



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104136419 B

(45)授权公告日 2017.11.03

(21)申请号 201280064668.1

(22)申请日 2012.10.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104136419 A

(43)申请公布日 2014.11.05

(30)优先权数据

61/552,423 2011.10.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.06.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/062222 2012.10.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/063468 EN 2013.05.02

(73)专利权人 麻省理工学院

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 Y.董 K.T.洛夫 R.S.兰格

D.G.安德森 D.陈 Y.陈

A.J.维加斯 A.阿拉比 Y.张

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 牟科

(51)Int.Cl.

C07D 207/16(2006.01)

(续)

权利要求书20页 说明书179页 附图4页

(54)发明名称

能够形成药物封装微球的在N末端上官能化的氨基酸衍生物

(57)摘要

在此描述的是以以下马库什化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、以及(VI)为特征的化合物和组合物,其中至少一个末端氨基进一步通过携带具有(i)、(ii)、或(iii)类型的基团进行官能化。这类化合物是通过使一个末端或内部氨基与携带亲脂性基团的环氧化物、丙烯酸酯、或醛反应来获得。所得到的氨基酸、肽、多肽-脂质(在本申请中命名为“APPL”)被认为适用作药物递送

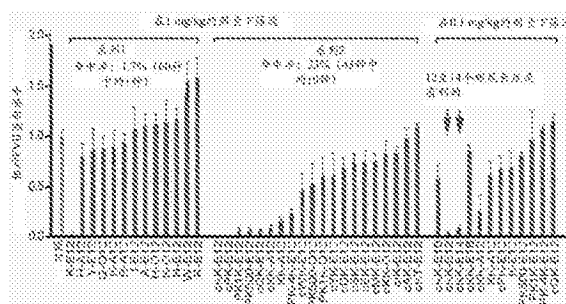
(56)对比文件

W0 2004048345 A2, 2004.06.10, 第17页第30行至第36行、第21页第30行至第22页第28行、第22页第1段、第23页第1段、第94页实施例78、第118页实施例110、第131页实施例124、第134页实施例128、第135页实施例129.

(续)

审查员 李军勇

系统,包括核苷酸递送至细胞。式(i)、(ii)、以及(续)



[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

C07D 209/20(2006.01)

C07D 233/64(2006.01)

C07D 241/08(2006.01)

C07D 403/06(2006.01)

C07D 487/06(2006.01)

C07C 227/18(2006.01)

C07C 229/12(2006.01)

C07C 229/16(2006.01)

C07C 229/22(2006.01)

C07C 229/26(2006.01)

C07C 229/28(2006.01)

A61K 48/00(2006.01)

C12N 15/87(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101506196 A, 2009.08.12, 说明书第12页第5段、第19页方案II、倒数第3段、第21页倒数第1-2段、第23页倒数第1段至第24页第1段、第38页实施例3.2、第45页实施例3.6、第47页实施例3.7、第48-49页实施例3.8、第52-53页实施例3.10.

CA 2769408 A1, 2011.02.03, 第5页最后1段

至第6页第2段、第17-102页.

US 20110158935 A1, 2011.06.30, 说明书第[0004]段、第[0005]-[0008]段、第[0010]段、第[0012]-[0014]段、第[0042]-[0045]段、第[0059]段、第8页实施例1、第8-9页实施例2.

US 5352461 A, 1994.10.04, 全文.

US 5503852 A, 1996.04.02, 全文.

US 6331318 B1, 2001.12.18, 全文.

WO 2010144789 A2, 2010.12.16, 全文.

WO 9636314 A2, 1996.11.21, 全文.

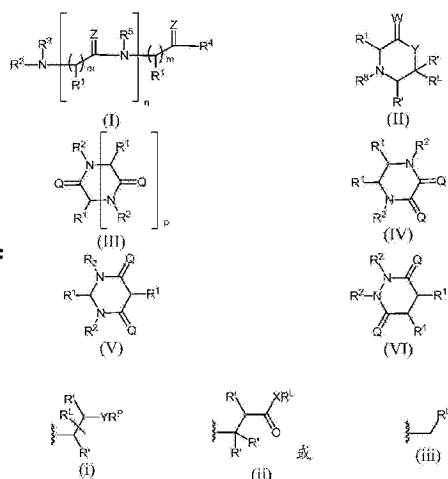
US 5976569 A, 1999.11.02, 全文.

Dennis A. Parrish, 等. Five- and Six-Membered Ring Opening of Pyroglutamic Diketopiperazine. 《J. Org. Chem.》. 2002, 第67卷(第2期), 第1821页右栏 Scheme 2、第1823页表2.

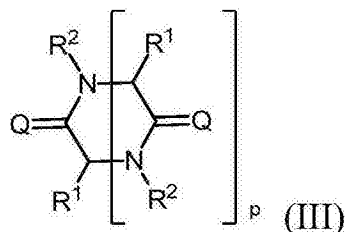
Navneet Kaur, 等. A Delineation of Diketopiperazine Self-Assembly Processes: Understanding the Molecular Events Involved in Nε-(Fumaroyl) diketopiperazine of L-Lys (FDKP) Interactions. 《Molecular Pharmaceutics》. 2008, 第5卷(第2期), 第300页 Scheme 10 化合物39、40.

(57) 摘要

(iii) 为:



1. 一种具有化学式 (III) 的化合物:



或其盐;

其中:

p 是 1;

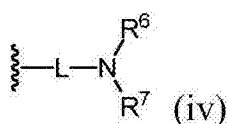
Q 的每种情况是 O;

R¹ 的每种情况独立地是

(i) 氢;

(ii) C₁₋₁₀ 烷基, 其任选取代有以下基团: 卤素、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-SH、-SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、C₃₋₁₀ 碳环基、具有环碳原子和 1-4 个选自氧、硫和氮的环杂原子的 3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或具有环碳原子和 1-4 个选自氧、硫和氮的环杂原子的 5-10 元杂芳基, 其中每个 C₃₋₁₀ 碳环基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地被 0、1、2、3、4、或 5 个 R^{dd} 基团取代; 每个 R^{aa} 和 R^{ee} 独立地为 C₁₋₁₀ 烷基, 每个 R^{bb} 和 R^{ff} 独立地为氢或 C₁₋₁₀ 烷基, 每个 R^{dd} 独立地为 C₁₋₁₀ 烷基、卤素、-OH、-OR^{ee}、-N(R^{ff})₂、-SH、-SR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}, 或 -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂; 或

(iii) 式 (iv) 的基团;



条件是至少一个 R¹ 是具有式 (iv) 的基团;

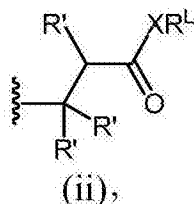
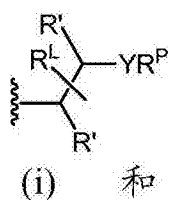
L 的每种情况独立地是任选被 =O 取代的 C₁₋₁₀ 亚烷基,

R⁶ 和 R⁷ 各自独立地为氢或具有化学式 (i) 或 (ii) 的基团;

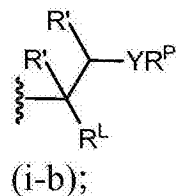
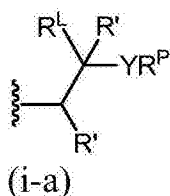
条件是 R⁶ 或 R⁷ 中至少一个是式 (i) 或 (ii) 的基团;

R² 的每种情况独立地是氢或具有化学式 (i) 或 (ii) 的基团;

化学式 (i) 和 (ii) 是:



其中化学式 (i) 的每种情况独立地是具有化学式 (i-a) 的基团或具有化学式 (i-b) 的基团:



R' 的每种情况是氢；

X 的每种情况独立地是O、S或 NR^X ，以及其中 R^X 的每种情况独立地是氢；

Y 是O；

R^P 是氢；并且

R^L 的每种情况独立地是任选被卤素取代的 C_{6-20} 烷基或任选被卤素取代的 C_{6-20} 烯基；

其中且除非另有说明：

C_{1-10} 烷基是具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃基团；

C_{1-10} 亚烷基是二价的 C_{1-10} 烷基基团；

C_{6-20} 烷基是具有6至20个碳原子的直链或支链饱和烃基团；

C_{6-20} 烯基是具有6至20个碳原子和一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃基的基团；

C_{6-14} 芳基是在芳香族环系统中具有6至14个环碳原子和零个杂原子的6-14元芳香族环系统；

杂芳基是在芳香族环系统中具有环碳原子和1、2、3、或4个环杂原子的5-14元芳香族环系统，其中每个杂原子独立地选自氧、硫或氮；

C_{3-10} 碳环基是在非芳香族环系统中具有3至10个环碳原子和零个杂原子的非芳香族环系统；和

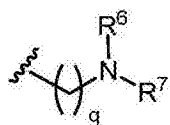
杂环基是具有环碳原子和1、2、3、或4个环杂原子的3至14元非芳香族环系统，其中每个杂原子独立地选自氧、硫或氮。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中至少一个 R^2 是氢。

3. 如权利要求1或2所述的化合物，其中各 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团。

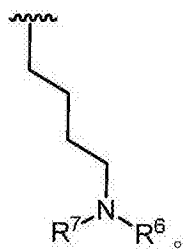
4. 如权利要求1或2所述的化合物，其中 L 是未取代的 C_{1-10} 亚烷基。

5. 如权利要求1或2所述的化合物，其中该具有化学式 (iv) 的基团具有以下化学式：

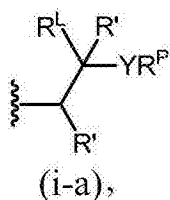


其中 q 是在1与10之间的整数，包含本数。

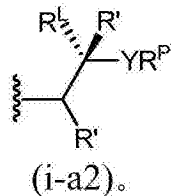
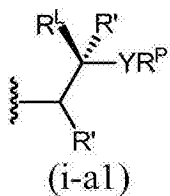
6. 如权利要求5所述的化合物，其中所述化学式 (iv) 的基团是：



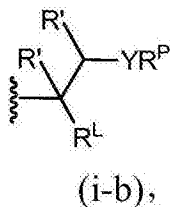
7. 如权利要求1或2所述的化合物，其中该具有化学式 (i) 的基团表示具有化学式 (i-a) 的基团：



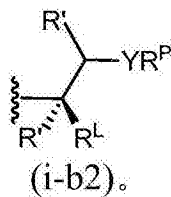
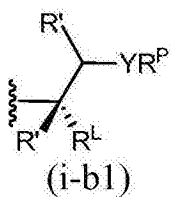
以及其中该具有化学式 (i-a) 的基团是具有化学式 (i-a1) 的基团或具有化学式 (i-a2) 的基团:



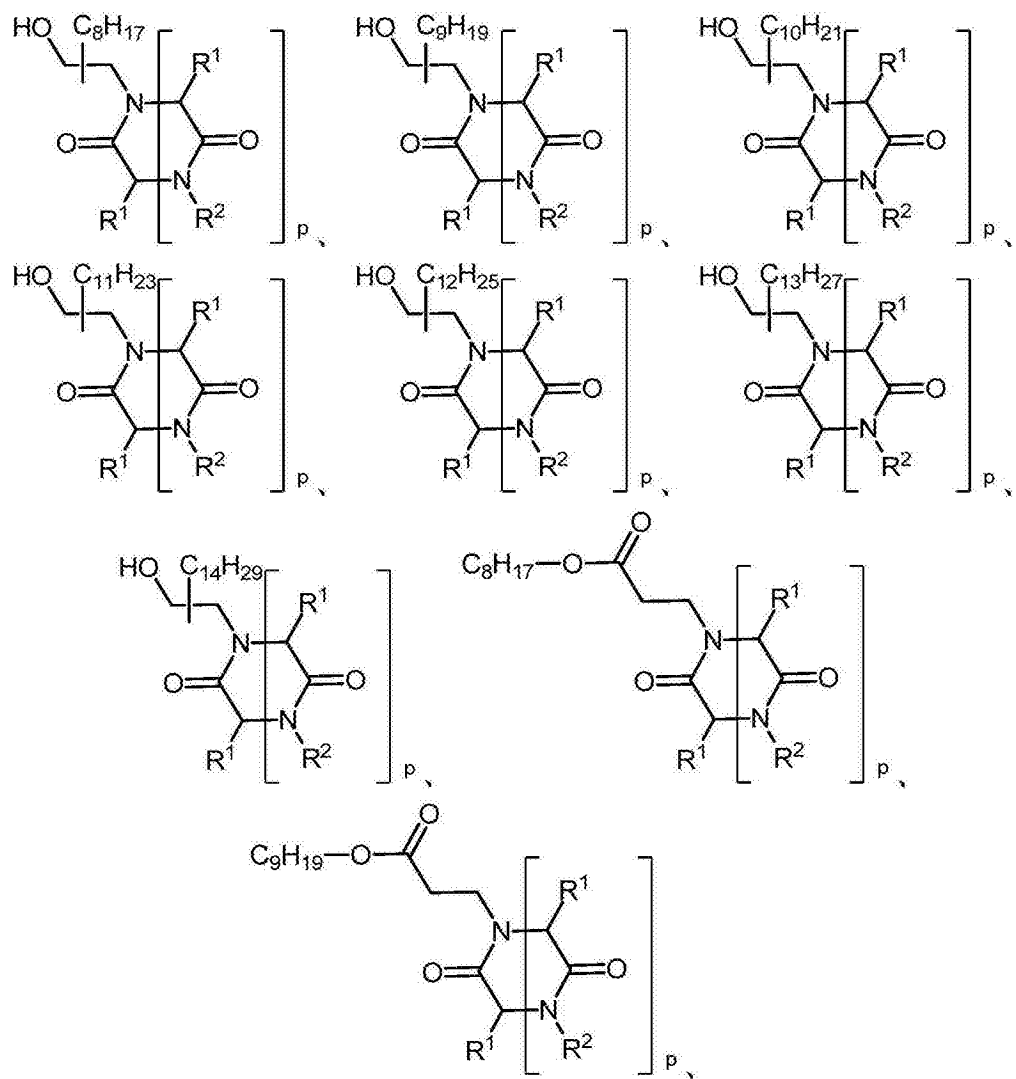
8. 如权利要求1或2所述的化合物, 其中该具有化学式 (i) 的基团代表具有化学式 (i-b) 的基团:



以及其中具有化学式 (i-b) 的基团是具有化学式 (i-b1) 的基团或具有化学式 (i-b2) 的基团:

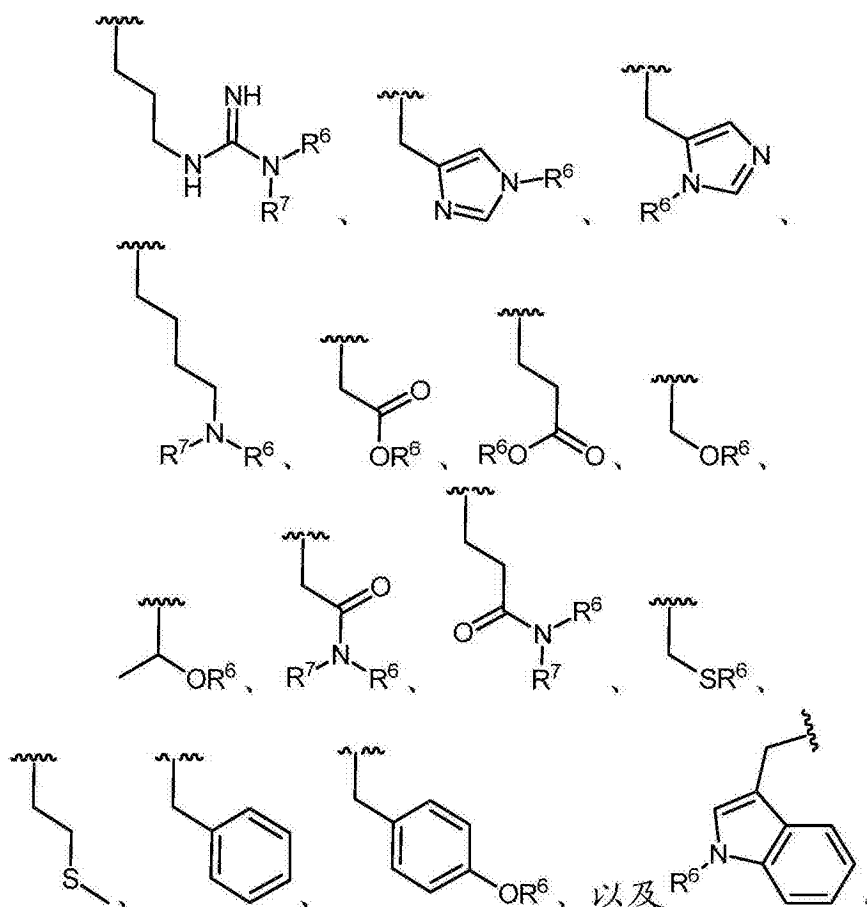


9. 化合物, 其选自



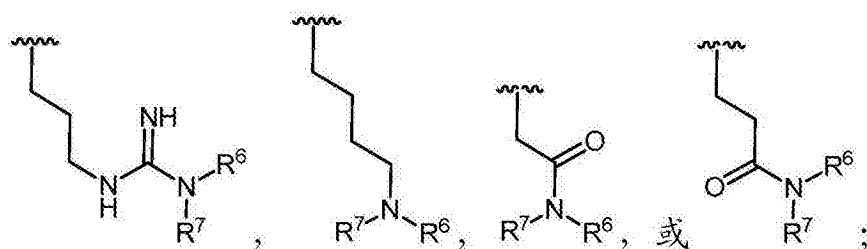
p为1;且

R^1 选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、



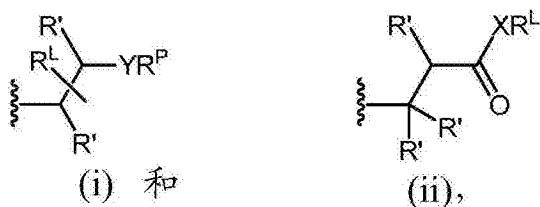
其中 R^6 和 R^7 各自独立地为氢、当连接至氮原子时的氮保护基团,或具有化学式(i)或(ii)的基团;

条件是至少一个 R^1 是具有以下化学式的基团:

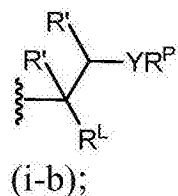
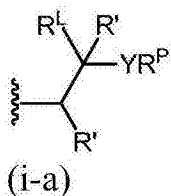


R^2 的每种情况独立地是氢或具有化学式(i)或(ii)的基团;

化学式(i)和(ii)是:



其中化学式(i)的每种情况独立地是具有化学式(i-a)的基团或具有化学式(i-b)的基团:



R' 的每种情况是氢；

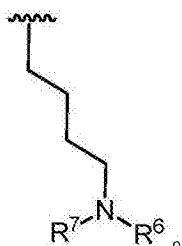
X 的每种情况独立地是O、S或 NR^X ，以及其中 R^X 的每种情况独立地是氢；

Y 是O；

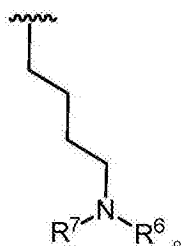
R^P 是氢；并且

R^L 的每种情况独立地是任选被卤素取代的 C_{6-20} 烷基或任选被卤素取代的 C_{6-20} 烯基。

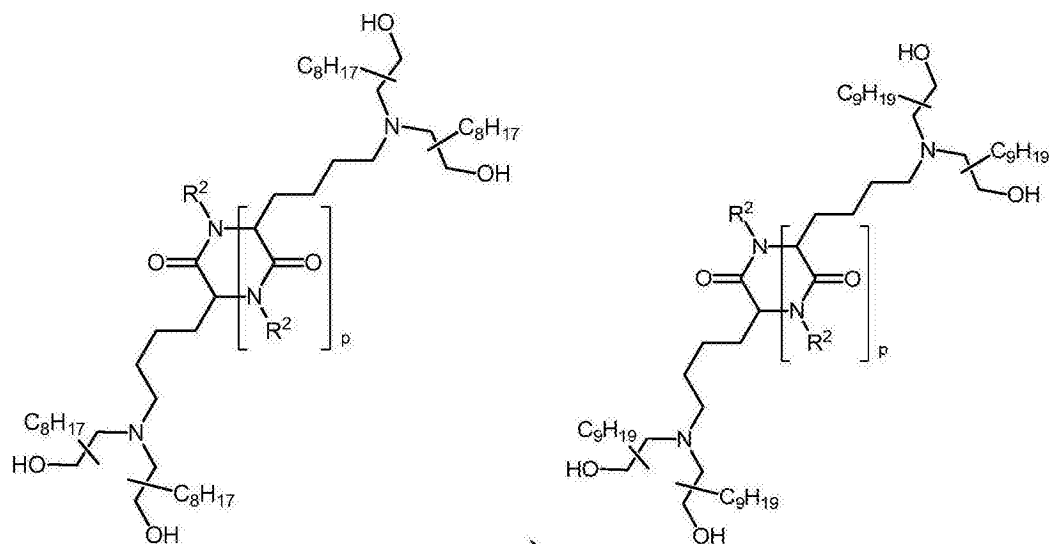
10. 如权利要求9所述的化合物，条件是至少一个 R^L 是下式的基团：

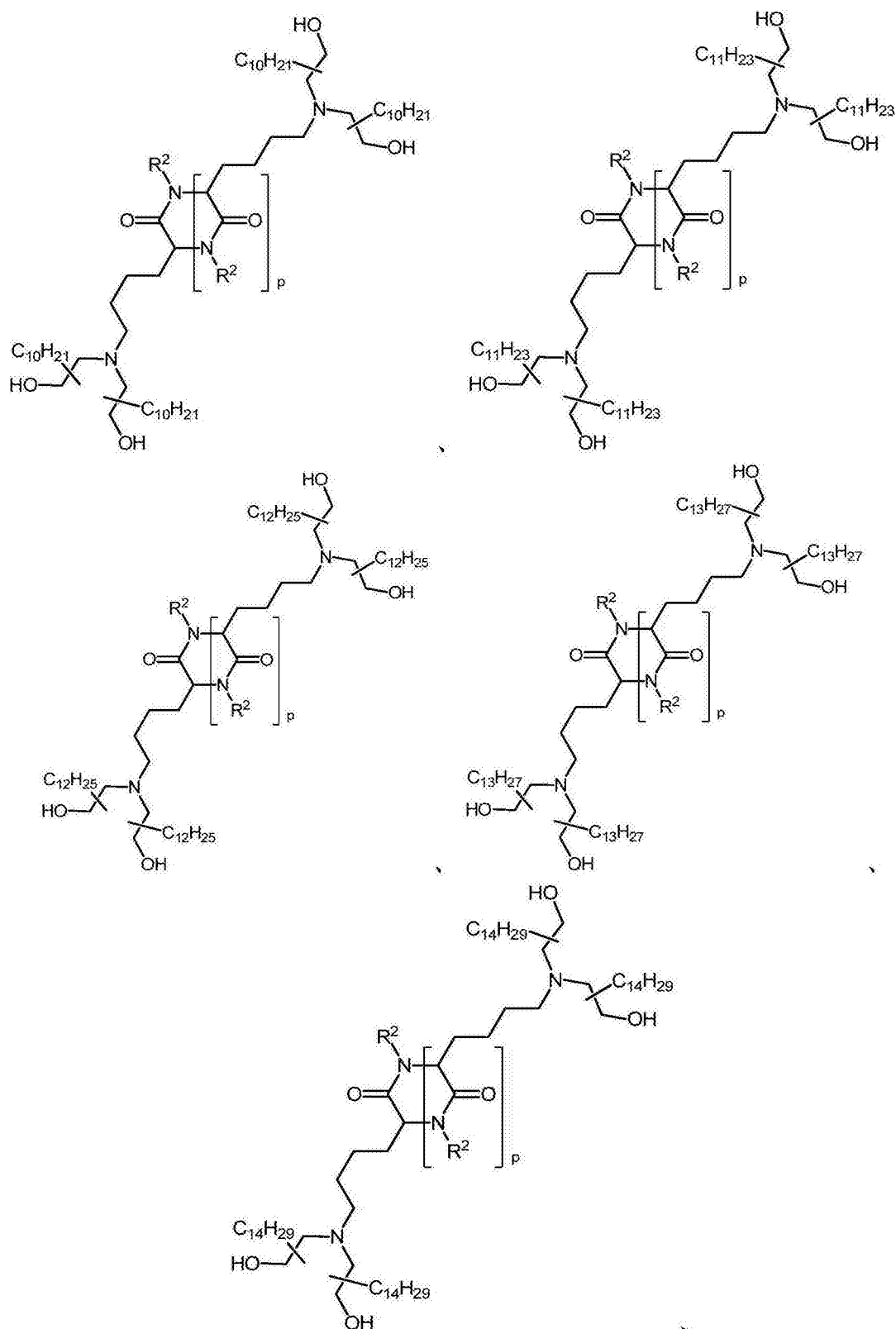


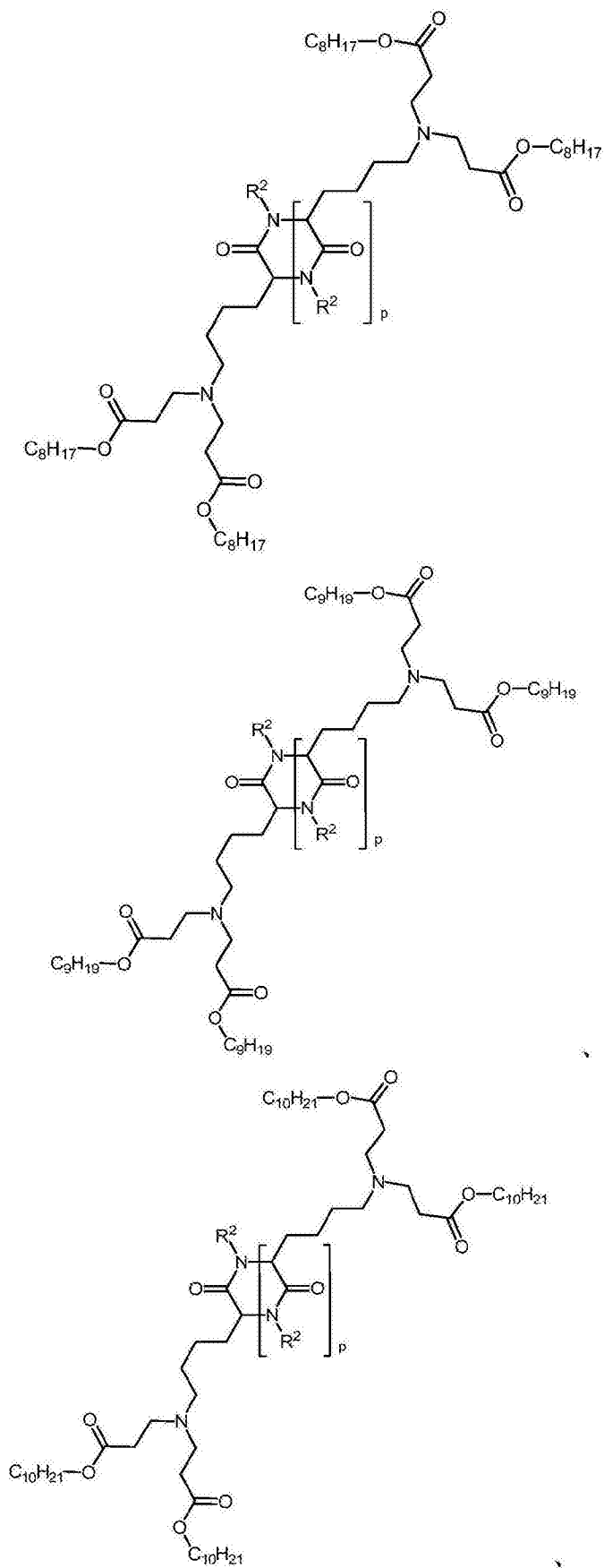
11. 如权利要求9所述的化合物，条件是 R^L 的每种情况是下式的基团：

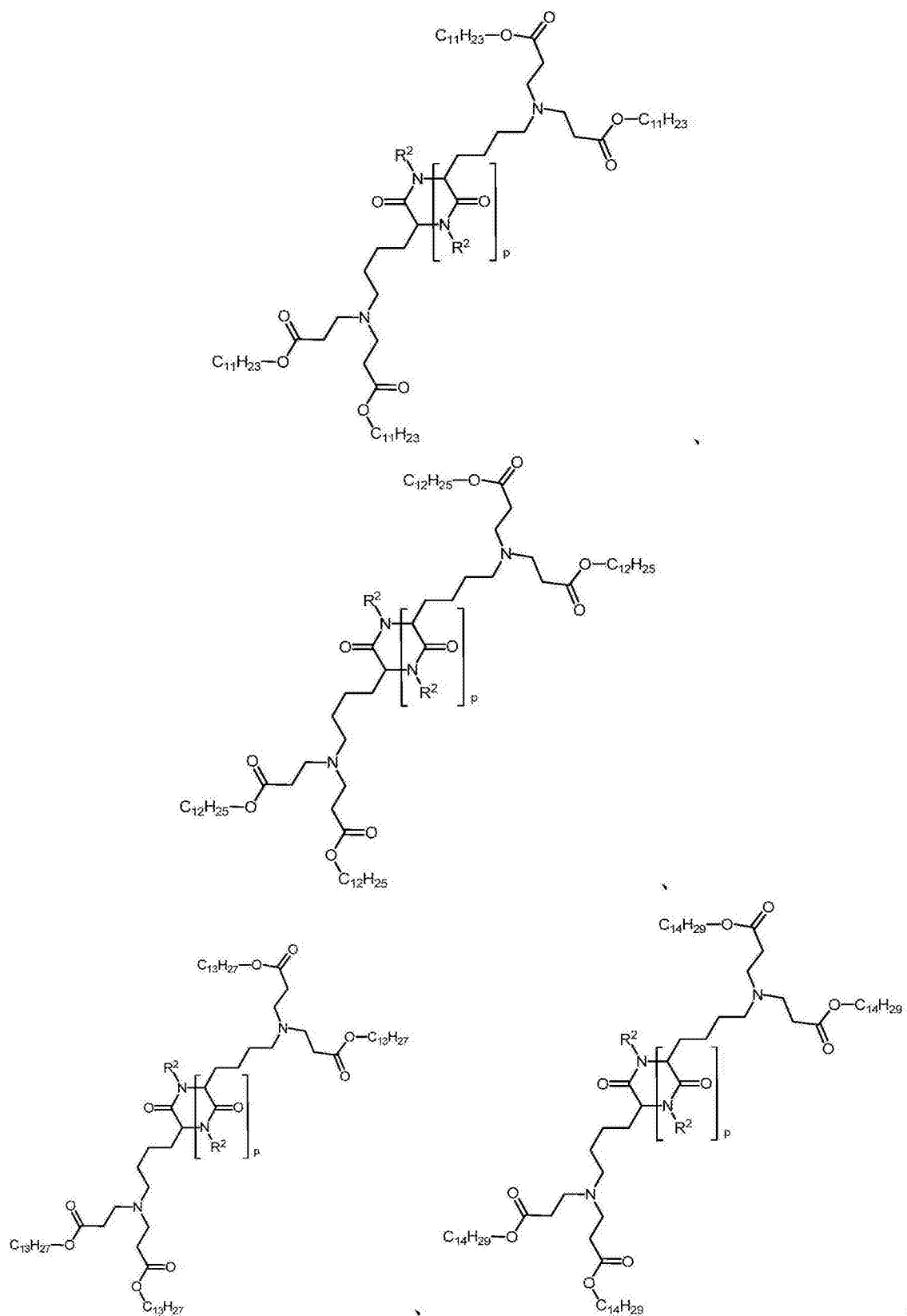


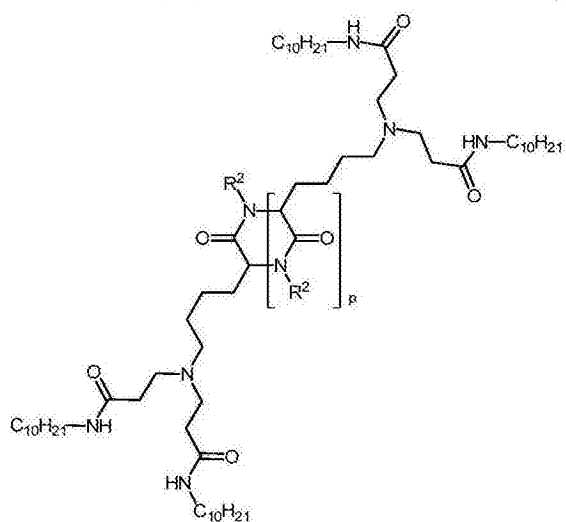
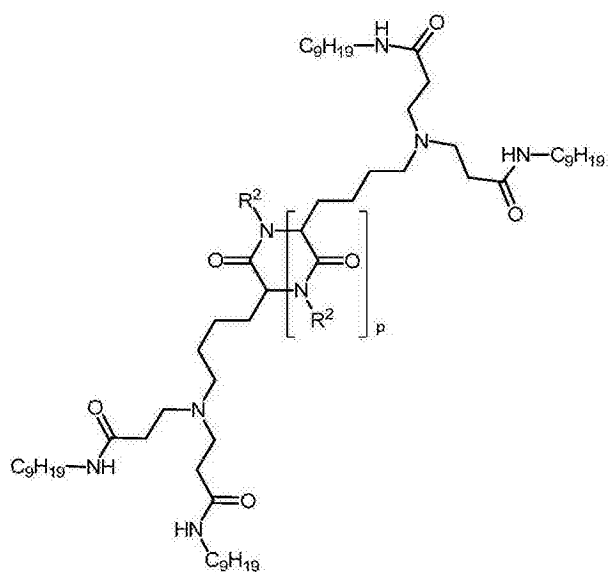
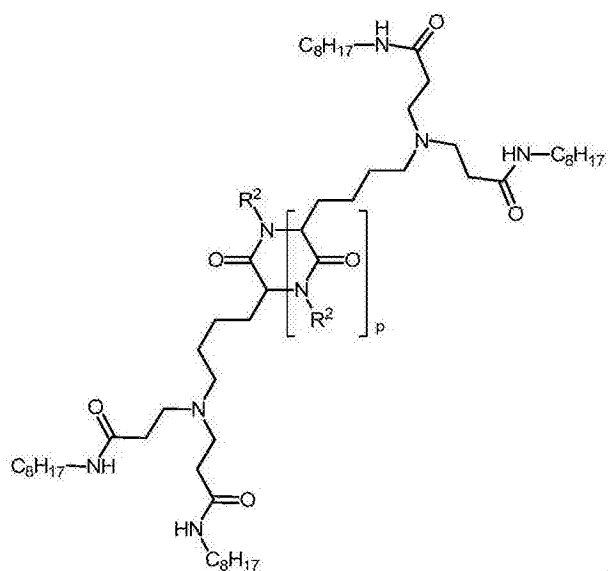
12. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物选自

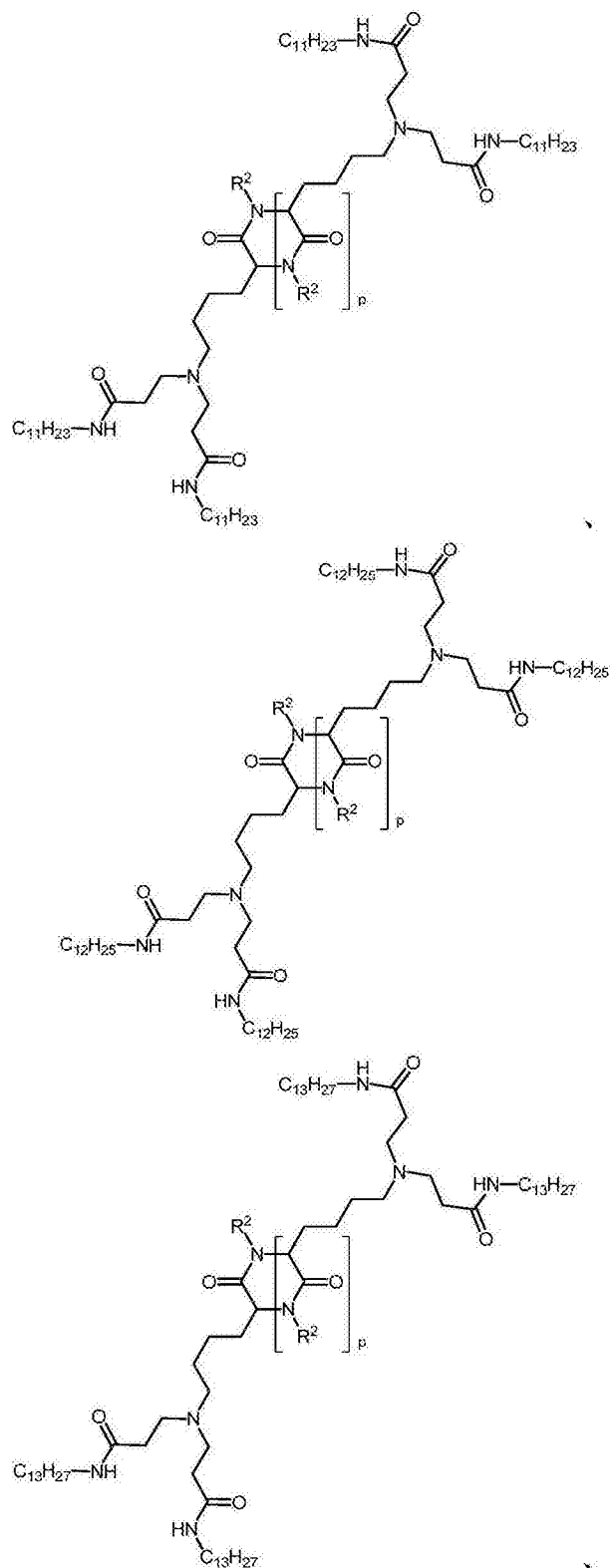


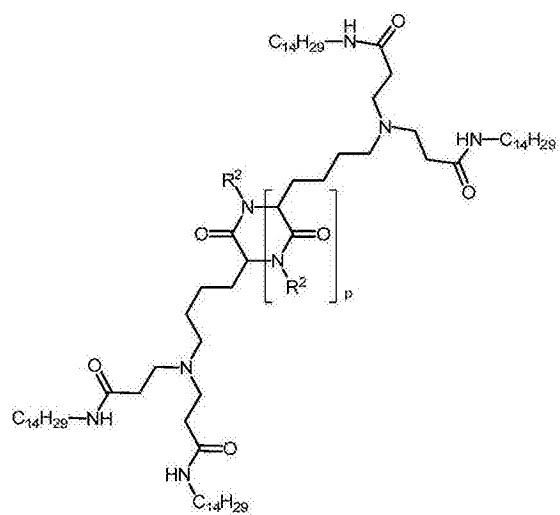






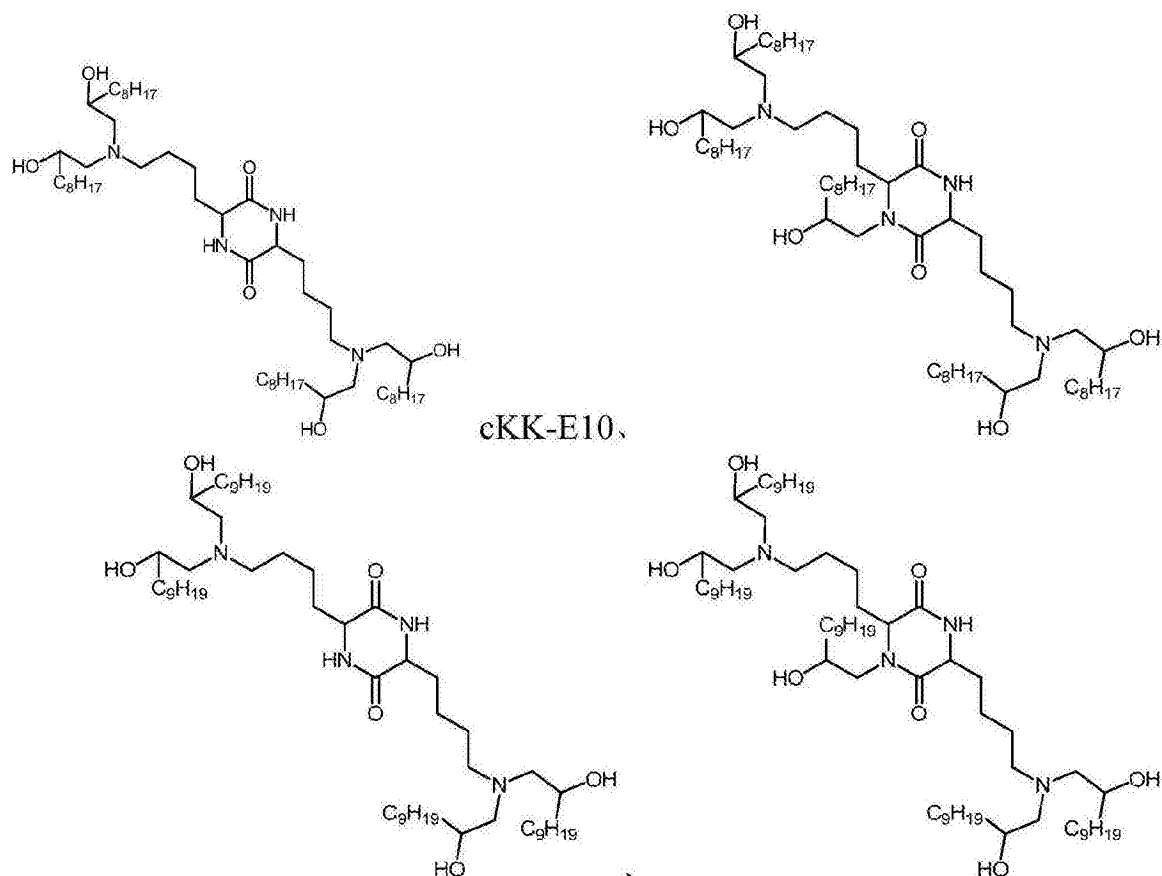


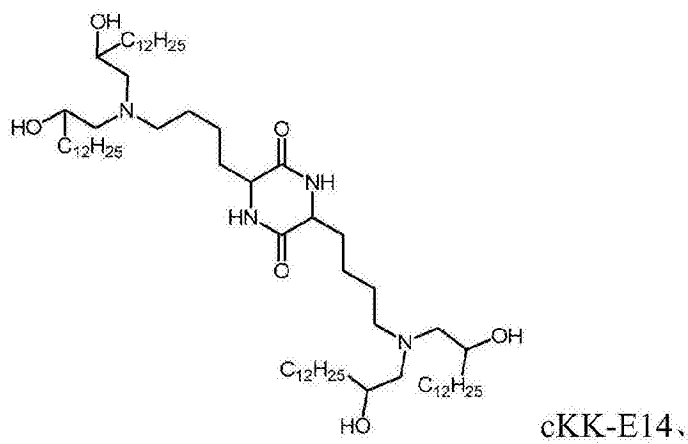
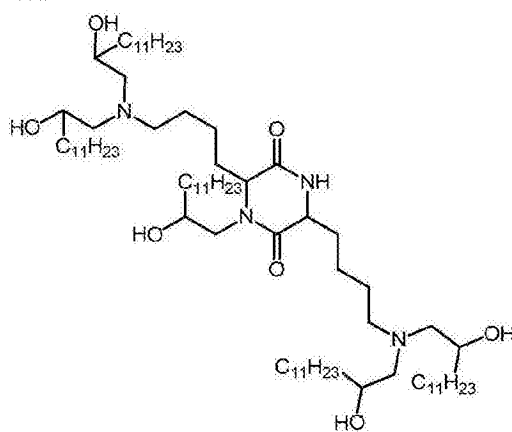
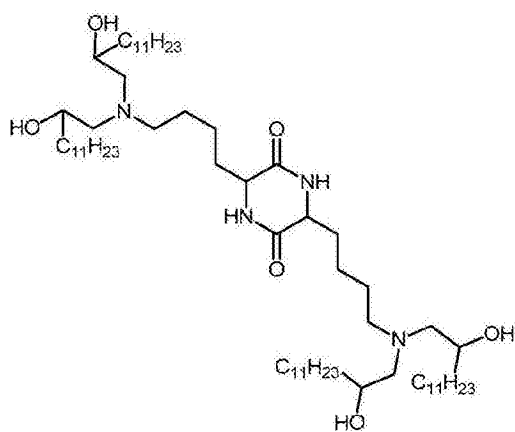
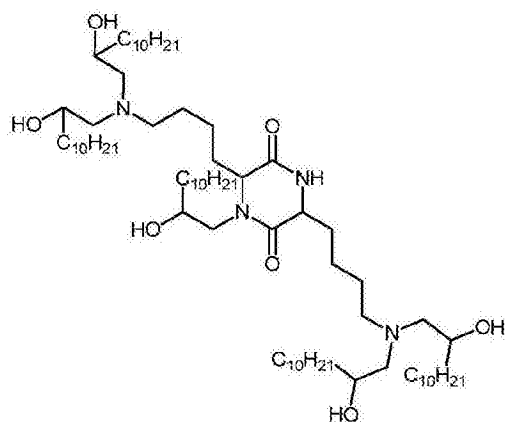
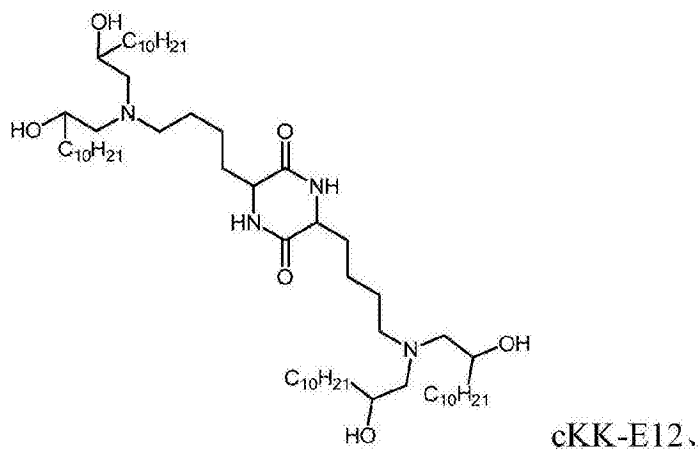


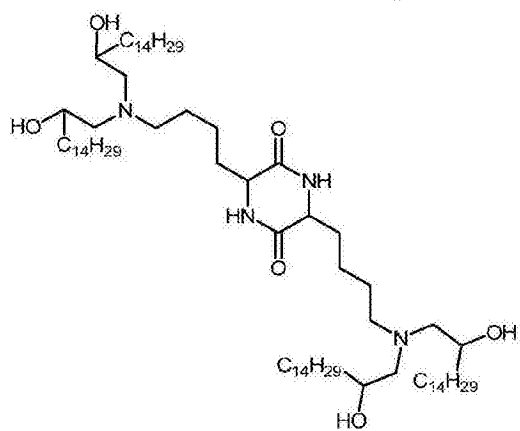
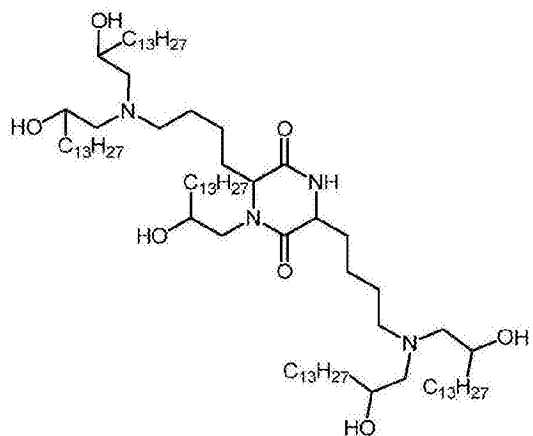
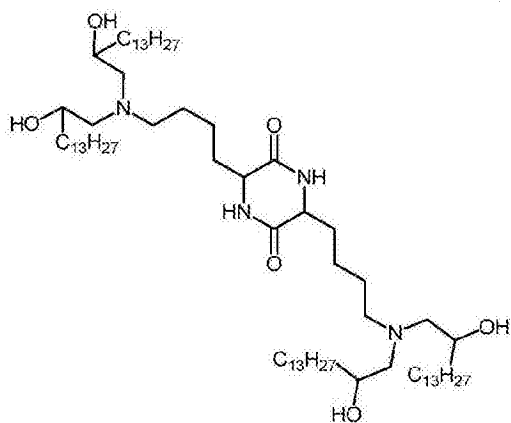
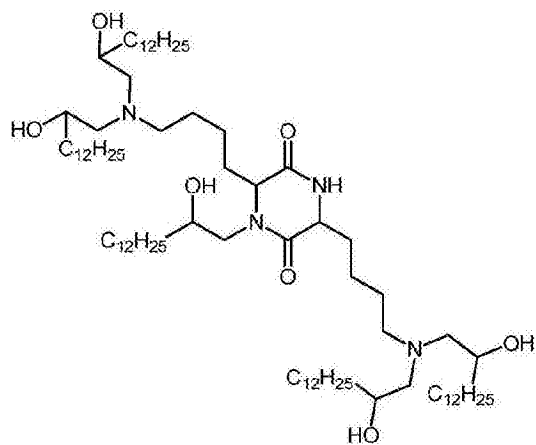


及其盐,其中p为1。

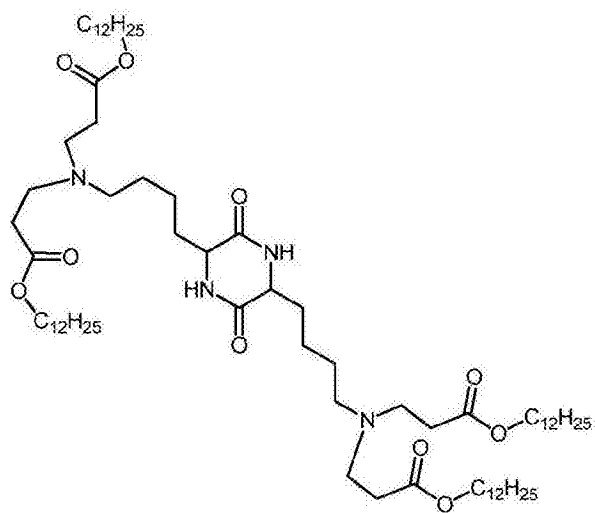
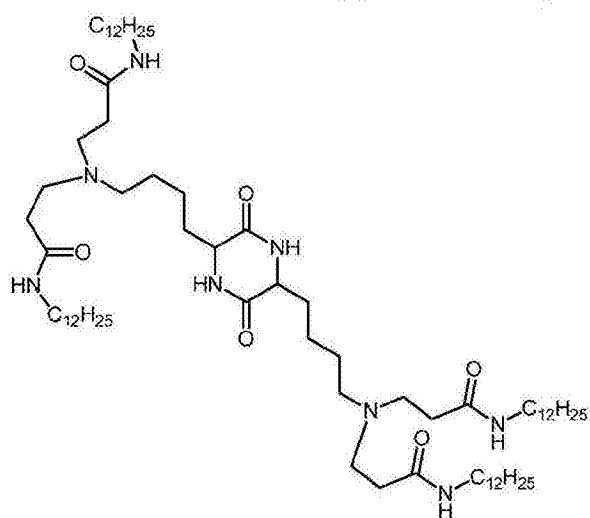
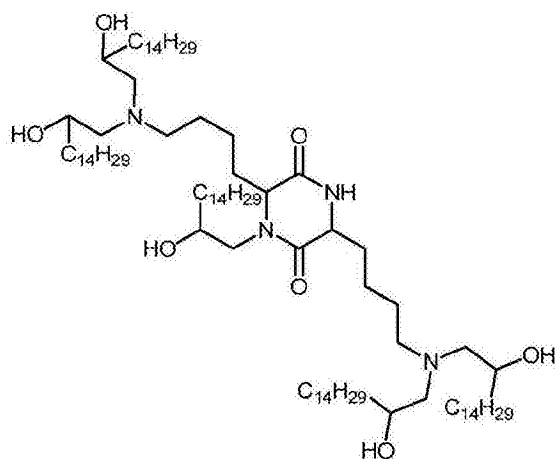
13. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:



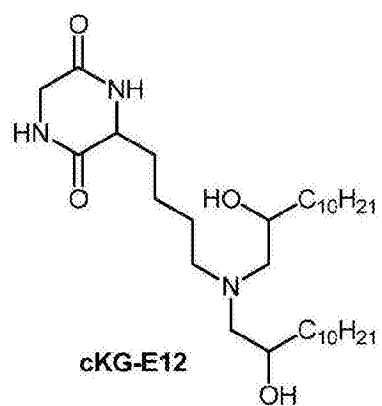




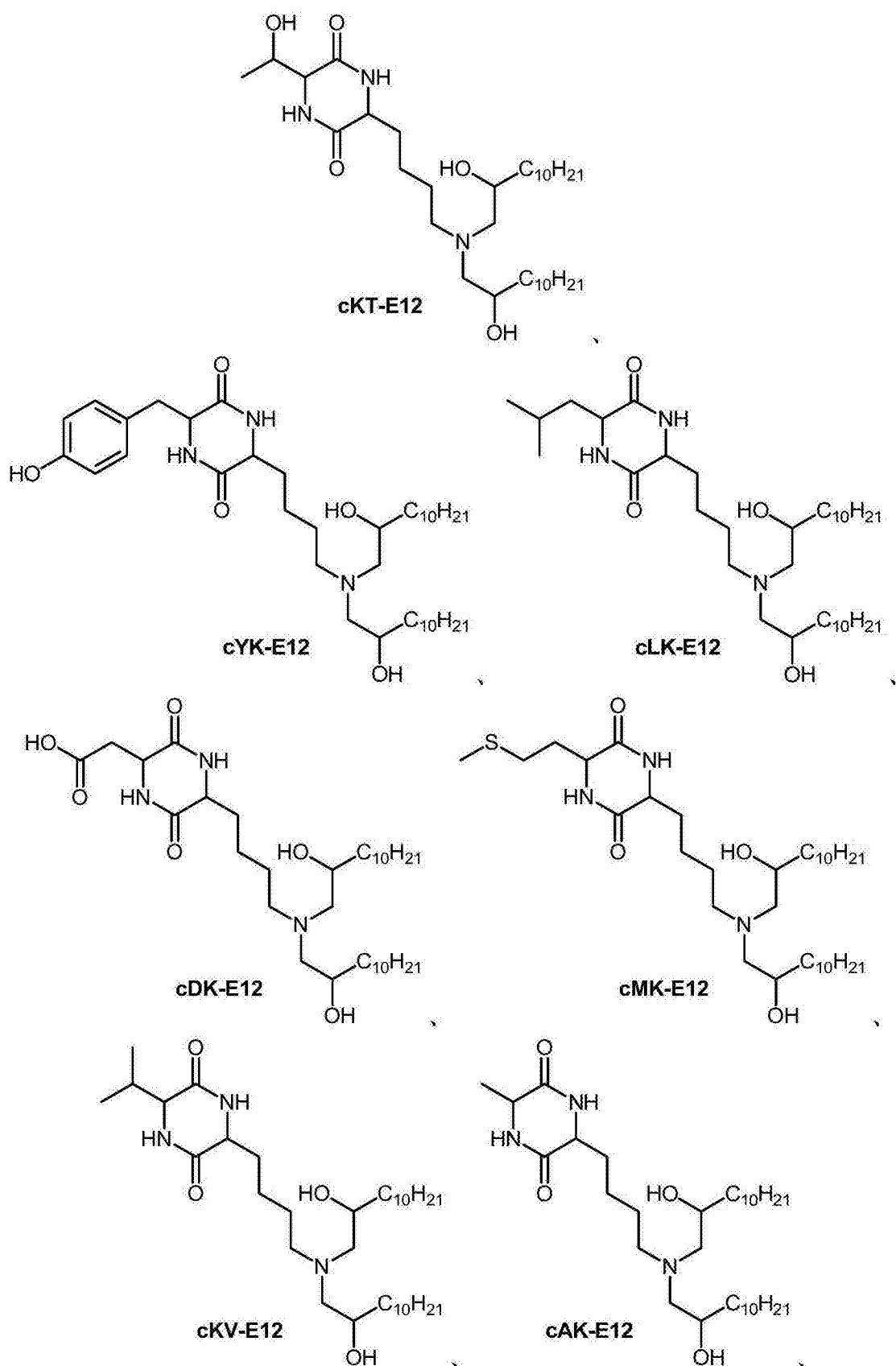
cKK-E16,

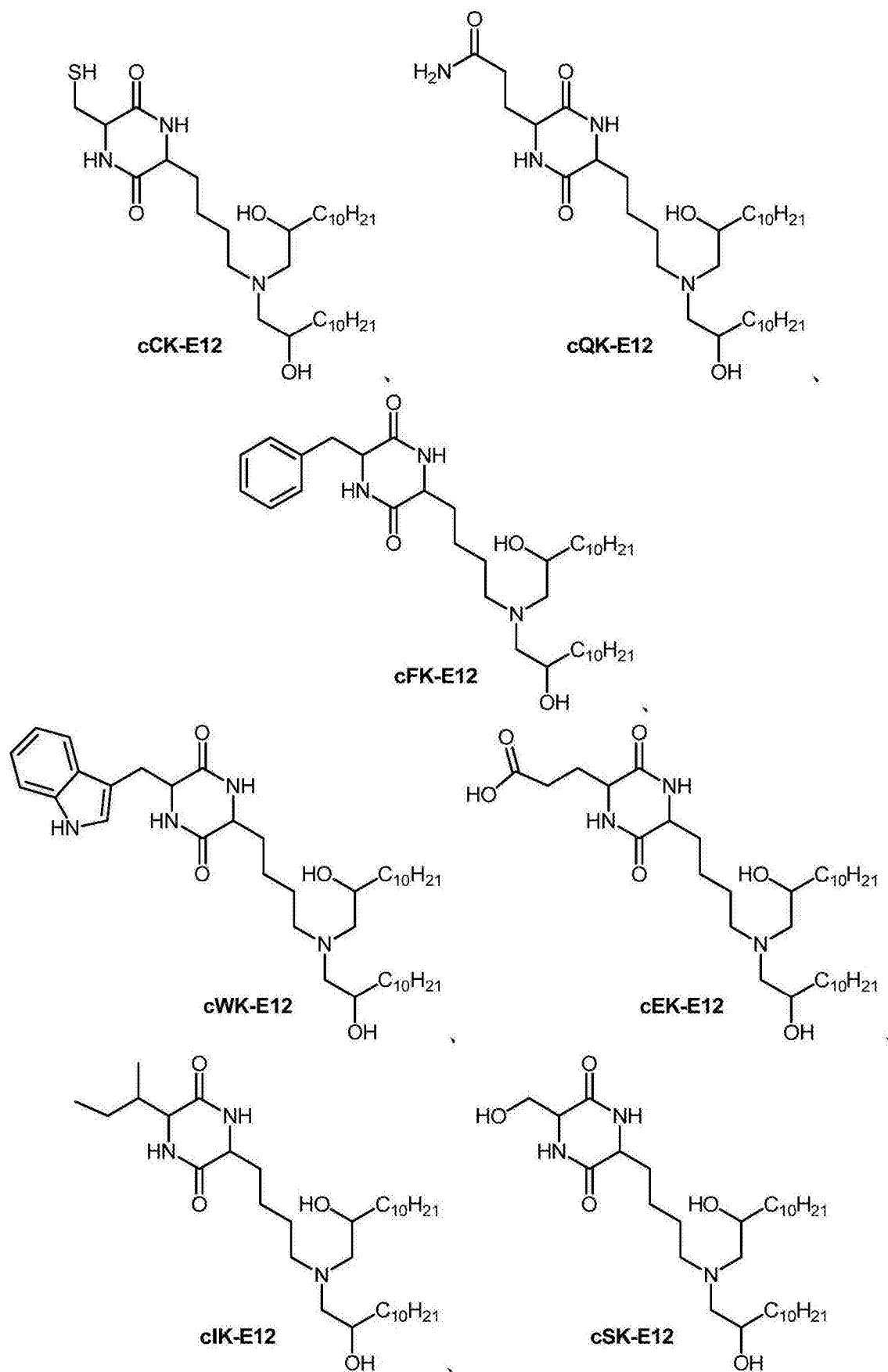


cKK-O12、



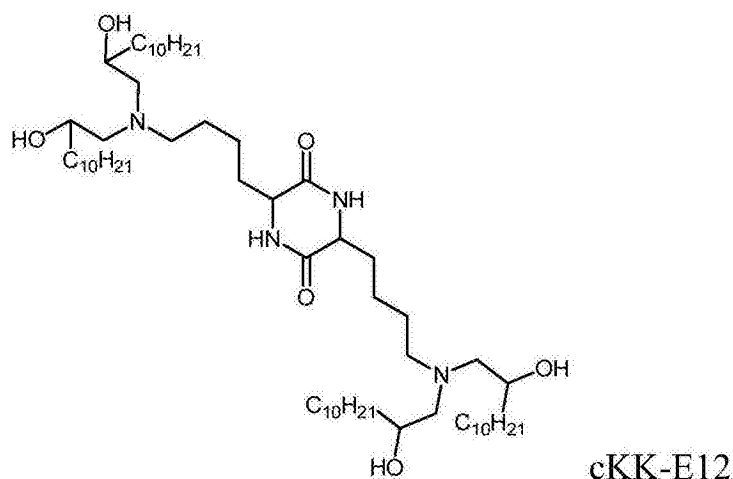
cKG-E12





及其盐。

14. 如权利要求13所述的化合物, 其中该化合物为:



或其盐。

15. 一种组合物, 该组合物包含如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其盐、选自有机分子、无机分子、靶向剂、同位素标记的化学化合物、免疫剂、或适用于生物加工的药剂, 以及赋形剂, 该药剂与该化合物不是共价连接的。

16. 如权利要求15所述的组合物, 其中该组合物是化妆品组合物。

17. 如权利要求15所述的组合物, 其中该组合物是营养制品组合物。

18. 如权利要求15所述的组合物, 其中该组合物是具有非医疗应用的组合物。

19. 如权利要求18所述的组合物, 其中该具有非医疗应用的组合物是适用作食物组分、用于灭火、用于消毒表面、或用于油清理的乳液或乳化剂。

20. 如权利要求15所述的组合物, 其中该组合物是药用组合物。

21. 如权利要求15-20任一项所述的组合物, 其中该组合物进一步包含胆固醇。

22. 如权利要求15-20任一项所述的组合物, 其中该组合物进一步包含PEG化的脂质。

23. 如权利要求15-20任一项所述的组合物, 其中该组合物进一步包含磷脂。

24. 如权利要求15-20任一项所述的组合物, 其中该组合物进一步包含载脂蛋白。

25. 如权利要求15-20任一项所述的组合物, 其中该药剂是有机分子。

26. 如权利要求15-20任一项所述的组合物, 其中该药剂是核酸、蛋白质或肽。

27. 如权利要求15-20任一项所述的组合物, 其中该药剂是疫苗或多核苷酸。

28. 如权利要求27所述的组合物, 其中该药剂是多核苷酸, 并且该多核苷酸是DNA。

29. 如权利要求27所述的组合物, 其中该药剂是多核苷酸, 并且该多核苷酸是RNA。

30. 如权利要求29所述的组合物, 其中该RNA是RNAi、dsRNA、siRNA、shRNA、miRNA、或反义RNA。

31. 如权利要求27所述的组合物, 其中该药剂是多核苷酸, 且所述多核苷酸编码蛋白质或肽。

32. 如权利要求15-20任一项所述的组合物, 其中该组合物是呈颗粒的形式。

33. 如权利要求32所述的组合物, 其中该颗粒是纳米颗粒或微颗粒。

34. 如权利要求32所述的组合物, 其中该颗粒是胶束、脂质体、或脂质体复合物。

35. 如权利要求32所述的组合物, 其中该颗粒封装所述药剂。

36. 一种筛选化合物库的方法, 该方法包括:

提供多个不同的权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其盐; 并且

用该化合物库进行至少一种测定以便确定所希望的特性的存在或不存在，

其中该所希望的特性是结合多核苷酸的能力、结合肝素的能力、结合小分子的能力、结合蛋白质的能力、增加转染效率的能力、和/或药剂的细胞内递送。

37. 如权利要求20-35中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗受试者所患有的疾病、病症或病状的药物中的用途，其中所述疾病、病症或病状选自：增生性病症、炎性病症、自身免疫性病症、疼痛病状、肝病、以及家族性淀粉样神经病。

38. 如权利要求20-35中任一项所述的药物组合物在制备用于将多核苷酸递送至细胞的药物中的用途。

39. 如权利要求38所述的用途，其中该多核苷酸是DNA。

40. 如权利要求38所述的用途，其中该多核苷酸是RNA。

41. 如权利要求40所述的用途，其中该RNA是RNAi、dsRNA、siRNA、shRNA、miRNA、或反义RNA。

42. 如权利要求40所述的用途，其中一旦将该RNA递送至该细胞中，该RNA便能够干扰该生物细胞中的特异性基因的表达。

43. 如权利要求38所述的用途，其中所述多核苷酸编码蛋白质或肽。

能够形成药物封装微球的在N末端上官能化的氨基酸衍生物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据美国法典第35篇第119条(e)款要求2011年10月27日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.61/552,423的优先权,该临时专利申请通过引用并入本文。

[0003] 政府支持

[0004] 本发明是根据由美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)授予的批准号R37EB000244在政府支持下进行的。政府对本发明享有一些权利。

[0005] 发明背景

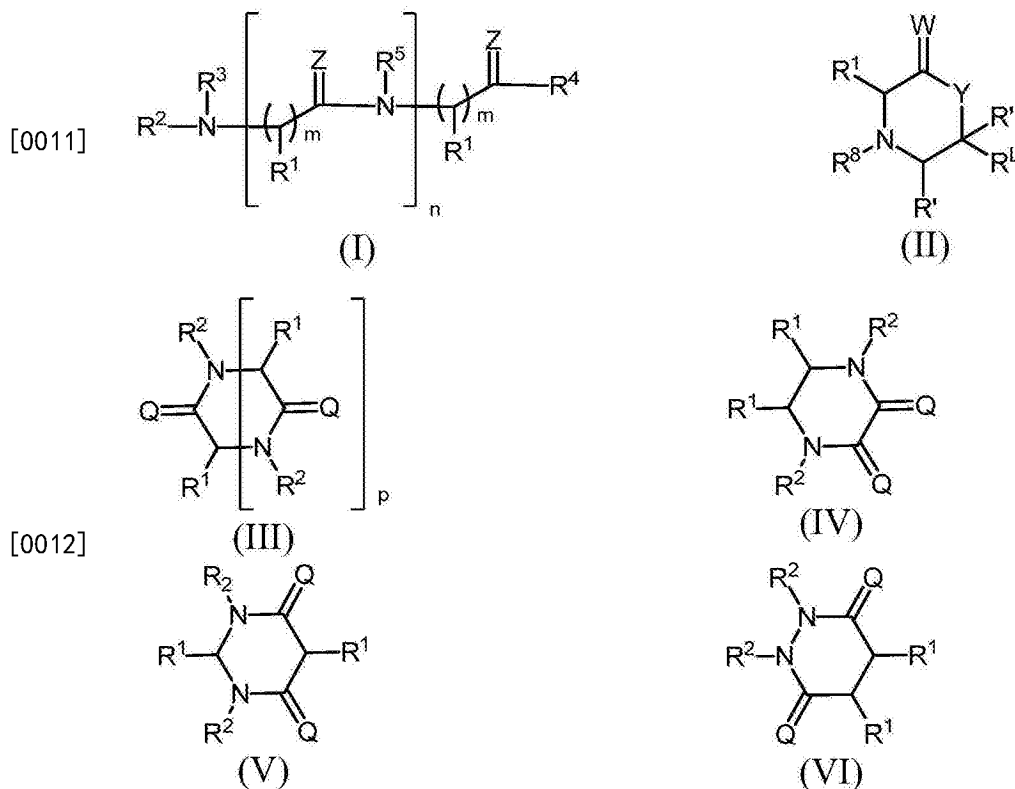
[0006] 梅洛(Mello)和法耶(Fire)在1998年报道了经由RNA干扰(RNAi)使基因沉默的能力。参见法耶等人,自然(Nature)(1998)391:806-811。从那以后,科学家们纷纷利用由靶向基因敲除(knockdown)驱动的巨大治疗潜力。这一点通过以下事实得到证实:人类中的小干扰RNA(siRNA)介导的RNAi的第一个报道仅在该现象描述于秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)中之后十二年报道。参见戴维斯(Davis)等人,自然(2010)464:1067-1070。众所周知,遗传药物的开发因不能有效地体内递送核酸而被减缓。当未受保护时,注射到血流中的遗传物质可以被DNA酶和RNA酶降解,或者,如果未被降解,那么该遗传物质可以刺激免疫应答。参见,例如,怀特海德(Whitehead)等人,药物发现自然评论(Nature Reviews Drug Discovery)(2009)8:129-138;罗宾斯(Robbins)等人,寡核苷酸(Oligonucleotides)(2009)19:89-102。完整的siRNA然后必须进入胞质溶胶,其中反义链并入到RNA诱导的沉默复合物(RISC)中(怀特海德同上)。RISC与互补mRNA序列缔合并降解这些互补mRNA序列,从而防止靶mRNA翻译成蛋白质,即使该基因“沉默”。

[0007] 为了克服递送中的困难,核苷酸已经与多种各样的递送系统复合,这些递送系统包括聚合物、脂质、无机纳米颗粒、以及病毒。参见,例如,皮尔(Peer)等人,自然纳米技术(Nature Nanotechnology), (2007)2:751-760。然而,尽管来自呼吸道合胞病毒和肝癌治疗的正在进行的临床试验的数据很有前景(参见,例如,扎莫拉(Zamora)等人,美国呼吸与危重症监护医学杂志(Am.J.Respir.Crit.Care Med.)(2011)183:531-538),但是siRNA的临床使用仍然需要开发更安全和更有效的递送系统。为此,已经开发了许多脂质样分子,包括聚 β -氨基酯和氨基醇脂质。参见,例如,PCT申请公开号W02002/031025;W02004/106411;W02008/011561;W02007/143659;W02006/138380;以及W02010/053572。氨基酸、肽、多肽-脂质(APPL)还已经被研究用于多种应用,包括用作治疗剂、生物表面活性剂、以及核苷酸递送系统。参见,例如,朱利亚尼(Giuliani)等人,细胞与分子生命科学(Cellular and Molecular Life Sciences)(2011)68:2255-2266;池田(Ikeda)等人,当今医药化学(Current Medicinal Chemistry)(2007)14:111263-1275;森(Sen),实验医学和生物学进展(Advances in Experimental Medicine and Biology)(2010)672:316-323;以及达曼(Damen)等人,控制释放杂志(Journal of Controlled Release)(2010)145:33-39。然而,仍然需要研究和开发具有改进特性的新的APPL系统,如新的和改进的APPL核苷酸递送系统。

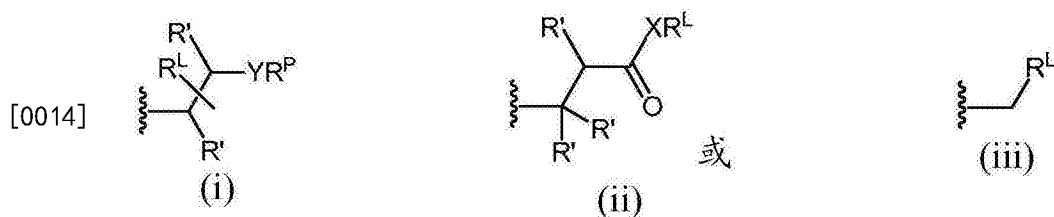
[0008] 发明概述

[0009] 在此描述的是本发明的化合物和组合物,在具体实施方式中,这些化合物和组合物是以不同基团(如亲脂性基团)与氨基酸、线性或环状肽、线性或环状多肽、或其结构异构体的氨基或酰胺基的共轭为特征的,以提供本发明的化合物,在此被统称为“APPL”。这类APPL被认为适用于多种应用,例如,改进的核苷酸递送。

[0010] 示例性APPL包括但不限于,具有化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、以及(VI)的化合物、以及其盐,如在此所描述:



[0013] 其中m、n、p、R'、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸、Z、W、Y、以及Z是如在此所定义,其条件是APPL包含具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团的至少一种情况:



[0015] 其中:

[0016] R'的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基;

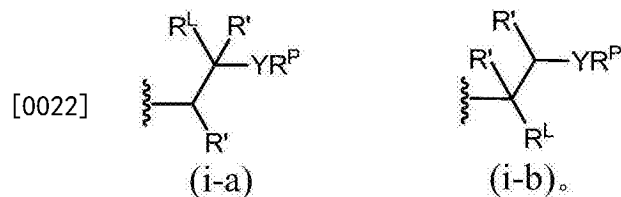
[0017] X是O、S、NR^X,其中R^X是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

[0018] Y是O、S、NR^Y,其中R^Y是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

[0019] R^P是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、或当连接至氮原子时的氮保护基团;并且

[0020] R^L 是任选取代的 C_{1-50} 烷基、任选取代的 C_{2-50} 烯基、任选取代的 C_{2-50} 炔基、任选取代的杂 C_{1-50} 烷基、任选取代的杂 C_{2-50} 烯基、任选取代的杂 C_{2-50} 炔基、或聚合物。

