



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117298287 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 29

(21) 申请号 202311245373.0

(22) 申请日 2017.10.06

(30) 优先权数据

62/405,792 2016.10.07 US

62/451,415 2017.01.27 US

(62) 分案原申请数据

201780061992.0 2017.10.06

(71) 申请人 糖模拟物有限公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 约翰·L·麦格纳尼

约翰·M·彼得逊 白明吉

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

专利代理师 王达佐 安佳宁

(51) Int.Cl.

A61K 47/60 (2017.01)

A61K 47/54 (2017.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

权利要求书5页 说明书75页 附图15页

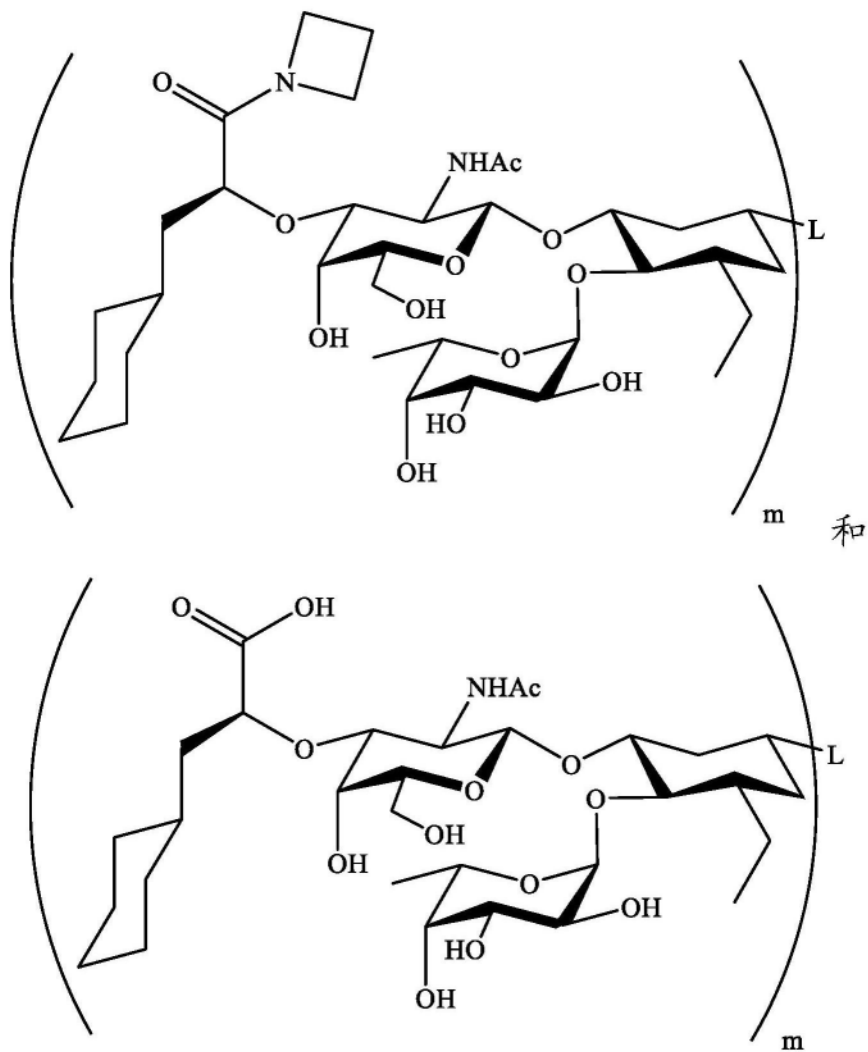
(54) 发明名称

高效的多聚体E-选择蛋白拮抗剂

(57) 摘要

公开了通过抑制E-选择蛋白与E-选择蛋白配体的结合来治疗和/或预防至少一种疾病、病症和/或疾病状态的化合物、组合物和方法。例如,描述了高效的多聚体E-选择蛋白拮抗剂和包含至少一种该拮抗剂的药物组合物。

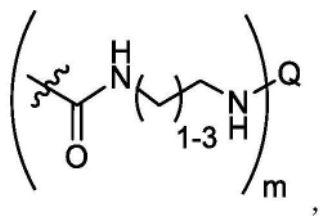
1. 选自具有如下通式的糖模拟物E-选择蛋白拮抗剂及其药学上可接受的盐中的至少一个化合物:



其中

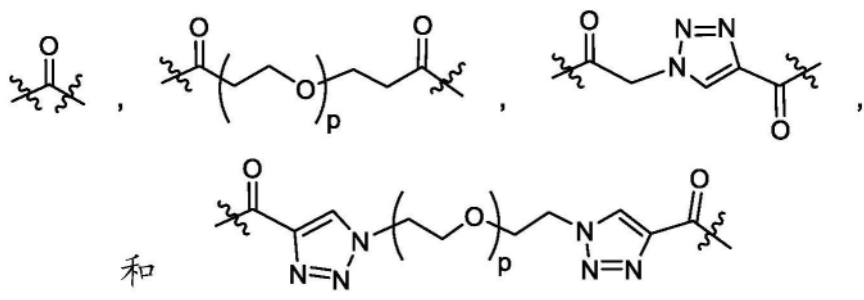
m为2;以及

L选自



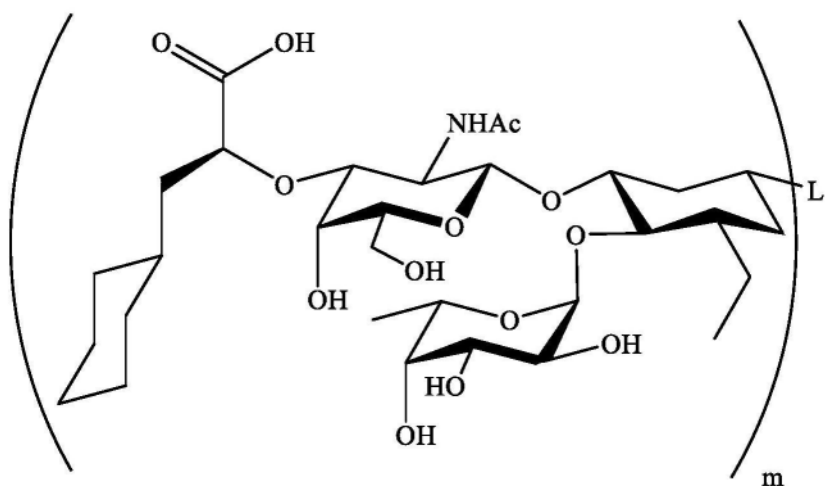
其中m为2;并且

Q选自

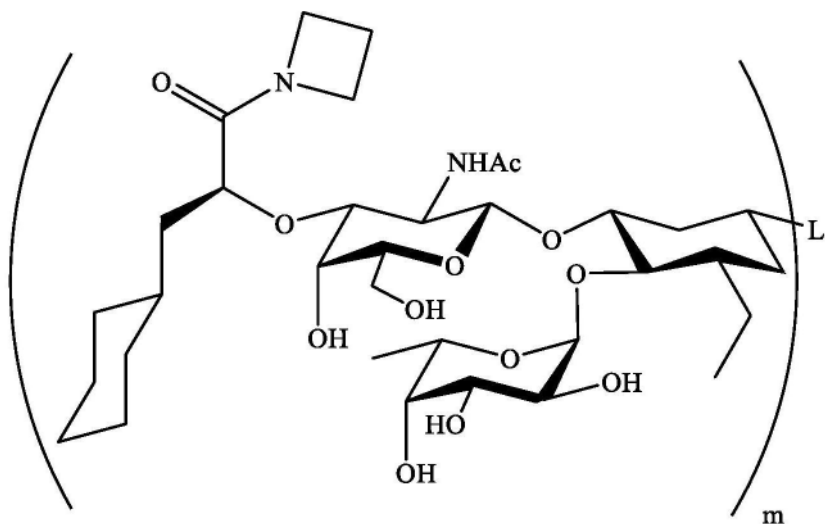


其中每个p选自0至5的整数。

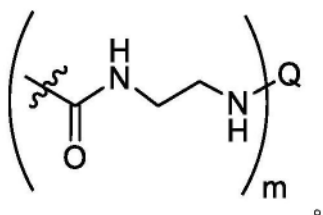
2. 根据权利要求1所述的至少一个化合物, 其中所述化合物选自具有如下通式的化合物及其药学上可接受的盐:



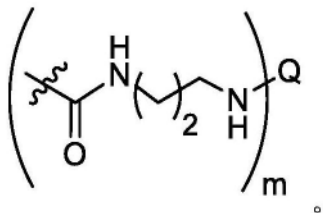
3. 根据权利要求1所述的至少一个化合物, 其中所述化合物选自具有如下通式的化合物:



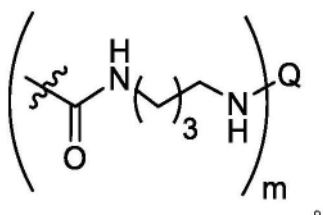
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的至少一个化合物, 其中L选自

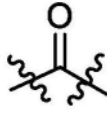


5. 根据权利要求1-3中任一项所述的至少一个化合物, 其中L选自

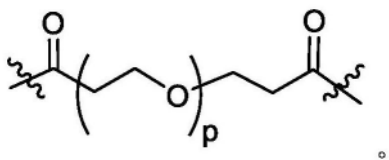


6. 根据权利要求1-3中任一项所述的至少一个化合物, 其中L选自

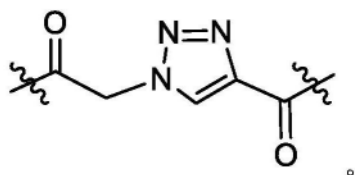


7. 根据权利要求5或6所述的至少一个化合物, 其中Q为 .

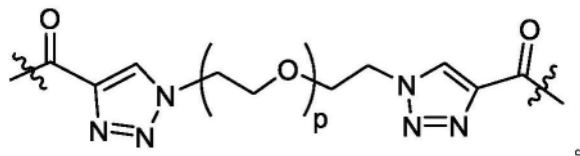
8. 根据权利要求4-6中任一项所述的至少一个化合物, 其中Q为



9. 根据权利要求4-6中任一项所述的至少一个化合物, 其中Q为



10. 根据权利要求4-6中任一项所述的至少一个化合物, 其中Q为



11. 根据权利要求1-3、8或10中任一项所述的至少一个化合物, 其中p为5。

12. 根据权利要求1-3、8或10中任一项所述的至少一个化合物, 其中p为4。

13. 根据权利要求1-3、8或10中任一项所述的至少一个化合物, 其中p为3。

14. 根据权利要求1-3、8或10中任一项所述的至少一个化合物, 其中p为2。

15. 根据权利要求1-3、8或10中任一项所述的至少一个化合物, 其中p为1。

16. 根据权利要求1-3、8或10中任一项所述的至少一个化合物,其中p为0。
17. 组合物,其包含权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。
18. 权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防至少一种炎性疾病、病症和/或疾病状态的药物中的用途。
19. 根据权利要求18所述的用途,其中所述至少一种炎性疾病、病症和/或疾病状态为特发性肺纤维化。
20. 根据权利要求18所述的用途,其中所述至少一种炎性疾病、病症和/或疾病状态为急性呼吸窘迫综合征。
21. 根据权利要求18所述的用途,其中所述至少一种炎性疾病、病症和/或疾病状态为克罗恩病。
22. 根据权利要求18所述的用途,其中所述至少一种炎性疾病、病症和/或疾病状态为糖尿病。
23. 权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防癌细胞转移的药物中的用途。
24. 权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物在制备用于抑制癌细胞浸润至骨髓的药物中的用途。
25. 权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物在制备用于抑制表达E-选择蛋白的配体的肿瘤细胞与表达E-选择蛋白的内皮细胞粘附的药物中的用途。
26. 根据权利要求25所述的用途,其中所述内皮细胞存在于骨髓中。
27. 权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防血栓形成的药物中的用途。
28. 权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防个体的癌症的药物中的用途,其中所述个体被施用权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物和选自(i)化学疗法和(ii)放射疗法中的至少一种疗法。
29. 权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物在制备用于增强造血干细胞存活的药物中的用途。
30. 根据权利要求29所述的用途,其中所述权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物被施用于患有癌症并且已经接受或将接受化学疗法和/或放射疗法的个体。
31. 权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防粘膜炎的药物中的用途。
32. 根据权利要求31所述的用途,其中所述粘膜炎是口腔粘膜炎,食道粘膜炎和/或胃肠粘膜炎。
33. 根据权利要求31所述的用途,其中所述粘膜炎在患有头颈癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、淋巴瘤、白血病和/或胃肠癌的个体中。
34. 权利要求1-16中任一项所述的至少一个化合物或权利要求17所述的组合物在制备

用于从骨髓中动员细胞的药物中的用途。

35. 根据权利要求34所述的用途,其中所述细胞是造血细胞和/或肿瘤细胞。

高效的多聚体E-选择蛋白拮抗剂

[0001] 本申请是2017年10月06日提交的发明名称为“高效的多聚体E-选择蛋白拮抗剂”的第201780061992.0号中国专利申请的分案申请。

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119(e) 要求于2016年10月7日提交的第62/405,792号美国临时申请和2017年1月27日提交的第62/451,415号美国临时申请,所述申请通过引用以其整体并入本文。

[0003] 本文公开了用于治疗 and/或预防与E-选择蛋白活性相关的包括例如炎症疾病和癌症在内的至少一种疾病、病症和/或疾病状态的化合物、组合物和方法。

[0004] 当组织被感染或受损时,炎症过程将白细胞和其它免疫系统组分引导至感染或损伤部位。在此过程中,白细胞在微生物的吞噬和消化中起重要作用。白细胞向受感染或受损组织的募集对于建立有效的免疫防御至关重要。

[0005] 选择蛋白是一组结构相似的细胞表面受体,其对于介导白细胞与内皮细胞的结合是重要的。这些蛋白质是I型膜蛋白,并由氨基末端凝集素结构域、表皮生长因子(EGF)样结构域、可变数目的补体受体相关重复、疏水结构域跨越区域和细胞质结构域组成。结合相互作用似乎是通过选择蛋白的凝集素结构域与各种碳水化合物配体的接触来介导的。

[0006] 有三种已知的选择蛋白:E-选择蛋白,P-选择蛋白和L-选择蛋白。E-选择蛋白存在于活化的内皮细胞的表面,其排列在毛细血管的内壁上。E-选择蛋白结合碳水化合物唾液酸化的-Lewis^x(sLe^x),其在某些白细胞(单核细胞和嗜中性粒细胞)的表面上以糖蛋白或糖脂形式存在,并帮助这些细胞粘附在周围组织被感染或受损的区域中的毛细血管壁上;E-选择蛋白也与在许多肿瘤细胞上表达的唾液酸化的-Lewis^a(sLe^a)结合。P-选择蛋白在发炎的内皮和血小板上表达,并且还识别sLe^x和sLe^a,但也包含与硫酸化的酪氨酸相互作用的第二位点。当毛细血管附近的组织被感染或受损时,通常E-选择蛋白和P-选择蛋白的表达增加。L-选择蛋白在白细胞上表达。选择蛋白-介导的细胞间粘附是选择蛋白-介导的功能的一个实例。

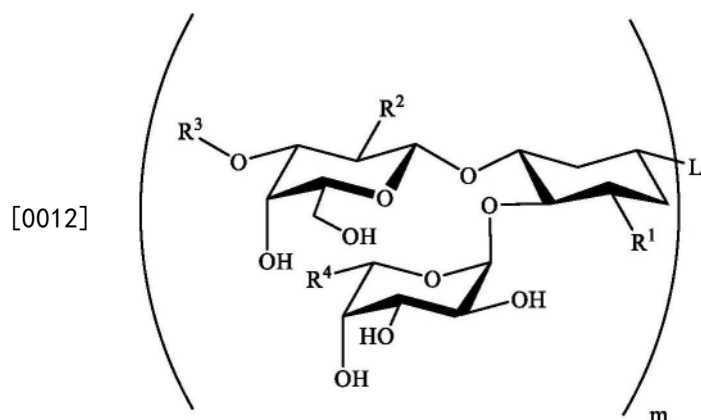
[0007] 虽然选择蛋白介导的细胞粘附是抵御感染和破坏外来物质所必需的,但是存在这样的细胞粘附是不希望的或过度的情况,这导致组织损伤而不是修复。例如,许多病理(例如自身免疫和炎症疾病、休克和再灌注损伤)涉及白细胞的异常粘附。这种异常的细胞粘附也可能在移植和移植物排斥中起作用。此外,一些循环癌细胞似乎利用炎症机制以结合活化的内皮。在这种情况下,可能需要调节选择蛋白介导的细胞间粘附。

[0008] 选择蛋白介导的功能的调节剂包括PSGL-1蛋白(和较小的肽片段)、岩藻依聚糖、甘草甜素(和衍生物)、硫酸化的乳糖衍生物、肝素和肝素片段、硫酸化的透明质酸、硫酸软骨素、硫酸化的葡聚糖、硫苷脂和特定的糖模拟物化合物(参见,例如,US RE44,778)。迄今为止,由于活性不足、毒性、缺乏特异性、ADME特性差和/或材料的可利用性,除糖模拟物以外的所有药物都显示出不适合药物开发。

[0009] 因此,本领域需要鉴定选择蛋白介导的功能的抑制剂,例如,选择蛋白依赖性细胞粘附的抑制剂,以及开发使用这些化合物的方法。本公开可以满足这些需求中的一个或多个和/或可以提供其它优点。

[0010] 公开了用于治疗和/或预防(即,降低发生或再发生的可能性)至少一种疾病、病症和/或疾病状态的化合物、组合物和方法,其中抑制E-选择蛋白与一种或多种E-选择蛋白配体的结合可能发挥作用。

[0011] 公开了通式(I)的高效的多聚体E-选择蛋白拮抗剂:



[0013] (I)

[0014] 通式(I)的前药和前述任一者的药学上可接受的盐,

[0015] 其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义。

[0016] 如本文所用的,“通式(I)化合物”包括通式(I)的多聚体E-选择蛋白拮抗剂、通式(I)的多聚体E-选择蛋白拮抗剂的药学上可接受的盐、通式(I)的多聚体E-选择蛋白拮抗剂的前药和通式(I)的多聚体E-选择蛋白拮抗剂的前药的药学上可接受的盐。

[0017] 在一些实施方案中,提供了包含至少一种通式(I)化合物和任选的至少一种另外的药学上可接受的成分的药物组合物。

[0018] 在一些实施方案中,公开了用于治疗 and/或预防至少一种疾病、病症和/或疾病状态的方法,其中E-选择蛋白介导的功能的抑制是有用的,该方法包括向有需要的个体施用有效量的至少一种通式(I)化合物或包含至少一种通式(I)化合物的药物组合物。

[0019] 在以下描述中,阐述了某些具体细节以便提供对各种实施方案的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,所公开的实施方案可以在无需这些细节的情况下实施。在其它情况中,未显示出或详细描述已熟知的结构,以避免对实施方案的不必要的不清楚描述。在参考以下详细描述和附图后,这些和其它实施方案将变得显而易见。

[0020] 附图的简要说明

[0021] 图1是示例性说明中间体2的合成的图。

[0022] 图2是示例性说明中间体7的合成的图。

[0023] 图3是示例性说明中间体9的合成的图。

[0024] 图4是示例性说明化合物11的合成的图。

[0025] 图5是示例性说明化合物20的合成的图。

[0026] 图6是示例性说明化合物27的合成的图。

[0027] 图7是示例性说明化合物29的合成的图。

[0028] 图8是示例性说明化合物31的合成的图。

[0029] 图9A是示例性说明化合物32的合成的图。

[0030] 图9B是示例性说明化合物32的替代合成的图。

[0031] 图10是示例性说明化合物35的合成的图。

[0032] 图11是示例性说明化合物38的合成的图。

[0033] 图12是示例性说明化合物42的合成的图。

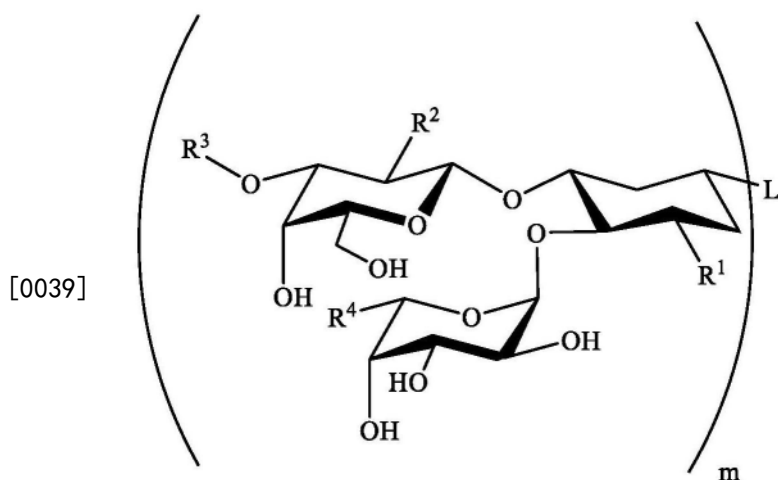
[0034] 图13是示例性说明化合物44的合成的图。

[0035] 图14是示例性说明化合物45的合成的图。

[0036] 本文公开了高效的多聚体E-选择蛋白拮抗剂、包含该拮抗剂的药物组合物以及使用该拮抗剂抑制E-选择蛋白介导的功能的方法。本公开的化合物和组合物可用于治疗和/或预防至少一种疾病、病症和/或疾病状态,其可通过抑制E-选择蛋白与一种或多种E-选择蛋白配体的结合来治疗。

[0037] 已经发现本公开的化合物是高效的多聚体E-选择蛋白拮抗剂,其效力比单体大许多倍。本公开的化合物还可具有至少一种改善的物理化学、药理学和/或药代动力学性质。

[0038] 在一些实施方案中,提供了通式(I)的高效的多聚体E-选择蛋白拮抗剂:



(I)

[0040] 通式(I)的前药和前述任一者的药学上可接受的盐,

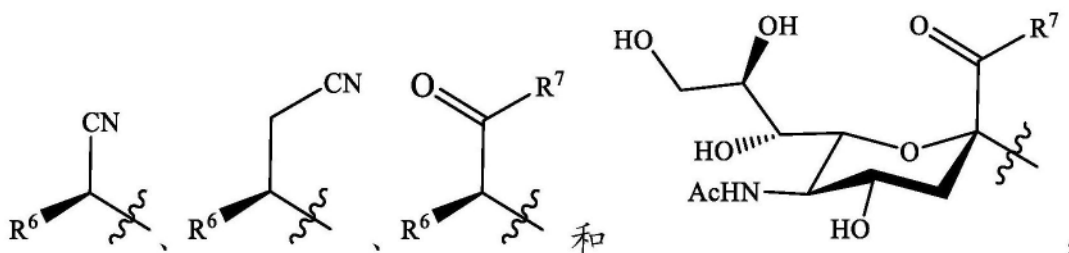
[0041] 其中,

[0042] 每个R¹可以相同或不同,并独立地选自H、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基和-NHC(=O)R⁵基团,其中每个R⁵可以相同或不同,并独立地选自C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₆₋₁₈芳基和C₁₋₁₃杂芳基;

[0043] 每个R²可以相同或不同,并独立地选自卤代、-OY¹、-NY¹Y²、-OC(=O)Y¹、-NHC(=O)Y¹和-NHC(=O)NY¹Y²基团,其中每个Y¹和每个Y²可以相同或不同,并独立地选自H、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₁₋₁₂卤代烷基、C₂₋₁₂卤代烯基、C₂₋₁₂卤代炔基、C₆₋₁₈芳基和C₁₋₁₃杂芳基,其中Y¹和Y²可以与和它们所连接的氮原子一起连接以形成环;

[0044] 每个R³可以相同或不同,并独立地选自

[0045]



[0046] 其中每个 R^6 可以相同或不同,并独立地选自 H 、 C_{1-12} 烷基和 C_{1-12} 卤代烷基,以及其中每个 R^7 可以相同或不同,并独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-OY^3$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCN$ 和 $-NY^3Y^4$ 基团,其中每个 Y^3 和每个 Y^4 可以相同或不同,并独立地选自 H 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基,其中 Y^3 和 Y^4 可以与和它们所连接的氮原子一起连接以形成环;

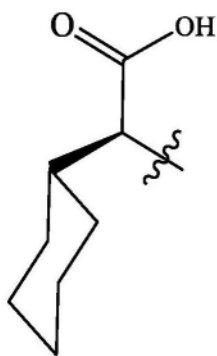
[0047] 每个 R^4 可以相同或不同,并独立地选自 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

[0048] m 选自2至256的整数;以及

[0049] L 选自连接基团;

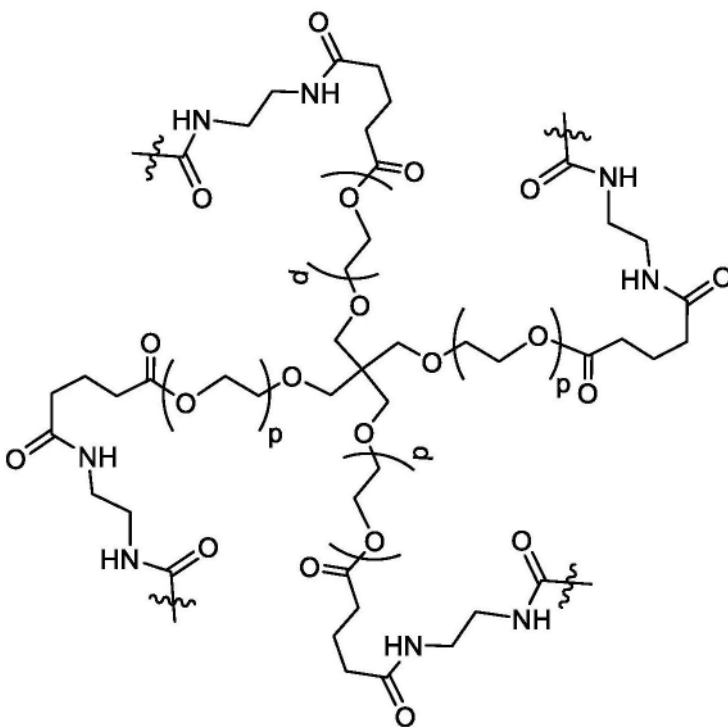
[0050] 条件是当 m 为4,每个 R^1 和每个 R^4 为甲基,每个 R^2 为 $-OC(=O)Ph$ 以及每个 R^3 为

[0051]

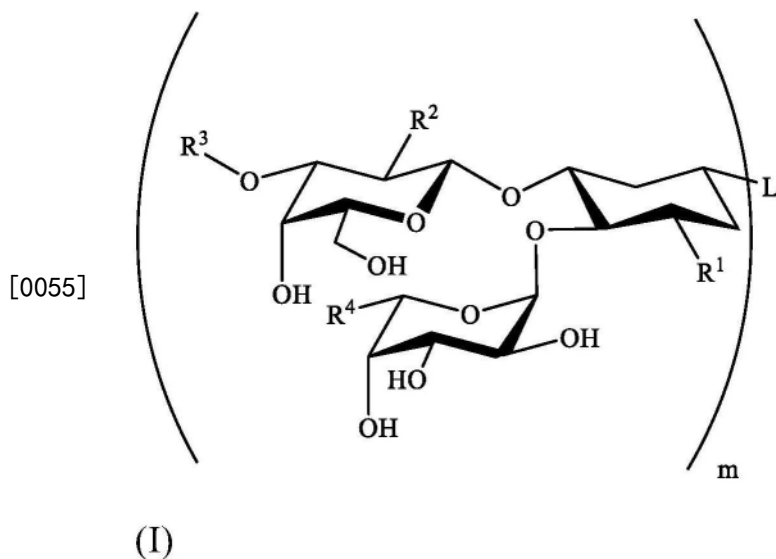


[0052] 则所述连接基团不选自

[0053]



[0054] 在一些实施方案中,至少一种化合物选自通式(I)化合物:



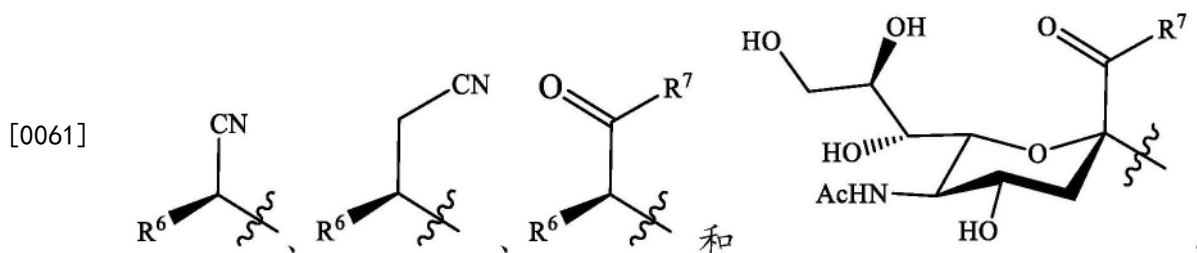
[0056] 通式(I)的前药和前述任一者的药学上可接受的盐,

[0057] 其中,

[0058] 每个 R^1 可以相同或不同,并独立地选自H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基和-NHC(=O) R^5 基团,其中每个 R^5 可以相同或不同,并独立地选自 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基;

[0059] 每个 R^2 可以相同或不同,并独立地选自卤代、 $-OY^1$ 、 $-NY^1Y^2$ 、 $-OC(=O)Y^1$ 、 $-NHC(=O)Y^1$ 和 $-NHC(=O)NY^1Y^2$ 基团,其中每个 Y^1 和每个 Y^2 可以相同或不同,并独立地选自H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{2-12} 卤代烯基、 C_{2-12} 卤代炔基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基,其中 Y^1 和 Y^2 可以与和它们所连接的氮原子一起连接以形成环;

[0060] 每个 R^3 可以相同或不同,并独立地选自



[0062] 其中每个 R^6 可以相同或不同,并独立地选自H、 C_{1-12} 烷基和 C_{1-12} 卤代烷基,以及其中每个 R^7 可以相同或不同,并独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-OY^3$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCN$ 和 $-NY^3Y^4$ 基团,其中每个 Y^3 和每个 Y^4 可以相同或不同,并独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基,其中 Y^3 和 Y^4 可以与和它们所连接的氮原子一起连接以形成环;

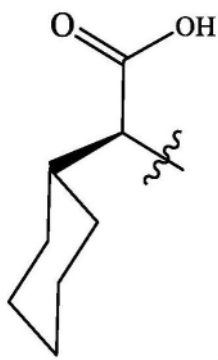
[0063] 每个 R^4 可以相同或不同,并独立地选自-CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

[0064] m 选自2至256的整数;以及

[0065] L 选自连接基团;

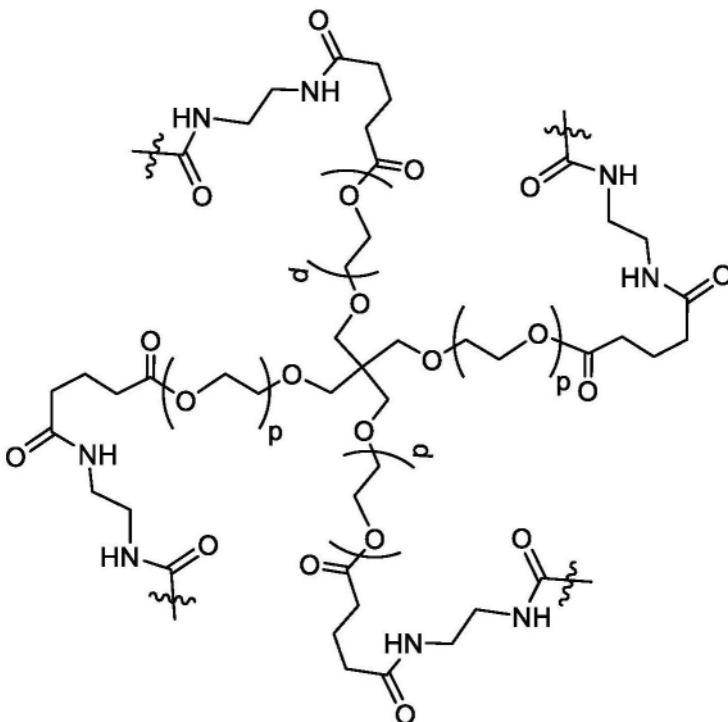
[0066] 条件是当 m 为4,每个 R^1 和每个 R^4 为甲基,每个 R^2 为 $-OC(=O)Ph$ 以及每个 R^3 为

[0067]



[0068] 则所述连接基团不选自

[0069]



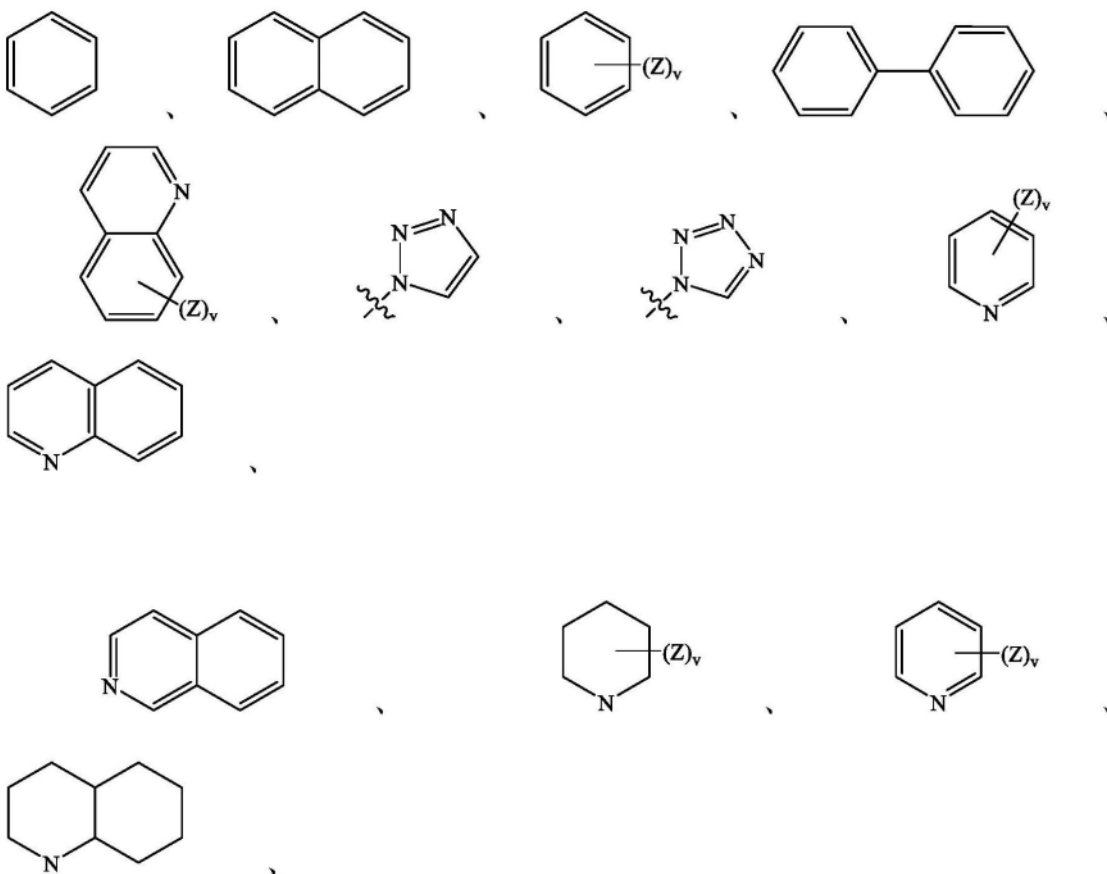
[0070] 其中p选自0至250的整数。

[0071] 在一些实施方案中,至少一个 R^1 是H。在一些实施方案中,至少一个 R^1 选自 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^1 选自 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^1 是甲基。在一些实施方案中,至少一个 R^1 是乙基。

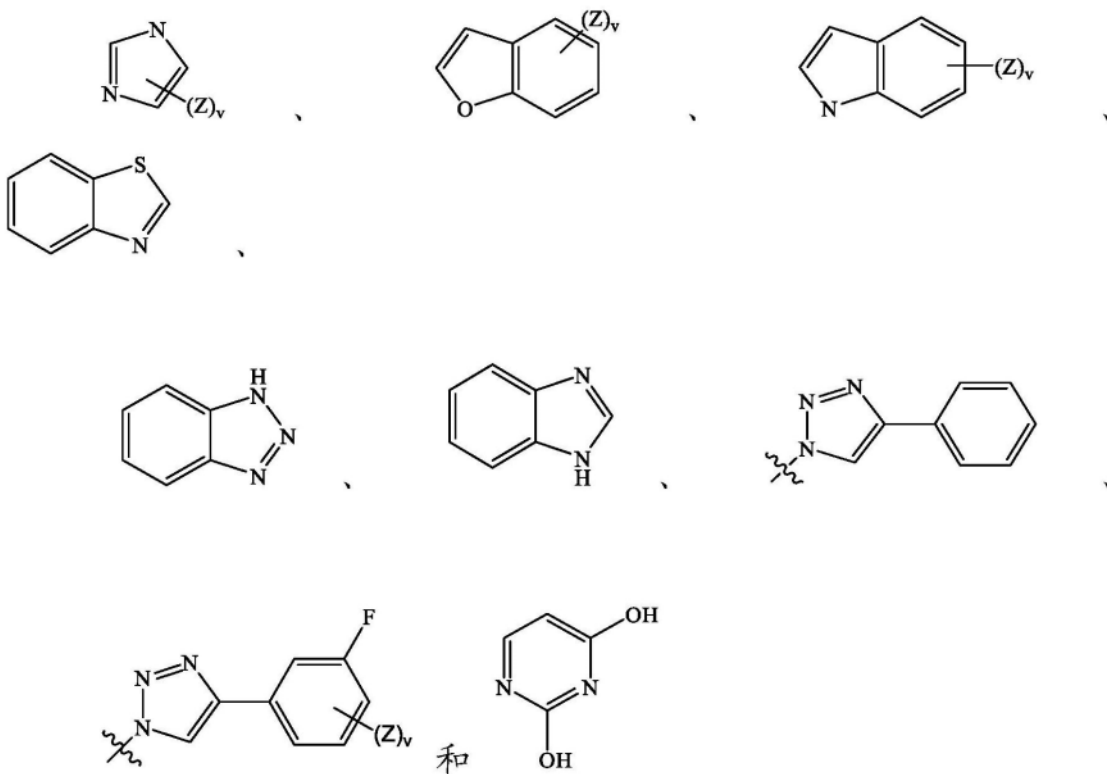
[0072] 在一些实施方案中,每个 R^1 是H。在一些实施方案中,每个 R^1 可以相同或不同,并独立地选自 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^1 可以相同或不同,并独立地选自 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^1 是相同的并且选自 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^1 是甲基。在一些实施方案中,每个 R^1 是乙基。

[0073] 在一些实施方案中,至少一个 R^1 选自 $-NHC(=O)R^5$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^1 选自 $-NHC(=O)R^5$ 基团。在一些实施方案中,至少一个 R^5 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 R^5 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,至少一个 R^5 选自

[0074]



[0075]



[0076] 基团, 其中每个Z独立地选自H、-OH、Cl、F、N₃、-NH₂、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、

C_{6-14} 芳基、 $-OC_{1-8}$ 烷基、 $-OC_{2-8}$ 烯基、 $-OC_{2-8}$ 炔基和 $-OC_{6-14}$ 芳基,其中 v 选自0至3的整数。

[0077] 在一些实施方案中,至少一个 R^2 选自卤代基团。在一些实施方案中,至少一个 R^2 为氟代。在一些实施方案中,至少一个 R^2 为氯代。在一些实施方案中,至少一个 R^2 选自 $-OY^1$ 基团。在一些实施方案中,至少一个 R^2 为 $-OH$ 。在一些实施方案中,至少一个 R^2 选自 $-NY^1Y^2$ 基团。在一些实施方案中,至少一个 R^2 选自 $-OC(=O)Y^1$ 基团。在一些实施方案中,至少一个 R^2 选自 $-NHC(=O)Y^1$ 基团。在一些实施方案中,至少一个 R^2 选自 $-NHC(=O)NY^1Y^2$ 基团。

[0078] 在一些实施方案中,每个 R^2 可以相同或不同,并独立地选自卤代基团。在一些实施方案中,每个 R^2 为氟代。在一些实施方案中,每个 R^2 为氯代。在一些实施方案中,每个 R^2 可以相同或不同,并独立地选自 $-OY^1$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^2 为 $-OH$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 可以相同或不同,并独立地选自 $-NY^1Y^2$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^2 可以相同或不同,并独立地选自 $-OC(=O)Y^1$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^2 可以相同或不同,并独立地选自 $-NHC(=O)Y^1$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^2 可以相同或不同,并独立地选自 $-NHC(=O)NY^1Y^2$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^2 是相同的并选自 $-OY^1$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^2 是相同的并选自 $-NY^1Y^2$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^2 是相同的并选自 $-OC(=O)Y^1$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^2 是相同的并选自 $-NHC(=O)Y^1$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^2 是相同的并选自 $-NHC(=O)NY^1Y^2$ 基团。

[0079] 在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 H 、 C_{1-12} 烷基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 是 H 。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 C_{6-18} 芳基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 C_{6-12} 芳基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 C_{6-10} 芳基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 C_{1-9} 杂芳基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 C_{1-5} 杂芳基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 和/或至少一个 Y^2 选自 C_{1-3} 杂芳基。

[0080] 在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 H 、 C_{1-12} 烷基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是 H 。在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 C_{6-18} 芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 C_{6-12} 芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 C_{6-10} 芳基。

