Da和约40,000Da之间。在一些实施方式中,支化链PEG的分子量在约5,000Da和约20,000Da之间。

[0597] 在一些实施方式中,聚乙二醇(线性或支化)的平均分子量为约500Da至约40,000Da、约1,000Da至约30,000Da、约1,000Da至约20,000Da、约5,000Da至约20,000Da。

[0598] 在一些实施方式中,本文提供的聚合物(例如聚乙二醇)具有以下结构式:

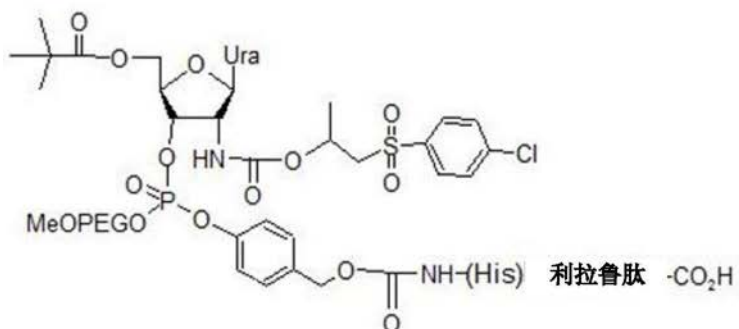
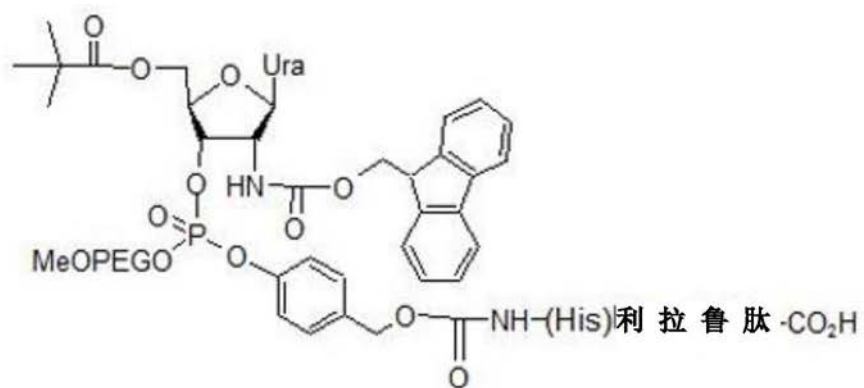


[0600] 在一些实施方式中,N是1到1,000、1到800、1到300或1到100的整数。在一些实施方式中,n选自10、20、50、100、200、250、300、500、600、和1000。

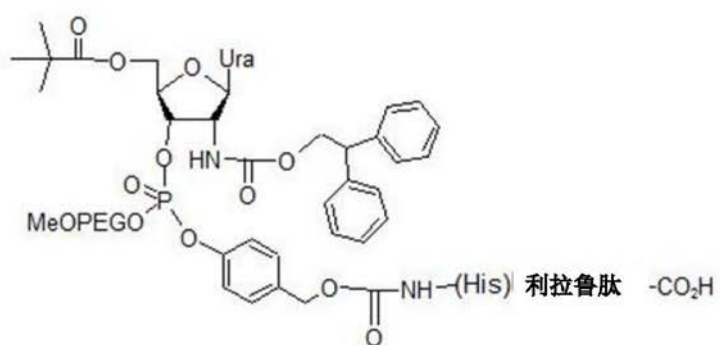
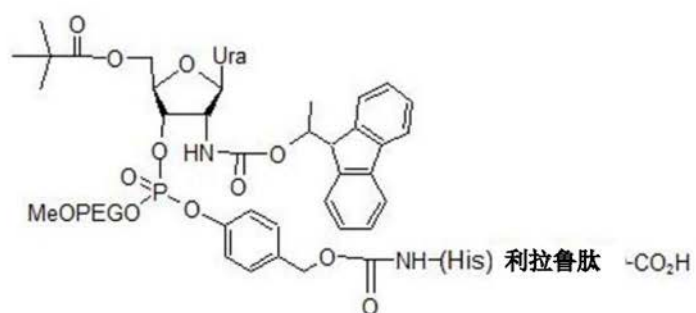
[0601] 合适的聚合物的其他示例可见于例如Chen.S.等人Polymer 51 (2010) 5283-5293中,该文献通过引用整体并入本文。

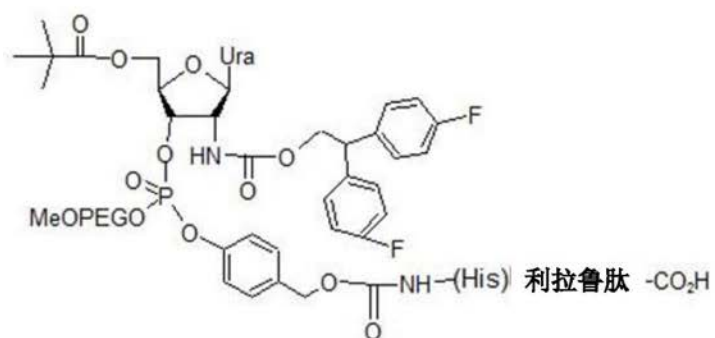
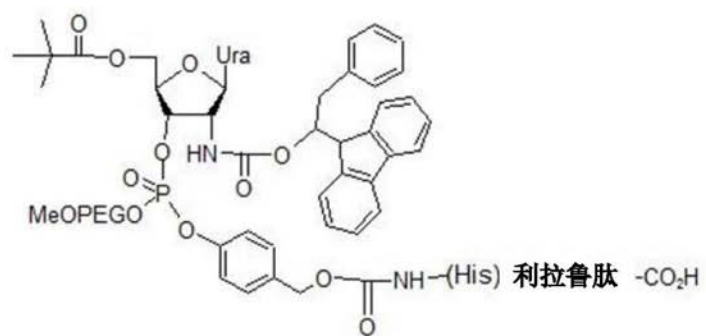
[0602] 示例性化合物

[0603] 本文提供的化合物的非限制性示例包括:

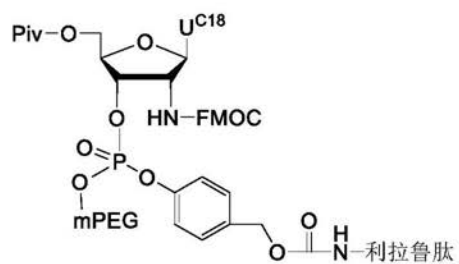
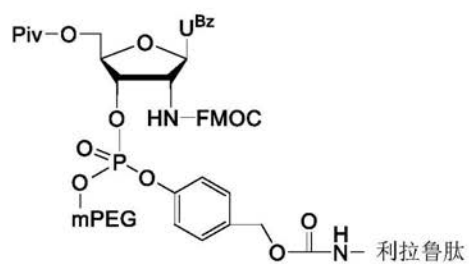
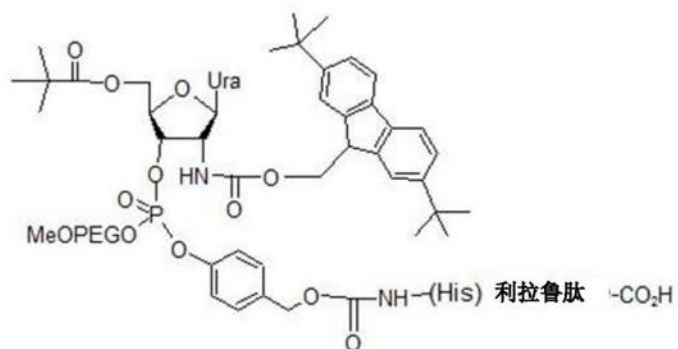


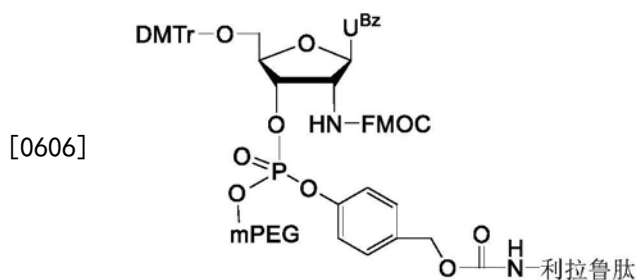
[0604]





[0605]





[0607] 或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基;Ura是尿嘧啶。

[0608] 药学上可接受的盐

[0609] 在一些实施方式中,本文公开的式(I)或式(II)的化合物的盐在酸与所述化合物的碱性基团例如氨基官能团或碱与所述化合物的酸性基团例如羧基官能团之间形成。根据另一个实施方式,所述化合物是药学上可接受的酸加成盐。

[0610] 在一些实施方式中,通常用于形成本文公开的式(I)或式(II)化合物的药学上可接受的盐的酸包括无机酸,例如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,例如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、重酒石酸、抗坏血酸、马来酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸,以及相关的无机和有机酸。这样的药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐(decanoate)、辛酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐(caprate)、庚酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、β-羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐和其他盐。在一个实施方式中,药学上可接受的酸加成盐包括与无机酸例如盐酸和氢溴酸形成的那些,尤其是与有机酸例如马来酸形成的那些。

[0611] 在一些实施方式中,通常用于形成本文公开的式(I)或式(II)化合物的药学上可接受的盐的碱包括碱金属包括钠、钾和锂的氢氧化物;碱土金属例如钙和镁的氢氧化物;其他金属例如铝和锌的氢氧化物;氨,有机胺例如未取代或羟基取代的单-、二-或三-烷基胺;二环己胺;三丁胺;吡啶;N-甲基,N-乙基胺;二乙胺;三乙胺;单、二或三(2-OH-(C1-C6)-烷基胺),例如N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺或三(2-羟乙基)胺;N-甲基-D-葡萄糖胺;吗啉;硫代吗啉;哌啶;吡咯烷;以及氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸等。

[0612] 在一些实施方式中,本文公开的式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐是基本上分离的。

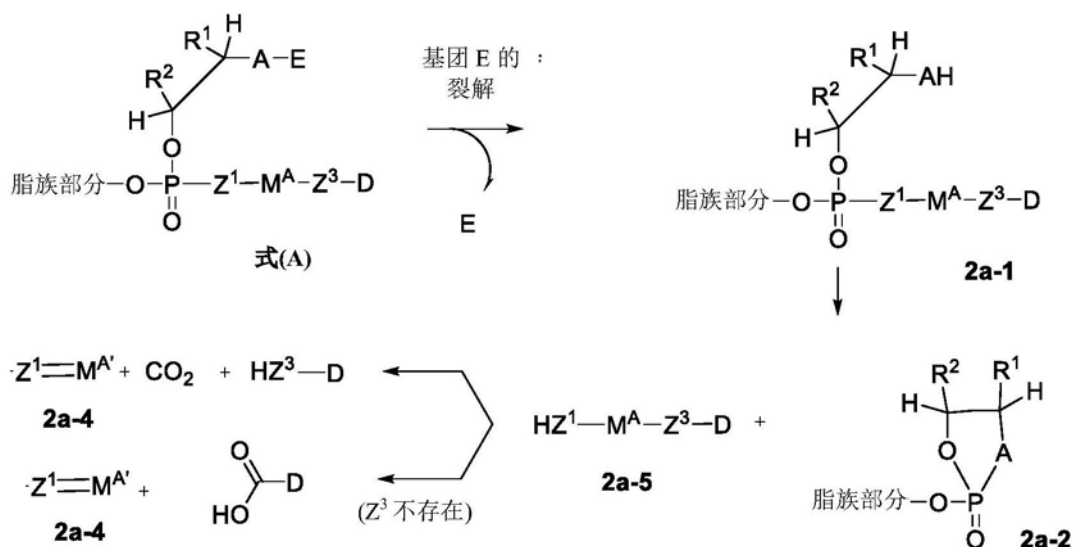
[0613] 在一些实施方式中,本申请提供了通过本文描述的任何一种方法制备的本文公开的式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0614] 水解级联

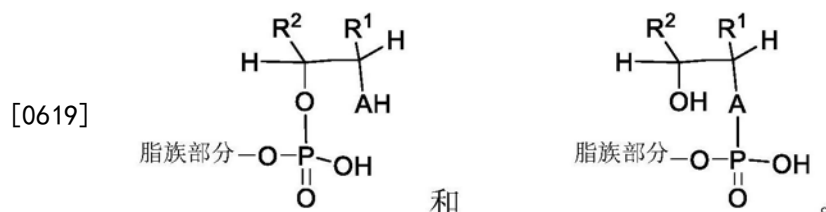
[0615] 本文提供的缀合物有利地提供了GLP-1多肽或其类似物的释放。在一些实施方式中,药物的释放在生理条件下发生。在一些实施方式中,所述化合物经历一个或多个化学键的选择性裂解。不受任何特定理论的束缚,任务所述可以根据以下方案中描述的任何一种

机制提供GLP-1多肽或其类似物的释放。

[0616] 方案4



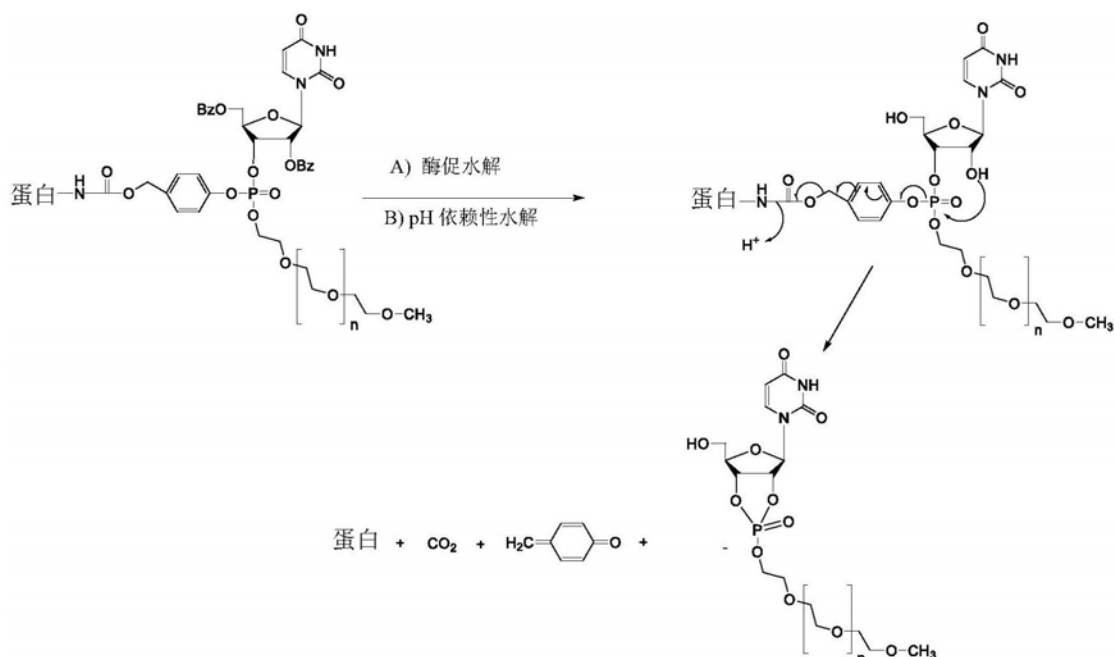
[0618] 式(I)或式(II)的化合物可如方案4中所述经历水解级联并释放生物活性药物 $\text{HZ}^3\text{-D}$ 或 HO-C(=O)-D 。参考方案4,当式(I)或式(II)的化合物经受如本文所述的生理pH、酸性pH或酶促条件时,E部分被选择性电极地裂解,留下具有反应性亲核基团-AH(例如,-OH)的化合物2a-1,2a-1随后与磷原子反应,导致形成环状化合物2a-2和包含自牺牲基团 M^A 的化合物2a-5。化合物2a-5中所述自牺牲基团的分解导致形成包含基团 M^A 的化合物2a-4和生物活性药物 $\text{HZ}^3\text{-D}$ 或 HO-C(=O)-D 。环状磷酸三酯2a-2可以在生理pH下进一步水解,导致打开5-元环并形成两种异构的磷酸二酯:



[0620] 在一些实施方式中,式(I)或式(II)的化合物可以如方案5中所述经历水解级联反应并释放生物活性药物。

[0621] 方案5

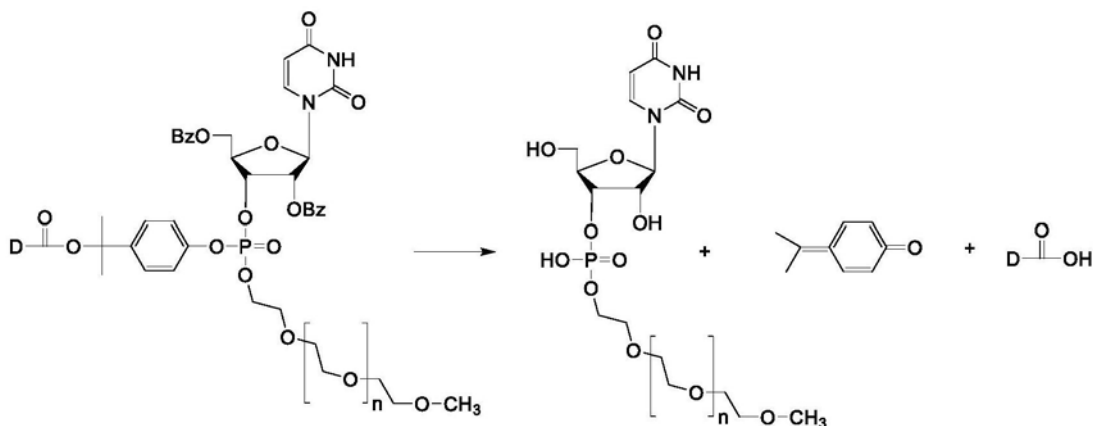
[0622]



[0623] 在一些实施方式中,式(I)或式(II)的化合物可以如方案6中所述经历水解级联反应并释放GLP-1多肽或其类似物。

[0624] 方案6

[0625]



[0626] 1) 这表示当 Z^1 和 Z^2 是氧且 Z^3 不存在的情况。

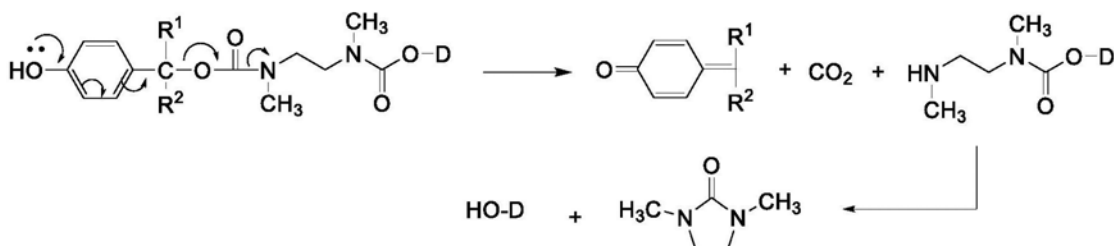
[0627] 2) 存在于D上的官能团是羧基。

[0628] 3) 由此形成的仲或叔酯对于水解明显比苯甲酰基更稳定——释放动力学取决于 B_z 水解的动力学。

[0629] 在一些实施方式中,当 M^A 是式(I)或式(II)是式(i)的基团时,可根据方案7所示的机制发生释放级联:

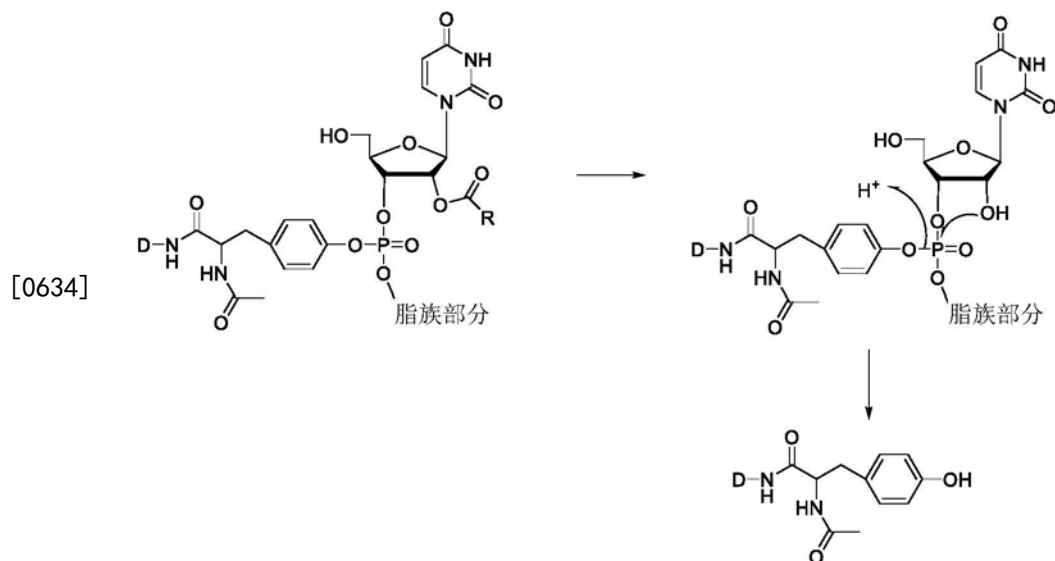
[0630] 方案7

[0631]



[0632] 在一些实施方式中,当M^A是式(I)是式(1)的稳定二基时,可根据方案8所示的机制发生释放级联:

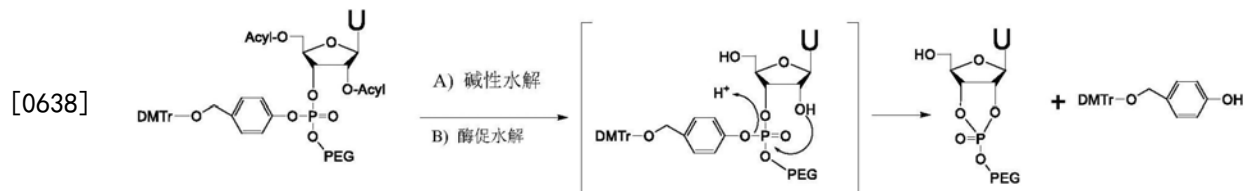
[0633] 方案8



[0635] 研究裂解反应比率的示例性方法

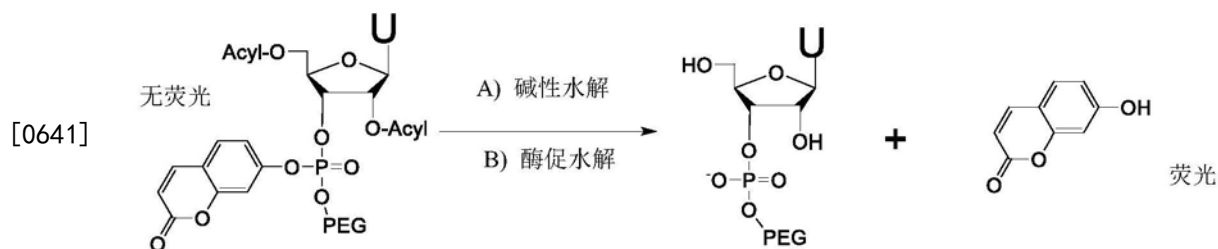
[0636] 在以下方案中显示了研究生物活性药物从含有可裂解酰基基团的缀合物中释放的程度的示例性方法。在所述方案中描绘的任何化合物的一些实施方式中,U是任选取代的尿嘧啶。

[0637] 方案9



[0639] 参考方案9,裂解磷酸三酯后进行反相(RP)HPLC分离并对释出的DMTr-羟基苄醇进行定量。

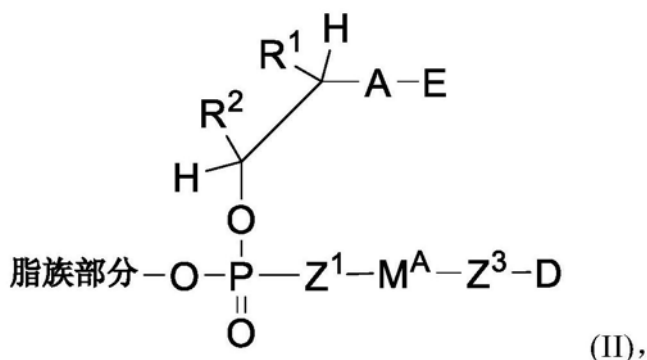
[0640] 方案10



[0642] 参考方案10,可以通过观察出现的伞形酮荧光来监测释放反应的进程。

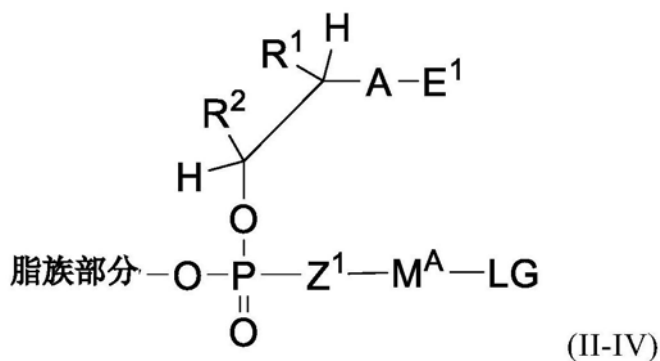
[0643] 方案11.

[0653]



[0654] 所述方法包括使使 (II-IV) 的化合物:

[0655]

[0656] 与式 $\text{HZ}^3\text{-D}$ 的生物活性药物反应,[0657] 其中 R^1 、 R^2 、 Z^1 、 Z^3 、 D 、 M^{A} 、 A 、 E 、 E^1 、 LG 、和脂族部分如本文所述。

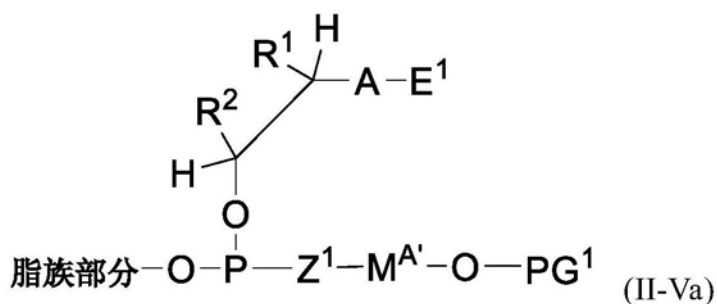
[0658] 在一些实施方式中,反应在水性溶剂中进行。

[0659] 在一些实施方式中,反应在0.1至0.5M磷酸盐缓冲液、HEPES (4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸) 或碳酸盐缓冲液中进行。在一些实施方式中,该反应在pH约7.2至约8.5、约0℃至约室温下进行约30分钟至约12小时。在一些实施方式中,反应在环境温度下进行。

[0660] 在一些实施方式中,式 (II-IV) 的化合物通过下述方法制备,所述方法包括:

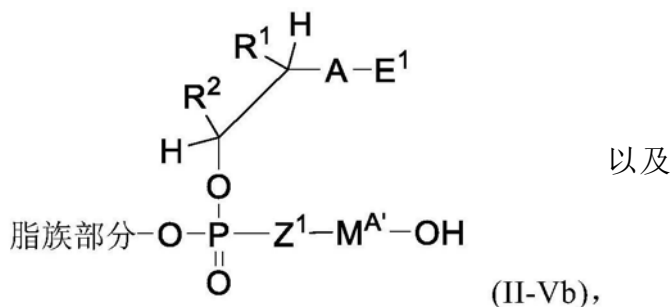
[0661] i) 使式 (II-Va) 的化合物脱保护:

[0662]



[0663] 以获得式 (II-Vb) 的化合物:

[0664]



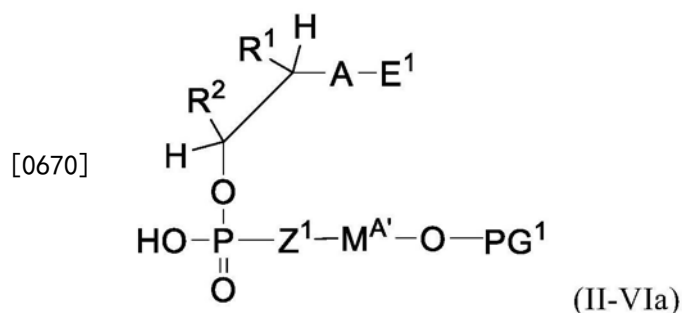
[0665] ii) 使式 (II-Vb) 的化合物与包含离去基团的化合物反应以制备式 (II-IV) 的化合物。

[0666] 在一些实施方式中, 脱保护包括用酸处理式 (II-Va) 的化合物。

[0667] 在一些实施方式中, 包含离去基团的化合物是活化的碳酸酯。例如, 活化的碳酸酯具有如本文所述的式 (Vc) 或式 (Vd) :



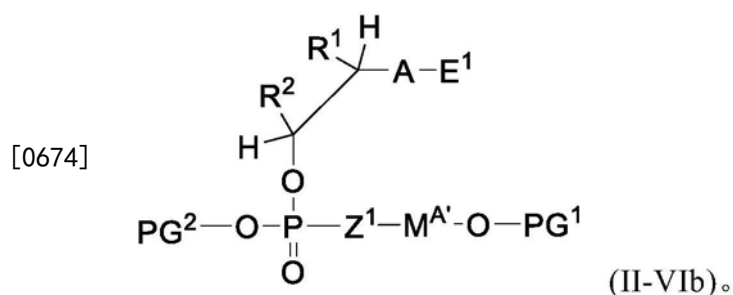
[0669] 在一些实施方式中, 式 (II-Va) 的化合物是通过使式 (II-VIa) 的化合物:



[0671] 与包含反应性羟基基团的脂族部分 (例如, 聚合物) 反应的方法制备的。

[0672] 在一些实施方式中, 反应在活化试剂 (例如与磷酸盐以化学计量反应形成混合酸酐的试剂, 混合酸酐又转化为例如甲基咪唑并最终与所述聚合物的 OH 基团反应) 的存在下进行。在一些实施方式中, 活化试剂是均三甲苯磺酰氯、均三甲苯磺酰基硝基三唑 (MSNT) 或甲苯磺酰氯。

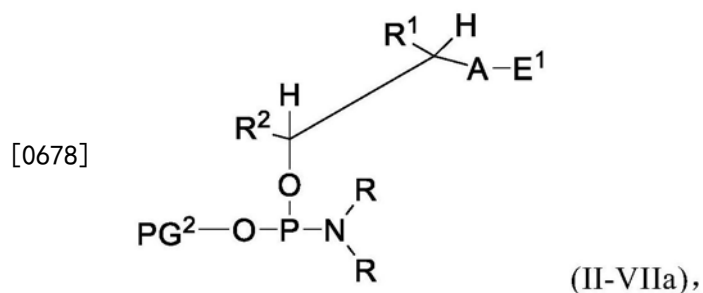
[0673] 在一些实施方式中, 式 (II-VIa) 的化合物通过使式 (II-VIb) 的化合物脱保护而制备:



[0675] 在一些实施方式中, 进行脱保护, 使得选择性地除去磷酸酯保护基团 PG^1 , 得到式 (II-VIa) 的化合物。

[0676] 在一些实施方式中, 脱保护在碱存在下进行。在一些实施方式中, 碱是二异丙基乙胺或 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 或三乙胺。

[0677] 在一些实施方式中, 其中式 (II-VIb) 的化合物是通过使式 (II-VIIa) 化合物:



[0679] 与式 (II-VIIb) 的化合物反应的方法制备的:

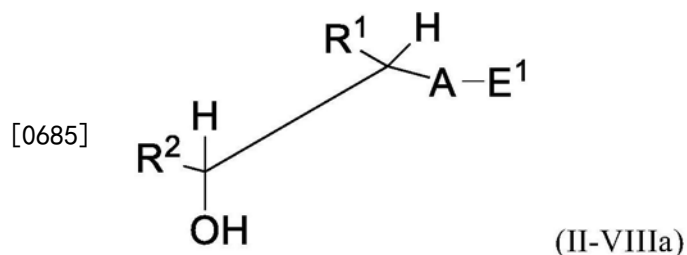
[0680] HZ1-MA'-O-PG1 (VIIb),

[0681] 其中每个R独立地是C₁-C₆-烷基,或这两个R基团与它们所键合的N共同形成5或6元环。在一些实施方式中,每个R是异丙基。在一些实施方式中,这两个R基团一起形成吗啉环。