[0021] 在具体实施方式中, 具有化学式 (i) 的基团表示具有化学式 (i-a) 的基团或具有化学式 (i-b) 的基团:



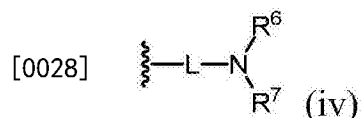
[0023] 在具体实施方式中, 具有化学式 (i-a) 的基团是具有化学式 (i-a1) 的基团或具有化学式 (i-a2) 的基团:



[0025] 在具体实施方式中, 具有化学式 (i-b) 的基团是具有化学式 (i-b1) 的基团或具有化学式 (i-b2) 的基团:



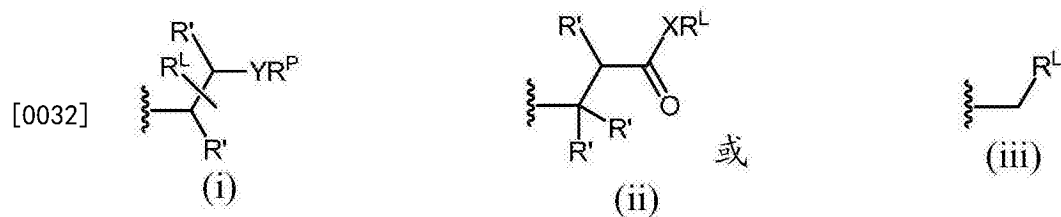
[0027] 在具体实施方式中, R^L 的至少一种情况是具有以下化学式的基团:



[0029] 其中 L 是任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的杂亚烷基、任选取代的杂亚烯基、任选取代的杂亚炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基、或任选取代的亚杂芳基, 并且

[0030] R^6 和 R^7 独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、以及氮保护基团;

[0031] 其条件是 R^6 和 R^7 的至少一种情况是具有以下化学式的基团:



[0033] 其中:

[0034] R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基;

[0035] X是O、S、NR^X，其中R^X是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团；

[0036] Y是O、S、NR^Y，其中R^Y是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团；

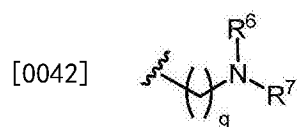
[0037] R^P是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、或当连接至氮原子时的氮保护基团；并且

[0038] R^L是任选取代的C₁₋₅₀烷基、任选取代的C₂₋₅₀烯基、任选取代的C₂₋₅₀炔基、任选取代的杂C₁₋₅₀烷基、任选取代的杂C₂₋₅₀烯基、任选取代的杂C₂₋₅₀炔基、或聚合物。

[0039] 在具体实施方式中，R'的每种情况是氢。

[0040] 在具体实施方式中，L是任选取代的亚烷基。

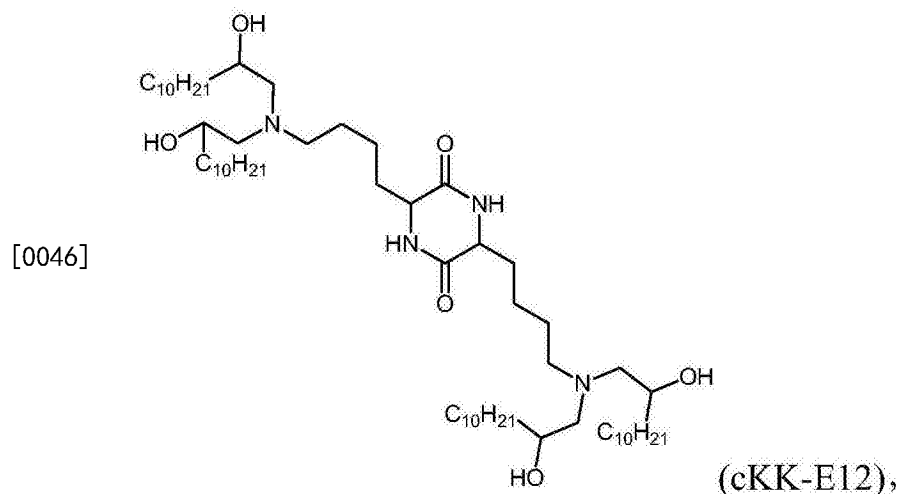
[0041] 在具体实施方式中，具有化学式 (iv) 的基团具有化学式：



[0043] 其中q是1与50之间的整数，包含本数。

[0044] 在具体实施方式中，R^L的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。

[0045] 本发明的示例性APPL是化合物 (cKK-E12)：



[0047] 或其盐。

[0048] 在另一方面，提供包含APPL或其盐的组合物。

[0049] 例如，在具体实施方式中，提供包含APPL或其盐以及任选地赋形剂的组合物，其中该APPL是氨基酸、线性或环状肽、线性或环状多肽、或其结构异构体，并且其中该APPL的氨基或酰胺基与具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团共轭。在具体实施方式中，具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团连接至APPL骨架上存在的氨基。在具体实施方式中，该组合物是药用组合物、化妆品组合物、营养制品组合物、或具有非医学应用的组合物。在具体实施方式中，具有非医学应用的组合物是适用作食物组分、用于灭火、用于消毒表面、或用于油清理的乳液或乳化剂。

[0050] 在具体实施方式中，该组合物进一步包含药剂。在具体实施方式中，该药剂是有机

分子、无机分子、核酸、蛋白质、肽、多核苷酸、靶向剂、同位素标记的化学化合物、疫苗、免疫剂、或适用于(例如)在蛋白质的细胞内制造中生物加工的药剂。在具体实施方式中,该药剂是多核苷酸,并且该多核苷酸是DNA或RNA。在具体实施方式中,RNA是RNAi、dsRNA、siRNA、shRNA、miRNA或反义RNA。在具体实施方式中,该药剂与该APPL不是共价连接的,例如,该药剂与该APPL是彼此非共价复合的。然而,在具体实施方式中,该药剂与该APPL是共价连接的。

[0051] 在具体实施方式中,该组合物是呈颗粒的形式。在具体实施方式中,该颗粒是纳米颗粒或微颗粒。在具体实施方式中,该颗粒是胶束、脂质体或脂质体复合物(lipoplex)。在具体实施方式中,该颗粒封装药剂,例如,待递送的药剂。

[0052] 在另一方面,提供将多核苷酸递送至生物细胞的方法,该方法包括提供包含APPL、或其盐以及多核苷酸的组合物,并且将该组合物在足以有助于该多核苷酸递送到该生物细胞的内部中的条件下暴露于该生物细胞;其中该APPL是氨基酸、线性或环状肽、或线性或环状多肽、或其结构异构体,其中该APPL的氨基或酰胺基与具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团共轭。在具体实施方式中,该多核苷酸是DNA或RNA。在具体实施方式中,RNA是RNAi、dsRNA、siRNA、shRNA、miRNA、或反义RNA。在具体实施方式中,一旦将RNA递送至细胞中,该RNA就能够干扰该生物细胞中的特异性基因的表达。

[0053] 在又另一方面,提供筛选方法。例如,在一个实施方式中,提供一种筛选化合物库的方法,该方法包括提供多个不同的APPL或其盐,并且用该化合物库进行至少一个测定以便确定所希望的特性的存在或不存在;其中该APPL是氨基酸、线性或环状肽、或线性或环状多肽、或其结构异构体,其中该APPL的氨基或酰胺基与具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团共轭。在具体实施方式中,所希望的特性是在水中的溶解度、在不同pH下的溶解度、结合多核苷酸的能力、结合肝素的能力、结合小分子的能力、结合蛋白质的能力、形成微颗粒的能力、增加转染效率的能力、支持细胞生长的能力、支持细胞附着的能力、支持组织生长的能力、和/或APPL和/或与其复合或连接的药剂细胞内递送以帮助生物加工。

[0054] 在仍又另一方面,提供使用本发明的APPL用于治疗不同疾病、病症或病状的方法。例如,在具体实施方式中,提供一种治疗受试者所患有的疾病、病症或病状的方法,该方法包括向有需要的受试者给予有效量的APPL或其盐,其中该APPL是氨基酸、线性或环状肽、或线性或环状多肽、或其结构异构体,其中该APPL的氨基或酰胺基与具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团共轭。

[0055] 在此阐述本发明的一个或多个实施方式的细节。根据详细说明、附图、实施例以及权利要求书,本发明的其他特征、目的、以及优点将是清楚的。

[0056] 定义

[0057] 化学定义

[0058] 下文更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版本,化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版,内封面来鉴别,并且特定官能团一般如其中所描述来定义。另外,有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述于以下中:有机化学(Organic Chemistry),托马斯·索雷尔(Thomas Sorrell),大学科学书籍(University Science Books),索萨利托(Sausalito),1999;史密斯(Smith)和马奇(March)马奇高等有机化学

(March's Advanced Organic Chemistry), 第5版, 约翰威立国际出版公司 (John Wiley & Sons, Inc.), 纽约, 2001; 拉洛克 (Larock), 综合有机转化 (Comprehensive Organic Transformations), VCH出版社有限公司, 纽约, 1989; 以及卡鲁瑟斯 (Carruthers), 有机合成的一些现代方法 (Some Modern Methods of Organic Synthesis), 第3版, 剑桥大学出版社 (Cambridge University Press), 剑桥 (Cambridge), 1987。

[0059] 在此所描述的化合物可以包含一个或多个不对称中心, 并且因此可以以不同同分异构形式存在, 例如, 对映异构体和/或非对映异构体。例如, 在此所描述的这些化合物可以呈单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式, 或可以呈立体异构体的混合物的形式, 包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可以通过本领域的普通技术人员已知的方法, 包括手性高压液相色谱 (HPLC) 和手性盐的形成和结晶来从混合物中分离异构体; 或可以通过不对称合成来制备优选的异构体。参见例如, 杰奎斯 (Jacques) 等人, 对映异构体、外消旋物和拆分 (Enantiomers, Racemates and Resolutions) (威立公司在线出版平台 (Wiley Interscience), 纽约, 1981); 威伦 (Wilens) 等人, 四面体通讯 (Tetrahedron) 33:2725 (1977); 艾里尔, E.L. (Eliel, E.L.) 碳化合物的立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds) (麦格劳-希尔公司 (McGraw-Hill), 纽约, 1962); 以及威伦 S.H., 拆分剂和光学拆分表 (Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions) 第268页 (E.L. 艾里尔编辑, 圣母大学出版社 (Univ. of Notre Dame Press), 印第安纳州圣母城 (Notre Dame, IN) 1972)。本发明另外涵盖作为基本上不含其他异构体的单独异构体、以及可替代地, 作为不同异构体的混合物的化合物。

[0060] 当列出值的范围时, 旨在涵盖该范围内的每个值和子范围。例如, “C₁₋₆烷基”旨在涵盖 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅、以及 C₅₋₆ 烷基。

[0061] 如在此所用, “烷基”是指具有从1至50个碳原子的直链或支链饱和烃基团的基团 (“C₁₋₅₀烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至40个碳原子 (“C₁₋₄₀烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至30个碳原子 (“C₁₋₃₀烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至20个碳原子 (“C₁₋₂₀烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至10个碳原子 (“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至9个碳原子 (“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至8个碳原子 (“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至7个碳原子 (“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至6个碳原子 (“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至5个碳原子 (“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至4个碳原子 (“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至3个碳原子 (“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1至2个碳原子 (“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有1个碳原子 (“C₁烷基”)。在一些实施方式中, 烷基具有2至6个碳原子 (“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、正戊基 (C₅)、3-戊烷基 (C₅)、戊基 (C₅)、新戊基 (C₅)、3-甲基-2-丁烷基 (C₅)、叔戊基 (C₅)、以及正己基 (C₆)。烷基的另外实例包括正庚基 (C₇)、正辛基 (C₈) 等。除非另外说明, 否则烷基的每种情况独立地是未被取代的 (“未被取代的烷基”) 或被一个或多个取代基取代的 (“取代的烷基”)。在具体实施方式中, 烷基是未被取代的 C₁₋₅₀ 烷基。在具体实施方式中, 烷基是取代的 C₁₋₅₀ 烷基。

[0062] 如在此所用, “杂烷基”是指如在此所定义的烷基, 该烷基进一步包含在母链内

(即,插入其的相邻碳原子之间)和/或放置在母链的一个或多个末端位置处的选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷的至少一个杂原子(例如,1至25个,例如,1、2、3、或4个杂原子)。在具体实施方式中,杂烷基是指在母链内具有从1至50个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₅₀烷基”)。在具体实施方式中,杂烷基是指在母链内具有从1至40个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₄₀烷基”)。在具体实施方式中,杂烷基是指在母链内具有从1至30个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₃₀烷基”)。在具体实施方式中,杂烷基是指在母链内具有从1至20个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₂₀烷基”)。在具体实施方式中,杂烷基是指在母链内具有从1至10个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基是在母链内具有1至9个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₉烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基是在母链内具有1至8个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₈烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基是在母链内具有1至7个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₇烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基是在母链内具有1至6个碳原子和1或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₆烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基是在母链内具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₅烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基是在母链内具有1至4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₄烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基是在母链内具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₃烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基是在母链内具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₂烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基是在母链内具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₂₋₆烷基”)。除非另外说明,否则杂烷基的每种情况独立地是未被取代的(“未被取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烷基”)。在具体实施方式中,杂烷基是未被取代的杂C₁₋₅₀烷基。在具体实施方式中,杂烷基是取代的杂C₁₋₅₀烷基。

[0063] 如在此所用,“烯基”是指具有从2至50个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3、或4个双键)的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₅₀烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至40个碳原子(“C₂₋₄₀烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至30个碳原子(“C₂₋₃₀烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至20个碳原子(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。该一个或多个碳-碳双键可以是内部的(如在2-丁烯基中)或末端的(如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括上述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的另外实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另外说明,否则烯基的每种情况独立地是未被取代的(“未被取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烯基”)。在具体实施方式中,烯基是未被取代的C₂₋₅₀烯基。在具体实施方式中,烯基是取代的C₂₋₅₀烯基。

[0064] 如在此所用,“杂烯基”是指如在此所定义的烯基,该烯基进一步包含在母链内

(即,插入其的相邻碳原子之间)和/或放置在母链的一个或多个末端位置处的选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷的至少一个杂原子(例如,1至25个,例如,1、2、3、或4个杂原子)。在具体实施方式中,杂烯基是指在母链内具有从2至50个碳原子、至少一个双键、以及1或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₅₀烯基”)。在具体实施方式中,杂烯基是指在母链内具有从2至40个碳原子、至少一个双键、以及1或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₄₀烯基”)。在具体实施方式中,杂烯基是指在母链内具有从2至30个碳原子、至少一个双键、以及1或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₃₀烯基”)。在具体实施方式中,杂烯基是指在母链内具有从2至20个碳原子、至少一个双键、以及1或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₂₀烯基”)。在具体实施方式中,杂烯基是指在母链内具有从2至10个碳原子、至少一个双键、以及1或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基在母链内具有2至9个碳原子、至少一个双键、以及1或多个杂原子(“杂C₂₋₉烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基在母链内具有2至8个碳原子、至少一个双键、以及1或多个杂原子(“杂C₂₋₈烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基在母链内具有2至7个碳原子、至少一个双键、以及1或多个杂原子(“杂C₂₋₇烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个双键、以及1或多个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基在母链内具有2至5个碳原子、至少一个双键、以及1或2个杂原子(“杂C₂₋₅烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基在母链内具有2至4个碳原子、至少一个双键、以及1或2个杂原子(“杂C₂₋₄烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基在母链内具有2至3个碳原子、至少一个双键、以及1个杂原子(“杂C₂₋₃烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个双键、以及1或2个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。除非另外说明,否则杂烯基的每种情况独立地是未被取代的(“未被取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烯基”)。在具体实施方式中,杂烯基是未被取代的杂C₂₋₅₀烯基。在具体实施方式中,杂烯基是取代的杂C₂₋₅₀烯基。

[0065] 如在此所用,“炔基”是指具有从2至50个碳原子和一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3、或4个三键)以及任选地一个或多个双键(例如,1、2、3、或4个双键)的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₅₀炔基”)。具有一个或多个三键和一个或多个双键的炔基还被称为“烯-炔”。在一些实施方式中,炔基具有2至40个碳原子(“C₂₋₄₀炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2至30个碳原子(“C₂₋₃₀炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2至20个碳原子(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。该一个或多个碳-碳三键可以是内部的(如在2-丁炔基中)或末端的(如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括但不限于,乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括上述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的另外实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另外说明,否则炔基的每种情况独立地是未被取代的(“未被取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的炔基”)。在具体实施方式中,炔基是未被取代的C₂₋₅₀炔基。在具体实施方式中,炔基是取代的C₂₋₅₀炔基。

[0066] 如在此所用,“杂炔基”是指如在此所定义的炔基,该炔基进一步包含在母链内

(即,插入其的相邻碳原子之间)和/或放置在母链的一个或多个末端位置处的选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷的至少一个杂原子(例如,1至25个,例如,1、2、3、或4个杂原子)。在具体实施方式中,杂炔基是指在母链内具有从2至50个碳原子、至少一个三键、以及1或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₅₀炔基”)。在具体实施方式中,杂炔基是指在母链内具有从2至40个碳原子、至少一个三键、以及1或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₄₀炔基”)。在具体实施方式中,杂炔基是指在母链内具有从2至30个碳原子、至少一个三键、以及1或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₃₀炔基”)。在具体实施方式中,杂炔基是指在母链内具有从2至20个碳原子、至少一个三键、以及1或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₂₀炔基”)。在具体实施方式中,杂炔基是指在母链内具有从2至10个碳原子、至少一个三键、以及1或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基在母链内具有2至9个碳原子、至少一个三键、以及1或多个杂原子(“杂C₂₋₉炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基在母链内具有2至8个碳原子、至少一个三键、以及1或多个杂原子(“杂C₂₋₈炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基在母链内具有2至7个碳原子、至少一个三键、以及1或多个杂原子(“杂C₂₋₇炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个三键、以及1或多个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基在母链内具有2至5个碳原子、至少一个三键、以及1或2个杂原子(“杂C₂₋₅炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基在母链内具有2至4个碳原子、至少一个三键、以及1或2个杂原子(“杂C₂₋₄炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基在母链内具有2至3个碳原子、至少一个三键、以及1个杂原子(“杂C₂₋₃炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基在母链内具有2至6个碳原子、至少一个三键、以及1或2个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。除非另外说明,否则杂炔基的每种情况独立地是未被取代的(“未被取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂炔基”)。在具体实施方式中,杂炔基是未被取代的杂C₂₋₅₀炔基。在具体实施方式中,杂炔基是取代的杂C₂₋₅₀炔基。

[0067] 如在此所用,“碳环基”或“碳环”是指在非芳香族环系统中具有从3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)和零个杂原子的非芳香族环烃基的基团。在一些实施方式中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方式中,碳环基具有3至7个环碳原子(“C₃₋₇碳环基”)。在一些实施方式中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方式中,碳环基具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆碳环基”)。在一些实施方式中,碳环基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆碳环基”)。在一些实施方式中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性C₃₋₆碳环基包括但不限于,环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性C₃₋₈碳环基包括但不限于,上述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、双环[2.2.1]庚烷基(C₇)、双环[2.2.2]辛烷基(C₈)等。示例性C₃₋₁₀碳环基包括但不限于,上述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸烷基(C₁₀)等。如以上实例说明,在具体实施方式中,碳环基是单环的(“单环碳环基”)抑或多环的(例如,含有稠合、桥联或螺环系统如双环系统(“双环碳环基”)或三环系统(“三环碳环基”)),并且可以是饱和的或可以包含一个或多个碳-碳双键或三键。“碳环基”还包括以下环系统,其中如以上所定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点是在碳环基环上,并且在这类情况下,碳的数目继续指代该碳环系统中碳的数目。除非另外说明,否则碳环基的每种情况独立地是未被取代的(“未被取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取

代的碳环基”)。在具体实施方式中,碳环基是未被取代的C₃₋₁₀碳环基。在具体实施方式中,碳环基是取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0068] 在一些实施方式中,“碳环基”或“碳环”被称为“环烷基”,即具有从3至10个环碳原子的单环饱和的碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括上述C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括上述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另外说明,否则环烷基的每种情况独立地是未被取代的(“未被取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的环烷基”)。在具体实施方式中,环烷基是未被取代的C₃₋₁₀环烷基。在具体实施方式中,环烷基是取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0069] 如在此所用,“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1或多个(例如,1、2、3、或4个)环杂原子的3至14元非芳香族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷(“3至14元杂环基”)。在包含一个或多个氮原子的杂环基中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂环基可以是单环的(“单环杂环基”)抑或多环的(例如,稠合、桥联或螺环系统如双环系统(“双环杂环基”)或三环系统(“三环杂环基”)),并且可以是饱和的或可以包含一个或多个碳-碳双键或三键。杂环基多环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如以上所定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环系统,其中连接点是在碳环基抑或杂环基环上;或其中如以上所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点是在杂环基环上,并且在这类情况下,环成员的数目继续指代该杂环基环系统中环成员的数目。除非另外说明,否则杂环基的每种情况独立地是未被取代的(“未被取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂环基”)。在具体实施方式中,杂环基是未被取代的3至14元杂环基。在具体实施方式中,杂环基是取代的3至14元杂环基。

[0070] 在一些实施方式中,杂环基是具有环碳原子和1或多个(例如,1、2、3、或4个)环杂原子的5至10元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷(“5至10元杂环基”)。在一些实施方式中,杂环基是具有环碳原子和1或多个(例如,1、2、3、或4个)环杂原子的5至8元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷(“5至8元杂环基”)。在一些实施方式中,杂环基是具有环碳原子和1或多个(例如,1、2、3、或4个)环杂原子的5至6元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷(“5至6元杂环基”)。在一些实施方式中,5至6元杂环基具有选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷的1或多个(例如,1、2、或3个)环杂原子。在一些实施方式中,5至6元杂环基具有选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷的1或2个环杂原子。在一些实施方式中,5至6元杂环基具有选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷的1个环杂原子。

[0071] 含有1个杂原子的示例性3元杂环基包括但不限于,氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基。含有1个杂原子的示例性4元杂环基包括但不限于,氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基以及硫杂环丁烷基。含有1个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基、以及吡咯基-2,5-二酮。含有2

个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于,二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基、以及二硫杂环戊烷基。含有3个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于,三唑啉基、噁二唑啉基、以及噻二唑啉基。含有1个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于,哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、以及噻烷基。含有2个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于,哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二氧杂环己烷基。含有2个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于,三嗪烷基。含有1个杂原子的示例性7元杂环基包括但不限于,氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、以及硫杂环庚烷基。含有1个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于,氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基、以及硫杂环辛烷基。示例性双环杂环基包括但不限于,二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘啶基、十氢-1,8-萘啶基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、二氢吡啶基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、色满基、色烯基、1H-苯并[e][1,4]二氮杂环庚三烯基、1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶基等。

[0072] 如在此所用,“芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳香族环系统(例如,具有在环阵列中共享的6、10、或14个 π 电子)的基团,在该芳香族环系统中具有6至14个环碳原子和零个杂原子(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施方式中,芳基具有6个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如,苯基)。在一些实施方式中,芳基具有10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如,萘基,如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方式中,芳基具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括以下环系统,其中如以上所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中该基团或连接点是在芳基环上,并且在这类情况下,碳原子的数目继续指代芳基环系统中碳原子的数目。除非另外说明,否则芳基的每种情况独立地是未被取代的(“未被取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的芳基”)。在具体实施方式中,芳基是未被取代的 C_{6-14} 芳基。在具体实施方式中,芳基是取代的 C_{6-14} 芳基。

[0073] 如在此使用,“杂芳基”是指5至14元单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳香族环系统(例如,具有在环阵列中共享的6、10或14个 π 电子)的基团,在该芳香族环系统中具有环碳原子和1或多个(例如,1、2、3、或4个环杂原子)环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷(“5至14元杂芳基”)。在包含一个或多个氮原子的杂芳基中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂芳基多环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括以下环系统,其中如以上所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中连接点是在杂芳基环上,并且在这类情况下,环成员的数目继续指代杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括以下环系统,其中如以上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合,其中连接点是在芳基抑或杂芳基环上,并且在这类情况下,环成员的数目指代稠合的多环(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数目。在其中一个环不包含杂原子的多环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、呋喃基等)中,连接点可以是在任一个环上,即带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不包含杂原子的环(例如,5-吡啶基)。

[0074] 在一些实施方式中,杂芳基是在芳香族环系统中具有环碳原子和1或多个(例如,

1、2、3、或4个)环杂原子的5至10元芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷(“5至10元杂芳基”)。在一些实施方式中,杂芳基是在芳香族环系统中具有环碳原子和1或多个(例如,1、2、3、或4个)环杂原子的5至8元芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷(“5至8元杂芳基”)。在一些实施方式中,杂芳基是在芳香族环系统中具有环碳原子和1或多个(例如,1、2、3、或4个)环杂原子的5至6元芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷(“5至6元杂芳基”)。在一些实施方式中,5至6元杂芳基具有选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷的1或多个(例如,1、2、或3个)环杂原子。在一些实施方式中,5至6元杂芳基具有选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷的1或2个环杂原子。在一些实施方式中,5至6元杂芳基具有选自氧、硫、氮、硼、硅、或磷的1个环杂原子。除非另外说明,否则杂芳基的每种情况独立地是未被取代的(“未被取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在具体实施方式中,杂芳基是未被取代的5至14元杂芳基。在具体实施方式中,杂芳基是取代的5至14元杂芳基。

[0075] 含有1个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于,吡咯基、呋喃基以及噻吩基。含有2个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于,咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、以及异噻唑基。含有3个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于,三唑基、噁二唑基、以及噻二唑基。含有4个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于,四唑基。含有1个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于,吡啶基。含有2个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于,哒嗪基、嘧啶基、以及吡嗪基。含有3或4个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括但不限于,三嗪基和四嗪基。含有1个杂原子的示例性7元杂芳基包括但不限于,氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基、以及硫杂环庚三烯基。示例性5,6-双环杂芳基包括但不限于,吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基、以及嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基包括但不限于,萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基,以及喹唑啉基。示例性三环杂芳基包括但不限于,菲啶基、二苯并呋喃基、呋唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、以及吩嗪基。

[0076] 如在此所用,术语“部分不饱和的”是指包含至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和的”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包含如在此所定义的芳香族基团(例如,芳基或杂芳基部分)。

[0077] 如在此所用,术语“饱和的”是指不包含双键或三键的环部分,即,该环全部包含单键。

[0078] 对基团加上后缀“-ene”指示该基团是二价部分,例如,亚烷基是烷基的二价部分,亚烯基是烯基的二价部分,亚炔基是炔基的二价部分,杂亚烷基是杂烷基的二价部分,杂亚烯基是杂烯基的二价部分,杂亚炔基是杂炔基的二价部分,亚碳环基是碳环基的二价部分,亚杂环基是杂环基的二价部分,亚芳基是芳基的二价部分,并且亚杂芳基是杂芳基的二价部分。

[0079] 如从以上所理解,如在此所定义的烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基在具体实施方式中是任选取代的。任选取代的是指可以是取代的或未被取代的基团(例如,“取代的”或“未被取代的”烷基、“取代的”或“未被取代的”烯基、“取代的”或“未被取代的”炔基、“取代的”或“未被取代的”杂烷基、“取代的”或“未被取

代的”杂烯基、“取代的”或“未被取代的”杂炔基、“取代的”或“未被取代的”碳环基、“取代的”或“未被取代的”杂环基、“取代的”或“未被取代的”芳基、或“取代的”或“未被取代的”杂芳基)。一般来说,术语“取代的”意指基团上存在的至少一个氢被可允许的取代基置换,该可允许的取代基例如是在取代之后产生稳定的化合物的取代基,该稳定的化合物例如是不会自发地经历(如)通过重排、环化、消除或其他反应的转化的化合物。除非另外指明,否则“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代的位置处具有取代基,并且当任何给定结构中的一个以上的位置被取代时,该取代基在每个位置处是相同的抑或不同的。术语“取代的”预期包括用有机化合物的所有可允许的取代基、在此所描述的导致稳定化合物形成的任何取代基的取代。本发明涵盖任何和所有这类组合以便达成稳定的化合物。出于本发明的目的,杂原子如氮可以具有氢取代基和/或如在此所描述的满足这些杂原子的化合价并且导致稳定部分形成的任何适合的取代基。

[0080] 示例性碳原子取代基包括但不限于,卤素, $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SeH}$ 、 $-\text{SeR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基、 C_{2-50} 炔基、 C_{3-14} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基、以及5至14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个 R^{dd} 基团取代;

[0081] 或碳原子上的两个成对的氢被以下基团置换: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 、或 $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

[0082] R^{aa} 的每种情况独立地选自 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基、 C_{2-50} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3至14元杂环基、 C_{6-14} 芳基、以及5至14元杂芳基,或两个 R^{aa} 基团连接以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0083] R^{bb} 的每种情况独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基、 C_{2-50} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3至14元杂环基、 C_{6-14} 芳基、以及5至14元杂芳基,或两个 R^{bb} 基团连接以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0084] R^{cc} 的每种情况独立地选自氢、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基、 C_{2-50} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3至14元杂环基、 C_{6-14} 芳基、以及5至14元杂芳基,或两个 R^{cc} 基团连接以形成3至14元杂环基或5至14

元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0085] R^{dd} 的每种情况独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{ee}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{ff})_3\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{ee})\text{R}^{ff}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{ee}$ 、 $-\text{SSR}^{ee}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{NR}^{ff}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{NR}^{ff}\text{CO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{NR}^{ff}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{ff})\text{OR}^{ee}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{ff})\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{ff})\text{OR}^{ee}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{ff})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{ff})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{NR}^{ff}\text{C}(=\text{NR}^{ff})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{NR}^{ff}\text{SO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{ee}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{ee})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{ee})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{ee}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{ee}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{ee}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{ee})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{ee})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{ee})_2$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基、 C_{2-50} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3至10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代,或两个成对的 R^{dd} 取代基可以连接以形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$;

[0086] R^{ee} 的每种情况独立地选自 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基、 C_{2-50} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3至10元杂环基、以及3至10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;

[0087] R^{ff} 的每种情况独立地选自氢、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基、 C_{2-50} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3至10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、以及5至10元杂芳基,或两个 R^{ff} 基团连接以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;并且

[0088] R^{gg} 的每种情况独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-50}$ 烷基、 $-\text{ON}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_3\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-50}\text{烷基})\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OC}_{1-50}\text{烷基})(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-50}\text{烷基}$ 、 $-\text{SS}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}\text{O}_2(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-50}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-50}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-50}\text{烷基}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{Si}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2(\text{C}_{1-50}\text{烷基})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-50}\text{烷基})_2$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基、 C_{2-50} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3至10元杂环基、5至10元杂芳基;或两个成对的 R^{gg} 取代基可以连接以形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$;

[0089] 其中 X^- 是抗衡离子。

[0090] 如在此所用,术语“卤基”或“卤素”是指氟(氟代, $-\text{F}$)、氯(氯代, $-\text{Cl}$)、溴(溴代, $-\text{Br}$)、或碘(碘代, $-\text{I}$)。

[0091] 如在此所用,“抗衡离子”是与带正电荷的季铵缔合以维持电中性的带负电荷的基团。示例性抗衡离子包括卤离子(例如, F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 H_2PO_4^- 、 HSO_4^- 、磺酸根

离子(例如,甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、10-樟脑磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1-磺酸-5-磺酸盐、乙烷-1-磺酸-2-磺酸盐等)、以及羧酸根离子(例如,乙酸盐、醋酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、甘油酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、乙醇酸盐等)。

[0092] 只要化合价允许,氮原子可以是取代的或未被取代的,并且包括伯、仲、叔以及季氮原子。示例性氮原子取代基包括但不限于,氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基、C₂₋₅₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基、以及5至14元杂芳基,或连接至N原子上的两个R^{cc}基团连接以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}以及R^{dd}是如以上所定义。

[0093] 如果化合价允许,氮原子可以是取代的或未被取代的,并且包括伯、仲、叔以及季氮原子。示例性氮原子取代基包括但不限于,氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基、以及5至14元杂芳基,或连接至氮原子上的两个R^{cc}基团连接以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}以及R^{dd}是如以上所定义。

[0094] 在具体实施方式中,氮原子上存在的取代基是氮保护基团(还被称为氨基保护基团)。氮保护基团包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基、以及5至14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}以及R^{dd}是如在此所定义的。氮保护基团是本领域熟知的,并且包括在有机合成中的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis),T.W.格林(T.W.Greene)和P.G.M.伍兹(P.G.M.Wuts),第3版,约翰威立国际出版公司,1999中所详细描述的那些,该文献通过引用并入本文。

[0095] 例如,氮保护基团如酰胺基团(例如,-C(=O)R^{aa})包括但不限于,甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺、以及邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺。

[0096] 氮保护基团如氨基甲酸酯基团(例如,-C(=O)OR^{aa})包括但不限于,氨基甲酸甲酯、

氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(TRoc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(PYoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、氨基甲酸N-羟基吡啶酯、二硫代氨基甲酸烷基酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸2,4-二氯苄酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苄酯(Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲硫基乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基噻吩基酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基噻吩基酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷鎓基乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷鎓基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰氧基苄酯、氨基甲酸对(二羟基氧硼基)苄酯、氨基甲酸5-苯并异噻唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(TcRoc)、氨基甲酸间硝基苄酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸氧基苄酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰胺基)苄酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酰酯、氨基甲酸对(p'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对(苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄酯、以及氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯。

[0097] 氮保护基团如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括但不限于, 对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺、以及苯甲酰甲基磺酰胺。

[0098] 其他氮保护基团包括但不限于: 吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、N-乙酰基蛋

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

[0099] 在具体实施方式中,氧原子上存在的取代基是氧保护基团(还被称为羟基保护基团)。氧保护基团包括但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、以及 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、以及 R^{cc} 是如在此所定义的。氧保护基团是本领域熟知的,并且包括在有机合成中的保护基团,T.W.格林和P.G.M.伍兹,第3版,约翰威立国际出版公司,1999中所详细描述的那些,该文献通过引用并入本文。

[0100] 示例性氧保护基团包括但不限于,甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫代甲基(MTM)、叔丁基硫代甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对-甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(对-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、硅氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-桥亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对-氯苯基、对-甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-卤基苄基、2,6-二氯苄基、对-氰基苄基、对-苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-甲基吡啶N-氧化(3-methyl-2-picoly N-oxido)、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲

氧基苯基) 苯基甲基、三(对甲氧基苯基) 甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基) 二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苯基) 甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基) 甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基) 甲基、3-(咪唑-1-基) 双(4',4''-二甲氧基苯基) 甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苊基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基) 吨基、9-(9-苯基-10-氧代) 蒽基、1,3-苯并二硫呋喃-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代) 戊酸酯(乙酰丙酰基二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯(adamantoate)、巴豆酸酯(crotonate)、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(mesitoate)、碳酸烷基甲酯、碳酸9-苄基甲酯(Fmoc)、碳酸烷基乙酯、碳酸烷基2,2,2-三氯乙酯(TRoc)、碳酸2-(三甲基甲硅烷基) 乙酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基磺酰基) 乙酯(Psec)、碳酸2-(三苯基磷基) 乙酯(Peoc)、碳酸烷基异丁酯、碳酸烷基乙烯酯、碳酸烷基烯丙酯、碳酸烷基对硝基苄酯、碳酸烷基苄酯、碳酸烷基对甲氧基苄酯、碳酸烷基3,4-二甲氧基苄酯、碳酸烷基邻硝基苄酯、碳酸烷基对硝基苄酯、硫代碳酸烷基S-苄酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、戊酸4-硝基-4-甲酯、苯甲酸邻(二溴甲基) 酯、苯磺酸2-甲酰基酯、2-(甲基硫代甲氧基) 乙基、丁酸4-(甲基硫代甲氧基) 酯、苯甲酸2-(甲基硫代甲氧基甲基) 酯、苯氧基乙酸2,6-二氯-4-甲基酯、苯氧基乙酸2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基) 酯、苯氧基乙酸2,4-双(1,1-二甲基丙基) 酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单丁二酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、苯甲酸邻(甲氧基酰基) 酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、二氨基磷酸烷基N,N,N',N'-四甲酯、氨基甲酸烷基N-苯基酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、苯基亚磺酸烷基2,4-二硝基酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯、以及甲苯磺酸酯(Ts)。

[0101] 在具体实施方式中,硫原子上存在的取代基是硫保护基团(还被称为硫醇保护基团)。硫保护基团包括但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、以及 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、以及 R^{cc} 是如在此所定义的。硫保护基团是本领域熟知的,并且包括在有机合成中的保护基团,T.W.格林和P.G.M.伍兹,第3版,约翰威立国际出版公司,1999中所详细描述的那些,该文献通过引用并入本文。

[0102] 如在此所使用,“离去基团”是本领域可理解的术语,是指在异键裂解中带着一对电子离开的分子片段,其中该分子片段是阴离子或中性分子。参见,例如,史密斯(Smith),马奇高等有机化学,第6版(501至502)。示例性离去基团包括但不限于,卤基(例如,氯代、溴代、碘代)和磺酰基取代的羟基(例如,甲苯磺酰基、甲磺酰基、苯磺酰基)。

[0103] 这些和其他示例性取代基在详细说明、实施例、附图、以及权利要求书中更详细地描述。本发明不旨在以任何方式受限于以上示例性取代基列表。

[0104] 其他定义

[0105] 如在此所用,短语“至少一种情况”的使用是指一种情况,但还涵盖多于一种情况,例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10种情况,并且高达100种情况。

[0106] “氨基酸”是指天然和非天然的D/L α -氨基酸,以及天然和非天然的 β -和 γ -氨基酸。“肽”是指通过肽键连接的两个氨基酸。“多肽”是指通过肽键连接的三个或更多个氨基酸。“氨基酸侧链”是指悬垂至 α 碳(如果是 α 氨基酸)、 α 和 β 碳(如果是 β 氨基酸)、或 α 、 β 以及 γ 碳(如果是 γ 氨基酸)的一个或多个基团。示例性氨基酸侧链在此描绘,参见,例如,实施例的表1。

[0107] 如在此所用,“聚合物”是指由至少3个(例如,至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100等个)重复共价结合的结构单元组成的化合物。

[0108] “共轭”和“连接”是指基团的共价连接,并且在此可互换使用。

[0109] 如在此所用,“亲脂性”是指基团溶解于脂肪、油、脂质、以及亲脂性非极性溶剂(如己烷或甲苯)中的能力。一般来说,亲脂性基团是指具有6至50个碳原子,例如,6至40个、6至30个、6至20个、8至20个、8至19个、8至18个、8至17个、8至16个、或8至15个碳原子的未被取代的n-烷基或未被取代的n-烯基。

[0110] 术语“结构异构体”、“有机分子”、以及“无机分子”的使用意指涵盖如本领域已知的每个术语的常见含义。

[0111] 如在此所用,“小有机分子”或“小分子”是指具有800g/mol或更少(例如,小于700g/mol、小于600g/mol、小于500g/mol、小于400g/mol、小于300g/mol、小于200g/mol、小于100g/mol、在50(含)至800(含)g/mol之间、在100(含)至800(含)g/mol之间、或在100(含)至500(含)g/mol之间)的分子量的有机分子。在具体实施方式中,小有机分子是治疗活性剂,如药物(例如,如在美国联邦法规全书(Code of Federal Regulations)(CFR)中由美国食品与药品管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准的小有机分子)。小有机分子还可以与金属复合。在这种情况下,小有机分子还被称为“小有机金属分子”。

[0112] 如在此所用,“大有机分子”或“大分子”是指具有大于800g/mol(例如,大于800g/mol、大于900g/mol、大于1000g/mol、大于2000g/mol、在801(含)至2000(含)g/mol之间、在900(含)至2000(含)g/mol之间、在1000(含)至2000(含)g/mol之间、或在801(含)至1000(含)g/mol之间)的分子量的有机化合物。在具体实施方式中,大有机分子是治疗活性剂,如药物(例如,如在美国联邦法规全书(CFR)中由美国食品与药品管理局批准的大有机分子)。大有机分子还可以与金属复合。在这种情况下,大有机分子还被称为“大有机金属化合物”。

[0113] 如在此所用,“小无机分子”是指具有800g/mol或更少(例如,小于700g/mol、小于600g/mol、小于500g/mol、小于400g/mol、小于300g/mol、小于200g/mol、小于100g/mol、在50(含)至800(含)g/mol之间、在100(含)至800(含)g/mol之间、或在100(含)至500(含)g/mol之间)的分子量的无机化合物。在具体实施方式中,小无机分子是治疗活性剂,如药物(例如,如在美国联邦法规全书(CFR)中由美国食品与药品管理局批准的小无机分子)。

[0114] 如在此所用,“大无机分子”是指具有大于800g/mol(例如,大于800g/mol、大于900g/mol、大于1000g/mol、大于2000g/mol、在801(含)至2000(含)g/mol之间、在900(含)至2000(含)g/mol之间、在1000(含)至2000(含)g/mol之间、或在801(含)至1000(含)g/mol之间)的分子量的无机化合物。在具体实施方式中,大无机分子是治疗活性剂,如药物(例如,

如在美国联邦法规全书 (CFR) 中由美国食品与药品管理局批准的大无机分子)。

[0115] 如在此所用,术语“盐”或“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和低等动物的组织相接触,而无不当毒性、刺激、过敏反应等、并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,S.M.伯杰(S.M.Berge)等人在药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)(1977)66:1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括来源于适合的无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中所用的其他方法(如离子交换法)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。来源于适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐以及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。适当时,另外的药学上可接受的盐包括使用如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、磺酸根、以及芳基磺酸根等抗衡离子形成的无毒铵、季铵以及胺阳离子。另外的药学上可接受的盐包括从使用适当的亲电子试剂(例如,烷基卤)使胺季铵化以形成季铵化的烷基化的氨基盐形成的盐。

[0116] 附图简要说明

[0117] 图1描绘通过小鼠中的体内评价进行的结构设计和优化。在小鼠中在1mg/kg的剂量下对基于单个氨基酸的脂质衍生物进行测试,该测试指示赖氨酸是有利的氨基酸。然后在相同剂量下对基于赖氨酸的肽和多肽-脂质衍生物进行研究。命中率从1.7%提高至23%(包括由于颗粒不稳定性或未包封siRNA而未被筛选的那些化合物)。在0.1mg/kg的更低剂量下对最高命中和它们的类似物进行了探究,该探究的结果是选择cKK-E12作为先导化合物。K-E12;K:赖氨酸的缩写,E:环氧化合物,A:醛,O:丙烯酸酯,12:碳尾长度。cKK-E12;c:环状的;对照物,磷酸盐缓冲盐水。

[0118] 图2描绘在第1小时和第24小时时小鼠中的自由CY5.5-标记的siRNA和CY5.5-标记的siRNA-cKK-E12配制品的生物分布。

[0119] 图3描绘载脂蛋白对海拉(HeLa)细胞中的cKK-E12的沉默作用。载脂蛋白包括ApoA-I(重组人ApoA-I蛋白)、ApoA-II(天然人ApoA-II蛋白)、ApoB(天然人ApoB蛋白)、ApoC-I(天然人ApoC-I蛋白)、ApoC-II(天然人ApoC-II蛋白)、ApoC-III(天然人ApoC-III蛋白)、ApoE(天然人ApoE蛋白)、ApoE2(重组人ApoE2蛋白)、ApoE3(重组人ApoE3蛋白)、ApoE4(重组人ApoE4蛋白)、ApoH(天然人ApoH蛋白)。

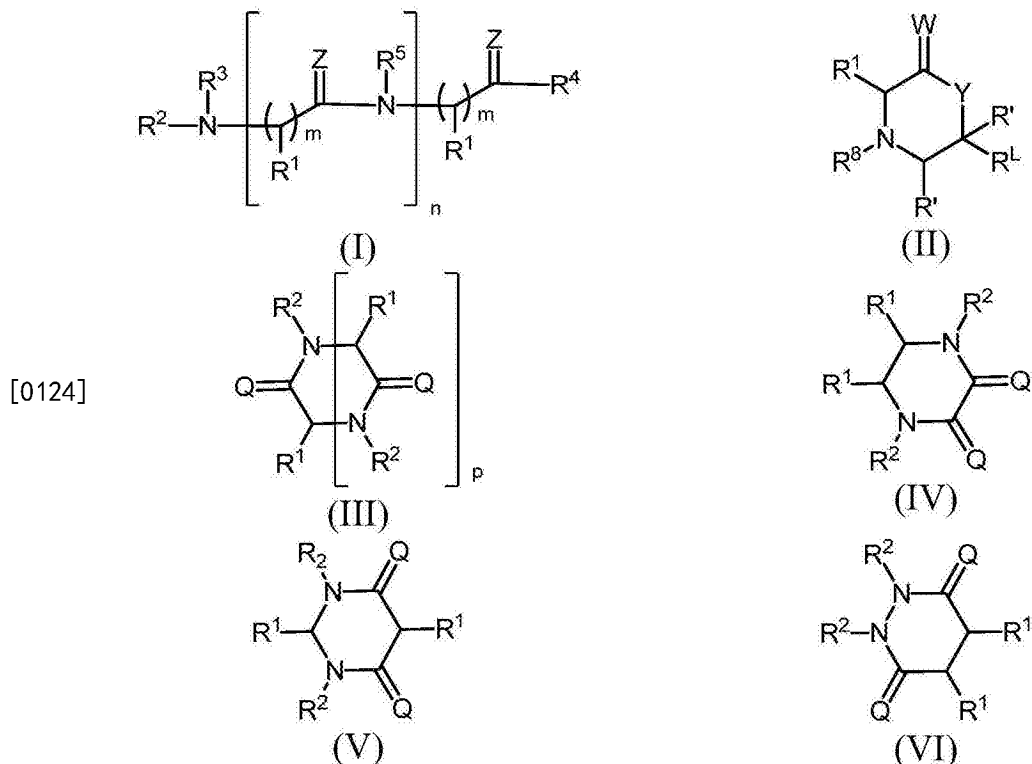
[0120] 图4描绘ApoE对基因沉默和细胞摄取的作用。A).ApoE对体外cKK-E12、cKK-A12以及cKK-012的沉默作用(siRNA:50ng/孔)。随着添加ApoE,沉默作用的顺序是cKK-E12>cKK-A12>cKK-012,与体内活性良好相关。B).通过HT自动化的共聚焦显微镜来证实在3小时孵育

之后cKK-E12与Alex-647标记的siRNA的细胞内化。ApoE增强了cKK-E12的细胞摄取和内体逃逸;比例尺:20 μ m。

[0121] 本发明的具体实施方式的详细说明

[0122] 在此描述的是本发明的化合物和组合物,这些化合物和组合物的具体实施方式涉及不同基团(如亲脂性基团)与氨基酸、线性或环状肽、线性或环状多肽、或其结构异构体的氨基或酰胺基的共轭,以提供本发明的化合物,在此被统称为“APPL”。这类APPL被认为适用于多种应用,例如,改进的核苷酸递送。

[0123] 示例性APPL包括但不限于,具有化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、以及(VI)的化合物、以及其盐,如在此所描述:

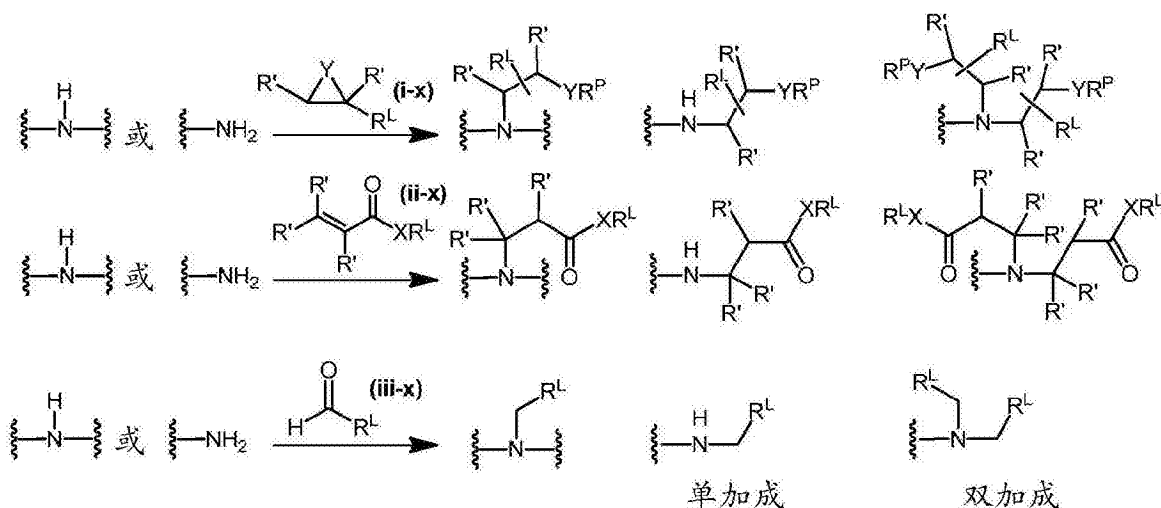


[0125] 其中m、n、p、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸、Z、W、Y、以及Z是如在此所定义。

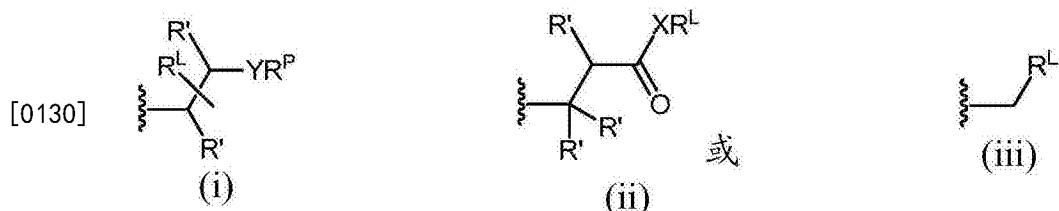
[0126] 不同的R^L基团(例如,亲脂性基团)可以经由以下方式连接至APPL:氨基酸、肽、或多肽前体、或其结构异构体的伯或仲氨基或酰胺与具有化学式(i-x)的环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷的共轭、与具有化学式(ii-x)的 α , β -不饱和的酯、硫酯、或酰胺的迈克尔加成、或与具有化学式(iii-x)的醛的还原胺化(方案1)。

[0127] 方案1.

[0128]



[0129] 因此,在最广泛的方面,本发明提供APPL,并且在一些实施方式中,具有化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、以及(VI)的化合物,这些化合物包含连接到其上的具有以下化学式的基团的至少一种情况:



[0131] 其中:

[0132] R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基;

[0133] X 是O、S、 NR^X ,其中 R^X 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

[0134] Y 是O、S、 NR^Y ,其中 R^Y 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

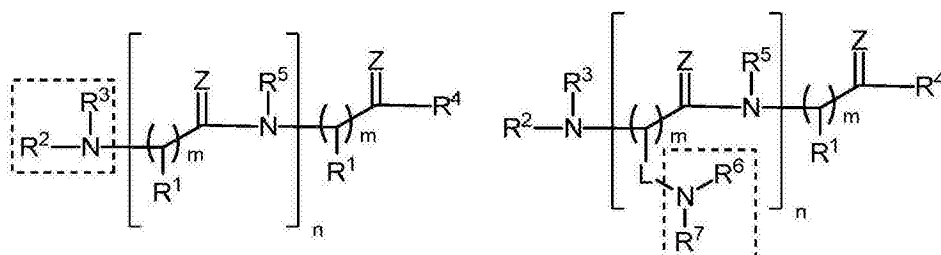
[0135] R^P 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、或当连接至氮原子时的氮保护基团;并且

[0136] R^L 是任选取代的 C_{1-50} 烷基、任选取代的 C_{2-50} 烯基、任选取代的 C_{2-50} 炔基、任选取代的 C_{1-50} 杂烷基、任选取代的 C_{2-50} 杂烯基、任选取代的 C_{2-50} 杂炔基、或聚合物。

[0137] 化学式(i)、(ii)、以及(iii)和变量 R^L 、 R^P 、 X 、以及 Y 的不同实施方式在此更详细地进行描述。

[0138] 具有化学式(I)的化合物

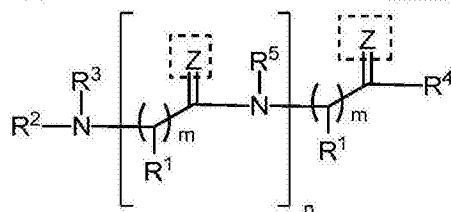
[0139] 具有化学式(I)的化合物涵盖包含(例如)与具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团的末端氨基、氨基取代基、和/或亚氨基氮共轭的一个或多个位点的氨基酸、线性肽、以及线性多肽。



[0140]

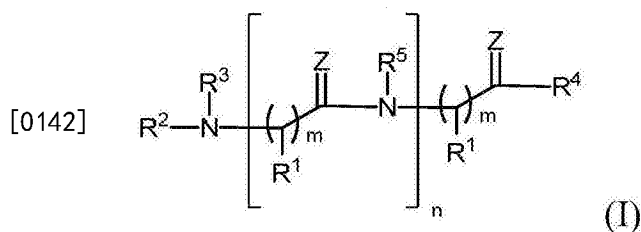
N-末端

氨基取代基



亚氨基氮

[0141] 因此,在一方面,提供具有化学式(I)的化合物:



[0143] 或其盐;

[0144] 其中:

[0145] n是0或是1与100,000之间的整数,包含本数;

[0146] m的每种情况独立地是1、2、或3;

[0147] Z的每种情况独立地是O、S、或NR^Z,其中R^Z是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团;

[0148] R¹的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、或-SR^{A1};其中R^{A1}的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的是氧保护基团、当连接至硫原子时的是硫保护基团、当连接至氮原子时的是氮保护基团,或两个R^{A1}基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环;

[0149] R²是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团;

[0150] R³是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团;

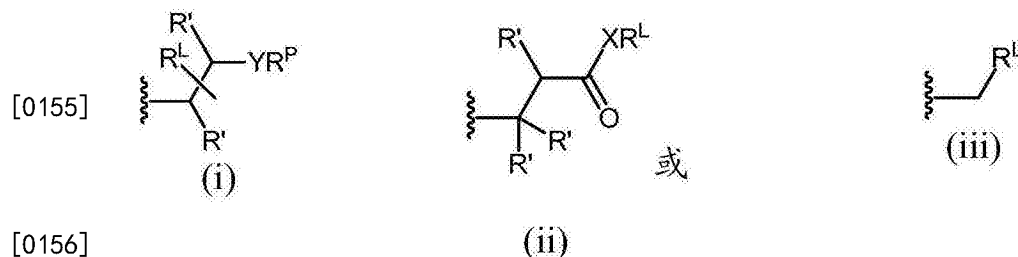
[0151] 或R³和R¹基团连接以形成任选取代的5至6元杂环;

[0152] R⁴是-OR^{A4}、-N(R^{A4})₂、或-SR^{A4};其中R^{A4}的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、

任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的是氧保护基团、当连接至硫原子时的是硫保护基团、当连接至氮原子时的是氮保护基团,或两个 R^{A4} 基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环;

[0153] R^5 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;并且

[0154] 化学式(i)、(ii)、以及(iii)是:



[0156] 其中:

[0158] R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基;

[0159] X 是O、S、 NR^X ,其中 R^X 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

[0160] Y 是O、S、 NR^Y ,其中 R^Y 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

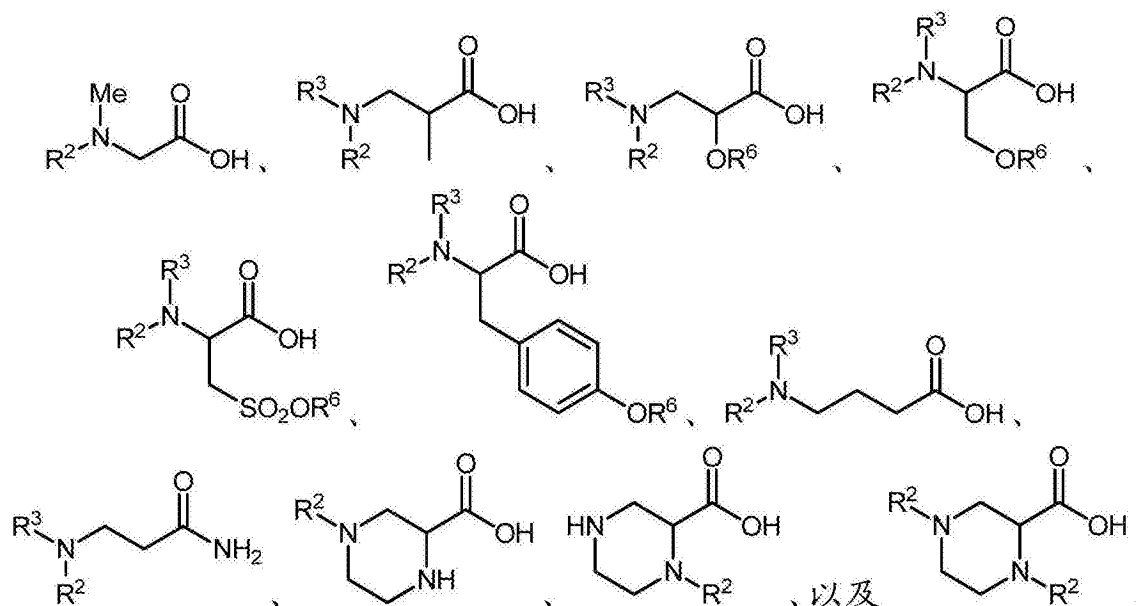
[0161] R^P 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、或当连接至氮原子时的氮保护基团;并且

[0162] R^L 是任选取代的 C_{1-50} 烷基、任选取代的 C_{2-50} 烯基、任选取代的 C_{2-50} 炔基、任选取代的杂 C_{1-50} 烷基、任选取代的杂 C_{2-50} 烯基、任选取代的杂 C_{2-50} 炔基、或聚合物。

[0163] 在具体实施方式中,当 n 大于10时,那么 R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,当 n 大于9时,那么 R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,当 n 大于8时,那么 R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,当 n 大于7时,那么 R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,当 n 大于6时,那么 R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,当 n 大于5时,那么 R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,当 n 大于4时,那么 R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,当 n 大于3时,那么 R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,当 n 大于2时,那么 R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,当 n 大于1时,那么 R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^2 和 R^3 均不是具有化学式(iii)的基团。

[0164] 在具体实施方式中,其中 n 是0并且 Z 是O,排除以下化合物中的一个或多个:

[0165]



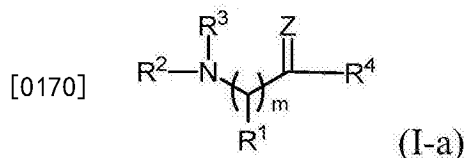
[0166] 及其盐;其中 R^2 是具有化学式(i)的基团, R^3 和 R^6 独立地是氢或具有化学式(i)的基团,并且Y是O。

[0167] 如以上一般定义的,n是0或是1与100,000之间的整数,包含本数。因此应理解,化学式(I)涵盖与脂质基团共轭的氨基酸、以及与脂质基团共轭的线性肽和线性多肽。

[0168] 在具体实施方式中,n是0或是1(含)与90,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与80,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与70,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与50,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与40,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与30,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与20,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与10,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与9,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与8,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与7,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与6,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与5,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与4,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与3,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与2,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与1,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与900(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与800(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与700(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与600(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与500(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是100(含)与80,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是200(含)与80,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是300(含)与80,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是400(含)与80,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是500(含)与80,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是500(含)与40,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是500(含)与30,000(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与400(含)之间的整数。在具体实施方式中,n

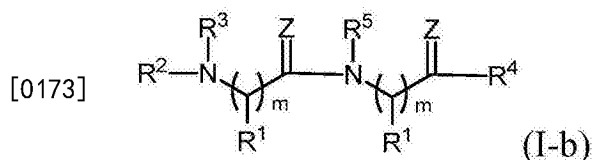
是0或是1(含)与300(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与200(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与100(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与75(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1与50之间的整数,包含本数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与25(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与15(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0或是1(含)与10(含)之间的整数。在具体实施方式中,n是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10。

[0169] 例如,当n是0时,具有化学式(I)的化合物是具有化学式(I-a)的化合物:



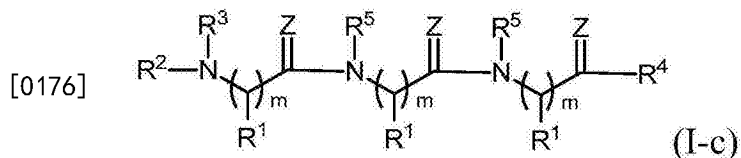
[0171] 或其盐。

[0172] 在具体实施方式中,当n是1时,具有化学式(I)的化合物是具有化学式(I-b)的化合物:



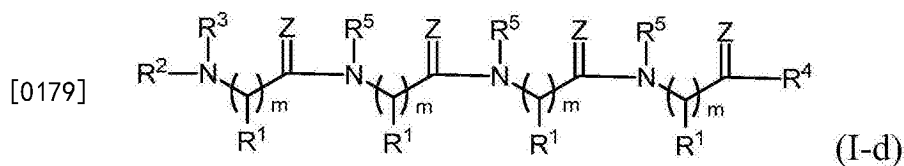
[0174] 或其盐。

[0175] 在具体实施方式中,当n是2时,具有化学式(I)的化合物是具有化学式(I-c)的化合物:



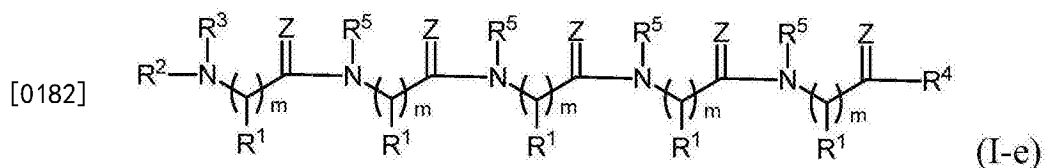
[0177] 或其盐。

[0178] 在具体实施方式中,当n是3时,具有化学式(I)的化合物是具有化学式(I-d)的化合物:



[0180] 或其盐。

[0181] 在具体实施方式中,当n是4时,具有化学式(I)的化合物是具有化学式(I-e)的化合物:



[0183] 或其盐。

[0184] 如以上一般定义的, m 的每种情况独立地是1、2、或3。在具体实施方式中, m 的至少一种情况是1。在具体实施方式中, m 的每种情况是1。在具体实施方式中, m 的至少一种情况是2。在具体实施方式中, m 的至少一种情况是3。

[0185] 如以上一般定义的, R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基。在具体实施方式中, R' 的至少一种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的至少两种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的每种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的至少一种情况是任选取代的烷基, 例如, 甲基。在具体实施方式中, R' 的至少两种情况是任选取代的烷基, 例如, 甲基。在具体实施方式中, R' 的一种情况是任选取代的烷基, 并且其余的是氢。

[0186] 如以上一般定义的, Z 的每种情况独立地是O、S、或 NR^Z , 其中 R^Z 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中, Z 的至少一种情况是O。在具体实施方式中, Z 的每种情况是O。在具体实施方式中, Z 的至少一种情况是S。在具体实施方式中, Z 的每种情况是S。在具体实施方式中, Z 的至少一种情况是 NR^Z 。在具体实施方式中, Z 的每种情况是 NR^Z 。在具体实施方式中, R^Z 的每种情况独立地是氢或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0187] 如以上一般定义的, R^1 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、 $-OR^{Al}$ 、 $-N(R^{Al})_2$ 、或 $-SR^{Al}$ 。

[0188] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0189] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的烷基; 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 烷基、任选取代的 C_{4-6} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{3-4} 烷基。

[0190] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{3-6} 烯基、任选取代的 C_{4-6} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基、或任选取代的 C_{3-4} 烯基。

[0191] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 炔基、任选取代的 C_{4-6} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基、或任选取代的 C_{3-4} 炔基。

[0192] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-10} 碳环基、任选取代的 C_{5-8} 碳环基、任选取代的 C_{5-6} 碳环基、任选取代的 C_5 碳环基、或任选取代的 C_6 碳环基。

[0193] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的3至14元杂环基、任选取代的3至10元杂环基、任选取代的5至8元杂环基、任选取代的5至6元杂环基、任选取代的5元杂环基、或任选取代的6元杂环基。

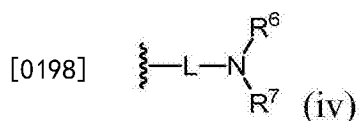
[0194] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

[0195] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的5

至14元杂芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至6元杂芳基、任选取代的5元杂芳基、或任选取代的6元杂芳基。

[0196] 在任何以上实施方式中, R^1 烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基可以是(例如)被任选取代的氨基(例如, $-NR^6R^7$)、任选取代的羟基(例如, $-OR^6$)、任选取代的硫醇基(例如, $-SR^6$)、或被具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团取代的, 其中 R^6 和 R^7 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、以及当连接至硫原子时的硫保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0197] 例如, 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是被具有化学式 $-N(R^6)(R^7)$ 的氨基取代的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基。在该情况中, 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是具有以下化学式的基团:

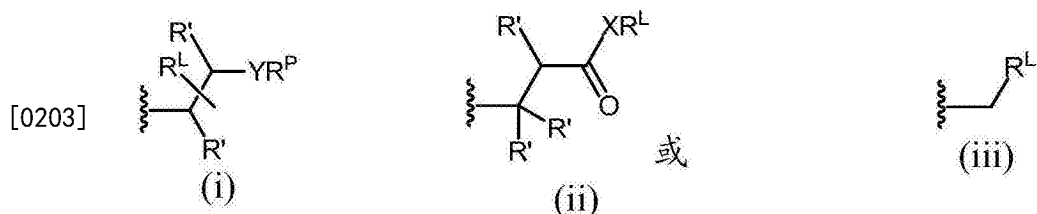


[0199] 其中:

[0200] L是任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的杂亚烷基、任选取代的杂亚烯基、任选取代的杂亚炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基、或任选取代的亚杂芳基、或其组合, 并且

[0201] R^6 和 R^7 独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、以及氮保护基团;

[0202] 其条件是 R^6 和 R^7 的至少一种情况是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团:



[0204] 其中 R' 、X、Y、 R^L 、以及 R^P 是如在此所定义。

[0205] 在具体实施方式中, R^1 的至少两种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^1 的至少三种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^1 的至少四种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^1 的至少五种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式(iv)的基团。

[0206] 在具体实施方式中, L是任选取代的亚烷基; 例如, 任选取代的 C_{1-50} 亚烷基、任选取代的 C_{1-40} 亚烷基、任选取代的 C_{1-30} 亚烷基、任选取代的 C_{1-20} 亚烷基、任选取代的 C_{4-20} 亚烷基、任选取代的 C_{6-20} 亚烷基、任选取代的 C_{8-20} 亚烷基、任选取代的 C_{10-20} 亚烷基、任选取代的 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的 C_{2-6} 亚烷基、任选取代的 C_{3-6} 亚烷基、任选取代的 C_{4-6} 亚烷基、任选取代的 C_{4-5} 亚烷基、或任选取代的 C_{3-4} 亚烷基。

[0207] 在具体实施方式中, L是任选取代的亚烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-50} 亚烯基、任选取代的 C_{2-40} 亚烯基、任选取代的 C_{2-30} 亚烯基、任选取代的 C_{2-20} 亚烯基、任选取代的 C_{4-20} 亚烯基、

任选取代的C₆₋₂₀亚烯基、任选取代的C₈₋₂₀亚烯基、任选取代的C₁₀₋₂₀亚烯基、任选取代的C₂₋₆亚烯基、任选取代的C₃₋₆亚烯基、任选取代的C₄₋₆亚烯基、任选取代的C₄₋₅亚烯基、或任选取代的C₃₋₄亚烯基。

[0208] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚炔基,例如,任选取代的C₂₋₅₀亚炔基、任选取代的C₂₋₄₀亚炔基、任选取代的C₂₋₃₀亚炔基、任选取代的C₂₋₂₀亚炔基、任选取代的C₄₋₂₀亚炔基、任选取代的C₆₋₂₀亚炔基、任选取代的C₈₋₂₀亚炔基、任选取代的C₁₀₋₂₀亚炔基、任选取代的C₂₋₆亚炔基、任选取代的C₃₋₆亚炔基、任选取代的C₄₋₆亚炔基、任选取代的C₄₋₅亚炔基、或任选取代的C₃₋₄亚炔基。

[0209] 在具体实施方式中,L是任选取代的杂亚烷基;例如,任选取代的杂C₁₋₅₀亚烷基、任选取代的杂C₁₋₄₀亚烷基、任选取代的杂C₁₋₃₀亚烷基、任选取代的杂C₁₋₂₀亚烷基、任选取代的杂C₄₋₂₀亚烷基、任选取代的杂C₆₋₂₀亚烷基、任选取代的杂C₈₋₂₀亚烷基、任选取代的杂C₁₀₋₂₀亚烷基、任选取代的杂C₁₋₆亚烷基、任选取代的杂C₂₋₆亚烷基、任选取代的杂C₃₋₆亚烷基、任选取代的杂C₄₋₆亚烷基、任选取代的杂C₄₋₅亚烷基、或任选取代的杂C₃₋₄亚烷基。

[0210] 在具体实施方式中,L是任选取代的杂亚烯基,例如,任选取代的杂C₂₋₅₀亚烯基、任选取代的杂C₂₋₄₀亚烯基、任选取代的杂C₂₋₃₀亚烯基、任选取代的杂C₂₋₂₀亚烯基、任选取代的杂C₄₋₂₀亚烯基、任选取代的杂C₆₋₂₀亚烯基、任选取代的杂C₈₋₂₀亚烯基、任选取代的杂C₁₀₋₂₀亚烯基、任选取代的杂C₂₋₆亚烯基、任选取代的杂C₃₋₆亚烯基、任选取代的杂C₄₋₆亚烯基、任选取代的杂C₄₋₅亚烯基、或任选取代的杂C₃₋₄亚烯基。

[0211] 在具体实施方式中,L是任选取代的杂亚炔基,例如,任选取代的杂C₂₋₅₀亚炔基、任选取代的杂C₂₋₄₀亚炔基、任选取代的杂C₂₋₃₀亚炔基、任选取代的杂C₂₋₂₀亚炔基、任选取代的杂C₄₋₂₀亚炔基、任选取代的杂C₆₋₂₀亚炔基、任选取代的杂C₈₋₂₀亚炔基、任选取代的杂C₁₀₋₂₀亚炔基、任选取代的杂C₂₋₆亚炔基、任选取代的杂C₃₋₆亚炔基、任选取代的杂C₄₋₆亚炔基、任选取代的杂C₄₋₅亚炔基、或任选取代的杂C₃₋₄亚炔基。

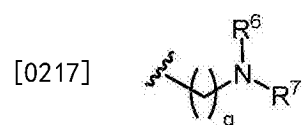
[0212] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚碳环基,例如,任选取代的C₃₋₁₀亚碳环基、任选取代的C₅₋₈亚碳环基、任选取代的C₅₋₆亚碳环基、任选取代的C₅亚碳环基、或任选取代的C₆亚碳环基。

[0213] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚杂环基,例如,任选取代的3至14元亚杂环基、任选取代的3至10元亚杂环基、任选取代的5至8元亚杂环基、任选取代的5至6元亚杂环基、任选取代的5元亚杂环基、或任选取代的6元亚杂环基。

[0214] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚芳基,例如,任选取代的亚苯基。

[0215] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚杂芳基,例如,任选取代的5至14元亚杂芳基、任选取代的5至10元亚杂芳基、任选取代的5至6元亚杂芳基、任选取代的5元亚杂芳基、或任选取代的6元亚杂芳基。

[0216] 例如,在具体实施方式中,其中L是任选取代的亚烷基,具有化学式(iv)的基团是具有以下化学式的基团:



[0218] 其中q是1与50之间的整数,包含本数。

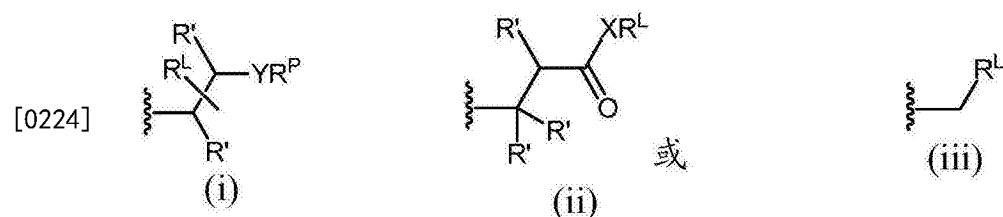
[0219] 在具体实施方式中, q 是 1 (含) 与 40 (含) 之间的整数。在具体实施方式中, q 是 1 (含) 与 30 (含) 之间的整数。在具体实施方式中, q 是 1 (含) 与 20 (含) 之间的整数。在具体实施方式中, q 是 4 (含) 与 20 (含) 之间的整数。在具体实施方式中, q 是 6 (含) 与 20 (含) 之间的整数。在具体实施方式中, q 是 8 (含) 与 20 (含) 之间的整数。在具体实施方式中, q 是 1。在具体实施方式中, q 是 2。在具体实施方式中, q 是 3。在具体实施方式中, q 是 4。在具体实施方式中, q 是 5。在具体实施方式中, q 是 6。在具体实施方式中, q 是 7。在具体实施方式中, q 是 8。在具体实施方式中, q 是 9。在具体实施方式中, q 是 10。

[0220] 在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均是氢。在具体实施方式中, R^6 是氢并且 R^7 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是氢并且 R^7 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是氢并且 R^7 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是氢并且 R^7 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均是选自具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团的相同基团。

