



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118043082 A

(43) 申请公布日 2024. 05. 14

(21) 申请号 202280066142.0

(22) 申请日 2022.09.27

(30) 优先权数据

63/250,931 2021.09.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/059148 2022.09.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/052970 EN 2023.04.06

(71) 申请人 索尼集团公司

地址 日本

(72) 发明人 T·马特雷

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 邹智弘

(51) Int.Cl.

A61K 47/68 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07H 19/073 (2006.01)

C07H 21/00 (2006.01)

C07H 21/04 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

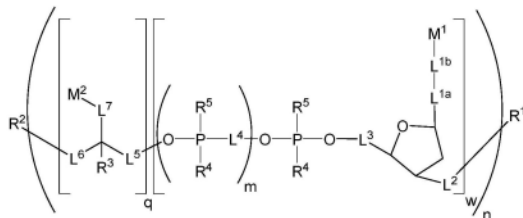
权利要求书16页 说明书123页

(54) 发明名称

用于癌症治疗的吡咯并苯并二氮杂萘缀合物

(57) 摘要

本发明涉及可用作生物活性化合物的化合物。该化合物具有以下结构(I)或其立体异构体、互变异构体或盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^{1a} 、 L^{1b} 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^6 、 L^7 、 M^1 、 M^2 、 q 、 w 、 m 和 n 如本文中所定义。结构(I)的化合物在许多应用中具有有效,包括作为治疗剂用于各种治疗方法。



(I)

的连接基、包含到分析物分子的共价键的连接基、包含到固体载体的共价键的连接基、包含到固体载体残基的共价键的连接基、包含到核苷的共价键的连接基或包含到另外的结构(I)的化合物的共价键的连接基；

m在每次出现时为零以上的整数；

n为一以上的整数；和

q和w在每次出现时独立地为0或1,条件是q或w中的至少一个在一次出现时为1。

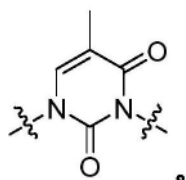
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 L^{1a} 的至少一次出现为任选被取代的5-9元杂亚芳基连接基。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的化合物,其中 L^{1a} 在每次出现时独立地为嘧啶。

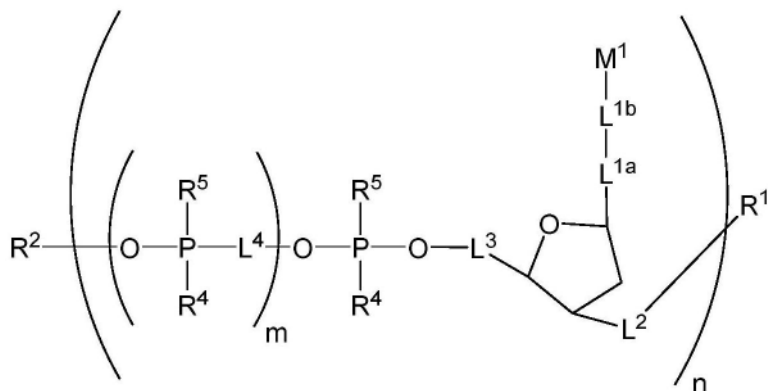
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中 L^{1a} 在每次出现时独立地为胞嘧啶或胸腺嘧啶。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中 L^{1a} 在每次出现时独立地选自胞嘧啶和胸腺嘧啶,使得所述化合物包含能够与靶DNA序列形成三链的胞嘧啶和胸腺嘧啶碱基的序列。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中 L^{1a} 具有以下结构:



7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构(Ia):



(Ia).

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中 L^3 的至少一次出现为亚烷基连接基。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中 L^3 在每次出现时为亚烷基连接基。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中 L^2 的至少一次出现为不存在。

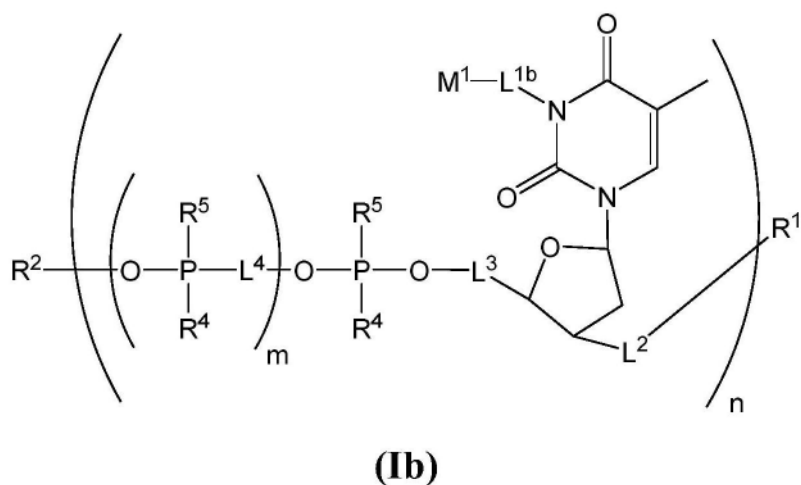
11. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中 L^2 在每次出现时为不存在。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中 L^5 或 L^6 的至少一次出现为杂亚烷基。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中 L^4 的至少一次出现包含氧化烯烃。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中 L^5 或 L^6 的至少一次出现包含氧化烯烃。

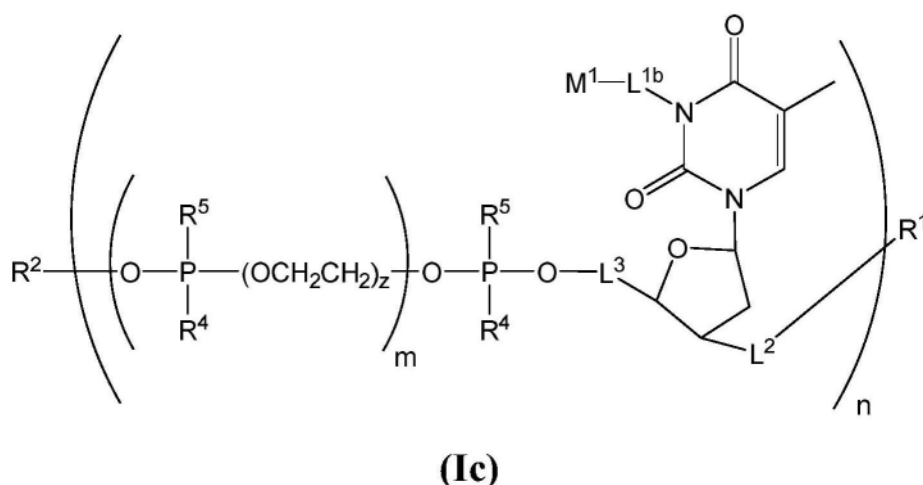
15. 根据权利要求13-14中任一项所述的化合物,其中所述氧化烯烃为氧化乙烯。
 16. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述氧化乙烯为聚氧化乙烯。
 17. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中 R^3 的至少一次出现为H。
 18. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构(Ib):



其中:

L^{1b} 在每次出现时独立地为任选的亚烷基或任选的杂亚烷基连接基。

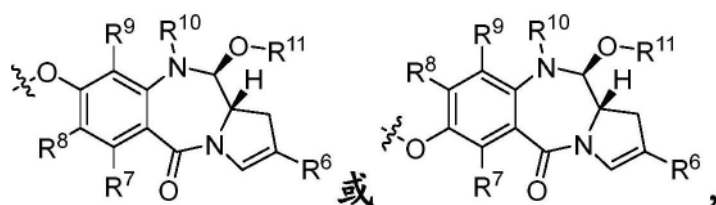
19. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构(Ic):



其中:

z 为1至100的整数。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中 M^1 具有以下结构之一:



其中:

R^6 在每次出现时独立地为H、 $CH=CHCONH_2$ 、烷基、烷氧基、杂烷基、杂烷氧基、烷基醚、烷氧基烷基醚、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

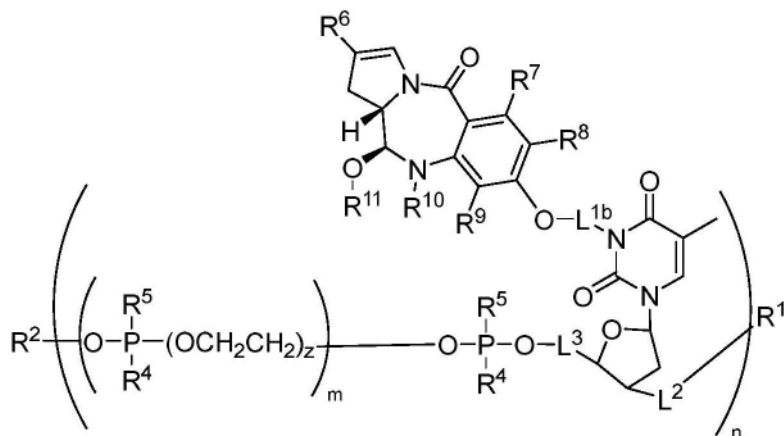
R^7 、 R^8 和 R^9 在每次出现时独立地为H、OH、OR_f、SH、SR_f、NH₂、NHR_f、NR_fR_g、烷基、烷氧基、烷基醚或杂烷基；

R^{10} 在每次出现时独立地为氮保护基或H；

R^{11} 在每次出现时独立地为氧保护基、烷基或H；和

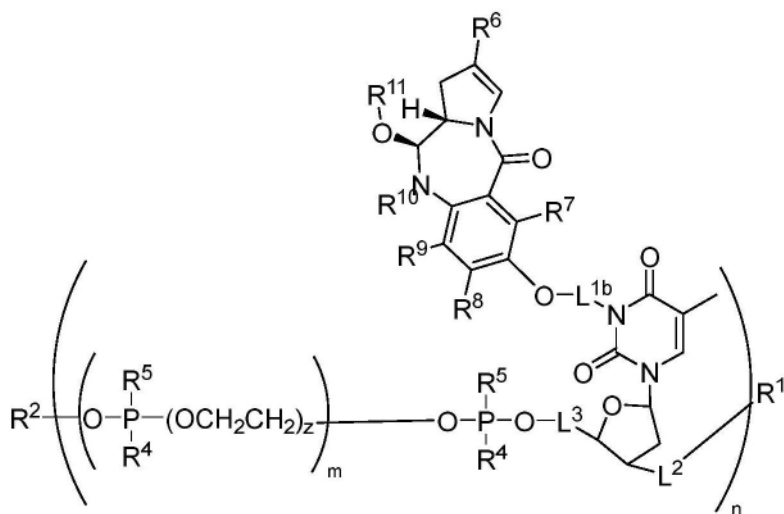
R_f 和 R_g 在每次出现时独立地为烷基、杂环基或芳基。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构(Id)或(Ie)之一:



(Id)

或



(Ie)

其中:

R^6 在每次出现时独立地为烷基；

R^7 和 R^9 在每次出现时为H；

R^8 在每次出现时独立地为OR_f；

R^{10} 在每次出现时独立地为氮保护基；

R^{11} 在每次出现时独立地为氧保护基；和

R_f 为烷基。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中 R^5 在每次出现时独立地为OH、 O^- 或 OR_d 。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的化合物,其中 R^4 在每次出现时为氧代基。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 彼此独立地为OH或 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 。

25. 根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,其中 R^1 或 R^2 中的一个为OH或 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$,和 R^1 或 R^2 中的另一个为Q或包含到Q的共价键的连接基。

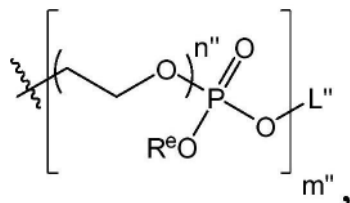
26. 根据权利要求1-25中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 彼此独立地为 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 。

27. 根据权利要求24-26中任一项所述的化合物,其中 R_c 为 OL' 。

28. 根据权利要求27所述的化合物,其中 L' 为到以下的杂亚烷基连接基:Q、靶向结构部分、分析物分子、固体载体、固体载体残基、核苷或另外的结构(I)的化合物。

29. 根据权利要求28所述的化合物,其中 L' 包含氧化烯烃或磷酸二酯结构部分或其组合。

30. 根据权利要求29所述的化合物,其中 L' 具有以下结构:



其中:

m'' 和 n'' 独立地为1至10的整数;

R^e 为H、电子对或反离子;和

L'' 为 R^e 或直接键或到以下的连接体:Q、靶向结构部分、分析物分子、固体载体、固体载体残基、核苷或另外的结构(I)的化合物。

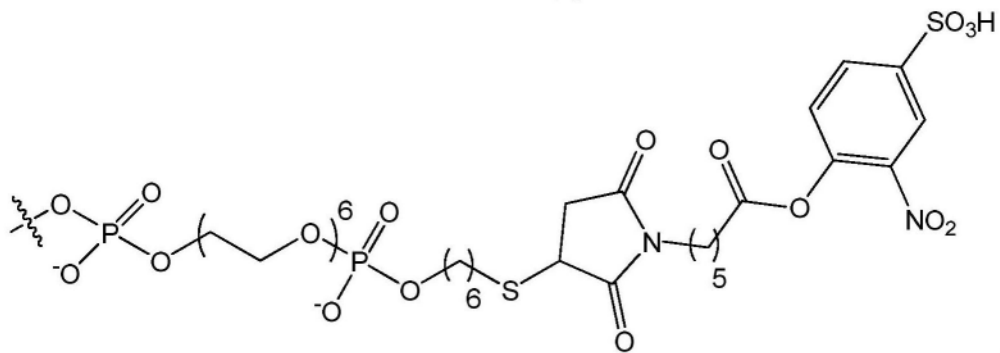
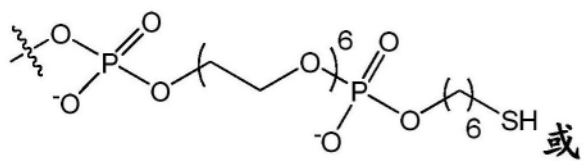
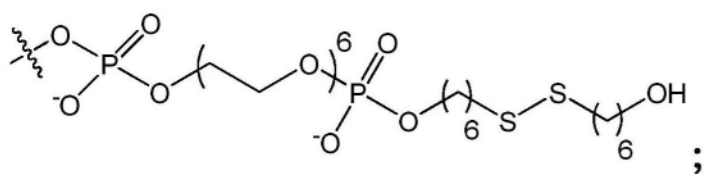
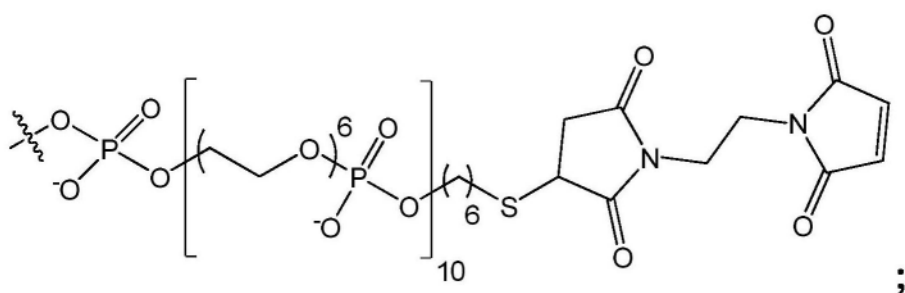
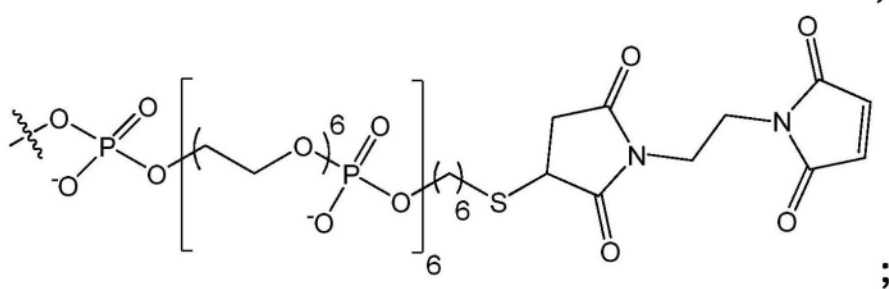
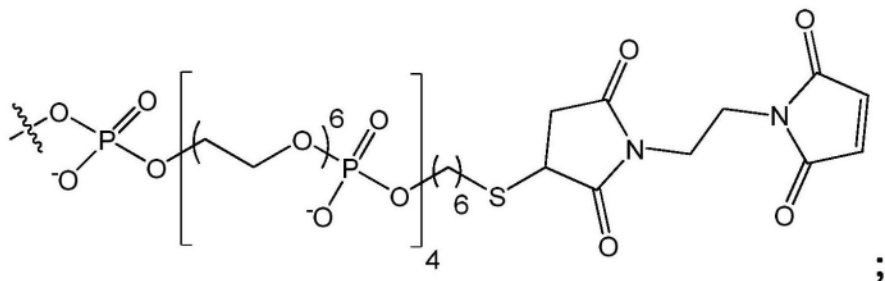
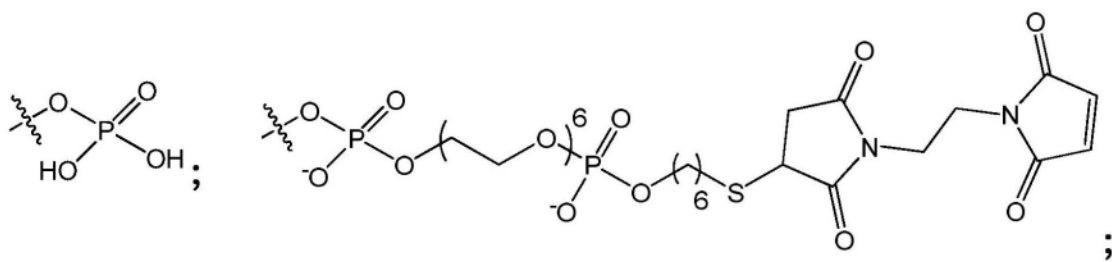
31. 根据权利要求28-30所述的化合物,其中所述靶向结构部分为抗体、细胞表面受体拮抗剂或细胞表面受体拮抗剂。

32. 根据权利要求31所述的化合物,其中所述靶向结构部分为单克隆抗体。

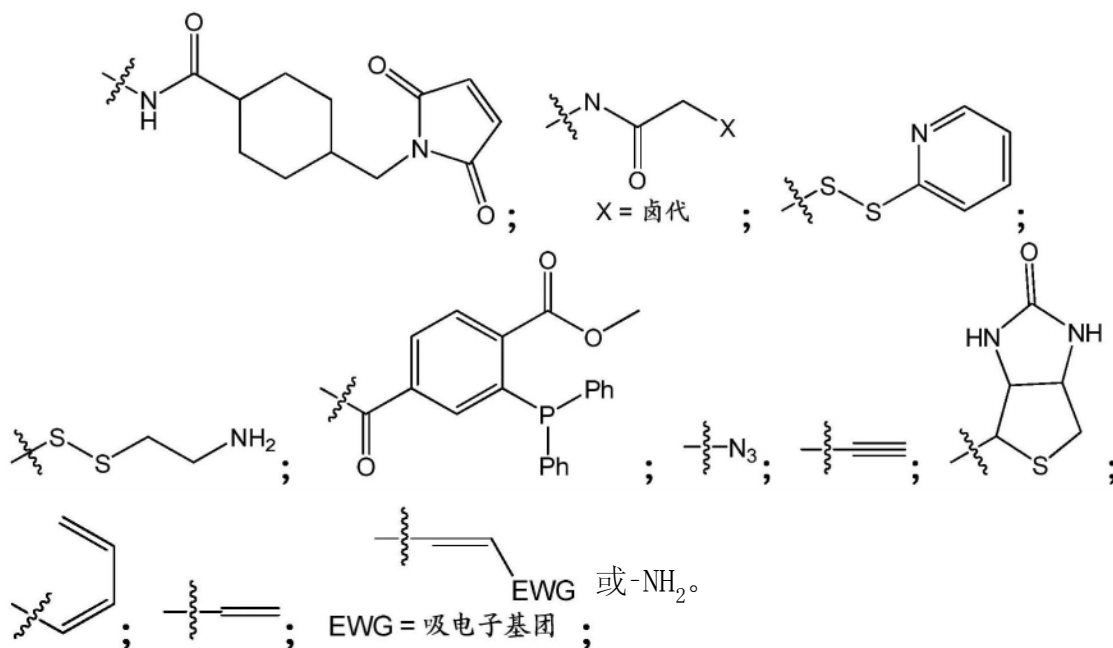
33. 根据权利要求32所述的化合物,其中所述单克隆抗体为阿昔单抗、阿达木单抗、阿仑珠单抗、阿利西尤单抗、阿维巴坦、巴利昔单抗、贝那利珠单抗、贝洛托舒单抗、贝林妥欧单抗、布罗利尤单抗、布罗索尤单抗、卡那单抗、卡拉西单抗、培塞利珠单抗、达利珠单抗、地诺单抗、度普利尤单抗、依库珠单抗、艾美赛珠单抗、依瑞奈尤单抗、依洛尤单抗、瑞玛奈珠单抗、加卡奈珠单抗、戈利木单抗、古塞奇尤单抗、伊巴珠单抗、依达赛珠单抗、英夫利西单抗、伊立珠单抗、依奇珠单抗、拉那利尤单抗、洛吉维单抗、美泊利珠单抗、那他珠单抗、奥托萨昔单抗、奥瑞珠单抗、奥马珠单抗、帕利珠单抗、雷珠单抗、瑞西巴库单抗、瑞利珠单抗、Rmab、罗维珠单抗、卢利珠单抗、沙利鲁单抗、司库奇尤单抗、替拉珠单抗、Thiomab、托珠单抗、乌司奴单抗、维得利珠单抗、阿利鲁单抗、阿克托舒单抗、阿杜那单抗、阿法库单抗、阿非莫单抗、阿尼鲁单抗、安芦组单抗(IMA-638)、阿替利珠单抗、阿托木单抗、巴匹珠单抗、BCD-100、柏替莫单抗、贝索单抗、比西单抗、比玛卢单抗、比吉利珠单抗、泊特埃单抗、布来鲁单

抗、布索珠单抗、伯考赛珠单抗、巴西库单抗、布雷奴单抗、布西珠单抗、卡芦单抗、卡罗妥昔单抗、西利珠单抗、克拉扎珠单抗、克立昔单抗、康赛珠单抗、考韦昔单抗、CR6261、克雷内治单抗、立赞利珠单抗、克罗特度单抗、迪妥昔单抗玛汀、美妥昔单抗、迪扎米珠单抗、地利伏单抗、多玛洛珠单抗、度司妥单抗、依美昔单抗、埃巴单抗、依法利珠单抗、依芬古单抗、埃迪鲁单抗、依来努单抗、依诺凯组单抗、艾普奈珠单抗、厄利珠单抗、依曲利单抗、依维苏单抗、艾韦单抗、法索单抗、法拉莫单抗、法瑞西单抗、法司努单抗、泛维珠单抗、非扎奴单抗、法兰妥单抗、夫来库单抗、伏妥珠单抗、芳妥珠单抗、福拉韦单抗、弗洛西单抗、福拉奴单抗、更汀芦单抗、加维莫单抗、吉伏组单抗、瑾司鲁单抗、戈利木单抗、戈奈单抗、伊利尤单抗、英拉苏单抗、伊诺莫单抗、Iomab-B、凯利昔单抗、兰帕单抗、兰洛珠单抗、拉韦昔单抗、来瑞组单抗、伦韦单抗、乐德木单抗、来利珠单抗、利韦单抗、利戈组单抗、洛迪赛珠单抗、培鲁利珠单抗、马塔西单抗、玛弗立木单抗、美替木单抗、米吉珠单抗、莫维珠单抗、莫罗单抗-CD3、奈巴库单抗、奈莫利珠单抗、NEOD001、尼塞韦单抗、奥度莫单抗、奥仑达利珠单抗、奥洛珠单抗、OMS721、奥匹努单抗、奥替苏单抗、奥昔组单抗、奥替利单抗、奥塞芦单抗、奥扎奈珠单抗、奥利组单抗、帕吉昔单抗、帕巴库单抗、帕考珠单抗、帕替组单抗、PDR001、培拉凯珠单抗、培克珠单抗、普拉鲁单抗、洛扎利珠单抗、泊奈组单抗、珀韦昔单抗、普尼珠单抗、普立昔单抗、PRO 140、奎利珠单抗、雷韦单抗、雷泮赛珠单抗、雷奈维单抗、拉瓦加利单抗、雷夫利珠单抗、瑞法奈珠单抗、瑞加韦单抗、瑞拉利单抗、利努苏单抗、瑞莎珠单抗、罗来度单抗、罗莫佐单抗、隆利组单抗、SA237、萨特利珠单抗、司韦单抗、SHP647、西法木单抗、辛妥珠单抗、西利珠单抗、西鲁库单抗、苏兰组单抗、索奈赛珠单抗、斯巴达珠单抗、司他芦单抗、疏索单抗、舒他伏单抗、舒替利单抗、舒维组单抗、苏托舒单抗、他度组单抗、他利珠单抗、坦妥维单抗、他尼组单抗、替非组单抗、阿替莫单抗、替奈昔单抗、泰普利单抗、替妥木单抗、特泽鲁单抗、替布利珠单抗、托拉珠单抗、曲罗芦单抗、曲戈卢单抗、妥韦单抗、乌洛鲁单抗、乌珠单抗、伐利苏单抗、维帕莫单抗、维森库单抗、维西珠单抗、沃巴利珠单抗、阿佐莫单抗、曲妥珠单抗、吉妥珠单抗、布伦妥昔单抗、沃瑟妥珠单抗、洛沃妥珠单抗、坎妥珠单抗、比伐珠单抗或伊妥珠单抗或伐达妥昔单抗。

34. 根据权利要求1-30中任一项所述的化合物,其中R¹或R²具有以下结构之一:



[illegible][illegible]



43. 根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,其中 R^1 或 R^2 中的一个为OH或-OP(= R_a)(R_b) R_c ,和 R^2 或 R^3 中的另一个为包含到分析物分子的共价键的连接基、包含到靶向结构部分的共价键的连接基或包含到固体载体的共价键的连接基。

44. 根据权利要求43所述的化合物,其中所述分析物分子为核酸、氨基酸或其聚合物。

45. 根据权利要求43所述的化合物,其中所述分析物分子为酶、受体、受体配体、抗体、糖蛋白、适配子或朊病毒。

46. 根据权利要求43所述的化合物,其中所述靶向结构部分为抗体或细胞表面受体拮抗剂。

47. 根据权利要求43所述的化合物,其中所述固体载体为聚合物珠或非聚合物珠。

48. 根据权利要求1-47中任一项所述的化合物,其中n为1至100的整数。

49. 根据权利要求1-48中任一项所述的化合物,其中n为1至10的整数。

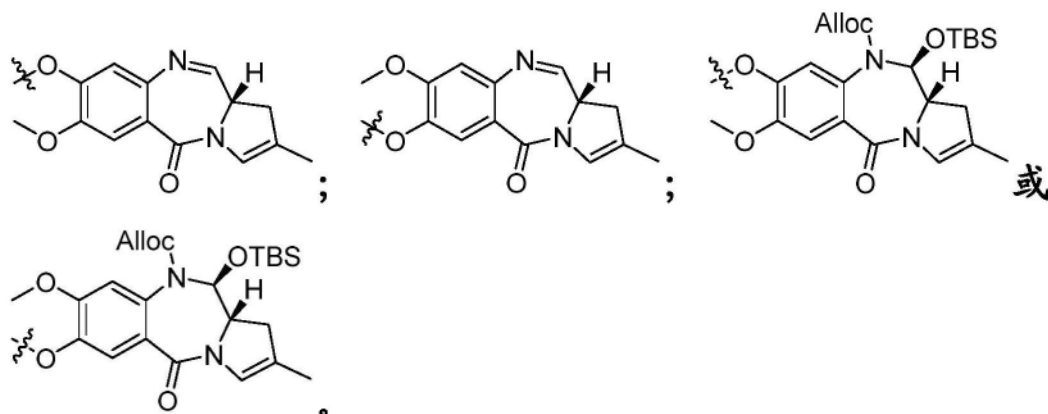
50. 根据权利要求1-49中任一项所述的化合物,其中m为7至12的整数。

51. 根据权利要求1-50中任一项所述的化合物,其中m为3至6的整数。

52. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中 M^1 或 M^2 的至少一次出现为氮芥类、亚硝基脲、四嗪、氮丙啶、顺铂或顺铂衍生物、或非经典的烷基化剂。

53. 根据权利要求1-52中任一项所述的化合物,其中 M^1 或 M^2 的至少一次出现为氮芥、环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、白消安、N-亚硝基-N-甲基脲(MNU)、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、司莫司汀(MeCCNU)、福莫司汀、链脲佐霉素、达卡巴嗪、米托唑胺、替莫唑胺、塞替派、丝裂霉素、地吡酮(AZQ)、顺铂、卡铂、奥沙利铂、甲基苄肼或六甲蜜胺。

54. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,其中 M^1 或 M^2 的至少一次出现具有以下结构之一:



55. 根据权利要求1-54中任一项所述的化合物,其中 M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地为包含四个以上芳基或杂芳基环的结构部分或其组合。

56. 根据权利要求1-55中任一项所述的化合物,其中 M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地包含包括至少四个稠合环的稠合的多环芳基结构部分。

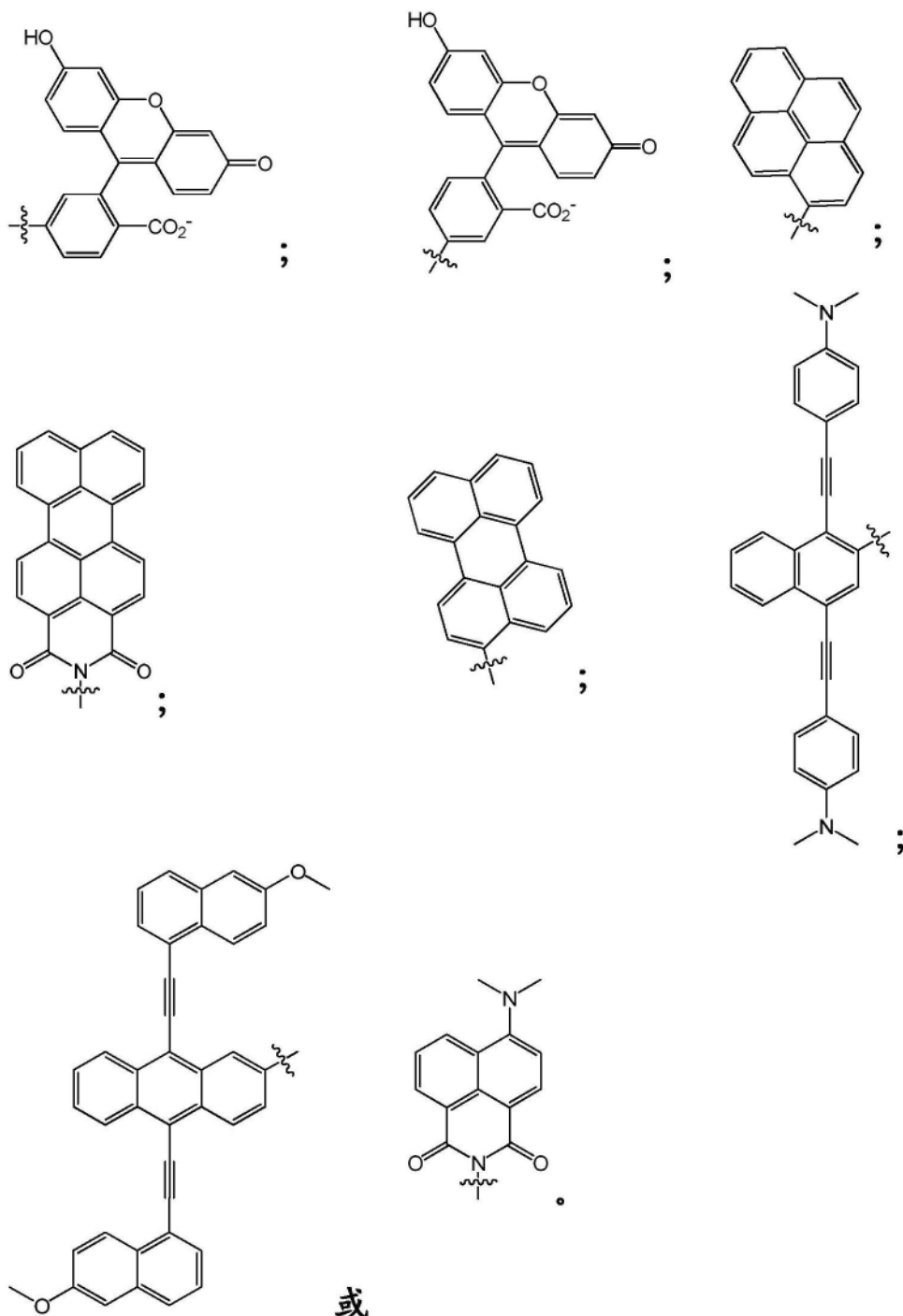
57. 根据权利要求1-55中任一项所述的化合物,其中 M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地为二甲氨基二苯乙烯、喹吖啶酮、氟苯基-二甲基-BODIPY、双-氟苯基-BODIPY、吡啶、三联苯、联六苯、卟啉、苯并芘、(氟苯基-二甲基-二氟硼杂-二氮杂-引达省)苯基、(双-氟苯基-二氟硼杂-二氮杂-引达省)苯基、四联苯、双-苯并噻唑、三联苯并噻唑、联苯、联萘、方酸、方酸鎗、9,10-乙炔基萘或三联苯基结构部分。

58. 根据权利要求1-55中任一项所述的化合物,其中 M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地为对三联苯、芘、偶氮苯、吩嗪、菲咯啉、吡啶、噻吨、**蒽**、红荧烯、蒽、花青、花酰亚胺或花酰胺或其衍生物。

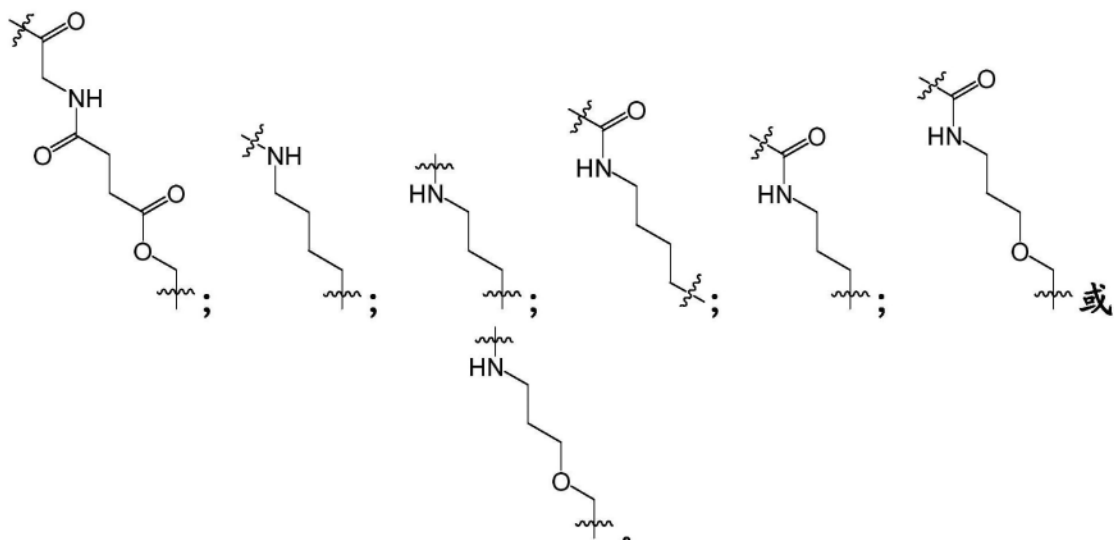
59. 根据权利要求1-55中任一项所述的化合物,其中 M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地为香豆素染料、试卤灵染料、二吡咯亚甲基二氟化硼染料、钌联吡啶染料、能量转移染料、噻唑橙染料、聚甲炔或N-芳基-1,8-萘二甲酰亚胺染料。

60. 根据权利要求1-55中任一项所述的化合物,其中 M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地为芘、芘、芘单酰亚胺或6-FAM或其衍生物。

61. 根据权利要求1-55中任一项所述的化合物,其中 M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地具有以下结构之一:



62. 根据权利要求1-61中任一项所述的化合物,其中 L^7 的至少一次出现包含以下结构之一:



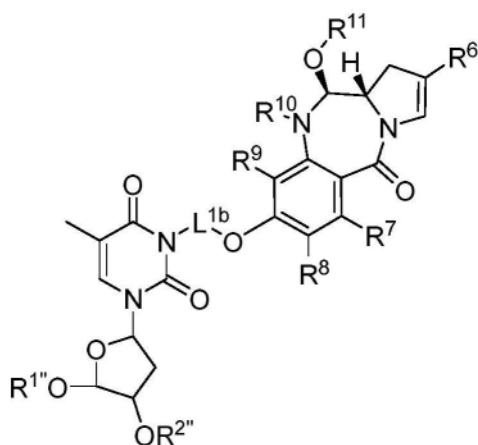
63. 药物组合物,其包含根据权利要求1-62中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

64. 治疗疾病或病症的方法,包括将治疗有效量的根据权利要求1-62中任一项所述的化合物或根据权利要求63所述的药物组合物施用至对此有需要的受试者。

65. 根据权利要求64所述的方法,其中所述疾病或病症为癌症。

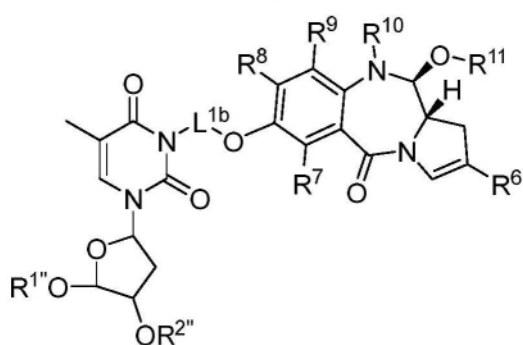
66. 根据权利要求65所述的方法,其中所述癌症为乳腺癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、淋巴瘤和膀胱癌。

67. 具有以下结构 (II) 或 (III) 之一的化合物:



(II)

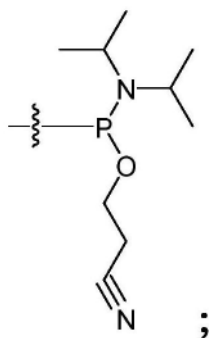
或



(III)

或立体异构体,

其中:

 $R^{1''}$ 为H、保护基或活化的磷结构部分; $R^{2''}$ 为H或具有以下结构:

;

R^6 为H、 $\text{CH}=\text{CHCONH}_2$ 、烷基、烷氧基、杂烷基、杂烷氧基、烷基醚、烷氧基烷基醚、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R^7 、 R^8 和 R^9 独立地为H、OH、 OR_f 、SH、 SR_f 、 NH_2 、 NHR_f 、 NR_fR_g 、烷基、烷氧基、烷基醚或杂烷基;

R^{10} 为氮保护基或H;

R^{11} 为氧保护基、烷基或H;

R_f 和 R_g 独立地为烷基、杂环基或芳基;和

L^{1b} 为任选的亚烷基或任选的杂亚烷基连接基。

68. 根据权利要求67所述的化合物,其中 R^{1b} 为H或4,4'-二甲氧基三苯甲基。

69. 根据权利要求67-68中任一项所述的化合物,其中:

R^6 为烷基;

R^7 和 R^9 为H;

R^8 为 OR_f ;

R^{10} 为氮保护基;

R^{11} 为氧保护基;和

R_f 为烷基。

70. 根据权利要求67-69中任一项所述的化合物,其中 L^{1b} 为亚烷基连接基。

71. 根据权利要求70所述的化合物,其中 L^{1b} 的亚烷基连接基具有奇数个碳原子。

72. 根据权利要求71所述的化合物,其中 L^{1b} 的亚烷基连接基为 C_3 烷基连接基。

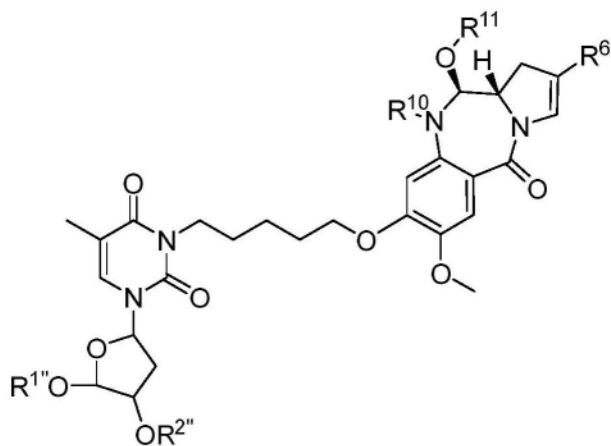
73. 根据权利要求71所述的化合物,其中 L^{1b} 的亚烷基连接基为 C_5 烷基连接基。

74. 根据权利要求70所述的化合物,其中 L^{1b} 的亚烷基连接基具有偶数个碳原子。

75. 根据权利要求74所述的化合物,其中 L^{1b} 的亚烷基连接基为 C_2 烷基连接基。

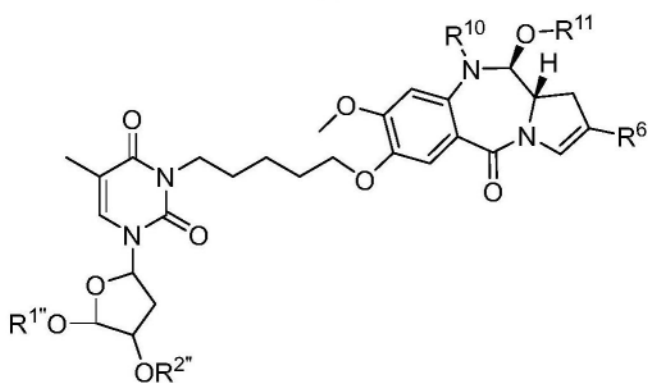
76. 根据权利要求74所述的化合物,其中 L^{1b} 的亚烷基连接基为 C_4 烷基连接基。

77. 根据权利要求67-70中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构(IIa)或(IIIa)之一:



(IIa)

或



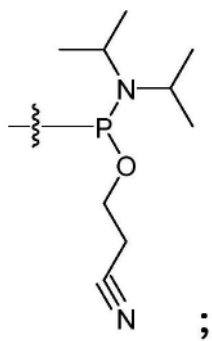
(IIIa)

或立体异构体，

其中：

R^{1''} 为H、保护基或活化的磷结构部分；

R^{2''} 为H或具有以下结构：



R⁶为甲基；

R¹⁰为氮保护基或H；和

R¹¹为氧保护基或H。

用于癌症治疗的吡咯并苯并二氮杂萘缀合物

技术领域

[0001] 本公开内容的实施方案总体上涉及具有烷基化剂的聚合型生物活性化合物以及它们的制备方法。

背景技术

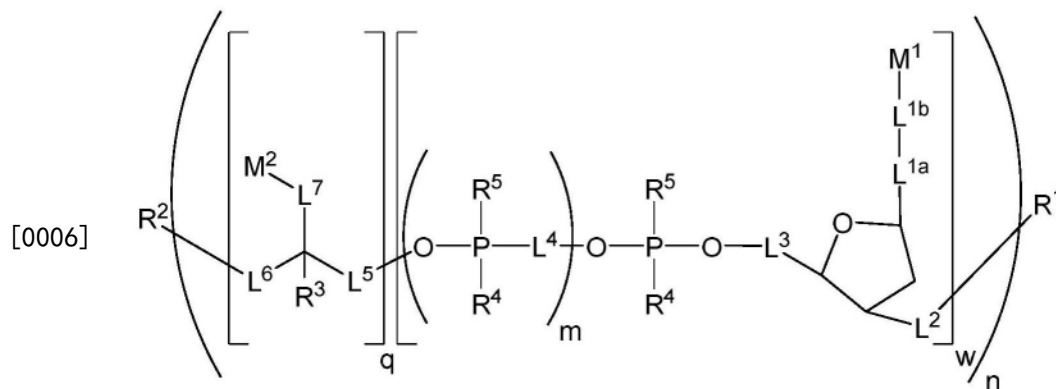
[0002] 与例如化疗不同,靶向药物缀合物将药物递送至靶细胞,具有很少或没有脱靶活性。典型地,靶向药物缀合物包括与生物活性有效载荷或药物连接的靶向分子。通过将独特的靶向能力与生物活性药物的治疗有效性结合,缀合物可以将药物仅递送至预期靶点,并使潜在副作用最小化。

[0003] 抗体药物缀合物(ADC,抗体药物偶联物)是一类特别令人感兴趣的靶向药物缀合物,例如用于癌症治疗。用于癌症治疗的ADC结合了单克隆抗体的靶向特征与细胞毒性剂的杀癌能力,提供了一种具有优于其他化疗药物的若干优点的治疗剂。然而,与ADC构建体的复杂性相关的挑战,特别是抗体和药物之间的化学连接基,已经给开发新的和有效的治疗剂带来了巨大的困难。尽管第一个ADC在2001年获得批准,但下一个ADC过了将近十年才获得批准。截至目前,全球仅有 **Adcetris®**、**Besponsa®**、**Enhertu®**、**Mylotarg®**、**Padcev®**、**Polivy®** 和 **Kadcyla®** 是全球商业可得的 (**Zevalin®** 仅在中国获得批准)。

[0004] 因此,本领域存在对开发具有高治疗指数的有效靶向药物缀合物及其制备方法的需求。本公开内容满足了该需求,并提供了另外的相关优点。

发明内容

[0005] 在一个实施方案中,提供了具有以下结构(I)的化合物:



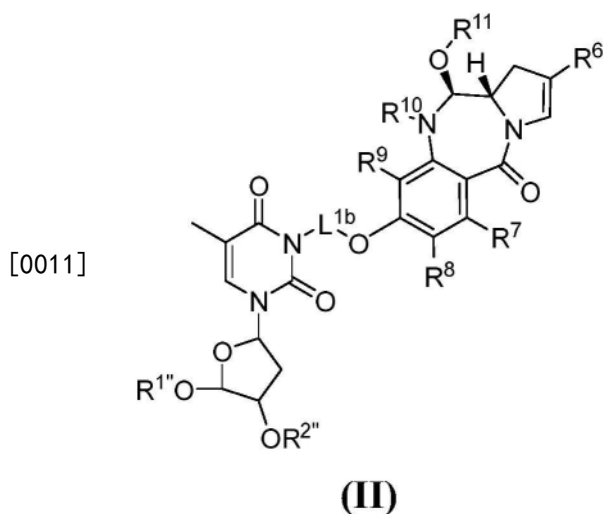
(I)

[0007] 或其立体异构体、互变异构体或盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^{1a} 、 L^{1b} 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^6 、 L^7 、 M^1 、 M^2 、 q 、 w 、 m 和 n 如本文中所定义。结构(I)的化合物在许多应用中具有效用,包括作为治疗剂用于各种治疗方法。

[0008] 在另一实施方案中,提供了组合物,其包含结构(I)的化合物和药学上可接受的载体。

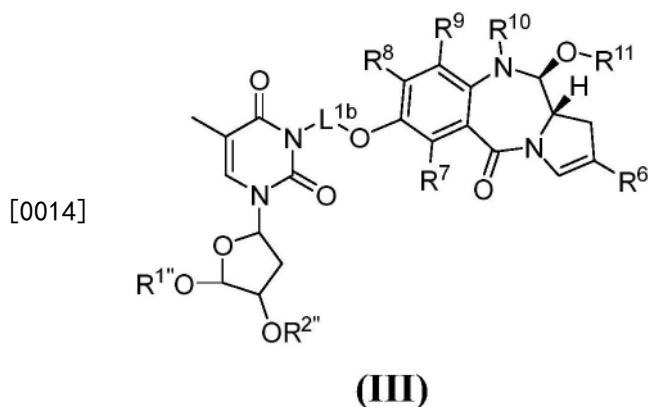
[0009] 在又一实施方案中,提供了治疗疾病的方法,该方法包括将治疗有效量的结构(I)的化合物或包含结构(I)的化合物的组合物施用至对其有需要的受试者,其中M1或M2的每一个独立地为对治疗该疾病有效的生物活性部分。

[0010] 在又一实施方案中,提供了具有以下结构(II)的化合物



[0012] 或其盐、互变异构体或立体异构体,其中R^{1''}、R^{2''}、L^{1b}、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰和R¹¹如本文中所定义。

[0013] 在又一实施方案中,提供了具有以下结构(III)的化合物



[0015] 或其盐、互变异构体或立体异构体,其中R^{1''}、R^{2''}、L^{1b}、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰和R¹¹如本文中所定义。

[0016] 参考以下详细描述,本公开内容的这些和其他方面将是显而易见的。

具体实施方式

[0017] 在下文的描述中,为了提供对本公开内容的各个实施方案的透彻理解,阐述了某些具体细节。然而,本领域技术人员将会理解,本公开内容可以在没有这些细节的情况下实施。

[0018] 除非上下文另有要求,否则遍及本说明书和权利要求书,词语“包括”及其变体,如“包括”和“包含”应被解读为开放式、包容的意义,即“包括、但不限于”。

[0019] 遍及本说明书提及“一个实施方案”或“一种实施方案”意味着结合该实施方案描述的特定特征、结构或特性包括在本公开内容的至少一个/种实施方案中。因此,短语“在一

