(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111565756 A
(43)申请公布日 2020.08.21

(21)申请号 201980008081.0

(22)申请日 2019.01.11

(30)优先权数据
62/616,636 2018.01.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.07.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/013351 2019.01.11

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/140301 EN 2019.07.18

(71)申请人 索尼公司
地址 日本东京都
申请人 美国索尼公司

(72)发明人 T·马特雷

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 陈晰

(51)Int.Cl.
A61K 47/60(2006.01)
A61K 47/58(2006.01)
A61K 47/68(2006.01)

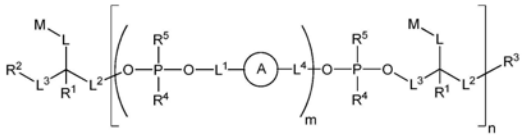
权利要求书4页 说明书55页

(54)发明名称

包含生物活性化合物的具有刚性间隔基团的聚合物

(57)摘要

公开了可用作生物活性化合物的化合物。该化合物具有以下结构(I)：

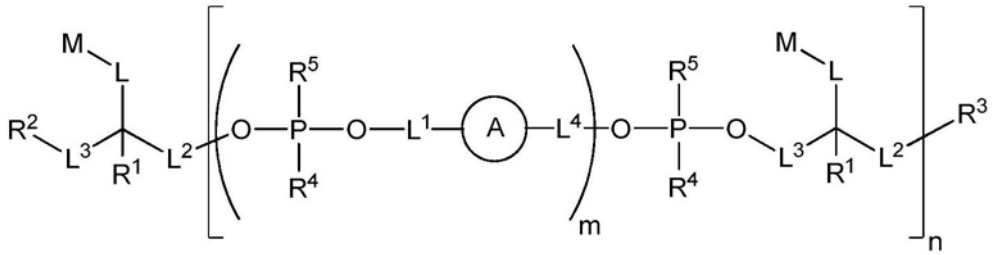


(I)

或其立体异构体、互变异构体或盐，其中A，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，L，L^1，L^2，L^3，L^4，M，m和n如本文所定义。还提供了与制备相关的方法和这种化合物的用途。

CN 111565756 A

1.化合物,或其立体异构体、药学上可接受的盐或互变异构体,其具有以下结构(I):



(I)

其中:

M在每次出现时独立地为生物学活性部分或其片段,生物学活性部分的前药或其片段,荧光染料,成像试剂,或放射性同位素结合位点,条件是M的至少一次出现不是荧光染料;

L为生理学上可裂解的连接体;

L^1,L^2,L^3和L^4在每次出现时独立地为任选的亚烷基,亚烯基,亚炔基,杂亚烷基,杂亚烯基,杂亚炔基或杂原子连接体;

R^1在每次出现时独立地为H、烷基或烷氧基;

R^2和R^3各自独立地为H,OH,SH,烷基,烷氧基,烷基醚,-OP(=R_a)(R_b)R_c,Q,L',其中:R_a为O或S;R_b为OH,SH,O^-,S^-,OR_d或SR_d;R_c为OH,SH,O^-,S^-,OR_d,SR_d,烷基,烷氧基,烷基醚,烷氧基烷基醚,磷酸酯基,硫代磷酸酯基,磷酸基烷基,硫代磷酸基烷基,磷酸基烷基醚或硫代磷酸基烷基醚;和R_d是平衡离子;

R^4在每次出现时独立地为OH,SH,O^-,S^-,OR_d或SR_d;

R^5在每次出现时独立地为氧代,硫代或不存在;

Q在每次出现时独立地为包含反应性基团的部分,其能够与分析物分子、固体载体或互补反应性基团Q'形成共价键;

L'在每次出现时独立地为包含与Q的共价键的连接体,靶向部分,包含与靶向部分的共价键的连接体,固体载体或固体载体残基,包含与固体载体或固体载体残基的共价键的连接体,或包含与其它结构(I)化合物的共价键的连接体;

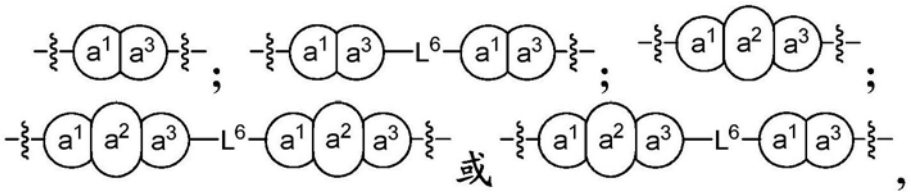
m在每次出现时独立地为0或更大的整数,条件是m的至少一次出现时为1或更大的整数,和

n为1或更大的整数。

2.权利要求1的化合物,其中A在每次出现时独立地为包含一种或多种稠合芳基或杂芳基环体系的部分。

3.根据权利要求1的化合物,其中A在每次出现时独立地为包含一个或多个稠合双环或三环芳基或杂芳基环体系的部分。

4.权利要求1的化合物,其中A在每次出现时独立地包含一种或多种稠合的碳环或杂环体系,其不具有以下结构之一:

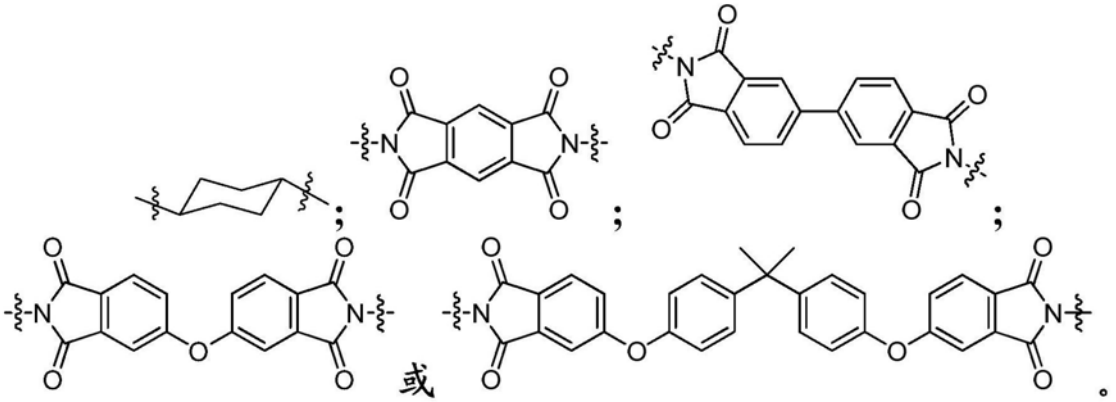


其中：

a^1,a^2和a^3在每次出现时独立地为5、6或7元碳环或杂环；和

L^6为直连键或连接体。

5.权利要求1的化合物，其中A在每次出现时独立地具有以下结构之一：

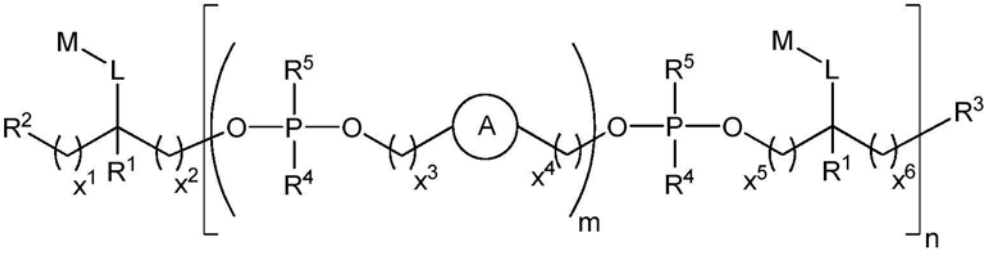


6.权利要求1-5任一项的化合物，其中L在每次出现时为包含能够通过两个互补反应性基团的反应形成的官能团的连接体。

7.权利要求1-6任一项的化合物，其中L在每次出现时独立地为包含酰胺键，酯键，二硫化物键，双键，三键，醚键，酮，二醇，氰基，硝基，杂环，杂芳基或其组合的连接体。

8.权利要求1-7任一项的化合物，其中L^1,L^2,L^3和L^4在每次出现时独立地为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或C_2-C_6亚炔基。

9.权利要求1-8任一项的化合物，其中该化合物具有以下结构(IA)：



(IA)

其中：

x^1,x^2,x^3,x^4,x^5和x^6在每次出现时独立地为0-6的整数。

10.权利要求9的化合物，其中x^3和x^4在每次出现时均为2。

11.权利要求9或10的化合物，其中x^1,x^2,x^5和x^6各自在每次出现时为1。

12.权利要求1-11任一项的化合物，其中R^4在每次出现时独立地为OH,O^-或OR_d。

13.权利要求1-12任一项的化合物，其中R^5在每次出现时为氧代。

14.权利要求1-13任一项的化合物，其中R^1为H。

15.权利要求1-14任一项的化合物，其中R^2或R^3之一为OH或-OP(=R_a)(R_b)R_c，和R^2或R^3另

一个为Q或包含与Q的共价键的连接体。

16.权利要求1-14任一项的化合物，其中R^2和R^3各自独立地为OH或-OP(=R_a)(R_b)R_c。

17.权利要求1-15任一项的化合物，其中Q包含亲核反应性基团，亲电反应性基团或环加成反应性基团。

18.根据权利要求17的化合物，其中Q包含氢硫，二硫化物，活化的酯，异硫氰酸酯，叠氮化物，炔烃，烯烃，二烯，亲二烯体，酸卤化物，磺酰卤，膦，α-卤代酰胺，生物素，氨基或马来酰亚胺官能团。

19.权利要求18的化合物，其中活化的酯为N-琥珀酰亚胺酯，亚氨基酯或聚氟苯基酯。

20.权利要求18的化合物，其中叠氮化物为烷基叠氮化物或酰基叠氮化物。

21.权利要求1-15任一项的化合物，Q为选自表1的部分。

22.权利要求1-14任一项的化合物，其中R^2或R^3之一为L'，且L'为包含与固体载体的共价键的连接体。

23.权利要求22的化合物，其中固体载体为聚合物珠或非聚合物珠。

24.权利要求1-14任一项的化合物，其中R^2或R^3之一为L'和L'为靶向部分或与靶向部分的连接体。

25.权利要求24的化合物，其中L'为靶向部分的连接体，所述连接体包含杂亚烷基连接体。

26.权利要求1-25任一项的化合物，其中靶向部分是抗体或细胞表面受体拮抗剂。

27.权利要求26的化合物，其中抗体或细胞表面受体拮抗剂为表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂，肝细胞生长因子受体(HGFR)抑制剂，胰岛素样生长因子受体(IGFR)抑制剂，叶酸，或MET抑制剂。

28.权利要求1-27任一项的化合物，其中n为1-100的整数。

29.权利要求1-28任一项的化合物，其中n为1-10的整数。

30.权利要求1-29任一项的化合物，其中m在每次出现时独立地为1-10的整数。

31.权利要求1-30任一项的化合物，其中m在每次出现时独立地为1-5的整数。

32.权利要求1-31任一项的化合物，其中M在每次出现时独立地为NSAID，激酶抑制剂，蒽环类抗生素，EGFR抑制剂或烷基化剂。

33.权利要求1-32任一项的化合物，其中M在每次出现时独立地为抗癌药，和靶向部分为肿瘤细胞抗原的特异抗体。

34.权利要求33的化合物，其中肿瘤细胞抗原为EGFR、HER 2、叶酸受体、CD 20或CD 33。

35.权利要求1的化合物，其中A在每次出现时具有以下结构：



36.权利要求1的化合物，其中该化合物选自表2。

37.组合物，其包含权利要求1-36任一项的化合物和药学上可接受的载体。

38.组合物，包含多种缀合物，所述缀合物包含经由单一连接共价连接到抗体上的权利要求1的化合物，其中所述多种缀合物具有至少90％的结构均一性。

39.权利要求38的组合物，其中所述多种缀合物具有至少95％的结构均一性。

40.权利要求38的组合物，其中所述多种缀合物具有大于99％的结构均一性。

41.权利要求37-40任一项的组合物,其中R^2和R^3之一为-OP(=R_a)(R_b)OL'或L',和L'为抗体或包含与抗体的共价键的连接体。

42.用于治疗疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者给药治疗有效量的权利要求1-36中任一项的化合物或权利要求37-41中任一项的组合物,其中M各自独立地为用于治疗所述疾病的有效的生物学活性部分。

43.权利要求42的方法,其中所述疾病为癌症,和各个M独立地为抗癌症药物。

包含生物活性化合物的具有刚性间隔基团的聚合物

[0001] 背景

技术领域

[0002] 本发明的实施方案通常涉及聚合生物活性化合物,和其制备方法以及在多种治疗方法中的用途。

[0003] 相关技术的描述

[0004] 与例如化学疗法不同,靶向的药物缀合物期望仅靶向患病细胞并放过健康细胞。一般来说,缀合物由与生物学活性的载荷或药物连接的靶向分子构成。通过将独特靶向能力与生物学活性药物的治疗效果组合,缀合物能够将药物仅递送至期望的靶标并且最小化潜在的副作用。

[0005] 抗体-药物缀合物(ADCs)是对癌症治疗特别有意义的一类靶向药物缀合物。ADCs将单克隆抗体的靶向特征与细胞毒性试剂的癌症杀灭能力组合,从而提供与其它化疗药物相比具有数种优势的治疗。然而,有关ADC构建复杂性(特别是在抗体与药物之间的化学连接体)的挑战使得开发新的且有效的治疗剂十分困难。尽管首个ADC在2001年被批准,但又几乎过了十年才有后续ADC获批。目前来看,仅**Adcetris®**和**Kadcyla®**是在全球可商购的(**Zevalin®**仅在中国获批)。在比较临床试验中观察到安全问题之后,先驱Pfizer/Wyeth在2010年撤回了**Mylotarg®**。

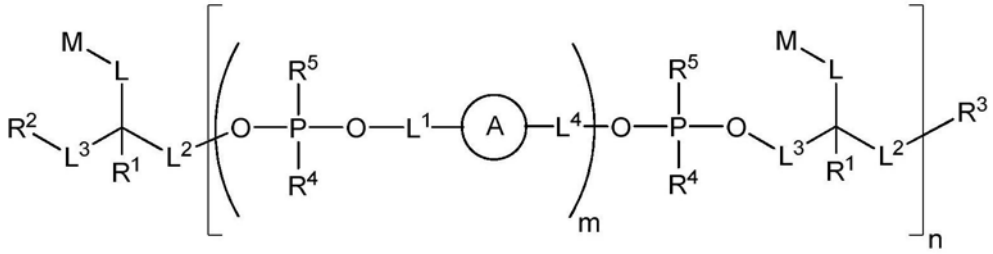
[0006] 因此,本领域需要具有大治疗指数的有效的靶向药物缀合物。理想地,这种药物缀合物应提供在健康组织与患病组织(例如肿瘤细胞)之间的敏感区分。本发明实现该需要和提供其它相关优势。

[0007] 发明概述

[0008] 简言之,本发明的实施方案一般涉及可用作靶向药物缀合物的化合物,任选包含荧光和/或着色染料,其使得选择性递送至靶标比如肿瘤细胞成为可能,以及用于制备它们的试剂。本发明还描述制备所述分子的方法以及其用于向有需要的患者提供治疗的用途。

[0009] 本发明公开的化合物的实施方案包括通过连接体("L")共价连接的一个或多个生物学活性部分。有利地,本发明的实施方案提供化合物,其能够在聚合物合成期间并入或在合成后附着。此外,本文描述的实施方案允许在相同化合物中并入多个生物学活性部分以及任选包括靶向部分。

[0010] 在一个实施方案中,提供了具有以下结构(I)的化合物:

[0011] 

(I)

[0012] 或其立体异构体、互变异构体或盐，其中A,R^1,R^2,R^3,R^4,R^5,L,L^1,L^2,L^3,L^4,M,m和n如本文所定义。结构(I)化合物可用于许多应用，包括用作各种治疗方法的治疗剂。

[0013] 在另一个实施方案中，提供治疗疾病的方法，所述方法包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结构(I)化合物或包含结构(I)化合物的组合物，其中M各自独立地包含用于治疗所述疾病有效的生物学活性部分。

[0014] 本发明的这些和其它方面在参照下文详述之后更佳明显。

[0015] 发明详述

[0016] 在以下描述中，阐述某些特定细节以提供对本发明各种实施方案的透彻理解。然而，本领域技术人员将理解本发明可以不用这些细节来实施。

[0017] 除非上下文另有需要，在整个说明书和权利要求中，词语"包含"及其变型比如"包括"和"含有"以开放内含意义解释，也即"包括，但不限于"。

[0018] 在本说明书通篇提及"一种实施方案"或"一个实施方案"意指的是，在实施方案中描述的特定性质、结构或特征包括在至少一个本发明实施方案中。从而，短语"在一种实施方案中"或"在一个实施方案中"在本说明书通篇各种位置出现不一定全部是指同一个的实施方案。此外，特定的性质、结构或特征可以在一个或多个实施方案中以任何适宜方式组合。

[0019] "氨基"是指-NH_2基团。

[0020] "羧基"是指-CO_2H基团。

[0021] "氰基"是指-CN基团。

[0022] "甲酰基"是指-C(=O)H基团。

[0023] "羟基"或"羟基"是指-OH基团。

[0024] "亚氨基"是指=NH基团。

[0025] "硝基"是指-NO_2基团。

[0026] "氧代"是指=O取代基。

[0027] "氢硫基"是指-SH基团。

[0028] "硫代"是指=S基团。

[0029] "烷基"是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链的烃链基团，不含不饱和度，具有一至十二个碳原子(C_1-C_{12}烷基)、一至八个碳原子(C_1-C_8烷基)或一至六个碳原子(C_1-C_6烷基)，并且其通过单键连接至分子其余部分，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。除非特别在说明书中另有说明，烷基是任选取代的。

[0030] "亚烷基"或"亚烷基链"是指将分子其余部分连接至残基的直链或支链的二价烃

链，仅由碳和氢组成，不含不饱和度，并且具有一至十二个碳原子，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正-亚丁基、亚乙烯基、亚丙烯基、正-亚丁烯基、亚丙炔基、正-亚丁炔基等。亚烷基链通过单键连接至分子其余部分并且通过单键连接至残基。亚烷基链与分子其余部分的连接点和与残基的连接点能够通过链中的一个碳或任何两个碳。除非说明书中特别另有说明，亚烷基是任选取代的。

[0031] "亚烯基"或"亚烯基链"是指将分子其余部分连接至残基的直链或支链的二价烃链，仅由碳和氢组成，含有至少一个碳-碳双键和具有二至十二个碳原子，例如亚乙烯基、亚丙烯基、正-亚丁烯基等。亚烯基链通过单键连接至分子其余部分和通过双键或单键连接至残基。亚烯基链与分子其余部分的连接点和与残基的连接点能够通过链中的一个碳或任何两个碳。除非说明书中特别另有说明，亚烯基是任选取代的。

[0032] "亚炔基"或"亚炔基链"是指将分子其余部分连接至残基的直链或支链的二价烃链，仅由碳和氢组成，含有至少一个碳-碳三键和具有二至十二个碳原子，例如亚乙烯基，亚丙烯基，正-亚丁烯基等。亚炔基链通过单键连接至分子其余部分和通过双键或单键连接至残基。亚炔基链与分子其余部分的连接点和与残基的连接点能够通过链中的一个碳或任何两个碳。除非说明书中特别另有说明，亚炔基是任选取代的。

[0033] "烷基醚"是指如前文所定义的任何烷基，其中至少一个碳-碳键用碳-氧键替换。碳-氧键可以在末端(如烷氧基)或碳氧键可以在内部(也即C-O-C)。烷基醚包括至少一个碳氧键，但是可以包括多于一个。例如，聚乙二醇(PEG)包括烷基醚的含义当中。除非说明书中特别另有说明，烷基醚基团是任选取代的。例如，在一些实施方案中烷基醚用醇或-OP(=R_a)(R_b)R_c取代，其中R_a、R_b和R_c各自如对结构(I)化合物的定义。

[0034] "烷氧基"是指式-OR_a基团，其中R_a是如前文所定义的含有一至十二个碳原子的烷基。除非说明书中特别另有说明，烷氧基是任选取代的。

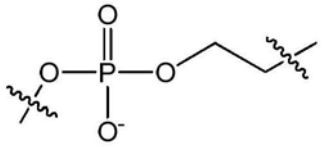
[0035] "烷氧基烷基醚"是指式-OR_aR_b的基团，其中R_a是如前文所定义的含有一至十二个碳原子的亚烷基，而R_b是如本文所定义的烷基醚基团。除非说明书中特别另有说明，烷氧基烷基醚基团是任选取代的，例如用醇或-OP(=R_a)(R_b)R_c取代，其中R_a、R_b和R_c各自如对结构(I)化合物的定义。

[0036] "杂烷基"是指如前文所定义的烷基，在烷基中或在烷基末端包含至少一个杂原子(例如Si、N、O、P或S)。在一些实施方案中，杂原子在烷基内(也即杂烷基包含至少一个碳-[杂原子]$_x$-碳键，其中x是1，2或3)。在其它实施方案中，杂原子在烷基末端和从而将烷基与分子其余部分相连(例如M1-H-A)，其中M1是分子的一部分，H是杂原子而A是烷基)。除非说明书中特别另有说明，杂烷基是任选取代的。示例性杂烷基包括氧化乙烯(例如聚氧化乙烯)，任选包括磷-氧键，比如磷酸二酯键。

[0037] "杂烷氧基"是指式-OR_a的基团，其中R_a是如前文所定义的含有一至十二个碳原子的杂烷基。除非说明书中特别另有说明，杂烷氧基是任选取代的。

[0038] "杂亚烷基"是指如前文所定义的亚烷基，在亚烷基链内或在亚烷基链末端包含至少一个杂原子(例如Si、N、O、P或S)。在一些实施方案中，杂原子在亚烷基链内(也即杂亚烷基包含至少一个碳-[杂原子]-碳键)。在其它实施方案中，杂原子在亚烷基末端和从而将亚烷基与分子其余部分连接(例如M1-H-A-M2，其中M1和M2是分子的一部分，H是杂原子而A是亚烷基)。除非说明书中特别另有说明，杂亚烷基是任选取代的。示例性杂亚烷基连接基团

如下阐明：

[0039] 

“C 连接体”

[0040] 以上C-连接体的多聚体包括在杂亚烷基连接体的多个实施方案中。

[0041] ″杂亚烯基″是如前文所定义的杂亚烷基，包含至少一个碳-碳双键。除非说明书中特别另有说明，杂亚烯基是任选取代的。

[0042] ″杂亚炔基″是包含至少一个碳-碳三键的杂亚烷基。除非说明书中特别另有说明，杂亚炔基是任选取代的。

[0043] ″杂原子″的″杂原子连接体″是指由一个或多个杂原子组成的连接体基团。示例性杂原子连接体包括单个原子，其选自Si、O、N、P和S，和多个杂原子例如具有式-P(O⁻)(=O)O-或-OP(O⁻)(=O)O-的连接体及其多聚体和组合。

[0044] ″磷酸盐/酯″是指-OP(=O)(R_a)R_b基团，其中R_a是OH、O^-或OR_c；而R_b是OH，O^-，OR_c，硫代磷酸盐/酯基团或其它磷酸盐/酯基团，其中R_c是平衡离子(例如Na^+等)。

[0045] ″磷酸基烷基″是指-OP(=O)(R_a)R_b基团，其中R_a是OH、O-或OR_c；而R_b是-O烷基，其中R_c是平衡离子(例如Na^+等)。除非说明书中特别另有说明，磷酸基烷基是任选取代的。例如，在某些实施方案中，磷酸基烷基中的-O烷基部分任选用一个或多个下述取代：羟基、氨基、氢硫基、磷酸盐/酯、硫代磷酸盐/酯、磷酸基烷基、硫代磷酸基烷基、磷酸基烷基醚、硫代磷酸基烷基醚或-OP(=R_a)(R_b)R_c，其中R_a，R_b和R_c各自如对结构(I)化合物的定义。

[0046] ″磷酸基烷基醚″是指-OP(=O)(R_a)R_b基团，其中R_a是OH、O-或OR_c；而R_b是-O烷基醚，其中R_c是平衡离子(例如Na^+等)。除非说明书中特别另有说明，磷酸基烷基醚基团是任选取代的。例如，在某些实施方案中，磷酸基烷基醚基团中的-O烷基醚部分任选用一个或多个下述取代：羟基，氨基，氢硫基，磷酸盐/酯，硫代磷酸盐/酯，磷酸基烷基，硫代磷酸基烷基，磷酸基烷基醚，硫代磷酸基烷基醚或-OP(=R_a)(R_b)R_c，其中R_a，R_b和R_c各自如对结构(I)化合物的定义。

[0047] ″硫代磷酸盐/酯″是指-OP(=R_a)(R_b)R_c基团，其中R_a是O或S，R_b是OH、O^-、S^-、OR_d或SR_d；而R_c是OH，SH，O^-，S^-，OR_d，SR_d，磷酸盐/酯基团或其它硫代磷酸盐/酯基团，其中R_d是平衡离子(例如Na^+等)且条件是：i)R_a是S；ii)R_b是S^-或SR_d；iii)R_c是SH，S^-或SR_d；或iv)i)，ii)和/或iii)的组合。

