



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107915751 A

(43)申请公布日 2018.04.17

(21)申请号 201710946816.7

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2014.02.20

C07D 519/00(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 471/04(2006.01)

61/767,087 2013.02.20 US

A61K 31/517(2006.01)

61/898,741 2013.11.01 US

A61K 31/4709(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 27/02(2006.01)

201480022484.8 2014.02.20

A61P 27/06(2006.01)

(71)申请人 卡拉制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 W·Z·翁 P·W·诺瓦克

B·C·艾斯丘 J·吉姆

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 肖善强

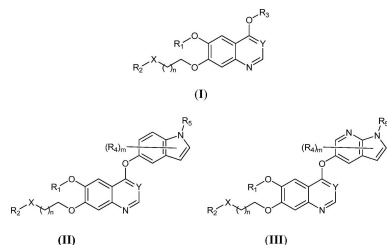
权利要求书11页 说明书107页

(54)发明名称

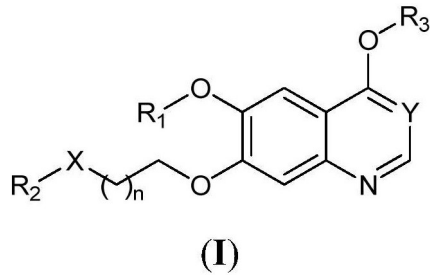
治疗性化合物和其用途

(57)摘要

本发明涉及治疗性化合物和其用途。本文描述式(I)-(III)的化合物、其药学上可接受的盐和其药物组合物。本文还提供具有粘液渗透性的包含式(I)-(III)的化合物和其药物组合物的粒子(例如,纳米粒子)。本文还提供使用所述化合物或其药物组合物治疗和/或预防疾病的方法。



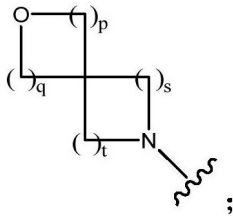
1. 一种式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

R<sub>1</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>2</sub>是式:



p是1、q是1、s是1并且t是1;p是1、q是1、s是1并且t是2;p是1、q是1、s是1并且t是3;p是1、q是1、s是2并且t是2;p是1、q是1、s是2并且t是3;p是1、q是1、s是3并且t是3;p是1、q是1、s是1并且t是1;p是1、q是2、s是1并且t是2;p是1、q是2、s是1并且t是3;p是1、q是2、s是2并且t是2;p是1、q是2、s是2并且t是3;p是1、q是2、s是3并且t是3;p是2、q是2、s是1、t是1;p是2、q是2、s是1并且t是2;p是2、q是2、s是1、并且t是3;p是2、q是2、s是2并且t是2;p是2、q是2、s是2并且t是3;或者,p是2、q是2、s是3并且t是3;

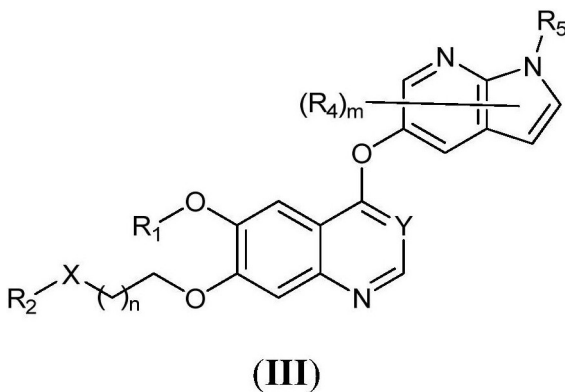
X是键或-C(=O)-;

Y是CH或N;

R<sub>3</sub>是杂芳基或经取代杂芳基; 并且

n是0、1、2、3或4。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (III):



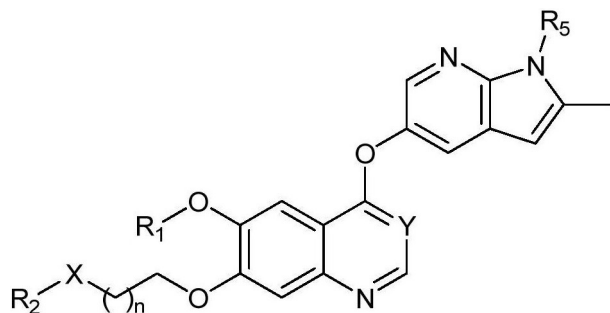
或其药学上可接受的盐, 其中:

R<sub>4</sub>的每一实例独立地选自由以下组成的群组: 氢、C<sub>1-6</sub>烷基、F、Cl、Br、I、CN、OH和烷氧基;

R<sub>5</sub>是氢或氮保护基; 并且

m是0、1、2、3或4。

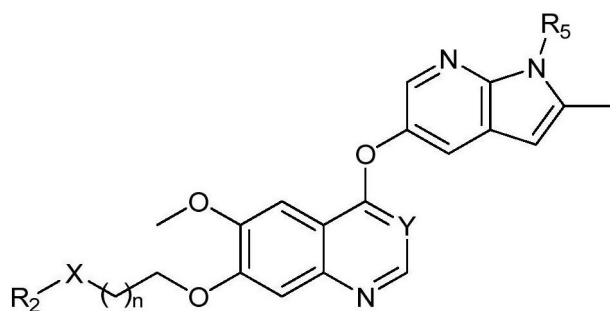
3. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-a):



(III-a)

或其药学上可接受的盐。

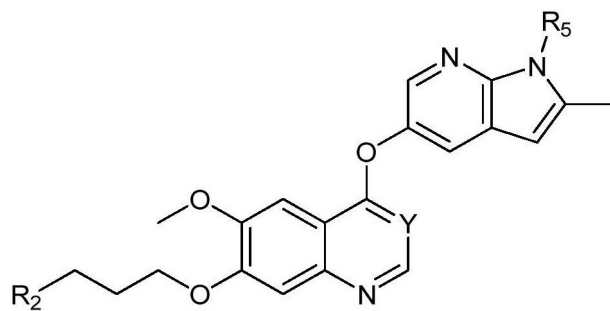
4. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-b):



(III-b)

或其药学上可接受的盐。

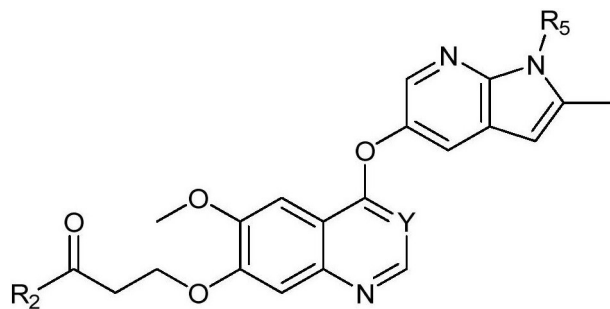
5. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-b1):



(III-b1)

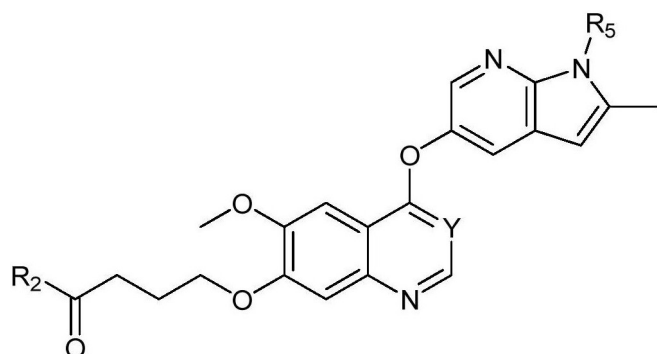
或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-b2):

**(III-b2)**

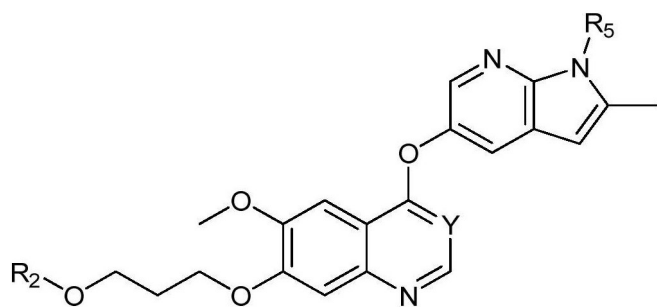
或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-b3):

**(III-b3)**

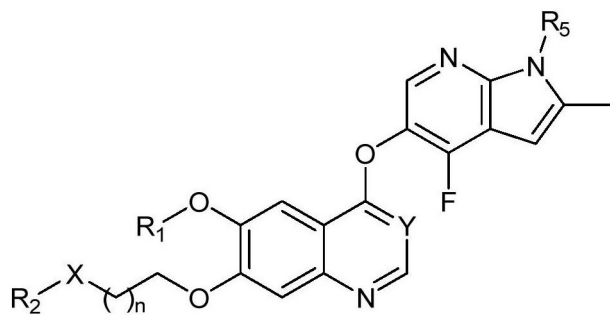
或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-b4):

**(III-b4)**

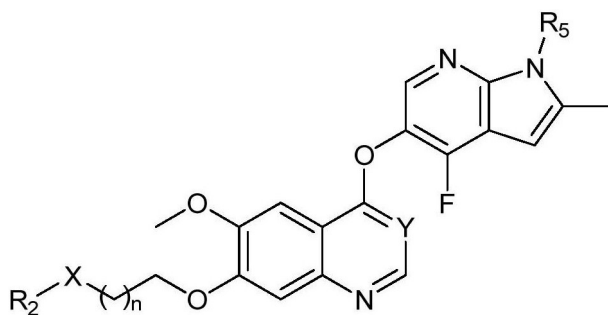
或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-c):

**(III-c)**

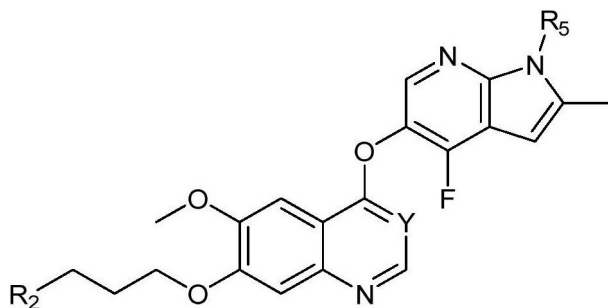
或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-d):

**(III-d)**

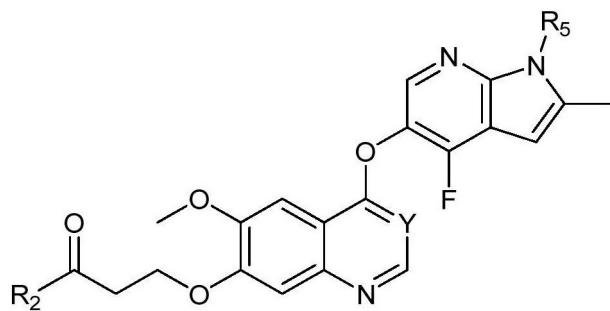
或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-d1):

**(III-d1)**

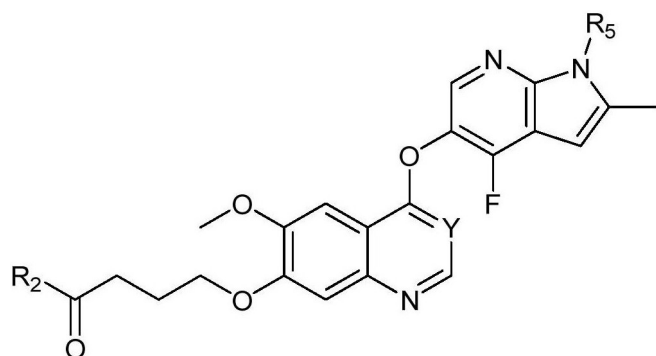
或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-d2):

**(III-d2)**

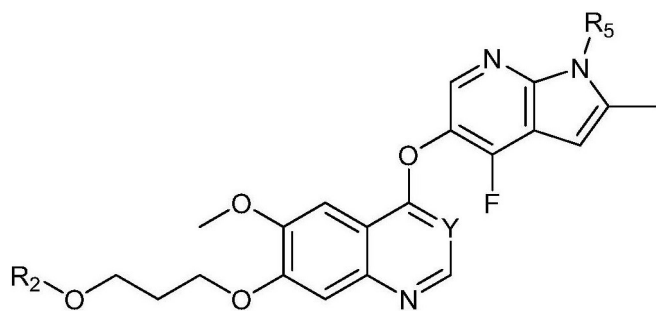
或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-d3):

**(III-d3)**

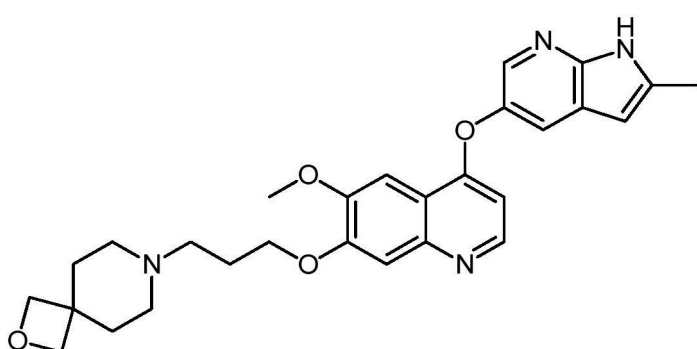
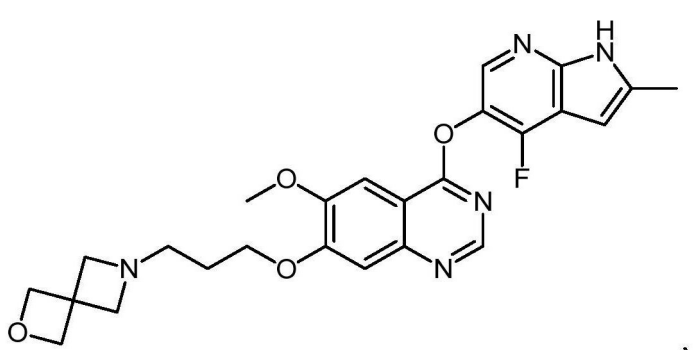
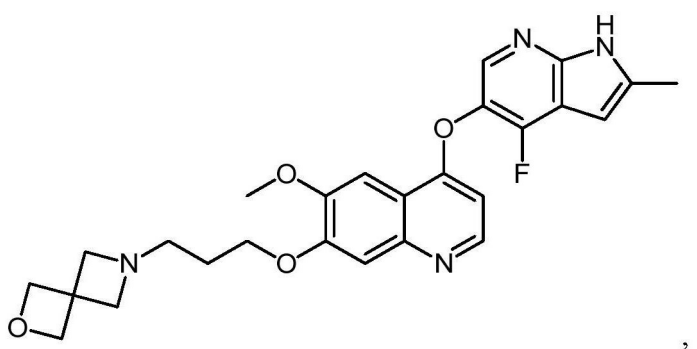
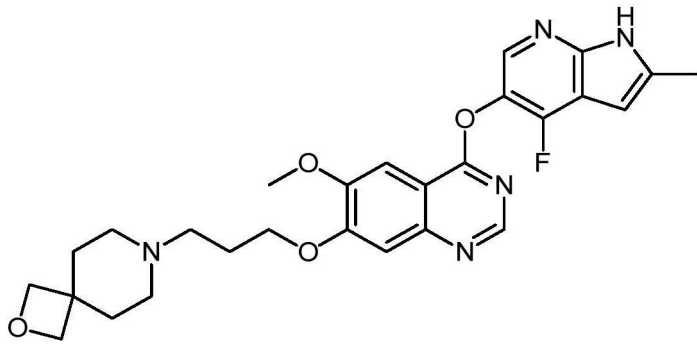
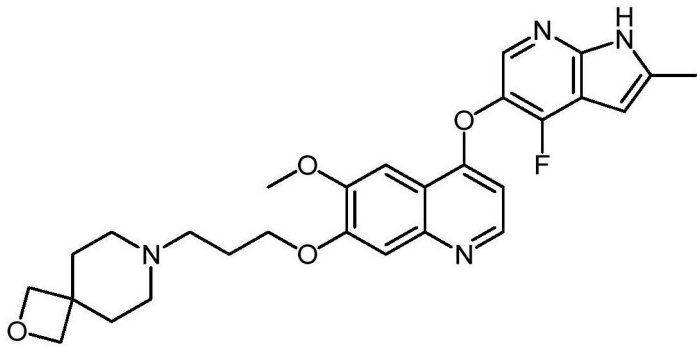
或其药学上可接受的盐。

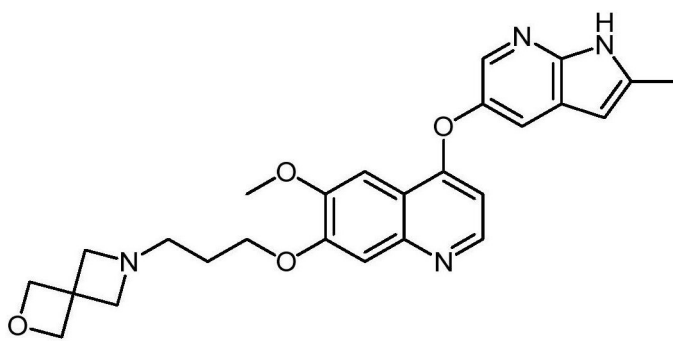
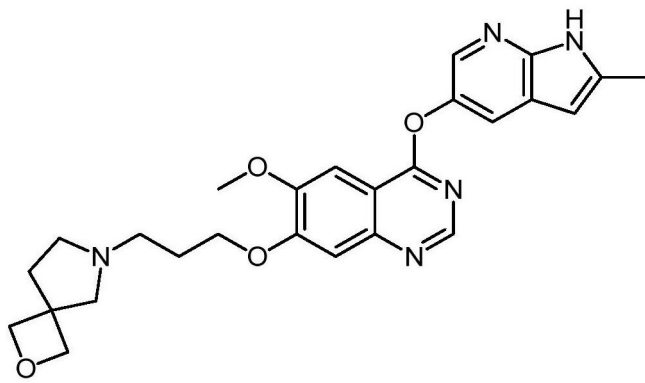
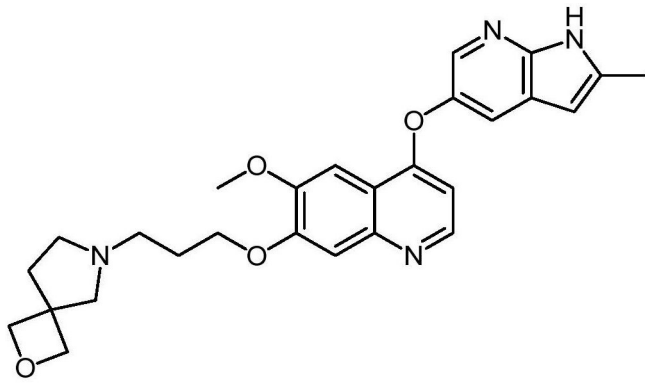
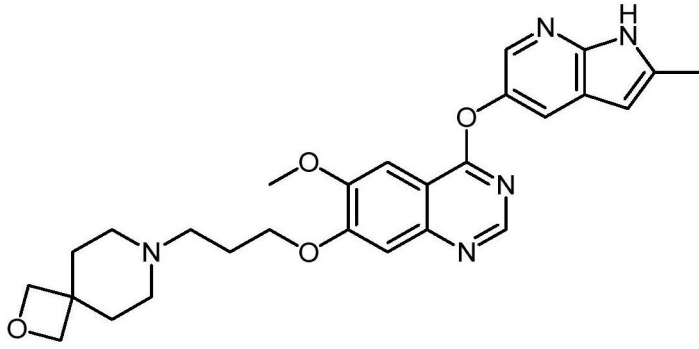
14. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-d4):

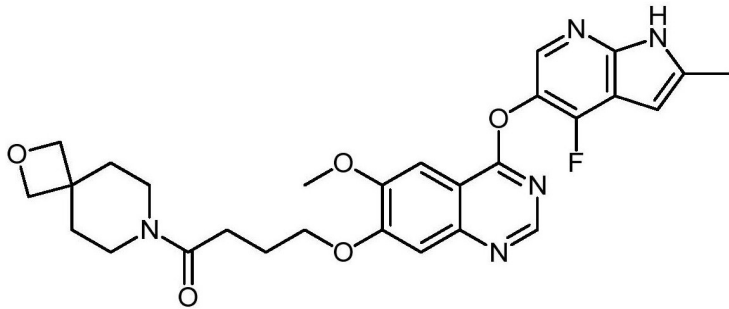
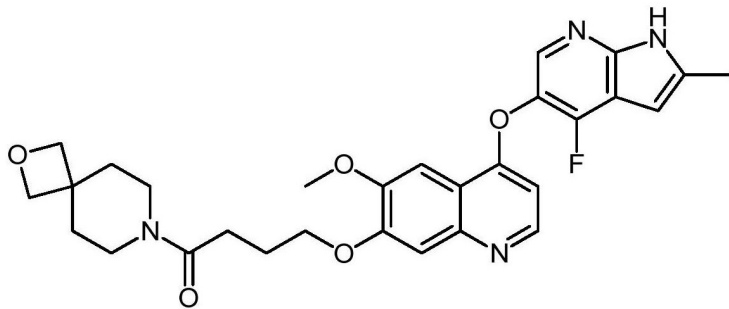
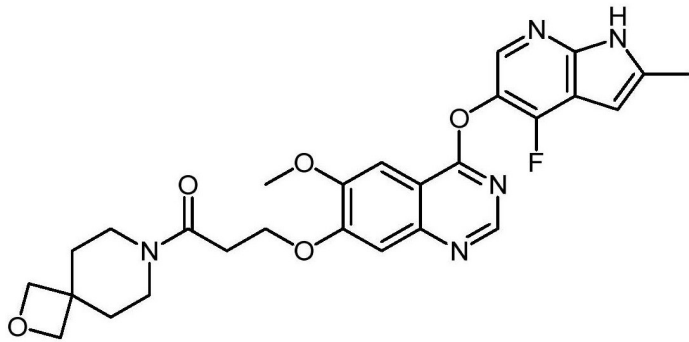
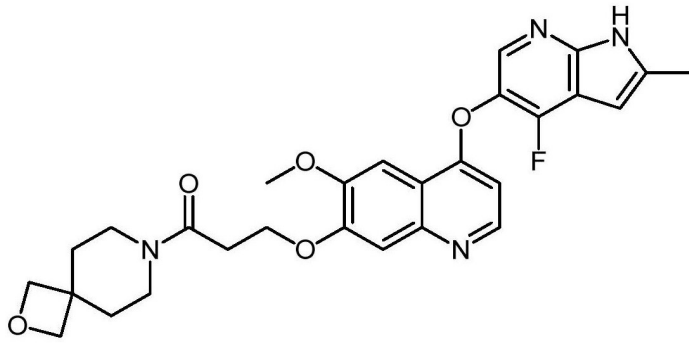
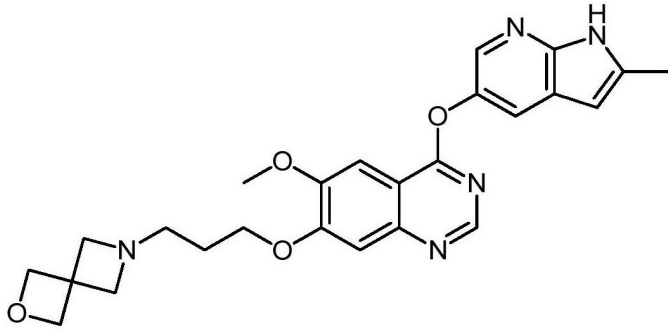
**(III-d4)**

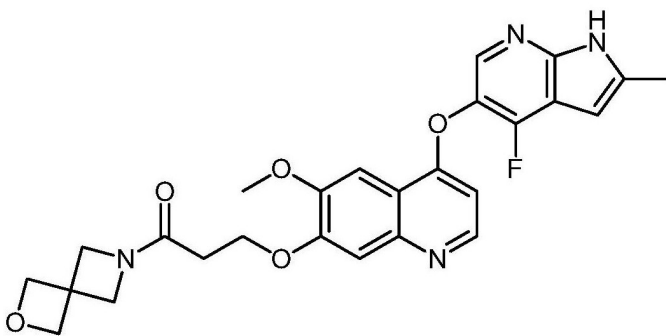
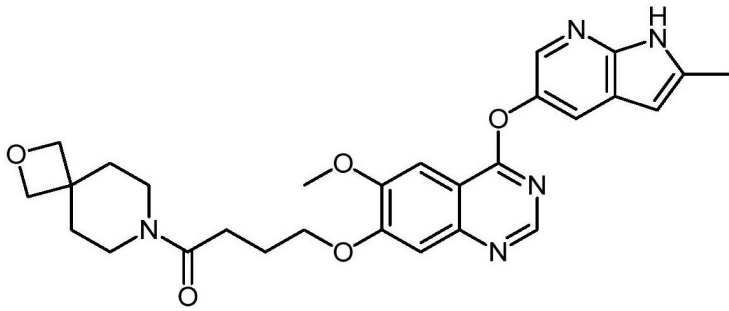
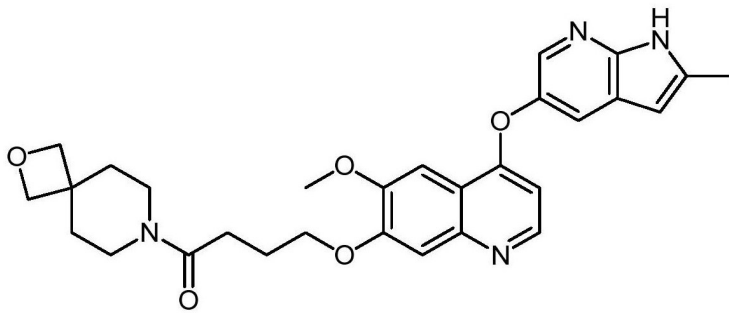
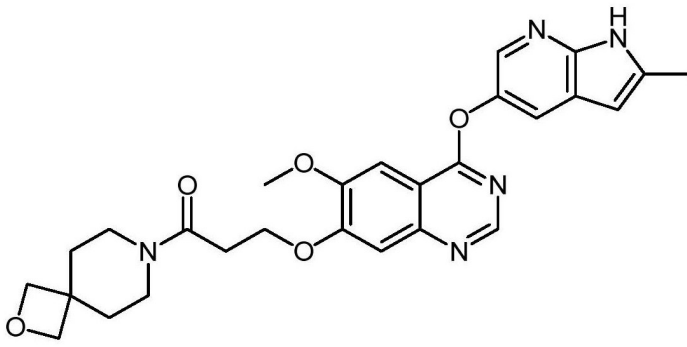
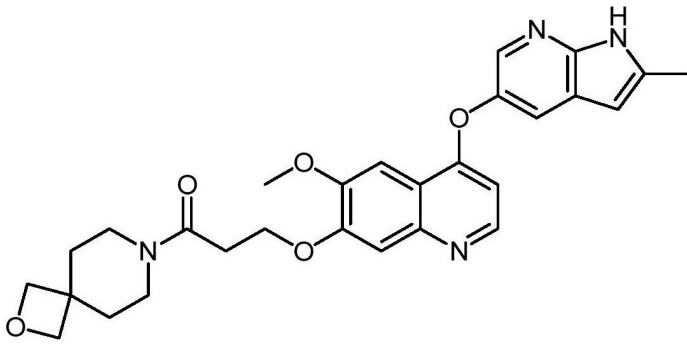
或其药学上可接受的盐。

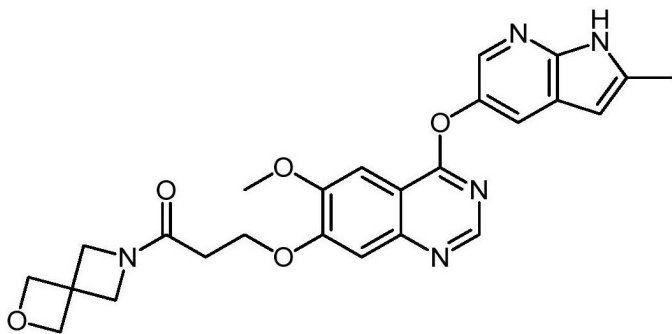
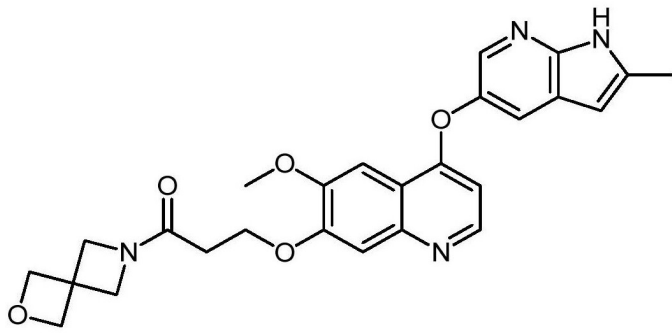
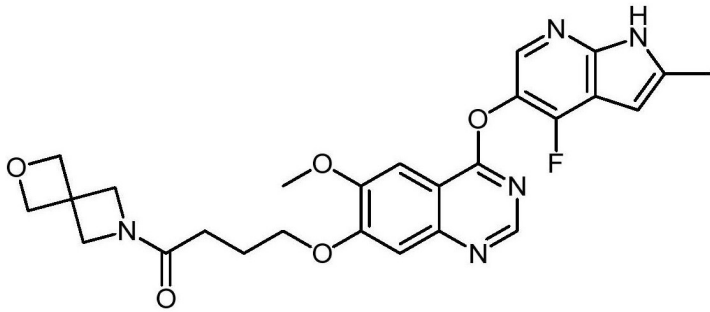
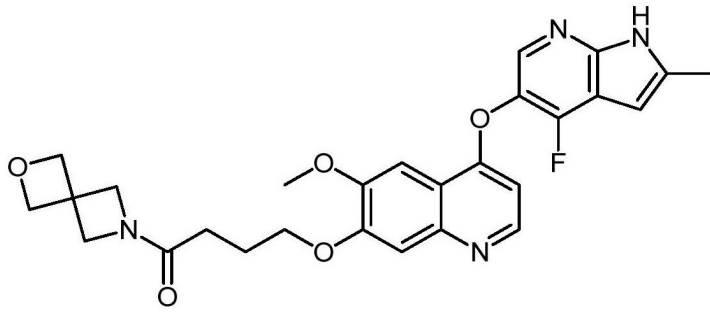
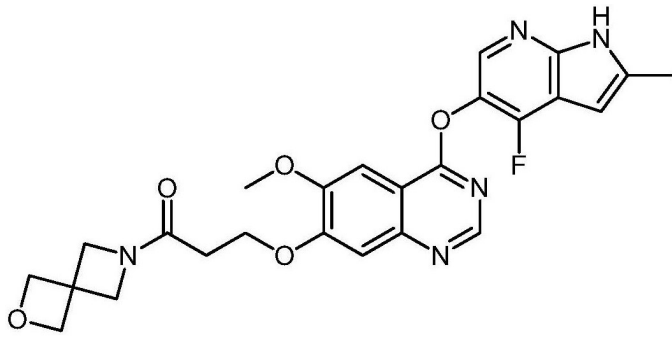
15. 根据权利要求1所述的化合物,其具有以下结构之一:

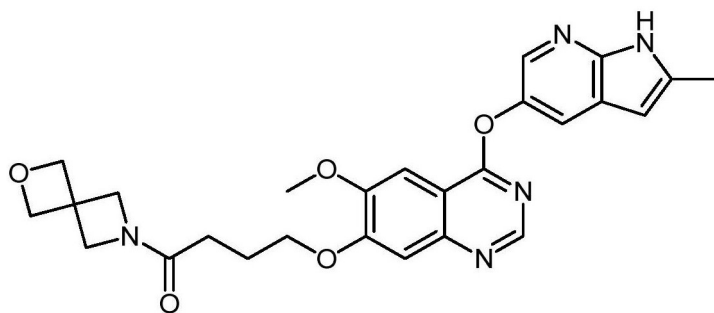
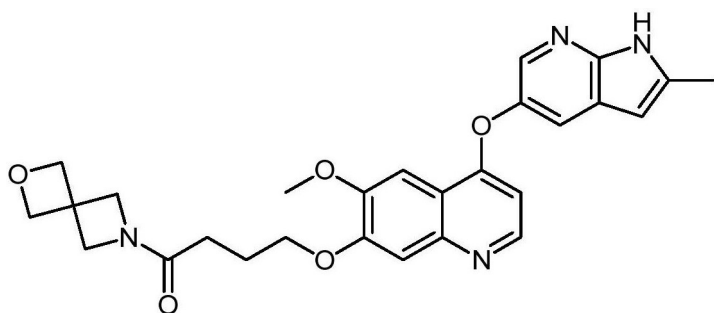












或其药学上可接受的盐。

16. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-15中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述药物组合物适于递送到眼。

18. 根据权利要求1-15中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求16-17中任一权利要求所述的药物组合物在制备用于治疗增生性疾病的药物中的用途。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中所述增生性疾病是癌症。

20. 根据权利要求18所述的用途,其中所述增生性疾病是眼部疾病。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述眼部疾病是视网膜病变。

22. 根据权利要求20所述的用途,其中所述眼部疾病是年龄相关的黄斑变性。

23. 根据权利要求20所述的用途,其中所述眼部疾病是青光眼。

24. 根据权利要求1-15中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求16-17中任一权利要求所述的药物组合物用于抑制生长因子信号传导的用途。

25. 根据权利要求18-24中任一权利要求所述的用途,其中所述化合物或组合物被局部施用。

26. 根据权利要求18-24中任一权利要求所述的用途,其中所述化合物或组合物被口服施用。

27. 根据权利要求18-24中任一权利要求所述的用途,其中所述化合物或组合物被施用到眼。

28. 一种试剂盒,其包含根据权利要求1-15中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求16-17中任一权利要求所述的药物组合物,以及其使用说明书。

## 治疗性化合物和其用途

[0001] 本申请是申请号为201480022484.8的中国专利申请的分案申请,原申请是申请日为2014年2月20日的国际申请PCT/US2014/017270的中国国家阶段申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及治疗增生性疾病和与血管发生 (angiogenesis) 相关的疾病 (例如癌症和黄斑变性) 的治疗性化合物和方法。

### 背景技术

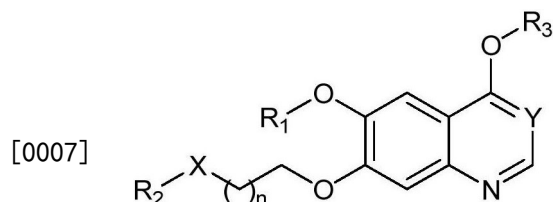
[0003] 生长因子在血管发生、淋巴管发生和血小管发生 (vasculogenesis) 中起重要作用。生长因子调控众多个过程中的血管发生,包括胚胎发育、伤口愈合和雌性生殖功能的若干方面。不期望或病理性的血管发生与包括糖尿病视网膜病变、银屑病、癌症、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis)、粥样斑、卡波西氏肉瘤和血管瘤在内的疾病相关 (Fan等人, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16:57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1:27-31)。在发达国家,血管发生性眼部病况代表不可逆视觉损失的主要原因。在美国,例如,早产儿视网膜病变、糖尿病视网膜病变和年龄相关的黄斑变性分别是婴儿、工作年龄段的成人和老年人失明的主要原因。已致力于促进血管发生来治疗这些病况 (Roskoski, Critical Reviews in Oncology/Hematology, 62 (2007), 179-213)。

[0004] 因此,需要新颖治疗性化合物来治疗与生长因子的异常信号传导相关的疾病,例如癌症、黄斑变性和糖尿病视网膜病变。

### 发明内容

[0005] 本发明提供式 (I) - (III) 的化合物、其药物组合物和试剂盒来治疗增生性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、自身炎症性疾病和代谢疾病。本发明还提供使用本发明化合物和其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体 (co-crystal)、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药和其组合物,来研究生长因子信号传导的抑制和/或治疗和/或预防增生性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、自身炎症性疾病和代谢疾病的方法。本发明化合物尤其可用于治疗与血管发生相关的疾病。

[0006] 在一个方面中,本发明提供式 (I) 的化合物:

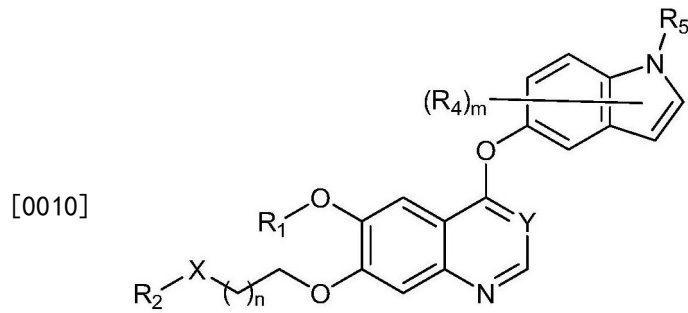


(I)

[0008] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体

异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X、Y和n如本文所定义。

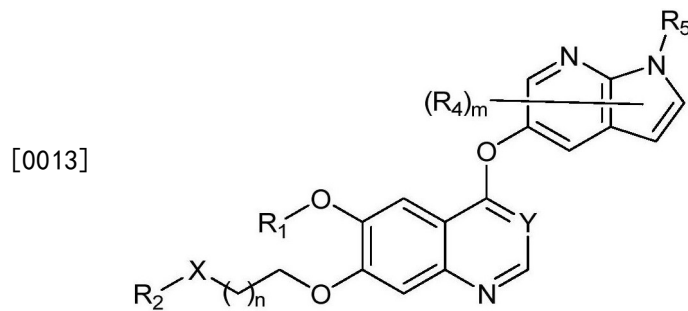
[0009] 在一个方面中,本发明提供式(II)的化合物:



(II)

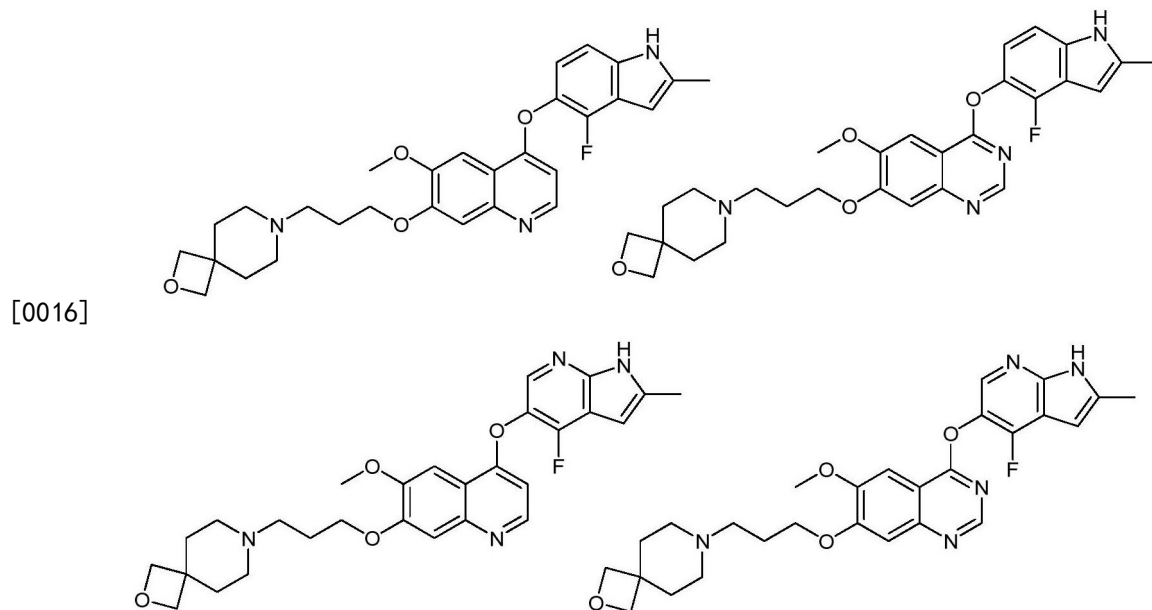
[0011] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、X、Y、m和n如本文所定义。

[0012] 在一个方面中,本发明提供式(III)的化合物:

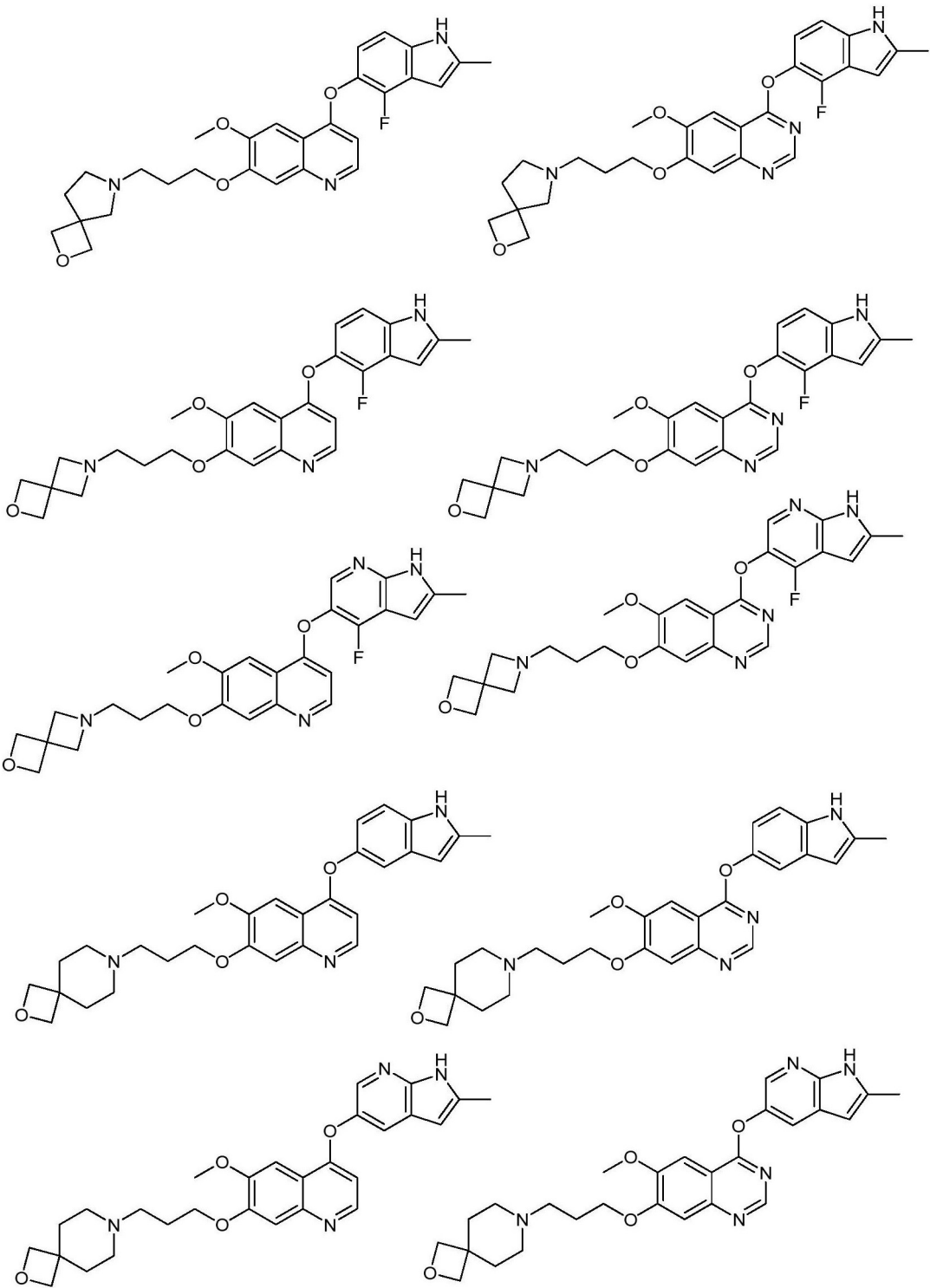


[0014] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、X、Y、m和n如本文所定义。

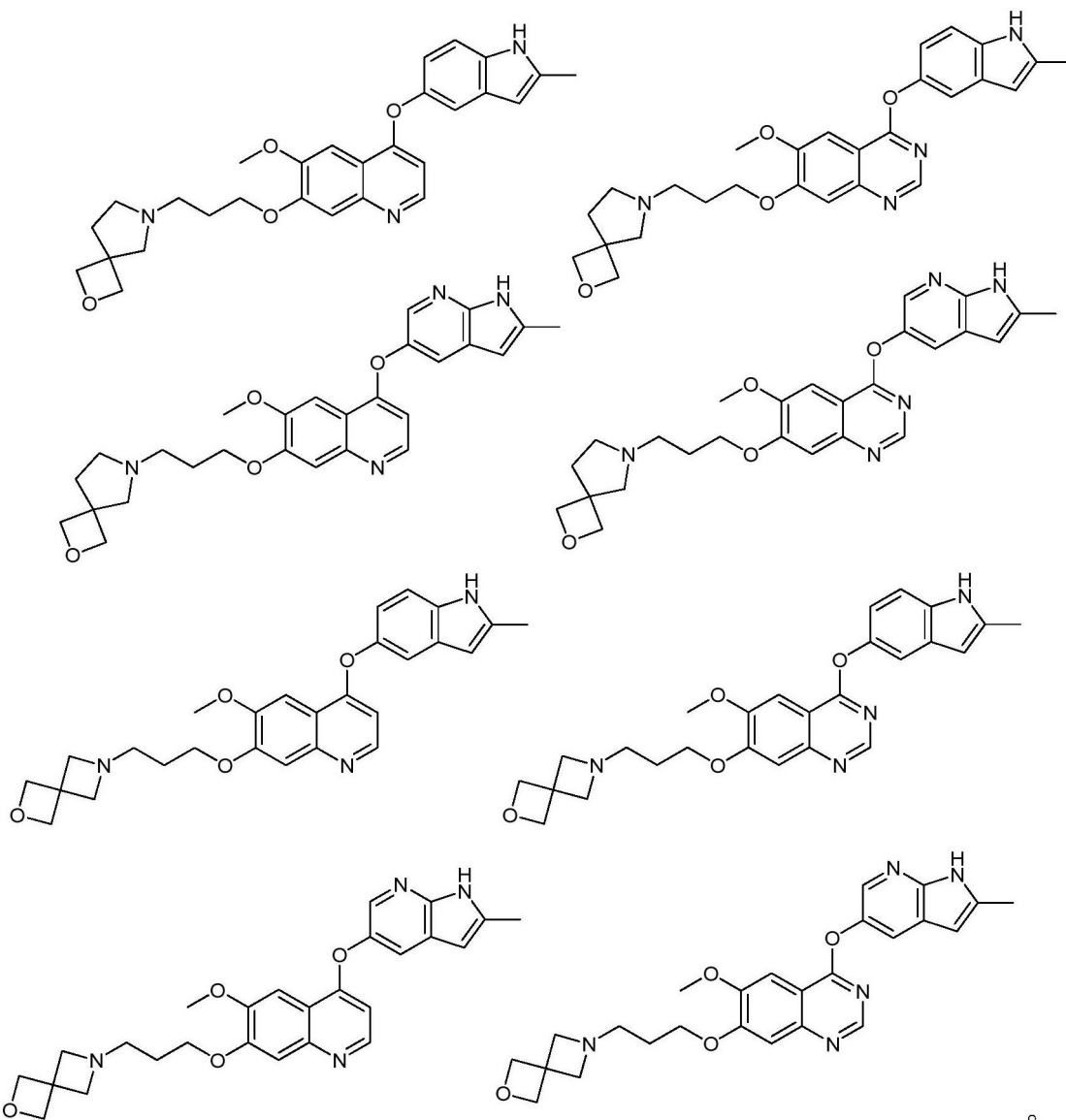
[0015] 式(I)-(III)的实例性化合物包括(但不限于):



[0017]

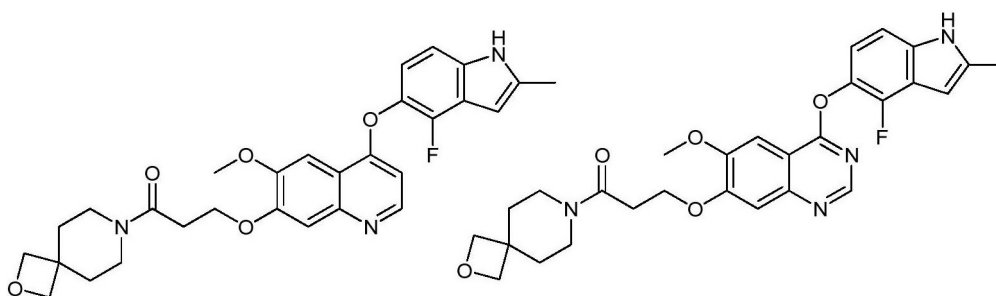


[0018]