个实施方案中”或“在一种实施方案中”在编辑本说明书各处的出现并不必然是指同一实施方案。此外,在一个或多个实施方案中,特定特征、结构或特性可以以任何合适的方式组合。

[0020] “氨基”是指-NH₂基团。

[0021] “羧基”是指-CO₂H基团。

[0022] “氰基”是指-CN基团。

[0023] “甲酰基”是指-C(=O)H基团。

[0024] “羟基”是指-OH基团。

[0025] “亚氨基”是指=NH基团。

[0026] “硝基”是指-NO₂基团。

[0027] “氧亚基/氧代”是指=O取代基。

[0028] “氢硫基”是指-SH基团。

[0029] “硫亚基/硫代”是指=S基团。

[0030] “烷基”是指直链或支链烃链基团,其仅由碳和氢原子组成,不含有不饱和度,具有一至十二个碳原子(C₁-C₁₂烷基)、一至八个碳原子(C₁-C₈烷基)或一至六个碳原子(C₁-C₆烷基),并且其通过单键连接至分子的其余部分,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。除非在说明书中另外特别说明,否则烷基基团任选地被取代。

[0031] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分连接到自由基基团的直链或支链二价烃链,其仅由碳和氢组成,不含有不饱和度,并且具有一至十二个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基、亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基、亚丙炔基、亚正丁炔基等。亚烷基链通过单键连接至分子的其余部分并通过单键连接至自由基基团。亚烷基链到分子其余部分和到自由基基团的连接点可以通过链内的一个碳或任意两个碳。除非说明书中另外特别说明,否则亚烷基任选地被取代。

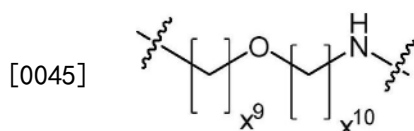
[0032] “亚烯基”或“亚烯基链”是指将分子的其余部分连接到自由基基团的直链或支链二价烃链,其仅由碳和氢组成,含有至少一个碳碳双键,并且具有二至十二个碳原子,例如亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基等。亚烯基链通过单键连接至分子的其余部分并通过双键或单键连接至自由基基团。亚烯基链到分子其余部分和到自由基基团的连接点可以通过链内的一个碳或任意两个碳。除非说明书中另外特别说明,否则亚烯基任选地被取代。

[0033] “亚炔基”或“亚炔基链”是指将分子的其余部分连接到自由基基团的直链或支链二价烃链,其仅由碳和氢组成,含有至少一个碳碳叁键,并且具有二至十二个碳原子,例如亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基等。亚炔基链通过单键连接至分子的其余部分并通过双键或单键连接至自由基基团。亚炔基链到分子其余部分和到自由基基团的连接点可以通过链内的一个碳或任意两个碳。除非说明书中另外特别说明,否则亚炔基任选地被取代。

[0034] “烷基醚”是指如上文定义的任何烷基基团,其中至少一个碳碳键被碳氧键替换。碳氧键可以在末端上(如在烷氧基基团中)或碳氧键可以为内部的(即,C-O-C)。烷基醚包括至少一个碳氧键,但可以包括多于一个。例如,聚乙二醇(PEG)包括在烷基醚的含义内。除非在说明书中另外特别说明,否则烷基醚基团任选地被取代。例如,在一些实施方案中,烷基醚被醇或-OP(=R_a)(R_b)R_c取代,其中,R_a、R_b和R_c中的每一个如对于结构(I)的化合物所定义。

[0043] 其中, x 为 0 或大于 0 的整数, 例如 x 在 0-100 范围内 (例如, 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10)。

[0044] “连接基”是指至少一个原子的连续链, 如碳、氧、氮、硫、磷及其组合, 其将分子的一部分连接至同一分子的另一部分或连接至不同的分子、结构部分或固体载体 (例如, 微粒)。连接基可以通过共价键或其他方式, 如离子键或氢键相互作用来连接分子。在一些实施方案中, 连接基是杂原子连接基 (例如, 包含 1-10 个 Si、N、O、P 或 S 原子)、杂亚烷基 (例如, 包含 1-10 个 Si、N、O、P 或 S 原子和亚烷基链) 或亚烷基连接基 (例如, 包含 1-12 个碳原子)。在一些实施方案中, 杂亚烷基连接基包括以下结构:



[0046] 其中:

[0047] x^9 和 x^{10} 各自独立地为大于 0 的整数。在一些实施方案中, 杂原子连接基为 -O-、-S- 或 -OP(=O)O-。在一些实施方案中, 杂亚烷基连接基包括 -OP(=O)O-。在一些实施方案中, 杂亚烷基连接基包括至少一个 S-S 键。

[0048] “生理上可断裂的连接基”是指在生物体或细胞系统的体内或体外环境存在下时, 可以以规定的方式分裂或分离, 产生两个或多个单独的分子的分子连接体。通常, 诱导这样的切割或断裂事件的生理条件可以包括约 20 至 40 °C 范围内的温度、约 1 atm (101 kPa 或 14.7 psi) 的大气压力、约 6 至 8 的 pH、约 1 至 20 mM 的葡萄糖浓度、大气氧浓度和地球重力。在一些实施方案中, 生理条件包括酶促条件 (即, 酶促切割)。键的切割或断裂可以是均裂的或异裂的。

[0049] “杂亚烯基”为包含至少一个碳碳双键的如上文定义的杂亚烷基。除非在说明书中另外特别说明, 否则杂亚烯基基团任选地被取代。

[0050] “杂亚炔基”为包含至少一个碳碳叁键的如上文定义的杂亚烷基。除非在说明书中另外特别说明, 否则杂亚炔基基团任选地被取代。

[0051] “杂原子连接基”中的“杂原子”是指由一个或多个杂原子组成的连接基基团。示例性的杂原子连接基包括选自 O、N、P 和 S 组成的组的单个原子以及多个杂原子, 例如具有式 -P(O-)(=O)O- 或 -OP(O-)(=O)O- 的连接基及其多聚体和组合。

[0052] “磷酸酯/盐/根”是指 -OP(=O)(R_a)R_b 基团, 其中 R_a 为 OH、O- 或 OR_c; 和 R_b 为 OH、O-、OR_c、硫代磷酸酯/盐/根基团或另外的磷酸酯/盐/根基团, 其中 R_c 为反离子 (例如, Na⁺ 等)。

[0053] “磷酸基烷基”是指 -OP(=O)(R_a)R_b 基团, 其中 R_a 为 OH、O- 或 OR_c; 和 R_b 为 -O 烷基, 其中 R_c 为反离子 (例如, Na⁺ 等)。除非在说明书中另外特别说明, 否则磷酸基烷基基团任选地被取代。例如, 在某些实施方案中, 磷酸基烷基基团中的 -O 烷基结构部分任选地被一个或多个羟基、氨基、氢硫基、磷酸酯、硫代磷酸酯、磷酸基烷基、硫代磷酸基烷基、磷酸基烷基醚、硫代磷酸基烷基醚或 -OP(=O)(R_a)R_bR_c 取代, 其中 R_a、R_b 和 R_c 的每一个如对于结构 (I) 的化合物所定义。

[0054] “磷酸基烷基醚”是指 -OP(=O)(R_a)R_b 基团, 其中 R_a 为 OH、O- 或 OR_c; 和 R_b 为 -O 烷基醚, 其中 R_c 为反离子 (例如, Na⁺ 等)。除非在说明书中另外特别说明, 否则磷酸基烷基醚基团任选地被取代。例如, 在某些实施方案中, 磷酸基烷基醚基团中的 -O 烷基醚结构部分任选地被一

个或多个羟基、氨基、氢硫基、磷酸酯、硫代磷酸酯、磷酸基烷基、硫代磷酸基烷基、磷酸基烷基醚、硫代磷酸基烷基醚或 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 取代,其中 R_a 、 R_b 和 R_c 的每一个如对于结构(I)的化合物所定义。

[0055] “硫代磷酸酯/盐/根”是指 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 基团,其中 R_a 为O或S, R_b 为OH、O⁻、S⁻、OR_d或SR_d;和 R_c 为OH、SH、O⁻、S⁻、OR_d、SR_d、a磷酸酯/盐/根基团或另外的硫代磷酸酯/盐/根基团,其中 R_d 为反离子(例如,Na⁺等)并且条件是:i) R_a 为S;ii) R_b 为S⁻或SR_d;iii) R_c 为SH、S⁻或SR_d;或iv)i)、ii)和/或iii)的组合。

[0056] “硫代磷酸基烷基”是指 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 基团,其中 R_a 为O或S, R_b 为OH、O⁻、S⁻、OR_d或SR_d;和 R_c 为-O烷基,其中 R_d 为反离子(例如,Na⁺等)并且条件是:i) R_a 为S;ii) R_b 为S⁻或SR_d;或iii) R_a 为S和 R_b 为S⁻或SR_d。除非在说明书中另外特别说明,否则硫代磷酸基烷基基团任选地被取代。例如,在某些实施方案中,硫代磷酸基烷基基团中的-O烷基结构部分任选地被羟基、氨基、氢硫基、磷酸酯、硫代磷酸酯、磷酸基烷基、硫代磷酸基烷基、磷酸基烷基醚、硫代磷酸基烷基醚或 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 中的一个或多个取代,其中 R_a 、 R_b 和 R_c 中的每一个如对于结构(I)的化合物所定义。

[0057] “硫代磷酸基烷基醚”是指 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 基团,其中 R_a 为O或S, R_b 为OH、O⁻、S⁻、OR_d或SR_d;和 R_c 为-O烷基醚,其中 R_d 为反离子(例如,Na⁺等)并且条件是:i) R_a 为S;ii) R_b 为S⁻或SR_d;或iii) R_a 为S和 R_b 为S⁻或SR_d。除非在说明书中另外特别说明,否则硫代磷酸基烷基醚基团任选地被取代。例如,在某些实施方案中,硫代磷酸基烷基基团中的-O烷基醚结构部分任选地被羟基、氨基、氢硫基、磷酸酯、硫代磷酸酯、磷酸基烷基、硫代磷酸基烷基、磷酸基烷基醚、硫代磷酸基烷基醚或 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 中的一个或多个取代,其中 R_a 、 R_b 和 R_c 中的每一个如对于结构(I)的化合物所定义。

[0058] “碳环”是指包含3至18个碳原子的稳定的3至18元芳族或非芳族环。除非在说明书中另外特别说明,否则碳环可以是单环、双环、三环或四环的环体系,其可以包括稠合或桥联环体系,并且可以是部分或完全饱和的。非芳族碳环自由基包括环烷基,而芳族碳环自由基包括芳基。除非在说明书中另外特别说明,否则碳环基团任选地被取代。

[0059] “环烷基”是指稳定的非芳族单环或多环碳环,其可以包括稠合或桥联的环系,具有3至15个碳原子,优选具有3至10个碳原子,并且其是饱和或不饱和的,并且通过单键与分子的其余部分连接。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环-[2.2.1]庚基等。除非在说明书中另外特别说明,否则环烷基基团任选地被取代。

[0060] “芳基”是指包含至少一个碳环芳族环的环体系。在一些实施方案中,芳基包含6至18个碳原子。芳基环可以是单环、双环、三环或四环的环体系,其可以包括稠合或桥联的环体系。芳基包括、但不限于衍生自醋蒽烯(aceanthrylene)、茛烯(acenaphthylene)、acephenanthrylene、蒽、蒽(azulene)、苯、蒽(chrysene)、荧蒽(fluoranthene)、茛、as-引达省(indacene)、s-引达省、茛满、茛、萘、非那烯(phenalene)、菲(phenanthrene)、七萘烯(pleiadene)、茛和苯并菲(triphenylene)的芳基。除非在说明书中另外特别说明,否则芳基基团任选地被取代。

[0061] “杂环”是指包含1至12个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的3至18元芳族或非芳族环。除非在说明书中另外特别说明,否则杂环可以是单环、双环、三环或四

环的环体系,其可以包括稠合或桥联的环体系;和杂环中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化;和杂环可以是部分或完全饱和的。芳族杂环的实例在以下杂芳基的定义中列出(即杂芳基是杂环的子集)。非芳族杂环的实例包括、但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、吡唑并嘧啶基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢糠基、三噁烷基、三噻烷基、三嗪烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代硫代吗啉基和1,1-二氧化硫代吗啉基。除非在说明书中另外特别说明,否则杂环基团任选地被取代。

[0062] “杂芳基”是指包含1至13个碳原子、1至6个选自氮、氧和硫的杂原子和至少一个芳族环的5至14元环体系。出于本公开内容的某些实施方案的目的,杂芳基自由基可以是单环、双环、三环或四环的环体系,其可以包括稠合或桥联的环系;和杂芳基自由基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化。实例包括、但不限于氮杂~~革~~基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧戊环基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二噁基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并硫代苯基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑啉酮基、苯并咪唑亚砷基、呋唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并硫代苯基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲哚基、异啉唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂~~革~~基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧代吡啶基、1-氧代嘧啶基、1-氧代吡嗪基、1-氧代哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、蝶啶酮基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶酮基、哒嗪基、吡咯基、吡啶并[2,3-d]嘧啶酮基、喹唑啉基、喹唑啉酮基、喹喔啉基、喹喔啉酮基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基-4-酮基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基-4-酮基、三唑基、四唑基、三嗪基以及硫苯基(即噻吩基)。除非在说明书中另外特别说明,否则杂芳基基团任选地被取代。

[0063] 前缀“亚-”是指通过单键连接至分子的其余部分并通过单键连接至自由基的特定结构特征(例如,烷基、芳基、杂烷基、杂芳基)。换言之,前缀“亚-”是指具有与其连接的结构部分的结构特征的连接基。“亚-”链与分子的其余部分和与自由基基团的连接点可以经过链内的一个原子或链内的任何两个原子。例如,杂亚芳基是指包含如本文中所定义的杂芳基结构部分的连接基。

[0064] “稠合”是指包含至少两个环的环体系,其中两个环共享至少一个共同的环原子,例如两个共同的环原子。当稠合环为杂环基环或杂芳基环时,(一个或多个)共同的环原子可以是碳或氮。稠合环包括双环、三环、四环等。

[0065] 本文所使用的术语“(被)取代(的)”意指任何上述基团(例如,烷基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、杂亚烯基、杂亚炔基、烷氧基、烷基醚、磷酸基烷基、磷酸基烷基醚、硫代磷酸基烷基、硫代磷酸基烷基醚、碳环、环烷基、芳基、杂环和/或杂芳基),其中至少一个氢原子(例如,1、2、3或所有氢原子)被到非氢原子的键替代,所述非氢原子例如但不限于:卤素原子如F、Cl、Br和I;基团如羟基基团、烷氧基基团和酯基团中的氧原子;基团如硫醇基

团、硫代烷基基团、砷基团、磺酰基基团和亚砷基团中的硫原子；基团如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺中的氮原子；基团如三烷基甲硅烷基基团、二烷基芳基甲硅烷基基团、烷基二芳基甲硅烷基基团和三芳基甲硅烷基基团中的硅原子；和各种其它基团中的其它杂原子。“（被）取代（的）”还意指任何上述基团，其中一个或多个氢原子被到杂原子的高级键（例如，双键或叁键）替代，所述杂原子如氧亚基、羰基、羧基和酯基团中的氧；和基团例如亚胺、肟、腈和腈中的氮。例如，“（被）取代（的）”包括其中一个或多个氢原子被以下替代的任何上述基团： $-\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 。“（被）取代（的）”还意指其中一个或多个氢原子被以下替代的任何上述基团： $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 。在上文中， R_g 和 R_h 相同或不同且独立地为氢、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。“（被）取代（的）”另外意指任何上述基团，其中一个或多个氢原子被到氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧亚基、硫亚基、卤素、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基基团的键替代。此外，前述取代基中的每一个也可以任选地被一个或多个上述取代基取代。

[0066] “共轭”是指一个p-轨道与另一个p-轨道在插入的 σ 键上的交叠。共轭可以发生在环状或非环化合物中。“共轭度”是指至少一个p-轨道与另一个p-轨道在插入的 σ 键上的交叠。例如，1,3-丁二烯具有一个共轭度，而苯及其它芳族化合物通常具有多个共轭度。荧光和着色化合物通常包含至少一个共轭度。

[0067] “荧光”是指能够吸收特定频率的光并发射不同频率的光的分子。荧光是本领域普通技术人员公知的。

[0068] “着色”是指吸收有色光谱（即红色、黄色、蓝色等）内的光的分子。

[0069] 术语“生物分子”是指多种生物材料中的任一种，包括核酸、碳水化合物、氨基酸、多肽、糖蛋白、激素、适配子及其混合物。更具体地，该术语旨在包括、但不限于RNA、DNA、寡核苷酸、修饰或衍生的核苷酸、酶、受体、朊病毒、受体配体（包括激素）、抗体、抗原和毒素，以及细菌、病毒、血细胞和组织细胞。如本文中进一步描述那样，通过使生物分子与具有反应性基团的化合物接触来制备本公开内容的可视觉检测的生物分子（例如，具有与其连接的生物分子的结构(I)的化合物），所述反应性基团能够经由生物分子上的任何可用原子或官能团如氨基、羟基、羧基或氢硫基基团将生物分子连接到所述化合物。

[0070] “反应性基团”是能够与第二反应性基团（例如，“互补的反应性基团”）反应以形成一个或多个共价键的结构部分，例如通过置换、氧化、还原、加成或环加成反应。示例性反应性基团提供于表1中，并且包括例如，亲核试剂、亲电试剂、二烯、亲二烯体、醛、肟、腈、炔烃、胺、叠氮化物、酰基叠氮化物、酰卤、腈、硝酮、氢硫基、二硫化物、磺酰卤、异硫氰酸酯、酰亚氨基酯(imidoester)、活化的酯、酮、 α,β -不饱和羰基、烯炔、马来酰亚胺、 α -卤代酰亚胺、环氧化物、氮丙啶、四嗪、四唑、磷、生物素、硫杂环丙烷等。

[0071] “生物共轭/缀合/偶联”及相关变体是指在两个分子之间形成稳定共价键的化学反应策略。术语“生物共轭/缀合/偶联”通常用于其中一个分子为生物分子（例如抗体），但也可用于描述与非生物分子（例如聚合物树脂）形成共价键。由这样的反应策略产生的产物

或化合物是“共轭物/缀合物/偶联物”、“生物共轭物/生物缀合物/生物偶联物”或语法上的等价物。

[0072] 术语“可见”和“可视觉检测”在本文中用于指在没有预先照射或化学或酶促活化的情况下通过视觉检查可观察到的物质。这样的可视觉检测的物质在约300nm至约900nm范围内的光谱区域内吸收和发射光。优选地,这样的物质是强烈着色的,优选地具有至少约40,000,更优选至少约50,000,还更优选至少约60,000,又还更优选至少约70,000,并且最优选至少约80,000M⁻¹cm⁻¹的摩尔消光系数。本公开内容的化合物可以通过用肉眼观察或借助于光学基检测装置(包括、但不限于吸收分光光度计、透射光显微镜、数码相机和扫描仪)进行检测。可视觉检测的物质不限于发射和/或吸收可见光谱中的光的那些物质。在紫外(UV)区域(约10nm至约400nm)、红外(IR)区域(约700nm至约1mm)中发射和/或吸收光的物质,以及在电磁光谱的其它区域中发射和/或吸收的物质也包括在“可视觉检测的”物质的范围内。

[0073] 出于本公开内容的实施方案的目的,术语“光稳定的可见染料”是指如上文所定义的可视觉检测的化学结构部分,并且在暴露至光时不会显著改变或分解。优选地,光稳定的可见染料在暴露至光至少一小时后不表现出显著的漂白或分解。更优选地,可见染料在暴露至光至少12小时,还更优选至少24小时,还又更优选至少一周,且最优选至少一个月后是稳定的。适用于本公开内容的化合物和方法的光稳定的可见染料的非限制性实例包括偶氮染料、硫靛染料、喹吡啶酮染料、二噁嗪、酞菁、花酮、二酮吡咯并吡咯、喹啉酮和truarycarbonium。

[0074] 本文所使用的术语“茈萜生物”旨在包括可视觉检测的任何取代的茈萜。然而,该术语不旨在包括茈萜本身。类似地使用术语“葱萜生物”、“萘萜生物”和“茈萜生物”。在一些优选的实施方案中,衍生物(例如,茈萜、茈萜、葱萜或萘萜生物)是茈萜、葱萜、萘萜或茈萜的酰亚胺、双酰亚胺或肼酰亚胺衍生物。

[0075] 本公开内容的各个实施方案的可视觉检测的分子可用于多种分析应用,如生物化学和生物医学应用,其中需要确定特定分析物(例如,生物分子)的存在、位置或数量。因此,在另一个方面中,本公开内容提供了视觉检测生物分子的方法,该方法包括:(a)向生物体系提供可视觉检测的生物分子,该生物分子包含连接至生物分子的结构(I)的化合物;和(b)通过其可见性质检测生物分子。出于本公开内容的目的,短语“通过其可见性质检测生物分子”意指在没有照射或化学或酶促活化的情况下,用肉眼或借助于光学基检测装置(包括、但不限于吸收分光光度计、透射光显微镜、数码相机和扫描仪)观察生物分子。可以将密度计用于定量存在的可视觉检测的生物分子的量。例如,可以通过测量相对光学密度来确定两个样品中生物分子的相对量。如果每个生物分子的染料分子的化学计量是已知的,并且染料分子的消光系数是已知的,则生物分子的绝对浓度也可以由光密度的测量来测定。如本文中所使用,术语“生物体系”用于指除了可视觉检测的生物分子之外还包含一种或多种生物分子的任何溶液或混合物。这样的生物体系的非限制性实例包括细胞、细胞提取物、组织样品、电泳凝胶、分析混合物和杂交反应混合物。

[0076] “固体载体”或“固体树脂”是指本领域已知的用于分子的固相载体的任何固体基底,例如“微粒”是指用于连接至本公开内容的化合物的许多小颗粒中的任何一种,包括、但不限于玻璃珠、磁珠、聚合物珠、非聚合物珠等。在某些实施方案中,微粒包括聚苯乙烯珠。

在一些实施方案中,固体载体或固体树脂为可控孔度玻璃或大孔聚苯乙烯。

[0077] “固体载体残基”是指当分子从固体支持物上切割时,仍然连接至分子的官能团。固体载体残基是本领域已知的,并且可以基于固体载体的结构和将分子与其连接的基团容易地得出。

[0078] “靶向结构部分”是与特定靶标如分析物分子选择性结合或缔合的结构部分。“选择性(地)”结合或缔合意指相对于其它靶标,靶向结构部分优先与期望的靶标缔合或结合。在一些实施方案中,本文公开的化合物包括到靶向结构部分的连接体,以便选择性地化合物与感兴趣的分析物(即,靶向结构部分的靶标)结合或缔合,从而允许检测分析物。示例性靶向结构部分包括、但不限于抗体、抗原、核酸序列、酶、蛋白质、细胞表面受体拮抗剂等。在一些实施方案中,靶向结构部分是细胞上或细胞中的靶特征(例如,细胞膜或其它细胞结构上的靶特征)选择性结合或缔合的结构部分,例如抗体,从而允许检测感兴趣的细胞。在某些实施方案中,与期望的分析物选择性结合或缔合的小分子也被认为是靶向结构部分。本领域技术人员将理解其它分析物和相应的靶向结构部分将可用于各种实施方案。

[0079] “碱基配对结构部分”是指能够经由氢键(例如,Watson-Crick碱基配对)与互补杂环结构部分杂化的杂环结构部分。碱基配对结构部分包括天然和非天然碱基。碱基配对结构部分的非限制性实例是RNA和DNA碱基如腺苷、鸟苷、胸苷、胞嘧啶和尿苷及其类似物。

[0080] 本文中公开的公开内容的实施方案还意在包括通过将一个或多个原子替换为具有不同原子质量或质量数的原子的同位素标记的所有化合物。可以引入所公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。

[0081] 同位素标记的结构(I)的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或类似于下文描述和在以下实施例中的方法,使用合适的同位素标记的试剂代替先前使用的非标记试剂来制备。

[0082] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在指代这样一种化合物,它足够稳固以承受从反应混合物中分离到有用的纯度,并配制成有效的治疗剂。

[0083] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可以发生或可以不发生,且该描述包括其中所述事件或情形发生的情况和其中不发生的情况。例如,“任选被取代的烷基”意指烷基基团可以被取代或可以不被取代,并且说明书包括被取代的烷基基团和不具有取代的烷基基团。

[0084] “盐”包括酸和碱加成盐二者。

[0085] “酸加成盐”是指与无机酸和有机酸形成的那些盐,所述无机酸如为但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,所述有机酸如为但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙酸-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代戊二酸、甘油磷酸、羟基乙酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一烯酸等。

[0086] “碱加成盐”是指由无机碱或有机碱加成至游离酸所制备的那些盐。衍生自无机碱的盐包括、但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括、但不限于伯胺、仲胺和叔胺,被取代的胺包括天然存在的被取代的胺,环胺和碱性离子交换树脂,如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇氨、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、N,N-二苄基乙二胺、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤类、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱、咖啡因等。

[0087] 结晶可以产生本文中描述的化合物的溶剂合物。本公开内容的实施方案包括所描述的化合物的所有溶剂合物。如本文中所使用,术语“溶剂合物”是指包含一个或多个本公开内容的化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集物。溶剂可以为水,在这种情况下,溶剂合物可以为水合物。或者,溶剂可以为有机溶剂。因此,本公开内容的化合物可以作为水合物存在,包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化形式。本公开内容的化合物可以是真正的溶剂合物,而在其他情况下,本公开的化合物可以仅仅保留外来水或另一种溶剂,或者是水加上一些外来溶剂的混合物。

[0088] 本公开内容的化合物(例如,结构I的化合物)或它们的盐、互变异构体或溶剂合物的实施方案可以含有一个或多个立体中心并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构体形式,根据绝对立体化学,这些形式可以被定义为(R)-或(S)-或定义为氨基酸的(D)-或(L)-。本公开内容的实施方案意在包括所有这样的可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或者使用常规技术,例如色谱和分级结晶来拆分。用于制备/分离单个对映体的常规技术包括从合适的光学纯前体进行手性合成,或者使用例如手性高压液相色谱(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。当本文中描述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称性中心时,除非另有说明,否则该化合物旨在包括E和Z几何异构体二者。同样,所有互变异构形式也旨在包括在内。

[0089] “立体异构体”是指由通过相同的键键合的相同的原子构成,但具有不可互换的不同的三维结构的化合物。本公开内容考虑了各种立体异构体及其混合物,并且包括“对映异构体”,这是指分子是彼此不可叠加的镜像的两种立体异构体。

[0090] “互变异构体”是指从分子的一个原子到同一分子的另一个原子的质子迁移。本公开内容包括任何所述化合物的互变异构体。本领域普通技术人员可容易地获得化合物的各种互变异构体形式。

[0091] 本文使用的化学命名方案和结构图是使用ACD/Name版本9.07软件程序和/或ChemDraw Ultra版本11.0软件命名程序(CambridgeSoft)的I.U.P.A.C.命名系统的修改形式。也使用本领域普通技术人员熟悉的通用名称。

[0092] 化合物

[0093] 如上文所述及,在本公开内容的一个实施方案中,提供了可用作生物活性结构部分如烷基化剂与靶向结构部分之间的共价连接基的化合物。在其他实施方案中,提供了可用作合成中间体的化合物,用于制备包含一个或多个生物活性结构部分的化合物。因此,在一些实施方案中, M^1 和 M^2 在每次出现时独立地为包含烷基化剂或荧光染料的结构部分,条件

是 M^1 或 M^2 的至少一次出现不是荧光染料。在一些实施方案中, M^1 或 M^2 为烷基化剂(例如,吡咯并苯并二氮杂~~革~~(PBD)等)。

[0094] 通过本文中公开的实施方案提供了许多有利之处,包括控制连接至聚合物骨架和任何后续靶向结构部分的生物活性结构部分 M^1 和 M^2 的数量、聚合物骨架上相邻生物活性结构部分之间的间距(例如生物活性部分 M^1 和 M^2 中的每一个有多远或多近)以及聚合物骨架与生物活性结构部分之间的间距(例如连接基离开聚合物骨架的长度)的能力。这允许构建具有生物活性部分的化合物,以促进DNA的鸟嘌呤(G)的烷基化,使得连接到聚合物主链的生物活性部分位于DNA小沟内的低能位置。本公开中公开的化合物具有多种烷基化剂作为生物活性部分,其被允许形成链间和/或链内DNA交联,导致更大的DNA稳定性。这允许构建具有生物活性结构部分的化合物,以促进DNA的鸟嘌呤(G)的烷基化,使得连接到聚合物骨架的生物活性结构部分位于DNA小沟内的低能量位置。本公开内容中公开的化合物具有多种烷基化剂作为生物活性结构部分,其被允许形成链间和/或链内DNA交联,导致更大的DNA稳定性。

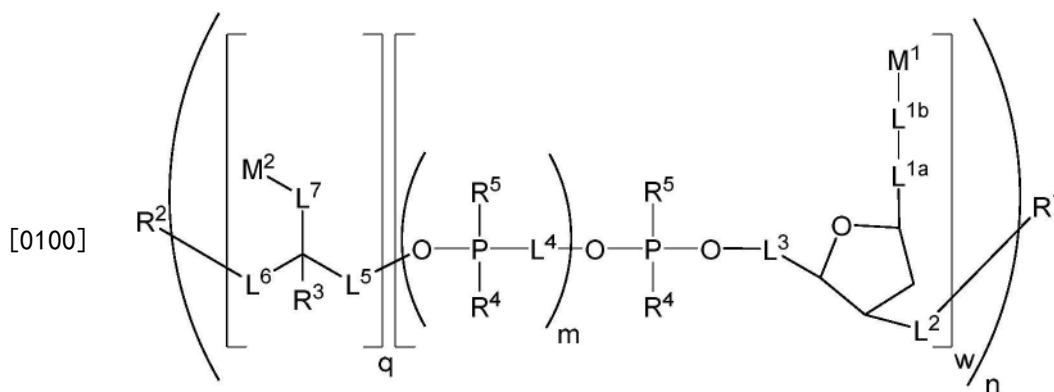
[0095] 生物活性结构部分可以通过生理上可断裂的或不可断裂的连接基连接到聚合物骨架。本公开内容中描述的工序提供了选择性安装生理上可断裂的或不可断裂的连接基的能力。这允许合成具有生理上可断裂和不可断裂的与一个或多个生物活性结构部分的连接基的化合物。在这点上,生物活性结构部分可以根据生理条件被顺序断裂。此外,可以合成具有通过生理上可断裂和/或不可断裂的连接基连接的生物活性结构部分和荧光结构部分的化合物。

[0096] 本公开内容的一些实施方案提供了可用于同时靶向、治疗 and 检测的治疗剂、靶向结构部分和染料结构部分(例如,生色团或荧光团)的组合。将聚合物-药物构建体偶联至靶向试剂如抗体、抗体片段、蛋白质或其他临床上感兴趣的试剂的容易性为各种各样感兴趣的应用(例如,表面化学、分析开发等)提供了效用。因此,在一些实施方案中, M 是生色团或荧光团(例如,FITC、5-FAM、6-FAM等)。

[0097] 某些实施方案的化合物还提供其它期望的性质,包括增强的渗透性和保留效果。除了提供必要的溶解性特性之外,可以调节本化合物的实施方案的化学特征以调整化合物渗透患病细胞/组织并保留在其中的能力。这些特征允许通过增加渗透来有效递送生物活性剂,并且通过增强保留来提高功效。

[0098] 因此,应当理解的是,如上文阐述的结构(I)、(II)或(III)的化合物的任何实施方案可以独立地与其他实施方案组合,以形成上文未具体阐述的本公开内容的实施方案。应当理解的是,在本说明书中,仅当所示式的取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,才允许这样的组合。

[0099] 因此,一个实施方案提供了具有以下结构(I)的化合物:



(I)

[0101] 或其立体异构体、药用盐或互变异构体,其中:

[0102] M^1 在每次出现时独立地为不存在、包含吡咯并苯并二氮杂~~革~~的结构部分、小沟结合剂或荧光染料,条件是, M^1 的至少一次出现为吡咯并苯并二氮杂~~革~~;

[0103] M^2 在每次出现时独立地为包含吡咯并苯并二氮杂~~革~~的结构部分、小沟结合剂或荧光染料;

[0104] L^{1a} 在每次出现时独立地为杂亚芳基连接基;

[0105] L^{1b} 在每次出现时独立地,在 M^1 不存在时为H,或者在 M^1 为吡咯并苯并二氮杂~~革~~或荧光染料时为亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基连接基;

[0106] L^2 、 L^3 、 L^5 、 L^6 和 L^7 在每次出现时独立地为任选的亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基连接基;

[0107] L^4 在每次出现时独立地为亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、杂亚烯基或杂亚炔基连接基;

[0108] R^1 和 R^2 彼此独立地为H、OH、SH、烷基、烷氧基、烷基醚、杂烷基、 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 、Q、或其经保护的形式、 L' 或小沟结合剂;

[0109] R^3 在每次出现时独立地为H、烷基或烷氧基;

[0110] R^4 在每次出现时独立地为O-、S-、 OR_d 或 SR_d ;

[0111] R^5 在每次出现时独立地为氧亚基、硫亚基或不存在;

[0112] R_a 为O或S;

[0113] R_b 为OH、SH、O-、S-、 OR_d 或 SR_d ;

[0114] R_c 为OH、SH、O-、S-、 OR_d 、 OL' 、 SR_d 、烷基、烷氧基、杂烷基、杂烷氧基、烷基醚、烷氧基烷基醚、磷酸酯、硫代磷酸酯、磷酸基烷基、硫代磷酸基烷基、磷酸基烷基醚或硫代磷酸基烷基醚;

[0115] R_d 为反离子;

[0116] Q在每次出现时独立地为包含反应性基团的结构部分或其经保护的形式,其能够与分析物分子、靶向结构部分、固体载体或互补的反应性基团 Q' 形成共价键;

[0117] L' 在每次出现时独立地为包含到Q的共价键的连接基、包含到靶向结构部分的共价键的连接基、包含到分析物分子的共价键的连接基、包含到固体载体的共价键的连接基、包含到固体载体残基的共价键的连接基、包含到核苷的共价键的连接基或包含到另外的结

构(I)的化合物的共价键的连接基;

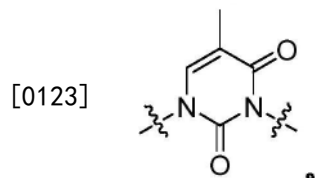
[0118] m在每次出现时为0以上的整数;

[0119] n为1以上的整数;和

[0120] q和w在每次出现时独立地为0或1,条件是q或w中的至少一个在一次出现时为1。

[0121] 结构(I)的化合物中的各个连接基和取代基(例如, M^1 、 M^2 、 Q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_c 、 L^{1a} 、 L^{1b} 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^6 和 L^7)任选地被一个或多个取代基取代。例如,在一些实施方案中,选择任选的取代基以优化结构(I)的化合物的水溶性或其他性质。在某些实施方案中,结构(I)的化合物中的每个生色团、烷基、烷氧基、烷基醚、杂亚芳基、杂烷基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、杂亚烯基、杂亚炔基、烷氧基烷基醚、磷酸基烷基、硫代磷酸基烷基、磷酸基烷基醚和硫代磷酸基烷基醚任选地被一个或多个选自下组的取代基取代:羟基、烷氧基、烷基醚、烷氧基烷基醚、氢硫基、氨基、烷基氨基、羧基、磷酸酯、硫代磷酸酯、磷酸基烷基、硫代磷酸基烷基、磷酸基烷基醚和硫代磷酸基烷基醚。在某些实施方案中,任选的取代基为-OP(= R_a)(R_b) R_c ,其中 R_a 、 R_b 和 R_c 如对于结构(I)的化合物所定义。

[0122] 在一些实施方案中, L^{1a} 的至少一次出现为任选被取代的5-9元杂亚芳基连接基。在某些实施方案中, L^{1a} 为被取代的5元杂亚芳基连接基。在某些实施方案中, L^{1a} 为被取代的6元杂亚芳基连接基。在某些实施方案中, L^{1a} 为被取代的7元杂亚芳基连接基。在某些实施方案中, L^{1a} 为被取代的8元杂亚芳基连接基。在某些实施方案中, L^{1a} 为被取代的9元杂亚芳基连接基。在一些相关的实施方案中, L^{1a} 被氧亚基、烷基(例如,甲基、乙基等)或其组合取代。在某些实施方案中, L^{1a} 在每次出现时为未取代的。在一些更具体的实施方案中, L^{1a} 在每次出现时独立地为嘧啶。在一些更具体的实施方案中, L^{1a} 在每次出现时独立地为胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施方案中, L^{1a} 在每次出现时独立地选自胞嘧啶和胸腺嘧啶,使得化合物包含能够与靶DNA序列形成三链的胞嘧啶和胸腺嘧啶碱基的序列。在一些更具体的实施方案中, L^{1a} 具有以下结构:



[0124] 在一些实施方案中, L^{1b} 为亚烷基连接基。在某些实施方案中, L^{1b} 的

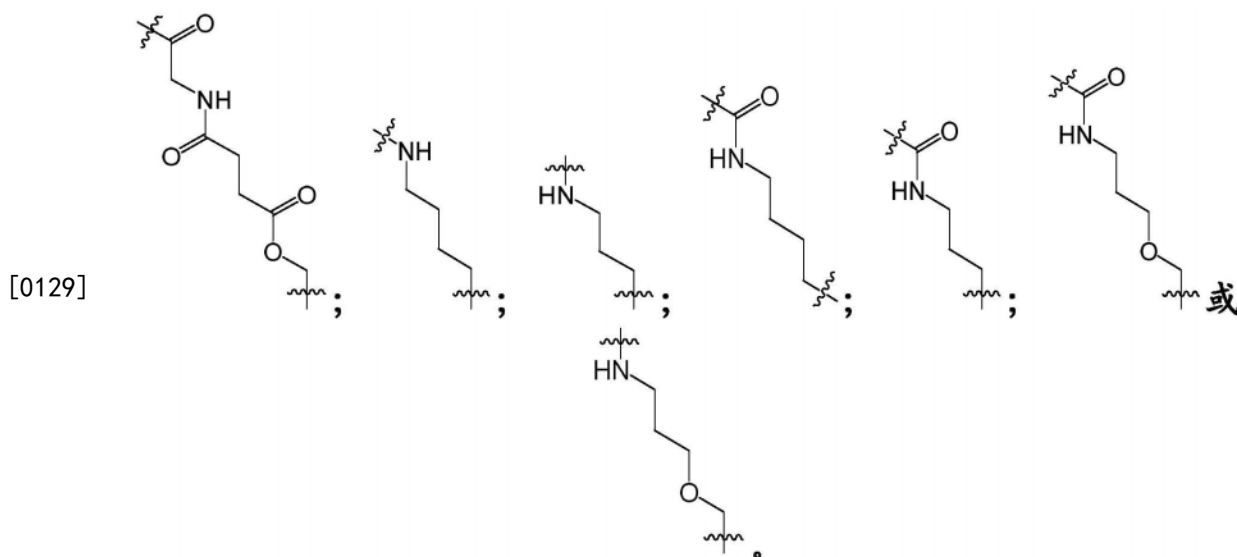
[0125] 亚烷基连接基具有奇数个碳原子。在一些实施方案中, L^{1b} 的亚烷基连接基为 C_3 烷基连接基。在一些实施方案中, L^{1b} 的亚烷基连接基为 C_5 烷基连接基。在一些实施方案中, L^{1b} 的亚烷基连接基具有偶数个碳原子。在一些更具体的实施方案中, L^{1b} 的亚烷基连接基为 C_2 烷基连接基。在一些实施方案中, L^{1b} 的亚烷基连接基为 C_4 烷基连接基。在一些实施方案中, L^{1b} 在每次出现时独立地为任选的亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、杂亚烯基、杂亚炔基、亚烷基杂亚芳基亚烷基、亚烷基亚杂环基亚烷基、亚烷基亚碳环基亚烷基、杂亚烷基杂亚芳基亚烷基、杂亚烷基亚杂环基亚烷基、杂亚烷基亚碳环基亚烷基、杂亚烷基杂亚芳基杂亚烷基、杂亚烷基亚杂环基杂亚烷基、杂亚烷基亚碳环基杂亚烷基、亚烷基杂亚芳基杂亚烷基、亚烷基亚杂环基杂亚烷基、亚烷基亚碳环基杂亚烷基、杂亚芳基、亚杂环基、亚碳环基、亚烷基杂亚芳基、亚烷基亚杂环基、杂亚芳基亚烷基、亚烷基亚碳环基、亚碳环基亚烷基、杂亚烷基杂亚芳基、杂亚烷基亚杂环基、杂亚芳基杂亚烷基、杂亚烷基亚碳环基、亚碳环基杂亚烷基

基或杂原子连接基。在一些实施方案中, L^{1b} 为任选被取代的杂亚烯基连接基。

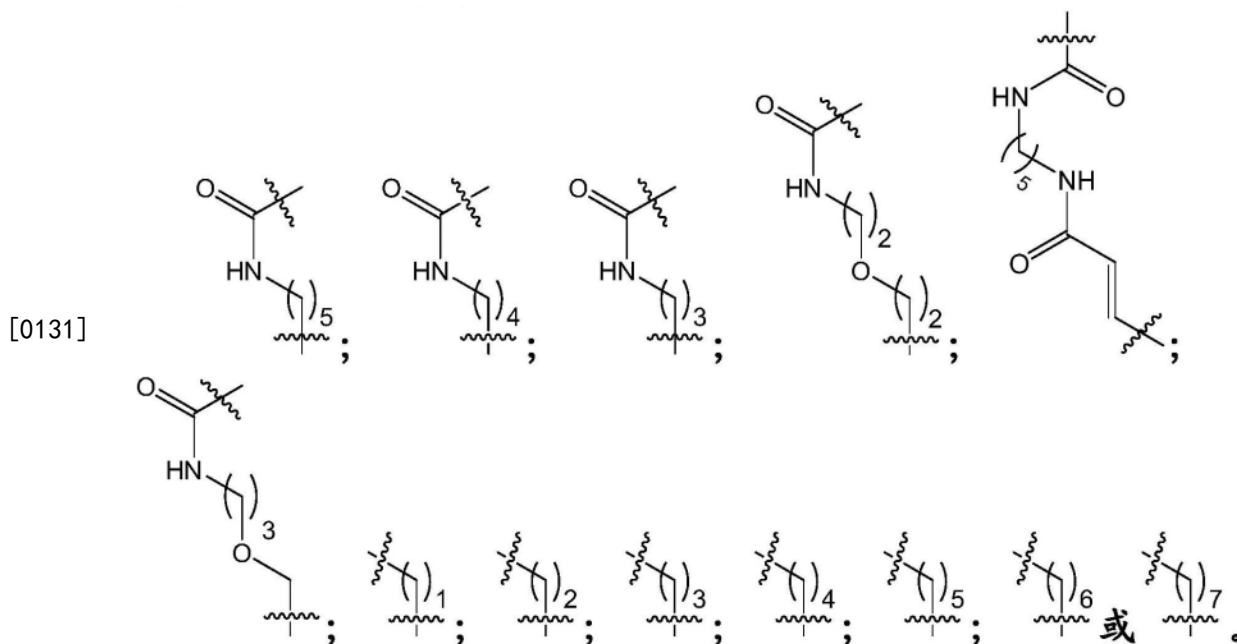
[0126] 在一些实施方案中, L^{1b} 的至少一次出现是被取代的。在某些实施方案中, L^{1b} 在每次出现时是被取代的。在一些更具体的实施方案中, L^{1b} 被氧亚基取代。

[0127] 连接基 L^{1a} 、 L^{1b} 和 L^7 可以用作 M^1 和 M^2 结构部分到化合物的剩余部分的连接点。例如, 在一些实施方案中, 制备结构 (I) 的化合物的合成前体, 并且使用任何数量本领域已知的偶联方法的将 M^1 和 M^2 结构部分连接至该合成前体。在更多的实施方案中, 对于 L^{1b} 或 L^7 的至少一次出现, 官能团包括烯烃、酯、酰胺、硫代酯、二硫化物、碳环、杂环或杂芳基基团。在更多的实施方案中, 对于 L^{1b} 或 L^7 的至少一次出现, 官能团包括烯烃、酯、酰胺、硫代酯、硫脲、二硫化物、碳环、杂环或杂芳基基团。在其他实施方案中, 官能团包括酰胺或硫脲。

[0128] 在更具体的实施方案中, L^7 的至少一次出现包括以下结构之一:

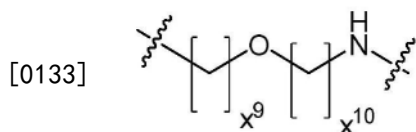


[0130] 在一些实施方案中, L^{1b} 具有以下结构之一:



[0132] 在一些实施方案中, L^2 的至少一次出现为不存在。在一些更具体的实施方案中, L^2 在每次出现时为不存在。在一些具体的实施方案中, L^2 的至少一次出现为杂亚烷基。在某些

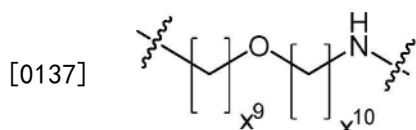
实施方案中, L^2 的至少一次出现包括氧。在一些实施方案中, L^2 的至少一次出现具有以下结构:



[0134] 其中:

[0135] x^9 和 x^{10} 彼此独立地为大于0的整数。

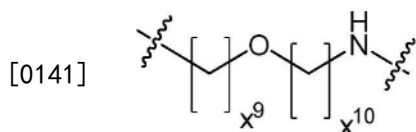
[0136] 在一些实施方案中, x^9 为1、2、3或4。在某些实施方案中, x^{10} 为2、3、4或5。在一些具体的实施方案中, x^9 为1或2和 x^{10} 为2、3或4。在某些具体的实施方案中, L^2 的每次出现为杂亚烷基。在一些更具体的实施方案中, L^2 的每次出现包括氧。在某些更具体的实施方案中, L^2 的每次出现具有以下结构:



[0138] 其中:

[0139] x^9 和 x^{10} 彼此独立地为大于0的整数。

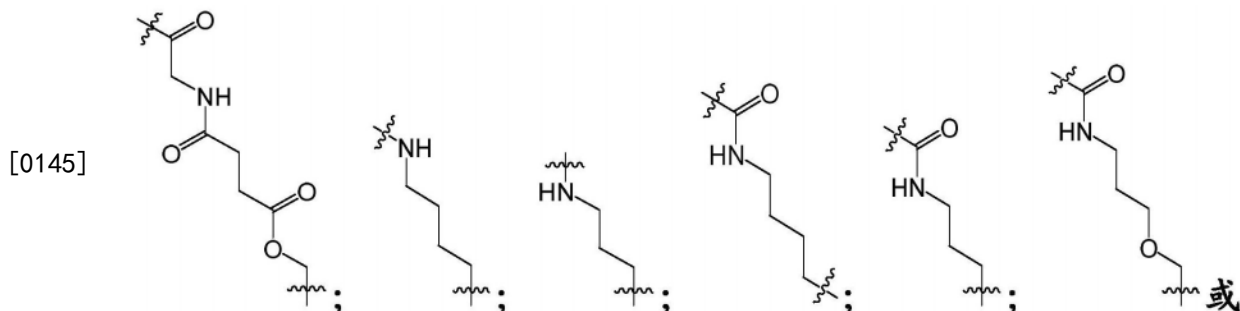
[0140] 在一些实施方案中, x^9 为1、2、3或4。在某些实施方案中, x^{10} 为2、3、4或5。在更具体的实施方案中, x^9 为1或2和 x^{10} 为2、3或4。在某些其他实施方案中, L^2 的至少一次出现包括以下结构:

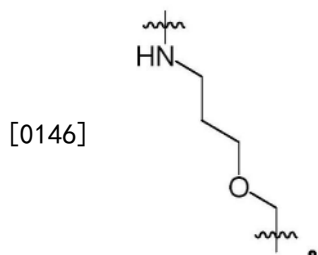


[0142] 其中:

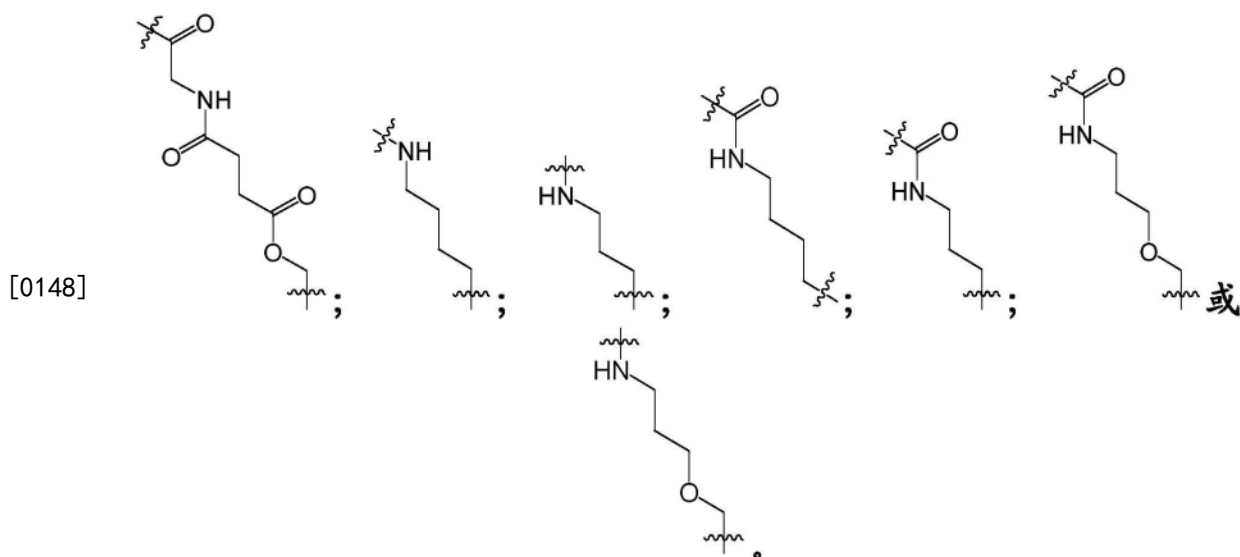
[0143] x^9 和 x^{10} 彼此独立地为大于0的整数。

[0144] 在某些实施方案中, L^2 另外包括生理上可断裂的连接基。在更具体的实施方案中, L^2 的至少一次出现包括酰胺键、酯键、磷酸二酯键、二硫化物键、双键、叁键、醚键、胺、包含一个或多个氨基酸残基的氨基酸序列、酮、二醇、氰基、硝基或其组合。在更具体的实施方案中, L^2 的至少一次出现包括被转氨酶或半胱氨酸蛋白酶识别的氨基酸序列。在某些实施方案中, 氨基酸序列为 Leu-Pro-X-Thr-Gly, 其中 X 为任何氨基酸残基。在更具体的实施方案中, L^2 的至少一次出现包括以下结构之一:

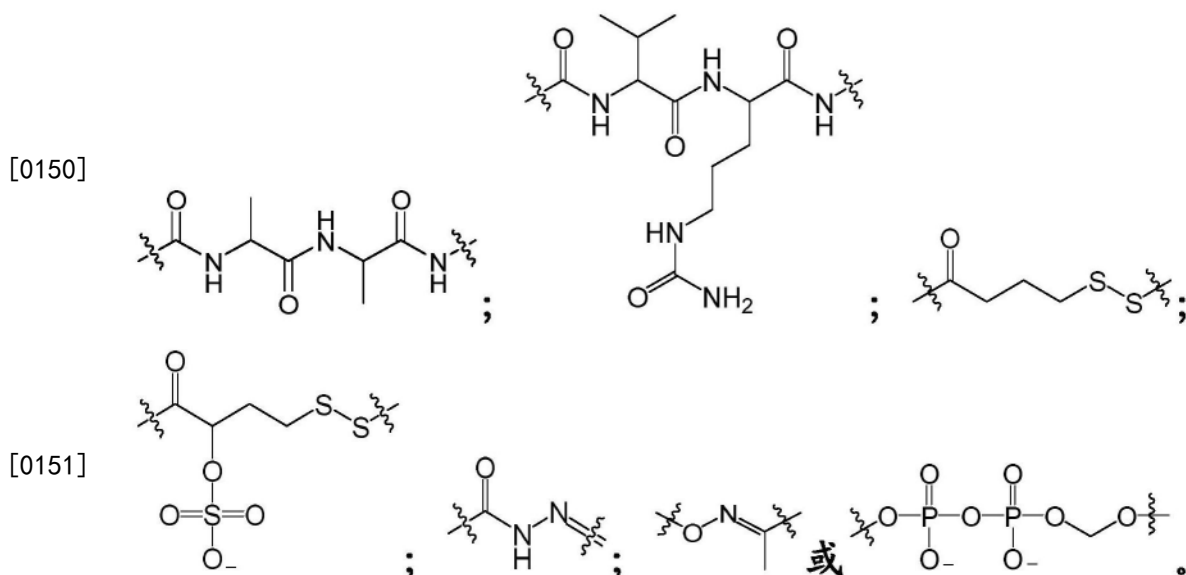




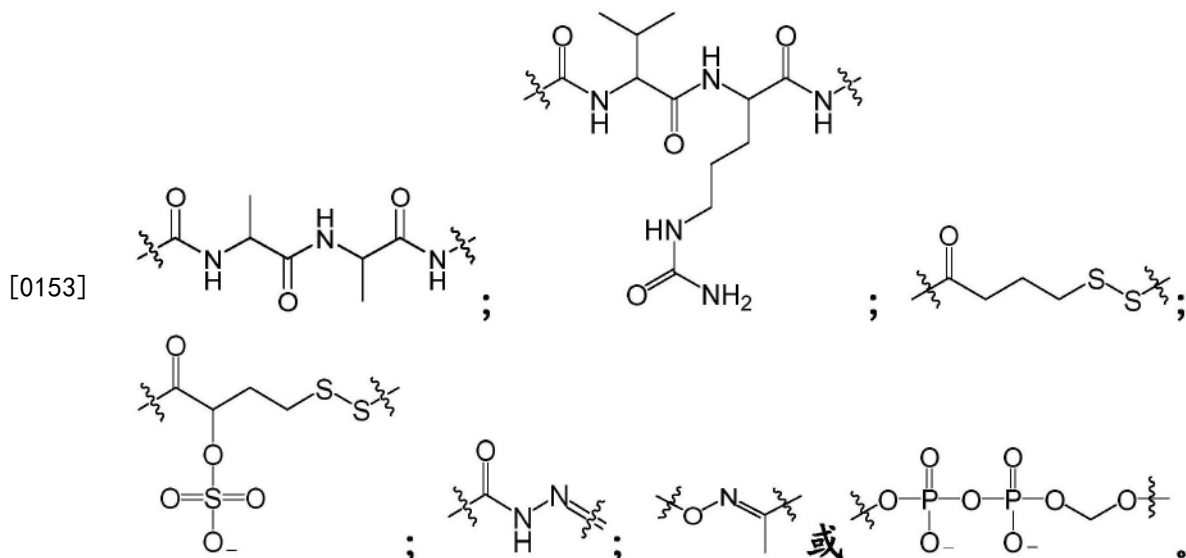
[0147] 在某些实施方案中, L^2 的每次出现包括酰胺键、酯键、磷酸二酯键、二硫化物键、双键、叁键、醚键、脲、氨基酸序列、酮、二醇、氰基、硝基或其组合。在一些更具体的实施方案中, L^2 的每次出现包括以下结构之一:



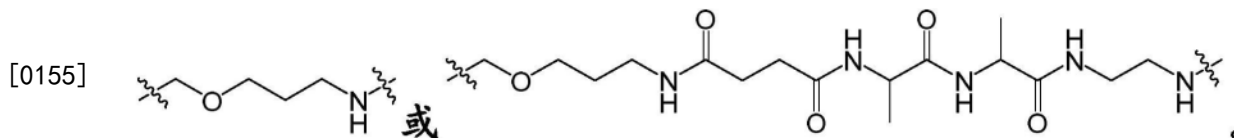
[0149] 在一些更具体的实施方案中, L^2 的至少一次出现包括一个或多个氨基酸残基。在某些具体的实施方案中, L^2 的至少一次出现包括一个或多个选自下组的氨基酸残基: 丙氨酸、缬氨酸及其组合。在某些实施方案中, L^2 的至少一次出现包括以下结构之一:



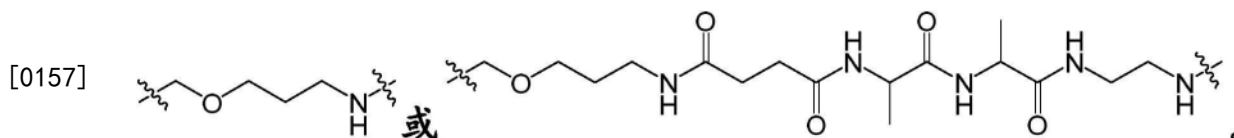
[0152] 在一些实施方案中, L^2 的每次出现包括一个或多个氨基酸残基。在某些实施方案中, L^2 的每次出现包括包括一个或多个选自下组的氨基酸残基: 丙氨酸、缬氨酸及其组合。在一些更具体的实施方案中, L^2 的每次出现包括以下结构之一:



[0154] 在更具体的实施方案中, L^2 的至少一次出现具有以下结构之一:



[0156] 在一些具体的实施方案中, L^2 的每次出现具有以下结构之一:



[0158] 在一些实施方案中, L³的至少一次出现为亚烷基连接基。在一些实施方案中, L³在每次出现时为亚烷基连接基。在某些实施方案中, 亚烷基连接基为亚甲基连接基。

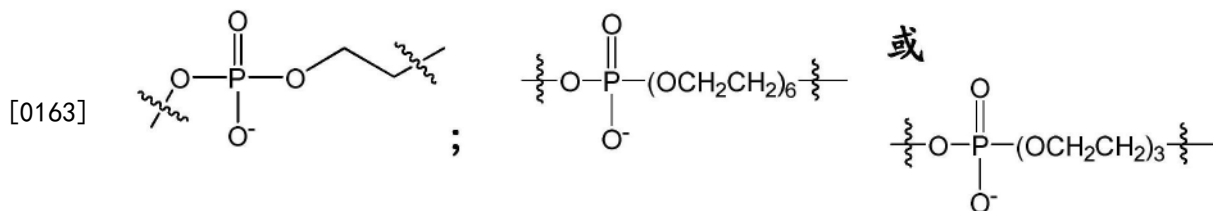
[0159] 在一些实施方案中, L⁴的至少一次出现包括氧化烯烃。在一些实施方案中, L⁵或L⁶的至少一次出现为杂亚烷基。在一些实施方案中, L⁵或L⁶的至少一次出现包括氧化烯烃。在一些更具体的实施方案中, L⁵或L⁶的氧化烯烃为氧化乙烯。在一些更具体的实施方案中, 氧化乙烯为聚氧化乙烯。在某些实施方案中, L⁵或L⁶的至少一次出现为亚烷基连接基(例如, 亚甲基)。在一些更具体的实施方案中, L⁵或L⁶在每次出现时为亚烷基连接基(例如, 亚甲基)。在某些实施方案中, L⁵的至少一次出现为杂亚烷基连接基。在一些更具体的实施方案中, L⁵在每次出现时为杂亚烷基连接基。在一些实施方案中, L⁵的至少一次出现包括氧化烯烃, 例如, 氧化乙烯(例如, 聚氧化乙烯)。在某些实施方案中, L⁵的至少一次出现为亚烷基连接基(例如, 亚甲基)。在一些更具体的实施方案中, L⁵在每次出现时为亚烷基连接基(例如, 亚甲基)。在某些实施方案中, L⁵的至少一次出现为不存在。在一些更具体的实施方案中, L⁵在每次出现时为不存在。

[0160] 在某些实施方案中, L⁶的至少一次出现为杂亚烷基连接基。在一些更具体的实施方案中, L⁶在每次出现时为杂亚烷基连接基。在一些实施方案中, L⁶的至少一次出现包括氧化烯烃。在前述实施方案的一些中, 氧化烯烃为氧化乙烯, 例如, 聚氧化乙烯。在某些实施方案中, L⁶的至少一次出现为亚烷基连接基 (例如, 亚甲基)。在一些更具体的实施方案中, L⁶在每次出现时为亚烷基连接基 (例如, 亚甲基)。在某些实施方案中, L⁶的至少一次出现为不存

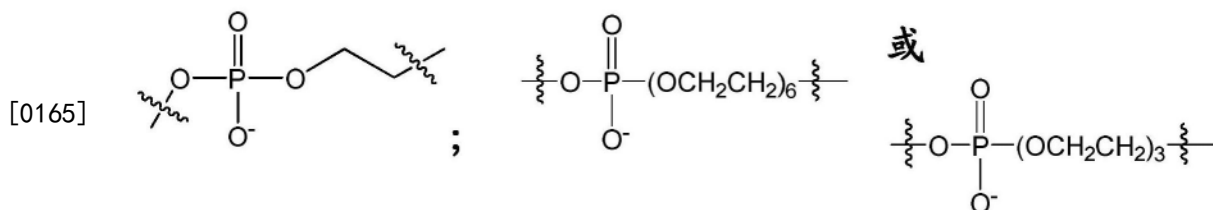
在。在一些更具体的实施方案中, L^6 在每次出现时为不存在。

[0161] 在某些实施方案中, L^5 或 L^6 的至少一次出现包括磷酸二酯结构部分。在更具体的实施方案中, L^5 或 L^6 的每次出现包括磷酸二酯结构部分。在更多的实施方案中, L^2 、 L^3 、 L^4 或 L^6 在每次出现时独立地为 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基。

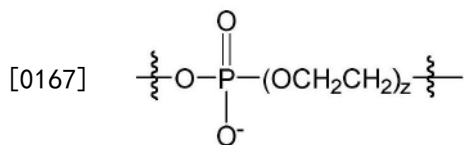
[0162] 在一些实施方案中, L^5 的至少一次出现为杂亚烷基。在一些实施方案中, L^5 在每次出现时为杂亚烷基, 例如, 包含以下结构之一的杂亚烷基:



[0164] 在一些实施方案中, L^6 的至少一次出现为杂亚烷基。在一些实施方案中, L^6 在每次出现时为杂亚烷基, 例如, 包含以下结构之一的杂亚烷基:



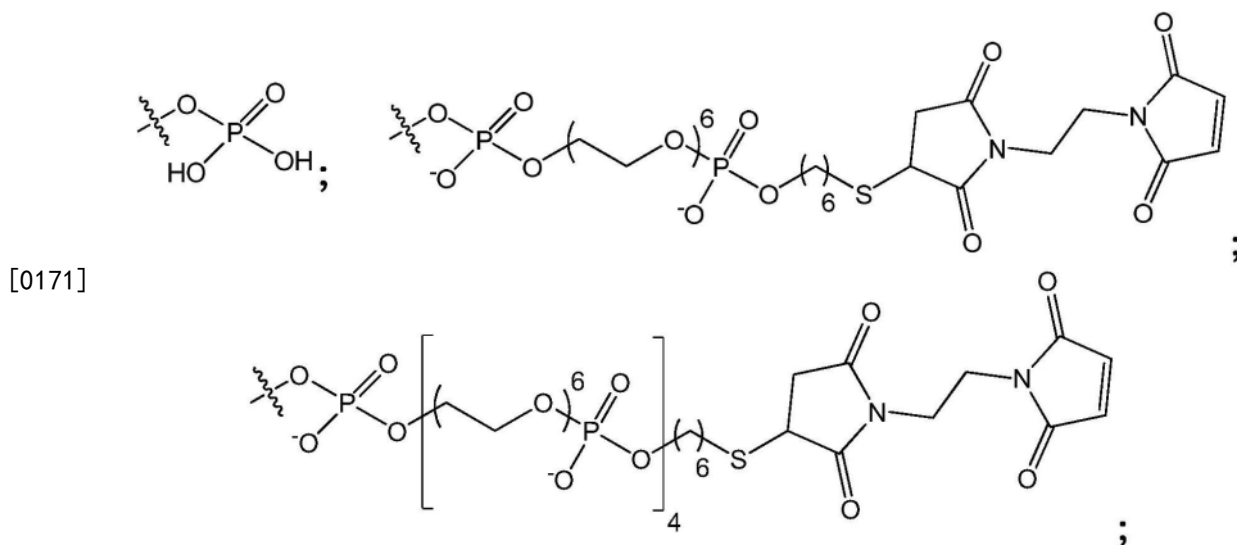
[0166] 在前述实施方案的一些中, 杂亚烷基 (例如, L^3 、 L^4 、 L^5 或 L^6) 包括以下结构:

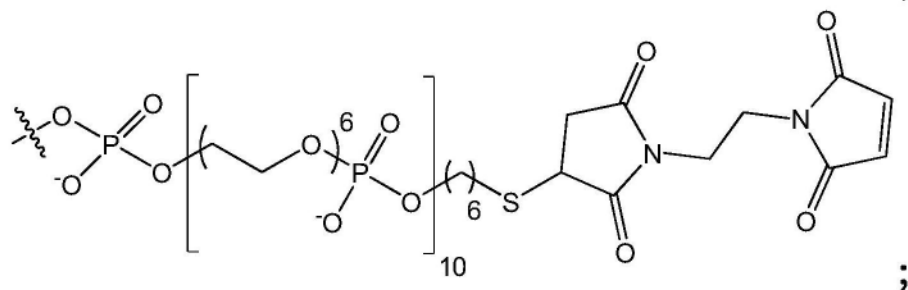
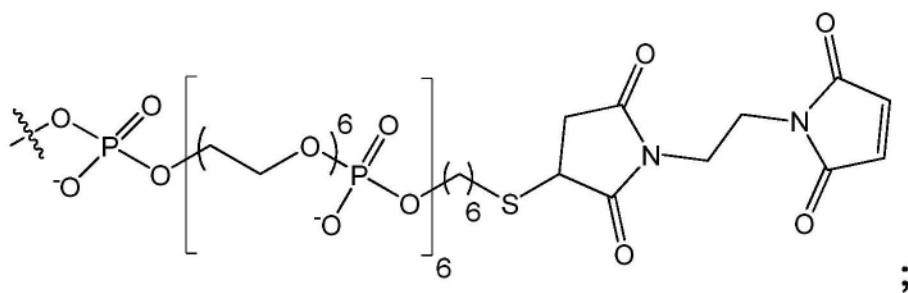


[0168] 其中

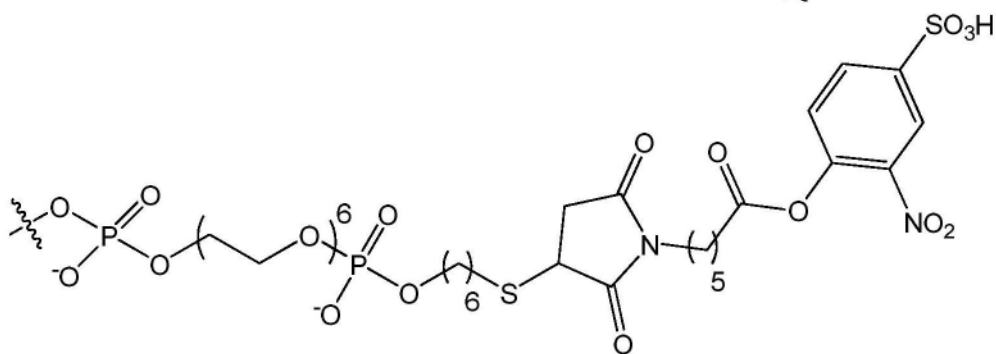
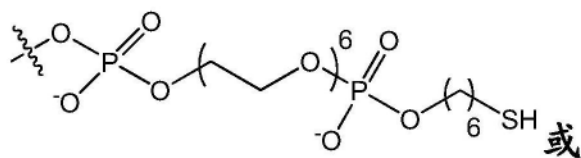
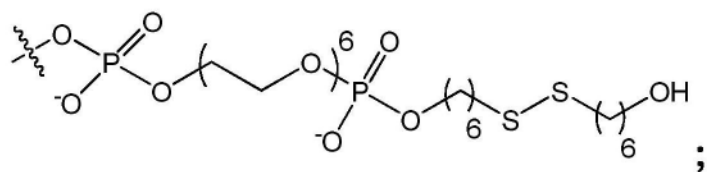
[0169] Z 为 19 至 30 范围内的整数。在一些实施方案中, z 在 19-28 的范围内。在某些实施方案中, z 平均值为 23。在一些实施方案中, z 平均值为 19、20、21、22、23、24、25、26、27 或 28。

[0170] 在某些前述实施方案中, 靶向结构部分为抗体或细胞表面受体拮抗剂。在任何前述结构 (I) 的化合物的其他更具体的实施方案中, R^1 或 R^2 具有以下结构之一:



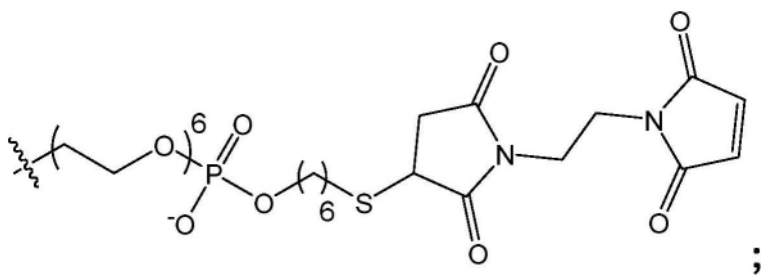


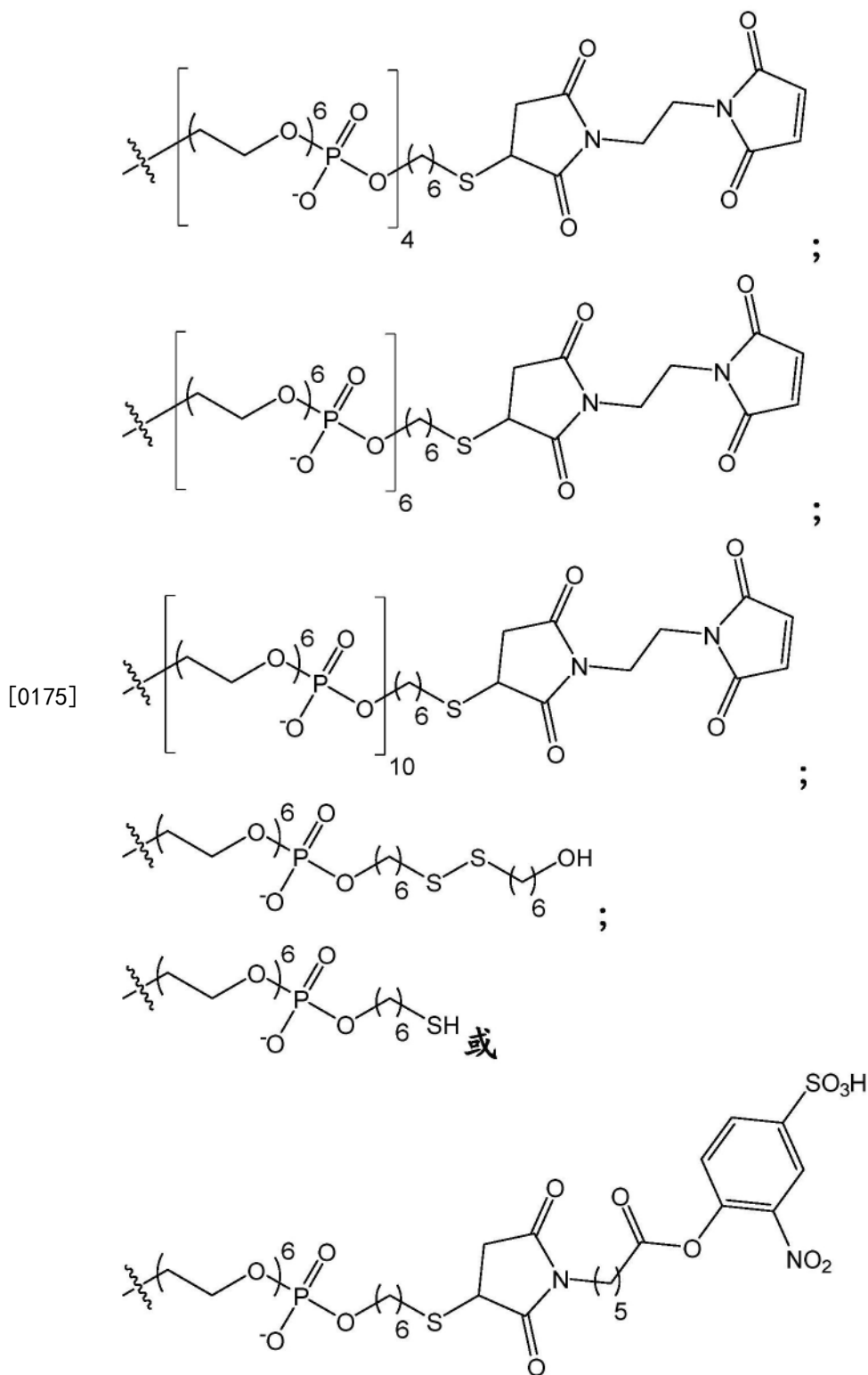
[0172]



[0173] 在任何前述结构(I)的化合物的其他更具体的实施方案中, R^1 或 R^2 具有以下结构之一:

[0174]





[0176] 在其他各种实施方案中, R^1 和 R^2 彼此独立地为OH或-OP(=R_a)(R_b)R_c。在一些不同的实施方案中, R^1 或 R^2 为OH或-OP(=R_a)(R_b)R_c, 并且 R^1 或 R^2 的另一个为Q或包含到Q的共价键的连接基。

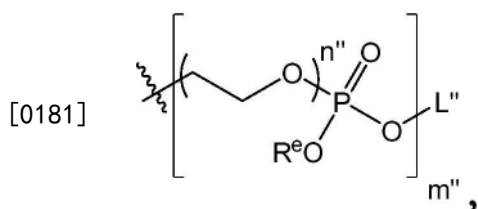
[0177] 在任何前述结构(I)的化合物的还更不同的实施方案中,R¹和R²彼此独立地为-OP(=R_a)(R_b)R_c。在这些实施方案的一些中,R_c为OL'。

[0178] 在其他实施方案中, R^1 和 R^2 彼此独立地为 $-OP(=R_a)(R_b)OL'$, 和 L' 为到以下的亚烷

基或杂亚烷基连接基:Q、靶向结构部分、分析物(例如,分析物分子)、固体载体、固体载体残基、核苷或另外的结构(I)的化合物。

[0179] 连接基L'可以为适合于将Q、靶向结构部分、分析物(例如,分析物分子)、固体载体、固体载体残基、核苷或另外的结构(I)的化合物连接至结构(I)的化合物的任何连接基。有利地,某些实施方案包括经选择的L'结构部分增加或优化化合物的水溶性的用途。在某些实施方案中,L'为杂亚烷基结构部分。在一些其他某些实施方案中,L'包括氧化烯烃或磷酸二酯结构部分或其组合。

[0180] 在一些实施方案中,L'为到以下的杂亚烷基连接基:Q、靶向结构部分、分析物分子、固体载体、固体载体残基、核苷或另外的结构(I)的化合物。在一些更具体的实施方案中,L'包括氧化烯烃或磷酸二酯结构部分或其组合。在某些实施方案中,L'具有以下结构:



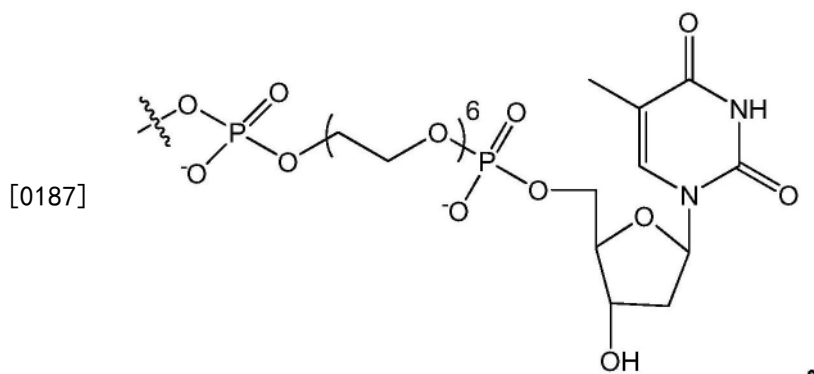
[0182] 其中:

[0183] m''和n''独立地为1至10的整数;

[0184] R^e为H、电子对或反离子;

[0185] L''为R^e或直接键或到以下的连接体:Q、靶向结构部分、分析物分子、固体载体、固体载体残基、核苷或另外的结构(I)的化合物。

[0186] 结构(I)的化合物的某些实施方案可以根据与本领域已知的用于制备寡核苷酸的那些类似的固相合成方法制备。因此,在一些实施方案中,L'为到固体载体、固体载体残基或核苷的连接体。包含活化的脱氧胸苷(dT)基团的固体载体是可容易获得的,并且在一些实施方案中,可以用作制备结构(I)的化合物的起始材料。因此,在一些实施方案中,R¹或R²具有以下结构:



[0188] 本领域技术人员将理解,包括上述dT基团仅为了易于合成和经济效率,并且不是必需的。可以使用其它固体载体,并且将导致L'上存在不同的核苷或固体载体残基,或者可以在合成后去除或修饰核苷或固体载体残基。

[0189] 在一些实施方案中,靶向结构部分为抗体、细胞表面受体拮抗剂或细胞表面受体拮抗剂。在一些实施方案中,靶向结构部分为单克隆抗体。在一些更具体的实施方案中,单克隆抗体为阿昔单抗(Abciximab)、阿达木单抗(Adalimumab)、阿仑珠单抗(Alemtuzumab)、

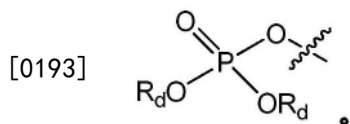
阿利西尤单抗 (Alirocumab)、阿维巴坦 (Avibactam)、巴利昔单抗 (Basiliximab)、贝那利珠单抗 (Benralizumab)、贝洛托舒单抗 (Bezlotoxumab)、贝林妥欧单抗 (Blinatumomab)、布罗利尤单抗 (Brodalumab)、布罗索尤单抗 (Burosumab)、卡那单抗 (Canakinumab)、卡拉西单抗 (Caplacizumab)、培塞利珠单抗 (Certolizumab pegol)、达利珠单抗 (Dacilizumab)、地诺单抗 (Denosumab)、度普利尤单抗 (Dupilumab)、依库珠单抗 (Eculizumab)、艾美赛珠单抗 (Emicizumab)、依瑞奈尤单抗 (Erenumab)、依洛尤单抗 (Evolocumab)、瑞玛奈珠单抗 (Fremanezumab)、加卡奈珠单抗 (Galcanezumab)、戈利木单抗 (Golimumab)、古塞奇尤单抗 (Guselkumab)、伊巴珠单抗 (Ibalizumab)、依达赛珠单抗 (Idarucizumab)、英夫利西单抗 (Infliximab)、伊立珠单抗 (Itolizumab)、依奇珠单抗 (Ixekezumab)、拉那利尤单抗 (Lanadelumab)、洛吉维单抗 (Lokivetmab)、美泊利珠单抗 (Mepolizumab)、那他珠单抗 (Natalizumab)、奥托萨昔单抗 (Obiltoxaximab)、奥瑞珠单抗 (Ocrelizumab)、奥马珠单抗 (Omalizumab)、帕利珠单抗 (Palivizumab)、雷珠单抗 (Ranibizumab)、瑞西巴库单抗 (Raxibacumab)、瑞利珠单抗 (Reslizumab)、Rmab、罗维珠单抗 (Rovelizumab)、卢利珠单抗 (Ruplizumab)、沙利鲁单抗 (Sarilumab)、司库奇尤单抗 (Secukinumab)、替拉珠单抗 (Tildrakizumab)、Thiomab、托珠单抗 (Tocilizumab)、乌司奴单抗 (Ustekinumab)、维得利珠单抗 (Vedolizumab)、阿利鲁单抗 (Abrilumab)、阿克托舒单抗 (Actoxumab)、阿杜那单抗 (Aducanumab)、阿法库单抗 (Afasevikumab)、阿非莫单抗 (Afelimomab)、阿尼鲁单抗 (Anifrolumab)、安芦组单抗 (Anrukinzumab, IMA-638)、阿替利珠单抗 (Aselizumab)、阿托木单抗 (Atorolimumab)、巴匹珠单抗 (Bapineuzumab)、BCD-100、柏替莫单抗 (Bertilimumab)、贝索单抗 (Besilesomab)、比西单抗 (Biciromab)、比玛卢单抗 (Bimagrumab)、比吉利珠单抗 (Bimekezumab)、泊特埃单抗 (Birtamimab)、布来鲁单抗 (Bleselumab)、布索珠单抗 (Blosozumab)、伯考赛珠单抗 (Bococizumab)、巴西库单抗 (Brazikumab)、布雷奴单抗 (Briakinumab)、布西珠单抗 (Brolucizumab)、卡芦单抗 (Carlumab)、卡罗妥昔单抗 (Carotuximab)、西利珠单抗 (Cedelizumab)、克拉扎珠单抗 (Clazakizumab)、克立昔单抗 (Clenoliximab)、康赛珠单抗 (Concizumab)、考韦昔单抗 (Cosfroviximab)、CR6261、克雷内治单抗 (Crenezumab)、立赞利珠单抗 (Crizanlizumab)、克罗特度单抗 (Crotedumab)、迪妥昔珠单抗 (Depatuxizumab)、玛汀 (mafodotin)、美妥昔单抗 (Derlotuximab biotin)、迪扎米珠单抗 (Dezamizumab)、地利伏单抗 (Diridavumab)、多玛洛珠单抗 (Domagrozumab)、度司妥单抗 (Dusigitumab)、依美昔单抗 (Ecromeximab)、埃巴单抗 (Edobacomab)、依法利珠单抗 (Efalizumab)、依芬古单抗 (Efungumab)、埃迪鲁单抗 (Eldelumab)、依来努单抗 (Elezanumab)、依诺凯组单抗 (Enokizumab)、艾普奈珠单抗 (Eptinezumab)、厄利珠单抗 (Erlizumab)、依曲利单抗 (Etrolizumab)、依维苏单抗 (Evinacumab)、艾韦单抗 (Exbivirumab)、法索单抗 (Fanolesomab)、法拉莫单抗 (Faralimomab)、法瑞西单抗 (Faricimab)、法司努单抗 (Fasinumab)、泛维珠单抗 (Felvizumab)、非扎奴单抗 (Fezakinumab)、法兰妥单抗 (Flanvotumab)、夫来库单抗 (Fletikumab)、伏妥珠单抗 (Flotetuzumab)、芳妥珠单抗 (Fontolizumab)、福拉韦单抗 (Foravirumab)、弗洛西单抗 (Frovocimab)、福拉奴单抗 (Fulranumab)、更汀芦单抗 (Gantenerumab)、加维莫单抗 (Gavilimomab)、吉伏组单抗 (Gevokizumab)、瑾司鲁单抗 (Gimsilumab)、戈利木单抗 (Gomiliximab)、戈奈单抗 (Gosuranemab)、伊利尤单抗

(Ianalumab)、英拉苏单抗(Inclacumab)、伊诺莫单抗(Inolimomab)、Iomab-B、凯利昔单抗(Keliximab)、兰帕单抗(Lampalizumab)、兰洛珠单抗(Landogrozumab)、拉韦昔单抗(Larcaviximab)、来瑞组单抗(Lebrikizumab)、伦韦单抗(Lenvervimab)、乐德木单抗(Lerdelimumab)、来利珠单抗(Letolizumab)、利韦单抗(Libivirumab)、利戈组单抗(Ligelizumab)、洛迪赛珠单抗(Lodelcizumab)、培鲁利珠单抗(Lulizumab pegol)、马塔西单抗(Marstacimab)、玛弗立木单抗(Mavrilimumab)、美替木单抗(Metelimumab)、米吉珠单抗(Mirikizumab)、莫维珠单抗(Motavizumab)、莫罗单抗(Muromonab)-CD3、奈巴库单抗(Nebacumab)、奈莫利珠单抗(Nemolizumab)、NEOD001、尼塞韦单抗(Nirsevimab)、奥度莫单抗(Odulimomab)、奥仑达利珠单抗(Olendalizumab)、奥洛珠单抗(Olokizumab)、OMS721、奥匹努单抗(Opicinumab)、奥替苏单抗(Orticumab)、奥昔组单抗(Otelixizumab)、奥替利单抗(Otilimab)、奥塞芦单抗(Oxelumab)、奥扎奈珠单抗(Ozanezumab)、奥利组单抗(Ozoralizumab)、帕吉昔单抗(Pagibaximab)、帕巴库单抗(Panobacumab)、帕考珠单抗(Pascolizumab)、帕替组单抗(Pateclizumab)、PDR001、培拉凯珠单抗(Perakizumab)、培克珠单抗(Pexelizumab)、普拉鲁单抗(Placulumab)、洛扎利珠单抗(Plozalizumab)、泊奈组单抗(Ponezumab)、珀韦昔单抗(珀韦昔)、普尼珠单抗(Prasinezumab)、普立昔单抗(Priliximab)、PRO 140、奎利珠单抗(Quilizumab)、雷韦单抗(Rafivirumab)、雷泮赛珠单抗(Ralpancizumab)、雷奈维单抗(Ranevetmab)、拉瓦加利单抗(Ravagalimab)、雷夫利珠单抗(Ravulizumab)、瑞法奈珠单抗(Refanezumab)、瑞加韦单抗(Regavirumab)、瑞拉利单抗(Relatlimab)、利努苏单抗(Rinucumab)、瑞莎珠单抗(Risankizumab)、罗来度单抗(Roledumab)、罗莫佐单抗(Romosozumab)、隆利组单抗(Rontalizumab)、SA237、萨特利珠单抗(Satralizumab)、司韦单抗(Sevirumab)、SHP647、西法木单抗(Sifalimumab)、辛妥珠单抗(Simtuzumab)、西利珠单抗(Siplizumab)、西鲁库单抗(Sirukumab)、苏兰组单抗(Solanezumab)、索奈赛珠单抗(Sonepcizumab)、斯巴达珠单抗(Spartalizumab)、司他芦单抗(Stamulumab)、硫索单抗(Sulesomab)、舒他伏单抗(Suptavumab)、舒替利单抗(Sutimlimab)、舒维组单抗(Suvizumab)、苏托舒单抗(Suvratoxumab)、他度组单抗(Tadocizumab)、他利珠单抗(Talizumab)、坦妥维单抗(Tamtuvetmab)、他尼组单抗(Tanezumab)、替非组单抗(Tefibazumab)、阿替莫单抗(Telimomab aritox)、替奈昔单抗(Teneliximab)、泰普利单抗(Teplizumab)、替妥木单抗(Teprotumumab)、特泽鲁单抗(Tezepeelumab)、替布利珠单抗(Tibulizumab)、托拉珠单抗(Toralizumab)、曲罗芦单抗(Tralokinumab)、曲戈卢单抗(Trevogrumab)、妥韦单抗(Tuvirumab)、乌洛鲁单抗(Ulocuplumab)、乌珠单抗(Urttoxazumab)、伐利苏单抗(Varisacumab)、维帕莫单抗(Vepalimomab)、维森库单抗(Vesencumab)、维西珠单抗(Visilizumab)、沃巴利珠单抗(Vobarilizumab)、阿佐莫单抗(Zolimomab aritox)、曲妥珠单抗、吉妥珠单抗、布伦妥昔单抗、沃瑟妥珠单抗(vorsetuzumab)、洛沃妥珠单抗(lorvotuzumab)、坎妥珠单抗(cantuzumab)、比伐珠单抗(bivatuzumab)或伊妥珠单抗(inotuzumab)或伐达妥昔单抗。

[0190] 在一些实施方案中,分析物分子为核酸、氨基酸或其聚合物。在一些实施方案中,分析物分子为酶、受体、受体配体、抗体、糖蛋白、适配子或朊病毒。在一些实施方案中,靶向结构部分为抗体或细胞表面受体拮抗剂。在另外的一些实施方案中,固体载体为聚合物珠或非聚合物珠。

[0191] 在一些实施方案中, n 为 1 至 100 的整数。在一些更具体的实施方案中, n 为 1 至 10 的整数。在一些实施方案中, m 为 7 至 12 的整数。在某些更具体的实施方案中, m 为 3 至 6 的整数。

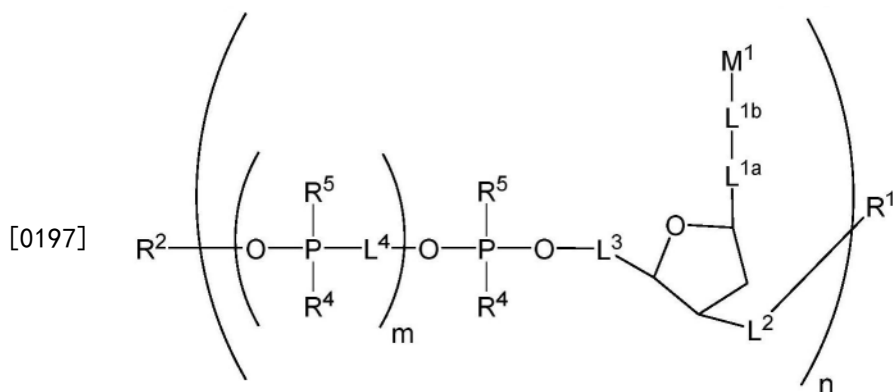
[0192] 在一些实施方案中, R^3 的至少一次出现为 H。在一些实施方案中, R^4 在每次出现时为氧亚基。在一些实施方案中, R^5 在每次出现时独立地为 OH、 O^- 或 OR_d 。在任何结构 (I) 的化合物的又其他实施方案中, R^5 在每次出现时独立地为 OH、 O^- 或 OR_d 。要理解的是, “ OR_d ” 和 “ SR_d ” 旨在指代与阳离子缔合的 O^- 和 S^- 。例如, 磷酸根基团的二钠盐可以被表示为:



[0194] 其中 R_d 为钠 (Na^+)。

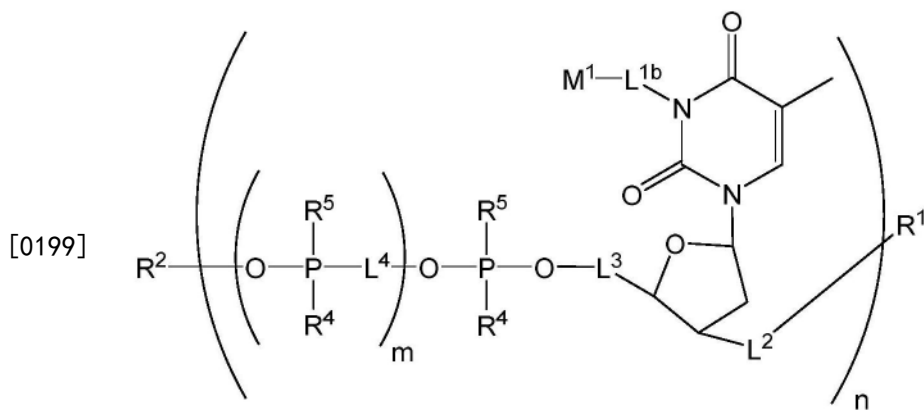
[0195] 在任何结构 (I) 的化合物的其他实施方案中, R^4 的至少一次出现为氧亚基。在任何结构 (I) 的化合物的其他实施方案中, R^4 在每次出现时为氧亚基。

[0196] 在一些实施方案中, 所述化合物具有以下结构 (Ia) :



(Ia).

[0198] 在更具体的实施方案中, 所述化合物具有以下结构 (Ib) :

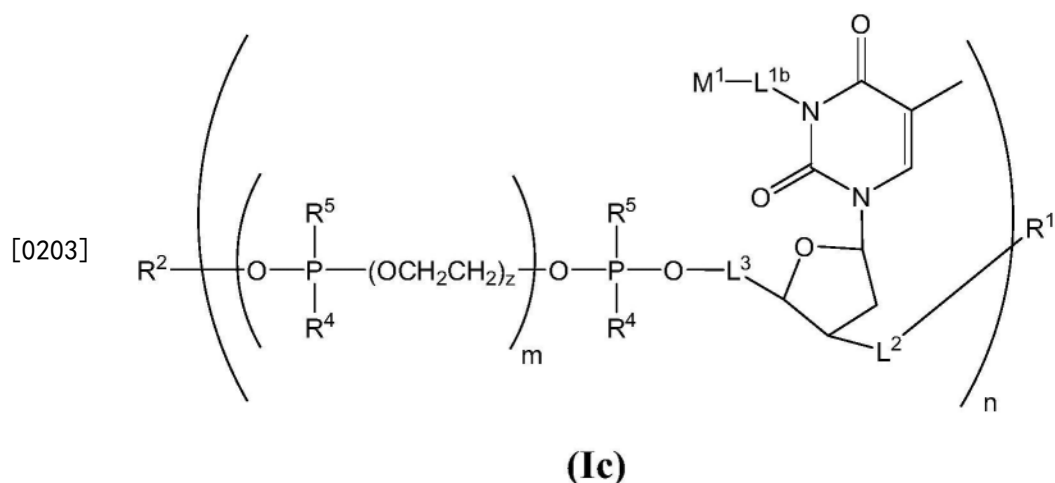


(Ib).