[0048] ″硫代磷酸基烷基″是指-OP(=R_a)(R_b)R_c基团，其中R_a是O或S，R_b是OH，O^-，S^-，OR_d或SR_d；而R_c是-O烷基，其中R_d是平衡离子(例如Na^+等)且条件是：i)R_a是S；ii)R_b是S^-或SR_d；或iii)R_a是S而R_b是S^-或SR_d。除非说明书中特别另有说明，硫代磷酸基烷基是任选取代的。例如，在某些实施方案中，硫代磷酸基烷基中的-O烷基部分任选用一个或多个下述取代：羟基，氨基，氢硫基，磷酸盐/酯，硫代磷酸盐/酯，磷酸基烷基，硫代磷酸基烷基，磷酸基烷基醚，硫代磷酸基烷基醚或-OP(=R_a)(R_b)R_c，其中R_a，R_b和R_c各自如对结构(I)化合物的定义。

[0049] ″硫代磷酸基烷基醚″是指-OP(=R_a)(R_b)R_c基团，其中R_a是O或S，R_b是OH、O^-、S^-、OR_d或SR_d；而R_c是-O烷基醚，其中R_d是平衡离子(例如Na^+等)且条件是：i)R_a是S；ii)R_b是S^-或SR_d；

或iii)R_a是S而R_b是S^-或SR_d。除非说明书中特别另有说明，硫代磷酸基烷基醚基团是任选取代的。例如，在某些实施方案中，硫代磷酸基烷基中的-O烷基醚部分任选用一个或多个下述取代：羟基，氨基，氢硫基，磷酸盐/酯，硫代磷酸盐/酯，磷酸基烷基，硫代磷酸基烷基，磷酸基烷基醚，硫代磷酸基烷基醚或-OP(=R_a)(R_b)R_c，其中R_a，R_b和R_c各自如对结构(I)化合物的定义。

[0050] "碳环"是指稳定的3-至18-元芳族或非芳族环，其包含3至18个碳原子。除非说明书中特别另有说明，碳环可以是单环、双环、三环或四环的环系，其可以包括稠合的或桥连的环系，和可以是部分或完全饱和的。非芳族碳环基残基包括环烷基，而芳族碳环基残基包括芳基。除非说明书中特别另有说明，碳环基团是任选取代的。

[0051] "环烷基"是指稳定的非芳族单环或多环碳环，其可以包括稠合的或桥连的环系，具有三至十五个碳原子，优选具有三至十个碳原子，并且其是饱和的或不饱和的和通过单键连接至分子其余部分。单环环烷基包括例如环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基和环辛基。多环环烷基包括例如金刚烷基，降莰烷基，十氢萘基，7,7-二甲基-二环-[2.2.1]庚烷基等。除非说明书中特别另有说明，环烷基是任选取代的。

[0052] "芳基"是指环系包含至少一个碳环芳族环。在一些实施方案中，芳基包含6至18个碳原子。芳基环可以是单环、双环、三环或四环的环系，其可以包括稠合的或桥连的环系。芳基包括但不限于衍生自下述的芳基：醋蒽，苊，醋菲烯，蒽，蒽，苯，䓛，荧蒽，芴，不对称引达省，对称引达省，茚满，茚，萘，非那烯，菲，七曜烯，芘和三亚苯。除非说明书中特别另有说明，芳基是任选取代的。

[0053] "杂环"是指稳定的3-至18-元芳族或非芳族环，包含一至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子。除非说明书中特别另有说明，杂环可以是单环、双环、三环或四环的环系，其可以包括稠合的或桥连的环系；和杂环中的氮、碳或硫原子可以任选被氧化；氮原子可以任选被季铵化；和杂环可以是部分或完全饱和的。芳族杂环的实例是在下文中列于杂芳基的定义中(也即杂芳基是杂环的子集)。非芳族杂环的实例包括但不限于二氧杂环戊烷基，噻吩基[1,3]二噻烷基，十氢异喹啉基，咪唑啉基，咪唑烷基，异噻唑烷基，异噁唑烷基，吗啉基，八氢吲哚基，八氢异吲哚基，2-氧代哌嗪基，2-氧代哌啶基，2-氧代吡咯烷基，噁唑烷基，哌啶基，哌嗪基，4-哌啶酮基，吡咯烷基，吡唑烷基，吡唑并嘧啶基，奎宁环基，噻唑烷基，四氢呋喃基，三噁烷基，三硫杂环己烷基，三嗪烷基，四氢吡喃基，硫吗啉基，硫杂吗啉基，1-氧代-硫吗啉基和1,1-二氧代-硫吗啉基。除非说明书中特别另有说明，杂环基团是任选取代的。

[0054] "杂芳基"是指5-至14-元环体系包含一至十三个碳原子，一至六个选自氮、氧和硫的杂原子，和至少一个芳族环。出于本发明的某些实施方案的意图，杂芳基残基可以是单环、双环、三环或四环的环系，其可以包括稠合的或桥连的环系；和杂芳基残基中的氮、碳或硫原子可以任选被氧化；氮原子可以任选被季铵化。实例包括但不限于氮杂䓛基，吖啶基，苯并咪唑基，苯并噻唑基，苯并吲哚基，苯并二氧杂环戊二烯基，苯并呋喃基，苯并噁唑基，苯并噻唑基，苯并噻二唑基，苯并[b][1,4]二氧杂䓛基，1,4-苯并二噁烷基，苯并萘并呋喃基，苯并噁唑基，苯并二氧杂环戊二烯基，苯并二氧杂环己二烯基，苯并吡喃基，苯并吡喃酮基，苯并呋喃基，苯并呋喃酮基，苯并噻吩基(苯并噻吩基)，苯并三唑基，苯并[4,6]咪唑并

[1,2-a]吡啶基,苯并噁唑啉酮基,苯并咪唑亚硫酰基,咔唑基,噌啉基,二苯并呋喃基,二苯并噻吩基,呋喃基,呋喃酮基,异噻唑基,咪唑基,吲唑基,吲哚基,吲唑基,异吲哚基,吲哚啉基,异吲哚啉基,异喹啉基,吲嗪基,异噁唑基,萘啶基,噁二唑基,2-氧代氮杂革基,噁唑基,氧化乙烯基,1-氧化吡啶基,1-氧化嘧啶基,1-氧化吡嗪基,1-氧化哒嗪基,1-苯基-1H-吡咯基,吩嗪基,吩噻嗪基,吩噁嗪基,酞嗪基,蝶啶基,蝶啶酮基,嘌呤基,吡咯基,吡唑基,吡啶基,吡啶酮基,吡嗪基,嘧啶基,嘧啶酮基,哒嗪基,吡咯基,吡啶并[2,3-d]嘧啶酮基,喹唑啉基,喹唑啉酮基,喹喔啉基,喹喔啉酮基,喹啉基,异喹啉基,四氢喹啉基,噻唑基,噻二唑基,噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮基,噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮基,三唑基,四唑基,三嗪基,和噻吩基(也即噻吩基)。除非说明书中特别另有说明,杂芳基是任选取代的。

[0055] "稠合的"是指包含至少两个环的环系,其中所述两个环共享至少一个共同的环原子、例如两个共享的环原子。在稠环是杂环基环或杂芳基环的情况下,共享的环原子可以是碳或氮。稠环包括双环,三环,四环等。

[0056] 术语"取代"在本文中所用意指任何上述基团(例如烷基,亚烷基,亚烯基,亚炔基,杂亚烷基,杂亚烯基,杂亚炔基,烷氧基,烷基醚,烷氧基烷基醚,杂烷基,杂烷氧基,磷酸基烷基,磷酸基烷基醚,硫代磷酸基烷基,硫代磷酸基烷基醚,碳环,环烷基,芳基,杂环和/或杂芳基),其中至少一个氢原子(例如1、2、3个或全部氢原子)用连接至非氢原子的键替换,所述非氢原子是比如但不限于:卤素原子比如F,Cl,Br和I;基团比如羟基、烷氧基和酯基团中的氧原子;基团比如硫醇基团、硫代烷基、砜基团、磺酰基和亚砜基团中的硫原子;基团比如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺中的氮原子;基团比如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基中的硅原子;和各种其它基团中的其它杂原子。"取代"也意指任何上述基团,其中一个或多个氢原子用连接至杂原子的更高等级的键(例如双键或三键)替换,所述杂原子是比如氧代、羰基、羧基和酯基团中的氧;和基团比如亚胺、肟、腙和腈中的氮。例如,"取代"包括任何上述基团,其中一个或多个氢原子用$-NR_gR_h$,$-NR_gC(=O)R_h$,$-NR_gC(=O)NR_gR_h$,$-NR_gC(=O)OR_h$,$-NR_gSO_2R_h$,$-OC(=O)NR_gR_h$,$-OR_g$,$-SR_g$,$-SOR_g$,$-SO_2R_g$,$-OSO_2R_g$,$-SO_2OR_g$,$=NSO_2R_g$,和$-SO_2NR_gR_h$替换。"取代"也意指任何上述基团,其中一个或多个氢原子用$-C(=O)R_g$,$-C(=O)OR_g$,$-C(=O)NR_gR_h$,$-CH_2SO_2R_g$,$-CH_2SO_2NR_gR_h$替换。在前文中,R_g和R_h是相同或不同的和独立地是氢,烷基,烷氧基,烷基氨基,硫代烷基,芳基,芳烷基,环烷基,环烷基烷基,卤代烷基,杂环基,N-杂环基,杂环基烷基,杂芳基,N-杂芳基和/或杂芳基烷基。"取代"还意指任何上述基团,其中一个或多个氢原子用连接至下述的键替换:氨基,氰基,羟基,亚氨基,硝基,氧代,硫代,卤代,烷基,烷氧基,烷基氨基,硫代烷基,芳基,芳烷基,环烷基,环烷基烷基,卤代烷基,杂环基,N-杂环基,杂环基烷基,杂芳基,N-杂芳基和/或杂芳基烷基。在一些实施方案中,任选的取代基是$-OP(=R_a)(R_b)R_c$,其中R_a,R_b和R_c各自如对结构(I)化合物的定义。此外,前述取代基各自还可以任选用一个或多个上述取代基取代。

[0057] "缀合"或"生物缀合"是指用于形成两个分子之间的稳定共价键的化学策略。术语"生物缀合"一般用于所述分子之一是生物分子(例如抗体)的情况。上述策略获得的产品或化合物是缀合物、是缀合的、或其任何语法等价描述。

[0058] "荧光"是指能够吸收特定频率的光和发出不同频率的光的分子。荧光是本领域普通技术人员熟知的。

[0059] "着色"是指分子吸收着色光谱范围内的光(也即红、黄、蓝色等)。

[0060] "连接体"是指至少一个原子比如碳、氧、氮、硫、硅、磷及其组合的连续链,其将分子的一部分与同一分子的又一部分连接或者与不同分子、部分或固体载体(例如微粒)连接。连接体可以经由共价键或其它手段比如离子键或氢键相互作用连接分子。

[0061] 术语"生物分子"是指任何各种生物学物质,包括核酸,碳水化合物,氨基酸,多肽,糖蛋白,激素类,适体及其混合物。更特别地,该术语期望包括但不限于RNA,DNA,寡核苷酸,修饰的或衍生化的核苷酸,酶,受体,朊病毒,受体配体(包括激素类),抗体,抗原和毒素,以及细菌,病毒,血液细胞和组织细胞。本发明的视觉可检测的生物分子(例如具有与其连接的生物分子的结构(I)化合物)制备如下:将生物分子与化合物接触,所述化合物具有反应性基团使得生物分子可以经由生物分子上任何可利用的原子或官能团比如氨基、羟基、羧基或氢硫基连接至化合物,如本文进一步描述。

[0062] "反应性基团"是能够与第二反应性基团(例如"互补反应性基团")反应形成一个或多个共价键的部分,例如通过取代、氧化、还原、加成或环加成反应。示例性反应性基团提供于表1并且包括例如亲核物质,亲电试剂,双烯,亲双烯体,醛,肟,腙,炔,胺,叠氮化物,酰基叠氮化物,酰卤,腈,硝酮,氢硫基,二硫化物,磺酰卤,异硫氰酸酯,亚氨酸酯,活化的酯,酮,α,β-不饱和羰基,烯烃,马来酰亚胺,α-卤代酰亚胺,环氧化物,氮丙啶,四嗪,四唑,膦,生物素,硫杂环丙烷等。

[0063] 术语"可见的"和"视觉上可检测的"在本文中用于是指在不事先照明或化学或酶促活化的情况下通过视觉检查可观察到的物质。这种视觉上可检测的物质吸收和发射在约300至约900nm的光谱范围内的光。优选地,这些物质是强烈着色的,优选具有至少约40,000的摩尔消光系数,更优选至少约50,000,还更优选至少约60,000,还更优选至少约70,000,并且最优选至少约80,000$M^{-1}cm^{-1}$。本发明的化合物的实施方案可以通过裸眼观察或借助于基于光学的检测装置来检测,所述光学装置包括但不限于吸收分光光度计,透射光显微镜,数码相机和扫描仪。视觉上可检测的物质不限于发射和/或吸收可见光谱的光的物质。在紫外线(UV)区域(约10nm至约400nm),红外线(IR)区域(约700nm至约1mm)发射和/或吸收光的物质,以及在电磁波谱的其他区域发射和/或吸收光的物质也包括在"视觉可检测的"物质范围内。

[0064] 为了本发明的实施方案的目的,术语"光稳定的可见染料"是指如上文所定义在视觉上可检测的并且在暴露于光下不会显著改变或分解的化学部分。优选地,光稳定的可见染料在暴露至少一小时后不表现出明显的漂白或分解。更优选地,可见染料在暴露于光至少12小时之后,还更优选至少24小时,还更优选至少一周,和最优选至少一个月是稳定的。适用于本发明的化合物和方法的光稳定的可见染料的非限制性实例包括偶氮染料、硫靛染料、喹吖啶酮颜料、二噁嗪、酞菁、芘酮、二酮吡咯并吡咯、喹啉黄和truarycarbonium。

[0065] 如本文所用的,术语"芘衍生物"旨在包括在视觉上可检测的任何取代的芘。但是,该术语并不意图包括芘本身。类似地使用术语"蒽衍生物"、"萘衍生物"和"芘衍生物"。在一些优选的实施方案中,衍生物(例如芘、芘、蒽或萘衍生物)是芘、蒽、萘或芘的酰亚胺、双酰亚胺或胼酰亚胺的衍生物。

[0066] "固体载体"是指本领域对于分子固相载体已知的任何固体基底,例如"微粒"是指用于连接至本发明化合物的任何各种小颗粒,包括但不限于玻璃珠、磁珠、聚合物珠、非聚

合物珠等。在某些实施方案中，微粒包含聚苯乙烯珠。

[0067] "固体载体残基"是指当分子从固体载体裂解时保持连接至分子的官能团。固体载体残基是在本领域已知的和能够基于固体载体结构和将分子与其连接的基团容易地衍生。

[0068] "靶向部分"是选择性结合或连接特定靶标比如肿瘤细胞抗原的部分。"选择性"结合或连接意指靶向部分相对其它靶标优先与希望靶标连接或结合。在一些实施方案中，本文公开的化合物包括出于将化合物与肿瘤细胞抗原(也即靶向部分的靶标)选择性结合或连接的意图连接靶向部分，从而允许将生物活性部分递送至肿瘤细胞。示例性靶向部分包括但不限于抗体，抗原，核酸序列，酶，蛋白质，细胞表面受体拮抗剂等。在一些实施方案中，靶向部分是部分比如抗体，其选择性结合或连接细胞上或细胞内的靶标特征，例如细胞膜或其它细胞结构上的靶标特征，从而允许将生物活性部分递送至或递送入有关细胞。选择性结合或连接希望生物靶标的小分子也预期在某些实施方案中用作靶向部分。本领域技术人员将理解在各种实施方案中有用的其它生物靶标和相应靶向部分。

[0069] "碱基配对部分"是指能够通过氢键与互补杂环部分杂交的杂环部分(例如，Watson-Crick碱基配对)。碱基配对部分包括天然和非天然碱基。碱基配对部分的非限制性实例是RNA和DNA碱基，例如腺苷、鸟苷、胸苷、胞嘧啶和尿苷及其类似物。

[0070] "生理学上可裂解的连接体"是指分子连接体，其在有机体或细胞体系的体内或体外环境存在下能够以给定方式裂开或分开，产生两个或更多个分开的分子。一般来说，诱导上述裂解或断裂事件的生理学条件可以包括约20至40℃的温度，约1atm(即约101kPa或约14.7psi)的大气压，约6至8的pH，约1至20mM的葡萄糖浓度，大气压氧浓度，和地球重力。在一些实施方案中，生理学条件包括酶促条件(即酶促裂解)。键裂解或断裂能够是均裂或异裂的。

[0071] 本文公开的发明的实施方案也意在涵盖同位素标记的全部结构(I)化合物，其中一个或多个原子用具有不同的原子质量或质量数的原子替换。能够掺入公开化合物的同位素的实例包括氢，碳，氮，氧，磷，氟，氯和碘的同位素，分别例如^{2}H,^{3}H,^{11}C,^{13}C,^{14}C,^{13}N,^{15}N,^{15}O,^{17}O,^{18}O,^{31}P,^{32}P,^{35}S,^{18}F,^{36}Cl,^{123}I和^{125}I。

[0072] 同位素标记的结构(I)化合物能够一般地通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与下文和下述实例描述的那些类似的过程用适当同位素标记的试剂代替原先使用的非标记试剂来制备。

[0073] "稳定化合物"和"稳定结构"意指化合物，其是足够稳健的从而经历从反应混合物分离为有用程度的纯度，和配制为有效的治疗剂。

[0074] "任选的"或"任选地"意指随后描述的事件或环境可以或可以不发生，并且该描述包括其中所述事件或环境发生的情况和其并不发生的情况。例如，"任选取代的烷基"意指烷基可以被或可以不被取代并且该描述包括取代的烷基和不具有取代的烷基。

[0075] "盐"包括酸和碱加成盐。

[0076] "酸加成盐"是指与无机酸形成的那些盐，所述无机酸是比如但不限于盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等，和与有机酸形成的那些盐，所述有机酸是比如但不限于乙酸，2,2-二氯乙酸，己二酸，藻酸，抗坏血酸，天冬氨酸，苯磺酸，苯甲酸，4-乙酰氨基苯甲酸，樟脑酸，樟脑-10-磺酸，癸酸，己酸，辛酸，碳酸，肉桂酸，柠檬酸，环拉酸，十二烷基硫酸，乙烷-1,2-二磺酸，乙磺酸，2-羟基乙磺酸，甲酸，富马酸，粘酸，龙胆酸，葡庚糖酸，葡萄糖酸，葡萄糖醛

酸,谷氨酸,戊二酸,2-氧代-戊二酸,甘油磷酸,羟基乙酸,马尿酸,异丁酸,乳酸,乳糖酸,月桂酸,马来酸,苹果酸,丙二酸,扁桃酸,甲磺酸,粘酸,萘-1,5-二磺酸,萘-2-磺酸,1-羟基-2-萘甲酸,烟酸,油酸,乳清酸,草酸,棕榈酸,双羟萘酸,丙酸,焦谷氨酸,丙酮酸,水杨酸,4-对氨水杨酸,癸二酸,硬脂酸,丁二酸,酒石酸,硫氰酸,对-甲苯磺酸,三氟乙酸,十一烯酸等。

[0077] "碱加成盐"是指将无机碱或有机碱加至游离酸制备的那些盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠,钾,锂,铵,钙,镁,铁,锌,铜,锰,铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于下述的盐:伯、仲和叔胺,取代的胺包括天然取代的胺,环状胺和碱性离子交换树脂,比如氨,异丙胺,三甲胺,二乙胺,三乙胺,三丙胺,二乙醇胺,乙醇胺,地阿诺,2-二甲基氨基乙醇,2-二乙基氨基乙醇,二环己基胺,赖氨酸,精氨酸,组氨酸,咖啡因,普鲁卡因,海巴明(hydrabamine),胆碱,甜菜碱、苯那明,苄星,乙二胺,葡糖胺,甲基葡糖胺,可可碱,三乙醇胺,三甲胺,嘌呤,哌嗪,哌啶,N-乙基哌啶,多胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺,二乙胺,乙醇胺,三甲胺,二环己基胺,胆碱和咖啡因。

[0078] 结晶可以产生本文描述的化合物的溶剂化物。本发明的实施方案包括所描述化合物的全部溶剂化物。如本文所用,术语"溶剂化物"是指聚集体,其包含一个或多个本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子。溶剂可以是水,在该情况下溶剂化物可以是水合物。另选地,溶剂可以是有机溶剂。从而,本发明化合物可以作为水合物存在,包括一水合物,二水合物,半水合物,倍半水合物,三水合物,四水合物等,以及相应的溶剂化形式。本发明化合物可以是真正的溶剂化物,而在另外的情况下本发明化合物可以仅保留外来水或其它溶剂或者是水和一些外来溶剂的混合物。

[0079] 本发明化合物(例如结构(I)化合物)或它们的盐、互变异构体或溶剂化物的实施方案可以含有一个或多个立构中心和可以从而产生对映体、非对映体和其它立体异构形式,其在绝对立体化学方面可以定义为(R)-或(S)-或者对于氨基酸的(D)-或(L)-。本发明的实施方案意在包括全部所述可能异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以用手性合成子或手性试剂制备,或用常规技术例如色谱法和分步结晶拆分。用来制备/分离单独对映体的常规技术包括从适宜的光学纯前体手性合成或者用例如手性高压液体色谱法(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。在本文描述的化合物含有烯式双键或导致几何不对称的其它特征的情况下,并且除非另有指定,期望的是化合物包括E和Z几何异构体。类似地,也期望包括全部互变异构体形式。

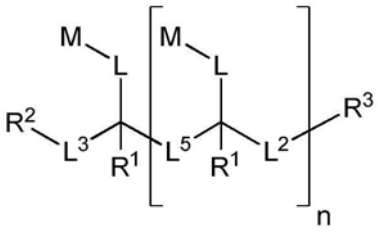
[0080] "立体异构体"是指由通过相同键键合的相同原子构成的化合物,但是具有不可互换的不同三维结构。本发明预期各种立体异构体及其混合物和包括"对映体",其是指两个立体异构体,其分子是彼此不可重叠的镜像。

[0081] "互变异构体"是指质子从分子的一个原子转移到相同分子的又一个原子。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。化合物的各种互变异构体形式可通过本领域普通技术人员容易地衍生。

[0082] 本文使用的化学命名方案和结构图解是I.U.P.A.C.命名系统的修饰形式,采用ACD/Name版本9.07软件程序和/或ChemDraw Ultra版本11.0软件命名程序(CambridgeSoft)。也使用本领域普通技术人员熟悉的通用名。

[0083] 如上所述，在本发明的一个实施方案中，提供了可用作治疗分子的化合物和在某些实施方案中作为各种方法(例如治疗)中着色染料的化合物。概括而言，本发明的实施方案涉及生物活性部分的二聚体和高级聚合物。生物活性部分(包括其片段和前药)和任选的着色部分通过一个或多个刚性连接体(即，对于结构(I)定义的“A”)连接。不希望被理论所束缚，据信连接体有助于在每个生物活性部分与荧光和/或着色部分之间保持足够的空间距离，从而减少或消除了分子内的相互作用。

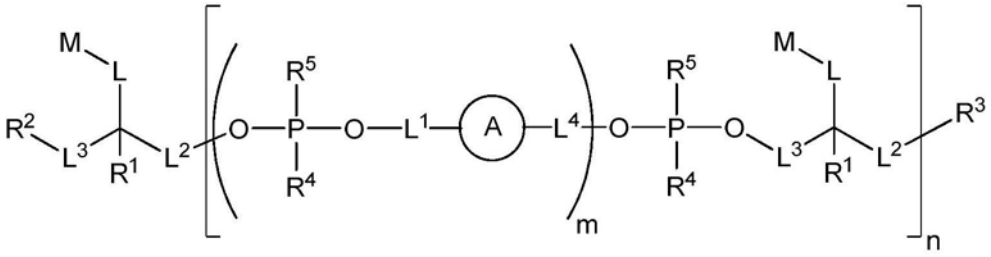
[0084] 因此，在一些实施方案中，该化合物具有以下结构(A)：

[0085] 

(A)

[0086] 其中L^5为具有足够刚性以维持一个或多个(例如每个)M基团之间空间上分离的连接体，使得降低或消除分子内相互作用，和R^1,R^2,R^3,L,L^2,M和n如对于结构(I)所定义。

[0087] 在一些实施方案中，提供了一种具有以下结构(I)的化合物：

[0088] 

(I)

[0089] 或其立体异构体，药学上可接受的盐或互变异构体，其中：

[0090] M在每次出现时独立地为生物学活性部分或其片段，生物学活性部分的前药或其片段，荧光染料，成像试剂，或放射性同位素结合位点，条件是M的至少一次出现不是荧光染料；