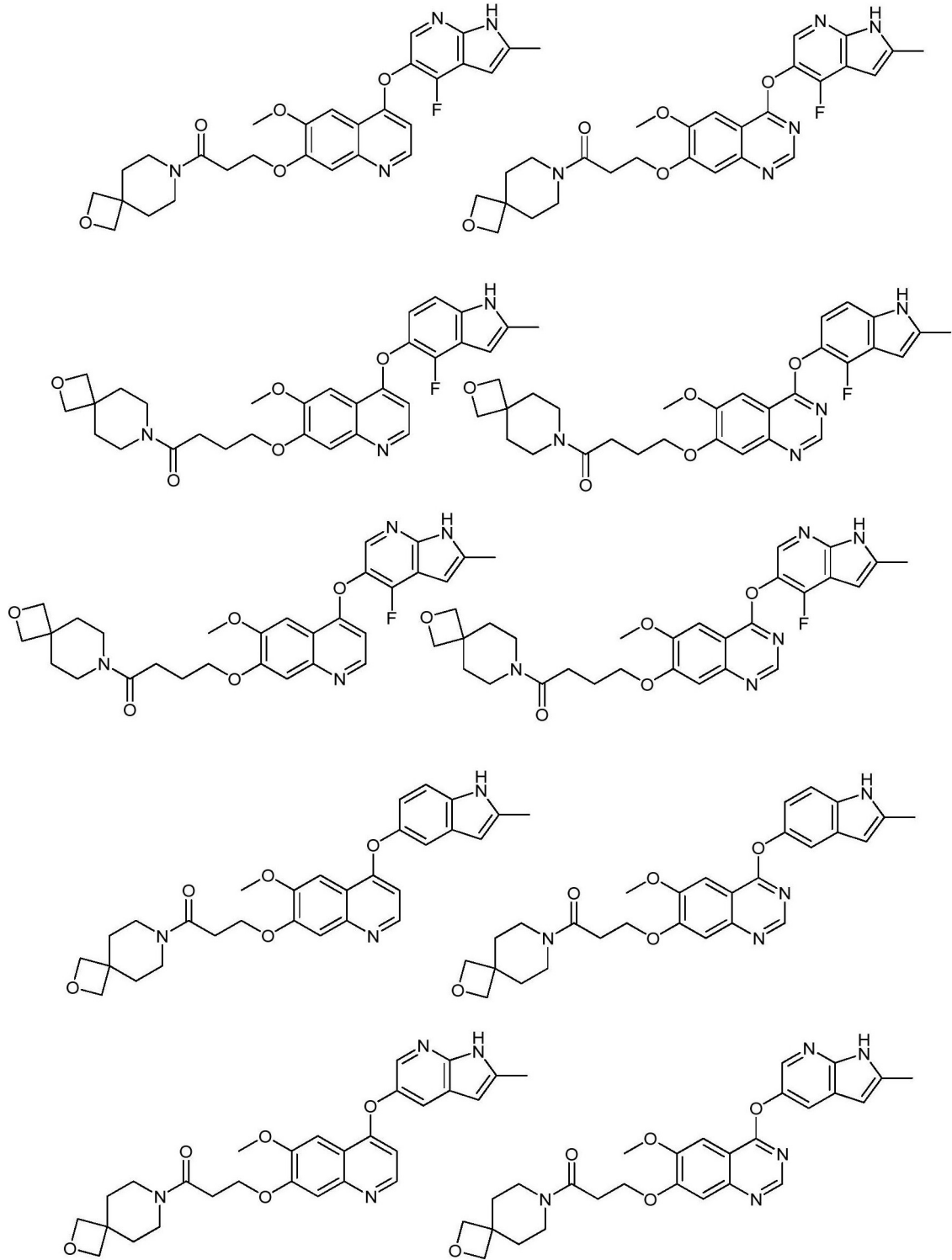


[0019] 式(I)-(III)的其它实例性化合物包括(但不限于):

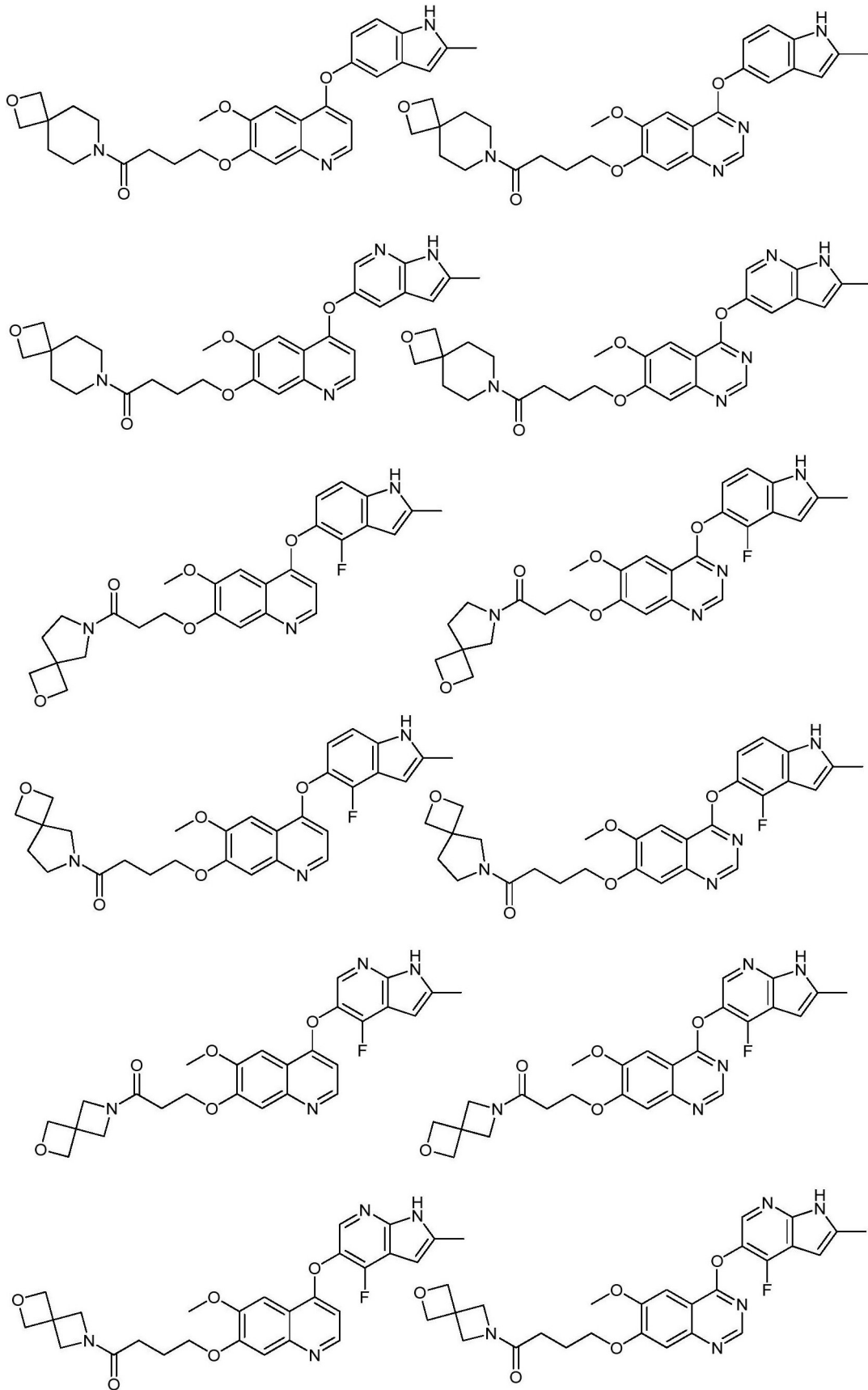
[0020]



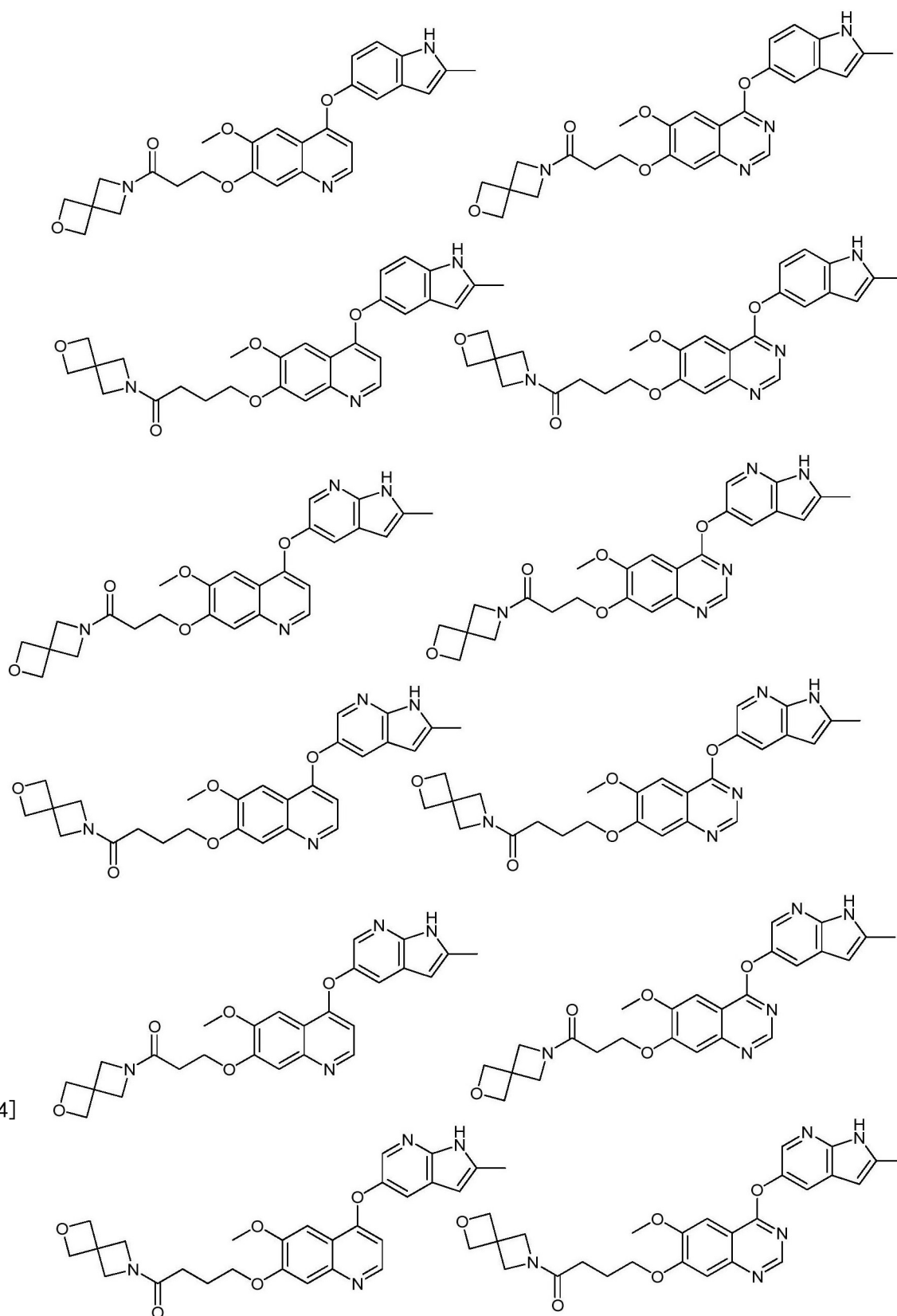
[0021]



[0022]

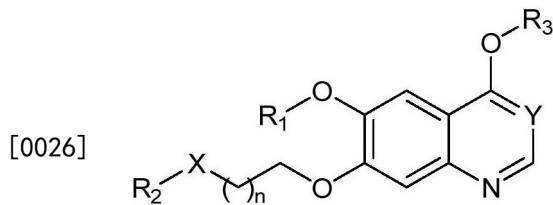


[0023]



[0024]

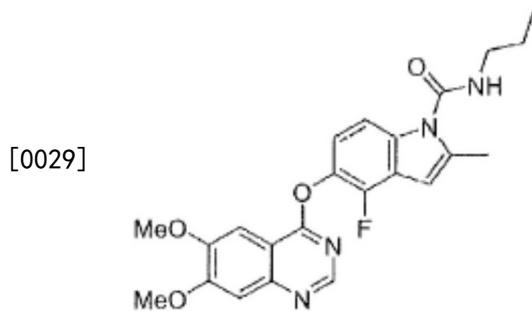
[0025] 在一个方面中,本发明提供式(I)的化合物:



## I

[0027] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>2</sub>是氢,X是键,n为0,并且R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>和Y如本文所定义。

[0028] 在某些实施方案中,本发明化合物是



[0030] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药。

[0031] 在另一方面中,本发明提供药物组合物,其包含式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药以及任选的药学上可接受的载体。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物包含治疗有效量的式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药。该药物组合物可用于治疗增生性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、自身炎症性疾病和代谢疾病。在某些实施方案中,所治疗的眼部疾病是黄斑变性。

[0032] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可意于在具有粘液的个体组织(例如,眼、呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道)中递送,粘液是捕集大部分外源物质(例如,微生物、粒子、粉尘)的粘弹性和粘着性物质。对于有效的药物递送,固定在粘液中的化合物或粒子通过粘液清除机制被快速消除;因此,其无法有效地递送预期的治疗作用。在这些组织中,为使化合物有效,必须快速地渗透粘液且/或避免粘液清除机制。因此,使用涂层改变粘膜粘着性化合物或含有化合物的粒子以降低粘膜粘着性并减小化合物粒子的大小可允许有效递送和治疗作用。

[0033] 在本发明的一个方面中,本文所述的化合物被配制成适于给药(例如,局部或吸入)到具有粘液的个体组织(例如,眼、呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道)的粘液渗透粒子或粘液渗透晶体(统称为MPP)。在某些实施方案中,本发明化合物为结晶的。

[0034] 在另一方面中,本发明提供含有本文所述化合物的粒子或包含本文所述化合物的粒子。在某些实施方案中,所述粒子具有粘液渗透性。本发明粒子可包含围绕核心的涂层。核心可主要含有本发明化合物,或核心可为化合物囊封在聚合物中的聚合物核心。在某些

实施方案中,本发明粒子是纳米粒子(例如,平均直径为至少约10nm且小于约1 $\mu$ m的粒子)。本发明粒子可用于将药剂递送到个体。在某些实施方案中,本发明粒子能够在个体的粘液中或通过个体的粘液来递送药剂。

[0035] 本发明的另一方面涉及包含本发明化合物和/或多个本发明粒子的药物组合物。在某些实施方案中,所述药物组合物可用于将药剂(例如,本发明化合物)递送到个体。

[0036] 在本发明的另一方面中,本发明提供包含多个粒子和任选的至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,所述粒子包含(i)包含本文所述的本发明化合物或其药学上可接受的盐的核心,和(ii)围绕核心的表面改变剂的涂层,其中表面改变剂以至少0.01表面改变剂/nm<sup>2</sup>的密度存在于核心的外表面上。在一些实施方案中,表面改变剂是具有结构(亲水性嵌段)-(疏水性嵌段)-(亲水性嵌段)的三嵌段共聚物。在一些方面中,三嵌段共聚物是 PLURONIC<sup>®</sup>或泊洛沙姆(poloxamer)。

[0037] 在某些实施方案中,化合物、粒子或药物组合物被配制为具有粘液渗透性。

[0038] 在另一方面中,本发明提供通过向有需要的个体施用治疗有效量的式(I)、(II)或(III)的化合物治疗或预防疾病的方法。所述疾病包括增生性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、自身炎症性疾病和代谢疾病。

[0039] 在另一方面中,本发明提供试剂盒,其包含式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药或其药物组合物。本发明试剂盒可包含单一剂量或多个剂量的式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药或其药物组合物。所提供的试剂盒可用于治疗增生性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、自身炎症性疾病和代谢疾病。在某些实施方案中,本文所述的试剂盒进一步包含用于施用式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药或其药物组合物的说明书。试剂盒还可包含描述针对个体或健康护理专业人员的使用或处方信息的包装信息。此类信息可能为管理机构例如美国食品和药品管理局(U.S. Food and Drug administration, FDA)所要求。试剂盒还可任选地包含用于施用化合物或组合物的装置,例如用于眼部给药的滴管或用于非经肠给药的注射器。

[0040] 本发明的某些实施方案的细节阐释于本文中。从具体实施方式、附图、实施例和权利要求书将明了本发明的其它特征、目标和优点。

[0041] 定义

[0042] 化学定义

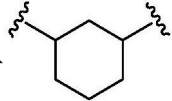
[0043] 特定官能团和化学术语的定义更详细描述于下文中。化学元素是根据元素周期表,CAS版、Handbook of Chemistry and Physics第75版内封面来鉴别,并且特定官能团通常如其中所述来定义。另外,有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述于以下文献中:Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley&Sons公司, New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers公司, New York, 1989; 和Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3

版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

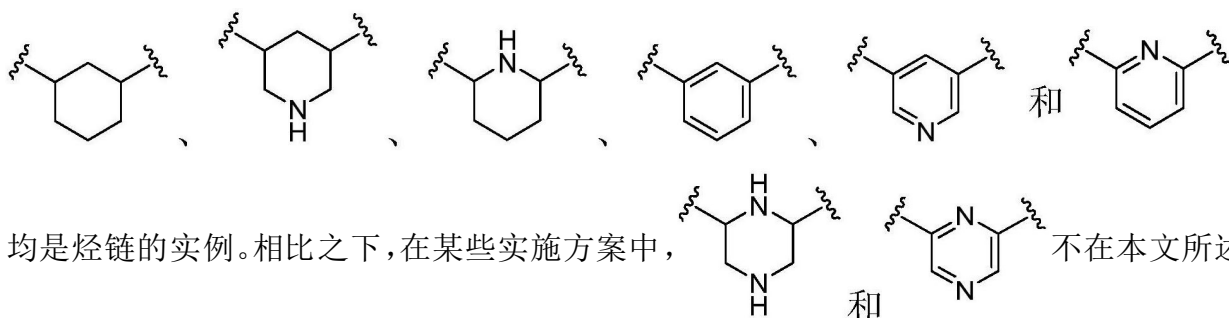
[0044] 本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心, 并且因此可以多种异构体形式(例如对映异构体和/或非对映异构体)存在。例如, 本文所述的化合物可呈个别对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式, 或可呈立体异构体的混合物形式, 包含外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域的技术人员已知的方法从混合物分离, 所述方法包括手性高压液相色谱(HPLC)以及手性盐的形成和结晶; 或可通过不对称合成制备优选的异构体。例如, 参见Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 和 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268页 (E.L. Eliel编辑, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明另外涵盖作为实质上不含其它异构体的个别异构体的本文所述化合物和或者作为多种异构体混合物的本文所述化合物。

[0045] 当列示值的范围时, 意于涵盖所述范围内的每一值和子范围, 例如“C<sub>1-6</sub>”意于涵盖C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>4-5</sub>和C<sub>5-6</sub>。

[0046] 如本文所使用, “烃链”是指经取代或未经取代的二价烷基、烯基或炔基。烃链包含至少一条链, 其每一结点(“碳单元”)在烃链的两个自由基之间包含至少一个碳原子。例如, 烃链-C<sup>A</sup>H(C<sup>B</sup>H<sub>2</sub>C<sup>C</sup>H<sub>3</sub>)-仅包含一个碳单元C<sup>A</sup>。术语“C<sub>x</sub>烃链”(其中x是正整数)是指在烃链的两个基团之间包含x个碳单元的烃链。如果存在一个以上的x的可能值, 那么使用x的最小可能

值来定义烃链。例如, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-是C<sub>1</sub>烃链, 并且  是C<sub>3</sub>烃链。当使用值的范围时,

例如C<sub>1-6</sub>烃链, 所述范围的含义如本文所述。烃链可为饱和的(例如, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-)。烃链还可为不饱和的且包含一个或多个在烃链任一处的C=C和/或C≡C键。例如, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-和-C≡C-CH=CH-均是未经取代且不饱和烃链的实例。在某些实施方案中, 烃链未经取代(例如, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-)。在某些实施方案中, 烃链经取代(例如, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-和-CF<sub>2</sub>-)。烃链上的任两个取代基可连结形成任选地经取代碳环基、任选地经取代杂环基、任选地经取代芳基或任选地经取代杂芳基环。例如,



烃链的范围内。

[0047] “烷基”是指具有1到20个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C<sub>1-20</sub>烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1到10个碳原子(“C<sub>1-10</sub>烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1到9个碳原子(“C<sub>1-9</sub>烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1到8个碳原子(“C<sub>1-8</sub>烷基”)。在一些

实施方案中,烷基具有1到7个碳原子(“C<sub>1-7</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1到6个碳原子(“C<sub>1-6</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1到5个碳原子(“C<sub>1-5</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1到4个碳原子(“C<sub>1-4</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1到3个碳原子(“C<sub>1-3</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1到2个碳原子(“C<sub>1-2</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C<sub>1</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2到6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>烷基”)。C<sub>1-6</sub>烷基的实例包括甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、正丙基(C<sub>3</sub>)、异丙基(C<sub>3</sub>)、正丁基(C<sub>4</sub>)、叔丁基(C<sub>4</sub>)、仲丁基(C<sub>4</sub>)、异丁基(C<sub>4</sub>)、正戊基(C<sub>5</sub>)、3-戊烷基(C<sub>5</sub>)、戊基(C<sub>5</sub>)、新戊基(C<sub>5</sub>)、3-甲基-2-丁基(C<sub>5</sub>)、叔戊基(C<sub>5</sub>)和正己基(C<sub>6</sub>)。烷基的其它实例包括正庚基(C<sub>7</sub>)、正辛基(C<sub>8</sub>)等。除非另外规定,否则烷基的每一实例独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的烷基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代的烷基”)。在某些实施方案中,烷基是未经取代的C<sub>1-10</sub>烷基(例如,-CH<sub>3</sub>)。在某些实施方案中,烷基是经取代的C<sub>1-10</sub>烷基。

[0048] “烯基”是指具有2到20个碳原子、一个或多个碳-碳双键且无三键的直链或支链烃基的基团(“C<sub>2-20</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2到10个碳原子(“C<sub>2-10</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2到9个碳原子(“C<sub>2-9</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2到8个碳原子(“C<sub>2-8</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2到7个碳原子(“C<sub>2-7</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2到6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2到5个碳原子(“C<sub>2-5</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2到4个碳原子(“C<sub>2-4</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2到3个碳原子(“C<sub>2-3</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C<sub>2</sub>烯基”)。一个或多个碳-碳双键可在内部(例如在2-丁烯基中)或末端(例如在1-丁烯基中)。C<sub>2-4</sub>烯基的实例包括乙烯基(C<sub>2</sub>)、1-丙烯基(C<sub>3</sub>)、2-丙烯基(C<sub>3</sub>)、1-丁烯基(C<sub>4</sub>)、2-丁烯基(C<sub>4</sub>)、丁二烯基(C<sub>4</sub>)等。C<sub>2-6</sub>烯基的实例包括上述C<sub>2-4</sub>烯基以及戊烯基(C<sub>5</sub>)、戊二烯基(C<sub>5</sub>)、己烯基(C<sub>6</sub>)等。烯基的其它实例包括庚烯基(C<sub>7</sub>)、辛烯基(C<sub>8</sub>)、辛三烯基(C<sub>8</sub>)等。除非另外规定,否则烯基的每一实例独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的烯基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未经取代的C<sub>2-10</sub>烯基。在某些实施方案中,烯基是经取代的C<sub>2-10</sub>烯基。

[0049] “炔基”是指具有2到20个碳原子、一个或多个碳-碳三键和任选地一个或多个双键的直链或支链烃基的基团(“C<sub>2-20</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2到10个碳原子(“C<sub>2-10</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2到9个碳原子(“C<sub>2-9</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2到8个碳原子(“C<sub>2-8</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2到7个碳原子(“C<sub>2-7</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2到6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2到5个碳原子(“C<sub>2-5</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2到4个碳原子(“C<sub>2-4</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2到3个碳原子(“C<sub>2-3</sub>炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C<sub>2</sub>炔基”)。一个或多个碳-碳三键可在内部(例如在2-丁炔基中)或末端(例如在1-丁炔基中)。C<sub>2-4</sub>炔基的实例包括(但不限于)乙炔基(C<sub>2</sub>)、1-丙炔基(C<sub>3</sub>)、2-丙炔基(C<sub>3</sub>)、1-丁炔基(C<sub>4</sub>)、2-丁炔基(C<sub>4</sub>)等。C<sub>2-6</sub>炔基的实例包括上述C<sub>2-4</sub>炔基以及戊炔基(C<sub>5</sub>)、己炔基(C<sub>6</sub>)等。炔基的其它实例包括庚炔基(C<sub>7</sub>)、辛炔基(C<sub>8</sub>)等。除非另外规定,否则炔基的每一实例独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的炔基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代的炔基”)。在某些实施方案中,炔基是未经取代的C<sub>2-10</sub>炔基。在某些实施方案中,炔基是经取代的C<sub>2-10</sub>炔基。

[0050] “碳环基”或“碳环”是指在非芳香族环系统中具有3到10个环碳原子(“C<sub>3-10</sub>碳环基”)和0个杂原子的非芳香族环状烃基的基团。在一些实施方案中,碳环基具有3到8个环碳原子(“C<sub>3-8</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3到6个环碳原子(“C<sub>3-6</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3到6个环碳原子(“C<sub>3-6</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5到10个环碳原子(“C<sub>5-10</sub>碳环基”)。实例性C<sub>3-6</sub>碳环基包括(但不限于)环丙基(C<sub>3</sub>)、环丙烯基(C<sub>3</sub>)、环丁基(C<sub>4</sub>)、环丁烯基(C<sub>4</sub>)、环戊基(C<sub>5</sub>)、环戊烯基(C<sub>5</sub>)、环己基(C<sub>6</sub>)、环己烯基(C<sub>6</sub>)、环己二烯基(C<sub>6</sub>)等。实例性C<sub>3-8</sub>碳环基包括(但不限于)上述C<sub>3-6</sub>碳环基以及环庚基(C<sub>7</sub>)、环庚烯基(C<sub>7</sub>)、环庚二烯基(C<sub>7</sub>)、环庚三烯基(C<sub>7</sub>)、环辛基(C<sub>8</sub>)、环辛烯基(C<sub>8</sub>)、二环[2.2.1]庚基(C<sub>7</sub>)、二环[2.2.2]辛基(C<sub>8</sub>)等。实例性C<sub>3-10</sub>碳环基包括(但不限于)上述C<sub>3-8</sub>碳环基以及环壬基(C<sub>9</sub>)、环壬烯基(C<sub>9</sub>)、环癸基(C<sub>10</sub>)、环癸烯基(C<sub>10</sub>)、八氢-1H-茛基(C<sub>9</sub>)、十氢萘基(C<sub>10</sub>)、螺[4.5]十碳基(C<sub>10</sub>)等。如前述实例所说明,在某些实施方案中,碳环基是单环(“单环碳环基”)或含有稠合、桥环或螺环系统(例如二环系统(“二环碳环基”)),并且可为饱和的或可为部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上文所定义的碳环稠合到一个或多个芳基或杂芳基的环系统,其中附接点在碳环上,并且在此类情况下,碳的数目继续指示碳环系统中的碳数目。除非另外规定,否则碳环基的每一实例独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的碳环基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未经取代的C<sub>3-10</sub>碳环基。在某些实施方案中,碳环基是经取代的C<sub>3-10</sub>碳环基。

[0051] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3到10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C<sub>3-10</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3到8个环碳原子(“C<sub>3-8</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3到6个环碳原子(“C<sub>3-6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5到6个环碳原子(“C<sub>5-6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5到10个环碳原子(“C<sub>5-10</sub>环烷基”)。C<sub>5-6</sub>环烷基的实例包括环戊基(C<sub>5</sub>)和环己基(C<sub>6</sub>)。C<sub>3-6</sub>环烷基的实例包括上述C<sub>5-6</sub>环烷基以及环丙基(C<sub>3</sub>)和环丁基(C<sub>4</sub>)。C<sub>3-8</sub>环烷基的实例包括上述C<sub>3-6</sub>环烷基以及环庚基(C<sub>7</sub>)和环辛基(C<sub>8</sub>)。除非另外规定,否则环烷基的每一实例独立地未经取代(“未经取代环烷基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未经取代的C<sub>3-10</sub>环烷基。在某些实施方案中,环烷基是经取代的C<sub>3-10</sub>环烷基。

[0052] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1到4个环杂原子的3到10元非芳香族环系统的基团,其中每一杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在某些实施方案中,杂原子独立地选自氮、硫和氧。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,附接点可为碳或氮原子,按化合价所允许。杂环基可为单环(“单环杂环基”)或稠合、桥环或螺环系统(例如二环系统(“二环杂环基”)),并且可为饱和或部分不饱和的。杂环基二环系统可包括一个或多个杂原子于一或两个环中。“杂环基”还包括其中如上文所定义的杂环与一个或多个碳环基稠合的环系统(其中附接点在碳环基或杂环上),或其中如上文所定义的杂环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统(其中附接点在杂环上),并且在此类情况下,环成员数继续指示杂环系统中环成员数。除非另外规定,否则杂环基的每一实例独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的杂环基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未经取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是经取代的3-10元杂环基。

[0053] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳香族

环系统,其中每一杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳香族环系统,其中每一杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳香族环系统,其中每一杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0054] 含有一个杂原子的实例性3元杂环基包括(但不限于)氮杂环丙基、环氧乙烷基和环硫乙烷基(thiorenlyl)。含有一个杂原子的实例性4元杂环基包括(但不限于)氮杂环丁基、氧杂环丁基和硫杂环丁基(thietanylyl)。含有一个杂原子的实例性5元杂环基包括(但不限于)四氢咪喃基、二氢咪喃基、四氢苯硫基、二氢苯硫基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的实例性5元杂环基包括(但不限于)二氧戊环基(dioxolanylyl)、氧硫杂环戊基(oxasulfuranylyl)、二硫杂环戊基(disulfuranylyl)和噁唑烷-2-酮(oxazolidin-2-one)。含有三个杂原子的实例性5元杂环基包括(但不限于)三氮杂唑啉基(triazolinyl)、氧杂二氮唑啉基(oxadiazolinyl)和硫杂二氮唑啉基(thiadiazolinyl)。含有一个杂原子的实例性6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基和噻烷基(thianlyl)。含有两个杂原子的实例性6元杂环基包括(但不限于)哌嗪基、吗啉基、二噻烷基和二噁烷基。含有两个杂原子的实例性6元杂环基包括(但不限于)三嗪基(triazinanylyl)。含有一个杂原子的实例性7元杂环基包括(但不限于)氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的实例性8元杂环基包括(但不限于)氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。稠合到C<sub>6</sub>芳基环的实例性5元杂环基(在本文中也称为5,6-二环杂环)包括(但不限于)二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并咪喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基(benzoxazolinonylyl)等。稠合到芳基环的实例性6元杂环基(在本文中也称为6,6-二环杂环)包括(但不限于)四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0055] “芳基”是指在芳香族环系统中具有6-14个环碳原子和0个杂原子的单环或多环(例如,二环或三环)4n+2芳香族环系统(例如,具有6个、10个或14个于环状阵列中共享的π电子)的基团(“C<sub>6-14</sub>芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“C<sub>6</sub>芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“C<sub>10</sub>芳基”;例如萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“C<sub>14</sub>芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括其中如上文所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系统,其中附接基团或附接点在芳基环上,并且在此类情况下,碳原子数继续指示芳基环系统中的碳原子数。除非另外规定,否则芳基的每一实例独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的芳基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未经取代的C<sub>6-14</sub>芳基。在某些实施方案中,芳基是经取代的C<sub>6-14</sub>芳基。

[0056] “芳基烷基”是如本文所定义的烷基和芳基的亚组,并且是指经任选地经取代芳基取代的任选地经取代烷基。在某些实施方案中,芳烷基是任选地经取代苄基。在某些实施方案中,芳烷基是苄基。在某些实施方案中,芳烷基是任选地经取代苯乙基。在某些实施方案中,芳烷基是苯乙基。

[0057] “杂芳基”是指在芳香族环系统中提供有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环

或二环 $4n+2$ 芳香族环系统(例如,具有6个或10个于环状阵列中共享的 $\pi$ 电子)的基团,其中每一杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,附接点可为碳或氮原子,按化合价所允许。杂芳基二环系统可在一或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系统,其中附接点在杂芳基环上,并且在此类情况下,环成员数继续指示杂芳基环系统中的环成员数。“杂芳基”还包括其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中附接点在芳基或杂芳基环上,并且在此类情况下,环成员数指示稠合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员数。其中一个环不含杂原子的二环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等),附接点可在任一环上,即带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如,5-吡啶基)。

[0058] 在一些实施方案中,杂芳基是在芳香族环系统中提供有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳香族环系统,其中每一杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是在芳香族环系统中提供有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳香族环系统,其中每一杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是在芳香族环系统中提供有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳香族环系统,其中每一杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另外规定,否则杂芳基的每一实例独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的杂芳基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未经取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是经取代的5-14元杂芳基。

[0059] 含有一个杂原子的实例性5元杂芳基包括(但不限于)吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的实例性5元杂芳基包括(但不限于)咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的实例性5元杂芳基包括(但不限于)三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的实例性5元杂芳基包括(但不限于)四唑基。含有一个杂原子的实例性6元杂芳基包括(但不限于)吡啶基。含有两个杂原子的实例性6元杂芳基包括(但不限于)哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的实例性6元杂芳基分别包括(但不限于)三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的实例性7元杂芳基包括(但不限于)吡庚因基(azepinyl)、噁庚因基(oxepinyl)和噻庚因基(thiepinyl)。实例性5,6-二环杂芳基包括(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(benzoisofuranyl)、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基(benzisoxazolyl)、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(indoliziny)和嘌呤基。实例性6,6-二环杂芳基包括(但不限于)萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0060] “杂芳烷基”是如本文所定义的烷基和杂芳基的亚组,并且是指经任选地经取代杂芳基取代的任选地经取代烷基。

[0061] “部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的基团。“部分不饱和”环系统进一步意于涵盖具有多个不饱和位点的环,但并不意于包括如本文所定义的芳香族基团(例如,芳

基或杂芳基)。同样,“饱和”是指不含双键或三键、即含有所有单键的基团。

[0062] 使用后缀亚(-ene)进一步指代为二价桥接基团的如本文所定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,例如,亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚碳环基、亚杂环基、亚芳基和杂亚芳基。

[0063] 如本文所使用,术语“任选地经取代”是指经取代或未经取代的部分。

[0064] 如本文所定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地经取代(例如,“经取代”或“未经取代”的烷基、“经取代”或“未经取代”的烯基、“经取代”或“未经取代”的炔基、“经取代”或“未经取代”的碳环基、“经取代”或“未经取代”的杂环基、“经取代”或“未经取代”的芳基或“经取代”或“未经取代”的杂芳基)。一般来说,术语“经取代”无论其前是否有术语“任选地”均意指至少一个存在于基团(例如,碳或氮原子)上的氢被允许的取代基(例如在取代后产生稳定化合物(例如不会通过例如重排、环化、消除或其它反应自发经历转换的化合物)的取代基)置换。除非另有指示,否则“经取代”基团在基团的一个或多个可取代位置具有取代基,并且在任一给定结构中的一个以上位置经取代时,每一位置的取代基相同或不同。预期术语“经取代”意于包括使用有机化合物的所有允许的取代基、本文所述可形成稳定化合物的任一取代基取代。本发明涵盖任何和所有此类组合以获得稳定化合物。出于本发明的目的,杂原子(例如氮)可具有氢取代基和/或如本文所述的任何合适取代基,其满足杂原子的化合价且可形成稳定部分。

[0065] 实例性碳原子取代基包括(但不限于)卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-ON(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>bb</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>cc</sup>)R<sup>bb</sup>、-SH、-SR<sup>aa</sup>、-SSR<sup>cc</sup>、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-C(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OC(=O)R<sup>aa</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>aa</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-S(=O)R<sup>aa</sup>、-OS(=O)R<sup>aa</sup>、-Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>-C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>aa</sup>、-C(=S)SR<sup>aa</sup>、-SC(=S)SR<sup>aa</sup>、-SC(=O)SR<sup>aa</sup>、-OC(=O)SR<sup>aa</sup>、-SC(=O)OR<sup>aa</sup>、-SC(=O)R<sup>aa</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>、-B(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-B(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-BR<sup>aa</sup>(OR<sup>cc</sup>)、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,其中每一烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地经0个、1个、2个、3个、4个或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0066] 或碳原子上的两个成对氢经基团=O、=S、=NN(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、=NNR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、=NNR<sup>bb</sup>C(=O)OR<sup>aa</sup>、=NNR<sup>bb</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、=NR<sup>bb</sup>或=NOR<sup>cc</sup>置换;

[0067] R<sup>aa</sup>的每一实例独立地选自C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或两个R<sup>aa</sup>基团连结形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每一烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地经0个、1个、2个、3个、4个或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0068] R<sup>bb</sup>的每一实例独立地选自氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N

(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或两个R<sup>bb</sup>基团连结形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每一烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地经0个、1个、2个、3个、4个或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0069] R<sup>cc</sup>的每一实例独立地选自氢、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或两个R<sup>cc</sup>基团连结形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每一烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地经0个、1个、2个、3个、4个或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0070] R<sup>dd</sup>的每一实例独立地选自卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>ee</sup>、-ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>、-SH、-SR<sup>ee</sup>、-SSR<sup>ee</sup>、-C(=O)R<sup>ee</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-OC(=O)R<sup>ee</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-S(=O)R<sup>ee</sup>、-Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>ee</sup>、-C(=S)SR<sup>ee</sup>、-SC(=S)SR<sup>ee</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-10元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10元杂芳基,其中每一烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地经0个、1个、2个、3个、4个或5个R<sup>gg</sup>基团取代,或两个成对R<sup>dd</sup>取代基可连结形成=O或=S;

[0071] R<sup>ee</sup>的每一实例独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、C<sub>6-10</sub>芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中每一烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地经0个、1个、2个、3个、4个或5个R<sup>gg</sup>基团取代;

[0072] R<sup>ff</sup>的每一实例独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-10元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-10元杂芳基,或两个R<sup>ff</sup>基团连结形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每一烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地经0个、1个、2个、3个、4个或5个R<sup>gg</sup>基团取代;并且

[0073] R<sup>gg</sup>的每一实例独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-ON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OC<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(OH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC<sub>1-6</sub>烷基、-SS(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)OC<sub>1-6</sub>烷基、-C(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>烷基、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SOC<sub>1-6</sub>烷基、-Si(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-OSi(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-C(=S)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(=S)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=O)S(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-SC(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-P(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OC<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、C<sub>6-10</sub>芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个成对R<sup>gg</sup>取代基可连结形成=O

或=S;其中X<sup>-</sup>是抗衡离子。

[0074] “抗衡离子”或“阴离子型抗衡离子”是与阳离子型四级氨基缔合以维持静电中性的带负电荷的基团。实例性抗衡离子包括卤化物离子(例如,F<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>)、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、磺酸根离子(例如,甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根等)和羧酸根离子(例如,乙酸根、醋酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、羟乙酸根等)。

[0075] “卤代”或“卤素”是指氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)或碘(碘代,-I)。

[0076] 如本文所使用的“酰基”是指选自由以下组成的群组的部分:-C(=O)R<sup>aa</sup>、-CHO、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>aa</sup>和-C(=S)SR<sup>aa</sup>,其中R<sup>aa</sup>和R<sup>bb</sup>如本文所定义。

[0077] 氮原子可经取代或未经取代,如化合价所允许,并且包括伯氮、仲氮、叔氮和季氮原子。实例性氮原子取代基包括(但不限于)氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或附接到氮原子的两个R<sup>cc</sup>基团连结形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每一烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地经0个、1个、2个、3个、4个或5个R<sup>dd</sup>基团取代,并且其中R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>、R<sup>cc</sup>和R<sup>dd</sup>如上文所定义。

[0078] 在某些实施方案中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基(还称为氨基保护基)。氮保护基包括(但不限于)-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、C<sub>1-10</sub>烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,其中每一烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地经0个、1个、2个、3个、4个或5个R<sup>dd</sup>基团取代,并且其中R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>、R<sup>cc</sup>和R<sup>dd</sup>如本文所定义。氮保护基为本领域所熟知且包括描述于Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中的那些,所述文献通过引用并入本文中。

[0079] 举例来说,氮保护基(例如酰胺基团,例如-C(=O)R<sup>aa</sup>)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'-二硫苄氧基酰氨基)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-乙酰基甲磺酸衍生物、邻-硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0080] 氮保护基例如氨基甲酸酯基团(例如-C(=O)OR<sup>aa</sup>)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-10,10,10,10-四氢噻吨酮基)]甲酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯酰基氨基甲酸(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-甲基乙基酯 (Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙基酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙基酯 (DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基酯 (TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙基酯 (Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基酯 (t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙基酯 (Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙基酯、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-羟基哌啶酯、烷基二硫氨基甲酸酯、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-蒎基甲基酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲基硫代乙酯、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-甲基苯硫基酯 (Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲硫基苯基酯 (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-(二羟基硼基)苄酯、5-苯并异~~噁~~唑基甲基氨基甲酸酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯 (Troc)、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、S-苄基硫代氨基甲酸酯、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-咪喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁基酯、异烟碱基氨基甲酸酯、氨基甲酸对-(对'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(对-苯基偶氮苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、氨基甲酸苄酯、氨基甲酸对-(苯基偶氮)苄酯、2,4,6-三-叔丁基苯基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵)苄基氨基甲酸酯和2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯。

[0081] 氮保护基例如磺酰胺基团(例如-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>)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)、2,6-二甲氧基-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)、2,2,5,7,8-五甲基色原烷-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(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、三氟甲基磺酰胺和苯酰基磺酰胺。

[0082] 其它氮保护基包括(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-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-~~噁~~唑啉-2-酮、N-酞酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(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-经取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-经取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-经取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧-3-吡咯啉-3-基)胺、四级铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚基胺(N-5-dibenzosuberylamine)、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-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对-甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对-硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基二取代硼酸衍生物、N-[苯基(戊酰基铬-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、二苯基磷酰胺(Dpp)(diphenylphosphinamide)、二甲基硫代磷酰胺(Mpt)、二苯基硫代磷酰胺(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、苯次磺酰胺、邻-硝基苯次磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯次磺酰胺、五氯苯次磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯次磺酰胺、三苯基甲基次磺酰胺和3-硝基吡啶次磺酰胺(Npys)。

[0083] 在某些实施方案中,存在于氧原子上的取代基是氧保护基(还称为羟基保护基)。氧保护基包括(但不限于) $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ,其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 和 $R^{cc}$ 如本文所定义。氧保护基为本领域所熟知且包括描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999中的那些,所述文献通过引用并入本文中。

[0084] 实例性氧保护基包括(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(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、硅烷氧基甲基、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-甲桥苯并呋喃-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-卤代苄基、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-吡啶甲基N-氧桥、二苯基甲基、对,对'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚烯酮基(5-dibenzosuberyl)、三苯基甲基、 $\alpha$ -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'-溴苯酰氧基苯基)二苯基甲基、4,4',

4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰基亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧基(levulinoyloxy)苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)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'-苈基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧)蒎基、1,3-b苯并二硫杂环戊-2-基(1,3-benzodisulfuran-2-yl)、苯并异噻唑基S,S-二氧桥、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)、二甲基叔己基甲硅烷基(dimethylthexylsilyl)、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-氧戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫)戊酸酯(乙酰丙酰二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、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(2,4,6-trimethylbenzoate, (mesitoate)、烷基甲基碳酸酯、9-苈基甲基碳酸酯(Fmoc)、烷基乙基碳酸酯、碳酸叔丁酯(BOC)、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷~~基~~基)乙基碳酸酯(Peoc)、烷基异丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯、烷基烯丙基碳酸酯、烷基对-硝基苯基碳酸酯、烷基苄基碳酸酯、烷基对-甲氧基苄基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻-硝基苄基碳酸酯、烷基对-硝基苄基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 $\alpha$ -萘酸酯、硝酸酯、烷基N,N',N'-四甲基二氨基磷酸酯、烷基N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫磷基(dimethylphosphinothioyl)、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲基磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0085] 在某些实施方案中,存在于硫原子上的取代基是硫保护基(还称为硫醇保护基)。硫保护基包括但不限于 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ,其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 和 $R^{cc}$ 如本文所定义。硫保护基为本领域所熟知且包括描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene和P.G.M. Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999中的那些, 所述文献通过引用并入本文中。

[0086] 这些和其它实例性取代基更详细描述于具体实施方式、附图、实施例和权利要求书中。本发明并不意于以任何方式受限于取代基的上述实例性列表。

[0087] 其它定义

[0088] 以下定义是本申请通篇中所使用的更一般性术语:

[0089] 如本文所使用, 术语“药学上可接受的盐”是指那些在合理医学判断范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而不会产生过度毒性、刺激、过敏反应等且与合理的效益/风

险比相称的盐。药学上可接受的盐为本领域所熟知。例如, Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中详细地描述药学上可接受的盐, 所述文献通过引用并入本文中。本发明化合物的药学上可接受的盐包括那些衍生自合适无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域已知的其它方法(例如离子交换)形成的盐。其它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、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、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。衍生自合适碱的盐包括碱金属盐、碱土金属、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。在合适时, 其它药学上可接受的盐包括使用诸如以下抗衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子: 卤化物离子、氢氧化物离子、羧酸根离子、硫酸根离子、磷酸根离子、硝酸根离子、低碳烷基磺酸根离子和芳基磺酸根离子。

[0090] 术语“溶剂合物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂缔合的化合物形式。此物理缔合可包括氢键结。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、二乙醚等。式(I)-(III)的化合物可例如以结晶形式制备, 并且可经溶剂化。合适溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物, 并且进一步包括化学计量溶剂合物和非化学计量溶剂合物二者。在某些情况下, 例如, 在一种或多种溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时, 溶剂合物将能够分离。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离溶剂合物二者。代表性溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0091] 术语“水合物”是指与水缔合的化合物。通常, 含于化合物的水合物中的水分子数与水合物中的化合物分子数呈确定比率。因此, 化合物的水合物可由例如通式 $R \cdot x H_2O$ 表示, 其中R是化合物, 并且x是大于0的数值。给定化合物可形成一种以上类型的水合物, 包括例如单水合物(x为1)、低水合物(x是大于0且小于1的数值, 例如半水合物( $R \cdot 0.5H_2O$ ))和多水合物(x是大于1的数值, 例如二水合物( $R \cdot 2H_2O$ )和六水合物( $R \cdot 6H_2O$ ))。

[0092] 如本文所使用, 术语“互变异构体”包括两种或更多种源自氢原子的至少一种形式迁移和至少一种化合价变化(例如, 单键到双键、三键到双键或反之亦然)的可互变形式。互变异构体的确切比率取决于若干因素, 包括温度、溶剂和pH。互变异构化(即, 提供互变异构体对的反应)可由酸或碱来催化。实例性互变异构化包括酮到烯醇; 酰胺到酰亚胺; 内酰胺到内酰亚胺; 烯胺到亚胺; 和烯胺到(不同)烯胺互变异构化。

[0093] 还应理解, 具有相同分子式但性质或其原子的键结序列或其原子的空间排列不同的化合物称为“异构体”。其原子的空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。

[0094] 不为彼此的镜像的立体异构体称为“非对映异构体”, 并且为彼此的不可折叠镜像的那些称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心(例如其键结到四个不同基团)时, 则可能存在对映异构体对。对映异构体的特征可在于其不对称中心的绝对构型且由Cahn和Prelog的R和S排序规则或由分子旋转偏振光平面的方式来描述并称为右旋或左旋(即, 分

别称为(+)-或(-)异构物)。手性化合物可以个别对映异构体或其混合物形式存在。含有等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0095] 术语“多晶型物”是指呈特定晶体堆积排列的化合物(或其盐、水合物或溶剂合物)的结晶形式。所有多晶型物均具有相同的元素组成。不同结晶形式通常具有不同的X射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电性质、稳定性和/或溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其它因素可使一种晶体形式成为主要形式。可通过在不同条件下结晶来制备化合物的各种多晶型物。

[0096] 术语“前药”是指具有可裂解基团且通过溶剂分解或在生理学条件下变成在体内在药学上有活性的式(I)-(III)的化合物的化合物,包括式(I)的化合物的衍生物。此类实例包括(但不限于)胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本发明化合物的其它衍生物的酸和酸衍生物形式均具有活性,但其酸敏感形式通常提供在哺乳动物生物体中溶解度、组织相容性或延迟释放的优点(参见Bundgard, Design of Prodrugs, 第7-9页、第21-24页, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括本领域实践者所熟知的酸衍生物,例如通过母体酸与合适醇的反应制备的酯、或通过母体酸化合物与经取代或未经取代的胺的反应制备的酰胺、或酸酐、或混合酸酐。衍生自本发明化合物的酸性侧基的简单脂肪族或芳香族酯、酰胺和酸酐是具体前药。在一些情况下,需要制备双酯型前药,例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧)烷基酯。在某些情况下,式(I)-(III)的化合物的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基酯、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基酯、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基酯、芳基酯、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>经取代芳基酯和C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>芳基烷基酯可为优选的。