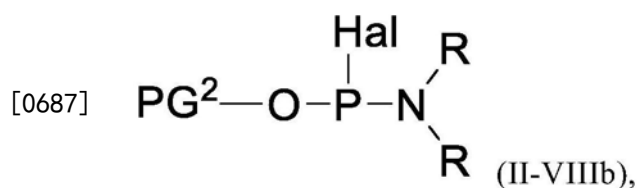
[0682] 在一些实施方式中,反应在活化试剂的存在下进行。例如,活化试剂选自由下列组成的组:四唑,2-乙基硫代四唑,2-苄基硫代四唑,4,5-二氰基咪唑,活化剂42,盐酸吡啶鎓,和三氟乙酸吡啶鎓。

[0683] 在一些实施方式中,该反应的步骤2在氧化试剂存在下进行。例如,氧化试剂将磷原子从氧化态P⁺³氧化至氧化态P⁺⁵。氧化剂的示例包括碘、过氧化氢、叔丁基过氧化氢或过氧化丙酮。

[0684] 在一些实施方式中,式 (II-VIIa) 的化合物是通过下述方法制备的,所述方法包括使式 (II-VIIIa) 的化合物:



[0686] 与式 (VIIIb) 的化合物反应:



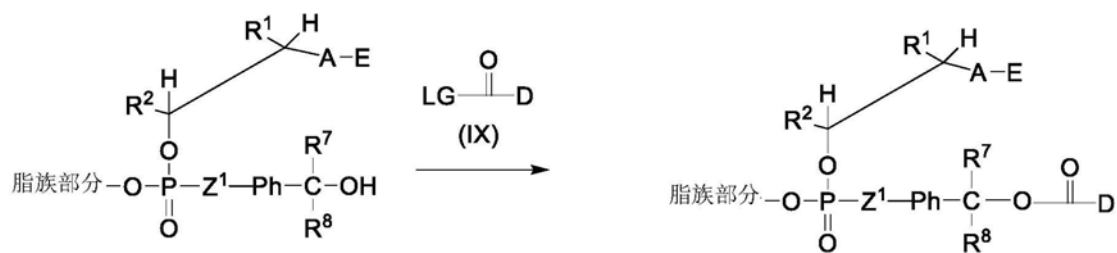
[0688] 其中Hal是卤素原子(例如,C1、Br或I),并且R如本文所述。在一些实施方式中,Hal是C1。

[0689] 在一些实施方式中,反应在碱存在下进行。

[0690] 在一些实施方式中,Z³不存在时的式 (II) 化合物可以由式 (II-Vb) 的化合物制备,例如,根据方案13:

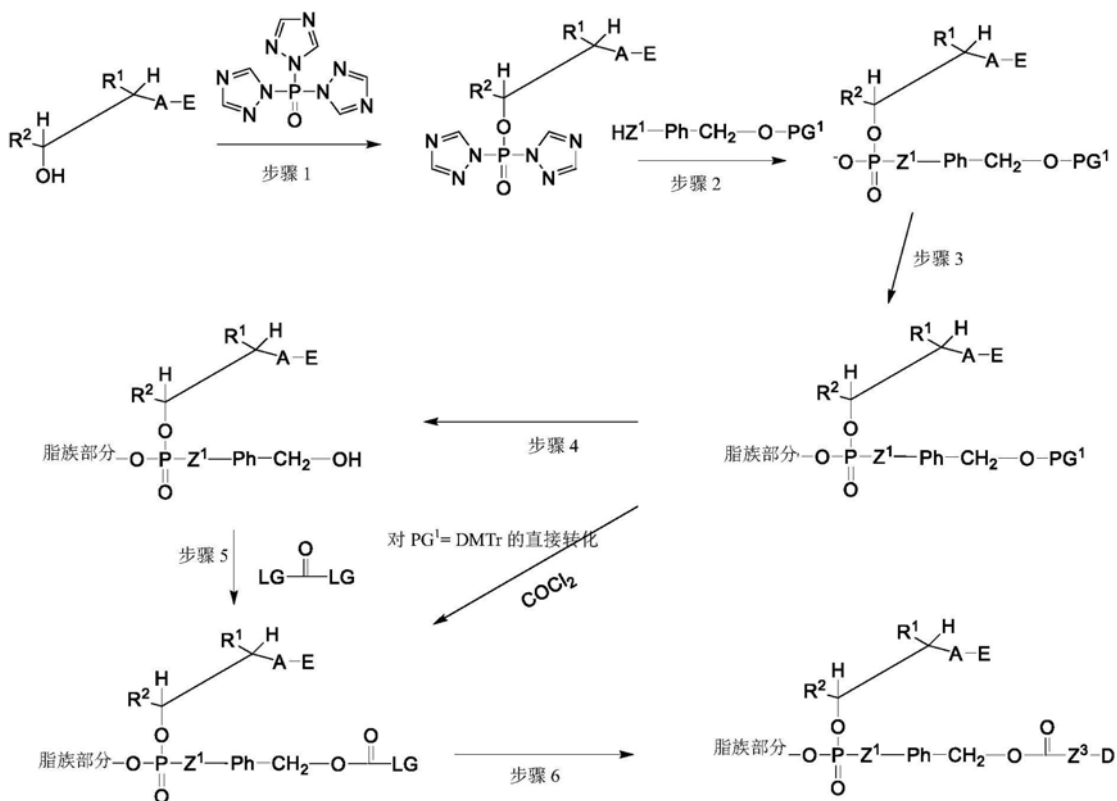
[0691] 方案13

[0692]

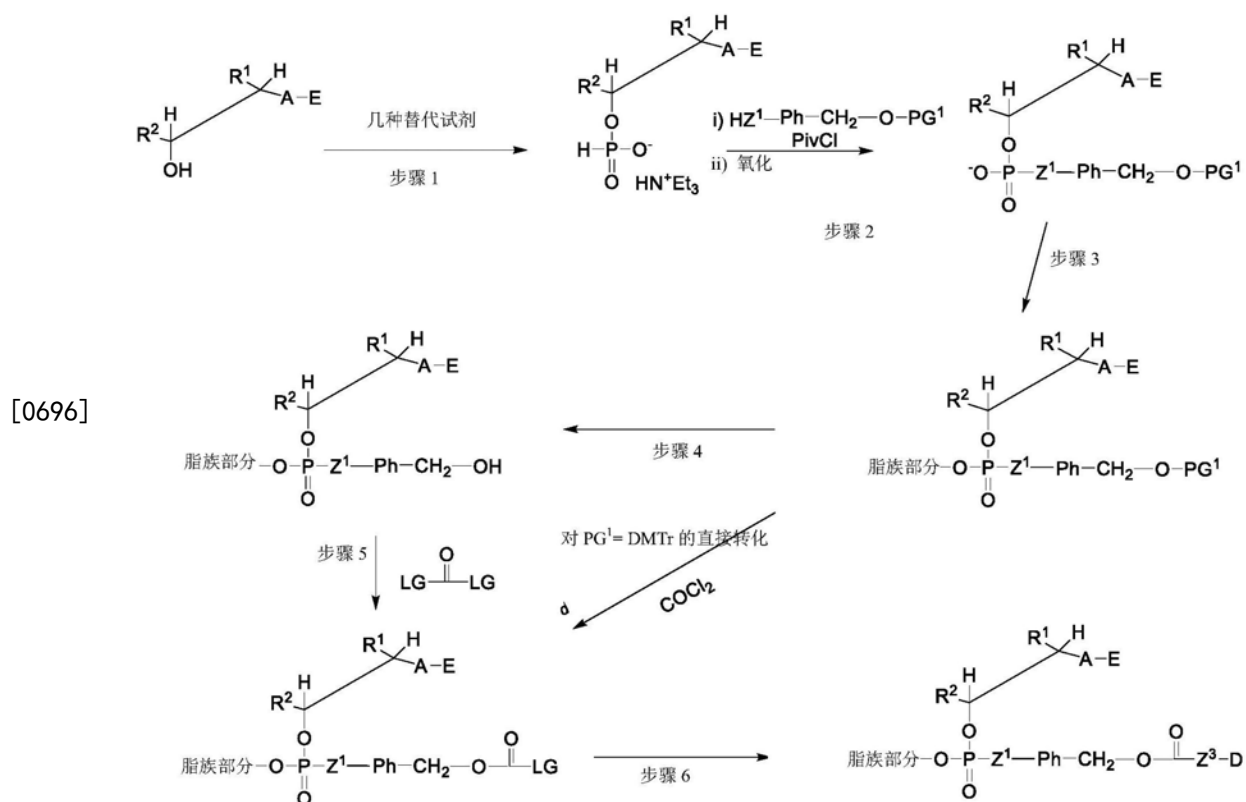


[0693] 在一些实施方式中,式(II)的化合物可以如方案14所述制备:方案14

[0694]

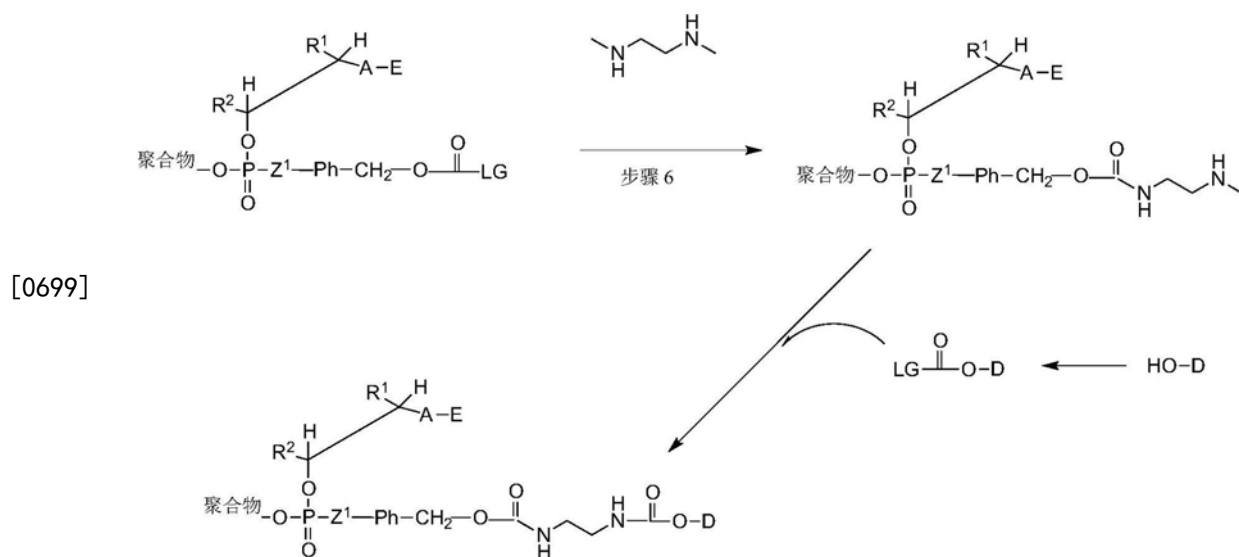


[0695] 在一些实施方式中,式(II)的化合物可以如方案15所述制备:方案15



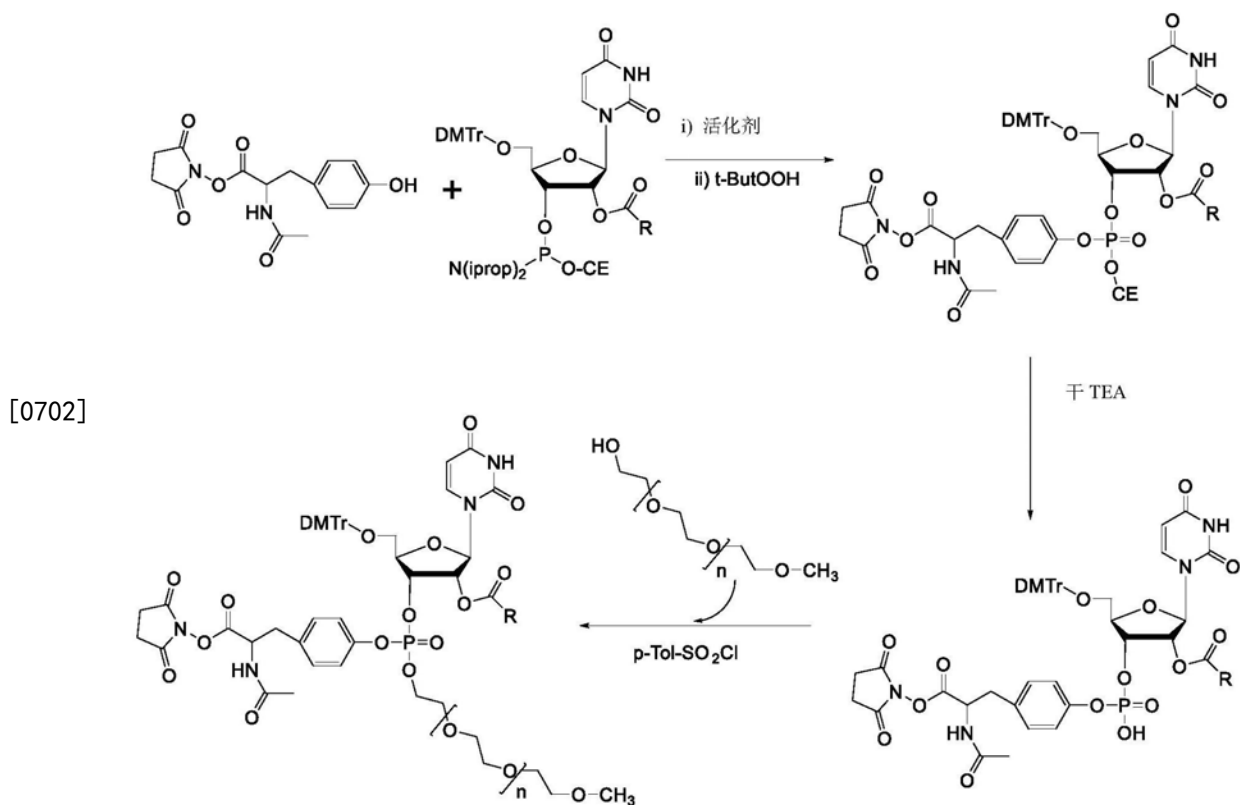
[0697] 在一些实施方式中,式(II)的化合物可以如方案16所述制备:

[0698] 方案16

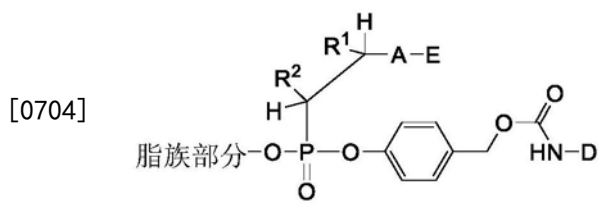


[0700] 在一些实施方式中,当M^A是式(k-1)的稳定双基时,式(II)的化合物可以如方案17所述制备:

[0701] 方案17

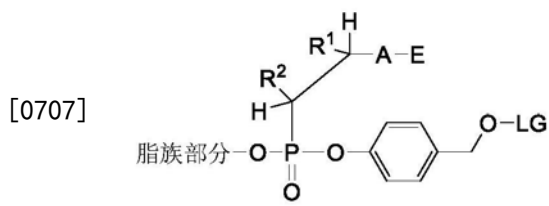


[0703] 在一些实施方式中,本文件提供了制备具有下式的式(I)或(II)化合物或其药学上可接受的盐的方法:



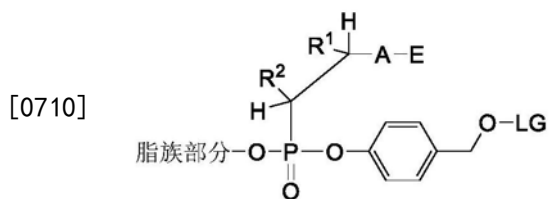
[0705] 其中脂族部分、 R^1 、 R^2 、A、E和D如本文所述,所述方法包括:

[0706] 使下式的化合物:



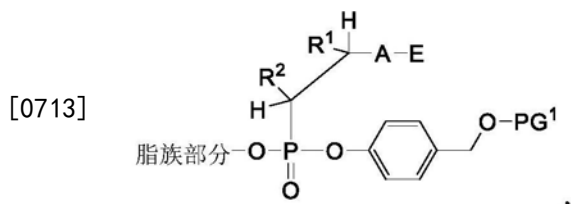
[0708] 其中LG是如本文所述的离去基团,与如本文所述的式HZ³-D的GLP-1多肽或其类似物反应。

[0709] 在一些实施方式中,下式的化合物:

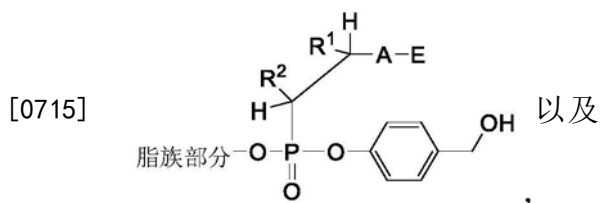


[0711] 通过下述方法获得,所述方法包括:

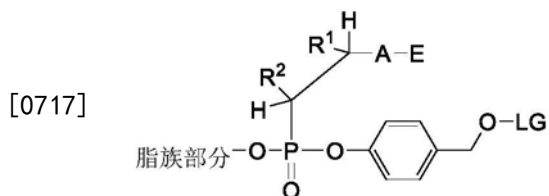
[0712] (i) 使下式的化合物脱保护:



[0714] 其中PG¹是如本文所述的离去基团,得到下式的化合物:

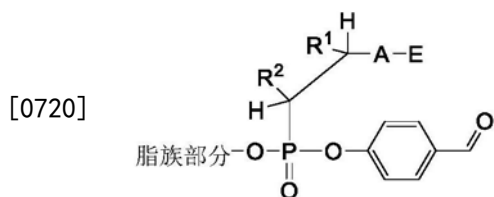


[0716] (ii) 使步骤(i)中获得的化合物与包含如本文所述的离去基团的化合物反应。在一些实施方式中,下式的化合物:

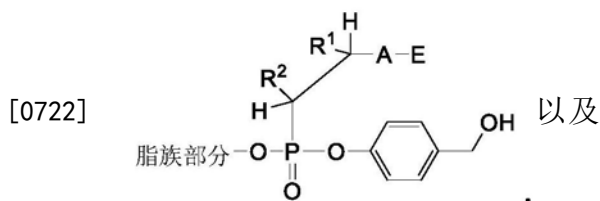


[0718] 通过下述方法获得,所述方法包括:

[0719] (i) 使下式的化合物还原:



[0721] 得到下式的化合物:



[0723] (ii) 使步骤(i)中获得的化合物与包含如本文所述的离去基团的化合物反应。进行步骤(i)的还原的试剂的合适示例包括但不限于,NaBH₄和LiAlH₄。

[0724] 起始材料、中间体和产物的合适的合成方法可以参考包括诸如下列参考源的参考文献来鉴别:Advances in Heterocyclic Chemistry,1-107卷(Elsevier,1963-2012); Journal of Heterocyclic Chemistry 1-49卷(Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012);Carreira等人(编著)合成科学(Science of Synthesis),V1-48卷(2001-2010);Katritzky等人(编著);综合有机官能团转化II(Comprehensive Organic Functional Group Transformations II)(Elsevier,第2版,2004);Smith等人,March的高级有机化学:反应,机理和结构(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,

Mechanisms, and Structure), 第6版 (Wiley, 2007); Trost 等人 (编著), 综合有机合成 (Comprehensive Organic Synthesis) (Pergamon Press, 1991)。

[0725] 本文提供的化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。保护基团的化学可见于, 例如, P.G.M. Wuts 和 T.W. Greene, 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第4版., Wiley & Sons, Inc., New York (2006) 中。与核苷和核苷酸有关的化学和保护基团策略可见于分子生物学方法-寡核苷酸合成 (Methods in Molecular Biology-Oligonucleotide Synthesis), Piet Herdewijn 编著, Humana Press Inc. 2005 中, 也见于寡核苷酸缀合物的方案 (Protocols for oligonucleotide conjugate), Sudhir Agrawal 编著, Humana Press Inc. 1994 中。合适的起始材料和中间体可从各种商业来源容易地获得。

[0726] 使用本公开的化合物的方法

[0727] 治疗疾病或病症的方法

[0728] 在一些实施方式中, 本公开提供了一种用于治疗哺乳动物 (例如, 需要这样的治疗的人) 的疾病、病症或病症的方法, 所述方法包括向所述哺乳动物施用本文公开的式 (I) 或式 (II) 的化合物、或其药学上可接受的盐、或包含它们的药物组合物的步骤。

[0729] 例如, 本公开的化合物可用于治疗通过向对象施用如本文所述的 GLP-1 多肽或其类似物而得到有益治疗的疾病或病症。

[0730] 在一些实施方式中, 本公开的化合物可用于减少对象的食物摄入, 例如通过控制或抑制对象的食欲。

[0731] 在一些实施方式中, 疾病或病症是肥胖症。

[0732] 在一些实施方式中, 疾病或病症是糖尿病, 包括 1 型、2 型、妊娠型、手术诱导型和化学诱导型糖尿病, 以及成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (LADA 或 1.5 型糖尿病)。

[0733] 组合疗法

[0734] 一种或多种其他药剂或治疗方法可以与本文所述的任何一种缀合物组合使用以治疗本文所述的疾病、紊乱或病症。药剂可以与本化合物以单一剂型组合, 或者可以作为单独的剂型同时或依次施用。

[0735] 考虑与本公开的化合物组合使用的合适的其他药剂可以包含本文所述的任何一种 GLP-1 多肽或其类似物。

[0736] 其他药剂的非限制性示例包括胰岛素 (例如速效胰岛素 (在几分钟内生效并持续 2-4 小时); 常规或短效胰岛素 (在 30 分钟内生效并持续 3-6 小时); 中效胰岛素 (在 1-2 小时内生效并持续长达 18 小时); 长效胰岛素 (在 1-2 小时内生效并持续超过 24 小时); 超长效胰岛素 (在 1-2 小时内生效并持续 42 小时)); AFREZZA® (胰岛素吸入剂); TRESIBA® (德谷 (insulin degludec) 胰岛素); RYZODEG® 70/30 (德谷胰岛素和门冬胰岛素 (insulin aspart) 注射剂); LEVEMIR® (地特胰岛素 (insulin detemir)); LANTUS® (甘精胰岛素 (insulin glargine)); BYETTA® (艾塞那肽, exenatide); VICTOZA® (利拉鲁肽); SAXENDA® (利拉鲁肽); ALBIGLUTIDE® (tanzumet, eperzan); TRULICITY® (杜拉鲁肽); OZEMPIC® (索马鲁肽); 增加胰腺产生胰岛素的药物, 包括氯磺丙脲 (DIABINESE®)、格列美脲 (AMARYL®)、格列吡嗪 (GLUCOTROL®)、格列苯脲

(DIABETA®、GLYNASE®)、那格列奈(STARLIX®)和瑞格列奈(PRANDIN®);降低肠吸收糖的药物,例如阿卡波糖(PRECOSE®)和米格列醇(GLYSET®);改善人体使用胰岛素的方式的药物,例如吡格列酮(ACTOS®)和罗格列酮(AVANDIA®);降低肝脏产生糖并改善胰岛素抵抗的药物,如二甲双胍(GLUCOPHAGE®);增加胰岛素的胰腺产生或其血液水平或/或减少肝脏的糖产生的药物,包括阿格列汀(NESINA®)、杜拉鲁肽(TRULICITY®)、利拉利汀(TRADJENTA®)、艾塞那肽(BYETTA®、BYDUREON®)、利拉鲁肽(VICTOZA®)、利西那肽(ADLYXIN®)、沙格列汀(ONGLYZA®)、西他列汀(JANUVIA®)和索马鲁肽(OZEMPIC®);阻滞肾脏对葡萄糖的重吸收并增加尿液中葡萄糖排泄的药物,被称为钠-葡萄糖-共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂,包括卡格列净(INVOKANA®)、达格列净(FARXIGA®)和恩格列净(JARDIANCE®);pramlintide(SYMLIN®);恩帕格列净/利拉利汀(GLYXAMBI®);奥利司他(XENICAL®);氯卡色林(BELVIQ®);芬特明-托吡酯(QSYMIA®);纳曲酮-安非他酮(CONTRAVE®)芬特明;苄非他明;二乙胺苯丙酮;和苯二甲吗啉。

[0737] 在一些实施方式中,本文提供的方法可包括多于一种本文提供的化合物的组合。例如,两种化合物可能具有不同的释放规律(例如,较长的T_{1/2}和较短的T_{1/2})。

[0738] 安全有效地施用大多数这些药剂的方法是本领域技术人员已知的。另外,它们的施用在标准文献中有描述。例如,许多药剂的施用在“医师桌上参考(Physicians' Desk Reference)”(PDR,例如,1996年版,Medical Economics Company, Montvale, NJ)中进行了描述,该文献的公开内容通过引用并入本文,如同以其整体展示一样。

[0739] 药物组合物和制剂

[0740] 本申请还提供了药物组合物,其包含有效量的本文公开的式(I)或式(II)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。载体在与制剂的其他成分相容的意义上是“可接受的”,并且在药学上可接受的载体的情况下,在药物中的用量对其接受者无害。

[0741] 可以用于本申请的药物组合物中的药学上可接受的载体、佐剂和介质包括但不限于:离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白例如人血清白蛋白,缓冲物质例如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水,盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐,胶态二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物,聚乙二醇,和羊毛脂。

[0742] 所述组合物或剂型可以含有在0.005%至100%范围内的本文所述的式(I)或式(II)的化合物,余量由合适的药学上可接受的赋形剂补足。预期的组合物可包含0.001%-100%本文提供的式(I)或式(II)的化合物,在一个实施方式中为0.1-95%,在另一个实施方式中为75-85%,在又一个实施方式中为20-80%,其中余量可以由本文所述的任何药学上可接受的赋形剂或这些赋形剂的任何组合补足。

[0743] 施用路径和剂型

[0744] 本申请的药物组合物包括适用于任何可接受的施用途径的那些。可接受的施用途径包括但不限于：颊，皮肤，宫颈内，窦内(endosinusal)，气管内，肠内，硬膜外，间质，腹腔内，动脉内，支气管内，囊内，脑内，脑池内，冠状内，真皮内，导管内，十二指肠内，硬膜内，表皮内，食管内，胃内，牙龈内，回肠内，淋巴内，髓内，脑膜内，肌内，鼻内，卵巢内，腹膜内，前列腺内，肺内，窦内(intrasinal)，脊柱内，滑膜内，睾丸内，鞘内，小管内，肿瘤内，子宫内，血管内，静脉内，鼻，鼻胃，口腔，肠胃外，经皮，硬膜外，直肠，呼吸(吸入)，皮下，舌下，粘膜下，局部，透皮，经粘膜，经气管，输尿管，尿道，和阴道。

[0745] 本文所述的组合物和制剂可以方便地以单位剂型例如片剂、缓释胶囊和以脂质体存在，并且可以通过制药领域公知的任何方法制备。参见，例如，雷氏制药科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore,MD(第20版,2000)。这样的制备方法包括使待施用的分子与诸如构成一种或多种辅助成分的成分例如载体相结合的步骤。一般而言，通过将活性成分与液体载体、脂质体或精细粉碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合在一起，然后，如有必要，将产物成型，制备所述组合物。

[0746] 在一些实施方式中，本文公开的式(I)或式(II)的化合物是口服施用的。适用于口服施用的本申请的组合物可以提供为分立的单位，例如各含有预定量(例如有效量)的活性成分的胶囊、小袋、颗粒或片剂；粉末或颗粒；在水性液体或非水性液体中的溶液或悬液；水包油型液体乳剂；油包水型液体乳剂；包装在脂质体中；或作为大丸剂等。软明胶胶囊可用于容纳这样的悬液，其可以有利地增加化合物吸收的速率。在口服用途的片剂的情况下，常用的载体包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、硅酸和淀粉。其他可接受的赋形剂可以包括：a)填充剂或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，b)粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c)保湿剂，例如甘油，d)崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、和碳酸钠，e)溶液缓凝剂，例如石蜡，f)吸收加速剂，例如季铵化合物，g)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，h)吸收剂，例如高岭土和膨润土，和i)润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、及其混合物。对于以胶囊形式口服施用，有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服施用水悬液时，活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要，可以添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。适用于口服施用的组合物包括在调味的基质、通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中包含所述成分的菱铈；以及在惰性基质例如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶在包含所述活性成分的锭剂。

[0747] 适用于肠胃外施用的组合物包括水性和非水性无菌注射溶液或输注溶液，其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂以及使制剂与目标接受者的血液等渗的溶质；以及水性和非水性无菌悬液，其可包含悬浮剂和增稠剂。所述制剂可以在单位剂量或多剂量容器、例如密封的安瓿和小瓶中提供，并可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存，在使用之前即刻只需要添加无菌液体载体，例如注射用水、生理盐水或5%葡萄糖溶液。临时注射溶液和悬液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。注射溶液可以是例如无菌可注射的水性或油性悬液形式。该悬液可以根据本领域已知的技术，使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬液，例如，作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的介质和溶剂包括甘露醇、水、林格氏溶液

(Ringer's solution) 和等渗氯化钠溶液。另外, 无菌不挥发油被常规用作溶剂或悬浮介质。为此, 可以使用任何温和的不挥发油, 包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸, 例如油酸及其甘油酯衍生物, 可用于制备可注射剂, 天然的药学上可接受的油, 例如橄榄油或蓖麻油, 特别是它们的聚氧乙烯化形式, 也是可用的。这些油溶液或悬液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂。

[0748] 本申请的药物组合物可以用于直肠施用的栓剂的形式施用。这些组合物可以通过将本申请的化合物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备, 所述赋形剂在室温下为固体, 但在直肠温度下为液体, 因此将在直肠中融化而释放出活性组分。这样的材料包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0749] 本申请的药物组合物可以通过鼻气雾剂或吸入剂施用。这样的组合物根据药物制剂领域中公知的技术制备, 并且可以利用苯甲醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物、和/或本领域已知的其他增溶剂或分散剂, 制备为生理盐水中的溶液。参见, 例如, 美国专利No. 6, 803, 031。用于鼻内施用的其他制剂和方法见于Ilium, L., J Pharm Pharmacol, 56:3-17, 2004和Ilium, L., Eur J Pharm Sci 11:1-18, 2000。

[0750] 本公开的局部组合物可以按气溶胶喷雾剂、乳膏、乳液、固体、液体、分散体、泡沫、油、凝胶、水凝胶、洗液、摩丝、软膏、粉剂、贴剂、润发油、溶液、泵喷雾器、口红、小毛巾、肥皂、或局部施用和/或美容和皮肤护理制剂领域常用的其他形式制备和使用。局部用组合物可以是乳液形式。当期望的治疗涉及通过局部施用容易达到的区域或器官时, 局部施用本申请的药物组合物尤为有用。在一些实施方式中, 局部组合物包含本文公开的式 (I) 或式 (II) 的化合物与一种或多种其他成分、载体、赋形剂或稀释剂的组合, 所述其他成分、载体、赋形剂或稀释剂包括但不限于吸收剂、抗刺激剂、抗痤疮剂、防腐剂、抗氧化剂、着色剂/颜料、润肤剂(保湿剂)、乳化剂、成膜/保持剂、香料、免洗去角质剂、处方药、防腐剂、磨砂剂、有机硅、皮肤相似/修复剂、增滑剂、防晒活性剂、表面活性剂/洗涤清洁剂、渗透增强剂、和增稠剂。

[0751] 本申请的化合物可以掺入用于涂覆可植入医疗装置例如假体、人造瓣膜、血管移植、支架或导管的组合物中。合适的涂料以及涂覆的可植入装置的一般制备方法是本领域已知的, 并在美国专利No. 6, 099, 562; 5, 886, 026; 和5, 304, 121中举例说明。涂层通常是生物相容的聚合物材料, 例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯、及其混合物。涂层可以任选进一步被合适的氟硅氧烷、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的外涂层覆盖, 以赋予所述组合物中的控释特性。用于侵入性装置的涂层应包括在药学上可接受的载体、佐剂或介质的定义内, 如那些术语在本文所用的那样。