[0091] L为生理学上可裂解的连接体；

[0092] L^1,L^2,L^3和L^4在每次出现时独立地为任选的亚烷基，亚烯基，亚炔基，杂亚烷基，杂亚烯基，杂亚炔基或杂原子连接体；

[0093] R^1在每次出现时独立地为H、烷基或烷氧基；

[0094] R^2和R^3各自独立地为H，OH，SH，烷基，烷氧基，烷基醚，-OP(=R_a)(R_b)R_c，Q，L’，其中：R_a为O或S；R_b为OH，SH，O^-，S^-，OR_d或SR_d；R_c为OH，SH，O^-，S^-，OR_d，SR_d，烷基，烷氧基，烷基醚，烷氧基烷基醚，磷酸盐/酯，硫代磷酸盐/酯，磷酸基烷基，硫代磷酸基烷基，磷酸基烷基醚或硫代磷酸基烷基醚；和R_d是平衡离子；

[0095] R^4在每次出现时独立地为OH，SH，O^-，S^-，OR_d或SR_d；

[0096] R^5在每次出现时独立地为氧代，硫代或不存在；

[0097] Q在每次出现时独立地为包含反应性基团的部分，所述反应性基团能够与分析物

分子、固体载体或互补反应性基团Q′形成共价键；

[0098] L’在每次出现时独立地为包含与Q的共价键的连接体，靶向部分，包含与靶向部分的共价键的连接体，固体载体或固体载体残基，包含与固体载体或固体载体残基的共价键的连接体，或包含与其它结构(I)化合物的共价键的连接体；

[0099] m在每次出现时独立地为0或更大的整数，条件是m的至少一次出现时为1或更大的整数，和

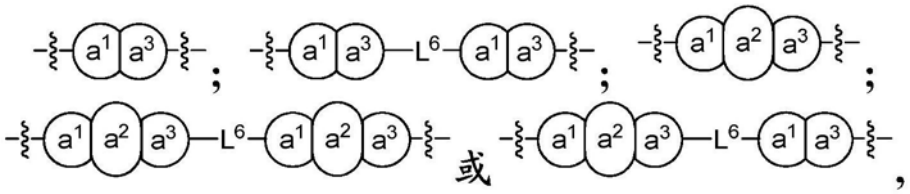
[0100] n为1或更大的整数。

[0101] 结构(I)化合物中的各种连接体和取代基(例如M,A,Q,R^1,R^2,R^3,R^4,R^5,L,L^1,L^2,L^3,L^4和L’)任选用一个或多个取代基取代。例如，在一些实施方案中选择可选取代基来优化结构(I)化合物的水溶解度、渗透性、保留率或其它特性。在某些实施方案中，在结构(I)化合物中的各烷基、烷氧基、烷基醚、烷氧基烷基醚、磷酸基烷基、硫代磷酸基烷基、磷酸基烷基醚和硫代磷酸基烷基醚任选用一个或多个取代基取代，所述取代基选自羟基，烷氧基，烷基醚，烷氧基烷基醚，氢硫基，氨基，烷基氨基，羧基，磷酸基，硫代磷酸基，磷酸基烷基，硫代磷酸基烷基，磷酸基烷基醚和硫代磷酸基烷基醚。

[0102] 在一些实施方案中，M的至少一次出现时包含生物活性部分。在其它实施方案中，M在每次出现时独立地包含生物活性部分。

[0103] 在一些实施方案中，A在每次出现时独立地为包含一个或多个稠合芳基或杂芳基环体系的部分。在不同的实施方案中，A在每次出现时独立地为包含一个或多个稠合，双环或三环，芳基或杂芳基环体系的部分。

[0104] 在其它更具体的实施方案中，A在每次出现时独立地为稠合碳环或杂环体系，其具有以下结构之一：

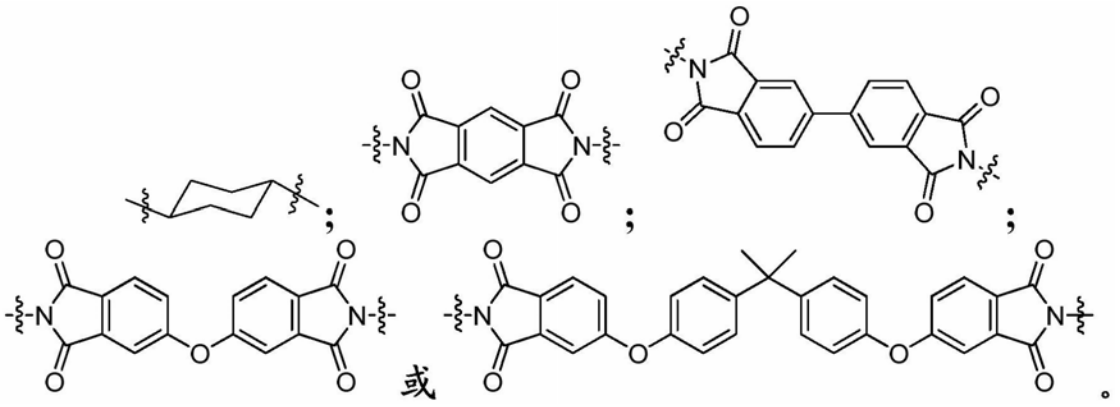
[0105] 

[0106] 其中：

[0107] a^1,a^2和a^3在每次出现时独立地为5、6或7-元碳环或杂环；和

[0108] L^6为直接键或连接体。

[0109] 在其它实施方案中，A在每次出现时独立地具有以下结构之一：

[0110] 

[0111] 在一些更具体的实施方案中，A每次出现时具有以下结构：

[0112] 。

[0113] 连接体L可以用作M部分与化合物其余部分的连接点。例如，在一些实施方案中制备结构(I)化合物的合成前体，和用任何数量的本领域已知的简单方法例如称为"点击化学"的方法将M部分连接至合成前体。出于该意图，快速和基本上不可逆的任何反应可以用来将M连接至合成前体以形成结构(I)化合物。示例性反应包括叠氮化物和炔形成三唑的铜催化反应(Huisgen 1,3-偶极环加成)，二烯和亲双烯体的反应(Diels-Alder)，张力促进的炔-硝酮环加成，张力烯烃与叠氮化物、四嗪或四唑的反应，烯烃和叠氮化物[3+2]环加成，烯烃和四嗪逆需求Diels-Alder，烯烃和四唑光反应以及各种取代反应，比如离去基团被亲电原子上的亲核进攻取代。示例性取代反应包括胺与下述的反应：活化的酯(例如，N-羟基琥珀酰亚胺酯)；异氰酸酯；异硫氰酸酯等。在一些实施方案中，形成L的反应可以在含水环境中进行。

[0114] 因此，在一些实施方案中，L在每次出现时为包含官能团的连接体，所述官能团能够通过两个互补反应性基团的反应形成，例如前述"点击"反应之一的产物的官能团。在各种实施方案中，对于L的至少一次出现，所述官能团可以通过醛、肟、腙、炔、胺、叠氮化物、酰基叠氮化物、酰卤、腈、硝酮、氢硫基、二硫化物、磺酰卤、异硫氰酸酯、亚氨酸酯、活化的酯(例如N-羟基琥珀酰亚胺酯)、酮、α,β-不饱和羰基、烯烃、马来酰亚胺、α-卤代酰亚胺、环氧化物、氮丙啶、四嗪、四唑、膦、生物素或硫杂环丙烷官能团与互补反应性基团的反应，例如胺与N-羟基琥珀酰亚胺酯或异硫氰酸酯的反应，来形成。

[0115] 在一些实施方案中，L在每次出现时为包含能够通过两个互补反应性基团的反应形成的官能团的连接体。在某些相关的实施方案中，L在每次出现时独立地为包含酰胺键，酯键，二硫化物键，双键，三键，醚键，酮，二醇，氰基，硝基，杂环，杂芳基或其组合的连接体。

[0116] 在其它实施方案中，对于L的至少一次出现，官能团可以通过炔与叠氮化物的反应形成。在其他实施方案中，对于L的至少一次出现，官能团可以通过胺(例如，伯胺)与N-羟基琥珀酰亚胺酯或异硫氰酸酯的反应形成。

[0117] 在更多实施方案中，对于L的至少一次出现，官能团包含烯烃，酯，酰胺，硫代酯，二硫化物，碳环，杂环或杂芳基。在更多实施方案中，对于L的至少一次出现，官能团包含烯烃，酯，酰胺，硫代酯，硫脲，二硫化物，碳环，杂环或杂芳基。在其它实施方案中，官能团包含酰胺或硫脲。在某些更具体的实施方案中，对于L的至少一次出现，L为包含三唑官能团的连接体。而在其它实施方案中，对于L的至少一次出现，L为包含酰胺或硫脲官能团的连接体。

[0118] 某些实施方案提供能够在适当条件(例如生理学条件)下裂解的L。相应地，在一些实施方案中，L包含酰胺键，酯键，二硫化物键，腙，磷酸三酯，二酯，β-葡糖苷酸，双键，三键，醚键，酮或氧代，二醇，氰基，硝基或其组合。

[0119] 在一些实施方案中，L包含叔丁氧基羰基，对甲氧基苄基，二烷基或二芳基二烷氧基硅烷，原酸酯，缩醛，β-硫代丙酸盐/酯，缩酮，氨基磷酸盐/酯(phosphoramidate)，腙，乙烯醚，亚胺，乌头酰基，三苯甲基，聚缩酮，二芳基腙，重氮基苯，邻位二醇，焦磷酸二酯，或缬氨酸瓜氨酸。

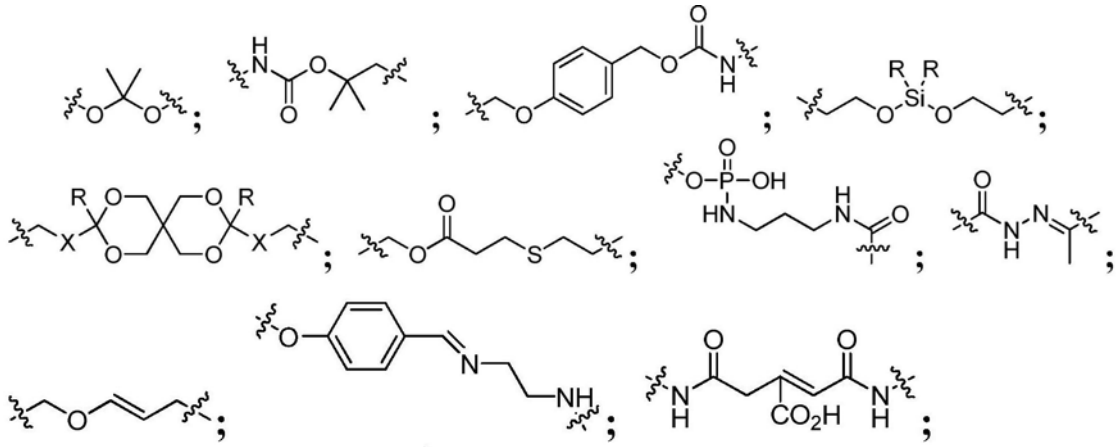
[0120] 在某些实施方案中，L在每次出现时独立地为在pH范围6至8可裂解的连接体。例如，在一些实施方案中，L是在pH为6.0,6.1,6.2,6.3,6.4,6.5,6.6,6.7,6.8,6.9,7.0,7.1,

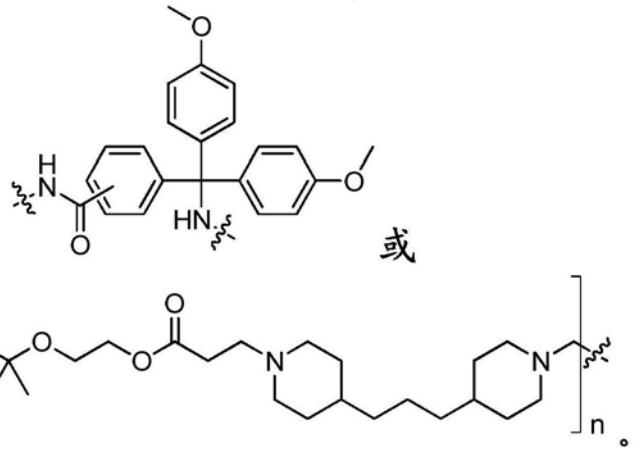
7.2,7.3,7.4,7.5,7.6,7.7,7.8,7.9,8.0,8.1或8.0下可裂解的连接体。

[0121] 在某些实施方案中,L在每次出现时独立地为在20-40℃,25-35℃,30-35℃,30-37℃,35-37℃,35-40℃,32-38℃的温度下可裂解的连接体。在某些实施方案中,L在每次出现时独立地为在约20℃,约21℃,约22℃,约23℃,约24℃,约25℃,约26℃,约27℃,约28℃,约29℃,约30℃,约31℃,约32℃,约33℃,约34℃,约35℃,约36℃,约37℃,约38℃,约39℃或约40℃的温度下可裂解的连接体。

[0122] 在某些实施方案中,L在每次出现时独立地为通过酶可裂解的连接体。例如,在一些实施方案中,该酶是水解酶、氧化还原酶或裂解酶。在某些实施方案中,该酶是EC4.1(例如EC4.1.1,EC 4.1.2,EC 4.1.3或EC 4.1.99),EC 4.2,EC 4.3,EC4.4,EC 4.5,EC 4.6或EC 4.99酶。

[0123] 在某些实施方案中,L包含以下结构之一:

[0124] 

[0125] 

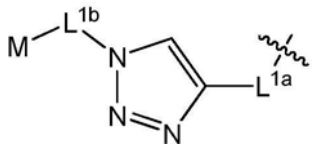
[0126] 其中:

[0127] R为H,甲基,乙基,异丙基,叔丁基或苯基;

[0128] X为O或CH_2;和

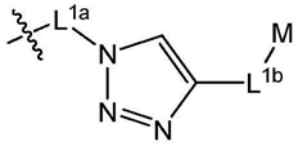
[0129] n为大于0的整数。

[0130] 在仍然其它实施方案中,对于L的至少一次出现,L-M具有以下结构:

[0131] 

[0132] 其中L^{1a}和L^{1b}各自为独立任选的连接体。

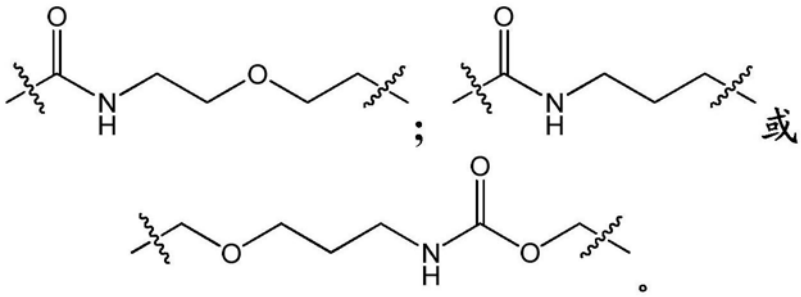
[0133] 在不同的实施方案中，对于L的至少一次出现，L-M具有以下结构：

[0134] 

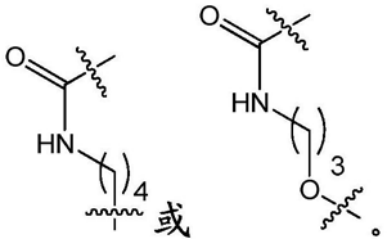
[0135] 其中L^{1a}和L^{1b}各自独立为任选的连接体。

[0136] 在前述各种实施方案中，L^{1a}或L^{1b}，或二者不存在。在其它实施方案中，L^{1a}或L^{1b}，或二者存在。

[0137] 在一些实施方案中，L^{1a}和L^{1b}，当存在时，各自独立地为亚烷基或杂亚烷基。例如，在一些实施方案中，L^{1a}和L^{1b}，当存在时，独立地具有以下结构之一：

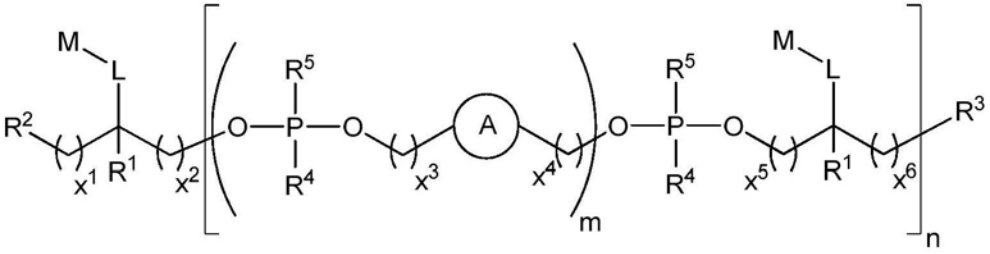
[0138] 

[0139] 在仍然其它结构(I)的不同实施方案中，L在每次出现时独立地为任选的亚烷基或杂亚烷基连接体。在某些实施方案中，L具有以下结构之一：

[0140] 

[0141] 在更多地实施方案中，L^2和L^3在每次出现时独立地为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或C_2-C_6亚炔基。

[0142] 在更多的实施方案中，L^2，L^3，L^4和L^5在每次出现时独立地为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或C_2-C_6亚炔基。例如，在一些实施方案中，化合物具有以下结构(IA)：

[0143] 

(IA)

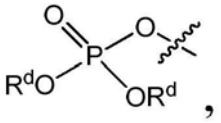
[0144] 其中：

[0145] x^1，x^2，x^3，x^4，x^5和x^6在每次出现时独立地为0-6的整数。

[0146] 在结构(IA)的化合物的某些实施方案中，x^3和x^4在每次出现时均为2。在其它实施方案中，x^1，x^2，x^5和x^6在每次出现时各自为1。

[0147] 在结构(IA)的化合物的一些更具体的实施方案中,L在每次出现时独立地包含三唑基官能团。在结构(IA)的化合物的其它实施方案中,L在每次出现时独立地为任选的亚烷基或杂亚烷基连接体。

[0148] 在任何结构(I)或(IA)的化合物的其它实施方案中,R^4在每次出现时独立地为OH,O^-或OR_d。应理解"OR_d"和"SR_d"意在为与阳离子结合的O^-和S^-。例如,磷酸基团的二钠盐可以表示为:

[0149] ,

[0150] 其中R^d是钠(Na^+)。

[0151] 在任何结构(I)或(IA)的化合物的其它实施方案中,R^5在每次出现时为氧代。

[0152] 在任何前述化合物的一些不同实施方案中,R^1在每次出现时为H。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为甲基。

[0153] 在其它多个实施方案中,R^2和R^3各自独立地为OH或-OP(=R_a)(R_b)R_c。在某些相关的实施方案中,R^2或R^3之一为OH或-OP(=R_a)(R_b)R_c,和R^2或R^3的另一个为Q或包含连接至Q的共价键的连接体。在那些实施方案中的一些中,Q包含亲核反应性基团,亲电反应性基团或环加成反应性基团。在更具体的实施方案中,Q包括氢硫,二硫化物,活化的酯(例如,N-琥珀酰亚胺酯,亚氨基酯或聚氟苯基酯),异硫氰酸酯,叠氮化物(例如,烷基叠氮化物或酰基叠氮化物),炔烃,烯烃,二烯,亲二烯体,酸卤化物,磺酰卤,膦,α-卤代酰胺,生物素,氨基或马来酰亚胺官能团。

[0154] 在某些实施方案中,R^2或R^3之一为L',和L'为包含与固体载体的共价键的连接体。在那些实施方案的一些中,固体载体是聚合物珠或非聚合物珠。

[0155] 在某些其它实施方案中,R^2或R^3之一为L',和L'为靶向部分或靶向部分的连接体。在那些实施方案的一些中,L'为靶向部分的连接体,包含杂亚烷基连接体的连接体。

[0156] 在其它各种实施方案中,R^2和R^3各自独立地是OH或-OP(=R_a)(R_b)R_c。在某些不同的实施方案中,R^2或R^3是OH或-OP(=R_a)(R_b)R_c,而R^2或R^3中另一个是Q或L'。

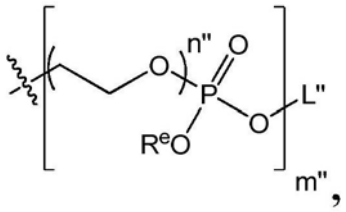
[0157] 在任何前述结构(I)化合物的还更多不同的实施方案中,R^2和R^3各自独立地是-OP(=R_a)(R_b)R_c。在这些实施方案的某些中,R_c是OL'。

[0158] 在一些更具体的实施方案中,L'是靶向部分或与靶向部分的连接体。在有关的实施方案中,L'是与靶向部分的连接体。在一些实施方案中,所述连接体为肽基连接体或包含氧化烯烃或磷酸二酯部分的连接体,或其组合。

[0159] 在其它实施方案中,R^2和R^3各自独立地是-OP(=R_a)(R_b)OL',而L'是亚烷基或与下述的杂亚烷基连接体:Q,靶向部分,分析物(例如分析物分子),固体载体,固体载体残基,氨基酸,核苷或其它结构(I)的化合物。

[0160] 连接体L'可以是适于将Q,靶向部分,分析物(例如分析物分子),固体载体,固体载体残基,核苷或又一结构(I)化合物连接至结构(I)化合物的任何连接体。有利地,某些实施方案包括使用所选的L'部分来增加或优化化合物的水溶解度。在某些实施方案中,L'是杂亚烷基部分。在其它一些实施方案中,L'包含氧化亚烷基或磷酸二酯部分,或其组合。

[0161] 在某些实施方案中,L'具有以下结构:

[0162] 

[0163] 其中:

[0164] m”和n”独立地是1至10的整数;

[0165] R^e是H,电子对或平衡离子;

[0166] L”是靶向部分或与靶向部分的连接体。

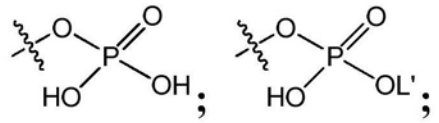
[0167] 在某些实施方案中,m”是4至10的整数,例如4、6或10。在其它实施方案中,n”是3至6的整数,例如3、4、5或6。

[0168] 在某些实施方案中,靶向部分是抗体或细胞表面受体拮抗剂。在有关的实施方案中,抗体或细胞表面受体拮抗剂是表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,肝细胞生长因子受体(HGFR)抑制剂,胰岛素样生长因子受体(IGFR)抑制剂,叶酸,或MET抑制剂。在某些实施方案中,抗体或细胞表面受体拮抗剂是酪氨酸激酶抑制剂(例如吉非替尼,厄洛替尼),拉帕替尼,凡德他尼,奈拉替尼,奥希替尼,托万替尼(ARQ197),克唑替尼,卡博替尼,酪氨酸磷酸化抑制剂(例如AG538,AG1024),吡咯并(2,3-d)-嘧啶衍生物(例如NVP-AEW541),单克隆抗体(例如菲格单抗,西妥昔单抗,帕尼单抗,耐昔妥珠单抗,加尼他单抗,西妥木单抗,达洛珠单抗,罗妥木单抗,恩妥珠单抗,K1,拉贝珠单抗,米拉妥珠单抗,氯苯妥珠单抗,奥英妥珠单抗),BMS-777607,PF-02341066,PF-04217903,AMG-458,MK-2461,JNJ-38877605,GSK1363089(福替尼),XL880,XL184,ARQ197,E7050,或INCB28060。

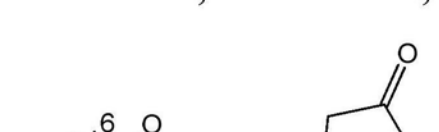
[0169] 在某些实施方案中,抗体或细胞表面受体拮抗剂靶向EGFR(例如EGFRvIII),HER2,叶酸受体,CD19,CD20,CD22,CD27L,CD30,CD33,CD37,CD56,CD66e,CD70,CD74,CD79b,CA6,CD138,CA6,间皮素,连接蛋白4,STEAP1,MUC16,MaPi2b,GCC,Trop-2,AGS-5,ENPP3,碳酸酐酶IX,GPNMB,PDMA。

[0170] 在一些其它实施方案中,L”是亚烷基或杂亚烷基部分。在其它某些实施方案中,L”包含氧化烯烃,磷酸二酯部分,肽基连接体,氢硫基,二硫化物或马来酰亚胺部分或其组合。

[0171] 在任何前述结构(I)化合物的其它更具体的实施方案中,R^2或R^3具有下述结构之一:



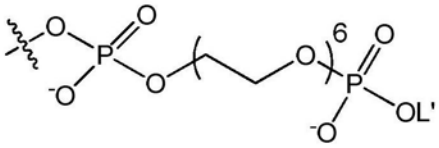
;

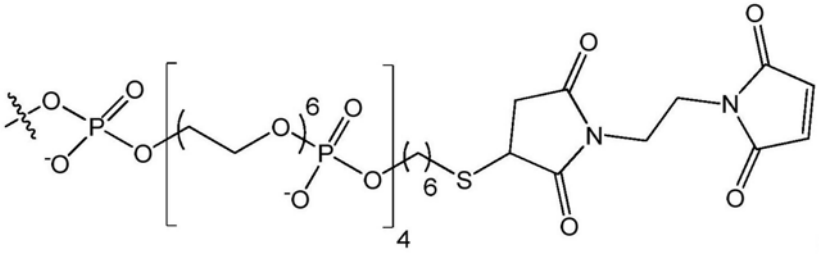


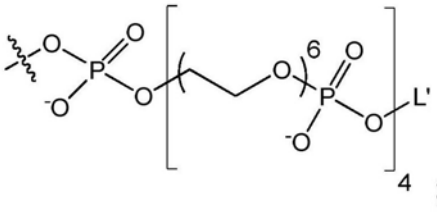
;

