



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118679145 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 20

(21) 申请号 202280091389.8

(22) 申请日 2022.10.20

(30) 优先权数据

63/291,937 2021.12.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/047333 2022.10.20

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2023/121753 EN 2023.06.29

(71) 申请人 麻省理工学院

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J·A·约翰逊 H·V·阮 P·谢

W·王 B·刘 V·伦施

L·基尔加隆 Y·戴

S·L·克里斯图菲克

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 何伟

(51) Int.Cl.

C07C 323/41 (2006.01)

C08G 61/08 (2006.01)

A61K 47/60 (2006.01)

A61K 47/68 (2006.01)

C07K 16/32 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07C 217/62 (2006.01)

C07C 233/16 (2006.01)

C07C 235/74 (2006.01)

C07C 323/31 (2006.01)

C07C 323/32 (2006.01)

C07D 207/46 (2006.01)

C07D 257/08 (2006.01)

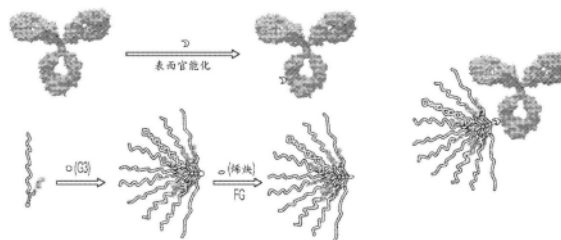
权利要求书20页 说明书100页 附图69页

(54) 发明名称

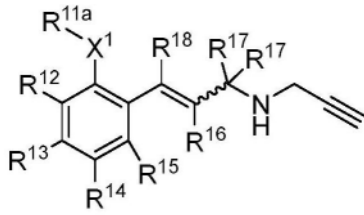
用于递送药剂的生物分子-聚合物-药剂缀合物

(57) 摘要

本公开提供了烯炔、端基官能化聚合物、缀合物、制备方法、组合物、试剂盒和使用方法。缀合物至少包含(1)肽(例如抗体)、蛋白质、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、糖蛋白或多核苷酸;和(2)包含药剂的聚合物。所述缀合物可用于将药剂递送(例如靶向递送)至有需要的受试者或细胞,或者可用于治疗、预防或诊断疾病。



1. 式 (I) 的烯炔:



(I),

或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中:

X^1 是 S、O、Se 或单键;

R^{11a} 是取代的或未取代的 C_{1-18} 烷基;

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为 H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、-O- (取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基)、取代的或未取代的碳环基、或者取代的或未取代的芳基;

R^{16} 是 H 或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

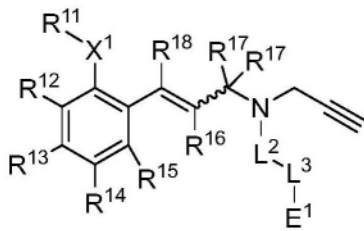
R^{18} 是 H 或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

每个 R^{17} 独立地为 H 或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

或者 R^{16} 与 R^{17} 的一个实例以及介于它们之间的原子连接以形成取代的或未取代的碳环基或者取代的或未取代的杂环基;并且

条件是 $-X^1-R^{11a}$ 不是 $-S-n-C_{12}H_{25}$ 。

2. 式 (II) 的烯炔:



(II),

或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中:

X^1 是 S、O、Se 或单键;

R^{11} 是取代的或未取代的 C_{1-18} 烷基;

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为 H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、-O- (取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基)、取代的或未取代的碳环基、或者取代的或未取代的芳基;

R^{16} 是 H 或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{18} 是 H 或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

每个 R^{17} 独立地为 H 或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

或者 R^{16} 和 R^{17} 的一个实例以及介于它们之间的原子连接以形成取代的或未取代的碳环基或者取代的或未取代的杂环基;

L^2 是 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)-$ 或单键;

L^3 是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚烯基、取代的或未取代

的 C_{2-1000} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂炔基、或者单键；

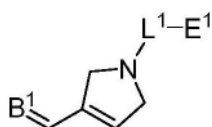
任选地其中,当化合价允许时,所述 C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基替代；

L^2 和 L^3 中至少一个不是单键；

E^1 是亲硫试剂、第一点击化学手柄、亲核试剂、亲电试剂或离去基团、H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)OR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=NR^a)R^a$ 、 $-OC(=NR^a)OR^a$ 、 $-OC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2OR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(=O)R^a$ 、 $-OS(=O)OR^a$ 、 $-OS(=O)N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OS(=O)_2R^a$ 、 $-OS(=O)_2OR^a$ 、 $-OS(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)_2$ 或 $-P(=O)(R^a)_2$ ；并且

每个 R^a 独立地为H、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、或者当连接至硫原子时的硫保护基团,或者与氮原子连接的 R^a 的两个实例与氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基。

3. 式 (III) 的端基官能化聚合物:



(III),

或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐,其中:

B^1 是聚合物,其中所述聚合物包含一种或多种药剂;

L^1 是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂烯基、或者取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂炔基;

任选地其中,当化合价允许时,所述 C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基替代;

E^1 是亲硫试剂、第一点击化学手柄、亲核试剂、亲电试剂或离去基团、H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取

代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)OR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=NR^a)R^a$ 、 $-OC(=NR^a)OR^a$ 、 $-OC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2OR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(=O)R^a$ 、 $-OS(=O)OR^a$ 、 $-OS(=O)N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OS(=O)_2R^a$ 、 $-OS(=O)_2OR^a$ 、 $-OS(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)_2$ 或 $-P(=O)(R^a)_2$ ；以及

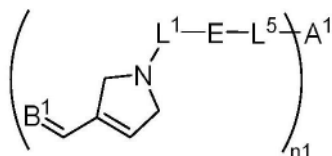
每个 R^a 独立地为H、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、或者当连接至硫原子时的硫保护基团，或者与氮原子连接的 R^a 的两个实例与氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基。

4. 制备权利要求3的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐的方法，所述方法包括使下式(B)的活聚合物与权利要求1-2中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶反应：



(B)。

5. 式(IV')的缀合物：



(IV')，

或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐，其中：

每个 B^1 是聚合物，其中所述聚合物的每个实例独立地包含一种或多种药剂；

L^1 和 L^5 的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂烯基、或者取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂炔基；

任选地其中，当化合价允许时，所述 C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基替代；

每个E独立地为由 E^1 的实例与 E^2 的实例在适当条件下反应形成的部分；

每个 E^1 独立地为亲硫试剂、第一点击化学手柄、亲核试剂、亲电试剂或离去基团、H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取

代的杂芳基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 或 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)_2$;

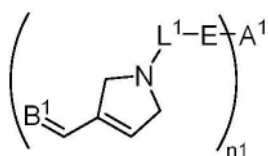
每个 E^2 独立地为 $-\text{SH}$ 、第二点击化学手柄、亲电试剂、亲核试剂或离去基团、H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 或 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)_2$;

每个 R^a 独立地为H、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、或者当连接至硫原子时的硫保护基团、或者与氮原子连接的 R^a 的两个实例与氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基;

n_1 是在1至20之间的整数,包括端值;并且

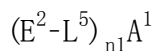
A^1 是肽、蛋白质、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、糖蛋白或多核苷酸。

6. 权利要求5所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐,其中式(IV')是式(IV):



(IV)。

7. 制备权利要求5或6的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐的方法,所述方法包括使权利要求3所述的端基官能化聚合物与下式(C')的生物分子反应:



(C'),

其中:

每个 E^2 独立地为 $-\text{SH}$ 、第二点击化学手柄、亲电试剂、亲核试剂或离去基团、H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂

芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)OR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=NR^a)R^a$ 、 $-OC(=NR^a)OR^a$ 、 $-OC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2OR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(=O)R^a$ 、 $-OS(=O)OR^a$ 、 $-OS(=O)N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OS(=O)_2R^a$ 、 $-OS(=O)_2OR^a$ 、 $-OS(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)_2$ 或 $-P(=O)(R^a)_2$;

每个 L^5 独立地为取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂烯基、或者取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂炔基;

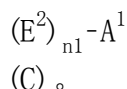
任选地其中,当化合价允许时,所述 C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基替代;

$n1$ 是在1至20之间的整数,包括端值;

A^1 是肽、蛋白质、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、糖蛋白或多核苷酸;并且

每个 E 独立地为由 E^1 的实例与 E^2 的实例在适当条件下反应形成的部分。

8. 权利要求7所述的方法,其中式(C')是式(C):



9. 权利要求5或6所述的缀合物或权利要求7或8所述的方法,其中 $n1$ 是1、2、3、4、5或6。

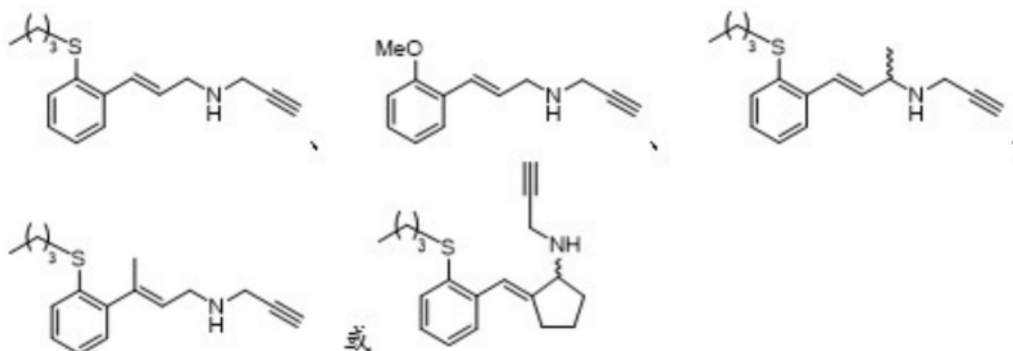
10. 权利要求9所述的缀合物或方法,其中 $n1$ 是1、2或3。

11. 权利要求1所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{11a} 是未取代的 C_{1-18} 烷基。

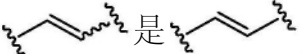
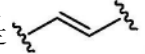
12. 权利要求1所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{11a} 是未取代的 C_{1-11} 烷基。

13. 权利要求1所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{11a} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。

14. 权利要求1所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中式(I)为:



15. 权利要求1-2和11-13中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、

盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中是。

16. 权利要求1-2、11-13和15中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 X^1 是S。

17. 权利要求1-2、11-13和15中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 X^1 是O。

18. 权利要求1-2、11-13和15中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 X^1 是单键。

19. 权利要求2和15-18中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{11} 是未取代的 C_{1-18} 烷基。

20. 权利要求19所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{11} 是未取代的 $n-C_{7-16}$ 烷基。

21. 权利要求19所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{11} 是未取代的 C_{1-6} 烷基,例如 $n-C_4H_9$ 。

22. 权利要求1-2、11-13和15-21中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 中的每一个独立地为H、卤素、未取代的 C_{1-3} 烷基或-O- (未取代的 C_{1-3} 烷基)。

23. 权利要求22所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自是H。

24. 权利要求1-2、11-13和15-23中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{16} 是H。

25. 权利要求1-2、11-13和15-23中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{16} 是未取代的 C_{1-3} 烷基,例如 $-CH_3$ 。

26. 权利要求1-2、11-13和15-25中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{18} 是H。

27. 权利要求1-2、11-13和15-25中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{18} 是未取代的 C_{1-3} 烷基,例如 $-CH_3$ 。

28. 权利要求1-2、11-13和15-27中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中每个 R^{17} 是H。

29. 权利要求1-2、11-13和15-27中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{17} 的一个实例是H,并且 R^{17} 的其它实例是未取代的 C_{1-3} 烷基,例如 $-CH_3$ 。

30. 权利要求1-2、11-13和15-27中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 R^{16} 和 R^{17} 的一个实例以及介于它们之间的原子连接以形成取代的或未取代的碳环基,例如未取代的环戊基。

31. 权利要求2和15-30中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 L^2 是 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-S(=O)-$ 。

32. 权利要求31所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 L^2 是 $-C(=O)-$ 。

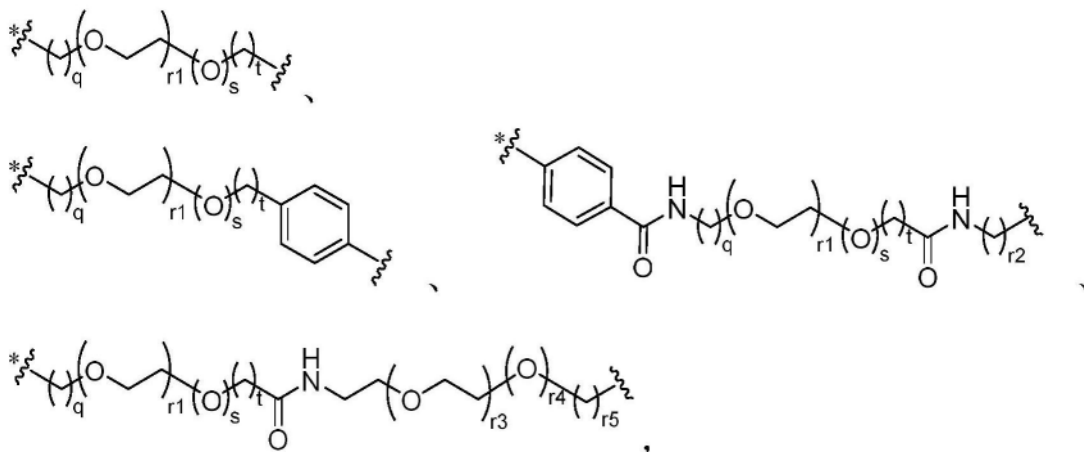
33. 权利要求2和15-32中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 L^3 是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基;

任选地其中,当化合价允许时,所述 C_{1-1000} 亚烷基或 C_{1-1000} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

34. 权利要求2和15-32中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 L^3 是取代的或未取代的 C_{3-400} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{2-400} 亚杂烷基;

任选地其中,当化合价允许时,所述 C_{3-400} 亚烷基或 C_{2-400} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的单环3元至10元亚碳环基、取代的或未取代的单环3元至10元亚杂环基、取代的或未取代的苯基、或者取代的或未取代的单环5元至6元亚杂芳基所替代。

35. 权利要求2和15-32中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中 L^3 是未取代的 C_{1-10} 亚烷基、未取代的对亚苯基、



其中:

q的每个实例独立地为1至10的整数,包括端值;

r1的每个实例独立地为2至40的整数,包括端值;

s的每个实例独立地为0或1;

t的每个实例独立地为0至10的整数,包括端值;

r2的每个实例独立地为0至10的整数,包括端值;

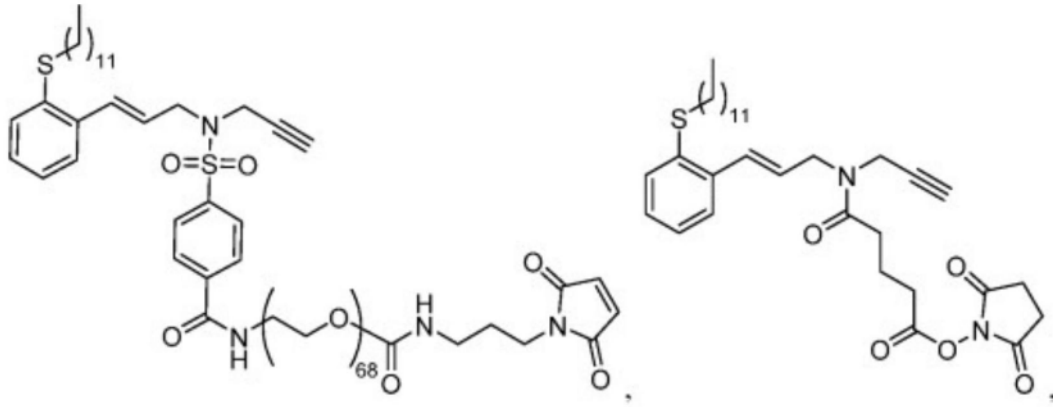
r3的每个实例独立地为0至40的整数,包括端值;

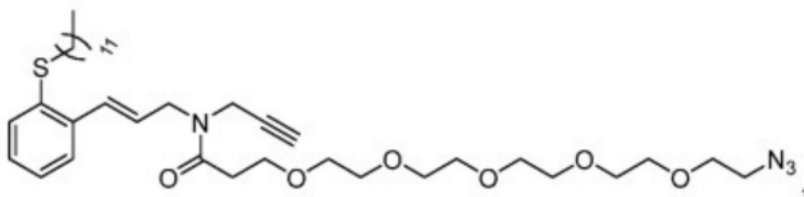
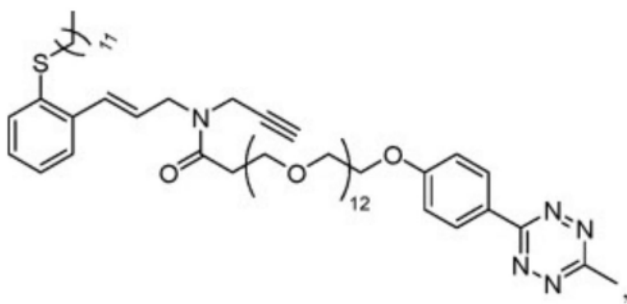
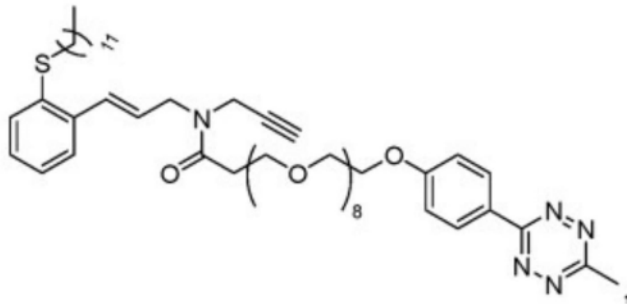
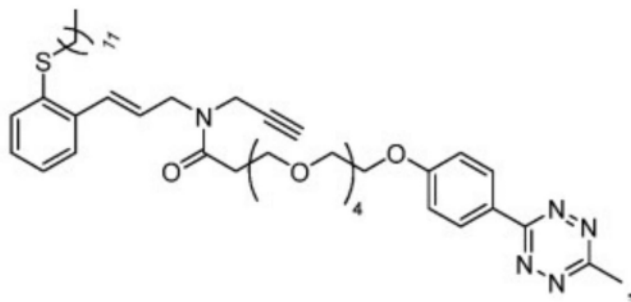
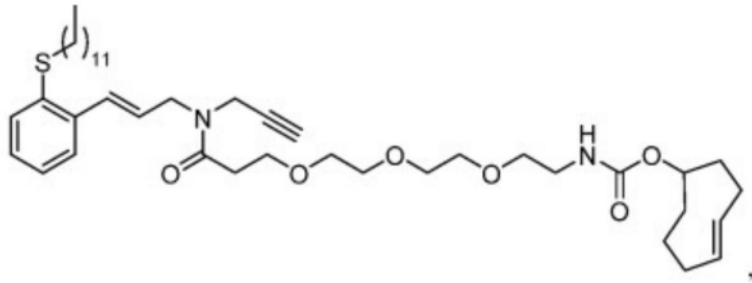
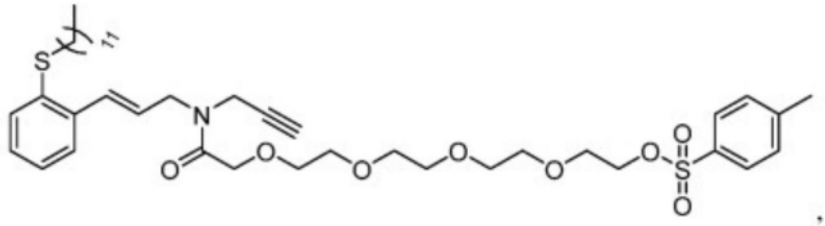
r4的每个实例独立地为0或1;

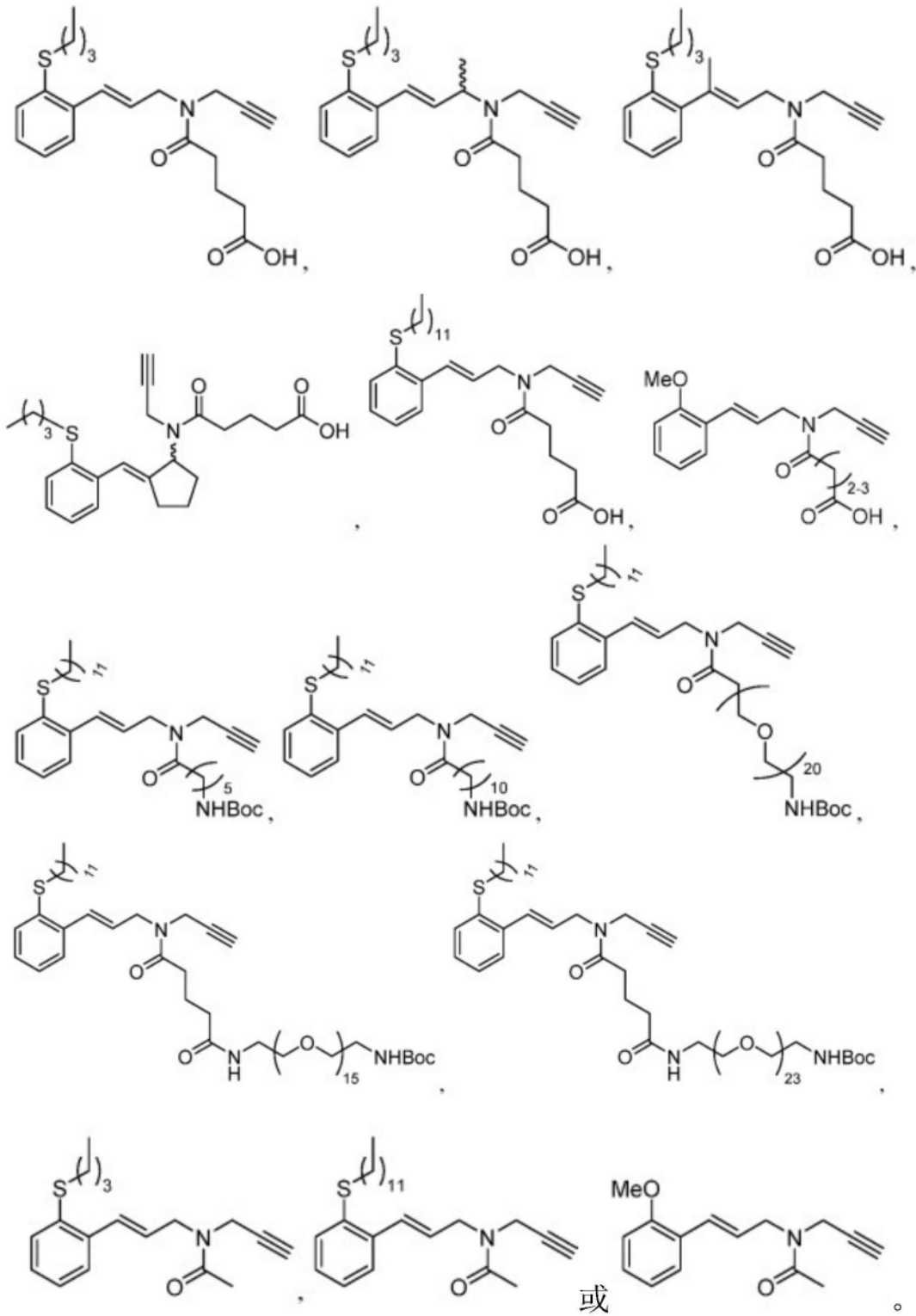
r5的每个实例独立地为0至10的整数,包括端值;并且

标有“*”的连接点与 L^2 连接。

36. 权利要求2所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中所述烯炔具有下式:







37. 通过包括以下的方法制备的权利要求3所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐:

(a) 在复分解催化剂的存在下, 将一种或多种类型的单体进行复分解聚合以形成式(B)的活聚合物:



(B)

其中单体的每个实例包含一个或多个非芳族烯基和/或一个或多个炔基；并且

(b) 使活聚合物与权利要求1-2和11-36中任一项的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶反应。

38. 权利要求3和37中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6和9-10中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4和7-8中任一项所述的方法，其中B¹是刷状聚合物或星状聚合物。

39. 权利要求3和37-38中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38中任一项所述的方法，其中B¹是由包括在复分解催化剂的存在下使一种或多种类型的单体进行聚合的方法制备的。

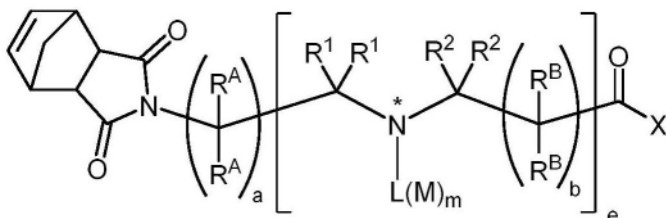
40. 权利要求3和37-39中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-39中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-39中任一项所述的方法，其中B¹是由包括通过开环复分解聚合使一种或多种类型的单体进行聚合的方法制备的。

41. 权利要求3和37-38中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38中任一项所述的方法，其中B¹是由包括通过自由基聚合、阳离子聚合或阴离子聚合使一种或多种类型的单体进行聚合的方法制备的。

42. 权利要求4、7-8和38-41中任一项所述的方法，其进一步包括在复分解催化剂的存在下使一种或多种类型的单体进行复分解聚合以形成活聚合物，其中每个所述单体包含一个或多个非芳族烯基和/或一个或多个炔基。

43. 权利要求3和37-41中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-42中任一项所述的方法，其中所述复分解催化剂是Grubbs催化剂。

44. 权利要求3、37-41和43中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-43中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-43中任一项所述的方法，其中至少一个所述单体具有式(A)：



(A),

或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶，其中：

每个 R^A 独立地为H、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基；

a的每个实例独立地为0至20的整数，包括端值；

R^1 的每个实例独立地为H、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基，或者与同一碳原子连接的两个 R^1 一起形成氧代；

R^2 的每个实例独立地为H、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基，或者与同一碳原子连接的两个 R^2 一起形成氧代；

L的每个实例是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂烯基、或者取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂炔基；

任选地其中，当化合价允许时，所述 C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代；

M的每个实例独立地为药剂；

m的每个实例独立地为1至10的整数，包括端值；

R^B 的每个实例独立地为H、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基；

b的每个实例独立地为0至20的整数，包括端值；

e的每个实例独立地为1至10的整数，包括端值；

X的每个实例都是 $-OR^C$ 或 $-N(R^D)_2$ ；

R^C 的每个实例独立地为H、取代的或未取代的 C_{1-1000} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂炔基、氧保护基团或离去基团；并且

R^D 的每个实例独立地为H、取代的或未取代的 C_{1-1000} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂炔基、或者氮保护基团，或者与同一氮原子连接的两个 R^D 与氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基。

45. 权利要求44所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44所述的方法，其中 R^A 的每个实例独立地为H、F、Cl或 $-CH_3$ 。

46. 权利要求45所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求45所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求45所述的方法，其中 R^A 的每个实例是H。

47. 权利要求44-46中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-46中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-46中任一项所述的方法，其中a的每个实例是2、3、4、5、6或7。

48. 权利要求44-47中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-47中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-47中任一项所述的方法，其中与同一碳原子连接的每两个 R^1 一起形成氧代。

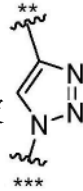
49. 权利要求44-48中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-48中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-48中任一项所述的方法,其中每个 R^2 是H。

50. 权利要求44-49中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-49中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-49中任一项所述的方法,其中L的每个实例是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基;

任选地其中,当化合价允许时,所述 C_{1-1000} 亚烷基或 C_{1-1000} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

51. 权利要求44-49中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-49中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-49中任一项所述的方法,其中L的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{2-400} 亚杂烷基,其中:

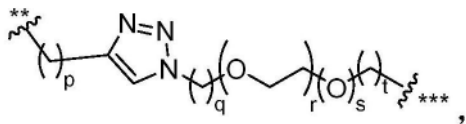
所述 C_{2-400} 亚杂烷基的一个或两个主链碳原子被



有“***”的连接点更靠近标有“*”的连接点;并且

任选地其中所述 C_{2-400} 亚杂烷基的一个或两个主链碳原子被取代的或未取代的亚苯基所替代。

52. 权利要求44-49中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-49中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-49中任一项所述的方法,其中L的至少一个实例独立地为



其中:

p的每个实例独立地为1至10的整数,包括端值;

q的每个实例独立地为1至10的整数,包括端值;

r的每个实例独立地为0至10的整数,包括端值;

s的每个实例独立地为0或1;

t的每个实例独立地为0至10的整数,包括端值;以及

标有“*”的氮原子比标有“***”的连接点更靠近标有“**”的连接点。

53. 权利要求44-49中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-49中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-49中任一项所述的方法,其中L的每个实例包含-O-C(=O)-或-C(=O)-O-中的至少一个实例。

54. 权利要求44-53中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-53中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-53中任一项所述的方法,其中M的至少一个实例是治疗剂。

55. 权利要求54所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求54所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求54所述的方法,其中M的至少一个实例是抗癌剂。

56. 权利要求44-55中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-55中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-55中任一项所述的方法,其中M的至少一个实例是诊断剂。

57. 权利要求44-56中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-56中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-56中任一项所述的方法,其中M的每个实例独立地为治疗剂或诊断剂。

58. 权利要求44-57中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-57中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-57中任一项所述的方法,其中至少一个实例为所述单体或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶的M的至少两个实例彼此不同。

59. 权利要求44-58中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-58中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-58中任一项所述的方法,其中为所述单体或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶的第一实例的M的至少一个实例与为所述单体或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶的第二实例的M的至少一个实例不同。

60. 权利要求44-59中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-59中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-59中任一项所述的方法,其中m的每个实例是1。

61. 权利要求44-60中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-60中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-60中任一项所述的方法,其包括在10个至1,000个之间的M,包括端值。

62. 权利要求44-61中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-61中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-61中任一项所述的方法,其中 R^B 的每个实例是H。

63. 权利要求44-62中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-62中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-62中任一项所述的方法,其中b的每个实例独立地为0、1、2、3或4。

64. 权利要求44-63中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-63中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-63中任一项所述的方法,其中e的每个实例独立地为1、2、3或4。

65. 权利要求44-64中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-64中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-64中任一项所述的方法,其中X的每个实例是 $-N(R^D)_2$ 。

66. 权利要求44-65中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-65中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-65中任一项所述的方法,其中 R^D 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基,例如未取代的 C_{40-400} 杂烷基。

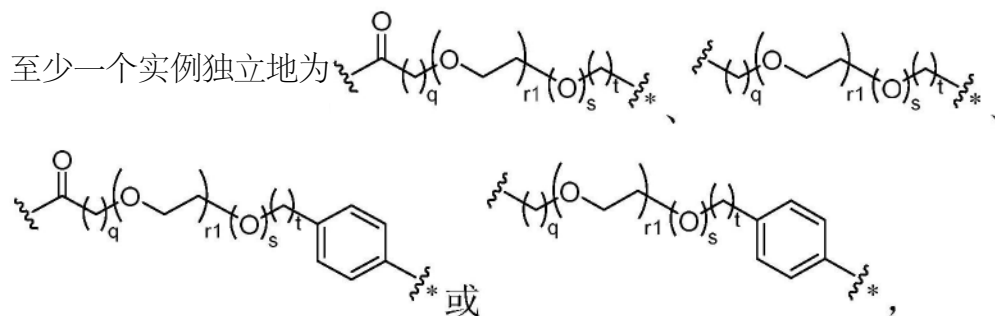
67. 权利要求44-66中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求44-66中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求44-66中任一项所述的方法,其中 R^D 的至少一个实例是 $-(CH_2CH_2O)_{30-200}-H$ 或 $-(CH_2CH_2O)_{30-200}-$ (取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基)。

68. 权利要求3、37-41和43-67中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-67中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-67中任一项所述的方法,其中通过凝胶渗透色谱法测定的 B^1 的数均聚合度在10至20之间、在20至40之间、在40至60之间、在60至80之间、在80至100之间、在100至300之间或在300至1,000之间,包括端值。

69. 权利要求3、37-41和43-68中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-68中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-68中任一项所述的方法,其中通过凝胶渗透色谱法测定的 B^1 的数均分子量为在1,000至3,000之间、在3,000至10,000之间、在10,000至30,000之间、在30,000至100,000之间、在100,000至300,000之间或在300,000至1,000,000之间,g/mol,包括端值。

70. 权利要求3、37-41和43-69中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-69中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-69中任一项所述的方法,其中 L^1 的至少一个实例独立地为取代的或未取代的 C_{1-30} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{1-30} 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时,所述 C_{1-30} 亚烷基或 C_{1-30} 亚杂烷基的一个或两个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

71. 权利要求3、37-41和43-69中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-69中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-69中任一项所述的方法,其中 L^1 的



其中：

q的每个实例独立地为1至10的整数，包括端值；

r1的每个实例独立地为2至40的整数，包括端值；

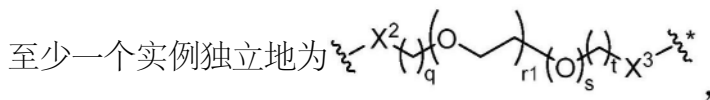
s的每个实例独立地为0或1；

t的每个实例独立地为0至10的整数，包括端值；以及

标有“*”的连接点与E¹或E连接。

72. 权利要求3、37-41和43-71中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-71中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-71中任一项所述的方法，其中L⁵的至少一个实例独立地为取代的或未取代的C₁₋₃₀亚烷基或者取代的或未取代的C₁₋₃₀亚杂烷基。

73. 权利要求3、37-41和43-71中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-71中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-71中任一项所述的方法，其中L⁵的



其中：

X²的每个实例独立地为-0-、-S-、-S-S-、-NH-、-C(=O)-、-C(=O)-0-、-C(=O)-NH-、-0-C(=O)-、-NH-C(=O)-、-0-C(=O)-0-、-0-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-0-或-NH-C(=O)-NH-；

X³的每个实例独立地为-0-、-S-、-S-S-、-NH-、-C(=O)-、-C(=O)-0-、-C(=O)-NH-、-0-C(=O)-、-NH-C(=O)-、-0-C(=O)-0-、-0-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-0-或-NH-C(=O)-NH-；

q的每个实例独立地为1至10的整数，包括端值；

r1的每个实例独立地为2至40的整数，包括端值；

s的每个实例独立地为0或1；

t的每个实例独立地为0至10的整数，包括端值；以及

标有“*”的连接点与E²或E连接。

74. 权利要求3、37-41和43-73中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-73中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-73中任一项所述的方法，其中A¹是抗体。

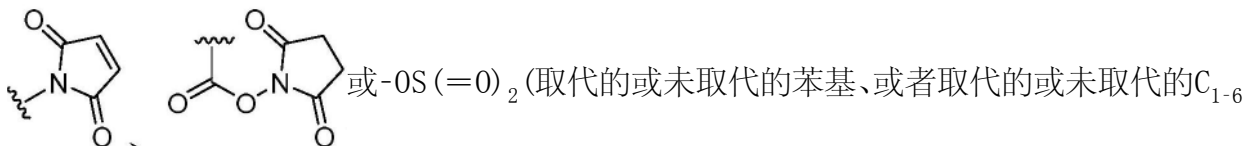
75. 权利要求74所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求74所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求74所述的方法，其中A¹是免疫球蛋白G。

76. 权利要求74所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求74所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求74所述的方法，其中A¹是抗癌蛋白抗体，并且所述癌蛋白是癌症的癌蛋白。

77. 权利要求74所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求74所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求74所述的方法，其中A¹是抗HER2抗体或抗MUC1抗体。

78. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是亲硫试剂。

79. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是



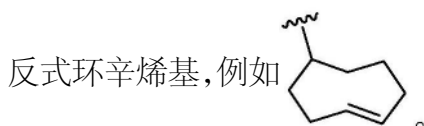
烷基)。

80. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是-C(=O)OH。

81. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是第一点击化学手柄。

82. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是-N₃。

83. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是



84. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是



代的C₁₋₆烷基)。

85. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是

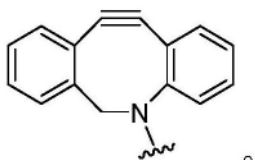
亲电试剂。

86. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是离去基团。

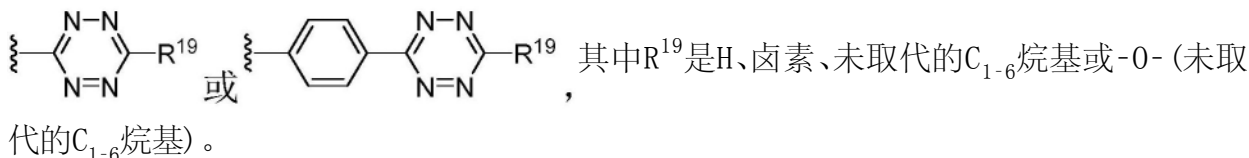
87. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是H。

88. 权利要求3、37-41和43-87中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-87中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-87中任一项所述的方法,其中E²是-SH。

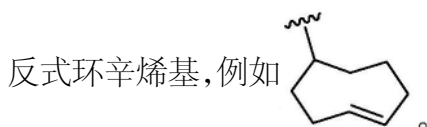
89. 权利要求3、37-41和43-87中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-87中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-87中任一项所述的方法,其中E²是



90. 权利要求3、37-41和43-87中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-87中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-87中任一项所述的方法,其中E²是



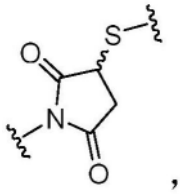
91. 权利要求3、37-41和43-87中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-87中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-87中任一项所述的方法,其中E²是



92. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E¹是-N₃、取代的或未取代的1,2,4,5-四嗪基或者取代的或未取代的四唑基,并且E²是C≡C或非芳族C=C。

93. 权利要求3、37-41和43-77中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、权利要求5-6、9-10和38-77中任一项所述的缀合物或其互变异构

体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-77中任一项所述的方法,其中E是



其中S与A¹连接。

94. 权利要求5-6、9-10和38-93中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求4、7-8和38-93中任一项所述的方法,其中所述合适的条件是生理条件。

95. 组合物,其包含权利要求1-2和11-36中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,以及任选的赋形剂。

96. 组合物,其包含权利要求3、37-41和43-93中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐,以及任选的赋形剂。

97. 组合物,其包含权利要求5-6、9-10和38-94中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐,以及任选的赋形剂。

98. 试剂盒,其包含:

权利要求1-2和11-36中任一项所述的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶、或者权利要求95所述的组合物;以及

使用所述烯炔、互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物、共晶、或组合物的说明书。

99. 试剂盒,其包含:

权利要求3、37-41和43-93中任一项所述的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐、或者权利要求96所述的组合物;以及

使用所述端基官能化聚合物、互变异构体、同位素标记的聚合物、盐、或组合物的说明书。

100. 试剂盒,其包含:

权利要求5-6、9-10和38-94中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐、或者权利要求97所述的组合物;以及

使用所述缀合物、互变异构体、同位素标记缀合物、盐、或组合物的说明书。

101. 向有需要的受试者递送药剂的方法,其包括向所述有需要的受试者施用有效量的:

权利要求5-6、9-10和38-94中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐;或

权利要求97所述的组合物。

102. 向细胞递送药剂的方法,其包括使所述细胞与有效量的以下物质接触:

权利要求5-6、9-10和38-94中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐;或

权利要求97所述的组合物。

103. 权利要求102所述的方法,其中所述细胞是在体外的。

104. 在有需要的受试者中治疗疾病的方法,其包括在所述有需要的受试者中施用或植

入有效量的：

权利要求5-6、9-10和38-94中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐；或

权利要求97所述的组合物；

其中至少一种药剂是治疗剂。

105. 权利要求101-104中任一项所述的方法，其中至少一种药剂是抗癌剂。

106. 在有需要的受试者中预防疾病的方法，其包括在所述有需要的受试者中施用或植入预防有效量的：

权利要求5-6、9-10和38-94中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐；或

权利要求97所述的组合物；

其中至少一种药剂是预防剂。

107. 在受试者中诊断疾病的方法，其包括在所述受试者中施用或植入诊断有效量的：

权利要求5-6、9-10和38-94中任一项所述的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐；或

权利要求97所述的组合物；

其中至少一种药剂是诊断剂。

108. 权利要求104-107中任一项所述的方法，其中所述疾病是癌症、良性肿瘤、病理性血管生成、炎症性疾病、自身炎症性疾病、自身免疫性疾病、代谢疾病、神经系统疾病、疼痛病症或精神疾病。

109. 权利要求108所述的方法，其中所述疾病是癌症。

110. 权利要求109所述的方法，其中所述疾病是淋巴瘤、白血病、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、食管癌、神经胶质瘤、肺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、软组织肉瘤或甲状腺癌。

111. 权利要求109所述的方法，其中所述疾病是乳腺癌或卵巢癌。

112. 权利要求101和104至111中任一项所述的方法，其中所述受试者是人。

用于递送药剂的生物分子-聚合物-药剂缀合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2021年12月20日提交的美国临时专利申请号63/291937的优先权，其通过引用整体并入本文。

[0003] 政府支持

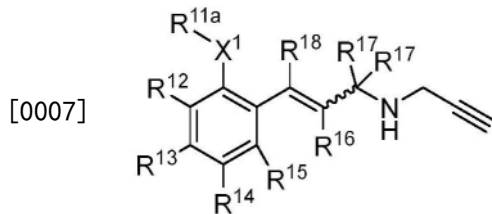
[0004] 本发明是在由国立卫生研究院授予的CA220468的政府支持下完成的。政府享有本发明的某些权利。

背景技术

[0005] 已知的抗体-药物缀合物(ADC)可能具有较低的药物抗体比(DAR),可能仅适用于非常高效力的药物,并且可能需要一定的亲水性来实现与抗体的水性缀合。此外,ADC可能需要针对其所应用的每种药物进行特定的设计和合成。此外,药物可能会暴露于生物环境中,导致过早释放。需要改进的ADC。

发明内容

[0006] 在一个方面,本公开提供了式(I)的烯炔:

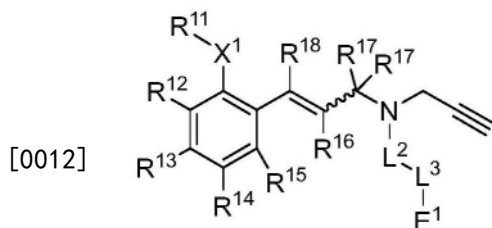


[0008] (I),

[0009] 或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶。

[0010] 在某些实施方案中,烯炔是包含至少一个非芳族C=C键和至少一个非芳族C≡C键的化合物。

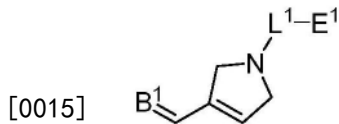
[0011] 在另一个方面,本公开提供了式(II)的烯炔:



(II)

[0013] 或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶。

[0014] 在另一个方面,本公开提供了式(III)的端基官能化聚合物:

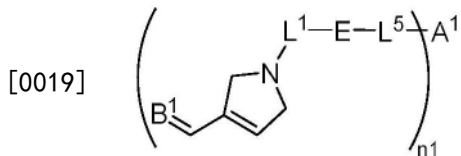


(III),

[0016] 或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐。

[0017] 在另一个方面,本公开提供了制备式(III)的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐的方法。

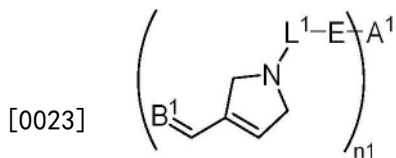
[0018] 在另一个方面,本公开提供了式(IV')的缀合物:



[0020] (IV')

[0021] 或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐。

[0022] 在另一个方面,本公开提供了式(IV)的缀合物:



(IV)

[0024] 或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐。

[0025] 在另一个方面,本公开提供了制备式(IV')的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐的方法。

[0026] 在另一个方面,本公开提供了制备式(IV)的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐的方法。

[0027] 在其他方面,本公开提供了包含烯炔、端基官能化聚合物或缀合物的组合剂和试剂盒。

[0028] 在其他方面,本公开提供了使用烯炔、端基官能化聚合物、缀合物或组合物的某些方法。

[0029] 烯炔可用于制备缀合物。端基官能化聚合物可用于制备缀合物。

[0030] 缀合物至少包含(1) A¹, 其是肽、蛋白质、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、糖蛋白或多核苷酸; 和(2) B¹, 其是聚合物, 其中聚合物的每个实例独立地包含一种或多种药剂(例如, 药物)。在某些实施方案中, A¹ 是抗体, B¹ 是刷状聚合物 (brush polymer), 并且缀合物为抗体-刷状聚合物缀合物 (ABC)。缀合物可用于将药剂递送至有需要的受试者或细胞。递送可以是靶向递送, 至少因为在有需要的受试者中肽、蛋白质、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、糖蛋白或多核苷酸选择性地结合靶器官或靶组织。缀合物可用于治疗、预防或诊断疾病。缀合物可能优于药剂, 因为前者可表现出更高的效力、功效、生物利用度、安全性和/或受试者依从性; 更宽的治疗窗口; 更少和/或更不严重的副作用; 和/或比后者具有更低的毒性和/或对治疗的

抵抗性。一个或多个优点可以至少部分是因为肽、蛋白质、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、糖蛋白或多核苷酸选择性地结合与疾病相关的靶标(例如,靶肽、靶蛋白、靶核蛋白、靶粘蛋白、靶脂蛋白、靶糖蛋白、靶多核苷酸、靶细胞、靶组织、靶器官)。缀合物可能优于已知的抗体-药物缀合物(ADC),因为前者:(1)可能显示更高的药物抗体比(DAR);(2)可能适用于更广泛的范围的药剂;(3)可能适用于对药剂效力和/或亲水性限制较低的药剂;(4)可能对不同的药剂具有更通用的合成策略;(5)可能表现出长的循环时间(例如至少因为由刷状链(例如PEG)带来的更高保护;和/或(6)可能具有更可控的药剂释放(例如至少因为连接基(如L))。

[0031] 定义

[0032] 除了操作实施例或另有说明外,本文中使用的表示成分数量或反应条件的所有数字应理解为在所有情况下都由术语“约”修饰。“约”和“大约”通常是指考虑到测量的性质或精度,测量数量的可接受的误差程度。示例性的误差程度在给定值或值范围的百分之20(%)以内,通常在10%内,更通常在5%、4%、3%、2%或1%内。

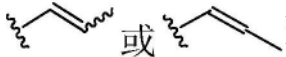
[0033] 下文更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。化学元素根据元素周期表(CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面)来确认,且具体的官能团通常如其中所述来定义。另外,有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性描述于如下文献中:Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and March March's Advanced Organic Chemistry,5th Edition,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,3rd Edition,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0034] 本文所描述的化合物可包含一个或多个不对称中心,并且因此可以以各种立体异构形式存在,例如对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文所描述的化合物可以是单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可以是立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离异构体,包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者可通过不对称合成来制备优选的异构体。参见例如Jacques等人,Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和Wilen,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明另外涵盖作为基本上不含其它异构体的单独异构体的化合物,或者作为各种异构体的混合物。

[0035] 当列出数值范围(“范围”)时,其旨在涵盖在范围内的每个数值和子范围。除非另有规定,范围包括在该范围两端的值。例如,“在1至4之间的整数”是指1、2、3和4。例如,“C₁₋₆烷基”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0036] 术语“烷基”是指C₁-C₁₀₀₀直链或支链饱和烃基基团。在一些实施方案中,烷基基团具有3至400个碳原子(“C₃-C₄₀₀烷基”)、20至200个碳原子(“C₂₀-C₂₀₀烷基”)、1至20个碳原子(“C₁-C₂₀烷基”)、1至10个碳原子(“C₁-C₁₀烷基”)、1至9个碳原子(“C₁-C₉烷基”)、1至8个碳原

子(“C₁-C₈烷基”)、1至7个碳原子(“C₁-C₇烷基”)、1至6个碳原子(“C₁-C₆烷基”)、1至5个碳原子(“C₁-C₅烷基”)、1至4个碳原子(“C₁-C₄烷基”)、1至3个碳原子(“C₁-C₃烷基”)、1至2个碳原子(“C₁-C₂烷基”)或1个碳原子(“C₁烷基”)。C₁-C₆烷基基团的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基基团的另外的实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。C₃₀-C₁₀₀₀烷基可由聚合获得。除非另有说明,烷基基团的每个实例都独立地为未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烷基”)。

[0037] 术语“烯基”是指具有2至1000个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个双键)的直链或支链烃基基团。在一些实施方案中,烯基基团具有2至400个碳原子(“C₂₋₄₀₀烯基”)或20至200个碳原子(“C₂₀₋₂₀₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至20个碳原子(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2个碳原子(“C₂烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以是内部的(例如在2-丁烯基中)或末端的(例如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基基团的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基基团的实例包括前述C₂₋₄烯基基团以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。C₃₀-C₁₀₀₀烯基可由聚合获得。除非另有说明,烯基基团的每个实例独立地为未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烯基”)。在烯基基团中,未指定立体化学的C=C双键(例如,-CH=CHCH₃、)可以是(E)-或(Z)-构型。

[0038] 术语“炔基”是指具有2至1000个碳原子和一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个三键)的直链或支链烃基基团(“C₂₋₁₀₀₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至400个碳原子(“C₂₋₄₀₀炔基”)、20至200个碳原子(“C₂₀₋₂₀₀炔基”)、2至20个碳原子(“C₂₋₂₀炔基”)、2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)、2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)、2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)、2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)、2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)、2至4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)、2至3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)或2个碳原子(“C₂炔基”)。一个或多个碳-碳三键可以是内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基基团的实例包括但不限于乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基基团的实例包括前述C₂₋₄炔基基团以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。C₃₀-C₁₀₀₀炔基可由聚合获得。除非另有说明,炔基基团的每个实例独立地为未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的炔基”)。

[0039] 术语“杂烷基”是指烷基基团,其在母链内(即插入在相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置处进一步包含至少一个选自氧、氮、磷或硫的杂原子(例如,1、2、3、4个或更多个杂原子,当化合价允许时)。在某些实施方案中,杂烷基基团是指饱和基团,该饱和基团在母链内具有1至1000个碳原子和1个或多个杂原子(“C₁-C₁₀₀₀杂烷基”或

“C₁₋₁₀₀₀杂烷基”),在母链内具有2至400个碳原子和1个或多个杂原子(“C_{2-C₄₀₀}杂烷基”),在母链内具有1至20个碳原子和1个或多个杂原子(“C_{1-C₂₀}杂烷基”),在母链内具有1至10个碳原子和1个或多个杂原子(“C_{1-C₁₀}杂烷基”),在母链内具有1至9个碳原子和1个或多个杂原子(“C_{1-C₉}杂烷基”),在母链内具有1至8个碳原子和1个或多个杂原子(“C_{1-C₈}杂烷基”),在母链内具有1至7个碳原子和1个或多个杂原子(“C_{1-C₇}杂烷基”),在母链内具有1至6个碳原子和1个或多个杂原子(“C_{1-C₆}杂烷基”),在母链内具有1至5个碳原子和1个或多个杂原子(“C_{1-C₅}杂烷基”),在母链内具有1至4个碳原子和1个或多个杂原子(“C_{1-C₄}杂烷基”),在母链内具有1至3个碳原子和1个或多个杂原子(“C_{1-C₃}杂烷基”),在母链内具有1至2个碳原子和1个杂原子(“C_{1-C₂}杂烷基”),或者具有1个碳原子和1个杂原子(“C₁杂烷基”)。C₃₀-C₁₀₀₀杂烷基可以由聚合获得。除非另有说明,杂烷基基团的每个实例独立地为未取代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烷基”)。

[0040] 术语“杂烯基”是指烯基基团,其在母链内(即插入在相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置处进一步包含至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3、4个或更多个杂原子,当化合价允许时)。在某些实施方案中,杂烯基基团是指在母链内具有2至1000个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀₀₀烯基”或“C₂₋₁₀₀₀杂烯基”),或在母链内具有40至400个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C₄₀₋₄₀₀烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基基团是指在母链内具有2至20个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₂₀烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基基团是指在母链内具有2至10个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在母链内具有2至9个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在母链内具有2至8个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在母链内具有2至7个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在母链内具有2至6个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在母链内具有2至5个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在母链内具有2至4个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在母链内具有2至3个碳原子、至少一个双键和1个杂原子(“杂C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在母链内具有2至6个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。C₃₀-C₁₀₀₀杂烯基可由聚合获得。除非另有说明,杂烯基基团的每个实例独立地为未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基基团是未取代的杂C₂₋₁₀烯基。在某些实施方案中,杂烯基基团是取代的杂C₂₋₁₀烯基。

[0041] 术语“杂炔基”是指炔基基团,其在母链内(即插入在相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置处进一步包含至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3、4个或更多个杂原子,当化合价允许时)。在某些实施方案中,杂炔基基团是指在母链内具有2至1000个碳原子、至少一个三键和1个或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀₀₀炔基”或“C₂₋₁₀₀₀杂炔基”),或在母链内具有40至400个碳原子、至少一个三键和1个或多个杂原子(“杂C₄₀₋₄₀₀炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基基团是指在母链内具有2至20个碳原子、至少一个三键和1个或多个杂原子的基团(“杂C₂₋₂₀炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基基团是指在母链内具

有2至10个碳原子、至少一个三键和1个或多个杂原子的基团(“杂 C_{2-10} 炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在母链内具有2至9个碳原子、至少一个三键和1个或多个杂原子(“杂 C_{2-9} 炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在母链内具有2至8个碳原子、至少一个三键和1个或多个杂原子(“杂 C_{2-8} 炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在母链内具有2至7个碳原子、至少一个三键和1个或多个杂原子(“杂 C_{2-7} 炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在母链内具有2至6个碳原子、至少一个三键和1个或多个杂原子(“杂 C_{2-6} 炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在母链内具有2至5个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂 C_{2-5} 炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在母链内具有2至4个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂 C_{2-4} 炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在母链内具有2至3个碳原子、至少一个三键和1个杂原子(“杂 C_{2-3} 炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在母链内具有2至6个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂 C_{2-6} 炔基”)。 C_{30} - C_{1000} 杂炔基可由聚合获得。除非另有说明,杂炔基基团的每个实例独立地为未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基基团是未取代的杂 C_{2-10} 炔基。在某些实施方案中,杂炔基基团是取代的杂 C_{2-10} 炔基。

[0042] 术语“碳环基”或“碳环”或“环烷基”是指在非芳族环系统中具有3至10个环碳原子和零个杂原子的非芳族环状烃基的基团(“ C_{3-10} 碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至8个环碳原子(“ C_{3-8} 碳环基”)、3至7个环碳原子(“ C_{3-7} 碳环基”)、3至6个环碳原子(“ C_{3-6} 碳环基”)、4至6个环碳原子(“ C_{4-6} 碳环基”)、5至6个环碳原子(“ C_{5-6} 碳环基”)或5至10个环碳原子(“ C_{5-10} 碳环基”)。示例性的 C_{3-6} 碳环基基团包括但不限于环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。示例性的 C_{3-8} 碳环基基团包括但不限于前述 C_{3-6} 碳环基基团以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚基(C_7)、双环[2.2.2]辛基(C_8)等。示例性的 C_{3-10} 碳环基基团包括但不限于前述 C_{3-8} 碳环基基团以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茛基(C_9)、十氢萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})等。如上述实例所示,在某些实施方案中,碳环基基团为单环(“单环碳环基”)或多环(例如,含有稠合、桥接或螺环系统,诸如双环系统(“双环碳环基”)或三环系统(“三环碳环基”)),并且可以是饱和的或者可以含有一个或多个碳-碳双键或三键。“碳环基”还包括环系统,其中如上所定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中连接点位于碳环基环上,并且在这种情况下,碳的数量继续指定为碳环系统中的碳的数量。除非另有说明,碳环基基团的每个实例独立地为未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的碳环基”)。

[0043] 术语“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3元至14元非芳族环系统基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“3-14元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基基团中,当化合价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂环基基团可以是单环的(“单环杂环基”)或多环的(例如稠合、桥接或螺环系统,诸如双环系统(“双环杂环基”)或三环系统(“三环杂环基”)),并且可以是饱和的,或者可以含有一个或多个碳-碳双键或三键。杂环基多环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括环系统,其中如上所定义的杂环基环与一个或多个碳环基基团稠合,其中连接点位于碳环基环或杂环基环上,或者环系统,其中如上所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳

基基团稠合,其中连接点位于杂环基环上,并且在这种情况下,环成员的数量继续指定为杂环基环系统中的环成员的数量。除非另有说明,杂环基基团的每个实例独立地为未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂环基”)。

[0044] 在一些实施方案中,杂环基基团是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“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、磷和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。

[0045] 含有1个杂原子的示例性3元杂环基基团包括但不限于氮丙啶基(azirdinyl)、环氧乙烷基(oxiranyl)和环硫乙烷基(thiiranyl)。含有1个杂原子的示例性4元杂环基基团包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有1个杂原子的示例性5元杂环基基团包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有2个杂原子的示例性5元杂环基基团包括但不限于二氧戊环基、氧硫杂戊环基(oxathiolanyl)和二硫杂戊环基。含有3个杂原子的示例性5元杂环基基团包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有1个杂原子的示例性6元杂环基基团包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。含有2个杂原子的示例性6元杂环基基团包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基和二噁烷基。含有3个杂原子的示例性6元杂环基基团包括但不限于三嗪烷基(triazinanyl)。含有1个杂原子的示例性7元杂环基基团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1个杂原子的示例性8元杂环基基团包括但不限于氮杂环辛烷基(azocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。示例性的双环杂环基基团包括但不限于吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基(octahydrochromenyl)、十氢萘啶基、十氢-1,8-萘啶基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、吲哚啉基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、色满基(chromanyl)、色烯基(chromenyl)、1H-苯并[e][1,4]二氮环庚三烯基、1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶基等。

[0046] 术语“芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳族环系统(例如,在环状阵列中具有6、10或14个共享 π 电子)的基团,其具有在芳族环体系中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团具有6个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基基团具有10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如,萘基,诸如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基基团具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上所定义的芳环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中基

团或连接点位于芳基环上,并且在这种情况下,碳原子的数量继续指定为芳基环系统中的碳原子的数量。除非另有说明,芳基基团的每个实例独立地为未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的芳基”)。

[0047] 术语“杂芳基”是指5-14元单环或多环(例如,双环、三环) $4n+2$ 芳族环系统(例如,在环状阵列中具有6、10或14个共享 π 电子)的基团,其具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-14元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基基团中,当化合价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基多环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括环系统,其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中连接点位于杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员的数量继续指定为在杂芳基环系统中的环成员的数量。“杂芳基”还包括环系统,其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基基团稠合,其中连接点位于芳基环或杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员的数量指定为在稠合多环(芳基/杂芳基)环系统中的环成员的数量。其中一个环不含有杂原子(例如吡啶基、喹啉基、咪唑基等)的多环杂芳基基团,连接点可以在任一环上,即带有杂原子的环(例如2-吡啶基)或不含有杂原子的环(例如5-吡啶基)。杂芳基基团是单价的或可具有一个以上与另一部分连接的点(例如,它可以是二价的、三价的等),尽管化合价可以直接在基团的名称中指定。例如,“三唑二基”是指二价的三唑基部分。

[0048] 在一些实施方案中,杂芳基基团是具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环系统,其中每个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,杂芳基基团是具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环系统,其中每个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,杂芳基基团是具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环系统,其中每个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。除非另有说明,杂芳基基团的每个实例独立地为未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。

[0049] 含有1个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有2个杂原子的示例性5元杂芳基基团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3个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有4个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于四唑基。含有1个杂原子的示例性6元杂芳基基团包括但不限于吡啶基。含有2个杂原子的示例性6元杂芳基基团包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有3个或4个杂原子的示例性6元杂芳基基团分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有1个杂原子的示例性7元杂芳基基团包括但不限于氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基基团包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基基团包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。示例性的三环杂芳基

基团包括但不限于菲啶基、二苯并呋喃基、咪唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和吩嗪基。

[0050] 从上文可知,在某些实施方案中,烷基、烯基、炔基、碳环基、芳基和杂芳基基团是任选取代的。任选取代的是指可以是取代的或未取代的(例如,“取代的”或“未取代的”烷基)的基团。一般而言,术语“取代的”是指基团上存在的至少一个氢被允许的取代基替代,例如,取代后产生稳定化合物(例如,不会自发地发生转化(诸如通过重排、环化、消除或其他反应)的化合物)的取代基。除非另有说明,“取代的”基团在基团的一个或多个可取代位置上具有取代基,并且当在任何给定结构中的多于一个位置被取代时,取代基在每个位置是相同的或不同的。术语“取代的”预期包括用有机化合物的所有允许的取代基取代,本文所描述的任何取代基导致形成稳定的化合物。本发明涵盖任何和所有此类组合以得到稳定的化合物。为了本发明的目的,杂原子诸如氮可以具有氢取代基和/或如本文所描述的任何合适的取代基,其满足杂原子的化合价并导致稳定部分的形成。

[0051] 将后缀“亚(ene)”附加到基团上表示该基团是多价(例如二价、三价、四价或五价)部分。在某些实施方案中,将后缀“亚(ene)”附加到基团上表示该基团是二价部分。

[0052] 示例性的碳原子取代基包括但不限于卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃⁺X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃⁺X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0053] 或者碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}替代;

[0054] R^{aa}的每个实例独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{aa}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0055] R^{bb}的每个实例独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{bb}基团连接以形成

3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0056] R^{cc} 的每个实例独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或者两个 R^{cc} 基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0057] R^{dd} 的每个实例独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee}) R^{ff} 、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O) R^{ee} 、-CO₂H、-CO₂ R^{ee} 、-OC(=O) R^{ee} 、-OCO₂ R^{ee} 、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O) R^{ee} 、-NR^{ff}CO₂ R^{ee} 、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff}) R^{ee} 、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂ R^{ee} 、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂ R^{ee} 、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂ R^{ee} 、-S(=O) R^{ee} 、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)(OR^{ee})₂、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R_{gg} 基团取代,或者两个偕 R^{dd} 取代基可以连接以形成=O或=S;

[0058] R^{ee} 的每个实例独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R_{gg} 基团取代;

[0059] R^{ff} 的每个实例独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,或者两个 R^{ff} 基团连接以形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R_{gg} 基团取代;

[0060] R_{gg} 的每个实例独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)₃⁺X⁻、-NH(C_{1-6} 烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C_{1-6} 烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C_{1-6} 烷基)、-N(OH)(C_{1-6} 烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C_{1-6} 烷基)、-C(=O)(C_{1-6} 烷基)、-CO₂H、-CO₂(C_{1-6} 烷基)、-OC(=O)(C_{1-6} 烷基)、-OCO₂(C_{1-6} 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C_{1-6} 烷基)₂、-OC(=O)NH(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(=O)(C_{1-6} 烷基)、-NHCO₂(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6} 烷基)₂、-NHC(=O)NH(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C_{1-6} 烷基)、-OC(=NH)(C_{1-6} 烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-C(=NH)NH(C_{1-6} 烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-OC(NH)NH(C_{1-6} 烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C_{1-6} 烷基)、-SO₂N(C_{1-6} 烷基)₂、-SO₂NH(C_{1-6} 烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂ C_{1-6} 烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂ C_{1-6} 烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C_{1-6} 烷基)₃、-OSi(C_{1-6} 烷基)₃、-C(=S)N(C_{1-6} 烷基)₂、C(=S)NH(C_{1-6} 烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C_{1-6} 烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C_{1-6} 烷基)₂、-OP(=O)(C_{1-6} 烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}

炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或者两个偕 R_{gg} 取代基可以连接以形成 $=O$ 或 $=S$ ；并且

[0061] 每个 X^- 是抗衡离子。

[0062] 在某些实施方案中，碳原子取代基独立地为卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{aa}$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 或 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 。在某些实施方案中，碳原子取代基独立地为卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{aa}$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 或 $-NO_2$ 。

[0063] 当化合价允许时，氮原子可以是取代的或未取代的，并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代，并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上所定义。

[0064] 在某些实施方案中，在氮原子上存在的取代基是氮保护基团(本文也称为“氨基保护基团”)。氮保护基团包括但不限于 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} 烷基(例如芳烷基、杂芳烷基)、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基基团，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代，并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如本文所定义。氮保护基团是本领域众所周知的，并且包括在Organic Synthesis, T.W.Greene和P.G.M.Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999中的保护基团中所详细描述的那些，该文献通过引用并入本文。

[0065] 例如，氮保护基团诸如酰胺基基团(例如 $-C(=O)R^{aa}$)包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)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-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺。

[0066] 氮保护基团诸如氨基甲酸酯基团(例如 $-C(=O)OR^{aa}$)包括但不限于氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲酰甲基氨基甲酸酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸1,1-二甲

基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC或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、氨基甲酸烷基二硫代酯、氨基甲酸苄酯(bz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸2,4-二氯苄酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苄酯(Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲基硫基乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基硫基苯酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基硫基苯酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷基乙酯(2-phosphonioethyl carbamate)(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷基异丙酯(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、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸基氧基苄酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸邻-(N,N-二甲基甲酰氨基)苄酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酯、氨基甲酸对-(对'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对-(苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯。

[0067] 氮保护基团诸如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0068] 其它氮保护基团包括但不限于吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫基酰基衍生物、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-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙基胺、

N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基 N' -氧化物、N-1,1-二甲基硫基亚甲基胺、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' -亚异丙基二胺、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-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基次膦酰胺(Dpp)、二甲基硫基次膦酰胺(Mpt)、二苯基硫基氨基磷酸酯(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、氨基磷酸二苄酯、氨基磷酸二苯酯、苯亚磺酰胺(benzenesulfinamide)、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0069] 在某些实施方案中,氧原子上存在的取代基是氧保护基团(在本文中也称为“羟基保护基团”)。氧保护基团包括但不限于 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。氧保护基团是本领域中熟知的,并且包括在Organic Synthesis, T.W. Greene和P.G.M. Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999中的保护基团中所详细描述的那些,该文献通过引用并入本文。

[0070] 示例性氧保护基团包括但不限于甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基(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)、甲硅烷氧基甲基、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、四氢噻吩基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基硒基)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-氧负离子基、二苯基甲基、对,对'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基(dibenzosuberyl)、三苯甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苄基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-

基、苯并异噻唑基S,S-二氧化、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TEs)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基(dimethylhexylsilyl)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫代缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯(adamantoate)、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(mesitoate)、碳酸甲酯、碳酸9-苄基甲酯(Fmoc)、碳酸乙酯、碳酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基磺酰基)乙酯(Psec)、碳酸2-(三苯基磷基)乙酯(Peoc)、碳酸异丁酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯、碳酸叔丁酯(BOC或Boc)、碳酸对硝基苯酯、碳酸苄酯、碳酸对甲氧基苄酯、碳酸3,4-二甲氧基苄酯、碳酸邻硝基苄酯、碳酸对硝基苄酯、硫代碳酸S-苄酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、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-(甲基硫基甲氧基)乙基、4-(甲基硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫基甲氧基甲基)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、氯代二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯(monosuccinoate)、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷二氨基磷酸酯(alkyl N,N,N',N'-tetramethylphosphorodiamidate)、N-苯基氨基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫代磷酰基、2,4-二硝基苯次磺酸烷基酯(alkyl 2,4-dinitrophenylsulfenate)、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0071] 在某些实施方案中,在硫原子上存在的取代基是硫保护基团(也称为“硫醇保护基团”)。硫保护基团包括但不限于 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。硫保护基团是本领域中众所周知的,并且包括在Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M. Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中的保护基团中所详细描述的那些,该文献通过引用并入本文。

[0072] 术语“卤代(halo)”或“卤素(halogen)”是指氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)或碘(碘代,-I)。

[0073] 术语“羟基(hydroxyl)”或“羟基(hydroxy)”是指基团-OH。

[0074] 术语“硫醇”或“硫基”是指基团-SH。

[0075] 术语“胺”或“氨基”是指基团-NH-或-NH₂。

[0076] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与带正电的基团缔合的带负电的基团,以保持电中性。阴离子抗衡离子可以是单价的(即包括一个正式的负电荷)。阴离子抗衡离子也可以是多价的(即包括多于一个正式负电荷),诸如二价或三价。示例性的抗衡离子包括卤素离子(例如,F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻)、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HCO₃⁻、HSO₄⁻、磺酸根离子(例如,甲烷磺

酸根、三氟甲烷磺酸根(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、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)、羧酸根离子(例如,乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根、葡萄糖酸根等)、 BF_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $\text{B}[3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]_4^-$ 、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$ 和碳硼烷阴离子(例如 $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$ 或 $(\text{HCB}_{11}\text{Me}_5\text{Br}_6)^-$)。示例性的抗衡离子(其可是多价的)包括 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 、羧酸根阴离子(例如,酒石酸根、柠檬酸根、延胡索酸根、马来酸根、苹果酸根、丙二酸根、葡萄糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水杨酸根、邻苯二甲酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根等)和碳硼烷。在某些实施方案中,抗衡离子为三氟甲磺酸根。

[0077] 术语“离去基团”在合成有机化学领域中具有其通常含义,并且是指能够被亲核试剂置换的原子或基团。合适的离去基团的实例包括卤素(诸如F、Cl、Br或I(碘))、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、链烷磺酰基氧基、芳烃磺酰基氧基、烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基)、芳基羰基氧基、芳基氧基、甲氧基、N,0-二甲基羟基氨基、9-苯基黄葱基(pixyl)和卤代甲酸酯。在一些情况下,离去基团是磺酸酯,诸如甲苯磺酸酯(甲苯磺酸酯(tosylate), -OTs)、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯, -OMs)、对溴苯磺酰基氧基(对溴苯磺酸酯, -OBs)、 $-\text{OS}(=\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ (全氟丁磺酸酯, -ONf)或三氟甲烷磺酸酯(三氟甲磺酸酯, -OTf)。在一些情况下,离去基团是对溴苯磺酸酯,诸如对溴苯磺酰基氧基。在一些情况下,离去基团是硝基苯磺酸酯(nosylate),诸如2-硝基苯磺酰基氧基。在一些实施方案中,离去基团是含磺酸酯的基团。在一些实施方案中,离去基团是甲苯磺酸酯基团。离去基团也可以是氧化膦(例如,在光延反应期间形成的)或内部离去基团,诸如环氧化物或环状硫酸酯。离去基团的其它实例为水、氨、醇、醚部分、硫醚部分、卤化锌、镁部分、重氮盐和铜部分。

[0078] 术语“小分子”是指具有相对低分子量的分子,无论是天然存在的还是人工产生的(例如,通过化学合成)。通常,小分子是有机化合物(即,它含有碳)。小分子可以含有多个碳-碳键、立体中心和其他官能团(例如,胺、羟基、羰基和杂环等)。在某些实施方案中,小分子的分子量不超过2,000g/mol。在某些实施方案中,小分子的分子量不超过1,500g/mol。在某些实施方案中,小分子的分子量不超过1,000g/mol、不超过900g/mol、不超过800g/mol、不超过700g/mol、不超过600g/mol、不超过500g/mol、不超过400g/mol、不超过300g/mol、不超过200g/mol或不超过100g/mol。在某些实施方案中,小分子的分子量为至少100g/mol、至少200g/mol、至少300g/mol、至少400g/mol、至少500g/mol、至少600g/mol、至少700g/mol、至少800g/mol、或至少900g/mol或至少1,000g/mol。上述范围的组合(例如,至少200g/mol且不超过500g/mol)也是可能的。在某些实施方案中,小分子是治疗活性剂,诸如药物(例如,如在Code of Federal Regulations(C.F.R.)中规定的由美国食品药品监督管理局批准分子)。小分子还可以与一个或多个金属原子和/或金属离子络合。在这种情况下,小分子也称为“小有机金属分子”。优选的小分子具有生物活性,因为它们(优选哺乳动物,更优选人)中产生生物作用。小分子包括放射性核素和成像剂。在某些实施方案中,小分子是药物。优选地(但不是必须)药物是已被合适的政府机构或监管机构视为在人类或动物中使用是安全且有效的药物。例如,FDA根据21C.F.R. §§330.5、331至361和440至460列出了批准用于人类用途的药物,这些药物通过引用并入本文;FDA根据21C.F.R. §§500至589列出了批准用于兽医用途的药物,这些药物通过引用并入本文。根据本发明使用的所有列出的药物

均被认为是可接受的。

[0079] 术语“聚合物”是指包含十一个或更多个共价连接的重复单元的化合物。在某些实施方案中,聚合物是天然存在的。在某些实施方案中,聚合物是合成的(例如,非天然存在的)。在某些实施方案中,聚合物的数均分子量(例如,通过凝胶渗透色谱法确定)为在1,000g/mol至3,000g/mol之间、在3,000g/mol至10,000g/mol之间、在10,000g/mol至30,000g/mol之间、在30,000g/mol至100,000g/mol之间、在100,000g/mol至300,000g/mol之间或在300,000g/mol至1,000,000g/mol之间(包括端值)。在某些实施方案中,聚合物的分散度为在1至1.2之间、在1.2至1.5之间、在1.5至2之间、在2至4之间、在4至10之间(包括端值)。

[0080] “蛋白质”、“肽”或“多肽”包括由肽键连接在一起的氨基酸残基的聚合物。该术语指任何大小、结构或功能的蛋白质、多肽和肽。蛋白质可以是指单个蛋白质或一系列蛋白质。蛋白质优选仅含有天然氨基酸,尽管可以替代地使用非天然氨基酸(即,自然界中不存在但可以掺入到多肽链中的化合物)和/或本领域已知的氨基酸类似物。在某些实施方案中,肽的氨基酸残基是D和/或L形式的丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和/或缬氨酸。在某些实施方案中,肽的氨基酸残基是L形式的丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和/或缬氨酸。蛋白质中的一个或多个氨基酸可以是受保护的。此外,蛋白质中的一个或多个氨基酸可以被修饰,例如通过添加化学实体,诸如碳水化合物基团、羟基基团、磷酸基团、法呢基基团、异法呢基基团、脂肪酸基团、用于缀合或官能化的连接基或其他修饰。蛋白质也可以是单个分子,也可以是多分子复合物。蛋白质可以是天然存在的蛋白质或肽的片段。蛋白质可以是天然存在的、重组的、合成的或这些的任何组合。在某些实施方案中,蛋白质包含(例如,基本上由以下组成)在3个至10个之间、在10个至30个之间、在30个至100个之间、在100个至300个之间、在300个至1,000个之间、在1,000个至3,000个之间或在3,000个至10,000个之间(包括端值)的氨基酸。在某些实施方案中,蛋白质中的氨基酸是天然氨基酸。在某些实施方案中,蛋白质中的氨基酸是非天然氨基酸。在某些实施方案中,蛋白质中的氨基酸是天然氨基酸和非天然氨基酸(例如,非天然 α -氨基酸)的组合。

[0081] 术语“盐”是指由酸和碱的中和反应产生的离子化合物。盐由一种或多种阳离子(带正电的离子)和一种或多种阴离子(负离子)组成,因此盐是电中性的(没有净电荷)。本发明化合物的盐包括由无机和有机酸和碱衍生的那些盐。酸加成盐的实例是氨基基团与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐或通过使用本领域已知的其他方法(诸如离子交换)形成的盐。其他盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、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-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、

苦味酸盐、三甲基乙酸盐、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、十一酸盐、戊酸盐等。由适当碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。进一步的盐包括使用抗衡离子(诸如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐)形成的铵、季铵和胺阳离子。

[0082] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触,且不会产生异常毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,该文献通过引用并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基基团与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或者通过使用本领域中已知的其他方法(诸如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、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-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、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、十一酸盐、戊酸盐等。由适当碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。进一步的药学上可接受的盐包括(当适当时)无毒铵、季铵和使用抗衡离子(诸如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐)形成的胺阳离子。