[0097] 预期所给药“个体”包括(但不限于)人类(即任何年龄组的男性或女性,例如儿科个体(例如婴儿、儿童、青少年)或成人个体(例如,年轻成人、中年成人或年长成人))和/或其它非人类动物,例如哺乳动物(例如灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴);商业相关的哺乳动物,例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗)和鸟类(例如商业相关的鸟类,例如鸡、鸭、鹅和/或火鸡)。在某些实施方案中,动物是哺乳动物。动物可为雄性或雌性且处在任何发育阶段。非人类动物可为转基因动物。

[0098] 如本文所使用,术语“给药/施用”是指植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其它方式引入本发明化合物或其药物组合物。

[0099] 如本文所使用,术语“治疗”是指逆转、减轻、延迟本文所述“病理性病况”(例如,疾病、病症或病况或其一种或多种体征或症状)的发作或抑制其进展。在一些实施方案中,治疗可在已出现或已观察到一种或多种体征或症状后施用。在其它实施方案中,治疗可在疾病或病况的体征或症状不存在下施用。例如,治疗可在症状发作之前施用至易感个体(例如,根据症状史和/或根据遗传或其它易感因素)。治疗还可在症状消退后继续,例如以延迟或预防复发。

[0100] 如本文所使用,术语“病况”、“疾病”和“病症”可互换使用。

[0101] 式(I)-(III)的化合物的“有效量”是指足以引发所需生物反应、即治疗病况的量。如本领域的技术人员应了解,式(I)-(III)的化合物的有效量可根据诸如以下等因素而变化:所需生物终点、化合物的药代动力学、所治疗病况、给药模式以及个体的年龄和健康状况。有效量涵盖治疗性和预防性治疗。例如,在治疗癌症中,本发明化合物的有效量可减轻肿瘤负荷或停止肿瘤的生长或扩散。在治疗黄斑变性中,本发明化合物的有效量可改善视力、降低视觉损失的风险或防止中心视觉损失恶化。

[0102] 式(I)-(III)的化合物“治疗有效量”是足以在治疗病况中提供治疗益处或足以延迟或最小化一种或多种与所述病况相关的症状的量。化合物的治疗有效量意指单独或与其它疗法组合的治疗剂在治疗病况中提供治疗益处的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体治疗、减轻或避免病况的症状或原因或增强另一治疗剂的治疗功效的量。

[0103] 式(I)-(III)的化合物的“预防有效量”是足以预防病况或与所述病况相关的一种或多种症状或防止其复发的量。化合物的预防有效量意指单独或与其它药剂组合的治疗剂在预防病况中提供预防益处的量。术语“预防有效量”可涵盖改善总体预防或增强另一预防剂的预防功效的量。

[0104] “增生性疾病”是指因细胞繁殖引起的异常生长或扩大所致出现的疾病(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。增生性疾病可能与以下各项相关: 1) 通常休眠细胞的病理性增生; 2) 细胞从其正常位置的病理性迁移(例如, 赘瘤细胞的转移); 3) 蛋白水解酶(例如基质金属蛋白酶(例如, 胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶))的病理性表达; 或4) 如增生性视网膜病变和肿瘤转移中的病理性血管发生。实例性增生性疾病包括癌症(即“恶性赘瘤”)、良性赘瘤、血管发生或与血管发生相关的疾病、炎症性疾病、自身炎症性疾病和自身免疫性疾病。

[0105] 术语“赘瘤”和“肿瘤”在本文中可互换使用且是指异常组织团块, 其中团块的生长超过正常组织的生长且与其不协调。赘瘤或肿瘤可为“良性”或“恶性”, 此取决于以下特征: 细胞分化的程度(包括形态和功能)、生长速率、局部浸润和转移。“良性赘瘤”通常高度分化, 具有特异地比恶性赘瘤缓慢的生长, 并且仍定位到原始位点。另外, 良性赘瘤不具有渗入、侵入或转移到远距离位点的能力。实例性良性赘瘤包括(但不限于)脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂漏性角化症、雀斑痣和皮脂腺增生。在一些情况下, 某些“良性”肿瘤后来可引起恶性赘瘤, 此可能归因于肿瘤的赘瘤细胞亚群中的其它遗传变化, 并且这些肿瘤称为“前期恶性赘瘤”。前期恶性赘瘤的实例是畸胎瘤。相比之下, “恶性赘瘤”通常为低分化(间变)且具有特异地快速生长伴随有渐进性渗入、浸润和破坏周围组织。另外, 恶性赘瘤通常具有转移到远距离位点的能力。

[0106] 术语“转移”或“转移性”是指癌性细胞自原发性或原始肿瘤扩散或迁移到另一器官或组织, 并且通常可通过存在“继发性肿瘤”或“继代细胞团块”来鉴别, 所述“继发性肿瘤”或“继代细胞团块”具有原发性或原始肿瘤的组织类型, 而非其中继发性(转移性)肿瘤所位于的器官或组织的组织类型。例如, 认为已迁移到骨的前列腺癌为转移的前列腺癌且包括骨组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0107] 如本文所使用, 术语“癌症”是指恶性赘瘤(Stedman's Medical Dictionary, 第25版; Hensyl编辑; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990)。实例性癌症包括(但不限于)听神经瘤; 腺癌; 肾上腺癌; 直肠癌; 血管肉瘤(angiosarcoma)(例如, 淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤(hemangiosarcoma)); 阑尾癌; 良性单克隆丙种球蛋白病; 胆管癌(例如, 胆管上皮癌); 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、胶质母细胞瘤、胶质瘤(例如, 星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、髓母细胞瘤); 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、结肠直肠癌); 结缔组织癌; 上皮癌; 室管膜瘤; 内皮肉瘤(例如, 卡波西氏肉瘤、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、巴雷特氏腺癌);尤文肉瘤;眼癌(例如,眼内黑素瘤、视网膜母细胞瘤);家族性嗜伊红细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如,胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、喉癌(例如,喉头癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));造血系统癌症(例如白血病,例如急性淋巴细胞性白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL));淋巴瘤,例如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞NHL,例如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤)、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,粘液相关淋巴组织(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、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(即瓦氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia))、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;和T细胞NHL,例如前体T-淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、周围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、塞扎里综合征)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结节外自然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);如上文所述一种或多种白血病/淋巴瘤的混合;和多发性骨髓瘤(MM)、重链疾病(例如, $\alpha$ 链疾病、 $\gamma$ 链疾病、 $\mu$ 链疾病);血管母细胞瘤;下咽癌;炎症性肌纤维母细胞瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如,肾母细胞瘤,还称为威尔姆氏肿瘤、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞瘤);肺癌(例如,支气管原癌、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);肌癌;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)、特发性骨髓外化生(AMM,还称为骨髓纤维化(MF))、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、高嗜酸粒细胞综合征(HES));神经细胞瘤;神经纤维瘤(例如,1型或2型神经纤维瘤病(NF)、神经鞘瘤病);神经内分泌癌(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌肿瘤);骨肉瘤(例如,骨癌);卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰脏癌(例如,胰脏腺癌、导管内乳头状粘液性赘瘤(IPMN)、胰岛细胞肿瘤);阴茎癌(例如,阴茎和阴囊佩吉特氏病);松果体瘤;原始神经外胚瘤(PNT);浆细胞瘤;副赘瘤综合征;上皮内赘瘤;前列腺癌(例如,前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;唾腺癌;皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑素瘤、基底细胞癌(BCC));小肠癌(small bowel cancer)(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;小肠癌(small intestine cancer);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;和外阴癌(例如,外阴佩吉特氏病)。

[0108] 术语“血管发生”是指新血管的形成和生长。在健康个体的身体中,正常血管发生出现在伤口愈合期间且用于恢复损伤后到组织的血流。身体通过多种方式(例如血管发生刺激性生长因子和血管发生抑制剂)控制血管发生。许多疾病状态(例如癌症、糖尿病、年龄相关的黄斑变性、类风湿性关节炎和银屑病)的特征在于异常(即增加或过度)血管发生。

异常血管发生是指血管发生大于正常身体中的血管发生,尤其成人中与正常血管发生(例如,月经或伤口愈合)不相关的血管发生。异常血管发生可产生供养疾病组织和/或破坏正常组织的新血管,并且在癌症的情况下,新血管可允许肿瘤细胞脱离到血液循环并停留在其它器官中(肿瘤转移)。

[0109] 如本文所使用,“炎症性疾病”是指由炎症引起、源自炎症或导致炎症的疾病。术语“炎症性疾病”还可指引起巨噬细胞、粒细胞和/或T淋巴细胞的扩大反应、从而导致异常组织损害和/或细胞死亡的失调的炎症性反应。炎症性疾病可为急性或慢性炎症性病况且可源自感染或非传染性原因。炎症性疾病包括(但不限于)动脉粥样硬化、动脉硬化、自身免疫性病、多发性硬化、全身性红斑狼疮、风湿性多肌痛(PMR)、痛风性关节炎、退行性关节炎、肌腱炎、滑囊炎、银屑病、囊性纤维化、关节骨炎、类风湿性关节炎、炎症性关节炎、干燥综合征、巨细胞动脉炎、渐进性全身性硬化(硬皮病)、强直性脊柱炎、多肌炎、皮炎、天疱疮、类天疱疮、糖尿病(例如,I型)、重症肌无力、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、古德帕斯彻病、混合性结缔组织疾病、硬化性胆管炎、炎症性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、恶性贫血、炎症性皮肤病、常见间质性肺炎(UIP)、石棉肺、硅肺病、支气管扩张症、铍中毒、滑石病、肺尘症、肉瘤样病、脱屑型间质性肺炎、淋巴间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性变应性肺泡炎、韦格纳肉芽肿和相关形式的血管炎(颞动脉炎和结节性多发性动脉炎)、炎症性皮肤病、肝炎、延迟型超敏反应(例如,毒葛皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑炎、速发型超敏反应、哮喘、花粉症、过敏、急性过敏反应、风湿热、肾小球肾炎、肾盂肾炎、蜂窝织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、缺血(缺血性损伤)、再灌注损伤、同种异体移植排斥、宿主抗移植物排斥、阑尾炎、动脉炎、眼睑炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、牙龈炎、回肠炎、虹膜炎、喉头炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、咽头炎、肋膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口炎、滑膜炎、睾丸炎、扁桃体炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎(vasculitis)、外阴炎、外阴阴道炎、脉管炎(angitis)、慢性支气管炎、骨髓炎、视神经炎、颞动脉炎、横贯性脊髓炎、坏死性筋膜炎和坏死性小肠结肠炎。

[0110] 如本文所使用,“自身免疫性疾病”是指源自个体的身体中抵抗通常存在于身体中的物质和组织的不合适免疫反应的疾病。换句话说,免疫系统将身体的某部分误认为病原体并攻击其自身细胞。此可能限于某些器官(例如,在自身免疫性甲状腺炎中)或涉及不同位置的具体组织(例如,可侵袭肺和肾脏二者的基膜的古德帕斯彻病)。通常使用免疫抑制剂(例如,减少免疫反应的药剂)来治疗自身免疫性疾病。实例性自身免疫性疾病包括(但不限于)肾小球肾炎、古德帕斯特综合征(Goodspature's syndrome)、坏死性血管炎、淋巴结炎、周围结节性动脉炎、全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、全身性红斑狼疮、银屑病、溃疡性结肠炎、全身性硬化、皮炎/多肌炎、抗磷脂抗体综合征、硬皮病、寻常型天疱疮、ANCA相关血管炎(例如,韦格纳肉芽肿、显微镜下多血管炎)、葡萄膜炎、干燥综合征、克罗恩氏病、莱特尔综合征、强直性脊柱炎、莱姆关节炎、格-巴二氏综合征、桥本甲状腺炎和心肌病。

[0111] 术语“自身炎症性疾病”是指与自身免疫性疾病类似但不同的疾病类别。自身炎症

性和自身免疫性疾病共有的常见特征在于两个病症群均源自免疫系统攻击个体自身组织且使炎症加重。在自身炎症性疾病中,个体的固有免疫系统出于未知原因导致炎症。固有免疫系统即使从未遇到个体的自身抗体或抗原仍响应。自身炎症性病症的特征在于导致诸如发热、疹或关节肿胀等症状的较强炎症发作。这些疾病还具有淀粉样变性(一种在生命器官中的血液蛋白质的潜在致命性积累)的风险。自身炎症性疾病包括(但不限于)家族性地中海热(FMF)、新生儿发作性多系统炎症性疾病(NOMID)、肿瘤坏死因子(TNF)受体相关的周期性综合征(TRAPS)、白介素-1受体拮抗剂缺乏症(DIRA)和白塞病。

[0112] 术语“生物样品”是指任何样品,包括组织样品(例如组织切片和组织穿刺活检);细胞样品(例如,细胞学涂片(例如巴氏涂片或血液涂片)或通过显微切割获得的细胞样品);完整生物体的样品(例如酵母或细菌的样品);或细胞部分、碎片或细胞器(例如通过裂解细胞并通过离心或其它方式分离其组分获得)。生物样品的其它实例包括血液、血清、尿、精液、粪便物、脑脊髓液、间隙液、粘液、泪液、汗液、脓、活检组织(例如,通过手术活检或穿刺活检获得)、乳头抽出物、乳液、阴道液、唾液、拭子(例如口腔粘膜拭子)或含有衍生自第一生物样品的生物分子的任何材料。生物样品还包括那些转基因生物样品,例如转基因卵母细胞、精细胞、胚泡、胚胎、胎儿、供体细胞或细胞核。

[0113] “蛋白质”或“肽”包含通过肽键连接在一起的氨基酸残基的聚合物。如本文所使用,该术语是指任何大小、结构或功能的蛋白质、多肽和肽。通常,蛋白质的长度为至少三个氨基酸。蛋白质可指个别蛋白质或蛋白质的集合。本发明蛋白质优选地仅含有天然氨基酸,尽管可选择采用业内已知的非天然氨基酸(即在自然界中不存在但可纳入多肽链中的化合物)和/或氨基酸类似物。而且,本发明蛋白质中的一个或多个氨基酸可例如通过添加化学实体进行修饰,所述化学实体为例如碳水化合物基团、羟基、磷酸基团、法呢基、异法呢基、脂肪酸基团、用于偶联或官能化的连接体或其它修饰。蛋白质还可为单一分子或可为多分子复合物。蛋白质可为天然蛋白质或肽的片段。蛋白质可为天然的、重组的或合成的或这些形式的任一组合。

[0114] 术语“激酶”是指催化磷酸基团添加到蛋白质残基的任何酶。例如,丝氨酸激酶催化磷酸基团添加到蛋白质的丝氨酸残基。

[0115] 术语“眼部疾病”或“眼部病症”是指任何眼疾病和/或病症。例如,眼部疾病可为眼睑、泪系统和眼眶的病症、结膜病症、巩膜、角膜、虹膜和睫状体的病症、脉络膜和视网膜的病症、青光眼、视神经和视通路的病症或眼部肌肉的病症。另外,眼部疾病还可指损伤、手术或激光治疗后的不适。眼疾病和病症包括(但不限于)黄斑变性、干眼综合征、葡萄膜炎、过敏性结膜炎、青光眼和(眼的)酒渣鼻。干眼综合征(DES,也称为干燥性角结膜炎(KCS)、干性角膜炎、舍格伦综合征或干眼病)是常见于人类和一些动物中的因眼泪产生减少或泪膜蒸发增加引起的眼疾病。葡萄膜炎或虹膜睫状体炎是指眼中层(“葡萄膜”)的炎症且在通常使用中可指涉及眼内部的任何炎症性过程。过敏性结膜炎是因过敏所致的结膜(覆盖眼白部分的膜)炎症。青光眼是指侵袭视神经且涉及特有模式的视网膜神经节细胞损失的一组疾病,即一种类型的视神经病变。眼内压升高是罹患青光眼的重要风险因子(高于22mmHg或2.9kPa),并且炎症性过程(例如,葡萄膜炎)可导致此眼内压升高。酒渣鼻是特征在于面部红斑的慢性炎症性病况,但其可侵袭眼。

[0116] 术语“黄斑变性”、“年龄相关的黄斑变性”、“干性AMD”和“中心地图样萎缩”在本文

中可互换使用。这些术语是指因感觉神经性视网膜下方的视网膜色素上皮层萎缩所致的疾病,其因损失视网膜中心部分中的光感受器(视杆细胞和视锥细胞)而导致视觉损失。

[0117] 术语“VEGF”与血管内皮生长因子在本文中可互换使用。VEGF包括(但不限于)VEGF相关蛋白质,例如胎盘生长因子(P1GF)、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和VEGF-F。术语VEGF还涵盖来自源自单一8外显子VEGF基因的mRNA的可变剪接的两个家族的多种蛋白质。两个不同家族根据其末端外显子(外显子8)剪接位点-近端剪接位点(表示为VEGF<sub>xxx</sub>)或远端剪接位点(VEGF<sub>xxx</sub>b)来提到。另外,外显子6和7的可变剪接改变其肝素结合亲和力和氨基酸数(在人类中:VEGF<sub>121</sub>、VEGF<sub>121b</sub>、VEGF<sub>145</sub>、VEGF<sub>165</sub>、VEGF<sub>165b</sub>、VEGF<sub>189</sub>、VEGF<sub>206</sub>;这些蛋白质的啮齿类动物同源体少含一个氨基酸)。这些结构域对于VEGF剪接变体具有重要的功能结果,这是因为末端(外显子8)剪接位点决定蛋白质是促血管发生(近端剪接位点,在血管发生期间表达)还是抗血管发生(远端剪接位点,在正常组织中表达)。另外,包括或不包括外显子6和7介导与细胞表面上的类肝素硫酸蛋白聚糖(HSPG)和神经菌毛素共受体的相互作用,从而增强其结合并激活VEGF受体(VEGFR)的能力。术语“VEGF”还涵盖VEGF受体。存在三种主要的VEGFR亚型,编号为1、2和3。而且,其可为膜结合(mbVEGFR)或可溶性(sVEGFR)的,此取决于可变剪接。

[0118] 术语“粒子”是指可为单一元素、无机材料、有机材料或其混合物的物质的小物体、片段或部分。粒子的实例包括聚合物粒子、单乳液粒子、复乳液粒子、团聚体、脂质体、微粒子、纳米粒子、宏观粒子、小丸、晶体(例如,化合物或活性药剂的结晶形式)、聚集物、复合物、粉碎的、研磨的或以其它方式破裂的基质和交联蛋白质或多糖粒子,其中的每一均具有约小于约1mm且至少1nm的平均特征尺寸,其中粒子的特征尺寸或“临界尺寸”是粒子的最小横截面尺寸。粒子可由单一物质或多种物质构成。在某些实施方案中,粒子不为病毒粒子。在其它实施方案中,粒子不为脂质体。在某些实施方案中,粒子不为胶束。在某些实施方案中,粒子实质上全部为固体。在某些实施方案中,粒子为纳米粒子。在某些实施方案中,粒子为微粒子。

[0119] 术语“纳米粒子”是指特征尺寸小于约1微米且至少为约1纳米的粒子,其中粒子的特征尺寸是粒子的最小横截面尺寸。结晶纳米粒子称为“纳米晶体”。

[0120] 术语“微粒子”是指特征尺寸小于约1毫米且至少为约1微米的粒子,其中粒子的特征尺寸是粒子的最小横截面尺寸。

[0121] 术语“纳米结构”是指具有尺寸小于约1000nm(例如小于约300nm、小于约200nm、小于约100nm或小于约50nm)的至少一个区域或特征维度的结构。通常,所述区域或特征维度将沿所述结构的最小轴。此类结构的实例包括纳米线、纳米杆、纳米管、分支纳米晶体、纳米四脚体、三脚体、两脚体、纳米晶体、纳米点、量子点、纳米粒子、分支四脚体(例如,无机树枝状聚合物)等。纳米结构的材料性质可为实质上均质的,或在某些实施方案中可为异质的(例如异质结构)。纳米结构可为例如实质上结晶、实质上单晶、多晶、非晶型或其组合。在一个方面中,纳米结构的三个维度中的每一者的尺寸均小于约1000nm,例如或甚至小于约300nm、小于约200nm、小于约100nm或小于约50nm。纳米结构可包含一个或多个表面配体(例如,表面活性剂)。

[0122] 术语“结晶”或“实质上结晶”在用于纳米结构时是指纳米结构沿所述结构的一个或多个维度通常展现长范围有序的事实。本领域的技术人员应理解,术语“长范围有序”将

取决于特定纳米结构的绝对大小,这是因为单一晶体的有序无法延伸超过晶体的边界。在此情况下,“长范围有序”将意指沿纳米结构的至少大多数维度的实质顺序。在一些情况下,纳米结构可带有氧化物或其它涂层,或可由核心和至少一个外壳组成。在此类情况下,应了解所述氧化物、外壳或其它涂层无需展现此类有序(例如其可为非晶型、多晶或其它形式)。在此类情况下,片语“结晶”、“实质上结晶”、“实质上单晶”或“单晶”是指纳米结构的中心核心(不包含涂层或外壳)。如本文所使用,术语“结晶”或“实质上结晶”还意于涵盖包含多种缺陷、堆垛层错、原子取代等的结构,只要所述结构展现实质长范围有序即可(例如,沿纳米结构或其核心的至少一个轴长度的至少约80%的有序)。另外,应了解核心与纳米结构外部之间的界面或核心与毗邻外壳之间的界面或外壳与另一毗邻外壳之间的界面可含有非结晶区域,并且甚至可为非晶型。此并不防止纳米结构结晶或实质上结晶,如本文所定义。术语“单晶”在用于纳米结构时指示纳米结构为实质上结晶且实质上包含单一晶体。在用于包含核心和一个或多个外壳的纳米结构异质结构时,“单晶”指示所述核心为实质上结晶且实质上包含单一晶体。在不用于纳米结构时,术语“单晶”指示实质上由实质上相同大小和定向的单一微晶构成的材料。

[0123] “纳米晶体”是实质上为单晶的纳米结构。因此,纳米晶体具有尺寸小于约1000nm(例如,小于约300nm、小于约200nm、小于约100nm或小于约50nm)的至少一个区域或特征维度。通常,所述区域或特征维度将沿所述结构的最小轴。此类结构的实例包括纳米线、纳米杆、纳米管、分支纳米线、纳米四脚体、纳米三脚体、纳米两脚体、纳米晶体、纳米点、量子点、纳米粒子、纳米带等。纳米结构的材料性质可为实质上均质的,或在某些实施方案中可为异质的(例如异质结构)。任选地,纳米晶体可包含一个或多个表面配体(例如,表面活性剂)。纳米晶体的结构任选地是实质上单一的晶体(“单一晶体纳米结构”或“单晶纳米结构”)。尽管可从基本上任何方便的一种或多种材料制造用于本发明中的纳米结构,但纳米结构优选地从无机材料(例如,无机导电材料或半导体材料)制备。导电或半导体纳米结构通常展示1维量子限制,例如电子通常可仅沿所述结构的一个维度传播。纳米晶体的材料性质可为实质上均质的,或在某些实施方案中可为异质的(例如异质结构)。术语“纳米晶体”意于涵盖包含多种缺陷、堆垛层错、原子取代等的实质上单晶纳米结构,以及不含此类缺陷、层错或取代的实质上单晶纳米结构。在包含核心和一个或多个外壳的纳米晶体异质结构的情况下,所述纳米晶体的核心通常实质上为单晶,但外壳无需实质上为单晶。所述纳米晶体可从基本上任何方便的一种或多种材料制造。

[0124] 术语“多晶”是指由不同大小和定向的许多微晶构成的材料。在用于纳米结构时,术语“多晶”是指不为单晶的结晶纳米结构。

[0125] “生物相容性”材料是指当插入或注射到个体中时通常不引起不良反应的材料。不良反应包括通过个体的免疫系统、例如通过T细胞介导的反应引起的明显炎症和/或急性材料排斥。业内公认“生物相容性”是相对术语,并且即使对与个体的活组织高度相容的材料仍预期一定程度的免疫反应。然而,如本文所使用,“生物相容性”是指免疫系统的至少一部分对材料的急性排斥,即个体中缺乏生物相容性(即为非生物相容性)的材料引起个体中足够严重的免疫反应,使得无法充分控制免疫系统对所述材料的排斥,并且所述排斥的程度通常使得必须从个体移除所述材料以使个体呈现与将非生物相容性材料引入个体之前一样好的状态。确定材料生物相容性的一项测试是使材料在活外暴露于细胞(例如,成纤维细

胞或上皮细胞)；如果所述材料在中等浓度下(例如，在约50微克/10<sup>6</sup>个细胞的浓度下)不引起显著细胞死亡，则认为其具有生物相容性。在某些实施方案中，即使被吞噬或以其它方式被细胞吸收，如果小于约20%的细胞死亡那么不存在显著细胞死亡。在一些实施方案中，如果使材料与细胞在体外接触产生小于20%的细胞死亡且如果在体内施用材料不会引起不需要的炎症或其它不良反应，那么所述材料是生物相容的。在某些实施方案中，生物相容性材料为生物可降解的。生物相容性材料的非限制性实例是生物相容性聚合物(包括生物相容性共聚物)。

[0126] “生物可降解”材料是指在生理学环境内、例如在身体内或在引入细胞时能够以化学方式和/或生物方式(例如，通过水解或酶活性)降解的材料。例如，材料可为在暴露于水(例如，在个体内)时自发水解和/或在暴露于热(例如，在约37℃的温度下)时可降解的材料。材料降解可以不同速率进行，此取决于所使用的材料。例如，材料的半衰期(50%的材料降解成较小组分时的时间)可为数天、数周、数月或数年。材料可例如通过酶活性或细胞机器、例如通过暴露于溶菌酶进行生物降解。在一些实施方案中，材料可分解成细胞可再利用或处理而对细胞无显著毒性作用(例如，当在体外将组分添加到细胞中时，杀死小于约20%的细胞)的较小组分。生物可降解材料的非限制性实例为生物可降解聚合物(包括生物可降解共聚物)。生物可降解聚合物的实例包括(但不限于)聚(乙二醇)-聚(环氧丙烷)-聚(乙二醇)三嵌段共聚物、聚(乙烯醇)(PVA)、聚(丙交酯)(或聚(乳酸))、聚(乙交酯)(或聚(羟乙酸))、聚(原酸酯)、聚(己内酯)、聚赖氨酸、聚(乙烯亚胺)、聚(丙烯酸)、聚(氨基甲酸酯)、聚(酸酐)、聚(酯)、聚(三亚甲基碳酸酯)、聚(乙烯亚胺)、聚(丙烯酸)、聚氨酯、聚(β氨基酯)和其共聚物(例如，聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA))。

[0127] 如本文所使用，术语“药物组合物”和“制剂”可互换使用。

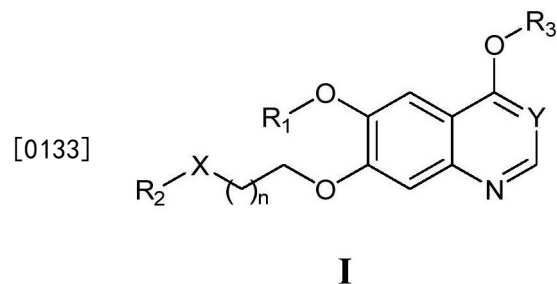
[0128] 如本文所使用，术语“药剂”和“药物”可互换使用。

[0129] 本发明的某些实施方案的详细说明

[0130] 本发明提供式(I)-(III)的化合物。本发明还提供使用式(I)-(III)的化合物治疗增生性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、自身炎症性疾病和代谢疾病的方法。本发明进一步提供使用式(I)-(III)的化合物作为治疗剂例如治疗和/或预防与生长因子活性或血管发生相关的疾病的方法。在某些实施方案中，所治疗的疾病是增生性疾病。实例性增生性疾病包括(但不限于)癌症、良性赘瘤、与血管发生相关的疾病、炎症性疾病、自身炎症性疾病和自身免疫性疾病。在某些实施方案中，疾病是眼部疾病。实例性眼部疾病包括(但不限于)黄斑变性、干眼综合征、葡萄膜炎、过敏性结膜炎、青光眼和酒渣鼻。

[0131] 化合物

[0132] 如上文所概述，本文提供式(I)-(III)的化合物。在某些实施方案中，本发明提供式(I)的化合物：



[0134] 和其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物和前药,其中:

[0135]  $R_1$ 独立地是氢或任选地经取代 $C_{1-6}$ 烷基;

[0136]  $R_2$ 是任选地经取代碳环基、任选地经取代杂环基、任选地经取代芳基或任选地经取代杂芳基;

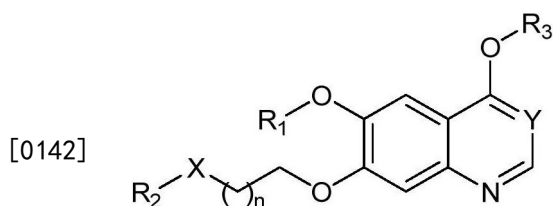
[0137]  $R_3$ 是任选地经取代烷基、任选地经取代芳基、任选地经取代杂芳基、任选地经取代杂环基、任选地经取代杂环基烷基、任选地经取代杂芳烷基;

[0138] X是键、-O-、-S-、-NR<sup>A1</sup>-、-C(=O)-或支链或非支链的任选地经取代 $C_{1-6}$ 亚烷基,其中 $R^{A1}$ 独立地是氢、任选地经取代酰基、任选地经取代烷基或氮保护基;

[0139] Y是N或CH;并且

[0140] n是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0141] 在某些实施方案中,本发明提供式(I)的化合物:



### I

[0143] 和其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物和前药,其中 $R_2$ 是氢,X是键,n是0,并且

[0144]  $R_1$ 独立地是氢或任选地经取代 $C_{1-6}$ 烷基;

[0145]  $R_2$ 是氢;

[0146]  $R_3$ 是任选地经取代烷基、任选地经取代芳基、任选地经取代杂芳基、任选地经取代杂环基、任选地经取代杂环基烷基、任选地经取代杂芳烷基;

[0147] X是键;

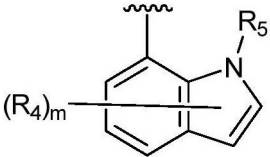
[0148] Y是N或CH;并且

[0149] n是0。

[0150] 如上文所概述, $R_3$ 是任选地经取代烷基、任选地经取代芳基、任选地经取代杂芳基、任选地经取代杂环基、任选地经取代杂环基烷基、任选地经取代杂芳烷基。在某些实施方案中, $R_3$ 是未经取代的甲基。在某些实施方案中, $R_3$ 是经取代甲基。在某些实施方案中, $R_3$ 是未经取代的乙基。在某些实施方案中, $R_3$ 是经取代乙基。在某些实施方案中, $R_3$ 是任选地经取代丙基。在某些实施方案中, $R_3$ 是经取代正丙基。在某些实施方案中, $R_3$ 是未经取代的正丙基。在某些实施方案中, $R_3$ 是经取代异丙基。在某些实施方案中, $R_3$ 是未经取代的异丙基。

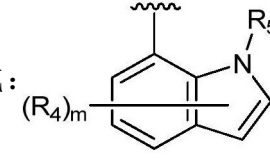
[0151] 在某些实施方案中, $R_3$ 是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代杂芳基。在某些实施方案中, $R_3$ 是任选地经取代单环杂芳基。在某些实施方案中, $R_3$ 是任选地经取代二环杂芳基。

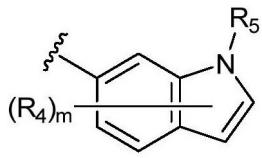
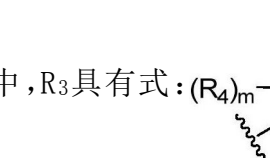
[0152] 在某些实施方案中, $R_3$ 是与一个或多个碳环、杂环、芳基或杂芳基稠合的杂芳基环。在某些实施方案中, $R_3$ 是二环杂芳基环。在某些实施方案中, $R_3$ 是与芳基环稠合的单环杂

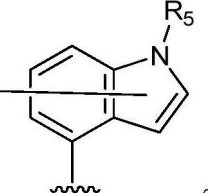
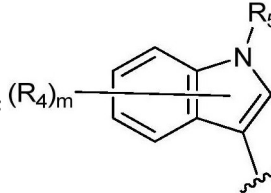
芳基环。在某些实施方案中,  $R_3$  具有式:  其中  $R^4$  的每一实例独立地是氢、

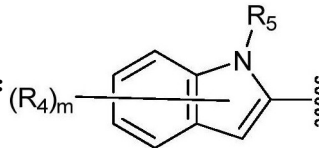
卤素、任选地经取代烷基、任选地经取代碳环基、任选地经取代杂环基、任选地经取代芳基、任选地经取代杂芳基、 $-OR^{4A}$ 、 $-N(R^{4A})_2$ 、 $-SR^{4A}$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)N(R^{4A})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{4A})_3^+X^-$ , 其中  $X^-$  是抗衡离子、 $-OC(=O)R^{4A}$  或  $-OC(=O)OR^{4A}$ , 或两个  $R^4$  基团连结形成任选地经取代碳环、任选地经取代杂环、任选地经取代芳基或任选地经取代杂芳基环; 其中  $R^{4A}$  在每次出现时独立地是氢、任选地经取代酰基、任选地经取代烷基、任选地经取代烯基、任选地经取代炔基、任选地经取代碳环基、任选地经取代杂环基、任选地经取代芳基、任选地经取代杂芳基、氮保护基(当附接到氮原子时)或氧保护基(当附接到氧原子时)或硫保护基(当附接到硫原子时), 或两个  $R^{4A}$  基团连结形成任选地经取代杂环;  $R^5$  独立地是氢、任选地经取代酰基、任选地经取代烷基、任选地经取代烯基、任选地经取代炔基、任选地经取代碳环基、任选地经取代杂环基、任选地经取代芳基、任选地经取代杂芳基或氮保护基; 并且  $m$  是 0、1、2、3、4 或 5。

[0153] 在某些实施方案中,  $m$  是 0。在某些实施方案中,  $m$  是 1。在某些实施方案中,  $m$  是 2。在某些实施方案中,  $m$  是 3。在某些实施方案中,  $m$  是 4。在某些实施方案中,  $m$  是 5。

[0154] 在某些实施方案中,  $R_3$  具有式:  在某些实施方案中,  $R_3$  具有式:

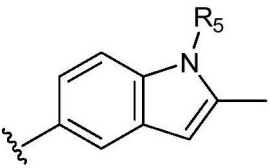
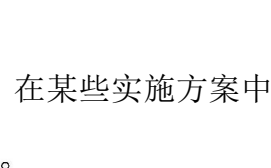
 在某些实施方案中,  $R_3$  具有式:  在某些实施方案

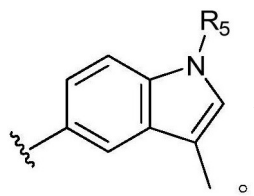
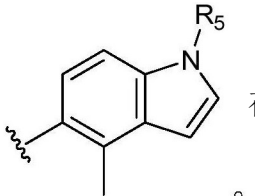
中,  $R_3$  具有式:  在某些实施方案中,  $R_3$  具有式:  在

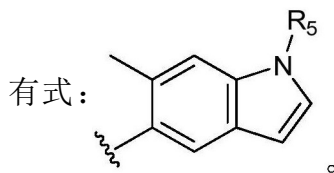
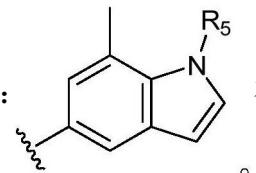
某些实施方案中,  $R_3$  具有式:  在某些实施方案中,  $R_4$  是卤素。在某些

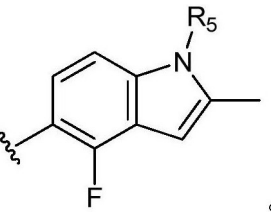
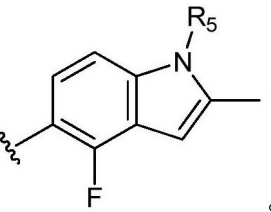
实施方案中,  $R_4$  是  $-F$ 。在某些实施方案中,  $R_4$  是  $-Cl$ 。在某些实施方案中,  $R_4$  是  $-Br$ 。在某些实施方案中,  $R_4$  是  $-I$ 。在某些实施方案中,  $R_4$  是任选地经取代、支链或非支链的  $C_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R_4$  是未经取代的甲基。在某些实施方案中,  $R_4$  是经取代甲基。在某些实施方案中,  $R_4$  是未经取代的乙基。在某些实施方案中,  $R_4$  是经取代乙基。在某些实施方案中,  $R_4$  是任选地经取代丙基。在某些实施方案中,  $R_4$  是经取代正丙基。在某些实施方案中,  $R_4$  是未经取代的正丙基。在某些实施方案中,  $R_4$  是经取代异丙基。在某些实施方案中,  $R_4$  是未经取代的异丙基。

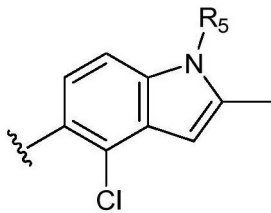
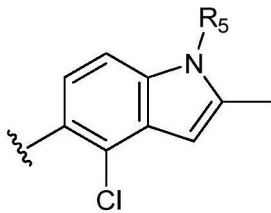
在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是卤素或任选地经取代、支链或非支链的C<sub>1-6</sub>烷基, 并且m是1或2。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是未经取代的甲基, 并且m是1。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是经取代甲基, 并且m是1。

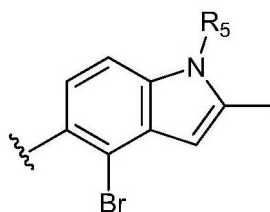
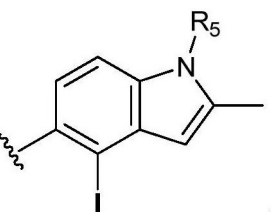
在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式:  在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式: 

在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式:  在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式: 

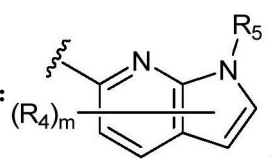
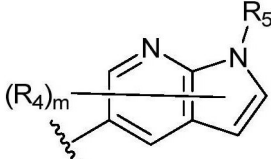
在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式:  在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式: 

在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式:  在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式: 

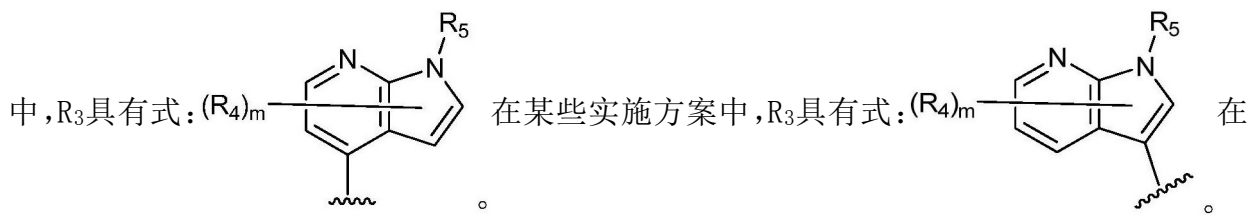
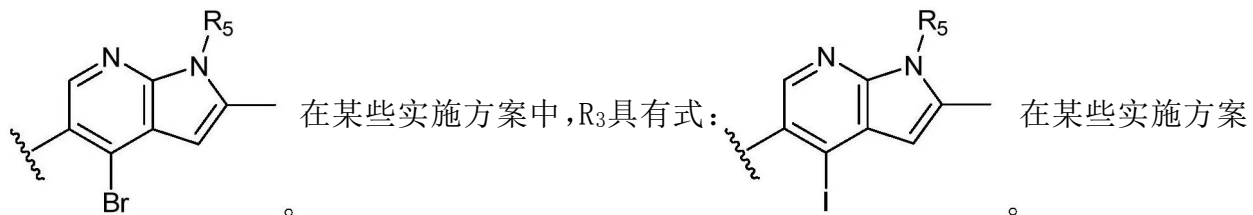
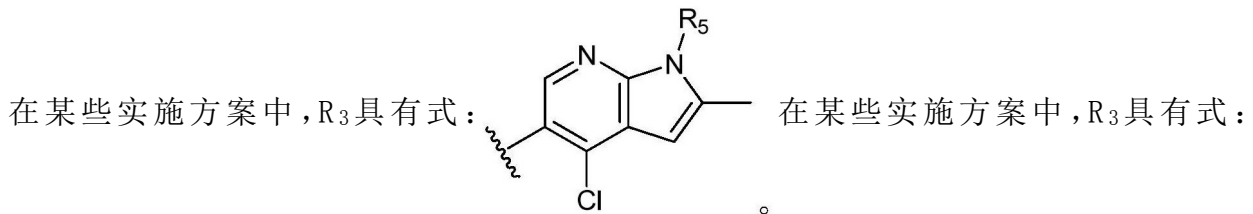
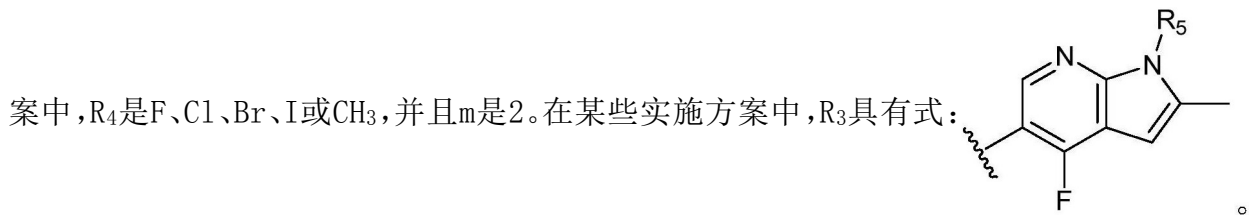
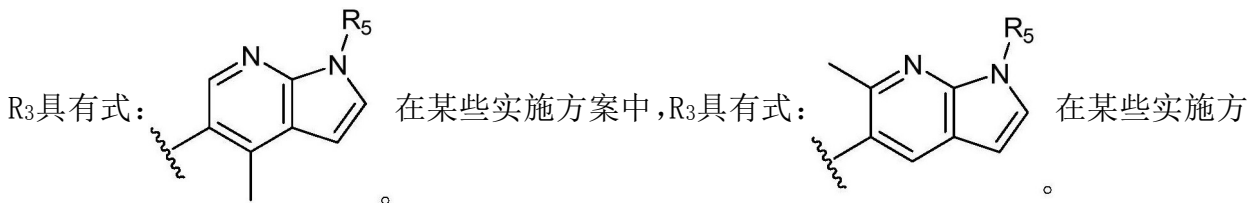
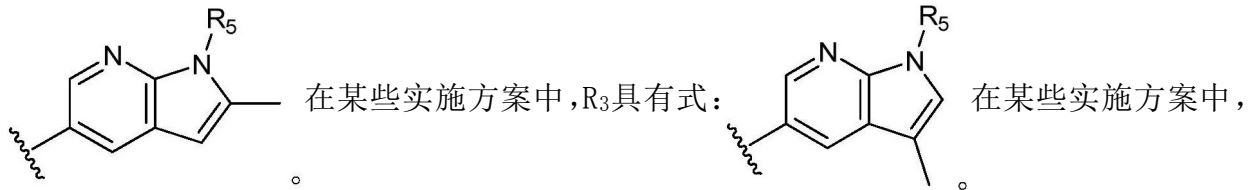
在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式:  在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式: 

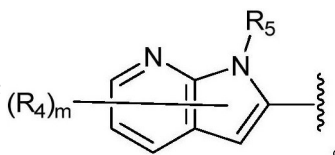
在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式:  在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式: 

在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是氢。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是未经取代的甲基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是经取代甲基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是未经取代的乙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是经取代乙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是任选地经取代丙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是经取代正丙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是未经取代的正丙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是经取代异丙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是未经取代的异丙基。

[0155] 在某些实施方案中, R<sub>3</sub>是与另一单环杂芳基环稠合的单环杂芳基环。在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式:  在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式: 

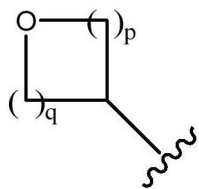
在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是卤素。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是-F。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是-Cl。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是-Br。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是-I。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是任选地经取代、支链或非支链的C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是未经取代的甲基。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是经取代甲基。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是未经取代的乙基。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是经取代乙基。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是任选地经取代丙基。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是经取代正丙基。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是未经取代的正丙基。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是经取代异丙基。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是未经取代的异丙基。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是卤素或任选地经取代、支链或非支链的C<sub>1-6</sub>烷基, 并且m是1或2。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是未经取代的甲基, 并且m是1。在某些实施方案中, R<sub>4</sub>是经取代甲基, 并且m是1。在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式:



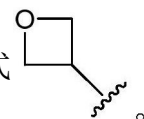
某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式:  在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是氢。在某些实

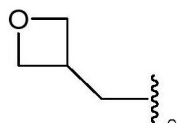
施方案中, R<sub>5</sub>是未经取代的甲基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是经取代甲基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是未经取代的乙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是经取代乙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是任选地经取代丙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是经取代正丙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是未经取代的正丙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是经取代异丙基。在某些实施方案中, R<sub>5</sub>是未经取代的异丙基。

[0156] 在某些实施方案中, R<sub>3</sub>是在杂芳基环中具有至少一个氧或氮的任选地经取代杂芳烷基。在某些实施方案中, R<sub>3</sub>是在杂芳基环中具有至少一个氧或氮的任选地经取代杂环基烷基。在某些实施方案中, R<sub>3</sub>是在杂芳基环中具有1-4个氧的任选地经取代杂环基烷基。在某些实施方案中, R<sub>3</sub>是在杂芳基环中具有一个氧的任选地经取代杂环基烷基。在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>z</sup>, 其中R<sup>z</sup>是任选地经取代杂环基, 并且r是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在某些实施方案中, r是1。在某些实施方案中, r是2。在某些实施方案中, r是3。在某些实施方案中, r是4。在某些实施方案中, r是5。在某些实施方案中, r是6。在某些实施方案中, r是7。在某些实施方案中, r是8。在某些实施方案中, r是9。在某些实施方案中, r是10。在某些实施方案中, R<sup>z</sup>是具有1-2个氧的任选地经取代杂环基。在某些实施方案中, R<sup>z</sup>具有式:

 在某些实施方案中, p是1, 并且q是1。在某些实施方案中, p是1, 并且q是2。在

某些实施方案中, p是1, 并且q是3。在某些实施方案中, p是1, 并且q是4。在某些实施方案中, p是2, 并且q是2。在某些实施方案中, p是2, 并且q是3。在某些实施方案中, p是2, 并且q是4。在某些实施方案中, p是3, 并且q是3。在某些实施方案中, p是3, 并且q是4。在某些实施方案

中, p是4, 并且q是4。在某些实施方案中, R<sup>z</sup>具有式  在某些实施方案中, R<sub>3</sub>具有式



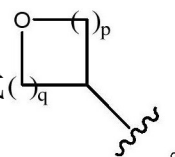
[0157] 在式(I)的化合物中, Y是N或CH。在某些实施方案中, Y是N。在某些实施方案中, Y是CH。

[0158] 在式(I)的化合物中, 连接体X是二价连接体部分。X可在X的骨架中含有0-4个碳原子或杂原子。X可为经取代或未经取代的。X可为支链或非支链的。在某些实施方案中, X是键。在某些实施方案中, X是-C(=O)-。在某些实施方案中, X是-O-。在某些实施方案中, X是-S-。在某些实施方案中, X是经取代C<sub>1-6</sub>亚烷基。在某些实施方案中, X是未经取代的C<sub>1-6</sub>亚烷基。在某些实施方案中, X是-CH<sub>2</sub>-。在某些实施方案中, X是-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-。在某些实施方案中, X是-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-。在某些实施方案中, X是-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-。在某些实施方案中, X是-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-。在某些实施方案中, X是-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-。在某些实施方案中, X是任选地经取代C<sub>1-6</sub>烃链, 其中烃链的一个或多

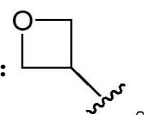
个碳单元经以下基团置换： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{Xa}-$ 、 $-NR^{Xa}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{Xa}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{Xa}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{Xa}-$ 、反式- $CR^{Xb}=CR^{Xb}-$ 、顺式- $CR^{Xb}=CR^{Xb}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{Xa}-$ 或 $-NR^{Xa}S(=O)_2-$ ，其中 $R^{Xa}$ 是任选地经取代烷基或氮保护基；并且 $R^{Xb}$ 是任选地经取代烷基。在某些实施方案中， $X$ 是 $-(C=O)(CH_2)_5-$ 。在某些实施方案中， $X$ 是 $-(C=O)(CH_2)_4-$ 。在某些实施方案中， $X$ 是 $-(C=O)(CH_2)_3-$ 。在某些实施方案中， $X$ 是 $-(C=O)(CH_2)_2-$ 。在某些实施方案中， $X$ 是 $-(C=O)CH_2-$ 。在某些实施方案中， $X$ 是 $-O(CH_2)_5-$ 。在某些实施方案中， $X$ 是 $-O(CH_2)_4-$ 。在某些实施方案中， $X$ 是 $-O(CH_2)_3-$ 。在某些实施方案中， $X$ 是 $-O(CH_2)_2-$ 。在某些实施方案中， $X$ 是 $-OCH_2-$ 。