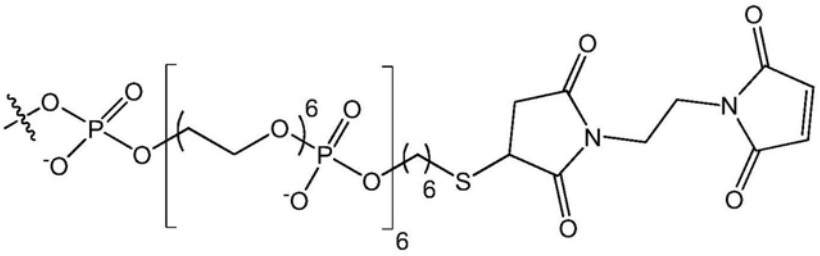
[0172]

;

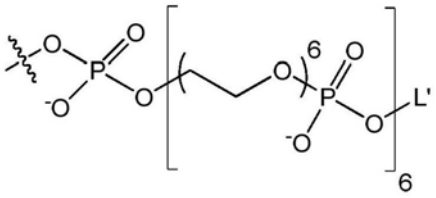


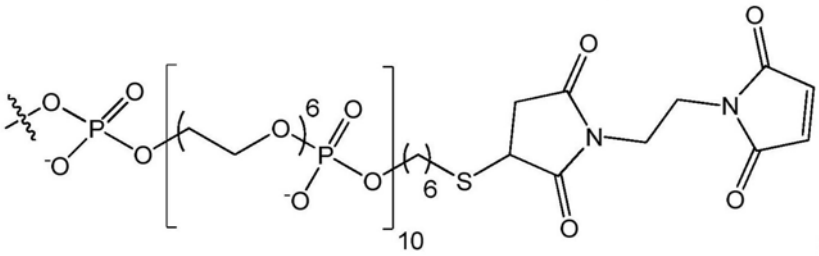

;

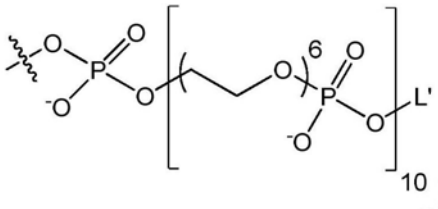

;

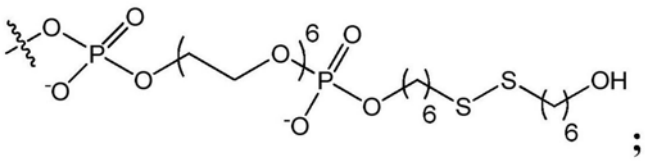

;

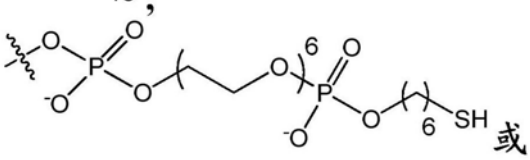
[0173]

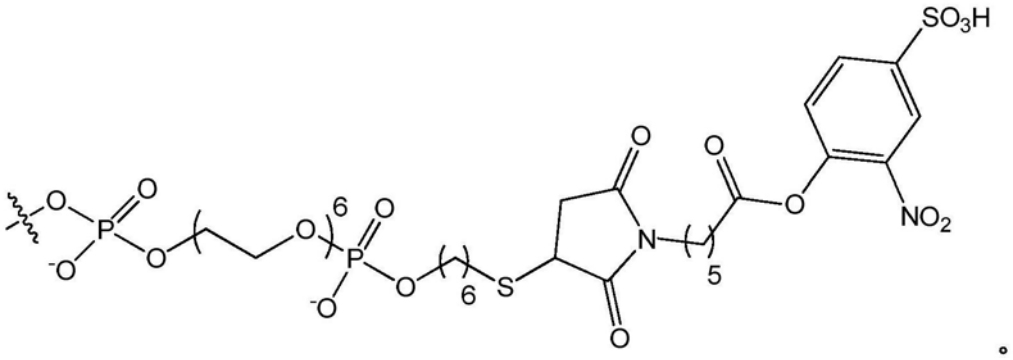



;


;


;


或

[0174] 

[0175] 结构(I)化合物的某些实施方案可以根据固相合成方法制备，类似于制备肽和核酸领域已知的那些。相应地，在一些实施方案中，L'是与固体载体、固体载体残基、肽或氨基酸的连接体。各种固体载体(例如，聚苯乙烯，聚酰胺，PEG基)，保护基团(例如Fmoc，Boc，三苯甲基)，活化基团(例如碳二亚胺，三唑)和其他材料都是可容易获得的，并且在一些实施方案中可以用于制备结构(I)的化合物。固体载体残基可以在合成后去除或改性。

[0176] 在仍然其它实施方案中，Q在每次出现时独立地为包含反应性基团的部分，所述反应性基团能够与分析物分子或固体载体形成共价键。在其它实施方案中，Q在每次出现时独立地为包含反应性基团的部分，所述反应性基团能够与互补反应性基团Q′形成共价键。例如，在一些实施方案中，Q′存在于又一结构(I)化合物上(例如R^2或R^3位)，和Q和Q′包含互补反应性基团从而结构(I)化合物和又一结构(I)化合物的反应引起共价结合的结构(I)化合物的二聚体。多聚体结构(I)化合物还可以以类似方式制备和包括在本发明实施方案的范围内。

[0177] Q基团的类型和Q基团与结构(I)化合物其余部分的连接性是不受特别限制的，条件是Q包含具有适当反应性的部分以形成所希望的键。

[0178] 在某些实施方案中，Q是在含水条件下不易水解的部分，但具有充足反应性以与分析物分子或固体载体上的相应基团成键(例如胺，叠氮化物或炔)。

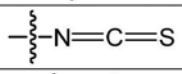
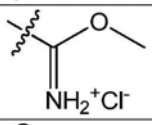
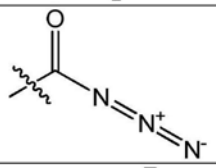
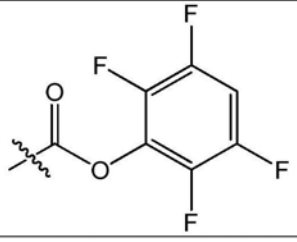
[0179] 结构(I)化合物的某些实施方案包含一般用于生物缀合领域的Q基团。例如在某些实施方案中，Q包含亲核反应性基团，亲电反应性基团或环加成反应性基团。在某些更具体的实施方案中，Q包含氢硫基，二硫化物，活化的酯，异硫氰酸酯，叠氮化物，炔，烯烃，二烯，亲双烯体，酰卤，磺酰卤，膦，α-卤代酰胺，生物素，氨基或马来酰亚胺官能团。在一些实施方案中，活化的酯是N-琥珀酰亚胺酯，亚氨酸酯或聚氟苯基酯。在其它实施方案中，炔是烷基叠氮化物或酰基叠氮化物。

[0180] Q基团能够以保护形式方便地提供以增加贮藏稳定性或其它希望特性，然后在适当时间除去保护基团以与例如靶向部分或分析物偶联。相应地，Q基团包括反应性基团的"保护形式"，包括上文和下表1描述的任何反应性基团。Q的"保护形式"是指在预定反应条件下相对Q具有更低反应性的部分，但是其能够在各种条件下转化为Q，其优选不降解或与结构(I)化合物的其它部分反应。本领域技术人员可以基于特定Q和希望终端应用和贮藏条件而衍生Q的适当保护形式。例如，在Q是-SH的情况下，Q的保护形式包括二硫化物，其可以用一般已知技术和试剂(例如TCEP)还原以展示-SH部分。

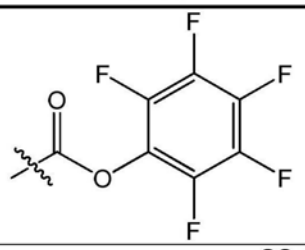
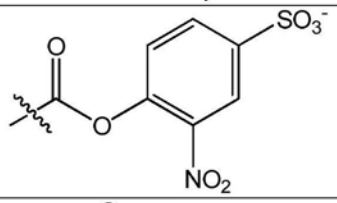
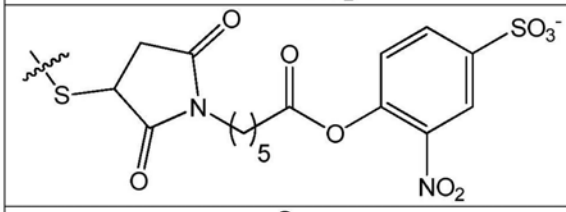
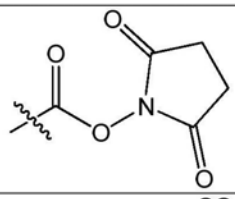
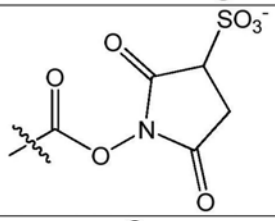
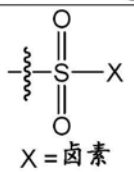
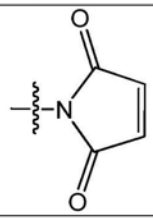
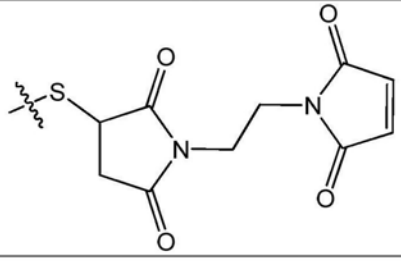
[0181] 示例性的Q部分在以下表1中提供。

[0182] 表1.示例性的Q部分

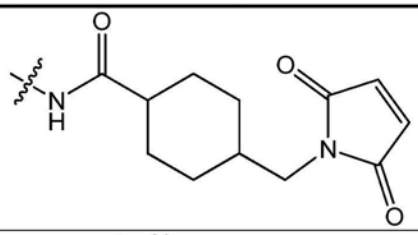
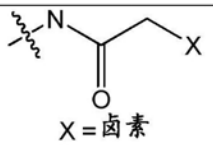
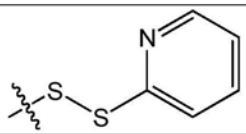
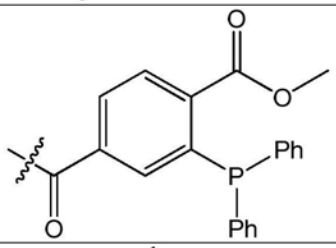
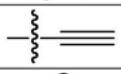
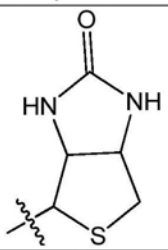
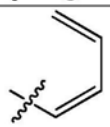
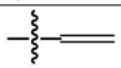
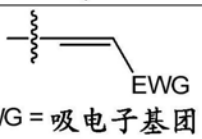
[0183]

结构	类别
	氢硫基
	异硫氰酸酯
	亚酰胺酯
	酰基叠氮化物
	活化的酯

[0184]

结构	类别
	活化的酯
	活化的酯
	活化的酯
	活化的酯
	活化的酯
 X＝卤素	磺酰卤
	马来酰亚胺
	马来酰亚胺

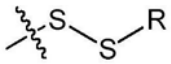
[0185]

结构	类别
	马来酰亚胺
 X=卤素	α-卤代酰亚胺
	二硫化物
	膦
	叠氮化物
	炔
	生物素
	二烯
	烯烃/亲双烯体
 EWG=吸电子基团	烯烃/亲双烯体
$-NH_2$	氨基

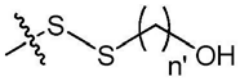
[0186] 应注意，在Q是-SH的一些实施方案中，所述-SH部分将倾向于与又一氢硫基(例如在又一结构(I)化合物上)形成二硫化物键。相应地，某些实施方案包括结构(I)化合物，其呈二硫化物二聚体形式，所述二硫化物键衍生自-SH Q基团。

[0187] 在其它实施方案中，Q部分被方便地掩蔽(例如保护)为二硫化物部分，其能够随后还原来提供活化的Q部分以结合至希望的靶向部分。例如，Q部分可以掩蔽为具有下述结构

的二硫化物：

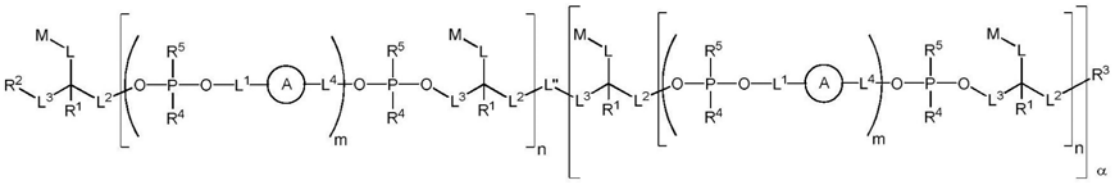
[0188] 

[0189] 其中R是任选经取代的烷基。例如，在一些实施方案中，Q提供为具有下述结构的二硫化物部分：

[0190] 

[0191] 其中n'为1-10的整数，例如在一些实施方案中，n'为4,5,6或7。

[0192] 还包括在某些实施方案的范围内的是结构(I)的化合物，其中R^2和R^3的一个或二者包含与结构(I)的其它化合物的连接。例如，其中R^2和R^3的一个或二者为-OP(=R_a)(R_b)R_c，和R_c为OL'，和L'为包含与结构(I)的其它化合物的共价键的连接体。可以通过制备具有例如约10个"M"部分(即，n=9)并且具有适当的"Q"以与第二结构(I)的化合物上的互补Q'基团反应的第一结构(I)的化合物来制备这样的化合物。以这种方式，可以制备具有任何数量的"M"部分，例如100或更多个的结构(I)的化合物，而无需顺序地偶联每个单体。此类结构(I)的化合物的示例性实施方案具有以下结构(I')

[0193] 

(I')

[0194] 其中：

[0195] A,R^1,R^2,R^3,R^4,R^5,L,L^1,L^2,L^3,L^4,M,m和n每次出现时独立地如结构(I)的化合物所定义；

[0196] L"为包含由Q部分与相应的Q'部分反应得到的官能团的连接体；和

[0197] α为大于1的整数，例如1-100，或1-10。

[0198] 其它结构(I')的化合物可由本领域普通技术人员衍生，例如通过二聚或聚合本文提供的结构(I)的化合物。

[0199] 在一些其它实施方案中，R^2或R^3之一为OH或-OP(=R_a)(R_b)R_c，和R^2或R^3的另一个为包含与靶向部分的共价键的连接体或包含与固体载体的共价键的连接体。例如，在一些实施方案中，靶向部分为抗体或细胞表面受体拮抗剂。在仍然不同的实施方案中，固体载体为聚合物珠或非聚合物珠。

[0200] m的值是可以基于所需溶解度、渗透效果或治疗应用选择的另一个变量。在一些实施方案中，m在每次出现时独立地为1-20的整数。在一些实施方案中，m在每次出现时独立地为1-10的整数。在其它实施方案中，m在每次出现时独立地为1-5的整数，例如1,2,3,4或5。

[0201] 溶解度，渗透率或保留率还可以通过选择n的不同值来调节。在某些实施方案中，n为1至100的整数。在其它实施方案中，n为1至10的整数。在一些实施方案中，n为1。在一些实施方案中，n为2。在一些实施方案中，n为3。在一些实施方案中，n为4。在一些实施方案中，n为5。在一些实施方案中，n为6。在一些实施方案中，n为7。在一些实施方案中，n为8。在一些实施方案中，n为9。在一些实施方案中，n为10。

[0202] 肿瘤细胞抗原包括肿瘤特异性抗原和肿瘤相关性抗原，例如EGFR，HER 2，叶酸受体，CD20，CD33，肿瘤胚胎抗原(例如甲种胎蛋白，癌胚抗原，未成熟型层粘连蛋白受体，TAG-72)，CA-125，MUC-1，上皮肿瘤抗原，酪氨酸酶，黑色素瘤相关性抗原(MAGE)，和RAS或p53的异常产物。肿瘤细胞抗原还可以包括表征为下述的抗原：肿瘤胚胎的，肿瘤病毒的(例如HPVE6，E7)，过表达的/蓄积的(例如BING-4，钙活化的氯阴离子通道2，9D7，Ep-CAM，EphA3，HER2，端粒末端转移酶，间皮素，SAP-1，免死蛋白)，癌症-睾丸(例如BAGE家族，CAGE家族，GAGE家族，MAGE家族，SAGE家族，XAGE家族)，谱系受限的，突变的，翻译后改变的，个体基因型的，CT9或CT10(例如NY-ESO-1/LAGE-1，PRAME)。

[0203] 在一些实施方案中，M在每次出现时独立地为是NSAID，激酶抑制剂，蒽环类抗生素，EGFR抑制剂或烷基化剂。

[0204] 在一些实施方案中，至少一个M是抗癌药。在某些具体的实施方案中，M在每次出现时独立地为抗癌药，和靶向部分为肿瘤细胞抗原的特异抗体。在一些实施方案中，肿瘤细胞抗原为EGFR、HER 2、叶酸受体、CD 20或CD 33。

[0205] 抗癌药如本文所用包括衍生物。也即，已修饰的或衍生化的抗癌药，其使得药物能够缀合或连接至又一分子(例如包括Q部分)。例如，美坦生是癌症药物而类美登素是癌症药物衍生物。

[0206] 在某些实施方案中，抗癌药是表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂，磷脂酰肌醇激酶(PI3K)抑制剂，胰岛素样生长因子受体(IGF1R)抑制剂，Janus激酶(JAK)抑制剂，Met激酶抑制剂，SRC家族激酶抑制剂，丝裂原-活化的蛋白质激酶(MEK)抑制剂，细胞外信号调节激酶(ERK)抑制剂，拓扑异构酶抑制剂(比如伊立替康，或比如依托泊苷，或比如多柔比星)，紫杉类药物(比如抗微管试剂包括紫杉醇和多西他赛)，抗代谢物试剂(比如5-FU或比如吉西他滨)，烷基化剂(比如顺铂或比如环磷酰胺)，或紫杉烷。

[0207] 可以修饰且并入本发明化合物的实施方案的抗癌药包括例如阿里他汀(auristatin)F；阿里他汀E；美坦生；卡奇霉素；紫杉醇；多柔比星；隐藻素；厄洛替尼；CC-1065；卡折来新；SJG-136；DSB-120；阿法替尼；Iressa或甲氨蝶呤。

[0208] 抗癌药的其它非限制性实例包括**Gleevec®**(甲磺酸伊马替尼)，**Velcade®**(硼替佐米)，Casodex(比卡鲁胺)，**Iressa®**(吉非替尼)，和阿霉素，烷基化剂比如塞替派和环磷酰胺(cyclosphosphamide)**(CYTOXAN®)**；烷基磺酸酯比如白消安，英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶类比如苯多巴(benzodopa)，卡波醌，偏尿多巴(meturedopa)，和尿多巴(uredopa)；乙烯亚胺类和甲基蜜胺类包括六甲蜜胺，曲他胺，三亚乙基磷酰胺，三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺；氮芥比如苯丁酸氮芥，萘氮芥，环磷酰胺(cholophosphamide)，雌莫司汀，异环磷酰胺，氮芥，氮芥氧化物盐酸盐，美法仑，新氮芥，苯芥胆甾醇，泼尼莫司汀，曲磷胺，乌拉莫司汀；硝基脲类比如卡莫司汀，氯脲菌素，福莫司汀，洛莫司汀，尼莫司汀，雷莫司汀；抗生素比如阿克那霉素，放线菌素，安曲霉素，偶氮丝氨酸，博来霉素，放线菌素C，卡奇霉素，carabicin，去甲柔红霉素，嗜癌素，**Casodex®**，色霉素，放线菌素D，柔红霉素，地托比星，6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸，多柔比星，表柔比星，依索比星，伊达比星，麻西罗霉素，丝裂霉素，麦考酚酸，诺拉霉素，橄榄霉素，培洛霉素，potfiromycin，嘌罗霉素，三铁阿霉素，罗多比星，链黑霉素，链佐星，杀结核菌素，乌苯美司，净司他丁，佐柔比星；

抗代谢药比如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物比如二甲叶酸,甲氨蝶呤,蝶罗呤,三甲曲沙;嘌呤类似物比如氟达拉滨,6-巯嘌呤,硫咪嘌呤,硫鸟嘌呤;嘧啶类似物比如安西他滨,阿扎胞苷,6-氮尿苷,卡莫氟,阿糖胞苷,二脱氧尿苷,去氧氟尿苷,依诺他滨,氟尿苷,雄激素比如卡普睾酮,丙酸屈他雄酮,环硫雄醇,美雄烷,睾内酯;抗肾上腺药比如氨鲁米特,米托坦,曲洛司坦;叶酸补充剂比如亚叶酸;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;5-氨基酮戊酸;安吖啶;bestrabucil;比生群;edatraxate;defofamine;秋水仙胺;地吖醌;elfomithine;依利醋铵;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;磨茹多糖;氯尼达明;米托胍腙;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吖啶;喷司他丁;蛋氨氮芥;吡柔比星;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;PSK.RTM.;雷佐生;西佐喃;锗螺胺;细格孢氮杂酸;三亚胺醌;2,2',2"-三氯三乙胺;乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;gacytosine;阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;塞替派;紫杉类药物,例如紫杉醇(TAXOL™,Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)和多西他赛(TAXOTERE™,Rhone-Poulenc Rorer,Antony,法国);视黄酸;埃斯波霉素或卡培他滨。作为适宜癌症药还包括调节或抑制对肿瘤的激素作用的抗激素试剂,比如抗雌激素药包括例如他莫昔芬,(Nolvadex™),雷洛昔芬,芳香酶抑制性的4(5)-咪唑,4-羟基他莫昔芬,曲沃昔芬,keoxifene,LY 117018,奥那司酮,和托瑞米芬(Fareston);和抗雄激素药比如氟他胺,尼鲁米特,比卡鲁胺,亮丙立德,和戈舍瑞林;苯丁酸氮芥;吉西他滨;6-硫鸟嘌呤;巯嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物比如顺铂和卡铂;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺维本;诺安托;替尼泊苷;道诺霉素;氨基蝶呤;xeloda;伊班膦酸盐;喜树碱-11(CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO)。

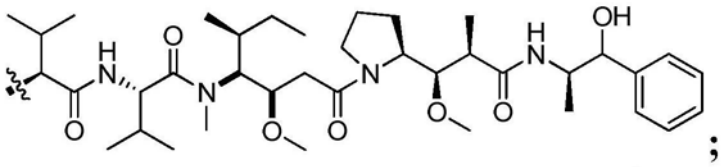
[0209] 在某些实施方案中,至少一个M为酪氨酸激酶抑制剂(例如吉非替尼、厄洛替尼),拉帕替尼,凡德他尼,来那替尼,奥希替尼,托万替尼(ARQ197),克唑替尼,卡波替尼,酪氨酸磷酸化抑制剂(例如AG538,AG1024),吡咯并(2,3-d)-嘧啶衍生物(例如NVP-AEW541),单克隆抗体(例如菲格单抗,西妥昔单抗,帕尼单抗,尼珠单抗,加尼他单抗,西昔单抗,达洛珠单抗,罗巴单抗,恩妥珠单抗,K1,拉贝单抗,米拉珠单抗,洛洛单抗,诺妥珠单抗),BMS-777607,PF-02341066,PF-04217903,AMG-458,MK-2461,JNJ-38877605,GSK 1363089(福替尼),XL880,XL 184,ARQ197,E7050或INCB28060。

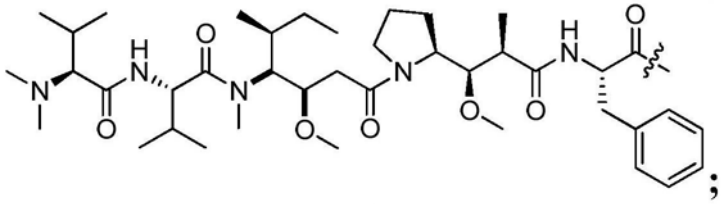
[0210] 在希望的情况下,本发明化合物或组合物的实施方案可以与一般用药的抗癌药组合使用,所述抗癌药是比如**Herceptin®, Avastin®,**

Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®,ABVD,AVICINE,阿巴伏单抗,吖啶甲酰胺,阿德木单抗,17-N-烯丙基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素,阿尔法拉丁,Alvocidib,3-氨基吡啶-2-甲醛氨硫脲,氨萘非特,蒽二酮,抗-CD22免疫毒素,抗肿瘤药,抗肿瘤发生的草药,阿帕齐醌,阿替莫德,硫唑嘌呤,贝洛替康,苯达莫司汀,BIBW 2992,比立考达,Brostallicin,苔藓抑素,丁硫氨酸亚砜亚胺,CBV(化学疗法),花萼海绵诱癌素,细胞循环非特异性的抗肿瘤药,二氯乙酸,圆皮海绵内酯,依沙芦星,依诺他滨,爱波喜龙,Eribulin,依维莫司,依沙替康,依昔舒林,弥罗松酚,Forodesine,磷雌酚,ICE化疗方案,IT-101,伊美克,咪喹莫特,吲哚并咔唑,伊罗夫文,Laniquidar,Larotaxel,来那度胺,硫蒽酮,勒托替康,马磷酰胺,米托唑胺,萘福昔定,奈达铂,奥拉帕尼,沃塔紫杉