[0752] 根据另一个实施方式, 本申请提供了一种可植入的药物释放装置, 其浸渍有或含有本申请的化合物或包含本申请化合物的组合物, 从而使所述化合物从所述装置释放并具有治疗活性。

[0753] 剂量和治疗计划

[0754] 在本申请的药物组合物中, 本文公开的式 (I) 或式 (II) 的化合物以有效量(例如治疗有效量)存在。

[0755] 取决于所治疗的疾病、疾病的严重程度、施用途径、对象的性别、年龄和一般健康状况、赋形剂使用、与其他治疗疗法共同使用的可能性例如使用其他药剂、以及主治医师的

判断,有效剂量可以变化。

[0756] 在一些实施方式中,本文公开的式(I)或式(II)化合物的有效量的范围可以,例如,从约1至约0.001mg/Kg至约500mg/Kg(例如,从约0.001mg/Kg至约200mg/Kg;从约0.01mg/Kg至约200mg/Kg;从约0.01mg/Kg至约150mg/Kg;从约0.01mg/Kg至约100mg/Kg;从约0.01mg/Kg至约50mg/Kg;从约0.01mg/Kg至约10mg/Kg;从约0.01mg/Kg至约5mg/Kg;从约0.01mg/Kg至约1mg/Kg;从约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg;从约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg;从约0.1mg/Kg至约200mg/Kg;从约0.1mg/Kg至约150mg/Kg;从约0.1mg/Kg至约100mg/Kg;从约0.1mg/Kg至约50mg/Kg;从约0.1mg/Kg至约10mg/Kg;从约0.1mg/Kg至约5mg/Kg;从约0.1mg/Kg至约1mg/Kg;从约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg)。

[0757] 前述剂量可以按每天(例如,作为单剂或作为两次或多次分剂,例如,每天一次、每天两次、每天三次)或不按每天(例如,每隔一天,每两天,每三天,每周一次,每周两次,每两周一次,每月一次)施用。

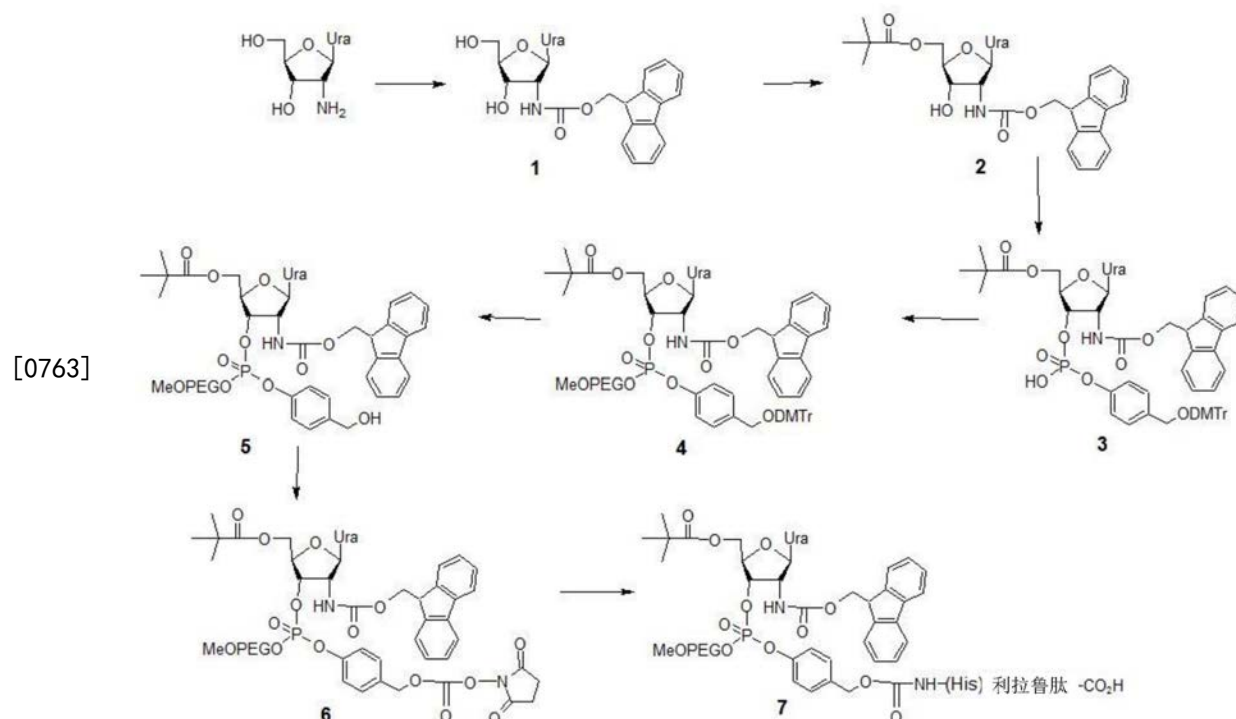
[0758] 药剂盒

[0759] 本发明还包括可用于例如治疗本文中提及的紊乱、疾病和病症的药剂盒,其包括一个或多个容器,所述容器含有包含治疗有效量的本公开化合物的药物组合物。如果需要,这样的药剂盒还可以包括各种常规药剂盒组分中的一种或多种,例如带有一种或多种药学上可接受的载体的容器、其他容器等。药剂盒中还可以包括作为插页或作为标签的说明书,指示要施用的组分的量、施用指南和/或混合组分的指南。

[0760] 实施例

[0761] 除非另有说明,否则所有试剂均从已知的商业供应商获得。除非另有说明,否则均采用标准实验室程序和分析程序。

[0762] 实施例1-基于FMOC的利拉鲁肽缀合物的合成



[0764] 步骤1.FMOC-Cl与氨基尿苷反应生成氨基甲酸酯1的方法

[0765] 将2'-氨基尿苷(1mol eq.)溶解于水(10ml/mmol)并添加具有约20%二噁烷的1M NaHCO₃(3mol eq.)水溶液的混合物并将所述混合物冷却到0℃。将苄甲基氯甲酸酯(2mol eq.)溶解在无水二噁烷中,并滴加到所述冷却的溶液中。通过添加二噁烷调节反应混合物的溶解度。搅拌1小时后,添加氯甲酸酯(1mol eq.),并将混合物再搅拌1小时。除去冷却,并将含水反应混合物用10%MeOH/DCM提取三次。将有机相蒸发至干。将残余物通过硅胶60A、使用MeOH-DCM梯度洗脱(2-4-6%)进行色谱分离,分离出2'-N-(苄甲基氨基甲酰基)尿苷(2'-N-(FMOC)尿苷),为白色固体(收率65-75%)。

[0766] 步骤2.尿苷2'-N-氨基甲酸酯1的5'-O-新戊酰化以生成5'-O-新戊酰-2'-N-氨基甲酸酯2的方法

[0767] 将化合物1(1mol eq.)通过与无水吡啶共蒸发进行干燥,并将残余物溶解于无水吡啶(2.5mL/mmol)并冷却到0℃。将新戊酰氯(1.2mol eq.)溶解于二氯甲烷(2.5mL/mmol)并缓慢添加到吡啶溶液中。全部添加后,将混合物在室温下搅拌15小时(过夜)。用MeOH淬灭反应,几分钟后,将所述混合物在pH 7.0的0.2M磷酸盐和二氯甲烷之间分配。蒸发有机相并与甲苯共蒸发,油状残余物通过硅胶60A、使用DCM/MeOH(0-2-3-4%MeOH/DCM)的梯度进行色谱分离,在3-4%MeOH处出现产物,得到白色泡沫形式的产物2(收率70-80%)。

[0768] 步骤3.磷酸二酯化合物3的制备方法

[0769] 4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基)苯酚的制备

[0770] 使用与Iyer,R.P.等人Tetrahedron Letters,2001,42,3669-3672发表的方法类似的方法产生化合物3。简而言之,将4-羟基苄醇(1mol eq.)溶解于无水吡啶(10mL/mol)。将4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(1.1mol eq.)溶解于无水DCM(ca.5mL/mmol),并将该溶液在搅拌下从滴液漏斗滴加到所述吡啶溶液中。全部添加后,将反应溶液在室温下搅拌至少16小时。

[0771] 提炼(Work up)和纯化:通过添加MeOH使反应淬灭,搅拌片刻后蒸发掉溶剂。将残余物溶解于DCM,并用饱和NaHCO₃水溶液提取有机相。将水相用DCM再提取两次。将合并的DCM相蒸发至干,并将残余物与甲苯共蒸发。将残余物通过硅胶60A、使用乙酸乙酯(EtAc)/石油醚(PetEt)的梯度(20-30-50%EtAc/PetEt+0.1%吡啶,在30-50%EtAc下洗脱)进行色谱分离,以高收率获得产物苯酚。¹H-NMR,500MHz(CDCl₃):7.51-6.80(m,17H),4.61(br,s,1H)OH,4.07(br s,2H)CH₂,3.78(s,6H)2x OMe。

[0772] 磷酸二酯化合物3的三乙铵盐。

[0773] 将4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基)苯酚(1.0mol eq.)在无水MeCN(7mL/mmol)加无水吡啶(3.5mL/mmol)中的溶液在氮气下缓慢滴加到剧烈搅拌的0.2M三三唑磷(phosphorous tristriazolide)(1.1mol eq.)的无水MeCN溶液中。所生成的溶液在室温和氮气下搅拌约1-1 1/2小时。

[0774] 将化合物2(0.95mol eq.)在无水MeCN(9mL/mmol)中的溶液滴加到该混合物中,并将新生成的混合物在室温下搅拌约2小时。用1M三乙基碳酸氢铵(~8mL/mmol比例)淬灭反应,并将所述混合物在旋转蒸发器上浓缩。将残留的浓缩物倒入1M三乙基碳酸氢铵中,并用DCM提取3次。蒸发溶液。将残余物通过硅胶60A、使用DCM/EtOH的梯度(0-4-8-10-15-20%EtOH/DCM+0.1%吡啶,产物在8-15%EtOH下洗脱)进行色谱分离,得到O-芳基-O-烷基磷酸二酯3,为三乙基铵盐的形式(收率50-65%)。

[0775] 步骤4.MeOPEG磷酸三酯化合物4的制备方法.

[0776] 将磷酸二酯3 (1mol eq.)、mPEG-OH (3mol eq.) 和N-甲基咪唑 (24mol eq.) 溶解于无水MeCN并蒸发至干。将残余物再次与无水MeCN共蒸发,并浓缩至MeCN低于5mL/mmol的(半粘稠)。将所述粘稠溶液涡旋,同时滴加1-均三甲基苯磺酰氯 (12mol eq.) 的浓MeCN溶液 (1.25mL/mmol)。添加后,将所述溶液在圆瓶中在室温下旋转(以确保烧瓶壁内的所有材料均参与反应。也可以使用摇动装置) 66-72小时。

[0777] 将反应混合物用MeOH淬灭,并将混合物在旋转蒸发器上蒸发至干。残余物从异丙醇中重结晶(使用约13mL/g PEG)。保持所述混合物在55℃时溶解固体材料且该PEG化的材料在冷却至室温后结晶。将固体块在P3或P4玻璃烧结过滤器上重结晶,用冷的异丙醇洗涤,最后用二乙醚洗涤并真空干燥。

[0778] 该粗制固体通过C₁₈ RP-HPLC分析,以验证三酯产物4的存在。主要的UV-Vis副产物是均三甲苯磺酰化的mPEG,其R_t比产物三酯4短。我们有理由相信,mPEG的所有游离羟基都被磷酸化或磺酰化消耗了。取决于有机化学工作者可用的C₁₈ RP HPLC柱的尺寸,可以用以下溶剂混合物和梯度将三酯4与副产物分批分离:

[0779] 样品稀释液:含20%MeCN的水

[0780] 缓冲液A:含5%MeCN的0.1M三乙基乙酸铵/水。

[0781] 缓冲液B:100%MeCN

[0782] 梯度:经60分钟30-60%B

[0783] 监测:270nm

[0784] 将收集的级分汇集并蒸发至干,残余物在高真空下保持数小时。将该胶状残留物(收率45-55%)用于步骤5。

[0785] 步骤5.MeOPEG磷酸三酯羟基嵌段化合物5的制备方法

[0786] 将4-(,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基)苯基磷酸三酯化合物4 (1mol eq.) 溶解于80%乙酸(~350mL/mmol)并将溶液在室温下保持2小时。蒸发掉挥发性物质,将残余物与甲苯共蒸发。如步骤4所述,将残余物从异丙醇中重结晶,得到O-烷基-O-(甲氧基聚乙二醇基)-O-[4-(羟甲基)苯基]磷酸三酯5,并直接用于下一步骤6。

[0787] 步骤6.MeOPEG磷酸三酯NHS碳酸酯化合物6的制备方法

[0788] 将上述羟基嵌段化合物 (1mol eq.) 溶解于无水DCM (140μL/μmol),然后添加15wt%光气 (190mol eq.) 并将溶液在室温搅拌2-3小时。蒸发掉挥发性物质,然后将残余物与甲苯共蒸发数次。

[0789] 将粗制氯甲酸酯 (1mol eq.) 溶解于无水THF (6mL/mmol) 和无水DCM (1.2mL/mmol)。然后添加N-羟基琥珀酰亚胺 (75mol eq.),然后添加无水吡啶 (100mol eq.) 并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物蒸发至干,并将残余物与甲苯共蒸发(至少三次),然后将残余物用二乙醚研磨,倾析出上清液,并将固体真空干燥。这提供了O-烷基-O-甲氧基聚乙二醇基-O-[4-(NHS-羰氧基-甲基)苯基]磷酸三酯6。C18RP-HPLC分析显示出一个对应于产物6的宽而均匀的峰。色谱图前面的另一个峰是过量的NHS。

[0790] 样品稀释液:含20%MeCN的水

[0791] 缓冲液A:含5%MeCN的0.1%TFA/水。

[0792] 缓冲液B:含0.1%TFA的MeCN

[0793] 梯度:经60分钟30-60%B(对于柱尺寸250x 10mm)

[0794] 监测:270nm(如果是平行通道,还有254nm)

[0795] 步骤7.可释放MeOPEG-利拉鲁肽缀合物7(mPEG-利拉鲁肽)的制备方法

[0796] 将利拉鲁肽(1mg,0.27 μ mol;SEQ ID NO:3)溶解于2mL塑料螺帽小瓶中的0.3M pH 7.4的HEPES缓冲液(400 μ L)和MeCN(20 μ L)。然后添加固体化合物6(24mg,0.81 μ mol)并通过间或超声处理(每次1-2秒,约3-4次)溶解所述固体,并将溶液在室温下搅拌2-2 $\frac{1}{2}$ 小时。

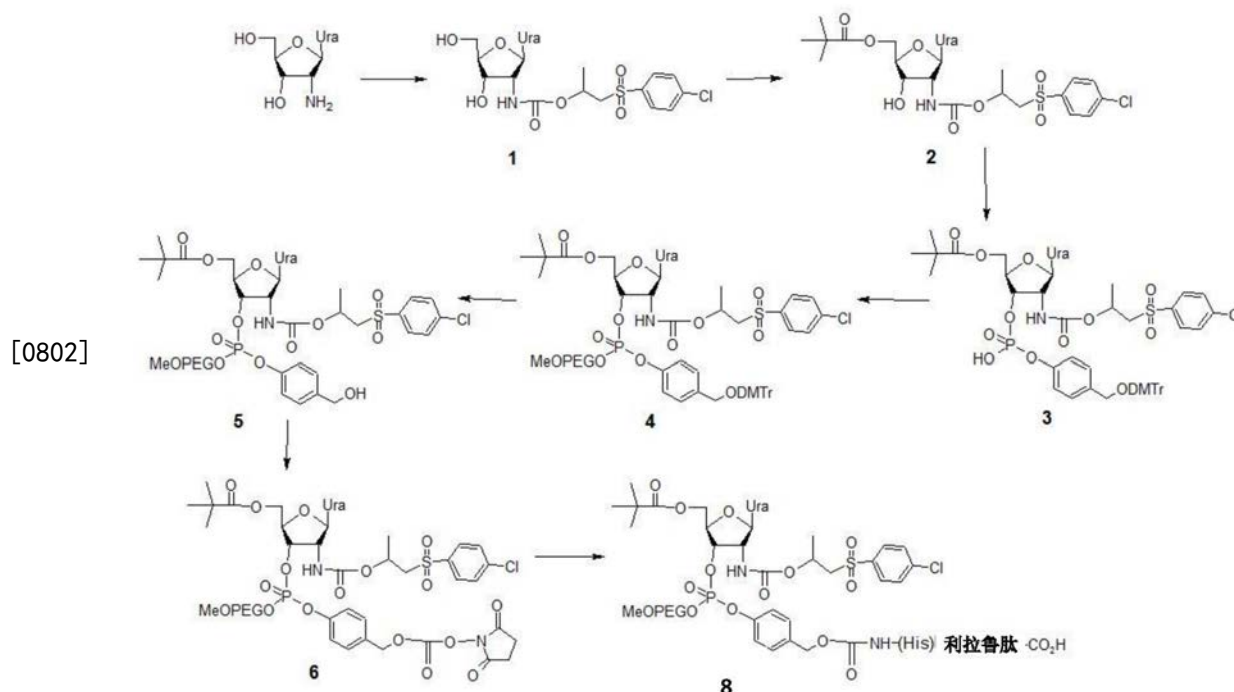
[0797] 提炼:用去离子水(或蒸馏水)将所述反应混合物稀释至1mL,并通过80%AcOH(pH 3-4)酸化进行淬灭。如有必要,所述溶液在注入到HPLC色谱柱上之前,先通过0.45 μ m盘式过滤器过滤。使用如同步骤6中的柱(RP 250x10mm)和梯度体系,将所述缀合物鉴定为50-55分钟的区域内的宽峰。未反应的利拉鲁肽的洗脱接近60分钟。所有其他成分的洗脱均早于45分钟。

[0798] 收集产物级分,汇集并蒸发。然后将玻璃状残留物溶解于少量20%MeCN/水中并冻干(94nmol,35%)。

[0799] 在下面的实验中,算出pH 8时的T_{1/2}为约11h,其换算为pH 7.4时的44h(倍数4X)。将~1mg将缀合物溶解于一定体积的20%MeCN水溶液。添加适量的叠氮胸苷(AZT)作为内参比,并通过添加一定体积的pH 8.0的0.3M TRIS缓冲溶液开始水解。然后将反应混合物保持在37 $^{\circ}$ C。在每个时间点取30 μ L等分试样,并在注射到HPLC前通过添加20 μ L 1 M AcOH进行酸化。

[0800] 实施例2-基于CPSEC的利拉鲁肽缀合物8

[0801] 使用类似于实施例1中描述的方法,制备基于CPSEC的利拉鲁肽缀合物8。

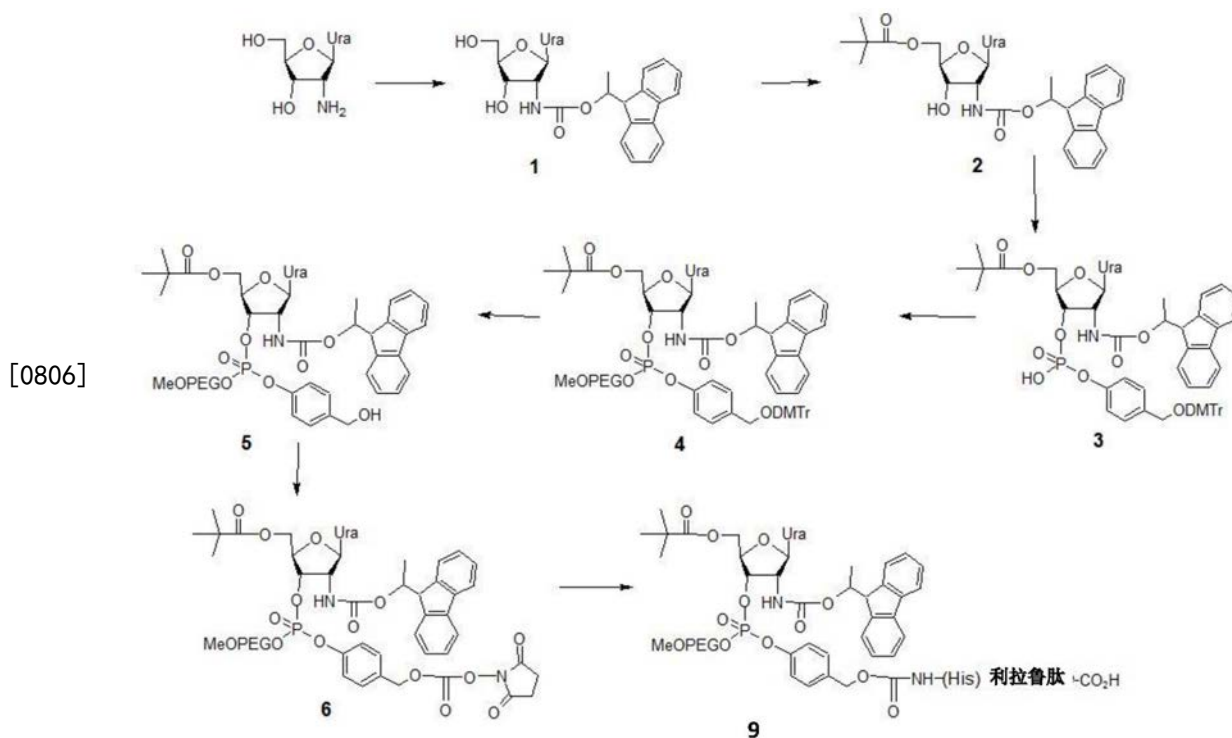


[0803] 在pH 8、37 $^{\circ}$ C的Tris缓冲液中,化合物8的pH触发的T_{1/2}为~2.5h(如实施例1所述的方法测量)。

[0804] 实施例3-基于Fmoc衍生物(1-苄氧羰基)的利拉鲁肽缀合物9

[0805] 使用类似于实施例1中描述的方法,制备基于Fmoc衍生物(1-苄氧羰基)的利

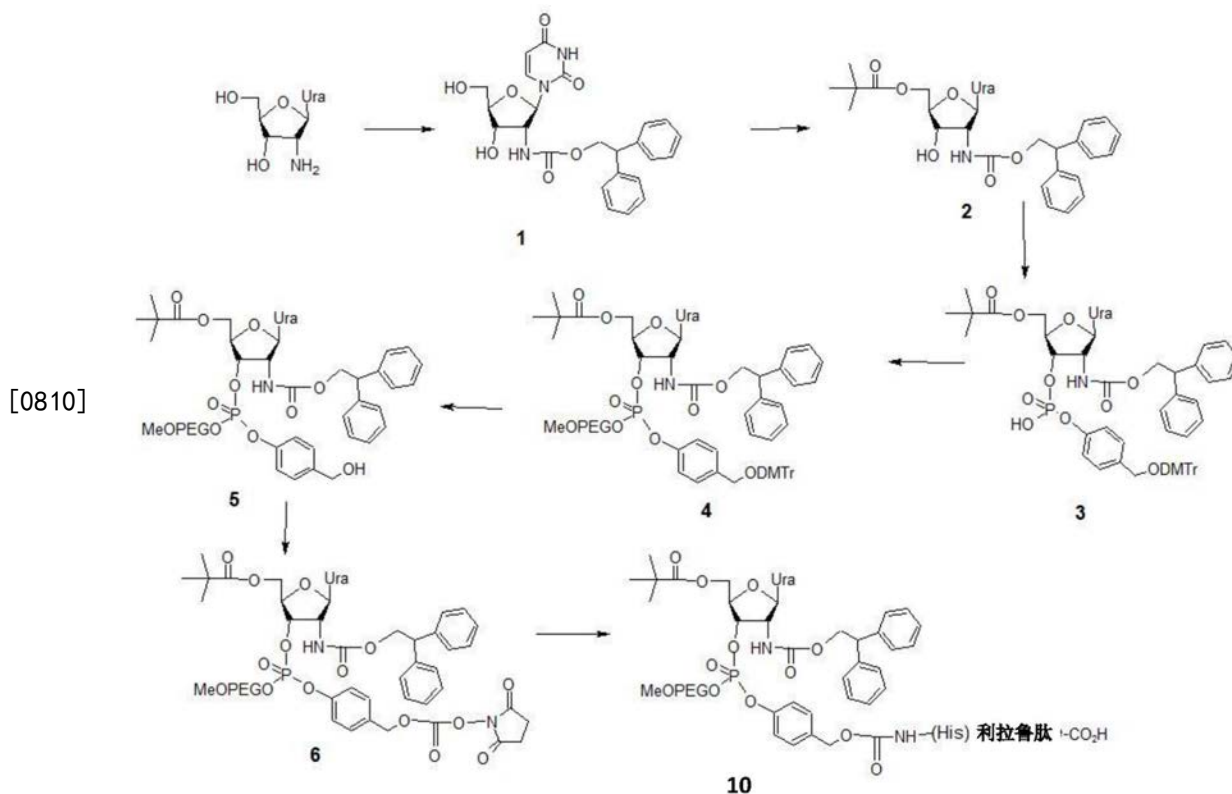
拉鲁肽缀合物9。



[0807] 在pH 8、37℃的Tris缓冲液中,估算化合物9的pH触发的T_{1/2}为~36天。该估算是基于化合物1 (FEC基团)的水解(检查者(Examiner) 1中概述的过程)。这导致pH 8时的T_{1/2},其结果接近1个月(27天)。乘以倍数四(倍数4X)得到pH 7.4时的4个月(2560h)。在以前的实验中,已经观察到氨基尿苷化合物如1的T_{1/2}与最终缀合物的T_{1/2}之间存在大约3X的倍数(这也许是由于磷酸三酯基团的影响),因此2560h/3=854h (36天)。

[0808] 实施例4-基于DPEC的利拉鲁肽缀合物10

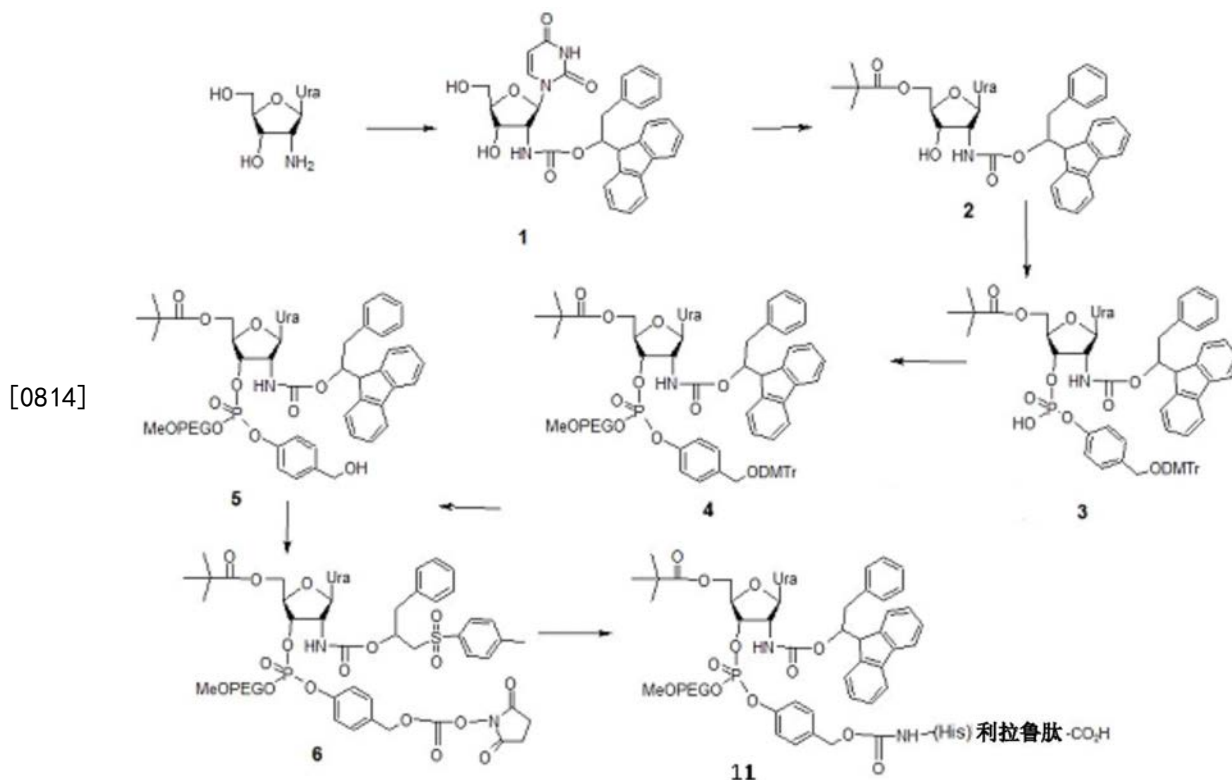
[0809] 使用类似于实施例1中描述的方法,制备基于DPEC的利拉鲁肽缀合物10。



[0811] 化合物1的水解在pH 8时得到 $T_{1/2}$ 为12天,并且基于实施例3中详述的计算,得出在pH 7.4下化合物10的估算 $T_{1/2}$ 为16天。