[0083] 术语“溶剂化物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂缔合的化合物或其盐的形式。这种物理结合可以包括氢键。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所描述的化合物可以制备成例如晶体形式,并且可以被溶剂化。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物,并且进一步包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子被并入到结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。代表性溶剂化物包括水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0084] 术语“水合物”是指与水缔合的化合物。通常,化合物的水合物中所含有的水分子的数量与水合物中的化合物分子的数量具有一定的比率。因此,化合物的水合物可以例如由通式 $R \cdot x H_2O$ 表示,其中R是化合物,并且x是大于0的数字。给定的化合物可以形成多于一种类型的水合物,包括例如一水合物(x是1)、低水合物(x是大于0且小于1的数字,例如半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x是大于1的数字,例如二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0085] 术语“互变异构体”或“互变异构”是指由至少一个氢原子的形式迁移和至少一个价态变化(例如,单键到双键、三键到单键,或反之亦然)产生的两种或多种可相互转化的化

合物。互变异构体的确切比例取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构化(即,提供互变异构对的反应)可以由酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮-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-(不同的烯胺)互变异构化。

[0086] 具有相同分子式,但化合物的原子的性质或键合顺序或化合物的原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。化合物的原子在空间中的排列方式不同的异构体称为“立体异构体”。

[0087] 彼此不是镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,彼此是不可重叠的镜像的那些立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,它与四个不同的基团键合,则可能存在一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型来表征,并通过Cahn和Prelog的R-和S-顺序规则来描述,或通过分子旋转偏振光平面的方式来描述,并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0088] 术语“前药”是指化合物例如通过溶剂分解、还原、氧化或在生理条件下而变得有活性,从而提供药物活性化合物,例如在体内。前药可以包括药物活性化合物的衍生物,诸如例如通过前药部分的酸、或酸酐、或混合酸酐部分与药物活性化合物的羟基部分反应形成酯。参见,Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985。

[0089] “点击化学”反应包括Huisgen炔烃-叠氮化物环加成反应。本领域已知的任何“点击化学”反应均可用于此目的。点击化学是Sharpless于2001年引入的化学方法,并且其描述了通过将小单元连接在一起来快速且可靠地生成物质的化学定制。参见例如Kolb, Finn和Sharpless *Angewandte Chemie International Edition* (2001) 40:2004-2021; Evans, *Australian Journal of Chemistry* (2007) 60:384-395)。示例性偶联反应(其中一些可归类为“点击化学”)包括但不限于由活化酸或酰卤形成酯、硫酸酯、酰胺(例如诸如肽偶联);亲核置换反应(例如诸如卤化物的亲核置换或应变环系统的开环);叠氮化物-炔烃Huisgen环加成反应;硫醇-炔烃加成;亚胺形成;迈克尔加成(例如马来酰亚胺加成);以及狄尔斯-阿尔德反应(例如四嗪[4+2]环加成反应)。

[0090] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0091] 预期施用的“受试者”是指人类(即,任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如,婴儿、儿童或青少年)或成人受试者(例如,青少年、中年人或老年人))或非人类动物。在某些实施方案中,非人类动物是哺乳动物(例如,灵长类动物(例如,食蟹猴或恒河猴)、商业相关的哺乳动物(例如,牛、猪、马、绵羊、山羊、猫或狗)或鸟类(例如,商业相关鸟类,诸如鸡、鸭、鹅或火鸡))。在某些实施方案中,非人类动物是鱼、爬行动物或两栖动物。非人类动物可以是处于任何发育阶段的雄性或雌性。非人类动物可以是转基因动物或基因工程动物。

[0092] 术语“施用(administer)”、“施用(administering)”或“施用(administration)”是指将本文描述的化合物或其组合物植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其他方式引入到受试者体内或体上。

[0093] 术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”和“治疗(treating)”是指逆转本文所描述疾病、缓解本文所描述疾病、延迟本文所描述疾病的发作或抑制本文所描述疾病的进展。在一些实施方案中,可以在疾病的一种或多种体征或症状已经出现或观察到后施用治疗。

在其他实施方案中,可以在没有疾病的体征或症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状发作之前向易感受试者施用治疗(例如,鉴于症状史和/或鉴于暴露于病原体)。也可以在症状已经消退后继续治疗,例如,来延迟和/或防止复发。

[0094] 术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”或“预防(prevention)”是指对未患有疾病且曾经未患有疾病但处于发展疾病风险的受试者,或者曾经患有疾病、现在未患有疾病但处于疾病消退风险的受试者进行预防性治疗。在某些实施方案中,受试者比受试者群体的平均健康成员处于更高的发展疾病风险或处于更高的疾病消退风险。

[0095] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”可互换使用。

[0096] 本文所描述化合物的“有效量”是指足以引起期望的生物反应的量。本文所描述化合物的有效量可根据诸如期望的生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的病症、施用的方式以及受试者的年龄和健康等因素而变化。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,有效量是单剂量中本文所描述化合物或药物组合物的量。在某些实施方案中,有效量是多剂量中本文所描述化合物或药物组合物的组合量。

[0097] 本文所描述化合物的“治疗有效量”是指足以在治疗病症中提供治疗益处或者延迟或最小化与病症相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量是指在治疗疾病中提供治疗益处的单独的或与其他疗法组合的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可以涵盖改善整体疗法、减少或避免病症的症状、体征或原因和/或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0098] 本文所描述化合物的“预防有效量”是足以预防病症或与病症相关的一种或多种症状或者防止其复发的量。化合物的预防有效量是指在预防病症中提供预防益处的单独的或与其他药剂组合的治疗剂的量。术语“预防有效量”可以涵盖改善整体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0099] 术语“治疗剂”包括能够在其所应用的生物系统中提供局部或全身生物、生理或治疗作用的药剂。例如,治疗剂可以起到控制肿瘤生长、控制感染或炎症、充当止痛剂、促进抗细胞附着和增强骨骼生长等功能的作用。其他合适的治疗剂可以包括抗病毒剂、激素、抗体或治疗性蛋白质。其他治疗剂包括前药,该前药是在施用时不具有生物活性,但在施用至受试者后通过代谢或一些其他机制转化为生物活性剂的药剂。

[0100] 另外的术语可能在本公开的其他部分中定义。

附图说明

[0101] 图是示例性的并且不限制本公开的范围。

[0102] 图1显示了GPC迹线,其说明了四嗪封端的刷状聚合物成功聚合。BP:刷状聚合物。

[0103] 图2显示了GPC迹线,其说明了四嗪封端的刷状聚合物成功聚合。

[0104] 图3A至3B显示了GPC迹线,其说明了负载药物的刷状聚合物的成功聚合。对于图3A,红色为MMAE-F;粉色为MMAE-S;蓝色为DOX。对于图3B,灰色为PTX;黑色为SN38;绿色为MMAE-M。

[0105] 图4A至4D显示了抗体赖氨酸修饰的结果。图4A显示了抗体赖氨酸修饰的方案。获得了IgG(图4B)、具有PEG12的NHS(N-羧基琥珀酰亚胺)小分子(PEG12)(图4C)和具有PEG8的NHS小分子(PEG8)(图4D)的质谱。“Ab”是指抗体。

[0106] 图5A显示了抗HER2刷状聚合物缀合物的质谱。图5B是SDS-PAGE凝胶的图像,其由于较高分子量的弥散(smear)带和消失的游离抗体带而显示抗HER2刷状聚合物缀合成功。“Ctrl”指对照。

[0107] 图6A至6B显示了在SKBR-3细胞系(HER2高表达)中的抗HER2ABC。结果表明,ABC可以显著增强对HER2高表达细胞系的细胞摄取。

[0108] 图7A至7B显示了在SKOV-3细胞系(HER2中等表达)中的抗HER2 ABC。结果表明,ABC可以显著增强对HER2中等表达细胞系的细胞摄取。

[0109] 图8A至8B显示了在MCF-10A细胞系(对照细胞系,无HER2表达)中的抗HER2 ABC。结果表明,ABC不能增强对HER2无表达细胞系的细胞摄取,这证明了特异性。

[0110] 图9A至9B显示了在HCC-1954(HER2中等表达)和BT-474细胞系(HER2高表达)中的抗HER2 ABC。结果表明ABC还可以显著增强对其他HER2表达细胞系的细胞摄取。

[0111] 图10A至10B显示了药物缀合的ABC的细胞毒性研究。结果表明,与刷状聚合物(Po1)相比,ABC可以诱导显著更高的对HER2表达细胞系的毒性,而它们对对照细胞系(MCF-10A)表现出相似的毒性。

[0112] 图11A至11D显示了在SKBR-3细胞系中的细胞毒性研究。结果表明,与刷状聚合物(Po1)和游离药物相比,ABC可以诱导显著更高的对HER2表达细胞系的毒性。

[0113] 图12A至12B显示了在HCC-1954细胞系中的细胞毒性研究。结果表明,与刷状聚合物(Po1)相比,ABC可以诱导显著更高的对低HER2表达细胞系的毒性。

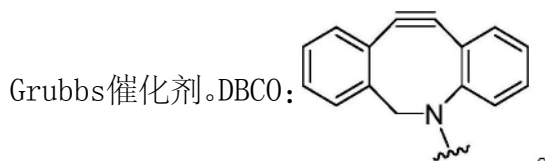
[0114] 图13显示了在SKOV-3细胞系中的细胞毒性研究。结果表明,与刷状聚合物(Po1)相比,ABC可以诱导显著更高的对中等HER2表达细胞系的毒性。

[0115] 图14显示了在MCF-10A(对照)细胞系中的细胞毒性研究。结果表明,对于没有HER2表达的对照细胞系,ABC表现出与刷状聚合物(Po1)相似的毒性。

[0116] 图15A至15C显示了以游离抗体(Ab)作为对照,在SKBR-3(图15A)、HCC-1954(图15B)和BT-474(图15C)细胞系中的细胞毒性研究。结果表明,抗体本身对这些细胞系不具有毒性。刷状聚合物(Po1)和抗体与刷状聚合物的物理混合物(Po1+Ab)具有相似的毒性,显著低于ABC。

[0117] 图16A至16D显示了用于靶向递送的基于抗BCMA的ABC。图16A显示了缀合和递送过程(FG:官能团)。图16B显示了基于SDS PAGE凝胶,TCO官能化抗体和Tz封端的瓶刷状聚合物之间的有效缀合。图16C显示了在MM.1S细胞系中通过流式细胞术,与瓶刷状聚合物前药(BPD)相比,ABC的细胞摄取增强。图16D显示了在KMS细胞系中通过流式细胞术,与BPD相比,ABC的细胞摄取增强。

[0118] 图17A至17E显示了通过在抗体和聚合物之间的点击反应制备的抗体-聚合物缀合的四种策略的方案。图17A:叠氮化物-DBCO缀合。图17B至17C:Tz-TCO缀合。图17B和17D:另一种叠氮化物-DBCO缀合。图17E:另一种Tz-TCO缀合。Tz:四嗪。TCO:反式环辛烯。G3:第三代



[0119] 图18A至18E显示了使用在图17A中所示策略的抗体-聚合物缀合。*P4:对照聚合

物; IgG1:1:5连接基反应(1mg规模, 1mL); IgG2:1:10连接基反应(1mg规模, 1mL); IgG3:1:15连接基反应(1mg规模, 1mL)。“DP”是指聚合度。图18A显示了在不同的比例具有不同DP的DBC0官能化IgG抗体与叠氮化物官能化瓶刷状聚合物之间的缀合效率。图18B显示了在1:2的比例具有不同DP的DBC0官能化IgG抗体与叠氮化物官能化瓶刷状聚合物之间的缀合效率。图18C显示了具有不同DP的瓶刷状聚合物的GPC迹线。图18D显示了具有DP=30的瓶刷状聚合物与大分子单体的GPC迹线的比较。图18E显示来自具有短连接基的叠氮化物封端的瓶刷状聚合物的SDS PAGE凝胶数据。

[0120] 图19A至19B显示了使用在图17B至17C中所示策略的抗体-聚合物缀合。图19A显示了NHS官能团封端的瓶刷状聚合物的GPC迹线:绿色为大分子单体;蓝色为具有DP=60的瓶刷状聚合物;蓝色为具有DP=60的染料标记的瓶刷状聚合物。图19B显示了NHS封端的瓶刷状聚合物的末端官能团转化的GPC迹线。

[0121] 图20A至20D显示了使用在图17B和17D中所示策略(IgG-DBC0+Pol-叠氮化物)或在图17B和17C中所示策略(IgG-Tz+Pol-TCO)的抗体-聚合物缀合。图20A显示了用于抗体和瓶刷状聚合物之间的缀合效率的SDS PAGE凝胶。基于Tz-TCO反应的缀合比DBC0-叠氮化物反应更加有效。图20B显示了用于TCO官能化IgG抗体和Tz官能化瓶刷状聚合物之间的缀合的SDS PAGE凝胶。IgG+Pol-TCO和IgG-Tz+Pol-Ctrl为对照。图20C显示了用于TCO官能化IgG抗体和Tz官能化瓶刷状聚合物之间的缀合动力学的SDS PAGE凝胶。反应是高效的,其在14h内完成。图20D显示了用于TCO官能化抗体(IgG2a和抗BCMA)和Tz官能化瓶刷状聚合物之间的缀合的SDS PAGE凝胶。

[0122] 图21A至21C显示了FPLC分离后缀合物不同级分的SDS PAGE凝胶。

[0123] 图22A至22C显示了用于缀合的染料标记聚合物的合成。图22A显示了用于不同染料标记聚合物和抗体之间的缀合的SDS PAGE凝胶。图22B显示了IgG抗体的MALDI-TOF质谱分析。图22C显示了不同量的TCO官能团修饰的IgG抗体的MALDI-TOF质谱分析。

[0124] 图23A至23E显示了药物缀合的MM(大分子单体)的ROMP。图23A显示了具有NHS官能末端基团的DOX负载瓶刷状聚合物的GPC迹线。图23B显示了具有NHS官能末端基团的SN38负载瓶刷状聚合物的GPC迹线。图23C显示了具有不同DP(10和60)的DOX负载瓶刷状聚合物的GPC迹线。图23D显示了具有不同DP(10、30和60)的SN38负载瓶刷状聚合物的GPC迹线。图23E显示了具有不同DP(10和60)的PTX负载瓶刷状聚合物的GPC迹线。这些聚合物是均聚的,并且结果显示未反应的单体。

[0125] 图24A至24I显示了使用在图17B和17C中所示策略使用抗体-聚合物缀合对药物缀合的MM的ROMP进行嵌段或统计聚合。图24A和图24B显示了来自图17C中的后修饰策略的具有不同DP的负载药物的聚合物与IgG抗体之间的缀合物的SDS PAGE凝胶。图24C显示了来自基于PEG的MM和负载PTX的MM以1:1的比例以统计或嵌段策略共聚的聚合物的GPC迹线。图24D显示了来自基于PEG的MM和负载PTX的MM以1:3的比例以统计或嵌段策略共聚的聚合物的GPC迹线。图24E显示了来自负载PTX的MM均聚的聚合物的GPC迹线。图24F、图24G和图24H显示基于PEG的MM的均聚的GPC迹线。图24I显示使用图17E中的策略的具有不同DP的负载药物的聚合物与IgG抗体之间的缀合物的SDS PAGE凝胶。

[0126] 图25A显示使用在图17B和17C中所示策略在FPLC纯化后的抗HER-2ABC。图25B显示使用在图17E中所示策略在FPLC纯化前和在FPLC纯化后的抗HER-2和IgGABC。

[0127] 图26示出了MMAE-S-MM、MMAE-M-MM和MMAE-F-MM的结构。

[0128] 图27显示了药物缀合的MM的结构。

[0129] 图28显示了来自流式细胞术的BPD、ctrl-ABC(ctrl ABC、Ctrl-ABC、Ctrl ABC、CtrlABC、对照ABC、非结合ABC或NB-ABC)和ABC的细胞摄取。抗HER2抗体用于ABC的靶向部分,并选择具有高表面HER2表达的BT474细胞系。2代表BPD治疗;3代表ctrl-ABC(对照-ABC)治疗;4代表ABC治疗。与BPD和ctrl-ABC治疗组相比,ABC治疗组显示出高得多的细胞摄取,这意味着ABC治疗组的靶向效率更高。

[0130] 图29显示了刷状聚合物(“聚合物”)、抗体(“曲妥珠单抗”)、抗体-TCO(“曲妥珠单抗-TCO”)和ABC(“曲妥珠单抗ABC”)的DLS测量值。曲妥珠单抗的尺寸为~9nm。在TCO表面修饰后,曲妥珠单抗-TCO的尺寸增加至~10nm。具有DP60的刷状聚合物的尺寸为15nm。ABC的尺寸为25nm,其显著大于曲妥珠单抗-TCO和BPD。这些结果表明抗体和刷状聚合物之间的成功缀合。

[0131] 图30显示了细胞摄取的共聚焦图像。对于BPD和ctrl ABC,由于它们的高PEG化,在孵育4h后几乎没有细胞摄取。相反,ABC显示出非常高的细胞摄取。有大量的来自细胞膜的信号,以及有显著量的来自细胞内环境的信号,这表明ABC与细胞之间有效的细胞结合,以及有效的随后的细胞摄取。

[0132] 图31A显示了BPD、ctrl-ABC和ABC的PK。测量了ABC、BPD和对照ABC的药代动力学,以获取这些物质的循环半衰期。为了在体内监测这些物质,刷状聚合物被更高量的Cy5.5荧光染料标记。向小鼠注射ABC、BPD和对照ABC治疗组,所述ABC、BPD和对照ABC治疗组根据相同量的聚合物而含有相同量的染料。收集并分析了时间依赖性血液样本。ABC、BPD和对照ABC显示出相似的PK。

[0133] 图31B显示在循环72h后的血液残留。72h后,超过40%的ABC、BPD和Ctrl ABC的聚合物留在血液中。还研究了染料标记的曲妥珠单抗以比较PK。我们在注射72h后测试了Ab的荧光,并且在72h后几乎没有染料标记的Ab信号。

[0134] 图31C显示了在72h后不同器官的离体图像。BT474荷瘤小鼠被静脉内(i.v.)注射BPD、ctrl ABC和ABC,以PBS作为对照。首先,我们收获器官并拍摄时间依赖性的离体图像。在12h后,ABC在不同组织中显示出与BPD和对照ABC相似的分布,其中大多数ABC积累在肝脏内。随着时间增加到36h,ABC仅在肿瘤中显著积累,而其他组织中则没有。然而,BPD和Ctrl ABC在肿瘤中没有积累。此外,ABC在肿瘤中的积累在72h时进一步增加。这些结果突出了ABC超越BPD和Ctrl ABC的靶向效率。

[0135] 图31D显示了在72h后的生物分布。评估了时间依赖性生物分布。使用其他对照组来确定ABC的靶向效率。没有抗体缀合的聚合物本身(“BPD”)和具有靶向能力的对照ABC也用于生物分布研究。ABC随时间在BT474肿瘤内积累。

[0136] 图31E显示了在72h后的肿瘤信号比较。我们比较了不同治疗组的BT474肿瘤荧光信号。与BPD和ctrl ABC治疗组相比,ABC治疗组显示出显著更高的信号。

[0137] 图31F显示了在72h后染料标记抗体的生物分布。我们监测了ADC模拟物的生物分布,其中Ab直接地被Cy5.5染料标记。在BT474肿瘤内有轻微积累。然而,在72h时,肝脏中积累了显著量的ADC模拟物。这些结果与在肿瘤组织中有不到1%的ADC积累的事实一致。

[0138] 图32A显示了在用MMAE作为有效负载的PBS(对照)、BPD、ctrl ABC和ABC治疗后的

肿瘤体积。我们使用抗HER2抗体作为靶向部分,并使用BT474异种移植肿瘤模型来评估负载MMAE的ABC(具有抗HER2 MMAE)的体内性能。通过测量肿瘤体积大小来监测抗肿瘤功效。一旦肿瘤达到~50-100mm³的平均大小,我们以BPD、Ctrl ABC(具有IgG1 MMAE)和ABC(具有抗HER2 MMAE)的形式向小鼠给药1.7mg/kg MMAE,频率为每周一次,总共4个剂量。对照组的肿瘤大小在研究期间持续增加。ABC治疗组即使在第一次给药后就显著减小了肿瘤大小。在用四个剂量的ABC治疗40天后没有肿瘤。BPD和Ctrl ABC在4个剂量治疗后也表现出抗癌作用,但在最初3个剂量后未实现抗癌功效,这比ABC差;由于MMAE的高效力,非靶向的BPD和Ctrl-ABC在4个剂量治疗后均达到较好的治疗功效。

[0139] 图32B显示了以MMAE作为有效负载的不同治疗组的体重测量结果。注射后没有毒性,如通过没有显著的体重减轻所证明的。所有治疗组都显示出与对照组几乎相同的体重变化。

[0140] 图32C显示了以MMAE作为有效负载的不同治疗组的BT474肿瘤重量测量结果。在治疗后处死小鼠并收获肿瘤。在40天后测量肿瘤重量。结果显示ABC治疗的优异的抗癌活性,这与肿瘤体积测量结果一致。

[0141] 图32D显示了在以SN38作为有效负载的PBS、BPD、ctrl ABC或ABC治疗后的BT474肿瘤体积。我们的结果表明,在注射ABC后肿瘤大小持续减小,而未治疗的对照组显示出肿瘤大小显著增加。对于BPD和Ctrl ABC组,肿瘤大小仍在增加,但比对照组慢得多。对于ABC治疗,在注射7个剂量后,即使当药物施用停止时,肿瘤也会完全消失。一旦药物施用停止,BPD和对照ctrl组的肿瘤仍继续生长。

[0142] 图32E显示了以SN38作为有效负载的不同治疗组的体重测量结果。注射的药物对治疗组没有表现出任何毒性,因为所有治疗组的均没有显著的体重减轻。

[0143] 图32F显示了以SN38作为有效负载的不同治疗组的生存曲线。还对这些不同的治疗组进行了生存研究。对照组的所有小鼠在70天后死亡,半衰期为~30天。BPD和Ctrl ABC仍然具有一定的抗癌功效。在此研究期间,BPD治疗组有1/6的小鼠存活,而ctrl ABC治疗组有2/6的小鼠存活。对于ABC治疗组,在280天时期的研究后,所有小鼠均存活且无肿瘤。这些结果凸显了用SN38药物的ABC策略的卓越抗癌功效。

[0144] 图32G显示了在以DOX作为有效负载的PBS、BPD、ctrl ABC或ABC治疗后的BT474肿瘤体积。由于MMAE和SN38对ABC策略有希望的结果,我们随后将ABC策略应用于效力较低的药物DOX进行体内抗癌研究,其中DOX之前由于其效力低而未能用于ADC开发。由于ABC策略可以在长循环时间的情况下实现非常高的DAR和高PK,我们假设我们的ABC平台适用于DOX以揭示抗癌效率。为了验证这一点,我们还使用BT474异种移植小鼠模型来研究具有抗HER2 DOX的ABC的抗癌效率。不同的前药平台诸如ABC、BPD和具有非靶向抗体的对照ABC被用于抗癌研究。ABC在4次剂量治疗后表现出优异的抗癌功效,因为肿瘤大小随时间的推移显著减小。在治疗后直至40天完全没有肿瘤。然而,与对照组相比,BPD和Ctrl ABC在4次剂量后没有显示出治疗作用。

[0145] 图32H显示了以DOX作为有效负载的不同治疗组的体重测量结果。注射的药物对治疗组没有表现出任何毒性,因为所有治疗组均没有显著的体重减轻。

[0146] 图32I显示了以DOX作为有效负载的不同治疗组的BT474肿瘤重量测量结果。在40天研究后收获肿瘤。肿瘤大小在ABC治疗组与其他组之间显示出显著差异。具有优异抗癌功

效的ABC治疗组几乎没有肿瘤,而在BPD、ctrl ABC治疗组和没有任何治疗的对照组之间没有差异。此外,肿瘤重量与肿瘤大小和体积测量结果有很好的相关性。

[0147] 图33A显示了在用单剂量注射进行不同治疗后BT474肿瘤体积测量结果的比较。我们进行了抗肿瘤功效研究,以将ABC平台与靶向HER2+肿瘤的基准市售Kadcyla (T-DM1, “ADC”) 进行比较。在这项研究中,将不同组的材料(对照、ABC_空白、3个ABC(ABC_MMAE、ABC_SN38、ABC_DOX)、ADC)注射到小鼠体内以评估其功效。在这种情况下,我们使用具有不同有效负载的ABC平台进行研究。我们还进一步追求了单剂量疗法。当与对照组和没有任何有效负载的ABC_空白相比时,所有ADC和ABC均表现出良好的抗癌功效。具有高效力MMAE有效负载和中等效力SN38有效负载的ABC比ADC治疗表现出更好的抗肿瘤作用。即使是低效力DOX负载的ABC也表现出更好的功效。

[0148] 图33B显示了不同治疗组的体重测量结果。在注射后没有毒性,如通过没有显著的体重减轻所证明的。所有治疗组显示出与对照组几乎相同的体重变化。

[0149] 图33C显示了在40天后BT474肿瘤体积测量结果的肿瘤比较。具有高效力MMAE有效负载和中等效力SN38有效负载的ABC比ADC治疗表现出更好的抗肿瘤效果。即使是低效力DOX负载的ABC也表现出更好的功效。

[0150] 图33D显示了不同治疗组的BT474肿瘤图片。在40天后,处死小鼠并收获肿瘤。结果表明,所有具有不同有效负载的ABC(无论效力如何)都表现出与Kadcyla (“ADC”) 相似或更好的抗癌功效。

[0151] 图33E显示了不同治疗组的BT474肿瘤重量测量结果。在40天后,处死小鼠并收获肿瘤。结果表明,所有具有不同有效负载的ABC(无论效力如何)都表现出与Kadcyla (“ADC”) 相似或更好的抗癌功效。

[0152] 图34A显示了在基于PROTAC的ABC和对照组治疗后的肿瘤体积。我们使用ABC平台用于将PROTAC抗体靶向递送至肿瘤以进行癌症疗法。我们选择ARV771作为有效负载。我们使用PROTAC-ABC(ABC_ARV771)进行体内抗癌研究。本研究还使用了HER2过度表达的BT474异种移植小鼠模型。对带有~50mm³体积肿瘤的小鼠进行了6种不同的治疗。每周一次进行3个剂量的治疗。BPD_ARV771、CtrlABC_ARV771、游离ARV771和游离ARV825显示出非常少的治疗作用,并且肿瘤持续生长,趋势与对照组几乎相同。相反,PROTAC-ABC表现出非常好的抗癌功效,并且在3次剂量治疗后肿瘤几乎消失。

[0153] 图34B显示了在PROTAC-ABC(ABC_ARV771)和对照组治疗后的体重测量结果。在注射后没有毒性,如通过没有显著的体重降低所证明的。所有治疗组都显示出与对照组几乎相同的体重变化。

[0154] 图34C显示了PROTAC-ABC(ABC_ARV771)和对照组治疗后在第30天BT474肿瘤体积测量结果。BPD_ARV771、CtrlABC_ARV771、游离ARV771和游离ARV825没有表现出治疗作用,因为肿瘤大小几乎与对照组相同。相反,PROTAC-ABC表现出非常好的抗癌功效,并且在3次剂量治疗后肿瘤几乎消失。

[0155] 图34D显示了以PROTAC(ARV771)作为有效负载的不同治疗组的BT474肿瘤图片。在1个月的研究后,处死小鼠并收集肿瘤。除ABC治疗组外,与对照组相比,其他所有组都显示出相似的肿瘤大小。ABC治疗组表现出优异的抗肿瘤功效,因为肿瘤几乎完全消失。ABC: ABC_ARV771。BPD: BPD_ARV771。Ctrl ABC: CtrlABC_ARV771。

[0156] 图34E显示了在PROTAC-ABC (ABC_ARV771) 和对照组治疗后BT474肿瘤重量测量结果。除ABC治疗组外,与对照组相比,其他所有组都显示出非常相似的肿瘤重量。ABC治疗组表现出优异的抗肿瘤功效,因为肿瘤几乎完全消失。与文献结果相比,我们研究的剂量要低得多,给药频率也少得多(每周一次相对于每天一次)。重要的是,我们的靶向递送平台可以显示出优异的抗癌功效。

[0157] 图35A显示了具有MUC1模型的不同器官的离体图像。MUC1是用于癌症疗法的重要的表面表达抗原,并且已被NCI评为在75种候选抗原中第二个最有前途的抗原。MUC1在不同类型的癌症(诸如卵巢癌、肺癌和乳腺癌等)中异常地过度表达。CAOV3细胞系是在表面上具有高表达的MUC1抗原的卵巢癌细胞系。我们还使用与基于抗HER2的ABC相同的策略制造了抗MUC1 ABC。我们用CAOV3异种移植癌模型进行了体内研究。在抗癌研究之前,我们还通过离体图像评估了ABC、BPD和ctrl-ABC组的体内生物分布研究。ABC有效地积累在肿瘤组织内部。

[0158] 图35B显示了在以MMAE作为有效负载并以抗MUC1作为靶向抗体进行PBS、BPD、ctrl-ABC或ABC治疗后的CAOV3肿瘤体积。抗癌研究是通过以MMAE作为有效负载的抗MUC1 ABC进行的。与对照组相比,BPD和Ctrl-ABC表现出非常相似的抗癌功效。ABC有效地缩小了肿瘤体积,并且在四次剂量的注射后肿瘤完全消失。

[0159] 图35C显示了在以MMAE作为有效负载并以抗MUC1作为靶向抗体进行PBS、BPD、ctrl-ABC或ABC治疗后的体重测量结果。注射后没有毒性,如通过没有显著的体重降低所证明的。所有治疗组都显示出与对照组几乎相同的体重变化。

[0160] 图35D显示了在以MMAE作为有效负载并以抗MUC1作为靶向抗体进行PBS、BPD、ctrl-ABC或ABC治疗后在第60天时的CAOV3肿瘤体积。与其他治疗组相比,ABC表现出了突出的抗肿瘤功效。

[0161] 图35E显示了以MMAE作为有效负载并以抗MUC1作为靶向抗体的不同治疗组的CAOV3肿瘤图片。我们在60天研究后收获了肿瘤。总体而言,ABC表现出了出色的抗肿瘤功效。

[0162] 图35F显示了在以MMAE作为有效负载并以抗MUC1作为靶向抗体进行治疗后的CAOV3肿瘤重量的测量结果。我们在60天研究后收获了肿瘤。测量了肿瘤重量。总体而言,ABC表现出出色的抗肿瘤功效。总之,我们的策略突出了用于靶向癌症疗法的不同药物以及不同抗体的模块化。

[0163] 图36显示了抗体和刷状聚合物之间具有不同反应比(投料比)的细胞摄取。我们研究了这些在每种抗体上具有不同聚合物链的缀合物的靶向效率。我们进行了两次实验来探索靶向效率。首先,我们将细胞与相同量的荧光团一起孵育以进行靶向评估。当在每个抗体上的链在1-3之间(例如,n1为1、2或3)且投料比小于3:1刷状聚合物:抗体时,细胞摄取是相似的。进一步,当链数增加到4(例如,n1为4)时,靶向效率降低。其次,我们提供相同量的抗体用于细胞摄取。更多的缀合链将导致每个ABC中更多的有效负载。最高的靶向效率是每个Ab上平均3条链的ABC(例如,n1为3)。类似地,当投料比增加到4:1刷状聚合物:抗体(例如,n1为4)时,细胞摄取减少。

[0164] 图37显示了在抗体和刷状聚合物之间具有不同投料比的SDS PAGE凝胶。通过Ab-TCO和BP-Tz之间的不同投料比来控制缀合过程,以实现在每个抗体上的不同的刷状聚合

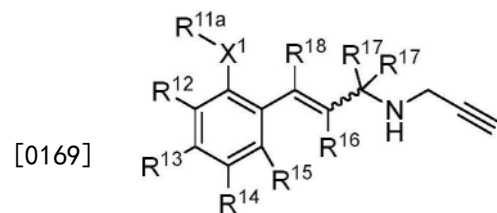
物。我们将BP-Tz和Ab-TCO之间的反应比从1:1改为4:1。通过SDS-PAGE凝胶监测反应。随着刷状聚合物投料比的增加,可以增加每个缀合物上BP链的缀合量。通过SDS-PAGE凝胶监测该过程。使用两种不同的抗体(IgG2a和抗HER2)进行缀合。当1当量的刷状聚合物与Ab-TCO混合时,大多数抗体被消耗,以形成每个抗体上具有1个刷状聚合物的缀合物。也有一些缀合物在每个抗体上具有多余一个的刷状聚合物。游离抗体在反应中并未完全消耗。当刷状聚合物与抗体之间的比例进一步增加到2时,主要产物为在每个抗体上具有2个刷状聚合物的缀合物,少量的为在一个抗体上具有一个刷状聚合物的缀合物,以及少量的为在每个抗体上具有多于3个刷状聚合物的缀合物。但没有剩余的游离抗体。进一步增加刷状聚合物的当量导致平均每个抗体上缀合了更多刷状聚合物。该反应比传统的抗体与小分子的缀合更均匀,传统的缀合通常导致~40%的游离抗体,平均DAR值为~4。

[0165] 图38显示了在一个抗体上具有一个刷状聚合物和在一个抗体上具有两个刷状聚合物的ABC的分离。在缀合后,我们通过阳离子交换柱经由FPLC纯化这些缀合物。在此过程中,我们很容易地纯化了具有不同刷状聚合物:抗体比率的缀合物。在凝胶中,我们清楚地显示了每个抗体具有一个刷状聚合物(aHER2_BP1)、每个抗体具有两个刷状聚合物(aHER2_BP2)和每个抗体具有三个刷状聚合物(aHER2_BP3)的ABC被分离。

[0166] 本公开的某些实施方案的详细描述

[0167] 烯丙基、端基官能化聚合物、缀合物及其制备方法

[0168] 在一个方面,本公开提供了式(I)的烯炔:



(I),

[0170] 或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中:

[0171] X^1 是S、O、Se或单键;

[0172] R^{11a} 是取代的或未取代的 C_{1-18} 烷基;

[0173] R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、-O- (取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基)、取代的或未取代的碳环基、或者取代的或未取代的芳基;

[0174] R^{16} 是H或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0175] R^{18} 是H或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0176] R^{17} 的每个实例独立地为H或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0177] 或者 R^{16} 和 R^{17} 的一个实例以及介于它们之间的原子连接以形成取代的或未取代的碳环基或者取代的或未取代的杂环基;并且

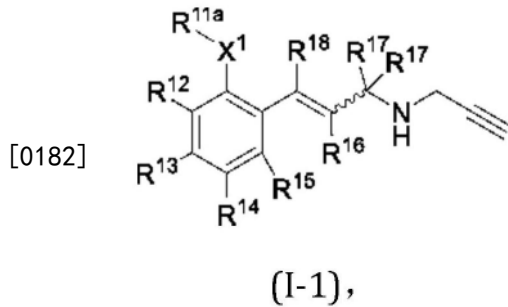
[0178] 条件是 $-X^1-R^{11a}$ 不是 $-S-n-C_{12}H_{25}$ 。

[0179] 在某些实施方案中,本公开提供了式(I)的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物或盐(例如,其互变异构体或盐)。

[0180] 在某些实施方案中, R^{11a} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{11a} 是

未取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是未取代的n-C₃₋₆烷基,例如n-C₄H₉。在某些实施方案中,R^{11a}是取代的或未取代的C₇₋₉烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是取代的或未取代的C₁₀₋₁₁烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是取代的或未取代的C₁₂烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是未取代的正十二烷基。在某些实施方案中,R^{11a}不是未取代的正十二烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是取代的或未取代的C₁₃₋₁₅烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是取代的或未取代的C₁₆₋₁₈烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是未取代的C₁₋₁₈烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是未取代的C₁₋₁₁烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是未取代的n-C₇₋₁₆烷基。在某些实施方案中,包含在R^{11a}中的任选取代基独立地为卤素(例如F)、-O-(未取代的C₁₋₆烷基)或-O-(被一个或多个卤素(例如F)取代的C₁₋₆烷基)。

[0181] 在某些实施方案中,本公开提供了式(I-1)的烯炔:



[0183] 或其盐,其中:

[0184] X¹是S;

[0185] R^{11a}是未取代的C₁₋₁₈烷基;

[0186] R¹²、R¹³、R¹⁴和R¹⁵各自是H;

[0187] R¹⁶是H或未取代的C₁烷基;

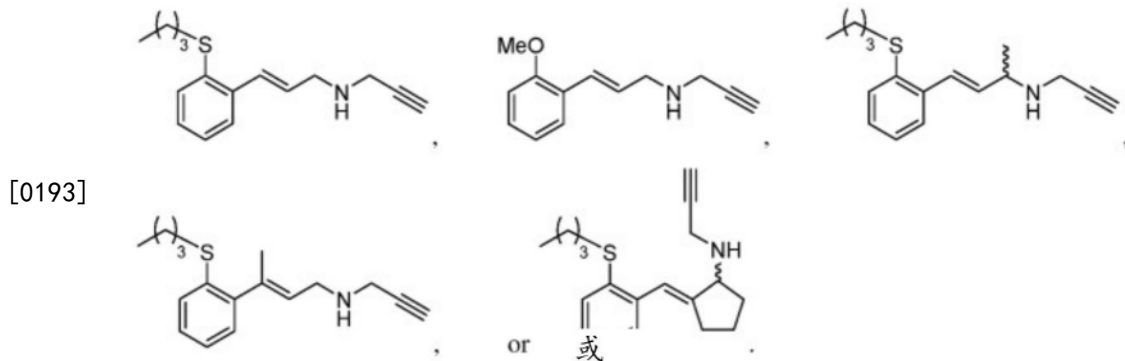
[0188] R¹⁸是H或未取代的C₁烷基;

[0189] R¹⁷的每个实例独立地为H或未取代的C₁烷基;

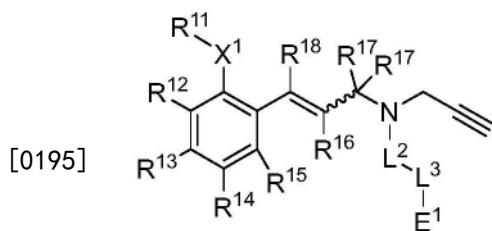
[0190] 条件是-X¹-R^{11a}不是-S-n-C₁₂H₂₅。

[0191] 在某些实施方案中,R^{11a}是未取代的C₁₋₁₁烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是未取代的C₁₋₉烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是未取代的C₁₃₋₁₈烷基。在某些实施方案中,R^{11a}是未取代的C₁₄₋₁₈烷基。

[0192] 在某些实施方案中,式(I)是:



[0194] 在另一个方面,本公开提供了式(II)的烯炔:



(II)

[0196] 或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中:

[0197] X^1 是S、O、Se或单键;

[0198] R^{11} 是取代的或未取代的 C_{1-18} 烷基;

[0199] R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、-O- (取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基)、取代的或未取代的碳环基、或者取代的或未取代的芳基;

[0200] R^{16} 是H或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0201] R^{18} 是H或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0202] R^{17} 的每个实例独立地为H或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0203] 或者 R^{16} 和 R^{17} 的一个实例以及介于它们之间的原子连接以形成取代的或未取代的碳环基或者取代的或未取代的杂环基;

[0204] L^2 是-C(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)-或单键;

[0205] L^3 是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂炔基、或者单键;

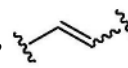
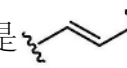
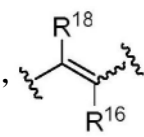
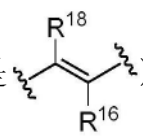
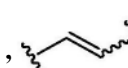
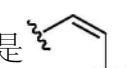
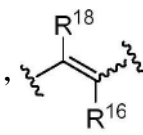
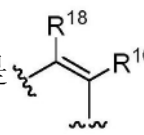
[0206] 任选地其中,当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;

[0207] L^2 和 L^3 中的至少一个不是单键;

[0208] E^1 是亲硫试剂(thiophile)、第一点击化学手柄、亲核试剂、亲电试剂或离去基团、H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^a、-N(R^a)₂、-SR^a、-CN、-SCN、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)N(R^a)₂、-C(=NR^a)R^a、-C(=NR^a)OR^a、-C(=NR^a)N(R^a)₂、-NO₂、-N₃、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aC(=O)OR^a、-NR^aC(=O)N(R^a)₂、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(=NR^a)OR^a、-NR^aC(=NR^a)N(R^a)₂、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^a、-OC(=O)N(R^a)₂、-OC(=NR^a)R^a、-OC(=NR^a)OR^a、-OC(=NR^a)N(R^a)₂、-NR^aS(=O)₂R^a、-NR^aS(=O)₂OR^a、-NR^aS(=O)₂N(R^a)₂、-OS(=O)R^a、-OS(=O)OR^a、-OS(=O)N(R^a)₂、-S(=O)R^a、-S(=O)OR^a、-S(=O)N(R^a)₂、-OS(=O)₂R^a、-OS(=O)₂OR^a、-OS(=O)₂N(R^a)₂、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂OR^a、-S(=O)₂N(R^a)₂或-P(=O)(R^a)₂;并且

[0209] R^a 的每个实例独立地为H、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至

氧原子时的氧保护基团或当连接至硫原子时的硫保护基团,或者与氮原子连接的 R^a 的两个实例与氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基。

[0210] 在某些实施方案中,  是  (例如,  是 )。在某些实施方案中,  是  (例如,  是 )。

[0211] 在某些实施方案中, X^1 是S。在某些实施方案中, X^1 是O。在某些实施方案中, X^1 是单键。

[0212] 在某些实施方案中, R^{11} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{11} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{11} 是未取代的 $n-C_{3-6}$ 烷基,例如 $n-C_4H_9$ 。在某些实施方案中, R^{11} 是取代的或未取代的 C_{7-9} 烷基。在某些实施方案中, R^{11} 是取代的或未取代的 C_{10-11} 烷基。在某些实施方案中, R^{11} 是取代的或未取代的 C_{12} 烷基。在某些实施方案中, R^{11} 是未取代的正十二烷基。在某些实施方案中, R^{11} 不是未取代的正十二烷基。在某些实施方案中, R^{11} 是取代的或未取代的 C_{13-15} 烷基。在某些实施方案中, R^{11} 是取代的或未取代的 C_{16-18} 烷基。在某些实施方案中, R^{11} 是未取代的 C_{1-18} 烷基。在某些实施方案中, R^{11} 是未取代的 C_{1-11} 烷基。在某些实施方案中, R^{11} 是未取代的 $n-C_{7-16}$ 烷基。在某些实施方案中,包含在 R^{11} 中的任选取代基独立地为卤素(例如,F)、-O- (未取代的 C_{1-6} 烷基)或-O- (被一个或多个卤素(例如,F)取代的 C_{1-6} 烷基)。

[0213] 在某些实施方案中, R^{12} 是H。在某些实施方案中, R^{12} 是卤素(例如,F、Cl)。在某些实施方案中, R^{12} 是未取代的 C_{1-6} 烷基(例如,- CH_3 、- C_2H_5)。在某些实施方案中, R^{12} 是取代的 C_{1-6} 烷基(例如,被一个或多个卤素(例如,F)取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^{12} 是- CF_3 。在某些实施方案中, R^{12} 是-O- (未取代的 C_{1-6} 烷基)(例如,- OCH_3 、- OC_2H_5)。在某些实施方案中, R^{12} 是未取代的碳环基(例如,未取代的环丙基)。在某些实施方案中, R^{12} 是未取代的芳基(例如,未取代的苯基)。在某些实施方案中, R^{12} 是被一个或多个卤素取代的芳基(例如,苯基)、未取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基或者-O- (未取代的 C_{1-6} 烷基)。

[0214] 在某些实施方案中, R^{13} 是H。在某些实施方案中, R^{13} 是卤素(例如,F、Cl)。在某些实施方案中, R^{13} 是未取代的 C_{1-6} 烷基(例如,- CH_3 、- C_2H_5)。在某些实施方案中, R^{13} 是取代的 C_{1-6} 烷基(例如,被一个或多个卤素(例如,F)取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^{13} 是- CF_3 。在某些实施方案中, R^{13} 是-O- (未取代的 C_{1-6} 烷基)(例如,- OCH_3 、- OC_2H_5)。在某些实施方案中, R^{13} 是未取代的碳环基(例如,未取代的环丙基)。在某些实施方案中, R^{13} 是未取代的芳基(例如,未取代的苯基)。在某些实施方案中, R^{13} 是被一个或多个卤素取代的芳基(例如,苯基)、未取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基或者-O- (未取代的 C_{1-6} 烷基)。

[0215] 在某些实施方案中, R^{14} 是H。在某些实施方案中, R^{14} 是卤素(例如,F、Cl)。在某些实施方案中, R^{14} 是未取代的 C_{1-6} 烷基(例如,- CH_3 、- C_2H_5)。在某些实施方案中, R^{14} 是取代的 C_{1-6} 烷基(例如,被一个或多个卤素(例如,F)取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^{14} 是- CF_3 。在某些实施方案中, R^{14} 是-O- (未取代的 C_{1-6} 烷基)(例如,- OCH_3 、- OC_2H_5)。在某些实施方案中, R^{14} 是未取代的碳环基(例如,未取代的环丙基)。在某些实施方案中, R^{14} 是未取代的芳基(例

如,未取代的苯基)。在某些实施方案中, R^{14} 是被一个或多个卤素取代的芳基(例如,苯基)、未取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基或者-O-(未取代的 C_{1-6} 烷基)。

[0216] 在某些实施方案中, R^{15} 是H。在某些实施方案中, R^{15} 是卤素(例如,F、Cl)。在某些实施方案中, R^{15} 是未取代的 C_{1-6} 烷基(例如,- CH_3 、- C_2H_5)。在某些实施方案中, R^{15} 是取代的 C_{1-6} 烷基(例如,被一个或多个卤素(例如,F)取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^{15} 是- CF_3 。在某些实施方案中, R^{15} 是-O-(未取代的 C_{1-6} 烷基)(例如,- OCH_3 、- OC_2H_5)。在某些实施方案中, R^{15} 是未取代的碳环基(例如,未取代的环丙基)。在某些实施方案中, R^{15} 是未取代的芳基(例如,未取代的苯基)。在某些实施方案中, R^{15} 是被一个或多个卤素取代的芳基(例如,苯基)、未取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基或者-O-(未取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为H、卤素、未取代的 C_{1-3} 烷基或者-O-(未取代的 C_{1-3} 烷基)。在某些实施方案中, R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自是H。

[0217] 在某些实施方案中, R^{16} 是H。在某些实施方案中, R^{16} 是未取代的 C_{1-6} 烷基,例如- C_2H_5 。在某些实施方案中, R^{16} 是未取代的 C_{1-3} 烷基,例如- CH_3 。在某些实施方案中, R^{16} 是取代的 C_{1-6} 烷基(例如,被一个或多个卤素(例如F)取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^{16} 是- CF_3 。

[0218] 在某些实施方案中, R^{18} 是H。在某些实施方案中, R^{18} 是未取代的 C_{1-6} 烷基,例如- C_2H_5 。在某些实施方案中, R^{18} 是未取代的 C_{1-3} 烷基,例如- CH_3 。在某些实施方案中, R^{18} 是取代的 C_{1-6} 烷基(例如,被一个或多个卤素(例如F)取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^{18} 是- CF_3 。

[0219] 在某些实施方案中, R^{17} 的每个实例均是H。在某些实施方案中, R^{17} 是: R^{17} 的一个实例是H,并且另一个实例是未取代的 C_{1-6} 烷基,例如- C_2H_5 。在某些实施方案中, R^{17} 的一个实例是H,并且 R^{17} 的另一个实例是未取代的 C_{1-3} 烷基,例如- CH_3 。在某些实施方案中, R^{17} 的一个实例是H,并且 R^{17} 的另一个实例是取代的 C_{1-6} 烷基(例如,被一个或多个卤素(例如F)取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^{17} 的一个实例是H,并且 R^{17} 的另一个实例为- CF_3 。在某些实施方案中, R^{17} 的每个实例独立地为未取代的 C_{1-3} 烷基,例如- CH_3 。在某些实施方案中,两个 R^{17} 所连接的碳原子具有R构型。在某些实施方案中,两个 R^{17} 所连接的碳原子具有S构型。在某些实施方案中, R^{16} 和 R^{17} 的一个实例以及介于它们之间的原子连接以形成取代的或未取代的碳环基,例如未取代的环丙基。

[0220] 在某些实施方案中, L^2 是-C(=O)-、-S(=O)₂-或-S(=O)-。在某些实施方案中, L^2 是-C(=O)-。在某些实施方案中, L^2 是单键。

[0221] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 C_{1-30} 亚烷基。在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 C_{30-100} 亚烷基。在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚烷基。在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚烷基。

[0222] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 C_{1-30} 亚杂烷基。在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 C_{30-100} 亚杂烷基。在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚杂烷基。在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚杂烷基。

[0223] 在某些实施方案中,任选地其中,当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个、两个、三个、四个或五个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代

的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0224] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 C_{1-30} 亚烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{1-30} 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0225] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 C_{30-100} 亚烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{30-100} 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0226] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, $C_{100-300}$ 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0227] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, $C_{300-1000}$ 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0228] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 C_{1-30} 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{1-30} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0229] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 C_{30-100} 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{30-100} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0230] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, $C_{100-300}$ 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0231] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, $C_{300-1000}$ 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0232] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基或 C_{1-1000} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

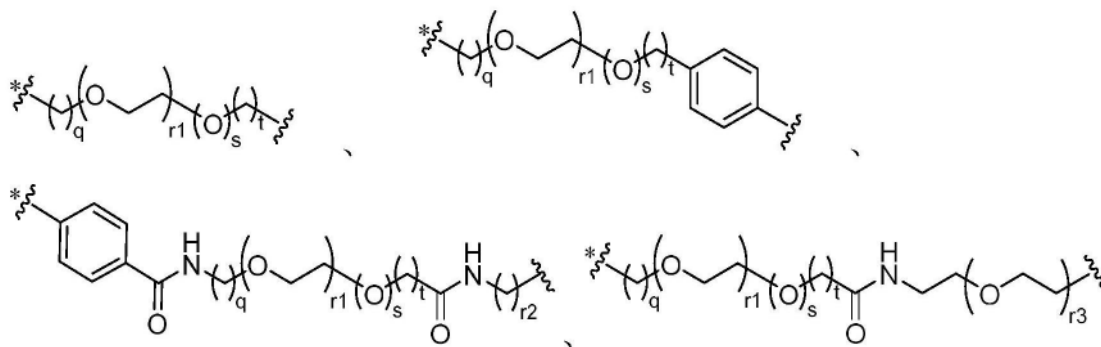
[0233] 在某些实施方案中, L^3 是取代的或未取代的 C_{3-400} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{2-400} 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{3-400} 亚烷基或 C_{2-400} 亚杂烷基的一个、两个或

三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的单环3元至10元亚碳环基、取代的或未取代的单环3元至10元亚杂环基、取代的或未取代的苯基、或者取代的或未取代的单环5元至6元亚杂芳基所替代。

[0234] 在某些实施方案中,包含在 L^3 中的任选取代基独立地为卤素(例如,F)、未取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素(例如,F)取代的 C_{1-6} 烷基、-O-(未取代的 C_{1-6} 烷基)、-O-(被一个或多个卤素(例如,F)取代的 C_{1-6} 烷基)、或者氧代。

[0235] 在某些实施方案中,包含在 L^3 中的亚碳环基或亚杂环基是单环并且是3元至10元;在某些实施方案中,包含在 L^3 中的亚芳基是亚苯基;在某些实施方案中,包含在 L^3 中的亚杂芳基是单环并且是5元至6元。

[0236] 在某些实施方案中, L^3 是未取代的 C_{1-10} 亚烷基、未取代的对亚苯基、



[0237] 其中:

[0238] q的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;

[0239] r1的每个实例独立地为2至40(包括端值)的整数;

[0240] s的每个实例独立地为0或1;

[0241] t的每个实例独立地为0至10(包括端值)的整数;

[0242] r2的每个实例独立地为0到10(包括端值)的整数;

[0243] r3的每个实例独立地为0到40(包括端值)的整数;

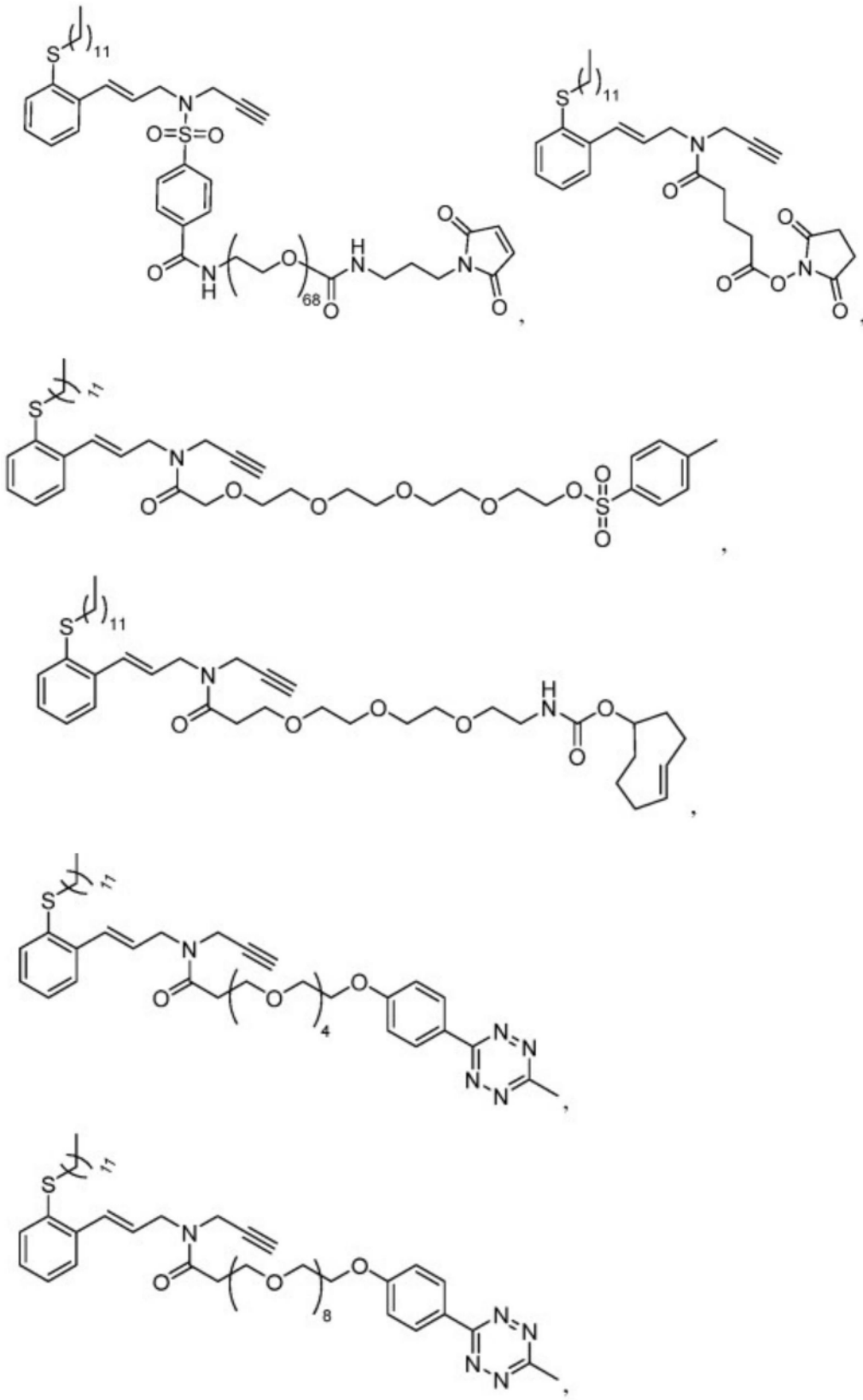
[0244] r4的每个实例独立地为0或1;

[0245] r5的每个实例独立地为0至10(包括端值)的整数;并且

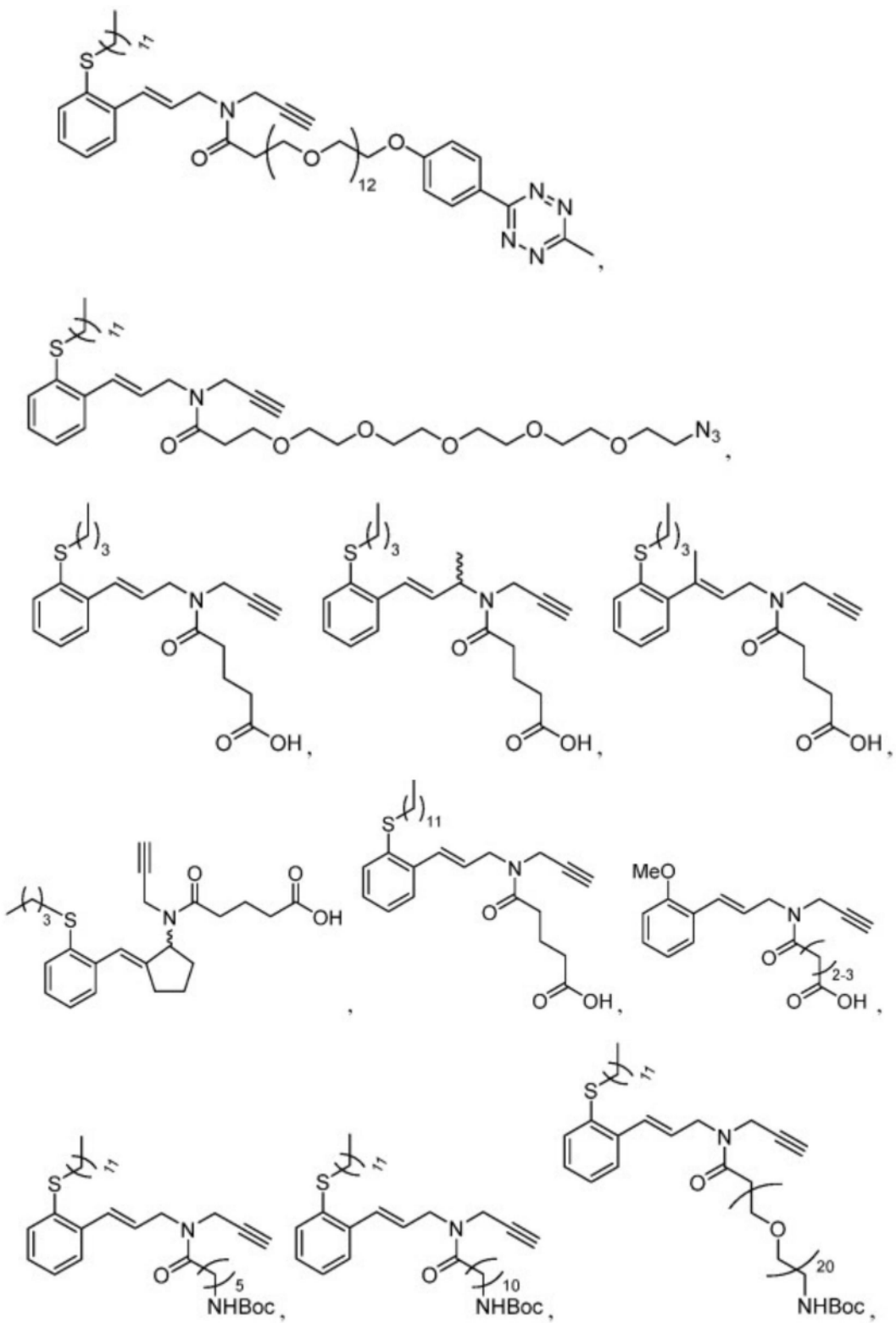
[0246] 标有“*”的连接点与 L^2 连接。

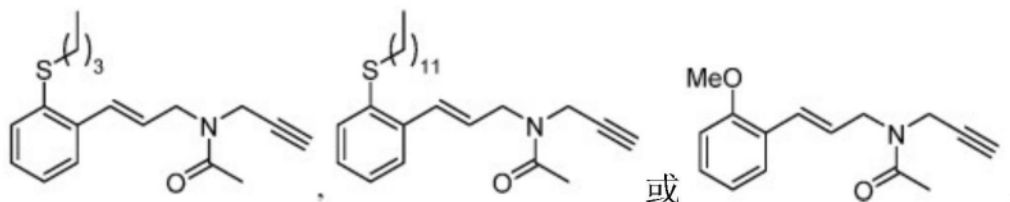
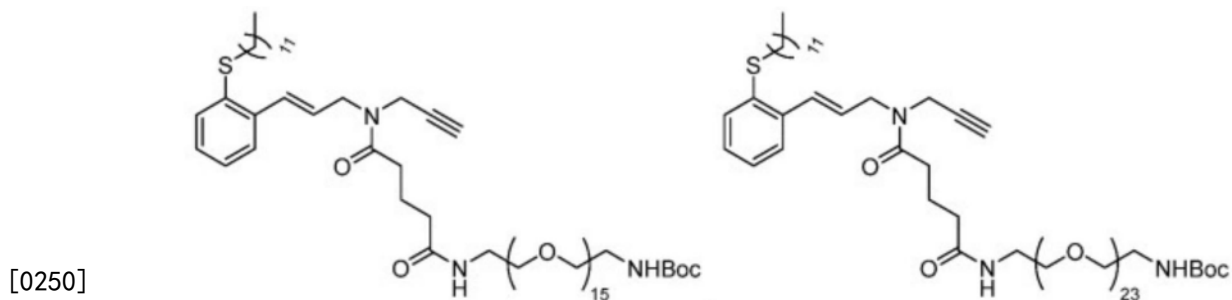
[0247] 在某些实施方案中,式(II)是:

[0248]

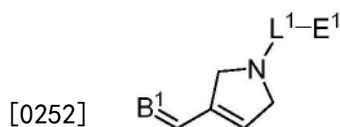


[0249]





[0251] 在另一个方面,本公开提供了式(III)的端基官能化聚合物:



(III),

[0253] 或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐,其中:

[0254] B^1 是聚合物,其中该聚合物包含一种或多种药剂;

[0255] L^1 是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂烯基、或者取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂炔基;

[0256] 任选地其中,当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;

[0257] E^1 是亲硫试剂、第一点击化学手柄、亲核试剂、亲电试剂或离去基团、H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)OR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=NR^a)R^a$ 、 $-OC(=NR^a)OR^a$ 、 $-OC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2OR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(=O)R^a$ 、 $-OS(=O)OR^a$ 、 $-OS(=O)N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OS(=O)_2R^a$ 、 $-OS(=O)_2OR^a$ 、 $-OS(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)_2$ 或 $-P(=O)(R^a)_2$;并且

[0258] R^a 的每个实例独立地为H、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代

的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团或当连接至硫原子时的硫保护基团,或者与氮原子连接的R^a的两个实例与氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基。

[0259] 在某些实施方案中,B¹是刷状聚合物或星状聚合物。在某些实施方案中,B¹是刷状聚合物。在某些实施方案中,B¹是缩合聚合物。在某些实施方案中,B¹是聚酰胺、聚酯、聚缩醛、聚碳酸酯、聚氨酯、聚环氧化物或聚硅氧烷。在某些实施方案中,B¹是加成聚合物。在某些实施方案中,B¹是聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚四氟乙烯、聚偏二氯乙烯(polyvinylidene dichloride)、聚丙烯腈、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸甲酯、聚异戊二烯、聚丁二烯或聚氯丁二烯。在某些实施方案中,通过凝胶渗透色谱法测定的B¹的数均分子量为在1,000至3,000之间、在3,000至10,000之间、在10,000至30,000之间、在30,000至100,000之间、在100,000至300,000之间或在300,000至1,000,000之间(包括端值)。在某些实施方案中,通过凝胶渗透色谱法测定的B¹的数均聚合度为在2至4之间、在4至6之间或在7至9之间(包括端值)。在某些实施方案中,通过凝胶渗透色谱法测定的B¹的数均聚合度为在10至20之间、在20至40之间、在40至60之间、在60至80之间、在80至100之间、在100至300之间或在300至1,000之间(包括端值)。在某些实施方案中,B¹的分散度为在1.0至1.2之间、在1.2至1.5之间、在1.5至2.0之间、在2.0至2.5之间或在2.5至3.0之间(包括端值)。在某些实施方案中,B¹的交联度为在0%至1%之间(包括端值)。在某些实施方案中,B¹的交联度为在1%至10%之间、在10%至20%之间、在20%至30%之间、在30%至40%之间、在40%至50%之间或在50%至60%之间(包括端值)。

[0260] 在某些实施方案中,B¹是由包括在复分解催化剂的存在下使一种或多种类型的单体进行聚合的方法制备的。在某些实施方案中,B¹是由包括通过开环复分解聚合使一种或多种类型的单体进行聚合的方法制备的。在某些实施方案中,B¹是由包括通过自由基聚合、阳离子聚合或阴离子聚合使一种或多种类型的单体进行聚合的方法制备的。在某些实施方案中,B¹是由包括在复分解催化剂的存在下使式(A)的一种或多种类型的单体,或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶进行聚合的方法制备的。在某些实施方案中,至少一种类型的单体是大分子单体。

[0261] 在某些实施方案中,端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐通过包括以下步骤的方法制备:

[0262] (a) 在复分解催化剂的存在下,使一种或多种类型的单体进行复分解聚合以形成式(B)的活聚合物(living polymer):



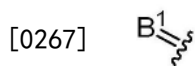
[0263]

(B)

[0264] 其中,单体的每个实例包含一个或多个非芳族烯基和/或一个或多个炔基;并且

[0265] (b) 使所述活聚合物与烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶进行反应。

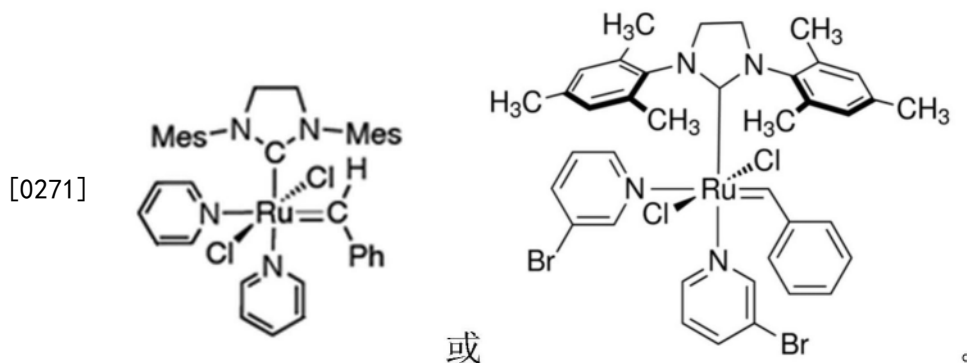
[0266] 在另一个方面,本公开提供了制备式(III)的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐的方法,该方法包括使式(B)的活聚合物与烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶进行反应:



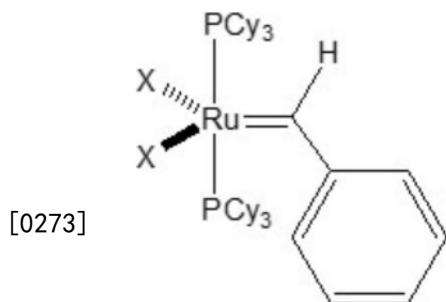
[0268] (II)。

[0269] 在某些实施方案中,该方法进一步包括在复分解催化剂的存在下使一种或多种类型的单体进行复分解聚合以形成活聚合物,其中单体每个实例包含一个或多个非芳族烯基和/或一个或多个炔基。

[0270] 在某些实施方案中,复分解聚合的步骤包括开环复分解聚合(ROMP)(参见例如Liu等人,J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 16337; Liu, J.; Gao, A. X.; Johnson, J. A. J Vis Exp 2013, e50874)。在某些实施方案中,复分解催化剂是ROMP催化剂。在本文所描述的合成方法中有用的ROMP催化剂包括下文所描绘的催化剂,以及在Grubbs等人, Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452; U.S. Pat. No. 5,811,515; Schrock等人, Organometallics (1982) 1 1645; Gallivan等人, Tetrahedron Letters (2005) 46: 2577-2580; Furstner等人, J. Am. Chem. Soc. (1999) 121: 9453; 和 Chem. Eur. J. (2001) 7: 5299中所描述的催化剂; 这些文献的每一个的全部内容通过引用并入本文。在某些实施方案中,复分解催化剂是过渡金属复分解催化剂。在某些实施方案中,复分解催化剂是钨(W)、钼(Mo)或钌(Ru)催化剂。在某些实施方案中,复分解催化剂是Grubbs催化剂。在某些实施方案中,复分解催化剂具有以下式:

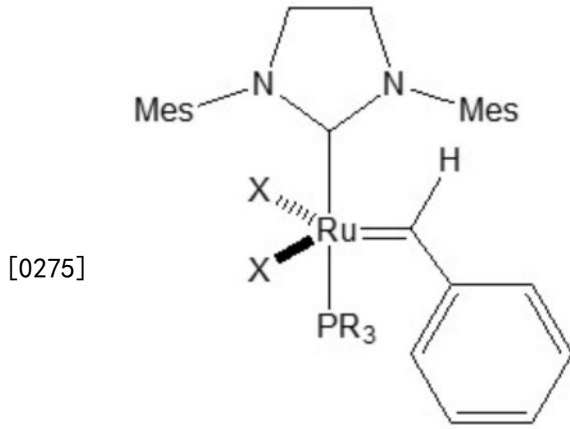


[0272] 在某些实施方案中,Grubbs催化剂是:



X = Cl; Br; I
Cy = 环己基

[0274] 苯亚甲基双-(三环己基膦)-二氯钌(X=Cl) 苯亚甲基双-(三环己基膦)-二溴钌(X=Br) 苯亚甲基双-(三环己基膦)-二碘钌(X=I)



X = Cl; Br; I

R = 环己基 (Cy); 苯基 (Ph); 苄基 (Bn)

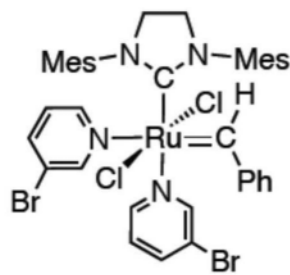
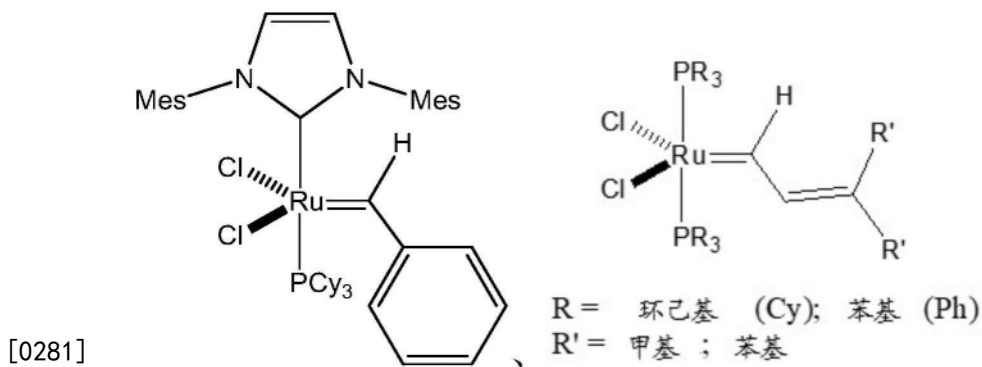
[0276] 1,3- (双 (2,4,6-三甲苯基) -2-亚咪唑烷基) 二氯- (苯基亚甲基) (三环己基膦) 钌 (X=Cl;R=环己基)

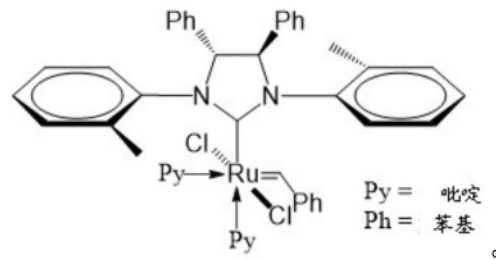
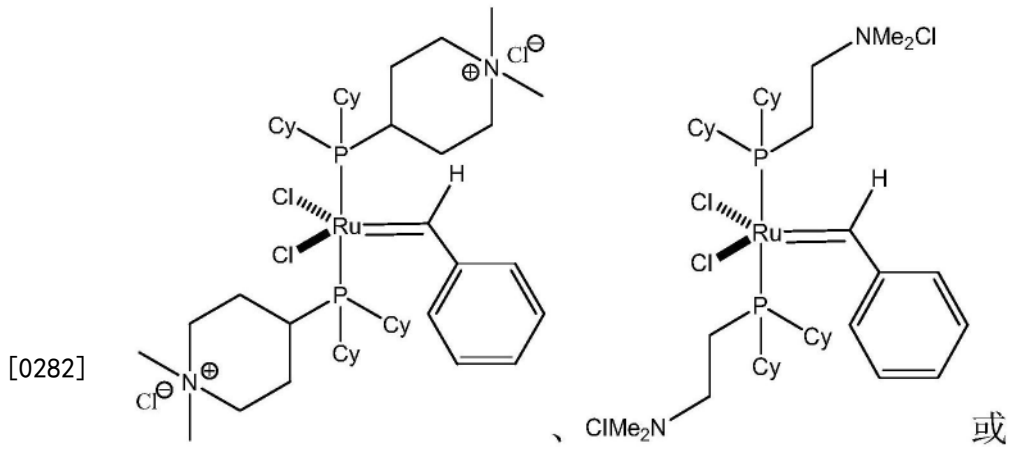
[0277] 1,3- (双 (2,4,6-三甲苯基) -2-亚咪唑烷基) 二溴- (苯基亚甲基) - (三环己基膦) 钌 (X=Br;R=环己基)

[0278] 1,3- (双 (2,4,6-三甲苯基) -2-亚咪唑烷基) 二碘- (苯基亚甲基) - (三环己基膦) 钌 (X=I;R=环己基);

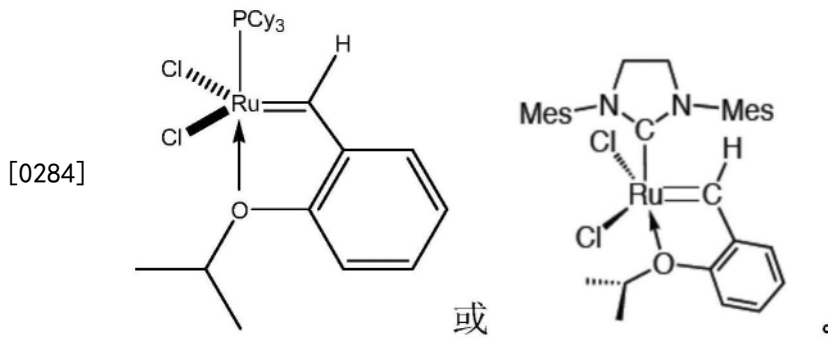
[0279] 1,3- (双 (2,4,6-三甲苯基) -2-亚咪唑烷基) 二氯- (苯基亚甲基) (三苯基膦) 钌 (X=Cl;R=苯基);

[0280] 1,3- (双 (2,4,6-三甲苯基) -2-亚咪唑烷基) 二氯- (苯基亚甲基) (三苄基膦) 钌 (X=Cl;R=苄基)

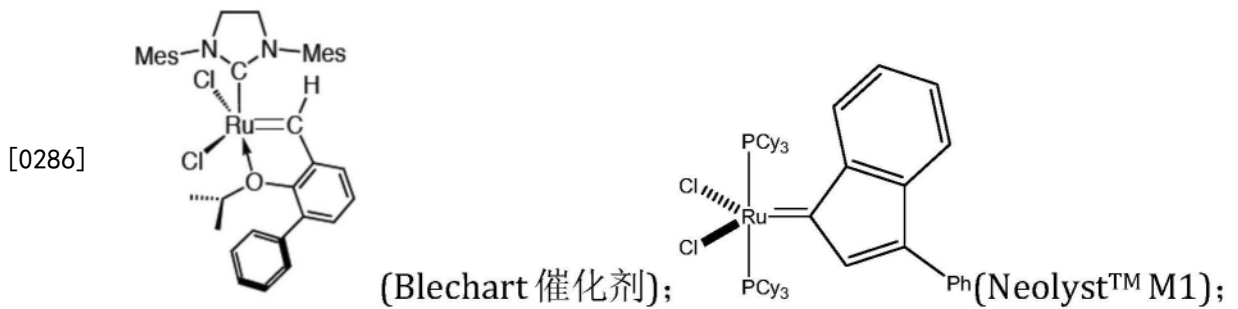




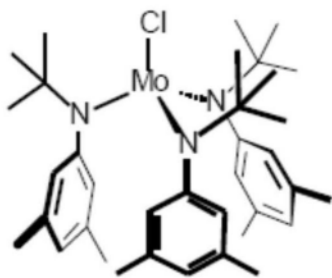
[0283] 在某些实施方案中,复分解催化剂是Grubbs-Hoveyda催化剂。在某些实施方案中,Grubbs-Hoveyda催化剂具有以下式:



[0285] 在某些实施方案中,复分解催化剂具有以下式:



[0287]

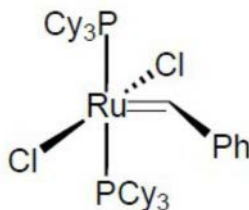
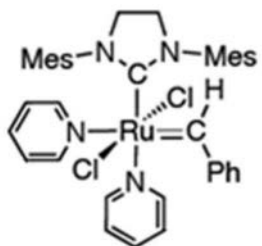


或

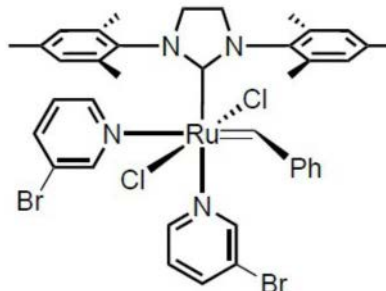
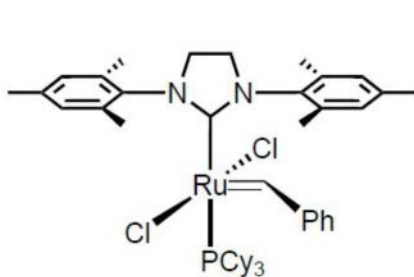
(Furstner 催化剂)。

[0288]

在某些实施方案中,复分解催化剂具有以下式:



[0289]



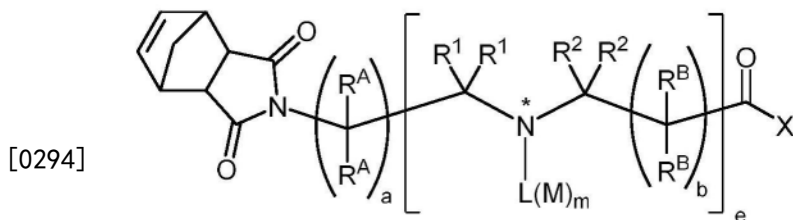
或

[0290] 在某些实施方案中,复分解催化剂与单体的摩尔比为在1:10至1:30之间、在1:30至1:100之间、在1:100至1:300之间、在1:300至1:1,000之间(包括端值)。在某些实施方案中,复分解催化剂与单体的摩尔比为在1:20至1:200之间(包括端值)。

[0291] 复分解聚合步骤可在一种或多种非质子溶剂中进行。术语“非质子溶剂”是指具有高于环境温度的沸点范围的非亲核溶剂,优选在大气压在沸点范围为约25℃至约190℃。在某些实施方案中,在大气压非质子溶剂具有约80℃至约160℃的沸点。在某些实施方案中,在大气压非质子溶剂具有约80℃至约150℃的沸点。此类溶剂的实例为二氯甲烷、乙腈、甲苯、DMF、二甘醇二甲醚、THF和DMSO。

[0292] 步骤(b)可以根据在Fu等人,J. Am. Chem. Soc., 2018, 140, 12181-12188;和/或Zhang等人,Macromolecules, 2018, 51, 6497-6503中描述的方法进行,这些文献的每一篇均通过引用整体并入本文。

[0293] 在某些实施方案中,单体的至少一个实例具有式(A):



[0295] 或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,其中:

[0296] R^A 的每个实例独立地为H、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0297] a 的每个实例独立地为0至20(包括端值)的整数;

[0298] R^1 的每个实例独立地为H、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基,或者与同一碳原子连接的两个 R^1 一起形成氧代基;

[0299] R^2 的每个实例独立地为H、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基,或者与同一碳原子连接的两个 R^2 一起形成氧代基;

[0300] L 的每个实例是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂烯基、或者取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂炔基;

[0301] 任选地其中,当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;

[0302] M 的每个实例独立地为药剂;

[0303] m 的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;

[0304] R^B 的每个实例独立地为H、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0305] b 的每个实例独立地为0至20(包括端值)的整数;

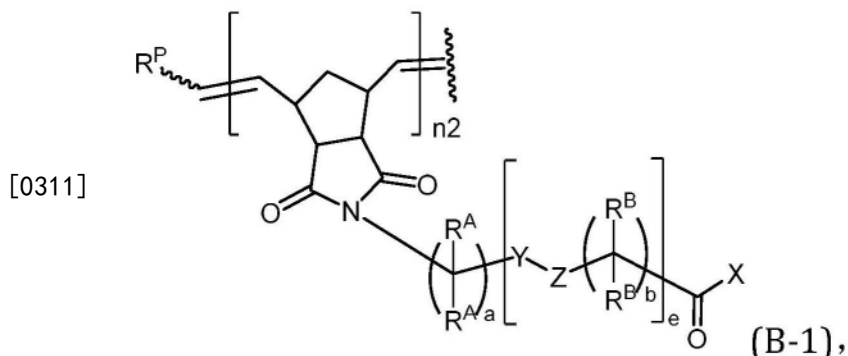
[0306] e 的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;

[0307] X 的每个实例都是 $-OR^C$ 或 $-N(R^D)_2$;

[0308] R^C 的每个实例独立地为H,取代的或未取代的 C_{1-1000} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂炔基、氧保护基团或离去基团;并且

[0309] R^D 的每个实例独立地为H、取代的或未取代的 C_{1-1000} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂炔基、或者氮保护基团,或者与同一氮原子连接的两个 R^D 与氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基。

[0310] 在某些实施方案中, B^1 是式(B-1):

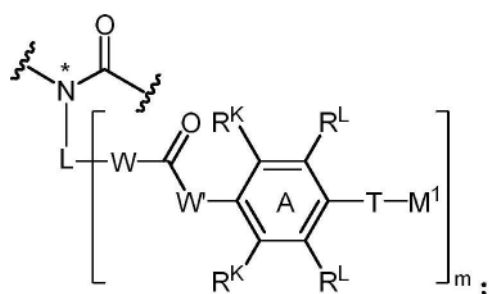
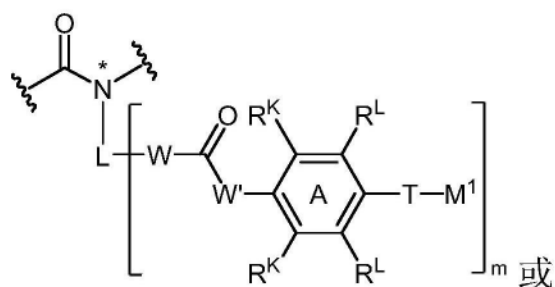


[0312] 或其盐,其中:

[0313] R^A 的每个实例独立地为氢、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0314] a 是1至20(包括端值)的整数;

[0315] - Y - Z - 的每个实例独立地为



[0316] M^1 的每个实例独立地为氢或药剂;

[0317] m 的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;

[0318] L 的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基或者 C_{2-200} 亚杂炔基,其中:

[0319] 任选地,在取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个碳独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;并且

[0320] 任选地,在取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个杂原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;

[0321] 条件是当 M^1 的每个实例为氢时,- $L(M^1)_m$ 的至少一个实例包含点击化学手柄;

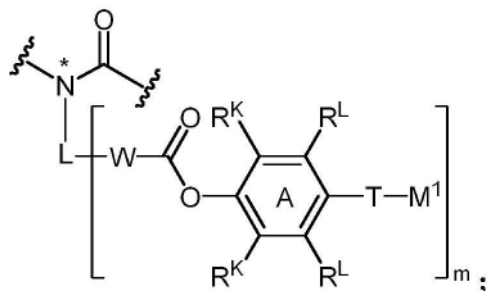
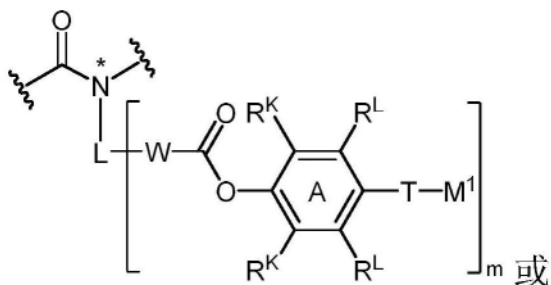
- [0322] W的每个实例独立地为单键、-O-、-S-或-NR^E-;
- [0323] R^E的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、或者氮保护基团;
- [0324] W的每个实例独立地为-O-、-S-或-NR_J-;
- [0325] R^J的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、或者氮保护基团;
- [0326] R^K和R^L的每个实例独立地为氢、卤素、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的3元至7元单环碳环基、取代的或未取代的3元至7元单环杂环基、取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的5元或6元单环杂芳基、-OR^a、-N(R^a)₂、-SR^a、-CN、-SCN、-C(=NR^a)R^a、-C(=NR^a)OR^a、-C(=NR^a)N(R^a)₂、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)N(R^a)₂、-NO₂、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aC(=O)OR^a、-NR^aC(=O)N(R^a)₂、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^a或-OC(=O)N(R^a)₂;
- [0327] R^a的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的3元至7元单环碳环基、取代的或未取代的3元至7元单环杂环基、取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的5元或6元单环杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、或者当连接至氮原子时的氮保护基团;或者与同一氮原子连接的R^a的两个实例连接以形成取代的或未取代的3元至7元单环杂环基或者取代的或未取代的5元或6元单环杂芳基;
- [0328] T的每个实例独立地为单键、取代的或未取代的C₁₋₂₀亚烷基、取代的或未取代的C₂₋₂₀亚烯基、取代的或未取代的C₂₋₂₀亚炔基、取代的或未取代的C₂₋₂₀亚杂烷基、取代的或未取代的C₂₋₂₀亚杂烯基或者C₂₋₂₀亚杂炔基,其中:
- [0329] 任选地,在取代的或未取代的C₁₋₂₀亚烷基、取代的或未取代的C₂₋₂₀亚烯基、取代的或未取代的C₂₋₂₀亚炔基、取代的或未取代的C₂₋₂₀亚杂烷基、取代的或未取代的C₂₋₂₀亚杂烯基和C₂₋₂₀亚杂炔基的每个实例中的一个或多个碳独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;并且
- [0330] 任选地,在取代的或未取代的C₂₋₂₀亚杂烷基、取代的或未取代的C₂₋₂₀亚杂烯基和取代的或未取代的C₂₋₂₀亚杂炔基的每个实例中的一个或多个杂原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;
- [0331] R^B的每个实例独立地为氢、卤素、或者取代的或未取代的C₁₋₆烷基;
- [0332] b的每个实例独立地为1至20(包括端值)的整数;
- [0333] e是1至10(包括端值)的整数;并且
- [0334] n₂是5至300(包括端值)的整数;
- [0335] X是OR^C或N(R^D)₂,其中:
- [0336] R^C是氢、取代的或未取代的C₁₋₁₀₀₀烷基、取代的或未取代的C₂₋₁₀₀₀烯基、取代的或未取代的C₂₋₁₀₀₀炔基、取代的或未取代的C₁₋₁₀₀₀杂烷基、取代的或未取代的C₂₋₁₀₀₀杂烯基、取代的或未取代的C₂₋₁₀₀₀杂炔基、氧保护基团、或者离去基团;
- [0337] R^D的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的C₁₋₁₀₀₀烷基、取代的或未取代的C₂₋₁₀₀₀烯基、取代的或未取代的C₂₋₁₀₀₀炔基、取代的或未取代的C₁₋₁₀₀₀杂烷基、取代的或未取代的C₂₋₁₀₀₀杂烯基、取代的或未取代的C₂₋₁₀₀₀杂炔基、或者氮保护基团;并且

[0338] R^p 是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、或者取代的或未取代的苯基。

[0339] 在某些实施方案中, R^a 的每个实例独立地为氢、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0340] a 是1至20(包括端值)的整数;

[0341] - Y - Z - 的每个实例独立地为



[0342] M^1 的每个实例独立地为氢或药剂;

[0343] m 的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;

[0344] L 的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基或者 C_{2-200} 亚杂炔基,其中:

[0345] 任选地,在取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个碳独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;并且

[0346] 任选地,在取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个杂原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;

[0347] 条件是当 M^1 的每个实例为氢时, $-L(M^1)_m$ 的至少一个实例包含点击化学手柄;

[0348] W 的每个实例独立地为单键或 $-O-$;

[0349] R^k 和 R^l 的每个实例独立地为氢、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的3元至7元单环碳环基、取代的或未取代的3元至7元单环杂环基、取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的5元或6元单环杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^a)_2$;

[0350] R^a 的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的3元至7元单环碳环基、取代的或未取代的3元至7元单环杂环基、取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的5元或6元单环杂芳基、当连接至氧原子时的氧保护基团、当连接至硫原子时的硫保护基团、或者当连接至氮原子时的氮保护基团；或者与同一氮原子连接的 R^a 的两个实例连接以形成取代的或未取代的3元至7元单环杂环基或者取代的或未取代的5元或6元单环杂芳基；

[0351] T 的每个实例独立地为单键、取代的或未取代的 C_{1-20} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-20} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-20} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-20} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-20} 亚杂烯基或者 C_{2-20} 亚杂炔基，其中：

[0352] 任选地，在取代的或未取代的 C_{1-20} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-20} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-20} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-20} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-20} 亚杂烯基和 C_{2-20} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个碳独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代；并且

[0353] 任选地，在取代的或未取代的 C_{2-20} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-20} 亚杂烯基和取代的或未取代的 C_{2-20} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个杂原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代；

[0354] R^b 的每个实例独立地为氢、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0355] b 的每个实例独立地为1至20(包括端值)的整数；

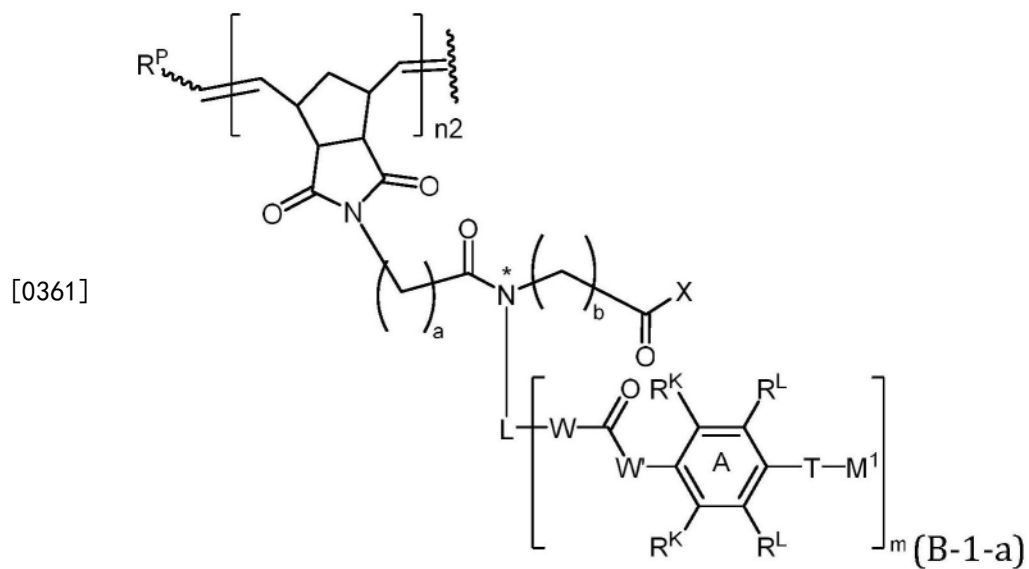
[0356] e 是1至10(包括端值)的整数；并且

[0357] X 是 OR^c 或 $N(R^d)_2$ ，其中：

[0358] R^c 是氢，取代的或未取代的 C_{1-1000} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 烯基，取代的或未取代的 C_{2-1000} 炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂炔基、氧保护基团、或者离去基团；并且

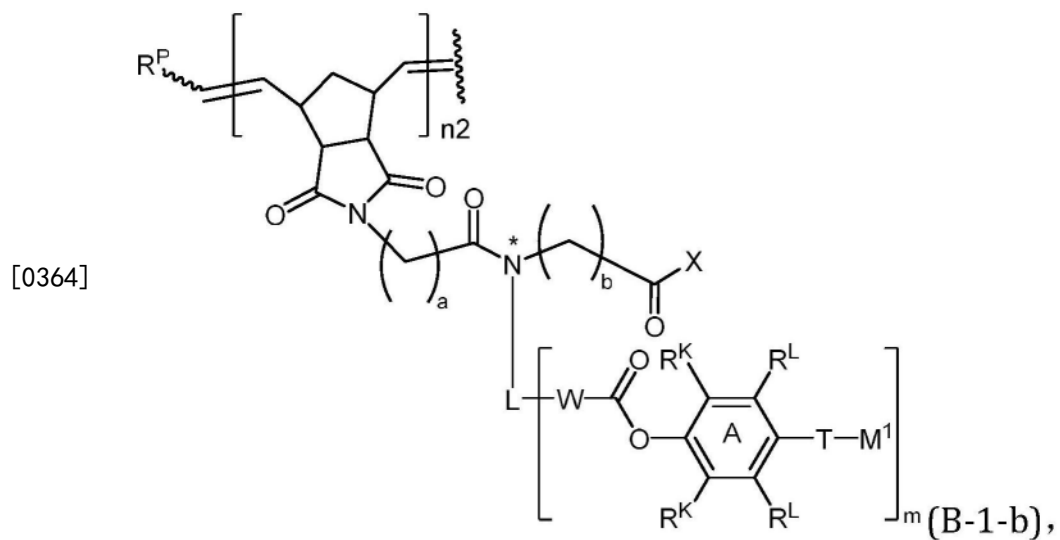
[0359] R^d 的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-1000} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂炔基、或者氮保护基团。

[0360] 在某些实施方案中， B^1 为式(B-1-a)：



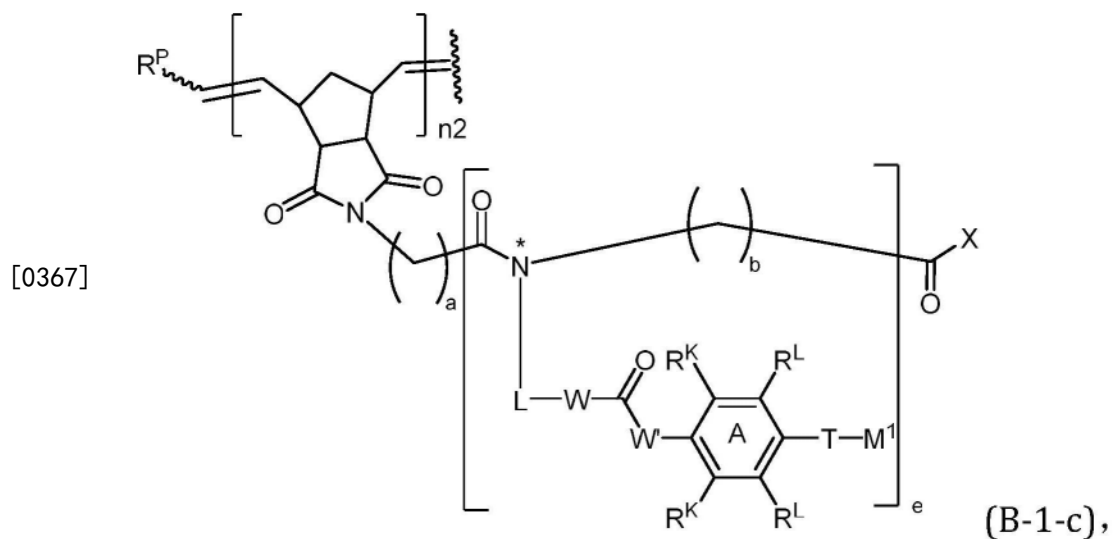
[0362] 或其盐。

[0363] 在某些实施方案中, B¹为式 (B-1-b) :



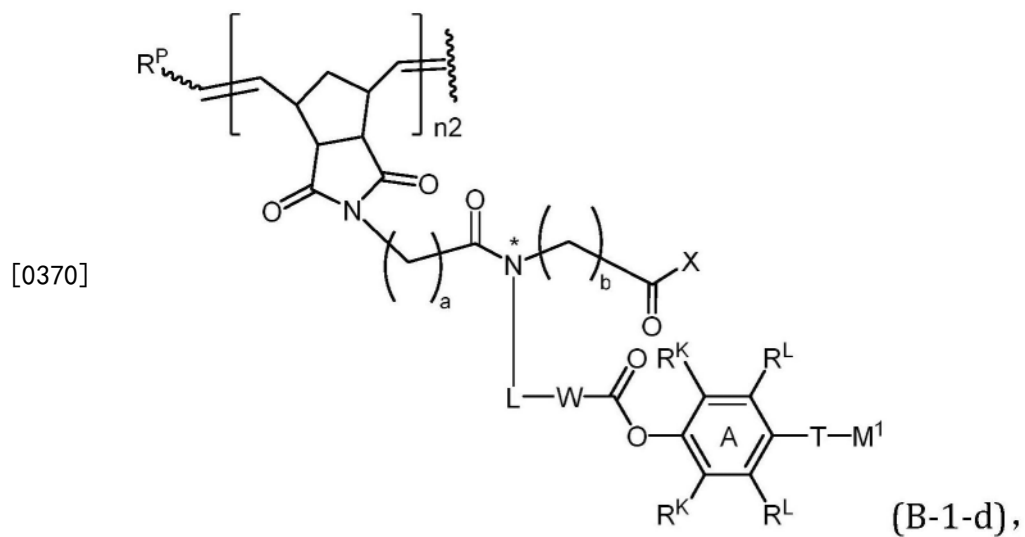
[0365] 或其盐。

[0366] 在某些实施方案中, B¹为式 (B-1-c) :



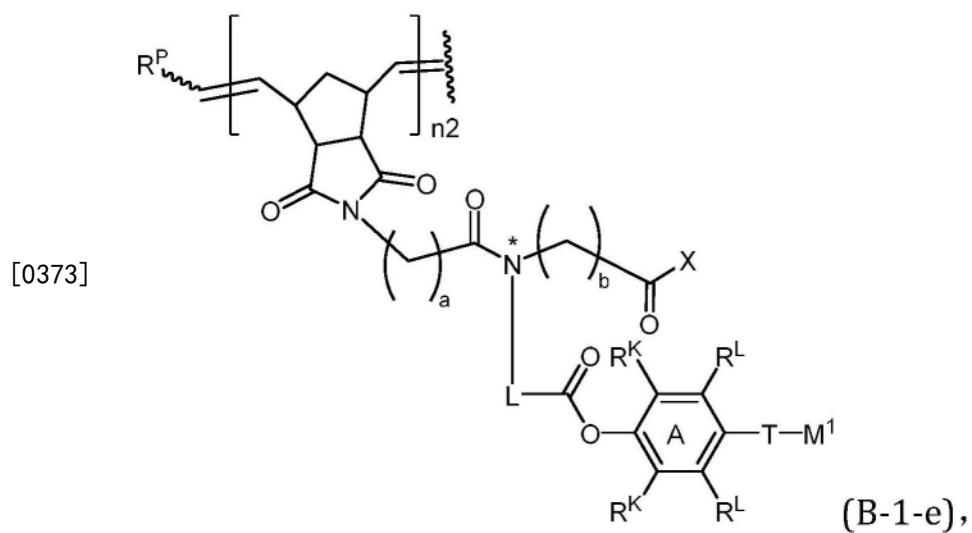
[0368] 或其盐。

[0369] 在某些实施方案中, B¹为式 (B-1-d) :



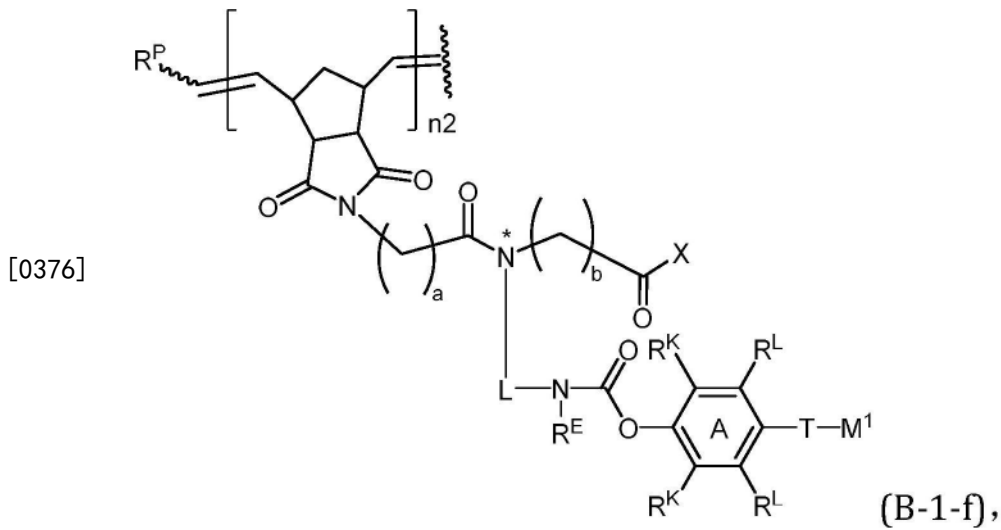
[0371] 或其盐。

[0372] 在某些实施方案中, B¹为式 (B-1-e) :



[0374] 或其盐。

[0375] 在某些实施方案中, B¹为式 (B-1-f) :



[0377] 或其盐。

[0378] 在某些实施方案中, R^A的每个实例均是氢。

[0379] 在某些实施方案中, a是2至20(包括端值)的整数。

[0380] 在某些实施方案中, L的至少一个实例是取代的或未取代的C₂₋₂₀₀亚炔基。在某些实施方案中, L的至少一个实例是取代的或未取代的C₂₋₂₀₀亚杂炔基。在某些实施方案中, L的至少一个实例是取代的或未取代的C₂₋₂₀₀亚杂烷基, 其中取代的或未取代的C₂₋₂₀₀亚杂烷基的一个或多个碳和/或一个或多个杂原子独立地被取代的或未取代的亚杂芳基所替代。在某些实施方案中, L的至少一个实例是取代的或未取代的C₃₋₃₀亚杂烷基, 其中取代的或未取代的C₃₋₃₀亚杂烷基的一个或两个碳和/或一个或两个杂原子独立地被取代的或未取代的亚苯基或者取代的或未取代的单环5元或6元亚杂芳基替代。在某些实施方案中, L的至少一个实例是取代的或未取代的C₂₋₂₀₀亚杂烷基, 其中取代的或未取代的C₂₋₂₀₀亚杂烷基的一个或多

个碳和/或一个或多个杂原子独立地被 替代, 其中标有“*”的氮原子比标有“***”的连接点更靠近标有“**”的连接点。

连接点更靠近标有“**”的连接点。

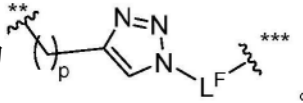
[0381] 在某些实施方案中, 取代的或未取代的C₂₋₂₀₀亚杂烷基的一个碳或者一个杂原子被

替代, 其中标有“*”的氮原子比标有“***”的连接点更靠近标有“**”的连接点。

[0382] 在某些实施方案中, L的至少一个实例包括 ,

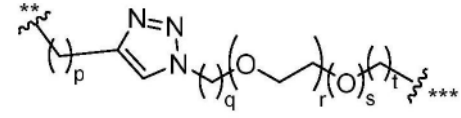
[0383] 其中:

- [0384] p的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;
 [0385] L^F的每个实例独立地为取代的或未取代的C₂₋₁₈₀亚杂烷基;并且
 [0386] 标有“*”的氮原子比标有“***”的连接点更靠近标有“**”的连接点。

[0387] 在某些实施方案中,L的至少一个实例为 

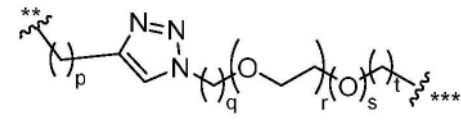
[0388] 在某些实施方案中,L^F的至少一个实例包含-S-S-。在某些实施方案中,L^F的至少一个实例包含肽,该肽包含在1个至20个之间(包括端值)的氨基酸残基。

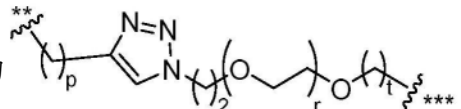
[0389] 在某些实施方案中,L的至少一个实例包括

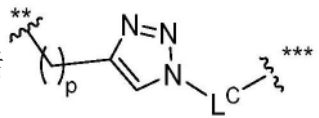
[0390] 

[0391] 其中:

- [0392] p的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;
 [0393] q的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;
 [0394] r的每个实例独立地为0至10(包括端值)的整数;
 [0395] s的每个实例独立地为0或1;
 [0396] t的每个实例独立地为0至10(包括端值)的整数;并且
 [0397] 标有“*”的氮原子比标有“***”的连接点更靠近标有“**”的连接点。
 [0398] 在某些实施方案中,L的至少一个实例为

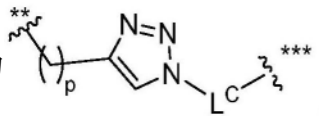
[0399] 

[0400] 在某些实施方案中,L的至少一个实例为  , 其中r是1、2或3;并且t是1或2。

[0401] 在某些实施方案中,L的至少一个实例包括 

[0402] 其中:

- [0403] p的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;
 [0404] L^C的每个实例独立地为取代的或未取代的C₁₋₁₈₀亚烷基;并且
 [0405] 标有“*”的氮原子比标有“***”的连接点更靠近标有“**”的连接点。

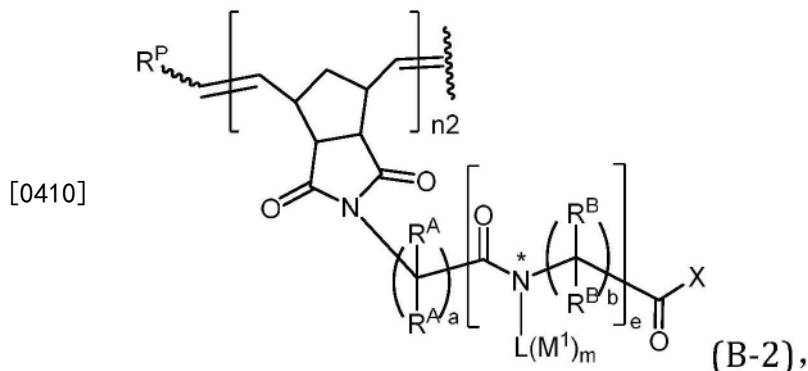
[0406] 在某些实施方案中,L的至少一个实例为 

[0407] 在某些实施方案中,R^P是氢。在某些实施方案中,R^P是取代的或未取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^P是取代的或未取代的苯基。在某些实施方案中,R^P是未取代的苯基。

[0408] 在某些实施方案中,n₂是5至100(包括端值)的整数。在某些实施方案中,n₂是5至

60 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 5 至 40 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 5 至 20 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 5 至 10 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 10 至 60 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 10 至 40 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 10 至 20 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 20 至 60 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 20 至 40 (包括端值) 的整数。

[0409] 在某些实施方案中, B^1 为式 (B-2) :



[0411] 或其盐, 其中:

[0412] R^A 的每个实例独立地为氢、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0413] a 是 1 至 20 (包括端值) 的整数;

[0414] M^1 的每个实例独立地为氢或药剂;

[0415] m 的每个实例独立地为 1 至 10 (包括端值) 的整数;

[0416] L 的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基、或者取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂炔基, 其中:

[0417] 任选地, 在取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个碳独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;

[0418] 任选地, 在取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个杂原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;

[0419] 条件是当 M^1 的每个实例为氢时, $-L(M^1)_m$ 的至少一个实例包含点击化学手柄;

[0420] R^B 的每个实例独立地为氢、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0421] b 的每个实例独立地为 1 至 20 (包括端值) 的整数;

[0422] e 是 1 至 10 (包括端值) 的整数;

[0423] n_2 是 5 至 300 (包括端值) 的整数; 并且

[0424] X 是 OR^C 或 $N(R^D)_2$, 其中:

[0425] R^C 是氢、取代的或未取代的 C_{1-1000} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂烯基、取代

的或未取代的 C_{2-1000} 杂炔基、氧保护基团、或者离去基团；

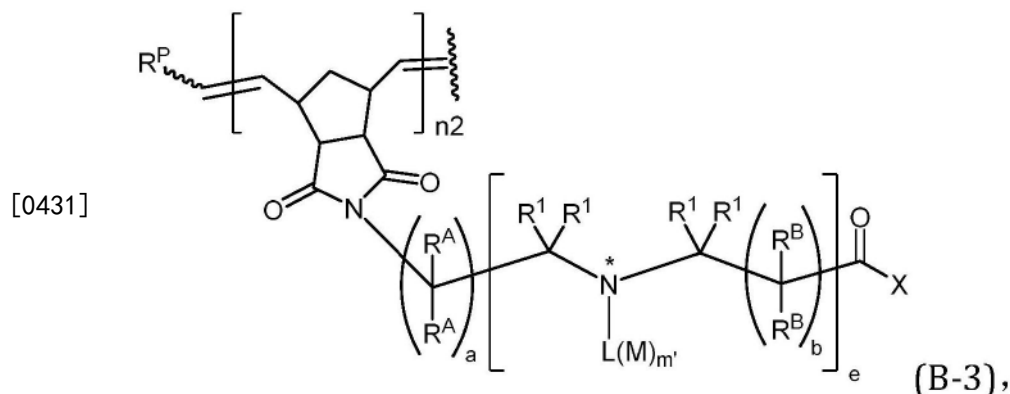
[0426] R^D 的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-1000} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂炔基、或者氮保护基团，或者两个 R^D 一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基部分；并且

[0427] R^P 是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、或者取代的或未取代的苯基。

[0428] 在某些实施方案中， R^P 是氢。在某些实施方案中， R^P 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^P 是取代的或未取代的苯基。在某些实施方案中， R^P 是未取代的苯基。

[0429] 在某些实施方案中， n_2 是5至100(包括端值)的整数。在某些实施方案中， n_2 是5至60(包括端值)的整数。在某些实施方案中， n_2 是5至40(包括端值)的整数。在某些实施方案中， n_2 是5至20(包括端值)的整数。在某些实施方案中， n_2 是5至10(包括端值)的整数。在某些实施方案中， n_2 是10至60(包括端值)的整数。在某些实施方案中， n_2 是10至40(包括端值)的整数。在某些实施方案中， n_2 是10至20(包括端值)的整数。在某些实施方案中， n_2 是20至60(包括端值)的整数。在某些实施方案中， n_2 是20至40(包括端值)的整数。

[0430] 在某些实施方案中， B^1 为式(B-3)：



[0432] 或其盐，其中：

[0433] R^A 的每个实例独立地为氢、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0434] a 是1至20(包括端值)的整数；

[0435] M 的每个实例独立地为药剂；

[0436] m' 的每个实例独立地为2至10(包括端值)的整数；

[0437] L 的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基、或者取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂炔基，其中：

[0438] 任选地，在取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个碳独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代；并且

[0439] 任选地，在取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个杂原子独立地被取代的或未

取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代；

[0440] R^b 的每个实例独立地为氢、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0441] b 的每个实例独立地为 1 至 20 (包括端值) 的整数；

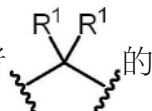
[0442] e 是 1 至 10 (包括端值) 的整数；

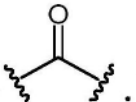
[0443] n_2 是 5 至 300 (包括端值) 的整数；并且

[0444] X 是 OR^c 或 $N(R^d)_2$, 其中:

[0445] R^c 是氢、取代的或未取代的 C_{1-1000} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂炔基、氧保护基团、或者离去基团；并且

[0446] R^d 的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-1000} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 杂炔基、或者氮保护基团, 或者两个 R^d 一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基部分；

[0447] R^1 的每个实例独立地为氢、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基, 或者  的

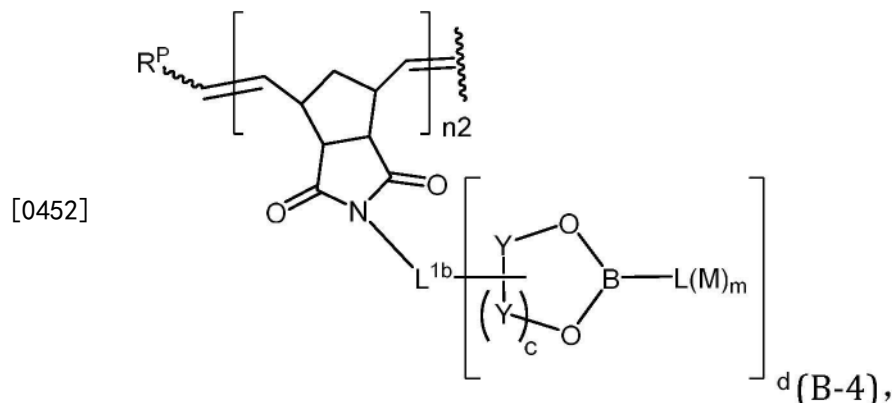
每个实例为 ; 并且

[0448] R^p 是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、或者取代的或未取代的苯基。

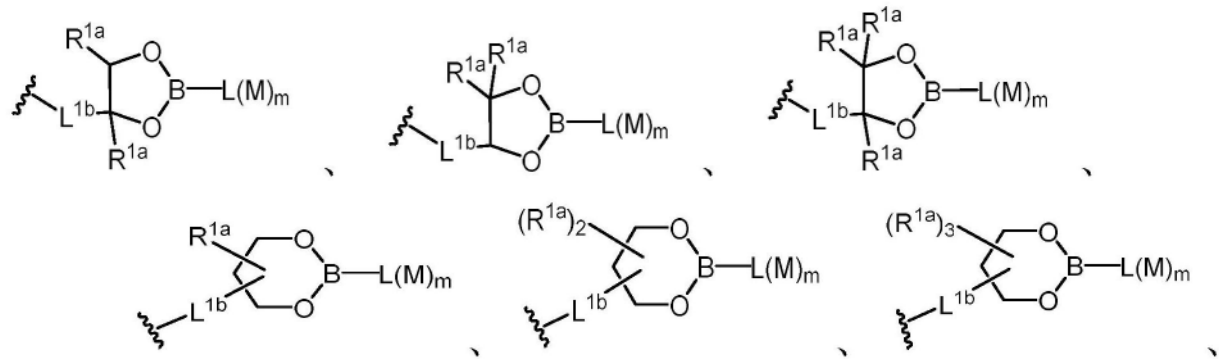
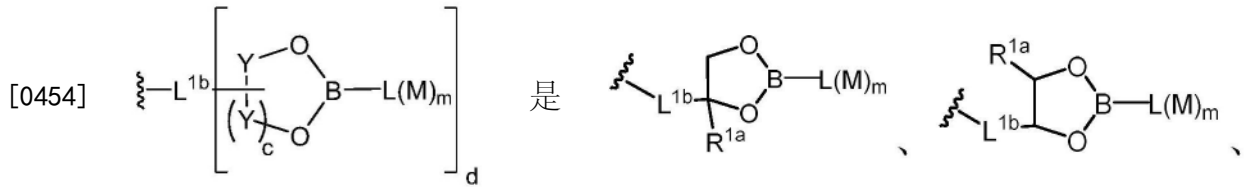
[0449] 在某些实施方案中, R^p 是氢。在某些实施方案中, R^p 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^p 是取代的或未取代的苯基。在某些实施方案中, R^p 是未取代的苯基。

[0450] 在某些实施方案中, n_2 是 5 至 100 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 5 至 60 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 5 至 40 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 5 至 20 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 5 至 10 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 10 至 60 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 10 至 40 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 10 至 20 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 20 至 60 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n_2 是 20 至 40 (包括端值) 的整数。

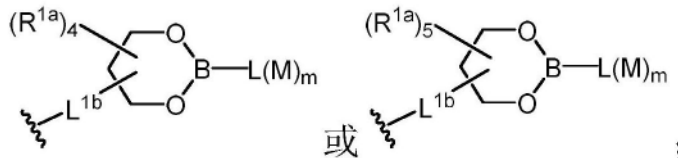
[0451] 在某些实施方案中, B^1 为式 (B-4) :



[0453] 或其盐,其中:



[0455]



[0456] L^{1b} 是取代的或未取代的连接基,其中 L^{1b} 的主链包含两个或更多个原子;

[0457] R^{1a} 的每个实例独立地为卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^a)_2$,或者将 R^{1a} 的两个实例连接以形成取代的或未取代的碳环基或者取代的或未取代的杂环基;

[0458] R^a 的每个实例独立地为氢、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、或者当连接至硫原子时的硫保护基团,或者氮原子上的 R^a 的两个实例与氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基;

[0459] R^p 是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、或者取代的或未取代的苯基;

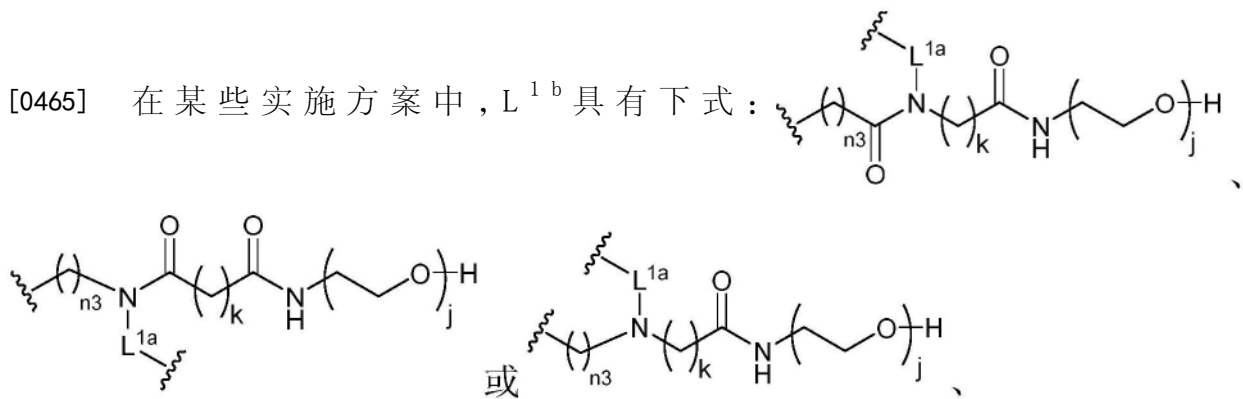
[0460] L 的每个实例独立地为键或者取代的或未取代的连接基;

[0461] M 的每个实例独立地为药剂;

[0462] m 的每个实例独立地为在1至10之间(包括端值)的整数;

[0463] n_2 是5至300(包括端值)的整数;并且

[0464] d 是在1至10之间(包括端值)的整数。



[0466] 其中:

[0467] n_3 是在0至12之间(包括端值)的整数;

[0468] k 是在1至12之间(包括端值)的整数;

[0469] j 是在10至200之间(包括端值)的整数;并且

[0470] L^{1a} 独立地为取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基或者 C_{2-200} 亚杂炔基,其中:

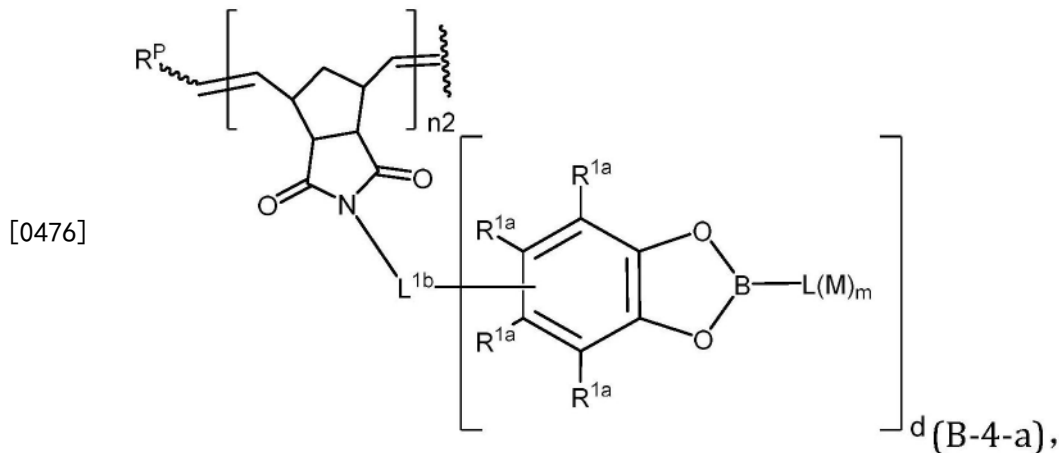
[0471] 任选地,在取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;

[0472] 任选地,在取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个主链杂原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

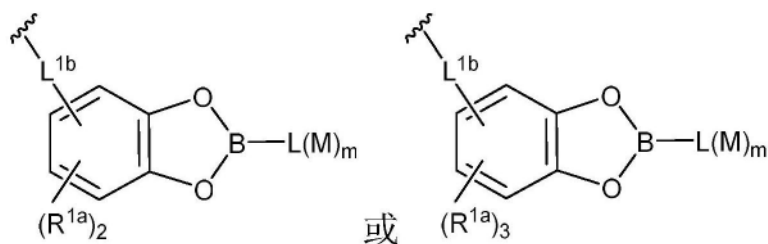
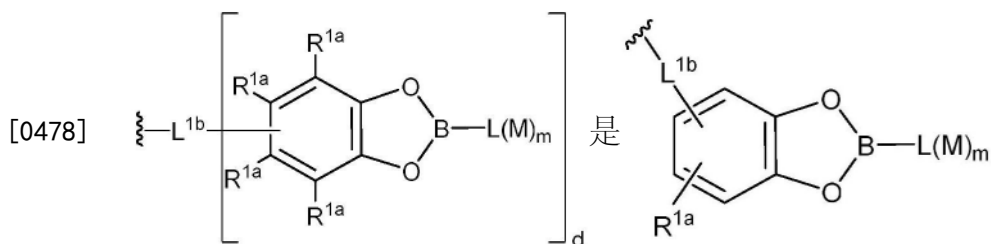
[0473] 在某些实施方案中, R^p 是氢。在某些实施方案中, R^p 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^p 是取代的或未取代的苯基。在某些实施方案中, R^p 是未取代的苯基。

[0474] 在某些实施方案中, n_2 是5至100(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是5至60(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是5至40(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是5至20(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是5至10(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是10至60(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是10至40(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是10至20(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是20至60(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是20至40(包括端值)的整数。

[0475] 在某些实施方案中, B^1 为式(B-4-a):



[0477] 或其盐,其中:



[0479] L^{1b} 是取代的或未取代的连接基,其中 L^{1b} 的主链包含两个或更多个原子;

[0480] R^{1a} 的每个实例独立地为卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)$ 、 R^a 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^a)_2$,或者将 R^{1a} 的两个实例连接以形成取代的或未取代的碳环基或者取代的或未取代的杂环基;

[0481] R^a 的每个实例独立地为氢、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、或者当连接至硫原子时的硫保护基团,或者氮原子上的 R^a 的两个实例与氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基;

[0482] R^p 是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、或者取代的或未取代的苯基;

[0483] L 的每个实例独立地为键或者取代的或未取代的连接基;

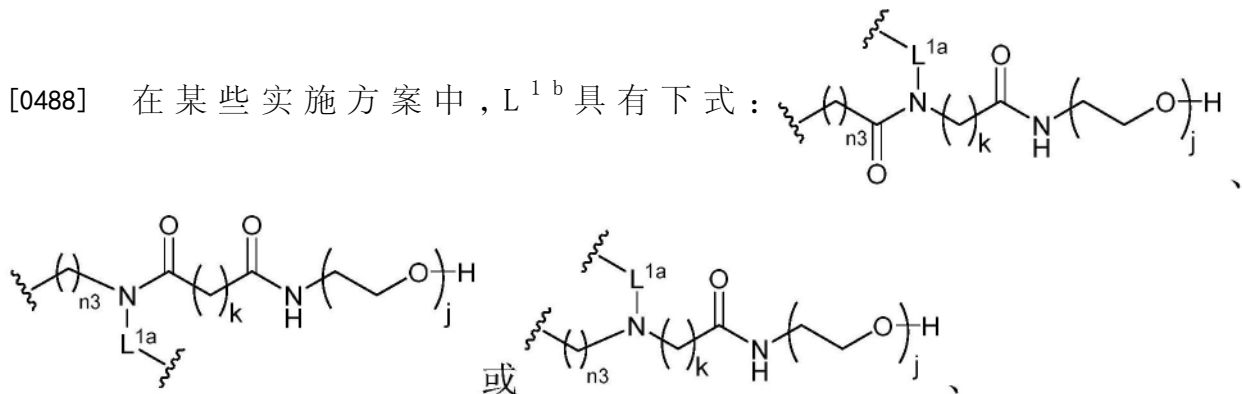
[0484] M 的每个实例独立地为药剂;

[0485] m 的每个实例独立地为在1至10之间(包括端值)的整数;

[0486] n_2 是5至300(包括端值)的整数;并且

[0487] d是在1至10之间(包括端值)的整数。

[0488] 在某些实施方案中, L^{1b} 具有下式:



[0489] 其中:

[0490] n_3 是在0至12之间(包括端值)的整数;

[0491] k 是在1至12之间(包括端值)的整数;

[0492] j 是在10至200之间(包括端值)的整数;并且

[0493] L^{1a} 独立地为取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基或者 C_{2-200} 亚杂炔基,其中:

[0494] 任选地,在取代的或未取代的 C_{1-200} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代;

[0495] 任选地,在取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烯基和取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂炔基的每个实例中的一个或多个主链杂原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0496] 在某些实施方案中, R^P 是氢。在某些实施方案中, R^P 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^P 是取代的或未取代的苯基。在某些实施方案中, R^P 是未取代的苯基。

[0497] 在某些实施方案中, n_2 是5至100(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是5至60(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是5至40(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是5至20(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是5至10(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是10至60(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是10至40(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是10至20(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是20至60(包括端值)的整数。在某些实施方案中, n_2 是20至40(包括端值)的整数。

[0498] 在某些实施方案中,单体的至少一个实例(例如,每个实例)是在美国专利申请公开号2014-0308234、2017-0348431、2018-0094099、2020-0123297、2019-0038751、2020-0369685、2021-0220391或2021-0113701中或国际PCT申请公开号2019/200367中所描述的单体或大分子单体,这些文献的每一个均通过引用整体并入本文。

[0499] 在某些实施方案中, R^A 的每个实例独立地为H、F、Cl或 $-CH_3$ 。在某些实施方案中, R^A

的每个实例是H。

[0500] 在某些实施方案中,a的每个实例独立地为2、3、4、5、6或7。在某些实施方案中,a的每个实例为2、3、4、5、6或7。

[0501] 在某些实施方案中,与同一碳原子连接的每两个R¹一起形成氧代。在某些实施方案中,每个R¹是H。

[0502] 在某些实施方案中,与同一碳原子连接的每两个R²一起形成氧代。在某些实施方案中,每个R²是H。

[0503] 在某些实施方案中,与同一碳原子连接的每两个R¹一起形成氧代;并且每个R²是H。在某些实施方案中,每个R¹是H,并且与同一碳原子连接的每两个R²一起形成氧代。

[0504] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₁₋₃₀亚烷基。在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₃₀₋₁₀₀亚烷基。在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₁₀₀₋₃₀₀亚烷基。在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₃₀₀₋₁₀₀₀亚烷基。

[0505] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₁₋₃₀亚杂烷基。在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₃₀₋₁₀₀亚杂烷基。在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₁₀₀₋₃₀₀亚杂烷基。在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₃₀₀₋₁₀₀₀亚杂烷基。

[0506] 在某些实施方案中,任选地其中,当化合价允许时,C₁₋₁₀₀₀亚烷基、C₂₋₁₀₀₀亚烯基、C₂₋₁₀₀₀亚炔基、C₁₋₁₀₀₀亚杂烷基、C₂₋₁₀₀₀亚杂烯基或C₂₋₁₀₀₀亚杂炔基的一个、两个、三个、四个或五个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0507] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₁₋₃₀亚烷基,任选地其中,当化合价允许时,C₁₋₃₀亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0508] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₃₀₋₁₀₀亚烷基,任选地其中,当化合价允许时,C₃₀₋₁₀₀亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0509] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₁₀₀₋₃₀₀亚烷基,任选地其中,当化合价允许时,C₁₀₀₋₃₀₀亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0510] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₃₀₀₋₁₀₀₀亚烷基,任选地其中,当化合价允许时,C₃₀₀₋₁₀₀₀亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0511] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的C₁₋₃₀亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时,C₁₋₃₀亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或

未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0512] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{30-100} 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时, C_{30-100} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0513] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时, $C_{100-300}$ 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0514] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时, $C_{300-1000}$ 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0515] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基或 C_{1-1000} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0516] 在某些实施方案中,L的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{3-400} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{2-400} 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时, C_{3-400} 亚烷基或 C_{2-400} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的单环3元至10元亚碳环基、取代的或未取代的单环3元至10元亚杂环基、取代的或未取代的苯基、或者取代的或未取代的单环5元至6元亚杂芳基所替代。

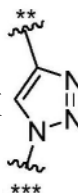
[0517] 在某些实施方案中,包含在L的每个实例中的任选取代基独立地为卤素(例如,F)、未取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素(例如,F)取代的 C_{1-6} 烷基、-O-(未取代的 C_{1-6} 烷基)、-O-(被一个或多个卤素(例如,F)取代的 C_{1-6} 烷基)或氧代。

[0518] 在某些实施方案中,L的每个实例包含-O-C(=O)-或-C(=O)-O-的至少一个实例。

[0519] 在某些实施方案中,包含在L的每个实例中的亚碳环基或亚杂环基独立地为单环并且为3元至7元。在某些实施方案中,包含在L的每个实例中的亚芳基为亚苯基。在某些实施方案中,包含在L的每个实例中的亚杂芳基独立地为单环并且为5元至6元。

[0520] 在某些实施方案中,L的至少一个实例(例如,每个实例)独立地为取代的或未取代的 C_{2-400} 亚杂烷基,其中:

[0521] C_{2-400} 亚杂烷基的一个或两个主链碳原子被

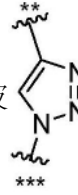


有“***”的连接点更靠近标有“**”的连接点;并且

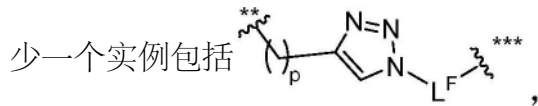
[0522] 任选地其中 C_{2-400} 亚杂烷基的一个或两个主链碳原子被取代的或未取代的亚苯基替代。

[0523] 在某些实施方案中,L的至少一个实例独立地为取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基,

其中取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基的一个碳或一个杂原子独立地被



其中取代的或未取代的 C_{2-200} 亚杂烷基的一个碳或一个杂原子独立地被

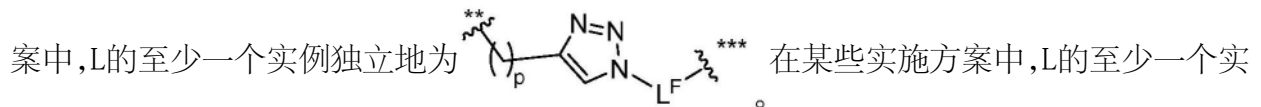


[0524] 其中:

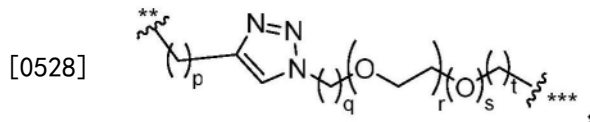
[0525] p的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;

[0526] L^F 的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{2-180} 亚杂烷基;并且

[0527] 标有“*”的氮原子比标有“***”的连接点更靠近标有“**”的连接点。在某些实施方案中,L的至少一个实例独立地为



例包括



[0529] 其中:

[0530] p的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;

[0531] q的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;

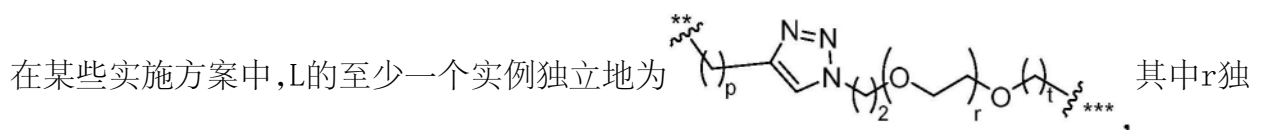
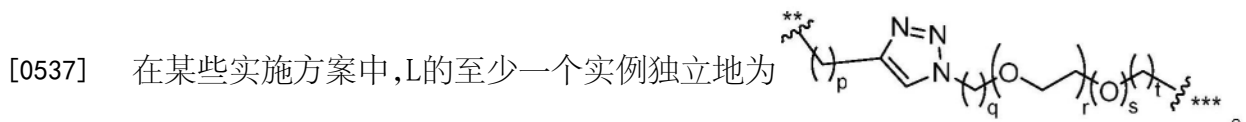
[0532] r的每个实例独立地为0至10(包括端值)的整数;

[0533] s的每个实例独立地为0或1;

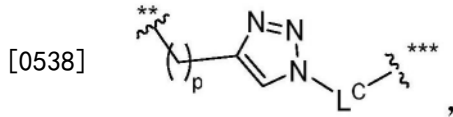
[0534] t的每个实例独立地为0至10(包括端值)的整数;以及

[0535] 标有“*”的氮原子比标有“***”的连接点更靠近标有“**”的连接点。

[0536] 在某些实施方案中, L^F 的至少一个实例独立地为取代的或未取代的 C_{3-30} 亚杂烷基。在某些实施方案中, L^F 的至少一个实例包含-S-S-。在某些实施方案中, L^F 的至少一个实例独立地为取代的或未取代的 C_{3-30} 亚杂烷基,该 C_{3-30} 亚杂烷基在主链中包含一个-S-S-且无其他杂原子。在某些实施方案中, L^F 的至少一个实例包含肽,该肽包含在1个至20个之间(例如在1个至4个之间)(包括端值)的氨基酸残基。



立地为1、2或3;且t独立地为1或2。在某些实施方案中,L的至少一个实例包括



[0539] 其中:

[0540] p的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;

[0541] L^C的每个实例独立地为取代的或未取代的C₁₋₁₈₀亚烷基;并且

[0542] 标有“*”的氮原子比标有“***”的连接点更靠近标有“**”的连接点。在某些实施方案中,L的至少一个实例独立地为  在某些实施方案中,L^C的至少一个实例独立地为取代的或未取代的C₁₋₁₂亚烷基。在某些实施方案中,L^C的至少一个实例独立地为未取代的C₁₋₁₂亚烷基。在某些实施方案中,L^C的每个实例独立地为C₁₋₁₈₀亚烷基,该C₁₋₁₈₀亚烷基被取代的或未取代的苯基和/或取代的或未取代的C₁₋₆烷基的一个或多个实例取代。在某些实施方案中,L的至少一个实例包含聚合物。在某些实施方案中,聚合物的至少一个实例独立地为取代的或未取代的聚乙烯(例如,未取代的聚苯乙烯)。在某些实施方案中,聚合物的至少一个实例的重均分子量独立地为在300g/mol至10,000g/mol之间、在300g/mol至3,000g/mol之间、在300g/mol至1,000g/mol之间、在1,000g/mol至10,000g/mol之间、在1,000g/mol至3,000g/mol之间或在3,000g/mol至10,000g/mol之间(包括端值)。在某些实施方案中,L的至少一个实例包含氨基酸或肽。在某些实施方案中,肽的至少一个实例由在3个至60个之间、在3个至30个之间、在3个至10个之间、在10个至60个之间、在10个至30个之间或在30个至60个之间(包括端值)的氨基酸组成。在某些实施方案中,氨基酸的每个实例独立地为天然氨基酸。在某些实施方案中,氨基酸的至少一个实例独立地为非天然氨基酸。

[0543] 当可裂解连接基中的一个或多个键断裂时,可裂解连接基被“裂解”或“降解”,例如,导致药剂例如从Brush前药或颗粒中释放。连接基裂解或药剂释放不需要是100%,例如,该术语涵盖例如在几秒、几分钟、几小时(例如,6小时、12小时或24小时)、几天(例如,2天或7天)、几周或几个月的时间内,有至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或更高的裂解或释放。在某些实施方案中,在紫外线照射、水解、还原、氧化或与酶接触约10分钟、约1小时、约6小时、约12小时、约1天、约2天、约3天、约5天或约7天后,可裂解的L的所有实例中的至少50%被裂解。在一些实施方案中,可裂解连接基可被酶(例如,酯酶或蛋白酶)、pH(例如,酸性pH、碱性pH)、光(例如,紫外光)、亲核试剂、还原或氧化裂解或者对酶(例如,酯酶或蛋白酶)、pH(例如,酸性pH、碱性pH)、光(例如,紫外光)、亲核试剂、还原或氧化敏感。在一些实施方案中,可裂解连接基可被酶(例如,酯酶或蛋白酶)或pH(例如,酸性pH、碱性pH)裂解或对酶(例如,酯酶或蛋白酶)或pH(例如,酸性pH、碱性pH)敏感。在一些实施方案中,可裂解连接基不可被光(例如,紫外光)裂解。在某些实施方案中,L的至少一个实例可被紫外线照射裂解。在某些实施方案中,L的至少一个实例可被水解、还原或氧化裂解。在某些实施方案中,L的至少一个实例可通过与酶接触而裂解。

[0544] 可裂解的连接基可以包括部分地源自药剂(例如,治疗剂)的原子或基团的一部分。

[0545] 在一些实施方案中,相对于第二组条件,可裂解连接基在暴露于第一组条件时被

裂解或降解,例如优先被裂解或降解。例如,如果相对于第二组条件,在第一组条件中,可裂解连接基的一个键或多个键的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或更多断裂或释放药剂,则相对于第二组条件,可裂解连接基在第一组条件中被“优先裂解”或“优先降解”。

[0546] 在一些实施方案中,可裂解连接基在生理条件被降解或水解。在一些实施方案中,连接基是pH敏感的或在某些pH被裂解。在一些实施方案中,连接基通过酶(例如蛋白酶或酯酶)的作用降解或水解。例如,在一些实施方案中,可裂解连接基优先在组织微环境(例如肿瘤微环境)中裂解,这在本文中称为“组织微环境可裂解连接基”。在实施方案中,相对于第二组织或非肿瘤组织,组织(例如肿瘤)微环境可裂解连接基在暴露于第一期望组织或肿瘤微环境时优先裂解或降解。如果相对于另一组织或非肿瘤组织,在期望的组织或肿瘤微环境中,连接基的一个键或多个键的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或更多断裂或药剂被释放,则组织(例如,肿瘤)微环境可裂解连接基可以优先被裂解。在一个实施方案中,如果相对于第二组织或非肿瘤组织,在暴露于第一期望组织或肿瘤微环境时,连接基的一个或多个键断裂或释放药剂快至少2、5、10、20、30、40、50、60、70、80或100倍,则组织(例如肿瘤)微环境可裂解连接基优先被裂解或降解。组织(例如肿瘤)微环境可以具有一组特定的条件,例如pH、酶,这些导致会导致连接基的裂解或降解。

[0547] 在某些实施方案中,L的至少两个实例彼此不同。L的所有实例均相同。

[0548] 在一个实施方案中,组织(例如,肿瘤)微环境可裂解连接基可被酶裂解。在一些实施方案中,酶包括酯酶或蛋白酶。示例性蛋白酶包括MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-14、纤溶酶、PSA、PSMA、组织蛋白酶D、组织蛋白酶K、组织蛋白酶S、ADAM10、ADAM12、ADAMTS、半胱天冬酶-1、半胱天冬酶-2、半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-4、半胱天冬酶-5、半胱天冬酶-6、半胱天冬酶-7、半胱天冬酶-8、半胱天冬酶-9、半胱天冬酶-10、半胱天冬酶-11、半胱天冬酶-12、半胱天冬酶-13、半胱天冬酶-14或TACE。

[0549] 在其他实施方案中,组织微环境可裂解连接基在特定pH时是可裂解的。在一些实施方案中,组织微环境可裂解连接基在pH在约5.0至约7.4之间、在5.0至7.0之间、在5.0至6.5之间、在5.0至5.5之间或在5.9至6.2之间时是可裂解的。在一个实施方案中,组织微环境可裂解连接基在pH在约6.0至约7.0、在约6.2至约6.9之间、在约6.5至约6.8之间或在约6.5至约6.7之间时是可裂解的。在一个实施方案中,组织微环境可裂解连接基在pH在约5.5至约6.5之间,例如在5.9至6.2之间时是可裂解的。在一个实施方案中,组织微环境可裂解连接基在缺氧pH(例如pH约6.7至6.9,例如与约7.4的生理pH相比)是可裂解的。

[0550] 在一些实施方案中,组织微环境可裂解连接基在不超过7.4、不超过7.0、不超过6.9、不超过6.8、不超过6.7、不超过6.6、不超过6.5、不超过6.4、不超过6.3、不超过6.2、不超过6.1、不超过6.0、不超过5.5或更低的pH时是可裂解的。

[0551] 在一个实施方案中,相对于第二pH,组织微环境可裂解连接基在暴露于第一pH时被优先裂解或降解。在一个实施方案中,相对于第二pH,在暴露于第一pH时组织微环境可裂解连接基裂解或降解快至少2、5、10、20、30、40、50、60、70、80或100倍。在其他实施方案中,相对于第二个更碱性的pH(例如pH=7.4),组织微环境可裂解连接基在第一个酸性的pH(例如pH=6.7)表现出更大的释放或降解速率。在一个实施方案中,相对于pH=7.4,组织微环境可裂解连接基在pH=6.7时的释放比率或降解速率大于1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、2.2、2.4、

2.6、2.8、3或更高。在一个实施方案中,相对于 $\text{pH}=7.4$,组织微环境可裂解连接基在 $\text{pH}=6.7$ 时的释放比率或降解速率大于2。

[0552] 在一个实施方案中,组织微环境可裂解连接基在缺氧微环境(例如,在肿瘤或纤维化组织中)中表现出增加的 pH 敏感性。

[0553] 在一些实施方案中,组织微环境可裂解连接基表现出在期望位点(例如,肿瘤)处药剂表现出释放速率增加或释放收率增加,例如,相对于在另一位点处的释放速率或释放收率。在一个实施方案中,组织微环境可裂解连接基包含吸电子基团(例如,相对于暴露于第二组条件,在暴露于第一组条件时,例如,提高裂解速率或收率的吸电子基团)。

[0554] 在某些实施方案中, M^1 的至少一个实例为 M 。在某些实施方案中,药剂的至少一个实例为 M 。在某些实施方案中, M 的每个实例独立地为药剂。药剂包括化学化合物和化学化合物的混合物,例如,小的有机或无机分子;糖精;低聚糖;多糖;生物大分子,例如,肽、蛋白质和肽类似物和衍生物;肽模拟物;抗体及其抗原结合片段;核酸;核酸类似物和衍生物;由生物材料(诸如细菌、植物、真菌或动物细胞)制成的提取物;动物组织;天然存在或合成的组合物;以及其任何组合。在一些实施方案中,药剂是小分子。在一些实施方案中,药剂是肽或蛋白质。示例性药剂包括但不限于在Harrison's Principles of Internal Medicine,第13版,Eds.T.R.Harrison等人,McGraw-Hill N.Y.,NY;Physicians' Desk Reference,第50版,1997,Oradell New Jersey,Medical Economics Co.;Pharmacological Basis of Therapeutics,第8版,Goodman和Gilman,1990;United States Pharmacopeia,The National Formulary,USP XII NF XVII,1990;Goodman和Oilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics的当前版本;和The Merck Index的当前版本中,所有这些文献的完整内容都通过引用并入本文。

[0555] 在某些实施方案中, M 的每个实例独立地为治疗剂或诊断剂。在某些实施方案中, M 的至少一个实例为治疗剂。在某些实施方案中, M 的每个实例为治疗剂。在一些实施方案中,示例性治疗剂包括但不限于在美国专利号9,381,253的第0148段中列出的一种或多种药剂,该专利通过引用并入本文。在其他实施方案中,示例性治疗剂包括但不限于在W0 2013/169739中列出的一种或多种治疗剂,包括例如在W0 2013/169739的第40-49、283、286-295段中公开的抗高血压剂和/或胶原蛋白改性剂("AHCM");例如在W0 2013/169739的第113-121段中公开的微环境调节剂,该专利通过引用并入本文。治疗剂的实例还包括但不限于抗微生物剂、镇痛剂、抗炎剂、抗刺激剂、凝血调节剂、利尿剂、拟交感神经药、减食欲药物、抗酸药和其他胃肠道药剂;抗寄生虫药、抗抑郁药、抗高血压药、抗胆碱能药物、兴奋剂、抗激素、中枢和呼吸兴奋剂、药物拮抗剂、脂质调节剂、排尿酸药、强心苷、电解质、麦角及其衍生物、祛痰药、催眠药和镇静剂、抗糖尿病剂、多巴胺能药剂、止吐剂、肌肉松弛剂、拟副交感神经药、抗惊厥药、抗组胺药、 β -阻滞剂、泻药、抗心律失常药、造影剂、放射性药物、抗过敏药、镇静剂、血管扩张剂、抗病毒剂和抗肿瘤药或细胞抑制剂或其他具有抗癌特性的药剂,或其组合。其他合适的治疗剂包括避孕药和维生素以及微量营养素和常量营养素。其它实例包括抗感染药,诸如抗生素和抗病毒剂;镇痛药和镇痛药组合;减食欲药物;驱蠕虫药(antiheilmintics);抗关节炎药;平喘药;抗惊厥药;抗抑郁药;抗利尿剂;止泻药(antidiarrheals);抗组胺药;抗炎药;抗偏头痛制剂;止恶心药;抗肿瘤药;抗帕金森病药;止痒药;抗精神病药;解热药、镇痉剂;抗胆碱能药物;拟交感神经药;黄嘌呤衍生物;心血管

制剂,包括钙通道阻滞剂和 β -阻滞剂,诸如吲哚洛尔和抗心律失常药;抗高血压剂;利尿剂;血管扩张剂,包括一般冠状动脉、外周和大脑;中枢神经系统兴奋剂;咳嗽和感冒制剂,包括减充血剂;激素,诸如雌二醇和其它类固醇,包括皮质类固醇;催眠药;免疫抑制剂;肌肉松弛剂;副交感神经阻滞药;精神兴奋药;镇静剂;和镇定剂;以及自然衍生的或基因工程蛋白质、多糖、糖蛋白或脂蛋白。

[0556] 在某些实施方案中,M的至少一个实例为抗癌剂。在一些实施方案中,抗癌剂选自醋酸阿比特龙、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、AC-T、ADE、恩美曲妥珠单抗(ado-trastuzumab emtansine)、马来酸阿法替尼、阿地白介素、阿仑单抗、阿那曲唑、三氧化二砷、菊欧文氏菌天冬酰胺酶(asparaginase erwinia chrysanthemi)、阿昔替尼、阿扎胞苷、BEACOPP、贝利司他、盐酸苯达莫司汀、BEP、贝伐单抗、比卡鲁胺、博来霉素、博纳吐单抗、硼替佐米、博舒替尼、本妥昔单抗维多汀(brentuximab vedotin)、白消安、卡巴他赛、卡博替尼-s-苹果酸盐、CAF、卡培他滨、CAPOX、卡铂、卡铂-紫杉醇、卡非佐米卡莫司汀、卡莫司汀植入物、色瑞替尼、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、苯丁酸氮芥-强的松、CHOP、顺铂、氟达拉滨、CMF、COPP、COPP-ABV、克唑替尼、CVP、环磷酰胺、阿糖胞苷、达拉菲尼、达卡巴嗪、更生霉素、达沙替尼、盐酸柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素2(denileukin diftitox)、地诺单抗、地努妥昔单抗(Dinutuximab)、多西他赛、盐酸阿霉素、盐酸阿霉素脂质体、恩杂鲁胺、盐酸表柔比星、EPOCH、盐酸埃罗替尼、依托泊苷、磷酸依托泊苷、依维莫司、依西美坦、FEC、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、FOLFIRI、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFIRINOX、FOLFOX、FULV、氟维司群、吉非替尼、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、醋酸戈舍瑞林、Hyper-CVAD、替伊莫单抗、依鲁替尼、ICE、艾代拉里斯、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、咪喹莫特、易普利姆玛、盐酸伊立替康、伊沙匹隆、醋酸兰瑞肽、二甲苯磺酸拉帕替尼、来那度胺、乐伐替尼、来曲唑、亚叶酸钙、醋酸亮丙瑞林、脂质体阿糖胞苷、洛莫司汀、盐酸氮芥、醋酸甲地孕酮、疏嘌呤、甲氨蝶呤、丝裂霉素c、盐酸米托蒽醌、MOPP、奈拉滨、尼罗替尼、纳武单抗、奥妥珠单抗(obinutuzumab)、OEPA、奥法木单抗、OFF、奥拉帕尼、高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)、OPPA、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂、PAD、帕博西尼、帕米膦酸二钠、帕尼单抗、帕比司他、盐酸帕唑帕尼、培门冬酶、聚乙二醇干扰素 α -2b、聚乙二醇干扰素 α -2b、派姆单抗、培美曲塞二钠、帕妥珠单抗、普乐沙福、泊马度胺、盐酸帕纳替尼、普拉曲沙、强的松、盐酸丙卡巴肼、二氯化镭223、盐酸雷洛昔芬、雷莫芦单抗、R-CHOP、重组HPV二价疫苗、重组人乳头瘤病毒九价疫苗、重组人乳头瘤病毒四价疫苗、重组干扰素 α -2b、瑞戈非尼、利妥昔单抗、罗米地辛、磷酸鲁索替尼、司妥昔单抗、西普鲁塞-t(sipuleucel-t)、索拉非尼甲苯磺酸盐、STANFORD V、苹果酸舒尼替尼、TAC、枸橼酸他莫昔芬、替莫唑胺、替西罗莫司、沙利度胺、噻替派、盐酸拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗和碘I 131、托西莫单抗、TPF、曲美替尼、曲妥珠单抗、VAMP、凡德他尼、VEIP、维莫非尼、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、硫酸长春新碱脂质体、酒石酸长春瑞滨、维莫德吉、伏立诺他、XELIRI、XELOX、ziv-阿柏西普和唑来膦酸。抗癌剂包括生物治疗抗癌剂以及化学治疗剂。示例性的生物治疗抗癌剂包括但不限于干扰素、细胞因子(例如,肿瘤坏死因子、干扰素 α 、干扰素 γ)、疫苗、造血生长因子、单克隆血清疗法、免疫刺激剂和/或免疫调节剂(例如,IL-1、2、4、6或12)、免疫细胞生长因子(例如,GM-CSF)和抗体(例如,HERCEPTIN(曲妥珠单抗)、T-DM1、AVASTIN(贝伐单抗)、ERBITUX(西妥昔单抗)、VECTIBIX(帕尼单抗)、RITUXAN(利妥昔单抗)、