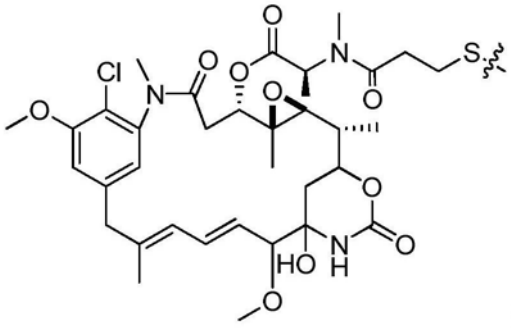
醇,PAC-1,番木瓜(Pawpaw),匹蒽醌,蛋白酶体抑制剂,蝴蝶霉素,瑞喹莫德,卢比替康,SN-38,Salinosporamide A,Sapacitabine,Stanford V,苦马豆素,他拉泊芬,他立喹达,替加氟-尿嘧啶,Temodar,Tesetaxel,四硝酸特瑞铂,三(2-氯乙基)胺,曲沙他滨,乌拉莫司汀,Vadimezan,长春氟宁,ZD6126或Zosuquidar。

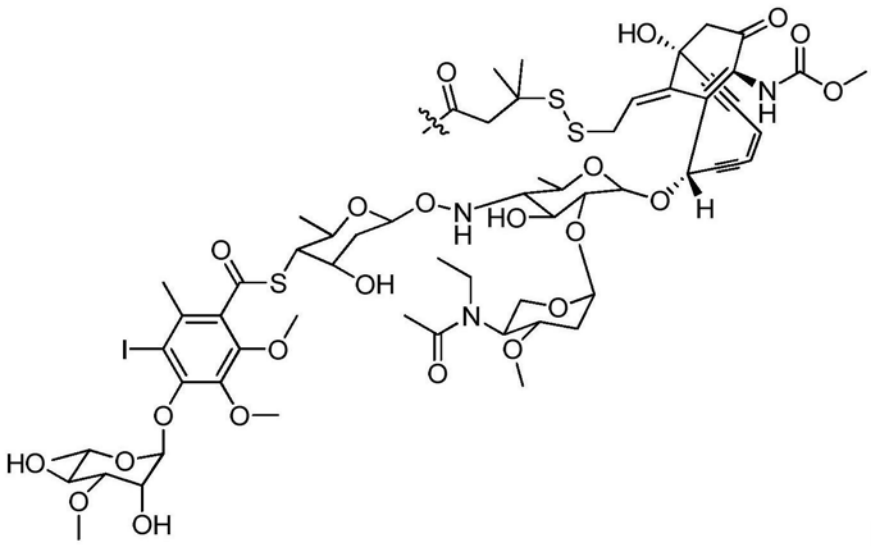
[0211] M是基于所希望的治疗和/或光学特性选择的,例如基于治疗特定疾病或病况(例如癌症)或产生特定颜色和/或荧光发射波长。在一些实施方案中,M在每次出现时相同;然而,需要强调指出的是M每次出现时并不需要是相同的M,而某些实施方案包括化合物,其中M在每次出现时是不相同的。例如,在一些实施方案中,M各自并不相同并且不同的M部分经过选择以具有不同的治疗特性(例如细胞毒性和抗炎性)。在一些实施方案中,M各自并不相同并且不同的M部分经过选择以具有相同或相似的治疗特性(例如细胞毒性)。在某些实施方案中,M各自独立地选自下述:


;


;

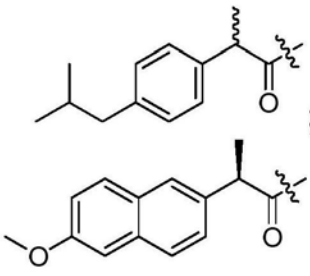
[0212]


;



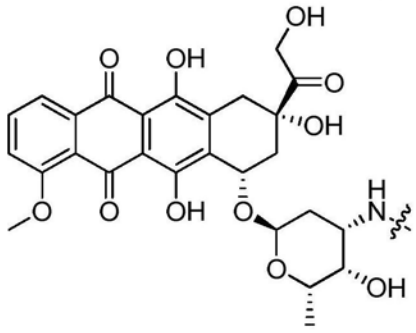
;

[0213]



;

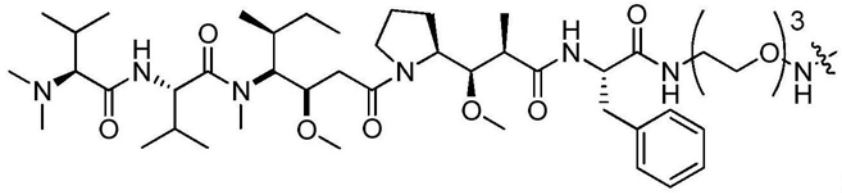
和



。

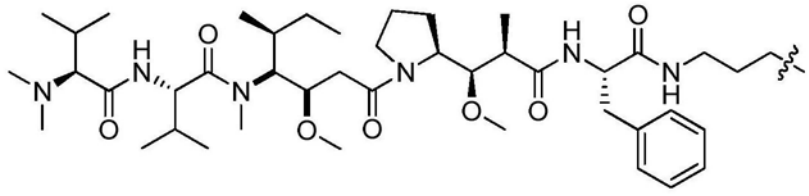
[0214] 尽管为了容易阐明的目的描述了具有与分子剩余部分的特定连接点(即,〰),M部分可以经由任何可利用的点连接。本领域技术人员可以决定合适的连接点。

[0215] 在某些实施方案中,L-M具有以下结构之一:

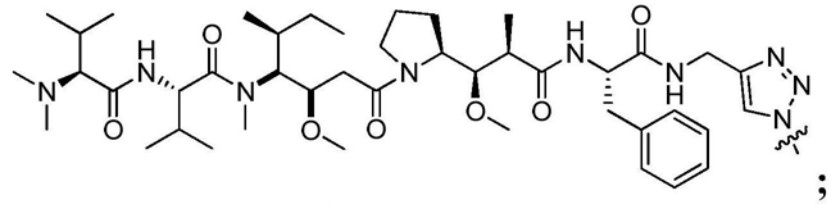
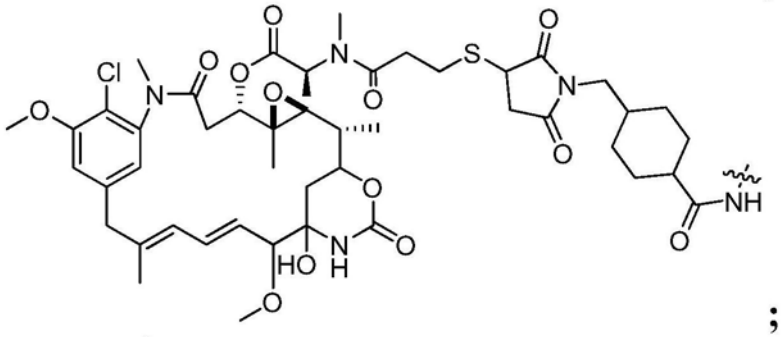
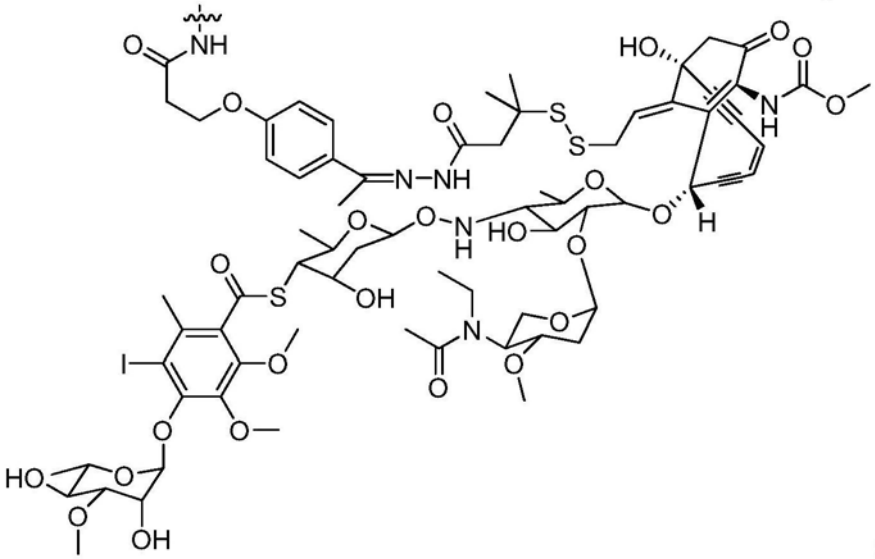
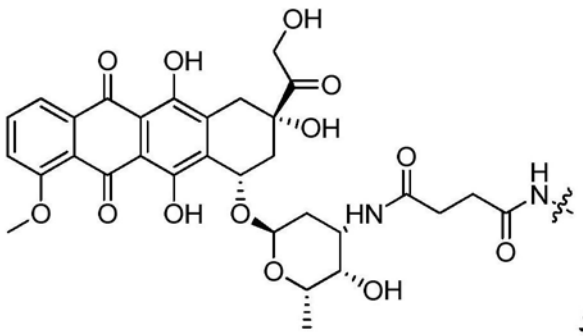
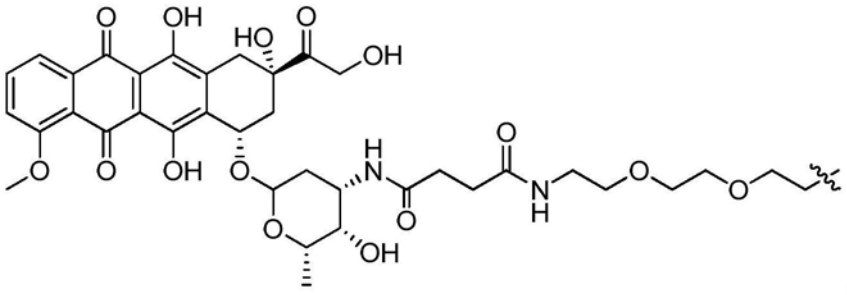


;

[0216]



;

[0217] 
;

;

;

或

。

[0218] 在任何前述的更多实施方案中,M是相同的。在其它实施方案中,M各自是不同的。在还更多实施方案中,一个或多个M是相同的而一个或多个M是不同的。

[0219] 在一些实施方案中,M所选出现是不相同的并且选择不同的M部分以具有用于荧光共振能量转移(FRET)方法中的吸收和/或发射。例如,在所述实施方案中,选择不同的M部分从而吸收一个波长的辐射通过FRET机理导致发射不同波长的辐射。示例性M部分可以由本领域普通技术人员基于希望的终端用途适当选择。用于FRET方法的示例性M部分包括荧光素和5-TAMRA(5-羧基四甲基罗丹明,琥珀酰亚胺基酯)染料。

[0220] M可以从M上的任何位置(也即原子)连接至分子其余部分。本领域技术人员将认识到将M连接至分子其余部分的手段。示例性方法包括本文描述的"点击"反应。

[0221] 在一些实施方案中,至少一个M是荧光或着色部分。可以使用任何荧光的和/或着色的部分,例如可以使用本领域已知的那些和在比色、UV和/或荧光测试中一般使用的那些。在本发明各种实施方案中有用的M部分的实例包括但不限于:呫吨衍生物(例如荧光素,罗丹明,Oregon绿,曙红或Texas红);菁蓝衍生物(例如菁蓝,靛青,氧杂羰花青,硫杂羰花青或部花青);方酸(squaraine)衍生物和环取代的方酸,包括Seta、SeTau和方形染料;萘衍生物(例如丹磺酰和prodan衍生物);香豆素衍生物;噁二唑衍生物(例如吡啶基噁唑,硝基苯并噁二唑或苯并噁二唑);蒽衍生物(例如蒽醌,包括DRAQ5、DRAQ7和CyTRAK橙);芘衍生物比如级联蓝;噁嗪衍生物(例如Nile红,Nile蓝,甲酚基紫,噁嗪170);吖啶衍生物(例如原黄素,吖啶橙,吖啶黄);芳基次甲基衍生物:金胺,晶紫,孔雀绿;和四吡咯衍生物(例如卟吩,酞菁或胆红素)。其它示例性M部分包括:菁类染料,黄原酸盐/酯染料(例如Hex,Vic,Nedd,Joe或Tet);Yakima黄;Redmond红;tamra;texas红和**alexafluor®**染料。

[0222] 在任何前述的其它实施方案中,至少一个M包含三个或更多个芳基或杂芳基环或其组合,例如四个或更多个芳基或杂芳基环或其组合,或甚至五个或更多个芳基或杂芳基环或其组合。在一些实施方案中,至少一个M包含六个芳基或杂芳基环或其组合。在其它实施方案中,环是稠合的。例如在一些实施方案中,至少一个M包含三个或更多个稠环,四个或更多个稠环,五个或更多个稠环,或甚至六个或更多个稠环。

[0223] 在一些实施方案中,至少一个M是环状。例如,在一些实施方案中,至少一个M是碳环。在其它实施方案中,至少一个M是杂环。在前述的其它实施方案中,至少一个M在每次出现时独立地包含芳基部分。在这些实施方案的某些中,芳基部分是多环的。在其它更具体的实例中,芳基部分是稠合多环芳基部分,例如其可以包含至少3个、至少4个或甚至大于4个芳基环。

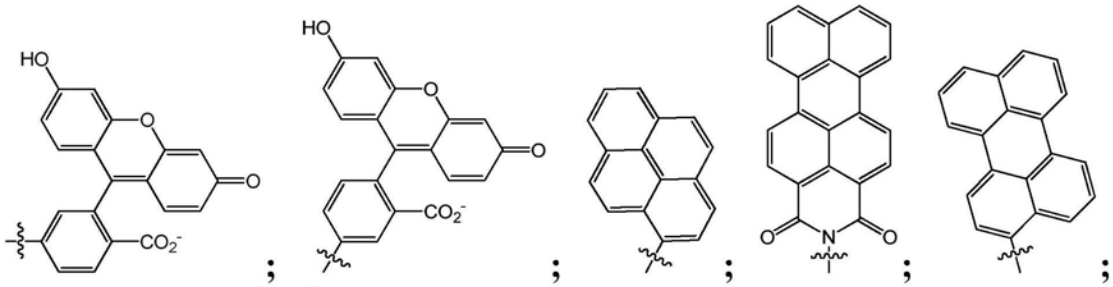
[0224] 在任何前述结构(I)或(I')的化合物的其它实施方案中,至少一个M包含至少一个杂原子。例如,在一些实施方案中,杂原子为氮、氧或硫。

[0225] 在任何前述的更多实施方案中,至少一个M包含至少一个取代基。例如,在某些实施方案中所述取代基是氟,氯,溴,碘,氨基,烷基氨基,芳基氨基,羟基,氢硫基,烷氧基,芳氧基,苯基,芳基,甲基,乙基,丙基,丁基,异丙基,叔丁基,羧基,磺酸盐/酯基,酰胺基或甲酰基。

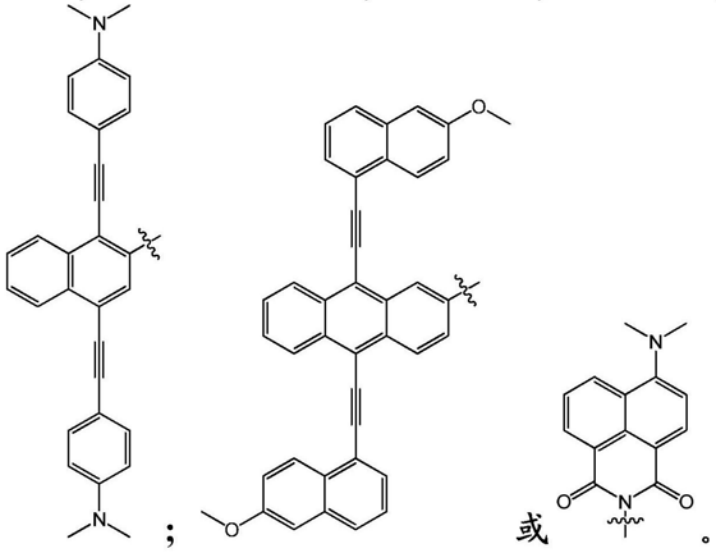
[0226] 在前述的某些甚至更具体的实施方案中,至少一个M是二甲基氨基芘,喹吖啶酮,氟苯基-二甲基-BODIPY,his-氟苯基-BODIPY,吖啶,骈三萘(terrylene),联六苯,卟啉,苯并芘,(氟苯基-二甲基-二氟硼杂-二氮杂-引达省)苯基,(二-氟苯基-二氟硼杂-二氮杂-引达省)苯基,四联苯,联-苯并噻唑,三联-苯并噻唑,联萘,联蒽,方酸(squaraine),方酸鎓(squarylium),9,10-乙炔基蒽或三联-萘部分。在其它实施方案中,至少一个M是对-三联

苯，芘，偶氮苯，吩嗪，菲咯啉，吖啶，噻吨，蒀，红荧烯，蒽，菁蓝，苝酰亚胺，或苝酰胺或其衍生物。在还更多实施方案中，至少一个M是香豆素染料，试卤灵染料，二吡咯甲烯硼二氟化物染料，钌联吡啶染料，能量转移染料，噻唑橙染料，聚甲炔染料或N-芳基-1,8-邻萘二甲酰亚胺染料。

[0227] 在一些实施方案中，至少一个M为芘，芘，苝一酰亚胺或6-FAM或其衍生物。在某些其它实施方案中，至少一个M具有下述结构之一：



[0228]

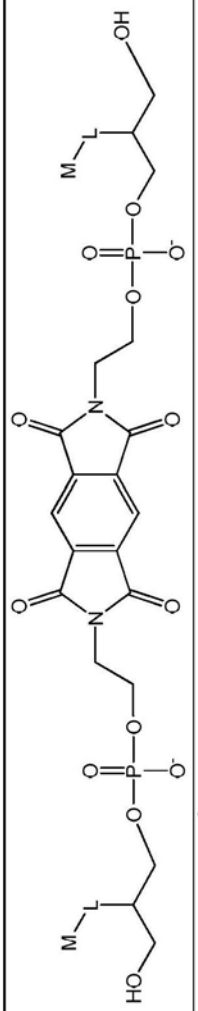
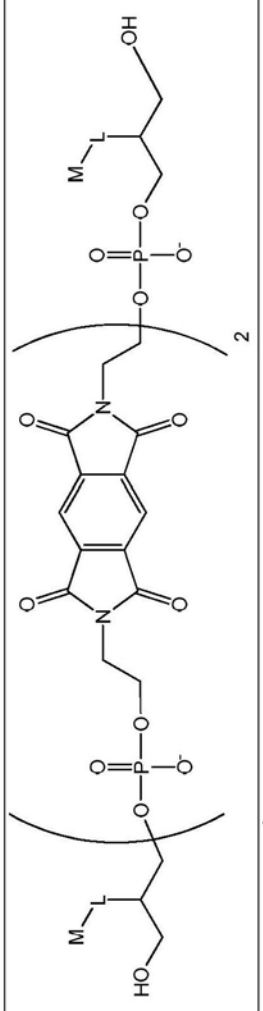
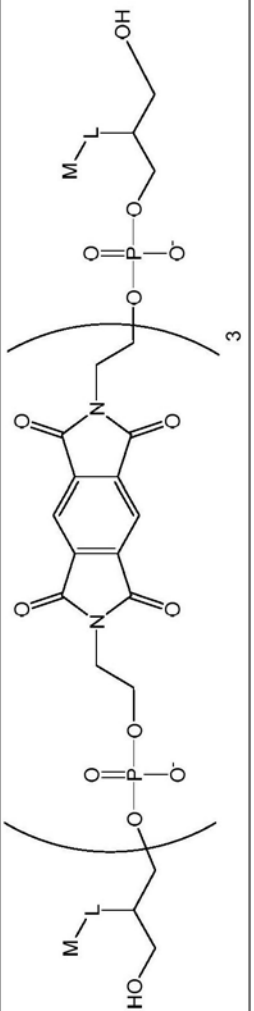


[0229] 尽管包含羧酸基团的M部分在上文以阴离子形式(CO_2^-)描述，本领域技术人员将理解其将取决于pH变化，而质子化形式(CO_2H)包括在各种实施方案中。

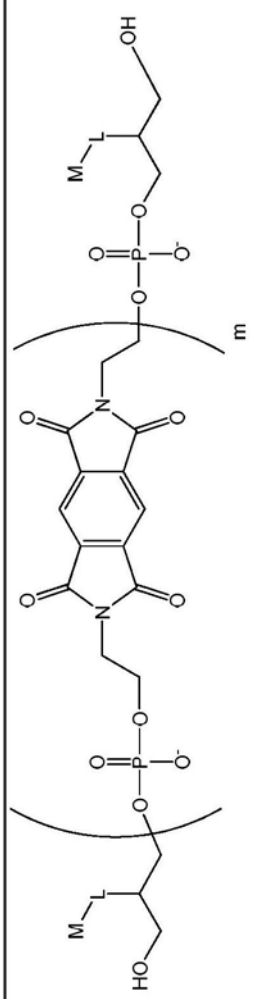
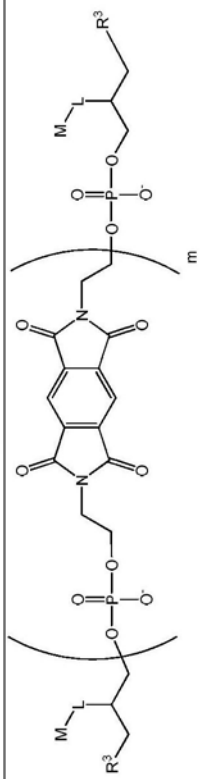
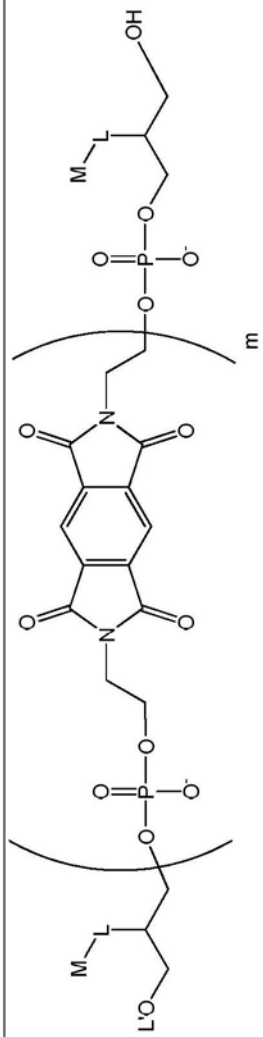
[0230] 在一些具体的实施方案中，该化合物为选自表2的化合物。

[0231]

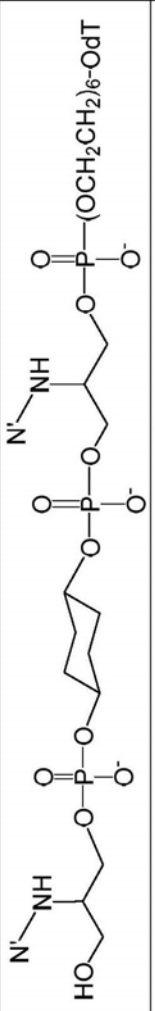
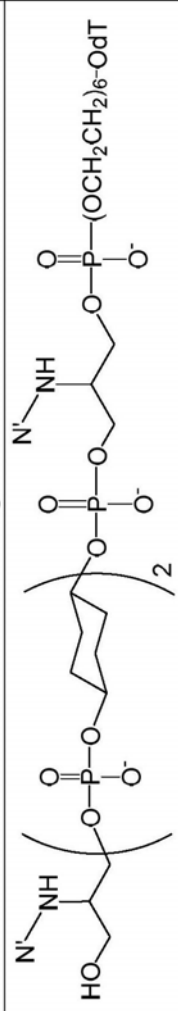
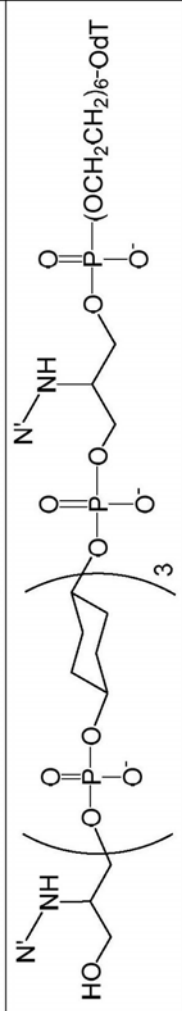
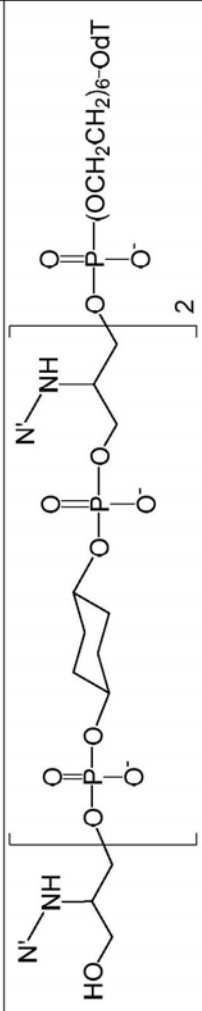
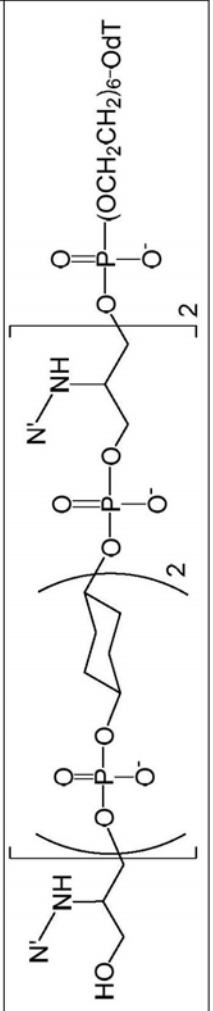
表 2. 结构 I 的示例性化合物

