



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110545850 A

(43)申请公布日 2019.12.06

(21)申请号 201880014422.0

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

(22)申请日 2018.03.10

代理人 林彦

(30)优先权数据

62/469,989 2017.03.10 US

62/564,820 2017.09.28 US

(51)Int.Cl.

A61K 47/60(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/051579 2018.03.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/163131 EN 2018.09.13

(71)申请人 奎亚培格制药公司

地址 瑞典乌普萨拉

(72)发明人 M·克维亚特科夫斯基 C·松德

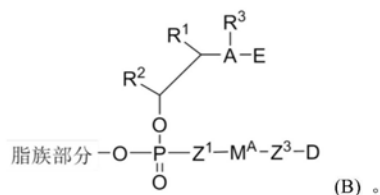
权利要求书18页 说明书171页 附图4页

(54)发明名称

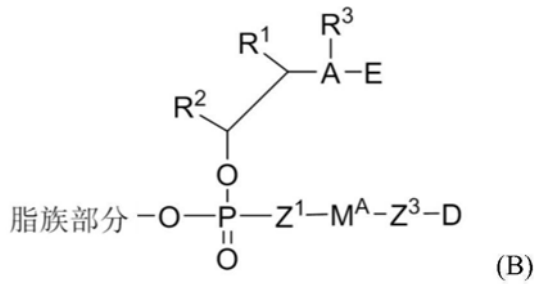
可释放的缀合物

(57)摘要

本申请提供式(B)的化合物或其药学上可接受的盐,其中D是生物活性药物的残基,其在生理条件下进行水解以释放该生物活性药物,并且其可用于治疗可用该药物有益地治疗的病症



1. 一种式 (B) 的化合物



或其药学上可接受的盐, 其中:

所述脂族部分选自聚合物、 R^P 以及选自聚合物 $-L-(CH_2)_m-$ 和聚合物 $-L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-$ 的基团;

R^P 选自可选地取代的 C_{1-6} 烷基、可选地取代的 C_{1-3} 烷基 $-O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-$ 以及可选地取代的 C_{3-7} 环烷基;

L 是连接基团;

m 和 p 各自独立地为 1 至 10 的整数;

D 是生物活性药物的残基;

Z^1 选自 O、S 和 $N(R^N)$;

Z^3 选自 O 和 $N(R^N)$, 或者不存在 Z^3 ;

A 是 O 或 N, 其中当 A 是 O 时则不存在 R^3 ;

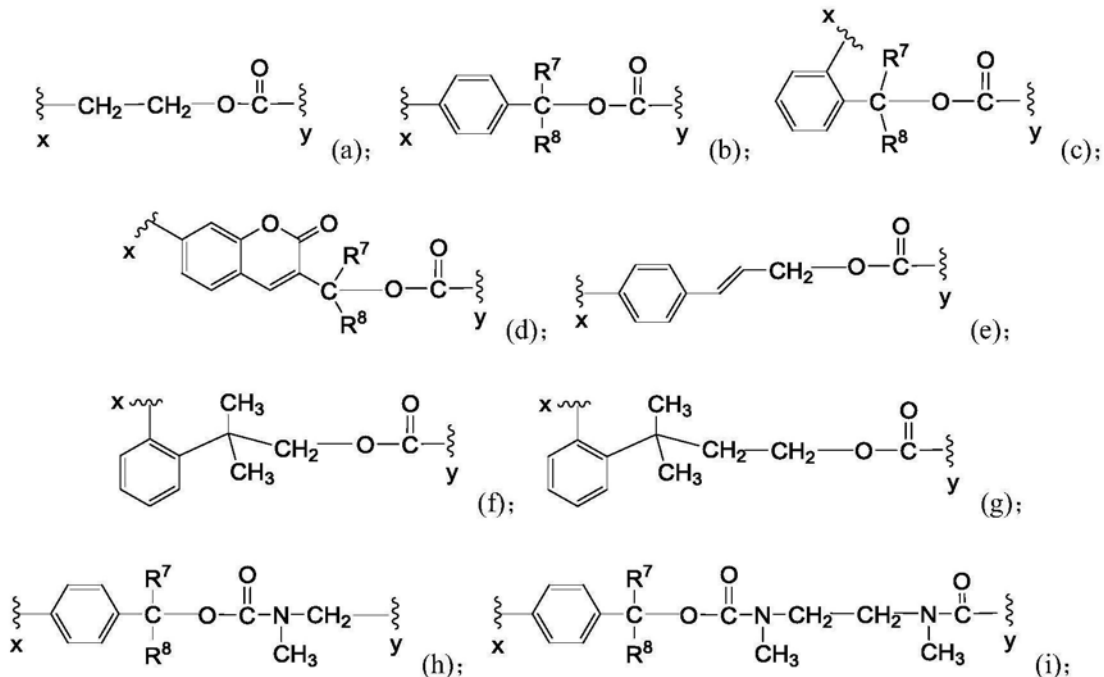
R^N 选自 H 和可选地取代的 C_{1-6} 烷基;

R^3 选自 H 和 C_{1-6} 烷基, 或者

R^3 和 R^1 与 A 和连接 R^1 的碳原子一起形成可选地取代的 4-7 元脂族杂环; 或者

R^3 和 R^2 与 A、连接 R^1 的碳原子以及连接 R^2 的碳原子一起, 形成可选地取代的 4-8 元脂族杂环;

M^A 是具有式 (a) - (i) 中任一个的自消解基团:



其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点；

R¹和R²独立地选自由氢、可选地取代的C₁₋₆烷基、可选地取代的C₆₋₁₀芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基组成的组；

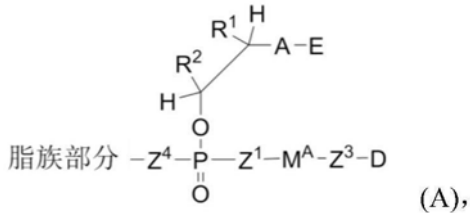
或R¹和R²以及与其连接的碳原子连接在一起以形成可选地取代的C₃₋₇环烷基环、可选地取代的4-7元脂族杂环、可选地取代的C₆₋₁₀芳基或可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基；

或R¹和R²连接在一起以形成核糖环体系；

R⁷和R⁸独立地选自H和C₁₋₆烷基；并且

E是可解离部分。

2. 一种式 (A) 的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

所述脂族部分选自聚合物、R^p以及选自聚合物-L-(CH₂)_m-和聚合物-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-的基团；

R^p选自可选地取代的C₁₋₆烷基、可选地取代的C₁₋₃烷基-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-以及可选地取代的C₃₋₇环烷基；

L是连接基团；

m和p各自独立地为1至10的整数；

D是生物活性药物的残基；

Z¹选自O、S和N(R^N)；

Z³选自O和N(R^N)，或者不存在Z³；

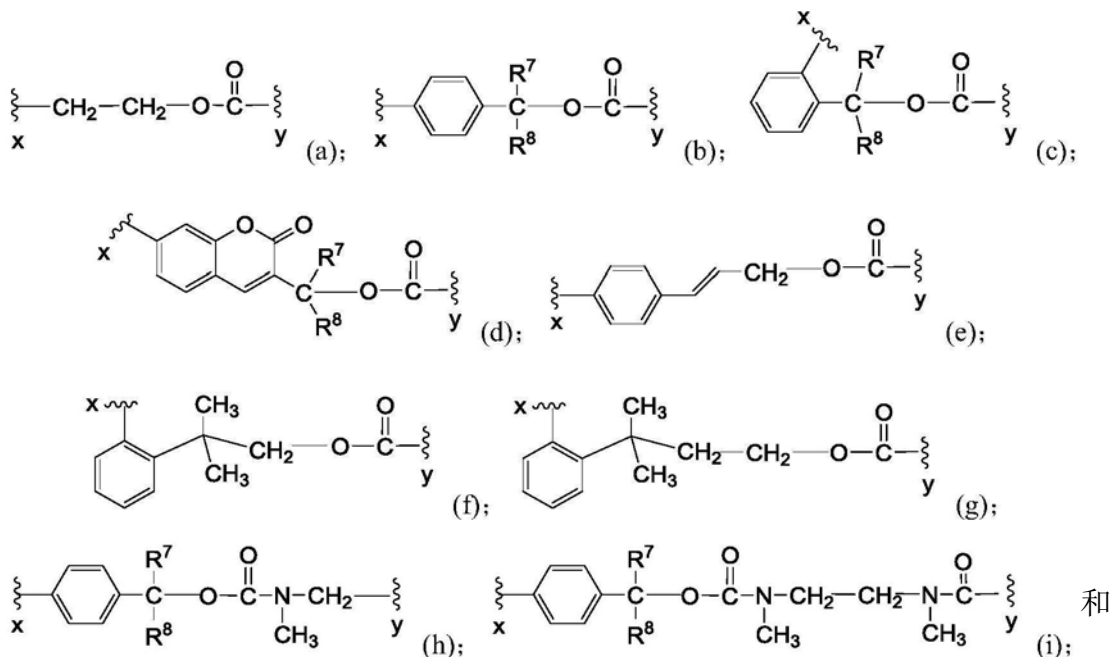
Z⁴选自O和S；

A选自O和N(R^N)；

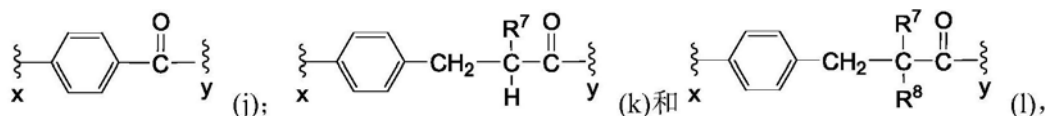
R^N选自H和可选地取代的C₁₋₄烷基；

M^A是选自以下的双基：

a) 具有式 (a) - (i) 中任一个的自消解基团：



b) 选自式 (j) - (l) 中任一个的稳定双基:



其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点;

R¹和R²独立地选自由氢、可选地取代的C₁₋₆烷基、可选地取代的C₆₋₁₀芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基组成的组;

或R¹和R²以及与其连接的碳原子连接在一起以形成可选地取代的C₃₋₇环烷基环、可选地取代的4-7元脂族杂环、可选地取代的C₆₋₁₀芳基或可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基;

或R¹和R²连接在一起以形成核糖环体系;

R⁷和R⁸独立地选自H、C₁₋₆烷基、氨基、(C₁₋₆烷基)氨基、二-(C₁₋₆烷基)氨基、酰氨基和受保护的氨基;并且

E是可解离部分。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述脂族部分选自聚合物、R^p和式聚合物-L-(CH₂)_m-的基团:

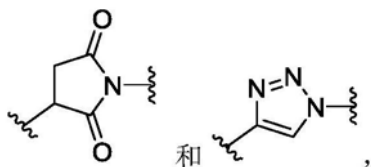
R^p选自可选地取代的C₁₋₆烷基和可选地取代的C₃₋₇环烷基;并且
m是1至10的整数。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述脂族部分是式聚合物-L-(CH₂)_m-的基团。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中L是包含亚杂环烷基或亚杂芳基的连接基团。

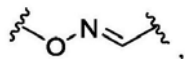
6. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中L是包含琥珀酰亚胺或三唑的连接基团。

7. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中L是下式中任一个的连接基团:



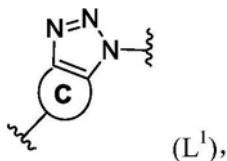
其中 ξ 表示所述连接基团与所述聚合物或所述CH₂基团的连接点。

8. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物, 其中所述连接基团L是下式的连接基团:



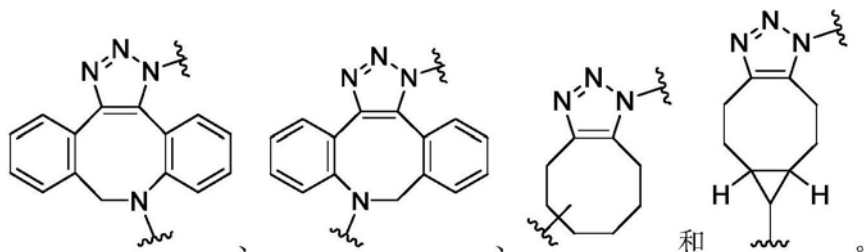
其中 ξ 表示所述连接基团与所述聚合物或所述CH₂基团的连接点。

9. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物, 其中所述连接基团L包含式(L¹)的基团:



其中环C选自由可选地取代的C₈₋₁₆环烷基和可选地取代的8-16元杂环烷基组成的组, 并且 ξ 表示所述连接基团与所述聚合物或所述CH₂基团的连接点。

10. 根据权利要求9所述的化合物, 其中式(L¹)的基团选自下式中的任一个:



11. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物, 其中m是1至6的整数。

12. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物, 其中m是1至4的整数。

13. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物, 其中所述脂族部分是聚合物。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物, 其中所述聚合物选自由聚(亚烷基二醇)、聚(乙氧基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(α-羟基酸)、聚(乙烯醇)、聚恶唑啉及其共聚物组成的组。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物, 其中所述聚合物是聚乙二醇。

16. 根据权利要求15所述的化合物, 其中所述聚乙二醇是线性的。

17. 根据权利要求15所述的化合物, 其中所述聚乙二醇是支链的。

18. 根据权利要求15-17中任一项所述的化合物, 其中所述聚乙二醇具有约500Da至约40000Da的平均分子量。

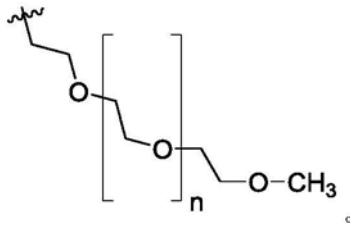
19. 根据权利要求15-17中任一项所述的化合物, 其中所述聚乙二醇具有约1000Da至约30000Da的平均分子量。

20. 根据权利要求15-17中任一项所述的化合物, 其中所述聚乙二醇具有约1000Da至约20000Da的平均分子量。

21. 根据权利要求15-17中任一项所述的化合物, 其中所述聚乙二醇具有约5000Da至约

20000Da的平均分子量。

22. 根据权利要求15-21中任一项所述的化合物,其中所述聚乙二醇具有如下结构式:



23. 根据权利要求22所述的化合物,其中n是1至1000的整数。

24. 根据权利要求22所述的化合物,其中n是1至800的整数。

25. 根据权利要求22所述的化合物,其中n是1至300的整数。

26. 根据权利要求22所述的化合物,其中n是1至100的整数。

27. 根据权利要求22所述的化合物,其中n选自10、20、50、100、200、250、300、500、600和1000。

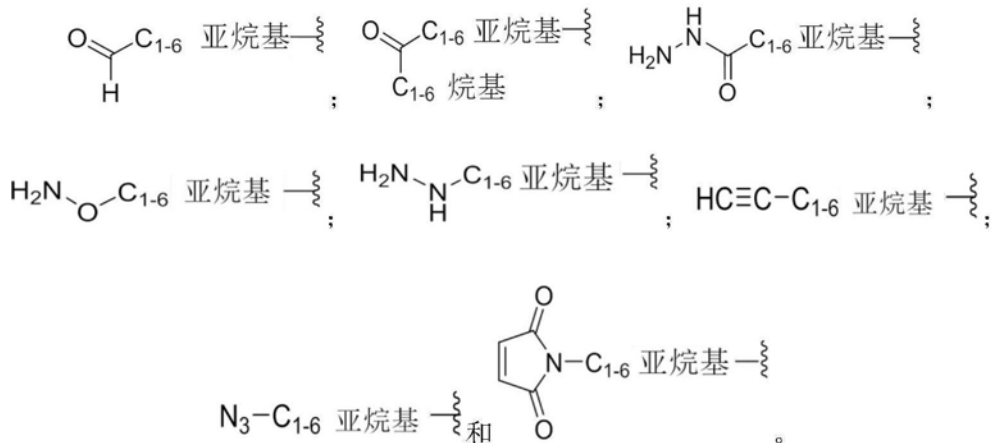
28. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中所述脂族部分是R^P。

29. 根据权利要求28所述的化合物,其中R^P是可选地取代的C₁₋₆烷基。

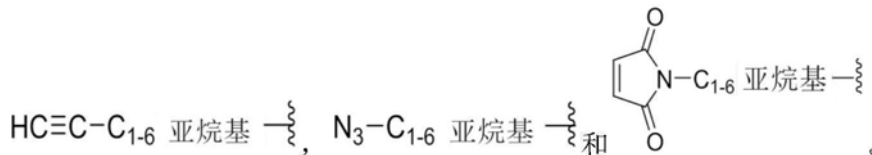
30. 根据权利要求29所述的化合物,其中R^P是异丙基。

31. 根据权利要求29所述的化合物,其中R^P是氰乙基。

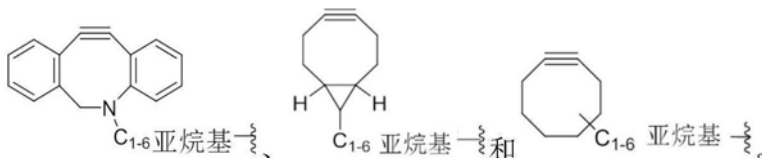
32. 根据权利要求28所述的化合物,其中R^P选自下式中的任一个的基团:



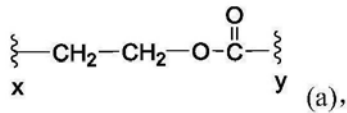
33. 根据权利要求28所述的化合物,其中R^P选自下式中的任一个的基团:



34. 根据权利要求28所述的化合物,其中R^P选自下式中的任一个:



35. 根据权利要求1-34中任一项所述的化合物,其中Z¹是S并且MA是式(a)的自消解基团:



其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

36. 根据权利要求1-34中任一项所述的化合物,其中R⁷和R⁸独立地选自H和甲基。

37. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物,其中R¹和R²均是氢。

38. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物,其中R¹和R²一起形成C₃₋₇环烷基环。

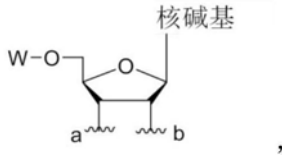
39. 根据权利要求38所述的化合物,其中所述C₃₋₇环烷基环选自由环丙基、环丁基、环戊基和环己基组成的组。

40. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物,其中R¹和R²一起形成4-7元脂族杂环。

41. 根据权利要求40所述的化合物,其中所述4-7元脂族杂环选自由吡咯烷、哌啶、四氢呋喃和四氢吡喃组成的组。

42. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物,其中R¹和R²一起形成核糖核苷的核糖环体系。

43. 根据权利要求42所述的化合物,其中R¹和R²一起形成下式的核糖环体系:



其中a表示与O的连接点并且b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点并且b表示与O的连接点,并且其中W选自由H、酰基和保护基团组成的组。

44. 根据权利要求43所述的化合物,其中所述核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶和其他天然核碱基和非天然核碱基组成的组。

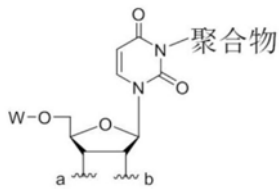
45. 根据权利要求43所述的化合物,其中所述核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶组成的组。

46. 根据权利要求43所述的化合物,其中所述核碱基选自由5-甲基胞嘧啶、假尿苷、二氢尿苷、肌苷、7-甲基鸟苷、次黄嘌呤和黄嘌呤组成的组。

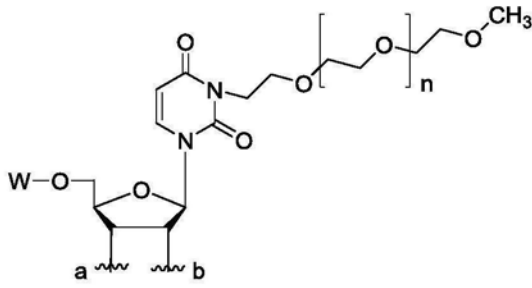
47. 根据权利要求43所述的化合物,其中所述核碱基包含荧光基团。

48. 根据权利要求43所述的化合物,其中所述核碱基包含聚合物。

49. 根据权利要求42所述的化合物,其中R¹和R²一起形成下式的核糖环体系:



50. 根据权利要求49所述的化合物,其中R¹和R²一起形成下式的核糖环体系:

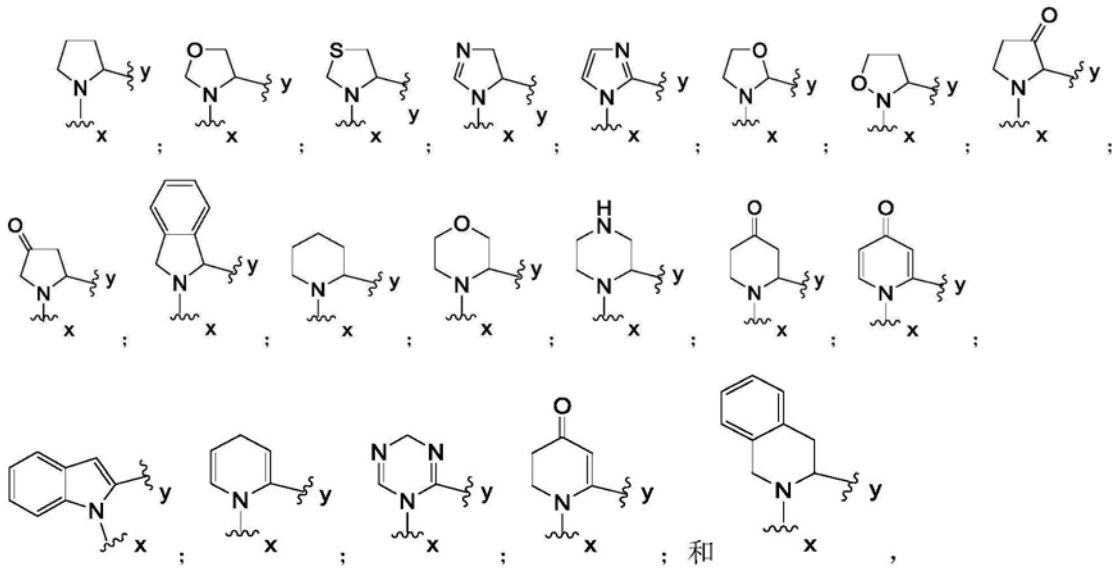


51. 根据权利要求1-50中任一项所述的化合物,其中A是O。

52. 根据权利要求1-50中任一项所述的化合物,其中A是NR³。

53. 根据权利要求52所述的化合物,其中R³和R¹与A和连接R¹的碳原子一起形成可选地取代的4-7元脂族杂环。

54. 根据权利要求53所述的化合物,其中所述4-7元脂族杂环选自由以下组成的组:



其中x表示与E的连接点,并且y表示与连接R¹的碳原子的连接点。

55. 根据权利要求52所述的化合物,其中R³和R²与A、连接R¹的碳原子以及连接R²的碳原子一起,形成可选地取代的4-8元脂族杂环。

56. 根据权利要求1-50中任一项所述的化合物,其中A是NH。

57. 根据权利要求1-50中任一项所述的化合物,其中A是N(C₁₋₆烷基)。

58. 根据权利要求1-57中任一项所述的化合物,其中E是通过选自由酯酶、特异性或非特异性肽酶、还原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶、糖基转移酶和转氨酶组成的组中的酶可解离的。

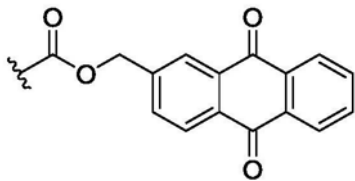
59. 根据权利要求1-57中任一项所述的化合物,其中E是通过选自由酯酶、还原酶、氧化酶、糖苷、水解酶和糖基转移酶组成的组中的酶可解离的。

60. 根据权利要求1-57中任一项所述的化合物,其中E在酸性或生理pH下是非酶促可解离的。

61. 根据权利要求59或权利要求60所述的化合物,其中E是酰基、O-甲基-酰基、甲基叠氮基、糖残基、保护的缩醛或碳酸酯。

62. 根据权利要求1-57中任一项所述的化合物,其中E是通过还原酶可解离的。

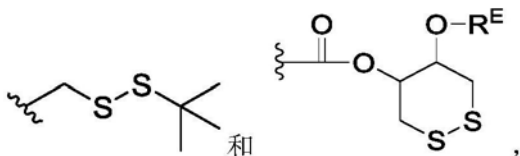
63. 根据权利要求62所述的化合物,其中A是O并且E是下式的基团:



64. 根据权利要求1-57中任一项所述的化合物,其中E包含通过生物硫醇可解离的二巯基团。

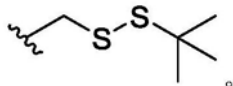
65. 根据权利要求64所述的化合物,其中E是通过谷胱甘肽可解离的。

66. 根据权利要求64或权利要求65所述的化合物,其中E是下式中的任一个的基团:



其中 R^E 选自由 C_{1-6} 烷基和苄基组成的组。

67. 根据权利要求62所述的化合物,其中A是O,并且E是下式的基团:



68. 根据权利要求1-57中任一项所述的化合物,其中E是通过糖苷水解酶可解离的。

69. 根据权利要求68所述的化合物,其中E是选自葡萄糖、半乳糖、甘露糖和葡萄糖醛酸的糖的残基。

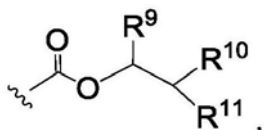
70. 根据权利要求1-57中任一项所述的化合物,其中E是通过酯酶可解离的。

71. 根据权利要求70所述的化合物,其中E选自酰基、碳酸酯和O-甲基-酰基酯。

72. 根据权利要求1-57中任一项所述的化合物,其中E是在生理pH下通过水解可解离的。

73. 根据权利要求72所述的化合物,其中E是酰基。

74. 根据权利要求72所述的化合物,其中A是 NR^N 或 NR^3 ,并且E是下式的可解离部分:



其中:

R^9 选自H、可选地取代的 C_{6-10} 芳基和可选地取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{10} 和 R^{11} 均独立地选自H、CN、 NO_2 、 COR^{12} 、 SOR^{12} 或 SO_2R^{12} 、可选地取代的 C_{1-6} 烷基、可选地取代的 C_{6-10} 芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基;或

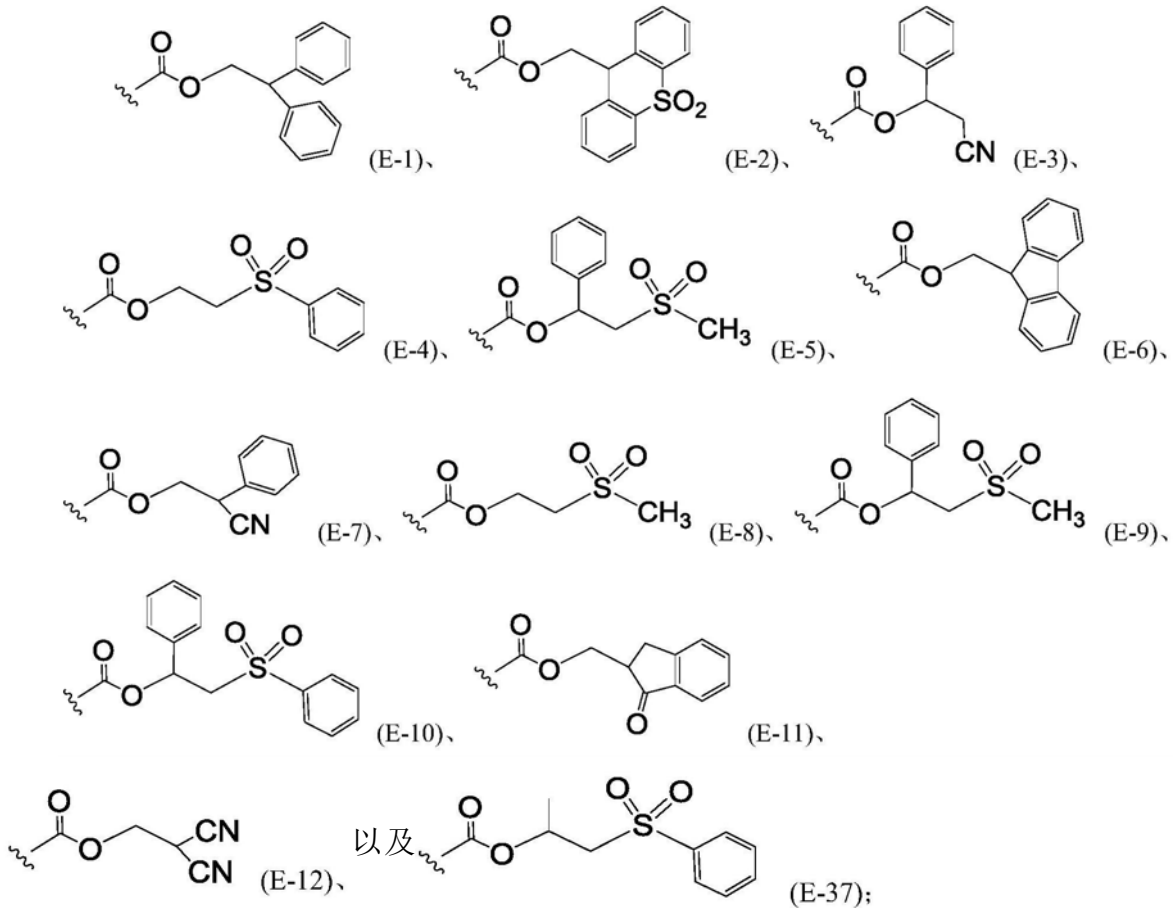
R^{10} 和 R^{11} 与其连接的碳原子一起形成与一个或多个可选地取代的 C_{6-10} 芳基环稠合的可选地取代的 C_{3-7} 环烷基环;

R^{12} 选自可选地取代的 C_{1-6} 烷基和可选地取代的 C_{6-10} 芳基。

75. 根据权利要求74所述的化合物,其中A是NH,并且 R^9 选自H和可选地取代的 C_{6-10} 芳基。

76. 根据权利要求74所述的化合物,其中E是下式(E-1)至(E-12)和(E-37)中的任一个

的可解离部分:

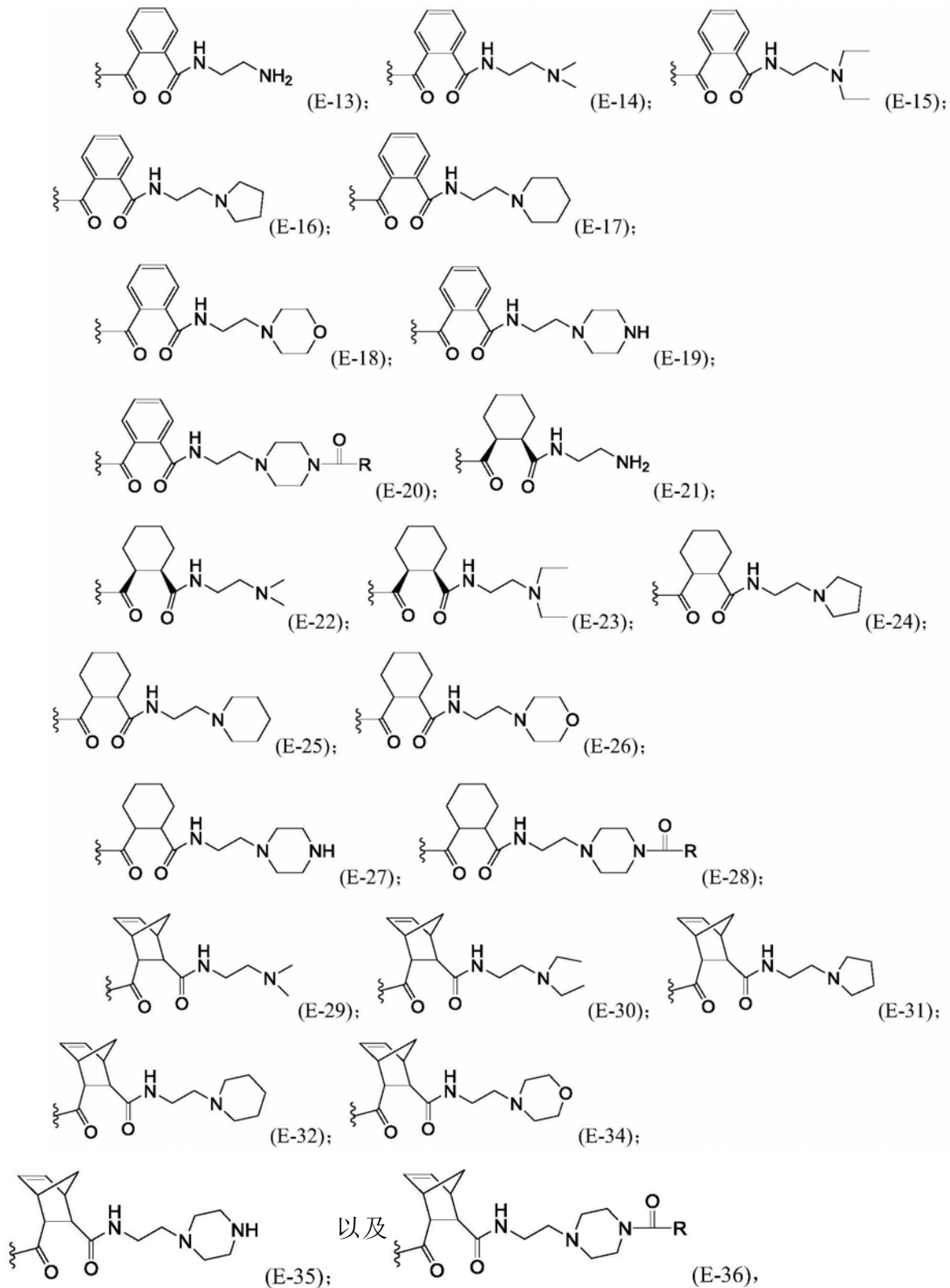


其中式 (E-1) 至 (E-12) 和 (E-37) 中的苯环的任何一个被 1、2、3、4 或 5 个选自 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 卤代烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、OH、NO₂、CN、卤素和酰基的取代基可选地取代。

77. 根据权利要求 76 所述的化合物, 其中 E 是下式 (E-1) 至 (E-12) 中的任一个的可解离部分。

78. 根据权利要求 77 所述的化合物, 其中式 (E-1) 至 (E-12) 中的苯环的任何一个被 1、2、3 或 4 个选自 F、Cl、CN、乙酰基、NO₂ 和 CF₃ 的取代基可选地取代。

79. 根据权利要求 72 所述的化合物, 其中 E 是下式 (E-13) 至 (E-36) 中的任一个的基团:



其中R是C₁₋₆烷基。

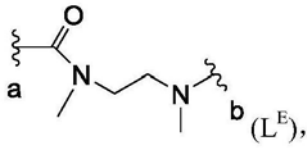
80. 根据权利要求1-57中任一项所述的化合物,其中E是在酸性pH下可解离的。

81. 根据权利要求80所述的化合物,其中E是选自缩醛、原酸酯和取代的三苯基甲基醚的基团。

82. 根据权利要求80所述的化合物,其中E选自四氢呋喃基、4-甲氧基四氢吡喃-4-基、

1,5-二羧-甲氧基戊基、甲氧基异丙基缩醛、甲氧基环己烯基缩醛、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和苯基氧杂蒽。

83. 根据权利要求58-82中任一项所述的化合物,其中可解离部分E使用式(L^E)的基团与A连接:



其中a表示与A的连接点,并且b表示与E的连接点。

84. 根据权利要求1-83中任一项所述的化合物,其中D是治疗性蛋白质的残基。

85. 根据权利要求84所述的化合物,其中所述治疗性蛋白质是胃泌酸调节素(OXM)、利拉鲁肽或依那西普。

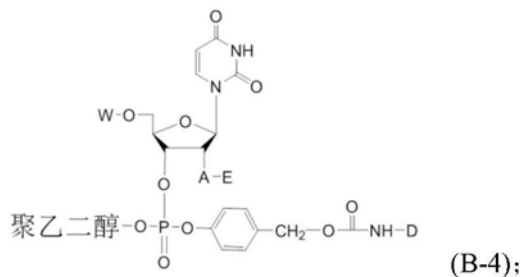
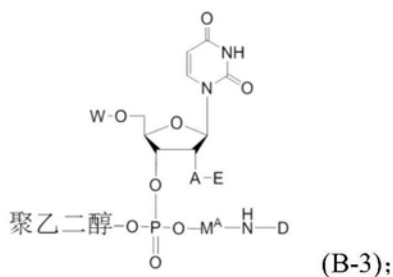
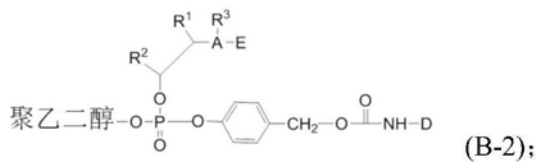
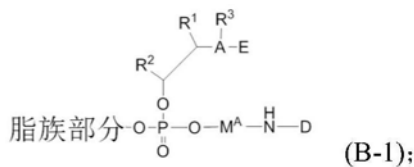
86. 根据权利要求84所述的化合物,其中所述治疗性蛋白质是胃泌酸调节素(OXM)。

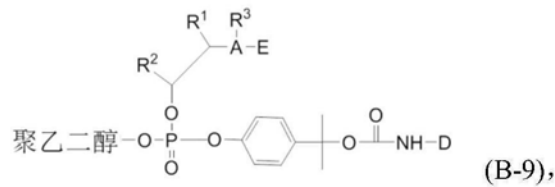
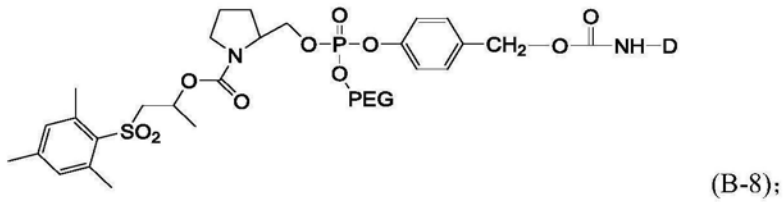
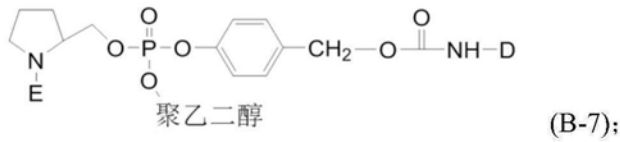
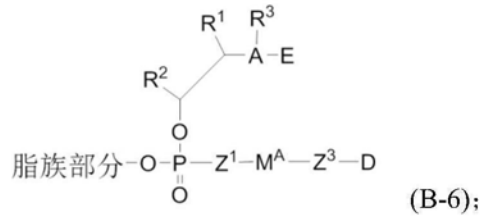
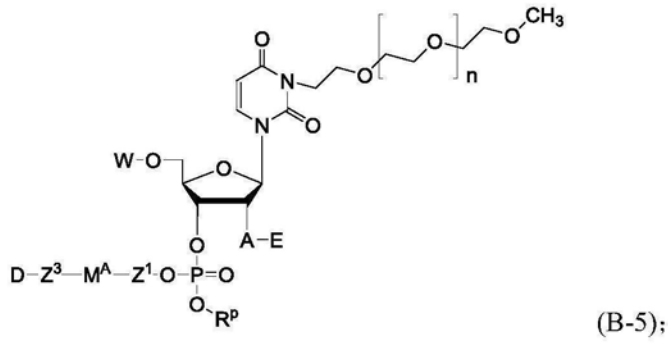
87. 根据权利要求84所述的化合物,其中所述治疗性蛋白质是单克隆抗体。

88. 根据权利要求87所述的化合物,其中所述单克隆抗体是奥马佐单抗。

89. 根据权利要求1-83中任一项所述的化合物,其中D是小分子药物的残基。

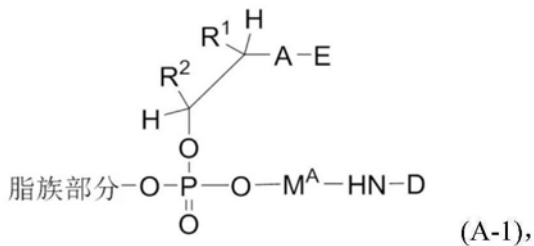
90. 根据权利要求1和3-89中任一项所述的化合物,其中所述式(B)的化合物具有下式中的任一个:





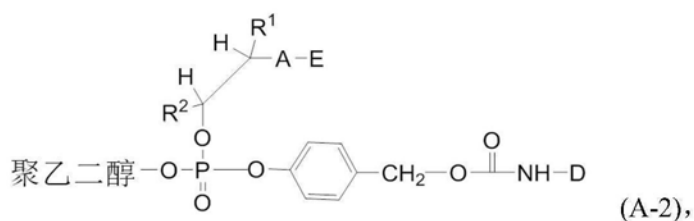
或其药学上可接受的盐。

91. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-1):



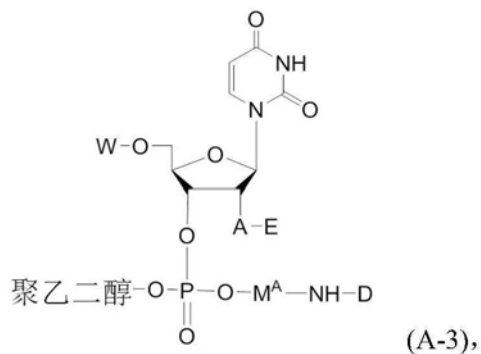
或其药学上可接受的盐。

92. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-2):



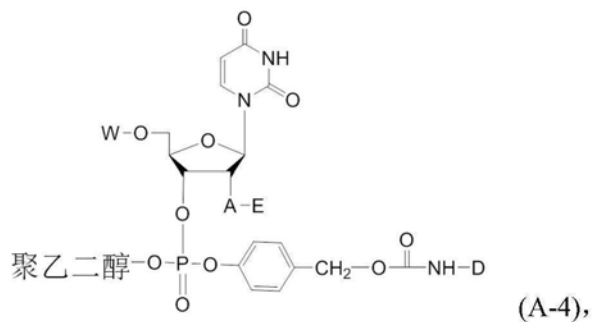
或其药学上可接受的盐。

93. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-3):