BEXXAR(托西莫单抗)。示例性化学治疗剂包括但不限于抗雌激素(例如,他莫昔芬、雷洛昔芬和甲地孕酮)、LHRH激动剂(例如,戈舍瑞林(goserelin)和亮丙瑞林)、抗雄激素(例如,氟他胺和比卡鲁胺)、光动力疗法(例如,维替泊芬(vertoporphin)(BPD-MA)、酞菁、光敏剂Pc4和去甲氧基竹红菌素A(2BA-2-DMHA))、氮芥(例如,环磷酰胺、异环磷酰胺、曲洛磷胺、苯丁酸氮芥、雌莫司汀和美法仑)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀(BCNU)和洛莫司汀(CCNU))、烷基磺酸盐(例如,白消安和曲奥舒凡)、三氮烯(例如,达卡巴嗪、替莫唑胺)、含铂化合物(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂)、长春花生物碱(例如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨)、紫杉烷类(例如紫杉醇或紫杉醇等效物,诸如纳米颗粒白蛋白结合紫杉醇(ABRAXANE)、二十二碳六烯酸结合紫杉醇(DHA-紫杉醇,Taxoprexin)、聚谷氨酸结合紫杉醇(PG-紫杉醇、聚谷氨酸紫杉醇、CT-2103、XYOTAX)、肿瘤活化前药(TAP)ANG1005(与三个紫杉醇分子结合的Angiopep-2)、紫杉醇-EC-1(与erbB2-识别肽EC-1结合的紫杉醇)和葡萄糖缀合的紫杉醇,例如,2'-紫杉醇甲基-2-吡喃葡萄糖基琥珀酸酯;多西他赛、紫杉醇)、表鬼臼毒素(epipodophyllins)(例如依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、拓扑替康、9-氨基喜树碱、camptothecin、伊立替康、克利那托(crisnato)、丝裂霉素C)、抗代谢药物、DHFR抑制剂(例如甲氨蝶呤、二氯甲氨蝶呤、三甲曲沙、依达曲沙)、IMP脱氢酶抑制剂(例如霉酚酸、噻唑羧胺核苷(tiazofurin)、利巴韦林和EICAR)、核糖核苷酸还原酶抑制剂(例如羟基脲和去铁胺)、尿嘧啶类似物(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷、去氧氟尿苷、雷替曲塞(ratitrexed)、替加氟-尿嘧啶、卡培他滨)、胞嘧啶类似物(例如阿糖胞苷(ara C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷和氟达拉滨)、嘌呤类似物(例如巯嘌呤和硫鸟嘌呤)、维生素D3类似物(例如EB 1089、CB 1093和KH 1060)、异戊二烯化抑制剂(例如洛伐他汀)、多巴胺能神经毒素(例如1-甲基-4-苯基吡啶鎓离子)、细胞周期抑制剂(例如星形孢菌素)、放线菌素(例如放线菌素D、更生霉素)、博来霉素(例如博来霉素A2、博来霉素B2、培洛霉素)、蒽环类药物(例如柔红霉素、阿霉素、聚乙二醇化脂质体阿霉素、伊达比星、表柔比星、吡柔比星、佐柔比星、米托蒽醌)、MDR抑制剂(例如维拉帕米)、Ca²⁺ATPase抑制剂(例如毒胡萝卜素内酯)、伊马替尼、沙利度胺、来那度胺、酪氨酸激酶抑制剂(例如阿昔替尼(AG013736)、博舒替尼(SKI-606)、西地尼布(RECENTIN™、AZD2171)、达沙替尼(SPRYCEL®、BMS-354825)、埃罗替尼(TARCEVA®)、吉非替尼(IRESSA®)、伊马替尼(Gleevec®、CGP 57148B、STI-571)、拉帕替尼(TYKERB®、TYVERB®)、来他替尼(CEP-701)、来那替尼(HKI-272)、尼罗替尼(TASIGNA®)、司马沙尼(semaxinib、SU5416)、舒尼替尼(SUTENT®、SU11248)、托西尼布(PALLADIA®)、凡德他尼(ZACTIMA®、ZD6474)、瓦他拉尼(PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、贝伐单抗(AVASTIN®)、利妥昔单抗(RITUXAN®)、西妥昔单抗(ERBITUX®)、帕尼单抗(VECTIBIX®)、兰尼单抗(Lucentis®)、尼罗替尼(TASIGNA®)、索拉非尼(NEXAVAR®)、依维莫司(AFINITOR®)、阿仑单抗(CAMPATH®)、吉妥珠单抗奥唑米星(MYLOTARG®)、替西罗莫司(TORISEL®)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、多韦替尼乳酸盐(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOKTM)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120

(VARGATEF®)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、替沃扎尼(tivozanib) (AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647和/或XL228)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米(VELCADE))、mTOR抑制剂(例如雷帕霉素、替西罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD-001)、地磷莫司、AP23573(Ariad)、AZD8055(AstraZeneca)、BEZ235(Novartis)、BGT226(Novartis)、XL765(Sanofi Aventis)、PF-4691502(Pfizer)、GDC0980(Genentech)、SF1126(Semafoe)和OSI-027(OSI))、奥利默森(oblimersen)、吉西他滨、洋红霉素、亚叶酸、培美曲塞、环磷酰胺、达卡巴嗪、丙卡巴嗪(procarbazine)、泼尼松龙、地塞米松、喜树碱(campathecin)、普卡霉素、天冬酰胺酶、氨基蝶呤、甲蝶呤、泊非霉素、美法仑、异长春碱、环氧长春碱、苯丁酸氮芥、曲贝替定、丙卡巴肼、圆皮海绵内酯、洋红霉素、氨基蝶呤和六甲基三聚氰胺。

[0557] 在某些实施方案中,抗癌剂是醋酸阿比特龙(例如ZYTIGA)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、AC-T、ADE、恩美曲妥珠单抗(例如KADCYLA)、马来酸阿法替尼(例如GILOTRIF)、阿地白介素(例如PROLEUKIN)、阿仑单抗(例如CAMPATH)、阿那曲唑(例如ARIMIDEX)、三氧化二砷(例如TRISENOX)、菊欧文氏菌天冬酰胺酶(例如ERWINAZE)、阿昔替尼(例如INLYTA)、阿扎胞苷(例如MYLOSAR、VIDAZA)、BEACOPP、贝利司他(例如BELEODAQ)、盐酸苯达莫司汀(例如TREANDA)、BEP,贝伐单抗(例如AVASTIN)、比卡鲁胺(例如CASODEX)、博来霉素(例如BLENOXANE)、博纳吐单抗(例如BLINCYTO)、硼替佐米(例如VELCADE)、博舒替尼(例如BOSULIF)、本妥昔单抗维多汀(例如ADCETRIS)、白消安(例如BUSULFEX、MYLERAN)、卡巴他赛(例如JEVTANA)、卡博替尼-s-苹果酸盐(例如COMETRIQ)、CAF、卡培他滨(例如XELODA)、CAPOX、卡铂(例如PARAPLAT、PARAPLATIN)、卡铂-紫杉醇、卡非佐米(例如KYPROLIS)、卡莫司汀(例如BECENUM、BICNU、CARMUBRIS)、卡莫司汀植入物(例如GLIADEL WAFER、GLIADEL)、色瑞替尼(例如ZYKADIA)、西妥昔单抗(例如ERBITUX)、苯丁酸氮芥(例如AMBOCHLORIN、AMBOCLORIN、LEUKERAN、LINFOLIZIN)、苯丁酸氮芥-强的松、CHOP、顺铂(例如PLATINOL、PLATINOL-AQ)、氯法拉滨(例如CLOFAREX、CLOLAR)、CMF、COPP、COPP-ABV、克唑替尼(例如XALKORI)、CVP、环磷酰胺(例如CLAFEN、CYTOXAN、NEOSAR)、阿糖胞苷(例如CYTOSAR-U、TARABINE PFS)、达拉菲尼(例如TAFINLAR)、达卡巴嗪(例如DTIC-DOME)、更生霉素(例如COSMEGEN)、达沙替尼(例如SPRYCEL)、盐酸柔红霉素(例如CERUBIDINE)、地西他滨(例如DACOGEN)、地加瑞克、地尼白介素(例如ONTAK)、地诺单抗(例如PROLIA、XGEVA)、地努妥昔单抗(例如UNITUXIN)、多西他赛(例如TAXOTERE)、盐酸阿霉素(例如ADRIAMYCIN PFS、ADRIAMYCIN RDF)、盐酸阿霉素脂质体(例如DOXIL、DOX-SL、EVACET、LIPODOX)、恩杂鲁胺(例如XTANDI)、盐酸表柔比星(例如ELLENC)、EPOCH、盐酸埃罗替尼(例如TARCEVA)、依托泊苷(例如TOPOSAR、VEPESID)、磷酸依托泊苷(例如ETOPOPHOS)、依维莫司(例如AFINITOR DISPERZ、AFINITOR)、依西美坦(例如AROMASIN)、FEC、磷酸氟达拉滨(例如FLUDARA)、氟尿嘧啶(例如ADRUCIL、EFUDEX、FLUOROPLEX)、FOLFIRI、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFIRINOX、FOLFOX、FU-LV、氟维司群(例如FASLODEX)、吉非替尼(例如IRESSA)、盐酸吉西他滨(例如GEMZAR)、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、醋酸戈舍瑞林(例如ZOLADEX)、Hyper-CVAD、替伊莫单抗(例如ZEVALIN)、依鲁替尼(例如IMBRUVICA)、ICE、艾代拉里斯(例如ZYDELIG)、异环磷酰胺(例如CYFOS、IFEX、IFOSFAMIDUM)、甲磺酸伊马替尼(例如GLEEVEC)、咪喹莫特(例如ALDARA)、易普利姆玛(例如YERVOY)、盐酸伊立替康(例如

CAMPTOSAR)、伊沙匹隆(例如IXEMPRA)、醋酸兰瑞肽(例如SOMATULINE DEPOT)、二甲苯磺酸拉帕替尼(例如TYKERB)、来那度胺(例如REVLIMID)、乐伐替尼(例如LENVIMA)、来曲唑(例如FEMARA)、亚叶酸钙(例如WELLCOVORIN)、醋酸亮丙瑞林(例如LUPRON DEPOT、LUPRON DEPOT-3MONTH、LUPRON DEPOT-4MONTH、LUPRON DEPOT-PED、LUPRON、VIADUR)、脂质体阿糖胞苷(例如DEPOCYT)、洛莫司汀(例如CEENU)、盐酸氮芥(例如MUSTARGEN)、醋酸甲地孕酮(例如MEGACE)、巯嘌呤(例如PURINETHOL、PURIXAN)、甲氨蝶呤(例如ABITREXATE、FOLEX PFS、FOLEX、METHOTREXATE LPF、MEXATE、MEXATE-AQ)、丝裂霉素c(例如MITOZYTREX、MUTAMYCIN)、盐酸米托蒽醌、MOPP、奈拉滨(例如ARRANON)、尼罗替尼(例如TASIGNA)、纳武单抗(例如OPDIVO)、奥妥珠单抗(例如GAZYVA)、OEPA、奥法木单抗(例如ARZERRA)、OFF、奥拉帕尼(例如LYNPARZA)、高三尖杉酯碱(例如SYNRIBO)、OPPA、OTX-015、奥沙利铂(例如ELOXATIN)、紫杉醇(例如TAXOL)、紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(例如ABRAXANE)、PAD、帕博西尼(例如IBRANCE)、帕米膦酸二钠(例如AREDIA)、帕尼单抗(例如VECTIBIX)、帕比司他(例如FARYDAK)、盐酸帕唑帕尼(例如VOTRIENT)、培门冬酶(例如ONCASPAR)、聚乙二醇干扰素 α -2b(例如PEG-INTRON)、聚乙二醇干扰素 α -2b(例如SYLATRON)、派姆单抗(例如KEYTRUDA)、培美曲塞二钠(例如ALIMTA)、帕妥珠单抗(例如PERJETA)、普乐沙福(例如MOZOBIL)、泊马度胺(例如POMALYST)、盐酸帕纳替尼(例如ICLUSIG)、普拉曲沙(例如FOLOTYN)、强的松、盐酸丙卡巴肼(例如MATULANE)、二氯化镭223(例如XOFIGO)、盐酸雷洛昔芬(例如EVISTA、KEOXIFENE)、雷莫芦单抗(例如CYRAMZA)、R-CHOP、重组HPV二价疫苗(例如CERVARIX)、重组人乳头瘤病毒(例如HPV)九价疫苗(例如GARDASIL 9)、重组人乳头瘤病毒(例如HPV)四价疫苗(例如GARDASIL)、重组干扰素 α -2b(例如INTRON A)、瑞戈非尼(例如STIVARGA)、利妥昔单抗(例如RITUXAN)、罗米地辛(例如ISTODAX)、磷酸鲁索替尼(例如JAKAFI)、司妥昔单抗(例如SYLVANT)、西普鲁塞-t(例如PROVENGE)、索拉非尼甲苯磺酸盐(例如NEXAVAR)、STANFORDV、苹果酸舒尼替尼(例如SUTENT)、TAC、枸橼酸他莫昔芬(例如NOLVADEX、NOVALDEX)、替莫唑胺(例如METHAZOLASTONE、TEMODAR)、替西罗莫司(例如TORISEL)、沙利度胺(例如SYNOVIR、THALOMID)、噻替派、盐酸拓扑替康(例如HYCAMTIN)、托瑞米芬(例如FARESTON)、托西莫单抗和碘I 131托西莫单抗(例如BEXXAR)、TPF、曲美替尼(例如MEKINIST)、曲妥珠单抗(例如HERCEPTIN)、VAMP、凡德他尼(例如CAPRELSA)、VEIP、维莫非尼(例如ZELBORAF)、硫酸长春碱(例如VELBAN、VELSAR)、硫酸长春新碱(例如VINCASARPFS)、硫酸长春新碱脂质体(例如MARQIBO)、酒石酸长春瑞滨(例如NAVELBINE)、维莫德吉(例如ERIVEDGE)、伏立诺他(例如ZOLINZA)、XELIRI、XELOX、ziv-阿柏西普(例如ZALTRAP)或唑来膦酸(例如ZOMETA)或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,治疗剂的至少一个实例是溴结构域抑制剂。在某些实施方案中,治疗剂的至少一个实例是溴和额外末端蛋白(BET)抑制剂。在某些实施方案中,治疗剂的至少一种实例是含溴结构域蛋白2(BRD2)抑制剂、含溴结构域蛋白3(BRD3)抑制剂、含溴结构域蛋白4(BRD4)抑制剂、TBP(TATA盒结合蛋白)相关因子蛋白(TAF)(例如TAF1或TAF1L)抑制剂、CREB结合蛋白(CBP)抑制剂或E1A结合蛋白p300(EP300)抑制剂。在某些实施方案中,M的至少一个实例是PARP抑制剂、ALK抑制剂或STING配体。在某些实施方案中,治疗剂的至少一个实例是MMAE。在某些实施方案中,治疗剂的至少一个实例是PTX。在某些实施方案中,治疗剂的至少一个实例是DOX。在某些实施方案中,治疗剂的至少一个实例是SN-38。

[0558] 在某些实施方案中,治疗剂的至少一个实例是蛋白质水解靶向嵌合体 (PROTAC)。在某些实施方案中,PROTAC的至少一个实例是ARV771、ARV825、ARV766、ARV110、ARV471、AC682、CC-94676、DT2216、FHD-609、KT-474、KT-413、KT-333、NX-2127、NX-5948、CFT8634、CFT8919或CG001419,或其药学上可接受的盐。

[0559] 在某些实施方案中,M的至少一个实例是预防剂。在某些实施方案中,M的每个实例都是预防剂。可包含在本发明的缀合物中的预防剂包括但不限于抗生素、营养补充剂和疫苗。疫苗可包括分离的蛋白质或肽、灭活的生物体和病毒、死亡的生物体和病毒、遗传改变的生物体或病毒和细胞提取物。预防剂可与白细胞介素、干扰素、细胞因子和佐剂(诸如霍乱毒素、明矾、弗氏佐剂(Freund's adjuvant))组合。

[0560] 在某些实施方案中,M的至少一个实例是诊断剂。在某些实施方案中,M的每个实例都是诊断剂。示例性诊断剂包括但不限于荧光分子;气体;金属;成像剂,诸如用于正电子发射断层扫描(PET)、计算机辅助断层扫描(CAT)、单光子发射计算机断层扫描、X射线、荧光透视和磁共振成像(MRI)的市售成像剂;和造影剂。用作MRI造影剂的适合材料的实例包括钆螯合物以及铁、镁、锰、铜和铬。可用于CAT和X射线成像的材料实例包括基于碘的材料。在某些实施方案中,诊断剂用于磁共振成像(MRI),诸如氧化铁颗粒或钆络合物。已批准用于临床用途的钆络合物包括钆与DTPA、DTPA-BMA、DOTA和HP-DO3A的螯合物,这在Aime等人(Chemical Society Reviews (1998), 27:19-29)中进行了综述,其全部教导通过引用并入本文。

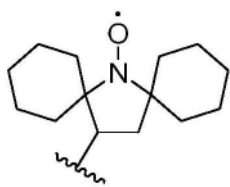
[0561] 在某些实施方案中,诊断剂是金属、无机化合物、有机金属化合物、有机化合物或其盐。在某些实施方案中,成像剂含有选自以下的金属:钷、钛、钒、铬、锰、铁、钴、镍、铜、锌、钇、锆、铌、钼、锝、钌、铑、钐、银、镉、铟、铊、锡、锑、碲、铋、钨、铼、钕、铯、钡、金、汞、**铊、铋、镉、铟、铊、锡、锑、碲、铋、钨、铼、钕、铯、钡**。在某些实施方案中,诊断剂是有机化合物。在某些实施方案中,诊断剂不含金属。在某些实施方案中,诊断剂是不含金属的有机化合物。

[0562] 在某些实施方案中,成像剂是磁共振成像(MRI)剂。在某些实施方案中,MRI剂是钆。在某些实施方案中,MRI剂是含氮氧自由基的化合物。

[0563] 在某些实施方案中,成像剂是核医学成像剂。在某些实施方案中,核医学成像剂选自 ^{64}Cu 二乙酰-双(N^4 -甲基氨硫脲) (^{64}Cu -ASTM)、 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(FDG)、 ^{18}F -氟化物、3'-脱氧-3'-[^{18}F]氟胸苷(FLT)、 ^{18}F -氟米索硝唑(FMISO)、镓- $^{99\text{m}}$ 和铊。

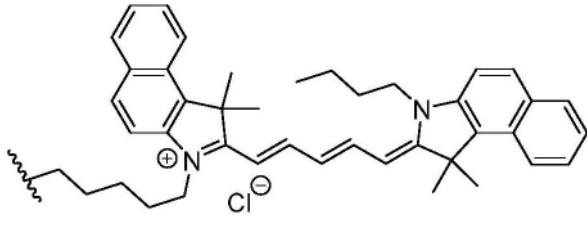
[0564] 在某些实施方案中,成像剂为放射照像成像剂。在某些实施方案中,放射照像成像剂选自钷、泛影葡胺(gastrografin)和碘造影剂。

[0565] 在某些实施方案中,成像剂诊断剂是含自由基的化合物。在某些实施方案中,成像剂是含氮氧自由基的化合物。在某些实施方案中,成像剂诊断剂具有以下式:



[0566] 在某些实施方案中,成像剂诊断剂是有机化合物。在某些实施方案中,成像剂是有

机化合物的盐。在某些实施方案中,成像剂诊断剂具有以下式:



[0567] 在某些实施方案中,诊断剂可以包括荧光分子、金属螯合物、造影剂、放射性核素或正电子发射断层扫描(PET)成像剂、红外成像剂、近IR成像剂、计算机辅助断层扫描(CAT)成像剂、光子发射计算机断层扫描成像剂、X射线成像剂或磁共振成像(MRI)成像剂。

[0568] 在一些实施方案中,诊断剂是荧光分子。在一些实施方案中,荧光分子包括吖啶染料、花菁染料、罗丹明染料、BODIPY染料、荧光素染料、丹磺酰染料、Alexa染料、atto染料、量子点或荧光蛋白。在一些实施方案中,荧光分子是花菁染料(例如,Cy3、Cy 3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7或Cy7.5)。

[0569] 在一些实施方案中,诊断剂是MRI剂(例如造影剂)。用作MRI剂(例如造影剂)的适合材料的实例包括钆螯合物,以及铁、镁、锰、铜和铬。

[0570] 在一些实施方案中,诊断剂是CAT成像剂或X射线成像剂。可用于CAT和X射线成像的材料实例包括基于碘的材料。

[0571] 在一些实施方案中,诊断剂是PET成像剂。合适的PET成像剂的实例包括包含正电子发射放射性同位素 ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、 ^{82}Rb 、 ^{64}Cu 和 ^{68}Ga 的化合物和组合物,例如氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)、 ^{68}Ga -DOTA-伪肽(例如 ^{68}Ga -DOTA-TOC)、 ^{11}C -美托咪酯、 ^{11}C -乙酸盐、 ^{11}C -甲硫氨酸、 ^{11}C -胆碱、 ^{18}F -fluciclovine、 ^{18}F -氟胆碱、 ^{18}F -氟脱氧山梨醇、 ^{18}F -3'-氟-3'-脱氧胸苷、 ^{11}C -雷氯必利和 ^{18}F -desmethoxyfallypride。

[0572] 在一些实施方案中,诊断剂是近IR成像剂。近IR成像剂的实例包括Pz 247、DyLight 750、DyLight 800、花菁染料(例如,Cy5、Cy5.5、Cy7)、AlexaFluor 680、AlexaFluor 750、IRDye 680、IRDye 800CW和Kodak X-SIGHT染料。

[0573] 在一些实施方案中,药剂可以是放射性核素,例如,用作治疗剂、诊断剂或预后剂。在所使用的放射性核素中, γ -发射体、正电子发射体和X-射线发射体适合用于诊断和/或疗法,而 β 发射体和 α 发射体也可用于疗法。用于与本发明的各种实施方案形成用途的合适的放射性核素包括但不限于 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{130}I 、 ^{131}I 、 ^{133}I 、 ^{135}I 、 ^{47}Sc 、 ^{72}As 、 ^{72}Sc 、 ^{90}Y 、 ^{88}Y 、 ^{97}Ru 、 ^{100}Pd 、 $^{101\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{119}Sb 、 ^{128}Ba 、 ^{197}Hg 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{109}Pd 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Cu 、 ^{75}Br 、 ^{77}Br 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 或 ^{18}F 。

[0574] 在某些实施方案中,诊断剂的至少一个实例是造影剂。在某些实施方案中,造影剂的至少一个实例是磁共振信号增强剂、X射线衰减剂、超声散射剂或超声频率位移剂。

[0575] 在某些实施方案中,M为药剂是指M为药剂的单价基团。在某些实施方案中,药剂的单价基团是由药剂的HV部分除去氢原子而形成的。在某些实施方案中,V为碳原子。在某些实施方案中,V为杂原子。在某些实施方案中,V为氧原子。在某些实施方案中,V为硫原子。在某些实施方案中,V为氮原子。在某些实施方案中,药剂的单价基团进一步由药剂的V原子变为取代的或未取代的U而形成,其中V和U均为杂原子,并且V和U彼此不同。

[0576] 在某些实施方案中,单体或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多

晶型物或共晶的至少一个实例的M的至少两个实例彼此不同。在某些实施方案中,单体或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶的第一实例的M的至少一个实例与单体或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶的第二实例的M的至少一个实例不同。在某些实施方案中,M的所有实例相同。

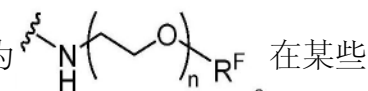
[0577] 在某些实施方案中,m的每个实例为1。在某些实施方案中,m的至少一个实例为1。在某些实施方案中,m的每个实例为1。在某些实施方案中,m的至少一个实例为2至10(包括端值)的整数。在某些实施方案中,m的至少一个实例为2、3、4或5。在某些实施方案中,端基官能化聚合物包含在10个至1,000个之间(例如,在10个至30个之间、在30个至100个之间、在100个至300个之间或在300个至1,000个之间)(包括端值)的M实例。

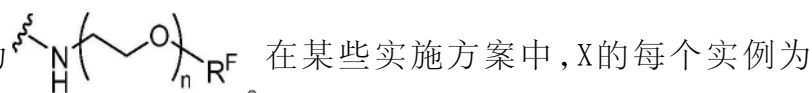
[0578] 在某些实施方案中, R^B 的每个实例独立地为H、F、Cl或 $-CH_3$ 。在某些实施方案中, R^B 的每个实例是H。

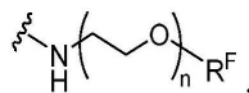
[0579] 在某些实施方案中,b的每个实例独立地为0、1、2、3或4。在某些实施方案中,b的每个实例独立地为1、2、3或4。在某些实施方案中,b的每个实例为2。

[0580] 在某些实施方案中,e的每个实例独立地为1、2、3或4。在某些实施方案中,e的每个实例为1。在某些实施方案中,e的每个实例独立地为2、3或4。

[0581] 在某些实施方案中,X的至少一个实例为 OR^C 。在某些实施方案中,X的每个实例为 OR^C 。在某些实施方案中,X的至少一个实例为 $N(R^D)_2$ 。在某些实施方案中,X的每个实例为 $N(R^D)_2$ 。在某些实施方案中, R^C 的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、氧保护基团或离去基团;并且 R^D 的至少一个实例为氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基团。在某些实施方案中,X的每个实例为 $-OR^C$,其中 R^C 为氧保护基团或离去基团。在某些实施方案中,X的每个实例为 $-OH$ 。在某些实施方案中,X的至少一个实例为

 在某些实施方案中,X的每个实例为

 在某些实施方案中,X的每个实例为

 其中n的每个实例独立地为40至100(包括端值)的整数;并且每个 R^F 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 烷基。

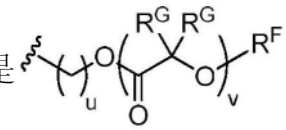
[0582] 在某些实施方案中, R^C 的每个实例或 R^D 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{50-1000}$ 杂烷基。在某些实施方案中, R^C 的每个实例或 R^D 的至少一个实例是

中:

[0583] n的每个实例独立地为1至300(包括端值)的整数;并且

[0584] R^F 的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基或氧保护基团。

[0585] 在某些实施方案中,n的至少一个实例是10至30、30至100、100至300或300至1,000(包括端值)的整数。在某些实施方案中,n的至少一个实例是40至100(包括端值)的整数。在某些实施方案中,n的至少一个实例是50至80(包括端值)的整数。

[0586] 在某些实施方案中, R^c 的每个实例或 R^d 的至少一个实例是  其

中:

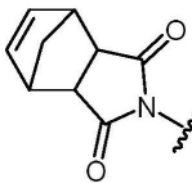
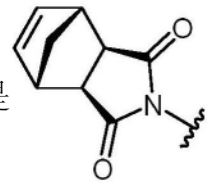
[0587] u 的每个实例独立地为 1、2、3、4、5 或 6;

[0588] R^g 的每个实例独立地为氢、卤素、或者取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0589] v 的每个实例独立地为 1 至 300 (包括端值) 的整数; 并且

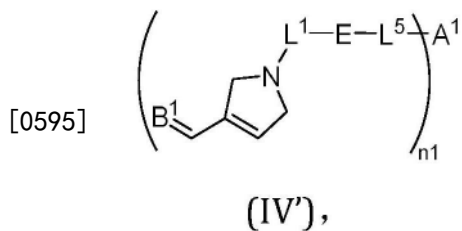
[0590] R^f 的每个实例独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基或氧保护基团。

[0591] 在某些实施方案中, R^d 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{1-1000} 杂烷基, 例如未取代的 C_{40-400} 杂烷基。在某些实施方案中, R^d 的至少一个实例是 $-(CH_2CH_2O)_{30-200}-H$ 或 $-(CH_2CH_2O)_{30-200}-$ (取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^d 的至少一个实例是 $-(CH_2CH_2O)_{10-30}-H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{10-30}-$ (取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基)、 $-(CH_2CH_2O)_{30-100}-H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{30-100}-$ (取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基)、 $-(CH_2CH_2O)_{100-300}-H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{100-300}-$ (取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基)、 $-(CH_2CH_2O)_{300-1000}-H$ 或 $-(CH_2CH_2O)_{300-1000}-$ (取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基)。

[0592] 在某些实施方案中,  是 。

[0593] 单体可以通过多种特性来描述, 包括分子量和流体动力学直径。在一些实施方案中, 单体的分子量在约 1kDa 至约 10kDa 之间, 例如在约 2kDa 至约 8kDa 之间或在约 3kDa 至约 6kDa 之间, 例如, 如通过质谱法检测的。在一些实施方案中, 单体的分子量在约 3kDa 至约 6kDa 之间。在一些实施方案中, 单体的分子量为约 2kDa、约 3kDa、约 4kDa、约 5kDa 或约 6kDa。在一些实施方案中, 单体的流体动力学直径在约 0.5nm 至约 3nm 之间, 例如在约 1nm 至约 2nm 之间, 例如, 如通过动态光散射检测的。

[0594] 在另一个方面, 本公开提供了式 (IV') 的缀合物:



[0596] 或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐, 其中:

[0597] B^1 的每个实例为聚合物, 其中该聚合物的每个实例独立地包含一种或多种药剂;

[0598] L^1 的每个实例独立地为取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚烯基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚炔基、取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基、取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂烯基、或者取代的或未取代的 C_{2-1000} 亚杂炔基;

[0599] 任选地其中, 当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个或多个主链碳原子独立地被取代的或未取

代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代；

[0600] E的每个实例独立地为由E¹的实例与E²的实例在适当条件下反应形成的部分；

[0601] E¹的每个实例独立地为亲硫试剂、第一点击化学手柄、亲核试剂、亲电试剂或离去基团、H、卤素、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^a、-N(R^a)₂、-SR^a、-CN、-SCN、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)N(R^a)₂、-C(=NR^a)R^a、-C(=NR^a)OR^a、-C(=NR^a)N(R^a)₂、-NO₂、-N₃、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aC(=O)OR^a、-NR^aC(=O)N(R^a)₂、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(=NR^a)OR^a、-NR^aC(=NR^a)N(R^a)₂、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^a、-OC(=O)N(R^a)₂、-OC(=NR^a)R^a、-OC(=NR^a)OR^a、-OC(=NR^a)N(R^a)₂、-NR^aS(=O)₂R^a、-NR^aS(=O)₂OR^a、-NR^aS(=O)₂N(R^a)₂、-OS(=O)R^a、-OS(=O)OR^a、-OS(=O)N(R^a)₂、-S(=O)R^a、-S(=O)OR^a、-S(=O)N(R^a)₂、-OS(=O)₂R^a、-OS(=O)₂OR^a、-OS(=O)₂N(R^a)₂、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂OR^a、-S(=O)₂N(R^a)₂或-P(=O)(R^a)₂；

[0602] E²的每个实例独立地为-SH、第二点击化学手柄、亲电试剂、亲核试剂或离去基团、H、卤素、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^a、-N(R^a)₂、-SR^a、-CN、-SCN、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)N(R^a)₂、-C(=NR^a)R^a、-C(=NR^a)OR^a、-C(=NR^a)N(R^a)₂、-NO₂、-N₃、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aC(=O)OR^a、-NR^aC(=O)N(R^a)₂、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(=NR^a)OR^a、-NR^aC(=NR^a)N(R^a)₂、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^a、-OC(=O)N(R^a)₂、-OC(=NR^a)R^a、-OC(=NR^a)OR^a、-OC(=NR^a)N(R^a)₂、-NR^aS(=O)₂R^a、-NR^aS(=O)₂OR^a、-NR^aS(=O)₂N(R^a)₂、-OS(=O)R^a、-OS(=O)OR^a、-OS(=O)N(R^a)₂、-S(=O)R^a、-S(=O)OR^a、-S(=O)N(R^a)₂、-OS(=O)₂R^a、-OS(=O)₂OR^a、-OS(=O)₂N(R^a)₂、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂OR^a、-S(=O)₂N(R^a)₂或-P(=O)(R^a)₂；

[0603] R^a的每个实例独立地为H、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当连接至氮原子时的氮保护基团、当连接至氧原子时的氧保护基团、或者当连接至硫原子时的硫保护基团、或者与氮原子连接的R^a的两个实例与氮原子一起形成取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂芳基；

[0604] n₁是在1至20之间(包括端值)的整数；并且

[0605] A¹是肽、蛋白质、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、糖蛋白或多核苷酸。

[0606] 在某些实施方案中,式(IV')是式(IV)。

[0607] 在某些实施方案中,L¹的至少一个实例是取代的或未取代的C₁₋₃₀亚烷基。在某些实施方案中,L¹的至少一个实例是取代的或未取代的C₃₀₋₁₀₀亚烷基。在某些实施方案中,L¹的至少一个实例是取代的或未取代的C₁₀₀₋₃₀₀亚烷基。在某些实施方案中,L¹的至少一个实例是取代的或未取代的C₃₀₀₋₁₀₀₀亚烷基。

[0608] 在某些实施方案中,L¹的至少一个实例是取代的或未取代的C₁₋₃₀亚杂烷基。在某些实施方案中,L¹的至少一个实例是取代的或未取代的C₃₀₋₁₀₀亚杂烷基。在某些实施方案中,L¹的至少一个实例是取代的或未取代的C₁₀₀₋₃₀₀亚杂烷基。在某些实施方案中,L¹的至少一个实例是取代的或未取代的C₃₀₀₋₁₀₀₀亚杂烷基。

[0609] 在某些实施方案中,任选地其中,当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个、两个、三个、四个或五个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0610] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{1-30} 亚烷基,任选地其中,当化合价允许时, C_{1-30} 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0611] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{30-100} 亚烷基,任选地其中,当化合价允许时, C_{30-100} 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0612] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚烷基,任选地其中,当化合价允许时, $C_{100-300}$ 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0613] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚烷基,任选地其中,当化合价允许时, $C_{300-1000}$ 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0614] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{1-30} 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时, C_{1-30} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0615] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{30-100} 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时, C_{30-100} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0616] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时, $C_{100-300}$ 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0617] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时, $C_{300-1000}$ 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0618] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基,任选地其中,当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基或 C_{1-1000} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取

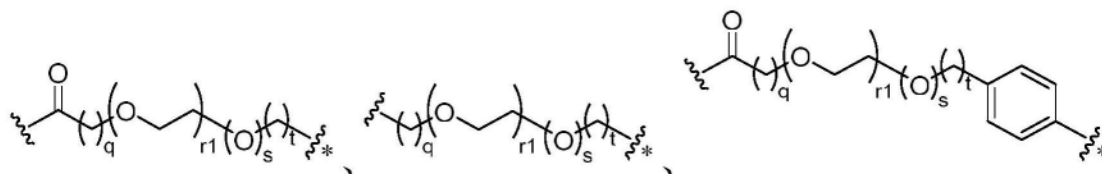
代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0619] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{3-400} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{2-400} 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{3-400} 亚烷基或 C_{2-400} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的单环3元至10元亚碳环基、取代的或未取代的单环3元至10元亚杂环基、取代的或未取代的苯基、或者取代的或未取代的单环5元至6元亚杂芳基所替代。

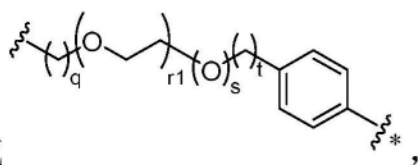
[0620] 在某些实施方案中, 包含在 L^1 的至少一个实例中的任选取代基独立地为卤素 (例如, F)、未取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素 (例如, F) 取代的 C_{1-6} 烷基、-O- (未取代的 C_{1-6} 烷基)、-O- (被一个或多个卤素 (例如, F) 取代的 C_{1-6} 烷基) 或氧代。

[0621] 在某些实施方案中, 包含在 L^1 的至少一个实例中的亚碳环基或亚杂环基是单环并且是3元至10元。在某些实施方案中, 包含在 L^1 的至少一个实例中的亚芳基为亚苯基。在某些实施方案中, 包含在 L^1 的至少一个实例中的亚杂芳基是单环并且是5元至6元。

[0622] 在某些实施方案中, L^1 的至少一个实例独立地为



[0623]



或

[0624] 其中:

[0625] q 的每个实例独立地为1至10 (包括端值) 的整数;

[0626] r_1 的每个实例独立地为2至40 (包括端值) 的整数;

[0627] s 的每个实例独立地为0或1;

[0628] t 的每个实例独立地为0至10 (包括端值) 的整数; 以及

[0629] 标有“*”的连接点与 E^1 或 E 连接。

[0630] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{1-30} 亚烷基。在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{30-100} 亚烷基。在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚烷基。在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚烷基。

[0631] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{1-30} 亚杂烷基。在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{30-100} 亚杂烷基。在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚杂烷基。在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚杂烷基。

[0632] 在某些实施方案中, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基、 C_{2-1000} 亚烯基、 C_{2-1000} 亚炔基、 C_{1-1000} 亚杂烷基、 C_{2-1000} 亚杂烯基或 C_{2-1000} 亚杂炔基的一个、两个、三个、四个或五个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0633] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{1-30} 亚烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{1-30} 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0634] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{30-100} 亚烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{30-100} 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0635] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, $C_{100-300}$ 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0636] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, $C_{300-1000}$ 亚烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0637] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{1-30} 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{1-30} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0638] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{30-100} 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{30-100} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0639] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{100-300}$ 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, $C_{100-300}$ 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0640] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 $C_{300-1000}$ 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, $C_{300-1000}$ 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

[0641] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{1-1000} 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{1-1000} 亚烷基或 C_{1-1000} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的亚碳环基、取代的或未取代的亚杂环基、取代的或未取代的亚芳基、或者取代的或未取代的亚杂芳基所替代。

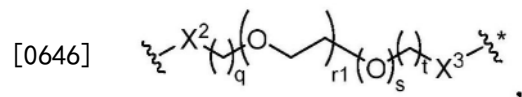
[0642] 在某些实施方案中, L^5 的至少一个实例是取代的或未取代的 C_{3-400} 亚烷基或者取代的或未取代的 C_{2-400} 亚杂烷基, 任选地其中, 当化合价允许时, C_{3-400} 亚烷基或 C_{2-400} 亚杂烷基的一个、两个或三个主链碳原子独立地被取代的或未取代的单环3元至10元亚碳环基、取代

的或未取代的单环3元至10元亚杂环基、取代的或未取代的苯基、或者取代的或未取代的单环5元至6元亚杂芳基所替代。

[0643] 在某些实施方案中,包含在L⁵的至少一个实例中的任选取代基独立地为卤素(例如,F)、未取代的C₁₋₆烷基、被一个或多个卤素(例如,F)取代的C₁₋₆烷基、-O-(未取代的C₁₋₆烷基)、-O-(被一个或多个卤素(例如,F)取代的C₁₋₆烷基)或氧代。

[0644] 在某些实施方案中,包含在L⁵的至少一个实例中的亚碳环基或亚杂环基是单环并且是3元至10元。在某些实施方案中,包含在L⁵的至少一个实例中的亚芳基是亚苯基。在某些实施方案中,包含在L⁵的至少一个实例中的亚杂芳基是单环并且是5元至6元。

[0645] 在某些实施方案中,L⁵的至少一个实例独立地为



[0647] 其中:

[0648] X²的每个实例独立地为-O-、-S-、-S-S-、-NH-、-C(=O)-、-C(=O)-O-、-C(=O)-NH-、-O-C(=O)-、-NH-C(=O)-、-O-C(=O)-O-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-或-NH-C(=O)-NH-;

[0649] X³的每个实例独立地为-O-、-S-、-S-S-、-NH-、-C(=O)-、-C(=O)-O-、-C(=O)-NH-、-O-C(=O)-、-NH-C(=O)-、-O-C(=O)-O-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-或-NH-C(=O)-NH-;

[0650] q的每个实例独立地为1至10(包括端值)的整数;

[0651] r₁的每个实例独立地为2至40(包括端值)的整数;

[0652] s的每个实例独立地为0或1;

[0653] t的每个实例独立地为0至10(包括端值)的整数;并且

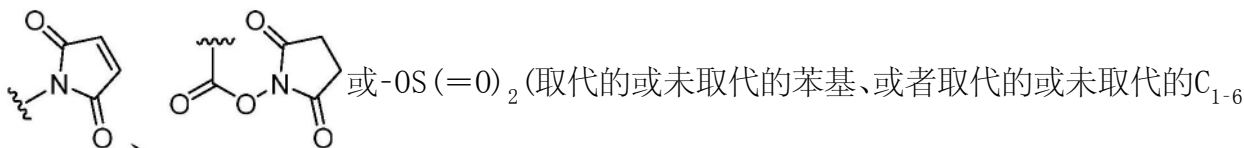
[0654] 标有“*”的连接点与E²或E连接。

[0655] 在某些实施方案中,n₁是在1至10之间(包括端值)的整数。在某些实施方案中,n₁是1、2、3、4、5或6。在某些实施方案中,n₁是1、2或3。在某些实施方案中,n₁是1或2。在某些实施方案中,n₁是1。在某些实施方案中,n₁是2。在某些实施方案中,n₁是3。在某些实施方案中,缀合物是至少n₁为1的缀合物和n₁为2的缀合物的混合物。在某些实施方案中,缀合物是至少两种以下的混合物:n₁为1的缀合物、n₁为2的缀合物和n₁为3的缀合物。在某些实施方案中,缀合物被纯化,使得在50%至70%之间、在70%至90%之间、在90%至95%之间、在95%至99%之间或在99%至99.9%之间的n₁的所有实例是相同的。在某些实施方案中,缀合物被纯化,使得在50%至70%之间、在70%至90%之间、在90%至95%之间、在95%至99%之间或在99%至99.9%之间的n₁的所有实例是1。在某些实施方案中,缀合物被纯化,使得在50%至70%之间、在70%至90%之间、在90%至95%之间、在95%至99%之间或在99%至99.9%之间的n₁的所有实例是2。在某些实施方案中,缀合物被纯化,使得在50%至70%之间、在70%至90%之间、在90%至95%之间、在95%至99%之间或在99%至99.9%之间的n₁的所有实例是3。

[0656] 在某些实施方案中,A¹是抗体。在某些实施方案中,A¹是免疫球蛋白G(IgG)。在某些实施方案中,A¹是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在某些实施方案中,A¹是免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白D(IgD)、免疫球蛋白E(IgE)或免疫球蛋白M(IgM)。在某些实施方案中,A¹是IgA1或

IgA2。在某些实施方案中， A^1 是抗HER2抗体（例如曲妥珠单抗）或抗MUC1抗体。在某些实施方案中， A^1 是抗癌蛋白抗体，并且癌蛋白是本文所描述的癌症的癌蛋白。在某些实施方案中，抗体是单克隆抗体。在某些实施方案中，抗体是多克隆抗体。在某些实施方案中，抗体是人源化抗体。在某些实施方案中， A^1 是肽或蛋白质。在某些实施方案中， A^1 是肽或蛋白质且包含在3个至10个之间、在10个至30个之间、在30个至100个之间、在100个至300个之间、在300个至1,000个之间、在1,000个至3,000个之间或在3,000个至10,000个之间（包括端值）的氨基酸。

[0657] 在某些实施方案中， E^1 是亲硫试剂。在某些实施方案中， E^1 是



烷基)。在某些实施方案中， E^1 是 $-C(=O)OH$ 。在某些实施方案中， E^1 是第一点击化学手柄。在某些实施方案中， E^1 是 $-N_3$ 。在某些实施方案中， E^1 是取代的或未取代的硝酮。在某些实施方案中，

E^1 是反式环辛烯基，例如 在某些实施方案中， E^1 是取代的或未取代的1,2,

4,5-四嗪基。在某些实施方案中， E^1 是 其中 R^{19} 是

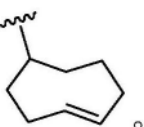
H、卤素、未取代的 C_{1-6} 烷基或 $-O-$ (未取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中， E^1 是取代的或未取代的四唑基。在某些实施方案中， E^1 是亲电试剂。在某些实施方案中， E^1 是离去基团。在某些实施方案中， E^1 是H。在某些实施方案中， E^1 是聚合手柄。在某些实施方案中， E^1 是加成聚合手柄或缩合聚合手柄。在某些实施方案中， E^1 是复分解聚合手柄。在某些实施方案中， E^1 是取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基或者取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中， E^1 是 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)H$ 。在某些实施方案中， E^1 是亲核试剂、亲电试剂、离去基团、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代 C_{2-6} 炔基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)OH$ 、 $-S(=O)OH$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-C(=O)-$ (离去基团)、 $-C(=NR^a)-$ (离去基团)、 $-S(=O)-$ (离去基团) 或 $-S(=O)_2-$ (离去基团)。在某些实施方案中， E^1 是 $-N_3$ 、取代的或未取代的1,2,4,5-四嗪基、或者取代的或未取代的四唑基。

[0658] 在某些实施方案中， E^2 是 $-SH$ 。在某些实施方案中， E^2 是点击化学手柄。在某些实施方案中， E^2 是 $C\equiv C$ 。在某些实施方案中， E^2 是 $-C\equiv CH$ 。在某些实施方案中， E^2 是取代的或未取代的单环、双环或三环环炔基。在某些实施方案中， E^2 是取代的或未取代的环辛炔基或氮杂环辛炔基。在某些实施方案中， E^2 是取代的或未取代的二苯并环辛炔基或二苯并-5-氮杂环

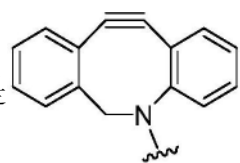
辛炔基。在某些实施方案中， E^2 是 在某些实施方案中， E^2 是

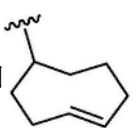
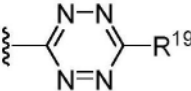
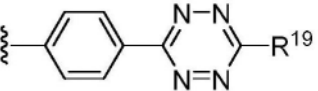
其中 R^{19} 是H、卤素、未取代的 C_{1-6} 烷基或 $-O-$ (未取

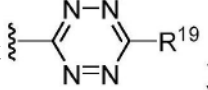
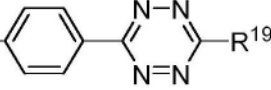
代的C₁₋₆烷基)。在某些实施方案中,R¹⁹是-CH₃。在某些实施方案中,E²是非芳族C=C。在某些实施方案中,E²是取代的或未取代的单环、双环或三环反式-环烯基。在某些实施方案中,E²

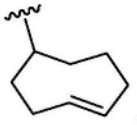
是反式-环辛烯基,例如 。在某些实施方案中,E²是取代的或未取代的降冰片烯基、

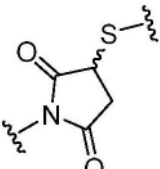
7-氧杂降冰片烯基或7-氮杂降冰片烯基。在某些实施方案中,E²是取代的或未取代的降冰片二烯基、7-氧杂降冰片二烯基或7-氮杂降冰片二烯基。在某些实施方案中,E²是亲核试剂、亲电试剂、离去基团、取代的或未取代的C₂₋₆烯基,取代的或未取代C₂₋₆炔基、-OH、-SH、-NHR^a、-N₃、-C(=O)OH、-C(=O)N(R^a)₂、-C(=NR^a)OH、-S(=O)OH、-S(=O)₂OH、-C(=O)- (离去基团)、-C(=NR^a)- (离去基团)、-S(=O)- (离去基团)或-S(=O)₂- (离去基团)。在某些实施方案中,E²是C≡C或非芳族C=C。

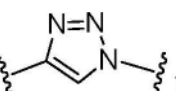
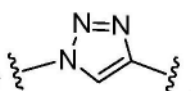
[0659] 在某些实施方案中,E¹是-N₃,并且E²是 。在某些实施方案中,E¹是

反式环辛烯基,例如 , 并且E²是  或 。在某些

实施方案中,E¹是  或 , 并且E²是反式环辛烯基,例如

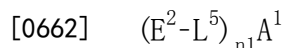
。在某些实施方案中,E¹是-N₃、取代的或未取代的1,2,4,5-四嗪基、或者取代的或未取代的四唑基,并且E²是C≡C或非芳族C=C。

[0660] 在某些实施方案中,E是 , 其中S与A¹连接。在某些实施方案中,E是通过

使两个点击化学手柄(例如,两个正交的点击化学手柄)反应形成的部分。在某些实施方案中,E是单键、-O-、-S-、-NR^a-、-C(=O)O-、-C(=NR^a)O-、-S(=O)O-、-S(=O)₂O-、-C(=O)NR^a-、-C(=NR^a)NR^a-、-S(=O)NR^a-、-S(=O)₂NR^a-、-OC(=O)-、-OC(=NR^a)-、-OS(=O)-、-OS(=O)₂-、-NR^aC(=O)-、-NR^aC(=NR^a)-、-NR^aS(=O)-、-NR^aS(=O)₂-、-OC(=O)O-、-OC(=NR^a)O-、-OS(=O)O-、-OS(=O)₂O-、-NR^aC(=O)O-、-NR^aC(=NR^a)O-、-NR^aS(=O)O-、-NR^aS(=O)₂O-、-OC(=O)NR^a-、-OC(=NR^a)NR^a-、-OS(=O)NR^a-、-OS(=O)₂NR^a-、-NR^aC(=O)NR^a-、-NR^aC(=NR^a)NR^a-、-NR^aS(=O)NR^a-、-NR^aS(=O)₂NR^a-、-C(=O)-、-C(=NR^a)-、-S(=O)-或-S(=O)₂-。在某些实施方案中,E是  或 。

[0661] 在另一个方面,本公开提供了制备式(IV')的缀合物或其互变异构体、同位素标记

的缀合物或盐的方法,该方法包括使端基官能化聚合物与式(C')的生物分子反应:



[0663] (C'),

[0664] 其中:

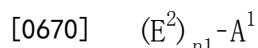
[0665] E^2 的每个实例独立地为-SH、第二点击化学手柄、亲电试剂、亲核试剂或离去基团、H、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)OR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=NR^a)R^a$ 、 $-OC(=NR^a)OR^a$ 、 $-OC(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2OR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(=O)R^a$ 、 $-OS(=O)OR^a$ 、 $-OS(=O)N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OS(=O)_2R^a$ 、 $-OS(=O)_2OR^a$ 、 $-OS(=O)_2N(R^a)_2$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)_2$ 或 $-P(=O)(R^a)_2$;

[0666] $n1$ 是在1至20之间(包括端值)的整数;

[0667] A^1 是肽、蛋白质、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、糖蛋白或多核苷酸;并且

[0668] E 的每个实例独立地为由 E^1 的实例与 E^2 的实例在适当条件下反应形成的部分。

[0669] 在某些实施方案中,式(C')是式(C):



[0671] (C)。

[0672] 在某些实施方案中,适当条件是生理条件。

[0673] 组合物、试剂盒和使用方法

[0674] 在另一个方面,本公开提供了组合物,其包含烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶以及任选的赋形剂。在某些实施方案中,组合物包含有效量的烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶。

[0675] 在另一个方面,本公开提供了组合物,其包含端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐以及任选的赋形剂。在某些实施方案中,组合物包含有效量的端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐。

[0676] 在另一个方面,本公开提供了组合物,其包含缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐以及任选的赋形剂。在某些实施方案中,组合物包含有效量的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐。

[0677] 在某些实施方案中,组合物是药物组合物,其中赋形剂是药学上可接受的赋形剂。

[0678] 在某些实施方案中,组合物可用于递送药剂(例如,递送至有需要的受试者或细胞)。在某些实施方案中,组合物可用于在有需要的受试者中治疗疾病。在某些实施方案中,组合物可用于在有需要的受试者中预防疾病。在某些实施方案中,组合物可用于在有需要的受试者中诊断疾病。

[0679] 在某些实施方案中,受试者是动物。在某些实施方案中,受试者是哺乳动物。在某些实施方案中,受试者是人。在某些实施方案中,受试者是两岁及以上的人。在某些实施方案中,受试者是十八岁及以上的人。

[0680] 在某些实施方案中,细胞在体外。在某些实施方案中,细胞在体内。

[0681] 本文所描述的药物组合物可通过药理学领域已知的任何方法制备。一般而言,此类制备方法包括将本文所描述的缀合物(其可包括治疗剂(“活性成分”))与载体或赋形剂和/或一种或多种其他辅助成分结合,然后,如果需要和/或期望,将产品塑造和/或包装成期望的单剂量或多剂量单位。

[0682] 药物组合物可以作为单个单位剂量和/或作为多个单个单位剂量批量制备、包装和/或出售。“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量通常等于将向受试者施用的活性成分的剂量和/或此类剂量的方便分数,例如此类剂量的一半或三分之一。

[0683] 在本文所描述的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何另外的成分的相对量将根据所治疗受试者的身份、大小和/或病症而变化,并且还取决于组合物的施用途径。组合物可包含在0.1%至100% (w/w) 之间的活性成分。

[0684] 用于制造所提供的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。组合物中还可以存在赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0685] 示例性的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及其混合物。

[0686] 示例性的成粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘渣、琼脂、膨润土、纤维素、和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基吡咯烷酮)(交联聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、十二烷基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0687] 示例性的表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如阿拉伯树胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄蓍胶、chondrux、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶质黏土(例如膨润土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、三醋酸甘油酯单硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸酯、甘油单硬脂酸酯和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如羧聚乙烯、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、卡拉胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯(Tween® 20)、聚氧乙烯山梨糖醇酐单硬脂酸酯(Tween® 60)、聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(Tween® 80)、山梨糖醇酐单棕榈酸酯(Span® 40)、山梨糖醇酐单硬脂酸酯(Span® 60)、山梨糖醇酐三硬脂酸酯(Span® 65)、甘油单油酸酯、山梨糖醇酐单油酸酯(Span® 80)、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij® 45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯、Solutol®)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如Cremophor®)、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯十二烷基

醚(**Brij**[®] 30))、聚(乙烯吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、十二烷基硫酸钠、**Pluronic**[®] F-68、泊洛沙姆P-188、十六烷基三甲基溴化铵、十六烷基氯化吡啶鎓、苯扎氯铵、多库酯钠和/或其混合物。

[0688] 示例性的粘合剂包括淀粉(例如,玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如,蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)、天然和合成胶(例如,阿拉伯树胶、海藻酸钠、爱尔兰苔藓的提取物、潘瓦尔胶(panwar gum)、印度树胶、isapol果壳的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、醋酸纤维素、聚(乙烯吡咯烷酮)、硅酸镁铝(**Veegum**[®])和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、海藻酸盐、聚氧化乙烯、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇和/或其混合物。

[0689] 示例性的防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗菌防腐剂、抗真菌防腐剂、抗原生动物防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂和其他防腐剂。在某些实施方案中,防腐剂是抗氧化剂。在其他实施方案中,防腐剂是螯合剂。

[0690] 示例性的抗氧化剂包括 α -生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、一硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0691] 示例性的螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如,乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物(例如,柠檬酸一水合物)、延胡索酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物,以及酒石酸及其盐和水合物。示例性的抗菌防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、十六烷基氯化吡啶鎓、氯己定、氯代丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、伊咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0692] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0693] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯代丁醇、羟基苯甲酸酯和苯乙醇。

[0694] 示例性的酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0695] 其他防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去铁胺(deteroxime mesylate)、西曲溴铵、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、乙二胺、十二烷基硫酸钠(SLS)、十二烷基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、**Glydant**[®]Plus、**Phenonip**[®]、对羟基苯甲酸甲酯、**Germall**[®] 115、**Germaben**[®] II、**Neolone**[®]、**Kathon**[®]和**Euxyl**[®]。

[0696] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、二碱性磷酸钙、磷酸、三碱性磷酸钙、氢氧化磷酸钙、

醋酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、醋酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、二碱性磷酸钠、单碱性磷酸钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液 (Ringer' s solution)、乙醇及其混合物。

[0697] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠及其混合物。

[0698] 示例性的天然油包括巴旦杏 (almond)、杏仁 (apricot kernel)、鳄梨、巴巴苏、佛手柑、黑加仑籽、琉璃苣、杜松、甘菊、芥花 (canola)、葛缕子 (caraway)、巴西棕榈、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鳕鱼肝、咖啡、玉米、棉籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻籽、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、海索草、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、石栗果 (kukui nut)、醒目薰衣草、薰衣草、柠檬、山鸡椒、夏威夷果仁 (macademia nut)、锦葵、芒果籽、白芒花籽油、貂、肉豆蔻、橄榄、橙、橙色鳕鱼、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟籽、南瓜籽、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香、sasquana、香薄荷、沙棘、芝麻、乳木果油、硅酮、大豆、向日葵、茶树、蓟、日本椿本 (tsubaki)、岩兰草、胡桃和小麦胚芽油。示例性合成油包括硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅酮油及其混合物。

[0699] 用于口服和肠胃外施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆剂和酞剂。除了活性成分之外，液体剂型还可以包含本领域常用的惰性稀释剂诸如，例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类 (例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨糖醇酐的脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包含佐剂，诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在某些用于肠胃外施用的实施方案中，本文所描述的缀合物与增溶剂 (诸如 **Cremophor**[®]、醇、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物及其混合物) 混合。

[0700] 可注射制剂 (例如无菌可注射水性或油性悬浮液) 可使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂根据已知技术配制。无菌可注射制剂可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如，作为1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中，可以使用的是水、林格氏溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。此外，无菌非挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的非挥发性油，包括合成的单甘油酯或双甘油酯。此外，脂肪酸 (诸如油酸) 用于制备注射剂。

[0701] 可注射制剂可例如通过细菌截留过滤器过滤进行灭菌，或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂进行灭菌，该无菌固体组合物可在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0702] 为了延长药物的作用，通常期望减慢皮下或肌肉注射的药物的吸收。这可以通过使用具有较差水溶性的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。然后，药物的吸收速率取决于其溶解速率，而溶解速率又可取决于晶体大小和结晶形式。或者，肠道外施用的药物形式的延迟吸收可以通过将药物溶解或悬浮在油性媒介物中来实现。

[0703] 用于直肠或阴道施用的组合物通常是栓剂,其可以通过将本文所描述的缀合物与合适的无刺激性赋形剂或载体(诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,该赋形剂或载体在环境温度为固体但在体温为液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性成分。

[0704] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,活性成分与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体混合,该赋形剂或载体诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或(a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b)粘合剂,诸如,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,(c)保湿剂,诸如甘油,(d)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液阻滞剂,诸如石蜡,(f)吸收促进剂,诸如季铵化合物,(g)润湿剂,诸如,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(h)吸收剂,诸如高岭土和膨润土,和(i)润滑剂,诸如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型可以包括缓冲剂。

[0705] 可以使用赋形剂诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等,将类似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充物。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和壳(诸如肠溶包衣和药理学领域中众所周知的其他包衣)制备。它们可以任选地包含遮光剂,并且可以是这样的组合物,即它们仅或优先地在肠道的某个部分任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包封组合物的实例包括聚合的物质和蜡。可以使用赋形剂诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等将类似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充物。

[0706] 活性成分可以是具有如上所述的一种或多种赋形剂的微囊包封的形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和壳(诸如肠溶包衣、控释包衣和药物配制领域中众所周知的其他包衣)制备。在这种固体剂型中,活性成分可以与至少一种惰性稀释剂(诸如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。按照常规做法,这种剂型可以包含除惰性稀释剂以外的另外的物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含遮光剂,并且可以是这样的组合物,即它们仅或者优先地在肠道的某个部分任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包封剂的实例包括聚合的物质和蜡。

[0707] 用于局部和/或透皮施用本文所描述缀合物的剂型可以包括软膏剂、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体或赋形剂和/或任何所需的防腐剂和/或缓冲剂(当可能需要时)混合。此外,本公开涵盖使用透皮贴剂,其通常具有提供向身体控制递送活性成分的额外优势。此类剂型可以例如通过将活性成分溶解和/或分配在适当的介质中来制备。替代地或另外地,可以通过提供速率控制膜和/或通过提供活性成分分散在聚合物基质和/或凝胶中来控制速率。

[0708] 用于递送本文所描述的皮内药物组合物的合适装置包括短针装置。皮内组合物可通过限制针进入皮肤的有效穿透长度的装置施用。替代地或另外地,在皮内施用的经典Mantoux方法中可以使用常规注射器。通过液体喷射注射器和/或通过刺穿角质层并产生到达真皮的喷射的针来将液体制剂递送到真皮的喷射注射装置是合适的。使用压缩气体加速粉末形式的缀合物通过皮肤外层到达真皮的弹道粉末/颗粒递送装置是合适的。

[0709] 适合用于局部施用的制剂包括液体和/或半液体制剂,诸如搽剂、洗剂、水包油和/

或油包水乳液(诸如乳膏、软膏和/或糊剂)、和/或溶液和/或悬浮液。可局部施用的制剂可以例如包含约1%至约10%(w/w)的活性成分,尽管活性成分的浓度可以高达活性成分在溶剂中的溶解度极限。用于局部施用的制剂可以进一步包含本文所描述的一种或多种另外的成分。

[0710] 本文所描述的药物组合物可以以适合用于通过口腔进行肺部施用的制剂制备、包装和/或出售。这种制剂可以包括干颗粒,该干颗粒包含活性成分,并且其直径在约0.5至约7纳米或约1至约6纳米的范围内。这种组合物方便地呈干粉形式,用于使用包含干粉储库的装置(可将推进剂流导向该装置以分散粉末)和/或使用自推进溶剂/粉末分配容器(诸如包含溶解和/或悬浮于密封容器中的低沸点推进剂中的活性成分的装置)来施用。这种粉末包括颗粒,其中按重量计至少98%的颗粒具有大于0.5纳米的直径,并且按数量计至少95%的颗粒具有小于7纳米的直径。或者,按重量计至少95%的颗粒具有大于1纳米的直径,并且按数量计至少90%的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉组合物可以包含固体细粉稀释剂(诸如糖)并且方便地以单位剂型提供。

[0711] 低沸点推进剂通常包括在大气压沸点低于65°F的液体推进剂。通常,推进剂可占组合物的50至99.9%(w/w),并且活性成分可占组合物的0.1至20%(w/w)。推进剂可进一步包含另外的成分,诸如液体非离子和/或固体阴离子表面活性剂和/或固体稀释剂(其可具有与包含活性成分的颗粒相同量级的颗粒尺寸)。

[0712] 经配制用于肺部递送的本文所描述的组合物可以以溶液和/或悬浮液的液滴形式提供活性成分。此类制剂可以以包含活性成分的水性和/或稀醇溶液和/或悬浮液(任选地无菌)制备、包装和/或出售,并且可以使用任何气雾化和/或雾化装置方便地施用。此类制剂可以进一步包含一种或多种另外的成分,包括调味剂(诸如糖精钠)、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂(诸如甲基羟基苯甲酸酯)。通过这种施用途径提供的液滴可以具有在约0.1至约200纳米范围内的平均直径。

[0713] 本文描述为可用于肺部递送的制剂可用于鼻内递送本文所描述的组合物。另一种适合用于鼻内施用的制剂是粗粉,其包含活性成分并且具有约0.2至500微米的平均颗粒。这样的制剂通过从靠近鼻孔保持的粉末的容器经由鼻通道快速吸入来施用。

[0714] 用于鼻施用的制剂可以例如包含约少至0.1%(w/w)至多达100%(w/w)的活性成分,并且可以包含本文所描述的一种或多种另外的成分。本文所描述的组合物可以以用于颊施用的制剂制备、包装和/或出售。这种制剂可以例如是使用常规方法制成的片剂和/或锭剂形式,并且可以含有例如0.1至20%(w/w)的活性成分,其余包括口服可溶解和/或可降解的组合物,以及任选的本文所描述的一种或多种另外的成分。或者,用于颊施用的制剂可以包括含有活性成分的粉末和/或气雾化(aerosolized)和/或雾化(atomized)溶液和/或悬浮液。此类粉末化、气雾化(aerosolized)和/或雾化(atomized)制剂在分散时可具有在约0.1至约200纳米范围内的平均颗粒和/或液滴尺寸,并且可以进一步包含本文所描述的一种或多种另外的成分。

[0715] 本文所描述的组合物可以以用于眼部施用的制剂制备、包装和/或销售。这种制剂可以例如是滴眼剂的形式,包括例如在水性或油性液体载体或赋形剂中的0.1-1.0%(w/w)溶液和/或悬浮液的活性成分。这种滴剂可以进一步包含缓冲剂、盐和/或本文所描述的一种或多种其他的另外成分。其他有用的可眼部施用的制剂包括含有呈微晶形式的活性

成分和/或在脂质体制剂中的活性成分的那些制剂。滴耳液和/或滴眼剂也涵盖在本公开的范围之内。

[0716] 尽管本文提供的药物组合物的描述主要涉及适合于向人类施用的药物组合物,但本领域技术人员应理解,此类组合物通常适合于向所有种类的动物施用。对适合于向人类施用的药物组合物进行修饰以使组合物适合于向各种动物施用是容易理解的,并且普通兽医药理学家可以用普通实验来设计和/或进行此类修饰。

[0717] 本文提供的聚合物通常以剂量单位形式配制,以方便施用和剂量的均匀性。然而,应理解,本文所描述组合物的每日总用量将由医生在合理的医学判断范围内决定。对于任何特定受试者或生物体,特定的治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的疾病以及障碍的严重程度;所用特定活性成分的活性;所用特定组合物;受试者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;所用特定活性成分的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗的持续时间;与所用特定活性成分组合使用或同时使用的药物;以及医学领域众所周知的类似因素。

[0718] 本文提供的缀合物和组合物可通过任何途径施用,包括肠内(例如口服)、肠胃外、静脉内、肌肉内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、皮内(interdermal)、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏、乳膏和/或滴剂)、粘膜、鼻腔、颊、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂。具体涵盖的途径是口服施用、静脉内施用(例如全身静脉注射)、通过血液和/或淋巴供应的区域施用和/或直接向感染位点施用。一般而言,最适当的施用途径将取决于多种因素,包括药剂的性质(例如,其在胃肠道环境中的稳定性)和/或受试者的状况(例如,受试者是否能够耐受口服施用)。在某些实施方案中,本文所描述的缀合物或药物组合物适合于向受试者的眼睛局部施用。

[0719] 达到有效量所需的缀合物的确切量将因受试者而异,这取决于例如受试者的物种、年龄和一般状况、副作用或障碍的严重程度、特定缀合物的同一性、施用的方式等。有效量可以包含在单剂量(例如单次口服剂量)或多剂量(例如多次口服剂量)中。在某些实施方案中,当向受试者施用多剂量或将多剂量应用于组织或细胞时,多剂量中的任何两个剂量包括不同或基本相同量的本文所描述的缀合物。在某些实施方案中,当向受试者施用多剂量或将多剂量应用于组织或细胞时,向受试者施用多剂量或将多剂量应用于组织或细胞的频率为每天三个剂量、每天两个剂量、每天一个剂量、每隔一天一个剂量、每三天一个剂量、每周一个剂量、每两周一个剂量、每三周一个剂量或每四周一个剂量。在某些实施方案中,向受试者施用多剂量或将多剂量应用于组织或细胞的频率为每天一个剂量。在某些实施方案中,向受试者施用多剂量或将多剂量应用于组织或细胞的频率为每天两个剂量。在某些实施方案中,向受试者施用多剂量或将多剂量应用于组织或细胞的频率为每天三个剂量。在某些实施方案中,当向受试者施用多剂量或将多剂量应用于组织或细胞时,多剂量的第一剂量和最后剂量之间的持续时间为一天、两天、四天、一周、两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、六个月、九个月、一年、两年、三年、四年、五年、七年、十年、十五年、二十年或受试者、组织或细胞的一生。在某些实施方案中,多剂量的第一剂量和最后剂量之间的持续时间为三个月、六个月或一年。在某些实施方案中,多剂量的第一剂量和最后剂量之间的持续时间为受试者、组织或细胞的一生。在某些实施方案中,本文所描述的剂量(例如,单剂量或多剂量中的任何剂量)独立地包括在0.1 μ g至1 μ g之间、在0.001mg至0.01mg之间、在

0.01mg至0.1mg之间、在0.1mg至1mg之间、在1mg至3mg之间、在3mg至10mg之间、在10mg至30mg之间、在30mg至100mg之间、在100mg至300mg之间、在300mg至1,000mg之间或在1g至10g之间(包括端值)的本文所描述的缀合物。在某些实施方案中,本文所描述的剂量独立地包括在1mg至3mg之间(包括端值)的本文所描述的缀合物。在某些实施方案中,本文所描述的剂量独立地包括在3mg至10mg之间(包括端值)的本文所描述缀合物。在某些实施方案中,本文所描述的剂量独立地包括在10mg至30mg之间(包括端值)的本文所描述缀合物。在某些实施方案中,本文所描述的剂量独立地包括在30mg至100mg之间(包括端值)的本文所描述缀合物。

[0720] 如本文所描述的剂量范围为将所提供的药物组合物向成人施用提供了指导。例如,向儿童或青少年施用的量可以由医疗从业者或本领域技术人员确定,并且可以低于向成人施用的量或与向成人施用的量相同。在某些实施方案中,本文所描述的剂量是对体重为70kg的成年人的剂量。

[0721] 缀合物或组合物可与一种或多种另外的药剂(例如,治疗和/或预防活性剂)组合施用。缀合物或组合物可与另外的药剂组合施用,该另外的药剂改善其活性(例如,在有需要的受试者中治疗疾病的活性(例如,效力和/或功效)、在有需要的受试者中预防疾病的活性(例如,效力和/或功效)、在有需要的受试者中降低患上疾病的风险的活性(例如,效力和/或功效)和/或在受试者或细胞中抑制蛋白激酶活性的活性(例如,效力和/或功效)、改善生物利用度、改善安全性、降低耐药性、降低和/或改变代谢、抑制排泄和/或改变受试者或细胞中的分布。还应理解,所采用的疗法可实现用于相同障碍的期望作用,和/或可实现不同的作用。在某些实施方案中,包含本文所描述的缀合物和另外的药剂的本文所描述的组合物表现出协同效应,但在包含聚合物/缀合物和另外的药剂中的一种(但不是两种)的药物组合物中则不存在该协同效应。

[0722] 缀合物或组合物可以与一种或多种另外的药剂同时、在其之前或之后施用,该另外的药剂与该缀合物或组合物不同并且可以用作例如组合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。药剂包括小有机分子,诸如药物化合物(例如,美国食品和药物管理局根据联邦法规(CFR)规定批准用于人类或兽医用途的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、低聚糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、与蛋白质连接的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在某些实施方案中,另外的药剂是用于治疗或/或预防疾病(例如,增殖性疾病、血液系统疾病、神经系统疾病、疼痛病症、精神障碍或代谢障碍)的药剂。每种另外的药剂可以以针对该药剂确定的剂量和/或时间表施用。另外的药剂还可以以单剂量彼此一起施用和/或与本文所描述的缀合物或组合物一起施用或以不同剂量单独施用。方案中采用的特定组合将考虑本文所描述的缀合物与另外的药剂(一种或多种)的相容性和/或要实现的期望治疗和/或预防作用。通常,预期组合使用的另外的药剂(一种或多种)的水平不超过它们单独使用的水平。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于那些单独使用的水平。

[0723] 另外的药剂包括抗增殖剂、抗癌剂、细胞毒性剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗菌剂、抗病毒剂、心血管剂、降胆固醇剂、抗糖尿病剂、抗过敏剂、避孕剂和止痛剂。在某些实施方案中,另外的药剂是抗增殖剂。在某些实施方案中,另外的药剂是抗癌剂。在某些实施方案中,另外的药剂是抗病毒剂。在某些实施方案中,另外的药剂是蛋白激酶的结合

剂或抑制剂。在某些实施方案中,另外的药剂选自表观遗传或转录调节剂(例如,DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂)、抗有丝分裂药物(例如,紫杉烷和长春花生物碱)、激素受体调节剂(例如,雌激素受体调节剂和雄激素受体调节剂)、细胞信号传导通路抑制剂(例如,酪氨酸蛋白激酶抑制剂)、蛋白质稳定性调节剂(例如,蛋白酶体抑制剂)、Hsp90抑制剂、糖皮质激素、全反式维甲酸和促进分化的其他药剂。在某些实施方案中,本文所描述的缀合物或药物组合物可以与抗癌疗法(包括手术、放射疗法、移植(例如,干细胞移植、骨髓移植)、免疫疗法和化学疗法)组合施用。

[0724] 在一些实施方案中,包含药剂的缀合物(例如,在颗粒中)的百分比在约1%至约100%之间(例如,约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约10%、约15%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约100%)。在一些实施方案中,包含药剂的缀合物的百分比小于约50%,例如小于约40%、小于约35%、小于约30%、小于约25%、小于约20%、小于约15%或小于约10%。在一些实施方案中,包含药剂的缀合物(例如,在颗粒中)的百分比在约5%至约50%之间、在约5%至约40%之间、在约5%至约30%之间、在约5%至约25%之间或在约5%至约20%之间。在一些实施方案中,包含药剂的缀合物(例如,在颗粒中)的百分比在约5%至90%之间。在一些实施方案中,包含药剂的缀合物(例如,在颗粒中)的百分比在约5%至约75%之间。在一些实施方案中,包含药剂的缀合物(例如,在颗粒中)的百分比在约5%至约50%之间。在一些实施方案中,包含药剂的缀合物(例如,在颗粒中)的百分比在约10%至约25%之间。

[0725] 在一些实施方案中,在Brush前药或颗粒中存在的药剂总量大于Brush前药或颗粒的总尺寸或重量的约5%(例如约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约12%、约15%、约20%、约25%、约30%或更多)。在一些实施方案中,在Brush前药或颗粒中存在的药剂总量大于Brush前药或颗粒的总尺寸或重量的约10%(例如约12%、约15%、约20%、约25%、约30%或更多)。

[0726] 不受理论的束缚,本文公开的缀合物或颗粒可通过增加药剂对靶细胞(例如癌症或纤维化细胞;与缺氧环境相关的细胞)的定位和/或释放(例如优先释放)或增加药剂的半衰期中的一种或多种来改善药剂的效率,从而导致在靶部位(例如肿瘤或肝脏(例如肝硬化细胞))处释放的药剂剂量显著更高。因此,本文公开的缀合物和颗粒在治疗上可以比游离药剂更有效(例如由于靶组织中药物摄取增强)和/或允许较低治疗剂量的药剂,例如在基本上不损害靶组织处所得药物浓度的情况下。在一些实施方案中,本文公开的缀合物和颗粒可降低与游离形式(例如未与本文描述的缀合物或颗粒偶联)的药剂的全身施用相关的不良反应。

[0727] 不受理论的束缚,由于本文所描述组合物(例如,含药剂的颗粒)的局部递送,与游离形式的药剂相比,可以施用在颗粒中更低剂量或量的药剂(例如,通过局部持续递送)。在其他实施方案中,以小于药剂的游离形式的剂量或量的所述药剂的剂量或量施用含药剂的颗粒,以具有期望的作用(例如,期望的治疗作用)。

[0728] 在一些实施方案中,将药剂以小于所述药剂游离形式的剂量或量的剂量掺入到颗粒中,以具有期望的作用(例如,期望的治疗作用),例如,用于游离药剂的预期用途的护理标准剂量。在一个实施方案中,将药剂以小于用于期望疗法的药剂的护理标准剂量的剂量或量掺入到颗粒中(例如,小于药剂的护理标准剂量约0.01、约0.02、约0.03、约0.04、约

0.05、约0.06、约0.07、约0.08、约0.09、约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、或约0.95的剂量)。

[0729] 在一些实施方案中,药剂以与游离形式的所述药剂的剂量或量相等的剂量掺入到颗粒中以具有期望的作用(例如,期望的治疗作用),例如,游离药剂的用于预期用途的标准护理剂量。在这些实施方案中,与游离药剂相比,颗粒产生更大的治疗作用和/或更小的副作用。在某些实施方案中,与游离药剂相比,颗粒增加了递送至有需要的组织或细胞的药剂的量,并减少了暴露于非靶组织或细胞的药剂的量。

[0730] 在一些实施方案中,药剂以高于游离形式的所述药剂的剂量或量的剂量掺入到颗粒中,以具有期望的作用(例如,期望的治疗作用),例如,游离药剂的用于预期用途的标准护理剂量。在一些实施方案中,药剂以高于游离形式的所述药剂的剂量或量的剂量掺入到颗粒中,其通过全身施用会产生副作用(例如,血压降低)。在一些实施方案中,由于本文所描述的颗粒基于pH微环境在靶部位释放药剂,因此具有不同pH的其他非靶部位(例如,血管)不太可能暴露于所述药剂。

[0731] 在另一个方面,本公开提供了试剂盒,其包含:

[0732] 烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,或组合物;以及

[0733] 使用烯炔、互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物、共晶或组合物的说明书。

[0734] 在另一个方面,本公开提供了试剂盒,其包含:

[0735] 端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐,或组合物;以及

[0736] 使用端基官能化聚合物、互变异构体、同位素标记的聚合物、盐或组合物的说明书。

[0737] 在另一个方面,本公开提供了试剂盒,其包含:

[0738] 缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐,或组合物;以及

[0739] 使用缀合物、互变异构体、同位素标记缀合物、盐或组合物的说明书。

[0740] 在某些实施方案中,试剂盒包含第一容器。在某些实施方案中,第一容器包含烯炔或其互变异构体、同位素标记的化合物、盐、溶剂化物、多晶型物或共晶,或组合物。在某些实施方案中,第一容器包含端基官能化聚合物或其互变异构体、同位素标记的聚合物或盐,或组合物。在某些实施方案中,第一容器包含缀合物或其互变异构体、同位素标记缀合物或盐,或组合物。在一些实施方案中,试剂盒进一步包含第二容器。在某些实施方案中,第二容器包含说明书。在某些实施方案中,说明书包括监管机构(例如美国食品和药物管理局(FDA)或欧洲药品管理局(EMA))所需的信息。在某些实施方案中,说明书包括处方信息。在某些实施方案中,第二容器包含第一容器。在一些实施方案中,试剂盒进一步包含第三容器。在某些实施方案中,第三容器包含赋形剂。在某些实施方案中,第三容器包含另外的药剂。在某些实施方案中,第二容器包含第三容器。在某些实施方案中,第一、第二和第三容器各自独立地为小瓶、安瓿瓶、瓶子、注射器、分配器包装、管或盒子。

[0741] 在另一个方面,本公开提供了将药剂递送至有需要的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用:有效量的缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐;或组合物。

[0742] 在另一个方面,本公开提供了将药剂递送至细胞的方法,其包括使细胞与有效量的如下接触:缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐;或组合物。

[0743] 在另一个方面,本公开提供了在有需要的受试者中治疗疾病的方法,其包括在有需要的受试者中施用或植入有效量的:

[0744] 缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐;或

[0745] 组合物;

[0746] 其中至少一种药剂是治疗剂。

[0747] 在另一个方面,本公开提供了在有需要的受试者中预防疾病的方法,其包括在有需要的受试者中施用或植入预防有效量的:

[0748] 缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐;或

[0749] 组合物;

[0750] 其中至少一种药剂是预防剂。

[0751] 在另一个方面,本公开提供了在受试者中诊断疾病的方法,其包括在受试者中施用或植入诊断有效量的:

[0752] 缀合物或其互变异构体、同位素标记的缀合物或盐;或

[0753] 组合物;

[0754] 其中至少一种药剂是诊断剂。

[0755] 在某些实施方案中,疾病是癌症、良性肿瘤、病理性血管生成、炎症性疾病、自身炎症性疾病、自身免疫性疾病、代谢疾病、神经系统疾病、疼痛病症或精神疾病。在某些实施方案中,疾病是癌症。在某些实施方案中,疾病是血液系统恶性肿瘤。在某些实施方案中,疾病是淋巴瘤或白血病。在某些实施方案中,疾病是实体瘤。在某些实施方案中,疾病是膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、食管癌、神经胶质瘤、肺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、软组织肉瘤或甲状腺癌。在某些实施方案中,疾病是乳腺癌或卵巢癌。

[0756] 在某些实施方案中,治疗疾病的方法进一步包括在有需要的受试者中施用或植入有效量的另外的治疗剂。在某些实施方案中,预防疾病的方法进一步包括在有需要的受试者中施用或植入有效量的另外的预防剂。在某些实施方案中,诊断疾病的方法进一步包括在有需要的受试者中施用或植入有效量的另外的诊断剂。

[0757] 在某些实施方案中,所述另外的治疗剂是抗癌剂。

实施例

[0758] 为了更全面地理解本公开,下面列出实施例。提供了本申请中描述的合成和生物学实施例来说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并且不应以任何方式解释为限制其范围。

[0759] 除非另有明确规定,BPD是无抗体缀合的刷状聚合物;ctrl-ABC是与IgG1抗体缀合的ABC;抗HER2抗体是曲妥珠单抗;ABC_空白是无药剂缀合的ABC;使用图17E中提出的通用方法合成抗HER2ABC和PROTAC-ABC;并使用MMAE-M合成MMAE ABC。

[0760] 实施例1. 抗体-刷状聚合物缀合物的合成

[0761] 通过刷状聚合物和抗体之间的点击反应制备抗体-刷状聚合物缀合物(ABC)(图

17A至17E)。

[0762] 四嗪封端的刷状聚合物的合成

[0763] 使用在图17E(上图)中所示的反应合成四嗪封端的刷状聚合物。GPC迹线显示刷状聚合物聚合成功(图1至2)。

[0764] 负载药物的刷状聚合物的合成

[0765] 通过使MMAE-S-MM(图26)、MMAE-M-MM(图26)、MMAE-F-MM(图26)、PTX-MM(图27)、DOX-MM(图27)或SN-38-MM(图27)聚合来合成负载药物刷状聚合物。MMAE:单甲基澳瑞他汀E。PTX:紫杉醇。DOX:阿霉素。SN-38:(4S)-4,11-二乙基-4,9-二羟基-1,4-二氢-3H,14H-吡喃并[3',4':6,7]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,14-二酮。

[0766] GPC迹线显示药物缀合的刷状聚合物成功聚合(图3A至3B)。

[0767] 抗体赖氨酸修饰

[0768] 抗体IgG的表面使用在图4A中所示的反应通过反式环辛烯(TCO)部分进行修饰。对IgG(图4B)、具有PEG12(PEG12)的NHS小分子(图4C)和具有PEG8(PEG8)的NHS小分子(图4D)进行质谱分析。

[0769] 叠氮化物-DBCO缀合

[0770] 使用图17A所示的叠氮化物-DBCO缀合反应使聚合物P1、P2、P3和*P4(对照)与IgG1缀合:1:5连接基反应(1mg规模,1mL);与IgG2缀合:1:10连接基反应(1mg规模,1mL);与IgG3缀合:1:15连接基反应(1mg规模,1mL),结果如图18A至图18E所示。

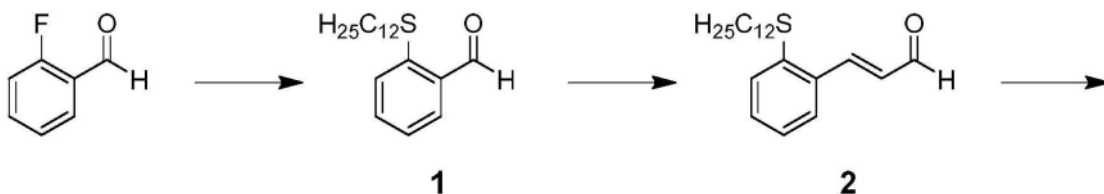
[0771] 使用图17B和17D所示的叠氮化物-DBCO缀合反应进行另外的缀合。结果如图20A至20D所示。

[0772] Tz-TCO缀合

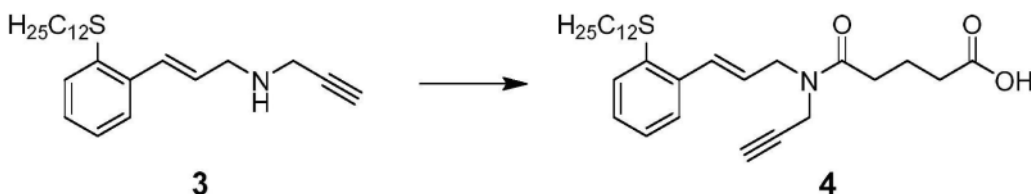
[0773] 使用了Tz-TCO缀合(图17B和17C)的替代策略,并进行了GPC(图19A至19B)。结果显示在图20A至20D中。进行了FPLC蛋白质分离(图21A至21C)。合成了用于缀合的染料标记的聚合物(图22A至22C)。

[0774] 药物缀合的MM的ROMP

[0775] 图23A至23E显示了药物缀合的MM的ROMP。图24A至24I显示了药物缀合的MM的ROMP的嵌段或统计聚合。图25A至25B显示了抗HER-2ABC。



[0776]



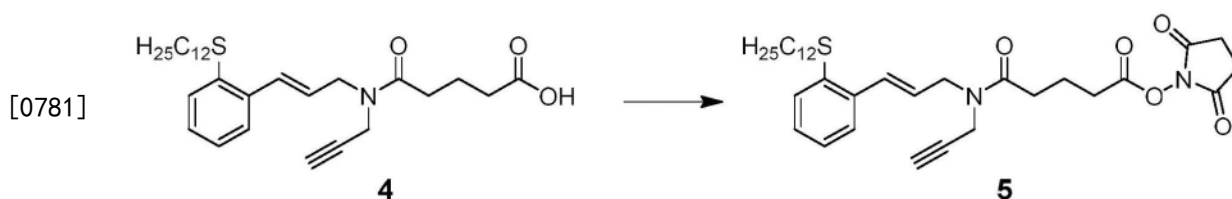
[0777] (E)-3-(2-(十二烷基硫基)苯基)-N-(丙-2-炔-1-基)丙-2-烯-1-胺(3)

[0778] 该化合物是根据J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 38, 12181-12188中公开的方法制备

的。

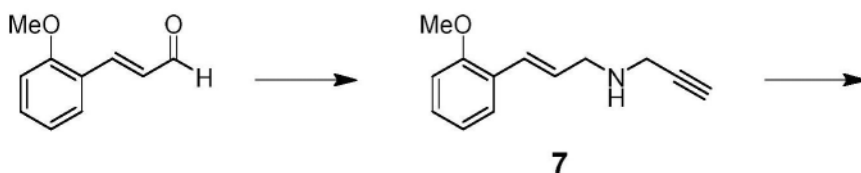
[0779] (E)-5-((3-(2-(十二烷基硫基)苯基)烯丙基)(丙-2-炔-1-基)氨基)-5-氧代戊酸(4)

[0780] 将3(872mg, 2.35mmol, 1eq.) 溶解于3mL的二氯甲烷中。添加4-(二甲基氨基)吡啶的小晶体。添加戊二酸酐(321mg, 2.82mmol, 1.2eq.) , 并将溶液在室温搅拌。通过TLC(5% MeOH/DCM) 监测反应。在3完全消耗后, 将溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM) 纯化, 得到(E)-5-((3-(2-(十二烷基硫基)苯基)烯丙基)(丙-2-炔-1-基)氨基)-5-氧代戊酸(4)(847mg, 74%收率), 其为蜡状黄色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.47-7.37(m, 1H), 7.33(dt, J=7.9, 2.0Hz, 1H), 7.27-7.12(m, 3H), 7.04(dd, J=15.7, 12.3Hz, 1H), 6.03(dt, J=15.7, 5.7Hz, 1H), 4.37-3.98(m, 4H), 2.85(t, J=7.4Hz, 2H), 2.61-2.44(m, 4H), 2.33-2.20(m, 1H), 2.03(h, J=7.3Hz, 2H), 1.61(p, J=7.5Hz, 2H), 1.40(p, J=7.4Hz, 2H), 1.25(s, 16H), 0.88(t, J=6.8Hz, 3H)。

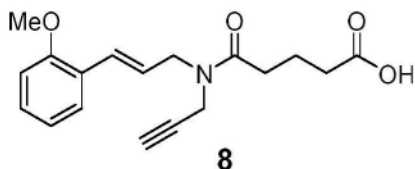


[0782] (E)-5-((3-(2-(十二烷基硫基)苯基)烯丙基)(丙-2-炔-1-基)氨基)-5-氧代戊酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(5)

[0783] 将4(256mg, 0.53mmol, 1eq.)、N-羟基琥珀酰亚胺(132mg, 1.15mmol, 2.2eq) 和DMAP的小晶体溶解在2mL的无水二氯甲烷中。然后将烧瓶抽真空并用氮气回填充3x。在单独的小瓶中, 将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二酰亚胺盐酸盐(204mg, 1.06mmol, 2eq.) 悬浮在5mL的无水二氯甲烷中。用装有粗针头的注射器在5分钟内将悬浮液缓慢注射到反应烧瓶中。通过薄层硅胶色谱法(EtOAc/己烷) 监测反应。在4完全消耗后, 向反应中添加10mL的水并搅拌10分钟。将非均相混合物转移到分液漏斗中, 并弃去水层。将有机物用2x10mL水洗涤, 然后用1x10mL盐水洗涤。溶液用无水Na₂SO₄干燥, 倾析并蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷) 纯化, 得到(E)-5-((3-(2-(十二烷基硫基)苯基)烯丙基)(丙-2-炔-1-基)氨基)-5-氧代戊酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(5)(201mg, 收率65%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ7.47-7.39(m, 1H), 7.36-7.30(m, 1H), 7.25-7.12(m, 2H), 7.10-6.97(m, 1H), 6.08-5.99(m, 1H), 4.35-4.02(m, 4H), 2.88-2.68(m, 8H), 2.66-2.56(m, 2H), 2.33-2.20(m, 1H), 2.15(h, J=6.9Hz, 2H), 1.61(p, J=7.2Hz, 2H), 1.40(p, J=7.1Hz, 2H), 1.26(s, 16H), 0.88(t, J=7.2Hz, 3H)。



[0784]

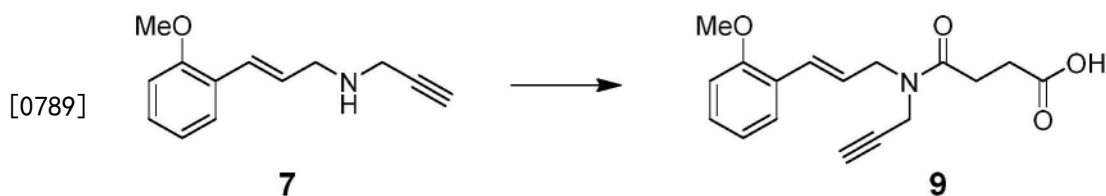


[0785] (E)-3-(2-甲氧基苯基)-N-(丙-2-炔-1-基)丙-2-烯-1-胺 (7)

[0786] 将邻甲氧基肉桂醛 (9.93g, 61.3mmol, 1eq.) 溶解于60mL的甲醇中。将炔丙基胺 (6.78g, 123mmol, 2eq.) 添加到溶液中并在30℃搅拌。在通过粗NMR确定邻甲氧基肉桂醛完全消耗后,用冰浴将溶液冷却至0℃。然后,在5分钟内将NaBH₄ (4.65g, 123mmol, 2eq.) 小心地添加到溶液中。使反应达到室温并搅拌过夜。在减压下蒸发甲醇,并将残余物溶解于50mL的EtOAc中。然后用2x30mL水和1x30mL盐水洗涤溶液。然后用无水Na₂SO₄干燥有机层,倾析并蒸发。将所得粗品产物通过短程真空蒸馏纯化,得到(E)-3-(2-甲氧基苯基)-N-(丙-2-炔-1-基)丙-2-烯-1-胺 (7) (5.75g, 收率47%), 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.43 (dd, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 6.96-6.81 (m, 3H), 6.29 (dt, J=16.0, 6.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (dd, J=6.5, 1.5Hz, 2H), 3.47 (d, J=2.4Hz, 2H), 2.24 (t, J=2.4Hz, 1H), 1.32 (s, 1H)。

[0787] (E)-5-((3-(2-甲氧基苯基)烯丙基)(丙-2-炔-1-基)氨基)-5-氧代戊酸 (8)

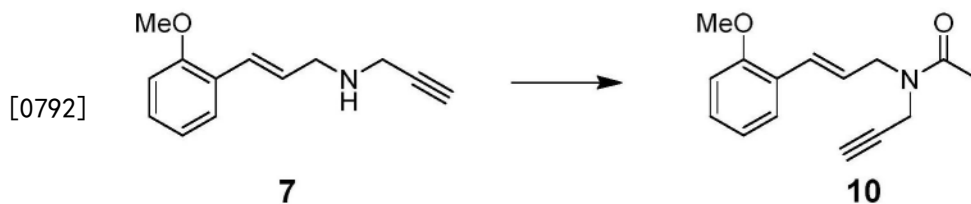
[0788] 将7 (911mg, 4.53mmol, 1eq.) 溶解于9mL的二氯甲烷中。添加4-(二甲基氨基)吡啶的小晶体。添加戊二酸酐 (573mg, 4.98mmol, 1.1eq), 并将溶液在室温搅拌。通过薄层硅胶色谱法 (50% EtOAc/己烷) 监测反应。在7完全消耗后,将溶液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (33%-66% EtOAc/己烷) 纯化,得到1.22g (85%收率)的(E)-5-((3-(2-甲氧基苯基)烯丙基)(丙-2-炔-1-基)氨基)-5-氧代戊酸 (8), 其为粘稠黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.54 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 6.97-6.77 (m, 3H), 6.20-6.06 (m, 1H), 4.32-4.00 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.60-2.43 (m, 4H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H)。



[0790] (E)-5-((3-(2-甲氧基苯基)烯丙基)(丙-2-炔-1-基)氨基)-5-氧代丁酸 (9)

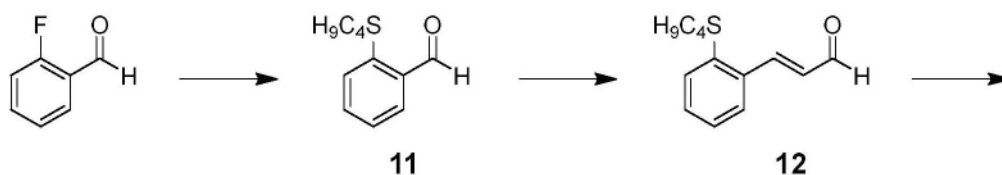
[0791] 将7 (948mg, 4.72mmol, 1eq.) 溶解于9mL的二氯甲烷中。添加4-(二甲基氨基)吡啶的小晶体。添加琥珀酸酐 (519mg, 5.19mmol, 1.1eq), 并将溶液在室温搅拌。通过薄层硅胶色谱法 (4% MeOH/DCM) 监测反应。在7完全消耗后,将反应转移到分液漏斗中,并用2x5mL 1M HCl和1x5mL盐水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸发,并通过硅胶色谱法 (MeOH/DCM) 纯化,得到1.21g (85%收率)的(E)-5-((3-(2-甲氧基苯基)烯丙基)(丙-2-炔-

1-基)氨基)-5-氧代丁酸(9),其为粘稠黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ11.04(s,1H), 7.45-7.36(m,1H), 7.29-7.19(m,1H), 6.97-6.79(m,3H), 6.23-6.06(m,1H), 4.33-4.04(m, 4H), 3.85(s,3H), 2.86-2.70(m,4H), 2.33-2.22(m,1H)。

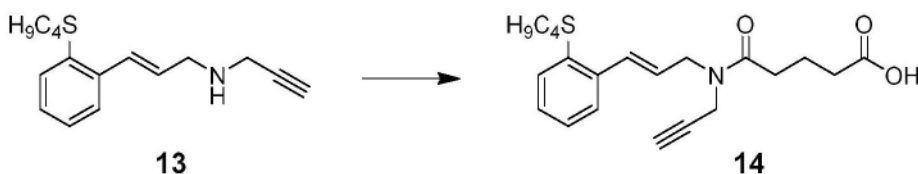


[0793] (E)-N-(3-(2-甲氧基苯基)烯丙基)-N-(丙-2-炔-1-基)乙酰胺(10)

[0794] 将7(559mg,2.78mmol,1eq.)和三乙胺(0.47mL,3.34mmol,1.2eq)溶解于3mL的二氯甲烷中。添加4-(二甲基氨基)吡啶的小晶体,并用冰浴将溶液冷却至0℃。将乙酸酐(340mg,3.34mmol,1.2eq.)添加到搅拌溶液中。添加后撤去冰浴。在2小时后,将溶液在减压下蒸发。残余物通过硅胶色谱法(50% EtOAc/己烷)纯化,得到587mg(87%收率)的(E)-N-(3-(2-(丁基硫基)苯基)烯丙基)-N-(丙-2-炔-1-基)乙酰胺(10),其为黄色油状物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.44-7.37(m,1H), 7.28-7.18(m,1H), 6.96-6.79(m,3H), 6.22-6.09(m, 1H), 4.30-4.00(m,4H), 3.85(s,3H), 2.30-2.20(m,1H), 2.18(s,3H)。



[0795]



[0796] 2-(丁基硫基)苯甲醛(11)

[0797] 将1-丁硫醇(20.9g,232mmol,1eq.)溶解于25mL的DMSO中。将39g(282mmol, 1.2eq.)的烘干的K₂CO₃添加到烧瓶,并搅拌所得非均相混合物并用冰浴冷却至0℃。在2分钟内将43g(347mmol,1.5eq.)的2-氟苯甲醛缓慢添加搅拌的混合物中。然后将混合物加热至60℃并搅拌过夜。在通过粗NMR监测到1-丁硫醇完全消耗后,将烧瓶装上短程真空蒸馏装置并在真空下分馏。分离出29.4g(151mmol,65%收率)的2-(丁基硫基)苯甲醛(11),其为黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ10.39(s,1H), 7.83(dd,J=7.7,1.5Hz,1H), 7.51(ddd,J=8.0,7.2,1.6Hz,1H), 7.42(dd,J=8.0,1.1Hz,1H), 7.29(td,J=7.4,1.1Hz,1H), 2.95(d,J=7.4Hz,2H), 1.68(p,J=7.5Hz,2H), 1.48(h,J=7.7Hz,2H), 0.94(t,J=7.3Hz,3H)。

[0798] (E)-3-(2-(丁基硫基)苯基)丙烯醛(12)

[0799] 将11(29.4g,151mmol,1eq.)溶解于151mL的无水乙醇中,并用冰浴冷却至0℃。向溶液中添加8.7g(198mmol,1.3eq.)的冷乙醛。将68mL的1M NaOH水溶液(69mmol,0.45eq)添加到乙醇溶液中。在添加后不久,溶液变黄并变浑浊,因为产品开始沉淀。将温度保持在0℃,并通过粗NMR监测反应。在乙醛完全消耗后,使沉淀的产物沉降到烧瓶的底部,并倾析上

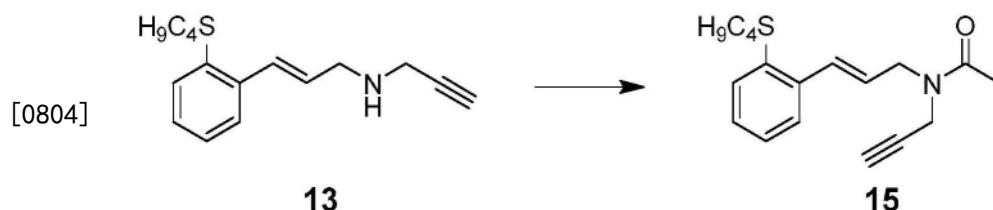
清液。通过向烧瓶中添加50mL的冷1:1v/v EtOH/H₂O、搅拌五分钟并倾析上清液来洗涤沉淀的产物。重复此操作一次,总共洗涤两次。最后,将粗品产品从甲醇中重结晶,得到13.3g (60mmol, 收率40%)的(E)-3-(2-(丁基硫基)苯基)丙烯醛(12),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.76(d, J=7.8Hz, 1H), 8.14(d, J=15.9Hz, 1H), 7.61(dd, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 7.46(dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.37(td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.32-7.20(m, 1H), 6.67(dd, J=15.9, 7.8Hz, 1H), 2.91(t, J=7.3Hz, 2H), 1.63(p, J=7.6Hz, 2H), 1.46(h, J=7.6Hz, 2H), 0.92(t, J=7.3Hz, 3H)。

[0800] (E)-3-(2-(丁基硫基)苯基)-N-(丙-2-炔-1-基)丙-2-烯-1-胺(13)

[0801] 将12(2.81g, 12.8mmol, 1eq.)溶解于26mL的甲醇中。将炔丙基胺(1.06g, 19.2mmol, 1.5eq.)添加到溶液中并在室温搅拌。在通过粗NMR确定12完全消耗后,用冰浴将溶液冷却至0℃。然后,将NaBH₄(0.97g, 25.6mmol, 2eq.)添加到溶液中并将反应搅拌过夜。在减压下浓缩溶液,并将残余物溶解于30mL的EtOAc中。然后用2x30mL水和1x30mL盐水洗涤溶液。用无水Na₂SO₄干燥有机层,倾析并蒸发。该粗品产物(13)无需进一步纯化即可用于后续合成步骤。或者,粗品产物可以通过硅胶柱层析(EtOAc/己烷)纯化,得到13的分析样品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.48-7.44(m, 1H), 7.39-7.29(m, 1H), 7.22-7.13(m, 2H), 7.08(dt, J=15.8, 1.6Hz, 1H), 6.18(dt, J=15.7, 6.4Hz, 1H), 3.54(dd, J=6.4, 1.5Hz, 2H), 3.49(d, J=2.4Hz, 2H), 2.86(t, J=7.3Hz, 2H), 2.25(t, J=2.4Hz, 1H), 1.61(p, J=7.5Hz, 2H), 1.56(s, 1H), 1.45(h, J=7.7Hz, 2H), 0.91(t, J=7.3Hz, 3H)。

[0802] (E)-5-((3-(2-(丁基硫基)苯基)烯丙基)(丙-2-炔-1-基)氨基)-5-氧代戊酸(14)

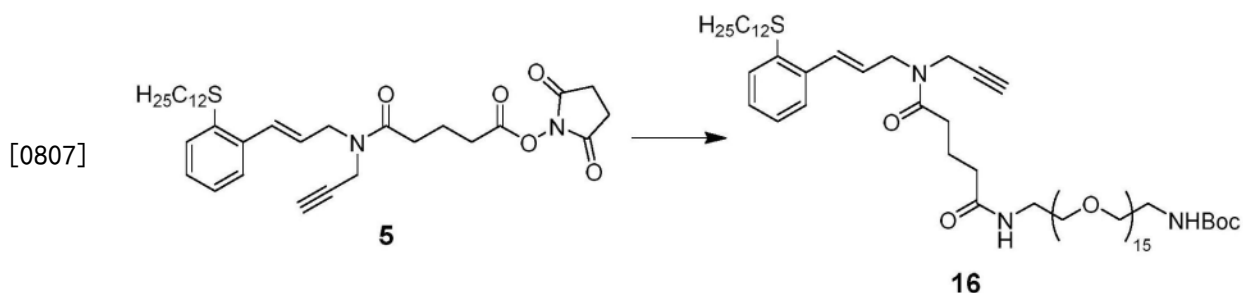
[0803] 将粗品13(1.78g, 6.9mmol, 1eq.)溶解于10mL的二氯甲烷中。添加4-(二甲基氨基)吡啶的小晶体,并用冰浴将溶液冷却至0℃。添加戊二酸酐(0.91g, 8.0mmol, 1.2eq.),并将反应加热至35℃持续3小时。使溶液冷却至室温,然后用40mL的乙醚稀释。将有机层用3x20mL水、1x20mL盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,倾析并蒸发。最后,将残余物通过硅胶色谱法(40% EtOAc/己烷+1% AcOH)纯化,得到1.14g(收率44%)的(E)-5-((3-(2-(丁基硫基)苯基)烯丙基)(丙-2-炔-1-基)氨基)-5-氧代戊酸(14),其为粘稠黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.47-7.37(m, 1H), 7.37-7.30(m, 1H), 7.27-7.12(m, 2H), 7.10-6.98(m, 1H), 6.03(dt, J=15.7, 6.0Hz, 1H), 4.43-4.02(m, 4H), 2.86(t, J=7.1Hz, 2H), 2.61-2.42(m, 4H), 2.33-2.21(m, 1H), 2.09-1.96(m, 2H), 1.61(p, J=7.4Hz, 2H), 1.44(h, J=7.5Hz, 2H), 0.92(t, J=7.3Hz, 3H)。



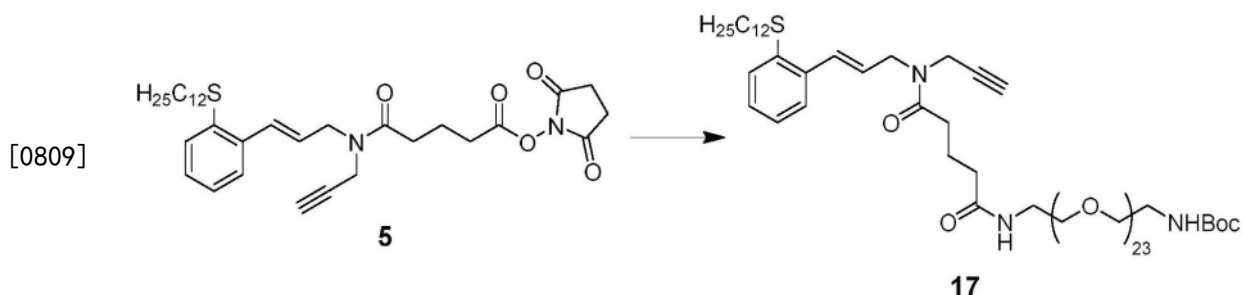
[0805] (E)-N-(3-(2-(丁基硫基)苯基)烯丙基)-N-(丙-2-炔-1-基)乙酰胺(15)

[0806] 将1.20g(4.62mmol, 1eq.)的粗品13溶解于10mL的二氯甲烷中。添加4-(二甲基氨基)吡啶的小晶体,并用冰浴将溶液冷却至0℃。添加乙酸酐(0.94g, 9.24mmol, 2eq.),搅拌溶液并使其达到室温。在2小时后,溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(40% EtOAc/己烷)纯化,得到329mg(24%收率)的(E)-N-(3-(2-(丁基硫基)苯基)烯丙基)-N-

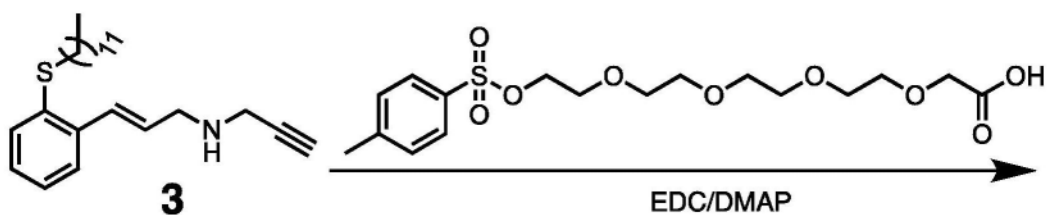
(丙-2-炔-1-基)乙酰胺 (15), 其为黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.38 (m, 1H), 7.35 (dd, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.12 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.10-5.98 (m, 1H), 4.35-4.00 (m, 4H), 2.86 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 3H), 1.60 (p, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.44 (h, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 0.91 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。



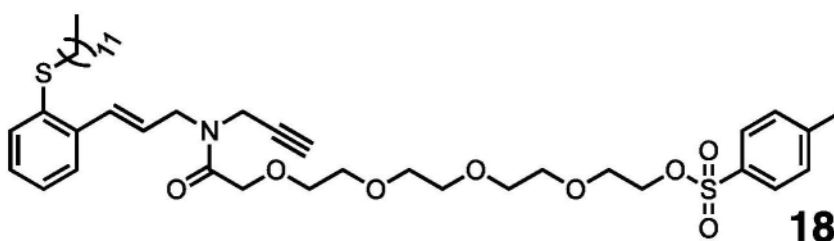
[0808] 在室温将5 (53mg, 0.092mmol, 1.5eq.) 和二异丙基乙胺 (32 μL , 0.184mmol, 3eq.) 溶解于1mL的二氯甲烷中。将 H_2N -PEG15-NHBoc (50mg, 0.061mmol, 1eq.) 溶解于少量的二氯甲烷中, 并添加到5和二异丙基乙胺的搅拌溶液中。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液在减压下蒸发, 并将残余物通过硅胶色谱法 (MeOH/DCM) 纯化, 得到16 (57mg, 72%收率), 其为淡黄色粘性固体。



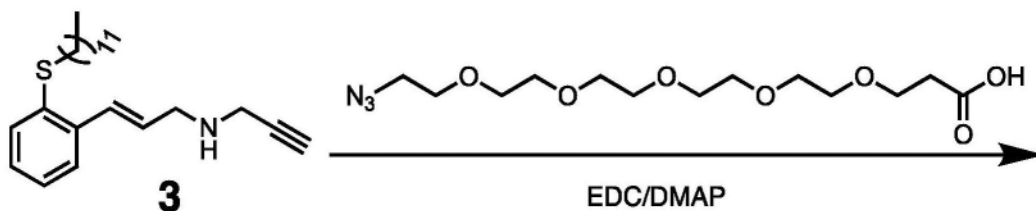
[0810] 在室温将5 (43mg, 0.074mmol, 1.5eq.) 和二异丙基乙胺 (26 μL , 0.148mmol, 3eq.) 溶解于1mL的二氯甲烷中。将 H_2N -PEG23-NHBoc (58mg, 0.049mmol, 1eq.) 溶解在少量的二氯甲烷中, 并添加到5和二异丙基乙胺的搅拌溶液中。在室温使反应搅拌过夜。然后将溶液在减压下蒸发, 并将残余物通过硅胶色谱法 (MeOH/DCM) 纯化, 得到17 (51mg, 64%收率), 其为淡黄色粘性固体。



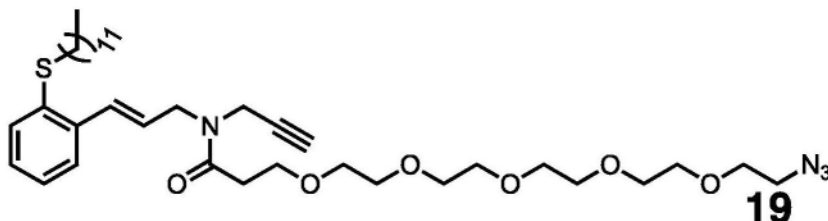
[0811]



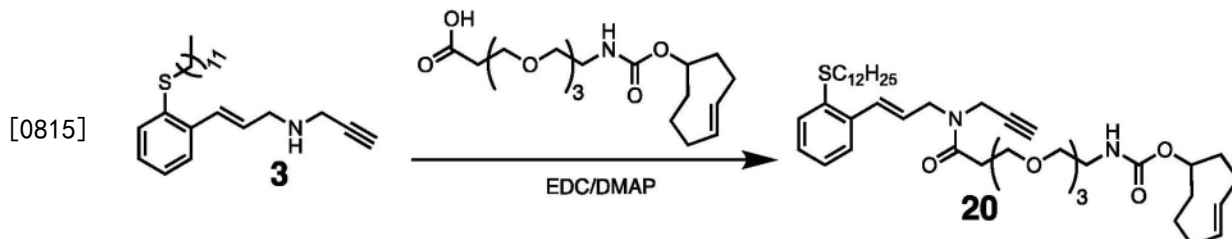
[0812] 将3(100mg, 0.27mmol, 1eq.)和Tos-PEG₅-CH₂COOH(120mg, 0.297mmol, 1.1eq.)溶解于2mL的二氯甲烷中。添加6.6mg的4-(二甲基氨基)吡啶(0.2eq.)。然后添加EDC(62mg, 1.2eq.)，并将溶液在室温搅拌。通过TLC(5% MeOH/DCM)监测反应。在3完全消耗后，将溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM)纯化，得到18(160mg, 78%收率)。



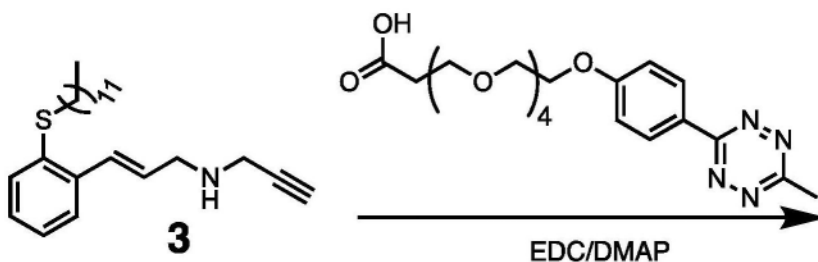
[0813]



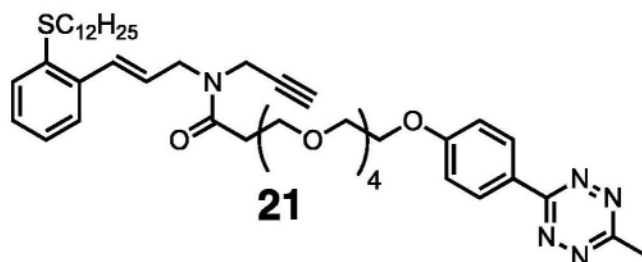
[0814] 将3(166.2mg, 0.448mmol, 1eq.)和氨基-PEG₅-酸(150mg, 0.448mmol, 1eq.)溶解于2mL的二氯甲烷中。添加11mg的4-(二甲基氨基)吡啶(0.2eq.)。然后添加EDC(103mg, 1.2eq.)，并将溶液在室温搅拌。通过TLC(5% MeOH/DCM)监测反应。在3完全消耗后，将溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM)纯化，得到19(277.6mg, 90%收率)。



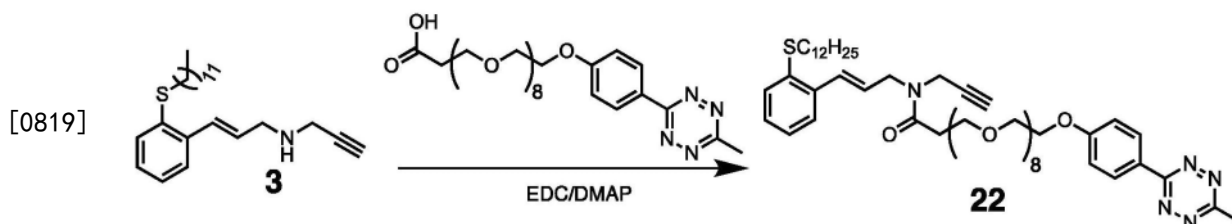
[0816] 将3(33mg, 0.087mmol, 1.3eq.)和TCO-PEG₃-酸(25mg, 0.067mmol, 1eq.)溶解于1mL的二氯甲烷中。添加1.64mg的4-(二甲基氨基)吡啶(0.2eq.)。然后添加EDC(21mg, 1.6eq.)，并将溶液在室温搅拌。通过TLC(5% MeOH/DCM)监测反应。在3完全消耗后，将溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM)纯化，得到20(48mg, 99%收率)。



[0817]

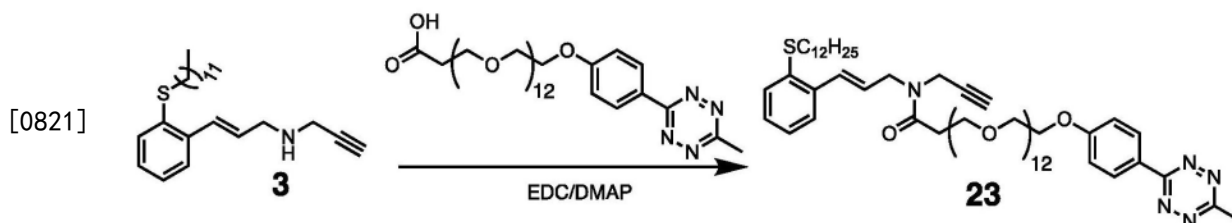


[0818] 将3(43.4mg, 0.087mmol, 1.3eq.)和甲基四嗪-PEG₄-酸(50mg, 0.115mmol, 1eq.)溶解于1mL的二氯甲烷中。添加2.16mg的4-(二甲基氨基)吡啶(0.2eq.)。然后添加EDC(27.6mg, 1.6eq.)，并将溶液在室温搅拌。通过TLC(5% MeOH/DCM)监测反应。在3完全消耗后，将溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM)纯化，得到21(86.9mg, 96%收率)。



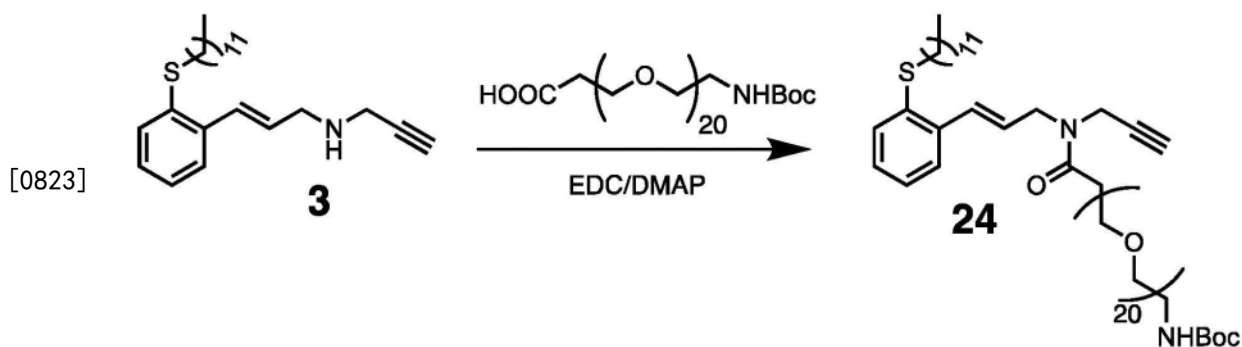
[0819]

[0820] 将3(39.4mg, 0.106mmol, 1.3eq.)和甲基四嗪-PEG₈-酸(50mg, 0.0816mmol, 1eq.)溶解于1mL的二氯甲烷中。添加2.02mg的4-(二甲基氨基)吡啶(0.2eq.)。然后添加EDC(23.5mg, 1.5eq.)，并将溶液在室温搅拌。通过TLC(5% MeOH/DCM)监测反应。在3完全消耗后，将溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM)纯化，得到22(79mg, 定量收率)。

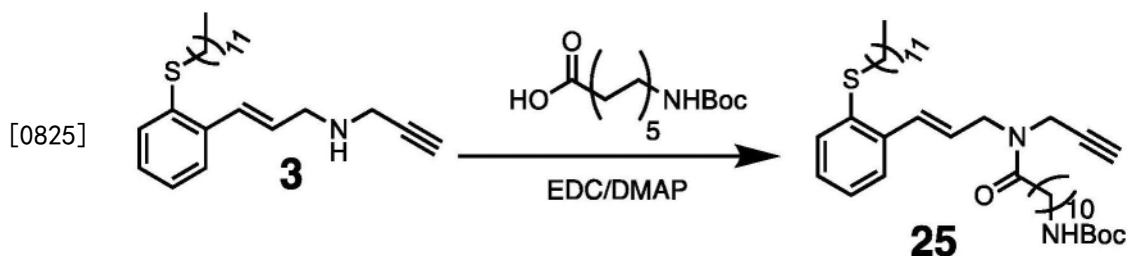


[0821]

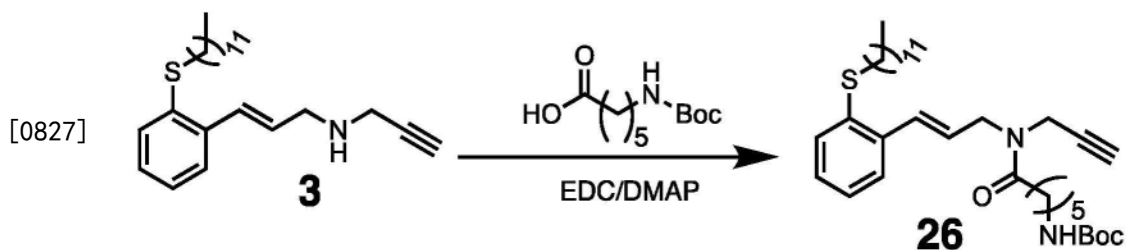
[0822] 将3(15.5mg, 0.0416mmol, 1.3eq.)和甲基四嗪-PEG₁₂-酸(25mg, 0.032mmol, 1eq.)溶解于1mL的二氯甲烷中。添加0.8mg的4-(二甲基氨基)吡啶(0.2eq.)。然后添加EDC(9.24mg, 1.5eq.)，并将溶液在室温搅拌。通过TLC(5% MeOH/DCM)监测反应。在3完全消耗后，将溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM)纯化，得到23(34.9mg, 96%收率)。



[0824] 将3(45.3mg, 0.12mmol, 1.3eq.)和 t -Boc-N-酰胺基-PEG₂₀-酸(100mg, 0.093mmol, 1eq.)溶解于1mL的二氯甲烷中。添加2.29mg的4-(二甲基氨基)吡啶(0.2eq.)。然后添加EDC(26.6mg, 1.5eq.)，并将溶液在室温搅拌。通过TLC(5% MeOH/DCM)监测反应。在3完全消耗后，将溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM)纯化，得到24(122.4mg, 92%收率)。



[0826] 将3(150mg, 0.404mmol, 1eq.)和BOC-11-AUN-OH(128mg, 0.424mmol, 1.05eq.)溶解于3mL的二氯甲烷中。添加9.9mg的4-(二甲基氨基)吡啶(0.2eq.)。然后添加EDC(100.6mg, 1.3eq.)，并将溶液在室温搅拌。通过TLC(5% MeOH/DCM)监测反应。在3完全消耗后，将溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM)纯化，得到25(264mg, 定量收率)。



[0828] 将3(150mg, 0.404mmol, 1eq.)和BOC-6-AHX-OH(98.2mg, 0.093mmol, 1.05eq.)溶解于1mL的二氯甲烷中。添加9.9mg的4-(二甲基氨基)吡啶(0.2eq.)。然后添加EDC(100.6mg, 1.3eq.)，并将溶液在室温搅拌。通过TLC(5% MeOH/DCM)监测反应。在3完全消耗后，将溶液在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM)纯化，得到26(236mg, 定量收率)。

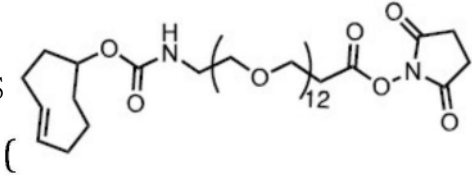
[0829] 示例性刷状聚合物的合成

[0830] 在充满氮气的手套箱中，向装有搅拌子且含有基于PEG的MM、染料标记或药物缀合的MM(100mg)的4-mL闪烁瓶中添加无水THF(400 μ L)。然后向该溶液中一次性添加在THF中的Grubbs III催化剂溶液(0.376mg)以使MM:Grubbs III比例为60:1。将聚合反应在室温搅拌60min。然后，添加不同的烯炔化合物，再反应1.5h以获得不同的末端官能团。取出10- μ L等分试样用于聚合产物的尺寸排阻色谱分析。将剩余的刷状溶液在冷乙醚中沉淀，并用冷乙醚洗涤数次。

[0831] 对于ABC的抗体刷状聚合物缀合

[0832] 具有TCO官能化的抗体表面修饰

[0833] 将1mg的抗体溶解于0.6mL PBS中。然后,在搅拌下添加60 μ L的0.5M NaHCO₃缓冲溶

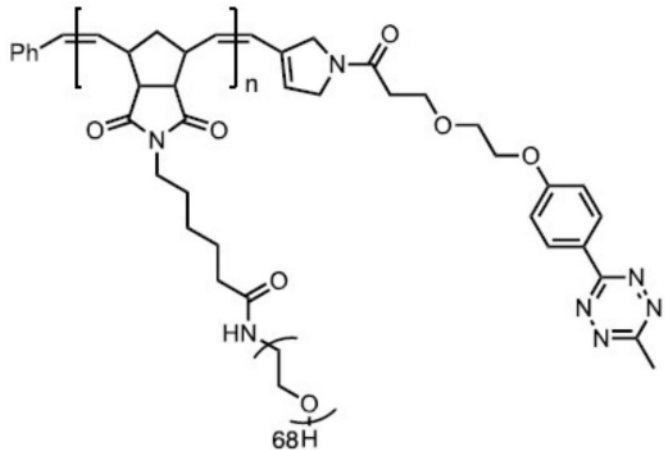
液。向上述溶液添加60 μ g的TCO-PEG₁₂-NHS  然后将反应

混合物在室温再搅拌4h,然后用220 μ m过滤器过滤,并使用Amicon超离心过滤器(MWCO=10,000)进行超滤纯化。将最终的蛋白质溶解于200 μ L的DI水(5mg/mL)中并储存在4 $^{\circ}$ C。通过MADLI-MS对硼酸连接基的修饰进行定量。

[0834] 在一些实验中,使用了TCO-PEG_{n4}-NHS,其中n4是1至20(包括端值)的整数。在一些实验中,使用了TCO-PEG₈-NHS,

[0835] 抗体-刷状聚合物缀合

[0836] 将30 μ L的上述TCO官能化的抗体与60 μ L四嗪官能化的刷状聚合物(例如

 (其不含有药剂)或含有药剂的衍生物,

10mg/mL)混合,将反应溶液在室温搅拌24h。

[0837] 实施例2.抗HER2靶向的ABC

[0838] 抗HER2刷状聚合物缀合

[0839] 进行质谱分析(图5A)。SDS-PAGE凝胶显示成功缀合,因为较高分子量的弥散带和游离抗体带的消失(图5B)。

[0840] 用于细胞靶向的抗HER2 ABC

[0841] 在具有高(SKBR-3)、中等(SKOV-3)和无(MCF-10A)HER2表达的细胞系中测试了ABC。结果表明,ABC可显著增强高表达(图6A至6B)和中等表达(图7A至7B)细胞系对HER2的细胞摄取。ABC不能增强对照中对HER2的细胞摄取(图8A至8B),表明其具有特异性。ABC还显示出对HCC-1954(HER2中等表达,图9A)和BT-474细胞系(HER2高表达,图9B)的显著增强的细胞摄取。

[0842] 细胞毒性研究

[0843] 与刷状聚合物相比,ABC在HER2表达细胞系(SKBR-3、SKOV-3)中诱导了显著更高的毒性,但对对照细胞系(MCF-10A)表现出相似的毒性(图10A至10B)。

[0844] 在SKBR-3(高HER2表达)细胞系中使用不同条件评估细胞毒性。结果表明,与刷状

聚合物和游离药物相比,ABC在HER2表达细胞系中可诱导显著更高的毒性。(图11A至11D)

[0845] 还在HCC-1954和SKOV-3细胞系中评估了细胞毒性。结果表明,在低和中等HER2表达细胞系中,与刷状聚合物相比,ABC可诱导显著更高的毒性(图12A至12B。图13)。在无HER2表达的对照细胞系(MCF-10A)中,ABC表现出与刷状聚合物相似的毒性(图14)。

[0846] 以游离抗体作为对照,在SKBR-3(图15A)、HCC-1954(图15B)和BT-474(图15C)细胞系中进行细胞毒性研究,结果表明抗体自身对这些细胞系不具有毒性,刷状聚合物或抗体与刷状聚合物的物理混合物具有相似的毒性,且显著低于ABC。

[0847] 此外,我们使用基于抗BCMA的ABC通过流式细胞术进行靶向递送。示例性结果如图16B至16D所示。在两种不同的细胞系(MM.1S和KMS-11)中,ABC显示出比BPD高得多的细胞摄取。

[0848] 实施例3. 细胞实验

[0849] 细胞培养

[0850] 在37°C在具有5% CO₂的加湿S26培养箱中将不同细胞系(包括SKBR-3、SKOV-3、MCF-10A、HCC-1954、BT-474)在含有RMPI或杜氏改良Eagle培养基/营养混合物F-12(DMEM/F12)的T75细胞培养瓶中培养。培养基补充有10%胎牛血清(FBS)、1%L-谷氨酰胺和1%抗生素-抗真菌剂(100单位/mL的青霉素、100μg/mL的链霉素和0.25μg/mL的两性霉素B)。

[0851] 基于流式细胞术的细胞摄取研究

[0852] 用不同的细胞系,以150000个细胞/mL接种到24孔板,并在5%CO₂培养箱中在37°C培养24h来进行细胞摄取研究。弃去培养基,然后将细胞与0.5mL的含有不同材料(包括ABC、刷状聚合物或对照ABC)的培养基一起孵育不同时间。用冷PBS清洗细胞后,使用流式细胞术定量细胞内的平均荧光强度。

[0853] 通过MTT试验测量的细胞活力

[0854] 将不同的细胞(包括SKBR-3、SKOV-3、MCF-10A、HCC-1954、BT-474)以10000个细胞/孔/100μL样品的密度接种到96孔组织培养板中,并在37°C孵育。在24h后,更换培养基,并在100μL媒介(10μL不同浓度的含有蛋白质的溶液+90μL培养基)中用不同浓度的刷状聚合物处理细胞。在期望的时间间隔,除去培养基,并将细胞用100μL 10% MTT(5mg/mL)在培养基溶液中再培养4h。然后,弃去溶液,并用100μL DMSO溶解剩余的晶体。用SpectraMax M5在590nm处测量溶液的吸光度。通过MTT试验测量细胞死亡,一式三份。

[0855] 等同形式和范围

[0856] 在权利要求书中,除非相反指示或者从上下文显而易见,否则冠词如“一个”和“所述”可能指的是一个或一个以上。除非相反指示或者从上下文显而易见,否则如果一个、超过一个或所有的群组成员存在于、使用于或者另外与给定产物或过程相关,则包括“或”介于一个或多个群组成员的权利要求或说明书被视为满意的。本发明包括其中确切一个群组成员存在于、使用于或者另外与给定产物或过程相关的实施方案。本发明包括其中一个以上或所有的群组成员存在于、使用于或者另外与给定产物或过程相关的实施方案。

[0857] 此外,本发明涵盖其中来自一个或多个所列出的权利要求的一种或多种限制、要素、条款和描述性术语被引入另一个权利要求中的所有变化、组合和排列。例如,依赖于另一个权利要求的任何权利要求可被修改为包括在依赖于相同基础权利要求的任何其它权利要求中存在的一种或多种限制。在要素以列表形式(例如,以马库什组格式)呈现时,也公

开了所述要素的每个子组,并且可从所述组中除去任何要素。应该理解的是,一般来说,在本发明或本发明的方面被称为包含特定要素和/或特征时,本发明的某些实施方案或本发明的方面由这些要素和/或特征组成或基本上由这些要素和/或特征组成。为简化目的,那些实施方案未明确阐述于本文这些措词中。此外注意到,术语“包含”和“含有”旨在是开放的并且允许包括另外的要素或步骤。在给出范围时,端点包括在内。此外,除非另有说明或者另外从上下文显而易见和本领域普通技术人员理解,否则在本发明的不同实施方案中以范围表示的值可取所述范围内的任何特定值或子范围,到所述范围的下限的单位的十分之一,除非上下文另有明确说明。

[0858] 本申请提及各种已授权专利、已公开专利申请、期刊文章和其它出版物,所有这些都以引用的方式并入本文中。如果任何所并入参考文献与本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。另外,落在现有技术范围内的本发明的任何特定实施方案可明确地从任何一个或多个权利要求中排除。因为这些实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以它们可被排除,即使本文中未明确阐述所述排除。本发明的任何特定实施方案可出于任何原因从任何权利要求中排除,而无论是否与现有技术存在有关。

[0859] 本领域技术人员应认识到或能够仅使用常规实验来确定本文描述的特定实施方案的许多等效方案。本文描述的本实施方案的范围并不旨在局限于上述说明书,而是如所附权利要求中所阐述。本领域普通技术人员应理解,可在不脱离如以下权利要求中所限定的本发明的精神或范围的情况下对本说明书作出各种改变和修改。

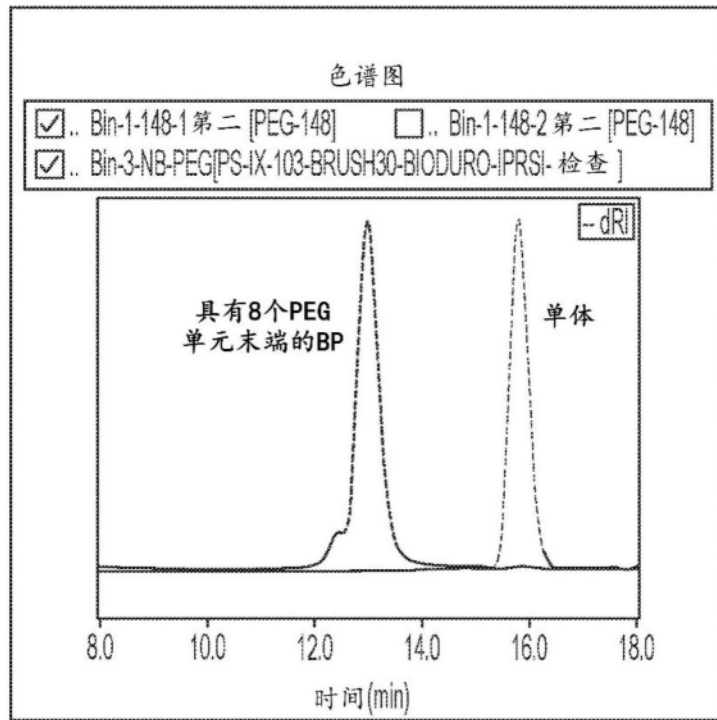


图1

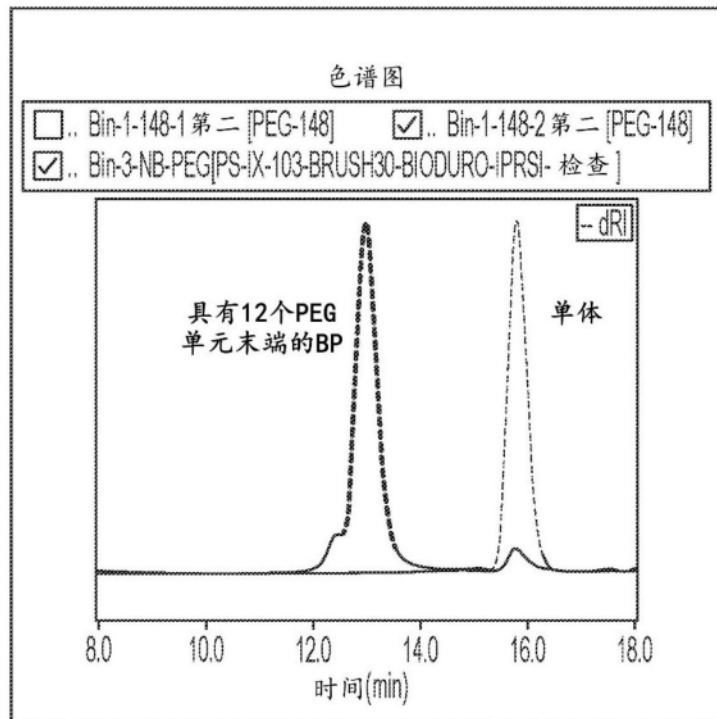


图2

色谱图

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> .. BIN-1-189-1[药物缀合物] | <input checked="" type="checkbox"/> .. BIN-1-189-2[药物缀合物] |
| <input checked="" type="checkbox"/> .. Bin-3-NB-PEG[PS-IX-103-BRUSH30-BIODURO-IPRSI- 检查] | <input type="checkbox"/> .. Bin-1-148-2 第二 [PEG-148] |
| <input checked="" type="checkbox"/> .. BIN-1-189-3[药物缀合物] | |

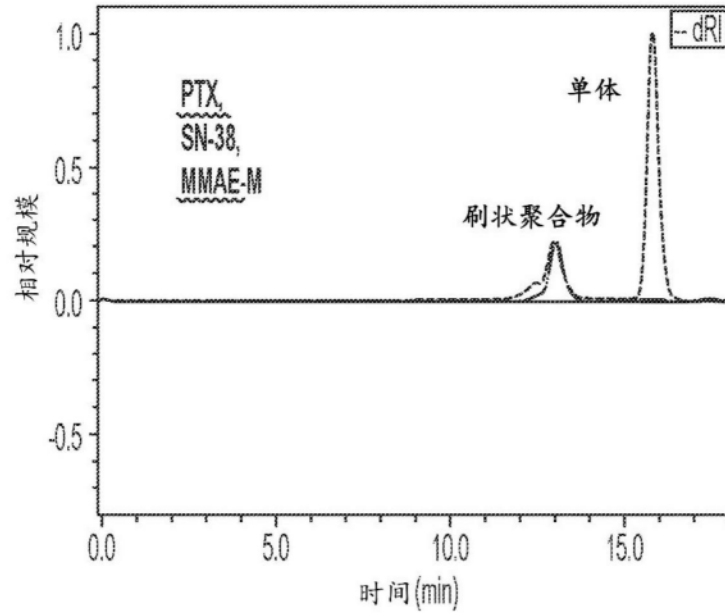


图3A

色谱图

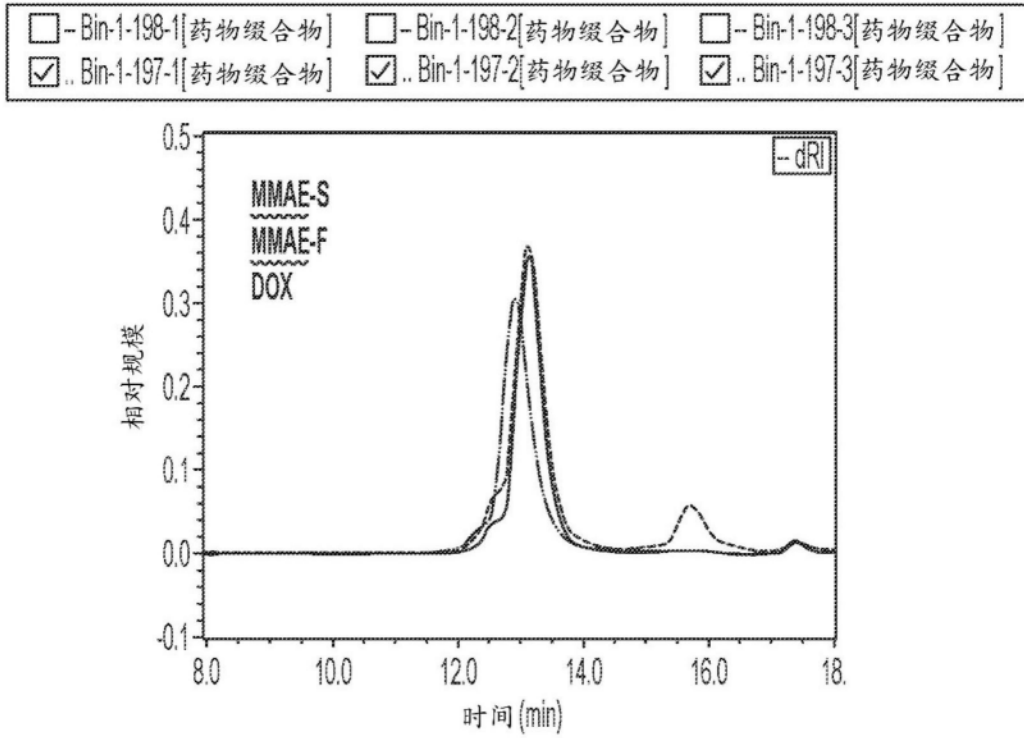


图3B

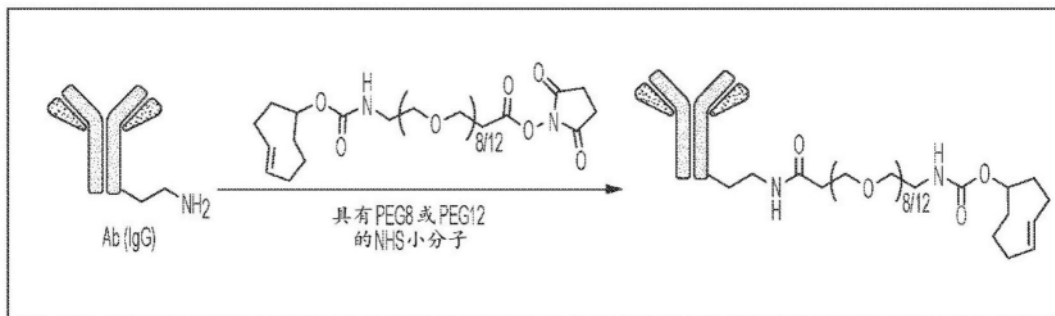


图4A

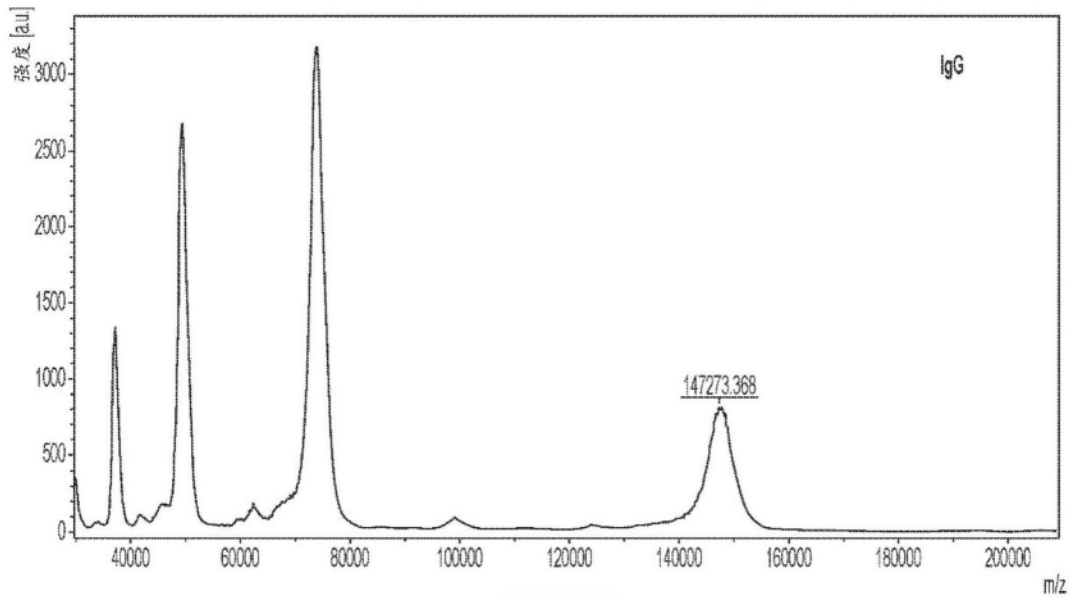


图4B

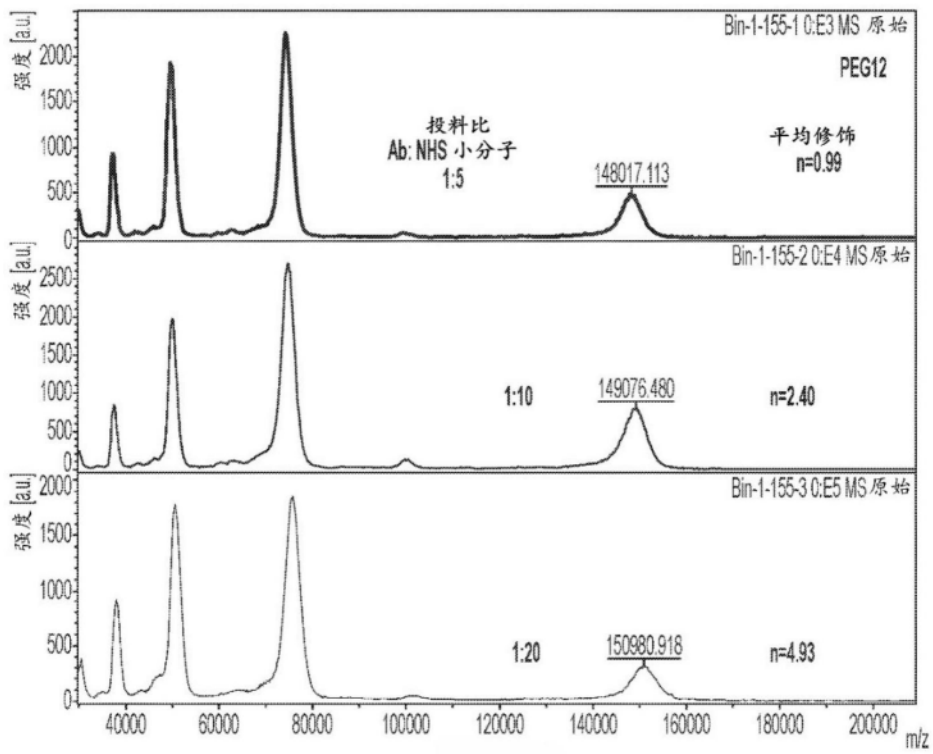


图4C

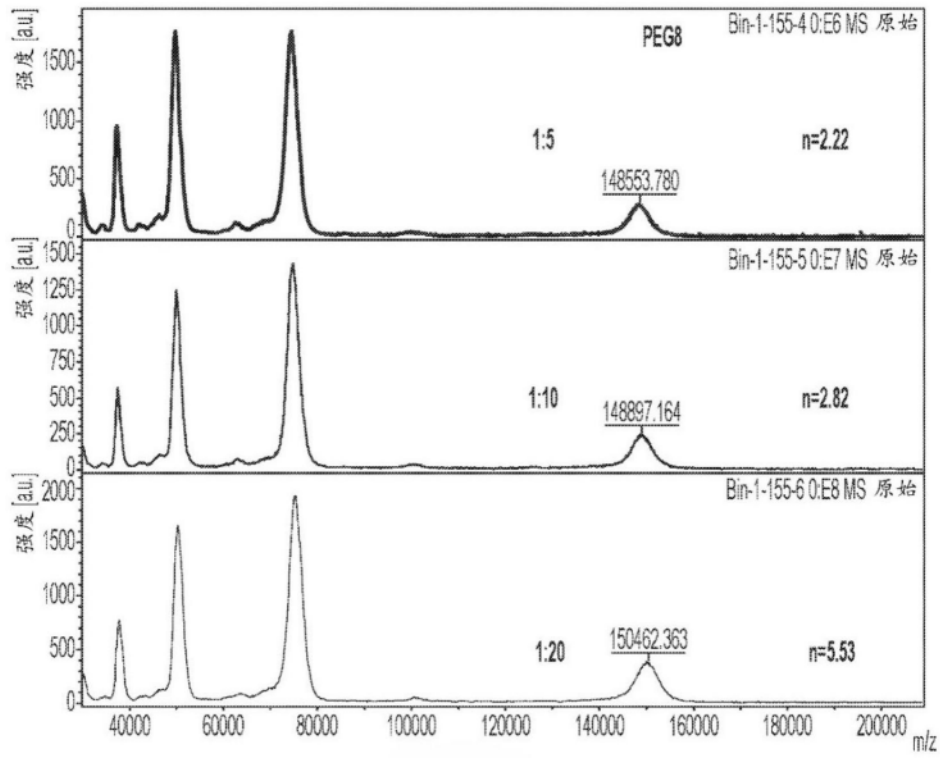


图4D

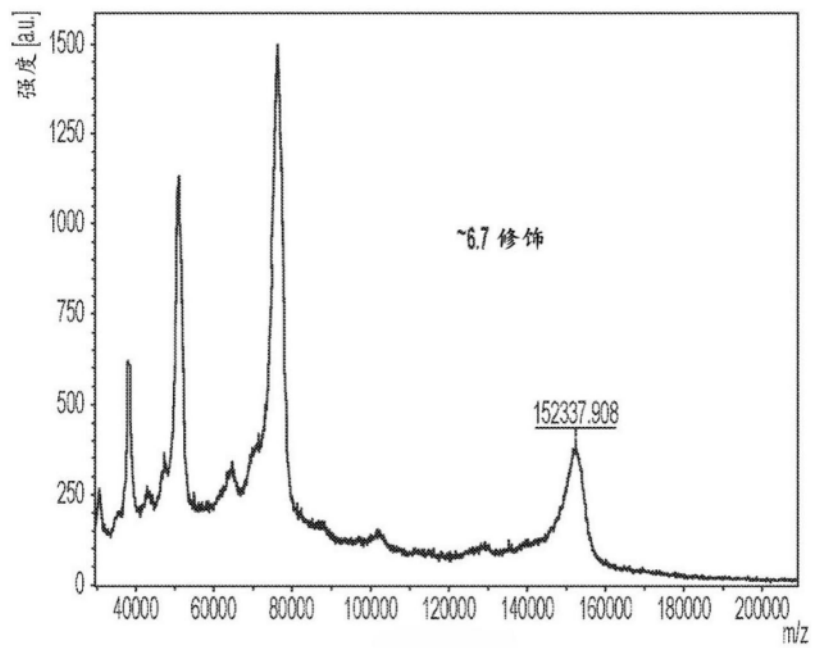


图5A

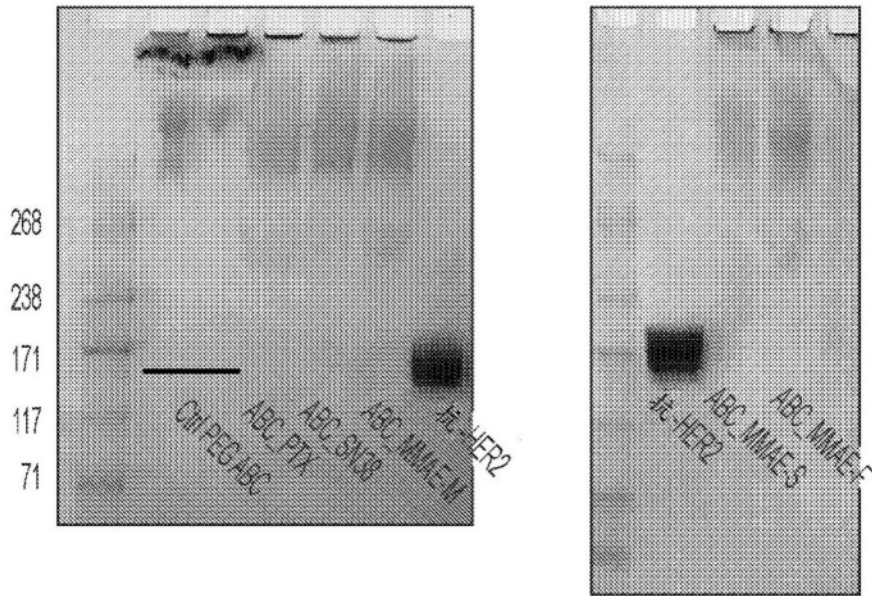


图5B

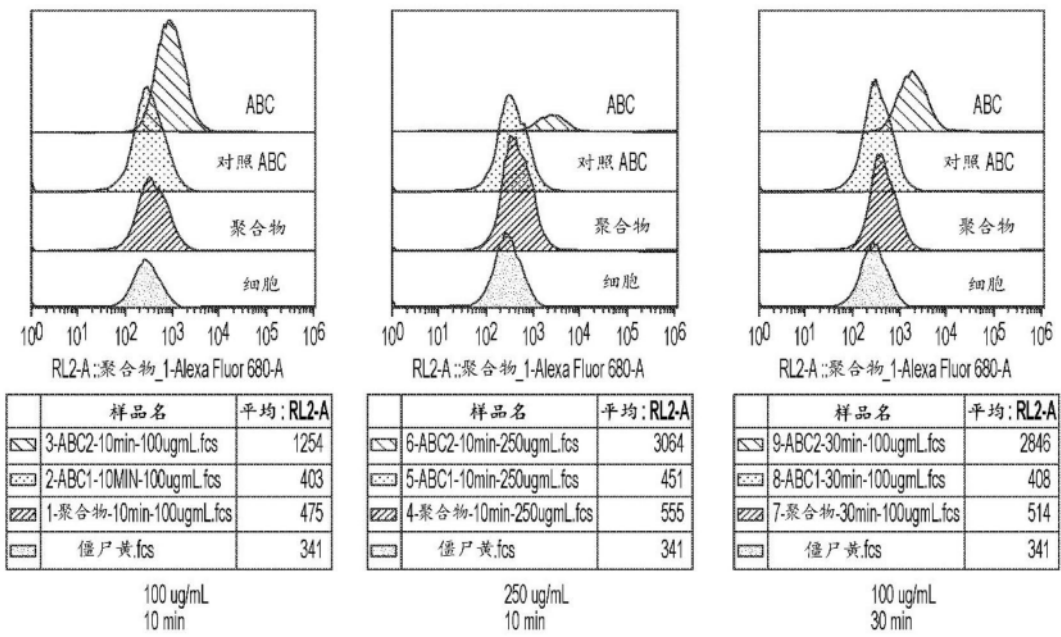


图6A

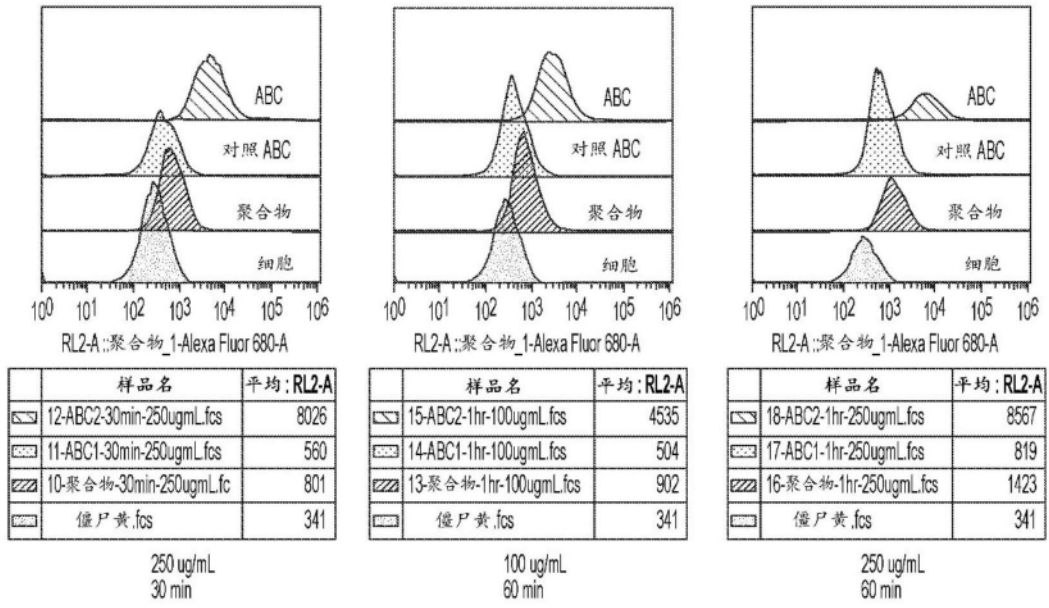
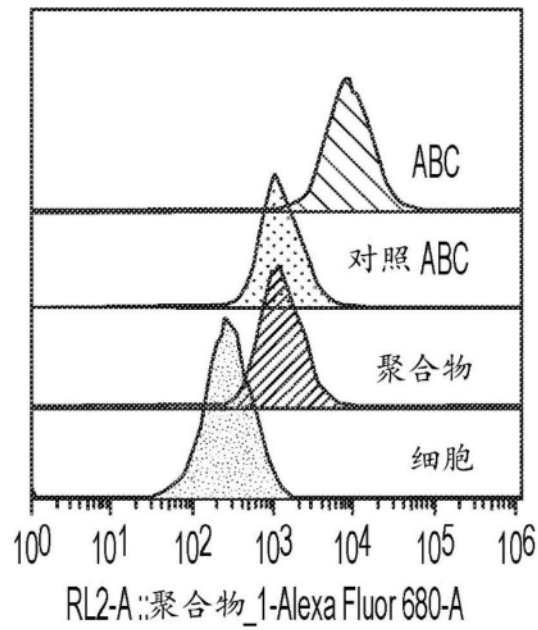