[0081] 在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-9} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-5} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-3} 杂芳基。

[0082] 在一些实施方案中,每个 Y^2 可以相同或不同,独立地选自 H 、 C_{1-12} 烷基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是 H 。在一些实施方案中,每个 Y^2 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^2 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^2 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^2 可

以相同或不同,独立地选自 C_{6-18} 芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 可以相同或不同,独立地选自 C_{6-12} 芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 可以相同或不同,独立地选自 C_{6-10} 芳基。

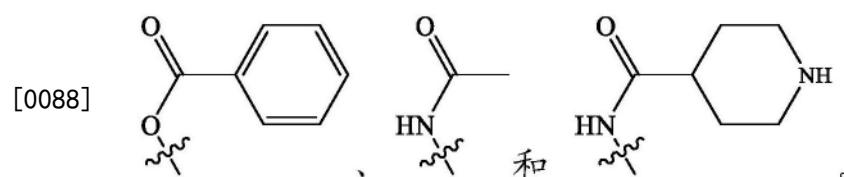
[0083] 在一些实施方案中,每个 Y^2 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-9} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-5} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-3} 杂芳基。

[0084] 在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自H、 C_{1-12} 烷基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自 C_{6-18} 芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自 C_{6-12} 芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自 C_{6-10} 芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自 C_{1-9} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自 C_{1-5} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是相同的并且选自 C_{1-3} 杂芳基。

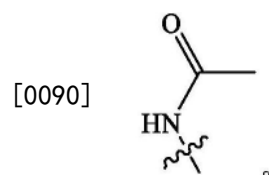
[0085] 在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自H、 C_{1-12} 烷基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自 C_{6-18} 芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自 C_{6-12} 芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自 C_{6-10} 芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自 C_{1-13} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自 C_{1-9} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自 C_{1-5} 杂芳基。在一些实施方案中,每个 Y^2 是相同的并且选自 C_{1-3} 杂芳基。

[0086] 在一些实施方案中,至少一个 Y^1 是甲基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 是苯基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是甲基。在一些实施方案中,每个 Y^1 是苯基。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 是甲基并且至少一个 Y^2 是H。在一些实施方案中,至少一个 Y^1 是苯基并且至少一个 Y^2 是H。在一些实施方案中,每个 Y^1 是甲基并且每个 Y^2 是H。在一些实施方案中,每个 Y^1 是苯基并且每个 Y^2 是H。

[0087] 在一些实施方案中,至少一个 R^2 选自

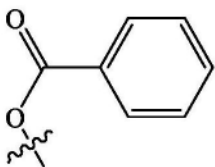


[0089] 在一些实施方案中,每个 R^2 都是

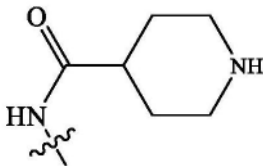
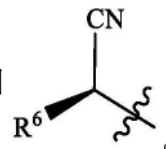
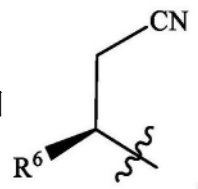
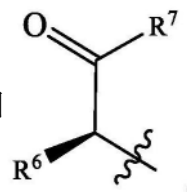


[0091] 在一些实施方案中,每个 R^2 都是

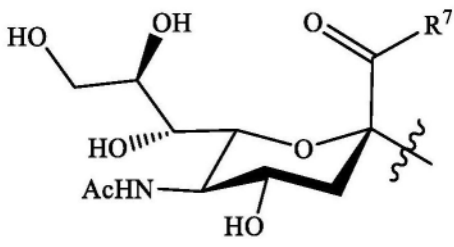
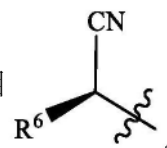
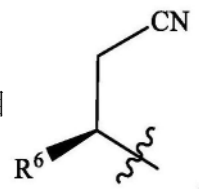
[0092]

[0093] 在一些实施方案中,每个 R^2 都是

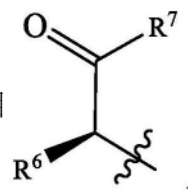
[0094]

[0095] 在一些实施方案中,至少一个 R^3 可以相同或不同,并独立地选自[0096] 在一些实施方案中,至少一个 R^3 可以相同或不同,并独立地选自[0097] 在一些实施方案中,至少一个 R^3 可以相同或不同,并独立地选自[0098] 在一些实施方案中,至少一个 R^3 是

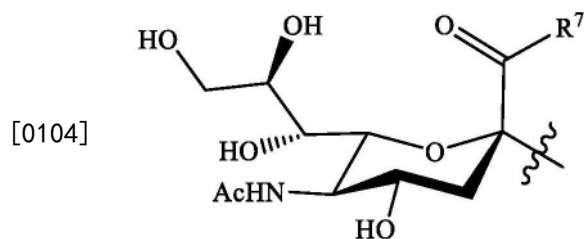
[0099]

[0100] 在一些实施方案中,每个 R^3 可以相同或不同,并独立地选自[0101] 在一些实施方案中,每个 R^3 可以相同或不同,并独立地选自

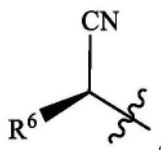
[0102] 在一些实施方案中,每个 R^3 可以相同或不同,并独立地选自



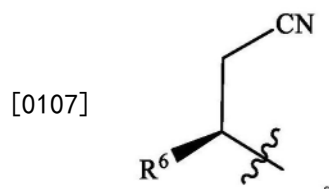
[0103] 在一些实施方案中,每个 R^3 为



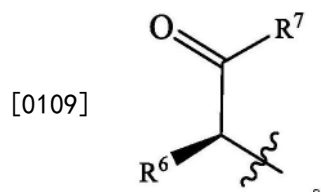
[0105] 在一些实施方案中,每个 R^3 都相同,并选自



[0106] 在一些实施方案中,每个 R^3 都相同,并选自



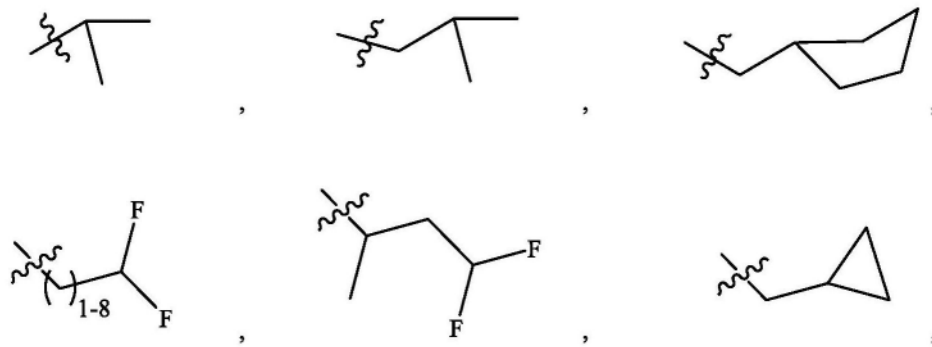
[0108] 在一些实施方案中,每个 R^3 都相同,并选自



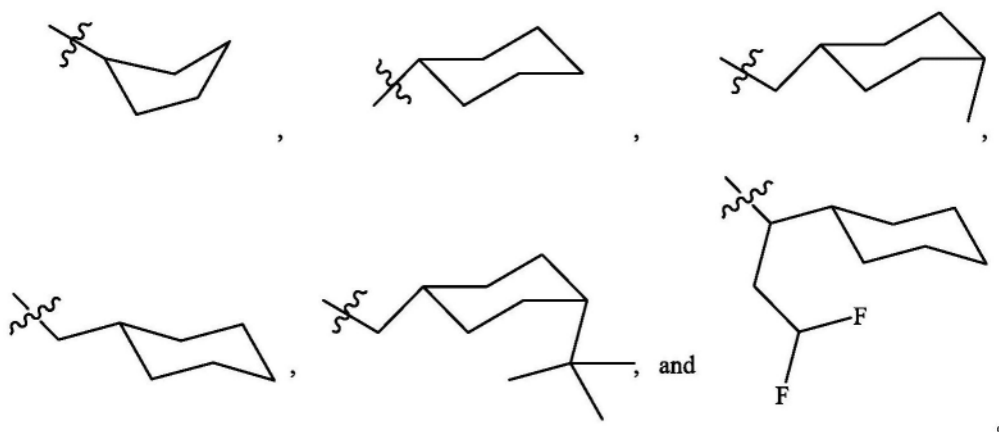
[0110] 在一些实施方案中,每个 R^6 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-12} 烷基和 C_{1-12} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 可以相同或不同,独立地选自 C_{2-4} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 可以相同或不同,独立地选自 C_{2-7} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-12} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 可以相同或不同,独立地选自 C_{1-5} 卤代烷基。

[0111] 在一些实施方案中,每个 R^6 是相同的并且选自 C_{1-12} 烷基和 C_{1-12} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 是相同的并且选自 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 是相同的并且选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 是相同的并且选自 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 是相同的并且选自 C_{2-4} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 是相同的并且选自 C_{2-7} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 是相同的并且选自 C_{1-12} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 是相同的并且选自 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 R^6 是相同的并且选自 C_{1-5} 卤代烷基。

[0112] 在一些实施方案中,至少一个 R^6 选自



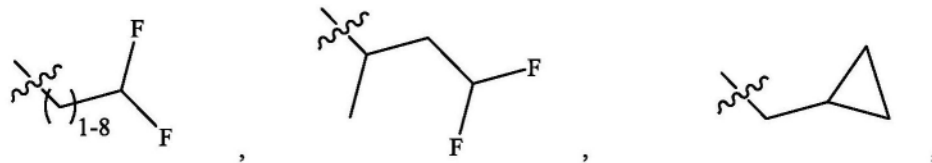
[0113]



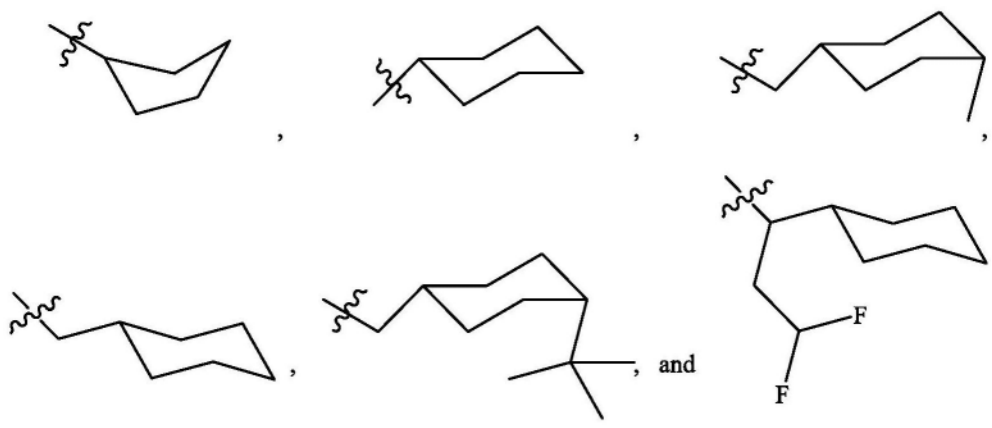
[0114] 在一些实施方案中,至少一个 R^6 是 。

[0115] 在一些实施方案中,至少一个 R^6 是 。

[0116] 在一些实施方案中,每一个 R^6 选自



[0117]

[0118] 在一些实施方案中,每一个 R^6 是

[0119]

[0120] 在一些实施方案中,每一个 R^6 是

[0121]



[0122] 在一些实施方案中,至少一个 R^7 为-OH。在一些实施方案中,至少一个 R^7 选自-NH Y^3 基团。在一些实施方案中,至少一个 R^7 选自-NY $^3Y^4$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^7 可以相同或不同,并独立地选自-NH Y^3 基团。在一些实施方案中,每个 R^7 可以相同或不同,并独立地选自-NY $^3Y^4$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^7 是相同的并选自-NH Y^3 基团。在一些实施方案中,每个 R^7 是相同的并选自-NY $^3Y^4$ 基团。在一些实施方案中,每个 R^7 为-OH。

[0123] 在一些实施方案中,至少一个 Y^3 和/或至少一个 Y^4 选自 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实施方案中,至少一个 Y^3 和/或至少一个 Y^4 选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,至少一个 Y^3 和/或至少一个 Y^4 选自 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 Y^3 和/或每个 Y^4 可以相同或不同,并独立地选自 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 Y^3 和/或每个 Y^4 可以相同或不同,并独立地选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^3 和/或每个 Y^4 可以相同或不同,并独立地选自 C_{1-8} 卤代烷基。

[0124] 在一些实施方案中,每个 Y^3 是相同的并且选自 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实施方案中,每个 Y^3 是相同的并且选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^3 是相同的并且选自 C_{1-8} 卤代烷基。

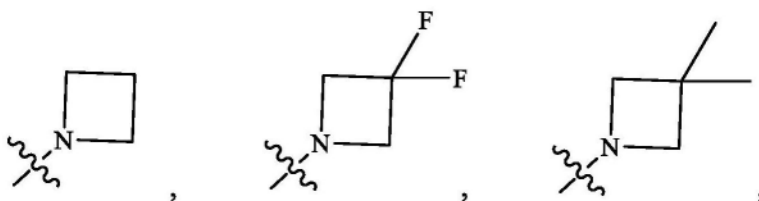
[0125] 在一些实施方案中,每个 Y^4 是相同的并且选自 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实

施方案中,每个 Y^4 是相同的并且选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中,每个 Y^4 是相同的并且选自 C_{1-8} 卤代烷基。

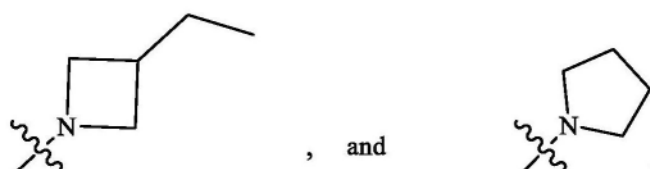
[0126] 在一些实施方案中,至少一个 Y^3 和/或至少一个 Y^4 是甲基。在一些实施方案中,至少一个 Y^3 和/或至少一个 Y^4 是乙基。在一些实施方案中,至少一个 Y^3 和/或至少一个 Y^4 是H。在一些实施方案中,每个 Y^3 和/或每个 Y^4 是甲基。在一些实施方案中,每个 Y^3 和/或每个 Y^4 是乙基。在一些实施方案中,每个 Y^3 和/或每个 Y^4 是H。

[0127] 在一些实施方案中,至少一个 Y^2 和至少一个 Y^3 与和它们所连接的氮原子一起连接以形成环。在一些实施方案中,每个 Y^2 和每个 Y^3 与和它们所连接的氮原子一起连接以形成环。

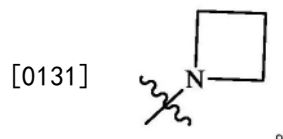
[0128] 在一些实施方案中,至少一个 R^7 选自



[0129]

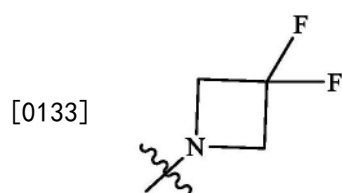


[0130] 在一些实施方案中,每一个 R^7 是



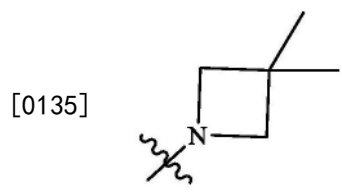
[0131]

[0132] 在一些实施方案中,每一个 R^7 是



[0133]

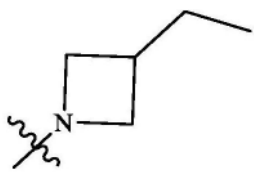
[0134] 在一些实施方案中,每一个 R^7 是



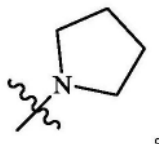
[0135]

[0136] 在一些实施方案中,每一个 R^7 是

[0137]

[0138] 在一些实施方案中,每一个 R^7 是

[0139]

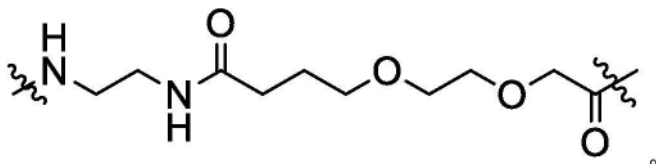


[0140] 在一些实施方案中,至少一个 R^4 选自卤代甲基。在一些实施方案中,至少一个 R^4 是 CF_3 。在一些实施方案中,至少一个 R^4 是 CH_3 。在一些实施方案中,至少一个 R^4 是CN。在一些实施方案中,每个 R^4 可以相同或不同,并独立地选自卤代甲基。在一些实施方案中,每个 R^4 是相同的并且选自卤代甲基。在一些实施方案中,每个 R^4 是 CF_3 。在一些实施方案中,每个 R^4 是 CH_3 。在一些实施方案中,每个 R^4 是CN。

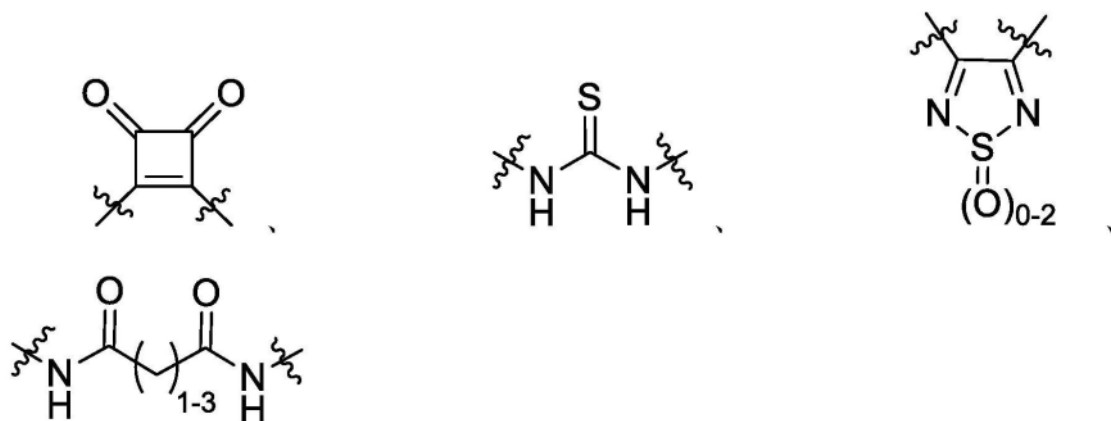
[0141] 在一些实施方案中,m选自2至128的整数。在一些实施方案中,m选自2至64的整数。在一些实施方案中,m选自2至32的整数。在一些实施方案中,m选自2至16的整数。在一些实施方案中,m选自2至8的整数。在一些实施方案中,m选自2至4的整数。在一些实施方案中,m是4。在一些实施方案中,m为3。在一些实施方案中,m为2。

[0142] 在一些实施方案中,连接基团可选自包含间隔基团的基团,此类间隔基团例如为 $-(CH_2)_p-$ 和 $-O(CH_2)_p-$,其中p选自1至250的整数。间隔基团的其它非限制性实例包括羰基和含羰基的基团,例如酰胺基团。间隔基团的非限制性实例是

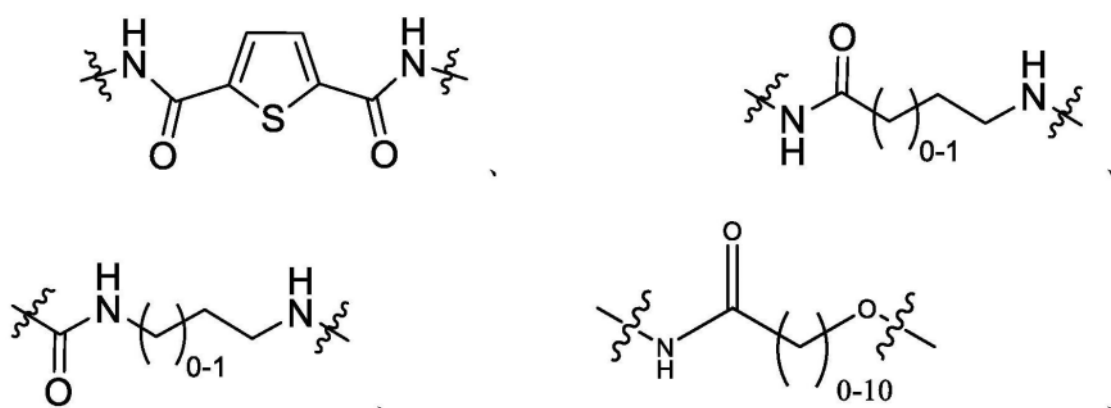
[0143]

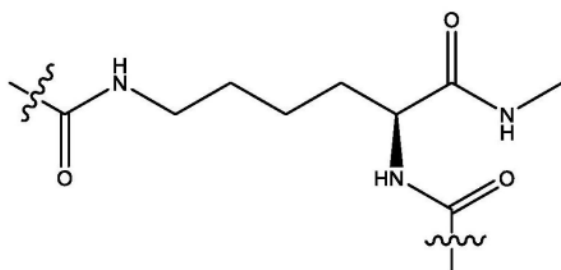
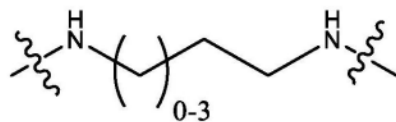
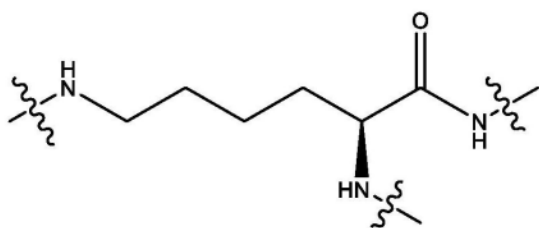


[0144] 在一些实施方案中,连接基团选自

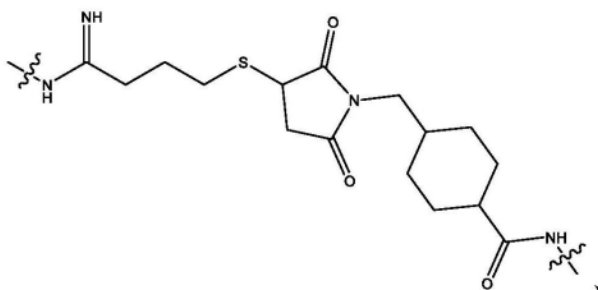
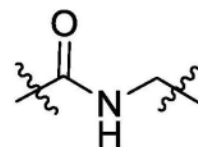
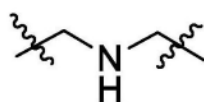
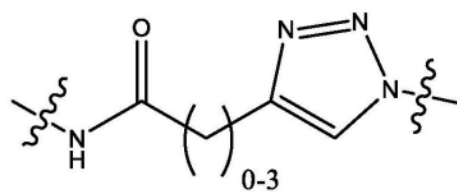
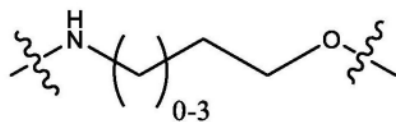


[0145]

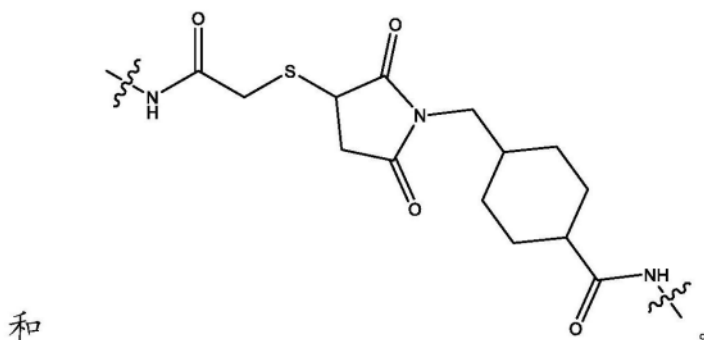




[0146]



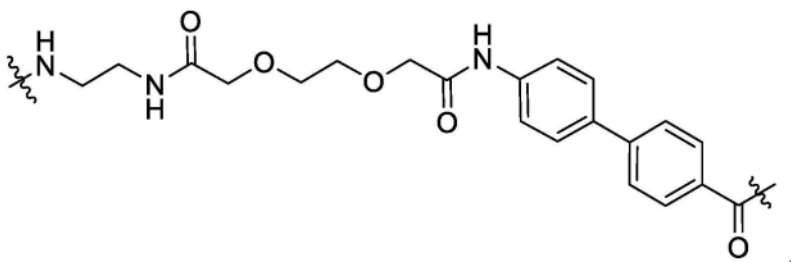
[0147]



[0148] 其它连接基团,例如聚乙二醇 (PEGs) 和 $-C(=O)-NH-(CH_2)_p-C(=O)-NH-$, 其中 p 选自 1 至 250 的整数,为本领域的普通技术人员和/或拥有本公开内容的人所熟悉。

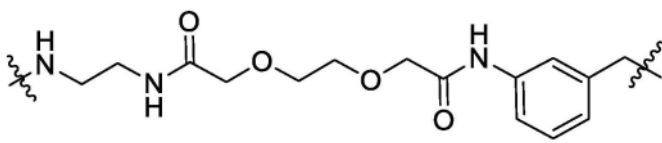
[0149] 在一些实施方案中,连接基团是

[0150]



[0151] 在一些实施方案中,连接基团是

[0152]

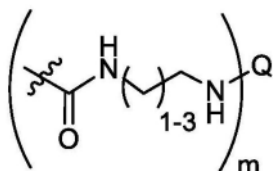


[0153] 在一些实施方案中,连接基团选自 $-C(=O)NH(CH_2)_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 和 $-C(=O)NHCH_2-$ 。在一些实施方案中,连接基团为 $-C(=O)NH(CH_2)_2NH-$ 。

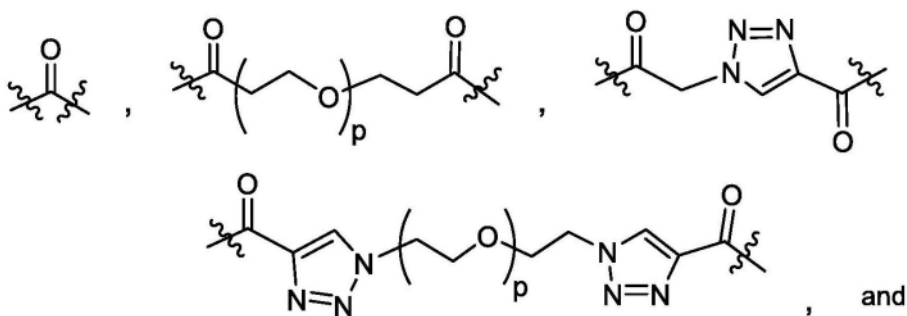
[0154] 在一些实施方案中,L选自树枝状聚合物。在一些实施方案中,L选自聚酰胺-胺 (“PAMAM”) 树枝状聚合物。在一些实施方案中,L选自包含琥珀酰胺(succinamic)的PAMAM树枝状聚合物。在一些实施方案中,L是产生四聚体的PAMAM G0。在一些实施方案中,L是产生八聚体的PAMAM G1。在一些实施方案中,L是产生16聚体的PAMAM G2。在一些实施方案中,L是产生32聚体的PAMAM G3。在一些实施方案中,L是产生64聚体的PAMAM G4。在一些实施方案中,L是产生128聚体的PAMAM G5。

[0155] 在一些实施方案中,L选自

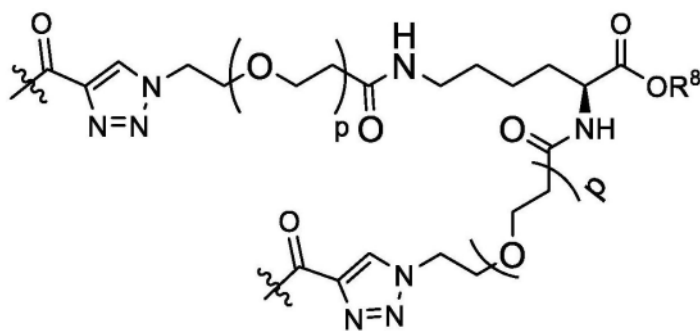
[0156]



[0157] 其中Q选自

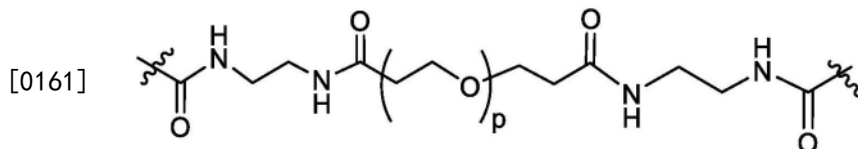


[0158]

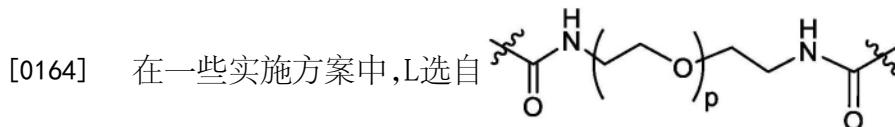
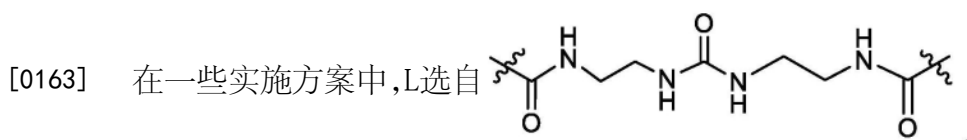


[0159] 其中 R^8 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{6-18} 芳基、 C_{7-19} 芳基烷基和 C_{1-13} 杂芳基,并且每个p可以相同或不同,并独立地选自0至250的整数。在一些实施方案中, R^8 选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中, R^8 选自 C_{7-19} 芳基烷基。在一些实施方案中, R^8 是H。在一些实施方案中, R^8 是苄基。

[0160] 在一些实施方案中,L选自

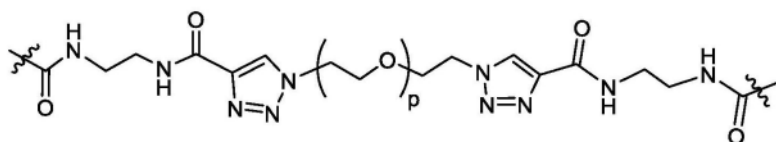


[0162] 其中p选自0至250的整数。

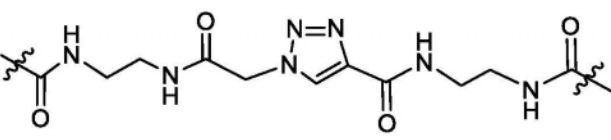


[0165] 其中p选自0至250的整数。

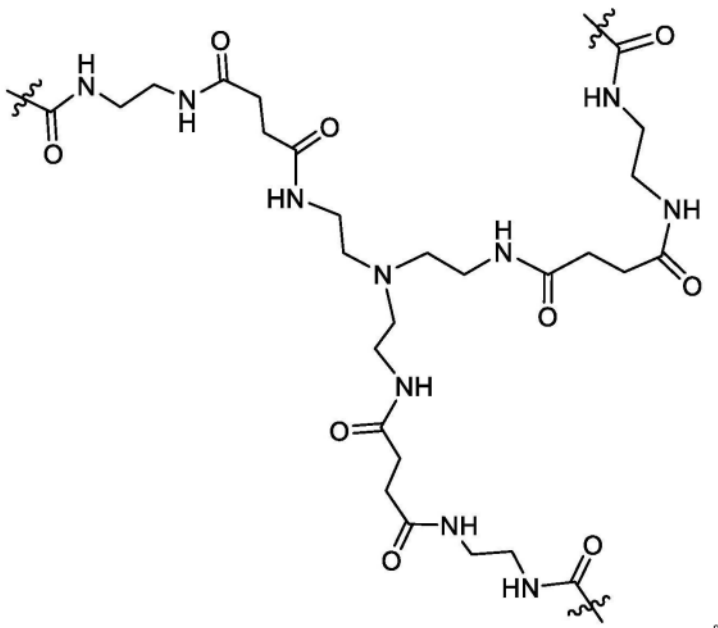
[0166] 在一些实施方案中,L选自

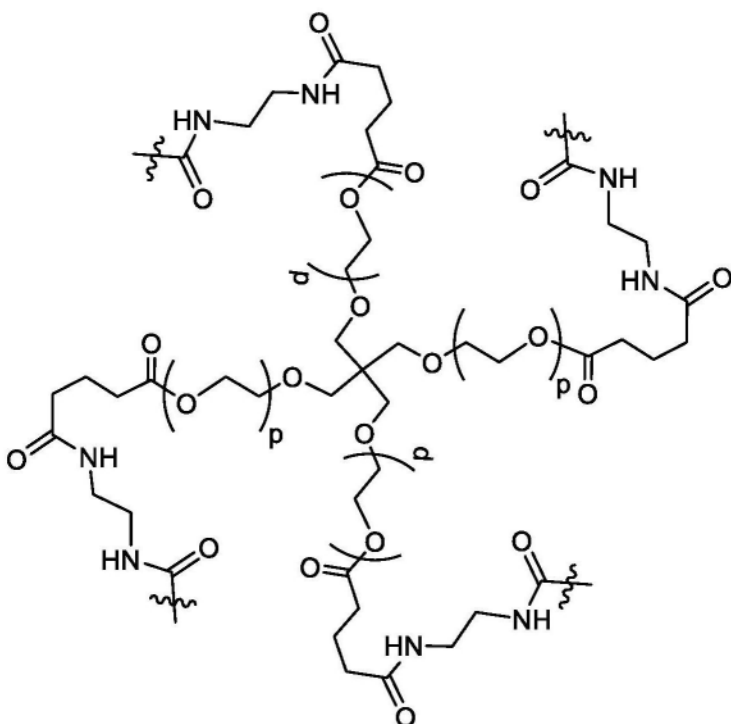


[0167] 其中p选自0至250的整数。

[0168] 在一些实施方案中,L选自 。

[0169] 在一些实施方案中,L选自

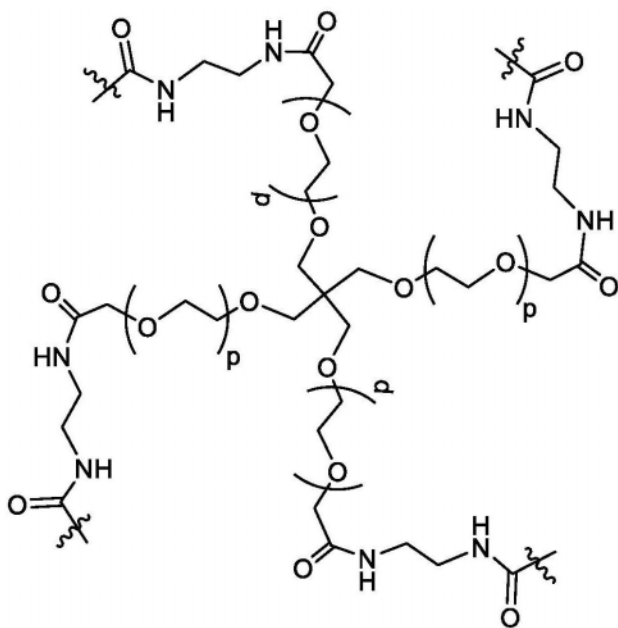


[0170] 在一些实施方案中,L选自 。

[0171] 其中p选自0至250的整数。

[0172] 在一些实施方案中,L选自

[0173]



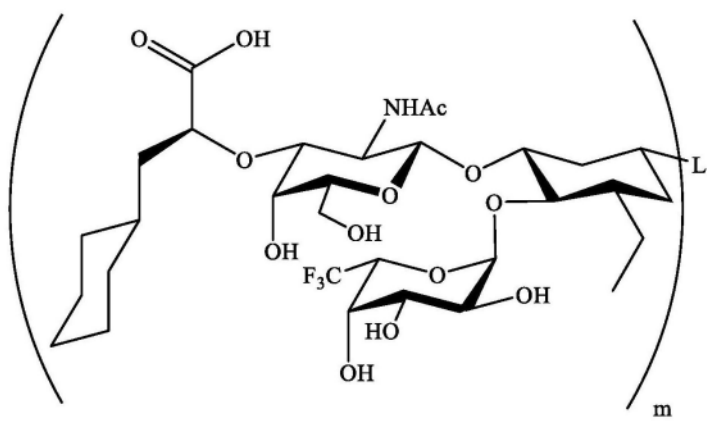
[0174] 其中p选自0至250的整数。

[0175] 在一些实施方案中,p选自0至200的整数。在一些实施方案中,p选自0至150的整数。在一些实施方案中,p选自0至100的整数。在一些实施方案中,p选自0至50的整数。在一些实施方案中,p选自0至30的整数。在一些实施方案中,p选自0至15的整数。在一些实施方案中,p选自0至10的整数。在一些实施方案中,p选自0至5的整数。在一些实施方案中,p为117。在一些实施方案中,p为25。在一些实施方案中,p为21。在一些实施方案中,p为17。在一些实施方案中,p是13。在一些实施方案中,p是10。在一些实施方案中,p是8。在一些实施方案中,p是6。在一些实施方案中,p是5。在一些实施方案中,p是4。在一些实施方案中,p为3。在一些实施方案中,p为2。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为0。

[0176] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自通式(I)化合物,其中所述化合物是对称的。

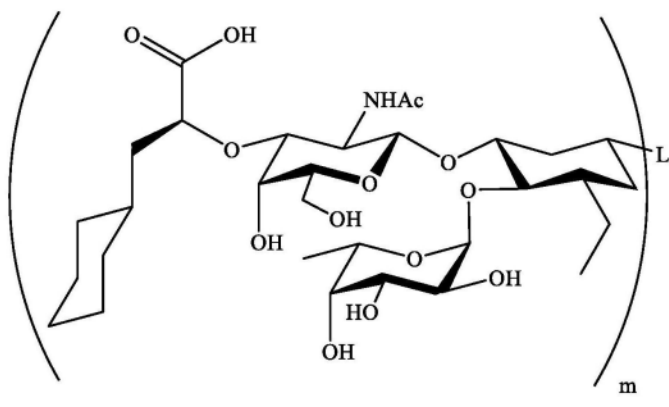
[0177] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:

[0178]



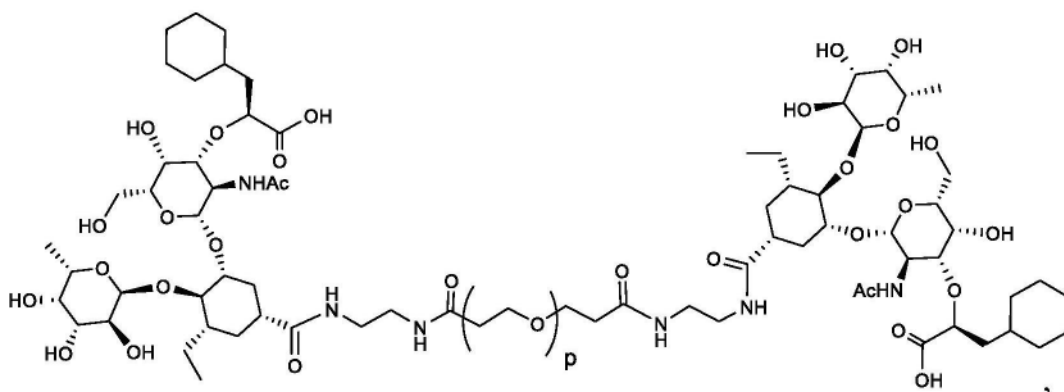
[0179] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:

[0180]



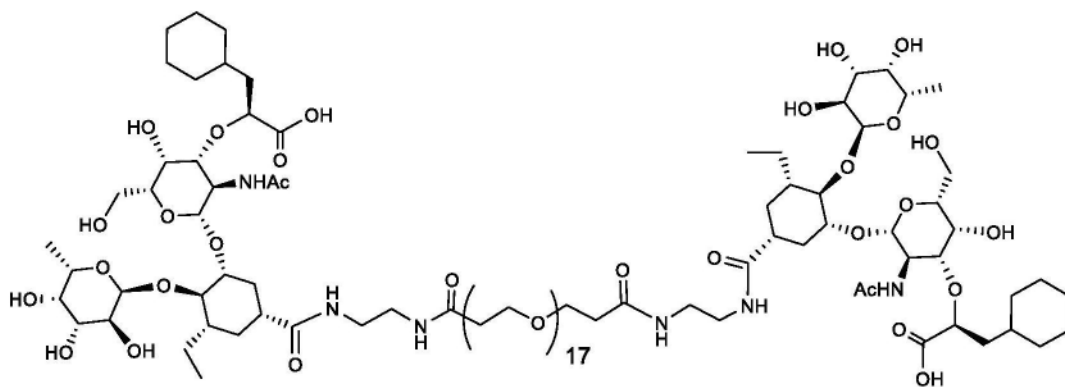
[0181] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:

[0182]