#	结构	MW (预测) 观察的
I-1		
I-2		
I-3		

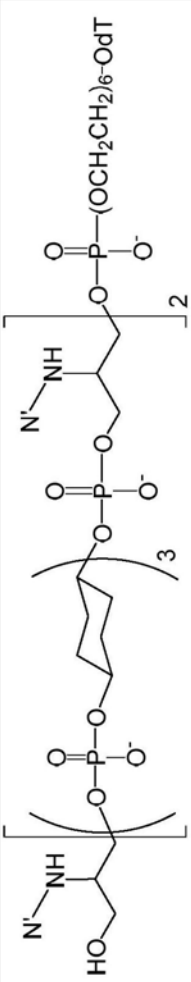
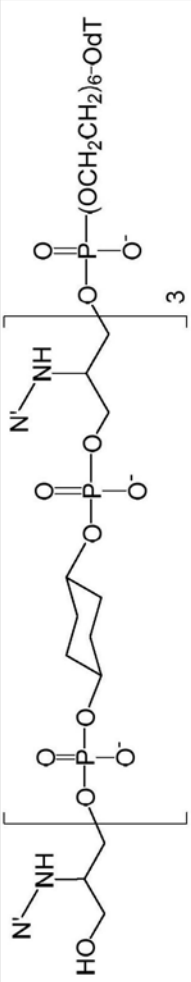
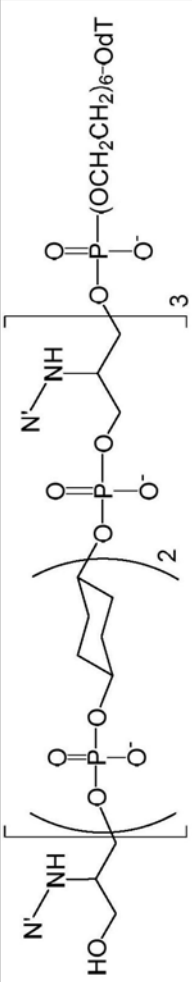
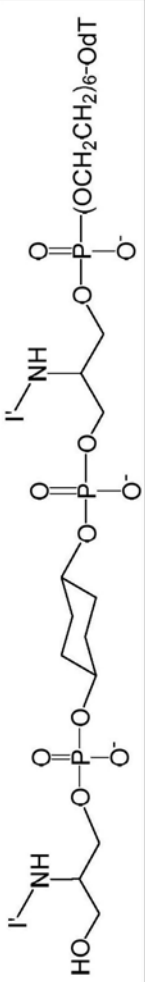
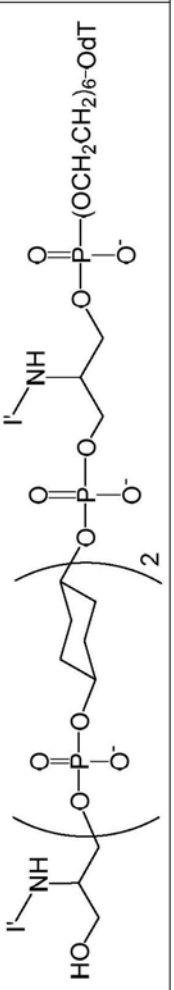
[0232]

#	结构	MW (预测) 观察的
I-4	 m = 4-10	
I-5	 m = 1-10	
I-6	 m = 1-10	

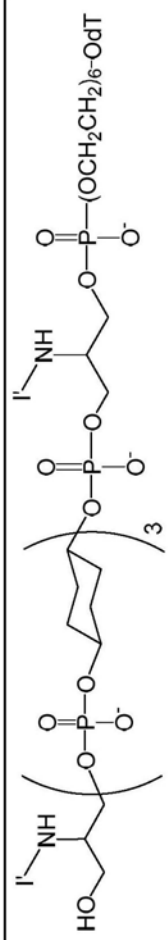
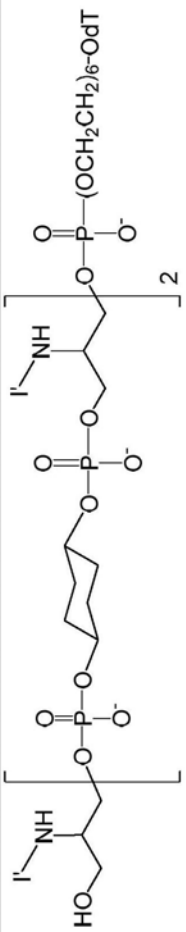
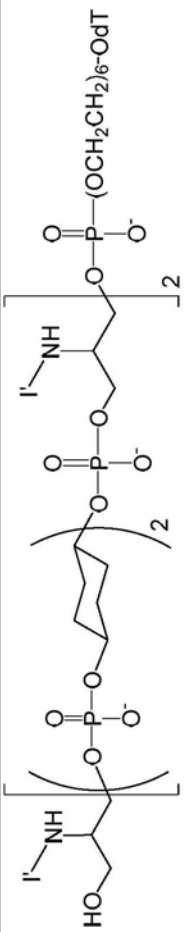
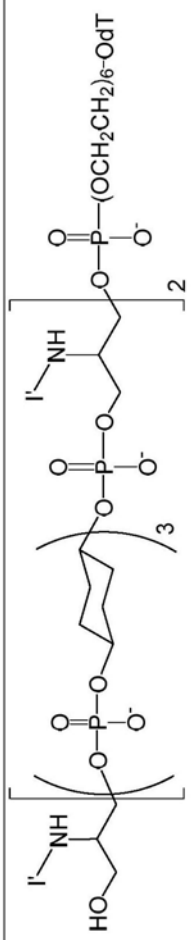
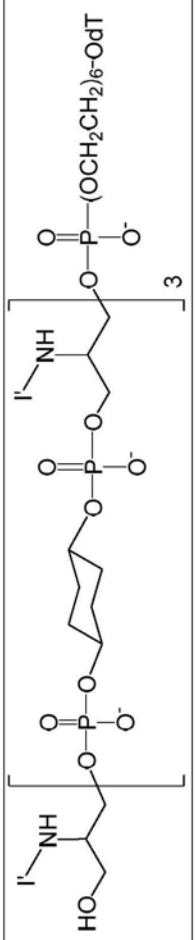
[0233]

#	结构	MW (预测) 观察的
I-7		(1495.3) 1494.9
I-8		(1673.5) 1673.4
I-9		(1851.6) 1851.4
I-10		(2038.8) 2039.0
I-11		(2395.1) 2395.5

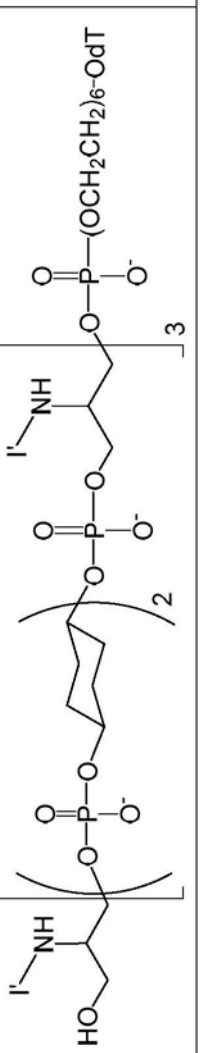
[0234]

#	结构	MW (预测) 观察的
I-12		(2751.4) 2751.8
I-13		(2582.3) 2582.4
I-14		(3116.7) 3116.7
I-15		(1447.4) 1447.3
I-16		(1625.5) 1625.1

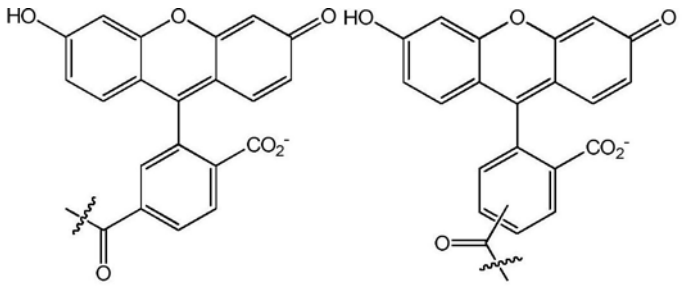
[0235]

#	结构	MW (预测) 观察的
I-17		(1803.6) 1803.1
I-18		(1966.9) 1966.9
I-19		(2323.1) 2323.4
I-20		(2679.4) 2679.7
I-21		(2486.4) 2486.5

[0236]

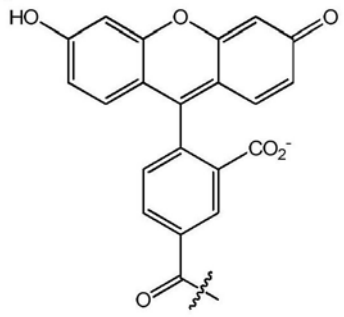
#	结构	MW (预测) 观察的
I-22		(3020.8) 3020.8

[0237] 如表2和整个申请中,所用R^2,R^3,L,M和n具有为结构(I)化合物提供的定义,除非另有指定。在一些实施方案中,M在每次出现时独立地为F,F',F",N',I',D'或D",条件是至少一个M为N',I',D'或D"。F,F′和F″是指分别具有以下结构的荧光素部分:



F F′

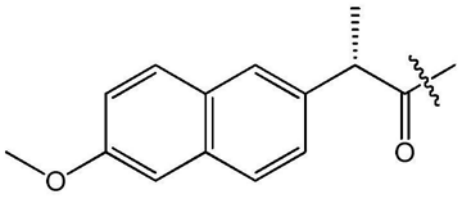
[0238]



F″

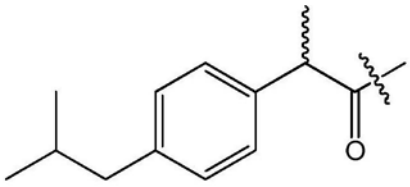
[0239] ″N′″是指以下结构：

[0240]



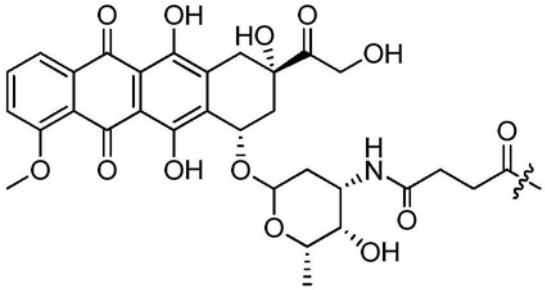
[0241] ″I′″是指以下结构：

[0242]

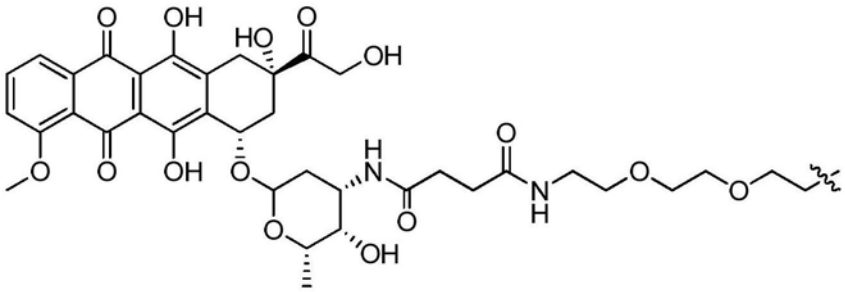


[0243] ″D′″是指以下结构：

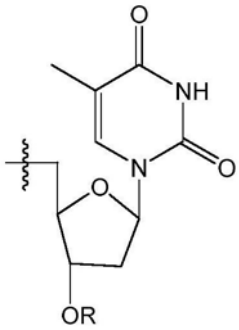
[0244]



[0245] ″D″″是指以下结构：

[0246] 

[0247] "dT"是指以下结构：

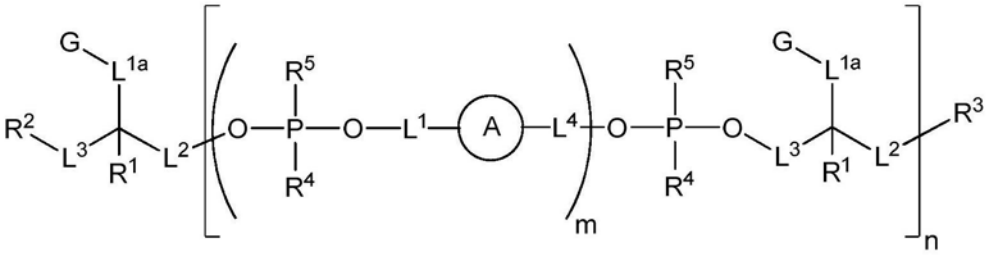
[0248] 

[0249] 其中：

[0250] R是H或直连键。在一些实施方案中，L'，R^2或R^3包含dT。在更具体的实施方案中，R^2包含dT。在一些实施方案中，R^3包含dT。在一些实施方案中，L'包含dT。

[0251] 一些实施方案包括任何前述化合物，其包括表2中提供的具体化合物，其缀合至靶向部分，例如抗体。在一些实施方案中，结构(I)的一个化合物缀合至抗体。在一些实施方案中，结构(I)的1-2个化合物缀合至抗体。在一些实施方案中，结构(I)的2个化合物缀合至抗体。在一些实施方案中，结构(I)的3个化合物缀合至抗体。在一些实施方案中，结构(I)的4个化合物缀合至抗体。在一些实施方案中，结构(I)的5个化合物缀合至抗体。在一些实施方案中，结构(I)的不超过5个化合物缀合至抗体。

[0252] 在各种实施方案中，反应性聚合物可以用于制备结构(I)的化合物。在某些实施方案中，这些反应性聚合物为合成中间体，其包含可用于与互补部分经由任何数目的合成方法(例如上述"点击"反应)反应形成M与反应性聚合物之间的共价键，由此形成结构(I)化合物的部分。相应地，在各种实施方案中，结构(I)的化合物使用具有以下结构(II)的反应性聚合物或其立体异构体、盐或互变异构体形成：

[0253] 

(II)

[0254] 其中：

[0255] G在每次出现时独立地为包含反应性基团或其经保护的类似物的部分，所述反应性基团能够与互补反应性基团形成共价键；

[0256] L^{1a},L^{1},L^{2},L^{3}和L^{4}在每次出现时独立地为任选的亚烷基,亚烯基,亚炔基,杂亚烷基,杂亚烯基,杂亚炔基或杂原子连接体;

[0257] R^{1}在每次出现时独立地为H、烷基或烷氧基;

[0258] R^{2}和R^{3}各自独立地为H,OH,SH,烷基,烷氧基,烷基醚,-OP(=R_a)(R_b)R_c,Q,L',其中:R_a为O或S;R_b为OH,SH,O^-,S^-,OR_d或SR_d;R_c为OH,SH,O^-,S^-,OR_d,SR_d,烷基,烷氧基,烷基醚,烷氧基烷基醚,磷酸基,硫代磷酸基,磷酸基烷基,硫代磷酸基烷基,磷酸基烷基醚或硫代磷酸基烷基醚;和R_d为平衡粒子;

[0259] R^{4}在每次出现时独立地为OH,SH,O^-,S^-,OR_d或SR_d;

[0260] R^{5}在每次出现时独立地为氧代,硫代或不存在;

[0261] Q在每次出现时独立地为包含反应性基团的部分,该反应性基团能够与分析物分子、固体载体或互补反应性基团Q'形成共价键;

[0262] L'在每次出现时独立地为包含与Q的共价键的连接体,靶向部分,包含与靶向部分的共价键的连接体,包含与固体载体或固体载体残基的共价键的连接体,包含与固体载体或固体载体残基的共价键的连接体,或包含与其它结构(I)的化合物的共价键的连接体;

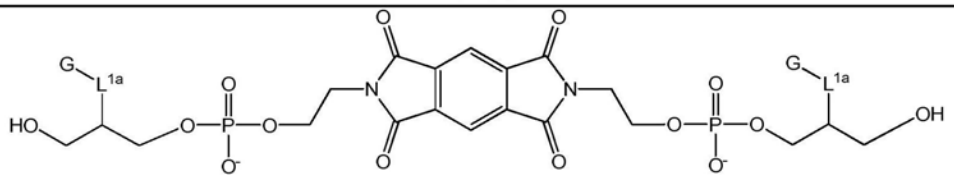
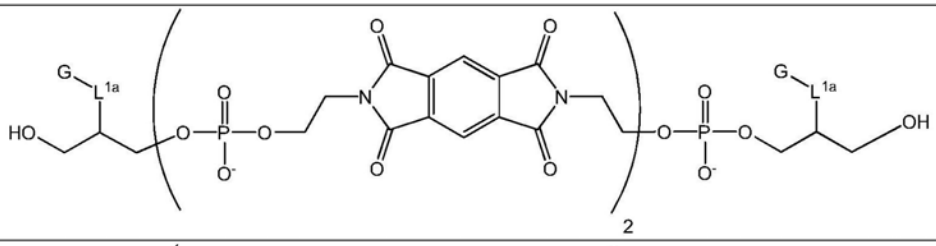
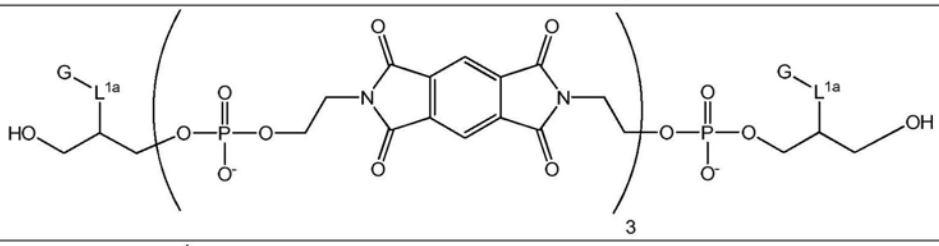
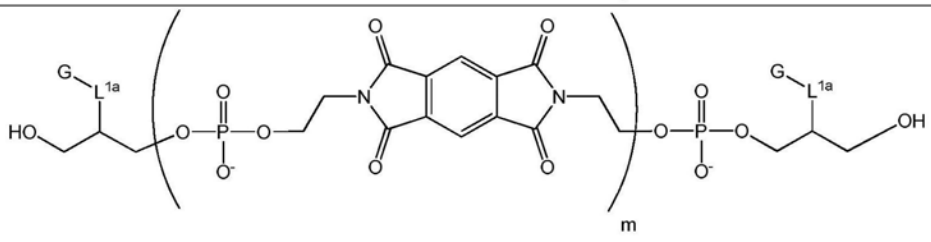
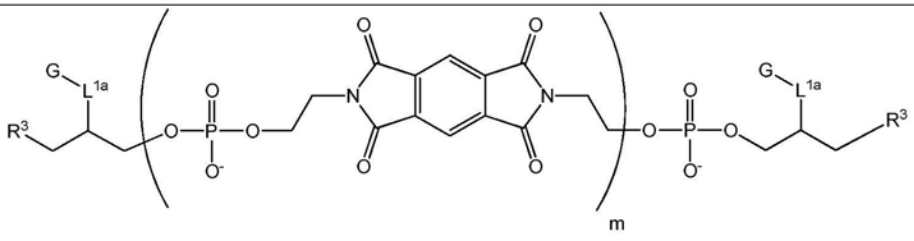
[0263] m在每次出现时独立地为0或更大的整数,条件是m在每次出现时为1或更大的整数,和

[0264] n为1或更大的整数。

[0265] 在一些实施方案中,反应性聚合物选自以下表3。

[0266] 表3.结构II的示例性化合物

[0267]

#	结构
II-1	
II-2	
II-3	
II-4	 m = 1-10
II-5	 m = 1-10

[0268] 在各种实施方案中，表3化合物中的G是炔基，比如乙炔基。在其它实施方案中，表3化合物中的G是叠氮化物。在其它实施方案中，表3化合物中的G是氨基(NH_2)。在其它实施方案中，表3化合物中的G是异硫氰酸酯。在其它实施方案中，表3化合物中的G是活化的酯，比如N-羟基琥珀酰亚胺的酯。

[0269] 某些实施方案涉及治疗上有效的荧光化合物，条件是M在至少一次出现时不是荧光染料且M在至少一次出现时是荧光染料。治疗上有效的荧光化合物包括这样的化合物，其包含至少一个生物学活性部分或其片段或生物学活性部分的前药或其片段，其在用光比如紫外光激发的情况下发出荧光信号。

[0270] 组合物

[0271] 还提供了包含权利要求任一项的化合物和靶向部分的组合物。

[0272] 目前公开的化合物的实施方案是"可调的"，意味着通过合适选择任何前述化合物

的变量，本领域技术人员能够获得具有希望和/或预先确定的摩尔荧光(摩尔亮度)的化合物。化合物的某些实施方案的"可调性"允许使用者容易地获得具有用于特定测试中的希望荧光和/或颜色的化合物。尽管全部变量都可以对本文公开的化合物的某些实施方案的摩尔荧光有效果，据信A,M,L^1,L^2,L^4,m和n的合适选择对本发明化合物的实施方案的摩尔荧光发挥重要作用。相应地，在一种实施方案中提供获得具有希望摩尔荧光的化合物的方法，所述方法包括选择具有已知荧光的M部分，制备包含M部分的结构(I)化合物，和为A,L^1,L^2,L^4,m和n选择适当变量以获得所希望的摩尔荧光。

[0273] 为了便于举例说明，包含磷部分(例如磷酸盐/酯等)的各种化合物描述为阴离子状态(例如-OPO(OH)O^-,-OPO_3^{2-})。本领域技术人员将容易地理解电荷取决于pH而未带电的(例如质子化，或盐比如钠或其它阳离子)形式也包括在本发明实施方案的范围内。

[0274] 在各种其它实施方案中提供组合物，其包含任何前述的化合物和一个或多个靶向部分(例如抗体或细胞表面受体拮抗剂)。在一些实施方案中，还提供所述组合物用于治疗疾病方法的用途，所述方法包括向有需要的受试者给药治疗有效量的结构(I)化合物或包含结构(I)化合物的组合物，其中M各自独立地是用于治疗所述疾病的有效的生物学活性部分。

[0275] 药物组合物

[0276] 一种实施方案提供组合物，包含本文公开的实施方案中任一种的化合物和药学上可接受的载体。

[0277] 另一实施方案提供包含多种缀合物的组合物，所述缀合物包含经由单个连接共价结合的抗体的权利要求1的化合物，其中多种缀合物具有至少90％的结构均一性。“结构均一性”是指化合物具有相同的结构，包括与抗体的连接点。在更具体的实施方案中，多种缀合物具有至少95％的结构均一性。在有关的实施方案中，多种缀合物具有大于99％的结构均一性。在某些实施方案中，R^2和R^3之一为-OP(=R_a)(R_b)OL'或L'，和L'为抗体或包含与抗体的共价键的连接体。

[0278] 其它实施方案涉及药物组合物。药物组合物包含前述化合物中的任何一(或多)种和药学上可接受的载体。在一些实施方案中，药物组合物配制用于口服给药。在其它实施方案中，药物组合物配制用于注射。在更多实施方案中，药物组合物包含本文公开的化合物和额外的治疗剂(例如抗癌试剂)。所述治疗剂的非限制性实例描述如下。

[0279] 适宜的给药途径包括但不限于口服，静脉内，直肠，气雾剂，肠胃外，眼，肺，经粘膜，透皮，阴道，耳，鼻和局部给药。另外，仅出于举例，肠胃外递送包括肌内，皮下，静脉内，髓内注射，以及鞘内，直接心/脑室内，腹腔内，淋巴管内和鼻内注射。

[0280] 在某些实施方案中，如本文描述的化合物以局部而不是全身性方式给药，例如将化合物直接注射入器官中，其通常呈贮库制剂或持续释放配制剂。在具体实施方案中，长效配制剂通过植入(例如经皮下或经肌肉内)或通过肌内注射给药。另外，在其它实施方案中，药物在靶向药物递送系统当中例如在器官特异性抗体涂覆的脂质体当中递送。在所述实施方案中，脂质体靶向器官并且被器官选择性吸收。在其它实施方案中，如本文描述的化合物以快速释放配制剂形式，以延长释放配制剂形式，或以中间释放配制剂形式提供。在其它实施方案中，本文描述的化合物局部给药。