图6B



	样品名	平均: RL2-A
	21-ABC2-1hr-500ugmL.fcs	10499
	20-ABC1-1hr-500ugmL.fcs	1529
	19-聚合物-1hr-500ugmL.fcs	1457
	僵尸黄.fcs	341

500 ug/mL
60 min

图6B续

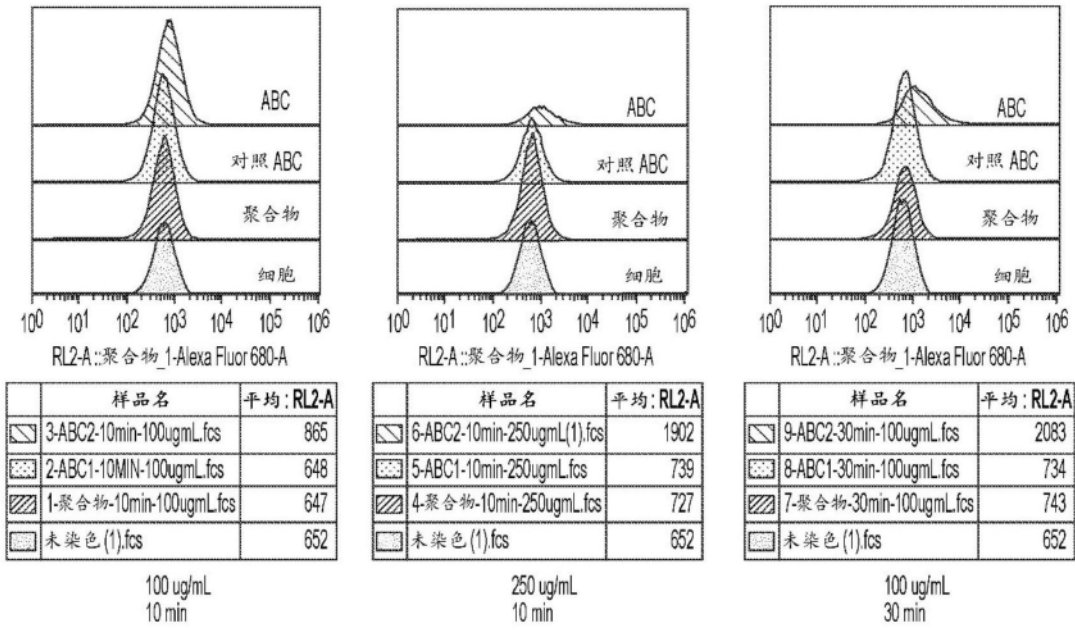


图7A

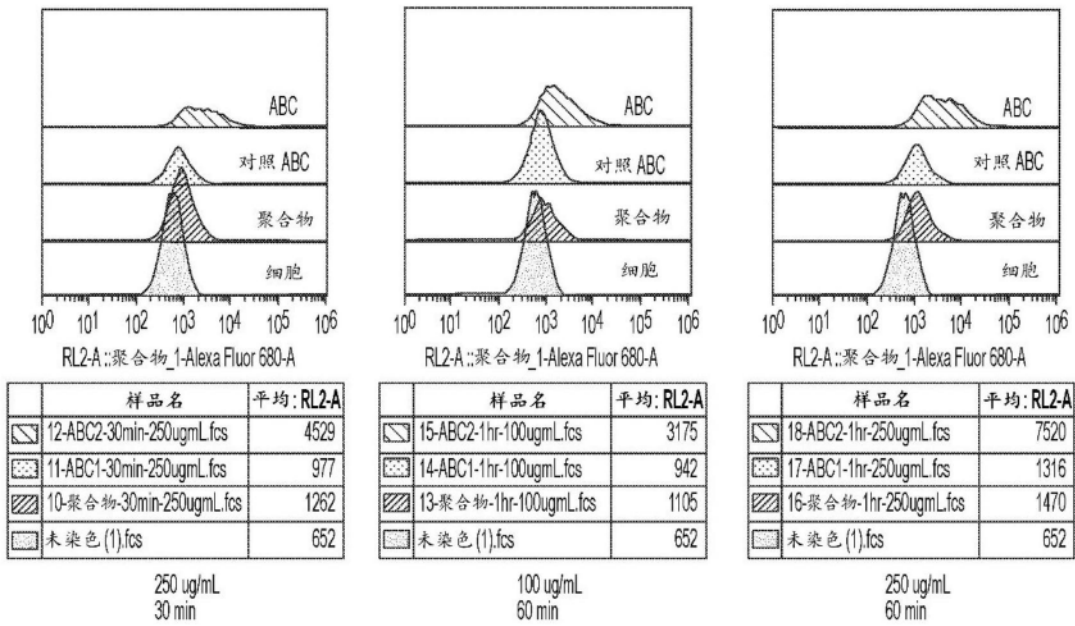


图7B

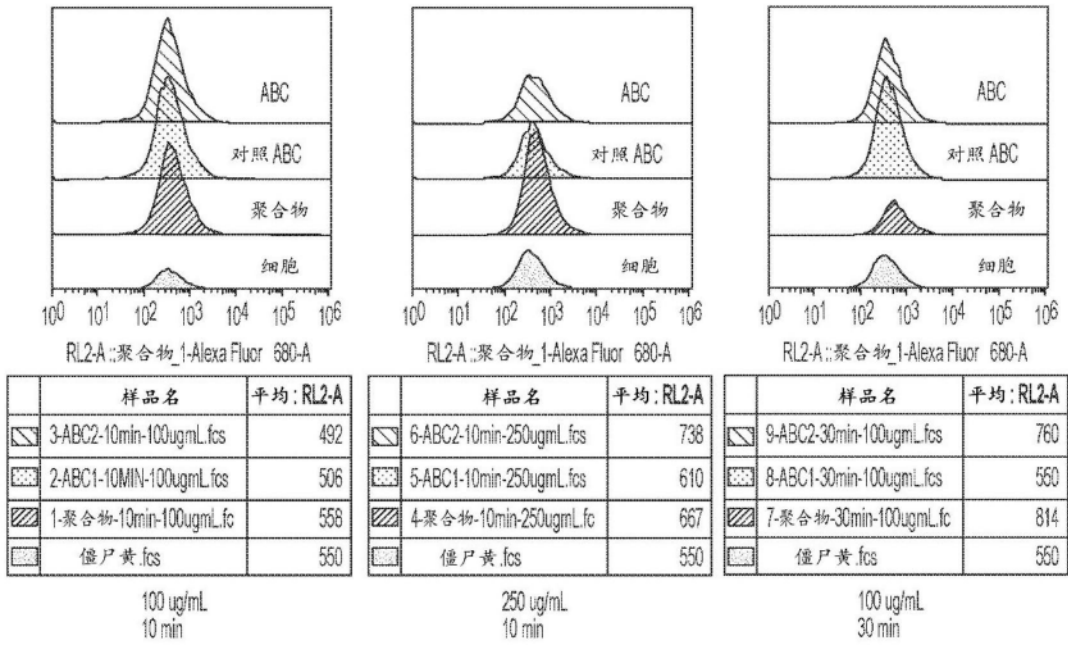


图8A

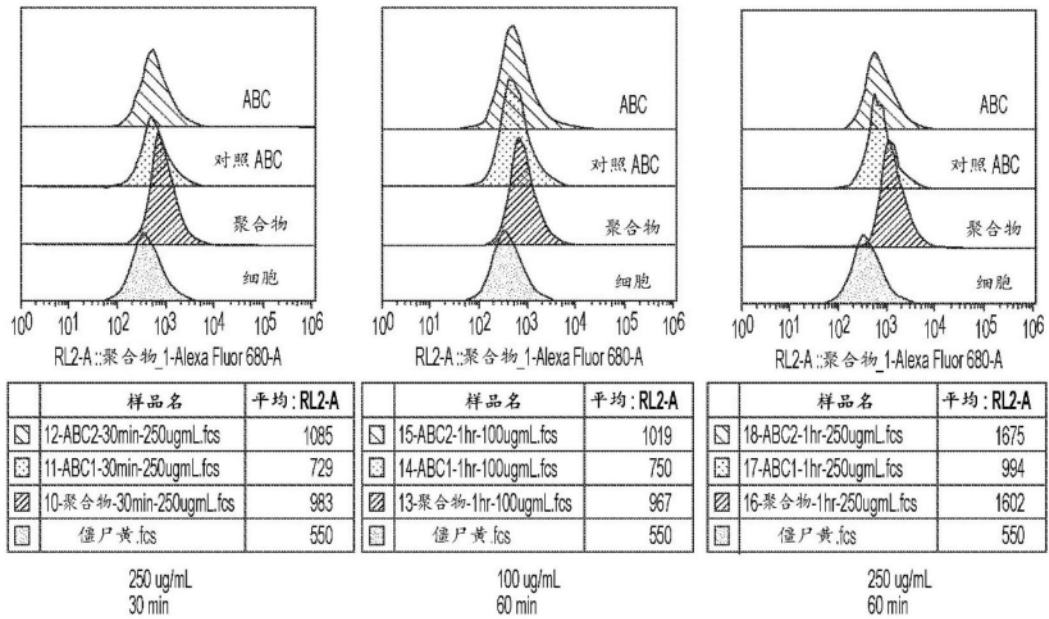
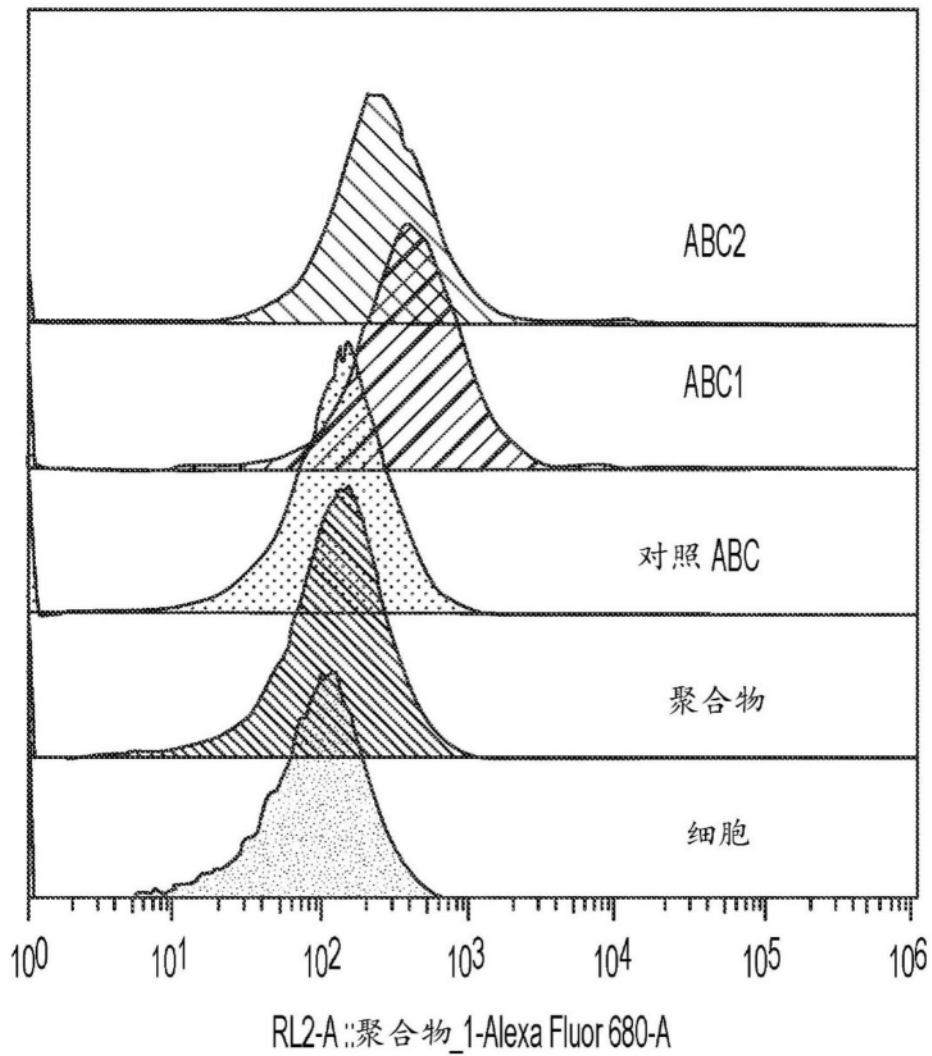
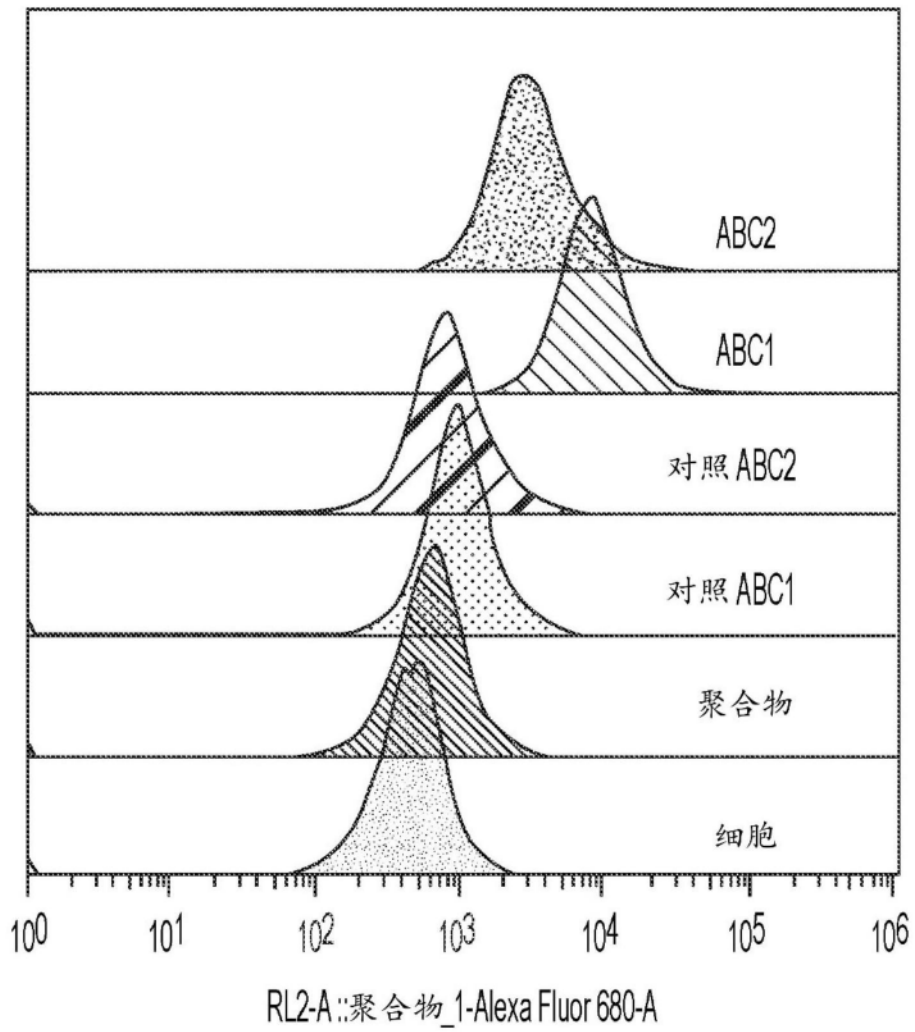


图8B



	样品名	平均: RL2-A
	4-ABC3-30min-100ugmL.fcs	413
	3-ABC2-30min-100ugmL.fcs	546
	2-ABC1-30min-100ugmL.fcs	159
	1-聚合物-30min-100ugmL.fcs	150
	僵尸黄.fcs	109

图9A



	样品名	平均: RL2-A
▨	5-ABC-3_200ugmL_1hr.fcs	6447
▧	4-ABC-2_200ugmL_1hr.fcs	10551
▩	3-ABC-1_200ugmL_1hr.fcs	1074
▤	2-对照 ABC-200ugmL_1hr.fcs	1256
▥	1-聚合物-200ugmL-1hr.fcs	758
▦	僵尸黄.fcs	525

图9B

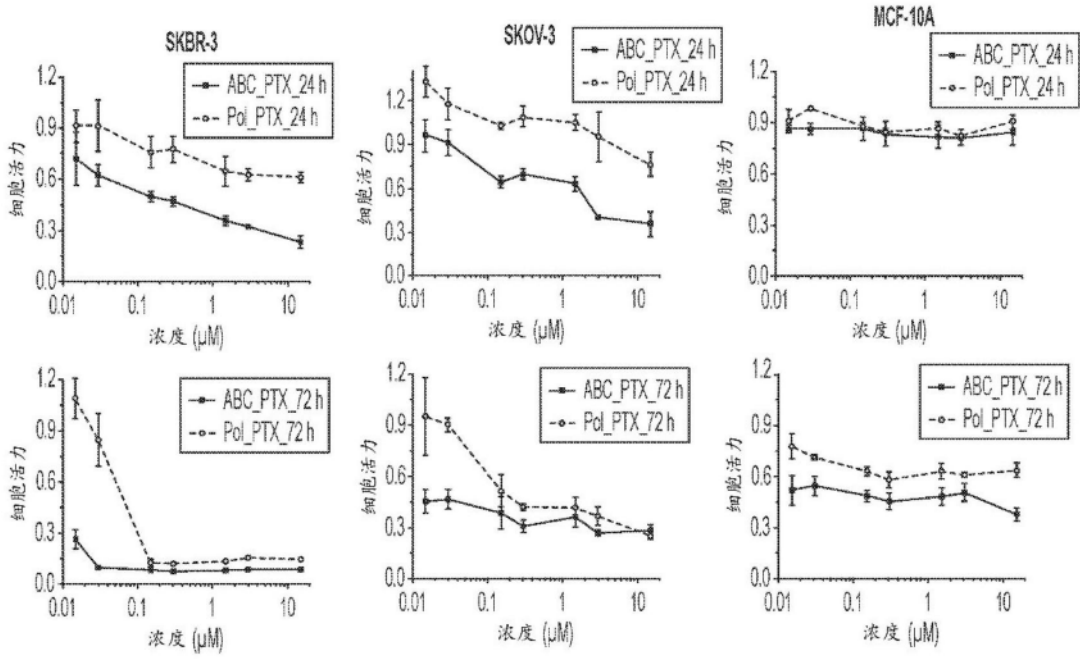


图10A

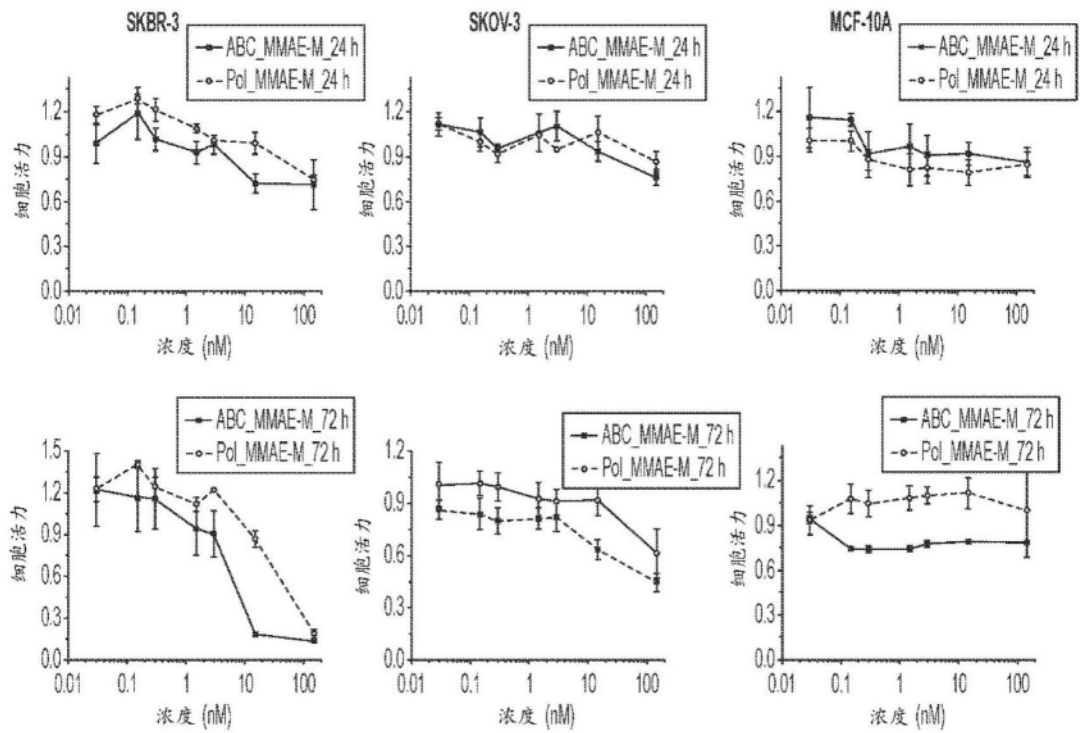


图10B

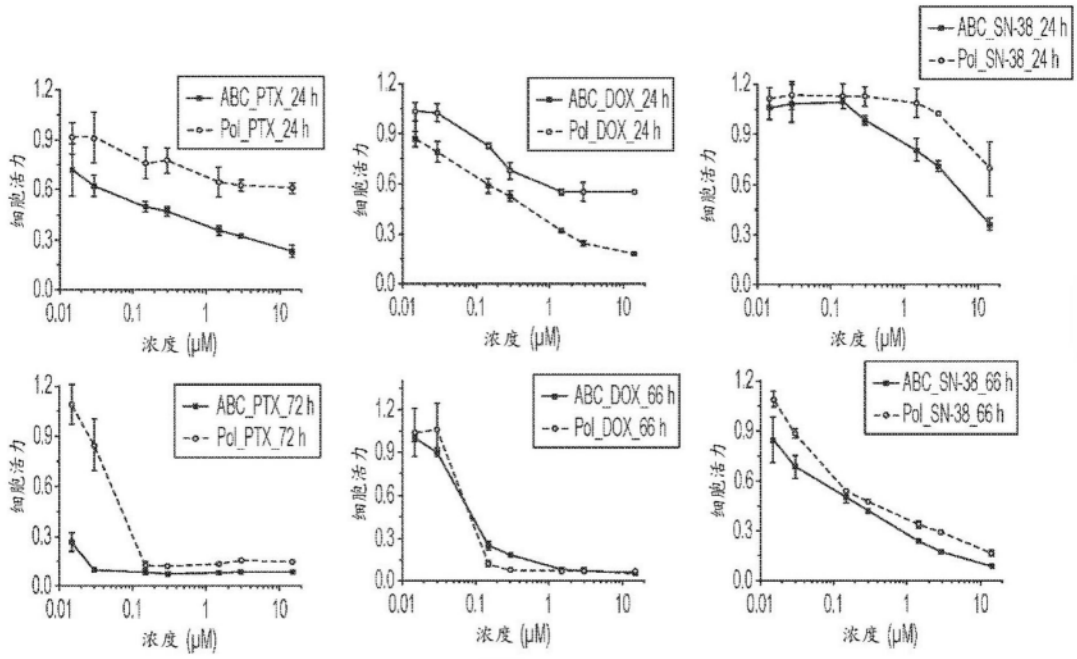


图11A

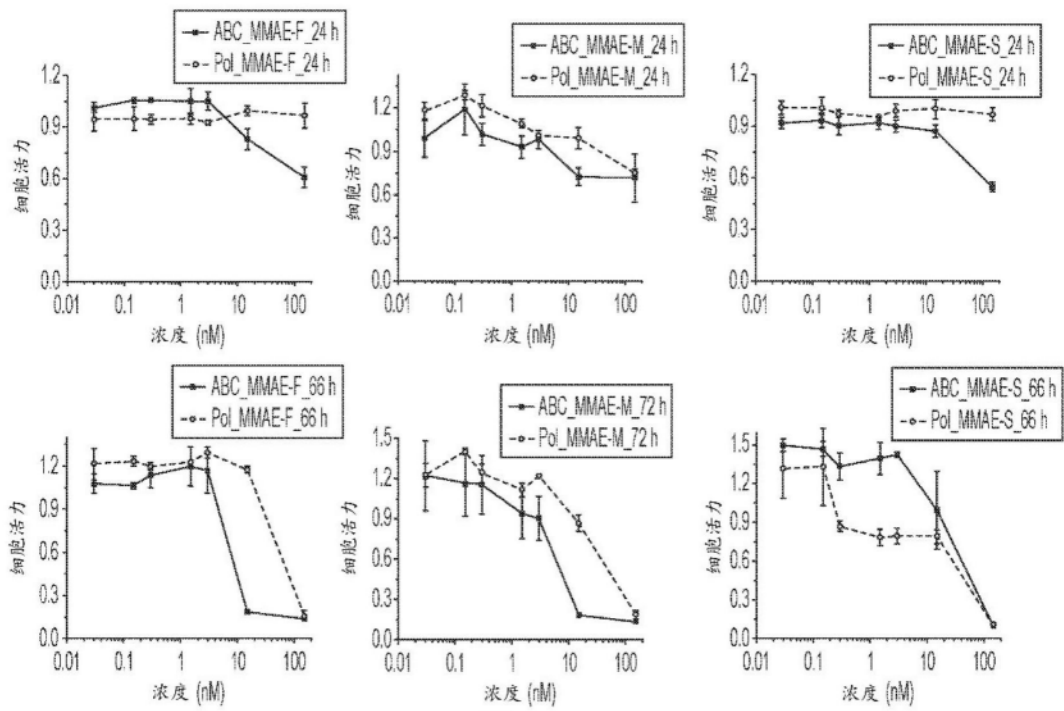


图11B

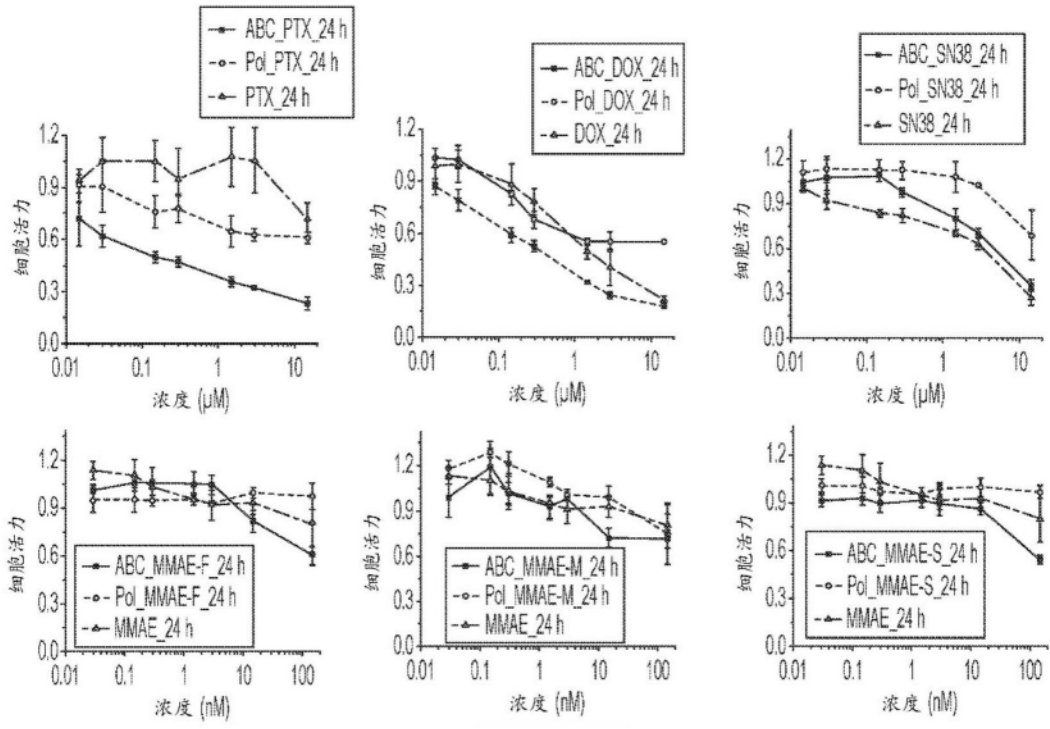


图11C

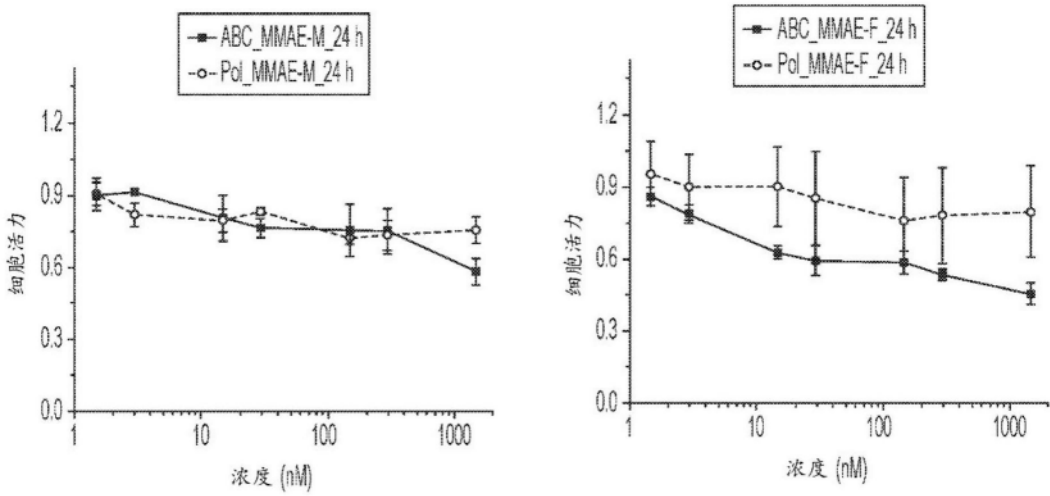


图11D

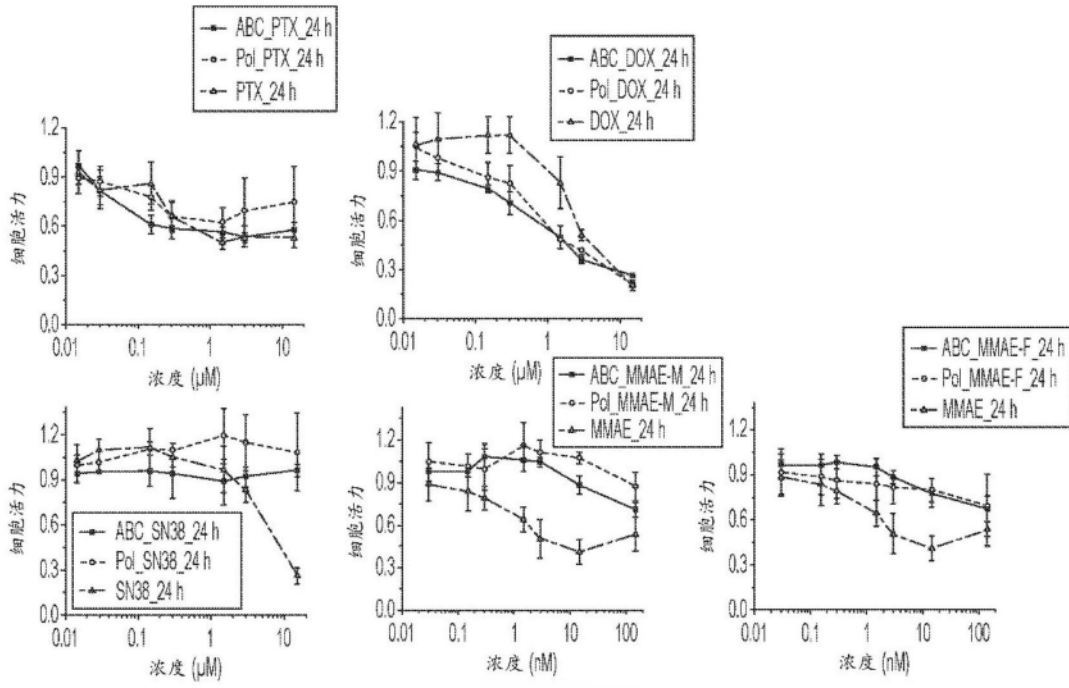


图12A

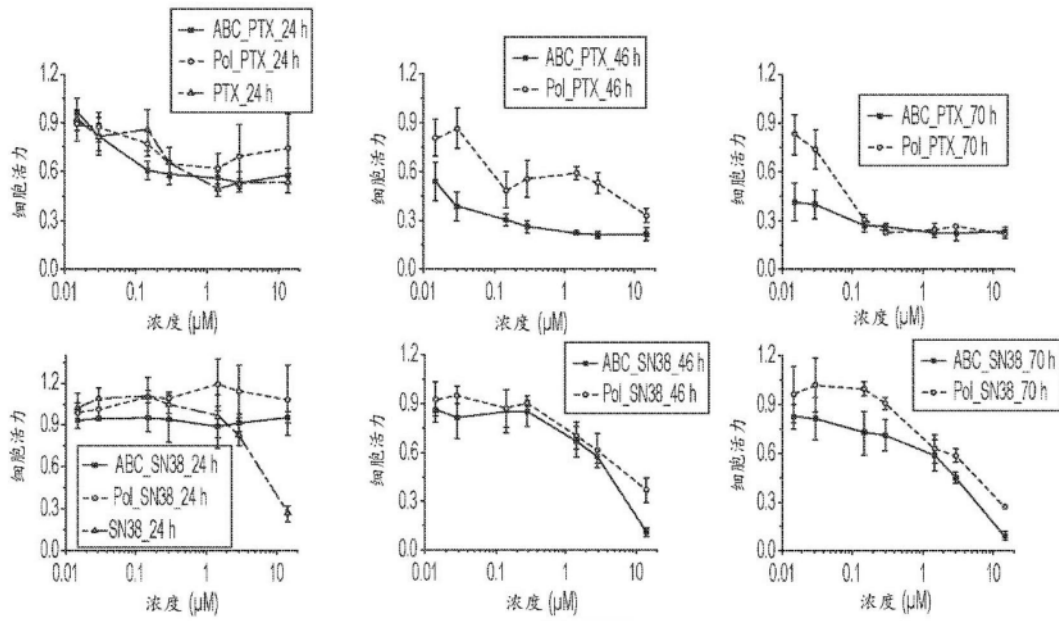


图12B

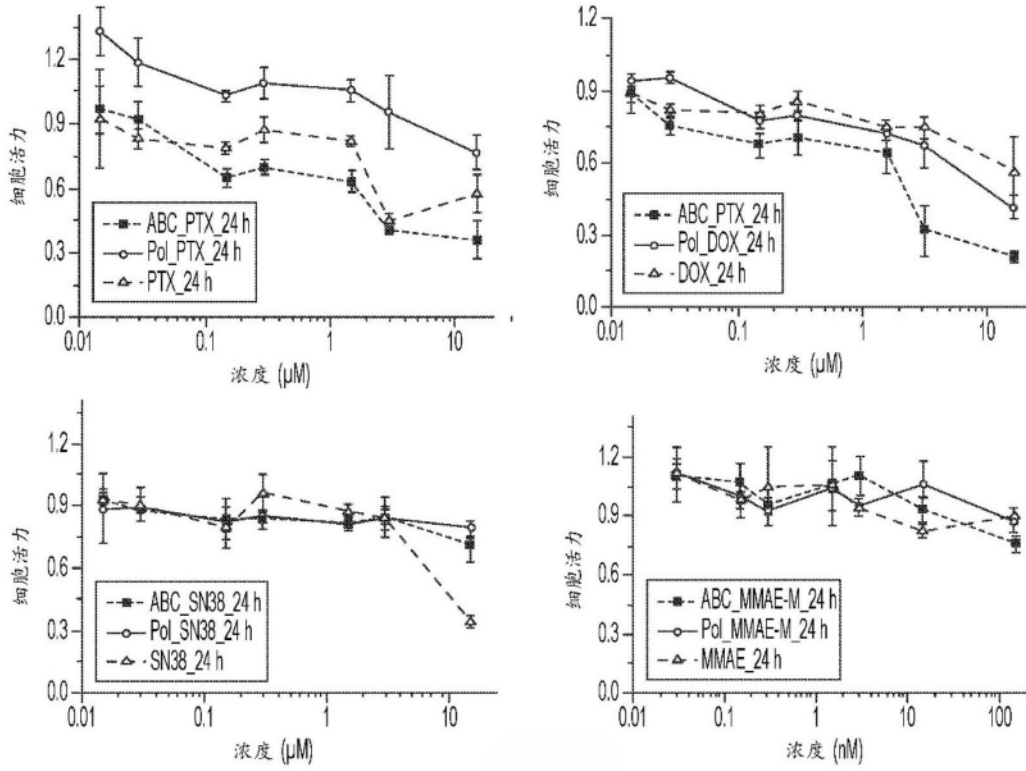


图13

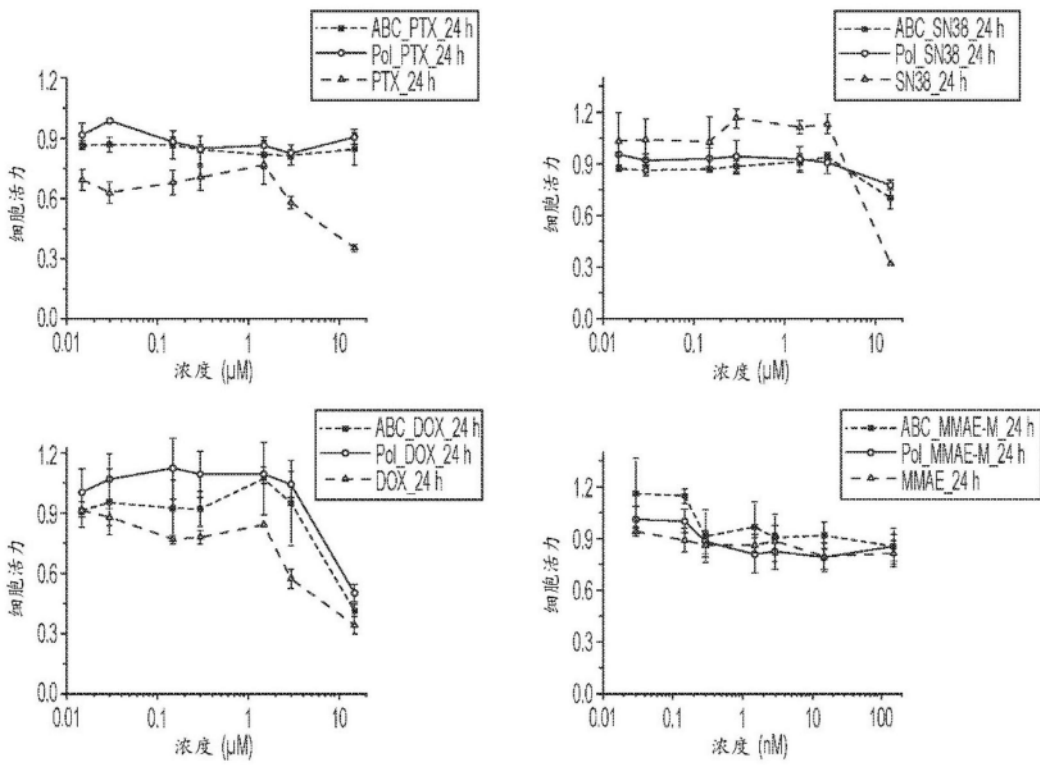


图14

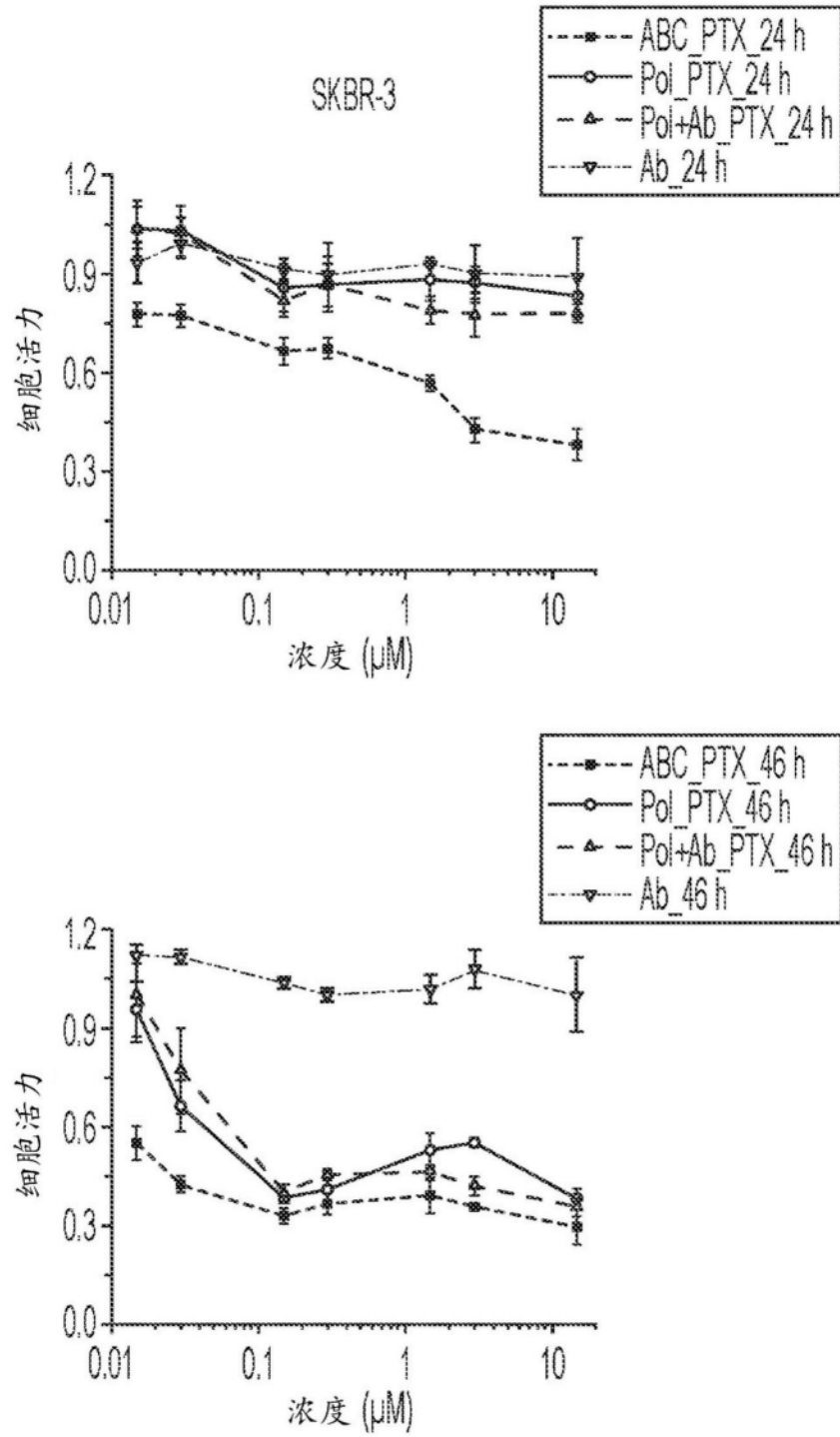


图15A

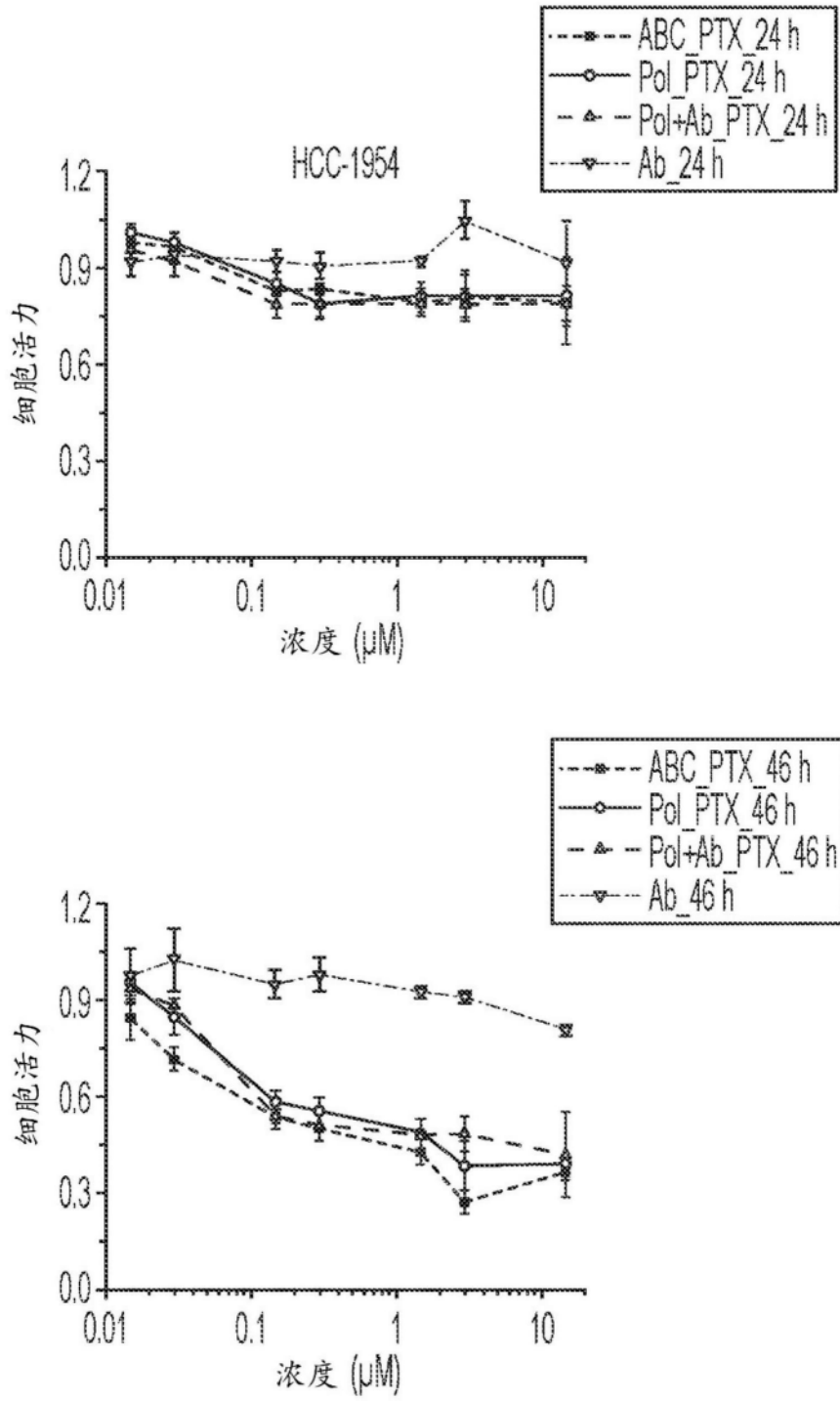


图15B

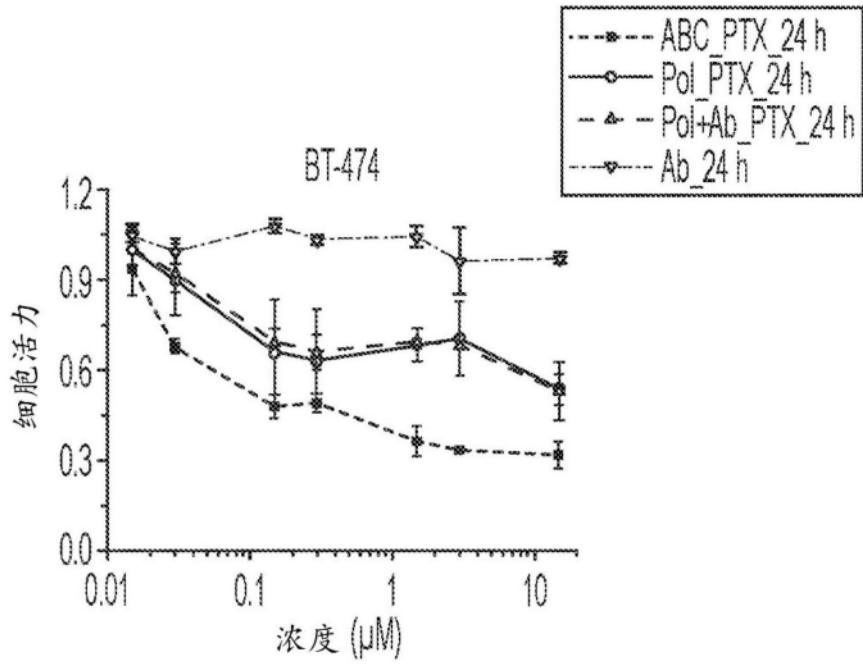


图15C

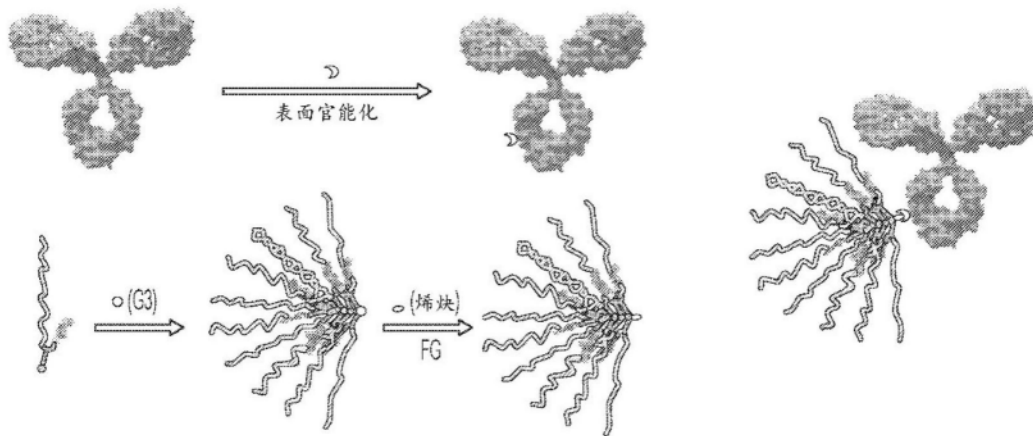


图16A

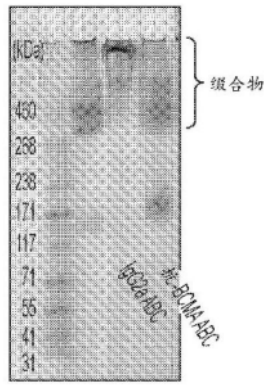
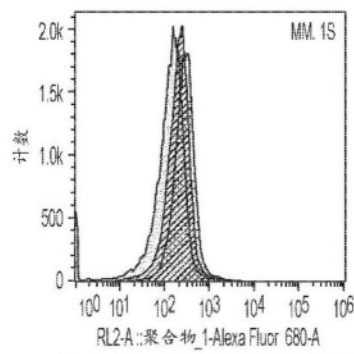
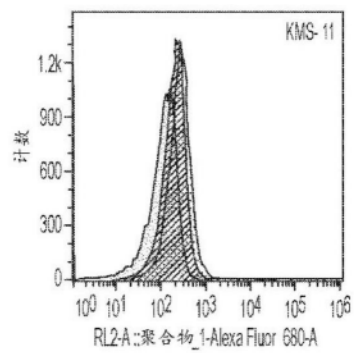


图16B



样品名	平均: RL2-A
3-ABC-200ug/mL-0.5hr.fcs	431
4-聚合物-200ug/mL-0.5hr.fcs	244
僵尸黄.fcs	166

图16C



样品名	平均: RL2-A
3-ABC-200ug/mL-0.5hr.fcs	359
4-聚合物-200ug/mL-0.5hr.fcs	215
僵尸黄.fcs	120

图16D

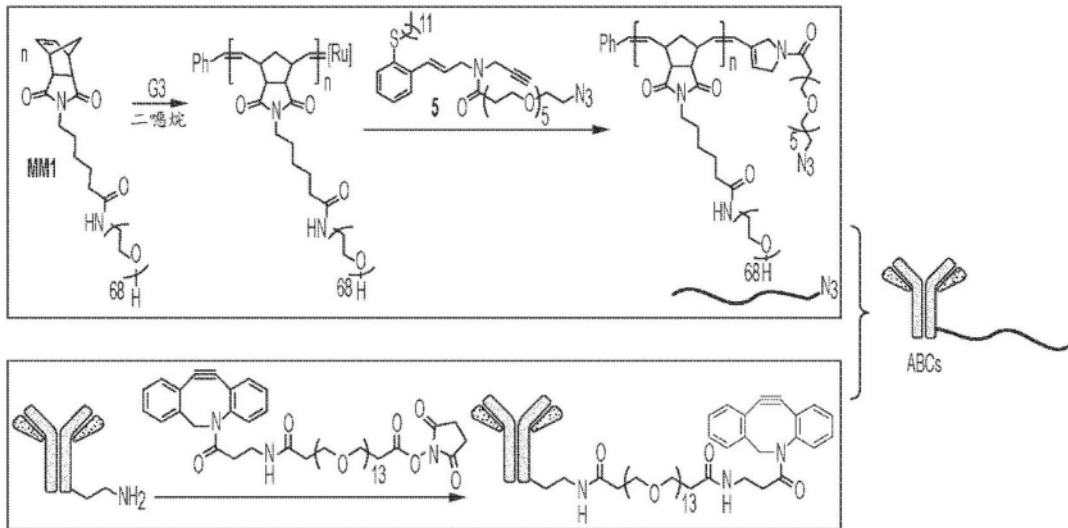


图17A

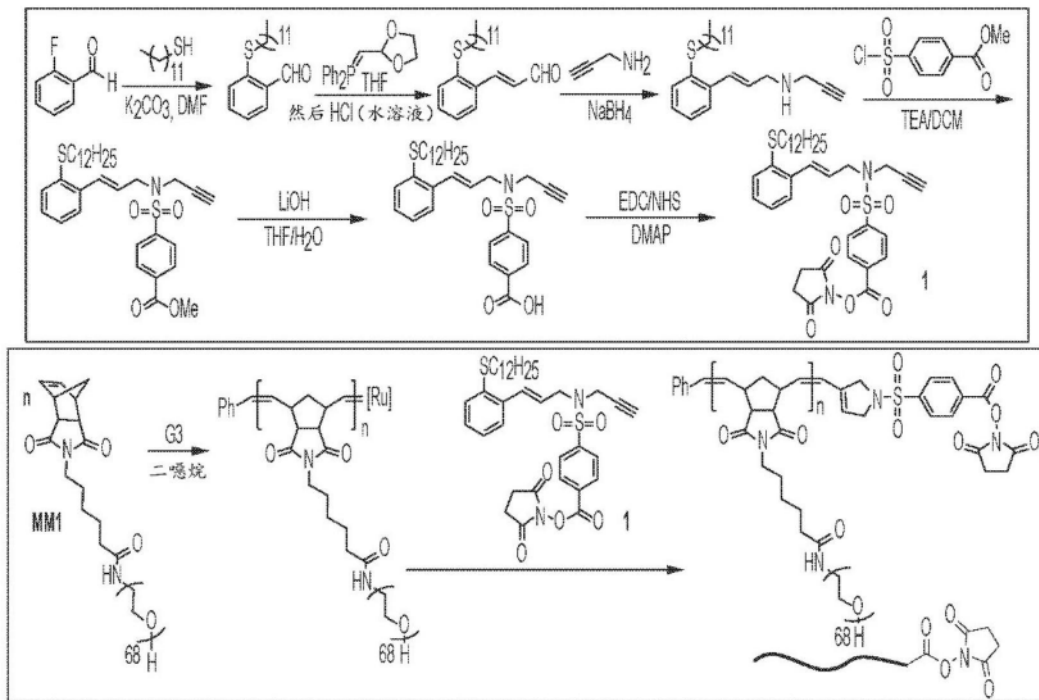


图17B

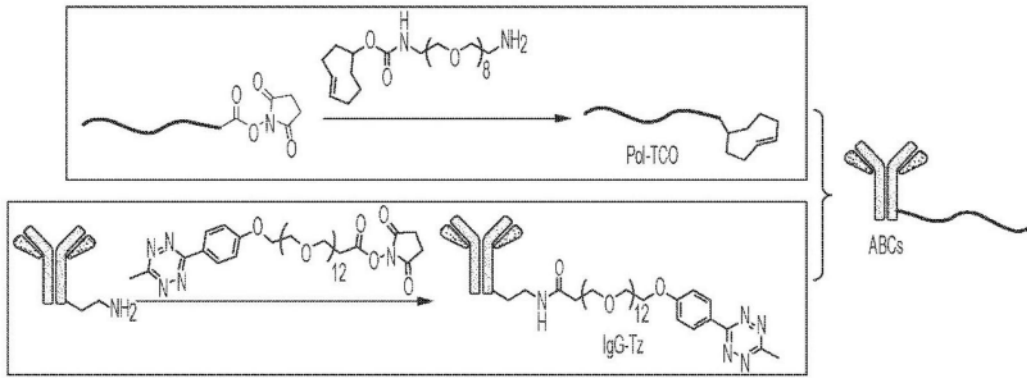


图17C

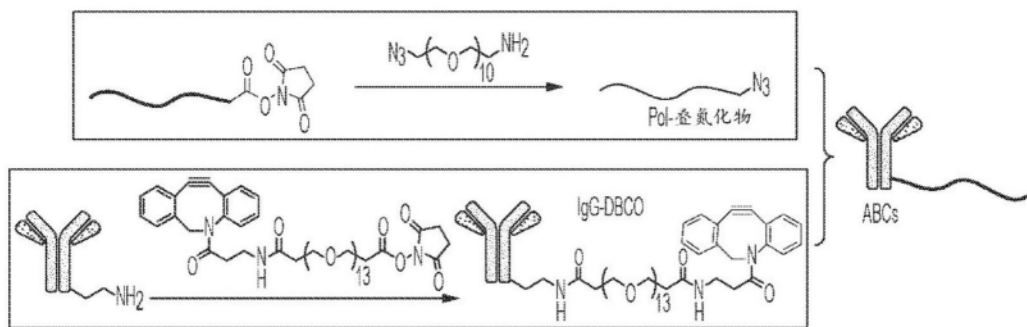


图17D

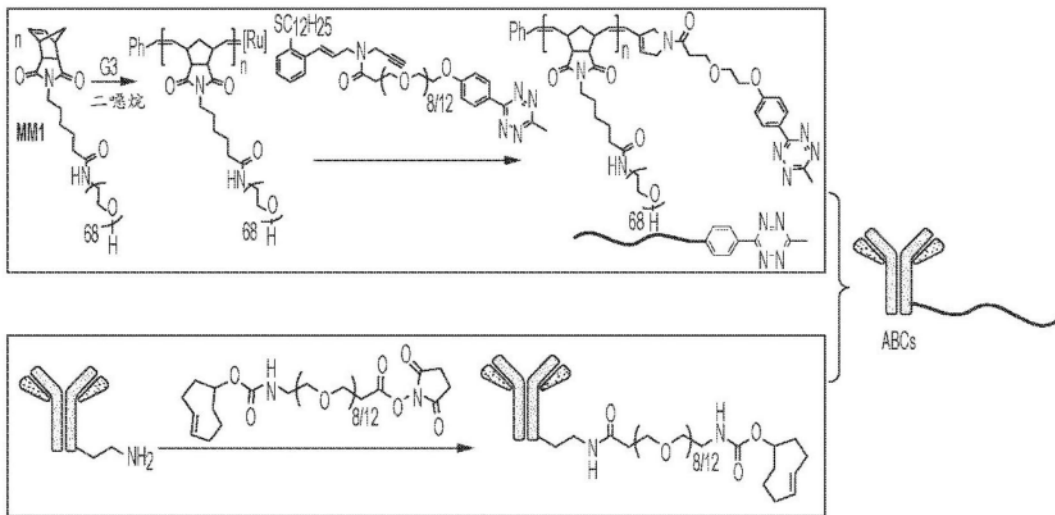


图17E

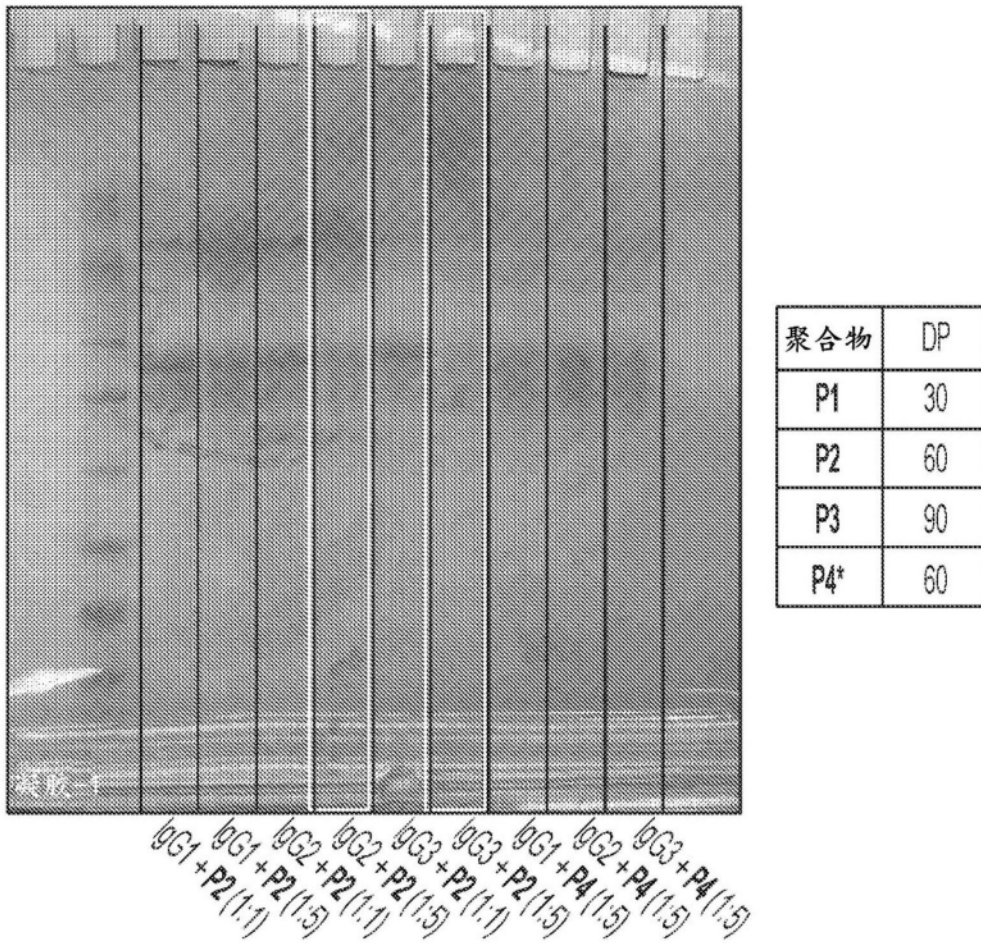


图18A

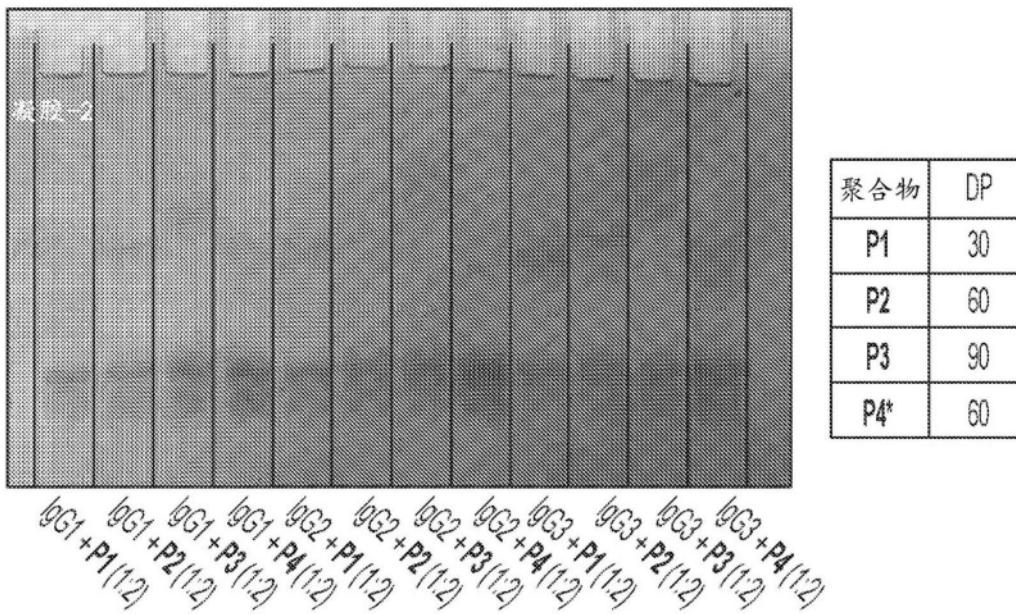


图18B

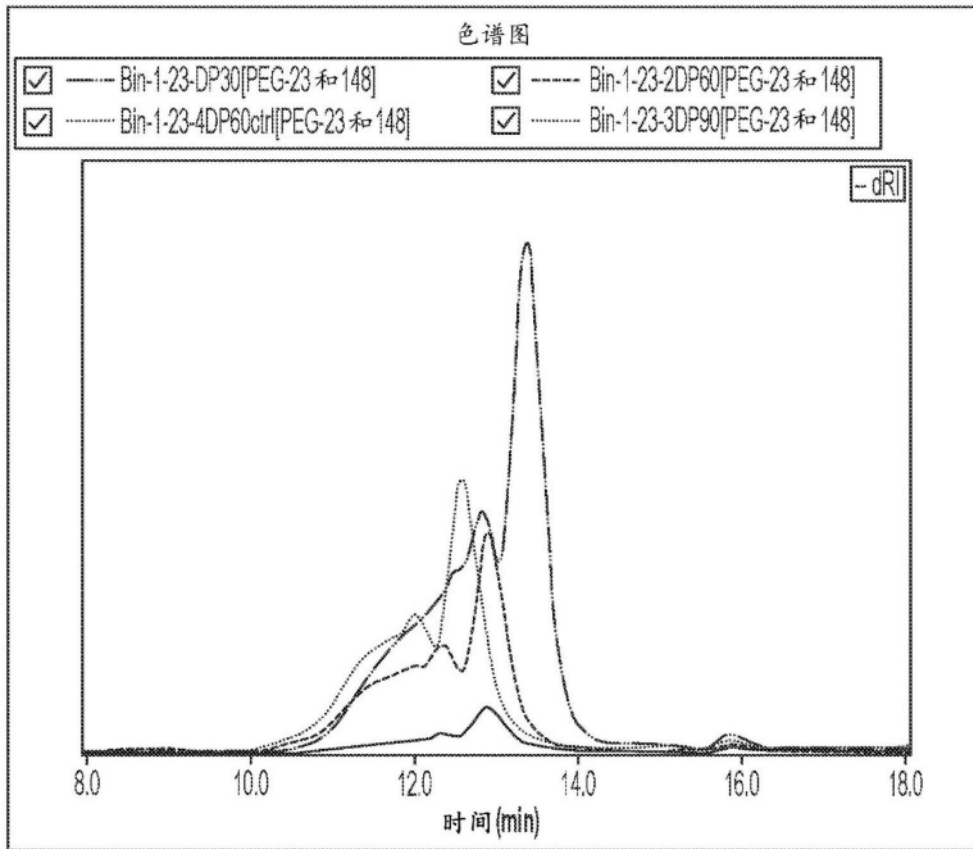


图18C

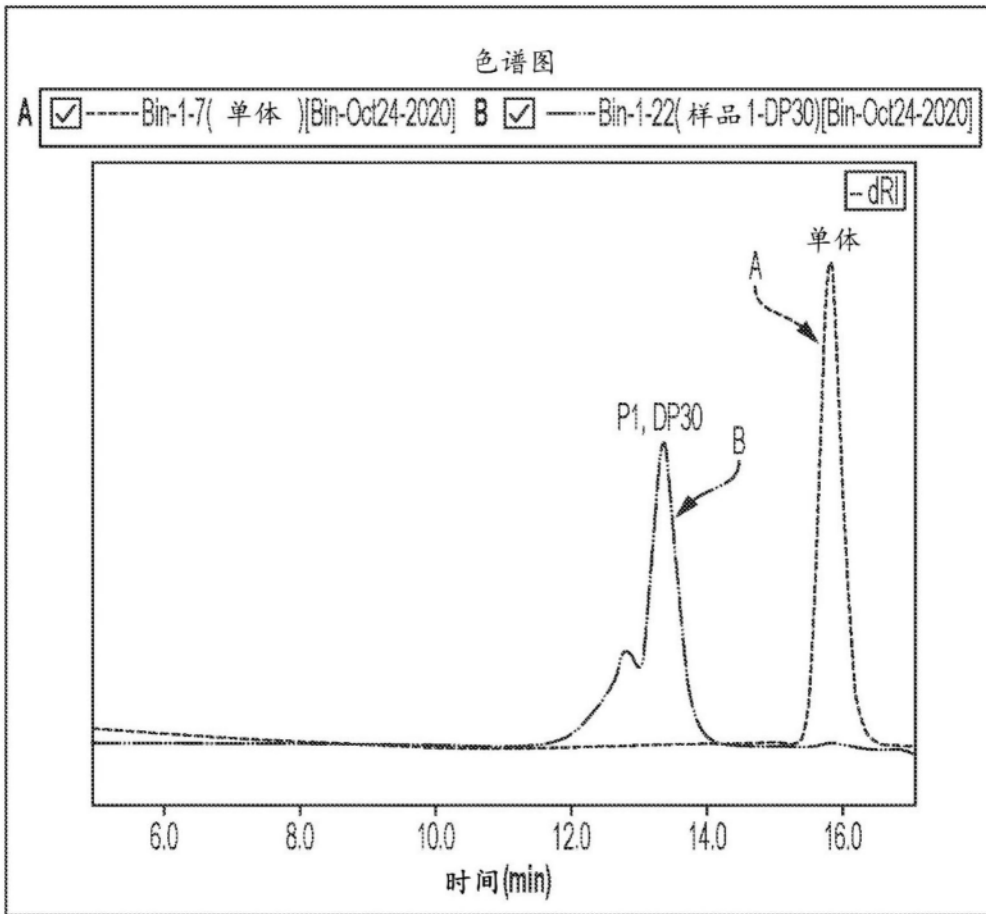


图18D

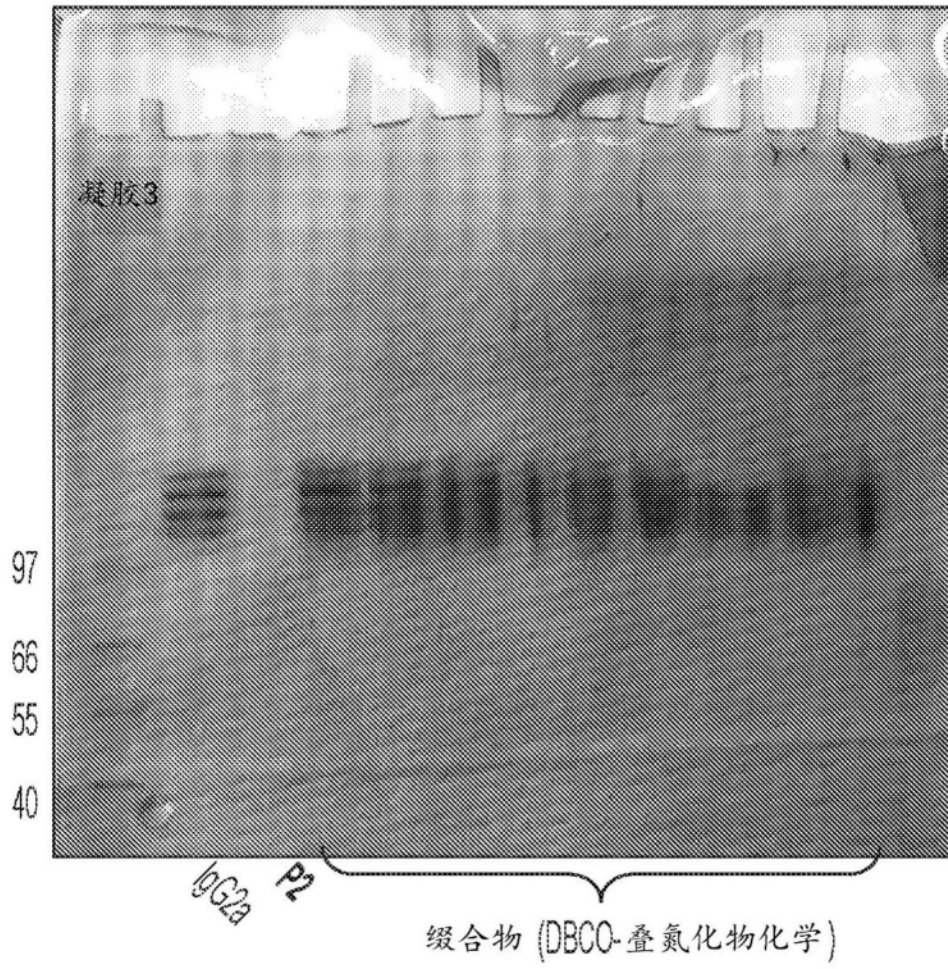


图18E

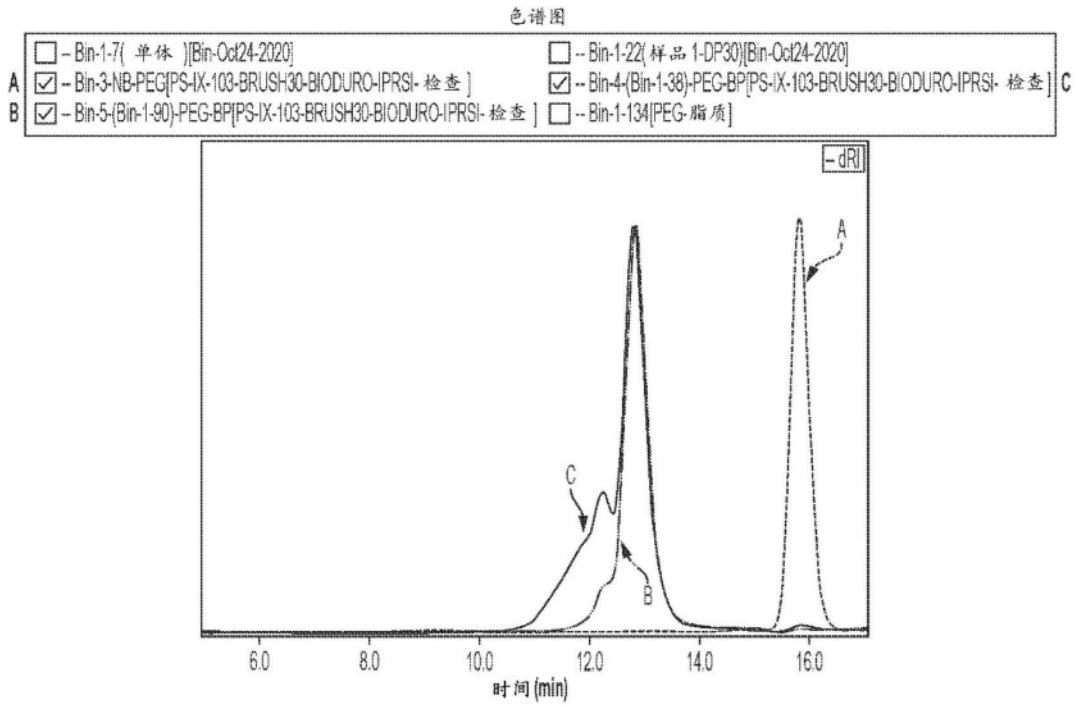


图19A

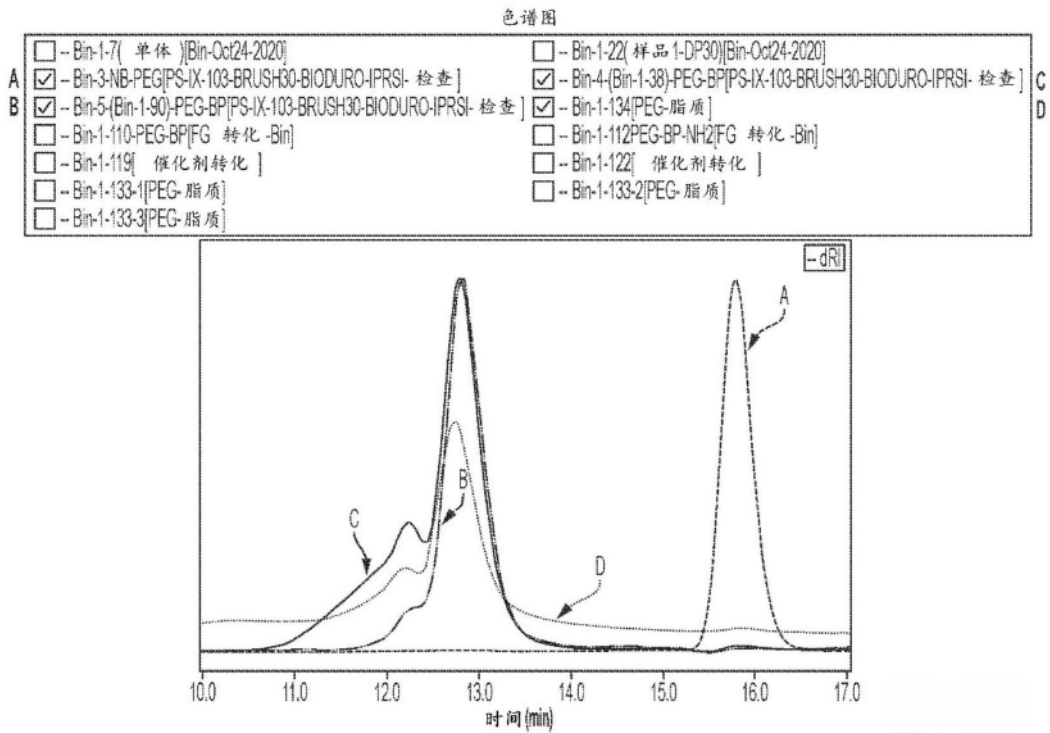


图19B

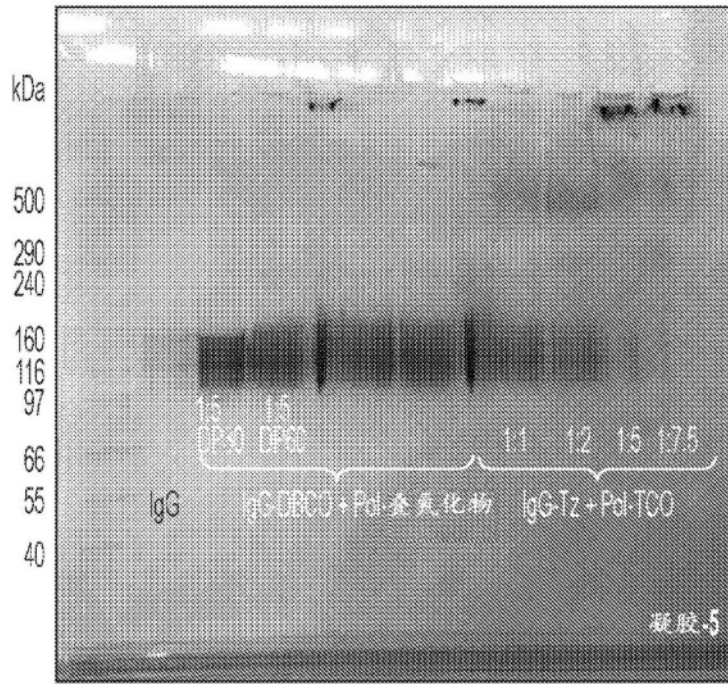


图20A

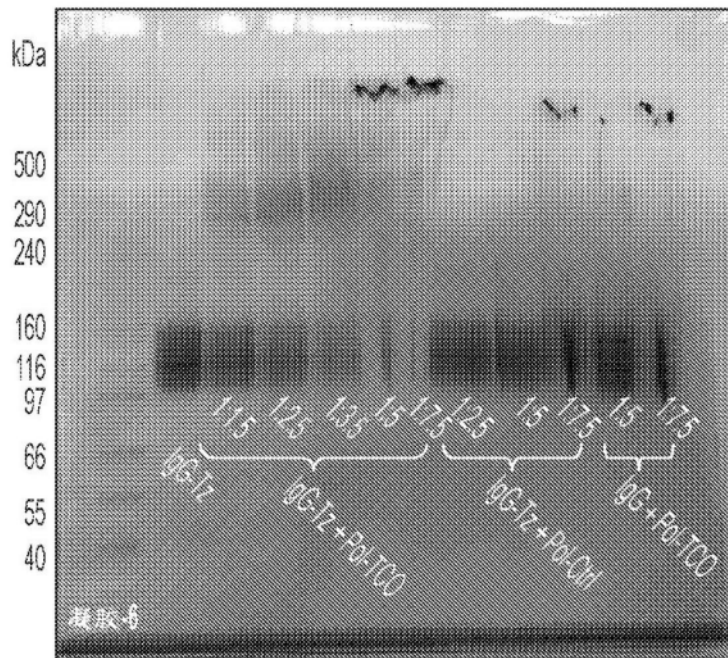
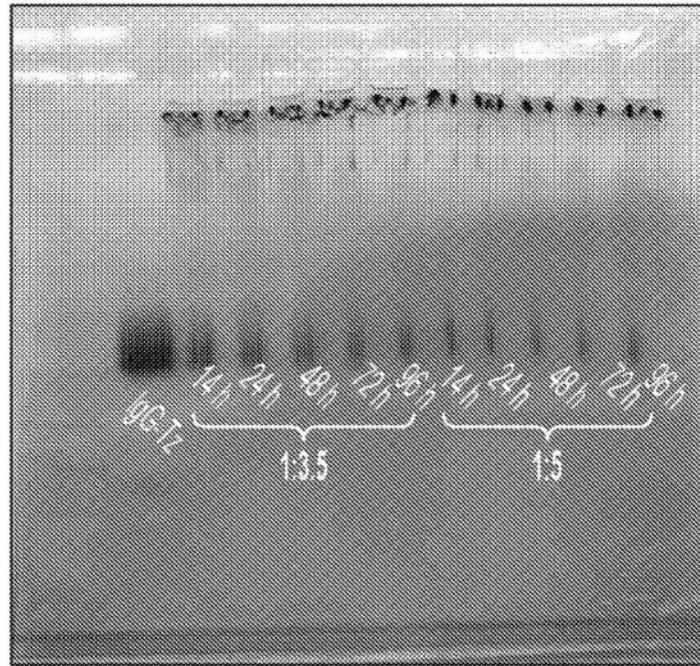
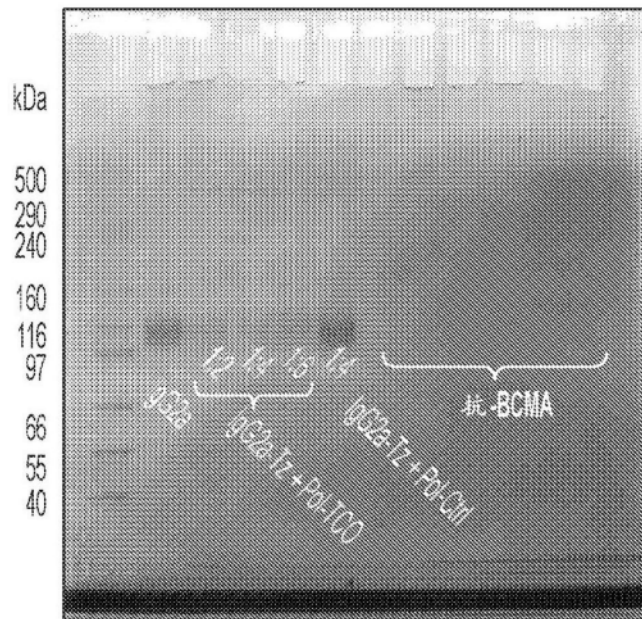