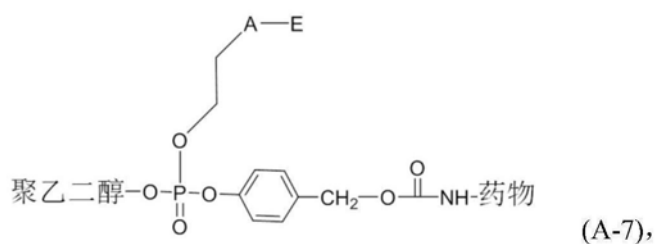
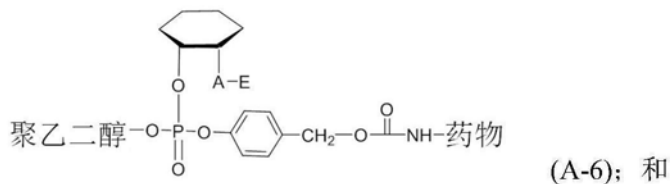
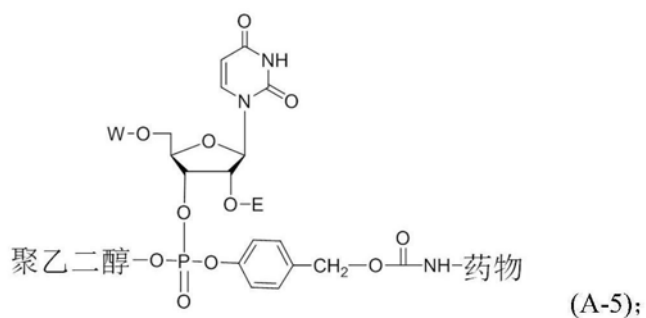
或其药学上可接受的盐。

94. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-4):



或其药学上可接受的盐。

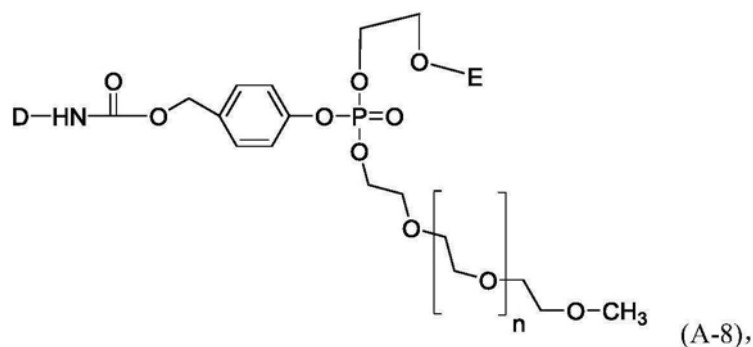
95. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有下式(A-5)至(A-7)中的任一个:



或其药学上可接受的盐,

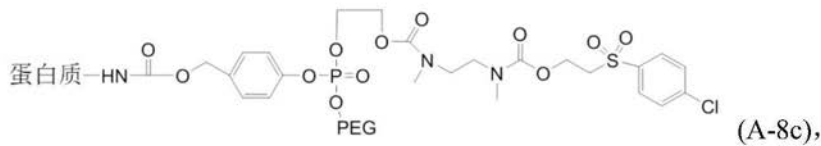
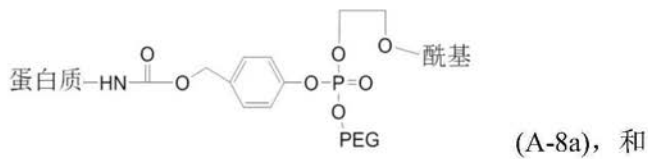
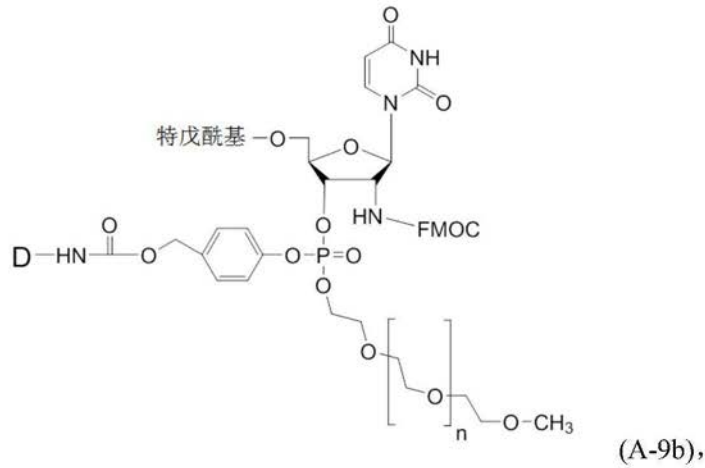
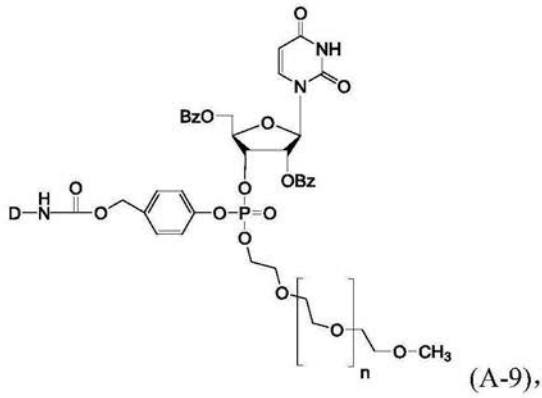
其中当所述化合物具有式A-7时,A是O。

96. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-8):



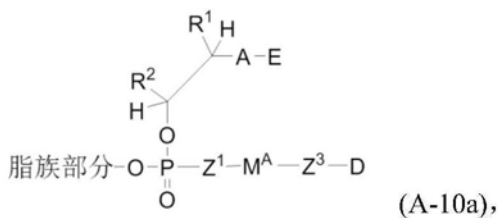
或其药学上可接受的盐。

97. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有下式中的任一个:



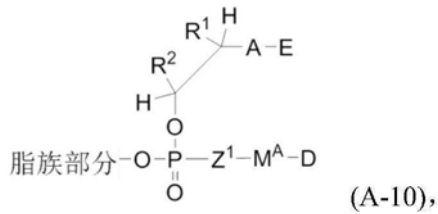
或其药学上可接受的盐。

98. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-10a):



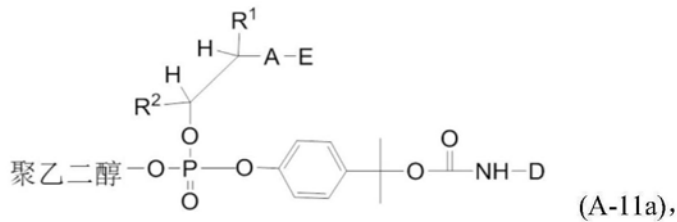
或其药学上可接受的盐。

99. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-10):



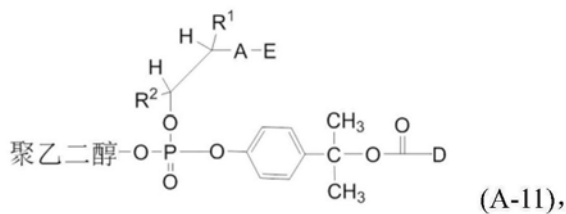
或其药学上可接受的盐。

100. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-11a):



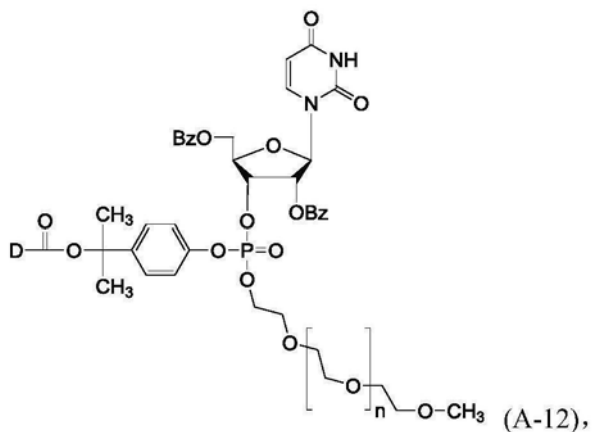
或其药学上可接受的盐。

101. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-11):



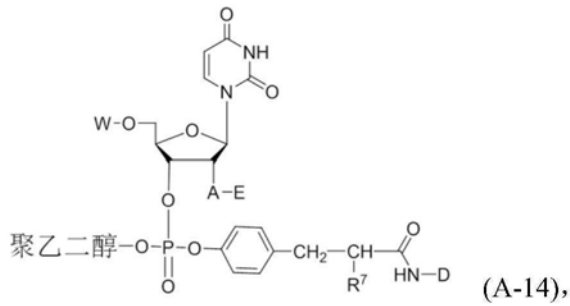
或其药学上可接受的盐。

102. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-12):



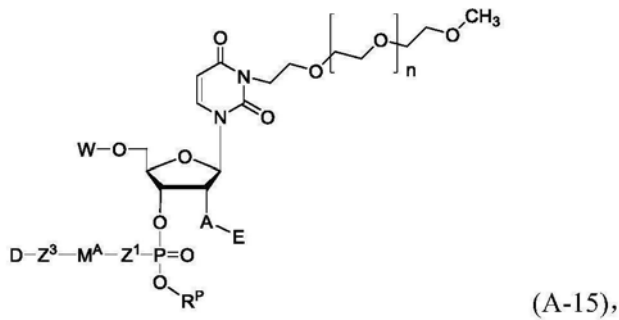
或其药学上可接受的盐。

103. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-14):



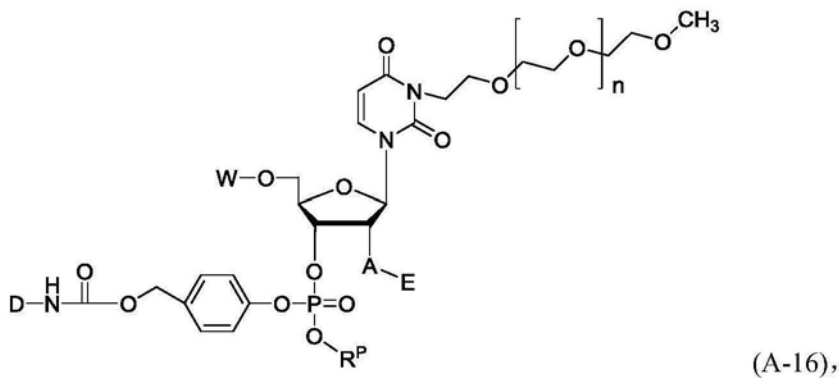
或其药学上可接受的盐。

104. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-15):



或其药学上可接受的盐。

105. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-16):



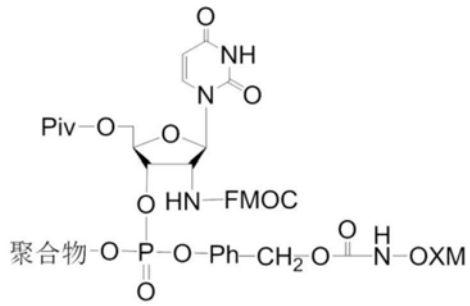
或其药学上可接受的盐。

106. 根据权利要求105所述的化合物,其中R^P是C₁₋₆烷基。

107. 根据权利要求105所述的化合物,其中R^P是异丙基。

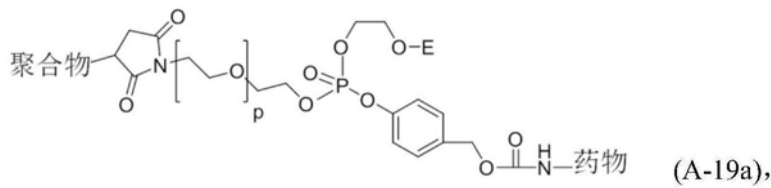
108. 根据权利要求105所述的化合物,其中R^P是氰乙基。

109. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-9a):



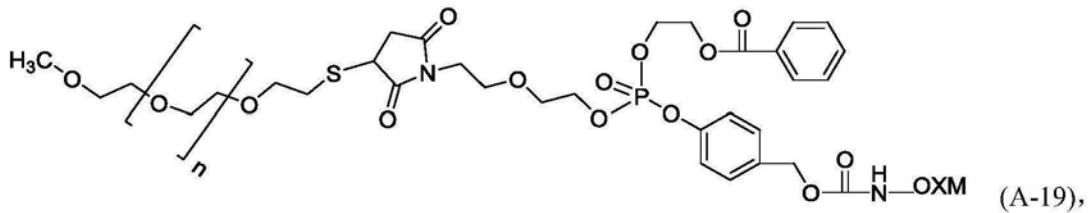
或其药学上可接受的盐,其中OXM是胃酸调节素的残基。

110. 根据权利要求2-89中任一项所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-19a):



或其药学上可接受的盐。

111. 根据权利要求110所述的化合物,其中所述式(A)的化合物具有式(A-19):



或其药学上可接受的盐。

112. 一种药物组合物,包含根据权利要求1-111中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

113. 一种在有需要的受试者中治疗疾病或病况的方法,所述方法包括给所述受试者给药治疗有效量的根据权利要求1-111中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求112所述的药物组合物。

114. 根据权利要求113所述的方法,其中所述疾病或病况选自糖尿病和肥胖症。

115. 根据权利要求113所述的方法,其中所述疾病或病况选自过敏原敏感症、哮喘和慢性自发性荨麻疹。

可释放的缀合物

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求于2017年9月28日提交的美国临时申请No.62/564,820;于2017年3月10日提交的美国临时申请No.62/469,989的权益。上述全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本文涉及与脂族聚合物(例如聚乙二醇)直接或间接结合的生物活性分子的缀合物,其中生物活性分子可以在体内从缀合物中释放。这种缀合物在本文中称为“可释放的缀合物”。本文还包括制备和使用这种可释放的缀合物的方法和材料。

背景技术

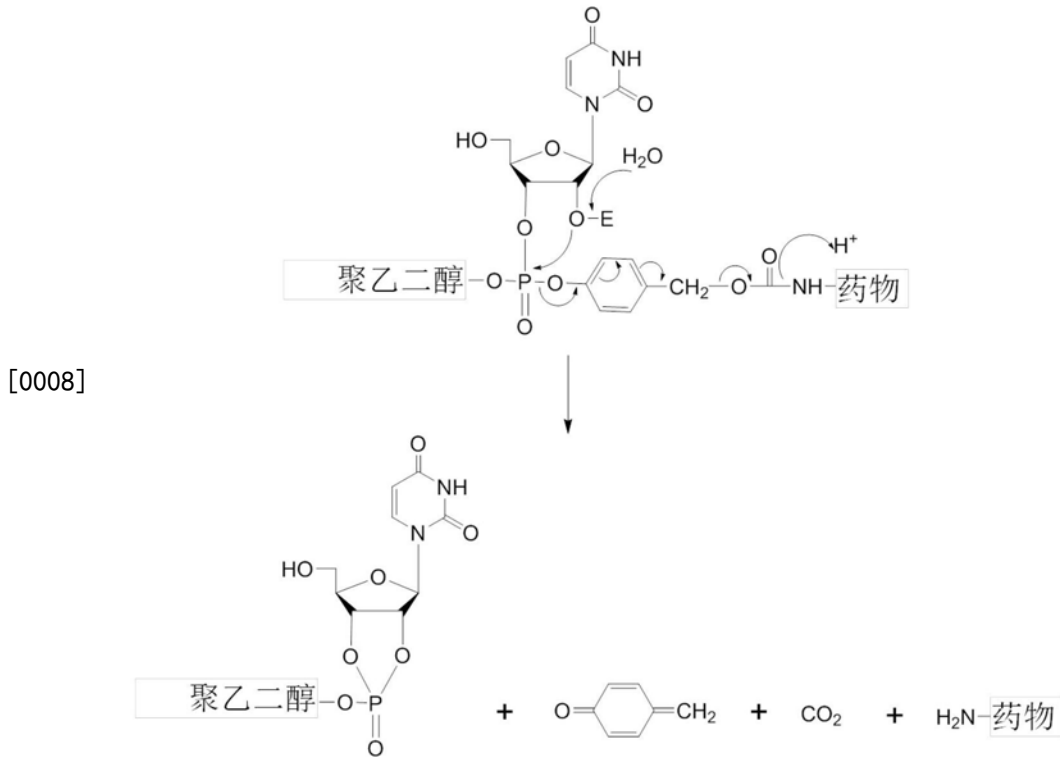
[0004] 蛋白质和合成药物的药代动力学性质和免疫刺激性质可以通过它们与某些聚合物(例如聚乙二醇(PEG))的缀合来控制(Fee和Van Alstine,Chemical Engineering Science,61:924-934(2006))。从蛋白质或合成药物中释放聚合物可以是期望的,从而在体内将未缀合的蛋白质或合成药物递送给患者。已经描述了对于生物活性分子的可释放的PEG化的多种方法。本文中提供了用于设计、制备和使用这种可释放的缀合物的改进方法。

发明内容

[0005] 本文中提供了与脂族聚合物(例如聚乙二醇)间接结合(例如,经由连接部分)的生物活性分子的缀合物,其中生物活性分子可以在体内从缀合物中释放。这种缀合物在本文中称为“可释放的缀合物”。本文还包括制备和使用这种可释放的缀合物的方法和材料。

[0006] 本文提供的可释放的缀合物基于以下发现:核糖核苷的3'磷酸三酯基团在游离的邻近的2'羟基部分存在下是不稳定的,并且可以在3'磷酸三酯基团处在2'羟基部分的分子内亲核攻击后分解。随后的分解反应被认为是由磷原子和攻击的亲核试剂的几何结构控制的,其中邻近的构型是最活泼的物质,并且类似的阿拉伯(arabino)-几何结构实际上是非反应性的。本文提供的缀合物有利地提供生物活性药物从含聚合物的缀合物的释放,其中在生物活性药物上具有很少(几乎没有)或者没有先前存在的连接子和聚合物体系的痕迹。方案1中示出了一个这种示例如下:

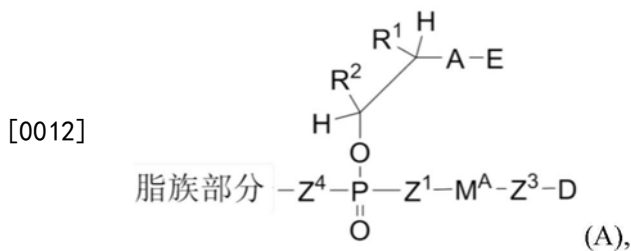
[0007] 方案1



[0009] 在该实例中,基团E(触发部分)的解离导致磷原子上释放的羟基的亲核攻击,使得形成环状磷酸三酯、醌甲基化物、二氧化碳(CO₂)和生物活性药物。环状磷酸三酯可以在生理pH下进一步水解,导致5元环开环并形成两种异构的磷酸二酯。醌甲基化物也可在生理pH下进一步水解(例如与水反应),形成4-(羟甲基)苯酚。

[0010] 与用于药物释放的可替换缀合物相比,这种体系提供了多个优点。例如,该体系是可修饰的,并且可以基于触发部分(如上所例示的“E”)的识别来改变解离。例如,E可以包含酶不稳定性基团、酸不稳定性官能团或pH不稳定(例如,碱不稳定)性官能团。此外,由于基团E不直接与聚合物(例如,聚乙二醇)结合,因此避免了对每种缀合物的每个E进行广泛修饰的需要,因为任何E部分的碱性(非衍生化)形式可以附加到如本文所述的缀合物上。此外,使用未取代的触发基团提供了更好地控制体内游离生物活性分子释放和前药崩解动力学的潜力。最后,本文中提供的可释放的缀合物表现出显著的合成自由度。例如,参见上面的方案1,不需要在连接部分的3'羟基上引入磷酸三酯的同时在2'羟基上选择性地引入E部分。实际上,相反的布置表现相似,使得两种位置型异构体(无论是单独的还是组合)适合用作并且可用作可释放的缀合物。

[0011] 在第一个总体方面,本申请提供了一种式(A)的化合物:



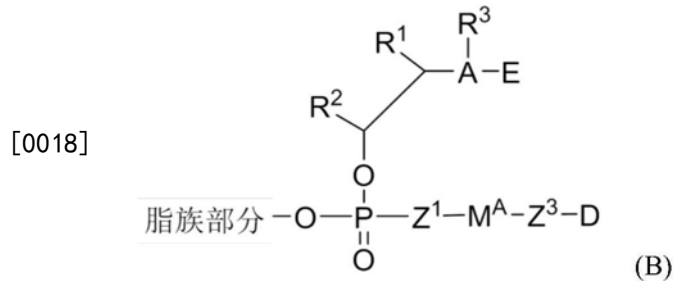
[0013] 或其药学上可接受的盐,其中

[0014] R¹、R¹、A、E、Z¹、Z³、Z⁴、M^A、D和脂族部分如本文中所述。

[0015] 在第二个总体方面,本申请提供了一种药物组合物,其包含本文所述的任何一种化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0016] 在第四个总体方面,本申请提供了在有需要的受试者中治疗疾病或病况的方法,该方法包括给受试者给药治疗有效量的本文所述的任何一种化合物或其药学上可接受的盐,或者包含本文所述的任何一种化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0017] 在一些实施方式中,本文提供一种式(B)的化合物



[0019] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0020] 脂族部分选自聚合物、 R^P 以及选自聚合物 $-L-(CH_2)_m-$ 和聚合物 $-L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-$ 的基团;

[0021] R^P 选自可选地取代的 C_{1-6} 烷基、可选地取代的 C_{1-3} 烷基 $-O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-$ 以及可选地取代的 C_{3-7} 环烷基;

[0022] L是连接基团;

[0023] m和p各自独立地为1至10的整数;

[0024] D是生物活性药物的残基;

[0025] Z^1 选自O、S和N(R^N);

[0026] Z^3 选自O和N(R^N),或者不存在 Z^3 ;

[0027] A是O或N,其中当A是O时则不存在 R^3 ;

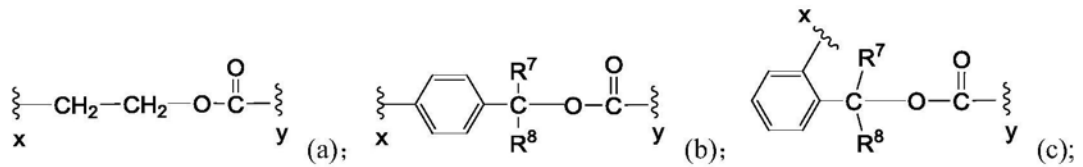
[0028] R^N 选自H和可选地取代的 C_{1-6} 烷基;

[0029] R^3 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者

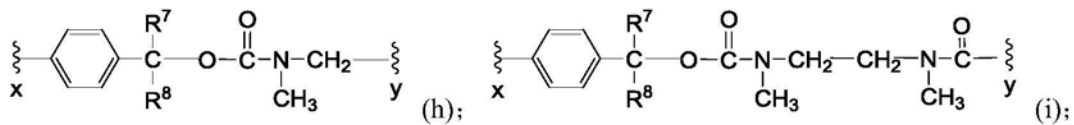
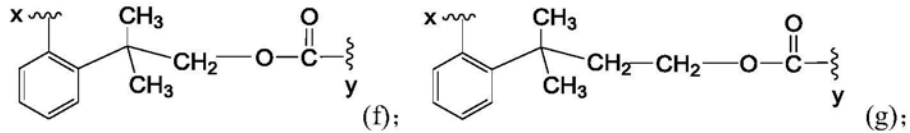
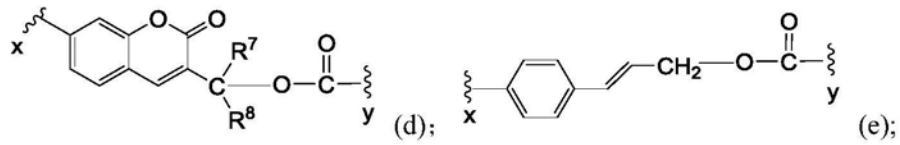
[0030] R^3 和 R^1 与A和连接 R^1 的碳原子一起形成可选地取代的4-7元脂族杂环;或者

[0031] R^3 和 R^2 与A、连接 R^1 的碳原子以及连接 R^2 的碳原子一起,形成可选地取代的4-8元脂族杂环;

[0032] M^A 是具有式(a)-(i)中任一个的自消解(self-immolative)基团:



[0033]



[0034] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点；

[0035] R¹和R²独立地选自自由氢、可选地取代的C₁₋₆烷基、可选地取代的C₆₋₁₀芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基组成的组；

[0036] 或R¹和R²以及与其连接的碳原子连接在一起以形成可选地取代的C₃₋₇环烷基环、可选地取代的4-7元脂族杂环、可选地取代的C₆₋₁₀芳基或可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基；

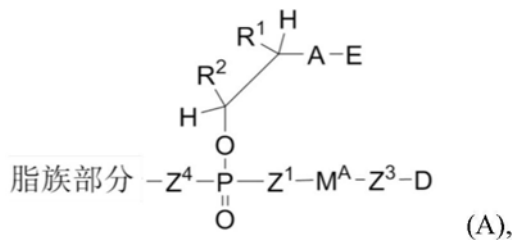
[0037] 或者R¹和R²连接在一起以形成核糖环体系；

[0038] R⁷和R⁸独立地选自H和C₁₋₆烷基；并且

[0039] E是可解离部分。

[0040] 在一些实施方式中，本文提供式(A)的化合物：

[0041]



[0042] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0043] 脂族部分选自聚合物、R^p以及选自聚合物-L-(CH₂)_m-和聚合物-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-的基团；

[0044] R^p选自可选地取代的C₁₋₆烷基、可选地取代的C₁₋₃烷基-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-以及可选地取代的C₃₋₇环烷基；

[0045] L是连接基团；

[0046] m和p各自独立地为1至10的整数；

[0047] D是生物活性药物的残基；

[0048] Z¹选自O、S和N(R^N)；

[0049] Z^3 选自O和N(R^N),或者不存在 Z^3 ;

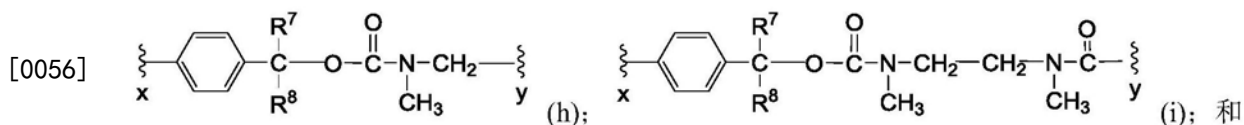
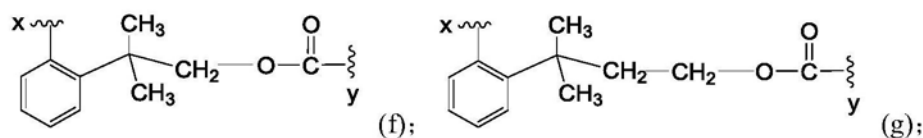
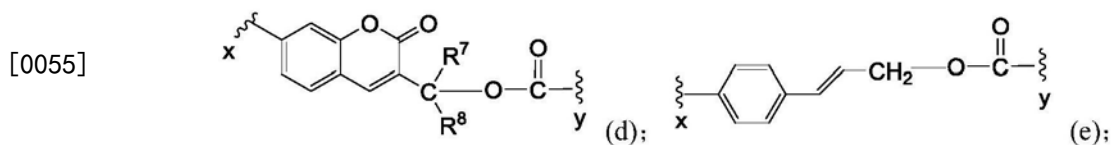
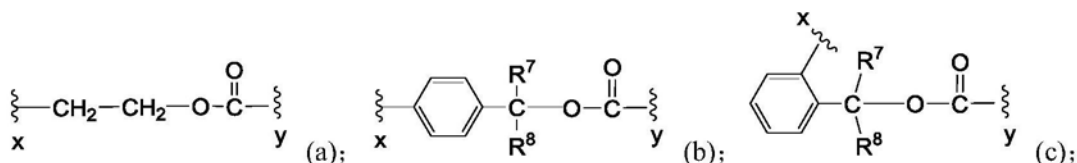
[0050] Z^4 选自O和S;

[0051] A选自O和N(R^N);

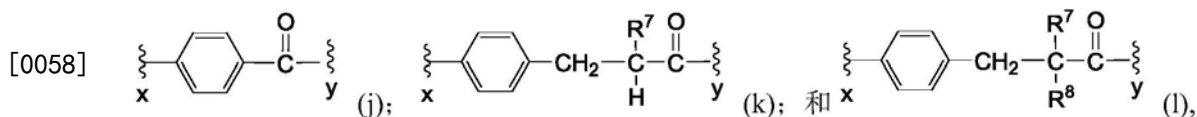
[0052] R^N 选自H和可选地取代的 C_{1-4} 烷基;

[0053] M^A 是选自以下的双基:

[0054] a) 具有式(a)-(i)中任一个的自消解基团:



[0057] b) 选自式(j)-(l)中任一个的稳定双基:



[0059] 其中x表示与 Z^1 的连接点并且y表示与 Z^3 的连接点;

[0060] R^1 和 R^2 独立地选自由氢、可选地取代的 C_{1-6} 烷基、可选地取代的 C_{6-10} 芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基组成的组;

[0061] 或 R^1 和 R^2 以及与其连接的碳原子连接在一起以形成可选地取代的 C_{3-7} 环烷基环、可选地取代的4-7元脂族杂环、可选地取代的 C_{6-10} 芳基或可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基;

[0062] 或者 R^1 和 R^2 连接在一起以形成核糖环体系;

[0063] R^7 和 R^8 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、氨基、(C_{1-6} 烷基)氨基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基、酰氨基和受保护的氨基;并且

[0064] E是可解离部分。

[0065] 在一些实施方式中,脂族部分选自聚合物、 R^P 和式聚合物-L-(CH_2) $_m$ -的基团:

[0066] R^P 选自可选地取代的 C_{1-6} 烷基和可选地取代的 C_{3-7} 环烷基;并且

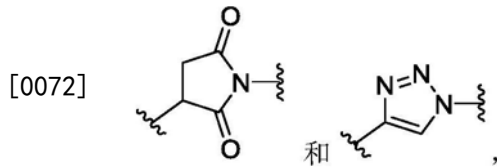
[0067] m是1至10的整数。

[0068] 在一些实施方式中,脂族部分是式聚合物-L-(CH_2) $_m$ -的基团。

[0069] 在一些实施方式中,L是包含亚杂环烷基或亚杂芳基的连接基团。

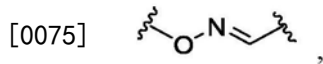
[0070] 在一些实施方式中,L是包含琥珀酰亚胺或三唑的连接基团。

[0071] 在一些实施方式中,L是下式中的任一个的连接基团:



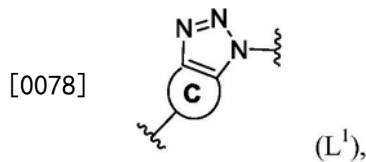
[0073] 其中 ξ 表示连接基团与聚合物或CH₂基团的连接点。

[0074] 在一些实施方式中,连接基团L是下式的连接基团:



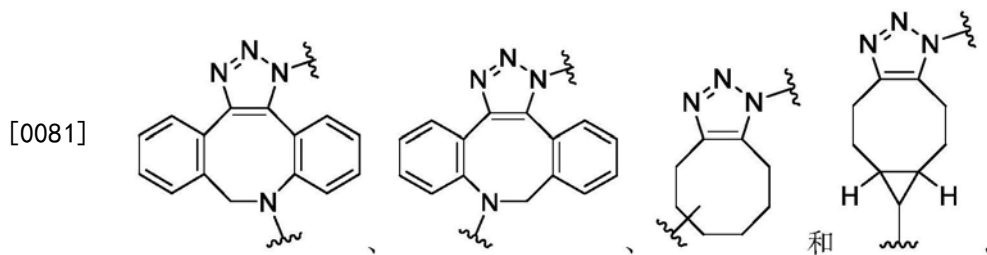
[0076] 其中 ξ 表示连接基团与聚合物或CH₂基团的连接点。

[0077] 在一些实施方式中,连接基团L包含式(L¹)的基团:



[0079] 其中环C选自由可选地取代的C₈₋₁₆环烷基和可选地取代的8-16元杂环烷基组成的组,并且 ξ 表示连接基团与聚合物或CH₂基团的连接点。

[0080] 在一些实施方式中,式(L¹)的基团选自下式中的任一个:



[0082] 在一些实施方式中,m是1至6的整数。

[0083] 在一些实施方式中,m是1至4的整数。

[0084] 在一些实施方式中,脂族部分是聚合物。

[0085] 在一些实施方式中,聚合物选自由聚(亚烷基二醇)、聚(乙氧基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(α -羟基酸)、聚(乙烯醇)、聚恶唑啉及其共聚物组成的组。

[0086] 在一些实施方式中,聚合物是聚乙二醇。

[0087] 在一些实施方式中,聚乙二醇是线性的。

[0088] 在一些实施方式中,聚乙二醇是支链的。

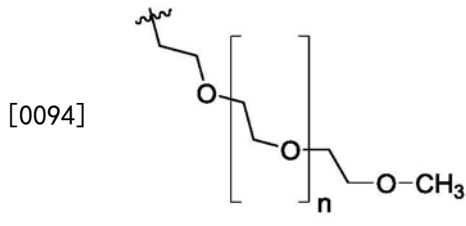
[0089] 在一些实施方式中,聚乙二醇具有约500Da至约40000Da的平均分子量。

[0090] 在一些实施方式中,聚乙二醇具有约1000Da至约30000Da的平均分子量。

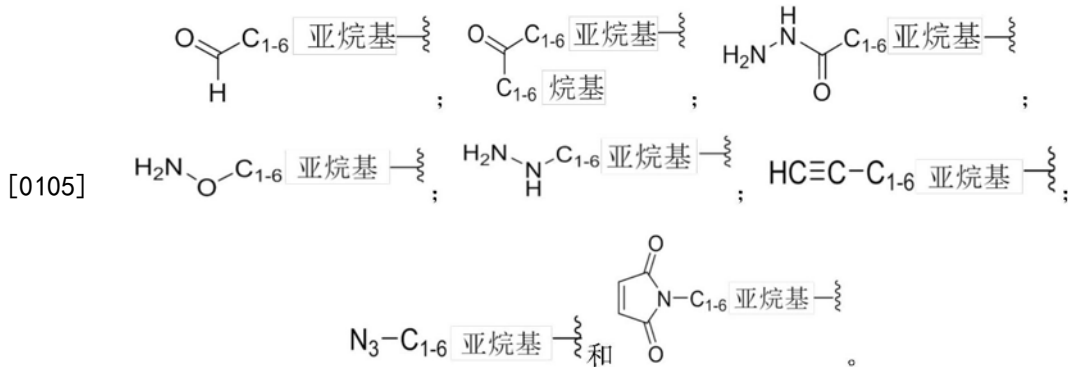
[0091] 在一些实施方式中,聚乙二醇具有约1000Da至约20000Da的平均分子量。

[0092] 在一些实施方式中,聚乙二醇具有约5000Da至约20000Da的平均分子量。

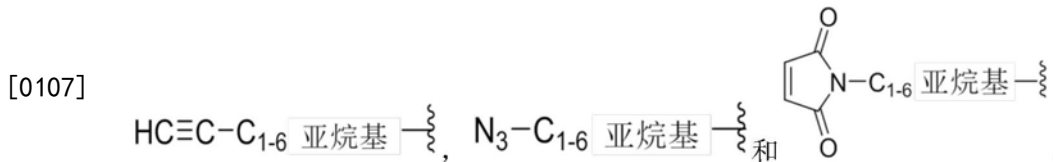
[0093] 在一些实施方式中,聚乙二醇具有如下结构式:



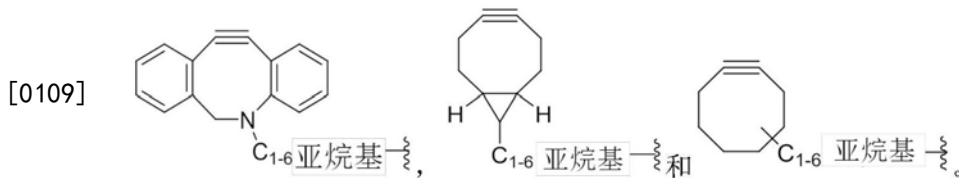
- [0095] 在一些实施方式中, n是1至1000的整数。
- [0096] 在一些实施方式中, n是1至800的整数。
- [0097] 在一些实施方式中, n是1至300的整数。
- [0098] 在一些实施方式中, n是1至100的整数。
- [0099] 在一些实施方式中, n选自10、20、50、100、200、250、300、500、600和1000。
- [0100] 在一些实施方式中, 脂族部分是R^P。
- [0101] 在一些实施方式中, R^P是可选地取代的C₁₋₆烷基。
- [0102] 在一些实施方式中, R^P是异丙基。
- [0103] 在一些实施方式中, R^P是氰乙基。
- [0104] 在一些实施方式中, R^P选自下式中的任一个的基团:



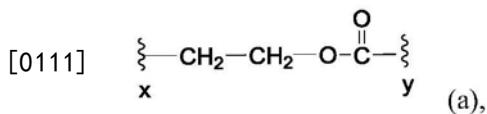
- [0106] 在一些实施方式中, R^P选自下式中的任一个的基团:



- [0108] 在一些实施方式中, R^P选自下式中的任一个:



- [0110] 在一些实施方式中, Z¹是S并且M^A是式(a)的自消解基团:



- [0112] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

- [0113] 在一些实施方式中, R⁷和R⁸独立地选自H和甲基。

[0114] 在一些实施方式中, R^1 和 R^2 均是氢。

[0115] 在一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成 C_{3-7} 环烷基环。

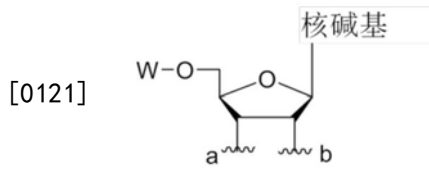
[0116] 在一些实施方式中, C_{3-7} 环烷基环选自由环丙基、环丁基、环戊基和环己基组成的组。

[0117] 在一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成4-7元脂族杂环。

[0118] 在一些实施方式中, 4-7元脂族杂环选自由吡咯烷、哌啶、四氢呋喃和四氢吡喃组成的组。

[0119] 在一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成核糖核苷的核糖环体系。

[0120] 在一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成下式的核糖环体系:



[0122] 其中a表示与O的连接点并且b表示与A的连接点, 或者a表示与A的连接点并且b表示与O的连接点, 并且其中W选自由H、酰基和保护基团组成的组。

[0123] 在一些实施方式中, 核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶和其他天然核碱基和非天然核碱基组成的组。

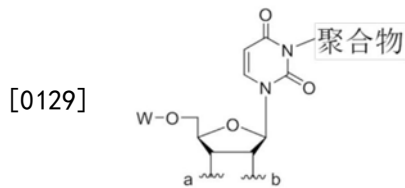
[0124] 在一些实施方式中, 核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶组成的组。

[0125] 在一些实施方式中, 核碱基选自由5-甲基胞嘧啶、假尿苷、二氢尿苷、肌苷、7-甲基鸟苷、次黄嘌呤和黄嘌呤组成的组。

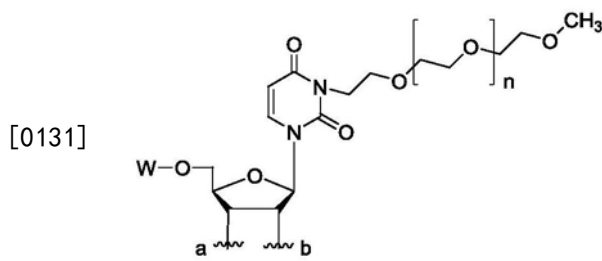
[0126] 在一些实施方式中, 核碱基包含荧光基团。

[0127] 在一些实施方式中, 核碱基包含聚合物。

[0128] 在一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成下式的核糖环体系:



[0130] 在一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成下式的核糖环体系:



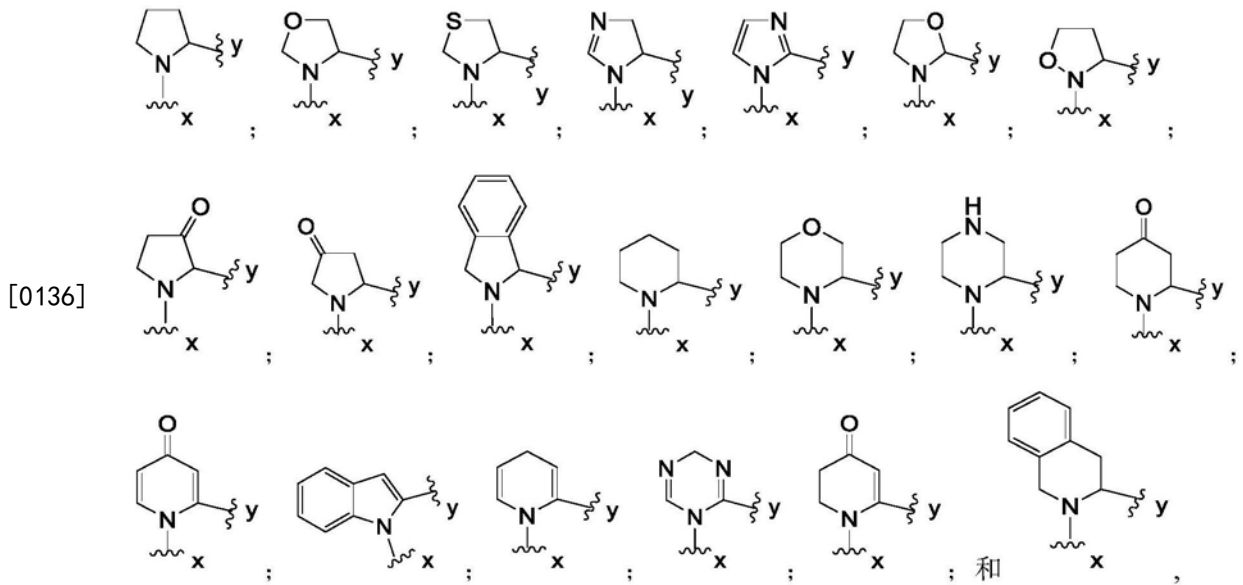
[0132] 在一些实施方式中, A是O。

[0133] 在一些实施方式中, A是 NR^3 。

[0134] 在一些实施方式中, R^3 和 R^1 与A和连接 R^1 的碳原子一起形成可选地取代的4-7元脂

族杂环。

[0135] 在一些实施方式中,4-7元脂族杂环选自由以下组成的组:



[0137] 其中x表示与E的连接点,并且y表示与连接R¹的碳原子的连接点。

[0138] 在一些实施方式中,R³和R²与A、连接R¹的碳原子以及连接R²的碳原子一起,形成可选地取代的4-8元脂族杂环。

[0139] 在一些实施方式中,A是NH。

[0140] 在一些实施方式中,A是N(C₁₋₆烷基)。

[0141] 在一些实施方式中,E是通过选自由酯酶、特异性或非特异性肽酶、还原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶、糖基转移酶和转氨酶组成的组中的酶可解离的。

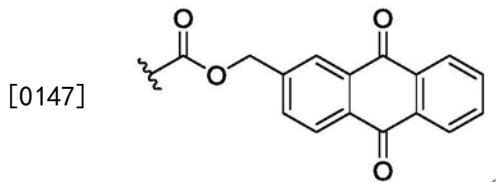
[0142] 在一些实施方式中,E是通过选自由酯酶、还原酶、氧化酶、糖苷、水解酶和糖基转移酶组成的组中的酶可解离的。

[0143] 在一些实施方式中,E在酸性或生理pH下是非酶促可解离的。

[0144] 在一些实施方式中,E是酰基、O-甲基-酰基、甲基叠氮基、糖残基、保护的缩醛或碳酸酯。

[0145] 在一些实施方式中,E是通过还原酶可解离的。

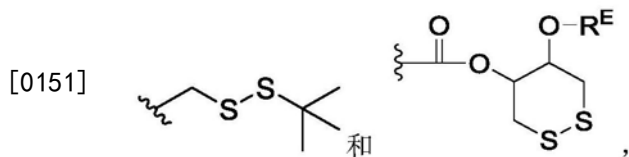
[0146] 在一些实施方式中,A是O并且E是下式的基团:



[0148] 在一些实施方式中,E包含通过生物硫醇可解离的二巯基团。

[0149] 在一些实施方式中,E是通过谷胱甘肽可解离的。

[0150] 在一些实施方式中,E是下式中的任一个的基团:



[0152] 其中R^E选自由C₁₋₆烷基和苄基组成的组。

[0153] 在一些实施方式中,A是O,并且E是下式的基团:



[0155] 在一些实施方式中,E是通过糖苷水解酶可解离的。

[0156] 在一些实施方式中,E是选自葡萄糖、半乳糖、甘露糖和葡萄糖醛酸的糖的残基。

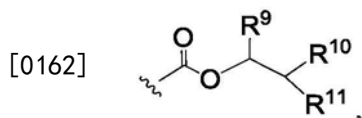
[0157] 在一些实施方式中,E是通过酯酶可解离的。

[0158] 在一些实施方式中,E选自酰基、碳酸酯和O-甲基-酰基酯。

[0159] 在一些实施方式中,E是在生理pH下通过水解可解离的。

[0160] 在一些实施方式中,E是酰基。

[0161] 在一些实施方式中,A是NR^N或NR³,并且E是下式的可解离部分:



[0163] 其中:

[0164] R⁹选自H、可选地取代的C₆₋₁₀芳基和可选地取代的C₁₋₆烷基;

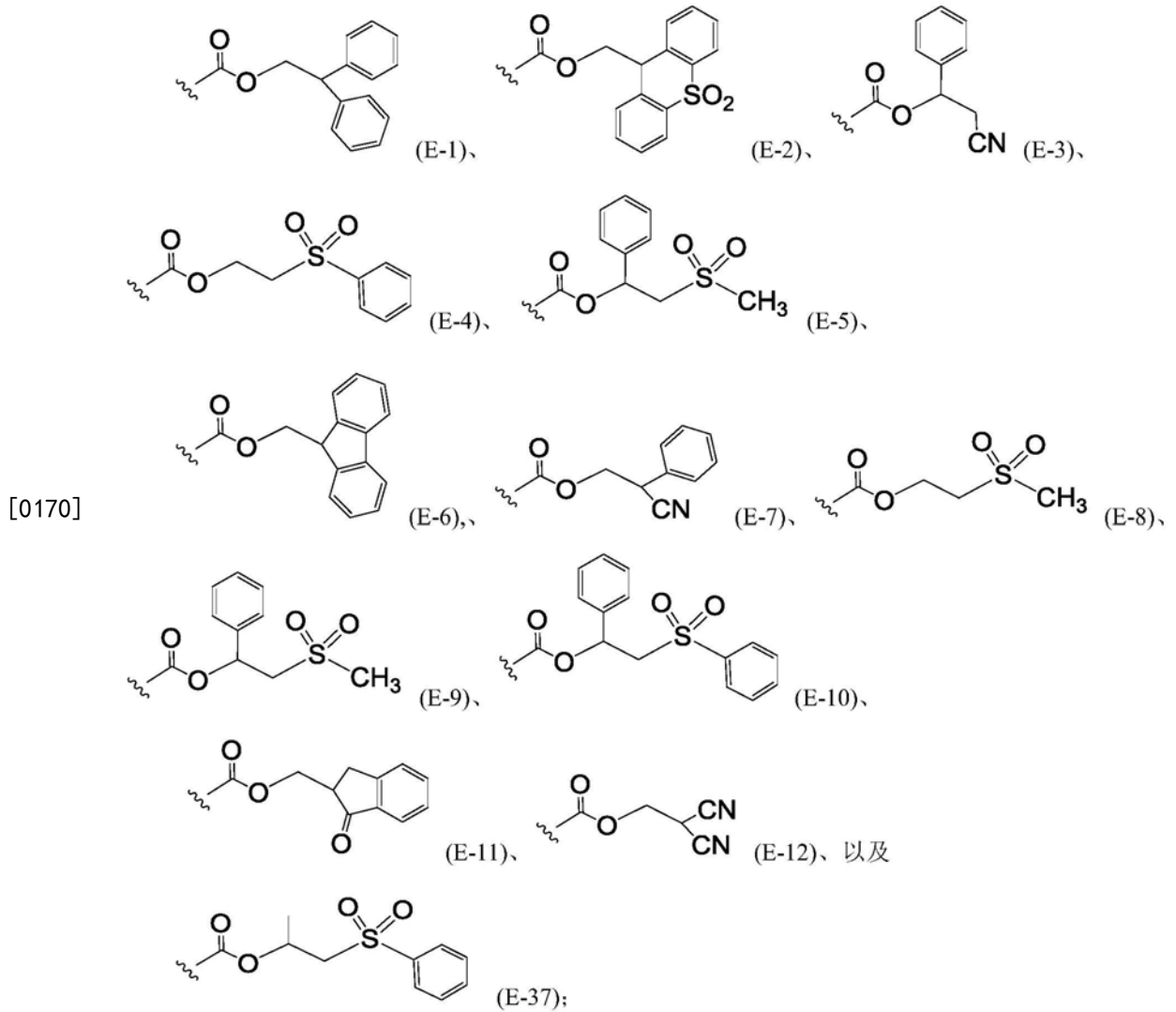
[0165] R¹⁰和R¹¹均独立地选自H、CN、NO₂、COR¹²、SOR¹²或SO₂R¹²、可选地取代的C₁₋₆烷基、可选地取代的C₆₋₁₀芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基;或

[0166] R¹⁰和R¹¹和与其连接的碳原子一起形成与一个或多个可选地取代的C₆₋₁₀芳基环稠合的可选地取代的C₃₋₇环烷基环;

[0167] R¹²选自可选地取代的C₁₋₆烷基和可选地取代的C₆₋₁₀芳基。

[0168] 在一些实施方式中,A是NH,并且R⁹选自H和可选地取代的C₆₋₁₀芳基。

[0169] 在一些实施方式中,E是下式(E-1)至(E-12)和(E-37)中的任一个的可解离部分:

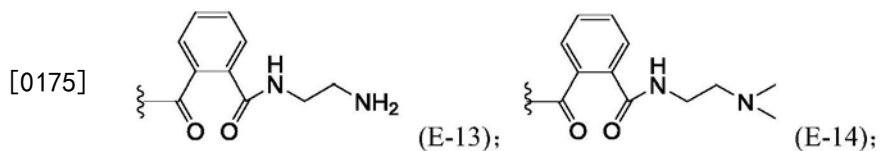


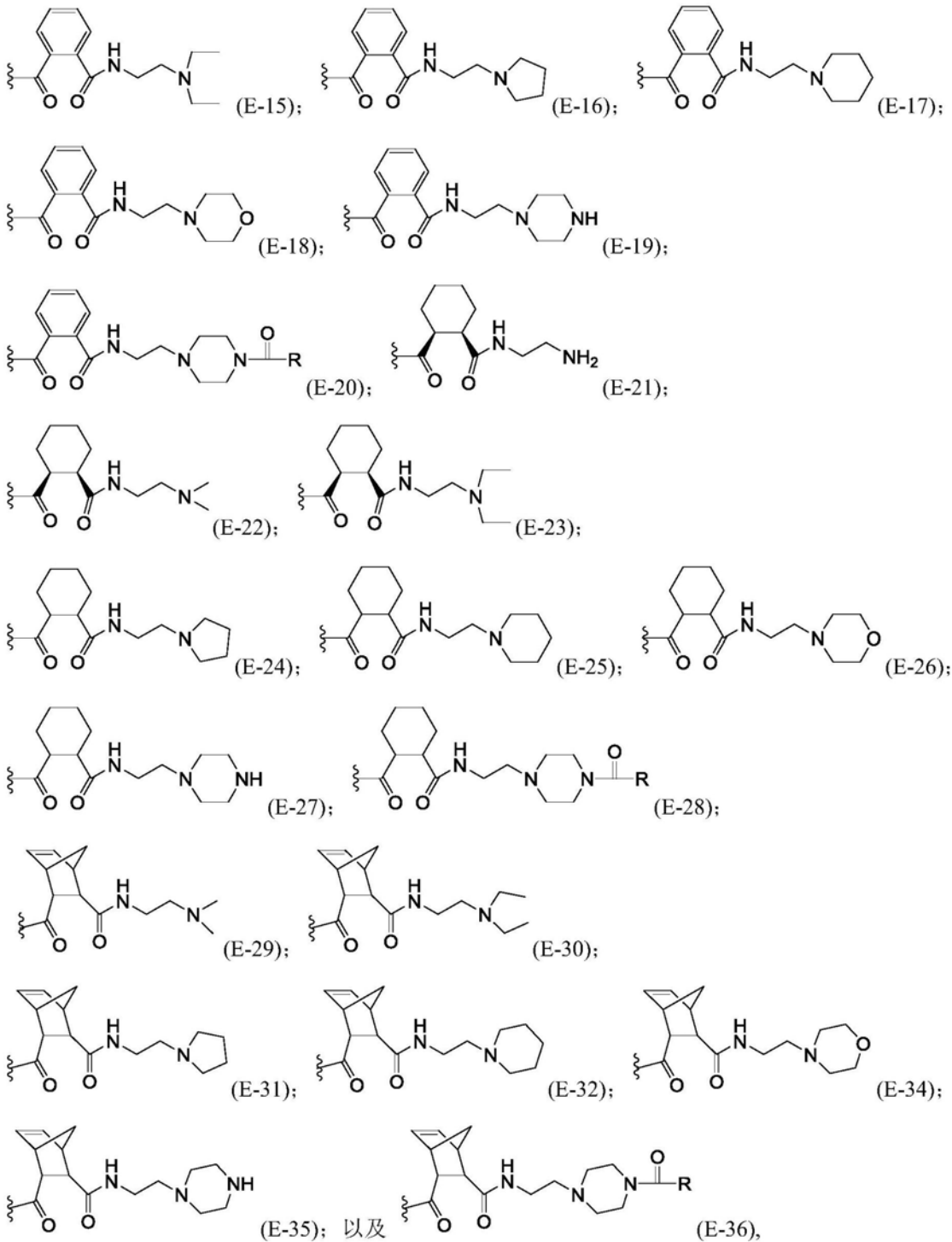
[0171] 其中式 (E-1) 至 (E-12) 和 (E-37) 中的苯环的任何一个被1、2、3、4或5个选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、OH、NO₂、CN、卤素和酰基的取代基可选地取代。

[0172] 在一些实施方式中,E是下式 (E-1) 至 (E-12) 中任一个的可解离部分。

[0173] 在一些实施方式中,式 (E-1) 至 (E-12) 中的苯环的任何一个被1、2、3或4个选自F、Cl、CN、乙酰基、NO₂和CF₃的取代基可选地取代。

[0174] 在一些实施方式中,E是下式 (E-13) 至 (E-36) 中任一个的基团:





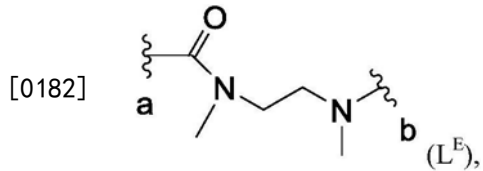
[0177] 其中R是C₁₋₆烷基。

[0178] 在一些实施方式中,E是在酸性pH下可解离的。

[0179] 在一些实施方式中,E是选自缩醛、原酸酯和取代的三苯基甲基醚的基团。

[0180] 在一些实施方式中,E选自四氢呋喃基、4-甲氧基四氢吡喃-4-基、1,5-二羧基(dicarbo)-甲氧基戊基(1,5-dicarbo-methoxypentanyl)、甲氧基异丙基缩醛、甲氧基环己烯基缩醛、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和苯基氧杂蒽(pixyl)。

[0181] 在一些实施方式中,可解离部分E使用式(L^E)的基团与A连接:



[0183] 其中a表示与A的连接点,并且b表示与E的连接点。

[0184] 在一些实施方式中,D是治疗性蛋白质的残基。

[0185] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是胃泌酸调节素(OXM)、利拉鲁肽或依那西普。

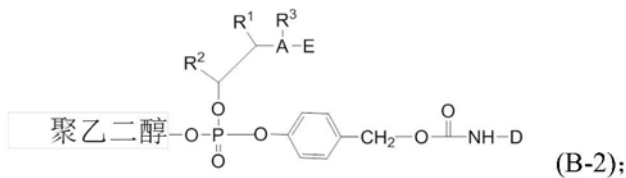
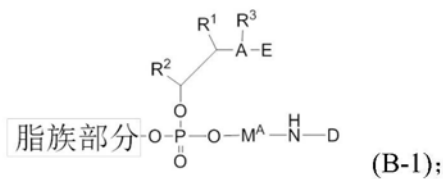
[0186] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是胃泌酸调节素(OXM)。

[0187] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是单克隆抗体。

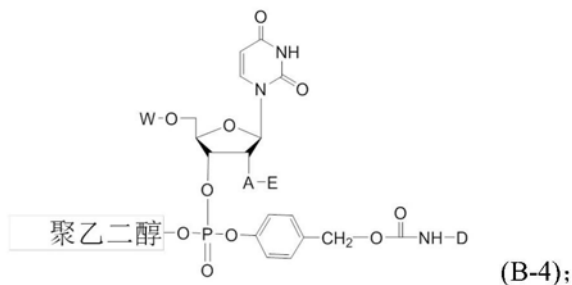
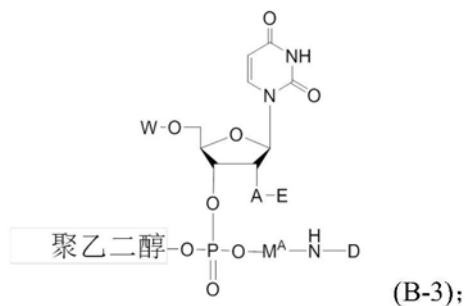
[0188] 在一些实施方式中,单克隆抗体是奥马佐单抗。

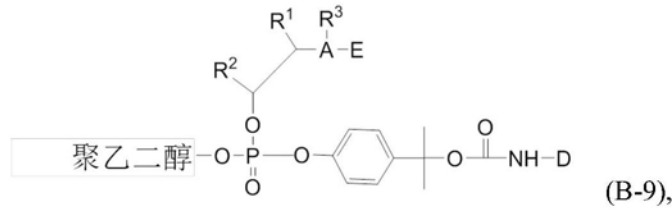
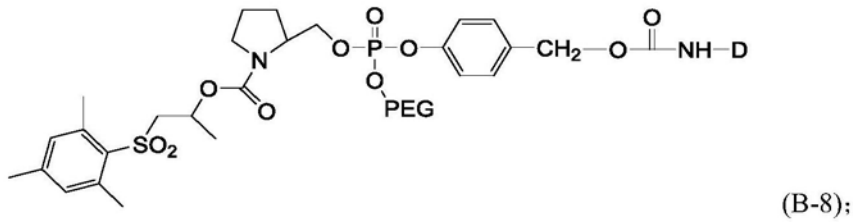
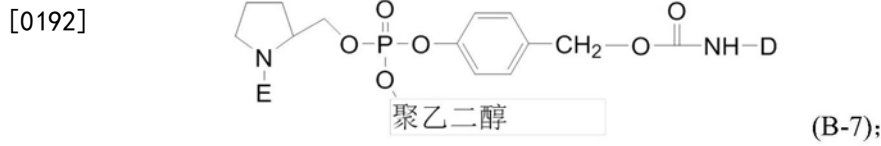
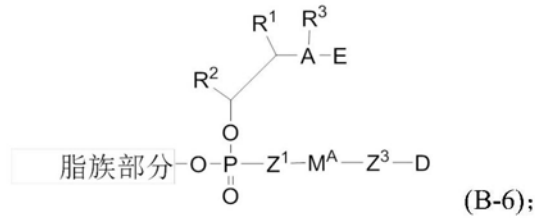
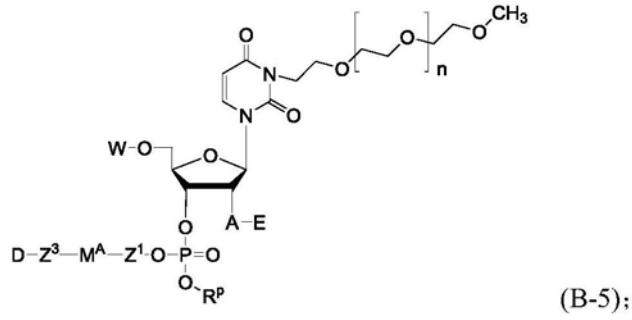
[0189] 在一些实施方式中,D是小分子药物的残基。

[0190] 在一些实施方式中,式(B)的化合物具有下式中的任一个:



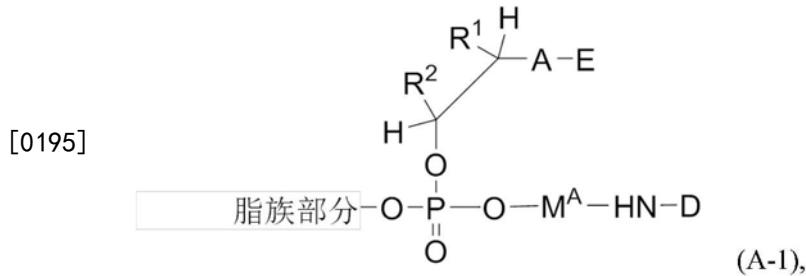
[0191]





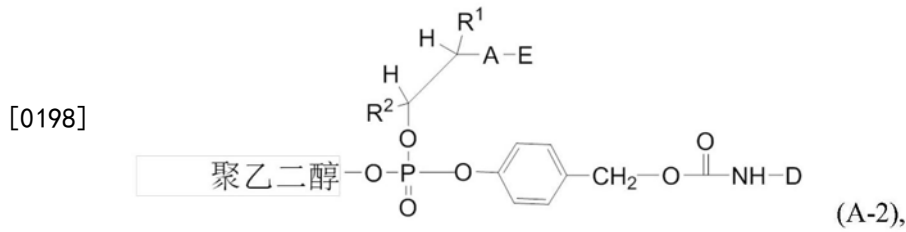
[0193] 或其药学上可接受的盐。

[0194] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-1):



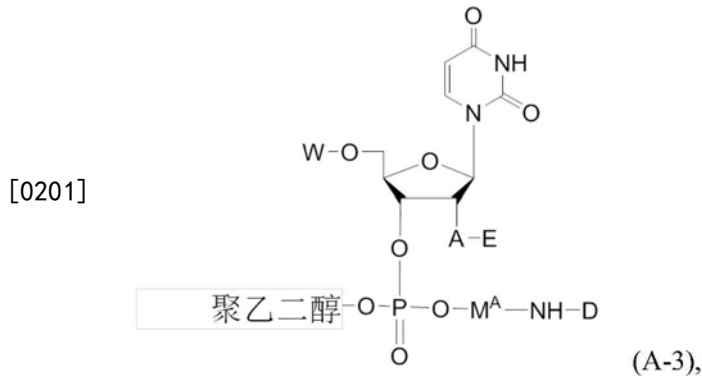
[0196] 或其药学上可接受的盐。

[0197] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-2):



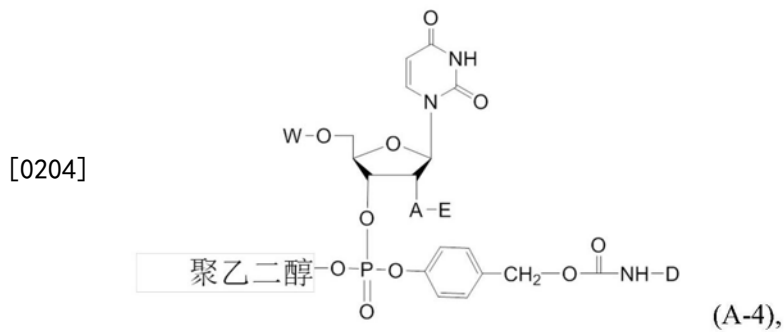
[0199] 或其药学上可接受的盐。

[0200] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-3):



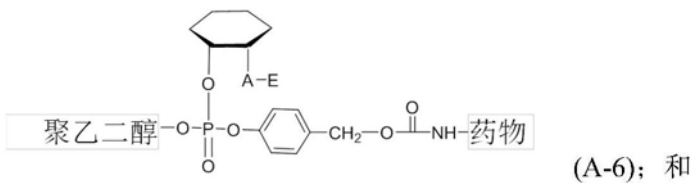
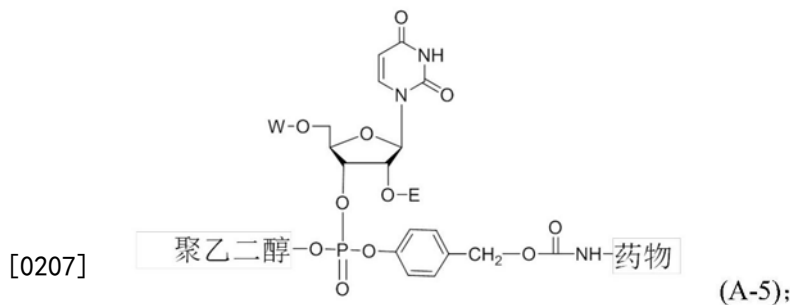
[0202] 或其药学上可接受的盐。

[0203] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-4):

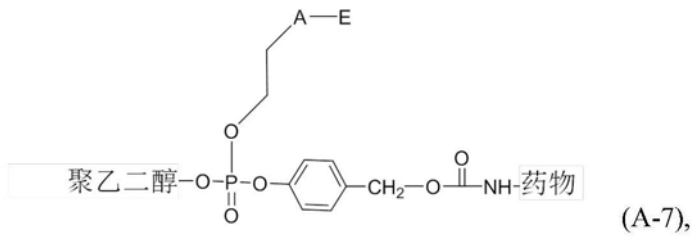


[0205] 或其药学上可接受的盐。

[0206] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有下式(A-5)至(A-7)中的任一个:



[0208]

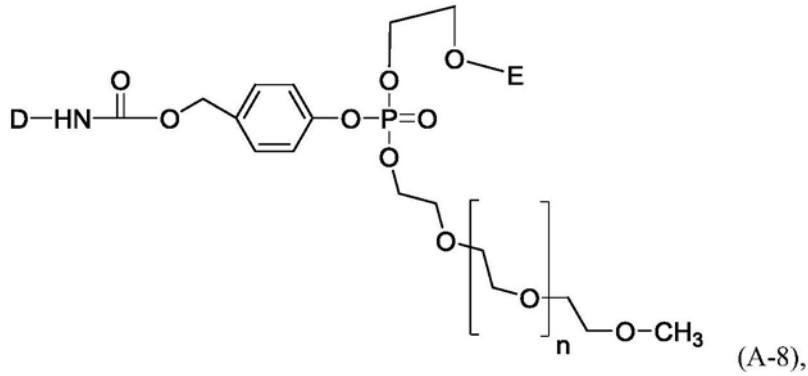


[0209] 或其药学上可接受的盐,

[0210] 其中当所述化合物具有式A-7时,A是O。

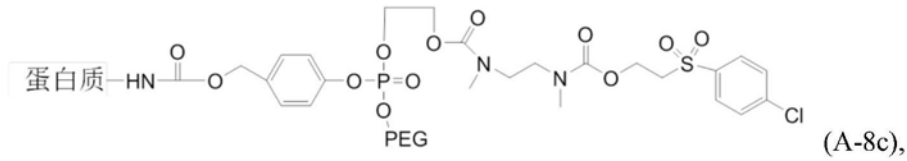
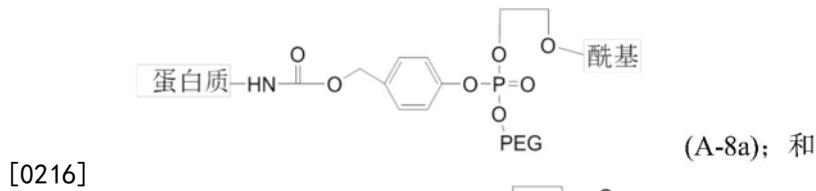
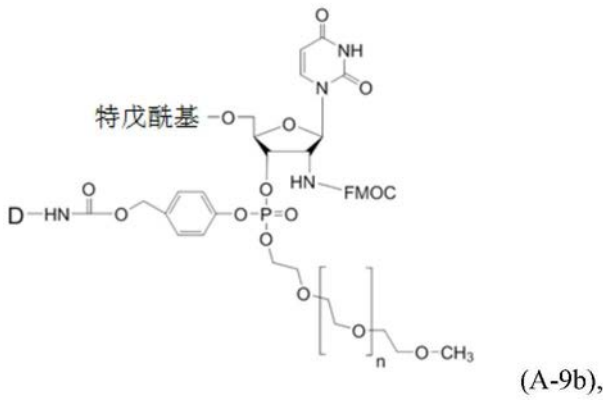
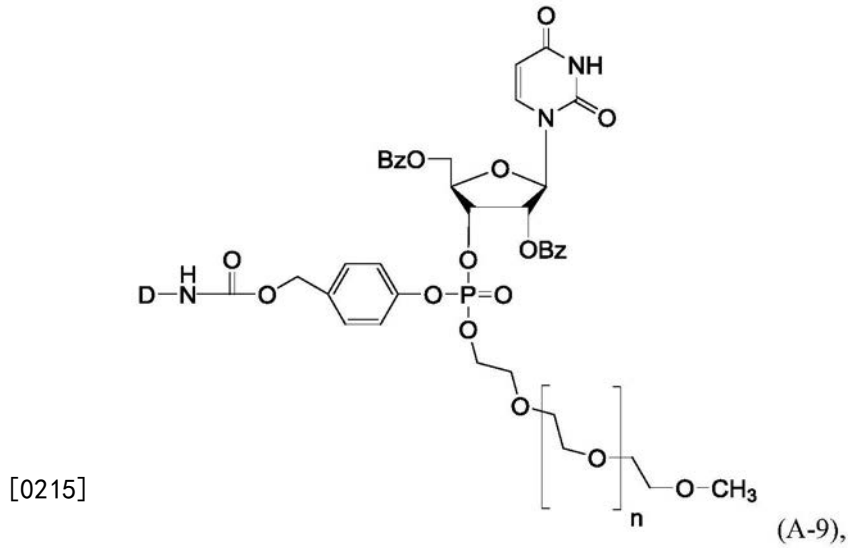
[0211] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-8):

[0212]



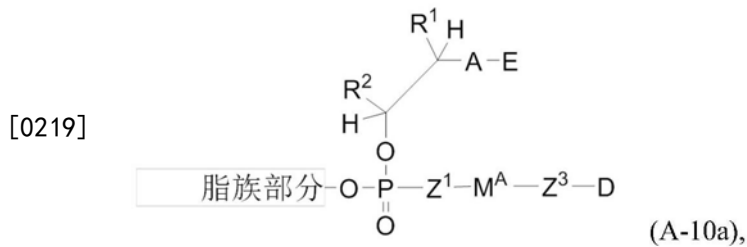
[0213] 或其药学上可接受的盐。

[0214] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有下式中的任一个:



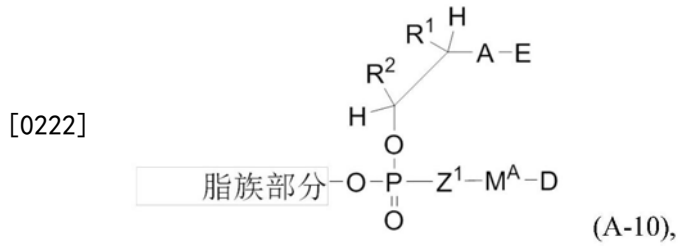
[0217] 或其药学上可接受的盐。

[0218] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-10a):



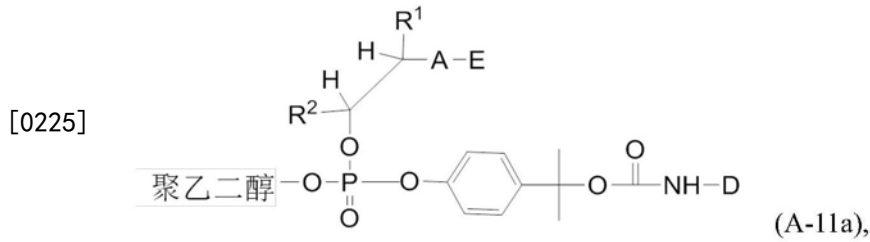
[0220] 或其药学上可接受的盐。

[0221] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-10):



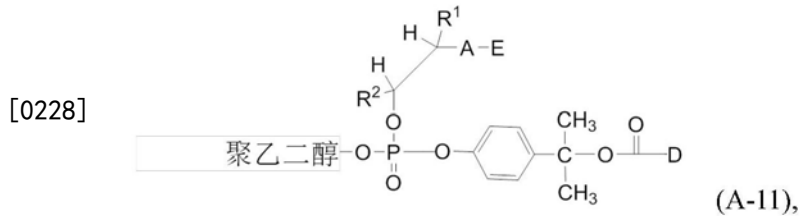
[0223] 或其药学上可接受的盐。

[0224] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-11a):



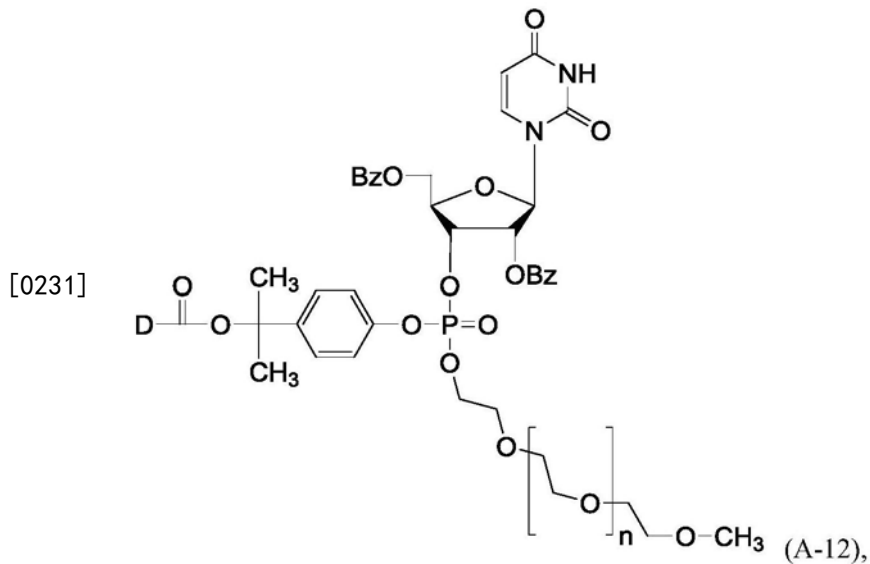
[0226] 或其药学上可接受的盐。

[0227] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-11):



[0229] 或其药学上可接受的盐。

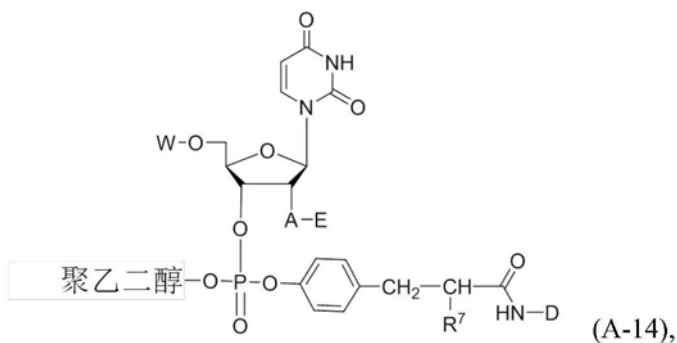
[0230] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-12):



[0232] 或其药学上可接受的盐。

[0233] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-14):

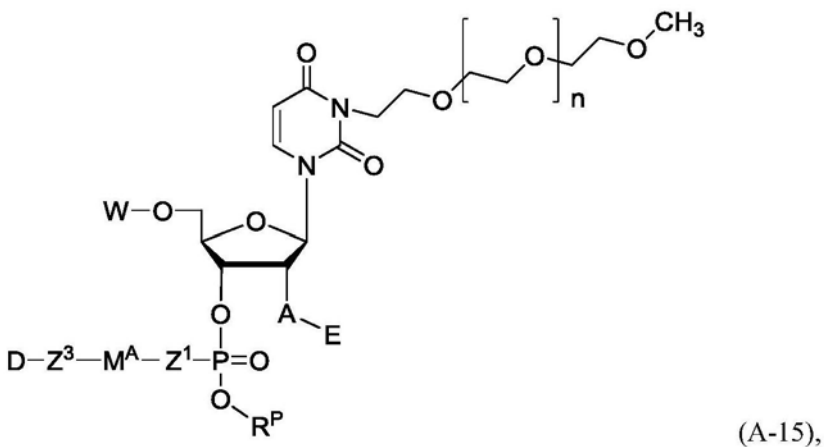
[0234]



[0235] 或其药学上可接受的盐。

[0236] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-15):

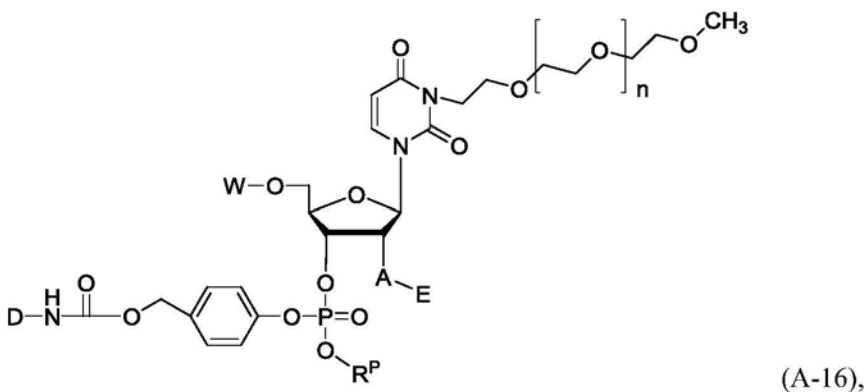
[0237]



[0238] 或其药学上可接受的盐。

[0239] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-16):

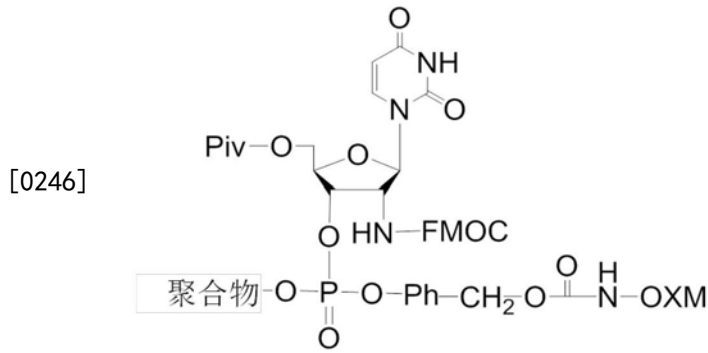
[0240]



[0241] 或其药学上可接受的盐。

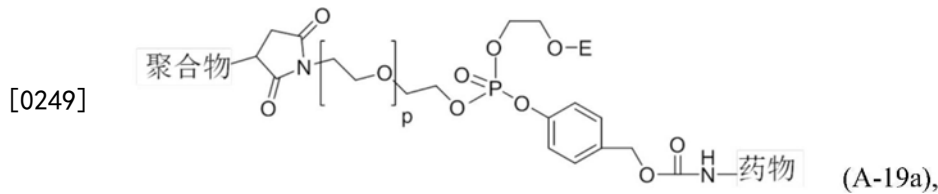
[0242] 在一些实施方式中, R^P 是 C_{1-6} 烷基。[0243] 在一些实施方式中, R^P 是异丙基。[0244] 在一些实施方式中, R^P 是氰乙基。

[0245] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-9a):



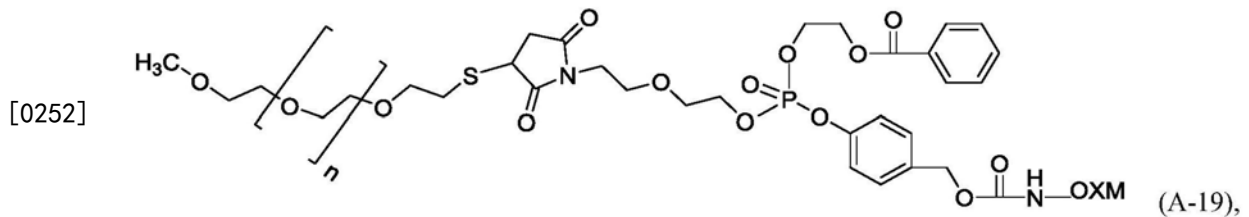
[0247] 或其药学上可接受的盐,其中OXM是胃泌酸调节素的残基。

[0248] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-19a):



[0250] 或其药学上可接受的盐。

[0251] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-19):



[0253] 或其药学上可接受的盐。

[0254] 在一些实施方式中,本文提供一种药物组合物,其包含本文所述的任何一种化合物、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0255] 在一些实施方式中,本文提供在有需要的受试者中治疗疾病或病症的方法,所述方法包括给受试者给药治疗有效量的本文所述的任何一种化合物或其药学上可接受的盐或者包含其的药物组合物。

[0256] 在一些实施方式中,疾病或病况选自糖尿病和肥胖症。

[0257] 在一些实施方式中,疾病或病况选自过敏原敏感症、哮喘和慢性自发性荨麻疹。

[0258] 除非在本文中另外定义,否则本文中使用的所有技术术语和科学术语与本发明所属领域普通技术人员所通常理解的具有相同含义。本文描述了用于本申请的方法和材料;也可以使用本领域已知的其他合适方法和材料。材料、方法和示例仅是说明性的而非旨在限制性的。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其他参考文献都通过引用以其整体并入。在抵触的情况下,以本说明书(包括定义)为准。

[0259] 本申请的其他特征和优点将从下文的详细说明和附图以及权利要求来说是明显的。

附图说明

[0260] 图1是示出在pH 7.5的0.1M磷酸盐缓冲液用0.1U/mL猪肝酯酶处理后具有苯甲

酰酯可解离部分的PEG化的缀合物的水解速率的线图。

[0261] 图2是示出在用模拟生理pH环境的pH 7.4的0.2M磷酸盐缓冲液处理后具有不稳定的可 β -消除的可解离基团的PEG化的缀合物的水解速率的线图。

[0262] 图3是示出胃泌酸调节素从实施例13b的mPEG-磷酸三酯-胃泌酸调节素缀合物释放的速率的线图。

[0263] 图4是示出实施例19a的2-吡咯烷甲醇mPEG缀合物的分解速率的线图。

[0264] 图5是示出在37°C用TRIS缓冲液pH 8.0处理后,利拉鲁肽从实施例20a的20kDa PEG缀合物中释放的线图。

[0265] 详细描述

[0266] 定义

[0267] 术语“ C_{n-m} 烷基”包括直链烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)和支链烷基(例如,异丙基、叔丁基、异丁基等)。在某些实施方式中,直链或支链烷基在其主链中具有12个或更少的碳原子(例如,对于直链为 C_{1-12} ;对于支链为 C_{3-12})。例如,术语 C_{1-12} 包括含有1至12个碳原子的烷基。