[0200] 其中:

[0201] L^{1b} 在每次出现时独立地为任选的亚烷基或任选的杂亚烷基连接基。

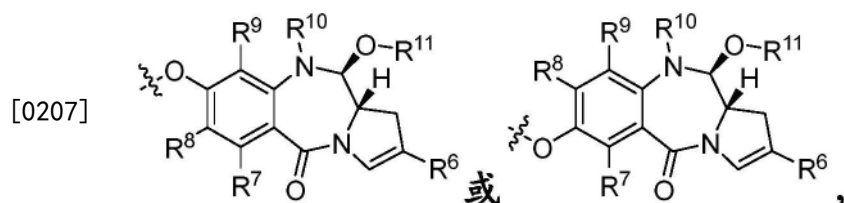
[0202] 在一些实施方案中, 所述化合物具有以下结构 (Ic) :



[0204] 其中：

[0205] z 为 1 至 100 的整数。

[0206] 在一些实施方案中, M^1 具有以下结构之一：



[0208] 其中：

[0209] R^6 在每次出现时独立地为 H、 $CH=CHCONH_2$ 、烷基、烷氧基、杂烷基、杂烷氧基、烷基醚、烷氧基烷基醚、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0210] R^7 、 R^8 和 R^9 在每次出现时独立地为 H、OH、 OR_f 、SH、 SR_f 、 NH_2 、 NHR_f 、 NR_fR_g 、烷基、烷氧基、烷基醚或杂烷基；

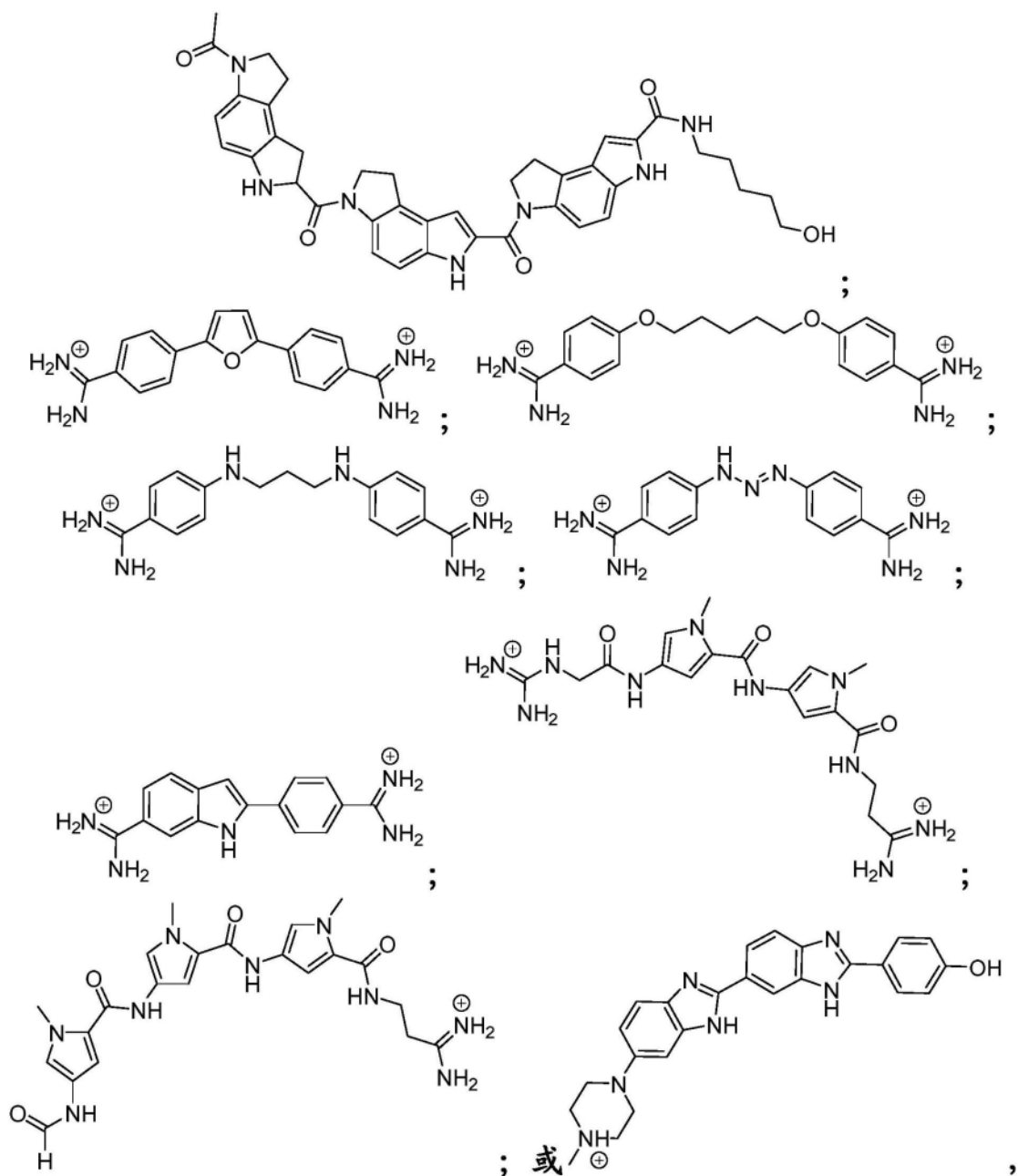
[0211] R^{10} 在每次出现时独立地为氮保护基或 H；

[0212] R^{11} 在每次出现时独立地为氧保护基、烷基或 H；和

[0213] R_f 和 R_g 在每次出现时独立地为烷基、杂环基或芳基。

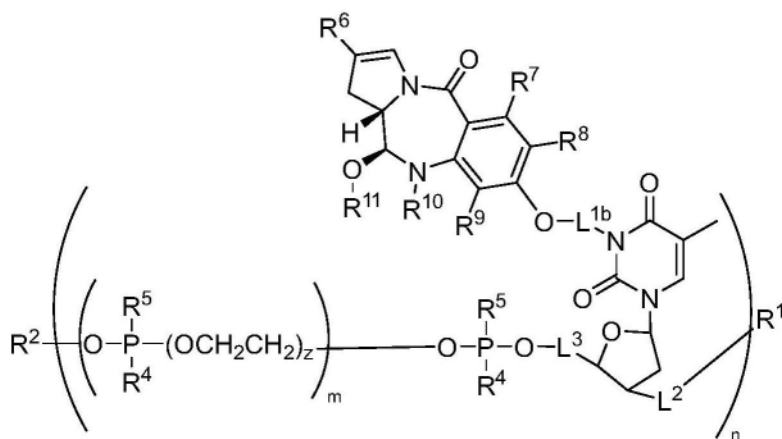
[0214] 在一些实施方案中, M^2 、 R^1 或 R^2 包括小沟结合剂。在一些更具体的实施方案中, 小沟结合剂具有以下结构之一：

[0215]



[0216] 其中小沟结合剂的一个可取代位置经由任选的连接基共价地键合至化合物的剩余部分。

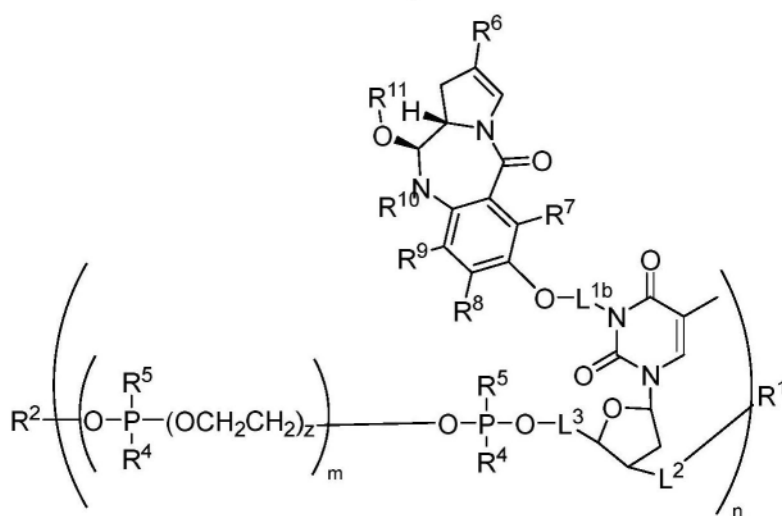
[0217] 在某些实施方案中,化合物具有以下结构(Id)或(Ie)之一:



(Id)

或

[0218]



(Ie)

[0219] 其中：

[0220] R^6 在每次出现时独立地为烷基；[0221] R^7 和 R^9 在每次出现时为H；[0222] R^8 在每次出现时独立地为 OR_f ；[0223] R^{10} 在每次出现时独立地为氮保护基；[0224] R^{11} 在每次出现时独立地为氧保护基；和[0225] R_f 为烷基。[0226] 在一些实施方案中， L^3 的至少一次出现为亚烷基连接基。在更具体的实施方案中， L^3 在每次出现时为亚烷基连接基。在某些实施方案中，亚烷基连接基为亚甲基连接基。[0227] 在一些实施方案中， L^2 的至少一次出现为不存在。在更具体的实施方案中， L^2 在每次出现时为不存在。

[0228] 在还有的其他实施方案中，Q在每次出现时独立地为包含能够与分析物分子或固体载体形成共价键的反应性基团的结构部分。在其他实施方案中，Q在每次出现时独立地为包含能够与互补的反应性基团Q'形成共价键的反应性基团的结构部分。例如，在一些实施

方案中, Q' 存在于另外的结构 (I) 的化合物上 (例如, 在 R¹ 或 R² 位置), 且 Q 和 Q' 包括互补的反应性基团, 使得结构 (I) 的化合物与另外的结构 (I) 的化合物的反应导致结构 (I) 的化合物的共价键合的二聚体。结构 (I) 的多聚体化合物也可以以类似的方式制备, 并且包括在本公开内容的实施方案的范围内。

[0229] Q 基团的类型和 Q 基团到结构 (I) 的化合物的剩余部分的连接性不受限制, 条件是 Q 包含具有形成期望的键的适当反应性的结构部分。

[0230] 在某些实施方案中, Q 为在水性条件下对水解不敏感的结构部分, 但具有足够的反应性以与分析物分子或固体载体上的相应基团 (例如, 胺、叠氮化物或炔烃) 形成键。

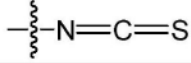
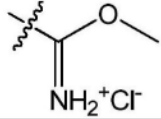
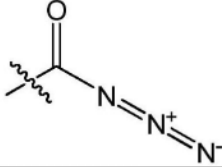
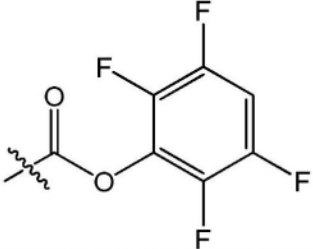
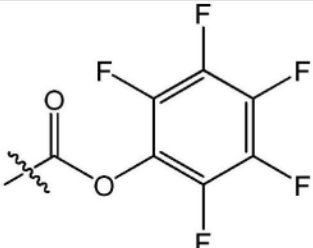
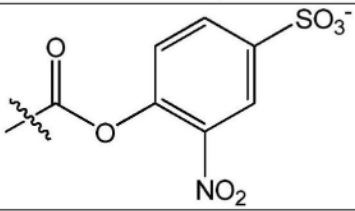
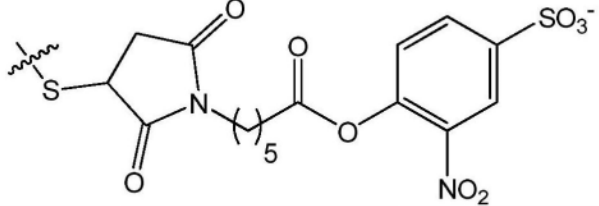
[0231] 结构 (I) 的化合物的某些实施方案包含生物共轭/缀合/偶联领域中常用的 Q 基团。例如, 在一些实施方案中, Q 包括亲核反应性基团、亲电反应性基团或环加成反应性基团。在一些更具体的实施方案中, Q 包括氢硫基、二硫化物、活化的酯、异硫氰酸酯、叠氮化物、炔烃、烯烃、二烯、亲二烯体、酰卤、磺酰卤、膦、 α - 卤代酰胺、生物素、氨基或马来酰亚胺官能团。在一些实施方案中, 活化的酯为 N- 琥珀酰亚胺酯、酰亚氨基酯或多氟苯基酯。在其他实施方案中, 炔烃为烷基叠氮化物或酰基叠氮化物。

[0232] Q 基团可以方便地以经保护的形式提供, 以增加储存稳定性或其他期望的性质, 然后在适当的时间去除保护基, 用于与例如靶向结构部分或分析物共轭/缀合/偶联。因此, Q 基团包括反应性基团的“经保护形式”, 包括上文和下表 1 中所描述的任何反应性基团。Q 的“经保护形式”是指在预定反应条件下相对于 Q 具有较低反应性的结构部分, 但是其可以在优选不降解或不与结构 (I) 的化合物的其它部分反应的条件下转化为 Q。本领域技术人员可以基于特定的 Q 和期望的最终用途和储存条件得出 Q 的适当的经保护形式。例如, 当 Q 为 SH 时, Q 的经保护形式包括二硫化物, 可以使用公知的技术和试剂将其还原以呈现 SH 结构部分。

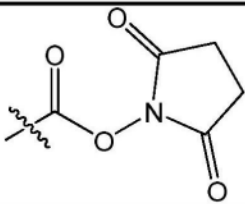
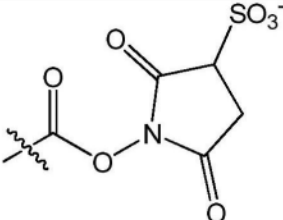
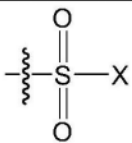
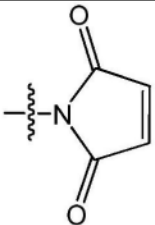
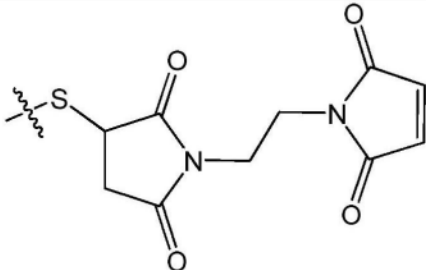
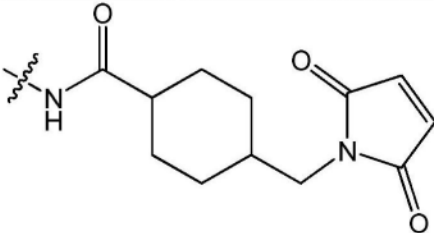
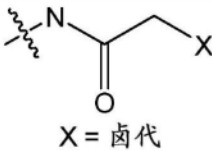
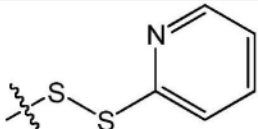
[0233] 下表 I 中提供了示例性 Q 结构部分。

[0234] 表 1. 示例性 Q 结构部分

[0235]

结构	类别
	巯基
	异硫氰酸酯
	酰亚氨基酯
	酰基叠氮化物
	活化的酯
	活化的酯
	活化的酯
	活化的酯

[0236]

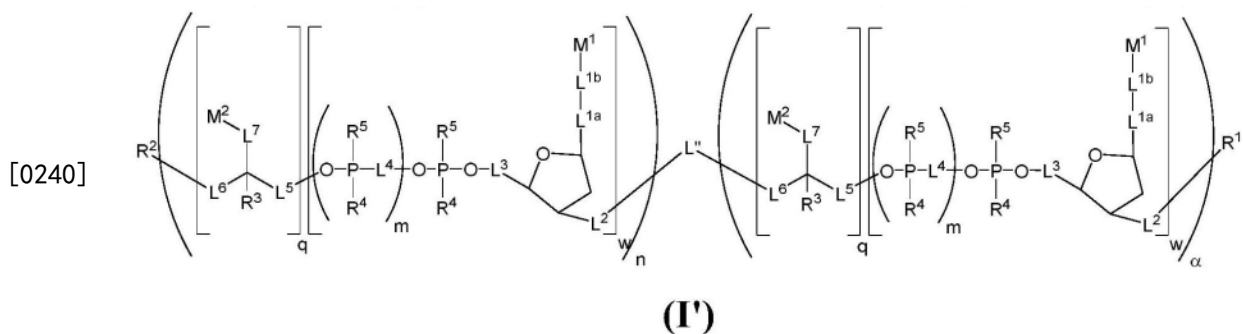
结构	类别
	活化的酯
	活化的酯
 X = 卤代	磺酰卤
	马来酰亚胺
	马来酰亚胺
	马来酰亚胺
 X = 卤代	α -卤代酰亚胺
	二硫化物

[0237]

结构	类别
	磷
	叠氮化物
	炔烃
	生物素
	二烯
	烯烃/亲二烯体
	烯烃/亲二烯体
	氨基

[0238] 应当注意的是,在一些实施方案中,其中Q为SH,该SH结构部分将会倾向于与例如在另一结构(I)的化合物上的另一氢硫基基团形成二硫键。因此,一些实施方案包括二硫化物二聚体形式的结构(I)的化合物,该二硫键衍生自SH Q基团。

[0239] 还包括在某些实施方案范围内的是其中 R^1 和 R^2 的一个或两个包含到另外的结构(I)的化合物的连接体的结构(I)的化合物。例如,其中 R^1 和 R^2 的一个或两个为 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$,和 R_c 为 OL' ,和 L' 为包含到另外的结构(I)的化合物的共价键的连接基。这样的化合物可以通过制备结构(I)的第一化合物来制备,所述第一化合物具有例如约10个“ M^1 ”和/或“ M^2 ”结构部分(即 $n=10$)并且具有用于与结构(I)的第二化合物上的互补的Q'基团反应的合适的“Q”。以该方式可以制备具有任何数量的“ M^1 ”和/或“ M^2 ”结构部分(例如,100个以上)的结构(I)的化合物,而不需要依次偶联每个单体。这样的结构(I)的化合物的示例性实施方案具有以下结构(I'):



[0241] 其中:

[0242] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^{1a} 、 L^{1b} 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^6 、 L^7 、 M^1 、 M^1 、q、m、w和n的每次出现独立地如对于结构(I)的化合物所定义；

[0243] L'为包含由Q结构部分与相应的Q'结构部分反应产生的官能团的连接基;和

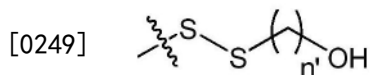
[0244] α 为大于1,例如1至100,或1至10的整数。

[0245] 结构(I')的化合物可由本领域普通技术人员衍生,例如通过二聚或聚合本文中提供的结构(I)的化合物。

[0246] 在其他实施方案中, Q结构部分便利地被掩蔽(例如, 经保护)为二硫化物结构部分, 其之后可以被还原以提供活化的Q结构部分, 用于键合至期望的分析物分子或靶向结构部分。例如, Q结构部分可以被掩蔽为具有以下结构的二硫化物:



[0248] 其中R为任选被取代的烷基基团。例如,在一些实施方案中,Q作为具有以下结构的二硫化物结构部分提供:



[0250] 其中,n为1至10的整数。

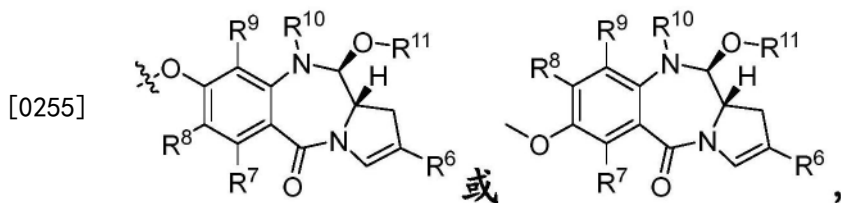
[0251] 在一些其他实施方案中, R^1 或 R^2 中的一个为 OH 或 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$, 并且 R^1 或 R^2 中的另一个为包含到分析物分子的共价键的连接基或包含到固体载体的共价键的连接基。例如, 在一些实施方案中, 分析物分子为核酸、氨基酸或其聚合物。在其他实施方案中, 分析物分子为酶、受体、受体配体、抗体、糖蛋白、适配子或朊病毒。在一些实施方案中, 靶向结构部分为抗体或细胞表面受体拮抗剂。在还有的不同实施方案中, 固体载体为聚合物珠或非聚合物珠。

[0252] 通过选择不同的n的值也可以调节对DNA的烷基化效率或荧光强度。在某些实施方案中,n为1至100的整数。在其他实施方案中,n为1至10的整数。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。在一些实施方案中,n为5。在一些实施方案中,n为6。在一些实施方案中,n为7。在一些实施方案中,n为8。在一些实施方案中,n为9。在一些实施方案中,n为10。

[0253] 通过选择m的值也可以调节对DNA的烷基化效率或荧光。m的值具有控制相邻M¹或M²之间的间距的能力。在某些实施方案中,m为1至100的整数。在其他实施方案中,m为7至12的整数。在一些实施方案中,m为20至26的整数。在一些实施方案中,m为3至6的整数。在一些实施方案中,m为3。在一些实施方案中,m为4。在一些实施方案中,m为5。在一些实施方案中,m

为6。在一些实施方案中,m为7。在一些实施方案中,m为8。在一些实施方案中,m为9。在一些实施方案中,m为10。在一些实施方案中,m为11。

[0254] 在某些实施方案中, M^1 或 M^2 的至少一次出现为氮芥类、亚硝基脲、四嗪、氮丙啶、顺铂或顺铂衍生物、或非经典的烷基化剂。在一些实施方案中, M^1 或 M^2 的至少一次出现具有以下结构:



[0256] 其中:

[0257] R^{4a} 为烷氧基、卤代烷基、烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的芳烷基;

[0258] R^6 在每次出现时独立地为H、 $CH=CHCONH_2$ 、烷基、烷氧基、杂烷基、杂烷氧基、烷基醚、烷氧基烷基醚、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

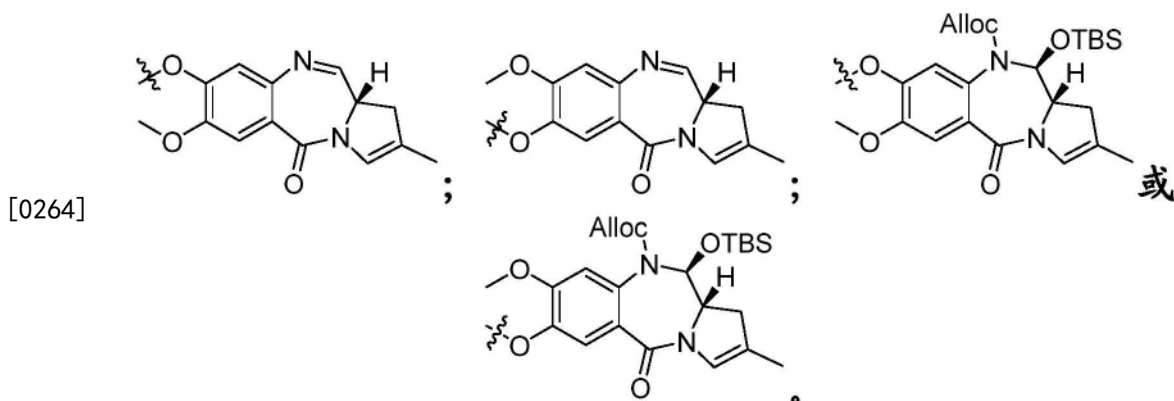
[0259] R^7 、 R^8 和 R^9 在每次出现时独立地为H、OH、 OR_f 、SH、 SR_f 、 NH_2 、 NHR_f 、 NR_fR_g 、烷基、烷氧基、烷基醚或杂烷基;

[0260] R^{10} 在每次出现时独立地为氮保护基或H;

[0261] R^{11} 在每次出现时独立地为氧保护基、烷基或H;和

[0262] R_f 和 R_g 在每次出现时独立地为烷基、杂环基或芳基。

[0263] 在某些实施方案中, M^1 或 M^2 的至少一次出现具有以下结构之一:



[0265] 基于期望的烷基化性质选择 M^1 和 M^2 。在一些实施方案中, M^1 和 M^2 在每次出现时是相同的;然而,重要的是要注意, M^1 和 M^2 的每次出现不必是相同的 M^1 和 M^2 ,并且某些实施方案包括其中 M^1 和 M^2 在每次出现时不相同的化合物。例如,在一些实施方案中,每个 M^1 和 M^2 不相同,并且不同的 M^1 和 M^2 结构部分被选择为具有不同的烷基化剂。示例性 M^1 和 M^2 结构部分可以由本领域普通技术人员基于期望的最终用途适当地进行选择。用于DNA烷基化的示例性 M^1 和 M^2 结构部分包括吡咯并苯并二氮杂革(PBD)。

[0266] 另外,在一些实施方案中,烷基化剂被保护基如烯丙基氧羰基基团(-Alloc)和叔丁基二甲基甲硅烷基醚(-TBS)保护,以便度过DNA合成循环。Alloc保护基可以容易地被钯催化剂,例如 $Pd(PPh_3)_4$ 与 $PhSiH_3$ 裂解,提供相应的胺。TBS保护基可以被氟源如四正丁基氟化铵(TBAF)裂解,提供相应的醇。一旦脱保护完成,PBD结构部分就变得具有烷基化能力。在

这方面,PBD结构部分被保护基保护,直至完成DNA合成循环。然后,脱保护允许将在烷基化中无活性的经保护的PBD结构部分转化为在烷基化中有活性的脱保护的PBD结构部分。

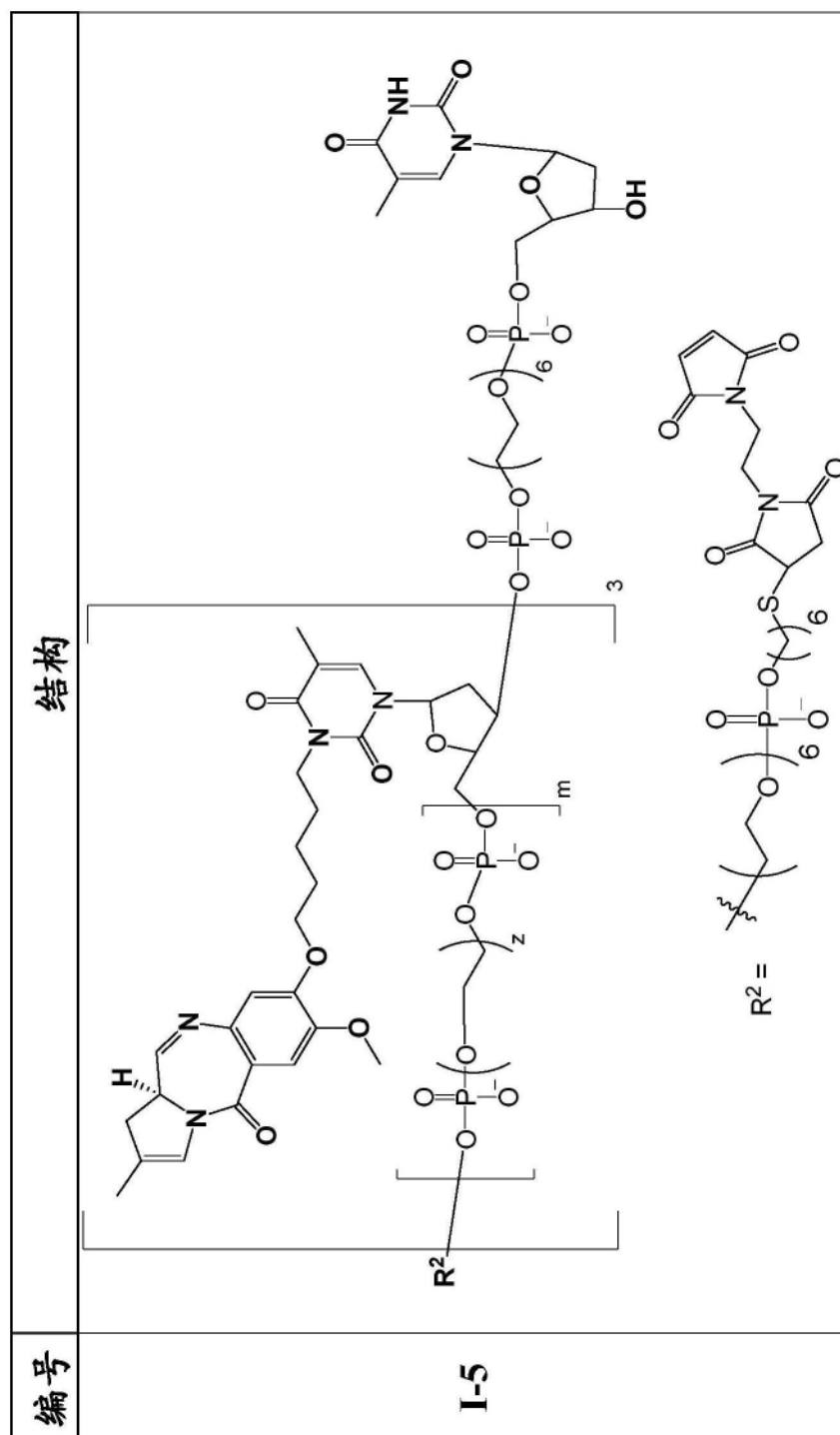
[0267] 在一些实施方案中, M^1 和 M^2 结构部分的至少一次出现为烷基化剂、抗代谢药、微管抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、或细胞毒性抗生素。在更具体的实施方案中, M 的每次出现为烷基化剂、抗代谢药、微管抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、或细胞毒性抗生素。在一些实施方案中, M 的至少一次出现为烷基化剂、抗代谢药、微管抑制剂、或拓扑异构酶抑制剂。在更具体的实施方案中, M 的每次出现为烷基化剂、抗代谢药、微管抑制剂、或拓扑异构酶抑制剂。在某些实施方案中, M 的至少一次出现为氮芥类、亚硝脲类、四嗪类、氮丙啶类、顺铂或顺铂衍生物、或非经典的烷基化剂。在更具体的实施方案中, M 的至少一次出现为氮芥、环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、白消安、亚硝基甲脲(MNU)、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、司莫司汀(MeCCNU)、福莫司汀、链脲佐霉素、达卡巴嗪、米托唑胺、替莫唑胺、塞替派、丝裂霉素、亚丝醌(AZQ)、顺铂、卡铂、奥沙利铂、甲基苄肼或六甲蜜胺。在一些实施方案中, M 的至少一次出现为叶酸拮抗剂(anti-folate)、氟嘧啶类、脱氧核苷类似物、或巯基嘌呤类。在某些实施方案中, M 的至少一次出现为甲氨蝶呤、培美曲塞、氟尿嘧啶、卡培他滨、阿糖胞苷、吉西他滨、地西他滨、阿扎胞苷、氟达拉滨、奈拉滨、克拉屈滨、克罗拉滨、喷司他丁、硫鸟嘌呤和巯基嘌呤。在一些具体的实施方案中, M 的至少一次出现为奥瑞他汀类、长春花生物碱类、或紫杉烷类。在某些具体的实施方案中, M 的至少一次出现为奥瑞他汀F、奥瑞他汀E、长春新碱、长春碱、长春瑞滨、长春地辛、长春氟宁、紫杉醇、多西他赛、依托泊苷或替尼泊苷。在一些更具体的实施方案中, M 的至少一次出现为伊立替康、SN-38、拓扑替康、喜树碱、阿霉素、米托蒽醌、替尼泊苷、新生霉素、merbarone、或阿克拉霉素。在某些更具体的实施方案中, M 的至少一次出现为蒽环类或博来霉素类。在一些实施方案中, M 的至少一次出现为阿霉素、柔红霉素、表阿霉素、伊达比星、吡柔比星、阿克拉霉素或米托蒽醌。在一些实施方案中, M 的至少一次出现为奥瑞他汀F、单甲基奥瑞他汀F、单甲基奥瑞他汀E、紫杉醇(paciltaxol)、SN-38、卡利奇霉素、安曲霉素、阿贝霉素(abbeymycin)、芝加霉素(chicamycin)、DC-81、甲基胺苄霉素、新苄霉素(neothramycin)A、新苄霉素B、porothramycin、prothracarcin、西班牙米星、西布罗霉素(sibiromycin)、托马霉素(tomamycin)、美登素、恩美、伊立替康、喜树碱、拓扑替康、silatecan、可司替康(cositecan)、依喜替康(Exatecan)、勒托替康(Lurtotecan)、吉马替康(gimatecan)、贝洛替康(Belotecan)和鲁比替康(Rubitecan)。在一些实施方案中, M 的每次出现为奥瑞他汀F、单甲基奥瑞他汀F、单甲基奥瑞他汀E、紫杉醇、SN-38、卡利奇霉素、安曲霉素、阿贝霉素、芝加霉素、DC-81、甲基胺苄霉素、新苄霉素A、新苄霉素B、porothramycin、prothracarcin、西班牙米星、西布罗霉素、托马霉素、美登素、恩美、伊立替康、喜树碱、拓扑替康、silatecan、可司替康、依喜替康、勒托替康、吉马替康、贝洛替康和鲁比替康。

[0268] M^1 或 M^2 可以分别从 M^1 或 M^2 上的任何位置(即,原子)连接到分子的剩余部分。本领域技术人员将认识到将 M^1 或 M^2 连接到分子的剩余部分的手段。例如, M^1 或 M^2 可以通过二氮杂~~革~~的氮、二氮杂~~革~~的氧或苯环或吡咯烷环的碳连接到分子的剩余部分。

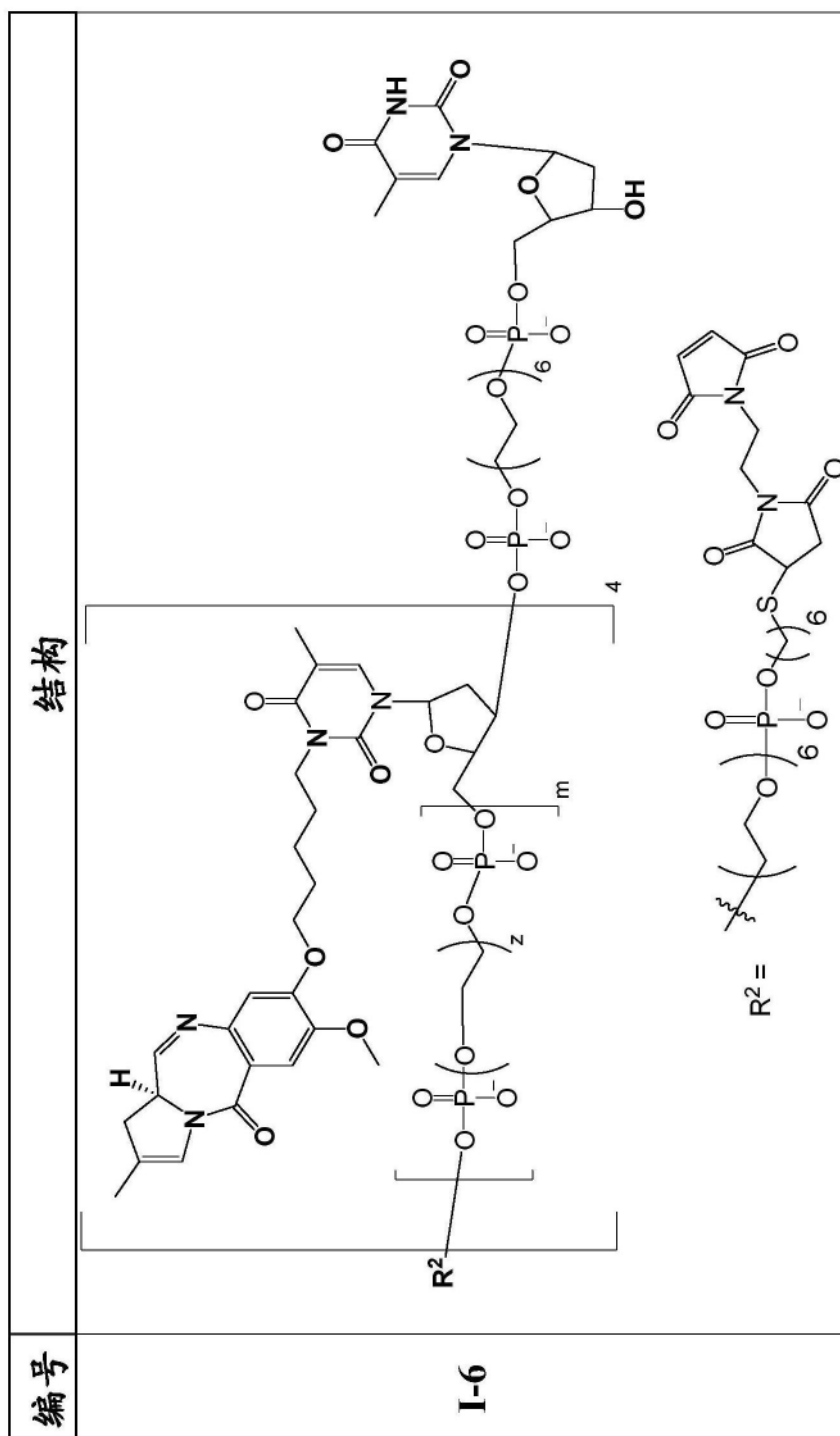
[0269] 在一些具体的实施方案中,化合物为选自表2A和2B的化合物。根据实施例中说出的工序制备表2A和2B中的化合物。

[illegible]

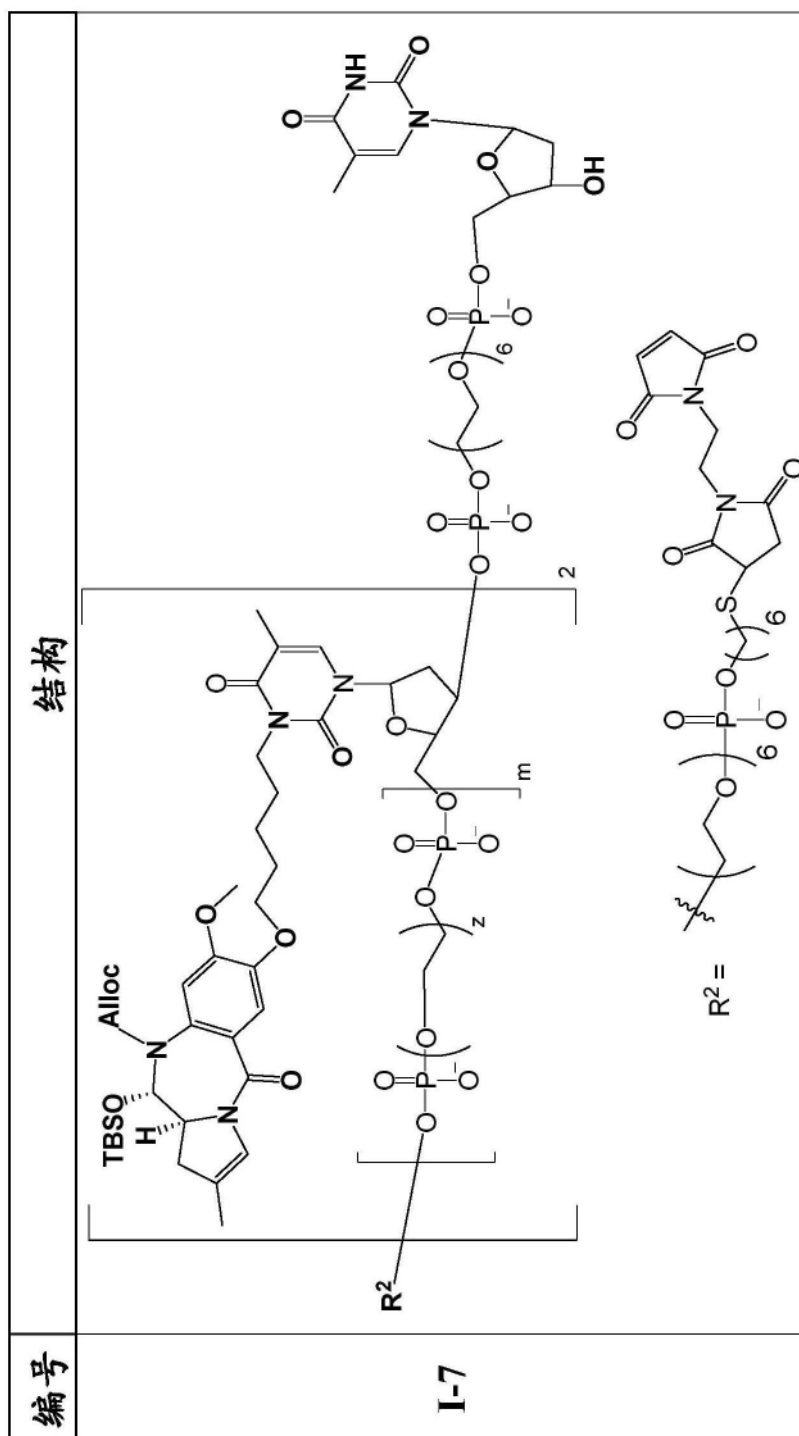
[0274]



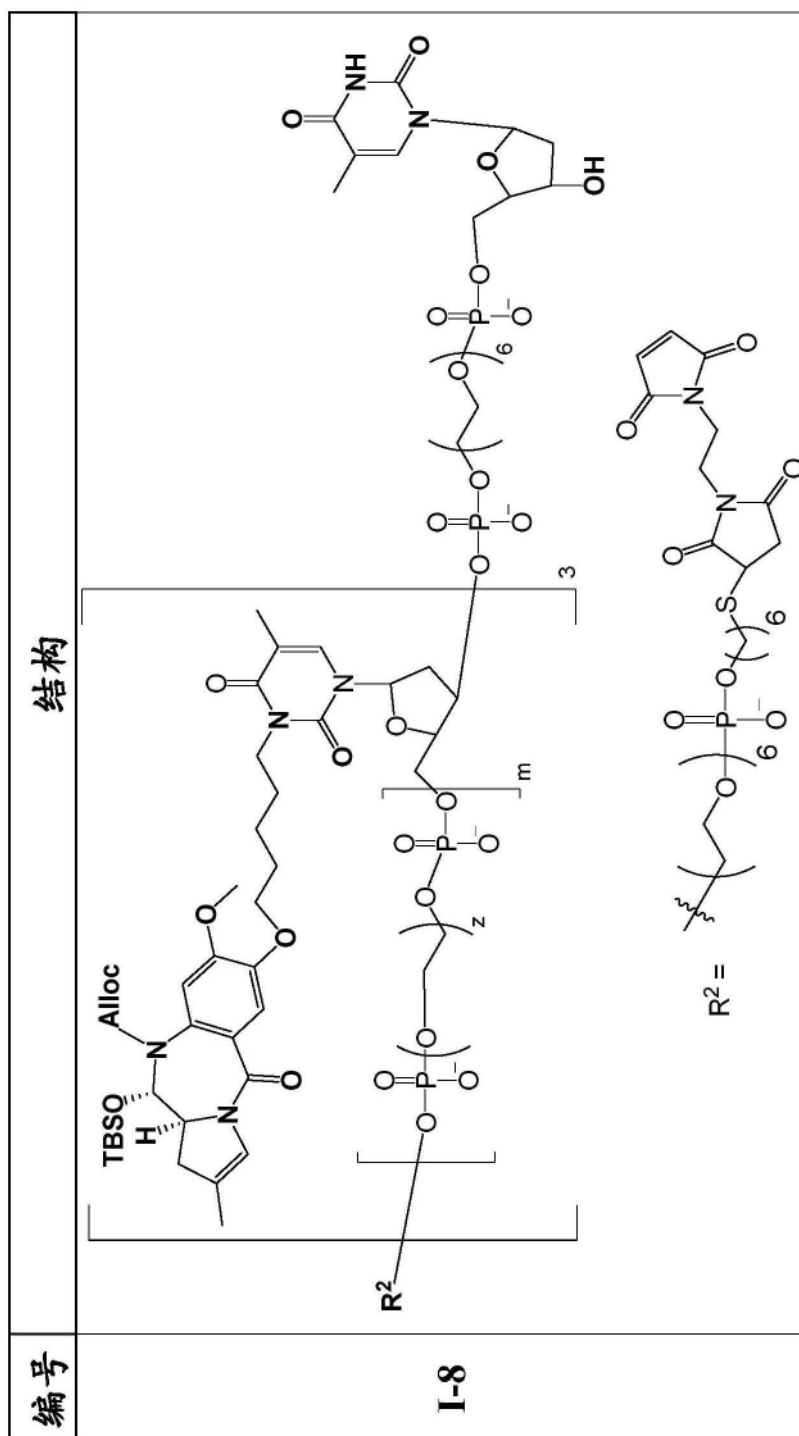
[0275]



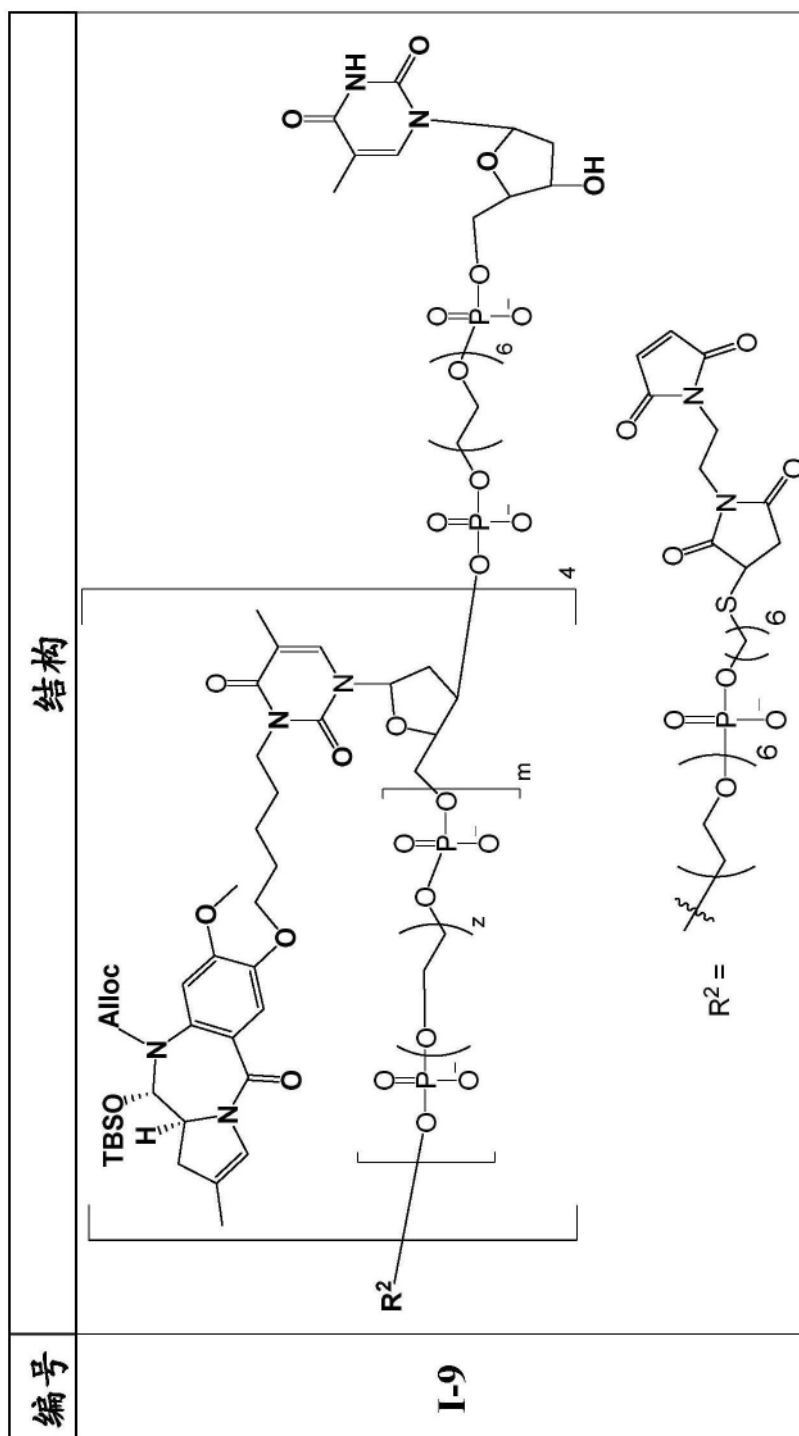
[0276]



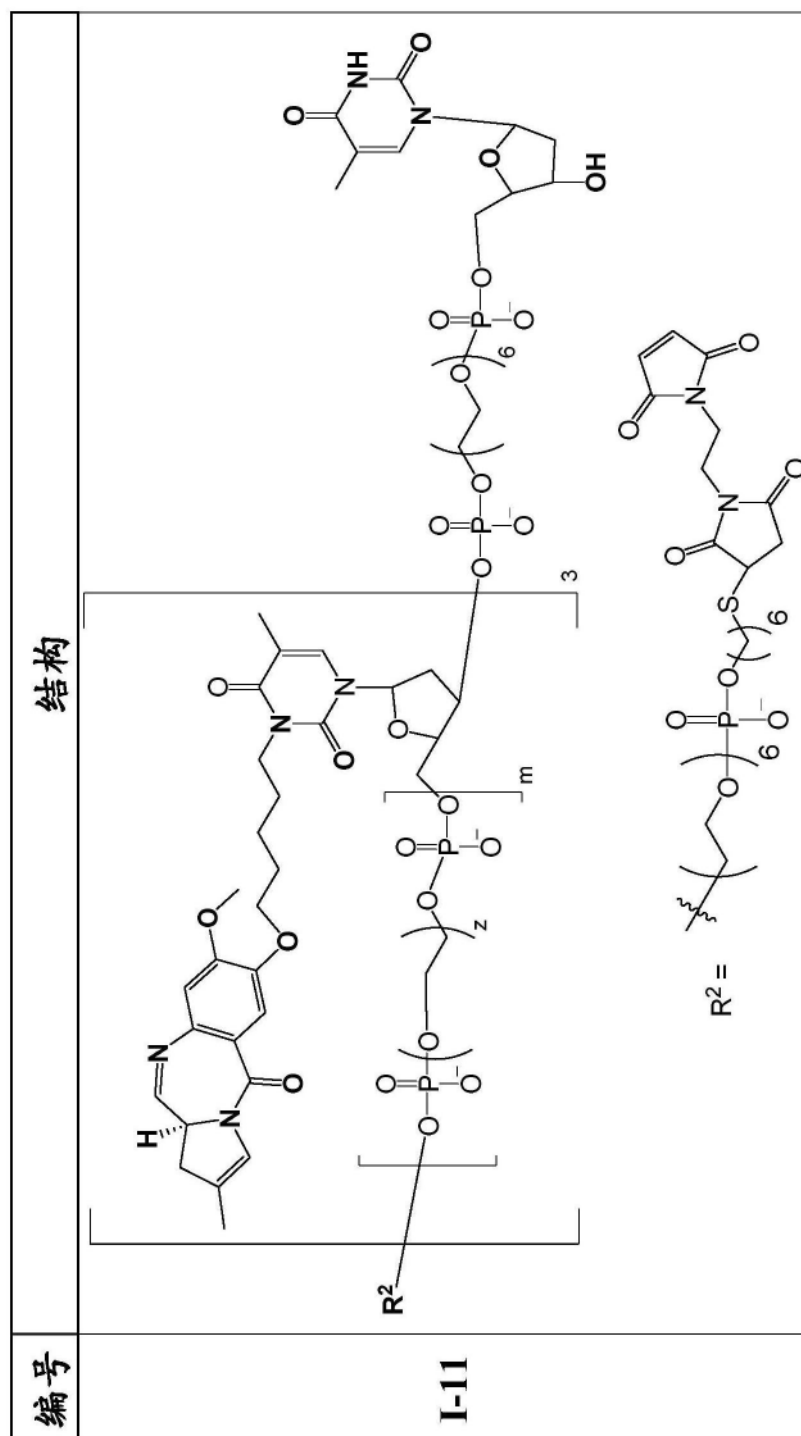
[0277]



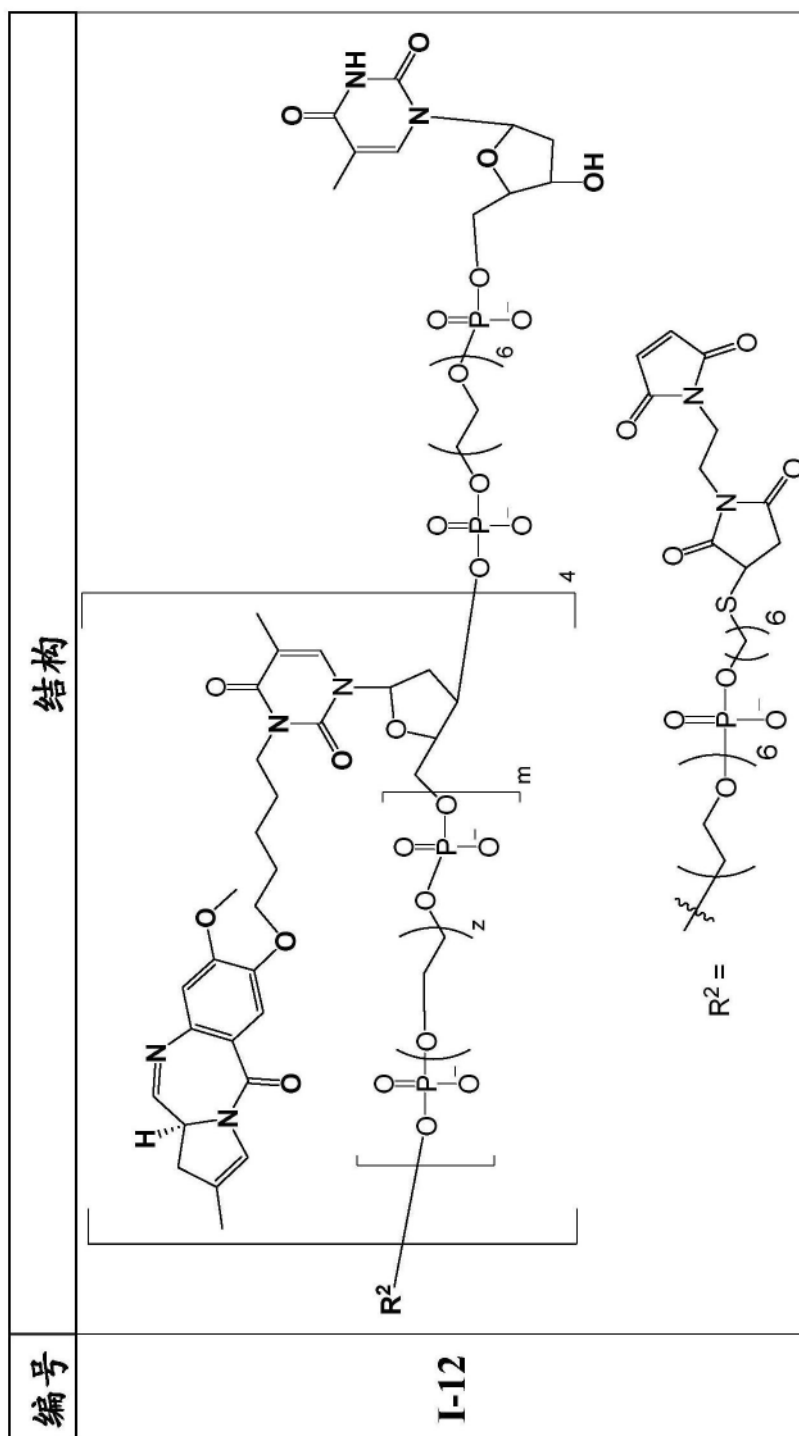
[0278]