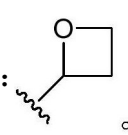
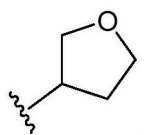
[0159] 如上文通常所定义， $R_2$ 是任选地经取代碳环基、任选地经取代杂环基、任选地经取代芳基或任选地经取代杂芳基。在某些实施方案中， $R_2$ 未经取代。在某些实施方案中， $R_2$ 经一个、两个或三个 $R_4$ 基团取代。在某些实施方案中， $R_2$ 是任选地经取代单环或二环碳环。在某些实施方案中， $R_2$ 是具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代单环或二环杂环。在某些实施方案中， $R_2$ 是任选地经取代单环或二环杂芳基环。

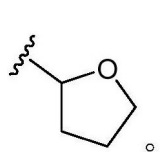
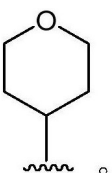
[0160] 在某些实施方案中， $R_2$ 是具有1-2个氧的任选地经取代单环杂环。在某些实施方案

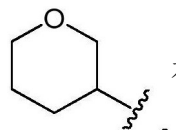
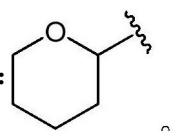
中， $R_2$ 是具有一个氧的任选地经取代单环。在某些实施方案中， $R_2$ 具有式  在某些

实施方案中， $p$ 是0，并且 $R_2$ 是羟基烷基。在某些实施方案中， $p$ 是1。在某些实施方案中， $p$ 是2。在某些实施方案中， $p$ 是3。在某些实施方案中， $p$ 是4。在某些实施方案中， $q$ 是0，并且 $R_2$ 是羟基烷基。在某些实施方案中， $q$ 是1。在某些实施方案中， $q$ 是2。在某些实施方案中， $q$ 是3。在某些实施方案中， $q$ 是4。在某些实施方案中， $p$ 是1；并且 $q$ 是1。在某些实施方案中， $p$ 是1；并且 $q$ 是2。在某些实施方案中，当 $p$ 是1； $q$ 是3。在某些实施方案中， $p$ 是1；并且 $q$ 是4。在某些实施方案中， $p$ 是2；并且 $q$ 是2。在某些实施方案中， $p$ 是2；并且 $q$ 是3。在某些实施方案中， $p$ 是2；并且 $q$ 是4。在某些实施方案中， $p$ 是3；并且 $q$ 是3。在某些实施方案中， $p$ 是3；并且 $q$ 是4。在某些实施

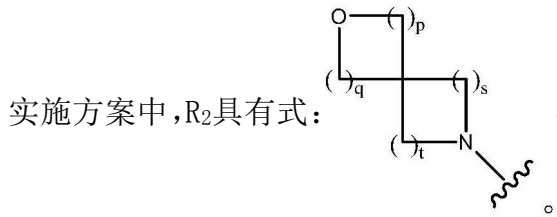
方案中， $p$ 是4；并且 $q$ 是4。在某些实施方案中， $R_2$ 具有式： 在某些实施方案中， $R_2$ 具

有式： 在某些实施方案中， $R_2$ 具有式： 在某些实施方案中， $R_2$ 具有式：

 在某些实施方案中， $R_2$ 具有式： 在某些实施方案中， $R_2$ 具有式：

 在某些实施方案中， $R_2$ 具有式：

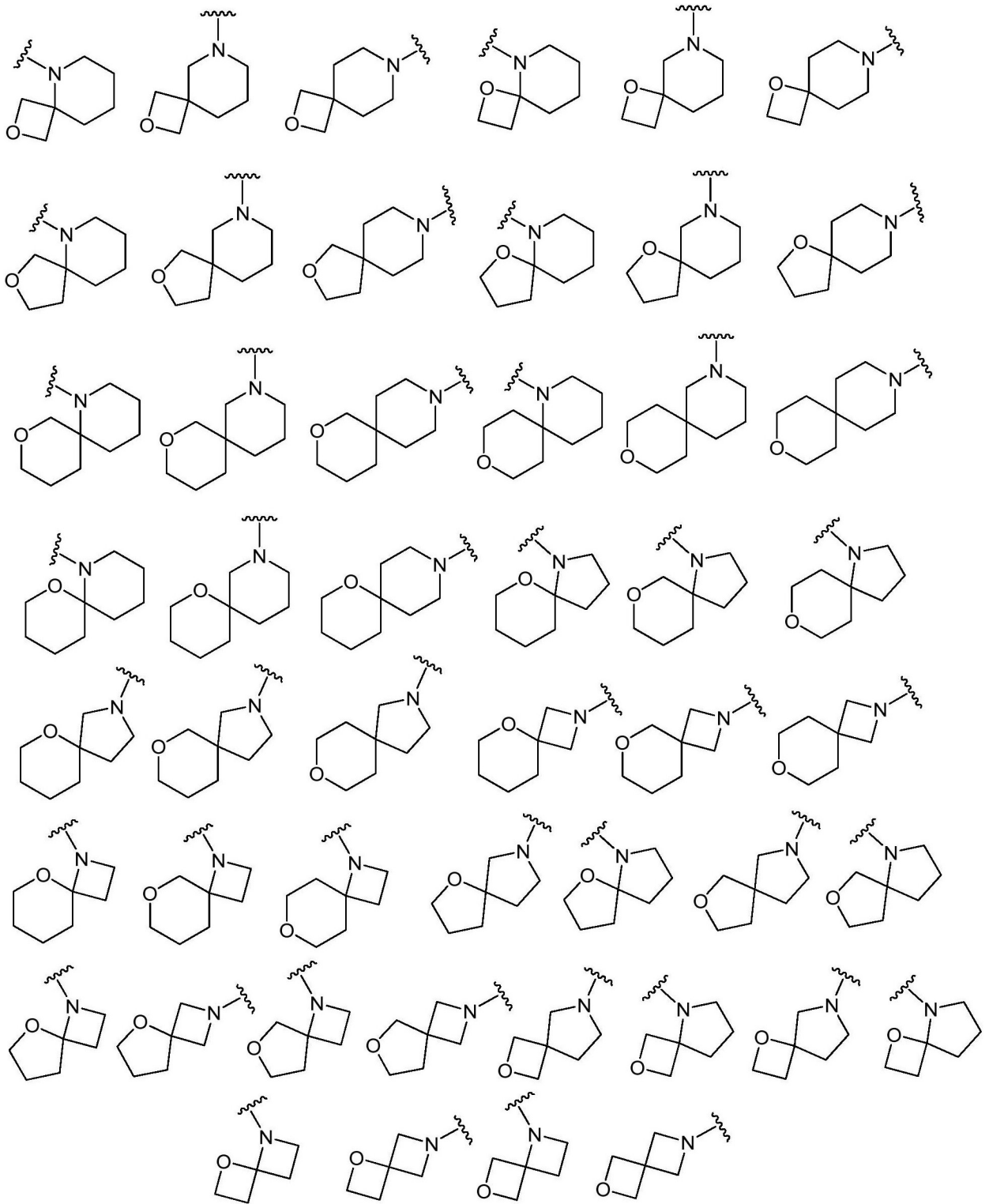
[0161] 在某些实施方案中， $R_2$ 是具有1-4个独立地选自氮和氧的杂原子的任选地经取代二环杂环。在某些实施方案中， $R_2$ 是具有一个氮和一个氧的任选地经取代二环杂环。在某些



在某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 1;  $s$  是 1; 并且  $t$  是 1。在

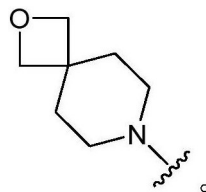
某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 1;  $s$  是 1; 并且  $t$  是 2。在某些实施方案中, 当  $p$  是 1;  $q$  是 1;  $s$  是 1; 并且  $t$  是 3。在某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 1;  $s$  是 2; 并且  $t$  是 2。在某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 1;  $s$  是 2; 并且  $t$  是 3。在某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 1;  $s$  是 3; 并且  $t$  是 3。在某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 1;  $s$  是 1; 并且  $t$  是 1。在某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 2;  $s$  是 1; 并且  $t$  是 2。在某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 2;  $s$  是 1; 并且  $t$  是 3。在某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 2;  $s$  是 2; 并且  $t$  是 2。在某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 2;  $s$  是 2; 并且  $t$  是 3。在某些实施方案中,  $p$  是 1;  $q$  是 2;  $s$  是 3; 并且  $t$  是 3。在某些实施方案中,  $p$  是 2;  $q$  是 2;  $s$  是 1; 并且  $t$  是 1。在某些实施方案中,  $p$  是 2;  $q$  是 2;  $s$  是 1; 并且  $t$  是 2。在某些实施方案中,  $p$  是 2;  $q$  是 2;  $s$  是 1;  $t$  是 3。在某些实施方案中,  $p$  是 2;  $q$  是 2;  $s$  是 2; 并且  $t$  是 2。在某些实施方案中,  $p$  是 2;  $q$  是 2;  $s$  是 2; 并且  $t$  是 3。在某些实施方案中,  $p$  是 2;  $q$  是 2;  $s$  是 3; 并且  $t$  是 3。在某些实施方案中,  $R_2$  具有下式中的一种:

[0162]

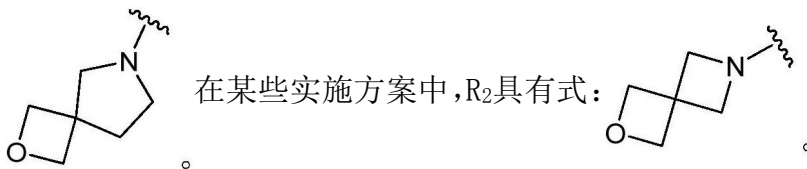


。

[0163] 在某些实施方案中, R<sub>2</sub>具有式:



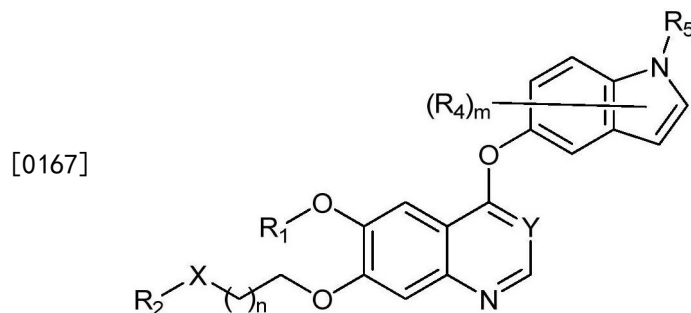
在某些实施方案中, R<sub>2</sub>具有式:



[0164] 在某些实施方案中, R<sub>1</sub>是氢。在某些实施方案中, R<sub>1</sub>是任选地经取代、支链或非支链的C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中, R<sub>1</sub>是经取代甲基。在某些实施方案中, R<sub>1</sub>是未经取代的甲基。在某些实施方案中, R<sub>1</sub>是经取代乙基。在某些实施方案中, R<sub>1</sub>是未经取代的乙基。在某些实施方案中, R<sub>1</sub>是经取代正丙基。在某些实施方案中, R<sub>1</sub>是未经取代的正丙基。在某些实施方案中, R<sub>1</sub>是经取代异丙基。在某些实施方案中, R<sub>1</sub>是未经取代的异丙基。

[0165] 在某些实施方案中, n是0。在某些实施方案中, n是1。在某些实施方案中, n是2。在某些实施方案中, n是3。在某些实施方案中, n是4。在某些实施方案中, n是5。在某些实施方案中, n是6。在某些实施方案中, n是7。在某些实施方案中, n是8。在某些实施方案中, n是9。在某些实施方案中, n是10。

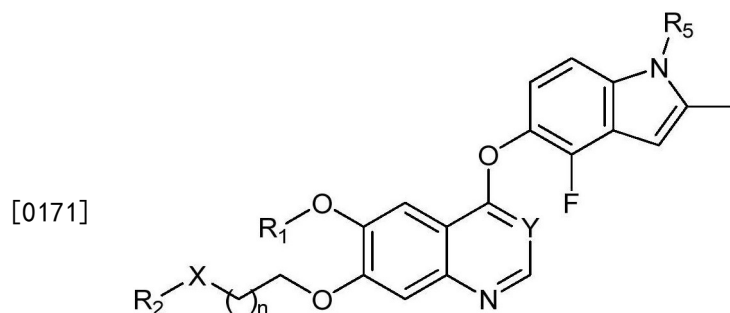
[0166] 在某些实施方案中, 式(I)的化合物具有式(II):



[0168] (II)

[0169] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药, 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、X、Y、m和n如本文所定义。

[0170] 在某些实施方案中, 式(I)的化合物具有式(II-a):

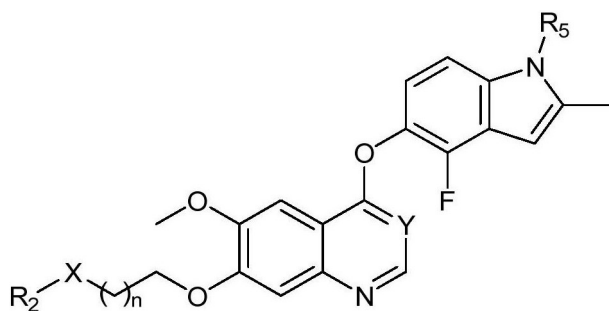


(II-a)

[0172] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药, 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、X、Y和n如本文所定义。

[0173] 在某些实施方案中, 式(I)的化合物具有式(II-b):

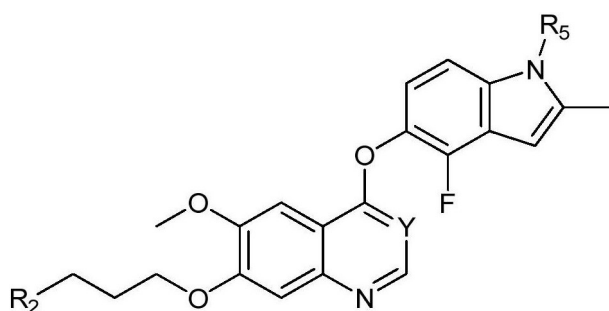
[0174]

**(II-b)**

[0175] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $X$ 、 $Y$ 和 $n$ 如本文所定义。

[0176] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(II-b1):

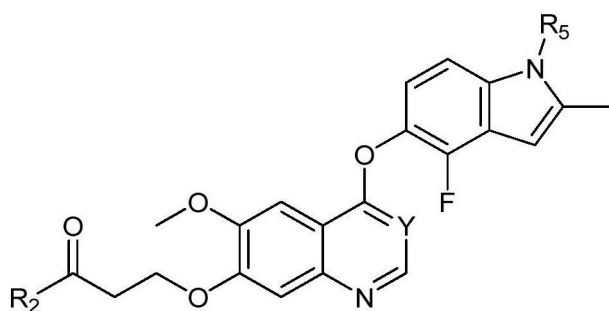
[0177]

**(II-b1)**

[0178] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中 $R_2$ 、 $R_5$ 和 $Y$ 如本文所定义。

[0179] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(II-b2):

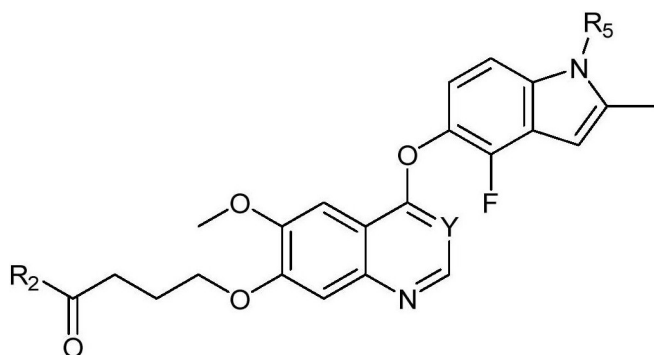
[0180]

**(II-b2)**

[0181] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中 $R_2$ 、 $R_5$ 和 $Y$ 如本文所定义。

[0182] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(II-b3):

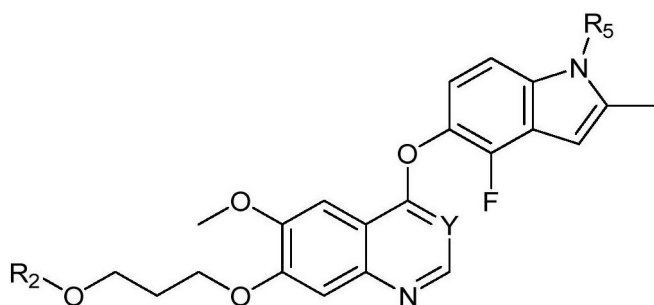
[0183]

**(II-b3)**

[0184] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药，其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所定义。

[0185] 在某些实施方案中，式(I)的化合物具有式(II-b4)：

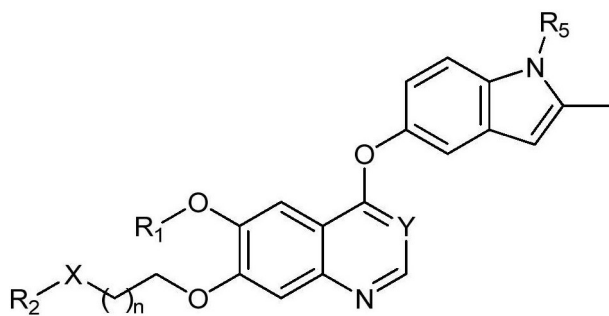
[0186]

**(II-b4)**

[0187] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药，其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所定义。

[0188] 在某些实施方案中，式(I)的化合物具有式(II-c)：

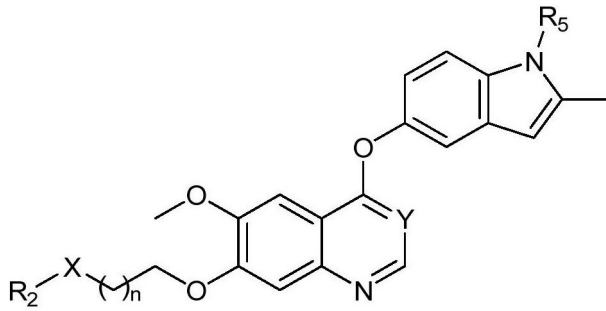
[0189]

**(II-c)**

[0190] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药，其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、X、Y和n如本文所定义。

[0191] 在某些实施方案中，式(I)的化合物具有式(II-d)：

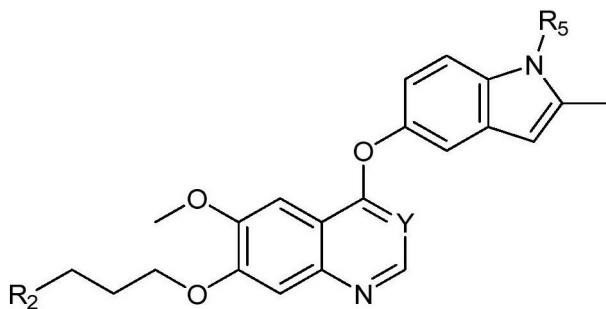
[0192]

**(II-d)**

[0193] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $X$ 、 $Y$ 和 $n$ 如本文所定义。

[0194] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(II-d1):

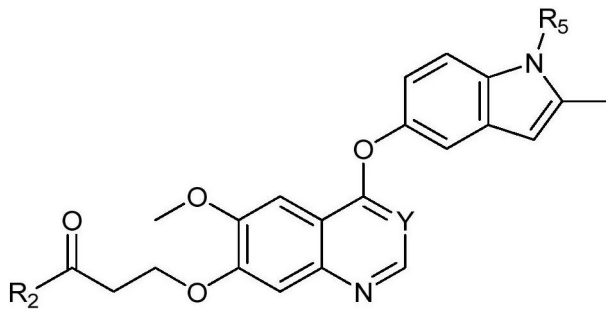
[0195]

**(II-d1)**

[0196] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中 $R_2$ 、 $R_5$ 和 $Y$ 如本文所定义。

[0197] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(II-d2):

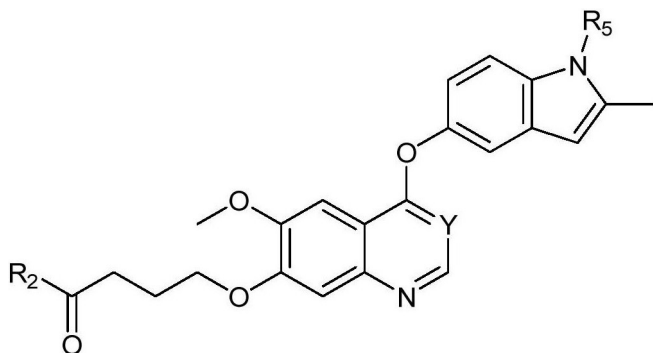
[0198]

**(II-d2)**

[0199] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中 $R_2$ 、 $R_5$ 和 $Y$ 如本文所定义。

[0200] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(II-d3):

[0201]

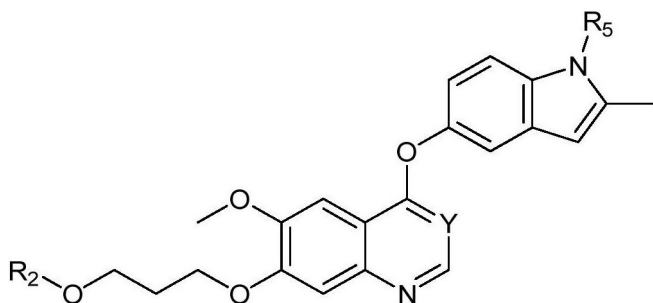


(II-d3)

[0202] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所定义。

[0203] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(II-d4):

[0204]

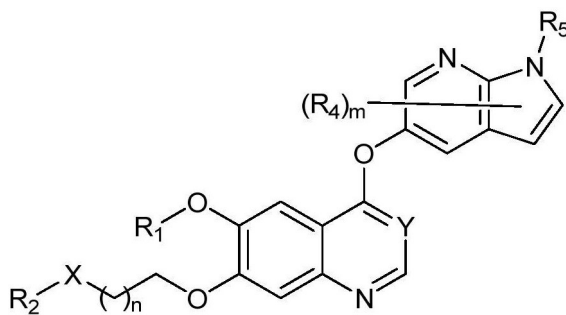


(II-d4)

[0205] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所定义。

[0206] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III):

[0207]

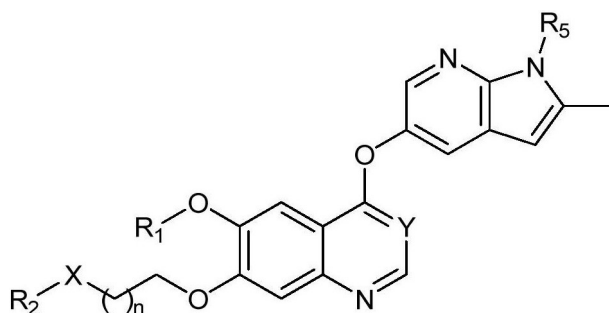


(III)

[0208] 或其药学上可接受的盐,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、X、Y、m和n如本文所定义。

[0209] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III-a):

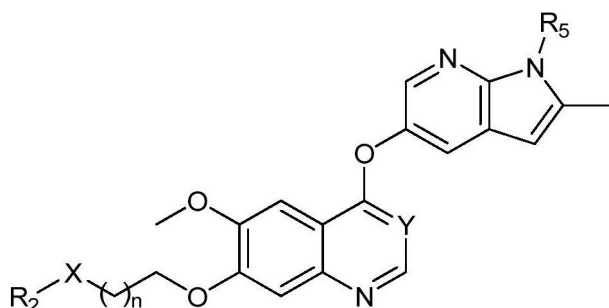
[0210]

**(III-a)**

[0211] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、X、Y和n如本文所定义。

[0212] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III-b):

[0213]

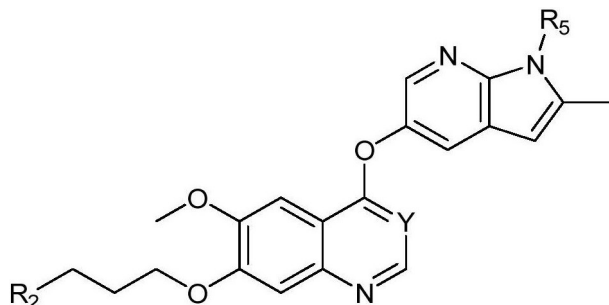
**(III-b)**

[0214]

[0215] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、X、Y和n如本文所定义。

[0216] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III-b1):

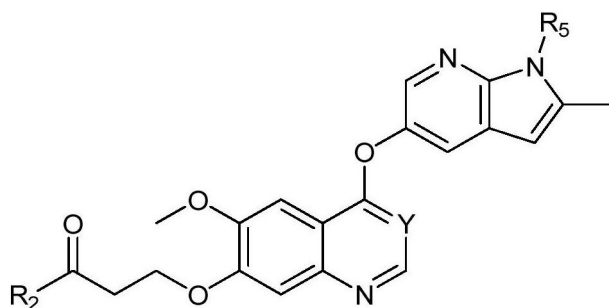
[0217]

**(III-b1)**

[0218] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所定义。

[0219] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III-b2):

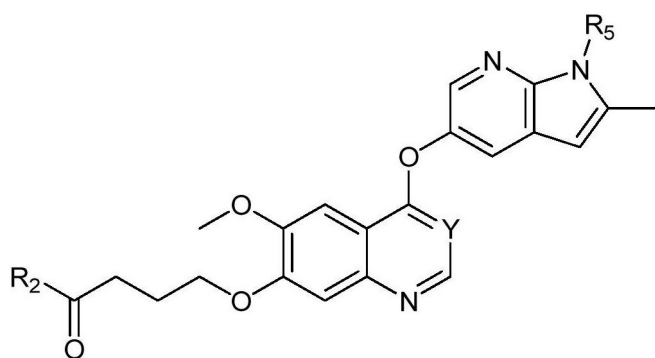
[0220]

**(III-b2)**

[0221] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所述。

[0222] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III-b3):

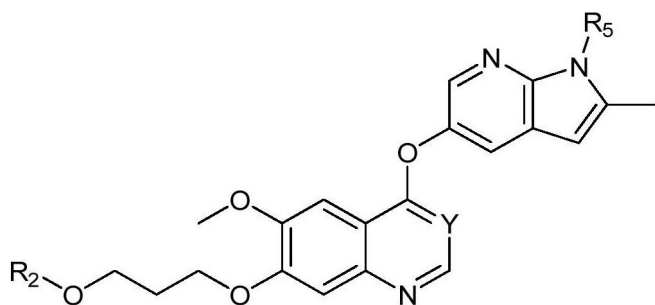
[0223]

**(III-b3)**

[0224] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所述。

[0225] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III-b4):

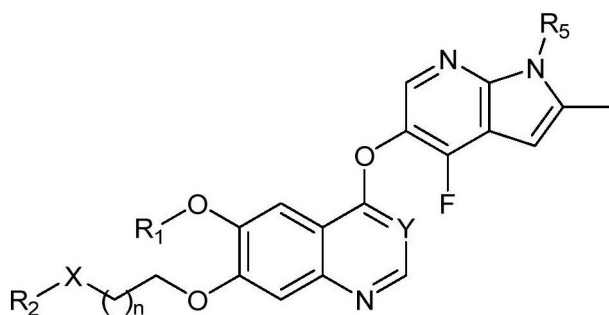
[0226]

**(III-b4)**

[0227] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所述。

[0228] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III-c):

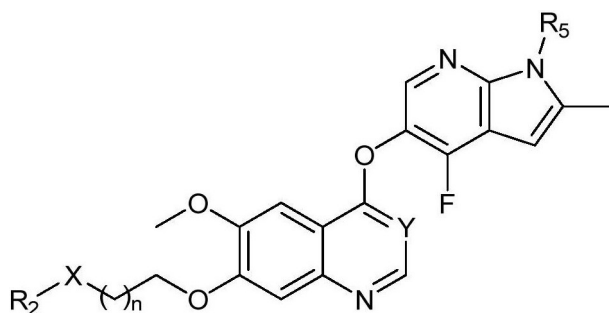
[0229]

**(III-c)**

[0230] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、X、Y和n如本文所定义。

[0231] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III-d):

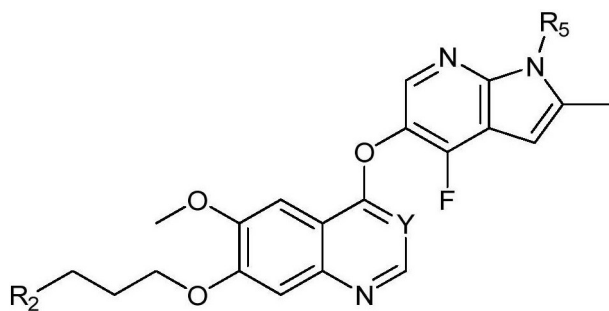
[0232]

**(IV-d)**

[0233] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、X、Y和n如本文所定义。

[0234] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III-d1):

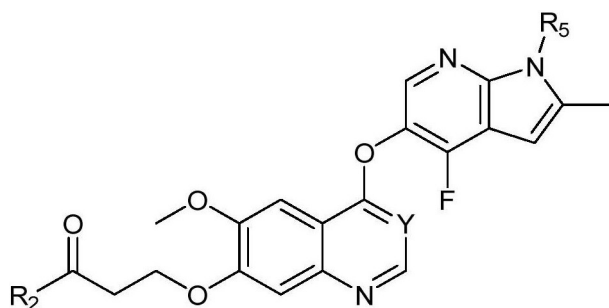
[0235]

**(III-d1)**

[0236] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所定义。

[0237] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有式(III-d2):

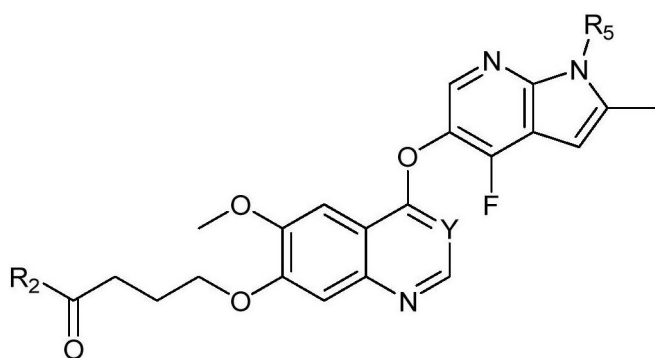
[0238]

**(III-d2)**

[0239] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药，其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所定义。

[0240] 在某些实施方案中，式(I)的化合物具有式(III-d3)：

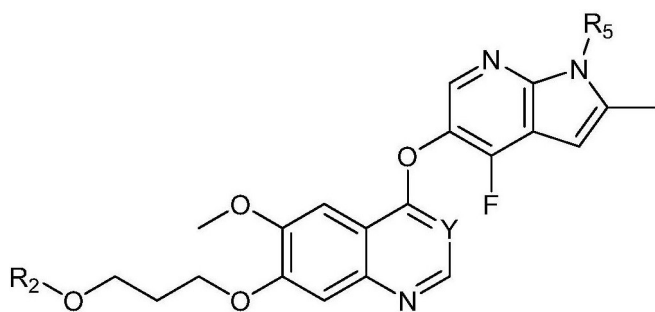
[0241]

**(III-d3)**

[0242] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药，其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所定义。

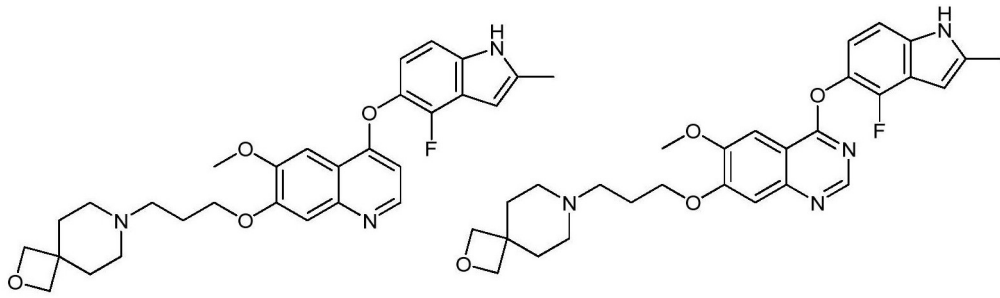
[0243] 在某些实施方案中，式(I)的化合物具有式(III-d4)：

[0244]

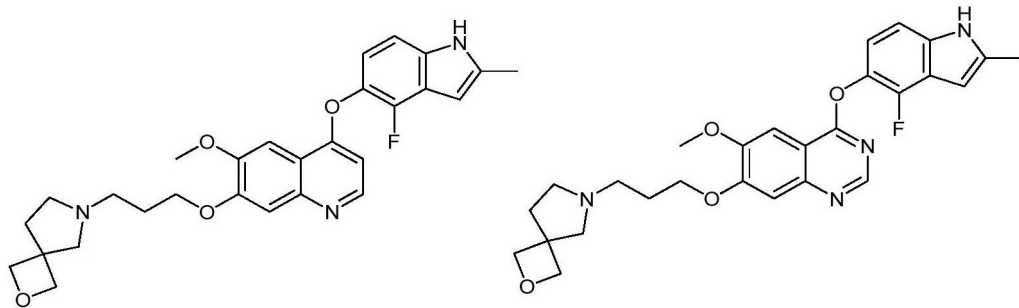
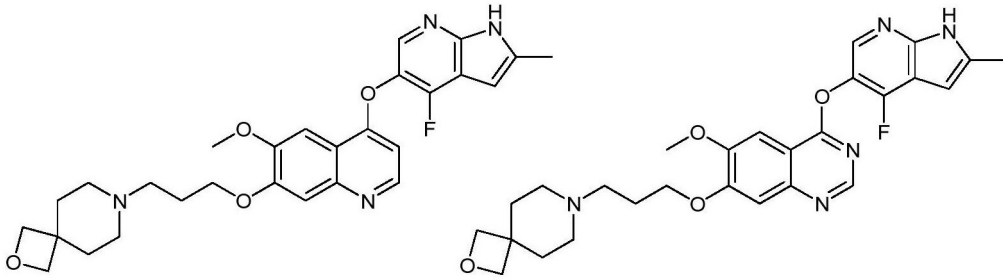
**(III-d4)**

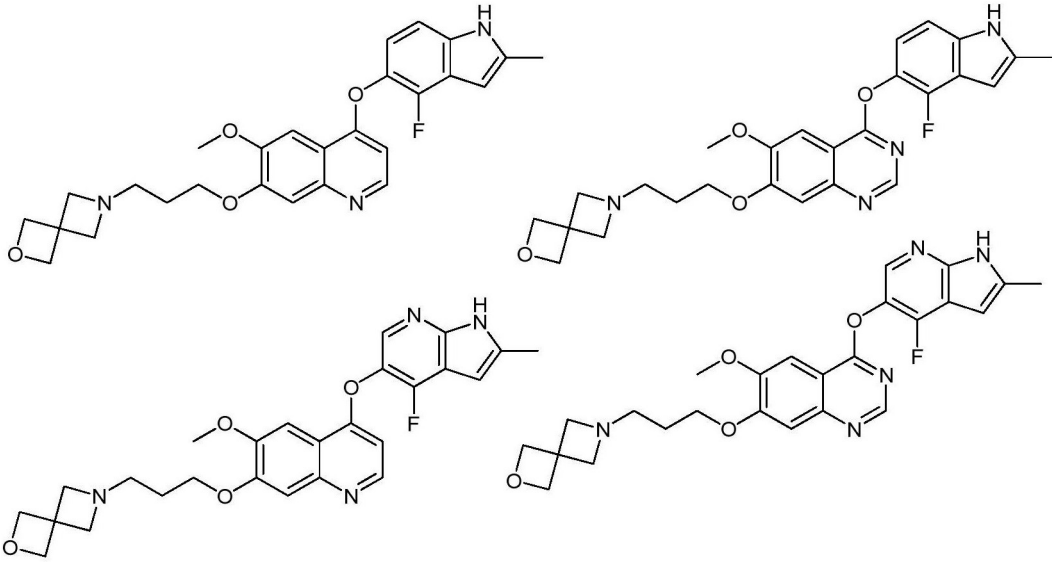
[0245] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药，其中R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>和Y如本文所定义。

[0246] 式(I) - (III)的实例性化合物包括(但不限于)：

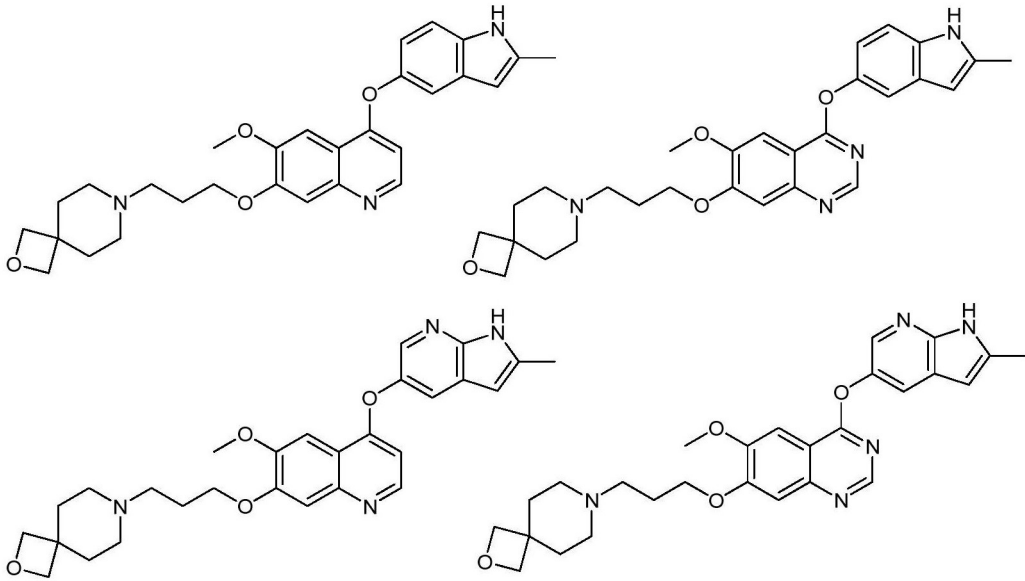


[0247]

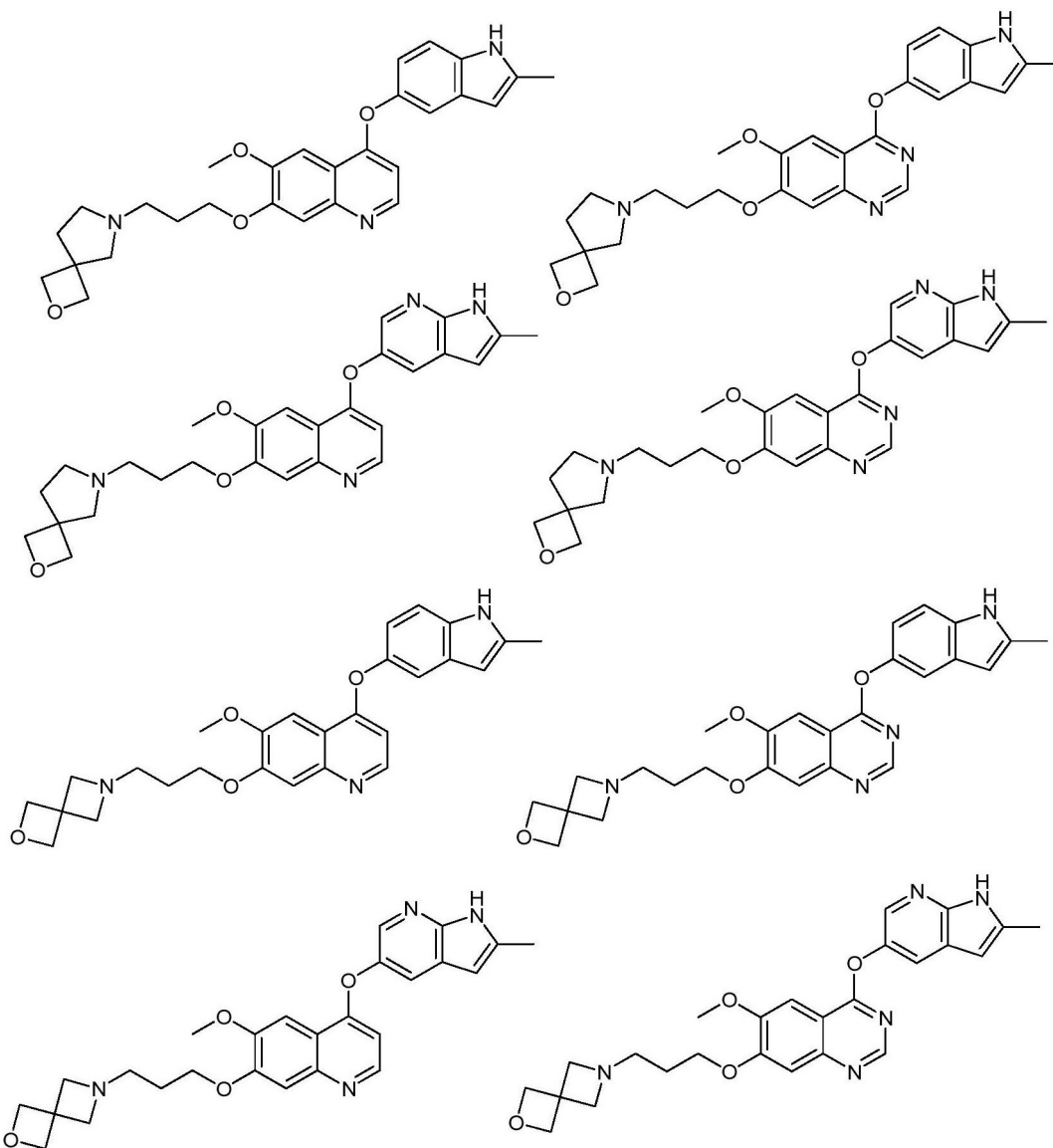




[0248]

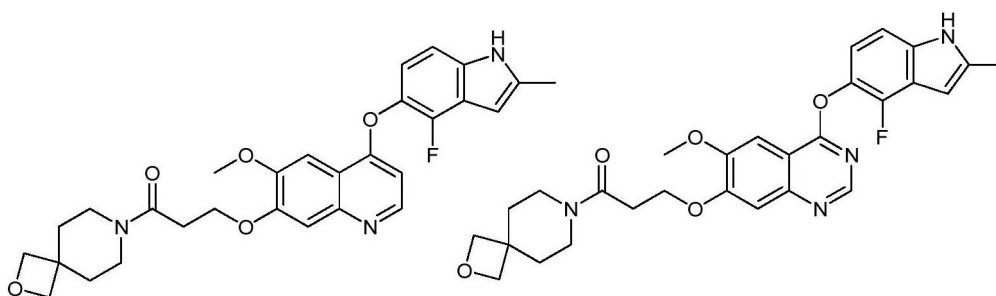


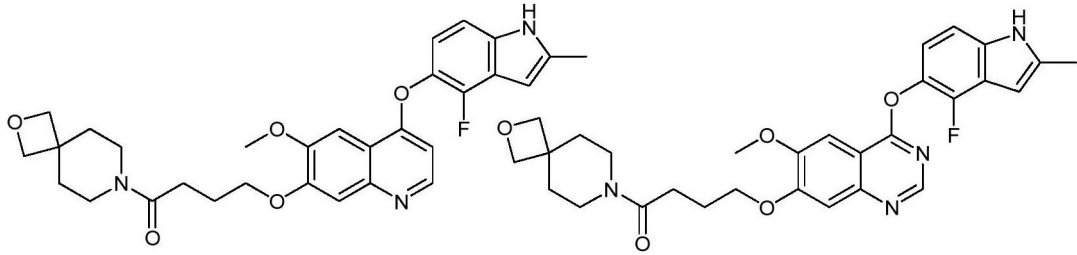
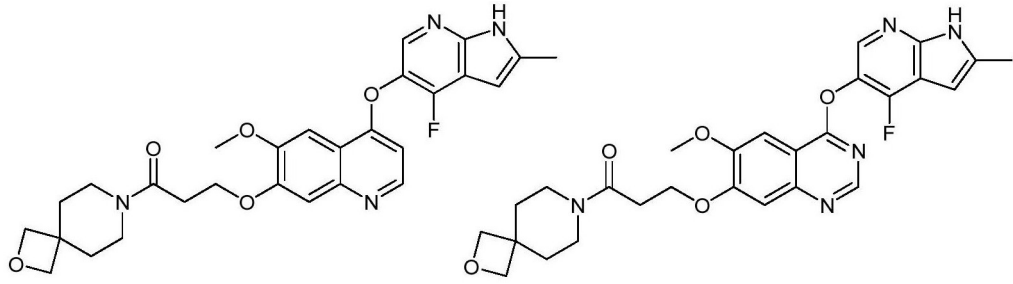
[0249]



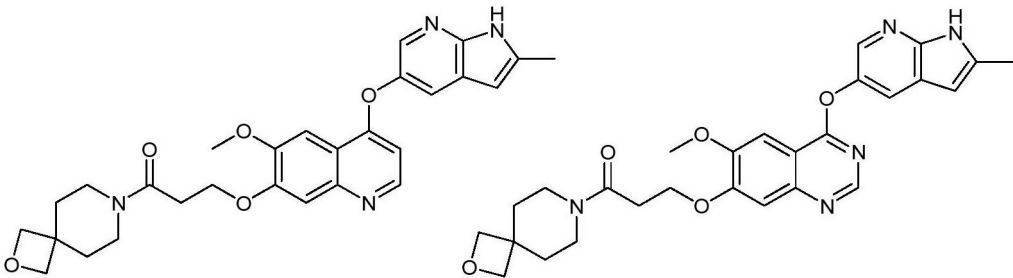
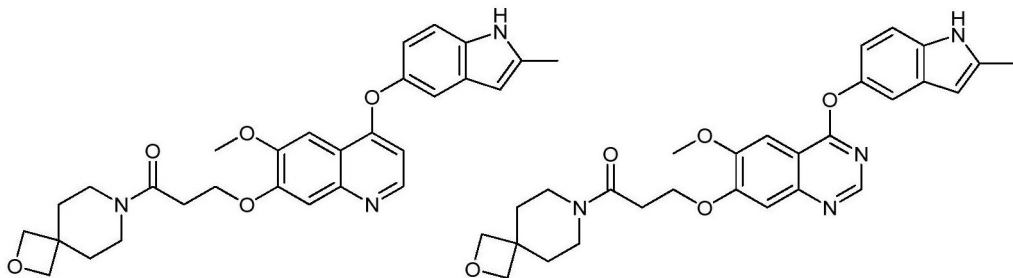
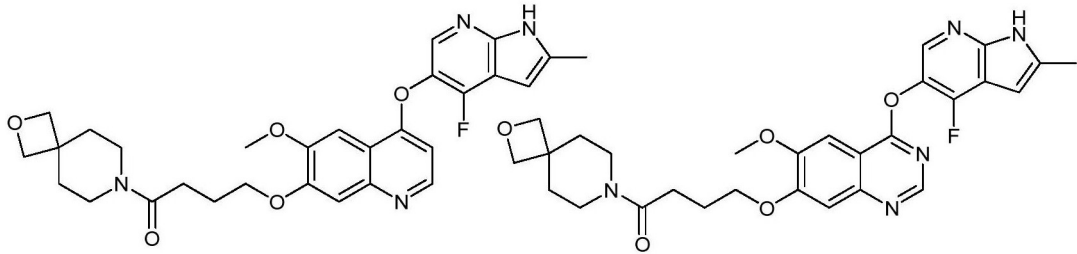
[0250] 式(I)-(III)的其它实例性化合物包括(但不限于):

[0251]