[0268] 本文中使用时,术语“ C_{n-m} 亚烷基”(单独使用或与其它术语组合使用)是指具有n至m个碳的二价烷基连接基团。亚烷基的实例包括但不限于乙烷-1,1-二基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,1,-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基等。在一些实施方式中,亚烷基部分含有2至6、2至4、2至3、1至6、1至4或者1至2个碳原子。

[0269] 本文中使用时,“ C_{n-m} 烯基”是指具有一个或多个碳碳双键且具有n至m个碳的烷基。烯基的实例包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。在一些实施方式中,烯基部分含有2至6、2至4或者2至3个碳原子。术语“ C_{n-m} 亚烯基”是指二价烯基连接基团。

[0270] 本文中使用时,术语“ C_{n-m} 烷氧基”(单独使用或与其它术语组合使用)是指式-O-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(例如,正丁氧基和叔丁氧基)等。在一些实施方式中,烷基具有1至6、1至4或者1至3个碳原子。

[0271] 本文中使用时,术语“ C_{n-m} 烷基氨基”是指式-NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方式中,烷基具有1至6、1至4或者1至3个碳原子。烷基氨基的实例包括但不限于N-甲基氨基、N-乙基氨基、N-丙基氨基(例如,N-(正丙基)氨基和N-异丙基氨基)、N-丁基氨基(例如,N-(正丁基)氨基和N-(叔丁基)氨基)等。

[0272] 本文中使用时,术语“二(C_{n-m} -烷基)氨基”是指式-N(烷基)₂的基团,其中两个烷基各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方式中,每个烷基独立地具有1至6、1至4或者1至3个碳原子。

[0273] 本文中使用时,术语“巯基(硫醇基)”是指式SH的基团。

[0274] 本文中使用时,术语“氨基”是指式-NH₂的基团。

[0275] 本文中使用时,术语“羧”或“羧基”是指-C(O)OH基团。

[0276] 本文中使用时,“卤”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。在一些实施方式中,卤是F、Cl或Br。在一些实施方式中,卤是F或Cl。

[0277] 术语“n元”(其中n是整数)通常描述在其中成环原子数为n的部分中的成环原子的个数。例如,哌啶基是6元杂环烷基环的实例,吡唑基是5元杂芳基环的实例,吡啶基是6元杂芳基环的实例,并且1,2,3,4-四氢-萘是10元环烷基的实例。

[0278] 本文中使用时,“环烷基”是指非芳族环状烃,包括环化的烷基和/或烯基。环烷基可包括单环或多环(例如,具有2、3或4个稠环)基团和螺环。环烷基的成环碳原子可可选地被氧(oxo)或硫(sulfido)取代(例如C(O)或C(S))。环烷基的定义中还包括具有与非芳族环烃稠合(即,具有共用的键)的一个或多个芳环的部分,例如环戊烷、环己烷等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳环的环烷基可以通过任何成环原子(包括稠合芳环的成环原子)连接。环烷基可具有3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个成环原子。在一些实施方式中,环烷基是3-12元单环型环烷基或双环型环烷基。在一些实施方式中,环烷基是C₃₋₇单环型环烷基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降蒎基(norbornyl)、降蒎基(norpinyl)、降薹基(norcarnyl)、环辛基、环辛烯基等。在一些实施方式中,环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基或环辛烯基。在一些实施方式中,环烷基是与1或2个苯环稠合的环辛烯基环。在一些实施方式中,环烷基是3-8元或3-7元单环型环烷基(例如,C₃₋₈或C₃₋₇环烷基)。在一些实施方式中,环烷基是8-12元双环型环烷基。在一些实施方式中,环烷基是8-16元双环型或三环型环烷基(例如,C₈₋₁₆环烷基)。

[0279] 本文中使用时,“杂芳基”是指具有至少一个杂原子环成员(选自硫、氧和氮)的单环型或多环型芳族杂环。在一些实施方式中,杂芳基环具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方式中,杂芳基部分中的任何成环N可以是N-氧化物。在一些实施方式中,杂芳基是具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员的5-10元单环型或双环型杂芳基。在一些实施方式中,杂芳基是具有1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员的5-6元单环型杂芳基。在一些实施方式中,杂芳基是五元或六元杂芳基环。五元杂芳基环是具有五个环原子的环的杂芳基,其中一个或多个(例如,1、2或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性的五元杂芳基是噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、恶唑基、吡唑基、异噻唑基、异恶唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噁二唑基和1,3,4-恶二唑基。六元杂芳基环是具有六个环原子的环的杂芳基,其中一个或多个(例如,1、2或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性的六元杂芳基是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。术语“亚杂芳基”是指二价杂芳基连接基团。

[0280] 术语“芳族”是指具有一个或多个具有芳族特征(即,具有(4n+2)离域的π(pi)电子,其中n是整数)的多不饱和环的碳环或杂环。

[0281] 术语“脂族”是指如下有机化合物(包括聚合物):其中碳原子和杂原子形成开链并且不含有具有芳族特征的多不饱和环。脂族化合物可以是线性的或环状的,饱和或不饱和的,直链或支链的。

[0282] 本文中使用时,术语“聚合物”是指含有多个重复亚单元的大分子。

[0283] 术语“芳基”(单独使用或与其它术语组合使用)是指芳族烃基团,其可以是单环型或多环型(例如,具有2、3或4个稠环)。术语“C_{n-m}芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基基团。芳基基团包括例如,苯基、萘基、蒽基(anthracenyl)、菲基(phenanthrenyl)、茛满基、茛

基等。在一些实施方式中,芳基具有6至约20个碳原子、6至约15个碳原子、或者6至约10个碳原子。在一些实施方式中,芳基是苯基。术语“亚芳基”是指二价芳基连接基团。

[0284] 本文中使用时,“杂环烷基”或“脂族杂环”是指具有一个或多个选自O、N或S的成环杂原子的非芳族单环型或多环型杂环。杂环烷基中包含单环型4元杂环烷基基团、5元杂环烷基基团、6元杂环烷基基团、7元杂环烷基基团、8元杂环烷基基团、9元杂环烷基基团或10元杂环烷基基团。杂环烷基基团也可以包含螺环。示例性杂环烷基基团包括吡咯烷-2-酮、1,3-异恶唑烷-2-酮、吡喃基、四氢吡喃、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、异恶唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、氮杂环庚烷基、苯并氮杂卓(benzazapene)等。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可可选被氧或硫取代(例如C(O)、S(O)、C(S)或S(O)₂等)。杂环烷基可通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方式中,杂环烷基含有0-3个双键。在一些实施方式中,杂环烷基含有0-2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有与非芳族杂环稠合(即具有与非芳族杂环共用的键)的一个或多个芳族环的部分,例如哌啶、吗啉、吡啶因等的苯并衍生物或噻吩基衍生物。含有稠合芳环的杂环烷基可经由任何成环原子(包括稠合芳环的成环原子)连接。在一些实施方式中,杂环烷基是具有1个或2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子且具有一个或多个氧化的环成员的单环型4-6元杂环烷基。在一些实施方式中,杂环烷基是具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子并且具有一个或多个氧化的环成员的单环型或双环型4-10元杂环烷基。在一些实施方式中,杂环烷基是8-12元杂环烷基(例如,双环型杂环烷基)。在一些实施方式中,杂环烷基是8-16元杂环烷基(例如,双环型或三环型杂环烷基)。在一些实施方式中,8-12元双环型杂环烷基是8-12元稠合杂环烷基芳基基团或者8-12元稠合杂环烷基杂芳基基团。在一些实施方式中,杂环烷基是9-12元双环型杂环烷基。在一些实施方式中,9-10元双环型杂环烷基是9-10元稠合杂环烷基芳基基团或9-10元稠合杂环烷基杂芳基基团。术语“亚杂环烷基”是指二价杂环烷基连接基团。

[0285] 本文中使用时,可互换使用的术语“个体”或“患者”是指任何动物,包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,并且最优选为人。

[0286] 本文中使用时,短语“治疗有效量”是指引发由研究人员、兽医、医生或其它临床医师在组织、系统、动物、个体或人中所寻求的生物或医学反应的活性化合物或药学药剂的量。

[0287] 本文中使用时,术语“治疗”或“处理”是指:(1)抑制疾病;例如抑制正经历或显示疾病、病况或病症的病状或症状的个体的疾病、病况或病症(即遏制病状和/或症状的进一步发展);和/或(2)改善疾病;例如改善正经历或显示疾病、病况或病症的病状或症状的个体的疾病、病况或病症(即逆转病状和/或症状)。

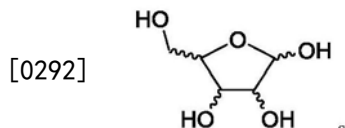
[0288] 本文中使用时,“生物活性分子”或“生物活性药物”包括任何可以具有生物学作用的分子。生物活性分子的实例包括治疗剂、小分子、寡肽和多肽、寡核苷酸、编码DNA序列、反义DNA序列、mRNA、反义RNA序列、RNAis和siRNA、碳水化合物、脂质、生长因子、酶、转录因子、毒素、抗原肽(如疫苗)、抗体(例如单克隆抗体)和抗体片段。

[0289] 术语“保护基团”和“保护性基团”是指可逆地化学修饰官能团以在一个或多个后续化学反应中获得化学选择性或减少降解的部分。合适的保护基团是本领域熟知的(参见,例如,Green和Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis第3版, John Wiley&

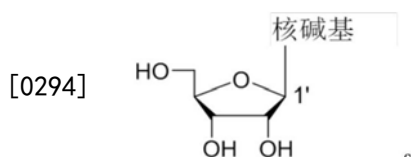
Sons, New York, NY, 1999, 其通过引用整体并入本文)。

[0290] 本文中使用时,术语“离去基团”是指在化学反应中作为稳定物质(连同其成键电子)被置换的分子或分子片段(例如阴离子)。离去基团的实例包括芳基磺酰氧基或烷基磺酰氧基,例如甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基。常见的阴离子离去基团还包括卤化物,例如Cl⁻、Br⁻和I⁻。

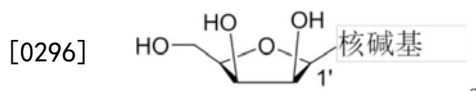
[0291] 本文中使用时,术语“核糖环体系”是指例如具有以下通式结构的可选取代的呋喃核糖、阿拉伯呋喃糖、呋喃木糖或来苏呋喃糖(lyxofuranose)环体系:



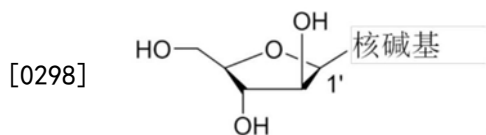
[0293] 在一些实施方式中,核糖环体系包含具有以下结构的可选地取代的核糖核苷的一部分:



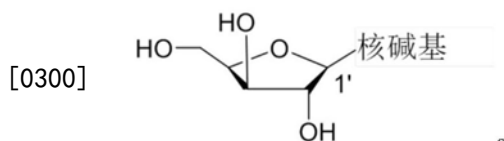
[0295] 在其他实施方式中,核糖环体系包含具有以下结构的可选地取代的来苏核苷(lyxonucleoside)的一部分:



[0297] 在一些实施方式中,核糖环体系包含具有以下结构的可选地取代的阿拉伯核苷的一部分:



[0299] 在一些实施方式中,核糖环体系包含具有以下结构的可选地取代的木糖核苷(xylonucleoside)的一部分:



[0301] 在一些实施方式中,核糖核苷、阿拉伯核苷、木糖核苷或来苏核苷中的核碱基是在1'位与核糖/来苏糖环共价连接的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[0302] 本文中使用时,术语“自消解”是指如下的部分或残基:其在化合物或缀合物的两个基团之间形成稳定的键,但在活化(例如,亲核攻击)后变得不稳定,导致部分或残基快速解离以及这两个基团分离。自消解基团的化学描述于例如Alouane, A.等,“Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 7492-7509和Kolakowski, R.V.等人,“The methylene alkoxy carbamate self-immolative unit: Utilization of the targeted

delivery of alcohol-containing payloads with antibody-drug conjugates”, *Angew.Chem.Int.Ed.*, 2016, 55, 7948-7951。

[0303] 本文中使用时,术语“可选地取代”是指如下的基团(例如,烷基基团、环烷基基团、亚烷基基团、芳基基团、杂芳基基团等):其中在指定的原子(通常为碳、氧或氮原子)上的一个或多个氢可以用指定的取代基取代,条件是不超过指定的原子的正常价,并且该取代产生稳定的化合物。当取代基是酮基或氧基(即=O)时,该原子上的2个氢被替换。一个或多个取代基可独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、4-7元杂环烷基、取代的5-14元杂芳基、卤素、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、N₃、NHR^a、NR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、NR^aS(O)₂R^a、S(O)₂R^a和S(O)₂NR^aR^a,其中每个R^a独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-7元杂环烷基、取代的5-14元杂芳基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基。

[0304] 在一些实施方式中,一个或多个可选的取代基选自C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、OH、NO₂、CN和乙酰基。

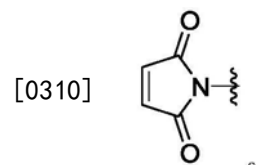
[0305] 在一些实施方式中,可选的取代基是SH。

[0306] 在一些实施方式中,可选的取代基是叠氮(N₃)。

[0307] 在一些实施方式中,可选的取代基是下式的基团:

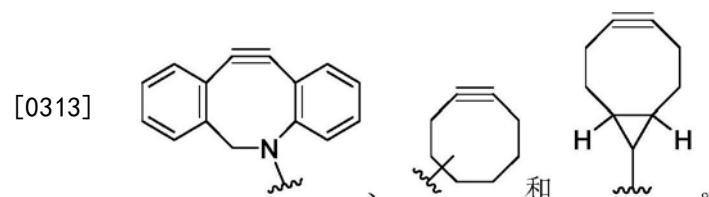


[0309] 在一些实施方式中,可选的取代基是下式的马来酰亚胺:



[0311] 在一些实施方式中,可选的取代基是环辛炔,例如二苯并环辛炔(DBCO)、二氟苯并环辛炔(DIFBO)、二芳基氮杂环辛酮(BARAC)、二苯并环辛炔(DIBO)、二氟化环辛炔(DIFO)、单氟化环辛炔(MOFO)、二甲氧基氮杂环辛炔(DIMAC)或少芳基辛炔(aryl-less octyne, ALO),其各自可选地被本文所述的1、2、3、4或5个可选的取代基取代。

[0312] 在一些实施方式中,可选的取代基是选自由以下组成的组中的环辛炔:

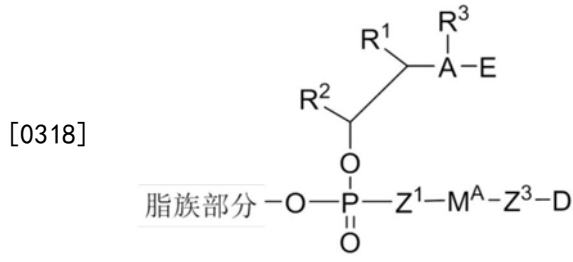


[0314] 本文中使用时,术语“约”意在解释由于实验误差引起的变化。本文中使用时,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指称物,除非上下文另有明确规定。

[0315] 化合物

[0316] 式(B)的化合物

[0317] 在一个总体方面,本申请提供一种式(B)的化合物:



[0319] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0320] 脂族部分选自聚合物、 R^p 以及选自聚合物 $-L-(CH_2)_m-$ 和聚合物 $-L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-$ 的基团;

[0321] R^p 选自可选地取代的 C_{1-6} 烷基、可选地取代的 C_{1-3} 烷基- $O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-$ 以及可选地取代的 C_{3-7} 环烷基;

[0322] L是连接基团;

[0323] m和p各自独立地为1至10的整数;

[0324] D是生物活性药物的残基;

[0325] Z^1 选自O、S和N(R^N);

[0326] Z^3 选自O和N(R^N),或者不存在 Z^3 ;

[0327] A是O或N,其中当A是O时则不存在 R^3 ;

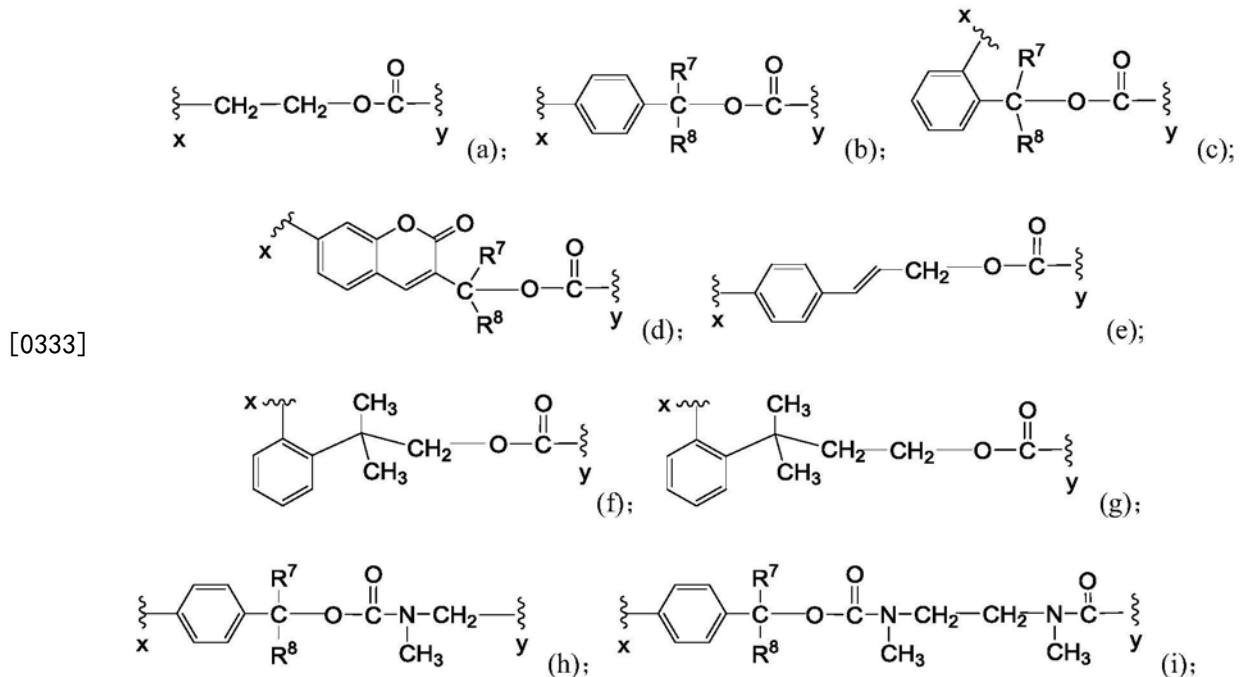
[0328] R^N 选自H和可选地取代的 C_{1-6} 烷基;

[0329] R^3 选自H和 C_{1-6} 烷基,或者

[0330] R^3 和 R^1 与A和连接 R^1 的碳原子一起形成可选地取代的4-7元脂族杂环;或者

[0331] R^3 和 R^2 与A、连接 R^1 的碳原子以及连接 R^2 的碳原子一起,形成可选地取代的4-8元脂族杂环;

[0332] M^A 是具有式(a)-(i)中任一个的自消解基团:



[0334] 其中x表示与 Z^1 的连接点并且y表示与 Z^3 的连接点;

[0335] R^1 和 R^2 独立地选自由氢、可选地取代的 C_{1-6} 烷基、可选地取代的 C_{6-10} 芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基组成的组；

[0336] 或 R^1 和 R^2 以及与其连接的碳原子连接在一起以形成可选地取代的 C_{3-7} 环烷基环、可选地取代的4-7元脂族杂环、可选地取代的 C_{6-10} 芳基或可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基；

[0337] 或者 R^1 和 R^2 连接在一起以形成核糖环体系；

[0338] R^7 和 R^8 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基；并且

[0339] E是可解离部分。

[0340] 在式(B)的一些实施方式中, R^p 、L、m、p、D、 Z^1 、 Z^3 、A、 R^N 、 M^A 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 和E如本文中对于式(A)的化合物所描述的,并且 R^3 选自由H和 C_{1-6} 烷基,或者

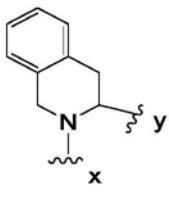
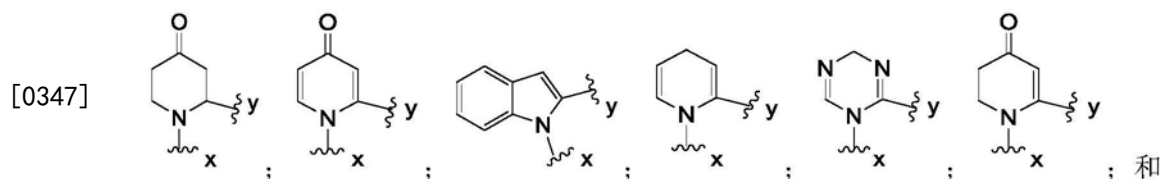
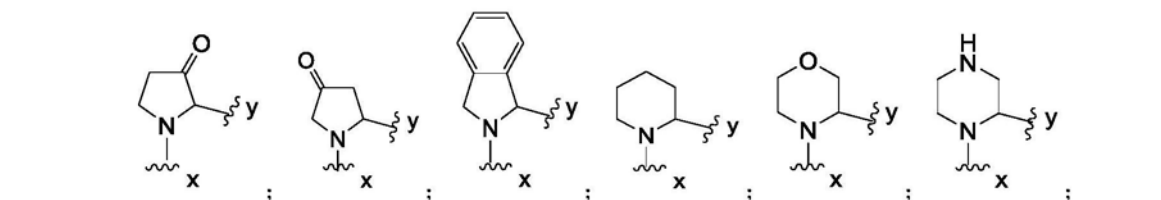
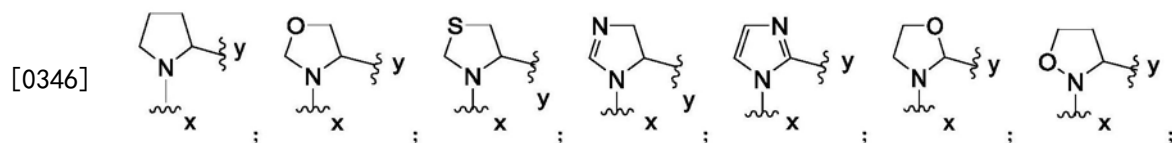
[0341] R^3 和 R^1 与A和连接 R^1 的碳原子一起形成可选地取代的4-7元脂族杂环;或者

[0342] R^3 和 R^2 与A、连接 R^1 的碳原子以及连接 R^2 的碳原子一起,形成可选地取代的4-8元脂族杂环。

[0343] 在式(B)的一些实施方式中,A是N。在其他实施方式中,A是O。

[0344] 在式(B)的一些实施方式中,A是 NR^3 。

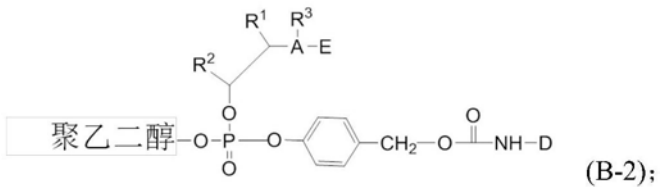
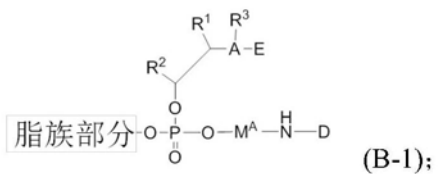
[0345] 在式(B)的一些实施方式中,当A是 NR^3 时, R^3 和 R^1 与A和连接 R^1 的碳原子一起形成可选地取代的4-7元脂族杂环。在这些实施方式的一些方面,4-7元脂族杂环选自由以下组成的组:



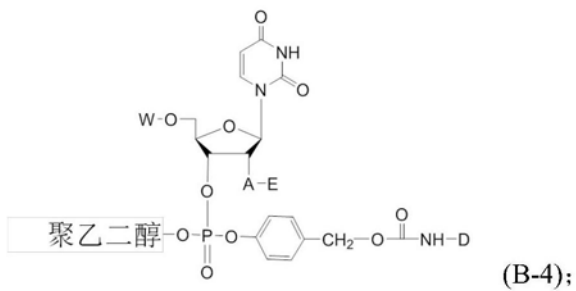
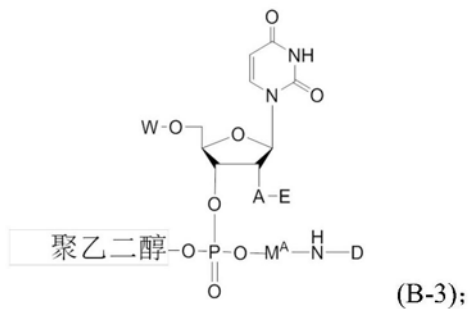
[0348] 其中x表示与E的连接点,并且y表示与连接 R^1 的碳原子的连接点。

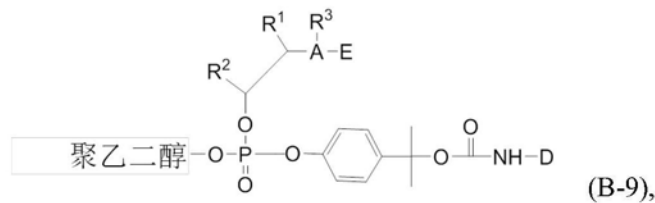
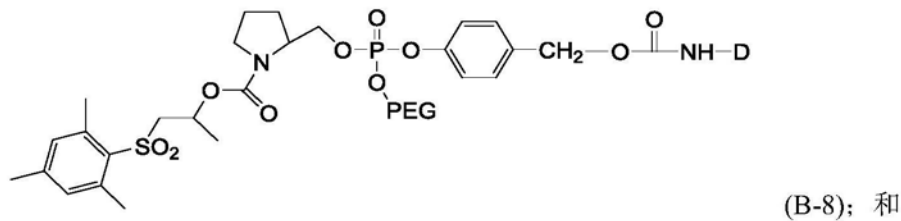
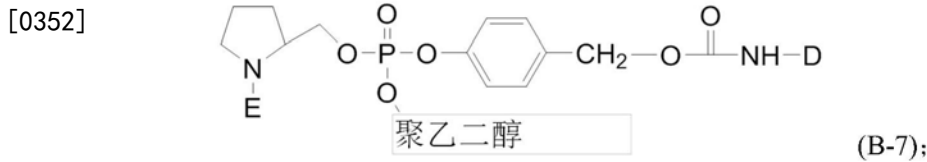
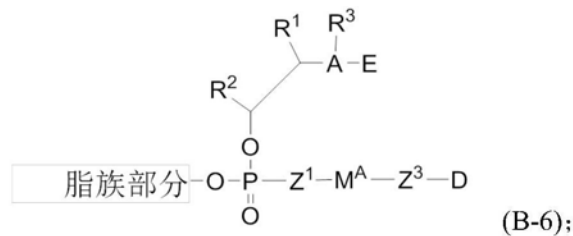
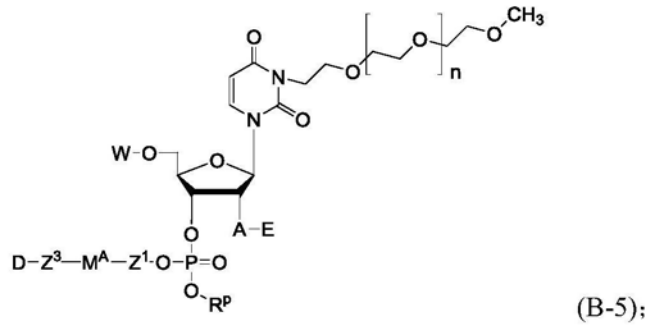
[0349] 在式(B)的一些实施方式中,当A是 NR^3 时, R^3 和 R^2 与A、连接 R^1 的碳原子以及连接 R^2 的碳原子一起,形成可选地取代的4-8元脂族杂环。

[0350] 在一些实施方式中,式(B)的化合物具有下式中的任一个:



[0351]



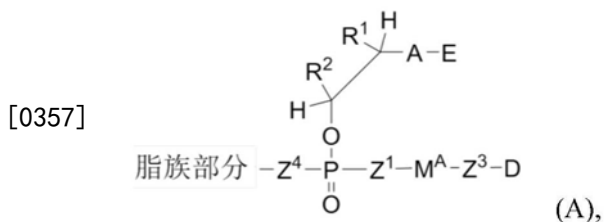


[0353] 或其药学上可接受的盐。

[0354] 在一些实施方式中,式(B)的化合物是本文所述的式(A)的化合物中的任意一个。

[0355] 式(A)的化合物

[0356] 在一个总体方面,本申请提供一种式(A)的化合物:



[0358] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0359] 脂族部分选自聚合物、 R^P 以及选自聚合物-L-(CH_2)_m-和聚合物-L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-的基团;

[0360] R^p 选自可选项地取代的 C_{1-6} 烷基、可选项地取代的 C_{1-3} 烷基- $O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-$ 以及可选项地取代的 C_{3-7} 环烷基；

[0361] L是连接基团；

[0362] m和p各自独立地为1至10的整数；

[0363] D是生物活性药物的残基；

[0364] Z^1 选自O、S和N(R^N)；

[0365] Z^3 选自O和N(R^N)，或者不存在 Z^3 ；

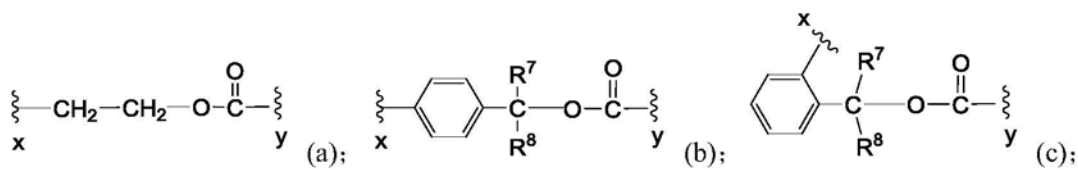
[0366] Z^4 选自O和S；

[0367] A选自O和N(R^N)；

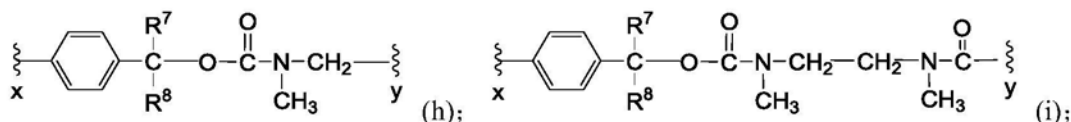
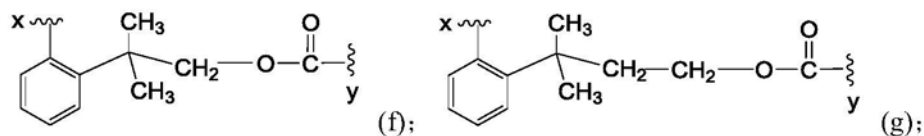
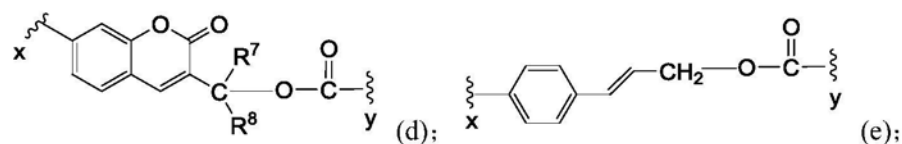
[0368] R^N 选自H和可选项地取代的 C_{1-4} 烷基；

[0369] M^A 是选自以下的双基：

[0370] a) 具有式(a)-(i)中任一个的自消解基团：

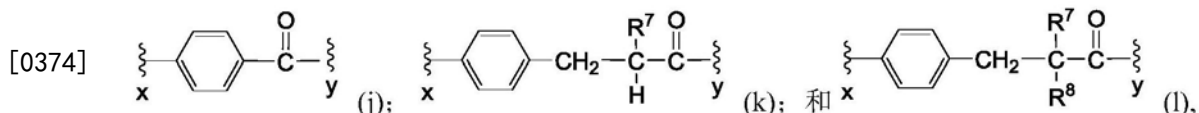


[0371]



[0372] 其中x表示与 Z^1 的连接点并且y表示与 Z^3 的连接点；和

[0373] b) 选自式(j)-(l)中任一个的稳定双基：



[0375] 其中x表示与 Z^1 的连接点并且y表示与 Z^3 的连接点；

[0376] R^1 和 R^2 独立地选自由氢、可选项地取代的 C_{1-6} 烷基、可选项地取代的 C_{6-10} 芳基和可选项地取代的5元杂芳基至14元杂芳基组成的组；

[0377] 或 R^1 和 R^2 以及与其连接的碳原子连接在一起以形成可选项地取代的 C_{3-7} 环烷基环、可选项地取代的4-7元脂族杂环、可选项地取代的 C_{6-10} 芳基或可选项地取代的5元杂芳基至14元杂芳基；

[0378] 或者 R^1 和 R^2 连接在一起以形成核糖环体系；

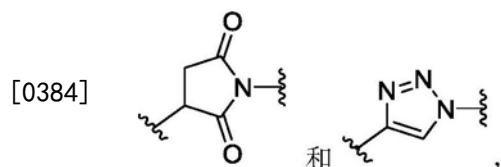
[0379] R^7 和 R^8 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、氨基、(C_{1-6} 烷基)氨基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基、酰氨基和受保护的氨基;并且

[0380] E是可解离部分。

[0381] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,其中脂族部分选自聚合物、 R^P 和式聚合物-L-(CH_2) $_m$ -的基团; R^P 选自可选地取代的 C_{1-6} 烷基和可选地取代的 C_{3-7} 环烷基;并且m是1至10的整数。

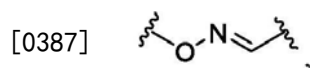
[0382] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,D是本文所述的任何一种生物活性药物的残基(例如,D是治疗性蛋白质或小分子药物的残基)。

[0383] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,脂族部分是式聚合物-L-(CH_2) $_m$ -的基团。在这些实施方式的一些方面,L是包含亚杂环烷基或亚杂芳基的连接基团。例如,L是包含琥珀酰亚胺或三唑的连接基团。在一些实施方式中,L是下式中任一个的连接基团:



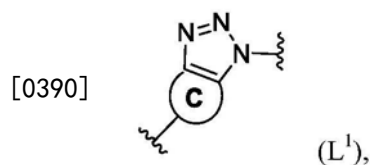
[0385] 其中 ξ 表示连接基团与聚合物或 CH_2 基团的连接点。

[0386] 在一些实施方式中,连接基团L是下式的连接基团:



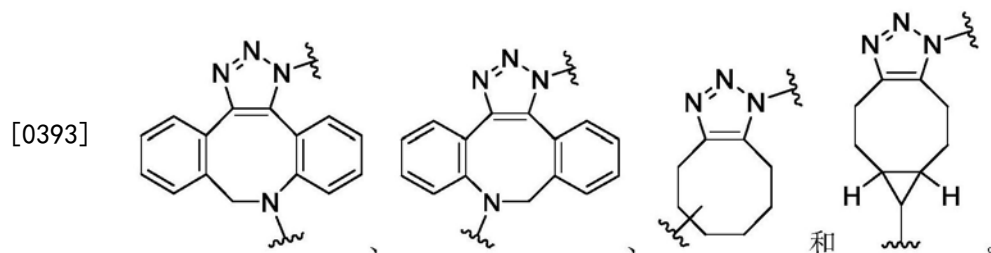
[0388] 其中 ξ 表示连接基团与聚合物或 CH_2 基团的连接点。

[0389] 在一些实施方式中,L包含式(L^1)的基团:

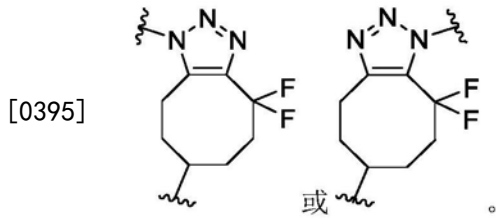


[0391] 其中环C选自由可选地取代的 C_{8-16} 环烷基和可选地取代的8-16元杂环烷基组成的组,并且 ξ 表示连接基团与聚合物或 CH_2 基团的连接点。在这些实施方式的一些方面, C_{8-16} 环烷基是可选地与1或2个苯环稠合的环辛烯基。在这些实施方式的其他方面中, C_{8-16} 环烷基是环辛烯基,其用1、2或3个选自卤素、OH、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基可选地取代。例如,环辛烯基可以用1或2个氟取代,或者用1或2个甲氧基基团取代。

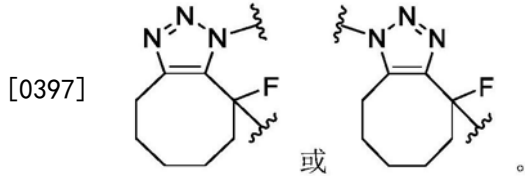
[0392] 在一些实施方式中,式(L^1)的基团选自下式中的任一个:



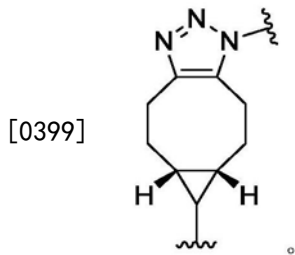
[0394] 在一些实施方式中,式(L^1)的基团是



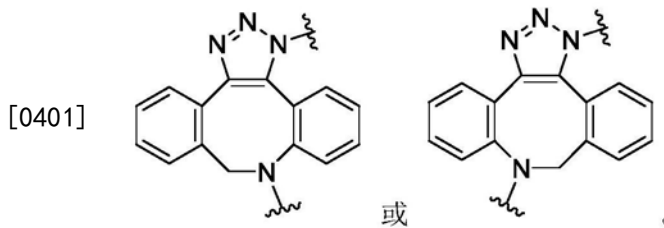
[0396] 在一些实施方式中,式(L¹)的基团是



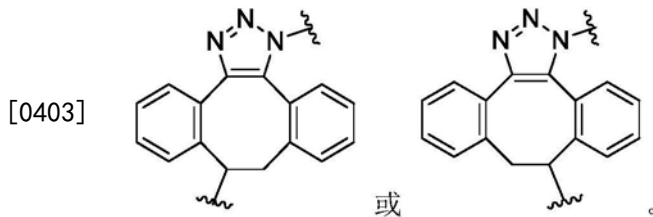
[0398] 在一些实施方式中,式(L¹)的基团是



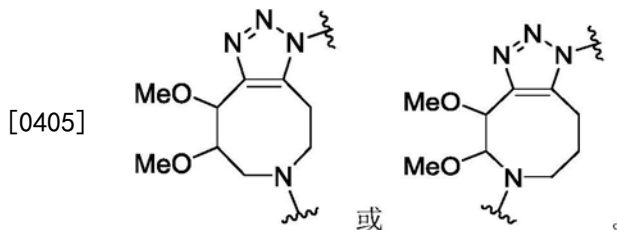
[0400] 在一些实施方式中,式(L¹)的基团是



[0402] 在一些实施方式中,式(L¹)的基团是

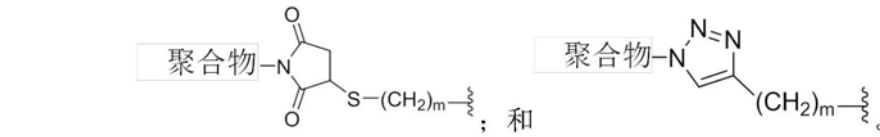
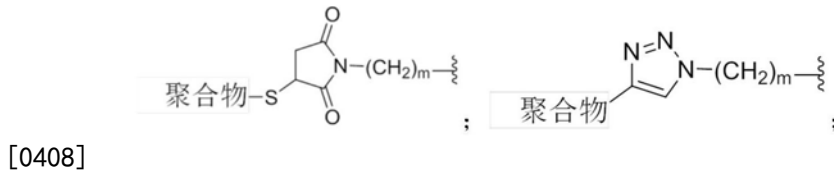


[0404] 在一些实施方式中,式(L¹)的基团是

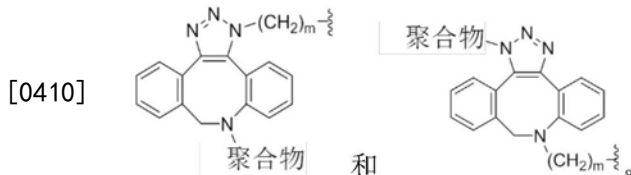


[0406] 在一些实施方式中,m是1至6的整数。例如,m是1、2、3、4、5或6。在一些实施方式中,m是1至4的整数。

[0407] 在一些实施方式中,脂族部分是下式中的任一个:



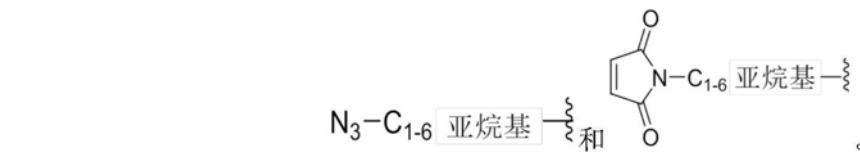
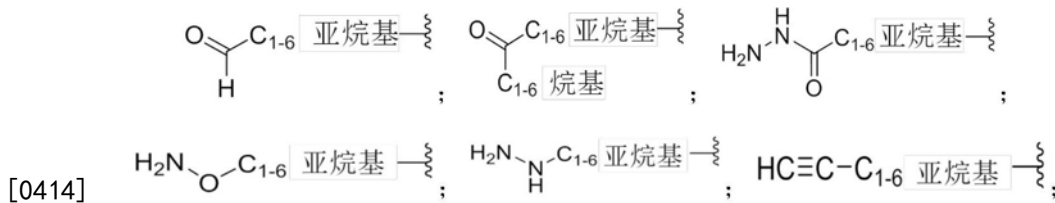
[0409] 在一些实施方式中,脂族部分是下式中的任一个:



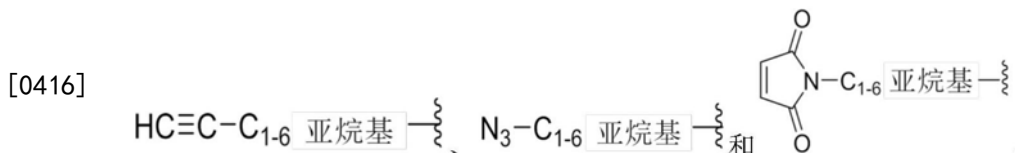
[0411] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,脂族部分是聚合物(例如,本文所述的聚合物中的任意一种)。脂族部分中的聚合物可以选自聚(亚烷基二醇)、聚(乙氧基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(α-羟基酸)、聚(乙烯醇)、聚恶唑啉或其共聚物。在一些实施方式中,脂族部分中的聚合物是聚乙二醇。例如,脂族部分包含线性的聚乙二醇或支链的聚乙二醇。

[0412] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,脂族部分是R^P。在一些实施方式中,R^P是可选地取代的C₁₋₆烷基或可选地取代的C₃₋₇环烷基。例如,R^P选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆氰烷基和C₃₋₇环烷基。当脂族部分是R^P时,脂族部分可以是C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基或己基。例如,脂族部分可以是氰乙基。在一些实施方式中,脂族部分可以是2-氰乙基。在其他实施方式中,脂族部分是C₃₋₇环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。在一些实施方式中,R^P是异丙基。在一些实施方式中,R^P是氰乙基。

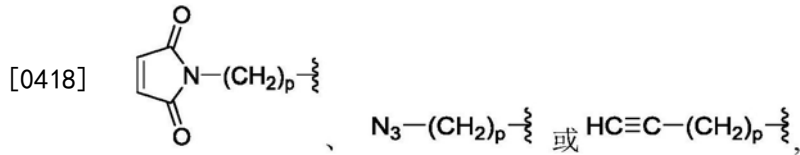
[0413] 在一些实施方式中,R^P选自下式中的任一个的基团:



[0415] 在一些实施方式中,R^P选自下式中的任一个的基团:

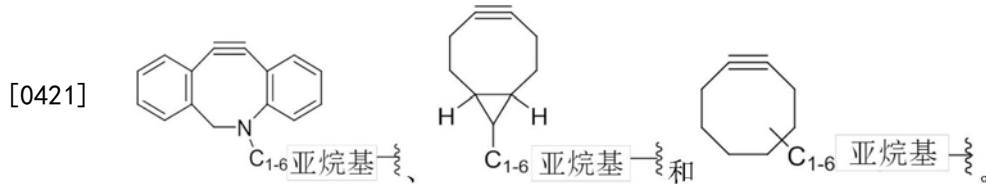


[0417] 在一些实施方式中,R^P是下式的取代的C₁₋₆烷基:

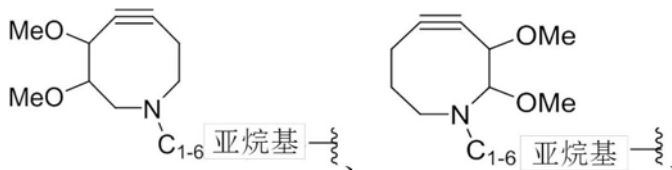


[0419] 其中p是1至6的整数。例如，p是1、2、3、4、5或6。在一些实施方式中，p是1至4的整数。

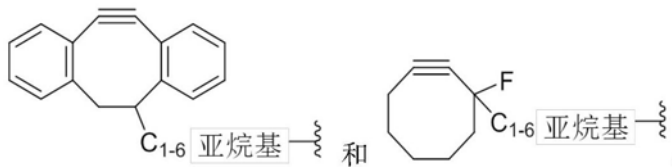
[0420] 在一些实施方式中， R^p 选自下式中的任一个：



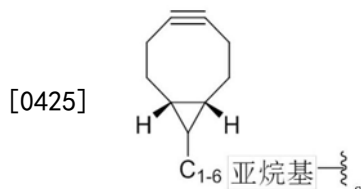
[0422] 在一些实施方式中， R^p 选自下式中的任一个：



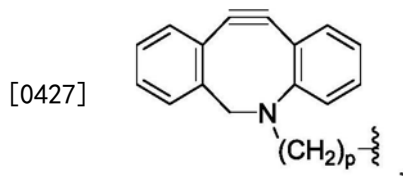
[0423]



[0424] 在一些实施方式中， R^p 是



[0426] 在一些实施方式中， R^p 是



[0428] 其中p是1至6的整数。

[0429] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中， Z^1 选自O、S和 $\text{N}(\text{R}^N)$ 。在一些实施方式中， Z^1 是O。在一些实施方式中， Z^1 是NH。在一些实施方式中， Z^1 是 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 。在一些实施方式中， Z^1 是S。

[0430] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中， Z^3 选自O和 $\text{N}(\text{R}^N)$ 。在一些实施方式中，不存在 Z^3 。在一些实施方式中， Z^3 是O。在一些实施方式中， Z^3 是NH。在一些实施方式中， Z^3 是 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 。

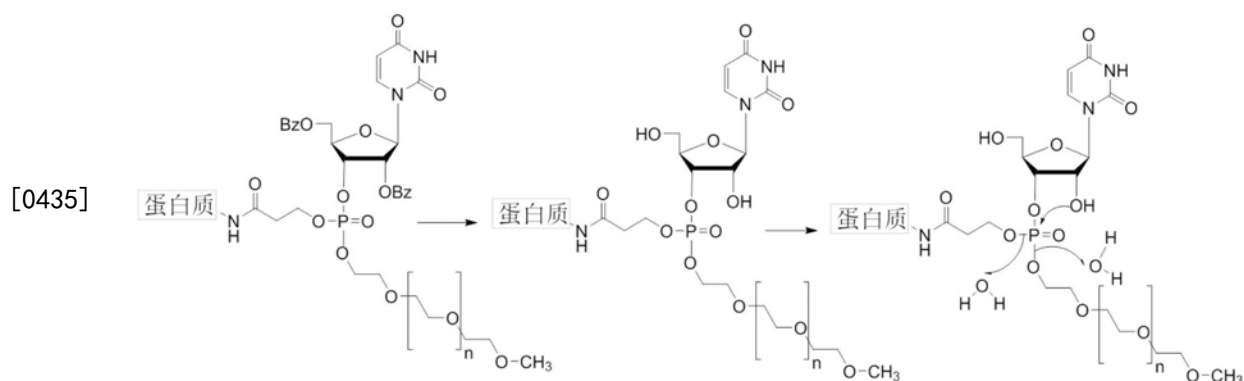
[0431] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中， Z^1 是O并且 Z^3 是NH。在一些实施方式中， Z^1 是NH

并且 Z^3 是O。在一些实施方式中, Z^1 是O并且不存在 Z^3 。在一些实施方式中, Z^1 是O并且 Z^3 是O。在一些实施方式中, Z^1 是NH并且 Z^3 是NH。在一些实施方式中, Z^1 是NH并且不存在 Z^3 。在一些实施方式中, Z^1 是S并且 Z^3 是O。在一些实施方式中, Z^1 是S并且 Z^3 是NH。在一些实施方式中, Z^1 是S并且不存在 Z^3 。

[0432] 在式(A)的一些实施方式中, Z^4 是O。在式(A)的其他实施方式中, Z^4 是S。

[0433] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中, M^A 是双基,其特征在于,单独或与 Z^1 一起,在对式(A)或式(B)中的磷原子亲核攻击时, M^A (与 Z^3 -D一起)产生比本文所述的任何一种脂族部分更好的离去基团。例如,如下面的方案2所示,在核糖单元的2'羟基对磷原子亲核攻击时,2-羟基丙酸酯和聚乙二醇片段都产生同样好的离去基团,并且亲核取代反应是非选择性的。

[0434] 方案2

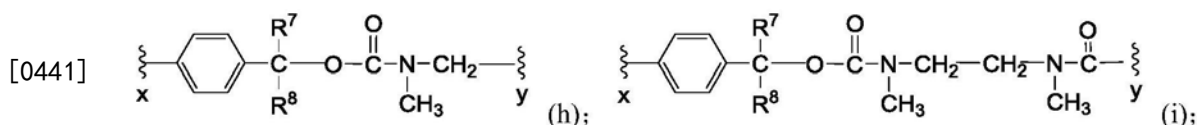
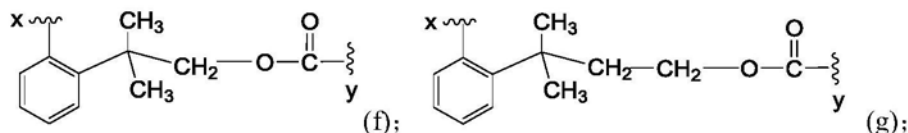
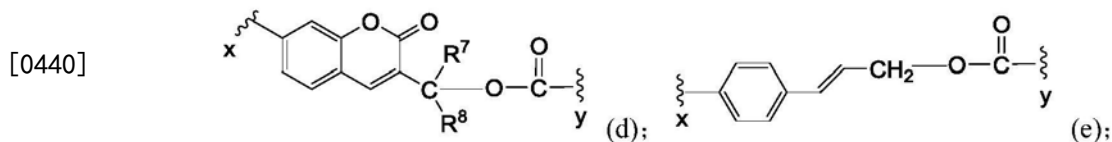
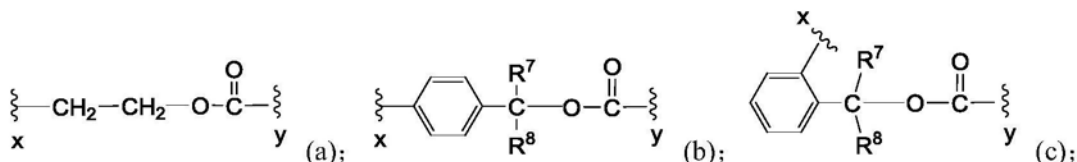


[0436] 与之相比,在式(A)或式(B)的一些实施方式中,如本文中所述,包含 $-Z^1-M^A-$ 片段的基团是比脂族部分(例如,聚乙二醇)更好的离去基团,使得在相似的条件与方案2相比,在通过核糖单元的2'羟基对磷原子亲核攻击时,聚乙二醇片段保持与磷原子共价连接,而包含 $-Z^1-M^A-$ 片段的基团被选择性解离。

[0437] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中, M^A 是双基,其特征在于,单独或与 Z^1 一起,在对式(A)或式(B)中的磷原子亲核攻击时, M^A (与 Z^3 -D一起)产生比聚乙二醇更好的离去基团。在一些实施方式中, $Z^1-M^A-Z^3$ -D部分的缀合酸(由式 $HZ^1-M^A-Z^3$ -D表示)具有比与式(A)或式(B)化合物缀合的脂族部分的缀合酸(共轭酸)更低的pKa值。在一些实施方式中,基团 $HZ^1-M^A-Z^3$ -D具有比聚乙二醇或醇更低的pKa值。在这些实施方式的一些方面, Z^1 是氧并且 M^A 包含芳族部分(例如, M^A 包含亚苯基)。在一些实施方式中, Z^1 是氮且 M^A 包含芳族部分(例如, M^A 包含亚苯基),并且式 $HZ^1-M^A-Z^3$ -D的缀合碱(共轭碱)是比本文所述的任何一个脂族部分更好的离去基团,这是因为 Z^1 的氮原子上的孤对电子离域到 M^A 的芳环中。

[0438] 在一些实施方式中,式(A)或式(B)的化合物包含单个消解性官能团。在式(A)或式(B)的一些实施方式中, M^A 是自消解基团。在一些实施方式中, M^A 是例如在Alouane, A.等人“Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 7492-7509中所描述的任何一种自消解基团。在其他实施方式中, M^A 是例如在Kolakowski, R.等人“The Methylene Alkoxy Carbamate Self-immolative Unit: Utilization for the Targeted Delivery of Alcohol-Containing Payloads with Antibody-Drug Conjugates”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55 (28), 7948-7951中所描述的任何一种自消解基团。

[0439] 在一些实施方式中, M^A 是具有式 (a) - (i) 中任一个的自消解基团:



[0442] 其中 x 表示与 Z^1 的连接点并且 y 表示与 Z^3 的连接点。

[0443] 在式 (A) 或式 (B) 的一些实施方式中, 自消解基团的特征在于, $P-Z^1$ 键的解离产生分解反应的级联 (例如, 如本文中所述的水解级联), 最终导致:

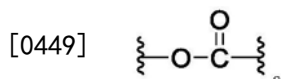
[0444] i) 当存在 Z^3 时, 释放化合物 HZ^3-D 的缀合物碱; 或者

[0445] ii) 当不存在 Z^3 时, 释放化合物 $HO-(C=O)-D$ 的缀合物碱。

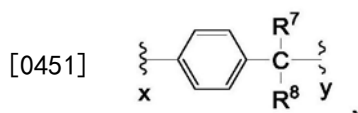
[0446] 在一些实施方式中, 式 HZ^3-D 的化合物的缀合碱是式 Z^3-D 的部分。在一些实施方式中, 式 $HO-(C=O)-D$ 的化合物的缀合碱是式 $O-(C=O)-D$ 的部分。

[0447] 在式 (A) 或式 (B) 的一些实施方式中, 存在 Z^3 (例如, Z^3 是 O 或 NH) 并且 M^A 是自消解基团。在一些实施方式中, 自消解基团的特征在于, $P-Z^1$ 键的解离产生分解反应的级联, 最终导致释放化合物 HZ^3-D 的缀合物碱。

[0448] 在这些实施方式的一些方面, $P-Z^1$ 键的解离导致形成 $Z^1=M^A$ 、 CO_2 和化合物 HZ^3-D 的缀合碱, 其中 M^A 是自消解基团 (例如, 式 (a) - (g) 中任一个的自消解基团) 的片段, 其缺乏下式的部分:

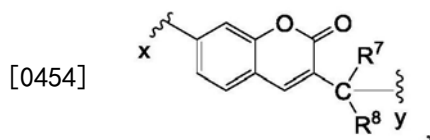


[0450] 在一个实例中, M^A 是式 (b) 的自消解基团, 并且 M^A 是下式的片段:



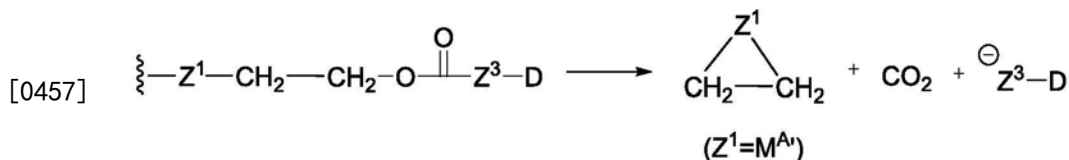
[0452] 其中 x 表示与 Z^1 的连接点并且 y 表示与 Z^3 的连接点。

[0453] 在一个实例中, M^A 是式 (d) 的自消解基团, 并且 M^A 是下式的片段:

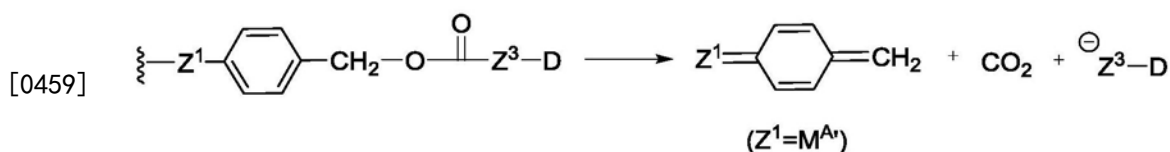


[0455] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

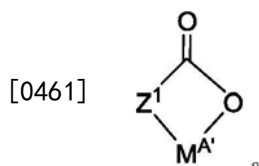
[0456] 在一些实施方式中,在化合物Z¹=M^A中,Z¹与M^A之间的第二个键连接Z¹和M^A基团的任意一个原子。例如,当M^A是式(a)的自消解基团时,在分解反应之前,Z¹与M^A之间的第二个键连接Z¹和在Z¹的β位的式(a)的碳原子:



[0458] 在化合物Z¹=M^A的另一个实例中,当M^A是式(b-1)的自消解基团时,Z¹与M^A之间的第二个键连接Z¹和M^A中与Z¹连接的碳原子,并且M^A中剩余的键是离域的:

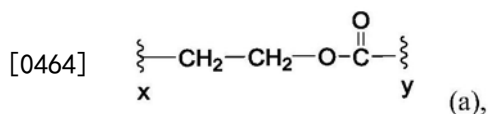


[0460] 在上文实施方式的其他方面,P-Z¹键的解离导致形成下式的化合物和化合物HZ³-D的缀合物碱:



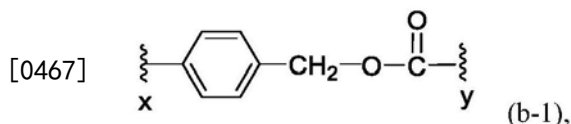
[0462] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,不存在Z³并且M^A是自消解基团。在一些实施方式中,自消解基团的特征在于,P-Z¹键的解离产生级联的分解反应最终导致释放化合物HO-(C=O)-D的缀合物碱。在这些实施方式的一些方面,P-Z¹键的解离导致形成Z¹=M^A(如本文中所述)以及化合物HO-(O=C)-D的缀合物碱。

[0463] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,Z¹是S并且M^A是式(a)的自消解基团:



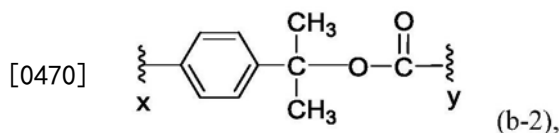
[0465] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

[0466] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,式(b)的自消解基团具有式(b-1):



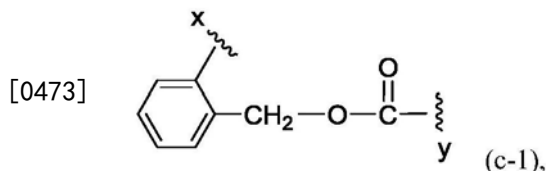
[0468] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

[0469] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,式(b)的自消解基团具有式(b-2):



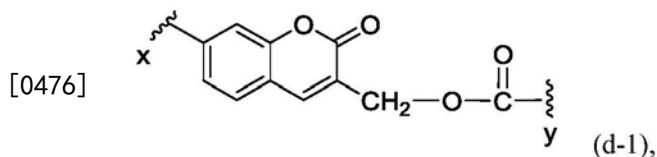
[0471] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

[0472] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,式(c)的自消解基团具有式(c-1):



[0474] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

[0475] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,式(d)的自消解基团具有式(d-1):

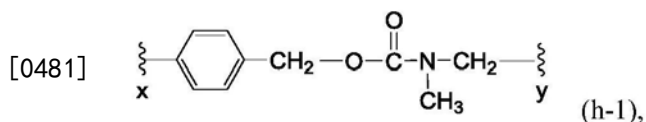


[0477] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

[0478] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,Z¹是O或NH并且M^A是式(b)-(i)中任意一个的自消解基团。在一些实施方式中,Z¹是O或NH,不存在Z³,并且M^A是式(b)-(i)中任意一个的自消解基团。

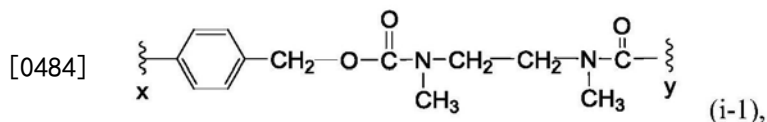
[0479] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,Z¹是O或NH,不存在Z³,并且M^A是式(b)的自消解基团,其中R⁷和R⁸均是C₁₋₆烷基或式(b-2)。

[0480] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,Z¹是O,Z³是O,并且M^A是式(h-1)的自消解基团:



[0482] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

[0483] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,Z¹是O,Z³是O,并且M^A是式(i-1)的自消解基团:

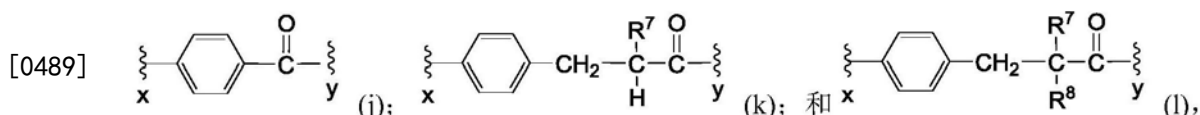


[0485] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

[0486] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,Z¹是NH,Z³是O,并且M^A是式(h-1)的自消解基团。在一些实施方式中,其中Z¹是NH,Z³是O,并且M^A是式(i-1)的自消解基团。

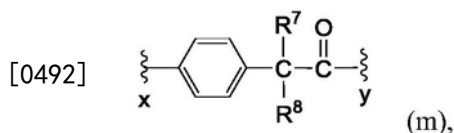
[0487] 在式(A)的一些实施方式中,M^A是稳定双基。例如,稳定双基不是自消解基团(例如,在对式(A)的磷原子亲核攻击时,稳定双基不导致Z¹-M^A键或M^A-Z³键解离)。在一些实施方式中,稳定双基的特征在于,P-Z¹键的解离产生式HZ¹-M^A-Z³-D的化合物的缀合碱,其是稳定的并且不进行分解反应。

[0488] 在一些实施方式中, M^A 是具有式(j)-(1)中任一个的稳定双基:



[0490] 其中x表示与 Z^1 的连接点并且y表示与 Z^3 的连接点。在这些实施方式的一些方面, Z^1 和 Z^3 独立地是O或NH(例如, Z^1 是O并且 Z^3 是NH)。在一些实施方式中,当 M^A 是式(j)的稳定双基时, Z^1 是O。在一些实施方式中,当 M^A 是式(j)的稳定双基时, Z^1 是NH。

[0491] 在式(A)的一些实施方式中, M^A 是具有式(m)的稳定双基:



[0493] 其中x表示与 Z^1 的连接点并且y表示与 Z^3 的连接点。在这些实施方式的一些方面, Z^1 和 Z^3 独立地是O或NH(例如, Z^1 是O并且 Z^3 是NH)。在一些实施方式中,当 M^A 是式(m)的稳定双基时, Z^1 是O并且 R^7 和 R^8 均是氢。

[0494] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中, R^7 和 R^8 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、氨基、(C_{1-6} 烷基)氨基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基、酰氨基和受保护的氨基(例如,对于氨基基团来说的保护基团可以选自例如在Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons, New York, N.Y., 1999中描述的氨基保护基团中的任一种)。在一些实施方式中, R^7 和 R^8 独立地选自H、甲基、氨基和酰氨基。在式(A)或式(B)的一些实施方式中, R^7 和 R^8 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中, R^7 和 R^8 独立地选自H和甲基。

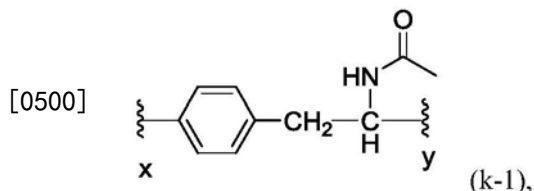
[0495] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中, R^7 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、氨基、酰氨基和受保护的氨基基团,并且 R^8 是H。在一些实施方式中, R^8 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、氨基、酰氨基和受保护的氨基基团,并且 R^7 是H。

[0496] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中, R^8 是H并且 R^7 是 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基)。在一些实施方式中, R^7 是H并且 R^8 是 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基)。在一些实施方式中, R^7 和 R^8 均是H。在一些实施方式中, R^7 和 R^8 均是 C_{1-6} 烷基。在另一个实例中, R^7 和 R^8 均是甲基。在另一个实例中, R^7 是甲基,并且 R^8 是乙基。在一些实施方式中, R^7 和 R^8 均是 C_{3-7} 环烷基(例如,环丙基或环丁基)。

[0497] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中, R^7 和 R^8 均独立地是H或酰氨基(例如,乙酰氨基、丙酰氨基或丁酰氨基)。在一些实施方式中, R^7 是氨基或乙酰氨基。在一些实施方式中, R^8 是氨基或乙酰氨基。在一些实施方式中, R^7 是乙酰氨基并且 R^8 是H。在一些实施方式中, R^7 是H。在一些实施方式中, R^8 是H。

[0498] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中, M^A 是式(b)、(c)或(d)中任一个的自消解基团,并且 R^7 和 R^8 均是 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基)。在一些实施方式中, M^A 是式(k)或式(l)的稳定双基,并且 R^7 和 R^8 独立地选自H或酰氨基(例如,乙酰氨基、丙酰氨基或丁酰氨基)。

[0499] 在式(A)的一些实施方式中,式(k)的稳定双基具有式(k-1):

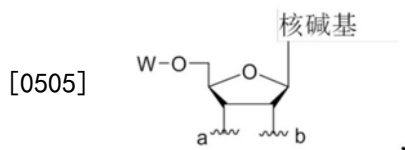


[0501] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

[0502] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,R¹和R²独立地选自自由氢、可选地取代的C₁₋₆烷基、可选地取代的C₆₋₁₀芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基组成的组。在一些实施方式中,R¹和R²均是氢。在一些实施方式中,R¹和R²一起形成化学键(即,在连接R¹的碳原子与连接R²的碳原子之间形成碳碳双键)。

[0503] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,R¹和R²以及与其连接的碳原子连接在一起以形成可选地取代的C₃₋₇环烷基环、可选地取代的4-7元脂族杂环、可选地取代的C₆₋₁₀芳基或可选地取代的5-14元杂芳基。在一些实施方式中,R¹和R²一起形成C₃₋₇环烷基环(例如,环丙基、环丁基、环戊基和环己基)。在一些实施方式中,R¹和R²一起形成4-7元脂族杂环(例如,吡咯烷、哌啶、四氢呋喃和四氢吡喃)。

[0504] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,R¹和R²连接在一起以形成核糖环体系(例如,腺苷、鸟苷、5-甲基尿苷、尿苷、5-甲基胞苷、胞苷、肌苷、黄嘌呤核苷和怀丁苷,每个均是如本文中所述被取代)。在一些实施方式中,核糖核苷是尿苷。在一些实施方式中,R¹和R²一起形成下式的核糖环体系:



[0506] 其中a表示与O的连接点并且b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点并且b表示与O的连接点,并且其中W选自自由H、酰基和保护基团(例如,除酰基外的保护基团)组成的组。不受任何理论的束缚,据信当与本文所述的呋喃核糖类似物相比时,基于来苏呋喃糖的核苷酸具有相似的反应性。

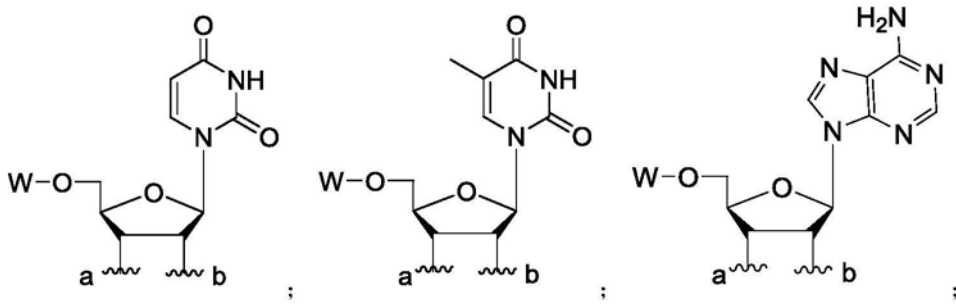
[0507] 类似地,在一个实例中,可以假设5'-OH能够参与对磷酸三酯的分子内攻击,即使它位于3个碳原子外。这对于本文所述的典型的2-碳距离相互作用要求更高,但是这种来苏(lyxo-)异构体可以通过反转3'OH的取向来促进反应。因此,2'-脱氧,3'-木核苷是用于可解离单元的上述核糖核苷酸核糖支架的合适替代物。

[0508] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,核碱基选自自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶和其他天然核碱基和非天然核碱基组成的组。

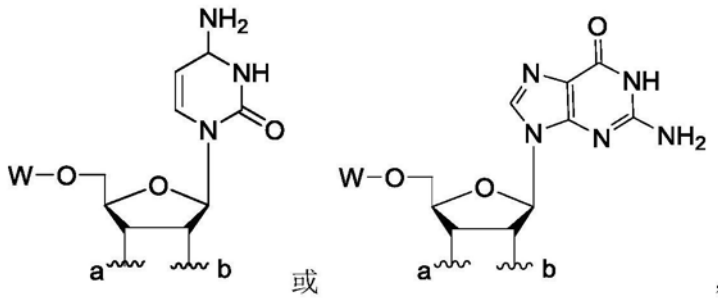
[0509] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,核碱基是尿嘧啶。在一些实施方式中,核碱基选自自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶组成的组。在一些实施方式中,核碱基选自自由5-甲基胞嘧啶、假尿苷、二氢尿苷、肌苷、7-甲基鸟苷、次黄嘌呤和黄嘌呤组成的组。

[0510] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,核碱基包含荧光基团(例如,传统的荧光团)。在一些实施方式中,核碱基是腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶的荧光类似物。

[0511] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,R¹和R²一起形成下式中的任一个的核糖环体系:

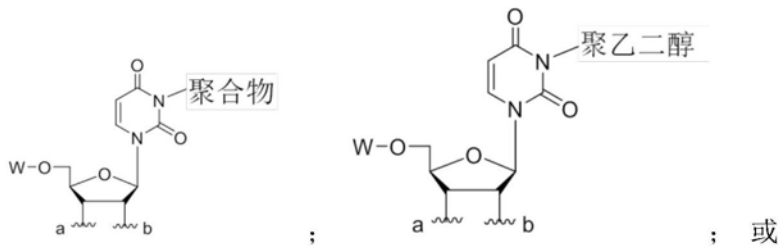


[0512]

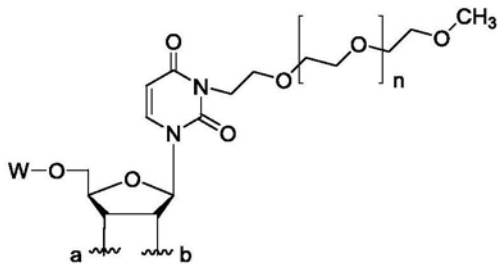


[0513] 其中a表示与O的连接点并且b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点并且b表示与O的连接点,并且其中W选自由H、酰基和保护基团(例如,除酰基外的保护基团)组成的组。

[0514] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成下式中的任一个的核糖环体系:

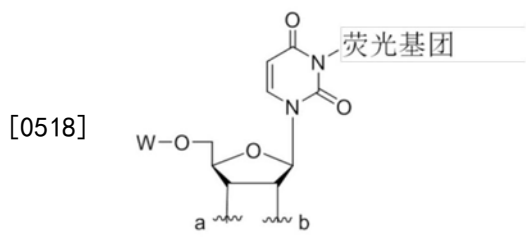


[0515]



[0516] 其中a表示与O的连接点并且b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点并且b表示与O的连接点,并且其中W选自由H、酰基和保护基团(例如,除酰基外的保护基团)组成的组。

[0517] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中, R^1 和 R^2 一起形成下式的核糖环体系:



[0519] 其中a表示与O的连接点并且b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点并且b表示与O的连接点,并且其中W选自由H、酰基和保护基团(例如,除酰基外的保护基团)组成的组。在上述实施方式的一些方面,脂族部分是 R^P 。例如, R^P 是 C_{1-6} 烷基(例如乙基或异丙基)。在另一个实例中, R^P 是氰乙基。在上述实施方式的其他方面,脂族部分是聚合物(例如聚乙二醇)。在上述实施方式的其他方面,脂族部分是式聚合物 $-L-(CH_2)_m-$ 的基团。

[0520] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,W是保护基团。例如,W可以是羟基保护基团,例如甲氧基甲基醚(MOM)、苄氧基甲基醚(BOM)、苄基醚、对甲氧基苄基醚(PMB)、三苯甲基醚、甲硅烷基醚(例如,TMS、TIPS),或者例如在P.G.M.Wuts和T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley&Sons,Inc.,New York(2006)(其全部内容通过引用并入本文)中描述的任何羟基保护基团。在一些实施方式中,W是醇保护基团,选自由叔丁基二甲基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、甲酸酯基、甲氧基甲基碳酸酯基、叔丁基碳酸酯基、9-芴基甲基碳酸酯基、N-苯基氨基甲酸酯基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、单甲氧基三苯甲基、三苯甲基和苯基氧杂蒽组成的组中的醇保护基团

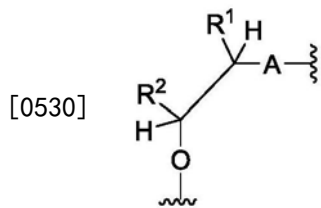
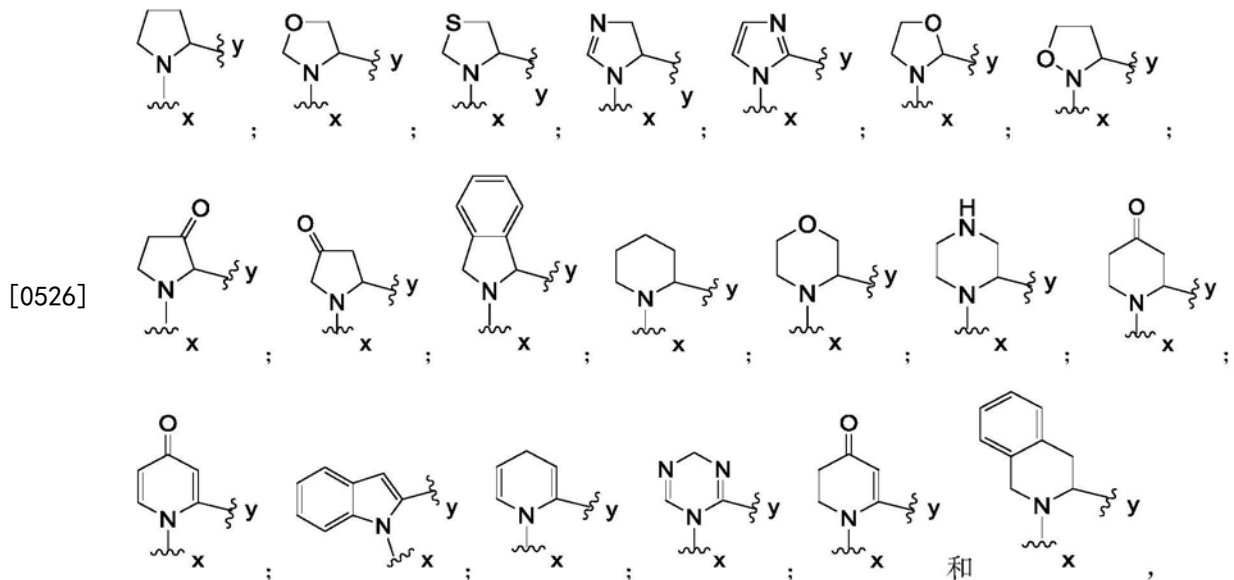
[0521] 在一些实施方式中,W是氢。

[0522] 在一些实施方式中,W是酰基。

[0523] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,W是本文所述的任意一种酰基(例如,W是选自甲酰基、乙酰基、丙酰基、丙烯酰基、特戊酰基和苯甲酰基中的酰基)。在一些实施方式中,W是特戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方式中,W和E相同(例如,W和E均为酰基)。在一些实施方式中,W是酰基,并且E是不同于酰基的可解离基团。在一些实施方式中,酰基是在体内存在的众多水解酶中的任何一种存在下可水解的。

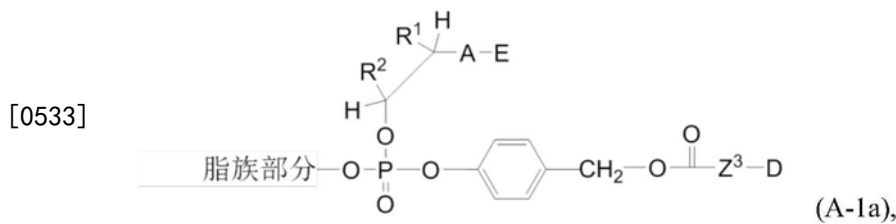
[0524] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,A选自O和N(R^N)。在一些实施方式中,A是O。在一些实施方式中,A是N(R^N)。在一些实施方式中,A是NH。在一些实施方式中,A是N(C_{1-6} 烷基)。在一些实施方式中,A是N(CH_3)。在一些实施方式中,A是N(CH_2CH_3)。

[0525] 在一些实施方式中,当A是N(R^N)时, R^N 和 R^1 与A和连接 R^1 的碳原子一起形成可选地取代的4-7元脂族杂环。在这些实施方式的一些方面,4-7元脂族杂环选自由以下组成的组:



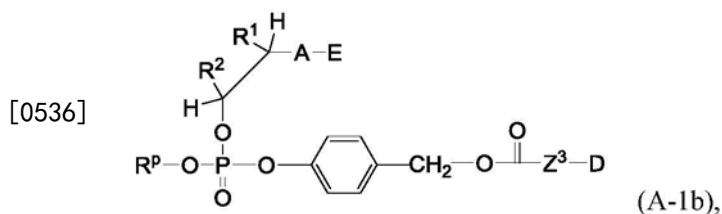
[0531] 是2-氨基醇,其不是丝氨酸或其衍生物、苏氨酸或其衍生物,或者顺式氨基茛醇或其衍生物。在一些实施方式中,2-氨基醇不是氨基乙醇。

[0532] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-1a):



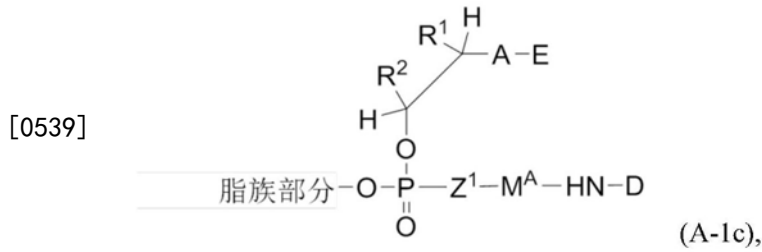
[0534] 或其药学上可接受的盐。

[0535] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-1b):



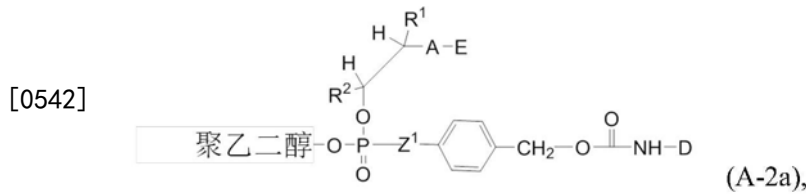
[0537] 或其药学上可接受的盐。

[0538] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-1c):



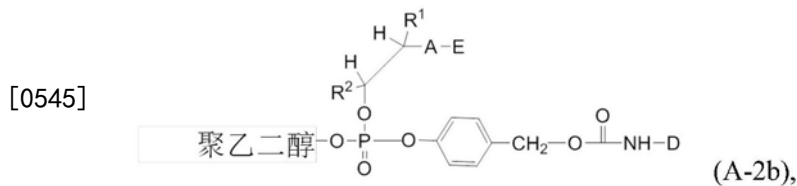
[0540] 或其药学上可接受的盐。

[0541] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-2a):



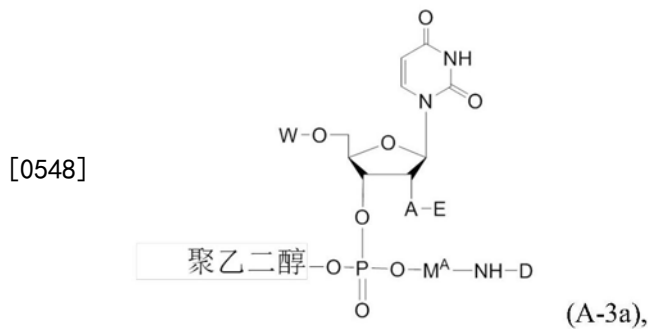
[0543] 或其药学上可接受的盐。

[0544] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-2b):



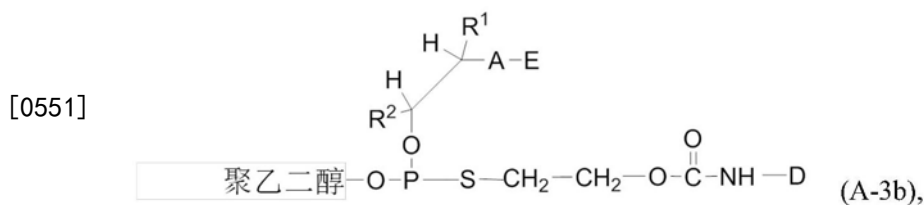
[0546] 或其药学上可接受的盐。

[0547] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-3a):



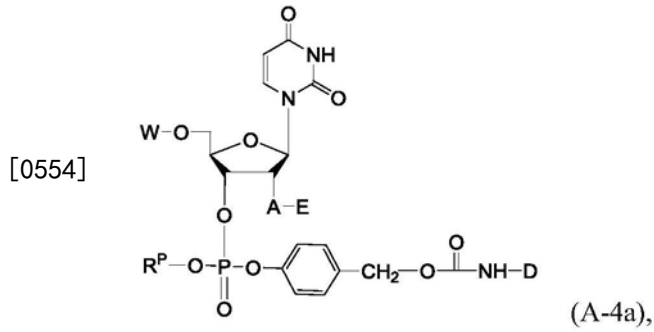
[0549] 或其药学上可接受的盐。

[0550] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-3b):