[0280]



[0281]

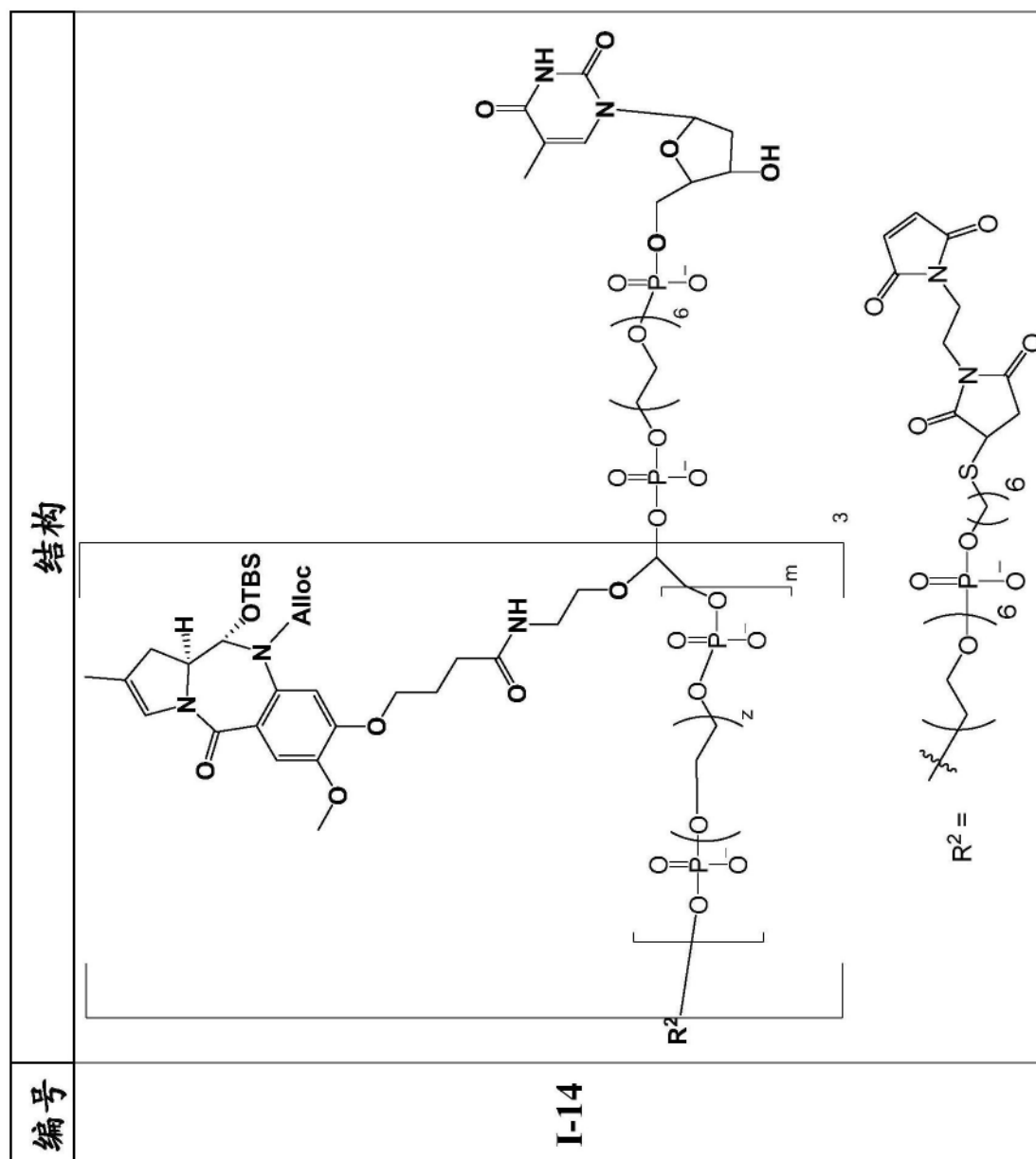


[0282]

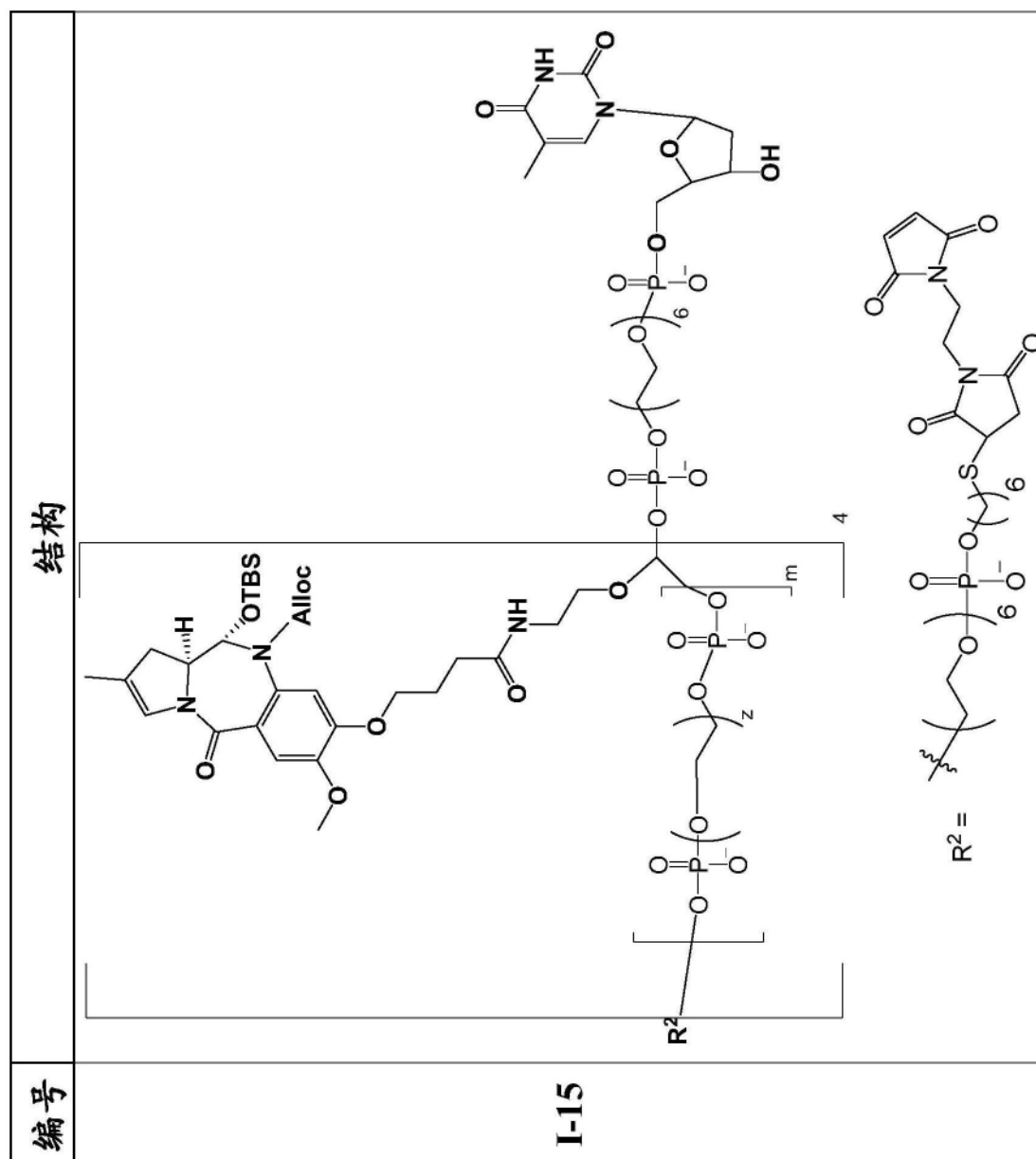
表 2B. 结构(I)的示例性化合物

编号	结构
I-13	Chemical structure of compound I-13, showing a complex molecule with multiple functional groups, including a pyridine ring, a methoxy group, a 4-methoxyphenyl group, a 1-allyl-4-((4-methoxyphenyl)oxy)pyrrolidine-2-one moiety, and a complex phosphonate linker. The structure is labeled with R^2, m, z, and 6. Side chain structure: $R^2 =$

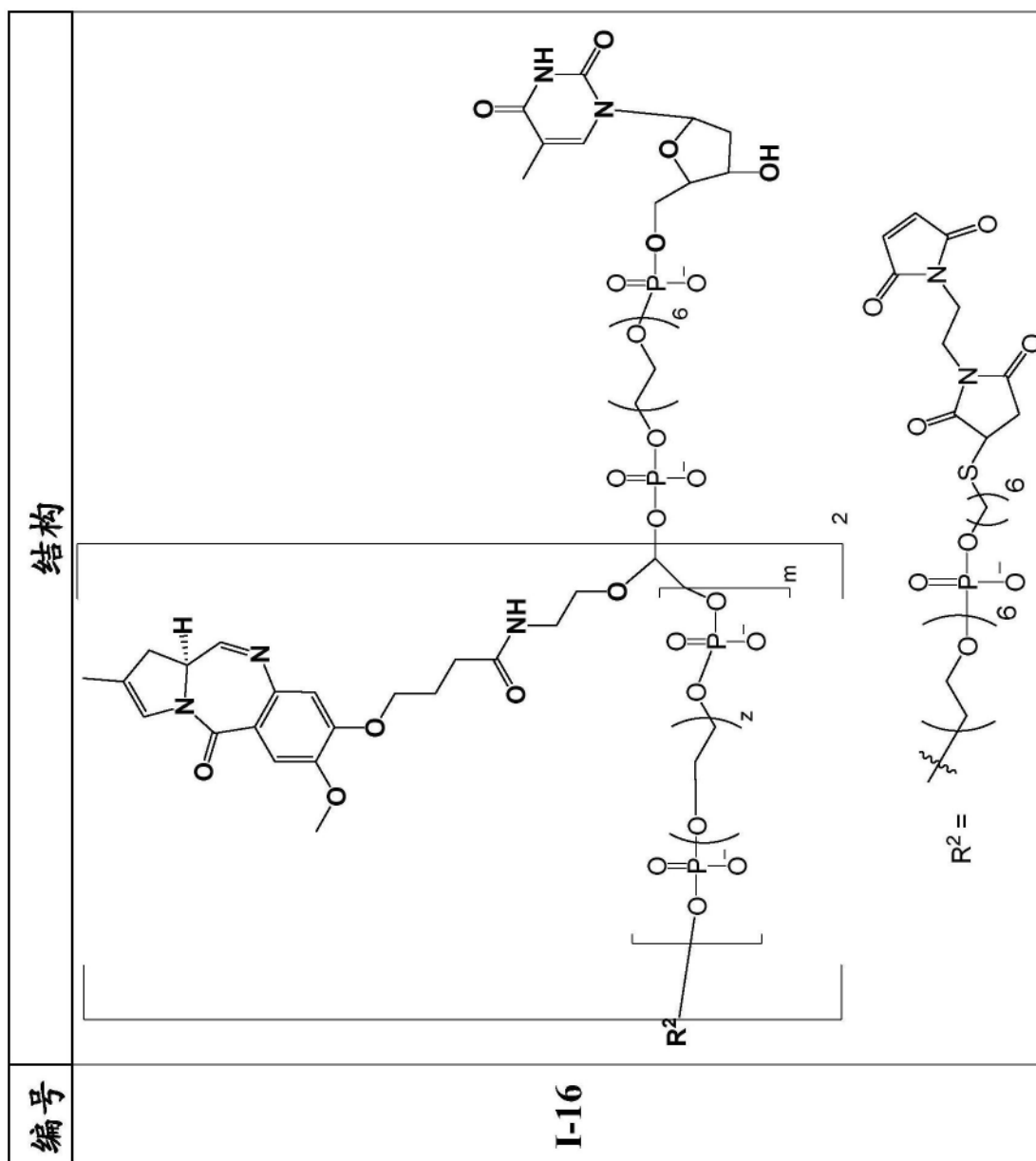
[0283]



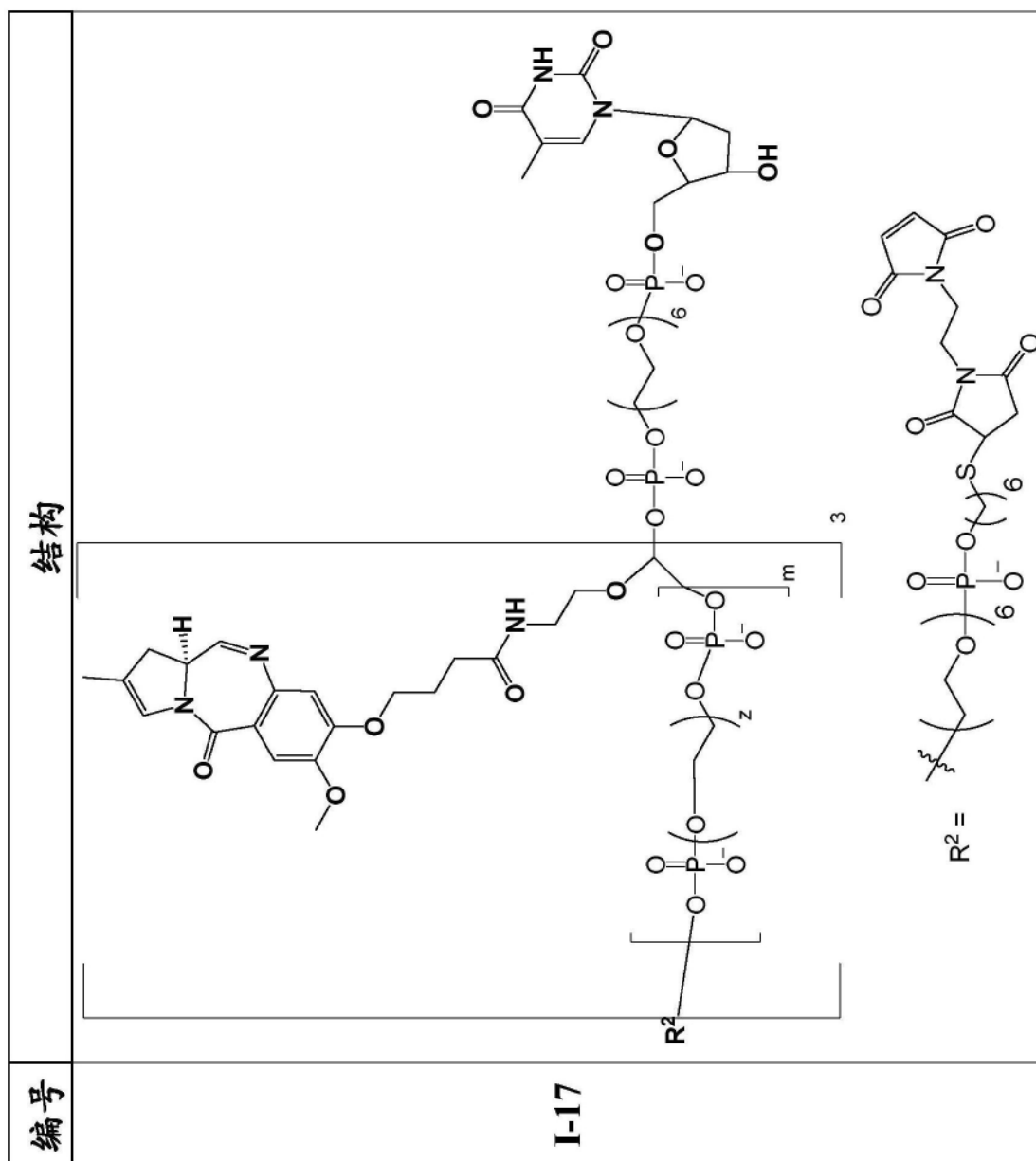
[0284]



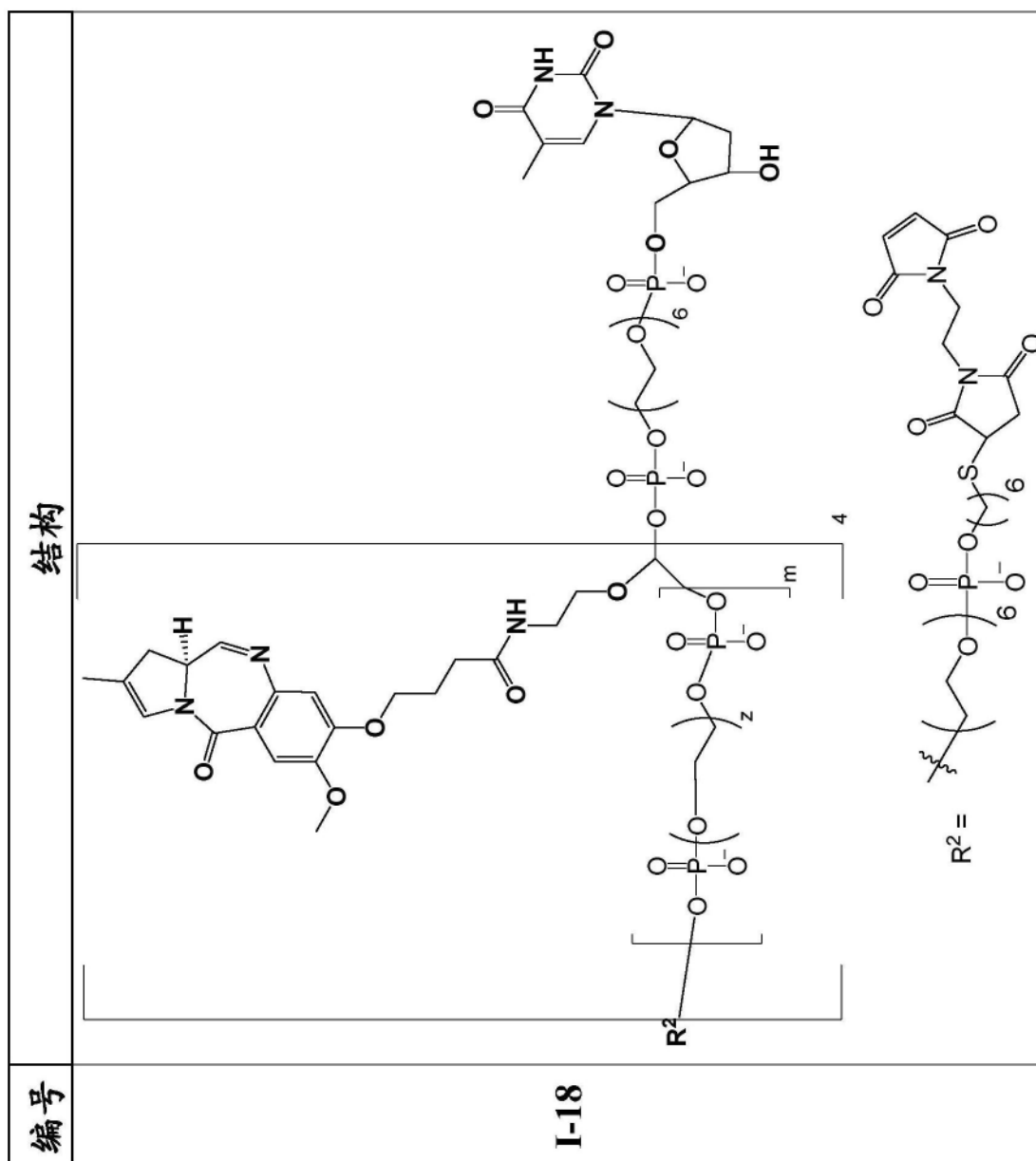
[0285]



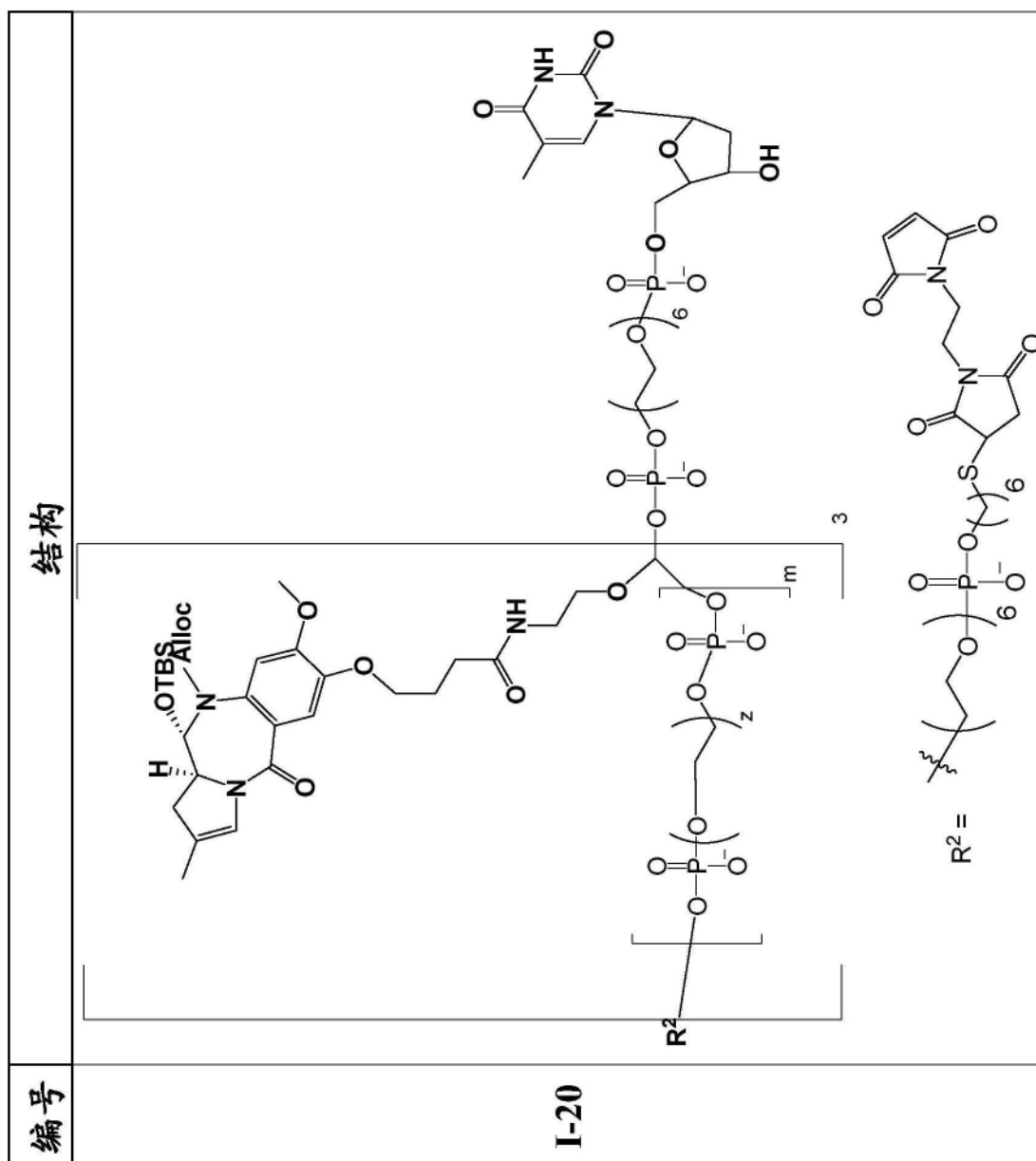
[0286]



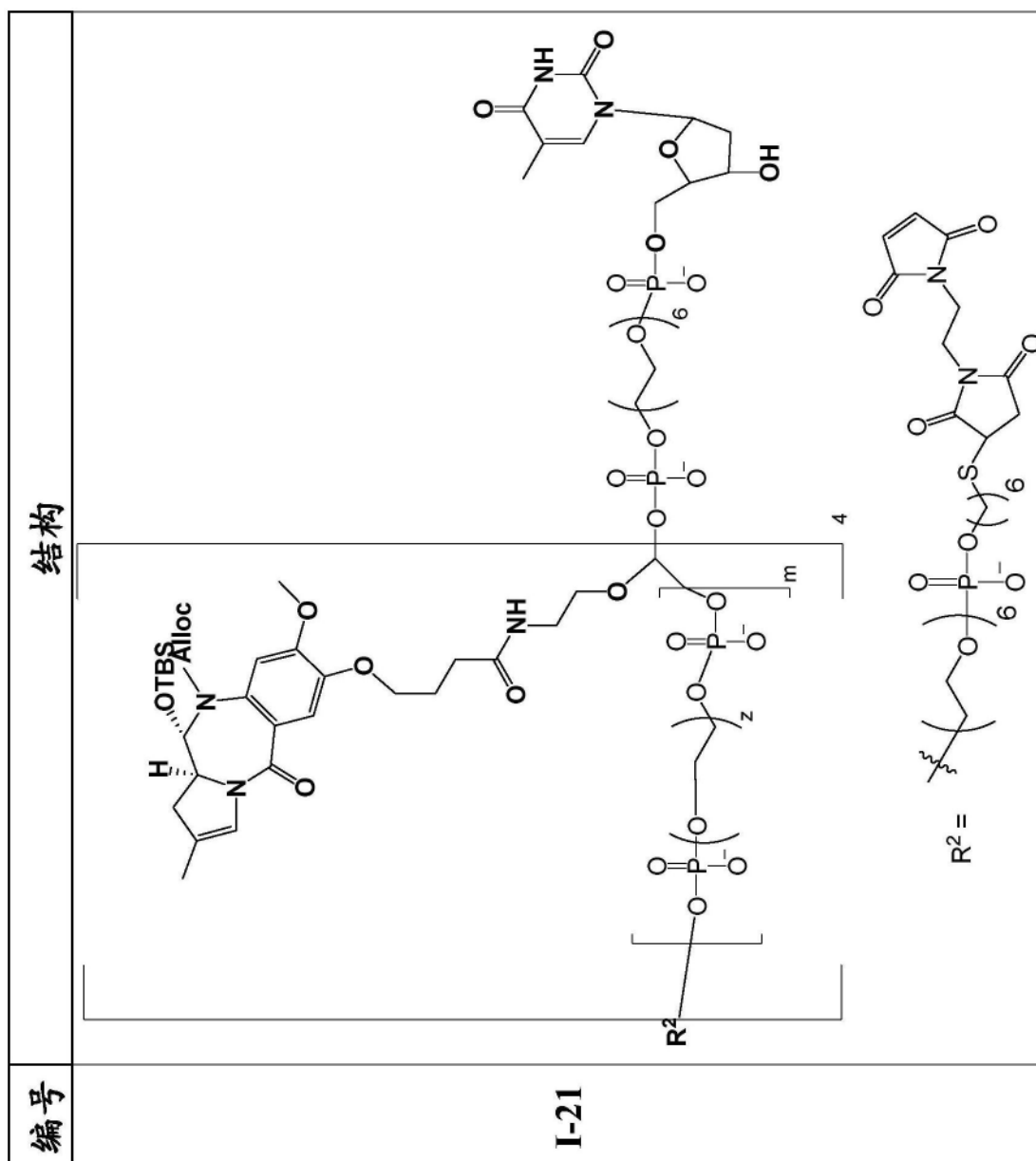
[0287]



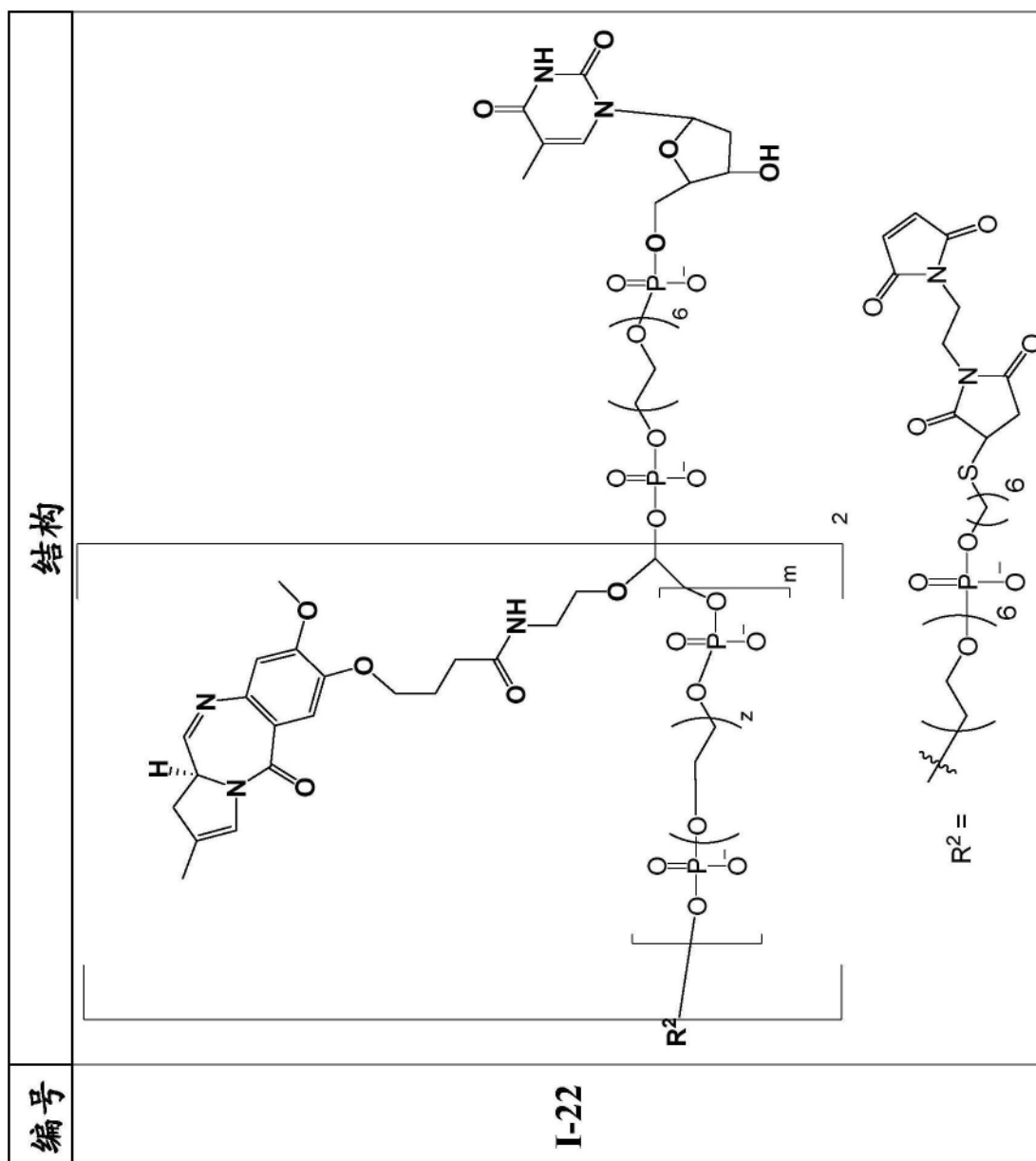
[0289]



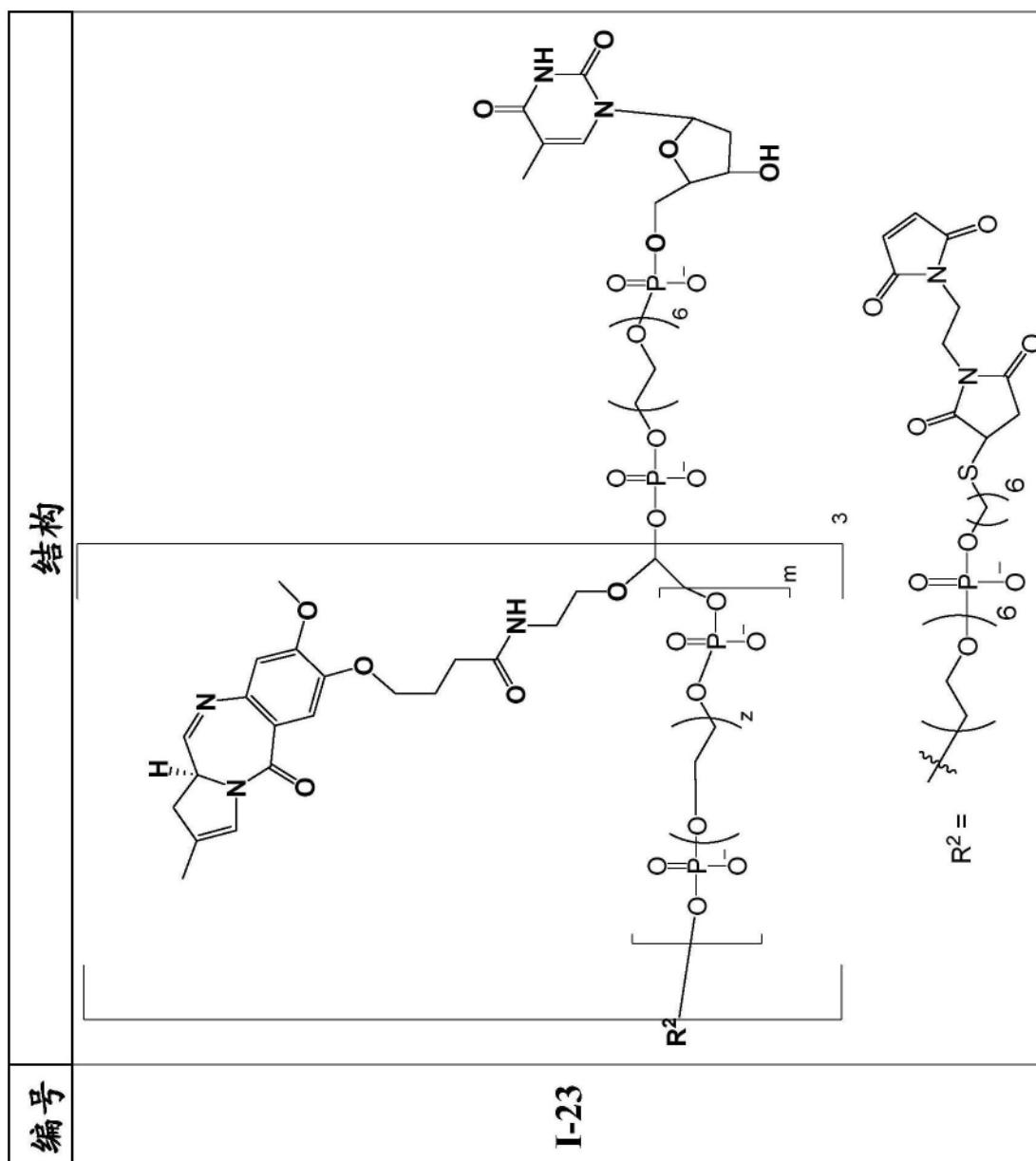
[0290]



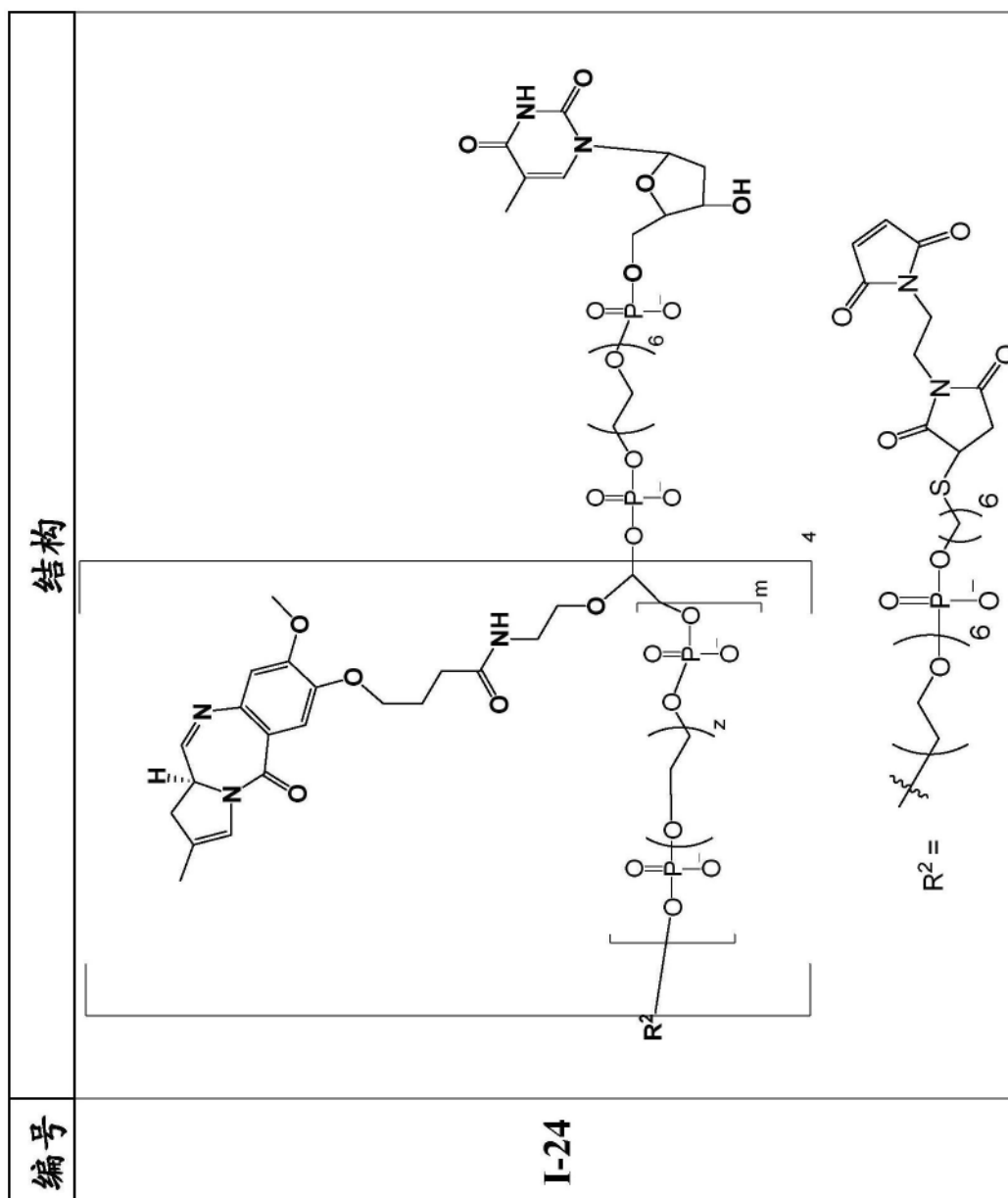
[0291]



[0292]

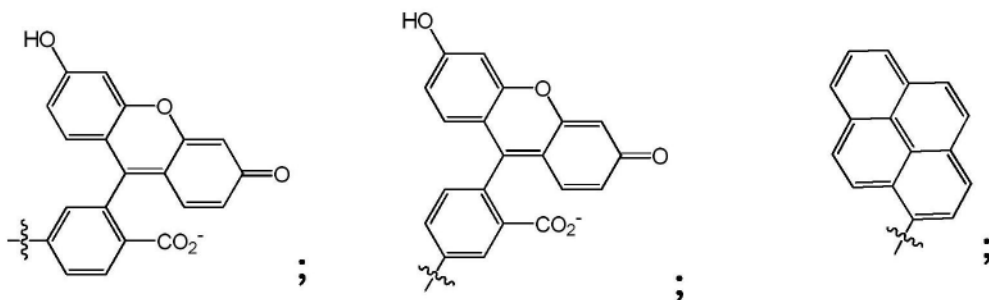


[0293]

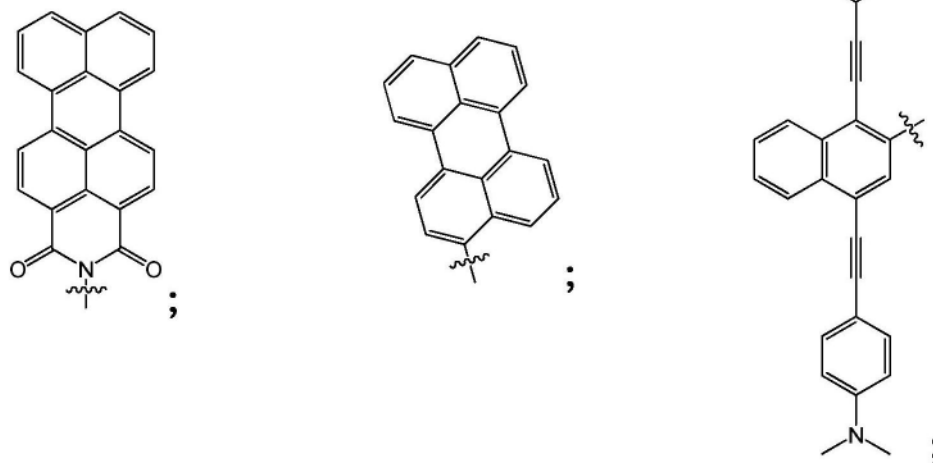


[0294] 在一些实施方案中, M^1 和 M^2 在每次出现时独立地为荧光或着色结构部分。可以使用任何荧光和/或着色结构部分, 例如可以使用本领域已知和典型地用于比色法、UV 和/或荧光分析的那些。可用于本公开内容的各个实施方案中的 M^1 和 M^2 结构部分的实例包括、但不限于: 氧杂蒽衍生物 (例如, 荧光素、罗丹明、俄勒冈绿、曙红或德克萨斯红); 花青衍生物 (例如, 花青、吲哚花青 (indocarbocyanine)、氧杂花青 (oxacarbocyanine)、硫杂花青 (thiacarbocyanine) 或部花青); 方酸衍生物和环取代的方酸, 包括 Seta、SeTau 和 Square 染料; 萘衍生物 (例如, 丹酰和普罗丹衍生物); 香豆素衍生物; 噁二唑衍生物 (例如, 吡啶噁唑、硝基苯并噁二唑或苯并噁二唑); 蒽衍生物 (例如, 蒽醌类, 包括 DRAQ5、DRAQ7 和 CyTRAK 橙); 茈萘衍生物, 如级联蓝; 噁嗪衍生物 (例如, 尼罗红、尼罗蓝、甲酚紫、噁嗪 170); 吡啶衍生物 (例如, 原黄素、吡啶橙、吡啶黄); 芳基次甲基衍生物: 槐黄、结晶紫、孔雀石绿; 和四吡咯衍生物 (例如, 卟啉、酞菁或胆红素)。其它示例性 M^1 和 M^2 结构部分包括: 花青染料、黄原酸染料 (例如, Hex、Vic、Nedd、Joe 或 Tet); 亚基马黄; 雷德蒙德红; 四甲基罗丹明 (tamra); 德克萨斯红和 Alexa **Fluor**® 染料。

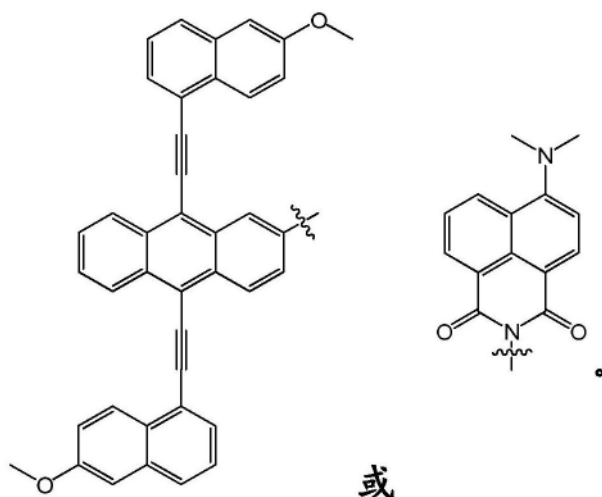
[0295] 在任何前述的还有的其他实施方案中, M^1 和 M^2 每次出现独立地包括3个以上的芳基或杂芳基环或其组合, 例如4个以上的芳基或杂芳基环或其组合, 或甚至5个以上的芳基或杂芳基环或其组合。在一些实施方案中, M^1 和 M^2 每次出现独立地包括6个以上芳基或杂芳基环或其组合。在另外的实施方案中, 所述环是稠合的。例如, 在一些实施方案中, M^1 和 M^2 每次出现独立地包括3个以上的稠合环、4个以上的稠合环、5个以上的稠合环或甚至6个以上的稠合环。在某些实施方案中, M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地为二甲氨基二苯乙烯、喹吖啶酮、氟苯基-二甲基-BODIPY、双-氟苯基-BODIPY、吡啶、三联苯(terylene)、联六基(sexiphenyl)、卟啉、苯并芘(benzopyrene)、(氟苯基-二甲基-二氟硼杂-二氮杂-引达省)苯基、(双-氟苯基-二氟硼杂-二氮杂-引达省)苯基、四联苯、双-苯并噻唑、三联苯并噻唑、联萘(bi-naphthyl)、联蒽(bi-anthracyl)、方酸、方酸鎗(squarylium)、9,10-乙炔基蒽(ethynylantracene)或三联萘基结构部分。在一些实施方案中, M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地为对三联苯、花、偶氮苯、吩嗪、菲咯啉、吡啶、噻吨(thioxanthrene)、**蒽**、红荧烯、蔻、花青、花酰亚胺或花酰胺或其衍生物。在一些实施方案中, M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地为香豆素染料、试卤灵染料(resorufin dye)、二吡咯亚甲基二氟化硼染料(dipyrrometheneboron difluoride dye)、钌联吡啶染料、能量转移染料(energy transfer dye)、噻唑橙染料(thiazole orange dye)、聚甲炔(polymethine)或N-芳基-1,8-萘二甲酰亚胺染料。在一些实施方案中, M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地为芘、花、花单酰亚胺或6-FAM或其衍生物。在一些具体的实施方案中, M^1 和 M^2 的荧光染料在每次出现时独立地具有以下结构之一:



[0296]



[0297]



[0298] 尽管包含羧酸基团的 M^1 和 M^2 结构部分在上文以阴离子形式(CO_2^-)描述,但是本领域技术人员将理解,这将根据pH而变化,并且质子化形式(即 $-CO_2H$)包括在各个实施方案中。

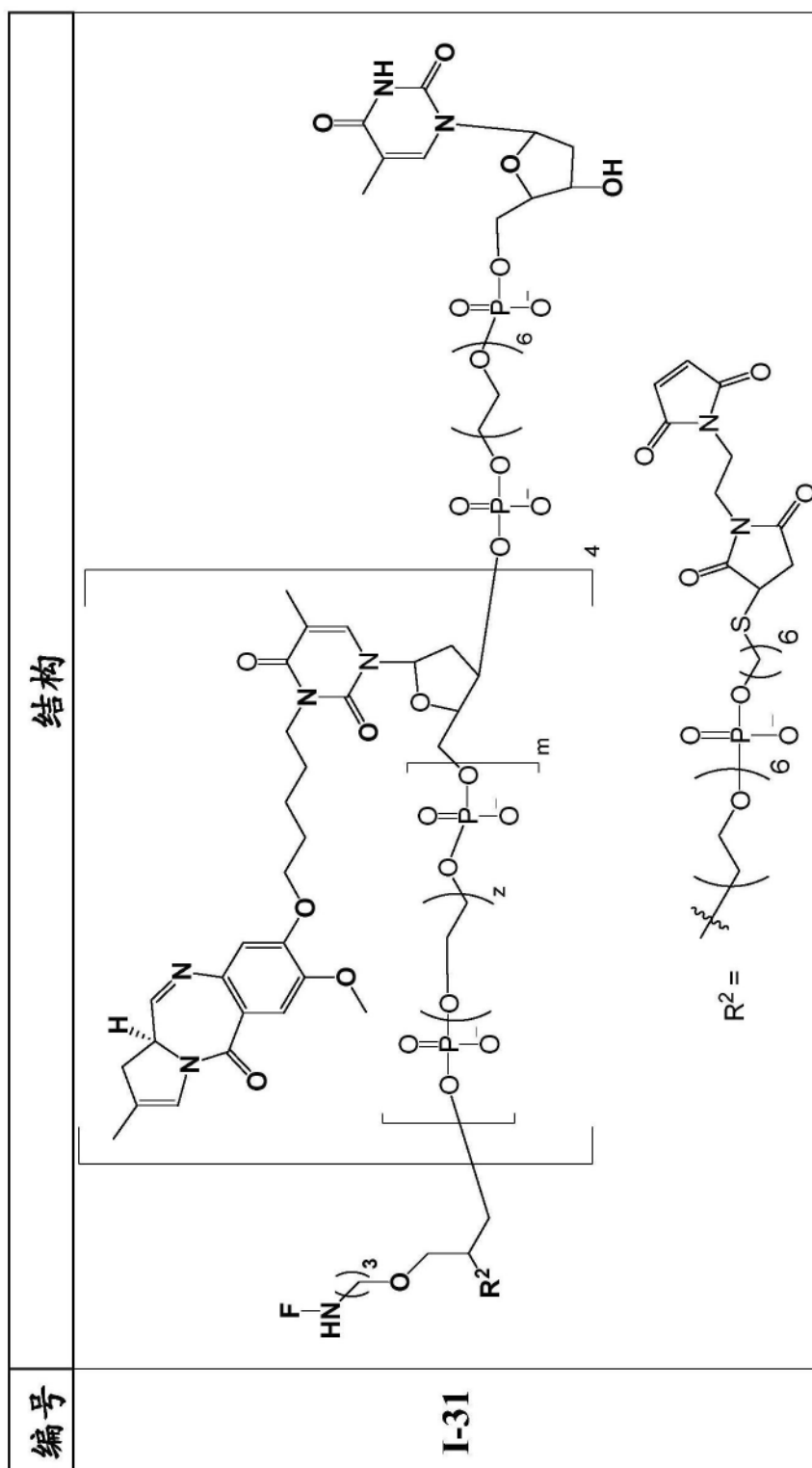
[0299] 在一些具体的实施方案中,化合物为选自表3A和3B的化合物。根据实施例中说明的工序制备表3A和3B中的化合物。