图20B



动力学研究

图20C



不同抗体

图20D

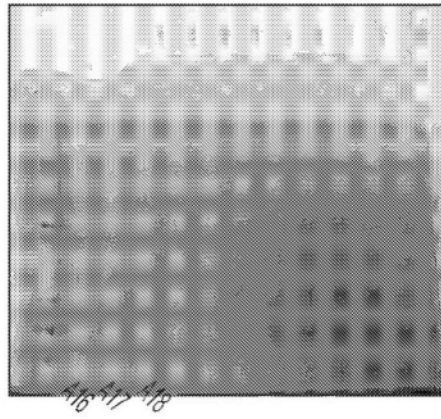


图21A

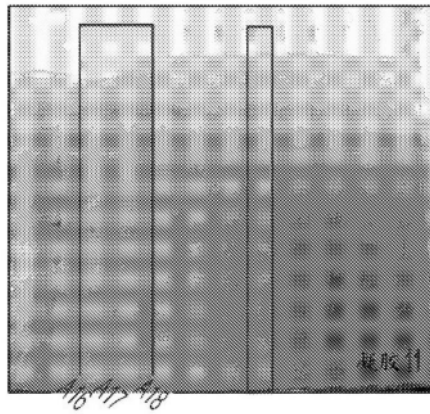


图21B

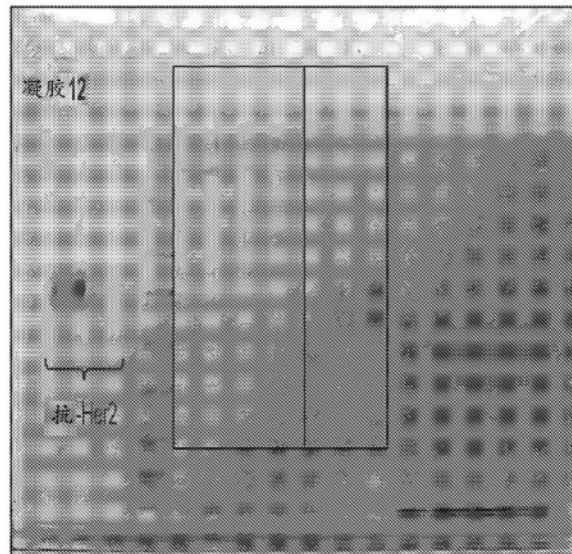


图21C

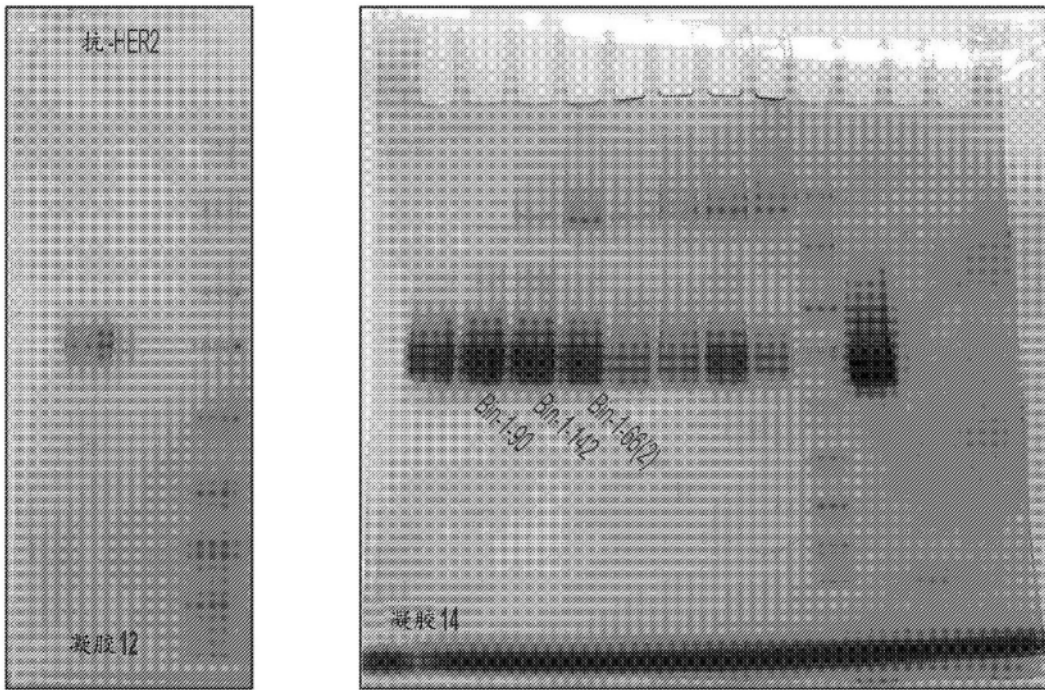


图22A

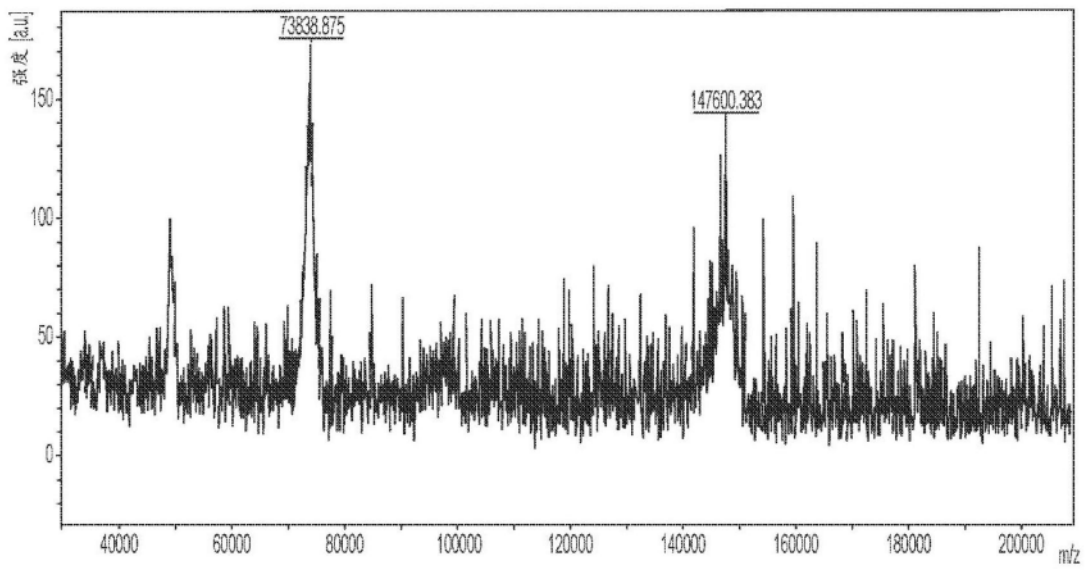


图22B

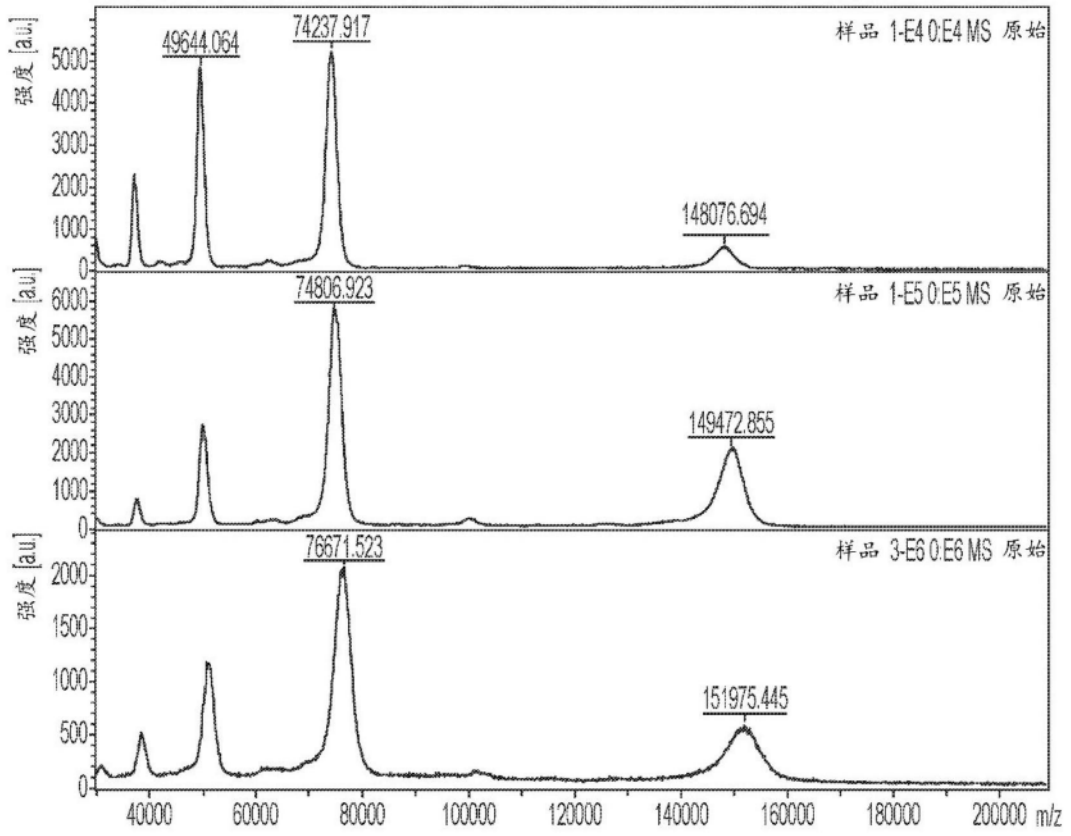


图22C

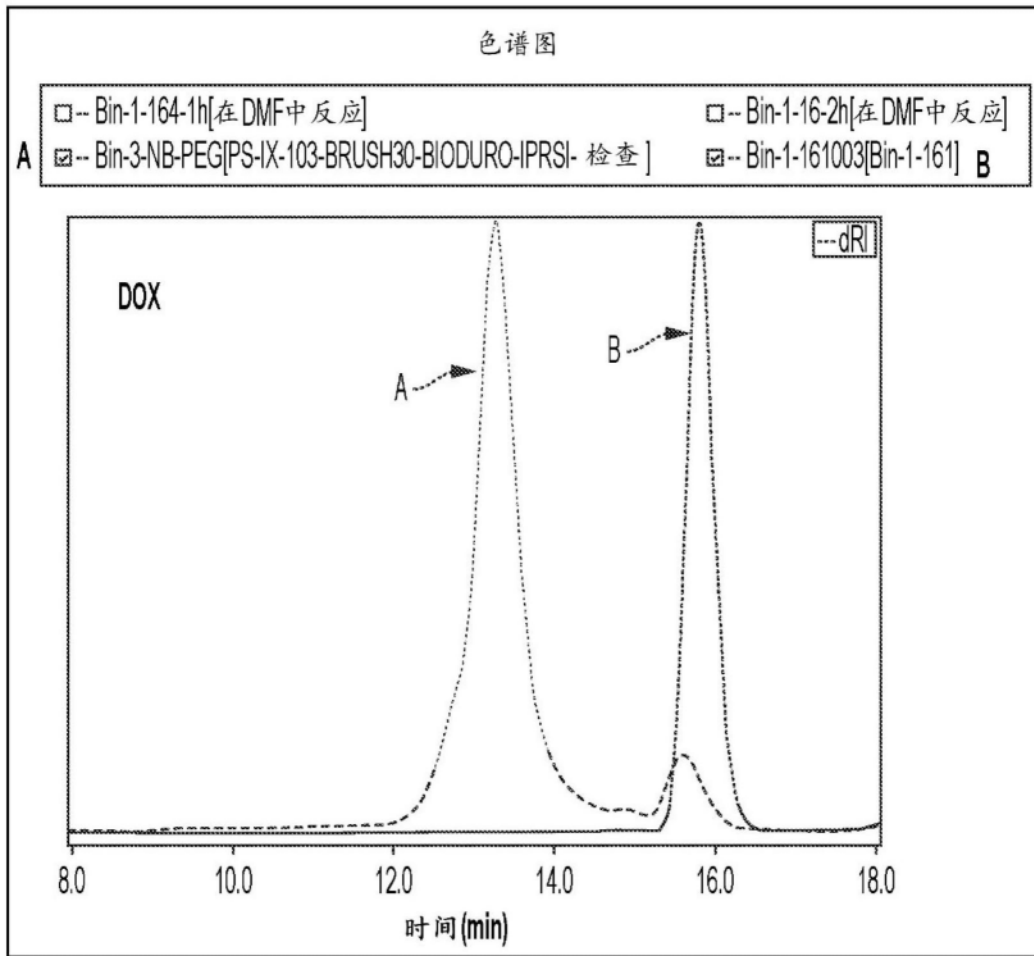


图23A

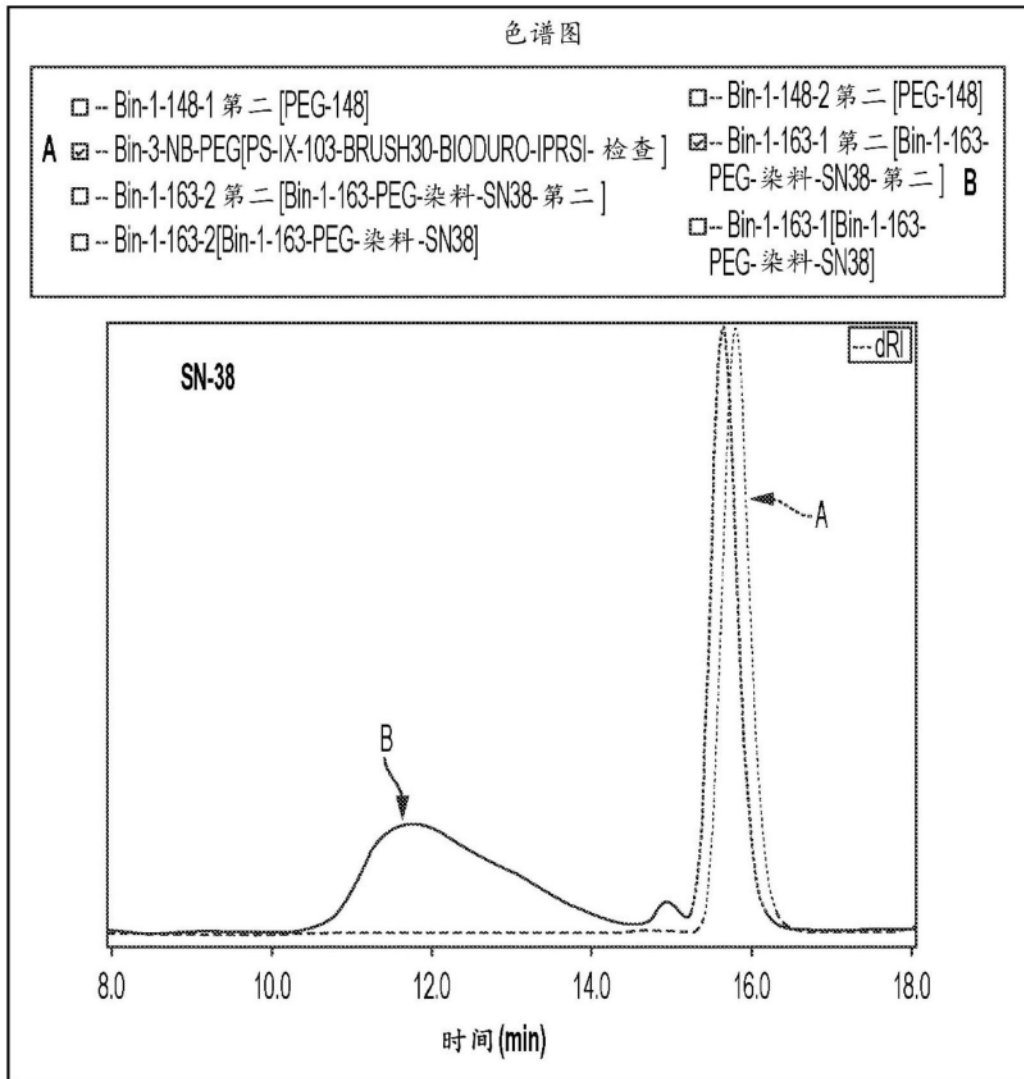
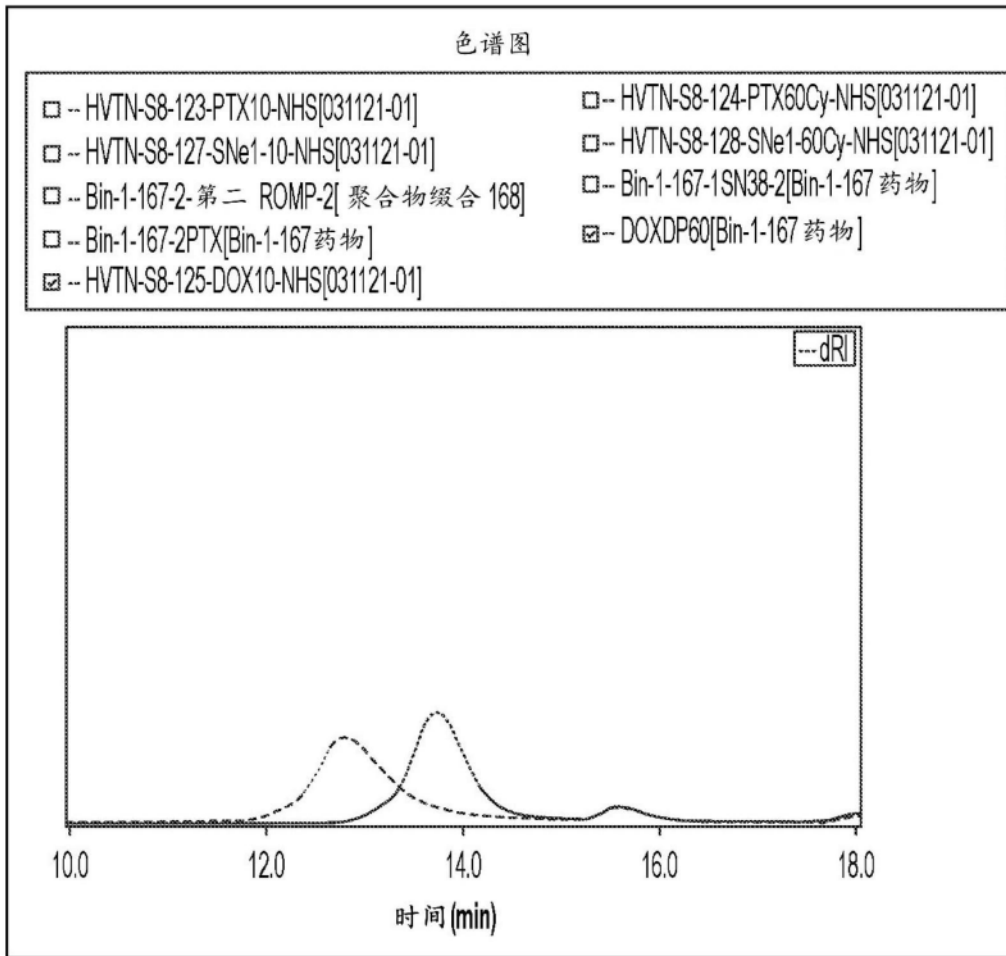
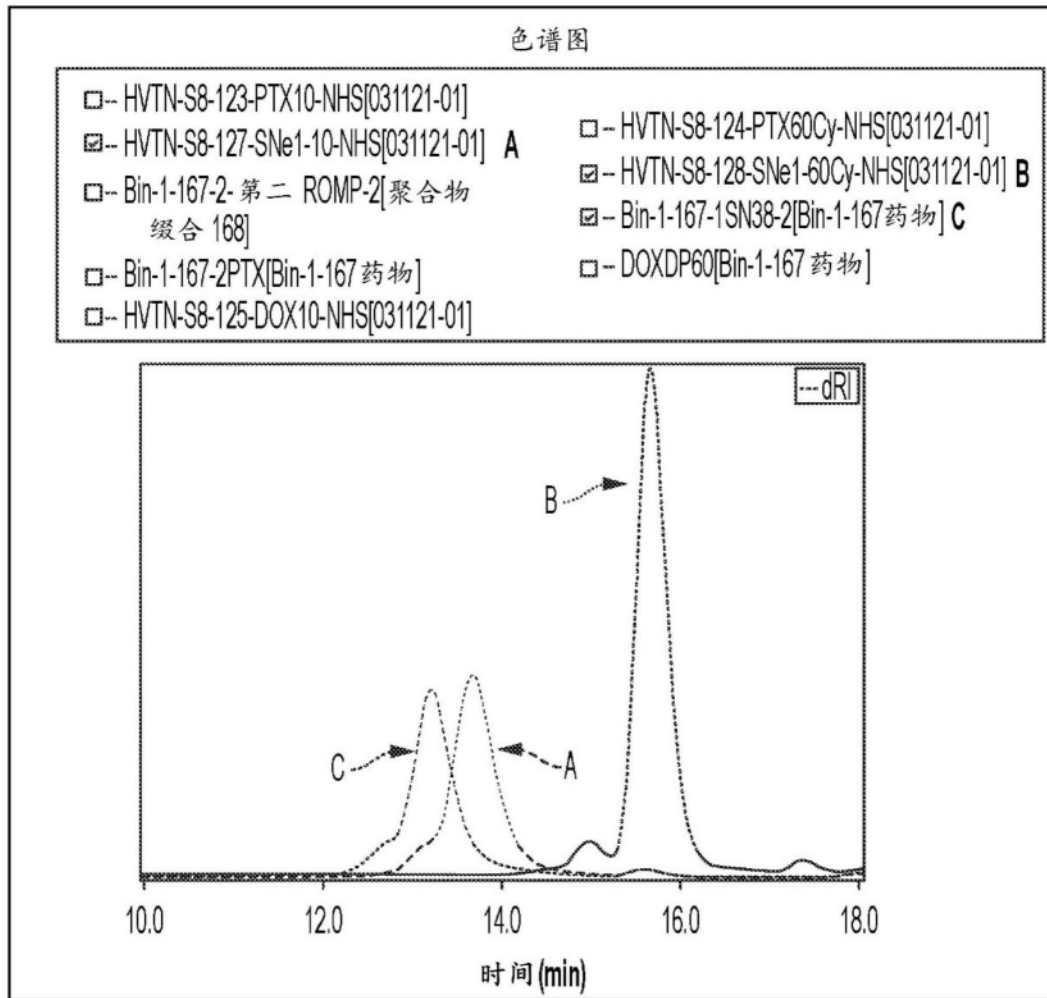


图23B



DOX

图23C



SN-38

图23D

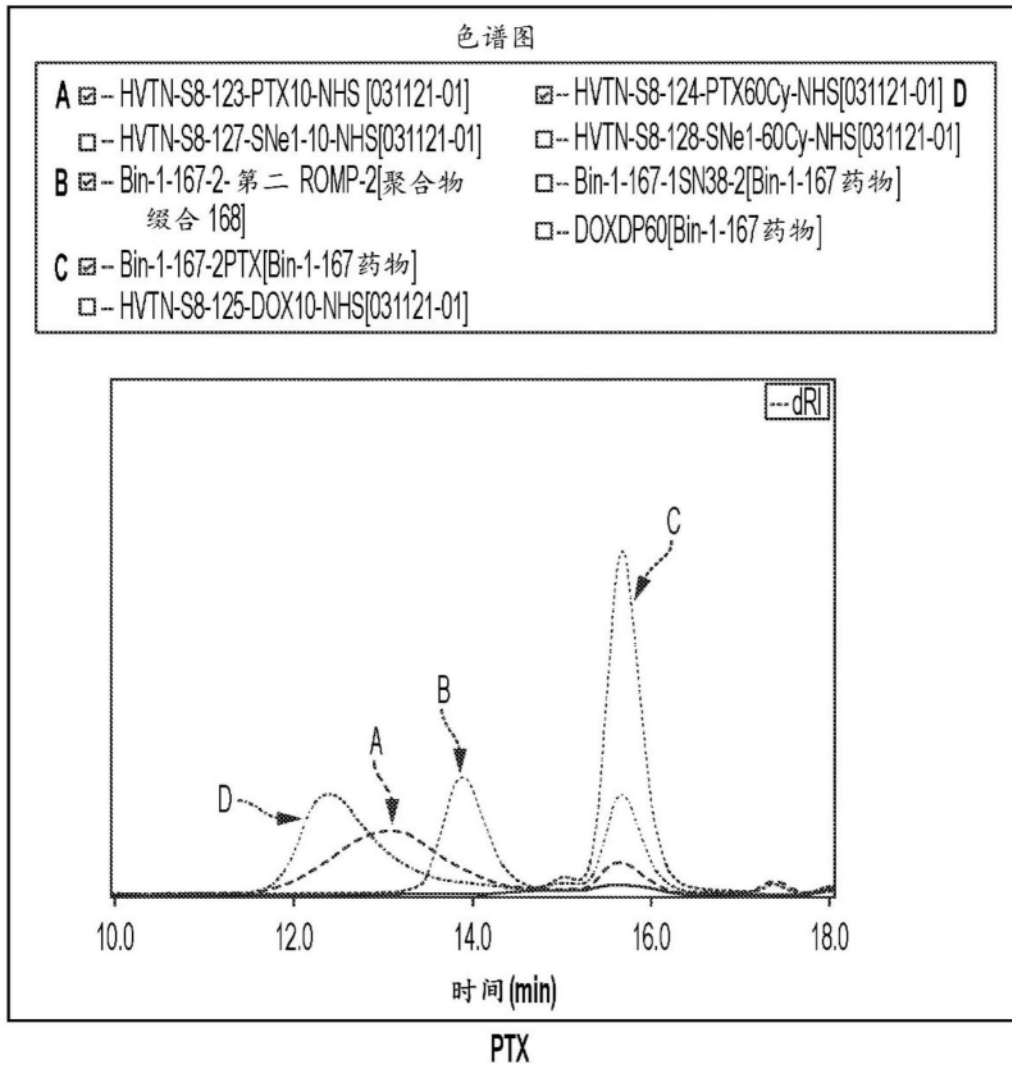


图23E

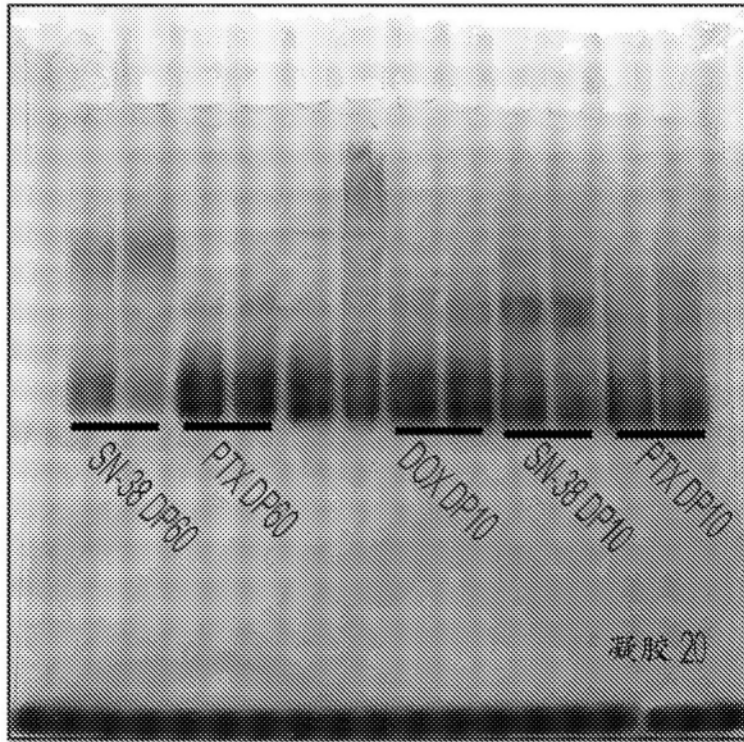


图24A

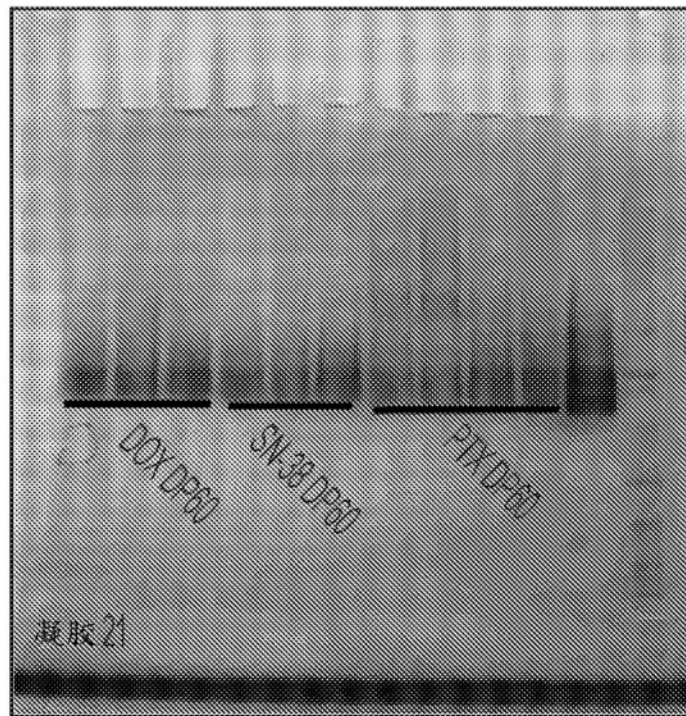
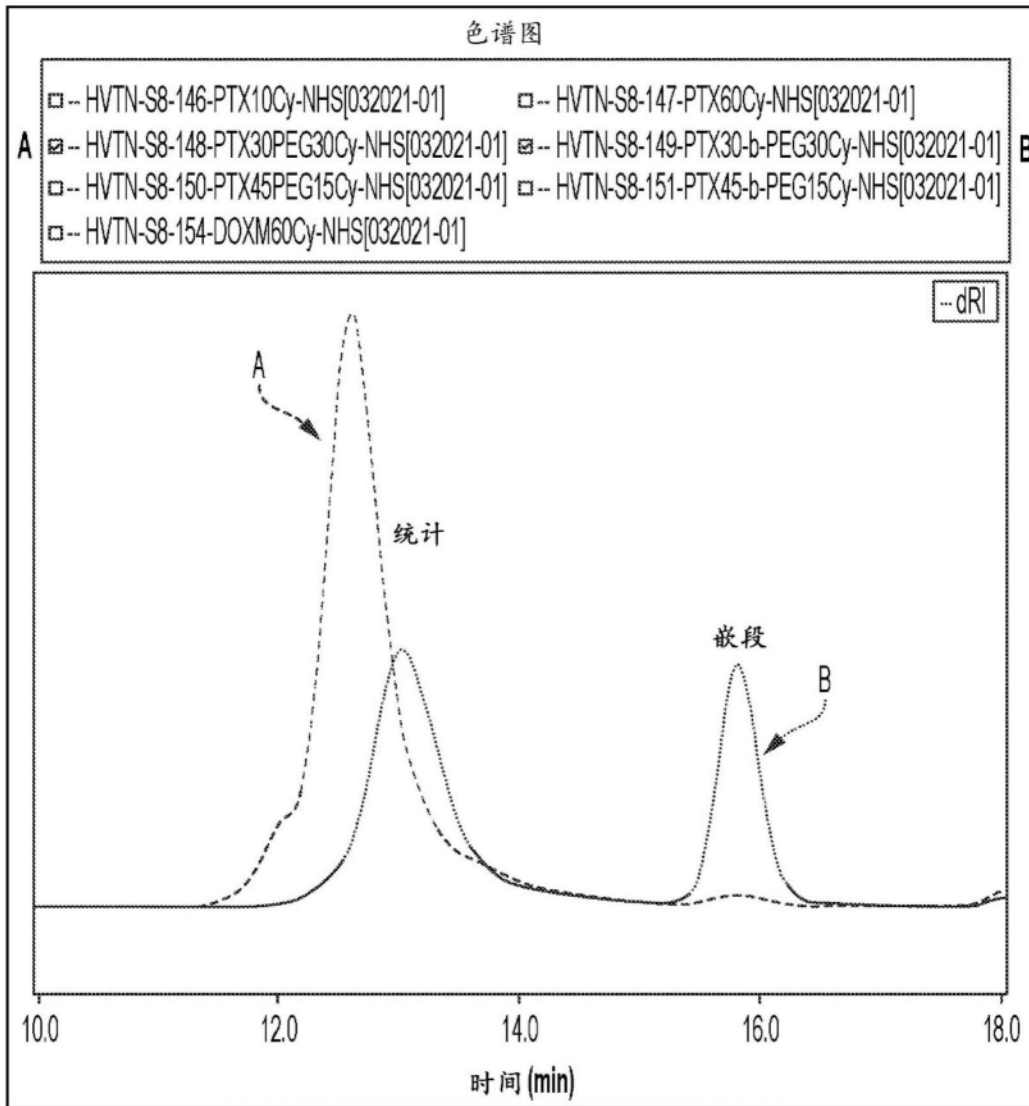
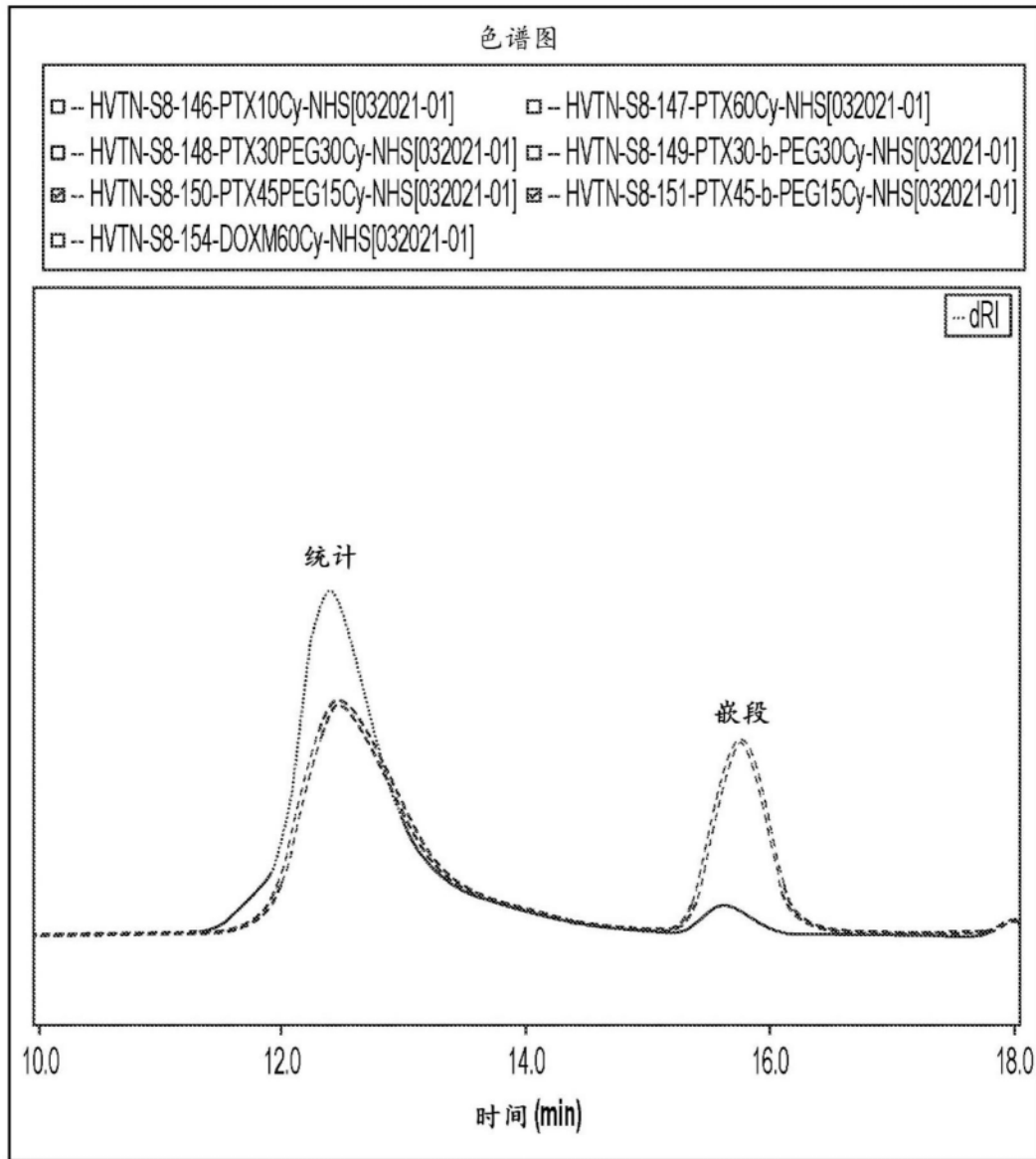


图24B



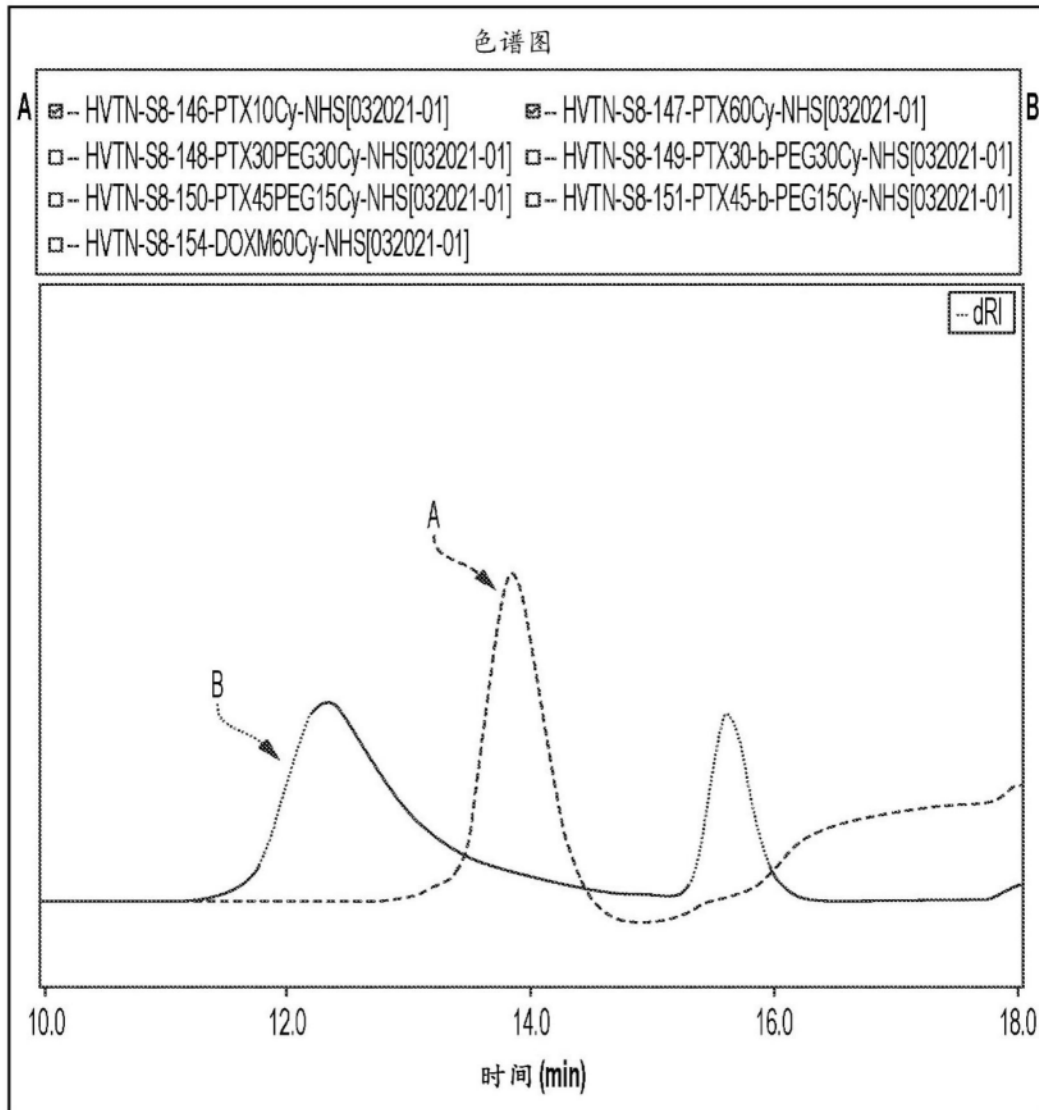
PTX 30-30

图24C



PTX 45-15

图24D



PTX 60

图24E

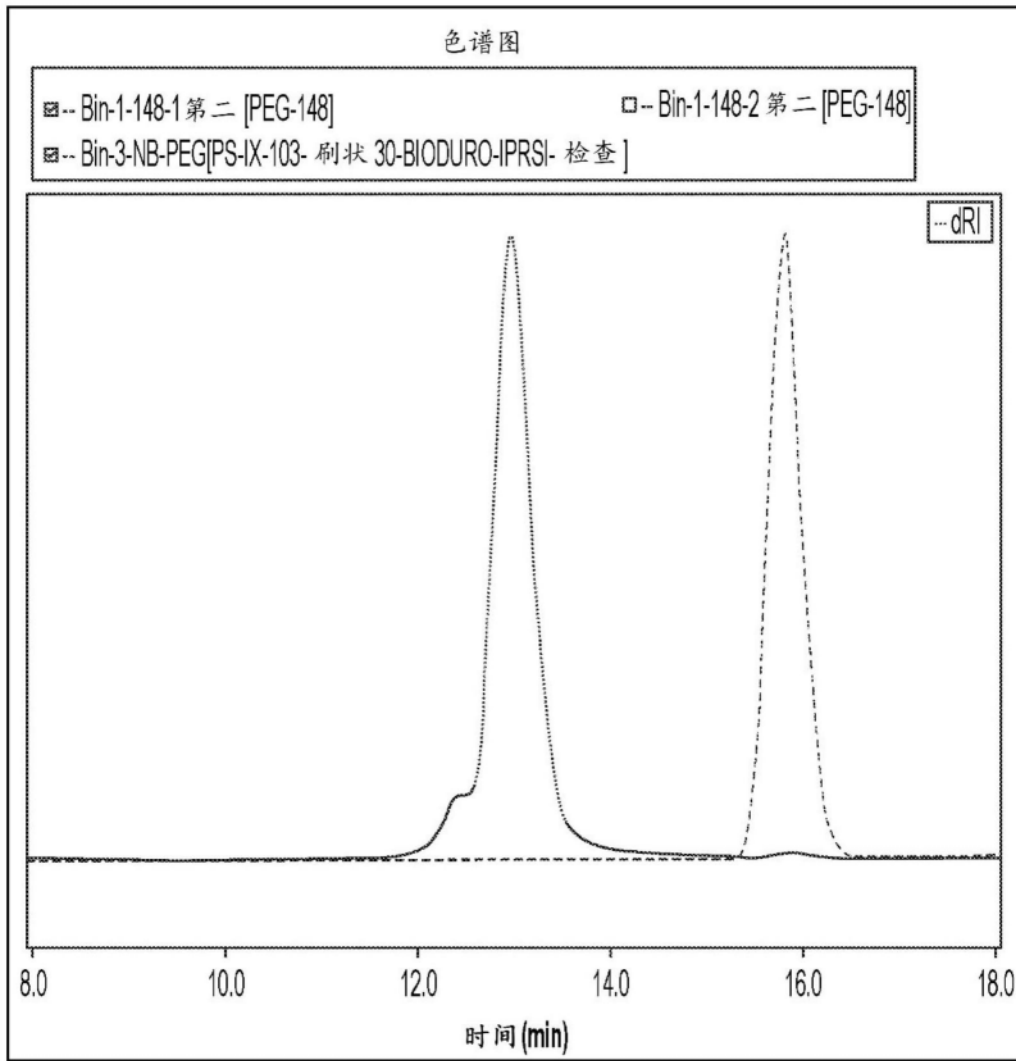


图24F

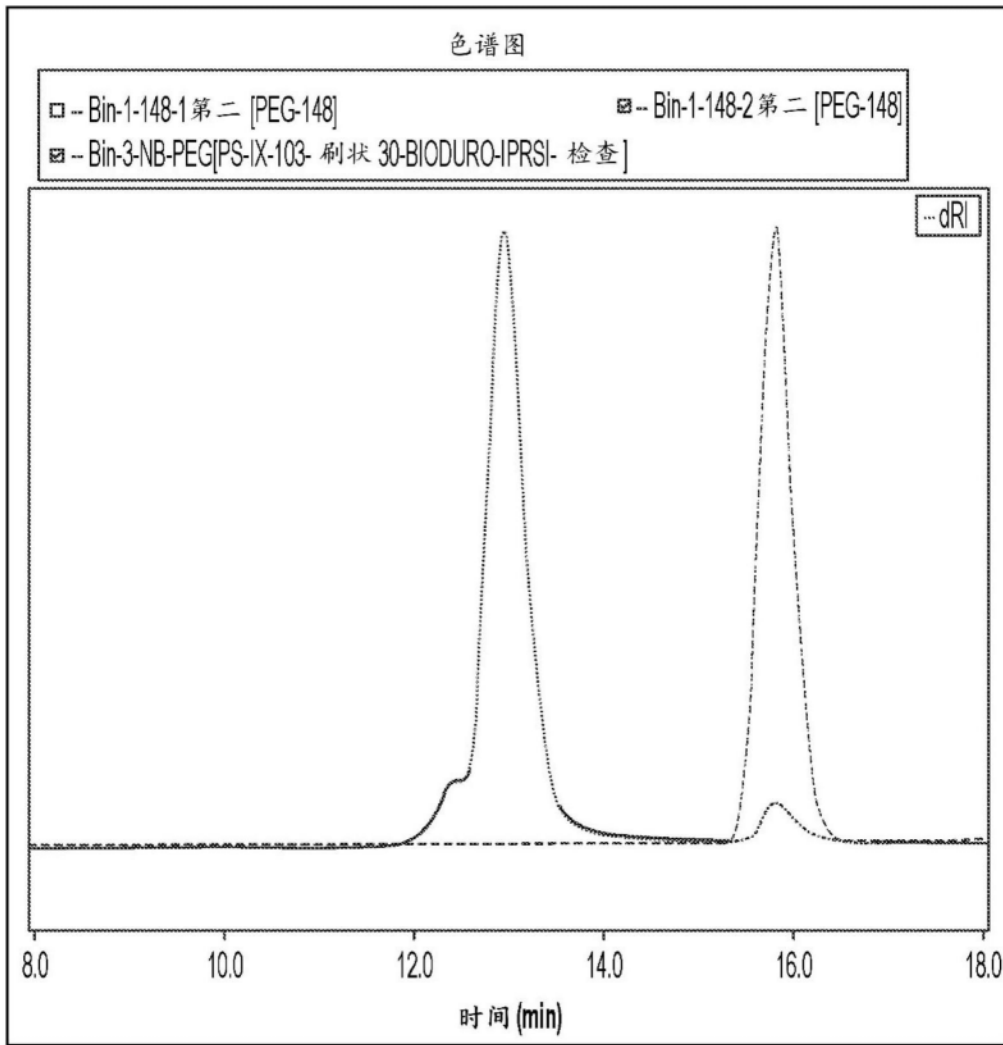


图24G

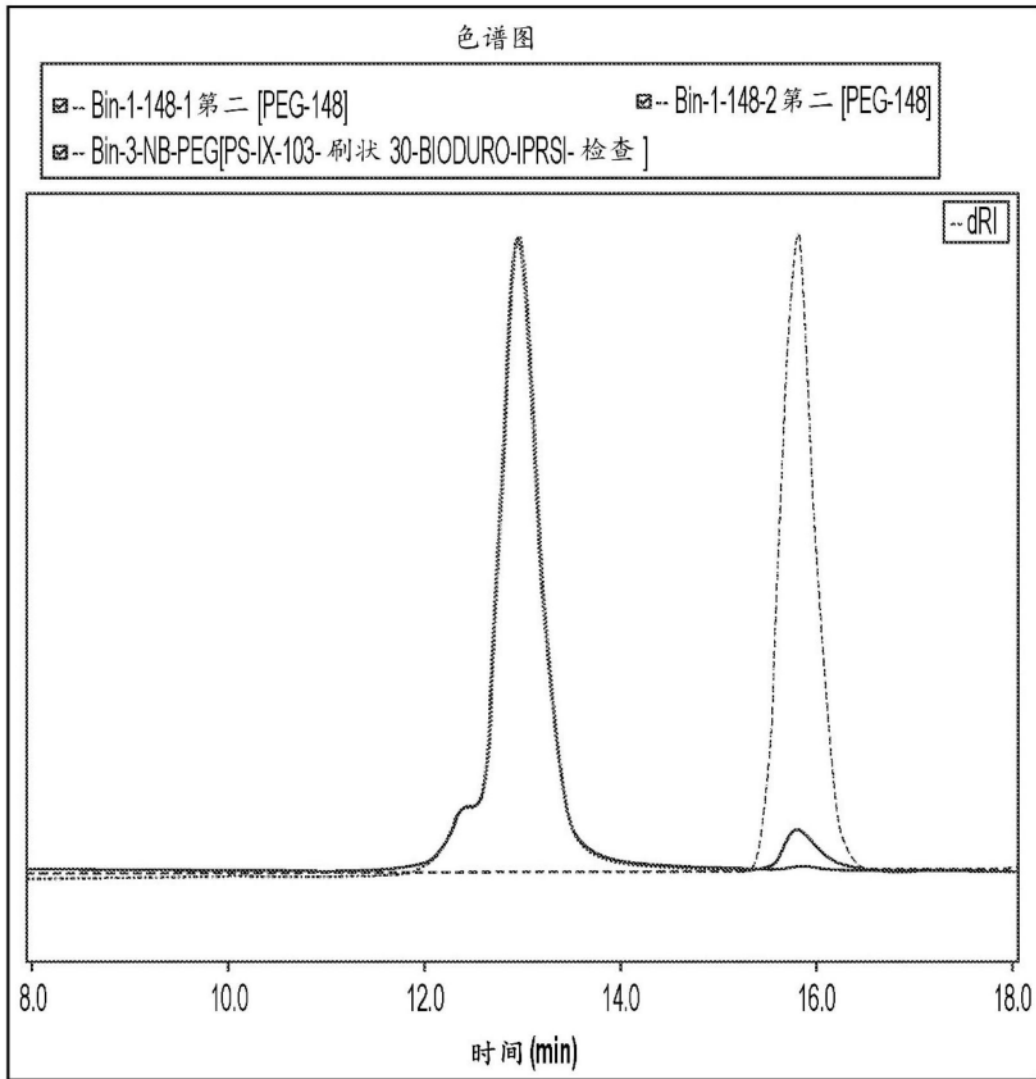


图24H

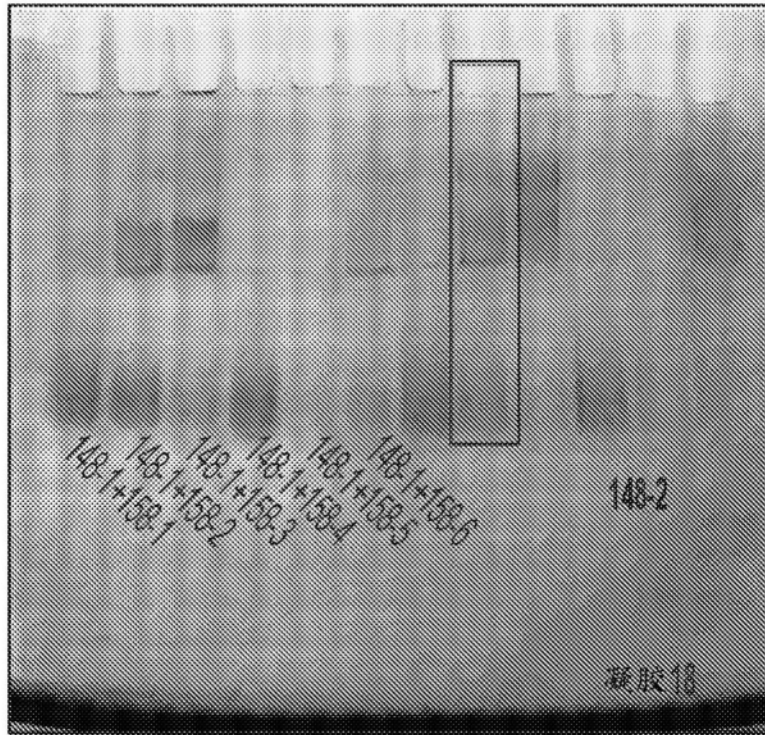


图24I

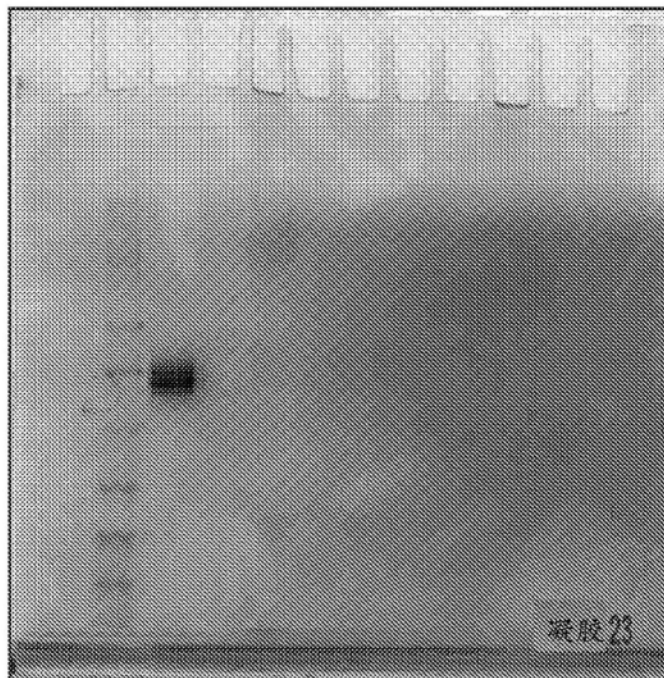


图25A

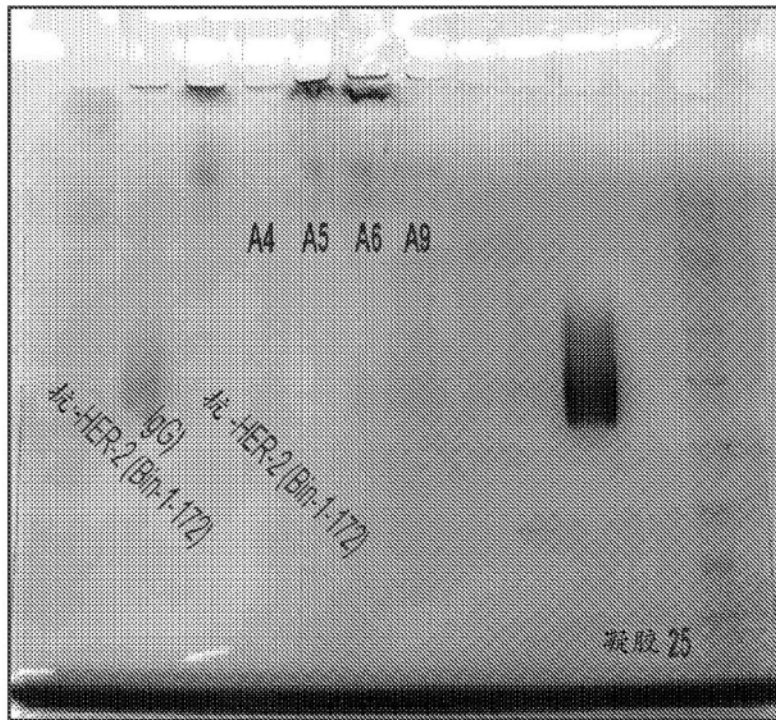


图25B

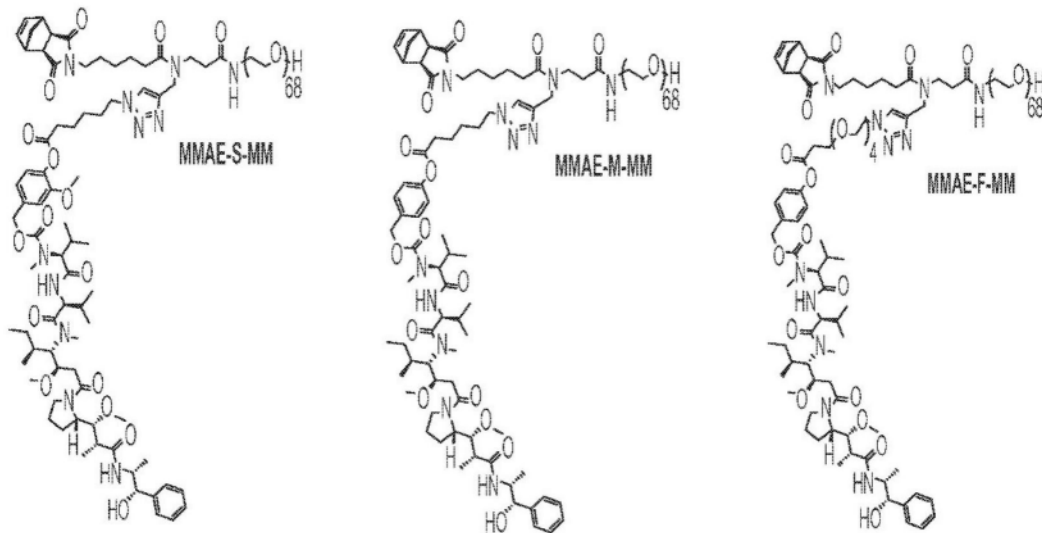


图26

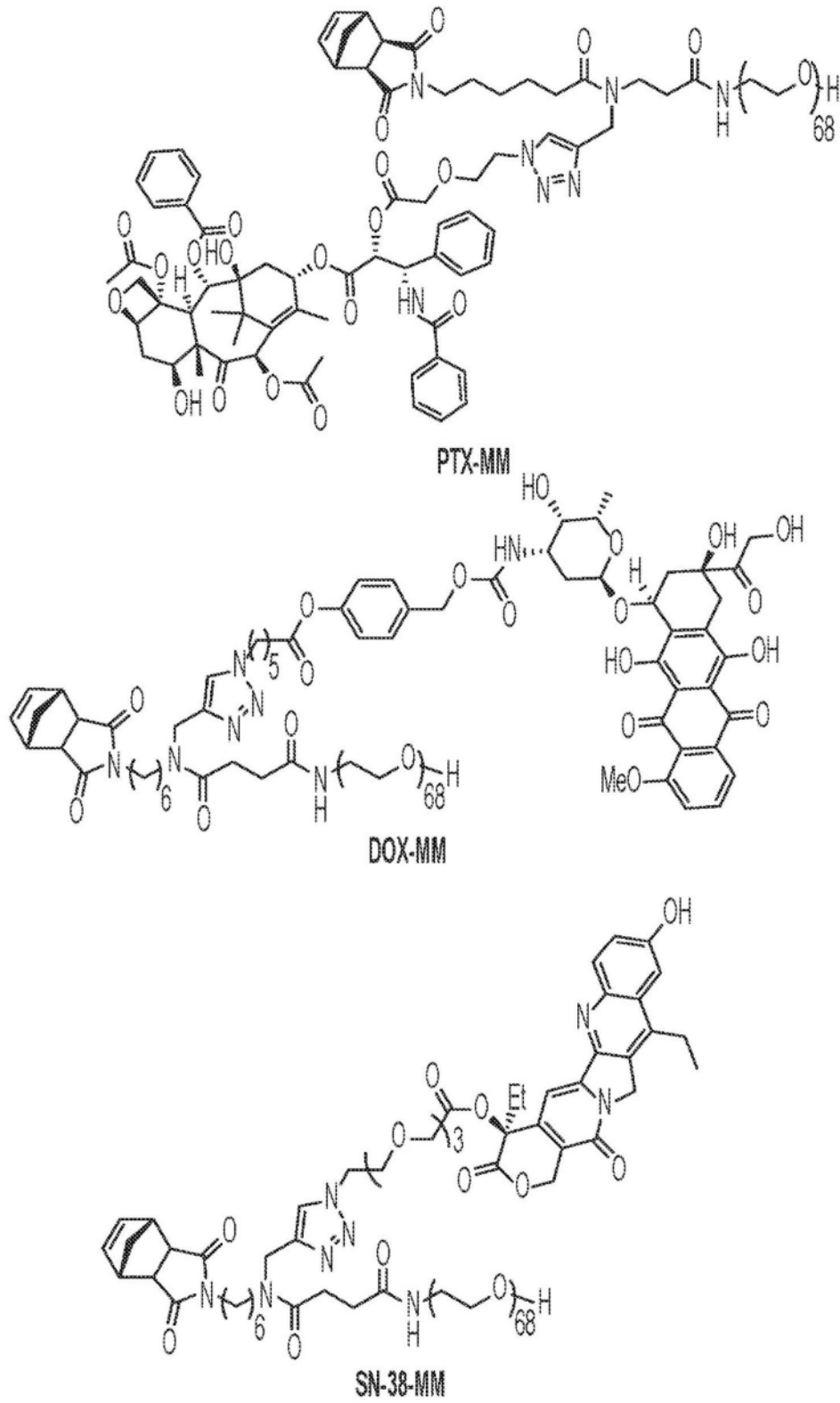
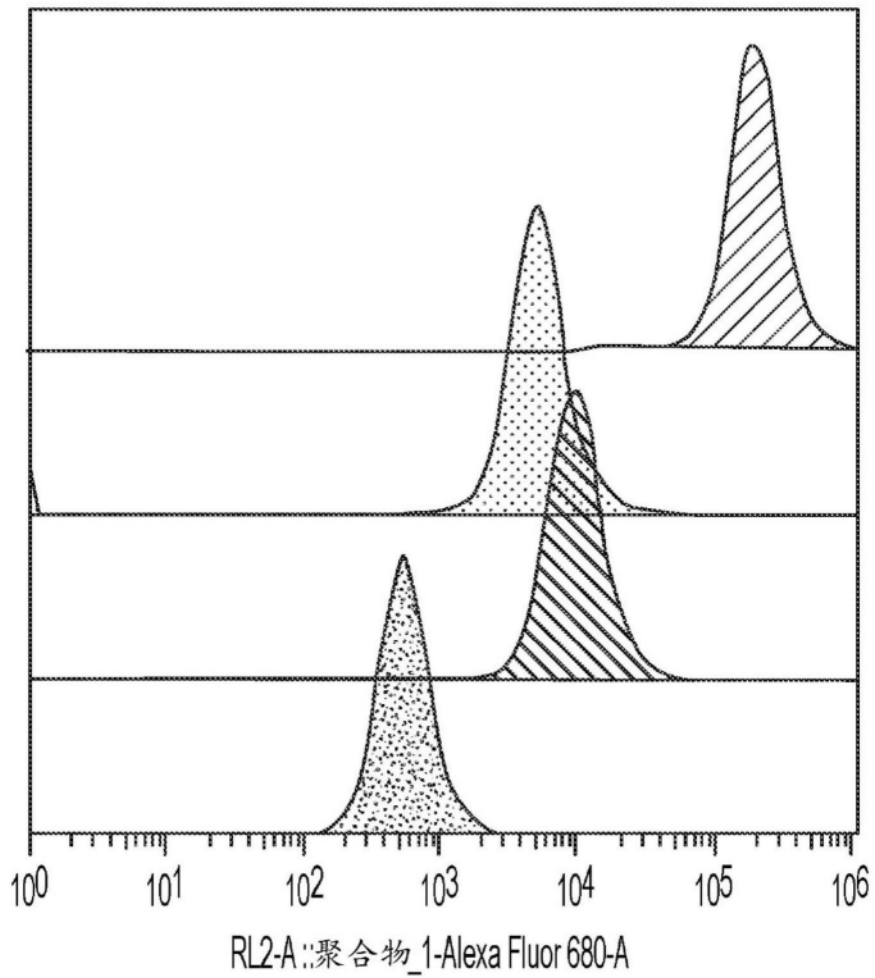