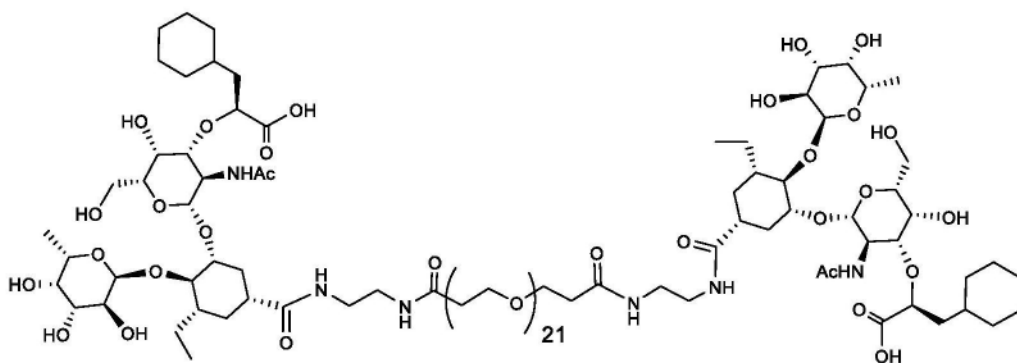
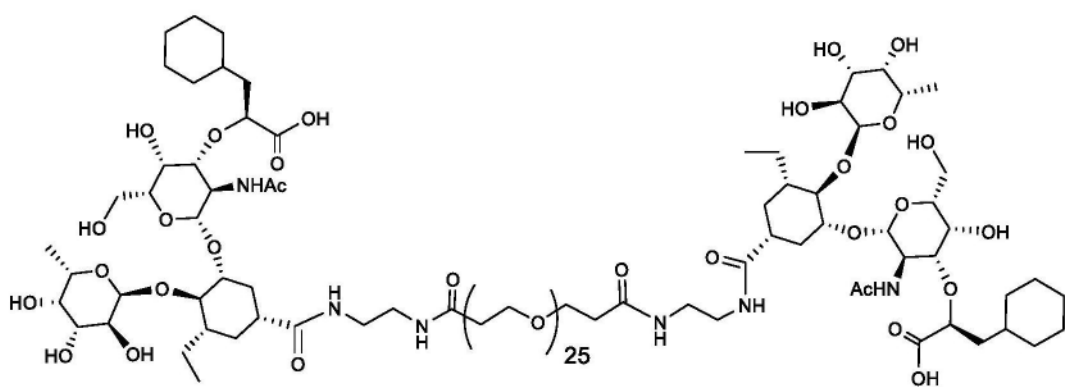


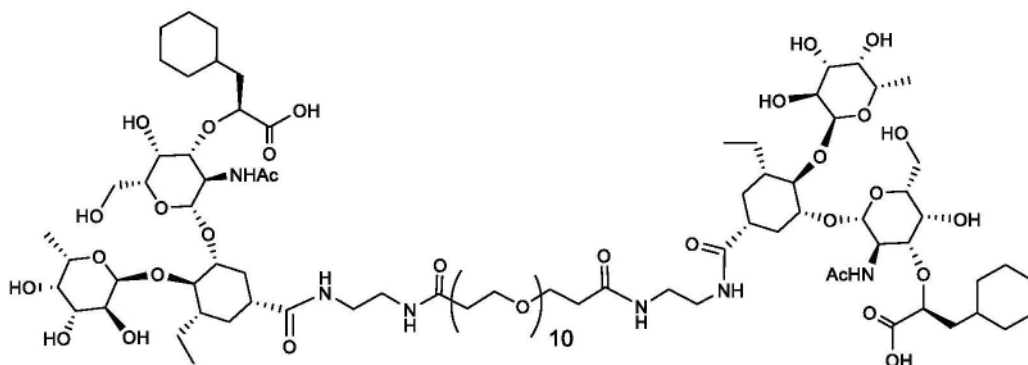
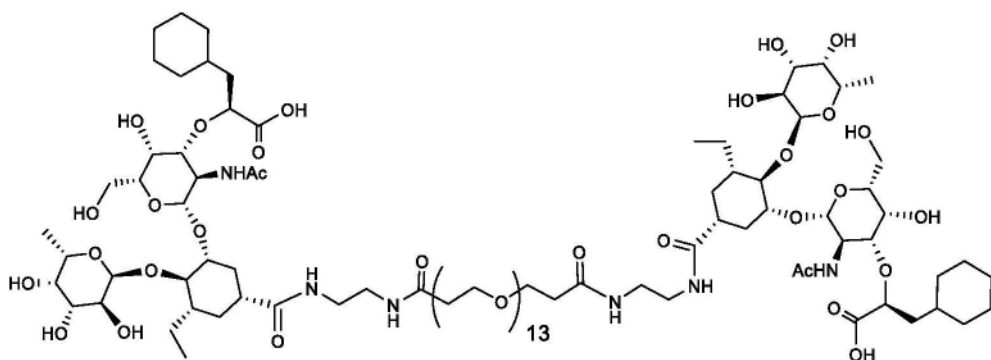
[0183] 其中p选自0至250的整数。在一些实施方案中,p选自0至200的整数。在一些实施方案中,p选自0至150的整数。在一些实施方案中,p选自0至100的整数。在一些实施方案中,p选自0至50的整数。在一些实施方案中,p选自0至25的整数。在一些实施方案中,p选自0至13的整数。在一些实施方案中,p选自0至10的整数。

[0184] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:

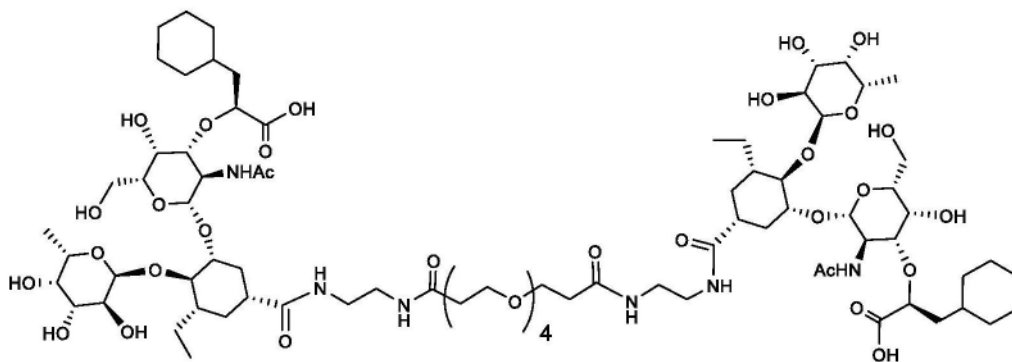
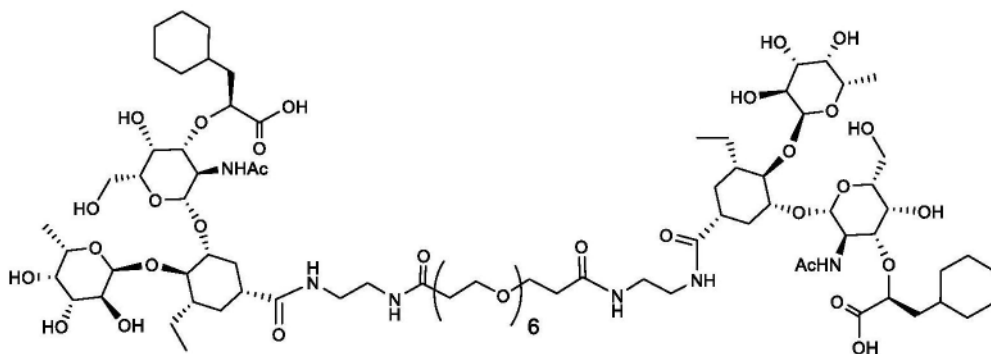


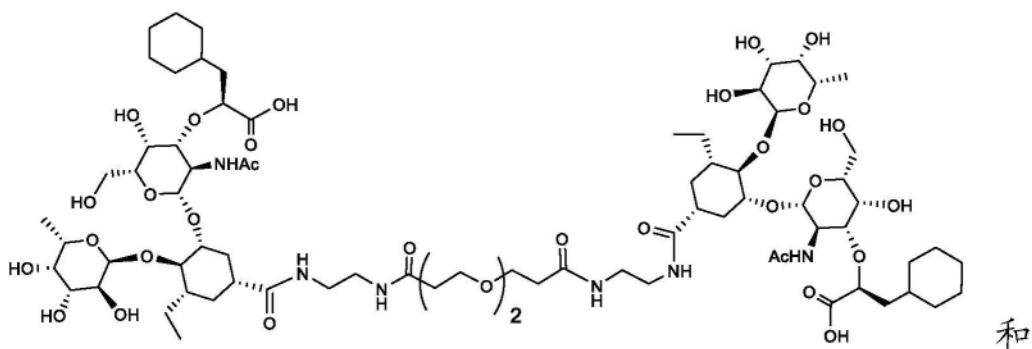
[0185]



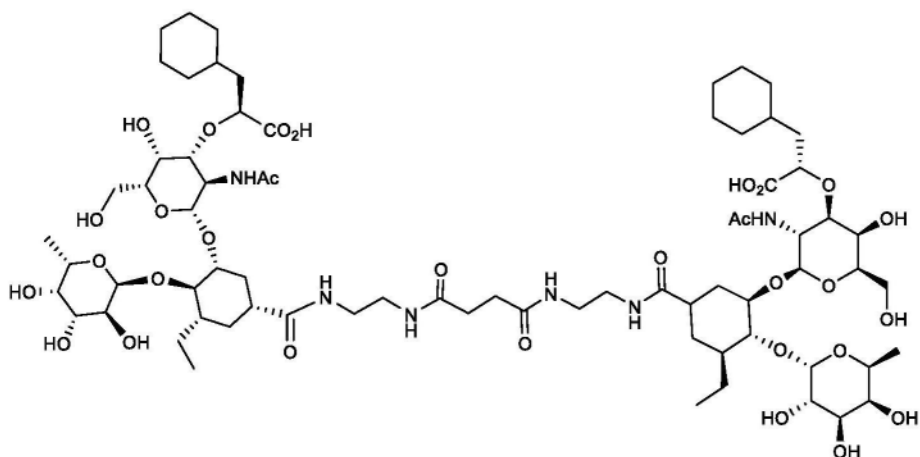


[0186]



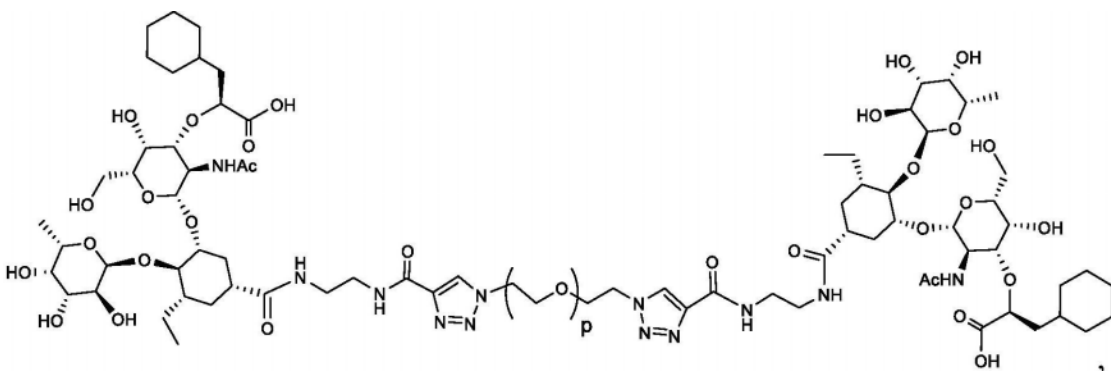


[0187]



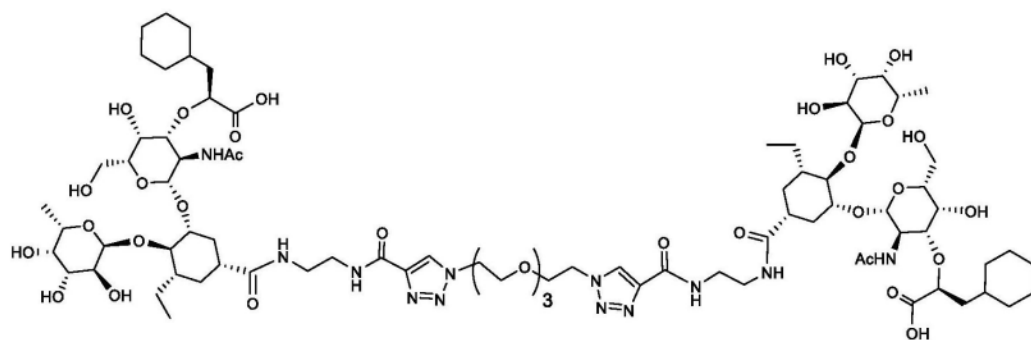
[0188] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:

[0189]

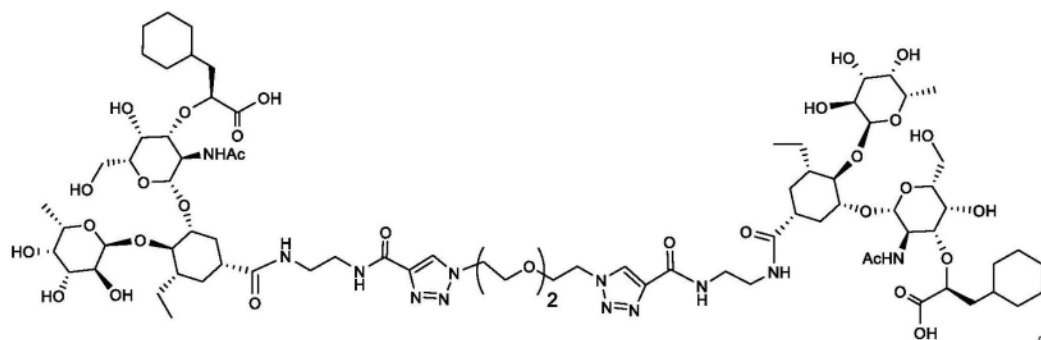


[0190] 其中p选自0至250的整数。在一些实施方案中,p选自0至200的整数。在一些实施方案中,p选自0至150的整数。在一些实施方案中,p选自0至100的整数。在一些实施方案中,p选自0至50的整数。在一些实施方案中,p选自0至25的整数。在一些实施方案中,p选自0至13的整数。在一些实施方案中,p选自0至10的整数。在一些实施方案中,p选自0至5的整数。

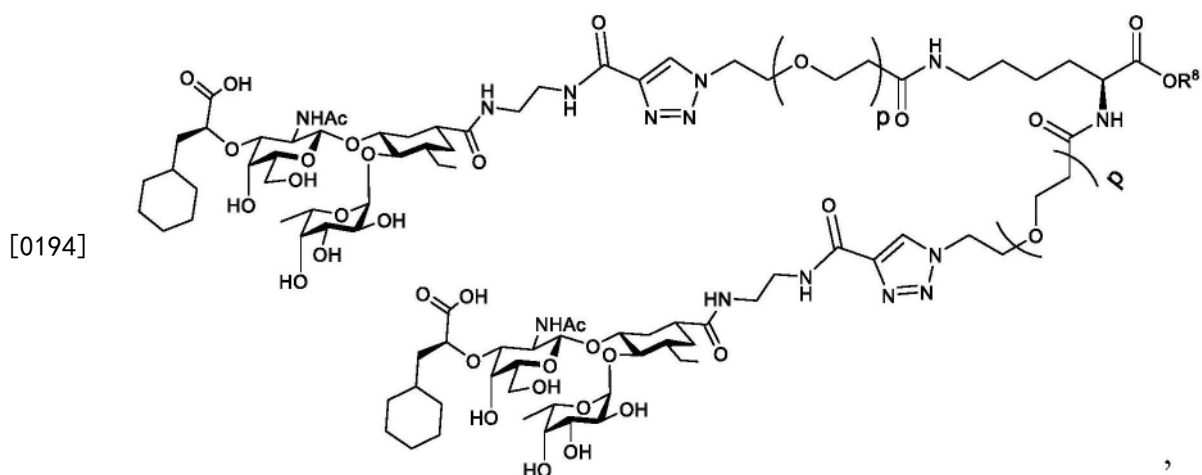
[0191] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:



[0192] 和

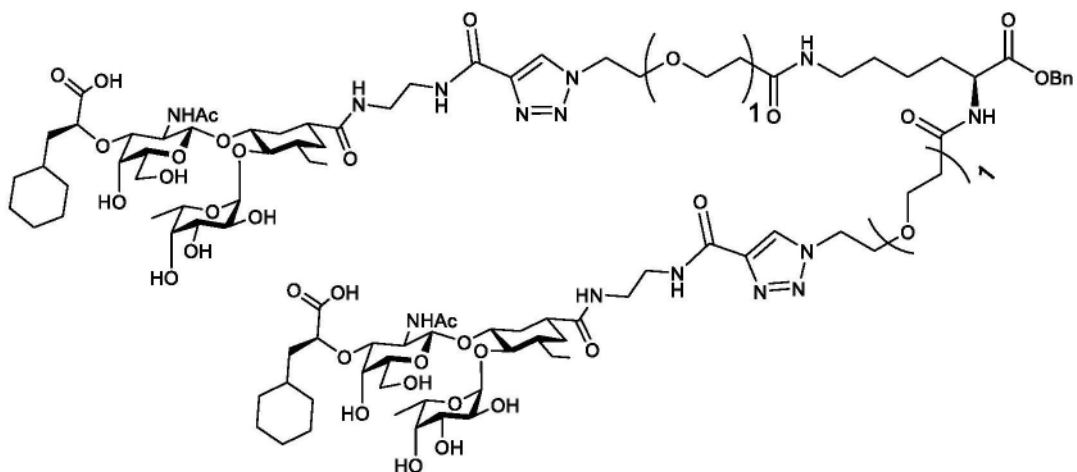


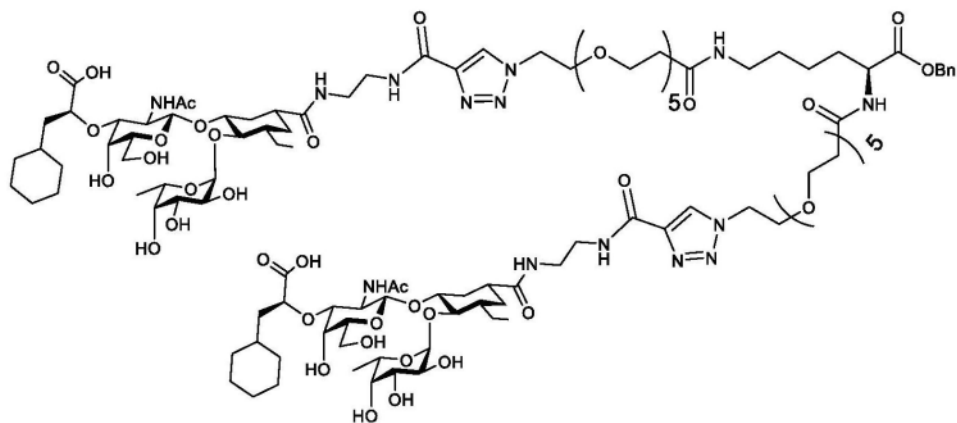
[0193] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:



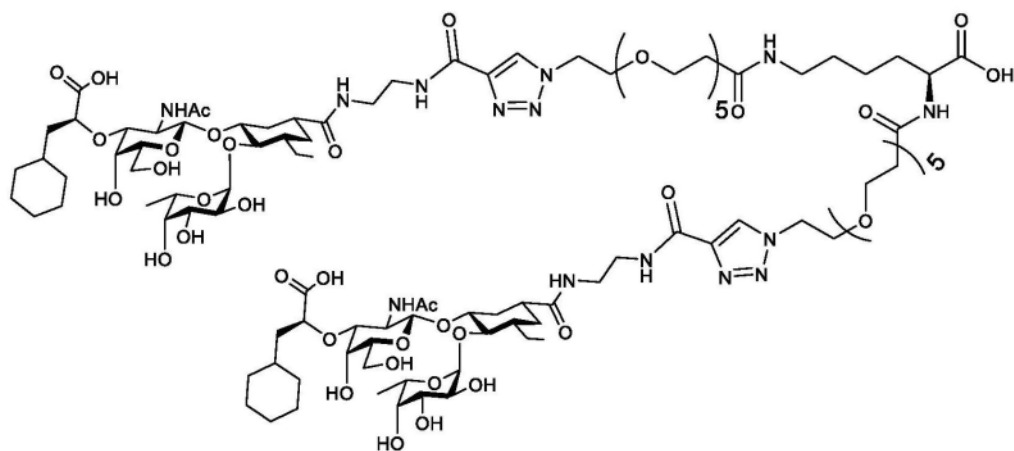
[0195] 其中 R^8 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{6-18} 芳基、 C_{7-19} 芳基烷基和 C_{1-13} 杂芳基,并且每个p可以相同或不同,并独立地选自0至250的整数。在一些实施方案中, R^8 选自H、 C_{1-8} 烷基和 C_{7-19} 芳基烷基。在一些实施方案中, R^8 选自 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中, R^8 选自 C_{7-19} 芳基烷基。在一些实施方案中, R^8 是H。在一些实施方案中, R^8 是苄基。在一些实施方案中,每个p是相同的并且选自0至250的整数。在一些实施方案中,p选自0至200的整数。在一些实施方案中,p选自0至150的整数。在一些实施方案中,p选自0至100的整数。在一些实施方案中,p选自0至50的整数。在一些实施方案中,p选自0至25的整数。在一些实施方案中,p选自0至13的整数。在一些实施方案中,p选自0至10的整数。在一些实施方案中,p选自0至5的整数。

[0196] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:

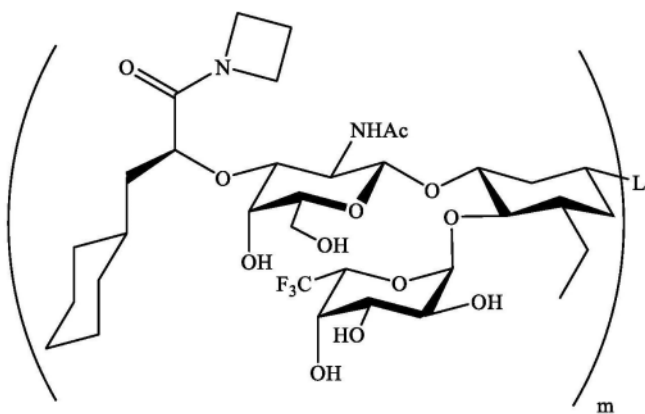




[0198] 和

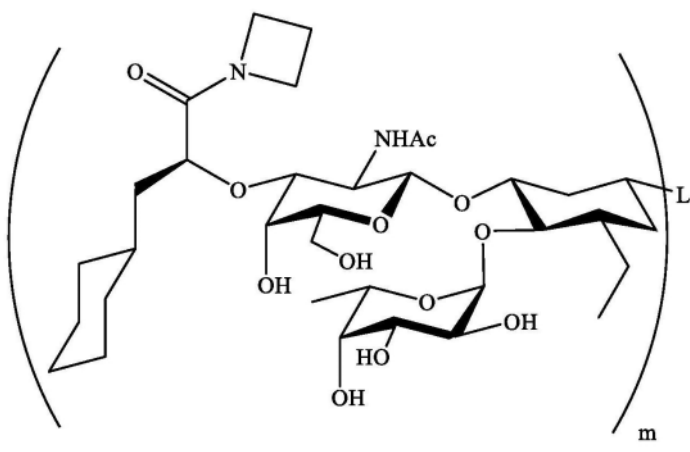


[0199] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:



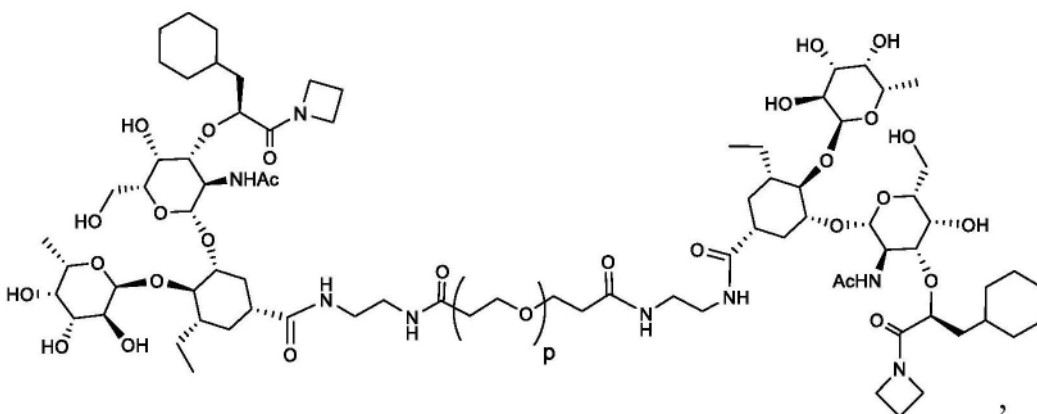
[0200] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:

[0201]



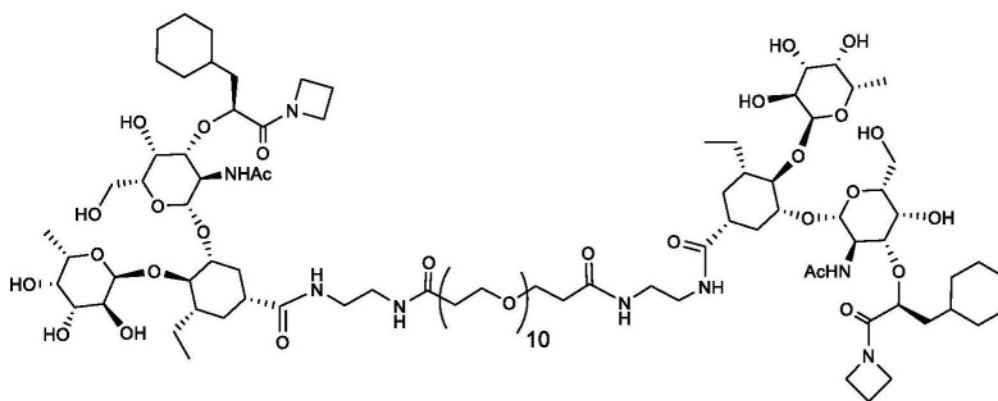
[0202] 在一些实施方案中,至少一种化合物选自具有下式的化合物:

[0203]

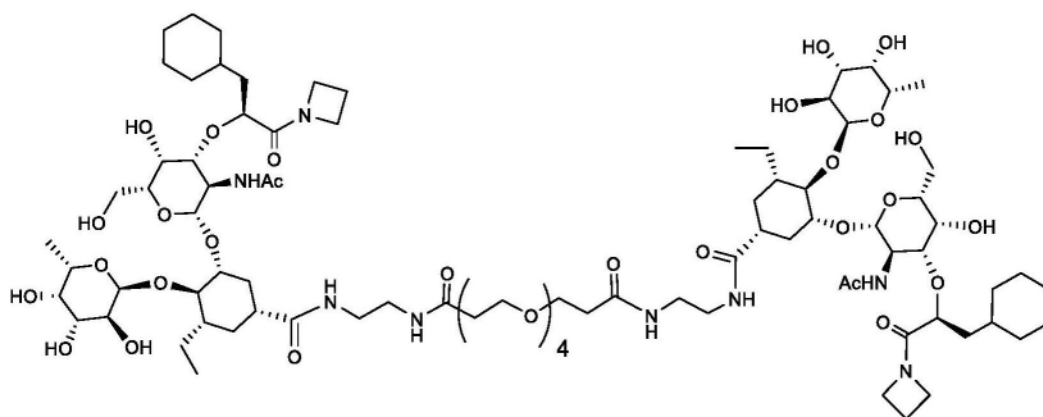
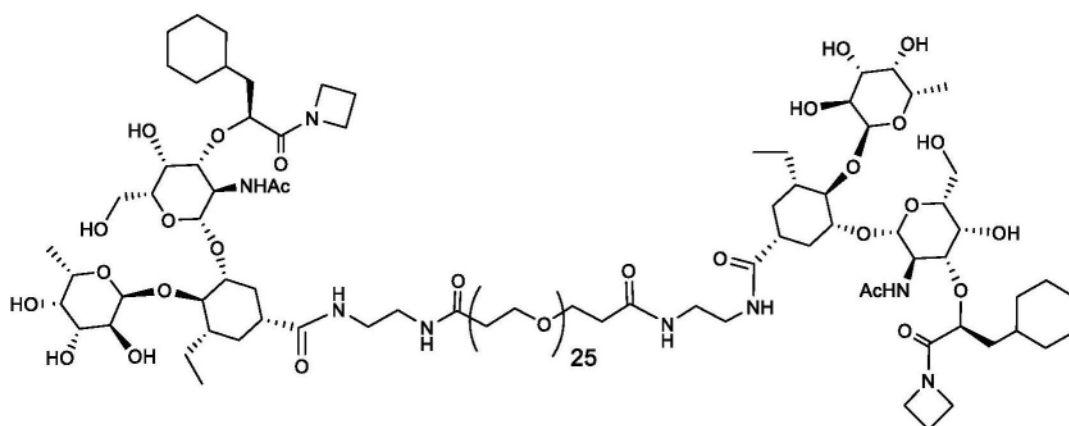


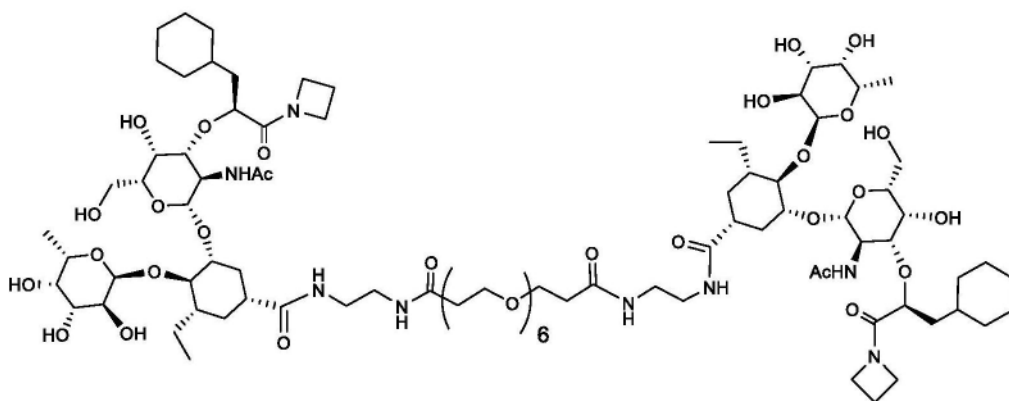
[0204] 其中p选自0至250的整数。在一些实施方案中,p选自0至200的整数。在一些实施方案中,p选自0至150的整数。在一些实施方案中,p选自0至100的整数。在一些实施方案中,p选自0至50的整数。在一些实施方案中,p选自0至25的整数。在一些实施方案中,p选自0至13的整数。在一些实施方案中,p选自0至10的整数。

[0205] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:



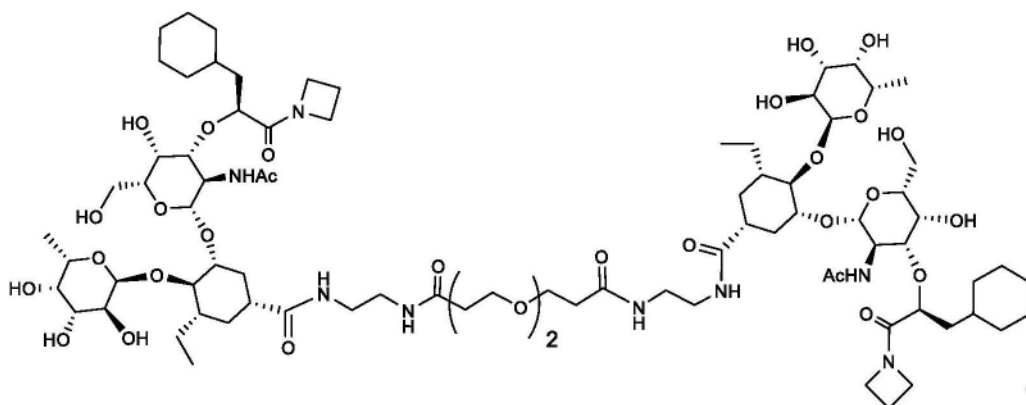
[0206]





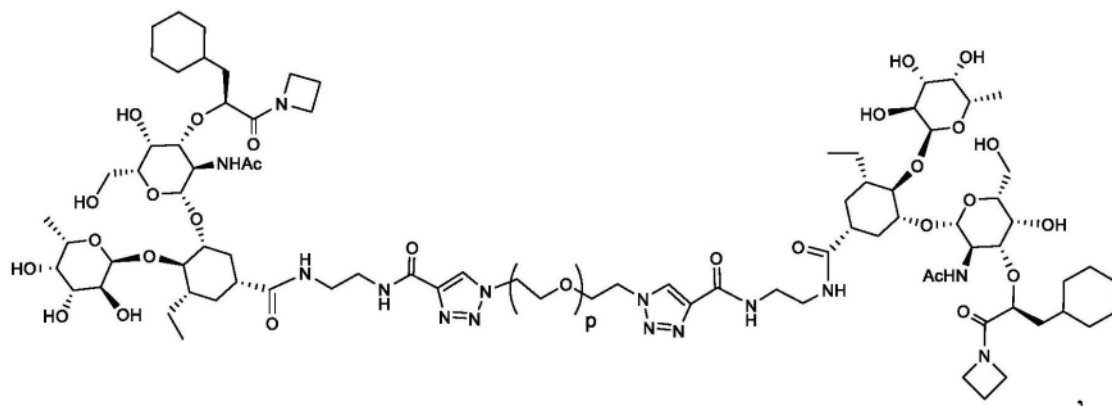
[0207]

和



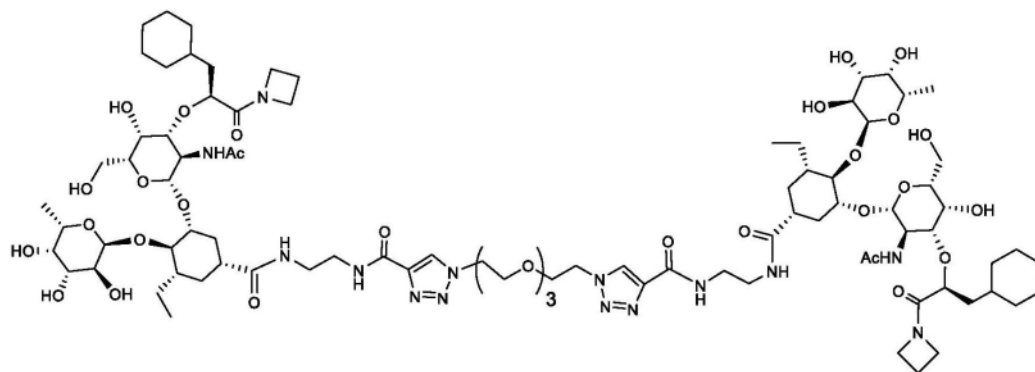
[0208] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:

[0209]

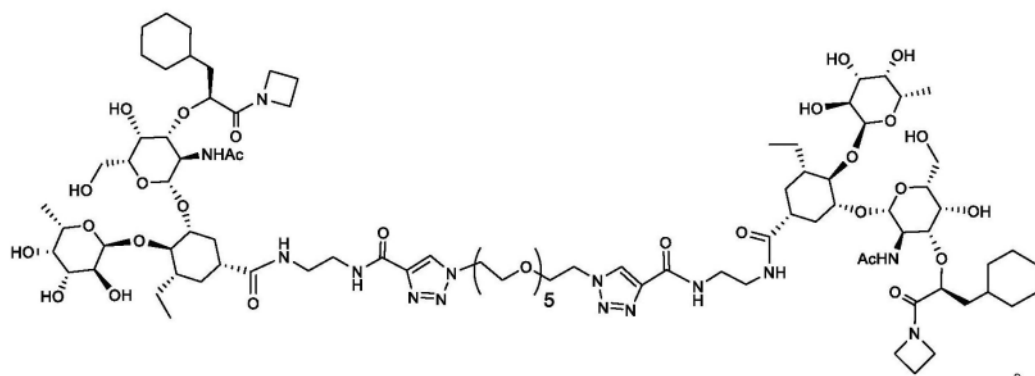


[0210] 其中p选自0至250的整数。在一些实施方案中,p选自0至200的整数。在一些实施方案中,p选自0至150的整数。在一些实施方案中,p选自0至100的整数。在一些实施方案中,p选自0至50的整数。在一些实施方案中,p选自0至25的整数。在一些实施方案中,p选自0至13的整数。在一些实施方案中,p选自0至10的整数。

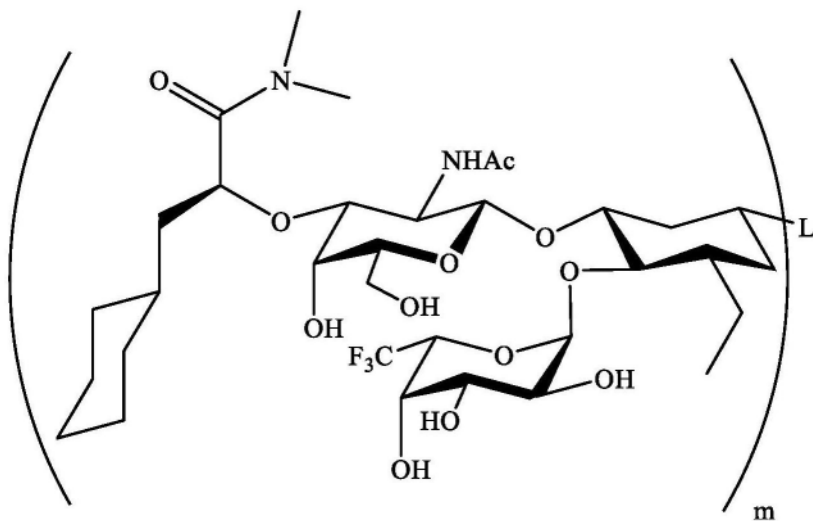
[0211] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:



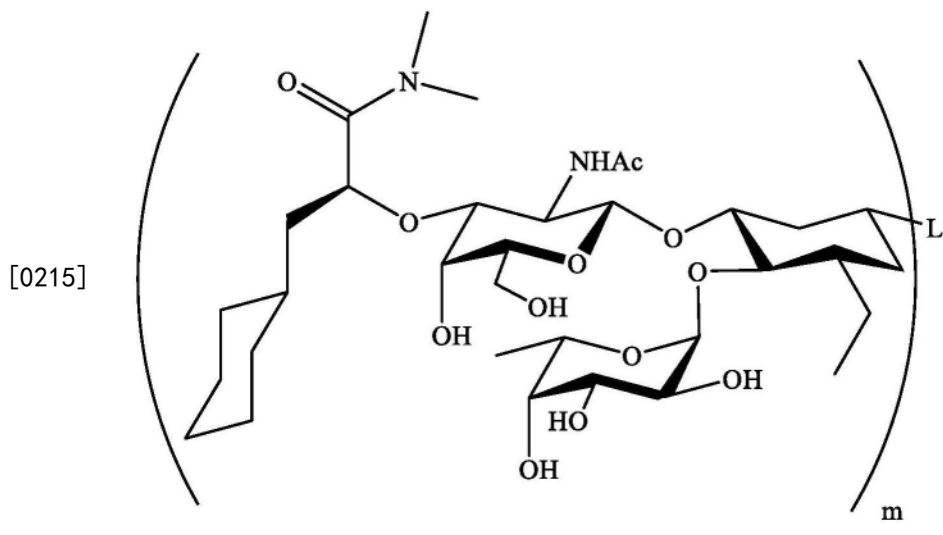
[0212] 和



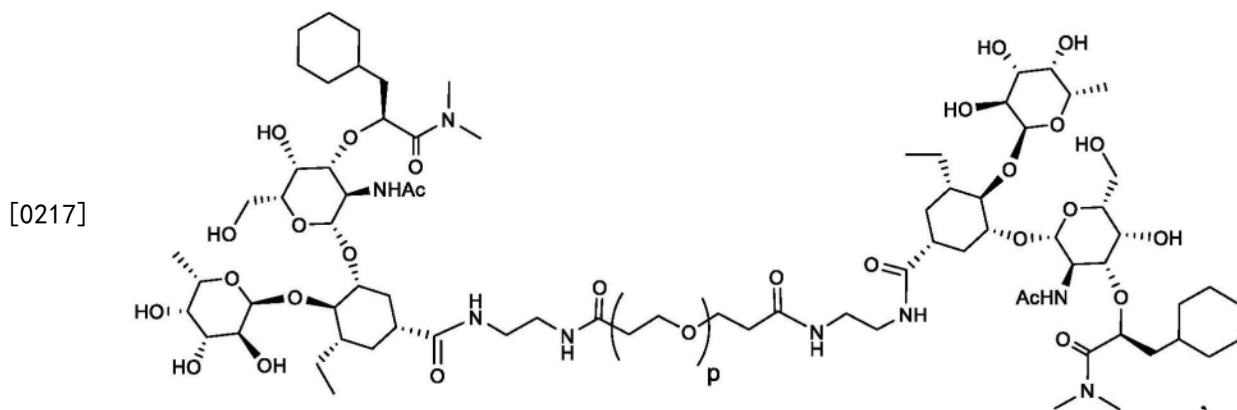
[0213] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:



[0214] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:

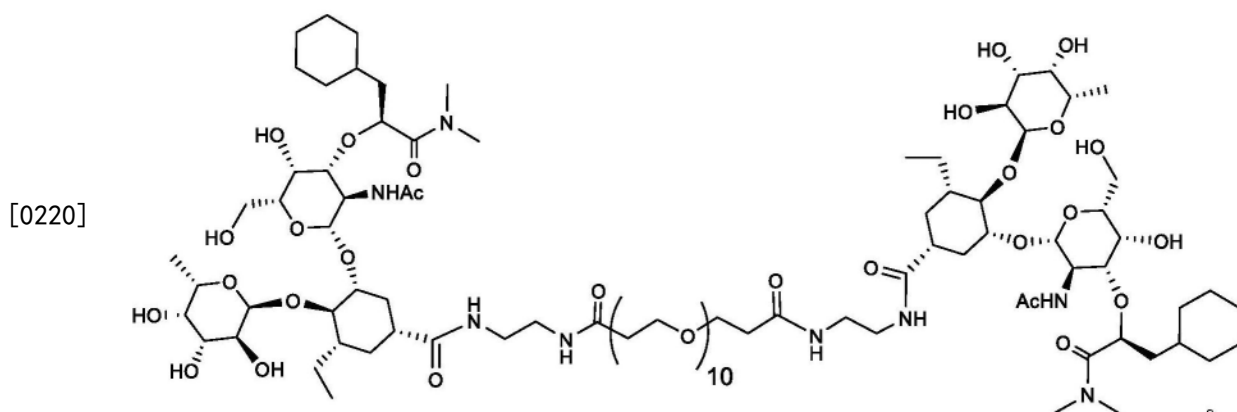


[0216] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自具有下式的化合物:

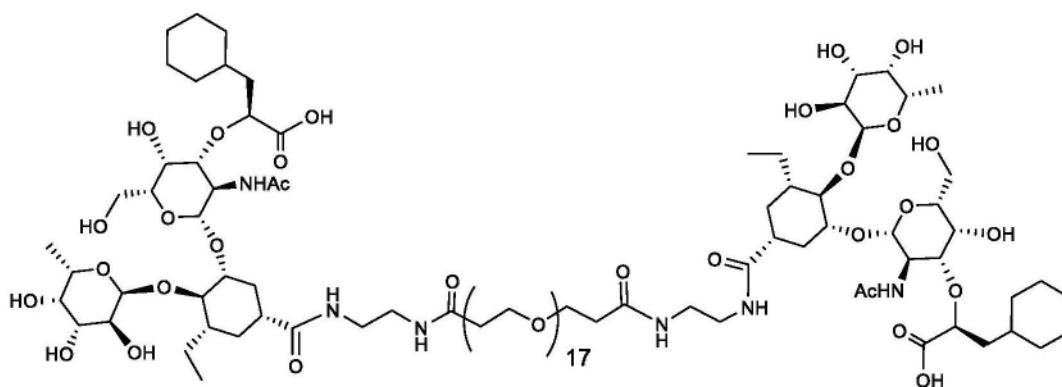


[0218] 其中p选自0至250的整数。在一些实施方案中,p选自0至200的整数。在一些实施方案中,p选自0至150的整数。在一些实施方案中,p选自0至100的整数。在一些实施方案中,p选自0至50的整数。在一些实施方案中,p选自0至25的整数。在一些实施方案中,p选自0至13的整数。在一些实施方案中,p选自0至10的整数。

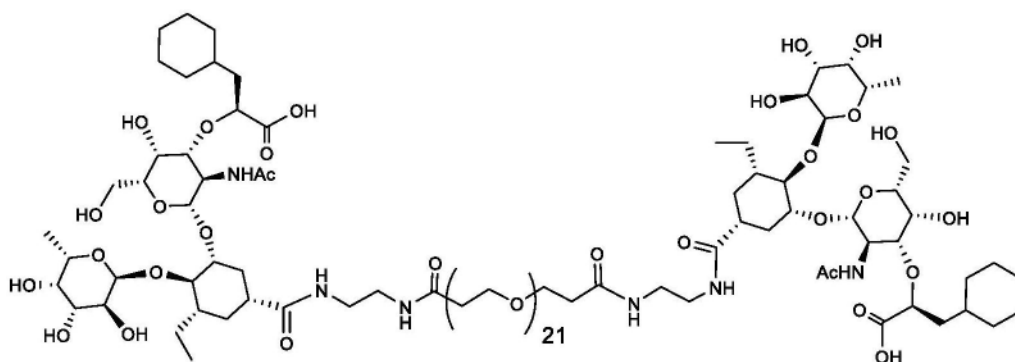
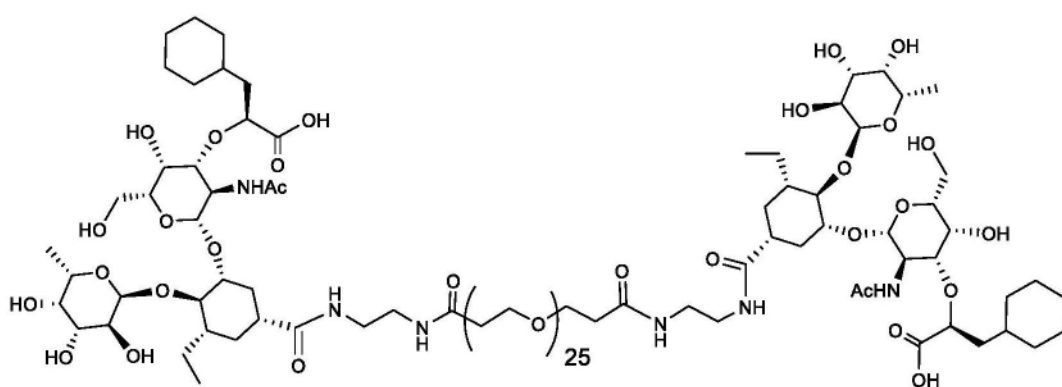
[0219] 在一些实施方案中,至少一个化合物是:

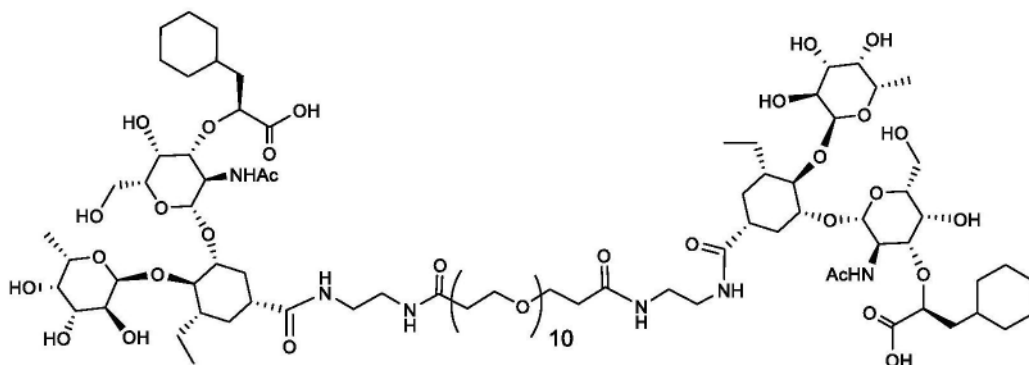
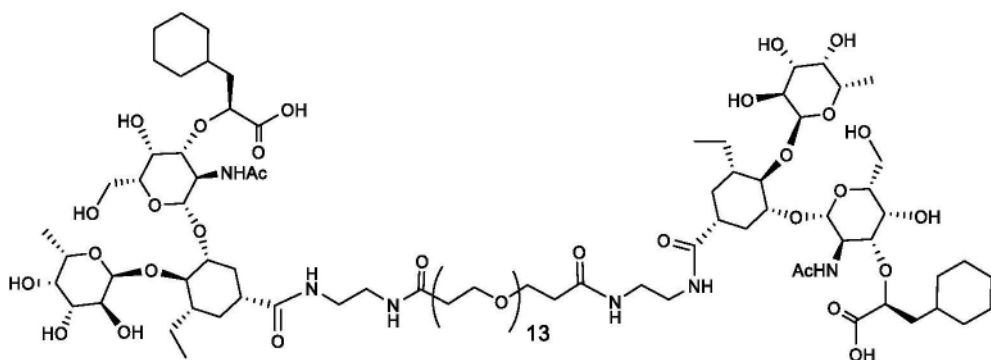


[0221] 在一些实施方案中,至少一个化合物选自下式的化合物:

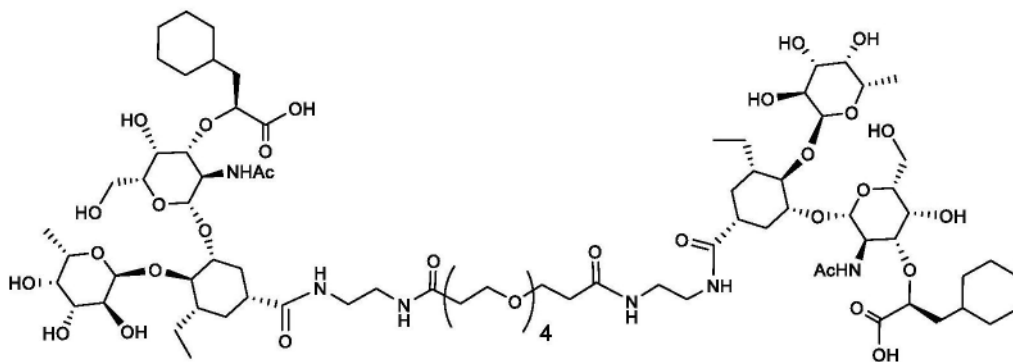
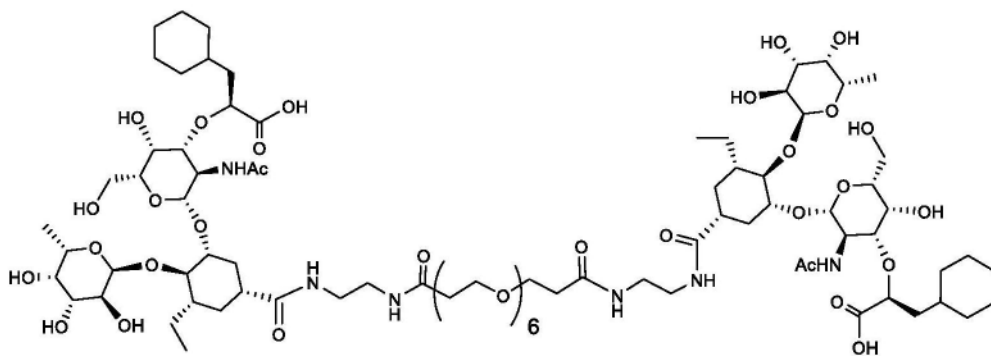


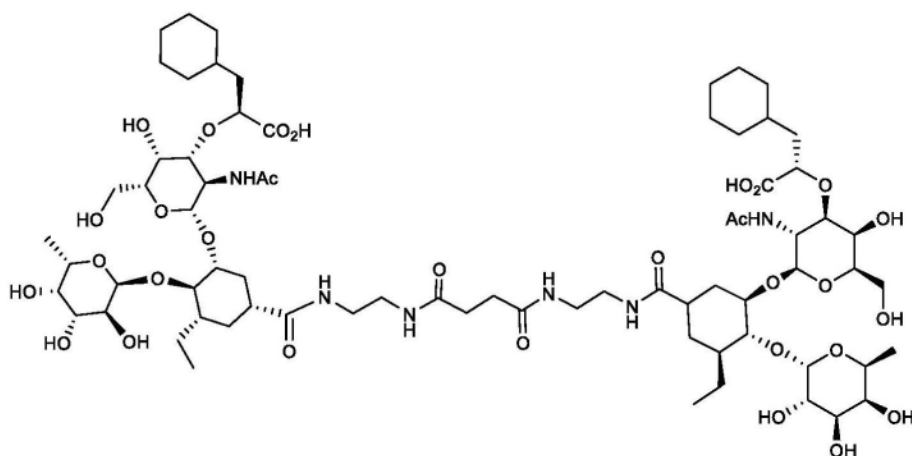
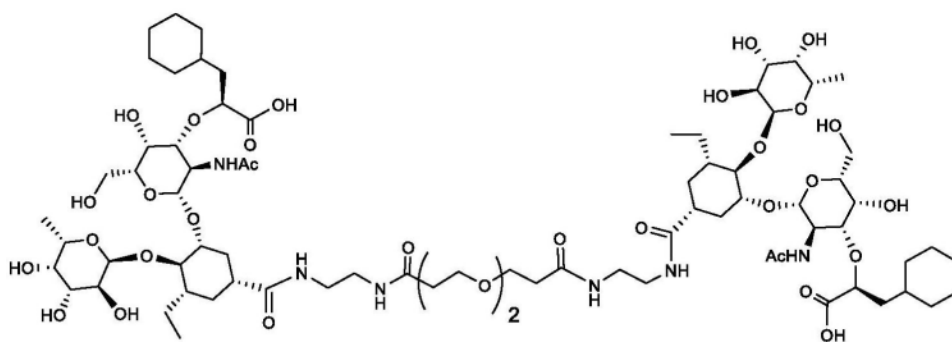
[0222]



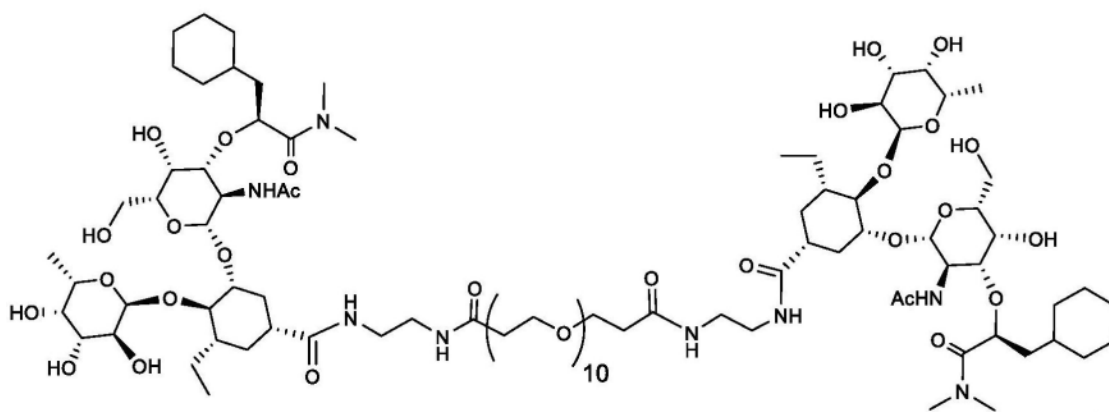
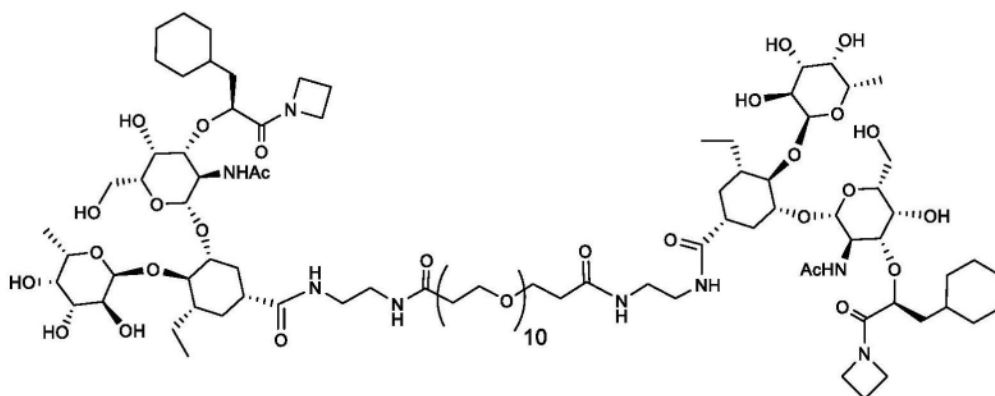


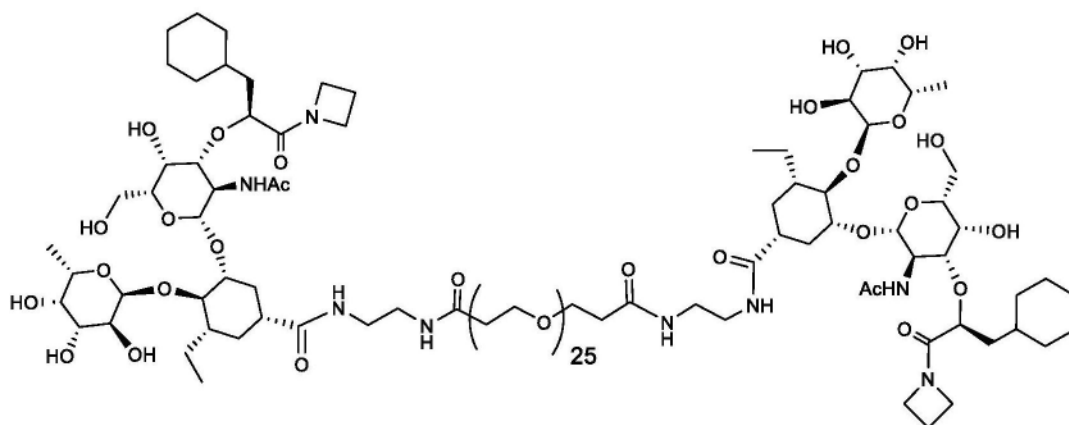
[0223]



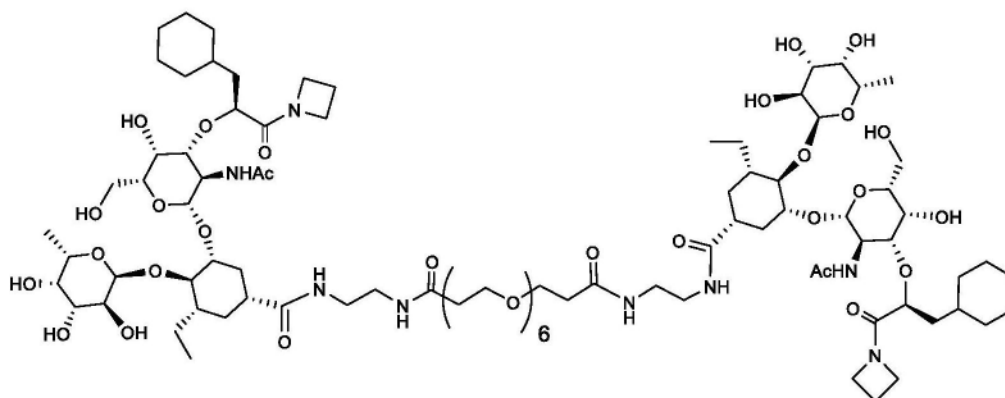
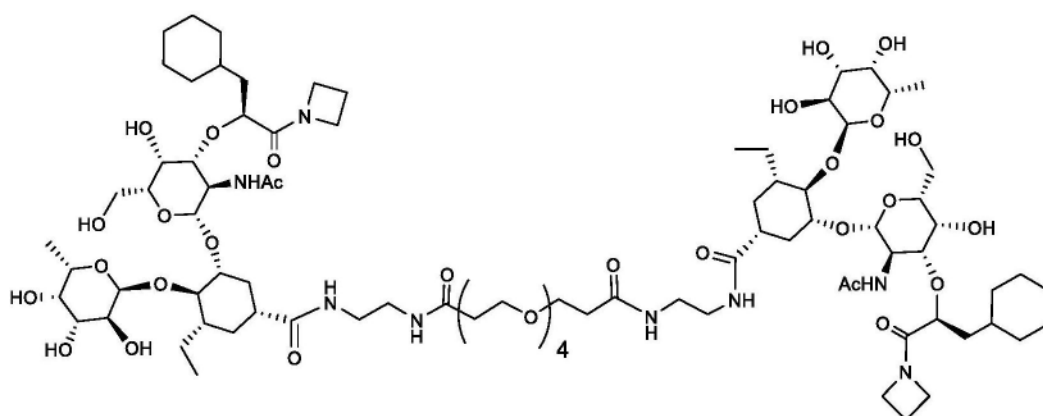


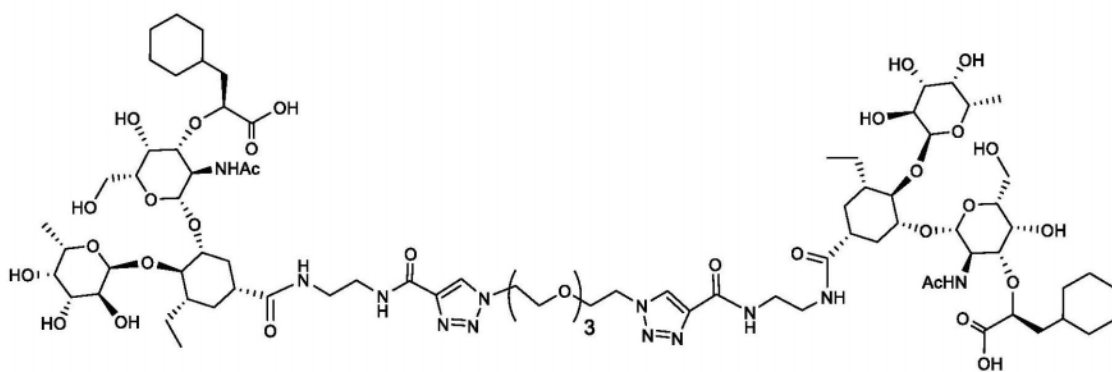
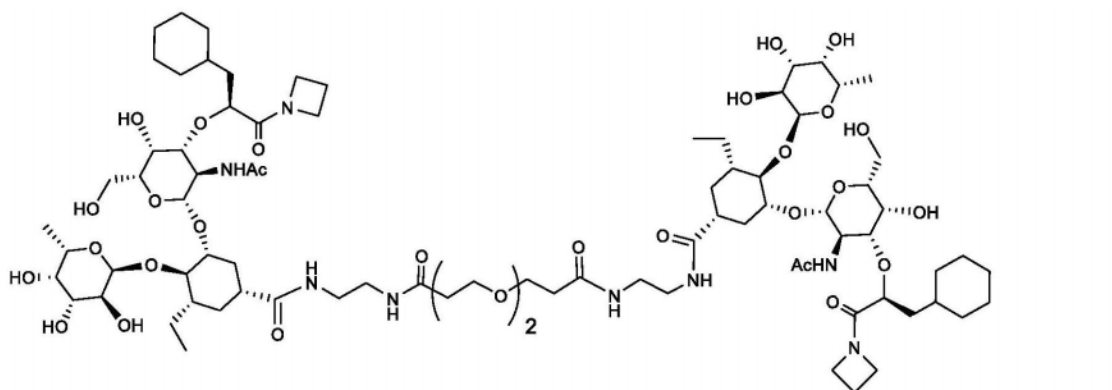
[0224]



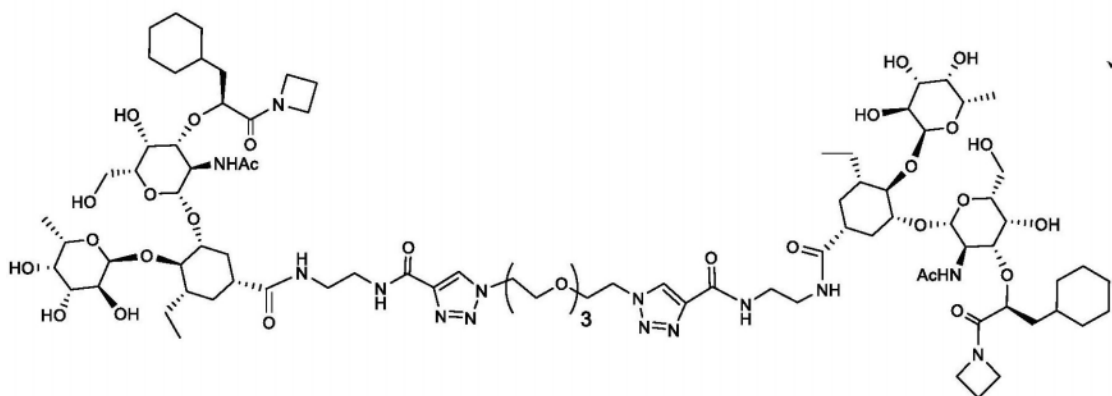
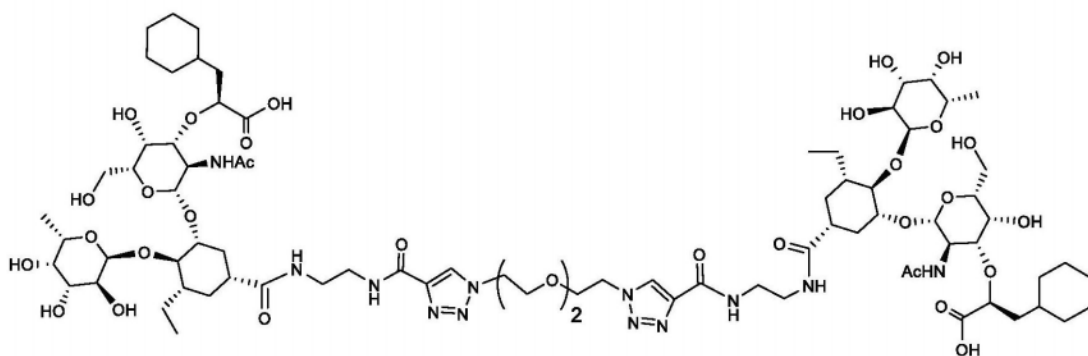


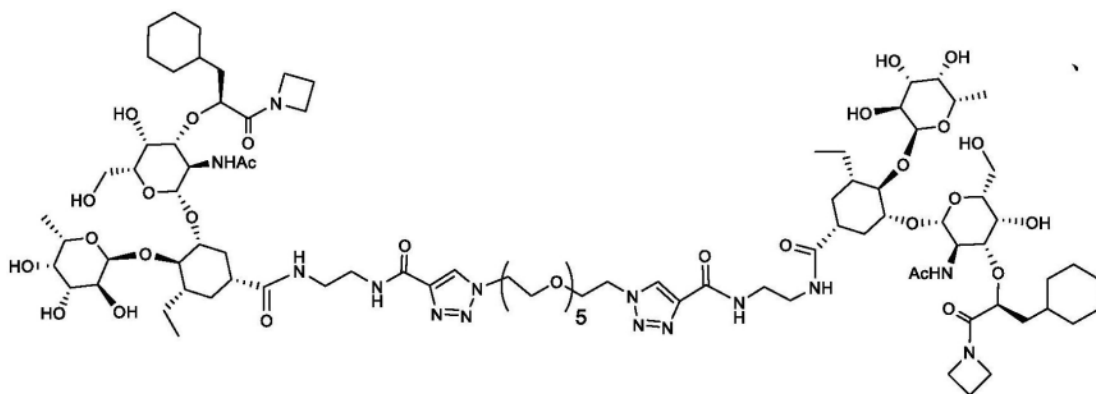
[0225]



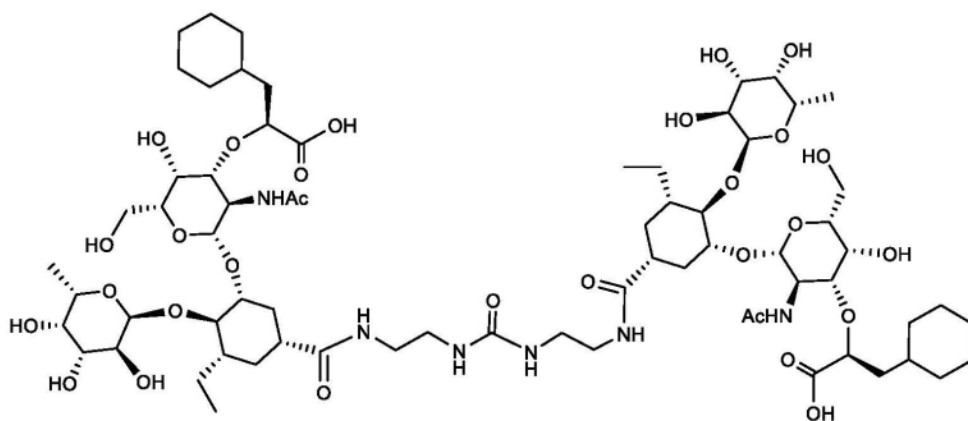
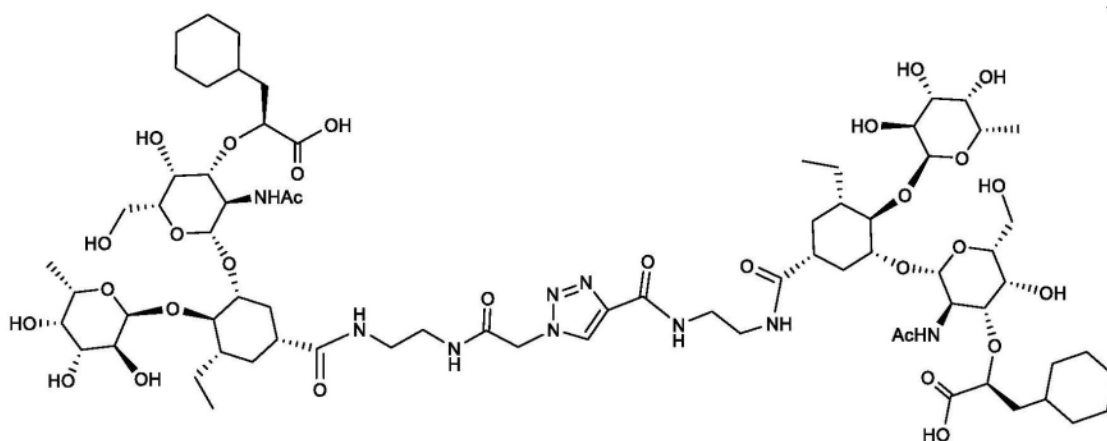


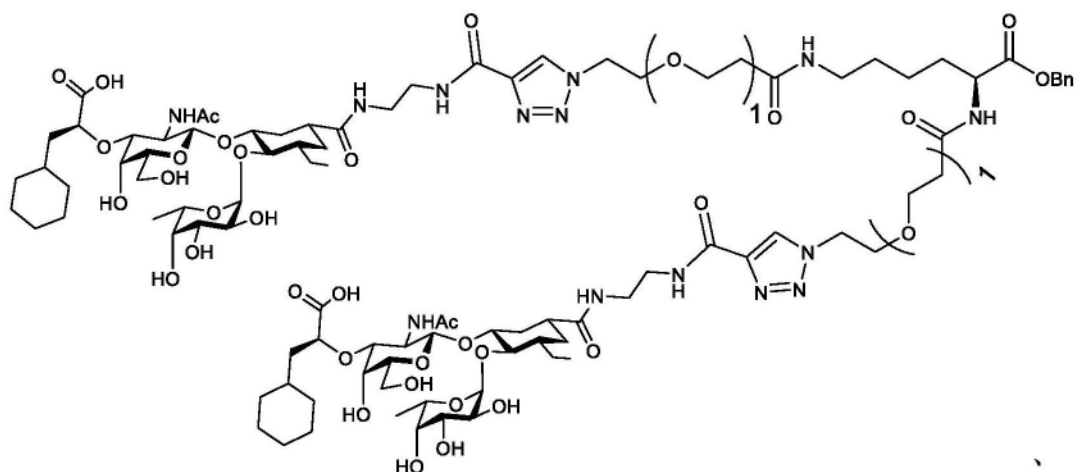
[0226]



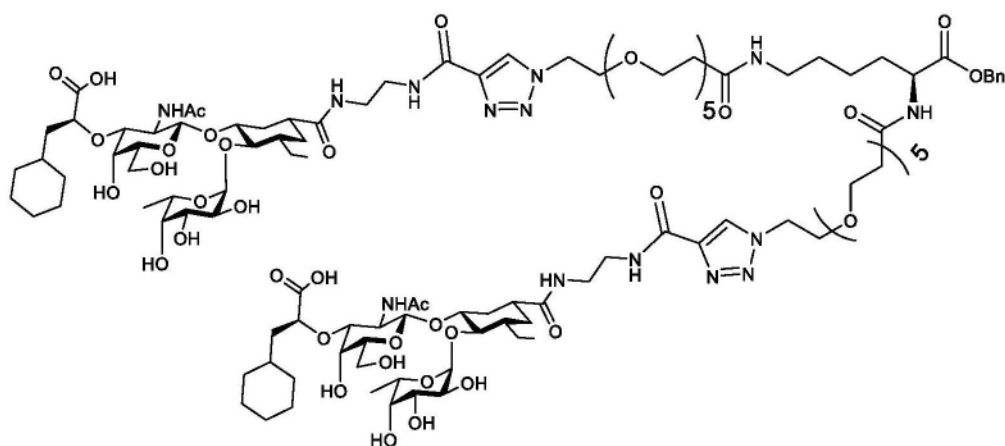
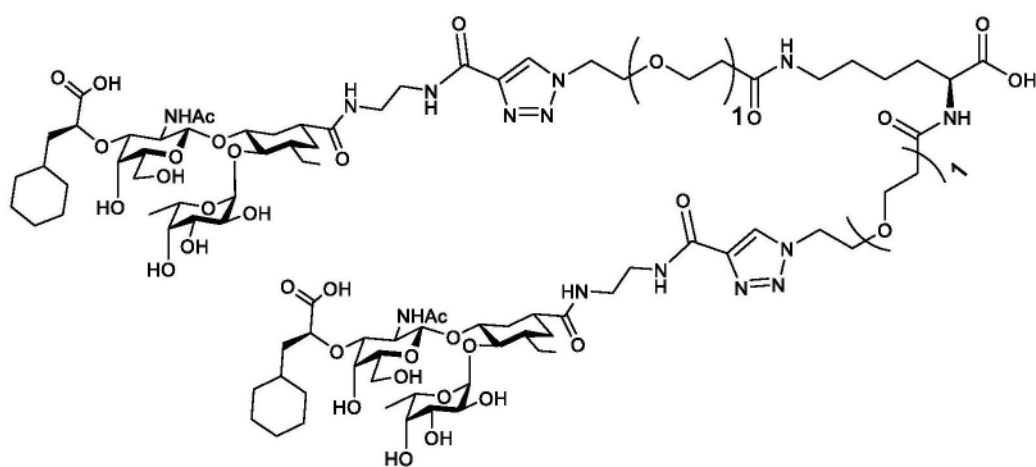


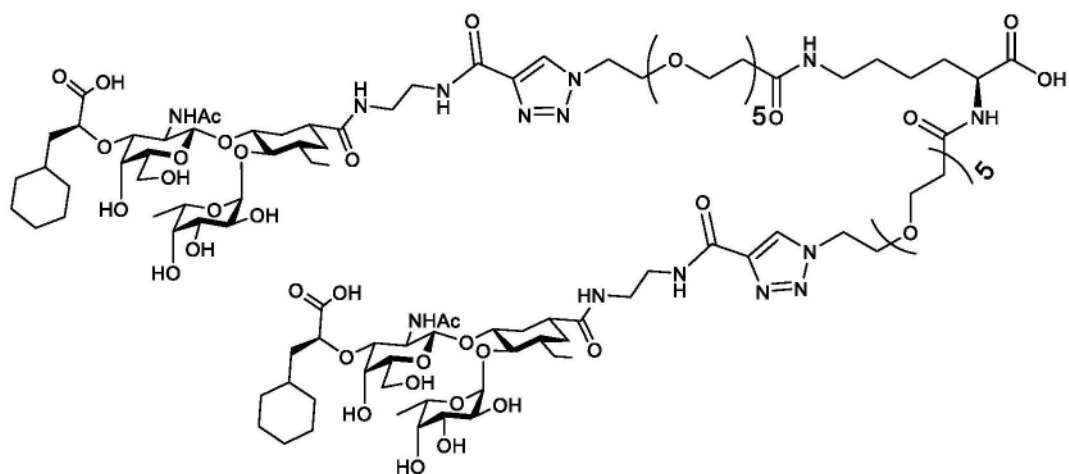
[0227]



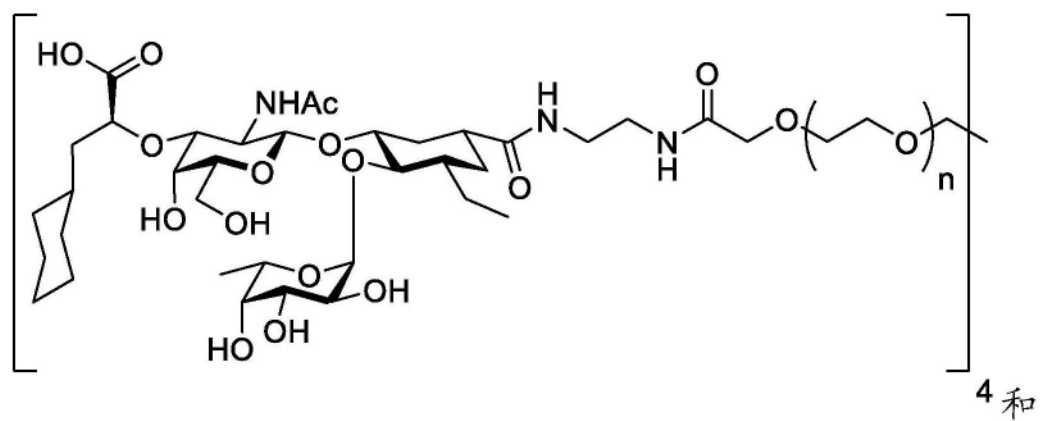
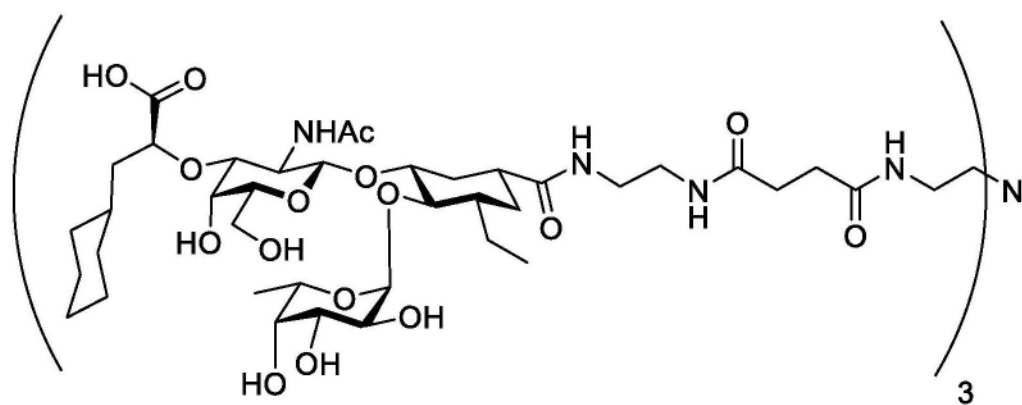


[0228]

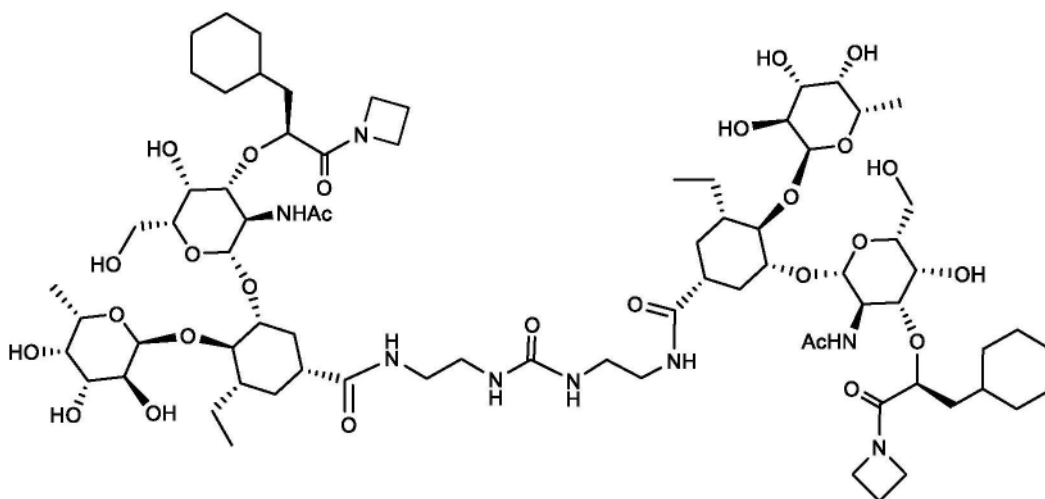




[0229]



[0230]



[0231] 还提供了包含至少一种通式 (I) 化合物的药物组合物。本文更详细地描述了这类药物组合物。这些化合物和组合物可以用于本文描述的方法。

[0232] 在一些实施方案中,公开了用于治疗 and/或预防至少一种疾病、病症和/或疾病状态的方法,其中E-选择蛋白介导的功能的抑制可能是有用的,该方法包括施用至少一种通式 (I) 化合物和/或包含至少一种通式 (I) 化合物的药物组合物。

[0233] 在一些实施方案中,公开了用于治疗 and/或预防至少一种炎性疾病、炎性病症和/或炎性疾病状态的方法,其中在所述疾病、病症和/或疾病状态中发生细胞的粘附和/或迁移。该方法包括施用至少一种通式 (I) 化合物和/或包含至少一种通式 (I) 化合物的药物组合物。

[0234] 在一些实施方案中,公开了抑制表达E-选择蛋白的配体的癌细胞在内皮细胞的细胞表面上与表达E-选择蛋白的内皮细胞粘附的方法,该方法包括将内皮细胞与至少一种通式 (I) 化合物和/或包含至少一种通式 (I) 化合物的药物组合物接触,使得至少一种通式 (I) 化合物与内皮细胞上的E-选择蛋白相互作用,从而抑制癌细胞与内皮细胞的结合。在一些实施方案中,内皮细胞存在于骨髓中。

[0235] 在一些实施方案中,公开了用于治疗 and/或预防癌症的方法,该方法包括向有需要的个体施用有效量的至少一种通式 (I) 化合物和/或包含至少一种通式 (I) 化合物的药物组合物。在一些实施方案中,至少一种通式 (I) 化合物和/或包含至少一种通式 (I) 化合物的药物组合物可以与(即,作为辅助疗法,也称为辅助治疗)化学疗法和/或放射疗法一起施用。。

