



(21) 申請案號：108133127

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 12 日

(51) Int. Cl. : A61K38/26 (2006.01)

A61K47/60 (2017.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30) 優先權：2018/09/12 美國 62/730,341

2018/09/13 美國 62/730,935

2018/11/27 美國 62/771,972

(71) 申請人：瑞典商奎亞培格製藥公司 (瑞典) QUIAPEG PHARMACEUTICALS AB (SE)
瑞典(72) 發明人：克維特瓦斯基 馬瑞克 KWIATKOWSKI, MAREK (SE)；桑德 克里斯汀 SUND,
CHRISTIAN (FI)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

WO 2007/075534A2

WO 2012/080836A2

審查人員：陳瓊如

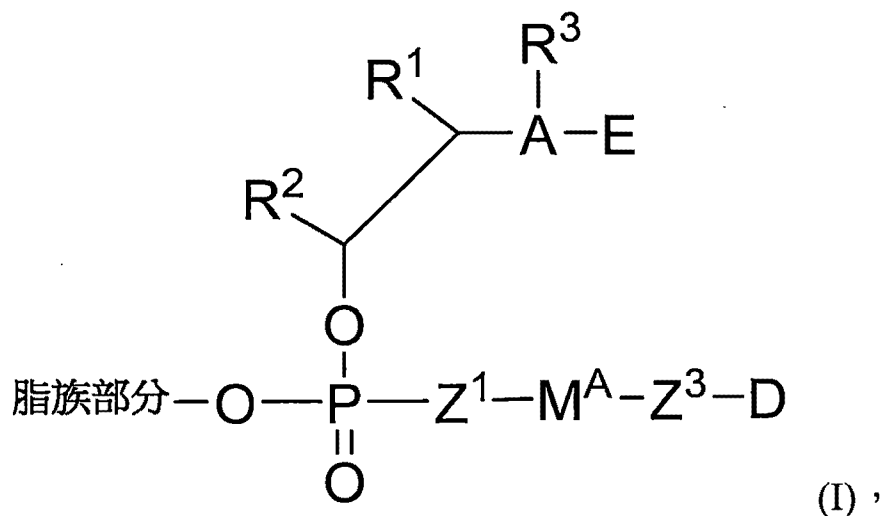
申請專利範圍項數：30 項 圖式數：12 共 197 頁

(54) 名稱

可釋放 GLP-1 共軛物

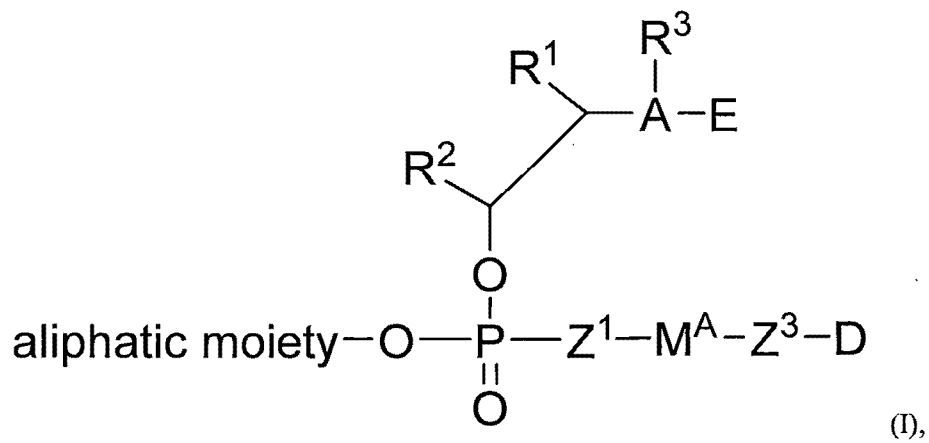
(57) 摘要

本申請提供式(I)化合物：



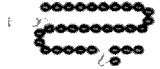

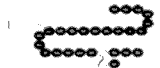
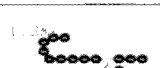
或其醫藥學上可接受的鹽，其中 D 是 GLP-多肽或其類似物的殘基，其在生理條件下進行水解以釋放 GLP-多肽或其類似物並可用於治療可以用 GLP-多肽或其類似物有益地治療的病症。

The present application provides compounds of Formula (I):



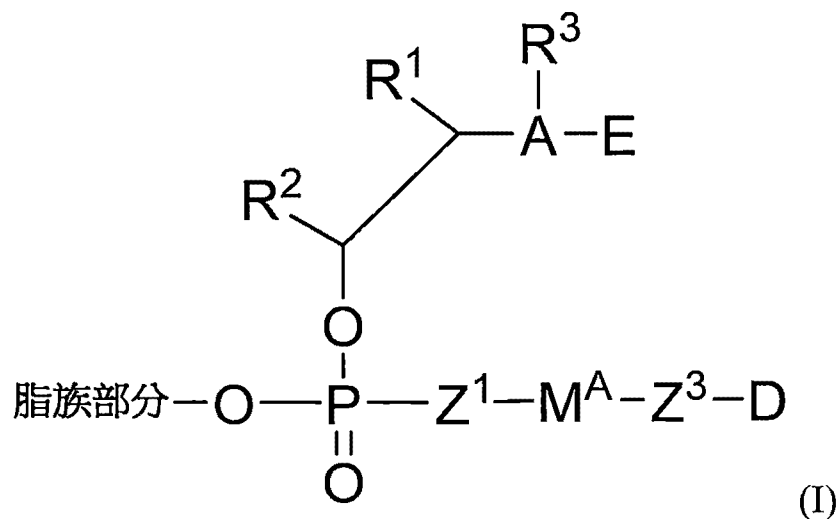
or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein D is a residue of a GLP-polypeptide or an analog thereof, which undergo hydrolysis under physiological conditions to release the GLP-polypeptide or analog thereof and which are useful in the treatment of disorders that could be beneficially treated with the GLP-polypeptide or analog thereof.

指定代表圖：

化合物	[Da]	
全長利拉魯肽, AA7-37	3748.946	
利拉魯肽片段, AA9-37 (截去AA7-8)	3540.850	
利拉魯肽片段, AA13-37 (截去AA7-12)	3106.670	
利拉魯肽片段, AA25-37 (截去AA7-24)	1869.124	

【圖1】

特徵化學式：



I834720

【發明摘要】

【中文發明名稱】

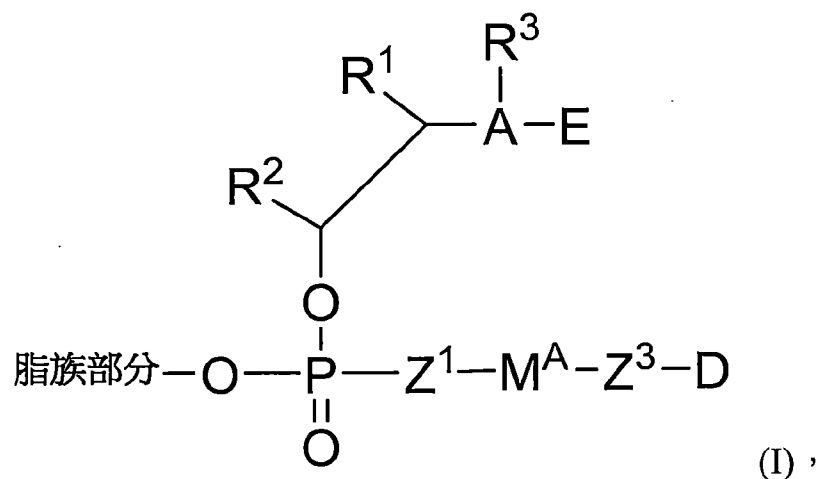
可釋放GLP-1共軛物

【英文發明名稱】

Releasable GLP-1 Conjugates

【中文】

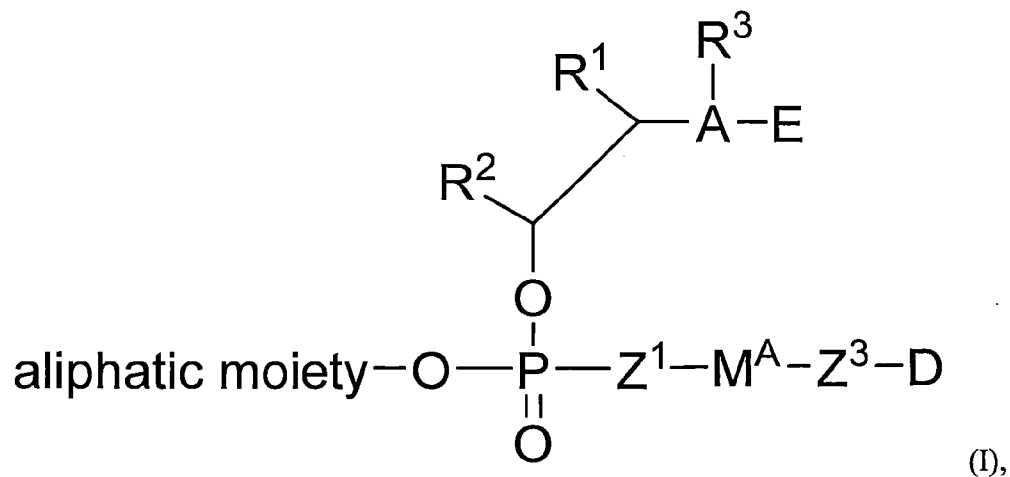
本申請提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽，其中D是GLP-多肽或其類似物的殘基，其在生理條件下進行水解以釋放GLP-多肽或其類似物並可用於治療可以用GLP-多肽或其類似物有益地治療的病症。

【英文】

The present application provides compounds of Formula (I):

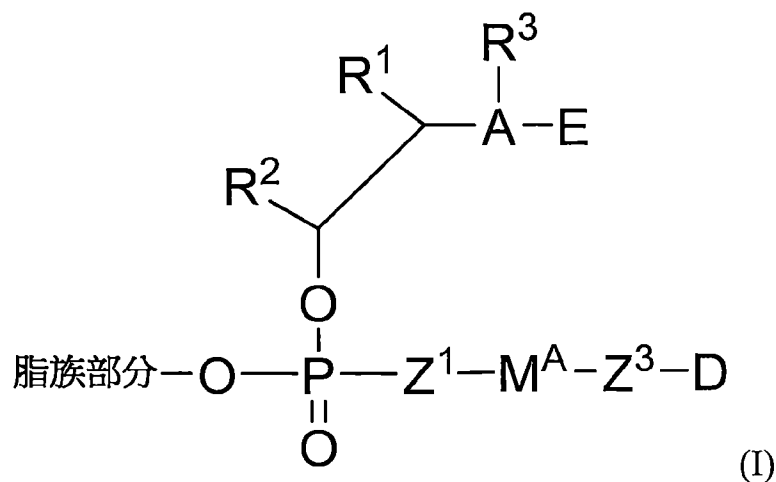


or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein D is a residue of a GLP-polypeptide or an analog thereof, which undergo hydrolysis under physiological conditions to release the GLP-polypeptide or analog thereof and which are useful in the treatment of disorders that could be beneficially treated with the GLP-polypeptide or analog thereof.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

可釋放GLP-1共軛物

【英文發明名稱】

Releasable GLP-1 Conjugates

【技術領域】

【0001】 本文件涉及胰高血糖素樣肽(GLP)的共軛物，例如，直接或間接地與脂族聚合物(例如，聚乙二醇)結合的胰高血糖素樣肽 1 (GLP-1)多肽或其類似物(例如，GLP-1 類似物)，其中所述 GLP-1 多肽或其類似物可以在體內從所述共軛物中釋放。這樣的共軛物在本文中稱為“可釋放 GLP-1 共軛物”。本文件還包括製備和使用這樣的可釋放 GLP-1 共軛物的方法和材料。

【先前技術】

【0002】 世界衛生組織(World Health Organization)估計，2014 年有超過 4 億成年人患有糖尿病，相比之下 1980 年為 1.08 億(1)。這些人中有 90%患有 2 型糖尿病。這不僅與人口增長有關，因為年齡標準化糖尿病從成年人口的 4.7%增長到 8.5%。這很大一部分與發展中國家、包括中國和印度花費在導致糖尿病的飲食(例如含糖飲料消耗)上的財富增長有關，導致糖尿病的飲食也導致體重增加和其他醫療問題，例如心血管疾病。心血管併發症是這些人發病和死亡的主要原因(2)。需要新的糖尿病治療法來對抗這種疾病及其併發症。

【0003】 一般而言，糖尿病和胰島素治療可以與體重增加相關，而胰高血糖素樣肽 1 受體(GLP-1R)激動劑經常與體重減輕相關。這引起了對使用 GLP-1R 激動劑治療體重增加以及糖尿病的興趣的增強。至少一種 GLP-1R 激動劑(利拉魯肽 (liraglutide))已被批准用於治療 2 型糖尿病以及肥胖症。世界人口的近三分之一(超過 20 億人)可被視為肥胖或顯著超重(7)。2016 年有超過 3.4 億兒童和青少年(年齡 5-19 歲)超重或肥胖(7)。雖然肥胖症經常

可以通過飲食改變來治療，但是一些急性情況，有快速導致糖尿病和嚴重疾病的危險，可受益於藥物支持治療。

【0004】 諸如 GLP-1 及其類似物之蛋白質的藥代動力學性質可通過它們與某些聚合物（例如聚乙二醇(PEG)）共軛來控制(Fee 和 Van Alstine，*Chemical Engineering Science*，61：924-934 (2006))。從蛋白質釋出聚合物可能是希望的，為的是在體內將未共軛的蛋白質遞送給患者。已經描述了生物活性分子的可釋放 PEG 化的幾種方法。本文提供了用於設計、製備和使用這樣的可釋放共軛物的改進方法。

【發明內容】

優先權之請求：

【0005】 本申請案請求於 2018 年 9 月 12 日提交之第 62/730,341 號美國臨時專利申請案、2018 年 9 月 13 日提交之第 62/730,935 號美國臨時專利申請案和 2018 年 11 月 27 日提交之第 62/771,972 號美國臨時專利申請案的優先權，所述美國臨時專利申請案的全部內容在此通過引用併入。

序列表：

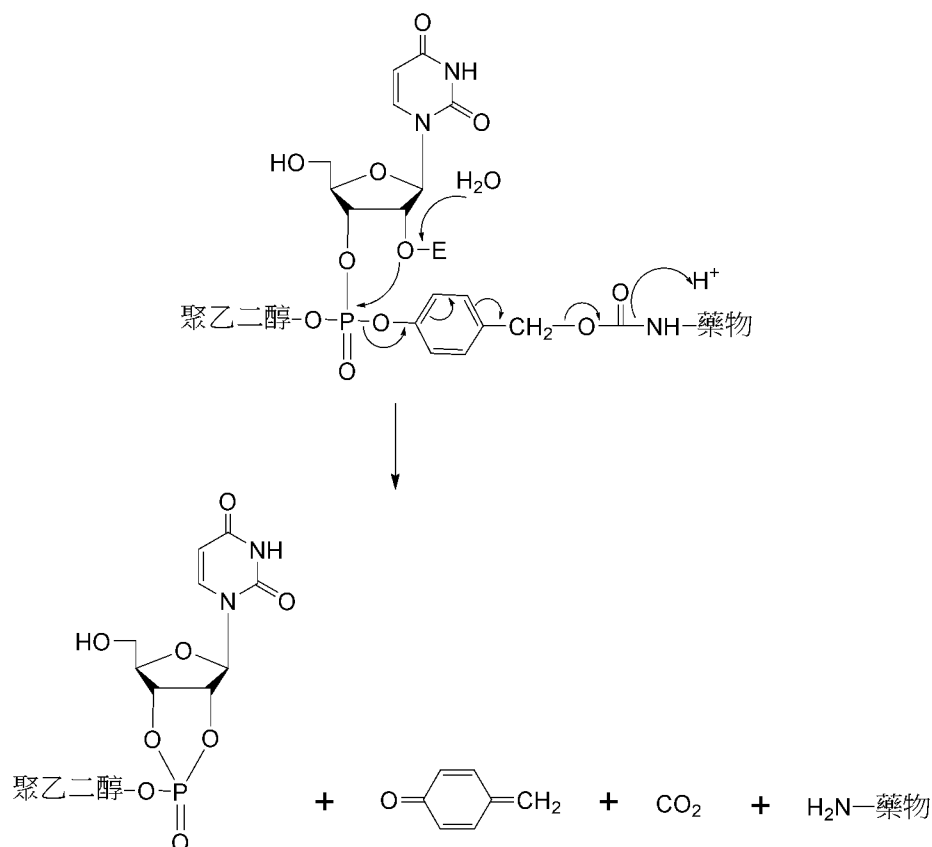
【0006】 本申請案包含序列表，該序列表已以 ASCII 格式電子提交，並藉由引用方式整體併入本文。該 ASCII 副本係建於 2019 年 10 月 22 日，名為 31152-0034WO1_SL.txt，大小為 21377 位元。

【0007】 本文提供間接地(例如，通過連接部分)與脂族聚合物(例如，聚乙二醇，PEG)結合的胰高血糖素樣肽(GLP)，例如，胰高血糖素樣肽 1(GLP-1)多肽或其類似物(例如，GLP-1 類似物)，其中所述 GLP-1 多肽或其類似物可以在體內從所述共軛物中釋放。在一些實施例中，GLP 多肽或其類似物是 GLP-1 多肽或其類似物。這樣的共軛物在本文中稱為“可釋放 GLP-1 共軛物”。本文件還包括製備和使用這樣的可釋放 GLP-1 共軛物的方法和材料。

【0008】 本文提供的可釋放共軛物基於以下發現：核糖核苷的 3'磷酸三酯基團在游離的鄰位 2'羥基部分存在下是不穩定的，並且可以在 2'羥基部分在該 3'磷酸三酯基團處分子內親核攻擊後分解。隨後的分解反應被認為

是由攻擊性親核體和磷原子的幾何形狀控制的，其中鄰位構型是最具反應性的種類，而類似的阿拉伯幾何形狀幾乎是不起反應的。本文提供的共軛物有利地提供了 GLP-1 多肽或其類似物從 PEG 或類似的含親水聚合物的共軛物中的釋放，且在 GLP-1 多肽或其類似物上先前存在的接頭和聚合物體系幾乎沒有痕跡。如下的方案 1 中顯示了一個這樣的實例：

方案 1

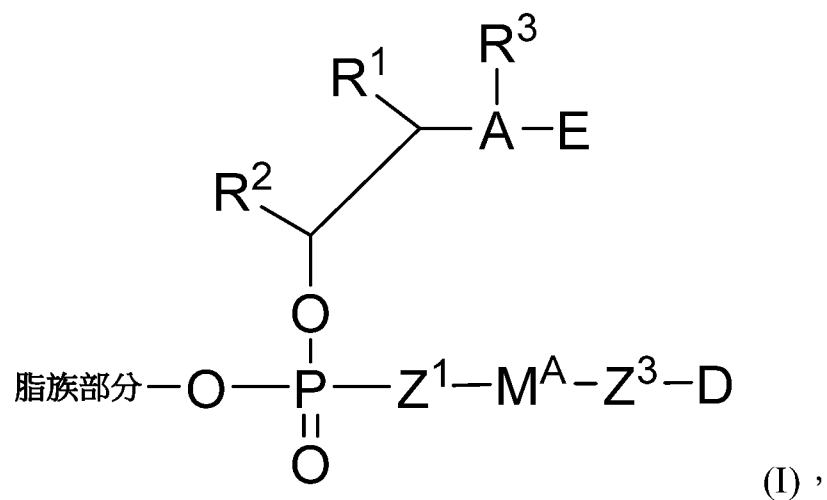


【0009】 在此實例中，基團 E 即觸發部分的裂解致使釋出的羥基對磷原子的親核攻擊，導致形成環狀磷酸三酯、醌甲基化物、二氧化碳(CO₂)、和 GLP-1 多肽或其類似物。環狀磷酸三酯可以在生理 pH 下進一步水解，導致打開 5-員環並形成兩種異構的磷酸二酯。醌甲基化物也可在生理 pH 下進一步水解(例如與水反應)，形成 4-(羥甲基)苯酚。

【0010】 對於藥物釋放而言，這樣的體系提供了超過替代共軛物的幾個優點。例如，所述體系是可修飾的，並且可以基於如上面所例示的觸發部分“E”

的身份來改變裂解。例如，E 可含有酶不穩定基團、酸不穩定官能度、或 pH 不穩定(例如，鹼不穩定)官能團。此外，由於基團 E 不直接與聚合物(例如，聚乙二醇)結合，因此避免了廣泛修飾每種共軛物的各個 E 的需要，因為可以將任何 E 部分的基本(非衍生化)形式附加到如本文所述的共軛物上。此外，使用未取代的觸發基團提供了在體內更好地控制前藥崩解動力學和釋出游離生物活性分子的潛力。最後，本文提供的可釋放共軛物表現出相當大的合成自由度。例如，參見上面的方案 1，不需要隨著在接頭部分的 3' 羥基上引入磷酸三酯的同時，選擇性地在 2' 羥基上引入 E 部分。實際上，相反的放置表現相似，使得這兩種位置異構體，無論是單獨的還是組合的，適合並可用作可釋放共軛物。

【0011】 本文提供式(I)化合物



或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

脂族部分選自聚合物、 R^{P} 及選自下列的基團：

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

R^{P} 選自視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{1-3} 烷基
- $\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-(\text{CH}_2)_m$ -、和視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基；

L 是連接基團；

m 和 p 各自獨立地是 1 至 10 的整數；

D 包含 GLP-1 多肽或其類似物的殘基；

Z^1 選自 O、S 和 $N(R^N)$ ；

Z^3 選自 O 和 $N(R^N)$ ，或者 Z^3 不存在；

A 是 O 或 N，其中當 A 是 O 時則 R^3 不存在；

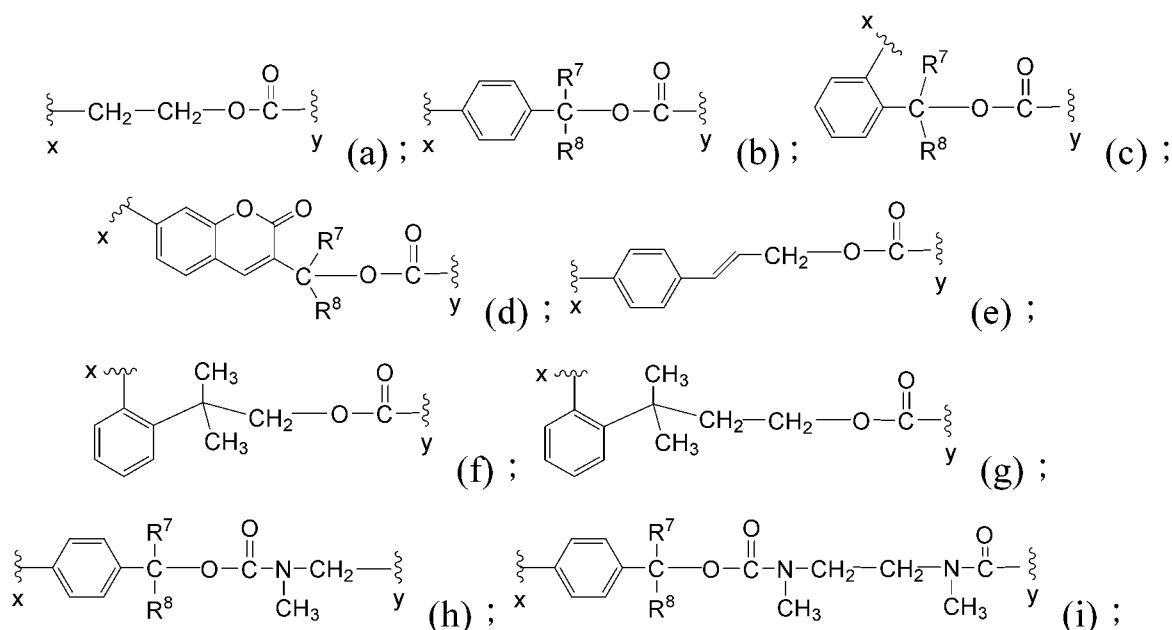
R^N 選自 H 和視情況經取代的 C_{1-6} 烷基；

R^3 選自 H 和 C_{1-6} 烷基，或者

R^3 和 R^1 ，與 A、和 R^1 所連接的碳原子一起，形成視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環；或者

R^3 和 R^2 ，與 A、 R^1 所連接的碳原子和 R^2 所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 4 員至 8 員脂族雜環；

M^A 是具有下式(a)-(i)中任一個的自犧牲基團：



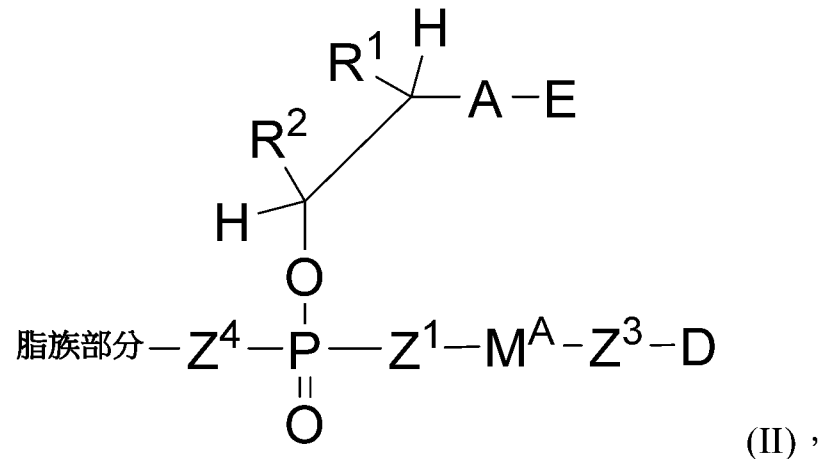
其中 x 表示與 Z^1 的連接點，並且 y 表示與 Z^3 的連接點；

R^1 和 R^2 獨立地選自由氫、視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基所組成之群組；

或者 R^1 和 R^2 與它們所連接的碳原子接合在一起形成視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基環、視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基或視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基；

或者 R^1 和 R^2 接合在一起形成核糖環系；
 R^7 和 R^8 獨立地選自 H 和 C_{1-6} 烷基；以及
 E 是可裂解部分。

【0012】 本文還提供式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

脂族部分選自聚合物、 R^P 及選自下列的基團：

聚合物-L-(CH_2) $_m$ -和聚合物-L-(CH_2 - CH_2 -O) $_p$ -(CH_2) $_m$ -；

R^P 選自視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{1-3} 烷基
 -O-(CH_2 - CH_2 -O) $_p$ -(CH_2) $_m$ -、和視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基；

L 是連接基團；

m 和 p 各自獨立地是 1 至 10 的整數；

D 包含生物活性藥物的殘基；

Z^1 選自 O、S 和 $N(R^N)$ ；

Z^3 選自 O 和 $N(R^N)$ ，或者 Z^3 不存在；

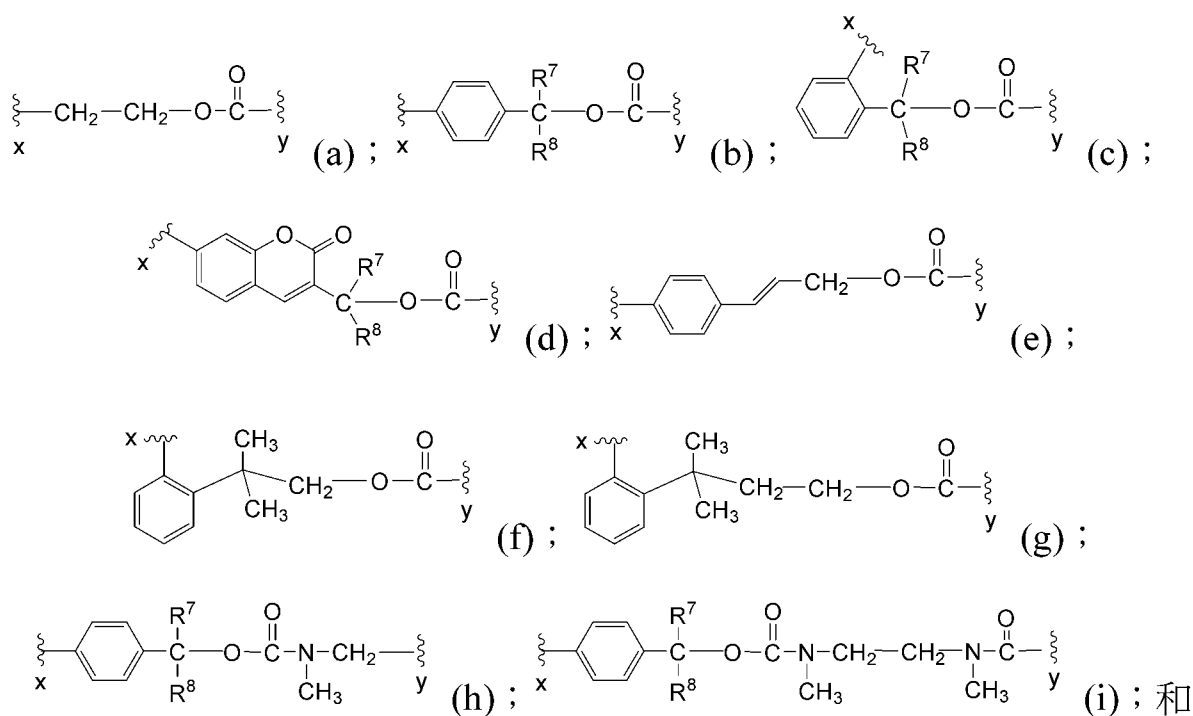
Z^4 選自 O 和 S；

A 選自 O 和 $N(R^N)$ ；

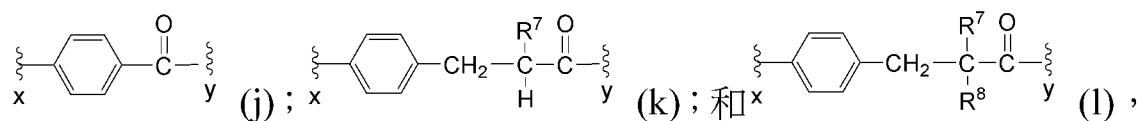
R^N 選自 H 和視情況經取代的 C_{1-4} 烷基；

M^{A} 是選自下列的雙自由基；

i. 具有下式(a)-(i)中任一個的自犧牲基團：



ii. 選自下式(j)-(l)中任一個的穩定雙自由基：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點，y 表示與 Z^3 的連接點；

R^1 和 R^2 獨立地選自由氫、視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基所組成之群組；

或者 R^1 和 R^2 與它們所連接的碳原子接合在一起形成視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基環、視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基或視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基；

或者 R^1 和 R^2 接合在一起形成核糖環系；

R^7 和 R^8 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、胺基、(C_{1-6} 烷基)胺基、二-(C_{1-6} 烷基)胺基、醯基胺基和受保護的胺基基團；以及

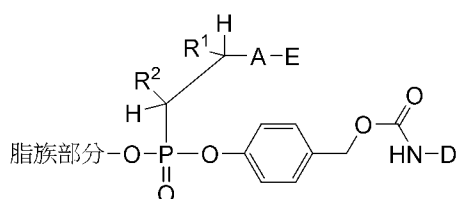
E 是可裂解部分。

【0013】 本文還提供藥物組合物，其包含式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上

可接受的鹽和醫藥學上可接受的載體。

【0014】 本公開還提供治療有需要的個體的疾病或病症的方法，所述方法包括向所述個體施用治療有效量的式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上可接受的鹽、或如本文所述的藥物組合物。在一些實施例中，疾病或病症選自糖尿病和肥胖症。

【0015】 本公開還提供製備下式化合物或其醫藥學上可接受的鹽的方法：



其中脂族部分、 R^1 、 R^2 、A、E 和 D 如本文所述。

【0016】 除非另有定義，本文中使用的所有技術和科學術語具有的含義與本申請所屬領域普通技術人員通常理解的相同。本文描述了用於本申請的方法和材料；也可以使用本領域已知的其他合適的方法和材料。材料、方法和實例僅僅是說明性的而不意欲是限制性的。在本文中提到的所有出版物、專利申請、專利、序列、資料庫條目和其它參考資料都通過引用整體併入。在衝突的情況下，以本說明書（包括定義）為準。

【0017】 本申請案的其他特徵和優點將從以下詳細描述和附圖、以及從申請專利範圍中顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0018】 圖 1 是說明用蛋白水解酶二肽基肽酶 IV DPP-IV 消化後觀察到的利拉魯肽同種型的表（按出現順序分別為 SEQ ID NO: 4-7）。

圖 2 顯示了 2.67 μM 利拉魯肽和化合物 7 在 10 mM Na_2HPO_4 pH 7.6 中 37°C 下用 50 mU/mL DPP-IV 消化 15 小時後的譜圖（按出現順序分別為 SEQ

ID NO: 4、6、5、4 及 6)。

圖 3 顯示了在 37°C 和 pH 7.4 下用 DPP-IV 消化 96 小時後，利拉魯肽樣品中的全長利拉魯肽和利拉魯肽片段的萃取離子層析圖(EIC)跡線的例示性數據。

圖 4 是利拉魯肽和化合物 7 在 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4 中 37°C 下用 50 mU/mL DPP-IV 消化後以任意單位顯示的利拉魯肽濃度的線圖。

圖 5 是利拉魯肽在 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4 中 37°C 下用 50 mU/mL DPP-IV 消化後以任意單位顯示的利拉魯肽片段濃度的線圖。

圖 6 是化合物 7 在 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4 中 37°C 下用 50 mU/mL DPP-IV 消化後以任意單位顯示的利拉魯肽片段濃度的線圖。

圖 7 是利拉魯肽和化合物 7 在 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4 中 37°C 下用 50 mU/mL DPP-IV 消化後以任意單位顯示的所有觀察到的利拉魯肽片段總和的濃度的線圖。

圖 8 提供了 GLP-1 類似物的非限制性實例(按出現順序分別為 SEQ ID NO: 12、14、4 及 23-25)。

圖 9 是繪製對於指定量的利拉魯肽(SEQ ID NO:3)和化合物 7 檢測到的利拉魯肽生物活性量的圖。

圖 10 是繪製通過在大鼠血漿中培養指定的時間從化合物 7 釋放的利拉魯肽生物活性量的圖。

圖 11 包含的圖繪製了在指定時間從施用利拉魯肽(SEQ ID NO:3；組 1)或化合物 7(組 2)的大鼠收集的合併樣品中檢測到的利拉魯肽的量(ng/mL)。

圖 12 包含的圖繪製了在指定時間從施用利拉魯肽(SEQ ID NO:3；組 1)或化合物 7(組 2)的大鼠收集的樣品中檢測到的活性利拉魯肽的量(nmol/L)。提供了各自的半衰期。

【實施方式】

定義

【0019】 術語“ C_{n-m} 烷基”包括直鏈烷基基團(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)和支鏈烷基基團(例如，異丙基、叔丁基、異丁基等)。在某些實施例中，直鏈或支鏈烷基在其主鏈中具有 12 個或更少的碳原子(例如，對於直鏈為 C_{1-12} ；對於支鏈為 C_{3-12})。例如，術語 C_{1-12} 包括含有 1 至 12 個碳原子的烷基基團。

【0020】 用於本文中時，術語“ C_{n-m} 亞烷基”，單獨使用或與其它術語組合使用，是指具有 n 至 m 個碳的二價烷基連接基團。亞烷基基團的實例包括但不限於，乙烷-1,1-二基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,1-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基等。在一些實施例中，所述亞烷基部分含有 2 至 6、2 至 4、2 至 3、1 至 6、1 至 4、或 1 至 2 個碳原子。

【0021】 用於本文中時，“ C_{n-m} 烯基”是指具有一個或多個碳-碳雙鍵且具有 n 至 m 個碳的烷基基團。烯基基團的實例包括但不限於乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6、2 至 4 或 2 至 3 個碳原子。術語“ C_{n-m} 亞烯基”是指二價烯基連接基團。

【0022】 用於本文中時，術語“ C_{n-m} 烷氧基”，單獨使用或與其它術語組合使用，是指式-O-烷基的基團，其中烷基基團具有 n 至 m 個碳。烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和異丙氧基)、丁氧基(例如正丁氧基和叔丁氧基)等。在一些實施例中，烷基基團具有 1 至 6、1 至 4 或 1 至 3 個碳原子。

【0023】 用於本文中時，術語“ C_{n-m} 烷基胺基”是指式 $NH(\text{烷基})$ 的基團，其中烷基基團具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基基團具有 1 至 6、1 至 4 或 1 至 3 個碳原子。烷基胺基的實例包括但不限於 N-甲基胺基、N-乙基胺基、N-丙基胺基(例如，N-(正丙基)胺基和 N-異丙基胺基)、N-丁基胺基(例如，N-(正丁基)胺基和 N-(叔丁基)胺基)等。

【0024】 用於本文中時，術語“二(C_{n-m} -烷基)胺基”是指式 $-N(\text{烷基})_2$ 的基團，其中兩個烷基基團各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，各烷基基團獨立地具有 1 至 6、1 至 4 或 1 至 3 個碳原子。

【0025】 用於本文中時，術語“硫代”是指式 SH 的基團。

【0026】 用於本文中時，術語“胺基”是指式 $-NH_2$ 的基團。

【0027】 用於本文中時，術語“羧酸基”或“羧基”是指 $-C(O)OH$ 基團。

【0028】 用於本文中時，“鹵”或“鹵素”是指 F 、 Cl 、 Br 或 I 。在一些實施例中，鹵素是 F 、 Cl 或 Br 。在一些實施例中，鹵素是 F 或 Cl 。

【0029】 術語“ n -員”，其中 n 是整數，通常描述成環原子數為 n 的部分中的成環原子數。例如，吡啶基是 6-員雜環烷基環的實例，吡啶基是 5-員雜芳基環的實例，吡啶基是 6-員雜芳基環的實例，和 1,2,3,4-四氫萘是 10 員環烷基基團的實例。

【0030】 用於本文中時，“環烷基”是指非芳族環經，包括環化的烷基和/或烯基基團。環烷基基團可包括單環或多環(例如，具有 2、3 或 4 個稠環)基團和螺環。環烷基基團的成環碳原子可視情況被氧代或硫代(例如 $C(O)$ 或 $C(S)$)取代。環烷基的定義中還包括具有與非芳族環經稠合(即，具有共同鍵)的一個或多個芳族環的部分，例如環戊烷、環己烷等的苯並或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環的環烷基基團可以通過任何成環原子、包括稠合芳族環的成環原子連接。環烷基基團可具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、

或 12 個成環原子。在一些實施例中，環烷基是 3 員至 12 員單環或雙環環烷基。在一些實施例中，環烷基是 C_{3-7} 單環環烷基。環烷基基團的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片基、降蒎基、降萘基、環辛基、環辛烯基等。在一些實施例中，環烷基是環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環辛基或環辛烯基。在一些實施例中，環烷基是與 1 或 2 個苯環稠合的環辛烯基環。在一些實施例中，環烷基是 3 員至 8 員或 3 員至 7 員單環環烷基基團(例如， C_{3-8} 或 C_{3-7} 環烷基)。在一些實施例中，環烷基是 8 員至 12 員雙環環烷基。在一些實施例中，環烷基是 8 員至 16 員雙環或三環環烷基(例如， C_{8-16} 環烷基)。

【0031】 用於本文中時，“雜芳基”是指具有至少一個選自硫、氧和氮的雜原子環成員的單環或多環芳族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫和氧的雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中的任何成環 N 可以是 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基是具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫和氧的雜原子環成員的 5 員至 10 員單環或雙環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基是具有 1 或 2 個獨立地選自氮、硫和氧的雜原子環成員的 5 員至 6 員單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基是五員或六員雜芳基環。五員雜芳基環是具有五個環原子的環的雜芳基，其中一個或多個(例如 1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 和 S。例示性的五員雜芳基是噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和 1,3,4-噁二唑基。六員雜芳基環是具有六個環原子的環的雜芳基，其中一個或多個(例如 1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 和 S。

例示性的六員雜芳基是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和噻嗪基。術語“亞雜芳基”是指二價雜芳基連接基團。

【0032】 術語“芳族”是指具有一個或多個具有芳族特性(即,具有 $(4n + 2)$ 離域 π (π)電子,其中 n 是整數)的多不飽和環的碳環或雜環。

【0033】 術語“脂族”是指其中碳原子和雜原子形成開鏈並且不含具有芳族特性的多不飽和環的有機化合物(包括聚合物)。脂族化合物可以是直鏈或環狀的、飽和或不飽和的、直鏈或分枝的。

【0034】 用於本文中時,術語“聚合物”是指含有多個重複亞單元的大分子。

【0035】 術語“芳基”,單獨使用或與其它術語組合使用,是指芳族烴基團,其可以是單環或多環的(例如,具有 2、3 或 4 個稠環)。術語“ C_{n-m} 芳基”是指具有 n 至 m 個環碳原子的芳基基團。芳基基團包括,例如,苯基、萘基、蔥基、菲基、茛滿基、茛基等。在一些實施例中,芳基基團具有 6 至約 20 個碳原子、6 至約 15 個碳原子、或 6 至約 10 個碳原子。在一些實施例中,芳基基團是苯基。術語“亞芳基”是指二價芳基連接基團。

【0036】 用於本文中時,“雜環烷基”或“脂族雜環”是指具有一個或多個選自 O、N 或 S 的成環雜原子的非芳族單環或多環雜環。雜環烷基中包括單環 4-員、5-員、6-員、7-員、8-員、9-員或 10-員雜環烷基基團。雜環烷基基團也可包括螺環。雜環烷基的實例包括吡咯烷-2-酮、1,3-異噁唑烷-2-酮、吡喃基、四氫呋喃、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、嗎啉代、硫代嗎啉代、呱嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、呱啶基、吡咯烷基、異噁唑烷基、異噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、氮雜環庚烷基、苯並氮雜環庚烷等。雜環烷基基團的成環碳原子和雜原子可視情況被氧代或硫代基團(例如, C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂ 等)取代。雜環烷基基

團可通過成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基基團含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基基團含有 0 至 2 個雙鍵。雜環烷基的定義中還包括具有與非芳族雜環稠合(即，具有共同鍵)的一個或多個芳族環的部分，例如吡啶、嗎啉、氮雜草等的苯並或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環的雜環烷基基團可以通過任何成環原子、包括稠合芳族環的成環原子連接。在一些實施例中，雜環烷基是具有 1 或 2 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子並具有一個或多個氧化的環成員的單環 4 員至 6 員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基是具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子並具有一個或多個氧化的環成員的單環或雙環 4 員至 10 員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基是 8 員至 12 員雜環烷基(例如，雙環雜環烷基)。在一些實施例中，雜環烷基是 8 員至 16 員雜環烷基(例如，雙環或三環雜環烷基)。在一些實施例中，8 員至 12 員雙環雜環烷基是 8 員至 12 員稠合雜環烷基芳基基團或 8 員至 12 員稠合雜環烷基雜芳基基團。在一些實施例中，雜環烷基是 9 員至 12 員雙環雜環烷基。在一些實施例中，9 員至 10 員雙環雜環烷基是 9 員至 10 員稠合雜環烷基芳基基團或 9 員至 10 員稠合雜環烷基雜芳基基團。術語“雜環亞烷基”是指二價雜環烷基連接基團。

【0037】 用於本文中時，術語“個體”或“患者”可互換使用，是指任何動物，包括哺乳動物，優選小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、羊、馬或靈長類動物，並最優選人類。

【0038】 用於本文中時，短語“治療有效量”是指在組織、全身、動物、個體或人類中引起研究者、獸醫、醫療醫生或其他臨床醫師所尋求的生物或醫學回應的活性化合物或藥用劑的量。

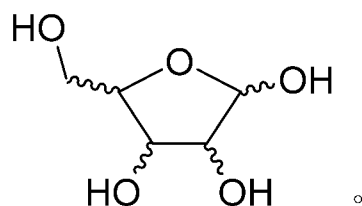
【0039】 用於本文中時，術語“治療”是指 1) 抑制疾病；例如，抑制正

在經歷或顯現疾病、病症或紊亂的病理或症狀的個體的疾病、病症或紊亂(即，阻止病理和/或症狀的進一步發展)，和/或 2) 改善疾病；例如，改善正在經歷或顯現疾病、病症或紊亂的病理或症狀的個體的疾病、病症或紊亂(即，逆轉病理和/或症狀)。

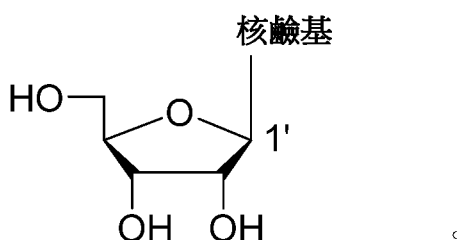
【0040】 術語“保護基團”和“保護性基團”是指可逆地化學修飾官能團以便獲得化學選擇性或以便在一個或多個後續化學反應中減少降解的部分。合適的保護基團是本領域公知的(參見，例如，Greene 和 Wuts，有機合成中的保護基團，第 3 版(Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.)，John Wiley & Sons，New York，N.Y.，1999，其通過引用整體併入本文)。

【0041】 術語“離去基團”，用於本文中時，是指在化學反應中作為穩定物質帶著鍵合電子移走的分子或分子片段(例如陰離子)。離去基團的實例包括芳基磺醯氧基或烷基磺醯氧基基團，例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯基團。常見的陰離子離去基團還包括鹵離子，例如 Cl⁻、Br⁻和 I⁻。

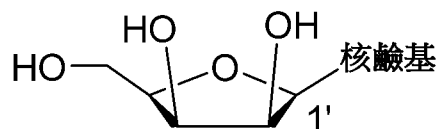
【0042】 用於本文中時，術語“核糖環系”是指，例如，視情況經取代的呋喃核糖、阿拉伯呋喃糖、呋喃木糖或呋喃來蘇糖環系，具有以下通用結構：



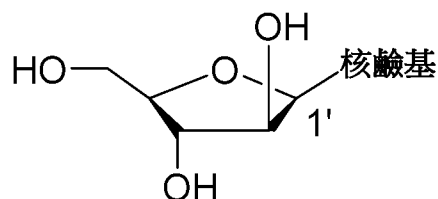
【0043】 在一些實施例中，核糖環系包含具有以下結構的視情況經取代的核糖核苷的一部分：



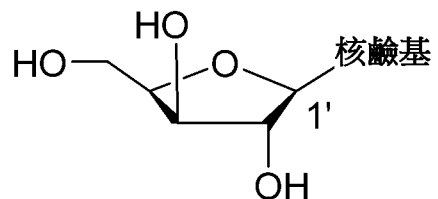
【0044】 在其他實施例中，核糖環系包含具有以下結構的視情況經取代的來蘇糖核苷的一部分：



【0045】 在一些實施例中，核糖環系包含具有以下結構的視情況經取代的阿拉伯糖核苷的一部分：



【0046】 在一些實施例中，核糖環系包含具有以下結構的視情況經取代的木糖核苷的一部分：



【0047】 在一些實施例中，核糖核苷、阿拉伯糖核苷、木糖核苷或來蘇糖核苷中的核鹼基是與核糖/來蘇糖環在 1' 位處共價連接的腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

【0048】 用於本文中時，術語“自犧牲”是指一種部分或殘基，其在化合物或共軛物的兩個基團之間提供穩定成鍵，但其在活化(例如，親核攻擊)後變得不穩定，導致所述部分或殘基快速裂解和所述兩個基團分離。自犧牲基團的化學在例如以下文獻中描述：Alouane, A.等人，“自犧牲的間隔團：動力學方面，結構-性質關係，和應用(Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure–property relationships, and applications)” , *Angew. Chem. Int.*

Ed., **2015**, 54, 7492 – 7509, 和 Kolakowski, R. V. V.等人, “亞甲基烷氧基胺基甲酸酯自犧牲單元: 靶向遞送帶有抗體-藥物共軛物的含醇有效載荷的效用(The methylene alkoxy carbamate self-immolative unit: Utilization of the targeted delivery of alcohol-containing payloads with antibody-drug conjugates)” , *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 7948 – 7951。

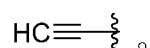
【0049】 用於本文中時,術語“視情況經取代的”是指基團(例如,烷基基團,環烷基基團,亞烷基基團,芳基基團,雜芳基基團等),其中指定原子、通常為碳、氧或氮原子上的一個或多個氫,可以用指定的取代基取代,條件是不超過所述指定原子的正常價,並且所述取代產生穩定的化合物。當取代基是酮基或氧代(即,=O)時,則所述原子上的 2 個氫被代替。所述一個或多個取代基可以獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵代烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、4 員至 7 員雜環烷基、經取代的 5-員至 14-員雜芳基、鹵代、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、N₃、NHR^a、NR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、NR^aS(O)₂R^a、S(O)₂R^a和 S(O)₂NR^aR^a, 其中各 R^a 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、4 員至 7 員雜環烷基、取代的 5-員至 14-員雜芳基、C₁₋₄ 鹵代烷基、C₂₋₆ 烯基和 C₂₋₆ 炔基。

【0050】 在一些實施例中,所述一個或多個視情況經的取代基選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵代烷基、OH、NO₂、CN 和乙醯基。

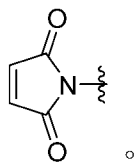
【0051】 在一些實施例中,視情況經的取代基是 SH。

【0052】 在一些實施例中,視情況經的取代基是疊氮(N₃)。

【0053】 在一些實施例中,視情況經的取代基是下式基團:

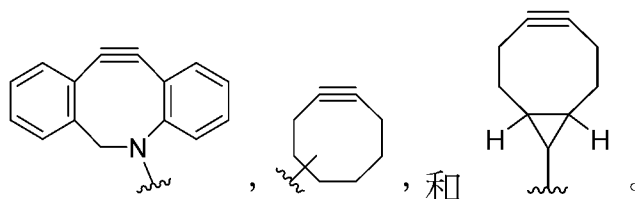


【0054】 在一些實施例中,視情況經的取代基是下式馬來醯亞胺:



【0055】 在一些實施例中，視情況經的取代基是環辛炔，例如二苯並環辛炔(DBCO)、二氟苯並環辛炔(DIFBO)、二芳基氮雜環辛酮(BARAC)、二苯並環辛炔(DIBO)、二氟化環辛炔(DIFO)、單氟化環辛炔(MOFO)、二甲氧基氮雜環辛烷(DIMAC)或無芳基辛炔(ALO)，其各自視情況被 1、2、3、4 或 5 個本文所述的視情況經的取代基取代。

【0056】 在一些實施例中，視情況經的取代基是選自以下所組成之群組中的環辛炔：

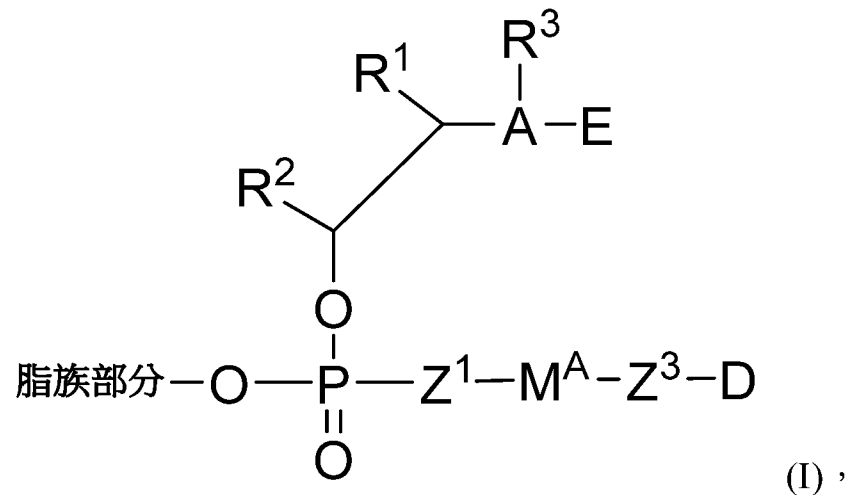


【0057】 用於本文中時，術語“約”意味著說明由於實驗誤差引起的變化。用於本文中時，除非上下文另有明確規定，否則不帶數量指示的指稱物包括複數指稱物。

化合物

式(I)化合物

【0058】 在一個一般方面，本申請提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

脂族部分選自聚合物、 R^{P} 及選自下列的基團：

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

R^{P} 選自視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{1-3} 烷基
- $\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-(\text{CH}_2)_m-$ 、和視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基；

L 是連接基團；

m 和 p 各自獨立地是 1 至 10 的整數；

D 包含 GLP-1 多肽或其類似物的殘基；

Z^1 選自 O、S 和 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ ；

Z^3 選自 O 和 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ ，或者 Z^3 不存在；

A 是 O 或 N，其中當 A 是 O 時則 R^3 不存在；

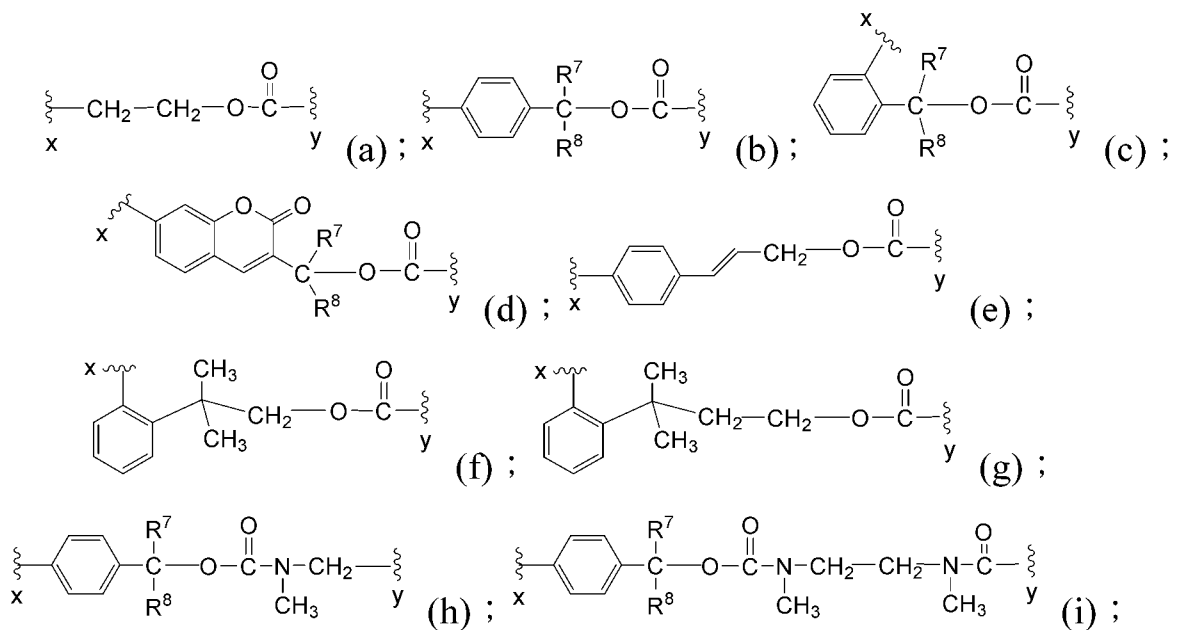
R^{N} 選自 H 和視情況經取代的 C_{1-6} 烷基；

R^3 選自 H 和 C_{1-6} 烷基，或者

R^3 和 R^1 ，與 A、和 R^1 所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環；或者

R^3 和 R^2 ，與 A、 R^1 所連接的碳原子、和 R^2 所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 4 員至 8 員脂族雜環；

M^{A} 是具有下式(a)-(i)中任一個的自犧牲基團：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點， y 表示與 Z^3 的連接點；

R^1 和 R^2 獨立地選自由氫、視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基所組成之群組；

或者 R^1 和 R^2 與它們所連接的碳原子接合在一起，形成視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基環、視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基或視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基；

或者 R^1 和 R^2 接合在一起形成核糖環系；

R^7 和 R^8 獨立地選自 H 和 C_{1-6} 烷基；以及

E 是可裂解部分。

【0059】 在式(I)的一些實施例中， R^p 、L、m、p、D、 Z^1 、 Z^3 、A、 R^N 、 M^A 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 和 E 如本文中對於式(I)化合物所述，並且 R^3 選自 H 和 C_{1-6} 烷基，或者

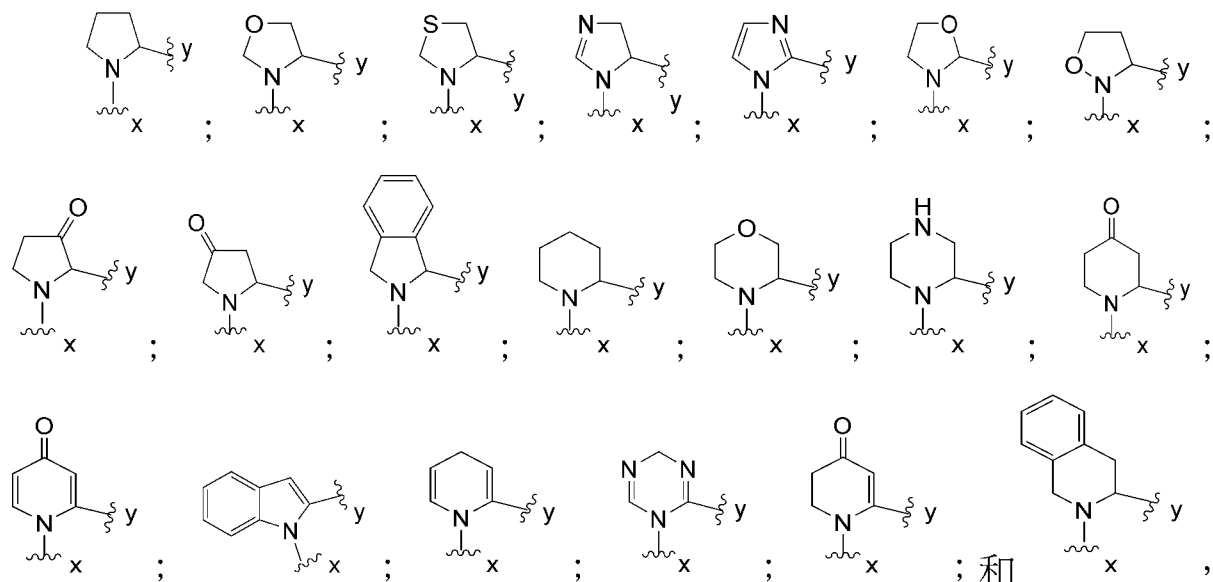
R^3 和 R^1 ，與 A、和 R^1 所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環；或者

R^3 和 R^2 ，與 A、 R^1 所連接的碳原子、和 R^2 所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 4 員至 8 員脂族雜環。

【0060】 在式(I)的一些實施例中，A 是 N。在其他實施例中，A 是 O。

【0061】 在式(I)的一些實施例中，A 是 NR^3 。

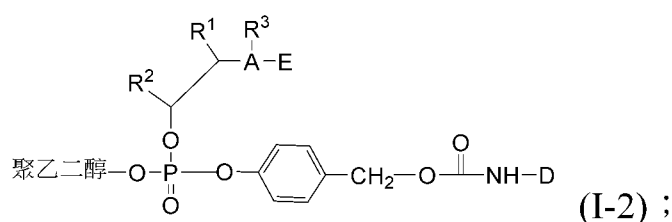
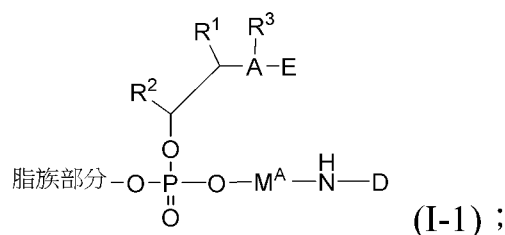
【0062】 在式(I)的一些實施例中，當 A 是 NR^3 時， R^3 和 R^1 ，與 A、和 R^1 所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環。在這些實施例的一些方面中，4 員至 7 員脂族雜環選自由以下所組成之群組：

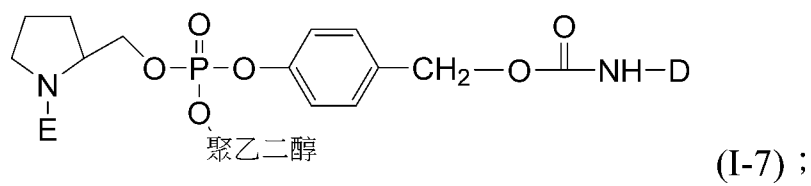
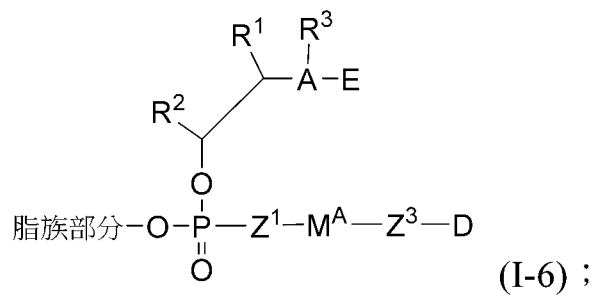
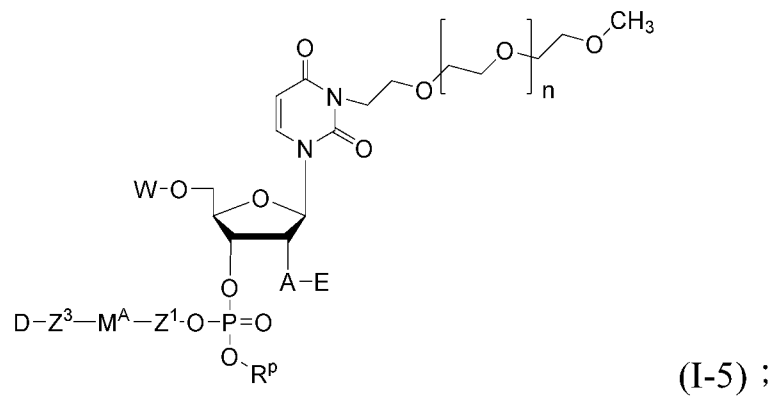
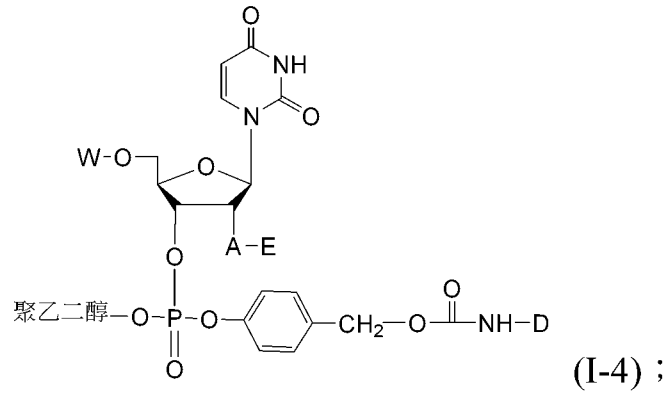
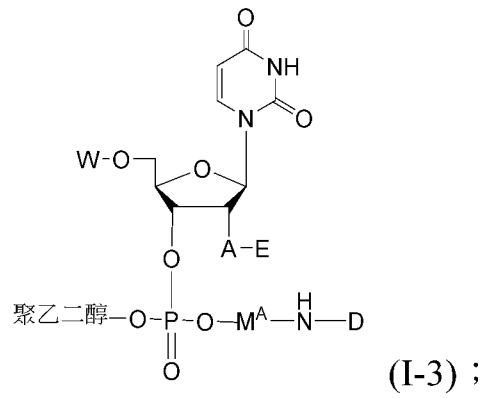