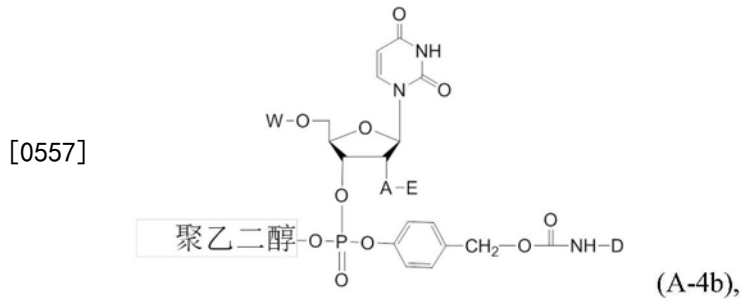
[0552] 或其药学上可接受的盐。

[0553] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-4a):



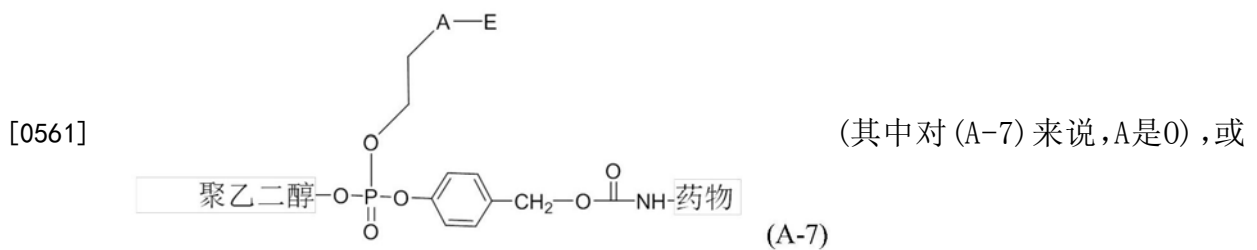
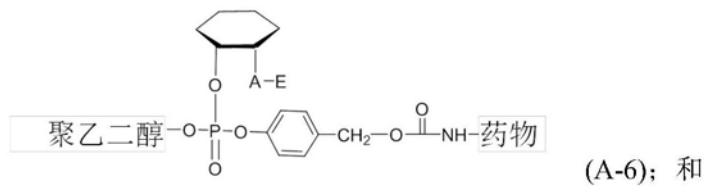
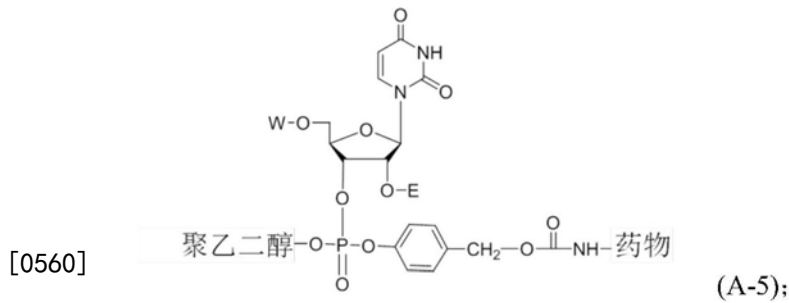
[0555] 或其药学上可接受的盐。

[0556] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-4b):



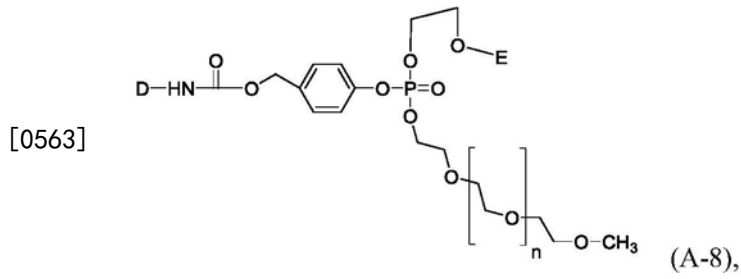
[0558] 或其药学上可接受的盐。

[0559] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有下式(A-5)至(A-7)中的任一个:



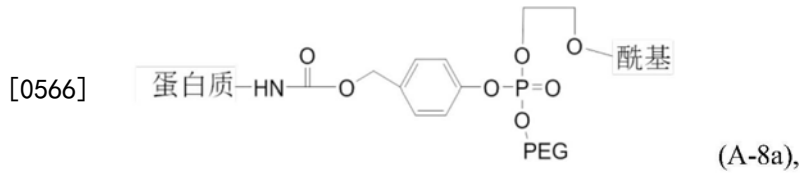
其药学上可接受的盐。

[0562] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-8):



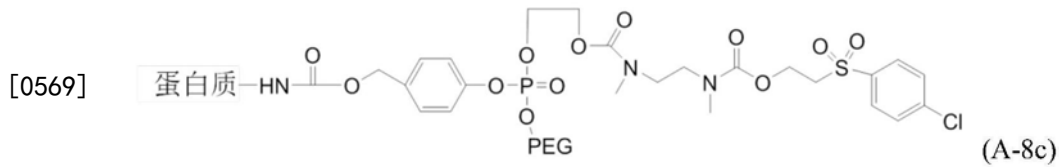
[0564] 或其药学上可接受的盐。

[0565] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-8a):



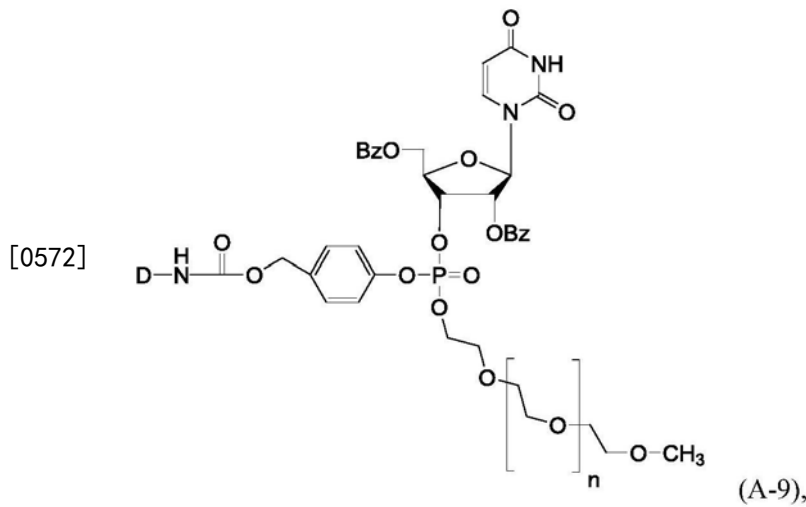
[0567] 或其药学上可接受的盐。

[0568] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-8c):



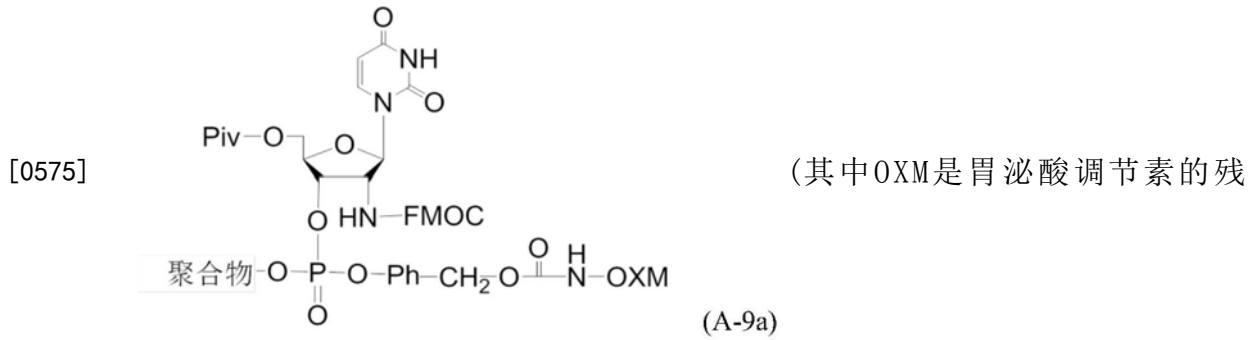
[0570] 或其药学上可接受的盐。

[0571] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-9):



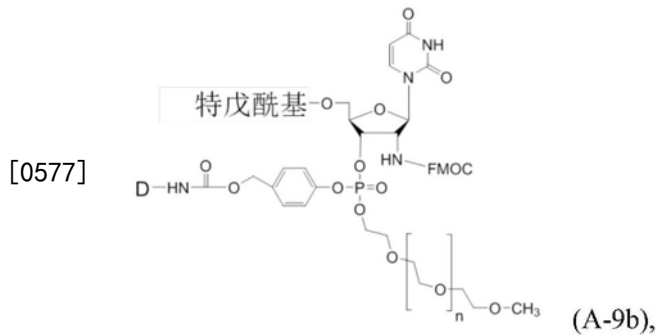
[0573] 或其药学上可接受的盐。

[0574] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-9a):



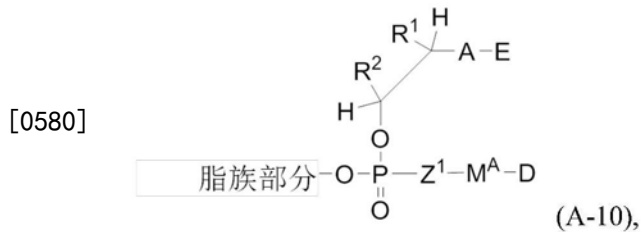
基),或其药学上可接受的盐。

[0576] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-9b):



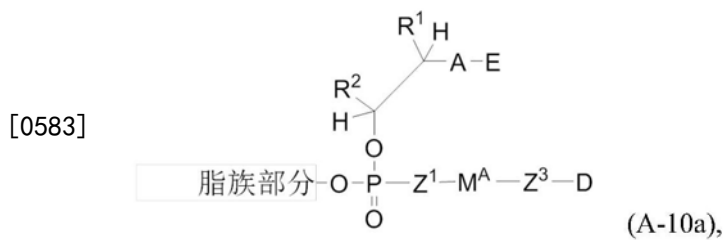
[0578] 或其药学上可接受的盐。

[0579] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-10):



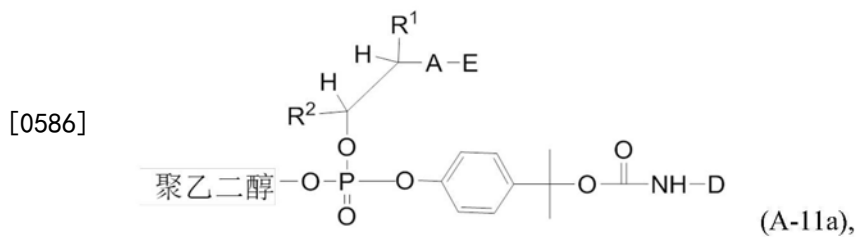
[0581] 或其药学上可接受的盐。

[0582] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-10a):



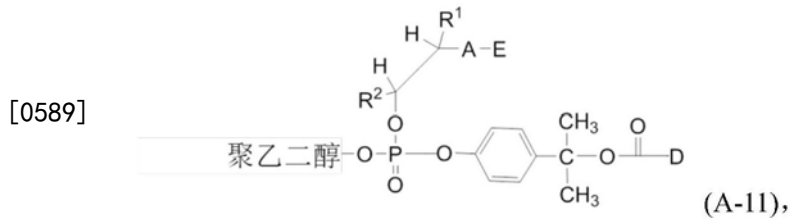
[0584] 或其药学上可接受的盐。

[0585] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-11a):



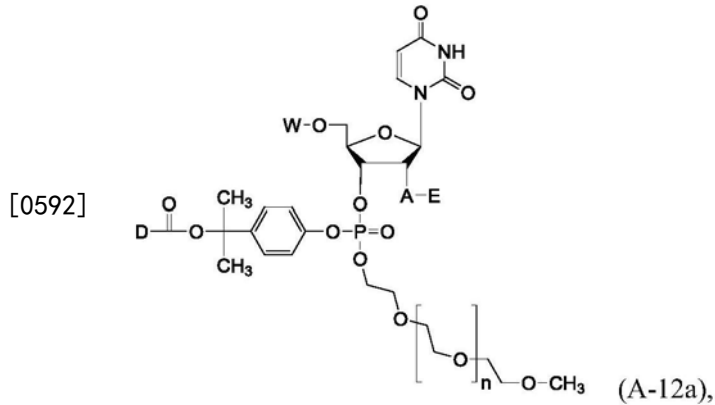
[0587] 或其药学上可接受的盐。

[0588] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-11):



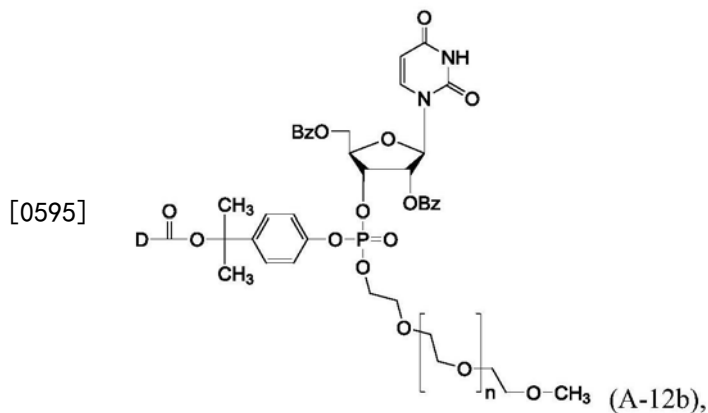
[0590] 或其药学上可接受的盐。

[0591] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-12a):



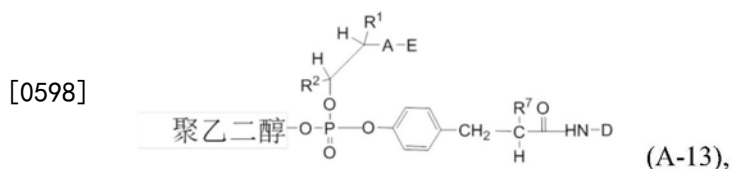
[0593] 或其药学上可接受的盐。

[0594] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-12b):



[0596] 或其药学上可接受的盐。

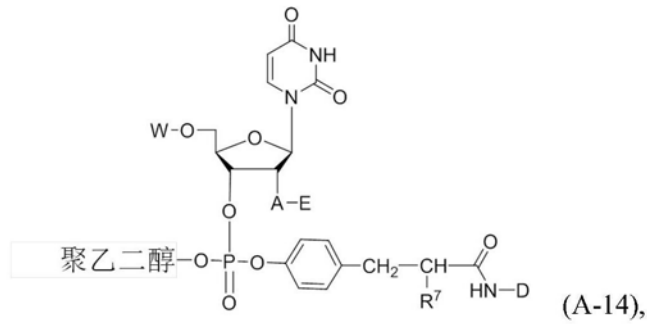
[0597] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-13):



[0599] 或其药学上可接受的盐。

[0600] 在一些实施方式中,其中式(A)的化合物具有式(A-14):

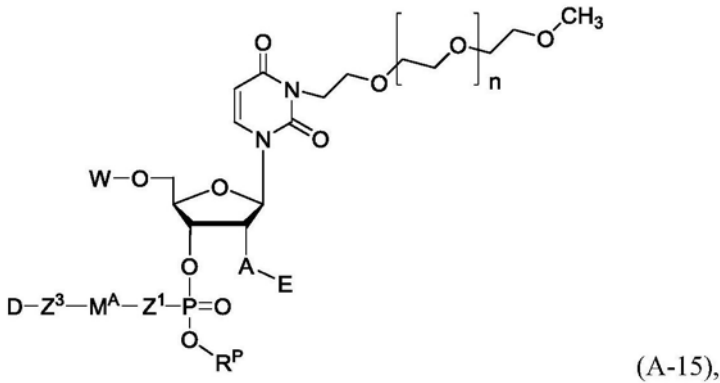
[0601]



[0602] 或其药学上可接受的盐。

[0603] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-15):

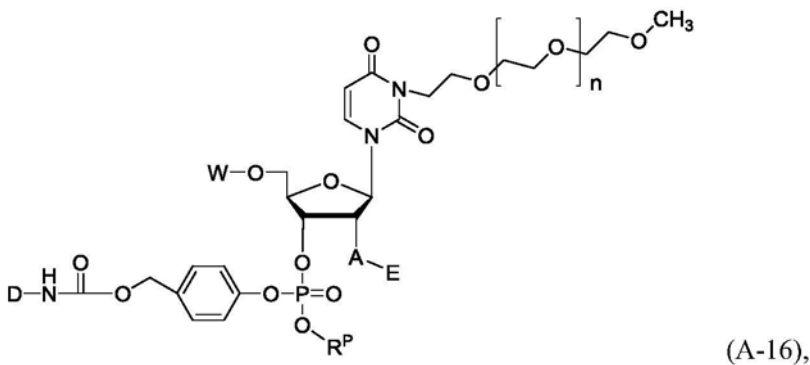
[0604]



[0605] 或其药学上可接受的盐。

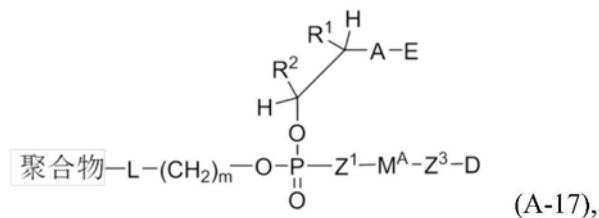
[0606] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-16):

[0607]

[0608] 或其药学上可接受的盐。在这些实施方式的一些方面, R^P是可选地取代的C₁₋₆烷基(例如,异丙基或氰乙基)。

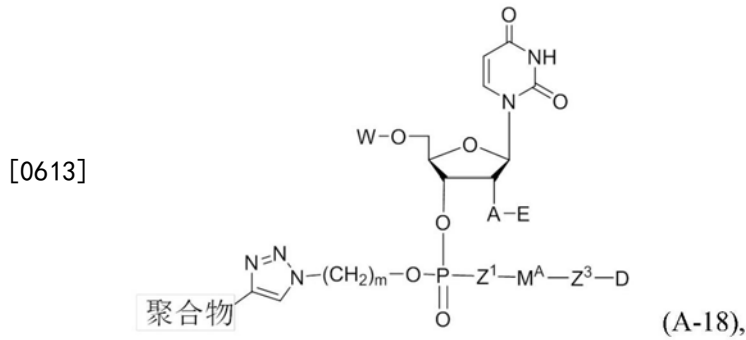
[0609] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-17):

[0610]



[0611] 或其药学上可接受的盐。

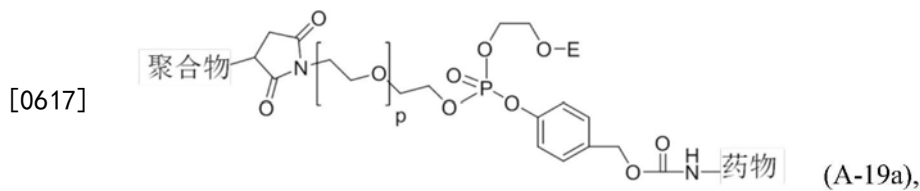
[0612] 在一些实施方式中,式(A)的化合物具有式(A-18):



[0614] 或其药学上可接受的盐。

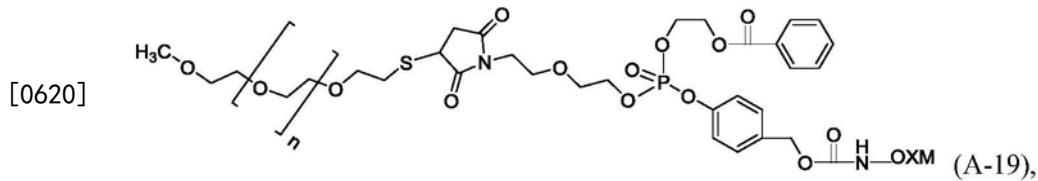
[0615] 在一些实施方式中, R^N 是 H。在一些实施方式中, R^N 是 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基)。

[0616] 在一些实施方式中, 式 (A) 的化合物具有式 (A-19a) :



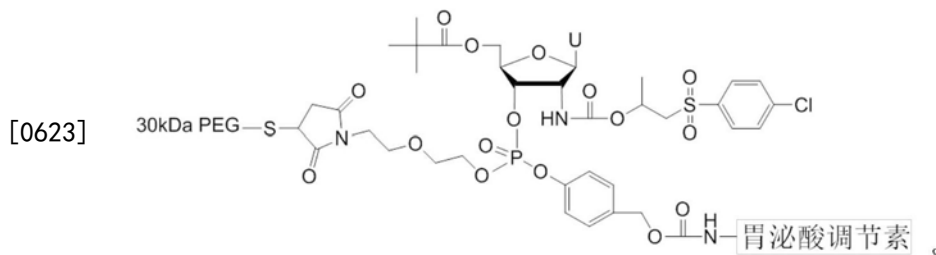
[0618] 或其药学上可接受的盐。

[0619] 在一些实施方式中, 式 (A) 的化合物具有式 (A-19) :

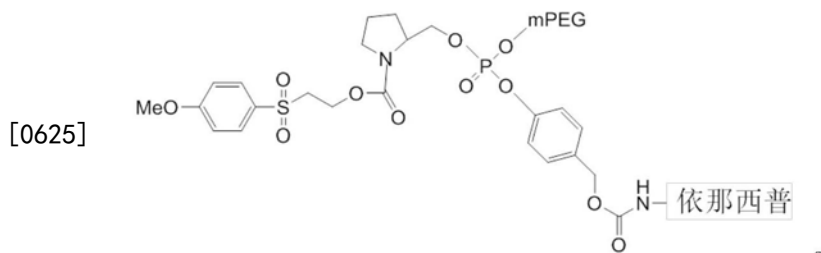


[0621] 或其药学上可接受的盐。

[0622] 在一些实施方式中, 式 (B) 或式 (A) 的化合物是实施例 13b 的 PEG (30kDa) 和胃泌酸调节素的不稳定缀合物:

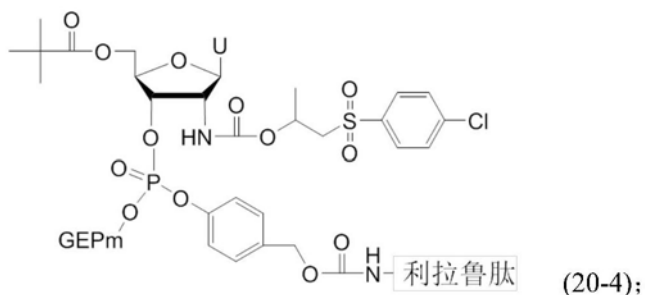


[0624] 在一些实施方式中, 式 (B) 或式 (A) 的化合物是实施例 15b 的 mPEG 和依那西普的可碱解离的基于吡咯烷的缀合物:



[0626] 在一些实施方式中, 式 (B) 或式 (A) 的化合物是:

[0627]



[0628] 或其药学上可接受的盐。

[0629] 可解离E基团

[0630] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,E是可解离部分,其在解离时释放出游离的AH基团,其中H是氢。可解离部分E可包括例如:

[0631] 1) 通过以下的任何一种酶可解离的E部分:

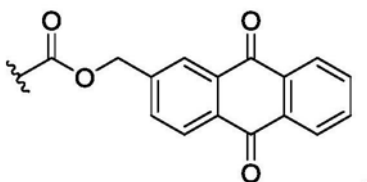
[0632] a) 酯酶

[0633] 所有酯、碳酸酯和甲氧基酯都可以通过酯酶水解。这些官能团在酶促反应中的反应性可以通过选择含有不同给电子基团的酯官能团的羧酸组分或通过使酯在空间上受阻来调节。酯的酸组分和醇组分都可以在空间上受阻。

[0634] b) 还原酶

[0635] 甲基-二硫醚、甲基叠氮基团与2-氧亚甲基蒽醌碳酸酯(MAQC)是可裂解部分E的实例,两者都可被还原酶切割。例如,通过还原酶可解离的部分E是甲基叠氮基团,或者部分E可以具有下式:

[0636]



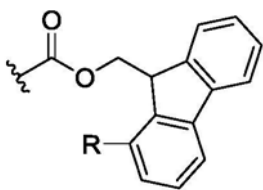
[0637] c) 糖苷酶

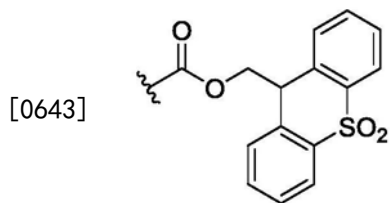
[0638] 如果A-E代表与式(A)或式(B)化合物的其余部分形成糖苷键的被糖残基取代的杂原子,则体内糖苷酶的作用可使E解离并释放游离A-H。

[0639] 2) 经由 β -消除机理(例如,可 β -消除的触发),部分E通过碱可解离(而非在生理pH下)。

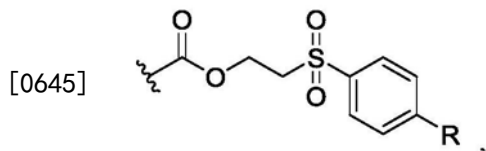
[0640] a) 例如,部分E可以是具有下式的苄基甲基脲型触发结构:

[0641]

[0642] 其中R选自H、C₁₋₁₀烷基、OH、NO₂、CN、卤素和乙酰基。引入吸电子取代基R可以增加 β -消除速率和游离AH的释放。在另一个实例中,以下部分E具有吸电子-SO₂-基团:



[0644] b) 取代的β-苯基磺酰基乙基氨基甲酸酯和碳酸酯:



[0646] 其中R选自H、C₁₋₁₀烷基、OH、NO₂、CN、卤素和乙酰基。这些官能团经由β-消除机理在约pH 7.4下解离,并且该过程的速率可以通过苯环上取代基R来控制。

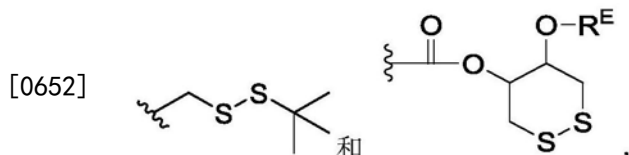
[0647] 在一些实施方式中,E是通过选自由酯酶、特异性或非特异性肽酶、还原酶、氧化酶、糖苷酶、水解酶、糖基转移酶和转氨酶组成的组中的酶可解离的。在一些实施方式中,E是通过选自由酯酶、还原酶、氧化酶、糖苷、水解酶和糖基转移酶组成的组中的酶可解离的。

[0648] 3) 可酸解离部分

[0649] 任何可酸解离的醇保护基团可用作可解离部分E。例如,可使用缩醛、原酸酯和苯基取代的醚。这种可解离部分的实例包括保护基团例如THF、MTHP或MDMP,以及更不稳定的缩醛,如甲氧基异丙基缩醛或甲氧基环己烯基缩醛。在酸性环境中解离的这种可解离部分E的其他实例包括二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和苯基氧杂蒽基团。

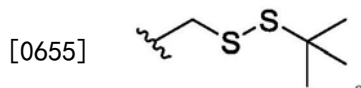
[0650] 在一些实施方式中,E包含通过生物硫醇可解离的二硫基团。在式(A)或式(B)的一些实施方式中,部分E是通过谷胱甘肽可解离的。

[0651] 在一些实施方式中,E是下式中的任一个的基团:

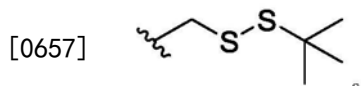


[0653] 其中R^E选自自由C₁₋₆烷基和苄基组成的组。在一些实施方式中,R^E是C₁₋₆烷基。在一些实施方式中,R^E是苄基。

[0654] 在一些实施方式中,A是O,并且E是下式的基团:



[0656] 在这些实施方式的一些方面,A是NH,并且E是下式的基团:



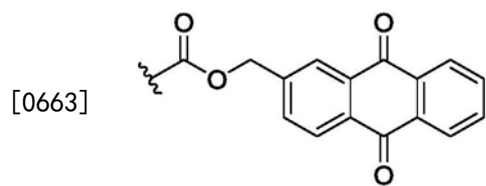
[0658] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,E是通过选自由酯酶、还原酶、氧化酶和糖苷酶或糖基转移酶组成的组的酶可解离的。在其他实施方式中,E在酸性或生理pH下是非酶促可解离的。在一些实施方式中,E是酰基、O-甲基-酰基、甲基叠氮基、糖残基、受保护的缩醛或碳酸酯。在这些实施方式中的一些实施方式中,A是O。在其他实施方式中,A是NH。

[0659] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,酰基选自由以下组成的组:甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、氰基乙酰基、单甲基丙二酸酯、单乙基丙二酸酯、甲氧基乙酰基、乙氧基乙酰基、叔丁氧基乙酰基、苯氧基乙酰基、叔丁基苯氧基乙酰基、乙醇酸酯、乙酰基乙醇酸酯、丙酸酯、2-氯丙酸酯、3-氯丙酸酯、2-氰基丙酸酯、3-氰基丙酸酯、N-乙酰基甘氨酸酯、N-三氟乙酰基甘氨酸酯、N-乙酰基丙氨酸酯(alanylate)、N-三氟乙酰基丙氨酸酯、N-乙酰基苯基丙氨酸酯、N-三氟乙酰基苯基丙氨酸酯、N-乙酰基缬氨酸酯(valinylate)、N-三氟乙酰基缬氨酸酯、N-乙酰基缬氨酸酯-柠檬酸酯(citrunyllate)、N-三氟乙酰基缬氨酸酯-柠檬酸酯、丁酸酯、异丁酸酯、特戊酸酯、乙酰丙酸酯、单甲基草酸酯、单乙基草酸酯、单甲基琥珀酸酯、单乙基琥珀酸酯、羟基丁酸酯、乙酰氧基丁酸酯、乙酰基丁酸酯、己酸酯、棕榈酸酯、硬脂酸酯、苯甲酸酯、氯苯甲酸酯、二氯苯甲酸酯、五氯苯甲酸酯、氰基苯甲酸酯、氨基苯甲酸酯、乙酰氨基苯甲酸酯、邻苯二甲酸单甲酯、邻苯二甲酸单乙酯、甲氧基苯甲酸酯、三甲氧基苯甲酸酯、三氟甲基苯甲酸酯、二甲基氨基苯甲酸酯和甲基磺酰基苯甲酸酯。在一些实施方式中,E是选自甲酰基、乙酰基、丙酰基、丙烯酰基、特戊酰基和苯甲酰基的酰基。

[0660] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,E是通过酯酶可解离的。例如,E是酰基(例如、本文所述的任何酰基)、碳酸酯或O-甲基-酰基酯。

[0661] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,E是通过还原酶可解离的。

[0662] 在这些实施方式的一些方面,A是O并且E是下式的基团:



[0664] 在这些实施方式的一些方面,A是NH并且E是下式的基团:

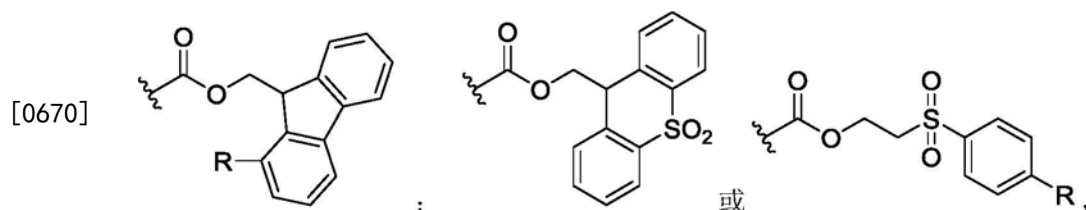


[0666] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,E是通过谷胱甘肽可解离的。在这些实施方式的一些方面,A是NH。在这些实施方式的其他方面中,E是下式的部分:



[0668] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,E是通过糖苷酶可解离的。在这些实施方式的一些方面,E是糖(例如,葡萄糖、半乳糖或甘露糖)的残基。

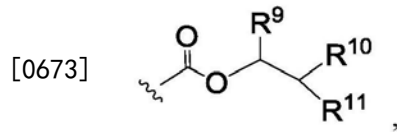
[0669] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,E是在生理pH下经由β-消除机理可解离的。例如,E选自下式中的任一个的基团:



[0671] 其中R选自H、C₁₋₁₀烷基、OH、NO₂、CN、卤素和乙酰基。在生理pH下可解离的部分的另

一个实例中,E是酰基(例如,本文所述的任一个酰基,例如特戊酰基或苯甲酰基)。

[0672] 在生理pH下经由 β -消除机理可解离的部分的另一个实例中,A是 NR^{N} 或 NR^{3} ,并且E是下式的可解离部分:



[0674] 其中:

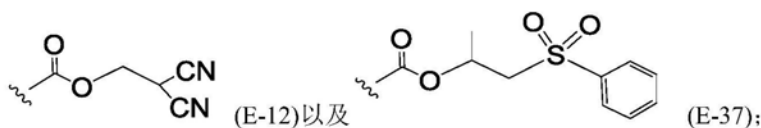
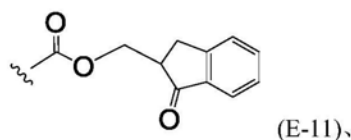
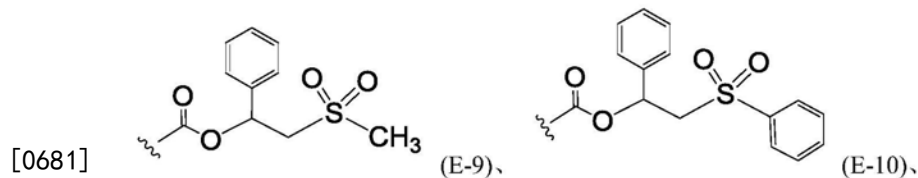
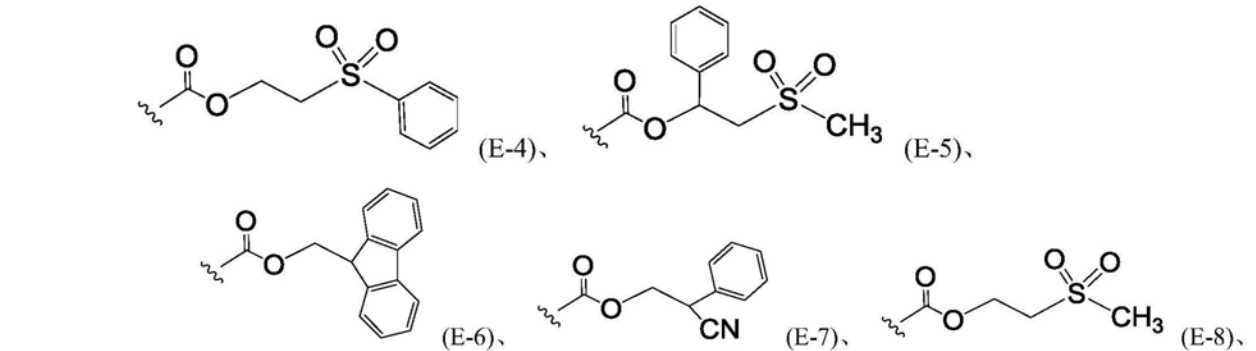
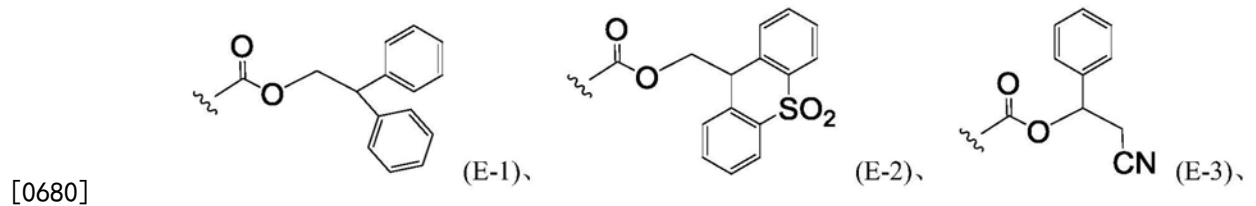
[0675] R^{9} 选自H、可选地取代的 C_{6-10} 芳基和可选地取代的 C_{1-6} 烷基;

[0676] R^{10} 和 R^{11} 均独立地选自H、CN、 NO_2 、 COR^{12} 、 SOR^{12} 或 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{12}}$ 、可选地取代的 C_{1-6} 烷基、可选地取代的 C_{6-10} 芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基;或

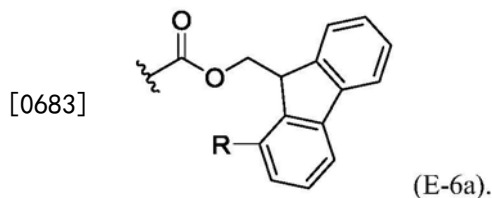
[0677] R^{10} 和 R^{11} 和与其连接的碳原子一起形成与一个或多个可选地取代的 C_{6-10} 芳基环稠合的可选地取代的 C_{3-7} 环烷基环;

[0678] R^{12} 选自可选地取代的 C_{1-6} 烷基和可选地取代的 C_{6-10} 芳基。在这些实施方式的一些方面,A是NH,并且 R^{9} 选自H和可选地取代的 C_{6-10} 芳基。

[0679] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,E是下式(E-1)至(E-12)和(E-37)中任一个的可解离部分:

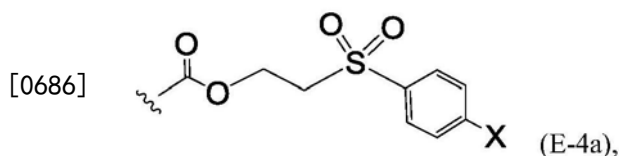


[0682] 其中式 (E-1) 至 (E-12) 和 (E-37) 中的苯环的任何一个被1、2、3、4或5个选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、OH、NO₂、CN、卤素和酰基的取代基可选地取代。在这些实施方式的一些方面,E是式 (E-1) 至 (E-12) 中任一个的可解离部分。在一些实施方式中,式 (E-1) 至 (E-12) 和 (E-37) 的苯环上的取代基修饰可解离基团的稳定性和不稳定性。在一个实例中,可解离部分E可以是具有下式的苄基甲基脲型:



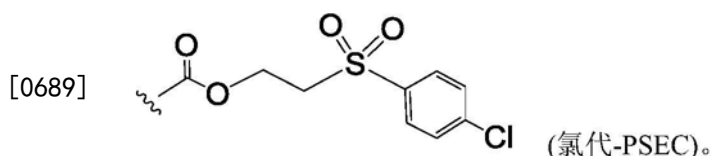
[0684] 引入吸电子取代基R (例如,诸如氰基、卤素、硝基、磺酰基或酰基) 可以提高β-消除速率和游离AH的释放速率。相反,引入给电子取代基R (例如C₁₋₆烷基或甲硅烷基) 可以稳定E部分以防止β-消除。

[0685] 取代的β-苯基磺酰基乙基氨基甲酸酯和碳酸酯,例如 (4-X-苯基) 磺酰基乙氧基羰基 (PSEC或XPSEC) 基团,是这些可用的部分的实例:



[0687] 其中取代基X选自由H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、OH、NO₂、CN、卤素和酰基组成的组。在一些实施方式中,X选自H、Cl和甲氧基。

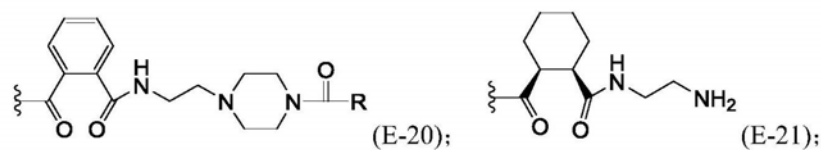
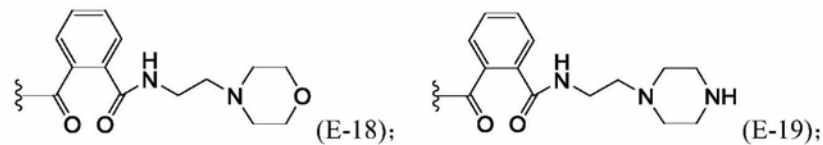
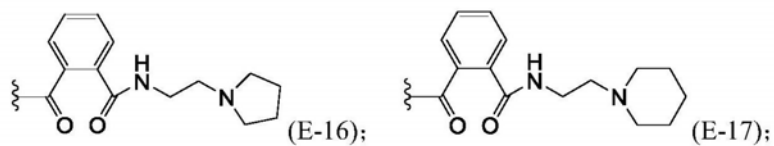
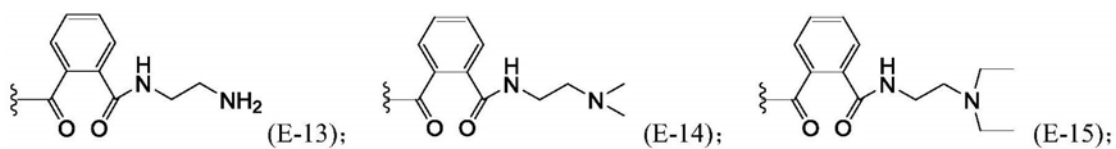
[0688] 在一些实施方式中,PSEC基团是下式的基团:



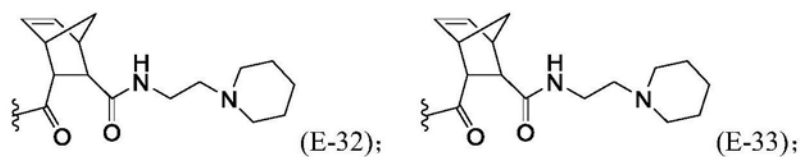
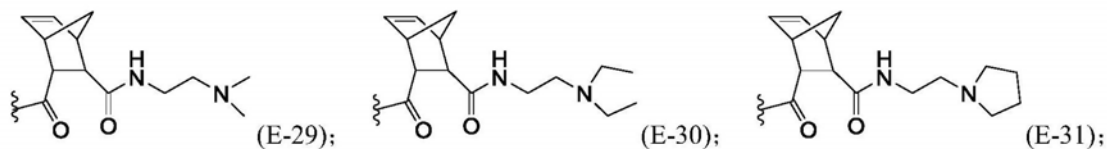
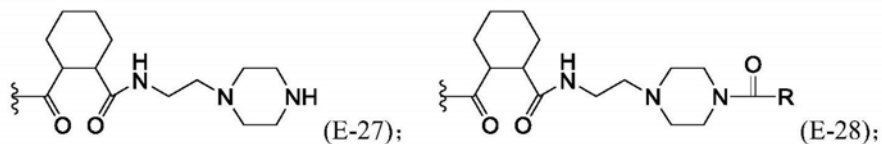
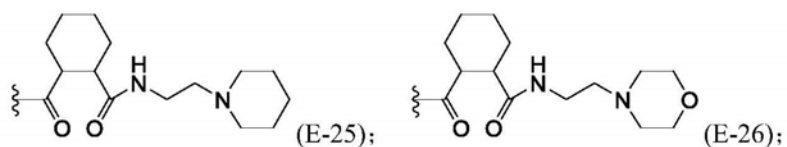
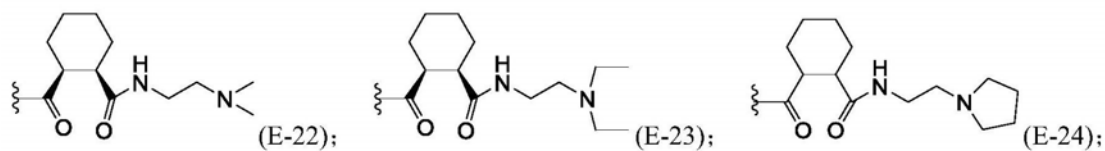
[0690] 在式 (A) 或式 (B) 的一些实施方式中,式 (E-1) 至 (E-12) 中的苯环中的任何一个被1、2、3或4个选自F、Cl、CN、乙酰基、NO₂和CF₃的取代基可选地取代。

[0691] 在式 (A) 或式 (B) 的一些实施方式中,E是在酸性pH下可解离的。例如,E是选自缩醛、原酸酯和取代的三苯基甲基醚的部分。在酸性pH下可解离的部分E的另一个实例中,E可以选自四氢呋喃基、4-甲氧基四氢吡喃-4-基、1,5-二羧-甲氧基戊基、甲氧基异丙基缩醛、甲氧基环己烯基缩醛、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和苯基氧杂蒽。

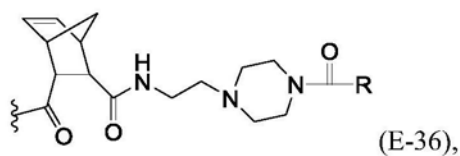
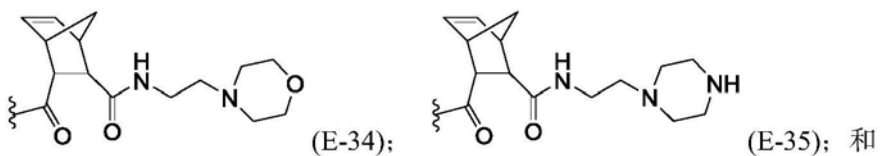
[0692] 在式 (A) 或式 (B) 的一些实施方式中,部分E是在生理pH下经由β-消除机理通过碱可解离的,或者以自催化方式可解离的,其开始于E基团中最碱性氨基的去质子化。在一个实例中,这种E部分是低聚酰胺 (例如,二酰胺或三酰胺)。在这些实施方式的一些方面,A是含氮的 (例如,A是NH)。例如,E是US公开No. US 2015/0057221、US公开No. US 2014/0249093、US专利No. 8,377,917、US专利No. 8,906,847、US专利No. 9,173,953或US专利No. 9,062,094中描述的任一种低聚酰胺,所有这些文献通过引用并入本文。在一个实例中,E是选自下式 (E-13) 至 (E-36) 中任一个的可解离部分:



[0693]



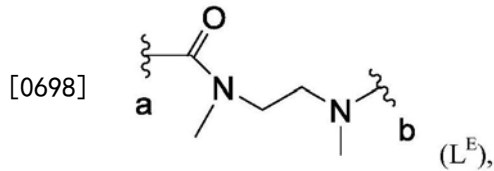
[0694]



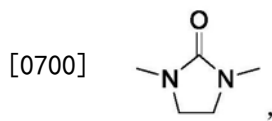
[0695] 其中R如本文中所述。

[0696] 在式 (A) 或式 (B) 的一些实施方式中,在生理pH下可解离的部分E(例如,经由 β -消除机理)是在US专利No.9,387,245或US专利No.8,754,190(二者通过引用并入本文)中描述的可 β -消除的部分中的任一个。

[0697] 在式 (A) 或式 (B) 的一些实施方式中,部分E使用式 (L^E) 的基团与A连接:



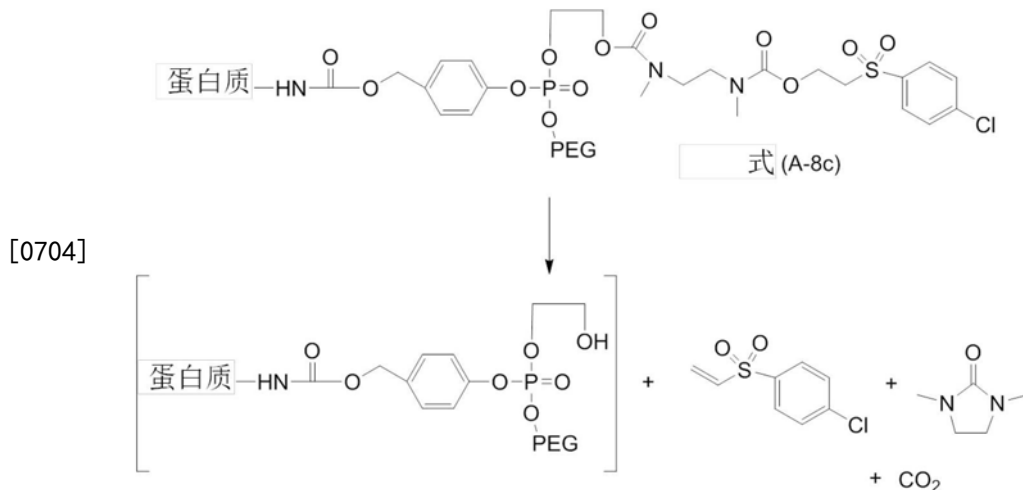
[0699] 其中a表示与A的连接点,并且b表示与E的连接点。在这些实施方式的一些方面,A是O。在这些实施方式的其他方面中,在部分E解离时,式 L^E 基团进行分解反应,以产生 CO_2 和下式的化合物:



[0701] 因而释放游离的 A^- 基团,然后游离的 A^- 基团可以对式 (A) 或式 (B) 的化合物中的磷原子进行亲核攻击。 A^- 基团也可以被质子化以在亲核攻击之前产生基团AH。

[0702] 在一个实例中,在式 (A-8c) 的化合物中,氯代-PSEC可解离部分E使用式 L^E 的基团与A连接。当化合物 (A-8c) 中的氯代-PSEC部分经由 β -消除机理非酶促地解离时,可发生得到的部分 L^E 的分解,例如,如方案2d中所示。

[0703] 方案2d



[0705] 在一些实施方式中,可解离部分 (E-1) 至 (E-36) 中的任一个可以使用式 (L^E) 的部分与A连接。

[0706] 在一些实施方式中,E部分可以经由酶催化解离(通过 β -消除机理在生理pH下),或者可以在酸性pH下水解。例如,当式 (A) 或式 (B) 的化合物在生理pH下经历酶促条件时,化合物中的E基团可以通过酶解离或者通过 β -消除解离,或者通过这两种机理解离,这取决于哪个反应在给定条件下在动力学上是有利的。在另一个实例中,当式 (A) 或式 (B) 的化合物在酸性pH下经历酶促条件时,化合物中的E基团可以通过酶解离或者水解,或者通过酶解离并

且水解,这取决于酶促水解反应和酸性水解反应的活化能差异。

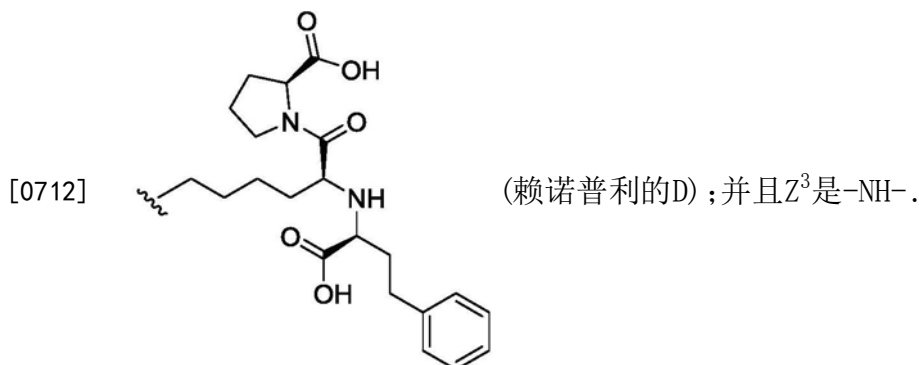
[0707] 生物活性药物

[0708] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,D是本文所述的生物活性药物的残基。生物活性药物可以是如本文中所述的治疗性蛋白质(如本文中示例性结构中的“蛋白质”所示)或者小分子(例如,低分子量)药物。式(A)或式(B)中的生物活性药物的残基可以显示为“D”或“药物”,这些符号在本文中可互换使用。

[0709] 在一个实例中,在缀合形成如本文中所述的式(A)或式(B)的化合物之前,生物活性药物可被描述为式HZ³D的化合物,其中HZ³-代表生物活性药物的反应性氨基或羟基基团(当Z³分别为氮或氧时),D是生物活性药物(例如,小分子药物)的残基。例如,当生物活性药物是含有反应性氨基的小分子药物如赖诺普利时:

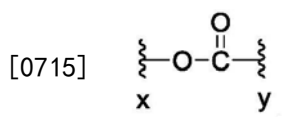


[0711] D是具有下式的生物活性药物的残基:



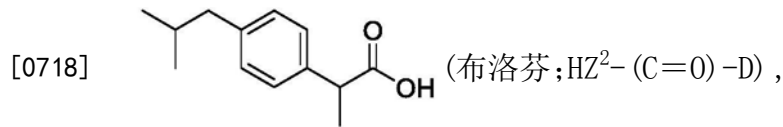
[0713] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,当生物活性药物是蛋白质时,HZ³-可以代表蛋白质骨架(例如赖氨酸)内氨基酸侧链的氨基或羟基基团,D代表蛋白质骨架的其余部分。例如,HZ³-可以是赖氨酸的ε-氨基。在另一个实例中,HZ³-可以是丝氨酸的OH-基团。

[0714] 在式(A)或式(B)化合物的一些实施方式中,当不存在Z³时,在缀合形成式(A)或式(B)的化合物之前,生物活性药物可描述为式HO-(C=O)-D的化合物。在该实例中,在式(a)-(g)中任一个中的自消解基团M^A中,下式的部分:

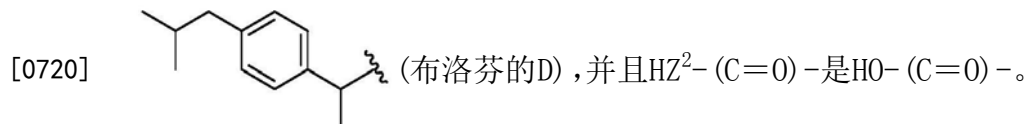


[0716] 代表在药物缀合形成式(A)或式(B)的化合物后药物的一部分。在该部分中,x表示与自消解基团的M^A(如本文所述)的连接点,或与缀合前的药物HO-(C=O)-D的H-连接点,并且y表示与D的连接点。

[0717] 在式(A)或式(B)的化合物的一些实施方式中,当不存在 Z^3 时,在缀合形成式(A)或式(B)的化合物之前,生物活性药物可描述为式 $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-\text{D}$ 的化合物。在这种情况下,当生物活性药物具有式 $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-\text{D}$ 时,部分 $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-$ 代表生物活性药物的羧基,并且D是生物活性药物的残基。例如,当生物活性药物是含羧基的小分子药物(例如布洛芬)时:



[0719] D是具有下式的生物活性药物的残基:



[0721] 在式(A)或式(B)的一些实施方式中,生物活性药物是寡肽、多肽、蛋白质或寡核苷酸。在一些实施方案中,生物活性药物是治疗性蛋白质,例如抗体、激素、跨膜蛋白、生长因子、酶或结构蛋白。

[0722] 在一些实施方式中,蛋白质治疗剂是描述于例如B.Leader等人,Nature Reviews 2008,7,21-39(其全部公开内容通过引用并入本文)中的任一种蛋白质治疗剂。

[0723] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是细胞因子,例如转化生长因子- β (TGF- β)、干扰素(例如,干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ)、集落刺激因子(例如,粒细胞集落刺激因子(GM-CSF))和胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)。

[0724] 在一些实施方式中,干扰素是干扰素- α con1、干扰素- α 2a、干扰素- α 2b、干扰素- α n3、干扰素- β 1a或干扰素- γ 1b。

[0725] 在一些实施方式中,细胞因子是白细胞介素,例如白细胞介素-1、白细胞介素-2、白细胞介素-3、白细胞介素-4、白细胞介素-5、白细胞介素-6、白细胞介素-7、白细胞介素-8、白细胞介素-10、白细胞介素-12、白细胞介素-13、白细胞介素-15、白细胞介素-17、白细胞介素-18、白细胞介素-22、白细胞介素-23和白细胞介素-35。

[0726] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是多肽激素,诸如糊精、抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone)、降钙素、缩胆囊素、促肾上腺皮质激素、内皮素、脑啡肽、促红细胞生成素(EPO)、达依泊汀(darbepoetin)、促卵泡激素、加拉宁(gallanin)、胃泌素、胃饥饿素、高血糖素、促性腺激素释放激素、生长激素释放激素、铁调素、人绒毛膜促性腺激素、生长激素(GH)、人生长激素(hGH)、抑制素、胰岛素、低精蛋白胰岛素(isophane insulin)、地特胰岛素、甘精胰岛素、普兰林肽、乙酸普兰林肽、胰岛素样生长因子、瘦素、黄体化激素、黄体化激素释放激素、黑素细胞刺激激素、胃动素、食欲素、催产素、胰多肽、甲状旁腺激素、催乳素、分泌素、生长抑素、血小板生成素、促甲状腺激素、血管活性肠肽、促生长素、美卡舍明(mecasermin)、美卡舍明林菲培(mecasermin rinfabate)、人促卵泡激素、促黄体素、特立帕肽(teriparatide)、艾塞那肽(exenatide)、奥曲肽、地博特明- α (dibotermine- α)、骨形态发生蛋白7、角质形成细胞生长因子、血小板源性生长因子、胰蛋白酶、奈西立肽(nesiritide)和加压素。

[0727] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是肽激素,例如胃酸调节素(OXM)。在一些实施方式中,治疗性蛋白质是利拉鲁肽。在一些实施方式中,治疗性蛋白质是胃酸调节素

(OXM) 或利拉鲁肽。在一些实施方式中,治疗性蛋白质是依那西普。在一些实施方式中,治疗性蛋白质是胃泌酸调节素(OXM)、利拉鲁肽或依那西普。

[0728] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是因子VIIa、因子VIII、因子IX、抗凝血酶III、蛋白C、drotrecogin- α 、非格司亭(filgrastim)、培非格司亭(pegfilgrastim)、沙莫司亭(sargramostim)、来匹卢定(Lepirudin)、比伐卢定(Bivalirudin)或奥普瑞白介素(oprelvekin)。

[0729] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是A型肉毒毒素、B型肉毒毒素。

[0730] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是酶。在一些实施方式中,酶是阿加糖酶 β 、伊米苷酶、维拉苷酶 α 、他利苷酶(taliglucerase)、阿葡糖苷酶 α 、拉罗尼酶、 α -L-艾杜硫酸酯酶、 β -葡糖脑苷脂酶、阿葡糖苷酶- α 、拉罗尼酶、 α -L-艾杜糖苷酸酶、艾杜硫酸酯酶(idursulphase)、艾杜糖醛酸酯-2-硫酸酯酶、加硫酸酯酶(galsulphase)、阿加糖酶- β 、人 α -半乳糖苷酶A、 α -1-蛋白酶、 α -1-蛋白酶抑制剂、胰酶、乳糖酶、脂肪酶、淀粉酶、蛋白酶、腺苷脱氨酶、阿替普酶、瑞替普酶、替奈普酶、尿激酶、胶原酶、人脱氧核糖核酸酶I、链道酶- α 、透明质酸酶、木瓜蛋白酶、天冬酰胺酶(例如L-天冬酰胺酶)、拉布立酶、链激酶、阿尼普酶或加硫酶。

[0731] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是白蛋白、人白蛋白或免疫球蛋白。

[0732] 在一些实施方式中,治疗性蛋白质是抗体(例如,单克隆抗体,例如,双特异性单克隆抗体),包括治疗性抗体。

[0733] 在一些实施方式中,抗体用于治疗癌症。在一些实施方式中,用于治疗癌症的抗体是阿巴伏单抗(abagovomab)、阿德木单抗(adecatumumab)、阿夫土珠单抗(afutuzumab)、培阿赛珠单抗(alacizu pegol)、喷替酸阿妥莫单抗(altumomab pentetate)、阿马妥昔单抗(amatuximab)、马安那莫单抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠单抗(apolizumab)、阿西莫单抗(arcitumomab)、巴维昔单抗(bavituximab)、贝妥莫单抗(bectumomab)、贝利木单抗(belumumab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、莫比伐珠单抗(bivatuzumab mertansine)、博纳吐单抗(blinatumomab)、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、莫坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine)、拉坎妥珠单抗(cantuzumab ravtansine)、卡罗单抗喷地肽(capromab pendetide)、西妥昔单抗(cetuximab)、泊西他珠单抗(citatumumab bogatox)、西妥木单抗(cixutumumab)、替坦司可利妥珠单抗(clivatuzumab tetraxetan)、达西珠单抗(dacetuzumab)、登西珠单抗(demcizumab)、地莫单抗(detumomab)、德珠单抗(drozitumab)、依美昔单抗(ecromeximab)、依库珠单抗(eculizumab)、埃洛妥珠单抗(elotuzumab)、恩司昔单抗(ensituximab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、伊瑞西珠单抗(etaracizumab)、法勒珠单抗(farletuzumab)、芬妥木单抗(figitumumab)、法伏托单抗(flanvotumab)、加利昔单抗(galiximab)、吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin)、吉利妥昔单抗(girentuximab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、英加妥珠单抗(imgatuzumab)、伊匹木单抗(ipilimumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、来沙木单抗(lexatumumab)、美登素洛妥珠单抗(lorvotuzumab mertansine)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、帕尼单抗(panitumumab)、培图莫单抗(pemtumomab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、他珠单抗(tacatumumab tetraxetan)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、托图

姆单抗 (totumumab) 或扎妥木单抗 (zalutumumab)。

[0734] 在一些实施方式中, 抗体用于治疗炎性疾病或病况 (例如, 阿达木单抗 (adalimumab)、阿仑单抗 (alemtuzumab)、阿替珠单抗 (atlizumab)、巴利昔单抗 (basiliximab)、卡纳单抗 (canakinumab)、赛妥珠单抗 (certolizumab)、聚乙二醇化塞妥珠单抗 (certolizumab pegol)、达利珠单抗 (daclizumab)、莫罗单抗 (muromonab)、依法利珠单抗 (efalizumab)、芳妥珠单抗 (fontolizumab)、戈利木单抗 (golimumab)、英夫利昔单抗 (infliximab)、美泊利单抗 (mepolizumab)、那他珠单抗 (natalizumab)、奥马佐单抗 (omalizumab)、卢利珠单抗 (ruplizumab)、优特克单抗 (ustekinumab)、维西珠单抗 (visilizumab)、扎木单抗 (zanolimumab)、维多珠单抗 (vedolizumab)、贝利木单抗、奥昔珠单抗 (otelixizumab)、替普利珠单抗 (teplizumab)、利妥昔单抗 (rituximab)、奥法木单抗、奥美珠单抗 (ocrelizumab)、依帕珠单抗、依库珠单抗或布雷奴单抗 (briakinumab))。

[0735] 在一些实施方式中, 治疗性蛋白质 (例如, 恩夫韦地 (enfuvirtide)) 用于治疗传染性疾病。

[0736] 在一些实施方式中, 治疗性蛋白质是阿昔单抗 (abciximab)、培维索孟 (pegvisomant)、响尾蛇科多价免疫Fab、地高辛免疫血清Fab、兰尼单抗 (ranibizumab) 或地尼白介素 (denileukin diftitox)。

[0737] 有用的治疗性蛋白质的其他示例可见于US专利No. 8,349,910和8,043,833; US公开No. 2013/0195888和2007/0092486; 以及国际公开WO 2014/130064, 每一篇的通过引用以其整体并入本文。

[0738] 在一些实施方式中, 治疗性蛋白质可以选自促红细胞生成素 (EPO)、IFN- α 、IFN- β 、复合IFN (consensus IFN)、因子VIII、B-结构域缺失的因子VIII、因子IX、因子XI、因子VII、血管性血友病因子 (包括单体和多聚体形式)、GCSF、GMCSF、hGH、胰岛素、FSH、具有GLP-I活性的肽、去氨加压素、安多昔韦 (amdoxivir) 和PTH。

[0739] 在式 (A) 或式 (B) 的一些实施方式中, 生物活性药物是小分子药物。小分子药物是低分子量化合物 (典型地约2000道尔顿或更少)。在一些实施方式中, 药物分子的分子量在约200至约2000、约200至约1800、约200至约1600、约200至约1400、约200至约1200、约200至约1000、约200至约800、约200至约600道尔顿、约300至约2000、约300至约1800、约300至约1600、约300至约1400、约300至约1200、约300至约1000、约300至约800和/或约300至约600道尔顿的范围内。

[0740] 合适的小分子药物可以选自: 例如, 安眠药和镇静剂、心理兴奋剂、镇定剂、呼吸药物、抗惊厥药、肌肉松弛剂、抗震颤麻痹剂 (多巴胺拮抗剂 (dopamine antagonist))、止痛药、消炎药、抗焦虑药 (抗焦虑剂)、食欲抑制剂、抗偏头痛药剂、肌肉收缩剂、抗感染药剂 (抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、疫苗)、抗关节炎药剂、抗疟疾药、止吐药、抗癫痫药 (anepileptic)、支气管扩张剂、细胞因子、生长因子、抗癌药、抗血栓形成药、抗高血压药物、心血管药、抗心律不齐剂、抗氧化剂 (antioxidant)、抗哮喘剂、包括避孕药在内的激素剂、类交感神经剂、利尿剂、脂类调节剂、抗雄激素药剂、抗寄生物药剂、抗凝血剂、肿瘤药剂、抗肿瘤药、降血糖药、营养剂和补充剂、生长补充剂、抗肠炎药、诊断剂和造影剂 (contrasting agent)。

[0741] 在一些实施方式中, 小分子药物包含氨基基团 (例如, 当Z³是NH时) 或羧基 (例如,

当不存在Z³时)。

[0742] 小分子药物的实例包括细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁(emetine)、丝裂霉素、依托泊苷、鬼臼噻吩甙(tenoposide)、秋水仙碱、柔红霉素、二羟基炭疽菌素二酮、光神霉素、放线菌素D、1-去氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、两性霉素B、普萘洛尔、嘌呤霉素、美登素类例如美登醇(参见美国专利No.5,208,020)、CC-1065(参见美国专利No.5,475,092、5,585,499和5,846,545)及其类似物或同系物。

[0743] 其他小分子药物包括但不限于抗代谢物(例如,甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、氮烯咪胺(decarbazine));烷基化剂(例如,二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、噻替哌(thioepa)苯丁酸氮芥、CC-1065、米尔法兰(melphalan)、卡莫司汀(BSNU)和洛莫司汀(CCNU)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、白消安、二溴甘露醇、链脲佐菌素、丝裂霉素C和顺式-二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂),蒽环类抗生素(如柔红霉素(以前称为道诺霉素)和多柔比星);抗生素(如放线菌素(dactinomycin)(以前称为更生霉素(actinomycin))、博来霉素、光神霉素和安曲霉素(AMC));抗真菌剂(如布替萘芬、特比萘芬和奈替芬);免疫调节药物(例如,醋酸格拉替雷、芬戈莫德、特立氟胺和富马酸二甲酯);以及抗有丝分裂剂(例如长春新碱、长春花碱、紫杉醇和美登素生物碱)。

[0744] 合适的化学治疗剂的实例包括以下任何一种:阿巴瑞克(abarelix),阿地白介素(aldesleukin),阿利维A酸(alitretinoin),别嘌醇,六甲密胺,阿那曲唑,天冬酰胺酶,阿扎胞苷(azacitidine),贝沙罗汀,博来霉素,硼替佐米,白消安,卡普睾酮,卡培他滨,卡铂,卡莫司汀,苯丁酸氮芥,顺铂,克拉屈滨,氟达拉滨,环磷酰胺,阿糖胞苷,达卡巴嗪,放线菌素,达肝素,达沙替尼,柔红霉素,地西他滨,denileukin,右雷佐生,多西他赛,多柔比星,屈他雄酮,表柔比星,厄洛替尼,雌莫司汀,依托泊苷,依西美坦,非格司亭,氟尿苷(floxuridine),氟达拉滨,氟尿嘧啶(flourouracil),氟维司群,吉非替尼,吉西他滨,醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate),醋酸组氨瑞林(histrelin acetate),伊达比星(idarubicin),异环磷酰胺,伊马替尼,伊立替康,拉帕替尼二甲苯磺酸盐,来那度胺,来曲唑,甲酰四氢叶酸(leucovorin),亮丙瑞林,左旋咪唑,洛莫司汀,氮芥(meclorothamine),甲地孕酮,米尔法兰,巯基嘌呤,甲氨蝶呤,甲氧沙林,丝裂霉素C,米托坦(mitotane),米托蒽醌,诺龙(nandrolone),奈拉滨,诺非单抗(nofetumomab)、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐(pamidronate)、培门冬酶、培非格司亭、培美曲塞(pemetrexed)、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林、拉布立酶、鲁索替尼、索拉非尼、链佐星、舒尼替尼、它莫西芬(tamoxifen)、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内脂、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替哌、托泊替康、托瑞米芬、维A酸(tretinoin)、乌拉莫司汀(uracil mustard)、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他(vorinostat)和唑来膦酸盐(zoledronate),或其药学上可接受的盐。

[0745] 在一些实施方式中,可用于本文所描述的方法中和和可用于制备化合物、缀合物、组合物的小分子以高亲和力结合生物聚合物,例如蛋白质、核酸或多糖,或其他生物学靶标。实例包括与激素受体特异性结合的小分子,例如类固醇激素(例如二氢睾酮和雌二醇)、褪黑激素、多巴胺或者可以如本文所述递送的其他信号分子。

[0746] 在一些实施方式中,小分子药物选自对氨基马尿酸、两性霉素B、多柔比星、氨基己酸、氨基乙酰丙酸、氨基水杨酸、重酒石酸间羟胺、帕米膦酸二钠、柔红霉素、左旋甲状腺素

钠、赖诺普利、西司他丁钠、美西律、头孢氨苄、去铁胺、和氨磷汀。

[0747] 额外的生物活性药物包括塔克林 (tacrine), 美金刚胺 (memantine), 利凡斯的明 (rivastigmine), 加兰他敏 (galantamine), 多奈哌齐 (donepezil), 左乙拉西坦 (levetiracetam), 瑞格列奈 (repaglinide), 阿托伐他汀 (atorvastatin), 阿法赛特 (alefacept), 他达拉非 (tadalafil), 伐地那非 (vardenafil), 西地那非 (sildenafil), 膦沙那韦 (fosamprenavir), 奥塞米韦 (奥司他韦) (oseltamivir), 伐昔洛韦 (valacyclovir) 和缬更昔洛韦 (valganciclovir), 阿巴瑞克 (abarelix), 阿德福韦 (adefovir), 阿呋唑嗪 (alfuzosin), 阿洛司琼 (alosetron), 氨磷汀 (amifostine), 胺碘酮 (amiodarone), 氨基己酸, 对氨基马尿酸钠, 氨格鲁米特 (aminoglutethimide), 氨基乙酰丙酸, 氨基水杨酸, 氨氯地平 (amlodipine), 胺苯吡啶 (amsacrine), 阿那格雷 (anagrelide), 阿那曲唑 (anastrozole), 阿瑞吡坦 (阿瑞匹坦) (aprepitant), 阿立哌唑 (aripiprazole), 天冬酰胺酶, 阿扎那韦 (atazanavir), 阿托莫西汀 (atomoxetine), 蒽环类抗生素 (蒽苄环霉素) (anthracyclines), 贝沙罗汀 (bexarotene), 比卡鲁胺 (bicalutamide), 博莱霉素 (bleomycin), 硼替佐米 (bortezomib), 布舍瑞林 (buserelin), 白消安, 卡麦角林 (cabergoline), 卡培他滨 (capecitabine), 卡铂 (carboplatin), 卡莫司汀 (carmustine), 苯丁酸氮芥 (chlorambucin), 西司他丁钠 (cilastatin sodium), 顺铂 (cisplatin), 克拉屈滨 (cladribine), 氯膦酸盐 (clodronate), 环磷酰胺 (cyclophosphamide), 环丙孕酮 (cyproterone), 阿糖胞苷 (cytarabine), 喜树碱类 (camptothecins), 13-顺视黄酸, 全反式视黄酸; 达卡巴嗪 (dacarbazine), 放线菌素 (dactinomycin), 达托霉素 (daptomycin), 柔红霉素, 去铁胺, 地塞米松, 双氯芬酸 (diclofenac), 二乙基乙烯雌酚 (diethylstilbestrol), 多西他赛 (docetaxel), 多柔比星 (doxorubicin), 度他雄胺 (dutasteride), 依立曲坦 (eletriptan), 恩曲他滨 (emtricitabine), 恩夫韦地 (enfuvirtide), 依普利酮 (eplerenone), 表柔比星 (epirubicin), 雌莫司汀 (estramustine), 炔雌醇 (ethinyl estradiol), 依托泊苷 (etoposide), 依西美坦 (exemestane), 依泽替米贝 (ezetimibe), 芬太尼 (fentanyl), 非索非那定 (fexofenadine), 氟达拉滨 (fludarabine), 氟氢可的松 (fludrocortisone), 氟尿嘧啶 (fluorouracil), 氟羟甲睾酮 (fluoxymesterone), 氟他胺 (flutamide), 氟替卡松 (fluticasone), 磺达肝素 (fondaparinux), 氟维司群 (fulvestrant), γ -羟基丁酸盐 (gamma-hydroxybutyrate), 吉非替尼 (gefitinib), 吉西他滨 (gemcitabine), 肾上腺素 (epinephrine), L-多巴 (L-Dopa), 羟基脲 (hydroxyurea), 艾考糊精 (icodextrin), 伊达比星 (idarubicin), 异环磷酰胺 (ifosfamide), 伊马替尼 (imatinib), 伊立替康 (irinotecan), 伊曲康唑 (itraconazole), 戈舍瑞林 (goserelin), 拉罗尼酶 (laronidase), 兰索拉唑 (lansoprazole), 来曲唑 (letrozole), 甲酰四氢叶酸 (leucovorin), 左旋咪唑 (levamisole), 赖诺普利 (lisinopril), 左甲状腺素 (lovothyroxine) 钠, 洛莫司汀 (lomustine), 二氯甲基二乙胺 (mechlorethamine), 甲羟孕酮 (medroxyprogesterone), 甲地孕酮, 米尔法兰, 美金刚胺, 巯基嘌呤, 对甲氧酚 (mequinol), 重酒石酸间羟胺, 甲氨蝶呤, 甲氧氯普胺 (metoclopramide), 美西律, 美格鲁特 (miglustat), 丝裂霉素, 米托坦, 米托蒽醌, 莫达非尼 (modafinil), 纳洛酮 (naloxone), 萘普生 (naproxen), 奈韦拉平 (nevirapine), 尼古丁, 尼鲁米特 (nilutamide), 硝唑尼特 (nitazoxanide), 尼替西农 (nitisinone), 炔诺酮 (norethindrone), 奥曲肽 (octreotide),

奥沙利铂 (oxaliplatin), 帕洛诺司琼 (palonosetron), 帕米膦酸盐 (氨羟二磷酸二钠) (pamidronate), 培美曲塞 (pemetrexed), 培高利特 (pergolide), 喷司他丁 (pentostatin), pilcamycin, porfimer, 强的松, 丙卡巴肼 (procarbazine), prochlorperazine, 昂丹司琼 (ondansetron), 帕洛诺司琼 (palonosetron), 奥沙利铂, 雷替曲塞 (raltitrexed), 瑞舒伐他汀 (rosuvastatin), 西罗莫司 (sirolimus), 链佐星, 吡美莫司 (pimecrolimus), 舍他康唑 (sertaconazole), 他克莫司 (tacrolimus), 它莫西芬 (tamoxifen), 替加色罗 (tegaserod), 替莫唑胺 (temozolomide), 替尼泊昔 (teniposide), 睾丸素 (testosterone), 四氢大麻酚 (tetrahydrocannabinol), 沙利度胺 (thalidomide), 硫鸟嘌呤 (thioguanine), 噻替哌 (thiotepa), 噻托溴铵 (tiotropium), 托吡酯 (topiramate), 拓扑替康 (topotecan), 曲前列环素 (treprostinil), 维A酸 (tretinoin), 伐地昔布 (valdecocix), 塞来昔布 (celecoxib), 罗非昔布 (rofecoxib), 戊柔比星 (valrubicin), 长春碱, 长春新碱, 长春地辛 (vindesine), 长春瑞滨, 伏立康唑 (voriconazole), 多拉司琼 (dolasetron), 格拉司琼 (granisetron), 福莫特罗 (formoterol), 氟替卡松 (fluticasone), 亮丙瑞林 (leuprolide), 咪达唑仑 (midazolam), 阿普唑仑 (alprazolam), 两性霉素B (amphotericin B), 鬼臼素 (podophylotoxins), 核昔抗病毒剂, 芳酰肼 (aroyl hydrazones), 舒马曲坦 (sumatriptan), 依来曲坦 (eletriptan); 大环内酯类, 例如红霉素 (erythromycin), 夹竹桃霉素 (oleandomycin), 醋竹桃霉素 (troleandomycin), 罗红霉素 (roxithromycin), 克拉霉素 (clarithromycin), 环酯红霉素 (davercin), 阿奇霉素 (azithromycin), 氟红霉素 (flurithromycin), 地红霉素 (dirithromycin), 交沙霉素 (josamycin), 螺旋霉素 (spiramycin), 麦迪霉素 (midecamycin), 氯雷他定 (loratadine), 地氯雷他定 (desloratadine), 白霉素 (leucomycin), 美欧卡霉素 (miocamycin), 罗他霉素 (rokitamycin), andazithromycin, 和swinolide A; 氟喹诺酮类 (fluoroquinolones), 例如环丙沙星 (ciprofloxacin), 氧氟沙星 (ofloxacin), 左氧氟沙星 (levofloxacin), 曲伐沙星 (trovafloxacin), 阿拉曲沙星 (alatrofloxacin), 莫西沙星 (moxifloxacin), 诺氟沙星 (norfloxacin), 依诺沙星 (enoxacin), 加替沙星 (gatifloxacin), 吉米沙星 (gemifloxacin), 格雷沙星 (grepafloxacin), 洛美沙星 (lomefloxacin), 司帕沙星 (sparfloxacin), 替马沙星 (temafloxacin), 培氟沙星 (pefloxacin), 氨氟沙星 (amifloxacin), 氟罗沙星 (fleroxacin), 托氟沙星 (tosufloxacin), 普卢利沙星 (prulifloxacin), 伊洛沙星 (irloxacin), 帕珠沙星 (pazufloxacin), 克林沙星 (clinafloxacin) 和西他沙星 (sitafloxacin); 氨基糖苷类, 例如庆大霉素 (gentamicin), 奈替米星 (netilmicin), 草履虫素 (paramecin), 托普霉素 (tobramycin), 阿米卡星 (amikacin), 卡那霉素 (kanamycin)、新霉素 (neomycin) 和链霉素 (streptomycin), 万古霉素 (vancomycin), 替考拉宁 (teicoplanin), 雷莫拉宁 (rampolanin), 麦地拉宁 (mideplanin), 粘菌素 (colistin), 达托霉素 (daptomycin), 短杆菌肽 (gramicidin), 粘菌素甲磺酸盐 (colistimethate); 多粘菌素 (polymixins), 例如多粘菌素B, 卷曲霉素 (capreomycin), 杆菌肽 (bacitracin), 青霉烯类 (penems); 青霉素类, 包括青霉素酶敏感药剂, 如青霉素G、青霉素V; 抗青霉素酶药剂, 例如甲氧西林 (methicillin), 苯唑西林 (oxacillin), 氯唑西林 (cloxacillin), 双氯西林 (dicloxacillin), 氟氯西林 (floxacillin), 奈夫西林 (nafcillin); 革兰氏阴性微生物活性剂, 例如氨比西林

(ampicillin),阿莫西林,海他西林(hetacillin),西林(cillin),和galampicillin;抗假单胞菌青霉素类,例如羧苄西林(carbenicillin),替卡西林(ticarcillin),阿洛西林(azlocillin),美洛西林(mezlocillin)和哌拉西林(piperacillin);头孢菌素类,如头孢泊肟(cefepodoxime),头孢丙烯(cefprozil),头孢布烯(ceftbuten),头孢唑肟(ceftizoxime),头孢曲松(ceftriaxone),头孢菌素,头孢吡硫(cephapirin),头孢氨苄(cephalexin),头孢拉定(cephradrine),头孢西丁(cefoxitin),头孢孟多(cefamandole),头孢唑啉(cefazolin),头孢利素(头孢菌素II)(cephaloridine),头孢克洛(cefaclor),头孢羟氨苄(cefadroxil),头孢来星(cephaloglycin),头孢呋辛(cefuroxime),头孢雷特(ceforanide),头孢噻肟(cefotaxime),头孢曲秦(cefatrizine),头孢乙氧(cephacetrile),头孢吡肟(cefepime),头孢克肟(cefixime),头孢尼西(cefonicid),头孢哌酮(cefoperazone),头孢替坦(cefotetan),头孢美唑(cefmetazole),头孢他啶(ceftazidime),氯碳头孢(loracarbef)和拉氧头孢(moxalactam),单酰胺环类,诸如氨曲南(aztreonam);和碳青霉烯类,诸如亚胺培南(imipenem),美罗培南(meropenem)和厄他培南(ertapenem),喷他脒羟乙磺酸盐(pentamidine isetionate),沙丁胺醇硫酸盐,利多卡因,硫酸异丙喘宁(metaproterenol sulfate),二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate),曲安西龙乙酰胺(triamcinolone acetamide),布地奈德(budesonide)丙酮化物,沙美特罗(salmeterol),异丙托溴铵(ipratropium bromide),氟尼缩松(flunisolide),色甘酸钠(cromolyn sodium)和酒石酸麦角胺(ergotamine tartrate);紫杉烷类,例如紫杉醇;SN-38和酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin)。

[0748] 在一些实施方式中,包含芳族胺的生物活性药物选自(-)-卡巴韦(Carbovir)、(±)-Hymenin、(±)-去甲西沙必利(Norcisapride)、(±)-吡库特罗(Picumeterol)、(R)-氨鲁米特(Aminoglutethimide)、(R)-克仑特罗(Clenbuterol)、(S)-氨鲁米特、(S)-克仑特罗、[6-p-氨基苯丙氨酸]-血管紧张素II([6-p-aminophenylalanine]-angiotensin II)、10'-去甲氧基链黑霉素(Demethoxystreptonigrin)、17-氨基格尔德霉素(Aminogeldanamycin)、1-氨基吡啶(1-Aminoacridine)、1-脱氮腺苷(Deazaadenine)、1-NA-PP 1、1-NM-PP 1、2,7-二氨基吡啶、2,7-二甲基二氨基吡啶、2-氨基-6(5H)-菲啶酮、2-氨基吡啶、2-氨基-二苯脲、2-氨基组氨酸、2-氨基伯啶、2'-AMP、2-氯腺苷、2'-脱氧杀结核菌素、2-磺胺基咪唑、3,4-二氨基香豆素、3'-氨基-4'-甲氧基黄酮、3-氨基吡啶、3-氨基邻吡啶甲酸、3-去氮杂鸟嘌呤、4'-氨基黄酮、4-氨基吡啶、5'-ADP、5-氨基吡啶、5-氨基-DL-色氨酸、5-氨基烟酰胺、5'-AMP、5'-ATP、5-氯脱氧胞苷酸、5'-CMP、5-二甲基氨基吡啶、5'-GDP、5'-GMP、5'-GTP、5-碘杀结核菌素、5-甲基胞嘧啶、5-甲基四氢叶酸、6-氨基黄酮、6-氨基菲啶、6-氨基胸腺嘧啶、6-苄硫尿嘧啶、6-氯塔克林、6-碘氨基吡啶、7,8-二氢新蝶呤、7-氨基硝甲西洋、7-甲氧基他克林、7-甲基塔克林、9-去氮杂鸟嘌呤、9-苯乙基腺嘌呤、阿巴卡韦、阿卡地新、氨苯砒乙酸、酰味硫胺、乙酰辅酶A、阿昔洛韦、钴酰胺、放线菌素、阿昔洛韦、阿德福韦、Adenallene、腺嘌呤、Adenophostin A、腺苷、单磷酸腺苷、三磷酸腺苷、腺苷高半胱氨酸、阿地特仑、氟喹酮、阿拉氟韦、白真菌素、阿夫唑嗪、蒜硫胺、阿吡必利、阿马诺嗪、氨巴利特、氨布卡因、氨多索韦、氨托利、甲氨蝶呤、氨芬酸、氨氟替唑、阿米环素、阿米氨砒、二氨基吡啶、氨基吡啶、氨吡啶、氨基吡啶、氨基安替比林、氨基苯甲酸酯、氨基金雀异黄素、氨鲁米特、对氨基马尿酸、氨基靛红、氨美啶、氨基硝甲西洋、氨基苯丙氨酸、Aminopotentialidine、