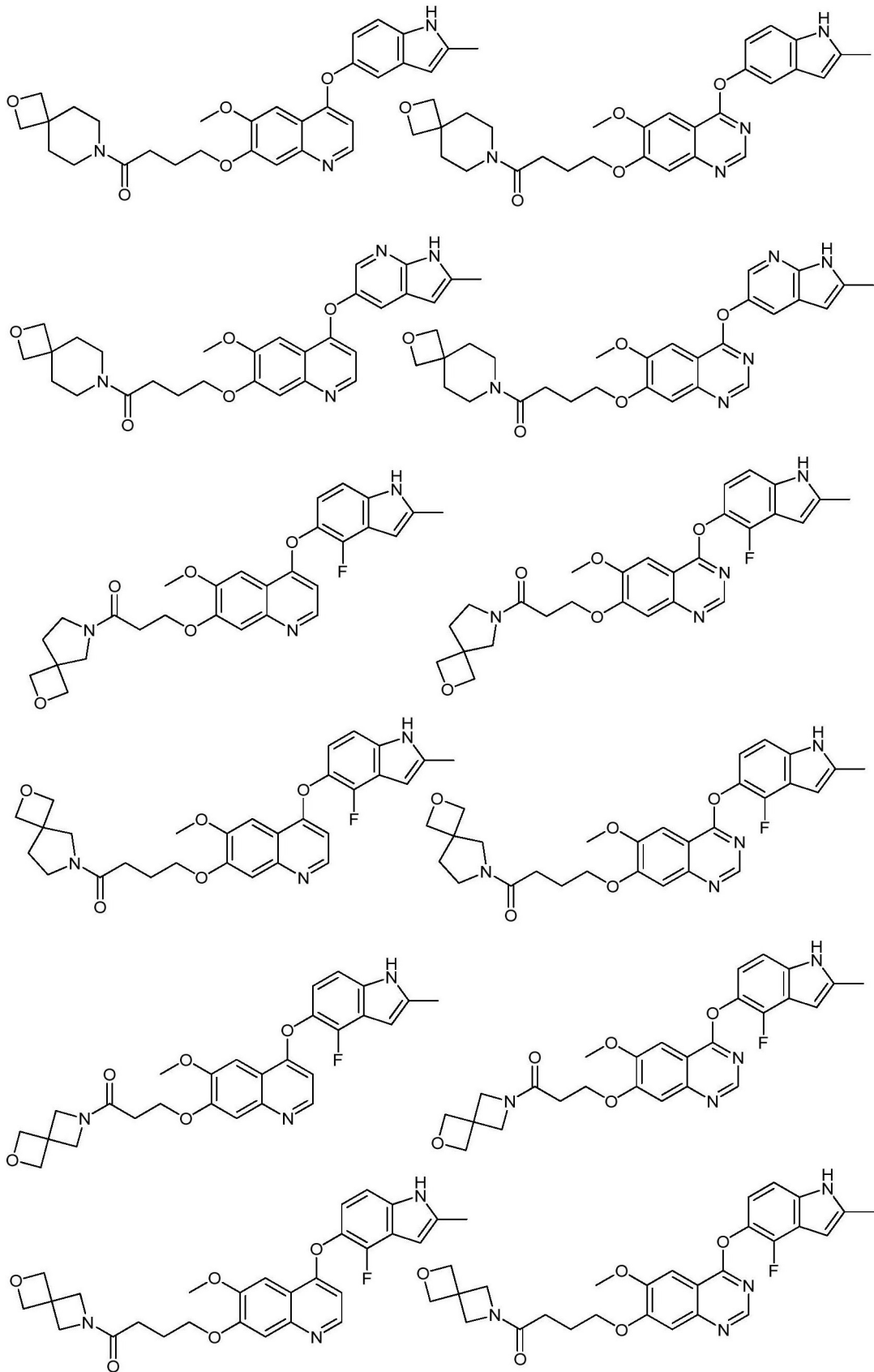


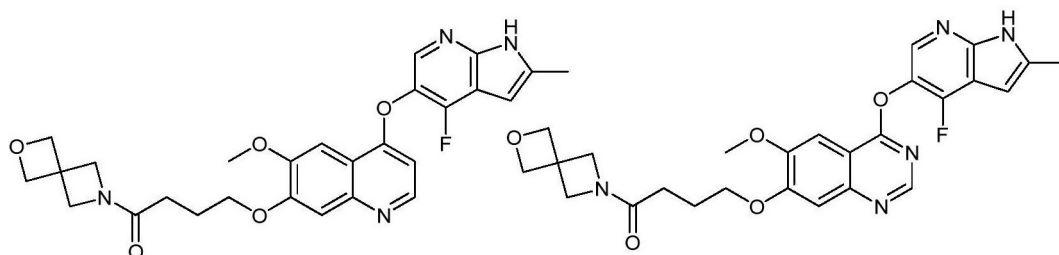
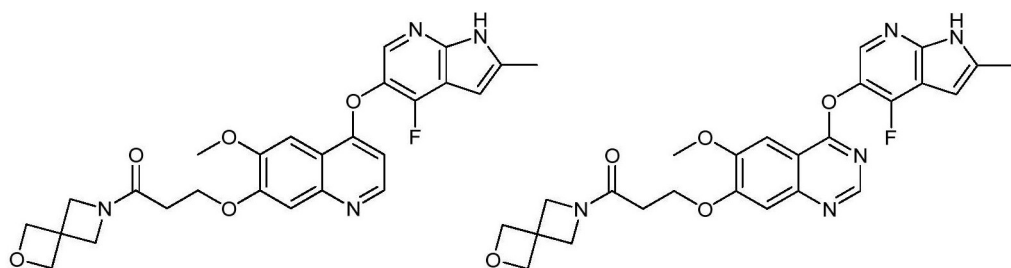


[0252]

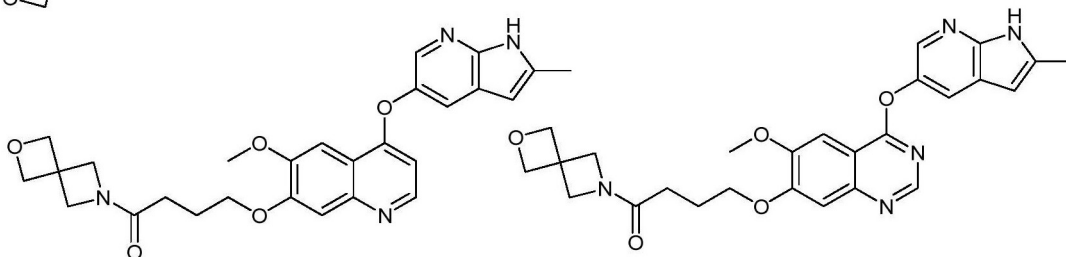
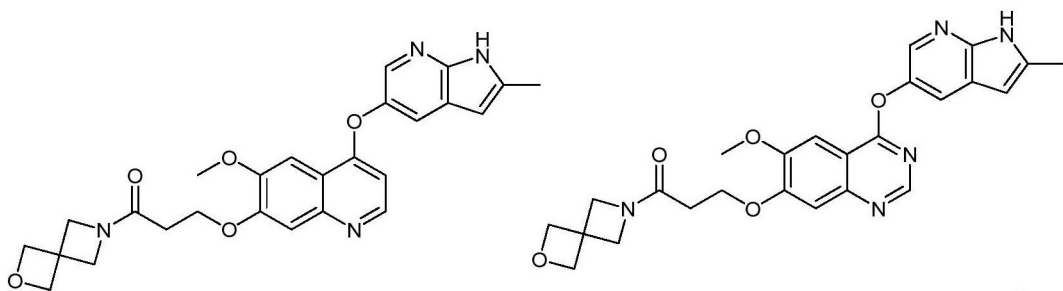
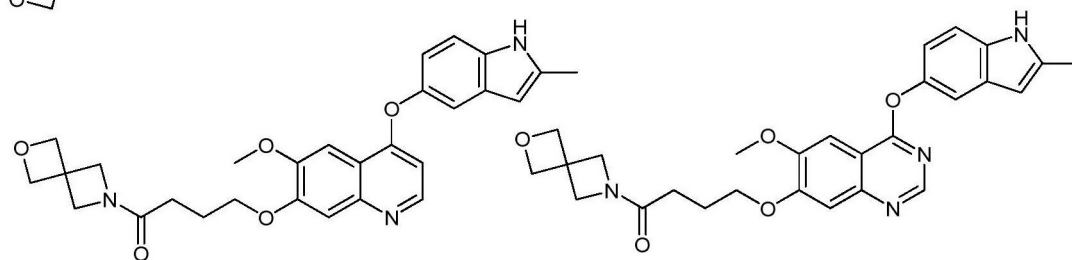
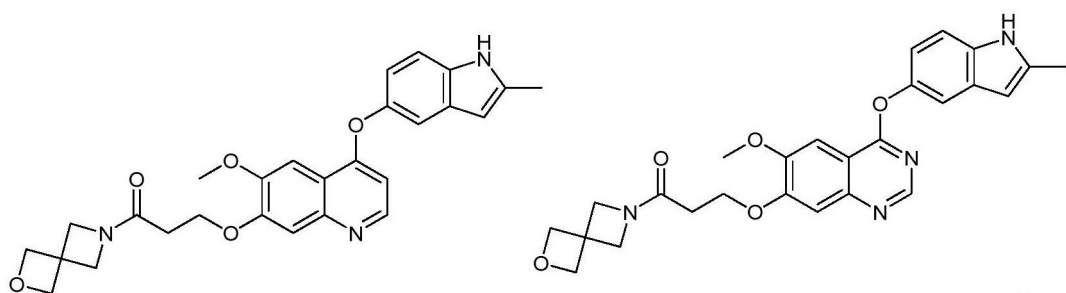


[0253]



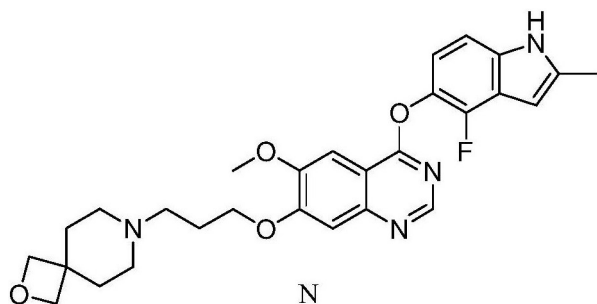


[0254]



[0255] 在某些实施方案中,本发明化合物是

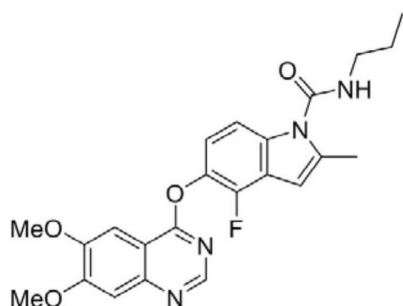
[0256]



[0257] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药。

[0258] 在某些实施方案中,本发明化合物是

[0259]

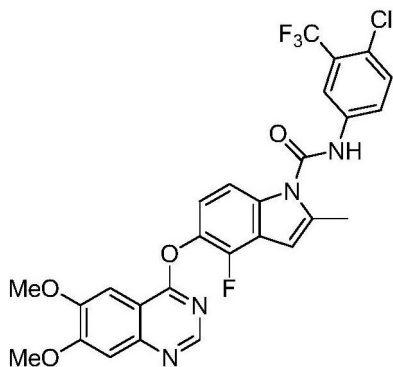


5

[0260] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药。

[0261] 在某些实施方案中,本发明化合物是

[0262]

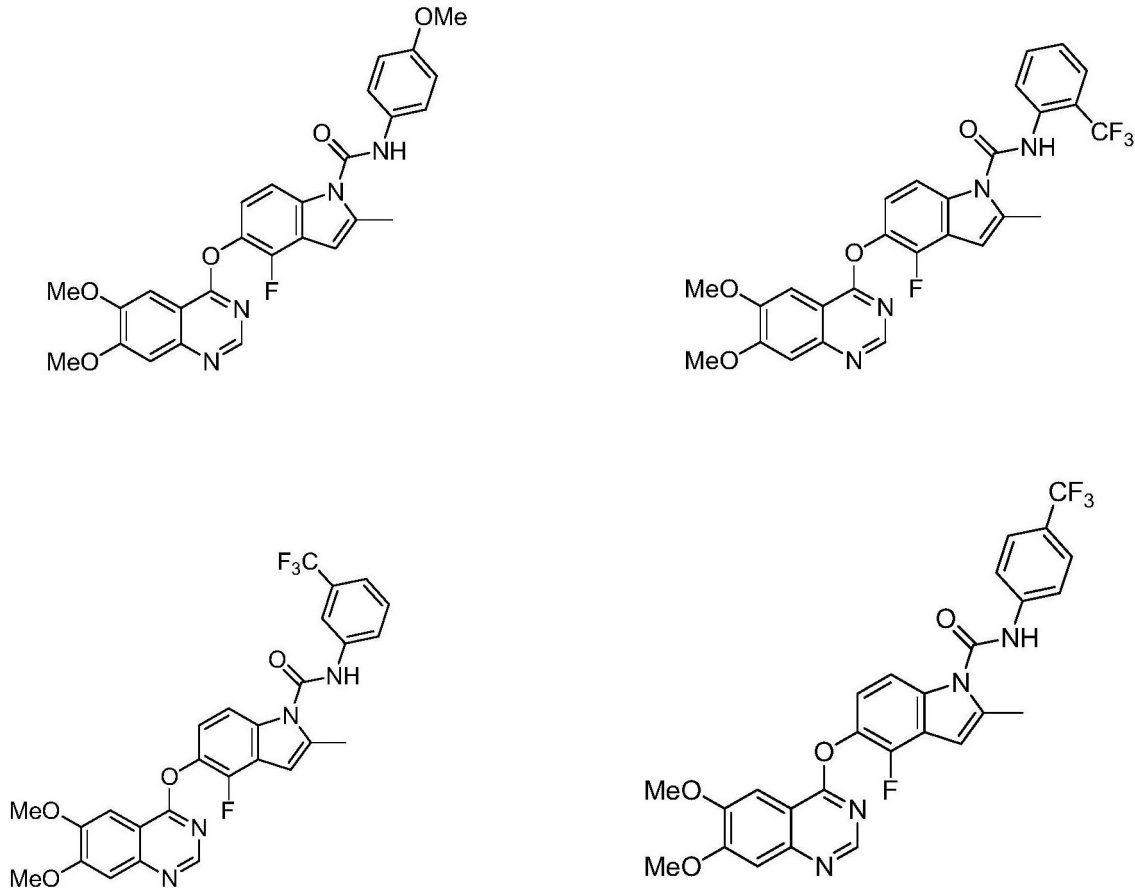


5 段

[0263] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药。

[0264] 本发明的其它实例性化合物包括(但不限于):

[0265]



[0266] 本发明化合物可为结晶。在某些实施方案中，本发明化合物为单晶。在某些实施方案中，本发明化合物为多晶。

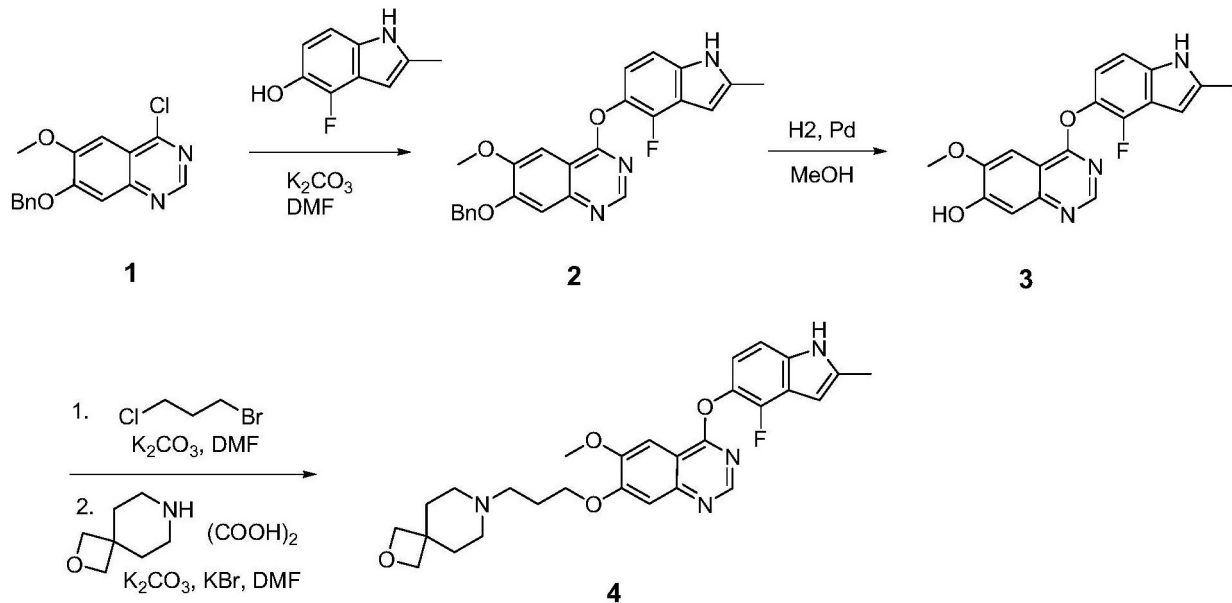
[0267] 本发明化合物还可具有相对低的水溶解度(即，在任选地含有一种或多种缓冲剂的水中的溶解度)。例如，在25℃下，本发明化合物的水溶解度可小于约或等于约3mg/mL、小于约1mg/mL、小于约0.3mg/mL、小于约0.1mg/mL、小于约0.03mg/mL、小于约0.01mg/mL、小于约1μg/mL、小于约0.1μg/mL、小于约0.01μg/mL、小于约1ng/mL、小于约0.1ng/mL或小于约0.01ng/mL。在一些实施方案中，在25℃下，本发明化合物的水溶解度为至少约1pg/mL、至少约10pg/mL、至少约0.1ng/mL、至少约1ng/mL、至少约10ng/mL、至少约0.1μg/mL、至少约1μg/mL、至少约3μg/mL、至少约0.01mg/mL、至少约0.03mg/mL、至少约0.1mg/mL、至少约0.3mg/mL、至少约1.0mg/mL或至少约3mg/mL。上述范围的组合是可能的(例如，水溶解度为至少约10pg/mL且小于约1mg/mL)。其它范围也是可能的。本发明化合物在整个pH范围内的任一点(例如，在约pH 7下或从pH 1到pH 14)可具有这些或其它范围的水溶解度。

[0268] 本发明化合物可适于加工成粘液渗透性药物组合物(例如，粒子或晶体)。在某些实施方案中，本发明化合物适于研磨(例如，纳米研磨)。在某些实施方案中，本发明化合物适于沉淀(例如，微量沉淀、纳米沉淀、结晶或控制结晶)。在某些实施方案中，本发明化合物适于乳化。在某些实施方案中，本发明化合物适于冷冻干燥。

[0269] 合成方法

[0270] 在一些实施方案中，本文所述的化合物可使用方案1中所示的方法来制备：

[0271]



[0272] 方案1

[0273] 药物组合物、试剂盒和使用方法

[0274] 本发明提供药物组合物,其包含本文所述化合物(例如,式(I)、(II)或(III)的化合物)或其药学上可接受的盐,如本文所述,以及任选的药学上可接受的赋形剂。本领域的技术人员应理解,本文所述的化合物或其盐可以水合物、溶剂合物或多晶型物形式存在。在某些实施方案中,所提供组合物包含两种或更多种本文所述的化合物。在某些实施方案中,本文所述化合物或其药学上可接受的盐是以有效量提供于药物组合物中。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是有效地治疗疾病的量。在某些实施方案中,有效量是有效地治疗生长因子介导的疾病的量。在某些实施方案中,有效量是有效地治疗VEGF介导的疾病的量。在某些实施方案中,有效量是预防有效量。在某些实施方案中,有效量是有效地治疗生长因子介导的疾病的量。在某些实施方案中,有效量是有效地预防VEGF介导的疾病的量。在某些实施方案中,有效量是有效地治疗与异常血管发生相关的疾病(例如动脉粥样硬化、高血压、肿瘤生长、炎症、类风湿性关节炎、湿型黄斑变性、脉络膜新生血管形成、视网膜新生血管形成和糖尿病视网膜病变)的量。在某些实施方案中,有效量是有效地治疗癌症的量。在某些实施方案中,有效量是有效地治疗黄斑变性的量。

[0275] 本文所述的药物组合物可通过药理学领域已知的任何方法制备。一般来说,此类制备方法包括以下步骤:使本文所述化合物(“活性成分”)与载体和/或一种或多种其它配合剂缔合,并且然后,若需要和/或期望,使产物成型和/或包装成所期望的单剂量或多剂量单元。

[0276] 在某些实施方案中,用于向70kg成年人每天给药一或多次的化合物的有效量可包含约0.0001mg到约3000mg、约0.0001mg到约2000mg、约0.0001mg到约1000mg、约0.001mg到约1000mg、约0.01mg到约1000mg、约0.1mg到约1000mg、约1mg到约1000mg、约1mg到约100mg、约10mg到约1000mg、约10mg到约100mg或约100mg到约1000mg化合物/单位剂型。

[0277] 本发明还涵盖试剂盒(例如,药物包)。所提供试剂盒可包含所提供的药物组合物或化合物和容器(例如,小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配器包或其它合适容器)。在一些实

实施方案中,所提供试剂盒可任选地进一步包含第二容器,所述第二容器包含用于稀释或悬浮所提供的药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,被提供于容器和第二容器中的所提供药物组合物或化合物组合形成一个单位剂型。在一些实施方案中,所提供试剂盒进一步包括使用说明书。

[0278] 本发明还提供可渗透粘液的粒子、其药物组合物、试剂盒以及使用和制备所述粒子和其药物组合物的方法。所述药物组合物、试剂盒和方法可涉及改变粒子(例如具有低水溶解度的药剂的粒子)的表面涂层。此类药物组合物、试剂盒和方法可用于实现包含本发明化合物的粒子有效地运输通过个体的粘膜屏障。

[0279] 在某些实施方案中,本发明的化合物、粒子、药物组合物、试剂盒和方法可用于眼中的应用,例如治疗和/或预防眼部疾病(例如,黄斑变性、干眼综合征、葡萄膜炎、过敏性结膜炎、青光眼和酒渣鼻)。

[0280] 本发明粒子(例如,纳米粒子和微粒子)包含本发明化合物。本发明粒子还包括改变粒子的表面以减小粒子与粘液的粘着和/或促进粒子渗透通过粘液的表面改变剂。

[0281] 本发明还提供包含本发明粒子的药物组合物。在某些实施方案中,本发明的药物组合物可局部施用到个体的眼。局部药物组合物比通过注射或口服给药的药物组合物有利。

[0282] 粒子

[0283] 本发明还提供包含多个本发明粒子的药物组合物,所述粒子可具有粘液渗透性且可包含药剂(例如,本发明化合物)。本发明药物组合物可用于将药剂递送到个体的眼以及治疗和/或预防个体的眼部疾病。

[0284] 在不希望受限于理论上,认为常规粒子(CP,例如非MPP)截留于粘液层(例如,眼粘蛋白)中且易于从个体清除。因此,常规粒子可在含于粒子中的药物(例如,通过扩散或其它机制)被运输到目标组织或位点之前清除。相比之下,本发明化合物的粒子被配制为粘液渗透性粒子或MPP可避免与所分泌的眼粘蛋白粘着,由此延长粒子滞留并维持药物释放。

[0285] 在一些实施方案中,本发明粒子具有核心-外壳型构型。所述核心可包含固体药剂,包括(但不限于)具有相对低的水溶解度的药剂,或可包含药剂和聚合物载体、脂质和/或蛋白质。所述核心还可包含凝胶或液体。所述核心可经包含促进粒子在粘液中的流动性的表面改变剂的涂层或外壳涂布。如下文更详细描述,表面改变剂可包含在聚合物骨架上具有侧基羟基的聚合物(例如,合成或天然聚合物)。可选择聚合物的分子量和/或水解度以赋予粒子某些运输特征,例如增加通过粘液的运输。在某些实施方案中,表面改变剂可包含含有(亲水性嵌段)-(疏水性嵌段)-(亲水性嵌段)构型的三嵌段共聚物。可选择所述嵌段中每一种的分子量以赋予粒子某些运输特征,例如增加通过粘液的运输。在一些实施方案中,至少一种本发明粒子包含核心和围绕核心的涂层。包含核心和核心上的涂层的粒子称为“经涂布粒子”。在某些实施方案中,至少一种本发明粒子包含核心但不包含核心上的涂层。包含核心但不包含核心上的涂层的粒子称为“未经涂布的粒子”。

[0286] 在一些实施方案中,核心的实质部分是由一种或多种可产生某些有益和/或治疗作用的固体药剂(例如,本发明化合物)形成。所述核心可为例如式(I)、(II)或(III)的化合物的纳米晶体(即纳米结晶粒子)。在某些实施方案中,核心包含聚合物载体与式(I)、(II)或(III)的化合物以及任选的一种或多种经囊封或以其它方式与核心缔合的其它药剂。在

某些实施方案中,核心包含脂质、蛋白质、凝胶、液体和/或待递送到个体的另一材料。核心包含可附接一种或多种表面改变剂的面。在一些实施方案中,核心由包含内表面和外表面的涂层围绕。所述涂层可至少部分地由一种或多种可与核心的表面缔合的表面改变剂(例如聚合物,例如嵌段共聚物和/或具有侧基羟基的聚合物)形成。所述表面改变剂可通过例如以下方式与核心粒子缔合:共价附接到核心粒子、非共价附接到核心粒子、吸附到核心或通过离子相互作用、疏水性和/或亲水性相互作用、静电相互作用、范德华(van der Waals)相互作用或其组合附接到核心。在一些实施方案中,选择表面改变剂或其部分以促进粒子运输通过或运输到粘膜屏障(例如,粘液或粘膜)中。在本文所述的某些实施方案中,一种或多种表面改变剂以具体构型定向于涂层中。在表面改变剂是三嵌段共聚物(例如具有(亲水性嵌段)-(疏水性嵌段)-(亲水性嵌段)构型的三嵌段共聚物)的一些实施方案中,疏水性嵌段可朝向核心的表面定向,并且亲水性嵌段可远离核心表面(例如,朝向粒子的外部)定向。亲水性嵌段可具有促进粒子运输通过粘膜屏障的特征,如下文更详细描述。

[0287] 应理解除本文所述组分和构型外的组分和构型也可适用于某些粒子和药物组合物,并且在一些实施方案中不必存在所有的所述组分。

[0288] 在一些实施方案中,包含式(I)、(II)或(III)的化合物的本发明粒子在引入个体中时可与个体中的一种或多种组分相互作用,例如粘液、细胞、组织、器官、粒子、流体(例如,血液)、微生物和其部分或组合。在一些实施方案中,本发明粒子的涂层可经设计以包含具有允许与来自个体的一种或多种材料进行有利的相互作用(例如,运输、结合和吸附)的性质的表面改变剂或其它组分。例如,所述涂层可包含具有一定亲水性、疏水性、表面电荷、官能团、结合特异性和/或密度以促进或减少个体中的具体相互作用的表面改变剂或其它组分。一个实例选择一种或多种表面改变剂的亲水性、疏水性、表面电荷、官能团、结合特异性和/或密度以减少粒子与个体粘液之间的物理和/或化学相互作用,从而增强粒子通过粘液的流动性。其它实例更详细描述于下文中。

[0289] 在一些实施方案中,一旦粒子成功地运输到和/或穿过个体中的粘膜屏障(例如,粘液或粘膜),粒子与个体之间即可发生进一步相互作用。在核心包含本发明的药剂或化合物的一些实施方案中,来自粒子的药剂的转化、分解、释放和/或运输可在个体中产生某些有益和/或治疗作用。因此,本发明粒子可有用于治疗 and/或预防某些疾病。

[0290] 关于本发明粒子的用途的实例提供于下文适于给药个体中的粘膜屏障(例如,粘液或粘膜)的背景下。应了解尽管在此背景下和在提供涉及将材料运输穿过粘膜屏障针对疾病提供益处背景下描述本文的许多实施方案,但本发明并不限于此,并且本发明的粒子、药物组合物和试剂盒可用于治疗和/或预防其它疾病。

[0291] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物包含MPP,所述MPP包含本发明化合物和任选的至少一种其它药剂,其中的每一种均通过囊封或其它过程与聚合物载体缔合。在其它实施方案中,本发明的药物组合物包含不使用任何聚合物载体或最少使用聚合物载体的MPP。在一些实施方案中,基于聚合物的MPP可具有一种或多种固有限制。具体而言,根据药物递送应用,这些限制可包括以下中的一或多个:A)低药物囊封效率和低药物负载:将药物囊封成聚合物粒子通常不够有效,这是因为在制造期间通常小于所用药物总量的10%可囊封成粒子;另外,极少实现高于50%的药物负载。B)使用便利性:一般来说,基于负载药物的聚合物粒子的药物组合物通常需要以干燥粉末形式储存以避免过早的药物释放,并且因此

需要使用点重构或复杂的投药装置。C) 生物相容性: 在重复给药后缓慢降解聚合物载体的积累和所述载体在长期内的毒性呈现聚合物药物载体的主要问题。D) 化学和物理稳定性: 聚合物降解可抵消所囊封药物的稳定性。在许多囊封过程中, 药物经历溶液相到固相的转变, 此在形成的固体相的物理形式(即非晶型对结晶对结晶多晶型物)方面不受充分控制; 此关系到药物组合物性能的多个方面, 包括物理和化学稳定性和释放动力学。E) 制造复杂性: 负载药物的聚合物MPP的制造、尤其可扩展性是相当复杂的过程, 其可涉及多个步骤和相当量的毒性有机溶剂。因此, 通过避免或最小化对将药剂囊封到聚合物载体中的需要, 可解决聚合物MPP的关于药物负载、使用便利性、生物相容性、稳定性和/或制造复杂性的某些限制。

[0292] 然而, 应了解在其它实施方案中, 药剂可通过囊封或其它过程与聚合物载体缔合。因此, 本文所提供的描述在此方面并不受限。例如, 尽管包含聚合物载体的某些粘液渗透性粒子具有上述缺点, 但在某些实施方案中, 此类粒子可为优选的。例如, 可优选地将聚合物载体用于控制释放目的和/或用于囊封难以配制成粒子的某些药剂。因此, 在本文所述的一些实施方案中, 描述包含聚合物载体的粒子。

[0293] 在一些实施方案中, 本发明的药物组合物涉及使用聚(乙烯醇)(PVA)以帮助粘液中的粒子运输。所述药物组合物可涉及通过例如乳化工工艺在特定PVA存在下制备粘液渗透性粒子。在某些实施方案中, 药物组合物和方法涉及通过使用特定PVA非共价涂布从预制造的粒子制备粘液渗透性粒子。在一些实施方案中, 药物组合物和方法涉及在特定PVA存在下不使用任何聚合物载体或最少使用聚合物载体制备MPP。然而, 应了解在其它实施方案中, 可使用聚合物载体。

[0294] PVA是水溶性非离子型合成聚合物。因其表面活性性质, PVA广泛地于食物和药物工业中用作乳液的稳定剂, 并且特别使得能够通过乳化技术囊封众多种化合物。PVA具有食品和药物管理局(FDA)“公认为安全”(GRAS)的状况, 并且已用于耳、肌内、眼内、玻璃体内、离子电渗、眼部、口服、局部和经皮药品和/或药物递送系统。

[0295] 粘液渗透性粒子可通过调整PVA的水解度和/或分子量来制备, 此先前在本领域未知。此发现显著拓宽了可应用于制造MPP的技术和成分的库。

[0296] 在其它实施方案中, 本发明的药物组合物和制备本发明的粒子和药物组合物的方法涉及PVA结合其它聚合物或完全不涉及PVA。例如, 除PVA外或代替PVA, PEG和/或PLURONICS<sup>®</sup>(泊洛沙姆)可包括在本发明的药物组合物和制备本发明的粒子和药物组合物的方法中。还可使用其它聚合物(例如本文所述的那些)。

[0297] 粒子的核心

[0298] 经配制以渗透粘液的本发明化合物的粒子包含核心。本发明粒子的核心可由任何合适材料形成, 例如有机材料、无机材料、聚合物、脂质、蛋白质或其组合。在一些实施方案中, 核心为固体。固体可为例如结晶、半结晶或非晶型固体, 例如本发明式(I)、(II)或(III)的化合物或其盐的结晶、半结晶或非晶型固体。在某些实施方案中, 核心为凝胶或液体(例如, 水包油或油包水乳液)。在某些实施方案中, 核心是本发明化合物的纳米晶体。

[0299] 本发明化合物可以任一合适量(例如占核心的至少约80wt%且小于约100wt%)存在于核心中。其它范围也是可能的。

[0300] 在某些实施方案中, 本发明粒子的核心为疏水的。在某些实施方案中, 核心为实质

上疏水的。在某些实施方案中,核心为亲水的。在某些实施方案中,核心为实质上亲水的。

[0301] 在一些实施方案中,核心包含一种或多种有机材料,例如合成聚合物和/或天然聚合物。合成聚合物的实例包括不可降解聚合物(例如,聚甲基丙烯酸酯)和可降解聚合物(例如,聚乳酸和聚羟乙酸)和其共聚物。天然聚合物的实例包括透明质酸、壳聚糖和胶原。可适用于核心的部分的聚合物的其它实例包括适于在粒子上形成涂层的那些,如本文所述。在一些情况下,存在于核心中的一种或多种聚合物可用于囊封或吸附一种或多种药剂。

[0302] 当聚合物存在于核心中时,聚合物可以任一合适量存在于核心中,例如小于约100wt%、小于约80wt%、小于约60wt%、小于约50wt%、小于约40wt%、小于约30wt%、小于约20wt%、小于约10wt%、小于约5wt%或小于约1wt%。在一些情况下,聚合物可以下列量存在于核心中:至少约1wt%、至少约5wt%、至少约10wt%、至少约20wt%、至少约30wt%、至少约40wt%、至少约50wt%、至少约75wt%、至少约90wt%或至少约99wt%。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,以至少约1wt%且小于约20wt%的量存在)。其它范围也是可能的。在一些实施方案中,核心实质上不含聚合物组分。

[0303] 核心可具有任何合适形状和/或大小。例如,核心可为实质上球形、非球形、卵圆形、杆状、锥体状、立方体状、盘状、线状或不规则形状。核心可具有下列大小的最大或最小的横截面尺寸:例如小于约10 $\mu\text{m}$ 、小于约3 $\mu\text{m}$ 、小于约1 $\mu\text{m}$ 、小于约500nm、小于400nm、小于300nm、小于约200nm、小于约100nm、小于约30nm或小于约10nm。在一些情况下,核心可具有下列大小的最大或最小的横截面尺寸:例如至少约10nm、至少约30nm、至少约100nm、至少约200nm、至少约300nm、至少约400nm、至少约500nm、至少约1 $\mu\text{m}$ 或至少约3 $\mu\text{m}$ 。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,至少约30nm且小于约500nm的最大或最小的横截面尺寸)。其它范围也是可能的。在一些实施方案中,通过本文所述工艺形成的核心的大小具有高斯型分布。除非另有指示,否则粒子大小或核心大小的量度是指最小横截面尺寸。

[0304] 测定粒子大小(例如,最小或最大横截面尺寸)的技术为本领域已知。合适技术的实例包括动态光散射(DLS)、透射电子显微镜检查、扫描电子显微镜检查、电阻计数和激光衍射。尽管已知用于测定粒子大小的许多方法,但本文所述的大小(例如,平均粒子大小和厚度)是指通过DLS测量的大小。

[0305] 粒子的涂层

[0306] 本发明粒子可包含涂层。包含涂层的包含式(I)、(II)或(III)的化合物的本发明粒子可称为本发明的经涂布粒子。不包含涂层的本发明粒子可称为本发明的未经涂布粒子。在一些实施方案中,涂层是由一种或多种布置在核心表面上的表面改变剂或其它分子形成。可选择涂层和表面改变剂的具体化学组成和/或组分以赋予粒子某些功能,例如增强通过粘膜屏障的运输。

[0307] 应理解围绕核心的涂层无需完全围绕核心,尽管此类实施方案为可能的。例如,涂层可围绕至少约10%、至少约30%、至少约50%、至少约70%、至少约90%或至少约99%的核心表面积。在一些情况下,涂层实质上围绕核心。在其它情况下,涂层完全围绕核心。在其它实施方案中,涂层围绕小于约100%、小于约90%、小于约70%或小于约50%的核心表面积。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,围绕至少70%且小于100%的核心表面积)。

[0308] 在一些情况下涂层的材料可均匀分布在核心的表面,并且在其它情况下不均匀。例如,涂层可包含不包含任何材料的部分(例如,孔洞)。若需要,涂层可经设计以允许将某

些分子和组分渗透和/或运输到涂层中或渗透和/或运输出涂层,但可防止将其它分子和组分渗透和/或运输到涂层中或渗透和/或运输出涂层。某些分子渗透和/或运输到和/或运输穿过涂层的能力可取决于例如形成涂层的表面改变剂的堆积密度和形成涂层的组分的化学和物理性质。如本文所述,涂层可包含一层材料(即单层)或多层材料。可存在单一类型或多种类型的表面改变剂。

[0309] 本发明粒子的涂层可具有任何合适厚度。例如,涂层的平均厚度可为至少约1nm、至少约3nm、至少约10nm、至少约30nm、至少约100nm、至少约300nm、至少约1 $\mu$ m或至少约3 $\mu$ m。在一些情况下,涂层的平均厚度小于约3 $\mu$ m、小于约1 $\mu$ m、小于约300nm、小于约100nm、小于约30nm、小于约10nm或小于约3nm。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,至少约1nm且小于约100nm的平均厚度)。其它范围也是可能的。对于具有多个涂层的粒子,每一涂层可具有一个本文所述的厚度。

[0310] 本发明的药物组合物可允许本发明粒子的涂层具有亲水性表面改变部分而无需使表面改变部分共价缔合到核心的表面。在一些实施方案中,具有疏水性表面的核心经本文所述的聚合物涂布,由此使得多个表面改变部分在核心的表面上而不实质上改变核心本身的特征。例如,表面改变剂可存在于(例如,吸附到)核心的外表面上。在其它实施方案中,表面改变剂共价连接到核心。

[0311] 在其中表面改变剂吸附到核心的表面上的某些实施方案中,所述表面改变剂可与溶液中的表面改变剂的其它分子、任选地与其它组分(例如,在药物组合物中)处于平衡中。在一些情况下,所吸附的表面改变剂可以本文所述的密度存在于核心的表面上。所述密度可为平均密度,这是因为表面改变剂与溶液中的其它组分处于平衡中。

[0312] 本发明粒子的涂层和/或表面改变剂可包含任何合适材料,例如疏水性材料、亲水性材料和/或两亲性材料。在一些实施方案中,涂层包含聚合物。在某些实施方案中,聚合物是合成聚合物(即并非在自然界中产生的聚合物)。在其它实施方案中,聚合物是天然聚合物(例如,蛋白质、多糖或橡胶)。在某些实施方案中,聚合物是表面活性聚合物。在某些实施方案中,聚合物是非离子型聚合物。在某些实施方案中,聚合物是线性合成非离子型聚合物。在某些实施方案中,聚合物是非离子型嵌段共聚物。聚合物可为共聚物。在某些实施方案中,共聚物的一个重复单元相对疏水且共聚物的另一重复单元相对亲水。共聚物可为例如二嵌段、三嵌段、交替或无规共聚物。聚合物可带电荷或不带电荷。

[0313] 在一些实施方案中,本发明粒子的涂层包含在聚合物的骨架上具有侧基羟基的合成聚合物。合成聚合物的实例如本文所述。在不希望受限于理论下,与对照粒子相比,包含涂层(其包含在聚合物的骨架上具有侧基羟基的合成聚合物)的粒子可具有降低的粘膜粘着,这至少部分地归因于在粒子表面上展示多个羟基。用于降低粘膜粘着的一个可能的机制在于,羟基例如通过对粒子/粘液环境中的水和其它分子排序来改变粒子的微环境。另一或替代性可能机制在于羟基屏蔽粘蛋白纤维的粘性结构域,由此降低粒子粘着并加速粒子运输。

[0314] 另外,经在聚合物的骨架上具有侧基羟基的合成聚合物涂布的粒子具有粘液渗透性的能力还可至少部分地取决于聚合物的水解度。在一些实施方案中,聚合物的疏水性部分(例如,聚合物的不被水解的部分)允许聚合物粘着到核心的表面(例如,在核心的表面具有疏水性的情况下),因此允许核心与聚合物之间的强缔合。

[0315] 在聚合物的骨架上具有侧基羟基的合成聚合物可具有任何合适水解度(且因此具有不同量的羟基)。合适水解程度可取决于其它因素,例如聚合物的分子量、核心的药物组合物和核心的疏水性。在一些实施方案中,合成聚合物至少约30%水解、至少约40%水解、至少约50%水解、至少约60%水解、至少约70%水解、至少约80%水解、至少约90%水解或至少约95%水解。在一些实施方案中,合成聚合物小于约100%水解、小于约95%水解、小于约90%水解、小于约80%水解、小于约70%水解或小于约60%水解。上述范围的组合也是可能的(例如,至少约80%且小于约95%水解的合成聚合物)。其它范围也是可能的。

[0316] 可选择本文所述合成聚合物(例如,在聚合物的骨架上具有侧基羟基的合成聚合物)的分子量以降低核心的粘膜粘着且确保聚合物与核心充分缔合。在某些实施方案中,合成聚合物的分子量为至少约1kDa、至少约2kDa、至少约5kDa、至少约8kDa、至少约9kDa、至少约10kDa、至少约12kDa、至少约15kDa、至少约20kDa、至少约25kDa、至少约30kDa、至少约40kDa、至少约50kDa、至少约60kDa、至少约70kDa、至少约80kDa、至少约90kDa、至少约100kDa、至少约110kDa、至少约120kDa、至少约130kDa、至少约140kDa、至少约150kDa、至少约200kDa、至少约500kDa或至少约1000kDa。在一些实施方案中,合成聚合物的分子量小于约1000kDa、小于约500kDa、小于约200kDa、小于约、小于约150kDa、小于约130kDa、小于约120kDa、小于约100kDa、小于约85kDa、小于约70kDa、小于约65kDa、小于约60kDa、小于约50kDa或小于约40kDa、小于约30kDa、小于约20kDa、小于约15kDa或小于约10kDa。上述范围的组合也是可能的(例如,至少约10kDa且小于约30kDa的分子量)。上述分子量范围还可与上述水解范围组合形成合适聚合物。

[0317] 在一些实施方案中,本文所述的合成聚合物是或包含PVA。在一些实施方案中,本文所述的合成聚合物是或包含部分水解的PVA。部分水解的PVA包含两种类型的重复单元:乙烯醇单元和残余乙酸乙烯酯单元。乙烯醇单元相对亲水,并且乙酸乙烯酯单元相对疏水。在一些情况下,乙烯醇单元和乙酸乙烯酯单元的序列分布是嵌段的。例如,在一系列乙烯醇单元之后可为一系列乙酸乙烯酯单元,并且之后为更多乙烯醇单元以形成具有混合嵌段-共聚物型排列的聚合物,其中各单元以嵌段方式分布。在某些实施方案中,重复单元形成共聚物,例如二嵌段、三嵌段、交替或无规共聚物。除PVA外的聚合物也可具有亲水性单元和疏水性单元的这些构型。

[0318] 在一些实施方案中,本文所述合成聚合物的亲水性单元实质上存在于本发明粒子的外表面。例如,所述亲水性单元可形成涂层的大部分外表面且可帮助粒子稳定在含有粒子的水溶液中。疏水性单元实质上可存在于涂层的内部和/或核心的表面,例如以帮助涂层附接到核心。

[0319] 可选择本文所述合成聚合物的相对亲水性单元和相对疏水性单元的摩尔分数以分别降低核心的粘膜粘着且确保聚合物与核心充分缔合。如本文所述,可选择聚合物的疏水性单元的摩尔分数,使得聚合物与核心发生充分缔合,由此增加聚合物保持与核心粘着的可能性。合成聚合物的相对亲水性单元对相对疏水性单元的摩尔分数可为例如至少0.5:1、至少1:1、至少2:1、至少3:1、至少5:1、至少10:1、至少20:1、至少30:1、至少50:1或至少100:1。在一些实施方案中,合成聚合物的相对亲水性单元对相对疏水性单元的摩尔分数可为例如小于100:1、小于50:1、小于30:1、小于20:1、小于10:1、小于5:1、小于3:1、小于2:1或小于1:1。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,至少1:1且小于50:1的比率)。其它范围

也是可能的。

[0320] 还可调整PVA聚合物的分子量以增加聚合物使粒子具有粘液渗透性的有效性。具有不同分子量和水解度的PVA聚合物的实例显示于表1中。

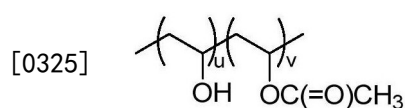
[0321] 表1. 不同聚(乙烯醇) (PVA) 的分子量 (MW) 和水解度.<sup>a</sup>

[0322]

PVA	MW (kDa)	水解度 (%)
2K75	2	75-79
9K80	9-10	80
13K87	13-23	87-89
13K98	13-23	98
31K87	31-50	87-89
31K98	31-50	98-99
57K86	57-60	86-89
85K87	85-124	87-89
85K99	85-124	99+
95K95	95	95
105K80	104	80
130K87	130	87-89

[0323] <sup>a</sup> PVA的分子量和水解度的值由PVA制造商提供。

[0324] 在某些实施方案中,合成聚合物由下式表示:



[0326] 其中:

[0327]  $u$ 是介于0与22730之间的整数,并且包括0与22730;并且

[0328]  $v$ 是介于0与11630之间的整数,并且包括0与11630。

[0329] 在一些实施方案中,本发明粒子包含涂层,所述涂层包含具有相对亲水性嵌段和相对疏水性嵌段的嵌段共聚物。在一些情况下,亲水性嵌段实质上可存在于粒子的外表面。例如,亲水性嵌段可形成涂层的大部分外表面且可帮助粒子稳定在含有粒子的水溶液中。疏水性嵌段实质上可存在于涂层的内部和/或核心的表面,以例如帮助涂层附接到核心。在一些实施方案中,涂层包含含有三嵌段共聚物的表面改变剂,其中三嵌段共聚物包含(亲水性嵌段)-(疏水性嵌段)-(亲水性嵌段)构型。具有(亲水性嵌段)-(疏水性嵌段)构型的二嵌段共聚物也是可能的。嵌段共聚物与适于用作涂层的其它聚合物的组合也是可能的。非线性嵌段构型例如在梳型、刷状或星型共聚物中也是可能的。在一些实施方案中,相对亲水性嵌段包含在聚合物的骨架上具有侧基羟基的合成聚合物(例如,PVA)。

[0330] 可选择本文所述嵌段共聚物的亲水性嵌段和疏水性嵌段的分子量以分别降低核心的粘膜粘着且确保嵌段共聚物与核心充分缔合。可选择嵌段共聚物的疏水性嵌段的分子量,使得嵌段共聚物与核心发生充分缔合,由此增加嵌段共聚物保持与核心粘着的可能性。

[0331] 在某些实施方案中,嵌段共聚物的(一个或多个)相对疏水性嵌段的每一嵌段或组合嵌段的分子量为至少约0.5kDa、至少约1kDa、至少约1.8kDa、至少约2kDa、至少约3kDa、至少约4kDa、至少约5kDa、至少约6kDa、至少约10kDa、至少约12kDa、至少约15kDa、至少约20kDa或至少约50kDa、至少约60kDa、至少约70kDa、至少约80kDa、至少约90kDa、至少约100kDa、至少约110kDa、至少约120kDa、至少约130kDa、至少约140kDa、至少约150kDa、至少约200kDa、至少约500kDa或至少约1000kDa。在一些实施方案中,(一个或多个)相对疏水性嵌段的每一嵌段或组合嵌段的分子量小于约1000kDa、小于约500kDa、小于约200kDa、小于约150kDa、小于约140kDa、小于约130kDa、小于约120kDa、小于约110kDa、小于约100kDa、小于约90kDa、小于约80kDa、小于约50kDa、小于约20kDa、小于约15kDa、小于约13kDa、小于约12kDa、小于约10kDa、小于约8kDa或小于约6kDa。上述范围的组合也是可能的(例如,至少约3kDa且小于约15kDa)。其它范围也是可能的。

[0332] 在一些实施方案中,嵌段共聚物(例如,三嵌段共聚物)的组合相对亲水性嵌段(例如,三嵌段共聚物的两个亲水性嵌段)构成至少约10wt%、至少约20wt%、至少约30wt%、至少约40wt%、至少约50wt%、至少约60wt%或至少约70wt%的嵌段共聚物。在一些实施方案中,嵌段共聚物的组合(一个或多个)相对亲水性嵌段构成小于约90wt%、小于约80wt%、小于约60wt%、小于约50wt%或小于约40wt%的嵌段共聚物。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,至少约30wt%且小于约70wt%)。其它范围也是可能的。

[0333] 在一些实施方案中,嵌段共聚物的(一个或多个)相对亲水性嵌段的每一嵌段或组合嵌段的分子量可为至少约0.5kDa、至少约1kDa、至少约1.8kDa、至少约2kDa、至少约3kDa、至少约4kDa、至少约5kDa、至少约6kDa、至少约10kDa、至少约12kDa、至少约15kDa、至少约20kDa或至少约50kDa、至少约60kDa、至少约70kDa、至少约80kDa、至少约90kDa、至少约100kDa、至少约110kDa、至少约120kDa、至少约130kDa、至少约140kDa、至少约150kDa、至少约200kDa、至少约500kDa或至少约1000kDa。在某些实施方案中,(一个或多个)相对亲水性嵌段的每一嵌段或组合嵌段的分子量小于约1000kDa、小于约500kDa、小于约200kDa、小于约150kDa、小于约140kDa、小于约130kDa、小于约120kDa、小于约110kDa、小于约100kDa、小



可具有降低的粘膜粘着,这至少部分地归因于本发明粒子表面上的PEG区段。PPO区段可粘着到核心的表面(例如,在核心的表面具有疏水性的情况下),因此允许核心与三嵌段共聚物之间的强缔合。在一些实施方案中,PEG-PPO-PEG三嵌段共聚物通过非共价相互作用与核心缔合。出于比较的目的,对照粒子可为例如与本发明粒子大小类似的经羧酸酯改性的聚苯乙烯粒子。