图27



	样品名	平均:RL2-A
	4.fcs	209388
	3.fcs	6400
	2-聚合物_40ugmL_60min.fc	10428
	僵尸黄.fcs	612

图28

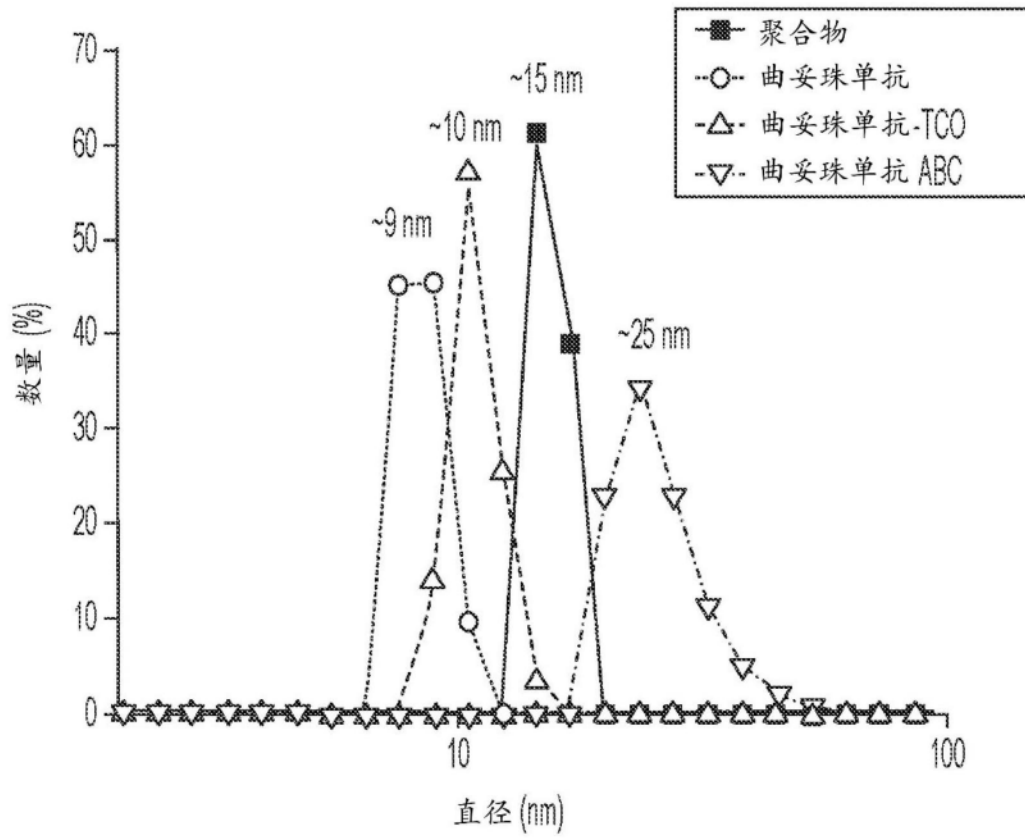


图29

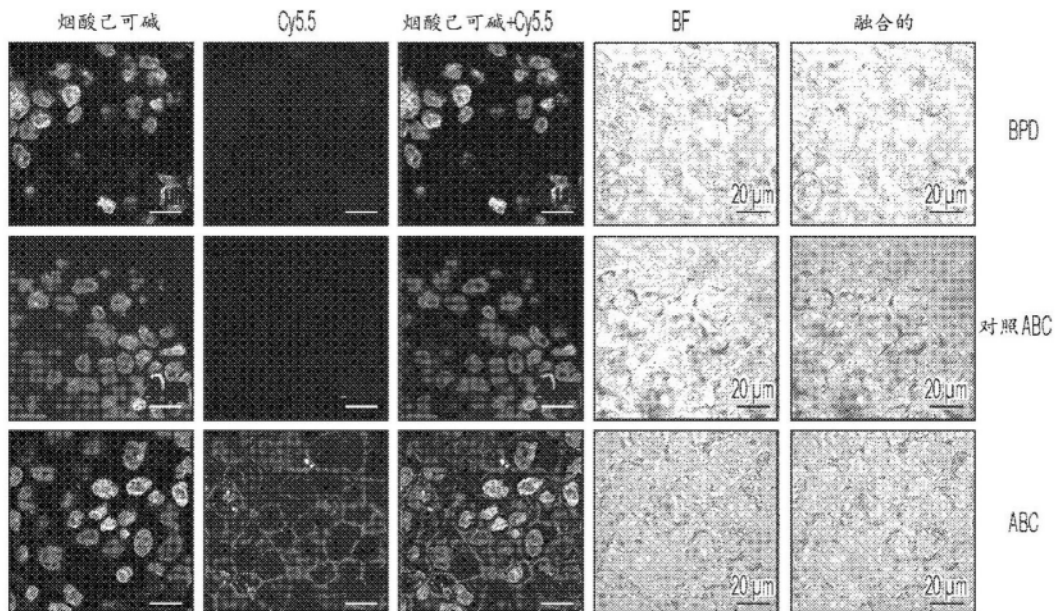


图30

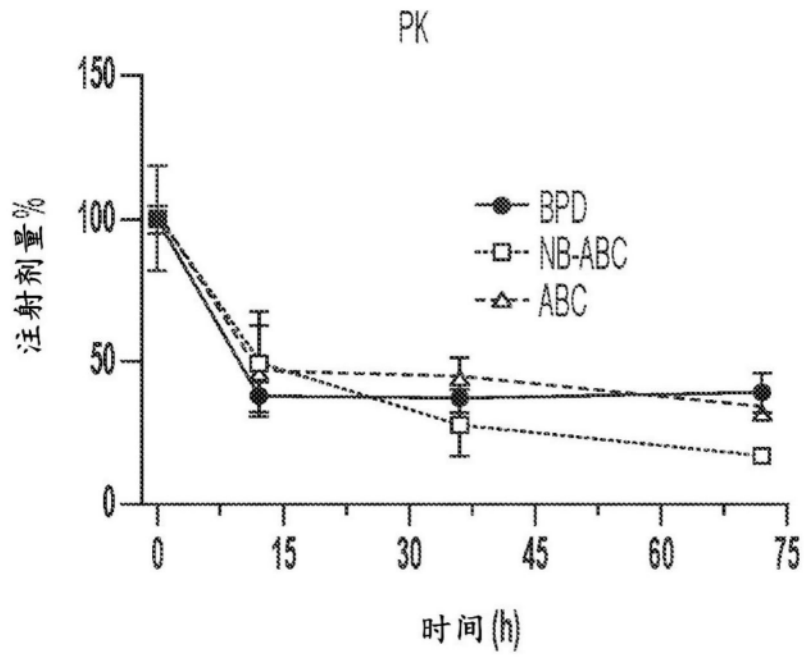


图31A

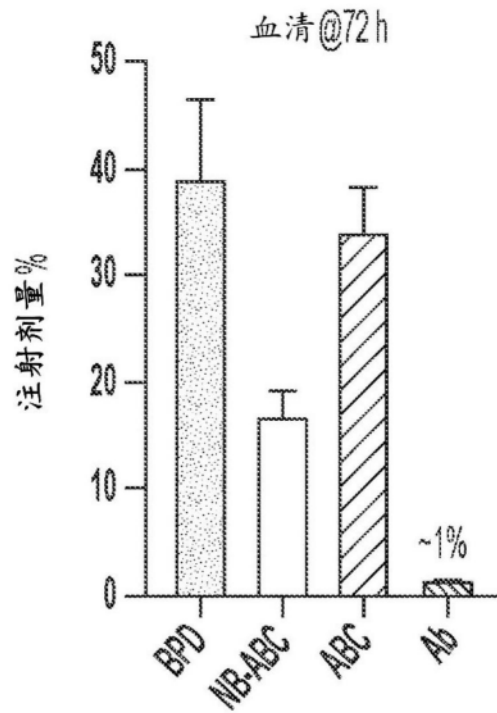


图31B

离体图像 @72h

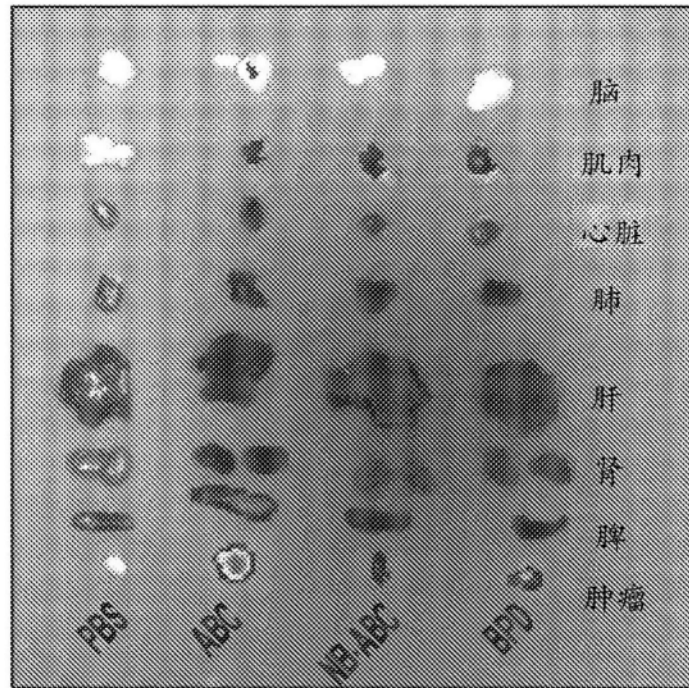


图31C

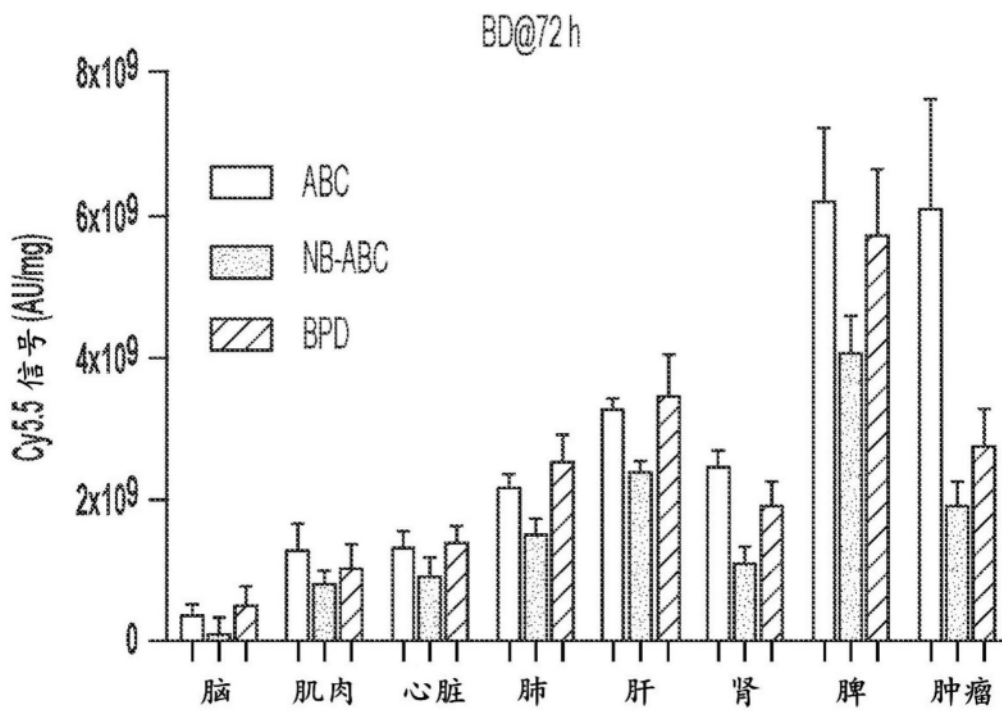


图31D

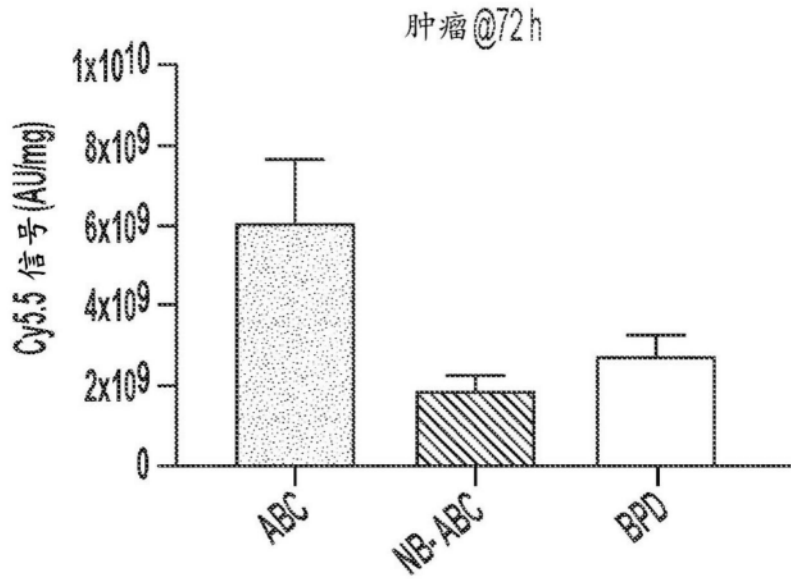


图31E

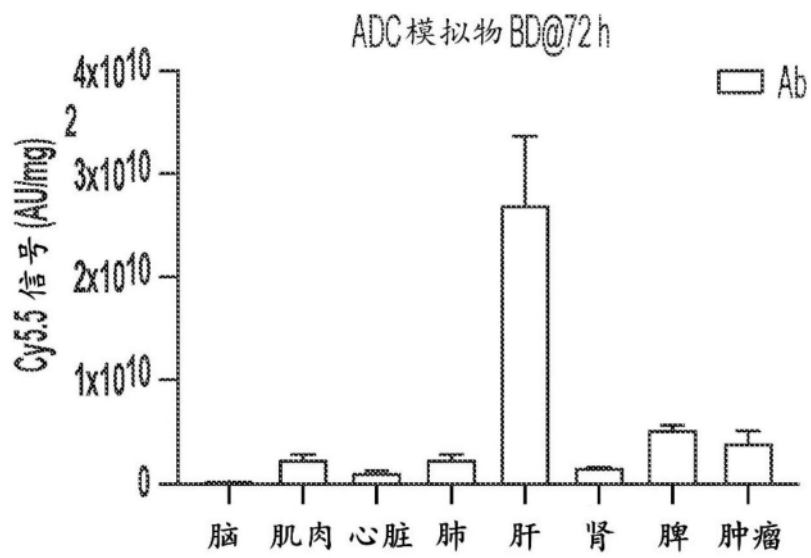


图31F

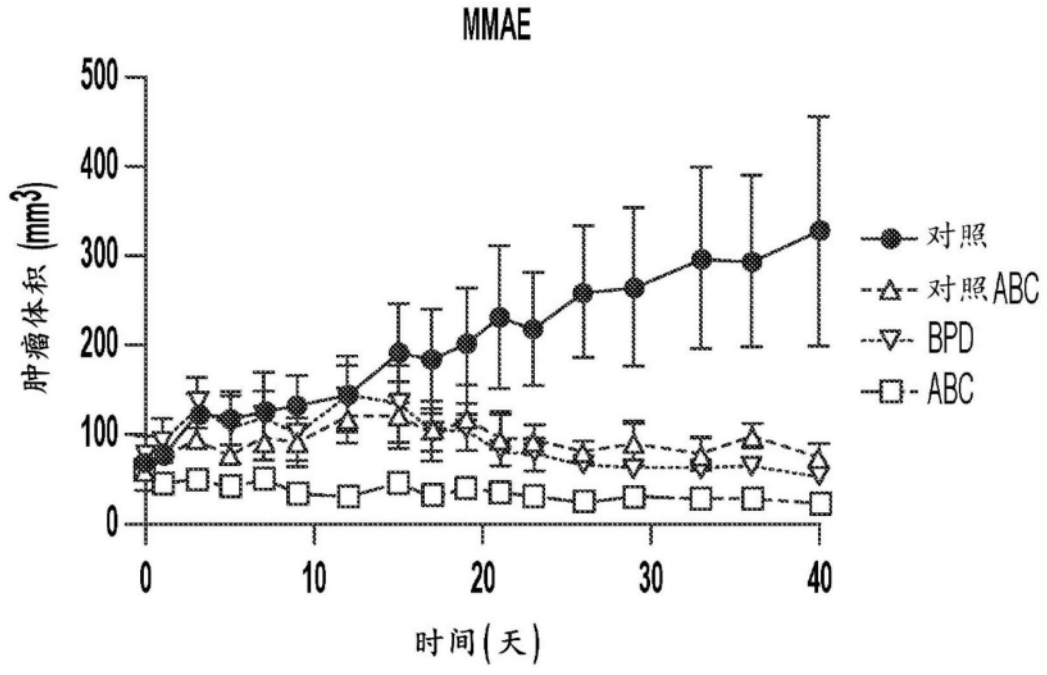


图32A

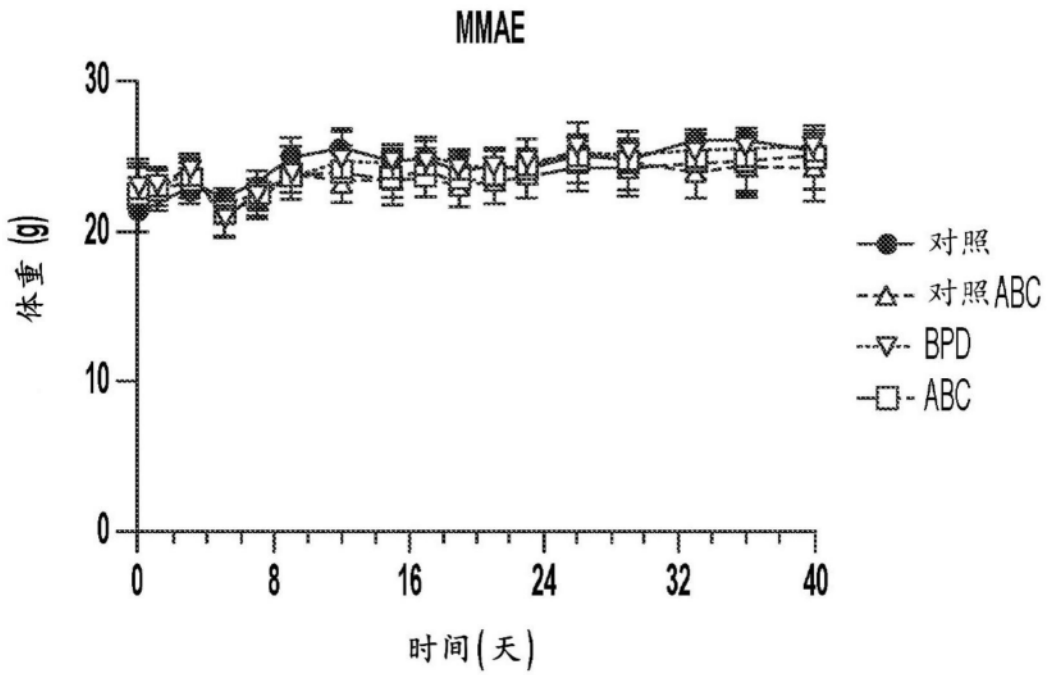


图32B

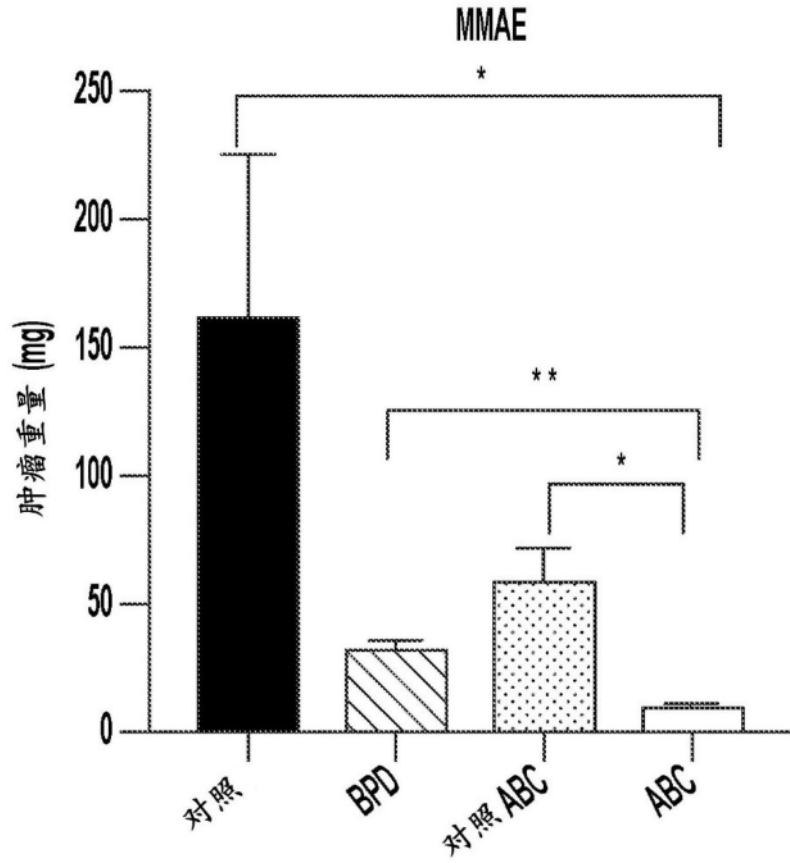


图32C

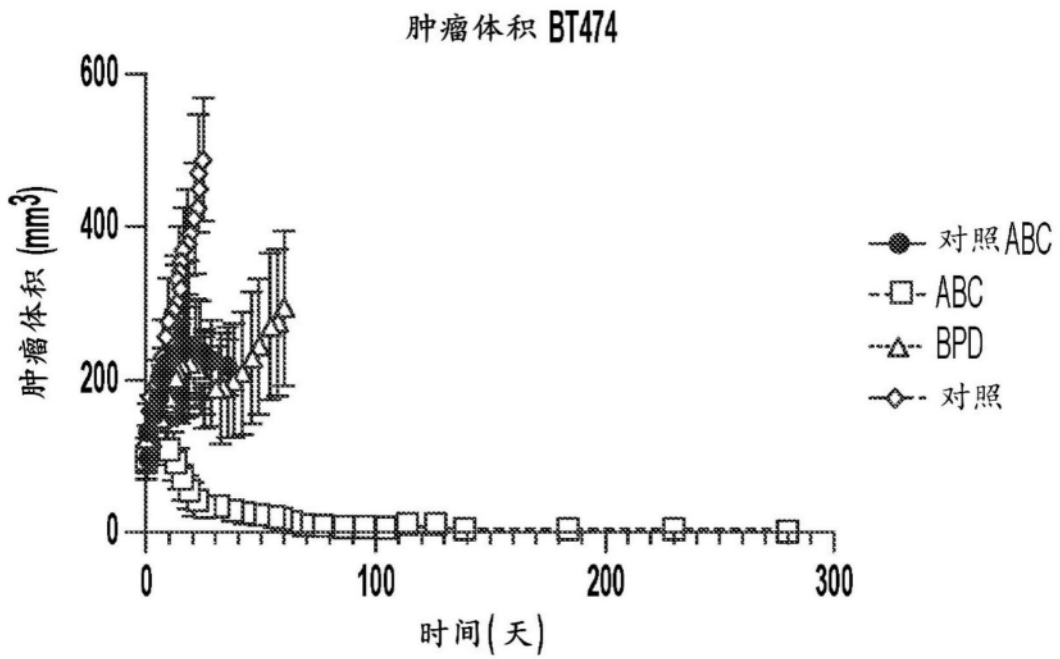


图32D

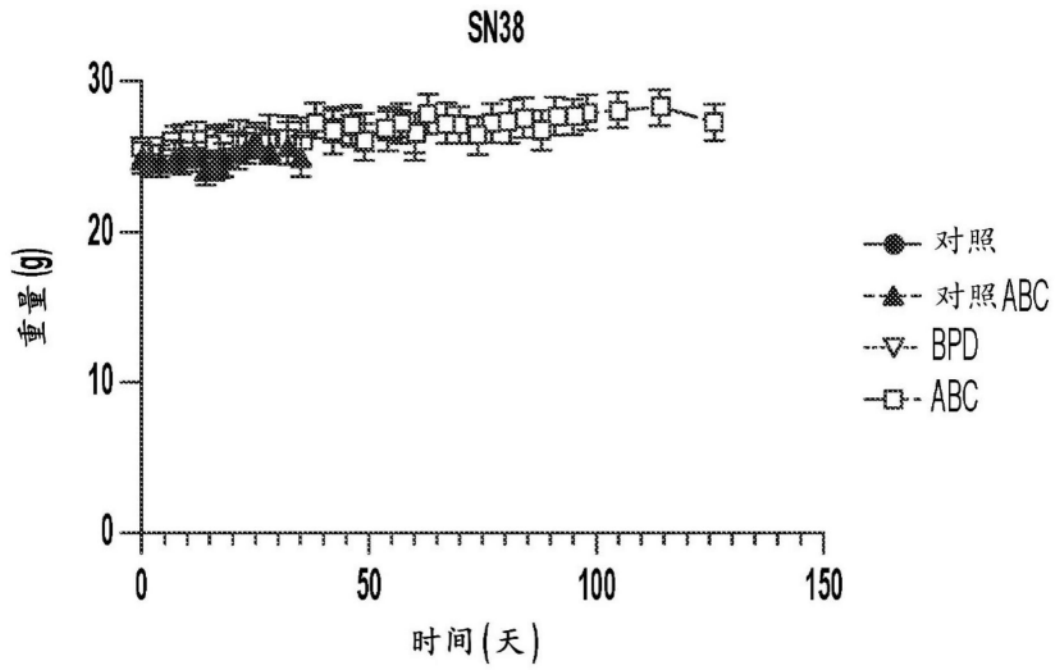


图32E

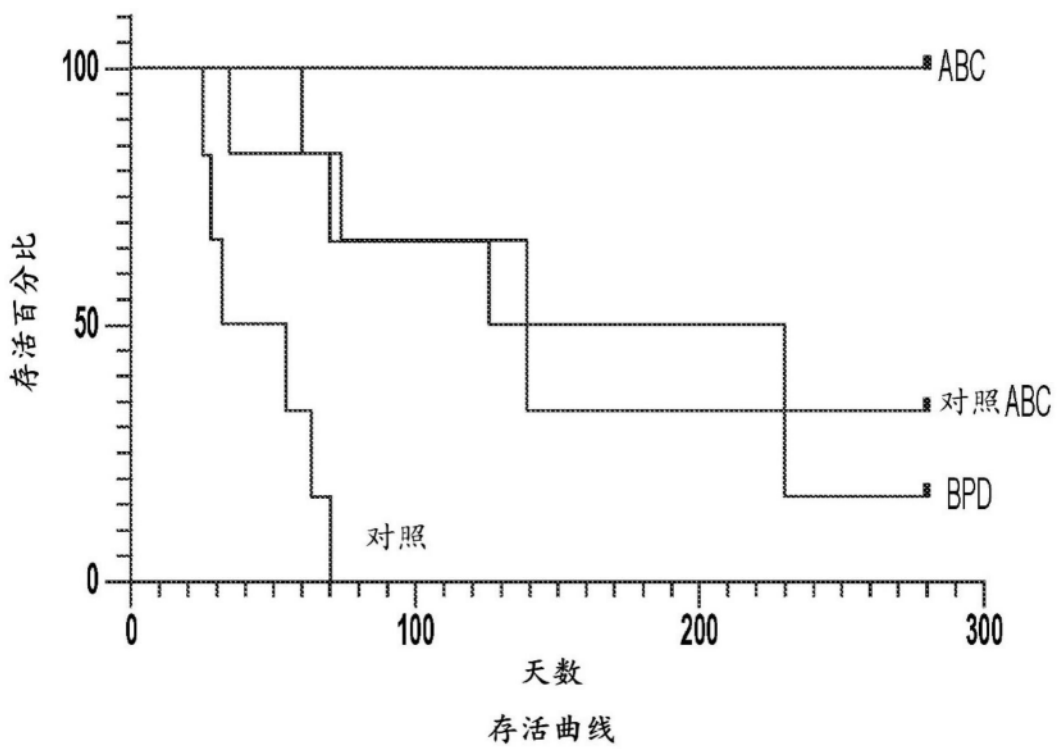


图32F

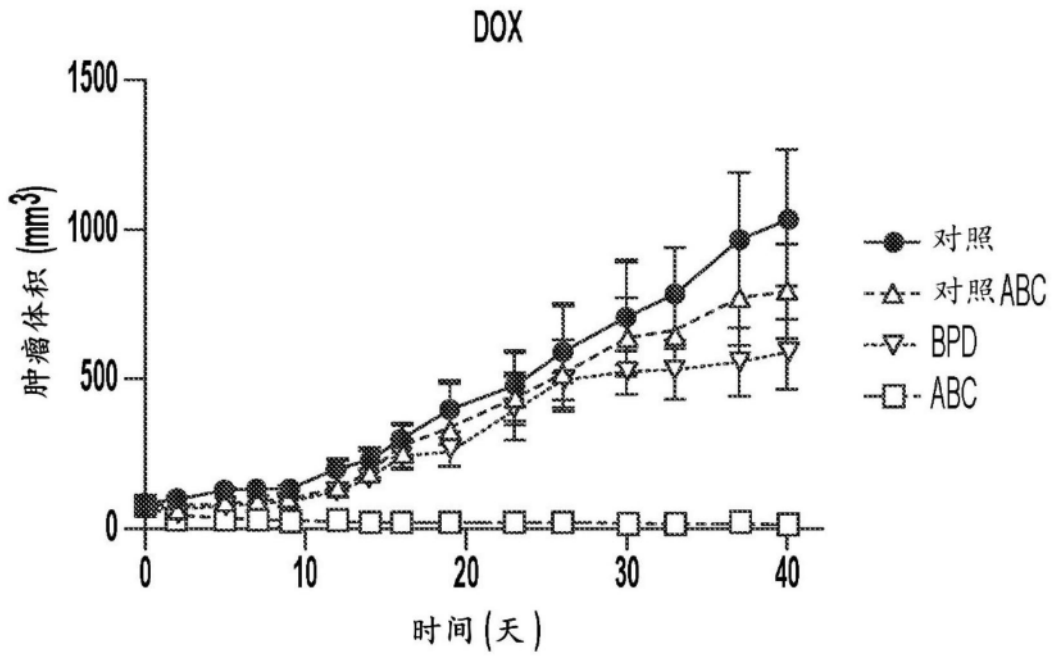


图32G

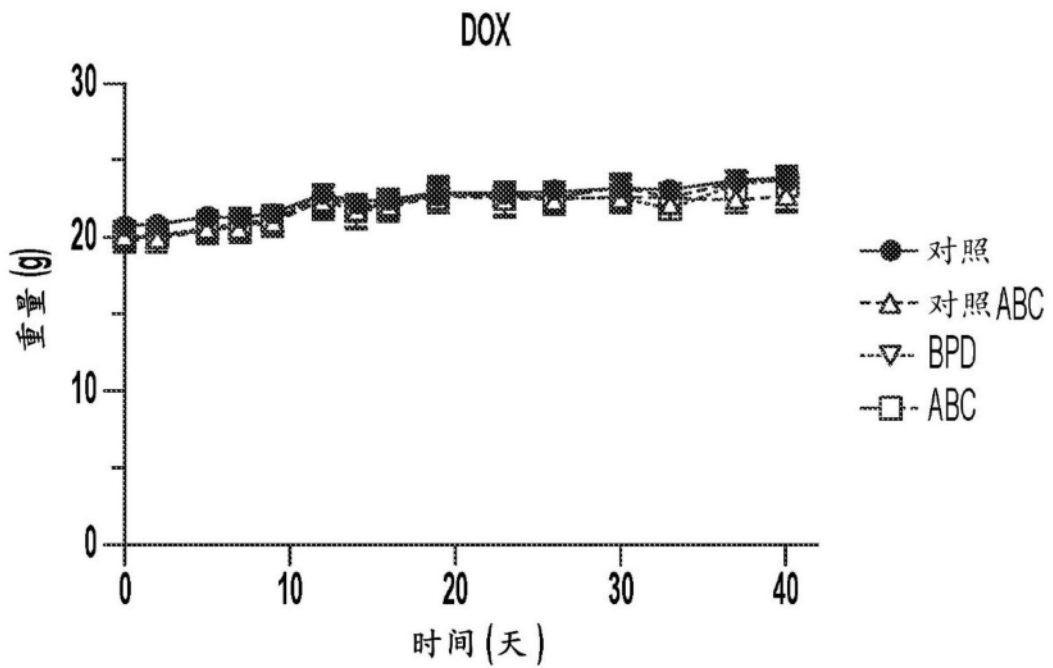


图32H

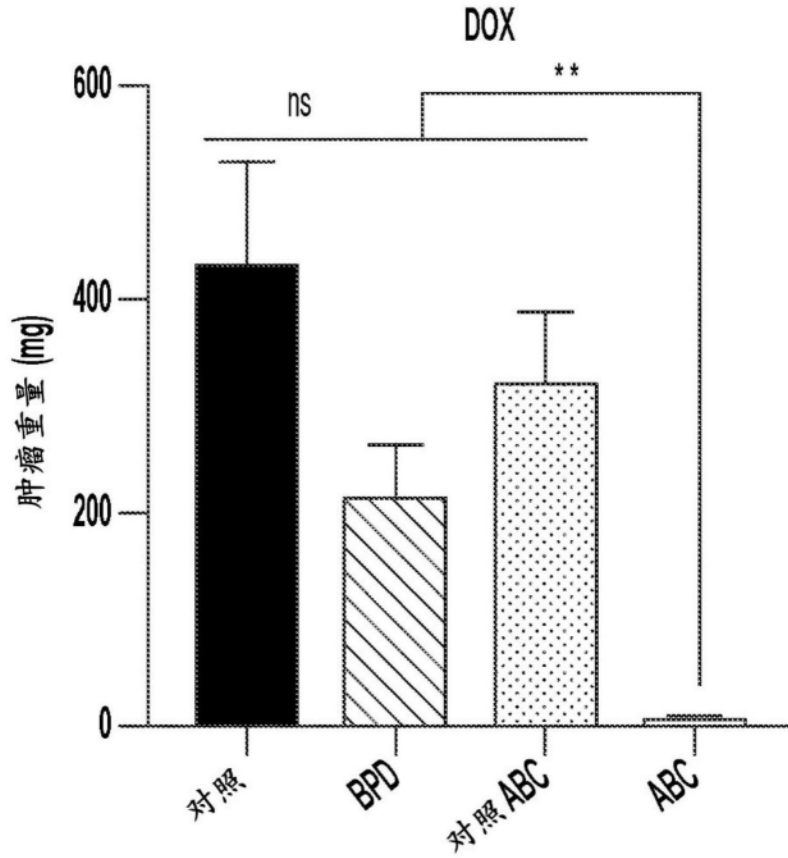


图32I

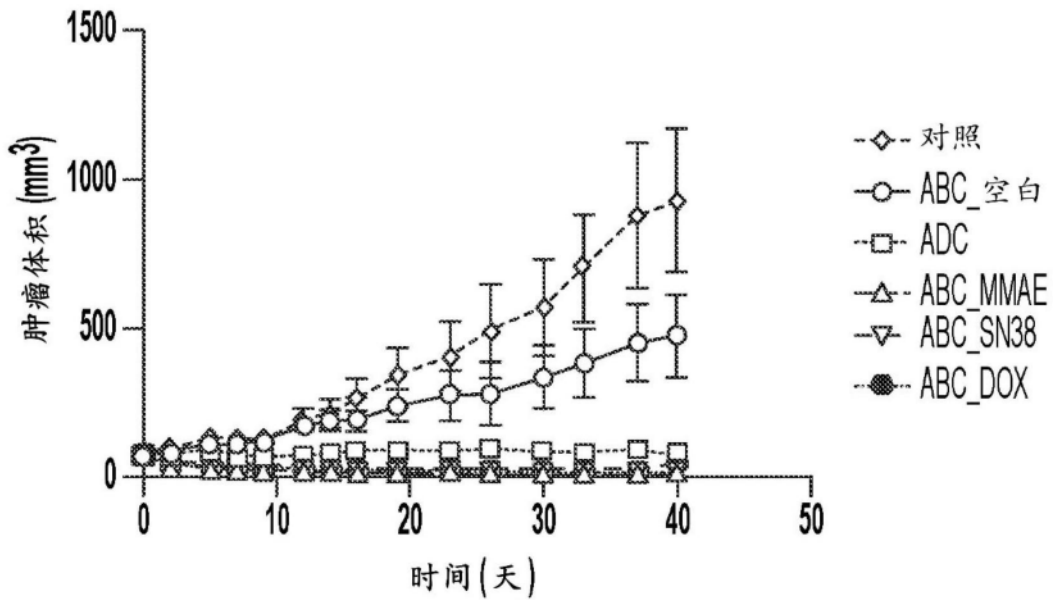


图33A

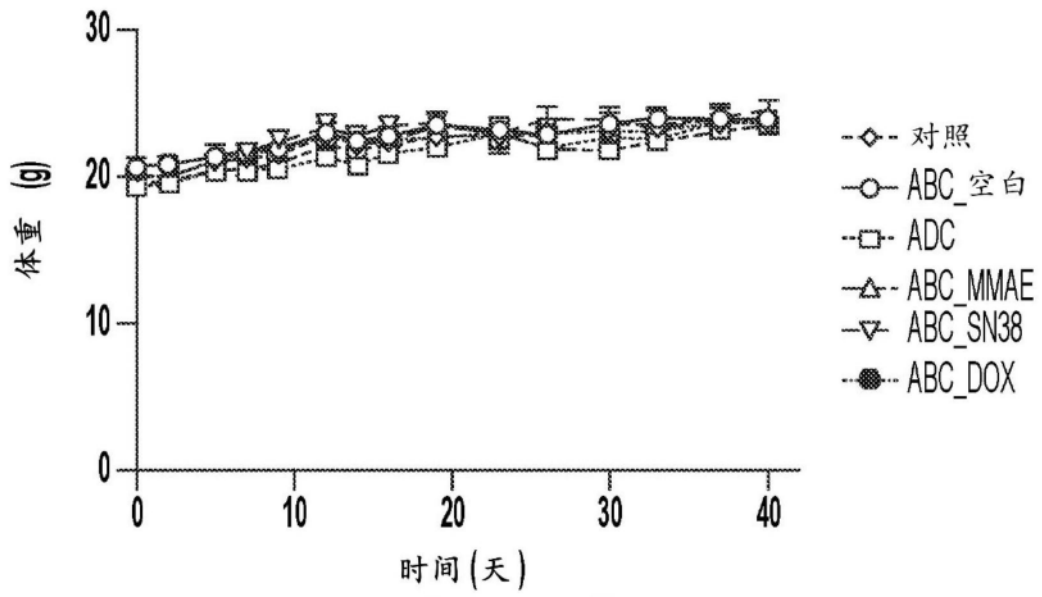


图33B

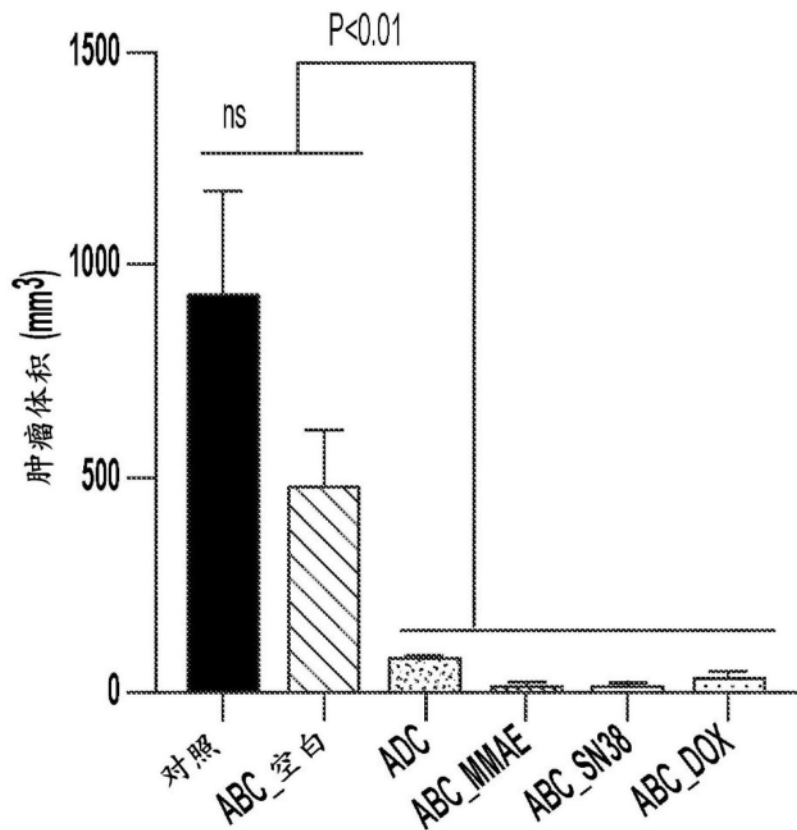


图33C

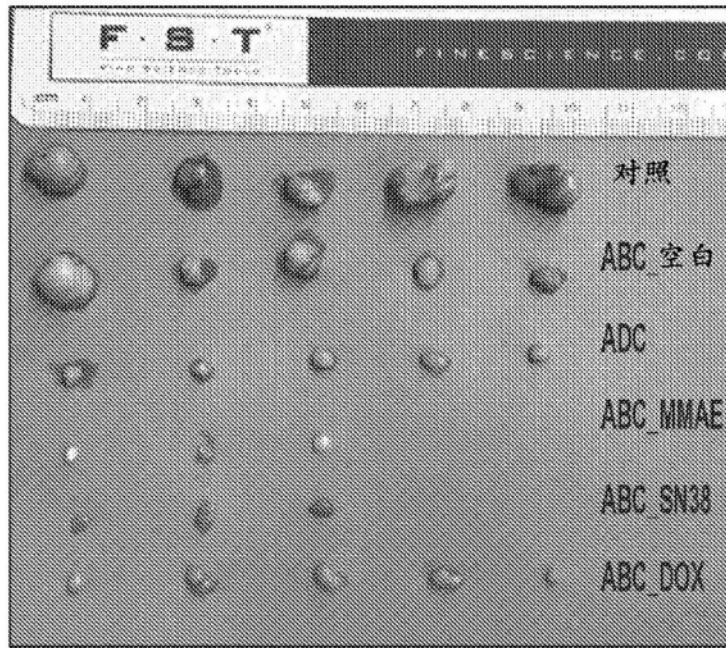


图33D

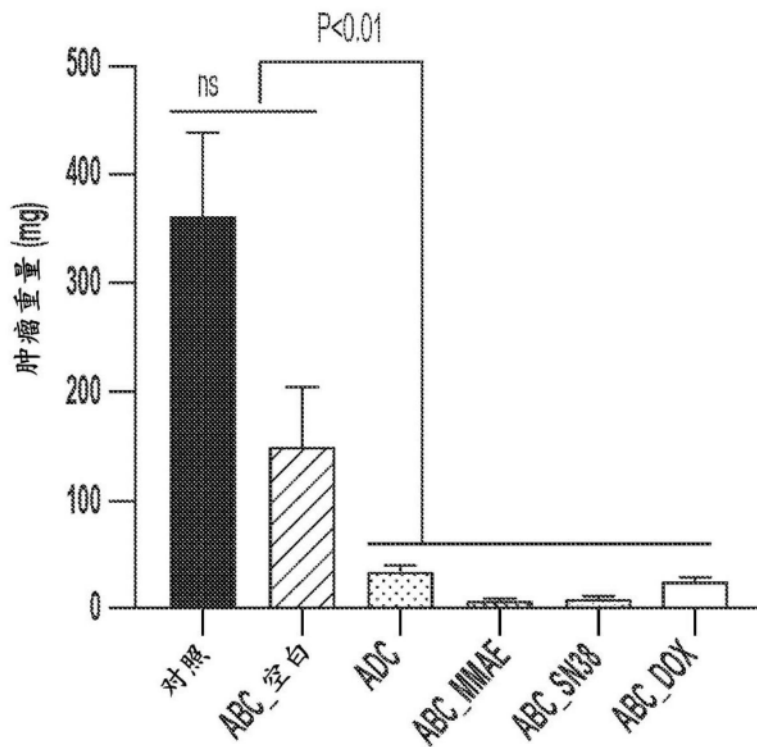


图33E

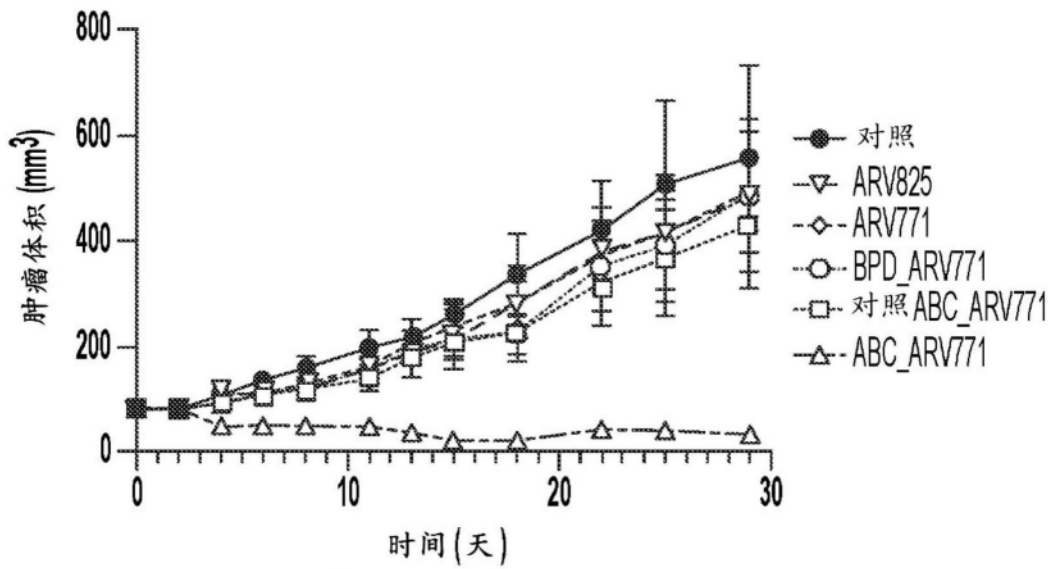


图34A

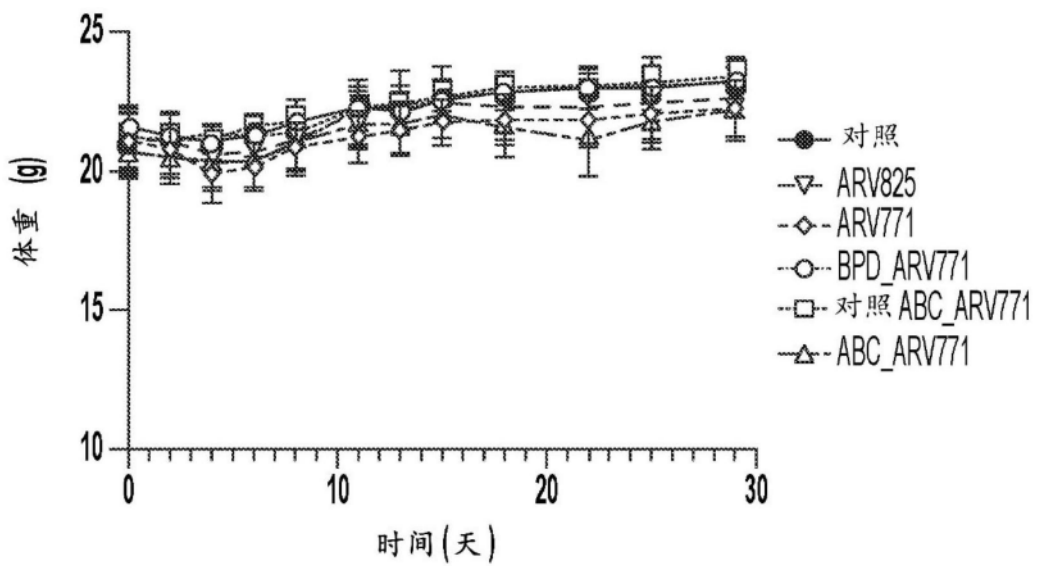


图34B

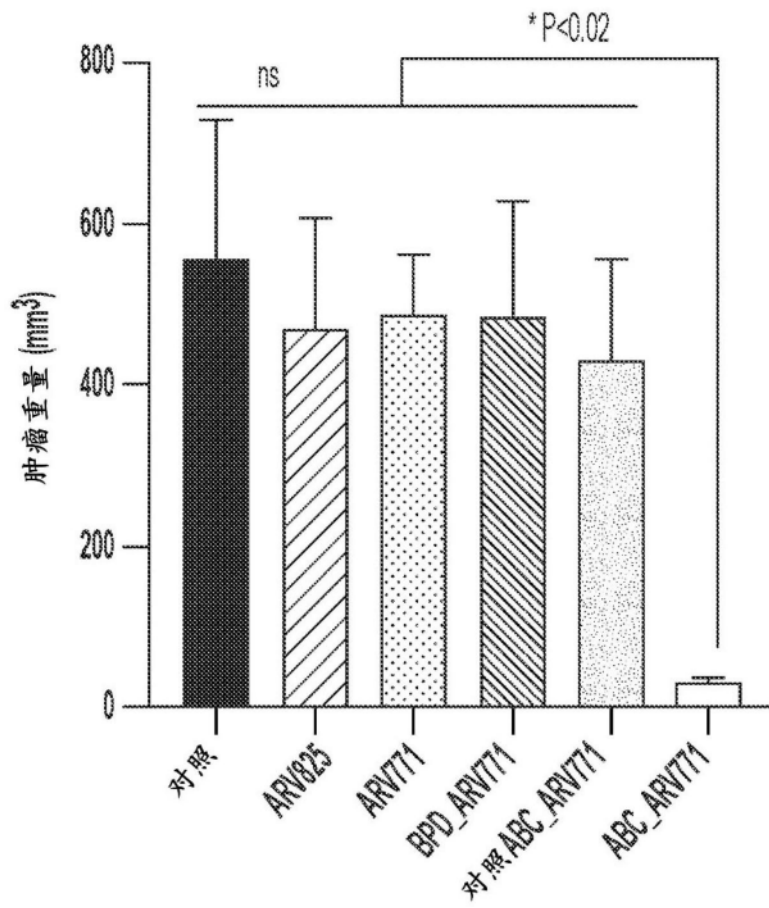


图34C

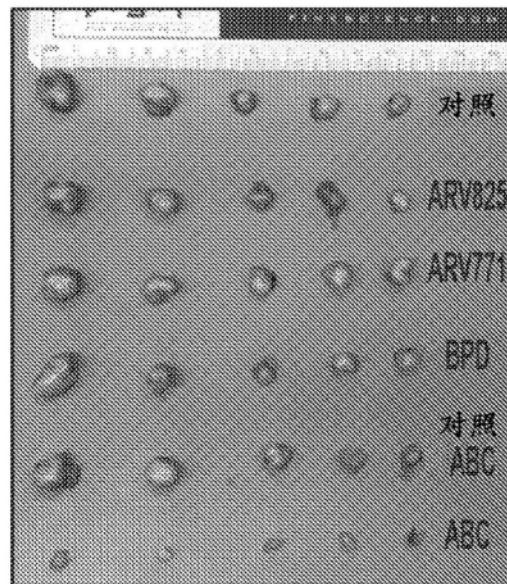


图34D

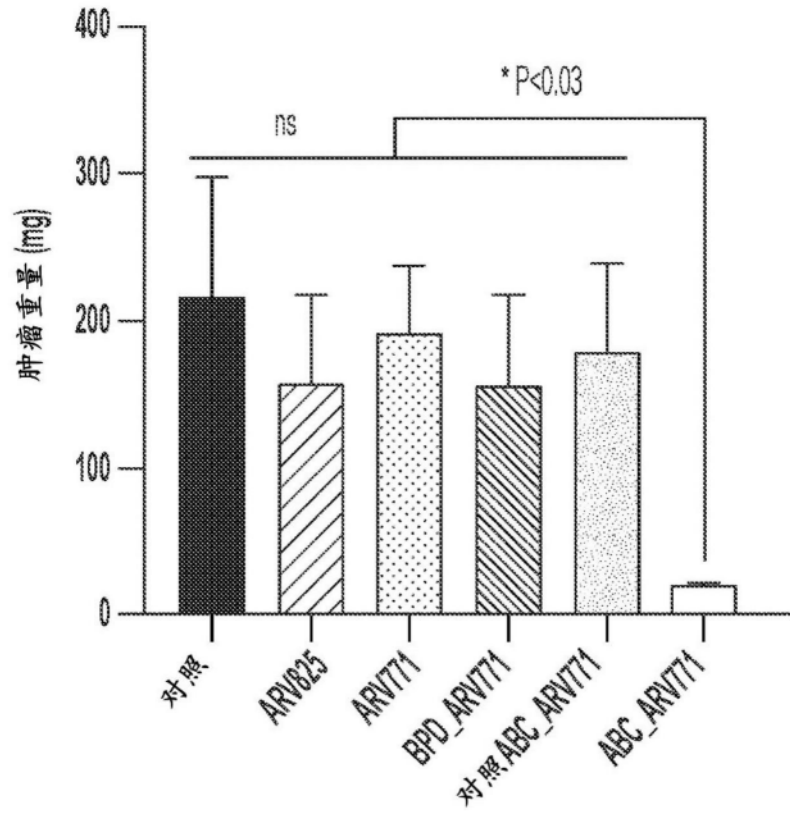


图34E

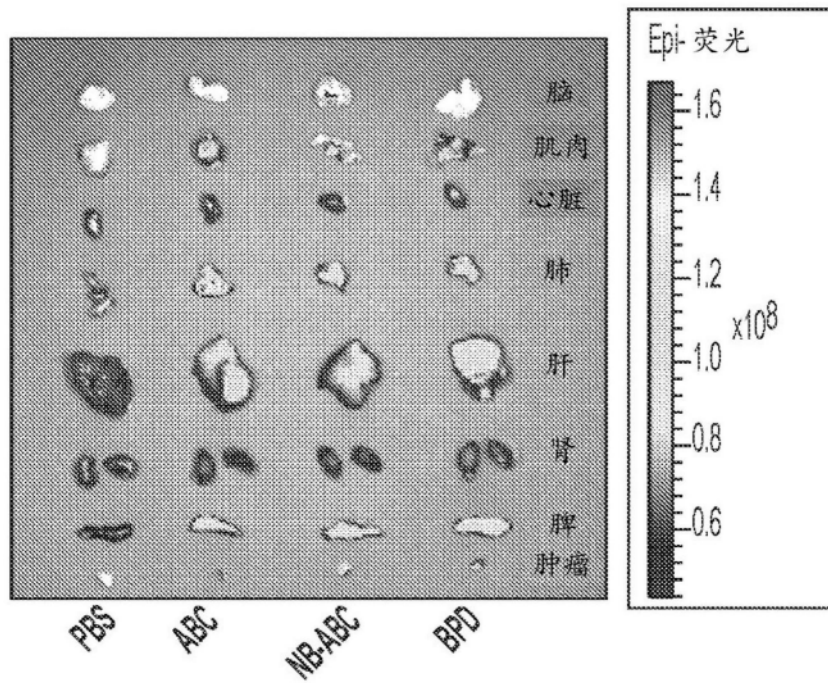


图35A

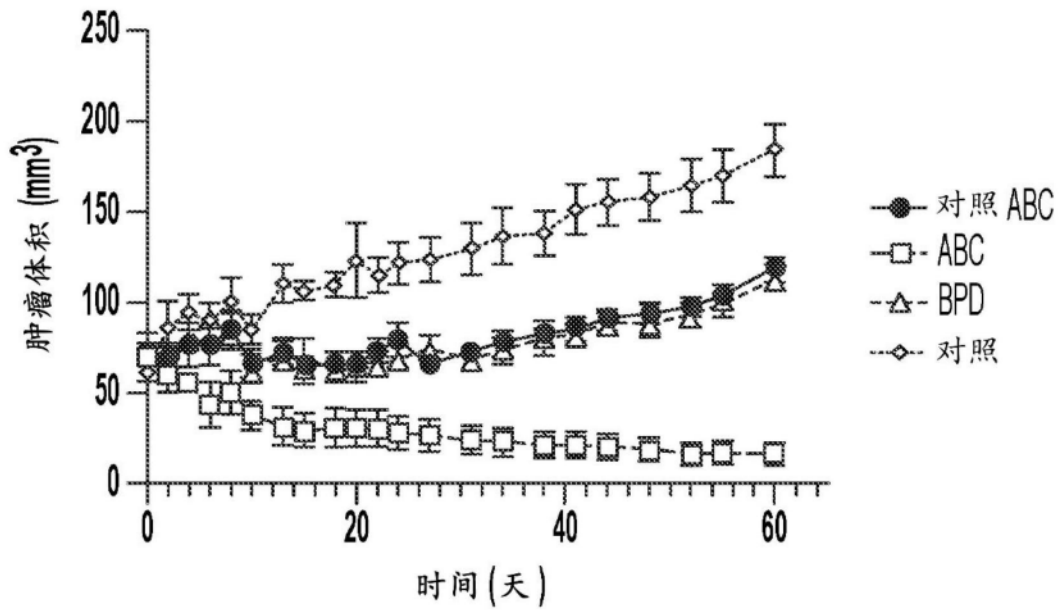


图35B

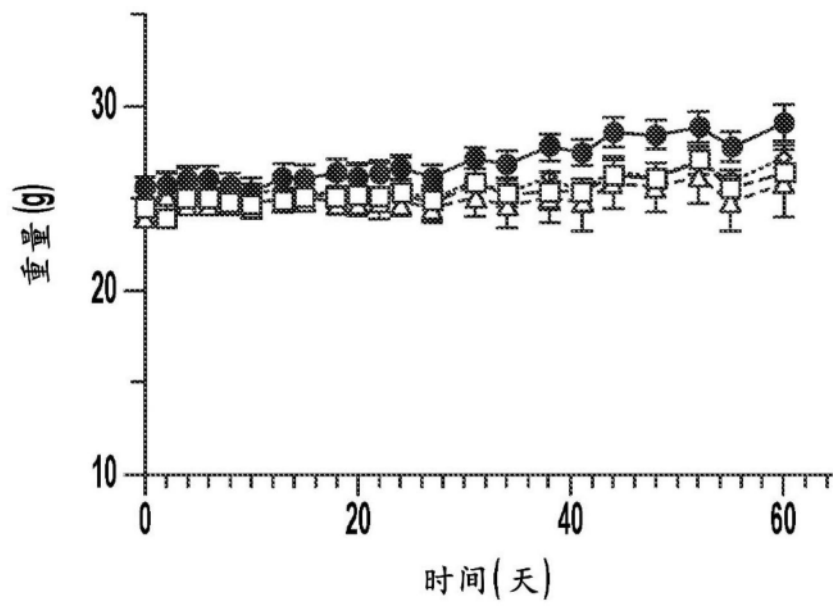


图35C

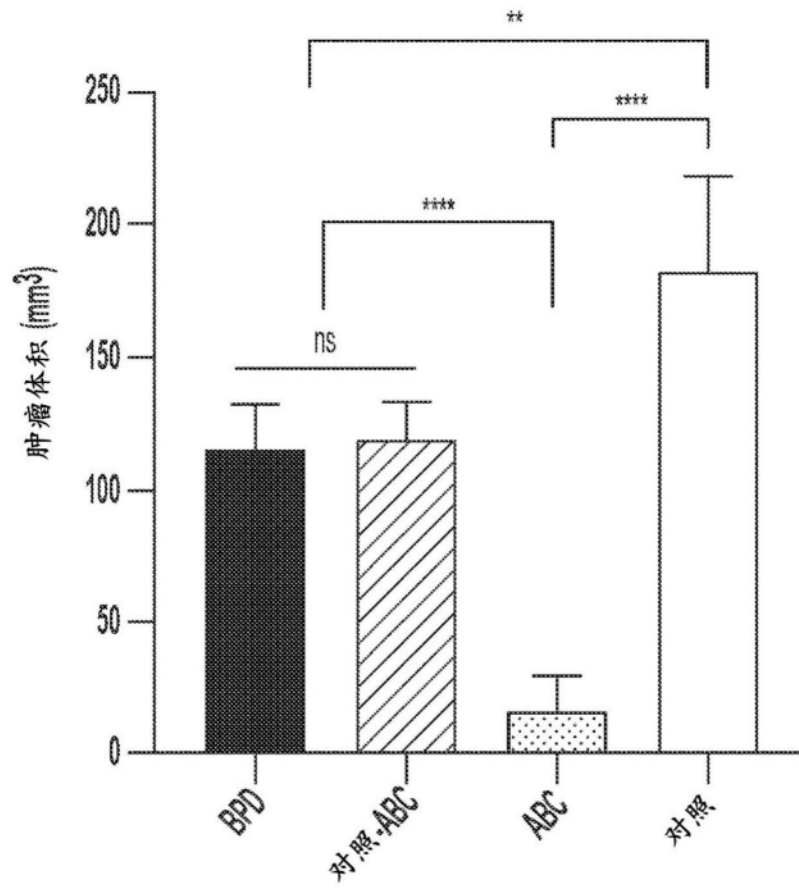


图35D

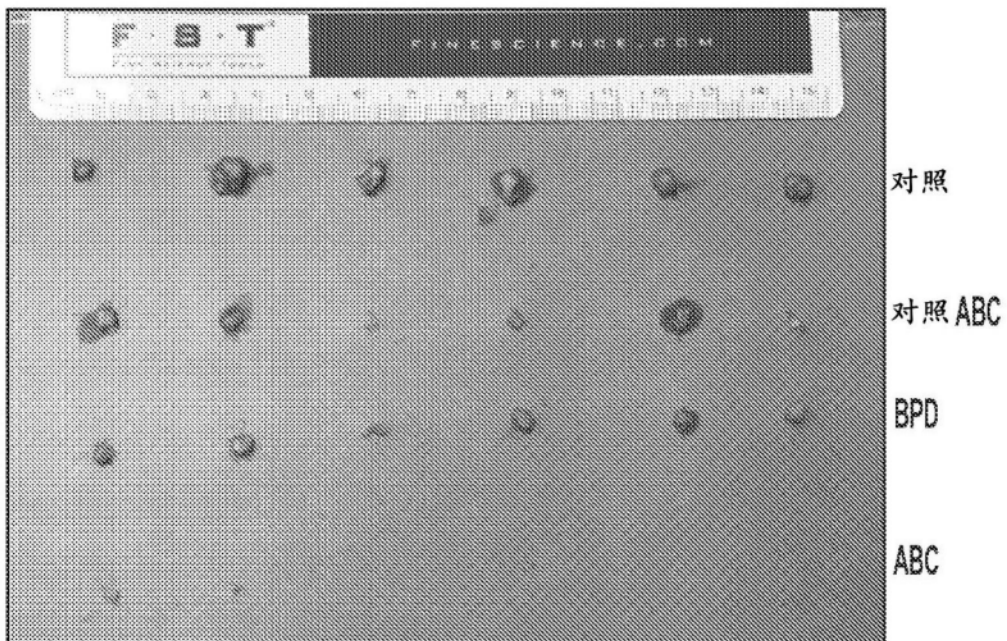


图35E

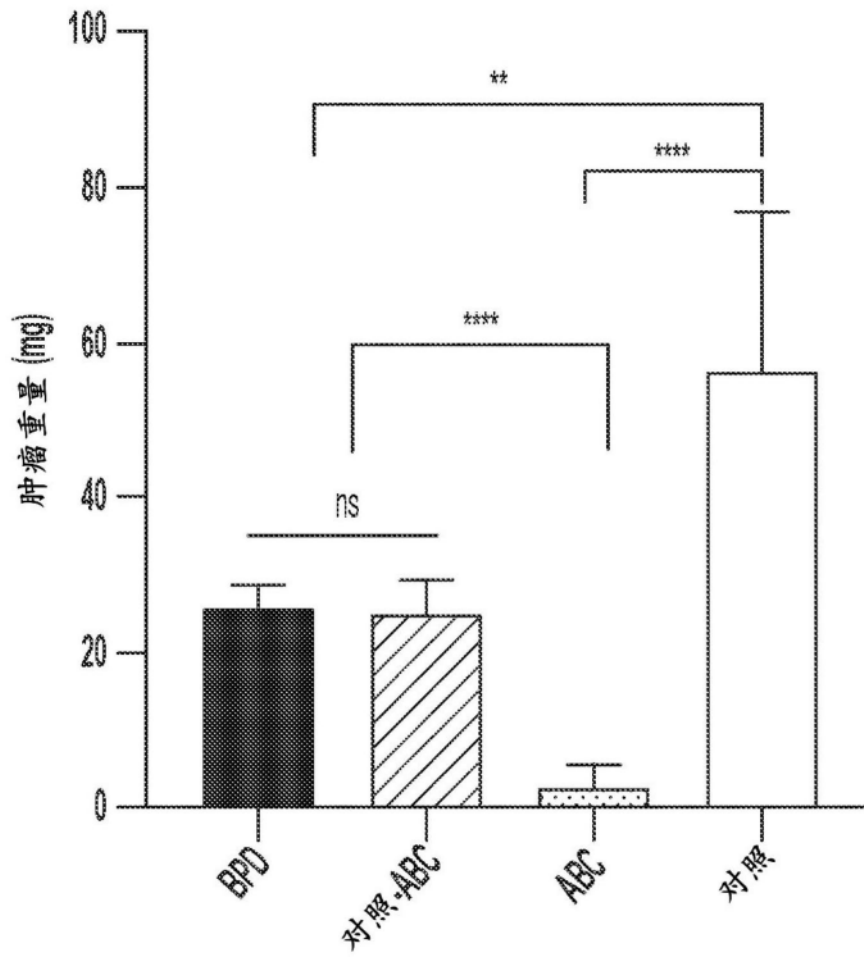
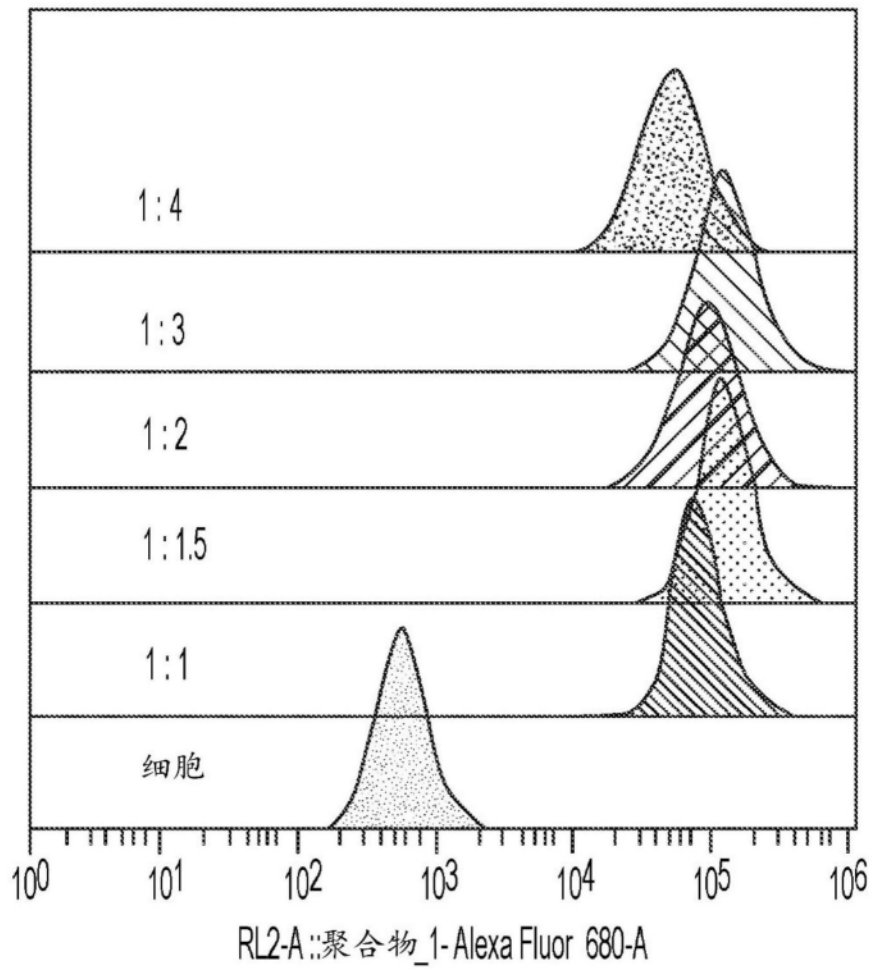


图35F









	样品名	平均: RL2-A
	9.fcs	59434
	8.fcs	138782
	7.fcs	103959
	6.fcs	136265
	5.fcs	89110
	僵尸黄.fcs	612

图36

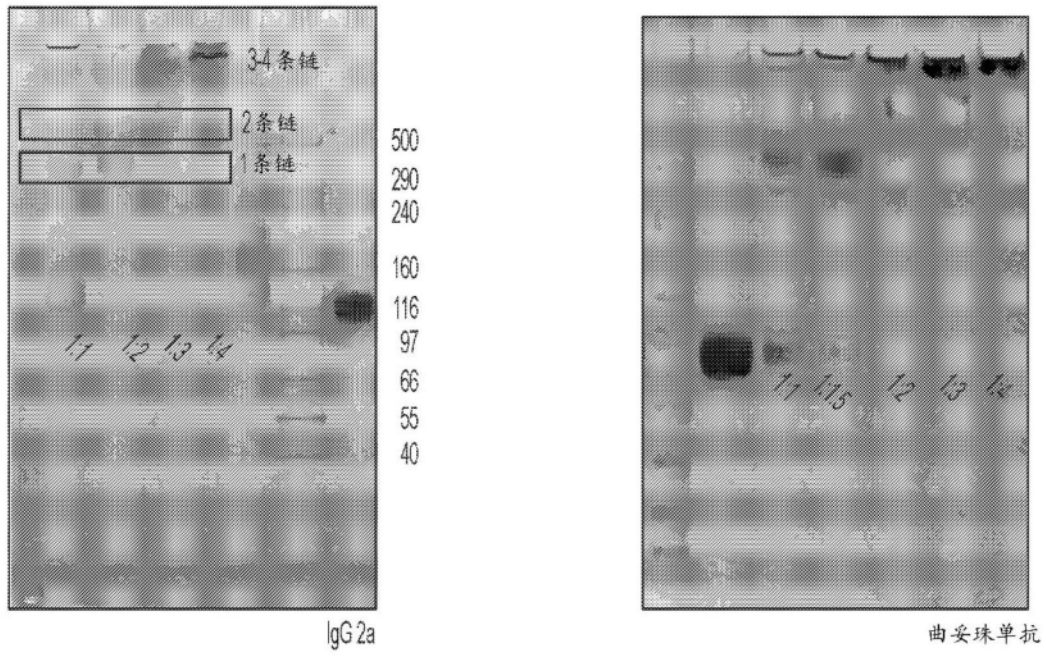


图37

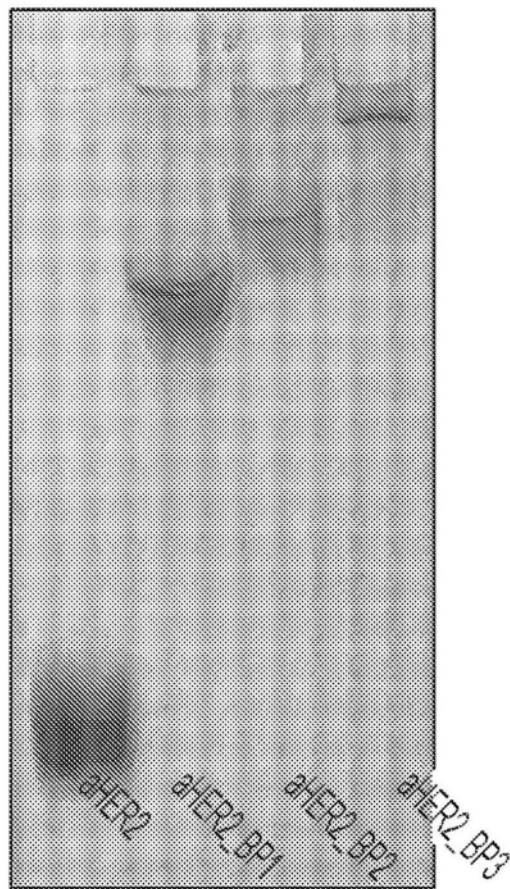
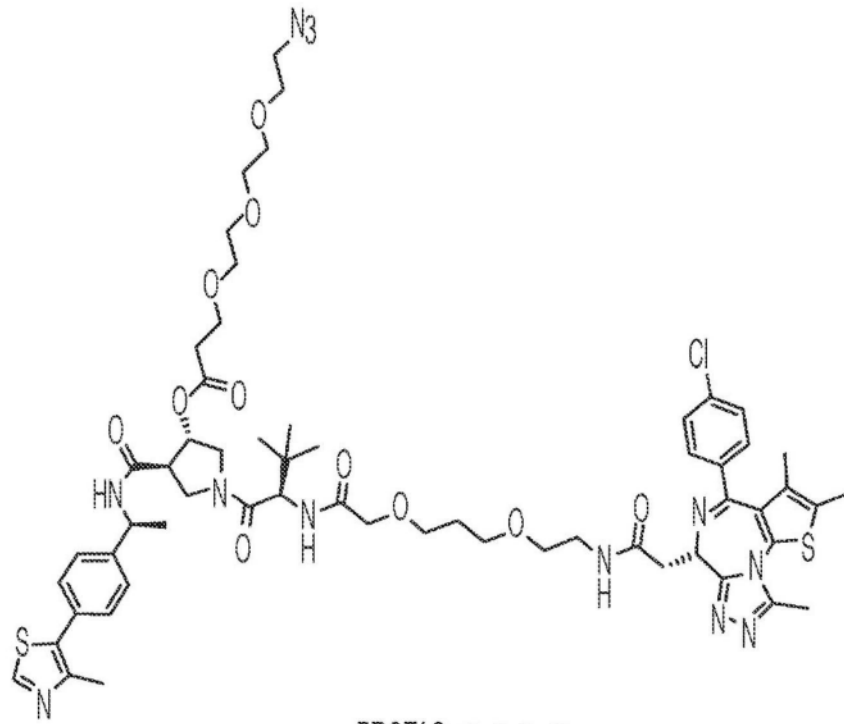
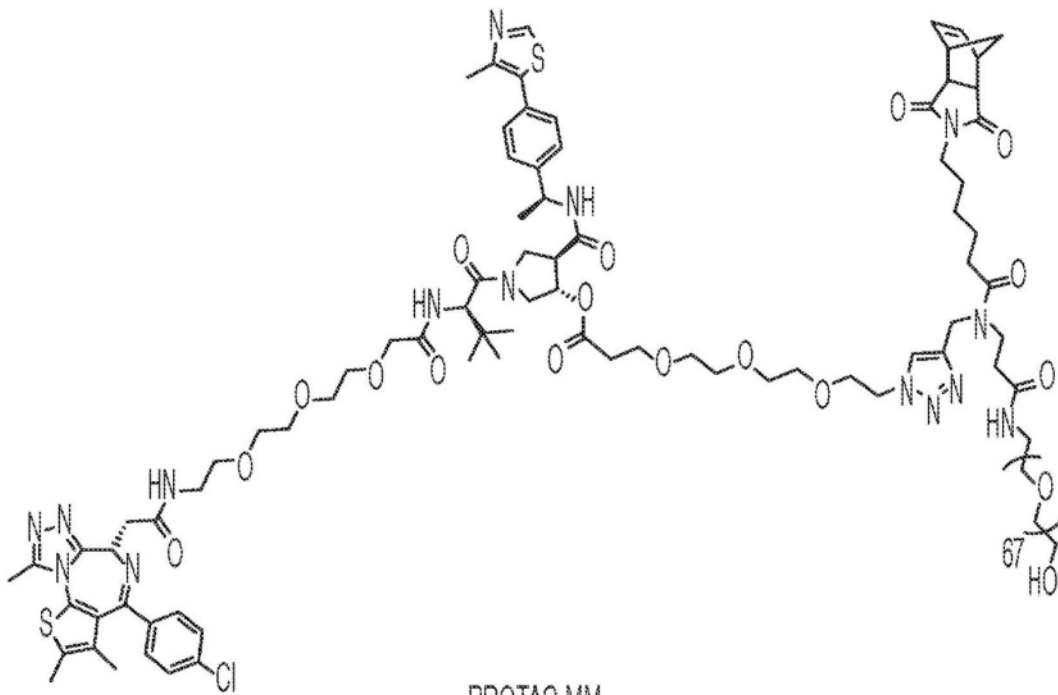


图38



PROTAC-叠氮化物



PROTAC-MM

图39