[0236] 化学疗法和/或放射疗法可以被作为主要的抗肿瘤或抗癌疗法,其被施用于个体以治疗特定癌症。在一些实施方案中,公开了分别用于降低(即,抑制、减少)造血干细胞(HSC)对化学治疗药物和/或放射疗法的化学敏感性和/或放射敏感性的方法,该方法包括向有需要的个体施用有效量的至少一种通式 (I) 化合物和/或包含至少一种通式 (I) 化合物的药物组合物。

[0237] 在一些实施方案中,提供了用于增强(即,促进)造血干细胞的存活的方法,该方法包括向有需要的个体施用至少一种通式 (I) 化合物或包含至少一种通式 (I) 化合物的药物组合物。

[0238] 在一些实施方案中,公开了用于降低有需要的个体中发生癌细胞(本文也称为肿瘤细胞)转移的可能性的方法,该方法包括施用有效量的至少一种通式 (I) 化合物和/或包

含至少一种通式(I)化合物的药物组合物。

[0239] 在一些实施方案中,公开了用于治疗 and/或预防至少一种癌症的方法,其中癌细胞可以离开原发部位,该方法包括向有需要的个体施用有效量的至少一种通式(I)化合物和/或包含至少一种通式(I)化合物的药物组合物。原发部位可以是例如实体组织(例如,乳房或前列腺)或血流。

[0240] 在一些实施方案中,公开了用于治疗 and/或预防至少一种癌症的方法,其中期望将癌细胞从部位动员到血流中和/或将癌细胞保留在血流中,该方法包括向有需要的个体施用有效量的至少一种通式(I)化合物和/或包含至少一种通式(I)化合物的药物组合物。

[0241] 在一些实施方案中,公开了用于降低发生癌细胞浸润入骨髓的可能性的方法,该方法包括向有需要的个体施用有效量的至少一种通式(I)化合物和/或包含至少一种通式(I)化合物的药物组合物。

[0242] 在一些实施方案中,公开了用于将细胞释放到循环血液中并增强细胞在血液中的滞留的方法,该方法包括向有需要的个体施用有效量的至少一种通式(I)化合物和/或包含至少一种通式(I)化合物的药物组合物。在一些实施方案中,该方法还包括收集被释放的细胞。在一些实施方案中,收集被释放的细胞利用血浆分离置换法(apheresis)。在一些实施方案中,被释放的细胞是干细胞(例如,骨髓祖细胞)。在一些实施方案中,将G-CSF施用于个体。

[0243] 在一些实施方案中,公开了用于治疗 and/或预防血栓形成的方法,该方法包括向有需要的个体施用有效量的至少一种通式(I)化合物和/或包含至少一种通式(I)化合物的药物组合物。

[0244] 在一些实施方案中,公开了用于治疗 and/或预防粘膜炎的方法,该方法包括向有需要的个体施用有效量的至少一种通式(I)化合物和/或包含至少一种通式(I)化合物的药物组合物。

[0245] 在一些实施方案中,通式(I)化合物和/或包含至少一种通式(I)化合物的药物组合物可用于制备和/或制造用于治疗 and/或预防本文所述的至少一种疾病、病症和/或疾病状态的药物。

[0246] 每当本说明书中的术语被定义为范围(例如,C₁₋₄烷基)时,则该范围独立地公开并且包括该范围的各个要素。作为非限制性的实例,C₁₋₄烷基独立地包括C₁烷基、C₂烷基、C₃烷基和C₄烷基。

[0247] 术语“至少一个/种”是指一个/种或多个/种,例如一个/种、两个/种等。例如,术语“至少一个C₁₋₄烷基”指一个或多个C₁₋₄烷基,例如一个C₁₋₄烷基、两个C₁₋₄烷基等。

[0248] 术语“烷基”包括饱和的直链、支链和环状(也定义为环烷基)的一级、二级和三级烃基。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、1-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、戊基、环戊基、异戊基、新戊基、环戊基、己基、异己基和环己基。除非在说明书中另外明确说明,烷基可以被任选取代。

[0249] 术语“烯基”包括包含至少一个双键的直链、支链和环状的烃基。烯基的双键可以与另一个不饱和基团不共轭或共轭。烯基的非限制性实例包括乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基和环戊-1-烯-1-基。除非在说明书中另外明确说明,烯基可以被任选取代。

[0250] 术语“炔基”包括包含至少一个叁键的直链和支链的烃基。炔基的叁键可以与另一个不饱和基团不共轭或共轭。炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。除非在说明书中另外明确说明，炔基可以被任选取代。

[0251] 术语“芳基”包括包含至少6个碳原子和至少一个芳香环的烃环系统基团。芳基可以是单环、二环、三环或四环的环系统，其可以包括稠合或桥接的环系统。芳基的非限制性实例包括衍生自醋蒎烯、二氢茛、醋菲烯、蒽、萘、苯、**𠙴**、茱萸、茈、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、二氢化茇、茇、蔡、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、茚和三亚苯的芳基。除非在说明书中另外明确说明，芳基可以被任选取代。

[0252] 术语“E-选择蛋白拮抗剂”包括,仅E-选择蛋白的抑制剂,以及E-选择蛋白与P-选择蛋白或L-选择蛋白的抑制剂,以及E-选择蛋白、P-选择蛋白和L-选择蛋白的抑制剂。

[0253] 术语“糖模拟物”包括任何天然存在的或非天然存在的碳水化合物化合物,其中至少一个取代基已被替换,或者至少一个环已被修饰(例如,用碳取代环氧),以产生不完全碳水化合物化合物。

[0254] 术语“卤代”或“卤素”包括氟代、氯代、溴代和碘代。

[0255] 术语“卤代烷基”包括被至少一个本文定义的卤素取代的本文定义的烷基。卤代烷基的非限制性实例包括三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基和1,2-二溴乙基。“氟代烷基”是其中至少一个卤素是氟的卤代烷基。除非在说明书中另外明确说明,卤代烷基可以被任选取代。

[0256] 术语“卤代烯基”包括被至少一个本文定义的卤素取代的本文定义的烯基。卤代烯基的非限制性实例包括氟乙烯基、1,2-二氟乙烯基、3-溴-2-氟丙烯基和1,2-二溴乙烯基。“氟代烯基”是被至少一个氟代基团取代的卤代烯基。除非在说明书中另外明确说明,卤代烯基可以被任选取代。

[0257] 术语“卤代炔基”包括被至少一个本文定义的卤素取代的本文定义的炔基。非限制性实例包括氟乙炔基、1,2-二氟乙炔基、3-溴-2-氟丙炔基和1,2-二溴乙炔基。“氟代炔基”是其中至少一个卤素是氟的卤代炔基。除非在说明书中另外明确说明,卤代炔基可以被任选取代。

[0258] 术语“杂环基”或“杂环”包括包含2至23个环碳原子和1至8个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的3元至24元饱和或部分不饱和的非芳香族环基团。除非在说明书中另外明确说明，杂环基可以是单环、二环、三环或四环的环系统，其可以包括稠合或桥接的环系统，并且可以是部分饱和或完全饱和的；杂环基中的任何氮、碳或硫原子可以被任选地氧化；杂环基中的任何氮原子可以被任选地季铵化；并且杂环基。杂环的非限制性实例包括二氧戊环基、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、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、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、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、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明确说明，杂环基可以被任选取代。

[0259] 术语“杂芳基”包括包含1至13个环碳原子和1至6个各自独立地选自N、O和S的环杂原子以及至少一个芳香族环的5元至14元环基团。除非在说明书中另外明确说明,杂芳基可

以是单环、二环、三环或四环的环系统,其可以包括稠合或桥接的环系统;并且杂芳基中的氮原子、碳原子或硫原子可以被任选地氧化;氮原子可以被任选地季铵化。非限制性实例包括氮杂环庚三烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、苯并二氧杂环戊烯基、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]二氧杂环庚烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、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(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、二氢吡唑基、异二氢吡唑基、异噻吩基、吡嗪基、异噻唑基、二氮杂萘基、噁二唑基、2-氧代氮杂环庚三烯、噻唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、噻唑基、噻唑基、奎宁环基、异噻唑基、四氢噻唑基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl/thienyl)。除非在说明书中另外明确说明,杂芳基可以被任选取代。

[0260] 术语“药物可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。药物可接受的酸加成盐的非限制性实例包括氯化物、溴化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、磺酸盐、甲磺酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和抗坏血酸盐。药物可接受的碱加成盐的非限制性实例包括钠盐、钾盐、锂盐、铵(取代的和未取代的)盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐和铝盐。药物可接受的盐可以,例如,使用制药领域熟知的标准工序获得。

[0261] 术语“前药”包括可以转化(例如,在生理条件下或通过溶剂分解)为本文描述的生物活性的化合物的化合物。因此,术语“前药”包括本文描述化合物的药物可接受的代谢前体。可以在例如Higuchi,T.等人,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S.Symposium Series,第14卷和在Bioreversible Carriers in Drug Design,编著Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中找到对前药的讨论。术语“前药”也包括当所述前药施用于个体时在体内释放本文描述的活性化合物的共价键合的载体。前药的非限制性实例包括本文描述的化合物中的羟基、羧基、巯基和氨基官能团的酯和酰胺衍生物。

[0262] 术语“取代的”包括以下情况:在任何上述基团中,至少一个氢原子被非氢原子替代,所述非氢原子例如,诸如F、Cl、Br和I的卤素原子;诸如羟基、烷氧基和酯基的基团中的氧原子;诸如硫醇基、硫代烷基、砷基、磺酰基和亚砷基的基团中的硫原子;诸如胺、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、酰亚胺和烯胺的基团中的氮原子;诸如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基的基团中的硅原子;以及在各种其它基团中的其它杂原子。“取代的”也包括以下情况:在任何上述基团中,至少一个氢原子被连接至杂原子的更高阶的键(例如双键或三键)替代,所述杂原子例如氧代、羰基、羧基和酯基中的氧;以及诸如亚胺、肟、肟和腈的基团中的氮。

[0263] 本公开内容在其范围内包括所有可能的几何异构体,例如,化合物的Z型和E型异构体(顺式和反式异构体),以及所有可能的光学异构体,例如化合物的非对映异构体和对映异构体。此外,本公开内容在其范围内包括单独的异构体和其任意的混合物,例如外消旋混合物。单独的异构体可以使用起始原料的相应的同分异构形式来获得,或者可以在制备

最终化合物之后根据常规分离方法来分离。为了将光学异构体(例如,对映异构体)从其混合物中分离,可以使用常规的拆分方法,例如分步结晶。

[0264] 本公开内容在其范围内包括所有可能的互变异构体。此外,本公开内容在其范围内包括单独的互变异构体和其任意的混合物。

[0265] 可以根据图1中显示的通用反应方案来制备式(I)的化合物。应当理解,本领域普通技术人员能够通过类似的方法或通过结合本领域普通技术人员已知的其它方法来制备这些化合物。还应理解,本领域普通技术人员能够以与图1中描述类似的方式,通过使用适当的起始组分并按照需要修改合成参数来制备本文未具体例示出的其它式(I)的化合物。通常,起始组分可以得自诸如Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI和Fluorochem USA等来源,和/或根据本领域普通技术人员已知的资源来合成(参见,例如,Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版(Wiley, 2000年12月)), 和/或如本文描述制备。

[0266] 本领域技术人员还理解在本文描述的方法中,中间体化合物的官能团可需要由适合的保护基保护,即使未具体描述。这类官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。羟基的适合的保护基包括但不限于三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如,叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。氨基、脒基和胍基的适合的保护基包括但不限于叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。巯基的适合的保护基包括但不限于-C(O)-R”(其中R”为烷基、芳基或芳基烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。羧酸的适合的保护基包括但不限于烷基、芳基或芳基烷基酯。可根据本领域技术人员已知的和本文描述的标准技术添加或去除保护基。保护基的使用在Green, T.W. 和P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基) (1999), 第3版, Wiley中详细描述。如本领域技术人员理解的,保护基还可为诸如王氏树脂、Rink树脂或2-氯三苯甲基-氯化物树脂的聚合物树脂。

[0267] 与本文描述的那些类似的反应物可通过由美国化学会化学文摘服务制备的已知化学品目录以及通过在线数据库(可联系美国化学会, Washington, D.C. 获得更多细节)识别,所述化学品目录可在大多数公共和大学图书馆使用。目录中已知但不可商业获得的化学品可通过常规化学合成室制备,其中许多标准化学品供应室(例如,上述列举的那些)提供常规合成服务。本公开的药物盐的制备和选择的参考文献为P.H. Stahl & C.G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts (药物盐手册)” Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

[0268] 本领域一般技术人员已知的方法可通过许多参考书籍、文章和数据库识别。详细描述用于制备本公开的化合物的反应物的合成或提供描述制备的文章的参考文献的适合的参考书籍和论文包括例如, “Synthetic Organic Chemistry (合成有机化学)” John Wiley & Sons, Inc., New York; S.R. Sandler 等人, “Organic Functional Group Preparations (有机官能团制备)” 第2版, Academic Press, New York, 1983; H.O. House, “Modern Synthetic Reactions (现代合成反应)”, 第2版, W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry (杂环化学)”, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure (高等有机化学: 反应、机理和结构)”, 第4版, Wiley-Interscience, New

York, 1992。详细描述用于制备本公开的化合物的反应物的合成或提供描述制备的文章的参考文献的其它适合的参考书籍和论文包括例如, Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials (有机合成: 概念、方法、起始原料)”, 第二版、修订增补版 (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text (有机化学, 中间文本)” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (综合有机转换: 官能团制备指南)”, 第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (高等有机化学: 反应、机理和结构)”, 第4版 (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (编辑) “Modern Carbonyl Chemistry (现代羰基化学)” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups (官能团化学的Patai的1992指南)” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L. D 等人, “A Guide to Organophosphorus Chemistry (有机磷化学指南)” (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry (有机化学)”, 第7版 (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J. C., “Intermediate Organic Chemistry (中间体有机化学)”, 第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia (工业有机化学品: 起始原料和中间体: Ullmann的百科全书)” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 在8卷中; “Organic Reactions (有机反应)” (1942-2000) John Wiley & Sons, 在超过55卷中; 和 “Chemistry of Functional Groups (官能团的化学)” John Wiley & Sons, 73卷。

[0269] 例如, 可以通过进行至少一个本领域常规实施的以及在本文或本领域中描述的体外和/或体内研究来确定本文描述的化合物的生物活性。体外实验包括但不限于结合实验、免疫实验、竞争结合实验和基于细胞的活性实验。

[0270] 抑制实验可以用于筛选E-选择蛋白的拮抗剂。例如, 可以进行实验以表征本文描述的化合物抑制(即, 以统计学或生物学显著的方式减少、阻断、降低或防止)E-选择蛋白与 sLe^a 或 sLe^x 的相互作用的能力。抑制实验可以是竞争结合实验, 其允许确定 IC_{50} 值。例如, 可以将E-选择蛋白/Ig嵌合体在基质(例如, 多孔板, 其可以由诸如聚苯乙烯的聚合物制成; 测试管等)上固定化; 可以添加组合物以减少非特异性结合(例如, 包含干燥脱脂乳或牛血清白蛋白或本领域技术人员常规使用的其它阻断缓冲剂的组合物); 可以在包含报告基团的 sLe^a 的存在的情况下, 在足以允许 sLe^a 结合至固定化的E-选择蛋白的条件和时间下, 使固定化的E-选择蛋白接触候选化合物; 可以洗涤固定化的E-选择蛋白; 并且可以检测与固定化的E-选择蛋白结合的 sLe^a 的量。本领域普通技术人员可以容易且常规地完成这类步骤的改变。

[0271] 用于具体实验的条件包括温度、缓冲剂(包括盐、阳离子、介质)、以及保持用于实验的细胞和化合物的完整性的其它组分, 这些条件是本领域普通技术人员熟悉的和/或可以容易确定的。本领域普通技术人员还容易认识到, 在进行本文描述的体外方法和体内方法时, 可以设计和引入适当的对照。

[0272] 通过至少一种本文和本领域描述的实验和技术来表征的化合物的来源可以是得自用所述化合物治疗的个体的生物样品。可用于实验的细胞也可以在生物样品中提供。“生物样品”可以包括来自个体的样品,并且可以是血液样品(可以通过其制备血清或血浆)、活检样品、一种或多种体液(例如,肺灌洗液、腹水、粘膜洗液、滑液、尿)、骨髓、淋巴结、组织外植体、器官培养物、或任何其它来自个体或生物来源的组织或细胞制备物。生物样品还可以包括形态学完整性或生理状态已被破坏的组织或细胞制备物,例如,通过解剖、裂解、溶解、分级分离、均化、生物化学或化学提取、研碎、冻干、超声处理、或任何其它用于加工来自个体或生物来源的样品的方法。在一些实施方案中,个体或生物来源可以是人或非人类动物、原代细胞培养物(例如,免疫细胞)、或适应培养的细胞系,包括但不限于可以含有染色体整合或游离基因重排的核酸序列的基因工程化细胞系、无限增殖化或可无限增殖化的细胞系、体细胞杂交细胞系、分化或可分化的细胞系、转化的细胞系等。

[0273] 如本文描述的用于表征E-选择蛋白拮抗剂的方法包括动物模型研究。本领域使用的液体癌症的动物模型的非限制性实例包括多发性骨髓瘤(参见,例如,DeWeerd, Nature 480:S38-S39 (2011年12月15日) doi:10.1038/480S38a;于2011年12月14日公开;Mitsiades等人, Clin. Cancer Res. 2009 15:1210021 (2009));急性骨髓性白血病(AML) (Zuber等人, Genes Dev. 2009年4月1日;23(7):877-889)。急性淋巴细胞白血病(ALL)的动物模型已被本领域普通技术人员使用了超过20年。许多种示例性的实体肿瘤癌症的动物模型是本领域普通技术人员常规使用且熟知的。

[0274] 本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可用于治疗和/或预防可通过抑制E-选择蛋白的至少一种活性(和/或抑制E-选择蛋白与配体的结合,进而抑制生物活性)来治疗的疾病或病症的方法。白细胞与血管的内皮内衬(endothelial lining)的焦点粘连是某些血管疾病过程中的特征性步骤。

[0275] 本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可用于治疗和/或预防至少一种炎症性疾病的方法中。炎症包括血管化的活组织对损伤的反应。举例来说,尽管E-选择蛋白介导的细胞粘附对身体的抗感染免疫应答很重要,但在其它情况下,E-选择蛋白介导的细胞粘附可能是不希望的或过度的,这导致组织损伤而不是修复。例如,许多病理(例如自身免疫和炎症性疾病、休克和再灌注损伤)涉及白细胞的异常粘附。因此,炎症影响血管和邻近组织响应损伤或由物理、化学或生物试剂引起的异常刺激。炎症性疾病、炎症性病症或炎症性疾病状态的实例包括但不限于皮炎、慢性湿疹、牛皮癣、多发性硬化、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、移植物抗宿主病、败血症、糖尿病、动脉粥样硬化、斯耶格伦综合征、进行性系统性硬化症、硬皮病、急性冠状动脉综合征、缺血再灌注、克罗恩病、炎症肠病、子宫内膜异位症、肾小球肾炎、重症肌无力、特发性肺纤维化、哮喘、变态反应、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或其它急性白细胞介导的肺损伤、血管炎或炎症性自身免疫性肌炎。本文所述的糖模拟物化合物可用于治疗和/或预防的其它疾病和病症包括过度活跃的冠状动脉循环、微生物感染、癌症转移、血栓形成、创伤、烧伤、脊髓损伤、消化道粘膜病症(例如、胃炎、溃疡)、骨质疏松症、骨关节炎、脓毒性休克、创伤性休克、卒中、肾炎、特应性皮炎、冻伤、成人呼吸窘迫综合征、溃疡性结肠炎、糖尿病和缺血性事件后的再灌注损伤,与血管支架术相关的再狭窄的预防,以及用于不良的血管生成,例如,与肿瘤生长相关的血管生成。

[0276] 如本文详细讨论的,待治疗或预防的疾病或病症是癌症和相关的转移,并且包括

包含实体肿瘤的癌症和包含液体肿瘤的癌症。本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可用于预防和/或治疗癌症的方法中。在一些实施方案中,所述至少一种化合物可用于治疗和/或预防转移和/或用于抑制(减缓,延迟或防止)癌细胞的转移。

[0277] 在一些实施方案中,本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可用于减少(即,降低)有需要的个体(即,对象、患者)中发生癌细胞转移的可能性。本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的组合物可用于减少(即降低)有需要的个体中发生癌细胞浸润到骨髓中的可能性。需要这种治疗的个体(或对象)包括已被诊断患有癌症的个体,所述癌症包括包含实体肿瘤的癌症和包含液体肿瘤的癌症。

[0278] 癌症的非限制性实例包括结肠直肠癌、肝癌、胃癌、肺癌、脑癌、肾癌、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、黑素瘤、乳腺癌和胰腺癌。液体肿瘤可发生在血液、骨髓、大多数骨骼中心的软的海绵样组织和淋巴结中,包括白血病(如AML、ALL、CLL和CML)、淋巴瘤和骨髓瘤(如,多发性骨髓瘤)。淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤,其特征在于存在被称为Reed-Sternberg细胞的一类细胞,以及非霍奇金淋巴瘤,其包括大量不同的免疫系统细胞癌症。非霍奇金淋巴瘤可以进一步分为具有惰性(缓慢生长)过程的癌症和具有侵袭性(快速生长)过程的癌症,以及那些对治疗不同反应的亚型。

[0279] 本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可以作为化学疗法和/或放射疗法的辅助疗法施用,其作为治疗癌症的首要疗法被递送至个体。可以施用的化学疗法和/或放射疗法取决于若干因素,包括癌症的类型、肿瘤的位置、癌症的阶段、个体的年龄和性别以及一般健康状况。医学领域的普通技术人员可以容易地确定有需要的个体的合适的化疗方案和/或放射治疗方案。医学领域的普通技术人员还可以借助于临床前和临床研究确定何时将本公开的化合物或包含至少一种这样的化合物的药物组合物施用于个体,即,确定该化合物或组合物是否在首要的化学疗法或放射治疗的循环之前、同时或之后施用。

[0280] 本文还提供了抑制表达E-选择蛋白的配体的肿瘤细胞与在其细胞表面上表达E-选择蛋白的内皮细胞粘附的方法,该方法包括使内皮细胞与本公开的至少一种化合物或包含至少一种这样的化合物的药物组合物接触,从而允许该化合物与内皮细胞表面上的E-选择蛋白相互作用并抑制肿瘤细胞与内皮细胞的结合。不希望受理论束缚,抑制肿瘤细胞与内皮细胞的粘附可以以显著方式降低肿瘤细胞外渗至其它器官、血管、淋巴或骨髓内的能力,从而降低、减少或抑制或减缓癌症的进展,包括降低、减少、抑制或减慢转移。

[0281] 如本文所述,本公开的至少一种化合物或包含至少一种这样的化合物的药物组合物可以与至少一种另外的抗癌剂联合给药。化学疗法可包含一种或多种化学治疗剂。例如,化学治疗剂、放射治疗剂、磷酸肌醇-3激酶抑制剂(PI3K)和VEGF抑制剂可以与本文所述的E-选择蛋白拮抗剂化合物组合使用。PI3K抑制剂的非限制性实例包括Exelixis命名为“XL499”的化合物。VEGF抑制剂的非限制性实例包括称为“cabo”的化合物(以前称为XL184)。许多其它化学治疗剂是小的有机分子。如本领域普通技术人员所理解的,化学疗法还可以指两种或更多种协同给药的化学治疗分子的组合,其可以称为联合化疗。许多化学治疗药物用于肿瘤学领域,包括例如烷化剂;抗代谢药;蒽环类,植物生物碱;和拓扑异构酶抑制剂。

[0282] 本公开的化合物或包含至少一种这样的化合物的药物组合物可独立于抗癌剂起

作用或可与抗癌剂协同起作用,例如通过增强抗癌剂的有效性或反之亦然。因此,本文提供了用于增强(即,增强、促进、改善以统计学或生物学上显著方式增强的可能性)和/或维持个体中造血干细胞(HSC)的存活的方法,所述个体分别用和/或将分别用化学治疗药物和/或放射疗法治疗,该方法包括施用至少一种如本文所述的E-选择蛋白拮抗剂糖模拟物化合物。在一些实施方案中,个体接受和/或将接受化学疗法和放射疗法。此外,本文提供了用于降低(即,以统计学或生物学上显著方式降低、抑制、减少)个体中造血干细胞(HSC)分别对化学治疗药物和/或放射性疗法的化学敏感性和/或放射敏感性的方法。因为化学疗法和放射疗法的重复循环经常降低HSC恢复和补充骨髓的能力,所以本文描述的糖模拟物化合物可用于将接受多于一个周期例如至少两个、三个、四个或更多个周期的化学疗法和/或放射疗法的个体。HSC存在于骨髓中并产生补充免疫系统和血液所需的细胞。解剖学上,骨髓包括与骨内皮窦相邻的血管微环境(参见,例如,Kiel et al.,Cell 121:1109-21(2005); Sugiyama et al.,Immunity 25:977-88(2006);Mendez-Ferrer et al.,Nature 466:829-34(2010);Butler et al.,Cell Stem Cell 6:251-64(2010))。最近的研究描述了E-选择蛋白促进HSC增殖并且是血管微环境的重要组分(参见,例如,Winkler et al.,2012年10月21日在线公开的Nature Medicine;doi:10.1038/nm.2969)。E-选择蛋白的缺失或抑制增强了在用化学治疗剂或放射疗法治疗的小鼠中的HSC存活并加速血液中性粒细胞恢复(参见,例如,Winkler et al.,supra)。

[0283] 此外,本公开的至少一种化合物或包含至少一种这样的化合物的药物组合物的施用可以与一种或多种其它疗法联合,例如用于降低疗法的毒性。例如,可以施用至少一种姑息剂以(至少部分地)抵消疗法(例如,抗癌疗法)的副作用。促进恢复或抵消由抗生素或皮质类固醇给药引起的副作用的(化学或生物)试剂是这类姑息剂的实例。本文所述的至少一种E-选择蛋白拮抗剂可以在施用至少一种另外的抗癌剂或至少一种姑息剂之前、之后或同时施用,以减少疗法的副作用。当同时施用时,可以从单个容器或两个(或更多个)分开的容器中施用所述组合。

[0284] 可以被预防(即,抑制、减慢)转移、粘附于内皮细胞或浸润骨髓的癌细胞(本文也称为肿瘤细胞)包括实体肿瘤和液体肿瘤(包括血液学恶性肿瘤)的细胞。本文描述了实体肿瘤的实例,包括结肠直肠癌、肝癌、胃癌、肺癌、脑癌、肾癌、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、乳腺癌和胰腺癌。液体肿瘤发生在血液、骨髓和淋巴结中,并包括白血病(例如,AML、ALL、CLL和CML)、淋巴瘤(例如,霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤)和骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤)。如本文所用的,术语癌细胞包括成熟、祖细胞和癌症干细胞。

[0285] 骨骼是癌症一旦离开原发肿瘤位置就浸润的常见位置。一旦癌症存在于骨骼中,它通常是个体疼痛的原因。另外,如果受影响的特定骨骼是骨髓中产生血细胞的来源,则个体可能发展出多种与血细胞相关的病症。乳腺癌和前列腺癌是迁移到骨骼的实体肿瘤的实例。急性髓细胞性白血病(AML)和多发性骨髓瘤(MM)是迁移至骨骼的液体肿瘤的实例。迁移至骨的癌细胞通常会迁移至骨髓的骨内膜区域。一旦癌细胞浸润至骨髓内,则细胞变得休眠,并阻止化疗。本公开的化合物阻止播散的癌细胞浸润到骨髓中。多种个体可能受益于所述化合物的治疗。此类个体的实例包括具有如下癌症类型的个体:所述癌症具有迁移至骨骼的倾向,在该骨骼中肿瘤仍然局部化,或者该肿瘤被播散但尚未浸润骨骼,或者患有这种

癌症类型的个体处于缓解期。

[0286] 可以基于E-选择蛋白的作用机制鉴定最可能对使用本文所述的E-选择蛋白拮抗剂(例如,通式(I)化合物)的治疗有响应的癌症患者群体。即,如通过S128R的E-选择蛋白的遗传多态性所确定的那样,可以选择表达高活性的E-选择蛋白的患者(Alessandro et al., Int. J. Cancer 121:528-535, 2007)。此外,如通过针对癌症相关抗原CA-19-9 (Zheng et al., World J. Gastroenterol. 7:431-434, 2001) 和CD65的抗体所确定的那样,通过本文所述化合物治疗的患者还可以基于E-选择蛋白结合配体(唾液酸化的Le^a和唾液酸化的Le^x)的升高的表达来选择。此外,识别E-选择蛋白的类似的碳水化合物配体的抗体HECA-452和FH-6也可用于诊断分析,以选择最可能响应该治疗的癌症患者群体。

[0287] 本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可用于治疗和/或预防血栓形成的方法中。如本文所述的,提供了用于抑制血栓的形成或抑制血栓形成速率的方法。因此,这些方法可用于预防血栓形成(即,以统计学或临床上显著的方式降低或减少发生血栓的可能性)。

[0288] 血栓形成可发生在婴儿、儿童、青少年和成人中。个体可能具有血栓形成的遗传潜能。血栓形成可以例如由于医学疾病状态(例如癌症或妊娠)、医疗程序(例如手术)或环境条件(例如长期不活动)而开始。其它处于血栓形成风险的个体包括先前具有血栓的个体。

[0289] 本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可用于治疗经历血栓形成的个体或处于发生血栓性事件风险的个体的方法。这些个体可能有或可能没有出血风险。在一些实施方案中,个体具有出血风险。在一些实施方案中,血栓形成是静脉血栓栓塞(VTE)。VTE引起深静脉血栓形成和肺栓塞。低分子量(LMW)肝素是目前用于预防和治疗VTE的主流疗法。然而,在许多情况下,使用LMW肝素是禁忌的。LMW肝素是已知的抗凝血剂,其延迟凝血时间比对照出血时间长4倍。接受手术的患者、患有血小板减少症的患者、有卒中史的患者和许多癌症患者因出血风险而应避免服用肝素。相反,与施用LMW肝素时发生的凝血时间相比,施用通式(I)的E-选择蛋白拮抗剂化合物显著减少凝血时间,因此与LMW肝素相比,在减少出血时间方面提供了显著的改善。因此,本文所述的化合物和药物组合物不仅可用于治疗出血风险不显著的患者,而且可用于出血风险显著时和具有抗凝特性的抗血栓形成剂(如LMW肝素)的使用是禁忌时。

[0290] 本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可以与至少一种另外的抗血栓形成剂联合给药。本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可以独立于抗血栓形成剂起作用,或者可以与至少一种抗血栓形成剂协同起作用。此外,一种或多种化合物或组合物的给药可以与一种或多种其它疗法联合,例如,用于降低疗法的毒性。例如,可以施用至少一种姑息剂以(至少部分地)抵消疗法的副作用。促进恢复和/或抵消由抗生素或皮质类固醇给药引起的副作用的(化学或生物)试剂是这类姑息剂的实例。本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可以在施用至少一种另外的抗血栓形成剂或至少一种姑息剂之前、之后或同时施用,以减少疗法的副作用。当同时施用时,可以从单个容器或两个(或更多个)分开的容器中施用所述组合。

[0291] 本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可用于预防和/或治疗粘膜炎的方法中。在一些实施方案中,至少一种通式(I)化合物或包含至少一种通式(I)化合物的药物组合物可用于本文所述的方法中,通过将所述化合物或组合物施用于所述个

体以用于降低有需要的个体中发生粘膜炎的可能性。在一些实施方案中,粘膜炎选自口腔粘膜炎、食道粘膜炎和胃肠粘膜炎。在一些实施方案中,粘膜炎是消化道粘膜炎。

[0292] 据信,接受治疗的所有癌症患者中大约一半患有有一定程度的粘膜炎。例如,据信粘膜炎发生在几乎所有的用放射疗法治疗头颈肿瘤的患者中、接受胃肠道放射治疗的所有患者中和大约40%的经历放射疗法和/或化疗疗法以治疗其它位置肿瘤(例如,白血病或淋巴瘤)的患者中。还认为,在为了骨髓细胞清除目的(例如在制备干细胞或骨髓移植中)用高剂量的化疗和/或辐射治疗的患者中,粘膜炎是非常普遍的。本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可用于治疗和/或预防患有癌症的个体的粘膜炎的方法。在一些实施方案中,所述个体患有选自头颈癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、淋巴瘤、白血病和/或胃肠癌的癌症。在一些实施方案中,粘膜炎与放射疗法和/或化学疗法相关。在一些实施方案中,化学疗法包括施用治疗有效量的至少一种化合物,所述化合物选自铂、顺铂、卡铂、奥沙利铂、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤、巯嘌呤、长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、长春地辛、依托泊苷、替尼泊苷、紫杉醇、多西紫杉醇、伊立替康、托泊替康、安吡啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲酰四氢叶酸、甲氨蝶呤、吉西他滨、紫杉烷、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、替加氟-尿嘧啶、伊达比星、氟达拉滨、米托蒽醌、异环磷酰胺和阿霉素。

[0293] 在一些实施方案中,该方法还包括施用治疗有效量的至少一种MMP抑制剂、炎性细胞因子抑制剂、肥大细胞抑制剂、NSAID、NO抑制剂或抗微生物化合物。

[0294] 在一些实施方案中,该方法还包括施用治疗有效量的velafermin和/或帕利夫明。

[0295] 本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物可用于将细胞从骨髓动员到外周血管系统和组织的方法中。如本文讨论的,在一些实施方案中,所述化合物和组合物用于动员造血细胞,包括造血干细胞和造血祖细胞。在一些实施方案中,所述化合物充当正常血液细胞类型的动员剂。在一些实施方案中,试剂用于动员成熟白细胞(其在本文还可称为白细胞),例如粒细胞(例如,中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、淋巴细胞和来自骨髓或诸如脾和肝的其它免疫细胞区域的单核细胞的方法。还提供了使用本公开的化合物和包含至少一种这样的化合物的药物组合物从骨髓动员肿瘤细胞的方法。肿瘤细胞可为癌症中的恶性细胞(例如,其为转移癌细胞或高侵袭性肿瘤细胞的肿瘤细胞)。这些肿瘤细胞可为造血来源或可为存在于骨中的另一来源的恶性细胞。

[0296] 在一些实施方案中,使用本文描述的E-选择蛋白拮抗剂的方法可用于动员诸如造血干细胞和祖细胞的造血细胞和白细胞(包括诸如中性粒细胞的粒细胞),其从接受E-选择蛋白拮抗剂的个体采集(即,收获、获得)并随后给予返回至相同个体(自体供体)或给予不同个体(同种异体供体)。造血干细胞替代和造血干细胞移植已成功用于治疗许多本文和本领域中描述的疾病(包括癌症)。通过实例,干细胞替代疗法或移植跟随个体的骨髓抑制(myeloablation),例如伴随给予高剂量的化学疗法和/或放射疗法发生的。期望地,同种异体供体与受体/个体共享足够的HLA抗原以使宿主对抗受体(即,接受造血干细胞移植的个体)中的移植疾病的风险最小化。从供体个体(自体或同种异体)中获得造血细胞通过血浆分离置换法或白细胞去除法进行。潜在供体和受体以及血浆分离置换法或白细胞去除法的HLA分类是临床领域通常实施的方法。

[0297] 通过非限制性实例,自体或同种异体造血干细胞和祖细胞可用于治疗具有某种癌

症的受体个体,例如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤。同种异体造血干细胞和祖细胞可例如,用于治疗具有例如以下疾病的受体个体:急性白血病(例如,AML、ALL);慢性淋巴细胞白血病(CLL);巨核细胞缺乏/先天性血小板减少症;再生障碍性贫血/难治性贫血;家族性噬红细胞性淋巴组织细胞增多症;骨髓增生异常综合症/其它骨髓增生异常疾病;骨硬化症;阵发性睡眠性血红蛋白尿症;和Wiskott-aldrich综合症。自体造血干细胞和祖细胞的示例性用途包括治疗具有淀粉样变性;生殖细胞肿瘤(例如,睾丸癌);或实体瘤的受体个体。还研究了同种异体造血干细胞移植用于治疗实体瘤(参见例如,Ueno等人,Blood 102:3829-36(2003))。

[0298] 在本文描述的方法的其它实施方案中,个体不是外周造血细胞的供体但患有临床受益于个体中的造血细胞动员的疾病、病症或疾病状态。换言之,尽管该临床表现与自体造血细胞替代相似,但并未去除动员的造血细胞并且随后给予返回至相同个体,例如当伴随接受骨髓抑制疗法的个体发生的。因此,提供了通过施用至少一种通式(I)化合物动员诸如造血干细胞和祖细胞的造血细胞和白细胞(包括诸如中性粒细胞的粒细胞)的方法。动员造血干细胞和祖细胞可用于治疗炎性疾病状态或用于治疗组织修复或伤口愈合。参见例如,Mimeault等人,Clin.Pharmacol.Therapeutics 82:252-64(2007)。

[0299] 在一些实施方案中,本文描述的方法可用于动员个体中的造血白细胞(白细胞),该方法可用于治疗受益于诸如中性粒细胞、嗜酸性细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜碱性细胞的白细胞的增加的疾病、病症和疾病状态。例如,对于癌症患者,通式(I)化合物有益于刺激中性粒细胞产生以补偿源于化学疗法或放射疗法的造血亏损。待治疗的其它疾病、病症和疾病状态包括传染性疾病和诸如败血症的相关疾病状态。当被给予至少一种通式(I)化合物的个体为供体时,可收集中性粒细胞用于给予具有降低的造血功能、降低的免疫功能、减少的中性粒细胞计数、减少的中性粒细胞动员、重度慢性嗜中性白血球减少症、白细胞减少症、血小板减少症、贫血和获得性免疫缺陷综合症的受体个体。成熟白细胞的动员可用于个体以改进或增强组织修复,并且用以最小化或预防血管损伤和组织损伤,例如在肝移植、心肌梗塞或肢体缺血后。参见例如,Pelus,Curr.Opin.Hematol.15:285-92(2008);Lemoli等人,Haematologica 93:321-24(2008)。

[0300] 通式(I)化合物可与一种或多种动员造血细胞的其它试剂联合使用。这种试剂包括例如,G-CSF;AMD3100或其它CXCR4拮抗剂;GRO- β (CXCL2)和N-端4-氨基截短型(SB-251353);IL-8SDF-1 α 肽类似物,CTCE-0021和CTCE-0214;和SDF1类似物,Met-SDF-1 β (参见例如,Pelus,上述和其中引用的参考文献)。在一些实施方案中,通式(I)化合物可以与本领域中使用的其它动员剂一起给药,例如,与在没有通式I化合物的情况下所需的剂量相比,这可以允许施用更低剂量的GCSF或AMD3100。联合另外的一种或多种动员剂施用通式(I)化合物的适合的治疗方案可由临床领域的技术人员容易地确定。

[0301] 如本领域普通技术人员理解的,术语“治疗(treat)”和“治疗(treatment)”包括个体(即,患者、对象)的疾病、病症和/或疾病状态的医学管理(参见例如,Stedman's Medical Dictionary(Stedman的医学辞典))。通常,适当的剂量和治疗方案以足以提供治疗性和/或预防性益处的量提供至少一种本公开的化合物。对于治疗性治疗和预防性(prophylactic)或预防性(preventative)措施,治疗性和/或预防性益处包括,例如,改善的临床结果,其中目的是预防或减缓或延迟(减轻)不希望的生理变化或病症,或者是预防或减缓或延迟(减

轻)这类病症的扩大或严重性。如本文讨论的,来自治疗个体的有益的或期望的临床结果包括但不限于消除、减轻或缓和由待治疗的疾病、疾病状态和/或病症导致的或与其相关的症状;减少症状的出现;改善的生活质量;延长的无疾病状态(即,减少个体呈现症状的可能性或倾向,基于该症状进行疾病的诊断);疾病程度的减小;稳定的(即,不恶化)疾病的状态;疾病进展的延迟或减缓;疾病状态的改善或减轻;以及可检测或不可检测的缓解(部分的或全部的);和/或总生存期(overall survival)。“治疗”可以包括与如果个体未接受治疗时预计的生存期相比延长的生存期。

[0302] 在本文描述的方法的一些实施方案中,个体是人。在本文描述的方法的一些实施方案中,个体是非人类动物。可治疗的非人类动物包括哺乳动物,例如,非人类灵长目动物(例如,猴、黑猩猩、大猩猩等)、啮齿动物(例如,大鼠、小鼠、沙鼠、仓鼠、白鼬、兔)、兔形目动物、猪(例如,家猪、微型猪)、马、犬、猫、牛和其它家畜、农畜和动物园动物。

[0303] 相关领域的普通技术人员可以容易地确定本公开内容的化合物在治疗和/或预防可通过抑制E-选择蛋白的活性来治疗的疾病、病症和/或疾病状态的效果。相关领域的普通技术人员还可以容易地确定和调整适当的给药方案(例如,调整每一剂量中化合物的量和/或调整剂量数和给药频率)。一种诊断方法或诊断方法的任意组合可以用于监控个体的健康状态,包括身体检查、临床症状的评估和监控、以及进行本文描述的分析测试和方法。

[0304] 本文还提供了包含至少一种通式(I)化合物的药物组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含至少一种另外的药物可接受的成分。

[0305] 在药物剂型中,本公开的任一种或多种化合物可以以药物可接受的衍生物的形式(例如盐)施用,和/或它或它们也可以单独使用和/或与其它药物活性化合物适当地联合以及组合使用。