[0281] 根据本发明实施方案的化合物在宽剂量范围有效。例如，在治疗成人的情况下，

0.01至1000mg/天,0.5至100mg/天,1至50mg/天,和5至40mg/天的剂量是在某些实施方案中使用的剂量实例。示例性剂量是10至30mg/天。精确剂量将取决于给药途径,给药化合物的形式,待治疗的受试者,待治疗受试者的体重,和主治医师的选择和经验。

[0282] 在一些实施方案中,本发明化合物以单剂量给药。一般来说,所述给药将通过注射例如静脉内注射,以便快速引入试剂。然而将酌情使用其它途径。单剂量的本发明化合物还可以用于治疗急性病况。

[0283] 在一些实施方案中,本发明化合物以多剂量给药。在一些实施方案中,剂量给药是约一次,两次,三次,四次,五次,六次或大于六次每天。在其它实施方案中,剂量给药是约每月1次,每2周1次,每周1次,或隔天1次。在另一实施方案中,本发明化合物和另一试剂一起给药约1次每天至约6次每天。在另一实施方案中本发明化合物和试剂的给药持续小于约7天。在又一实施方案中,给药持续多于约6,10,14,28天,2个月,6个月,或1年。在某些情况下,按需要实现和保持连续的剂量给药。

[0284] 本发明化合物的实施方案的给药可以按需要持续。在一些实施方案中,本发明化合物给药多于1,2,3,4,5,6,7,14或28天。在一些实施方案中,本发明化合物给药小于28,14,7,6,5,4,3,2或1天。在一些实施方案中,本发明化合物在持续的基础上长期性地给药,例如用于慢性效果的治疗。

[0285] 在一些实施方案中,本发明化合物以剂量给药。本领域已知的是,由于化合物药代动力学的受试者间可变性,剂量给药方案的个性化是优化治疗所必需的。本发明化合物的实施方案剂量给药可以在参照本发明之后通过常规实验确定。

[0286] 在一些实施方案中,本文描述的化合物被配制成药物组合物。在具体实施方案中,药物组合物以常规方式用一种或多种生理学上可接受的载体配制,所述载体包含赋形剂和辅剂,其有助于将活性化合物处理为能够药用的制剂。合适的配制剂取决于选择的给药途径。任何药学上可接受的技术,载体和赋形剂都可适宜地用来配制本文描述的药物组合物:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Nineteenth Ed(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.and Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Seventh Ed.(Lippincott Williams&Wilkins1999)。

[0287] 本文提供药物组合物,其包含结构(I)化合物和药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体。在某些实施方案中,所描述的化合物作为其中结构(I)化合物与其它活性成分混合的药物组合物给药,如在联合疗法中。本文涵盖活性物的全部组合,其描述于下文的联合疗法部分和本发明通篇。在具体实施方案中,药物组合物包括一种或多种结构(I)化合物。

[0288] 药物组合物如本文所用是指结构(I)化合物与其它化学组分比如载体,稳定剂,稀释剂,分散剂,助悬剂,增稠剂和/或赋形剂的混合物。在某些实施方案中,药物组合物有助于将化合物给药有机体。在实施本文提供的治疗方法或用途的某些实施方案中,将治疗有效量的本文提供的结构(I)化合物在药物组合物中给药患有待治疗的疾病、障碍或医学病况的哺乳动物。在具体实施方案中,哺乳动物是人类。在某些实施方案中,治疗上有效量取决于疾病严重性,受试者年龄和相对健康,所用化合物的效能和其它因素变化。本文描述的

化合物单独或与混合物作为组分的一种或多种治疗剂组合使用。

[0289] 在一种实施方案中，一种或多种结构(I)化合物配制在水溶液中。在具体实施方案中，水溶液选自例如生理学相容的缓冲剂比如Hank溶液，林格溶液或生理学盐水缓冲液。在其它实施方案中，一种或多种结构(I)化合物配制用于经粘膜的给药。在具体实施方案中，经粘膜的配制剂包括适于渗透屏障的穿透剂。在本文描述的化合物配制用于其它肠胃外注射的其它实施方案中，适当的配制剂包括水溶液或非水溶液。在具体实施方案中，所述溶液包括生理学相容的缓冲液和/或赋形剂。

[0290] 在另一实施方案中，本文描述的化合物配制用于口服给药。通过将活性化合物与例如药学上可接受的载体或赋形剂组合来配制本文描述的化合物。在各种实施方案中，本文描述的化合物配制为口服剂型，其包括例如片剂，粉末，丸剂，锭剂，胶囊，液体，凝胶，糖浆剂，酏剂，浆液，悬浮液等。

[0291] 在某些实施方案中，口服使用的药物制剂获得如下：将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文描述的化合物混合，任选研磨所得混合物，和在加入适宜辅剂之后(如果希望)处理颗粒混合物以获得片剂或锭剂芯。特别是，适宜的赋形剂是填料比如糖类，包括乳糖，蔗糖，甘露醇或山梨醇；纤维素制剂，例如玉米淀粉，小麦淀粉，稻淀粉，马铃薯淀粉，明胶，黄蓍胶，甲基纤维素，微晶纤维素，羟丙基甲基纤维素，羧甲纤维素钠；或其它物质比如：聚乙烯基吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。在具体实施方案中，任选加入崩解剂。崩解剂包括例如交联的交联羧甲纤维素钠，聚乙烯基吡咯烷酮，琼脂，或藻酸或其盐比如藻酸钠。

[0292] 在一个实施方案中，剂型比如锭剂芯和片剂随一种或多种适宜的包衣提供。在具体实施方案中，浓缩糖溶液用于包衣剂型。糖溶液任选地含有额外组分比如阿拉伯胶，滑石，聚乙烯基吡咯烷酮，卡波普凝胶，聚乙二醇，和/或二氧化钛，涂膜剂溶液，和适宜的有机溶剂或溶剂混合物。出于标识目的也任选将染料和/或色素加入包衣。额外地，染料和/或色素任选地用来表征活性化合物剂量的不同组合。

[0293] 在某些实施方案中，治疗有效量的至少一种本文描述的化合物配制成其它口服剂型。口服剂型包括明胶制成的推入配合(push-fit)胶囊，以及明胶和增塑剂比如甘油或山梨醇制成的软密封胶囊。在具体实施方案中，推入配合胶囊含有活性成分和与之混合一种或多种填料。填料包括例如乳糖，粘结剂比如淀粉，和/或润滑剂比如滑石或硬脂酸镁和任选的稳定剂。在其它实施方案中，软胶囊含有溶于或悬浮于适宜液体中的一种或多种活性化合物。适宜的液体包括例如一种或多种脂肪油，液状石蜡或液体聚乙二醇。此外任选加入稳定剂。

[0294] 在其它实施方案中，治疗有效量的至少一种本文描述的化合物配制用于颊或舌下给药。适于颊或舌下给药的配制剂包括例如片剂，糖锭或凝胶。在仍然其它实施方案中，本文描述的化合物配制用于肠胃外注射剂，包括适于推注或连续输注的配制剂。在具体实施方案中，注射配制剂以单元剂型(例如在安瓿中)或在多剂量容器中呈现。任选向注射配制剂加入防腐剂。在仍然其它实施方案中，药物组合物配制为适于肠胃外注射的形式，其是油性或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳液。肠胃外注射配制剂任选地含有配制用试剂比如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。在具体实施方案中，肠胃外给药的药物配制剂包括水可溶形式的活性化合物的水溶液。在额外的实施方案中，活性化合物(例如结构(I)化合物)的悬浮液制备为适当的油性注射悬浮液。用于本文描述的药物组合物的适宜亲油溶剂或媒介

物包括例如脂肪油比如芝麻油，或合成脂肪酸酯比如油酸乙酯或甘油三酯、或脂质体。在某些具体实施方案中，含水注射悬浮液含有增加悬浮液粘度的物质，比如羧甲基纤维素钠，山梨醇或右旋糖酐。任选地，悬浮液含有适宜的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂从而允许制备高度浓缩溶液。另选地，在其它实施方案中活性成分呈粉末形式，用于在使用前用适宜媒介物例如无菌无热原水构造。

[0295] 在仍然其它实施方案中，结构(I)化合物局部给药。本文描述的化合物配制成各种局部可给药的组合物，比如溶液，悬浮液，洗剂，凝胶，糊剂，药用唇膏，药膏，霜剂或软膏剂。所述药物组合物任选地含有增溶剂，稳定剂，张力增强剂，缓冲剂和防腐剂。

[0296] 在其它实施方案中，结构(I)化合物配制用于透皮给药。在具体实施方案中，透皮配制剂使用透皮递送装置和透皮递送贴剂和能够是溶解和/或分散于聚合物或粘合剂的亲油乳液或缓冲的水溶液。在各种实施方案中，所述贴剂构建用于药剂的连续、脉动或按需递送。在额外的实施方案中，结构(I)化合物的透皮递送通过电离子透入贴剂等来实现。在某些实施方案中，透皮贴剂提供结构(I)化合物的受控递送。在具体实施方案中，通过使用控速膜或通过将化合物捕集在聚合物基质或凝胶中减缓吸收速率。在备择实施方案中，吸收增强剂用来增加吸收。吸收增强剂或载体包括可吸收的药学上可接受的促进通过皮肤的溶剂。例如，在一种实施方案中透皮装置呈绷带形式，其包含背衬组分，含有化合物和任选的载体的储库，任选的控速屏障从而将化合物以受控且预定的速率在延长的时间段递送至宿主皮肤，以及将该装置固定至皮肤的单元。

[0297] 在其它实施方案中，结构(I)化合物配制用于吸入给药。适于吸入给药的各种形式包括但不限于气雾剂，烟雾剂或粉末。任何结构(I)化合物的药物组合物从加压包或雾化器以气雾剂喷雾形式方便地递送，使用适宜的推进剂(例如二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷，二氯四氟乙烷，二氧化碳或其它适宜气体)。在具体实施方案中，加压气雾剂的剂量单元通过提供阀以递送计量量来确定。在某些实施方案中，例如用于吸入器或吹入器的明胶的胶囊和药筒配制为含有化合物和适宜粉末基质比如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0298] 在仍然其它实施方案中，结构(I)化合物配制为直肠组合物比如灌肠剂，直肠凝胶，直肠泡沫，直肠气雾剂，栓剂，胶冻栓剂或保留式灌肠剂，其含有常规栓剂基比如可可油或其它甘油酯以及合成聚合物比如聚乙烯基吡咯烷酮、PEG等。在组合物的栓剂形式中，低熔点蜡比如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物，任选与可可油组合，首先熔化。

[0299] 在某些实施方案中，药物组合物以任何常规方式用一种或多种生理学上可接受的包含赋形剂和辅剂的载体配制，其有助于将活性化合物处理为能够药用的制剂。合适的配制剂取决于选择的给药途径。适宜地任选使用任何药学上可接受的技术、载体和赋形剂。包含结构(I)化合物的药物组合物以常规方式制备，例如常规混合，溶解，造粒，制锭，磨细，乳化，包囊，包埋或压缩过程。

[0300] 药物组合物包含至少一种药学上可接受的载体，稀释剂或赋形剂和至少一种本文描述为活性成分的结构(I)化合物。活性成分呈游离酸或游离碱形式，或药学上可接受的盐形式。另外，本文描述的方法和药物组合物包括使用N-氧化物，晶型(也称为多晶型物)，以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。本文描述的化合物的全部互变异构体包括在本文化合物范围以内。额外地，本文描述的化合物涵盖未溶剂化的形式以及与药学上可接受的溶剂比如水、乙醇等溶剂化的形式。本文化合物的溶剂化形式也视为被本文公开。

此外，药物组合物任选包括其它医学或药学试剂、载体、助剂，比如防腐剂、稳定剂、润湿或乳化剂、溶液促进剂、调节渗透压的盐、缓冲剂和/或其它药学上有价值的物质。

[0301] 制备包含本文描述的化合物的组合物的方法包括将化合物与一种或多种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体制剂形成固体、半固体或液体。固体组合物包括但不限于粉末，片剂，可分散性粒剂，胶囊，扁囊剂和栓剂。液态组合物包括化合物在其中溶解的溶液，包含化合物的乳液，或含有包含本文公开化合物的脂质体、胶束或纳米粒子的溶液。半固体组合物包括但不限于凝胶，悬浮液和霜剂。本文描述的药物组合物的形式包括液体溶液或悬浮液，适于在使用前溶解或悬浮于液体中的固体形式，或者乳液。这些组合物还任选含有次要量的无毒辅助物质比如润湿或乳化剂、pH缓冲剂等。

[0302] 在一些实施方案中，包含至少一种结构(I)化合物的药物组合物示例性地呈液体形式，其中试剂存在于溶液中、在悬浮液中或两者当中。一般来说，当组合物作为溶液或悬浮液给药的情况下，第一部分试剂存在于溶液中和第二部分试剂以粒状形式悬浮存在于液体基质中。在一些实施方案中，液态组合物包括凝胶配制剂。在其它实施方案中，液态组合物是水性的。

[0303] 在某些实施方案中，有用的水性悬浮液含有一种或多种聚合物作为助悬剂。有用的聚合物包括水可溶的聚合物比如纤维质聚合物，例如羟丙基甲基纤维素，和水不溶的聚合物比如交联的含羧基的聚合物。本文描述的某些药物组合物包含粘膜粘合剂聚合物，选自例如羧甲纤维素，卡波姆(丙烯酸聚合物)，聚(甲基丙烯酸甲酯)，聚丙烯酰胺，聚卡波非，丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物，藻酸钠和右旋糖酐。

[0304] 有用的药物组合物也任选包括增溶剂从而帮助结构(I)化合物溶解。术语"增溶剂"一般包括引起形成试剂的胶束溶液或真溶液的试剂。某些可接受的非离子表面活性剂例如聚山梨酯80可用作增溶剂，还能够使用眼用可接受的二醇，聚乙二醇例如聚乙二醇400，和二醇醚。

[0305] 此外，有用的药物组合物任选包括一种或多种pH调节剂或缓冲剂，包括酸比如乙酸，硼酸，柠檬酸，乳酸，磷酸和盐酸；碱比如氢氧化钠，磷酸钠，硼酸钠，枸橼酸钠，乙酸钠，乳酸钠和三羟基甲基氨基甲烷；和缓冲剂比如柠檬酸/葡萄糖，碳酸氢钠和氯化铵。所述酸、碱和缓冲液以需要量被包括以保持组合物pH在可接受的范围内。

[0306] 额外地，有用的组合物也任选包括需要量的一种或多种盐从而使得组合物的质量渗透摩尔浓度处于可接受的范围。所述盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯化物、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、硫代硫酸盐或亚硫酸氢盐阴离子的那些；适宜的盐包括氯化钠，氯化钾，硫代硫酸钠，亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0307] 其它有用的药物组合物任选地包括一种或多种防腐剂从而抑制微生物活性。适宜的防腐剂包括含汞物质比如硼酸苯汞(merfen)和硫柳汞；稳定化的二氧化氯；和季铵化合物比如苯扎氯铵，十六烷基三甲基溴化铵和西吡氯铵。

[0308] 其它有用组合物包括一种或多种表面活性剂从而增强物理稳定性或用于其它意图。适宜的非离子表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油；和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚例如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。

[0309] 其它有用组合物需要时包括一种或多种抗氧化剂从而增强化学稳定性。适宜的抗氧化剂包括例如抗坏血酸和焦亚硫酸钠。

[0310] 在某些实施方案中，含水悬浮液组合物包装在单剂量的不可再封闭的容器中。另选地使用多剂量可再封闭的容器，在该情况下组合物中典型地包括防腐剂。

[0311] 在备择实施方案中，使用疏水药物化合物的其它递送系统。脂质体和乳液是本文有用的递送媒介物或载体的实例。在某些实施方案中，也使用有机溶剂比如N-甲基吡咯烷酮。在额外的实施方案中，本文描述的化合物用持续释放系统递送，比如含有治疗剂的固体疏水聚合物的半透性基质。本文可用各种持续释放物质。在一些实施方案中，持续释放胶囊释放化合物持续数周直至在100天内持续。取决于治疗剂的化学性质和生物学稳定性，使用蛋白质稳定化的额外策略。

[0312] 在某些实施方案中，本文描述的配制剂包含一种或多种抗氧化剂，金属螯合剂，含硫醇化合物和/或其它一般稳定剂。所述稳定剂的实例包括但不限于：(a)约0.5％至约2％w/v甘油，(b)约0.1％至约1％w/v甲硫氨酸，(c)约0.1％至约2％w/v单硫代甘油，(d)约1mM至约10mM EDTA，(e)约0.01％至约2％w/v抗坏血酸，(f)0.003％至约0.02％w/v聚山梨酯80，(g)0.001％至约0.05％w/v聚山梨酯20，(h)精氨酸，(i)肝素，(j)硫酸右旋糖酐，(k)环糊精，(l)木聚硫酸盐和其它类肝素，(m)二价阳离子比如镁和锌；或(n)它们的组合。

[0313] 在某些实施方案中，药物组合物中提供的一种或多种化合物的浓度小于100％，90％，80％，70％，60％，50％，40％，30％，20％，19％，18％，17％，16％，15％，14％，13％，12％，11％，10％，9％，8％，7％，6％，5％，4％，3％，2％，1％，0.5％，0.4％，0.3％，0.2％，0.1％，0.09％，0.08％，0.07％，0.06％，0.05％，0.04％，0.03％，0.02％，0.01％，0.009％，0.008％，0.007％，0.006％，0.005％，0.004％，0.003％，0.002％，0.001％，0.0009％，0.0008％，0.0007％，0.0006％，0.0005％，0.0004％，0.0003％，0.0002％，或0.0001％w/w、w/v或v/v。

[0314] 在某些实施方案中，一种或多种化合物的浓度大于90％，80％，70％，60％，50％，40％，30％，20％，19.75％，19.50％，19.25％，19％，18.75％，18.50％，18.25％，18％，17.75％，17.50％，17.25％，17％，16.75％，16.50％，16.25％，16％，15.75％，15.50％，15.25％，15％，14.75％，14.50％，14.25％，14％，13.75％，13.50％，13.25％，13％，12.75％，12.50％，12.25％，12％，11.75％，11.50％，11.25％，11％，10.75％，10.50％，10.25％，10％，9.75％，9.50％，9.25％，9％，8.75％，8.50％，8.25％，8％，7.75％，7.50％，7.25％，7％，6.75％，6.50％，6.25％6％，5.75％，5.50％，5.25％，5％，4.75％，4.50％，4.25％，4％，3.75％，3.50％，3.25％，3％，2.75％，2.50％，2.25％，2％，1.75％，1.50％，1.25％，1％，0.5％，0.4％，0.3％，0.2％，0.1％，0.09％，0.08％，0.07％，0.06％，0.05％，0.04％，0.03％，0.02％，0.01％，0.009％，0.008％，0.007％，0.006％，0.005％，0.004％，0.003％，0.002％，0.001％，0.0009％，0.0008％，0.0007％，0.0006％，0.0005％，0.0004％，0.0003％，0.0002％，或0.0001％w/w、w/v或v/v。

[0315] 在一些实施方案中，一种或多种化合物的浓度范围是大约0.0001％至大约50％，大约0.001％至大约40％，大约0.01％至大约30％，大约0.02％至大约29％，大约0.03％至大约28％，大约0.04％至大约27％，大约0.05％至大约26％，大约0.06％至大约25％，大约0.07％至大约24％，大约0.08％至大约23％，大约0.09％至大约22％，大约0.1％至大约21％，大约0.2％至大约20％，大约0.3％至大约19％，大约0.4％至大约18％，大约0.5％至大约17％，大约0.6％至大约16％，大约0.7％至大约15％，大约0.8％至大约14％，大约

0.9%至大约12%,大约1%至大约10%w/w、w/v或v/v。

[0316] 在一些实施方案中,一种或多种化合物的浓度范围是大约0.001%至大约10%,大约0.01%至大约5%,大约0.02%至大约4.5%,大约0.03%至大约4%,大约0.04%至大约3.5%,大约0.05%至大约3%,大约0.06%至大约2.5%,大约0.07%至大约2%,大约0.08%至大约1.5%,大约0.09%至大约1%,大约0.1%至大约0.9%w/w、w/v或v/v。

[0317] 在一些实施方案中,一种或多种化合物的量等于或小于10g,9.5g,9.0g,8.5g,8.0g,7.5g,7.0g,6.5g,6.0g,5.5g,5.0g,4.5g,4.0g,3.5g,3.0g,2.5g,2.0g,1.5g,1.0g,0.95g,0.9g,0.85g,0.8g,0.75g,0.7g,0.65g,0.6g,0.55g,0.5g,0.45g,0.4g,0.35g,0.3g,0.25g,0.2g,0.15g,0.1g,0.09g,0.08g,0.07g,0.06g,0.05g,0.04g,0.03g,0.02g,0.01g,0.009g,0.008g,0.007g,0.006g,0.005g,0.004g,0.003g,0.002g,0.001g,0.0009g,0.0008g,0.0007g,0.0006g,0.0005g,0.0004g,0.0003g,0.0002g或0.0001g。

[0318] 在一些实施方案中,一种或多种化合物的量大于0.0001g,0.0002g,0.0003g,0.0004g,0.0005g,0.0006g,0.0007g,0.0008g,0.0009g,0.001g,0.0015g,0.002g,0.0025g,0.003g,0.0035g,0.004g,0.0045g,0.005g,0.0055g,0.006g,0.0065g,0.007g,0.0075g,0.008g,0.0085g,0.009g,0.0095g,0.01g,0.015g,0.02g,0.025g,0.03g,0.035g,0.04g,0.045g,0.05g,0.055g,0.06g,0.065g,0.07g,0.075g,0.08g,0.085g,0.09g,0.095g,0.1g,,0.15g,0.2g,,0.25g,0.3g,,0.35g,0.4g,,0.45g,0.5g,0.55g,0.6g,,0.65g,0.7g,0.75g,0.8g,0.85g,0.9g,0.95g,1g,1.5g,2g,2.5,3g,3.5,4g,4.5g,5g,5.5g,6g,6.5g,7g,7.5g,8g,8.5g,9g,9.5g或10g。

[0319] 在一些实施方案中,一种或多种化合物的量范围是0.0001至10g,0.0005至9g,0.001至8g,0.005至7g,0.01至6g,0.05至5g,0.1至4g,0.5至4g,或1至3g。

[0320] 治疗方法

[0321] 在仍然其它实施方案中,化合物可用于治疗疾病或病况的各种方法。相应地,一个实施方案提供治疗疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者给药治疗有效量的根据本文公开的实施方案中任一种化合物或根据本文公开的实施方案中任一种的组合物,其中M各自独立地是用于治疗所述疾病的有效的生物学活性部分。在某些实施方案中,疾病是癌症,而M各自独立地是抗癌药。

[0322] 例如,在某些实施方案中,本发明提供治疗下述的方法:实体肿瘤,多发性骨髓瘤,胶质瘤,透明细胞肾细胞癌,前列腺癌,卵巢癌,非小细胞肺癌,GI恶性,急性成淋巴细胞白血病,急性髓性白血病,肾细胞癌,结直肠癌,上皮癌,胰和胃癌,肾细胞癌,非霍奇金淋巴瘤,转移的肾细胞癌,恶性间皮瘤,胰、卵巢和/或肺腺癌,B-细胞恶性,乳腺癌,黑色素瘤,复发的多发性骨髓瘤,小细胞肺癌,CD22-阳性B细胞恶性,霍奇金淋巴瘤/间变性大细胞淋巴瘤,或HER2-阳性乳腺癌。

[0323] 某些实施方案也涉及治疗哺乳动物(例如人类)中过增殖障碍的方法,其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗癌症,比如急性髓性白血病,青少年癌症,儿童期肾上腺皮质癌,AIDS-相关性癌(例如淋巴瘤和卡波西肉瘤),肛门癌,阑尾癌,星形细胞瘤,非典型畸胎体,基底细胞癌,胆管癌,膀胱癌,骨癌,脑干神经胶质瘤,脑肿瘤,乳腺癌,支气管肿瘤,伯基特淋巴瘤,类癌瘤,非典型畸胎体,胚胎肿瘤,胚细胞瘤,原发淋巴瘤,宫颈