[0300]

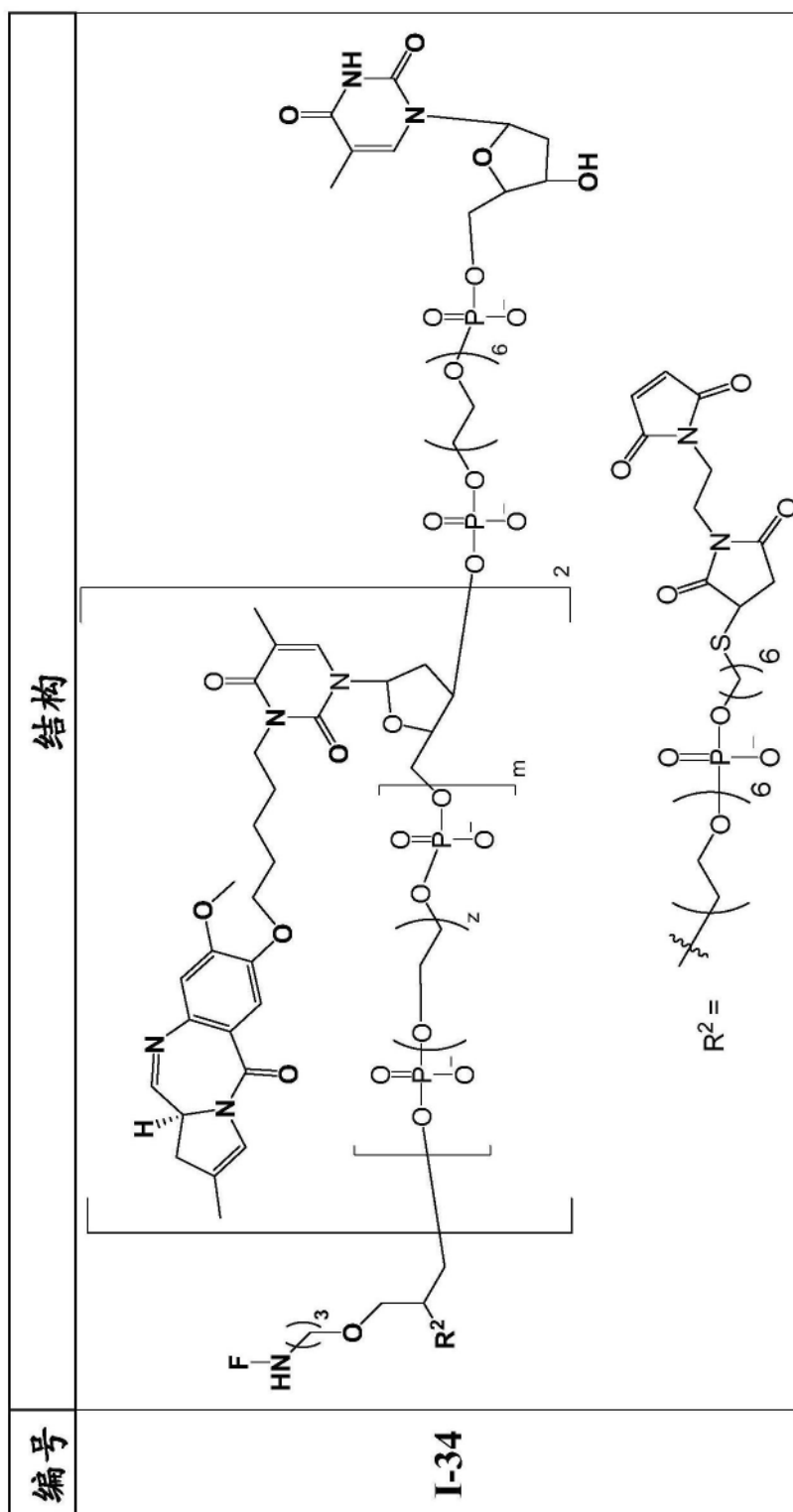
表 3A. 结构(I)的示例性化合物

编号	结构
I-25	

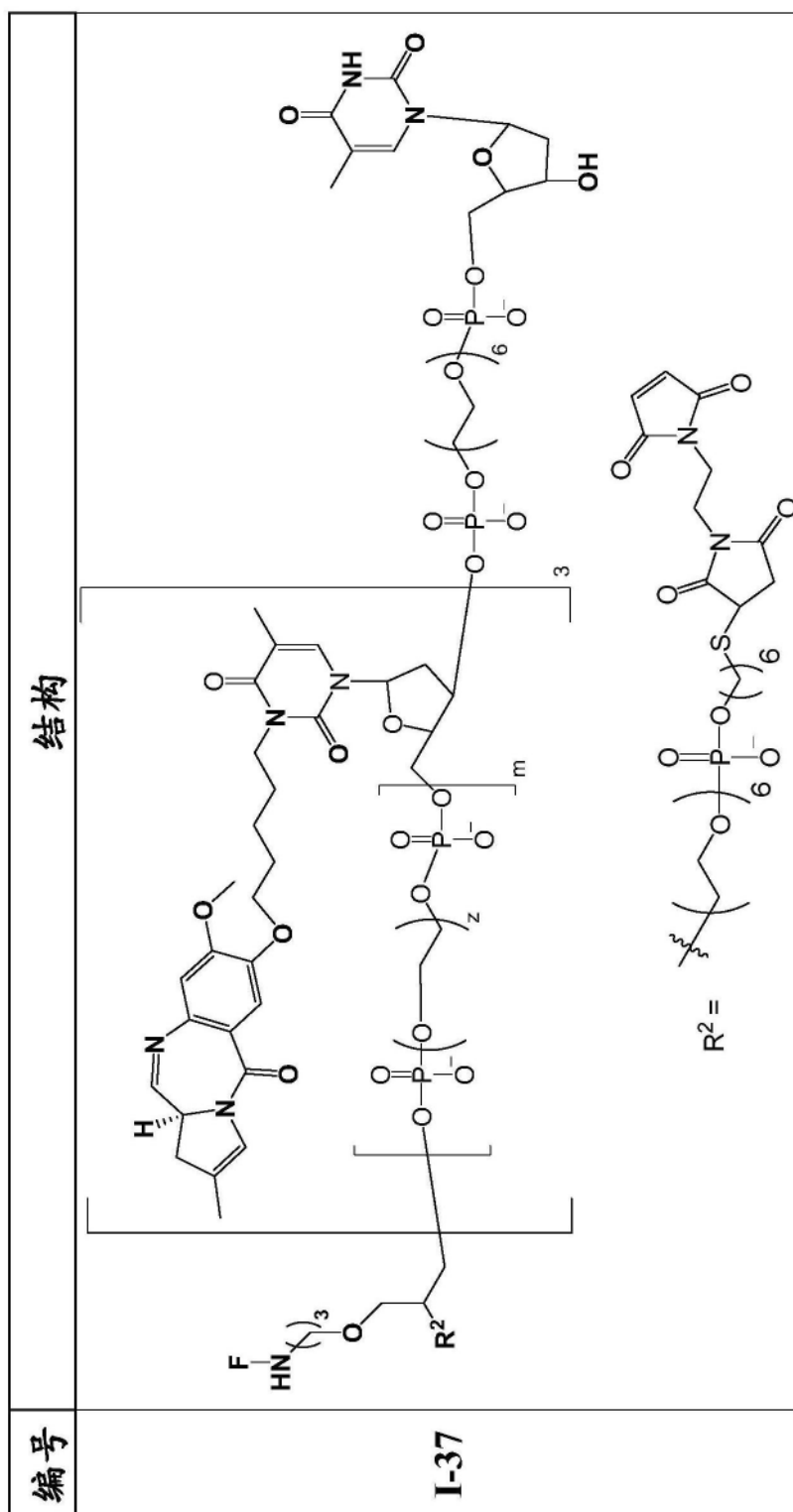
[0306]



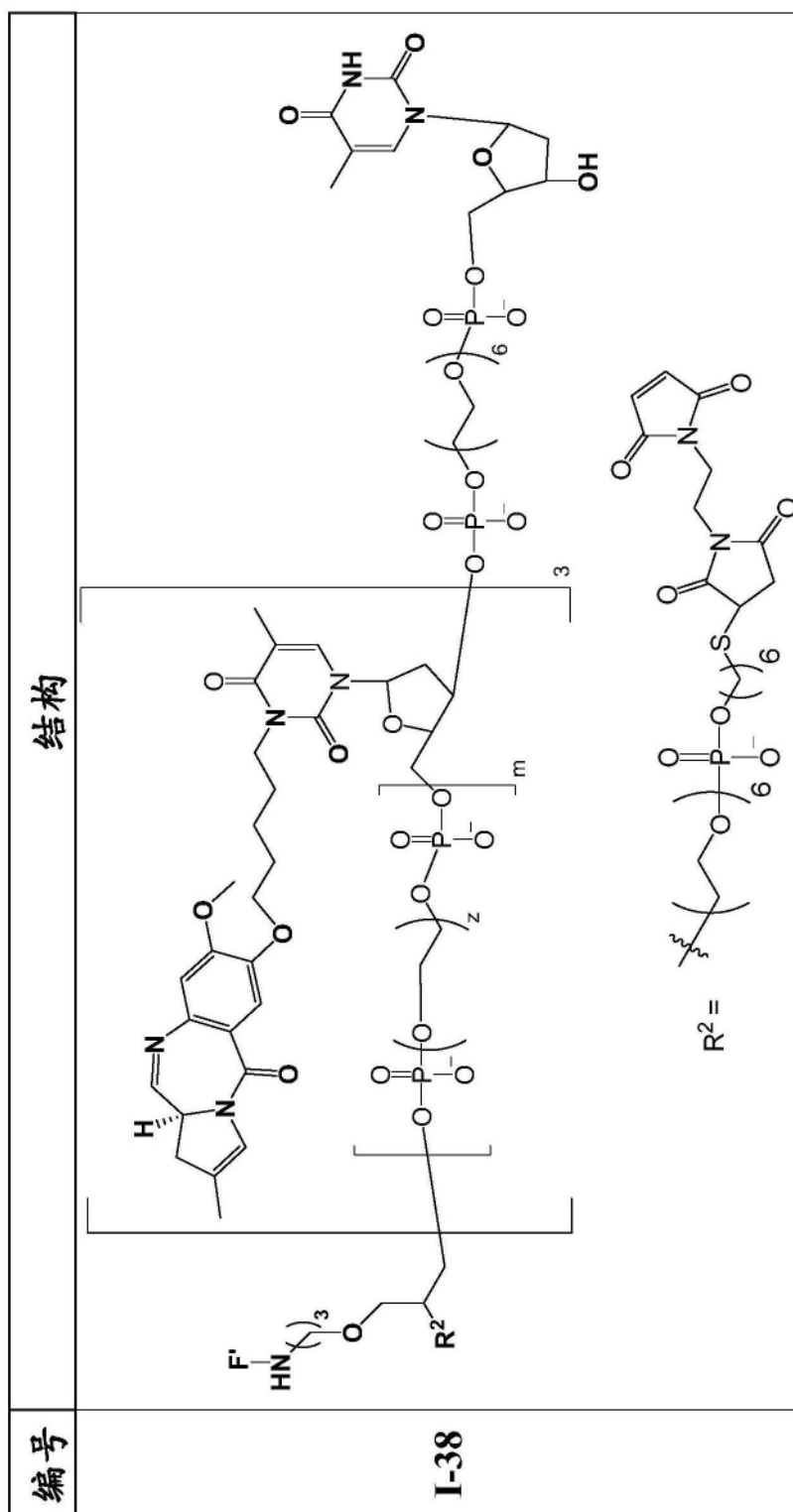
[0309]



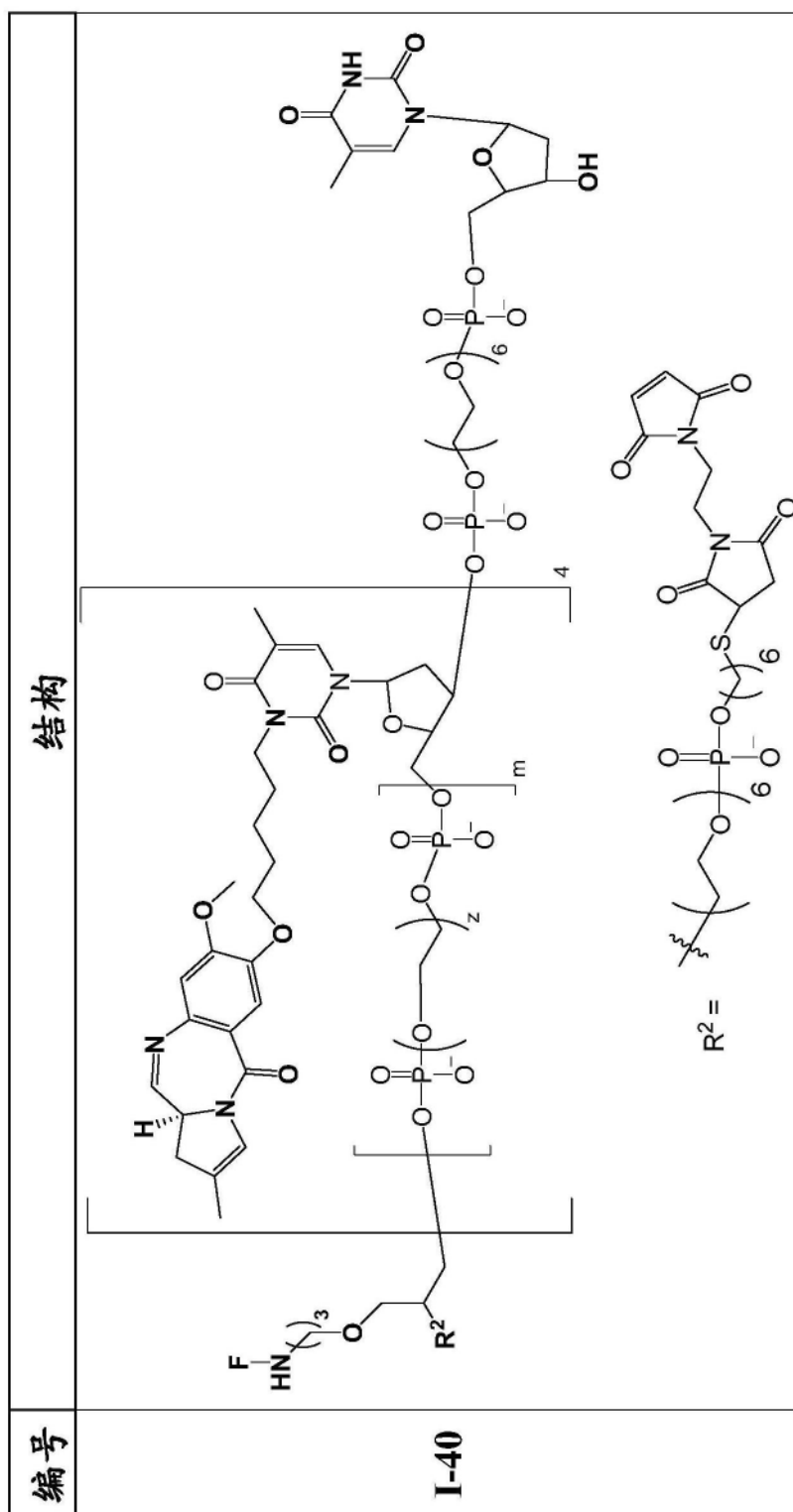
[0312]



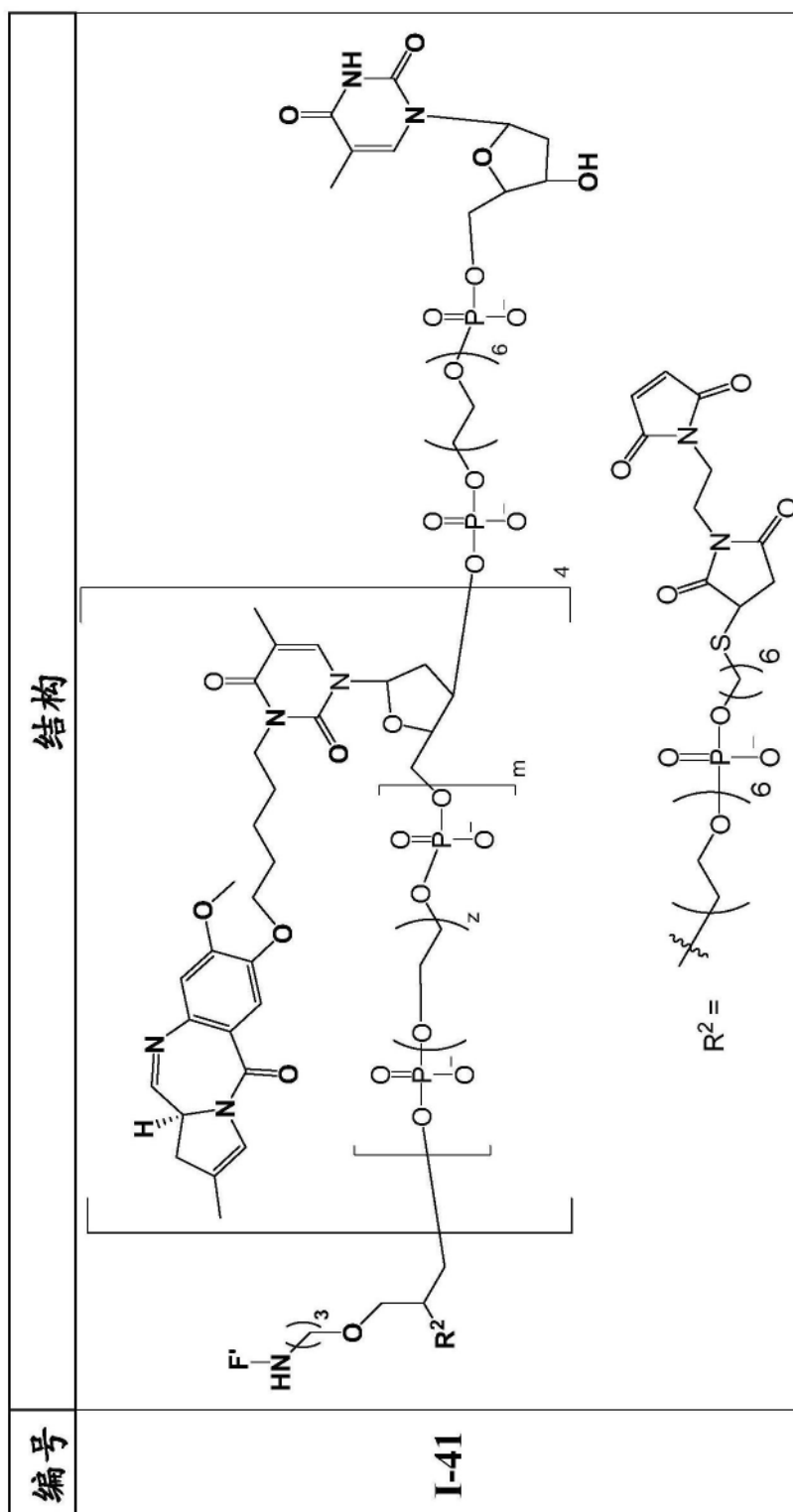
[0313]



[0315]



[0316]

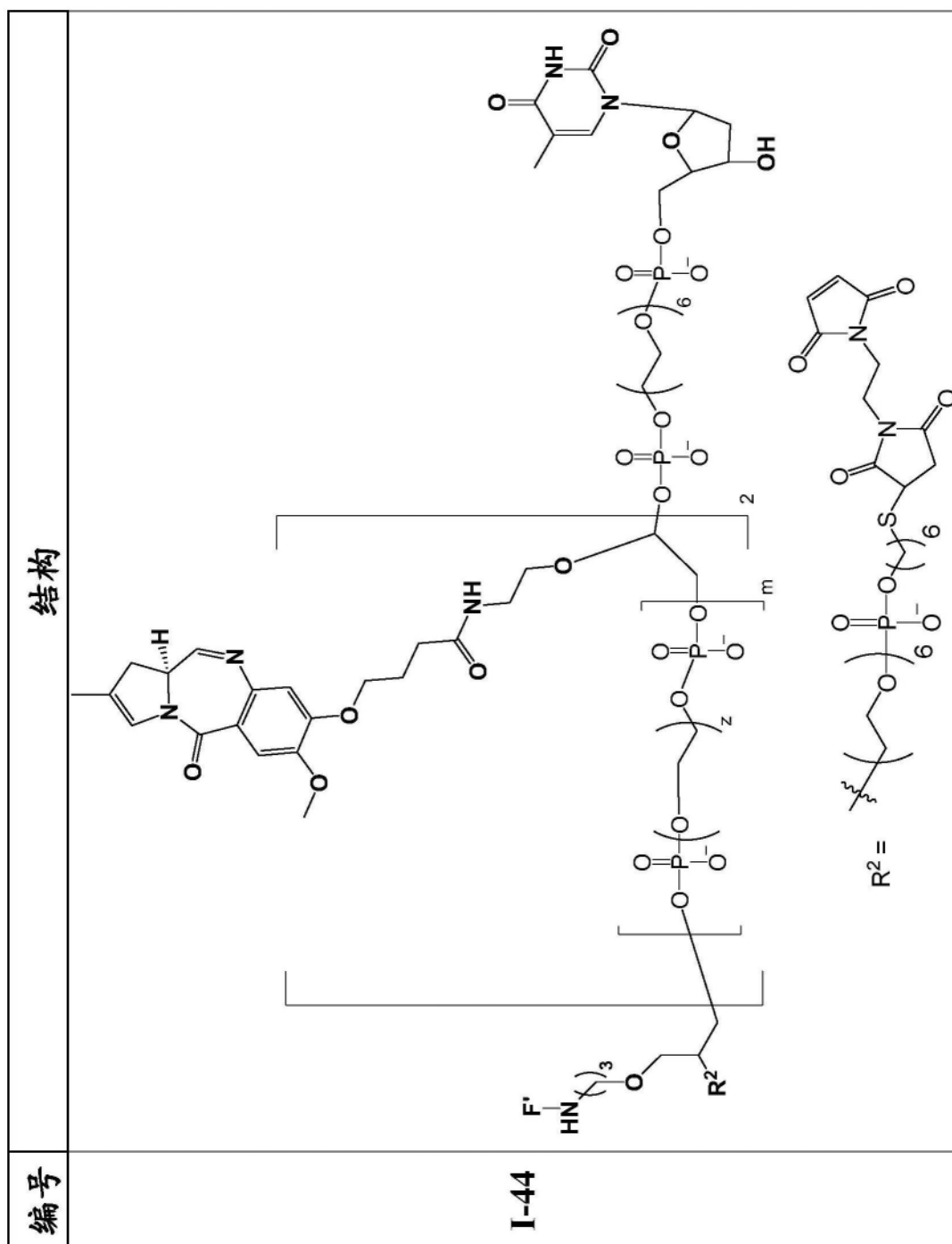


[0318]

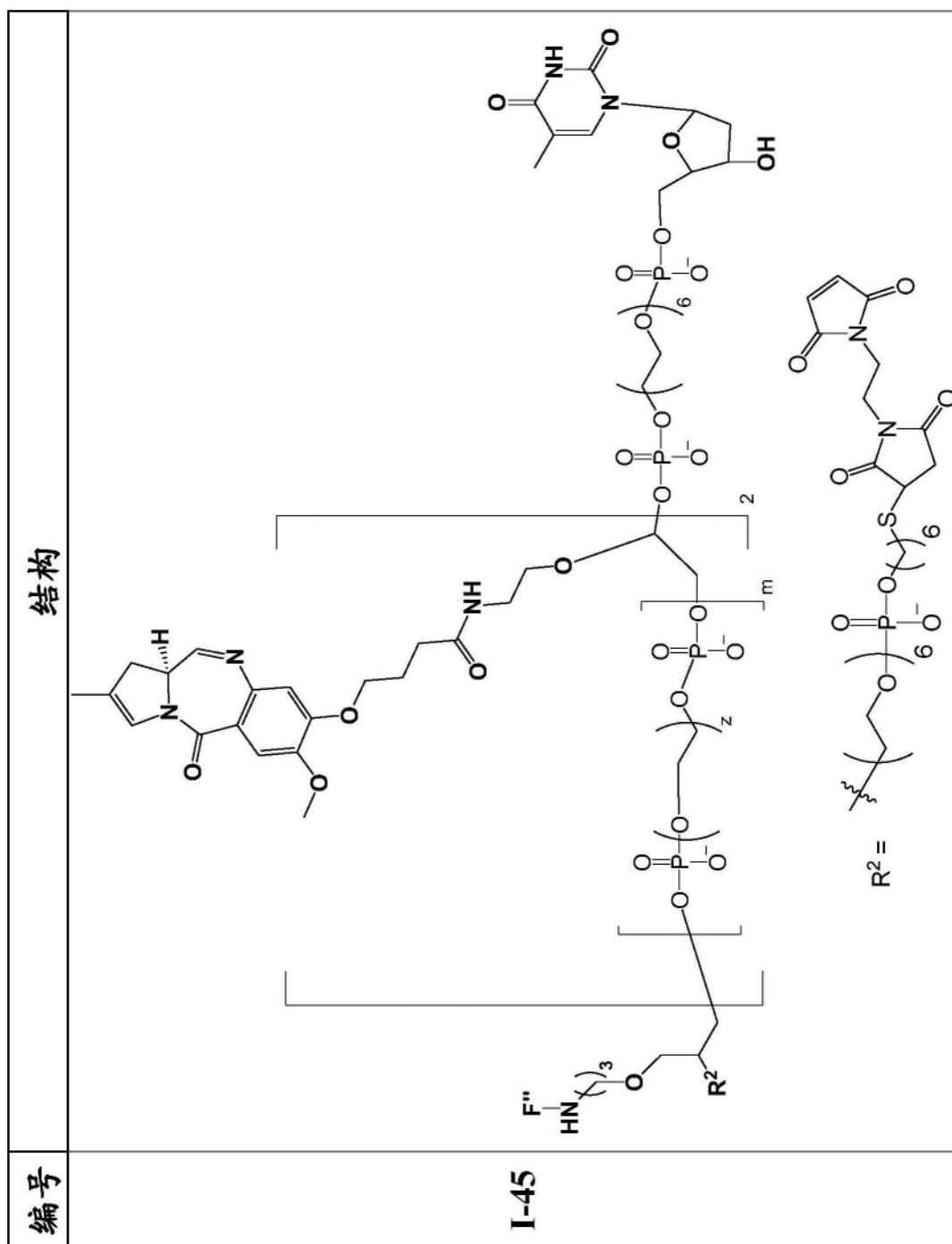
表 3B. 结构(I)的示例性化合物

编号	结构
I-43	

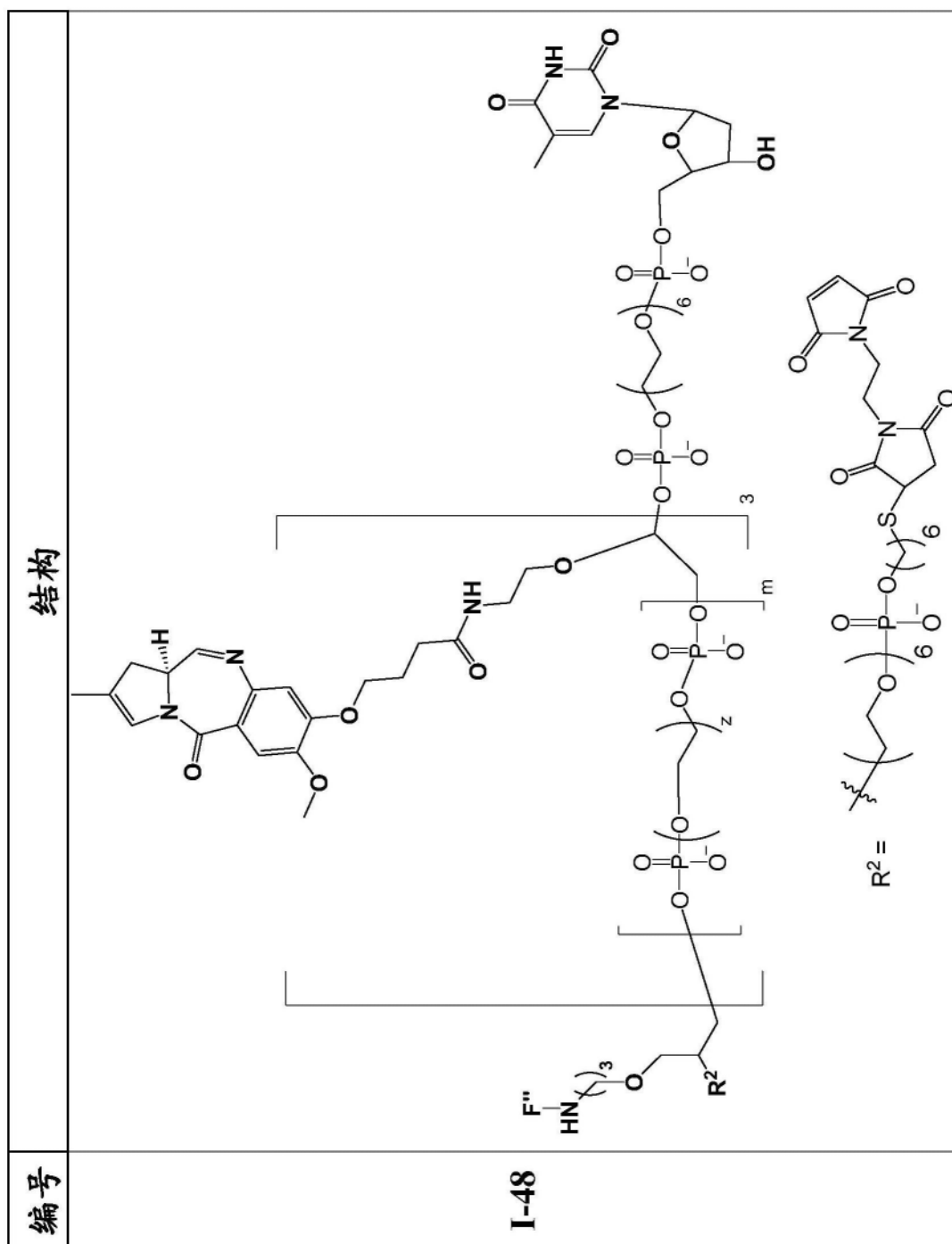
[0319]



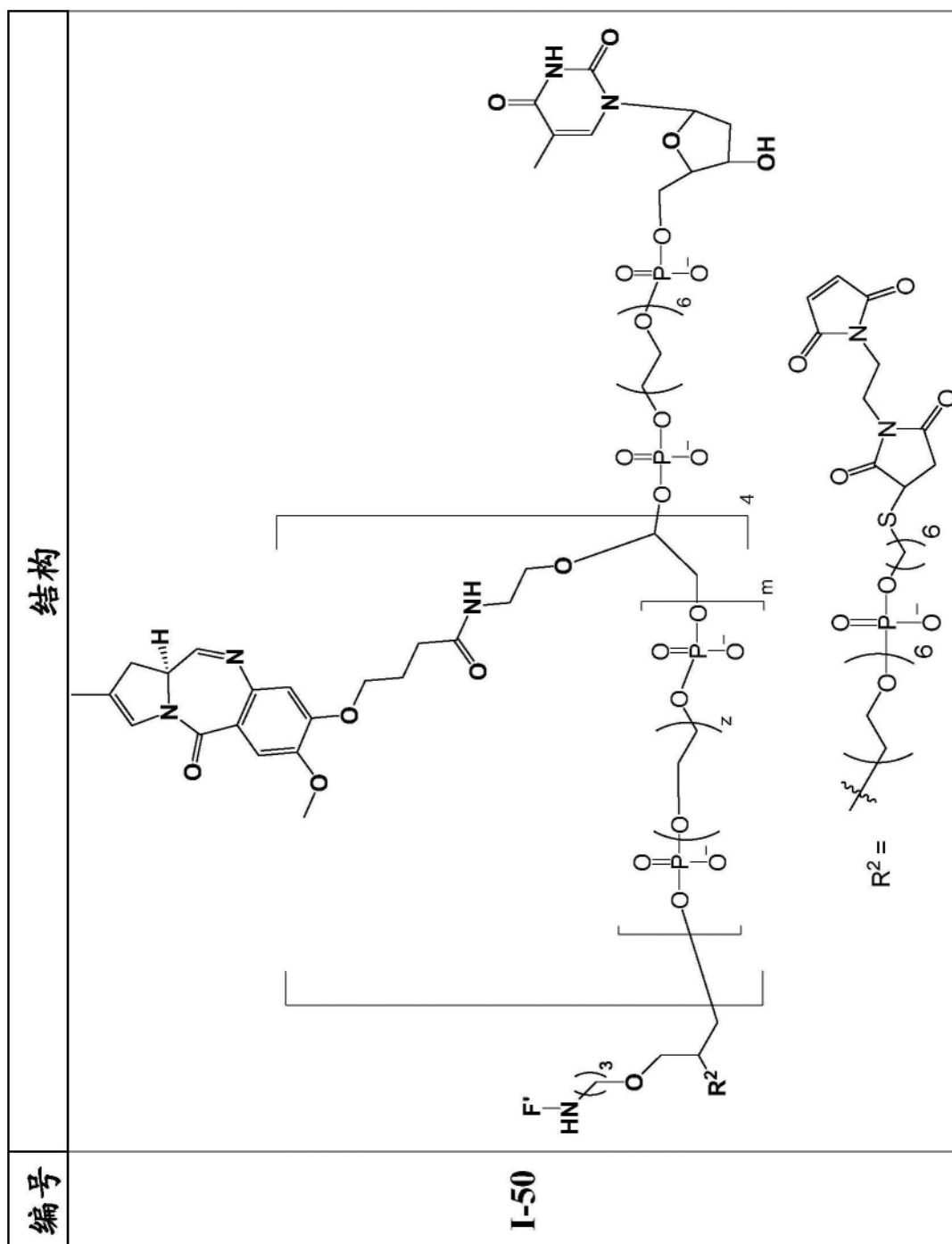
[0320]



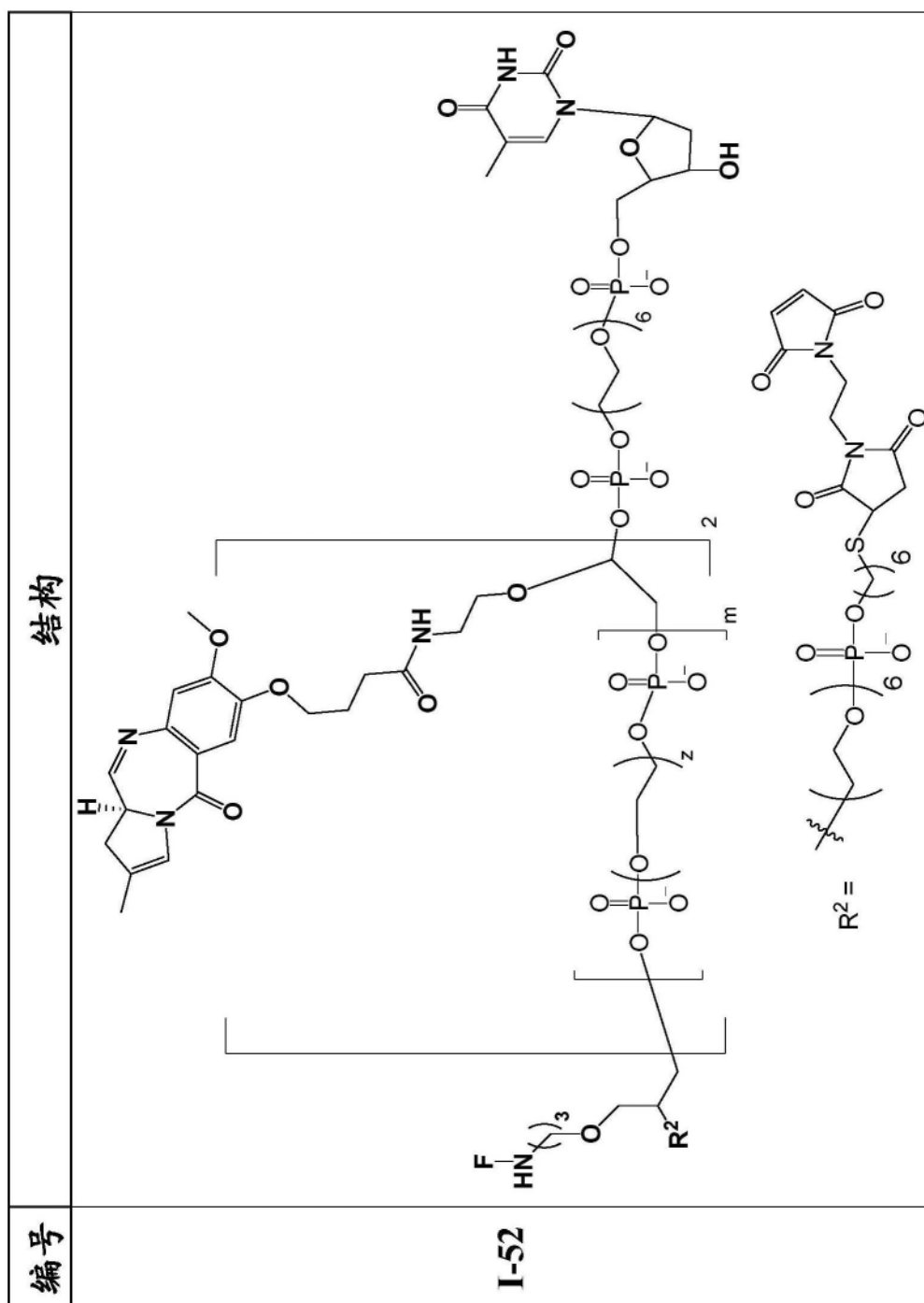
[0323]



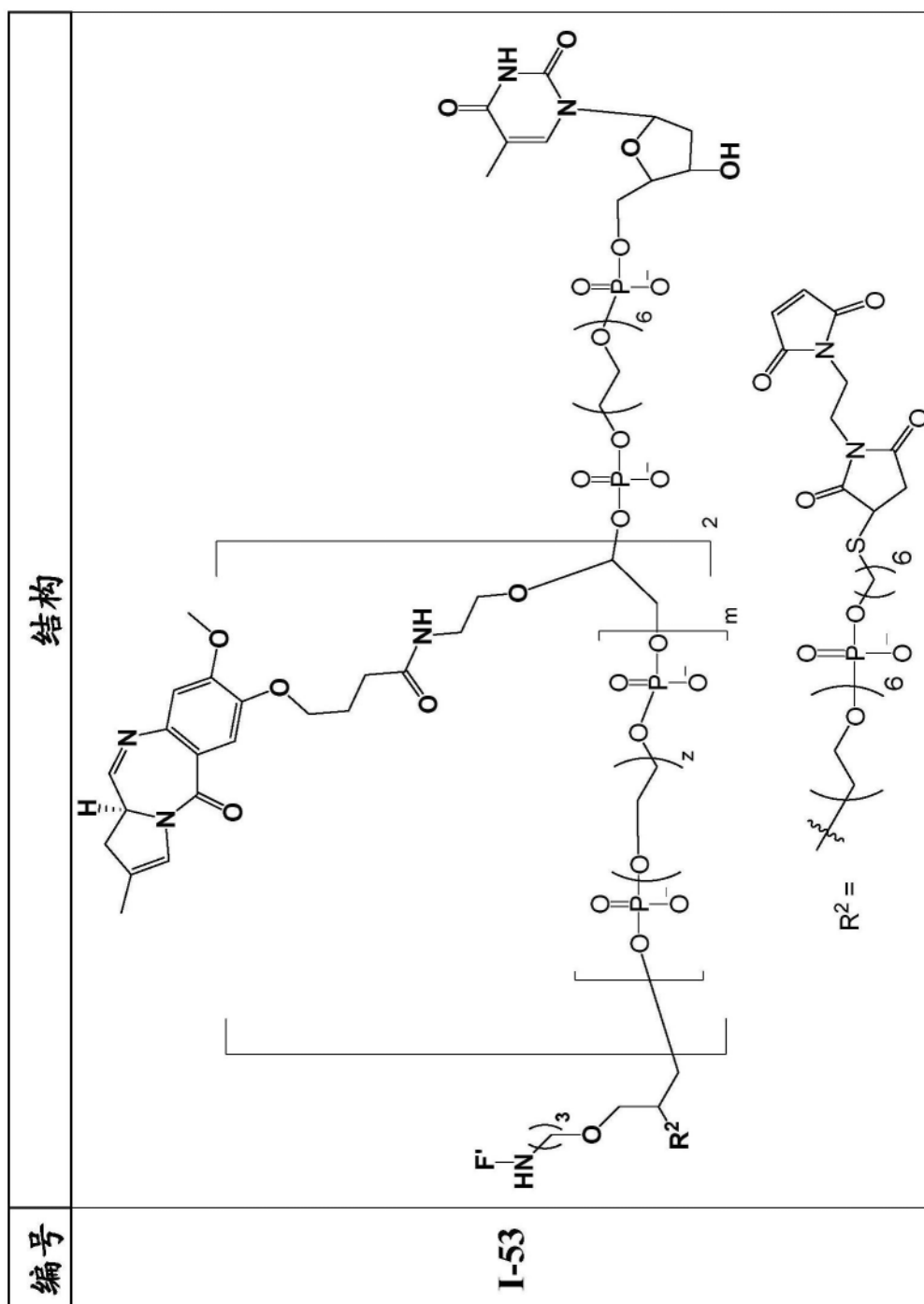
[0325]



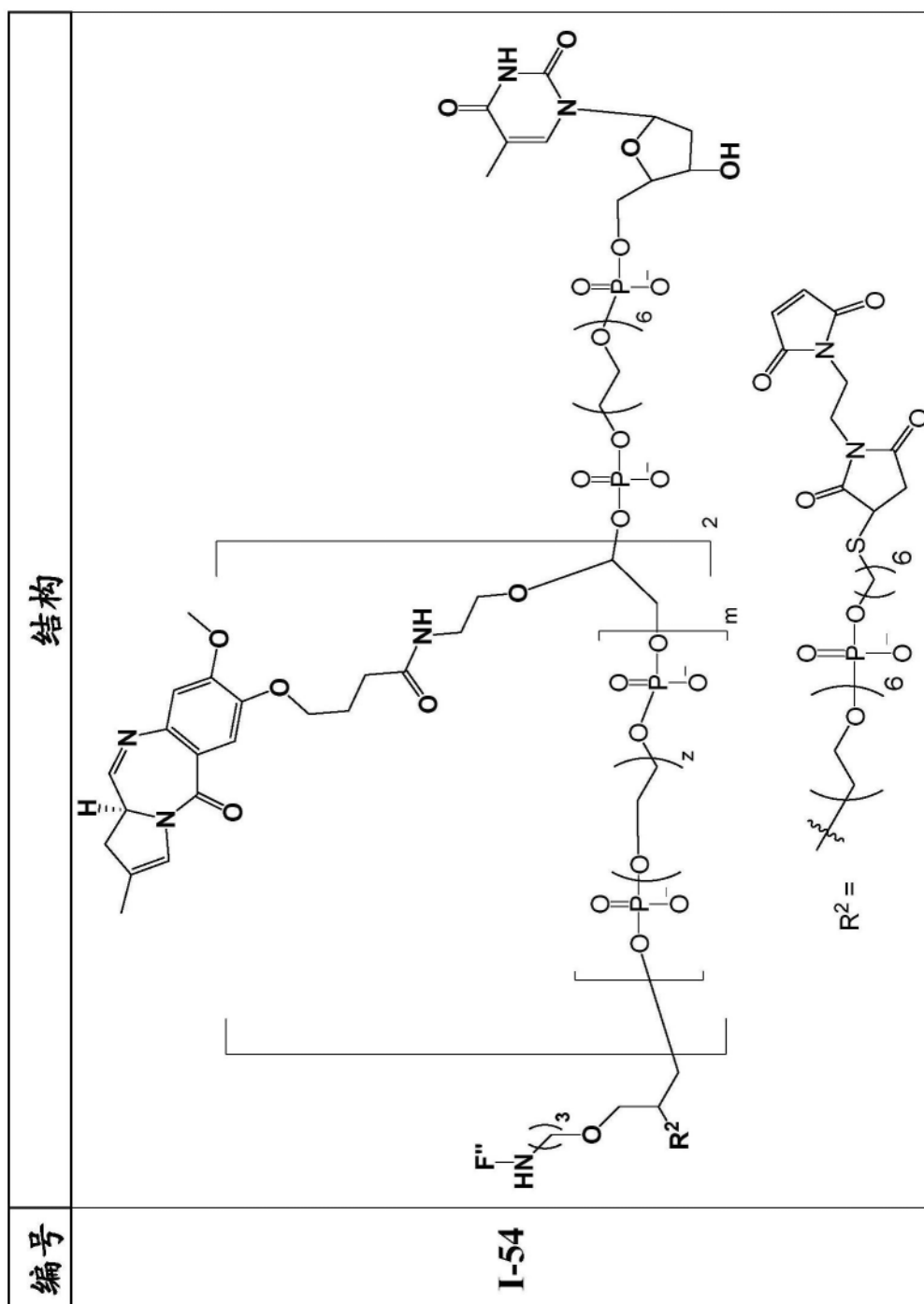
[0327]



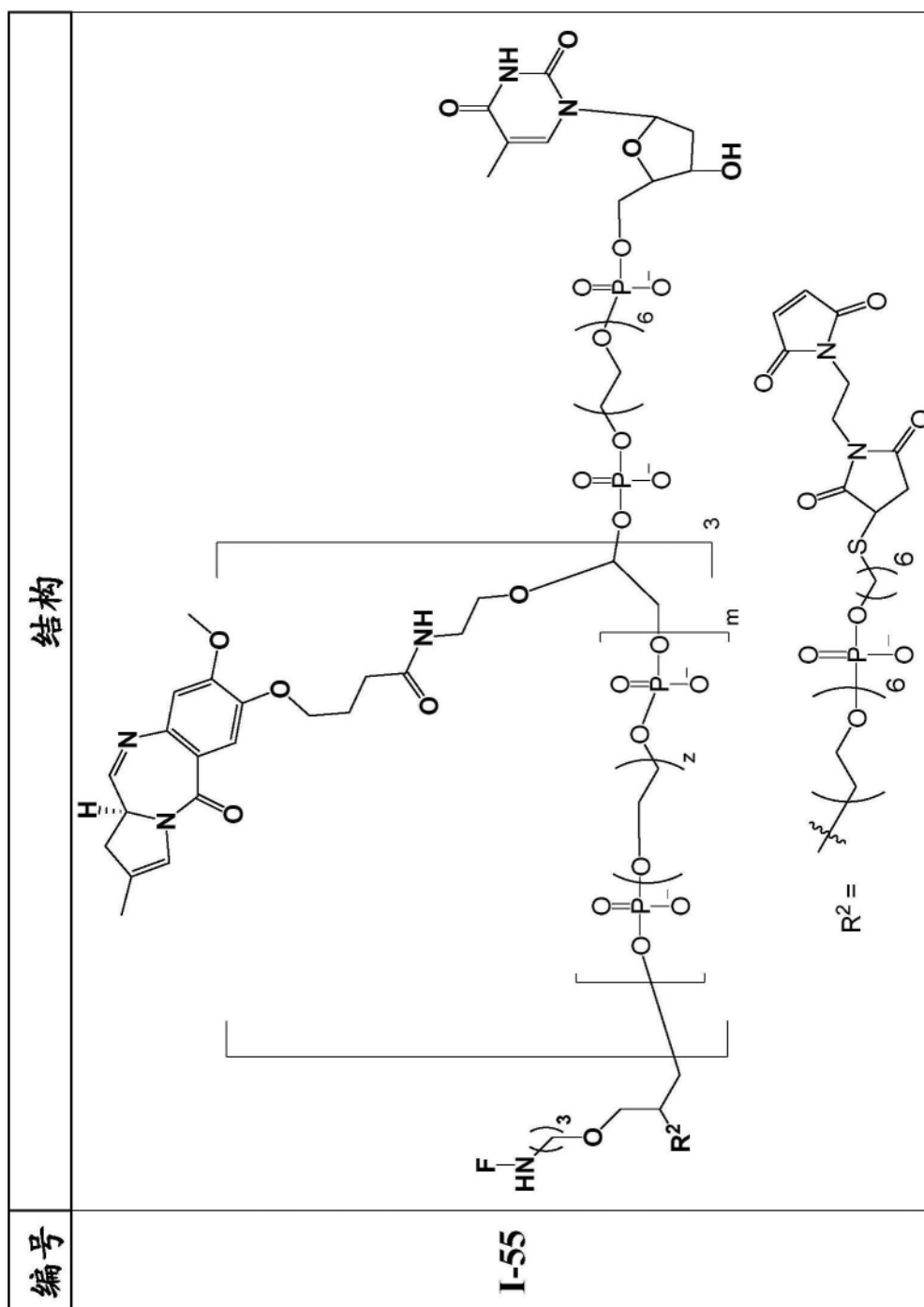
[0328]