[0306] 有效量或治疗有效量指本公开的至少一种化合物或包含至少一种这类化合物的药物组合物在作为单一剂量或作为一系列剂量的一部分施用于个体时有效地产生至少一种治疗效果的量。最优的剂量通常可以使用实验模型和/或临床实验来确定。对于本文描述的每一种治疗剂(包括当为了预防性益处而施用时),其临床前研究和临床研究的设计和执行为相关领域普通技术人员熟练掌握的。最优的治疗剂剂量可以取决于个体的体重(body mass)、重量(weight)和/或血液体积。通常,一剂量中存在的至少一种本文描述的式(I)的化合物的量可以为个体的每kg体重约0.01 μ g至约3000 μ g。在一些实施方案中可以使用足以提供有效治疗的最小剂量。通常可以使用本领域普通技术人员熟悉的以及在本文中描述的适用于被治疗或预防的疾病、病症和/或疾病状态的试验来监控个体的治疗效果。施用于个体的化合物水平可以通过确定所述化合物(或所述化合物的代谢物)在生物流体中的水平来监控,所述生物流体例如血液、血液部分(例如,血清)和/或尿,和/或其它来自个体的生物样品。本领域实施的任何用于检测化合物或其代谢物的方法可以用于在治疗方案的过程中测量化合物的水平。

[0307] 本文描述的化合物的剂量可以取决于个体的身体状况,即,疾病的阶段、由疾病引起的症状的严重程度、一般健康状况、以及年龄、性别和体重,以及取决于对于医学领域普通技术人员显而易见的其它因素。类似地,用于治疗疾病、病症和/或疾病状态的治疗剂量可以根据医学领域普通技术人员理解的参数来确定。

[0308] 药物组合物可以按照医学领域普通技术人员确定的以任何适于待治疗的疾病、病

症和/或疾病状态的方式施用。根据本文讨论的这些因素来确定适当的施用剂量以及适当的施用持续时间和频率,所述因素包括患者的身体状况、患者所患疾病的类型和严重程度、活性成分的具体形式、以及施用方法。通常,适当的剂量(或有效剂量)和治疗方案以足以提供治疗性和/或预防性益处(例如,改善的临床结果,如更频繁的完全或部分缓解、或更长的无疾病生存期和/或总生存期、或症状严重程度减轻、或上文详细描述的其他益处)的量提供本文描述的组合物。

[0309] 可以通过有效地递送有效量化合物的多种途径中的任一种来向需要的个体施用本文描述的药物组合物。适合的给药途径的非限制性实例包括局部、口服、经鼻、鞘内、肠内、口含、舌下、经皮、直肠、阴道、眼内、结膜下、舌下和肠胃外给药,所述肠胃外给药包括皮下、静脉内、肌内、胸骨内、海绵窦内、耳道内(intrameatal)和尿道内注射和/或输注。

[0310] 本文描述的药物组合物可以例如是无菌的水性或非水性溶液、悬浮液或乳液,并且可以另外包含至少一种药物可接受的赋形剂(即,不干扰活性成分的活性的无毒材料)。这类组合物可以例如是固体、液体或气体(气溶胶)的形式。或者,本文描述的组合物可以例如被配制为冻干产物,或者本文描述的化合物可以使用本领域已知的技术包封在脂质体中。药物组合物还可以包含至少一种另外的药物可接受的成分,其可以具有生物活性或不具有生物活性。这类成分的非限制性实例包括缓冲剂(例如,中性缓冲的盐水或磷酸盐缓冲的盐水)、碳水化合物(例如,葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖)、甘露醇、蛋白质、多肽、氨基酸(例如,甘氨酸)、抗氧化剂、螯合剂(例如,EDTA和谷胱甘肽)、稳定剂、染料、调味剂、助悬剂和防腐剂。

[0311] 本领域的普通技术人员已知的用于组合物中的任何适合的赋形剂或载体可以用于本文描述的组合物。用于治疗用途的赋形剂是熟知的,并且在例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中被描述。通常,可以基于给药方式以及活性成分的化学组合物来选择赋形剂的类型。组合物可以被配制为用于特定的给药方式。对于肠胃外给药,药物组合物还可以包含水、盐水、醇、脂肪、蜡和缓冲剂。对于口服给药,药物组合物可以进一步包含至少一种选自例如任何前述成分、赋形剂和载体的组分,如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、高岭土、甘油、淀粉糊精、海藻酸钠、羧甲基纤维素、乙基纤维素、葡萄糖、蔗糖以及碳酸镁。

[0312] 药物组合物(例如,用于口服给药或通过注射递送的药物组合物)可以是液体的形式。液体组合物可以包含,例如,至少一种以下物质:无菌稀释剂,如用于注射的水、盐水溶液、包括例如生理盐水、Ringer溶液、等渗氯化钠、可用作溶剂或悬浮介质的固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂;抗菌剂;抗氧化剂;螯合剂;缓冲剂以及用于调节张力的试剂,例如氯化钠或右旋糖。胃肠外制剂可以被包封在玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。在一些实施方案中,药物组合物包含生理盐水。在一些实施方案中,药物组合物是可注射的组合物,并且在一些实施方案中,可注射的组合物是无菌的。

[0313] 对于口服制剂,本公开化合物的至少一种可以单独使用,或者结合至少一种适于制备片剂、粉末、颗粒和/或胶囊剂的添加剂来使用,所述添加剂例如选自常规添加剂、崩解剂、润滑剂、稀释剂、缓冲剂、湿润剂、防腐剂、着色剂和矫味剂的那些添加剂。可以配制药组合物以包括至少一种缓冲剂,其可以为活性成分提供保护使其免受胃环境的低pH值和/或提供肠溶包衣。药物组合物可以与至少一种矫味剂配制为例如液体、固体或半固体制剂,

和/或与肠溶包衣配制,以用于口服递送。

[0314] 口服制剂可以以明胶胶囊提供,所述明胶胶囊可以含有活性化合物或生物制品以及粉末载体。类似的载体和稀释剂可以用于制备压缩片剂。片剂和胶囊剂可以制成缓释产品,以提供活性成分在一段时间内的连续释放。压缩片剂可以是糖包衣或膜包衣的,以掩蔽任何令人不快的味道并且保护片剂避免接触大气,或者压缩片剂可以被肠溶包衣以便选择性地使在胃肠道中崩解。

[0315] 药物组合物可以配制为持续释放的或缓慢释放的。这类组合物通常可以使用熟知的技术制备,并且通过例如经口、直肠或皮下植入来施用,或者通过在期望的靶标位点植入来施用。持续释放的制剂可以含有分散在载体基质中的活性治疗剂,和/或包含在被速率控制膜包裹的储库中的活性治疗剂。在这类制剂中使用的赋形剂是生物相容的,并且还可以是生物可降解的;所述制剂可以提供相对恒定水平的活性组分释放。持续释放的制剂中含有的活性治疗剂的量取决于植入的位点、释放的速率和预定时间、以及待治疗或预防的疾病状态的性质。

[0316] 本文描述的药物组合物可以通过与各种基质(例如乳化基质或水可溶基质)混合来配制为栓剂。药物组合物可以制备成气溶胶制剂以便通过吸入给药。可以将药物组合物配制在加压的可接受的推进剂中,例如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等。

[0317] 本公开化合物和包含这些化合物的药物组合物可以局部施用(例如,通过经皮施用)。局部制剂可以是经皮贴片、软膏、糊剂、洗液、乳膏、胶等形式。局部制剂可以包括渗透剂或增强剂(也称为渗透增强剂)、增稠剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂或粘合剂中的一种或多种。物理渗透增强剂包括,例如,诸如离子电渗疗法的电泳技术,超声(或“超声透入疗法”)的使用等。化学渗透增强剂是在治疗剂施用之前、施用同时或紧随施用的试剂,其增强了皮肤的渗透性,特别是增强了角质层的渗透性,以提供增强的药物对皮肤的渗透。例如在 Transdermal Delivery of Drugs, A.F. Kydonieus (ED) 1987 CRL Press; Percutaneous Penetration Enhancers, 编著 Smith 等人 (CRC Press, 1995); Lenneräs 等人, J. Pharm. Pharmacol. 54:499-508 (2002); Karande 等人, Pharm. Res. 19:655-60 (2002); Vaddi 等人, Int. J. Pharm. 91:1639-51 (2002); Ventura 等人, J. Drug Target 9:379-93 (2001); Shokri 等人, Int. J. Pharm. 228 (1-2):99-107 (2001); Suzuki 等人, Biol. Pharm. Bull. 24:698-700 (2001); Alberti 等人, J. Control Release 71:319-27 (2001); Goldstein 等人, Urology 57:301-5 (2001); Kiijavainen 等人, Eur. J. Pharm. Sci. 10:97-102 (2000); 以及 Tenjarla 等人, Int. J. Pharm. 192:147-58 (1999) 中描述了另外的化学渗透增强剂和物理渗透增强剂。

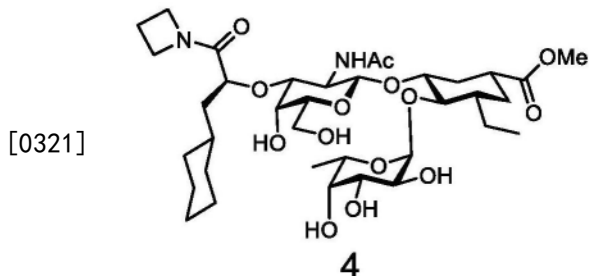
[0318] 提供了包含至少一种本公开化合物的单位剂量(例如,以口服剂量或可注射剂量)的试剂盒。这类试剂盒可以包括包含单位剂量的容器、描述治疗剂治疗相关病理学状态的用途和附随益处的信息性包装插页,和/或任选地包含用于递送至少一种通式(I)化合物和/或包含该化合物的药物组合物的器具或装置。

实施例

[0319] 实施例1:化合物11

[0320] 化合物2:在室温下,将1-[(1-氧代-2-丙炔基)氧基]-2,5-吡咯烷二酮(丙炔酸NHS

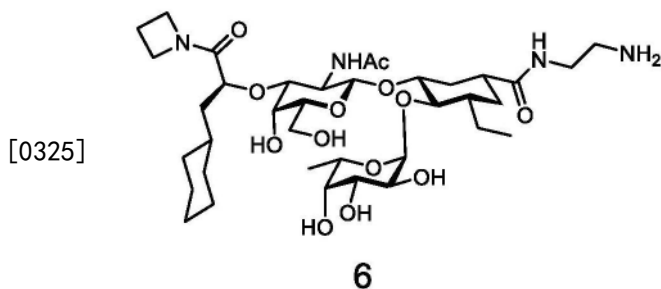
酯) (57mg, 0.34mmole) 的无水DMF (1mL) 溶液滴加至化合物1 (0.19g, 0.26mmole) (W0 2013096926中描述的制备) 和DIPEA (0.1mL) 在无水DMF (3mL) 中的浆液中, 历时15分钟。将所得溶液搅拌1.5小时。减压浓缩反应混合物。通过Combi-flash [EtOAc/(MeOH/水, 6/1, v/v), 9/1/3/7, v/v] 分离残余物, 得到呈浅棕色固体的所需化合物 (0.14g, 69%)。MS: $C_{37}H_{59}N_3O_{15}$ 的计算值=785.3, 实测值ES-正m/z=808.3 ($M+Na^+$), ES-负m/z=784.4 ($M-1$)。



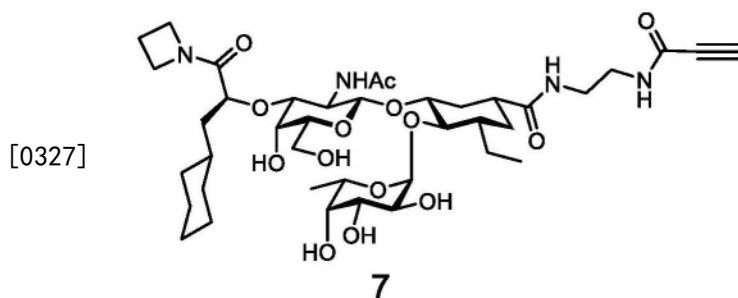
[0322] 化合物4: 在0℃下, 向化合物3 (在W0 2013096926中描述的制备) (2.5g, 3.54mmole) 和DIPEA (1.2mL, 7.08mmole) 的无水DMF (15mL) 溶液中加入TBTU (1.7g, 5.31mmole), 并将溶液搅拌20分钟。加入氮杂环丁烷 (0.85mL, 35.4mmole), 并将所得溶液搅拌1小时, 同时将温度逐渐升至室温。反应完成后, 将溶液减压浓缩。通过Combi-flash (EtOAc/MeOH, 4/1-2/3, v/v) 分离反应混合物, 得到化合物4 (1.17g, 1.57mmole, 44%) 和内酯副产物化合物5 (0.88g, 1.28mmole, 36%)。

[0323] 化合物4: 将化合物5 (0.88g, 1.28mmol) 溶于无水DMF (5mL) 中。加入氮杂环丁烷 (0.5mL), 然后将所得溶液在50℃下搅拌3小时。浓缩溶液并在高真空下干燥, 得到化合物4 (0.93g, 1.25mmole, 98%)。

[0324] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 4.92 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.79 (q, $J=7.3, 6.8$ Hz, 1H), 4.43 (宽d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.99-3.80 (m, 3H), 3.76 (dd, $J=10.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.73-3.51 (m, 8H), 3.42 (m, $J=7.7, 4.4$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.39 (宽t, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.32-2.09 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.69-1.35 (m, 7H), 1.35-0.93 (m, 10H), 0.93-0.58 (m, 6H)。MS: $C_{36}H_{60}N_2O_{14}$ 的计算值=785.3, 实测值ES-正m/z=767.3 ($M+Na^+$), ES-负m/z=743.4 ($M-1$)。



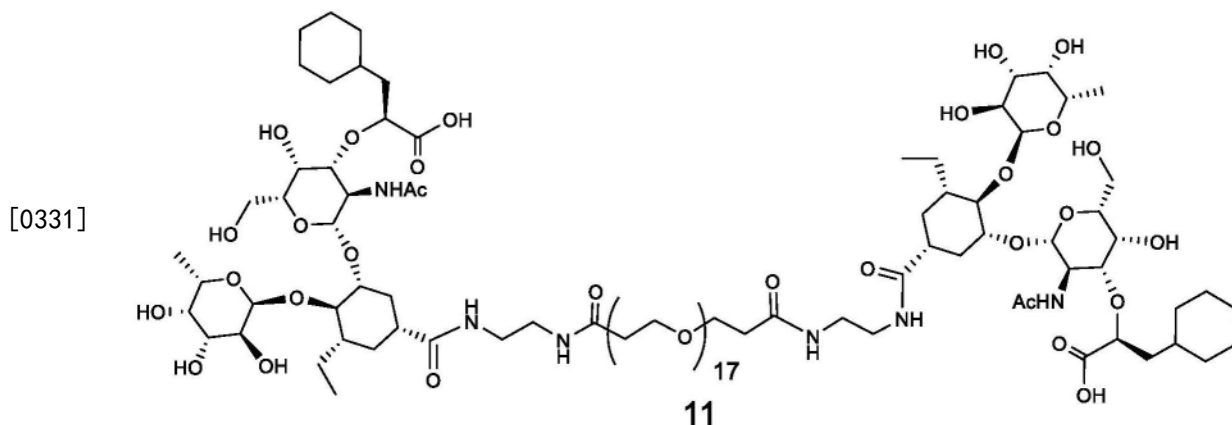
[0326] 化合物6: 将化合物4 (0.93g, 1.25mmole) 的乙二胺 (10mL) 溶液在60℃下搅拌过夜。将溶液减压浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/MeOH, 1/2, v/v) 直接纯化残余物, 得到化合物6, 为浅黄色凝胶 (0.9g, 1.16mmole, 91%)。MS: $C_{37}H_{64}N_4O_{13}$ 的计算值=772.4, 实测值ES-正m/z=773.4 ($M+H^+$)。



[0328] 化合物7:将化合物6(0.22g,0.28mmole)和3滴DIPEA的无水DMF(3mL)溶液冷却至0℃。缓慢加入丙炔酸NHS酯(57mg,0.34mmole)。将所得溶液搅拌1小时。将溶液减压浓缩,并通过Combi-flash[EtOAc/(MeOH/水,6/1,v/v)]直接纯化残余物。将产物冻干,得到化合物7,为灰白色固体(0.12g,0.15mmole,54%)。MS: $C_{40}H_{64}N_4O_{13}$ 的计算值=824.4,实测值ES-正m/z=847.3(M+Na⁺)。

[0329] 化合物9:在室温下,向化合物1(0.12g,0.16mmole)和DIPEA(0.1mL)在无水DMF(1mL)中的浆液中滴加叠氮乙酸-NHS酯(化合物8)(39mg,0.2mmole)的无水DMF(1mL)溶液,历时10分钟。将所得溶液搅拌3小时。减压浓缩反应混合物,通过Combi-flash纯化残余物,用[EtOAc/(MeOH/水,6/1,v/v),9/1-2/8,v/v]洗脱。收集产物,然后冻干,得到化合物9,为白色固体(0.11g,0.13mmole,81%)。MS: $C_{37}H_{59}N_3O_{15}$ 的计算值=816.4,实测值ES-正m/z=838.7(M+Na⁺),ES-负m/z=814.7(M-H)。

[0330] 化合物11:在室温下,将PEG-17双-NHS酯(化合物10)(0.2g,0.19mmol)的DMSO(2mL)溶液滴加到化合物1(0.4g,0.56mmole)和DIPEA(0.2mL)的无水DMSO(2mL)溶液中,历时5分钟。将所得溶液搅拌过夜。用透析管MWCO 1000将溶液用蒸馏水透析3天,同时每12小时更换蒸馏水。将管中的溶液冻干过夜,得到化合物11,为白色固体(0.32g,0.14mmole,77%)。

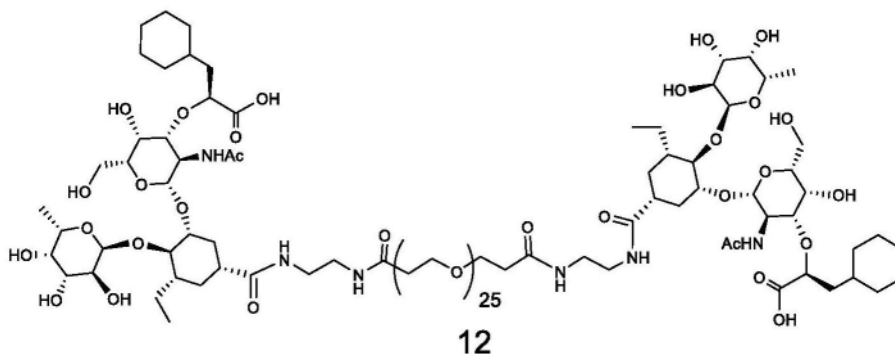


[0332] ^1H NMR(400MHz,重水) δ 5.02(d,J=3.9Hz,2H),4.90(q,J=6.7Hz,2H),4.52(宽d,J=8.4Hz,2H),3.97(宽t,2H),3.86-3.74(m,16H),3.73-3.59(m,62H),3.56(t,J=5.8Hz,2H),3.44(m,2H),3.34-3.26(m,10H),2.50(t,J=6.1Hz,4H),2.31(宽t,2H),2.12(m,2H),2.04(s,6H),1.90-1.79(m,4H),1.78-1.38(m,14H),1.37-1.26(m,14H),1.25-1.08(m,14H),0.98-0.79(m,10H)。MS:Calculated for $C_{106}H_{188}N_6O_{47}$ =2297.2,Found MALDI-TOF m/z=2321,(M+Na⁺)。

[0333] 实施例2:化合物12

[0334] 化合物12:以类似方式由化合物1和PEG-25双-NHS酯制备。

[0335]

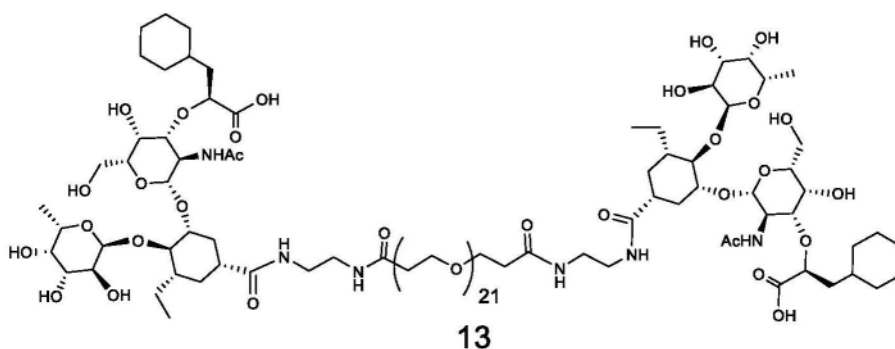


[0336] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 5.03 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 2H), 4.91 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.53 (宽d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.98 (宽t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.92-3.86 (m, 6H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.72-3.66 (m, 10H), 3.56 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.37-3.25 (m, 10H), 2.53-2.49 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.86-1.84 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 4H), 1.63-1.44 (m, 10H), 1.41-1.29 (m, 14H), 1.27-1.12 (m, 14H), 0.94-0.89 (m, 4H), 0.87-0.84 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H). MS: Calculated for $\text{C}_{122}\text{H}_{220}\text{N}_6\text{O}_{55}$ = 2649; Found MALDI-TOF m/z = 2672 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0337] 实施例3: 化合物13

[0338] 化合物13:以类似方式由化合物1和PEG-21双-NHS酯制备。

[0339]

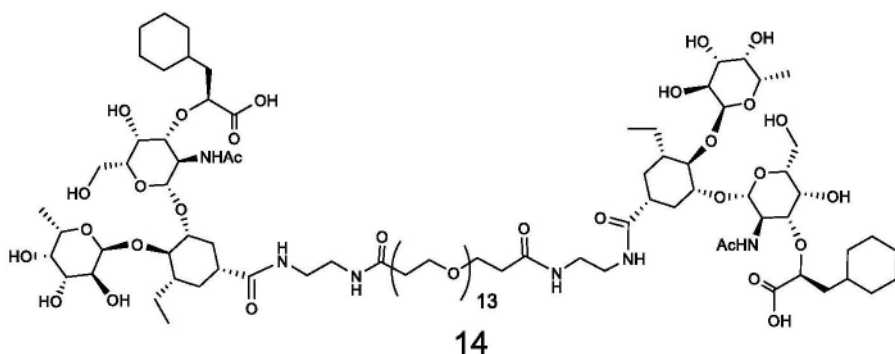


[0340] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 5.03 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 2H), 4.91 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.56 (宽d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.98 (宽t, 2H), 3.91-3.86 (m, 6H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.71-3.66 (m, 78H), 3.56 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 10H), 2.53-2.49 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 2.31 (宽t, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.86-1.84 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 4H), 1.63-1.47 (m, 8H), 1.38-1.29 (m, 14H), 1.27-1.22 (m, 8H), 1.18-1.12 (m, 6H), 0.94-0.89 (m, 4H), 0.87-0.84 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H). MS: Calculated for $\text{C}_{114}\text{H}_{204}\text{N}_6\text{O}_{51}$ = 2473.3; Found MALDI-TOF m/z = 2496 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0341] 实施例4: 化合物14

[0342] 化合物14:以类似方式由化合物1和PEG-13双-NHS酯制备。

[0343]

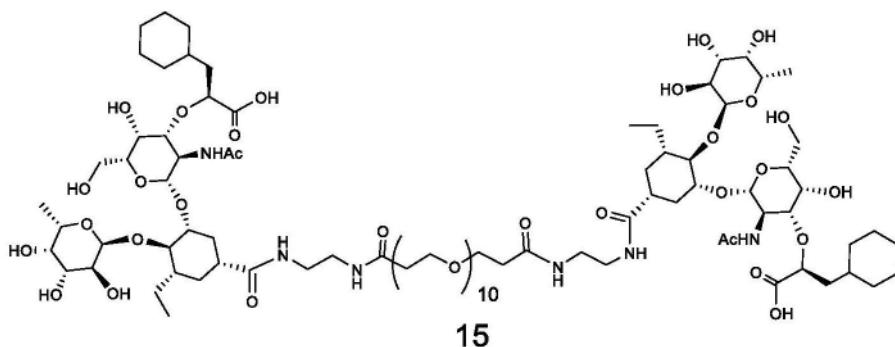


[0344] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 5.06 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 2H), 4.94 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.56 (宽d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.02 (宽s, 2H), 3.94-3.90 (m, 6H), 3.84 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.76 (m, 6H), 3.72-3.70 (m, 50H), 3.59 (宽t, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 10H), 2.54 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 2.34 (宽t, 2H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.90-1.87 (m, 4H), 1.79-1.71 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 8H), 1.56 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.43-1.36 (m, 4H), 1.35-1.33 (m, 6H), 1.27-1.17 (m, 8H), 1.00-0.91 (m, 4H), 0.90-0.88 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H). MS: Calculated for $\text{C}_{98}\text{H}_{172}\text{N}_6\text{O}_{43}=2121.1$; Found MALDI-TOF $m/z=2144 (\text{M}+\text{Na}^+)$.

[0345] 实施例5: 化合物15

[0346] 化合物15: 以类似方式由化合物1和PEG-10双-NHS酯制备。

[0347]

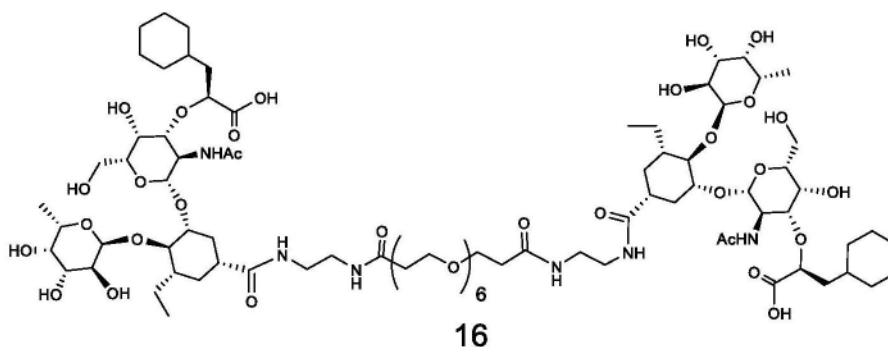


[0348] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 5.06 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.94 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.56 (宽d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.02 (宽s, 2H), 3.95-3.90 (m, 6H), 3.84 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.75 (m, 6H), 3.72 (m, 30H), 3.70 (宽s, 10H), 3.58 (宽t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 6H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.54 (t, 4H), 2.34 (宽t, 2H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.90-1.87 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 4H), 1.63-1.55 (m, 8H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.41 (q, $J=12.0\text{Hz}$, 4H), 1.37-1.32 (m, 8H), 1.27 (宽d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 1.24-1.17 (m, 8H), 0.98-0.93 (m, 4H), 0.90-0.88 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H). MS: Calculated for $\text{C}_{92}\text{H}_{180}\text{N}_6\text{O}_{40}=1989.0$; Found MALDI-TOF $m/z=2013 (\text{M}+\text{Na}^+)$.

[0349] 实施例6: 化合物16

[0350] 化合物16: 以类似方式由化合物1和PEG-9双-NHS酯制备。

[0351]

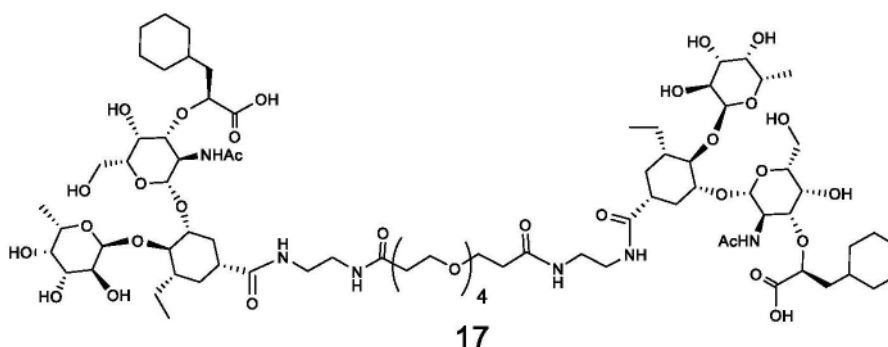


[0352] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 7.82 (m, 2H), 6.83 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.91 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.79 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.39 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.96-3.83 (m, 4H), 3.81 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 3.79-3.71 (m, 4H), 3.71-3.47 (m, 34H), 3.47-3.31 (m, 4H), 3.31-3.07 (m, 10H), 2.39 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 2.19 (t, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 2.03 (宽d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.73 (宽d, $J=12.5\text{Hz}$, 4H), 1.68-1.34 (m, 16H), 1.34-1.15 (m, 4H), 1.15-0.91 (m, 14H), 0.91-0.65 (m, 10H). MS: Calculated for $\text{C}_{84}\text{H}_{144}\text{N}_6\text{O}_{36}=1812.9$; Found ES- 负 $m/z=1812.8$ (M-1).

[0353] 实施例7: 化合物17

[0354] 化合物17: 以类似方式由化合物1和PEG-4双-NHS酯制备。

[0355]

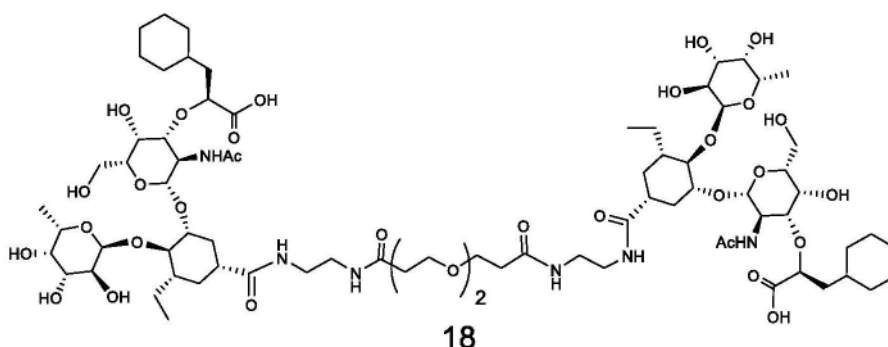


[0356] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 4.91 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.80 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.40 (宽d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.00-3.84 (m, 4H), 3.82 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 3.76 (dd, $J=10.6, 3.2\text{Hz}$, 2H), 3.72-3.57 (m, 12H), 3.55 (m, $J=3.1\text{Hz}$, 14H), 3.42 (m, $J=7.5, 4.5\text{Hz}$, 4H), 3.30-3.09 (m, 10H), 2.39 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 2.20 (宽t, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 2.03 (m, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.73 (宽d, $J=12.5\text{Hz}$, 4H), 1.67-1.33 (m, 16H), 1.33-0.93 (m, 20H), 0.89-0.67 (m, 10H). MS: Calculated for $\text{C}_{80}\text{H}_{136}\text{N}_6\text{O}_{34}=1724.9$; Found ES- 负 $m/z=1724.8$ (M-1).

[0357] 实施例8: 化合物18

[0358] 化合物18: 以类似方式由化合物1和PEG-2双-NHS酯制备。

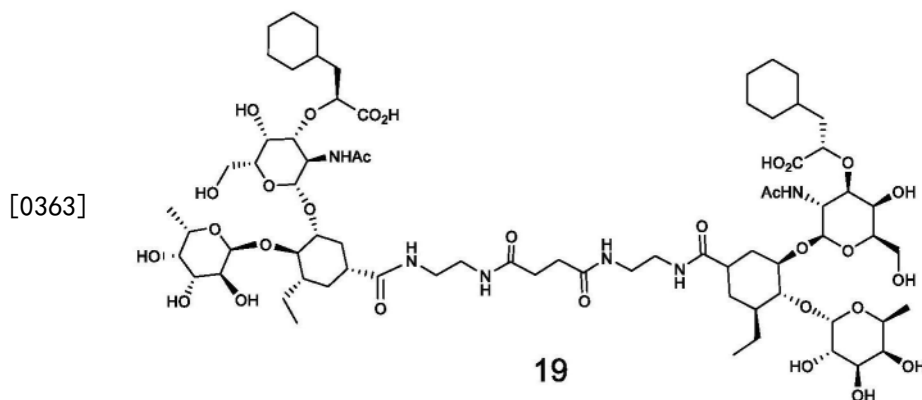
[0359]



[0360] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 4.91 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.79 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.40 (宽d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.01-3.84 (m, 4H), 3.81 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 3.76 (dd, $J=10.5, 3.2\text{Hz}$, 2H), 3.72-3.55 (m, 14H), 3.52 (s, 4H), 3.42 (m, $J=6.0\text{Hz}$, 4H), 3.28-3.06 (m, 10H), 2.38 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 2.19 (宽t, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 2.03 (m, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.73 (m, $J=12.5\text{Hz}$, 4H), 1.67-1.33 (m, 16H), 1.33-0.92 (m, 20H), 0.92-0.60 (m, 10H). MS: Calculated for $\text{C}_{76}\text{H}_{128}\text{N}_6\text{O}_{32}=1636.8$; Found ES- 负 $m/z=1636.7$ (M-1).

[0361] 实施例9: 化合物19

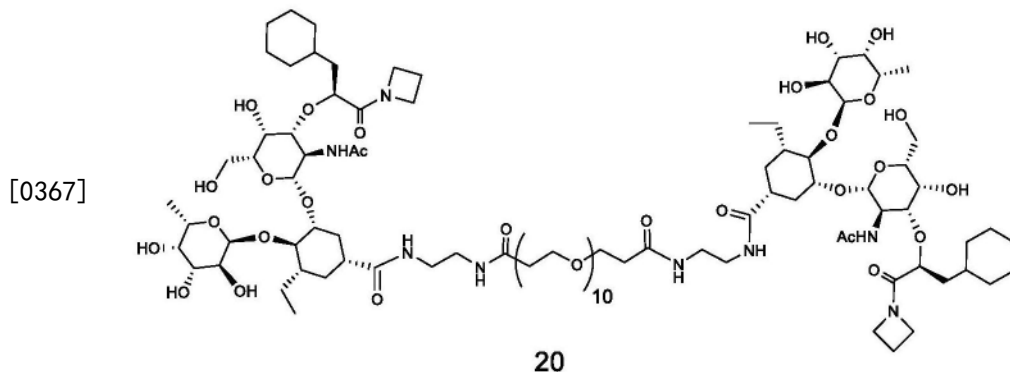
[0362] 化合物19: 以类似方式由化合物1和琥珀酸双-NHS酯制备。



[0364] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 4.91 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.80 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.41 (宽d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 6H), 3.73-3.65 (m, 6H), 3.64-3.56 (m, 6H), 3.45 (宽t, 2H), 3.33 (宽d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H), 3.20 (m, $J=11.4, 10.3\text{Hz}$, 10H), 2.39 (s, 4H), 2.19 (m, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.51 (m, $J=65.3, 30.1, 14.0\text{Hz}$, 14H), 1.26 (q, $J=12.5\text{Hz}$, 6H), 1.09 (m, $J=28.4, 8.7\text{Hz}$, 14H), 0.94-0.64 (m, 10H). MS: Calculated for $\text{C}_{72}\text{H}_{120}\text{N}_6\text{O}_{30}=1548.8$; Found ES- 负 $m/z=1548.67$ (M-1).

[0365] 实施例10: 化合物20

[0366] 化合物20: 将化合物15 (12.4mg, 6.23 μmole) 和DIPEA (11 μL , 62.3 μmole) 的无水DMF (0.2mL) 溶液冷却至0 $^{\circ}\text{C}$, 并加入TBTU (12mg, 37.8 μmole)。将所得溶液搅拌10分钟。加入氮杂环丁烷 (8.4 μL , 124.6 μmole) , 并将所得溶液在室温下搅拌1小时。将反应混合物在高真空下浓缩, 并通过HPLC纯化残余物。收集产物部分并蒸发, 再溶解于最少量的蒸馏水中, 然后冻干过夜, 得到化合物20, 为白色固体 (6.3mg, 49%)。



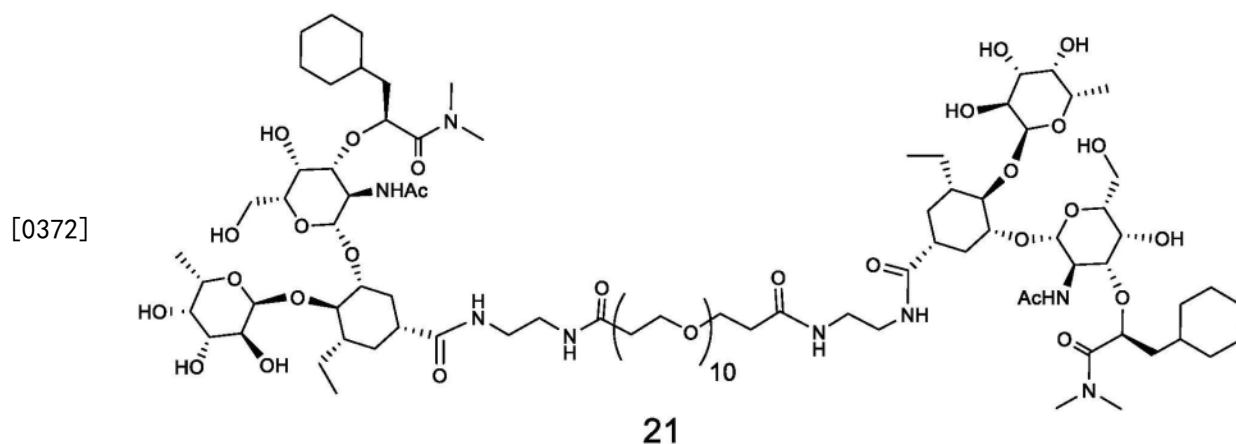
[0368] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.32 (s, 2H), 8.23 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 4.92 (宽d, 2H), 4.79 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.23 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 4.14 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 4.06-3.79

(m, 6H), 3.76 (dd, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 3.66 (m, $J=15.1, 13.8, 8.6\text{Hz}$, 8H), 3.57 (m, $J=8.0\text{Hz}$, 46H), 3.41 (m, 4H), 3.21 (m, $J=14.4, 12.2\text{Hz}$, 10H), 2.45-2.34 (t, 4H), 2.22 (m, $J=12.9\text{Hz}$, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.74 (宽d, $J=12.2\text{Hz}$, 4H), 1.68-1.33 (m, 14H), 1.26 (m, $J=11.1\text{Hz}$, 6H), 1.15-0.95 (m, 16H), 0.95-0.64 (m, 10H). MS: Calculated for $\text{C}_{98}\text{H}_{170}\text{N}_8\text{O}_{38}$ = 2067; Found ES- 负 $m/z=1033.6((M-1)/2)$.

[0369] 以类似方式制备以下化合物:

[0370] 实施例11: 化合物21

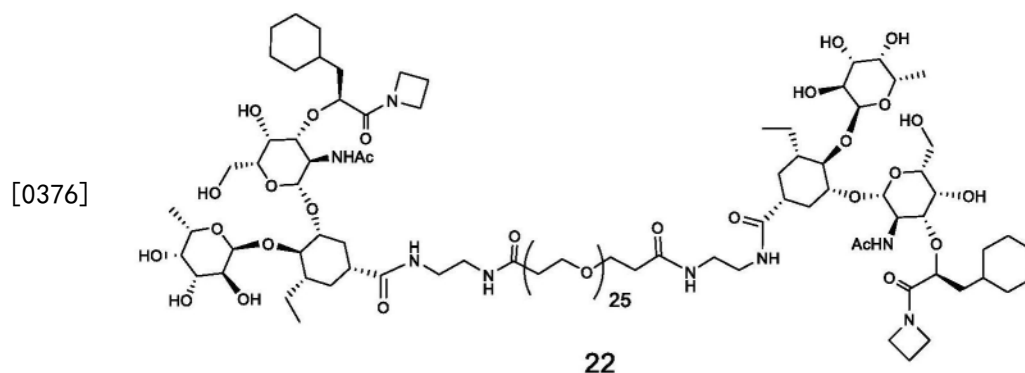
[0371] 化合物21: 以类似方式由化合物15和二甲胺制备。



[0373] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.33 (s, 6H), 4.93 (宽s, 2H), 4.80 (q, 2H), 4.42 (宽d, $J=9.9\text{Hz}$, 4H), 3.89 (宽s, 2H), 3.77 (dd, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 3.74-3.49 (m, 54H), 3.42 (宽s, 4H), 3.21 (m, $J=14.5, 12.4\text{Hz}$, 10H), 2.95 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 2.41 (宽t, 4H), 2.21 (宽t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.73 (m, 6H), 1.67-1.36 (m, 12H), 1.36-0.96 (m, 20H), 0.80 (d, $J=38.2\text{Hz}$, 10H). MS: Calculated for $\text{C}_{96}\text{H}_{170}\text{N}_8\text{O}_{38}$ = 2043.0; Found ES- 负 $m/z=1066.8((M+\text{甲酸}-1)/2)$.