[0221] 应理解, R^1 涵盖如在实施例的表 1 中所举例说明的氨基酸侧链。在具体实施方式中, R^1 是选自其中所列举的氨基酸侧链基团中的任一个的基团。

[0222] 在具体实施方式中, R^1 的每种情况是相同的。在具体实施方式中, 至少一个 R^1 基团是不同的。在具体实施方式中, 每个 R^1 基团是不同的。

[0223] 如以上一般定义的, R^2 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团:



[0225] 其中 R' 、 X 、 Y 、 R^L 、以及 R^P 是如在此所定义。

[0226] 在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (iii) 的基团。

[0227] 如以上一般定义的, R^3 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团; 任选地其中 R^3 和 R^1 基团连接以形成任选取代的 5 至 6 元杂环。

[0228] 在具体实施方式中, R^3 是氢。在具体实施方式中, R^3 是任选取代的烷基; 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 烷基、任选取代的 C_{4-6} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{3-4} 烷基。

[0229] 在具体实施方式中, R^3 是任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{3-6} 烯基、任选取代的 C_{4-6} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基、或任选取代的 C_{3-4} 烯基。

[0230] 在具体实施方式中, R^3 是任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 炔基、任选取代的 C_{4-6} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基、或任选取代的 C_{3-4} 炔基。

[0231] 在具体实施方式中, R^3 是任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-10} 碳环基、任选取代的 C_{5-8} 碳环基、任选取代的 C_{5-6} 碳环基、任选取代的 C_5 碳环基、或任选取代的 C_6 碳环基。

[0232] 在具体实施方式中, R^3 是任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3 至 14 元杂环基、任选取代的 3 至 10 元杂环基、任选取代的 5 至 8 元杂环基、任选取代的 5 至 6 元杂环基、任选取代的 5 元杂环基、或任选取代的 6 元杂环基。

[0233] 在具体实施方式中, R^3 是任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

[0234] 在具体实施方式中, R^3 是任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的 5 至 14 元杂芳基、任选取代的 5 至 10 元杂芳基、任选取代的 5 至 6 元杂芳基、任选取代的 5 元杂芳基、或任选取代的 6 元杂芳基。

[0235] 在具体实施方式中, R^3 是氮保护基团。

[0236] 在具体实施方式中, R^3 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式 (iii) 的基团。

[0237] 在具体实施方式中, R^3 和相邻的 R^1 基团连接以形成任选取代的 5 至 6 元杂环, 例如, 5 元杂环, 例如, 任选取代的吡咯烷基环。

[0238] 在具体实施方式中, R^3 是氢并且 R^2 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^3 是氢并且 R^2 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^3 是氢并且 R^2 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^3 是氢并且 R^2 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 和 R^3 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 和 R^3 两者均独立地是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 和 R^3 两者均独立地是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 和 R^3 两者均独立地是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 和 R^3 两者均是选自具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团的相同基团。

[0239] 如以上一般定义的, R^4 是 $-OR^{A4}$ 、 $-N(R^{A4})_2$ 、或 $-SR^{A4}$; 其中 R^{A4} 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的是氧保护基团、当连接至硫原子时的是硫保护基团、当连接至氮原子时的是氮保护基团, 或两个 R^{A4} 基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。

[0240] 在具体实施方式中, R^4 是 $-OR^{A4}$, 其中 R^{A4} 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氧保护基团。在具体实施方式中, R^{A4} 是氢或任选取代的烷基。在具体实施方式中, R^{A4} 是氢。

[0241] 在具体实施方式中, R^4 是 $-N(R^{A4})_2$, 其中 R^{A4} 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氮原子时的是氮保护基团, 或两个 R^{A4} 基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。在具体实施方式中, R^{A4} 的至少一种情况是氢或任选取代的烷基。在具体实施方式中, R^{A4} 的至少一种情况是氢。

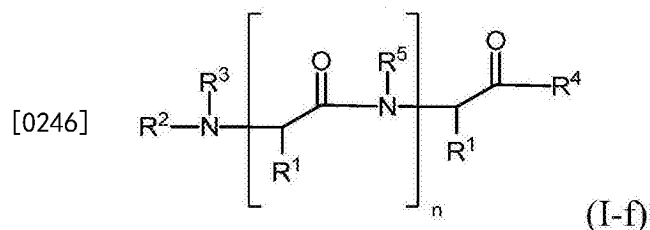
[0242] 在具体实施方式中, R^4 是 $-SR^{A4}$, 其中 R^{A4} 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳

基、或硫保护基团。在具体实施方式中, R^{A4} 是氢或任选取代的烷基。在具体实施方式中, R^{A4} 是氢。

[0243] 如以上一般定义的, R^5 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团。在具体实施方式中, R^5 的至少一种情况是氢。在具体实施方式中, R^5 的每种情况是氢。

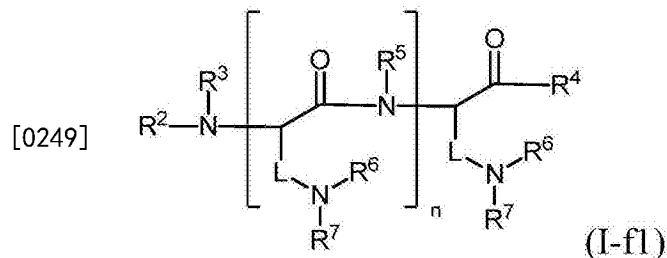
[0244] 在此考虑化学式 (I) 的以上实施方式的不同组合。

[0245] 例如, 在具体实施方式中, 其中 m 的每种情况是 1 并且 Z 的每种情况是 0, 具有化学式 (I) 的化合物是具有化学式 (I-f) 的化合物:



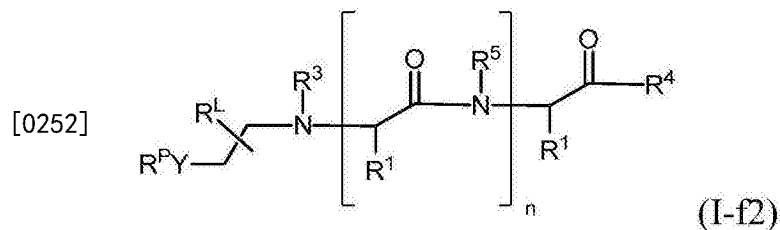
[0247] 或其盐。在具体实施方式中, 至少一个 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^4 是 $-OR^{A4}$ 。在具体实施方式中, R^5 是氢。在具体实施方式中, n 是 0。在具体实施方式中, n 是 1。在具体实施方式中, n 是 2。在具体实施方式中, n 是 3。在具体实施方式中, n 是 4。在具体实施方式中, n 是 5。

[0248] 例如, 在化学式 (I-f) 的具体实施方式中, 其中 R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团, 提供具有化学式 (I-f1) 的化合物:



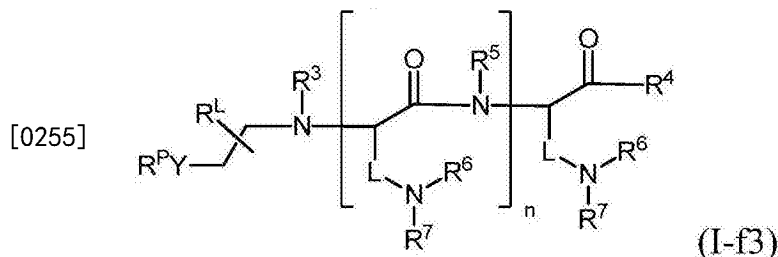
[0250] 或其盐。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (iii) 的基团。

[0251] 在化学式 (I-f) 的具体实施方式中, 其中 R^2 是具有化学式 (i) 的基团, 化合物是具有化学式 (I-f2):



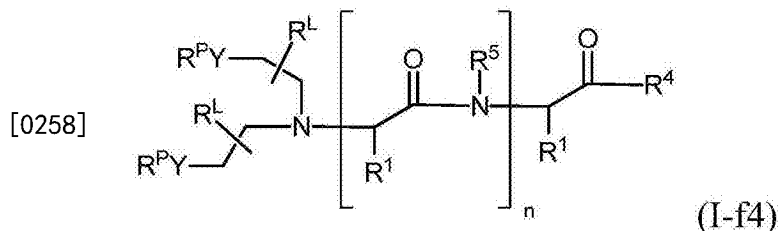
[0253] 或其盐。在具体实施方式中,至少一个 R^1 是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^4 是 $-OR^{A4}$ 。在具体实施方式中, R^5 是氢。在具体实施方式中, n 是0。在具体实施方式中, n 是1。在具体实施方式中, n 是2。在具体实施方式中, n 是3。在具体实施方式中, n 是4。在具体实施方式中, n 是5。

[0254] 例如,在化学式(I-f2)的具体实施方式中,其中 R^1 的每种情况是具有化学式(iv)的基团,提供具有化学式(I-f3)的化合物:



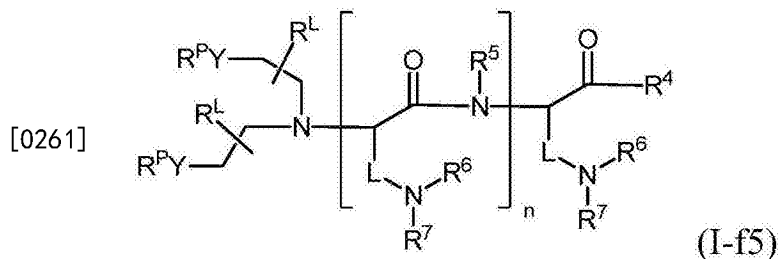
[0256] 或其盐。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(iii)的基团。

[0257] 在化学式(I-f)的具体实施方式中,其中 R^2 和 R^3 各自独立地是具有化学式(i)的基团,化合物是具有化学式(I-f4):



[0259] 或其盐。在具体实施方式中,至少一个 R^1 是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^4 是 $-OR^{A4}$ 。在具体实施方式中, R^5 是氢。在具体实施方式中, n 是0。在具体实施方式中, n 是1。在具体实施方式中, n 是2。在具体实施方式中, n 是3。在具体实施方式中, n 是4。在具体实施方式中, n 是5。

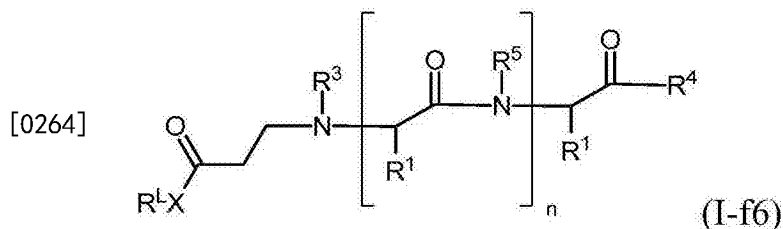
[0260] 例如,在化学式(I-f4)的具体实施方式中,其中 R^1 的每种情况是具有化学式(iv)的基团,提供具有化学式(I-f5)的化合物:



[0262] 或其盐。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,

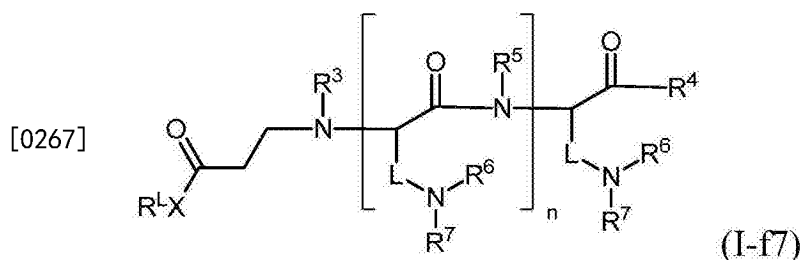
式中, R^7 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(iii)的基团。

[0263] 在化学式(I-f)的具体实施方式中, 其中 R^2 是具有化学式(ii)的基团, 化合物是具有化学式(I-f6):



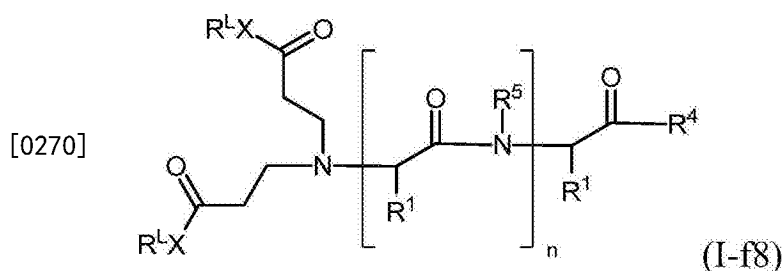
[0265] 或其盐。在具体实施方式中, 至少一个 R^1 是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^3 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^4 是 $-OR^{A4}$ 。在具体实施方式中, R^5 是氢。在具体实施方式中, n 是0。在具体实施方式中, n 是1。在具体实施方式中, n 是2。在具体实施方式中, n 是3。在具体实施方式中, n 是4。在具体实施方式中, n 是5。

[0266] 例如, 在化学式(I-f6)的具体实施方式中, 其中 R^1 的每种情况是具有化学式(iv)的基团, 提供具有化学式(I-f7)的化合物:



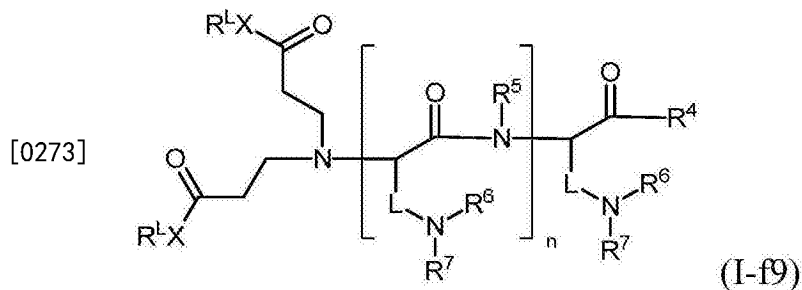
[0268] 或其盐。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(iii)的基团。

[0269] 在化学式(I-f)的具体实施方式中, 其中 R^2 和 R^3 独立地是具有化学式(ii)的基团, 化合物是具有化学式(I-f8):



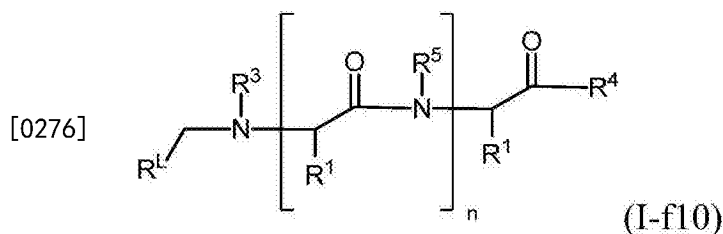
[0271] 或其盐。在具体实施方式中, 至少一个 R^1 是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^4 是 $-OR^{A4}$ 。在具体实施方式中, R^5 是氢。在具体实施方式中, n 是0。在具体实施方式中, n 是1。在具体实施方式中, n 是2。在具体实施方式中, n 是3。在具体实施方式中, n 是4。在具体实施方式中, n 是5。

[0272] 例如, 在化学式(I-f8)的具体实施方式中, 其中 R^1 的每种情况是具有化学式(iv)的基团, 提供具有化学式(I-f9)的化合物:



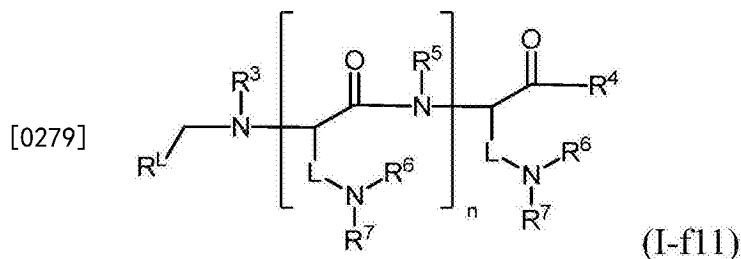
[0274] 或其盐。在具体实施方式中,L是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中,R⁶是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R⁶是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R⁶是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁷是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R⁷是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R⁷是具有化学式(iii)的基团。

[0275] 在化学式(I-f)的具体实施方式中,其中R²是具有化学式(iii)的基团,化合物是具有化学式(I-f10):



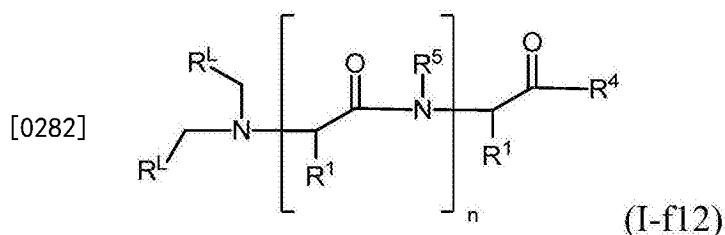
[0277] 或其盐。在具体实施方式中,至少一个R¹是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中,R³是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R³是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R³是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁴是-OR^{A4}。在具体实施方式中,R⁵是氢。在具体实施方式中,n是0。在具体实施方式中,n是1。在具体实施方式中,n是2。在具体实施方式中,n是3。在具体实施方式中,n是4。在具体实施方式中,n是5。

[0278] 例如,在化学式(I-f10)的具体实施方式中,其中R¹的每种情况是具有化学式(iv)的基团,提供具有化学式(I-f11)的化合物:



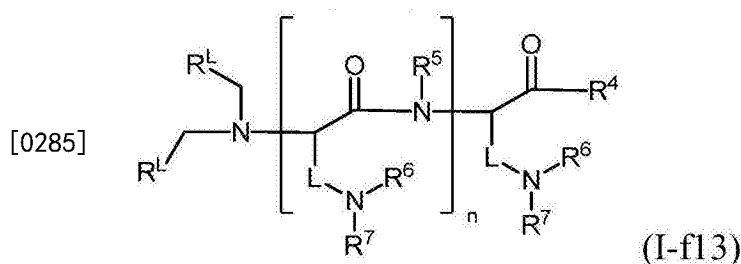
[0280] 或其盐。在具体实施方式中,L是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中,R⁶是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R⁶是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R⁶是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁷是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R⁷是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R⁷是具有化学式(iii)的基团。

[0281] 在化学式(I-f)的具体实施方式中,其中R²和R³独立地是具有化学式(iii)的基团,化合物是具有化学式(I-f12):



[0283] 或其盐。在具体实施方式中,至少一个 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^4 是 $-OR^{A4}$ 。在具体实施方式中, R^5 是氢。在具体实施方式中, n 是0。在具体实施方式中, n 是1。在具体实施方式中, n 是2。在具体实施方式中, n 是3。在具体实施方式中, n 是4。在具体实施方式中, n 是5。

[0284] 例如,在化学式 (I-f12) 的具体实施方式中,其中 R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团,提供具有化学式 (I-f13) 的化合物:



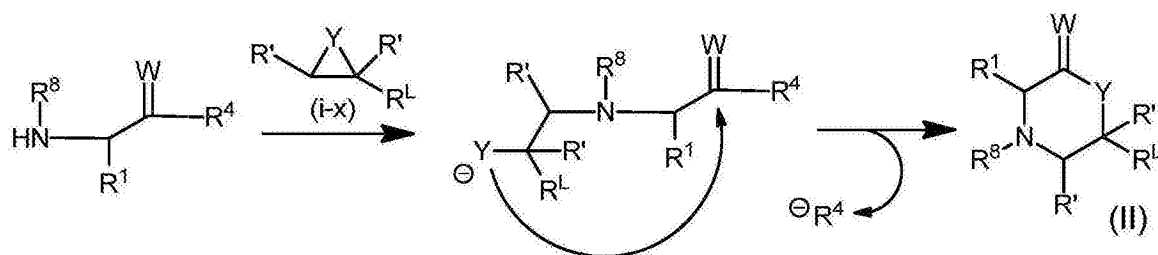
[0286] 或其盐。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (iii) 的基团。

[0287] 具有化学式 (II) 的化合物

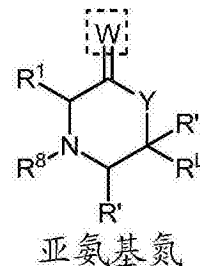
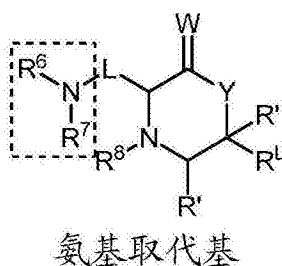
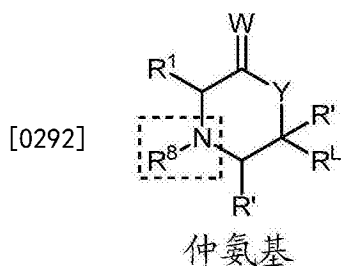
[0288] 具有化学式 (II) 的化合物可以经由氨基酸、肽、或多肽的伯胺或仲胺或酰胺与具有化学式 (i-x) 的环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷的加成产物的内部环化来进行制备 (方案2)。

[0289] 方案2.

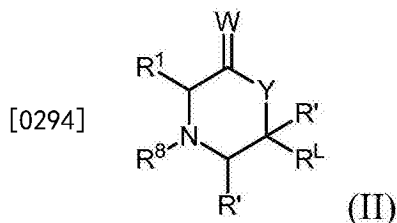
[0290]



[0291] 具有化学式 (II) 的化合物可以涵盖,例如,仲氨基 (侧接至连接至仲氨基上的基团)、氨基取代基、和/或亚氨基氮与具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团的另外共轭位点。



[0293] 因此,在第二方面,提供具有化学式(II)的化合物:



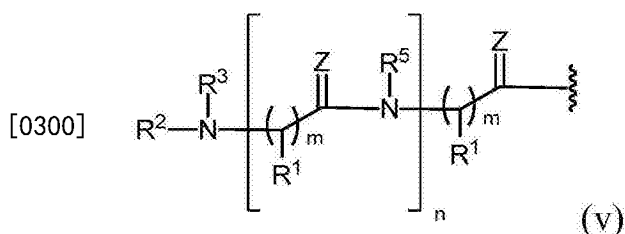
[0295] 或其盐;

[0296] 其中:

[0297] R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基;

[0298] R^1 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、或 $-SR^{A1}$;其中 R^{A1} 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、当连接至氮原子时的氮保护基团,或两个 R^{A1} 基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环;

[0299] R^8 是氢、具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团、或具有化学式(v)的基团:



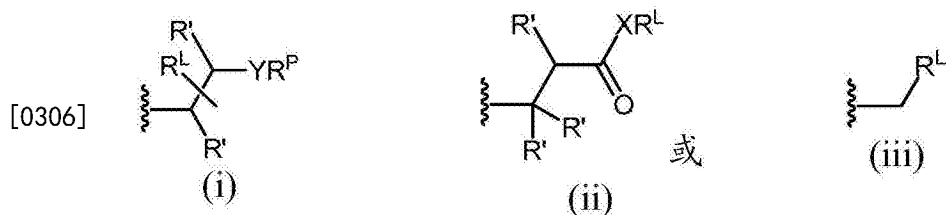
[0301] 其中Z、 R^2 、 R^3 、 R^5 、m、以及n是如针对化学式(I)所定义;

[0302] 或 R^8 和 R^1 基团连接以形成任选取代的5至6元杂环;

[0303] W的每种情况独立地是O、S、或 NR^W ,其中 R^W 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团;并且

[0304] Y的每种情况独立地是O、S、或 NR^Y ,其中 R^Y 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

[0305] 化学式(i)、(ii)、以及(iii)是:



[0307] 其中：

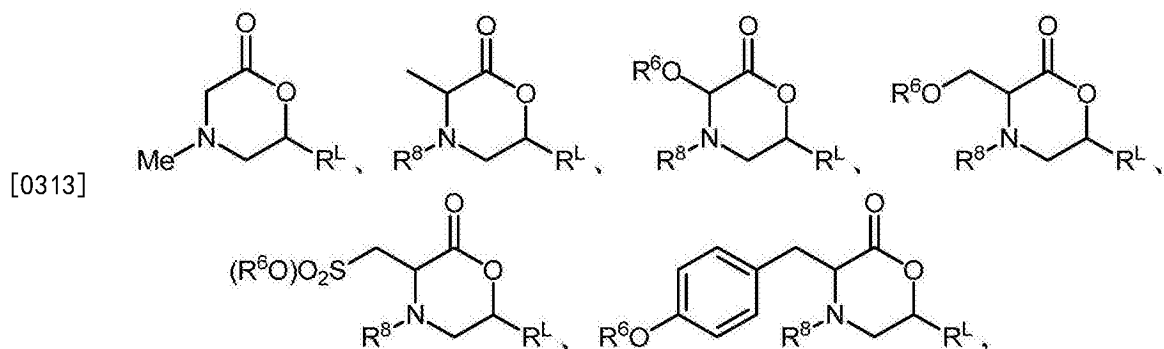
[0308] X是O、S、NR^X,其中R^X是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

[0309] Y是O、S、NR^Y,其中R^Y是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

[0310] R^P是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、或当连接至氮原子时的氮保护基团；并且

[0311] R^L是任选取代的C₁₋₅₀烷基、任选取代的C₂₋₅₀烯基、任选取代的C₂₋₅₀炔基、任选取代的杂C₁₋₅₀烷基、任选取代的杂C₂₋₅₀烯基、任选取代的杂C₂₋₅₀炔基、或聚合物。

[0312] 在具体实施方式中,其中Y是0并且W是0,以下化合物被明确地排除:



[0314] 其中R⁸和R⁶独立地是氢或具有化学式(i)的基团;及其盐。

[0315] 在具体实施方式中, R^W、R²、R³、R⁶、R⁷、或R⁸的至少一种情况是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0316] 如以上一般定义的, R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基。在具体实施方式中, R' 的至少一种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的至少两种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的每种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的至少一种情况是任选取代的烷基, 例如, 甲基。在具体实施方式中, R' 的至少两种情况是任选取代的烷基, 例如, 甲基。在具体实施方式中, R' 的一种情况是任选取代的烷基, 并且其余的是氢。

[0317] 如以上一般定义的, R^1 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、或 $-SR^{A1}$ 。

[0318] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0319] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的烷基;例如,任选取代的C₁₋₆

烷基、任选取代的C₂₋₆烷基、任选取代的C₃₋₆烷基、任选取代的C₄₋₆烷基、任选取代的C₄₋₅烷基、或任选取代的C₃₋₄烷基。

[0320] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的烯基, 例如, 任选取代的C₂₋₆烯基、任选取代的C₃₋₆烯基、任选取代的C₄₋₆烯基、任选取代的C₄₋₅烯基、或任选取代的C₃₋₄烯基。

[0321] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的炔基, 例如, 任选取代的C₂₋₆炔基、任选取代的C₃₋₆炔基、任选取代的C₄₋₆炔基、任选取代的C₄₋₅炔基、或任选取代的C₃₋₄炔基。

[0322] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的C₃₋₁₀碳环基、任选取代的C₅₋₈碳环基、任选取代的C₅₋₆碳环基、任选取代的C₅碳环基、或任选取代的C₆碳环基。

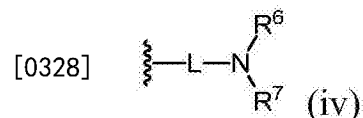
[0323] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的3至14元杂环基、任选取代的3至10元杂环基、任选取代的5至8元杂环基、任选取代的5至6元杂环基、任选取代的5元杂环基、或任选取代的6元杂环基。

[0324] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

[0325] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的5至14元杂芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至6元杂芳基、任选取代的5元杂芳基、或任选取代的6元杂芳基。

[0326] 在任何以上实施方式中, R¹烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基可以是(例如)被任选取代的氨基(例如, -NR⁶R⁷)、任选取代的羟基(例如, -OR⁶)、任选取代的硫醇基(例如, -SR⁶)、或被具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团取代的, 其中R⁶和R⁷的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、以及当连接至硫原子时的硫保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0327] 例如, 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是被具有化学式-N(R⁶)(R⁷)的氨基取代的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基。在该情况中, 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是具有以下化学式的基团:

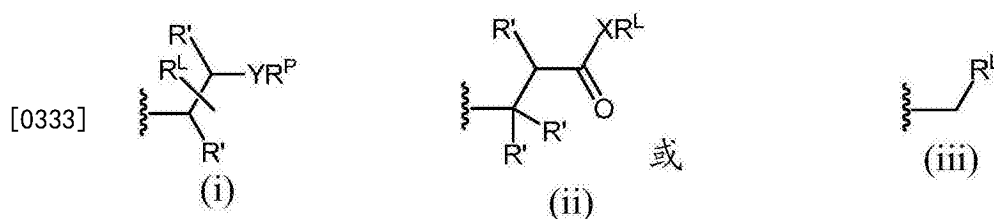


[0329] 其中:

[0330] L是任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的杂亚烷基、任选取代的杂亚烯基、任选取代的杂亚炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基、或任选取代的亚杂芳基、或其组合, 并且

[0331] R⁶和R⁷独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、以及氮保护基团;

[0332] 其条件是R⁶和R⁷的至少一种情况是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团:



[0334] 其中R'、X、Y、R^L、以及R^P是如在此所定义。

[0335] 在具体实施方式中，R¹的至少两种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中，R¹的至少三种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中，R¹的至少四种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中，R¹的至少五种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中，R¹的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。

[0336] 在具体实施方式中，在基团 -C(=W)-Y- 的 α 位的 R¹ 是具有化学式 (iv) 的基团。

[0337] 在具体实施方式中，基团 R⁸ 中所提供的 R¹ 的至少一种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中，基团 R⁸ 中所提供的 R¹ 的至少两种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中，基团 R⁸ 中所提供的 R¹ 的至少三种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中，基团 R⁸ 中所提供的 R¹ 的至少四种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中，基团 R⁸ 中所提供的 R¹ 的至少五种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中，基团 R⁸ 中所提供的 R¹ 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。

[0338] 在具体实施方式中，L 是任选取代的亚烷基；例如，任选取代的 C₁₋₅₀ 亚烷基、任选取代的 C₁₋₄₀ 亚烷基、任选取代的 C₁₋₃₀ 亚烷基、任选取代的 C₁₋₂₀ 亚烷基、任选取代的 C₄₋₂₀ 亚烷基、任选取代的 C₆₋₂₀ 亚烷基、任选取代的 C₈₋₂₀ 亚烷基、任选取代的 C₁₀₋₂₀ 亚烷基、任选取代的 C₁₋₆ 亚烷基、任选取代的 C₂₋₆ 亚烷基、任选取代的 C₃₋₆ 亚烷基、任选取代的 C₄₋₆ 亚烷基、任选取代的 C₄₋₅ 亚烷基、或任选取代的 C₃₋₄ 亚烷基。

[0339] 在具体实施方式中，L 是任选取代的亚烯基，例如，任选取代的 C₂₋₅₀ 亚烯基、任选取代的 C₂₋₄₀ 亚烯基、任选取代的 C₂₋₃₀ 亚烯基、任选取代的 C₂₋₂₀ 亚烯基、任选取代的 C₄₋₂₀ 亚烯基、任选取代的 C₆₋₂₀ 亚烯基、任选取代的 C₈₋₂₀ 亚烯基、任选取代的 C₁₀₋₂₀ 亚烯基、任选取代的 C₂₋₆ 亚烯基、任选取代的 C₃₋₆ 亚烯基、任选取代的 C₄₋₆ 亚烯基、任选取代的 C₄₋₅ 亚烯基、或任选取代的 C₃₋₄ 亚烯基。

[0340] 在具体实施方式中，L 是任选取代的亚炔基，例如，任选取代的 C₂₋₅₀ 亚炔基、任选取代的 C₂₋₄₀ 亚炔基、任选取代的 C₂₋₃₀ 亚炔基、任选取代的 C₂₋₂₀ 亚炔基、任选取代的 C₄₋₂₀ 亚炔基、任选取代的 C₆₋₂₀ 亚炔基、任选取代的 C₈₋₂₀ 亚炔基、任选取代的 C₁₀₋₂₀ 亚炔基、任选取代的 C₂₋₆ 亚炔基、任选取代的 C₃₋₆ 亚炔基、任选取代的 C₄₋₆ 亚炔基、任选取代的 C₄₋₅ 亚炔基、或任选取代的 C₃₋₄ 亚炔基。

[0341] 在具体实施方式中，L 是任选取代的杂亚烷基；例如，任选取代的杂 C₁₋₅₀ 亚烷基、任选取代的杂 C₁₋₄₀ 亚烷基、任选取代的杂 C₁₋₃₀ 亚烷基、任选取代的杂 C₁₋₂₀ 亚烷基、任选取代的杂 C₄₋₂₀ 亚烷基、任选取代的杂 C₆₋₂₀ 亚烷基、任选取代的杂 C₈₋₂₀ 亚烷基、任选取代的杂 C₁₀₋₂₀ 亚烷基、任选取代的杂 C₁₋₆ 亚烷基、任选取代的杂 C₂₋₆ 亚烷基、任选取代的杂 C₃₋₆ 亚烷基、任选取代的杂 C₄₋₆ 亚烷基、任选取代的杂 C₄₋₅ 亚烷基、或任选取代的杂 C₃₋₄ 亚烷基。

[0342] 在具体实施方式中，L 是任选取代的杂亚烯基，例如，任选取代的杂 C₂₋₅₀ 亚烯基、任选取代的杂 C₂₋₄₀ 亚烯基、任选取代的杂 C₂₋₃₀ 亚烯基、任选取代的杂 C₂₋₂₀ 亚烯基、任选取代的

杂C₄₋₂₀亚烯基、任选取代的杂C₆₋₂₀亚烯基、任选取代的杂C₈₋₂₀亚烯基、任选取代的杂C₁₀₋₂₀亚烯基、任选取代的杂C₂₋₆亚烯基、任选取代的杂C₃₋₆亚烯基、任选取代的杂C₄₋₆亚烯基、任选取代的杂C₄₋₅亚烯基、或任选取代的杂C₃₋₄亚烯基。

[0343] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚炔基,例如,任选取代的杂C₂₋₅₀亚炔基、任选取代的杂C₂₋₄₀亚炔基、任选取代的杂C₂₋₃₀亚炔基、任选取代的杂C₂₋₂₀亚炔基、任选取代的杂C₄₋₂₀亚炔基、任选取代的杂C₆₋₂₀亚炔基、任选取代的杂C₈₋₂₀亚炔基、任选取代的杂C₁₀₋₂₀亚炔基、任选取代的杂C₂₋₆亚炔基、任选取代的杂C₃₋₆亚炔基、任选取代的杂C₄₋₆亚炔基、任选取代的杂C₄₋₅亚炔基、或任选取代的杂C₃₋₄亚炔基。

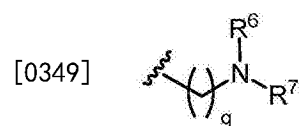
[0344] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚碳环基,例如,任选取代的C₃₋₁₀亚碳环基、任选取代的C₅₋₈亚碳环基、任选取代的C₅₋₆亚碳环基、任选取代的C₅亚碳环基、或任选取代的C₆亚碳环基。

[0345] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚杂环基,例如,任选取代的3至14元亚杂环基、任选取代的3至10元亚杂环基、任选取代的5至8元亚杂环基、任选取代的5至6元亚杂环基、任选取代的5元亚杂环基、或任选取代的6元亚杂环基。

[0346] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚芳基,例如,任选取代的亚苯基。

[0347] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚杂芳基,例如,任选取代的5至14元亚杂芳基、任选取代的5至10元亚杂芳基、任选取代的5至6元亚杂芳基、任选取代的5元亚杂芳基、或任选取代的6元亚杂芳基。

[0348] 例如,在具体实施方式中,其中L是任选取代的亚烷基,具有化学式(iv)的基团是具有以下化学式的基团:



[0350] 其中q是1与50之间的整数,包含本数。

[0351] 在具体实施方式中,q是1(含)与40(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是1(含)与30(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是1(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是4(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是6(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是8(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是1。在具体实施方式中,q是2。在具体实施方式中,q是3。在具体实施方式中,q是4。在具体实施方式中,q是5。在具体实施方式中,q是6。在具体实施方式中,q是7。在具体实施方式中,q是8。在具体实施方式中,q是9。在具体实施方式中,q是10。

[0352] 在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均是氢。在具体实施方式中,R⁶是氢并且R⁷是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁶是氢并且R⁷是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R⁶是氢并且R⁷是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R⁶是氢并且R⁷是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均独立地是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均独立地是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均独立地是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均是选自具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团的相同基团。

[0353] 应理解, R^1 涵盖如实施例的表1中所举例说明的氨基酸侧链。在具体实施方式中, R^1 是选自其中所列举的氨基酸侧链基团中的任一个的基团。

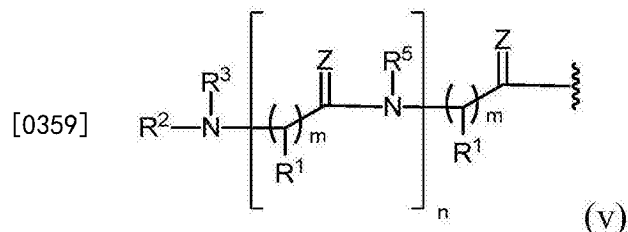
[0354] 在具体实施方式中, R^1 的每种情况是相同的。在具体实施方式中, 至少一个 R^1 基团是不同的。在具体实施方式中, 每个 R^1 基团是不同的。

[0355] 如以上一般定义的, W 的每种情况独立地是 O、S、或 NR^W , 其中 R^W 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, W 是 O。在具体实施方式中, W 是 S。在具体实施方式中, W 是 NR^W 。在具体实施方式中, R^W 是氢或具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0356] 如以上一般定义的, Y 的每种情况独立地是 O、S、或 NR^Y , 其中 R^Y 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团。在具体实施方式中, Y 是 O。在具体实施方式中, Y 的每种情况是 S。在具体实施方式中, Y 是 NR^Y 。在某些实施方案中, R^Y 是氢或氮保护基团。

[0357] 在具体实施方式中, W 是 O 并且 Y 是 O。在具体实施方式中, W 是 O 并且 Y 是 S。在具体实施方式中, W 是 O 并且 Y 是 NR^Y 。在具体实施方式中, W 是 S 并且 Y 是 O。在具体实施方式中, W 是 S 并且 Y 是 S。在具体实施方式中, W 是 S 并且 Y 是 NR^Y 。在具体实施方式中, W 是 NR^W 并且 Y 是 O。在具体实施方式中, W 是 NR^W 并且 Y 是 S。在具体实施方式中, W 是 NR^W 并且 Y 是 NR^Y 。

[0358] 如以上一般定义的, R^8 是氢、具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团、或具有化学式 (v) 的基团:



[0360] 其中 R^2 、 R^3 、 R^5 、 Z 、 m 、以及 n 是如在化学式 (I) 中所定义, 其条件是 R^W 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^6 、 R^7 、或 R^8 的至少一种情况是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0361] 在具体实施方式中, R^8 是氢。

[0362] 在具体实施方式中, R^8 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^8 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^8 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^8 是具有化学式 (iii) 的基团。

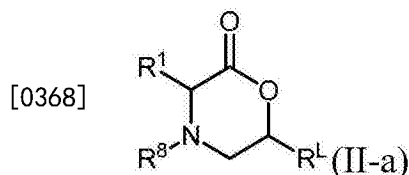
[0363] 在具体实施方式中, R^8 是具有化学式 (v) 的基团。在具体实施方式中, R^8 是具有化学式 (v) 的基团并且 R^2 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^8 是具有化学式 (v) 的基团并且 R^3 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0364] 在具体实施方式中, 至少一个 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团并且 R^6 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, 至少一个 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团并且 R^7 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, 至少一个 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团, 并且 R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0365] 可替代地, 在具体实施方式中, R^8 和相邻的 R^1 基团连接以形成任选取代的 5 至 6 元杂环, 例如, 5 元杂环, 例如, 任选取代的吡咯烷基环。

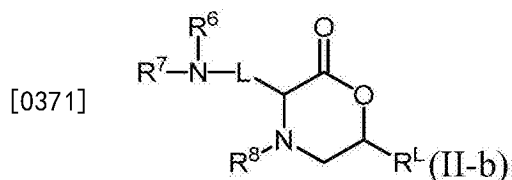
[0366] 在此考虑具有化学式(II)的以上实施方式的不同组合。

[0367] 例如,在具体实施方式中,其中R'的每种情况是氢,W是O并且Y是O,具有化学式(II)的化合物是具有化学式(II-a)的化合物:



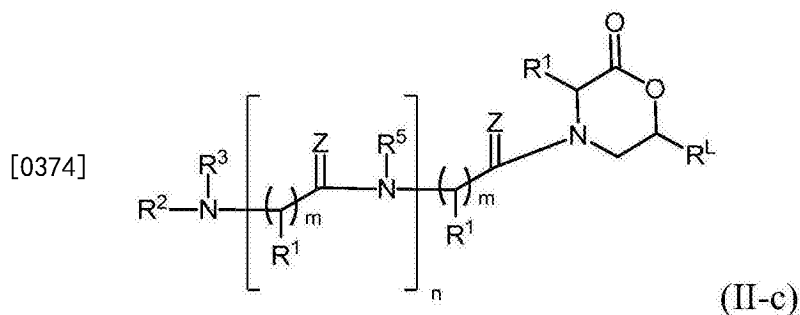
[0369] 或其盐。在具体实施方式中,R⁸是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁸是具有化学式(v)的基团并且R²是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁸是具有化学式(v)的基团并且R³是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中,至少一个R¹是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中,R¹是具有化学式(iv)的基团并且R⁶是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中,R¹是具有化学式(iv)的基团并且R⁷是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0370] 在化学式(II-a)的具体实施方式中,其中在基团-C(=O)-O-的α位的R¹是具有化学式(iv)的基团,提供具有化学式(II-b)的化合物:



[0372] 或其盐。在具体实施方式中,L是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中,R⁶是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R⁶是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R⁶是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁷是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R⁷是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R⁷是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

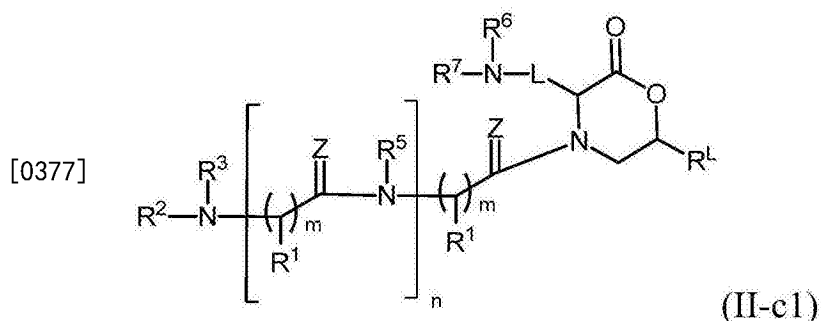
[0373] 在化学式(II-a)的具体实施方式中,其中R⁸是具有化学式(v)的基团,提供具有化学式(II-c)的化合物:



[0375] 或其盐。在具体实施方式中,至少一个R¹是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中,R²是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R²是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R²是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R³是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R³是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R³是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁵是氢。在具体实施方式中,Z是O。在具体实施方式中,n是0。在

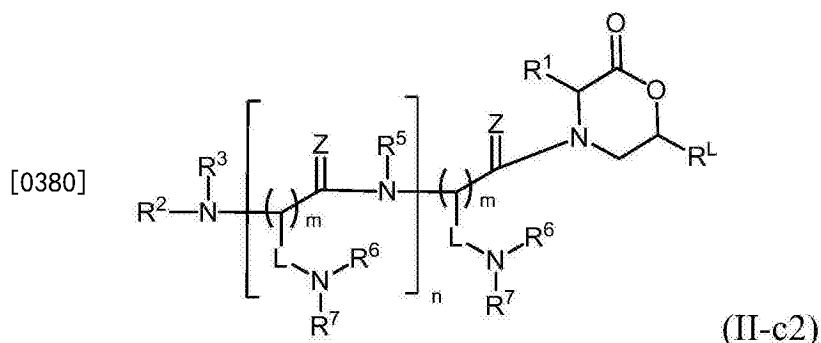
具体实施方式中,n是1。在具体实施方式中,n是2。在具体实施方式中,n是3。在具体实施方式中,n是4。在具体实施方式中,n是5。在具体实施方式中,m是1。

[0376] 在化学式 (II-c) 的具体实施方式中,其中在基团 $-C(=O)-O-$ 的 α 位的 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团,提供具有化学式 (II-c1) 的化合物:



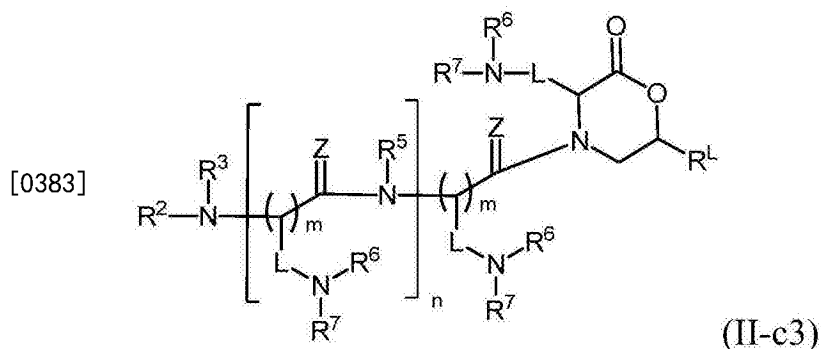
[0378] 或其盐。在具体实施方式中,L是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0379] 在化学式 (II-c) 的具体实施方式中,其中基团 R^8 中所提供的 R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团,提供具有化学式 (II-c2) 的化合物:



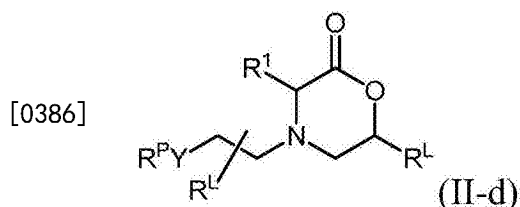
[0381] 或其盐。在具体实施方式中,L是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0382] 在化学式 (II-c) 的具体实施方式中,其中 R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团,提供具有化学式 (II-c3) 的化合物:



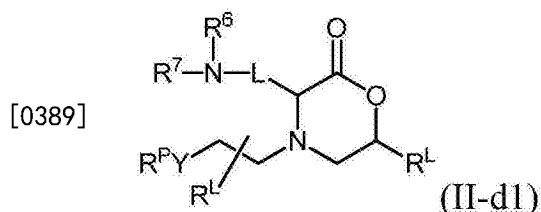
[0384] 或其盐。在具体实施方式中,L是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0385] 在化学式(II-a)的具体实施方式中,其中 R^8 是具有化学式(i)的基团,提供具有化学式(II-d)的化合物:



[0387] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 是氢。在具体实施方式中, R^1 是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^1 是具有化学式(iv)的基团并且 R^6 是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中, R^1 是具有化学式(iv)的基团,并且 R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

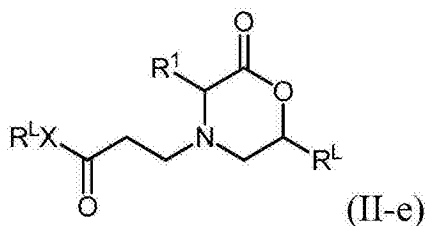
[0388] 在化学式(II-d)的具体实施方式中,其中在基团 $-C(=O)-O-$ 的 α 位的 R^1 是具有化学式(iv)的基团,提供具有化学式(II-d1)的化合物:



[0390] 或其盐。在具体实施方式中,L是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0391] 在化学式(II-a)的具体实施方式中,其中 R^8 是具有化学式(ii)的基团,提供具有化学式(II-e)的化合物:

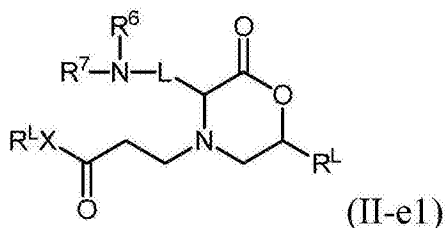
[0392]



[0393] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 是氢。在具体实施方式中, R^1 是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 是具有化学式 (iv) 的基团并且 R^6 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^1 是具有化学式 (iv) 的基团, 并且 R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0394] 在化学式 (II-e) 的具体实施方式中, 其中在基团 $-C(=O)-O-$ 的 α 位的 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团, 提供具有化学式 (II-e1) 的化合物:

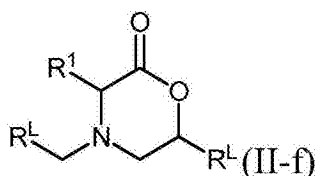
[0395]



[0396] 或其盐。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0397] 在具有化学式 (II-a) 的具体实施方式中, 其中 R^8 是具有化学式 (iii) 的基团, 提供具有化学式 (II-f) 的化合物:

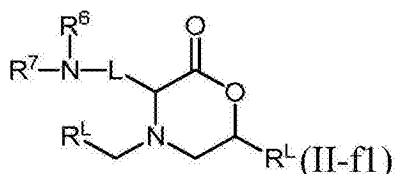
[0398]



[0399] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 是氢。在具体实施方式中, R^1 是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 是具有化学式 (iv) 的基团并且 R^6 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^1 是具有化学式 (iv) 的基团, 并且 R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0400] 在化学式 (II-f) 的具体实施方式中, 其中在基团 $-C(=O)-O-$ 的 α 位的 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团, 提供具有化学式 (II-f1) 的化合物:

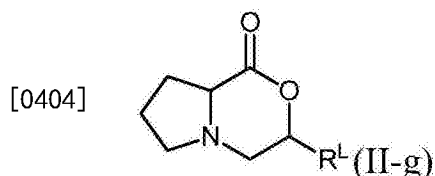
[0401]



[0402] 或其盐。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有

化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

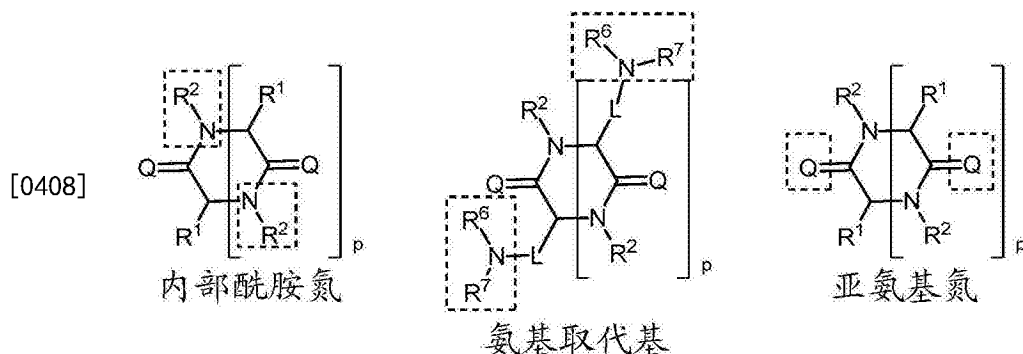
[0403] 在化学式(II-a)的具体实施方式中,其中 R^1 和 R^8 连接以形成任选取代的5至6元杂环,提供具有化学式(II-g)的化合物:



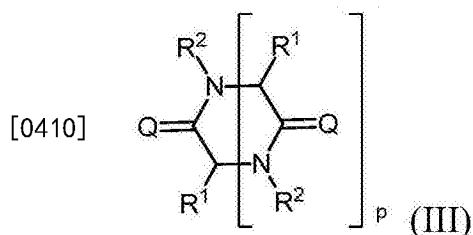
[0405] 或其盐。在具体实施方式中,L是任选取代的亚烷基。

[0406] 具有化学式(III)的化合物

[0407] 具有化学式(III)的化合物是相同或不同的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、或十个氨基酸的环状缩合产物,并且这些化合物进一步包含(例如)与具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团的内部酰胺氮、氨基取代基、和/或亚氨基氮的连接至其上的一个或多个共轭位点。这类基团可以在环化之前(即与环化产物的氨基酸前体)或在环化之后共轭。



[0409] 因此,在第三方面,提供具有化学式(III)的化合物:



[0411] 或其盐;

[0412] 其中:

[0413] p是1与9之间的整数,包含本数。

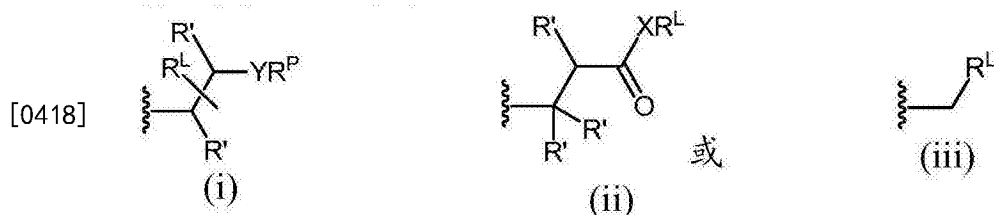
[0414] Q的每种情况独立地是O、S、或 NR^Q ,其中 R^Q 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团;

[0415] R^1 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、 $-OR^{A1}$ 、-

$N(R^{A1})_2$ 、或 $-SR^{A1}$ ；其中 R^{A1} 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、当连接至氮原子时的氮保护基团，或两个 R^{A1} 基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环；并且

[0416] R^2 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团；并且

[0417] 化学式(i)、(ii)、以及(iii)是：



[0419] 其中：

[0420] R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基；

[0421] X 是O、S、 NR^X ，其中 R^X 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团；

[0422] Y 是O、S、 NR^Y ，其中 R^Y 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团；

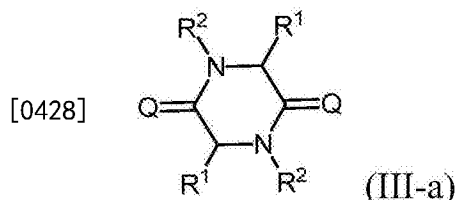
[0423] R^P 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、或当连接至氮原子时的氮保护基团；并且

[0424] R^L 是任选取代的 C_{1-50} 烷基、任选取代的 C_{2-50} 烯基、任选取代的 C_{2-50} 炔基、任选取代的杂 C_{1-50} 烷基、任选取代的杂 C_{2-50} 烯基、任选取代的杂 C_{2-50} 炔基、或聚合物；

[0425] 其条件是 R^Q 、 R^2 、 R^6 、或 R^7 的至少一种情况是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

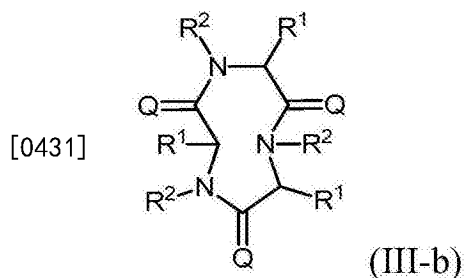
[0426] 如以上一般定义的， p 是1与9之间的整数，包含本数。在具体实施方式中， p 是1。在具体实施方式中， p 是2。在具体实施方式中， p 是3。在具体实施方式中， p 是4。在具体实施方式中， p 是5。在具体实施方式中， p 是6。在具体实施方式中， p 是7。在具体实施方式中， p 是8。在具体实施方式中， p 是9。

[0427] 例如，在具体实施方式中，其中 p 是1，具有化学式(III)的化合物是具有化学式(III-a)的化合物：



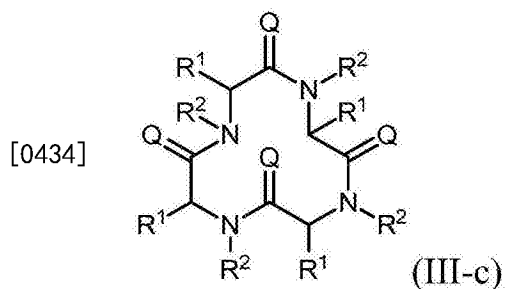
[0429] 或其盐。

[0430] 在具体实施方式中，其中 p 是2，具有化学式(III)的化合物是具有化学式(III-b)的化合物：



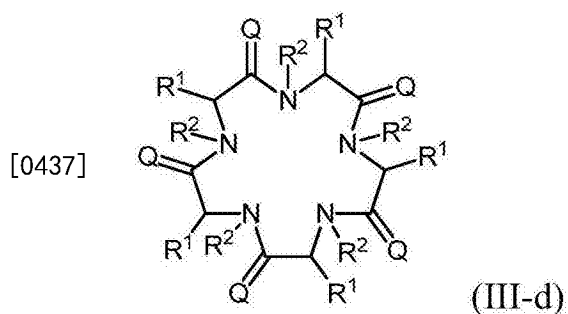
[0432] 或其盐。

[0433] 在具体实施方式中,其中p是3,具有化学式(III)的化合物是具有化学式(III-c)的化合物:



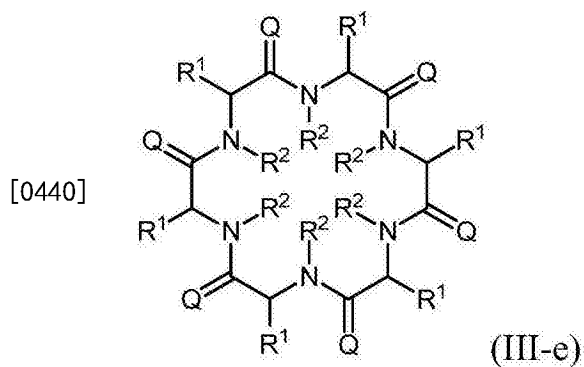
[0435] 或其盐。

[0436] 在具体实施方式中,其中p是4,具有化学式(III)的化合物是具有化学式(III-d)的化合物:



[0438] 或其盐。

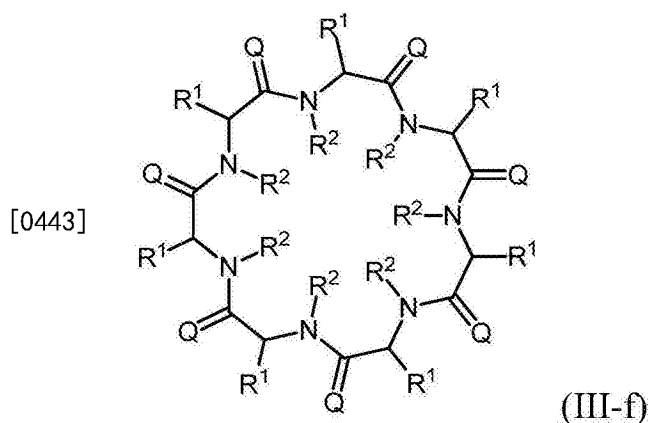
[0439] 在具体实施方式中,其中p是5,具有化学式(III)的化合物是具有化学式(III-e)的化合物:



[0441] 或其盐。

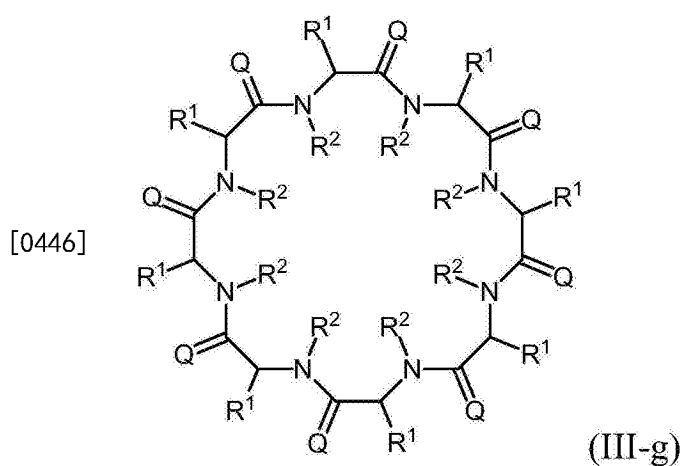
[0442] 在具体实施方式中,其中p是6,具有化学式(III)的化合物是具有化学式(III-f)

的化合物:



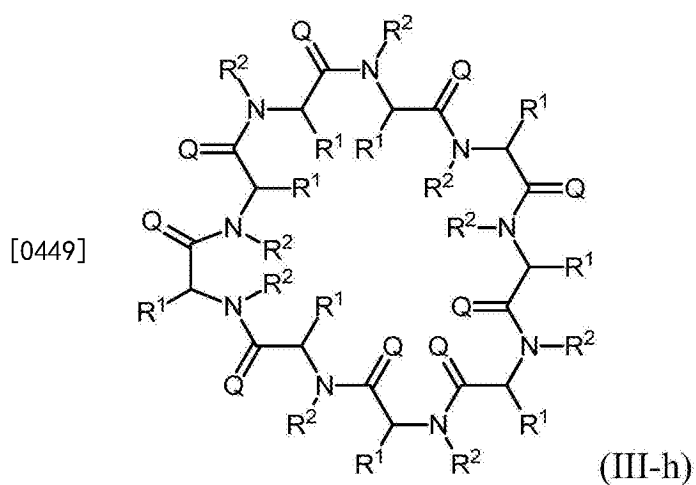
[0444] 或其盐。

[0445] 在具体实施方式中,其中p是7,具有化学式(III)的化合物是具有化学式(III-g)的化合物:



[0447] 或其盐。

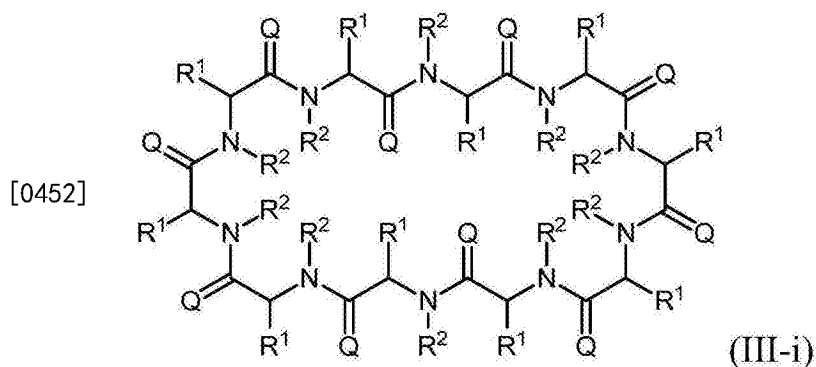
[0448] 在具体实施方式中,其中p是8,具有化学式(III)的化合物是具有化学式(III-h)的化合物:



[0450] 或其盐。

[0451] 在具体实施方式中,其中p是9,具有化学式(III)的化合物是具有化学式(III-i)的化合物:

的化合物:



[0453] 或其盐。

[0454] 如以上一般定义的, R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基。在具体实施方式中, R' 的至少一种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的至少两种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的每种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的至少一种情况是任选取代的烷基, 例如, 甲基。在具体实施方式中, R' 的至少两种情况是任选取代的烷基, 例如, 甲基。在具体实施方式中, R' 的一种情况是任选取代的烷基, 并且其余的是氢。

[0455] 如以上一般定义的, Q 的每种情况独立地是 O 、 S 、或 NR^Q , 其中 R^Q 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。在具体实施方式中, Q 的至少一种情况是 O 。在具体实施方式中, Q 的每种情况是 O 。在具体实施方式中, Q 的至少一种情况是 S 。在具体实施方式中, Q 的每种情况是 S 。在具体实施方式中, Q 的至少一种情况是 NR^Z 。在具体实施方式中, Q 的每种情况是 NR^Z 。在具体实施方式中, R^Q 的每种情况独立地是氢或具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0456] 如以上一般定义的, R^1 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、或 $-SR^{A1}$ 。

[0457] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0458] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的烷基; 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 烷基、任选取代的 C_{4-6} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{3-4} 烷基。

[0459] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{3-6} 烯基、任选取代的 C_{4-6} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基、或任选取代的 C_{3-4} 烯基。

[0460] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 炔基、任选取代的 C_{4-6} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基、或任选取代的 C_{3-4} 炔基。

[0461] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-10} 碳环基、任选取代的 C_{5-8} 碳环基、任选取代的 C_{5-6} 碳环基、任选取代的 C_5 碳环基、或任选取

代的C₆碳环基。

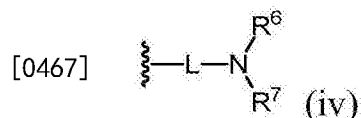
[0462] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的3至14元杂环基、任选取代的3至10元杂环基、任选取代的5至8元杂环基、任选取代的5至6元杂环基、任选取代的5元杂环基、或任选取代的6元杂环基。

[0463] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

[0464] 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的5至14元杂芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至6元杂芳基、任选取代的5元杂芳基、或任选取代的6元杂芳基。

[0465] 在任何以上实施方式中, R¹烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基可以是(例如)被任选取代的氨基(例如, -NR⁶R⁷)、任选取代的羟基(例如, -OR⁶)、任选取代的硫醇基(例如, -SR⁶)、或被具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团取代的, 其中R⁶和R⁷的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、以及当连接至硫原子时的硫保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0466] 例如, 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是被具有化学式-N(R⁶)(R⁷)的氨基取代的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基。在该情况中, 在具体实施方式中, R¹的至少一种情况是具有以下化学式的基团:

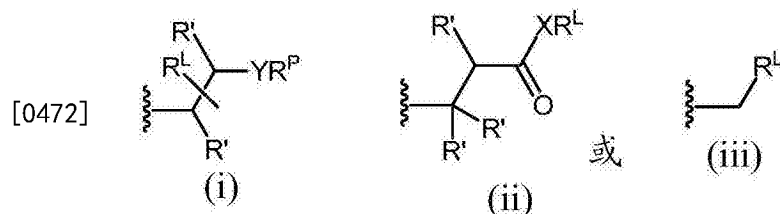


[0468] 其中:

[0469] L是任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的杂亚烷基、任选取代的杂亚烯基、任选取代的杂亚炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基、或任选取代的亚杂芳基、或其组合, 并且

[0470] R⁶和R⁷独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、以及氮保护基团;

[0471] 其条件是R⁶和R⁷的至少一种情况是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团:



[0473] 其中R', X, Y, R^L, 以及R^P是如在此所定义。

[0474] 在具体实施方式中, R¹的至少两种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R¹的至少三种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R¹的至少四种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R¹的至少五种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R¹的至少六种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R¹

的至少七种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的至少八种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的至少九种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。

[0475] 在具体实施方式中, L是任选取代的亚烷基;例如,任选取代的 C_{1-50} 亚烷基、任选取代的 C_{1-40} 亚烷基、任选取代的 C_{1-30} 亚烷基、任选取代的 C_{1-20} 亚烷基、任选取代的 C_{4-20} 亚烷基、任选取代的 C_{6-20} 亚烷基、任选取代的 C_{8-20} 亚烷基、任选取代的 C_{10-20} 亚烷基、任选取代的 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的 C_{2-6} 亚烷基、任选取代的 C_{3-6} 亚烷基、任选取代的 C_{4-6} 亚烷基、任选取代的 C_{4-5} 亚烷基、或任选取代的 C_{3-4} 亚烷基。

[0476] 在具体实施方式中, L是任选取代的亚烯基,例如,任选取代的 C_{2-50} 亚烯基、任选取代的 C_{2-40} 亚烯基、任选取代的 C_{2-30} 亚烯基、任选取代的 C_{2-20} 亚烯基、任选取代的 C_{4-20} 亚烯基、任选取代的 C_{6-20} 亚烯基、任选取代的 C_{8-20} 亚烯基、任选取代的 C_{10-20} 亚烯基、任选取代的 C_{2-6} 亚烯基、任选取代的 C_{3-6} 亚烯基、任选取代的 C_{4-6} 亚烯基、任选取代的 C_{4-5} 亚烯基、或任选取代的 C_{3-4} 亚烯基。

[0477] 在具体实施方式中, L是任选取代的亚炔基,例如,任选取代的 C_{2-50} 亚炔基、任选取代的 C_{2-40} 亚炔基、任选取代的 C_{2-30} 亚炔基、任选取代的 C_{2-20} 亚炔基、任选取代的 C_{4-20} 亚炔基、任选取代的 C_{6-20} 亚炔基、任选取代的 C_{8-20} 亚炔基、任选取代的 C_{10-20} 亚炔基、任选取代的 C_{2-6} 亚炔基、任选取代的 C_{3-6} 亚炔基、任选取代的 C_{4-6} 亚炔基、任选取代的 C_{4-5} 亚炔基、或任选取代的 C_{3-4} 亚炔基。

[0478] 在具体实施方式中, L是任选取代的杂亚烷基;例如,任选取代的杂 C_{1-50} 亚烷基、任选取代的杂 C_{1-40} 亚烷基、任选取代的杂 C_{1-30} 亚烷基、任选取代的杂 C_{1-20} 亚烷基、任选取代的杂 C_{4-20} 亚烷基、任选取代的杂 C_{6-20} 亚烷基、任选取代的杂 C_{8-20} 亚烷基、任选取代的杂 C_{10-20} 亚烷基、任选取代的杂 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的杂 C_{2-6} 亚烷基、任选取代的杂 C_{3-6} 亚烷基、任选取代的杂 C_{4-6} 亚烷基、任选取代的杂 C_{4-5} 亚烷基、或任选取代的杂 C_{3-4} 亚烷基。

[0479] 在具体实施方式中, L是任选取代的杂亚烯基,例如,任选取代的杂 C_{2-50} 亚烯基、任选取代的杂 C_{2-40} 亚烯基、任选取代的杂 C_{2-30} 亚烯基、任选取代的杂 C_{2-20} 亚烯基、任选取代的杂 C_{4-20} 亚烯基、任选取代的杂 C_{6-20} 亚烯基、任选取代的杂 C_{8-20} 亚烯基、任选取代的杂 C_{10-20} 亚烯基、任选取代的杂 C_{2-6} 亚烯基、任选取代的杂 C_{3-6} 亚烯基、任选取代的杂 C_{4-6} 亚烯基、任选取代的杂 C_{4-5} 亚烯基、或任选取代的杂 C_{3-4} 亚烯基。

[0480] 在具体实施方式中, L是任选取代的杂亚炔基,例如,任选取代的杂 C_{2-50} 亚炔基、任选取代的杂 C_{2-40} 亚炔基、任选取代的杂 C_{2-30} 亚炔基、任选取代的杂 C_{2-20} 亚炔基、任选取代的杂 C_{4-20} 亚炔基、任选取代的杂 C_{6-20} 亚炔基、任选取代的杂 C_{8-20} 亚炔基、任选取代的杂 C_{10-20} 亚炔基、任选取代的杂 C_{2-6} 亚炔基、任选取代的杂 C_{3-6} 亚炔基、任选取代的杂 C_{4-6} 亚炔基、任选取代的杂 C_{4-5} 亚炔基、或任选取代的杂 C_{3-4} 亚炔基。

[0481] 在具体实施方式中, L是任选取代的亚碳环基,例如,任选取代的 C_{3-10} 亚碳环基、任选取代的 C_{5-8} 亚碳环基、任选取代的 C_{5-6} 亚碳环基、任选取代的 C_5 亚碳环基、或任选取代的 C_6 亚碳环基。

[0482] 在具体实施方式中, L是任选取代的亚杂环基,例如,任选取代的3至14元亚杂环基、任选取代的3至10元亚杂环基、任选取代的5至8元亚杂环基、任选取代的5至6元亚杂环基、任选取代的5元亚杂环基、或任选取代的6元亚杂环基。

[0483] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚芳基,例如,任选取代的亚苯基。

[0484] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚杂芳基,例如,任选取代的5至14元亚杂芳基、任选取代的5至10元亚杂芳基、任选取代的5至6元亚杂芳基、任选取代的5元亚杂芳基、或任选取代的6元亚杂芳基。

[0485] 例如,在具体实施方式中,其中L是任选取代的亚烷基,具有化学式(iv)的基团是具有以下化学式的基团:



[0487] 其中q是1与50之间的整数,包含本数。

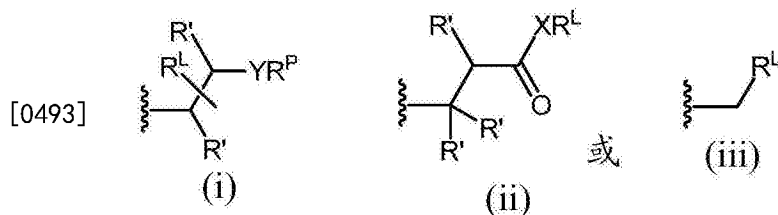
[0488] 在具体实施方式中,q是1(含)与40(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是1(含)与30(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是1(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是4(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是6(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是8(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是1。在具体实施方式中,q是2。在具体实施方式中,q是3。在具体实施方式中,q是4。在具体实施方式中,q是5。在具体实施方式中,q是6。在具体实施方式中,q是7。在具体实施方式中,q是8。在具体实施方式中,q是9。在具体实施方式中,q是10。

[0489] 在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均是氢。在具体实施方式中, R^6 是氢并且 R^7 是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是氢并且 R^7 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 是氢并且 R^7 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是氢并且 R^7 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均是选自具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团的相同基团。

[0490] 应理解, R^1 涵盖如在实施例的表1中所举例说明的氨基酸侧链。在具体实施方式中, R^1 是选自其中所列举的氨基酸侧链基团中的任一个的基团。

[0491] 在具体实施方式中, R^1 的每种情况是相同的。在具体实施方式中,至少一个 R^1 基团是不同的。在具体实施方式中,每个 R^1 基团是不同的。

[0492] 如以上一般定义的, R^2 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团:



[0494] 其中 R' 、X、Y、 R^L 、以及 R^P 是如在此所定义。

[0495] 在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是任选取代的烷基;例如,任选取代的 C_{1-6}