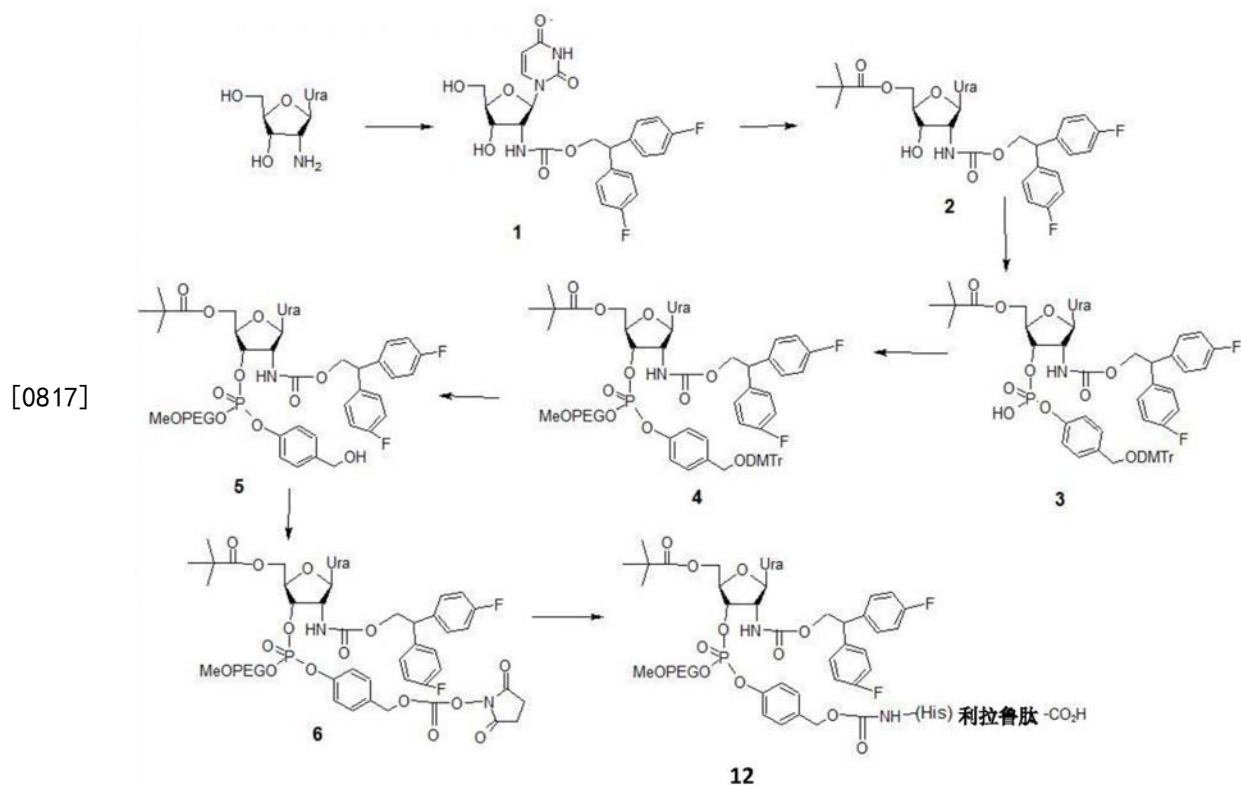
[0812] 实施例5-基于FPEC (苄基苯基乙氧羰基)的利拉鲁肽缀合物11

[0813] 使用类似于实施例1中描述的方法,制备基于FPEC (苄基苯基乙氧羰基)的利拉鲁肽缀合物11



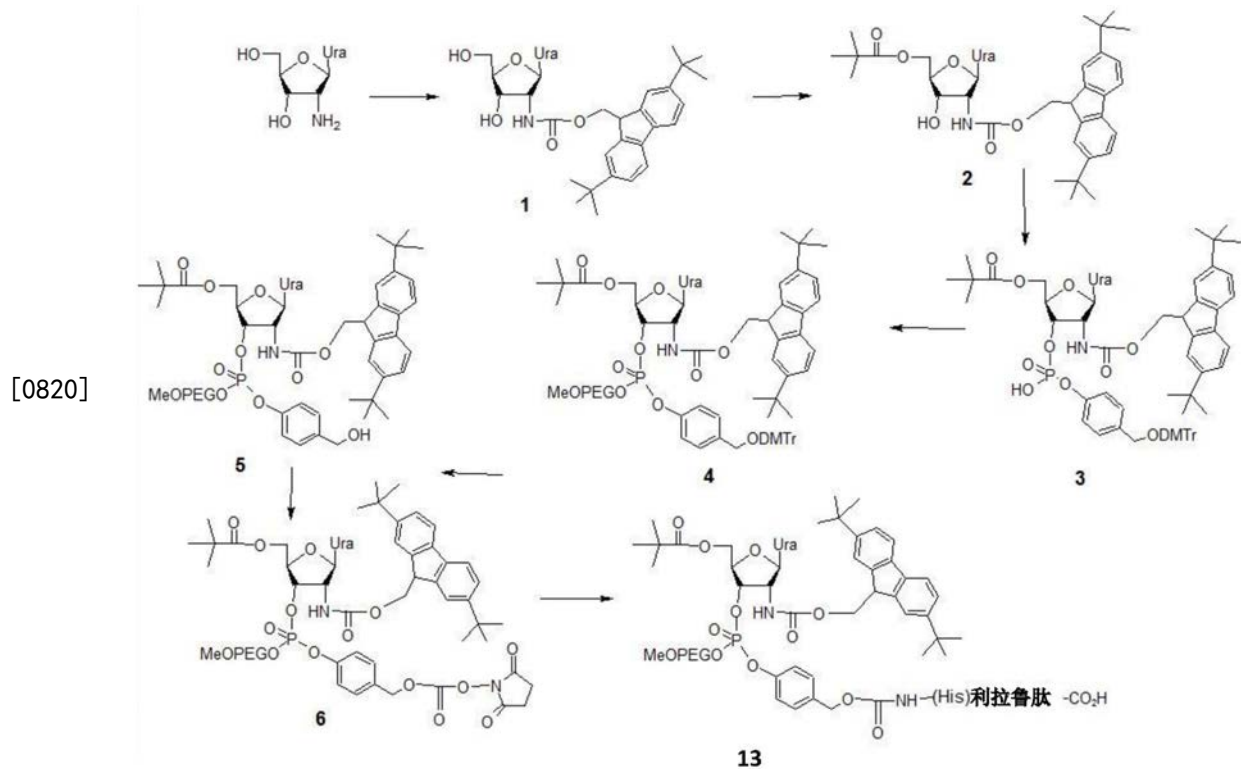
[0815] 实施例6-基于DFDPEC的利拉鲁肽缀合物12

[0816] 使用类似于实施例1中描述的方法,制备基于DFDPEC的利拉鲁肽缀合物12。

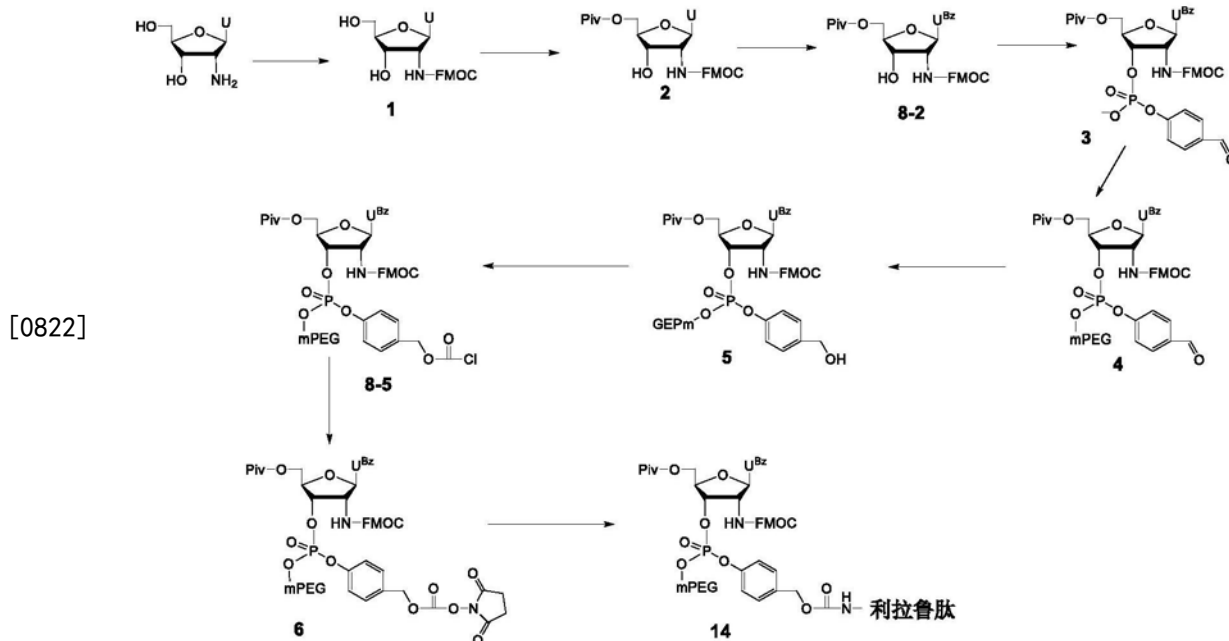


[0818] 实施例7-基于DTBFMOC的利拉鲁肽缀合物13

[0819] 使用类似于实施例1中描述的方法,制备基于DTBFMOC的利拉鲁肽缀合物13。



[0821] 实施例8-使用用于PEG试剂合成的磷酸二氯酯方法制备利拉鲁肽缀合物



[0823] 步骤1-2. 步骤1和步骤2根据与实施例1相似的方法和程序进行。

[0824] 步骤3. N3-苯甲酰化的5'-O-新戊酰尿苷-2'-N-氨基甲酸酯8-2的制备方法

[0825] 将化合物2 (1eq.) 溶解于无水吡啶 (7mL/mmol)。在室温下将三甲基氯硅烷 (TMS-Cl, 3eq.) 添加到该吡啶溶液中, 并将混合物在室温下搅拌1小时。接下来, 添加苯甲酰氯 (2eq.) 并将混合物搅拌2天。将反应混合物用甲醇淬灭, 并在15分钟后, 将其在旋转蒸发器上浓缩, 并在饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷之间分配。蒸发有机相后, 将剩余的油与甲苯共蒸发, 以除去痕量的吡啶。将残余物溶解于80% AcOH (10mL/mmol) 并搅拌10分钟以裂解甲硅烷基醚, 然后在旋转蒸发器上蒸发至干并与甲苯共蒸发。将残余物通过硅胶60A、使用 MeOH (在DCM中) 的梯度 (0-2-4%) 进行色谱分离, 得到产物8-2, 为白色固体。分离收率通常为80%左右。

[0826] 步骤4. 磷酸二酯化合物3的三乙铵盐的制备方法

[0827] 4-甲酰基苯基二氯磷酸酯 (2eq.) 根据Engberts, J.B.F.N. 等人 Langmuir 1996, 12, 5773-5780 制备并未经蒸馏使用粗制品, 其溶液溶解于无水 MeCN (1mL/mmol) 并滴加到溶解于无水吡啶 (4mL/mmol) 的化合物8-2 (1eq.) 中。将所生成的混合物在室温下搅拌约2小时。用1M三乙基碳酸氢铵淬灭反应, 并用DCM提取3次。蒸发有机相, 并通过与甲苯共蒸发进行干燥, 并将残余物通过硅胶60A、使用DCM/MeOH (0-2-4-6-8% MeOH/DCM+0.1% 吡啶) 的梯度进行色谱分离。用4-6% MeOH洗脱产物, 得到O-芳基-O-烷基磷酸二酯3, 为三乙基铵盐 (分离收率50-65%)。

[0828] 步骤5. MeOPEG磷酸三酯醛4的制备方法

[0829] 将磷酸二酯3 (1eq.)、预先干燥的mPEG-OH (3eq.) 和N-甲基咪唑 (24eq.) 溶解于无水 MeCN 并蒸发至干。残余物再次与无水 MeCN 共蒸发, 并浓缩至半粘稠的 MeCN 溶液。向该溶液中, 一次性添加1-均三甲苯磺酰氯 (12eq.) 在最少量的无水 MeCN 中的溶液。添加后, 将圆底烧瓶中的反应混合物在室温下振荡16小时。

[0830] 将反应混合物用 MeOH 淬灭并在旋转蒸发器上蒸发至干。残余物从异丙醇 (40mL/3g mPEG) 中重结晶。所述混合物在55℃加热以溶解固体物质。将该PEG化材料冷却至室温。所述

结晶化的材料在玻璃烧结过滤器上过滤,用冷异丙醇洗涤,然后用乙醚洗涤,并真空干燥(收率通常接近反应中使用的mPEG-OH的量)。

[0831] 该粗制固体通过C18 RP-HPLC分析,以验证磷酸三酯产物4的存在。该产物通常在色谱图上作为最大峰出现,具有所有含PEG材料典型的特征性宽度。该粗制材料直接进入下一步。由于在与水接触时有转化为水合物的风险,因此在此步骤中未将其纯化。

[0832] 步骤6.MeOPEG磷酸三酯羟基嵌段化合物5的制备方法

[0833] 将粗制醛磷酸三酯4 (3.5g,0.059mmol) 溶解于MeCN (15mL),并在搅拌下将该溶液倒入玻璃烧杯内的水 (70mL) 中。保持pH计的玻璃棒浸在所生成的溶液中。然后立即用刮刀分批添加NaBH₄ (5eq.),并监测pH的升高。气体也开始放出。全部添加后,pH在几分钟内达到8.9。此时,滴加1M柠檬酸以将pH降低至约6.5-6.6。

[0834] 将所生成的澄清溶液添加一些正丁醇作为消泡剂进行蒸发。将残余物溶解于MeCN并搅拌5分钟,并将细悬液通过硅藻土过滤。然后将澄清的滤液蒸发,并溶解在30%乙腈/水溶液中。

[0835] 制备型RP HPLC (Lichrospher 100RP-18) 使用以下溶剂混合物和梯度将三酯5与副产物分离:

[0836] 缓冲液A:含0.1M三乙基乙酸铵的5%MeCN/水。

[0837] 缓冲液B:100%MeCN

[0838] 梯度:经过60分钟30-60%B

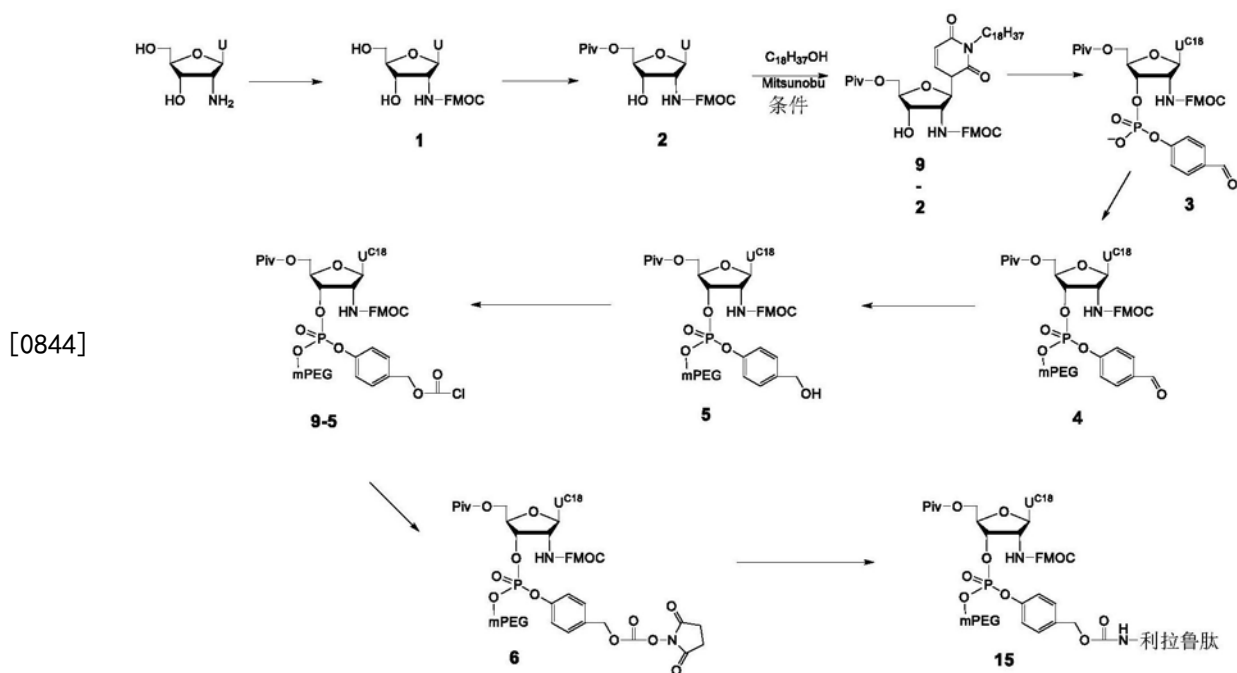
[0839] 监测:270nm

[0840] 将收集的级分汇集在一起并蒸发至干,残余物在高真空下保持数小时。将纯化化合物5的胶状残余物和残留的三乙基乙酸铵缓冲液溶解于温热 (55℃) 的异丙醇中,并且化合物5在冷却后结晶为白色固体。收率为60%。

[0841] 步骤7-9.

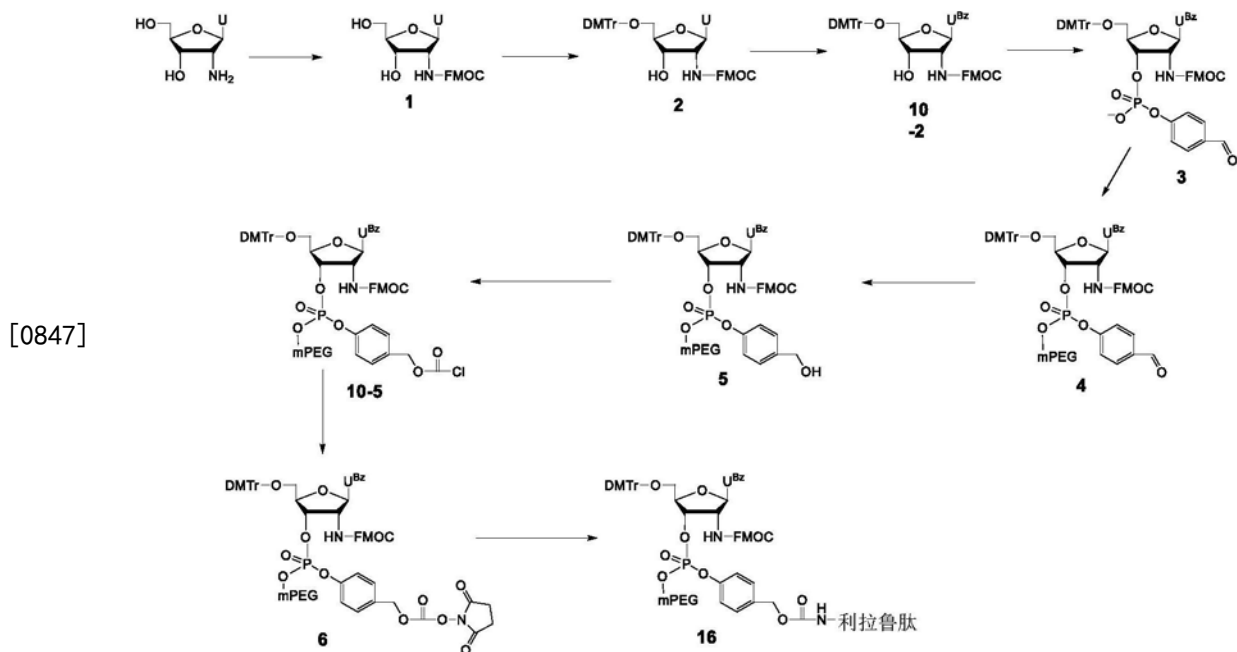
[0842] 化合物5转化为其NHS碳酸酯衍生物6及其与利拉鲁肽缀合以产生最终的缀合物14以类似于实施例1中提供的适当步骤进行。将含有0.3M HEPES缓冲液的最最终缀合混合物用水稀释 (10×),并施加到在20mM磷酸盐缓冲液pH 7.0中平衡的阴离子交换柱 (OptioBio 40Q 10x100-Bio-Works,瑞典Uppsala) 上。从等度条件开始并使用缓冲液A-20mM磷酸盐缓冲液pH 7.0进行分离。这持续15分钟,直到洗脱出不带电荷的过剩的PEG化试剂为止,然后是缓冲液A至缓冲液B (20mM磷酸盐缓冲液pH 7.0+1.0M NaCl) 的线性梯度收集代表利拉鲁肽缀合物的级分B,在旋转蒸发器上蒸发浓缩10×,并通过添加1M乙酸酸化直到pH 5。该材料在Superdex 200Increase 10/300SEC柱上使用含有0.14M NaCl的0.01M磷酸盐缓冲液pH 7.4在室温下以0.5mL/min的流速运行来进一步纯化。注入多达2.5mL的样品,峰分辨率没有显著降低。所收集的含有纯缀合物的级分通过添加2体积的0.3M柠檬酸盐缓冲液pH 4进行储存。在SEC分离期间获得纯的利拉鲁肽-PEG缀合物14。在同样的系统中,游离利拉鲁肽表现出保留时间为29分钟。

[0843] 实施例9-具有亲油保护的尿嘧啶的利拉鲁肽缀合物的制备



[0845] 缀合物15根据与实施例8中所述相似的方法和程序获得。

[0846] 实施例10-具有疏水性5'-DMTr基团的利拉鲁肽缀合物的制备



[0848] 缀合物16根据与实施例8中所述相似的方法和程序获得。

[0849] 实施例11-化合物7的蛋白水解稳定性和生物活性

[0850] 通过LC-ESI-MS分析在蛋白酶二肽基肽酶IV (DPP-IV) 存在下利拉鲁肽和化合物7的蛋白水解稳定性分析。

[0851] 将利拉鲁肽 (SEQ ID NO:3) 溶解于10mM Na₂HPO₄ pH 7.4至浓度为10mg/mL。将化合物7溶解于50mM乙酸铵缓冲液pH 4.5中至浓度为10mg/mL。

[0852] 这两种样品均用10mM Na₂HPO₄ pH 7.4稀释至蛋白浓度为2.67μM并在50mU/mL DPP-IV (来自猪肾, Merck) 存在下于37℃消化。在2h、10h、24h、34h、48h、72h和96h后取样品

9-5。为了停止反应,将57 μ L样品用3 μ L10%TFA酸化并储存在-20℃直至进行测量。

[0853] 将样品在LaChrom Ultra HPLC系统(VWR)上使用反相柱(MAbPac RP 4 μ m 2.1 $\times$ 100mm,Thermo Scientific)进行分离。洗脱液为含0.1%FA的水和含0.1%FA的乙腈。用micrOTOF-Q II(Bruker Daltonik)进行质谱分析。

[0854] 基于利拉鲁肽的理论质量对记录的LC-ESI-MS谱进行内部重新校准。生成图1中所显示化合物的提取离子色谱图(EIC)。对在EIC中观察到的化合物进行积分,并将强度相对于在382.86m/z处观察到的化合物(未知,消化特异性的,因为在空白测量中未观察到)进行归一化。各化合物的相对强度以任意单位显示。

[0855] 用DPP-IV消化利拉鲁肽和化合物7导致生成不同的利拉鲁肽片段(图1):利拉鲁肽AA9-37 EGTFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVGR G (SEQ ID NO:5);利拉鲁肽AA13-37((TSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVGR G (SEQ ID NO:6));和利拉鲁肽AA25-37(AK EFIAWLVGR G (SEQ ID NO:7))。图2显示了第一次测试运行的结果,用50mU/mL DPP-IV在pH 7.6下进行的消化在37℃下15h后。在这里,已经观察到两个利拉鲁肽片段,利拉鲁肽AA9-37和利拉鲁肽AA13-37。在该样品中尚未观察到第三个片段(利拉鲁肽AA25-37)。对于最终实验,将pH降低至7.4以减少化合物7解除PEG化。

[0856] 通过LC-ESI-MS成功测定了利拉鲁肽和化合物7的蛋白水解稳定性。图3显示了在37℃和pH 7.4下用DPP-IV消化96h后,利拉鲁肽样品中的全长利拉鲁肽和利拉鲁肽片段的提取离子色谱图(EIC)迹线的示例性数据。对在EIC中观察到的峰进行积分,归一化并以任意单位报告。

[0857] 图4显示了这两个样品用DPP-IV消化后非PEG化利拉鲁肽的浓度。进行了以下观察:

[0858] • 利拉鲁肽显示半衰期约25-35小时。

[0859] • 化合物7在最初34小时显示出非PEG化利拉鲁肽增加,这是由于弱碱性pH而解除PEG化产生的。

[0860] • 34小时后,与最初34小时的利拉鲁肽相比,化合物7样品中释放的利拉鲁肽显示出浓度下降较慢。在37℃温育后酶活性下降可部分解释这种情况,但是未修饰的利拉鲁肽对照研究表明仍然应该存在显著的酶活性。因此,结果看起来表明PEG-利拉鲁肽的蛋白水解裂解降低。

[0861] • 结果表明,与利拉鲁肽相比,化合物7的蛋白水解稳定性高得多。

[0862] 图5显示了用DPP-IV消化利拉鲁肽后利拉鲁肽片段的浓度。显然,利拉鲁肽首先消化成利拉鲁肽AA9-37和利拉鲁肽AA13-37。在后来的消化期间,前两个利拉鲁肽片段的消化生成了第三个利拉鲁肽片段(利拉鲁肽AA25-37),前两个利拉鲁肽片段在25-35小时后下降。

[0863] 图6显示了用DPP-IV消化化合物7后利拉鲁肽片段的浓度。在此,利拉鲁肽AA9-37主要是通过被DPP-IV消化生成的。该观察结果提示化合物7的消化不同于利拉鲁肽。利拉鲁肽AA13-37和利拉鲁肽AA25-37的生成在此显著降低。

[0864] 图7显示了用DPP-IV消化了利拉鲁肽和化合物7后所有检出的利拉鲁肽片段的总和的浓度(也参见表1和2)。34小时后样品利拉鲁肽中消化产物的明显下降很可能是由于利拉鲁肽片段被进一步消化成通过所述方法未检出的更小的片段。化合物7的较高的蛋白水

解稳定性在最初24小时内非常显著。24小时后,利拉鲁肽显示的消化产物比等摩尔化合物7多大约五倍。96小时后,化合物7显示出观察到的消化产物浓度更高。这很可能是由于利拉鲁肽样品被进一步消化成未被所述方法分析的更小片段的事实。利拉鲁肽样品中消化产物的实际浓度很可能明显更高。这被如图4所示利拉鲁肽在96小时后显示的全长利拉鲁肽明显更少的事实所支持。

[0865] 表1.利拉鲁肽(SEQ ID NO:3;PQ001-2018-001)和化合物7(PEG-利拉鲁肽;PQ001-2018-003)在10mM Na₂HPO₄ pH 7.4中于37℃下被50mU/mL DPP-IV消化后,利拉鲁肽和所有观察到的利拉鲁肽片段的总和的浓度,以任意单位表示

时间 [h]	利拉鲁肽(PQ001-2018-001)的全长利拉鲁肽浓度[AU]	PEG-利拉鲁肽(PQ001-2018-003)的全长利拉鲁肽浓度[AU]	利拉鲁肽(PQ001-2018-001)的所有利拉鲁肽片段的浓度[AU]	PEG-利拉鲁肽(PQ001-2018-003)的所有利拉鲁肽片段的浓度[AU]
2	13.40	0.34	0.44	0.00
10	10.70	2.51	1.17	0.00
24	7.64	7.56	1.95	0.40
34	5.58	14.52	2.14	1.09
48	3.96	12.28	1.72	1.05
72	2.56	11.06	1.90	1.50
96	1.41	10.79	1.67	2.55

[0867] 表2.利拉鲁肽(SEQ ID NO:3;PQ001-2018-001)和化合物7(PEG-利拉鲁肽;PQ001-2018-003)在10mM Na₂HPO₄ pH 7.4中于37℃下被50mU/mL DPP-IV消化后,利拉鲁肽片段的浓度,以任意单位表示

时间 [h]	利拉鲁肽(PQ001-2018-001)的利拉鲁肽AA9-37的浓度[AU]	PEG-利拉鲁肽(PQ001-2018-003)的利拉鲁肽AA9-37的浓度[AU]	利拉鲁肽(PQ001-2018-001)的利拉鲁肽AA13-37的浓度[AU]	PEG-利拉鲁肽(PQ001-2018-003)的利拉鲁肽AA13-37的浓度[AU]	利拉鲁肽(PQ001-2018-001)的利拉鲁肽AA25-37的浓度[AU]	PEG-利拉鲁肽(PQ001-2018-003)的利拉鲁肽AA25-37的浓度[AU]
2	0.21	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00
10	0.65	0.00	0.52	0.00	0.00	0.00
24	0.88	0.40	0.85	0.00	0.21	0.00
34	0.85	0.69	1.09	0.39	0.20	0.00
48	0.85	1.05	0.67	0.00	0.20	0.00
72	0.79	1.50	0.69	0.00	0.42	0.00
96	0.68	2.55	0.50	0.00	0.49	0.00

[0869] 化合物7的蛋白水解稳定性显著高于利拉鲁肽的稳定性。24小时后,利拉鲁肽显示的消化产物比等摩尔化合物7样品多大约五倍。随着时间增加,化合物7显示出PEG化损失,因此消化产物的生成也增加。然而,96小时后,化合物7在上述条件下仍显示出利拉鲁肽多约7至8倍。

[0870] 在另一个实验中,利拉鲁肽(SEQ ID NO:3)和化合物7在体外用胃蛋白酶成功消化,并用MALDI-TOF-MS进行了质谱分析。将用胃蛋白酶消化的化合物7的谱图与完整化合物7和用胃蛋白酶消化的利拉鲁肽(SEQ ID NO:3)进行比较。从这些比较中,确定了利拉鲁肽的N-末端为化合物7的PEG化位点。另外,化合物7的N末端肽的强度明显较低,证实N末端受

到PEG化的保护。

[0871] 总之,与具有标准脂肪酰基修饰的利拉鲁肽缀合物(例如, γ -Glu-棕榈酰利拉鲁肽修饰的SEQ ID NO:3)相比,化合物7提供了增加的蛋白水解稳定性和更长的半衰期。与 γ -Glu-脂肪酰基修饰相反,化合物7显示出机械上不同的血浆分解(蛋白水解),因为化合物7中的PEG化位点位于利拉鲁肽的正常血浆蛋白水解位点附近,在任何其他形式的利拉鲁肽中它不以其它方式“保护”或“屏蔽”的蛋白水解。实际上,为了使化合物7提供所述多肽的增加的蛋白水解稳定性, γ -Glu酰基尾部修饰不是必需的(虽然酰基修饰的GLP多肽仍可用于本公开的缀合物中)。没有酰基尾部的GLP多肽(例如,利拉鲁肽),在从缀合物释放后,呈天然形式,这有利地导致增加亲水性、更好的水溶性和减少与脂肪酰基修饰有关的副作用。因此,本文提供的缀合物能够释放天然(“生物更佳”)形式的GLP。

[0872] 另外,当通过RP-HPLC分析化合物7时,测得纯度为约97%。

[0873] 在另一个实验中,使用基于细胞的生物活性测定法(cAMP Hunter™ Liraglutide Bioassay Kit;DiscoverX)评估了各种量的利拉鲁肽(SEQ ID NO:3)和化合物7的生物活性。增加利拉鲁肽(SEQ ID NO:3)的量导致检测到生物活性增加,而化合物7的生物活性随化合物7的的量增加仍然低下(图9)。在另一个实验中,将化合物7在大鼠血浆中于37°C (pH 7.4)下温育0、6、24、48和76小时。在每个时间点之后,使用基于细胞的生物活性测定法(cAMP Hunter™ Liraglutide Bioassay Kit;DiscoverX),测试所述材料从化合物7任何释放的利拉鲁肽的生物活性。检测到从化合物7释放的生物活性的利拉鲁肽(图10)。这些结果表明,化合物7具有在哺乳动物(例如人)内表现为前药的能力;与利拉鲁肽(SEQ ID NO:3)相比保持无活性,直到利拉鲁肽从化合物7的PEG化部分中释放。

[0874] 实施例12-化合物7的体内性能

[0875] 通过将利拉鲁肽溶解于10mM Na_2HPO_4 (pH 7.4)至浓度为10mg/mL,制备利拉鲁肽(SEQ ID NO:3)储备溶液。通过将化合物7溶解在50mM乙酸铵(NH_4Ac)缓冲液(pH 4.5)中至浓度为10mg/mL,制备化合物7储备溶液。在给动物给药之前,将所述储备溶液溶解于PBS (pH 7.4)至终浓度(5.8nmol/kg)。

[0876] 使用两组各六只Sprague Dawley大鼠。第一组(组1)接受以1mL/kg体积静脉施用的5.8nmol/kg剂量的利拉鲁肽(SEQ ID NO:3)。第二组(组2)接受以1mL/kg的体积静脉内施用的5.8nmol/kg剂量的化合物7。所有注射均在15秒内尾静脉推注注射。

[0877] 从舌下静脉收集血样到EDTA预包被的小瓶中。在48小时时间内从每只大鼠收集八份含有200 μ L血液的血样(给药前、0.08、1、3、6、24、30和48小时)。将样品以4500g离心5分钟,然后将100 μ L血浆转移到新的1.5mL小瓶中。添加固定体积的0.5M乙酸铵,以达到血浆中pH为5.5。酸化后,将样品储存在-80°C下直至分析。使用高灵敏度GLP-1ELISA试剂盒(Merck EZGLPHS-35K)确定两个组的血浆中利拉鲁肽的水平,同时使用基于细胞的生物活性测定法来测量样品中活性利拉鲁肽的含量。

[0878] 将通过ELISA对组1的每个时间点的合并样品中测量的利拉鲁肽的量进行绘图,与对组2的每个时间点的合并样品中通过ELISA测量的总利拉鲁肽和游离利拉鲁肽的量相比较(图11)。同样,将通过组1的活性测定法在单个样品中测量的活性利拉鲁肽的浓度(nmol/L)与对组2测量的浓度进行了比较(图12)。这些结果表明,化合物7比利拉鲁肽(SEQ ID NO:3)更稳定,半衰期比利拉鲁肽(SEQ ID NO:3)更长(化合物7的7.3小时对比PEG化利拉鲁肽