[0374] 实施例12: 化合物22

[0375] 化合物22: 以类似方式由化合物12和氮杂环丁烷制备。

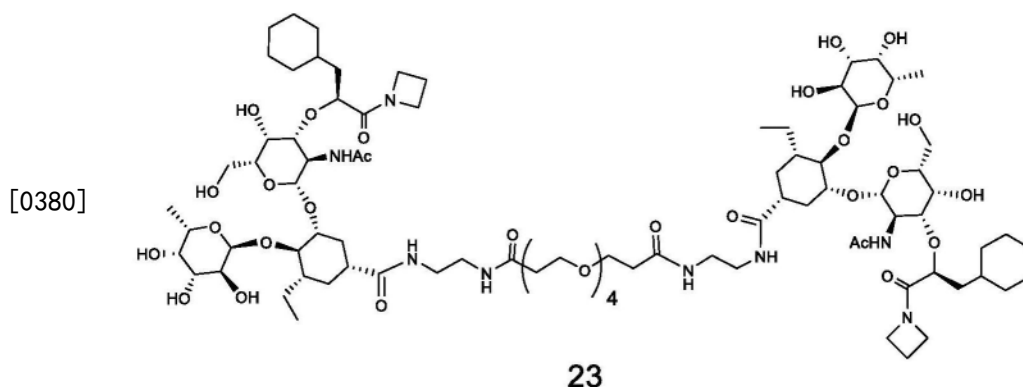


[0377] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.33 (s, 2H), 4.92 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.79 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.42 (宽d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.24 (q, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.15 (q, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.96 (m, $J=25.2, 9.1\text{Hz}$, 4H), 3.86 (宽s, 2H), 3.77 (dd, $J=10.6, 3.1\text{Hz}$, 2H), 3.73-3.47 (m, 114H), 3.42 (m, $J=7.8, 4.6\text{Hz}$, 4H), 3.20 (m, $J=22.8, 8.6\text{Hz}$, 10H), 2.41 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 2.35-2.13 (m, 6H), 2.04 (m, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.75 (宽d, $J=12.7\text{Hz}$, 4H), 1.68-1.35 (m,

16H), 1.35-0.94(m, 20H), 0.94-0.67(m, 10H). MS: Calculated for $C_{128}H_{230}N_8O_{53}$ = 2727.5; Found ES- 负m/z = 1409.3 ((M+甲酸-1)/2).

[0378] 实施例13: 化合物23

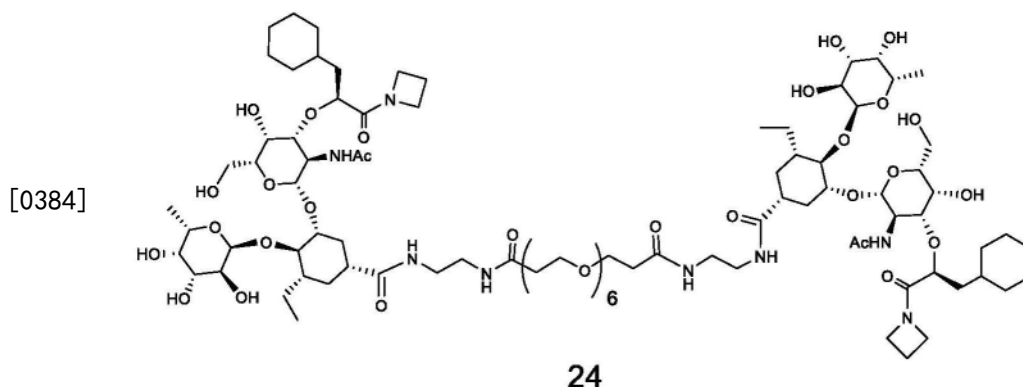
[0379] 化合物23: 以类似方式由化合物17和氮杂环丁烷制备。



[0381] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.28 (宽s, 2H), 8.23 (宽d, 2H), 4.91 (d, J=4.0Hz, 2H), 4.78 (q, J=7.4, 6.9Hz, 2H), 4.41 (宽d, J=8.5Hz, 2H), 4.23 (q, J=8.7Hz, 2H), 4.14 (q, J=8.8Hz, 2H), 4.04-3.80 (m, 8H), 3.76 (dd, J=10.6, 3.2Hz, 2H), 3.72-3.58 (m, 16H), 3.55 (d, J=3.0Hz, 12H), 3.41 (m, J=7.7, 4.4Hz, 4H), 3.30-3.10 (m, 10H), 2.40 (t, J=6.1Hz, 4H), 2.34-2.12 (m, 6H), 2.03 (m, J=7.1Hz, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.74 (宽d, J=12.7Hz, 4H), 1.67-1.33 (m, 14H), 1.33-1.16 (m, 8H), 1.16-0.95 (m, 14H), 0.95-0.64 (m, 10H). MS: Calculated for $C_{86}H_{146}N_8O_{32}$ = 1803.0; Found ES- 正m/z = 1826.8 (M+Na⁺).

[0382] 实施例14: 化合物24

[0383] 化合物24: 以类似方式由化合物16和氮杂环丁烷制备。

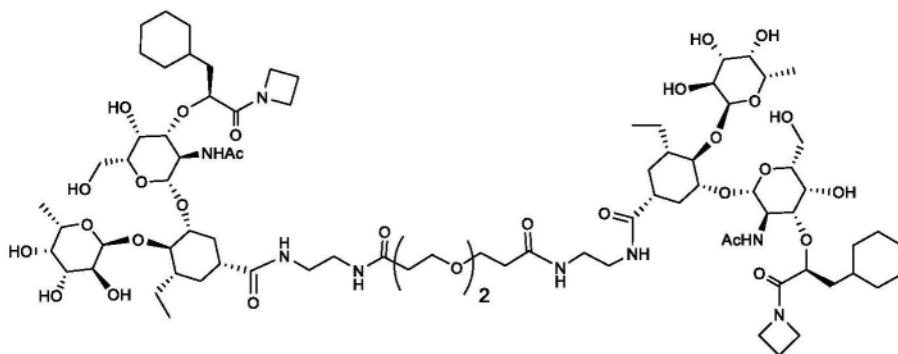


[0385] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 4.92 (d, J=4.0Hz, 2H), 4.79 (q, J=6.6Hz, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.24 (q, J=8.7Hz, 2H), 4.14 (q, J=8.4Hz, 2H), 3.96 (m, J=24.9, 8.9Hz, 8H), 3.80-3.48 (m, 36H), 3.42 (m, J=7.7, 4.4Hz, 4H), 3.19 (m, J=23.4, 8.5Hz, 10H), 2.40 (t, J=6.1Hz, 4H), 2.32-2.10 (m, 8H), 2.02 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.74 (宽d, J=12.5Hz, 4H), 1.67-1.34 (m, 14H), 1.24 (m, J=11.2Hz, 8H), 1.16-0.94 (m, 14H), 0.94-0.64 (m, 10H). MS: Calculated for $C_{90}H_{154}N_8O_{34}$ = 1891.0; Found ES- 负m/z = 1935.9 (M+甲酸-1).

[0386] 实施例15: 化合物25

[0387] 化合物25: 以类似方式由化合物18和氮杂环丁烷制备。

[0388]



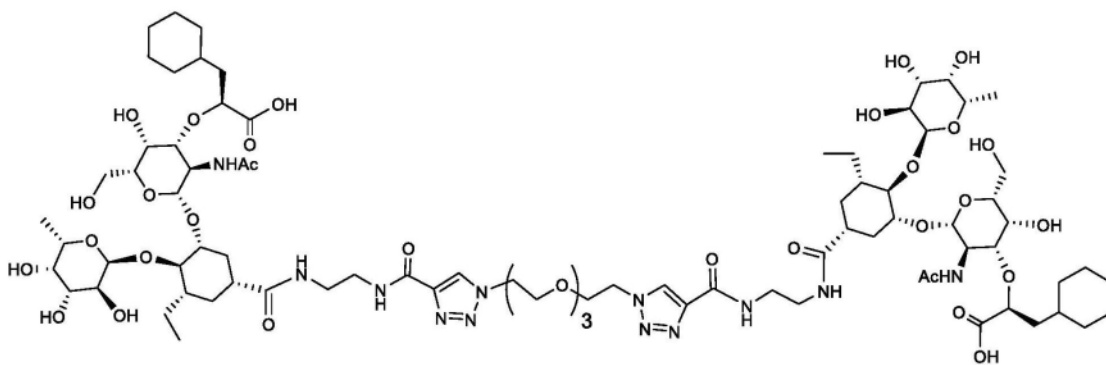
25

[0389] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.23 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 4.91 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.78 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.41 (宽d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.23 (q, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.14 (q, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.95 (m, $J=24.6, 8.8\text{Hz}$, 8H), 3.76 (dd, $J=10.6, 3.2\text{Hz}$, 2H), 3.72-3.55 (m, 14H), 3.53 (s, 4H), 3.41 (m, $J=7.7, 4.4\text{Hz}$, 4H), 3.19 (m, $J=13.5, 10.9\text{Hz}$, 12H), 2.39 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 2.21 (m, $J=16.1, 8.8\text{Hz}$, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.74 (宽d, $J=12.4\text{Hz}$, 4H), 1.67-1.33 (m, 14H), 1.33-0.93 (m, 22H), 0.93-0.62 (m, 10H). MS: Calculated for $\text{C}_{82}\text{H}_{138}\text{N}_8\text{O}_{30}=1714.9$; Found ES-正 $m/z=1737.8(\text{M}+\text{Na}^+)$.

[0390] 实施例16: 化合物27

[0391] 化合物27: 向化合物2 (72mg, 91 μmole) 和化合物26 (叠氮基-PEG3-叠氮化物) (9.3mg, 38 μmole) 在去离子水 (2mL) 中的混合物中依次加入 $\text{CuSO}_4\cdot\text{THPTA}$ (0.04M) (0.5mL) 溶液和抗坏血酸钠 (38mg, 0.19mmole)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在高真空中浓缩, 并通过HPLC纯化残余物。将产物冻干过夜, 得到化合物27, 为白色固体 (3.0mg, 4%)。

[0392]



27

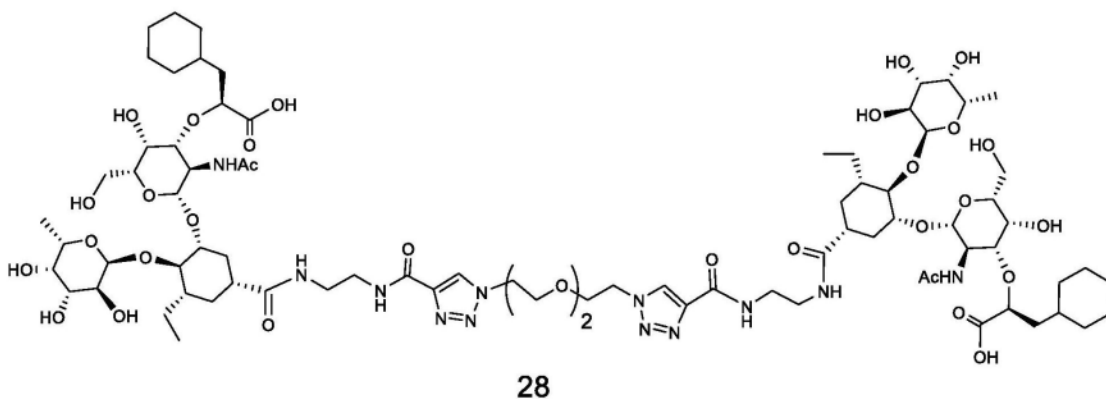
[0393] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.27 (s, 2H), 8.22 (s, 2H), 4.88 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.78 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.53 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 4.39 (宽d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.94-3.80 (m, 8H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 4H), 3.60 (m, $J=5.8\text{Hz}$, 4H), 3.54-3.31 (m, 18H), 3.31-3.09 (m, 4H), 2.16 (宽t, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 2.01 (m, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.80-1.30 (m, 20H), 1.22 (m, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 1.16-0.87 (m, 18H), 0.78 (m, $J=23.1, 10.9\text{Hz}$, 4H), 0.63 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H). MS: Calculated for $\text{C}_{82}\text{H}_{134}\text{N}_{12}\text{O}_{33}=1814.9$; Found ES-负 $m/z=1814.7(\text{M}-1)$.

[0394] 以类似方式制备以下化合物:

[0395] 实施例17: 化合物28

[0396] 化合物28: 以类似方式由化合物2和叠氮基-PEG2-叠氮化物制备。

[0397]

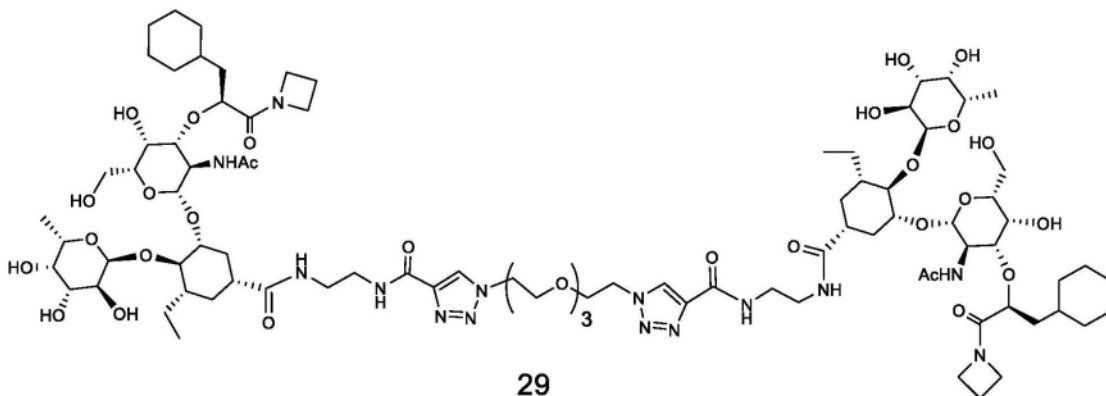


[0398] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.23 (s, 2H), 4.87 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.77 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.50 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 4.37 (宽d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.87 (宽d, $J=5.9\text{Hz}$, 4H), 3.82-3.71 (m, 8H), 3.71-3.63 (m, 4H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.50 (m, 6H), 3.46-3.32 (m, 8H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.17 (宽t, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.82-1.30 (m, 20H), 1.21 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 4H), 1.16-0.87 (m, 18H), 0.79 (dt, $J=22.3, 10.7\text{Hz}$, 4H), 0.62 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H). MS: Calculated for $\text{C}_{80}\text{H}_{130}\text{N}_{12}\text{O}_{32}=1770.8$; Found ES-负 $m/z=1769.7$ (M-1).

[0399] 实施例18: 化合物29

[0400] 化合物29: 向化合物7 (46mg, 56 μmole) 和化合物26 (叠氨基-PEG3-叠氮化物) (5.6mg, 23 μmole) 在MeOH (3mL) 和蒸馏水 (0.3mL) 的溶液中的溶液依次加入 CuSO_4 -THPTA溶液 (0.04M) (0.3mL) 和抗坏血酸钠 (23mg, 0.12mmole)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜。为了完成反应, 加入另一组催化剂并继续另外反应6小时。反应完成后, 将溶液在高真空下浓缩, 并通过HPLC纯化残余物。收集产物部分并蒸发, 再溶于最少量的蒸馏水中, 然后冻干过夜, 得到化合物29, 为白色固体 (25.2mg, 13.3 μmole , 57%)。

[0401]



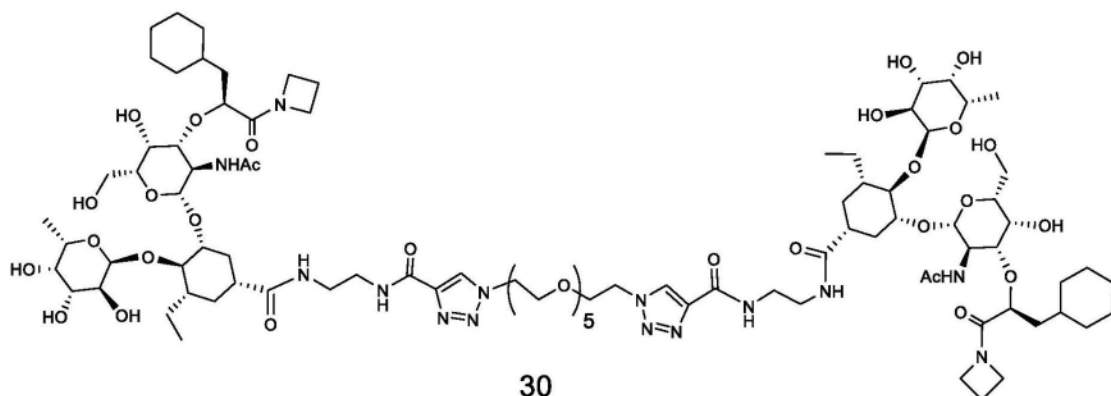
[0402] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.28 (s, 2H), 4.88 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.77 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.53 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 4.38 (宽d, 2H), 4.23 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 4.13 (q, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.07-3.87 (m, 6H), 3.82 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 3.79-3.63 (m, 8H), 3.63-3.55 (m, 6H), 3.55-3.32 (m, 14H), 3.32-3.10 (m, 4H), 2.33-2.08 (m, 8H), 2.02 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.81-1.31 (m, 18H), 1.22 (m, $J=11.6\text{Hz}$, 6H), 1.17-0.90 (m, 14H), 0.90-0.68 (m, 4H), 0.63 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H). MS: Calculated for $\text{C}_{88}\text{H}_{144}\text{N}_{14}\text{O}_{31}=1893.0$; Found ES-正 $m/z=969.5$ (M/2+ Na^+).

[0403] 以类似方式制备以下化合物:

[0404] 实施例19: 化合物30

[0405] 化合物30:以类似方式由化合物7和叠氮基-PEG5-叠氮化物制备。

[0406]

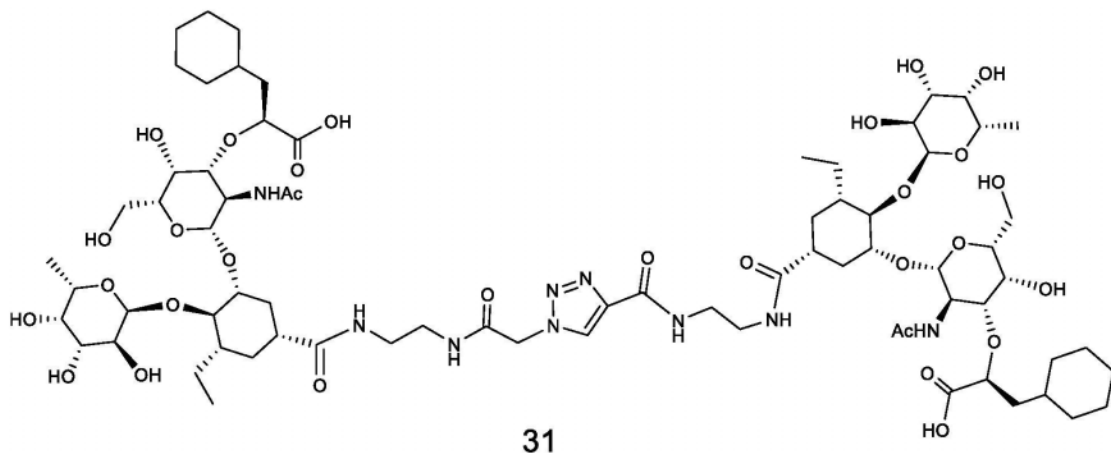


[0407] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.33 (s, 2H), 4.88 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 2H), 4.77 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.55 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 4.39 (m, 2H), 4.22 (q, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.13 (q, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.00 (宽d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H), 3.93 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 4H), 3.85 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.74 (dd, $J=10.5, 3.2\text{Hz}$, 2H), 3.70 (宽d, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 3.69-3.62 (m, 4H), 3.59 (m, $J=7.7\text{Hz}$, 6H), 3.53 (m, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.47 (m, $J=11.4, 4.1\text{Hz}$, 12H), 3.43-3.31 (m, 6H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.17 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 2H), 2.20 (m, $J=14.0\text{Hz}$, 8H), 2.01 (m, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.75-1.31 (m, 18H), 1.22 (m, $J=12.1\text{Hz}$, 6H), 1.16-0.91 (m, 14H), 0.91-0.69 (m, 4H), 0.63 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H). MS: Calculated for $\text{C}_{92}\text{H}_{152}\text{N}_{14}\text{O}_{33}=1981.0$; Found ES- 正 $m/z=1013.6$ ($M/2+\text{Na}^+$).

[0408] 实施例20: 化合物31

[0409] 化合物31: 向化合物2 (30mg, 38 μmole) 和化合物9 (46mg, 57 μmole) 的蒸馏水 (2mL) 溶液中依次加入 CuSO_4 -THPTA 溶液 (0.04M) (0.2mL) 和抗坏血酸钠 (1.5mg, 7.6 μmole)。将所得溶液在室温下搅拌4小时。将溶液在高真空下浓缩, 并通过HPLC纯化残余物。收集产物部分并蒸发, 再溶于最少量的蒸馏水中, 然后冻干过夜, 得到化合物31, 为白色固体 (3.5mg, 6%)。

[0410]



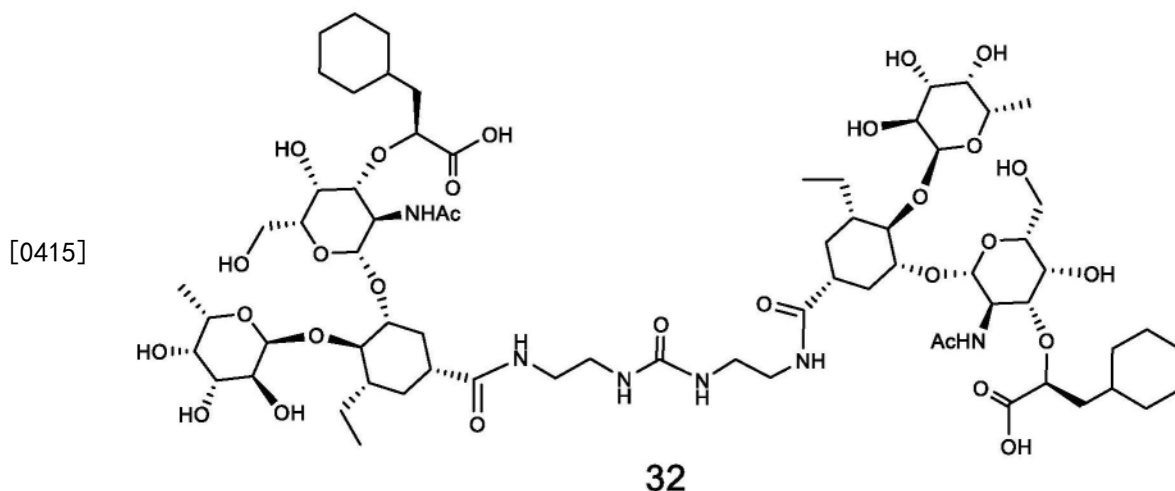
[0411] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.39 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.97 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 4.85 (m, 2H), 4.45 (宽t, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.91-3.78 (m, 6H), 3.77-3.62 (m, 12H), 3.61-3.40 (m, 8H), 3.40-3.16 (m, 8H), 2.24 (m, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.98 (two s, 6H), 1.89-1.37 (m, 20H), 1.36-1.24 (m, 4H), 1.23-0.94 (m, 18H), 0.93-0.77 (m, 4H), 0.71 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H). MS:

Calculated for $C_{73}H_{119}N_9O_{30}$ = 1601.8; Found ES- 负 m/z = 1600.5 (M-H).

[0412] 实施例21: 化合物32

[0413] 化合物32: 向化合物1 (25mg, 34 μ mol) 和羰基二咪唑 (2.3mg, 14 μ mol) 的无水DMF (1mL) 溶液中加入DIPEA (20 μ L)。将所得溶液在室温下在 N_2 气氛下搅拌过夜。将反应混合物在高真空下浓缩, 并通过HPLC纯化残余物。收集产物部分并蒸发, 再溶于最少量的蒸馏水中, 然后冻干过夜, 得到化合物32, 为白色固体 (1.6mg, 8%)。

[0414] 化合物32 (替代合成): 向化合物1 (0.77g, 1.04mmol) 的无水DMSO (3mL) 溶液中加入双(对硝基苯基)碳酸酯 (0.15g, 0.49mmol) (3mL)。将反应混合物在40 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。将反应混合物冻干至干。通过反相C-18柱色谱法纯化残余物, 用水/MeOH溶液 (梯度从9/1v/v变化至1/9v/v) 洗脱。浓缩产物部分并冻干, 得到所需产物, 为白色固体 (0.47g, 0.31mmol, 48%)。

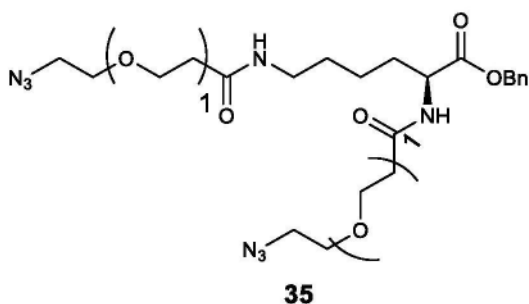


[0416] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 4.92 (d, J = 4.0Hz, 2H), 4.81 (q, J = 6.7Hz, 2H), 4.42 (宽d, J = 8.5Hz, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 6H), 3.73-3.56 (m, 12H), 3.45 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.36 (宽d, J = 10.1Hz, 2H), 3.29-3.00 (m, 12H), 2.23 (宽t, J = 12.7Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.75 (宽d, J = 12.5Hz, 4H), 1.69-1.35 (m, 18H), 1.35-1.16 (m, 6H), 1.15-0.92 (m, 16H), 0.91-0.62 (m, 12H); MS: Calculated for $C_{69}H_{116}N_6O_{29}$ = 1492.7; Found ES- 负 m/z = 1491.5 (M-H).

[0417] 实施例22: 中间体35

[0418] 化合物35: 将L-赖氨酸 (OBn酯) (0.15g, 0.49mmol) 的无水DMF (3mL) 溶液冷却至0 $^{\circ}$ C, 并加入DIPEA (0.35mL, 2.0mmol)。将溶液搅拌10分钟。在5分钟内将该溶液加入到 N_3 -PEG1-NHS酯 (化合物34) (0.30g, 1.16mmol) 的溶液中, 然后加入催化量的DMAP (20mg)。将所得溶液搅拌过夜, 同时将温度逐渐升至室温。浓缩溶液, 将残余物在高真空下干燥30分钟至干, 然后通过Combi-flash (EtOAc/MeOH, 仅EtOAc-2/1, v/v) 直接纯化。收集产物部分并蒸发, 然后在高真空下干燥, 得到化合物35, 为浅黄色凝胶 (0.25g, 0.48mmol, 98%)。MS: 计算值 (C23H34N8O6, 518.2), ES- 正 (519.2, M+1, 541.2M+Na)。

[0419]

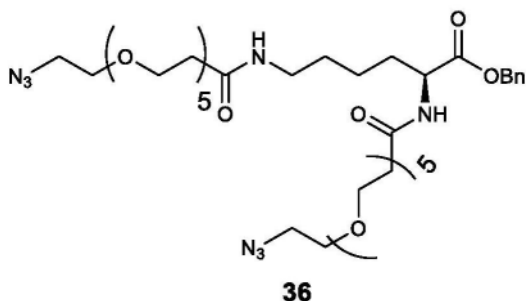


[0420] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.47-7.22 (m, 5H), 5.31-5.03 (dd, 2H), 4.45 (dd, $J=8.7, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.86-3.66 (m, 4H), 3.63 (q, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 3.45-3.24 (m, 7H), 3.17 (td, $J=6.9, 4.9\text{Hz}$, 2H), 2.63-2.48 (m, 2H), 2.45 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.86 (dtd, $J=13.3, 8.0, 5.2\text{Hz}$, 1H), 1.80-1.63 (m, 1H), 1.63-1.45 (m, 2H), 1.39 (m, 2H).

[0421] 实施例23: 中间体36

[0422] 化合物36: 以类似方式由化合物33和叠氮基-PEG5-NHS酯制备, 收率58%。

[0423]

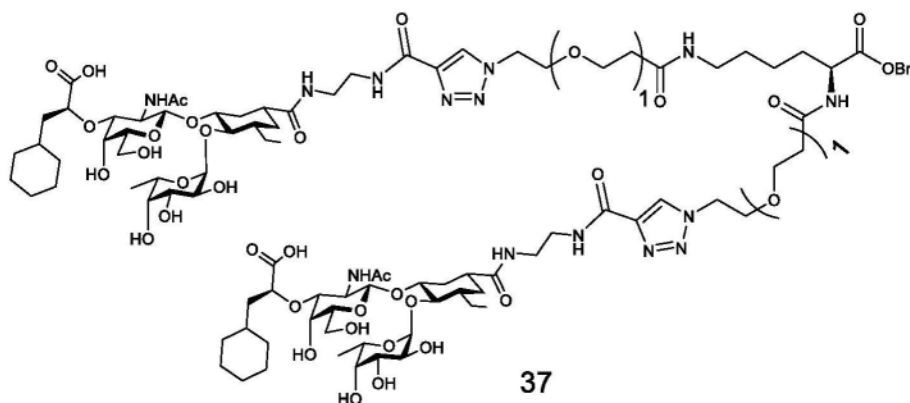


[0424] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.48-7.26 (m, 5H), 5.29-5.09 (dd, 2H), 4.45 (dd, $J=8.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.55 (m, 41H), 3.43-3.36 (m, 5H), 3.33 (p, $J=1.7\text{Hz}$, 12H), 3.17 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.44 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 3H).

[0425] 实施例24: 化合物37

[0426] 化合物37: 向化合物35 (24mg, 46 μmole) 和化合物2 (94mg, 0.12mmole) 在MeOH (1mL) 和水 (1mL) 溶液中的溶液中依次加入 CuSO_4 -THPTA溶液 (0.04M, 0.23mL, 20 μmole) 和抗坏血酸钠 (2.7mg, 14 μmole)。将所得溶液在室温下搅拌3天。在减压下浓缩溶液, 并通过C-18柱 (水/MeOH, 仅水-1/4, v/v) 分离单偶联产物和双偶联产物的混合物。为了完成反应, 将该混合物在40 $^\circ\text{C}$ 下过夜再经历上述反应条件。然后使用透析管MWCO 1000将反应溶液用水透析, 同时每6小时更换蒸馏水。收集管中的水溶液并冻干, 得到化合物37, 为白色固体 (53mg, 收率55%)。

[0427]

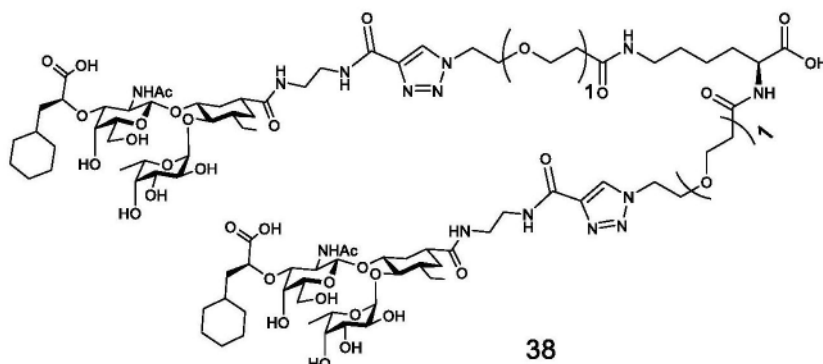


[0428] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.27 (宽两个s, 2H), 7.27 (m, 5H), 5.05 (宽s, 2H), 4.92 (宽s, 2H), 4.81 (m, 2H), 4.62-4.28 (m, 6H), 4.20 (m, 1H), 4.09-3.55 (m, 26H), 3.55-3.10 (m, 13H), 2.93 (宽t, 2H), 2.42 (宽t, 2H), 2.31 (宽t, 2H), 2.20 (m, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.95 (m, 10H), 1.84-1.36 (m, 12H), 1.35-0.91 (m, 12H), 0.91-0.72 (m, 10), 0.71-0.60 (宽t, 8H) MS: Calculated ($\text{C}_{97}\text{H}_{152}\text{N}_{14}\text{O}_{36}$, 2089.0), ES- 负 (2088.6, $M-1$, 1042.9 $M/2-1$).

[0429] 实施例25: 化合物38

[0430] 化合物38: 在室温下, 在 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10mg) 存在下, 将化合物37 (13mg, 6.2 μmole) 的无水MeOH (2mL) 溶液氢化2小时。将溶液通过硅藻土垫过滤, 浓缩滤液。通过HPLC纯化粗产物。收集产物部分, 蒸发, 然后冻干过夜, 得到化合物38, 为白色固体 (4.5mg, 收率36%)。

[0431]

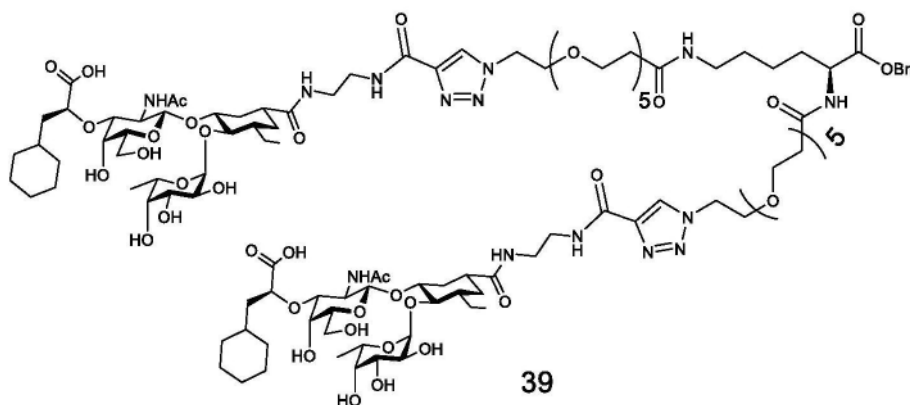


[0432] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.28 (两个s, 2H), 4.89 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.79 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.54 (q, $J=4.6\text{Hz}$, 5H), 4.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.98 (dd, $J=8.5, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.95-3.79 (m, 6H), 3.78-3.74 (m, 5H), 3.73-3.67 (m, 6H), 3.66-3.55 (m, 13H), 3.54-3.32 (m, 11H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.18 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.49-2.33 (m, 2H), 2.30 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.19 (宽t, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.92 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 6H), 1.79-1.33 (m, 24H), 1.23 (m, 3H), 1.18-0.89 (m, 20H), 0.88-0.69 (m, 5H), 0.64 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H) MS: Calculated ($\text{C}_{90}\text{H}_{146}\text{N}_{14}\text{O}_{36}$, 1999.0), ES- 负 (1219.2 $M/2-1$).

[0433] 实施例26: 化合物39

[0434] 化合物39: 使用类似的程序, 从化合物2和化合物36开始制备化合物39, 产率52%。

[0435]

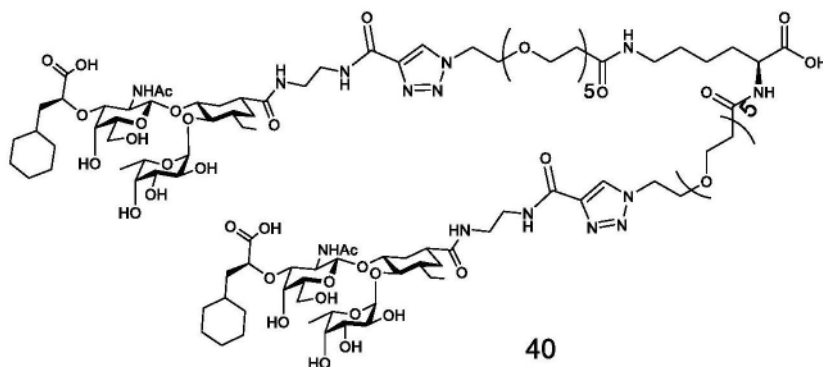


[0436] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.35 (s, 2H), 7.41-7.20 (m, 5H), 5.21-5.01 (dd, 2H), 4.92 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.81 (m, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.58 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 4.42 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.35-4.21 (m, 1H), 3.88 (m, $J=5.0\text{Hz}$, 6H), 3.84-3.75 (m, 5H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.69-3.59 (m, 11H), 3.58-3.44 (m, 36H), 3.43-3.34 (m, 6H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.20 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 2H), 3.03 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.46 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 2.37 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.20 (宽 t, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.82-1.33 (m, 24H), 1.32-1.18 (7H), 1.17-0.91 (m, 17H), 0.90-0.72 (m, 5H), 0.67 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H) MS: Calculated ($\text{C}_{113}\text{H}_{184}\text{N}_{14}\text{O}_{44}$, 2441.2), ES- 负 (1219.2M/2-1).

[0437] 实施例27: 化合物40

[0438] 化合物40: 使用类似的程序, 从化合物39开始制备化合物40, 产率26%。

[0439]

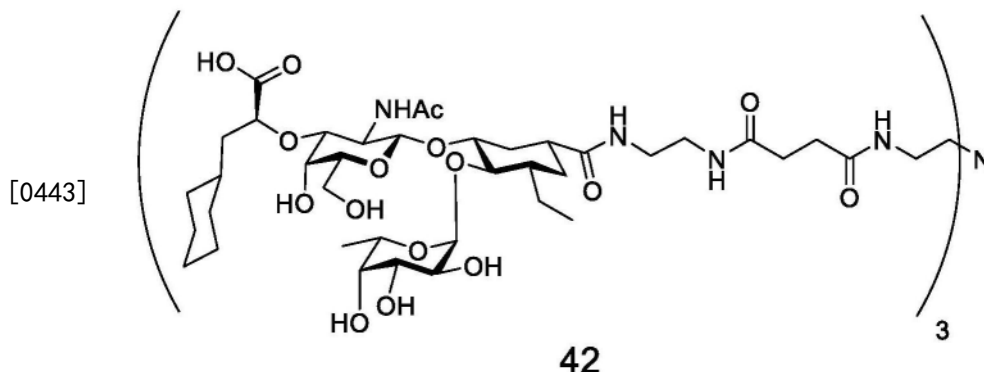


[0440] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 8.36 (两个 s, 2H), 4.90 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 2H), 4.80 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.58 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 5H), 4.41 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.05 (dd, $J=8.5, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.98-3.82 (m, 5H), 3.81-3.72 (m, 5H), 3.72-3.59 (m, 11H), 3.59-3.32 (m, 34H), 3.32-3.11 (m, 5H), 3.06 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.38 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 2.20 (宽 t, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.78-1.32 (m, 20H), 1.32-0.88 (m, 24H), 0.89-0.70 (m, 5H), 0.66 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H) MS Calculated ($\text{C}_{106}\text{H}_{178}\text{N}_{14}\text{O}_{44}$, 2351.2), ES- 负 (1173.9M/2-1, 782.3, M/3-1).

[0441] 实施例28: 化合物42

[0442] 化合物42: 将化合物41 (描述于 JACS, 2002, 124 (47), 14085) (22mg, 49 μmol e) 和 DIPEA (28 μL , 163 μmol e) 的无水 DMF (0.3mL) 溶液冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 并加入 HATU (62mg, 163 μmol e)。将溶液搅拌 30 分钟。在 5 分钟内将该溶液加入到化合物 1 (0.12g, 163 μmol e) 的溶液中。将所得溶液搅拌过夜。使用透析管 MWCO 1000 将反应溶液用水透析, 同时每 6 小时更换蒸馏水。收

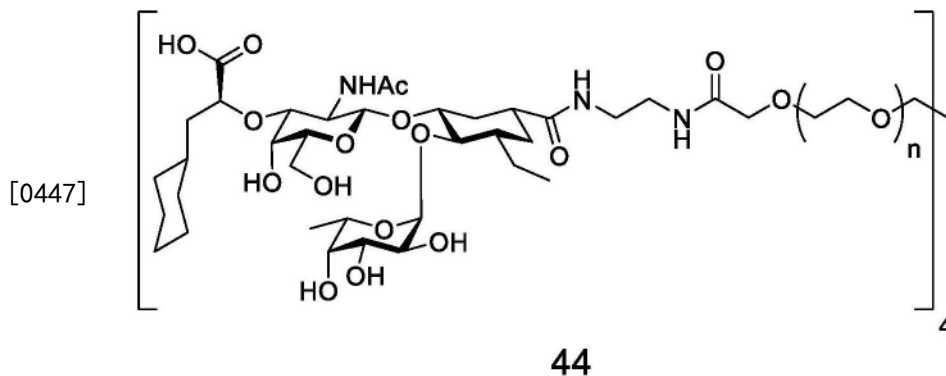
集管中的水溶液并冻干过夜,得到化合物42,为白色固体(69mg,54%)。



[0444] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.85(m, 6H), 4.52(宽s, 3H), 3.75(M, $J=11.1\text{Hz}$, 15H), 3.69-3.52(m, 12H), 3.38(宽t, $J=1.7\text{Hz}$, 3H), 3.37-3.06(m, 45H, 被MeOH部分隐藏), 2.67(m, 6H), 2.52-2.34(m, 15H), 2.15(宽t, 3H), 2.08-1.96(m, 3H), 1.88(m, 12H), 1.73(m, 3H), 1.70-1.37(m, 12H), 1.36-0.98(m, 36H), 0.93-0.71(m, $J=7.3\text{Hz}$, 15H). MS: Calculated for $\text{C}_{120}\text{H}_{201}\text{N}_{13}\text{O}_{48}$ = 2592.3; Found ES- 负 $m/z=1295.6$ (M/2-H).