[0340] 在某些实施方案中,表面改变剂包含聚合物,所述聚合物包含具有商品名 **PLURONIC<sup>®</sup>** 的泊洛沙姆。可用于本文所述实施方案中的 **PLURONIC<sup>®</sup>** 聚合物包括(但不限于)F127、F38、F108、F68、F77、F87、F88、F98、L101、L121、L31、L35、L43、L44、L61、L62、L64、L81、L92、N3、P103、P104、P105、P123、P65、P84和P85。某些 **PLURONIC<sup>®</sup>** 聚合物的分子量的实例显示于表2中。

[0341] 表2. **PLURONIC<sup>®</sup>** 聚合物的分子量 (MW)

[0342]

<b>PLURONIC<sup>®</sup></b>	<b>平均 MW</b> <b>(Da)</b>	<b>PPO 部分的</b> <b>MW</b> <b>(Da)</b>	<b>PEG wt%</b>	<b>PEG 部分的</b> <b>MW</b> <b>(Da)</b>
F127	12000	3600	70	8400
L44	2000	1200	40	800
L81	2667	2400	10	267
L101	3333	3000	10	333
P65	3600	1800	50	1800
L121	4000	3600	10	400
P103	4286	3000	30	1286
F38	4500	900	80	3600
P123	5143	3600	30	1543
P105	6000	3000	50	3000

[0343]

F87	8000	2400	70	5600
F68	9000	1800	80	7200
P123	5750	4030	30	1730

[0344] 尽管其它范围是可能的,但在一些实施方案中,PEG-PPO-PEG三嵌段共聚物的疏水性嵌段具有上文所述分子量中的一种(例如,至少约3kDa且小于约15kDa),并且组合亲水性嵌段相对于聚合物的重量百分比在上文所述范围的之一(例如,至少约15wt%、至少约20wt%、至少约25wt%或至少约30wt%,并且小于约80wt%)。在这些标准内的某些PLURONIC<sup>®</sup>聚合物包括例如F127(泊洛沙姆407)、F108(泊洛沙姆338)、P105和P103。在某些实施方案中,包含符合这些标准的PLURONIC<sup>®</sup>聚合物的本发明粒子比包含不符合这些标准的PLURONIC<sup>®</sup>聚合物的粒子更具粘液渗透性。不使粒子具有粘液渗透性的材料还包括某些聚合物,例如聚乙烯基吡咯烷酮(PVP/KOLLIDON)、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(KOLLICOAT IR)和羟丙甲纤维素(METHOCEL);低聚物,例如TWEEN 20、TWEEN 80、SOLUTOL HS 15、TRITON X100、泰洛沙泊和CREMOPHOR RH 40;和小分子,例如SPAN 20、SPAN 80、辛基葡糖苷、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)和十二烷基硫酸钠(SDS)。

[0345] 尽管本文的大量描述可涉及包含(亲水性嵌段)-(疏水性嵌段)-(亲水性嵌段)构型(例如,PEG-PPO-PEG三嵌段共聚物)的涂层或包含具有侧基羟基的合成聚合物的涂层,但应了解所述涂层并不限于这些构型和材料,并且其它构型和材料也是可能的。

[0346] 另外,尽管本文所述的许多实施方案涉及单一涂层,但在其它实施方案中,粒子可包含一个以上的涂层(例如,至少两个、三个、四个、五个或更多个涂层),并且并非每一涂层都需由粘液渗透性材料形成或包含粘液渗透性材料。在一些实施方案中,中间涂层(即核心表面与外涂层中间的涂层)可包含帮助外涂层附接到核心表面的聚合物。在一些实施方案中,粒子的外涂层包含含有促进粒子运输通过粘液的材料的聚合物。

[0347] 本发明粒子的涂层(例如,内涂层、中间涂层和/或外涂层)可包含任何合适聚合物。在一些实施方案中,涂层的聚合物为生物相容性和/或生物可降解的。在一些实施方案中,涂层的聚合物包含一种以上类型的聚合物(例如,至少一种、两种、三种、四种、五种或更多种类型的聚合物)。在一些实施方案中,涂层的聚合物是如本文所述的无规共聚物或嵌段共聚物(例如,二嵌段或三嵌段共聚物)。

[0348] 涂层的合适聚合物的非限制性实例可包括聚胺、聚醚、聚酰胺、聚酯、聚氨基甲酸酯(polycarbamate)、聚脲、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酰亚胺、聚砜、聚氨酯(polyurethane)、聚乙炔、聚乙烯、聚乙烯亚胺、聚异氰酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯腈和聚芳基酯。特定聚合物的非限制性实例包括聚(己内酯)(PCL)、乙烯乙酸乙烯酯聚合物(EVA)、聚(乳酸)(PLA)、聚(L-乳酸)(PLLA)、聚(羟乙酸)(PGA)、聚(乳酸-共-羟乙酸)(PLGA)、聚(L-乳酸-共-羟乙酸)(PLLGA)、聚(D,L-丙交酯)(PDLA)、聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯-共-乙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PEO-共-D,L-丙

交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PP0-共-D,L-丙交酯)、聚烷基氰基丙烯酸酯、聚氨酯、聚-L-赖氨酸(PLL)、甲基丙烯酸羟丙酯(HPMA)、聚(乙二醇)、聚-L-谷氨酸、聚(羟氨酸)、聚酸酐、聚原酸酯、聚(酯酰胺)、聚酰胺、聚(酯醚)、聚碳酸酯、聚烯(例如聚乙烯和聚丙烯)、聚二醇(例如聚(乙二醇)(PEG))、聚对苯二甲酸亚烷基酯(例如聚(对苯二甲酸乙二醇酯))、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醚、聚乙烯酯(例如聚(乙酸乙烯酯))、聚乙烯基卤化物(例如聚(氯乙烯)(PVC))、聚乙烯基吡咯烷酮、聚硅氧烷、聚苯乙烯(PS)、聚氨酯、衍生纤维素(例如烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素)、丙烯酸聚合物(例如聚((甲基)丙烯酸甲酯)(PMMA)、聚((甲基)丙烯酸乙酯)、聚((甲基)丙烯酸丁酯)、聚((甲基)丙烯酸异丁酯)、聚((甲基)丙烯酸己酯)、聚((甲基)丙烯酸异癸酯)、聚((甲基)丙烯酸月桂酯)、聚((甲基)丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八烷基酯)(在本文中统称为“聚丙烯酸”))和其共聚物和混合物、聚二噁烷酮和其共聚物、聚羟基脂肪酸酯、聚丙烯富马酸酯)、聚甲醛、泊洛沙姆、聚(原酸)酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(丙交酯-共-己内酯)和三亚甲基碳酸酯。

[0349] 涂层的聚合物的分子量可变化。在一些实施方案中,涂层的聚合物的分子量为至少约0.5kDa、至少约1kDa、至少约1.8kDa、至少约2kDa、至少约3kDa、至少约4kDa、至少约5kDa、至少约6kDa、至少约8kDa、至少约10kDa、至少约12kDa、至少约15kDa、至少约20kDa、至少约30kDa、至少约40kDa或至少约50kDa。在一些实施方案中,涂层的聚合物的分子量小于约50kDa、小于约40kDa、小于约30kDa、小于约20kDa、小于约12kDa、小于约10kDa、小于约8kDa、小于约6kDa、小于约5kDa或小于约4kDa。上文所提到范围的组合是可能的(例如,至少约2kDa且小于约15kDa的分子量)。其它范围也是可能的。涂层的聚合物的分子量可使用任何已知技术(例如光散射和凝胶渗透色谱法)来测定。本领域已知其它方法。

[0350] 在某些实施方案中,具有(亲水性嵌段)-(疏水性嵌段)-(亲水性嵌段)构型的三嵌段共聚物的疏水性嵌段的分子量为至少约2kDa,并且两个亲水性嵌段构成至少约15wt%的三嵌段共聚物。

[0351] 在某些实施方案中,涂层的聚合物具有生物相容性。在某些实施方案中,涂层的聚合物是生物可降解的。预期所有生物相容性聚合物和生物降解聚合物在本发明范围内。在某些实施方案中,聚合物在体内在为所需应用可接受的时段内降解。例如,在体内疗法中,聚合物在暴露于pH介于约6与约8之间、温度介于约25°C与约37°C之间的生理学环境后在小于约五年、约一年、约六个月、约三个月、约一个月、约两周、约一周、约三天、约一天、约六小时或约一小时的时段内降解。在一些实施方案中,涂层的聚合物在介于约一小时与几周之间的时段内降解,此取决于所需应用。

[0352] 尽管本发明粒子和其涂层各自可包含聚合物,但在一些实施方案中,本发明粒子包含不为聚合物或药剂的疏水性材料。非聚合物疏水性材料的非限制性实例包括例如金属、蜡和有机材料(例如,有机硅烷和全氟化或氟化有机材料)。

[0353] 具有降低的粘膜粘着的粒子

[0354] 本发明经涂布的粒子可具有降低的粘膜粘性。需要增加通过粘液的扩散率的材料可具有疏水性,可包括许多氢键供体或受体,和/或可为高电荷的。在一些情况下,所述材料可包括结晶或非晶型固体材料。可用作核心的材料可使用本文所述的合适聚合物来涂布,由此形成在表面上具有多个表面改变部分的粒子,从而降低粘膜粘着。另一选择为,具有降

低的粘膜粘着的本发明粒子可表征为具有增加的通过粘液的运输、在粘液中可流动或具有粘液渗透性(即粘液渗透性粒子),此意味着所述粒子运输通过粘液快于负对照粒子。负对照粒子可为已知具有粘膜粘性的粒子,例如未经本文所述涂层涂布的未经改性的粒子或核心,例如200nm羧化聚苯乙烯粒子。

[0355] 本发明经涂布的粒子可适于递送(例如,眼部递送)到个体的粘液或粘膜表面。具有表面改变部分的粒子可递送到个体的粘膜表面,可穿过个体中的粘膜屏障,和/或延长粒子在粘膜表面的滞留和/或增加其均匀分布,例如这归因于降低的粘膜粘着。

[0356] 另外,在一些实施方案中,与更具粘膜粘性的粒子相比,具有降低的粘膜粘着的本发明经涂布的粒子促进所述粒子在个体组织的表面更好地分布和/或延长于组织表面的存在。例如,管腔空间(例如胃肠道)经粘液涂布的表面围绕。递送到此一空间的粘膜粘性粒子通常由个体的天然清除机制从管腔空间和粘液涂布的表面移除。与粘膜粘性粒子相比,具有降低的粘膜粘着的本发明粒子可在管腔空间中保留相对较长的时段。此延长的存在可防止或减少粒子的清除和/或可允许粒子更好地分布在组织表面上。延长的存在还可影响粒子运输通过管腔空间,例如,所述粒子可分布到粘液层中且可到达下面的上皮。

[0357] 在某些实施方案中,经涂层的聚合物涂布的本发明粒子的核心可穿过个体中的粘液或粘膜屏障,展现粒子在粘膜表面延长的滞留和/或增加的均匀分布,例如,与本发明的负对照粒子相比,此类物质从个体的身体清除得较慢(例如,至少约2倍、约5倍、约10倍或甚至至少约20倍慢)。

[0358] 本发明粒子在粘液中的流动性可以例如粒子的相对速度和/或扩散率来表征。在某些实施方案中,本发明粒子具有一定相对速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ ,其定义如下:

[0359]

$$\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}} = \frac{\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{样品}} - \langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{阴性对照}}}{\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{阴性对照}} - \langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{阴性对照}}} \quad (\text{等式 1})$$

[0360] 其中:

[0361]  $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 是总体均值轨迹-平均速度;

[0362]  $V_{\text{平均}}$ 是在其轨迹内经平均化的个别粒子的速度;

[0363] 样品是所关注粒子;

[0364] 负对照是200nm羧化聚苯乙烯粒子;并且

[0365] 正对照是经2-5kDa PEG致密PEG化的200nm聚苯乙烯粒子。

[0366] 相对速度可通过多个粒子跟踪技术来测量。例如,可使用配备有CCD照相机的荧光显微镜以66.7ms(15帧/s)的时间分辨率在100×放大倍数下从每一类型粒子的每一样品内的若干区域捕获15s影像:样品、负对照和正对照。样品、负对照和正对照可为荧光粒子以观察跟踪。另一选择为,可使用荧光分子、经荧光标记的表面试剂或经荧光标记的聚合物涂布非荧光粒子。可使用高级图像处理软件(例如,IMAGE PRO或METAMORPH)来测量多个粒子在至少3.335s(50帧)的时间尺度内的个别轨迹。

[0367] 在一些实施方案中,本发明粒子在粘液中的相对速度大于或等于约0.3、大于或等于约0.5、大于或等于约0.7、大于或等于约1.0、大于或等于约1.5,或大于或等于约2.0。在一些实施方案中,本发明粒子在粘液中的相对速度小于约10.0、小于约6.0、小于约2.0、小

于约1.5、小于约1.0,或小于约0.7。上述范围的组合是可能的(例如,大于或等于约0.5且小于约6.0的相对速度)。其它范围也是可能的。

[0368] 在某些实施方案中,本发明粒子以大于负对照粒子或相应粒子(例如,未经改性和/或未经本文所述涂层涂布的粒子)的速率或扩散率扩散通过粘液或粘膜屏障。在一些实施方案中,本发明粒子以比对照粒子或相应粒子高至少约10倍、约30倍、约100倍、约300倍、约1000倍、约3000倍、约10000倍的扩散率穿过粘液或粘膜屏障。在一些实施方案中,本发明粒子以比负对照粒子或相应粒子高不到约10000倍、高不到约3000倍、高不到约1000倍、高不到约300倍、高不到约100倍、高不到约30倍或高不到约10倍的扩散率穿过粘液或粘膜屏障。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,比负对照粒子或相应粒子高至少约10倍且小于约1000倍)。其它范围也是可能的。

[0369] 出于本文所述比较的目的,相应粒子可具有与本发明粒子大致相同的大小、形状和/或密度,但缺乏使本发明粒子在粘液中流动的涂层。在一些实施方案中,粒子(例如,相应粒子和本发明粒子)的几何均方位移和扩散速率的测量是基于约1秒、约3秒或约10秒的时间尺度。用于测定几何均方位移和扩散速率的方法为本领域已知。本发明粒子可以比相应粒子或负对照粒子高至少约10倍、约30倍、约100倍、约300倍、约1000倍、约3000倍、约10000倍的几何均方位移穿过粘液或粘膜屏障。在一些实施方案中,本发明粒子以比负对照粒子或相应粒子高不到约10000倍、高不到约3000倍、高不到约1000倍、高不到约300倍、高不到约100倍、高不到约30倍或高不到约10倍的几何均方位移穿过粘液或粘膜屏障。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,比负对照粒子或相应粒子高至少约10倍且小于约1000倍)。其它范围也是可能的。

[0370] 在一些实施方案中,本发明经涂布的粒子是以接近粒子可扩散通过水的速率或扩散率的速率扩散通过粘液膜障。在一些实施方案中,本发明粒子是以下述速率或扩散率穿过粘膜屏障:所述速率或扩散率小于粒子在类似条件下扩散通过水的扩散率的约1/100、约1/300、约1/1000、约1/3000、约1/10,000。在一些实施方案中,本发明经涂布的粒子是以下述速率或扩散率穿过粘膜屏障:所述速率或扩散率大于或等于粒子在类似条件下扩散通过水的扩散率的约1/10,000、约1/3000、约1/1000、约1/300或约1/100。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,大于或等于粒子在类似条件下扩散通过水的扩散率的约1/3000且小于粒子在类似条件下扩散通过水的扩散率的1/300)。其它范围也是可能的。扩散率的测量可基于约1秒或约0.5秒或约2秒或约5秒或约10秒的时间尺度。

[0371] 在一些实施方案中,本发明经涂布的粒子是以小于粒子扩散通过水的扩散率的约1/500的扩散率扩散通过人类子宫颈阴道粘液。在一些实施方案中,扩散率的测量是基于约1秒或约0.5秒或约2秒或约5秒或约10秒的时间尺度。

[0372] 在某些实施方案中,本发明经涂布的粒子是以某些绝对扩散率穿过粘液,例如人类子宫颈阴道粘液。例如,本发明经涂布的粒子可以下列扩散率穿行:至少约 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 、约 $3 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 、约 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 、约 $3 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 、约 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、约 $3 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、约 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 、约 $3 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 、约 $1 \mu\text{m/s}$ 或约 $3 \mu\text{m/s}$ 。在一些实施方案中,经涂布的粒子可以下列扩散率穿行:小于约 $3 \mu\text{m/s}$ 、小于约 $1 \mu\text{m/s}$ 、小于约 $3 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 、小于约 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 、小于约 $3 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、小于约 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、小于约 $3 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 、小于约 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 、小于约 $3 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 或小于约 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,大于或等于约 $3 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 且

小于约 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ )。其它范围也是可能的。在一些情况下,扩散率的测量是基于约1秒或约0.5秒或约2秒或约5秒或约10秒的时间尺度。

[0373] 应了解,尽管可在人类子宫颈阴道粘液中测量本发明经涂布的粒子的流动性(例如,相对速度和扩散率),但流动性也可在其它类型的粘液中测量。

[0374] 在某些实施方案中,本发明经涂布的粒子包含给定密度的表面改变部分。表面改变部分可为表面改变剂的例如暴露于含有粒子的溶剂的部分。在一个实施例中,PVA的经水解单元/嵌段可为表面改变剂PVA的表面改变部分。在另一实施例中,PEG区段可为表面改变剂PEG-PP0-PEG的表面改变部分。在一些实施方案中,表面改变部分和/或表面改变剂是以下列密度存在:至少约0.001个单元或分子/ $\text{nm}^2$ 、至少约0.003个、至少约0.01个、至少约0.03个、至少约0.1个、至少约0.3个、至少约1个、至少约3个、至少约10个、至少约30个、至少约100个单元或分子/ $\text{nm}^2$ 或更多个单元或分子/ $\text{nm}^2$ 。在一些情况下,表面改变部分和/或表面改变剂是以下列密度存在:小于约100个单元或分子/ $\text{nm}^2$ 、小于约30个、小于约10个、小于约3个、小于约1个、小于约0.3个、小于约0.1个、小于约0.03个或小于约0.01个单元或分子/ $\text{nm}^2$ 。上文所提到范围的组合是可能的(例如,至少约0.01个且小于约1个单元或分子/ $\text{nm}^2$ 的密度)。其它范围也是可能的。在一些实施方案中,本文所述的密度值是平均密度,这是因为表面改变剂与溶液中的其它组分处于平衡中。

[0375] 本领域的技术人员将了解估计表面改变部分的平均密度的方法(例如,参见Budijono等人,Colloids and Surfaces A:Physicochem.Eng.Aspects 2010,360,105-110;Joshi等人,Anal.Chim.Acta 1979,104,153-160)。例如,如本文所述,表面改变部分的平均密度可使用HPLC定量和DLS分析来测定。首先使用DLS对表面密度测定受关注的粒子的悬浮液按大小分类:将小体积稀释到适当浓度(例如,约 $100 \mu\text{g/mL}$ ),并且将z-平均直径视为粒子大小的代表性量度。然后将剩余悬浮液分成两等份。使用HPLC分析第一等份中核心材料的总浓度和表面改变部分的总浓度。再使用HPLC分析第二等份中游离或未结合的表面改变部分的浓度。为从第二等份仅获得游离或未结合的表面改变部分,通过超速离心移除粒子且因此移除任何经结合的表面改变部分。通过从表面改变部分的总浓度减去未结合的表面改变部分的浓度,可确定经结合表面改变部分的浓度。由于还根据第一等份测定核心材料的总浓度,所以可确定核心材料与表面改变部分之间的质量比。使用表面改变部分的分子量,可计算表面改变部分的数量对核心材料的质量。为将此数量变成表面密度量度,需要计算每核心材料质量的表面积。粒子的体积近似为具有从DLS获得的直径的球体的体积,从而允许计算每核心材料质量的表面积。以此方式可确定每表面积的表面积的数量。

[0376] 在某些实施方案中,本发明经涂布的粒子包含影响粒子的 $\zeta$ 电位的表面改变部分和/或药剂。粒子的 $\zeta$ 电位可为例如至少约-100mV、至少约-30mV、至少约-10mV、至少约-3mV、至少约3mV、至少约10mV、至少约30mV或至少约100mV。粒子的 $\zeta$ 电位还可为例如小于约100mV、小于约30mV、小于约10mV、小于约3mV、小于约-3mV、小于约-10mV、小于约-30mV或小于约-100mV。上文所提到范围的组合是可能的(例如,至少约-30mV且小于约30mV的 $\zeta$ 电位)。其它范围也是可能的。

[0377] 本发明粒子可具有任一合适形状和/或大小。在一些实施方案中,粒子具有实质上与核心的形状类似的形状。在一些实施方案中,粒子是纳米粒子。在一些实施方案中,粒子是微粒子。在一些实施方案中,多个粒子还可通过平均大小(例如,多个粒子的平均最大横

截面尺寸或平均最小横截面尺寸)来表征。多个粒子的平均大小可为例如小于约10 $\mu\text{m}$ 、小于约3 $\mu\text{m}$ 、小于约1 $\mu\text{m}$ 、小于约500nm、小于400nm、小于300nm、小于约200nm、小于约100nm、小于约50nm、小于约30nm或小于约10nm。在一些情况下,多个粒子的平均大小可为例如至少约10nm、至少约30nm、至少约50nm、至少约100nm、至少约200nm、至少约300nm、至少约400nm、至少约500nm、至少约1 $\mu\text{m}$ 、至少或至少约3 $\mu\text{m}$ 。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,至少约30nm且小于约500nm的平均大小)。其它范围也是可能的。在一些实施方案中,本发明粒子的核心的大小具有高斯型分布。在一些实施方案中,本发明粒子的大小具有高斯型分布。

#### [0378] 药剂

[0379] 本发明的粒子或药物组合物可包含至少一种式(I)、(II)或(III)的药剂。在某些实施方案中,本文所述药剂是药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或另一药剂的前药。在某些实施方案中,药剂是与另一物质(例如,溶剂、蛋白质或另一药剂)的共晶体。药剂可存在于粒子的核心和/或一个或多个涂层中(例如,分散在整个核心和/或涂层中)。在一些实施方案中,药剂可布置在粒子的表面上(例如,在一个或多个涂层的外表面或内表面上或在核心的表面上)。使用通常已知的技术(例如,涂布、吸附、共价连接和囊封),药剂可含于粒子内和/或被布置于粒子的部分中。在一些实施方案中,药剂在核心形成期间存在。在其它实施方案中,药剂在核心形成期间不存在。在某些实施方案中,药剂在核心涂布期间存在。在某些实施方案中,药剂是粒子的核心。

[0380] 在一些实施方案中,含于本发明粒子或药物组合物中的药剂在欲靶向的粘膜组织中具有治疗和/或预防作用。粘膜组织的非限制性实例包括眼部组织、呼吸组织(例如,包括鼻膜、咽头膜、气管膜和支气管膜)、口腔组织(例如,包括颊膜和食道膜以及扁挑体表面)、胃肠组织(例如,包括胃、小肠、大肠、结肠、直肠)、鼻组织和生殖组织(例如,包括阴道膜、宫颈膜和尿道膜)。

[0381] 在本发明的粒子或药物组合物中可存在任一合适数量的药剂。例如,在本发明的粒子或药物组合物中可存在至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个或更多个药剂。在某些实施方案中,在本发明的粒子或药物组合物中存在小于10个药剂。

[0382] 在某些实施方案中,在本发明粒子或药物组合物中的药剂是本发明化合物。本文所述药剂(例如,本发明化合物)可囊封于聚合物、脂质、蛋白质或其组合中。

#### [0383] 药物组合物

[0384] 在另一方面中,本发明提供药物组合物,其包含多个本发明的式(I)的化合物、式(II)的化合物或式(III)的化合物的粒子。

[0385] 在某些实施方案中,药物组合物可用于将本文所述的药剂(例如,本发明化合物)递送通过或递送到个体中的粘液或粘膜表面。药物组合物可递送到个体中的粘膜表面且可穿过个体中的粘膜屏障(例如,粘液),和/或可显示本发明粒子在粘膜表面延长的滞留和/或增加的均匀分布,这例如归因于降低的粘膜粘着。在某些实施方案中,药物组合物可用于增加个体中药剂的生物利用度。在某些实施方案中,药物组合物可用于增加个体中药剂的浓度。在某些实施方案中,药物组合物可用于增加个体中药剂的暴露。另外,药物组合物可用于治疗和/或预防个体的疾病(例如,眼部疾病)。

[0386] 另外,药物组合物可以非经肠方式以注射物(静脉内、肌内或皮下)、滴注制剂或栓

剂来给药。对于眼部施用,药物组合物可通过注射(例如,眼内、基质内、玻璃体内或前房内)或通过眼部粘膜途径来给药,药物组合物可局部给药,例如混悬液(例如,滴眼剂)或软膏。

[0387] 本发明的药物组合物可包含本文所述的一种或多种药剂,例如本发明化合物。在某些实施方案中,药物组合物包含多个本发明粒子,所述粒子在粒子的核心和/或涂层中包含一种或多种药剂。在一些实施方案中,存在于药物组合物中的每一药剂的重量对一种或多种表面改变剂(例如,PLURONIC<sup>®</sup>F127)中的每一者的重量的比率大于或等于约1:100、大于或等于约1:30、大于或等于约1:10、大于或等于约1:3、大于或等于约1:1、大于或等于约3:1、大于或等于约10:1、大于或等于约30:1或大于或等于约100:1。在一些实施方案中,药物组合物中每一药剂的重量对一种或多种表面改变剂中的每一者的重量的比率小于约100:1、小于约30:1、小于约10:1、小于约3:1、小于约1:1、小于约1:3、小于约1:10、小于约1:30或小于约1:100。上述范围的组合是可能的(例如,大于或等于约1:1且小于约10:1的比率)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,比率为约1:1、约2:1或约10:1。在一些实施方案中,在本文所述的形成工艺和/或稀释工艺期间,本发明的药物组合物包括每一药剂的重量对一种或多种表面改变剂中的每一者的重量的比率的上述范围。在某些实施方案中,在即将药物组合物给药到个体或使其与生物样品接触之前,药物组合物包括每一药剂的重量对一种或多种表面改变剂中的每一者的重量的比率的上述范围。药剂可以任一合适量(例如占药物组合物至少约0.01wt%、至少约0.1wt%、至少约1wt%、至少约5wt%、至少约10wt%、至少约30wt%)存在于本发明的药物组合物中。在一些情况下,药剂可以占药物组合物小于约30wt%、小于约10wt%、小于约5wt%、小于约2wt%或小于约1wt%存在于药物组合物中。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,以占药物组合物至少约0.1wt%且小于约10wt%的量存在)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,药剂占药物组合物的约0.1-2wt%。在某些实施方案中,药剂占药物组合物的约2-20wt%。在某些实施方案中,药剂占药物组合物的约0.2wt%、约0.4wt%、约1wt%、约2wt%、约5wt%或约10wt%。

[0388] 在某些实施方案中,药物组合物包含多个本发明粒子,所述粒子在粒子的核心和/或涂层中包含螯合剂。

[0389] 在某些实施方案中,药物组合物包含多个本发明粒子,所述粒子在粒子的核心和/或涂层中包含张度剂。

[0390] 应了解在本领域包含多个本发明粒子的本发明药物组合物的离子强度可影响多个粒子的多分散性。离子强度还可影响多个粒子的胶质稳定性。例如,药物组合物的相对较高的离子强度可使多个粒子凝结,并且因此可使药物组合物不稳定。在一些实施方案中,药物组合物通过粒子间排斥力而稳定。例如,多个粒子可带电荷或带静电荷。两个带电荷粒子可彼此排斥,从而防止碰撞和聚集。当粒子间排斥力减弱或变成引力时,多个粒子可能开始聚集。例如,当药物组合物的离子强度增加到某一水平时,多个粒子的电荷(例如,负电荷)可能被存在于药物组合物中的带相反电荷的离子(例如,溶液中的Na<sup>+</sup>离子)中和。因此,多个粒子可能彼此碰撞并键结形成较大大小的聚集物(例如,簇状物或絮凝物)。所形成的粒子聚集物的大小也可不同,并且因此药物组合物的多分散性也可增加。例如,当药物组合物的离子强度增加超出某一水平时,包含类似大小的粒子的本发明药物组合物可变成包含具有不同大小(例如,因聚集所致)的粒子的药物组合物。在聚集进程中,聚集物的大小可生长且最终沉降到容器的底部,并且药物组合物视为胶质不稳定的。一旦药物组合物中的多个

粒子形成聚集物,通常即难以使聚集物分散成个别粒子。

[0391] 某些本发明药物组合物所显示的出乎意料的性质尤其在于,药物组合物中一种或多种离子型张度剂(例如盐,例如NaCl)以某些浓度的存在实际上减小或维持存在于药物组合物中的粒子的聚集程度,和/或并不显著增加聚集。在某些实施方案中,在将一种或多种离子型张度剂添加至药物组合物中后,药物组合物的多分散性减小,相对恒定,或并不发生可察觉量的变化。例如,在一些实施方案中,在所添加离子强度存在下和/或当药物组合物的所添加离子强度保持相对恒定或增加时(例如,在本文所述的形成和/或稀释工艺期间),药物组合物的多分散性相对恒定。在某些实施方案中,当离子强度增加至少50%时,多分散性增加小于约300%、小于约100%、小于约30%、小于约10%、小于约3%或小于约1%。在某些实施方案中,当离子强度增加至少50%时,多分散性增加大于或等于约1%、大于或等于约3%、大于或等于约10%、大于或等于约30%或大于或等于约100%。上述范围的组合是可能的(例如,小于30%且大于或等于3%的多分散性增加)。其它范围也是可能的。

[0392] 本发明药物组合物的离子强度可通过多种方式、例如将一种或多种离子型张度剂(例如盐,例如NaCl)添加到药物组合物中来控制(例如,增加、减小或维持)。在某些实施方案中,本发明药物组合物的离子强度大于或等于约0.0003M、大于或等于约0.001M、大于或等于约0.003M、大于或等于约0.01M、大于或等于约0.03M、大于或等于约0.1M、大于或等于约0.3M、大于或等于约1M、大于或等于约3M或大于或等于约10M。在某些实施方案中,本发明药物组合物的离子强度小于约10M、小于约3M、小于约1M、小于约0.3M、小于约0.1M、小于约0.03M、小于约0.01M、小于约0.003M、小于约0.001M或小于约0.0003M。上述范围的组合是可能的(例如,大于或等于约0.01M且小于约1M的离子强度)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,本发明药物组合物的离子强度为约0.1M、约0.15M或约0.3M。

[0393] 在某些实施方案中,在将一种或多种离子型张度剂添加到药物组合物中后,药物组合物的多分散性并不发生变化。在某些实施方案中,在将一种或多种离子型张度剂添加到药物组合物中后,多分散性并不显著增加。在某些实施方案中,在将一种或多种离子型张度剂添加到药物组合物中后,多分散性增加到本文所述的水平。

[0394] 包含多个本发明粒子的本发明药物组合物的多分散性可通过多分散性指数(PDI)来测量。在某些实施方案中,药物组合物的PDI小于约1、小于约0.8、小于约0.6、小于约0.4、小于约0.3、小于约0.2、小于约0.15、小于约0.1、小于约0.05、小于约0.01或小于约0.005。在某些实施方案中,药物组合物的PDI大于或等于约0.005、大于或等于约0.01、大于或等于约0.05、大于或等于约0.1、大于或等于约0.15、大于或等于约0.2、大于或等于约0.3、大于或等于约0.4、大于或等于约0.6、大于或等于约0.8或大于或等于约1。上述范围的组合是可能的(例如,大于或等于约0.1且小于约0.5的PDI)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,药物组合物的PDI为约0.1、约0.15或约0.2。在某些实施方案中,药物组合物是高度可分散的且不倾向于形成聚集物。即使在粒子的确形成聚集物时,聚集物仍可在不剧烈搅动物组合物的情况下容易地分散成个别粒子。制备粒子和其药物组合物的方法

[0395] 在一个方面中,本发明提供制备本发明粒子的方法。制备类似粒子的方法已描述于2013年5月3日提出申请的美国专利申请U.S.S.N.13/886,493和于2013年5月3日提出申请的U.S.S.N.13/886,602以及于2013年5月3日提出申请的U.S.S.N.13/886,658中,所述申请中的每一者的全文均通过引用并入本文中。

[0396] 可通过任何合适方法形成粒子的核心。合适方法可包括例如自顶向下技术,即基于将相对较大的粒子大小减小成较小粒子的技术(例如,研磨或均质化),或自底向上技术,即基于粒子从较小粒子或个别分子生长的技术(例如,沉淀或流体喷雾冷冻(spray-freezing into liquid))。

[0397] 在一些实施方案中,可使用涂层涂布粒子的核心。例如,可在第一步骤中提供或形成核心,并且然后可在第二步骤中涂布所述核心。在一些实施方案中,实质上同时形成并涂布核心粒子(例如,在单一步骤中)。

[0398] 在一些实施方案中,粒子是通过涉及使用配制工艺、研磨工艺和/或稀释工艺的方法形成。在某些实施方案中,形成粒子的方法包括研磨工艺,任选地使用配制工艺和/或稀释工艺。配制工艺可用于形成包含核心材料、一种或多种表面改变剂和其它组分(例如溶剂、张度剂、螯合剂、盐和/或缓冲剂(例如,柠檬酸钠和柠檬酸缓冲剂))的悬浮液,其中的每一者均如本文所述。配制工艺可使用配制器皿来进行。可将核心材料和其它组分在相同时间或不同时间添加到配制器皿中。可在器皿中搅拌和/或振荡或以其它方式搅动核心材料和/或一种或多种其它组分的混合物以帮助悬浮各组分,从而形成悬浮液。还可个别地增加或减小核心材料、其它组分和/或混合物的温度和/或压力以促进悬浮工艺。在一些实施方案中,核心材料和其它组分如本文所述在配制器皿中在惰性气氛(例如,氮或氩)下经处理和/或保护免于光照。从配制器皿获得的悬浮液随后可经受研磨工艺,然后可经受稀释工艺。

[0399] 在涉及包含固体材料(例如,本发明的结晶化合物)的核心的一些实施方案中,研磨工艺可用于减小固体材料的大小以形成微米到纳米大小范围内的粒子。研磨工艺可使用磨机或其它合适设备进行。干燥和润湿研磨工艺(例如喷射研磨、低温研磨、球磨研磨、介质研磨、超声处理和均质化)为已知的且可用于本发明方法中。例如,在润湿研磨工艺中,在含或不含赋形剂下搅动欲用于形成核心的固体材料(“核心材料”)的悬浮液以减小欲形成核心的大小。干燥研磨是其中混合核心材料与含或不含赋形剂的研磨介质以减小欲形成核心的大小的工艺。在低温研磨工艺中,在冷却温度下混合核心材料的悬浮液与含或不含赋形剂的研磨介质。在某些实施方案中,当使用表面改变剂时,从研磨工艺获得包含经涂布粒子的悬浮液。在某些实施方案中,当不使用表面改变剂时,从研磨工艺获得包含未经涂布的粒子的悬浮液。

[0400] 从研磨工艺获得的本发明粒子(经涂布或未经涂布)的悬浮液可使用稀释工艺进一步处理。稀释工艺可用于在含或不含表面改变剂和/或其它组分下的情况下,通过稀释在研磨工艺期间形成的粒子的悬浮液来实现目标给药浓度。在某些实施方案中,当使用涉及第二表面改变剂的稀释工艺处理包含第一表面改变剂的经涂布粒子的悬浮液时,从稀释工艺获得包含第二表面改变剂的经涂布粒子的悬浮液。在某些实施方案中,当使用不涉及或涉及相同表面改变剂的稀释工艺处理包含表面改变剂的经涂布粒子悬浮液时,从稀释工艺获得包含表面改变剂的经涂布粒子的悬浮液。在某些实施方案中,当使用涉及表面改变剂的稀释工艺处理未经涂布的粒子的悬浮液时,从稀释工艺获得包含表面改变剂的经涂布粒子的悬浮液。稀释工艺可使用产品器皿或任何其它合适设备来进行。在某些实施方案中,在产品器皿中,稀释粒子的悬浮液,即与稀释剂混合或以其它方式用稀释剂处理。稀释剂可含有溶剂、表面改变剂、张度剂、螯合剂、盐或其组合,如本文所述。可将悬浮液和稀释剂在相

同时间或不同时间添加到产品器皿中。在某些实施方案中,当从涉及研磨介质的研磨工艺获得悬浮液时,可从悬浮液分离研磨介质,然后将悬浮液添加到产品器皿中。可搅拌和/或振荡或以其它方式搅动悬浮液、稀释剂或悬浮液和稀释剂的混合物,以形成本发明的粒子和/或药物组合物。还可个别地增加或减小悬浮液、稀释剂或混合物的温度和/或压力以形成经涂布粒子。在一些实施方案中,悬浮液和稀释剂是在产品器皿中在惰性气氛(例如,氮或氩)下经处理和/或保护免于光照。

[0401] 在一些实施方案中,可通过在一种或多种表面改变剂存在下研磨固体材料(例如,药剂)来制造核心和/或经涂布粒子。在一些实施方案中,固体材料的小粒子可能需要一种或多种可用作稳定剂的表面改变剂的存在,以稳定粒子的悬浮液而不在液体溶液中发生凝聚或聚集。在一些此类实施方案中,稳定剂可用作表面改变剂,从而形成本发明经涂布的粒子。

[0402] 如本文所述,形成核心和/或经涂布粒子的方法可涉及选择适用于研磨和在核心上形成涂层二者的表面改变剂,其中所述涂层使粒子具有粘液渗透性。

[0403] 在润湿研磨工艺中,研磨可在含有至少一种表面改变剂、研磨介质、欲研磨的固体(例如,固体药剂)和溶剂的分散液(例如,水性分散液)中进行。本文所述的溶剂包括单一溶剂或不同溶剂的混合物。在溶剂中可包含任一合适量的表面改变剂。在一些实施方案中,表面改变剂可以下列量存在于溶剂中:占溶剂的至少约0.001% (wt%或重量对体积(w:v)%)、至少约0.01%、至少约0.1%、至少约1%、至少约3%、至少约10%、至少约30%或至少约60%。在一些情况下,表面改变剂可以约100%的量存在于溶剂中(例如,在表面改变剂是溶剂的情况下)。在其它实施方案中,表面改变剂可以小于约100%、小于约60%、小于约30%、小于约10%、小于约3%或小于约1%的溶剂的量存在于溶剂中。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,小于约3%且至少为约1%的溶剂的量)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,表面改变剂是以下列量存在于溶剂中:占溶剂的约0.01-2%、约0.2-20%、约0.1%、约0.4%、约1%、约2%、约5%或约10%。

[0404] 所选具体范围可影响可能影响粒子渗透粘液的能力的因素,例如粒子表面上表面改变剂的涂层的稳定性、粒子上表面改变剂的涂层的平均厚度、粒子上表面改变剂的定向、粒子上表面改变剂的密度、表面改变剂对药剂的比率、药剂的浓度、所形成粒子的大小、可分散性和多分散性以及所形成粒子的形态。

[0405] 药剂可以任一合适量存在于溶剂中。在一些实施方案中,药剂是以下列量存在:占溶剂的至少约0.001% (wt%或重量对体积(w:v)%)、至少约0.01%、至少约0.1%、至少约1%、至少约3%、至少约10%、至少约30%或至少约60%。在一些情况下,药剂可以下列量存在于溶剂中:占溶剂的小于约100%、小于约60%、小于约30%、小于约10%、小于约3%或小于约1%。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,小于约30%且至少为约1%的溶剂的量)。

[0406] 溶剂中表面改变剂对药剂的比率也可变化。在一些实施方案中,表面改变剂对药剂的比率为至少约0.001:1(重量比、摩尔比或w:v)、至少约0.01:1、至少约0.01:1、至少约1:1、至少约2:1、至少约3:1、至少约5:1、至少约10:1、至少约30:1、至少约100:1或至少约1000:1。在一些实施方案中,表面改变剂对药剂的比率小于1000:1(重量比、摩尔比或w:v)、小于约100:1、小于约30:1、小于约10:1、小于约5:1、小于约3:1、小于约2:1、小于约1:1或小

于约0.1:1。上文所提到范围的组合是可能的(例如,至少约5:1且小于约30:1的比率)。其它范围也是可能的。

[0407] 本文所述可用作稳定剂的表面改变剂可为例如聚合物或表面活性剂。聚合物的实例包括那些适用于本发明粒子的涂层中的聚合物,例如聚(乙烯醇)和PLURONICS<sup>®</sup>。表面活性剂的实例包括L- $\alpha$ -磷脂酰胆碱(PC)、1,2-二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、油酸、脱水山梨糖醇三油酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、天然卵磷脂、油烯基聚氧乙烯醚、硬脂基聚氧乙烯醚、月桂基聚氧乙烯醚、氧乙烯和氧丙烯的嵌段共聚物、合成卵磷脂、二乙二醇二油酸酯、油酸四氢糠基酯、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单蓖麻油酸甘油酯、十六烷醇、硬脂醇、聚乙二醇、氯化十六烷基吡啶、苯扎氯铵、橄榄油、单月桂酸甘油酯、玉米油、棉籽油和葵花子油。

[0408] 用于研磨的稳定剂可形成本发明粒子的涂层,其中所述涂层使粒子具有粘液渗透性。在粒子形成后,稳定剂还可与一种或多种其它表面改变剂交换。例如,第一稳定剂/表面改变剂可在研磨工艺期间使用且可形成本发明粒子的第一涂层,并且然后第一稳定剂/表面改变剂的全部或部分可与第二稳定剂/表面改变剂交换以形成粒子的第二涂层。在一些实施方案中,与第一稳定剂/表面改变剂相比,第二稳定剂/表面改变剂可使粒子具有更大的粘液渗透性。在一些实施方案中,通过本发明的方法形成包含多个涂层的粒子,所述涂层包含多种表面改变剂。

[0409] 可使用任何合适研磨介质进行研磨。在一些实施方案中,可使用陶瓷和/或聚合物材料和/或金属。合适材料的实例包括氧化锆、碳化硅、氧化硅、氮化硅、硅酸锆、氧化钇、玻璃、矾土、 $\alpha$ -矾土、氧化铝、聚苯乙烯、聚(甲基丙烯酸甲酯)、钛和钢。研磨介质可具有任何合适大小。例如,研磨介质的平均直径可为至少约0.1mm、至少约0.2mm、至少约0.5mm、至少约0.8mm、至少约1mm、至少约2mm或至少约5mm。在一些情况下,研磨介质的平均直径可小于约5mm、小于约2mm、小于约1mm、小于约0.8、小于约0.5mm或小于约0.2mm。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,至少约0.5毫米且小于约1mm的平均直径)。其它范围也是可能的。

[0410] 可使用溶剂进行研磨。适用于研磨的溶剂的选择可取决于如以下等因素:所研磨的固体材料(例如,固体药剂)、稳定剂/表面改变剂的具体类型(例如,可使粒子具有粘液渗透性者)和研磨材料。适用于研磨的溶剂可为那些实质上不使固体材料或研磨材料溶解、但使稳定剂/表面改变剂在合适程度上溶解的溶剂中的一者。适用于研磨的溶剂的实例包括水、水溶液、缓冲溶液、醇(例如,乙醇、甲醇和丁醇)和其混合物,其中的每一者可任选地包含其它组分,例如一种或多种药物赋形剂、聚合物、药剂、盐、防腐剂、粘度调节剂、张度调节剂、遮味剂、抗氧化剂和pH改性剂。在一些实施方案中,适用于研磨的溶剂是有机溶剂。

[0411] 本文所述药剂(例如,本发明化合物)在适用于研磨的溶剂中可具有合适溶解度,例如本文针对水溶解度或针对涂布溶液中的溶解度所述的一个或多个范围内的溶解度。在溶剂(例如,水或涂布溶液)中具有相对较低的溶解度的药剂可为优选的,这是因为本文所述的研磨工艺通常要求材料(例如,药剂)呈固体形式以使材料被研磨。在一些情况下,如果欲研磨的材料在用于研磨工艺中的溶剂(例如,水或涂布溶液)中具有相对较高的溶解性,那么因欲研磨材料在溶剂中将发生显著或完全溶解而可不实施研磨。在某些实施方案中,在25°C下,固体材料(例如,固体药剂)在溶剂中的相对高的溶解度为至少约1mg/mL、至少约

3mg/mL或至少约10mg/mL。在某些实施方案中,在25°C下,物质(例如,药剂)在溶剂中的相对低的溶解度为小于约1mg/mL、小于约0.3mg/mL、小于约0.1mg/mL、小于约0.03mg/mL、小于约0.01mg/mL、小于约0.003mg/mL或小于约0.001mg/mL。固体材料在整个pH范围(例如,pH 1到pH 14)内的任一点处可具有这些或其它范围的溶解度。在用于研磨工艺中的溶剂中具有相对高溶解度的药剂可经改性以形成药剂的前药。前药可具有相对低的溶解度,并且因此可适用于研磨工艺。在将包含前药的粒子或药物组合物给药到个体时或之后,前药可转化且形成(或换句话说,“释放”)药剂。

[0412] 在其它实施方案中,核心和/或经涂布粒子可通过本领域已知的乳化工艺或技术(乳化)形成。例如,参见美国专利申请U.S.S.N.13/886,602。核心和/或经涂布粒子还可通过沉淀工艺或技术(沉淀)形成。沉淀技术(例如,微量沉淀、纳米沉淀、结晶和控制结晶)可涉及形成包含欲形成核心(例如,药剂)的材料和第一溶剂的第一溶液,其中所述材料在第一溶剂中具有相对高的溶解度。可将第一溶液添加到包含第二溶剂(抗溶剂)的第二溶液中,其中所述材料具有相对低的溶解度,由此形成多个包含所述材料的粒子。在某些实施方案中,第二溶剂可与第一溶剂混溶。在一些实施方案中,一种或多种表面改变剂和/或表面活性剂可存在于第一和/或第二溶液中。可在沉淀核心的工艺期间形成涂层(例如,粒子的涂层实质上可在进行沉淀时同时形成)以形成本发明经涂布的粒子。

[0413] 在其它实施方案中,本发明粒子的核心首先使用沉淀技术形成,然后通过使用表面改变剂涂布核心以形成本发明经涂布的粒子。

[0414] 在一些实施方案中,可使用沉淀技术形成含或不含药剂的本发明粒子的聚合物核心。通常,沉淀技术涉及使欲形成核心的聚合物在第一溶剂中、在存在或不存在药剂的情况下溶解,以形成溶液。然后在一种或多种赋形剂存在或不存在的条件下,将溶液添加到为抗溶剂且可与第一溶剂混溶的第二溶剂中,以形成粒子的核心。在一些实施方案中,沉淀可用于制备包含一种或多种具有相对低的水溶解度的药剂的聚合物核心。

[0415] 本文所述的沉淀涉及使用第一溶剂。用于沉淀的合适第一溶剂的实例包括有机溶剂(例如,丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮和四氢呋喃)和无机溶剂。

[0416] 本文所述的沉淀还涉及使用第二溶剂。在某些实施方案中,适用于沉淀的第二溶剂是抗溶剂。适用于沉淀的第二溶剂的实例包括本文所述可用于研磨的溶剂。在一些实施方案中,适用于沉淀的第二溶剂是水、水溶液(例如,缓冲溶液)、醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇或丁醇)或其混合物,任选地包含一种或多种其它组分,例如药物赋形剂、聚合物和药剂。

[0417] 用于本文所述的乳化和沉淀的表面改变剂可为聚合物或表面活性剂,包括本文所述可用于研磨的表面改变剂。

[0418] 适于通过乳化或沉淀形成本发明粒子的核心的全部或部分的聚合物的实例包括本文所述的聚合物(包括共聚物)。

[0419] 在一些实施方案中,可使用沉淀技术形成主要由药剂(例如,本发明化合物)组成的粒子。在某些实施方案中,通过沉淀技术形成的本发明粒子主要由为纳米晶体的药剂组成。通常,此一沉淀技术涉及使欲形成核心的药剂在第一溶剂中溶解,然后在一种或多种药物赋形剂存在或不存在的条件下将其添加到为抗溶剂的第二溶剂中,在第二溶剂中药剂具有相对低的溶解度,以形成核心或未经涂布的粒子。在一些实施方案中,此技术可用于制备例如具

有在水溶液中稍微可溶(1-10mg/mL)、极微可溶(0.1-1mg/mL)或实际上不可溶(<0.1mg/mL)的药剂(例如,具有相对低的水溶解度的药剂)的粒子。