癌,儿童期癌,脊索瘤,心脏肿瘤,慢性淋巴细胞白血病(CLL),慢性髓性白血病(CML),慢性骨髓增生障碍,结肠癌,结直肠癌,颅咽管瘤,皮肤T-细胞淋巴瘤,肝外导管原位癌(DCIS),胚胎肿瘤,CNS癌,子宫内膜癌,室管膜瘤,食管癌,成感觉神经细胞瘤,Ewing肉瘤,颅外胚细胞瘤,性腺外胚细胞瘤,眼癌,骨骼纤维状组织细胞瘤,胆囊癌,胃癌,胃肠道类癌瘤,胃肠道间质瘤(GIST),胚细胞瘤,妊娠滋养细胞疾病肿瘤,多毛细胞白血病,头颈癌,心脏癌,肝癌,霍奇金淋巴瘤,咽下癌,眼内黑色素瘤,胰岛细胞肿瘤,胰神经内分泌肿瘤,肾癌,喉癌,唇和口腔癌,肝癌,小叶原位癌(LCIS),肺癌,淋巴瘤,转移的鳞状颈癌伴原发性隐匿,中线道(midline tract)癌,口癌,多发性内分泌腺瘤综合征,多发性骨髓瘤/血浆细胞瘤,蕈样真菌病,骨髓增生异常综合征,脊髓发育不良/骨髓增殖瘤,多发性骨髓瘤,梅克尔细胞癌,恶性间皮瘤,骨骼恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤,鼻腔和鼻旁窦癌,鼻咽癌,成神经细胞瘤,非霍奇金淋巴瘤,非小细胞肺癌(NSCLC),口腔癌,唇和口腔癌,口咽癌,卵巢癌,胰癌,乳头状瘤病,副神经节瘤,鼻旁窦和鼻腔癌,副甲状腺癌,阴茎癌,咽癌,胸膜肺母细胞瘤,原发中枢神经系统(CNS)淋巴瘤,前列腺癌,直肠癌,移行细胞癌,成视网膜细胞瘤,横纹肌肉瘤,唾腺癌,皮肤癌,胃(胃部)癌,小细胞肺癌,小肠癌,软组织肉瘤,T-细胞淋巴瘤,睾丸癌,咽喉癌,胸腺瘤和胸腺癌,甲状腺癌,肾骨盆和输尿管移行细胞癌,滋养层细胞瘤,儿童期罕见癌,尿道癌,子宫肉瘤,阴道癌,外阴癌,或病毒诱导的癌症。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗非癌性的过增殖障碍比如皮肤的良性增生(例如牛皮癣),再狭窄,或前列腺(例如良性前列腺肥大(BPH))。

[0324] 某些特别实施方案提供治疗肺癌的方法,所述方法包括向有需要的受试者给药有效量的任何上述描述化合物(或包含其的药物组合物)。在某些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),例如腺癌,鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在其它实施方案中,肺癌是小细胞肺癌。本发明化合物可治疗的其它肺癌包括但不限于腺肿瘤,类癌瘤和未分化的癌症。

[0325] 相应地,在前述方法的某些实施方案中,R^2是包含与靶向部分比如抗体或细胞表面受体拮抗剂的共价连接的连接体。例如,表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,肝细胞生长因子受体(HGFR)抑制剂,胰岛素样生长因子受体(IGFR)抑制剂,叶酸,或MET抑制剂。

[0326] 在甚至更多实施方案中,方法还包括诱导细胞凋亡。

[0327] 本文化合物的实施方案从而可用于任何数量的方法中,包括但不限于:药物递送;定量细胞凋亡;定性治疗药物递送;定量细胞凋亡;以及诊断和治疗疾病比如血液癌。

[0328] 除了上述方法之外,结构(I)化合物的实施方案可用于各种学科和方法,包括但不限于:例如通过在结构(I)化合物中包括靶向部分比如抗体或糖或优先结合癌细胞的其它部分进行癌症治疗和成像;和/或药物递送。

[0329] 在一些实施方案中,治疗方法包括治疗肿瘤,其肿瘤细胞具有肿瘤细胞受体。在一些实施方案中,肿瘤细胞具有范围是每细胞1,000至100,000,1,000至50,000,1,000至25,000受体,1,000至10,000个受体的受体。例如,在一些实施方案中,肿瘤细胞具有每细胞约1,000,约10,000,或小于100,000个受体。

[0330] 制备方法

[0331] 应理解,如上文描述的结构(I)化合物的任何实施方案,和如上文对结构(I)化合物中A,R^1,R^2,R^3,R^4,R^5,L,L^1,L^2,L^3,L^4,M,m和/或n变量描述的任何特定选择,可以独立地与结构(I)化合物的其它实施方案和/或变量组合以形成上文并未具体描述的本发明实施方

案。另外，如果在具体实施方案和/或权利要求中对任何特定A,R^1,R^2,R^3,R^4,R^5,L,L^1,L^2,L^3,L^4,M,m和/或n变量列出了特选列表，应理解各单独选项可以从具体实施方案和/或权利要求删除，并且剩余的特选列表视为属于本发明范围以内。

[0332] 应理解在本说明书中，所描述式的取代基和/或变量的组合是可以允许的，只要这种贡献获得稳定的化合物。

[0333] 本领域技术人员还应认识到，在本文描述的方法中中间体化合物的官能团可以需要被适宜保护基团保护。所述官能团包括羟基，氨基，巯基和羧酸。羟基的适宜保护基团包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基，叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)，四氢吡喃基，苄基等。氨基，脒基和胍基的适宜保护基团包括叔丁氧基羰基，苄氧基羰基等。巯基的适宜保护基团包括-C(O)-R″(其中R″是烷基，芳基或芳基烷基)，对-甲氧基苄基，三苯甲基等。羧酸的适宜保护基团包括烷基，芳基或芳基烷基酯。保护基团可以按照标准技术加入或除去，其是本领域技术人员已知的和如本文描述的。保护基团的使用详细描述于Green,T.W.and P.G.M.Wutz,Protective Groups in Organic Synthesis(1999),3rd Ed.,Wiley。本领域技术人员会理解保护基团还可以是聚合物树脂比如Wang树脂，Rink树脂或2-氯三苯甲基-氯化物树脂。

[0334] 此外，以游离碱或酸形式存在的全部本发明化合物能够通过用适当无机或有机碱或酸借助本领域技术人员已知的方法处理转化为它们的盐。本发明化合物的盐能够通过标准技术转化为它们的游离碱或酸形式。

[0335] 下述反应方案阐明制备本发明化合物的示例性方法。应理解本领域技术人员可以能够通过相似方法或通过组合本领域技术人员已知的其它方法来制备这些化合物。在本文公开了制备化合物的实施方案的方法(例如，结构(I)和(II)可见于例如PCT Pub.No.WO 2017/173348，其以其整体通过参考并入本文)。还应理解本领域技术人员能够通过用适当的初始组分并视需要修饰合成参数以与如下描述相似的方式制备并未具体说明如下的其它结构(I)化合物。通常，初始组分可以得自来源比如Sigma Aldrich,Lancaster Synthesis,Inc.,Maybridge,Matrix Scientific,TCI和Fluorochem USA等或者根据本领域技术人员已知的来源合成(参见例如Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,5th edition(Wiley,December 2000))或如本发明的描述制备。

[0336] 提供以下实施例用于阐明的目的，而不是限制。

实施例

[0337] 一般方法

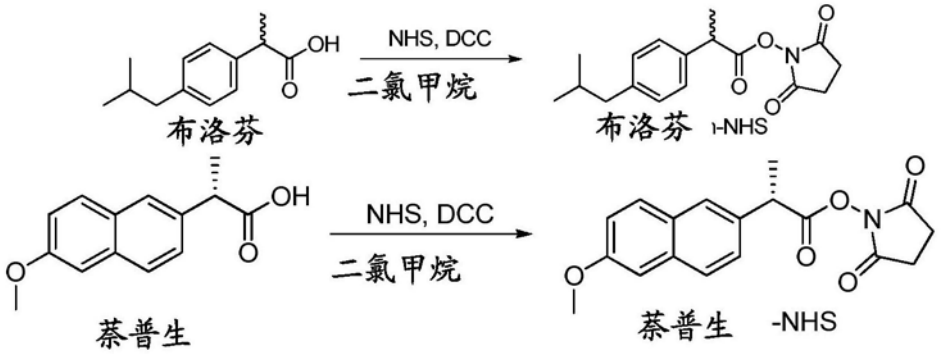
[0338] ^{1}H和NMR谱在JEOL 400MHz光谱仪上获得。^{1}H光谱参考TMS。反相HPLC染料分析是使用Waters Acquity UHPLC系统进行，该系统的2.1mm×50mm Acquity BEH-C18色谱柱保持在45℃。质谱分析在Waters/Micromass Quattro micro MS/MS系统(MS单模式)进行，用MassLynx 4.1采集软件。用于染料LC/MS的流动相是100mM 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(HFIP)，8.6mM三乙胺(TEA)，pH 8。亚磷酰胺和前体分子也用具有二极管矩阵检测器和高性能自动级进样器的Agilent Infinity 1260 UHPLC体系并使用Aapptec© Spirit™Peptide C18柱(4.6mm×100mm,5μm粒径)分析。激发和发射特征实验在Cary

Eclipse谱图光度计上记录。

[0339] 全部反应在炉干的玻璃仪器中在氮气氛下进行,除非另有说明。

[0340] 实施例1

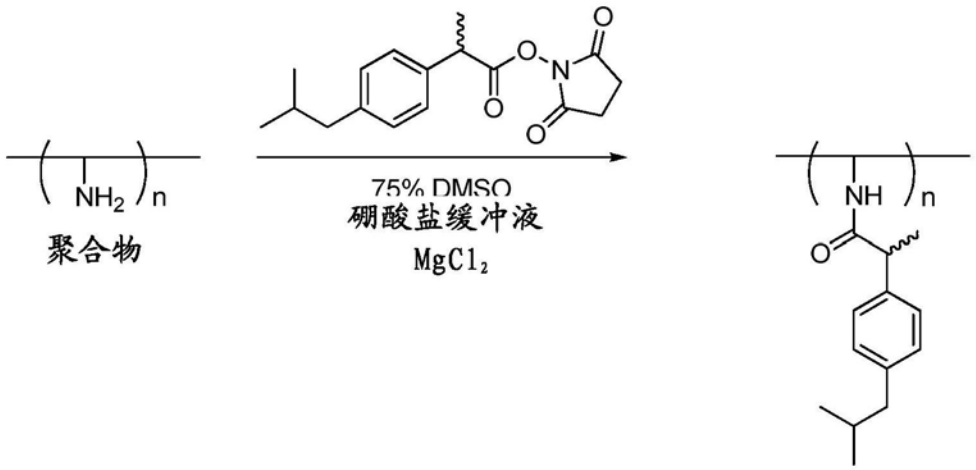
[0341] 布洛芬-NHS和萘普生-NHS的合成

[0342] 

[0343] 布洛芬-NHS和萘普生-NHS用标准偶联条件合成。也即,将布洛芬和萘普生分开地溶于二氯甲烷并向混合物加入N,N'-二环已基碳二亚胺(DCC)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)。然后按需纯化产品和用于后续合成步骤。布洛芬-NHS以1步以多克规模容易地合成。

[0344] 实施例2

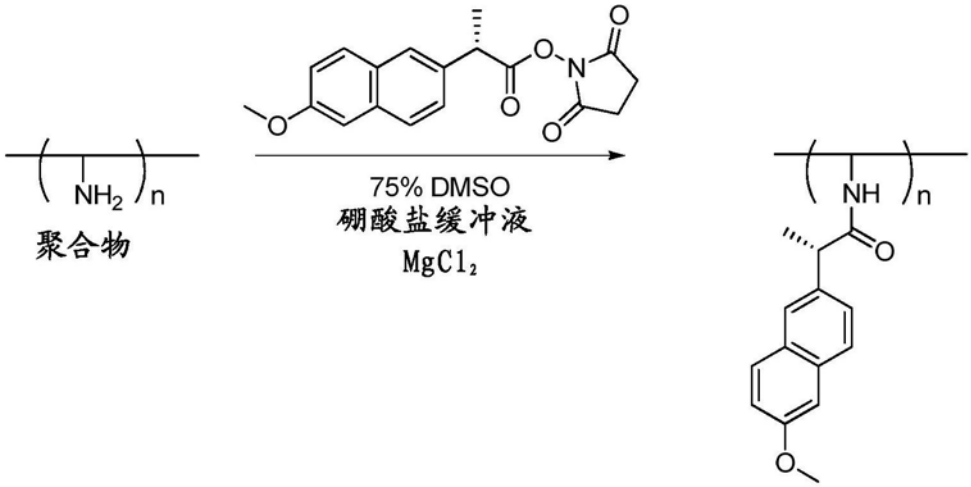
[0345] 布洛芬聚合物的合成

[0346] 

[0347] 示例性的聚合物(例如,具有侧链胺官能团)与布洛芬-NHS偶联,如在以上反应顺序中所示。使用硼酸盐缓冲的H_2O/DMSO混合物与氯化镁进行反应。反应成功地将布洛芬部分加到每个胺官能团上,得到所需的产物。

[0348] 实施例3

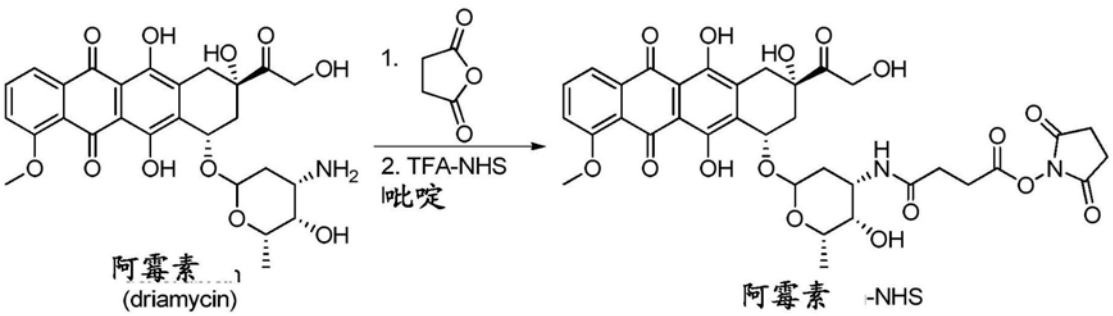
[0349] 萘普生聚合物的合成

[0350] 

[0351] 示例性的聚合物(例如,具有侧链胺官能团)与萘普生-NHS偶联,如在以上反应顺序中所示。使用硼酸盐缓冲的H_2O/DMSO混合物与氯化镁进行反应。反应成功地将布洛芬部分加到每个胺官能团上,得到所需的产物。

[0352] 实施例4

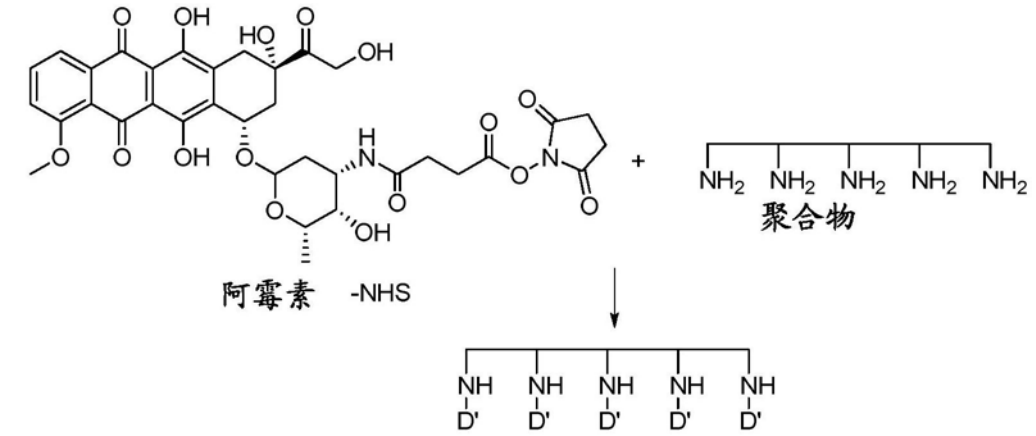
[0353] 阿霉素-NHS的合成

[0354] 

[0355] 使阿霉素与二氢呋喃-2,5-二酮反应,得到含羧酸的中间体。使用TFA-NHS和吡啶活化中间体,得到阿霉素-NHS。

[0356] 实施例5

[0357] 阿霉素聚合物的合成

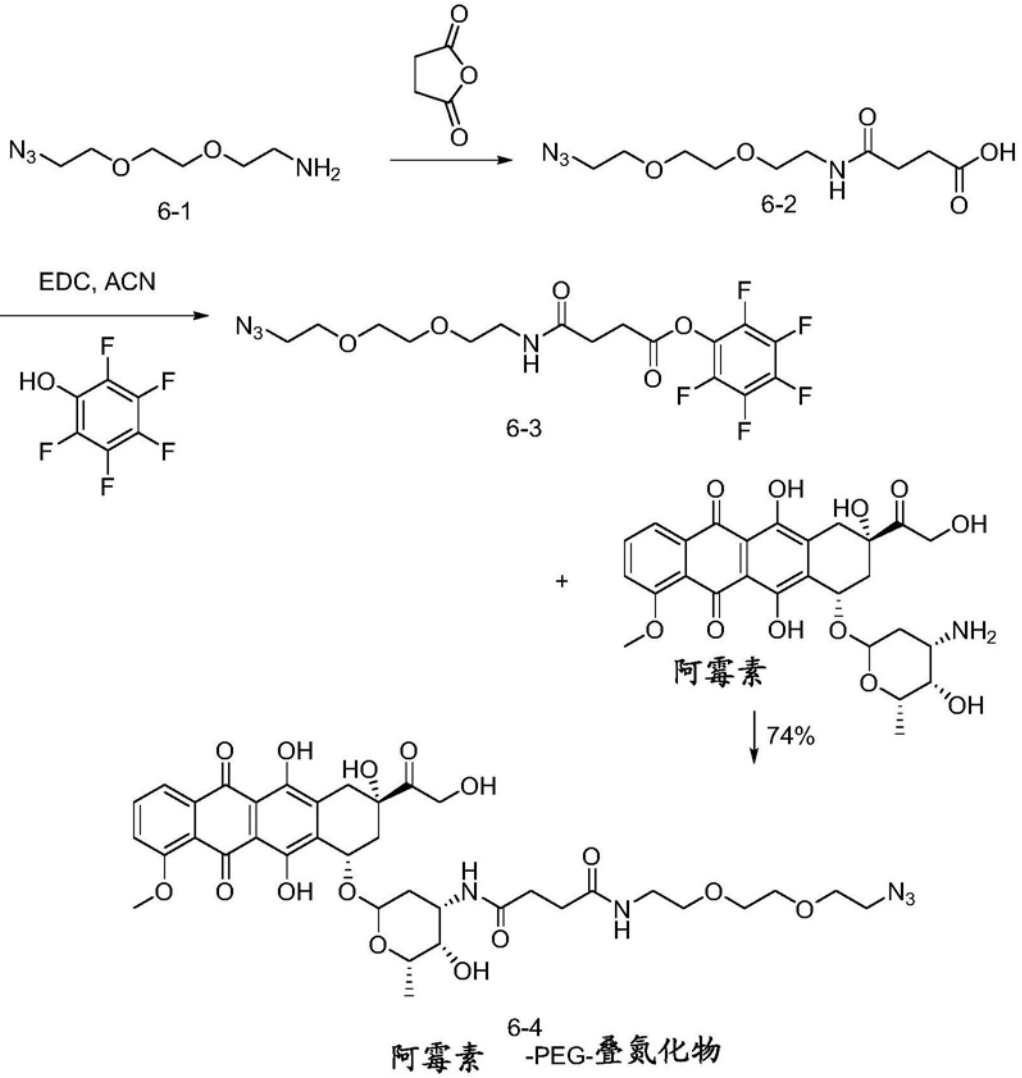
[0358] 

[0359] 示例性的聚合物偶联至阿霉素-NHS。由于阿霉素衍生物的溶解度有限，因此反应条件需要用不同的溶剂混合物进行实验。反应条件的替代方案包括增加有机溶剂的含量，增加反应温度和添加十二烷基硫酸钠(SDS)以辅助反应。

[0360] 实施例6

[0361] 阿霉素-PEG-叠氮化物的合成

[0362]

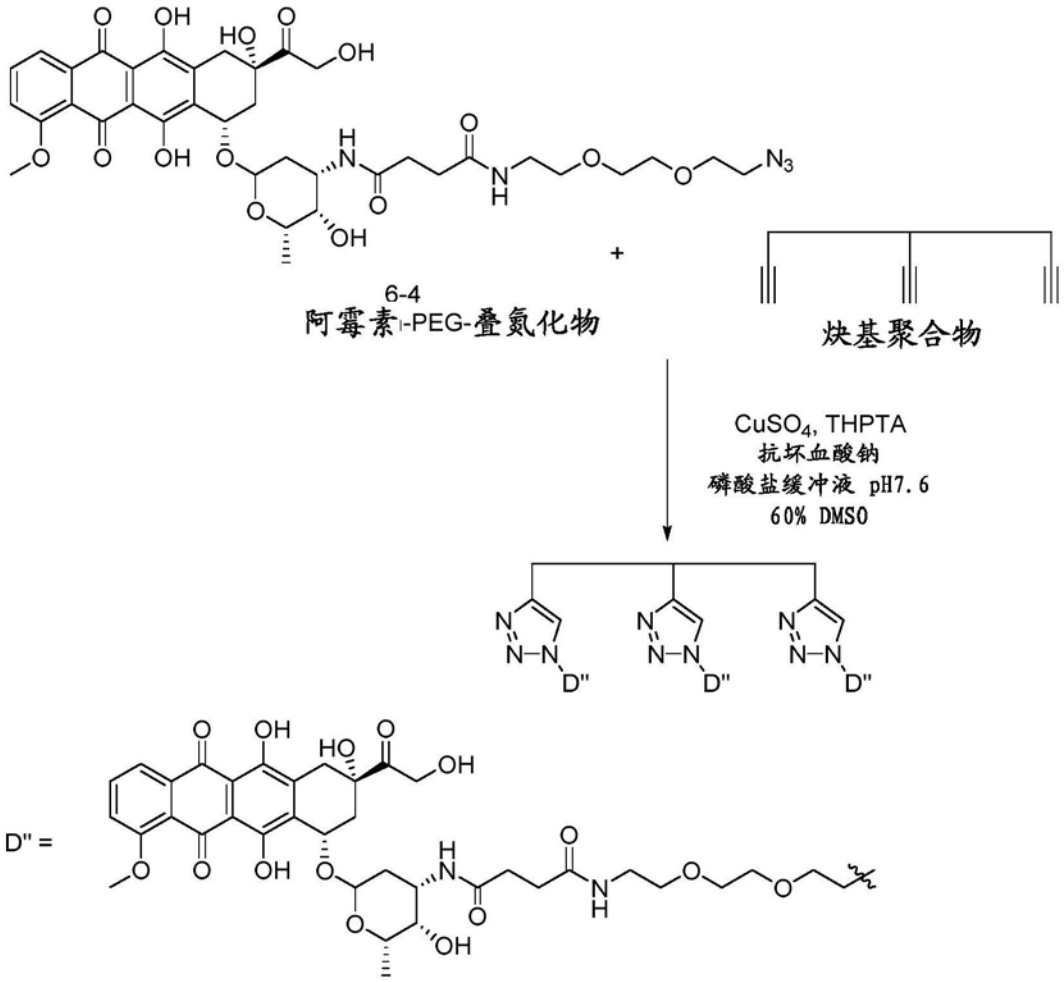


[0363] 根据以上所示的反应顺序,以50mg的规模合成阿霉素-PEG-叠氮化物。叠氮化物6-1与二氢呋喃-2,5-二酮反应得到中间体6-2,其与全氟苯酚反应得到中间体6-3。将中间体6-3与阿霉素偶联,以良好的收率(74%)得到所需的产物,阿霉素-PEG-叠氮化物。通过LC-MS确认所需产物的存在。

[0364] 实施例7

[0365] 阿霉素聚合物的合成(化合物18)

[0366]



[0367] 示例性的含炔基的聚合物与阿霉素-PEG-叠氮化物偶联。反应条件包括$CuSO_4$,三(3-羟丙基三唑基甲基)胺(THPTA)和抗坏血酸钠。该反应在具有60%DMS的磷酸盐缓冲的水性溶剂中在pH 7.6下进行。反应在室温下进行,并通过LC-MS确认所需产物的存在。

[0368] 通过本文公开的实施方案提供许多优势,包括控制与聚合物和任何后续靶向部分偶联的生物学活性部分或荧光染料部分数量的能力。聚合物主链的组成还可以选择以提供所需的溶解性,例如,通过控制带电部分的并入(例如,数目、频率、间隔等)。除了主链的组成所提供的性质之外,可以选择侧链以提供用于调节本文公开的化合物的溶解度的来源。

[0369] 本文公开的实施方案也提供能够有利地包括多种治疗剂的化合物,例如用于补充或增效的治疗策略。另外,本发明的实施方案提供治疗剂、靶向部分和染料部分(例如荧光团)的组合,其能够用于同时靶向、治疗和检测。将聚合物-药物构造偶联至靶向试剂比如抗体、抗体片段、蛋白质或其它临床有意义的试剂的便利性提供各式各样的有意义应用(例如表面化学、测试开发等)。

[0370] 某些实施方案的化合物也提供其它希望特性,包括增强的渗透性和保留效果。除了提供必需的溶解度特征之外,还能够调节本文化合物实施方案的化学特征以控制化合物渗透患病细胞/组织并保留在其中的能力。这些特征允许通过增加渗透而有效递送生物学活性剂并通过增强保留率而增加效力。

[0371] 本说明书提及的全部U.S.专利、U.S.专利申请公开、U.S.专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公开,包括2018年1月12日提交的U.S.临时专利申请No.62/616,636,

都通过引用整体并入本文且不与本文矛盾。

[0372] 从前文应认识到,尽管本发明的具体实施方案已在本文中出于举例目的描述,可以进行各种修饰而不偏离本发明的主旨和范围。相应地,本发明除了受所附权利要求限制以外并不受限。