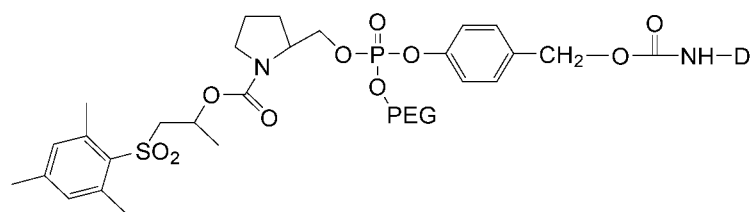
其中 x 表示與 E 的連接點，並且 y 表示與 R^1 所連接的碳原子的連接點。

【0063】 在式(I)的一些實施例中，當 A 是 NR^3 時， R^3 和 R^2 ，與 A、 R^1 所連接的碳原子、和 R^2 所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 4 員至 8 員脂族雜環。

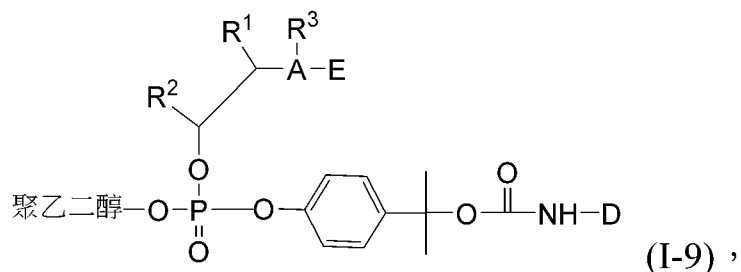
【0064】 在一些實施例中，式(I)化合物具有下式中的任一個：







(I-8)；和



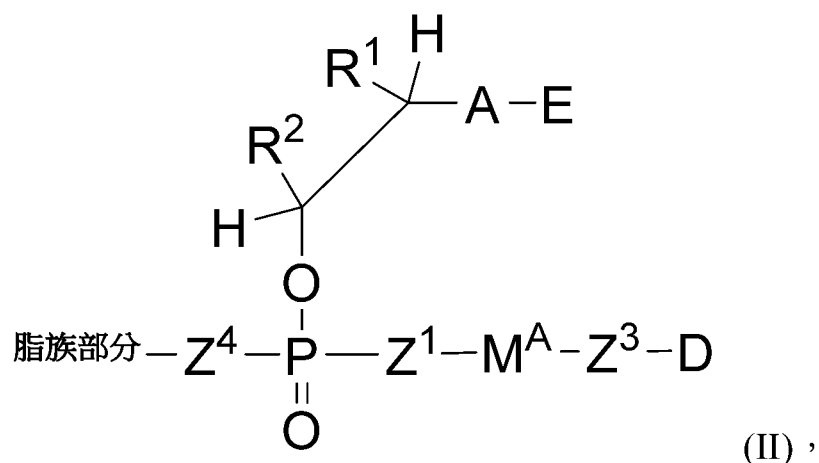
(I-9)，

或其醫藥學上可接受的鹽。

【0065】 在一些實施例中，式(I)化合物是本文所述的式(II)化合物中的任何一種。

式(II)化合物

【0066】 在一個一般方面，本申請提供式(II)化合物：



(II)，

或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

脂族部分選自聚合物 R^P 及選自下列的基團：

聚合物- $L-(CH_2)_m$ -和聚合物- $L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ -；

R^P 選自視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{1-3} 烷基
 $-O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-$ 、和視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基；

L 是連接基團；

m 和 p 各自獨立地是 1 至 10 的整數；

D 包含 GLP-1 多肽或其類似物的殘基；

Z^1 選自 O、S 和 $N(R^N)$ ；

Z^3 選自 O 和 $N(R^N)$ ，或者 Z^3 不存在；

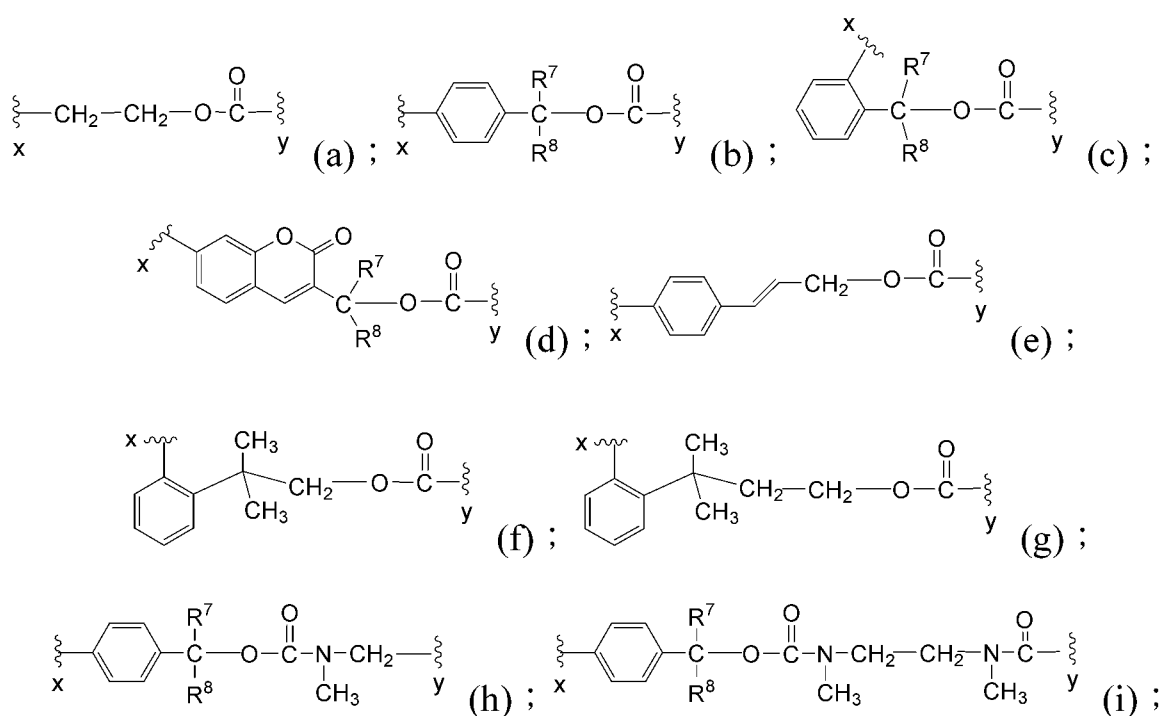
Z^4 選自 O 和 S；

A 選自 O 和 $N(R^N)$ ；

R^N 選自 H 和視情況經取代的 C_{1-4} 烷基；

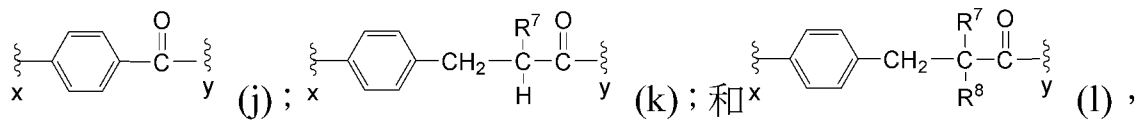
M^A 是選自下列的雙自由基；

a) 具有下式(a)-(i)中任一個的自犧牲基團：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點，並且 y 表示與 Z^3 的連接點；和

b) 選自下式(j)-(l)中任一個的穩定雙自由基：



其中 x 表示與 Z¹ 的連接點，並且 y 表示與 Z³ 的連接點；

R¹ 和 R² 獨立地選自由氫、視情況經取代的 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代的 C₆₋₁₀ 芳基和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基所組成之群組；

或者 R¹ 和 R² 與它們所連接的碳原子接合在一起，形成視情況經取代的 C₃₋₇ 環烷基環、視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環、視情況經取代的 C₆₋₁₀ 芳基或視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基；

或者 R¹ 和 R² 接合在一起形成核糖環系；

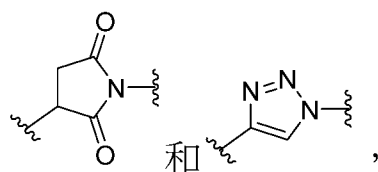
R⁷ 和 R⁸ 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、胺基、(C₁₋₆ 烷基)胺基、二-(C₁₋₆ 烷基)胺基、醯基胺基、和受保護的胺基基團；以及

E 是可裂解部分。

【0067】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，其中脂族部分選自聚合物、R^P 及化學式聚合物-L-(CH₂)_m-的基團；R^P 選自視情況經取代的 C₁₋₆ 烷基和視情況經取代的 C₃₋₇ 環烷基；並且 m 是 1 至 10 的整數。

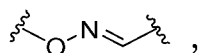
【0068】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，D 包含本文所述的 GLP-1 多肽或其類似物中任何一種的殘基(例如，D 包含利拉魯肽的殘基)。在式(I)或式(II)的一些實施例中，D 是本文所述的 GLP-1 多肽或其類似物中任何一種的殘基(例如，D 是利拉魯肽的殘基)。

【0069】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，脂族部分是下式基團：聚合物 -L-(CH₂)_m-。在這些實施例的一些方面中，L 是包含雜環亞烷基或亞雜芳基的連接基團。例如，L 是包含琥珀醯亞胺或三唑的連接基團。在一些實施例中，L 是下式中任一個的連接基團：



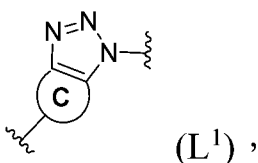
其中 \sim 表示連接基團與聚合物或與 CH_2 基團的連接點。

【0070】 在一些實施例中，連接基團 L 是下式連接基團：



其中 \sim 表示連接基團與聚合物或與 CH_2 基團的連接點。

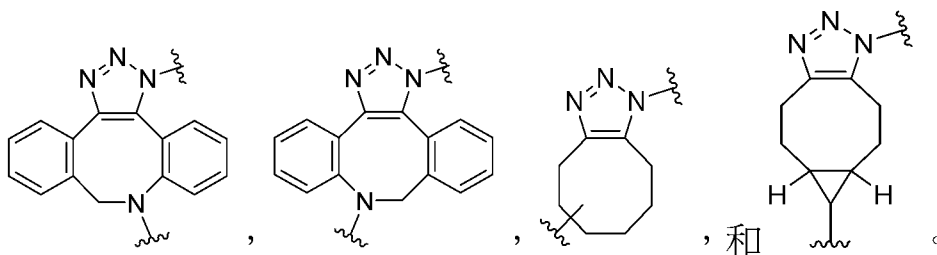
【0071】 在一些實施例中，L 包含式(L¹)的基團：



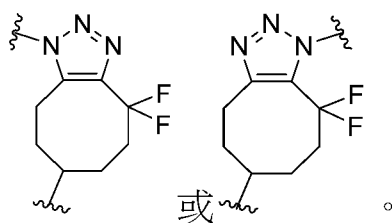
其中環 C 選自由視情況經取代的 C_{8-16} 環烷基和視情況經取代的 8 員至 16-員雜環烷基所組成之群組，並且 \sim 表示連接基團與聚合物或與 CH_2 基團的連接點。

【0072】 在這些實施例的一些方面中， C_{8-16} 環烷基是視情況經與 1 或 2 個苯環稠合的環辛烯基。在這些實施例的其他方面中， C_{8-16} 環烷基是視情況被 1、2 或 3 個選自鹵素、OH、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的環辛烯基。例如，環辛烯基可以被 1 或 2 個氟、或被 1 或 2 個甲氧基基團取代。

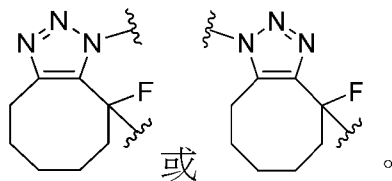
【0073】 在一些實施例中，式(L¹)的基團選自下式中的任一者：



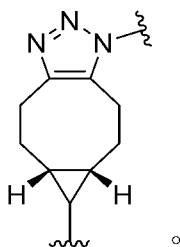
【0074】 在一些實施例中，式(L¹)的基團是



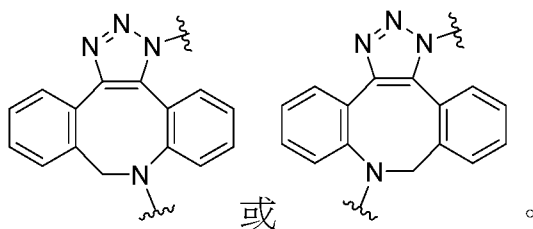
【0075】 在一些實施例中，式(L¹)的基團是



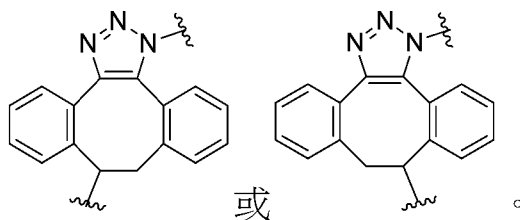
【0076】 在一些實施例中，式(L¹)的基團是



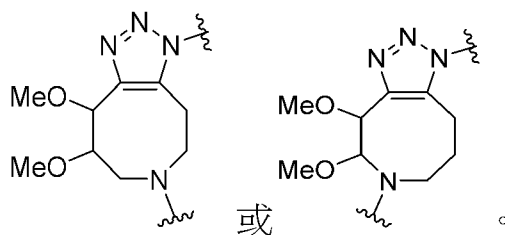
【0077】 在一些實施例中，式(L¹)的基團是



【0078】 在一些實施例中，式(L¹)的基團是

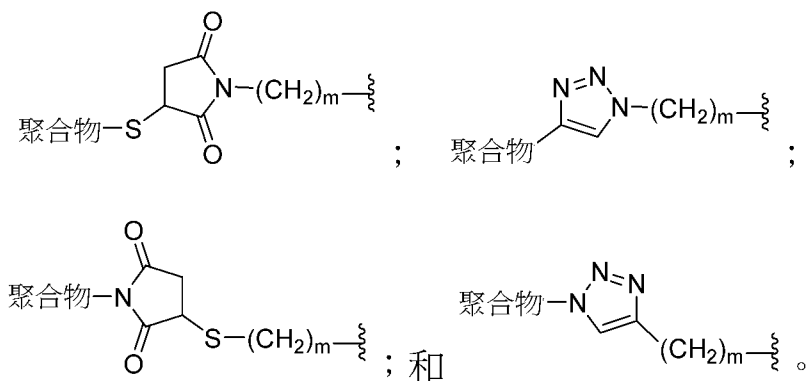


【0079】 在一些實施例中，式(L¹)的基團是

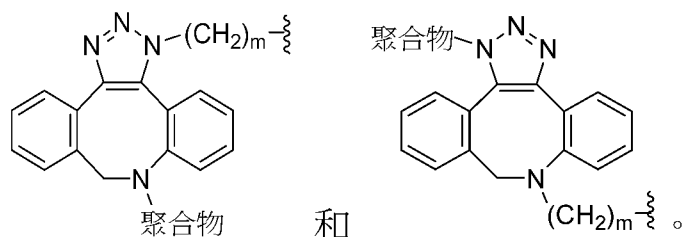


【0080】 在一些實施例中， m 是 1 至 6 的整數。例如， m 是 1、2、3、4、5 或 6。在一些實施例中， m 是 1 至 4 的整數。

【0081】 在一些實施例中，脂族部分是下式中的任一者：



【0082】 在一些實施例中，脂族部分是下式中的任一者：

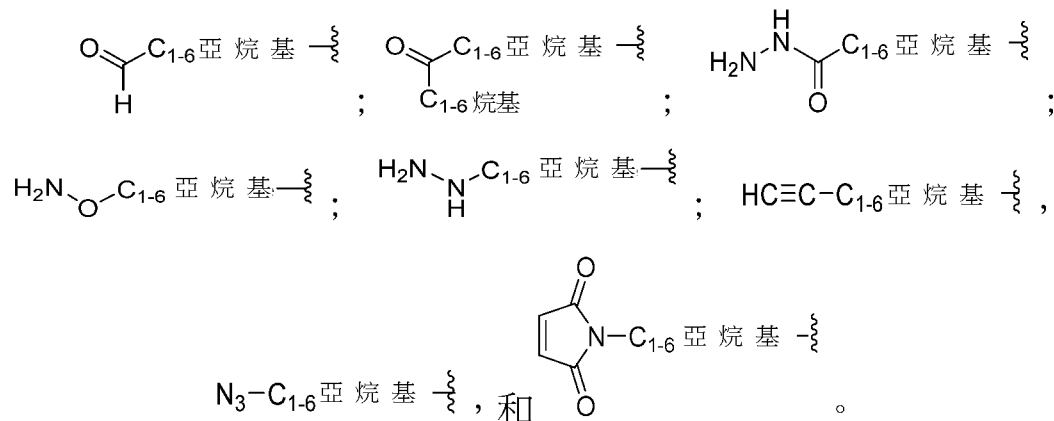


【0083】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，脂族部分是聚合物(例如，本文所述的聚合物中的任何一種)。脂族部分中的聚合物可選自聚(亞烷基二醇)、聚(氧乙基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(α -羥酸)、聚(乙烯醇)、聚噁唑啉、或其共聚物。在一些實施例中，脂族部分中的聚合物是聚乙二醇。例如，脂族部分包含線性聚乙二醇或分枝聚乙二醇。

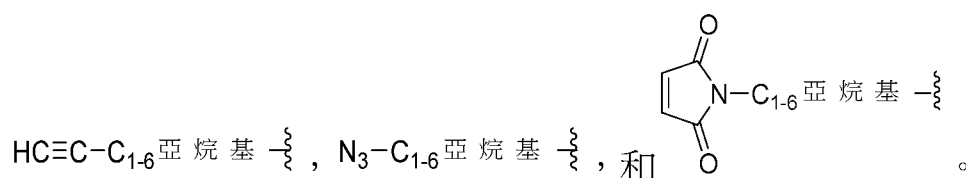
【0084】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，脂族部分是 R^P 。在一些實施例中， R^P 是視情況經取代的 C_{1-6} 烷基或視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基。例如， R^P 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氰基烷基和 C_{3-7} 環烷基。當脂族部分是 R^P 時，脂族部分可以是 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、戊基或己基)。例如，脂族部分可以是氰基乙基。在一些實施例中，脂族部分可以是 2-氰基乙基。在其他實施例中，脂族部分是 C_{3-7} 環烷基(例

如，環丙基、環丁基、環戊基或環己基)。在一些實施例中， R^P 是異丙基。
 在一些實施例中， R^P 是氰基乙基。

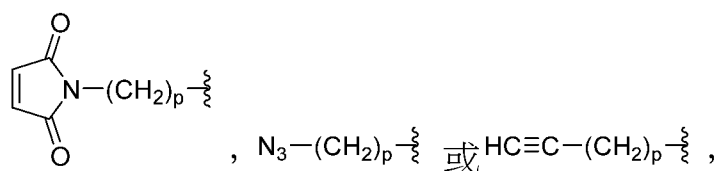
【0085】 在一些實施例中， R^P 選自下式中任一個的基團：



在一些實施例中， R^P 選自下式中任一個的基團：

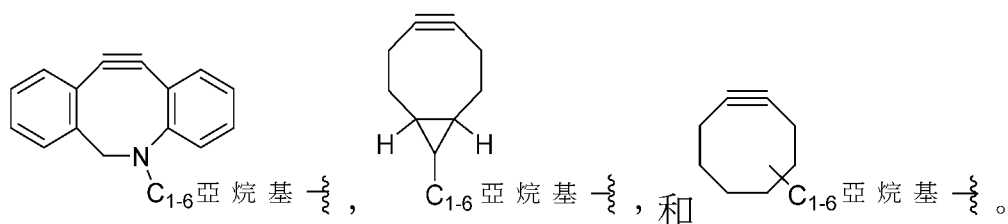


在一些實施例中， R^P 是下式的經取代 C_{1-6} 烷基：

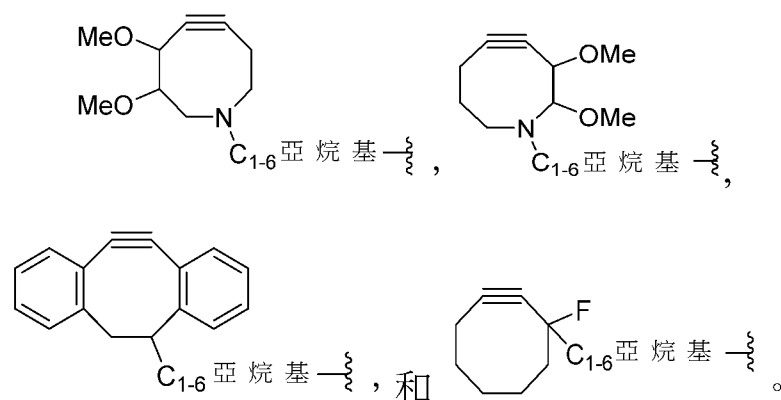


其中 p 是 1 至 6 的整數。例如， p 是 1、2、3、4、5 或 6。在一些實施例中， p 是 1 至 4 的整數。

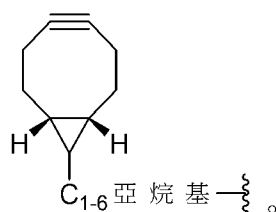
在一些實施例中， R^P 選自下式中的任一者：



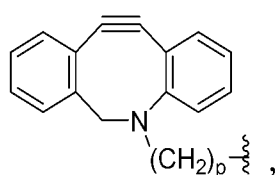
在一些實施例中， R^P 選自下式中任一者：



在一些實施例中， R^p 是



在一些實施例中， R^p 是



其中 p 是 1 至 6 的整數。

【0086】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， Z^1 選自 O、S 和 $N(R^N)$ 。在一些實施例中， Z^1 是 O。在一些實施例中， Z^1 是 NH。在一些實施例中， Z^1 是 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。在一些實施例中， Z^1 是 S。

【0087】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， Z^3 選自 O 和 $N(R^N)$ 。在一些實施例中， Z^3 不存在。在一些實施例中， Z^3 是 O。在一些實施例中， Z^3 是 NH。在一些實施例中， Z^3 是 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。

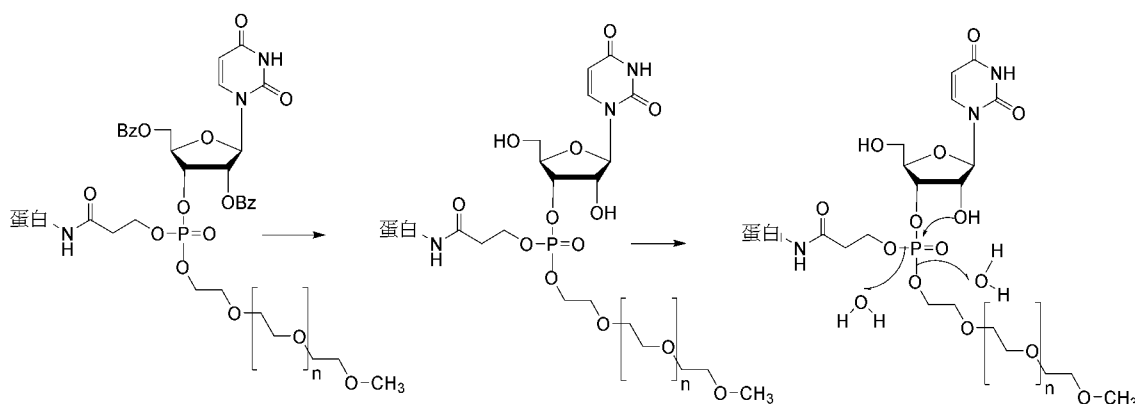
【0088】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， Z^1 是 O 且 Z^3 是 NH。在一些實施例中， Z^1 是 NH 且 Z^3 是 O。在一些實施例中， Z^1 是 O 且 Z^3 不存在。在一些實施例中， Z^1 是 O 且 Z^3 是 O。在一些實施例中， Z^1 是 NH 且 Z^3 是 NH。

在一些實施例中， Z^1 是 NH 且 Z^3 不存在。在一些實施例中， Z^1 是 S 且 Z^3 是 O。在一些實施例中， Z^1 是 S 且 Z^3 是 NH。在一些實施例中， Z^1 是 S 且 Z^3 不存在。

【0089】 在式(I)的一些實施例中， Z^4 是 O。在式(I)的其他實施例中， Z^4 是 S。

【0090】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， M^A 是雙自由基，其特徵在於，單獨或與 Z^1 一起，在對式(I)或式(II)中的磷原子進行親核攻擊時， M^A (與 Z^3 -D 一起)產生比任何一種本文描述的脂族部分更好的離去基團。例如，如下面的方案 2 所示，當核糖單元的 2' 羥基基團對磷原子進行親核攻擊時，2-羥基丙酸酯和聚乙二醇這兩個片段產生同樣好的離去基團，並且該親核取代反應是非選擇性的。

方案 2



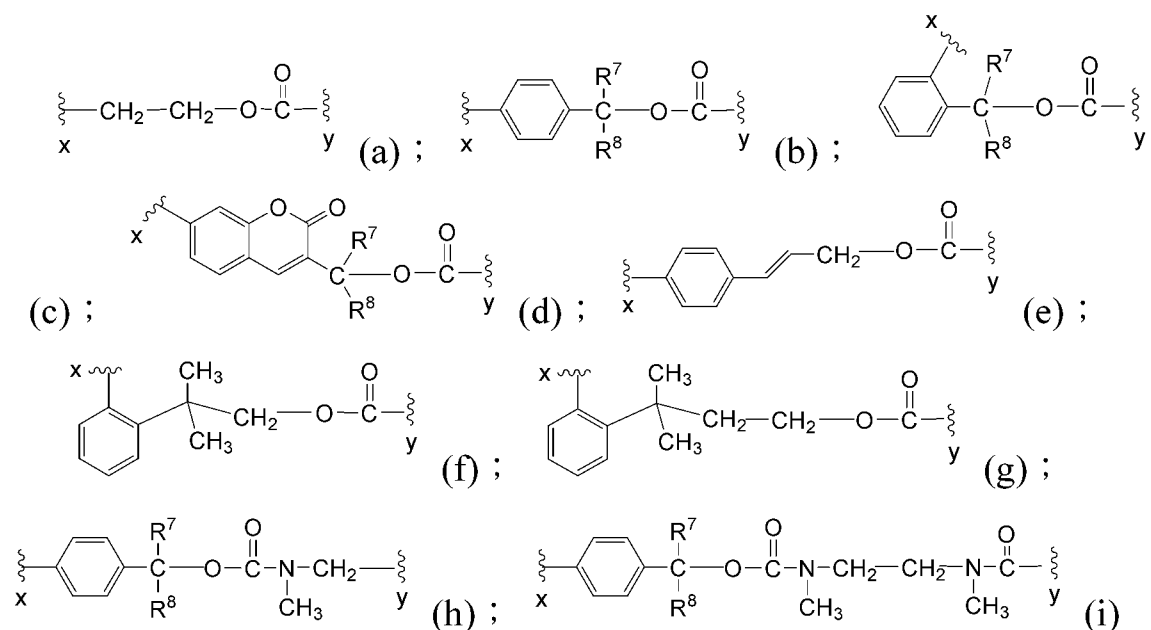
【0091】 相反，在如本文所述的式(I)或式(II)的一些實施例中，包含 $-Z^1-M^A$ -片段的基團是比所述脂族部分(例如，聚乙二醇)更好的離去基團，使得在與方案 2 相比類似的條件下，在核糖單元的 2' 羥基基團對磷原子進行親核攻擊時，聚乙二醇片段保持與磷原子共價連接，而包含 $-Z^1-M^A$ -片段的基團被選擇性裂解。

【0092】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， M^A 是雙自由基，其特徵在於，

單獨或與 Z^1 一起，在對式(I)或式(II)中的磷原子進行親核攻擊時， M^A (與 Z^3-D 一起)產生比聚乙二醇更好的離去基團。在一些實施例中， $Z^1-M^A-Z^3-D$ 部分的共軛酸，由式 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ 表示，具有比與式(I)或式(II)化合物共軛的脂族部分的共軛酸更低的 pK_a 值。在一些實施例中，基團 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ 具有比聚乙二醇或醇更低的 pK_a 值。在這些實施例的一些方面中， Z^1 是氧且 M^A 包含芳族部分(例如， M^A 包含亞苯基)。在一些實施例中， Z^1 是氮且 M^A 包含芳族部分(例如， M^A 包含亞苯基)，並且由於 Z^1 的氮原子上的孤對電子離域進入 M^A 的芳族環，式 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ 的化合物的共軛鹼是比任何一種本文所述的脂族部分更好的離去基團。

【0093】 在一些實施例中，式(I)或式(II)化合物包含單一犧牲官能度。在式(I)或式(II)的一些實施例中， M^A 是自犧牲基團。在一些實施例中， M^A 是，例如，Alouane, A.等人，“自犧牲的間隔團：動力學方面，結構-性質關係，和應用(Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications)”，*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 7492 – 7509 中描述的任何一種自犧牲基團。在其他實施例中， M^A 是，例如，Kolakowski, R. 等人，“亞甲基烷氧基胺基甲酸酯自犧牲單元：靶向遞送帶有抗體-藥物共軛物的含醇有效載荷的效用(The methylene alkoxy carbamate self-immolative unit: Utilization of the targeted delivery of alcohol-containing payloads with antibody-drug conjugates)”，*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55 (28), 7948 – 7951 中描述的任何一種自犧牲基團。

【0094】 在一些實施例中， M^A 是具有下式(a)-(i)中任一者的自犧牲基團：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點，y 表示與 Z^3 的連接點。

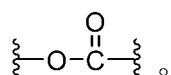
【0095】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，自犧牲基團的特徵在於 P- Z^1 鍵的裂解產生分解反應級聯(例如，如本文所述的水解級聯)，最終導致：

- i) 當 Z^3 存在時釋放化合物 $\text{HZ}^3\text{-D}$ 的共軛鹼；或
- ii) 當 Z^3 不存在時釋放化合物 HO-(C=O)-D 的共軛鹼。

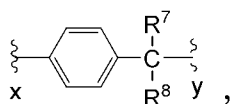
【0096】 在一些實施例中，式 $\text{HZ}^3\text{-D}$ 的化合物的共軛鹼是式 $Z^3\text{-D}$ 部分。在一些實施例中，式 HO-(C=O)-D 的化合物的共軛鹼是式 O-(C=O)-D 部分。

【0097】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， Z^3 存在(例如， Z^3 是 O 或 NH) 且 M^A 是自犧牲基團。在一些實施例中，自犧牲基團的特徵在於 P- Z^1 鍵的裂解產生分解反應級聯，最終導致化合物 $\text{HZ}^3\text{-D}$ 的共軛鹼的釋放。

【0098】 在這些實施例的一些方面中，P- Z^1 鍵的裂解導致形成 $Z^1=M^A$ 、 CO_2 以及化合物 $\text{HZ}^3\text{-D}$ 的共軛鹼，其中 M^A 是自犧牲基團(例如，任何式(a)-(g)中的自犧牲基團)的片段，其缺少下式部分：

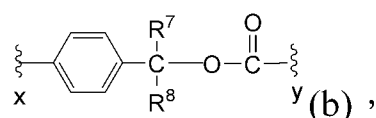


【0099】 在一個實例中， M^A 是式(b)的自犧牲基團，並且 M^A 是下式片段：



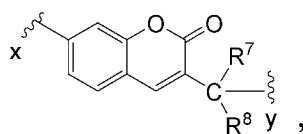
其中 x 表示與 Z^1 的連接點， y 表示與 Z^3 的連接點。

【00100】 在一個實例中， M^A 是式(b)的自犧牲基團，並且 M^A 是下式片段：



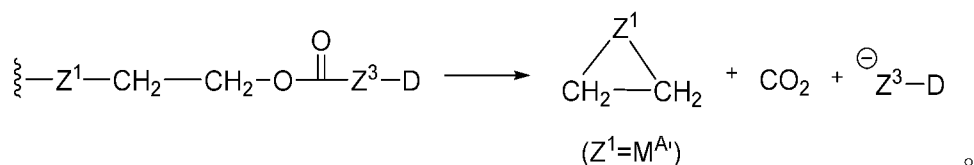
其中 x 表示與 Z^1 的連接點， y 表示與 Z^3 的連接點。

【0100】 123 在一個實例中， M^A 是式(d)的自犧牲基團，並且 M^A 是下式片段：

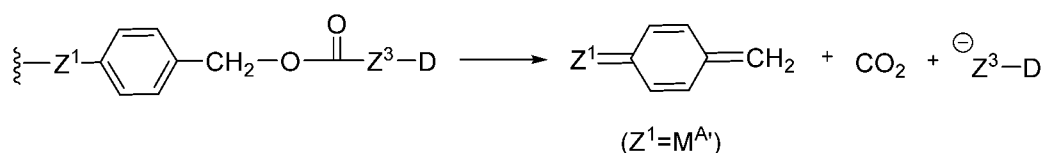


其中 x 表示與 Z^1 的連接點， y 表示與 Z^3 的連接點。

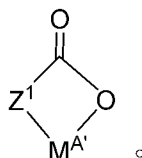
【0101】 在一些實施例中，在化合物 $Z^1=M^A$ 中， Z^1 和 M^A 之間的第二鍵將 Z^1 和 M^A 基團中的任何原子相連接。例如，當 M^A 是式(a)的自犧牲基團時， Z^1 和 M^A 之間的第二鍵將 Z^1 和式(a)中在分解反應之前處於 Z^1 的 β 位的碳原子相連接：



【0102】 在化合物 $Z^1=M^A$ 的另一個實例中，當 M^A 是式(b-1)的自犧牲基團時， Z^1 和 M^A 之間的第二鍵將 Z^1 和 M^A 中 Z^1 所連的碳原子相連接，並且 M^A 中其餘的鍵離域：

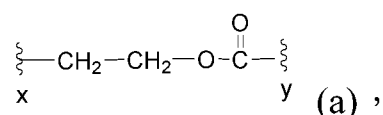


【0103】 在上述實施例的其他方面中，P-Z¹ 鍵的裂解導致形成化合物 HZ³-D 的共軛鹼和下式化合物：



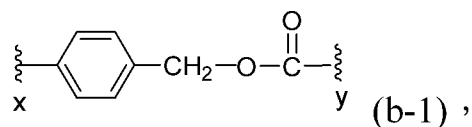
【0104】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，Z³ 不存在，且 M^A 是自犧牲基團。在一些實施例中，自犧牲基團的特徵在於 P-Z¹ 鍵的裂解產生分解反應級聯，最終導致化合物 HO-(C=O)-D 的共軛鹼的釋放。在這些實施例的一些方面中，P-Z¹ 鍵的裂解導致形成 Z¹=M^A (如本文所述)和化合物 HO-(O=C)-D 的共軛鹼。

【0105】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，Z¹ 是 S 且 M^A 是式(a)的自犧牲基團：



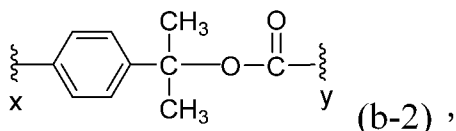
其中 x 表示與 Z¹ 的連接點，y 表示與 Z³ 的連接點。

【0106】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，式(b)的自犧牲基團具有式(b-1)：



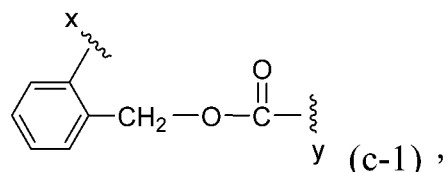
其中 x 表示與 Z¹ 的連接點，y 表示與 Z³ 的連接點。

【0107】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，式(b)的自犧牲基團具有式(b-2)：



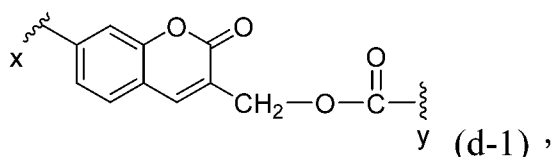
其中 x 表示與 Z^1 的連接點，y 表示與 Z^3 的連接點。

【0108】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，式(c)的自犧牲基團具有式(c-1)：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點，y 表示與 Z^3 的連接點。

【0109】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，式(d)的自犧牲基團具有式(d-1)：



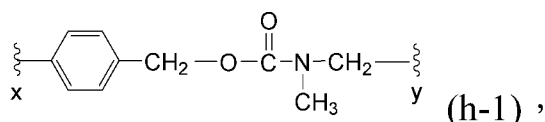
其中 x 表示與 Z^1 的連接點，y 表示與 Z^3 的連接點。

【0110】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， Z^1 是 O 或 NH 並且 M^A 是式(b)-(i)中任一者的自犧牲基團。在一些實施例中， Z^1 是 O 或 NH， Z^3 不存在，並且 M^A 是式(b)-(i)中任一者的自犧牲基團。

【0111】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， Z^1 是 O 或 NH， Z^3 不存在，並且 M^A 是式(b)的自犧牲基團，其中 R^7 和 R^8 各自是 C_{1-6} 烷基，或式(b-2)。

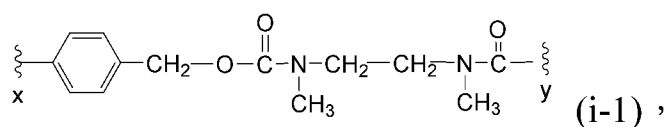
【0112】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， Z^1 是 O， Z^3 是 NH 或不存在，並且 M^A 是式(b)的自犧牲基團，其中 R^7 和 R^8 各自 H，或式(b-1)。

【0113】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， Z^1 是 O， Z^3 是 O，並且 M^A 是式(h-1)的自犧牲基團：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點，y 表示與 Z^3 的連接點。

【0114】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， Z^1 是 O， Z^3 是 O，並且 M^A 是式(i-1)的自犧牲基團：

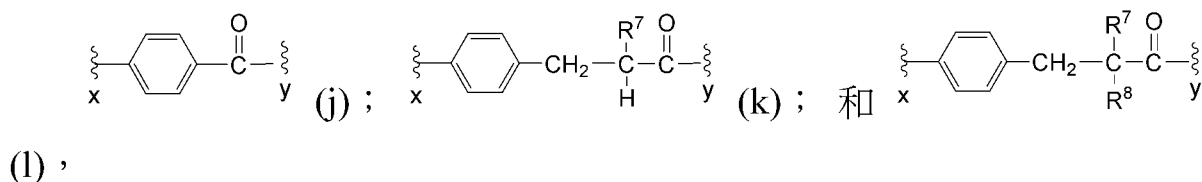


其中 x 表示與 Z^1 的連接點，y 表示與 Z^3 的連接點。

【0115】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， Z^1 是 NH， Z^3 是 O，並且 M^A 是式(h-1)的自犧牲基團。在一些實施例中，其中 Z^1 是 NH， Z^3 是 O，並且 M^A 是式(i-1)的自犧牲基團。

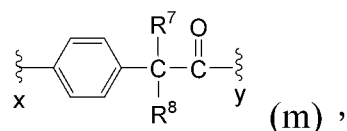
【0116】 在式(I)的一些實施例中， M^A 是穩定的雙自由基。例如，穩定的雙自由基不是自犧牲基團(例如，在對式(I)中的磷原子進行親核攻擊時，穩定的雙自由基不會導致 Z^1-M^A 鍵或 M^A-Z^3 鍵裂解)。在一些實施例中，穩定的雙自由基特徵在於 P- Z^1 鍵的裂解產生式 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ 的化合物的共軛鹼，其是穩定的並且不經歷分解反應。

【0117】 在一些實施例中， M^A 是具有下式(j)-(l)中任一者的穩定雙自由基：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點，y 表示與 Z^3 的連接點。在這些實施例的一些方面中， Z^1 和 Z^3 獨立地是 O 或 NH (例如， Z^1 是 O 和 Z^3 是 NH)。在一些實施例中，當 M^A 是式(j)的穩定雙自由基時， Z^1 是 O。在一些實施例中，當 M^A 是式(j)的穩定雙自由基時， Z^1 是 NH。

【0118】 在式(I)的一些實施例中， M^A 是具有式(m)的穩定雙自由基：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點，y 表示與 Z^3 的連接點。在這些實施例的一些方面中， Z^1 和 Z^3 獨立地是 O 或 NH (例如， Z^1 是 O 和 Z^3 是 NH)。在一些實施例中，當 M^A 是式(m)的穩定雙自由基時， Z^1 是 O 並且 R^7 和 R^8 各自是氫。

【0119】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^7 和 R^8 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、胺基、(C_{1-6} 烷基)胺基、二-(C_{1-6} 烷基)胺基、醯基胺基、和受保護的胺基基團(例如，胺基基團的保護基團可以選自，例如，Greene 和 Wuts，有機合成中的保護基團，第 3 版(Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.)，John Wiley & Sons，New York，N.Y.，1999 中描述胺基保護基團中的任何一種)。在一些實施例中， R^7 和 R^8 獨立地選自 H、甲基、胺基和醯基胺基。在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^7 和 R^8 獨立地選自 H 和 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^7 和 R^8 獨立地選自 H 和甲基。在一些實施例中， R^7 和 R^8 各自是 H。

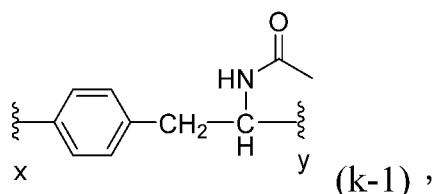
【0120】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^7 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、胺基、醯基胺基和受保護的胺基，並且 R^8 是 H。在一些實施例中， R^8 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、胺基、醯基胺基和受保護的胺基，並且 R^7 是 H。

【0121】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^8 是 H 並且 R^7 是 C_{1-6} 烷基 (例如，甲基、乙基、丙基、異丙基或叔丁基)。在一些實施例中， R^7 是 H 並且 R^8 是 C_{1-6} 烷基 (例如，甲基、乙基、丙基、異丙基或叔丁基)。在一些實施例中， R^7 和 R^8 都是 H。在一些實施例中， R^7 和 R^8 都是 C_{1-6} 烷基。在另一個實例中， R^7 和 R^8 都是甲基。在另一個實例中， R^7 是甲基，並且 R^8 是乙基。在一些實施例中， R^7 和 R^8 都是 C_{3-7} 環烷基(例如環丙基或環丁基)。

【0122】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^7 和 R^8 各自獨立地是 H 或醯基胺基(例如乙醯基胺基、丙醯基胺基或丁醯基胺基)。在一些實施例中， R^7 是胺基或乙醯基胺基。在一些實施例中， R^8 是胺基或乙醯基胺基。在一些實施例中， R^7 是乙醯基胺基並且 R^8 是 H。在一些實施例中， R^7 是 H。在一些實施例中， R^8 是 H。

【0123】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， M^A 是式(b)、(c)或(d)中的任一者的自犧牲基團，並且 R^7 和 R^8 都是 C_{1-6} 烷基 (例如，甲基、乙基、丙基、異丙基或叔丁基)。在一些實施例中， M^A 是式(k)或式(1)的穩定雙自由基，並且 R^7 和 R^8 獨立地選自 H 或醯基胺基(例如乙醯基胺基、丙醯基胺基或丁醯基胺基)。

【0124】 在式(I)的一些實施例中，式(k)的穩定雙自由基具有式(k-1)：



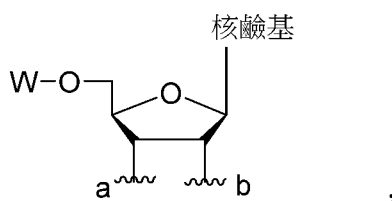
其中 x 表示與 Z^1 的連接點，y 表示與 Z^3 的連接點。

【0125】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^1 和 R^2 獨立地選自由氫、視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基所組成之群組。在一些實施例中， R^1 和 R^2 各自是氫。在一些實施例中， R^1 和 R^2 一起形成化學鍵(即，在 R^1 所連接的碳和 R^2 所連接的碳原子之間形成碳-碳雙鍵)。

【0126】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^1 和 R^2 與它們所連接的碳原子接合在一起，形成視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基環、視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基或視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基。在一些實施例中， R^1 和 R^2 一起形成 C_{3-7} 環烷基環(例如，環丙基、環丁基、環戊基和環己基)。在一些實施例中， R^1 和 R^2 一起形成 4-員至 7-員脂族雜環(例如，吡咯烷、吡啶、四氫呋喃和四氫吡喃)。

【0127】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^1 和 R^2 接合在一起形成核糖環系(例如，腺苷、鳥苷、5-甲基尿苷、尿苷、5-甲基胞苷、胞苷、肌苷、黃

昔和懷丁昔，其各自如本文所述被取代)。在一些實施例中，核糖核苷是尿昔。在一些實施例中， R^1 和 R^2 一起形成下式核糖環系：



其中 a 表示與 O 的連接點和 b 表示與 A 的連接點，或者 a 表示與 A 的連接點和 b 表示與 O 的連接點，並且其中 W 選自由 H、醯基基團和保護基團(例如，醯基以外的保護基團)所組成之群組。不受任何理論的束縛，認為當與本文所述的呋喃核糖類似物相比時，基於呋喃來蘇糖的核苷酸具有相似的反應性。

【0128】 類似地，在一個實施例中，可以假設 5'-OH 可參與對磷酸三酯的分子內攻擊，即使它的位置相離 3 個碳原子。這比本文所述的典型的 2-碳距離相互作用要求更高，但是這種來蘇糖異構體可以通過逆轉 3' OH 的方向來促進該反應。因此，2'-去氧,3'-木糖核苷是上述用於可裂解單元的核糖核苷酸核糖支架的合適替代物。

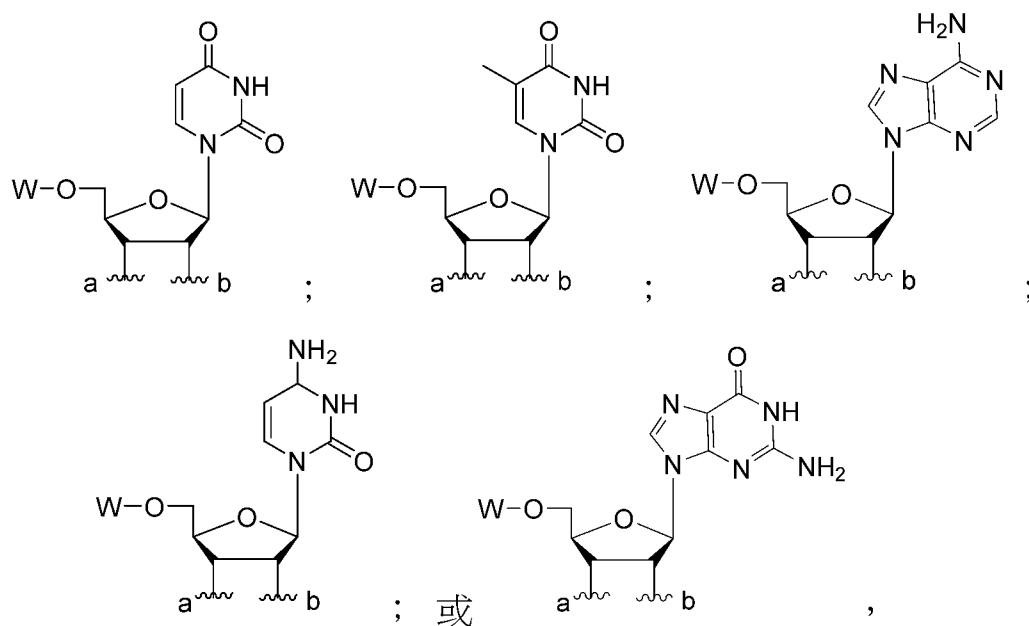
【0129】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，核鹼基選自由腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶、以及其他天然和非天然核鹼基所組成之群組。

【0130】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，核鹼基可以其化學保護的形式(例如，苯甲醯基或脂肪醯基)提供。

【0131】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，核鹼基是尿嘧啶。在一些實施例中，核鹼基選自由腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶所組成之群組。在一些實施例中，核鹼基選自由 5-甲基胞嘧啶、假尿昔、二氫尿昔、肌昔、7-甲基鳥昔、次黃嘌呤和黃嘌呤所組成之群組。

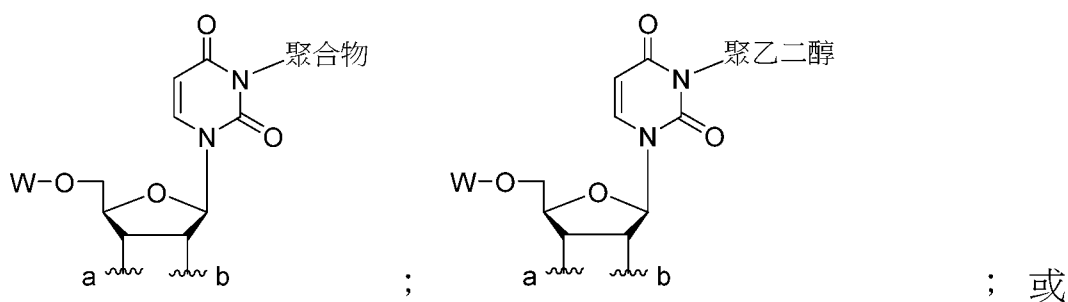
【0132】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，核鹼基包含螢光基團(例如，傳統的螢光團)。在一些實施例中，核鹼基是腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶的螢光類似物。

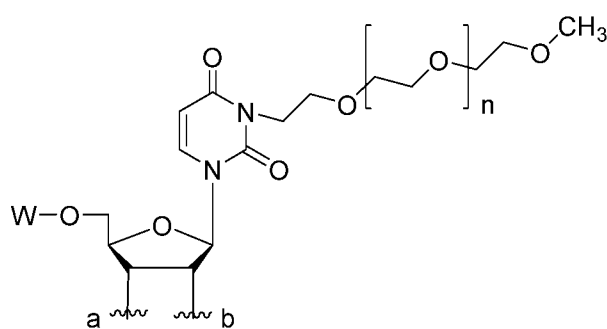
【0133】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^1 和 R^2 一起形成下式中任一者的核糖環系：



其中 a 表示與 O 的連接點和 b 表示與 A 的連接點，或者 a 表示與 A 的連接點和 b 表示與 O 的連接點，並且其中 W 選自由 H、醯基基團和保護基團(例如，醯基以外的保護基團)所組成之群組。

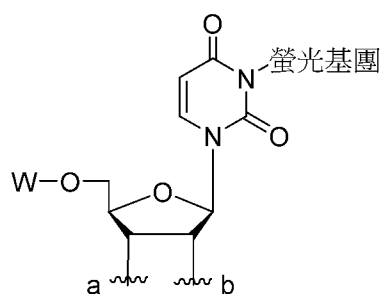
【0134】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^1 和 R^2 一起形成下式中任一者的核糖環系：





其中 a 表示與 O 的連接點和 b 表示與 A 的連接點，或者 a 表示與 A 的連接點和 b 表示與 O 的連接點，並且其中 W 選自由 H、醯基基團和保護基團(例如，醯基以外的保護基團)所組成之群組。

【0135】 在式(I)或式(II)的一些實施例中， R^1 和 R^2 一起形成下式的核糖環系：



其中 a 表示與 O 的連接點和 b 表示與 A 的連接點，或者 a 表示與 A 的連接點和 b 表示與 O 的連接點，並且其中 W 選自由 H、醯基基團和保護基團(例如，醯基以外的保護基團)所組成之群組。在上述實施例的一些方面，脂族部分是 R^P 。例如， R^P 是 C_{1-6} 烷基(例如乙基或異丙基)。在另一個實施例中， R^P 是氰基乙基。在上述實施例的其他方面，脂族部分是聚合物(例如聚乙二醇)。在上述實施例的其他方面，脂族部分是下式基團：聚合物-L-(CH_2) $_m$ -。

【0136】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，W 是保護基團。例如，W 可以是羥基保護基團，例如甲氧基甲基醚(MOM)、苄氧基甲基醚(BOM)、苄基醚、對甲氧基苄基醚(PMB)、三苯甲基醚、甲矽烷基醚(例如，TMS、TIPS)、或在例如 P. G. M. Wuts 和 T. W. Greene，*有機合成中的保護基團(Protective Groups in Organic Synthesis)*，第 4 版，Wiley & Sons, Inc., New York (2006)

中描述的任何羥基保護基團，該文獻通過引用整體併入本文。在一些實施例中，W 是醇保護基團，選自由叔丁基二甲基甲矽烷基、二乙基異丙基甲矽烷基、三苯基甲矽烷基、甲酸酯、甲氧基甲基碳酸酯、叔丁基碳酸酯、9-芴基甲基碳酸酯、N-苯基胺基甲酸酯、4,4'-二甲氧基三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、三苯甲基和 9-苯基二苯并呋喃-9-基(pixyl)所組成之群組。

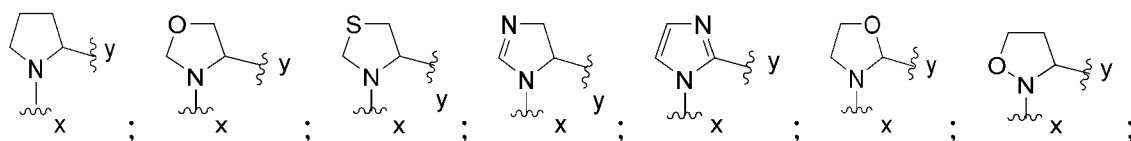
【0137】 在一些實施例中，W 是氫。

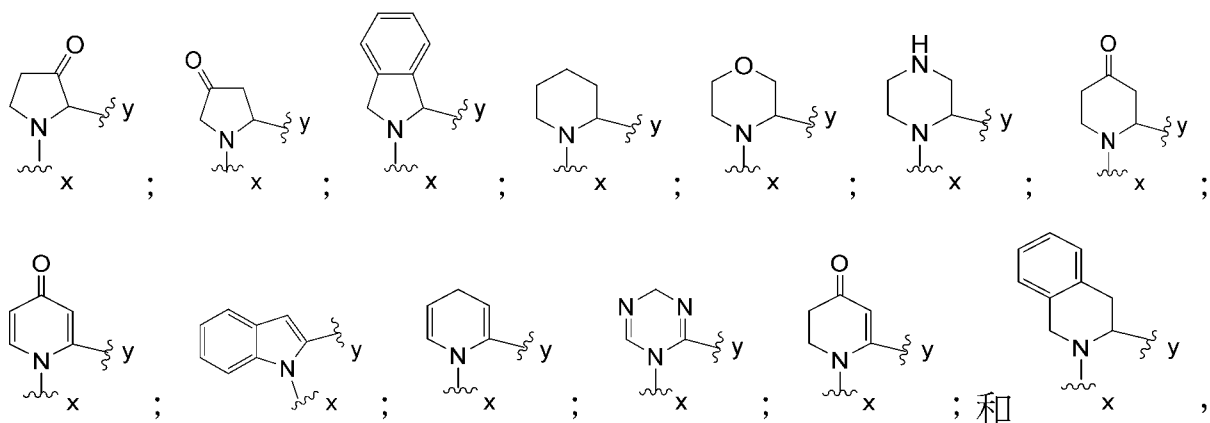
【0138】 在一些實施例中，W 是醯基基團。

【0139】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，W 是本文所述的任何一種醯基基團(例如，W 是選自甲醯基、乙醯基、丙醯基、丙烯醯基、三甲基乙醯基和苯甲醯基的醯基)。在一些實施例中，W 是三甲基乙醯基或苯甲醯基。在一些實施例中，W 和 E 相同(例如，W 和 E 各自是醯基基團)。在一些實施例中，W 是醯基基團，而 E 是醯基基團以外的可裂解基團。在一些實施例中，醯基基團在體內存在的眾多水解酶中的任何一種存在下可水解。

【0140】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，A 選自 O 和 $N(R^N)$ 。在一些實施例中，A 是 O。在一些實施例中，A 是 $N(R^N)$ 。在一些實施例中，A 是 NH。在一些實施例中，A 是 $N(C_{1-6} \text{烷基})$ 。在一些實施例中，A 是 $N(CH_3)$ 。在一些實施例中，A 是 $N(CH_2CH_3)$ 。

【0141】 在一些實施例中，當 A 是 $N(R^N)$ 時， R^N 和 R^1 ，與 A 以及 R^1 所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環。在這些實施例的一些方面，4 員至 7 員脂族雜環選自由以下所組成之群組：

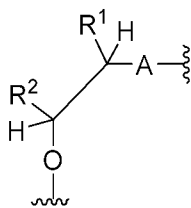




其中 x 表示與 E 的連接點，y 表示與 R¹ 所連接的碳原子的連接點。

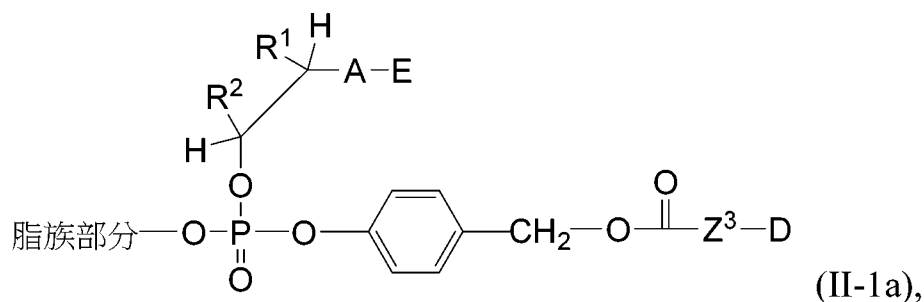
【0142】 在一些實施例中，R^N 和 R²，與 A、R¹ 所連接的碳原子和 R² 所連接的碳原子一起，形成視情況經取代的 4 員至 8 員脂族雜環。

【0143】 在一些實施例中，當 A 包含 N 時，下面的部分：



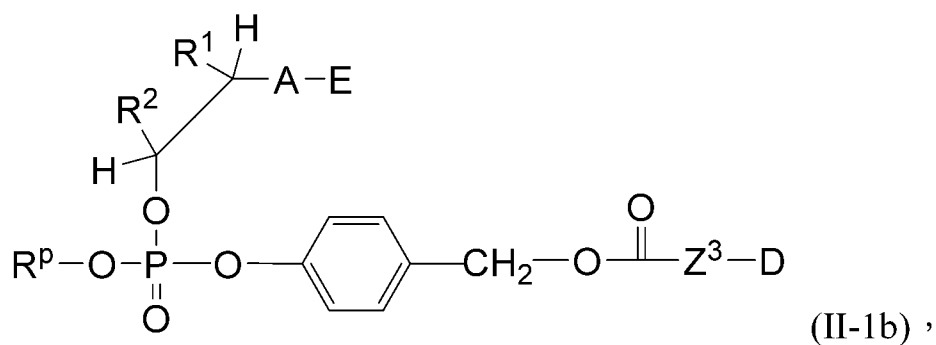
是 2-胺基醇，所述 2-胺基醇不是絲胺酸或其衍生物、蘇胺酸或其衍生物、或者順式-胺基茛滿醇或其衍生物。在一些實施例中，所述 2-胺基醇不是胺基乙醇。

【0144】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-1a)：



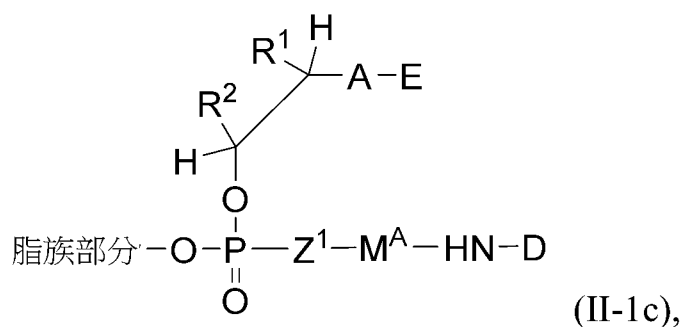
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0145】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-1b)：



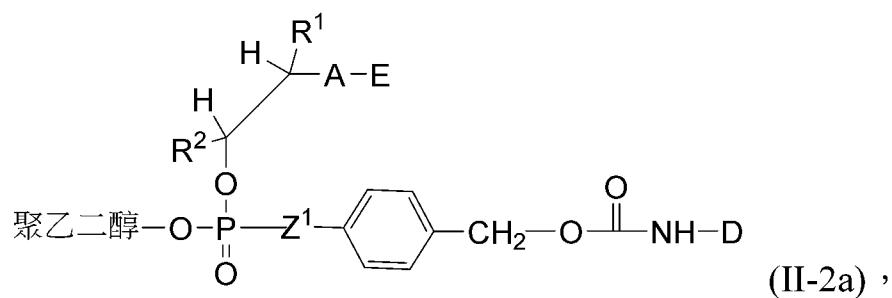
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0146】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-1c)：



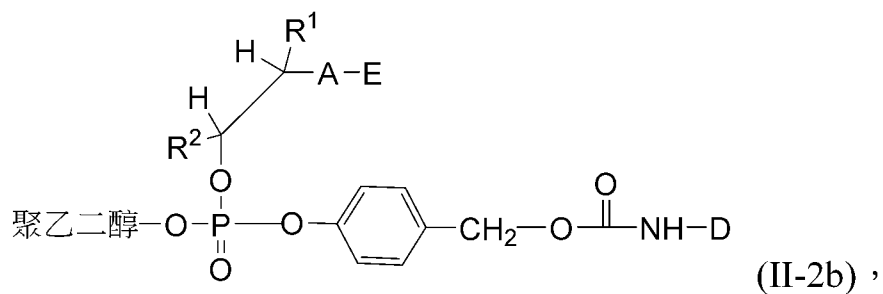
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0147】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-2a)：



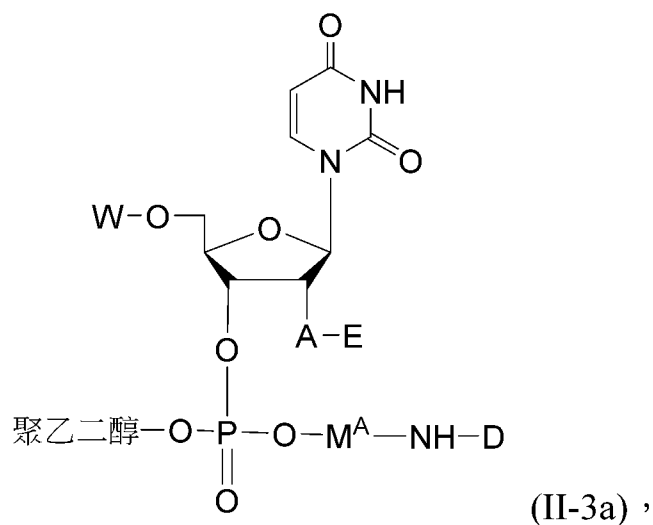
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0148】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-2b)：