[0420] 本文所述药剂(例如,本发明化合物)在适用于沉淀的第一和第二溶剂中可具有合适溶解度,例如本文针对水溶解度或针对涂布溶液中的溶解度所述的一个或多个范围内的溶解度。在第一溶剂(例如,有机溶剂)中具有相对高的溶解度的药剂可为优选的。在某些实施方案中,药剂实质上或完全溶解于第一溶剂中。在第二溶剂(例如,水或涂布溶液)中具有相对低的溶解度的药剂也可为优选的。在某些实施方案中,药剂在第一和第二溶剂的混合物中的溶解度低于药剂在第一溶剂中的溶解度。相对高的溶解度和相对低的溶解度如本文所述。在第二溶剂中具有相对高的溶解度的药剂可经改性以形成药剂的前药。前药在第二溶剂中可具有相对低的溶解度且在第一溶剂中仍具有相对高的溶解度,并且因此可适用于沉淀。在将包含前药的粒子或药物组合物施用给个体时或之后,前药可转化且形成(或换句话说,“释放”)药剂。

[0421] 还可使用通过形成盐或复合物的沉淀来形成主要包含药剂的盐或复合物的粒子。在某些实施方案中,通过此特定沉淀技术形成的粒子主要包含为纳米晶体的药剂。通常,通过形成盐或复合物的沉淀涉及在一种或多种赋形剂存在或不存在的条件下,使欲形成核心的药剂在溶剂中溶解,然后添加抗衡离子或复合剂,其与药剂形成盐或复合物从而形成核心。预期本文所述的所有抗衡离子均在本发明范围内。此技术可用于制备包含在第二溶剂(例如,水或涂布溶液)中具有相对高的溶解度的药剂的粒子。在某些实施方案中,药剂在第二溶剂中具有相对高的溶解度,并且药剂的盐或复合物在第二溶剂中具有相对低的溶解度。相对高的溶解度和相对低的溶解度如本文所述。在一些实施方案中,具有一个或多个带电荷或可电离基团的药剂与抗衡离子(例如,阳离子或阴离子)相互作用形成盐或复合物。

[0422] 涉及形成盐或复合物的沉淀工艺中可使用多种不同的酸。适用于沉淀的酸的实例包括癸酸、己酸、粘酸、辛酸。在其它实施方案中,合适酸可包括乙酸、己二酸、L-抗坏血酸、L-天冬氨酸、羊蜡酸(癸酸)、碳酸、柠檬酸、富马酸、半乳糖二酸、D-葡庚糖酸、D-葡糖酸、D-葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、羟乙酸、马尿酸、盐酸、DL-乳酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、棕榈酸、磷酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、(+)-L-酒石酸或硫氰酸。在其它实施方案中,合适酸可包括海藻酸、苯磺酸、苯甲酸、(+)-樟脑酸、羊脂酸(辛酸)、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、乙烷磺酸、酸、L-抗、龙胆酸、戊二酸、2-氧代-2-异丁酸、乳糖酸、丙二酸、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、2-萘酸、1-羟基-、苯甲酸、4-乙酰胺基-、柳酸、4-氨基-和十一烯酸(十一-10-烯酸)。还可使用两种或更多种酸的混合物。

[0423] 在涉及形成盐或复合物的沉淀工艺中还可使用多种不同的碱。适用于沉淀的碱的实例包括氨、L-精氨酸、氢氧化钙、胆碱、葡糖胺、N-甲基-赖氨酸、氢氧化镁、氢氧化钾或氢氧化钠。在其它实施方案中,合适碱可包括苯乙苄胺、苜星青霉素、甜菜碱、地阿诺、二乙基胺、乙醇、2-(二乙基氨基)-、哈胺(hydrabamine)、吗啉、4-(2-羟基乙基)-、吡咯烷、1-(2-羟、1-(2-羟乙基)-胺或氨丁三醇。在其它实施方案中,合适碱可包括二乙醇胺(2,2'-亚胺基双(乙醇))、乙醇胺(2-氨基乙醇)、乙二胺、1H-咪唑、哌嗪、三乙醇胺(2,2',2''-次氨基三(乙醇))和氢氧化锌。还可使用两种或更多种碱的混合物。

[0424] 适用于涉及形成盐或复合物的沉淀的溶剂的实例包括本文所述可用于研磨的溶剂。在一些实施方案中,适用于涉及形成盐或复合物的沉淀的第一或第二溶剂是水、水溶液

(例如,缓冲溶液)、醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇或丁醇)或其混合物,任选地包含一种或多种其它组分,例如药物赋形剂、聚合物和药剂。

[0425] 适用于沉淀的第一或第二溶剂可包含一种或多种如本文所述的表面改变剂,并且因此可在核心周围形成包含所述一种或多种表面改变剂的涂层以在从溶液沉淀析出时提供本发明经涂布的粒子。一种或多种表面改变剂可以任一合适浓度存在于第一或第二溶剂中,例如至少约0.001% (w/v)、至少约0.003% (w/v)、至少约0.01% (w/v)、至少约0.03% (w/v)、至少约0.1% (w/v)、至少约0.3% (w/v)、至少约1% (w/v)或至少约3% (w/v)的浓度。在一些实施方案中,一种或多种表面改变剂是以下列浓度存在于第一或第二溶剂中:小于约3% (w/v)、小于约1% (w/v)、小于约0.3% (w/v)、小于约0.1% (w/v)、小于约0.05% (w/v)、小于约0.01% (w/v)或小于约0.003% (w/v)。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,至少约0.01 (w/v)且小于约1% (w/v)的浓度)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,一种或多种表面改变剂存在于第一溶剂中但不存在于第二溶剂中。在某些实施方案中,一种或多种表面改变剂存在于第二溶剂中但不存在于第一溶剂中。在某些实施方案中,一种或多种表面改变剂存在于第一和第二溶剂二者中。

[0426] 形成核心和/或经涂布粒子的另一实例性方法是本领域已知的冷冻干燥工艺或技术。例如,参见美国专利申请U.S.S.N.13/886,602。

[0427] 形成核心粒子的其它方法也是可能的。例如,形成核心和/或经涂布粒子的其它技术包括凝聚-相分离、熔融分散、界面沉积、原位聚合、大分子自组装(例如,形成聚电解质复合物或聚电解质-表面活性剂复合物)、喷雾干燥和喷雾冷凝、电喷雾、空气悬浮涂布、盘涂和喷涂、冷冻干燥、风干、真空干燥、流化床干燥、沉淀(例如,纳米沉淀、微量沉淀)、临界流体萃取和光刻方式(例如,软光刻、步进闪光压印、干涉光刻和光学光刻)。本文所述方法的组合也是可能的。在一些实施方案中,首先通过沉淀形成药剂的核心,并且然后通过研磨工艺减小核心的大小,任选地通过研磨工艺在核心上形成涂层。

[0428] 在形成包含药剂的粒子核心后,可任选地将核心暴露于包含可与核心缔合和/或涂布核心的(第二)表面改变剂的溶液。在其中药剂已包含第一表面改变剂的涂层的实施方案中,第一表面改变剂的全部或部分可与第二表面改变剂交换。在一些实施方案中,与第一表面改变剂相比,第二表面改变剂使粒子更具粘液渗透性。在一些实施方案中,形成具有包含多种表面改变剂的涂层的粒子(例如,呈单层或多层)。在一些实施方案中,可形成具有多个涂层(例如,每一涂层任选地包含不同的表面改变剂)的粒子。在一些实施方案中,涂层呈单层表面改变剂形式。其它构型也是可能的。

[0429] 在本文所述的任一方法中,可通过将核心在包含表面改变剂的溶液中孵育至少约1分钟、至少约3分钟、至少约10分钟、至少约20分钟、至少约30分钟、至少约60分钟或更长的时段在本发明粒子的核心上形成包含表面改变剂的涂层。在一些情况下,孵育可进行小于约10小时、小于约3小时或小于约60分钟的时段进行。上文所提到范围的组合也是可能的(例如,小于60分钟且至少为约1分钟的孵育时段)。

[0430] 治疗方法/用途

[0431] 本发明提供化合物、其粒子、经涂布粒子和组合物来治疗疾病。在一些实施方案中,提供治疗个体疾病的方法,其包括向需要治疗的个体施用有效量的式(I)、(II)或(III)的化合物。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防有

效量。在某些实施方案中,个体患有生长因子相关的疾病。在某些实施方案中,个体易患生长因子相关的疾病。在某些实施方案中,个体具有罹患黄斑变性的风险。

[0432] 本发明进一步提供抑制细胞中的VEGF活性或信号传导的方法。在一些实施方案中,此类方法包括使细胞与有效量的式(I)、(II)或(III)的化合物接触。在一些实施方案中,细胞在体外。在一些实施方案中,细胞在体内。

[0433] 如本文所使用,术语“生长因子相关的疾病”意指其中已知生长因子起作用的任何疾病。因此,在一些实施方案中,本发明涉及治疗其中已知生长因子起作用的疾病。此类疾病包括增生性疾病、眼病、皮肤病、炎症疾病和代谢疾病。

[0434] 在一些实施方案中,本发明提供治疗疾病的方法,其包括使生物样品与有效量的式(I)的化合物接触。在一些实施方案中,本发明提供治疗疾病的方法,其包括使生物样品与有效量的式(II)的化合物接触。在某些实施方案中,本发明提供治疗疾病的方法,其包括使生物样品与有效量的式(III)的化合物接触。在某些实施方案中,生物样品包括细胞或组织。在一些实施方案中,所述方法包括抑制细胞、组织或个体中的生长因子信号传导。在一些实施方案中,生物样品为眼部组织。在某些实施方案中,所述方法是体外方法。在某些实施方案中,所述方法是体内方法。本领域的技术人员应理解,抑制程度不必要为100%。抑制程度可为至少10%抑制、约10%到约25%抑制、约25%到约50%抑制、约50%到约75%抑制、至少50%抑制、至少75%抑制、约80%抑制、约90%抑制或大于90%抑制。

[0435] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防眼部疾病、即侵袭或涉及眼或眼的一个或多个部分或区域的疾病、病痛或病况的方法。

[0436] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防个体的眼前部眼病的方法。眼前部眼病包括手术后炎症、葡萄膜炎、感染、无晶状体、假晶状体、散光、眼睑痉挛、白内障、结膜疾病、结膜炎、角膜疾病、角膜溃疡、干眼综合征、眼睑疾病、泪器疾病、泪器阻塞、近视眼、老视眼、瞳孔病症、角膜新生血管形成、折射病症和斜视。在一些实施方案中青光眼可视为眼前部眼病,这是因为青光眼治疗的临床目标可能是降低眼前房中的房水的高压(即降低眼内压)。

[0437] 在一些实施方案中,本发明提供靶向和/或治疗个体的眼后部分或背部内的部分(例如视网膜、脉络膜和/或巩膜)的方法。一般来说,眼背部或眼后部疾病是主要侵袭或涉及眼背部的组织或流体的疾病、病痛或病况,如本文所述。眼后部疾病可包括诸如以下等疾病、病痛或病况:眼内黑素瘤、急性黄斑神经视网膜病变、白塞病、脉络膜新生血管形成、葡萄膜炎、糖尿病性葡萄膜炎、组织胞浆菌病、感染(例如真菌或病毒引起的感染)、黄斑变性(例如急性黄斑变性、非渗出性年龄相关的黄斑变性和渗出性年龄相关的黄斑变性)、水肿(例如黄斑水肿、囊样黄斑水肿和糖尿病性黄斑水肿)、多病灶脉络膜炎、侵袭眼后部位点或位置的眼外伤、眼肿瘤、视网膜病症(例如中心视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变(包括增生性糖尿病视网膜病变)、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、视网膜动脉阻塞疾病、视网膜脱落、葡萄膜炎视网膜疾病、交感性眼炎、沃格特小柳-原田(VKH)综合征、葡萄膜扩散、由眼部激光治疗引起或受其影响的眼后部病况、由光力学疗法引起或受其影响的眼后部病况、光凝结、放射性视网膜病变、视网膜外膜病症、视网膜静脉分枝阻塞、前部缺血性视神经病变、非视网膜病变糖尿病性视网膜功能障碍、色素性视网膜炎、视网膜母细胞瘤和青光眼)。在一些实施方案中青光眼可视为眼后部病况,这是因为治疗目标是预防因视网膜细胞或视神

经细胞损害或损失所致的视觉损失或减少其发生(即神经保护)。在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防个体的青光眼的方法。在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防个体的葡萄膜炎的方法。

[0438] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防个体的干眼的方法。在一些实施方案中,本文所述的组合物可通过以下方式解决这些问题:帮助将药剂有效地递送到合适组织,促进更均匀和/或大面积地覆盖在眼表面,和/或避免或最小化药剂的清除。

[0439] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防个体的眼炎症的方法。炎症与多种眼部疾病相关。炎症还可源自多种眼科手术程序,包括白内障手术。

[0440] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防个体的年龄相关的黄斑变性(AMD)的方法。AMD是通常侵袭老年人且因损害视网膜而导致视场中心(黄斑)的视觉损失的医学病况。其以“干”和“湿”形式出现。其是老年人(>50岁)失明和视觉受损的主要原因。在干(非渗出性)形式中,称为玻璃疣的细胞碎片在视网膜与脉络膜之间积累,并且视网膜可能变脱落。在更严重的湿(渗出性)形式中,血管从视网膜后的脉络膜滋长,并且视网膜也会变脱落。

[0441] 在某些实施方案中,本文所述的化合物、粒子、组合物和/或制剂包装为即用型储藏稳定的混悬液。滴眼制剂传统上为可包装于滴瓶(其分配标准液滴体积)或独用滴管(通常用于无防腐剂液滴,使用一次且弃置)中的液体制剂(溶液或混悬液)。这些制剂为即用型且可自我给药。在一些情况下,应在使用前振荡瓶以确保制剂均一,但可能无需其它准备。此可为最简单和最方便的眼部递送方法。本文所述的组合物和/或制剂可以与传统滴眼制剂相同的方式包装。

[0442] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗增生性疾病、眼部疾病、皮肤病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、自身炎症性疾病和代谢疾病。

[0443] 在一些实施方案中,所提供化合物可用于治疗癌症。在一些实施方案中,本发明包括治疗癌症的方法。在一些实施方案中,所提供化合物可用于延迟癌症的发作、减缓癌症进展或改善癌症症状。在一些实施方案中,所提供化合物与其它化合物、药物或治疗剂组合给药来治疗癌症。

[0444] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗癌症,包括(但不限于)听神经瘤、腺癌、肾上腺癌、直肠癌、血管肉瘤(angiosarcoma)(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤(hemangiosarcoma))、阑尾癌、良性单克隆丙种球蛋白病、胆管癌(例如,胆管上皮癌)、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;胶质瘤,例如星形细胞瘤、少突神经胶质瘤;髓母细胞瘤)、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、结肠直肠癌腺癌)、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤(例如,卡波西氏肉瘤、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、巴雷特氏腺癌)、尤文肉瘤、眼癌(例如,眼内黑素瘤、视网膜母细胞瘤)、家族性嗜伊红细胞增多症、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,喉头癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌))、造血系统癌症(例如白血病,例如急性淋巴细胞性白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)

和慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) (例如, B细胞CLL、T细胞CLL); 淋巴瘤, 例如霍奇金淋巴瘤 (HL) (例如, B细胞HL、T细胞HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL) (例如B细胞NHL, 例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, 粘液相关淋巴组织 (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、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤 (即“瓦氏巨球蛋白血症”)、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; 和T细胞NHL, 例如前体T-淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、周围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、塞扎里综合征)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结节外自然杀伤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); 一种或多种如本文所述的白血病/淋巴瘤的混合; 和多发性骨髓瘤 (MM)、重链疾病 (例如,  $\alpha$ 链疾病、 $\gamma$ 链疾病、 $\mu$ 链疾病)、血管母细胞瘤、炎症性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌 (例如肾母细胞瘤, 还称为威尔姆氏肿瘤、肾细胞癌)、肝癌 (例如, 肝细胞癌 (HCC)、恶性肝细胞瘤)、肺癌 (例如, 支气管原癌、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 (MPD) (例如, 真性红细胞增多症 (PV)、原发性血小板增多症 (ET)、特发性骨髓外化生 (AMM) (还称为骨髓纤维化 (MF))、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞白血病 (CNL)、高嗜酸粒细胞综合征 (HES))、神经细胞瘤、神经纤维瘤 (例如, 1型或2型神经纤维瘤病 (NF)、神经鞘瘤病)、神经内分泌癌 (例如, 胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NET)、类癌肿瘤)、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、胰脏癌 (例如, 胰脏腺癌、导管内乳头状粘液性赘瘤 (IPMN)、胰岛细胞肿瘤)、阴茎癌 (例如, 阴茎和阴囊佩吉特氏病)、松果体瘤、原始神经外胚瘤 (PNT)、前列腺癌 (例如, 前列腺腺癌)、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾腺癌、皮肤癌 (例如, 鳞状细胞癌 (SCC)、角化棘皮瘤 (KA)、黑素瘤、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、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、阴道癌和外阴癌 (例如, 外阴佩吉特氏病)。

[0445] 在一些实施方案中, 所提供化合物可用于治疗代谢疾病, 例如糖尿病或肥胖症。在一些实施方案中, 所提供化合物可用于延迟糖尿病的发作、减缓糖尿病进展或改善糖尿病症状。在一些实施方案中, 糖尿病为1型糖尿病。在一些实施方案中, 糖尿病为2型糖尿病。在一些实施方案中, 所提供化合物可用于延迟肥胖症的发作、减缓肥胖症进展或改善肥胖症的症状。在一些实施方案中, 所提供化合物可与其它化合物、药物或治疗剂 (例如二甲双胍和胰岛素) 组合使用来治疗糖尿病和/或肥胖症。

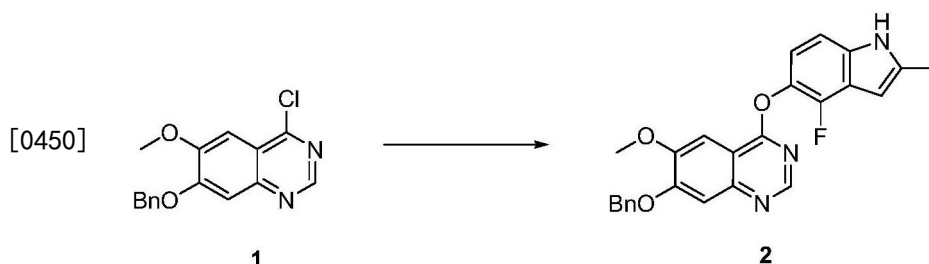
## 具体实施方式

### [0446] 实施例

[0447] 为可更全面地理解本文所述的本发明, 阐述以下实施例。应理解这些实施例仅出于说明的目的且不应理解为以任何方式限制本发明。

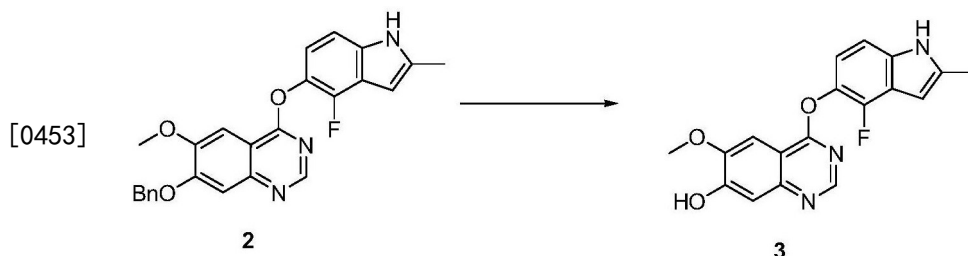
[0448] 实施例1:方案1的化合物4的合成

[0449] 化合物1:4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧)-7-(苄氧基)-6-甲氧基喹唑啉



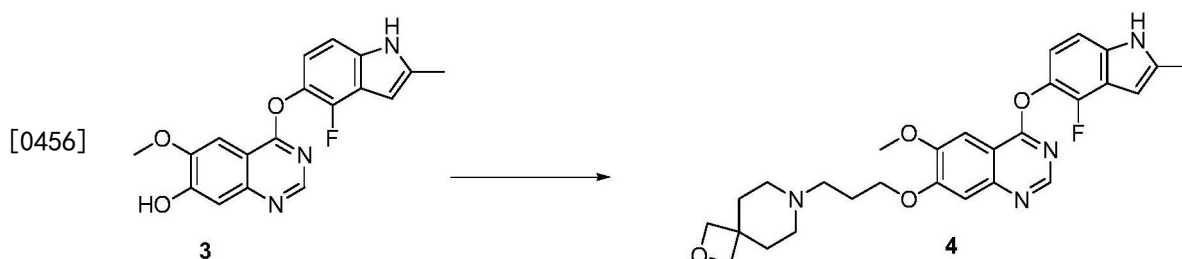
[0451] 将4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-醇 (0.53g, 3.2mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (25mL) 中。用氮吹扫悬浮液且添加碳酸钾 (0.92g, 6.7mmol)。添加7-(苄氧基)-4-氯-6-甲氧基喹唑啉 (化合物1, 1.0g, 3.3mmol) 并用氮再吹扫悬浮液。在85℃下在油浴中将悬浮液加热过夜。蒸发溶剂。用水 (100mL) 处理残余物且超声处理。过滤掉固体, 用水和己烷洗涤, 并且在高真空中干燥过夜, 留下灰色固体状化合物2 (1.4g, 100%)。m/z: 430 (M+H, 100%) (正电离模式)。

[0452] 化合物3:4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧)-6-甲氧基喹唑啉-7-醇



[0454] 将4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧)-7-(苄氧基)-6-甲氧基喹唑啉 (化合物2, 0.46g, 1.1mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中。添加氢氧化钡催化剂 (250mg, 10%于碳上), 然后添加甲酸铵 (0.67g, 10.6mmol)。在室温下将反应溶液搅拌2小时。通过硅藻土垫过滤催化剂, 然后蒸发溶液, 然后在高真空中干燥过夜以产生棕色固体状化合物3 (0.36g, 100%) m/z: 340 (M+H, 100%) (正电离模式)。

[0455] 化合物4:7-(3-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧)-6-甲氧基喹唑啉-7-基氧)丙基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷

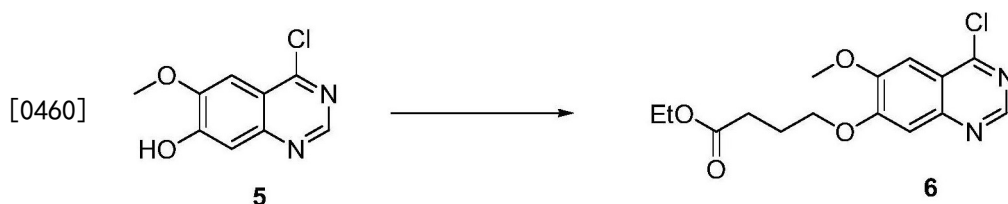


[0457] 将4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧)-6-甲氧基喹唑啉-7-醇 (化合物3, 0.36g, 1.1mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中。添加碳酸钾 (0.90g, 6.5mmol), 然后添加1-溴-3-氯丙烷 (0.34g, 2.2mmol)。在45℃下将悬浮液加热2小时。蒸发溶剂且将残余物悬浮于二氯甲烷 (20mL) 中。将悬浮液施加在硅胶垫上。用二氯甲烷洗脱杂质且用乙酸乙酯洗脱化合物 (Rf=0.7于乙酸乙酯中)。蒸发溶剂且在高真空中干燥残余物, 留下黄色泡沫 (0.35g, 80%) m/z: 416 (M+H, 100%) (正电离模式), 将其溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中。添加溴

化钾(0.12g, 1.0mmol), 然后添加碳酸钾(0.90g, 7.8mmol) 和2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷草酸盐(0.35g, 1.9mmol)。在85℃下将悬浮液加热4小时。蒸发溶剂且将残余物悬浮于碳酸氢钠水溶液(50mL)中并超声处理。过滤掉沉淀。在高真空中干燥, 获得棕色固体(0.34g)。通过反相HPLC纯化提供灰白色固体状化合物4(20mg)。m/z: 507 (M+H, 100%) (正电离模式)。<sup>1</sup>H NMR: (氯仿-d) : δ8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H); 7.35 (s, 1H), 7.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.0; J=9.0Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.45 (s, 4H), 4.35 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.55 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 4H)。

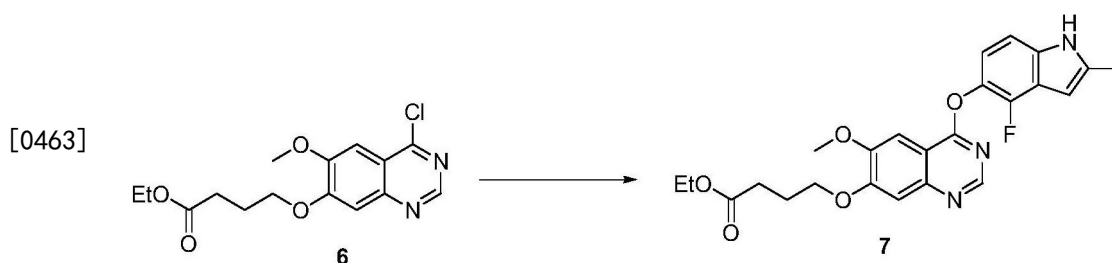
[0458] 实施例2: 化合物9的合成

[0459] 化合物6: 4-(4-氯-6-甲氧基喹唑啉-7-基氧)丁酸乙酯



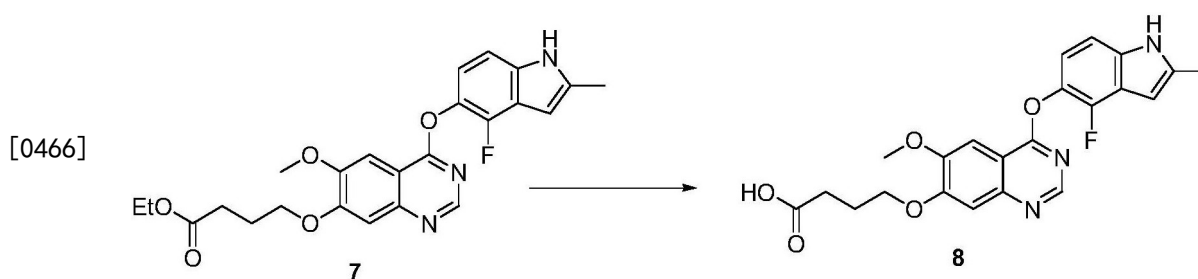
[0461] 向4-氯-6-甲氧基喹唑啉-7-醇(化合物5, 3.0g, 14.25mmol) 和4-溴丁酸乙酯(4.53g, 28.49mmol) 于四氢呋喃(30mL)中的溶液中添加碳酸钾(5.90g, 42.74mmol), 并且在室温下将混合物搅拌过夜。用水(60mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。浓缩合并的有机相以获得黄色固体状粗产物。通过硅胶柱(梯度为己烷: 乙酸乙酯10:1到2:1)纯化粗产物以获得黄色固体状化合物6(3.7g)。

[0462] 化合物7: 4-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧)-6-甲氧基喹唑啉-7-基氧)丁酸乙酯



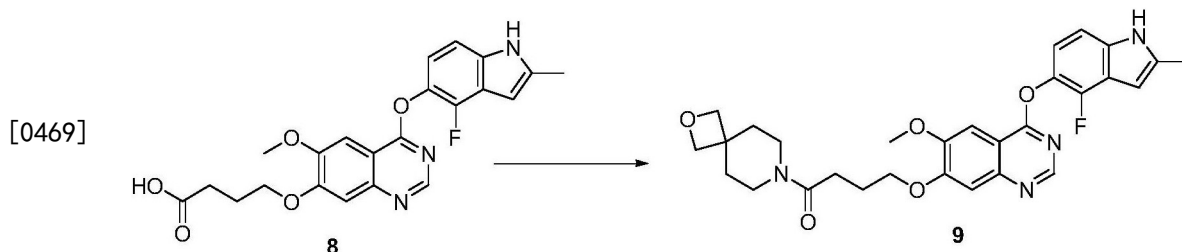
[0464] 向化合物6(5.0g, 15.39mmol) 和4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-醇(3.56g, 21.55mmol) 于乙腈(50mL)中的溶液中添加碳酸铯(15.05g, 46.18mmol)。在50℃下将反应混合物搅拌2h。TLC显示未剩余起始材料。通过过滤移除无机材料且浓缩滤液以获得棕色固体。将固体溶解于乙酸乙酯(100mL)中且用水(100mL×2)洗涤。浓缩有机相并通过二氧化硅柱(梯度为己烷: 乙酸乙酯5:1到1:2)纯化残余物, 以获得紫色固体状化合物7(5.90g)。

[0465] 化合物8: 4-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧)-6-甲氧基喹唑啉-7-基氧)丁酸



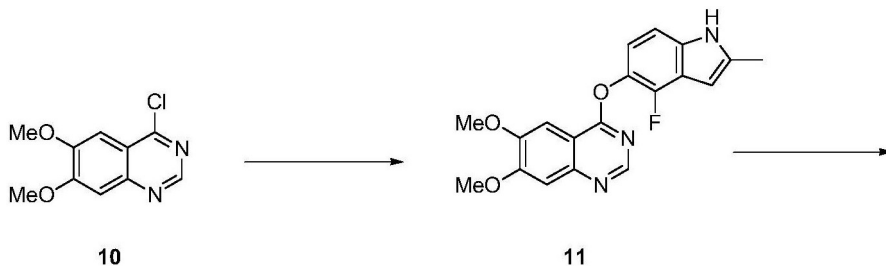
[0467] 向化合物7 (5.90g, 10.12mmol) 于四氢呋喃 (250mL) 中的溶液中逐滴添加氢氧化锂水溶液 (1N, 50.60mL)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。用盐酸 (1N, 水溶液) 中和反应混合物且浓缩到干燥以获得棕色固体状粗化合物8 (8.0g)。粗产物未经纯化即用于下一步骤中。

[0468] 化合物9: 4-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧)-6-甲氧基喹唑啉-7-基氧)-1-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基)丁-1-酮

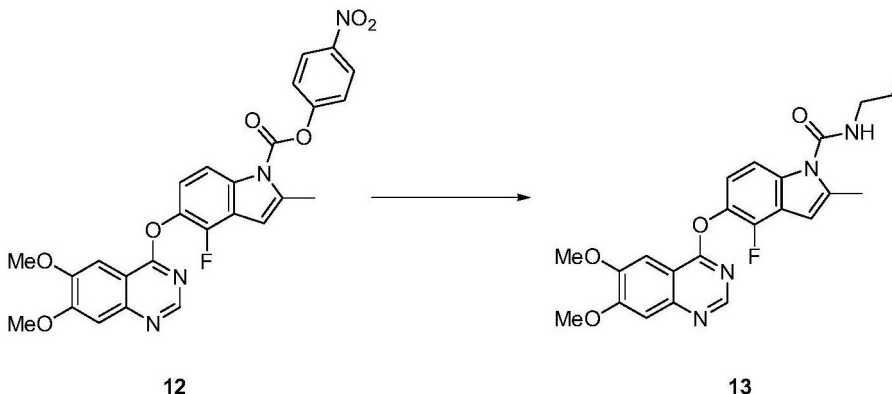


[0470] 向化合物8 (9.8g, 粗制物, 含有氯化锂) 于N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液中依序添加羟基苯并三唑 (6.22g, 46.07mmol)、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷半草酸盐 (4.39g, 34.56mmol)、N,N-二异丙基乙基胺 (8.93g, 69.11mmol) 和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (8.83g, 46.07mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜且然后倾倒至水 (800mL) 中。通过过滤收集所形成的灰色固体。通过快速色谱 (梯度为二氯甲烷到二氯甲烷: 甲醇10:1) 纯化此固体, 以获得灰白色固体状化合物9 (5.20g)。m/z 535.3 (M+H, 100%) (正电离模式)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1.83 (4H, m); 2.27 (2H, m); 2.30 (3H, s); 2.46 (2H, t); 3.41 (2H, t); 3.42 (2H, t); 4.05 (3H, s); 4.27 (2H, t); 4.46 (4H, q); 6.34 (1H, q); 7.0 (1H, dd); 7.10 (1H, d); 7.34 (1H, s); 7.63 (1H, s); 8.17 (1H, s); 8.60 (1H, s)。

[0471] 实施例3: 化合物13的合成



[0472]



[0473] 化合物11: 4-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧)-6,7-二甲氧基喹唑啉

[0474] 将化合物10 (739mg, 3.3mmol)、4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-醇 (530mg, 3.3mmol) 和碳酸钾 (920mg, 6.7mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液加热到100℃且搅拌24小时。将

溶液冷却到室温,并通过旋转蒸发器蒸发溶剂。将剩余残余物与甲醇(20mL)和二氯甲烷/甲醇(50mL)共蒸发。从水(20mL)沉淀产物残余物且过滤。用水(20mL)、己烷(20mL)和二乙醚(20mL)洗涤固体。在高真空下干燥产物,以获得910mg棕色粉末状化合物11(产率=78%)。

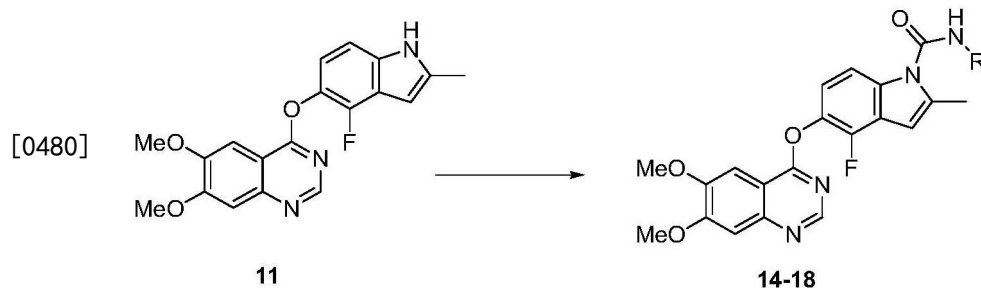
[0475] 化合物12:5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧)-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-甲酸4-硝基苯酯

[0476] 对化合物11(300mg,0.85mmol)于无水THF中的溶液充N<sub>2</sub>,然后一次性添加NaH(68mg的60%分散液,1.7mmol)。在仍充N<sub>2</sub>的同时,添加氯甲酸4-硝基苯酯(341mg,1.7mmol)并在室温下将反应搅拌1小时。通过旋转蒸发器蒸发溶剂且从乙酸乙酯/二乙醚沉淀产物并过滤。用甲醇(20mL)洗涤粗固体以产生粗制黄色固体状化合物12,其直接用于下一反应中。

[0477] 化合物13:5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧)-4-氟-2-甲基-N-丙基-1H-吡啶-1-甲酰胺

[0478] 将正丙基胺(210μL,2.55mmol)添加到化合物12于无水N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中,并且将反应物搅拌40分钟。通过旋转蒸发器移除溶剂并将粗制残余物悬浮于饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中。过滤沉淀且用额外NaHCO<sub>3</sub>(20mL×2)和二乙醚(20mL)洗涤。将固体溶解于最少量的二氯甲烷中且从二乙醚沉淀。过滤沉淀并通过反相HPLC纯化,以获得27mg黄褐色固体状化合物13(两步产率=7%)。m/z 439.2(M+H,100%)(正电离模式)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz):δ1.06(3H,t);1.74(2H,m);2.60(3H,s);4.08(6H,d);5.69(1H,t);6.47(1H,s);7.12(1H,dd);7.35(1H,s);7.48(1H,d);7.63(1H,s);8.61(1H,s)。

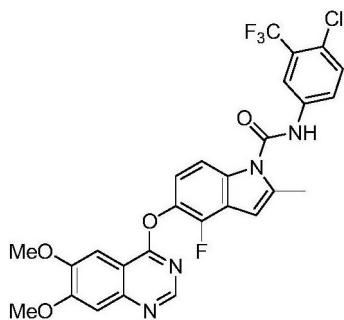
[0479] 实施例4:化合物14-18的合成



[0481] 一般程序:将化合物11(300mg,0.85mmol)溶解于无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中并充N<sub>2</sub>。添加NaH(60%分散液于矿物油中,68mg,1.7mmol),然后添加异氰酸酯(1.7mmol)。将反应物加热到50℃并搅拌过夜。通过旋转蒸发器蒸发溶剂且与二氯甲烷(20mL)共蒸发。从二乙醚或己烷/二氯甲烷沉淀粗产物并过滤。通过应用VARIAN PREPSTAR的制备型HPLC纯化粗制材料,所述VARIAN PREPSTAR具有各自含有0.1%甲酸作为改性剂的水-乙腈溶剂系统和含有C18反相硅胶的“LOAD AND LOCK”50×250mm柱。使用含有10%甲醇的二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液将所获得的产物溶液转化成到游离碱,用硫酸钠干燥并浓缩。

[0482] 化合物14

[0483]

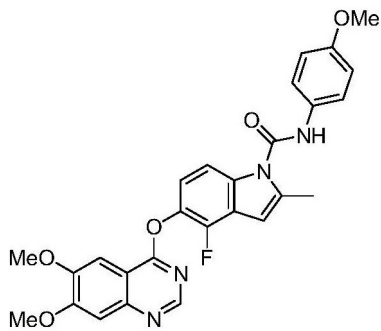


14

[0484] 5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧)-N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-甲基-1H-吲哚-1-甲酰胺。69mg (0.12mmol, 产率=14%) 黄褐色固体。MS:m/z 575.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ2.56 (3H, s); 3.96 (6H, s); 7.15 (1H, t); 7.27 (1H, d); 7.37 (1H, s); 7.55 (1H, s); 7.59 (1H, d); 7.88 (1H, dd); 8.28 (1H, m); 8.48 (1H, s); 10.31 (1H, s)。

[0485] 化合物15

[0486]

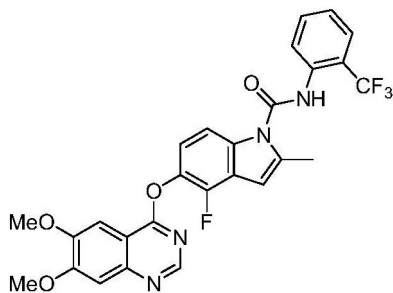


15

[0487] 5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧)-4-氟-N-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-吲哚-1-甲酰胺。52mg (0.1mmol, 产率=12%) 黄褐色固体。MS:m/z 503.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ2.54 (3H, s); 3.67 (3H, s); 3.97 (6H, s); 6.81 (2H, d); 7.13 (1H, m); 7.24 (1H, d); 7.38 (1H, s); 7.56 (3H, m); 8.49 (1H, s); 9.71 (1H, s)。

[0488] 化合物16

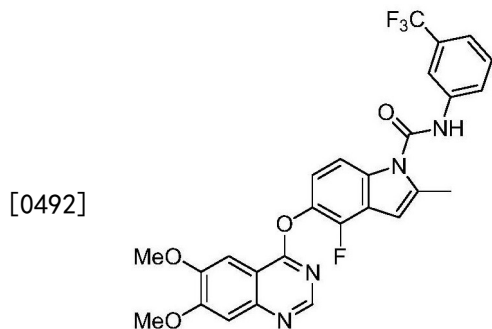
[0489]



16

[0490] 5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧)-4-氟-N-(2-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-吲哚-1-甲酰胺。31mg (0.06mmol, 产率=7%) 灰白色粉末。MS:m/z 541.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ2.62 (3H, s); 3.99 (6H, d); 7.18 (1H, t); 7.29 (1H, d); 7.41 (2H, s); 7.60 (1H, s); 7.67 (2H, d); 7.71 (1H, d); 8.53 (1H, s); 9.27 (1H, d)。

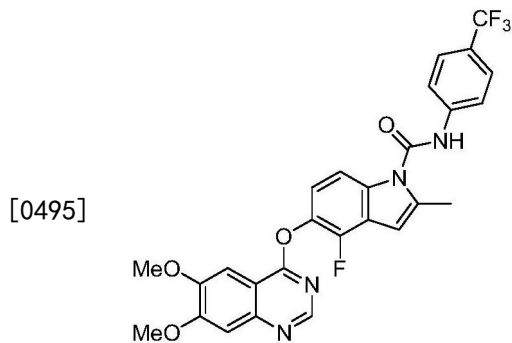
[0491] 化合物17



17

[0493] 5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧)-4-氟-N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺。93mg (0.17mmol, 产率=20%) 黄褐色粉末。MS:m/z 541.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 2.59 (3H, s); 3.99 (6H, s); 7.18 (1H, t); 7.29 (1H, d); 7.35 (1H, d); 7.40 (1H, s); 7.51 (1H, t); 7.58 (1H, s); 7.85 (1H, d); 8.21 (1H, s); 8.51 (1H, s); 10.24 (1H, s)。

[0494] 化合物18



18

[0496] 5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧)-4-氟-N-(4-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺。62mg (0.11mmol, Y=14%) 黄褐色粉末。MS:m/z 541.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 2.59 (3H, s); 3.99 (6H, s); 7.18 (1H, t); 7.30 (1H, d); 7.40 (1H, s); 7.58 (1H, s); 7.63 (1H, d); 7.88 (2H, d); 8.51 (1H, s); 10.27 (1H, s)。

[0497] 实施例5: VEGFR2结合分析

[0498] 使用竞争结合分析 (DISCOVERX KINOMESCAN™)、使用DNA标记的血管内皮生长受体2 (VEGFR2) 作为靶来测量化合物竞争结合经固定三磷酸腺苷 (ATP) 位点定向配体的能力。使用DNA标签的定量聚合酶链反应 (qPCR) 测量测试化合物与经固定配体竞争的能力 (Fabian, M.A. 等人, 23Nature Biotechnology 329-336 (2005); Karaman, M.W. 等人, 26Nature Biotechnology 127-132 (2008))。

[0499] 在衍生自BL21品系的大肠杆菌 (E. coli) 中制备含VEGFR2标签的T7噬菌体品系。使大肠杆菌生长到对数期, 用含VEGFR2标签的T7噬菌体感染且然后在振荡的同时在32°C下培育直到裂解。然后将含有激酶的裂解液离心并过滤以移除细胞碎片。通过在室温下用生物素化小分子配体将抗生物素蛋白链菌素包被的磁珠处理30分钟来制备用于VEGFR2分析的亲和树脂。用过量生物素封闭磁珠, 并且然后用封闭缓冲液 (SEABLOCK (PIERCE)、1%牛血清白蛋白

白、0.17%磷酸盐缓冲盐水、0.05%TWEEN 20、6mM二硫苏糖醇)洗涤。通过在聚苯乙烯96孔板的孔中组合DNA标记的VEGFR2、配体亲和磁珠和于1×结合缓冲液(20%SEABLOCK、0.17×磷酸盐缓冲盐水、0.05%TWEEN 20、6mM二硫苏糖醇)中以终体积0.135ml连续稀释的测试化合物来起始结合反应。在室温下在振荡的同时将分析板孵育1小时,并且然后用洗涤缓冲液(1×磷酸盐缓冲盐水、0.05%TWEEN 20)洗涤磁珠。将磁珠重悬浮于洗脱缓冲液(1×磷酸盐缓冲盐水、0.05%TWEEN 20、0.05μM非生物素化亲和配体)中,并在室温下在振荡的同时孵育30分钟。使用qPCR测量洗脱液中的VEGFR2浓度。

[0500] 使用在1μM下开始的3倍连续稀释的测试化合物的11点剂量响应曲线来确定VEGFR2结合常数( $K_d$ )。在100%DMSO中以100×最终测试浓度制备化合物且在分析中针对1%的DMSO终浓度稀释到1×。使用标准剂量-响应曲线使用希尔等式且将希尔斜度设定为-1来计算结合常数。使用以莱文贝格-马夸特方法修正的最小二乘来拟合曲线。

[0501] 表3. 所选化合物的 $K_d$ 值.