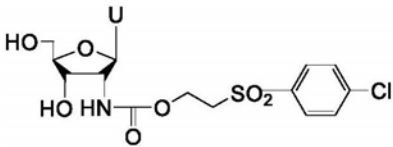
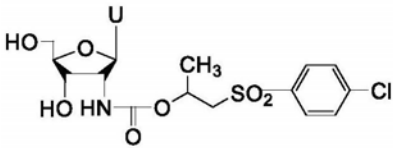
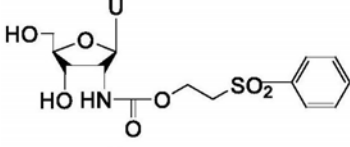
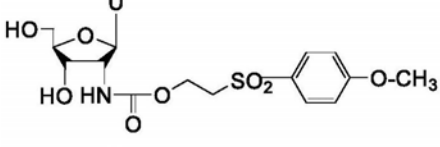
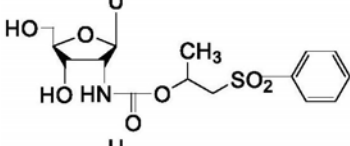
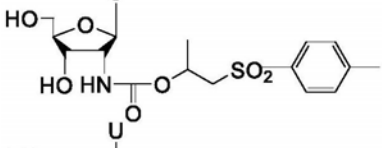
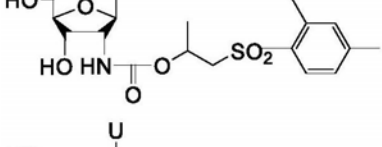
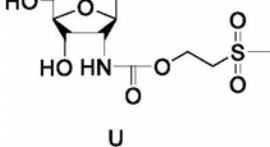
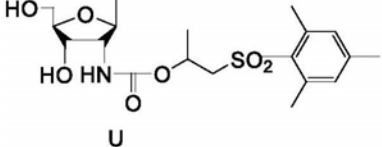
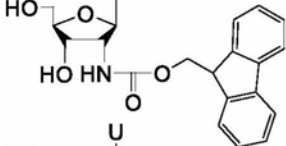
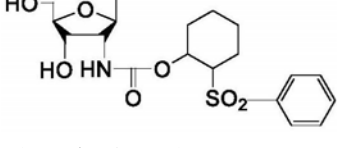
的2.9小时),并且可以像前药一样表现。这些结果也证实了从化合物7释放的利拉鲁肽的生物活性,并证明化合物7可以在2型糖尿病患者中按每周一次治疗来使用。

[0879] 综上所述,本文提供的结果证明,如本文所述的与PEG连接的药物(例如利拉鲁肽)可以配制成生物活性很少或没有的前药,直到该药物从PEG释放。这可以使得在药物治疗中由于在给药间隔期间血浆浓度的变化较低而使不良副作用较低。本文提供的结果还证明,药物(例如利拉鲁肽)可以如本文所述与PEG连接,以增加药物抵抗酶例如二肽基肽酶IV(DPP-IV)降解的稳定性。另外,本文提供的结果证明,药物(例如利拉鲁肽)可以如本文所述与PEG连接,以提供具有完全生物活性的药物的受控释放。本文提供的接头可以允许人们选择所施用药物的期望释放时间或期望半衰期。

[0880] 实施例13. 各种可裂解基团的评价

[0881] 磷酸三酯键的多步裂解和游离药物的释放始于官能团E的水解。这通常是限速步骤,因为所有后续步骤都快得多。在本实施例中,将由2'-氨基尿苷获得的氨基甲酸酯和如实施例15中提供的不同 β -消除性保护基团的氯甲酸酯溶解于乙腈,并将200 μ L这样的溶液添加到0.3M TRIS缓冲液(PBS) pH 8.0(1.8mL)中。此后迅速添加3'-叠氮基胸苷,用作HPLC内标参比物,并将样品于37 $^{\circ}$ C温育。分析在不同时间点取出的该混合物的样品,监测起始氨基甲酸酯的消失和2'-氨基尿苷的形成。在pH 8.0时获得的结果可以通过乘以4(即OH浓度降低)来简单地重新计算pH 7.4(生理条件)时的结果。

[0882] 这些研究的结果呈现在下表中。

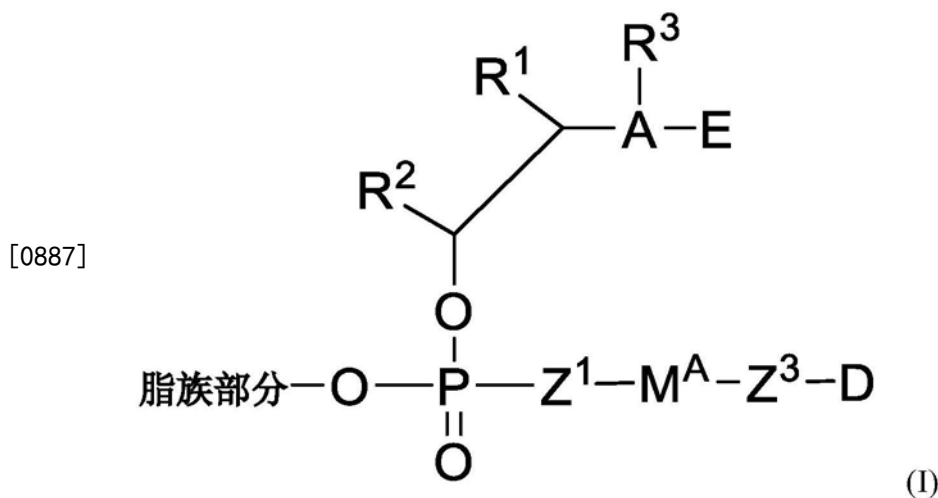
	pH 8.0 时的 $T_{1/2}$	pH 7.4 时的 $T_{1/2}$
	1.6 h	6.4 h (计算值)
	2.4 h	9.6 h (计算值)
	3.2 h	12.8 h (计算值)
	3.3 h	13 h (计算值)
	8.0 h	32 h (计算值)
[0883] 	12.5 h	48 h (实际值)
	---	50 h (实际值)
	---	56 h (实际值)
	19 h	77 h (实际值)
	7.3 天	29 天 (计算值)
	稳定	稳定

[0884] 某些实施方式

[0885] 在一些实施方式中,本文件提供了式 (I) 和 (II) 的化合物,以及药物组合物和使用

这些化合物的方法,如段1-126所述。

[0886] 段1.式(I)的化合物



[0888] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0889] 所述脂族部分选自聚合物、 R^p 、和选自下列的基团:

[0890] 聚合物-L-(CH_2)_m-和聚合物-L-($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$)_p-(CH_2)_m-;

[0891] R^p 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷基- $\text{O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_p-(\text{CH}_2)_m$ -、和任选取代的 C_{3-7} 环烷基;

[0892] L是连接基团;

[0893] m和p各自独立地是1至10的整数;

[0894] D是GLP-1多肽或其类似物的残基;

[0895] Z^1 选自O、S和N(R^N);

[0896] Z^3 选自O和N(R^N),或者 Z^3 不存在;

[0897] A是O或N,其中当A是O时则 R^3 不存在;

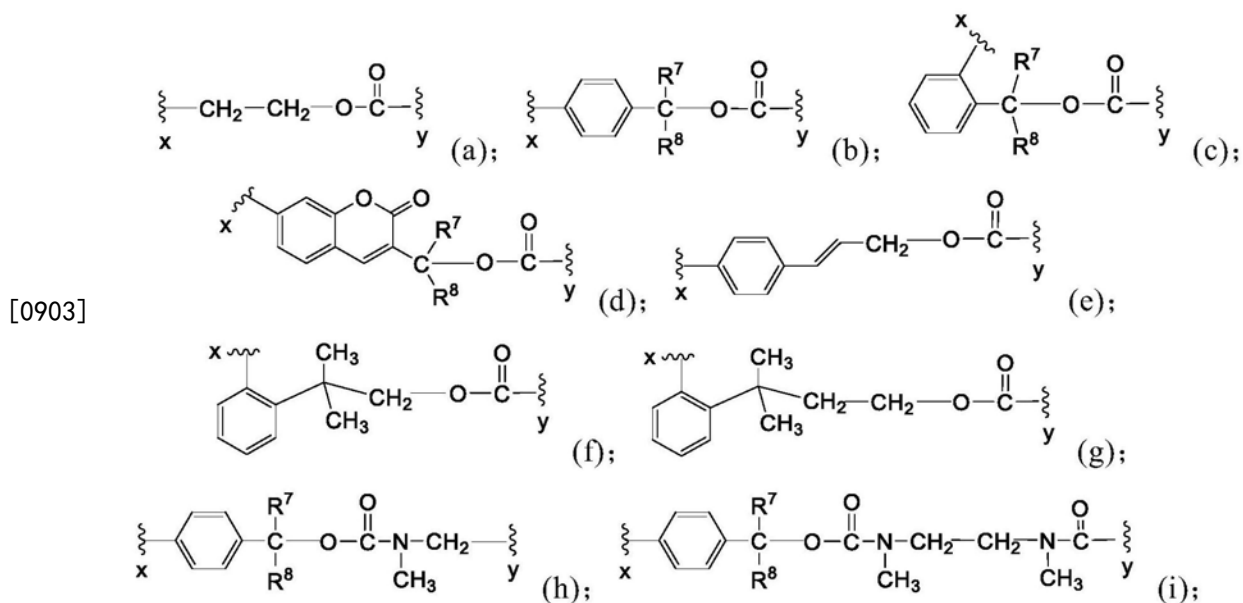
[0898] R^N 选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0899] R^3 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者

[0900] R^3 和 R^1 ,与A、和 R^1 所连接的碳原子一起,形成任选取代的4至7元脂族杂环;或者

[0901] R^3 和 R^2 ,与A、 R^1 所连接的碳原子和 R^2 所连接的碳原子一起,形成任选取代的4至8元脂族杂环;

[0902] M^A 是具有下式(a)-(i)中任一个的自牺牲基团:



[0904] 其中x表示与Z¹的连接点和y表示与Z³的连接点；

[0905] R¹和R²独立地选自由氢、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基和任选取代的5-至14-元杂芳基组成的组；

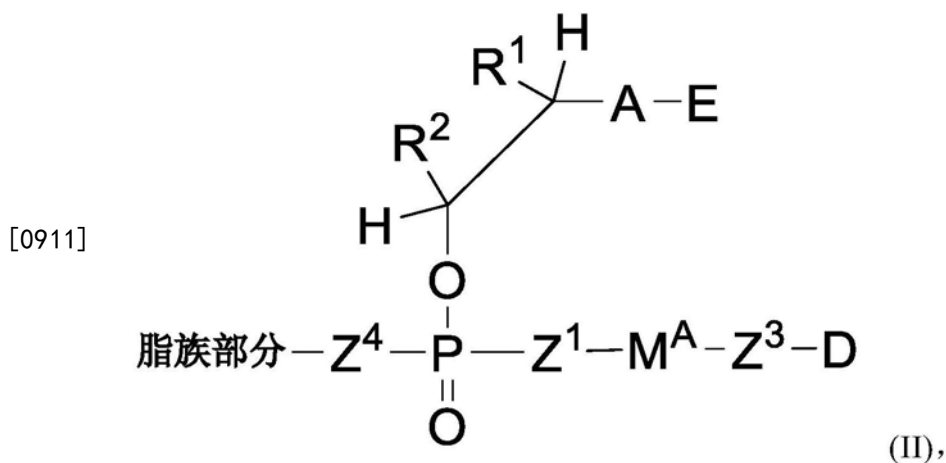
[0906] 或者R¹和R²与它们所连接的碳原子接合在一起，形成任选取代的C₃₋₇环烷基环、任选取代的4至7元脂族杂环、任选取代的C₆₋₁₀芳基或任选取代的5-元至14-元杂芳基；

[0907] 或者R¹和R²接合在一起形成核糖环系；

[0908] R⁷和R⁸独立地选自H和C₁₋₆烷基；以及

[0909] E是可裂解部分。

[0910] 段2. 式 (II) 的化合物：



[0912] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0913] 所述脂族部分选自聚合物、R^p、和选自下列的基团：

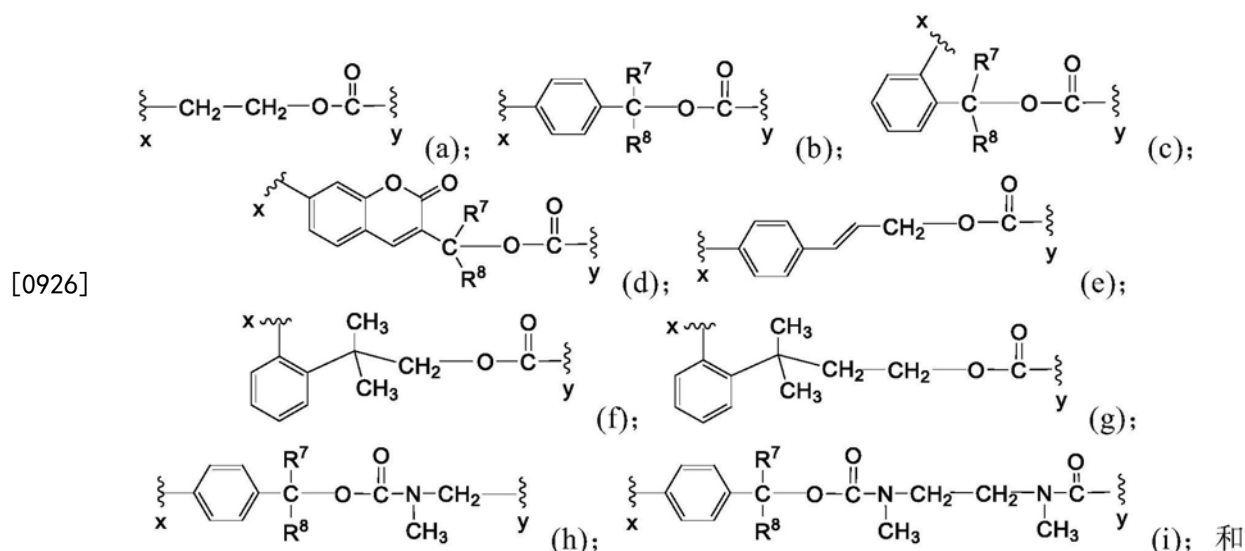
[0914] 聚合物-L-(CH₂)_m-和聚合物-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-；

[0915] R^p选自任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₃烷基-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-、和任选取代的C₃₋₇环烷基；

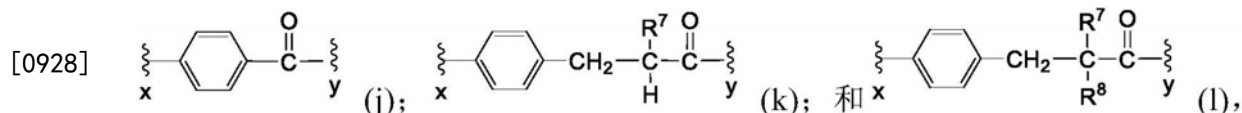
[0916] L是连接基团；

[0917] m和p各自独立地是1至10的整数；

- [0918] D是生物活性药物的残基；
 [0919] Z^1 选自O、S和N(R^N)；
 [0920] Z^3 选自O和N(R^N)，或者 Z^3 不存在；
 [0921] Z^4 选自O和S；
 [0922] A选自O和N(R^N)；
 [0923] R^N 选自H和任选取代的 C_{1-4} 烷基；
 [0924] M^A 是选自下列的双基；
 [0925] i. 具有下式(a) - (i)中任一个的自牺牲基团：



- [0927] ii. 选自下式(j) - (l)中任一个的稳定双基：

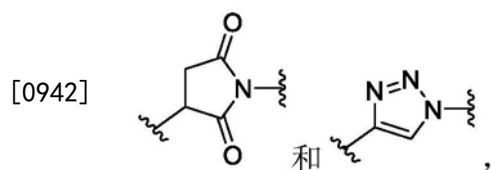


- [0929] 其中x表示与 Z^1 的连接点和y表示与 Z^3 的连接点；
 [0930] R^1 和 R^2 独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的5-元至14-元杂芳基组成的组；
 [0931] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子接合在一起，形成任选取代的 C_{3-7} 环烷基环、任选取代的4至7元脂族杂环、任选取代的 C_{6-10} 芳基或任选取代的5-元至14-元杂芳基；
 [0932] 或者 R^1 和 R^2 接合在一起形成核糖环系；
 [0933] R^7 和 R^8 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、氨基、(C_{1-6} 烷基)氨基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基、酰基氨基、和受保护的氨基基团；以及
 [0934] E是可裂解部分。
 [0935] 段3. 上述段中任一项的化合物，其中所述脂族部分选自聚合物、 R^P 、和下式的基团：
 [0936] 聚合物-L-(CH_2)_m-；
 [0937] R^P 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基和任选取代的 C_{3-7} 环烷基；并且m是1至10的整数。
 [0938] 段4. 上述段中任一项的化合物，其中所述脂族部分是下式的基团：聚合物-L-(CH_2)_m-。

[0939] 段5.上述段中任一项的化合物,其中L是包含亚杂环烷基或亚杂芳基的连接基团。

[0940] 段6.上述段中任一项的化合物,其中L是包含琥珀酰亚胺或三唑的连接基团。

[0941] 段7.上述段中任一项的化合物,其中L是下式中任一个的连接基团:



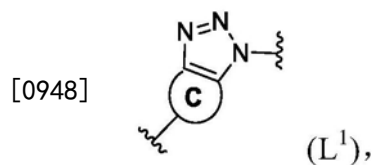
[0943] 其中 $\sim$ 表示所述连接基团与所述聚合物或与 CH_2 基团的连接点。

[0944] 段8.上述段中任一项的化合物,其中所述连接基团L是下式的连接基团:



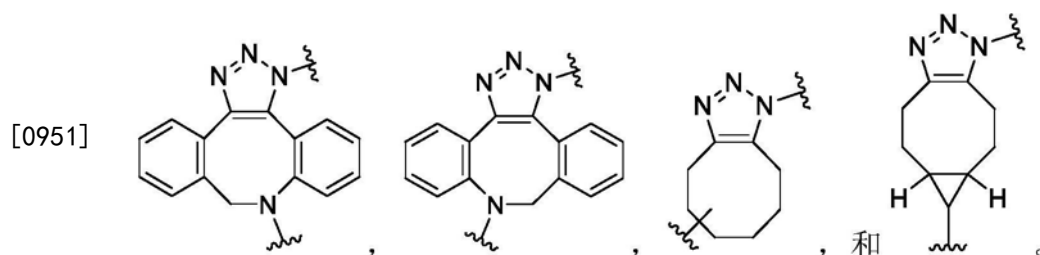
[0946] 其中 $\sim$ 表示所述连接基团与所述聚合物或与 CH_2 基团的连接点。

[0947] 段9.上述段中任一项的化合物,其中所述连接基团L包含下式(L^1)的基团:



[0949] 其中环C选自由任选取代的 C_{8-16} 环烷基和任选取代的8-16-元杂环烷基组成的组,并且 $\sim$ 表示所述连接基团与所述聚合物或与 CH_2 基团的连接点。

[0950] 段10.上述段中任一项的化合物,其中(L^1)的基团选自下式的任一个:



[0952] 段11.上述段中任一项的化合物,其中m是1至6的整数。

[0953] 段12.上述段中任一项的化合物,其中m是1至4的整数。

[0954] 段13.上述段中任一项的化合物,其中所述脂族部分是聚合物。

[0955] 段14.上述段中任一项的化合物,其中所述聚合物选自由聚(亚烷基二醇)、聚(氧乙基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(α -羟酸)、聚(乙烯醇)、聚噁唑啉及其共聚物组成的组。

[0956] 段15.上述段中任一项的化合物,其中所述聚合物是聚乙二醇。

[0957] 段16.上述段中任一项的化合物,其中所述聚乙二醇是线性的。

[0958] 段17.上述段中任一项的化合物,其中所述聚乙二醇是支化的。

[0959] 段18.上述段中任一项的化合物,其中所述聚乙二醇的平均分子量为约500Da至约40,000Da。

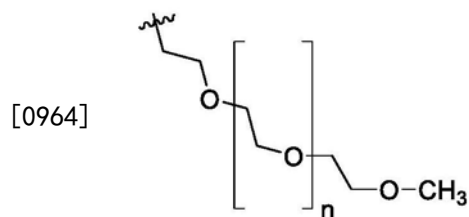
[0960] 段19.上述段中任一项的化合物,其中所述聚乙二醇的平均分子量为约1,000Da至约30,000Da。

[0961] 段20.上述段中任一项的化合物,其中所述聚乙二醇的平均分子量为约1,000Da至

约20,000Da。

[0962] 段21. 上述段中任一项的化合物, 其中所述聚乙二醇的平均分子量为约5,000Da至约20,000Da。

[0963] 段22. 上述段中任一项的化合物, 其中所述聚乙二醇具有下面的结构式:



[0965] 段23. 上述段中任一项的化合物, 其中n是1至1,000的整数。

[0966] 段24. 上述段中任一项的化合物, 其中n是1至800的整数。

[0967] 段25. 上述段中任一项的化合物, 其中n是1至300的整数。

[0968] 段26. 上述段中任一项的化合物, 其中n是1至100的整数。

[0969] 段27. 上述段中任一项的化合物, 其中n选自10、20、50、100、200、250、300、500、600和1000。

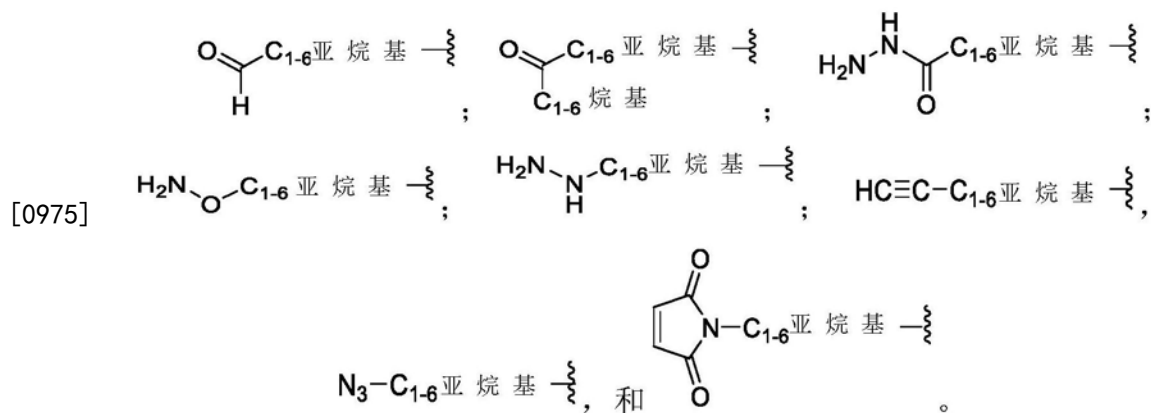
[0970] 段28. 上述段中任一项的化合物, 其中所述脂族部分是R^P。

[0971] 段29. 上述段中任一项的化合物, 其中R^P是任选取代的C₁₋₆烷基。

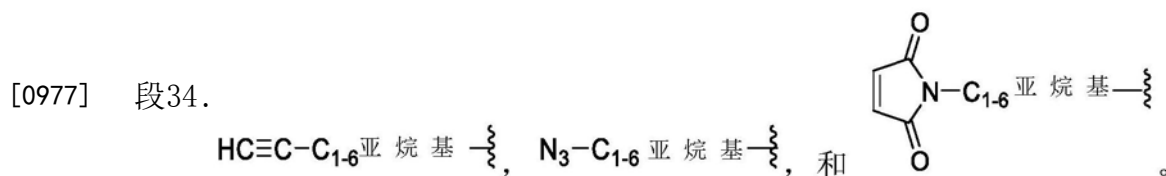
[0972] 段30. 上述段中任一项的化合物, 其中R^P是异丙基。

[0973] 段31. 上述段中任一项的化合物, 其中R^P是氰基乙基。

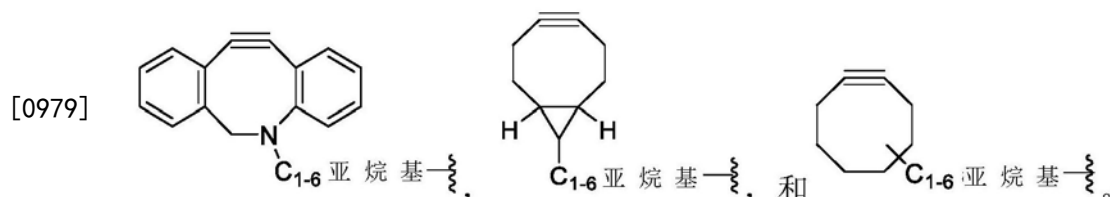
[0974] 段32. 上述段中任一项的化合物, 其中R^P选自下式中任一个的基团:



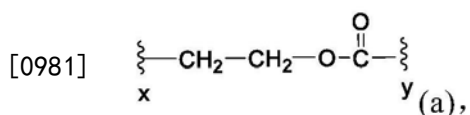
[0976] 段33. 上述段中任一项的化合物, 其中R^P选自下式中任一个的基团:



[0978] 段35. 上述段中任一项的化合物, 其中R^P选自下式中的任一个:



[0980] 段36. 上述段中任一项的化合物, 其中 Z^1 是S并且 M^A 是式(a)的自牺牲基团:



[0982] 其中x表示与 Z^1 的连接点和y表示与 Z^3 的连接点。

[0983] 段37. 上述段中任一项的化合物, 其中 R^7 和 R^8 独立地选自H和甲基。

[0984] 段38. 上述段中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自是氢。

[0985] 段39. 上述段中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起形成 C_{3-7} 环烷基环。

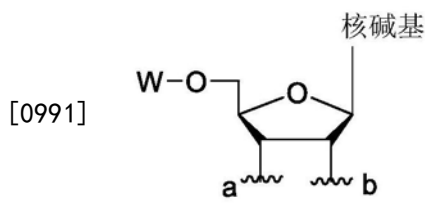
[0986] 段40. 上述段中任一项的化合物, 其中所述 C_{3-7} 环烷基环选自由环丙基、环丁基、环戊基和环己基组成的组。

[0987] 段41. 上述段中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起形成4至7元脂族杂环。

[0988] 段42. 上述段中任一项的化合物, 其中所述4至7元脂族杂环选自由吡咯烷、哌啶、四氢呋喃和四氢吡喃组成的组。

[0989] 段43. 上述段中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起形成核糖核苷的核糖环系。

[0990] 段44. 上述段中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起形成下式的核糖环系:



[0992] 其中a表示与O的连接点和b表示与A的连接点, 或者a表示与A的连接点和b表示与O的连接点, 并且其中W选自由H、酰基基团和保护基团组成的组。

[0993] 段45. 上述段中任一项的化合物, 其中所述核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶、以及其他天然和非天然核碱基组成的组。

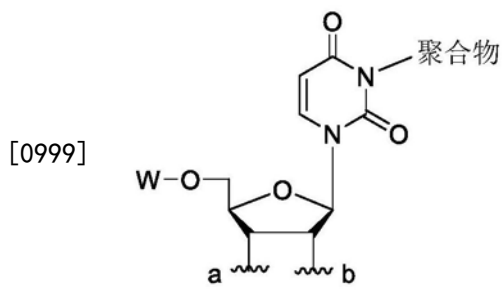
[0994] 段46. 上述段中任一项的化合物, 其中所述核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶组成的组。

[0995] 段47. 上述段中任一项的化合物, 其中所述核碱基选自由5-甲基胞嘧啶、假尿苷、二氢尿苷、肌苷、7-甲基鸟苷、次黄嘌呤和黄嘌呤组成的组。

[0996] 段48. 上述段中任一项的化合物, 其中所述核碱基包含荧光基团。

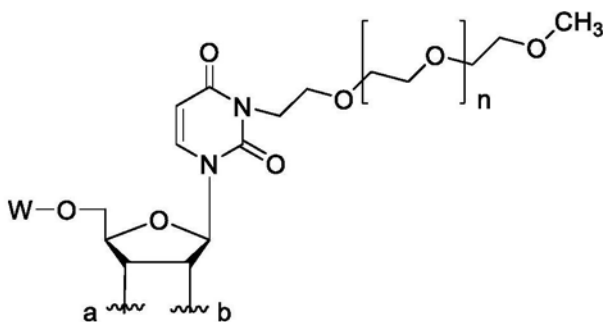
[0997] 段49. 上述段中任一项的化合物, 其中所述核碱基包含聚合物。

[0998] 段50. 上述段中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起形成下式的核糖环系:



[1000] 段51. 上述段中任一项的化合物, 其中一起形成下式的核糖环系:

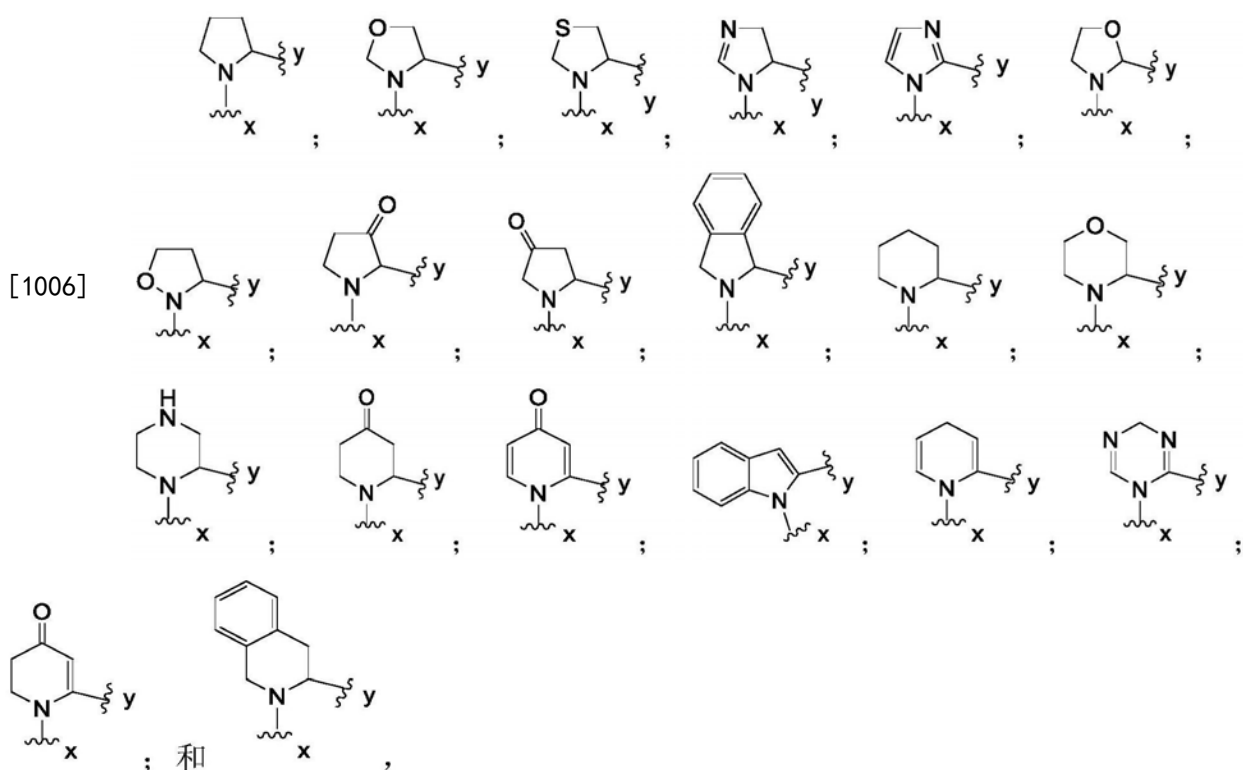
[1001]



[1002] 段52. 上述段中任一项的化合物, 其中A是O。

[1003] 段53. 上述段中任一项的化合物, 其中A是NR³。[1004] 段54. 上述段中任一项的化合物, 其中R³和R¹, 与A、和R¹所连接的碳原子一起, 形成任选取代的4至7元脂族杂环。

[1005] 段55. 上述段中任一项的化合物, 其中所述4至7元脂族杂环选自由下列组成的组:

[1007] 其中x表示与E的连接点, 以及y表示与R¹所连接的碳原子的连接点。[1008] 段56. 上述段中任一项的化合物, 其中R³和R², 与A、R¹所连接的碳原子和R²所连接的碳原子一起, 形成任选取代的4至8元脂族杂环。

[1009] 段57. 上述段中任一项的化合物, 其中A是NH。

[1010] 段58. 上述段中任一项的化合物, 其中A是N(C₁₋₆烷基)。

[1011] 段59. 上述段中任一项的化合物, 其中E可被选自由酯酶、特异性或非特异性肽酶、还原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶、糖基转移酶和转氨酶组成的组中的酶裂解。