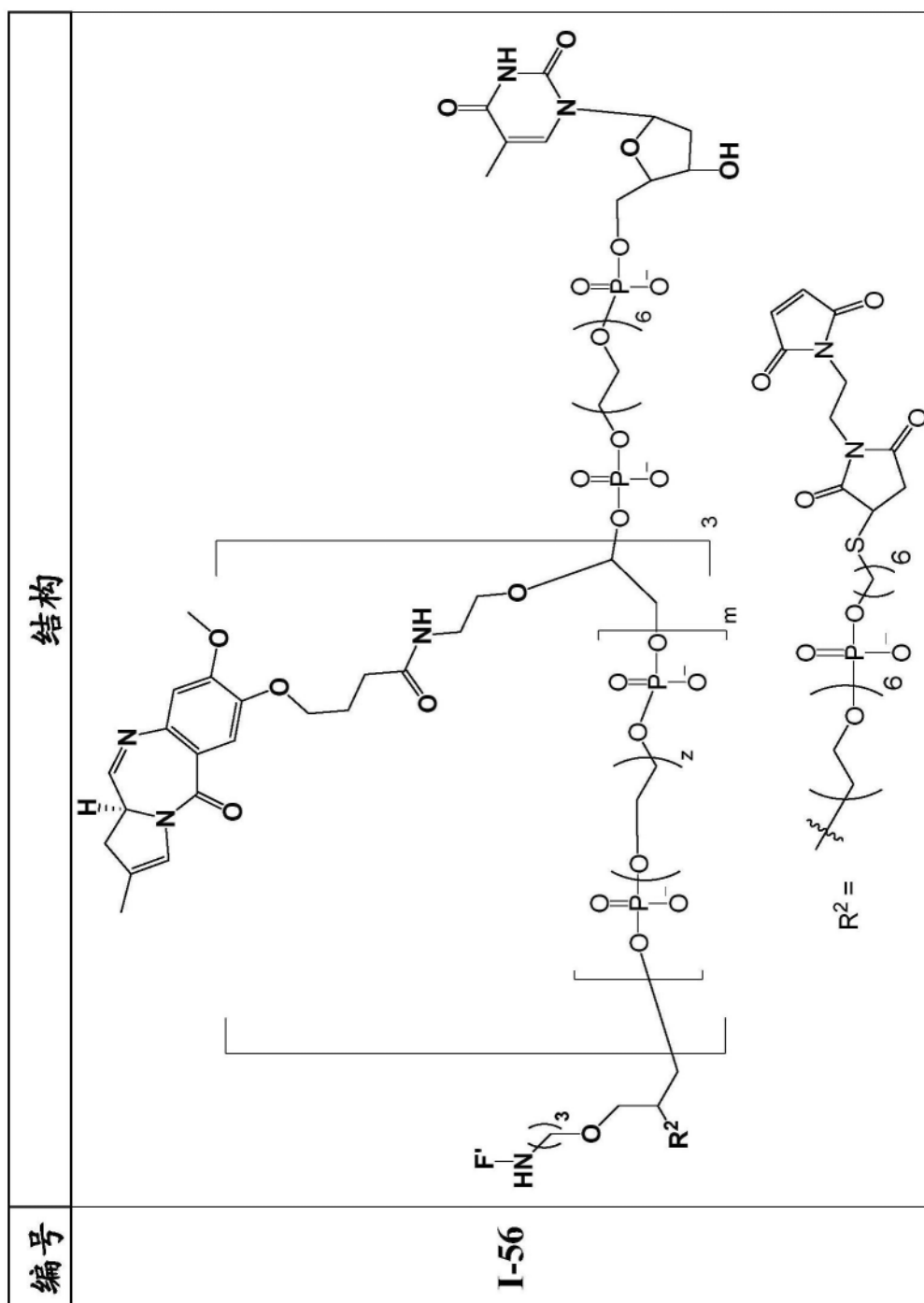
[0329]



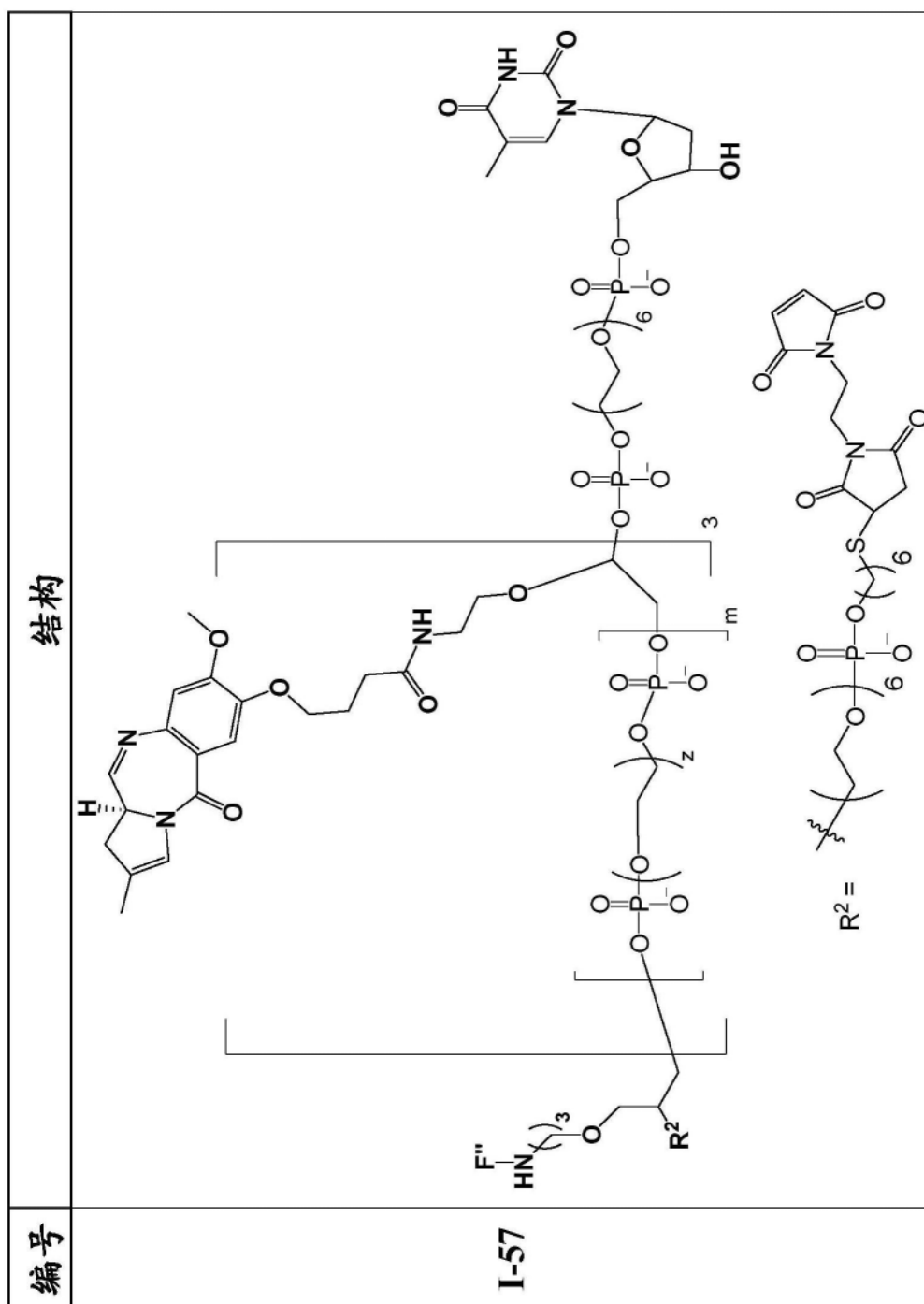
[0330]



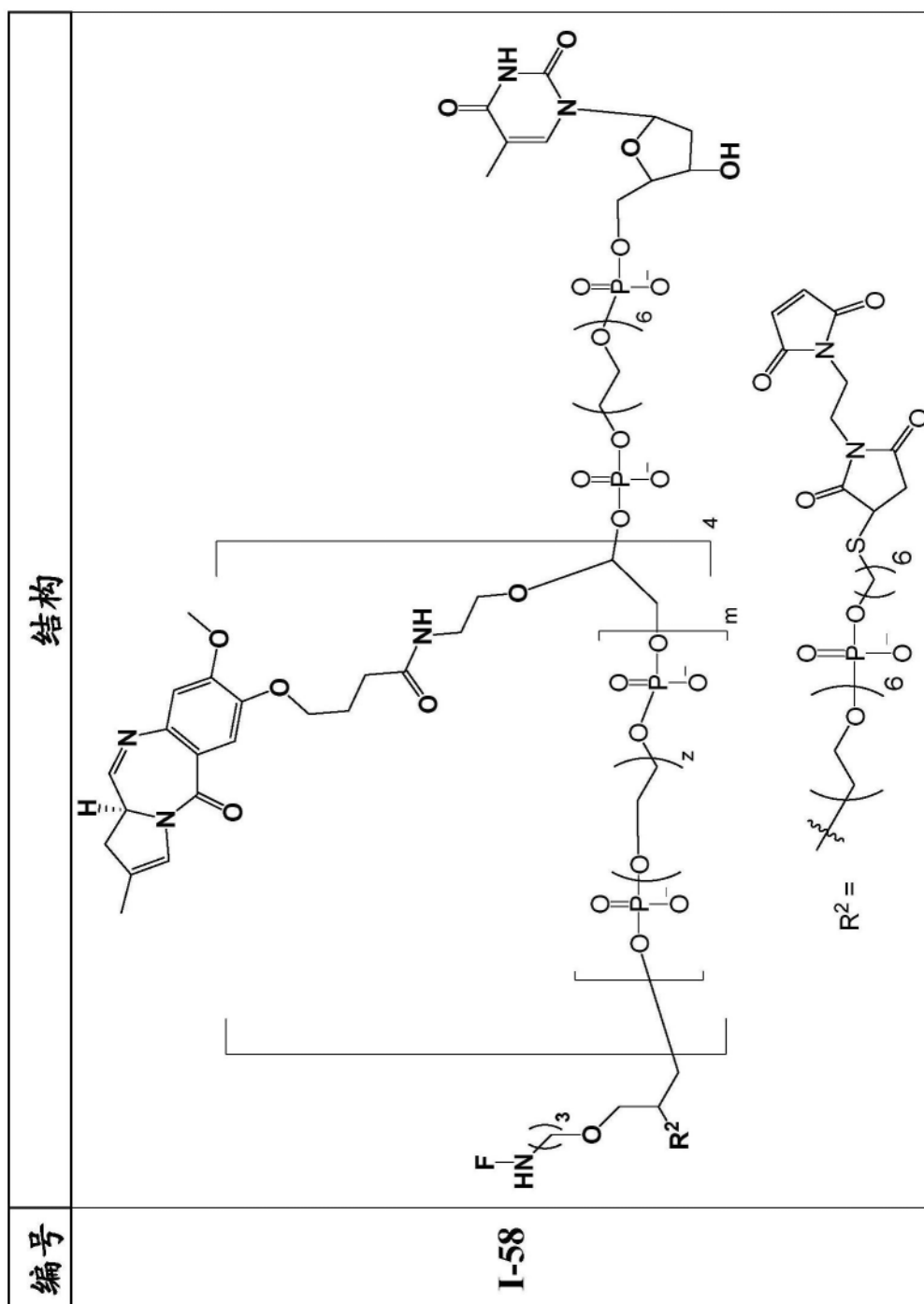
[0331]



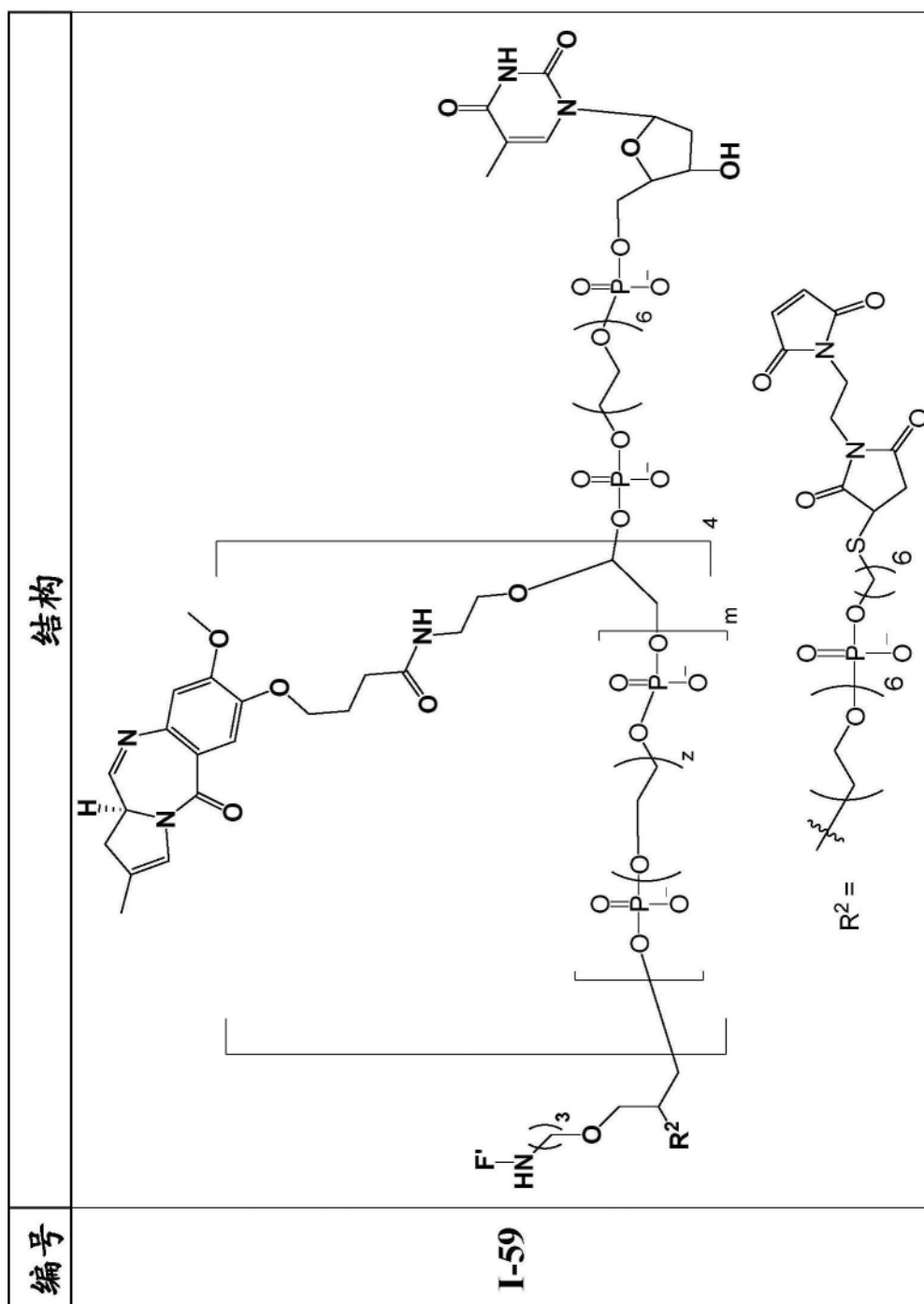
[0332]



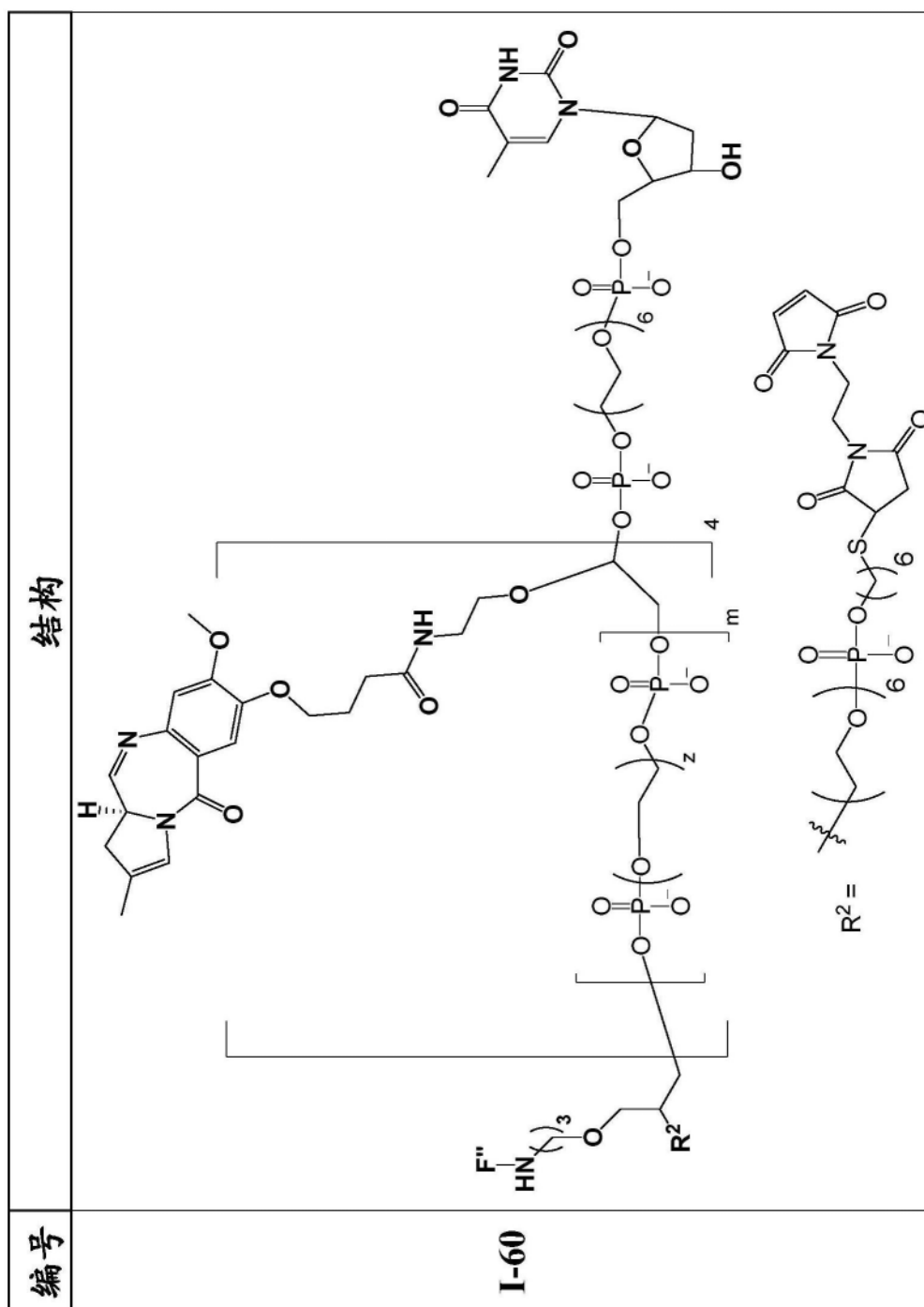
[0333]



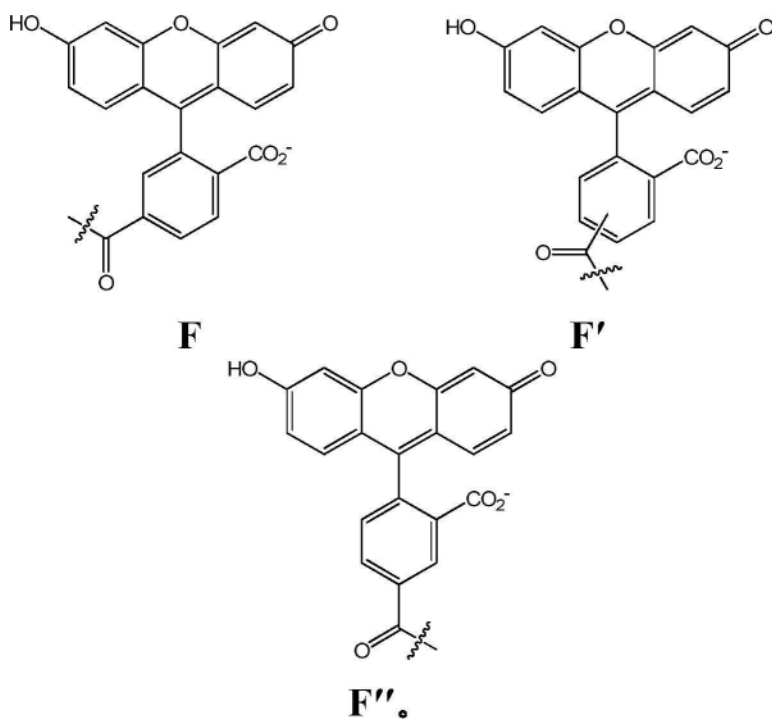
[0334]



[0335]



[0336] 如表3A-3B和整个申请中所使用,除非另有说明,否则M具有为结构(I)的化合物提供的定义。在一些实施方案中,M为F、F'或F''分别是指具有以下结构的荧光素结构部分:

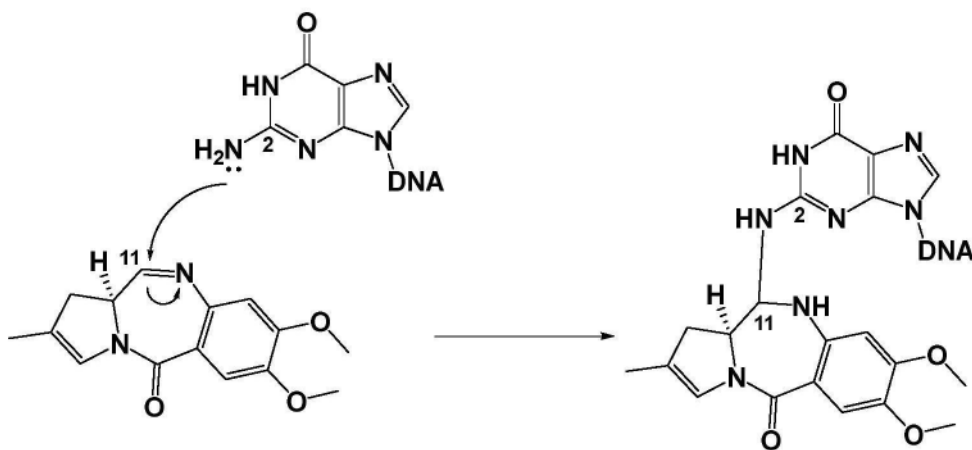


[0337]

[0338] 与DNA的相互作用

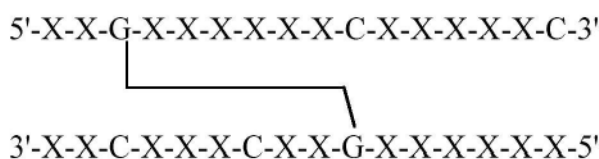
[0339] 一个实施方案提供了根据本文中公开的任何一个实施方案的化合物(例如,结构(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物)和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开内容中公开的化合物包括烷基化剂上的亲电亚胺结构部分,如在 N_{10} - C_{11} 位的PBD结构部分(M^1 或 M^2),其可以在鸟嘌呤碱基的 C_{11} 碳和 C_2NH_2 基团之间形成共价键,如下所示。

[0340]



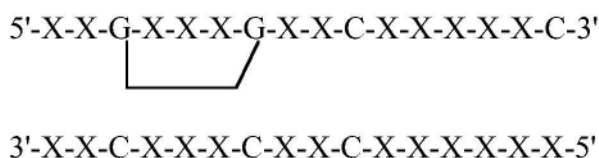
[0341] 结果,本公开内容中的化合物的PBD结构部分可以烷基化DNA的鸟嘌呤碱基,并形成链间和链内DNA交联。具有两个PBD结构部分的化合物可以与DNA相互作用,以形成以下加合物:

链间交联



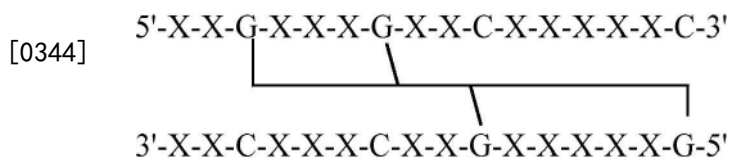
[0342]

链内交联



[0343] 在一些实施方案中,本文中公开的化合物具有两个或多个PBD结构部分作为生物活性部分。例如,本公开内容中公开的化合物可以包括4个PBD结构部分。在这方面,该化合物可以与DNA形成链间和链内交联二者,如下所示:

链间+链内交联



[0344]

[0345] 链间和链内交联二者的形成对于烷基化剂的二聚体如PBD二聚体是不可能的,因为在PBD二聚体或具有两个PBD结构部分的化合物中只有两个烷基化位点。链间和链内交联二者与本公开内容中公开的化合物的组合构成了DNA链分离的绝对阻断,从而中断了基本的DNA代谢过程,例如复制和转录。这导致细胞分裂停止,最终导致细胞死亡。在这点上,本文中公开的具有至少3个连接到聚合物骨架的PBD结构部分的化合物是非常有效的ADC。此外,由于烷基化剂如本文中公开的化合物的聚合物骨架上的PBD结构部分与DNA的鸟嘌呤碱基(G)形成链间、链内或者链间及链内交联,三链形成可以被最小化。在一些实施方案中,连接在聚合物骨架上的PBD结构部分的数量可以以这样的方式进行控制,即根据治疗一些实体瘤优选多少链间和/或链内交联来使化合物的功效最大化。如上文所描述,可以控制烷基化剂之间的间距,以将烷基化剂的亚胺结构部分放置靠近DNA的鸟嘌呤碱基,这取决于DNA链中两个鸟嘌呤之间存在多少其他碱基。

[0346] 药物组合物

[0347] 一个实施方案提供了组合物,其包含根据本文中公开的实施方案中的任一者的化合物(例如,结构(I)的化合物)和药学上可接受的载体。

[0348] 其他实施方案涉及药物组合物。药物组合物包含结构(I)的化合物的任一种(或多种)和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,配制所述药物组合物用于口服施用。在其他实施方案中,配制所述药物组合物用于注射。在更多的实施方案中,所述药物组合物包含结构(I)的化合物和另外的治疗剂(例如,抗癌剂)。下文描述了这样的治疗剂的非限制性实例。

[0349] 合适的施用途径包括、但不限于口服、静脉内、直肠、气雾剂、胃肠外、眼、肺、透粘

膜、透皮、阴道、耳、鼻和局部施用。此外,仅作为示例,胃肠外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射、以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴内和鼻内注射。

[0350] 在某些实施方案中,以局部而非全身方式施用结构(I)的化合物,例如经由将化合物直接注射到器官中,通常在贮库制剂或持续释放制剂中。在具体实施方案中,通过植入(例如皮下地或肌肉内地)或通过肌肉内注射施用长效制剂。此外,在其他实施方案中,在靶向药物递送系统中,例如在用器官特异性抗体包被的脂质体中递送药物。在这样的实施方案中,脂质体靶向器官并被器官选择性地吸收。在还有的其他实施方案中,以快速释放制剂的形式、以延长释放制剂的形式或以中间释放制剂的形式提供结构(I)的化合物。在还有的其他实施方案中,局部地施用结构(I)的化合物。

[0351] 结构(I)的化合物在宽剂量范围内是有效的。例如,在成人的治疗中,0.01至1000mg、0.5至100mg、1至50mg/天和5至40mg/天的剂量为在一些实施方案中使用的剂量的实例。一个示例性的剂量为10至30mg/天。确切的剂量将取决于施用途径、施用化合物的形式、待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。

[0352] 在一些实施方案中,以单剂量施用结构(I)的化合物。典型地,这样的施用将为通过注射,例如静脉内注射,以便快速引入药剂。然而,也酌情使用其它途径。单剂量的结构(I)的化合物也可用于治疗急性病症。

[0353] 在一些实施方案中,以多剂量施用结构(I)的化合物。在一些实施方案中,给药是每天约一次、两次、三次、四次、五次、六次或超过六次。在其他实施方案中,给药是约每月一次、每两周一次、每周一次或每隔一天一次。在另一实施方案中,将结构(I)的化合物和另一种药剂一起施用约每天一次至约每天六次。在另一实施方案中,结构(I)的化合物和药剂的施用持续小于约7天。在又一实施方案中,施用持续超过约6、10、14、28天,两个月,六个月或一年。在一些情况下,只要需要就可以实现并维持连续给药。

[0354] 只要需要,结构(I)的化合物的施用就可以持续。在一些实施方案中,将结构(I)的化合物施用超过1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些实施方案中,将结构(I)的化合物施用小于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施方案中,将结构(I)的化合物在持续的基础上长期施用,例如用于治疗慢性效应。

[0355] 在一些实施方案中,以剂量施用结构(I)的化合物。本领域中已知,由于化合物药代动力学的受试者间可变性,给药方案的个体化对于最佳治疗是必要的。考虑到本公开内容,可以通过常规的实验发现用于本公开内容的化合物的给药。

[0356] 在一些实施方案中,将结构(I)的化合物配制成药物组合物。在具体的实施方案中,使用一种或多种生理上可接受的载体,包括促进活性化合物加工成可在药学上使用的配制剂的赋形剂和助剂,以常规方式配制药物组合物。适当的制剂取决于所选择的施用途径。任何药学上可接受的技术、载体和赋形剂都适用于配制本文中描述的药物组合物: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L. 编辑, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

[0357] 本文中提供了药物组合物,其包含结构(I)的化合物和药学上可接受的(一种或多种)稀释剂、(一种或多种)赋形剂或(一种或多种)载体。在某些实施方案中,所描述的化合物作为药物组合物施用,其中将结构(I)的化合物与其它活性成分混合,如在组合疗法中。本文涵盖在以下组合疗法部分和本公开内容全文中阐述的活性物质的所有组合。在具体的实施方案中,药物组合物包括一种或多种结构(I)的化合物。

[0358] 本文中使用的药物组合物是指结构(I)的化合物与其它化学组分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。在某些实施方案中,药物组合物促进化合物施用至生物体。在实施本文提供的治疗方法或用途的一些实施方案中,将治疗有效量的本文中提供的结构(I)的化合物在药物组合物中施用至患有待治疗的疾病、障碍或医学病症的哺乳动物。在具体的实施方案中,所述哺乳动物是人。在某些实施方案中,治疗有效量根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力和其它因素而变化。结构(I)的化合物单独使用,或与一种或多种作为混合物的组分的治疗剂组合使用。

[0359] 在一个实施方案中,将一种或多种结构(I)的化合物配制在水性溶液中。在具体的实施方案中,所述水性溶液选自,仅作为示例,生理上相容的缓冲液如汉克氏溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。在其他实施方案中,配制一种或多种结构(I)的化合物用于透粘膜施用。在具体的实施方案中,透粘膜制剂包括适合待渗透的屏障的穿透剂(penetrant)。在其中本文中描述的化合物配制来用于其它胃肠外注射的其它实施方案中,适当的制剂包括水性或非水性溶液。在具体的实施方案中,这样的溶液包括生理上相容的缓冲剂和/或赋形剂。

[0360] 在另一实施方案中,配制本文中描述的化合物用于口服施用。通过将活性化合物与例如药学上可接受的载体或赋形剂组合来配制本文中描述的化合物。在不同的实施方案中,将本文中描述的化合物配制成口服剂型,其包括,仅作为示例,片剂、粉剂、丸剂、糖衣丸、胶囊剂、液体、凝胶剂、糖浆剂、酏剂、浆剂、混悬剂等。

[0361] 在某些实施方案中,如下获得用于口服使用的药物制品:将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文中描述的化合物混合,任选地研磨所得混合物,并在添加合适的助剂(如果需要)后加工颗粒的混合物,以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂尤其是,填充剂如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制品,如:例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪树胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其它,如:聚乙烯基吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。在具体的实施方案中,任选地添加崩解剂。崩解剂包括、仅作为示例,交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。

[0362] 在一个实施方案中,为剂型如糖衣丸芯和片剂提供一个或多个合适的包衣。在具体的实施方案中,将浓缩的糖溶液用于包衣剂型。糖溶液任选地含有另外组分,如仅作为示例,阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烯基吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。也将染料和/或颜料任选地添加至包衣以用于识别目的。另外,染料和/或颜料任选地用于表征活性化合物剂量的不同组合。

[0363] 在某些实施方案中,将治疗有效量的至少一种本文中描述的化合物配制成其它口服剂型。口服剂型包括由明胶制成的推入-配合式胶囊剂以及由明胶和增塑剂如甘油或山

梨醇制成的软密封胶囊剂。在具体的实施方案中,推入-配合式胶囊剂含有与一种或多种填充剂混合的活性成分。填充剂包括,仅作为示例,乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁和任选的稳定剂。在其他实施方案中,软胶囊剂含有溶解或悬浮在合适的液体中的一种或多种活性化合物。合适的液体包括,仅作为示例,一种或多种脂肪油、液状石蜡或液体聚乙二醇。另外,任选地添加稳定剂。

[0364] 在其他实施方案中,配制治疗有效量的至少一种本文中描述的化合物用于含服或舌下施用。适合用于含服或舌下施用的制剂包括,仅作为示例,片剂、锭剂或凝胶剂。在还有的其他实施方案中,配制本文中描述的化合物用于胃肠外注射,包括适合用于快速推注或连续输注的制剂。在具体的实施方案中,注射用制剂存在于单位剂型(例如,在安瓿中)或多次剂量容器中。任选地将防腐剂添加至注射制剂中。在还有的其他实施方案中,将药物组合物配制成适合用于胃肠外注射的形式,如在油性或水性媒介物中的无菌混悬剂、溶液或乳液。胃肠外注射制剂任选地含有配制试剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在具体的实施方案中,用于胃肠外施用的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水性溶液。在另外的实施方案中,将活性化合物(例如,结构(I)的化合物)的混悬剂制备为适当的油性注射混悬剂。用于本文中描述的药物组合物的合适的亲脂溶剂或媒介物包括,仅作为示例,脂肪油如芝麻油或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯或脂质体。在某些具体的实施方案中,水性注射混悬剂含有增加混悬剂粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,混悬剂含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许制备高度浓缩的溶液的试剂。或者,在其他实施方案中,活性成分为粉末形式,用于在使用前用合适的媒介物,例如无菌的无热原水配制。

[0365] 在还有的其他实施方案中,局部地施用结构(I)的化合物。将本文中描述的化合物配制成多种局部可施用的组合物,如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶剂、糊剂、药棒、香膏、乳膏剂或软膏剂。这样的药物组合物任选地含有增溶剂、稳定剂、粘度增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0366] 在还有的其他实施方案中,配制结构(I)的化合物用于透皮施用。在具体实施方案中,透皮制剂采用透皮递送装置和透皮递送贴剂,并且可以是亲脂性乳液或缓冲的水性溶液,溶解和/或分散在聚合物或粘合剂中。在不同的实施方案中,这样的贴剂被构造来用于药学试剂的连续、脉动(pulsatile)或按需递送。在另外的实施方案中,借助于离子电渗疗法贴剂等完成结构(I)的化合物的透皮递送。在某些实施方案中,透皮贴剂提供结构(I)的化合物的受控递送。在具体实施方案中,通过使用速率控制膜或通过化合物捕获在聚合物基质或凝胶内来减慢吸收速率。在可替代的实施方案中,将吸收增强剂用于增加吸收。吸收增强剂或载体包括协助穿过皮肤的可吸收的药学上可接受的溶剂。例如,在一个实施方案中,透皮装置呈绷带形式,其包括背衬构件、含有任选地具有载体的化合物的储库、任选的速率控制屏障(以在延长的时间段将化合物以受控和预定的速率递送至主体的皮肤)和将装置固定至皮肤的工具。

[0367] 在其他实施方案中,配制结构(I)的化合物用于通过吸入施用。适合通过吸入施用的各种形式包括、但不限于气雾剂、雾剂(mist)或粉剂。使用合适的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体),从加压包或喷雾器以气雾剂喷雾呈现形式方便地递送任何结构(I)的化合物的药物组合物。在具体实施方案中,通过提供阀门以递送计量的量来确定加压气雾剂的剂量单元。在某些实施方案中,将如,仅作为

示例,用于吸入器或吹入器中的明胶的胶囊剂和药筒配制为含有化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0368] 在还有的其他实施方案中,将结构(I)的化合物配制成直肠组合物如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂、栓剂、冻胶状栓剂或滞留型灌肠剂,其含有常规栓剂基质诸如可可脂或其它甘油酯、以及合成的聚合物如聚乙烯基吡咯烷酮、PEG等。在组合物的栓剂形式中,低熔点蜡如,但不限于脂肪酸甘油酯的混合物任选地与熔化的可可脂组合。

[0369] 在某些实施方案中,使用一种或多种生理上可接受的载体以任何常规方式配制药物组合物,所述载体包含促进活性化合物加工成药学上可使用的制剂的赋形剂和助剂。适当的制剂取决于所选择的施用途径。任何药理学上可接受的技术、载体和赋形剂视情况任选地使用。以常规方式制造包含结构(I)的化合物的药物组合物,如,仅作为示例,借助于常规混合、溶解、造粒、糖衣丸制造、粉碎、乳化、包囊、包埋或压缩过程。

[0370] 药物组合物包括至少一种药理学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂和至少一种结构(I)的化合物(本文描述为活性成分)。活性成分呈游离酸或游离碱形式,或呈药理学上可接受的盐形式。另外,本文中描述的方法和药物组合物包括使用具有相同类型的活性的这些化合物的N-氧化物、晶型(也被称作多晶型物)、以及活性代谢物。本文中描述的化合物的所有互变异构体均被包括在本文中呈现的化合物的范围内。另外,本文中描述的化合物涵盖未溶剂化形式以及与其药理学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式。本文中呈现的化合物的溶剂化形式也被认为公开于本文中。此外,药物组合物任选地包括其它药物或药学试剂、载体、辅助剂,如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂和/或其它治疗上有价值的物质。

[0371] 用于制备包含本文中描述的化合物的组合物的方法包括用一种或多种惰性的、药理学上可接受的赋形剂或载体配制化合物以形成固体、半固体或液体。固体组合物包括、但不限于粉剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。液体组合物包括其中溶解有化合物的溶液、包含化合物的乳液、或含有包含本文中公开的化合物的脂质体、胶束或纳米颗粒的溶液。半固体组合物包括、但不限于凝胶剂、混悬剂和乳膏剂。本文中描述的药物组合物的形式包括液体溶液或混悬液、适合于在使用前溶解或悬浮在液体中的固体形式,或作为乳液。这些组合物还任选地含有少量无毒的助剂物质,如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等。

[0372] 在一些实施方案中,包含至少一种结构(I)的化合物的药物组合物示例性地采取液体形式,其中所述药剂存在于溶液、悬浮液或两者中。典型地,当组合物作为溶液或悬浮液施用,第一部分药剂存在于溶液中,且第二部分药剂以颗粒形式存在于液体基质中的悬浮液中。在一些实施方案中,液体组合物包括凝胶制剂。在其他实施方案中,所述液体组合物是水性的。

[0373] 在某些实施方案中,有用的水性悬浮液含有一种或多种聚合物作为悬浮剂。有用的聚合物包括水溶性聚合物如纤维素聚合物,例如,羟丙基甲基纤维素,和水不溶性聚合物如交联的含羧基的聚合物。本文中描述的某些药物组合物包含粘膜粘附性聚合物,例如选自羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠和葡聚糖。

[0374] 有用的药物组合物还任选地包括有助于结构(I)的化合物的溶解性的增溶剂。术语“增溶剂”通常包括导致试剂的胶束溶液或真溶液的形成的试剂。某些可接受的非离子型

表面活性剂,例如聚山梨酯80,可以用作增溶剂,眼科可接受的二醇、聚二醇例如聚乙二醇400和二醇醚也可以用作增溶剂。

[0375] 此外,有用的药物组合物任选地包括一种或多种pH调节剂或缓冲剂,包括酸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟基甲基氨基甲烷;和缓冲剂如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。以将组合物的pH保持在可接受范围内所需的量包括这样的酸、碱和缓冲剂。

[0376] 此外,有用的组合物还任选地包括使组合物的同渗浓度(osmolality)达到可接受范围所需的量的一种或多种盐。这样的盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0377] 其它有用的药物组合物任选地包括一种或多种防腐剂以抑制微生物活性。合适的防腐剂包括含汞物质如硼酸苯汞(merfen)和硫柳汞;稳定的二氧化氯;和季铵化合物如苯扎氯铵、鲸蜡基三甲基溴化铵和西吡氯铵。

[0378] 还有的其他有用的组合物包括一种或多种表面活性剂以增强物理稳定性或用于其它目的。合适的非离子型表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如辛苯昔醇10、辛苯昔醇40。

[0379] 还有的其他有用的组合物包括一种或多种抗氧化剂以在需要时增强化学稳定性。合适的抗氧化剂包括,仅作为示例,抗坏血酸和焦亚硫酸钠。

[0380] 在某些实施方案中,将水性悬浮液组合物包装在单剂量的不可重新封闭的容器中。或者,使用多剂量可重新封闭的容器,在这种情况下,典型地在组合物中包括防腐剂。

[0381] 在替代性实施方案中,使用用于疏水性药物化合物的其它递送系统。脂质体和乳剂是在本文中有用的递送媒介物或载体的实例。在某些实施方案中,还使用有机溶剂如N-甲基吡咯烷酮。在另外的实施方案中,使用持续释放系统递送本文中描述的化合物,如含有治疗剂的固体疏水聚合物的半透性基质。各种持续释放材料在本文中是有用的。在一些实施方案中,持续释放胶囊剂释放化合物数周直至超过100天。根据治疗试剂的化学特性和生物稳定性,采用另外的用于蛋白质稳定的策略。

[0382] 在某些实施方案中,本文中描述的制剂包含一种或多种抗氧化剂、金属螯合剂、含硫醇的化合物和/或其它通用稳定剂。这样的稳定剂的实例包括,但不限于:(a)约0.5%至约2%w/v甘油,(b)约0.1%至约1%w/v甲硫氨酸,(c)约0.1%至约2%w/v单硫代甘油,(d)约1mM至约10mM EDTA,(e)约0.01%至约2%w/v抗坏血酸,(f)0.003%至约0.02%w/v聚山梨酯80,(g)0.001%至约0.05%w/v.聚山梨酯20,(h)精氨酸,(i)肝素,(j)硫酸葡聚糖,(k)环糊精,(l)戊聚糖多硫酸酯和其它类肝素,(m)二价阳离子如镁和锌;或(n)其组合。

[0383] 在一些实施方案中,在药物组合物中提供的一种或多种化合物的浓度小于100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0384] 在一些实施方案中,一种或多种化合物的浓度大于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0385] 在一些实施方案中,一种或多种化合物的浓度在大约0.0001%至大约50%、大约0.001%至大约40%、大约0.01%至大约30%、大约0.02%至大约29%、大约0.03%至大约28%、大约0.04%至大约27%、大约0.05%至大约26%、大约0.06%至大约25%、大约0.07%至大约24%、大约0.08%至大约23%、大约0.09%至大约22%、大约0.1%至大约21%、大约0.2%至大约20%、大约0.3%至大约19%、大约0.4%至大约18%、大约0.5%至大约17%、大约0.6%至大约16%、大约0.7%至大约15%、大约0.8%至大约14%、大约0.9%至大约12%、大约1%至大约10%w/w、w/v或v/v范围内。

[0386] 在一些实施方案中,一种或多种化合物的浓度在大约0.001%至大约10%、大约0.01%至大约5%、大约0.02%至大约4.5%、大约0.03%至大约4%、大约0.04%至大约3.5%、大约0.05%至大约3%、大约0.06%至大约2.5%、大约0.07%至大约2%、大约0.08%至大约1.5%、大约0.09%至大约1%、大约0.1%至大约0.9%w/w、w/v或v/v范围内。

[0387] 在一些实施方案中,一种或多种化合物的量等于或小于10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g。

[0388] 在一些实施方案中,一种或多种化合物的量大于0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g。

[0389] 在一些实施方案中,一种或多种化合物的量在0.0001至10g、0.0005至9g、0.001至8g、0.005至7g、0.01至6g、0.05至5g、0.1至4g、0.5至3g或1至3g范围内。

[0390] 治疗方法

[0391] 本公开内容的某些化合物可用于治疗疾病(即,结构(I)的化合物)。本文中公开的那些化合物为药物递送策略提供了靶向方案。因此,一个实施方案提供了用于治疗疾病(或其症状)的方法,包括向对其有需要的哺乳动物(例如,人类)施用治疗有效量的结构(I)的化合物。

[0392] 例如,在某些实施方案中,本公开内容提供了治疗实体瘤、多发性骨髓瘤、神经胶质瘤、透明细胞肾细胞癌、前列腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、GI恶性肿瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、肾细胞癌、结肠直肠癌、上皮癌、胰腺和胃癌、肾细胞癌、非霍奇金淋巴瘤、转移性肾细胞癌、恶性间皮瘤、胰腺、卵巢和/或肺腺癌、B-细胞恶性肿瘤、乳腺癌、黑素瘤、复发性多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、CD22-阳性的B细胞恶性肿瘤、霍奇金淋巴瘤/间变性大细胞淋巴瘤或HER2-阳性的乳腺癌的方法。

[0393] 在前述实施方案的一些中,疾病为癌症。例如,在某些实施方案中,癌症为乳腺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性髓性白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、肾细胞癌、实体瘤、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、小细胞肺癌、弥漫性大B细胞性淋巴瘤、赘生物、泌尿道上皮癌、ALL、CLL、胶质母细胞瘤、霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、间皮瘤、非小细胞肺癌、复发性头颈癌或其组合。

[0394] 某些实施方案还涉及治疗哺乳动物(例如,人类)中的过度增殖障碍的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂合物、水合物或衍生物。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗癌症如急性髓性白血病、青少年中的癌症、儿童期肾上腺皮质癌、AIDS有关的癌症(例如,淋巴瘤和卡波西氏肉瘤)、肛门癌、阑尾癌(appendix cancer)、星形细胞瘤、非典型畸胎样、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌肿瘤、非典型畸胎样、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性髓性增殖性(myeloproliferative)障碍、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、肝外原位导管癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、成感觉神经细胞瘤、尤因肉瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、眼癌、骨纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质肿瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇与口腔癌、肝癌、原位小叶癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、不明原发灶的转移性鳞状颈癌、中线道癌(midline tract carcinoma)、口腔癌、多发性内分泌赘生物综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞赘生物、蕈样肉芽肿病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增殖性赘生物、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔与鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口癌、唇与口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃(胃的)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T-细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤、儿童期罕见癌、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或病毒诱

导的癌。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗非癌性过度增殖障碍如皮肤良性增生(例如,银屑病)、再狭窄良性增生或前列腺良性增生(例如,良性前列腺肥大(BPH))。

[0395] 某些特定实施方案提供了用于治疗肺癌的方法,所述方法包括向对此有需要的受试者施用有效量的任一种上述结构(I)的化合物(或包含它们的药物组合物)。在某些实施方案中,所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),例如腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在其他实施方案中,所述肺癌是小细胞肺癌。用公开的化合物可治疗的其他肺癌包括、但不限于腺肿瘤、类癌肿瘤和未分化的癌。

[0396] 因此,在结构(I)的一些实施方案中,A为抗体或细胞表面受体拮抗剂。例如,表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,肝细胞生长因子受体(HGFR)抑制剂,胰岛素样生长因子受体(IGFR)抑制剂,叶酸盐/酯,或MET抑制剂。特异性抗体曲妥珠单抗如何。

[0397] 在甚至更多的实施方案中,所述方法另外包括诱导细胞凋亡。

[0398] 在一些实施方案中,治疗方法包括治疗具有肿瘤细胞的肿瘤,所述肿瘤细胞具有肿瘤细胞受体。在一些实施方案中,肿瘤细胞具有在每个细胞1,000至100,000、1,000至50,000、1,000至25,000个受体,1,000至10,000个受体范围内的受体。例如,在一些实施方案中,肿瘤细胞具有每个细胞约1,000个、约10,000或小于100,000个受体。

[0399] 可以与本公开内容的化合物组合的另外的治疗剂可见于Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics",第10版,由Hardman, Limbird和Gilman编辑,或the Physician's Desk Reference,它们二者通过引用以其整体并入本文。

[0400] 取决于所治疗的病症,本文中描述的结构(I)的化合物可以与本文中公开的药剂或其它合适的药剂组合使用。因此,在一些实施方案中,本公开内容的一种或多种化合物将与如上文描述的其它药剂共同施用。当用于组合疗法中时,本文中描述的化合物与第二药剂同时或分开施用。这种组合施用可以包括在相同剂型中同时施用两种药剂、在分开的剂型中同时施用和分开施用。亦即,本文中描述的化合物和上述任何药剂可以一起配制在相同剂型中并同时施用。或者,本公开内容的化合物和上述任何药剂可以同时施用,其中两种药剂存在于分开的制剂中。在另一个替代方案中,本公开内容的化合物可以紧随上述任何药剂施用,或反之亦然。在分开施用方案的一些实施方案中,本公开内容的化合物和上述任何药剂相隔几分钟、或相隔几小时、或相隔几天施用。