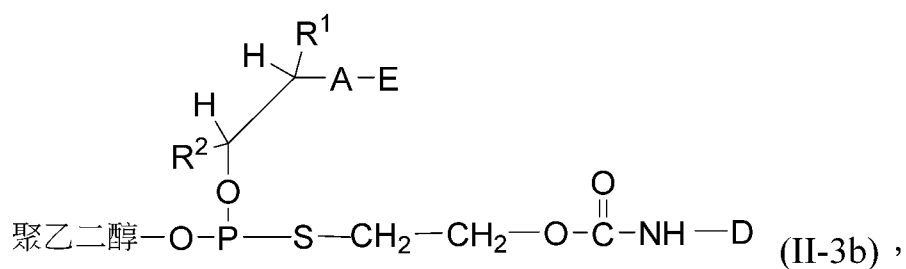
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0149】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-3a)：



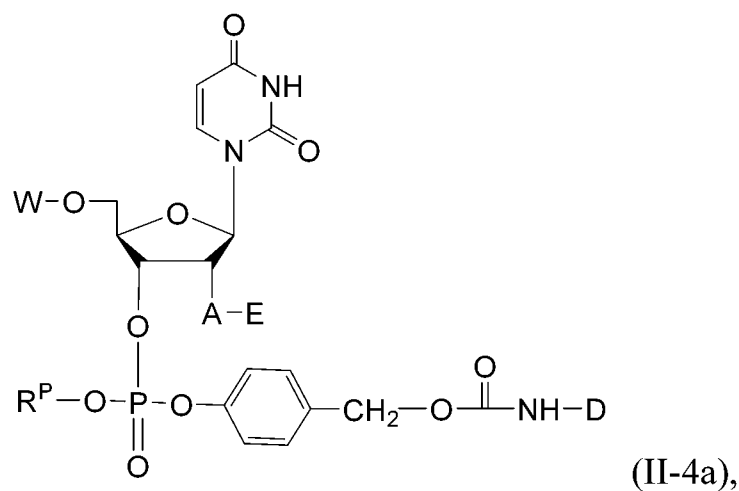
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0150】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-3b)：



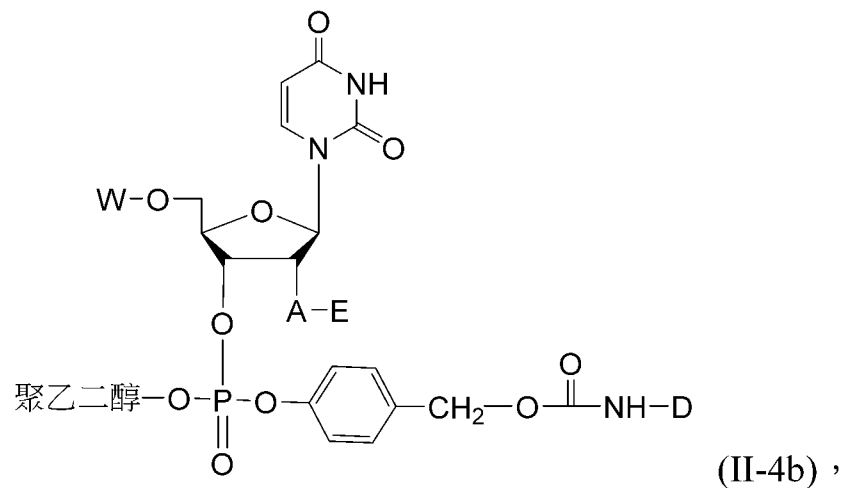
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0151】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-4a)：



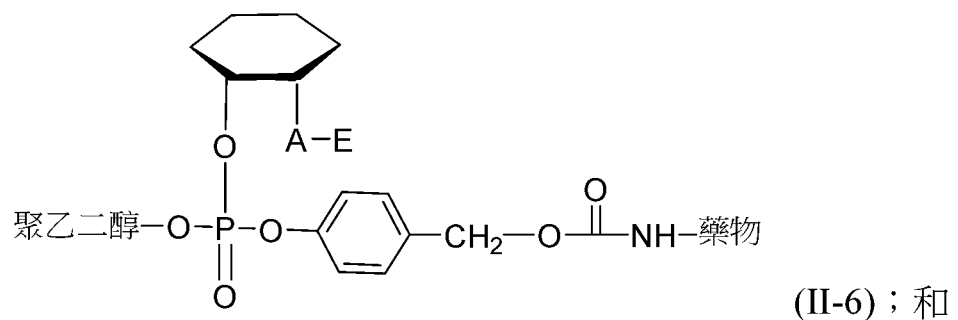
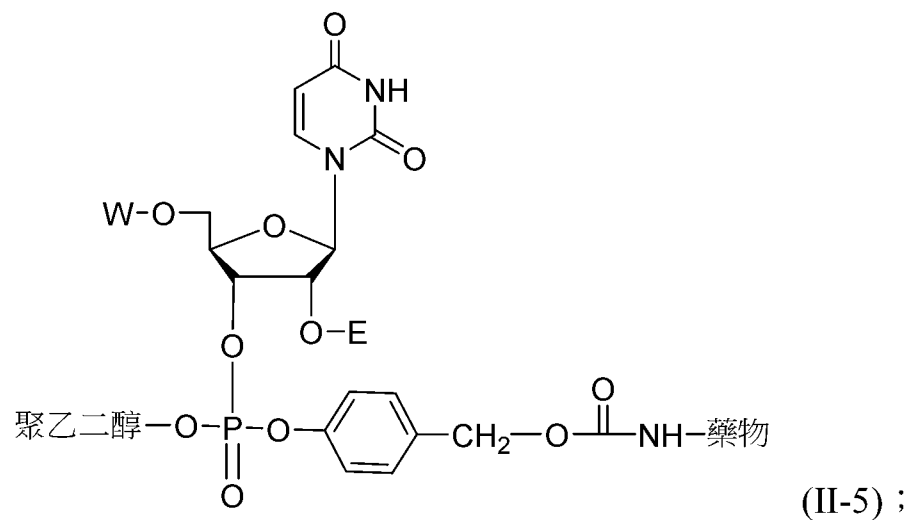
或其醫藥學上可接受的鹽。

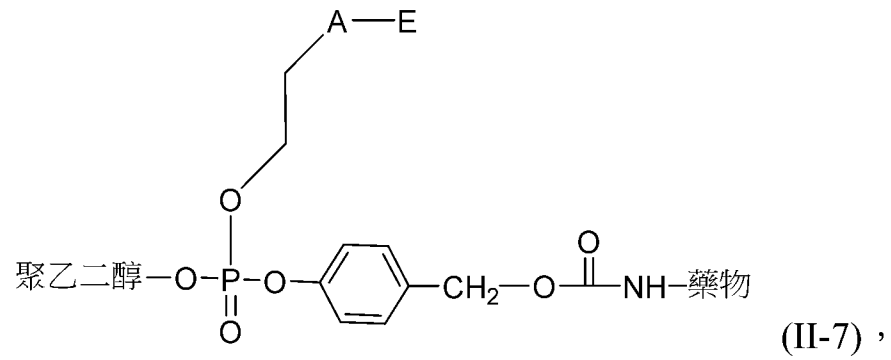
【0152】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-4b)：



或其醫藥學上可接受的鹽。

【0153】 在一些實施例中，式(II)化合物具有下式(II-5)至(II-7)中的任一者：

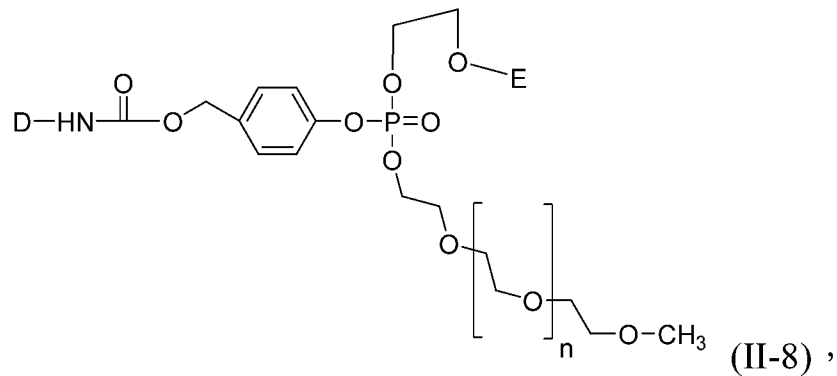




其中對於(II-7)，A 是 O，

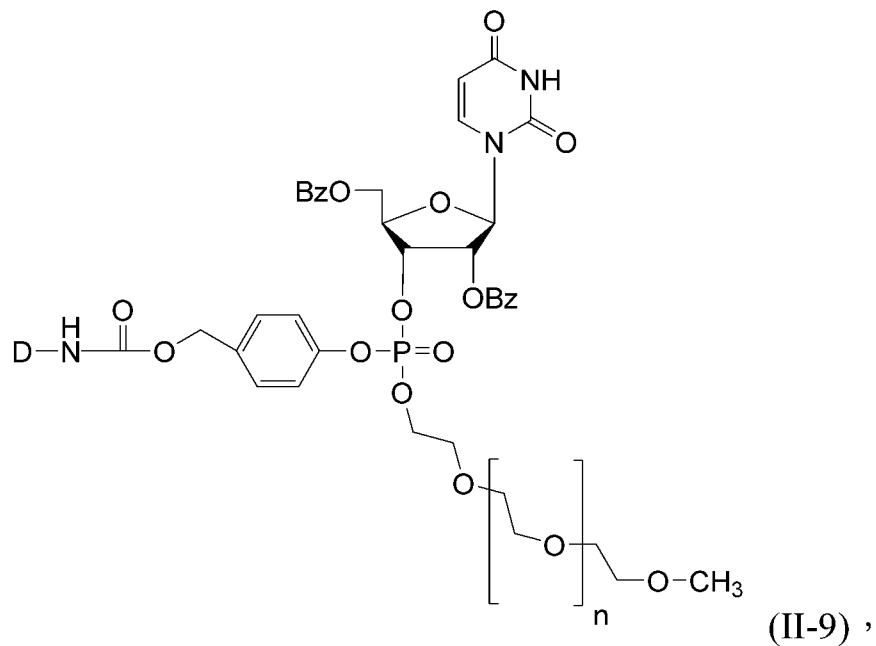
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0154】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-8)：



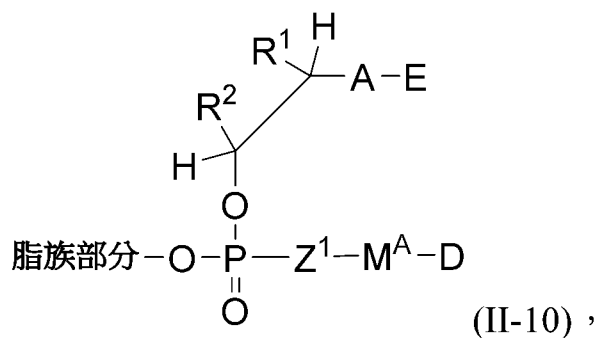
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0155】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-9)：



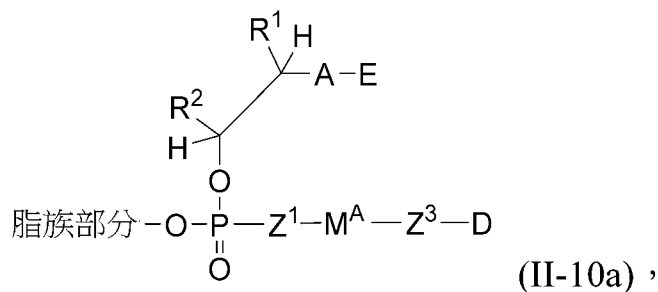
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0156】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-10)：



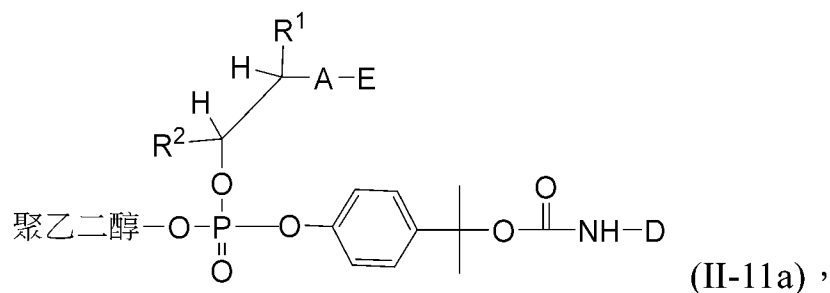
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0157】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-10a)：



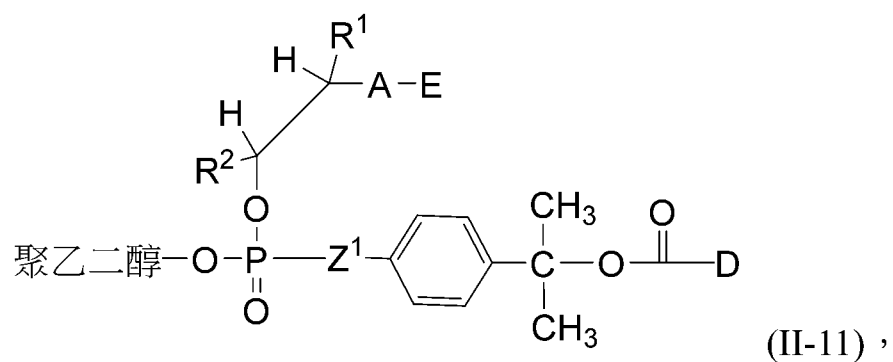
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0158】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-11a)：



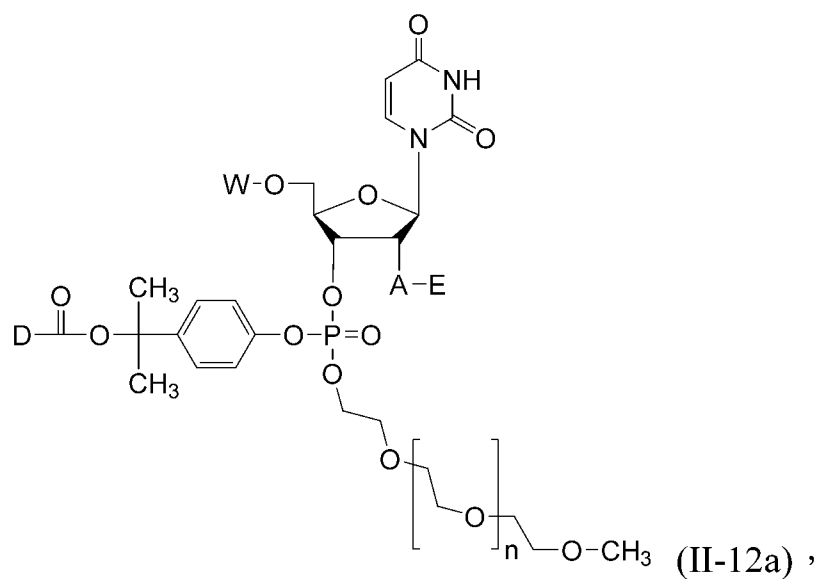
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0159】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-11)：



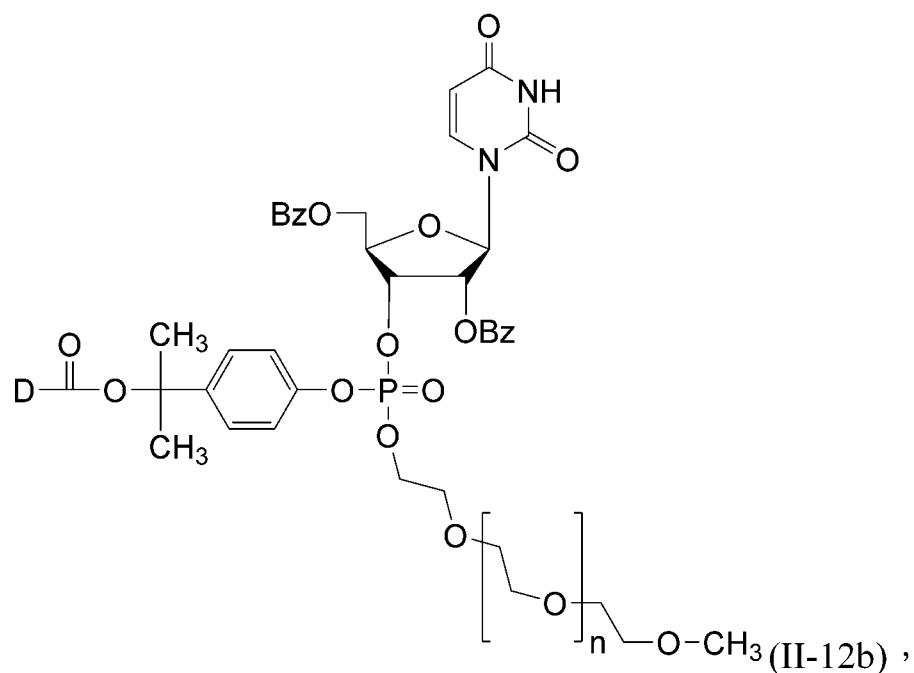
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0160】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-12a)：



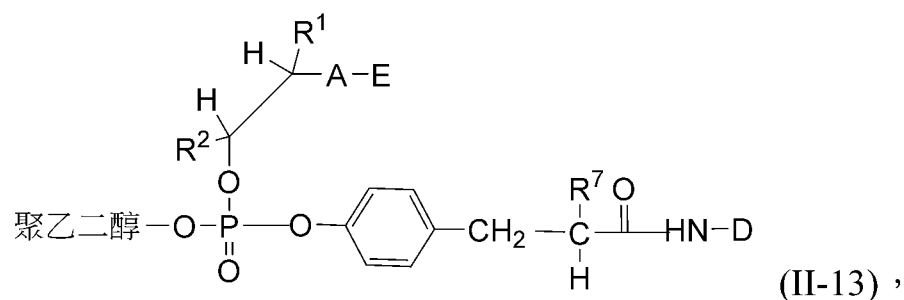
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0161】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-12b)：



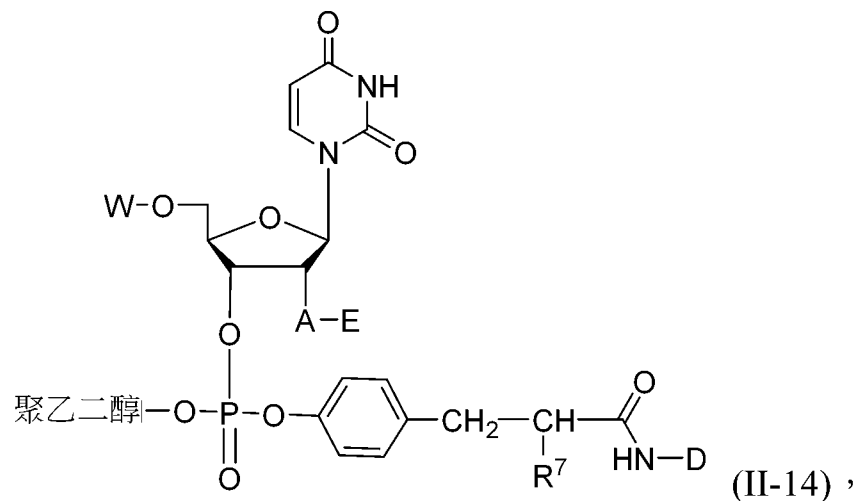
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0162】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-13)：



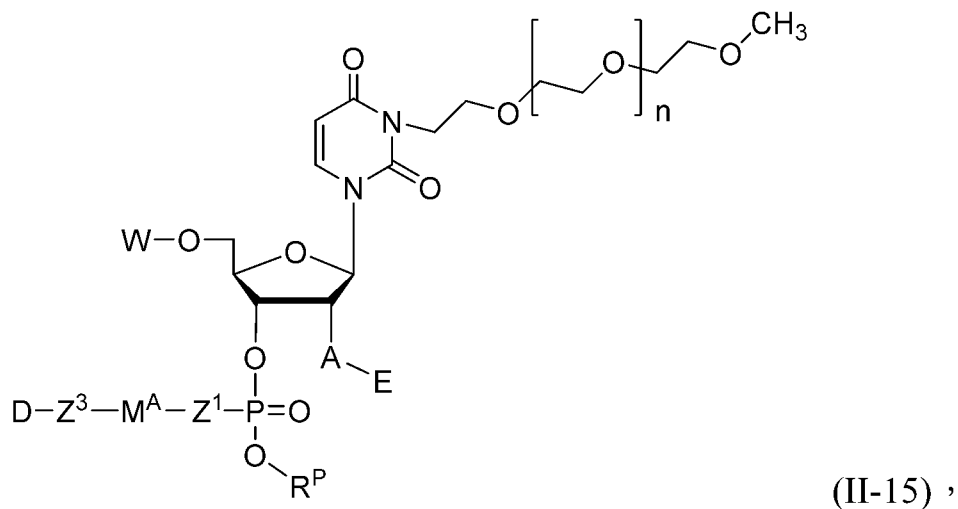
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0163】 在一些實施例中，其中式(II)化合物具有式(II-14)：



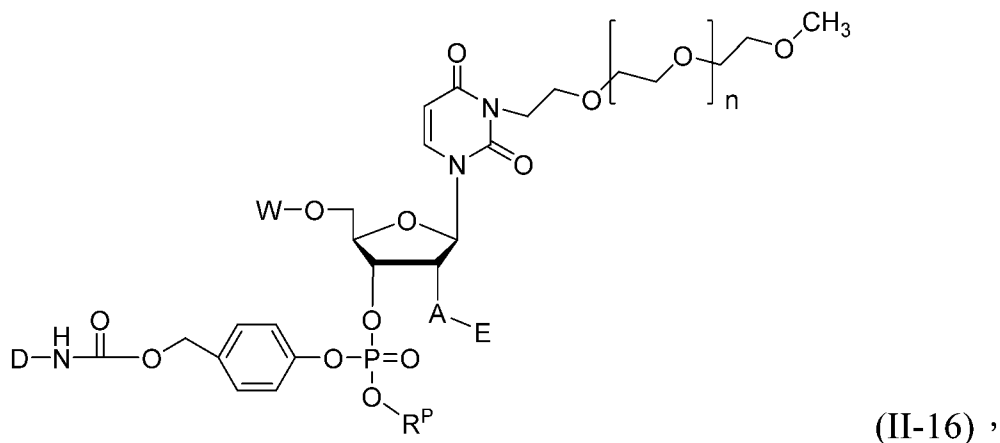
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0164】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-15)：



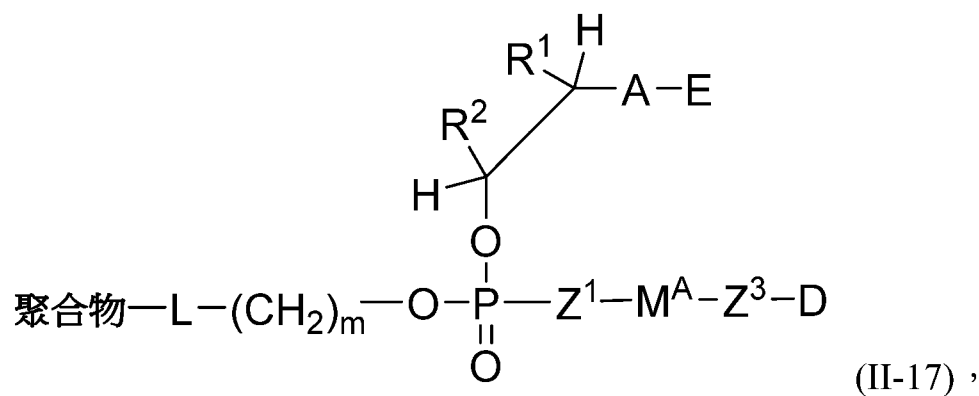
或其醫藥學上可接受的鹽。

【0165】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-16)：



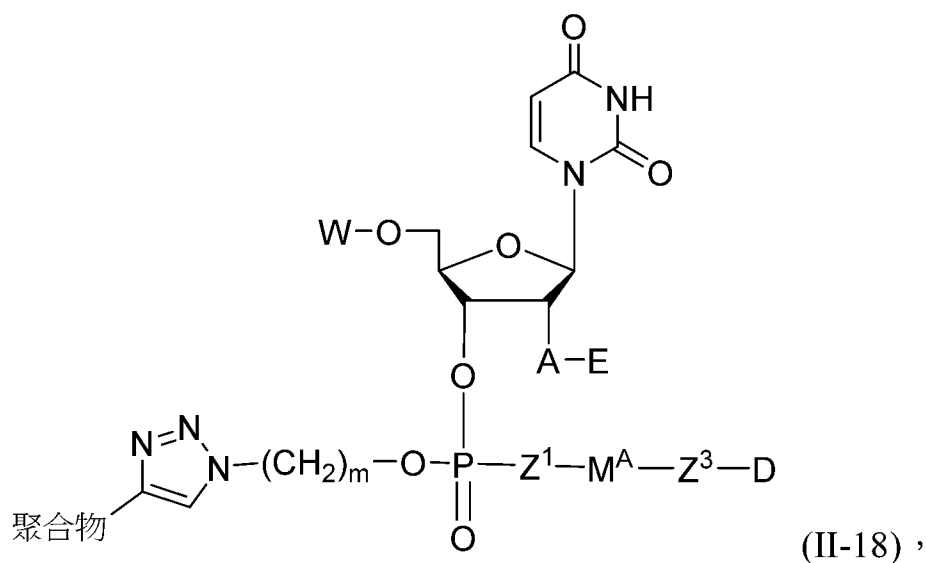
或其醫藥學上可接受的鹽。在這些實施例的一些方面， R^P 是視情況經取代的 C_{1-6} 烷基(例如異丙基或氰基乙基)。

【0166】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-17)：



或其醫藥學上可接受的鹽。

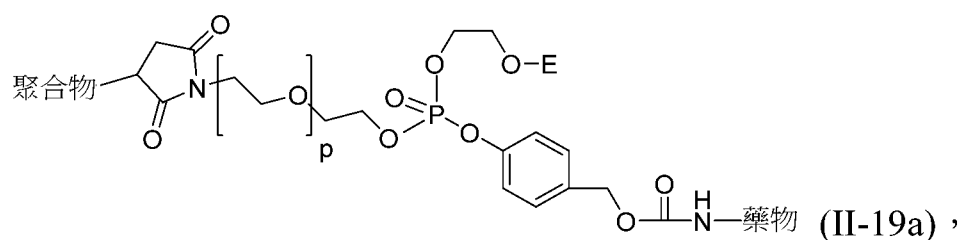
【0167】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-18)：



或其醫藥學上可接受的鹽。

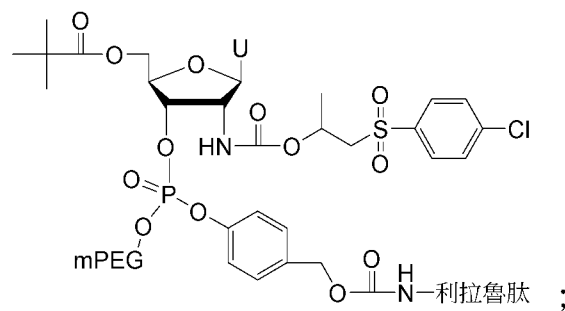
【0168】 在一些實施例中，R^N是H。在一些實施例中，R^N是C₁₋₆烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基)。

【0169】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(II-19a)是：



或其醫藥學上可接受的鹽。

【0170】 在一些實施例中，式(I)或式(II)化合物不是：



或其醫藥學上可接受的鹽，其中你是尿嘧啶。

可裂解 E-基團

【0171】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，E 是可裂解部分，其在裂解時釋出游離的 AH 基團，其中 H 是氫。可裂解部分 E 可包括，例如：

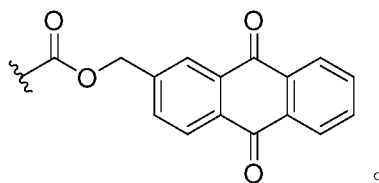
1) 可被下列酶中的任何一種裂解的 E 部分：

a) 酯酶

所有酯、碳酸酯和甲氧基酯都可以被酯酶水解。這些官能團在酶促反應中的反應性可以通過選擇含有不同給電子基團的酯官能團的羧酸組分或通過使酯變成空間位阻來調節。酯的酸組分和醇組分都可以是空間位阻的。

b) 還原酶

甲基-二硫醚、甲基疊氮基團和 2-氧亞甲基蒽醌碳酸酯(MAQC)是可裂解部分 E 的實例，兩者都可被還原酶裂解。例如，可被還原酶裂解的部分 E 是甲基疊氮基團，或部分 E 可以具有下式：

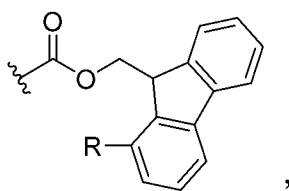


c) 糖苷酶

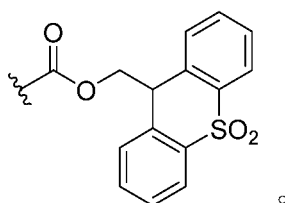
如果 A-E 表示被糖殘基取代的雜原子與式(I)或式(II)化合物的其餘部分形成糖苷鍵，則體內糖苷酶的作用可裂解 E 並釋出游離 A-H。

2) 可被鹼裂解、但在生理 pH 下可通過 β -消除機制(例如， β -消除性觸發劑)裂解的部分 E。

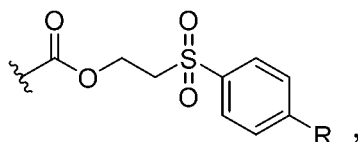
a) 例如，部分 E 可以是具有下式的苄基甲基脲型觸發劑：



其中 R 選自 H、C₁₋₁₀ 烷基、OH、NO₂、CN、鹵素和乙醯基。引入吸電子取代基 R 可以增加 β -消除和游離 AH 釋出的速率。在另一個實例中，以下部分 E 具有吸電子-SO₂-基團：



b) 取代的 β -苯磺醯基乙基胺基甲酸酯和碳酸酯：



其中 R 選自 H、C₁₋₁₀ 烷基、OH、NO₂、CN、鹵素和乙醯基。這些官能團在約 pH7.4 下通過 β -消除機制裂解，該過程的速率可由苯基環上的取代基 R 控制。

在一些實施例中，E 可被選自由酯酶、特異性或非特異性肽酶、還原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶、糖苷基轉移酶和轉胺酶所組成之群組中的酶裂解。在一些實施例中，E 可被選自由酯酶、還原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶和糖苷基轉移酶所組成之群組中的酶裂解。

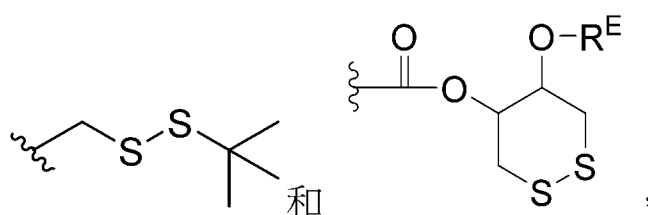
3) 酸可裂解的部分

任何酸可裂解的醇保護基團可用作可裂解部分 E。例如，可使用縮醛、原酸酯、和苯基取代的醚。這樣的可裂解部分的實例包括諸如 THF、MTHP

或 MDMP 的保護基團，以及更不穩定的縮醛，例如甲氧基異丙基縮醛或甲氧基環己烯基縮醛。在酸性環境中裂解的這種可裂解部分 E 的其他實例包括二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和 9-苯基二苯并呋喃-9-基(pixyl)基團。

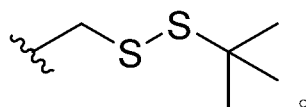
【0172】 在一些實施例中，E 含有可被生物硫醇裂解的二硫基團。在式(I)或式(II)的一些實施例中，部分 E 可被谷胱甘肽裂解。

【0173】 在一些實施例中，E 是下式中任一者的基團：

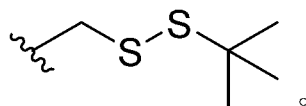


其中 R^E 選自由 C_{1-6} 烷基和苄基所組成之群組。在一些實施例中， R^E 是 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^E 是苄基。

【0174】 在一些實施例中，A 是 O，並且 E 是下式基團：



【0175】 在這些實施例的一些方面，A 是 NH，並且 E 是下式基團：



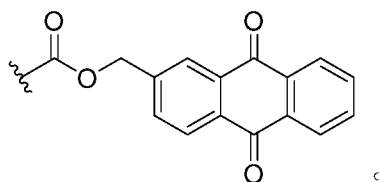
【0176】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，E 可被選自由酯酶、還原酶、氧化酶、和糖苷酶或糖苷基轉移酶所組成之群組中的酶裂解。在其他實施例中，E 在酸性或生理 pH 下是不可酶促裂解的。在一些實施例中，E 是醯基基團、O-甲基-醯基基團、甲基疊氮基團、糖殘基、受保護的縮醛、或碳酸酯。在這些實施方案的一些中，A 是 O。在其他實施例中，A 是 NH。

【0177】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，醯基基團選自由以下所組成之群組：甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、氰基乙醯基、丙二酸單甲酯、丙二酸單乙酯、甲氧基乙醯基、乙氧基乙醯基、叔丁氧基乙醯基、苯氧基乙醯基、叔丁基苯氧基乙醯基、乙醇酸酯、乙醯基乙醇酸酯、丙酸酯、2-氯丙酸酯、3-氯丙酸酯、2-氰基丙酸酯、3-氰基丙酸酯、N-乙醯基甘胺酸酯、N-三氟乙醯基甘胺酸酯、N-乙醯基丙胺酸酯、N-三氟乙醯基丙胺酸酯、N-乙醯基苯基丙胺酸酯、N-三氟乙醯基苯基丙胺酸酯、N-乙醯基纈胺酸酯、N-三氟乙醯基纈胺酸酯、N-乙醯基纈胺醯瓜胺酸酯、N-三氟乙醯基纈胺醯瓜胺酸酯、丁酸酯、異丁酸酯、新戊酸酯、乙醯丙酸酯、草酸單甲酯、草酸單乙酯、琥珀酸單甲酯、琥珀酸單乙酯、羥基丁酸酯、乙醯氧基丁酸酯、乙醯基丁酸酯、己酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、苯甲酸酯、氯苯甲酸酯、二氯苯甲酸酯、五氯苯甲酸酯、氰基苯甲酸酯、胺基苯甲酸酯、乙醯胺基苯甲酸酯、單甲基鄰苯二甲酸酯、單乙基鄰苯二甲酸酯、甲氧基苯甲酸酯、三甲氧基苯甲酸酯、三氟甲基苯甲酸酯、二甲基胺基苯甲酸酯和甲基磺醯基苯甲酸酯。在一些實施例中，E 是選自甲醯基、乙醯基、丙醯基、丙烯醯基、三甲基乙醯基和苯甲醯基的醯基。

【0178】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，E 可被酯酶裂解。例如，E 是醯基基團(例如，本文所述的任何醯基基團)、碳酸酯或 O-甲基-醯基酯。

【0179】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，E 可被還原酶裂解。

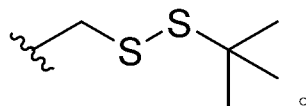
【0180】 在這些實施例的一些方面，A 是 O，並且 E 是下式基團：



【0181】 在這些實施例的一些方面，A 是 NH，並且 E 是下式基團：

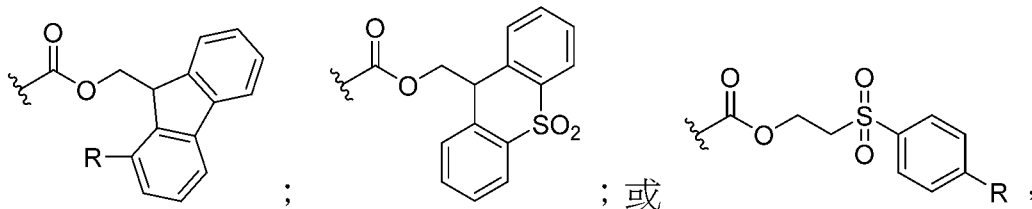


【0182】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，E 可被谷胱甘肽裂解。在這些實施例的一些方面，A 是 NH。在這些實施例的其他方面中，E 是下式基團：



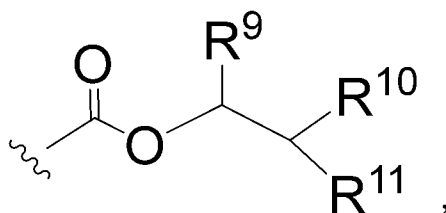
【0183】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，E 可被糖苷酶裂解。在這些實施例的一些方面，E 是糖的殘基(例如，葡萄糖、半乳糖或甘露糖)。

【0184】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，E 在生理 pH 下可通過 β -消除機制裂解。例如，E 選自下式中任一者的基團：



其中 R 選自 H、C₁₋₁₀ 烷基、OH、NO₂、CN、鹵素和乙醯基。在生理 pH 下可裂解的部分的另一個實施例中，E 是醯基基團(例如，本文所述的任何一種醯基基團，例如三甲基乙醯基或苯甲醯基)。

【0185】 在生理 pH 下可通過 β -消除機制裂解的部分的另一個實施例中，A 是 NR^N 或 NR³ 並且 E 是下式的可裂解基團：



其中：

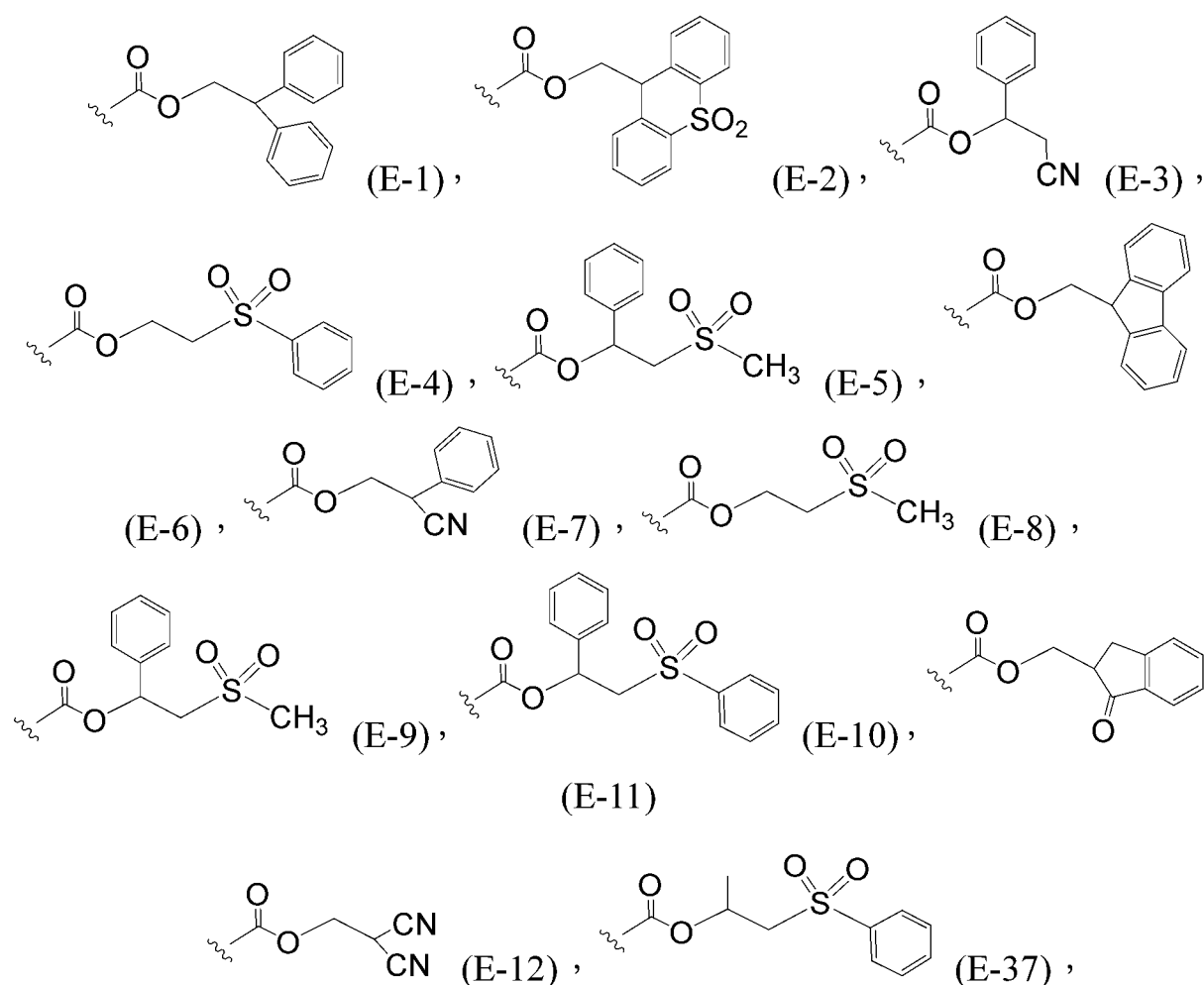
R^9 選自 H、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基、和視情況經取代的 C_{1-6} 烷基；

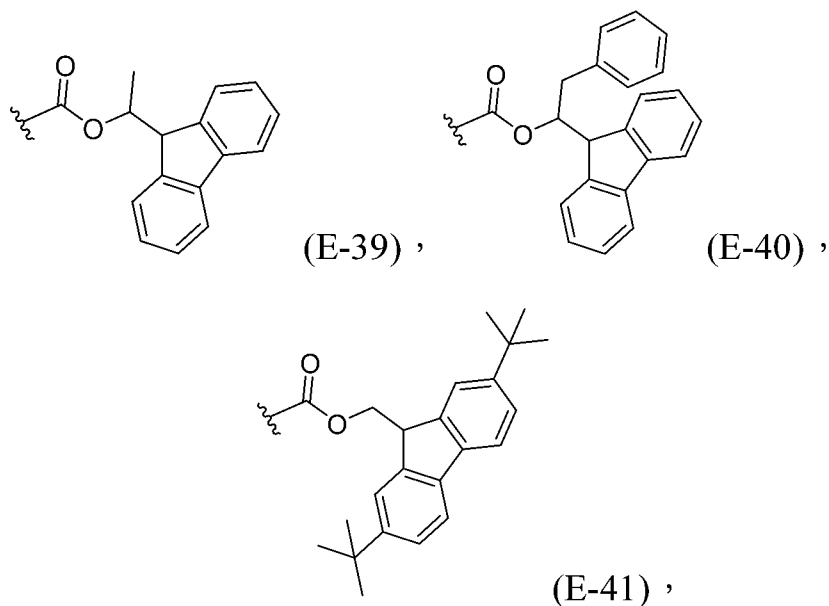
R^{10} 和 R^{11} 各自獨立地選自 H、CN、 NO_2 、 COR^{12} 、 SOR^{12} 或 SO_2R^{12} 、視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基、和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基；或

R^{10} 和 R^{11} 與它們所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基環，後者與一個或多個視情況經取代的 C_{6-10} 芳基環稠合；

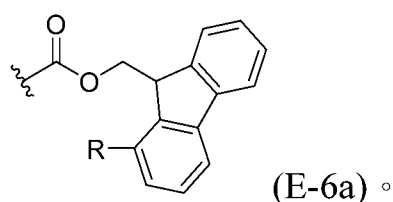
R^{12} 選自視情況經取代的 C_{1-6} 烷基和視情況經取代的 C_{6-10} 芳基。在這些實施例的一些方面，A 是 NH，並且 R^9 選自 H 和視情況經取代的 C_{6-10} 芳基。

【0186】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，E 是下式(E-1)至(E-12)、(E-37)、和 (E-39)至(E-41)中任一者的可裂解部分：

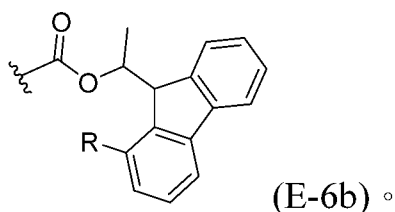




其中式(E-1)至(E-12)、(E-37)、和 (E-39)至(E-41)中的任一個苯基環視情況被 1、2、3、4、或 5 個選自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、OH、 NO_2 、CN、鹵素和醯基的取代基取代。在這些實施例的一些方面，E 是式(E-1)至(E-12)中任一者的可裂解部分。在一些實施例中，式(E-1)至(E-12)、(E-37)、和(E-39)至(E-41)的苯基環上的取代基更改可裂解基團的穩定性和不穩定性。在一個實例中，可裂解部分 E 可以是具有下式的苄基甲基脲類型：

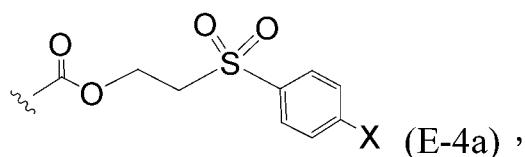


【0187】 在一個實例中，可裂解部分 E 可以是具有下式的苄基甲基脲類型：



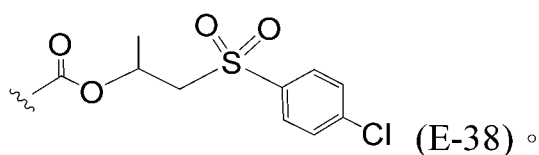
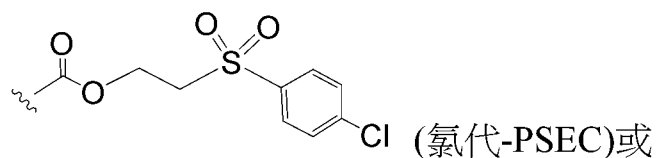
【0188】 引入吸電子取代基 R，例如羧基、鹵素、硝基、磺醯基或醯基，可以增加 β -消除和游離 AH 釋出的速率。相反，引入給電子取代基 R，例如， C_{1-6} 烷基或甲矽烷基，可以穩定部分 E 對抗 β -消除。

【0189】 取代的 β -苯磺醯基乙基胺基甲酸酯和碳酸酯，例如(4-X-苯基)磺醯基乙氧基羰基(PSEC 或 XPSEC)基團，是這些有用的部分的實例：

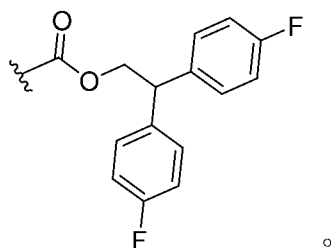


其中取代基 X 選自由 H、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 鹵代烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、OH、NO₂、CN、鹵素和醯基所組成之群組。在一些實施例中，X 選自 H、Cl 和甲氧基。

【0190】 在一些實施例中，PSEC 基團是下式的基團：



【0191】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，式(E-1)至(E-12)、(E-37)、或(E-39)至(E-41)中的任一個苯基環視情況被 1、2、3 或個選自 F、Cl、CN、乙醯基、NO₂ 和 CF₃ 的取代基取代。例如，(E-1)可以被 F 取代而產生式(E-42)：

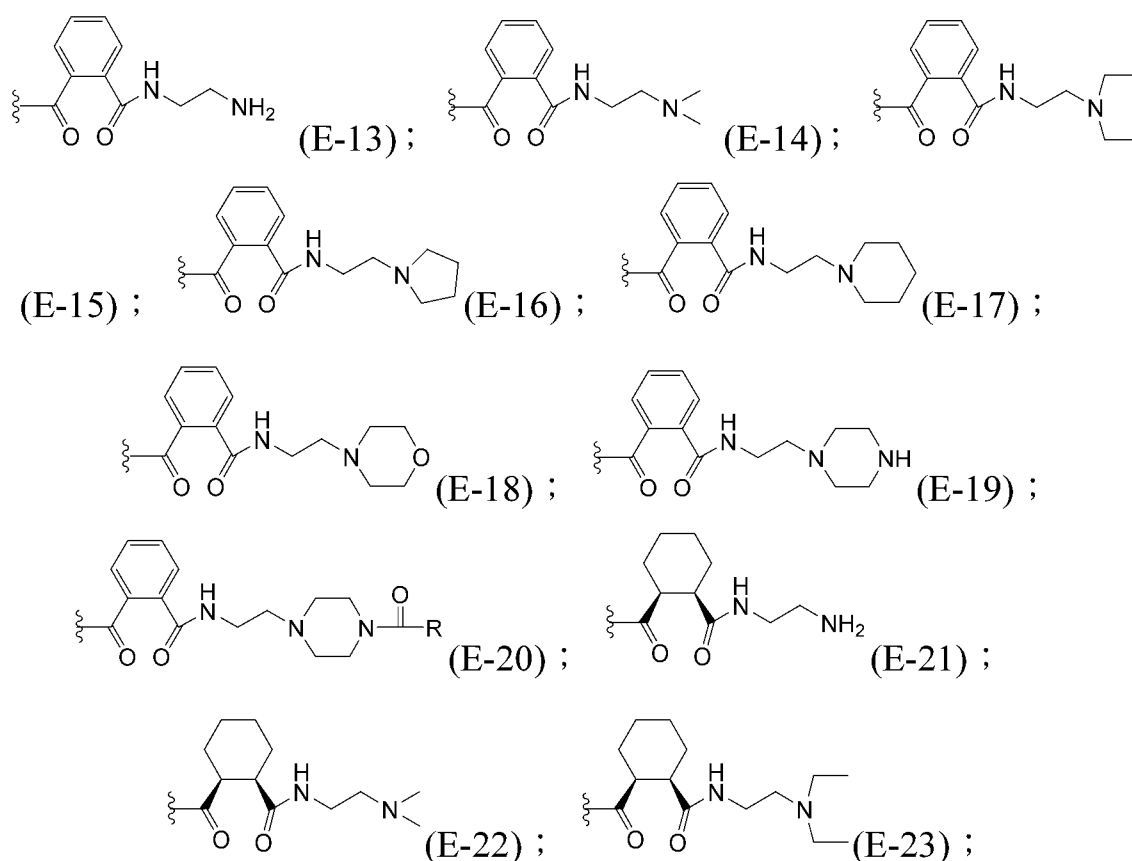


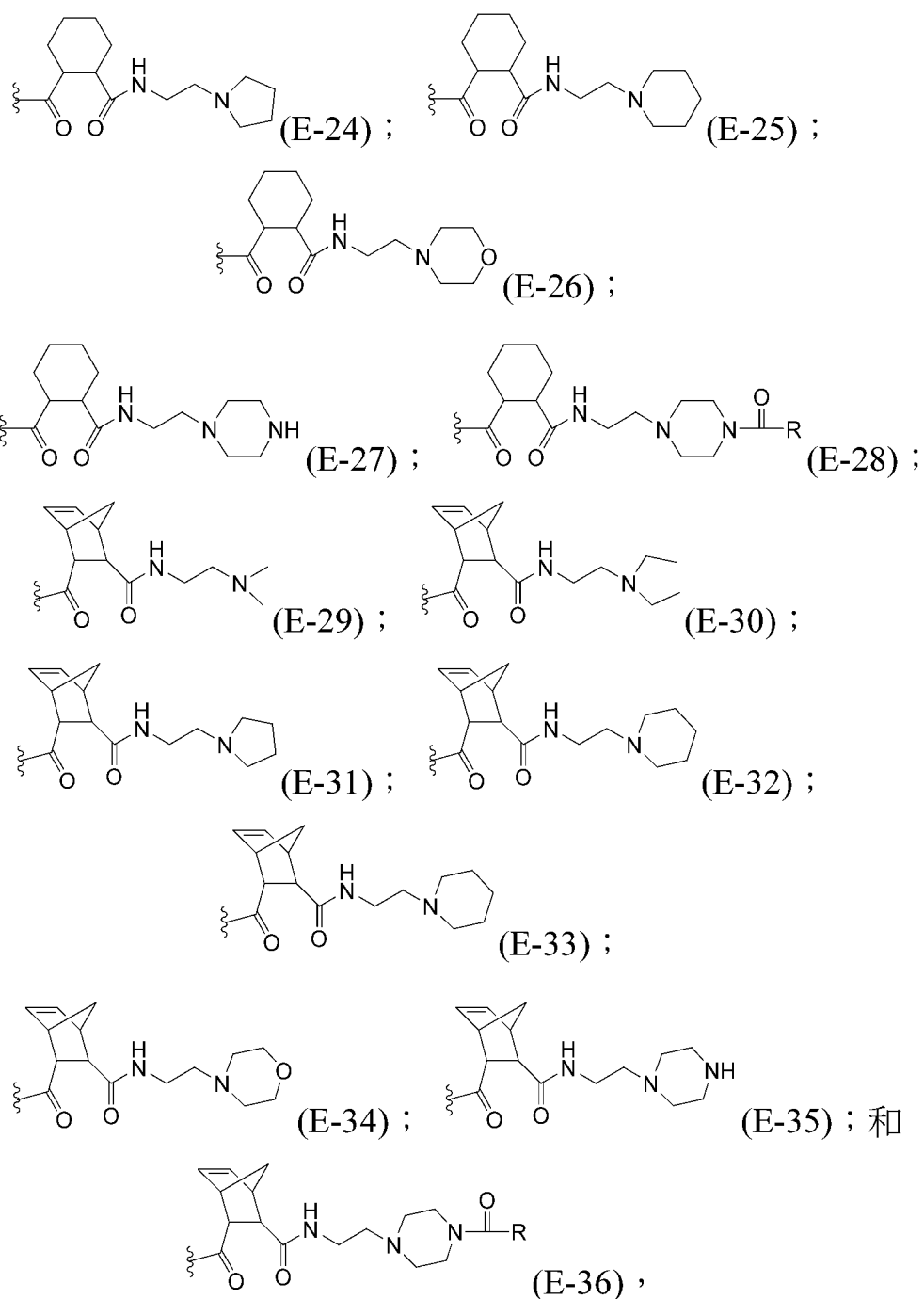
【0192】 在式(I)和式(II)的一些實施例中，E 不是(E-38)。

【0193】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，E 在酸性 pH 下可裂解。例如，E 是選自縮醛、原酸酯和經取代三苯基甲基醚的部分。在酸性 pH 下可裂解

的部分 E 的一個進一步的實例中，E 可選自四氫呋喃基、4-甲氧基四氫吡喃-4-基、1,5-二氧-甲氧基戊基、甲氧基異丙基縮醛、甲氧基環己烯基縮醛、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和 9-苯基二苯并哌喃-9-基(pixyl)。

【0194】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，E 部分，其在生理 pH 下可通過 β -消除機制被鹼裂解的，或者可以 E 基團中最鹼性胺基基團的去質子化開始的自動催化方式裂解。在一個實例中，這樣的 E 部分是低聚醯胺(例如二醯胺或三醯胺)。在這些實施例的一些方面，A 是氮(例如，A 是 NH)。例如，E 是下列文獻中描述的任何一種低聚醯胺：美國公佈 No. US 2015/0057221、美國公佈 No. US 2014/0249093、美國專利 No. 8,377,917、美國專利 No. 8,906,847、美國專利 No. 9,173,953 或美國專利 No. 9,062,094，它們全部通過引用併入本文。在一個實例中，E 是選自下式(E-13)至(E-36)中的任一者的可裂解部分：

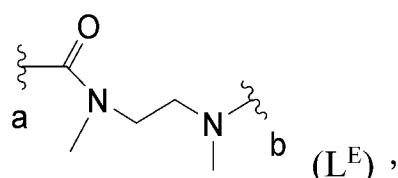




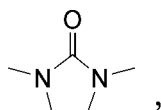
其中 R 如本文所述。

【0195】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，在生理 pH 下可例如通過 β -消除機制裂解的部分 E，是在美國專利 No. 9,387,245 或美國專利 No. 8,754,190 例如中描述的任一個 β -消除性部分，這兩個專利均通過引用併入本文。

【0196】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，部分 E 利用式(L^F)的基團與 A 連接：



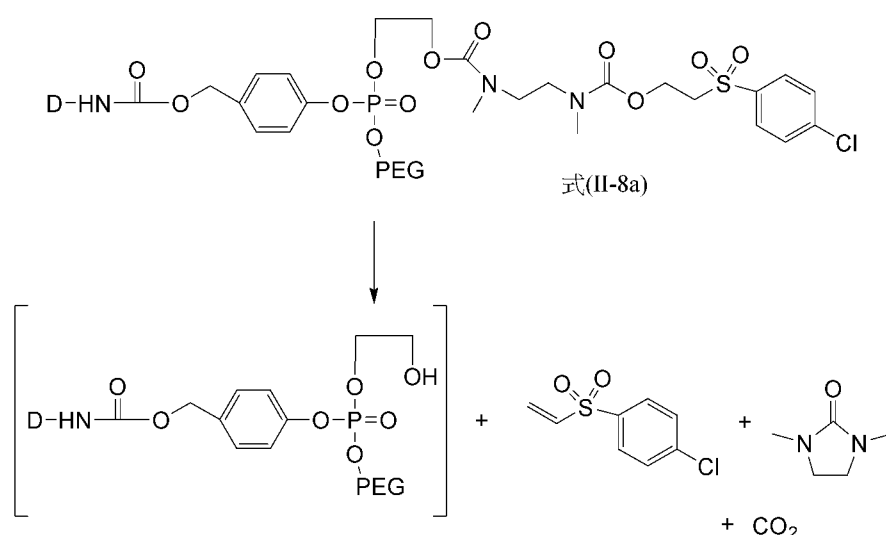
其中 a 表示與 A 的連接點，b 表示與 E 的連接點。在這些實施例的一些方面，A 是 O。在這些實施例的其他方面，在部分 E 裂解後，式 L^E 的基團經歷分解反應而產生 CO_2 和下式化合物：



從而釋出游離 A 基團，所述基團然後可以對式(I)或式(II)化合物中的磷原子進行親核攻擊。A 基團也可以在親核攻擊之前質子化以產生基團 AH。

【0197】 在一個實例中，在式(II-8a)化合物中，氯-PSEC 可裂解部分 E 利用式 L^E 的基團與 A 連接。當化合物(II-8a)中的氯-PSEC 部分通過 β -消除機制被非酶促裂解時，可以發生部分 L^E 的由此產生的分解，例如，如方案 3 中所示。

方案 3



【0198】 在一些實施例中，可裂解部分(E-1)至(E-36)中的任一個可以利用式(L^E)的部分與 A 連接。

【0199】 在一些實施例中，E 部分可以通過生理 pH 下的 β -消除機制通過酶促催化裂解，或者可以在酸性 pH 下水解。例如，當式(I)或式(II)化合物在生理 pH 下經受酶促條件時，所述化合物中的 E-基團可被酶裂解或通過 β -消除裂解或二者，這取決於在給定條件下哪種反應在動力學上是有利的。在另一個實例中，當式(I)或式(II)化合物在酸性 pH 下經受酶促條件時，所述化合物中的 E-基團可被酶裂解或水解，或二者，這取決於酶水解反應和酸水解反應的活化能的差異。

GLP-1 多肽或其類似物

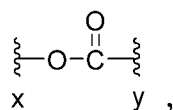
【0200】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，D 包含本文所述的胰高血糖素樣肽 1(GLP-1)多肽或其類似物中任一個的殘基。式(I)或式(II)中的 GLP-1 多肽或其類似物的殘基可以顯示為“D”或“藥物”，該符號在本文中可互換使用。

【0201】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，HZ³⁻ 可以代表多肽主鏈內胺基酸(例如離胺酸)側鏈的胺基基團或羥基基團，而 D 代表多肽主鏈的其餘部分。例如，HZ³⁻ 可以是離胺酸的 ϵ -胺基基團。在另一個實例中，HZ³⁻ 可以是絲胺酸的 OH-基團。

【0202】 在式(I)或式(II)的一些實施例中，HZ³⁻ 可以代表多肽主鏈末端的胺基基團或羥基基團(例如組胺酸的末端胺)，而 D 代表多肽主鏈的其餘部分。例如，HZ³⁻ 可以是 N 末端胺基酸(例如，組胺酸)的 N 末端胺基團。在另一個實例中，HZ³⁻ 可以是多肽的末端胺基酸的 C 末端羧酸的 OH-基團。

【0203】 在式(I)或式(II)化合物的一些實施例中，當 Z³ 不存在時，在共軛形成式(I)或式(II)化合物之前，GLP-1 多肽或其類似物可被描述為式 H₂N-D

化合物。在此實例中，在藥物共軛而形成式(I)或式(II)化合物之後，式(a)-(g)中之任一者的自犧牲基團 M^A 中的下式部分：



表示藥物部分。在該部分中，x 表示與自犧牲基團的 M^A (如本文所述) 的連接點，或與共軛前的藥物 H_2N-D 的 H-的連接點，y 表示與 D 的連接點。

【0204】 在式(I)或式(II)化合物的一些實施例中，當 Z^3 不存在時，在共軛形成式(I)或式(II)化合物之前，GLP-1 多肽或其類似物可被描述為式 H_2N-D 的化合物。在這種情況下，當 GLP-1 多肽或其類似物具有式 H_2N-D 時， H_2N -部分表示 GLP-1 多肽或其類似物的末端胺基團，並且 D 包含 GLP-1 多肽或其類似物的殘基。

【0205】 在一個實例中，在共軛形成如本文所述的式(I)或式(II)化合物之前，GLP-1 多肽或其類似物可被描述為式 HZ^3D 的化合物，其中 HZ^3 -表示 GLP-1 多肽或其類似物的反應性胺基或羥基基團(當 Z^3 分別為氮或氧時)，並且 D 包含 GLP-1 多肽或其類似物的殘基。在一個實例中，在共軛形成如本文所述的式(I)或式(II)化合物之前，GLP-1 多肽或其類似物可被描述為式 HZ^3D 的化合物，其中 HZ^3 -表示 GLP-1 多肽或其類似物的反應性胺基或羥基基團(當 Z^3 分別為氮或氧時)，並且 D 是 GLP-1 多肽或其類似物的殘基。

【0206】 GLP-1 多肽或其類似物的非限制性實例包括：

GLP-1 (1-37)：

HDEFERHAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFWLWKGR G (SEQ ID NO:1)

GLP-1 (7-37)：

HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFLAWLVKGR G (SEQ ID NO:2)

其中該序列對應於 GLP-1(1-37)多肽序列的胺基酸 7-37。

【0207】 利拉魯肽(VICTOZA®；K26 利拉魯肽)是一種 GLP-1 多肽類似物，其具有通過穀胺醯基間隔團與離胺酸殘基隔開的 C16 脂肪(棕櫚)酸鏈，並表示為：

HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK(γ -Glu- 棕櫚醯基) EFLAWLVRGR G (SEQ ID NO:3)

其中該序列是 GLP-1(1-37)多肽序列的胺基酸 7-37 的類似物。

利拉魯肽片段 1：

HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFLAWLVRGR G (SEQ ID NO:4)

利拉魯肽片段 2：

EGTFTSDV SSYLEGQAAK EFLAWLVRGR G (SEQ ID NO:5)

利拉魯肽片段 3：

TSDV SSYLEGQAAK EFLAWLVRGR G (SEQ ID NO:6)

利拉魯肽片段 4：

AK EFLAWLVRGR G (SEQ ID NO:7)