[0445] 实施例29: 化合物44

[0446] 化合物44: 在室温下, 经1小时向四价PEG-活性酯(平均MW=20176, 0.5g, 0.24mmole)的DMSO(5mL)溶液中加入化合物1(1.4g, 1.93mmole)和DIPEA(0.5mL)的蒸馏水(10mL)溶液。将所得溶液在相同条件下搅拌3天。使用透析管MWCO 1000将反应溶液用水透析, 同时每6小时更换蒸馏水。收集管中的水溶液并冻干过夜, 得到化合物44(平均链长(n)=110), 为白色固体(0.67g, 0.15mmole, 63%)。

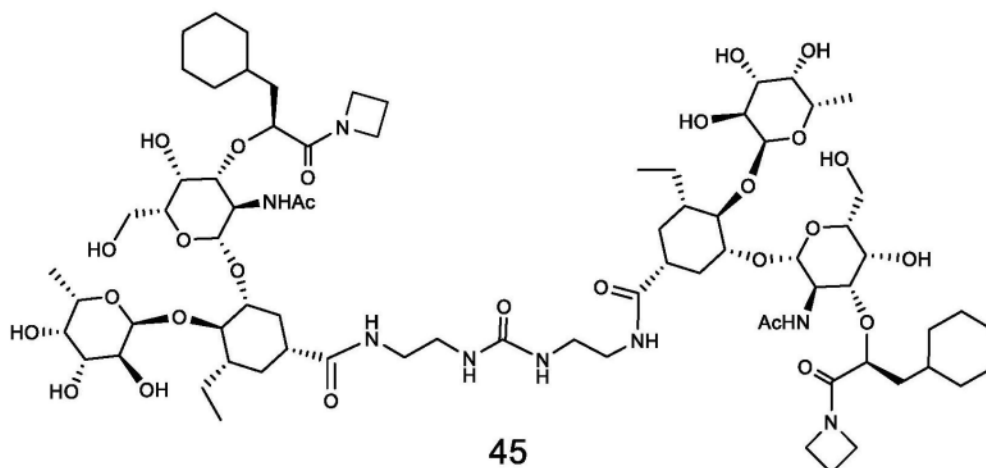


[0448] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 4.92(d, $J=4.0\text{Hz}$, 4H), 4.81(d, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 4.42(d, $J=7.8\text{Hz}$, 4H), 3.96(s, 8H), 3.78(m, 12H), 3.74-3.50(m, 188H), 3.42-3.34(m, 12H), 3.33-3.16(m, 8H), 3.10(q, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 2.37-2.14(m, 4H), 2.05(m, 4H), 1.96(s, 12H), 1.75(m, 8H), 1.70-1.33(m, 8H).

[0449] 实施例30: 化合物45

[0450] 化合物45: 将化合物32(300mg, 0.2mmole)和DIPEA(0.2mL, 1.0mmole)的无水DMF(15mL)溶液冷却至0℃。加入TBTU(200mg, 0.6mmole)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。加入氮杂环丁烷(4.0mL, 60.0mmol)。将溶液转移至密封管中并在55℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。使用Combi-flash系统通过色谱法部分纯化残余物, 并用EtOAc/MeOH/水(5/5/1, v/v/v)洗脱。使用C-18柱(水/MeOH, 9/1-1/9, v/v)将粗产物脱盐。将纯产物冻干, 得到白色固体(0.37g, 2.35mmole, 定量的)。

[0451]



[0452] ^1H NMR (400MHz, 重水) δ 4.93 (宽s, 1H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.42 (宽s, 1H), 4.19 (m, 3H), 3.97 (m, 3H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.72-3.54 (m, 6H), 3.42 (m, 2H), 3.29-3.00 (m, 6H), 2.67-2.49 (m, 0.5H), 2.35-2.15 (m, 4H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.75 (宽d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.68-1.36 (m, 8H), 1.35-1.17 (m, $J=11.3\text{Hz}$, 4H), 1.16-0.98 (dd, $J=20.5, 9.1\text{Hz}$, 7H), 0.94-0.67 (m, $J=32.9, 8.9\text{Hz}$, 5H) MS: Calculated ($\text{C}_{75}\text{H}_{126}\text{N}_8\text{O}_{27}$, 1570.8), ES-正 (1594.5, $\text{M}+\text{Na}$; 808.5 ($\text{M}/2+\text{Na}$), ES-负 (1569.6, $\text{M}-1$; 784.4, $\text{M}/2-1$).

[0453] 实施例31

[0454] E-选择蛋白活性-通过SPR分析

[0455] 在Biacore X100仪器 (GE Healthcare) 上实施表面等离子体共振 (SPR) 测量。CM5 传感器芯片 (GE Healthcare) 用于E-选择蛋白和GMI化合物之间的相互作用。根据制造商的说明书,通过胺偶联将抗-人IgG (Fc) 抗体 (GE Healthcare) 固定至芯片上。简而言之,在将N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐和N-羟基琥珀酰亚胺的1:1混合物注射7分钟 (流速为 $5\mu\text{l}/\text{min}$) 后,使用6-分钟注射以 $5\mu\text{l}/\text{min}$ 注射抗-人IgG (Fc) 抗体 ($25\mu\text{g}/\text{ml}$, 在10mM乙酸钠缓冲液中, pH5.0)。通过注射pH 8.5的1M乙醇胺/HCl来封闭剩余的活化基团。将重组人E-选择蛋白/CD63E Fc嵌合体 ($50\mu\text{g}/\text{ml}$) (R&D系统) 注射至实验细胞内,直到6000-7000RU被捕获到抗体表面上。没有重组人E-选择蛋白/CD63E注射至对照细胞内。将增加浓度的GMI化合物样品以 $30\mu\text{l}/\text{min}$ 注射至两个流动池中,并且针对对照记录所有的传感图。通过注射3M氯化镁,然后注射50mM氢氧化钠来实现抗-人IgG (Fc) 表面的再生。使用Biacore X100评估/BIA评估4.1.1软件 (GE Healthcare) 和Graphad prism 6软件分析数据。

[0456] 化合物的E-选择蛋白拮抗活性

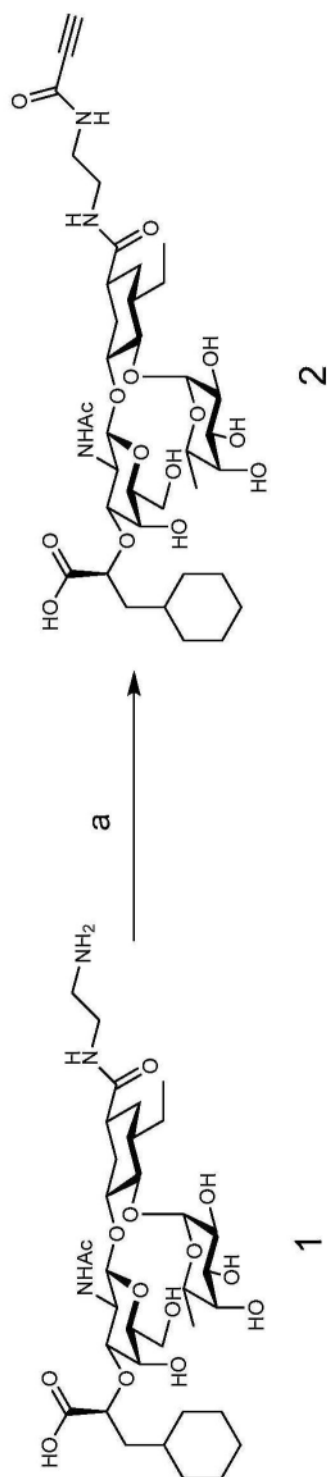
[0457]

化合物	KD (nM)
11	8.5
12	3.7
13	4.7
14	6.6
15	6.0
16	6.0
17	5.1
18	3.5
19	10.2
20	0.8
21	18.3
22	2.3
23	2.8

[0458]

24	2.4
25	3.0
27	8.6
28	3.2
29	3.2
30	2.0
31	3.3
32	8.8
37	3.9
38	6.4
39	5.1
40	5.5
42	1.5
44	8.0
45	2.1
3 (单体-CO₂H)	2260
4 (单体氮杂环丁烷)	2600

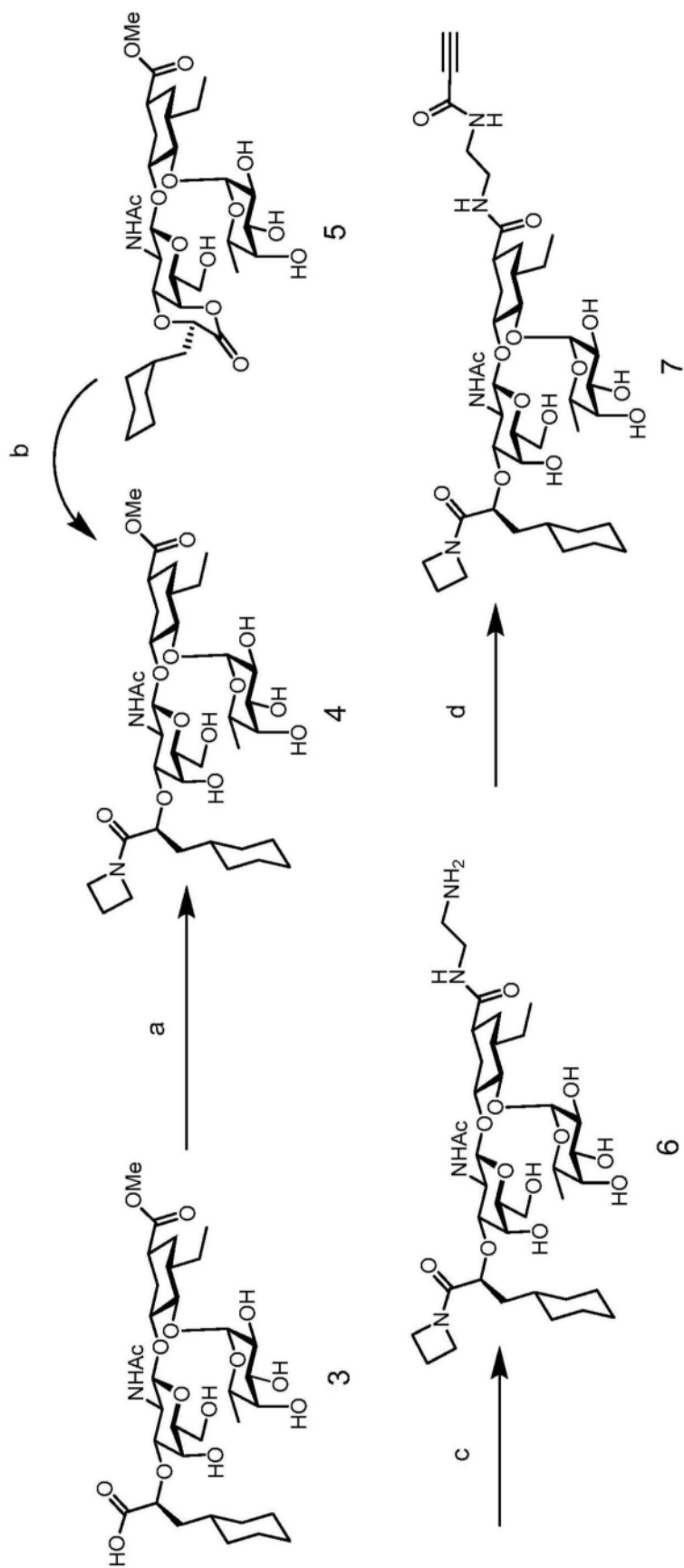
中间体2的合成



a) 丙炔酸NHS酯, DIPEA, DMF, 室温 (69%)

图1

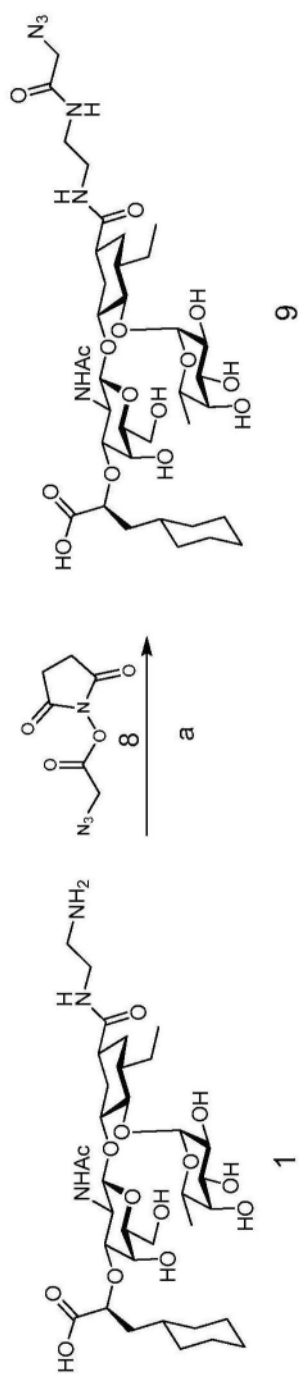
中间体7的合成



a) i. TBTU, DIPEA, DMF, 0°C, ii. 氮杂环丁烷, 0°C 至室温 (44% 化合物 4, 36% 化合物 5); b) 氮杂环丁烷, DMF, 50°C (98%);
c) 乙二胺, 60°C (91%); d) 丙炔酸NHS酯, DIPEA, DMF, 0°C 至室温 (54%)

图2

中间体9的合成



a) 化合物8, DIPEA, DMF, 室温(81%)

图3

二聚的二酰胺的合成

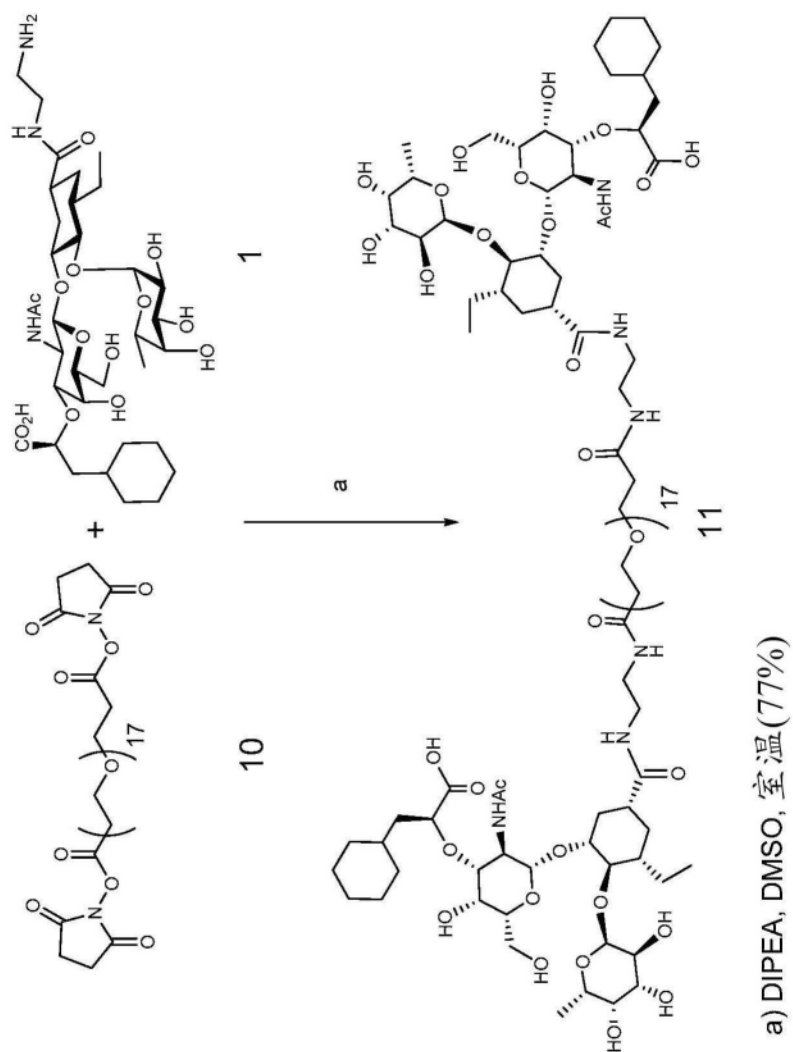


图4

二聚的二酸的酰胺化

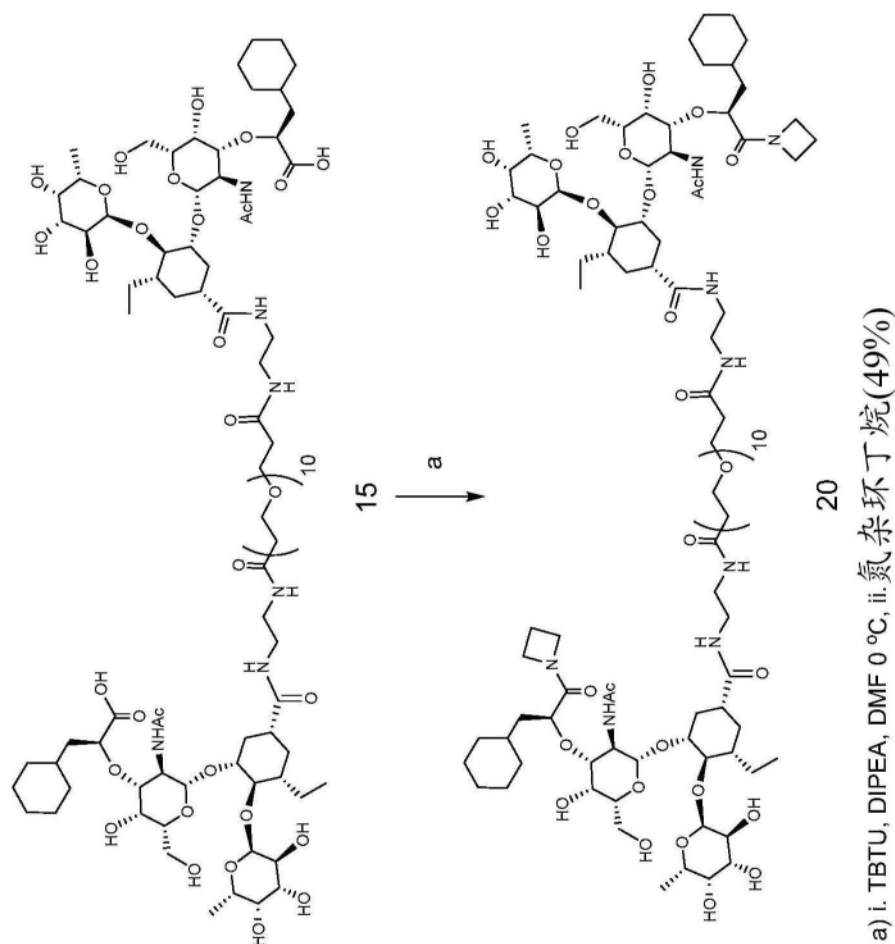
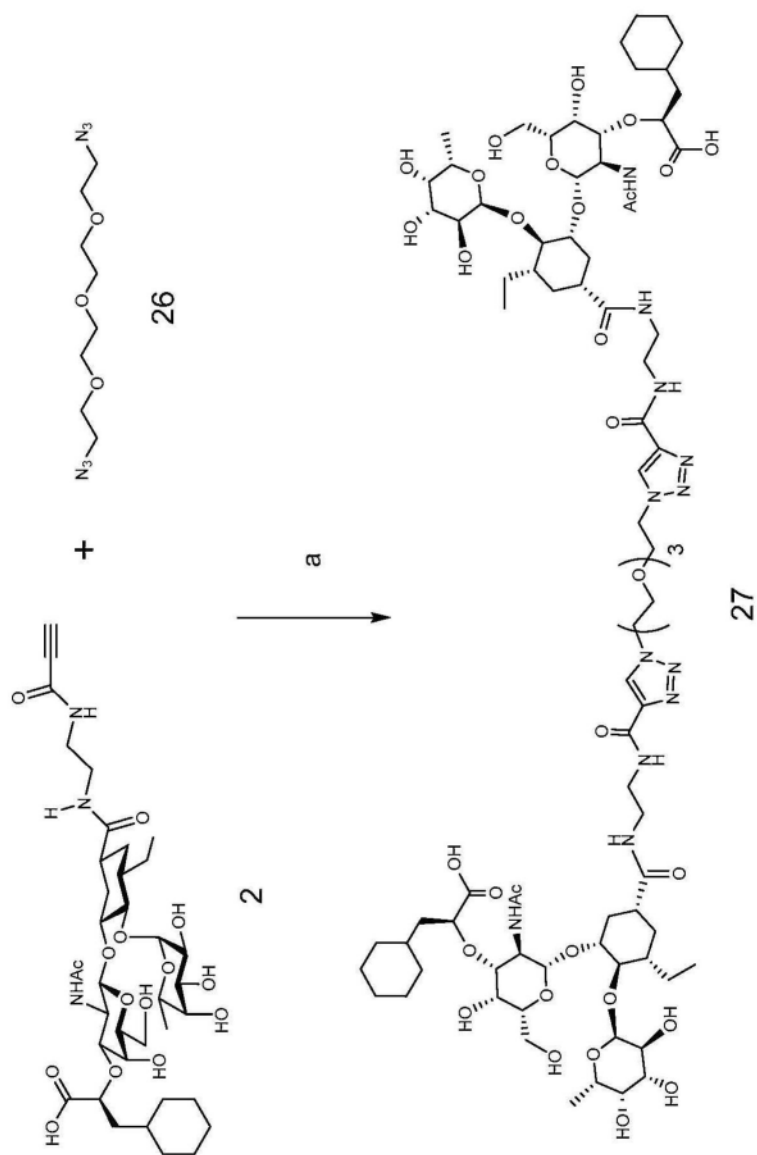


图5

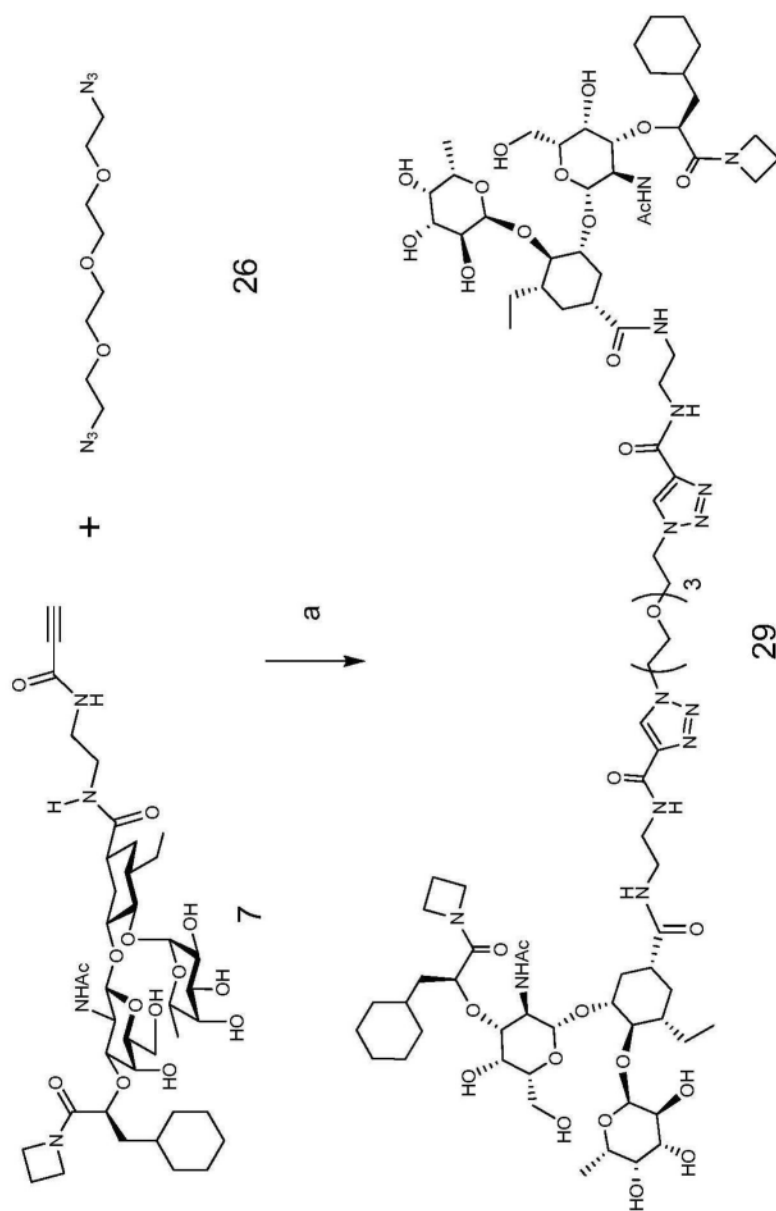
二聚的三唑基-酰胺的合成



a) 化合物 **26**, CuSO₄, THPTA, 抗坏血酸钠, MeOH, 水, 室温

图6

二聚的三唑基-二酰氨基-二酞胺的合成



a) 化合物 26, CuSO₄, THPTA, 抗坏血酸钠, MeOH, 水, 室温 (57%)

图7

二聚的三唑基乙酰胺的合成

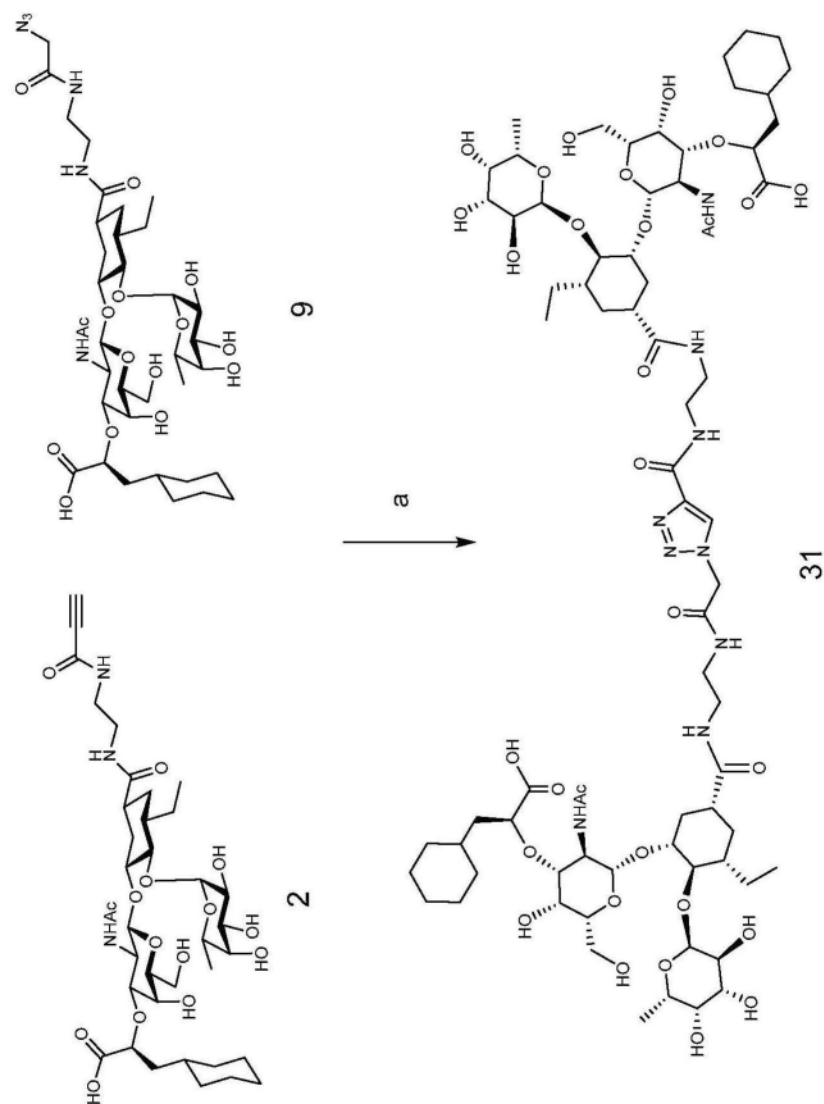
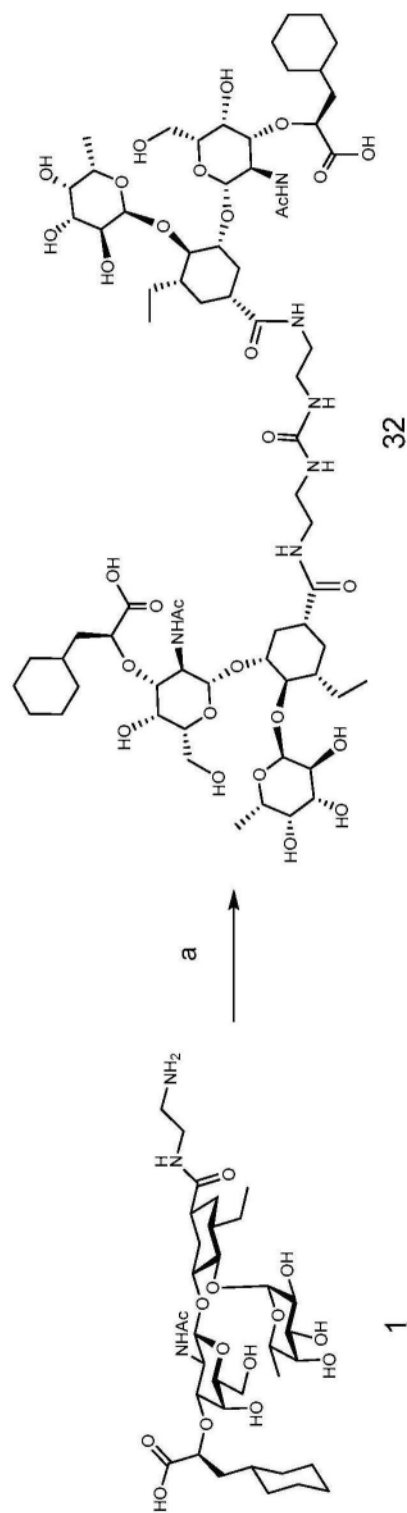


图8

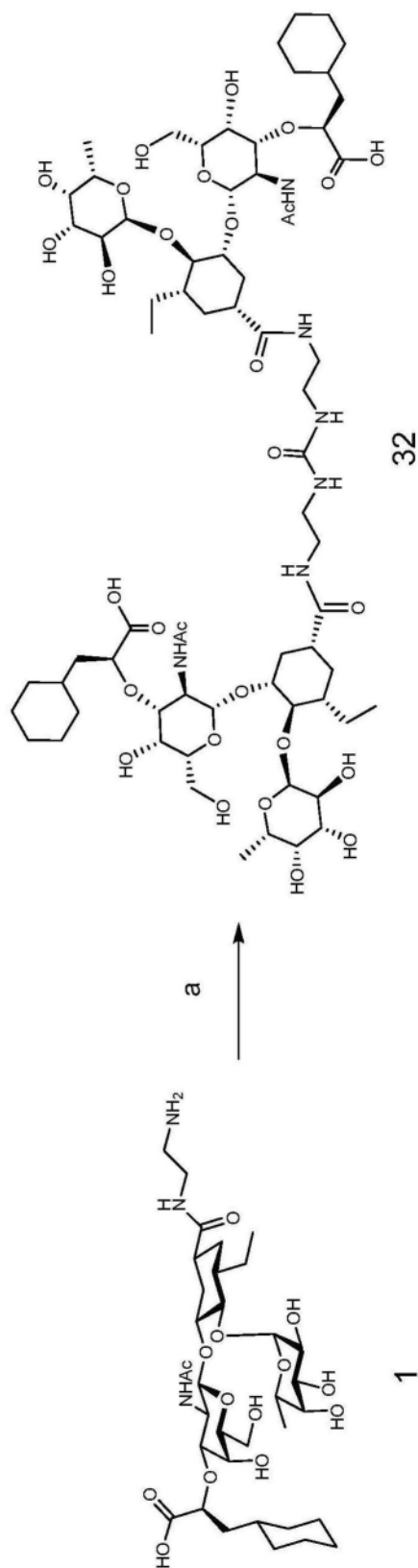
二聚脲的合成



a) 羧基二咪唑, DIPEA, DMF, 室温(8%)

图9A

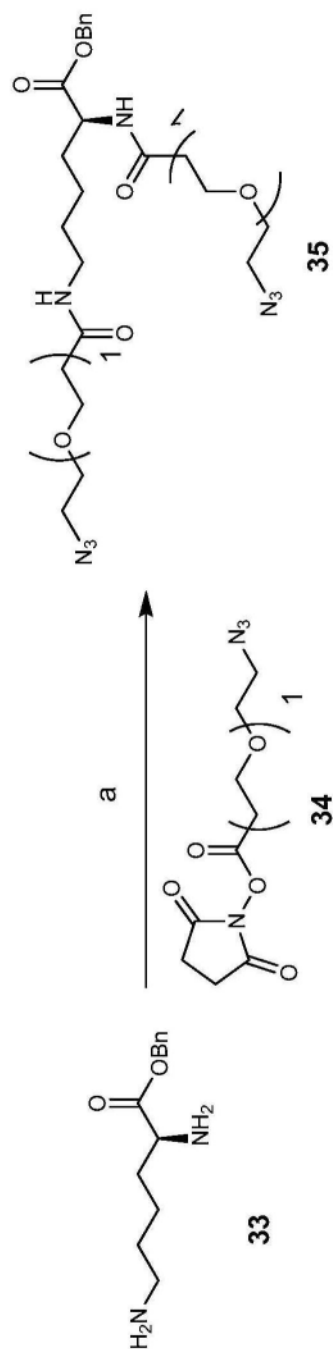
二聚脲的替代合成



a) 双(对硝基苯基)碳酸酯, DMSO, 40°C (48%)

图9B

叠氮基-酰胺赖氨酸衍生物的合成



a) DIPEA, DMAP, DMF, 0°C to room temperature (98%)

图10

二聚的基于赖氨酸的三唑基酰胺的合成

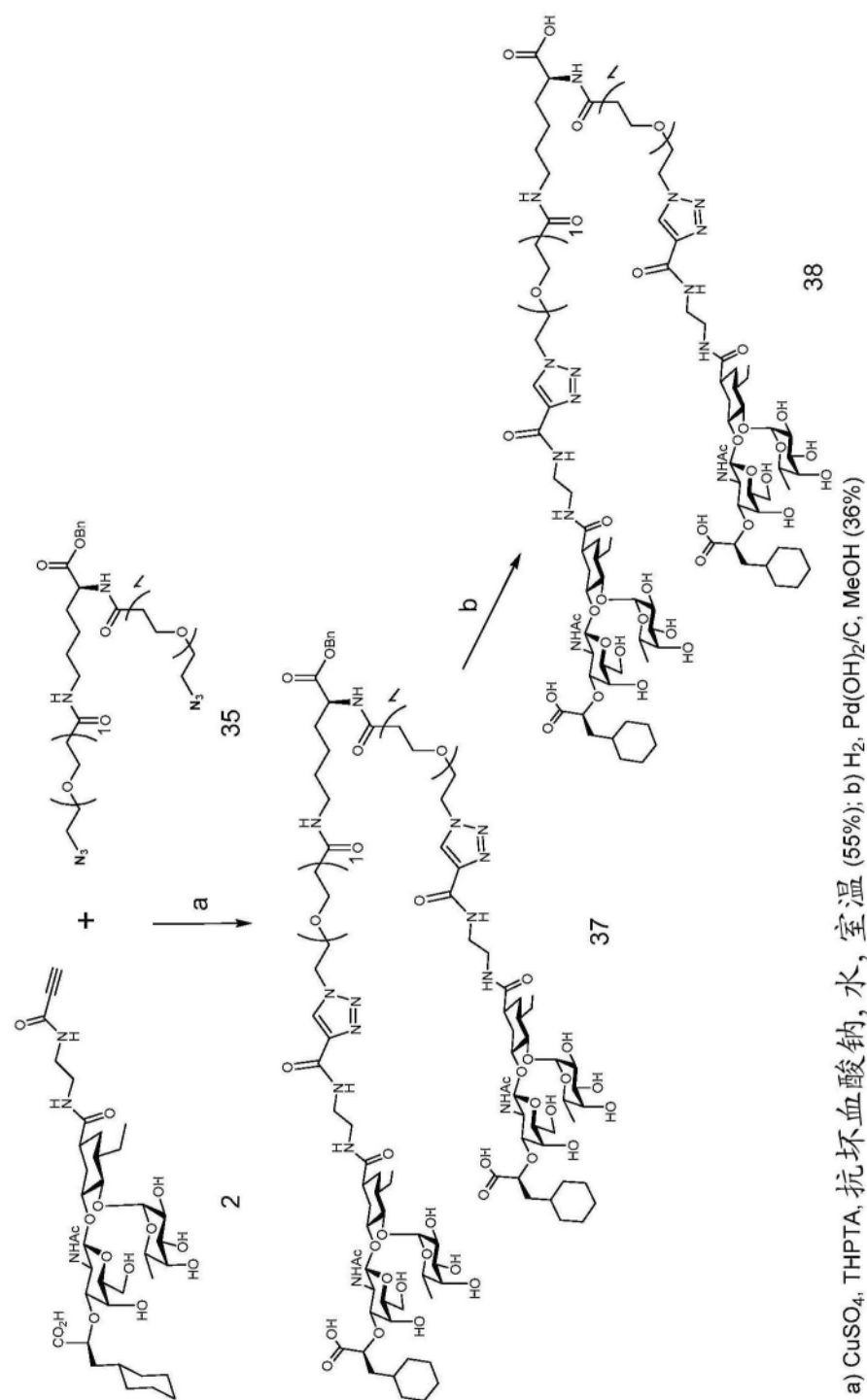
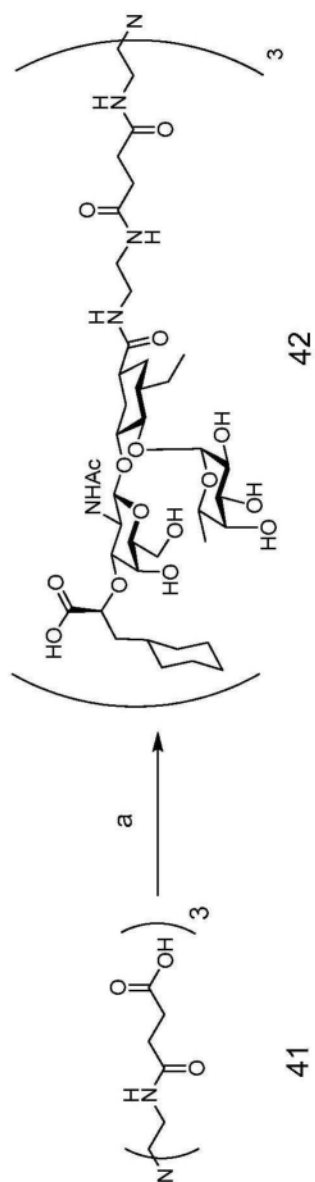


图11

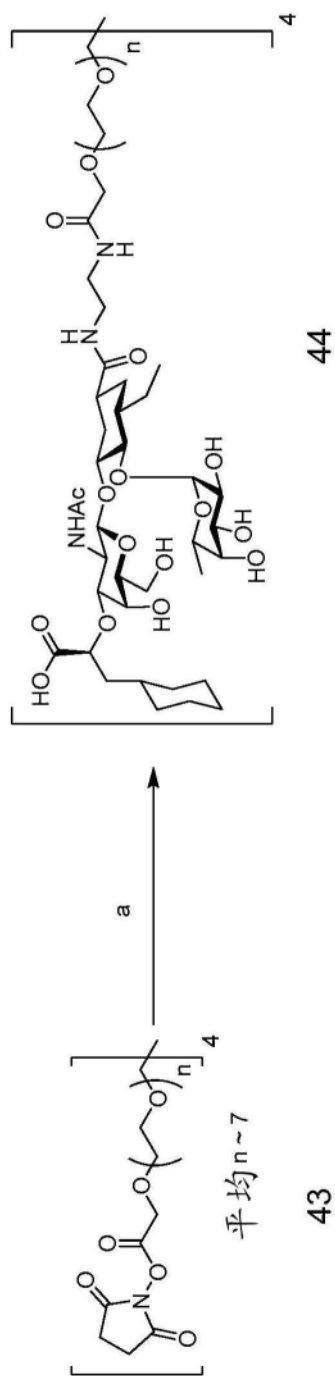
三聚的三酞胺的合成



a) 化合物 1, TBTU, DIPEA, DMSO, DMF, 0°C (54%)

图12

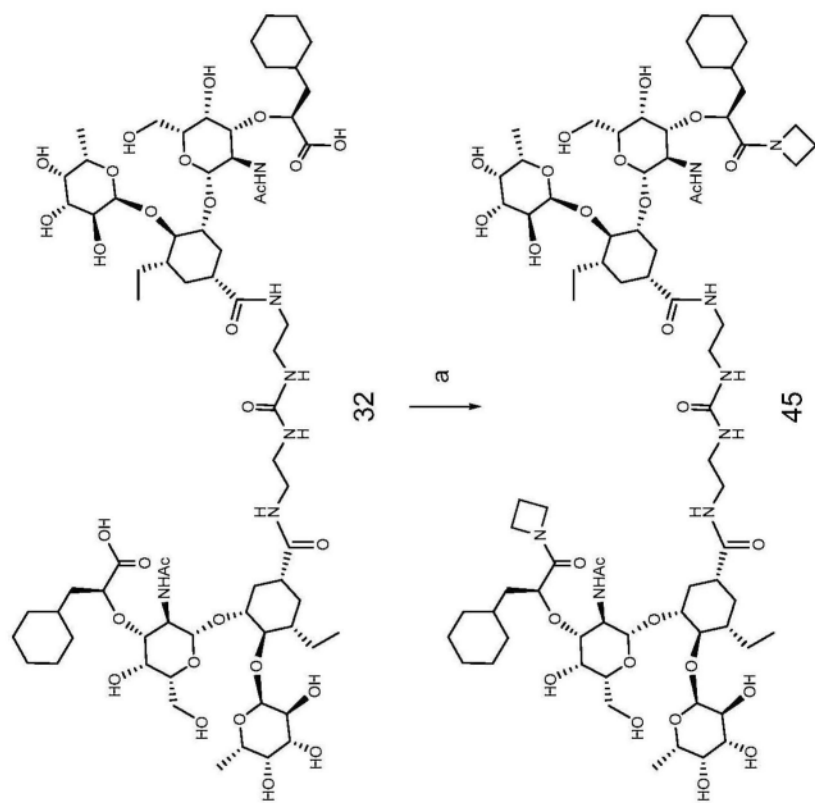
四聚的四酞胺的合成



a) 化合物 1, DIPEA, DMSO, 水, 3 天 (63%)

图13

氮杂环丁烷酰胺二聚脲的合成



a) TBTU, DIPEA, 氮杂环丁烷, DMF, 55°C (100%)

图14