[0401] 在一些实施方案中,所述方法另外包括施用选自以下的另外的治疗剂:抗赘生物剂、烯二炔抗肿瘤抗生素、美坦生类化合物(maytansinoid)、拓扑异构酶抑制剂、激酶抑制剂、蒽环类抗生素和EGFR抑制剂、烷基化剂及其组合。

[0402] 在一些更具体的实施方案中,所述方法另外包括施用选自下组的另外的治疗剂:抗赘生物剂、烯二炔抗肿瘤抗生素、美坦生类化合物、拓扑异构酶抑制剂、激酶抑制剂、蒽环类抗生素和EGFR抑制剂、烷基化剂及其组合。

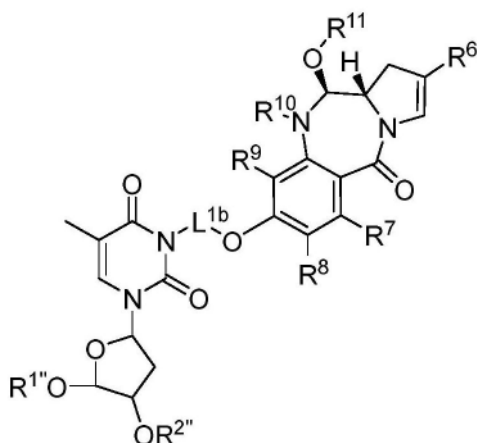
[0403] 在某些实施方案中,另外的治疗剂包括奥瑞他汀F、单甲基奥瑞他汀F、单甲基奥瑞他汀E、紫杉醇、SN-38、卡利奇霉素、安曲霉素、阿贝霉素、芝加霉素、DC-81、甲基胺苄霉素、新苄霉素A、新苄霉素B、porothramycin、prothracarcin、西班牙米星、西布罗霉素、托马霉素、美登素、恩美、伊立替康、喜树碱、拓扑替康、silatecan、可司替康、依喜替康、勒托替康、吉马替康、贝洛替康和鲁比替康。

[0404] 在一些实施方案中,药物组合物包含任何前述结构的化合物和药学上可接受的载

体、稀释剂或赋形剂。在一些实施方案中,治疗疾病或障碍的方法,包括将治疗有效量的任何前述结构的化合物或其药物组合物施用至对其有需要的受试者。在某些实施方案中,疾病或障碍为癌症。在一些更具体的实施方案中,癌症为乳腺癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、淋巴瘤和膀胱癌。

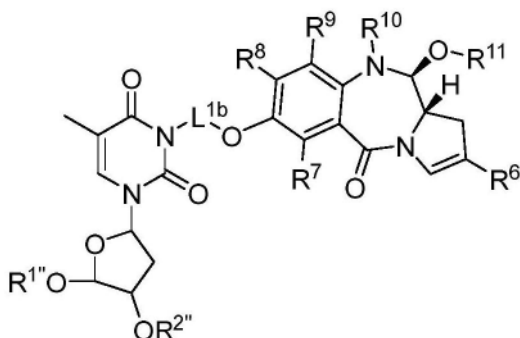
[0405] 下文提供的实施例和制备进一步阐述和示例了本公开内容的化合物和制备这样的化合物的方法。应当理解,本公开内容的范围不以任何方式受到以下实施例和制备的范围的限制。在以下实施例中,以及在整个说明书和权利要求中,除非另有说明,否则具有单个立体中心的分子和结构部分以外消旋混合物形式存在。除非另有说明,否则具有两个以上立体中心的那些分子和结构部分,以非对映异构体的外消旋混合物形式存在。单一对映异构体/非对映异构体可以通过本领域技术人员已知的方法获得。

[0406] 如上文所详述,结构(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)的化合物可以通过使用公知的亚磷酰胺化学的寡聚化来制备。申请人已经发现可用于合成结构(II)的化合物和结构(III)的化合物的中间体化合物。因此,本公开内容的实施方案提供了具有以下结构(II)或(III)之一的化合物:



(II)

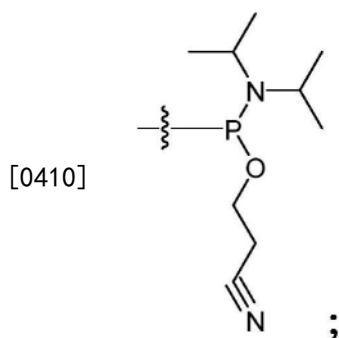
或



(III)

[0408] 在一些实施方案中, $R^{1''}$ 为H、保护基或活化的磷结构部分。例如,在一些具体的实施方案中, $R^{1''}$ 为二甲氧基三苯甲基基团(TMD)。可以用氟源如四正丁基氟化铵(TBAF)裂解TMD保护基,以提供羟基基团。

[0409] 在一些实施方案中, $R^{2''}$ 为H或具有以下亚磷酰胺结构。



[0411] 上述亚磷酰胺结构部分可以通过在如下节中描述的碱性条件下使结构(II)或(III)的游离羟基基团(未保护的)与3-((氯(二异丙氨基)磷烷基)氧基)丙腈反应来安装。

[0412] 在一些实施方案中, R^6 为H、 $\text{CH}=\text{CHCONH}_2$ 、烷基、烷氧基、杂烷基、杂烷氧基、烷基醚、烷氧基烷基醚、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。例如,在一些具体的实施方案中, R^6 为烷基基团如甲基基团($-\text{CH}_3$)。

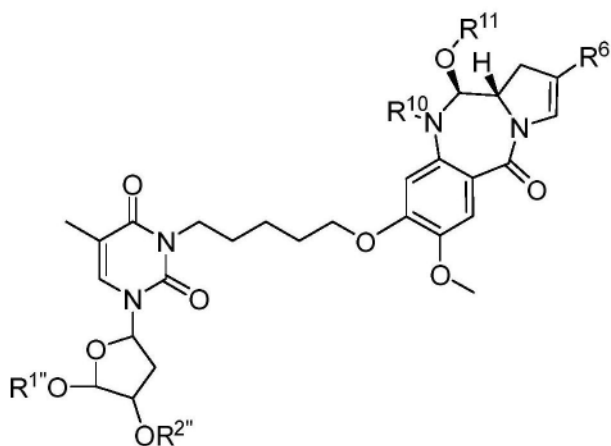
[0413] 在一些实施方案中, R^7 、 R^8 和 R^9 独立地为H、OH、 OR_f 、SH、 SR_f 、 NH_2 、 NHR_f 、 NR_fR_g 、烷基、烷氧基、烷基醚或杂烷基。例如,在一些具体的实施方案中, R^7 和 R^9 独立地为H。 R^8 为烷氧基基团。例如, R^8 为甲氧基基团($-\text{OCH}_3$)。

[0414] 在一些实施方案中, R^{10} 为氮保护基或H。例如,在一些具体的实施方案中, R^{10} 为烯丙氧羰基(Alloc)。Alloc保护基可以容易地裂解,以提供具有Pd金属基条件的相应的胺。在一些实施方案中,可以使用其他氮保护基来代替。例如, R^{10} 的氮保护基包括苄氧羰基(Cbz)、9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)或叔丁氧羰基(Boc)。

[0415] 在一些实施方案中, R^{11} 为氧保护基、烷基或H。例如,在一些具体的实施方案中, R^{11} 为叔丁基二甲基甲硅烷基醚(TBS)基团。在一些实施方案中,可以使用含有氧保护基的其他甲硅烷基醚代替。例如, R^{11} 的氧保护基包括三甲基甲硅烷基醚(TMS)、三乙基甲硅烷基醚(TES)、叔丁基二苯基甲硅烷基醚(TBDPS)或三异丙基甲硅烷基醚(TIPS)。可以可以用氟源如四正丁基氟化铵(TBAF)裂解甲硅烷基醚保护基,以提供羟基基团。

[0416] 在一些实施方案中, L^{1b} 为任选的亚烷基或任选的杂亚烷基连接基。例如,在一些具体的实施方案中, L^{1b} 包含具有奇数个碳原子的烷基链如 C_3 、 C_5 或 C_7 。在其他实施方案中, L^{1b} 包含具有偶数个碳原子的烷基链如 C_2 、 C_4 或 C_6 。

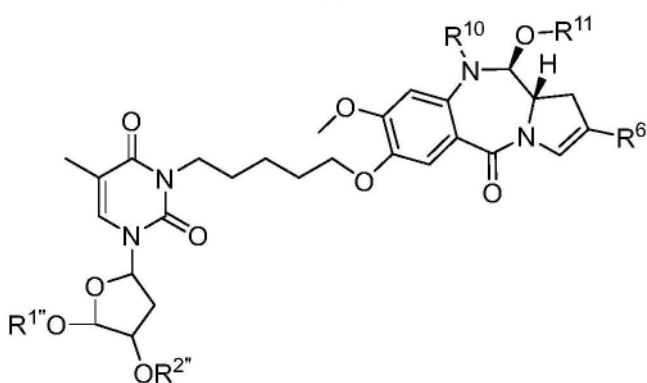
[0417] 在一些实施方案中,化合物具有以下结构(IIa)或(IIIa)之一:



(IIa)

[0418]

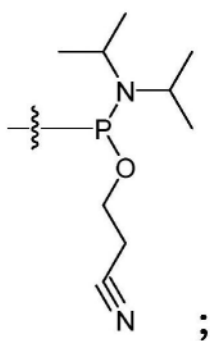
或



(IIIa)

[0419] 或立体异构体，

[0420] 其中：

[0421] $R^{1''}$ 为H、保护基或活化的磷结构部分；[0422] $R^{2''}$ 为H或具有以下结构：

[0423]

[0424] R^6 为甲基；[0425] R^{10} 为氮保护基或H；和[0426] R^{11} 为氧保护基或H。

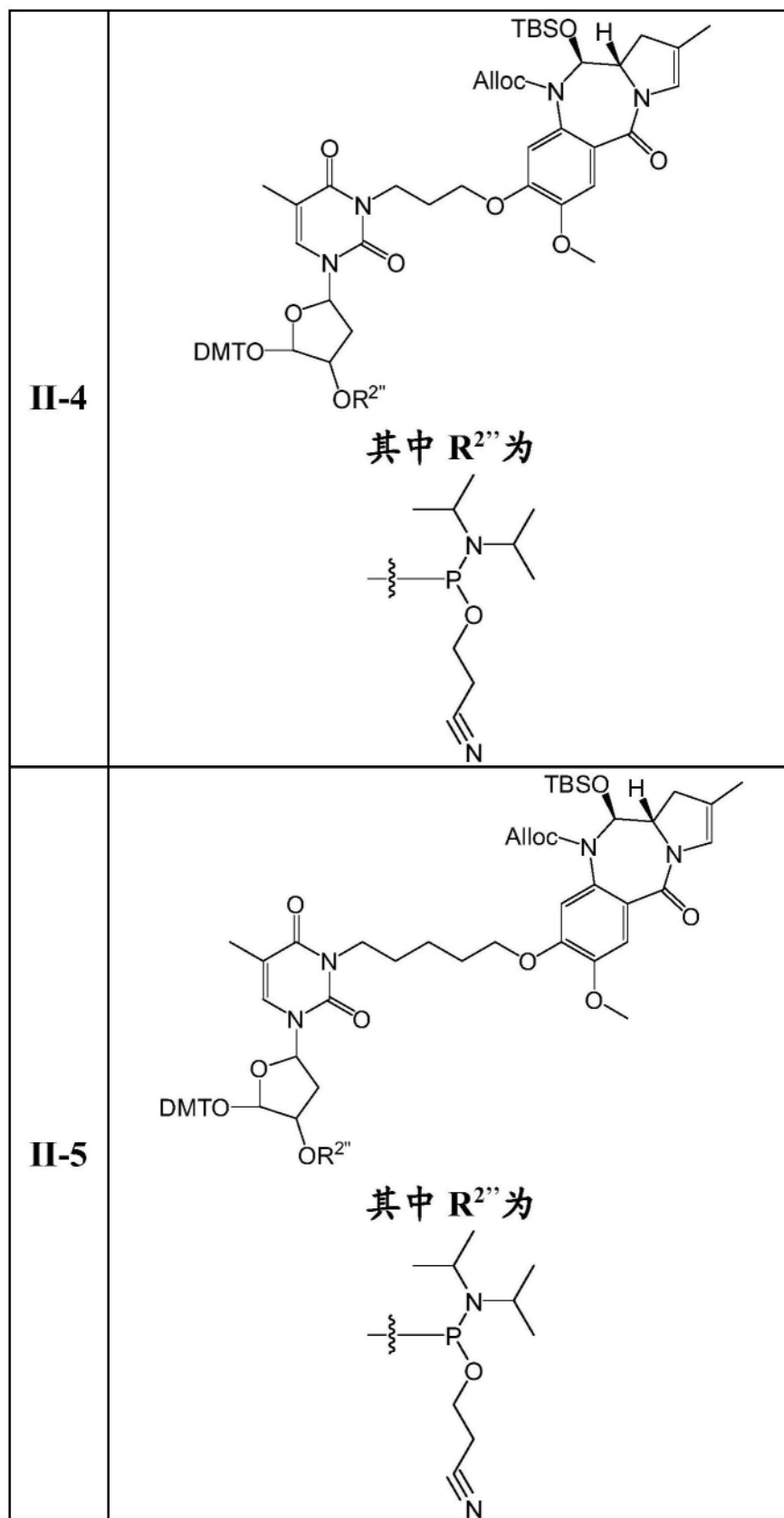
[0427] 在一些具体的实施方案中，化合物(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)分别选自表4或表5。

[0428] 表4. 结构II的示例性化合物

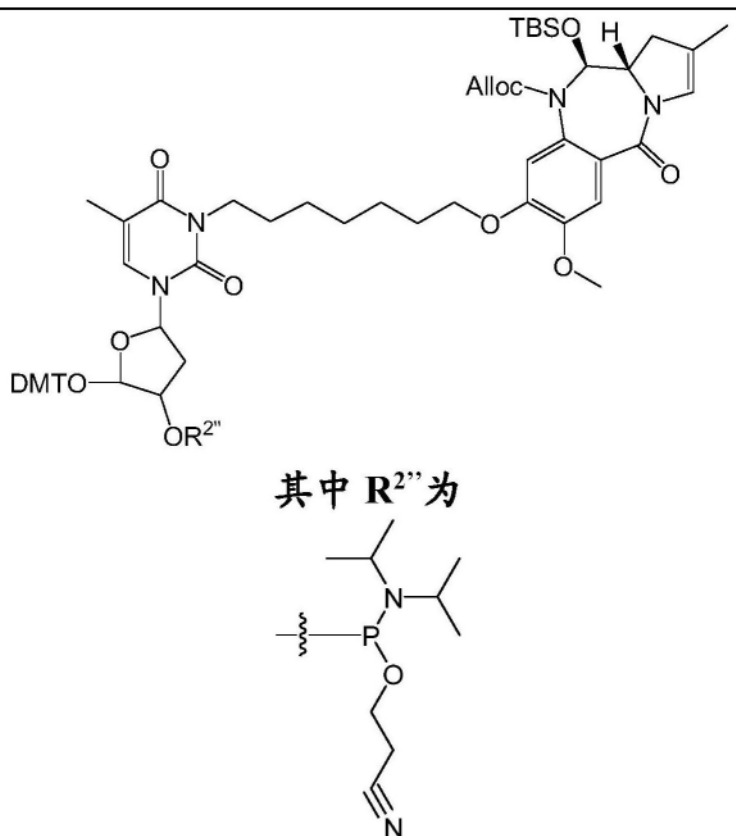
编号	结构
II-1	
II-2	
II-3	

[0429]

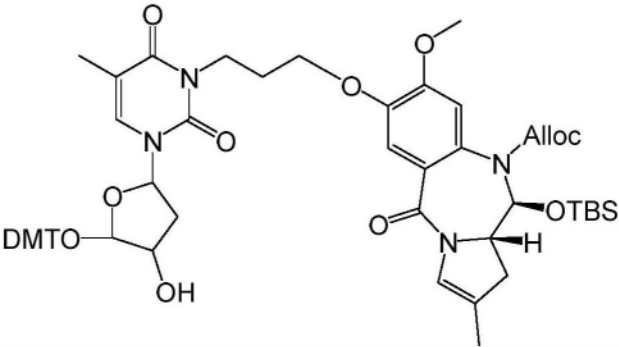
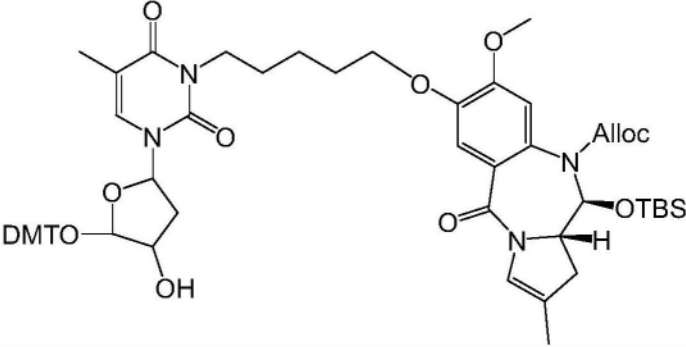
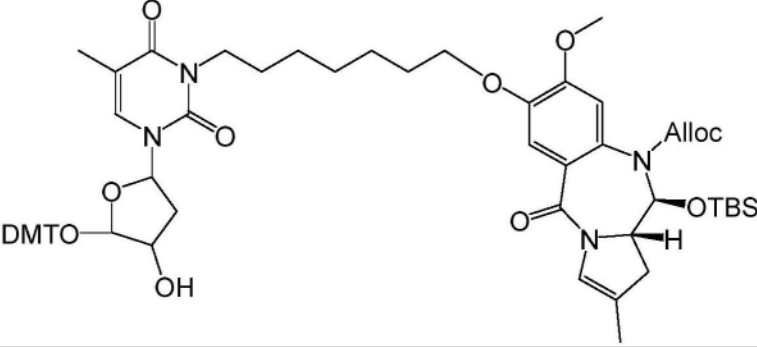
[0430]



[0431]

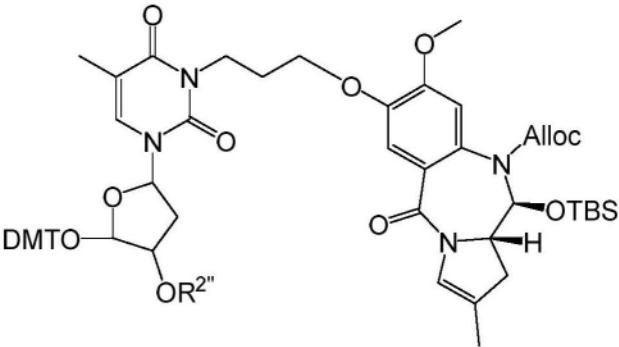
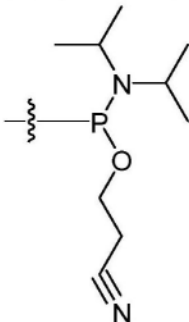
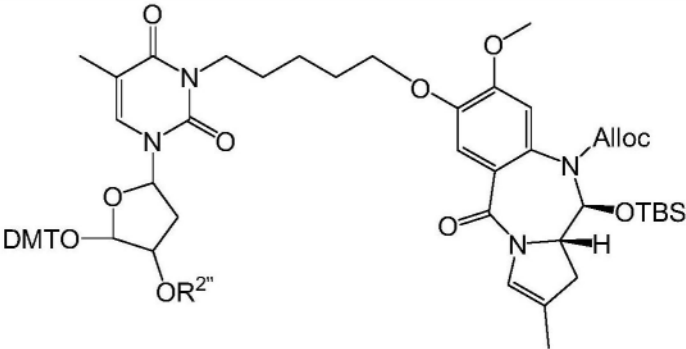
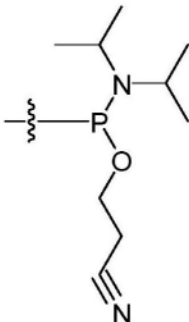
II-6

[0432] 表5. 结构III的示例性化合物

编号	结构
III-1	
III-2	
III-3	

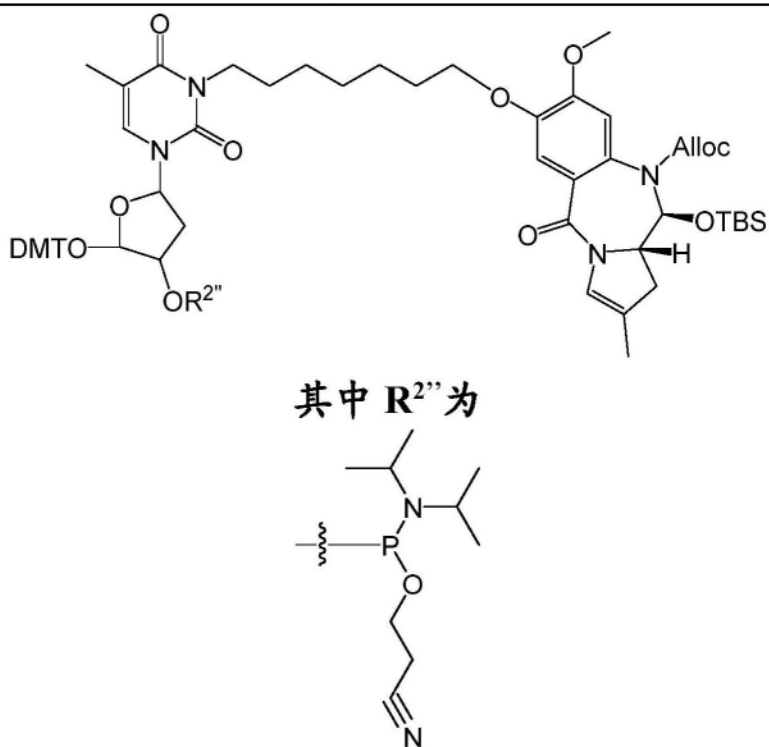
[0433]

[0434]

III-4	 其中 R^{2''}为 
III-5	 其中 R^{2''}为 

[0435]

III-6



[0436]

表6. 丙酮缩甘油基结构的示例性化合物

IV-1	
IV-2	
IV-3	
IV-4	

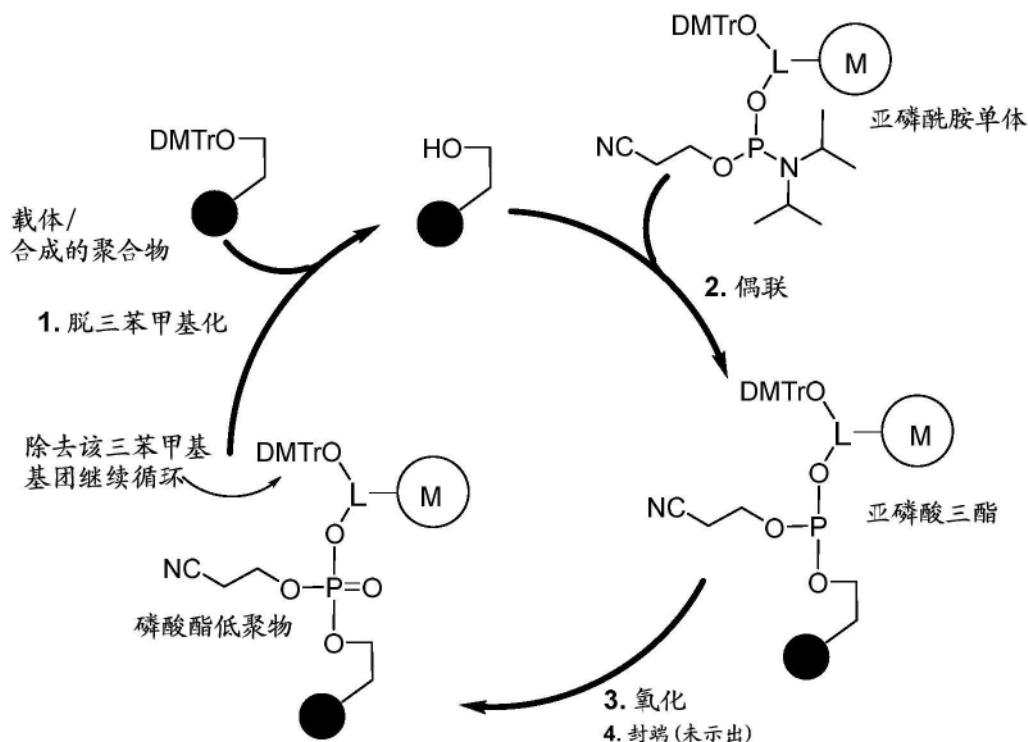
[0437]

[0438]

出于阐释而非限制的目的提供以下实施例。

[0439] 示意性DNA合成循环

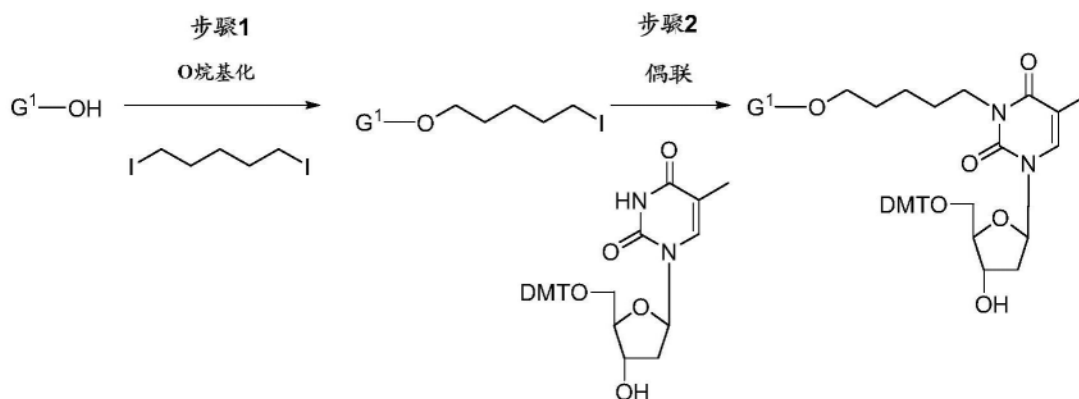
[0440]



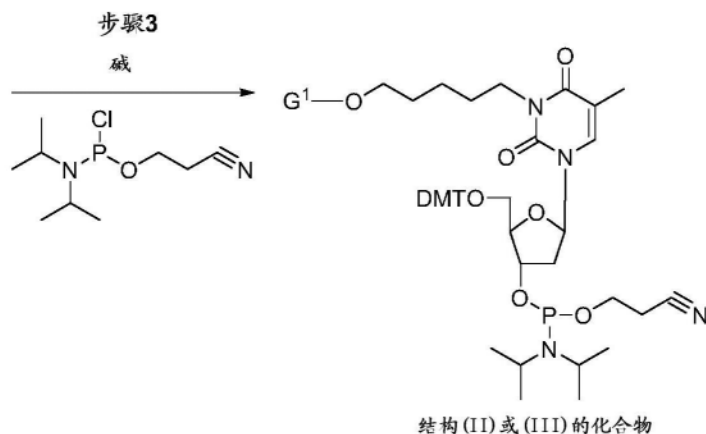
[0441] 典型地通过除去保护基(例如,二甲氧基三苯甲基,DMTr)以暴露游离的-OH(羟基)基团来开始寡聚化(步骤1,脱三苯甲基化)。在随后的偶联步骤中,引入亚磷酸酰胺单体,其与游离的OH基团反应,从而形成与磷的新共价键,伴随失去二异丙基胺基团(步骤2,偶联)。将得到的亚磷酸三酯氧化(例如,用 I_2 和吡啶)成更稳定的磷酸酯(步骤3,氧化),且加帽(capping)步骤使任何剩余的游离OH基团不具有反应性(步骤4,加帽)。新产物磷酸酯寡聚体含有经DMTr保护的OH基团,其可以脱保护以重新启动合成循环,使得另一个亚磷酸酰胺单体可以附加至寡聚体。

[0442] 通过选择亚磷酸酰胺单体,在步骤2发生定制化。选择上述方案中的L(即,连接基基团)和M(即,化疗剂)的性质,使得合成期望的结构(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)的化合物。M可以任选地不存在以在M结构部分之间引入期望的间隔。本领域普通技术人员可以选择多种单体类型以得到含有多个治疗剂和/或其它结构部分(例如,荧光团或生色团)且在连接基基团中同时存在差异的本公开内容的化合物。

[0443] 通用反应方案1(亚磷酸酰胺)

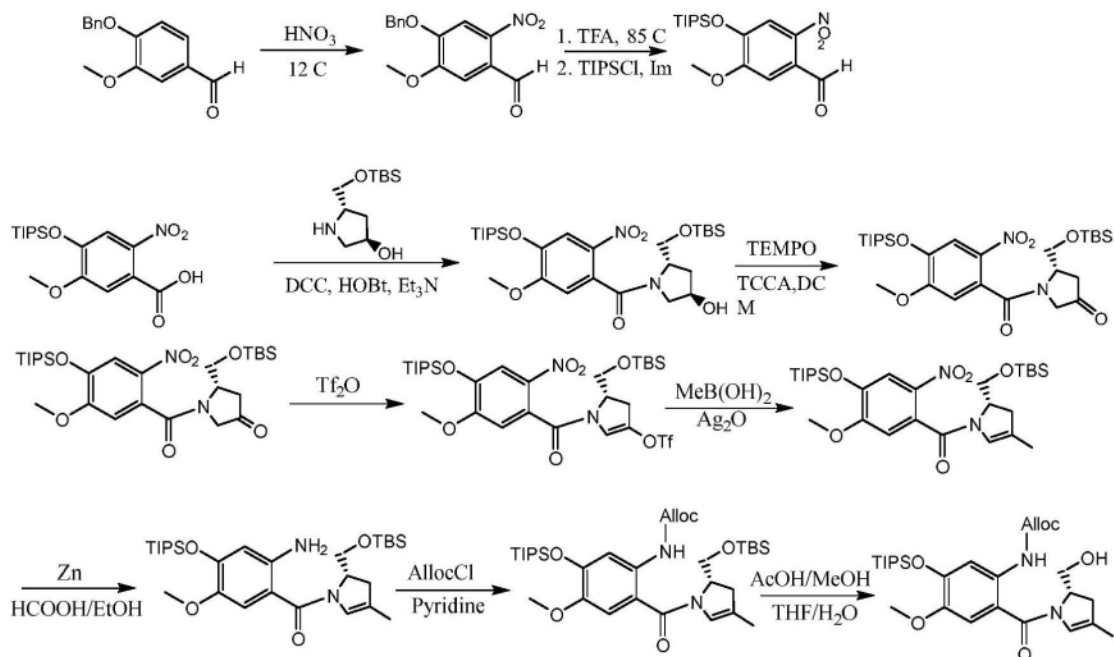


[0444]

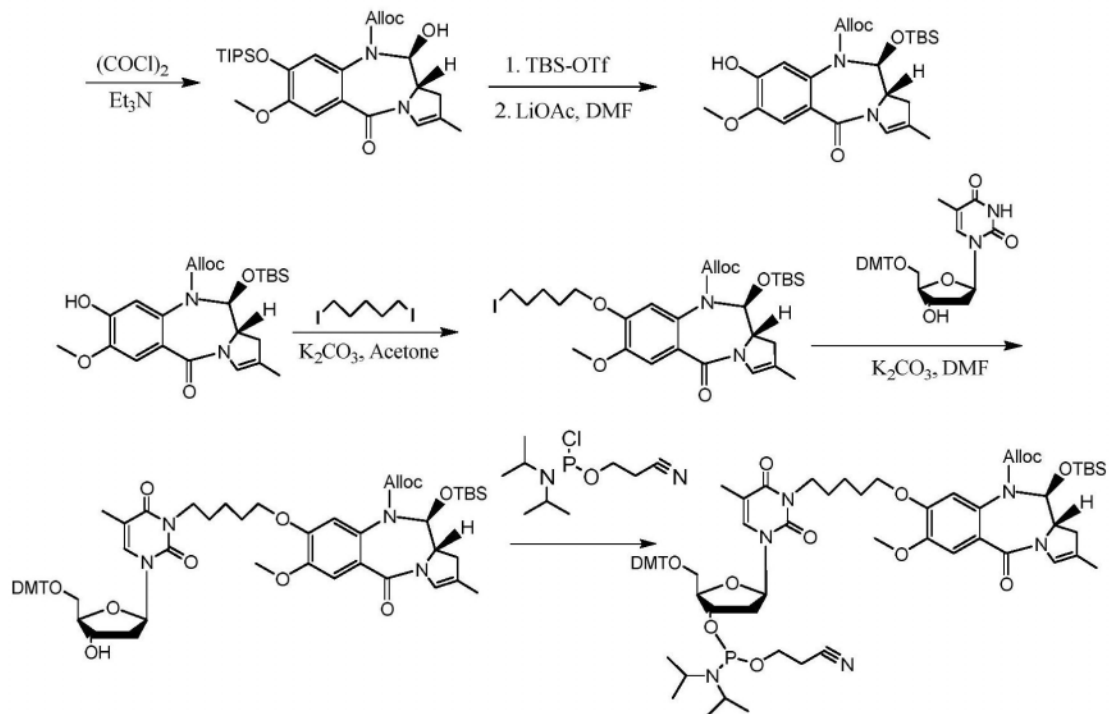


[0445] 反应方案I阐释了用于制备可用于制备结构(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)的化合物的亚磷酰胺中间体的方法。参见反应方案I, G^1 表示含有羟基官能团的期望的烷基化剂结构部分(例如,烷基化剂结构部分如吡咯并苯并二氮杂~~革~~)。反应方案I的步骤1从在碱性条件下(例如,丙酮中的 K_2CO_3)使用已知试剂用烷基卤化物如所示的1,5-二碘代戊烷烷基化羟基基团的氧开始。然后将所得的醚与经TMD保护的胸苷偶联,以提供步骤2的反应产物。然后使所得的加合物与3-((氯(二异丙氨基)磷烷基)氧基)丙腈(或其他适当的试剂)反应,以生成如上所示的期望的结构(II)或(III)的化合物。

[0446] 然后可以通过在公知的(自动化)DNA合成条件下反应而将所得的结构(II)或(III)的化合物用于合成期望的结构(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)的化合物。在一些具体的实施方案中,可以将以下反应方案用于合成表5中所示的化合物III-5。

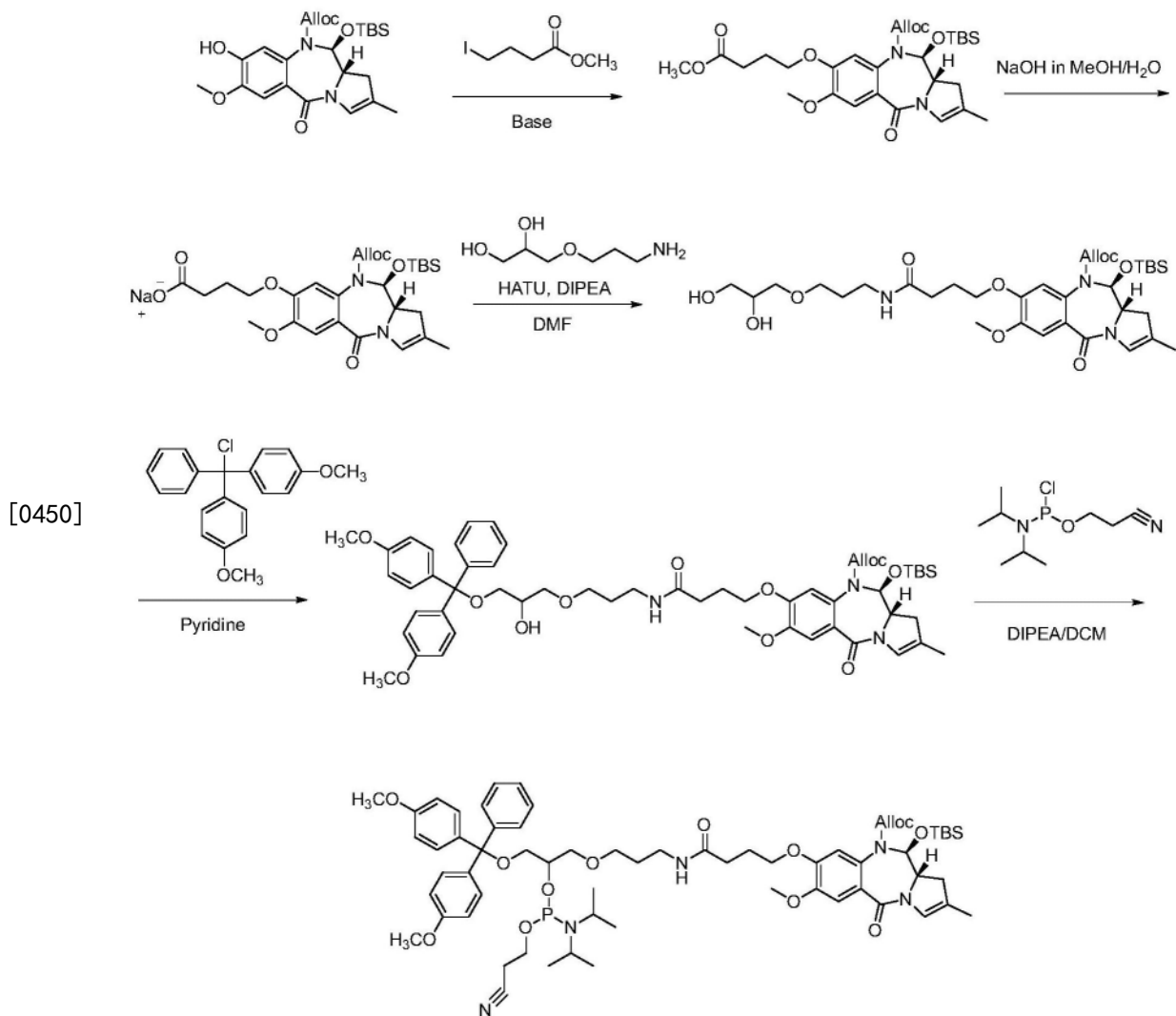


[0447]



[0448] 表5中所示的化合物III-1-III-4和III-6可以根据上述反应方案类似地进行合成。对映异构体或非对映异构体可以以相同的方式合成,不同之处在于从起始原料的其他对映异构体或非对映异构体开始。

[0449] 上述描述基于经保护的PBD胸苷亚磷酰胺的合成酶的反应方案基于使用胸苷作为二醇支架。可以将其它二醇如丙酮缩甘油用于生成其它经保护的PBD亚磷酰胺,可以将以下反应方案用于合成表6中所示的化合物IV-1-IV-4。



[0451] 在惰性气体覆盖下,与磁力搅拌子一起,将经保护的PBD添加至干燥的圆底烧瓶,然后添加溶剂和碱。搅拌所得溶液,然后将4-碘丁酸甲酯添加至反应烧瓶。处理提供所得的醚产物粗品,将其通过柱色谱法纯化。用在甲醇和水中的0.4M NaOH处理醚产物,以提供钠盐。

[0452] 在惰性气体覆盖下,与磁力搅拌子一起,将钠盐(1.5当量)添加至干燥的圆底烧瓶中,然后添加DMF。让钠盐在惰性气体下在室温完全溶解。然后,向混合物添加DIPEA(3.3当量),接着添加HATU(1.2当量)。在惰性气体覆盖下,与磁力搅拌子一起,将6,7-二羟基-4-氧杂庚胺(1.0当量)添加至干燥的圆底烧瓶,然后添加DMF,并在室温完全溶解。然后将钠盐反应混合物添加至含有6,7-二羟基-4-氧杂庚胺的溶液;使所得混合物在惰性气体下在室温混合。反应完成时,通过旋转蒸发在真空(10mbar)下加热(55℃)来脱去溶剂。将浓缩的残余物在完全真空下于室温放置数小时,得到粗品二醇。

[0453] 在惰性气体覆盖下,与磁力搅拌子一起,将粗品二醇(1.0当量)添加至干燥的圆底烧瓶,然后添加无水吡啶。然后将反应瓶转移至冰水浴(0℃)并在混合下冷却,直至热平衡(大约10分钟)。然后,将4,4'-二甲氧基三苯甲基氯化物(1.5当量)添加至在惰性气体下连续混合的冷却的混合物。使反应混合物温热至室温,然后取样用于TLC分析。当核实反应完成时,通过将甲醇添加至反应混合物(1.0当量)来猝灭剩余的未反应的4,4'-二甲氧基三苯

甲基氯化物。通过旋转蒸发在真空 (10mbar) 下加热 (55℃) 脱去溶剂。然后将浓缩的残余物悬浮在甲苯中,并通过旋转蒸发在真空 (10mbar) 下加热 (55℃) 脱去甲苯;重复两次。将粗产物溶于二氯甲烷并用碳酸氢钠 (饱和水溶液) 洗涤并且分离,该过程重复一次。分离的有机相用氯化钠 (饱和水溶液) 洗涤并且分离。分离的有机相经无水硫酸钠干燥,并滤除硫酸钠。通过旋转蒸发除去溶剂,然后进行硅胶快速色谱法,得到经DMT保护的PBD,将其在真空中干燥至少24小时,在惰性气体覆盖下,与磁力搅拌子一起在二氯甲烷中溶解,之后添加DIPEA,然后添加Cl-Phos。使反应混合大约15分钟,然后取样用于TLC分析 (TLC显示反应完成)。当核实反应完成时,通过直接添加至碳酸氢钠 (饱和水溶液) 洗涤反应混合物并分离有机相,重复一次。将有机相合并并且经无水硫酸钠干燥,然后滤除硫酸钠。对含有有机相的产物取样用于TLC和LC-UV/MS分析。然后,通过旋转蒸发脱去二氯甲烷,并在没有粗重量的情况下进行纯化。然后将该粗原料与来自小规模试验反应的粗原料合并。通过硅胶固相萃取纯化合并的粗原料,二氯甲烷/甲醇/三乙胺流动相,将含有产物的级分汇集 (通过TLC测定),取样用于TLC和LC-UV/MS分析。通过旋转蒸发脱去流动相,然后放置在真空线上至少24小时,以产生如上所示的经DMT保护的PBD亚磷酰胺。

[0454] 经DMT保护的PBD亚磷酰胺的PBD结构部分和亚磷酰胺/DMT基团之间的碳链长度可以通过使用不同的甲基酯卤化物和/或二醇来调节。对映异构体或非对映异构体可以以相同的方式合成,不同之处在于从起始原料的其他对映异构体或非对映异构体开始。

[0455] 实施例

[0456] 通用方法

[0457] 在Waters/Micromass Quattro micro MS/MS系统 (以仅MS模式) 上使用MassLynx 4.1采集软件进行质谱分析。在染料上为LC/MS使用的流动相是100mM 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇 (HFIP)、8.6mM三乙胺 (TEA)、pH 8。还使用Waters Acquity UHPLC系统分析亚磷酰胺和前体分子,其具有保持在45℃的2.1mm×50mm Acquity BEH-C₁₈柱,采用乙腈/水流动相梯度。在Waters/Micromass Quattro micro MS/MS系统 (以仅MS模式) 上使用环庚三烯阳离子输注增强的电离 (tropylium cation infusion enhanced ionization) 获得单体中间体的分子量。在Cary Eclipse波谱光度计上记录激发和发射特性实验。

[0458] 除非另有说明,否则所有反应均在氮气气氛下在烘箱干燥的玻璃器皿中进行。商购可得的DNA合成试剂购自Glen Research (Sterling, VA)。无水吡啶、甲苯、二氯甲烷、二异丙基乙基胺、三乙胺、乙酸、吡啶和THF购自Aldrich。所有其它化学品均购自Aldrich或TCI,并不经另外纯化按原样使用。

[0459] 实施例1

[0460] 化合物I-1的合成

[0461] 储备溶液制备

[0462] 以250mM, pH 10制备硼酸盐缓冲剂

[0463] 以350mM (300mg于1.35mL DMSO:乙腈 (25:75) 中) 制备荧光素-NHS溶液

[0464] 固相合成

[0465] 使用标准DNA合成技术 (即经DMT保护的2-氰乙基亚磷酰胺) 通过固体载体在DNA合成仪上制备化合物I-1。用氢氧化铵将聚合物从固体载体上除去并冻干成糊状物。将250mg等分试样在水中复溶。取出一小份等分试样,在pH9的100mM NaCO₃中制备系列稀释液以测

定浓度 ($A_{263\epsilon}=10,000$)。发现最终储备浓度为14.5mM。

[0466] 染料偶联反应

[0467] 在配备有磁力搅拌子的50mL离心管中放置水 (1.110 μ L)、硼酸盐缓冲剂 (1.800 μ L)、化合物I-1聚合物溶液 (466 μ L)、乙腈 (137.5 μ L)、三乙胺 (313 μ L) 和荧光素-NHS溶液 (675 μ L)。将管包裹在铝箔中,并将混合物在室温搅拌过夜。

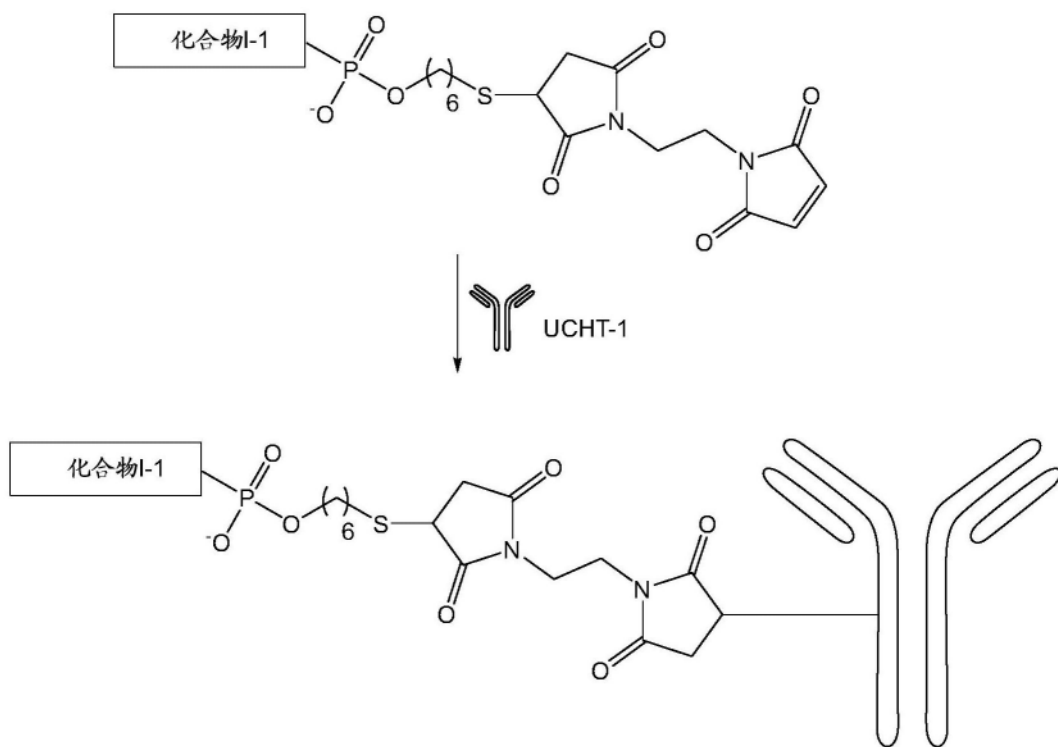
[0468] 尺寸排除过滤

[0469] 向Amicon Ultra-15离心过滤器 (Millipore UFC900324, MW截止值=3000) 添加1mL水。将来自染料偶联反应的粗反应 (4.5mL) 添加至过滤装置。将反应容器用4mL 100mM NaOH冲洗2次,并将冲洗液转移至过滤装置。过滤装置以最大速度离心 (3220g, 吊篮式, 30分钟)。除去滤液,用另外10mL的100mM NaOH处理滞留物。过滤装置如之前那样离心。再次除去滤液,向第三份10mL 100mM NaOH等分试样添加至滞留物。如之前那样将装置离心并除去滤液。将第四份10mL 100mM NaOH等分试样添加至滞留物,并如之前那样离心。除去滤液,并将10mL水添加至过滤装置。如之前那样将混合物离心。除去滞留物,用水洗涤过滤容器,并将冲洗液添加至最终体积 (3.5mL)。通过LC-MS确认期望的产物,并将吸光度用于确定浓度。

[0470] 实施例2

[0471] 化合物I-1的活化和抗体缀合

[0472]



[0473] 根据实施例1中描述的方法制备马来酰亚胺官能化的化合物I-1。平行地,用双马来酰亚胺氨基乙烷 (“BMOE”) 处理UCHT-1抗体以还原二硫键。使还原的抗体与化合物I-1以聚合物与抗体5:1的摩尔比反应。如通过尺寸排阻色谱法所检测,该反应产生聚合物与抗体比例为1:1的最终产物。在一些实施方案中,抗CD33、抗CD70或抗CD123可以与双马来酰亚胺氨基乙烷 (“BMOE”) 一起使用以还原二硫键。

[0474] 本说明书中引用的和/或申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公开物,包括2021年9月30日提交的美国

临时申请第63/250,931号通过引用以其整体并入本文,至不与本说明书不一致的程度。如果需要,可以修改实施方案的方面,以利用各项专利、申请和公开物的构思来提供还有的另外的实施方案。

[0475] 综上所述,应当理解的是,尽管出于说明的目的在本文中已描述了本公开内容的具体实施方案,但是在不偏离本公开内容的精神和范围的情况下,可以进行各种修改。因此,除了所附权利要求之外,本公开内容不受限制。