【0208】 杜拉魯肽(Dulaglutide)(LY2189265，TRULICITY®)，是由兩條相同的、二硫鍵連接的鏈組成的分子，所述鏈各含有通過小肽接頭與修飾的人免疫球蛋白 G4(IgG4)重鏈片段(Fc)共價連接的人 GLP-1 類似物序列。

GLP-1 模擬序列表示為：

HGEGTFTSDV SSYLEEQAAK EFLAWLVKGG G (SEQ ID NO:8)

免疫球蛋白序列表示為：

ESK YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC
VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG

QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
 ESNQOPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
 VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG (SEQ ID NO:9)

小肽接頭表示為：

GGGGSGGGG SGGGSA (SEQ ID NO:10)

【0209】 杜拉魯肽(LY2189265，TRULICITY®)的一個單體的完整序列表示為：

HGEGTFTSDV SSYLEEQAQK EFLAWLVKGG GGGGGSGGGG
 SGGGSAESK YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL
 MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP
 REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS
 IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEW ESNQOPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSRLT
 VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG (SEQ ID NO:11)*

*二硫橋鍵的位置：

55-55' 58-58' 90-150 90'-150' 196-254 196'-254'

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

HGEGTFTSDL SKQMEEEAQR LFIEWLKNGG PSSGAPPPS (SEQ ID NO:12)

他司魯泰(Taspoglutide)：

HXEGTFTSDV SSYLEGQAQK EFLAWLVKXR (SEQ ID NO:13)

其中 X 是 2-甲基丙胺酸

利西那肽(Lixisenatide)(LYXUMIA®)：

HGEGTFTSDL SKQMEEEAQR LFIEWLKNGG PSSGAPPSKK KKKK
 (SEQ ID NO:14)

其中 T 是蘇胺酸和 I 是異亮胺酸

【0210】 阿必魯肽(Albiglutide)(TANZEUM®)是由 645 個蛋白原胺基酸用 17 個二硫橋鍵組成的多肽。胺基酸 1 - 30 和 31 - 60 構成修飾的人 GLP-1 的兩個拷貝。

GLP1 片段表示為：

HGEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFlAWLVKGR (SEQ ID NO:15)

阿必魯肽的完整序列表示為：

HGEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFlAWLVKGR HGEGTFTSDV
 SSYLEGQAAK EFlAWLVKGR DAHKSEVAHR FKDLGEENFK
 ALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA KTCVADESAE
 NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETY GEMADC CAKQEPERNE
 CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY
 EIARRHPYFY APELLFFAKR YKAAFTECCQ AADKAACLLP
 KLDEL RDEGK ASSAKQRLKC ASLQKFGERA FKAWAVARLS
 QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK

VHTECCHGDL LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE
 KP LLEKSHCI AEVENDEMPA DLPSLAADFV ESKDVCKNYA
 EAKDVFLGMF LY EYARRHPD YSVVLLLRLA KTYETTLEKC
 CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE
 YKFQNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKV GSKCCKH
 PEAKRMPCAE DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES

LVNRRPCFSA LEVDETYVPK EFNAETFTFH ADICTLSEKE
 RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD FAAFVEKCCK
 ADDKETCF AE EGKKLVAASQ AALGL (SEQ ID NO:16)

【0211】 索馬魯肽(Semaglutide)(OZEMPIC®)：

H-Aib-EGTFTSDV SSYLEGQAAK(AEEAc-AEEAc- γ -Glu-17-羧基十七
 烷醯基) EFlAWLVRGR G (SEQ ID NO:17)

其中 Aib 是 α -胺基異丁酸。

【0212】 圖 8 提供了選擇 GLP-1 類似物的說明。也參見 Dods, R. L.和 Donnelly, D. *Bioscience Reports* 36(1) e2085 (2016 年 1 月 15 日); 以及 Li, Y 等人 *Reviews in Neurosciences* 27(7): 689-711 (2016)。

【0213】 在一些實施例中, 可以使用胰高血糖素樣肽 2(GLP-2)或其類似物代替本文所述的 GLP-1 多肽及其類似物。GLP-2 多肽及其類似物的非限制性實例包括:

GLP-2:

HADGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD (SEQ ID NO:18)

替度魯肽(Teduglutide)(GATTEX®):

HGDGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD (SEQ ID NO:19)

FE203799:

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

Glepaglutide (ZP1848):

HGEGTFSEL ATILDALAAR DFIAWLIATK ITD-KKKKKK (SEQ ID NO:21)

Elsiglutide (ZP1846):

HGEGSFSELSTILDALAARDFIWLIATKITDKKKKKK (SEQ ID NO:22)

任何上述序列都可以按與任何上述任何序列具有至少 80%序列同一性的多肽存在。例如, 本文提供的化合物可包含與所敘述的序列具有至少 80%、至少 85%、至少 88%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%序列同一性的多肽。例如, D 包含 GLP-1 多肽或其類似物的殘基, 其中所述 GLP-1 多肽或其類似物與本文提供的 GLP-1 多肽或其類似物具有至少 80%的序列同一性(例如, 至少 85%、至少 88%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%)。

【0214】 在一些實施例中，該多肽的長度為 30 至 100 個胺基酸。例如，31 至 100 個胺基酸長度，35 至 100 個胺基酸長度，40 至 100 個胺基酸長度，50 至 100 個胺基酸長度，60 至 100 個胺基酸長度，70 至 100 個胺基酸長度，80 至 100 個胺基酸長度，90 至 100 個胺基酸長度，30 至 90 個胺基酸長度，30 至 80 個胺基酸長度，30 至 70 個胺基酸長度，30 至 60 個胺基酸長度，30 至 50 個胺基酸長度，30 至 40 個胺基酸長度，40 至 60 個胺基酸長度，50 至 70 個胺基酸長度，31 至 41 個胺基酸長度，或 31 至 50 個胺基酸長度。在一些實施例中，所述多肽的長度小於 50 個胺基酸。例如，小於 45 個胺基酸長度，小於 40 個胺基酸長度，或小於 35 個胺基酸長度。在一些實施例中，所述多肽的長度為 30 至 300 個胺基酸。例如，31 至 300 個胺基酸長度，50 至 300 個胺基酸長度，80 至 300 個胺基酸長度，90 至 300 個胺基酸長度，100 至 300 個胺基酸長度，150 至 300 個胺基酸長度，或 200 至 300 個胺基酸長度。

【0215】 特定核酸或胺基酸序列與通過特定序列標識號參比的序列之間的序列同一性百分比如下確定。首先，使用來自於含有 BLASTN 版本 2.0.14 和 BLASTP 版本 2.0.14 之單機版 BLASTZ 中的 BLAST 2 Sequences (B12seq) 程式，將核酸或胺基酸序列與特定序列標識號中列出的序列進行比較。單機版 BLASTZ 可以在 fr.com/blast 或在 ncbi.nlm.nih.gov 線上獲得。在 BLASTZ 隨附的讀我(readme)檔中可以找到說明如何使用 B12seq 程式的說明。B12seq 使用 BLASTN 或 BLASTP 演算法在兩個序列之間進行比較。BLASTN 用於比較核酸序列，而 BLASTP 用於比較胺基酸序列。要比較兩個核酸序列，選項設置如下：-i 設為含有要比較的第一個核酸序列的檔(例如，C:\seq1.txt)；-j 設為含有要比較的第二個核酸序列的檔 (例如，

C:\seq2.txt); -p 設為 blastn; -o 設為任何想要的檔案名 (例如, C:\output.txt); -q 設為-1; -r 設為 2; 所有其他選項均保留其預設設置。例如, 以下命令可用於生成含有兩個序列之間的比較的輸出檔: C:\B12seq -i c:\seq1.txt -j c:\seq2.txt -p blastn -o c:\output.txt -q -1 -r 2。為了比較兩個胺基酸序列, B12seq 的選項設置如下: -i 設為含有要比較的第一個胺基酸序列的檔(例如, C:\seq1.txt); -j 設為含有要比較的第二個胺基酸序列的檔(例如, C:\seq2.txt); -p 設為 blastp; -o 設為任何想要的檔案名(例如, C:\output.txt); 所有其他選項均保留其預設設置。例如, 以下命令可用於生成含有兩個胺基酸序列之間的比較的輸出檔: C:\B12seq -i c:\seq1.txt -j c:\seq2.txt -p blastp -o c:\output.txt。如果兩個比較的序列共有同源性, 則指定的輸出檔將這些同源性的區域提供為比對序列。如果兩個比較的序列不共有同源性, 則指定的輸出檔將不會提供比對的序列。

【0216】 一旦比對, 通過計數兩個序列中存在相同核苷酸或胺基酸殘基的位置數來確定匹配數。序列同一性百分比通過將匹配數除以已鑒定序列(例如, SEQ ID NO:1)中展示的序列的長度或表述的長度(例如, 來自已鑒定序列中展示的序列的 100 個連續核苷酸或胺基酸殘基)、然後將所得值乘以 100 來確定。例如, 當與 SEQ ID NO:1 中展示的序列比對時, 具有 25 個匹配的胺基酸序列與 SEQ ID NO:1 中展示的序列為 95.6%同一(即, $25/31 \times 100 = 80.6$)。注意, 序列同一性百分比值四捨五入到最接近的十分之一。例如, 75.11、75.12、75.13 和 75.14 四捨五入為 75.1, 而 75.15、75.16、7.17、75.18 和 7.19 四捨五入為 7.2。還應注意, 長度值將始終為整數。

【0217】 本文提供的類似物包括具有例如一個或多個胺基酸取代、缺失或插入的多肽變體。在一些實施例中, 變體具有至少一個胺基酸取代、缺失

或插入。在一些實施例中，變體具有至少兩個胺基酸取代、缺失或插入。在一些實施例中，變體具有至少三個胺基酸取代、缺失或插入。本文提供的類似物包括片段。用於本文中時，應用於多肽的“片段”正常的長度將為至少 10 個殘基，更通常為至少 20 個殘基，並優選為至少 30 個(例如 50 個)殘基，但小於全部的完整序列。類似物(例如，變體和片段)可以通過本領域技術人員已知的方法生成，例如，通過酶促消化天然存在或重組的蛋白、通過使用編碼限定片段的表達載體的重組 DNA 技術、或通過化學合成。

【0218】 在一些實施例中，GLP-1 多肽或其類似物，包括 SEQ ID NO:1 – SEQ ID NO:22 的那些，當與式(I)或式(II)的脂族部分(例如 PEG)共軛時，與所述多肽的游離非共軛形式相比，無生物活性或僅有弱生物活性。從式(I)或式(II)化合物的脂族部分(例如，PEG 部分)釋放後，所述多肽可以恢復它們的生物活性。例如，式(I)或式(II)化合物具有在哺乳動物(例如人)內表現為前藥的能力；與未共軛的 GLP-1 多肽或其類似物相比保持無活性，直到 GLP-1 多肽或其類似物從式(I)或式(II)的脂族部分(例如，PEG 部分)釋放。在一些情況下，如圖 9 所示，與未共軛的利拉魯肽相比，化合物 7(多肽利拉魯肽與 PEG 部分共軛)保持無活性，直到利拉魯肽從化合物 7 的脂族部分(例如 PEG 部分)釋放(參見實例 11 中的實驗結果和討論)。

聚合物

【0219】 在一些實施例中，脂族部分可以是聚合物。如本文所述，聚合物可以是分枝的或線性的。例如，聚合物可以具有 2 至 100 個末端(例如，2 至 80、2 至 75、2 至 60、2 至 50、2 至 40、2 至 35、2 至 25、2 至 10、2 至 5、4 至 20、5 至 25、10 至 50、25 至 75、3 至 6、5 至 15 個末端)。在一

些實施例中，聚合物可以具有 2 至 5、4 至 6、5 至 6、或 3 至 6 個末端。在一些實施例中，聚合物是線性的，因此具有 2 個末端。在一些實施例中，聚合物的一個末端與本文提供的任一個式的結構共價鍵合。

【0220】 聚合物可以是，例如，聚(亞烷基二醇)、聚(經乙基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(β -羥酸)、聚(乙烯醇)、聚噁唑啉或其共聚物。聚亞烷基二醇包括線性或分枝的聚合聚醚多元醇。這樣的聚亞烷基二醇包括但不限於聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚丁二醇、及其衍生物。其他例示性實施例在例如商業供應商目錄中列出，例如 Shearwater Corporation 的目錄“用於生物醫學應用的聚乙二醇和衍生物(Polyethylene glycol and Derivatives for Biomedical Applications)” (2001)。

【0221】 在一些實施例中，這樣的聚合聚醚多元醇的平均分子量在約 0.1kDa 至約 100kDa 之間。例如，這樣的聚合聚醚多元醇包括但不限於約 500Da 和約 100,000Da 之間或更高。所述聚合物的分子量可以在約 500Da 和約 100,000Da 之間。例如，本文使用的聚合物的分子量為約 100,000 Da、95,000 Da、90,000 Da、85,000 Da、80,000 Da、75,000 Da、70,000 Da、65,000 Da、60,000 Da、55,000 Da、50,000 Da、45,000 Da、40,000 Da、35,000 Da、30,000 Da、25,000 Da、20,000 Da、15,000 Da、10,000 Da、9,000 Da、8,000 Da、7,000 Da、6,000 Da、5,000 Da、4,000 Da、3,000 Da、2,000 Da、1,000 Da、900 Da、800 Da、700 Da、600 Da、和 500 Da。在一些實施例中，聚合物的分子量在約 500Da 和約 50,000Da 之間。在一些實施例中，聚合物的分子量在約 500Da 和約 40,000Da 之間。在一些實施例中，聚合物的分子量在約 1,000 Da 和約 40,000Da 之間。在一些實施例中，聚合物的分子量在約

5,000 Da 和約 40,000Da 之間。在一些實施例中，聚合物的分子量在約 10,000 Da 和約 40,000Da 之間。

【0222】 在一些實施例中，聚合物是線性或分枝的聚(乙二醇)。

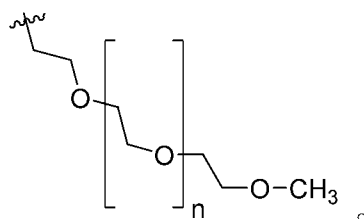
【0223】 在一些實施例中，聚(乙二醇)分子是線性聚合物。線性 PEG 可以在一個末端被烷基化(例如，甲基化或乙基化)，但是它們可以利用未衍生的羥基形式中的游離末端併入到本文公開的任一個式的共軛物中。線性鏈 PEG 的分子量可以在約 1,000Da 和約 100,000Da 之間。例如，本文使用的線性鏈 PEG 的分子量為約 100,000 Da、95,000 Da、90,000 Da、85,000 Da、80,000 Da、75,000 Da、70,000 Da、65,000 Da、60,000 Da、55,000 Da、50,000 Da、45,000 Da、40,000 Da、35,000 Da、30,000 Da、25,000 Da、20,000 Da、15,000 Da、10,000 Da、9,000 Da、8,000 Da、7,000 Da、6,000 Da、5,000 Da、4,000 Da、3,000 Da、2,000 Da、和 1,000 Da。在一些實施例中，線性鏈 PEG 的分子量在約 1,000Da 和約 50,000Da 之間。在一些實施例中，線性鏈 PEG 的分子量在約 1,000Da 和約 40,000Da 之間。在一些實施例中，線性鏈 PEG 的分子量在約 5,000Da 和約 40,000Da 之間。在一些實施例中，線性鏈 PEG 的分子量在約 5,000Da 和約 20,000Da 之間。

【0224】 在一些實施例中，聚乙二醇分子是分枝聚合物。例如，取決於合成 PEG 的方法，分枝 PEG 可以是 V 形或 T 形的。支鏈 PEG 的分子量可以在約 1,000Da 和約 100,000Da 之間。例如，本文使用的支鏈 PEG 的分子量為約 100,000 Da、95,000 Da、90,000 Da、85,000 Da、80,000 Da、75,000 Da、70,000 Da、65,000 Da、60,000 Da、55,000 Da、50,000 Da、45,000 Da、40,000 Da、35,000 Da、30,000 Da、25,000 Da、20,000 Da、15,000 Da、10,000 Da、9,000 Da、8,000 Da、7,000 Da、6,000 Da、5,000 Da、4,000 Da、3,000 Da、

2,000 Da、和 1,000 Da。在一些實施例中，支鏈 PEG 的分子量在約 1,000Da 和約 50,000Da 之間。在一些實施例中，支鏈 PEG 的分子量在約 1,000Da 和約 40,000Da 之間。在一些實施例中，支鏈 PEG 的分子量在約 5,000Da 和約 50,000Da 之間。在一些實施例中，支鏈 PEG 的分子量在約 5,000Da 和約 20,000Da 之間。

【0225】 在一些實施例中，聚乙二醇(線性或分枝的)的平均分子量為約 500 Da 至約 40,000 Da、約 1,000 Da 至約 30,000 Da、約 1,000 Da 至約 20,000 Da、約 5,000 Da 至約 20,000 Da。

【0226】 在一些實施例中，本文提供的聚合物(例如聚乙二醇)具有以下結構式：

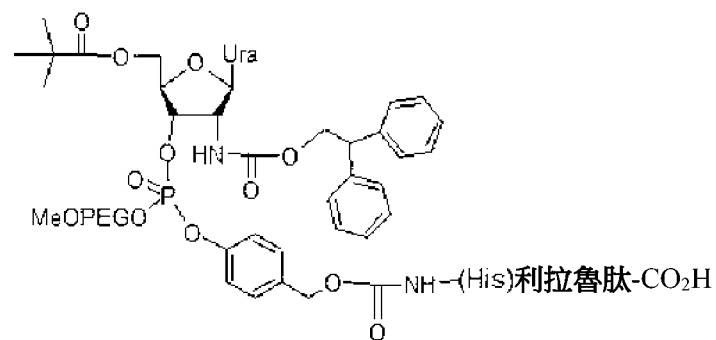
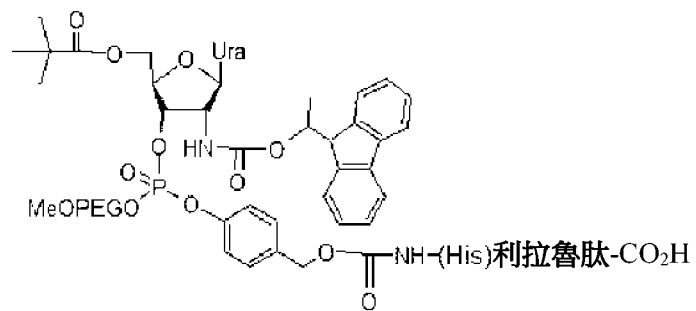
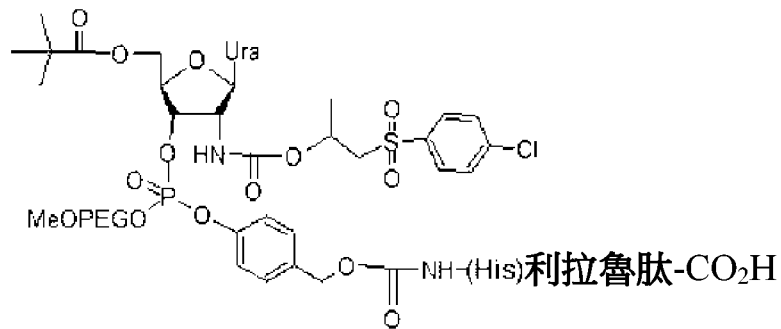
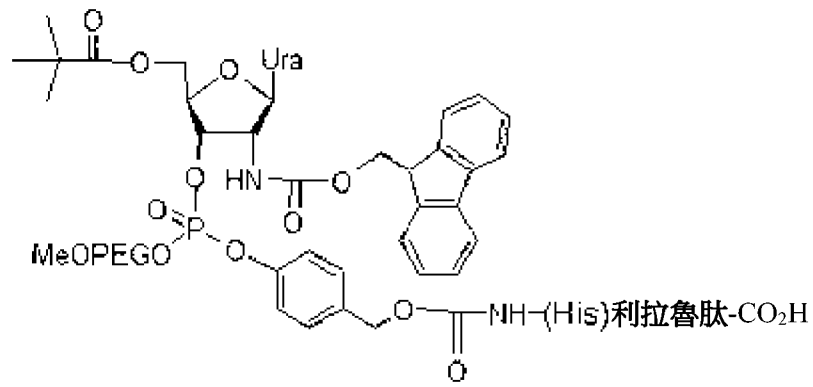


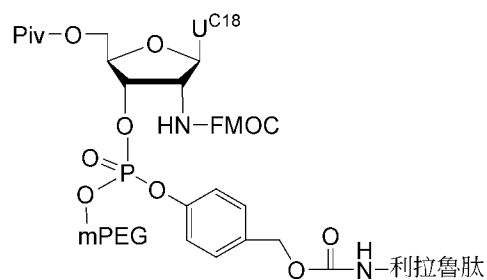
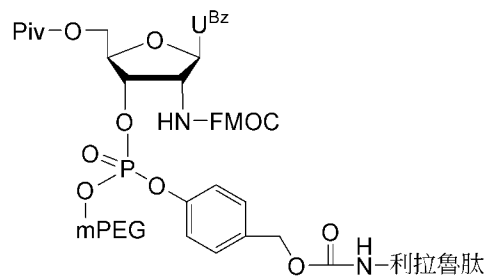
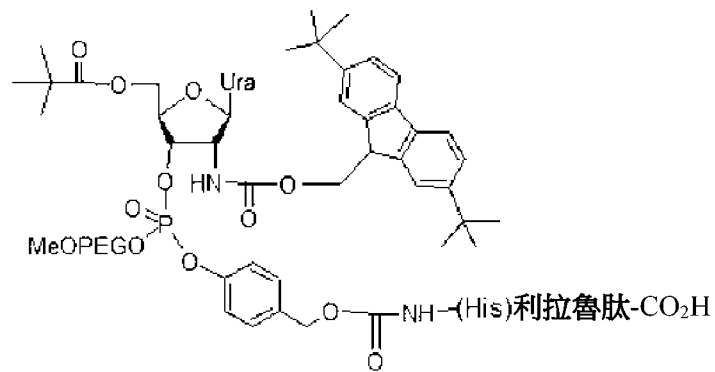
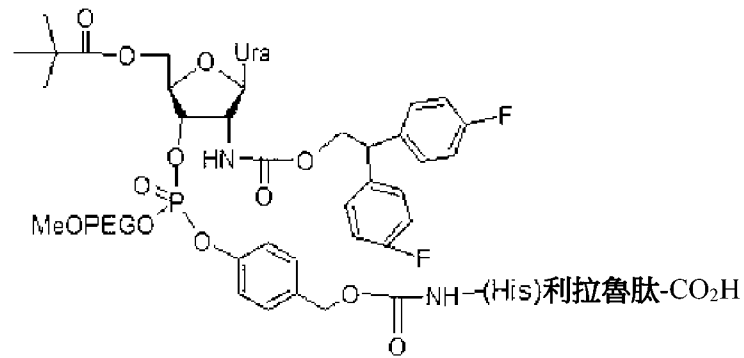
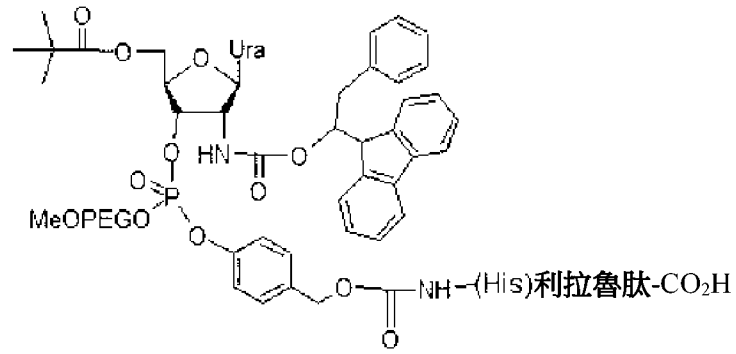
【0227】 在一些實施例中，N 是 1 到 1,000、1 到 800、1 到 300 或 1 到 100 的整數。在一些實施例中，n 選自 10、20、50、100、200、250、300、500、600、和 1000。

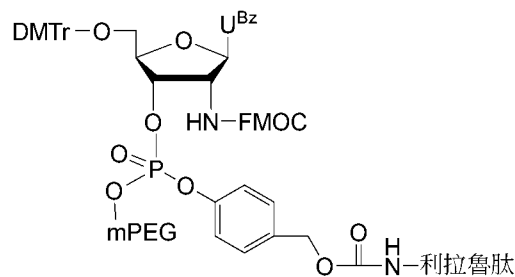
【0228】 合適的聚合物的其他實例可見於例如 Chen. S.等人 *Polymer 51* (2010) 5283-5293 中，該文獻通過引用整體併入本文。

例示性化合物

本文提供的化合物的非限制性實例包括：







或其醫藥學上可接受的鹽，其中利拉魯肽是利拉魯肽的殘基；Ura 是尿嘧啶。

醫藥學上可接受的鹽

【0229】 在一些實施例中，本文公開的式(I)或式(II)化合物的鹽在酸與所述化合物的鹼性基團例如胺基官能團或鹼與所述化合物的酸性基團例如羧基官能團之間形成。根據另一個實施例，所述化合物是醫藥學上可接受的酸加成鹽。

【0230】 在一些實施例中，通常用於形成本文公開的式(I)或式(II)化合物的醫藥學上可接受的鹽的酸包括無機酸，例如二硫化氫、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸和磷酸，以及有機酸，例如對甲苯磺酸、水楊酸、酒石酸、重酒石酸、抗壞血酸、馬來酸、富馬酸、葡糖酸、葡糖醛酸、甲酸、谷胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、對溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、檸檬酸、苯甲酸和乙酸，以及相關的無機和有機酸。這樣的醫藥學上可接受的鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽(decanoate)、辛酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、癸酸鹽(caprate)、庚酸鹽、丙酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、經基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、對苯二甲酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸

鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 β -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、扁桃酸鹽和其他鹽。在一個實施例中，醫藥學上可接受的酸加成鹽包括與無機酸例如鹽酸和氫溴酸形成的那些，尤其是與有機酸例如馬來酸形成的那些。

【0231】 在一些實施例中，通常用於形成本文公開的式(I)或式(II)化合物的醫藥學上可接受的鹽的鹼包括鹼金屬包括鈉、鉀和鋰的氫氧化物；鹼土金屬例如鈣和鎂的氫氧化物；其他金屬例如鋁和鋅的氫氧化物；氨，有機胺例如未取代或羥基取代的單-、二-或三-烷基胺；二環己胺；三丁胺；吡啶；N-甲基,N-乙基胺；二乙胺；三乙胺；單、二或三(2-OH-(C1-C6)-烷基胺)，例如 N,N-二甲基-N-(2-羥乙基)胺或三(2-羥乙基)胺；N-甲基-D-葡糖胺；嗎啉；硫代嗎啉；呱啶；吡咯烷；以及胺基酸，例如精胺酸、離胺酸等。

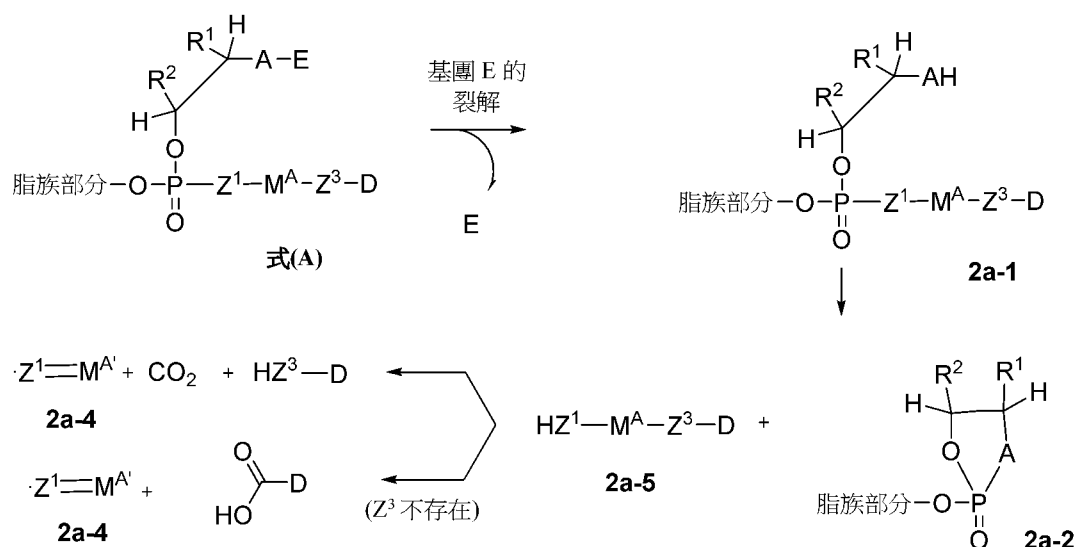
【0232】 在一些實施例中，本文公開的式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上可接受的鹽是基本上分離的。

【0233】 在一些實施例中，本申請提供了通過本文描述的任何一種方法製備的本文公開的式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上可接受的鹽。

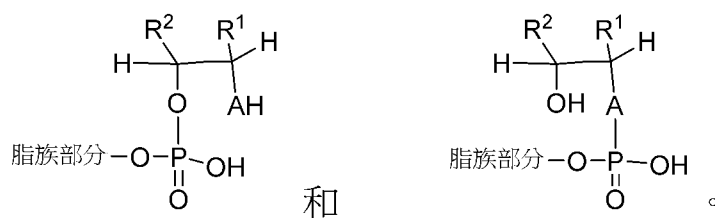
水解級聯

【0234】 本文提供的共軛物有利地提供了 GLP-1 多肽或其類似物的釋放。在一些實施例中，藥物的釋放在生理條件下發生。在一些實施例中，所述化合物經歷一個或多個化學鍵的選擇性裂解。不受任何特定理論的束縛，任務所述可以根據以下方案中描述的任何一種機制提供 GLP-1 多肽或其類似物的釋放。

方案 4

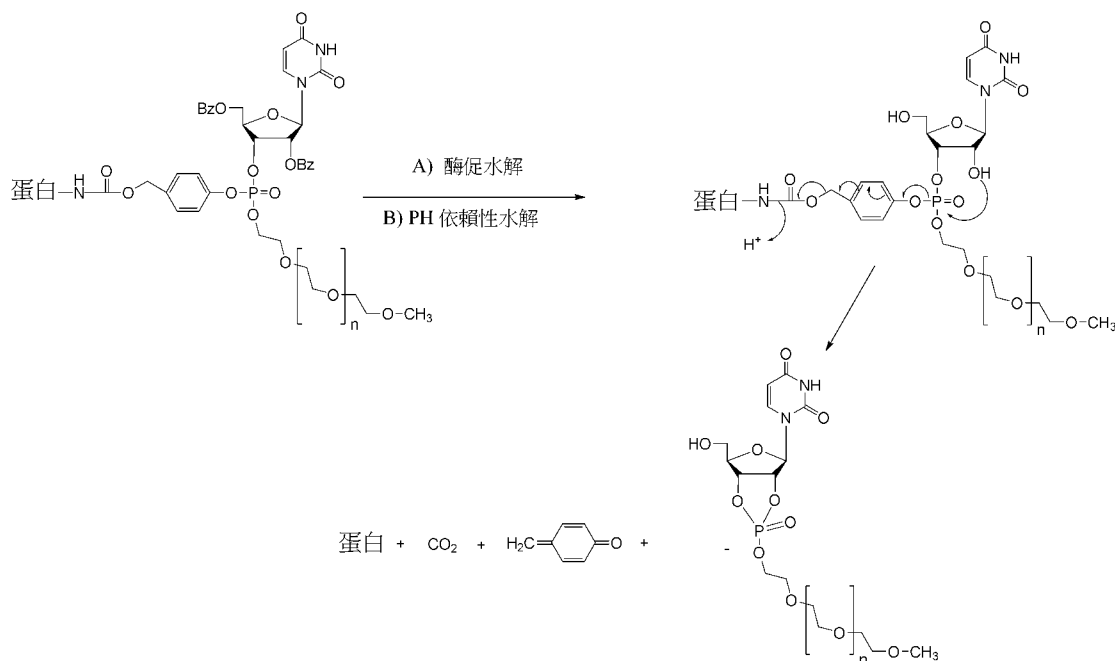


【0235】 式(I)或式(II)化合物可如方案 4 中所述經歷水解級聯並釋放生物活性藥物 HZ³-D 或 HO-(C=O)-D。參考方案 4，當式(I)或式(II)化合物經受如本文所述的生理 pH、酸性 pH 或酶促條件時，E 部分被選擇性電極地裂解，留下具有反應性親核基團-AH(例如，-OH)化合物 2a-1，2a-1 隨後與磷原子反應，導致形成環狀化合物 2a-2 和包含自犧牲基團 M^A 的化合物 2a-5。化合物 2a-5 中所述自犧牲基團的分解導致形成包含基團 M^A 的化合物 2a-4 和生物活性藥物 HZ³-D 或 HO-(C=O)-D。環狀磷酸三酯 2a-2 可以在生理 pH 下進一步水解，導致打開 5-員環並形成兩種異構的磷酸二酯：



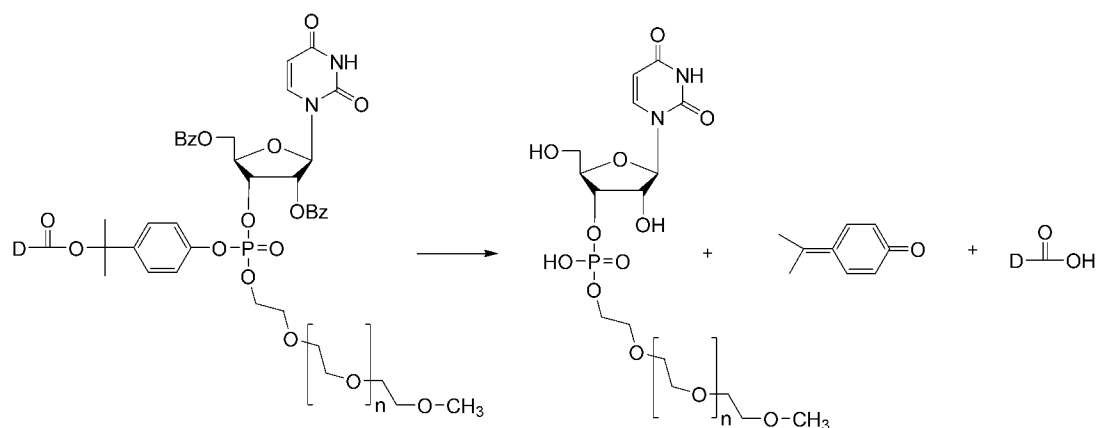
【0236】 在一些實施例中，式(I)或式(II)化合物可以如方案 5 中所述經歷水解級聯反應並釋放生物活性藥物。

方案 5



【0237】 在一些實施例中，式(I)或式(II)化合物可以如方案 6 中所述經歷水解級聯反應並釋放 GLP-1 多肽或其類似物。

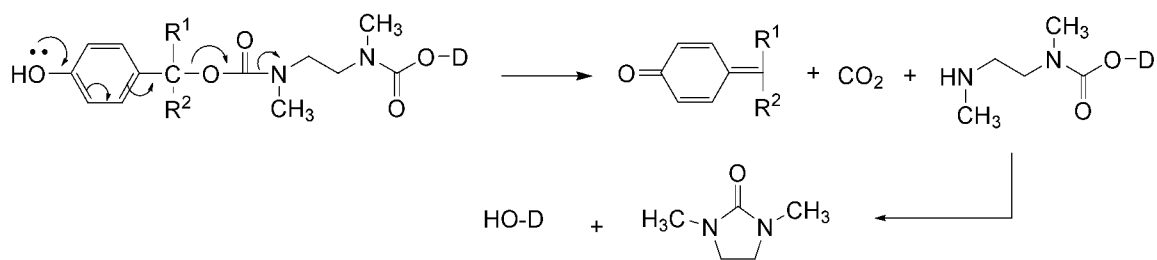
方案 6



- 1) 這表示當 Z¹ 和 Z² 是氧且 Z³ 不存在的情況
- 2) 存在於 D 上的官能團是羧基
- 3) 由此形成的仲或叔酯對於水解明顯比苯甲醯基更穩定——釋放動力學取決於 Bz 水解的動力學

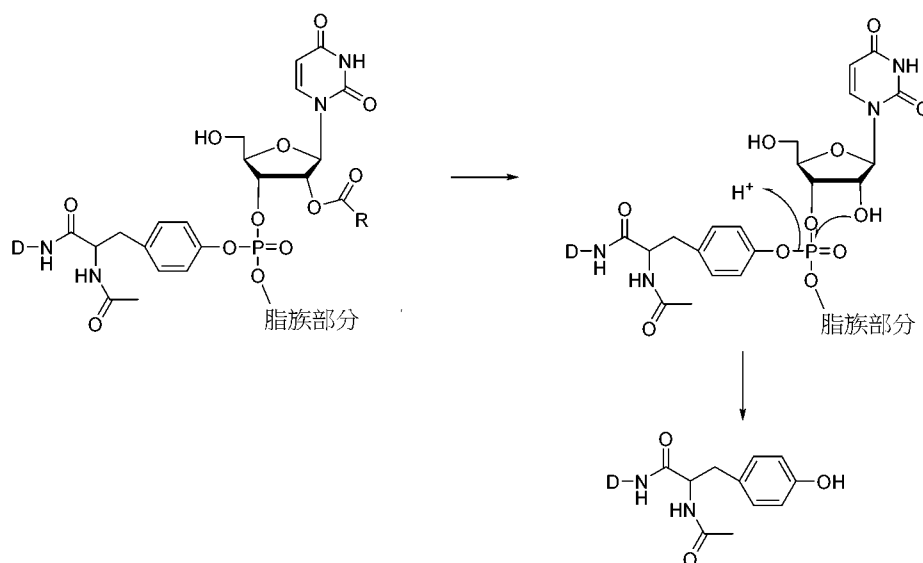
【0238】 在一些實施例中，當 M^A 是式(I)或式(II)是式(i)的基團時，可根據方案 7 所示的機制發生釋放級聯：

方案 7



【0239】 在一些實施例中，當 M^A 是式(I)是式(I)的穩定雙自由基時，可根據方案 8 所示的機制發生釋放級聯：

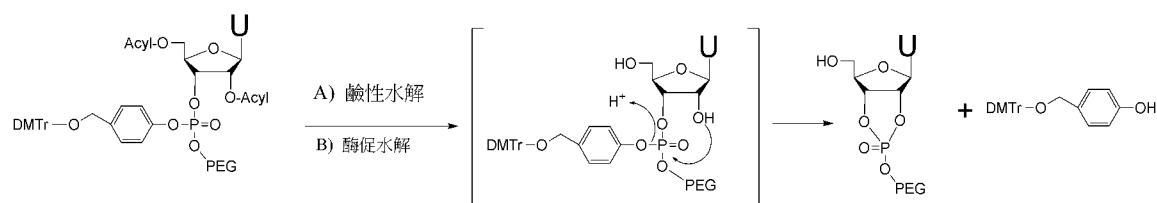
方案 8



研究裂解反應比率的例示性方法

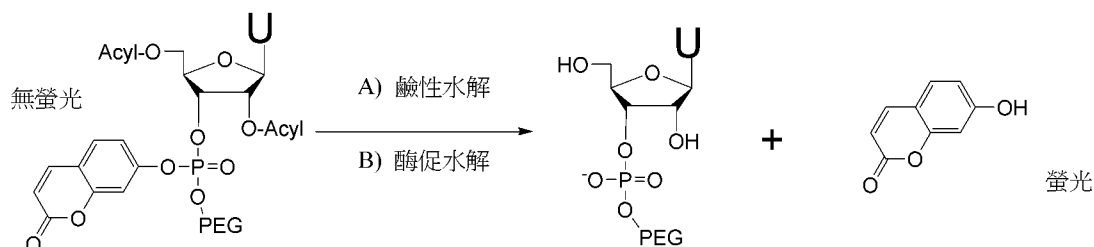
【0240】 在以下方案中顯示了研究生物活性藥物從含有可裂解醯基基團的共軛物中釋放的程度的例示性方法。在所述方案中描繪的任何化合物的一些實施例中，U 是視情況經取代的尿嘧啶。

方案 9



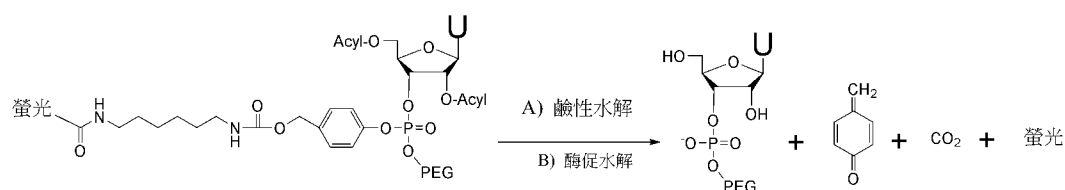
【0241】 參考方案 9，裂解磷酸三酯後進行反相(RP)HPLC 分離並對釋出的 DMTr-羥基苄醇進行定量。

方案 10



【0242】 參考方案 10，可以通過觀察出現的傘形酮螢光來監測釋放反應的進程。

方案 11.



【0243】 參考方案 11，可以使用帶有螢光檢測的凝膠滲透層析法監測高 MW 起始材料中螢光的消失和螢光低 MW 產物的形成。

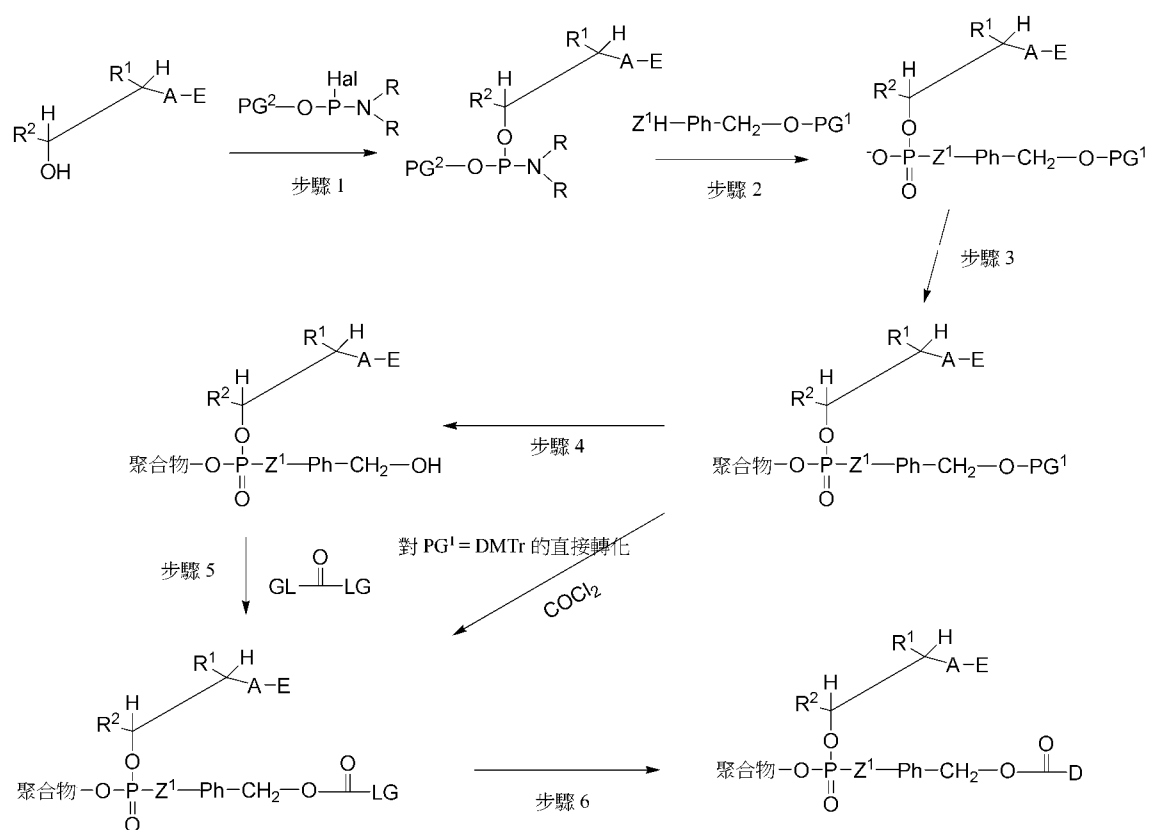
製造方法

式(I)或式(II)化合物

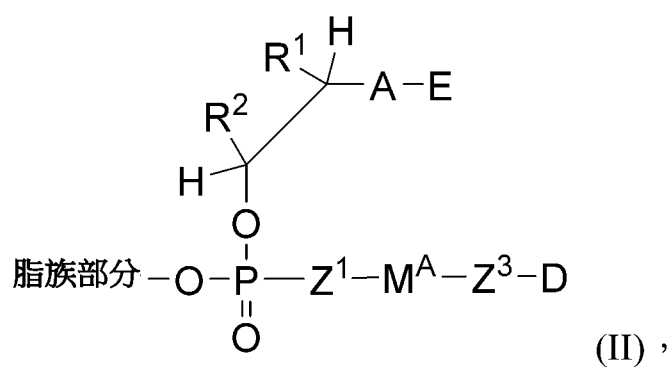
【0244】 本文提供的化合物可以使用與 PCT/IB2018/051579 (WO 2018/163131)中所述方法相似的方法製備，該文獻在此通過引用整體併入本文。

【0245】 下面描述用於製備本公開的式(I)或式(II)化合物的例示性合成方法。

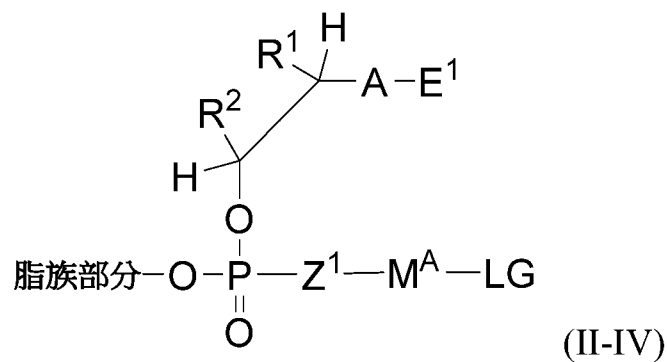
方案 12



【0246】 在一些實施例中，本申請提供了一種製備式(II)化合物或其醫藥學上可接受的鹽的方法：



所述方法包括使使(II-IV)化合物：



與式 HZ³-D 的生物活性藥物反應，

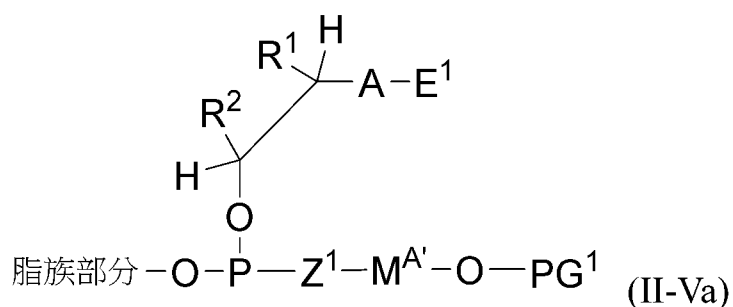
其中 R¹、R²、Z¹、Z³、D、M^A、A、E、E¹、LG、和脂族部分如本文所述。

【0247】 在一些實施例中，反應在水性溶劑中進行。

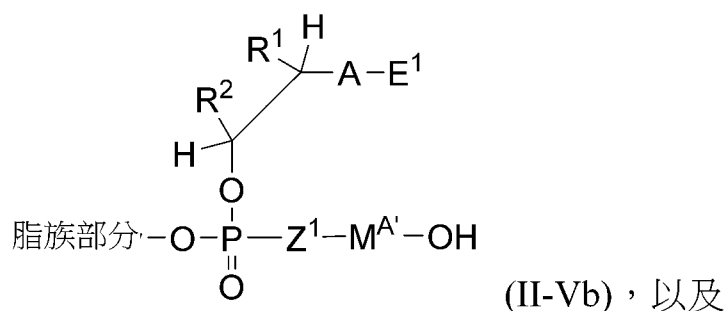
【0248】 在一些實施例中，反應在 0.1 至 0.5 M 磷酸鹽緩衝液、HEPES(4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸)或碳酸鹽緩衝液中進行。在一些實施例中，該反應在 pH 約 7.2 至約 8.5、約 0°C 至約室溫下進行約 30 分鐘至約 12 小時。在一些實施例中，反應在環境溫度下進行。

【0249】 在一些實施例中，式(II-IV)化合物通過下述方法製備，所述方法包括：

i) 使式(II-Va)化合物脫保護：



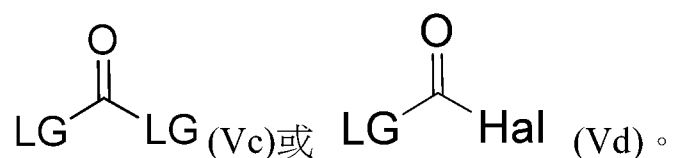
以獲得式(II-Vb)化合物：



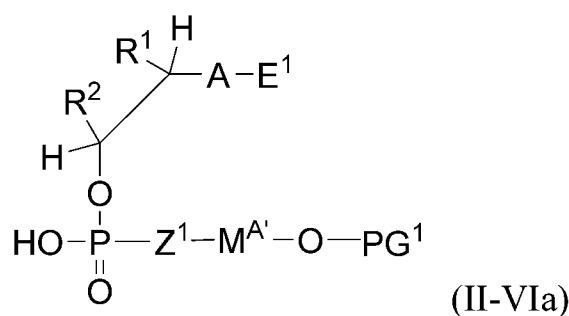
ii) 使式(II-Vb)化合物與包含有離去基團的化合物反應以製備式(II-IV)化合物。

【0250】 在一些實施例中，脫保護包括用酸處理式(II-Va)化合物。

【0251】 在一些實施例中，包含有離去基團的化合物是活化的碳酸酯。例如，活化的碳酸酯具有如本文所述的式(Vc)或式(Vd)：



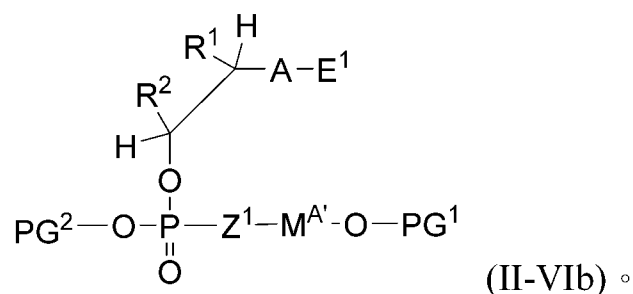
在一些實施例中，式(II-Va)化合物是通過使式(II-VIa)化合物：



與包含反應性羥基基團的脂族部分(例如，聚合物)反應的方法製備的。

【0252】 在一些實施例中，反應在活化試劑(例如與磷酸鹽以化學計量反應形成混合酸酐的試劑，混合酸酐又轉化為例如甲基咪唑並最終與所述聚合物的 OH 基團反應)的存在下進行。在一些實施例中，活化試劑是均三甲苯磺醯氯、均三甲苯磺醯基硝基三唑(MSNT)或甲苯磺醯氯。

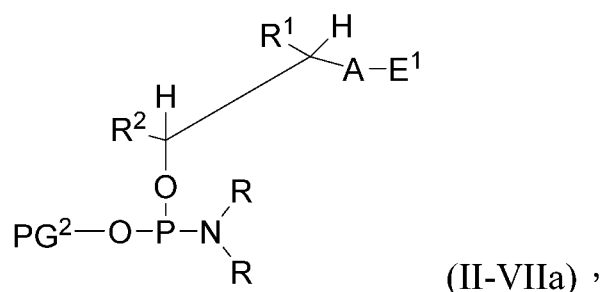
【0253】 在一些實施例中，式(II-VIa)化合物通過使式(II-VIb)化合物脫保護而製備：



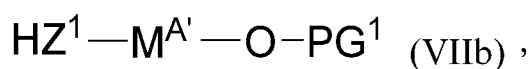
【0254】 在一些實施例中，進行脫保護，使得選擇性地除去磷酸酯保護基團 PG¹，得到式(II-VIa)化合物。

【0255】 在一些實施例中，脫保護在鹼存在下進行。在一些實施例中，鹼是二異丙基乙胺或 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或三乙胺。

【0256】 在一些實施例中，其中式(II-VIb)化合物是通過使式(II-VIIa)化合物：



與式(II-VIb)化合物反應的方法製備的：

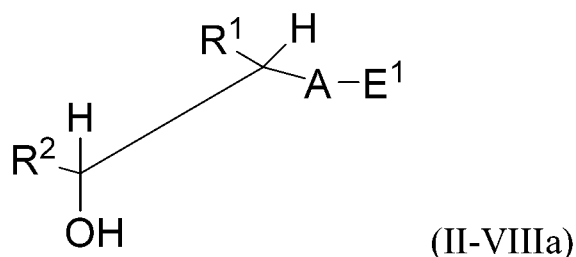


其中每個 R 獨立地是 C₁-C₆-烷基，或這兩個 R 基團與它們所鍵合的 N 共同形成 5 員或 6 員環。在一些實施例中，每個 R 是異丙基。在一些實施例中，這兩個 R 基團一起形成嗎啉環。

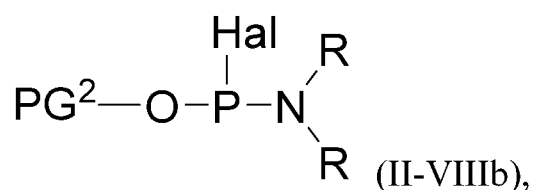
【0257】 在一些實施例中，反應在活化試劑的存在下進行。例如，活化試劑選自由以下所組成之群組：四唑，2-乙基硫代四唑，2-苄基硫代四唑，4,5-二氰基咪唑，活化劑 42，鹽酸吡啶鎊，和三氟乙酸吡啶鎊。

【0258】 在一些實施例中，該反應的步驟 2 在氧化試劑存在下進行。例如，氧化試劑將磷原子從氧化態 P^{+3} 氧化至氧化態 P^{+5} 。氧化劑的實例包括碘、過氧化氫、叔丁基過氧化氫或過氧化丙酮。

【0259】 在一些實施例中，式(II-VIIa)化合物是通過下述方法製備的，所述方法包括使式(II-VIIIa)化合物：



與式(VIIIb)化合物反應：

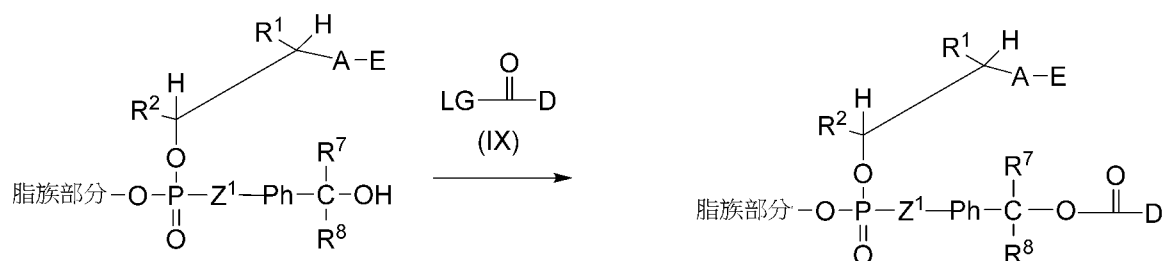


其中 Hal 是鹵素原子(例如，Cl、Br 或 I)，並且 R 如本文所述。在一些實施例中，Hal 是 Cl。

【0260】 在一些實施例中，反應在鹼存在下進行。

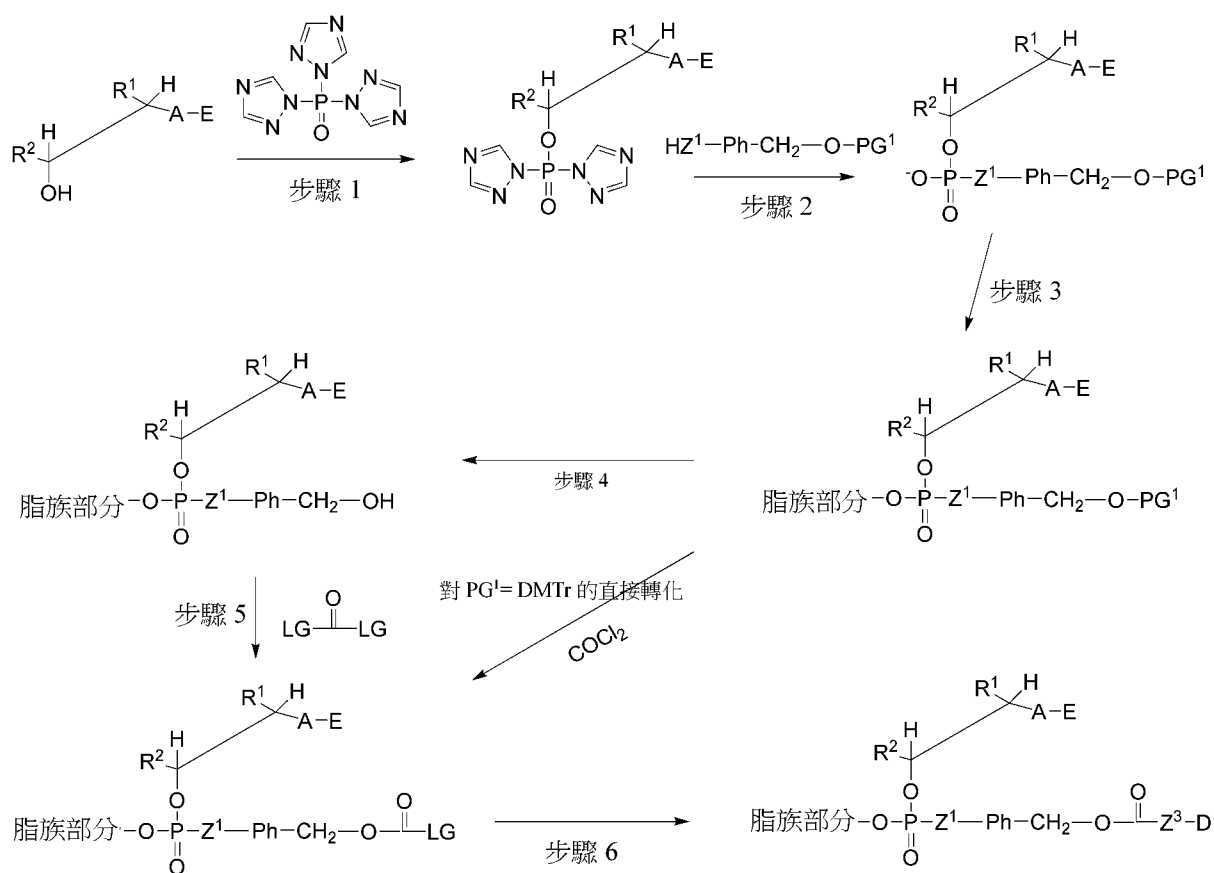
【0261】 在一些實施例中， Z^3 不存在時的式(II)化合物可以由式(II-Vb)化合物製備，例如，根據方案 13：