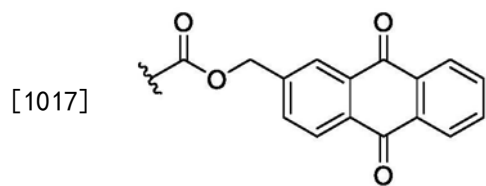
[1012] 段60. 上述段中任一项的化合物, 其中E可被选自由酯酶、还原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶和糖基转移酶组成的组中的酶裂解。

[1013] 段61. 上述段中任一项的化合物, 其中E在酸性或生理pH下是不可酶促裂解的。

[1014] 段62. 上述段中任一项的化合物, 其中E是酰基基团、O-甲基-酰基基团、甲基叠氮基团、糖残基、受保护的缩醛、或碳酸酯。

[1015] 段63. 上述段中任一项的化合物, 其中E可被还原酶裂解。

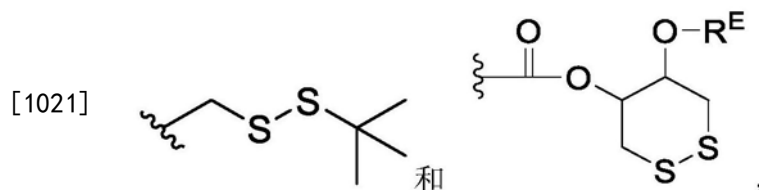
[1016] 段64. 上述段中任一项的化合物, 其中A是O并且E是下式的基团:



[1018] 段65. 上述段中任一项的化合物, 其中E含有可被生物源性硫醇裂解的二硫基团。

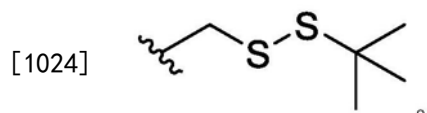
[1019] 段66. 上述段中任一项的化合物, 其中E可被谷胱甘肽裂解。

[1020] 段67. 上述段中任一项的化合物, 其中E是下式中任一个的基团:



[1022] 其中R^E选自由C₁₋₆烷基和苄基组成的组。

[1023] 段68. 上述段中任一项的化合物, 其中A是O, 并且E是下式的基团:



[1025] 段69. 上述段中任一项的化合物, 其中E可被糖苷水解酶裂解。

[1026] 段70. 上述段中任一项的化合物, 其中E是选自葡萄糖、半乳糖、甘露糖和葡萄糖醛酸的糖的残基。

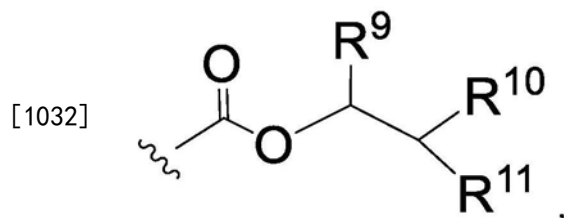
[1027] 段71. 上述段中任一项的化合物, 其中E可被酯酶裂解。

[1028] 段72. 上述段中任一项的化合物, 其中E选自酰基基团、碳酸酯和O-甲基-酰基酯。

[1029] 段73. 上述段中任一项的化合物, 其中E可在生理pH下通过水解裂解。

[1030] 段74. 上述段中任一项的化合物, 其中E是酰基基团。

[1031] 段75. 上述段中任一项的化合物, 其中A是NR^N或NR³, 并且E是下式的可裂解部分:



[1033] 其中:

[1034] R⁹选自H、任选取代的C₆₋₁₀芳基和任选取代的C₁₋₆烷基;

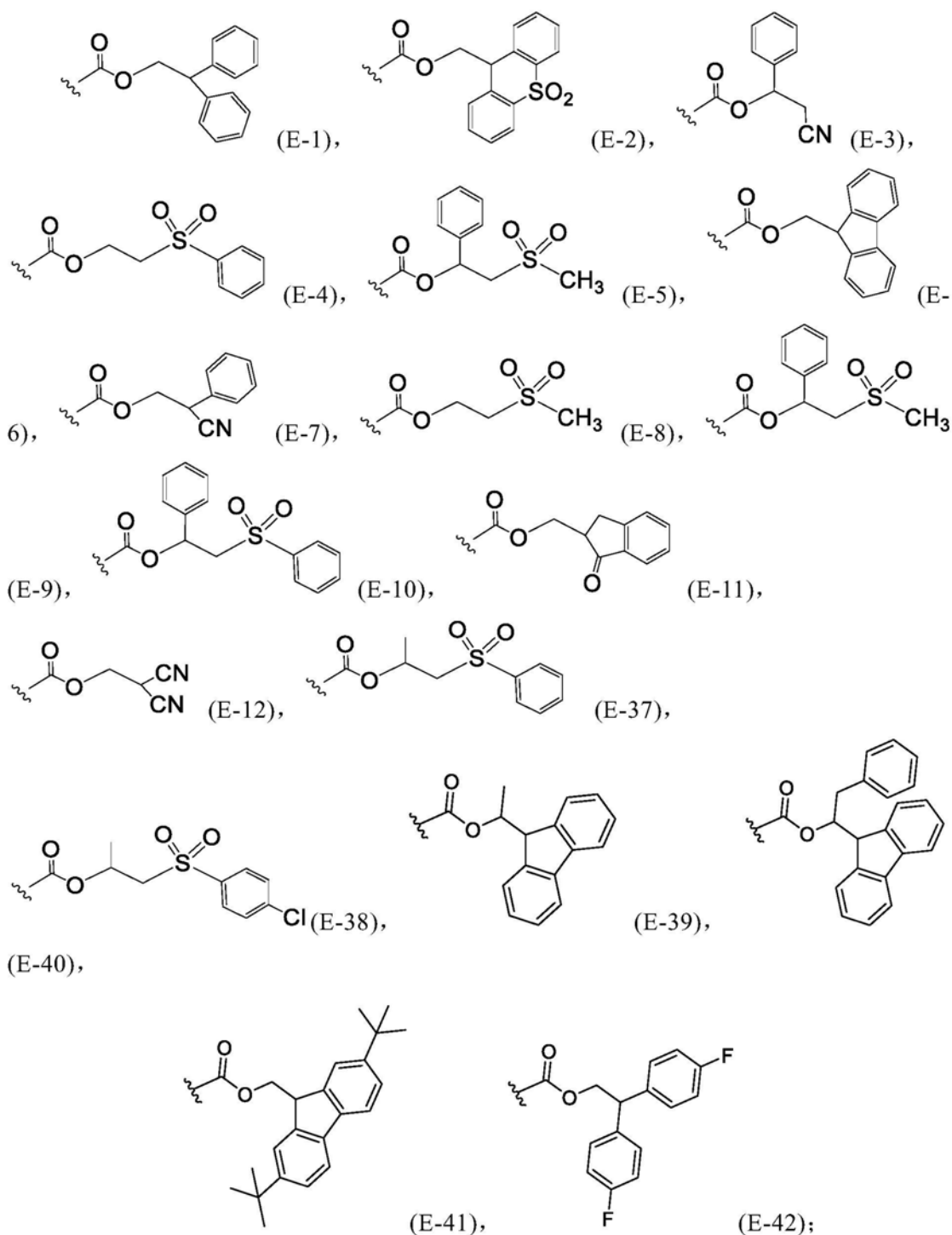
[1035] R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、CN、NO₂、COR¹²、SOR¹²或SO₂R¹²、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、和任选取代的5-元至14-元杂芳基; 或者

[1036] R¹⁰和R¹¹与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的C₃₋₇环烷基环, 后者与一个或多个任选取代的C₆₋₁₀芳基环稠合;

[1037] R^{12} 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基和任选取代的 C_{6-10} 芳基。

[1038] 段76.上述段中任一项的化合物,其中A是NH,并且 R^9 选自H和任选取代的 C_{6-10} 芳基。

[1039] 段77.上述段中任一项的化合物,其中E是下式(E-1)至(E-12)和(E-37)至(E-42)中任一个的可裂解部分:



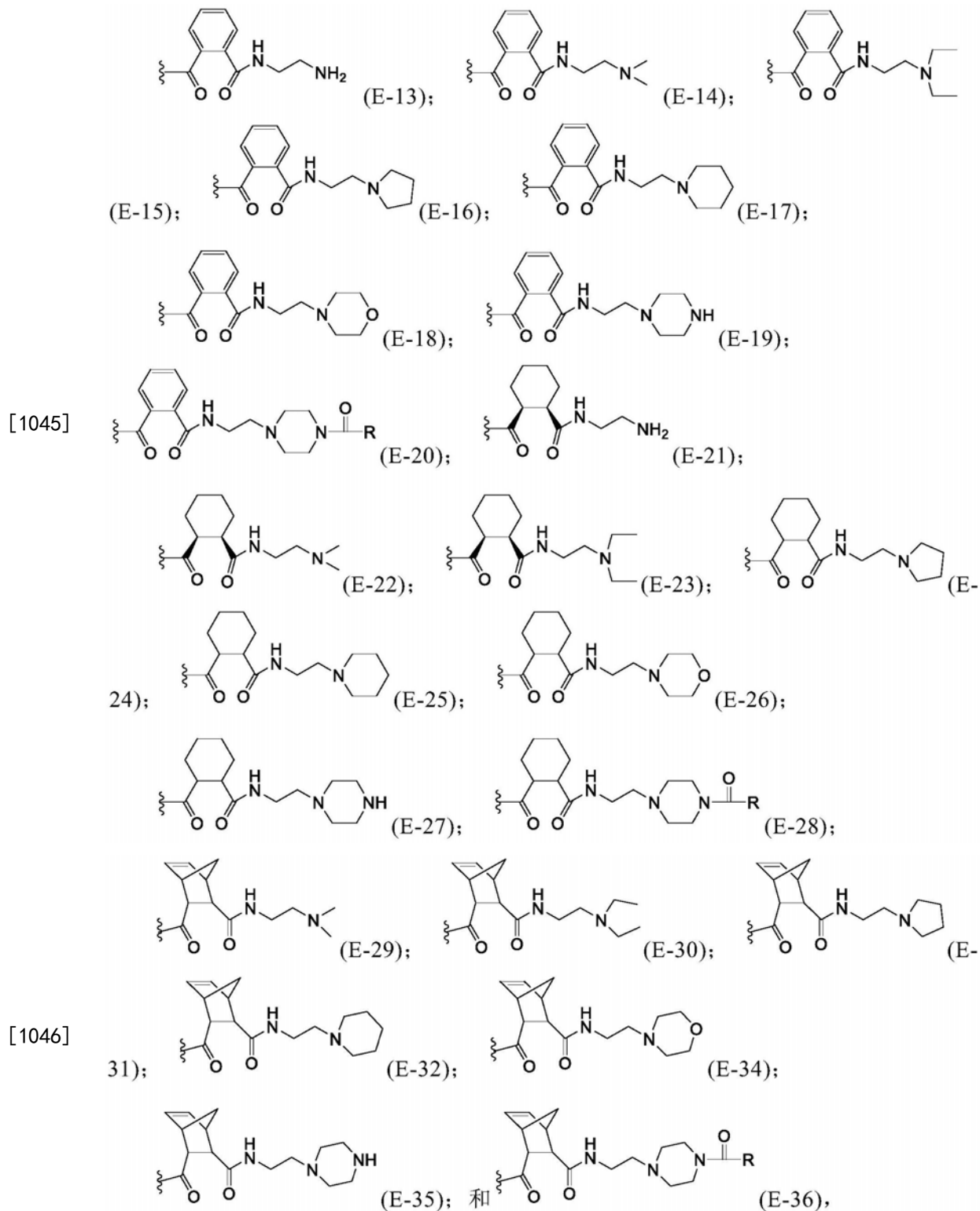
[1041] 其中式(E-1)至(E-12)、(E-37)或(E-39)至(E-41)中的任一个苯基环任选被1、2、3、4、或5个选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、OH、 NO_2 、CN、卤素和酰基的取代基取代。

[1042] 段78.上述段中任一项的化合物,其中E是下式(E-1)至(E-12)、(E-37)或(E-39)至

(E-41) 中的任一个的可裂解部分。

[1043] 段79. 上述段中任一项的化合物, 其中式 (E-1) 至 (E-12)、(E-37) 或 (E-39) 至 (E-41) 中的任一个苯基环任选被1、2、3或4个选自F、Cl、CN、酰基、NO₂和CF₃的取代基取代。

[1044] 段80. 上述段中任一项的化合物, 其中E是下式 (E-13) 至 (E-36) 中的任一个的基团:



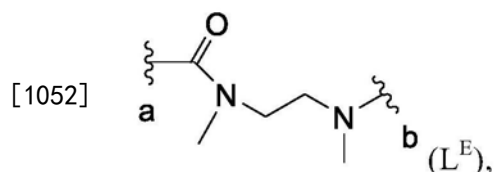
[1047] 其中R是C₁₋₆烷基。

[1048] 段81.上述段中任一项的化合物,其中E在酸性pH下可裂解。

[1049] 段82.上述段中任一项的化合物,其中E是选自缩醛、原酸酯和取代的三苯基甲基醚的基团。

[1050] 段83.上述段中任一项的化合物,其中E选自四氢呋喃基、4-甲氧基四氢吡喃-4-基、1,5-二碳-甲氧基戊基、甲氧基异丙基缩醛、甲氧基环己烯基缩醛、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和pixyl。

[1051] 段84.上述段中任一项的化合物,其中可裂解部分E利用式(L^E)的基团与A连接:



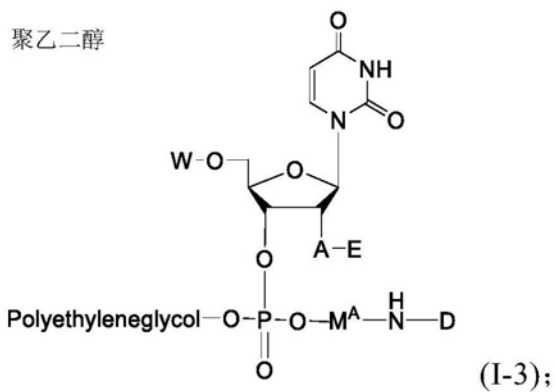
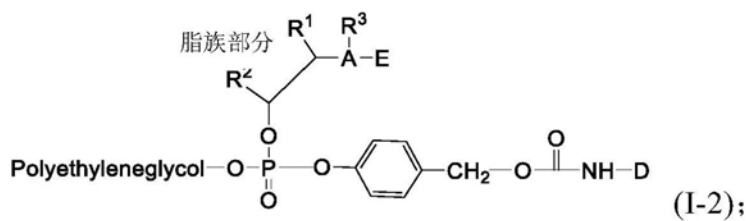
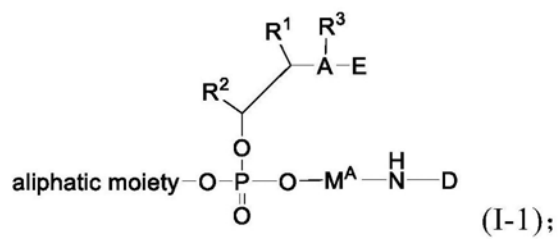
[1053] 其中a表示与A的连接点,以及b表示与E的连接点。

[1054] 段85.上述段中任一项的化合物,其中D是GLP-1多肽的残基。

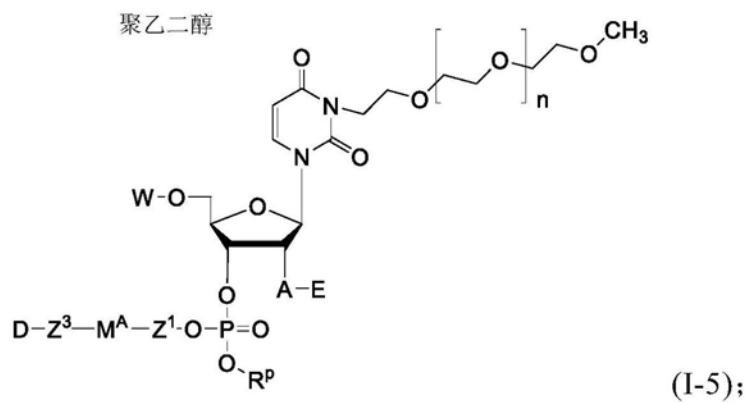
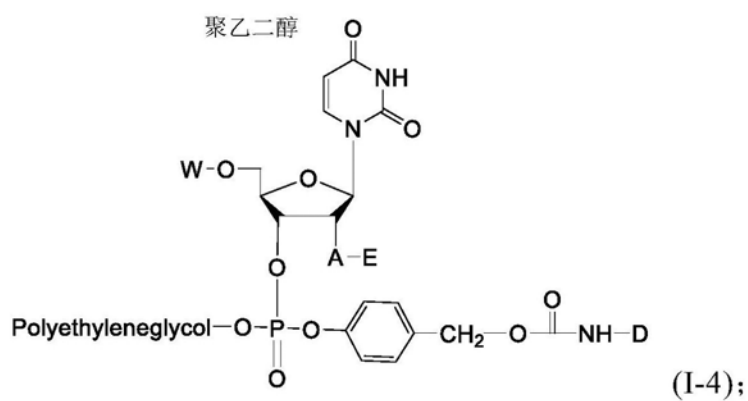
[1055] 段86.上述段中任一项的化合物,其中D是GLP-1多肽类似物的残基。

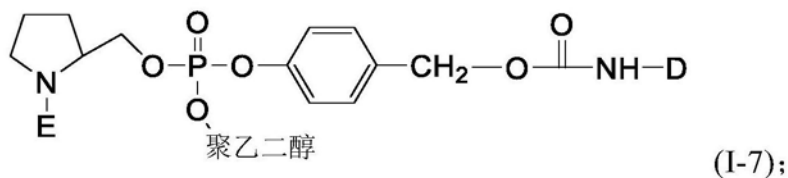
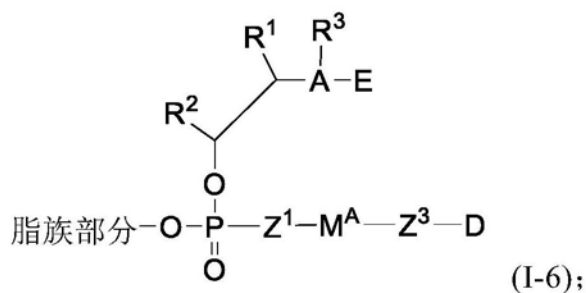
[1056] 段87.上述段中任一项的化合物,其中所述GLP-1多肽类似物是利拉鲁肽。

[1057] 段88.上述段中任一项的化合物,其中所述式(I)的化合物具有下式中的任一个:

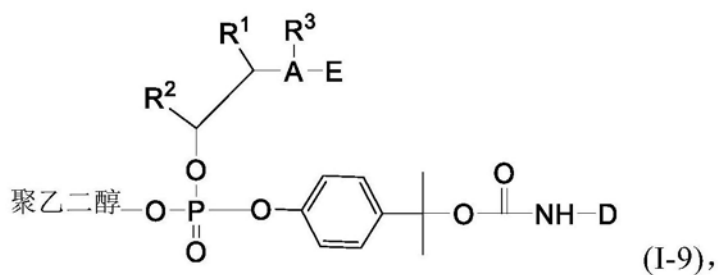
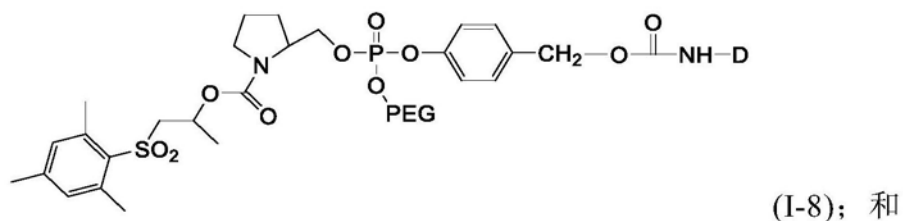


[1058]





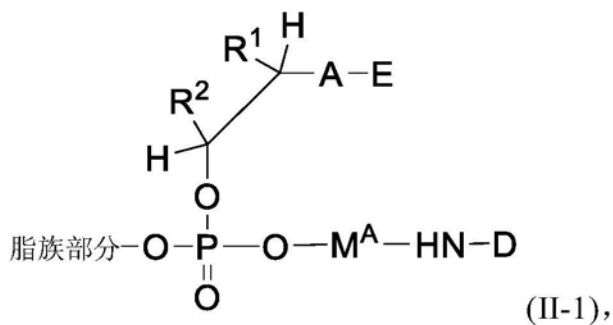
[1059]



[1060] 或其药学上可接受的盐。

[1061] 段89. 权利要求2-87中任一项的化合物, 其中所述式(II)的化合物具有式(II-1):

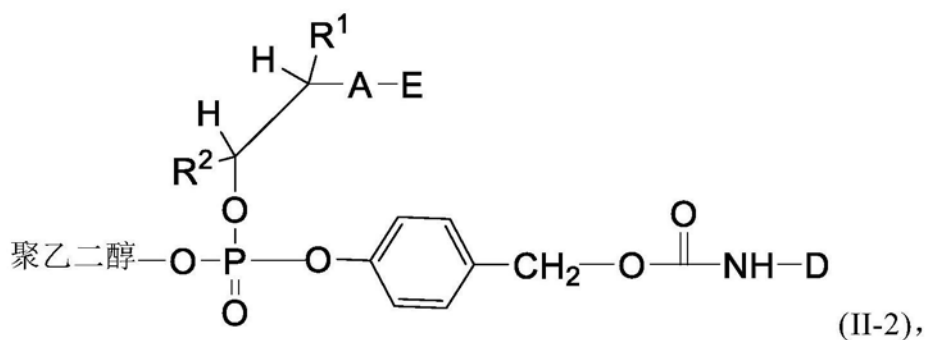
[1062]



[1063] 或其药学上可接受的盐。

[1064] 段90. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式(II)的化合物具有式(II-2):

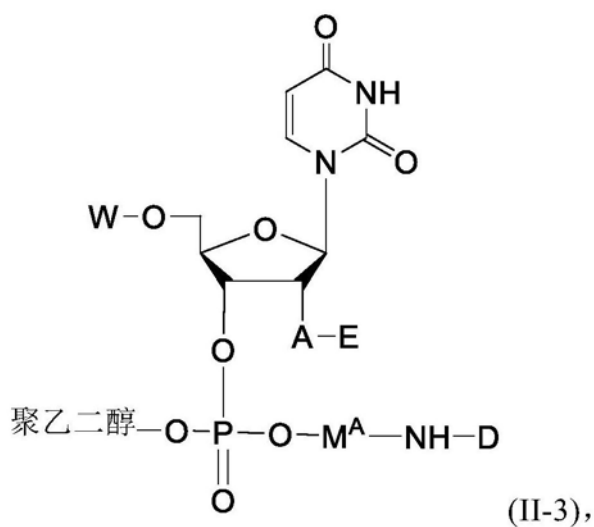
[1065]



[1066] 或其药学上可接受的盐。

[1067] 段91. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式(II)的化合物具有式(II-3):

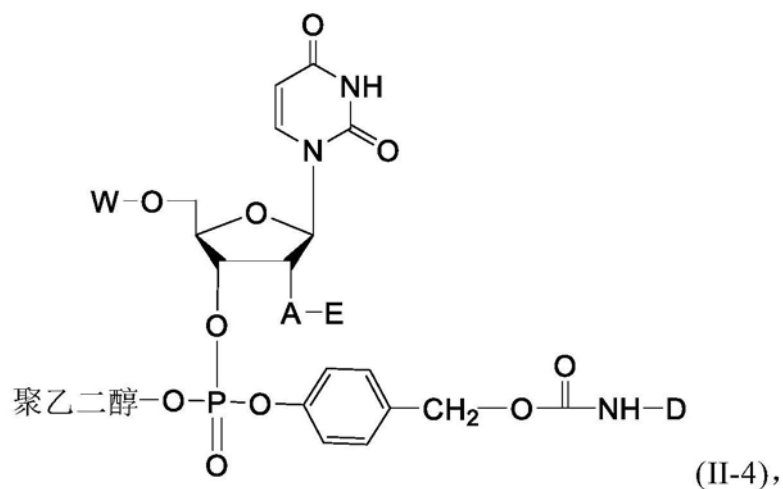
[1068]



[1069] 或其药学上可接受的盐。

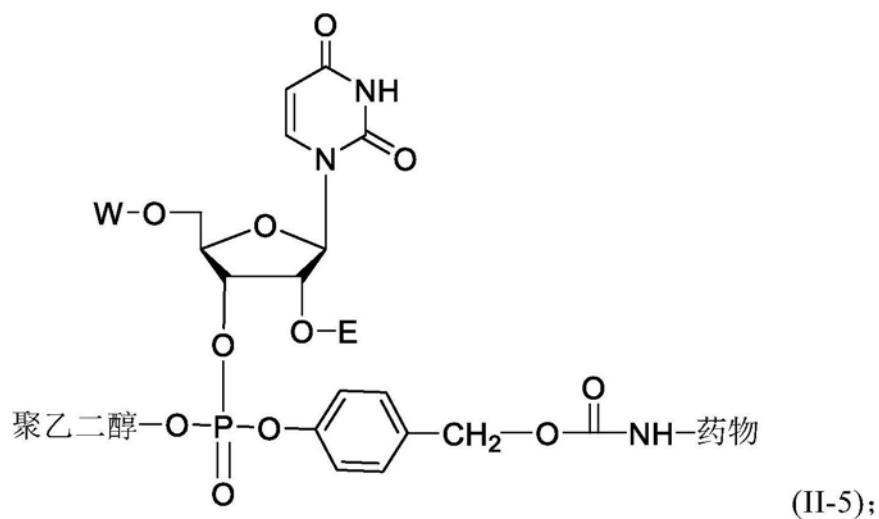
[1070] 段92. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式(II)的化合物具有式(II-4):

[1071]

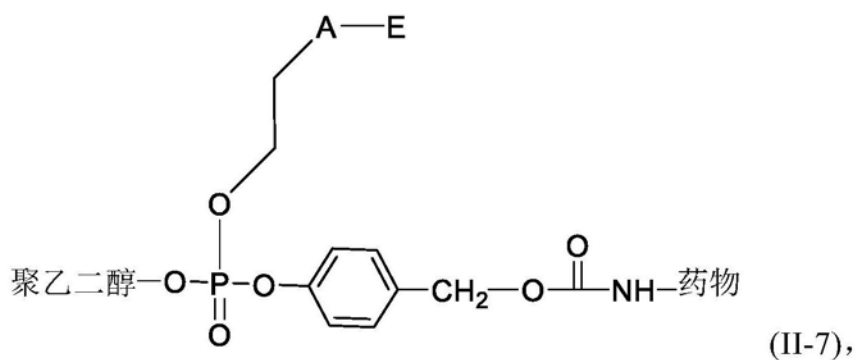
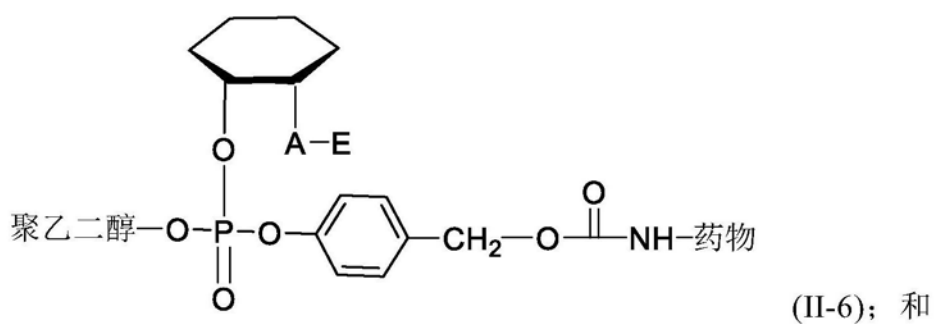


[1072] 或其药学上可接受的盐。

[1073] 段93. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式(II)的化合物具有下式(II-5)至(II-7)中的任一个:



[1074]

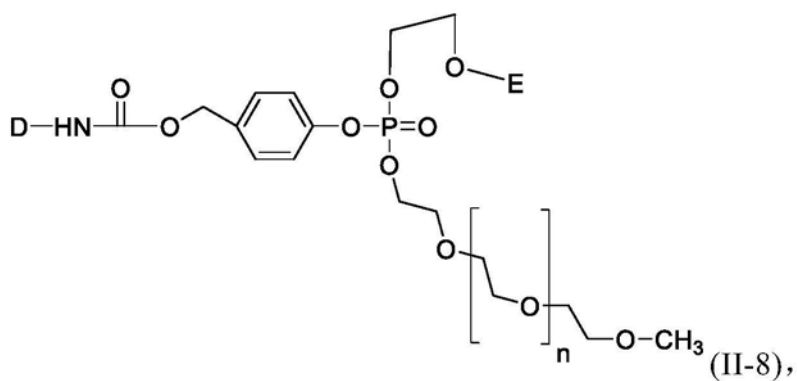


[1075] 或其药学上可接受的盐,

[1076] 其中当所述化合物具有式II-7时,A是O。

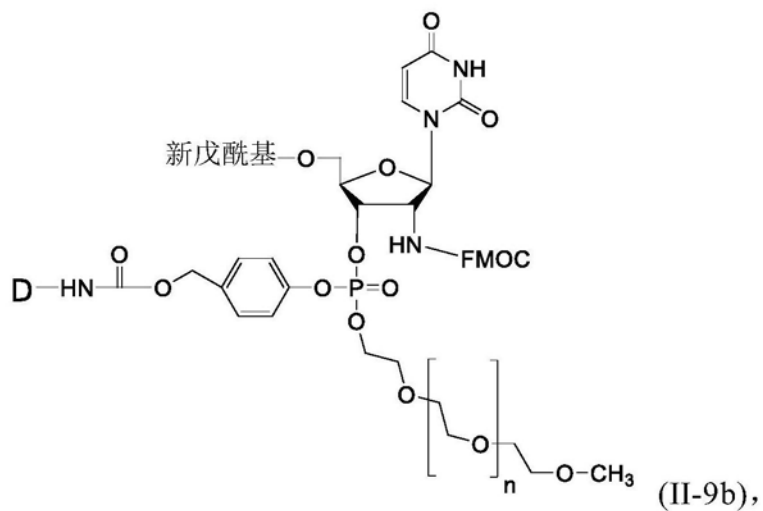
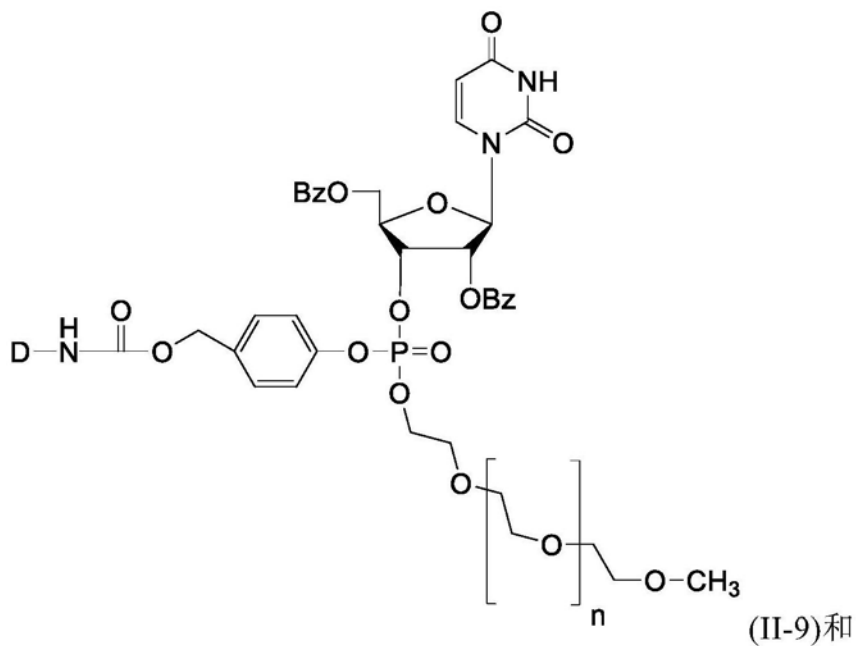
[1077] 段94. 上述段中任一项的化合物,其中所述式(II)的化合物具有式(II-8):