[0502]

化合物ID	$K_d$ (nM)
4	0.33
9	0.73
14	>1000
15	380
16	56
17	>1000
18	>1000

[0503] 实施例6: 配制为粘液渗透性粒子(MPP)的新颖化合物

[0504] 将根据前述实施例合成的本发明化合物配制为粘液渗透性粒子(MPP)。特定来说,在PLURONIC F127 (F127) 存在下各自研磨实施例1的化合物4、实施例2的化合物9和实施例3的化合物13以确定F127是否1) 有助于粒子大小减小到数百纳米,以及2) 使用粘液惰性涂层物理(非共价)涂布所产生的纳米粒子的表面,此将最小化粒子与粘液成分的相互作用且防止粘液粘着。

[0505] 采用研磨程序,其中用研磨介质研磨含有粗糙药物粒子和PLURONIC F127 (F127)的水性分散液直到粒子大小减小到400nm以下,如通过动态光散射所测量。表4列示使用此技术产生的粒子的大小和多分散性指数(粒子大小分布宽度的量度)。在此实施例中,使用DPBS(杜氏磷酸盐缓冲盐水)来缓冲悬浮液,DPBS产生具有等渗性和且具有生理学相关pH的悬浮液。

[0506] 表4: 配制为MPP的化合物的粒子大小

[0507]

化合物ID	粒子大小 (nm)	多分散性指数 (PDI)
化合物4	270	0.142 10
化合物9	195	0.176
化合物13	165	0.227

[0508] 为确定所产生的纳米粒子是否具有降低的与粘蛋白的相互作用且因此是否能够

在粘液内移动而不被截留,将粒子与人类子宫颈阴道粘液 (CVM) 一起孵育且通过暗视场显微术观察。在典型实验中,将 $\leq 1\mu\text{L}$ 的纳米粒子悬浮液添加到 $20\mu\text{L}$  CVM中。观察CVM样品的最少三个不同且随机选择的区域。使用具有已知性能的对照粒子使CVM样品具有适用于分析的资格。对于表4中所列示的所有化合物,观察在粘液中的流动性且因此认为纳米粒子是有效的MPP。

[0509] 实施例7:来自新颖化合物MPP的局部安置的眼背部药物暴露

[0510] 进行根据实施例6配制为MPP的化合物4的药代动力学 (PK) 研究以展示这些化合物的MPP制剂的局部安置产生眼背部的药物暴露。所述研究设计显示于表5中。荷兰带兔 (Dutch-belted rabbit) 用于这些研究中。

[0511] 表5. 用于新颖化合物MPP的PK评估的研究设计

[0512]

群组	检品	动物数目 (数目/时间点)	剂量体 积	频率/ 持续时间	末端 时间点 (小时)
1	MPP, 0.5%	4	50 $\mu\text{L}$	BID 5 天	0.5
2	MPP, 0.5%	4	50 $\mu\text{L}$	BID 5 天	1
3	MPP, 0.5%	4	50 $\mu\text{L}$	BID 5 天	2
4	MPP, 0.5%	4	50 $\mu\text{L}$	BID 5 天	4
5	MPP, 0.5%	6	50 $\mu\text{L}$	BID 5 天	8
6	MPP, 0.5%	6	50 $\mu\text{L}$	BID 5 天	12

[0513] BID=每天两次

[0514] 眼背部的所得药物暴露显示于表6中。

[0515] 表6. 在PK中测试的化合物的 $C_{\text{最大}}$ 和 $AUC_{0-\text{最后}}$ 药物浓度

[0516]

化合物 ID	C <sub>最大</sub> 视网膜 (nM)	C <sub>最大</sub> 脉络膜 (nM)	AUC <sub>0-最后</sub> 视网 膜(nM*h)	AUC <sub>0-最后</sub> 脉络 膜(nM*h)
化合物 4	193	3900	1150	37200

[0517] 所收集和分析的视网膜和脉络膜的部分为8mm圆冲孔 (punch), 其中黄斑位于人类中。这些结果表明新颖化合物MPP的局部安置在体内在视网膜和脉络膜中产生药物暴露。

[0518] 在此研究期间还进行Draize眼部刺激评价, 并且未观察到刺激。

[0519] 实施例8: 化合物4的配制

[0520] 在此实施例中, 将化合物4配制为用于局部眼部给药的溶液。配制一系列浓度的化合物4的溶液。简单地说, 首先使用约5% (w/v) 的高浓度酸性溶液 (0.1N HCl) 完全溶解化合物4。于含有TWEEN 80的20mM柠檬酸盐缓冲溶液中将最终制剂稀释到0.5%、0.1%或0.05% (w/v) 化合物4, 如表7中所述。稀释后, 使用通用pH指示剂溶液 (RICCA) 估计制剂的pH为约5.5-6.5。

[0521] 表7. 化合物4的溶液的组成

[0522]

API (%w/v)	TWEEN80 (%w/v)
0.5	4
0.1	0.1
0.05	0.05

[0523] 所列示值是制剂中每一组分的最终浓度。

[0524] 评估在环境温度下 (20-25°C) 在初始配制后10-21天 ( $t_{最终}$ ) 溶液物理和化学稳定性。以视觉方式评价物理稳定性。在任何样品中未观察到沉淀或沉降。在10%目标浓度内在  $t_{最终}$  下所有制剂均维持良好的化学稳定性。对于所有制剂通过%峰值面积定义的API纯度也是高的, 为>99% (表8)。还使用通用pH指示剂溶液 (RICCA) 测量制剂pH且确认与配制初期的那些类似。

[0525] 表8. 化合物4的稳定性 (如通过随时间的API浓度和纯度所评估)

[0526]

目标 API% (w/v)	TWEEN 80% (w/v)	T <sub>最终</sub> (天 数)	t=t <sub>最终</sub> 时的 API% (w/v)	t=t <sub>最终</sub> 时的 API%峰值面 积*
0.50	4	10	0.51	99.27
0.10	0.1	21	0.11	99.47
0.05	0.05	13	0.05	99.45

[0527] \*%峰值面积: 归于API的信号峰下的面积, 其表示为样品中通过HPLC报告的所有峰的百分比。

[0528] 等效内容和范围

[0529] 在权利要求书中, 除非指示相反或以不同方式通过上下文显然, 诸如“a、an(一)”和“所述”等冠词可意指一个或一个以上。除非指示相反或以不同方式通过上下文显然, 否则如果一个、一个以上或所有群组成员存在于、用于或以其它方式相关于给定产物或工艺, 那么认为群组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或说明书得以满足。本发明包括其中恰好只有一个群组成员存在于、用于或以其它方式相关于给定产物或工艺的实施方案。本发明包括其中一个以上或所有群组成员都存在于、用于或以其它方式相关于给定产物或工艺的实施方案。

[0530] 另外, 本发明涵盖所有变化形式、组合和排列, 其中将来自一个或多个所列举权利要求的一个或多个限定、要素、分句和描述性术语引入另一权利要求中。例如, 从属于另一权利要求的任何权利要求可经修改以包括在从属于相同基础权利要求的任何其它权利要求中发现的一个或多个限定。如果以列表形式呈现要素(例如, 以马库什基团格式), 那么本发明还揭示每个要素亚组并且可从所述群组中移除任何要素。应理解, 一般来说, 如果称本发明或本发明的方面包含具体要素和/或特征, 那么本发明或本发明的方面的某些实施方案由此类要素和/或特征组成或基本上由其组成。出于简洁性目的, 在本文中并没有逐字特定描述所述实施方案。还应注意, 术语“包含”和“含有”打算为开放式且允许包括其它要素或步骤。如果给出范围, 那么包括端点。此外, 除非另外指明或者通过上下文或本领域的技术人员的理解是显然的另外含义, 否则表述为范围的值可在本发明的不同实施方案中采用所述范围内的任何特定值或子范围, 至所述范围的下限的单位的十分之一, 除非上下文明确指明不同情况。

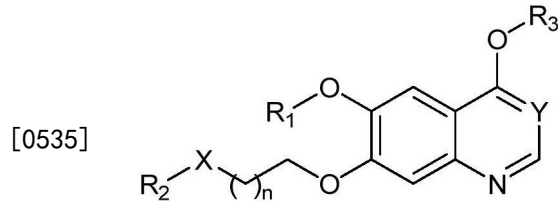
[0531] 本申请涉及各个授权专利、公开专利申请、杂志论文和其它出版物, 其均通过引用并入本文中。如果在所并入的任一参考文献与本说明书之间有冲突, 应以本说明书为准。另外, 本发明落在现有技术内的任何具体实施方案可明确从任一个或多个权利要求中排除。因为此类实施方案被认为是本领域的技术人员已知, 即使本文中未明确描述排除也可将其

排除。可因任何原因，不管是否与存在现有技术相关，从任何权利要求排除本发明的任何具体实施方案。

[0532] 本领域的技术人员仅使用常规实验就可了解或能确定本文所述特定实施方案的许多等同。本文所述的本发明实施方案的范围不打算受限于以上说明书，而是如所附权利要求书中所述。本领域技术人员将了解，可在不背离如以下权利要求书中所定义的本发明的精神或范围的情况下，对本说明作出各种改变和修改。

[0533] 以下内容对应于母案申请中的原始权利要求书，现作为说明书的一部分并入此处：

[0534] 1. 一种式 (I) 的化合物：



(I)

[0536] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0537] R<sub>1</sub>是氢或任选地经取代C<sub>1-6</sub>烷基；

[0538] R<sub>2</sub>是任选地经取代杂环基；

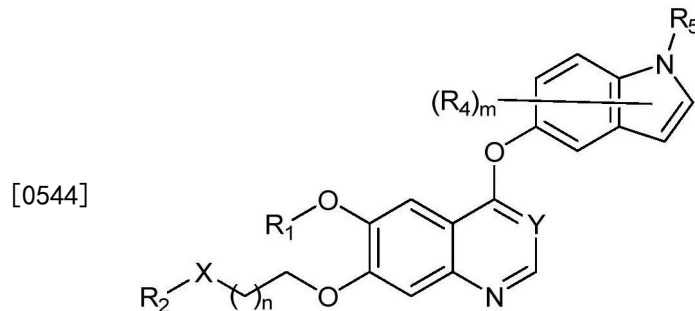
[0539] X是键、-O-或-C(=O)-；

[0540] Y是CH或N；

[0541] R<sub>3</sub>是任选地经取代杂芳基；并且

[0542] n是0、1、2、3或4。

[0543] 2. 根据项1所述的化合物，其中所述化合物具有式 (II)：



(II)

[0545] 或其药学上可接受的盐，其中：

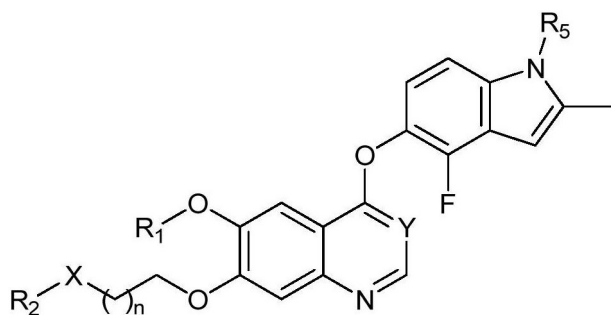
[0546] R<sup>4</sup>的每一实例独立地选自由以下组成的群组：氢、任选地经取代C<sub>1-6</sub>烷基、F、Cl、Br、I、CN、OH和烷氧基；

[0547] R<sub>5</sub>是氢或氮保护基；并且

[0548] m是0、1、2、3、4或5。

[0549] 3. 根据项1所述的化合物，其中所述化合物具有式 (II-a)：

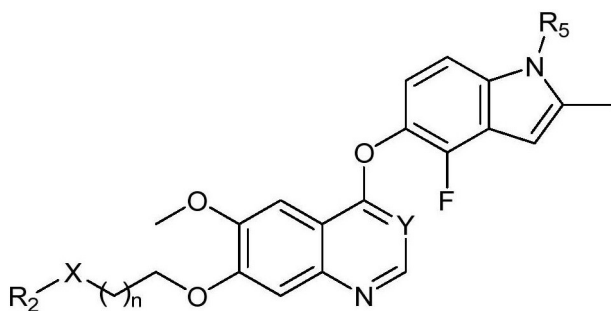
[0550]

**(II-a)**

[0551] 或其药学上可接受的盐。

[0552] 4. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-b):

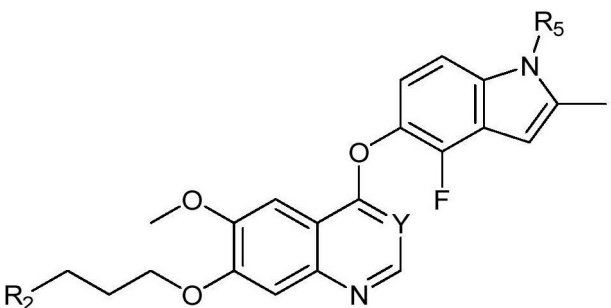
[0553]

**(II-b)**

[0554] 或其药学上可接受的盐。

[0555] 5. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-b1):

[0556]

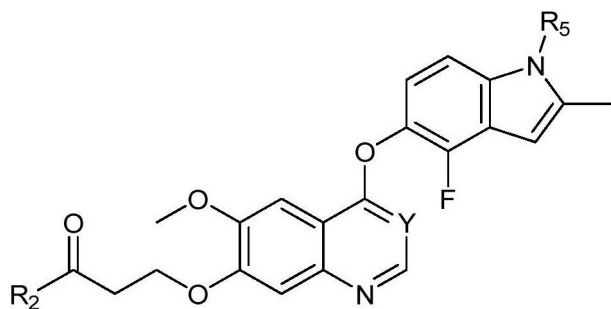


[0557] (II-b1)

[0558] 或其药学上可接受的盐。

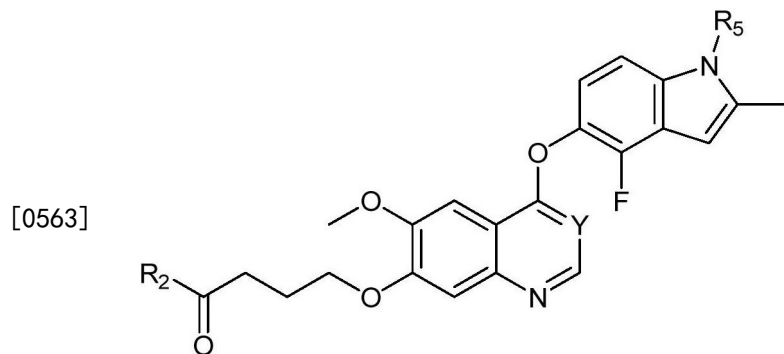
[0559] 6. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-b2):

[0560]

**(II-b2)**

[0561] 或其药学上可接受的盐。

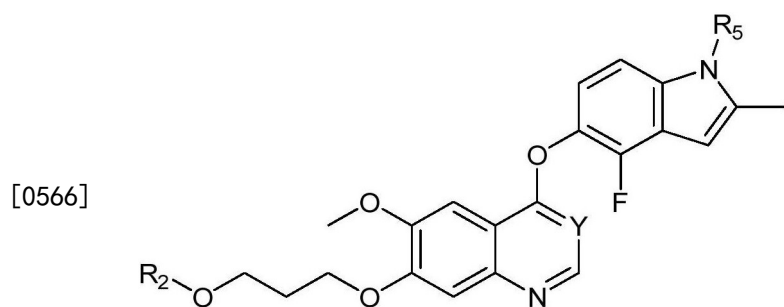
[0562] 7. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-b3):



**(II-b3)**

[0564] 或其药学上可接受的盐。

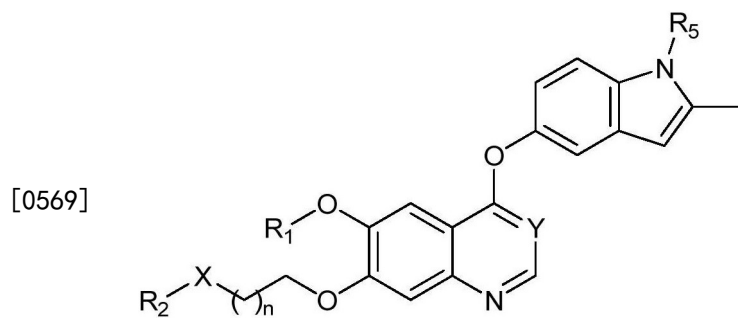
[0565] 8. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-b4):



**(II-b4)**

[0567] 或其药学上可接受的盐。

[0568] 9. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-c):

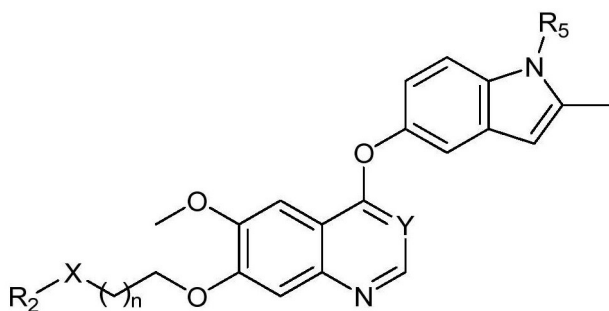


**(II-c)**

[0570] 或其药学上可接受的盐。

[0571] 10. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-d):

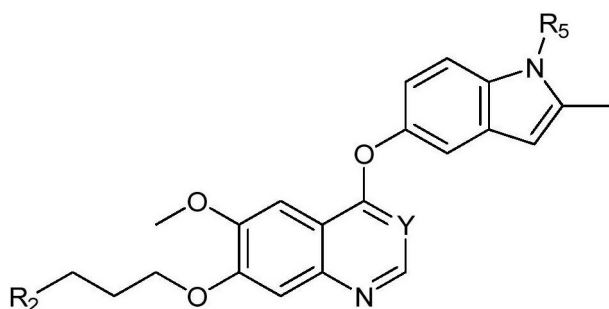
[0572]

**(II-d)**

[0573] 或其药学上可接受的盐。

[0574] 11. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-d1):

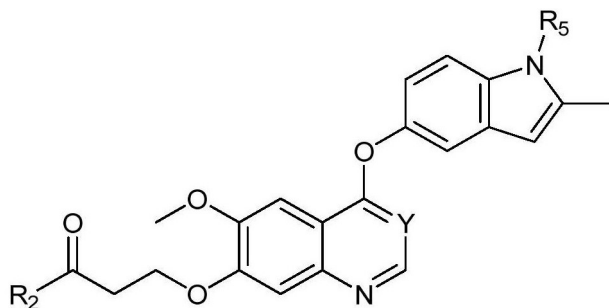
[0575]

**(II-d1)**

[0576] 或其药学上可接受的盐。

[0577] 12. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-d2):

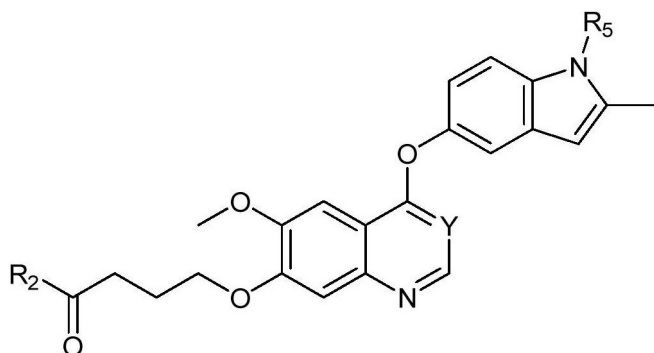
[0578]

**(II-d2)**

[0579] 或其药学上可接受的盐。

[0580] 13. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-d3):

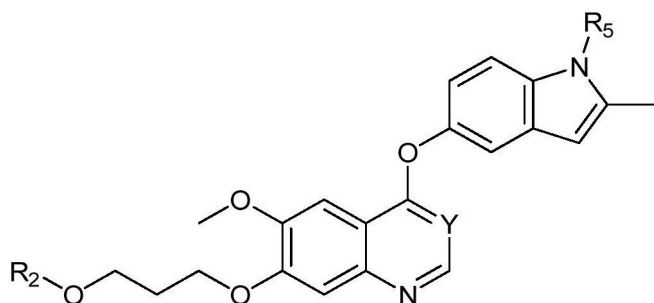
[0581]

**(II-d3)**

[0582] 或其药学上可接受的盐。

[0583] 14. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-d4):

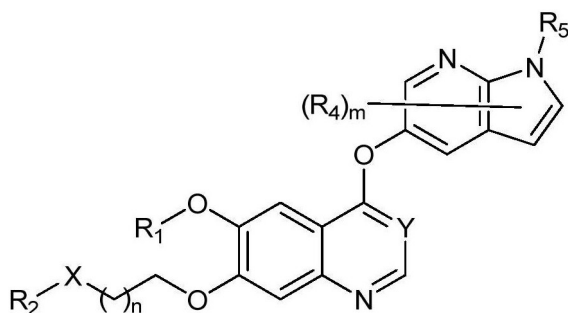
[0584]

**(II-d4)**

[0585] 或其药学上可接受的盐。

[0586] 15. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III):

[0587]

**(III)**

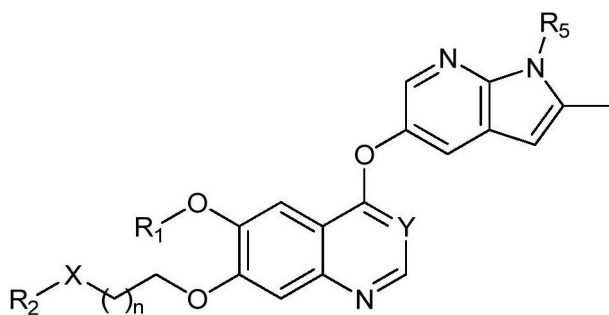
[0588] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0589] R<sup>4</sup>的每一实例独立地选自由以下组成的群组:氢、任选地经取代C<sub>1-6</sub>烷基、F、Cl、Br、I、CN、OH和烷氧基;[0590] R<sub>5</sub>是氢或氮保护基;并且

[0591] m是0、1、2、3或4。

[0592] 16. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-a):

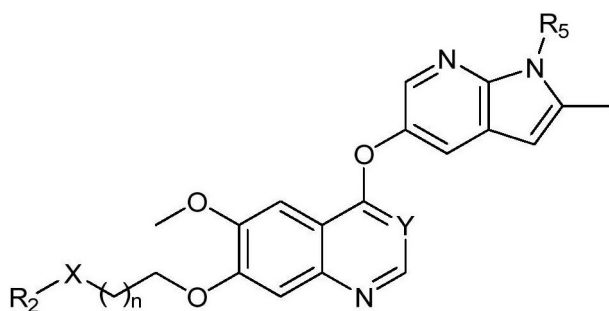
[0593]

**(III-a)**

[0594] 或其药学上可接受的盐。

[0595] 17. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-b):

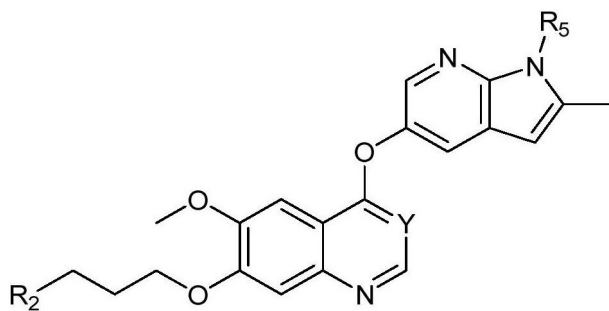
[0596]

**(III-b)**

[0597] 或其药学上可接受的盐。

[0598] 18. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-b1):

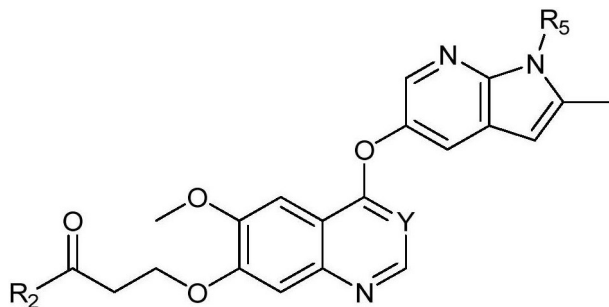
[0599]

**(III-b1)**

[0600] 或其药学上可接受的盐。

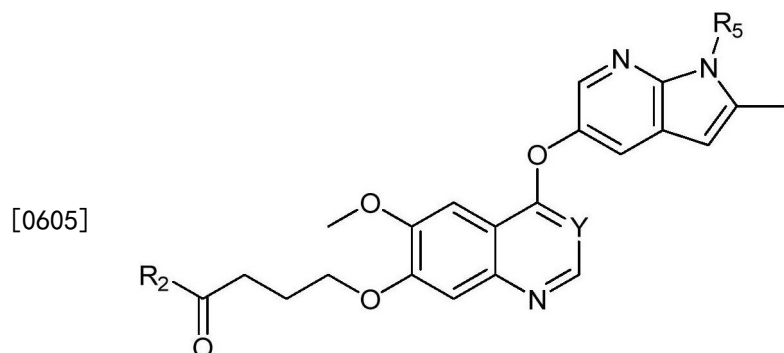
[0601] 19. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-b2):

[0602]

**(III-b2)**

[0603] 或其药学上可接受的盐。

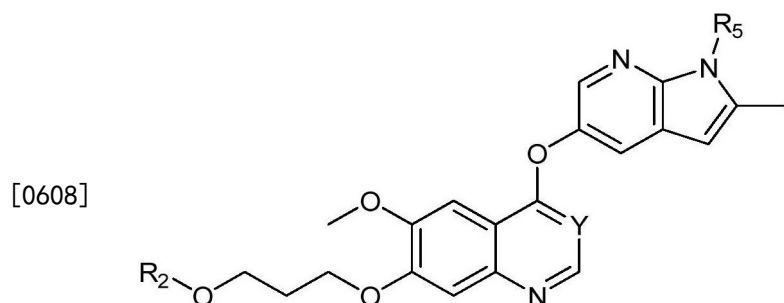
[0604] 20. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-b3):



**(III-b3)**

[0606] 或其药学上可接受的盐。

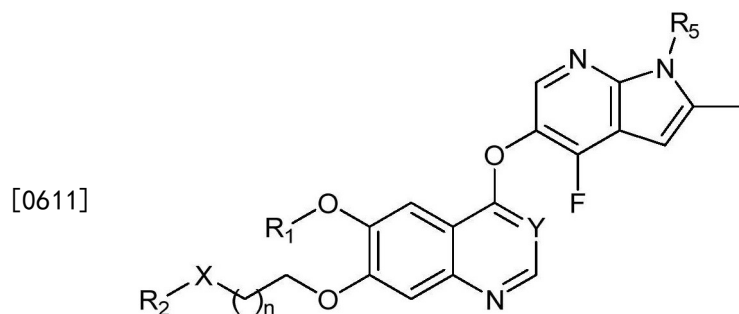
[0607] 21. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-b4):



**(III-b4)**

[0609] 或其药学上可接受的盐。

[0610] 22. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-c):

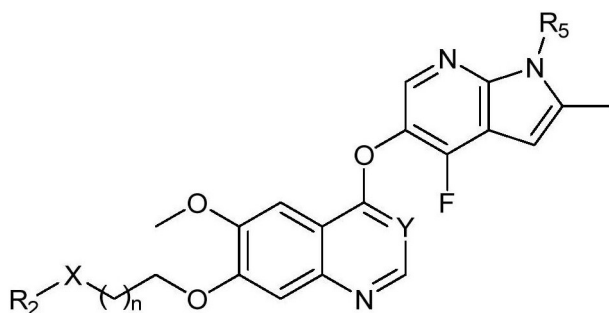


**(III-c)**

[0612] 或其药学上可接受的盐。

[0613] 23. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-d):

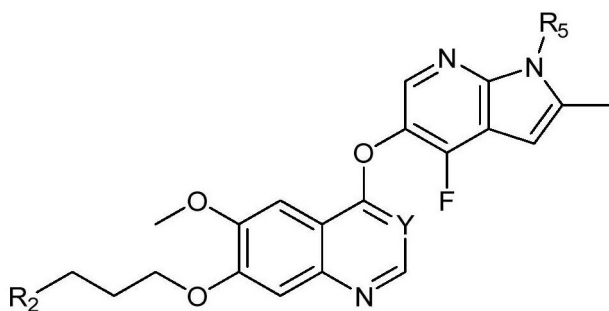
[0614]

**(III-d)**

[0615] 或其药学上可接受的盐。

[0616] 24. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-d1):

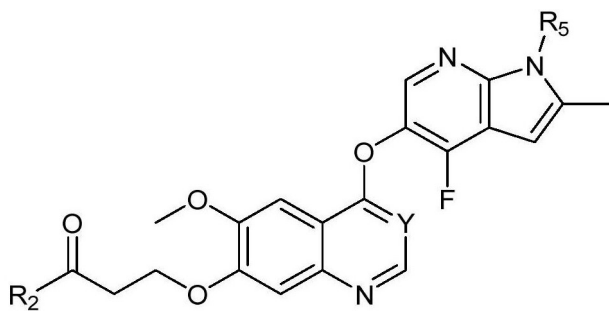
[0617]

**(III-d1)**

[0618] 或其药学上可接受的盐。

[0619] 25. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-d2):

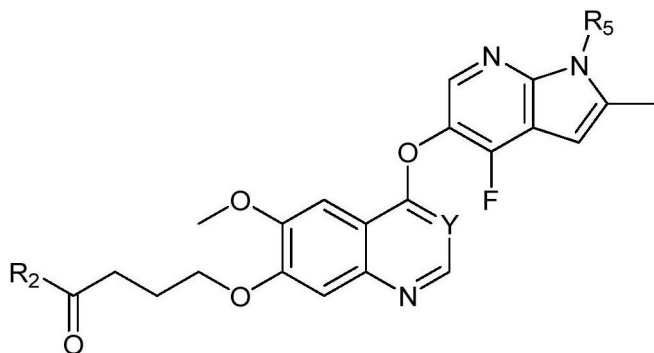
[0620]

**(III-d2)**

[0621] 或其药学上可接受的盐。

[0622] 26. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-d3):

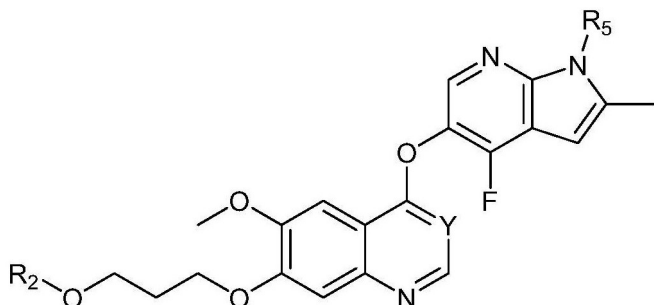
[0623]

**(III-d3)**

[0624] 或其药学上可接受的盐。

[0625] 27. 根据项1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-d4):

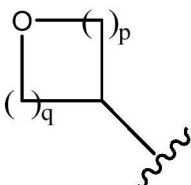
[0626]

**(III-d4)**

[0627] 或其药学上可接受的盐。

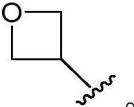
[0628] 28. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中R<sub>5</sub>是氢。[0629] 29. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中R<sub>2</sub>是

[0630]



[0631] 其中p和q的每一实例独立地是0、1、2、3或4。

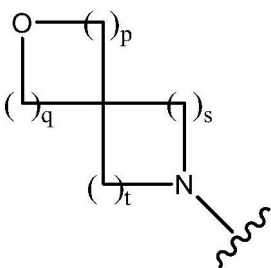
[0632]

30. 根据项19所述的化合物,其中R<sub>2</sub>是 

[0633]

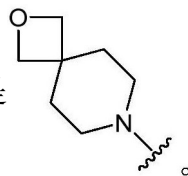
31. 根据项1-28中任一项所述的化合物,其中R<sub>2</sub>是

[0634]

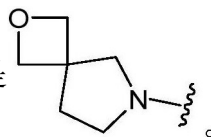


[0635] 其中p、q、s和t的每一实例独立地是0、1、2、3或4。

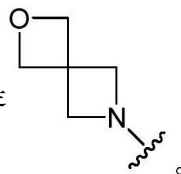
[0636] 32. 根据项31所述的化合物,其中R<sub>2</sub>是



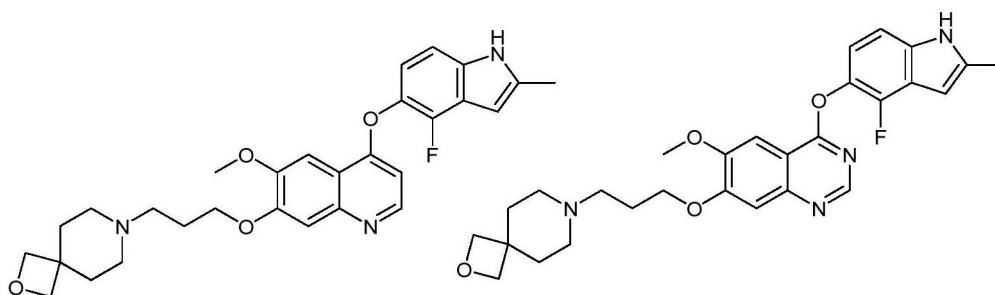
[0637] 33. 根据项31所述的化合物,其中R<sub>2</sub>是



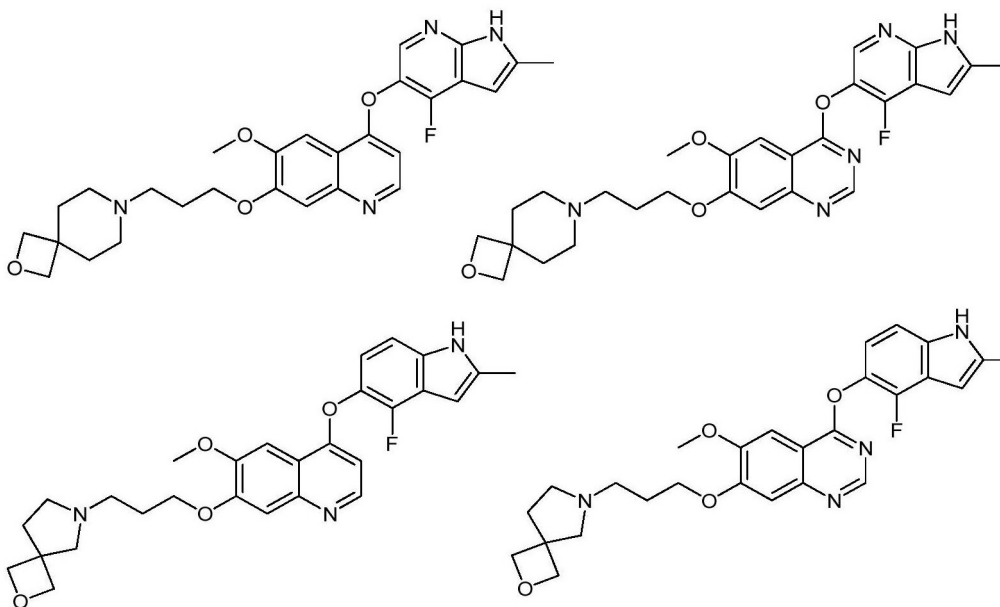
[0638] 34. 根据项31所述的化合物,其中R<sub>2</sub>是



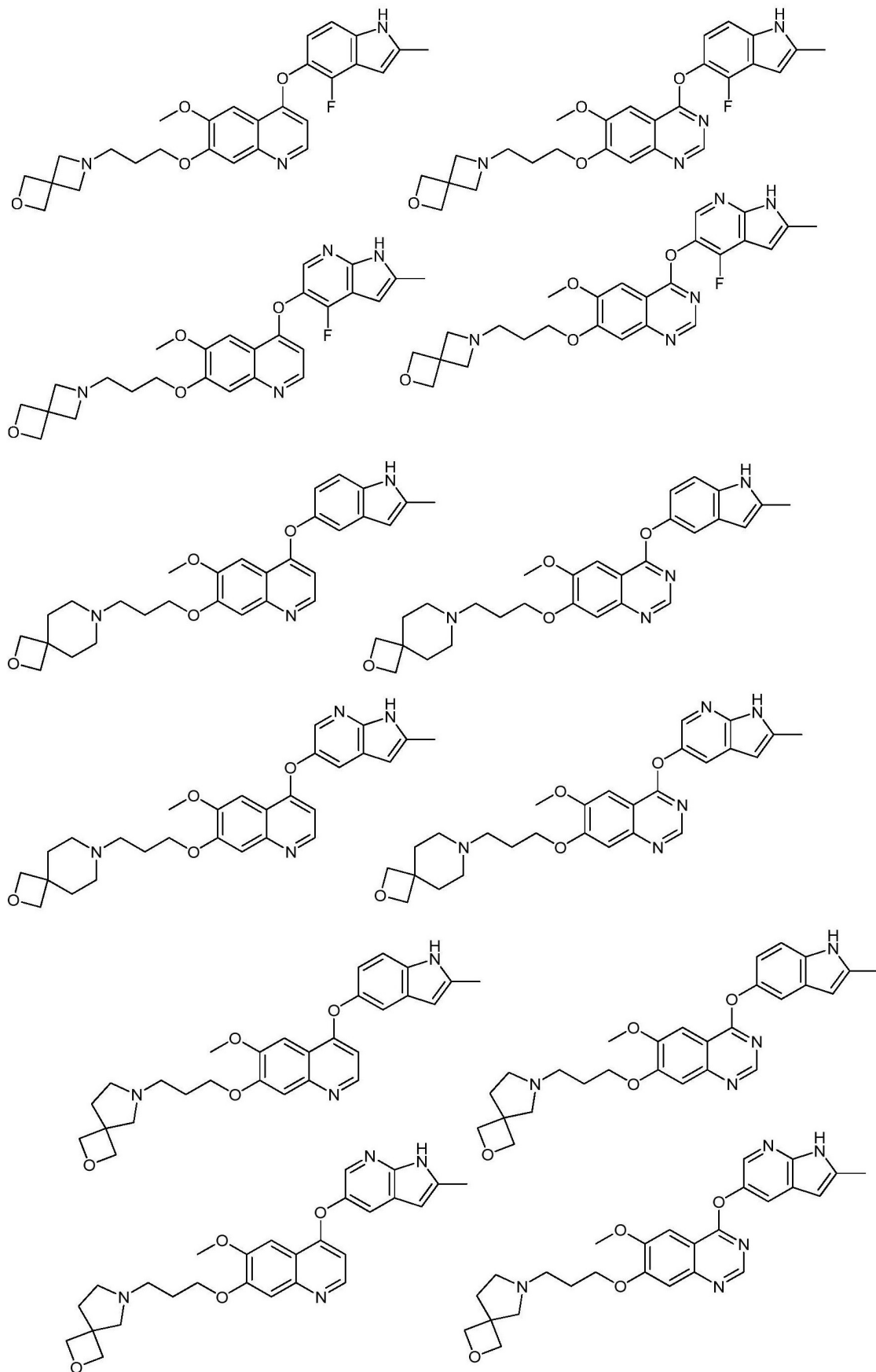
[0639] 35. 根据项1所述的化合物,其具有以下结构之一:



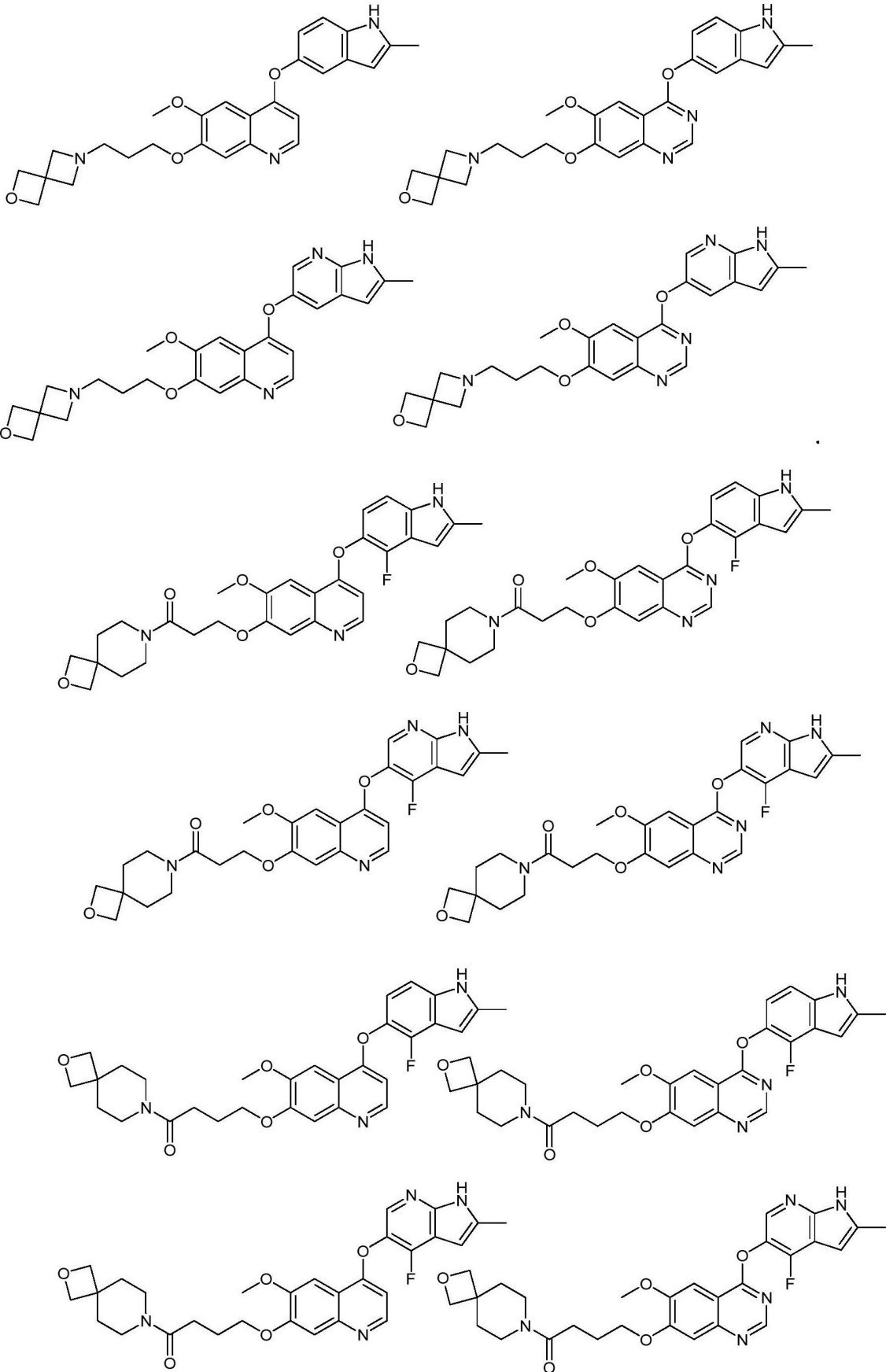
[0640]

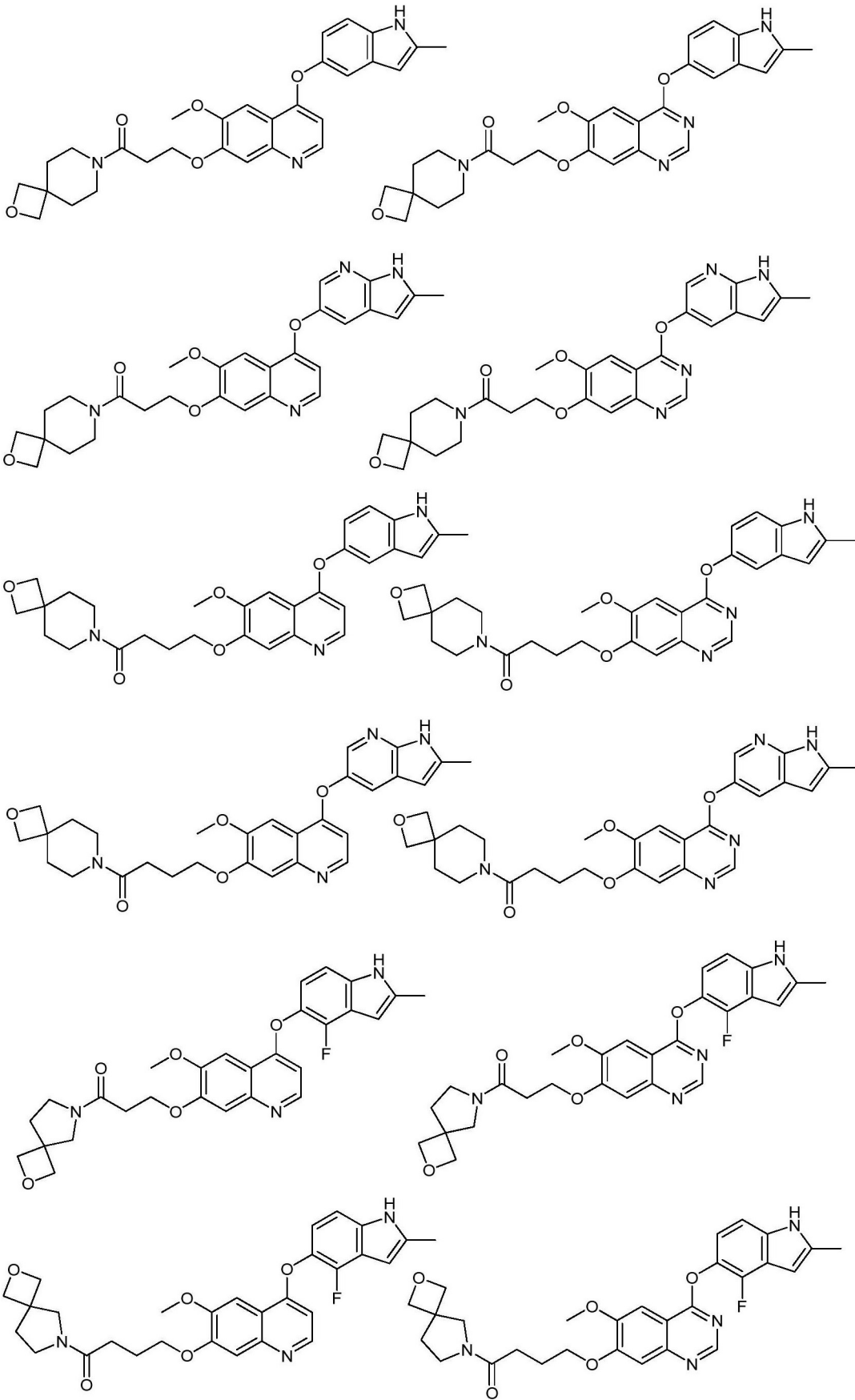


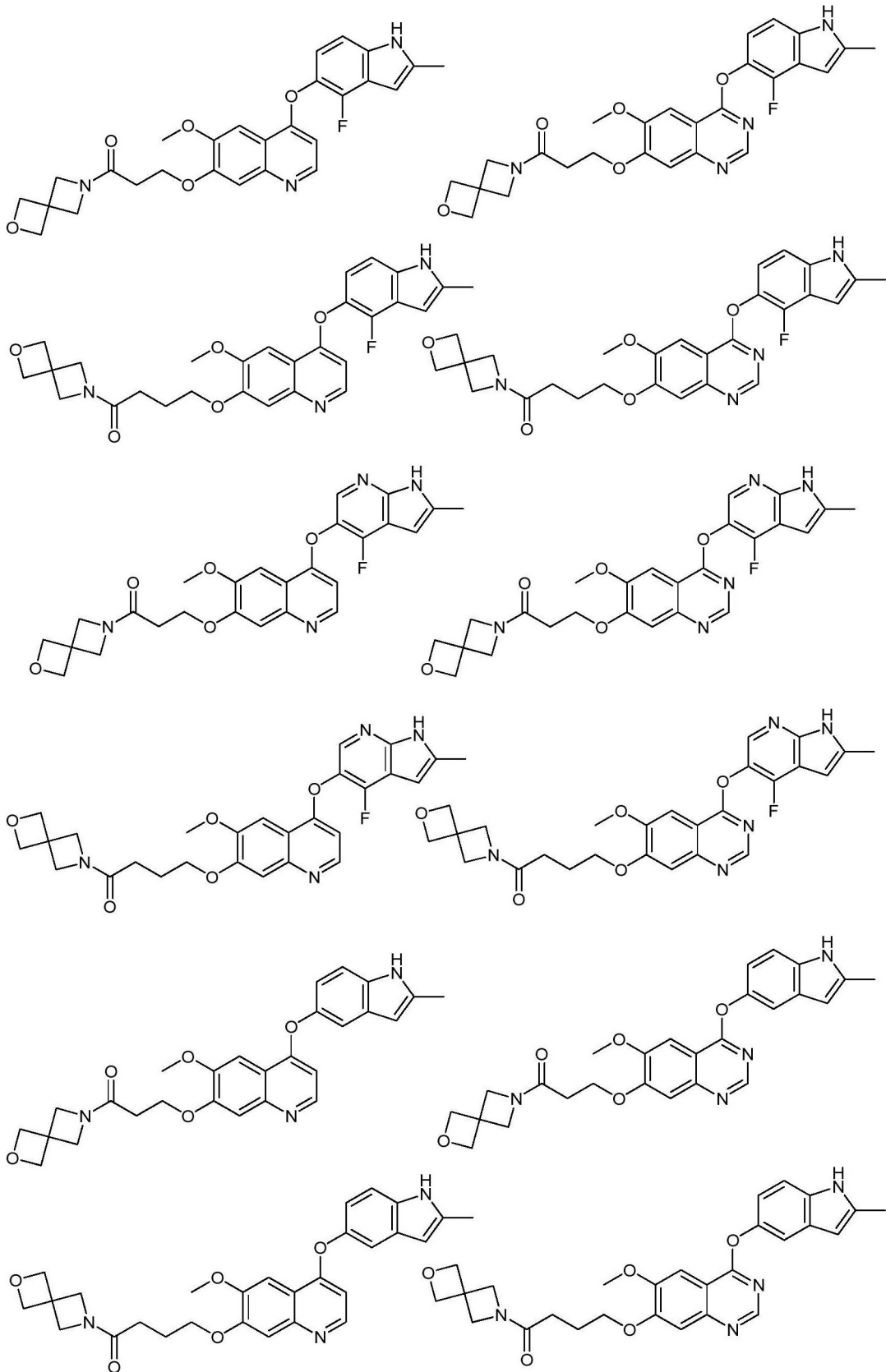
[0641]



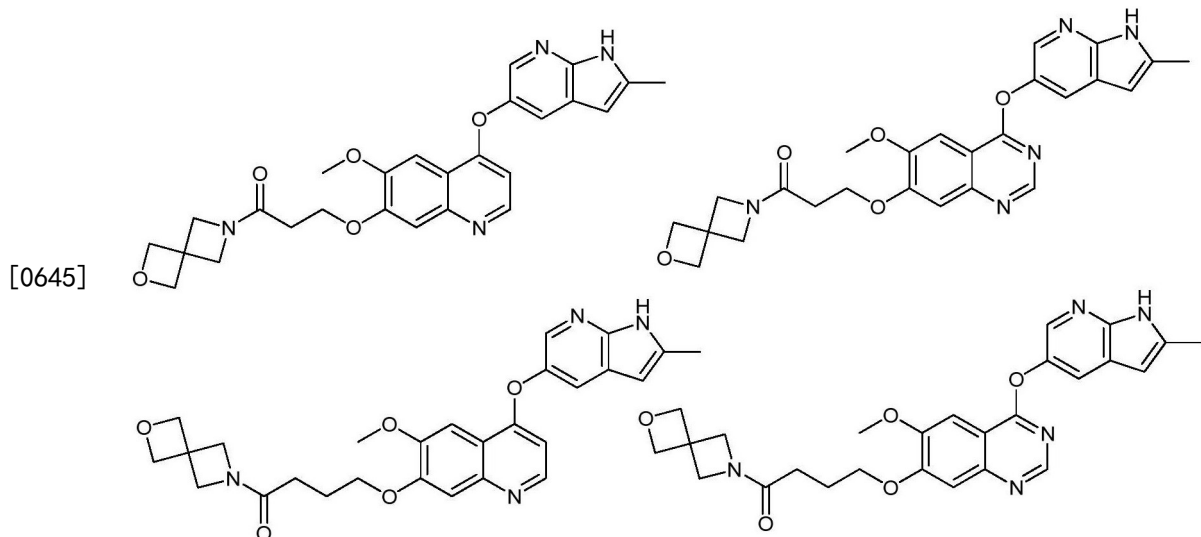
[0642]







[0644]



[0646] 36. 一种药物组合物,其包含根据项1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0647] 37. 根据项36所述的药物组合物,其中所述药物组合物适于递送到眼。

[0648] 38. 一种治疗疾病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的根据项1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据项36-37中任一项所述的药物组合物。

[0649] 39. 根据项38所述的方法,其中所述疾病是增生性疾病。

[0650] 40. 根据项39所述的方法,其中所述疾病是癌症。

[0651] 41. 根据项38所述的方法,其中所述疾病是眼部疾病。

[0652] 42. 根据项41所述的方法,其中所述眼部疾病是视网膜病变。

[0653] 43. 根据项41所述的方法,其中所述眼部疾病是年龄相关的黄斑变性 (AMD)。

[0654] 44. 根据项41所述的方法,其中所述眼部疾病是青光眼。

[0655] 45. 一种抑制生长因子信号传导的方法,其包括向个体施用治疗有效量的根据项1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据项36-37中任一项所述的药物组合物。

[0656] 46. 根据项38-45中任一项所述的方法,其中所述化合物或组合物被局部施用。

[0657] 47. 根据项38-45中任一项所述的方法,其中所述化合物或组合物被口服施用。

[0658] 48. 根据项38-45中任一项所述的方法,其中所述化合物或组合物被施用到眼。

[0659] 49. 一种抑制生长因子信号传导的方法,其包括使细胞与有效量的根据项1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据项36-37中任一项所述的药物组合物接触。

[0660] 50. 根据项49所述的方法,其中所述细胞在体外。

[0661] 51. 一种试剂盒,其包含根据项1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据项36-37中任一项所述的药物组合物,以及其使用说明书。

# Abstract

The disclosure relates to therapeutic compounds and uses thereof. Described herein are compounds of Formula (I)-(III), pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions thereof. Also provided are particles (e.g., nanoparticles) comprising compounds of Formula (I)-(III) and pharmaceutical compositions thereof that are mucus penetrating. Methods of using the compounds or pharmaceutical compositions thereof for treating and/or preventing diseases are also provided.