方案 13



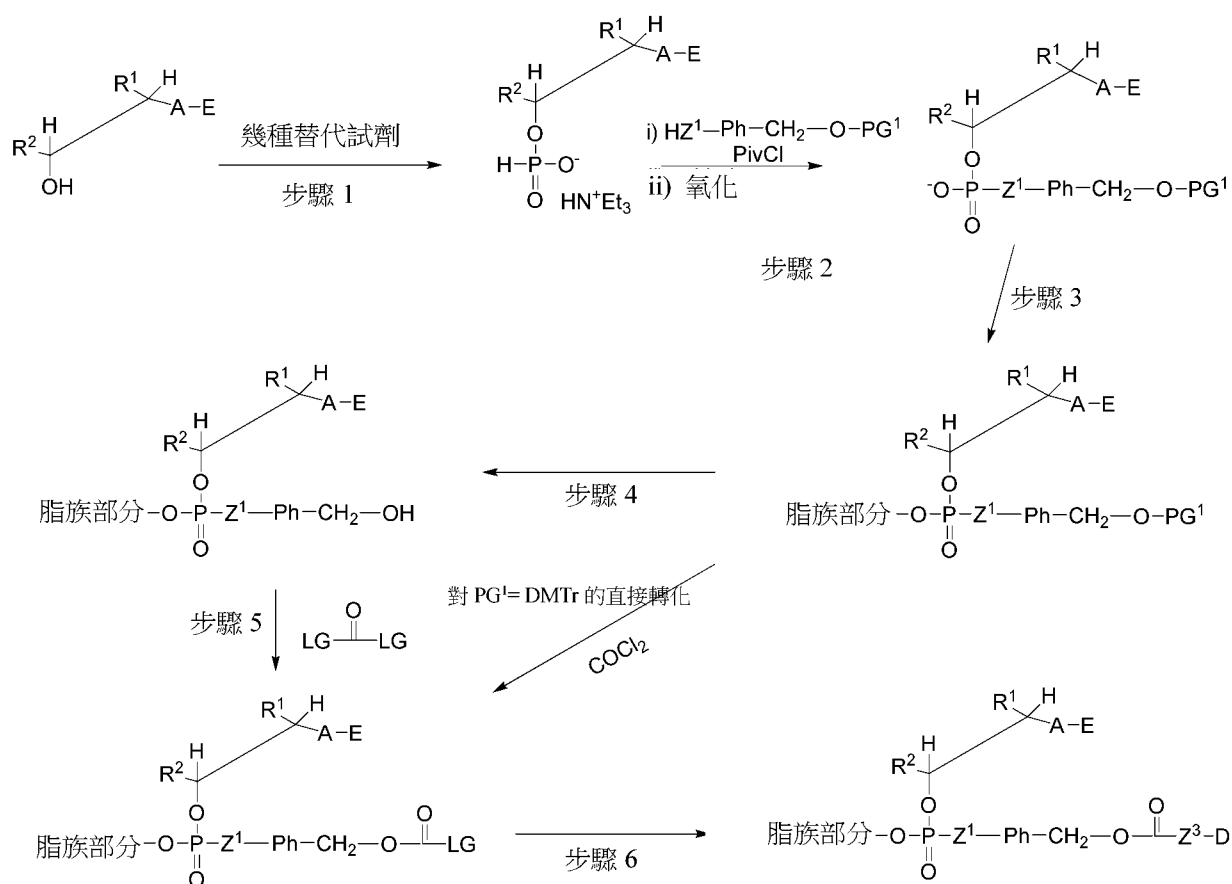
【0262】 在一些實施例中，式(II)化合物可以如方案 14 所述製備：

方案 14



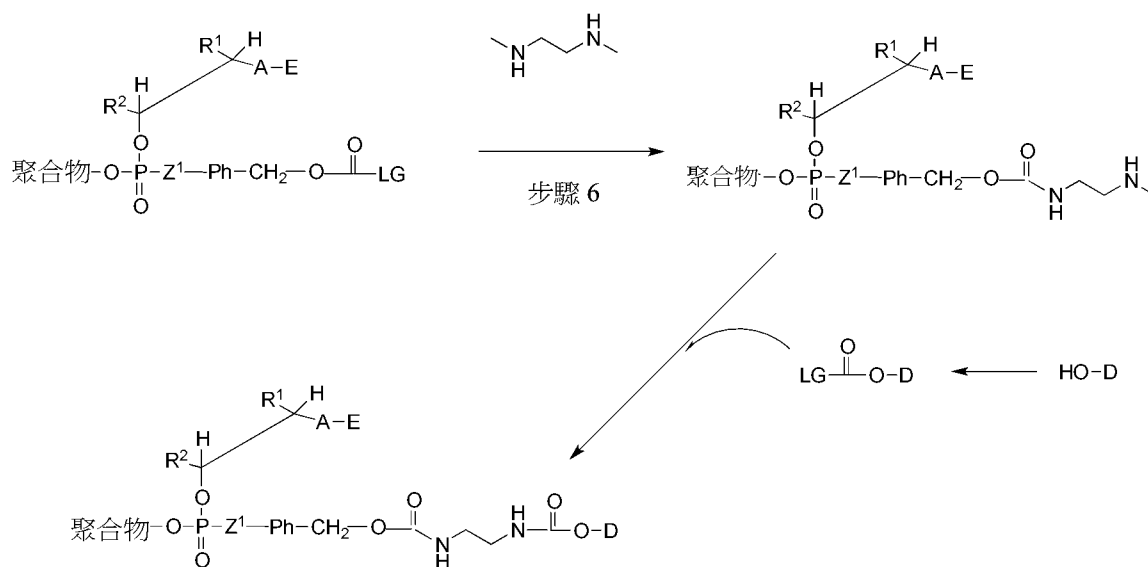
【0263】 在一些實施例中，式(II)化合物可以如方案 15 所述製備：

方案 15



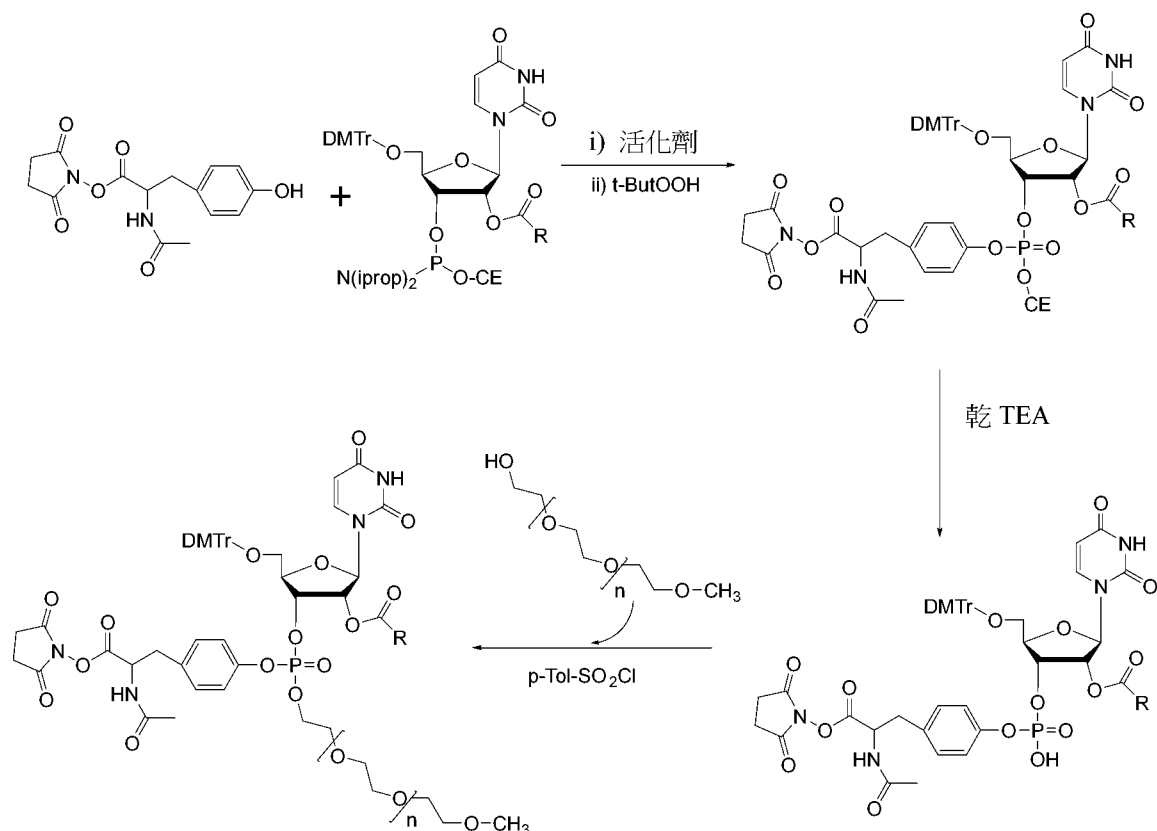
【0264】 在一些實施例中，式(II)化合物可以如方案 16 所述製備：

方案 16

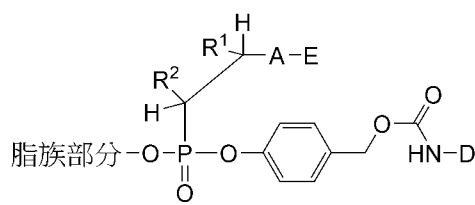


【0265】 在一些實施例中，當 M^A 是式(k-1)的穩定雙自由基時，式(II)化合物可以如方案 17 所述製備：

方案 17

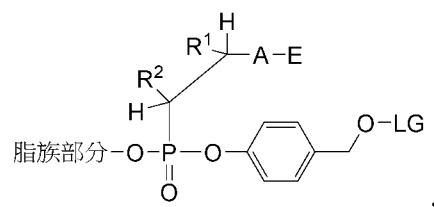


【0266】 在一些實施例中，本文件提供了製備具有下式之式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受的鹽的方法：



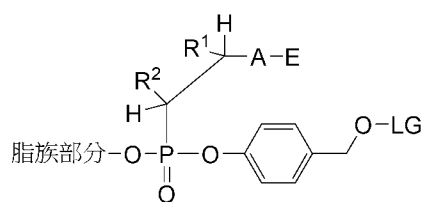
其中脂族部分、 R^1 、 R^2 、A、E 和 D 如本文所述，所述方法包括：

使下式化合物：



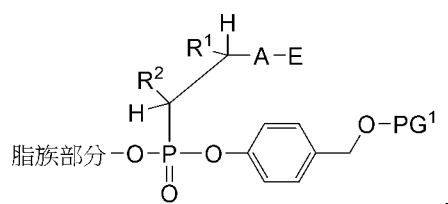
其中 LG 是如本文所述的離去基團，與如本文所述的式 HZ³-D 的 GLP-1 多肽或其類似物反應。

【0267】 在一些實施例中，下式化合物：

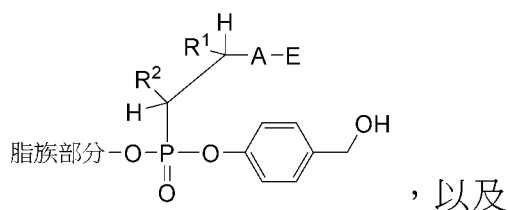


係通過下述方法獲得，包括：

(i) 使下式化合物脫保護：

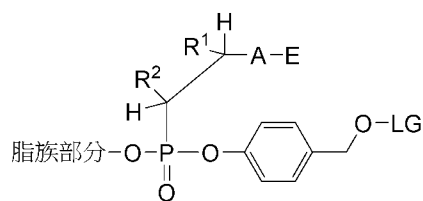


其中 PG¹ 是如本文所述的離去基團，得到下式化合物：



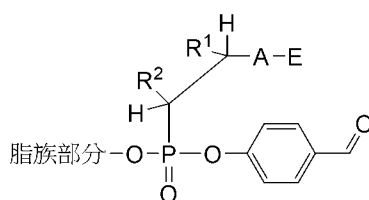
(ii) 使步驟(i)中獲得的化合物與包含有如本文所述的離去基團的化合物反應。

【0268】 在一些實施例中，下式化合物：

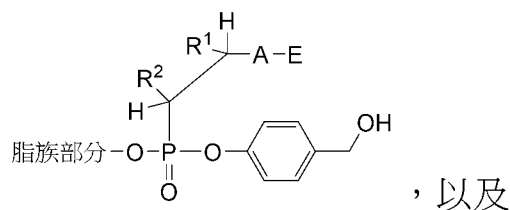


係通過下述方法獲得，包括：

(i) 使下式化合物還原：



得到下式化合物：



(ii) 使步驟(i)中獲得的化合物與包含有如本文所述的離去基團的化合物反應。進行步驟(i)的還原的試劑的合適實例包括但不限於， NaBH_4 和 LiAlH_4 。

【0269】 起始材料、中間體和產物的合適的合成方法可以參考包括諸如下列參考源的參考文獻來鑒別：*Advances in Heterocyclic Chemistry*，1-107 卷 (Elsevier，1963-2012)；*Journal of Heterocyclic Chemistry* 1-49 卷 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*，1964-2012)；Carreira 等人(編著) *合成科學(Science of Synthesis)*，V1-48 卷 (2001-2010)；Katritzky 等人(編著)；*綜合有機官能團轉化 II(Comprehensive Organic Functional Group Transformations II)* (Elsevier，第 2 版，2004)；Smith 等人，*March 的高級有機化學：反應，機理和結構(March's Advanced Organic Chemistry：Reactions，Mechanisms，and Structure)*，第 6 版(Wiley，2007)；Trost 等人(編著)，*綜合有機合成(Comprehensive Organic Synthesis)* (Pergamon Press，1991)。

【0270】 本文提供的化合物的製備可涉及各種化學基團的保護和脫保護。保護基團的化學可見於，例如，P. G. M. Wuts 和 T. W. Greene，*有機合成中的保護基團(Protective Groups in Organic Synthesis)*，第 4 版，Wiley & Sons，Inc.，New York (2006)中。與核苷和核苷酸有關的化學和保護基團策略可見於*分子生物學方法 – 寡核苷酸合成(Methods in Molecular Biology – Oligonucleotide Synthesis)*，Piet Herdewijn 編著，Humana Press Inc. 2005 中，也見於*寡核苷酸共軛物的方案(Protocols for oligonucleotide conjugate)*，

Sudhir Agrawal 編著，Humana Press Inc. 1994 中。合適的起始材料和中間體可從各種商業來源容易地獲得。

使用本公開的化合物的方法

治療疾病或病症的方法

【0271】 在一些實施例中，本公開提供了一種用於治療哺乳動物(例如，需要這樣的治療的人)的疾病、病症或病症的方法，所述方法包括向所述哺乳動物施用本文公開的式(I)或式(II)化合物、或其醫藥學上可接受的鹽、或包含它們的藥物組合物的步驟。

【0272】 例如，本公開的化合物可用於治療通過向個體施用如本文所述的 GLP-1 多肽或其類似物而得到有益治療的疾病或病症。

【0273】 在一些實施例中，本公開的化合物可用於減少個體的食物攝入，例如通過控制或抑制個體的食欲。

【0274】 在一些實施例中，疾病或病症是肥胖症。

【0275】 在一些實施例中，疾病或病症是糖尿病，包括 1 型、2 型、妊娠型、手術誘導型和化學誘導型糖尿病，以及成人隱匿性自身免疫性糖尿病 (LADA 或 1.5 型糖尿病)。

組合療法

【0276】 一種或多種其他藥劑或治療方法可以與本文所述的任何一種共軛物組合使用以治療本文所述的疾病、紊亂或病症。藥劑可以與本化合物以單一劑型組合，或者可以作為單獨的劑型同時或依次施用。

【0277】 考慮與本公開的化合物組合使用的合適的其他藥劑可以包含本文所述的任何一種 GLP-1 多肽或其類似物。

【0278】 其他藥劑的非限制性實例包括胰島素(例如速效胰島素(在幾分鐘內生效並持續 2-4 小時)；常規或短效胰島素(在 30 分鐘內生效並持續 3-6 小時)；中效胰島素(在 1-2 小時內生效並持續長達 18 小時)；長效胰島素(在 1-2 小時內生效並持續超過 24 小時)；超長效胰島素(在 1-2 小時內生效並持續 42 小時))；AFREZZA® (胰島素吸入劑)；TRESIBA® (德穀(insulin degludec)胰島素)；RYZODEG® 70/30 (德穀胰島素和門冬胰島素(insulin aspart)注射劑)；LEVEMIR® (地特胰島素(insulin detemir))；LANTUS® (甘精胰島素(insulin glargine))； BYETTA® (艾塞那肽，exenden-4)； VICTOZA®(利拉魯肽)；SAXENDA®(利拉魯肽)； ALBIGLUTIDE®(tanzum， eperzan)；TRULICITY®(杜拉魯肽)； OZEMPIC®(索馬魯肽)；增加胰腺產生胰島素的藥物，包括氯磺丙脲 (DIABINESE®)、格列美脲(AMARYL®)、格列吡嗪(GLUCOTROL®)、格列苯脲(DIABETA®、GLYNASE®)、那格列奈(STARLIX®)和瑞格列奈 (PRANDIN®)；降低腸吸收糖的藥物，例如阿卡波糖(PRECOSE®)和米格列醇(GLYSET®)；改善人體使用胰島素的方式的藥物，例如吡格列酮 (ACTOS®)和羅格列酮(AVANDIA®)；降低肝臟產生糖並改善胰島素抵抗的藥物，如二甲雙胍(GLUCOPHAGE®)；增加胰島素的胰腺產生或其血液位準和/或減少肝臟的糖產生的藥物，包括阿格列汀(NESINA®)、杜拉魯肽 (TRULICITY®)、利拉利汀(TRADJENTA®)、艾塞那肽(BYETTA®、 BYDUREON®)、利拉魯肽(VICTOZA®)、利西那肽(ADLYXIN®)、沙格列汀(ONGLYZA®)、西他列汀(JANUVIA®)和索馬魯肽(OZEMPIC®)；阻滯腎臟對葡萄糖的重吸收並增加尿液中葡萄糖排泄的藥物，被稱為鈉-葡萄糖-共轉運蛋白 2(SGLT2)抑制劑，包括卡格列淨(INVOKANA®)、達格列淨 (FARXIGA®)和恩格列淨(JARDIANCE®)； pramlinitide(SYMLIN®)；恩帕

格列淨/利拉利汀(GLYXAMBI®)；奧利司他(XENICAL®)；氯卡色林(BELVIQ®)；芬特明-托吡酯(QSYMIA®)；納曲酮-安非他酮(CONTRAVE®) 芬特明；苄非他明；二乙胺苯丙酮；和苯二甲嗎啉。

【0279】 在一些實施例中，本文提供的方法可包括多於一種本文提供的化合物的組合。例如，兩種化合物可能具有不同的釋放規律(例如，較長的 T1/2 和較短的 T1/2)。

【0280】 安全有效地施用大多數這些藥劑的方法是本領域技術人員已知的。另外，它們的施用在標準文獻中有描述。例如，許多藥劑的施用在“醫師桌上參考(Physicians' Desk Reference)” (PDR, 例如, 1996 年版, Medical Economics Company, Montvale, NJ)中進行了描述，該文獻的公開內容通過引用併入本文，如同以其整體展示一樣。

藥物組合物和製劑

【0281】 本申請還提供了藥物組合物，其包含有效量的本文公開的式(I)或式(II)中任一者的化合物或其醫藥學上可接受的鹽；以及醫藥學上可接受的載體。載體在與製劑的其他成分相容的意義上是“可接受的”，並且在醫藥學上可接受的載體的情況下，在藥物中的用量對其接受者無害。

【0282】 可以用於本申請的藥物組合物中的醫藥學上可接受的載體、佐劑和介質包括但不限於：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白例如人血清白蛋白、緩衝物質例如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯烷酮、基於纖維素的物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

【0283】 所述組合物或劑型可以含有在 0.005%至 100%範圍內的本文所述的式(I)或式(II)化合物，餘量由合適的醫藥學上可接受的賦形劑補足。預期的組合物可包含 0.001%-100%本文提供的式(I)或式(II)化合物，在一個實施例中為 0.1-95%，在另一個實施例中為 75-85%，在又一個實施例中為 20-80%，其中餘量可以由本文所述的任何醫藥學上可接受的賦形劑或這些賦形劑的任何組合補足。

施用路徑和劑型

【0284】 本申請的藥物組合物包括適用於任何可接受的施用途徑的那些。可接受的施用途徑包括但不限於：頰、皮膚、宮頸內、竇內(endosinusal)、氣管內、腸內、硬膜外、間質、腹腔內、動脈內、支氣管內、囊內、腦內、腦池內、冠狀內、真皮內、導管內、十二指腸內、硬膜內、表皮內、食管內、胃內、牙齦內、回腸內、淋巴內、髓內、腦膜內、肌內、鼻內、卵巢內、腹膜內、前列腺內、肺內、竇內(intrasinal)、脊柱內、滑膜內、睪丸內、鞘內、小管內、腫瘤內、子宮內、血管內、靜脈內、鼻、鼻胃、口腔、腸胃外、經皮、硬膜外、直腸、呼吸(吸入)、皮下、舌下、黏膜下、局部、透皮、經粘膜、經氣管、輸尿管、尿道和陰道。

【0285】 本文所述的組合物和製劑可以方便地以單位劑型例如片劑、緩釋膠囊和以脂質體存在，並且可以通過製藥領域公知的任何方法製備。參見，例如，雷氏製藥科學與實踐(Remington: The Science and Practice of Pharmacy), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (第 20 版, 2000)。這樣的製備方法包括使待施用的分子與諸如構成一種或多種輔助成分的成分例如載體相結合的步驟。一般而言，通過將活性成分與液體載體、脂質

體或精細粉碎的固體載體或兩者均勻且緊密地結合在一起，然後，如有必要，將產物成型，製備所述組合物。

【0286】 在一些實施例中，本文公開的式(I)或式(II)化合物是口服施用的。適用於口服施用的本申請的組合物可以提供為分立的單位，例如各含有預定量(例如有效量)的活性成分的膠囊、小袋、顆粒或片劑；粉末或顆粒；在水性液體或非水性液體中的溶液或懸液；水包油型液體乳劑；油包水型液體乳劑；包裝在脂質體中；或作為大丸劑等。軟明膠膠囊可用於容納這樣的懸液，其可以有利地增加化合物吸收的速率。在口服用途的片劑的情況下，常用的載體包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、矽酸和澱粉。其他可接受的賦形劑可以包括：a) 填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸，b) 黏合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯膠，c) 保濕劑，例如甘油，d) 崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽、和碳酸鈉，e) 溶液緩凝劑，例如石蠟，f) 吸收加速劑，例如季銨化合物，g) 潤濕劑，例如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯，h) 吸收劑，例如高嶺土和膨潤土，和 i) 潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉、及其混合物。對於以膠囊形式口服施用，有用的稀釋劑包括乳糖和乾玉米澱粉。當口服施用水懸液時，活性成分與乳化劑和懸浮劑組合。如果需要，可以添加某些甜味劑和/或調味劑和/或著色劑。適用於口服施用的組合物包括在調味的基質、通常是蔗糖和阿拉伯膠或黃蓍膠中包含所述成分的菱錠；以及在惰性基質例如明膠和甘油、或蔗糖和阿拉伯膠在包含所述活性成分的錠劑。

【0287】 適用於腸胃外施用的組合物包括水性和非水性無菌注射溶液或輸注溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑以及使製劑與目標接受者

的血液等滲的溶質；以及水性和非水性無菌懸液，其可包含懸浮劑和增稠劑。所述製劑可以在單位劑量或多劑量容器、例如密封的安瓿和小瓶中提供，並可以在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，在使用之前即刻只需要添加無菌液體載體，例如注射用水、生理鹽水或 5%葡萄糖溶液。臨時注射溶液和懸液可以由無菌粉末、顆粒和片劑製備。注射溶液可以是例如無菌可注射的水性或油性懸液形式。該懸液可以根據本領域已知的技術，使用合適的分散劑或濕潤劑和懸浮劑來配製。無菌可注射製劑還可以在無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸液，例如，作為在 1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的介質和溶劑包括甘露醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等滲氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發油被常規用作溶劑或懸浮介質。為此，可以使用任何溫和的不揮發油，包括合成的甘油單酯或甘油二酯。脂肪酸，例如油酸及其甘油酯衍生物，可用於製備可注射劑，天然的醫藥學上可接受的油，例如橄欖油或蓖麻油，特別是它們的聚氧乙烯化形式，也是可用的。這些油溶液或懸液也可以含有長鏈醇稀釋劑或分散劑。

【0288】 本申請的藥物組合物可以用於直腸施用的栓劑的形式施用。這些組合物可以通過將本申請的化合物與合適的無刺激性賦形劑混合來製備，所述賦形劑在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將在直腸中融化而釋放出活性組分。這樣的材料包括但不限於可哥脂、蜂蠟和聚乙二醇。

【0289】 本申請的藥物組合物可以通過鼻氣霧劑或吸入劑施用。這樣的組合物根據藥物製劑領域中公知的技術製備，並且可以利用苯甲醇或其他合適的防腐劑、增強生物利用度的吸收促進劑、碳氟化合物、和/或本領域已知的其他增溶劑或分散劑，製備為生理鹽水中的溶液。參見，例如，美國

專利 No. 6,803,031。用於鼻內施用的其他製劑和方法見於 Ilium, L., *J Pharm Pharmacol*, 56: 3-17, 2004 和 Ilium, L., *Eur J Pharm Sci* 11: 1-18, 2000。

【0290】 本公開的局部組合物可以按氣溶膠噴霧劑、乳膏、乳液、固體、液體、分散體、泡沫、油、凝膠、水凝膠、洗液、摩絲、軟膏、粉劑、貼劑、潤髮油、溶液、泵噴霧器、口紅、小毛巾、肥皂、或局部施用和/或美容和皮膚護理製劑領域常用的其他形式製備和使用。局部用組合物可以是乳液形式。當期望的治療涉及通過局部施用容易達到的區域或器官時，局部施用本申請的藥物組合物尤為有用。在一些實施例中，局部組合物包含本文公開的式(I)或式(II)化合物與一種或多種其他成分、載體、賦形劑或稀釋劑的組合，所述其他成分、載體、賦形劑或稀釋劑包括但不限於吸收劑、抗刺激劑、抗痤瘡劑、防腐劑、抗氧化劑、著色劑/顏料、潤膚劑(保濕劑)、乳化劑、成膜/保持劑、香料、免洗去角質劑、處方藥、防腐劑、磨砂劑、有機矽、皮膚相似/修復劑、增滑劑、防曬活性劑、表面活性劑/洗滌清潔劑、滲透增強劑、和增稠劑。

【0291】 本申請的化合物可以摻入用於塗覆可植入醫療裝置例如假體、人造瓣膜、血管移植物、支架或導管的組合物中。合適的塗料以及塗覆的可植入裝置的一般製備方法是本領域已知的，並在美國專利 No. 6,099,562；5,886,026；和 5,304,121 中舉例說明。塗層通常是生物相容的聚合物材料，例如水凝膠聚合物、聚甲基二矽氧烷、聚己內酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙炔乙酸乙烯酯、及其混合物。塗層可視情況經視情況進一步被合適的氟矽氧烷、多糖、聚乙二醇、磷脂或其組合的外塗層覆蓋，以賦予所述組合物中的控釋特性。用於侵入性裝置的塗層應包括在醫藥學上可接受的載體、佐劑或介質的定義內，如那些術語在本文所用的那樣。

【0292】 根據另一個實施例，本申請提供了一種可植入的藥物釋放裝置，其浸漬有或含有本申請的化合物或包含本申請化合物的組合物，從而使所述化合物從所述裝置釋放並具有治療活性。

劑量和治療計畫

【0293】 在本申請的藥物組合物中，本文公開的式(I)或式(II)化合物以有效量(例如治療有效量)存在。

【0294】 取決於所治療的疾病、疾病的嚴重程度、施用途徑、個體的性別、年齡和一般健康狀況、賦形劑使用、與其他治療療法共同使用的可能性例如使用其他藥劑、以及主治醫師的判斷，有效劑量可以變化。

【0295】 在一些實施例中，本文公開的式(I)或式(II)化合物的有效量的範圍可以，例如，從約 1 至約 0.001 mg/Kg 至約 500 mg/Kg (例如，從約 0.001 mg/Kg 至約 200 mg/Kg；從約 0.01 mg/Kg 至約 200 mg/Kg；從約 0.01 mg/Kg 至約 150 mg/Kg；從約 0.01 mg/Kg 至約 100 mg/Kg；從約 0.01 mg/Kg 至約 50 mg/Kg；從約 0.01 mg/Kg 至約 10 mg/Kg；從約 0.01 mg/Kg 至約 5 mg/Kg；從約 0.01 mg/Kg 至約 1 mg/Kg；從約 0.01 mg/Kg 至約 0.5 mg/Kg；從約 0.01 mg/Kg 至約 0.1 mg/Kg；從約 0.1 mg/Kg 至約 200 mg/Kg；從約 0.1 mg/Kg 至約 150 mg/Kg；從約 0.1 mg/Kg 至約 100 mg/Kg；從約 0.1 mg/Kg 至約 50 mg/Kg；從約 0.1 mg/Kg 至約 10 mg/Kg；從約 0.1 mg/Kg 至約 5 mg/Kg；從約 0.1 mg/Kg 至約 1 mg/Kg；從約 0.1 mg/Kg 至約 0.5 mg/Kg)。

【0296】 前述劑量可以按每天(例如，作為單劑或作為兩次或多次分劑，例如，每天一次、每天兩次、每天三次)或不按每天(例如，每隔一天，每兩天，每三天，每週一次，每週兩次，每兩週一次，每月一次)施用。

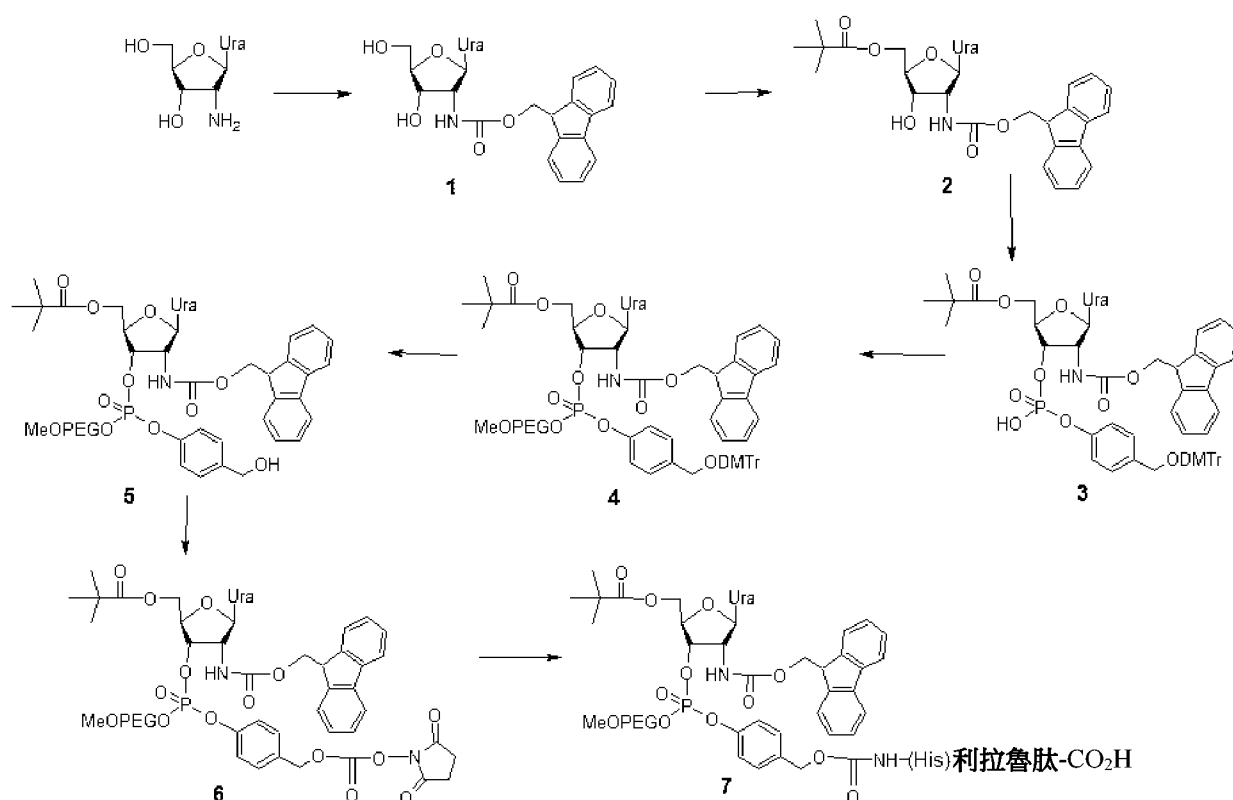
套組

【0297】 本發明還包括可用於例如治療本文中提及的紊亂、疾病和病症的套組，其包括一個或多個容器，所述容器含有包含治療有效量的本公開化合物的藥物組合物。如果需要，這樣的套組還可以包括各種常規套組組分中的一種或多種，例如帶有一種或多種醫藥學上可接受的載體的容器、其他容器等。套組中還可以包括作為插頁或作為標籤的說明書，指示要施用的組分的量、施用指南和/或混合組分的指南。

實例

【0298】 除非另有說明，否則所有試劑均從已知的商業供應商獲得。除非另有說明，否則均採用標準實驗室程序和分析程序。

實例 1 – 基於 Fmoc 的利拉魯肽共軛物的合成



步驟 1. Fmoc-Cl 與胺基尿苷反應生成胺基甲酸酯 1 的方法

【0299】 將 2'-胺基尿苷(1 mol eq.)溶解於水(10 ml/mmol)並添加具有約 20%二噁烷的 1 M NaHCO₃ (3 mol eq.)水溶液的混合物並將所述混合物冷卻到 0 °C。將芴甲基氯甲酸酯(2 mol eq.)溶解在無水二噁烷中，並滴加到所述冷卻的溶液中。通過添加二噁烷調節反應混合物的溶解度。攪拌 1 小時後，添加氯甲酸酯(1 mol eq.)，並將混合物再攪拌 1 小時。除去冷卻，並將含水反應混合物用 10% MeOH/DCM 萃取三次。將有機相蒸發至乾。將殘餘物通過矽膠 60A、使用 MeOH-DCM 梯度(2-4-6%)進行層析，分離出呈白色固體之 2'-N-(芴甲基胺基甲醯基)尿苷(2'-N-(Fmoc)尿苷)(產率 65-75%)。

步驟 2. 尿苷 2'-N-胺基甲酸酯 1 的 5'-O-三甲基乙醯基化以生成 5'-O-三甲基乙醯尿苷-2'-N-胺基甲酸酯 2 的方法

【0300】 將化合物 1 (1 mol eq.)通過與無水吡啶共蒸發進行乾燥，並將殘餘物溶解於無水吡啶(2.5 mL/mmol)並冷卻到 0 °C。將三甲基乙醯氯(1.2 mol eq.)溶解於二氯甲烷(2.5 mL/mmol)並緩慢添加到吡啶溶液中。全部添加後，將混合物在室溫下攪拌 15 小時(過夜)。用 MeOH 淬滅反應，幾分鐘後，將所述混合物在 pH 7.0 的 0.2 M 磷酸鹽和二氯甲烷之間分配。蒸發有機相並與甲苯共蒸發，油狀殘餘物通過矽膠 60A、使用 DCM/MeOH (0-2-3-4%MeOH/DCM 的梯度進行層析分離，在 3-4% MeOH 處出現產物，得到白色泡沫形式的產物 2 (產率 70-80%)。

步驟 3. 磷酸二酯化合物 3 的製備方法

4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基)苯酚的製備

【0301】 使用與 Iyer, R. P.等人 *Tetrahedron Letters*, 2001, 42, 3669-3672 發表的方法類似的方法產生化合物 3。簡而言之，將 4-羥基苄醇(1 mol eq.)溶解於無水吡啶(10 mL/mol)。將 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(1.1 mol eq.)溶解

於無水 DCM (ca. 5 mL/mmol)，並將該溶液在攪拌下從滴液漏斗滴加到所述吡啶溶液中。全部添加後，將反應溶液在室溫下攪拌至少 16 小時。

【0302】 提煉(Work up)和純化： 通過添加 MeOH 使反應淬滅，攪拌片刻後蒸發掉溶劑。將殘餘物溶解於 DCM，並用飽和 NaHCO₃ 水溶液萃取有機相。將水相用 DCM 再萃取兩次。將合併的 DCM 相蒸發至乾，並將殘餘物與甲苯共蒸發。將殘餘物通過矽膠 60A、使用乙酸乙酯(EtAc)/石油醚(PetEt)的梯度(20 – 30 – 50%EtAc/PetEt + 0.1%吡啶，在 30 – 50% EtAc 下溶離)進行層析分離，以高產率獲得產物苯酚。¹H-NMR, 500MHz (CDCl₃): 7.51-6.80 (m, 17H), 4.61 (br, s, 1H) OH, 4.07 (br s, 2H) CH₂, 3.78 (s, 6H) 2 x OMe。

磷酸二酯化合物 3 的三乙銨鹽。

【0303】 將(4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基)苯酚(1.0 mol eq.)在無水 MeCN (7 mL/mmol)加無水吡啶(3.5 mL/mmol)中的溶液在氮氣下緩慢滴加到劇烈攪拌的 0.2 M 三三唑磷(phosphorous tristriazolide)(1.1mol eq.)的無水 MeCN 溶液中。所生成的溶液在室溫和氮氣下攪拌約 1-1½小時。

【0304】 將化合物 2 (0.95 mol eq.)在無水 MeCN (9 mL/mmol)中的溶液滴加到該混合物中，並將新生成的混合物在室溫下攪拌約 2 小時。用 1 M 三乙基碳酸氫銨(~8 mL/mmol 比例)淬滅反應，並將所述混合物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘留的濃縮物倒入 1M 三乙基碳酸氫銨中，並用 DCM 萃取 3 次。蒸發溶液。將殘餘物通過矽膠 60A、使用 DCM/EtOH 的梯度(0-4-8-10-15-20%EtOH/ DCM + 0.1% 吡啶，產物在 8-15%EtOH 下溶離)進行層析分離，得到三乙基銨鹽 O-芳基-O-烷基磷酸二酯 3(產率 50-65%)。

步驟 4. MeOPEG 磷酸三酯化合物 4 的製備方法

【0305】 將磷酸二酯 3 (1 mol eq.)、mPEG-OH (3 mol eq.) 和 N-甲基咪唑 (24 mol eq.) 溶解於無水 MeCN 並蒸發至乾。將殘餘物再次與無水 MeCN 共蒸發，並濃縮至 MeCN 低於 5 mL/mmol 的(半黏稠)。將所述黏稠溶液渦旋，同時滴加 1-均三甲基苯磺醯氯(12mol eq.)的濃 MeCN 溶液(1.25mL/mmol)。添加後，將所述溶液在圓瓶中在室溫下旋轉(以確保燒瓶壁內的所有材料均參與反應。也可以使用搖動裝置)66-72 小時。

【0306】 將反應混合物用 MeOH 淬滅，並將混合物在旋轉蒸發器上蒸發至乾。殘餘物從異丙醇中重結晶(使用約 13 mL/g PEG)。保持所述混合物在 55°C 時溶解固體材料且該 PEG 化的材料在冷卻至室溫後結晶。將固體塊在 P3 或 P4 玻璃燒結篩檢程式上重結晶，用冷的異丙醇洗滌，最後用二乙醚洗滌並真空乾燥。

【0307】 該粗製固體通過 C₁₈ RP-HPLC 分析，以驗證三酯產物 4 的存在。主要的 UV-Vis 副產物是均三甲苯磺醯化的 mPEG，其 R_t 比產物三酯 4 短。我們有理由相信，mPEG 的所有游離經基都被磷酸化或磺醯化消耗了。取決於有機化學工作者可用的 C₁₈ RP HPLC 管柱的尺寸，可以用以下溶劑混合物和梯度將三酯 4 與副產物分批分離：

樣品稀釋液：含 20% MeCN 的水

緩衝液 A：含 5%MeCN 的 0.1M 三乙基乙酸銨/水。

緩衝液 B：100% MeCN

梯度：經 60 分鐘 30 – 60%B

監測：270 nm

將收集的級分彙集並蒸發至乾，殘餘物在高真空下保持數小時。將該膠狀殘留物(產率 45-55%)用於步驟 5。

步驟 5. MeOPEG 磷酸三酯羥基嵌段化合物 5 的製備方法

【0308】 將 4-(,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基)苯基磷酸三酯化合物 **4** (1 mol eq.)溶解於 80%乙酸(~350 mL/mmol)並將溶液在室溫下保持 2 小時。蒸發掉揮發性物質，將殘餘物與甲苯共蒸發。如步驟 4 所述，將殘餘物從異丙醇中重結晶，得到 O-烷基-O-(甲氧基聚乙二醇基)-O-[(4-羥甲基)苯基]磷酸三酯 **5**，並直接用於下一步驟 6。

步驟 6. MeOPEG 磷酸三酯 NHS 碳酸酯化合物 6 的製備方法

【0309】 將上述羥基嵌段化合物(1 mol eq.)溶解於無水 DCM (140 μ L/ μ mol)，然後添加 15 wt%光氣(190 mol eq.)並將溶液在室溫攪拌 2-3 小時。蒸發掉揮發性物質，然後將殘餘物與甲苯共蒸發數次。

【0310】 將粗製氯甲酸酯(1 mol eq.)溶解於無水 THF (6 mL/mmol)和無水 DCM (1.2 mL/mmol)。然後添加 N-羥基琥珀醯亞胺 (75 mol eq.)，然後添加無水吡啶(100 mol eq.)並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物蒸發至乾，並將殘餘物與甲苯共蒸發(至少三次)，然後將殘餘物用二乙醚研磨，傾析出上清液，並將固體真空乾燥。這提供了 O-烷基-O-甲氧基聚乙二醇基-O-[4-(NHS-羰氧基-甲基)苯基]磷酸三酯 **6**。C18RP-HPLC 分析顯示出一個對應於產物 **6** 的寬而均勻的峰。層析圖前面的另一個峰是過量的 NHS。

樣品稀釋液：含 20% MeCN 的水

緩衝液 A：含 5%MeCN 的 0.1% TFA/水。

緩衝液 B：含 0.1% TFA 的 MeCN

梯度：經 60 分鐘 30 – 60%B(對於管柱尺寸 250 x 10 mm)

監測：270 nm(如果是平行通道，還有 254 nm)

步驟 7. 可釋放 MeOPEG-利拉魯肽共軛物 7(mPEG-利拉魯肽)的製備方

法

【0311】 將利拉魯肽(1 mg, 0.27 μmol ; SEQ ID NO:3)溶解於 2 mL 塑膠螺帽小瓶中的 0.3M pH 7.4 的 HEPES 緩衝液(400 μL)和 MeCN (20 μL)。然後添加固體化合物 6 (24 mg, 0.81 μmol)並通過間或超聲處理(每次 1-2 秒, 約 3-4 次)溶解所述固體, 並將溶液在室溫下攪拌 2 -2½小時。

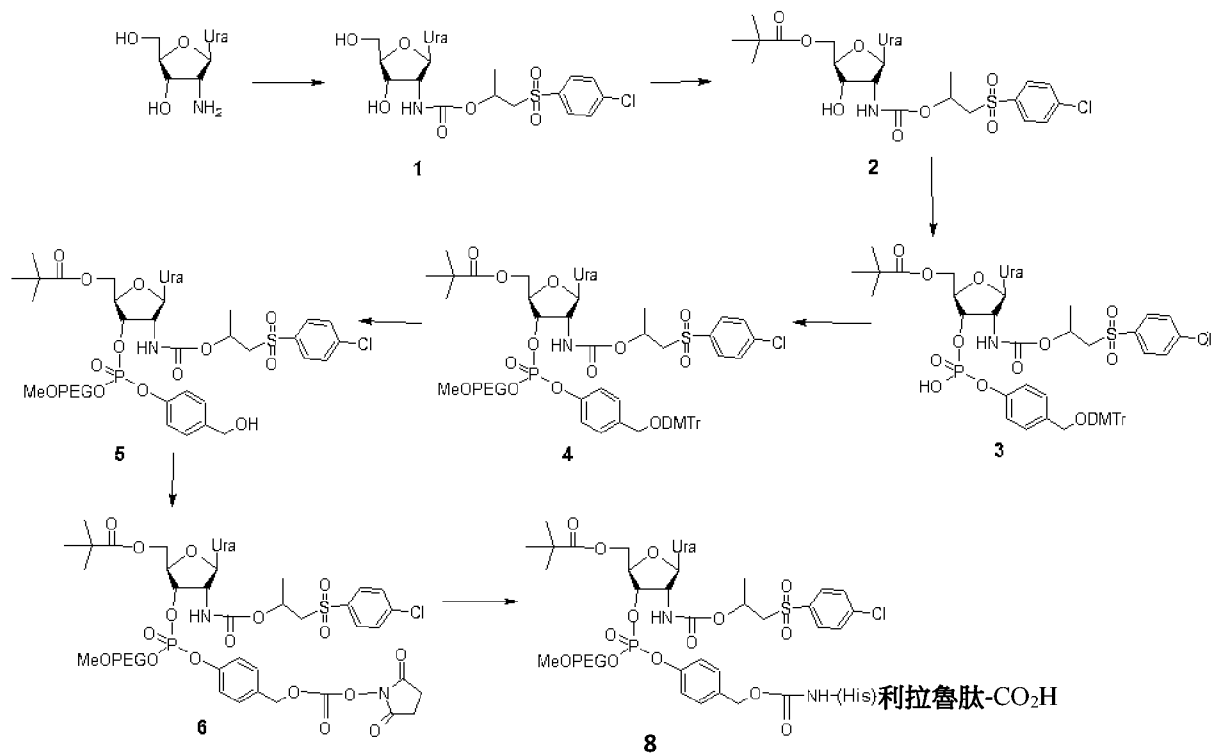
【0312】 提煉: 用去離子水(或蒸餾水)將所述反應混合物稀釋至 1 mL, 並通過 80% AcOH(pH 3-4)酸化進行淬滅。如有必要, 所述溶液在注入到 HPLC 層析管柱上之前, 先通過 0.45 μm 盤式篩檢程式過濾。使用如同步驟 6 中的管柱(RP 250 x 10 mm)和梯度體系, 將所述共軛物鑒定為 50-55 分鐘的區域內的寬峰。未反應的利拉魯肽的溶離接近 60 分鐘。所有其他成分的溶離均早於 45 分鐘。

【0313】 收集產物級分, 彙集並蒸發。然後將玻璃狀殘留物溶解於少量 20% MeCN/水中並凍乾(94 nmol, 35%)。

【0314】 在下面的實驗中, 算出 pH 8 時的 $T_{1/2}$ 為約 11 h, 其換算為 pH 7.4 時的 44h(倍數 4X)。將~1 mg 將共軛物溶解於一定體積的 20% MeCN 水溶液。添加適量的疊氮胸苷(AZT)作為內參比, 並通過添加一定體積的 pH 8.0 的 0.3 M TRIS 緩衝溶液開始水解。然後將反應混合物保持在 37 °C。在每個時間點取 30 μL 等分試樣, 並在注射到 HPLC 前通過添加 20 μL 1 M AcOH 進行酸化。

實例 2 - 基於 CPSEC 的利拉魯肽共軛物 8

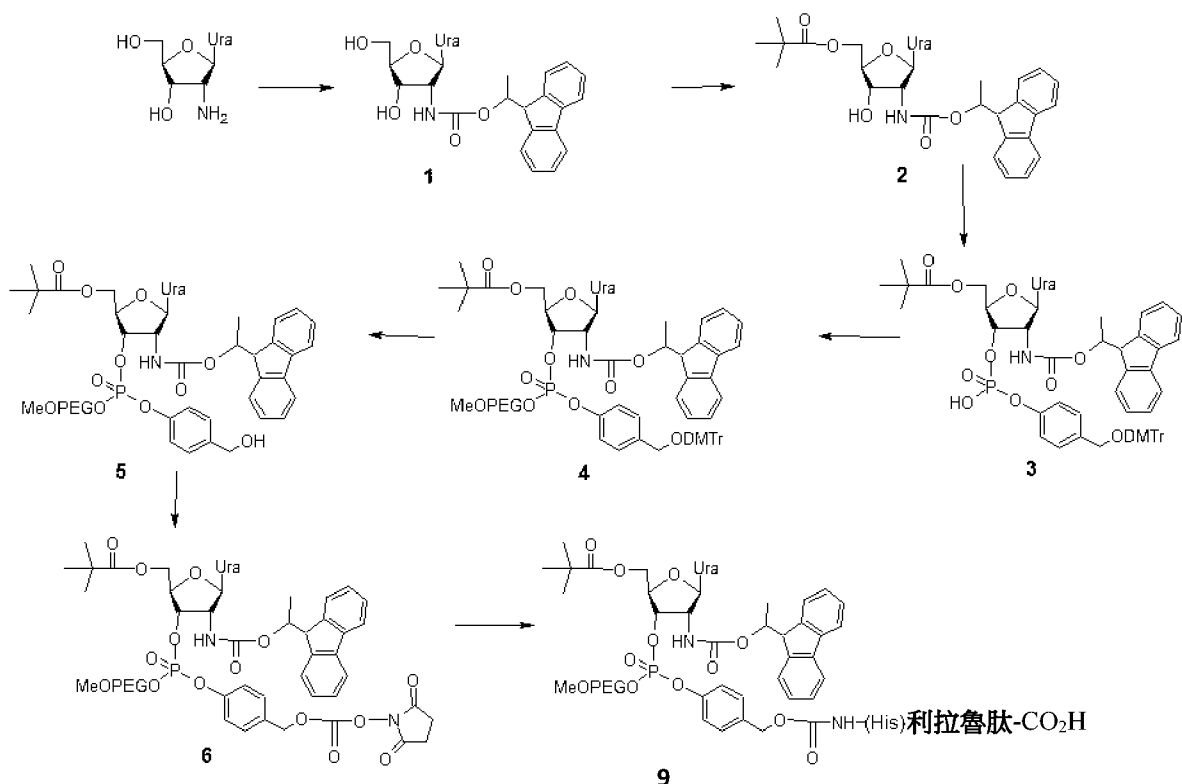
【0315】 使用類似於實例 1 中描述的方法, 製備基於 CPSEC 的利拉魯肽共軛物 8。



【0316】 在 pH 8、37 °C 的 Tris 緩衝液中，化合物 **8** 的 pH 觸發的 $T_{1/2}$ 為~2.5 h (如實例 1 所述的方法測量)。

實例 3 – 基於 FMOC 衍生物(1-苄基乙氧羰基)的利拉魯肽共軛物 **9**

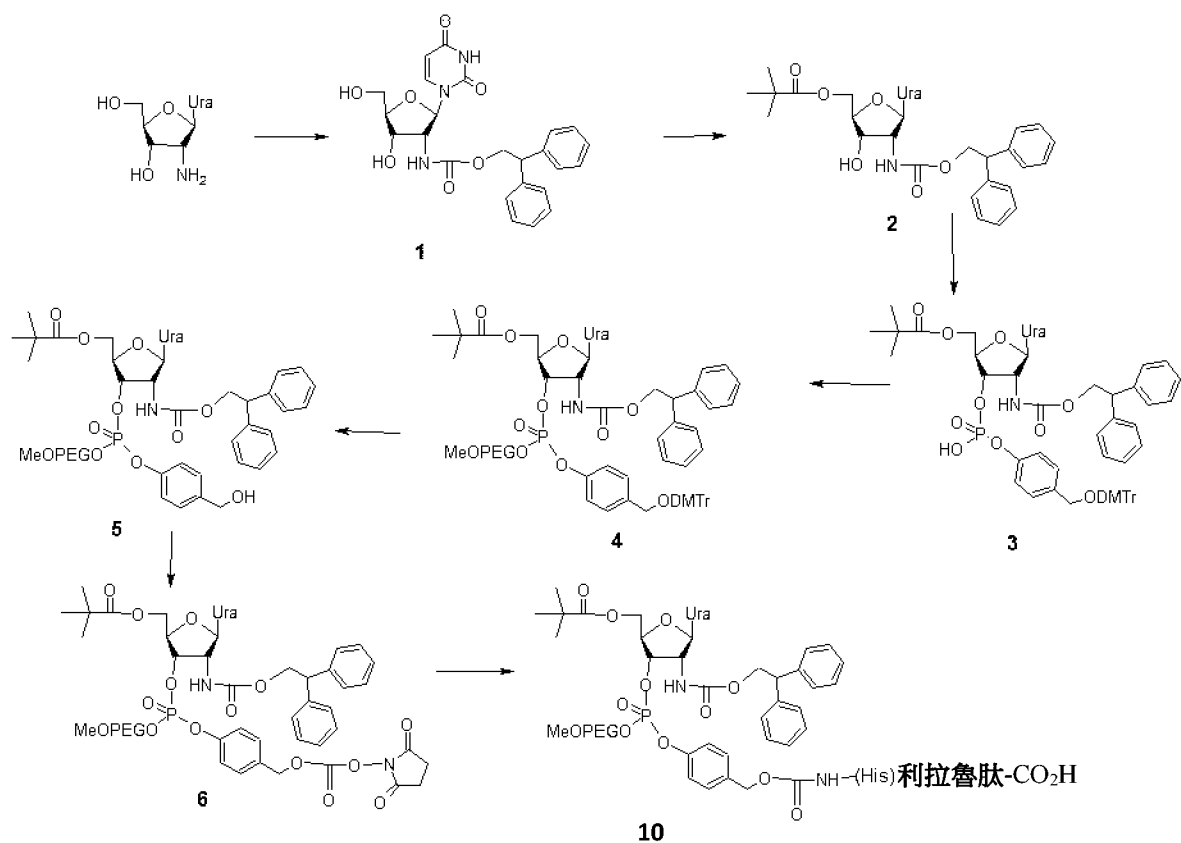
【0317】 使用類似於實例 1 中描述的方法，製備基於 FMOC 衍生物 (1-苄基乙氧羰基)的利拉魯肽共軛物 **9**。



【0318】 在 pH 8、37 °C 的 Tris 緩衝液中，估算化合物 9 的 pH 觸發的 $T_{1/2}$ 為~36 天。該估算是基於化合物 1 (FEC 基團)的水解(檢查者(Examiner)1 中概述的過程)。這導致 pH 8 時的 $T_{1/2}$ ，其結果接近 1 個月(27 天)。乘以倍數四(倍數 4X)得到 pH 7.4 時的 4 個月(2560h)。在以前的實驗中，已經觀察到胺基尿苷化合物如 1 的 $T_{1/2}$ 與最終共軛物的 $T_{1/2}$ 之間存在大約 3X 的倍數(這也許是由於磷酸三酯基團的影響)，因此 $2560 \text{ h} / 3 = 854 \text{ h}$ (36 天)。

實例 4 – 基於 DPEC 的利拉魯肽共軛物 10

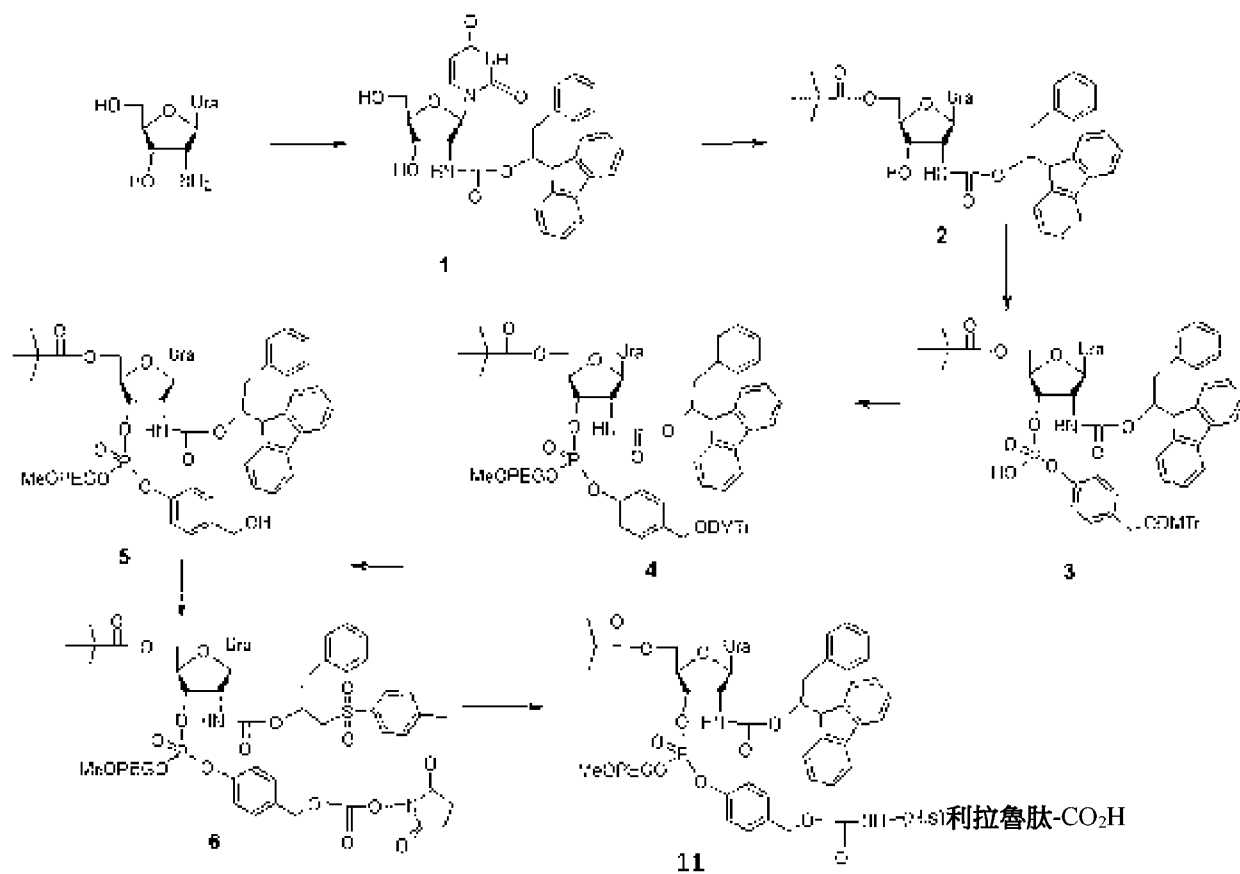
【0319】 使用類似於實例 1 中描述的方法，製備基於 DPEC 的利拉魯肽共軛物 10。



【0320】 化合物 1 的水解在 pH 8 時得到 $T_{1/2}$ 為 12 天，並且基於實例 3 中詳述的計算，得出在 pH 7.4 下化合物 10 的估算 $T_{1/2}$ 為 16 天。

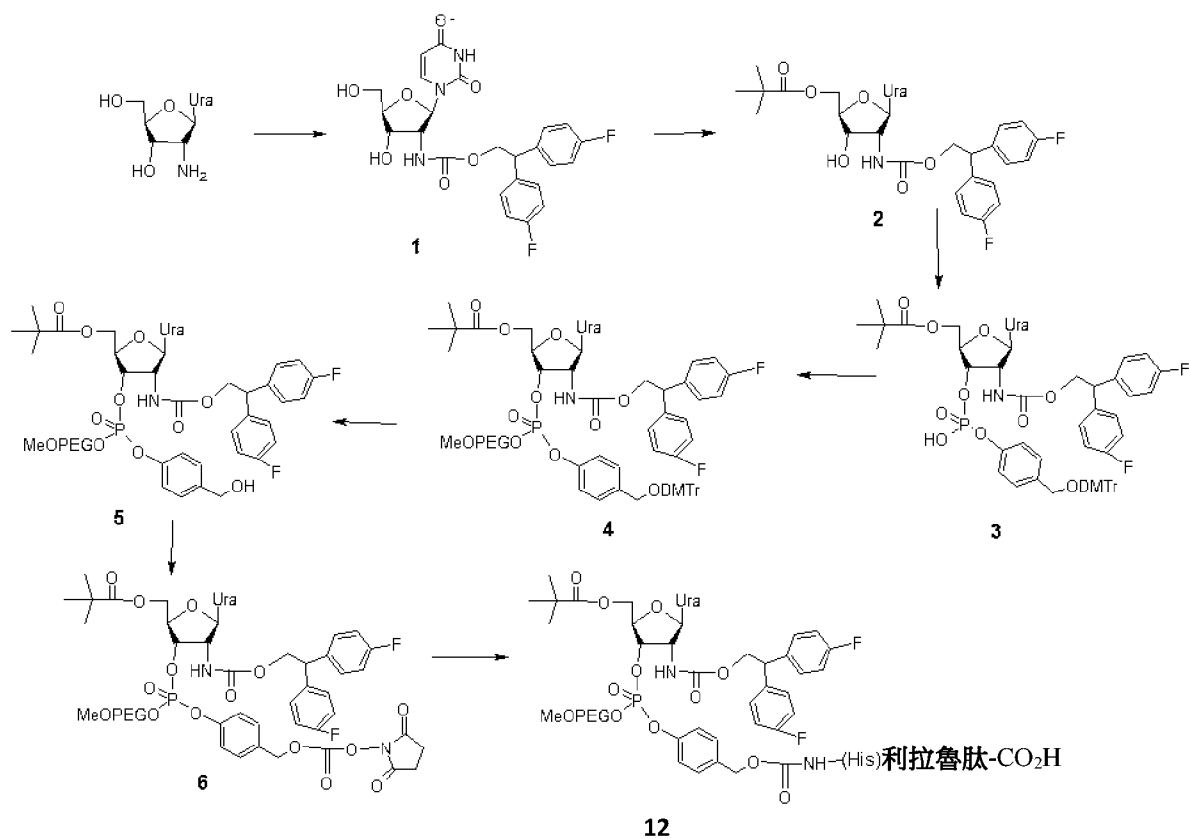
實例 5 – 基於 FPEC(苄基苯基乙氧羰基)的利拉魯肽共軛物 11

【0321】 使用類似於實例 1 中描述的方法，製備基於 FPEC(苄基苯基乙氧羰基)的利拉魯肽共軛物 11



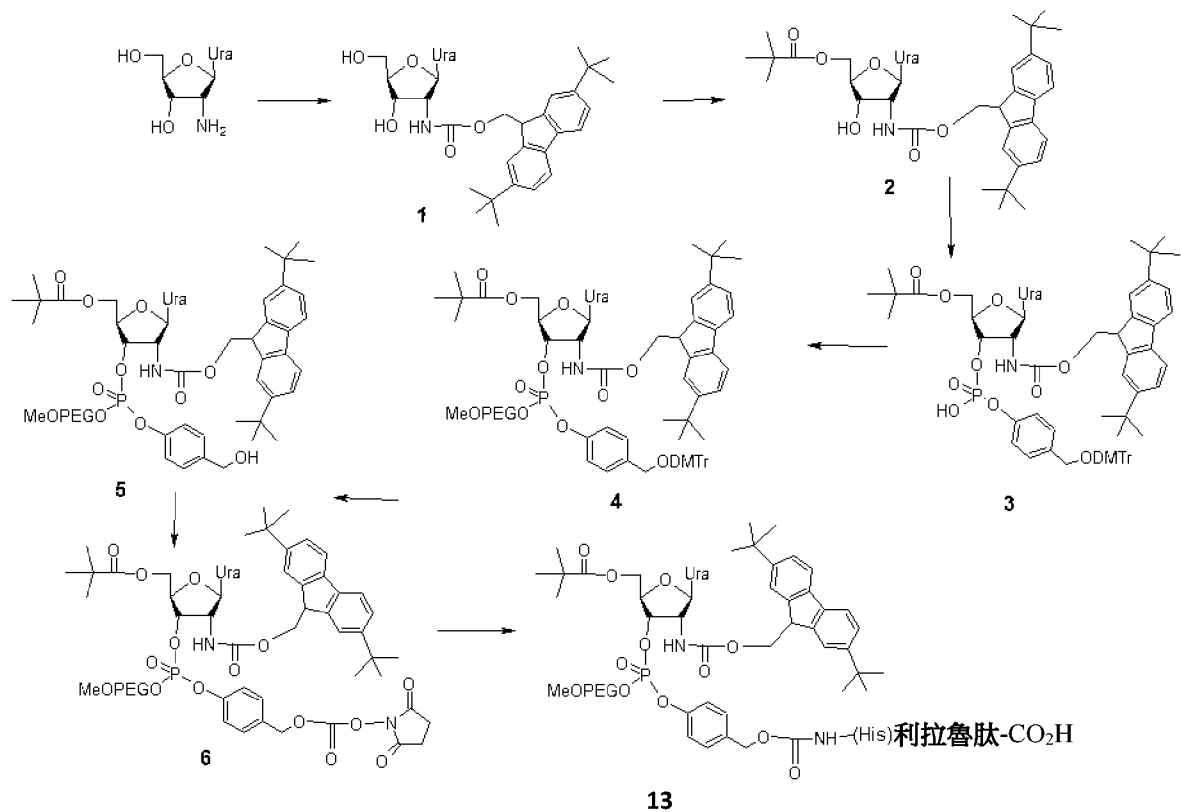
實例 6—基於 DFDPEC 的利拉魯肽共軛物 12

【0322】 使用類似於實例 1 中描述的方法，製備基於 DFDPEC 的利拉魯肽共軛物 12。

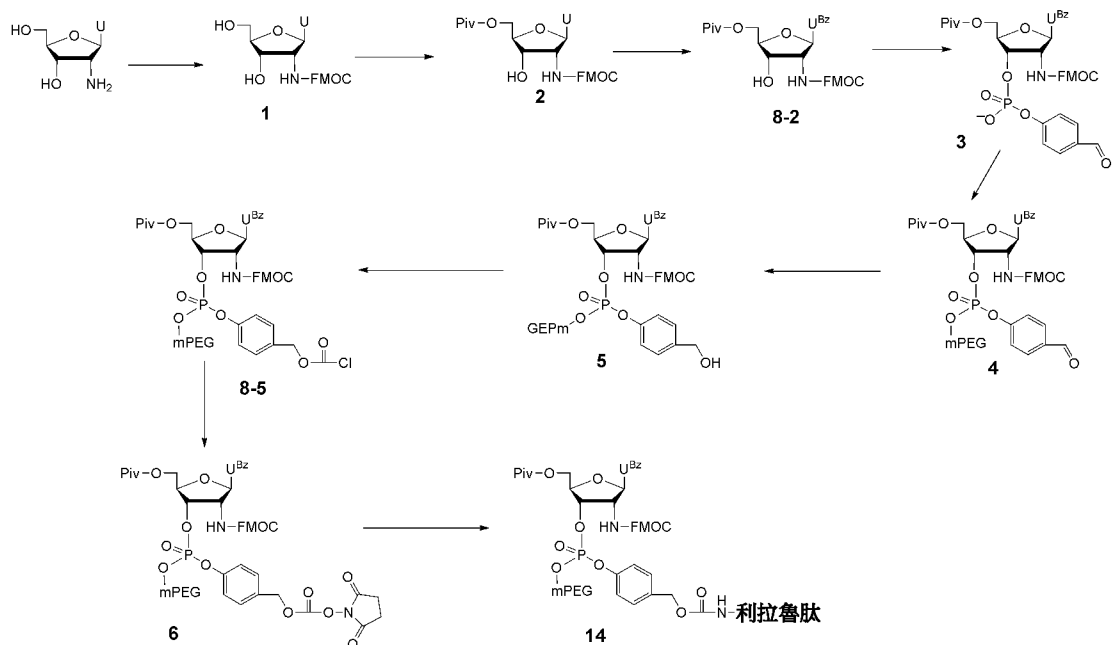


實例 7 – 基於 DTBFMOC 的利拉魯肽共軛物 13

【0323】 使用類似於實例 1 中描述的方法，製備基於 DTBFMOC 的利拉魯肽共軛物 13。



實例 8 - 使用用於 PEG 試劑合成的磷酸二氯酯方法製備利拉魯肽共軛物



步驟 1-2. 步驟 1 和步驟 2 根據與實例 1 相似的方法和程序進行。

步驟 3. N³-苯甲醯化的 5'-O-三甲基乙醯尿苷-2'-N-胺基甲酸酯 8-2 的製

備方法

【0324】 將化合物 **2** (1 eq.) 溶解於無水吡啶(7 mL/mmol)。在室溫下將三甲基氯矽烷 (TMS-Cl, 3 eq.) 添加到該吡啶溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 1 小時。接下來，添加苯甲醯氯(2 eq.)，並將混合物攪拌 2 天。將反應混合物用甲醇淬滅，並在 15 分鐘後，將其在旋轉蒸發器上濃縮，並在飽和碳酸氫鈉水溶液和二氯甲烷之間分配。蒸發有機相後，將剩餘的油與甲苯共蒸發，以除去痕量的吡啶。將殘餘物溶解於 80%AcOH(10 mL/mmol)並攪拌 10 分鐘以裂解甲矽烷基醚，然後在旋轉蒸發器上蒸發至乾並與甲苯共蒸發。將殘餘物通過矽膠 60A、使用 MeOH(在 DCM 中)的梯度(0-2-4%)進行層析分離，得到呈白色固體之產物 **8-2**。分離產率通常為 80%左右。

步驟 4. 磷酸二酯化合物 **3** 的三乙銨鹽的製備方法

【0325】 4-甲醯基苯基二氯磷酸酯 (2 eq.) 根據 Engberts, J. B. F. N. 等人 *Langmuir* **1996**, 12, 5773-5780 製備並不經蒸餾使用粗製品，其溶液溶解於無水 MeCN (1 mL/mmol) 並滴加到溶解於無水吡啶(4 mL/mmol) 化合物 **8-2** (1 eq.) 中。將所生成的混合物在室溫下攪拌約 2 小時。用 1M 三乙基碳酸氫銨淬滅反應，並用 DCM 萃取 3 次。蒸發有機相，並通過與甲苯共蒸發進行乾燥，並將殘餘物通過矽膠 60A、使用 DCM/MeOH (0-2-4-6-8%MeOH/ DCM + 0.1%吡啶)的梯度進行層析分離。用 4-6% MeOH 溶離產物，得到三乙基銨鹽 O-芳基-O-烷基磷酸二酯 **3**(分離產率 50-65%)。

步驟 5. MeOPEG 磷酸三酯 **4** 的製備方法

【0326】 將磷酸二酯 **3** (1 eq.)、預先乾燥的 mPEG-OH (3 eq.) 和 N-甲基咪唑(24 eq.) 溶解於無水 MeCN 並蒸發至乾。殘餘物再次與無水 MeCN 共蒸

發，並濃縮至半黏稠的 MeCN 溶液。向該溶液中，一次性添加 1-均三甲苯磺醯氯(12 eq.)在最少量的無水 MeCN 中的溶液。添加後，將圓底燒瓶中的反應混合物在室溫下振盪 16 小時。

【0327】 將反應混合物用 MeOH 淬滅並在旋轉蒸發器上蒸發至乾。殘餘物從異丙醇(40 mL/3 g mPEG)中重結晶。所述混合物在 55°C 加熱以溶解固體物質。將該 PEG 化材料冷卻至室溫。所述結晶化的材料在玻璃燒結濾器上過濾，用冷異丙醇洗滌，然後用乙醚洗滌，並真空乾燥(產率通常接近反應中使用的 mPEG-OH 的量)。

【0328】 該粗製固體通過 C18 RP-HPLC 分析，以驗證磷酸三酯產物 **4** 的存在。該產物通常在層析圖上作為最大峰出現，具有所有含 PEG 材料典型的特徵性寬度。該粗製材料直接進入下一步。由於在與水接觸時有轉化為水合物的風險，因此在此步驟中未將其純化。

步驟 6. MeOPEG 磷酸三酯羥基嵌段化合物 5 的製備方法

【0329】 將粗製醛磷酸三酯 **4** (3.5 g, 0.059 mmol)溶解於 MeCN (15 mL)，並在攪拌下將該溶液倒入玻璃燒杯內的水(70mL)中。保持 pH 計的玻璃棒浸在所生成的溶液中。然後立即用刮刀分批添加 NaBH₄ (5 eq.)，並監測 pH 的升高。氣體也開始放出。全部添加後，pH 在幾分鐘內達到 8.9。此時，滴加 1M 檸檬酸以將 pH 降低至約 6.5-6.6。

【0330】 將所生成的澄清溶液添加一些正丁醇作為消泡劑進行蒸發。將殘餘物溶解於 MeCN 並攪拌 5 分鐘，並將細懸液通過矽藻土過濾。然後將澄清的濾液蒸發，並溶解在 30%乙腈/水溶液中。

【0331】 製備型 RP HPLC(Lichrospher 100 RP-18)使用以下溶劑混合物和梯度將三酯 **5** 與副產物分離：

緩衝液 A：含 0.1M 三乙基乙酸銨的 5% MeCN/水。

緩衝液 B：100% MeCN

梯度：經過 60 分鐘 30 – 60% B

監測：270 nm

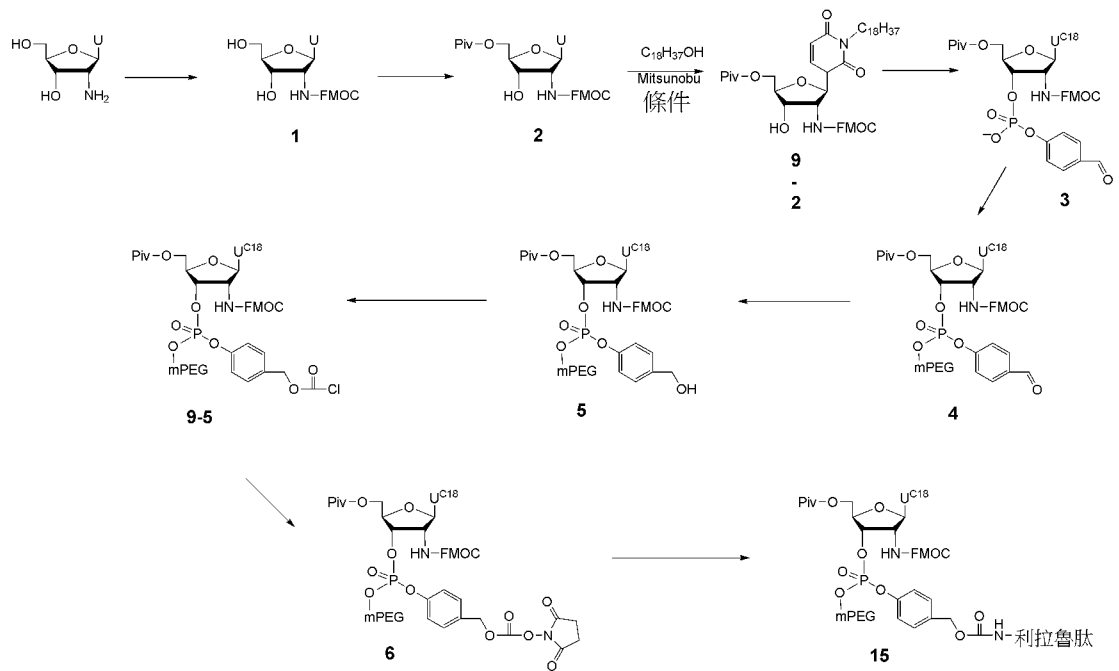
將收集的級分彙集在一起並蒸發至乾，殘餘物在高真空下保持數小時。將純化合物 **5** 的膠狀殘餘物和殘留的三乙基乙酸銨緩衝液溶解於溫熱 (55 °C) 的異丙醇中，並且化合物 **5** 在冷卻後結晶為白色固體。產率為 60%。

步驟 7-9.