[1078]



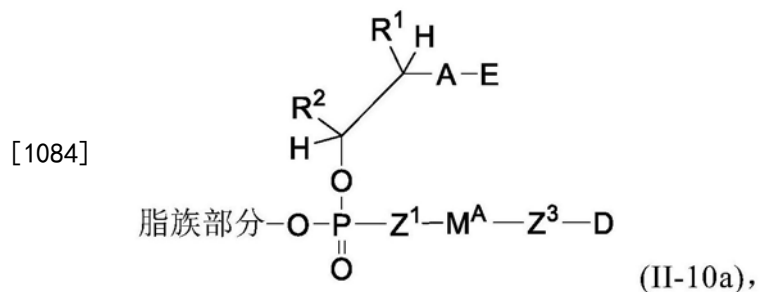
[1079] 或其药学上可接受的盐。

[1080] 段95.上述段中任一项的化合物,其中所述式(II)的化合物具有下式中的任一个:



[1082] 或其药学上可接受的盐。

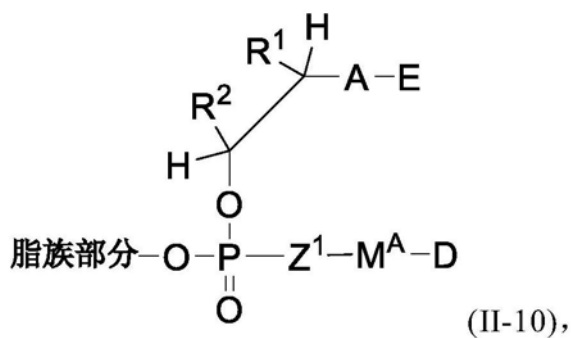
[1083] 段96.上述段中任一项的化合物,其中所述式(II)的化合物具有式(II-10a):



[1085] 或其药学上可接受的盐。

[1086] 段97.上述段中任一项的化合物,其中所述式(II)的化合物具有式(II-10):

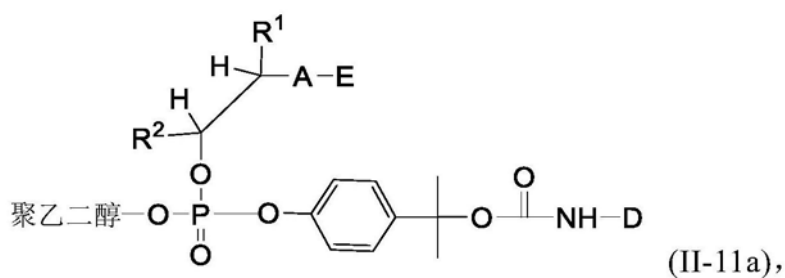
[1087]



[1088] 或其药学上可接受的盐。

[1089] 段98. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式(II)的化合物具有式(II-11a):

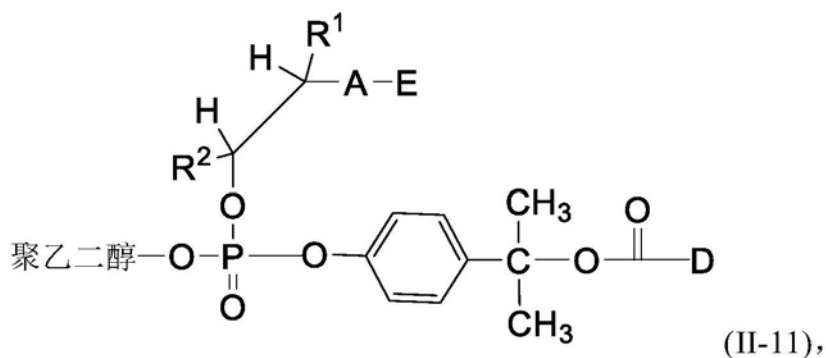
[1090]



[1091] 或其药学上可接受的盐。

[1092] 段99. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式(II)的化合物具有式(II-11):

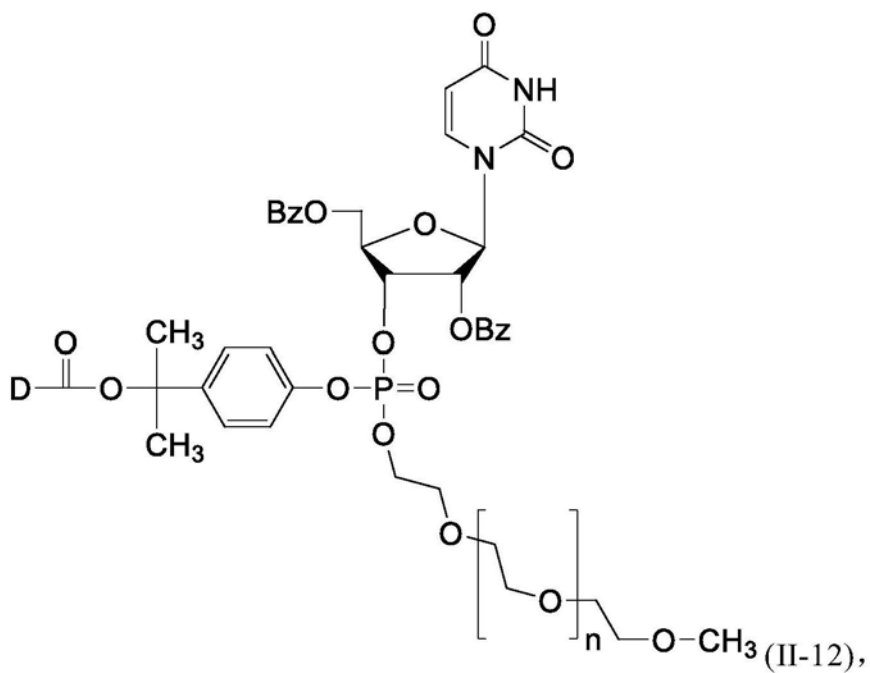
[1093]



[1094] 或其药学上可接受的盐。

[1095] 段100. 上述段中任一项的化合物, 其中式(II)的化合物具有式(II-12):

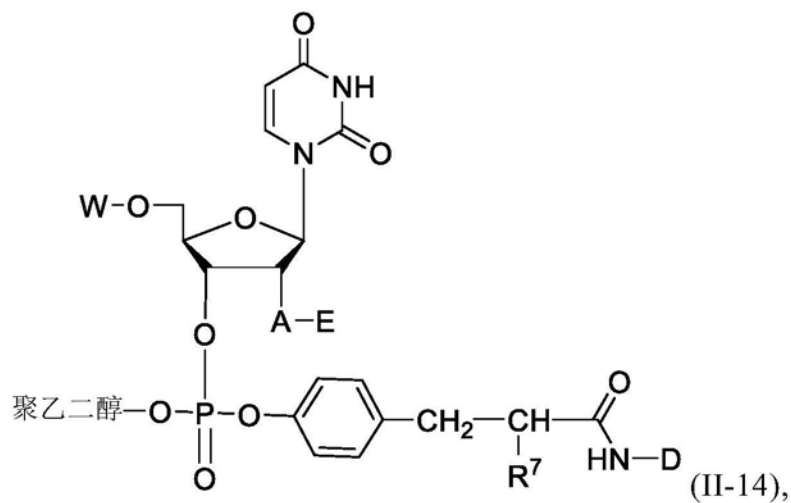
[1096]



[1097] 或其药学上可接受的盐。

[1098] 段101. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式 (II) 的化合物具有式 (II-14) :

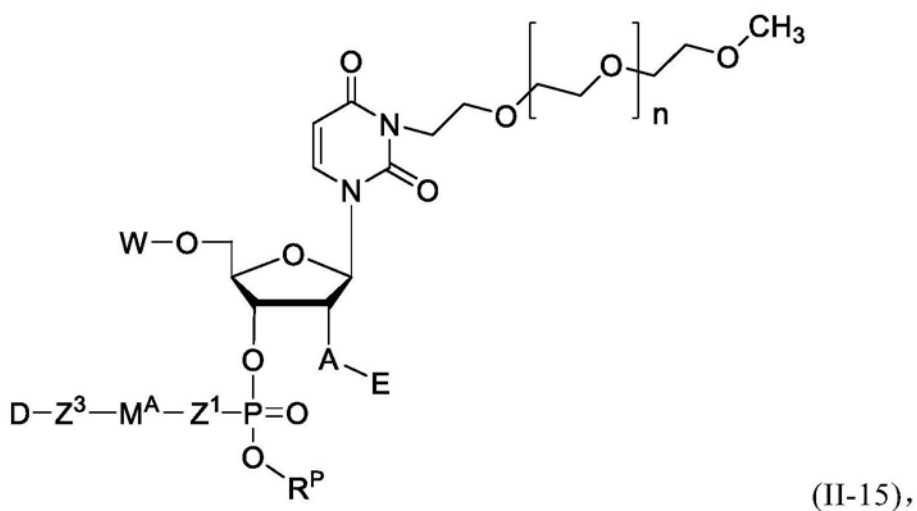
[1099]



[1100] 或其药学上可接受的盐。

[1101] 段102. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式 (II) 的化合物具有式 (II-15) :

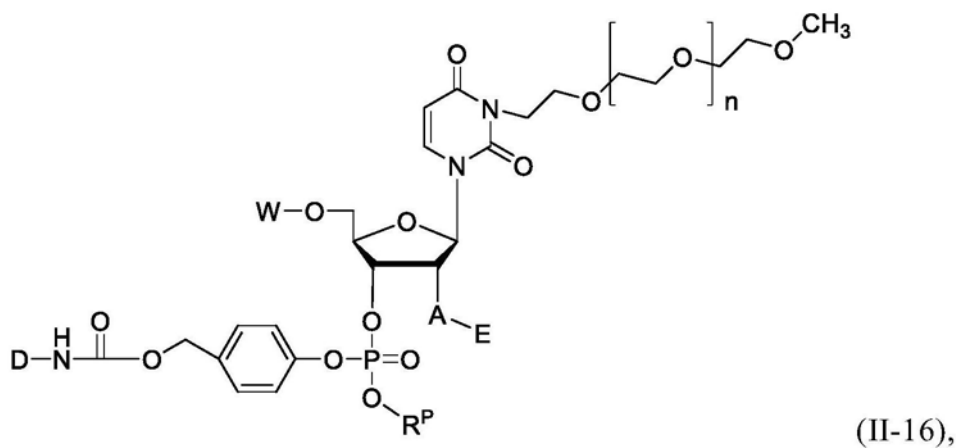
[1102]



[1103] 或其药学上可接受的盐。

[1104] 段103. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式 (II) 的化合物具有式 (II-16) :

[1105]



[1106] 或其药学上可接受的盐。

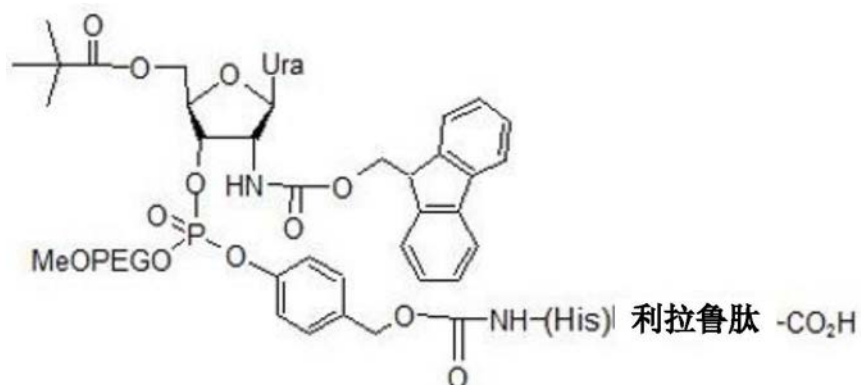
[1107] 段104. 上述段中任一项的化合物, 其中Rᵖ是C₁₋₆烷基。

[1108] 段105. 上述段中任一项的化合物, 其中Rᵖ是异丙基。

[1109] 段106. 上述段中任一项的化合物, 其中Rᵖ是氰基乙基。

[1110] 段107. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物是:

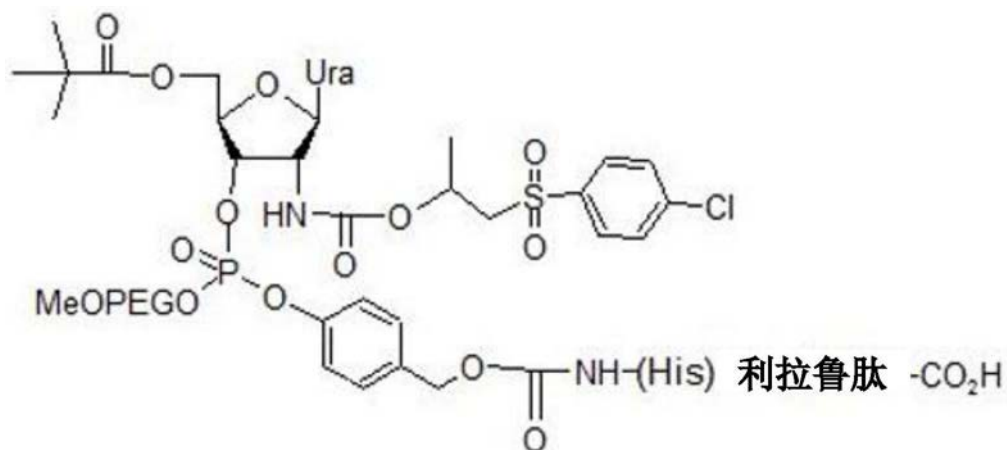
[1111]



[1112] 或其药学上可接受的盐, 其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

[1113] 段108. 上述段中任一项的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物是:

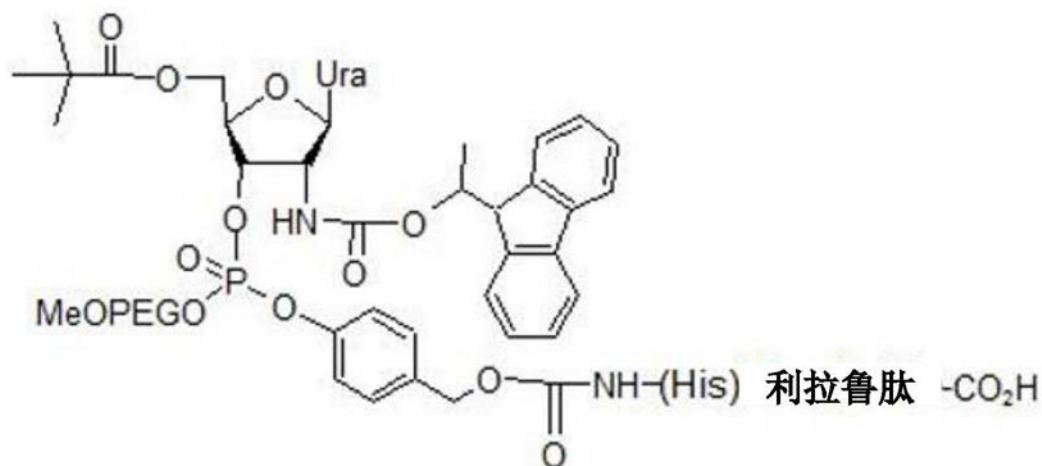
[1114]



[1115] 或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

[1116] 段109.上述段中任一项的化合物,其中所述式(I)的化合物是:

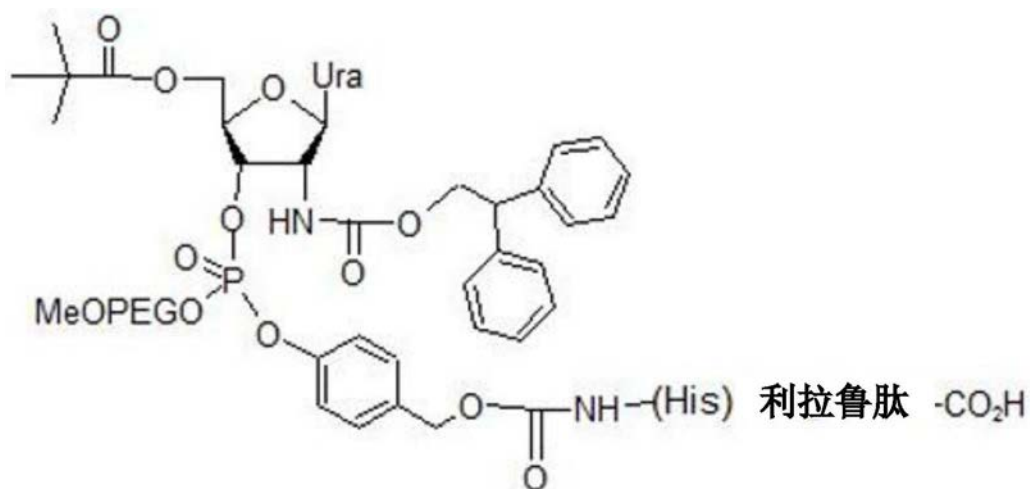
[1117]



[1118] 或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

[1119] 段110.上述段中任一项的化合物,其中所述式(I)的化合物是:

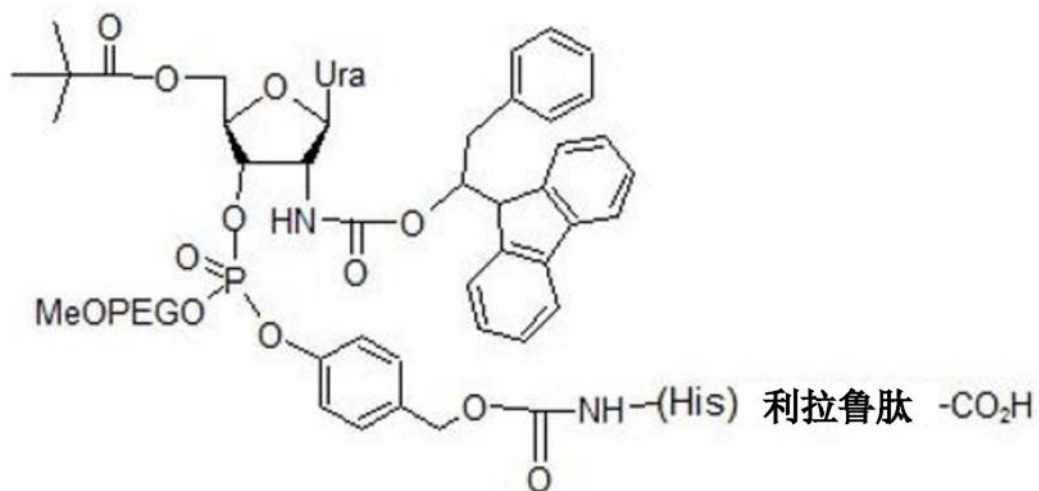
[1120]



[1121] 或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

[1122] 段111.上述段中任一项的化合物,其中所述式(I)的化合物是:

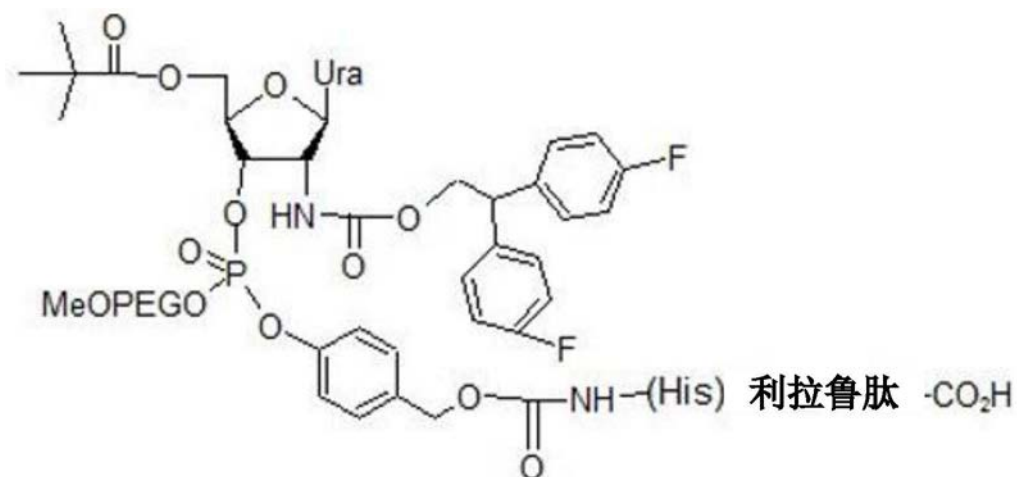
[1123]



[1124] 或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

[1125] 段112.上述段中任一项的化合物,其中所述式(I)的化合物是:

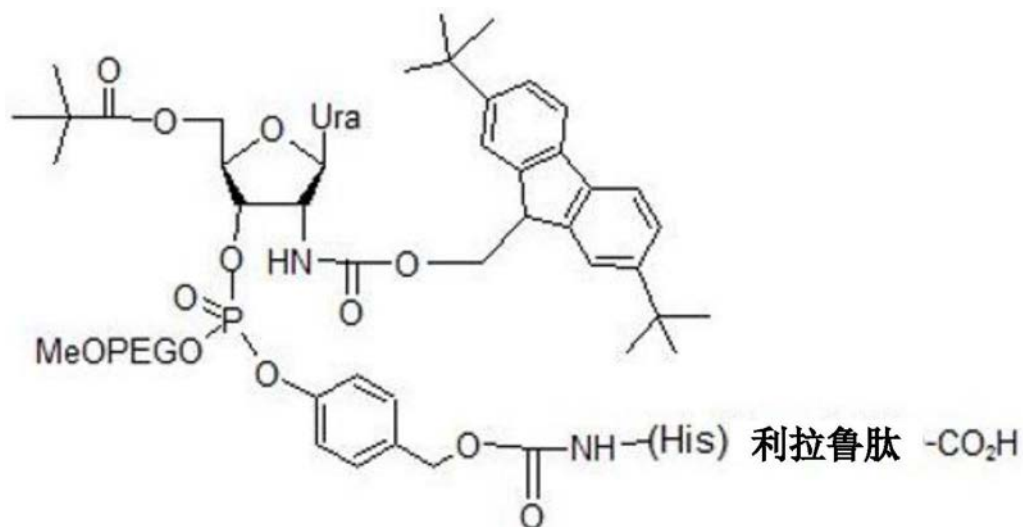
[1126]



[1127] 或其药学上可接受的盐,其中利拉鲁肽是利拉鲁肽的残基。

[1128] 段113.上述段中任一项的化合物,其中所述式(I)的化合物是:

[1129]

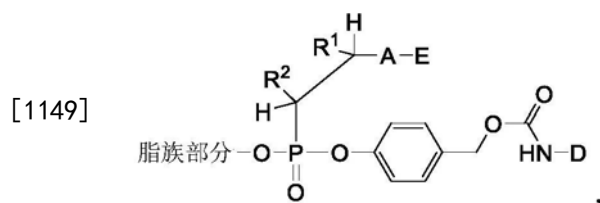


[1145] 段120. 一种药物组合物, 其包含上述段中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体。

[1146] 段121. 一种在对此需要的对象中治疗疾病或病症的方法, 所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的上述段中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或段116的药物组合物。

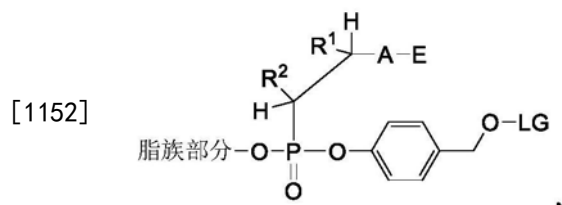
[1147] 段122. 段117所述的方法, 其中所述疾病或病症选自糖尿病和肥胖症。

[1148] 段123. 一种制造上述段中任一项的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



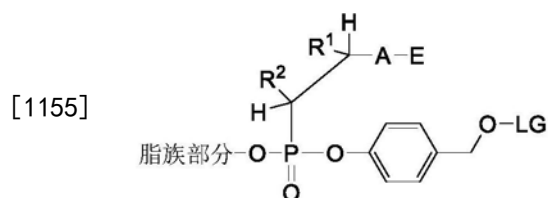
[1150] 所述方法包括:

[1151] (i) 使下式的化合物:



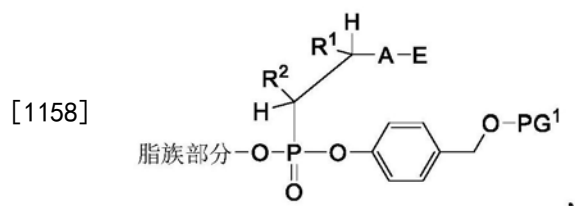
[1153] 其中LG是离去基团, 与式HZ³-D的GLP-1多肽或其类似物反应。

[1154] 段124. 上段所述的方法, 其中下式的化合物:

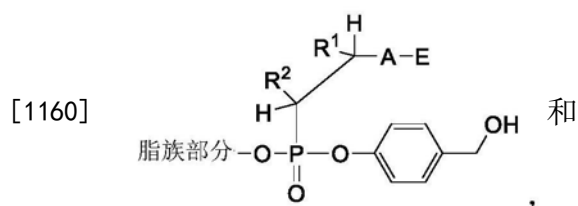


[1156] 是通过下述方法获得的, 所述方法包括:

[1157] (i) 使下式的化合物脱保护:

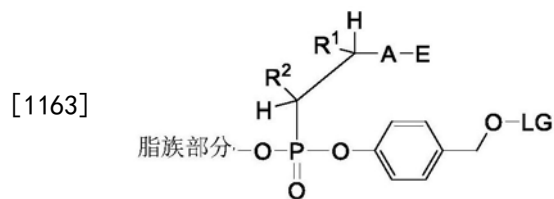


[1159] 其中PG¹是保护基团, 以获得下式的化合物:



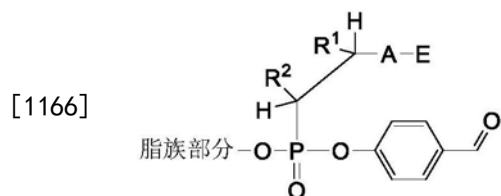
[1161] (ii) 使步骤(i)中获得的化合物与包含离去基团的化合物反应。

[1162] 段125.上段所述的方法,其中下式的化合物:

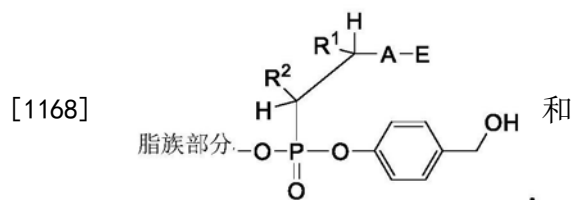


[1164] 是通过下述方法获得的,所述方法包括:

[1165] (i) 使下式的化合物还原:



[1167] 以获得下式的化合物:



[1169] (ii) 使步骤(i)中获得的化合物与包含离去基团的化合物反应。

[1170] 段126.上述段中任一项的方法,其中D是利拉鲁肽的残基。

[1171] 其他实施方式

[1172] 要理解,虽然本申请已经结合其详细描述进行了描述,但前面的描述意欲说明而非限制本申请的范围,本申请的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改在所附权利要求的范围内。

序列表

<110> 奎亚培格制药公司 (QUIAPEG PHARMACEUTICALS AB)

<120> 可释放GLP-1缀合物

<130> 31152-0034W01

<140> PCT/IB2019/057715

<141> 2019-09-12

<150> 62/771,972

<151> 2018-11-27

<150> 62/730,935

<151> 2018-09-13

<150> 62/730,341

<151> 2018-09-12

<160> 25

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> 未知物

<220>

<221> source

<223> /注释="未知物描述:GLP-1序列"

<400> 1

His Asp Glu Phe Glu Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val

1 5 10 15

Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu

20 25 30

Val Lys Gly Arg Gly

35

<210> 2

<211> 31

<212> PRT

<213> 未知物

<220>

<221> source

<223> /注释="未知物描述:GLP-1序列"

<400> 2

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 3

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys (γ -Glu-棕榈酰基)

<400> 3

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 4

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<400> 4

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 5

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成肽"

<400> 5

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala

1	5	10	15
Ala	Lys	Glu	Phe
Ile	Ala	Trp	Leu
Val	Arg	Gly	Arg
Gly			
20	25		

<210> 6
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列描述:合成肽”
<400> 6

Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly	Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe
1				5					10					15	
Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Arg	Gly	Arg	Gly							
			20					25							

<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列描述:合成肽”
<400> 7

Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Arg	Gly	Arg	Gly
1				5					10			

<210> 8
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列描述:合成多肽”
<400> 8

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Gly	Gly	
			20					25					30		

<210> 9
<211> 228

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成肽"

<400> 10

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala
1				5					10					15	

<210> 11

<211> 275

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<400> 11

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	

Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly
			20					25						30	

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Glu
			35					40					45		

Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala
			50			55					60				

Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
65				70						75				80	

Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
			85					90					95		

Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
			100					105					110		

Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr
			115				120					125			

Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
			130			135					140				

Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser
145				150					155					160	

Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
			165						170				175		

Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
			180					185					190		

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 195 200 205
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 210 215 220
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 245 250 255
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 260 265 270

Ser Leu Gly
 275

<210> 12

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<400> 12

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 13

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> 2-甲基丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29) .. (29)

<223> 2-甲基丙氨酸

<400> 13

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Xaa	Arg		
			20					25					30		

<210> 14

<211> 44

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<400> 14

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5					10					15	
Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
			20					25					30		
Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Ser	Lys	Lys	Lys	Lys	Lys	Lys				
			35				40								

<210> 15

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<400> 15

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg		
			20					25					30		

<210> 16

<211> 645

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<400> 16

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	His	Gly
			20					25					30		
Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly	Gln	Ala
			35				40						45		
Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Asp	Ala	His	Lys
			50			55					60				
Ser	Glu	Val	Ala	His	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu	Glu	Asn	Phe	Lys
65				70					75					80	
Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln	Gln	Cys	Pro	Phe
				85				90						95	
Glu	Asp	His	Val	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu	Phe	Ala	Lys	Thr
			100					105					110		
Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	Ser	Leu	His	Thr
			115					120					125		
Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Glu	Thr	Tyr
			130				135					140			
Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	Glu	Arg	Asn	Glu
145				150						155				160	
Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	Pro	Arg	Leu	Val
			165					170					175		
Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	Asp	Asn	Glu	Glu
			180					185					190		
Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr
			195				200						205		
Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	Tyr	Lys	Ala	Ala
			210				215				220				
Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	Cys	Leu	Leu	Pro
225				230					235					240	
Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	Ser	Ala	Lys	Gln
			245					250					255		
Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Phe	Lys
			260					265					270		
Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	Lys	Ala	Glu	Phe
			275					280					285		
Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	Val	His	Thr	Glu

290	295	300
Cys Cys His Gly Asp Leu	Leu Glu Cys Ala Asp	Asp Arg Ala Asp Leu
305	310	315
Ala Lys Tyr Ile Cys Glu	Asn Gln Asp Ser Ile	Ser Ser Lys Leu Lys
325	330	335
Glu Cys Cys Glu Lys Pro	Leu Leu Glu Lys Ser	His Cys Ile Ala Glu
340	345	350
Val Glu Asn Asp Glu Met	Pro Ala Asp Leu Pro	Ser Leu Ala Ala Asp
355	360	365
Phe Val Glu Ser Lys Asp	Val Cys Lys Asn Tyr	Ala Glu Ala Lys Asp
370	375	380
Val Phe Leu Gly Met Phe	Leu Tyr Glu Tyr Ala	Arg Arg His Pro Asp
385	390	395
Tyr Ser Val Val Leu Leu	Leu Arg Leu Ala Lys	Thr Tyr Glu Thr Thr
405	410	415
Leu Glu Lys Cys Cys Ala	Ala Ala Asp Pro His	Glu Cys Tyr Ala Lys
420	425	430
Val Phe Asp Glu Phe Lys	Pro Leu Val Glu Glu	Pro Gln Asn Leu Ile
435	440	445
Lys Gln Asn Cys Glu Leu	Phe Glu Gln Leu Gly	Glu Tyr Lys Phe Gln
450	455	460
Asn Ala Leu Leu Val Arg	Tyr Thr Lys Lys Val	Pro Gln Val Ser Thr
465	470	475
Pro Thr Leu Val Glu Val	Ser Arg Asn Leu Gly	Lys Val Gly Ser Lys
485	490	495
Cys Cys Lys His Pro Glu	Ala Lys Arg Met Pro	Cys Ala Glu Asp Tyr
500	505	510
Leu Ser Val Val Leu Asn	Gln Leu Cys Val Leu	His Glu Lys Thr Pro
515	520	525
Val Ser Asp Arg Val Thr	Lys Cys Cys Thr Glu	Ser Leu Val Asn Arg
530	535	540
Arg Pro Cys Phe Ser Ala	Leu Glu Val Asp Glu	Thr Tyr Val Pro Lys
545	550	555
Glu Phe Asn Ala Glu Thr	Phe Thr Phe His Ala	Asp Ile Cys Thr Leu
565	570	575
Ser Glu Lys Glu Arg Gln	Ile Lys Lys Gln Thr	Ala Leu Val Glu Leu
580	585	590
Val Lys His Lys Pro Lys	Ala Thr Lys Glu Gln	Leu Lys Ala Val Met
595	600	605

Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys
 610 615 620
 Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln
 625 630 635 640
 Ala Ala Leu Gly Leu
 645

<210> 17

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列描述:合成多肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> α -氨基异丁酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys (AEEAc-AEEAc- γ -Glu-17-羧基十七烷酰基)

<400> 17

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
 20 25 30

<210> 18

<211> 33

<212> PRT

<213> 未知物

<220>

<221> source

<223> /注释=“未知物描述:GLP-2序列”

<400> 18

His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<400> 21

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala
1 5 10 15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
Asp Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35

<210> 22

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<400> 22

His Gly Glu Gly Ser Phe Ser Ser Glu Leu Ser Thr Ile Leu Asp Ala
1 5 10 15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
Asp Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35

<210> 23

<211> 60

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<400> 23

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His Gly
 20 25 30
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala
 35 40 45
Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
 50 55 60

<210> 24

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> α -氨基异丁酸

<400> 24

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 25

<211> 62

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列描述:合成多肽"

<220>

<221> NON_CONS

<222> (31) .. (32)

<400> 25

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Lys Val Leu Trp Ala Ile Phe Glu Lys Ala Ala Gln Glu Glu

35 40 45

Leu Tyr Ser Ser Val Asp Ser Thr Phe Arg Gly Glu Gly His

50 55 60

化合物	理论单一同位素质量 [Da]	结构
全长利拉鲁肽, AA7-37	3748.946	
利拉鲁肽片段, AA9-37 (截去 AA7-8)	3540.850	
利拉鲁肽片段, AA13-37 (截去 AA7-12)	3106.670	
利拉鲁肽片段, AA25-37 (截去 AA7-24)	1869.124	

图1

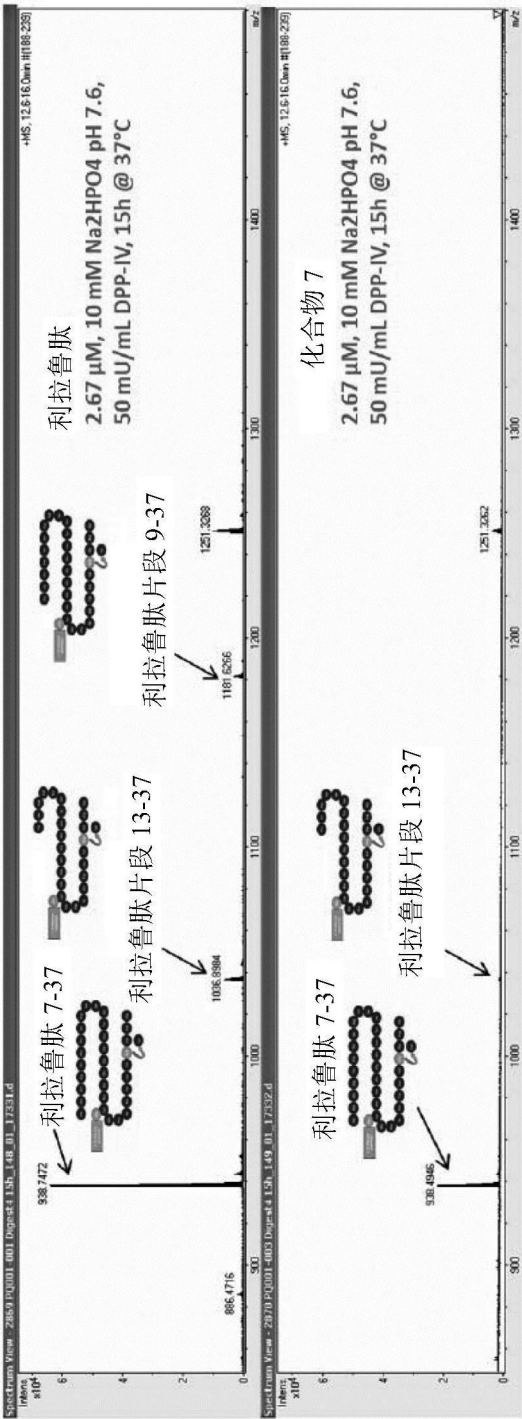


图2

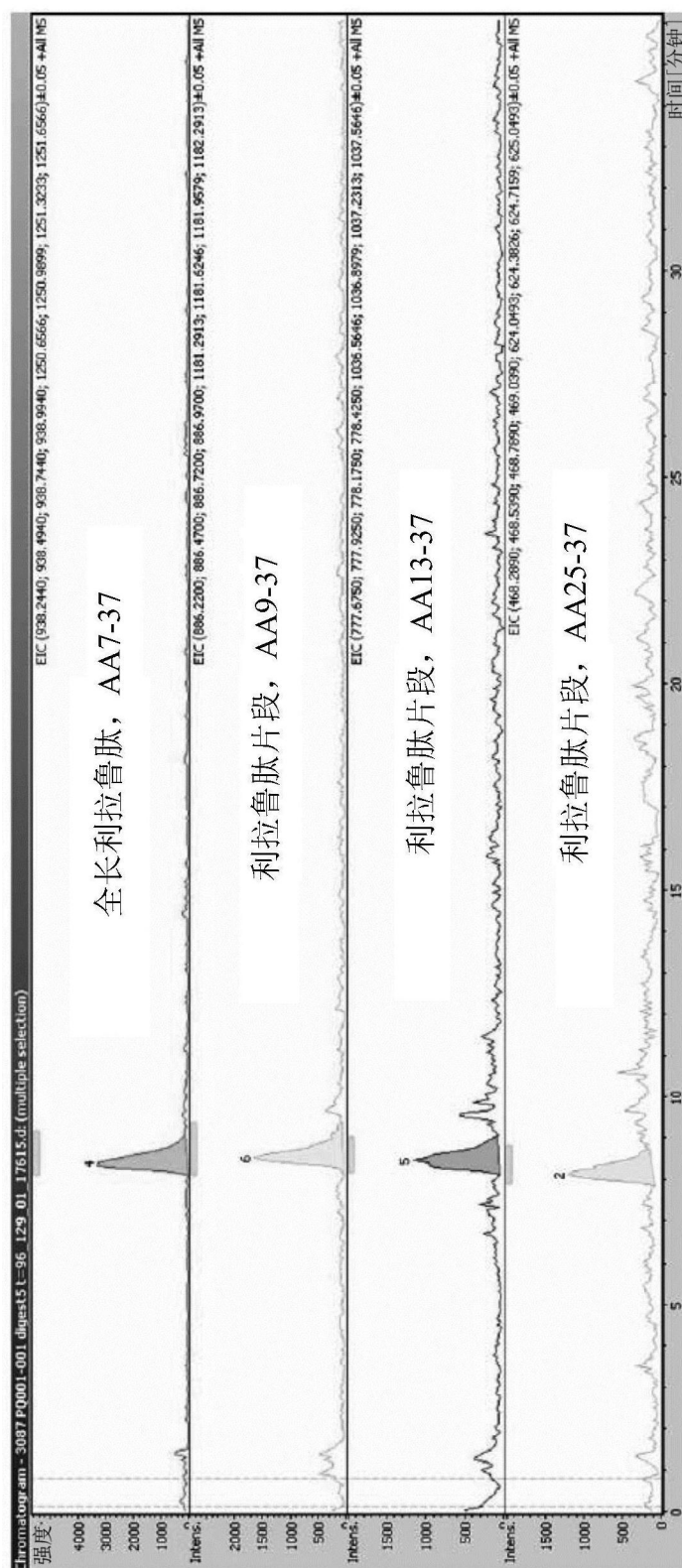


图3

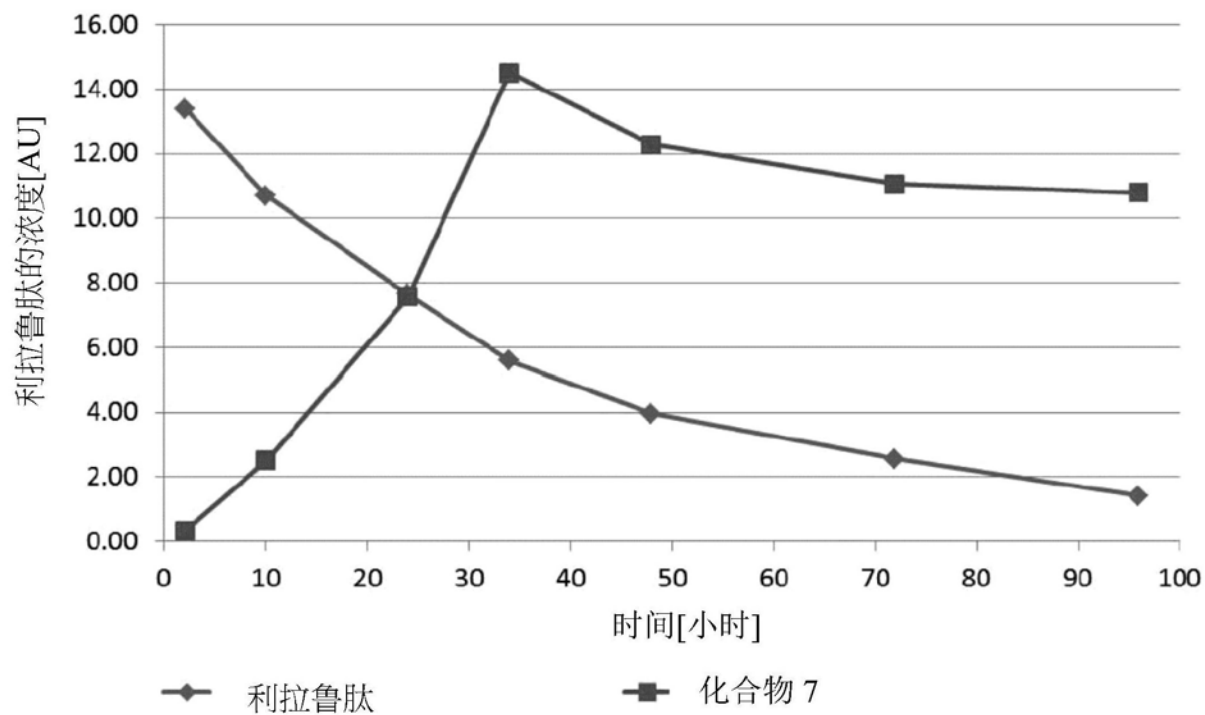


图4

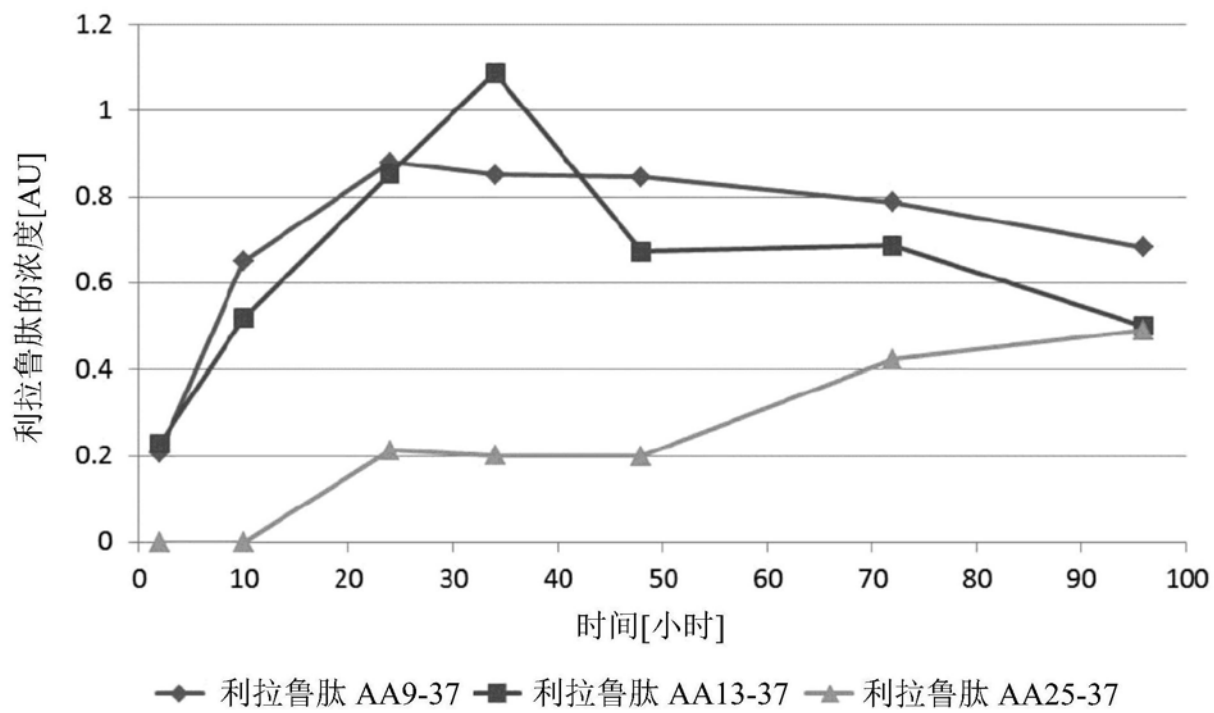


图5

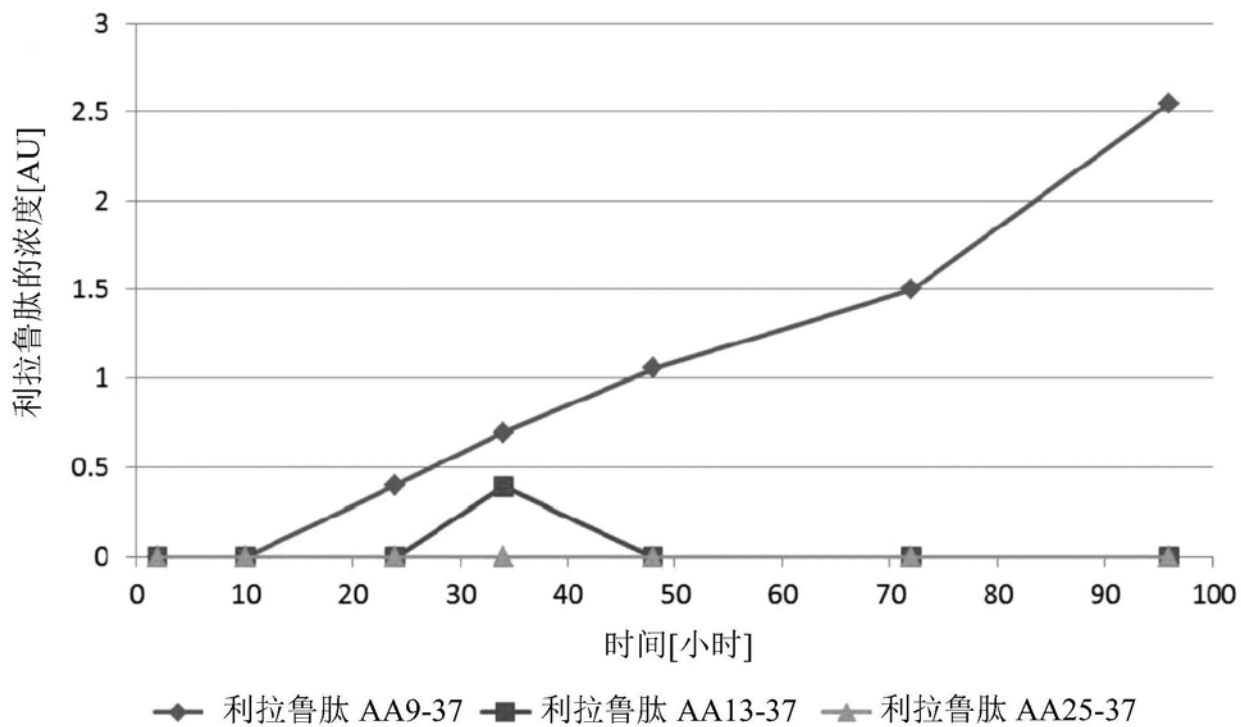


图6

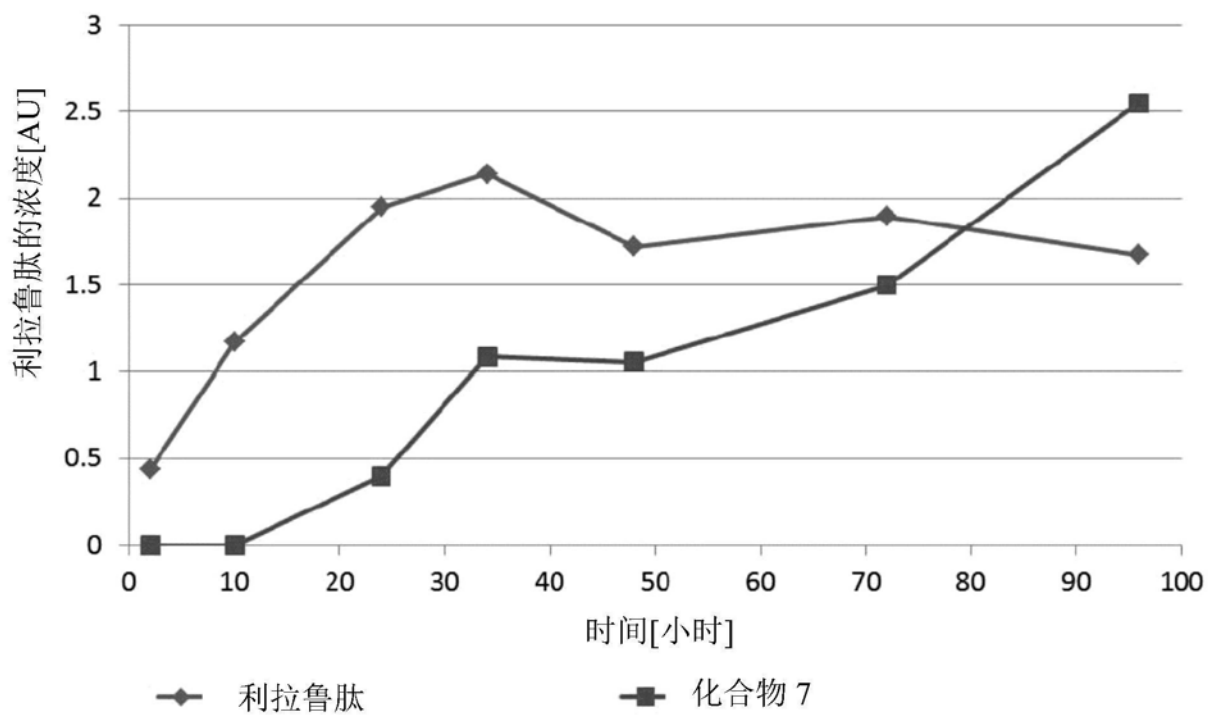


图7

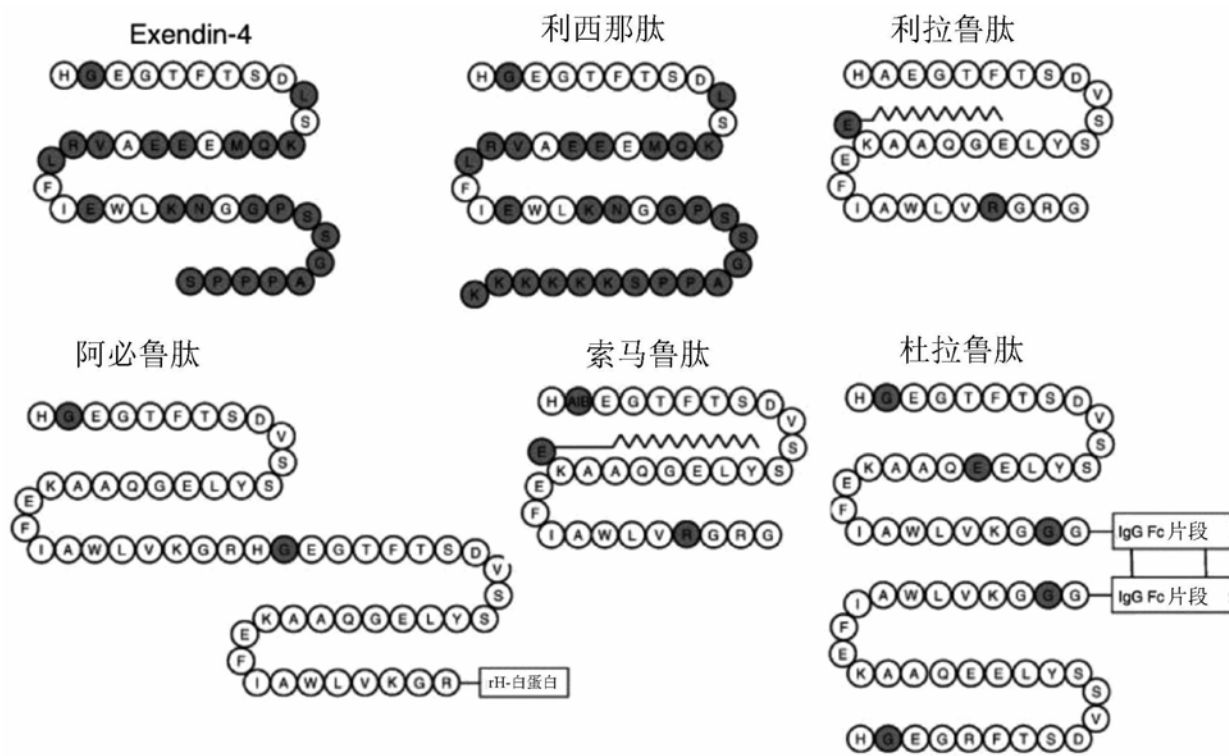
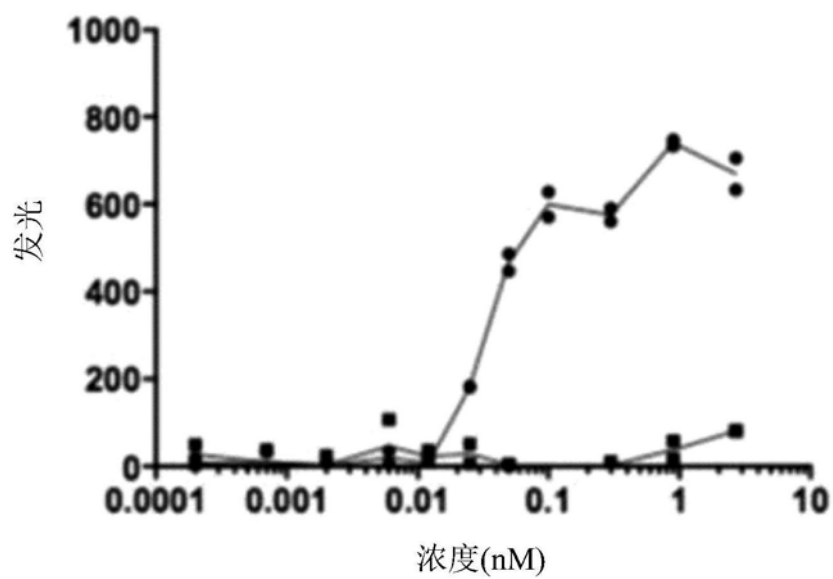


图8



圆形 = 利拉鲁肽(SEQ ID NO: 3)
 方形 = 化合物 7

图9

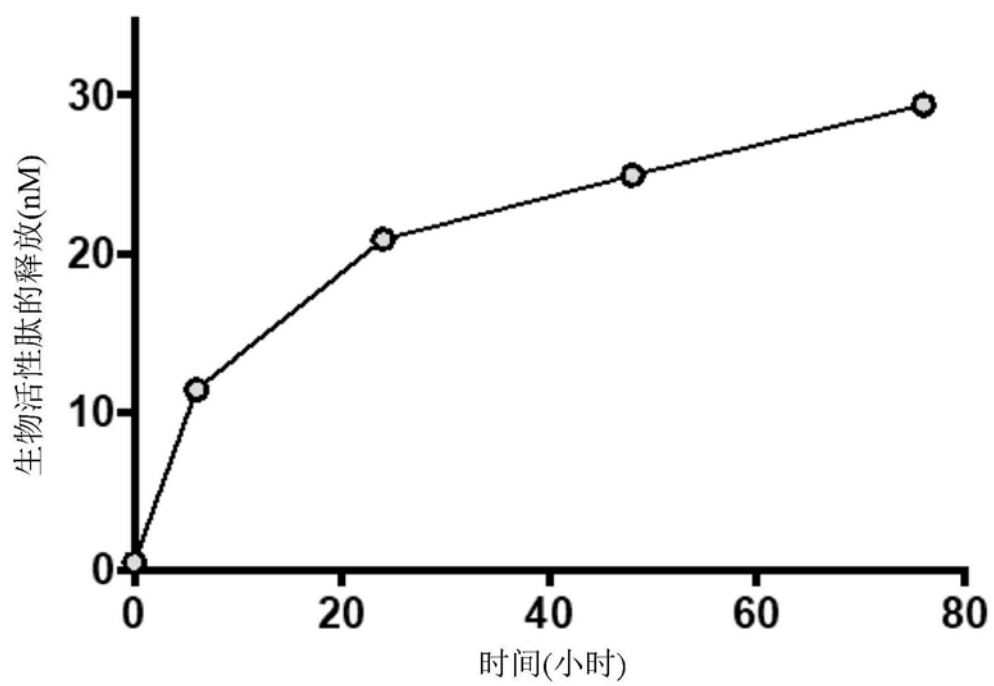


图10

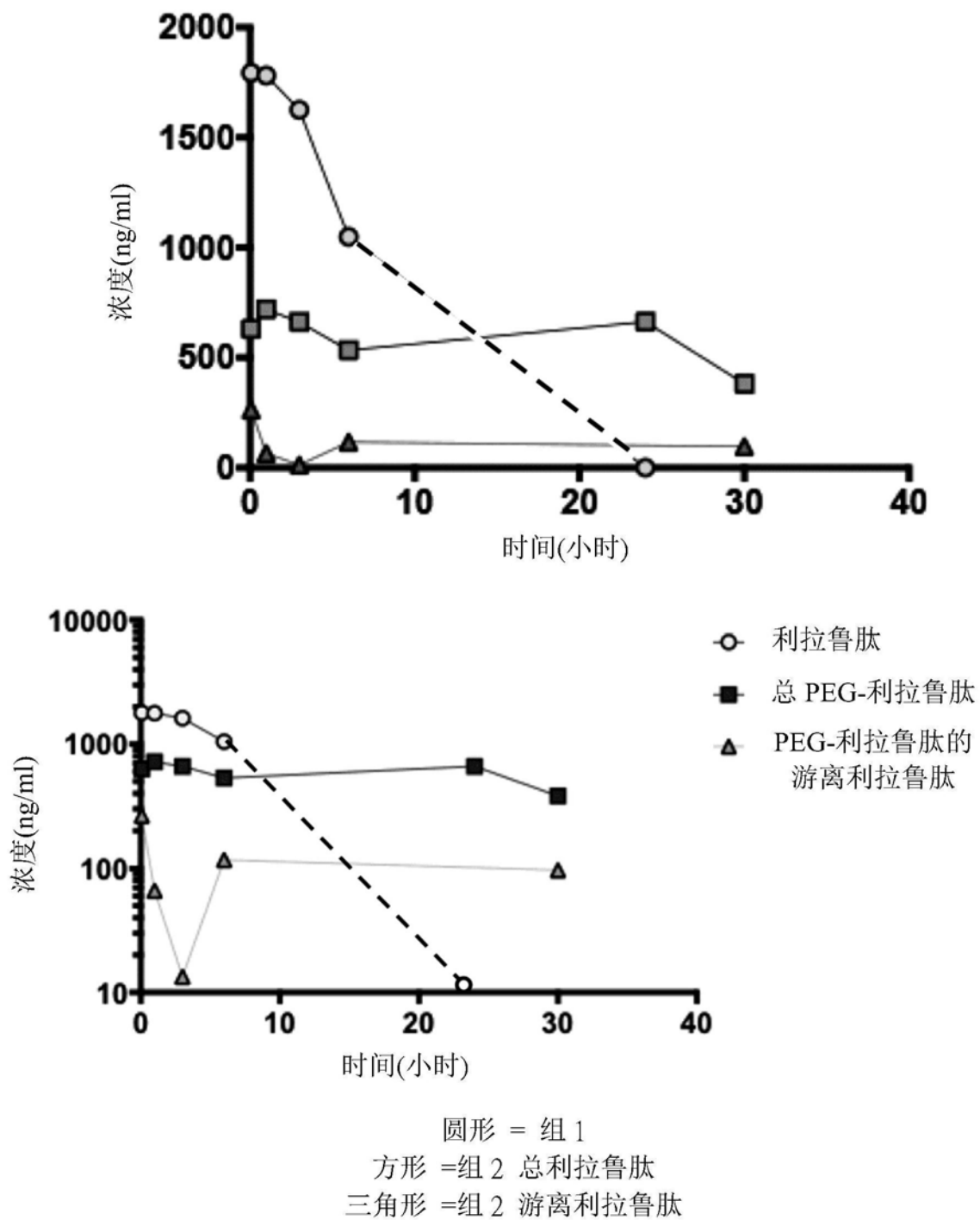
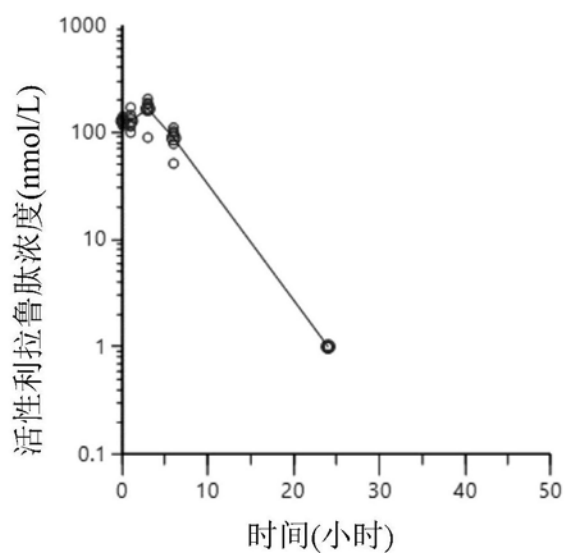
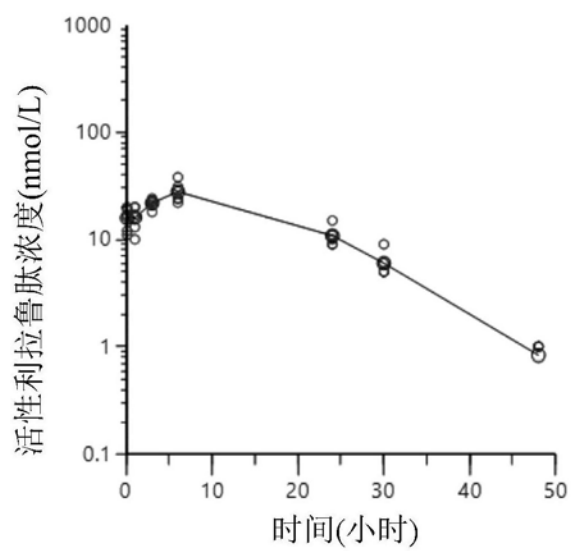


图11

 $t_{1/2} = 2.9$

组 1

 $t_{1/2} = 7.3$

组 2

图12