烷基、任选取代的C₂₋₆烷基、任选取代的C₃₋₆烷基、任选取代的C₄₋₆烷基、任选取代的C₄₋₅烷基、或任选取代的C₃₋₄烷基。

[0496] 在具体实施方式中, R²的至少一种情况是任选取代的烯基, 例如, 任选取代的C₂₋₆烯基、任选取代的C₃₋₆烯基、任选取代的C₄₋₆烯基、任选取代的C₄₋₅烯基、或任选取代的C₃₋₄烯基。

[0497] 在具体实施方式中, R²的至少一种情况是任选取代的炔基, 例如, 任选取代的C₂₋₆炔基、任选取代的C₃₋₆炔基、任选取代的C₄₋₆炔基、任选取代的C₄₋₅炔基、或任选取代的C₃₋₄炔基。

[0498] 在具体实施方式中, R²的至少一种情况是任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的C₃₋₁₀碳环基、任选取代的C₅₋₈碳环基、任选取代的C₅₋₆碳环基、任选取代的C₅碳环基、或任选取代的C₆碳环基。

[0499] 在具体实施方式中, R²的至少一种情况是任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的3至14元杂环基、任选取代的3至10元杂环基、任选取代的5至8元杂环基、任选取代的5至6元杂环基、任选取代的5元杂环基、或任选取代的6元杂环基。

[0500] 在具体实施方式中, R²的至少一种情况是任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

[0501] 在具体实施方式中, R²的至少一种情况是任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的5至14元杂芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至6元杂芳基、任选取代的5元杂芳基、或任选取代的6元杂芳基。

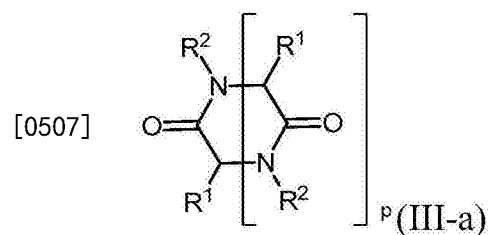
[0502] 在具体实施方式中, R²的至少一种情况是氮保护基团。

[0503] 在具体实施方式中, R²的至少一种情况是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R²的至少一种情况是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R²的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团。

[0504] 在具体实施方式中, R²的每种情况是不同于化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团; 在该情况中, 遵循至少一个R^Q是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团, 或至少一个R¹是具有化学式 (iv) 的基团, 并且由R¹涵盖的R⁶或R⁷中的至少一个是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。例如, 在具体实施方式中, R²的两种情况均是氢, 并且因此至少一个R^Q是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团, 或至少一个R¹是具有化学式 (iv) 的基团, 并且由R¹涵盖的R⁶或R⁷中的至少一个是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0505] 在此考虑化学式 (III) 的以上实施方式的不同组合。

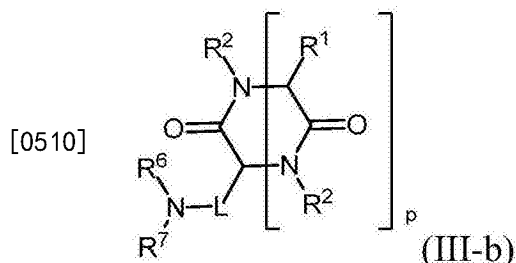
[0506] 例如, 在具体实施方式中, 其中Q的每种情况是O, 具有化学式 (III) 的化合物是具有化学式 (III-a) 的化合物:



[0508] 或其盐。在具体实施方式中, 至少一个R¹是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R¹的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R²的每种情况是氢。在具

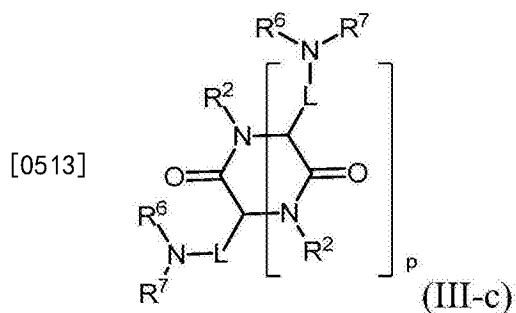
体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, p 是 1。在具体实施方式中, p 是 2。在具体实施方式中, p 是 3。

[0509] 在化学式 (III-a) 的具体实施方式中, 其中至少一个 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团, 提供具有化学式 (III-b) 的化合物:



[0511] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是氢。在具体实施方式中, R^2 的每种情况是氢。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, p 是 1。在具体实施方式中, p 是 2。在具体实施方式中, p 是 3。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

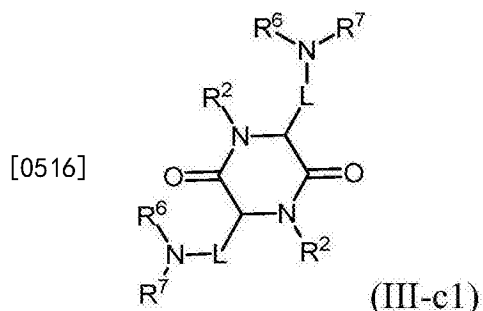
[0512] 在化学式 (III-a) 的具体实施方式中, 其中 R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团, 提供具有化学式 (III-c) 的化合物:



[0514] 或其盐。在具体实施方式中, R^2 的每种情况是氢。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, p 是 1。在具体实施方式中, p 是 2。在具体实施方式中, p 是 3。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化

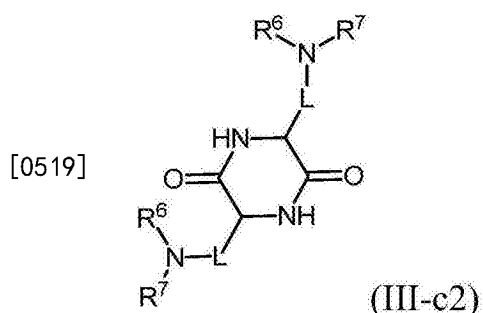
学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0515] 在化学式(III-c)的具体实施方式中,其中p是1,提供具有化学式(III-c1)的化合物:



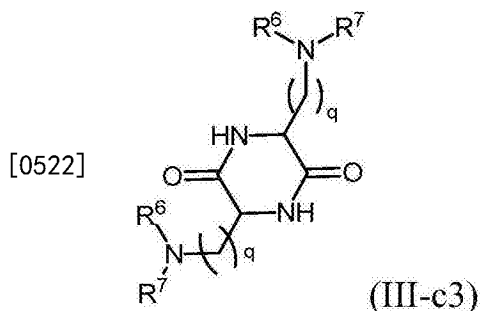
[0517] 或其盐。在具体实施方式中, R^2 的每种情况是氢。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,L是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0518] 在化学式(III-c1)的具体实施方式中,其中 R^2 的每种情况是氢,提供具有化学式(III-c2)的化合物:



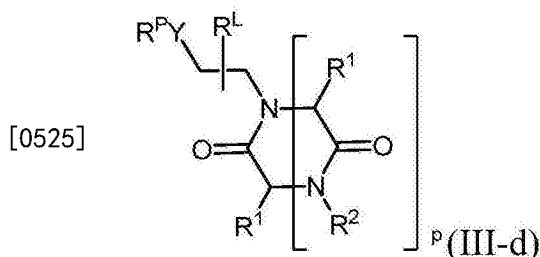
[0520] 或其盐。在具体实施方式中,L是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0521] 在化学式(III-c1)的具体实施方式中,其中L是任选取代的亚烷基,提供具有化学式(III-c3)的化合物:



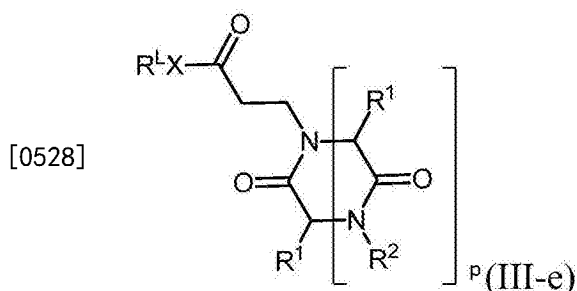
[0523] 或其盐,其中 q 是1(含)与10(含)之间的整数。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0524] 在化学式(III-a)的具体实施方式中,其中 R^2 的至少一种情况是具有化学式(i)的基团并且 R' 的每种情况是氢,提供具有化学式(III-d)的化合物:



[0526] 或其盐。在具体实施方式中,至少一个 R^1 是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^2 的每种情况是氢。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, p 是1。在具体实施方式中, p 是2。在具体实施方式中, p 是3。

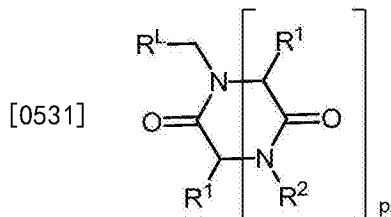
[0527] 在化学式(III-a)的具体实施方式中,其中 R^2 的至少一种情况是具有化学式(ii)的基团并且 R' 的每种情况是氢,提供具有化学式(III-e)的化合物:



[0529] 或其盐。在具体实施方式中,至少一个 R^1 是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式(iv)的基团。在具体实施方式中, R^2 的每种情况是氢。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中, p 是1。在具体实施方式中, p 是2。在具体实施方式中, p 是

3。

[0530] 在化学式 (III-a) 的具体实施方式中,其中 R^2 的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团,提供具有化学式 (III-f) 的化合物:

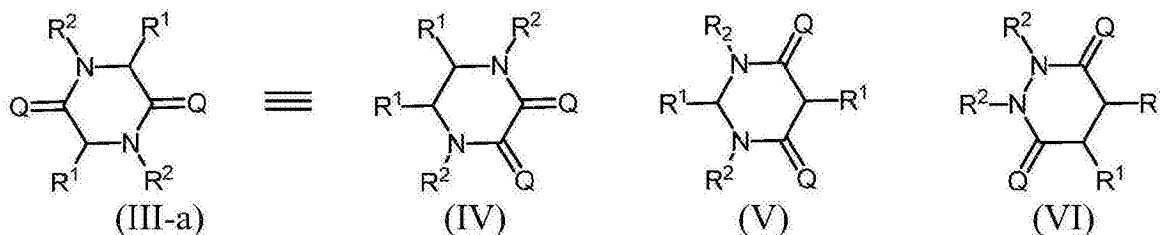


[0532] 或其盐。在具体实施方式中,至少一个 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的每种情况是氢。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, p 是1。在具体实施方式中, p 是2。在具体实施方式中, p 是3。

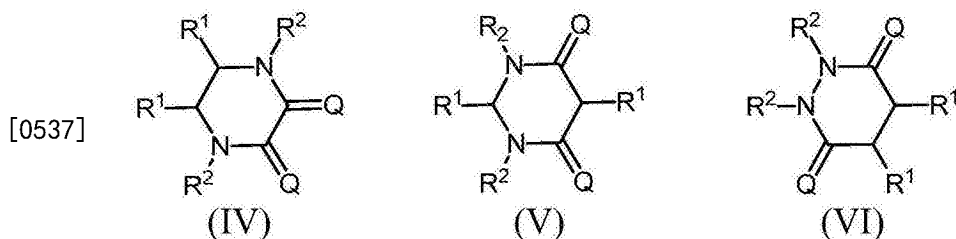
[0533] 具有化学式 (IV)、(V)、以及 (VI) 的化合物

[0534] 具有化学式 (IV)、(V)、以及 (VI) 的化合物,虽然不是从氨基酸起始材料构建的,但是共享相同的分子化学式和环状基序,并且因此是具有化学式 (III-a) 的化合物的结构异构体。本发明包括作为本发明的示例性APPL结构异构体的每个。

[0535]



[0536] 因此,在又另一方面,提供具有化学式 (IV)、(V)、或 (VI) 的化合物:



[0538] 或其盐;

[0539] 其中:

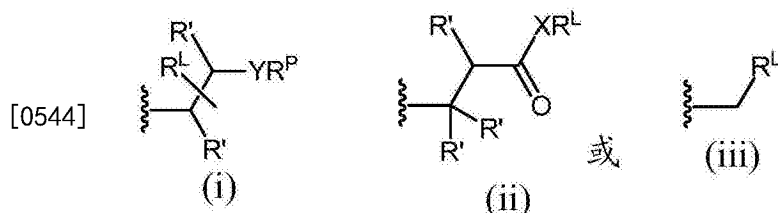
[0540] Q 的每种情况独立地是O、S、或 NR^Q ,其中 R^Q 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团;

[0541] R^1 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、或 $-SR^{A1}$;其中 R^{A1} 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、或 $-SR^{A1}$;

取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、当连接至氮原子时的氮保护基团,或两个 R^{A1} 基团连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环;

[0542] R^2 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团;并且

[0543] 化学式(i)、(ii)、以及(iii)是:



[0545] 其中:

[0546] R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基;

[0547] X是O、S、 NR^X ,其中 R^X 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

[0548] Y是O、S、 NR^Y ,其中 R^Y 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

[0549] R^P 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的是氧保护基团、当连接至硫原子时的是硫保护基团、或当连接至氮原子时的是氮保护基团;并且

[0550] R^L 是任选取代的 C_{1-50} 烷基、任选取代的 C_{2-50} 烯基、任选取代的 C_{2-50} 炔基、任选取代的杂 C_{1-50} 烷基、任选取代的杂 C_{2-50} 烯基、任选取代的杂 C_{2-50} 炔基、或聚合物;

[0551] 其条件是 R^Q 、 R^2 、 R^6 、或 R^7 的至少一种情况是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0552] 如以上一般定义的,Q的每种情况独立地是O、S、或 NR^Q ,其中 R^Q 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氮保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中,Q的至少一种情况是O。在具体实施方式中,Q的每种情况是O。在具体实施方式中,Q的至少一种情况是S。在具体实施方式中,Q的每种情况是S。在具体实施方式中,Q的至少一种情况是 NR^Z 。在具体实施方式中,Q的每种情况是 NR^Z 。在具体实施方式中, R^Q 的每种情况独立地是氢或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

[0553] 如以上一般定义的, R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基。在具体实施方式中, R' 的至少一种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的至少两种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的每种情况是氢。在具体实施方式中, R' 的至少一种情况是任选取代的烷基,例如,甲基。在具体实施方式中, R' 的至少两种情况是任选取代的烷基,例如,甲基。在具体实施方式中, R' 的一种情况是任选取代的烷基,并且其余的是氢。

[0554] 如以上一般定义的, R^1 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、或 $-SR^{A1}$ 。

[0555] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0556] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的烷基; 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 烷基、任选取代的 C_{4-6} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{3-4} 烷基。

[0557] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{3-6} 烯基、任选取代的 C_{4-6} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基、或任选取代的 C_{3-4} 烯基。

[0558] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 炔基、任选取代的 C_{4-6} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基、或任选取代的 C_{3-4} 炔基。

[0559] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-10} 碳环基、任选取代的 C_{5-8} 碳环基、任选取代的 C_{5-6} 碳环基、任选取代的 C_5 碳环基、或任选取代的 C_6 碳环基。

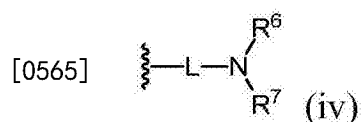
[0560] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3 至 14 元杂环基、任选取代的 3 至 10 元杂环基、任选取代的 5 至 8 元杂环基、任选取代的 5 至 6 元杂环基、任选取代的 5 元杂环基、或任选取代的 6 元杂环基。

[0561] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。

[0562] 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的 5 至 14 元杂芳基、任选取代的 5 至 10 元杂芳基、任选取代的 5 至 6 元杂芳基、任选取代的 5 元杂芳基、或任选取代的 6 元杂芳基。

[0563] 在任何以上实施方式中, R^1 烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基可以是 (例如) 被任选取代的氨基 (例如, $-NR^6R^7$)、任选取代的羟基 (例如, $-OR^6$)、任选取代的硫醇基 (例如, $-SR^6$)、或被具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团取代的, 其中 R^6 和 R^7 的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、以及当连接至硫原子时的硫保护基团、或具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0564] 例如, 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是被具有化学式 $-N(R^6)(R^7)$ 的氨基取代的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基。在该情况中, 在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是具有以下化学式的基团:



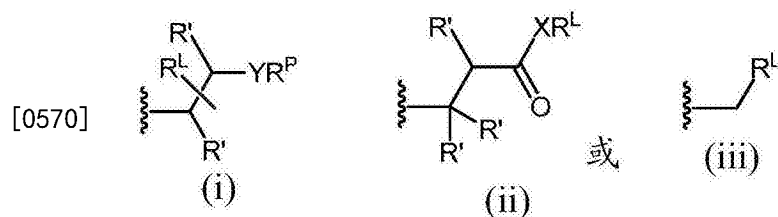
[0566] 其中:

[0567] L 是任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的杂亚烷基、任选取代的杂亚烯基、任选取代的杂亚炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂

环基、任选取代的亚芳基、或任选取代的亚杂芳基、或其组合,并且

[0568] R^6 和 R^7 独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、以及氮保护基团;

[0569] 其条件是 R^6 和 R^7 的至少一种情况是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团:



[0571] 其中 R' 、 X 、 Y 、 R^L 、以及 R^P 是如在此所定义。

[0572] 在具体实施方式中, R^1 的两种情况均是具有化学式(iv)的基团。

[0573] 在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基;例如,任选取代的 C_{1-50} 亚烷基、任选取代的 C_{1-40} 亚烷基、任选取代的 C_{1-30} 亚烷基、任选取代的 C_{1-20} 亚烷基、任选取代的 C_{4-20} 亚烷基、任选取代的 C_{6-20} 亚烷基、任选取代的 C_{8-20} 亚烷基、任选取代的 C_{10-20} 亚烷基、任选取代的 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的 C_{2-6} 亚烷基、任选取代的 C_{3-6} 亚烷基、任选取代的 C_{4-6} 亚烷基、任选取代的 C_{4-5} 亚烷基、或任选取代的 C_{3-4} 亚烷基。

[0574] 在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烯基,例如,任选取代的 C_{2-50} 亚烯基、任选取代的 C_{2-40} 亚烯基、任选取代的 C_{2-30} 亚烯基、任选取代的 C_{2-20} 亚烯基、任选取代的 C_{4-20} 亚烯基、任选取代的 C_{6-20} 亚烯基、任选取代的 C_{8-20} 亚烯基、任选取代的 C_{10-20} 亚烯基、任选取代的 C_{2-6} 亚烯基、任选取代的 C_{3-6} 亚烯基、任选取代的 C_{4-6} 亚烯基、任选取代的 C_{4-5} 亚烯基、或任选取代的 C_{3-4} 亚烯基。

[0575] 在具体实施方式中, L 是任选取代的亚炔基,例如,任选取代的 C_{2-50} 亚炔基、任选取代的 C_{2-40} 亚炔基、任选取代的 C_{2-30} 亚炔基、任选取代的 C_{2-20} 亚炔基、任选取代的 C_{4-20} 亚炔基、任选取代的 C_{6-20} 亚炔基、任选取代的 C_{8-20} 亚炔基、任选取代的 C_{10-20} 亚炔基、任选取代的 C_{2-6} 亚炔基、任选取代的 C_{3-6} 亚炔基、任选取代的 C_{4-6} 亚炔基、任选取代的 C_{4-5} 亚炔基、或任选取代的 C_{3-4} 亚炔基。

[0576] 在具体实施方式中, L 是任选取代的杂亚烷基;例如,任选取代的杂 C_{1-50} 亚烷基、任选取代的杂 C_{1-40} 亚烷基、任选取代的杂 C_{1-30} 亚烷基、任选取代的杂 C_{1-20} 亚烷基、任选取代的杂 C_{4-20} 亚烷基、任选取代的杂 C_{6-20} 亚烷基、任选取代的杂 C_{8-20} 亚烷基、任选取代的杂 C_{10-20} 亚烷基、任选取代的杂 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的杂 C_{2-6} 亚烷基、任选取代的杂 C_{3-6} 亚烷基、任选取代的杂 C_{4-6} 亚烷基、任选取代的杂 C_{4-5} 亚烷基、或任选取代的杂 C_{3-4} 亚烷基。

[0577] 在具体实施方式中, L 是任选取代的杂亚烯基,例如,任选取代的杂 C_{2-50} 亚烯基、任选取代的杂 C_{2-40} 亚烯基、任选取代的杂 C_{2-30} 亚烯基、任选取代的杂 C_{2-20} 亚烯基、任选取代的杂 C_{4-20} 亚烯基、任选取代的杂 C_{6-20} 亚烯基、任选取代的杂 C_{8-20} 亚烯基、任选取代的杂 C_{10-20} 亚烯基、任选取代的杂 C_{2-6} 亚烯基、任选取代的杂 C_{3-6} 亚烯基、任选取代的杂 C_{4-6} 亚烯基、任选取代的杂 C_{4-5} 亚烯基、或任选取代的杂 C_{3-4} 亚烯基。

[0578] 在具体实施方式中, L 是任选取代的杂亚炔基,例如,任选取代的杂 C_{2-50} 亚炔基、任选取代的杂 C_{2-40} 亚炔基、任选取代的杂 C_{2-30} 亚炔基、任选取代的杂 C_{2-20} 亚炔基、任选取代的杂 C_{4-20} 亚炔基、任选取代的杂 C_{6-20} 亚炔基、任选取代的杂 C_{8-20} 亚炔基、任选取代的杂 C_{10-20} 亚

炔基、任选取代的杂C₂₋₆亚炔基、任选取代的杂C₃₋₆亚炔基、任选取代的杂C₄₋₆亚炔基、任选取代的杂C₄₋₅亚炔基、或任选取代的杂C₃₋₄亚炔基。

[0579] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚碳环基,例如,任选取代的C₃₋₁₀亚碳环基、任选取代的C₅₋₈亚碳环基、任选取代的C₅₋₆亚碳环基、任选取代的C₅亚碳环基、或任选取代的C₆亚碳环基。

[0580] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚杂环基,例如,任选取代的3至14元亚杂环基、任选取代的3至10元亚杂环基、任选取代的5至8元亚杂环基、任选取代的5至6元亚杂环基、任选取代的5元亚杂环基、或任选取代的6元亚杂环基。

[0581] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚芳基,例如,任选取代的亚苯基。

[0582] 在具体实施方式中,L是任选取代的亚杂芳基,例如,任选取代的5至14元亚杂芳基、任选取代的5至10元亚杂芳基、任选取代的5至6元亚杂芳基、任选取代的5元亚杂芳基、或任选取代的6元亚杂芳基。

[0583] 例如,在具体实施方式中,其中L是任选取代的亚烷基,具有化学式(iv)的基团是具有以下化学式的基团:



[0585] 其中q是1与50之间的整数,包含本数。

[0586] 在具体实施方式中,q是1(含)与40(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是1(含)与30(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是1(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是4(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是6(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是8(含)与20(含)之间的整数。在具体实施方式中,q是1。在具体实施方式中,q是2。在具体实施方式中,q是3。在具体实施方式中,q是4。在具体实施方式中,q是5。在具体实施方式中,q是6。在具体实施方式中,q是7。在具体实施方式中,q是8。在具体实施方式中,q是9。在具体实施方式中,q是10。

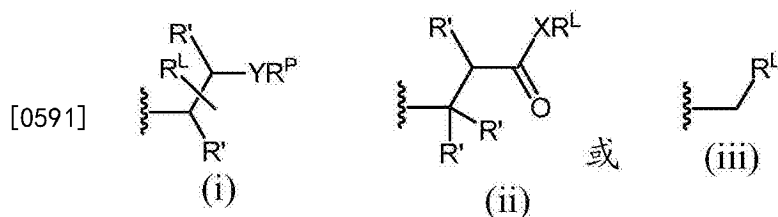
[0587] 在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均是氢。在具体实施方式中,R⁶是氢并且R⁷是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁶是氢并且R⁷是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R⁶是氢并且R⁷是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R⁶是氢并且R⁷是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均独立地是具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均独立地是具有化学式(i)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均独立地是具有化学式(ii)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均独立地是具有化学式(iii)的基团。在具体实施方式中,R⁶和R⁷两者均是选自具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团的相同基团。

[0588] 应理解,R¹涵盖如在实施例的表1中所举例说明的氨基酸侧链。在具体实施方式中,R¹是选自其中所列举的氨基酸侧链基团中的任一个的基团。

[0589] 在具体实施方式中,R¹的每种情况是相同的。在具体实施方式中,至少一个R¹基团是不同的。在具体实施方式中,每个R¹基团是不同的。

[0590] 如以上一般定义的,R²的每种情况独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的

杂芳基、氮保护基团、或具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团；



[0592] 其中 R' 、 X 、 Y 、 R^L 、以及 R^P 是如在此所定义。

[0593] 在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是任选取代的烷基；例如，任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 烷基、任选取代的 C_{4-6} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{3-4} 烷基。

[0594] 在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是任选取代的烯基，例如，任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{3-6} 烯基、任选取代的 C_{4-6} 烯基、任选取代的 C_{4-5} 烯基、或任选取代的 C_{3-4} 烯基。

[0595] 在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是任选取代的炔基，例如，任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 炔基、任选取代的 C_{4-6} 炔基、任选取代的 C_{4-5} 炔基、或任选取代的 C_{3-4} 炔基。

[0596] 在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是任选取代的碳环基，例如，任选取代的 C_{3-10} 碳环基、任选取代的 C_{5-8} 碳环基、任选取代的 C_{5-6} 碳环基、任选取代的 C_5 碳环基、或任选取代的 C_6 碳环基。

[0597] 在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是任选取代的杂环基，例如，任选取代的3至14元杂环基、任选取代的3至10元杂环基、任选取代的5至8元杂环基、任选取代的5至6元杂环基、任选取代的5元杂环基、或任选取代的6元杂环基。

[0598] 在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是任选取代的芳基，例如，任选取代的苯基。

[0599] 在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是任选取代的杂芳基，例如，任选取代的5至14元杂芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至6元杂芳基、任选取代的5元杂芳基、或任选取代的6元杂芳基。

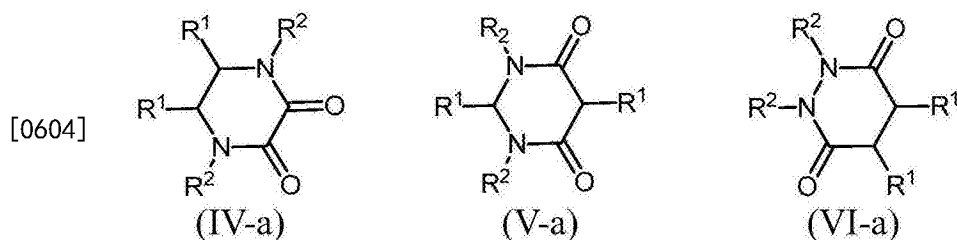
[0600] 在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是氮保护基团。

[0601] 在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中， R^2 的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团。

[0602] 在具体实施方式中， R^2 的每种情况是不同于化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团；在该情况中，遵循至少一个 R^Q 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团，或至少一个 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团，并且由 R^1 涵盖的 R^6 或 R^7 中的至少一个是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。例如，在具体实施方式中， R^2 的两种情况均是氢，并且因此至少一个 R^Q 是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团，或至少一个 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团，并且由 R^1 涵盖的 R^6 或 R^7 中的至少一个是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

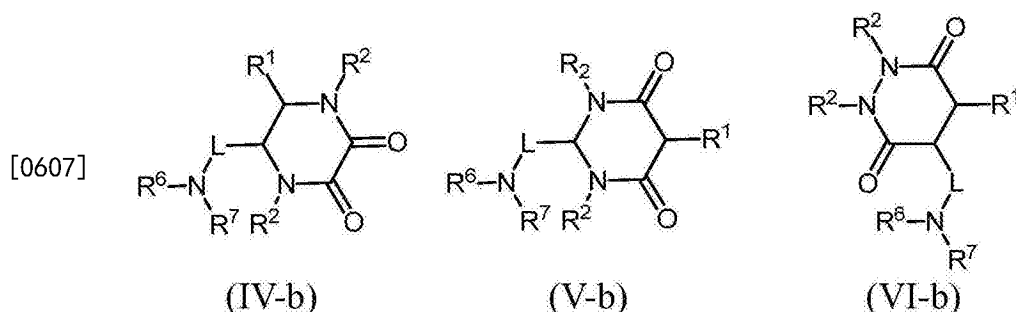
[0603] 在此考虑化学式 (IV)、(V)、以及 (VI) 的以上实施方式的不同组合。例如，在具体实施方式中，其中 Q 的每种情况是0，具有化学式 (IV)、(V)、或 (VI) 的化合物是具有化学式 (IV-

a)、(V-a)、或(VI-a)的化合物:



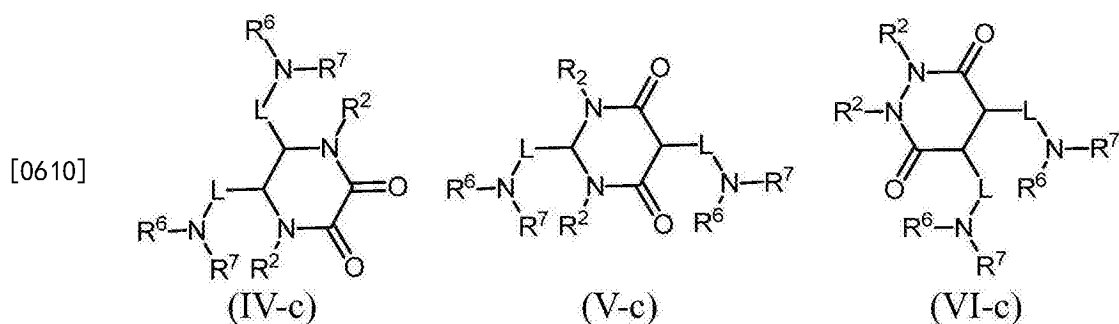
[0605] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是任选取代的烷基、任选取代的烯基、或任选取代的炔基。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团。

[0606] 在化学式 (IV-a)、(V-a)、或(VI-a) 的具体实施方式中, 其中至少一个 R^1 是具有化学式 (iv) 的基团, 提供具有化学式 (IV-b)、(V-b)、或(VI-b) 的化合物:



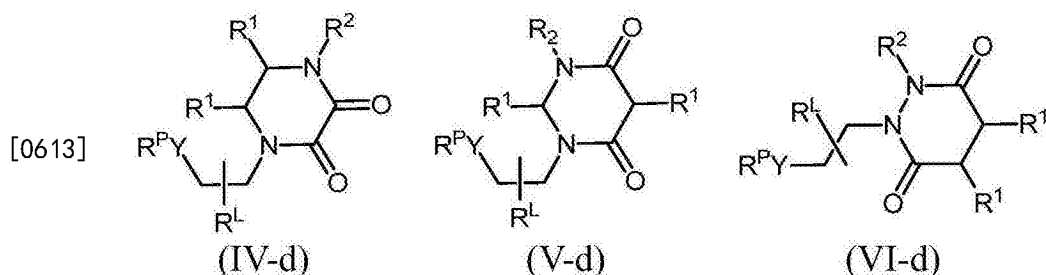
[0608] 或其盐。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是任选取代的烷基、任选取代的烯基、或任选取代的炔基。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0609] 在化学式 (IV-b)、(V-b)、或(VI-b) 的具体实施方式中, 其中两个 R^1 基团均是具有化学式 (iv) 的基团, 提供具有化学式 (IV-c)、(V-c)、或(VI-c) 的化合物:



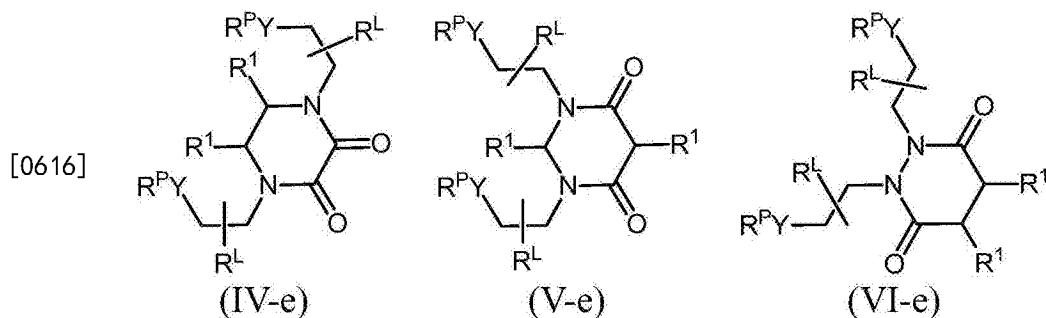
[0611] 或其盐。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是任选取代的烷基、任选取代的烯基、或任选取代的炔基。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, L 是任选取代的亚烷基。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^7 是具有化学式 (iii) 的基团。在具体实施方式中, R^6 和 R^7 两者均独立地是具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0612] 在化学式 (IV-a)、(V-a)、以及 (VI-a) 的具体实施方式中, 其中 R^2 的至少一种情况是具有化学式 (i) 的基团并且 R' 的每种情况是氢, 提供具有化学式 (IV-d)、(V-d)、以及 (VI-d) 的化合物:



[0614] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、或任选取代的炔基。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (iii) 的基团。

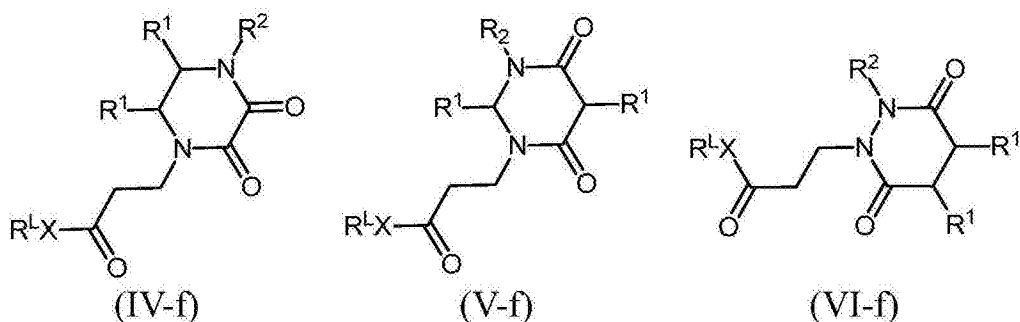
[0615] 在化学式 (IV-a)、(V-a)、以及 (VI-a) 的具体实施方式中, 其中 R^2 的两种情况均是具有化学式 (i) 的基团并且 R' 的每种情况是氢, 提供具有化学式 (IV-e)、(V-e)、以及 (VI-e) 的化合物:



[0617] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。

[0618] 在化学式 (IV-a)、(V-a)、以及 (VI-a) 的具体实施方式中, 其中 R^2 的至少一种情况是具有化学式 (ii) 的基团并且 R' 的每种情况是氢, 提供具有化学式 (IV-f)、(V-f)、以及 (VI-f) 的化合物:

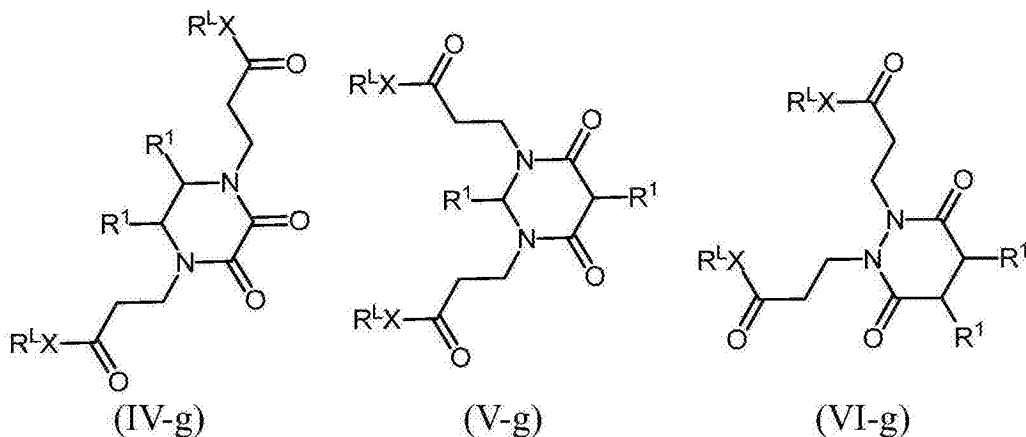
[0619]



[0620] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、或任选取代的炔基。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (iii) 的基团。

[0621] 在化学式 (IV-a)、(V-a)、以及 (VI-a) 的具体实施方式中, 其中 R^2 的两种情况均是具有化学式 (ii) 的基团并且 R' 的每种情况是氢, 提供具有化学式 (IV-g)、(V-g)、以及 (VI-g) 的化合物:

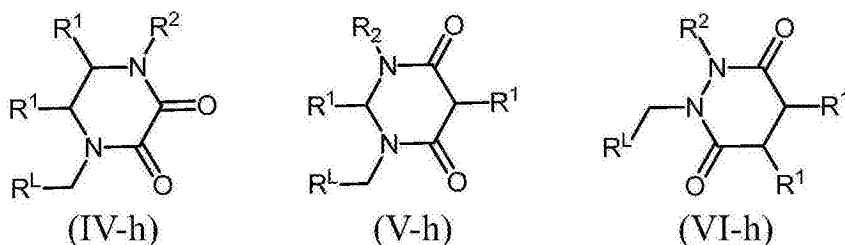
[0622]



[0623] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。

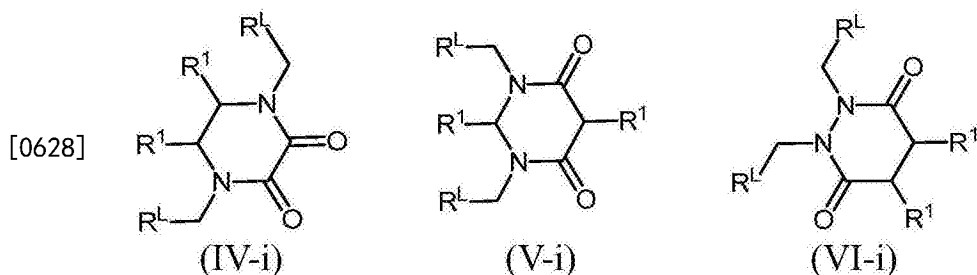
[0624] 在化学式 (IV-a)、(V-a)、以及 (VI-a) 的具体实施方式中, 其中 R^2 的至少一种情况是具有化学式 (iii) 的基团, 提供具有化学式 (IV-h)、(V-h)、以及 (VI-h) 的化合物:

[0625]



[0626] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、或任选取代的炔基。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (i) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (ii) 的基团。在具体实施方式中, R^2 是具有化学式 (iii) 的基团。

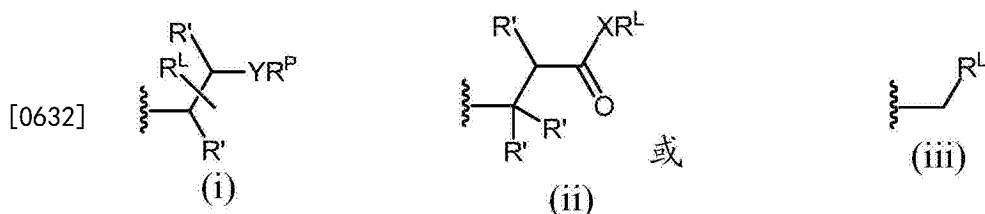
[0627] 在化学式 (IV-a)、(V-a)、以及 (VI-a) 的具体实施方式中,其中 R^2 的两种情况均是具有化学式 (iii) 的基团,提供具有化学式 (IV-e)、(V-e)、以及 (VI-e) 的化合物:



[0629] 或其盐。在具体实施方式中, R^1 的至少一种情况是具有化学式 (iv) 的基团。在具体实施方式中, R^1 的每种情况是具有化学式 (iv) 的基团。

[0630] 具有化学式 (i)、(ii)、以及 (iii) 的基团

[0631] 如从以上讨论所理解,APPL、并且具体地说具有化学式 (I)、(III)、(IV)、(V)、以及 (VI) 的APPL化合物各自包含具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团的至少一种情况:



[0633] 其中:

[0634] R' 的每种情况独立地是氢或任选取代的烷基;

[0635] X 是 O、S、 NR^X , 其中 R^X 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

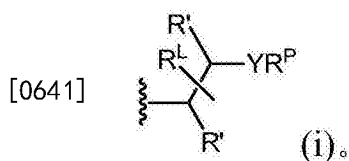
[0636] Y 是 O、S、 NR^Y , 其中 R^Y 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团;

[0637] R^P 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、或当连接至氮原子时的氮保护基团; 并且

[0638] R^L 是任选取代的 C_{1-50} 烷基、任选取代的 C_{2-50} 烯基、任选取代的 C_{2-50} 炔基、任选取代的杂 C_{1-50} 烷基、任选取代的杂 C_{2-50} 烯基、任选取代的杂 C_{2-50} 炔基、或聚合物。

[0639] 在化学式 (II) 的情况下,具有化学式 (i) 的基团的该至少一种情况被并入作为骨架的一部分,例如,通过化合物 (i-x) 的单加成、接着内部环化。参见,例如,方案2。

[0640] 在具体实施方式中,APPL、并且具体地说,具有化学式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、或 (VI) 的化合物包含连接至其上的具有化学式 (i) 的基团的至少一种情况:



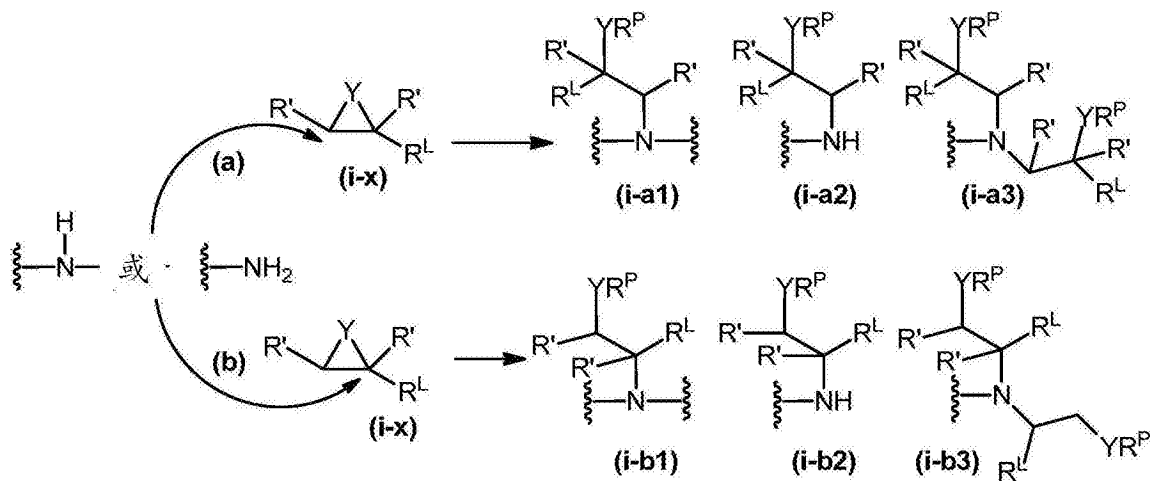
[0642] 在化学式 (i) 的具体实施方式中, Y 是 O。在化学式 (i) 的具体实施方式中, Y 是 S。在化学式 (i) 的具体实施方式中, Y 是 NR^Y , 其中 R^Y 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选

取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团。在化学式 (i) 的具体实施方式中, Y 是 NR^Y , 其中 R^Y 是氢、任选取代的烷基、或氮保护基团。在化学式 (i) 的具体实施方式中, R' 的每种情况是氢。

[0643] 如在此所用, 当基团 R^L 被描绘为等分 (例如) 具有化学式 (i) 的基团的碳-碳键时, 应理解 R^L 可以在任一碳处被取代。氨基或酰胺基在具有化学式 (i-x) 的环氧化合物、环硫乙烷、或氮杂环丙烷的最小空间位阻碳处的亲和攻击提供具有化学式 (i-a1)、(i-a2)、或 (i-a3) 的基团 (途径a), 而在具有化学式 (i-x) 的环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷的更大空间位阻碳处的亲和攻击提供具有化学式 (i-b1)、(i-b2)、或 (i-b3) 的基团 (途径b), 其中 R^P 是氢 (方案6)。应理解本发明的化合物可以包含从途径 (a) 和途径 (b) 产生的连接至其上的产物的混合物, 取决于加成模式的优先选择或其缺乏。在这些化学式中所描绘的等分基团 R^L 试图涵盖所有考虑的加成模式。

[0644] 方案6.

[0645]

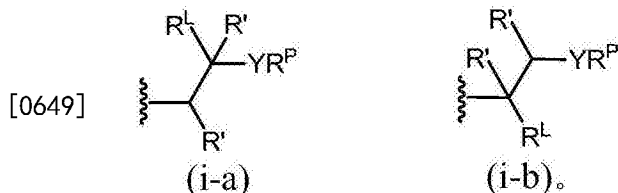


[0646] 所得到的羟基、硫醇、或氨基- YR^P (其中 R^P 是氢) 可以任选地使用常规方法被转化成取代的基团, 其中 R^P 是不同于氢的基团, 即, 其中 R^P 独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、或当连接至氮原子时的氮保护基团。羟基、硫醇、或氨基部分的烷基化、酰化、和/或保护的方法是本领域熟知的; 参见, 例如, 有机合成中的保护基团, T.W. 格林和P.G.M. 伍兹, 第3版, 约翰威立国际出版公司, 1999; 史密斯和马奇, 马奇高等有机化学, 第5版, 约翰威立国际出版公司, 纽约, 2001; 拉罗克, 综合有机转化, VCH出版社有限公司, 纽约, 1989; 以及卡鲁瑟斯, 有机合成的一些现代方法, 第3版, 剑桥大学出版社, 剑桥, 1987。例如, 在某些非限制性实施方式中, 羟基、硫醇、或氨基部分- YR^P (其中 R^P 是氢) 可以与具有化学式 $\text{R}^P\text{-X}^2$ (其中 R^P 是不同于氢的基团, 并且 X^2 是离去基团) 的亲电子试剂反应以提供化学式 (i) 中的取代的羟基、硫醇、以及氨基。

[0647] 在化学式 (i) 的具体实施方式中, R^P 是氢。在化学式 (i) 的具体实施方式中, R^P 是任选取代的烷基。在化学式 (i) 的具体实施方式中, R^P 是任选取代的烯基。在化学式 (i) 的具体实施方式中, R^P 是任选取代的炔基。在化学式 (i) 的具体实施方式中, R^P 是任选取代的碳环基。在化学式 (i) 的具体实施方式中, R^P 是任选取代的杂环基。在化学式 (i) 的具体实施方式

中, R^P 是任选取代的芳基。在化学式 (i) 的具体实施方式中, R^P 是任选取代的杂芳基。在化学式 (i) 的具体实施方式中, 当连接至氧原子时的, R^P 是氧保护基团。在化学式 (i) 的具体实施方式中, 当连接至硫原子时的, R^P 是硫保护基团。在化学式 (i) 的具体实施方式中, 当连接至氮原子时的, R^P 是氮保护基团。

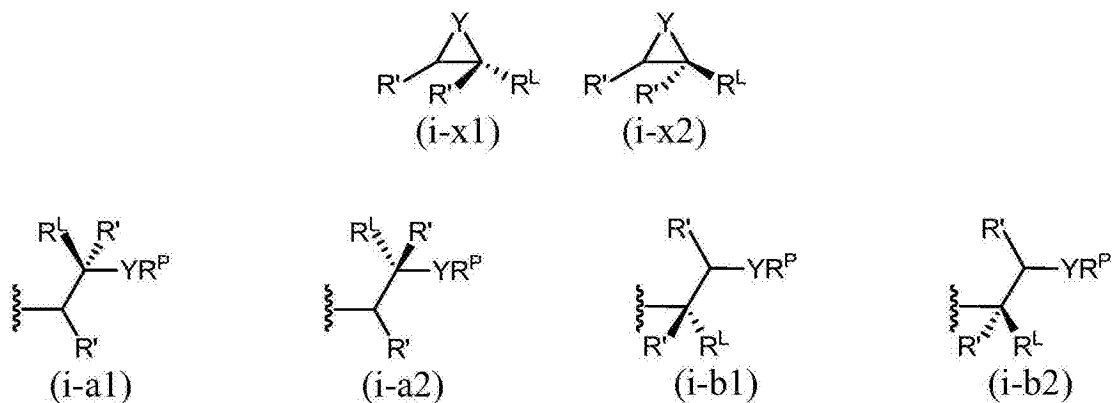
[0648] 从本披露应理解, 具有化学式 (i) 的基团表示具有化学式 (i-a) 的基团或具有化学式 (i-b) 的基团:



[0650] 在具体实施方式中, 反应混合物提供包含与具有化学式 (i-a) 的基团共轭的 APPL 比化学式 (i-b) 更多的 APPL 的混合物, 例如, 反应混合物包含大于 50%、大于 60%、大于 70%、大于 80%、大于 90%、大于 95%、大于 99%、约 60% 至约 100% 之间、约 70% 至约 100% 之间、约 80% 至约 100% 之间、约 90% 至约 100% 之间、约 95% 至约 100% 之间、或约 99% 至约 100% 之间的连接至化学式 (i-a) 的 APPL。

[0651] 在具体实施方式中, 具有化学式 (i-x) 的环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷是手性的, 即, 具有 (R) 或 (S) 立体化学。手性环氧化物、环硫乙烷、以及氮杂环丙烷可以从多种来源获得, 这些来源对于有机合成领域的普通技术人员来说是熟悉的。在一些实施方式中, 手性环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷是商业上获得的。在一些实施方式中, 手性环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷是根据本领域的普通技术人员已知的方法合成的, 这些方法如但不限于伯烯丙醇和仲烯丙醇 Sharpless 环氧化成 2,3-环氧乙醇 (参见, 例如, 克树 (Katsuki) 等人, 美国化学学会杂志 (J. Am. Chem. Soc.) 1980, 102, 5974; 希尔 (Hill) 等人, 有机合成 (Org. Syn.), 汇编第 7 卷, 第 461 页 (1990); 第 63 卷, 第 66 页 (1985); 克树等人, 有机反应 (Org. React.) 1996, 48, 1-300)。在一些实施方式中, 手性环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷是从环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷的混合物 (例如, 外消旋混合物) 的拆分获得的。在一些实施方式中, 手性环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷是使用手性色谱通过对映异构体或非对映异构体的分离获得的。手性可以多种方式进行表征, 例如, 获得含有连接至其上的重原子的化合物的晶体结构、获得该化合物的旋光度、和/或在用手性衍生化试剂化学修饰光学活性化合物之后进行 NMR 分析是评估手性中的一些方法。

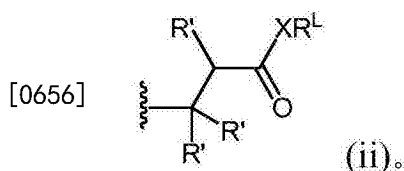
[0652]



[0653] 在具体实施方式中,其中具有化学式(i-x1)的环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷是手性的,共轭反应是区域选择性的,并且该反应提供包含与具有化学式(i-a1)的基团共轭的APPL比化学式(i-b1)更多的APPL的手性混合物,例如,反应混合物包含大于50%、大于60%、大于70%、大于80%、大于90%、大于95%、大于99%、约60%至约100%之间、约70%至约100%之间、约80%至约100%之间、约90%至约100%之间、约95%至约100%之间、或约99%至约100%之间的连接至化学式(i-a1)的APPL。

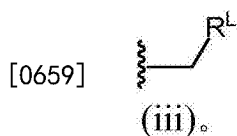
[0654] 在其他实施方式中,其中具有化学式(i-x2)的环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷是手性的,共轭反应是区域选择性的,并且该反应提供包含与具有化学式(i-a2)的基团共轭的APPL比化学式(i-b2)更多的APPL的手性混合物,例如,反应混合物包含大于50%、大于60%、大于70%、大于80%、大于90%、大于95%、大于99%、约60%至约100%之间、约70%至约100%之间、约80%至约100%之间、约90%至约100%之间、约95%至约100%之间、或约99%至约100%之间的连接至化学式(i-a2)的APPL。

[0655] 在具体实施方式中,APPL、并且具体地说,具有化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、或(VI)的化合物包含连接至其上的具有化学式(ii)的基团的至少一种情况:



[0657] 在化学式(ii)的具体实施方式中,X是O。在化学式(ii)的具体实施方式中,X是S。在化学式(ii)的具体实施方式中,X是NR^X,其中R^X是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、或氮保护基团。在化学式(ii)的具体实施方式中,X是NR^X,其中R^X是氢、任选取代的烷基、或氮保护基团。在化学式(i)的具体实施方式中,R'的每种情况是氢。

[0658] 在具体实施方式中,APPL、并且具体地说,具有化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、或(VI)的化合物包含连接至其上的具有化学式(ii)的基团的至少一种情况:



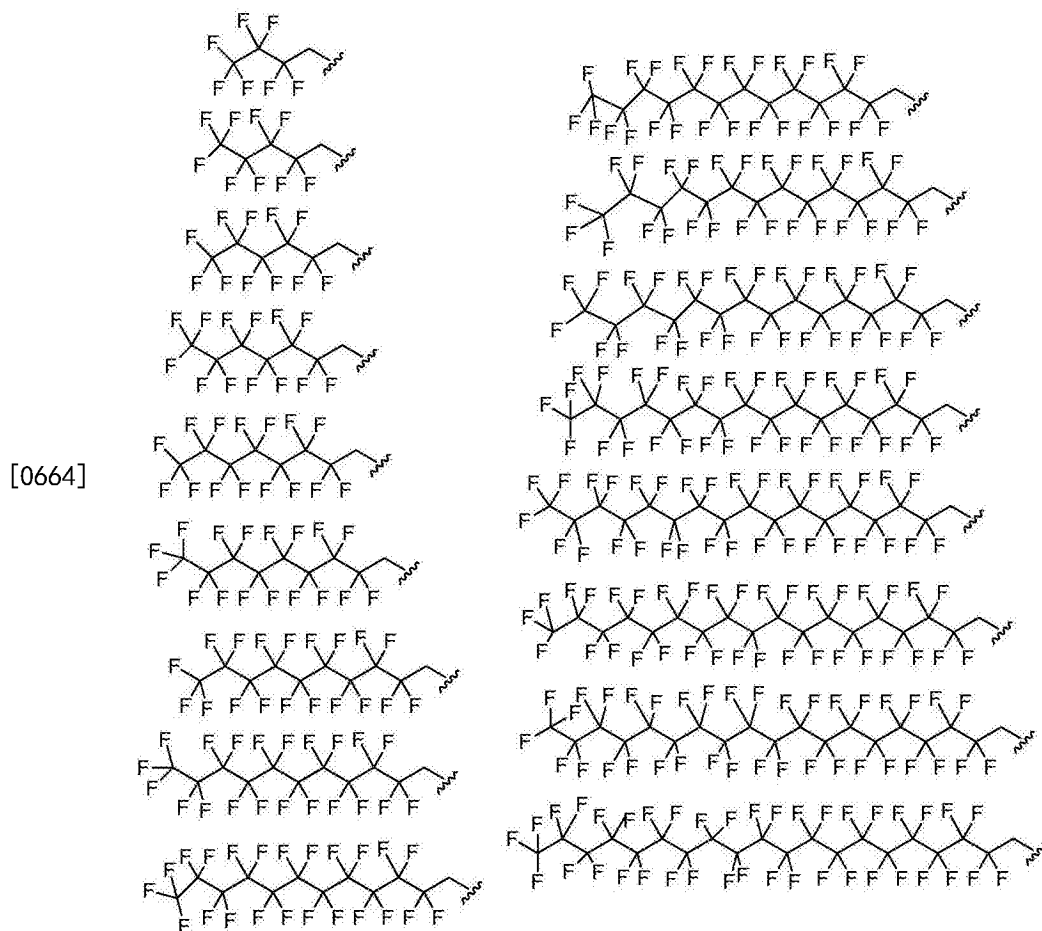
[0660] 如以上一般定义的,R^L是任选取代的C₁₋₅₀烷基、任选取代的C₂₋₅₀烯基、任选取代的C₂₋₅₀炔基、任选取代的C₁₋₅₀杂烷基、任选取代的C₂₋₅₀杂烯基、任选取代的C₂₋₅₀杂炔基、或聚合物。基团R^L试图涵盖亲脂性、疏水性、和/或非极性基团,但这类术语不应限制R^L的范围。

[0661] 在具体实施方式中,R^L的至少一种情况是任选取代的C₁₋₅₀烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₆₋₅₀烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₆₋₄₀烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₆₋₃₀烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₆₋₂₀烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₈₋₂₀烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₈烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₉烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₁₀烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₁₁烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₁₂烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₁₃烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₁₄烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₁₅烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₁₆烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₁₇烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₁₈烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₁₉烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₂₀烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₂₁烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₂₂烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₂₃烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₂₄烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₂₅烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₂₆烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₂₇烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₂₈烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₂₉烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₃₀烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₃₁烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₃₂烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₃₃烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₃₄烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₃₅烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₃₆烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₃₇烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₃₈烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₃₉烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₄₀烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₄₁烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₄₂烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₄₃烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₄₄烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₄₅烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₄₆烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₄₇烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₄₈烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₄₉烷基。在具体实施方式中,R^L是任选取代的C₅₀烷基。

式中, R^L 是任选取代的 C_{17} 烷基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{18} 烷基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{19} 烷基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{20} 烷基。在任何以上实施方式中, 基团 R^L 是未被取代的烷基。

[0662] 在具体实施方式中, R^L 的至少一种情况是未被取代的烷基。示例性未被取代的烷基包括但不限于, $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 、 $-C_6H_{13}$ 、 $-C_7H_{15}$ 、 $-C_8H_{17}$ 、 $-C_9H_{19}$ 、 $-C_{10}H_{21}$ 、 $-C_{11}H_{23}$ 、 $-C_{12}H_{25}$ 、 $-C_{13}H_{27}$ 、 $-C_{14}H_{29}$ 、 $-C_{15}H_{31}$ 、 $-C_{16}H_{33}$ 、 $-C_{17}H_{35}$ 、 $-C_{18}H_{37}$ 、 $-C_{19}H_{39}$ 、 $-C_{20}H_{41}$ 、 $-C_{21}H_{43}$ 、 $-C_{22}H_{45}$ 、 $-C_{23}H_{47}$ 、 $-C_{24}H_{49}$ 、以及 $-C_{25}H_{51}$ 。

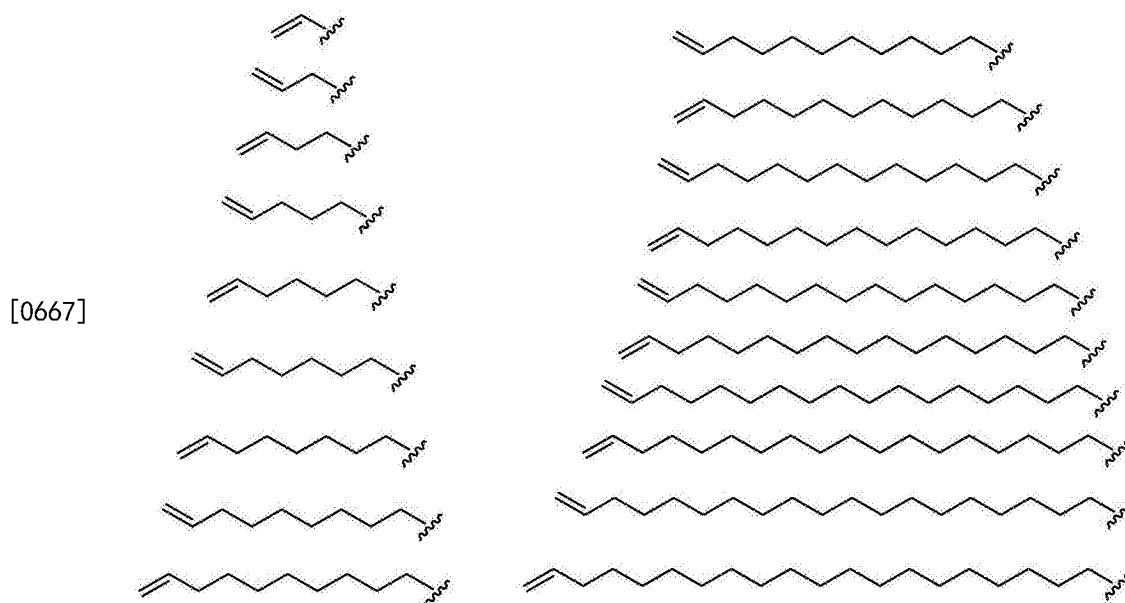
[0663] 在具体实施方式中, R^L 的至少一种情况是取代的烷基。例如, 在具体实施方式中, R^L 的至少一种情况是被一个或多个氟取代基取代的烷基。示例性氟化的烷基包括但不限于:



[0665] 在具体实施方式中, R^L 的至少一种情况是任选取代的 C_{2-50} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{6-50} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{6-40} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{6-30} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{6-20} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{8-20} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_8 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_9 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{10} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{11} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{12} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{13} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{14} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{15} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{16} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{17} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{18} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{19} 烯基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{20} 烯基。在任何以上实

施方式中,基团 R^L 是未被取代的烯基。

[0666] 示例性未被取代的烯基包括但不限于:



[0668] 肉豆蔻脑酸 $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$,

[0669] 棕榈油酸 $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$,

[0670] 十六碳烯酸 $-(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$,

[0671] 油酸 $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$,

[0672] 亚油酸 $-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,

[0673] α -亚麻酸 $-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$,

[0674] 花生四烯酸 $-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,

[0675] 二十碳五烯酸 $-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$,

[0676] 芥酸 $-(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$, 和

[0677] 二十二碳六烯酸 $-(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH-CH_2CH_3$ 。

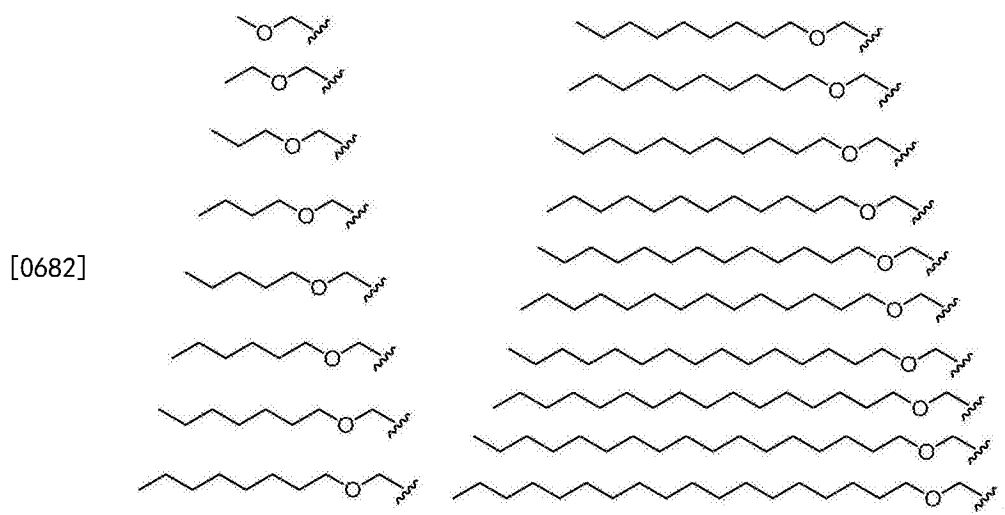
[0678] 在实施方式中,其中 R^L 被定义为 C_{6-50} 烷基或 C_{6-50} 烯基,这些基团意指涵盖亲脂性基团(还被称为“脂质尾”)。亲脂性基团包含包括脂肪、蜡、油、脂肪酸等的分子的基团。这些脂质基团中存在的脂质尾可以是饱和的和不饱和的,取决于脂质尾是否包含双键。脂质尾还可以包含不同长度,经常分类为中等(即,具有7至12个碳的尾,例如, C_{7-12} 烷基或 C_{7-12} 烯基)、长(即,具有大于12个碳并且多达22个碳的尾,例如, C_{13-22} 烷基或 C_{13-22} 烯基)、或非常长(即,具有大于22个碳的尾,例如, C_{23-30} 烷基或 C_{23-30} 烯基)。

[0679] 在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{2-50} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{6-50} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{6-40} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{6-30} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{6-20} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{8-20} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_8 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_9 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{10} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{11} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{12} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{13} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取代的 C_{14} 炔基。在具体实施方式中, R^L 是任选取

代的C₁₅炔基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的C₁₆炔基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的C₁₇炔基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的C₁₈炔基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的C₁₉炔基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的C₂₀炔基。在任何以上实施方式中，基团R^L是未被取代的炔基。

[0680] 在具体实施方式中，R^L的至少一种情况是任选取代的杂C₁₋₅₀烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₆₋₅₀烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₆₋₄₀烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₆₋₃₀烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₆₋₂₀烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₀₋₂₀烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₈烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₉烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₀烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₁烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₂烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₃烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₄烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₅烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₆烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₇烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₈烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₉烷基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₂₀烷基。在任何以上实施方式中，基团R^L是未被取代的杂烷基。

[0681] 示例性未被取代的杂烷基包括但不限于，



[0683] 在具体实施方式中，R^L的至少一种情况是任选取代的杂C₂₋₅₀烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₆₋₅₀烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₆₋₄₀烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₆₋₃₀烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₆₋₂₀烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₈₋₂₀烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₈烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₉烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₀烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₁烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₂烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₃烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₄烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₅烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₆烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₇烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₈烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₁₉烯基。在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₂₀烯基。在任何以上实施方式中，基团R^L是未被取代的杂烯基。

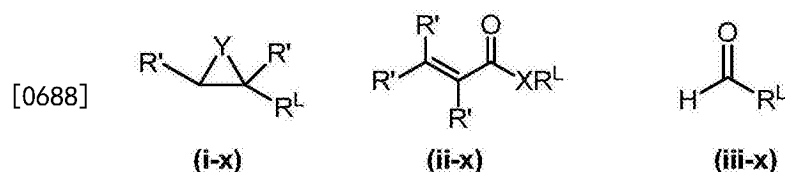
[0684] 在具体实施方式中，R^L是任选取代的杂C₂₋₅₀炔基。在具体实施方式中，R^L是任选取

代的杂C₆₋₅₀炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₆₋₄₀炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₆₋₃₀炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₆₋₂₀炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₈₋₂₀炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₈炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₉炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₁₀炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₁₁炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₁₂炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₁₃炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₁₄炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₁₅炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₁₆炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₁₇炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₁₈炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₁₉炔基。在具体实施方式中, R^L是任选取代的杂C₂₀炔基。在任何以上实施方式中, 基团R^L是未被取代的杂炔基。

[0685] 在具体实施方式中, R^L的至少一种情况是聚合物。如在此所用, “聚合物”是指由至少3个(例如, 至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100等) 重复共价结合的结构单元组成的化合物。聚合物在具体实施方式中是生物相容的(即, 无毒的)。示例性聚合物包括但不限于, 纤维素聚合物(例如, 羟乙基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC))、葡聚糖聚合物、聚马来酸聚合物、聚(丙烯酸) 聚合物、聚(乙二醇) 聚合物、局乙烯吡咯烷酮(PVP) 聚合物、以及聚乙二醇(PEG) 聚合物、及其组合。

[0686] 另外的制备方法

[0687] 如在此所描述, 为了提供本发明的化合物, 将APPL前体用(例如) 选自具有化学式(i-x)的环氧化物、环硫乙烷或氮杂环丙烷、具有化学式(ii-x)的 α, β -不饱和的酯、硫酯、或酰胺、或具有化学式(iii-x)的醛的一种或多种共轭试剂进行处理, 以便提供APPL。



[0689] 例如, 在一方面, 提供制备用具有化学式(i)的基团进行官能化的APPL的方法, 该方法包括将该前体在有机溶剂(例如, EtOH)中与具有化学式(i-x)的一种或多种共轭试剂一起加热, 以便提供所希望的APPL。在具体实施方式中, 将混合物在约100℃(含)至约200℃(含)之间(例如, 约150℃)进行加热。

[0690] 在另一方面, 提供制备用具有化学式(ii)的基团进行官能化的APPL的方法, 该方法包括将该前体在有机溶剂(例如, EtOH)中与具有化学式(ii-x)的一种或多种共轭试剂一起加热, 以便提供所希望的APPL。在具体实施方式中, 将混合物在约50℃(含)至约100℃(含)之间(例如, 约90℃)进行加热。

[0691] 在另一方面, 提供制备用具有化学式(iii)的基团进行官能化的APPL的方法, 该方法包括将该前体在有机溶剂(例如, THF)中与具有化学式(iii-x)的一种或多种共轭试剂和还原剂(例如, NaBH(OAc)₃)进行混合, 以便提供所希望的APPL。在具体实施方式中, 反应混合物的温度是室温混合物。

[0692] 在具体实施方式中, 其中仅使用共轭试剂, R^L的每种情况在APPL中是相同的。例如, 在具体实施方式中, R^L的每种情况是相同的, 其中R^L是任选取代的烷基。在具体实施方式中, R^L的每种情况是相同的, 其中R^L是未被取代的烷基。在具体实施方式中, R^L的每种情况是

相同的,其中 R^L 选自 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 、 $-C_6H_{13}$ 、 $-C_7H_{15}$ 、 $-C_8H_{17}$ 、 $-C_9H_{19}$ 、 $-C_{10}H_{21}$ 、 $-C_{11}H_{23}$ 、 $-C_{12}H_{25}$ 、 $-C_{13}H_{27}$ 、 $-C_{14}H_{29}$ 、 $-C_{15}H_{31}$ 、 $-C_{16}H_{33}$ 、 $-C_{17}H_{35}$ 、 $-C_{18}H_{37}$ 、 $-C_{19}H_{39}$ 、以及 $-C_{20}H_{41}$ 。在具体实施方式中, R^L 的每种情况是相同的,其中 R^L 是选自 $-C_8H_{17}$ 、 $-C_9H_{19}$ 、 $-C_{10}H_{21}$ 、 $-C_{11}H_{23}$ 、 $-C_{12}H_{25}$ 、 $-C_{13}H_{27}$ 、 $-C_{14}H_{29}$ 、 $-C_{15}H_{31}$ 、以及 $-C_{16}H_{33}$ 的n-烷基。

[0693] 可替代地,在具体实施方式中,其中在共轭反应中使用多于一种共轭试剂(例如,两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、或十种不同的共轭试剂),APPL可以包含连接至其上的具有化学式(i)、(ii)、和/或(iii)的两个或更多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、或十个)不同的基团。

[0694] 例如,在具体实施方式中,在共轭反应中使用两种不同的环氧化物。在这种情况下,在具体实施方式中,APPL包含两个不同的 R^L 基团。例如,在具体实施方式中,APPL包含两个不同的 R^L 基团的混合物,其中第一 R^L 基团是任选取代的烷基,并且第二 R^L 基团是聚合物。

[0695] 如本领域的普通技术人员将会理解,共轭的程度可以通过合成中所使用的反应条件(例如,温度、起始材料、浓度、溶剂等)来进行控制。合成的APPL可以通过本领域已知的任何技术进行纯化,该技术包括但不限于,沉淀、结晶、色谱、蒸馏等。

[0696] 在具体实施方式中,APPL被分离为盐。例如,在具体实施方式中,使APPL与酸(例如,有机酸或无机酸)反应以便形成相应的盐。在其他实施方式中,使叔胺烷基化以便形成APPL的季铵盐。叔胺可以用任何烷化剂进行烷基化,例如,烷基卤如甲基碘可以用于形成季氨基。与季铵缔合的阴离子可以是任何有机或无机阴离子。在具体实施方式中,阴离子是药学上可接受的阴离子。

[0697] 本发明还提供通过本发明的方法制备的APPL库。例如,在具体实施方式中,提供一种筛选化合物库的方法,该方法包括提供多个不同的APPL或其盐;并且用该化合物库进行至少一种测定以便确定所希望的特性的存在或不存在。这些APPL可以使用涉及液体处理器、机器人、微量滴定板、计算机等的高通量技术来进行制备和/或筛选。在具体实施方式中,针对APPL将多核苷酸或其他药剂(例如,蛋白质、肽、小分子)转染至细胞中的能力对这些APPL进行筛选。例如,在一个实施方式中,提供一种筛选化合物库的方法,该方法包括提供多个两种或更多种不同的APPL并且针对所希望的特性筛选该化合物库。

[0698] 在一个实施方式中,并行制备不同的APPL库。将不同的前体和/或共轭试剂添加至用于制备该文库的一组小瓶的每个小瓶中或多孔板的每个孔中。将反应混合物的阵列在足以允许形成APPL的温度和时间长度下进行孵育。然后可以使用本领域已知的技术分离和纯化APPL。然后可以使用高通量技术筛选APPL以便鉴别具有所希望的特性的APPL,例如,其中所希望的特性是在水中的溶解度、在不同pH下的溶解度、结合多核苷酸的能力、结合肝素的能力、结合小分子的能力、结合蛋白质的能力、形成微颗粒的能力、增加转染效率的能力、支持细胞生长的能力、支持细胞附着的能力、支持组织生长的能力、和/或APPL和/或与其复合或连接的药剂的细胞内递送以帮助生物加工,例如,出于制造蛋白质的目的。在具体实施方式中,可以针对以下特性或特征来对APPL进行筛选:适用作生物技术和生物医学应用中的涂层、添加剂、材料、以及赋形剂(如具有膜或多层膜的医疗装置或植入物的涂层)、适用作非生物淤积剂、微图案化剂(micropatterning agent)、以及细胞封装剂。在具体实施方式中,可以针对以下特性或特征对APPL进行筛选:适用于基因疗法(例如,结合多核苷酸和/或增加转染效率的能力)、生物加工(例如,帮助蛋白质的细胞内制造)、或将治疗剂(例如,多