【0332】 化合物 **5** 轉化為其 NHS 碳酸酯衍生物 **6** 及其與利拉魯肽共軛以產生最終的共軛物 **14** 以類似於實例 1 中提供的適當步驟進行。將含有 0.3 M HEPES 緩衝液的最終共軛混合物用水稀釋(10×)，並施加到在 20 mM 磷酸鹽緩衝液 pH 7.0 中平衡的陰離子交換管柱(OptioBio 40Q 10x100 – Bio-Works，瑞典 Uppsala)上。從等度條件開始並使用緩衝液 A – 20 mM 磷酸鹽緩衝液 pH 7.0 進行分離。這持續 15 分鐘，直到溶離出不帶電荷的過剩的 PEG 化試劑為止，然後是緩衝液 A 至緩衝液 B(20 mM 磷酸鹽緩衝液 pH 7.0 + 1.0 M NaCl)的線性梯度收集代表利拉魯肽共軛物的級分 **B**，在旋轉蒸發器上蒸發濃縮 10×，並通過添加 1 M 乙酸酸化直到 pH 5。該材料在 Superdex 200 Increase 10/300 SEC 管柱上使用含有 0.14 M NaCl 的 0.01 M 磷酸鹽緩衝液 pH 7.4 在室溫下以 0.5 mL/min 的流速運行來進一步純化。注入多達 2.5 mL 的樣品，峰分辨率沒有顯著降低。所收集的含有純共軛物的級分通過添加 2 體積的 0.3 M 檸檬酸鹽緩衝液 pH 4 進行儲存。在 SEC 分離期

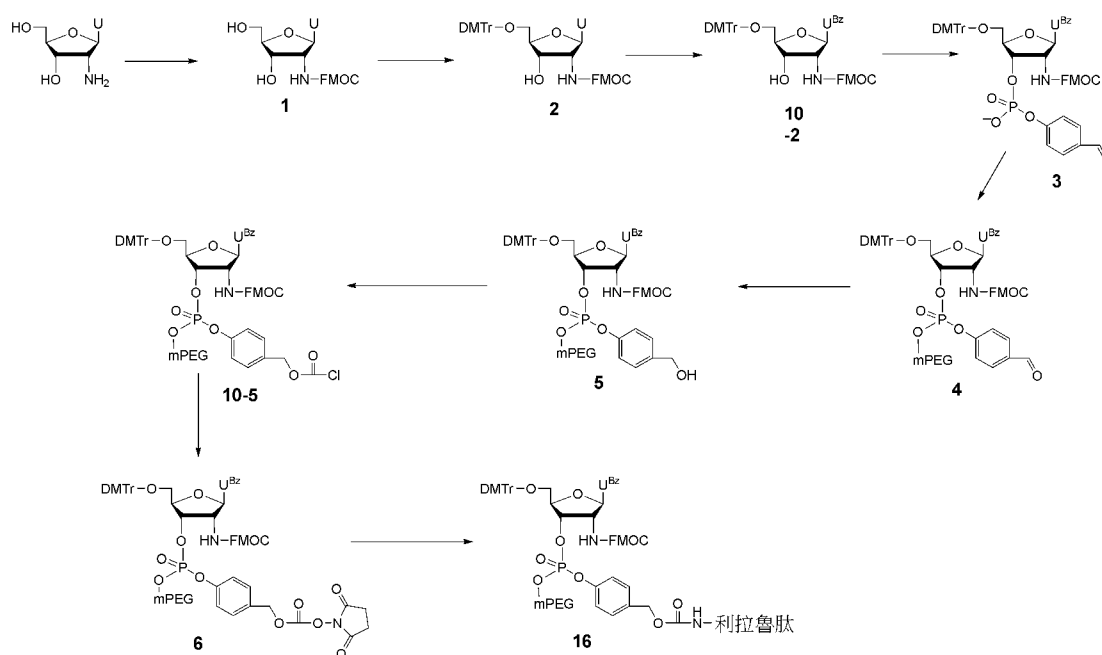
間獲得純的利拉魯肽 – PEG 共軛物 14。在同樣的系統中，游離利拉魯肽表現出保留時間為 29 分鐘。

實例 9 - 具有親油保護的尿嘧啶的利拉魯肽共軛物的製備



【0333】 共軛物 15 根據與實例 8 中所述相似的方法和程序獲得。

實例 10 - 具有疏水性 5'-DMTr 基團的利拉魯肽共軛物的製備



【0334】 共軛物 16 根據與實例 8 中所述相似的方法和程序獲得。

實例 11 - 化合物 7 的蛋白水解穩定性和生物活性

【0335】 通過 LC-ESI-MS 分析在蛋白酶二肽基肽酶 IV(DPP-IV)存在下利拉魯肽和化合物 7 的蛋白水解穩定性分析。

【0336】 將利拉魯肽(SEQ ID NO:3)溶解於 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4 至濃度為 10 mg/mL。將化合物 7 溶解於 50 mM 乙酸銨緩衝液 pH 4.5 中至濃度為 10 mg/mL。

【0337】 這兩種樣品均用 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4 稀釋至蛋白濃度為 2.67 μM 並在 50 mU/mL DPP-IV (來自豬腎, Merck)存在下於 37 °C 消化。在 2 h、10 h、24 h、34 h、48 h、72 h 和 96 h 後取樣品 9-5。為了停止反應,將 57 μL 樣品用 3 μL 10% TFA 酸化並儲存在 -20 °C 直至進行測量。

【0338】 將樣品在 LaChrom Ultra HPLC 系統(VWR) 上使用反相管柱 (MAbPac RP 4 μm 2.1 × 100 mm, Thermo Scientific)進行分離。溶離液為含

0.1% FA 的水和含 0.1% FA 的乙腈。用 micrOTOF-Q II (Bruker Daltonik) 進行質譜分析。

【0339】 基於利拉魯肽的理論品質對記錄的 LC-ESI-MS 譜進行內部重新校準。生成圖 1 中所示化合物的萃取離子層析圖(EIC)。對在 EIC 中觀察到的化合物進行積分，並將強度相對於在 382.86 m/z 處觀察到的化合物(未知，消化特異性的，因為在空白測量中未觀察到)進行歸一化。各化合物的相對強度以任意單位顯示。

【0340】 用 DPP-IV 消化利拉魯肽和化合物 7 導致生成不同的利拉魯肽片段(圖 1)：利拉魯肽 AA9-37 EGTFTSDV SSYLEGQAAK EFWLVRGR G (SEQ ID NO:5)；利拉魯肽 AA13-37 ((TSDV SSYLEGQAAK EFWLVRGR G (SEQ ID NO:6))；和利拉魯肽 AA25-37 (AK EFWLVRGR G (SEQ ID NO:7))。圖 2 顯示了第一次測試運行的結果，用 50 mU/mL DPP-IV 在 pH 7.6 下進行的消化在 37 °C 下 15 h 後。在這裡，已經觀察到兩個利拉魯肽片段，利拉魯肽 AA9-37 和利拉魯肽 AA13-37。在該樣品中尚未觀察到第三個片段(利拉魯肽 AA25-37)。對於最終實驗，將 pH 降低至 7.4 以減少化合物 7 解除 PEG 化。

【0341】 通過 LC-ESI-MS 成功測定了利拉魯肽和化合物 7 的蛋白水解穩定性。圖 3 顯示了在 37 °C 和 pH 7.4 下用 DPP-IV 消化 96h 後，利拉魯肽樣品中的全長利拉魯肽和利拉魯肽片段的萃取離子層析圖(EIC)跡線的例示性數據。對在 EIC 中觀察到的峰進行積分，歸一化並以任意單位報告。

【0342】 圖 4 顯示了這兩個樣品用 DPP-IV 消化後非 PEG 化利拉魯肽的濃度。進行了以下觀察：

- 利拉魯肽顯示半衰期約 25-35 小時。
- 化合物 7 在最初 34 小時顯示出非 PEG 化利拉魯肽增加，這是由於弱鹼性 pH 而解除 PEG 化產生的。
- 34 小時後，與最初 34 小時的利拉魯肽相比，化合物 7 樣品中釋放的利拉魯肽顯示出濃度下降較慢。在 37°C 培養後酶活性下降可部分解釋這種情況，但是未修飾的利拉魯肽對照研究表明仍然應該存在顯著的酶活性。因此，結果看起來表明 PEG-利拉魯肽的蛋白水解裂解降低。
- 結果表明，與利拉魯肽相比，化合物 7 的蛋白水解穩定性高得多。

【0343】 圖 5 顯示了用 DPP-IV 消化利拉魯肽後利拉魯肽片段的濃度。顯然，利拉魯肽首先消化成利拉魯肽 AA9-37 和利拉魯肽 AA13-37。在後來的消化期間，前兩個利拉魯肽片段的消化生成了第三個利拉魯肽片段(利拉魯肽 AA25-37)，前兩個利拉魯肽片段在 25-35 小時後下降。

【0344】 圖 6 顯示了用 DPP-IV 消化化合物 7 後利拉魯肽片段的濃度。在此，利拉魯肽 AA9-37 主要是通過被 DPP-IV 消化生成的。該觀察結果提示化合物 7 的消化不同於利拉魯肽。利拉魯肽 AA13-37 和利拉魯肽 AA25-37 的生成在此顯著降低。

【0345】 圖 7 顯示了用 DPP-IV 消化了利拉魯肽和化合物 7 後所有檢出的利拉魯肽片段的總和的濃度(也參見表 1 和 2)。34 小時後樣品利拉魯肽中消化產物的明顯下降很可能是由於利拉魯肽片段被進一步消化成通過所述方法未檢出的更小的片段。化合物 7 的較高的蛋白水解穩定性在最初 24 小時內非常顯著。24 小時後，利拉魯肽顯示的消化產物比等摩爾化合物 7 多大約五倍。96 小時後，化合物 7 顯示出觀察到的消化產物濃度更高。這很可能是由於利拉魯肽樣品被進一步消化成未被所述方法分析的更小片段的事

實。利拉魯肽樣品中消化產物的實際濃度很可能明顯更高。這被如圖 4 所示利拉魯肽在 96 小時後顯示的全長利拉魯肽明顯更少的事實所支持。

表 1. 利拉魯肽 (SEQ ID NO:3;PQ001-2018-001)和化合物 7 (PEG-利拉魯肽; PQ001-2018-003)在 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4 中於 37 °C 下被 50 mU/mL DPP-IV 消化後,利拉魯肽和所有觀察到的利拉魯肽片段的總和的濃度,以任意單位表示

時間 [h]	利拉魯肽 (PQ001-2018-001)的全長利拉魯肽濃度 [AU]	PEG-利拉魯肽 (PQ001-2018-003)的全長利拉魯肽濃度 [AU]	利拉魯肽 (PQ001-2018-001)的所有利拉魯肽片段的濃度[AU]	PEG-利拉魯肽 (PQ001-2018-003)的所有利拉魯肽片段的濃度[AU]
2	13.40	0.34	0.44	0.00
10	10.70	2.51	1.17	0.00
24	7.64	7.56	1.95	0.40
34	5.56	14.52	2.14	1.09
48	3.96	12.26	1.72	1.05
72	2.56	11.06	1.90	1.50
96	1.41	10.79	1.67	2.55

表 2. 利拉魯肽 (SEQ ID NO:3;PQ001-2018-001)和化合物 7 (PEG-利拉魯肽; PQ001-2018-003)在 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4 中於 37 °C 下被 50 mU/mL DPP-IV 消化後,利拉魯肽片段的濃度,以任意單位表示

時間 [h]	利拉魯肽 (PQ001-2018-001)的利拉魯肽 AA9-37 的濃度[AU]	PEG-利拉魯肽 (PQ001-2018-003)的利拉魯肽 AA9-37 的濃度[AU]	利拉魯肽 (PQ001-2018-001)的利拉魯肽 AA13-37 的濃度[AU]	PEG-利拉魯肽 (PQ001-2018-003)的利拉魯肽 AA13-37 的濃度[AU]	利拉魯肽 (PQ001-2018-001)的利拉魯肽 AA25-37 的濃度[AU]	PEG-利拉魯肽 (PQ001-2018-003)的利拉魯肽 AA25-37 的濃度[AU]
2	0.21	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00
10	0.65	0.00	0.52	0.00	0.00	0.00
24	0.86	0.40	0.85	0.00	0.21	0.00
34	0.85	0.69	1.09	0.39	0.20	0.00
48	0.85	1.05	0.67	0.00	0.20	0.00
72	0.79	1.50	0.69	0.00	0.42	0.00
96	0.66	2.55	0.50	0.00	0.49	0.00

【0346】 化合物 7 的蛋白水解穩定性顯著高於利拉魯肽的穩定性。24 小時後,利拉魯肽顯示的消化產物比等摩爾化合物 7 樣品多大約五倍。隨著時

間增加，化合物 7 顯示出 PEG 化損失，因此消化產物的生成也增加。然而，96 小時後，化合物 7 在上述條件下仍顯示出利拉魯肽多約 7 至 8 倍。

【0347】 在另一個實驗中，利拉魯肽(SEQ ID NO:3)和化合物 7 在體外用胃蛋白酶成功消化，並用 MALDI-TOF-MS 進行了質譜分析。將用胃蛋白酶消化的化合物 7 的譜圖與完整化合物 7 和用胃蛋白酶消化的利拉魯肽(SEQ ID NO:3)進行比較。從這些比較中，確定了利拉魯肽的 N-末端為化合物 7 的 PEG 化位點。另外，化合物 7 的 N 末端肽的強度明顯較低，證實 N 末端受到 PEG 化的保護。

【0348】 總之，與具有標準脂肪醯基修飾的利拉魯肽共軛物(例如， γ -Glu-棕櫚醯利拉魯肽修飾的 SEQ ID NO:3)相比，化合物 7 提供了增加的蛋白水解穩定性和更長的半衰期。與 γ -Glu-脂肪醯基修飾相反，化合物 7 顯示出機械上不同的血漿分解(蛋白水解)，因為化合物 7 中的 PEG 化位點位於利拉魯肽的正常血漿蛋白水解位點附近，在任何其他形式的利拉魯肽中它不以其它方式“保護”或“遮罩”的蛋白水解。實際上，為了使化合物 7 提供所述多肽的增加的蛋白水解穩定性， γ -Glu 醯基尾部修飾不是必需的(雖然醯基修飾的 GLP 多肽仍可用於本公開的共軛物中)。沒有醯基尾部的 GLP 多肽(例如，利拉魯肽)，在從共軛物釋放後，呈天然形式，這有利地導致增加親水性、更好的水溶性和減少與脂肪醯基修飾有關的副作用。因此，本文提供的共軛物能夠釋放天然(“生物更佳”)形式的 GLP。

【0349】 另外，當通過 RP-HPLC 分析化合物 7 時，測得純度為約 97%。

【0350】 在另一個實驗中，使用基於細胞的生物活性測定法(cAMP Hunter™ Liraglutide Bioassay Kit; DiscoverX)評估了各種量的利拉魯肽(SEQ ID NO:3)和化合物 7 的生物活性。增加利拉魯肽(SEQ ID NO:3)的量導致檢

測到生物活性增加，而化合物 7 的生物活性隨化合物 7 的的量增加仍然低下(圖 9)。在另一個實驗中，將化合物 7 在大鼠血漿中於 37°C(pH 7.4)下培養 0、6、24、48 和 76 小時。在每個時間點之後，使用基於細胞的生物活性測定法(cAMP Hunter™ Liraglutide Bioassay Kit ; DiscoverX)，測試所述材料從化合物 7 任何釋放的利拉魯肽的生物活性。檢測到從化合物 7 釋放的生物活性的利拉魯肽(圖 10)。這些結果表明，化合物 7 具有在哺乳動物(例如人)內表現為前藥的能力；與利拉魯肽(SEQ ID NO:3)相比保持無活性，直到利拉魯肽從化合物 7 的 PEG 化部分中釋放。

實例 12 – 化合物 7 的體內性能

【0351】 通過將利拉魯肽溶解於 10 mM Na₂HPO₄ (pH 7.4) 至濃度為 10 mg/mL，製備利拉魯肽(SEQ ID NO:3)儲備溶液。通過將化合物 7 溶解在 50 mM 乙酸銨 (NH₄Ac)緩衝液(pH 4.5)中至濃度為 10 mg/mL，製備化合物 7 儲備溶液。在給動物給藥之前，將所述儲備溶液溶解於 PBS(pH 7.4)至終濃度(5.8 nmol/kg)。

【0352】 使用兩組各六隻 Sprague Dawley 大鼠。第一組(組 1)接受以 1 mL/kg 體積靜脈施用的 5.8 nmol/kg 劑量的利拉魯肽(SEQ ID NO:3)。第二組(組 2)接受以 1mL/kg 的體積靜脈內施用的 5.8nmol/kg 劑量的化合物 7。所有注射均在 15 秒內尾靜脈推注注射。

【0353】 從舌下靜脈收集血樣到 EDTA 預包被的小瓶中。在 48 小時時間內從每只大鼠收集八份含有 200μL 血液的血樣(給藥前、0.08、1、3、6、24、30 和 48 小時)。將樣品以 4500g 離心 5 分鐘，然後將 100 μL 血漿轉移到新的 1.5 mL 小瓶中。添加固定體積的 0.5 M 乙酸銨，以達到血漿中 pH 為 5.5。

酸化後，將樣品儲存在 -80°C 下直至分析。使用高靈敏度 GLP-1 ELISA 套組(Merck EZGLPHS-35K)確定兩個組的血漿中利拉魯肽的位準，同時使用基於細胞的生物活性測定法來測量樣品中活性利拉魯肽的含量。

【0354】 將通過 ELISA 對組 1 的每個時間點的合併樣品中測量的利拉魯肽的量進行繪圖，與對組 2 的每個時間點的合併樣品中通過 ELISA 測量的總利拉魯肽和游離利拉魯肽的量相比較(圖 11)。同樣，將通過組 1 的活性測定法在單個樣品中測量的活性利拉魯肽的濃度(nmol/L)與對組 2 測量的濃度進行了比較(圖 12)。這些結果表明，化合物 7 比利拉魯肽(SEQ ID NO:3)更穩定，半衰期比利拉魯肽(SEQ ID NO:3)更長(化合物 7 的 7.3 小時對比 PEG 化利拉魯肽的 2.9 小時)，並且可以像前藥一樣表現。這些結果也證實了從化合物 7 釋放的利拉魯肽的生物活性，並證明化合物 7 可以在 2 型糖尿病患者中按每週一次治療來使用。

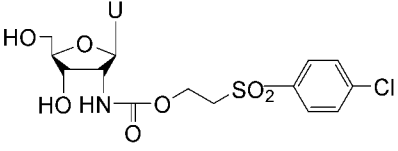
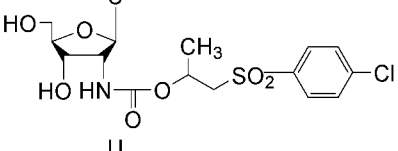
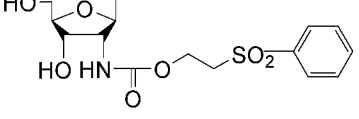
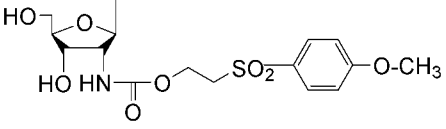
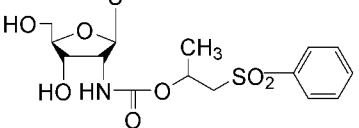
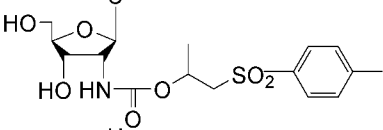
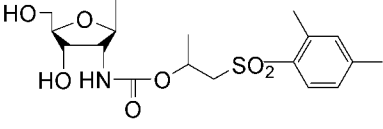
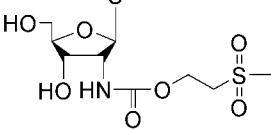
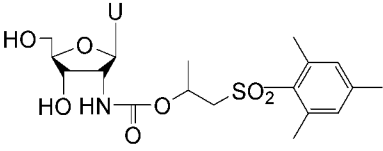
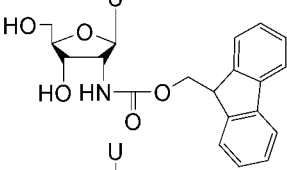
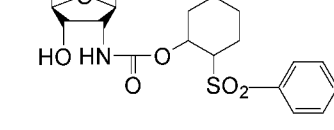
【0355】 綜上所述，本文提供的結果證明，如本文所述的與 PEG 連接的藥物(例如利拉魯肽)可以配製成生物活性很少或沒有的前藥，直到該藥物從 PEG 釋放。這可以使得在藥物治療中由於在給藥間隔期間血漿濃度的變化較低而使不良副作用較低。本文提供的結果還證明，藥物(例如利拉魯肽)可以如本文所述與 PEG 連接，以增加藥物抵抗酶例如二肽基肽酶 IV(DPP-IV)降解的穩定性。另外，本文提供的結果證明，藥物(例如利拉魯肽)可以如本文所述與 PEG 連接，以提供具有完全生物活性的藥物的受控釋放。本文提供的接頭可以允許人們選擇所施用藥物的期望釋放時間或期望半衰期。

實例 13. 各種可裂解基團的評價

【0356】 磷酸三酯鍵的多步裂解和游離藥物的釋放始於官能團 E 的水解。這通常是限速步驟，因為所有後續步驟都快得多。在此實例中，將由 2'-胺

基尿苷獲得的胺基甲酸酯和如實例 15 中提供的不同 β -消除性保護基團的氯甲酸酯溶解於乙腈，並將 200 μL 這樣的溶液添加到 pH 8.0 之 0.3 M TRIS 緩衝液(PBS) (1.8 mL)中。此後迅速添加 3'-疊氮基胸苷，用作 HPLC 內標參比物，並將樣品於 37 °C 培養。分析在不同時間點取出的該混合物的樣品，監測起始胺基甲酸酯的消失和 2'-胺基尿苷的形成。在 pH 8.0 時獲得的結果可以通過乘以 4 (即 OH 濃度降低)來簡單地重新計算 pH 7.4(生理條件)時的結果。

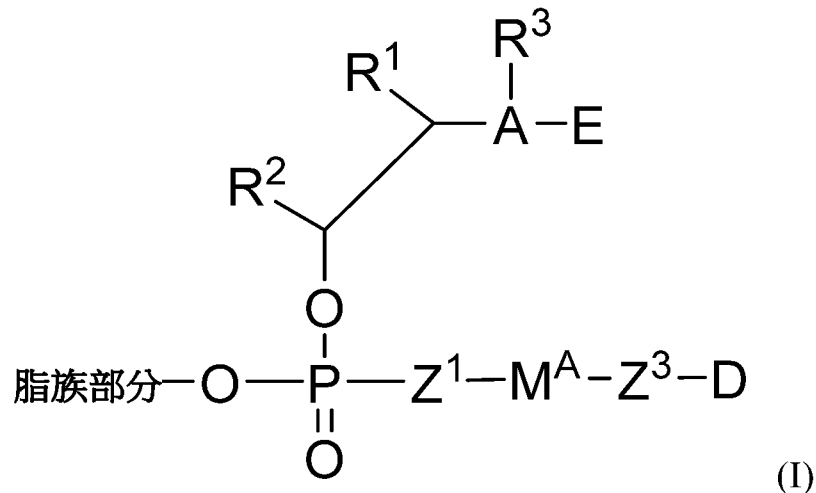
【0357】 這些研究的結果呈現在下表中。

	pH 8.0 時的 T _{1/2}	pH 7.4 時的 T _{1/2}	
	1.6 h	6.4 h	(計算值)
	2.4 h	9.6 h	(計算值)
	3.2 h	12.8 h	(計算值)
	3.3 h	13 h	(計算值)
	8.0 h	32 h	(計算值)
	12.5 h	48 h	(實際值)
	---	50 h	(實際值)
	---	56 h	(實際值)
	19 h	77 h	(實際值)
	7.3 天	29 天	(計算值)
	穩定	穩定	

特定的實施例

【0358】 在一些實施例中，本文件提供了式(I)和(II)化合物，以及藥物組合物和使用這些化合物的方法，如段 1-126 所述。

段1. 式(I)化合物



或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

所述脂族部分選自聚合物、 R^{P} 及選自下列的基團：

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

R^{P} 選自視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{1-3} 烷基- $\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-(\text{CH}_2)_m$ -、和視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基；

L 是連接基團；

m 和 p 各自獨立地是 1 至 10 的整數；

D 是 GLP-1 多肽或其類似物的殘基；

Z^1 選自 O、S 和 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ ；

Z^3 選自 O 和 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ ，或者 Z^3 不存在；

A 是 O 或 N，其中當 A 是 O 時則 R^3 不存在；

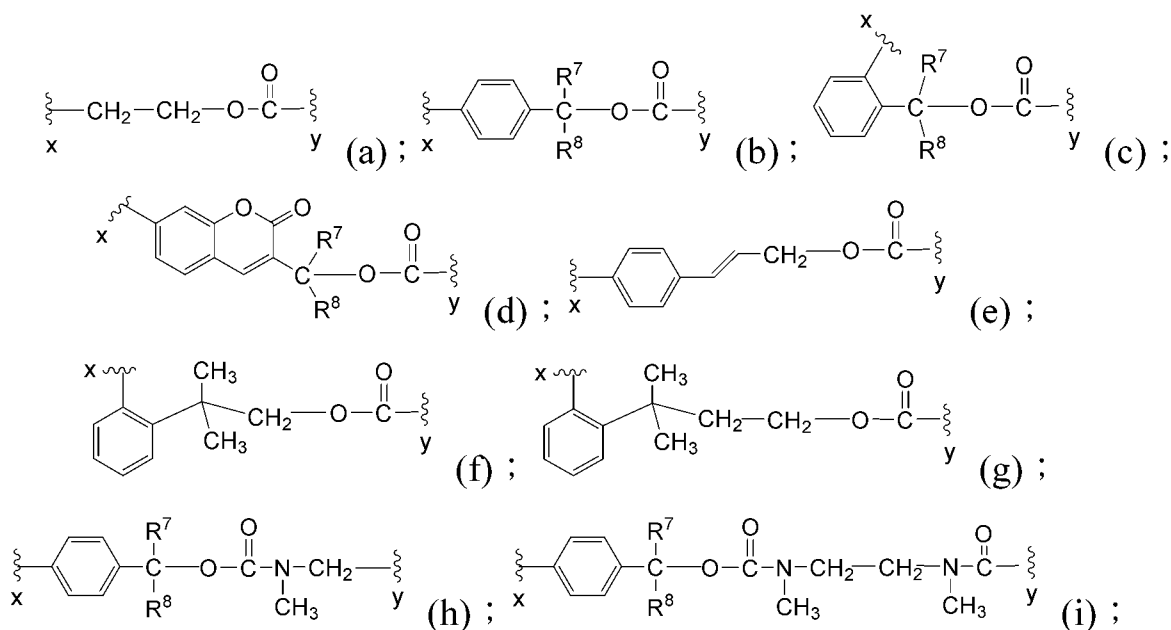
R^{N} 選自 H 和視情況經取代的 C_{1-6} 烷基；

R^3 選自 H 和 C_{1-6} 烷基，或者

R^3 和 R^1 ，與 A、和 R^1 所連接的碳原子一起，形成視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環；或者

R^3 和 R^2 ，與 A、 R^1 所連接的碳原子和 R^2 所連接的碳原子一起，形成視情況經取代的 4 員至 8 員脂族雜環；

M^A 是具有下式(a)-(i)中任一者的自犧牲基團：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點和 y 表示與 Z^3 的連接點；

R^1 和 R^2 獨立地選自由氫、視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基所組成之群組；

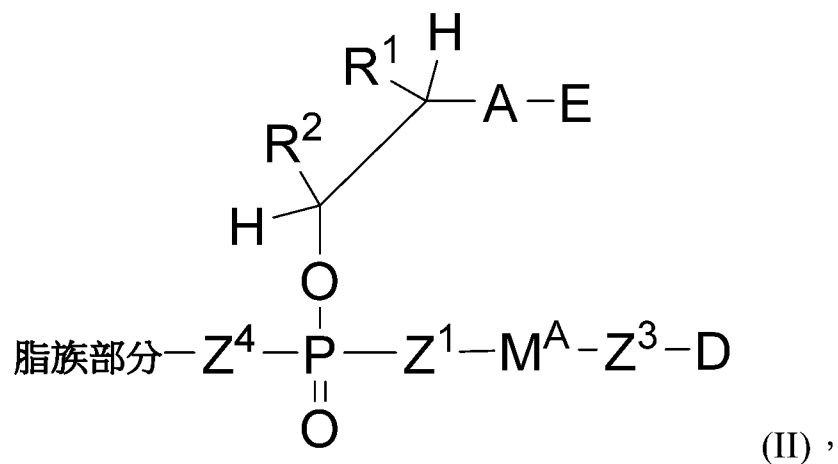
或者 R^1 和 R^2 與它們所連接的碳原子接合在一起，形成視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基環、視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基或視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基；

或者 R^1 和 R^2 接合在一起形成核糖環系；

R^7 和 R^8 獨立地選自 H 和 C_{1-6} 烷基；以及

E 是可裂解部分。

段2. 式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

所述脂族部分選自聚合物、 R^{P} 及選自下列的基團：

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

R^{P} 選自視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{1-3} 烷基
- $\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-(\text{CH}_2)_m$ -、和視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基；

L 是連接基團；

m 和 p 各自獨立地是 1 至 10 的整數；

D 是生物活性藥物的殘基；

Z^1 選自 O、S 和 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ ；

Z^3 選自 O 和 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ ，或者 Z^3 不存在；

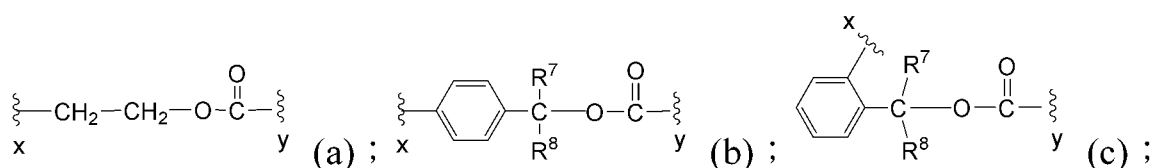
Z^4 選自 O 和 S；

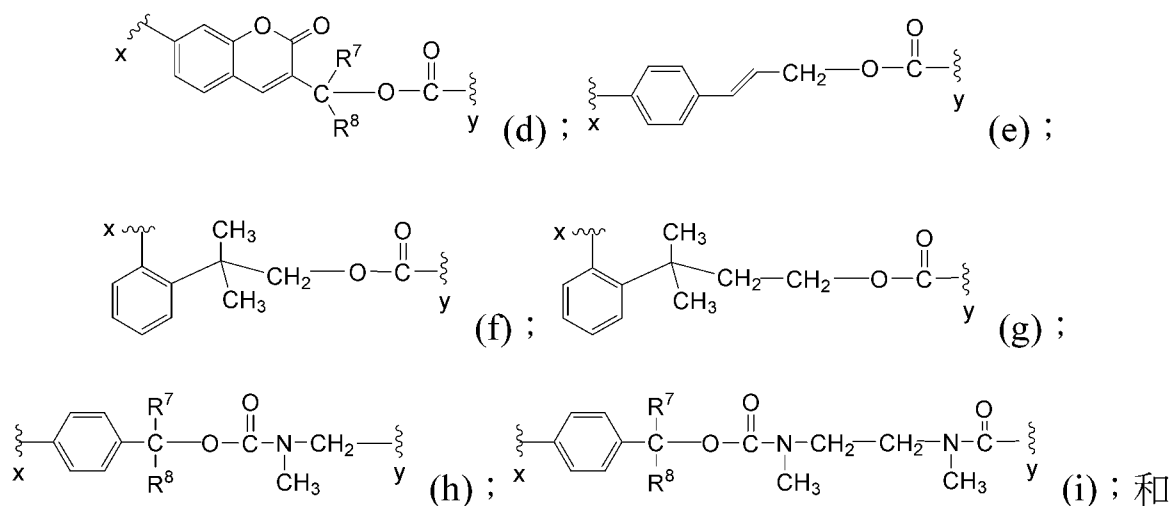
A 選自 O 和 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ ；

R^{N} 選自 H 和視情況經取代的 C_{1-4} 烷基；

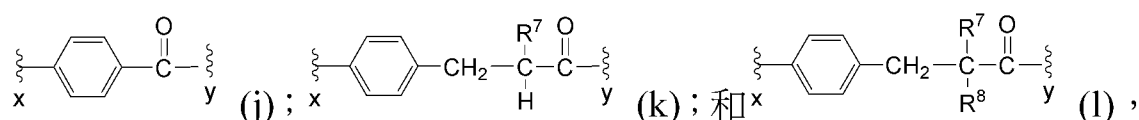
M^{A} 是選自下列的雙自由基；

i. 具有下式(a)-(i)中任一者的自犧牲基團：





ii. 選自下式(j)-(l)中任一者的穩定雙自由基：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點和 y 表示與 Z^3 的連接點；

R^1 和 R^2 獨立地選自由氫、視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基所組成之群組；

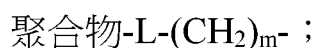
或者 R^1 和 R^2 與它們所連接的碳原子接合在一起，形成視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基環、視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基或視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基；

或者 R^1 和 R^2 接合在一起形成核糖環系；

R^7 和 R^8 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、胺基、(C_{1-6} 烷基)胺基、二-(C_{1-6} 烷基)胺基、醯基胺基、和受保護的胺基基團；以及

E 是可裂解部分。

段3. 上述段中任一項的化合物，其中所述脂族部分選自聚合物、 R^P 及下式的基團：



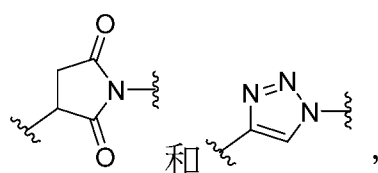
R^P 選自視情況經取代的 C_{1-6} 烷基和視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基；並且 m 是 1 至 10 的整數。

段4. 上述段中任一項的化合物，其中所述脂族部分是下式的基團：
聚合物-L-(CH₂)_m-。

段5. 上述段中任一項的化合物，其中 L 是包含亞雜環烷基或亞雜芳基的連接基團。

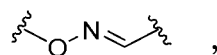
段6. 上述段中任一項的化合物，其中 L 是包含琥珀醯亞胺或三唑的連接基團。

段7. 上述段中任一項的化合物，其中 L 是下式中任一者的連接基團：



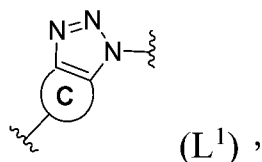
其中 ξ 表示所述連接基團與所述聚合物或與 CH₂ 基團的連接點。

段8. 上述段中任一項的化合物，其中所述連接基團 L 是下式的連接基團：



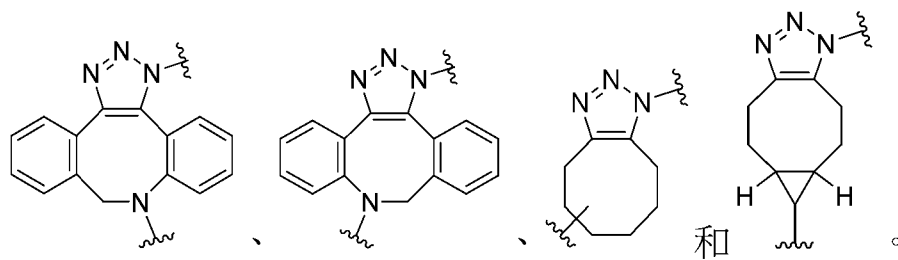
其中 ξ 表示所述連接基團與所述聚合物或與 CH₂ 基團的連接點。

段9. 上述段中任一項的化合物，其中所述連接基團 L 包含下式 (L¹) 的基團：

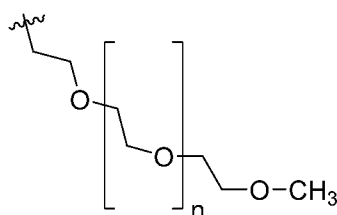


其中環 C 選自由視情況經取代的 C₈₋₁₆ 環烷基和視情況經取代的 8 員至 16-員雜環烷基所組成之群組，並且 ξ 表示所述連接基團與所述聚合物或與 CH₂ 基團的連接點。

段10. 上述段中任一項的化合物，其中 (L¹) 的基團選自下式中的任一者：



- 段11. 上述段中任一項的化合物，其中 m 是 1 至 6 的整數。
- 段12. 上述段中任一項的化合物，其中 m 是 1 至 4 的整數。
- 段13. 上述段中任一項的化合物，其中所述脂族部分是聚合物。
- 段14. 上述段中任一項的化合物，其中所述聚合物選自由聚(亞烷基二醇)、聚(氧乙基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(α -羥酸)、聚(乙醇醇)、聚噁唑啉及其共聚物所組成之群組。
- 段15. 上述段中任一項的化合物，其中所述聚合物是聚乙二醇。
- 段16. 上述段中任一項的化合物，其中所述聚乙二醇是線性的。
- 段17. 上述段中任一項的化合物，其中所述聚乙二醇是分枝的。
- 段18. 上述段中任一項的化合物，其中所述聚乙二醇的平均分子量為約 500 Da 至約 40,000 Da。
- 段19. 上述段中任一項的化合物，其中所述聚乙二醇的平均分子量為約 1,000 Da 至約 30,000 Da。
- 段20. 上述段中任一項的化合物，其中所述聚乙二醇的平均分子量為約 1,000 Da 至約 20,000 Da。
- 段21. 上述段中任一項的化合物，其中所述聚乙二醇的平均分子量為約 5,000 Da 至約 20,000 Da。
- 段22. 上述段中任一項的化合物，其中所述聚乙二醇具有下面的結構式：



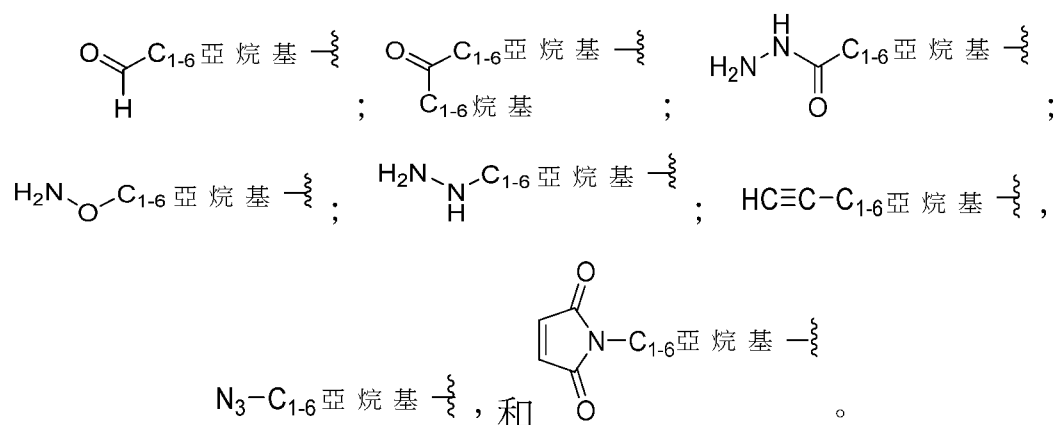
- 段23. 上述段中任一項的化合物，其中 n 是 1 至 1,000 的整數。
- 段24. 上述段中任一項的化合物，其中 n 是 1 至 800 的整數。
- 段25. 上述段中任一項的化合物，其中 n 是 1 至 300 的整數。
- 段26. 上述段中任一項的化合物，其中 n 是 1 至 100 的整數。
- 段27. 上述段中任一項的化合物，其中 n 選自 10、20、50、100、200、250、300、500、600 和 1000。

- 段28. 上述段中任一項的化合物，其中所述脂族部分是 R^P 。
- 段29. 上述段中任一項的化合物，其中 R^P 是視情況經取代的 C_{1-6} 烷基。

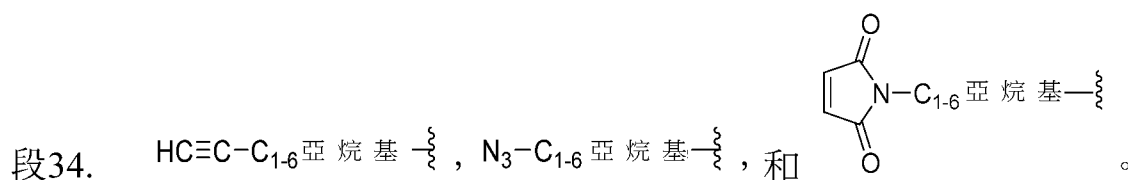
段30. 上述段中任一項的化合物，其中 R^P 是異丙基。

段31. 上述段中任一項的化合物，其中 R^P 是氰基乙基。

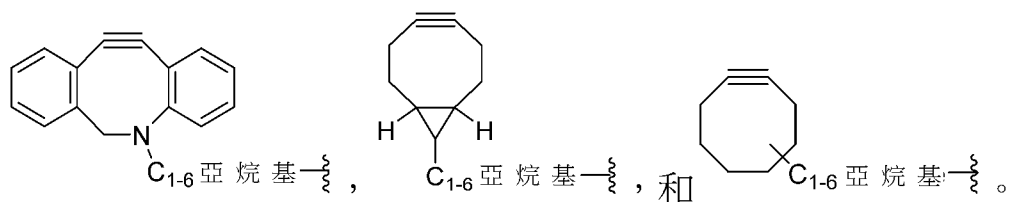
段32. 上述段中任一項的化合物，其中 R^P 選自下式中任一者的基團：



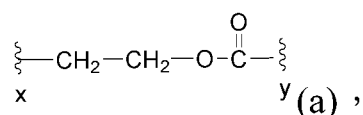
段33. 上述段中任一項的化合物，其中 R^P 選自下式中任一者的基團：



段35. 上述段中任一項的化合物，其中 R^P 選自下式中的任一者：



段36. 上述段中任一項的化合物，其中 Z^1 是 S 並且 M^A 是式(a)的自犧牲基團：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點和 y 表示與 Z^3 的連接點。

段37. 上述段中任一項的化合物，其中 R^7 和 R^8 獨立地選自 H 和甲基。

段38. 上述段中任一項的化合物，其中 R^1 和 R^2 各自是氫。

段39. 上述段中任一項的化合物，其中 R^1 和 R^2 一起形成 C_{3-7} 環烷基環。

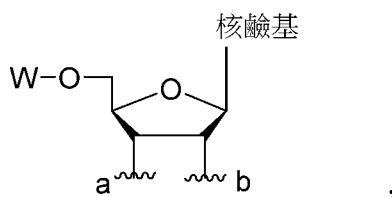
段40. 上述段中任一項的化合物，其中所述 C_{3-7} 環烷基環選自由環丙基、環丁基、環戊基和環己基所組成之群組。

段41. 上述段中任一項的化合物，其中 R^1 和 R^2 一起形成 4 員至 7 員脂族雜環。

段42. 上述段中任一項的化合物，其中所述 4 員至 7 員脂族雜環選自由吡咯烷、吡啶、四氫呋喃和四氫吡喃所組成之群組。

段43. 上述段中任一項的化合物，其中 R^1 和 R^2 一起形成核糖核苷的核糖環系。

段44. 上述段中任一項的化合物，其中 R^1 和 R^2 一起形成下式的核糖環系：



其中 a 表示與 O 的連接點和 b 表示與 A 的連接點，或者 a 表示與 A 的連接

點和 **b** 表示與 **O** 的連接點，並且其中 **W** 選自由 **H**、醯基基團和保護基團所組成之群組。

段45. 上述段中任一項的化合物，其中所述核鹼基選自由腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶、以及其他天然和非天然核鹼基所組成之群組。

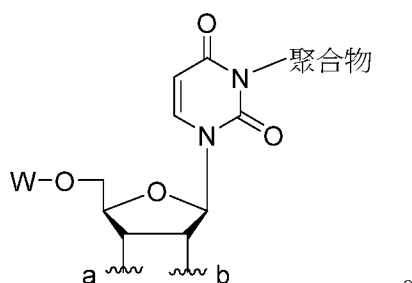
段46. 上述段中任一項的化合物，其中所述核鹼基選自由腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶所組成之群組。

段47. 上述段中任一項的化合物，其中所述核鹼基選自由 5-甲基胞嘧啶、假尿苷、二氫尿苷、肌苷、7-甲基鳥苷、次黃嘌呤和黃嘌呤所組成之群組。

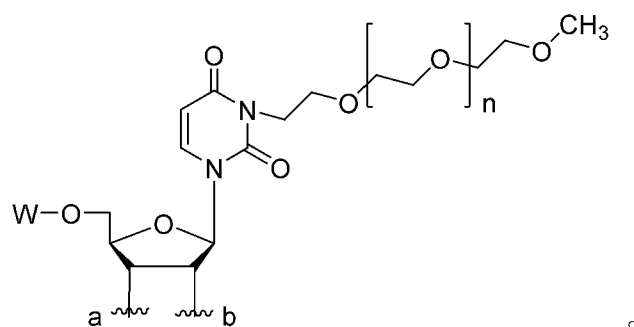
段48. 上述段中任一項的化合物，其中所述核鹼基包含螢光基團。

段49. 上述段中任一項的化合物，其中所述核鹼基包含聚合物。

段50. 上述段中任一項的化合物，其中 **R¹** 和 **R²** 一起形成下式的核糖環系：



段51. 上述段中任一項的化合物，其中一起形成下式的核糖環系：

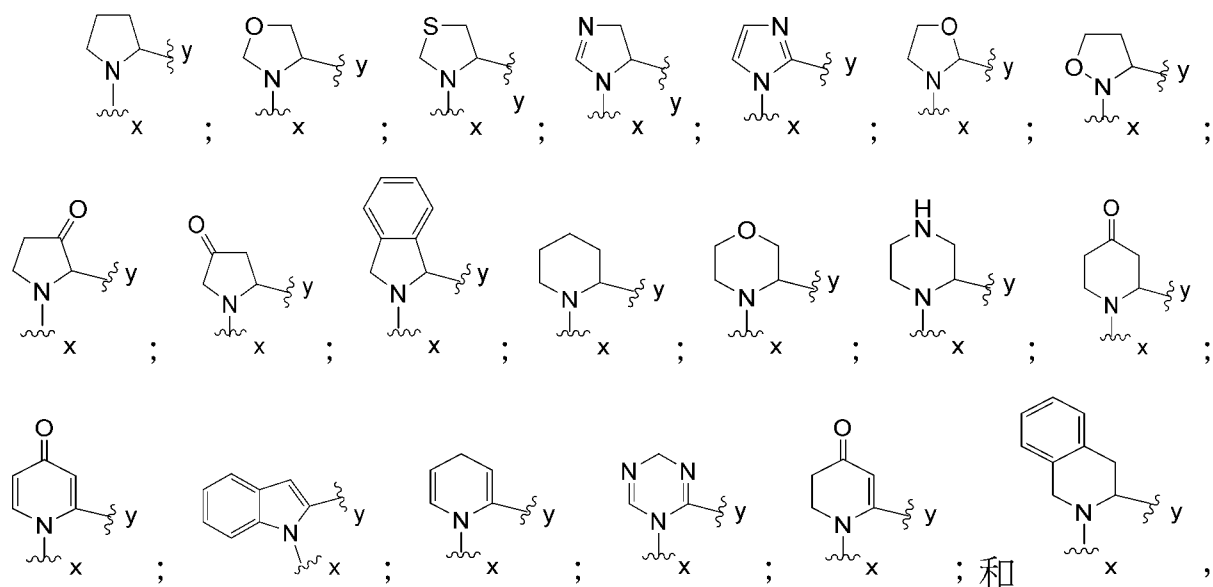


段52. 上述段中任一項的化合物，其中 **A** 是 **O**。

段53. 上述段中任一項的化合物，其中 **A** 是 **NR³**。

段54. 上述段中任一項的化合物，其中 R^3 和 R^1 ，與 A、和 R^1 所連接的碳原子一起，形成視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環。

段55. 上述段中任一項的化合物，其中所述 4 員至 7 員脂族雜環選自由以下所組成之群組：



其中 x 表示與 E 的連接點，以及 y 表示與 R^1 所連接的碳原子的連接點。

段56. 上述段中任一項的化合物，其中 R^3 和 R^2 ，與 A、 R^1 所連接的碳原子和 R^2 所連接的碳原子一起，形成視情況經取代的 4 員至 8 員脂族雜環。

段57. 上述段中任一項的化合物，其中 A 是 NH。

段58. 上述段中任一項的化合物，其中 A 是 $N(C_{1-6}$ 烷基)。

段59. 上述段中任一項的化合物，其中 E 可被選自由酯酶、特異性或非特異性肽酶、還原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶、糖苷基轉移酶和轉胺酶所組成之群組中的酶裂解。

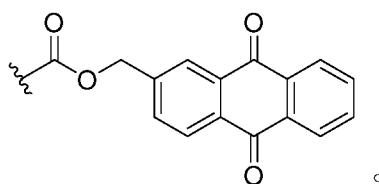
段60. 上述段中任一項的化合物，其中 E 可被選自由酯酶、還原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶和糖苷基轉移酶所組成之群組中的酶裂解。

段61. 上述段中任一項的化合物，其中 E 在酸性或生理 pH 下是不可酶促裂解的。

段62. 上述段中任一項的化合物，其中 E 是醯基基團、O-甲基-醯基基團、甲基疊氮基團、糖殘基、受保護的縮醛、或碳酸酯。

段63. 上述段中任一項的化合物，其中 E 可被還原酶裂解。

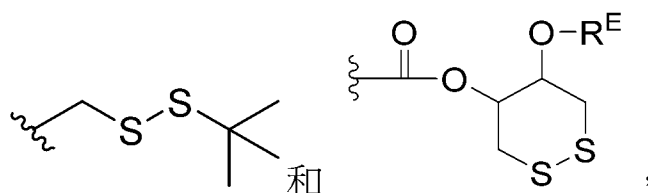
段64. 上述段中任一項的化合物，其中 A 是 O 並且 E 是下式的基團：



段65. 上述段中任一項的化合物，其中 E 含有可被生物源性硫醇裂解的二硫基團。

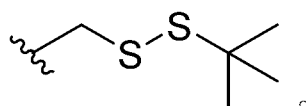
段66. 上述段中任一項的化合物，其中 E 可被谷胱甘肽裂解。

段67. 上述段中任一項的化合物，其中 E 是下式中任一者的基團：



其中 R^E 選自由 C_{1-6} 烷基和苄基所組成之群組。

段68. 上述段中任一項的化合物，其中 A 是 O，並且 E 是下式的基團：



段69. 上述段中任一項的化合物，其中 E 可被糖苷水解酶裂解。

段70. 上述段中任一項的化合物，其中 E 是選自葡萄糖、半乳糖、甘露糖和葡糖醛酸的糖的殘基。

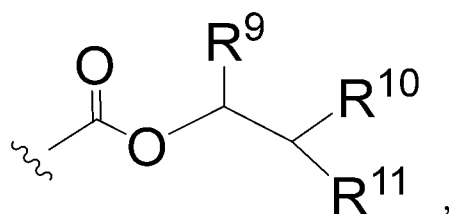
段71. 上述段中任一項的化合物，其中 E 可被酯酶裂解。

段72. 上述段中任一項的化合物，其中 E 選自醯基基團、碳酸酯和 O-甲基-醯基酯。

段73. 上述段中任一項的化合物，其中 E 可在生理 pH 下通過水解裂解。

段74. 上述段中任一項的化合物，其中 E 是醯基基團。

段75. 上述段中任一項的化合物，其中 A 是 NR^N 或 NR^3 ，並且 E 是下式的可裂解部分：



其中：

R^9 選自 H、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基和視情況經取代的 C_{1-6} 烷基；

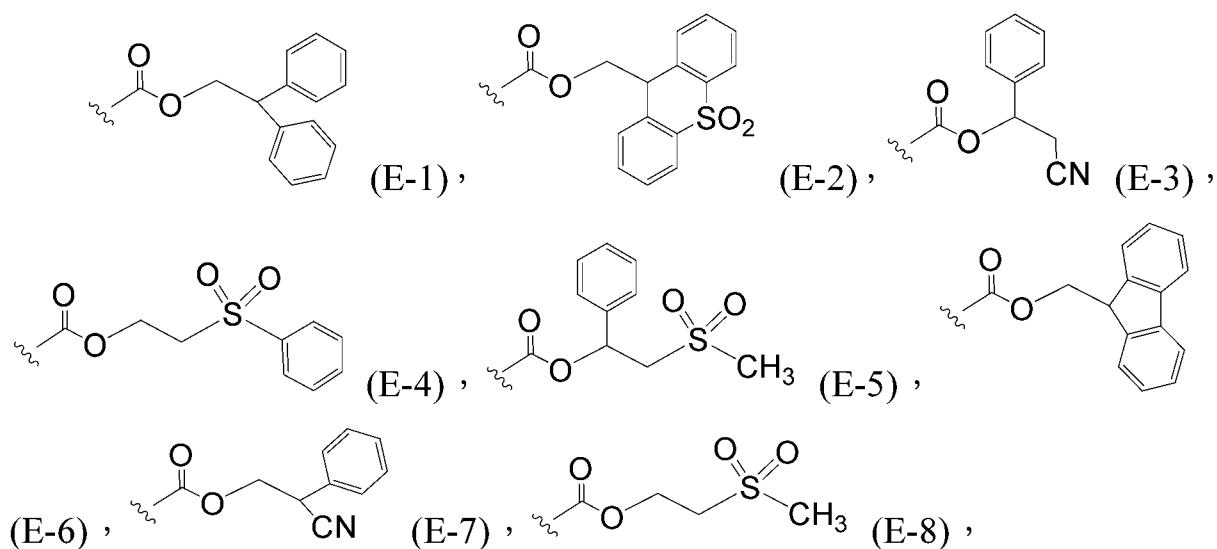
R^{10} 和 R^{11} 各自獨立地選自 H、CN、 NO_2 、 COR^{12} 、 SOR^{12} 或 SO_2R^{12} 、視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基、和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基；或者