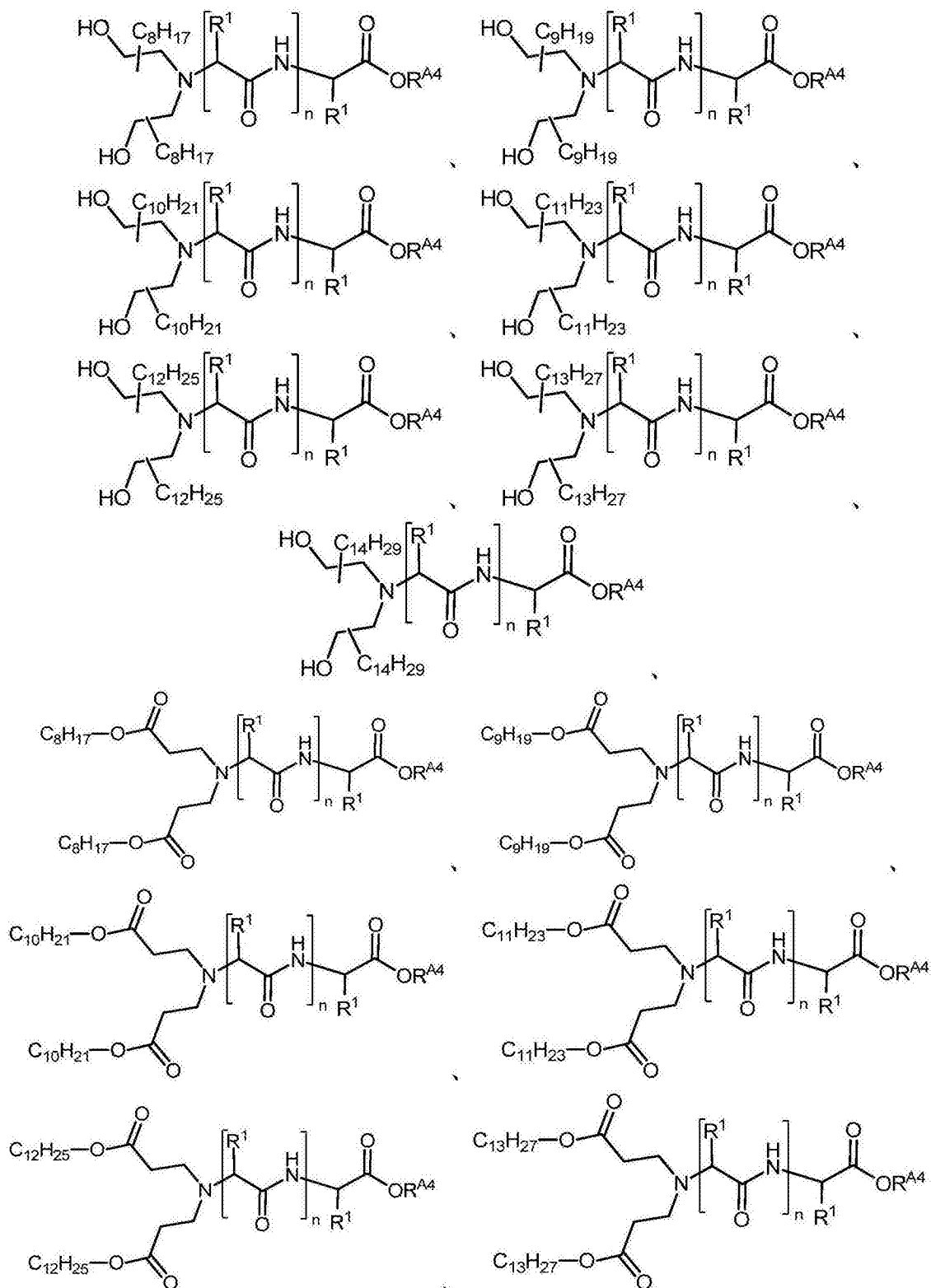
核苷酸、小分子、抗原、药物、蛋白质、肽等) 给予和/或递送至受试者、组织、器官、或细胞。

[0699] 本发明的示例性化合物

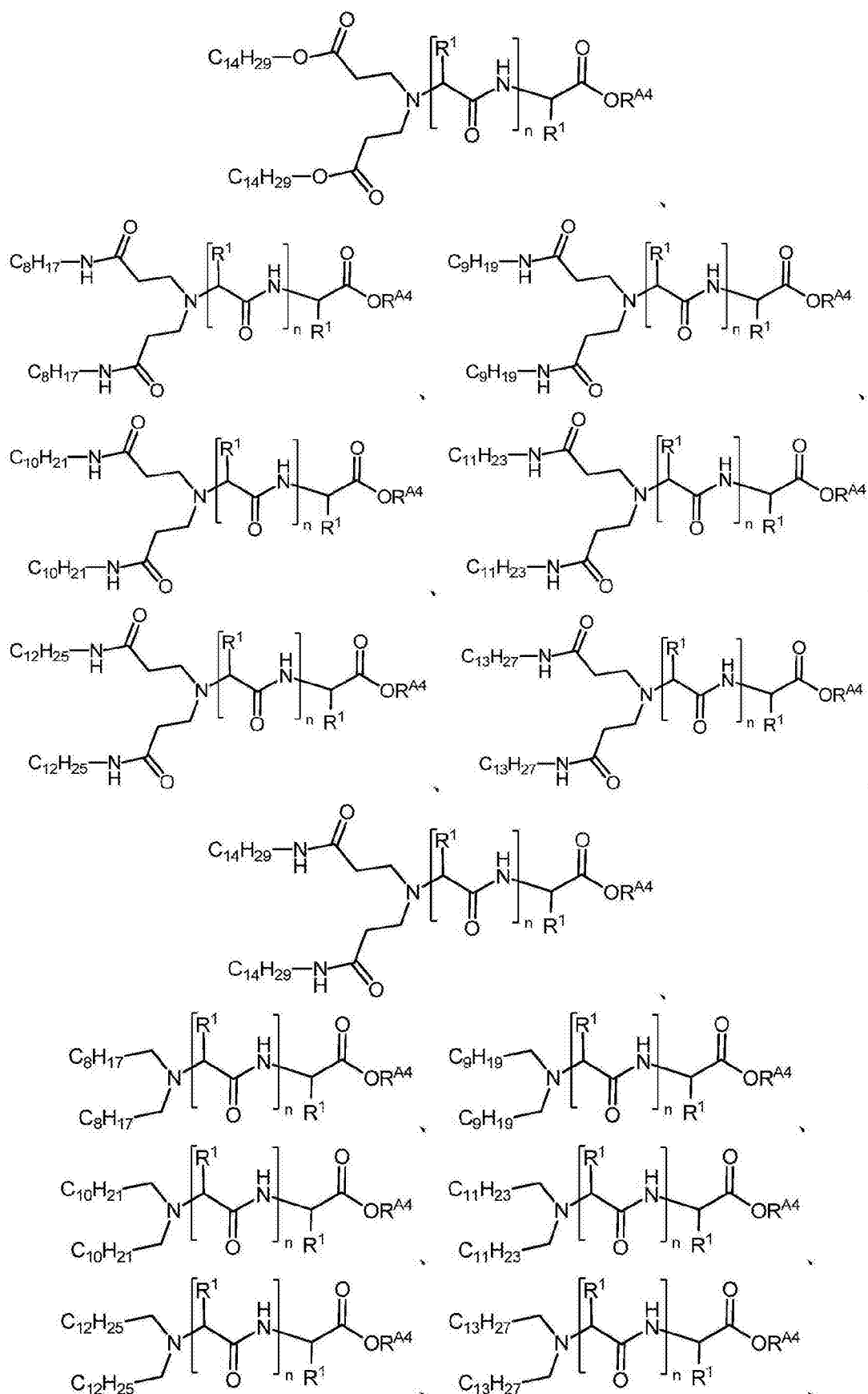
[0700] 在此具体地考虑本发明的某些化合物。例如, 具体地考虑包含未被取代的n-烷基R¹基团的化合物, 这些基团含有8、9、10、11、12、13、以及14个碳原子。在具体实施方式中, 这类化合物的R¹是如在实施例的表1中所定义的氨基酸侧链。

[0701] 具有化学式(I)的示例性氨基酸、肽、以及多肽化合物包括但不限于:

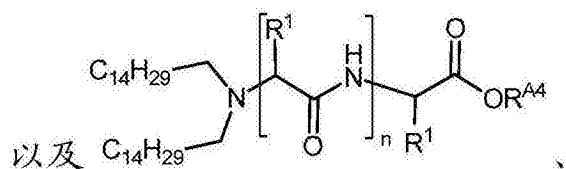
[0702]



[0703]



[0704]



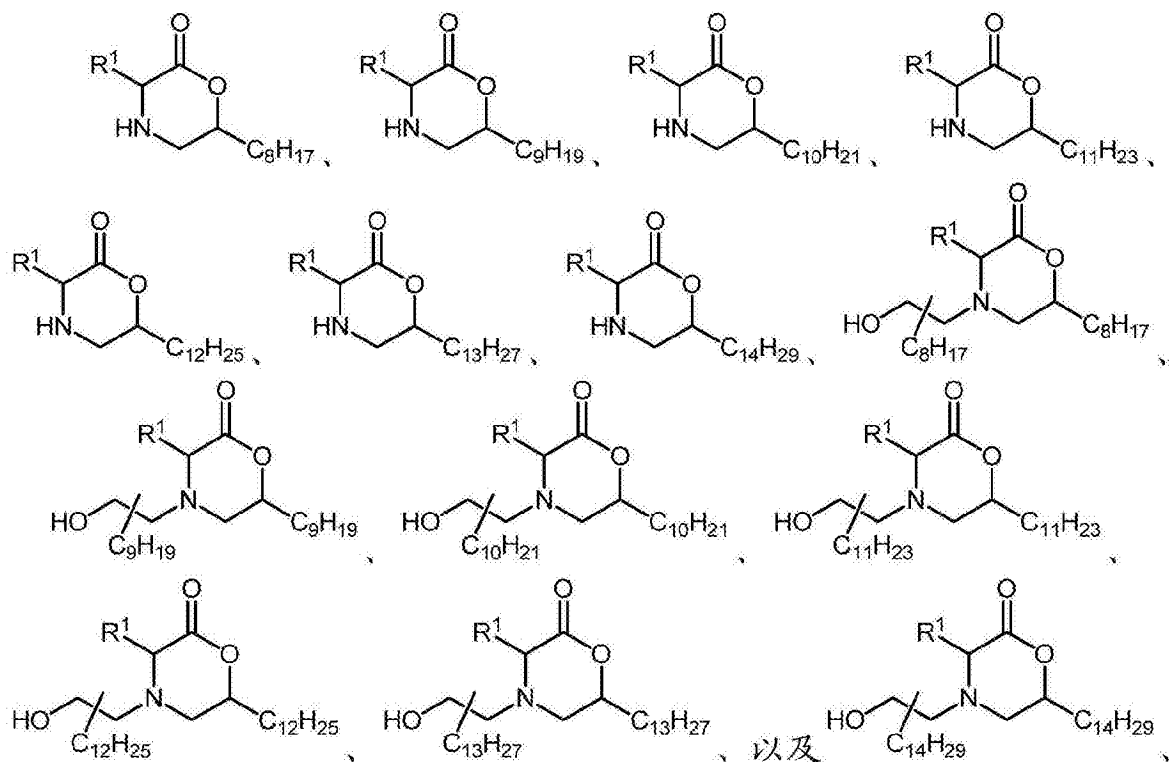
[0705]

及其盐。

[0706]

具有化学式 (II) 的示例性环化化合物包括但不限于：

[0707]



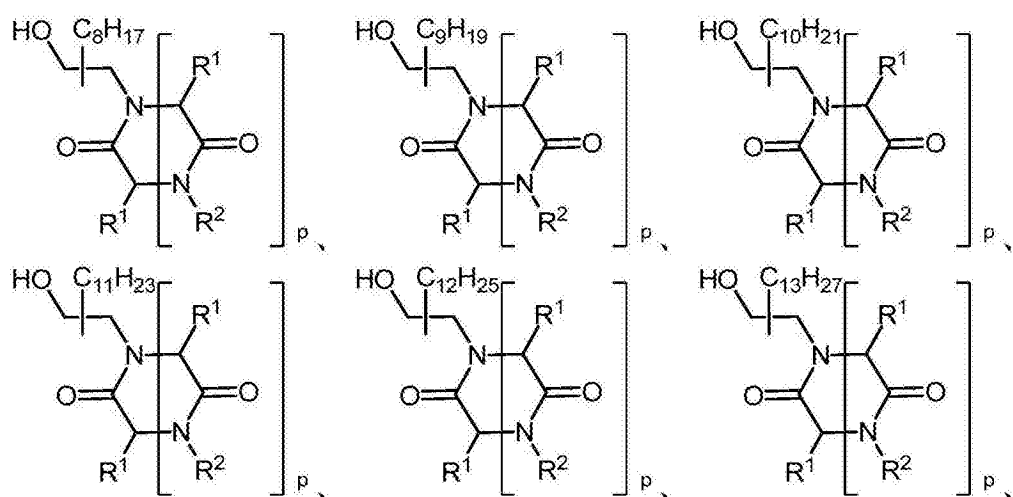
[0708]

及其盐。

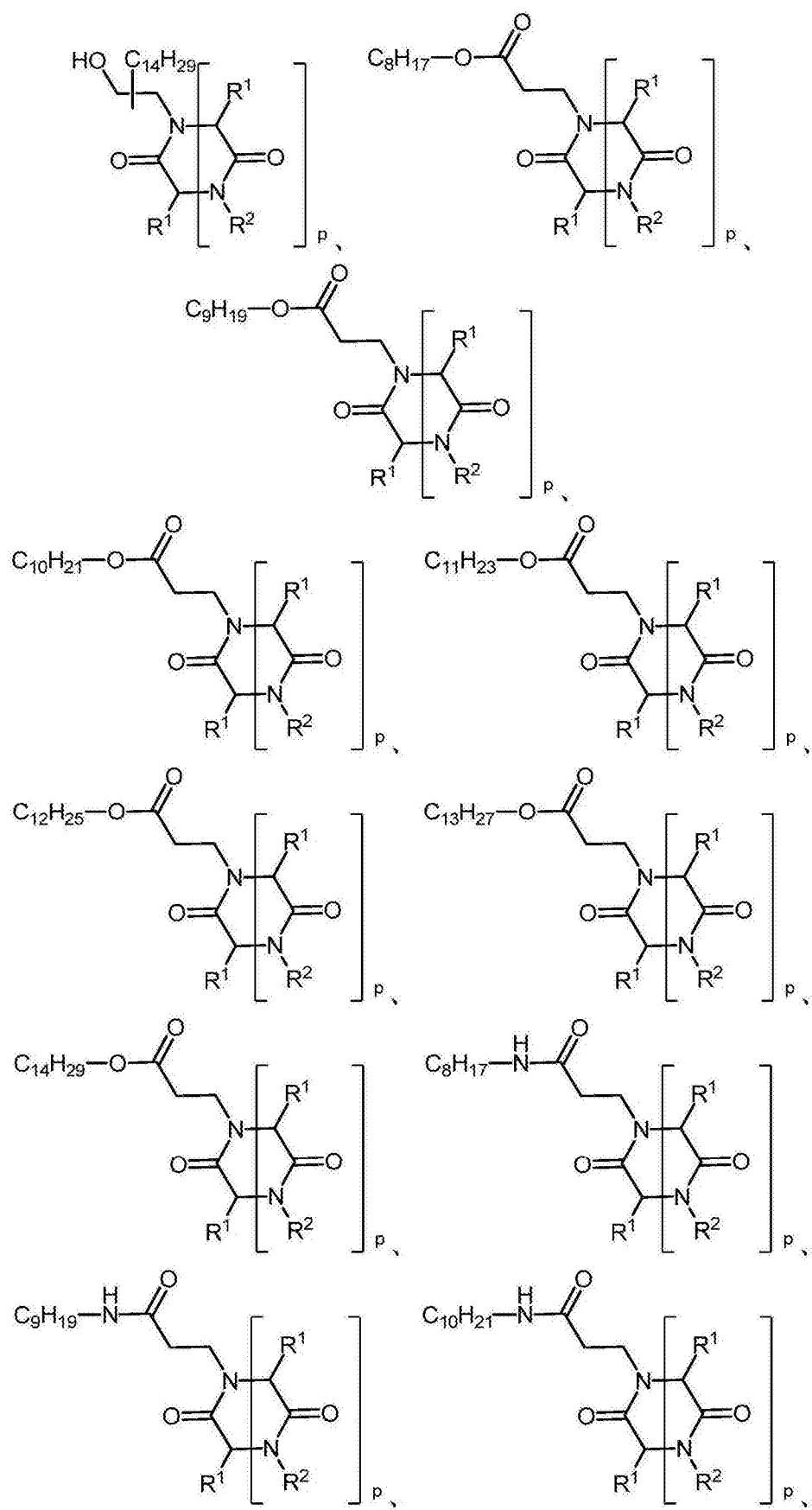
[0709]

具有化学式 (III) 的示例性环状二肽和环状多肽化合物包括但不限于：

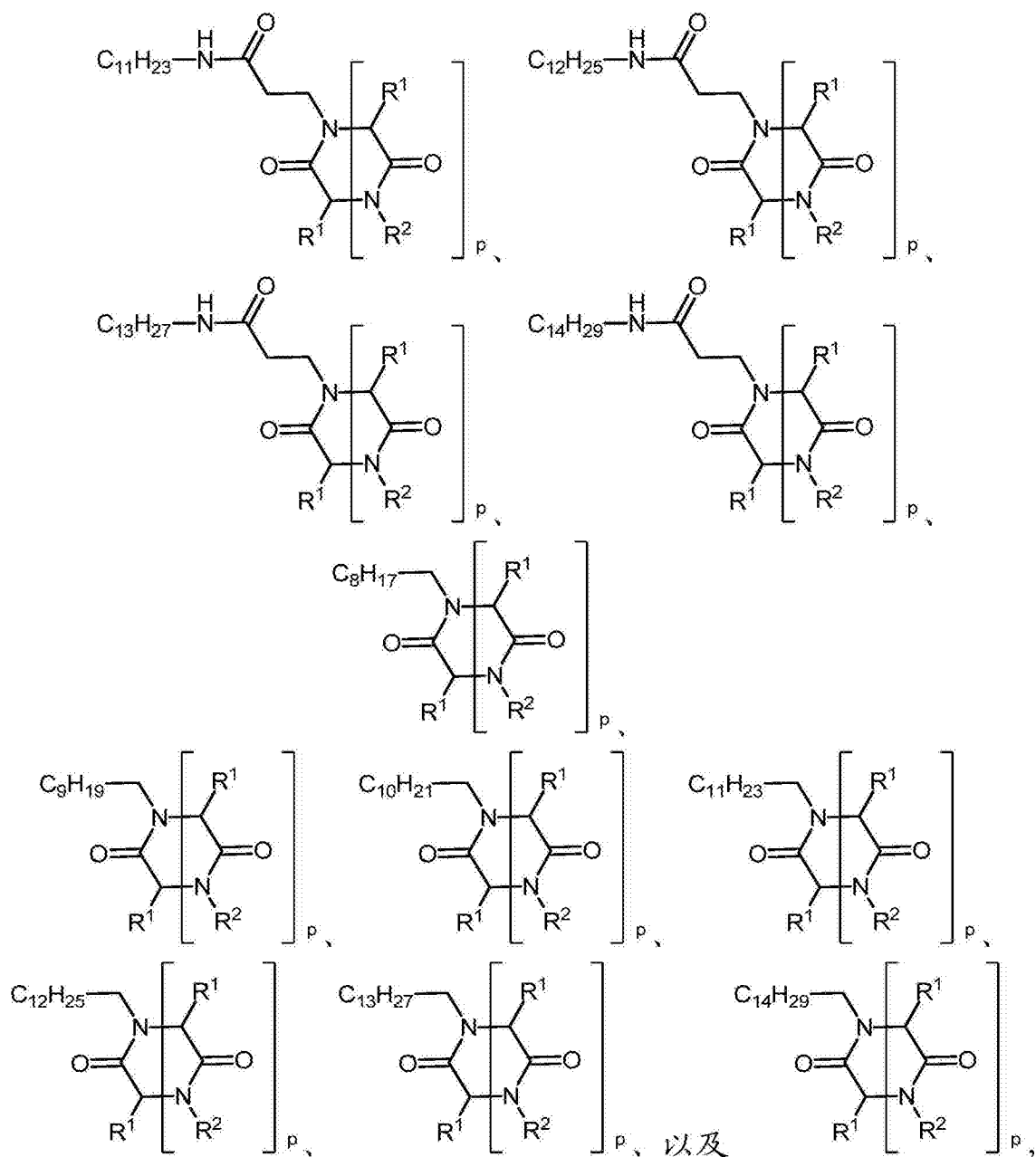
[0710]



[0711]

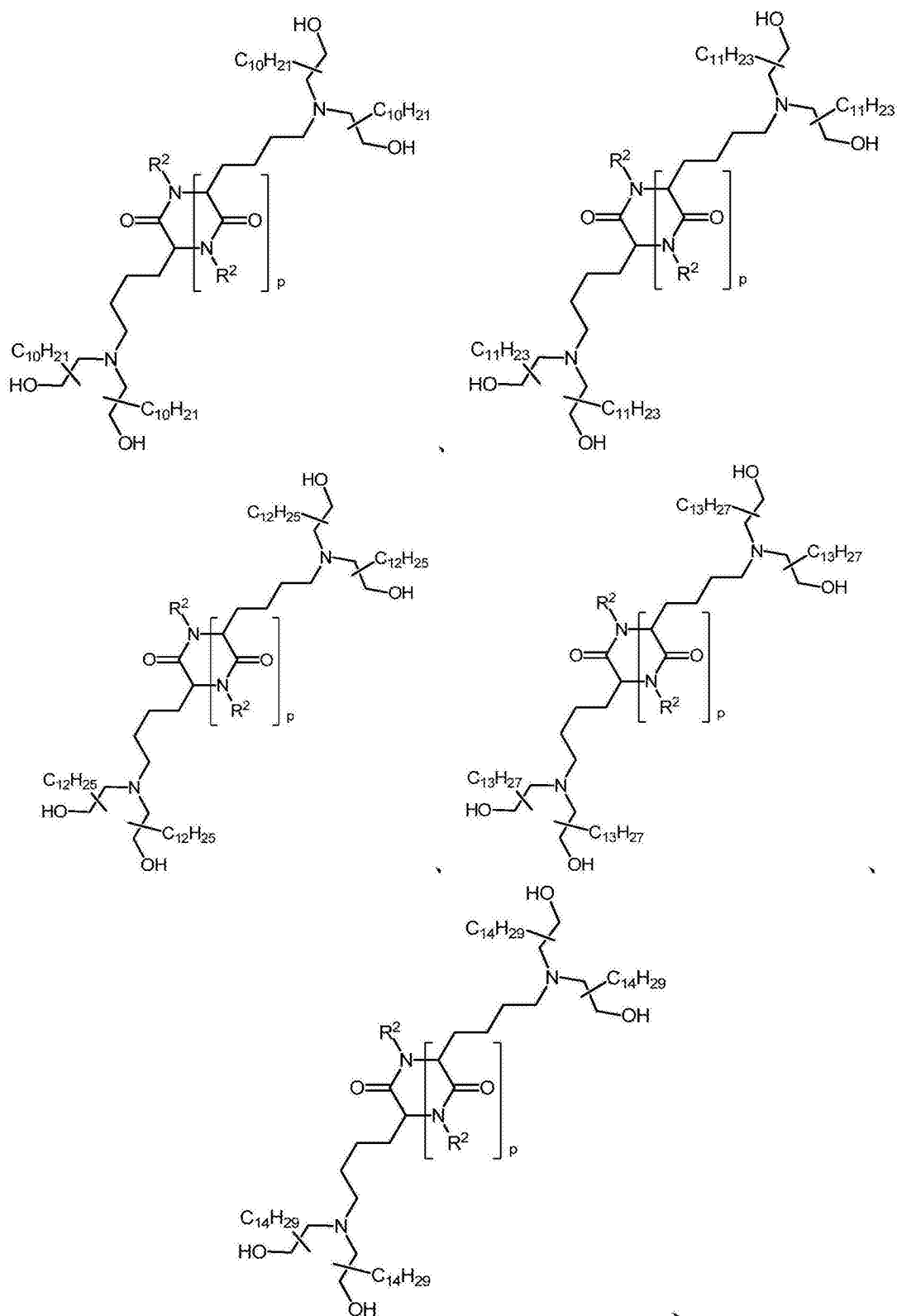


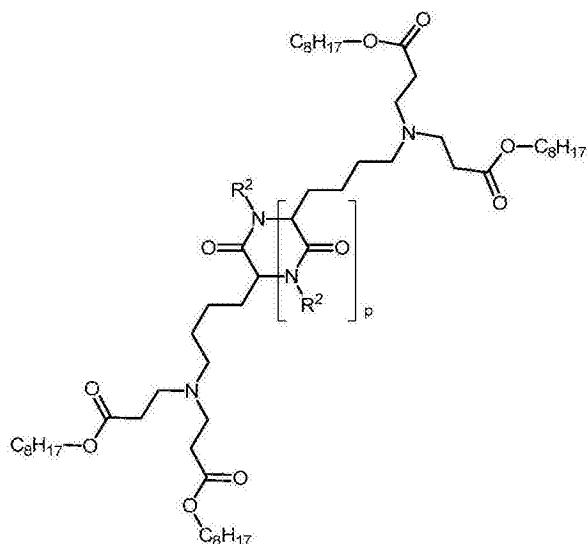
[0712]



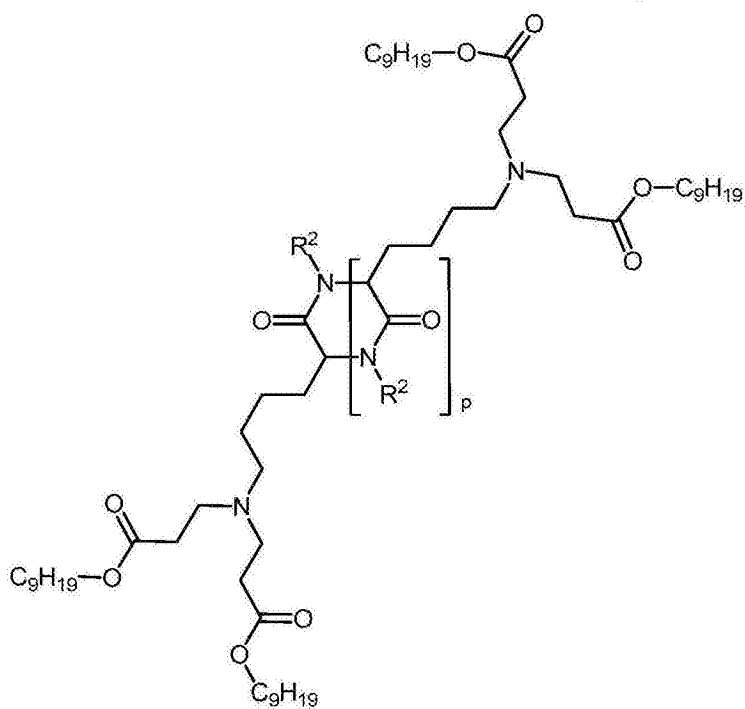
[0713] 以及,具体地说,具有以下化学式的环状-KK和多环赖氨酸APPL:

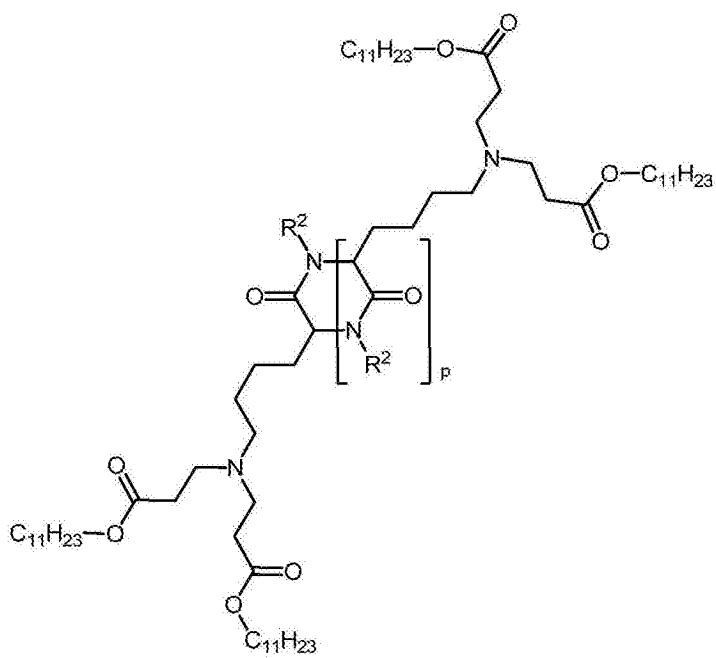
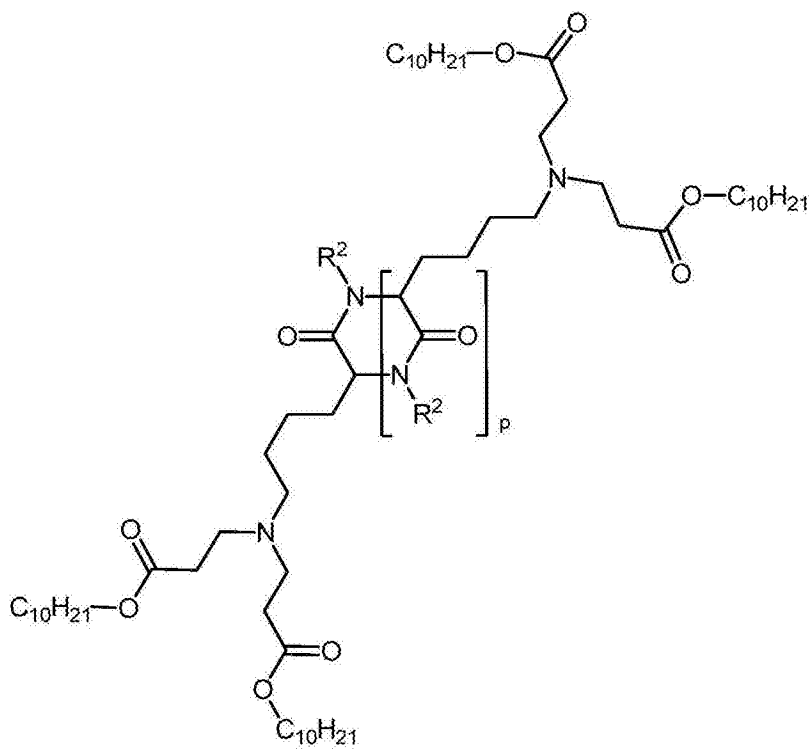
[0715]

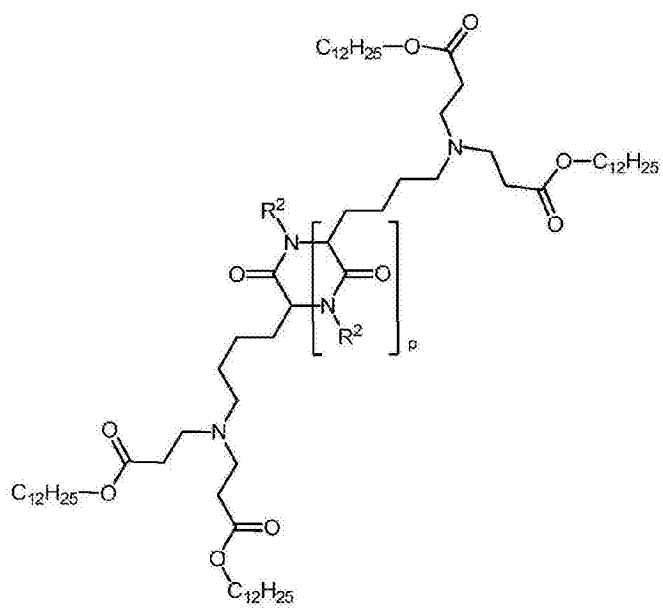




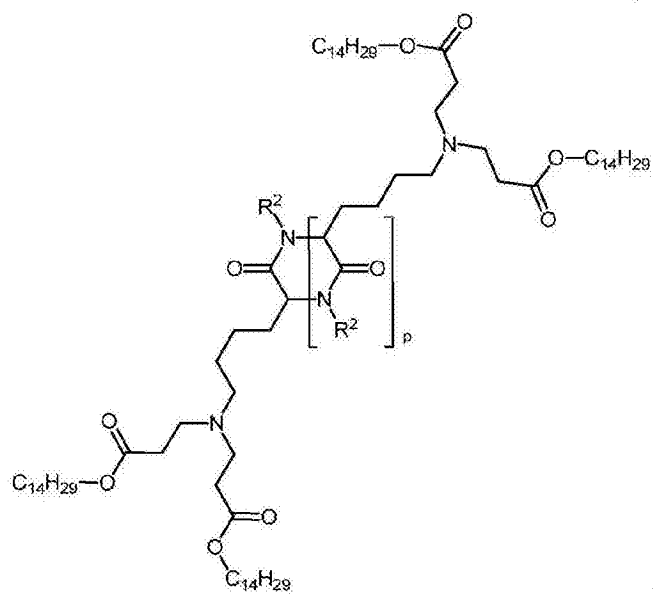
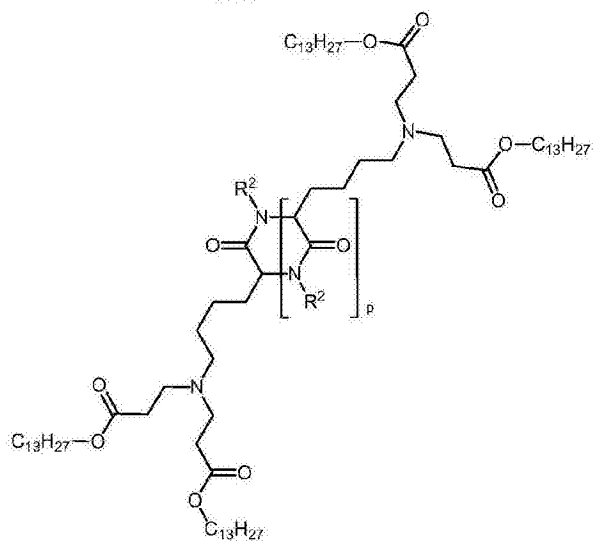
[0716]

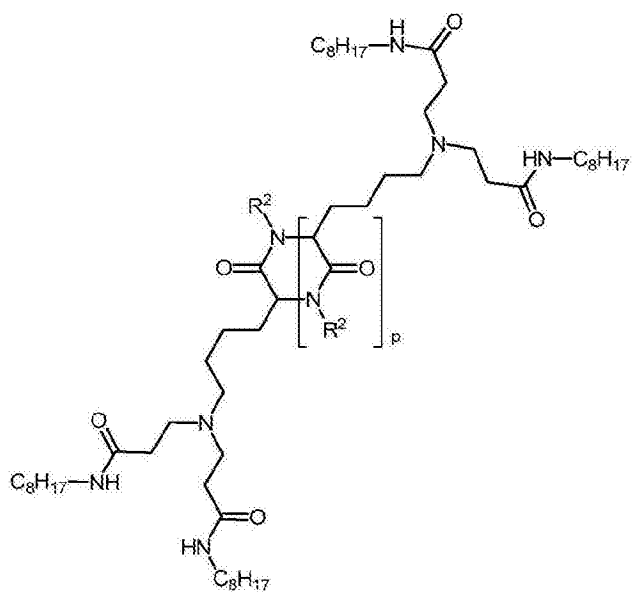




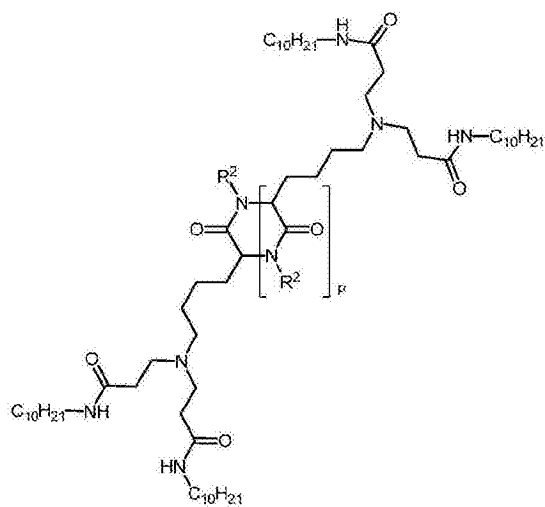
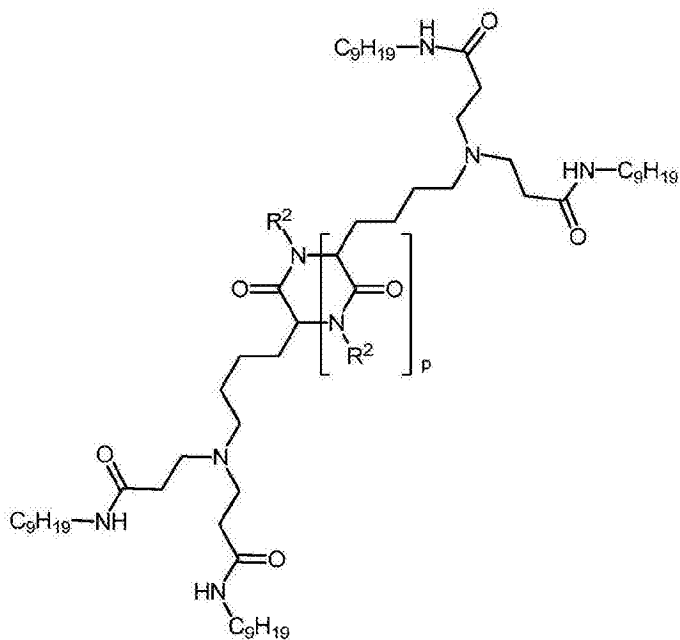


[0718]

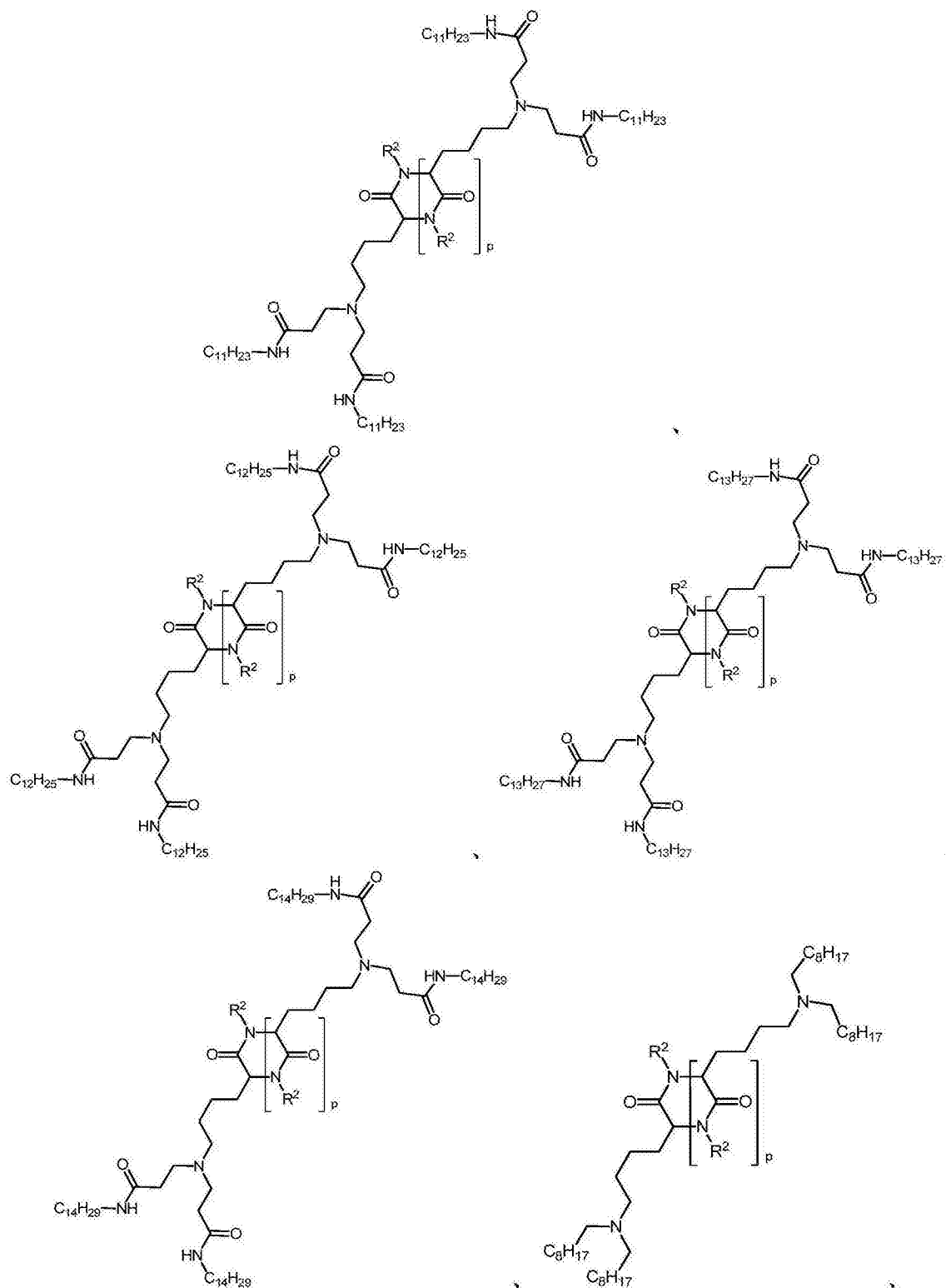




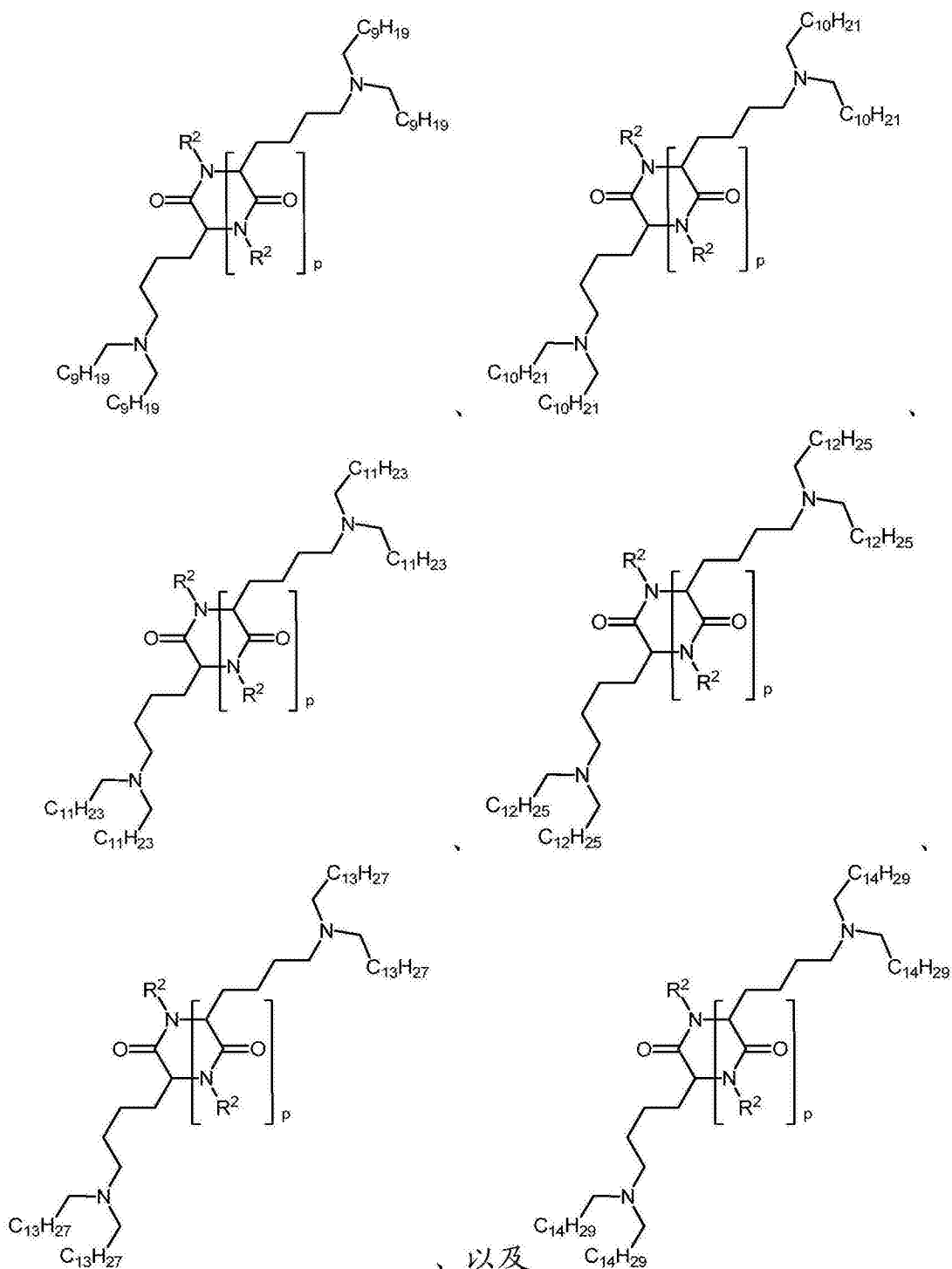
[0719]



[0720]



[0721]



[0722] 及其盐。

[0723] 组合物

[0724] 本发明考虑APPL作为组合物的组分。例如,在具体实施方式中,提供包含APPL或其盐、以及赋形剂的组合物,其中该APPL是氨基酸、线性或环状肽、或线性或环状多肽、或其结构异构体,并且其中该APPL的氨基或酰胺基与具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团共轭。在具体实施方式中,具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团连接至APPL骨架上存在的氨基。

[0725] 如在此所描述包含APPL和某种赋形剂的组合物可以适用于多种医学和非医学应用。例如,包含APPL和赋形剂的药用组合物可以适用于将有效量的药剂递送至有需要的受

试者。包含APPL和赋形剂的营养制品组合物可以适用于将有效量的营养制品(例如,膳食补充剂)递送至有需要的受试者。包含APPL和赋形剂的化妆品组合物可以被配制作作为乳膏、软膏、香膏(balm)、糊剂、薄膜、或液体等,并且可以适用于化妆品、美发产品、以及适用于个人卫生的材料等的应用中。包含APPL和赋形剂的组合物可以适用于非医学应用,例如,如适用作(例如)食物组分、用于灭火、用于消毒表面、用于油清理等的乳液或乳化剂。

[0726] 肽在内源性细胞信号传导和运输途径中起重要作用,并且在利用这类相互作用来增强并入肽部分的系统的递送效率方面提供巨大潜力。因此,包含APPL和赋形剂的组合物可以进一步适用于生物加工,如商业上有用的化学品或燃料的细胞生物加工。例如,APPL或与其复合的药剂的细胞内递送可以适用于通过维持细胞的健康和/或生长的生物加工,例如,在蛋白质的制造中。

[0727] 该组合物可以包含类型的APPL,但还可以包含任何数目的不同类型的APPL,例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多种不同类型的APPL。

[0728] 在具体实施方式中,该组合物进一步包含如在此所描述的药剂。例如,在具体实施方式中,该药剂是小分子、有机金属化合物、核酸、蛋白质、肽、多核苷酸、金属、靶向剂、同位素标记的化学化合物、药物、疫苗、免疫剂、或适用于生物加工的药剂。在具体实施方式中,该药剂是多核苷酸。在具体实施方式中,该多核苷酸是DNA或RNA。在具体实施方式中,该RNA是RNAi、dsRNA、siRNA、shRNA、miRNA、或反义RNA。在具体实施方式中,该多核苷酸和该一种或多种APPL不是共价连接的。

[0729] 在具体实施方式中,该一种或多种APPL是呈颗粒的形式。在具体实施方式中,该颗粒是纳米颗粒或微颗粒。在具体实施方式中,该一种或多种APPL是呈脂质体或胶束的形式。应理解,在具体实施方式中,这些APPL自组装以便提供颗粒、胶束、或脂质体。在具体实施方式中,该颗粒、胶束、或脂质体封装药剂。待由该颗粒、胶束、或脂质体递送的药剂可以是呈气体、液体、或固体的形式。这些APPL可以与聚合物(合成的或天然的)、表面活性剂、胆固醇、碳水化合物、蛋白质、脂质等组合以形成这些颗粒。这些颗粒可以进一步与赋形剂组合以形成该组合物。

[0730] “赋形剂”包括任何和所有溶剂、稀释剂或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,如适合于所希望的具体剂型。配制和/或制造的一般考虑可以在以下中找到,例如雷明登氏药理学全书(Remington's Pharmaceutical Sciences),第十六版,E.W.马丁(E.W.Martin)(马克出版有限公司(Mack Publishing Co.),伊斯顿,宾夕法尼亚州,1980),和雷明登:药理学科学和实践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy),第21版(利平科特·威廉姆斯·威尔金斯出版公司(Lippincott Williams&Wilkins),2005)。

[0731] 示例性赋形剂包括但不限于,任何无毒、惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、任何类型的封装材料或配制助剂。可以用作赋形剂的材料的一些实例包括但不限于,糖类,如乳糖、葡萄糖、以及蔗糖;淀粉类,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、以及乙酸纤维素;粉末状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油类,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油、以及大豆油;二醇类,如丙二醇;酯类,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;清洁剂,如Tween80;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;以及磷酸盐缓冲溶液;以及

其他无毒可相容的润滑剂,如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;并且根据配方设计师的判断,该组合物中还可以存在着色剂、释放剂、包覆剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂、以及抗氧化剂。如本领域的普通技术人员将会理解,可以基于组合物所适用的用途来选择赋形剂。例如,在药用组合物或化妆品组合物的情况下,赋形剂的选择将取决于给药途径、被递送的药剂、该药剂的递送时间进程等,并且可以口服、经直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、鼻内、腹膜内、局部(如通过粉末、乳膏、软膏、或滴剂)、经颊、或作为口腔或鼻腔喷雾给予至人和/或动物。

[0732] 示例性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、粉末状糖等、以及其组合。

[0733] 示例性造粒和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、淀粉乙醇酸钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑桔果浆、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联的聚(乙烯-吡咯烷酮)(交联维酮)、羧甲基淀粉钠(淀粉乙醇酸钠)、羧甲基纤维素、交联的羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶凝淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物等、以及其组合。

[0734] 示例性表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如,阿拉伯树胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄芪胶,角叉菜属(chondrux)、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡、以及卵磷脂)、胶状粘土(例如膨润土[硅酸铝]和Veegum[硅酸镁铝])、长链氨基酸衍生物、高分子量醇类(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三乙酸甘油酯、乙二醇二硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯、以及丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物、以及羧乙烯聚合物)、卡拉胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉末状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯[Tween20]、聚氧乙烯脱水山梨糖醇[Tween60]、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯[Tween80]、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯[Span40]、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯[Span60]、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯[Span65]、单油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯[Span80])、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯[Myrj45]、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯、以及Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如Cremophor)、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚[Brij30])、聚(乙烯-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、普郎尼克F68、泊洛沙姆188、溴化十六烷基三甲基铵、氯化十六烷基吡啶、苯扎氯铵、多库酯钠等、和/或其组合。

[0735] 示例性粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊剂)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)、天然和合成树胶(例如阿拉伯树胶、海藻酸钠、角叉菜(Irish moss)的提取物、潘沃(panwar)胶、茄替胶、isapol皮的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯-吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum)、以及落叶松阿拉伯半乳聚糖)、海藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇等、和/或其组合。

[0736] 示例性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂、以及其他防腐剂。

[0737] 示例性抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、以及亚硫酸钠。

[0738] 示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如,依地酸钠、依地酸二钠、依地酸三钠、依地酸二钠钙、依地酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物(例如一水合柠檬酸)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物、以及酒石酸及其盐和水合物。示例性抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、西吡氯铵、双氯苯双胍己烷、三氯叔丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、苯甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲(imidurea)、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇、以及硫柳汞。

[0739] 示例性抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯(butyl paraben)、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、以及山梨酸。

[0740] 示例性醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯代丁醇、羟基苯甲酸酯、以及苯乙醇。

[0741] 示例性酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱水乙酸、抗坏血酸、山梨酸、以及植酸(phytic acid)。

[0742] 其他防腐剂包括生育酚、乙酸生育酚酯、甲磺酸去铁胺(deteroxime mesylate)、西曲溴铵、丁羟茴醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基乙醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、嘉兰丹(Glydant) Plus、非诺尼普(Phenonip)、对羟基苯甲酸甲酯、杰马尔(Germall) 115、杰马(Germaben) II、尼奥龙(Neolone)、卡松(Kathon)、以及舒美(Euxyl)。在具体实施方式中,防腐剂是抗氧化剂。在其他实施方式中,防腐剂是螯合剂。

[0743] 示例性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、戊酮酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇等、以及其组合。

[0744] 示例性润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠等、以及其组合。

[0745] 示例性天然油包括扁桃仁油、杏仁油、鳄梨油、巴巴苏油、香柠檬油、黑加仑种子油、琉璃苣油、杜松(cade)油、甘菊油、菜籽油、葛缕子(caraway)油、巴西棕榈油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鳕鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉花籽油、鸕鹚(emu)油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇油、葫芦油、葡萄种子油、榛子油、牛膝草(hyssop)油、肉豆蔻酸异丙酯油、荷荷巴油、夏威夷果油、醒目薰衣草油、熏衣草油、柠檬油、山苍子(litsea cubeba)油、澳洲坚果油、锦葵油、芒果种子油、白芒花籽油、水貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙

油、橙连鳍鲑 (orange Roughy) 油、棕榈油、棕榈仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香油、山茶花 (sasquana) 油、香薄荷 (savoury) 油、沙棘油、芝麻油、乳木果油、硅酮油、大豆油、向日葵油、茶树油、菊油、山茶 (tsubaki) 油、岩兰草油、胡桃油、以及小麦胚芽油。示例性合成油包括但不限于, 硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油 360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅酮油、以及其组合。

[0746] 另外, 该组合物可以包含磷脂。示例性磷脂包括, 但不限于, 二硬脂酰基磷脂酰胆碱 (DSPC)、二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱 (DMPC)、二棕榈酰基磷脂酰胆碱 (DPPC)、以及二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (DOPC)、1,2-二月桂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (二月桂酰基磷脂酰胆碱, DLPC)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱, DMPC)、1,2-二-十五酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (二-十五酰基磷脂酰胆碱, DPDP C)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (二棕榈酰基磷脂酰胆碱, DPPC)、1-肉豆蔻酰基-2-棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (1-肉豆蔻酰基-2-棕榈酰基磷脂酰胆碱, MP PC)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-[磷酸-Rac-(1-甘油)] (DMPG)、以及1,2-二肉豆蔻酰基-3-三甲基铵-丙烷。

[0747] 另外, 该组合物可以进一步包含聚合物。在此考虑的示例性聚合物包括但不限于, 纤维素聚合物和共聚物, 例如, 纤维素醚如甲基纤维素 (MC)、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、甲基羟基乙基纤维素 (MHEC)、甲基羟基丙基纤维素 (MHPC)、羧甲基纤维素 (CMC) 及其各种盐 (包括, 例如, 钠盐)、羟基乙基羧甲基纤维素 (HECMC) 及其各种盐、羧甲基羟基乙基纤维素 (CMHEC) 及其各种盐; 其他多糖和多糖衍生物如淀粉、葡聚糖、葡聚糖衍生物、壳聚糖、以及海藻酸及其各种盐; 卡拉胶、不同树胶, 包括黄原胶、瓜尔胶、阿拉伯树胶、刺槐桐树胶、茄替胶、魔芋胶、以及黄芪胶; 糖胺聚糖和蛋白聚糖, 如透明质酸及其盐; 蛋白质, 如明胶、胶原、白蛋白、以及纤维蛋白; 其他聚合物, 例如, 多羟基酸, 如聚丙交酯、聚乙交酯、聚(丙交酯-共-乙交酯) 以及聚(ϵ -己内酯-共-乙交酯)-, 羧乙烯基聚合物及其盐 (例如, 卡波姆)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚丙烯酸及其盐、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸/丙烯酰胺共聚物、聚环氧烷如聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚(环氧乙烷-环氧丙烷)、以及普郎尼克聚合物、聚氧乙烯 (聚乙二醇)、聚酸酐、聚乙烯醇、聚乙烯胺以及聚吡啶、聚乙二醇 (PEG) 聚合物, 如PEG化脂质 (例如, PEG-硬脂酸酯、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基 (聚乙二醇)-1000]、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基 (聚乙二醇)-2000]、以及1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基 (聚乙二醇)-5000])、共聚物及其盐。

[0748] 另外, 该组合物可以进一步包含乳化剂。示例性乳化剂包括, 但不限于, 聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇、聚乙烯醇、聚-N-乙烯吡咯烷酮及其共聚物、泊洛沙姆非离子型表面活性剂、中性水溶性多糖 (例如, 葡聚糖、聚蔗糖 (Ficoll)、纤维素)、非阳离子型聚(甲基)丙烯酸酯、非阳离子型聚丙烯酸酯, 如聚(甲基)丙烯酸及其酯类酰胺和羟烷基酰胺、天然乳化剂 (例如, 阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄芪胶、角叉菜属、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡以及卵磷脂)、胶状粘土 (例如膨润土[硅酸铝]和Veegum[硅酸镁铝])、长链氨基酸衍生物、高分子量醇类 (例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三乙酸甘油酯、乙二醇二硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯、以及丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波

姆(例如羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物、以及羧乙烯聚合物)、卡拉胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉末状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯[Tween20]、聚氧乙烯脱水山梨糖醇[Tween60]、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯[Tween80]、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯[Span40]、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯[Span60]、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯[Span65]、单油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯[Span80])、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯[Myrj45]、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯、以及Solutol)、蔗糖脂肪酸酯类、聚乙二醇脂肪酸酯类(例如Cremophor)、聚氧乙烯醚类(例如聚氧乙烯月桂基醚[Brij30])、聚(乙烯-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、普郎尼克F68、泊洛沙姆188、溴化十六烷基三甲基铵、氯化十六烷基吡啶、苯扎氯铵、多库酯钠等、和/或其组合。在具体实施方式中,乳化剂是胆固醇。

[0749] 另外,该组合物可以进一步包含载脂蛋白。之前研究已经报道,对于某种类型的材料来说,载脂蛋白E(ApoE)能够增强细胞摄取和基因沉默。参见,例如,阿金克,A.等人,使用内源性和外源性基于配体的机制的RNAi治疗剂的靶向递送。(Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms.)分子治疗学(Mol Ther.)18(7):第1357页至64页。在具体实施方式中,载脂蛋白是ApoA、ApoB、ApoC、ApoE、或ApoH、或其同种型。

[0750] 液体组合物包括乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆、以及酞剂。除了APPL之外,液体组合物还可以包含在本领域中常用的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(具体地说,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油以及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯类、及其混合物。除了惰性稀释剂,这些口服组合物还可以包含佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、以及芳香剂。

[0751] 可以根据已知技术,使用适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制可注射组合物,例如可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂也可以是在胃肠外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的可注射溶液、悬浮液或乳液,例如,作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的用于药用组合物或化妆品组合物的可接受的媒介物和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P.以及等渗氯化钠溶液。此外,常规采用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸(如油酸)用于可注射制剂的制备中。在具体实施方式中,这些颗粒悬浮在包含1%(w/v)羧甲基纤维素钠和0.1%(v/v)Tween80的载体流体中。可注射组合物可以(例如)通过经由细菌截留过滤器过滤、或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来进行灭菌,这些灭菌剂可以在使用之前溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0752] 用于直肠或阴道给药的组合物可以是呈栓剂的形式,这些栓剂可以通过以下方式制备:将这些颗粒与适合的无刺激性赋形剂或载体(如可可脂、聚乙二醇、或栓剂蜡)进行混合,这些赋形剂或载体在环境温度下是固体但在体温下是液体,并且因此在直肠或阴道腔中融化并释放这些颗粒。

[0753] 固体组合物包括胶囊、片剂、丸剂、粉末、以及颗粒剂。在这类固体组合物中,这些

颗粒与至少赋形剂和/或以下进行混合：a) 填充剂或增量剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、以及硅酸；b) 粘合剂，例如，羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、以及阿拉伯树胶；c) 湿润剂，如甘油；d) 崩解剂，如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、以及碳酸钠；e) 溶液阻滞剂，如石蜡；f) 吸收加速剂，如季铵化合物；g) 润湿剂，例如，鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；h) 吸收剂，如高岭土和膨润土；以及i) 润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、及其混合物。在胶囊、片剂以及丸剂的情况下，剂型还可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可以用作处于软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂，使用如乳糖或奶糖连同高分子量聚乙二醇等这类赋形剂。

[0754] 片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂、以及颗粒剂可以用包衣和外壳如肠溶包衣和药物配制领域熟知的其他包衣来进行制备。它们可以任选地包含遮光剂，并且还可以具有组合物，它们仅释放一种或多种活性成分，或优选地，在肠道的某一部分中，任选地以延迟的方式释放。可以使用的嵌入组合物的实例包括聚物质和蜡。

[0755] 相似类型的固体组合物也可以用作处于软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂，使用如乳糖或奶糖连同高分子量聚乙二醇等这类赋形剂。

[0756] 用于局部或透皮给药的组合物包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂、或贴剂。将APPL与赋形剂和任何需要的防腐剂或根据需要的缓冲剂进行混合。眼科配制品、耳滴剂、以及眼滴剂也可以考虑在本发明的范围内。

[0757] 除了APPL之外，这些软膏、糊剂、乳膏以及凝胶剂还可以包含赋形剂，如动物和植物脂肪、油类、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石、以及氧化锌，或其混合物。

[0758] 除了APPL之外，粉末和喷雾剂还可以包含赋形剂，如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙、以及聚酰胺粉末，或这些物质的混合物。喷雾剂可以另外地包含常规推进剂，如氯氟烃。

[0759] 透皮贴剂具有向体内提供化合物的受控递送的额外优势。这类剂型可以通过将这些微颗粒或纳米颗粒溶解或分散在适当的介质中来制备。还可以使用吸收增强剂来增加穿过皮肤的该化合物的通量。速率可以通过提供速率控制膜抑或通过将这些颗粒分散在聚合物基质或凝胶中来进行控制。

[0760] 药剂

[0761] 待由在此所描述的这些系统递送的药剂可以是治疗剂、诊断剂、或预防剂。待向受试者给予的任何化学化合物可以使用在此所描述的复合物、胶束、纳米颗粒、微颗粒、胶束、或脂质体来递送。该药剂可以是有机分子（例如，治疗剂、药物）、无机分子、核酸、蛋白质、氨基酸、肽、多肽、多核苷酸、靶向剂、同位素标记的有机或无机分子、疫苗、免疫剂等。

[0762] 在具体实施方式中，这些药剂是具有药物活性的有机分子，例如，药物。在具体实施方式中，该药物是抗生素、抗病毒剂、麻醉剂、甾体剂、抗炎剂、抗肿瘤剂、抗癌剂、抗原、疫苗、抗体、减充血药、抗高血压剂、镇静剂、节育剂、促孕剂、抗胆碱能剂、镇痛剂、抗抑郁剂、抗精神病药、 β -肾上腺素能阻滞剂、利尿剂、心血管活性剂、血管活性剂、非甾体抗炎剂、营养剂等。

[0763] 在本发明的具体实施方式中，待递送的药剂可以是多种药剂的混合物。

[0764] 诊断剂包括气体；金属；正电子发射断层摄影术（PET）、计算机辅助断层摄影术

(CAT)、单光子发射计算机断层摄影术、x-射线、荧光镜透视检查、以及磁共振成像(MRI)中所使用的可商购的成像剂;以及造影剂。用于用作MRI中的造影剂的适合的材料实例包括钆螯合物、以及铁、镁、锰、铜、以及铬。适用于CAT和x-射线成像的材料实例包括基于碘的材料。

[0765] 治疗剂和预防剂包括但不限于,抗生素、营养补充剂、以及疫苗。疫苗可以包括分离的蛋白质或肽、灭活的生物体和病毒、死的生物体和病毒、遗传改变的生物体或病毒、以及细胞提取物。治疗剂和预防剂可以与白细胞介素、干扰素、细胞因子、以及佐剂如霍乱毒素、明矾、弗氏佐剂等组合。预防剂包括以下这类细菌生物体的抗原:如肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、化脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、单核细胞增生李斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*)、炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)、破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)、肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)、淋病奈瑟菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、变异链球菌(*Streptococcus mutans*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)、副流感嗜血杆菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、百日咳博德特菌(*Bordetella pertussis*)、土拉热弗朗西丝菌(*Francisella tularensis*)、鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)、霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、梅毒密螺旋体(*Treponema pallidum*)、问号钩端螺旋体(*Leptospira interrogans*)、伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、空肠弯曲杆菌(*Camphylobacter jejuni*)等;以下这类病毒的抗原:如痘疮、甲型流感和乙型流感、呼吸道合胞体病毒、副流感、麻疹、HIV、水痘-带状疱疹、1型和2型单纯性疱疹、巨细胞病毒、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)、轮状病毒、鼻病毒、腺病毒、乳头瘤病毒、脊髓灰质炎病毒、腮腺炎、狂犬病、风疹、柯萨奇病毒(coxsackieviruses)、马脑炎(equine encephalitis)、日本脑炎、黄热病、里夫特裂谷热(Rift Valley fever)、甲型、乙型、丙型、丁型以及戊型肝炎病毒等;以下真菌、原生动物、以及寄生虫生物体的抗原:如新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、星形诺卡氏菌(*Nocardia asteroides*)、立氏立克次氏体(*Rickettsia Rickettsii*)、斑疹伤寒立克次氏体(*Rickettsia typhi*)、肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)、鹦鹉热衣原体(*Chlamydia psittaci*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)、布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)、痢疾阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、鼠弓形体(*Toxoplasma gondii*)、阴道滴虫(*Trichomonas vaginalis*)、曼氏裂体吸虫(*Schistosoma mansoni*)等。这些抗原可以是呈完整灭活生物体、肽、蛋白质、糖蛋白、碳水化合物、或其组合的形式。

[0766] 靶向剂

[0767] 因为经常希望靶向特定细胞、细胞的集合、或组织、所以APPL、以及由其制备的复合物、脂质体、胶束、微颗粒、皮颗粒以及纳米颗粒可以被修饰以包含靶向剂或靶向区。例

如,APPL骨架可以包含靶向区。靶向特定细胞的多种药剂或区是本领域已知的。参见,例如,柯顿(Cotten)等人,酶学方法(Methods Enzym.) 217:618,1993。靶向剂可以包含于整个颗粒中或可以是仅在表面上。靶向剂可以是蛋白质、肽、碳水化合物、糖蛋白、脂质、小分子、核酸等。靶向剂可以用于靶向特定细胞或组织,或可以用于促进颗粒的内吞或吞噬。靶向剂的实例包括但不限于,抗体、抗体的片段、低密度脂蛋白(LDL)、转铁蛋白、脱唾液酸糖蛋白(asialycoproteins)、人免疫缺陷病毒(HIV)的gp120包膜蛋白、碳水化合物、受体配体、唾液酸、适体等。如果靶向剂包含于整个颗粒中,那么靶向剂可以包含于用于形成这些颗粒的混合物中。如果靶向剂仅是在表面上,那么靶向剂可以使用标准化学技术与所形成的颗粒缔合(即,通过共价、疏水性、氢键合、范德华力、或其他相互作用)。

[0768] 多核苷酸复合物

[0769] 本发明考虑APPL特别适用于多核苷酸的给药中。例如,APPL包含仲胺或叔胺,并且虽然这些胺是位阻的,但它们可供用于与多核苷酸(例如,DNA、RNA、DNA和/或RNA的合成类似物、DNA/RNA杂合体等)非共价相互作用。多核苷酸或其衍生物在适于形成多核苷酸/APPL非共价复合物的条件下与APPL相接触。APPL与多核苷酸的相互作用被认为至少部分地防止多核苷酸的降解。通过中和多核苷酸的骨架上的电荷,中性或稍微带正电荷的复合物还能够更容易地穿过细胞的疏水性膜(例如,胞浆、溶酶体、内涵体、核)。在具体实施方式中,复合物是稍微带正电荷的。在具体实施方式中,复合物具有 ζ -正电势。在具体实施方式中, ζ -电势是在0与+30之间。

[0770] 在一方面,提供一种将多核苷酸递送至生物细胞的方法,该方法包括提供包含APPL或其盐和多核苷酸的组合物;并且将该组合物在足以有助于该多核苷酸递送至该生物细胞的内部中的条件下暴露于该生物细胞;其中该APPL是氨基酸、线性或环状肽、或线性或环状多肽、或其结构异构体,其中该APPL的氨基或酰胺基与具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团共轭。在具体实施方式中,该方法是体内方法。在具体实施方式中,该方法是体外方法。

[0771] APPL可以被至少部分地提供为盐(例如,质子化的),以便与带负电荷的多核苷酸形成复合物。在具体实施方式中,多核苷酸/APPL复合物形成适用于将多核苷酸递送至细胞的颗粒。在具体实施方式中,多于APPL可以与多核苷酸分子缔合。例如,该复合物可以包含与多核苷酸分子缔合的1至100个APPL、1至1000个APPL、10至1000个APPL、或100至10,000个APPL。

[0772] 增加氮:磷酸酯比例已经显示通过增加核酸结合正面地影响遗传物质的递送,并且通过增加毒性负面地影响递送。参见,例如,因卡尼(Incani)等人,软物质(Soft Matter) (2010) 6:2124-2138。在具体实施方式中,氮:磷酸酯比例(即,APPL中存在的氨基与多核苷酸中存在的磷酸酯基之间的比例)是在约10:1(含)至约50:1(含)之间。在具体实施方式中,氮磷酸酯比例是在约10:1(含)至约45:1(含)之间、约15:1(含)至约45:1(含)之间、或约20:1(含)至约40:1(含)之间。在具体实施方式中,APPL:多核苷酸质量比是在约10:1(含)至约20:1(含)之间。在具体实施方式中,APPL:多核苷酸质量比是约15:1。在具体实施方式中,APPL:多核苷酸摩尔比是在约10:1(含)至约400:1(含)之间。在具体实施方式中,APPL:多核苷酸摩尔比是在约10:1(含)至约350:1(含)之间、约15:1(含)至约300:1(含)之间、或约20:1(含)至约250:1(含)之间。

[0773] 在具体实施方式中,该复合物可以形成颗粒。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从10至500微米的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从10至1200微米的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从50至150微米的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从10至500nm的范围,在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从10至1200nm的范围,并且在具体实施方式中从50至150nm。如以下所描述,这些颗粒可以与靶向剂缔合。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从10至500pm的范围,在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从10至1200pm的范围,并且在具体实施方式中从50至150pm。如以下所描述,这些颗粒可以与靶向剂缔合。薄膜构造被精确地设计并且可以被控制至1nm精度,具有从1至150000nm的范围并且对其分子组成具有明确的了解。

[0774] 多核苷酸可以是复合的、由APPL封装的、或包含于包含APPL的组合物中。多核苷酸可以是任何核酸,包括但不限于, RNA和DNA。在具体实施方式中,多核苷酸是DNA。在具体实施方式中,多核苷酸是RNA。在具体实施方式中,在将RNA递送至细胞中之后, RNA能够干扰生物细胞中的特异性基因的表达。

[0775] 在具体实施方式中,多核苷酸是进行RNA干扰(RNAi)的RNA。RNAi的现象在(例如)以下参考文献中进行了更详细的讨论:巴希尔(Elbashir)等人,2001,基因与发育(Genes Dev.),15:188;法耶等人,1998,自然,391:806;达巴拉(Tabara)等人,1999,细胞(Cell),99:123;哈蒙德(Hammond)等人,自然,2000,404:293;扎莫拉等人,2000,细胞,101:25;查克拉博蒂(Chakraborty),2007,药靶研究最新进展(Curr. Drug Targets),8:469;以及莫里斯(Morris)和罗西(Rossi),2006,基因治疗(Gene Ther.),13:553。在具体实施方式中,多核苷酸是dsRNA(双链RNA)。在具体实施方式中,多核苷酸是siRNA(短干扰RNA)。在具体实施方式中,多核苷酸是shRNA(短发夹RNA)。在具体实施方式中,多核苷酸是miRNA(微小RNA)。微小RNA(miRNA)是在长度上具有约21至23个核苷酸的基因组编码的非编码RNA,其帮助调控基因表达,特别是在发育过程中。参见,例如,巴特尔(Bartel),2004,细胞,116:281;诺威纳(Novina)和夏普(Sharp),2004,自然,430:161;以及美国专利公开2005/0059005;还在王(Wang)和李(Li),2007,生物科学前沿(Front. Biosci.),12:3975中有评述;以及赵(Zhao),2007,生物化学科学前沿(Trends Biochem. Sci.),32:189。在具体实施方式中,多核苷酸是反义RNA。