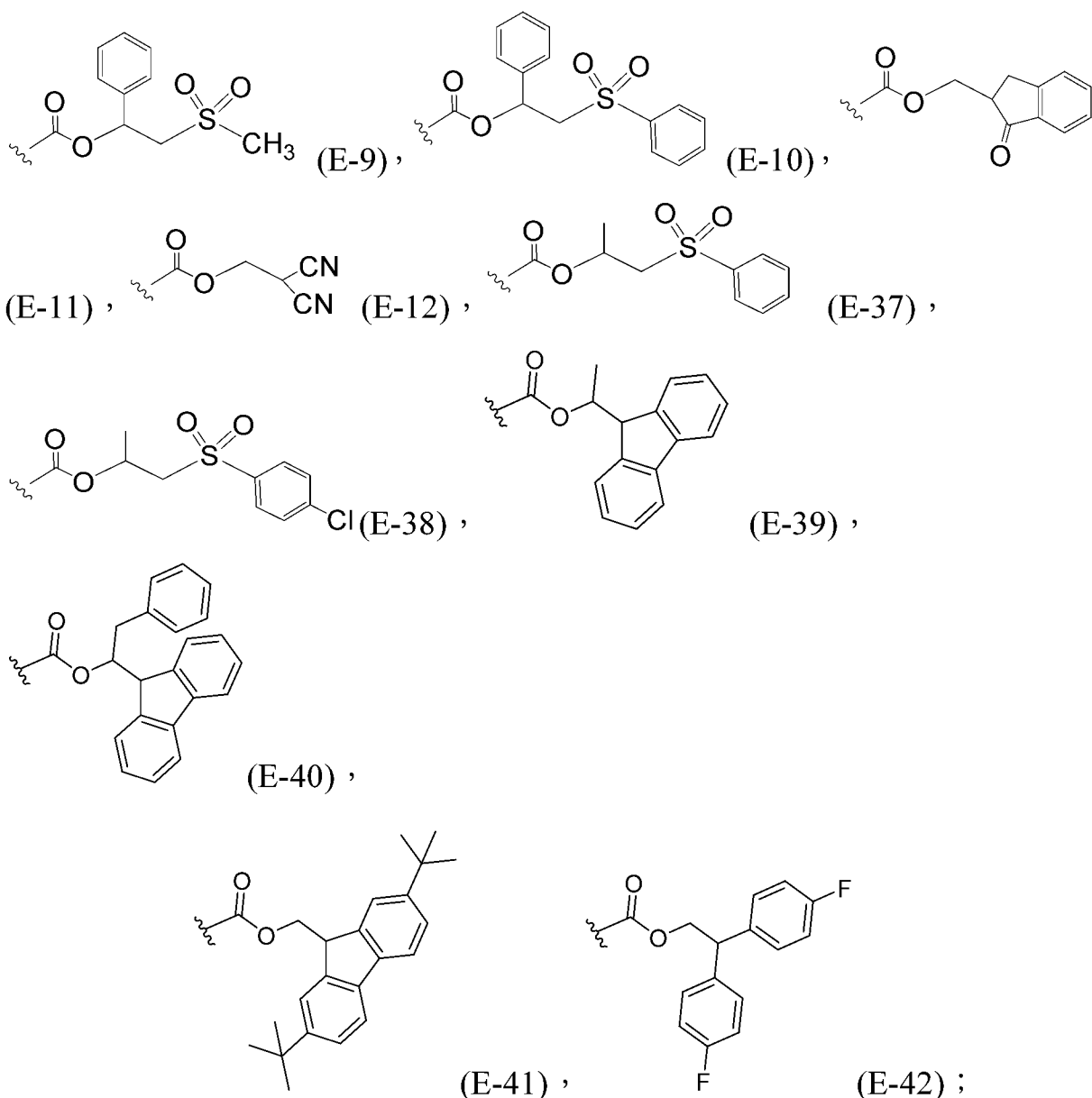
R^{10} 和 R^{11} 與它們所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基環，後者與一個或多個視情況經取代的 C_{6-10} 芳基環稠合；

R^{12} 選自視情況經取代的 C_{1-6} 烷基和視情況經取代的 C_{6-10} 芳基。

段76. 上述段中任一項的化合物，其中 A 是 NH，並且 R^9 選自 H 和視情況經取代的 C_{6-10} 芳基。

段77. 上述段中任一項的化合物，其中 E 是下式(E-1)至(E-12)和(E-37)至(E-42)中任一者的可裂解部分：



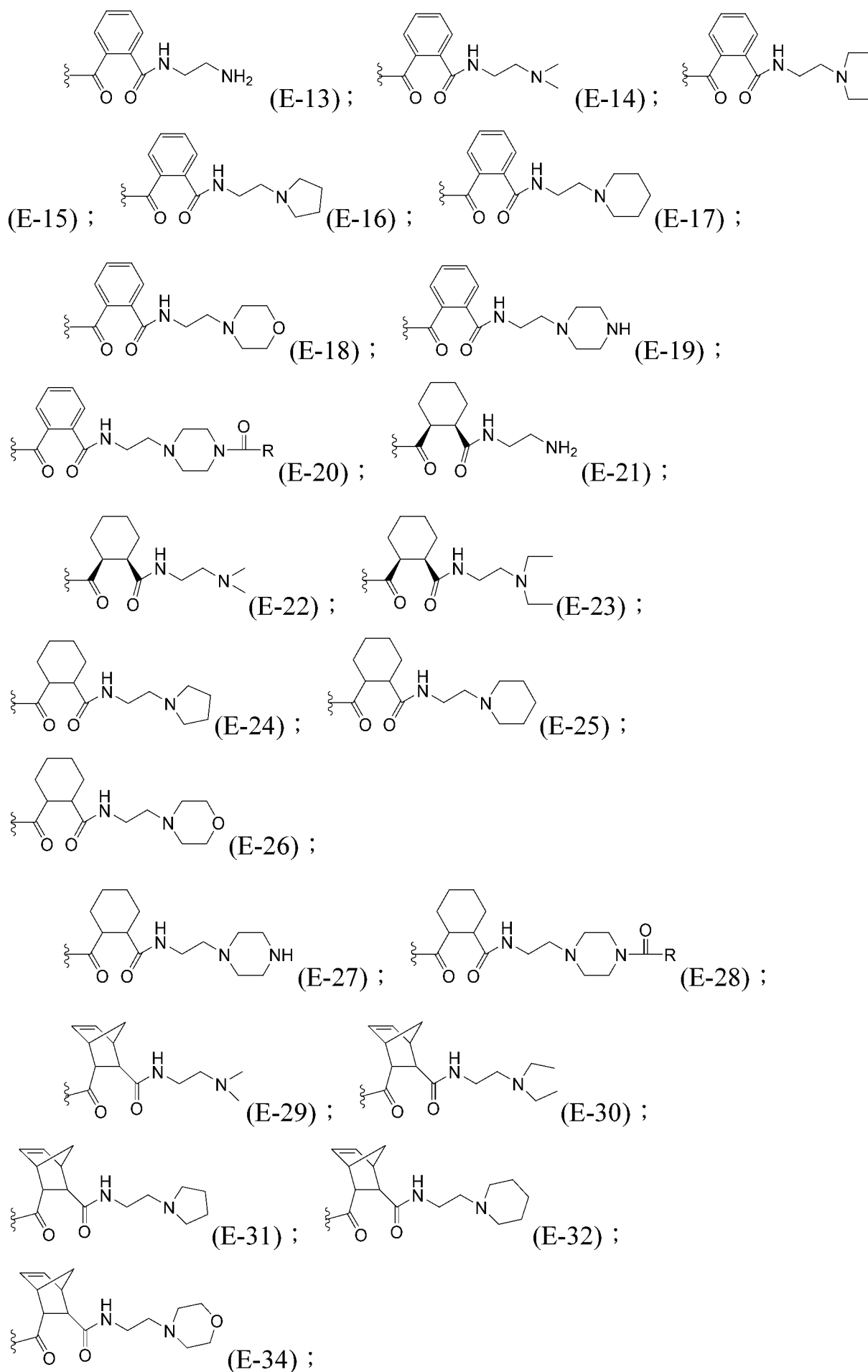


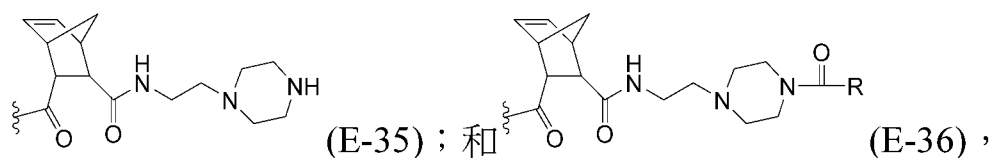
其中式(E-1)至(E-12)、(E-37)或(E-39)至(E-41)中的任一個苯基環視情況被 1、2、3、4、或 5 個選自 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 鹵代烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、OH、NO₂、CN、鹵素和醯基的取代基取代。

段78. 上述段中任一項的化合物，其中 E 是下式(E-1)至(E-12)、(E-37)或(E-39)至(E-41)中的任一者的可裂解部分。

段79. 上述段中任一項的化合物，其中式(E-1)至(E-12)、(E-37)或(E-39)至(E-41)中的任一個苯基環視情況被 1、2、3 或 4 個選自 F、Cl、CN、醯基、NO₂ 和 CF₃的取代基取代。

段80. 上述段中任一項的化合物，其中 E 是下式(E-13)至(E-36)中的任一者的基團：





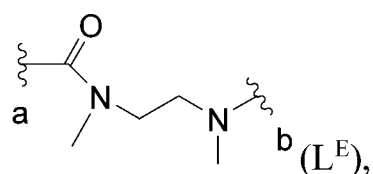
其中 R 是 C₁₋₆ 烷基。

段81. 上述段中任一項的化合物，其中 E 在酸性 pH 下可裂解。

段82. 上述段中任一項的化合物，其中 E 是選自縮醛、原酸酯和取代的三苯基甲基醚的基團。

段83. 上述段中任一項的化合物，其中 E 選自四氫呋喃基、4-甲氧基四氫吡喃-4-基、1,5-二氧-甲氧基戊基、甲氧基異丙基縮醛、甲氧基環己烯基縮醛、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和 9-苯基二苯并哌喃-9-基 (pixyl)。

段84. 上述段中任一項的化合物，其中可裂解部分 E 利用式(L^E)的基團與 A 連接：



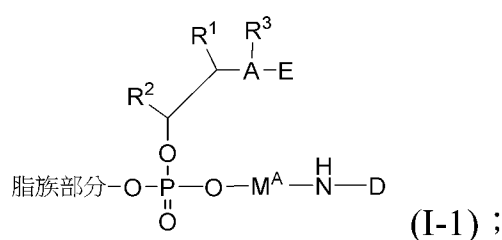
其中 a 表示與 A 的連接點，以及 b 表示與 E 的連接點。

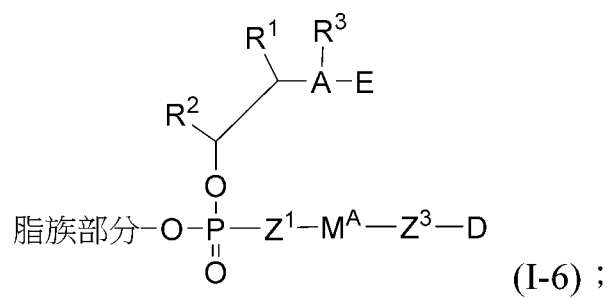
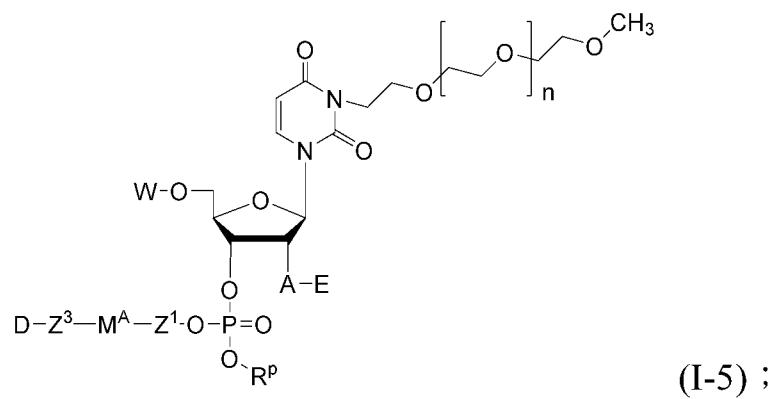
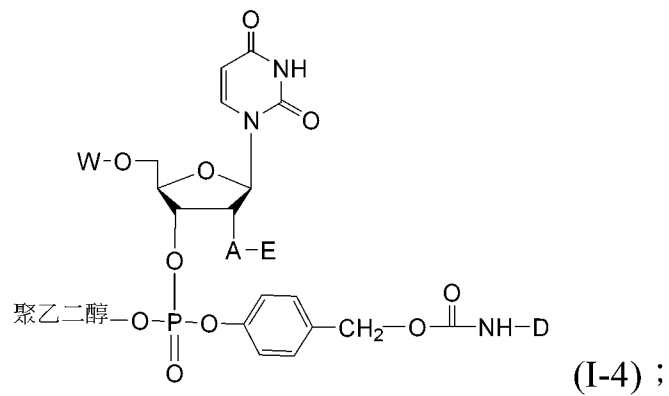
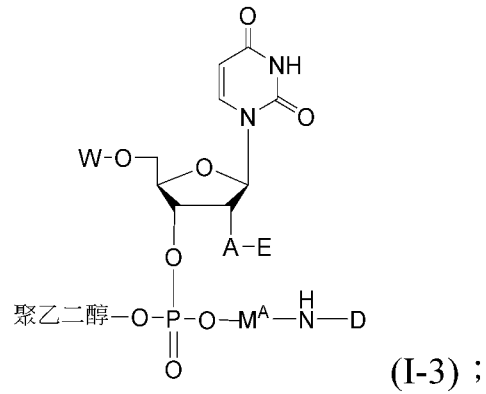
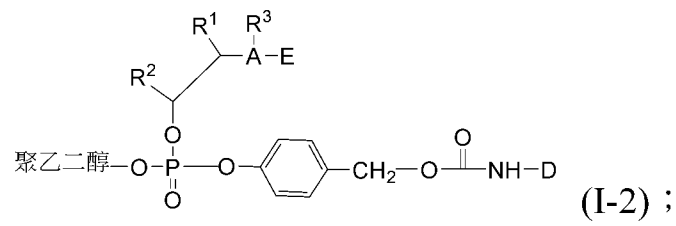
段85. 上述段中任一項的化合物，其中 D 是 GLP-1 多肽的殘基。

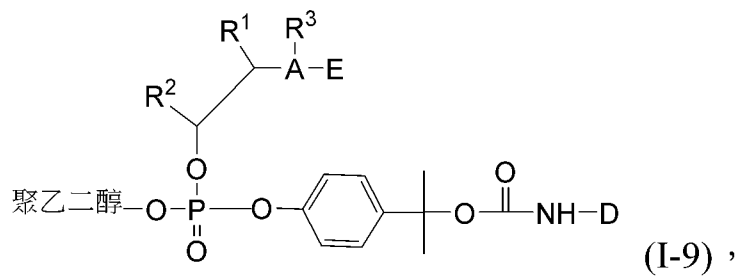
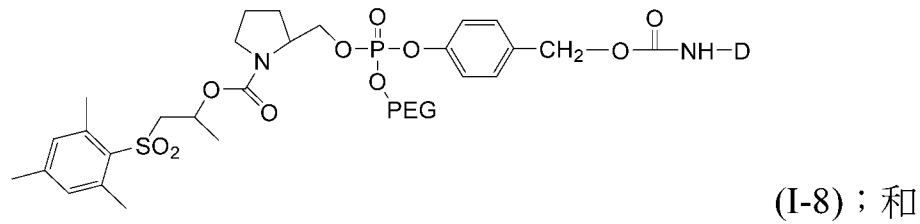
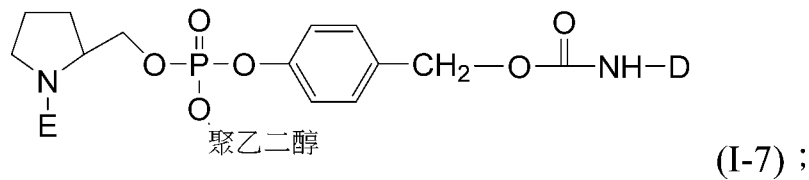
段86. 上述段中任一項的化合物，其中 D 是 GLP-1 多肽類似物的殘基。

段87. 上述段中任一項的化合物，其中所述 GLP-1 多肽類似物是利拉魯肽。

段88. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(I)化合物具有下式中的任一者：

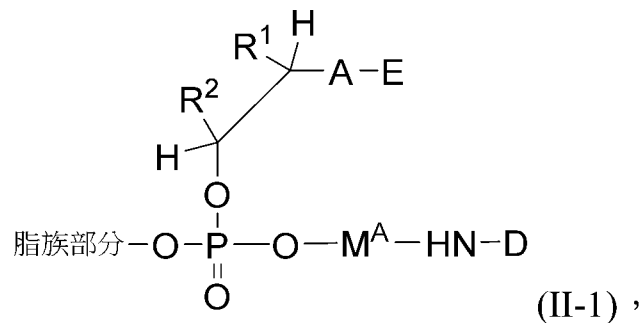






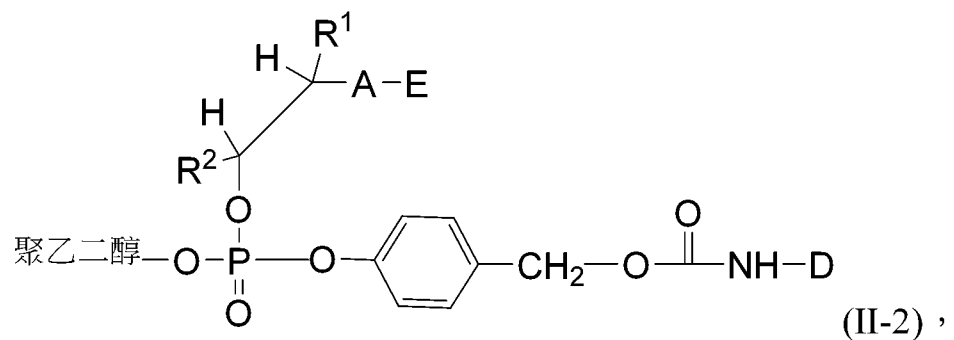
或其醫藥學上可接受的鹽。

段89. 上述請求項 2-87 中任一項的化合物，其中所述式(II)化合物具有式(II-1)：



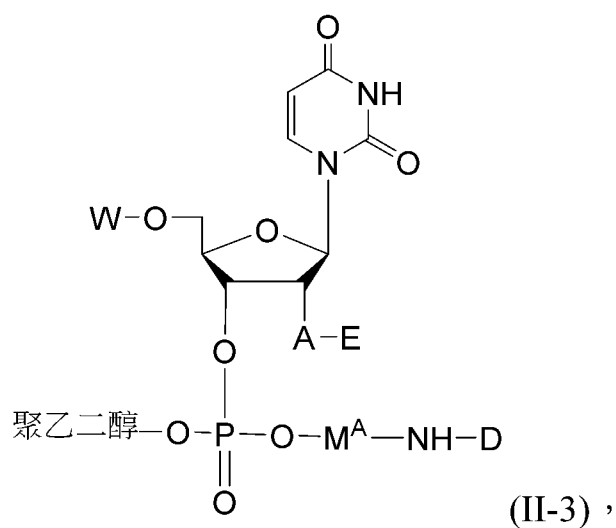
或其醫藥學上可接受的鹽。

段90. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(II)化合物具有式(II-2)：



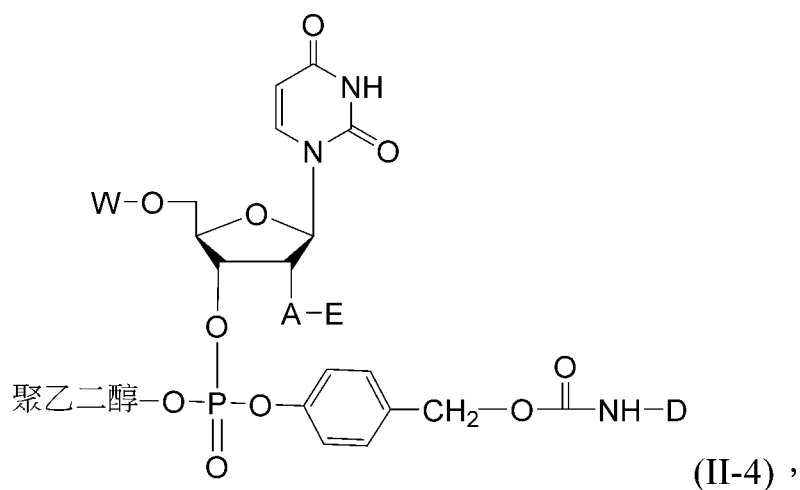
或其醫藥學上可接受的鹽。

段91. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(II)化合物具有式(II-3)：



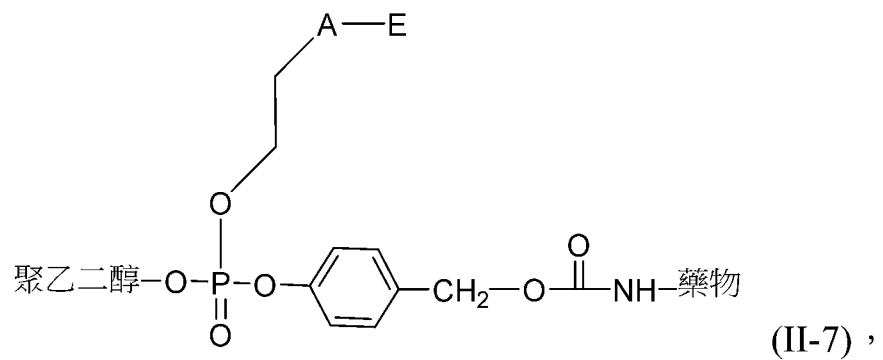
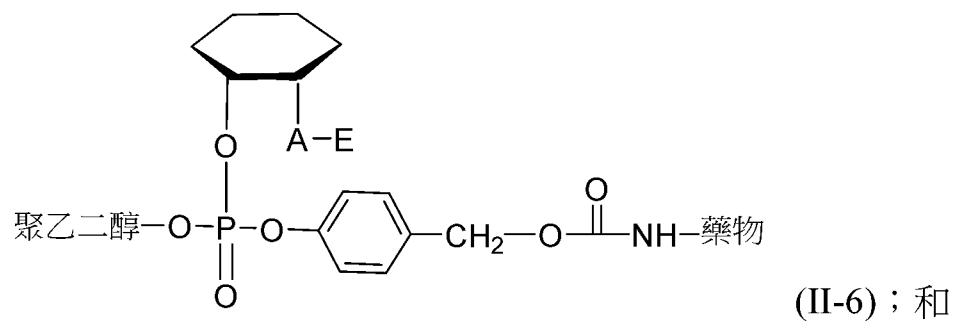
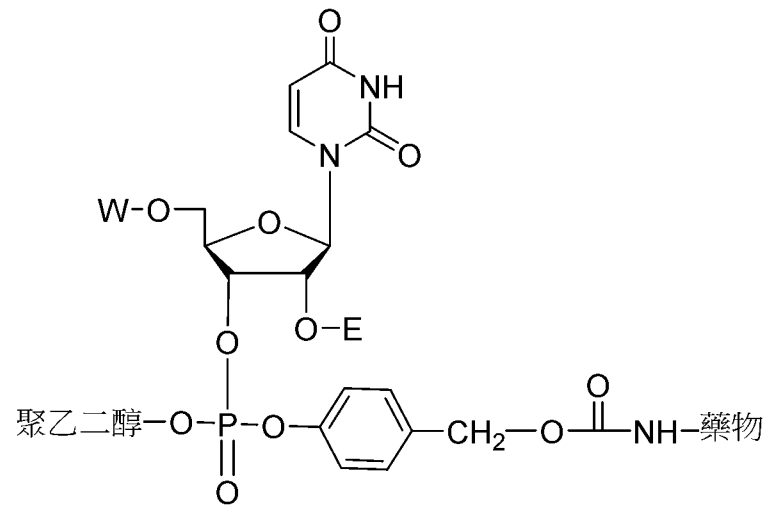
或其醫藥學上可接受的鹽。

段92. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(II)化合物具有式(II-4)：



或其醫藥學上可接受的鹽。

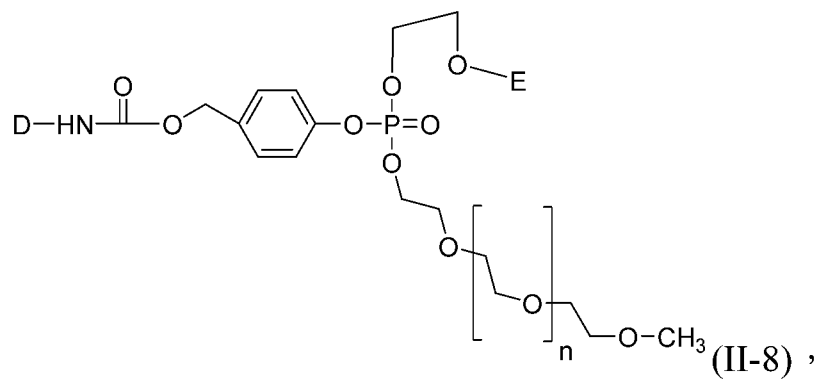
段93. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(II)化合物具有下式(II-5)至(II-7)中的任一者：



或其醫藥學上可接受的鹽，

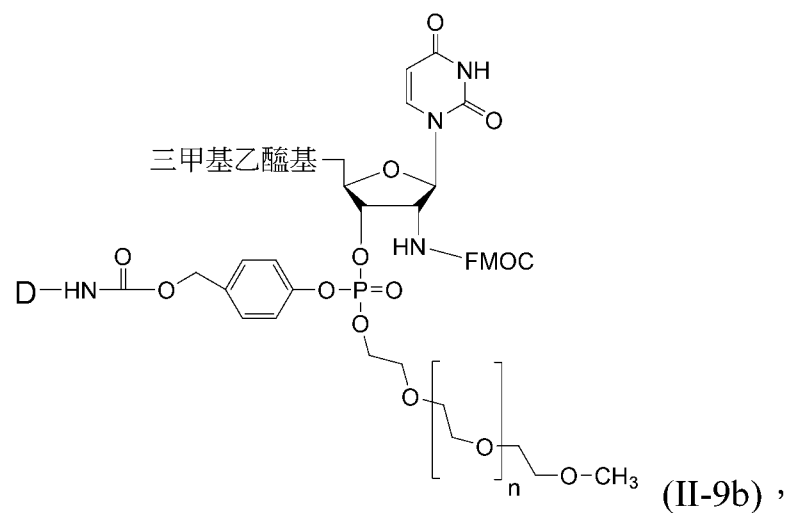
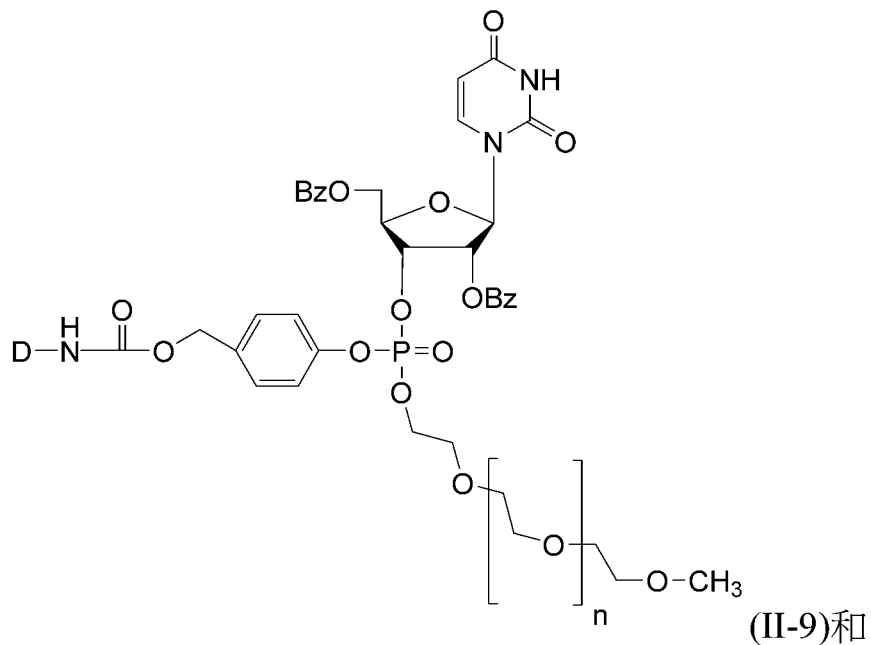
其中當所述化合物具有式 II-7 時，A 是 O。

段94. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(II)化合物具有式(II-8)：

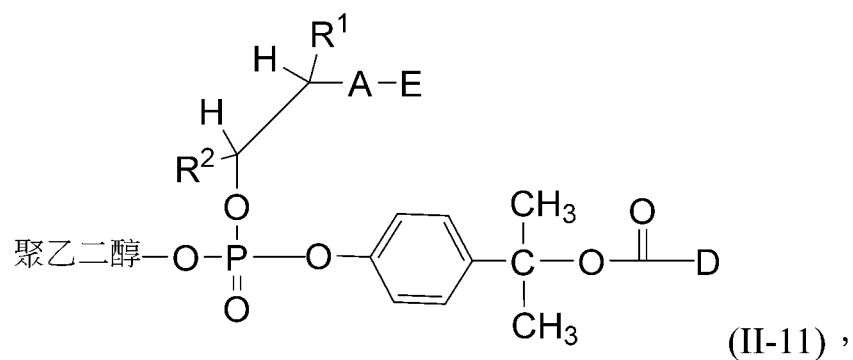


或其醫藥學上可接受的鹽。

段95. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(II)化合物具有下式中的任一者：

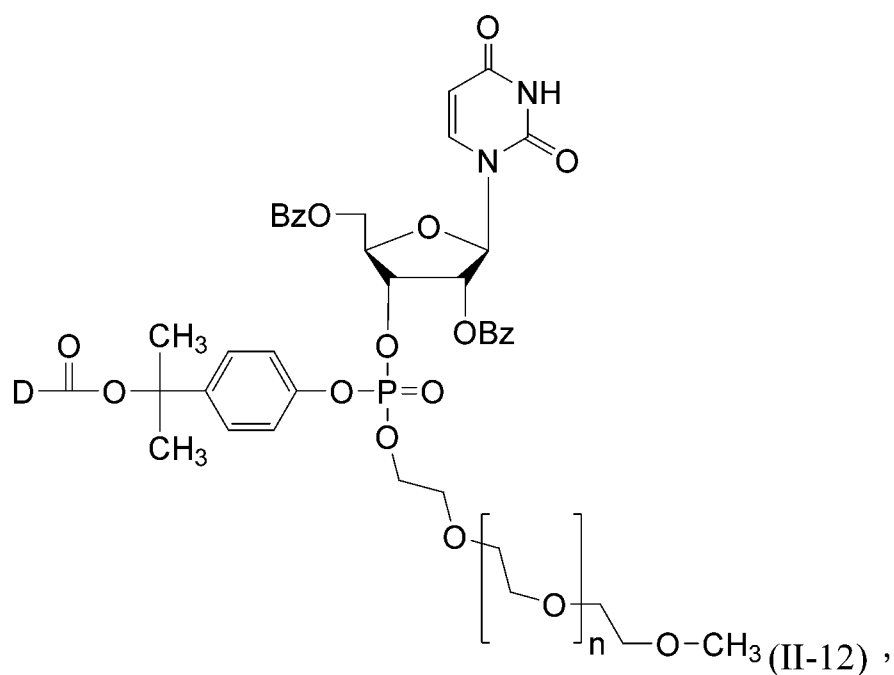


或其醫藥學上可接受的鹽。



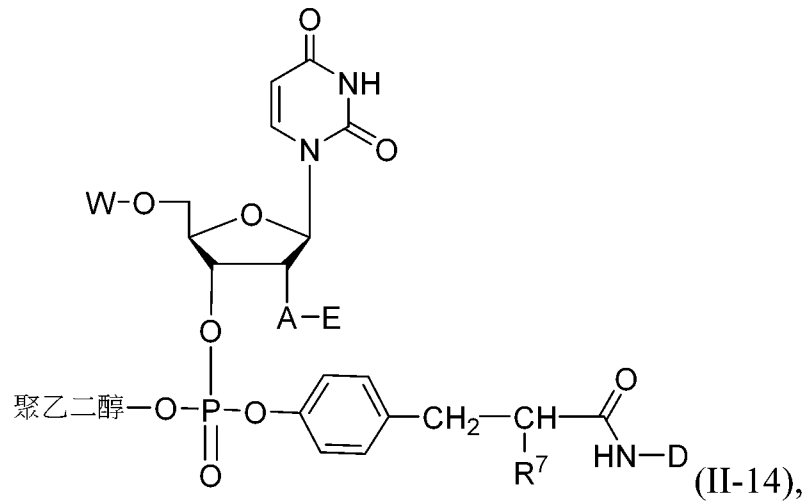
或其醫藥學上可接受的鹽。

段100. 上述段中任一項的化合物，其中式(II)化合物具有式(II-12)：



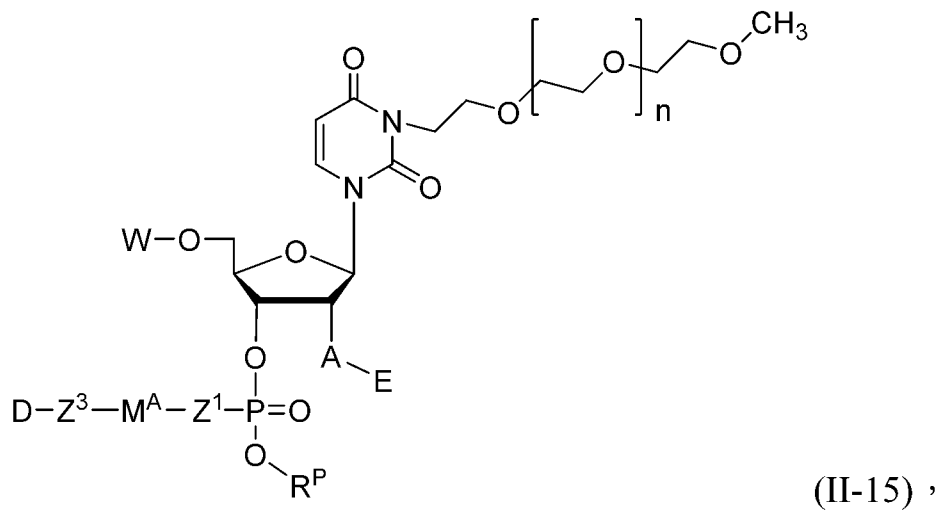
或其醫藥學上可接受的鹽。

段101. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(II)化合物具有式(II-14)：



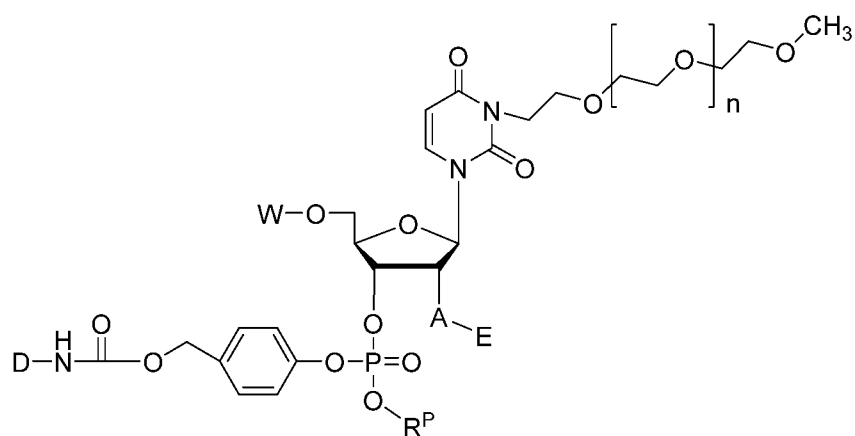
或其醫藥學上可接受的鹽。

段102. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(II)化合物具有式(II-15)：



或其醫藥學上可接受的鹽。

段103. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(II)化合物具有式(II-16)：



(II-16),

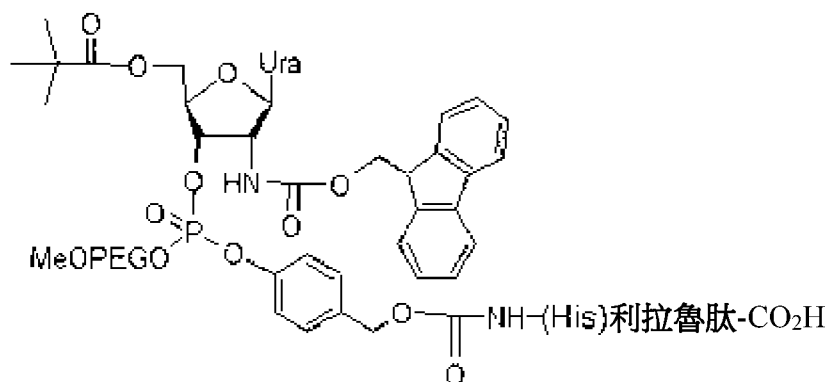
或其醫藥學上可接受的鹽。

段104. 上述段中任一項的化合物，其中 R^P 是 C_{1-6} 烷基。

段105. 上述段中任一項的化合物，其中 R^P 是異丙基。

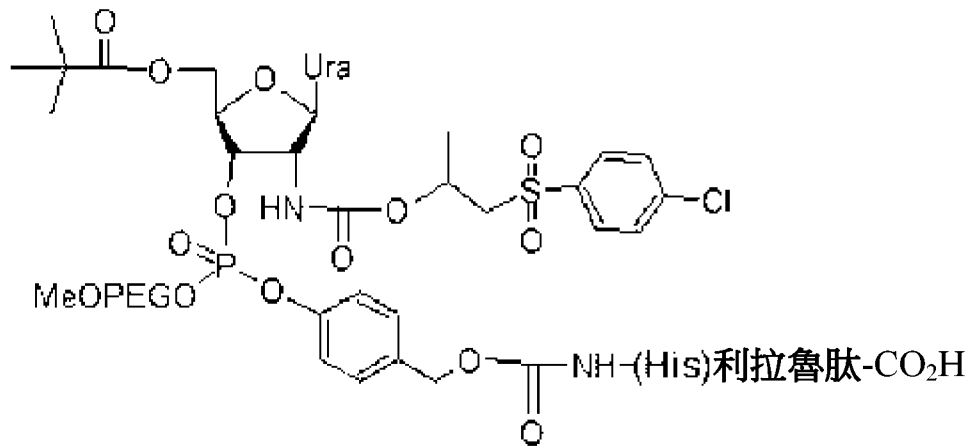
段106. 上述段中任一項的化合物，其中 R^P 是氰基乙基。

段107. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(I)化合物是：



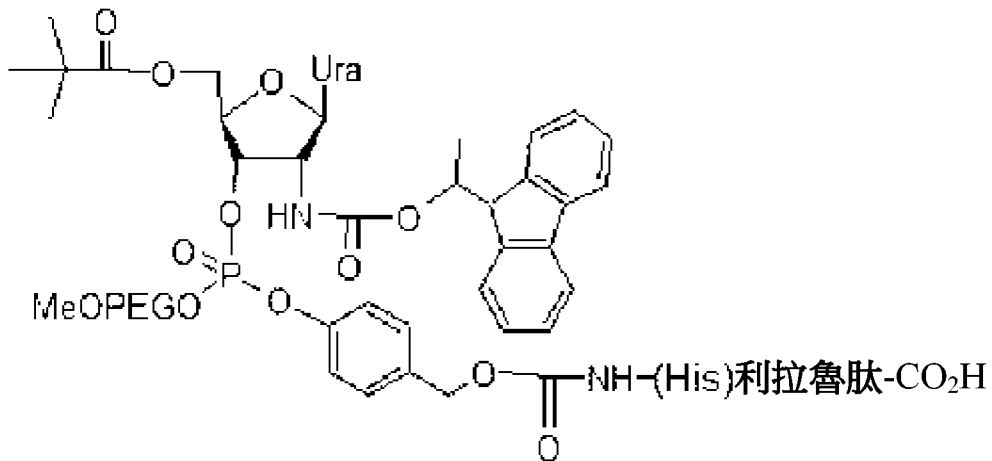
或其醫藥學上可接受的鹽，其中利拉魯肽是利拉魯肽的殘基。

段108. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(I)化合物是：



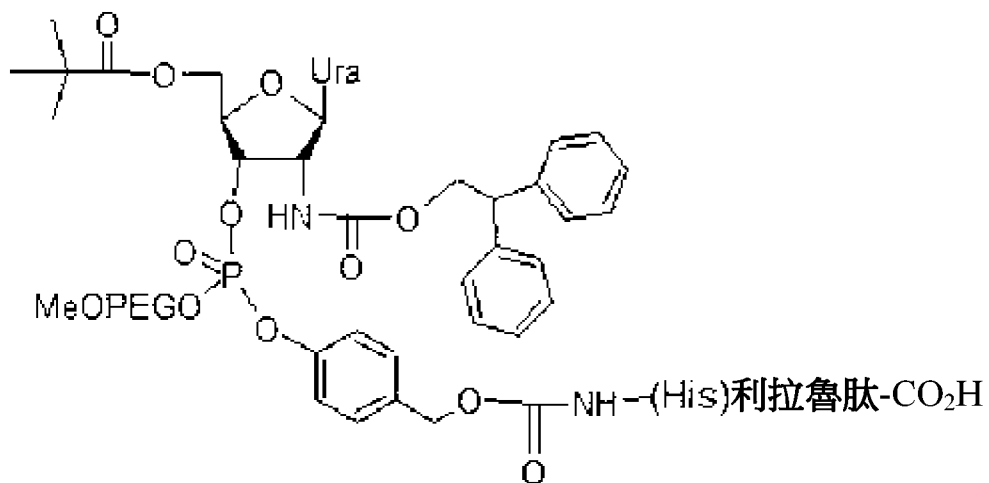
或其醫藥學上可接受的鹽，其中利拉魯肽是利拉魯肽的殘基。

段109. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(I)化合物是：



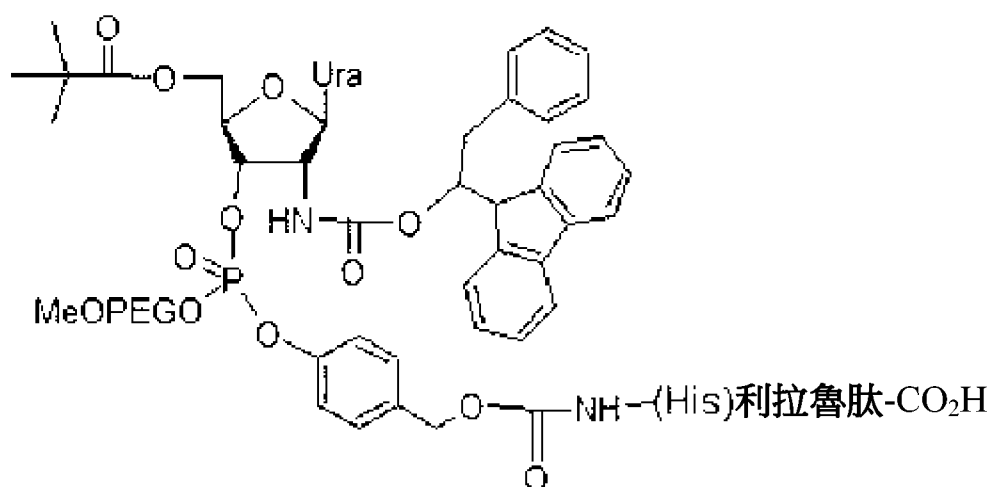
或其醫藥學上可接受的鹽，其中利拉魯肽是利拉魯肽的殘基。

段110. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(I)化合物是：



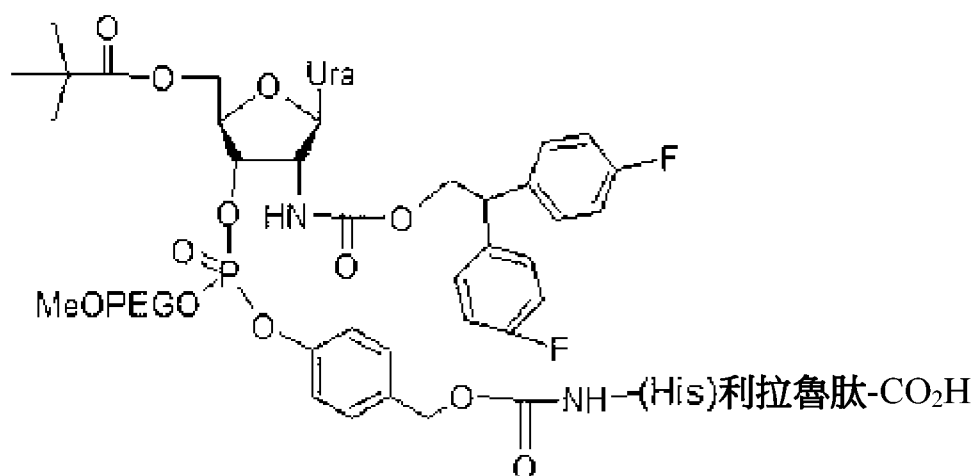
或其醫藥學上可接受的鹽，其中利拉魯肽是利拉魯肽的殘基。

段111. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(I)化合物是：



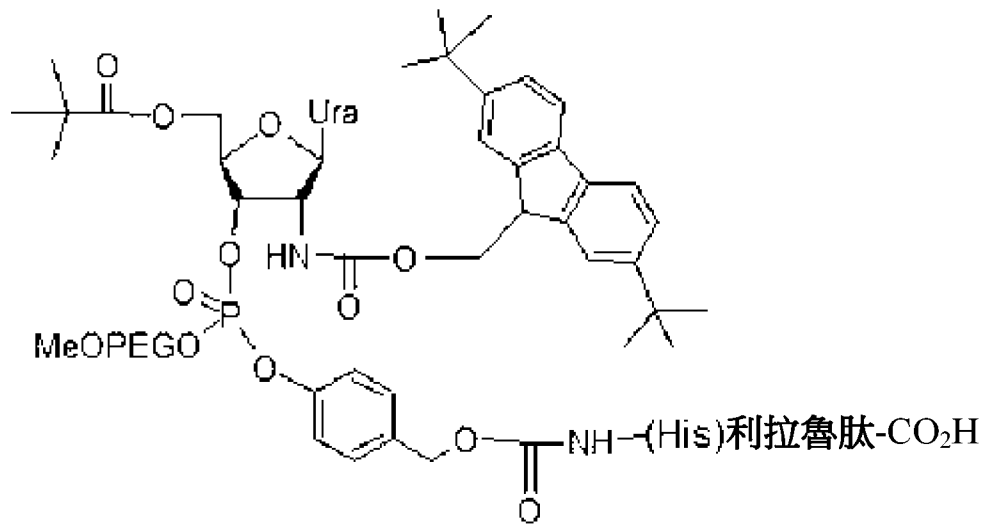
或其醫藥學上可接受的鹽，其中利拉魯肽是利拉魯肽的殘基。

段112. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(I)化合物是：



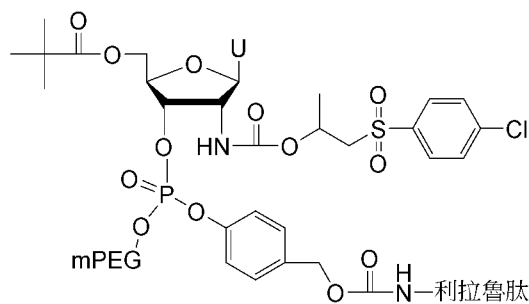
或其醫藥學上可接受的鹽，其中利拉魯肽是利拉魯肽的殘基。

段113. 上述段中任一項的化合物，其中所述式(I)化合物是：



或其醫藥學上可接受的鹽，其中利拉魯肽是利拉魯肽的殘基。

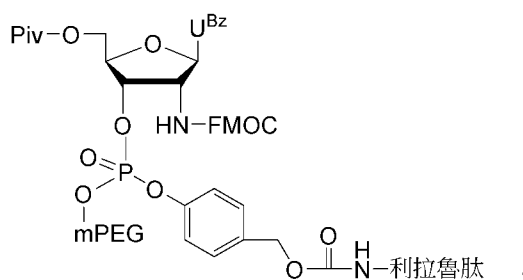
段114. 上述段中任一項的化合物，其中所述化合物不是：



或其醫藥學上可接受的鹽，其中 U 是尿嘧啶。

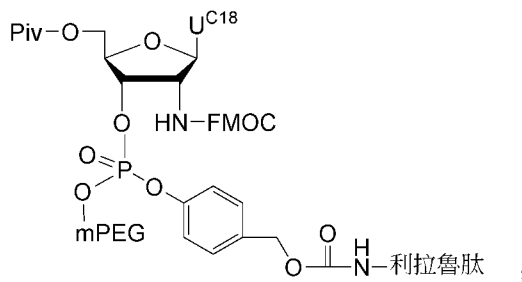
段115. 上述段中任一項的化合物，其中 E 不是(E-38)。

段116. 上述段中任一項的化合物，其中所述化合物是



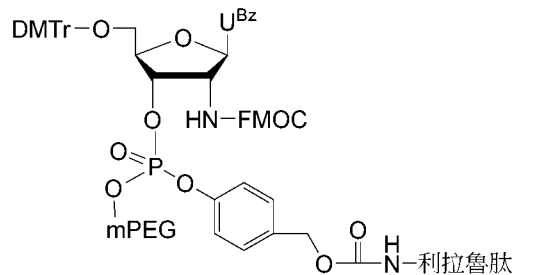
或其醫藥學上可接受的鹽。

段117. 上述段中任一項的化合物，其中所述化合物是



或其醫藥學上可接受的鹽。

段118. 上述段中任一項的化合物，其中所述化合物是



或其醫藥學上可接受的鹽。

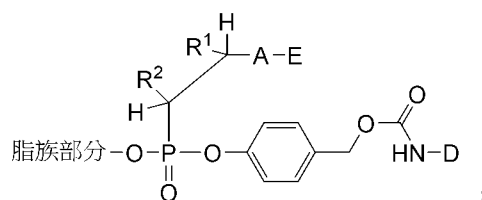
段119. 上述段中任一項的化合物，其中所述藥物(例如利拉魯肽、GLP-1 多肽或其類似物)當與式(I)或式(II)化合物共軛時，與游離的非共軛形式的所述藥物相比，無活性或生物活性弱，並在所述藥物從式(I)或式(II)化合物釋放後恢復其生物活性。

段120. 一種藥物組合物，其包含上述段中任一項的化合物或其醫藥學上可接受的鹽、和醫藥學上可接受的載體。

段121. 一種在有需要的個體中治療疾病或病症的方法，所述方法包括向所述個體施用治療有效量的上述段中任一項的化合物或其醫藥學上可接受的鹽、或段 116 的藥物組合物。

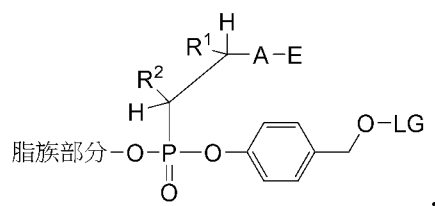
段122. 段 117 所述的方法，其中所述疾病或病症選自糖尿病和肥胖症。

段123. 一種製造上述段中任一項之具有下式的化合物或其醫藥學上可接受的鹽的方法：



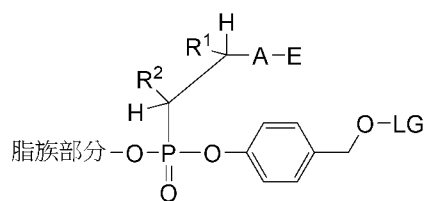
所述方法包括：

(i) 使下式化合物與式 HZ³-D 的 GLP-1 多肽或其類似物反應：



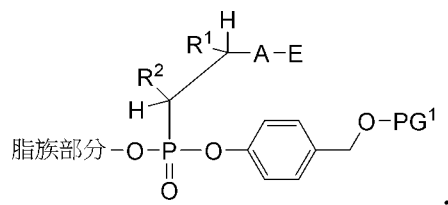
其中 LG 是離去基團。

段124. 上段所述的方法，其中下式化合物：

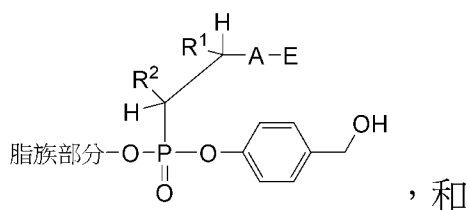


是通過下述方法獲得的，包括：

(i) 使下式化合物脫保護：

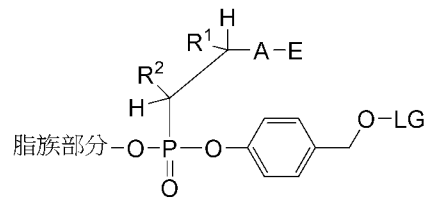


其中 PG¹ 是保護基團，以獲得下式化合物：



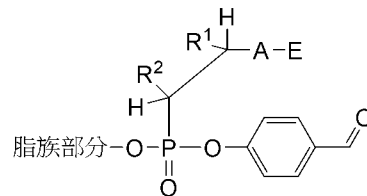
(ii) 使步驟(i)中獲得的化合物與包含有離去基團的化合物反應。

段125. 上段所述的方法，其中下式化合物：

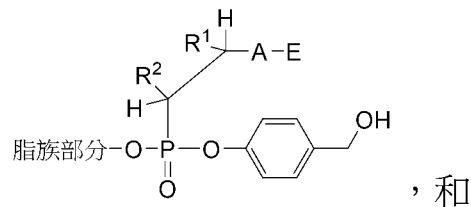


是通過下述方法獲得的，包括：

(i) 使下式化合物還原：



以獲得下式化合物：



(ii) 使步驟(i)中獲得的化合物與包含有離去基團的化合物反應。

段126. 上述段中任一項的方法，其中 D 是利拉魯肽的殘基。

其他實施例

【0359】 應理解，雖然本申請已經結合其詳細描述進行了描述，但前面的描述意欲說明而非限制本申請的範圍，本申請的範圍由所附申請專利範圍的範圍限定。其他方面、優點和修改在所附申請專利範圍的範圍內。

【補充序列表】

<110> 瑞典商奎亞培格製藥公司(QUIAPEG PHARMACEUTICALS AB)

<120> 可釋放GLP-1共軛物

<130> 31152-0034W01

<140> PCT/IB2019/057715

<141> 2019-09-12

<150> 62/771,972

<151> 2018-11-27

<150> 62/730,935

<151> 2018-09-13

<150> 62/730,341

<151> 2018-09-12

<160> 25

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<221> 來源

<223> /附註=「未知之描述：GLP-1序列」

<400> 1

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

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

Val Lys Gly Arg Gly
 35

<210> 2

<211> 31

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<221> 來源

<223> /附註=「未知之描述：GLP-1序列」

<400> 2

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

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

<210> 3

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

C224037SEQA.txt

第 1 頁(序列表)

<223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys(γ -Glu-棕櫚醯基)

<400> 3

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

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

<210> 4

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 4

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

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

<210> 5

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /附註=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 5

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

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

<210> 6

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /附註=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 6

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

Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25

<210> 7
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 7
 Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
 1 5 10

<210> 8
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 8
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

<210> 9
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 9
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Gly
 225
 <210> 10
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成肽」
 <400> 10
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
 1 5 10 15
 <210> 11
 <211> 275
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」
 <400> 11
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu
 35 40 45
 Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270

Ser Leu Gly
275

<210> 12
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 12
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
C224037SEQA.txt 第 5 頁(序列表)

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 13
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 2-甲基丙胺酸

<400> 13
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

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

<210> 14
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 14
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys
35 40

<210> 15
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 15
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

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

<210> 16
 <211> 645
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 16
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15

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

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala
 35 40 45

Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Asp Ala His Lys
 50 55 60

Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys
 65 70 75 80

Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe
 85 90 95

Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr
 100 105 110

Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr
 115 120 125

Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr
 130 135 140

Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu
 145 150 155 160

Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val
 165 170 175

Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu
 180 185 190

Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr
 195 200 205

Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala
 210 215 220

Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro
225 230 235 240

Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln
245 250 255

Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys
260 265 270

Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe
275 280 285

Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu
290 295 300

Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu
305 310 315 320

Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys
325 330 335

Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu
340 345 350

Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp
355 360 365

Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp
370 375 380

Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp
385 390 400

Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr
405 410 415

Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys
420 425 430

Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile
435 440 445

Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln
450 455 460

Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr
465 470 475 480

Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys
485 490 495

Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr
500 505 510

Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro
515 520 525

Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg
530 535 540

Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys
545 550 555 560

Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu
565 570 575

Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu
580 585 590

Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met
595 600 605

Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys
610 615 620

Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln
625 630 635 640

Ala Ala Leu Gly Leu
645

<210> 17
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> α -胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Lys(AEEAc-AEEAc- γ -Glu-17-羧基十七烷醯基)

<400> 17
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

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

<210> 18
<211> 33
<212> PRT
<213> 未知

<220>

<221> 來源

<223> /附註=「未知之描述：GLP-2序列」

<400> 18

His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

<210> 19

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 19

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

<210> 20

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 正白胺酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Phe

<400> 20

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

<210> 21
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 21
 His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35

<210> 22
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 22
 His Gly Glu Gly Ser Phe Ser Ser Glu Leu Ser Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35

<210> 23
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 23
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15

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

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala
 35 40 45

Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
 50 55 60

<210> 24
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> α -胺基異丁酸

<400> 24
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15

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

<210> 25
 <211> 62
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /附註=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
 <221> NON_CONS
 <222> (31)..(32)

<400> 25
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

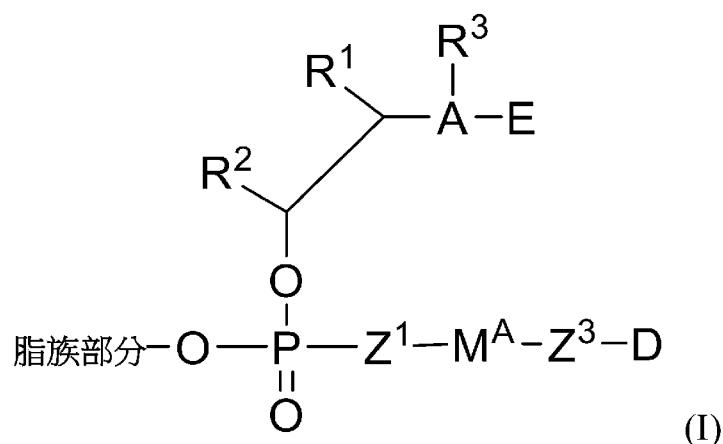
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

Gly Gly Lys Val Leu Trp Ala Ile Phe Glu Lys Ala Ala Gln Glu Glu
 35 40 45

Leu Tyr Ser Ser Val Asp Ser Thr Phe Arg Gly Glu Gly His
 50 55 60

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)化合物



或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

所述脂族部分選自聚合物、 R^{P} 及選自下列的基團：聚合物-L-(CH_2) $_m$ -及聚合物-L-($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$) $_p$ -(CH_2) $_m$ -； R^{P} 選自視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{1-3} 烷基-O-($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$) $_p$ -(CH_2) $_m$ -和視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基；

L 是連接基團；

m 和 p 各自獨立地是 1 至 10 的整數；

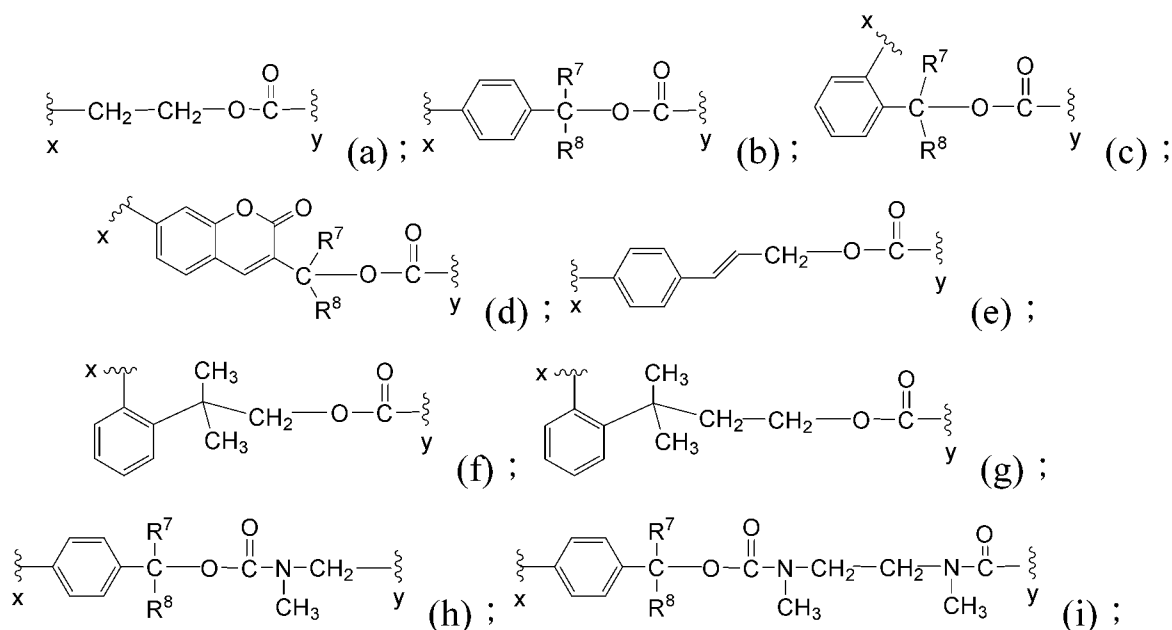
D 是 GLP-1 多肽或其類似物的殘基，其中該 GLP-1 多肽或其類似物係選自 SEQ ID NO:1-7 及 11-22 中之任一者，且其中當與式(I)化合物共軛時，與該 GLP-1 多肽或其類似物的游離非共軛形式相比，該 GLP-1 多肽或其類似物係無生物活性或僅有弱生物活性；且該 GLP-1 多肽或其類似物從式(I)化合物釋放後，該 GLP-1 多肽或其類似物恢復它們的生物活性；

 Z^1 係 O； Z^3 選自 O 和 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ ，或者 Z^3 不存在；A 是 O 或 N，其中當 A 是 O 時則 R^3 不存在； R^{N} 選自 H 和視情況經取代的 C_{1-6} 烷基； R^3 選自 H 和 C_{1-6} 烷基，或者

R^3 和 R^1 ，與 A、和 R^1 所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環；或者

R^3 和 R^2 ，與 A、 R^1 所連接的碳原子和 R^2 所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 4 員至 8 員脂族雜環；

M^A 是具有下式(a)-(i)中任一者的自犧牲基團：



其中 x 表示與 Z^1 的連接點並且 y 表示與 Z^3 的連接點；

R^1 和 R^2 獨立地選自由氫、視情況經取代的 C_{1-6} 烷基、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基所組成之群組；

或者 R^1 和 R^2 與它們所連接的碳原子接合在一起以形成視情況經取代的 C_{3-7} 環烷基環、視情況經取代的 4 員至 7 員脂族雜環、視情況經取代的 C_{6-10} 芳基或視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基；

或者 R^1 和 R^2 接合在一起以形成核糖環系；

R^7 和 R^8 獨立地選自 H 和 C_{1-6} 烷基；以及

E 是可裂解部分。

【請求項2】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述脂族部分是聚合物。

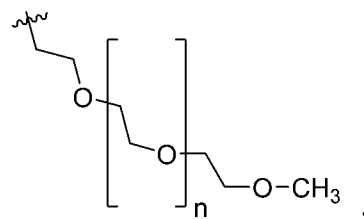
【請求項3】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述聚合物選自由聚(亞烷基二醇)、聚(氧乙基化多元醇)、聚(烯屬醇)、聚(α -羥基酸)、聚(乙烯醇)、聚噁唑啉及其共聚物所組成之群組。

【請求項4】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述聚合物是聚乙二醇。

【請求項5】 如請求項4所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述聚乙二醇是線性的。

【請求項6】 如請求項4所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述聚乙二醇是支化的。

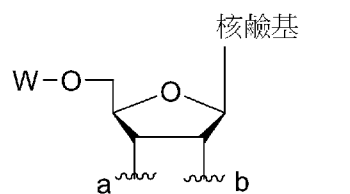
【請求項7】 如請求項4所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述聚乙二醇具有下面的結構式：



其中 n 是 1 至 1,000 的整數。

【請求項8】 如請求項7所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中 R^7 和 R^8 獨立地選自H和甲基。

【請求項9】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中 R^1 和 R^2 一起形成下式核糖環系：



其中a表示與O的連接點而b表示與A的連接點，或者a表示與A的連接點而b表示與O的連接點，並且其中W選自由H、醯基基團和保護基團所組成之群組。

【請求項10】 如請求項9所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述核鹼基選自由腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶所組成之群組。

【請求項11】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中A是O。

【請求項12】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中A是N。

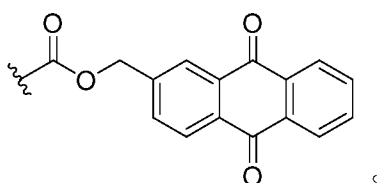
【請求項13】 如請求項12所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中A是NH。

【請求項14】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中E可被選自由酯酶、特異性或非特異性肽酶、還原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶、糖苷基轉移酶和轉胺酶所組成之群組中的酶裂解。

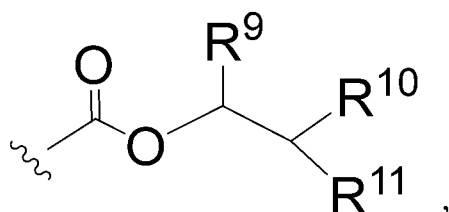
【請求項15】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中E在酸性或生理pH下是不可酶促裂解的。

【請求項16】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中E是醯基基團、O-甲基-醯基基團、甲基疊氮基團、糖殘基、受保護的縮醛、碳酸酯、葡萄糖、半乳糖、甘露糖或葡糖醛酸。

【請求項17】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中A是O並且E是下式基團：



【請求項18】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中A是NR^N或NR³，並且E是下式的可裂解部分：



其中：

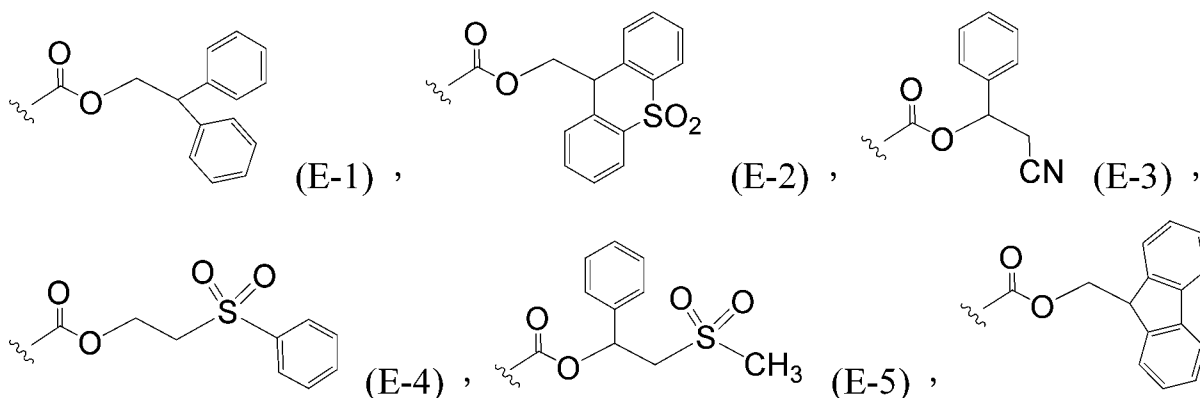
R⁹ 選自 H、視情況經取代的 C₆₋₁₀ 芳基和視情況經取代的 C₁₋₆ 烷基；

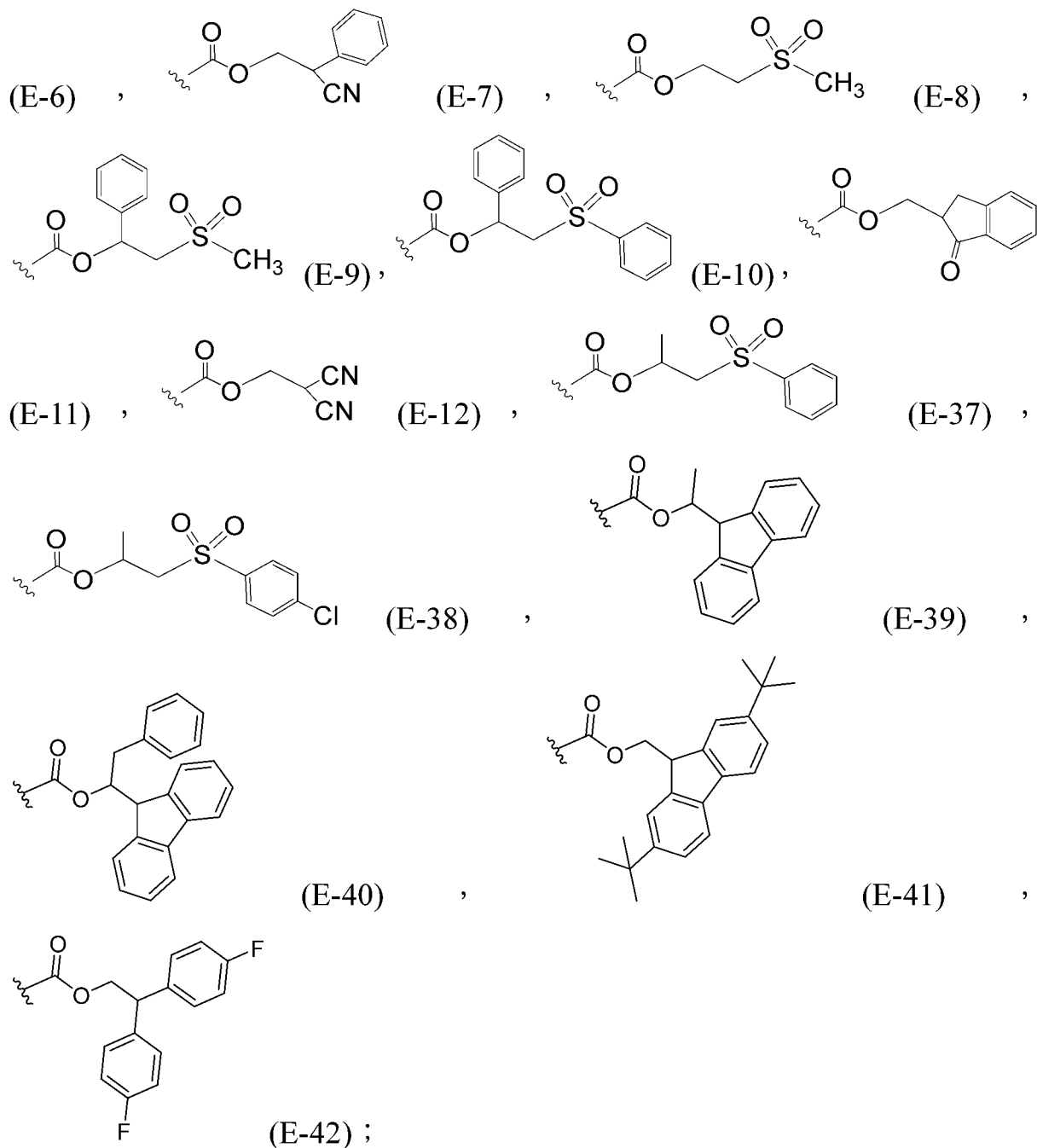
R¹⁰ 和 R¹¹ 各自獨立地選自 H、CN、NO₂、COR¹²、SOR¹² 或 SO₂R¹²、視情況經取代的 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代的 C₆₋₁₀ 芳基和視情況經取代的 5-員至 14-員雜芳基；或者

R¹⁰ 和 R¹¹ 與它們所連接的碳原子一起形成視情況經取代的 C₃₋₇ 環烷基環，所述視情況經取代的 C₃₋₇ 環烷基環與一個或多個視情況經取代的 C₆₋₁₀ 芳基環稠合；

R¹² 選自視情況經取代的 C₁₋₆ 烷基和視情況經取代的 C₆₋₁₀ 芳基。

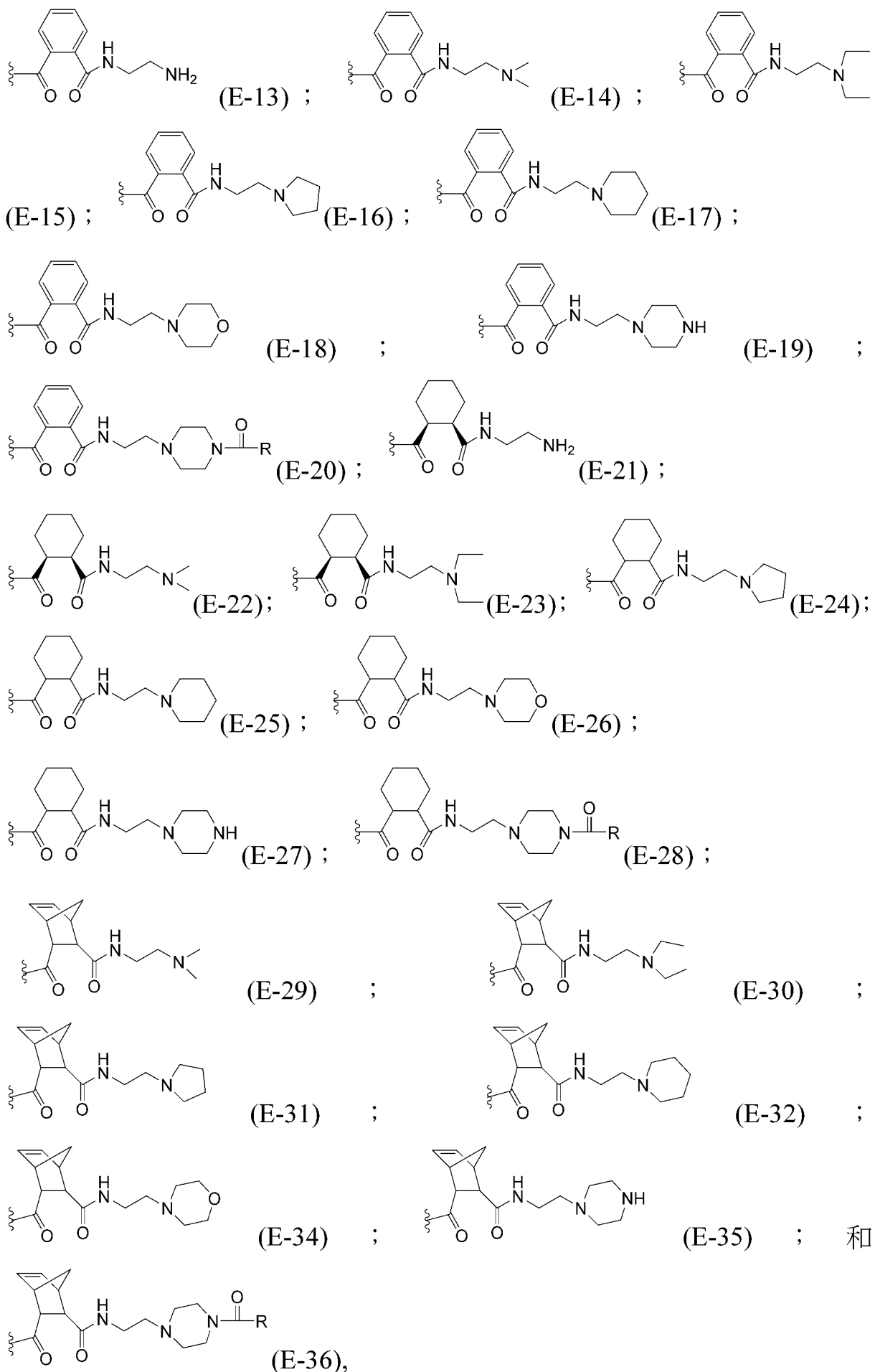
【請求項19】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中E是下式(E-1)至(E-12)和(E-37)至(E-42)中任一者的可裂解部分：





其中式(E-1)至(E-12)、(E-37)或(E-39)至(E-41)中的任一個苯基環視情況被1、2、3、4或5個選自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、OH、NO₂、CN、鹵素和醯基中的取代基取代。

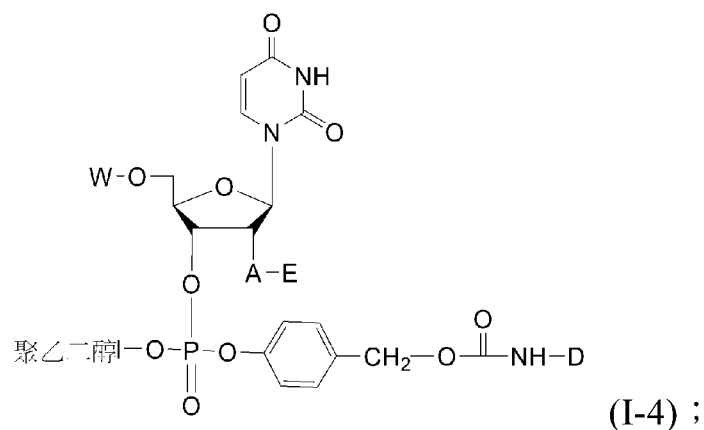
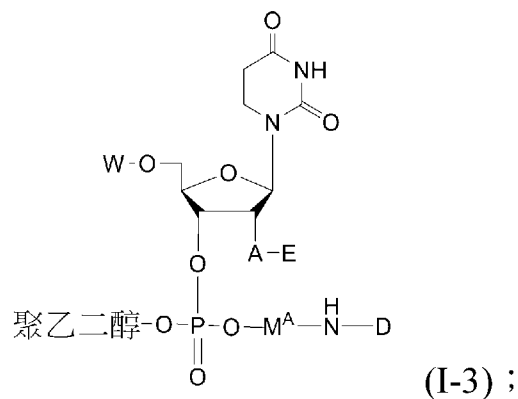
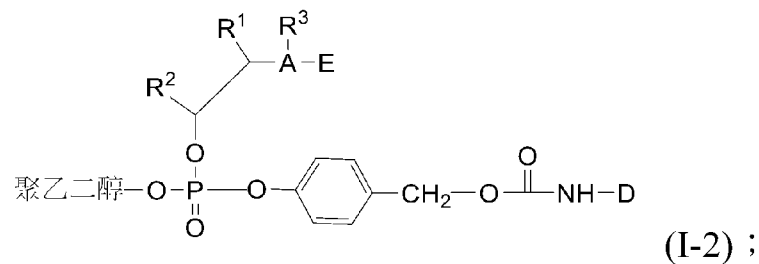
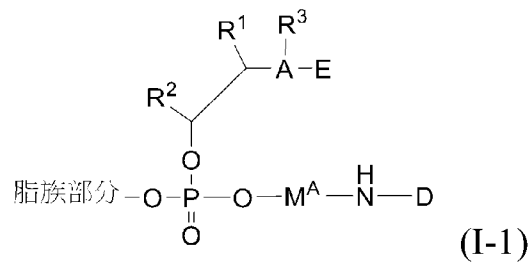
【請求項20】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中E是下式(E-13)至(E-36)中任一者的基團：

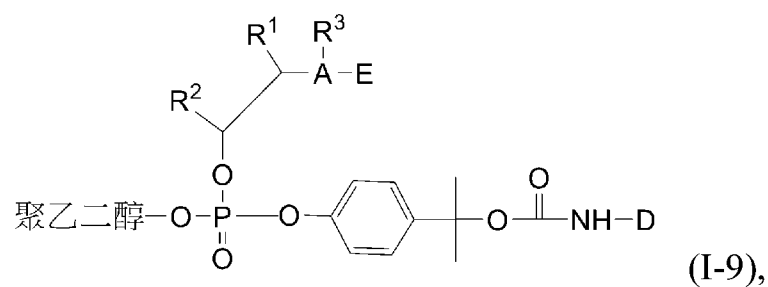
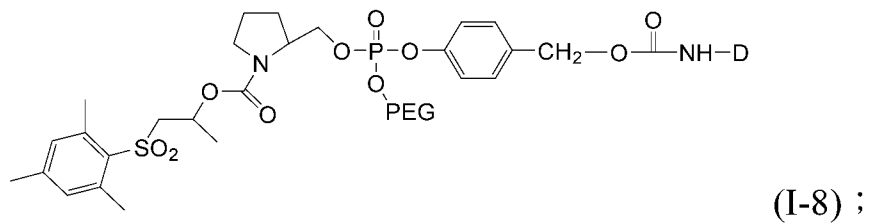
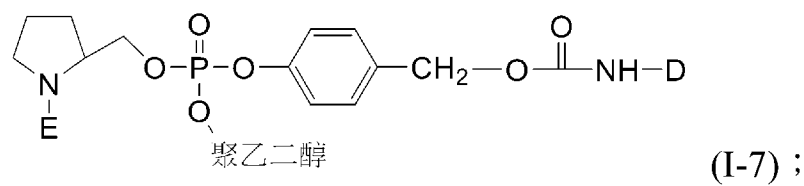
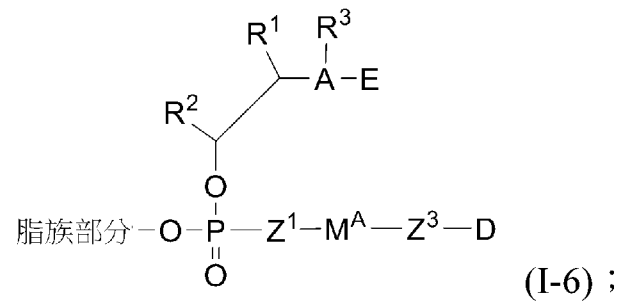
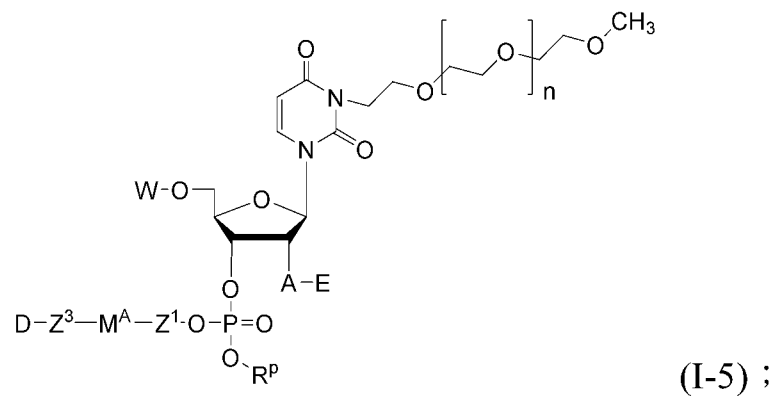


其中R是C₁₋₆烷基。

【請求項21】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述GLP-1多肽或其類似物是利拉魯肽。

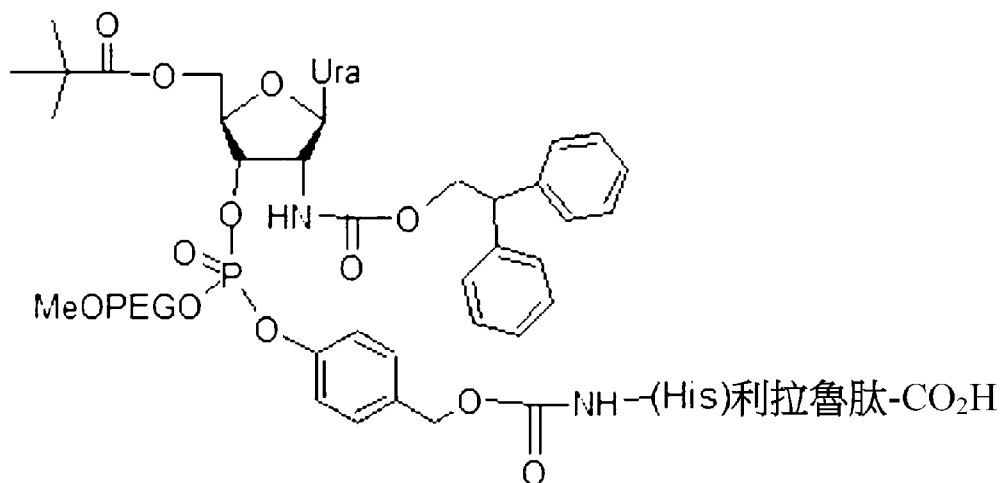
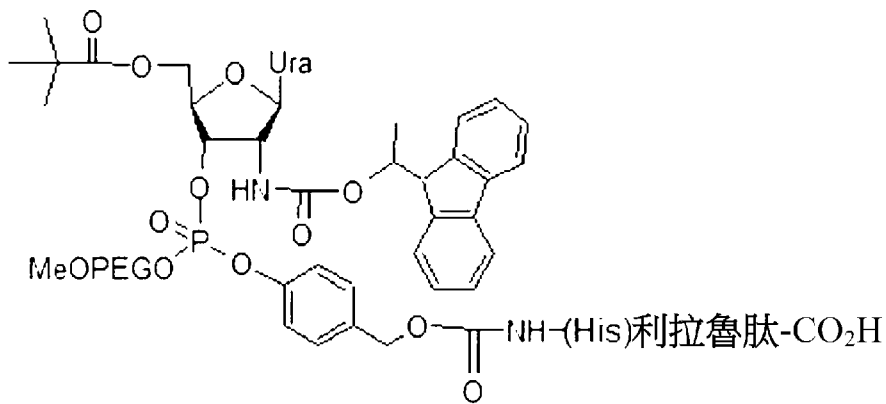
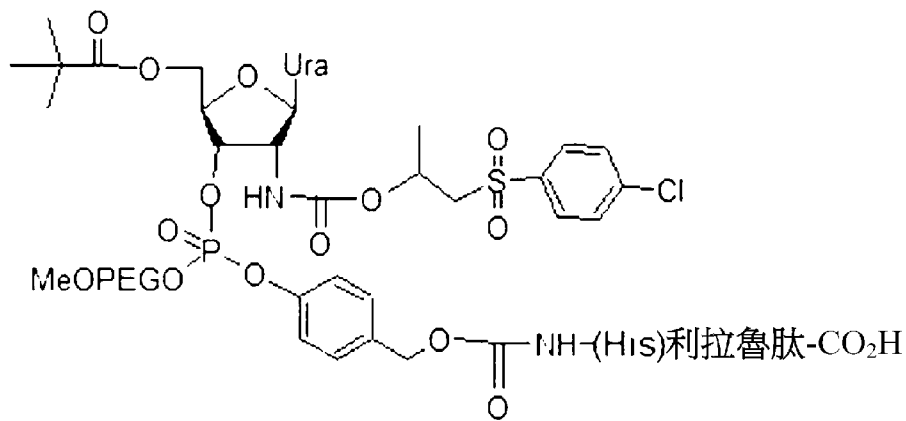
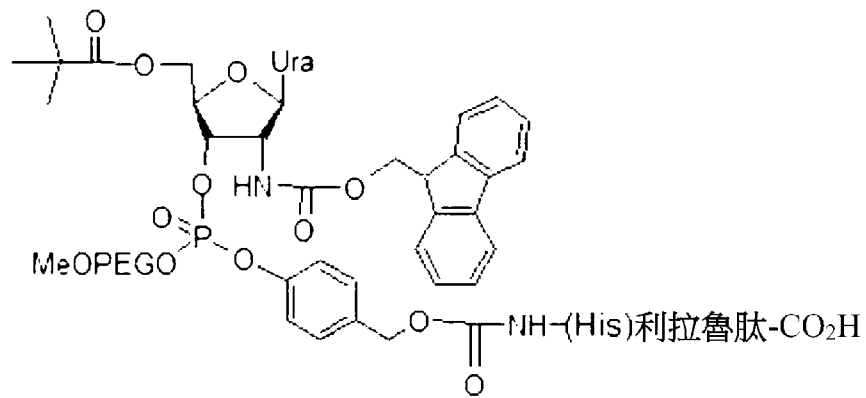
【請求項22】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述式(I)化合物具有下式中的任一者：

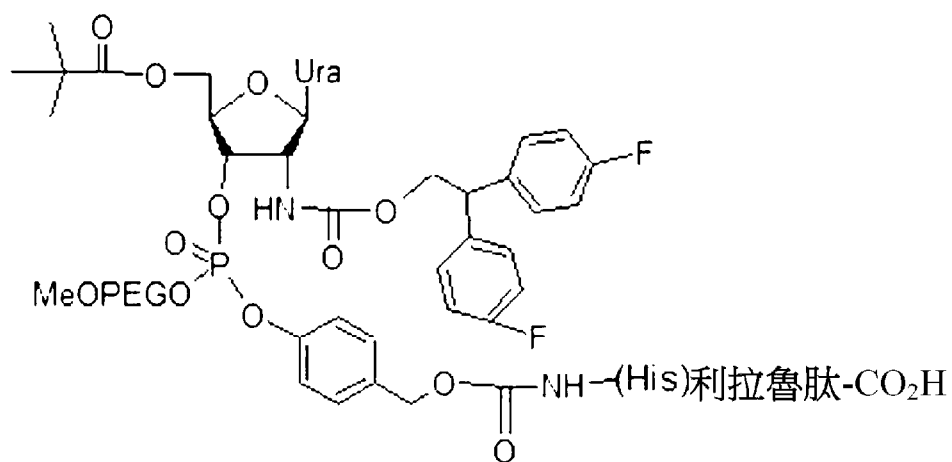
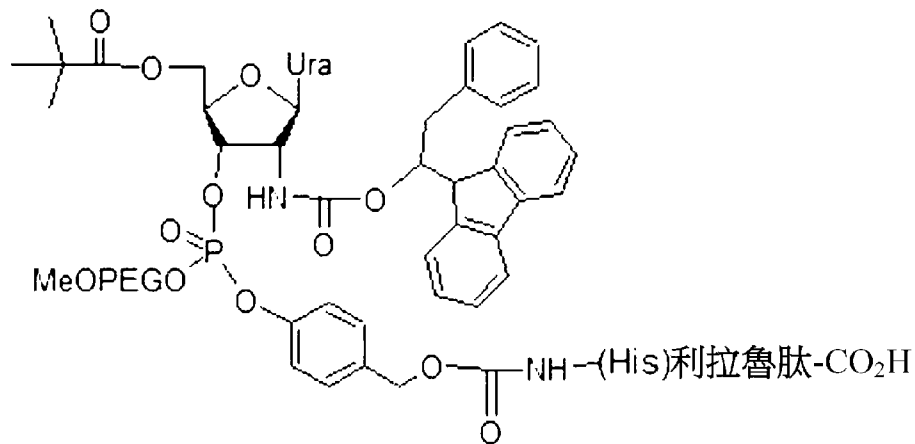




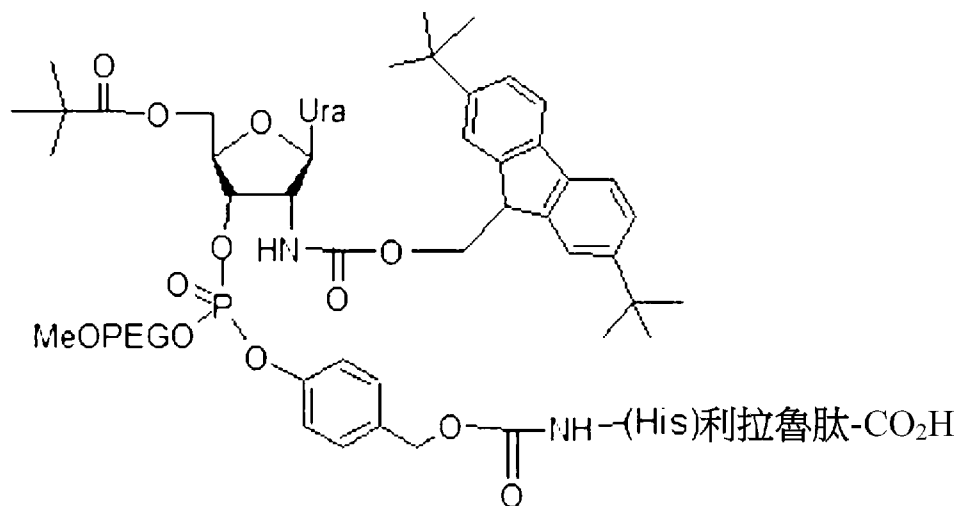
或其醫藥學上可接受的鹽。

【請求項23】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述式(I)化合物是選自由：



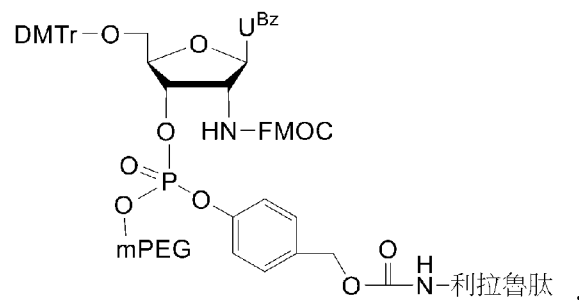
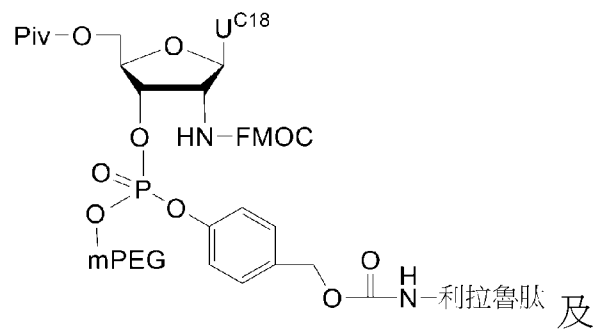
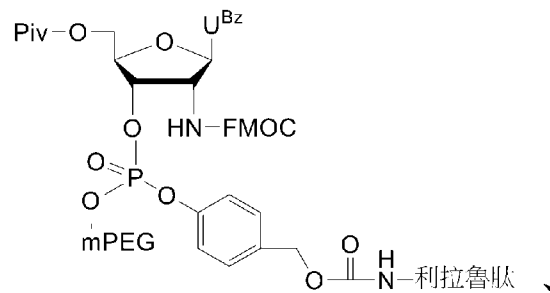


及



或其醫藥學上可接受的鹽，其中利拉魯肽是利拉魯肽的殘基。

【請求項24】 如請求項1所述的化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中所述化合物係選自下列所組成之群：

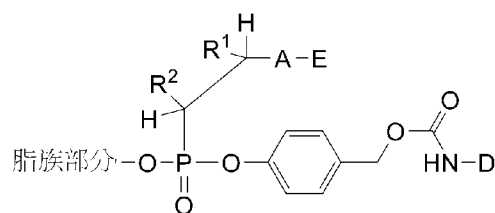


或其醫藥學上可接受的鹽。

【請求項25】 一種藥物組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受的鹽、和醫藥學上可接受的載體。

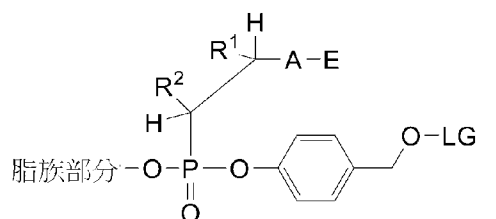
【請求項26】 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受的鹽於製備藥物之用途，該藥物係用於在有需要的個體中治療選自糖尿病和肥胖症之疾病或病症。

【請求項27】 一種製造如請求項1之具有下式的化合物或其醫藥學上可接受的鹽的方法，



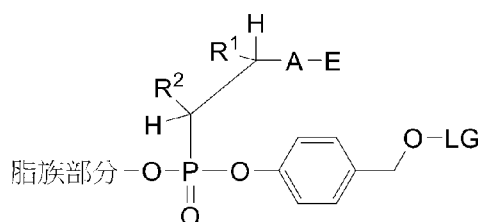
所述方法包括：

(i) 使下式化合物與式HZ³-D的GLP-1多肽或其類似物反應：



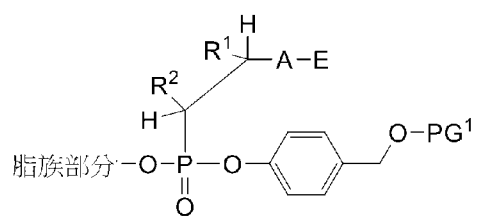
其中LG是離去基團。

【請求項28】 如請求項27所述的方法，其中所述下式化合物：

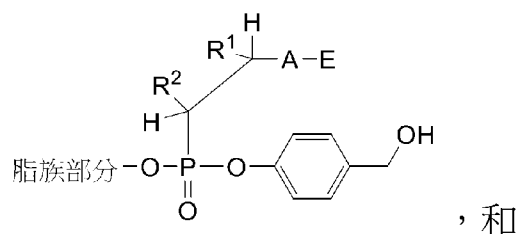


係通過包括以下的方法獲得：

(i) 使下式化合物脫保護：

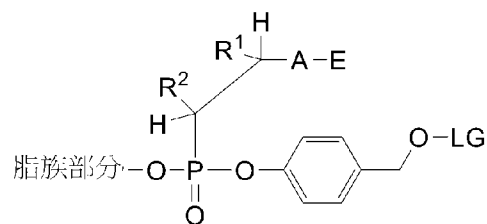


其中PG¹是保護基團，以獲得下式化合物：



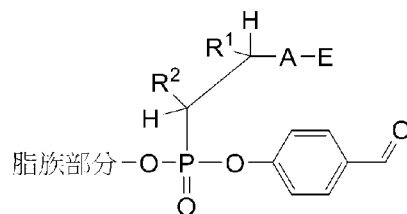
(ii) 使步驟(i)中獲得的化合物與含有離去基團的化合物反應。

【請求項29】 如請求項27所述的方法，其中所述下式化合物：

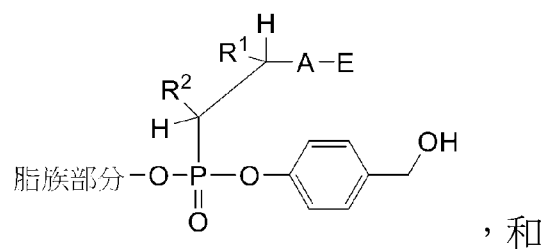


係通過包括以下的方法獲得：

(i) 使下式化合物還原：



以獲得下式化合物：



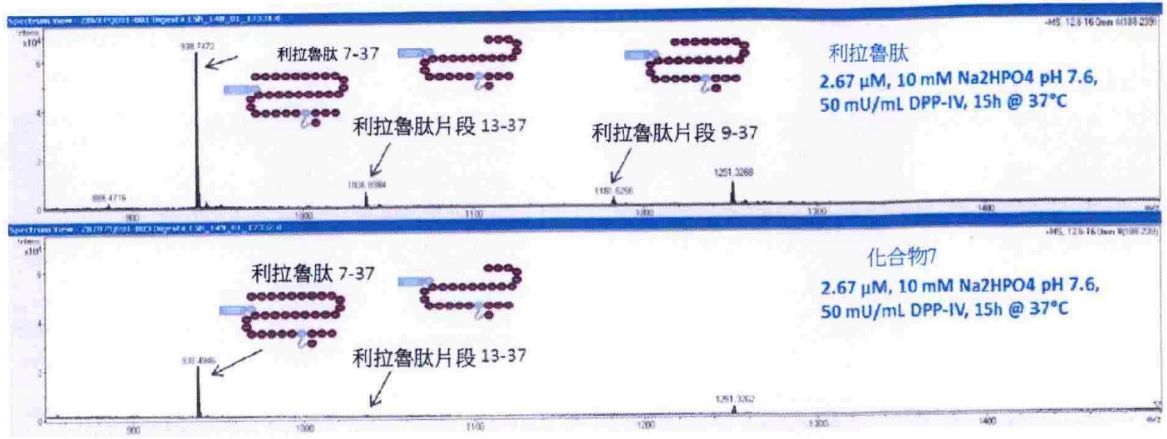
(ii) 使步驟(i)中獲得的化合物與含有離去基團的化合物反應。

【請求項30】 如請求項27所述的方法，其中D是利拉魯肽的殘基。

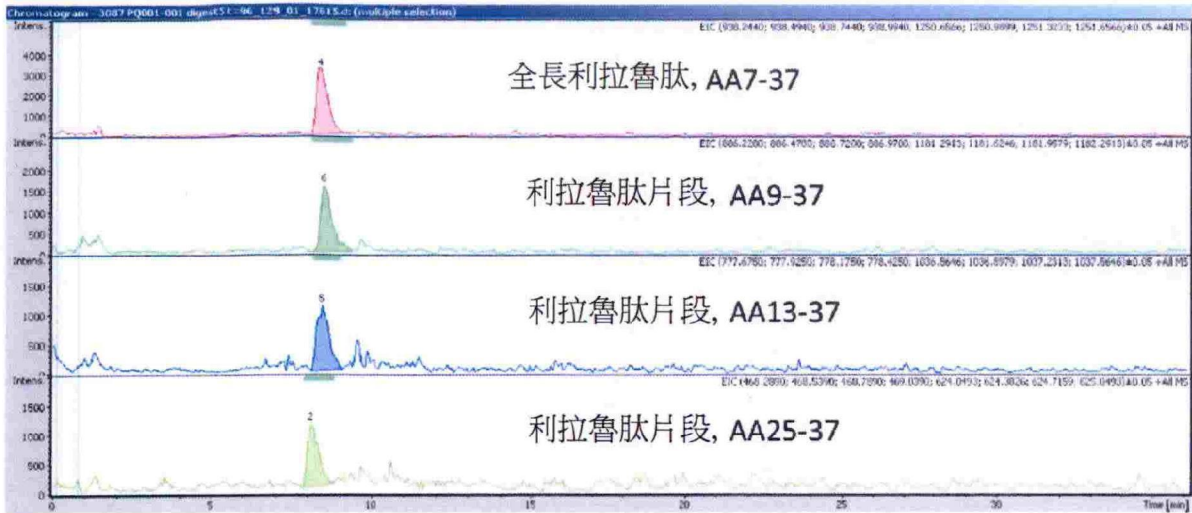
【發明圖式】

化合物	理論同一同位素質量 [Da]	結構
全長利拉魯肽, AA7-37	3748.946	
利拉魯肽片段, AA9-37 (截去AA7-8)	3540.850	
利拉魯肽片段, AA13-37 (截去AA7-12)	3106.670	
利拉魯肽片段, AA25-37 (截去AA7-24)	1869.124	

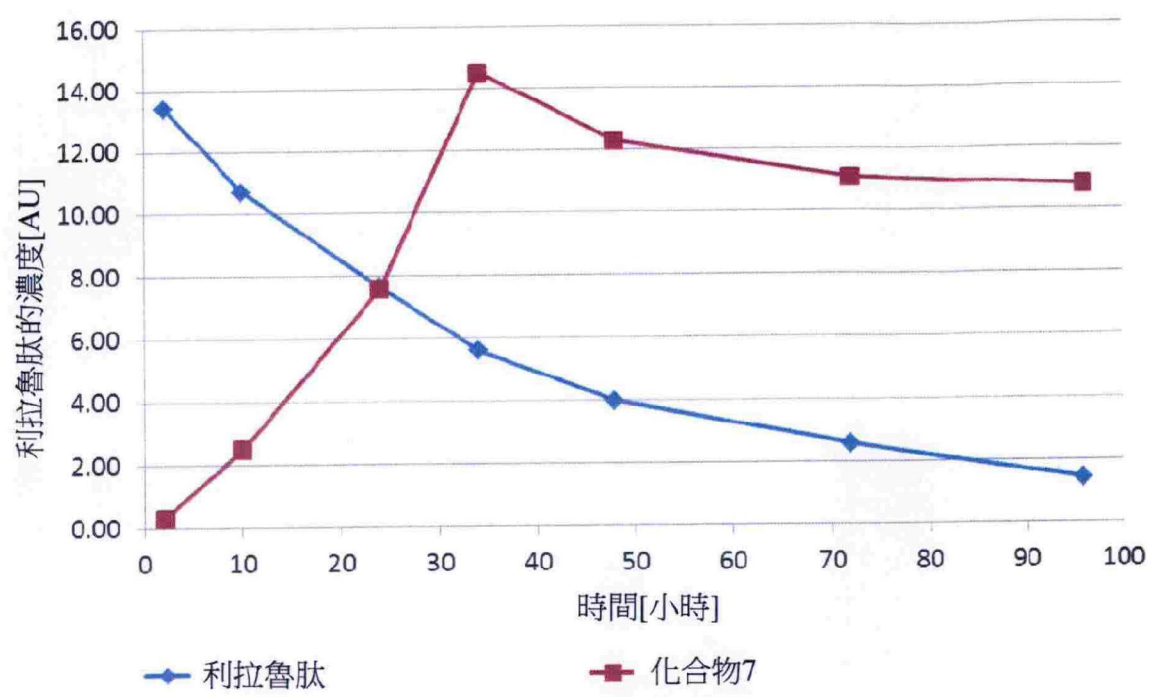
【圖1】



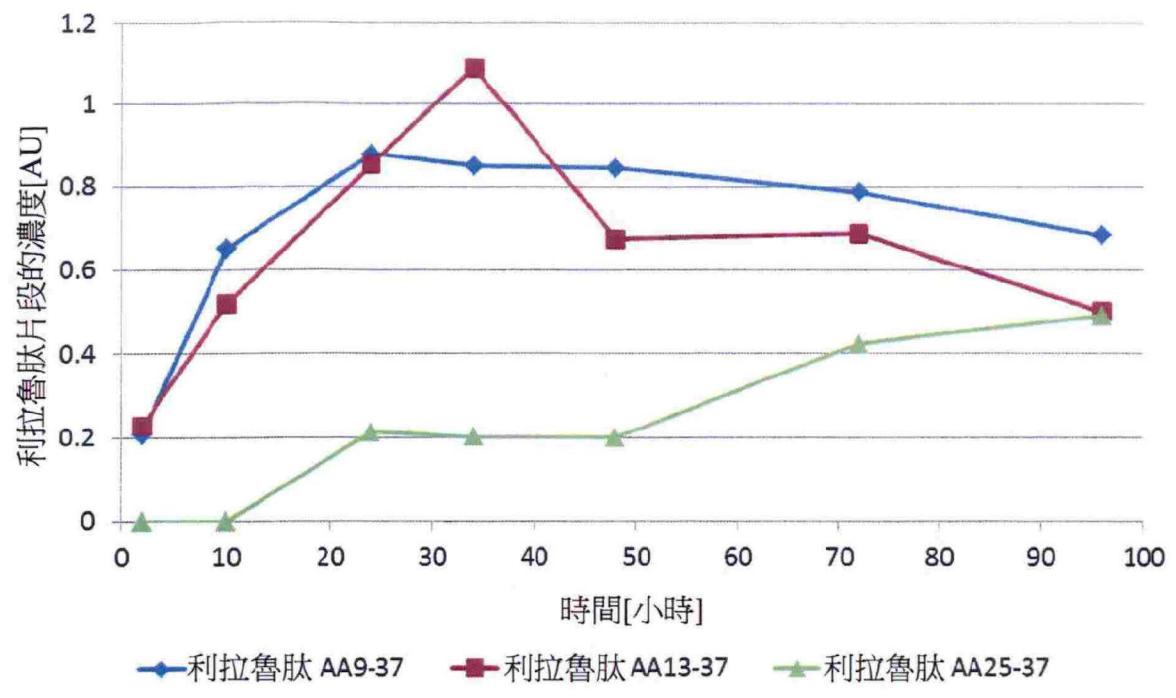
【圖2】



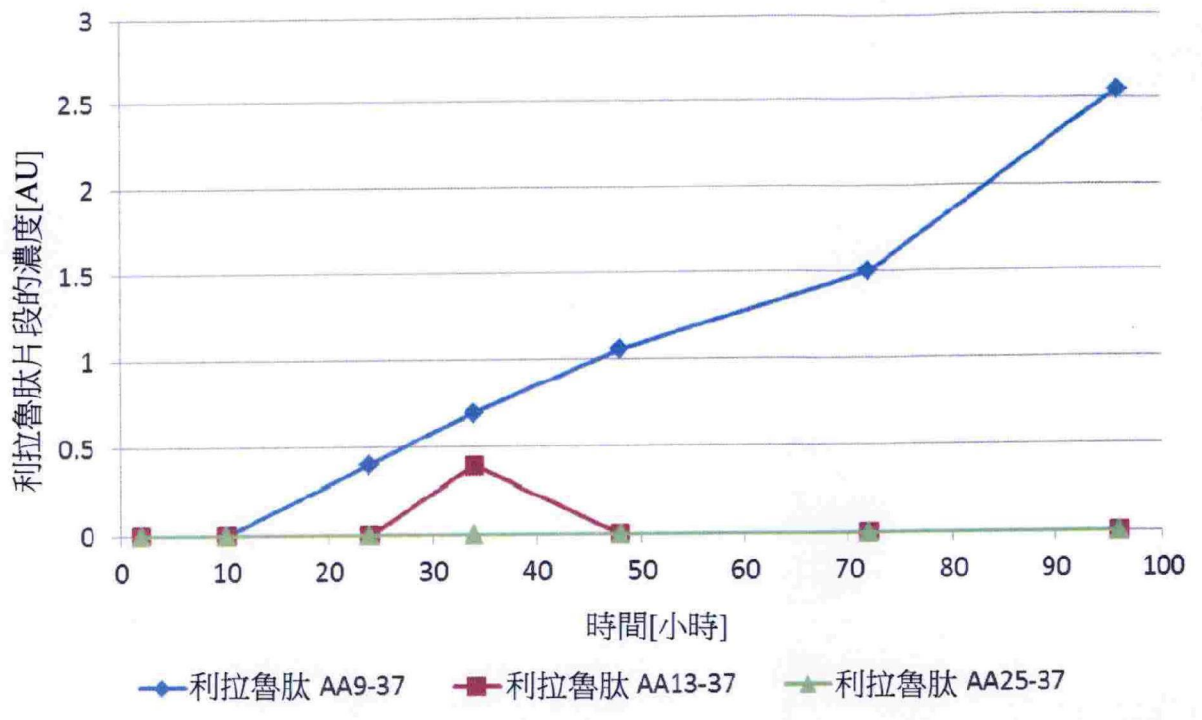
【圖3】



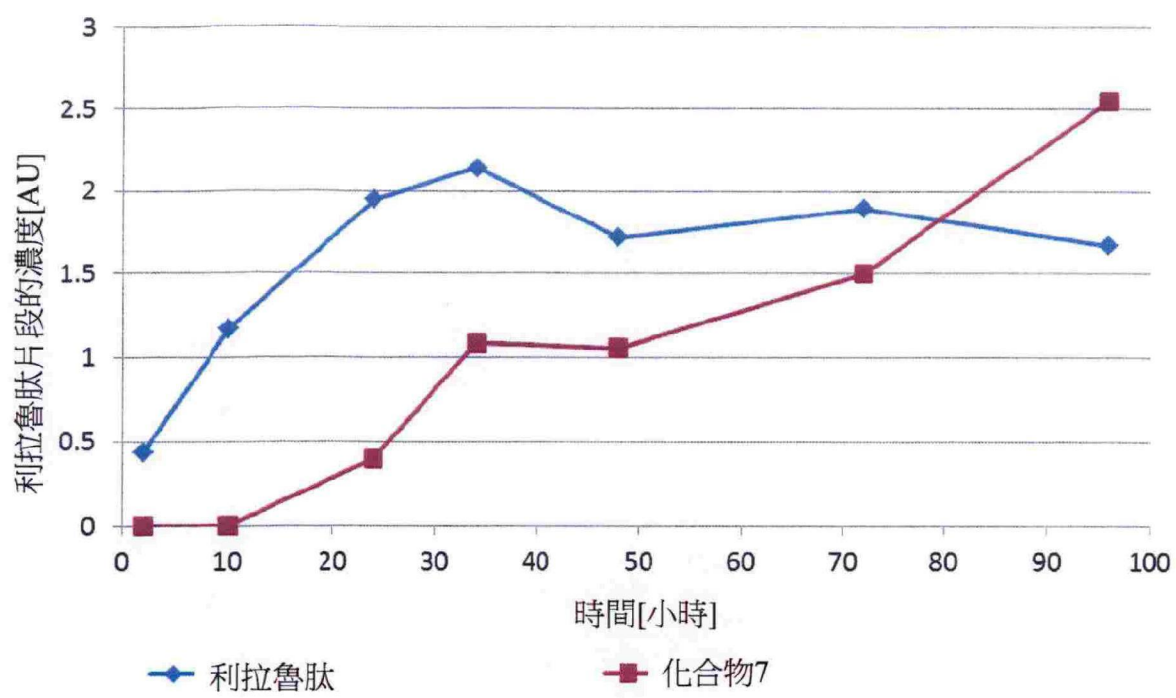
【圖4】



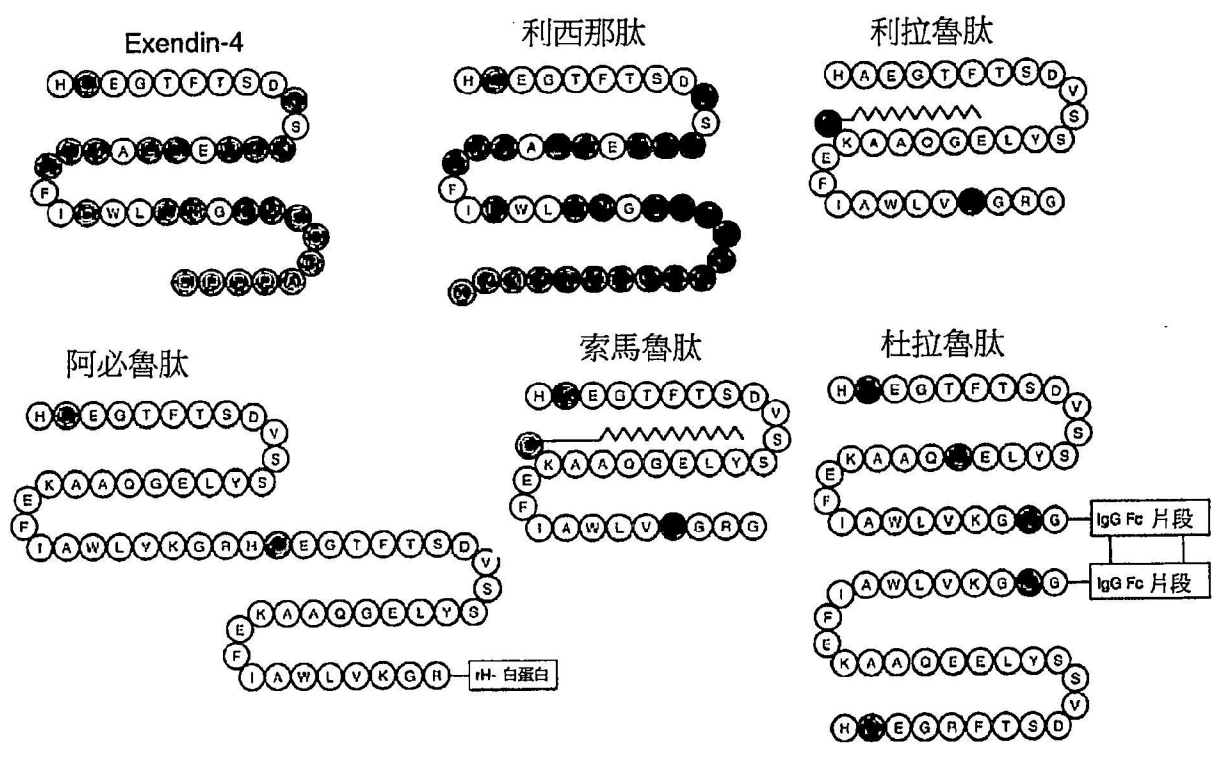
【圖5】



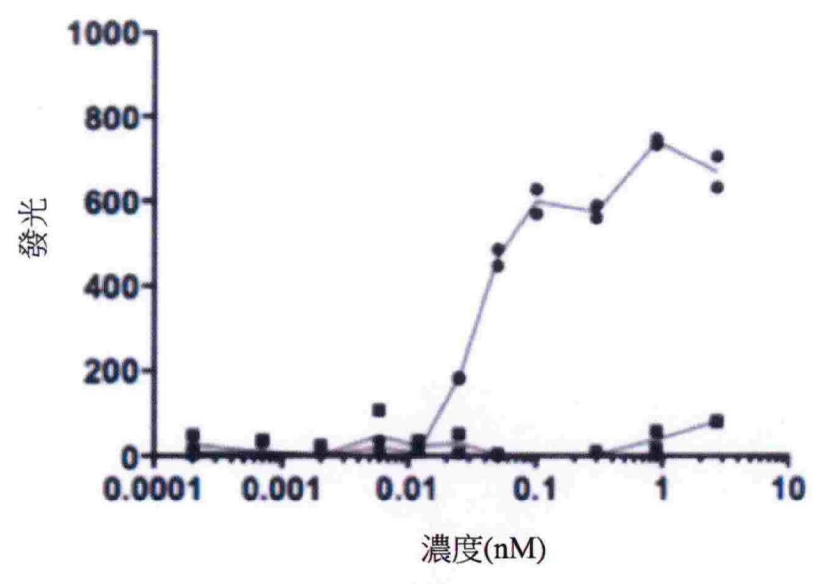
【圖6】



【圖7】

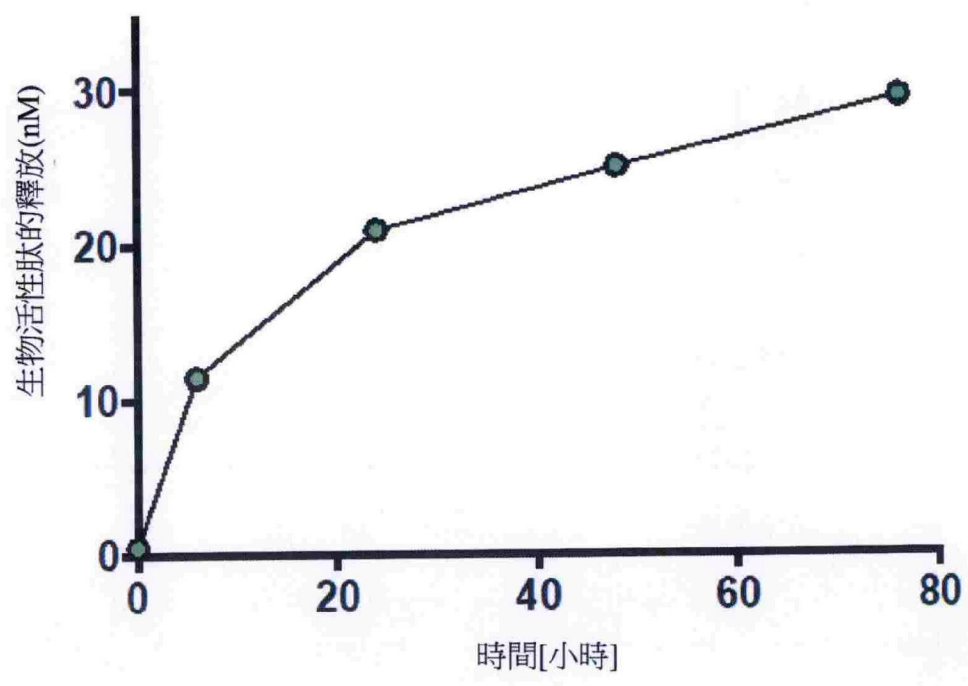


【圖8】

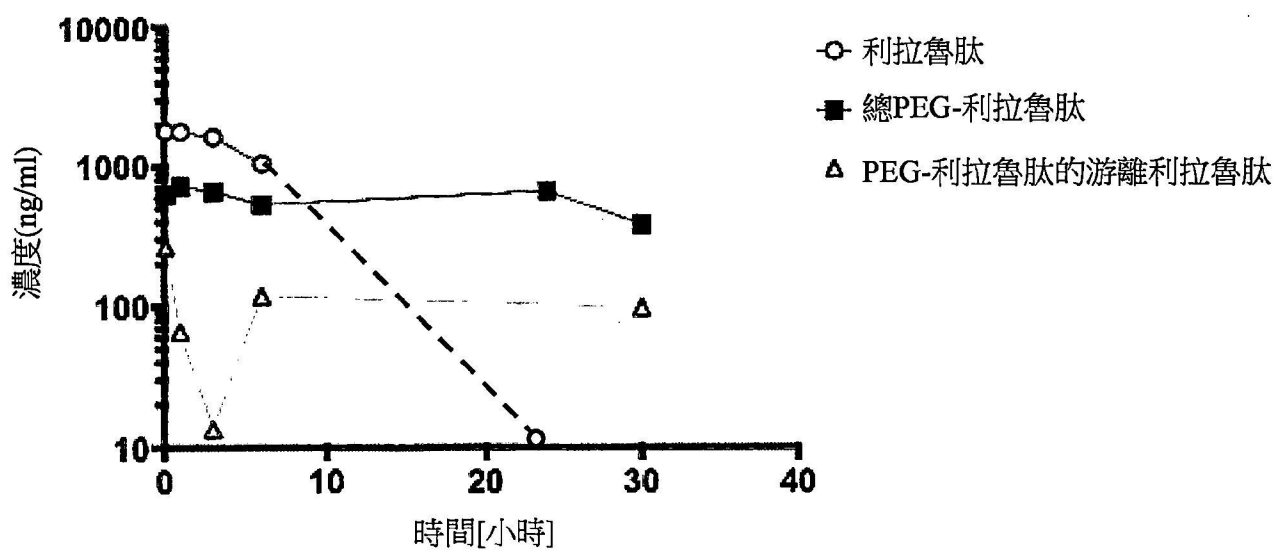
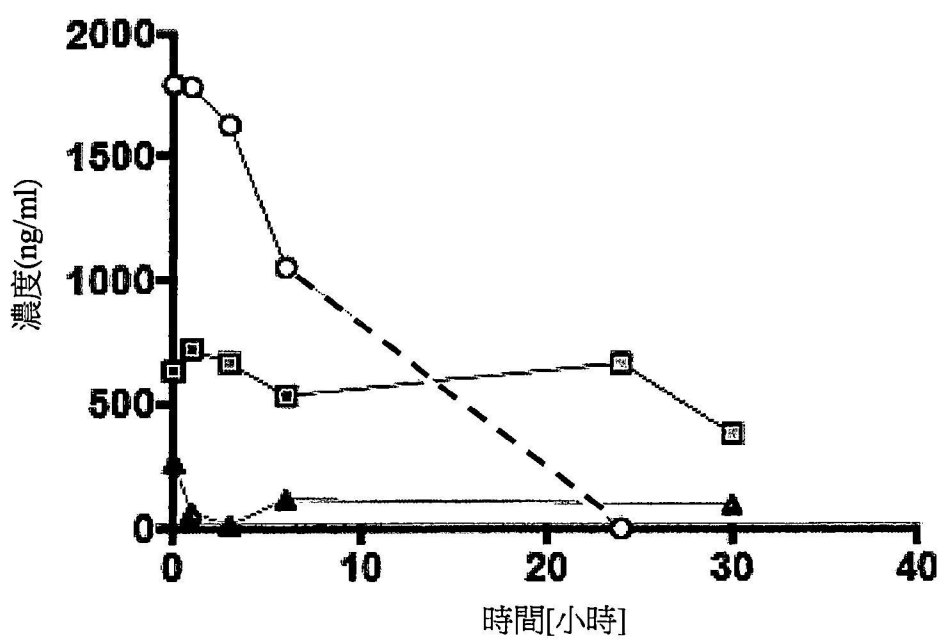


圓形=利拉魯肽 (SEQ ID NO:3)
方形=化合物7

【圖9】

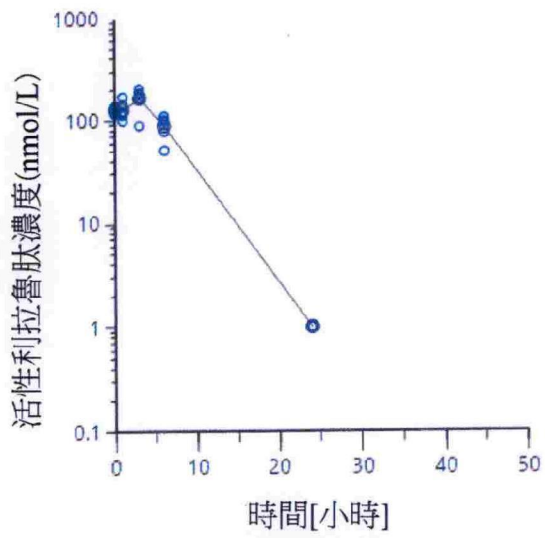


【圖10】



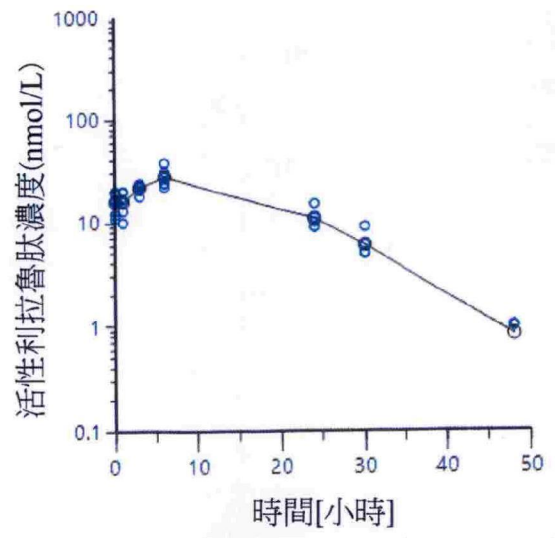
圓形 = 組1
方形 = 組2 總利拉魯肽
三角形 = 組2 游離利拉魯肽

【圖11】



$t_{1/2} = 2.9$

組1



$t_{1/2} = 7.3$

組2

【圖12】