[0776] 在具体实施方式中,多核苷酸可以被提供为反义剂或RNA干扰(RNAi)。参见,例如,法耶等人,自然,391:806-811,1998。反义疗法意指包括,例如,单链或双链寡核苷酸或其衍生物的给予或原位提供,这些核苷酸或其衍生物在细胞条件下与细胞mRNA和/或基因组DNA、或其突变体特异性地杂交(例如,结合),以便抑制所编码的蛋白质的表达,例如通过抑制转录和/或翻译。参见,例如,克鲁克(Crooke)“反义药物的分子作用机制(Molecular mechanisms of action of antisense drugs)”生物化学与生物物理学报(Biochim. Biophys. Acta) 1489(1):31-44,1999;克鲁克“评估抗增生反义药物的作用机制(Evaluating the mechanism of action of antiproliferative antisense drugs)”反义核酸药物研发(Antisense Nucleic Acid Drug Dev.) 10(2):123-126,讨论127,2000;酶学方法(Methods in Enzymology)第313卷至第314卷,1999。结合可以是通常碱基对互补,或者例如,在与DNA双链体结合的情况下,通过双螺旋的大沟中的特异性相互作用(即,三股螺旋形成)。参见,例如,陈(Chan)等人,分子医学杂志(J. Mol. Med.) 75(4):267-282,

1997。

[0777] 在一些实施方式中,可以使用大量可供使用的算法中的一种或多种来设计和/或预测dsRNA、siRNA、shRNA、miRNA、反义RNA、和/或RNAi。仅举几个实例,可以利用以下资源来设计和/或预测多核苷酸:在Alnylum在线、Dharmacon在线、OligoEngine在线、Molecular在线、Ambion在线、BioPredsi在线、RNAi Web在线、Chang Bioscience在线、Invitrogen在线、Lenti Web在线、GenScript在线、Protocol在线所见的算法;雷诺兹 (Reynolds) 等人,2004,自然生物技术 (Nat.Biotechnol.),22:326;内藤 (Naito) 等人,2006,核酸研究 (Nucleic Acids Res.),34:W448;李 (Li) 等人,2007,RNA,13:1765;姚 (Yiu) 等人,2005,生物信息学 (Bioinformatics),21:144;以及贾 (Jia) 等人,2006,BMC生物信息学,7:271。

[0778] 这些多核苷酸可以具有任何大小或序列,并且它们可以是单链的或双链的。在具体实施方式中,这些多核苷酸大于100个碱基对长。在具体实施方式中,这些多核苷酸大于1000个碱基对长,并且可以大于10,000个碱基对长。多核苷酸任选地进行纯化并且是基本上纯的。在具体实施方式中,多核苷酸纯度大于50%,在具体实施方式中纯度大于75%,并且在具体实施方式中纯度大于95%。多核苷酸可以通过本领域已知的任何方式来提供。在具体实施方式中,多核苷酸已经使用重组技术进行了工程化。参见,例如,奥苏贝尔 (Ausubel) 等人,当代分子生物学实验指南 (Current Protocols in Molecular Biology) (约翰威立国际出版公司,纽约,1999);分子克隆:实验室手册 (Molecular Cloning: A Laboratory Manual),第二版,由萨布鲁克 (Sambrook)、氟里契 (Fritsch) 以及马尼亚蒂斯 (Maniatis) 编辑 (冷泉港实验室出版社 (ColdSpring Harbor Laboratory Press):1989)。多核苷酸还可以从天然来源获得,并且从通常在自然中发现的污染组分进行纯化。多核苷酸还可以在实验室中化学地合成。在具体实施方式中,多核苷酸是使用标准固相化学合成的。

[0779] 多核苷酸可以通过化学或生物方式进行修饰。在具体实施方式中,这些修饰造成多核苷酸的稳定性增加。修饰包括甲基化、磷酸化、封端等。

[0780] 还可以在本发明中使用多核苷酸的衍生物。这些衍生物包括多核苷酸的碱基、糖、和/或磷酸键联中的修饰。修饰的碱基包括但不限于,在以下核苷类似物中发现的那些:2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、肌苷、吡咯并-嘧啶、3-甲基腺苷、5-甲基胞苷、C5-溴尿苷、C5-氟尿苷、C5-碘尿苷、C5-丙炔基-尿苷、C5-丙炔基-胞苷、C5-甲基胞苷、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氧代腺苷、8-氧代鸟苷、0(6)-甲基鸟嘌呤、以及2-硫代胞苷。修饰的糖包括但不限于,2'-氟代核糖、核糖、2'-脱氧核糖,3'-叠氮基-2',3'-双脱氧核糖、2',3'-双脱氧核糖、阿拉伯糖 (核糖的2'-差向异构体)、无环糖、以及己糖。核苷可以通过与在天然发生的DNA和RNA中发现的磷酸二酯键联不同的键联串连在一起。修饰的键联包括但不限于,硫代磷酸酯键联和5'-N-亚磷酰胺键联。可以在单个多核苷酸中使用不同修饰的组合。这些修饰的多核苷酸可以通过本领域已知的任何方式来提供;然而,如本领域的普通技术人员将会理解,这些修饰的多核苷酸可以在体外使用合成化学来进行制备。

[0781] 待递送的多核苷酸可以是呈任何形式。例如,多核苷酸可以是环状质粒、线性化质粒、粘粒、病毒基因组、修饰的病毒基因组、人工染色体等。

[0782] 多核苷酸可以具有任何序列。在具体实施方式中,多核苷酸编码蛋白质或肽。这些编码的蛋白质可以是酶、结构蛋白、受体、可溶性受体、离子通道、药物活性蛋白、细胞因子、

白细胞介素、抗体、抗体片段、抗原、凝结因子、白蛋白、生长因子、激素、胰岛素等。多核苷酸还可以包含调控区以便控制基因的表达。这些调控区可以包括但不限于,启动子、增强子元件、抑制子元件、TATA盒、核糖体结合位点、转录终止位点等。在具体实施方式中,多核苷酸不旨在编码蛋白质。例如,多核苷酸可以用于修复被转染的细胞的基因组中的错误。

[0783] 在具体实施方式中,待递送的多核苷酸包含编码抗原肽或蛋白质的序列。含有这些多核苷酸的纳米颗粒可以被递送至个体来诱导免疫应答,该免疫应答足以降低随后感染的机会和/或减轻与这种感染相关的症状。这些疫苗的多核苷酸可以与白细胞介素、干扰素、细胞因子、以及佐剂如霍乱毒素、明矾、弗氏佐剂等组合。大量佐剂化合物是已知的;许多这类化合物的有用的纲目由美国国立卫生研究院制备。参见,例如,艾莉森(Allison)生物标准化发展(Dev.Biol.Stand.)92:3-11,1998;温克勒斯(Unkeless)等人,免疫学年报(Annu.Rev.Immunol.)6:251-281,1998;以及菲利普斯(Phillips)等人,疫苗(Vaccine)10:151-158,1992。

[0784] 由多核苷酸编码的抗原蛋白质或肽可以来源于以下这类细菌生物体:如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、化脓链球菌、白喉棒状杆菌、单核细胞增生李斯特氏菌、炭疽杆菌、破伤风梭菌、肉毒梭菌、产气荚膜梭菌、脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌、变异链球菌、铜绿假单胞菌、伤寒沙门菌、副流感嗜血杆菌、百日咳博德特菌、土拉热弗朗西丝菌、鼠疫耶尔森菌、霍乱弧菌、嗜肺军团菌、结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌、梅毒密螺旋体、问号钩端螺旋体、伯氏疏螺旋体、空肠弯曲杆菌等;来自以下这类病毒:如痘疮、甲型流感和乙型流感、呼吸道合胞体病毒、副流感、麻疹、HIV、水痘-带状疱疹、1型和2型单纯性疱疹、巨细胞病毒、埃-巴二氏病毒、轮状病毒、鼻病毒、腺病毒、乳头瘤病毒、脊髓灰质炎病毒、腮腺炎、狂犬病、风疹、柯萨奇病毒、马脑炎、日本脑炎、黄热病、里夫特裂谷热、甲型、乙型、丙型、丁型以及戊型肝炎病毒等;以及来自以下这类真菌、原生动物、以及寄生虫生物体:如新型隐球菌、荚膜组织胞浆菌、白色念珠菌、热带念珠菌、星形诺卡氏菌、立氏立克次氏体、斑疹伤寒立克次氏体、肺炎支原体、鹦鹉热衣原体、沙眼衣原体、恶性疟原虫、布氏锥虫、痢疾阿米巴、鼠弓形体、阴道滴虫、曼氏裂体吸虫等。

[0785] 颗粒

[0786] 本发明还考虑适用作递送装置的APPL。APPL具有一些特性,这些特性使得它们特别适合用于递送,这些特性包括:1) APPL复合并且“保护”不稳定的药剂的能力;2) 缓冲内涵体中的pH的能力;3) 充当“质子海绵”并且引起内涵体分解作用的能力;以及4) 中和带负电荷的药剂上的电荷的能力。

[0787] 在具体实施方式中,APPL用于形成含有待递送的药剂的颗粒。APPL可以用于封装以下药剂,包括但不限于,有机分子(例如,胆固醇、药物)、无机分子、核酸、蛋白质、肽、多核苷酸、靶向剂、同位素标记的有机或无机分子、疫苗、免疫剂等。其他示例性药剂在此进行更详细的描述。这些颗粒可以包含其他材料如聚合物(例如,合成聚合物(例如,PEG、PLGA)、天然聚合物(例如,磷脂))。在具体实施方式中,APPL与一种或多种药剂(例如,胆固醇)和/或一种或多种其他材料(例如,聚合物)混合。

[0788] 在具体实施方式中,这些颗粒的直径在1微米至1,000微米之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从1微米至100微米之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从1微米至10微米之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从10微米至

100微米之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从100微米至1,000微米之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒在从1至5微米的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从1nm至1,000nm之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从1nm至100nm之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从1nm至10nm之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从10nm至100nm之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从100nm至1,000nm之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒在从1nm至5nm的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从1pm至1,000pm之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从1pm至100pm之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从1pm至10pm之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从10pm至100pm之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒的直径在从100pm至1,000pm之间的范围。在具体实施方式中,这些颗粒在从1pm至5pm的范围。

[0789] 这些颗粒可以使用本领域已知的任何方法来制备。这些包括但不限于,喷雾干燥、单和双乳液溶剂蒸发、溶剂萃取、相分离、简单和复杂凝聚、以及本领域的普通技术人员熟知的其他方法。在具体实施方式中,制备这些颗粒的方法是双乳液工艺和喷雾干燥。可以改变在制备这些颗粒中使用的条件以产生具有所希望的大小或特性(例如,疏水性、亲水性、外部形态、“粘性”、形状等)的颗粒。制备颗粒的方法和所使用的条件(例如,溶剂、温度、浓度、空气流速等)还可以取决于待封装的药剂和/或基质的组成。

[0790] 为制备递送封装的药剂用的颗粒所开发的方法在文献中进行描述。参见,例如,多布罗夫, M. (Doubrow, M.) 编辑,“医药中的微胶囊和纳米颗粒 (Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy)”, CRC出版社,博卡拉顿 (Boca Raton), 1992; 马西威兹 (Mathiowitz) 和兰格 (Langer), 控释杂志 (J. Controlled Release) 5:13-22, 1987; 马西威兹等人, 反应性聚合物 (Reactive Polymers), 6:275-283, 1987; 马西威兹等人, 应用聚合物科学杂志 (J. Appl. Polymer Sci.), 35:755-774, 1988。

[0791] 如果通过任何以上方法制备的这些颗粒具有在所希望的范围之外的大小范围,那么可以例如使用筛网来确定颗粒大小。这些颗粒还可以是被涂覆的。在具体实施方式中,这些颗粒涂覆有靶向剂。在其他实施方式中,对这些颗粒进行涂覆以实现令人希望的表面特性(例如,特定电荷)。

[0792] 胶束和脂质体

[0793] 本发明进一步考虑APPL在胶束或脂质体的制备中的用途。任何药剂可以进一步包含于胶束或脂质体中。胶束和脂质体特别适用于递送疏水性药剂如疏水性小分子。当胶束或脂质体与多核苷酸复合(例如,封装或覆盖)时,它还被称为“脂质体复合物”。用于制备胶束和脂质体的许多技术是本领域已知的,并且任何这种方法可以与APPL一起使用来制备胶束和脂质体。

[0794] 在具体实施方式中,脂质体是通过自发组装形成的。在其他实施方式中,脂质体是在脂质薄膜或脂质饼状物水合并且脂质结晶双层的堆叠变成流体并且溶胀时形成。水合的脂质薄片在搅拌过程中脱离并且自封闭以形成大的多层囊泡(LMV)。这防止水与双层的烃核心在边缘处的相互作用。一旦这些颗粒已经形成,降低颗粒的大小便可以通过输入声能(超声处理)或机械能(挤出)来进行修改。参见,例如,纳米科学和纳米技术百科全书 (Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology) 中瓦尔德, P. (Walde, P.) “囊泡(脂

质体)的制备”;纳尔瓦,H.S. (Nalwa,H.S.)编辑,美国科学出版社(American Scientific Publishers):洛杉矶(Los Angeles),2004;第9卷,第43至79页;思卓卡(Szoka)等人,“脂质囊泡(脂质体)的比较特性和制备方法(Comparative Properties and Methods of Preparation of Lipid Vesicles(Liposomes))”生物物理与生物工程年鉴(Ann.Rev.Biophys.Bioeng.)9:467-508,1980;其各自结合在此。脂质体的制备涉及制备用于水合的APPL、在搅拌下使APPL水合、并且确定囊泡的大小以便实现脂质体的均匀分布。首先将APPL溶解于有机溶剂中以便确保APPL的均匀混合物。然后去除该溶剂以形成聚合物衍生的薄膜。通过将小瓶或烧瓶放置在真空泵上过夜来充分干燥这一聚合物衍生的薄膜以去除残留有机溶剂。通过添加水性介质并且搅拌混合物来完成该聚合物衍生的薄膜的水合。使用声能破坏LMV悬浮液典型地产生具有在15nm至50nm范围中的直径的的小的单层囊泡(SUV)。脂质挤出是这样的技术,其中脂质/聚合物悬浮液被迫通过具有确定的孔径大小的聚碳酸酯过滤器,以得到具有接近所使用的过滤器的孔径大小的直径的颗粒。通过具有100nm孔径的过滤器的挤出典型地产生具有120nm至140nm的平均直径的大的单层聚合物衍生的囊泡(LUV)。在具体实施方式中,脂质体中APPL的量在从30mol%至80mol%的范围,在具体实施方式中40mol%至70mol%,并且在具体实施方式中60mol%至70mol%。在具体实施方式中,所采用的APPL进一步复合药剂,如DNA和RNA。在这类实施方式中,脂质体的应用是多核苷酸的递送。

[0795] 以下科学论文描述了用于制备脂质体和胶束的其他方法:纳朗(Narang)等人,“用于在分裂细胞和非分裂细胞中非病毒基因转移的具有增加的DNA结合亲和力的阳离子脂质(Cationic Lipids with Increased DNA Binding Affinity for Nonviral Gene Transfer in Dividing and Nondividing Cells)”生物共轭化学(Bioconjugate Chem.)16:156-68,2005;霍夫兰德(Hofland)等人,“用于基因转移的稳定的阳离子脂质/DNA复合物的形成(Formation of stable cationic lipid/DNA complexes for gene transfer)”美国科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)93:7305-7309,1996年七月;毕克(BYk)等人,“用于DNA转移的新颖的阳离子脂质的合成、活性、以及结构——活性关系研究(Synthesis, Activity, and Structure—Activity Relationship Studies of Novel Cationic Lipids for DNA Transfer)”医药化学杂志(J.Med.Chem.)41(2):224-235,1998;吴(Wu)等人,“作为用于构建新的DNA递送剂的新颖方法的阳离子脂质聚合(Cationic Lipid Polymerization as a Novel Approach for Constructing New DNA Delivery Agents)”生物共轭化学12:251-57,2001;卢科亚诺夫(Lukyanov)等人,“作为用于水溶性差的药物的递送系统的来自水溶性聚合物的脂质衍生物的胶束(Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs)”先进药物递送评论(Advanced Drug Delivery Reviews)56:1273-1289,2004;特朗尚(Tranchant)等人,“通过阳离子脂质递送质粒的物理化学优化(Physicochemical optimisation of plasmid delivery by cationic lipids)”基因医学杂志(J.Gene Med.)6:S24-S35,2004;万巴伦(van Balen)等人,“脂质体/水亲脂性:方法、信息含量、以及药物应用(Liposome/Water Lipophilicity:Methods, Information Content, and Pharmaceutical Applications)”医药研究评论(Medicinal Research Rev.)24(3):299-324,2004。

[0796] 治疗方法

[0797] 据估计,超过10,000种人类疾病是由遗传病症引起的,遗传病症是基因或染色体中的异常。参见,例如,麦克莱伦 (McClellan) J.和M.C.金 (M.C.King),人类疾病中的遗传异质性 (Genetic heterogeneity in human disease.) 细胞141 (2):第210-7页;利特曼, S.A. (Leachman, S.A.) 等人,用于显性遗传皮肤病症包括先天性厚甲症的治疗性 siRNA (Therapeutic siRNAs for dominant genetic skin disorders including pachyonychia congenita.) 皮肤病科学杂志 (J Dermatol Sci) 2008.51 (3):第151-7页。许多这些疾病是致命性的,如癌症、严重高胆固醇血症、以及家族性淀粉样变性多神经病 (familial amyloidotic polyneuropathy)。参见,例如,弗兰克-卡曼耐特斯基, M. (Frank-Kamenetsky, M.) 等人,靶向 PCSK9 的治疗性 RNAi 急性降低啮齿动物中的血浆胆固醇和非人灵长类动物中的 LDL 胆固醇 (Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in Rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates.) 美国科学院院刊, 2008.105 (33):第11915-20页;科埃略, T. (Coelho, T.), 家族性淀粉样多神经病:遗传学和治疗中的新发展 (Familial amyloid polyneuropathy: new developments in genetics and treatment.) 神经病学当前观点 (Curr Opin Neurol) 1996.9 (5):第355-9页。由于法耶和梅洛的经由 RNA 干扰 (RNAi) 使基因表达沉默的发现 (法耶, A. 等人,在秀丽隐杆线虫中通过双链 RNA 进行的有效和特异性遗传干扰 (Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*.) 自然, 1998.391 (6669):第806-11页), 已经存在朝向开发用于人类中的 RNAi 的治疗性应用的大量努力。参见,例如,戴维斯, M.E., 经由自组装的基于环糊精聚合物的纳米颗粒的人类中 siRNA 的第一个靶向递送:从概念至临床 (The first targeted delivery of siRNA in humans via a self-assembling, cyclodextrin polymer-based nanoparticle: from concept to clinic.) 分子药剂学 (Mol Pharm), 2009.6 (3):第659-68页;怀特海德, K.A.、R. 兰格、以及 D.G. 安德森 (D.G. Anderson), 敲除屏障: siRNA 递送的进展 (Knocking down barriers: advances in siRNA delivery.) 自然评论:药物发现 (Nat. Rev. Drug Discovery), 2009.8 (2):第129-138页;塔恩 S.J. (Tan, S.J.) 等人,用于 siRNA 递送的工程化的纳米载体 (Engineering Nanocarriers for siRNA Delivery.) 小 (Small.) 7 (7):第841-56页;卡斯塔诺特, D. (Castanotto, D.) 和 J.J. 罗西,基于 RNA 干扰的治疗剂的前景和缺陷 (The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics.) 自然, 2009.457 (7228):第426-33页;陈, Y. 和 L. 黄,通过非病毒载体的肿瘤靶向的 siRNA 递送:安全和有效的癌症疗法 (Tumor-targeted delivery of siRNA by non-viral vector: safe and effective cancer therapy.) 药物递送专家评论 (Expert Opin Drug Deliv), 2008.5 (12):第1301-11页;温斯坦, S. 和 D. 皮尔, RNAi 纳米医药:免疫系统内的挑战和机遇 (RNAi nanomedicines: challenges and opportunities within the immune system.) 纳米技术 (Nanotechnology.) 21 (23):第232001页;芬斯克, D.B. (Fenske, D.B.) 和 P.R. 卡利斯 (P.R. Cullis), 脂质体纳米医药 (Liposomal nanomedicines.) 药物递送专家评论, 2008.5 (1):第25-44页;以及蒂埃尔, K.W. (Thiel, K.W.) 和 P.H. 吉安格兰 (P.H. Giangrande), DNA 和 RNA 适体的治疗性应用 (Therapeutic applications of DNA and RNA aptamers.) 寡核苷酸, 2009.19 (3):第209-22页。当前,存在正在进行或已经完成的涉及 siRNA 治疗剂的超过 20

个临床试验,这些临床试验已经显示用于不同疾病的治疗的有前景的结果。参见,例如,伯内特,J.C. (Burnett,J.C.)、J.J.罗西以及K.蒂曼(K.Tiemann),siRNA/shRNA治疗剂在临床试验中的当前进展(Current progress of siRNA/shRNA therapeutics in clinical trials.) 生物技术杂志(Biotechnol J.) 6(9):第1130-46页。然而,siRNA的有效和安全的递送仍然是siRNA治疗剂的发展中的关键挑战。参见,例如,胡里亚诺,R. (Juliano,R.) 等人,用反义和siRNA寡核苷酸治疗的生物障碍(Biological barriers to therapy with antisense and siRNA oligonucleotides.) 分子药剂学,2009.6(3):第686-95页。

[0798] 因此,在另一方面,提供使用APPL(例如)用于治疗受试者所患有的疾病、病症或病状的方法。考虑APPL将适用于治疗多种疾病、病症、或病状,尤其是用于递送适用于治疗该具体疾病、病症或病状的药剂的系统。“疾病”、“病症”以及“病状”在此可互换地使用。在具体实施方式中,受试者所患有的疾病、病症或病状是由该受试者的基因或染色体中的异常引起的。

[0799] 例如,在一个实施方式中,提供治疗受试者所患有的疾病、病症、或病状的方法,该方法包括向有需要的受试者给予有效量的包含APPL或其盐的组合物。所考虑的示例性疾病、病症、或病状包括但不限于,增生性病症、炎性病症、自身免疫性病症、疼痛病状、肝病、以及淀粉样神经病。

[0800] 如在此所用,“活性成分”是引出所希望的生物应答的任何药剂。例如,APPL可以是该组合物中的活性成分。如在此所描述的其他药剂(例如,治疗剂)也可以被分类为活性成分。在具体实施方式中,该组合物除APPL之外还进一步包含适用于治疗该疾病、病症、或病状的治疗剂。在具体实施方式中,APPL封装该其他(治疗)药剂。在具体实施方式中,APPL和该其他(治疗)剂形成颗粒(例如,纳米颗粒、微颗粒、胶束、脂质体、脂质体复合物)。

[0801] 在具体实施方式中,该病状是增生性病症,并且在具体实施方式中,该组合物进一步包含抗癌剂。示例性增生性疾病包括但不限于,肿瘤、良性肿瘤、恶性前肿瘤(原位癌)、以及恶性肿瘤(癌症)。

[0802] 示例性癌症包括但不限于,听神经瘤、腺癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤)、阑尾癌、良性单克隆丙种球蛋白病、胆管癌(例如,胆管细胞癌)、膀胱癌、乳癌(例如,乳房腺癌、乳房乳头状癌、乳腺癌、乳房髓样癌)、脑癌(例如,脑膜瘤;神经胶质瘤,例如,星形胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤;成神经管细胞瘤)、支气管癌、类癌肿瘤、宫颈癌(例如,宫颈腺癌)、绒毛膜癌、脊索瘤、颅咽管瘤、结肠直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结肠直肠腺癌)、上皮癌瘤、室管膜瘤、内皮肉瘤(例如,卡波济氏肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤)、子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤)、食道癌(例如,食道腺癌、巴雷特腺癌)、尤因氏肉瘤、眼癌(例如,眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤)、家族性嗜酸性粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌(例如,胃腺癌)、胃肠道间质瘤(GIST)、头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌(OSCC)、喉癌(例如,喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌))、造血细胞癌(例如,白血病,如急性淋巴细胞性白血病(ALL)(例如,B细胞性ALL、T细胞性ALL)、急性粒细胞性白血病(AML)(例如,B细胞性AML、T细胞性AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)(例如,B细胞性CML、T细胞性CML)、以及慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(例如,B细胞性CLL、T细胞性CLL);淋巴瘤如霍奇金氏淋巴瘤(HL)(例如,B细胞性HL、T细胞性HL)和非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞性NHL如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤

(DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤 (CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤 (例如, 粘膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤、结节性边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵膈B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤 (即, “瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症”)、毛细胞白血病 (HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤和原发性中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤; 以及T细胞性 NHL, 如前体T淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) (例如, 皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL) (例如, 蕈样真菌病、塞扎莱综合征)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结外天然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤); 如以上所描述的一种或多种白血病的混合; 以及多发性骨髓瘤 (MM)、重链病 (例如, α 链病、 γ 链病、 μ 链病)、成血管细胞瘤、炎性肌纤维母细胞肿瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌 (例如, 肾母细胞瘤又称为维尔姆斯氏肿瘤、肾细胞癌)、肝癌 (例如, 肝细胞癌 (HCC)、恶性肝细胞瘤)、肺癌 (例如, 支气管癌、小细胞肺癌 (SCLC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肺腺癌)、平滑肌肉瘤 (LMS)、肥大细胞增多症 (例如, 全身性肥大细胞增多症)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、间皮瘤、骨髓增生性病症 (MPD) (例如, 真性红细胞增多症 (PV)、原发性血小板增多症 (ET)、原因不明的骨髓组织增生 (AMM) 又称为骨髓纤维变性 (MF)、慢性特发性骨髓纤维变性、慢性粒细胞性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞性白血病 (CNL)、嗜酸细胞过多综合征 (HES))、成神经细胞瘤、神经纤维瘤 (例如1型或2型神经纤维瘤病 (NF)、神经鞘瘤)、神经内分泌癌 (例如胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NET)、类癌瘤)、骨肉瘤、卵巢癌 (例如, 囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌)、乳头状腺癌、胰腺癌 (例如胰腺腺癌、导管内乳头状粘液性肿瘤 (IPMN)、胰岛细胞肿瘤)、阴茎癌 (例如, 阴茎和阴囊的佩吉特氏病)、松果体瘤、原始神经外胚层肿瘤 (PNT)、前列腺癌 (例如前列腺腺癌)、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌 (例如, 鳞状细胞癌 (SCC)、角化棘皮瘤 (KA)、黑色素瘤、基底细胞癌 (BCC))、小肠癌 (例如, 阑尾癌)、软组织肉瘤 (例如, 恶性纤维组织细胞瘤 (MFH)、脂肪肉瘤、恶性周围神经鞘瘤 (MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤)、皮脂腺癌瘤、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌 (例如, 精原细胞瘤、睾丸胚胎性癌)、甲状腺癌 (例如, 甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌 (PTC)、甲状腺髓样癌)、尿道癌、阴道癌以及外阴癌 (例如, 外阴的佩吉特氏病)。

[0803] 抗癌剂涵盖生物治疗抗癌剂以及化学治疗剂。

[0804] 示例性生物治疗抗癌剂包括但不限于, 干扰素、细胞因子 (例如, 肿瘤坏死因子、干扰素 α 、干扰素 γ)、疫苗、造血生长因子、单克隆血清疗法、免疫刺激剂和/或免疫调节剂 (例如, IL-1、2、4、6、或12)、免疫细胞生长因子 (例如, GM-CSF) 和抗体 (例如, 赫赛汀 (曲妥珠单抗)、T-DM1、阿瓦斯汀 (贝伐单抗)、爱必妥 (西妥昔单抗)、维克替比 (帕尼单抗)、美罗华 (利妥昔单抗)、百克沙 (托西莫单抗))。

[0805] 示例性化学治疗剂包括但不限于, 抗雌激素 (例如他莫昔芬、雷洛昔芬、以及甲地孕酮)、LHRH激动剂 (例如戈舍瑞林 (goserelin) 和亮丙瑞林)、抗雄激素 (例如氟他胺和比卡鲁胺)、光动力疗法 (例如维替泊芬 (verteporfin) (BPD-MA)、酞菁、光敏剂Pc4、以及去甲氧基-竹红菌素A (2BA-2-DMHA))、氮芥类 (例如环磷酰胺、异环磷酰胺、曲磷胺、苯丁酸氮芥、雌莫司汀、以及美法仑)、亚硝基脲 (例如卡莫司汀 (BCNU) 和洛莫司汀 (CCNU))、烷基磺酸酯 (例如白消安和曲奥舒凡)、三氮烯类 (例如达卡巴嗪、替莫唑胺)、含铂化合物 (例如顺铂、卡铂、奥沙利铂)、长春花生物碱 (例如长春新碱、长春碱、长春地辛、以及长春瑞宾)、紫杉烷类 (例

如紫杉醇或紫杉醇等效物,如纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇(ABRAXANE)、二十二碳六烯酸结合的紫杉醇(DHA-紫杉醇、Taxoprexin)、聚谷氨酸结合的紫杉醇(PG-紫杉醇、紫杉醇 poliglumex、CT-2103、XYOTAX)、肿瘤活化前药(TAP) ANG1005(与紫杉醇的三个分子结合的血管肽-2)、紫杉醇-EC-1(与erb-B2-识别肽EC-1结合的紫杉醇)、以及葡萄糖-共轭的紫杉醇,例如,琥珀酸2'-紫杉醇甲基2-吡喃葡萄糖基酯;多西他赛,紫杉酚)、表鬼臼毒素类(epipodophyllins)(例如依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、托泊替康、9-氨基喜树碱、开普拓伊立替康(camptothecin)、伊立替康、克雷斯托、丝裂霉素C)、抗代谢药、DHFR抑制剂(例如甲氨蝶呤、二氯甲氨蝶呤、三甲曲沙、依达曲沙)、IMP脱氢酶抑制剂(例如霉酚酸、噻唑呋林、利巴韦林、以及EICAR)、核苷酸还原酶抑制剂(例如羟基脲和去铁胺)、尿嘧啶类似物(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷、去氧氟尿苷、雷替曲塞(Raltitrexed)、替加氟(tegafur)-尿嘧啶、卡培他滨)、胞嘧啶类似物(例如,卡培他滨(ara C)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、以及氟达拉滨)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤和硫代鸟嘌呤)、维生素D3类似物(例如,EB1089、CB1093、以及KH1060)、异戊二烯化抑制剂(例如洛伐他汀)、多巴胺能神经毒素(例如1-甲基-4-苯基吡啶离子)、细胞周期抑制剂(例如星形孢菌素)、放线菌素(例如放线菌素D、更生霉素)、博来霉素(例如博来霉素A2、博来霉素B2、培洛霉素)、蒽环类(例如柔红霉素、阿霉素、聚乙二醇化阿霉素脂质体、伊达比星、表阿霉素、吡柔比星、佐柔比星、米托恩醌)、MDR抑制剂(例如维拉帕米)、Ca²⁺ATP酶抑制剂(例如毒胡萝卜素)、伊马替尼、沙利度胺、来那度胺、酪氨酸激酶抑制剂(例如,阿西替尼(AG013736)、伯舒替尼(SKI-606)、西地尼布(RECENTINTM、AZD2171)、达沙替尼(SPRYCEL[®]、BMS-354825)、埃罗替尼(TARCEVA[®])、吉非替尼(IRESSA[®])、伊马替尼(Gleevec[®]、CGP57148B、STI-571)、拉帕替尼(TYKERB[®]、TYVERB[®])、来他替尼(CEP-701)、来那替尼(neratinib)(HKI-272)、尼洛替尼(TASIGNA[®])、司马沙尼(semaxanib)(司马西尼(semaxinib)、SU5416)、舒尼替尼(SUTENT[®]、SU11248)、托西尼布(toceranib)(PALLADIA[®])、凡德他尼(ZACTIMA[®]、ZD6474)、瓦他拉尼(PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN[®])、贝伐单抗(AVASTIN[®])、利妥昔单抗(RITUXAN[®])、西妥昔单抗(ERBITUX[®])、帕尼单抗(VECTIBIX[®])、兰尼单抗(Ranibizumab)(Lucentis[®])、尼洛替尼(TASIGNA[®])、索拉非尼(NEXAVAR[®])、依维莫司(AFINITOR[®])、阿仑单抗(CAMPATH[®])、吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG[®])、坦罗莫司(TORISEL[®])、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、多韦替尼乳酸盐(TKI258、CHIR-258)、BIBW2992(TOVOKTM)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF1120(VARGATEF[®])、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、替沃扎尼(tivozanib)(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、和/或XL228)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(VELCADE))、mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素、坦罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD-001)、地磷莫司(Ridaforolimus)、AP23573(阿瑞雅德

(Ariad))、AZD8055 (阿斯利康 (AstraZeneca))、BEZ235 (诺华公司 (Novartis))、BGT226 (诺华公司)、XL765 (赛诺菲安万特 (Sanofi Aventis))、PF-4691502 (辉瑞 (Pfizer))、GDC0980 (基因泰克 (Genetech))、SF1126 (Semafoe 公司) 以及 OSI-027 (OSI))、奥利默森 (oblimersen)、吉西他滨、洋红霉素、亚叶酸、培美曲塞、环磷酰胺、达卡巴嗪、丙卡巴嗪 (procarbazine)、泼尼松龙、地塞米松、喜树碱 (camptothecin)、普卡霉素、天门冬酰胺酶、氨基蝶呤、甲氨蝶呤、泊非霉素、美法仑、异长春碱、环氧长春碱、苯丁酸氮芥、曲贝替定 (trabectedin)、丙卡巴肼、圆皮海绵内酯 (discodermolide)、洋红霉素、氨基喋呤、以及六甲基三聚氰胺。

[0806] 在具体实施方式中,该病状是炎症病症,并且在具体实施方式中,该组合物进一步包含抗炎剂。术语“炎症病症”是指以以下的病征为特征的那些疾病、病症或病状:疼痛 (dolor),来自有毒物质的产生和神经的刺激)、发热 (热 (calor),来自血管舒张)、发红 (rubor),来自血管舒张和增加的血流)、肿胀 (肿瘤,来自流体的过量流入或限制流出)、和/或功能损失 (机能丧失 (functio laesa),其可以是部分或完全、暂时或永久的)。炎症呈现出许多形式,并且包括但并不限于,急性、粘性、萎缩性、卡他性 (catarrhal)、慢性、硬变性、扩散性、播散性、渗出性、纤维素性、纤维变性、局灶性、肉芽肿性、增生性、肥大性、间质性、转移性、坏死性、闭塞性、实质性、塑型性 (plastic)、增生性 (productive)、增殖性 (proliferous)、假膜性、脓性、硬化性、浆液纤维蛋白性、浆液性、单纯性、特异性、亚急性、化脓性、毒性、外伤性、和/或溃疡性炎症。

[0807] 示例性炎症病症包括但不限于,与痤疮、贫血相关的炎症 (例如,再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血)、哮喘、动脉炎 (例如,多动脉炎、颞动脉炎、结节性多动脉炎、高安氏 (Takayasu's) 动脉炎)、关节炎 (例如,结晶性关节炎、骨关节炎、银屑病性关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎、类风湿性关节炎、以及莱特尔氏 (Reiter's) 关节炎)、强直性脊柱炎、淀粉样变性 (amylosis)、肌萎缩性侧索硬化症、自身免疫性疾病、过敏症或过敏反应、动脉粥样硬化、支气管炎、滑囊炎、慢性前列腺炎、结膜炎、查加斯 (Chagas) 病、慢性阻塞性肺病、皮炎 (dermatomyositis)、憩室炎、糖尿病 (例如,I型糖尿病、2型糖尿病)、皮肤病状 (例如,银屑病、湿疹、烧伤、皮炎、瘙痒 (疥疮))、子宫内膜异位、格林巴利 (Guillain-Barre) 综合症、感染、局部缺血性心脏病、川崎氏病 (Kawasaki disease)、肾小球性肾炎、龈炎、过敏反应、头痛 (例如,偏头痛、紧张性头痛)、肠梗阻 (例如,术后肠梗阻和脓毒症期间肠梗阻)、特发性血小板减少性紫癜、间质性膀胱炎 (疼痛性膀胱综合征)、胃肠病症 (例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠出血、嗜酸细胞性胃肠病症 (例如,嗜酸细胞性食管炎、嗜酸细胞性胃炎、嗜酸细胞性胃肠炎、嗜酸性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管反流疾病 (GORD、或其同义词 GERD)、炎症肠病 (IBD) (例如,克罗恩氏病 (Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞氏 (Behcet's) 综合症、未确定型结肠炎)、以及炎症肠病综合征 (IBS))、狼疮、多发性硬化症、硬斑病、重症肌无力、心肌缺血、肾病变综合症、寻常天疱疮、恶性贫血、消化性溃疡、多肌炎、原发性胆汁性肝硬化、与脑病症相关的神经炎症 (例如,帕金森氏病、亨廷顿氏病、以及阿尔茨海默氏病)、前列腺炎、与颅放射性损伤相关的慢性炎症、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、局限性肠炎、风湿热、全身性红斑狼疮、硬皮病 (scleroderma)、硬皮病 (scleroderma)、肉样瘤病、脊柱关节病、修格兰氏综合征、甲状腺炎、移植排斥、肌腱炎、外伤或损伤 (例如,冻伤、化学刺激物、

毒素、疤痕、烧伤、物理损伤)、血管炎、白癜风、以及韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。

[0808] 在具体实施方式中,炎性病症是与增生性病症相关的炎症,例如,与癌症相关的炎症。

[0809] 在具体实施方式中,该病状是自身免疫性病症,并且在具体实施方式中,该组合物进一步包含免疫调节剂。示例性自身免疫性病症包括但不限于,关节炎(包括类风湿性关节炎、脊柱关节病、痛风性关节炎、退行性关节疾病如骨关节炎、全身性红斑狼疮、修格兰氏综合征、强直性脊柱炎、未分化脊柱炎、白塞氏病、溶血性自身免疫性贫血、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、淀粉样变性、急性痛肩、银屑病性和幼年型关节炎)、哮喘、脉粥样硬化、骨质疏松症、支气管炎、肌腱炎、滑囊炎、皮肤病状(例如,银屑病、湿疹、烧伤、皮炎、瘙痒(疥疮))、遗尿、嗜酸性细胞性疾病、胃肠病症(例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠出血、嗜酸性细胞性胃肠病症(例如,嗜酸性细胞性食管炎、嗜酸性细胞性胃炎、嗜酸性细胞性胃肠炎、嗜酸性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管返流炎疾病(GORD、或其同义词GERD)、炎性肠疾病(IBD)(例如,克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞氏综合征、未确定型结肠炎)、以及炎性肠病综合征(IBS))、以及通过促胃肠动力药改善的病症(例如,肠梗阻、术后肠梗阻和脓毒症期间肠梗阻;胃食管反流疾病(GORD、或其同义词GERD);嗜酸性细胞性食管炎、胃轻瘫如糖尿病性胃轻瘫;食物不耐症和食物过敏症以及其他功能性肠病症,如非溃疡性消化不良(NUD)和非心源性胸痛(NCCP,包括肋软骨炎))。

[0810] 在具体实施方式中,该病状是疼痛病状,并且在具体实施方式中,该组合物进一步包含镇痛剂。“疼痛病状”包括但不限于,神经性疼痛(例如,周围神经性疼痛)、中枢性疼痛、传入阻滞性疼痛、慢性疼痛(例如,慢性伤害性疼痛、和其他形式的慢性疼痛如手术后疼痛,例如在髋、膝、或其他关节置换手术之后产生的疼痛)、手术前疼痛、伤害性受体的刺激(伤害性疼痛)、急性疼痛(例如,幻痛和瞬态急性疼痛)、非炎性疼痛、炎性疼痛、与癌症相关的疼痛、伤口疼痛、烧伤疼痛、手术后疼痛、与医疗程序相关的疼痛、由瘙痒症引起的疼痛、疼痛性膀胱综合征、与月经前焦虑症和/或经前综合症相关的疼痛、与慢性疲劳综合征相关的疼痛、与早产相关的疼痛、与药物成瘾戒断症状相关的疼痛、关节疼痛、关节炎疼痛(例如,与结晶性关节炎、骨关节炎、银屑病性关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎,类风湿性关节炎或莱特尔氏关节炎相关的疼痛)、腰骶疼痛、肌肉骨骼疼痛、头痛、偏头痛、肌肉疼痛、下背疼痛、颈疼痛、齿疼痛、牙齿/上颌面疼痛、内脏疼痛等。在此考虑的一种或多种疼痛病状可以包括以上和在此提供的不同类型的疼痛的混合(例如伤害性疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛等)。在一些实施方式中,特定疼痛可能占主导地位。在其他实施方式中,疼痛病状包括两种或更多种类型的疼痛,而无一种占据主导地位。熟练的临床医师可以基于疼痛病状针对具体受试者确定实现治疗有效量的剂量。

[0811] 在具体实施方式中,疼痛病状是炎性疼痛。在具体实施方式中,疼痛病状(例如,炎性疼痛)与炎性病症和/或自身免疫性病症相关。

[0812] 在具体实施方式中,该病状是肝病,并且在具体实施方式中,该组合物进一步包含适用于治疗肝病的药剂。示例性肝病包括但不限于,药物诱发的肝损伤(例如,醋氨酚诱发的肝损伤)、肝炎(例如,慢性肝炎、病毒性肝炎、酒精诱发的肝炎、自身免疫性肝炎、脂肪性

肝炎)、非酒精性脂肪性肝病、酒精诱发的肝病(例如,酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精-相关性肝硬化)、高胆固醇血症(例如,严重的高胆固醇血症)、甲状腺素运载蛋白相关的遗传性淀粉样变性、肝硬化、肝癌、原发性胆汁性肝硬化、胆汁淤积、肝囊性病、以及原发性硬化性胆管炎。在具体实施方式中,肝病与炎症相关。

[0813] 在具体实施方式中,该病状是家族性淀粉样神经病,并且在具体实施方式中,该组合物进一步包含适用于家族性淀粉样神经病的药剂。

[0814] 考虑向其给药的“受试者”包括但不限于,人(即,任何年龄群的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,青年成人、中年成人或老年成人))和/或其他非人动物,例如哺乳动物[例如,灵长类动物(例如,食蟹猴、猕猴);以及商业上相关的哺乳动物,如小鼠、大鼠、仓鼠(hamster)、牛、猪、马、绵羊、山羊、猫、和/或狗]和禽类(例如,商业上相关的禽类如鸡、鸭、鹅、和/或火鸡)。在具体实施方式中,受试者是非人动物。非人动物可以是雄性或雌性并且处于发育的任何阶段。非人动物可以是转基因动物。

[0815] 如在此所用,并且除非另外指明,否则术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”以及“治疗(treatment)”涵盖在受试者患有所指明的疾病、病症或病状时发生的行为,该行为降低该疾病、病症或病状的严重性、或延迟或减缓该疾病、病症或病状的进展(“治疗性治疗”),并且还涵盖在受试者开始患有所指明的疾病、病症或病状之前发生的行为(“预防性治疗”)。

[0816] 一般来说,活性成分的“有效量”是指足以引出所希望的生物应答的量。如本领域的普通技术人员将会理解,本发明的化合物的有效量可以取决于以下因素而变化,如所希望的生物学终点、活性成分的药物代谢动力学、所治疗的疾病、给药方式、以及受试者的年龄、健康以及状况。有效量涵盖治疗性治疗和预防性治疗。

[0817] 如在此所用,并且除非另外指明,否则活性成分的“治疗有效量”是足以在疾病、病症或病状的治疗中提供治疗益处或延迟或最小化与该疾病、病症或病状相关的一种或多种症状的量。活性成分的治疗有效量意指单独地或与其他药剂或疗法组合的该活性成分的量,该量在该疾病、病症或病状的治疗中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以涵盖改善总体疗法、减少或避免疾病或病状的症状或起因、或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0818] 如在此所用,并且除非另外指明,否则活性成分的“预防有效量”是足以预防疾病、病症或病状、或与该疾病、病症或病状相关的一种或多种症状、或预防其复发的量。活性成分的预防有效量意指单独地或与其他药剂或疗法组合的该活性成分的量,该量在该疾病、病症或病状的预防中提供预防性益处。术语“预防有效量”可以涵盖改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0819] 活性成分可以被认为是必要的这类量、时间以及途径进行给予以便实现所希望的结果。活性成分的确切量将根据受试者不同而变化,这取决于受试者的物种、年龄、以及一般状况、感染的严重程度、具体活性成分、其给药方式、其活性方式等。活性成分(无论是APPL本身或是APPL与药剂的组合)优选地以便于给药和剂量均匀性的剂量单位形式进行配制。然而,应理解,活性成分的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断的范围内决定。用于任何特定受试者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和该病症的严重程度;所采用的活性成分的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、总体健康、性别以及饮食;给药时间、给药途径、以及所采用的具体活性成分的排泄率;治疗的持

续时间;与所采用的具体活性成分组合或同时使用的药物;以及医学领域中熟知的类似因素。

[0820] 活性成分可以通过任何途径进行给予。在一些实施方式中,活性成分是经由多种途径给予的,这些途径包括口服、静脉内、肌肉内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、真皮内、经直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏、乳膏、和/或滴剂)、经粘膜、鼻、颊、肠内、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注,和/或吸入;和/或作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂、和/或气溶胶。一般来说,最合适的给药途径将取决于多种因素,包括活性成分的性质(例如,其在胃肠道环境中的稳定性)、受试者的状况(例如,受试者是否能够耐受口服给药)等。

[0821] 实现治疗或预防有效量所要求的活性成分的确切量将根据受试者不同而变化,这取决于受试者的物种、年龄、以及一般状况、副作用或病症的严重程度、一种或多种具体化合物的身份、给药方式等。待向(例如)儿童或青少年给予的量可以由执业医师或本领域的普通技术人员确定,并且可以比向成人给予的量更低或与其相同。

实施例

[0822] 为了可以更全面地理解在此所描述的本发明,阐述以下实施例。应理解,这些实施例仅是出于说明性目的,并且不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0823] 用于药物递送的氨基酸-、肽-、以及多肽-脂质(APPL)

[0824] 为了解决与生物药剂的递送效率、特异性、以及毒性相关的挑战,通过新颖的基于氨基酸的脂质衍生物的合理设计和优化开发了具有宽的治疗窗的有效和选择性的siRNA递送系统。

[0825] 之前,团队已经致力于组合合成方法来开发用于siRNA递送的新的阳离子脂质(利匹哆异德(lipidoid))。参见,例如,阿金克,A.等人,用于递送RNAi治疗剂的脂质样材料的组合文库(A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics.)自然生物技术(Nat Biotechnol),2008.26(5):第561-9页;勒夫凯文,T.(Love Kevin,T.)等人,用于低剂量体内基因沉默的脂质样材料(Lipid-like materials for low-dose,in vivo gene silencing.)美国科学院院刊107(5):第1864-9页;西格瓦尔特,D.J.(Siegwart,D.J.)等人,用于细胞内递送的化学多样性核-壳纳米颗粒的组合合成(Combinatorial synthesis of chemically diverse core-shell nanoparticles for intracellular delivery.)美国科学院院刊108(32):第12996-3001页。许多这些化合物已经显示出显著的体内沉默作用。参见,例如,洛伊什纳,F.(Leuschner,F.)等人,小鼠中的炎症单核细胞中的治疗性siRNA沉默(Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice.)自然生物技术29(11):第1005-10页。之前的研究已经鉴别了用于开发新的材料的关键化学和结构特征以及配制方法。参见,例如,阿金克,A.等人,用于全身递送至肝的利匹哆异德-siRNA配制品的开发(Development of lipidoid-siRNA formulations for systemic delivery to the liver.)分子治疗学2009.17(5):第872-9页;阿金克,A.等人,使用内源性和外源性基于配体的机制的RNAi治疗剂的靶向递送。分子治疗学18(7):第1357-64页;森普,S.C.(Semple,S.C.)等人,用于siRNA递送的阳离子脂质的合理设计(Rational design of cationic lipids for siRNA delivery.)自然生物技

术28(2):第172-6页。例如,活性化合物在尾长度和多个尾部具有12个或更多个碳。参见,例如,勒夫凯文等人,用于低剂量体内基因沉默的脂质样材料美国科学院院刊107(5):第1864-9页。为了改进效力、组织和细胞类型选择性、以及耐受性,需要设计和研究新的化学骨架。

[0826] 氨基酸是自然中肽和蛋白质的天然构建单元。氨基酸衍生物可以被人体所代谢;因此,这些材料作为治疗剂很可能是良好耐受的 and 安全的。另外,肽在膜转运、内源性细胞信号传导以及运输途径中起重要作用,并且在利用这类相互作用来增强并入肽部分的系统的递送效率方面提供巨大潜力。由于其在人中的显著生理功能和安全性,所以基于氨基酸的材料(如胰岛素和曲妥珠单抗)已经在多种疾病的临床中广泛地用作补充剂和治疗药物。研究已经显示应用氨基酸衍生物用于基因递送或siRNA递送是可行的。参见,例如,普拉塔,C.A. (Prata,C.A.) 等人,用于基因递送的亲脂性肽(Lipophilic peptides for gene delivery.) 生物共轭化学(Bioconjug Chem),2008.19(2):第418-20页;阿达米,R.C. (Adami,R.C.) 等人,用于全身给与siRNA的基于氨基酸的两性脂质体递送系统(An amino acid-based amphoteric liposomal delivery system for systemic administration of siRNA.) 分子治疗学19(6):第1141-51页;马尔古斯,H. (Margus,H.)、K. 帕达瑞(K.Padari)、以及M. 浦那(M.Pooga),作为用于寡核苷酸递送的通用媒介物的细胞渗透肽(Cell-penetrating peptides as versatile vehicles for oligonucleotide delivery.) 分子治疗学20(3):第525-33页。组合氨基酸的天然特性和利匹哆异德的结构特征两者的优点,通过重复筛选方法应用结构优化策略并且合理地设计一系列基于氨基酸的脂质衍生物。报道了这种新的基于氨基酸的脂质衍生物系列的设计、合成以及生物评估。这种有效和合理的策略产生了先导材料cKK-E12。系统地研究了其递送效率、组织和细胞类型选择性、耐受性、以及作用机制。当前结果证明,这种递送系统是用于有效、选择性、以及安全递送siRNA的新颖的平台,该递送系统显示出用于治疗不同疾病的巨大潜力。

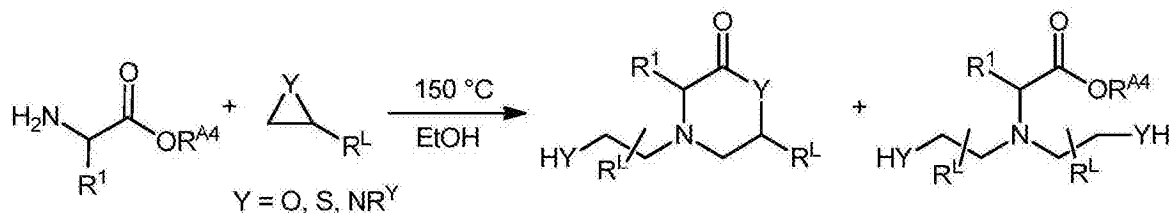
[0827] 一般方法

[0828] 方法1.具有化学式(I)至(III)的化合物的制备。与化学式(i)的共轭。

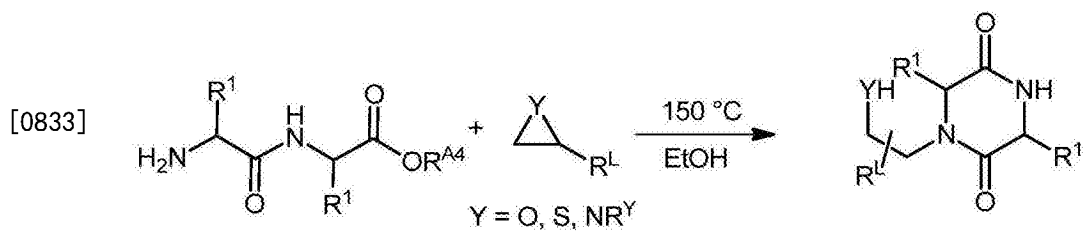
[0829] 将氨基酸、肽或多肽以及共轭试剂(环氧化物、硫杂环丙烷、或氮杂环丙烷)(1.5:1至3:1共轭试剂与胺的比例)于EtOH中的混合物在微波炉中在150℃下辐照5小时。将反应混合物通过快速柱色谱法进行纯化。如果氨基酸、肽或多肽是呈盐形式,那么在辐照之前将三乙胺添加至该溶液中并且在室温下搅拌30分钟。

[0830] 方案A.

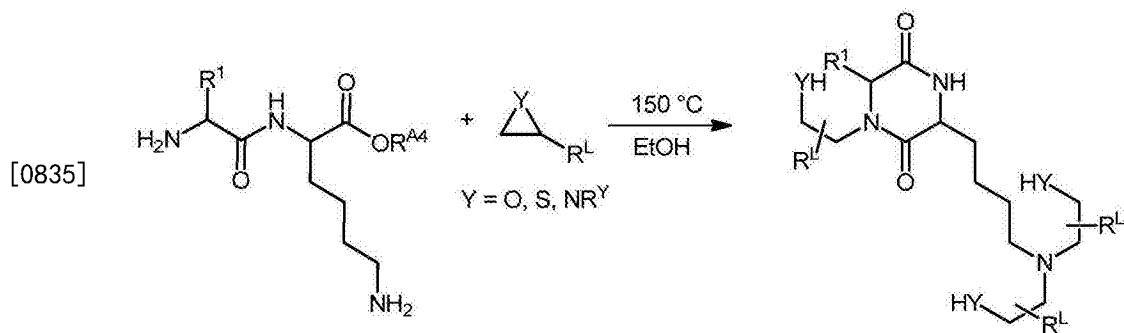
[0831]



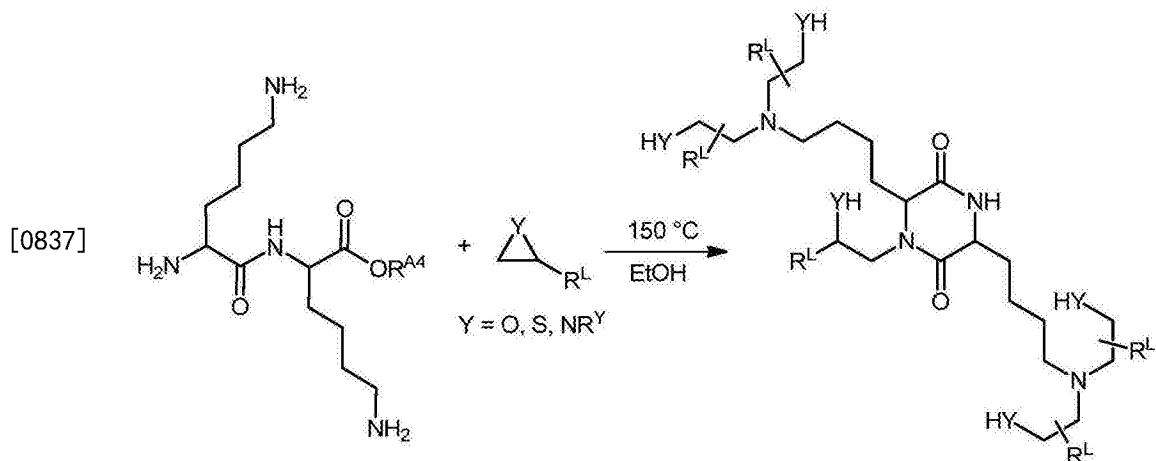
[0832] 方案B.



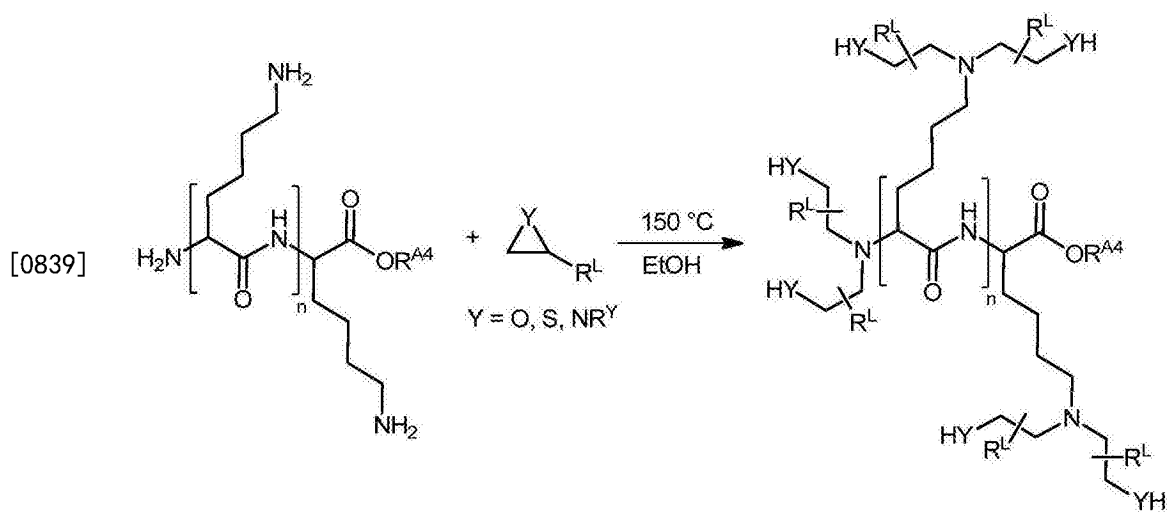
[0834] 方案C.



[0836] 方案D.



[0838] 方案E.



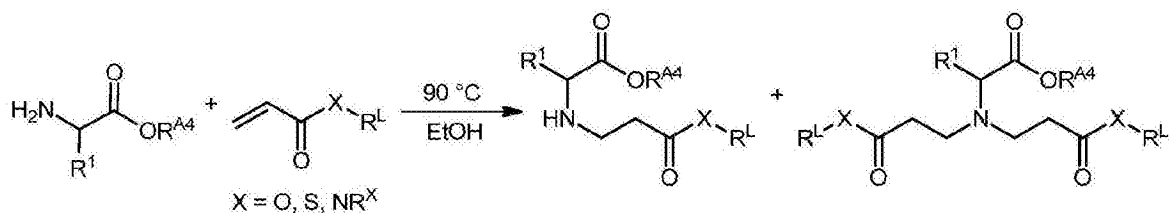
[0840] 方法2.具有化学式(I)至(III)的化合物的制备。与化学式(ii)的共轭。

[0841] 将氨基酸、肽或多肽以及共轭试剂(丙烯酸酯或丙烯酰胺)(1.5:1至3:1丙烯酸酯

或共轭试剂与胺的比例)于乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、或乙腈中的混合物加热至90℃并且搅拌2小时至2天。将反应溶液用硅胶进行浓缩并且用快速柱色谱法进行纯化。

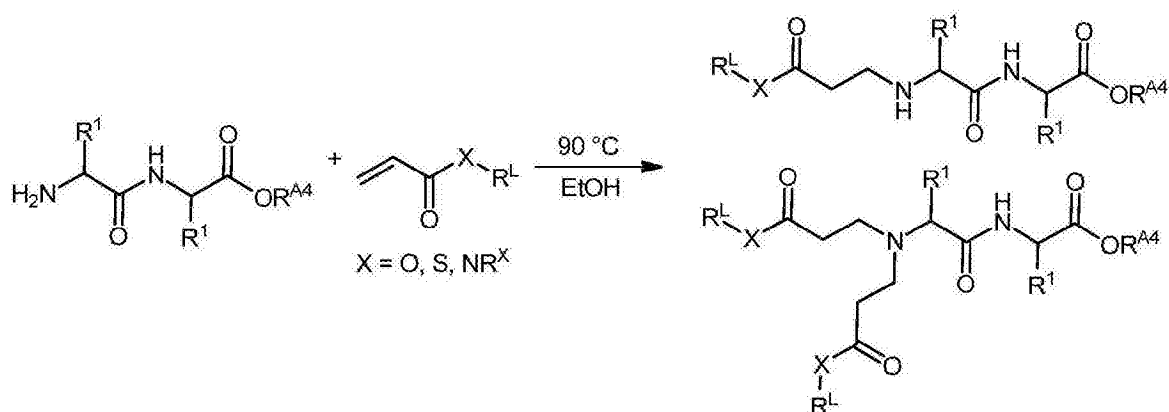
[0842] 方案F.

[0843]



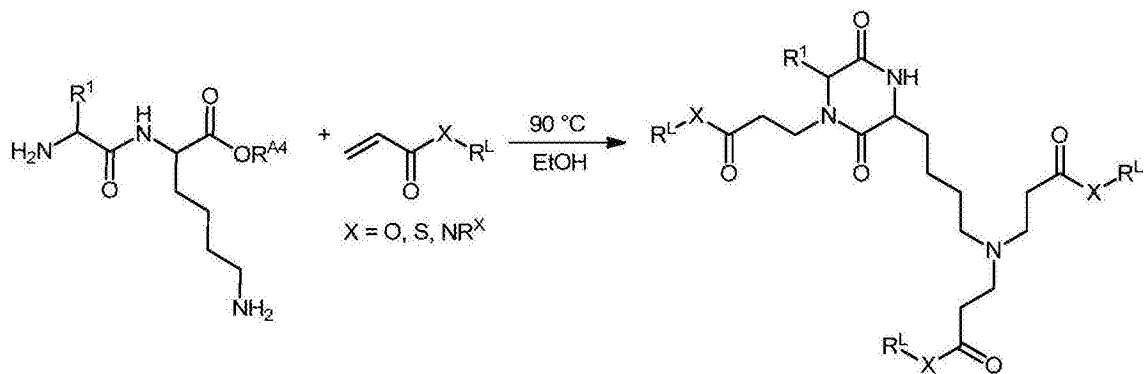
[0844] 方案G.

[0845]



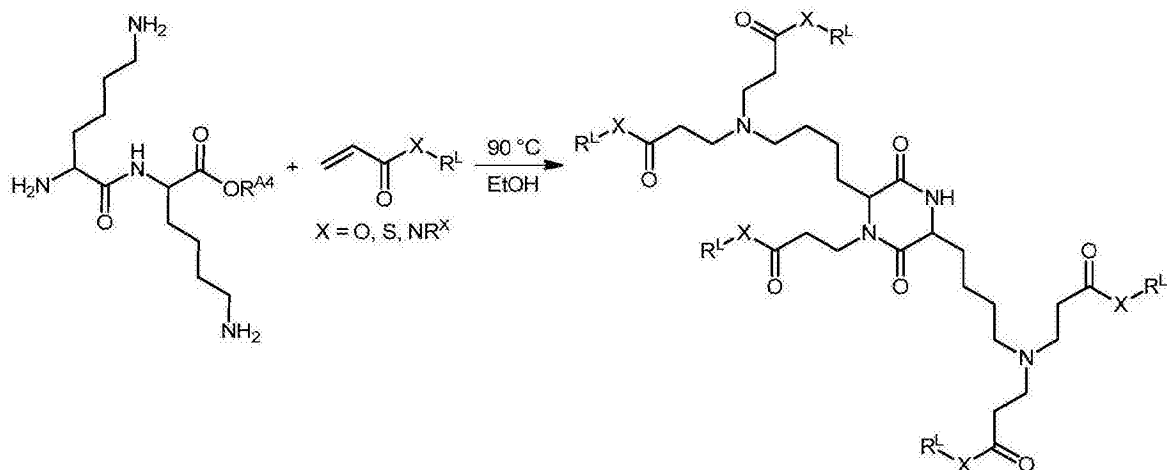
[0846] 方案H.

[0847]



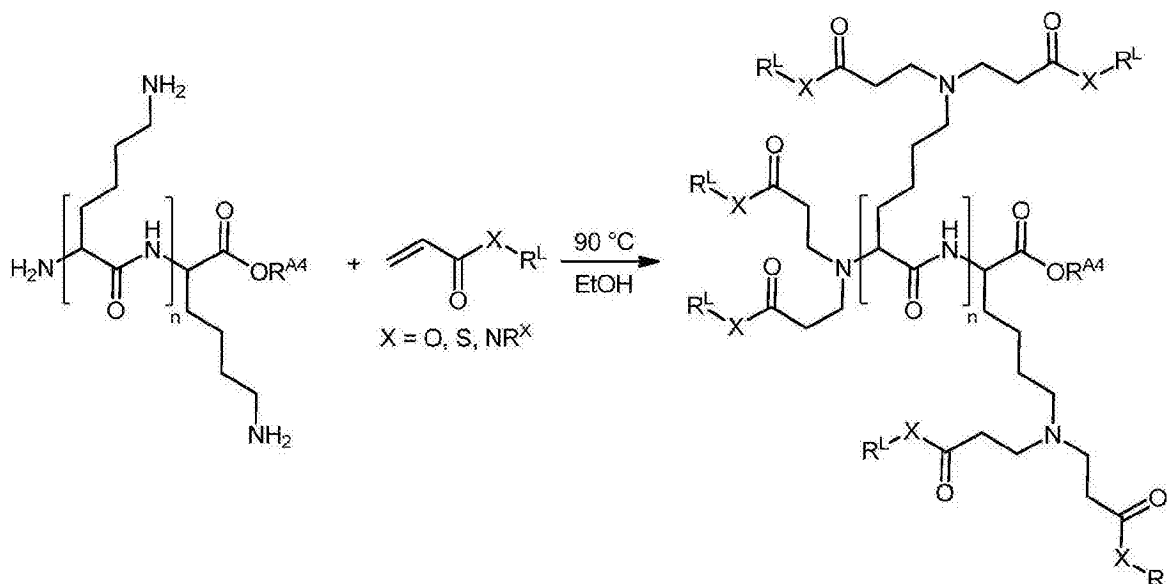
[0848] 方案I.

[0849]



[0850] 方案J.

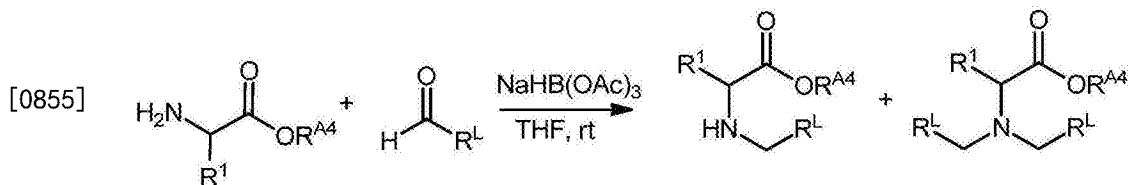
[0851]



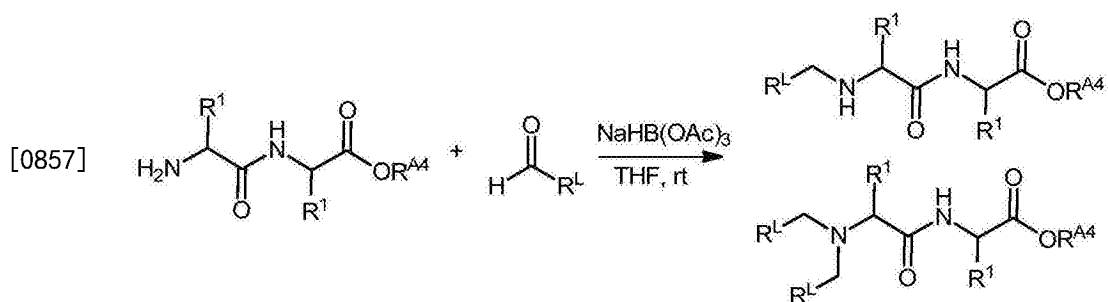
[0852] 方法3.具有化学式(I)至(III)的化合物的制备。与化学式(iii)的共轭。

[0853] 在室温下向氨基酸、肽或多肽以及共轭试剂(醛)(1.5:1至3:1醛与胺的比例)于THF中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠($NaBH(OAc)_3$)。将反应混合物在室温下搅拌3天。将反应溶液用硅胶进行浓缩并且用快速柱色谱法进行纯化。

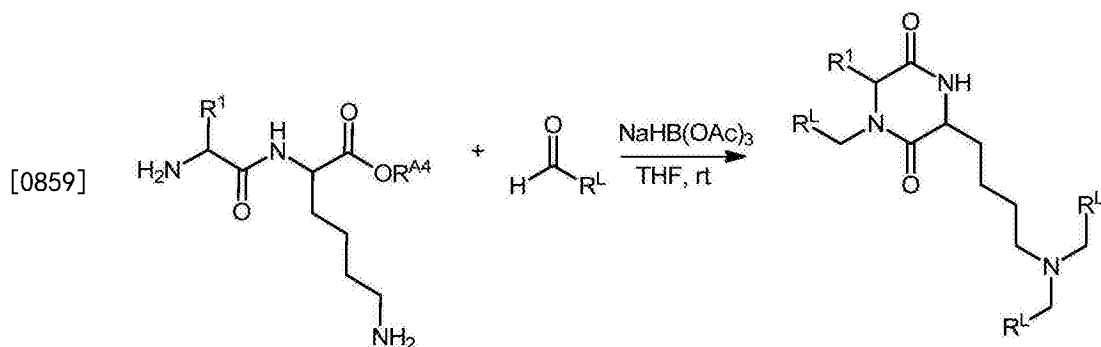
[0854] 方案K.



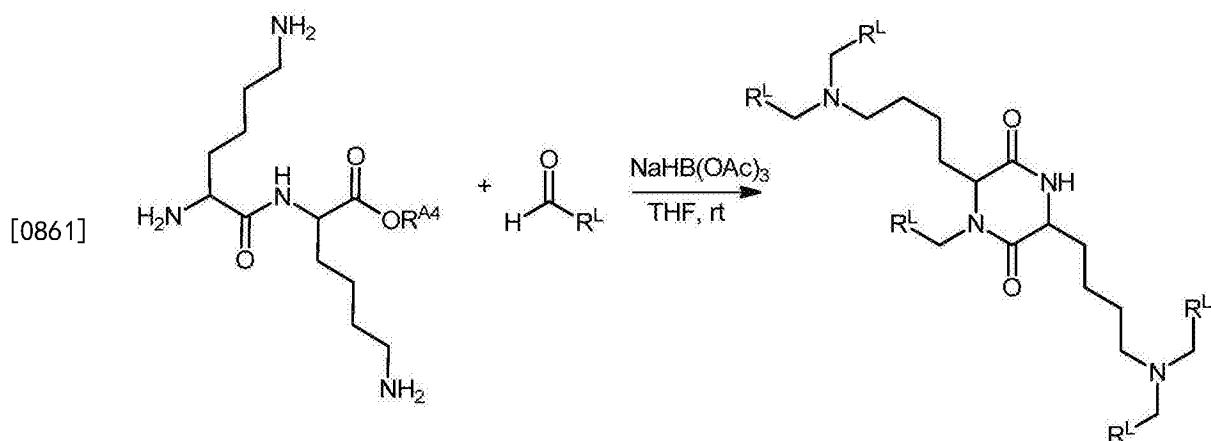
[0856] 方案L.



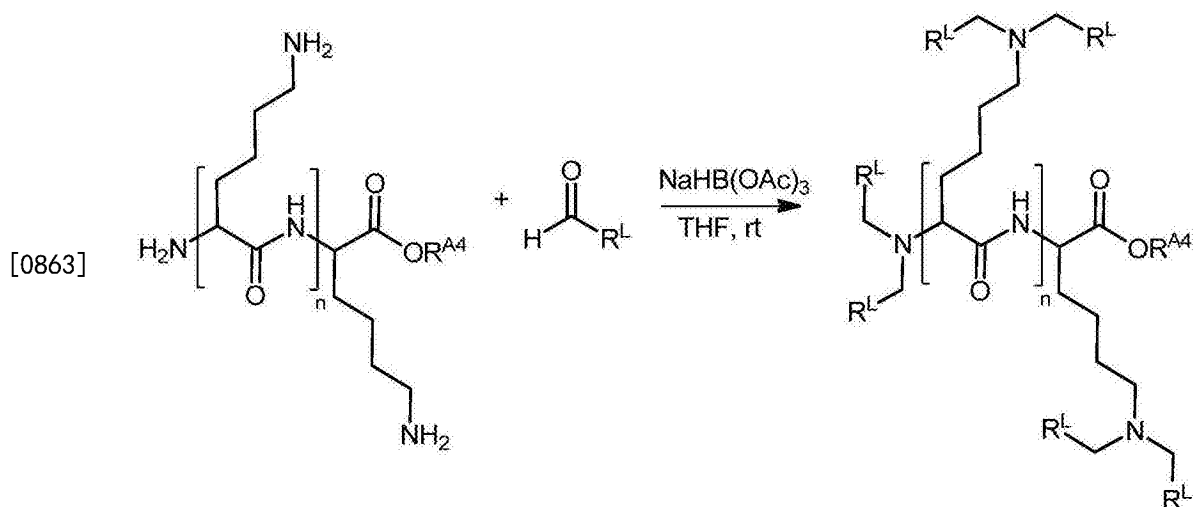
[0858] 方案M.



[0860] 方案N.



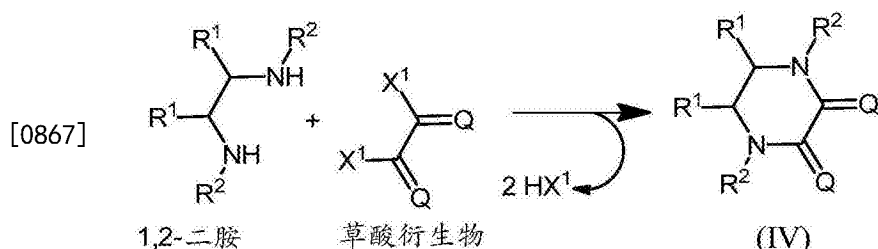
[0862] 方案O.



[0864] 方法4.具有化学式(IV)的化合物的制备

[0865] 具有化学式 (IV) 的化合物可以经由 1,2-二胺与活化的草酸的缩合来制备, 其中 X^1 是离去基团, 例如, 溴、氯、或碘, 以提供环化的产物。具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团可以在环化反应之后安装, 例如, 经由与 R^1 的氨基侧链取代基或与亚氨基氮基团 R^0 的加成。骨架上的其他基团 (例如, R^2 基团) 可以在环化反应之前安装。例如, R^2 可以是在环化反应之前安装的具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

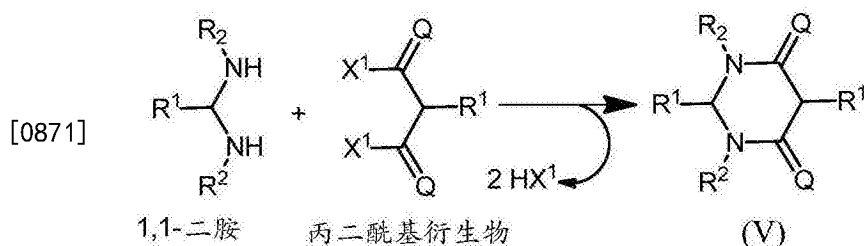
[0866] 方案 P.



[0868] 方法 5. 具有化学式 (V) 的化合物的制备

[0869] 具有化学式 (V) 和 (VI) 的化合物可以经由 1,1-二胺与活化的丙二酸的缩合来制备, 其中 X^1 是离去基团, 例如, 溴、氯、或碘, 以提供环化的产物。具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团可以在环化反应之后安装, 例如, 经由与 R^1 的氨基侧链取代基或与亚氨基氮基团 R^0 的加成。骨架上的其他基团 (例如, R^2 基团) 可以在环化反应之前安装。例如, R^2 可以是在环化反应之前安装的具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

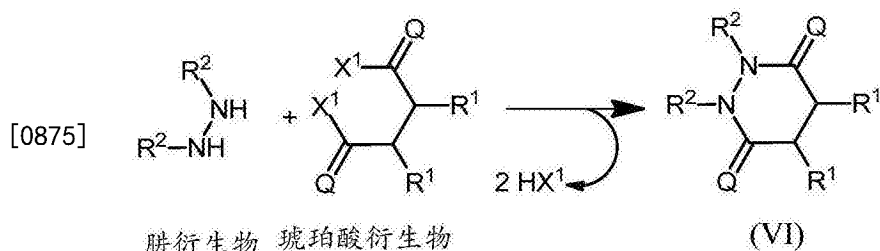
[0870] 方案 Q.



[0872] 方法 6. 具有化学式 (VI) 的化合物的制备

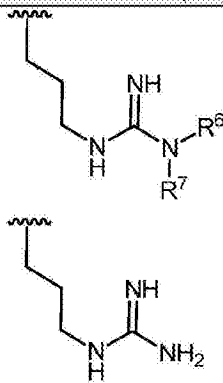
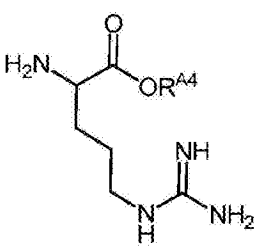
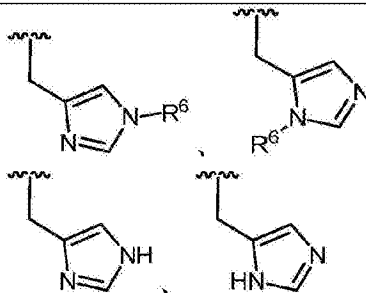
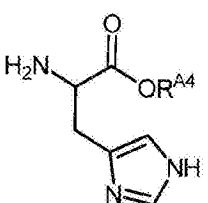
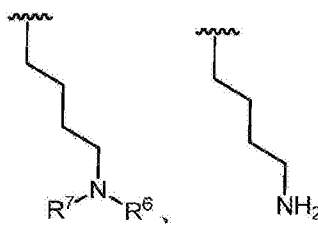
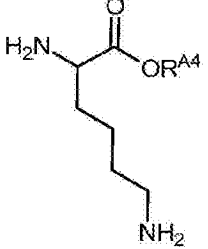
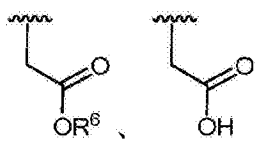
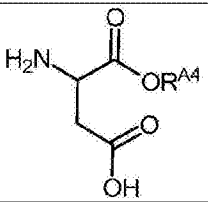
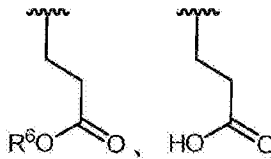
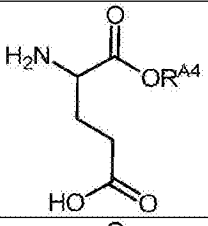
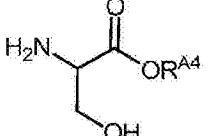
[0873] 具有化学式 (VI) 的化合物可以经由胍与活化的琥珀酸的缩合来制备, 其中 X^1 是离去基团, 例如, 溴、氯、或碘, 以提供环化的产物。具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团可以在环化反应之后安装, 例如, 经由与 R^1 的氨基侧链取代基或与亚氨基氮基团 R^0 的加成。骨架上的其他基团 (例如, R^2 基团) 可以在环化反应之前安装。例如, R^2 可以是在环化反应之前安装的具有化学式 (i)、(ii)、或 (iii) 的基团。

[0874] 方案 R.

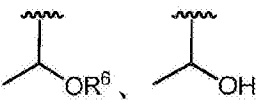
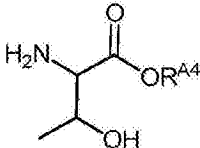
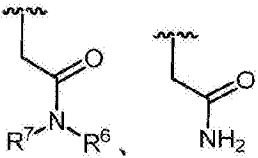
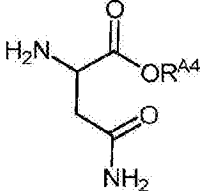
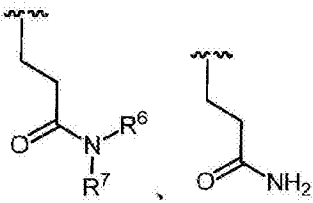
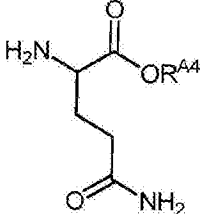
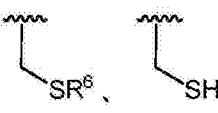
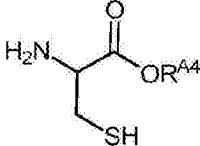
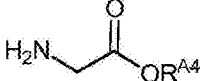
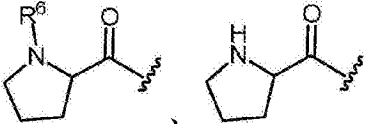
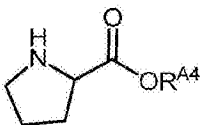
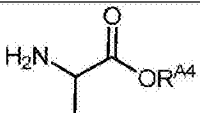
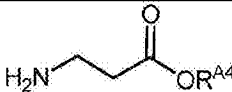
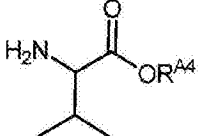
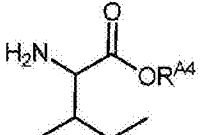


[0876] 示例性前体

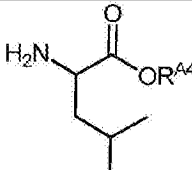
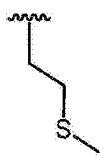
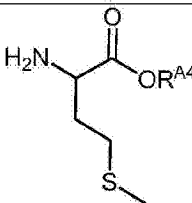
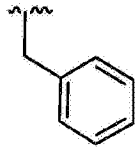
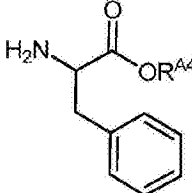
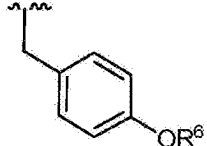
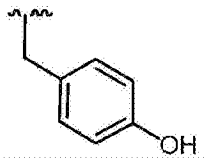
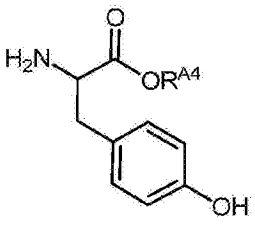
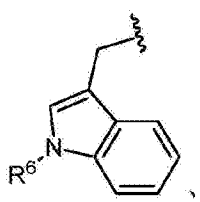
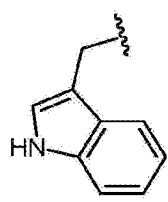
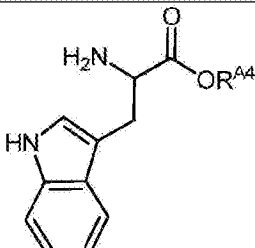
[0877]

表1.氨基酸和酯			
名称, 符号		氨基酸侧链(R ¹)*	氨基酸或酯
精氨酸	R		
组氨酸	H		
赖氨酸	K		
天冬氨酸	D		
谷氨酸	E		
丝氨酸	S		

[0878]

表1.氨基酸和酯			
名称, 符号		氨基酸侧链(R ¹)*	氨基酸或酯
苏氨酸	T		
天冬酰胺	N		
谷氨酰胺	Q		
半胱氨酸	C		
甘氨酸	G	-H	
脯氨酸	P	 示例性R ¹ 至R ³ 环化的基团	
丙氨酸	A	-CH ₃	
β-丙氨酸		-H, H	
缬氨酸	V	-CH(CH ₃) ₂	
异亮氨酸	I	-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	

[0879]

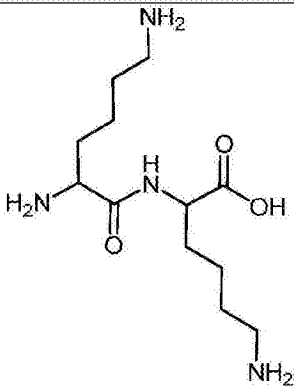
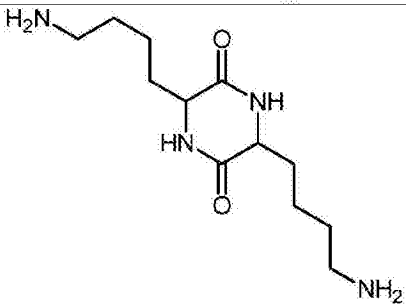
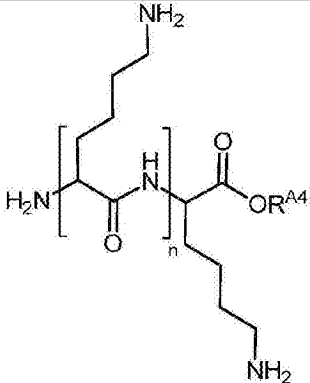
表1.氨基酸和酯			
名称, 符号		氨基酸侧链(R ¹)*	氨基酸或酯
亮氨酸	L	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
蛋氨酸	M		
苯丙氨酸	F		
酪氨酸	Y	 	
色氨酸	W	 	

[0880] *R⁶和R⁷是前体中的氢,并且在共轭之后,独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、以及当连接至硫原子时的硫保护基团、或具有化学式(i)、(ii)、或(iii)的基团。

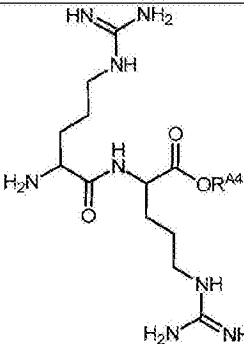
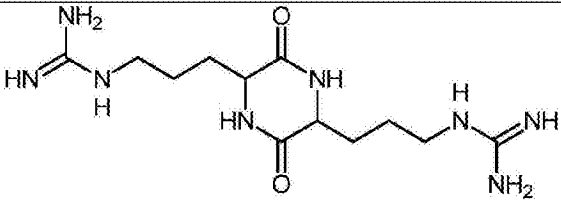
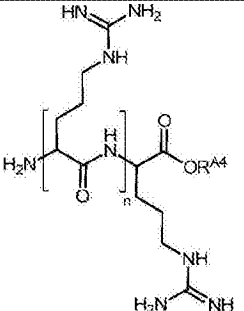
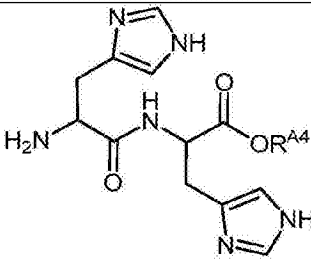
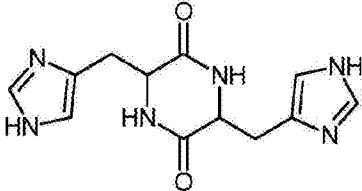
[0881]

表2.肽和多肽	
名称, 符号	氨基酸

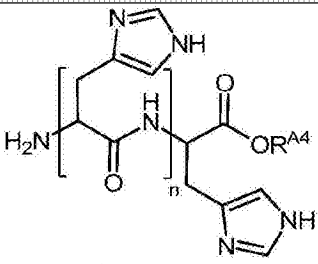
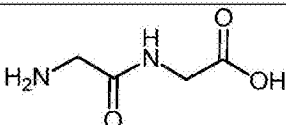
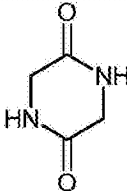
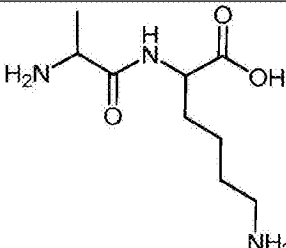
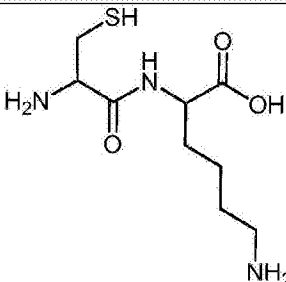
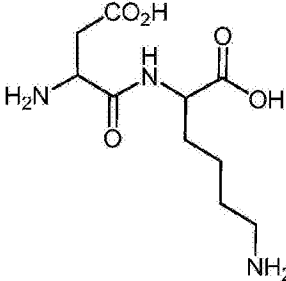
[0882]

表2.肽和多肽		
名称, 符号	氨基酸	
线性赖氨酸-赖氨酸	线性K-K	
环状赖氨酸-赖氨酸	环状K-K	
聚赖氨酸	K-K-K	 $n = 2$
	K-K-K-K	如以上; $n = 3$
	K-K-K-K-K	如以上; $n = 4$
聚赖氨酸 (500至2000 g/mol)	K-(K) _n -K PK-500	如以上; $n = 3$ 至12
聚赖氨酸 (1000至5000 g/mol)	K-(K) _n -K PK-1000	如以上; $n = 6$ 至33
聚赖氨酸 (4000至15000 g/mol)	K-(K) _n -K PK4000	如以上; $n = 26$ 至102
聚赖氨酸 (15000至30000 g/mol)	K-(K) _n -K PK-15000	如以上; $n = 102$ 至204

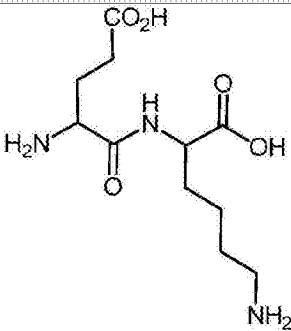
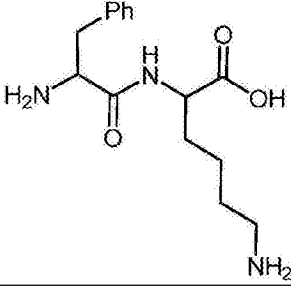
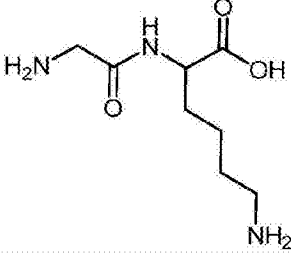
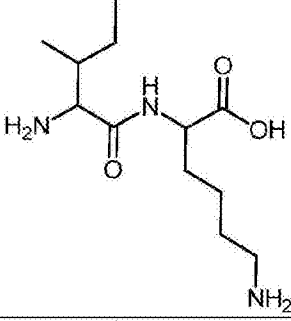
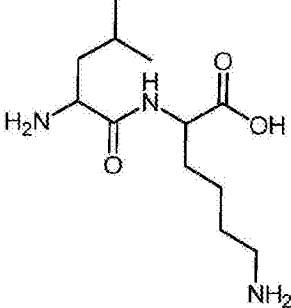
[0883]

表2.肽和多肽		
名称, 符号	氨基酸	
聚赖氨酸 (30000至70000 g/mol)	K-(K) _n -K PK-30000	如以上; n = 204至480
线性精氨酸-精氨酸	线性R-R	
环状精氨酸-精氨酸	环状R-R	
聚精氨酸 (5000-15000)	R-(R) _n -R PR-5000	 n = 27至85
线性组氨酸-组氨酸	线性H-H	
环状组氨酸-组氨酸	环状H-H	

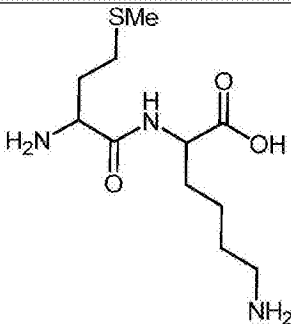
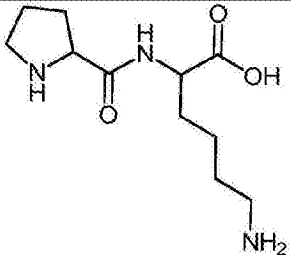
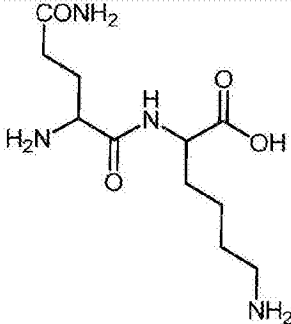
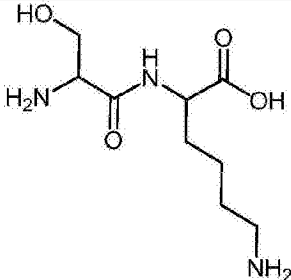
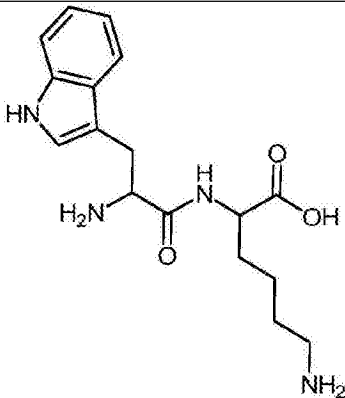
[0884]

表2.肽和多肽		
名称, 符号	氨基酸	
聚组氨酸 (5000-25000)	$H-(H)_n-H$ PH-5000	 n = 32至161
线性甘氨酸-甘氨酸	线性G-G	
环状甘氨酸-甘氨酸	环状G-G	
线性精氨酸-赖氨酸	线性AK	
线性半胱氨酸-赖氨酸	线性CK	
线性天冬氨酸-赖氨酸	线性DK	

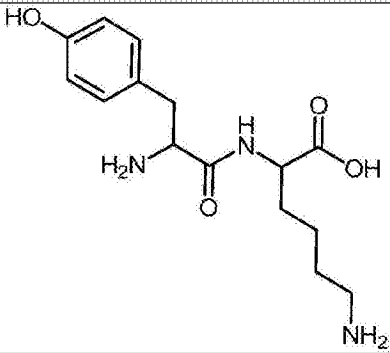
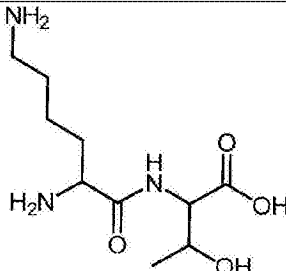
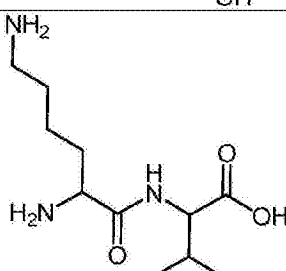
[0885]

表2.肽和多肽		
名称, 符号		氨基酸
线性谷氨酸-赖氨酸	线性EK	
线性苯丙氨酸-赖氨酸	线性FK	
线性甘氨酸-赖氨酸	线性GK	
线性异亮氨酸-赖氨酸	线性IK	
线性亮氨酸-赖氨酸	线性LK	

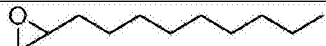
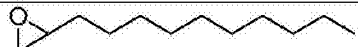
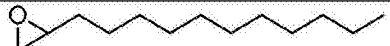
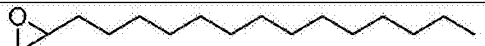
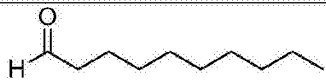
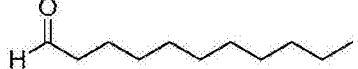
[0886]

表2.肽和多肽		
名称, 符号		氨基酸
线性蛋氨酸-赖氨酸	线性MK	 <chem>CSCC[C@@H](C(=O)N[C@@H](CCCC[NH2])C(=O)O)C(=O)N</chem>
线性脯氨酸-赖氨酸	线性PK	 <chem>C1CC[C@H](C(=O)N[C@@H](CCCC[NH2])C(=O)O)C1=O</chem>
线性谷氨酰胺-赖氨酸	线性QK	 <chem>NC(=O)CC[C@@H](C(=O)N[C@@H](CCCC[NH2])C(=O)O)C(=O)N</chem>
线性丝氨酸-赖氨酸	线性SK	 <chem>OC[C@@H](C(=O)N[C@@H](CCCC[NH2])C(=O)O)C(=O)N</chem>
线性色氨酸-赖氨酸	线性WK	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C[C@@H](C(=O)N[C@@H](CCCC[NH2])C(=O)O)C(=O)N</chem>

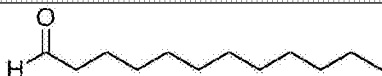
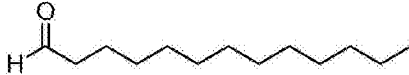
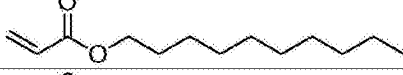
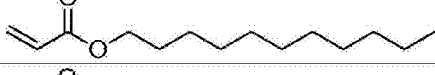
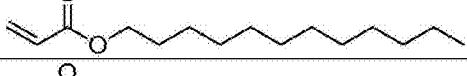
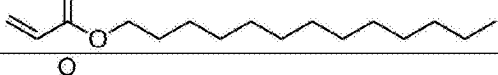
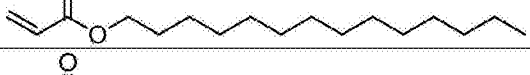
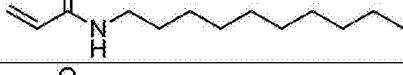
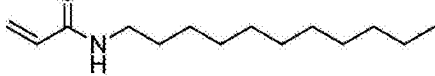
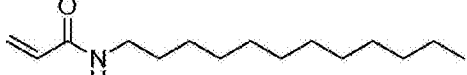
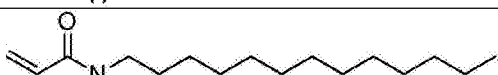
[0887]

表2.肽和多肽		
名称, 符号		氨基酸
线性酪氨酸-赖氨酸	线性YK	
线性赖氨酸-苏氨酸	线性KT	
线性赖氨酸-缬氨酸	线性KV	

[0888]

表 3.共轭试剂	
名称	结构
E10	
E11	
E12	
E13	
E14	
E15	
E16	
A10	
A11	

[0889]

表 3.共轭试剂	
名称	结构
A12	
A13	
A14	
O10	
O11	
O12	
O13	
O14	
N10	
N11	
N12	
N13	
N14	

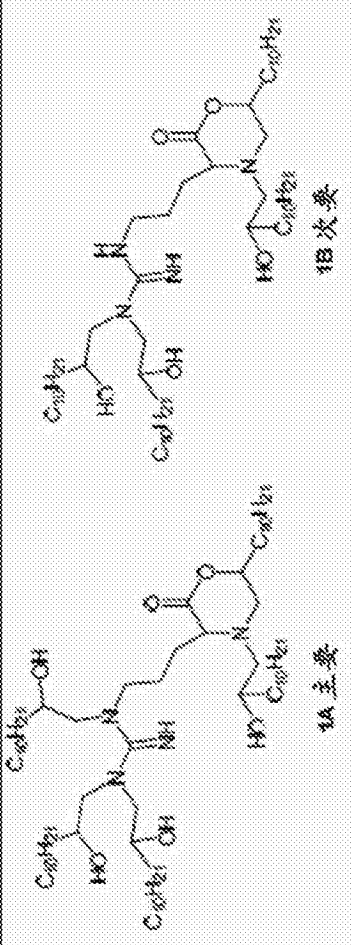
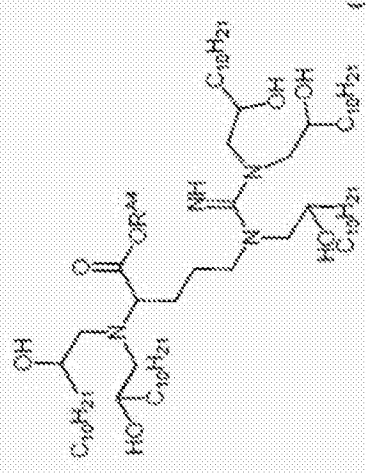
[0890] 合成程序

[0891] 实施例1.APPL的合成

[0892] 方案A至R示出本发明的具有化学式(I)至(VI)的APPL的一般合成途径。这些方法的应用产生多种APPL,描绘于表4和表5中。

[0893] 化合物是由氨基酸的缩写、醛(A)、丙烯酸酯(O)、酰胺(N)、或环氧化物(E)的组合和碳链的长度来命名的。例如,K-E12表示赖氨酸与1,2-环氧十二烷的反应。

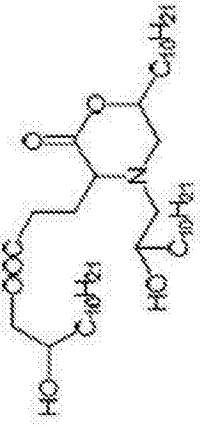
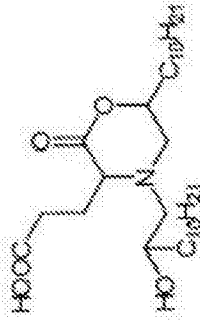
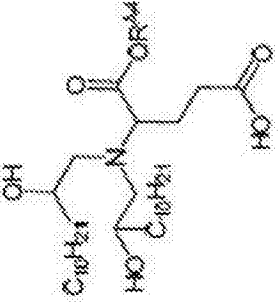
[0894]

表 4.					APPL ²
反应	方法	前体	试剂		
I	I	E12	R		

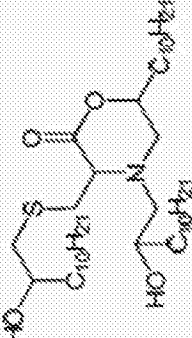
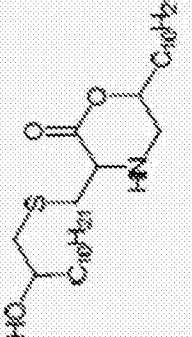
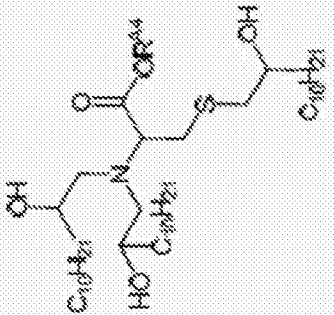
[0895]

表 4.					APPL.	
反应	方法	前体	试剂			
2	1	E12	A		<chem>CC(C)N(CCC(O)CC1CCCCC1)C(=O)OCC1CCCCC1</chem> 2A 主要 <chem>CC(C)N(CCC(O)CC1CCCCC1)C(=O)OCC1CCCCC1</chem> 2B 次要	<chem>CC(C)N(CCC(O)CC1CCCCC1)C(=O)OCC1CCCCC1</chem> ($R^{24} = H, Et$) A-E12

[0897]

表 4.					APPL ²
反应	方法	前体	试剂		
4	1	E12	E	 4A 主要	 4B 次要
				 $R^{24} = H, Et$	E-E12

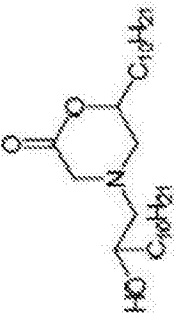
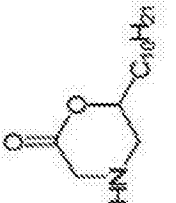
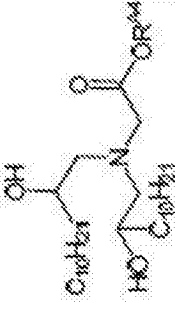
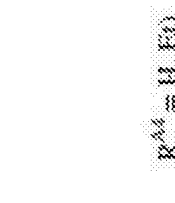
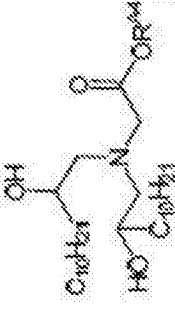
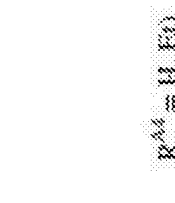
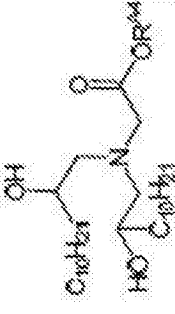
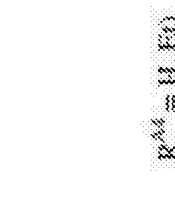
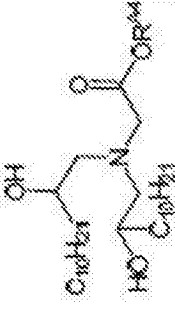
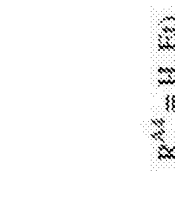
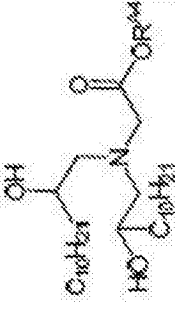
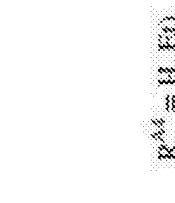
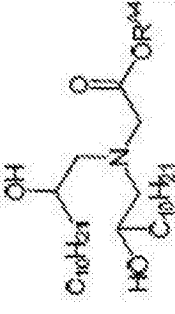
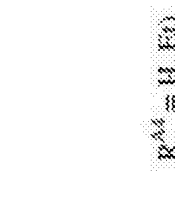
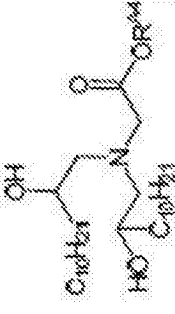
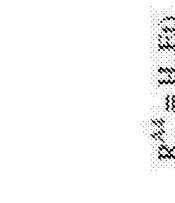
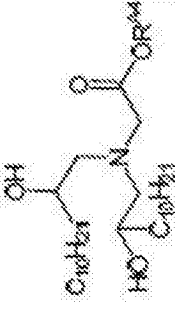
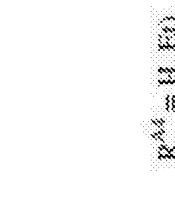
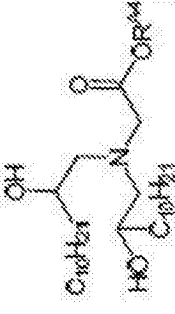
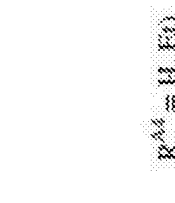
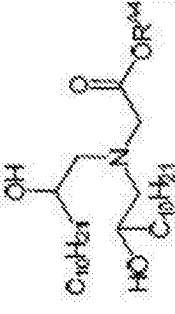
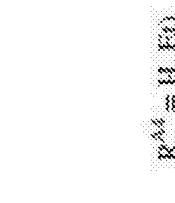
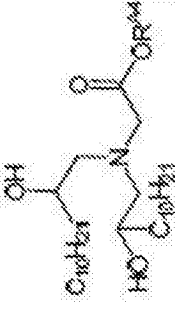
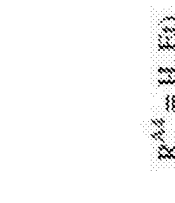
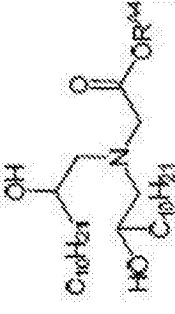
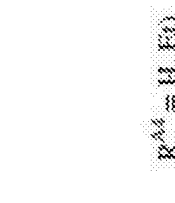
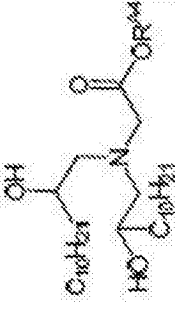
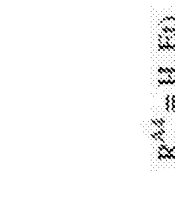
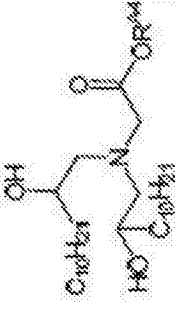
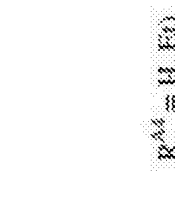
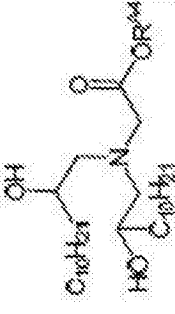
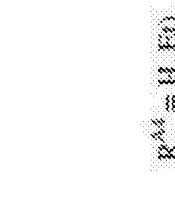
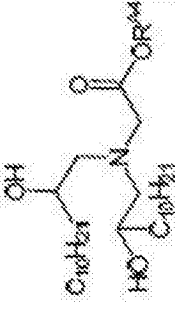
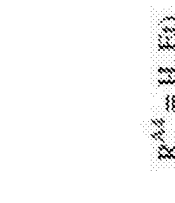
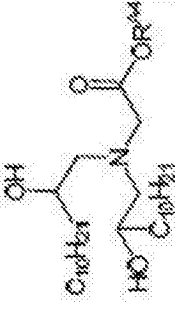
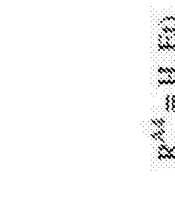
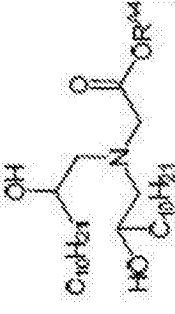
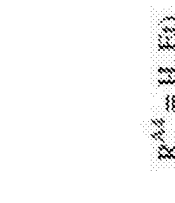
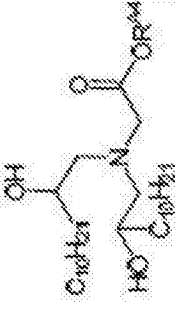
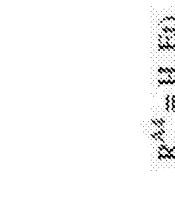
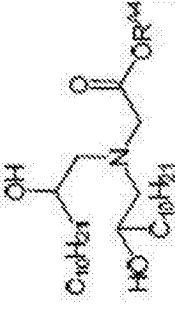
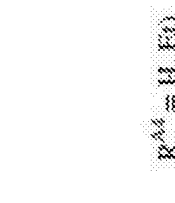
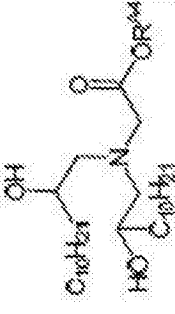
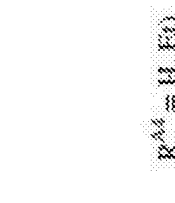
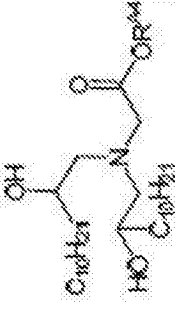
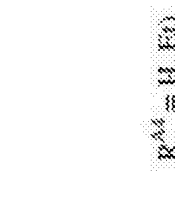
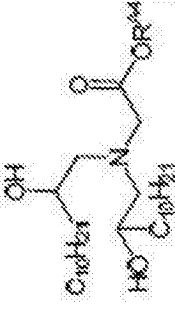
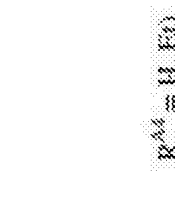
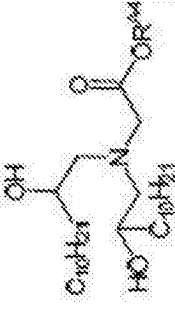
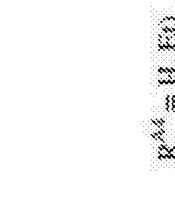
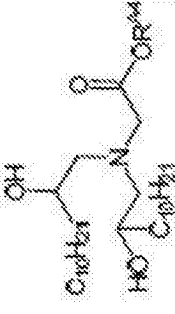
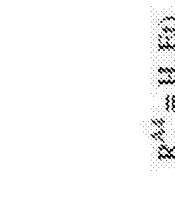
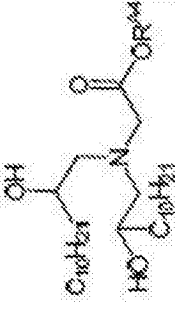
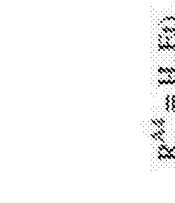
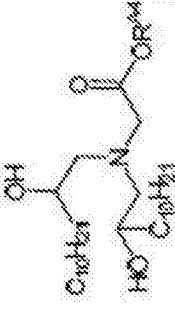
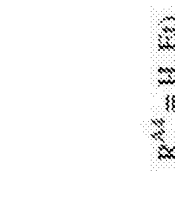
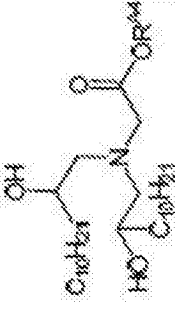
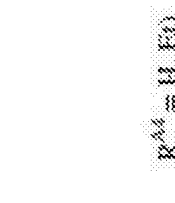
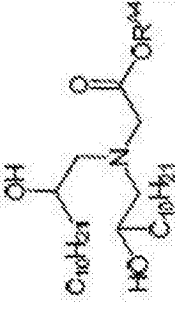
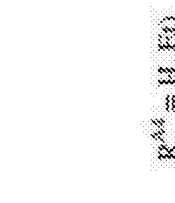
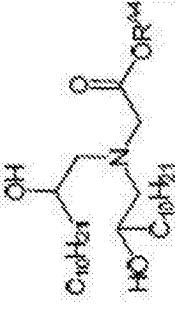
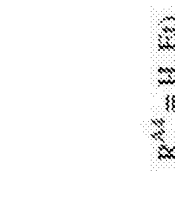
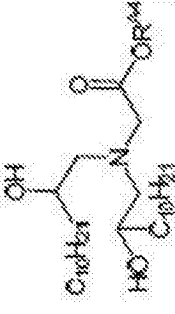
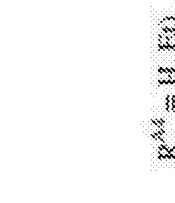
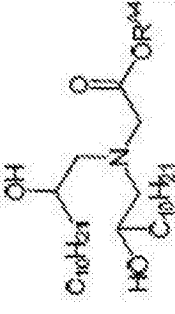
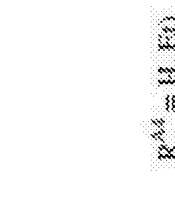
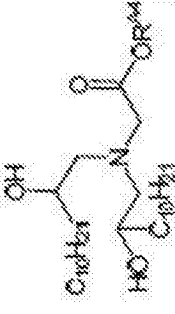
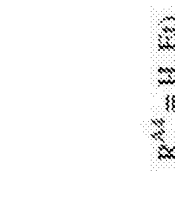
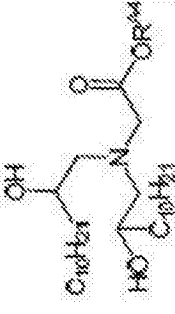
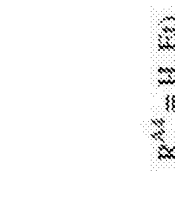
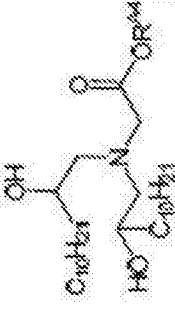
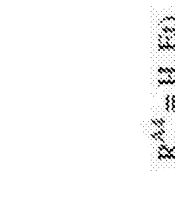
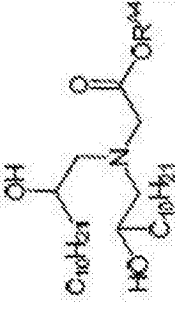
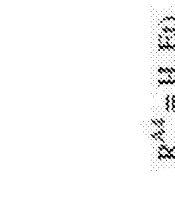
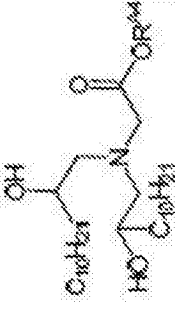
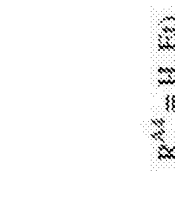
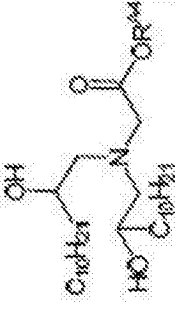
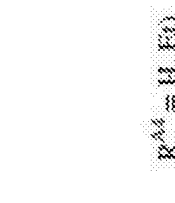
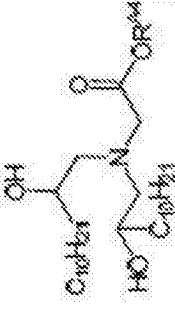
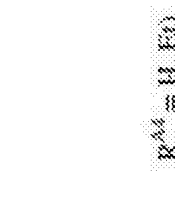
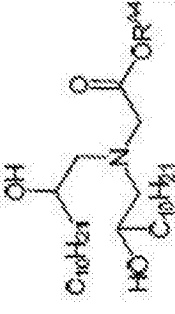
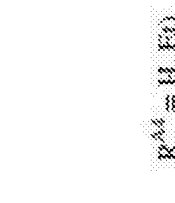
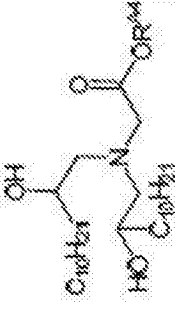
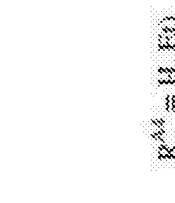
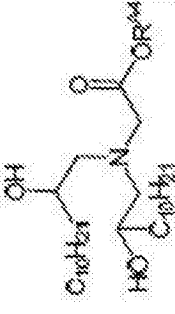
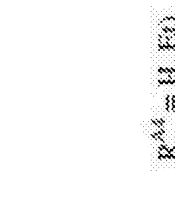
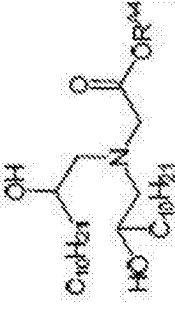
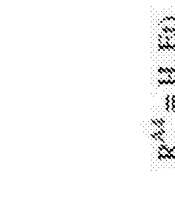
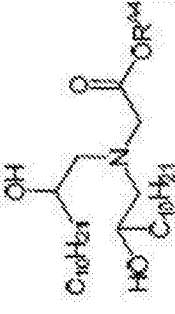
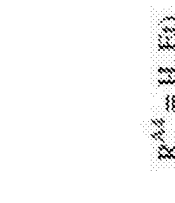
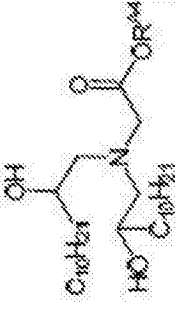
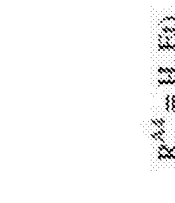
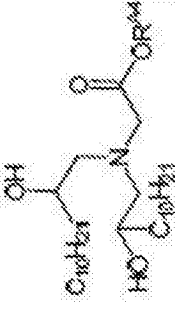
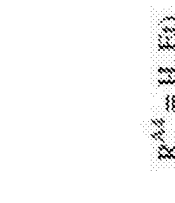
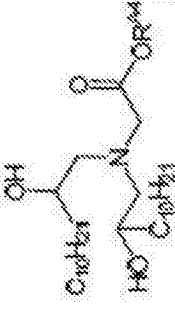
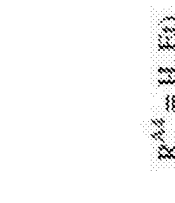
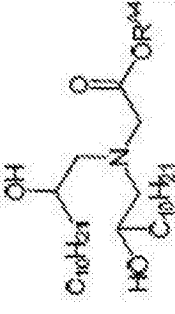
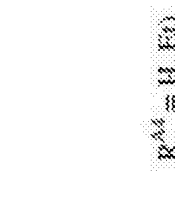
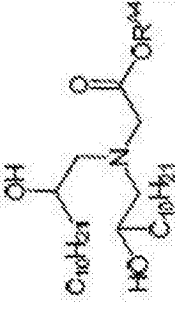
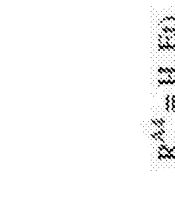
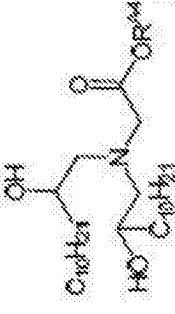
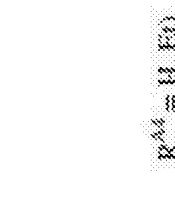
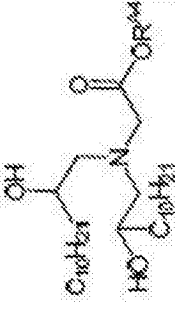
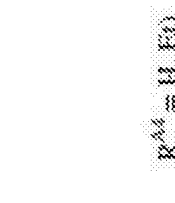
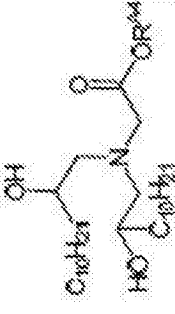
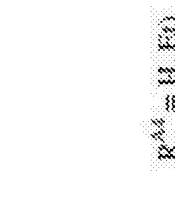
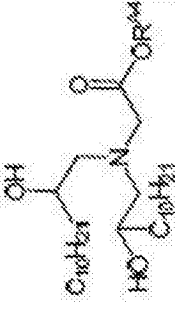
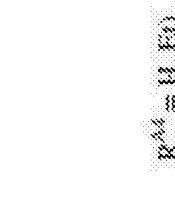
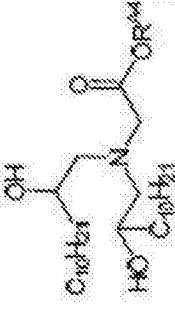
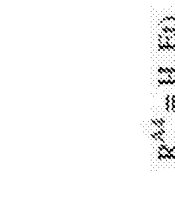
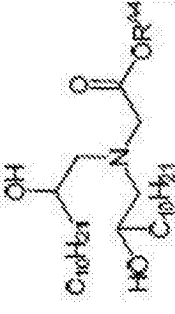
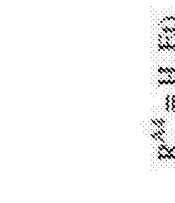
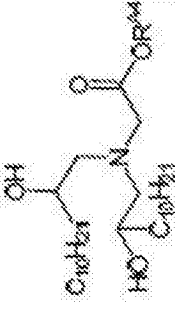
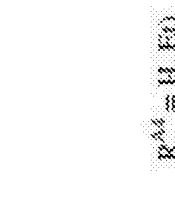
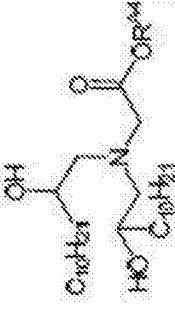
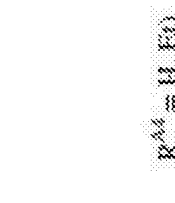
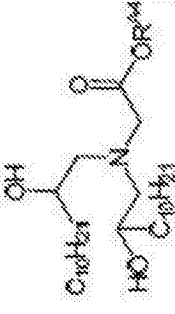
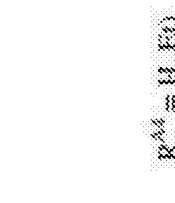
[0898]

表 4.					APPL. #	
反应	方法	前体	试剂			
S	I	E12	C			5A 主要
						5B 次要
						C-E12

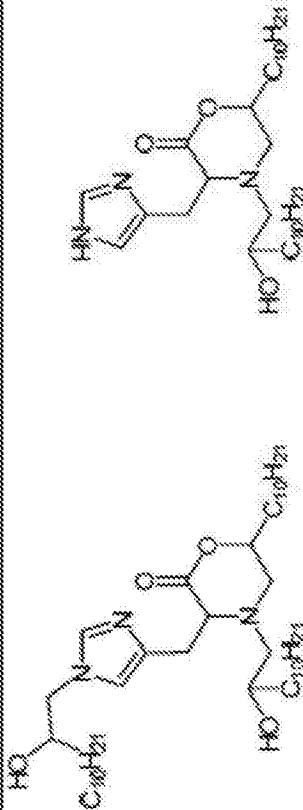
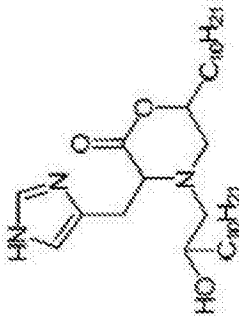
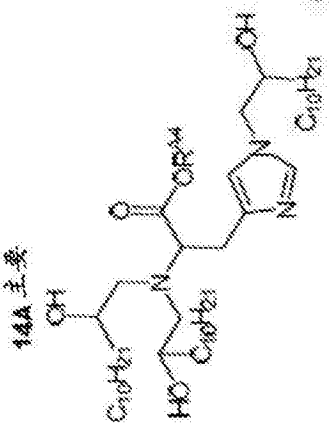
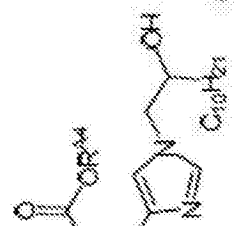
[0900]

表 4.					APPL ^o
反应	方法	前体	试剂		
7	1	E12	Y	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)CNC(=O)C1Cc2ccc(OCC3C(CCC3)Oc4ccc(O)cc4)cc1</chem> 7A 主要 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)CNC(=O)C1Cc2ccc(O)cc2cc1</chem> 7B 次要	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)CNC(=O)C1Cc2ccc(OCC3C(CCC3)Oc4ccc(O)cc4)cc1</chem> Y-E12 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)CNC(=O)C1Cc2ccc(OCC3C(CCC3)Oc4ccc(O)cc4)cc1</chem> Y-E12

[0901]

表 4.					APPL ¹	
反应	方法	前体	试剂			
8	I	E12	G		 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要
					 8A 主要	 8B 次要

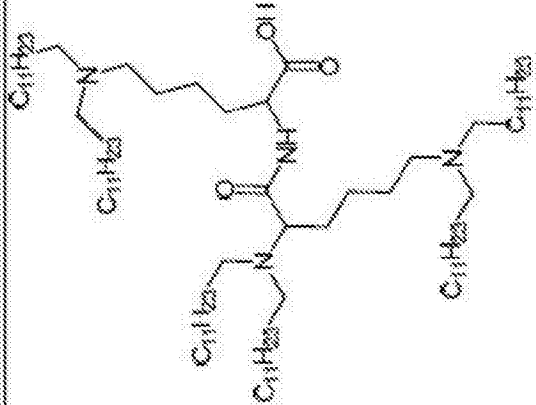
[0906]

表 4.					APPL.	
反应	方法	前体	试剂			
14	1	E12	H		 14A 主要	 14B 次要
					 14A 次要	 14B 次要
						H-4.12

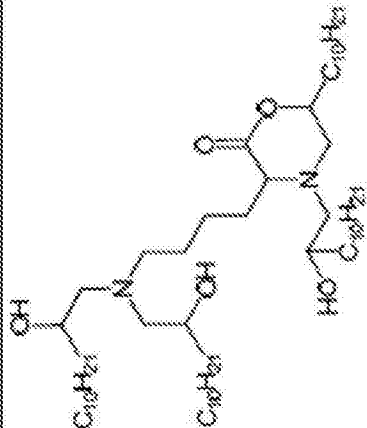
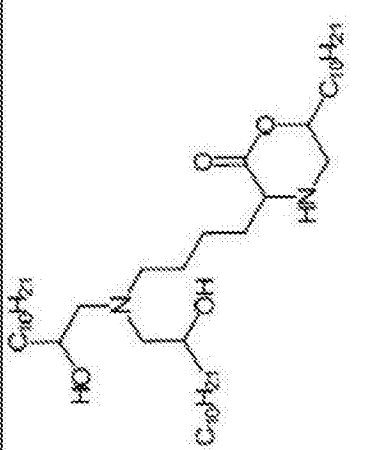
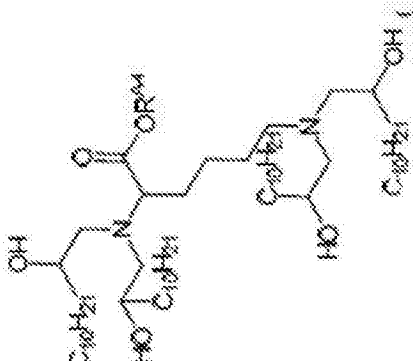
[0908]

表 4.				
反应	方法	前体	试剂	APPL%
16	I	E12	Q	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)CCN(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)CC(=O)N1CCCCC1=O)CCCC2CCCCC2</chem> 16A 主要 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)CCN(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)CC(=O)N1CCCCC1=O)CCCC2CCCCC2</chem> 16B 次要 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)CCN(CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)CC(=O)N1CCCCC1=O)CCCC2CCCCC2</chem> Q-E12

[0912]

表 4.				
反应	方法	前体	试剂	APPL%
21	3	A12	KK	
				KK-A12

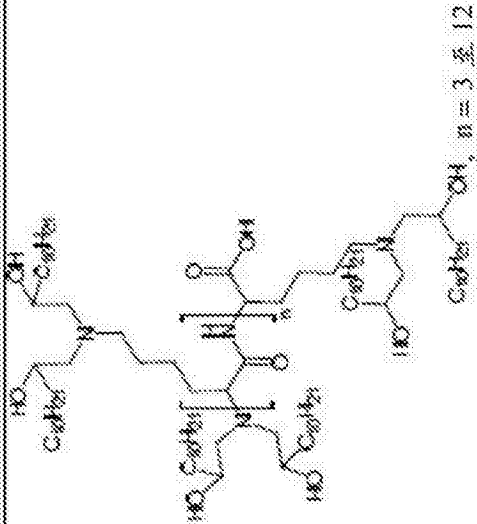
[0913]

表 4.				
反应	方法	前体	试剂	APPL%
22	1	E12	K	 22A 主要  22B 次要  微量 $R^{A3} = Et$
				K-E12

[0914]

表 4.				
APPL				
反应	方法	前体	试剂	
23	1	E12	环状-KK	<chem>OCC(CO)N(CCCNC(CO)CCO)CCCCNC(=O)N1C(=O)N(CCCNC(CO)CCO)C(=O)N1</chem> 主要 <chem>OCC(CO)N(CCCNC(CO)CCO)CCCCNC(=O)N1C(=O)N(CCCNC(CO)CCO)C(=O)N1</chem> 微量 cKK-E12

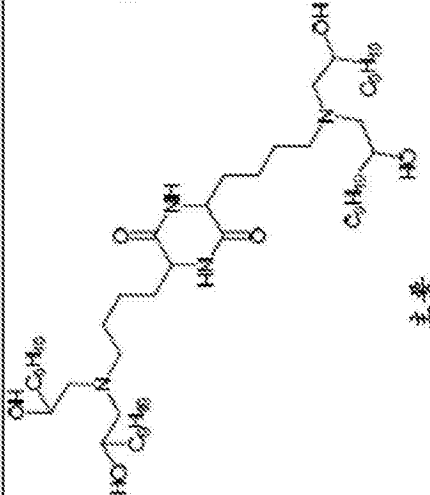
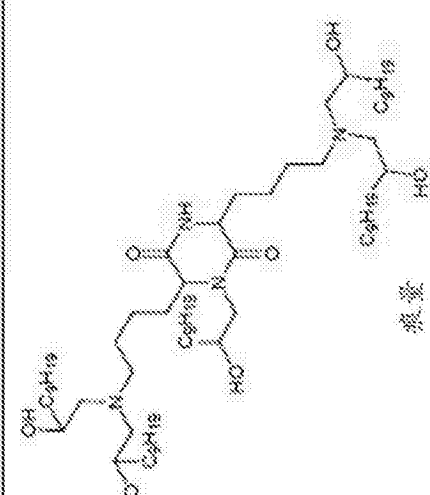
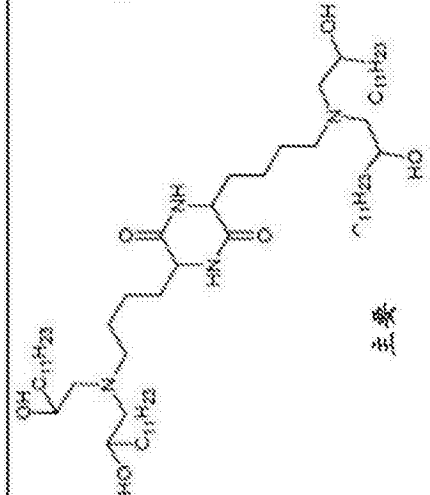
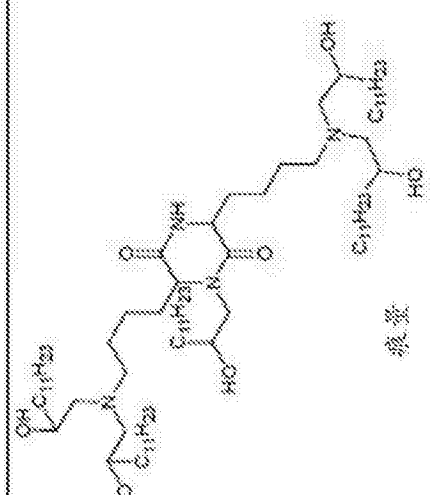
[0915]

表 4.					APPL.
反应	方法	前体	试剂		
24	1	E12	PK-500		
25	1	E12	PK-1000		聚K ₅₀₀ -E12 如以上, n=6 至 33
26	1	E12	PK-4000		聚K ₁₀₀₀ -E12 如以上, n=26 至 102
27	1	E12	PK-15000		聚K ₄₀₀₀ -E12 如以上, n=102 至 204
28	1	E12	PK-30000		聚K ₁₅₀₀₀ -E12 如以上, n=204 至 480

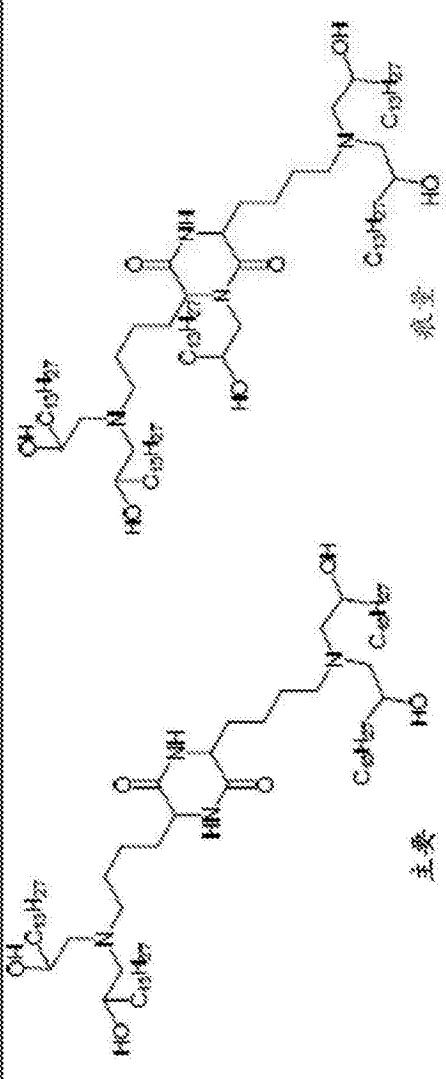
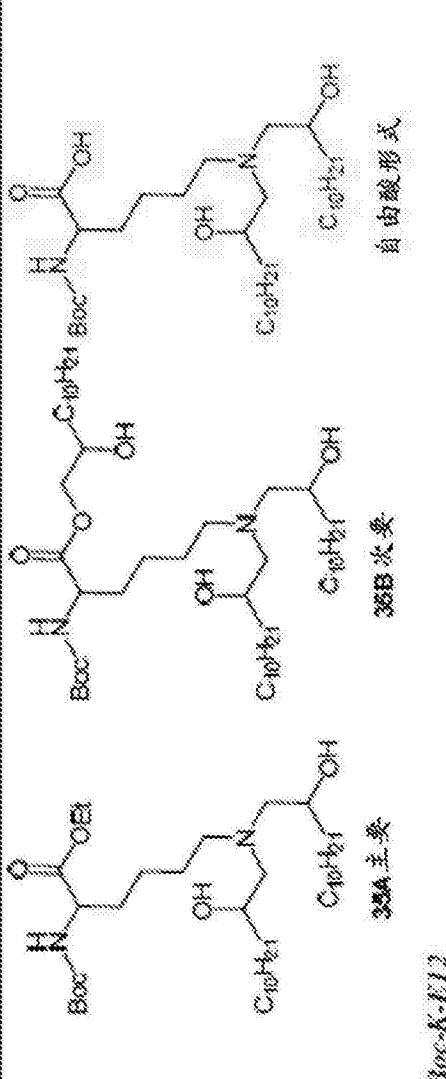
[0918]

表 4.				
反应	方法	前体	试剂	APPL [®]
31	1	E16	环状-KK	<chem>OCC(CO)CCN(CCCNC(=O)NC(=O)CCN(CCCNC(=O)NC(=O)CCN(CCCNC(=O)NC(=O)CCO)CCO)CCO</chem> 主要 <chem>OCC(CO)CCN(CCCNC(=O)NC(=O)CCN(CCCNC(=O)NC(=O)CCN(CCCNC(=O)NC(=O)CCO)CCO)CCO</chem> 次要 cKK-E16

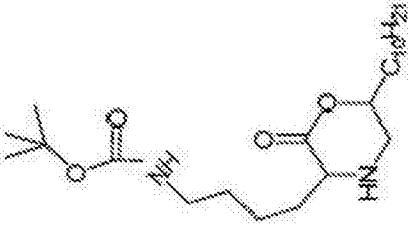
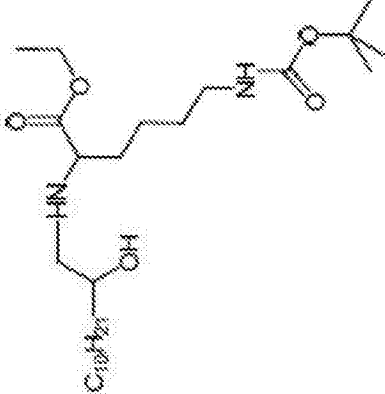
[0919]

表 4.					APPL.	
反应	方法	前体	试剂			
32	1	E11	环状KK			cKK-E11
33	1	E13	环状KK			cKK-E13

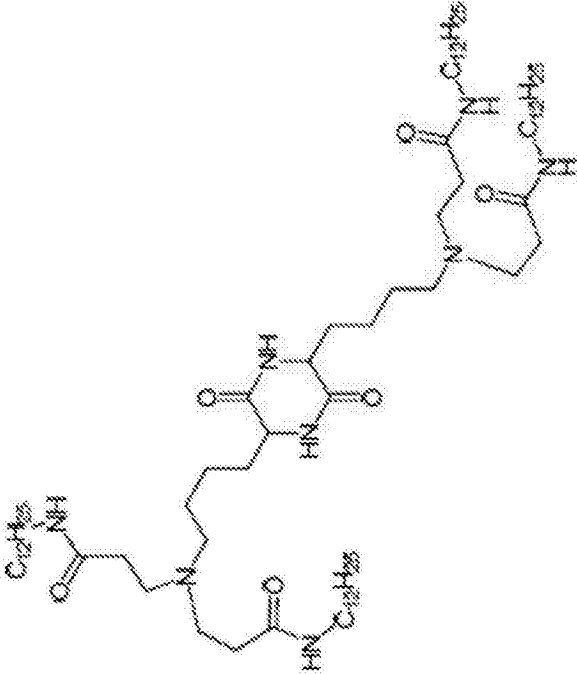
[0920]

表 4.					APPL [®]
反应	方法	前体	试剂		
34	I	E15	环状KK		主要 微量
35	I	E12	Boc-Lys-OH		35A 主要 35B 次要 自由酸形式

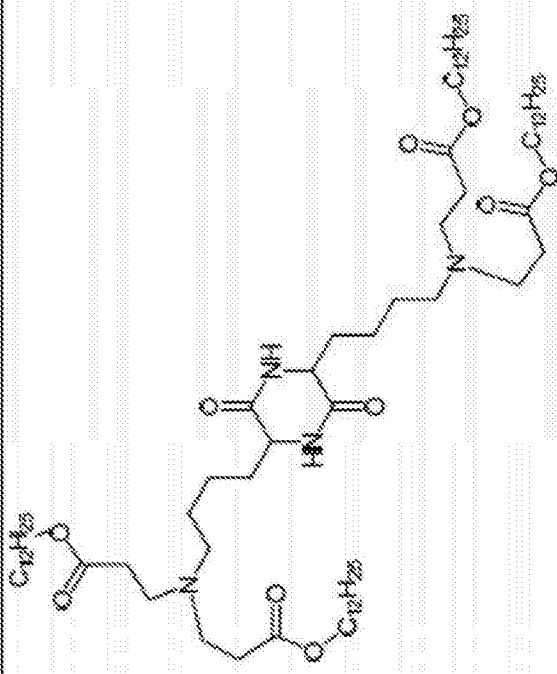
[0921]

表 4.					APPL%
反应	方法	前体	试剂		
36	1	E12	H- Lys(Boc)- OMe	 36A 主要 N-Boc-Lys-K-E12	 36B 次要

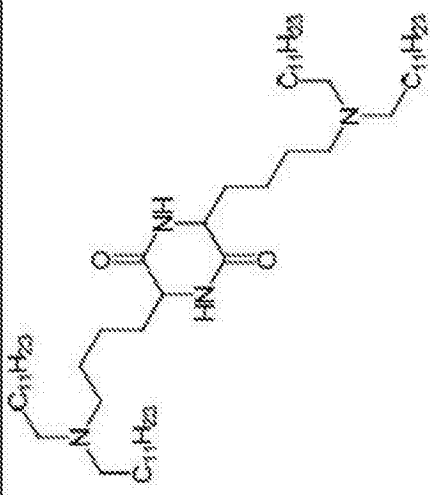
[0922]

表 4.					APPL%
反应	方法	前体	试剂		
37	2	N12	cKK	加上化合物, 其中 1 个尾 (R') 被氢置换 cKK-N12	

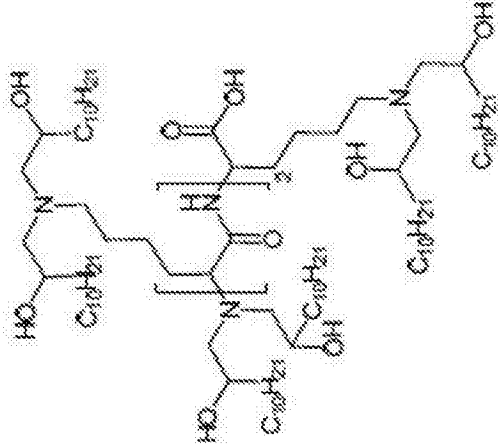
[0923]

表 4.					APPL.
反应	方法	前体	试剂		
38	2	O12	cKK		
				cKK-O12	

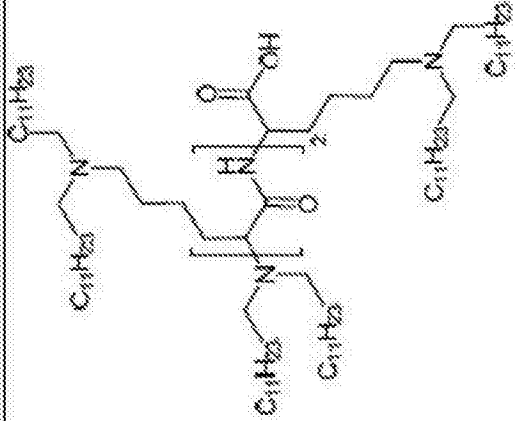
[0924]

表 4.				
反应	方法	前体	试剂	APPL [®]
39	3	A12	cKK	
				cKK-A12

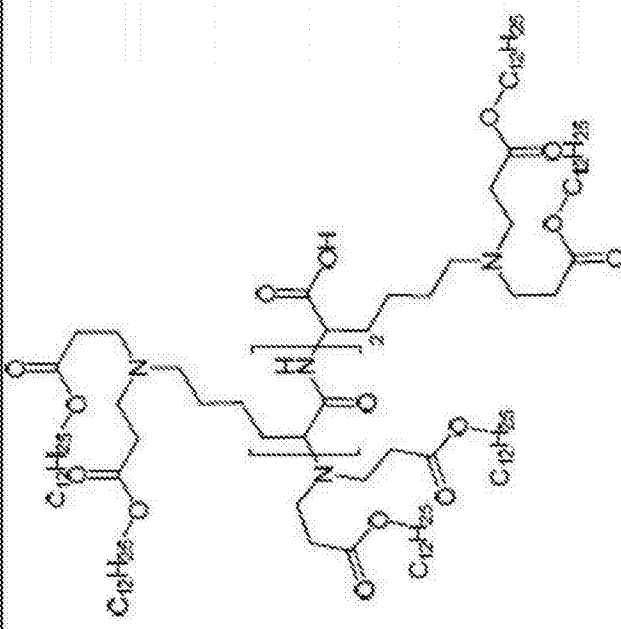
[0925]

表 4.				
反应	方法	前体	试剂	APPL. %
40	1	E12	KKK	
				KKK-E12

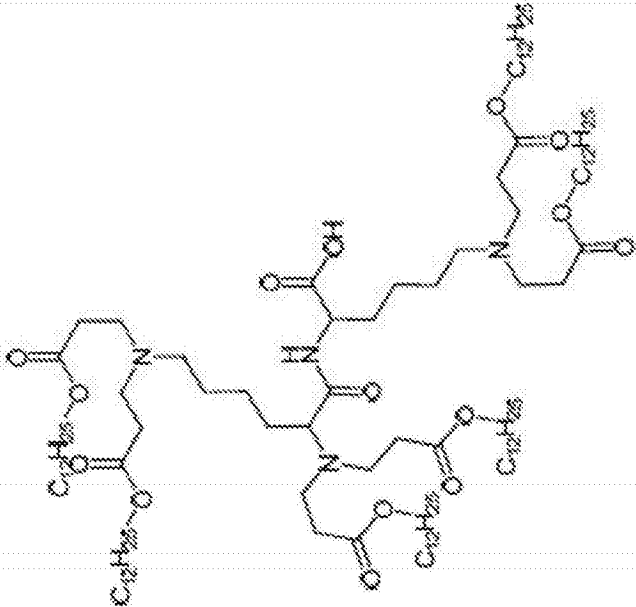
[0926]

表 4.				
反应	方法	前体	试剂	APPL [®]
41	2	A12	KKK	
				KKK-A12

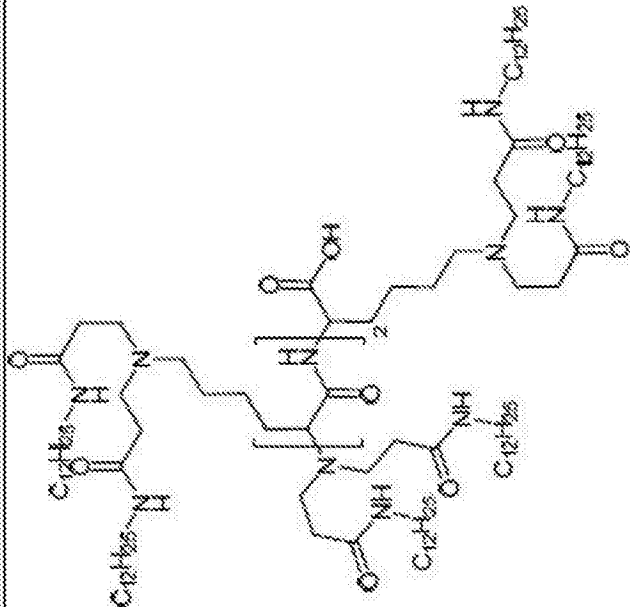
[0927]

表 4.				
反应	方法	前体	试剂	APPL ²
42	3	O12	KKK	 加上化合物，其中 1 个尾 (R') 被氢置换。 KKK-O12

[0928]

表 4				
反应	方法	前体	试剂	APPL
43	3	O12	KK	 加上化合物，其中 1 个尾 (R') 被氢置换。 KK-O12

[0929]

表 4.				
反应	方法	前体	试剂	APPL ^a
44	3	N12	KKK	

加上化合物，其中 1 个尾 (R¹) 被置换。
KKK-N12

^a 反应可能产生两种或更多种 APPL 的混合物，还包括其中 1 或多个尾 (R¹) 被置换的化合物。

[0930]

表 5.

[0931]

化合物	化学式	计算值	观察值	尾#
A-E12	C27H54NO3+	440.4098	440.4336	2
C-E12	C27H54NO3S+	472.3819	472.4303	2
D-E12	C28H54NO5+	484.3997	484.4327	2
E-E12	C29H56NO5+	498.4153	498.4117	2
F-E12	C33H58NO3+	516.4411	516.4332	2
G-E12	C26H52NO3+	426.3942	426.3772	2
H-E12	C42H80N3O4+	690.6143	690.6016	3
I-E12	C30H60NO3+	482.4568	482.4461	2
K-E12	C42H85N2O4+	681.6504	681.6009	3
L-E12	C30H60NO3+	482.4568	482.4771	2
M-E12	C29H58NO3S+	500.4132	500.4471	2
N-E12	C40H79N2O5+	667.5984	667.5894	3
P-E12	C17H32NO2+	282.2428	282.2585	1
Q-E12	C29H57N2O4+	497.4313	497.4268	2
R-E12	C54H109N4O5+	893.8392	893.8400	4
S-E12	C27H54NO4+	456.4047	456.3891	2
T-E12	C28H56NO4+	470.4204	470.4186	2
V-E12	C29H58NO3+	468.4411	468.4259	2
W-E12	C35H59N2O3+	555.4520	555.4510	2
Y-E12	C33H58NO4+	532.436	532.4149	2
cKG-E12	C32H64N3O4+	554.4891	554.4852	2
cKT-E12	C34H68N3O5+	598.5153	598.5179	2
cYK-E12	C39H70N3O5+	660.5310	660.5350	2
cLK-E12	C36H72N3O4+	610.5517	610.5556	2
cDK-E12*	C36H70N3O6+	640.5259	640.5316	2
cMK-E12	C35H70N3O4S+	628.5082	628.5072	2
cKV-E12	C35H70N3O4+	596.5361	596.5330	2
cAK-E12	C33H66N3O4+	568.5048	568.4992	2
cCK-E12	C33H66N3O4S+	600.4769	600.6143	2
cQK-E12	C35H69N4O5+	625.5262	625.4733	2
cPK-E12	C35H68N3O4+	594.5204	594.5169	2
cFK-E12	C39H70N3O4+	644.5361	644.5301	2
cWK-E12	C41H71N4O4+	683.5470	683.5367	2
cEK-E12	C35H68N3O6+	626.5103	626.5053	2
cIK-E12	C36H72N3O4+	610.5517	610.5501	2
cSK-E12	C33H66N3O5+	584.4997	584.5029	2
cKK-E10	C52H105N4O6+	881.8029	881.8042	4
cKK-E12	C60H121N4O6+	993.9281	993.9224	4
cKK-E14	C68H137N4O6+	1106.0533	1106.0709	4
cKK-E16	C76H153N4O6+	1218.1785	1218.2002	4
A-A12	C27H56NO2+	426.4306	426.4244	2
C-A12	C27H56NO2S+	458.4026	458.3857	2

[0932]

表 5.				
化合物	化学式	计算值	观察值	尾#
D-A12	C28H56NO4+	470.4204	470.4188	2
E-A12	C29H58NO4+	484.4360	484.4319	2
F-A12	C33H60NO2+	502.4619	502.4560	2
G-A12	C26H54NO2+	412.4149	412.4107	2
H-A12	C30H58N3O2+	492.4524	492.4503	2
I-A12	C30H62NO2+	468.4775	468.4714	2
K-A12	C54H111N2O2+	819.8640	819.8657	4
L-A12	C30H62NO2+	468.4775	468.4752	2
M-A12	C29H60NO2S+	486.4339	486.4318	2
N-A12	C28H57N2O3+	469.4364	469.4328	2
P-A12	C17H34NO2+	284.2584	284.2512	1
Q-A12	C29H59N2O3+	483.4520	483.4543	2
R-A12	C42H87N4O2+	679.6824	679.6783	3
S-A12	C27H56NO3+	442.4255	442.4225	2
T-A12	C28H58NO3+	456.4411	456.4398	2
V-A12	C29H60NO2+	454.4619	454.4544	2
W-A12	C35H61N2O2+	541.4728	541.4724	2
Y-A12	C33H60NO3+	518.4568	518.4543	2
KK-A12	C84H171N4O3+	1284.3346	1284.3458	6
KKK-A12	C114H231N6O4+	1748.8051	1748.8340	8
cKK-A12	C60H121N4O2+	929.9484	929.9445	4
A-O12	C18H36NO4+	330.2639	330.2582	1
C-O12	C33H64NO6S+	602.4449	602.4426	2
D-O12	C19H36NO6+	374.2537	374.2492	1
E-O12	C20H38NO6+	388.2694	388.2672	1
F-O12	C24H40NO4+	406.2952	406.2896	1
G-O12	C17H34NO4+	316.2482	316.2423	1
H-O12	C36H66N3O6+	636.4946	636.4969	2
I-O12	C21H42NO4+	372.3108	372.3054	1
K-O12	C66H127N2O10+	1107.9485	1107.9417	4
L-O12	C21H42NO4+	372.3108	372.3052	1
M-O12	C20H40NO4S+	390.2673	390.2628	1
N-O12	C19H37N2O5+	373.2697	373.2668	1
P-O12	C20H38NO4+	356.2795	356.2779	1
Q-O12	C20H39N2O5+	387.2853	387.2831	1
R-O12	C21H43N4O4+	415.3279	415.3235	1
S-O12	C18H36NO5+	346.2588	346.2521	1
T-O12	C19H38NO5+	360.2744	360.2733	1
V-O12	C20H40NO4+	358.2952	358.2905	1
W-O12	C26H41N2O4+	445.3061	445.3010	1
Y-O12	C24H40NO5+	422.2901	422.2868	1

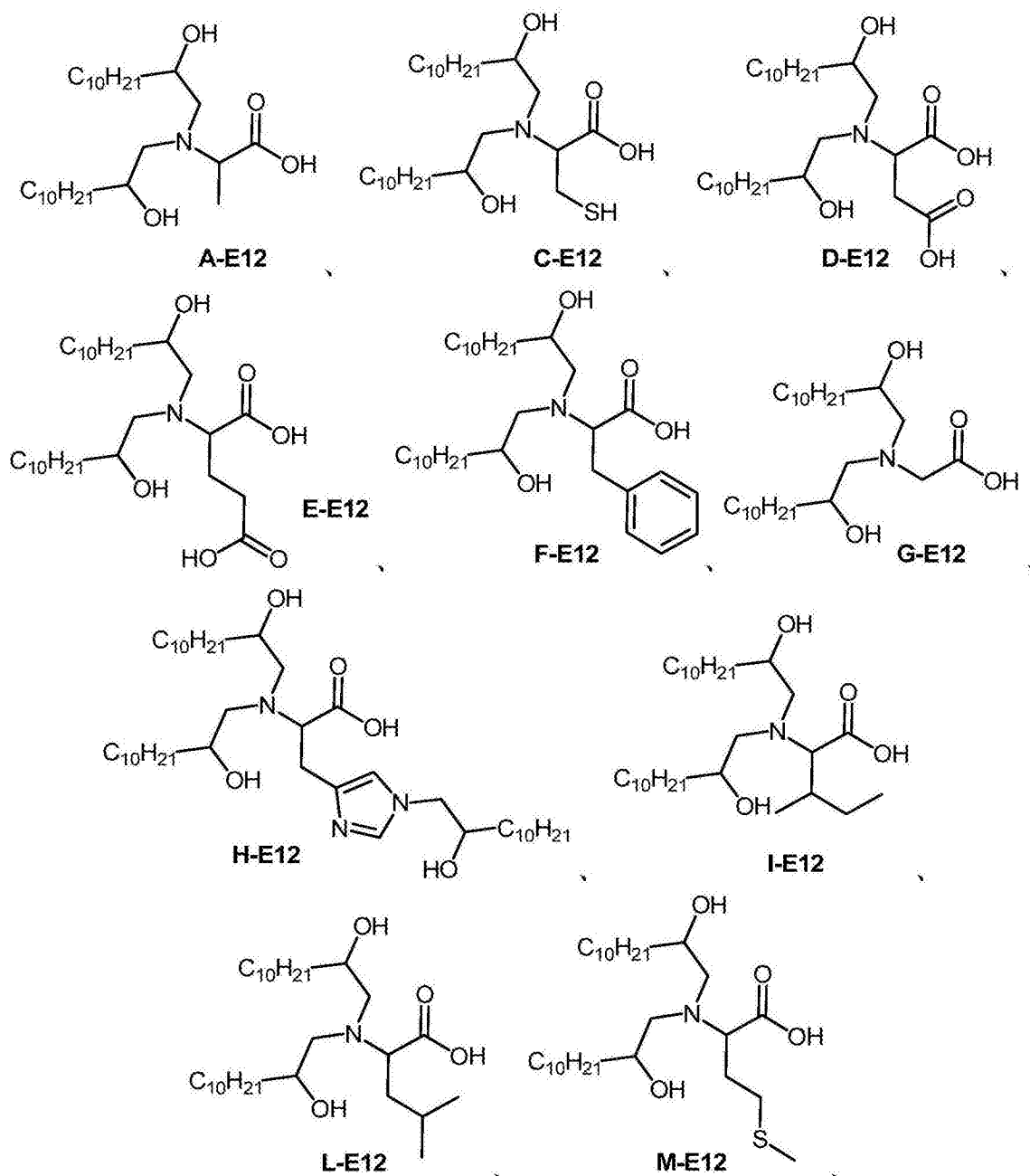
[0933]

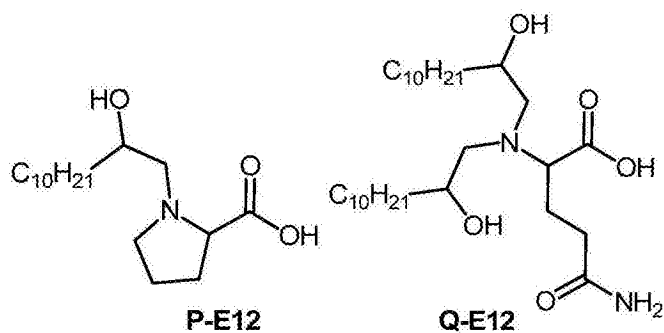
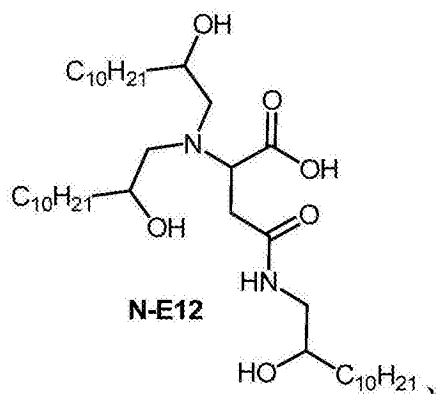
表 5.				
化合物	化学式	计算值	观察值	尾#
KK-O12	C87H167N4O13+	1476.2524	1476.2533	5
KKK-O12	C123H235N6O18+	2084.7652	2084.7650	7
cKK-O12	C72H137N4O10+	1218.0329	1218.0880	4

[0934] *乙酯的形成。不包括衍生自聚-L-赖氨酸的化合物。

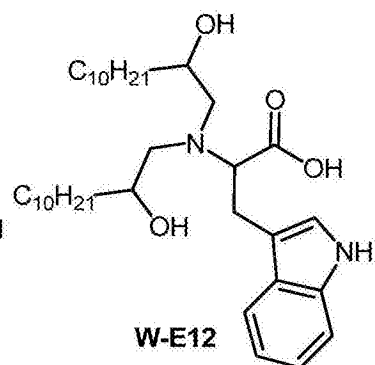
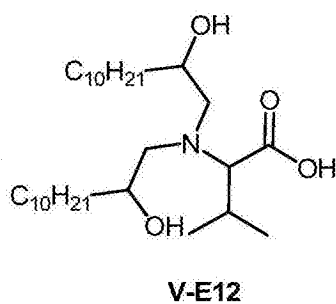
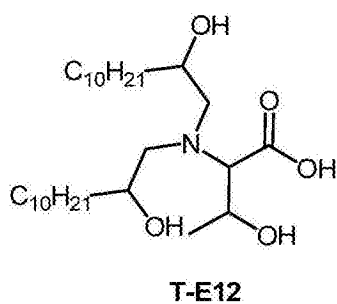
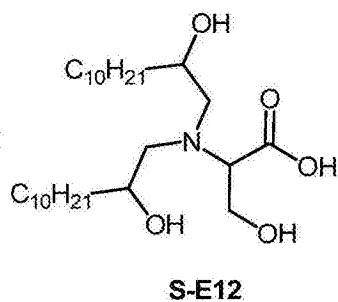
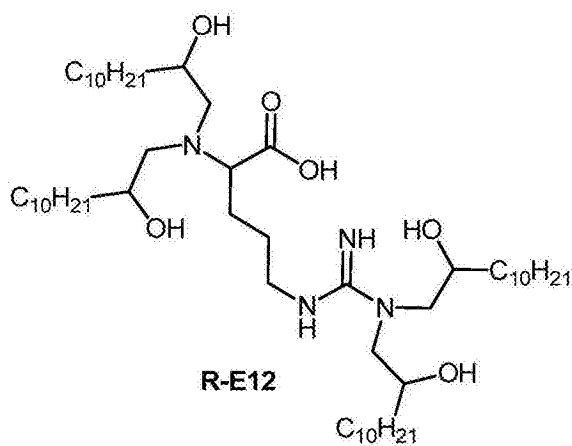
[0935] 表5的示例性化合物：

[0936]

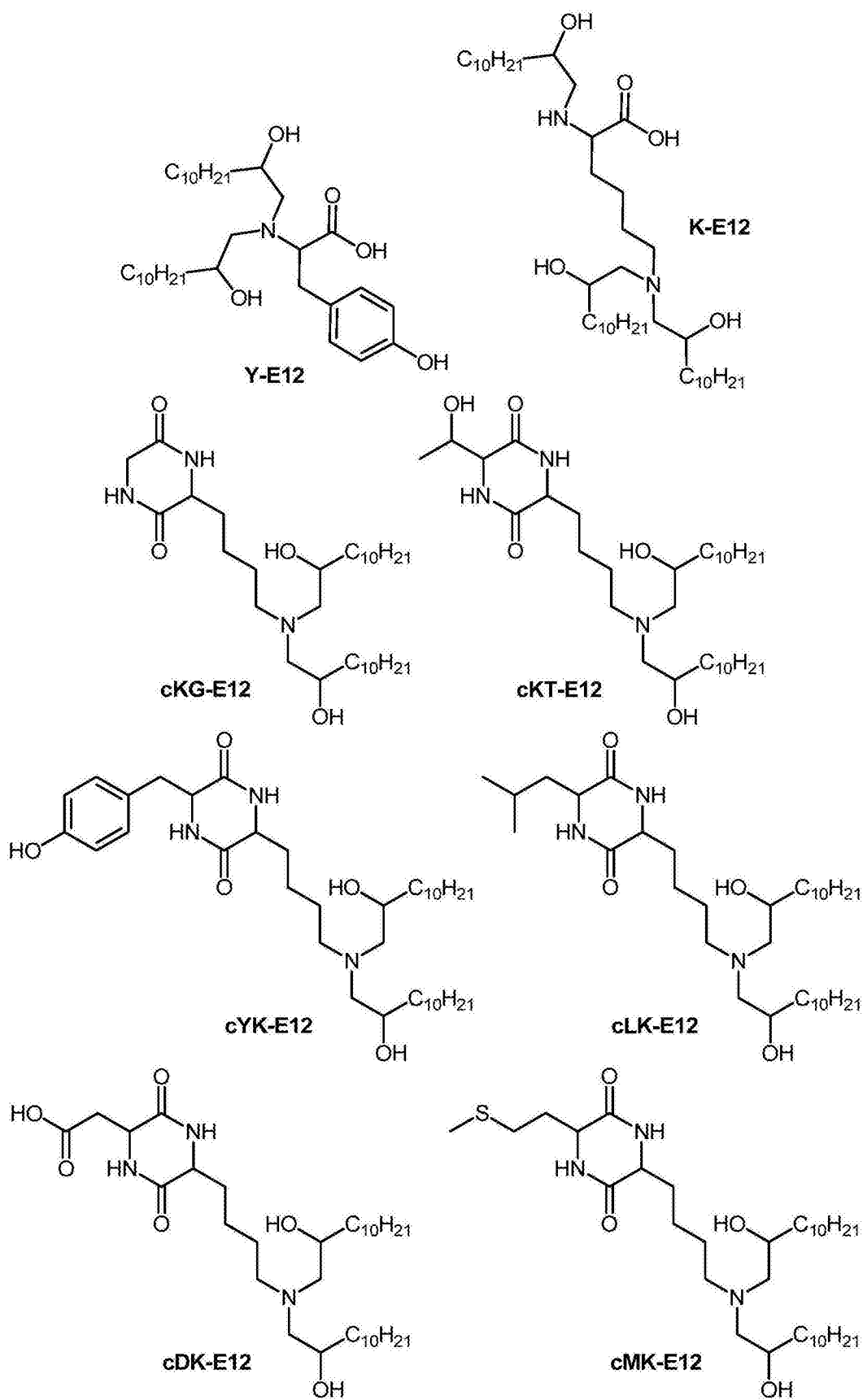




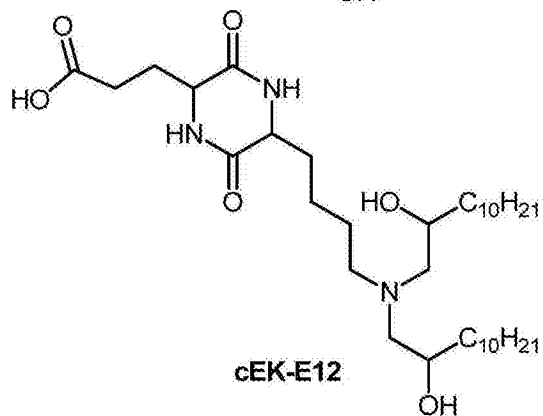
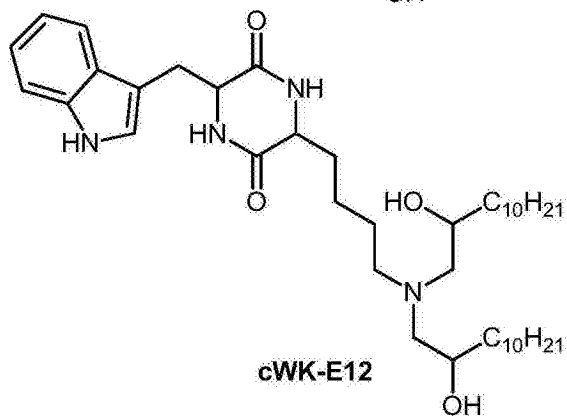
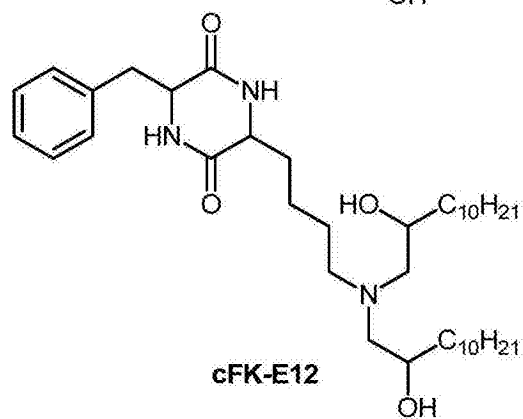
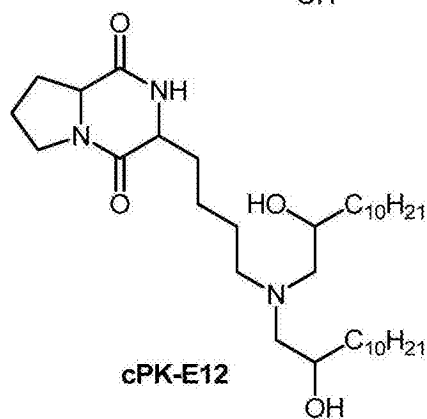
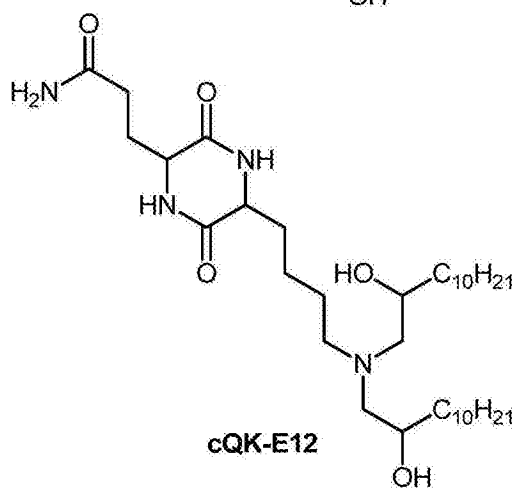
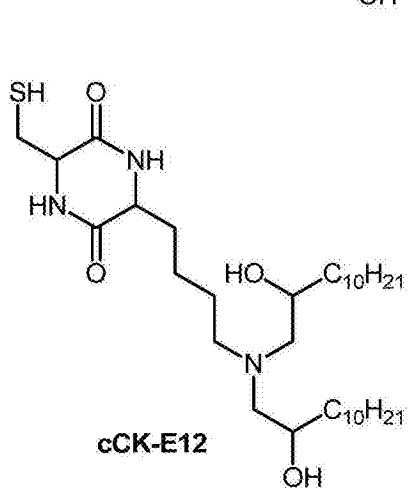
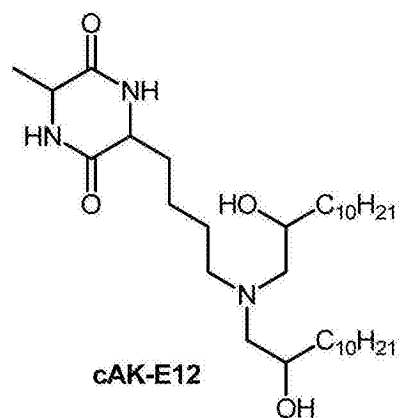
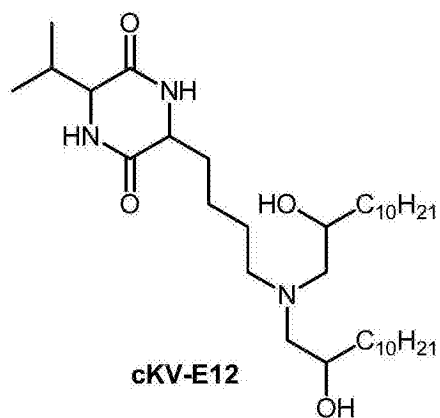
[0937]



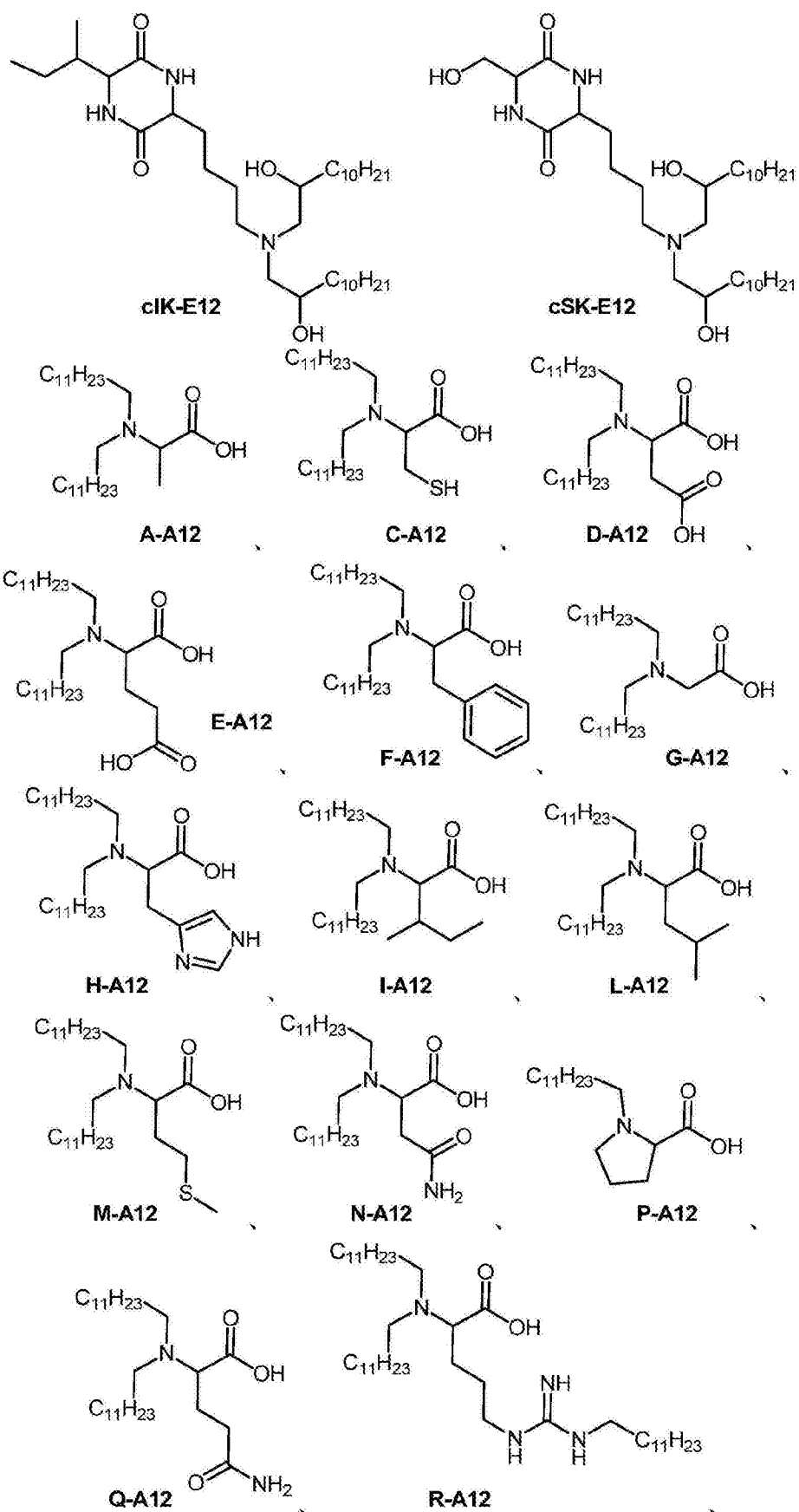
[0938]

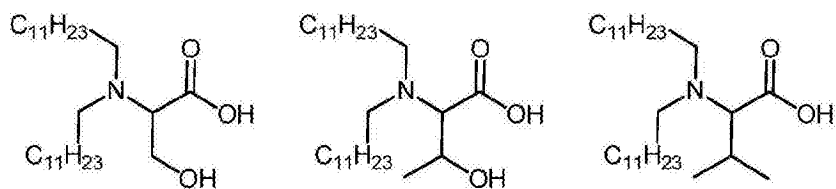


[0939]



[0940]

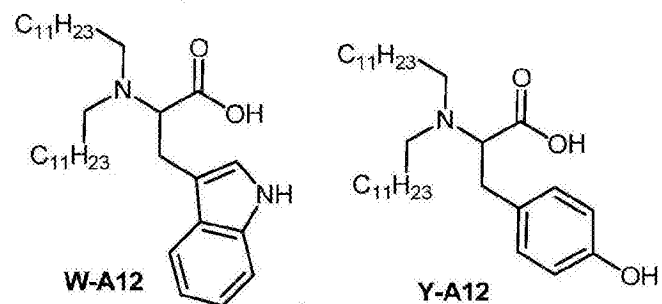




S-A12

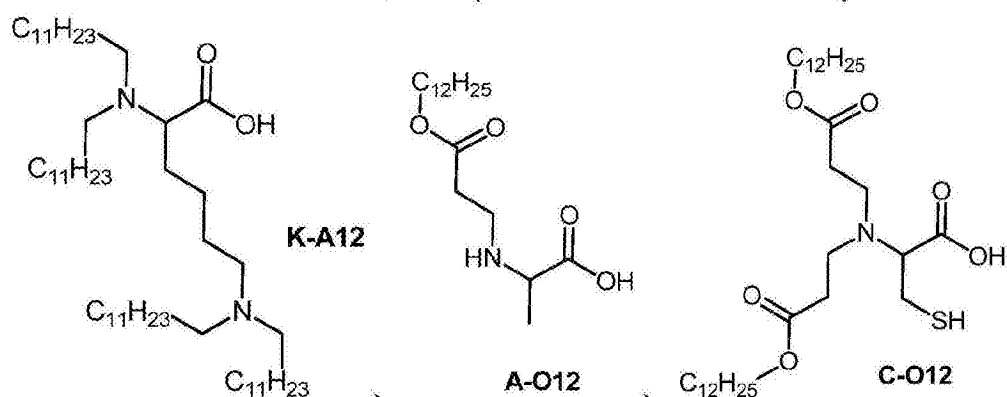
T-A12

V-A12



W-A12

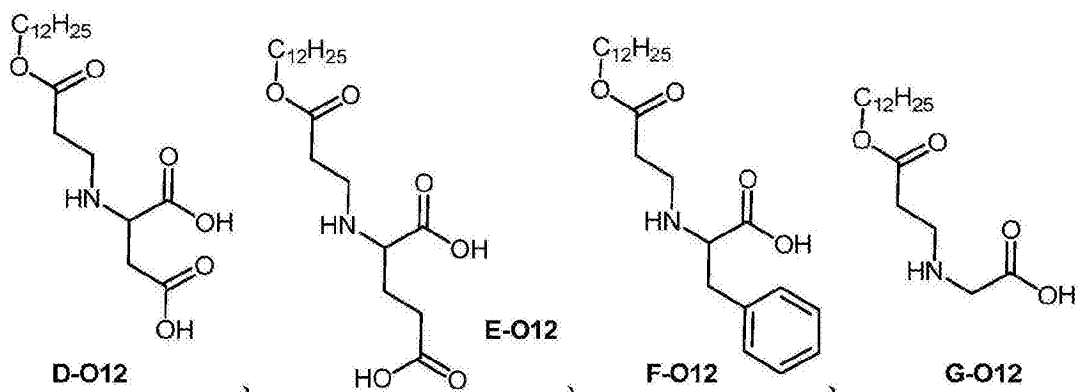
Y-A12



K-A12

A-O12

C-O12

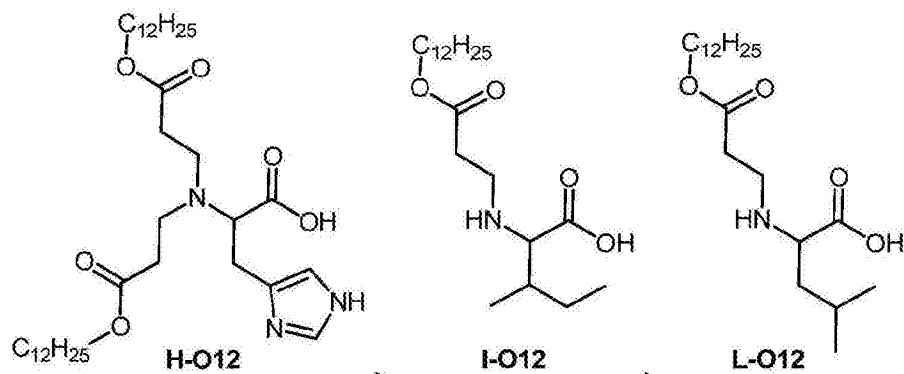


D-O12

E-O12

F-O12

G-O12

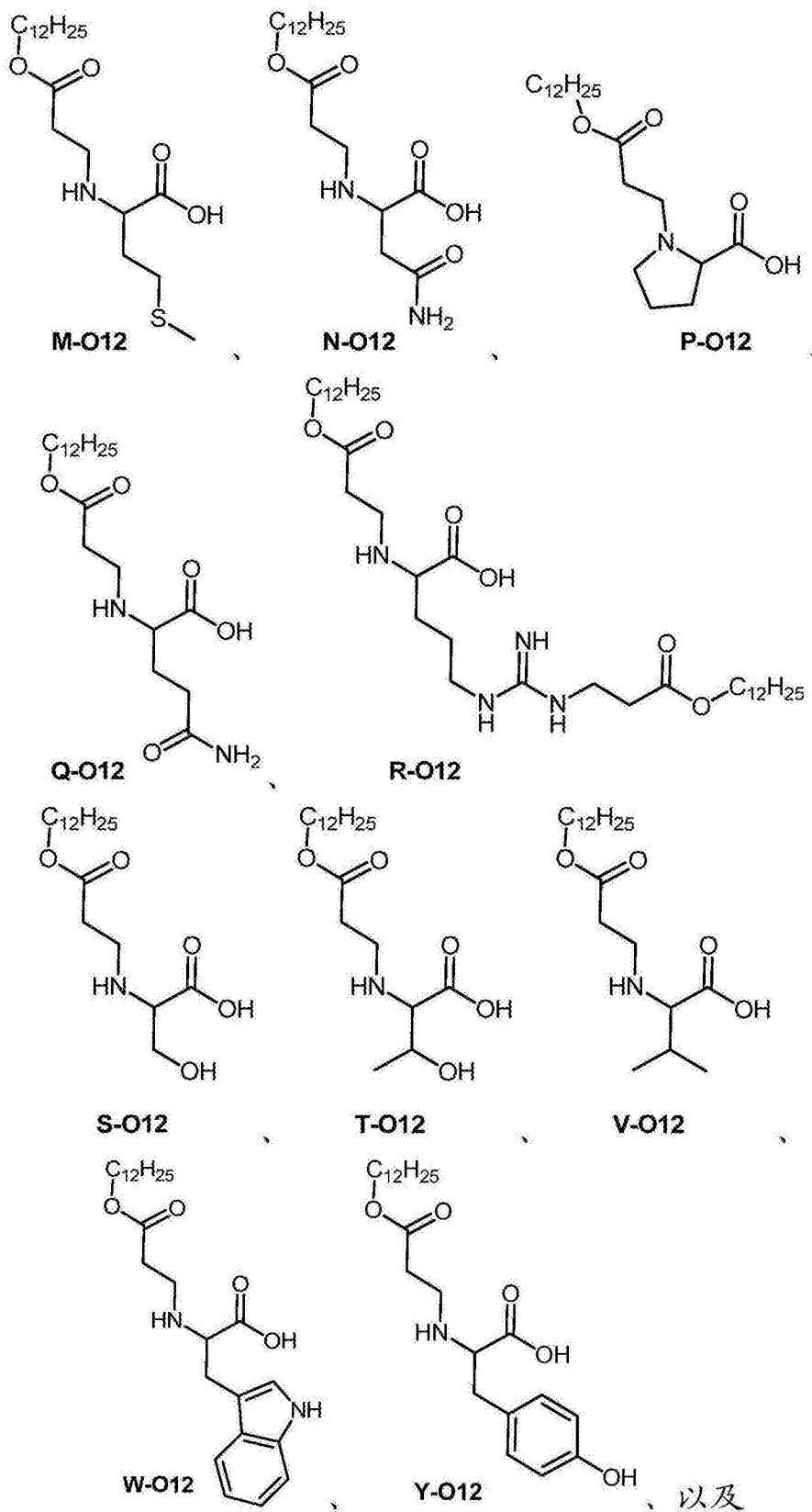


H-O12

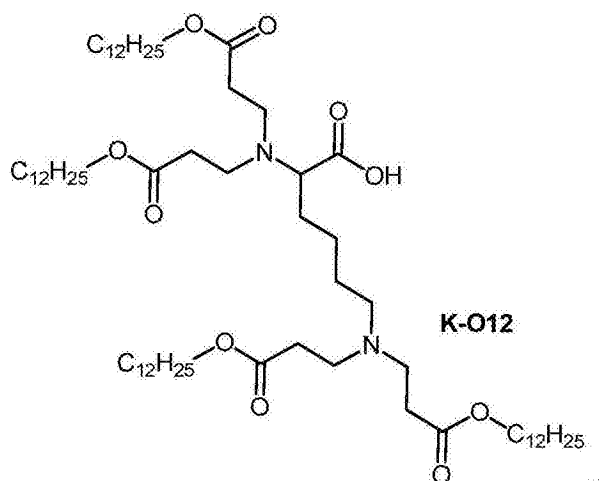
I-O12

L-O12

[0941]

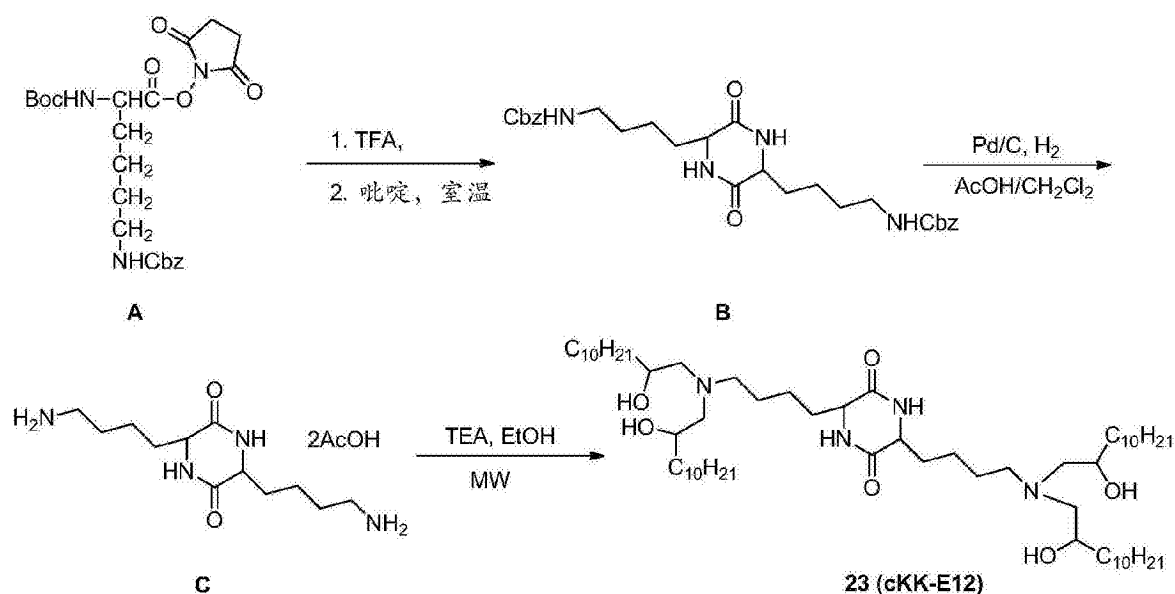


[0943]



[0944] 实施例2. 化合物23的替代合成 (cKK-E12)

[0945]



[0946] 化合物B的合成。将化合物A (487mg, 1.02mmol) 装入10ml烧瓶中并且在0℃下逐滴添加三氟乙酸 (TFA, 1.3mL)。将反应混合物温至室温并且搅拌30分钟。将溶剂在减压下蒸发并且在0℃下将于DMF (3.5mL) 中的TFA盐逐滴添加至吡啶 (100mL) 中。将反应混合物缓慢温至室温并且搅拌过夜。将溶剂在减压下蒸发并且将白色固体用EtOAc进行洗涤以得到产率69%的纯B。MS: m/z 525 ($M+H^+$) ; 1H NMR (500MHz, DMSO, ppm) : δ 1.29-1.40 (m, 8H, CH_2CH_2) , 1.61-1.68 (m, 4H, CH_2) , 2.97 (dd, $J=6.0, 12.5$ Hz, 4H, NCH_2) , 3.79 (bR, 2H, COCH) , 7.22 (t, $J=5.5$ Hz, 2H, 芳香族) , 7.33-7.37 (m, 8H, 芳香族) , 8.10 (s, 2H, NH) 。

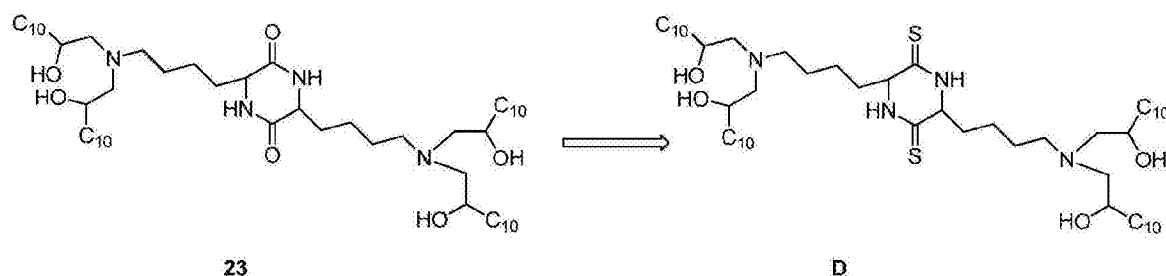
[0947] 化合物C的合成。向化合物B (95mg, 0.18mmol) 于50%乙酸/ CH_2Cl_2 (6mL) 中的浑浊溶液中添加碳载钯 (10wt% , 36.5mg) 上。将黑色悬浮液脱气5分钟并且引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌过夜并且然后过滤通过硅藻土层, 将该硅藻土层用MeOH洗涤几次。浓缩合并的滤液以得到黄色粘稠油状物, 将该油状物通过添加EtOAc进行固化。将固体通过乙酸乙酯洗涤以产生90%产率的化合物C。MS: m/z 257 ($M+H^+$) ; 1H NMR (500MHz, D_2O , ppm) : δ 1.39-1.52 (m, 4H, CH_2) , 1.67-1.71 (m, 4H, CH_2) , 1.84-1.88 (m, 4H, CH_2) , 2.99 (t, $J=7.5$ Hz, 4H, NCH_2) , 4.14 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, COCH) 。

[0948] 化合物23 (cKK-E12) 的合成。向化合物C (169.2mg, 0.45mmol) 和1,2-环氧十二烷 (523mg, 2.7mmol) 于EtOH中的混合物中添加三乙胺 (182mg, 1.8mmol), 将该混合物在室温下搅拌30分钟。然后将反应混合物在微波炉中在150℃下辐照5小时。将混合物通过快速柱色谱法进行纯化以得到呈浅黄色油状的化合物23 (52%产率)。MS: m/z 993 ($M+H^+$); 1H NMR (500MHz, DMSO, ppm): δ 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 12H, CH_3), 1.21-1.39 (m, 80H, CH_2), 1.64-1.67 (m, 4H, CH_2), 2.25-2.44 (m, 12H, NCH_2), 3.44 (bR, 4H, $CHOH$), 3.79 (bR, 2H, $COCH$), 4.21 (d, $J=3.0$ Hz, 2H, $CHOH$), 4.27 (d, $J=3.0$ Hz, 2H, $CHOH$), 8.11 (bR, 2H, $CONH$)。

[0949] 实施例3. 化合物D的合成

[0950] 设想化合物D可以通过23与劳氏试剂 (Lawesson's reagent) 于干燥甲苯中的反应来合成。

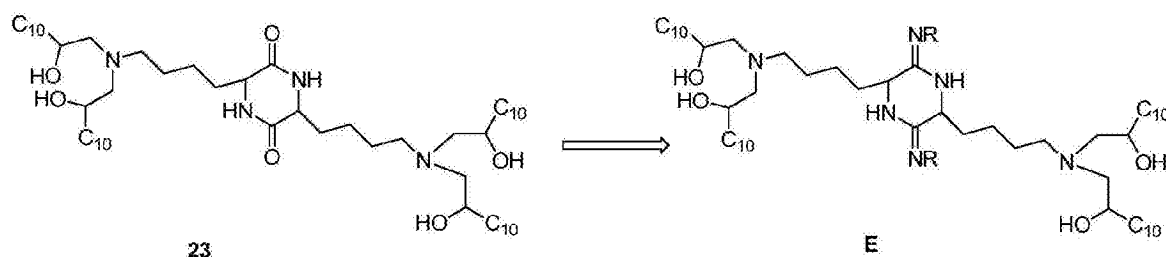
[0951]



[0952] 实施例4. 化合物E的合成

[0953] 设想化合物E可以通过23与盐酸羟胺或其他取代的胺于甲醇中的反应来合成。

[0954]



[0955] 生物方法

[0956] siRNA配制品

[0957] 配制品A

[0958] 将APPL、二硬脂酰基磷脂酰胆碱 (DSPC)、胆固醇以及mPEG2000-DMG在50:10:38.5:1.5的摩尔比下溶解于90%乙醇中。将siRNA (针对萤火虫荧光素酶或fVII) 在0.4mg/mL浓度下溶解于10mM柠檬酸盐、pH3缓冲液中。将乙醇脂质溶液和水性siRNA溶液通过注射泵泵送通过微流体混合室以便自发地形成含有siRNA的脂质纳米颗粒。将脂质与siRNA以总脂质比siRNA7:1 (wt:wt) 的比例进行合并。将这些配制品针对PBS进行透析以去除乙醇并且更换缓冲液。

[0959] 配制品B

[0960] 将APPL与胆固醇 (Sigma-Aldrich)、DSPC (1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱, Avanti)、mPEG2000-DMG (Alnylam合成)、以及siRNA经由基于微流体的混合装置进行配制。参见, 例如, 陈, D. (Chen, D.) 等人, 通过控制的微流体配制品实现的有效的含有siRNA的

脂质纳米颗粒的快速发现 (Rapid Discovery of Potent siRNA-Containing Lipid Nanoparticles Enabled by Controlled Microfluidic Formulation.) 美国化学社会杂志 (J Am Chem Soc.)。然后将配制品针对PBS在3,500MWC0透析盒 (Pierce) 中透析过夜。将颗粒用修改过的Ribogreen测定 (Invitrogen) 针对siRNA包封并且用动态光散射 (ZetaPALS, Brookhaven Instruments) 针对平均颗粒直径进行表征。cKK-E12配制品是使用类似方法由胆固醇、DSPC、以及mPEG2000-DMG在50:10:38.5:1.5的摩尔比下制成的。这种配制品提供具有大约65% siRNA包封的60至70nm的颗粒直径。

[0961] 体外荧光素酶基因沉默

[0962] 将稳定表达萤火虫荧光素酶和海肾荧光素酶的海拉细胞接种 (14,000个细胞/孔) 至不透明的白色96孔板 (Corning-Costar) 的每个孔中并且使其在生长培养基附着过夜。生长培养基包含90% 不含酚红的DMEM、10% FBS、100单位/ml 青霉素、100mg/ml 链霉素 (Invitrogen)。将细胞通过将配制的颗粒添加至生长培养基中来用以抗荧光素酶siRNA配制的LNP进行转染。转染按一式四份地进行。使细胞在37℃、5% CO₂下生长1天并且然后针对荧光素酶表达进行分析。对照实验用Lipofectamine2000进行, 如由销售商 (Invitrogen) 描述的。使用双荧光素酶 (Dual-Glo) 测定试剂盒 (Promega) 来分析萤火虫和海肾荧光素酶表达。使用维克多3 (Victor³) 光度计 (Perkin Elmer) 来测量荧光。

[0963] 小鼠中的体内VII因子基因沉默

[0964] C57BL/6小鼠 (Charles River Labs) 用于siRNA沉默实验。在注射之前, 将配制品在siRNA浓度 (SEQ ID N01 (siFVII正义): 5'-GGAucAucucAAGucuuAcT*T-3'; SEQ ID N02 (反义): 5'-GuAAGAcuuGAGAuGAuccT*T-3') 下稀释于PBS中, 这样使得每只小鼠被给予0.01mL/g体重的剂量。配制品经由尾静脉注射静脉内给予。在48或72小时之后, 测量体重增加/损失并且将小鼠通过异氟烷吸入进行麻醉用于通过眼眶后取血收集血液样品。将血清用血清分离管 (Falcon管, 贝克顿狄金森公司 (Becton Dickinson)) 进行分离并且通过染色体基因测定来分析VII因子蛋白质水平 (Biophen FVII, Aniara Corporation)。使用来自PBS注射的小鼠的样品构建标准曲线, 并且通过比较处理组与未处理的PBS对照来确定相对VII因子表达。

[0965] 小鼠中CY5.5-标记的siRNA-cKK-E12配制品的生物分布。

[0966] 将上述小鼠用所配制的CY5.5-标记的siRNA在1mg/kg的总siRNA剂量下进行全身注射。将小鼠在注射后1小时或24小时处死; 然后去除胰、脾、肝、肾、卵巢、子宫、心脏、肺、以及胸腺以及脂肪组织和肌肉组织的切片并且对它们进行成像。将这些器官用来自Caliper的Ivis成像系统使用675nm的激发波长和720nm的发射波长进行检查。将数据使用来自Caliper的活体成像软件进行处理。将单独器官的信号强度相对于所有器官的总信号强度进行标准化。

[0967] 体外siRNA转染测定和显微术。

[0968] 如之前所报道, 通过海拉细胞中的体外siRNA转染测定来评估载脂蛋白的作用。将稳定表达萤火虫荧光素酶和海肾荧光素酶的海拉细胞接种在不透明的白色96孔板 (Corning-Costar) 中过夜。将细胞通过用50ng的萤火虫特异性siLuc配制的cKK-E12一式四份地进行转染。将载脂蛋白 (Fitzgerald Industries) 在添加至细胞之前与cKK-E12配制品一起孵育5分钟。在37℃、5% CO₂下孵育24小时之后, 将细胞使用双荧光素酶测定试剂盒

(Promega) 针对荧光素酶表达进行分析。为了细胞摄取的可视化,将cKK-E12用Alexa-Fluor647标记的siRNA进行配制并且与海拉细胞一起孵育3小时。然后将细胞固定在4%多聚甲醛中,用0.1%皂苷透化并且用Hoescht染色。使用Opera转盘式共焦系统(Perkin Elmer)获取所有图像,并且使用Acapella软件(Perkin Elmer)对数据进行分析。

[0969] 讨论

[0970] 使单一氨基酸与醛、丙烯酸酯、以及环氧化物反应以产生APPL。将新合成的基于单一氨基酸的脂质衍生物针对它们使小鼠中的肝基因沉默的能力进行评估。经过验证的遗传靶标、VII因子(凝血因子)被选择作为沉默标志物。参见,例如,阿金克,A.等人,用于递送RNAi治疗剂的脂质样材料的组合文库.自然生物技术,2008.26(5):第561-9页。新的脂质衍生物是用胆固醇、DSPC、PEG-脂质、以及siRNA经由基于微流体的混合技术配制的。参见,例如,陈,D.等人,通过控制的微流体配制品实现的有效的含有siRNA的脂质纳米颗粒的快速发现,美国化学社会杂志。在溶液中不稳定或不具有siRNA包封的配制品不进行筛选。将稳定的配制品在1mg/kg的剂量下通过全身给予注射在小鼠中(图1)。从这一初始筛选,鉴别出K-E12比其他更有效。命中率(50%以上沉默)是60种化合物中的(即1.7%,包括由于颗粒不稳定性或无siRNA包封而未被筛选的那些化合物)。

[0971] K-E12的增强的效力带来第二组基于赖氨酸的肽和多肽-脂质衍生物的设计。使基于赖氨酸的二肽与环氧化物反应以得到二酮哌嗪APPL。微波辐照用于产生这些骨架,这使反应时间从3天显著减少至5小时。此外,为了进一步确认化学结构并且改进大规模合成的化学有效性,开发了替代合成途径用于合成cKK-E12(实施例2)。二胺5是根据之前所报道的方法合成的(伯杰龙,R.J.(Bergeron,R.J.)等人,二酮哌嗪四肽的大分子自组装(Macromolecular Self-Assembly of Diketopiperazine Tetrapeptides.)美国化学社会杂志,1994.116(19):第8479-84页;考尔,N.(Kaur,N.)等人,二酮哌嗪自组装方法的描述:理解L-LYs(FDKP)相互作用的N-(反丁烯二酰基)二酮哌嗪中涉及的分子事件(A Delineation of Diketopiperazine Self-Assembly Processes:Understanding the Molecular Events Involved in N-(Fumaroyl)diketopiperazine of L-LYs(FDKP) Interactions.)分子制药学(Mol.Pharmaceutics),2008.5(2):第294页至315页),使二胺5与1,2-环氧十二烷反应以得到cKK-E12。使化合物(C)与十二醛或丙烯酸十二酯经历还原胺化或迈克尔加成反应以产生cKK-A12和cKK-O12。赖氨酸-赖氨酸和聚-L-赖氨酸(分子量从500至70000g/mol)与醛和丙烯酸酯之间的反应与单一氨基酸的那些类似。

[0972] 接下来评估沉默作用。43种化合物中的十种在1mg/kg的剂量下显示约50%沉默。第二组化合物的命中率是23%,与第一组材料相比,第二组化合物更有效超过10倍。这些结果表明重复筛选方法是用于鉴别先导化合物的有效策略。来自第二组的结果还显示环氧化物衍生物比醛和丙烯酸酯衍生物更有效(如cKK-E12对比cKK-A12与cKK-O12)。将命中材料在0.1mg/kg的更低剂量下进行进一步测试。尾长度显著地影响沉默并且12至14个碳尾长度似乎是有利的(cKK-E10、-E12、-E14、和-E16)。cKK-E12是最有效的材料并且被选择用于进一步探究。

[0973] 生物分布研究

[0974] 生物分布研究是用裸CY5.5标记的siRNA和所配制的cKK-E12进行的。通过减去cKK-E12的配制品中的自由siRNA的供量,将超过80%的颗粒在1小时时定位在肝中并且截

至第24小时通过肾清除大多数残余的siRNA(图2)。

[0975] 载脂蛋白对细胞摄取和基因沉默的作用

[0976] 之前研究已经报道对于某种类型的材料来说,载脂蛋白E(ApoE)能够增强细胞摄取和基因沉默。阿金克,A.等人,使用内源性和外源性基于配体的机制的RNAi治疗剂的靶向递送,分子治疗学18(7):第1357-64页。为了测试多种载脂蛋白对细胞摄取和基因沉默的作用并且探究作用机制,实验是用cKK-E12和ApoA、ApoB、ApoC、ApoE、以及ApoH的11种同种型进行的。海拉细胞中的结果显示大多数载脂蛋白不影响细胞存活力,除了ApoB之外。与自由cKK-E12相比,ApoA、ApoC、以及ApoH未显示对沉默的显著作用(图3)。然而,四种不同的ApoE同种型显著地改进荧光素酶沉默。

[0977] 在有和无apoE3添加的情况下,对cKK-E12、cKK-A12、以及cKK-O12的活性进行比较(apoE3是人中的主要同种型。图4A)。在无apoE3添加的情况下,cKK-A12比cKK-E12和cKK-O12更有效。然而,在添加ApoE的情况下,沉默作用的顺序是cKK-E12>cKK-A12>cKK-O12,这与体内活性良好相关。这些结果表明在添加ApoE的情况下细胞测定可能是用于肝细胞沉默的初步筛选的实用的和有效的模型。此外,使用自动化的共聚焦显微镜对用Alexa-Fluor647标记的siRNA配制的cKK-E12的细胞摄取进行可视化(图4B)。

[0978] 其他实施方式

[0979] 在权利要求书中,冠词如“一个(a)”、“一个(an)”、以及“该(the)”可以意指一个或多个,除非相反地指明或另外从上下文显而易见的。在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求书或说明书被视为满足一个、超过一个、或所有的组成员均存在于、用于或以其他方式相关于给定产物或方法,除非相反地指明或另外从上下文显而易见的。本发明包括该组的正好一个成员存在于、用于或以其他方式相关于给定产物或方法的实施方式。本发明包括该组的超过一个或所有成员存在于、用于或者以其他方式相关于给定产物或方法的实施方式。

[0980] 另外,本发明涵盖将所列的一个或多个权利要求项中的一个或多个限定、要素、条款、以及说明性术语引入另一权利要求项中的所有变化、组合以及变更。举例来说,可以对附属于另一权利要求项的任一权利要求项加以修改,以使其包括一个或多个在附属于同一基础权利要求项的任何其他权利要求项中所见的限定。在要素是以例如马库西组(Markush group)格式的清单呈现的情况下,也披露了这些要素的各个亚组,并且可以从该组中去除任何一个或多个要素。应了解,一般来说,在本发明或本发明的方面被提及为包括具体要素和/或特征的情况下,本发明的具体实施方式或本发明的方面由这类要素和/或特征组成或基本上由这类要素和/或特征组成。为简洁起见,没有在此具体地阐述关于这方面的那些实施方式。还应该指出,术语“包含(comprising)”和“含有(containing)”旨在是开放性的并且允许包括另外的要素或步骤。在给出范围的情况下,包括端点值。另外,除非另外指明,或者另外从上下文以及本领域的普通技术人员的理解明显可见,否则以范围表示的值在本发明的不同实施方式中可以采用所规定的范围内的任何特定值或子范围,除非上下文中另外清楚地指示,否则精确到该范围的下限单位的十分之一。

[0981] 本申请提及多个授权的专利、公开的专利申请、杂志文章、书籍、手册、以及其他出版物,所有这些文献均通过引用并入本文。如果任何所结合的参考文献与本说明之间书存在冲突,那么以本说明书为准。此外,在现有技术内的本发明的任何特定实施方式都可以明

确地从任一个或多个权利要求项中排除。由于这些实施方式被认为是本领域的普通技术人员已知的,故可以将其排除,即使在此未明确地陈述该排除也如此。本发明的任何特定的实施方式都可以出于任何原因从任何权利要求项中排除,无论是否涉及现有技术存在。

[0982] 本领域的普通技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定在此所描述的具体实施方式的许多等效物。在此所描述的本发明的实施方式的范围不旨在限于以上说明书,而是如在所附权利要求书中所阐述的。本领域的普通技术人员将理解,可以在不脱离本发明的精神或范围的情况下对本说明书做出各种变化和修改,如以下权利要求书中所限定的。

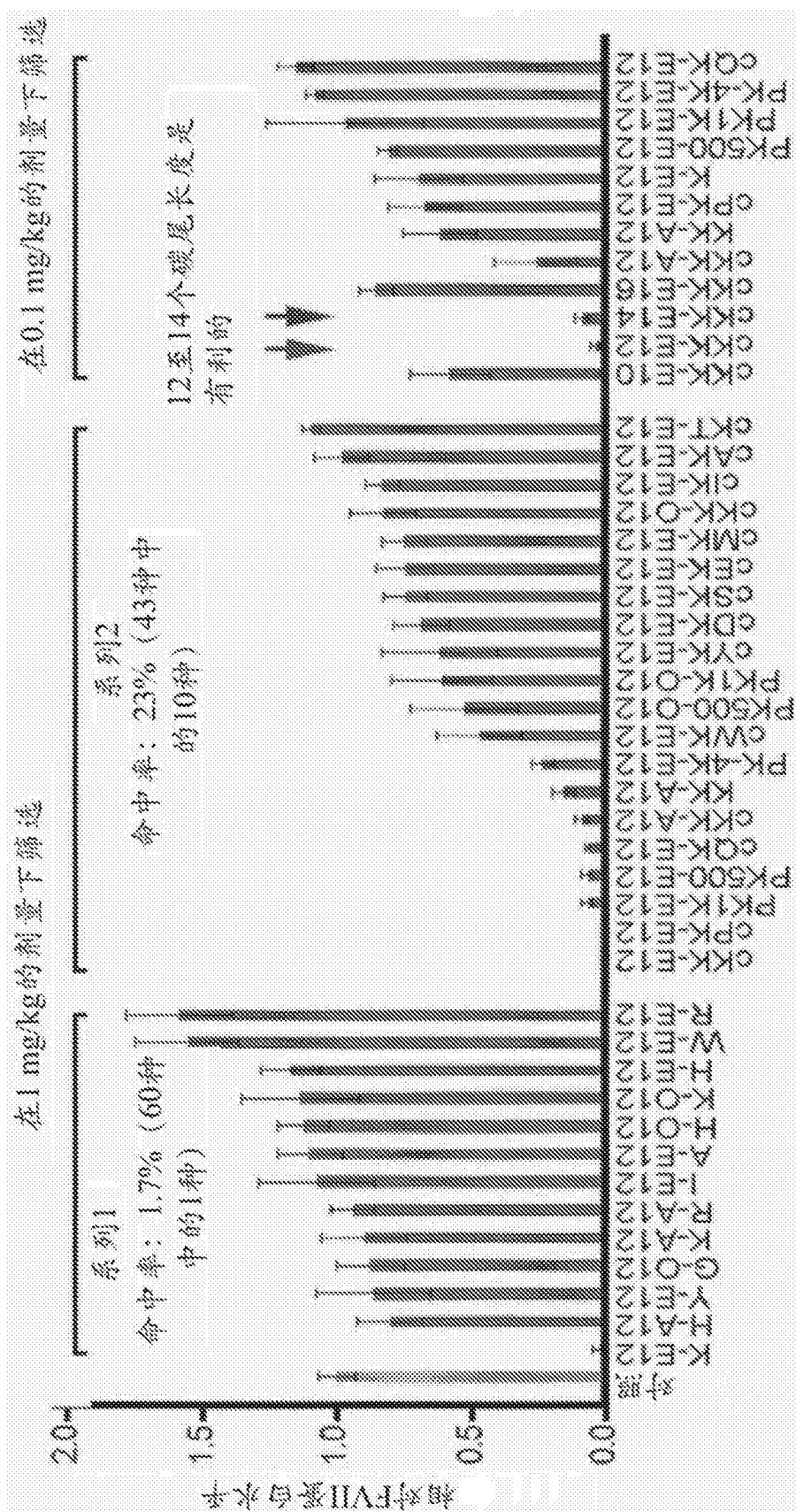


图1

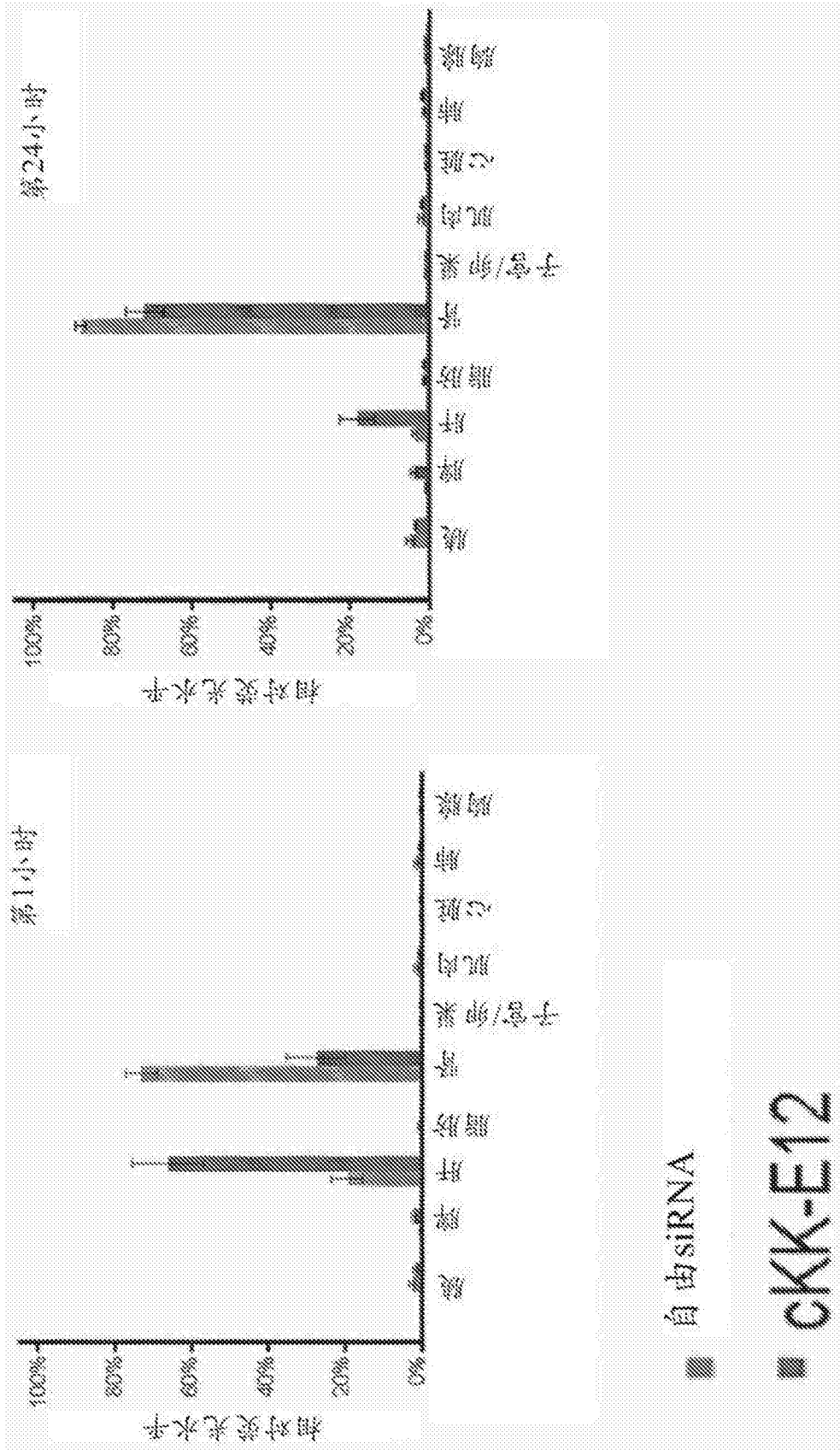


图2

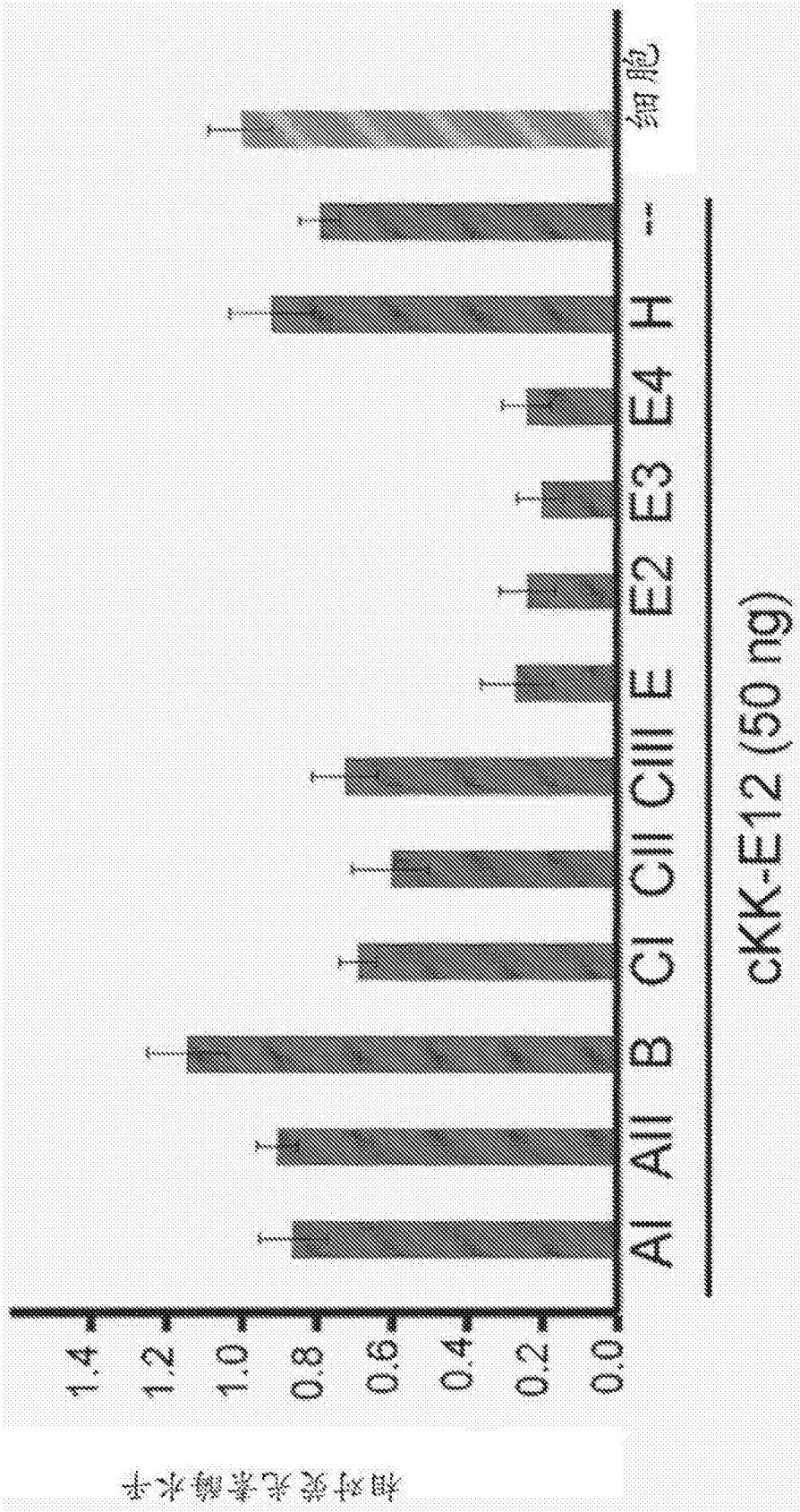


图3

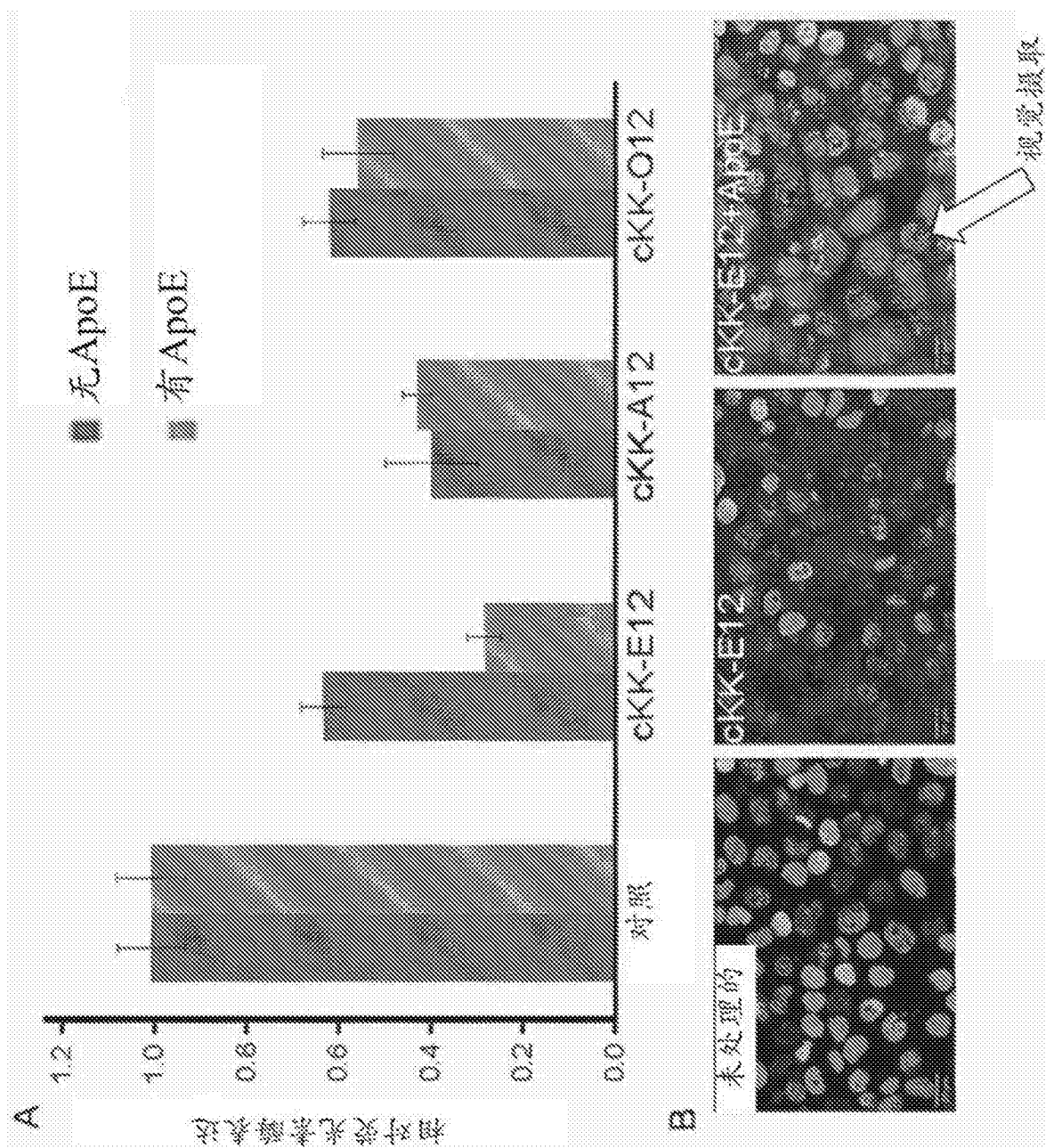


图4