氨基蝶呤、Aminopurvalanol A、氨喹脲、氨基水杨酸、阿米苯唑、Amiphenosine、阿米美啉、氨磺必利、氨喘通、氨来咕诺、Ammelin、氨萘非特、阿莫卡因、安非尼酮、苯丙氨乙茶碱、氨苯酰胺、安普那韦、Ampurine、氨吡酮、AMT、Amthamine、Amtizole、狭霉素A、阿尼利定、阿帕地松、阿拉可乐定、阿普瑞西他滨 (Apricitabine)、Arafluorocytosine、间羟胺、Arazide、芒霉素、阿普西特、Ascamycin、Ascensil、无穗霉素、阿托利特、阿扎苯胺、氮杂胞苷、Azaline B、阿扎莫林、噻烯硝唑、氮卓克唑、氨曲南、巴喹普林、2-噻唑胺、巴坦必利、b-D-腺苷、贝米曲啉、苯磷硫胺、苯甲硫胺、苯羟甲胺、苯佐卡因、贝托卡因、Binodenoson、生物蝶呤、双苯酰硫胺、灭瘟素、博来霉素、博来霉素A1、博来霉素A2、博来霉素A5、博来霉素A6、博来霉素DMA2、溴莫普林、溴芬酸、波洛母特罗 (Bromobutanol)、溴必利、溴匹立明、布昔洛韦、布那唑啉、双丁硫胺、胱氮杂乌苷 (Cadeguomycin)、环磷酸腺苷 (cAMP)、杀念珠菌素、卡帕诺生 (Capadenoson)、二苯脲、卡波啉 (Carbodine)、卡巴韦、氨磺丁脲、卡芦莫南、CDP-二甘油三棕榈酸酯、头孢卡品匹伏酯、头孢克定、头孢达肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢吡酮、头孢吡肟、头孢他美、头孢替考、头孢克肟、头孢瑞南、头孢替林、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢噻利、头孢噻肟、头孢替安、头孢唑兰、头孢泊肟、头孢喹诺、派新、头孢他定、头孢特仑新戊酯、头孢布坦、头孢噻夫、头孢噻林、头孢噻氧、头孢唑肟、头孢托罗、头孢曲松、头孢唑肟、Centazolone、乙氧羰硫胺、环磷酸鸟苷 (cGMP)、氯普鲁卡因、西多福韦、胞磷托定、西潘茶碱、西沙比利、克拉屈滨、氨磺苯丙酮、头孢噻肟、氯波必利、克仑特罗、克伦丙罗 (Clenproperol)、氯法拉滨、氯舒隆、腔肠素 (Coelenteramine)、辅酶A、Colchicamid、香豆素10、恩曲他滨、巴豆苷、环丁基甲酸A (Cyclobut A)、环丁基甲酸G (Cyclobut G)、喘敌素、赛克硫胺、Cytallene、阿糖胞苷、Cytarazid、胞二磷胆碱、二磷酸胞嘧啶、Cytidoline、胞嘧啶-(+)-新蝶呤、放线菌素、D-甲氨基蝶呤、dAMP、Damvar、达尼喹酮、氨苯砒、达托霉素、达拉匹林、地瑞那韦 (Darunavir)、DATHF、达佐必利、脱氧胞苷酸 (dCMP)、三磷酸脱氧胞苷 (dCTP)、Debromohymenialdisine、地西他滨、地氯普胺、去异丙基羟基阿特拉嗪、德拉沙星 (Delafloxacin)、甲哌羰磺胺、喷昔洛韦 (Denavir)、去氧腺苷、脱氧-ATP、脱氧胞苷酸、脱氧鸟苷、脱磷酸辅酶A、地喹铵、去丁基布美他尼、脱氧无环鸟苷、脱氧米诺地尔、脱氧鸟苷酸 (dGMP)、脱氧鸟苷三磷酸 (dGTP)、二乙酰硫胺、二氨基吡啶、二氨基芦啉啉、二氯苯羟甲胺、二氯甲氨基蝶呤、二氯二氯苯肿、双脱氧胞苷、二氢生物蝶呤、二氢叶酸、二甲硫胺 (Dimethialium)、二甲卡因、二甲基甲氨基蝶呤、地那林、DL-5,6,7,8-四氢叶酸、DL-甲氨基蝶呤、多布必利、度维替尼、多沙唑啉、曲氟嗪、依达曲沙、艾培三嗪、艾夫他滨、恩曲他滨、恩替卡韦、恩韦拉登、Epcitabine、依匹普林、香菇嘌呤、依坦特罗、依沙吡啶、Ethaden、乙基异丙基氨基吡啶、艾托卜宁、依托沙秦、依曲韦林、依曲西呱、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)、泛西洛维、法扎拉滨、苯四唑胺、非普拉酮、非西他滨、氟胞嘧啶、福达华、氟达拉滨、氟胞苷、叶酸、亚叶酸、间型霉素A、膦沙那韦、呋喃拉嗪、呋喃硫胺、呋喃三嗪、更昔洛韦、丙氧鸟苷、Gastracid、吉西他滨、吉拉达唑、格洛莫南、格列丁噻唑、葛兰素史克 (GSK) 3B抑制剂XII、葛兰素史克 (GSK) 3B抑制剂XII、鸟嘌呤、鸟嘌呤阿糖胞苷、鸟苷、己基对氨基苯甲酸 (PABA)、羟基甲基克仑特罗、羟基普鲁卡因、羟基氨苯喋啶硫酸盐、伊巴他滨、拉普林、伊马昔尔、咪喹莫特、Indanocine、碘苯扎酸、碘西他酸、碘美拉酸、碘美拉酸、伊匹达克林、伊仑胺、伊索格拉定、艾沙托立宾、氨苯异丁酯、普鲁卡因胺、异墨蝶呤、Ketoclenbuterol、酮曲沙、Kopexil、拉米夫定、拉莫三嗪 (Lamotrigin)、拉莫三嗪、兰替丁、刺乌头原碱、

Lavendamycin、L-胞苷、来那度胺、亮氨酸、甲酰四氢叶酸、L-g-亚甲基-10-去氮杂氨基蝶呤、Linifanib、林托必利、利沙地酯、洛布卡韦、洛德腺苷、罗米鲁曲、洛美曲索、洛索立宾、L-S-腺苷甲硫氨酸、马布特罗、Medeyol、Melarsenoxyd、美拉肿醇B、美沙拉秦、美布他明、美布卡因、美他己脲、美他唑啉、甲硫普、甲氨喋呤、邻氨基苯甲酸酯、美替普林、甲氧氯普胺、氯苯氨啉、米诺地尔、米拉贝隆、丝裂霉素、米伏布林、莫西司他、Monocain、莫沙必利、丝裂霉素、N-(对-氨基苯乙基)螺哌隆、N6-[2-(4-氨基苯基)乙基]腺苷Role、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)、NADH₂、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP⁺)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH₂)、纳依卡因、那明特罗、Naretin、奈比腺、NECA、奈拉滨、奈拉滨、二硫硫胺、噻噁环戊酯、奈帕芬胺、奈立索洋、氯苯三嗪胺、硝呋拉嗪、尼莫司汀、叠氮、N-甲基四氢叶酸、诺拉曲塞、诺米芬辛、去甲西沙必利、N-丙酰基普罗卡因酰胺、N-磺胺酰诺氟沙星、邻氨基苯基丙氨酸、奥托硫胺、奥拉沙星、奥美普林、奥索卡因、肱莫南、奥布卡因、对氨基安替比林、对氨基苯甲酸盐、对氨基-D-苯基丙氨酸、泮考必利、帕沙米特、异烟肼对氨基水杨酸盐、Pathocidine、吡利曲索、培美曲塞、喷昔洛韦(Penciclovir)、培洛霉素、哌氯必利、Phenamyl、安替比林、非那吡啉、苯基对氨基苯甲酸酯、苯基-PAS-对氨基水杨酸苯酯、腐草霉素D1、哌布替丁、吡库特罗、吡拉莫南、匹多卡因、吡曲克辛、泊非霉素、普拉曲沙、普拉克索、Prazobind、哌唑啉、普瑞丁奈、普鲁卡因胺、普鲁卡因、原黄素、丙美卡因、丙氧卡因、丙舒硫胺、普芦卡必利、假异胞苷、阿洛酮糖腺苷、Pteridoxamine、蝶酰三谷氨酸、噻胺、乙胺嘧啶、寻霉素、喹洛雷、Racivir、瑞加诺生、磺胺西汀、伦扎必利、雷西莫特(Resiquimod)、Resorcein、瑞替加滨、Reverset、利鲁唑、罗昔洛韦、链黑霉素、S-腺苷甲硫氨酸、桑霉素、沙丙蝶呤、S-多沙唑啉、Sepiapterine、磺胺嘧啶银、西奈芬净、西帕曲近、司帕沙星、司帕霉素、硬脂酰-CoA、硬脂磺胺、链黑霉素、琥珀氨苯砒、磺胺间甲氧嘧啶、舒兰色罗、磺胺溴二甲嘧啶、硫乙酰胺、磺胺氯达嗪、磺胺柯定、磺胺氯啉、磺胺氯唑、磺胺氯吡嗪、磺胺西汀、磺胺苯砒、磺胺嘧啶、磺胺戊烯、磺胺地索辛、磺胺二甲嘧啶、磺胺多辛、磺胺乙氧吡嗪、磺胺脒、磺胺胍诺、磺胺林、磺胺甲嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺甲恶唑、磺胺甲氧基二嗪、磺胺甲氧基吡嗪、磺胺托嘧啶、磺胺甲氧吡嗪、磺胺美曲、磺胺、磺胺基咪唑、磺胺基甘氨酸、磺胺培林、磺胺苯吡唑、磺胺普罗林、磺胺吡唑、磺胺吡啉、磺胺异噻唑、磺胺均三嗪、磺胺噻二唑、磺胺曲沙唑、磺胺曲唑、磺胺索嘧啶、磺胺异恶唑、他地那兰、他克林、他仑帕奈、他利克索、他利霉素A、替诺福韦、替诺福韦酯化物、特拉唑嗪、四氢生物喋呤、四氢叶酸、四氧普林、替扎他滨、维生素B1、噻唑砒、硫鸟嘌呤、硫米嘌呤、替吉莫南、噻米定、替诺立定、硫达唑啉、替拉扎明、替昔洛韦、托拉地新、氯美扎酮、三刺(皂荚)碱、氨苯蝶啶、Triapine、曲西立宾、曲马唑啉、甲氧苄啶、三甲曲沙、曲托喹啉、曲沙他滨、杀结核菌素5'-二磷酸酯、妥伐替丁、酪氨酸磷酸化抑制剂AG1112、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、伐洛他滨、伐托他滨、维吡啉、旺地杀菌素、维拉朵林、阿糖腺苷、韦罗肱、双丁酰硫胺、扎西他滨、争光霉素B2、净韦肱、拉来霉素、氯苯恶唑胺、(±)-蛤蚌毒素、2-氨基萘嵌间二氮(杂)苯基、6-甲酰喋呤、8-13-神经降压肽、8-硫鸟苷、9-脱氮杂鸟苷、9-脱精氨酸-卡里丁、α4-10-促肾上腺皮质激素、阿法诺肽、鲱精胺、丙氨瑞林、安巴腺、氨基吡咪、氨基喋呤、安匹立明、血管紧张素、血管紧张素I、血管紧张素II、抗生素O-129、抗痛素、精氨酸、精氨酸缩宫素、Astressin、心房肽III、阿肽地尔、苄基异硫脲、β-花青苷、双吡啉基马来酰亚胺IX、比伐卢定、杀稻瘟菌素S、博来霉素B2、蛙皮素14、丁福明、卡莫司他、卡立泊来德、卡培立肽、抗菌肽P1、西曲瑞克、西仑

吉肽、一水肌酸(Creapure)、CyanoginosinLR、氰基绿毛菌素RR、达拉根、Damvar、脱氮杂氨基蝶呤、防御素HNP1、地洛瑞林、去氨加压素、地扎呱宁、二氯甲氨蝶呤、双氢链霉素、氨基比林、二甲基氨氯吡咪、二肽那秦、DL-甲氨蝶呤、D-甲氨蝶呤、乙溴替丁、依达曲沙、鳗鱼降钙素、弹性(蛋白)酶抑制剂、依降钙素、肠抑素、结核放线菌素、依替巴肽、乙基异丙基氨氯吡咪、Etilamide、氯苯乙嘧啶、法莫替丁、氟吡汀、呋氨蝶啶、甘丙肽、山羊豆碱、胃饥饿素、高血糖素、促性腺素释放素A、胍乙啶、胍法辛、胍生、胍基硫脲、胍立莫司、己脍定、富组蛋白5、组氨瑞林、高精氨酸、艾替班特、Imetit、促胰岛素、异喹胍、胰激肽10、肯普肽、酮曲沙、Kiotorphin、乳铁蛋白、拉米非班、L-缓激肽、白血病病毒、甲酰四氢叶酸A、亮肽素、亮丙瑞林、洛美曲素、黄体瑞林、间-氯苯双胍类、美拉加群、MelanotanII、促黑素细胞激素、蜂毒肽、二甲双胍、甲氨蝶呤二甲基酯、甲氨蝶呤一水合物、甲氨蝶呤、甲基异硫脲、氯苯氨啶、降钙素、间碘苄胍(MIBG)、米诺地尔、米托胍脲、米伏布林、米伏布林磺酸钠、吗啉胍、那法瑞林、Neotine、奈西立肽、纺锤菌素、神经降压素、N-甲基四氢叶酸、孤啡肽、洛拉曲克、诺保思泰、Panamidin、Pathocidine、Pebac、培地辛、吡利曲素、培美曲塞、喷他咪、帕拉米韦、苯乙双胍、苯基双胍类、猪甘丙肽、匹马吉定、吡曲克辛、加压素、猪血管紧张素、猪胃泌素释放激素、猪神经肽Y、猪PHI、普拉曲沙、Humanin蛋白、蛋白酶抑制剂E64、乙胺嘧啶、坤来斯巴(Quinespar)、大鼠心房肽、大鼠心房肽、雷西莫特(Resiquimod)、Ribamidin、强啡肽B(Rimorphin)、沙拉新、石房蛤毒素、舍莫瑞林、S-乙基异硫脲、Spantide、司他霉素、二肽草替、链霉素A、P物质的游离酸、磺胺脒、合成LH的释放激素、他莫司汀、替普罗肽、替可克肽、四氢生物蝶呤、四氢叶酸、凝血酶受体激活肽-14、胸腺五肽、硫鸟嘌呤、硫替丁、替拉扎明、氨苯蝶啶、三甲曲沙、曲普瑞林、结核放线菌素B、促吞噬肽、尿素、胍基二氢吡咯甲酸、Viprovex、维生素M、爪蟾肽、扎那米韦、博莱霉素(Zeocin)、齐考诺肽、诺雷德。

[0749] 在一些实施方式中,包含伯胺的生物活性药物选自甘氨酸阿非迪霉素(Aphidicolin Glycinate)、醋酸西曲瑞克(Cetrorelix Acetate)、富马酸吡库特罗(Picumeterol Fumarate)、(-)-曲氟嗪、(-)-吡咪卡扎他汀(Indocarbazostatin)B、(+)-(23,24)-二氢圆皮海绵内酯(Dihydrodiscodermolide)、(+)-(R)普拉克索、(R)-(+) -氨氯地平、(R)-(+)特拉唑嗪、(R)-更昔洛韦环磷酰胺、(R)-苏非罗辛(Sufinosine)、(R)-扎考必利、(S)-(-)-去甲氯胺酮、(S)-奥拉西坦、(S)-苏非罗辛、(S)-扎考必利盐酸盐、[90Y]DOTAGA-物质P、[ARG(Me)9]MS-10、[D-TYR1,ARG(Me)9]MS-10、[D-TYR1,AzaGLY7,ARG(Me)9]MS-10、[D-TYR1]MS-10、[Psi(CH2NH)TPG4]万古霉素昔元、[TRP19]MS-10、111铟-喷曲肽、13-脱氧阿霉素盐酸盐、17-氨基格尔德霉素、19-0-甲基格尔德霉素、1-甲基-D-色氨酸、21-氨基埃坡霉素B、2-氨基芒霉素、2-氨基腺苷类似物A、3-氯普鲁卡因、3-去氮杂腺苷(Deazaadenosine)、3-马蒂达(Matida)、4-氨基水杨酸、4-氯苯基硫代DADME-伊幕西林(Immucillin)-A、5,4'-二表阿贝卡星、5'-奥姆腺苷类似物(Homoneplanocin)A、5-氨基水杨酸、8(R)-氟伊达比星盐酸盐、99MTC-(RGDFK*)2联胍尼克酰胺(Hynic)、9-氨基喜树碱、A-42867假昔元、阿巴卡韦琥珀酸盐、阿巴卡韦硫酸盐、甲磺酸阿巴诺喹、阿巴瑞克、阿卡地新、吡啶黄、阿昔洛韦、反油酸阿昔洛韦、油酸阿昔洛韦、阿西林、阿德福韦、阿德福韦酯、腺苷蛋氨酸甲苯磺酸硫酸盐、阿登纳(Adenallene)、爱德诺霍斯汀(Adenophostin)A、爱德诺霍斯汀B、腺苷、气丝菌素1、气丝菌素16、气丝菌素41、气丝菌素45、气丝菌素5、气丝菌素50、气丝菌素55、氟喹酮、阿格利费林(Ageliferin)双乙酸钠、阿格利费林盐酸盐、阿那霉素

(Aladapcin)、阿拉氟韦、阿拉曲沙星甲磺酸盐、阿仑膦酸钠盐、阿雌莫司汀、盐酸阿夫唑嗪、阿利吉仑富马酸、阿格列汀 (Alogliptin) 苯甲酸盐、 α -甲基去甲肾上腺素、 α -甲基色氨酸、交替霉素 (Altemecidin)、阿螺旋霉素 (Alvespimycin) 盐酸盐、盐酸金刚烷胺、氨巴利特、安巴肟、氨溴索硝酸盐、氨多索韦、氨托利、阿美卢班、氨甲氧苯嗪甲基硫酸盐、氨芬酸钠、阿米多西 (Amidox)、氨磷汀水合物、阿米卡星、盐酸阿米洛利、氨基坎丁 (Aminocandin)、氨鲁米特、氨基胍、氨基乙酰丙酸己基酯、氨基乙酰丙酸甲基酯、氨磺必利、氨氯地平、苯磺酸氨氯地平、阿莫沙诺 (Amoxanox)、阿莫西林Pulsys、两性霉素B、氨苄西林钠、安普那韦、安培丁 (Ampydin)、氨力农、盐酸氨柔比星、阿姆斯特明 (Amselamine) 氢溴酸、氨塔明 (Amthamine)、阿那白滞素、盐酸阿那瑞林、阿替班特甲磺酸盐、醋酸血管肽素、阿尼莫司、拮抗剂-G、安替肽、安替肽-1、安替肽-2、安替肽-3、抗亮氨酸酯 (Antileukinate)、阿帕诺生、阿哌沙班、盐酸阿罗尼丁、凋亡唑 (Apoptozole) 1、凋亡唑2、凋亡唑3、阿立他滨、阿贝卡星、硫酸阿贝卡星、阿贝卡星A、阿贝卡星B、阿贝卡星C、阿贝卡星D、阿贝卡星E、阿贝卡星F、阿加曲班一水合物、精美司那、精氨酸丁酸盐、金蛛毒素 (Argiotoxin) -636、阿莫达非尼、盐酸阿罗洛尔、青蒿氧烷马来酸盐、阿扑西林、阿替洛尔、阿托西班、阿曲留通、阿伏瑞林、氮胞苷、阿扎兰司他、阿沙霉素SC、阿折地平、氮替瑞林、偶氮二甲酰胺、唑氧杆菌素 (Azoxybacilin)、氨曲南、氨曲南L-赖氨酸、氨磺胺 (Azumamide) A、巴氯芬、波林菌素、盐酸巴拉匹韦、巴黑霉素 (Balhimycin)、巴芦西班、巴曲克林 (Batracylin)、白拉星 (Belactin) A、迟剥球蛋白 (Belactosin) A、迟剥球蛋白C、贝那米星B、苜蓿酸酯环糊精、苯佐卡因、贝西沙星盐酸盐、 β -淀粉样蛋白 (12-20)、倍诺生、博莱霉素A2硫酸盐、波普瑞韦、博戈罗 (Bogorol) A、波荷霉素 (Boholmycin)、布拉斯卡汀 (Brasilicardin) A、布美诺肽、布立尼布 (Brivanib) 丙氨酸盐、布立西坦、溴莫普林、溴芬酸钠、盐酸溴己新、盐酸溴他利星、盐酸布那唑嗪、醋酸布舍瑞林、布他啶 (Butabindide)、丁烷脒 (Butamidine)、布特雷诺尔 (Buteranol)、卡滨 (Cabin) 1、钙样肽1、钙样肽2、坎布雷西丁 (Cambrescidin) 800、坎布雷西丁816、坎布雷西丁830、坎布雷西丁844、卡莫司他、盐酸坎福斯酰胺 (Canfosamide)、卡帕诺生、盐酸卡培色罗、卡拉韦林、卡普拉霉素A (Caprazamycin A)、卡普拉霉素B (Caprazamycin B)、卡普拉霉素C (Caprazamycin C)、卡普拉霉素E (Caprazamycin E)、卡普拉霉素F (Caprazamycin F)、卡普瑞林、卡拉非班马来酸盐、卡巴胆碱、卡马西平、卡比托辛、卡波佛、羧基氨基三唑、盐酸卡立泊来德、卡立氨酯、卡匹帕明、卡芦莫南钠、卡泊芬净醋酸盐、头孢克洛、盐酸头孢卡奈达酯、头孢卡品酯盐酸盐、头孢达肟、头孢达肟喷替托西甲苯磺酸盐、头孢地尼、头孢妥仑匹酯、头孢吡肟、头孢他美酯、头孢替考、头孢克肟、头孢瑞南、头孢替林盐酸盐水合物、盐酸头孢甲肟、头孢米诺钠、头孢地嗪、头孢地嗪钠、硫酸头孢噻利、头孢噻肟钠、头孢替坦二钠、头孢替安己酯、头孢替安己酯盐酸盐、头孢替安盐酸盐、头孢西丁、头孢唑兰、头孢唑兰盐酸盐、头孢匹罗、头孢泊肟酯、头孢丙烯、头孢丙烯一水合物、头孢喹肟、头孢洛林 (Ceftaroline)、头孢他啶、头孢特仑酯、头孢布烯、头孢比普、头孢比普梅多尔卡瑞 (Medorcaril)、头孢曲松博潘汀 (Ceftrazonal Bopentil)、头孢曲松钠 (Ceftrazonal Sodium)、头孢曲松钠、头孢噻肟-阿拉匹伏酯 (Ceftrizoxime Alapivoxil)、头孢呋辛、头孢呋辛酯、头孢呋辛匹伏酯、百年霉素 (Centanamycin)、头孢氨苄一水合物、西那普利、蓝肽二乙基胺、西替沙星、氯融合素、氯定向素 (Chloroorienticin) A、氯定向素B、氯提坦菌素 (Chlorotetain)、西布司他丁 (Cibrostatin) 1、西多福韦、西司他丁钠、西仑吉肽、西马特罗、西尼必利酒石酸氢、西潘茶

碱、环氨酰胺 (Circinamide)、西沙比利水合物、顺戊霉素 (Cispentacin)、胞磷胆碱、柑桔霉素 (Citrullimycine) A、克拉屈滨、克力托辛 (Clitocine)、氯法拉滨、硫酸氯吡格雷、化合物 301029、香豆素 (Coumamide) γ 1、香豆素 (Coumamide) γ 2、色甘酸盐利塞蒂尔 (Lisetil) 盐酸盐、赛卡尔烯 (Cycallene)、环西多福韦、环丝氨酸、环可可碱酰胺 A、Cyclothialidine、Cycgalovir、Cypemycin、Cysmethynil、Cystamidin A、胱胺、Cystazosin、Cystocin、阿糖胞苷、阿糖胞苷烷磷酸酯 (Ocfosphate)、Cytaramycin、Cytoclhor、Cytomodulin、达比加群、达比加群酯、达考帕泛、达替咪星、放线菌素、大器霉素 A (Dactylocycline A)、大器霉素 B (Dactylocycline B)、DADME-Immucillin-G、达拉根、盐酸达奈加肽、Dapropterin 二盐酸盐、氨苯砜、甲磺酸达布非酮、氢溴酸达非那新、Darinaparsin、达芦那韦、柔红霉素、达伐塞辛、Davunetide、硫酸胍、十氢默诺霉素 A、Decaplanin、去铁胺、醋酸地加瑞克、德拉沙星、 δ -氨基乙酰丙酸盐盐酸盐、地替班特、盐酸地格列汀、盐酸德尼布林、地纽福索四钠、脱氧甲基司加林、脱氧负霉素、Deoxyvariolin B、脱乙酰基长春碱酰胺/叶酸缀合物、DES-F西他列汀、去谷胃泌素氨丁三醇、地洛瑞林、醋酸去氨加压素、双乙酸钠德昔洛韦、5-氟-1-(2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氢 β -D-呋喃阿糖基)-胞嘧啶 (Dexelvucitabine)、右旋布洛芬赖氨酸、硫酸右苯丙胺、地秦胺、Dezocitidine、二腺苷四磷酸盐、二氢藜芦啉、Dichlorobenzoprime、Dicloguamine 马来酸盐、膜海鞘素 (Didemnin) X、膜海鞘素 Y、双脱氧胞苷、双呋咪腺、地来洛尔、地来洛尔盐酸盐、地舍莫来、丙吡胺磷酸盐、DI-VAL-L-DC、西多福韦二十二烷基、多拉司他汀 14、多拉司他汀 C、多尼普曲坦盐酸盐、甲磺酸多尼普曲坦、乳酸度维替尼、多沙唑嗪甲磺酸盐、盐酸多柔比星、盐酸强力霉素、D-青霉胺、曲氟嗪、屈昔多巴、二乙烯三胺五乙酸 (DTPA)-腺苷酰钴胺素、乙溴替丁、盐酸依生沙星、依非加群硫酸盐水合物、盐酸依氟鸟氨酸、Eglumegad 水合物、二十烷基西多福韦、艾西拉滨、弹性酶抑制剂 B、弹性酶抑制剂 C、艾培三嗪、艾夫他滨、恩曲他滨、依那吉仑、Enigmol、甲磺酸依泊来德、恩替卡韦、恩替司他、盐酸依匹斯汀、依匹普林、盐酸表柔比星、Epithalon、Epopolate、Epostatin、 ϵ -氨基己酸、艾瑞霉素、甲磺酸艾立布林、芥酸酰胺、Esafloxacin 盐酸盐、醋酸艾司利卡西平、Etaquine、乙醇胺、乙基硫代-DADME-Immucillin-A、乙炔基胞苷、依曲韦林、依曲西呱、依沙酰胺、艾莫瑞林、甲磺酸依沙替康、盐酸艾泽司他、泛昔洛韦、法莫替丁、法莫替丁枸橼酸铋、法维拉韦、Feglymycin、非氨酯、芬留顿、非达司他、非德沙班、非明司特、Filarizone、芬戈莫德盐酸盐、氟胞嘧啶、磷酸氟达拉滨、氟苄基氨苯蝶啶、氟米诺地尔、Fluoroneplanocin A、Flupiritine 马来酸盐、河霉素 B2、马来酸氟伏沙明、叶酸、福提霉素 A、福沙那伟钙、福沙那伟钠、磷霉素氨丁三醇、夫雷非班、夫瑞司他、夫罗曲坦、福多司坦、呋喃二脒 (Furamidine)、G1 肽、Gabadur、加巴喷丁、甲磺酸加贝酯、盐酸加柔比星、Galmic、Galnon、更昔洛韦、更昔洛韦反油酸、更昔洛韦单磷酸盐、更昔洛韦钠、加尼瑞克、醋酸加尼瑞克、Garomefrine 盐酸盐、吉西他滨、吉西他滨反油酸盐、吉米沙星甲磺酸盐、Gilatide、Girodazole、格拉莫德、硫酸氨基葡萄糖、Gludopa 谷胱苷肽单乙基酯、谷胱苷肽单异丙基酯、甘氨酸-脯氨酸-美法仑、Glycopin、Glycothiohexide α 、戈洛莫德、戈舍瑞林、生长因子受体拮抗剂-116、生长激素释放肽 2、胍那苄醋酸盐、硫酸胍那决尔、胍乙啶单硫酸盐、盐酸胍法辛、盐酸胍立莫司、Halovir A、Halovir B、Halovir C、Halovir D、Halovir E、Hayumicin B、Hayumicin C 1、Hayumicin C 2、Hayumicin D、Helvecardin A、Helvecardin B、Hepavir B、辛胺醇 AMP 酰胺化物、六-D-精氨酸、十六基西

多福韦、十六烷基氧基丙基-西多福韦、组胺二盐酸盐、Histaprodifen、组氨瑞林、醋酸组氨瑞林、人类血管紧张素II、Hydrostatin A、Hydroxyakalone、羟基脲、海皮丁、甲磺酸伊布莫仑、乙酸艾替班特、艾拉普林、艾芬净喷、盐酸伊达比星、伊拉曲肽、伊洛达普、Imetit、咪达那新、Imidazenil、咪喹莫特、Immunosine、Impentamine、英环奈德、Indanocine、盐酸茛他多、Indoxam、伊诺加群、英曲非班、碘苄胍[131I]、碘柔红霉素苯胺(P)、Lotriside、硫酸异帕米星、Isobatzelline A、Isobatzelline B、Isobatzelline C、Isobatzelline D、异丁酰胺、异多柔比星、异丙胺碘、伊匹尼塞甲磺酸盐、赛特伊司他脞、Janthinomycin A、Janthinomycin B、Janthinomycin C、Jaspine B、Kahalalide F、Kaitocephalin、卡那霉素、卡那霉素B1、Katanosin A、Katanosin B、Kistamicin A、L-4-氧杂赖氨酸、盐酸拉贝洛尔、拉雷地米、拉加肽、拉米非班、拉米夫定、拉莫三嗪、拉尼西明2(S)-羟基琥珀酸盐、盐酸拉尼西明、拉诺霉素(Lanomycin)、醋酸拉雷佐肽、拉扎贝胺盐酸盐、L-多巴甲基酯盐酸盐、L型多巴胺、醋酸兰瑞肽(Lecirelin)、来那度胺、盐酸仑氨西林、Leucettamine A、甲酰四氢叶酸钙、醋酸亮丙瑞林、流柔比星、Leustroducsin A、Leustroducsin B、Leustroducsin C、Leustroducsin H、左乙拉西坦、左旋多巴、左旋多巴-3-O-葡萄糖甙、左旋多巴4-O-葡萄糖苷、醛氢叶酸钙、L-组氨酸、L-Homothiocitrulline、利比洛霉素(Liblomycin)、利格列汀、Linifanib、林托必利、利沙必利、利米司特、赖诺普利、L-赖氨酸D-苯丙胺二甲磺酸盐、Lobophorin A、洛布卡韦、洛德腺苷、Loloatin B、洛美呱曲、洛美曲索、氯那法尼、氯碳头孢水合物、洛韦胺、洛索立宾、L-Simexonyl-同型半胱氨酸、L-硫瓜氨酸、Lymphostin、Lysobactin、盐酸马布特罗、Makaluvamine A、Makaluvamine A、Makaluvamine B、Makaluvamine C、地马格列(Managlinat Dialanetil)、Matristatin A2、美拉加群、美拉诺坦II(Melanotan II)、盐酸美金刚、Memno-肽A、眠尔通、Meriolin-3、Mersacidin、间羟胺、美他唑啉、二甲双胍盐酸盐、甲氨喋呤、甲基贝他定、甲基多巴、甲基硫代DADME-Immucillin-A、胃复安盐酸盐、甲基酪氨酸、盐酸美西律、米卡芬净钠、米达茶碱、麦地拉宁、米多利明(Midoriamin)、酒石酸米拉卡尼(Milacamide Tartrate)、米拉醋酸-[2H]、盐酸米那普仑、米那美坦、盐酸米诺环素、米诺地尔、米拉贝隆、丝裂霉素、米伐泽醇、米伏布林羟乙基磺酸盐、咪唑立宾、莫西司他二氢溴化物、莫达非尼、莫达非尼砒、默诺霉素A氯化物铋盐、莫非吉兰、盐酸莫非吉兰、Monamidocin、单丹(磺)酰尸胺、孟替瑞林四水合物、枸橼酸莫沙必利、莫昔芦班、马来酸莫昔芦班、莫折那韦甲磺酸盐、M-亚苯基亚乙炔、Muraminomicin A、Muraminomicin B、Muraminomicin C、Muraminomicin D、Muraminomicin E1、Muraminomicin E2、Muraminomicin F、Muraminomicin G、Muraminomicin H、Muraminomicin I、Muraminomicin Z1、Muraminomicin Z2、Muraminomicin Z3、Muraminomicin Z4、胞壁酰二肽C、Mureidomycin A、Mureidomycin B、Mureidomycin C、Mureidomycin D、Mycestericin E、多球壳菌素、甲磺酸萘莫司他、醋酸那法瑞林、那格列钒、那米替康、奈沙加群、奈波替奈、富马酸奈拉西坦、奈达唑啉、奈拉滨、奈诺沙星、新霉素B-六精氨酸缀合物、新霉素-吡啶、奈帕芬胺、盐酸奈匹司他、盐酸奈拉美生、奈立膦酸、Netamiftide三氟乙酸盐、硫酸奈替米星、诺卡硫星(Nocathiacin) I、诺卡硫星(Nocathiacin) II、诺卡硫星(Nocathiacin) III、诺卡硫星(Nocathiacin) IV、NO-加巴喷丁、盐酸洛拉曲克、NO-美沙拉嗪、Noraristeromycin、Nuvanil、06-苄基鸟嘌呤、Ocimumoside A、Octacosamicin A、Octacosamicin B、Octreother、醋酸奥曲肽、奥谷法奈二钠、奥拉沙

星、甲磺酸奥拉沙星、奥塞吉洋、盐酸奥拉地平、奥马洛韦、奥拉布林、盐酸奥拉布林、Onnamide A、唾液镇痛剂(Opiorphin)、醋酸奥波非班、Orienticin A、Orienticin B、Orienticin C、Orienticin D、奥他凡星、奥司他韦羧酸盐、奥司他韦磷酸盐、奥米沙班、盐酸奥太纳班、Ovothiol A、oxazofurin、奥卡西平、奥谷胱甘肽钠、奥拉西坦、Oxolide、Oxynor、oxyphenarsine、奥扎瑞克、叶蛙Dacnicolor色氨酸-1、Paecilaminol、马来酸帕呋拉定、帕劳胺(PalauAmine)、帕地霉素(Paldimycin)B、帕米膦酸钠、泮考必利、Papuamide A、Papuamide B、Papuamide C、Papuamide D、鲛鱼抗菌肽I、巴龙霉素、帕瑞肽、保洛霉素B、保洛霉素C、保洛霉素D、保洛霉素E、保洛霉素F、帕珠沙星、甲磺酸帕珠沙星、聚乙二醇(PEG)-万古霉素、Pelagiomicin C、培得星(Peldesine)、吡利曲索、培美曲塞二钠、喷昔洛韦、青霉素G普鲁卡因、葡萄糖酸锌喷他脒、喷他脒羟乙基磺酸盐、乳酸喷他脒、培洛霉素、帕拉米韦、奋乃静4(Perphanazine4)-氨基丁酸盐、海洋环肽(Phakellistatin)5、PHE-ARG- β -萘胺、芬特明、Phortress、二乙氧磷酰硫胆碱、盐酸哌布替丁、Pimeloylanilide O型氨基苯胺、吡拉西坦、吡柔比星(Pirarubicin)、匹氨西林、马来酸匹克生琼、Pluraflavin A、Pluraflavin B、Plusbacin A1、Plusbacin A2、Plusbacin A3、Plusbacin A4、Plusbacin B1、Plusbacin B2、Plusbacin B3、Plusbacin B4、乙基甲基丙烯酸酯(PMEO)-5-ME-二芳基嘧啶(DAPY)、纽莫康定(Pneumocandin)A0、纽莫康定(Pneumocandin)B0、纽莫康定(Pneumocandin)B0 2-磷酸盐、纽莫康定(Pneumocandin)D0、聚普瑞锌、polydiscamide A、聚合物结合的人类白细胞弹性蛋白酶抑制剂、Poststatin、PPI17-24、普那米星(Pradimicin)E、普那米星(Pradimicin)FA-2、普拉曲沙、盐酸普拉克索、Pranedipine酒石酸、盐酸哌唑嗪、血清叶酸(Prefolic A)、普瑞巴林、普瑞丁奈、伯氨喹磷酸盐、Probestin、普鲁卡因胺盐酸盐、盐酸普鲁卡因、前地西洋、列关康、普卢卡必利、盐酸普卢卡必利、普卢卡必利琥珀酸盐、假单胞霉素(Pseudomycin)A'、假单胞霉素(Pseudomycin)B'、Pyloricidin B、Pyradizomycin、吡嗪酰胺、Pyrazinoylguanidine、Pyriferrone、乙胺嘧啶、喹洛雷盐酸盐、R-(+)-氨基茛菪满、拉非酰胺、雷莫拉宁(rampolanin)A'1、雷莫拉宁(rampolanin)A'2、雷莫拉宁(rampolanin)A'3、雷莫瑞克(Ramorelix)、拉维霉素(Ravidomycin)N-氧化物、盐酸雷扎沙班、Reblastatin、瑞加德松、瑞考伐普坦(Relcovaptan)、盐酸瑞马西胺、雷西莫特(Resiquimod)、Restricticin、瑞他霉素盐酸盐(Retaspimycin Hydrochloride)、盐酸瑞替滨、Rhodopeptin C1、Rhodopeptin C2、Rhodopeptin C3、Rhodopeptin C4、红链霉素(Rhodostreptomycin)A、红链霉素(Rhodostreptomycin)B、利巴韦林(Ribavirin)、顺式利巴韦林二十烯酸酯、反式利巴韦林二十烯酸酯、反油酸利巴韦林、油酸利巴韦林、盐酸利马扎封二水合物、利鲁唑、盐酸利马卡利、盐酸利泊来德、利奥西瓜、利替培南酯(Ritipenem acoxil)、盐酸罗巴佐坦、罗巴佐坦酒石酸水合物、罗昔洛韦、罗莫肽(Romurtide)、罗替加肽、醋酸罗昔非班、Ruboxyl、芦非酰胺、Rumycin 1、Rumycin 2、盐酸萨巴比星(Sabarubicin Hydrochloride)、甲磺酸沙泊来德、甲磺酸沙非胺、沙芬戈、Sagamacin、山帕曲拉、山吡汀、沙普立沙坦、沙奎那韦、沙奎那韦甲磺酸盐、Sardomizide盐酸盐、沙多齐特、Saussureamine C、沙格列汀(Saxagliptin)、Secobatzelline A、Secobatzelline B、司格列肽、Selank、塞曲西坦、盐酸塞马莫德、塞尼卡泊、甲磺酸司匹司他、塞罗西汀、Seraspenide、司维拉姆碳酸盐、司维拉姆盐酸盐、Shepherdin、西拉非班、西洛多辛、磺胺嘧啶银、西帕曲近、西他沙星水合物、磷酸西他列汀

一水合物、S-亚硝基谷胱苷肽、索非加群、索地诺生、索替莫德、司帕沙星、Sperabillin A、Sperabillin B、Sperabillin C、Sperabillin D、Sphingofungin F、Spinorphin、Spisulosine、乳酸角鲨胺(Squalamine Lactate)、链霉素、Styloguanidine、P物质(8-11)、Sufinosine、Sulcephalosporin、Sulfostin、Sulphazocine、Sultamicilline 甲苯磺酸盐、向日葵胰蛋白酶抑制剂-1、苏尔芬、Synadenol、Synguanol、他莫瑞林、他地那兰、他克林盐酸盐、Tageflar、他波司他、盐酸他谷美特、他仑帕奈、盐酸他利克索、盐酸他莫司汀、Talopterin、他替瑞林、坦螺旋霉素、他诺吉群、他吉宁、得(99MTC)地普奥肽、替考拉宁-A2-1、替考拉宁-A2-2、替考拉宁-A2-3、替考拉宁-A2-3、替考拉宁-A2-5、盐酸替拉凡星、替利那韦、替莫唑胺、替莫肽、替尼达普、替尼达普钠、泰诺福韦、替诺福韦DF、盐酸特拉唑嗪、二十四基西多福韦、盐酸四环素、Tetrafibricin、TexenomycinA、替扎他滨、白芍总苷(TGP)、硫代乙酸(Thioacet)、Thiothio、Thrazarine、胸腺托南、胸腺五肽、Tiamdipine、替加环素、盐酸泰拉吉奈、噻米定迪二乙烷磺酸盐、Timodepressin、替匹法尼、TNF- α 的蛋白酶抑制剂、托普霉素、盐酸妥卡尼、Tokaramide A、托莫培南、Topostatin、托西他滨、托氟沙星、托氟沙星托甲苯磺酸盐、氨甲环酸、川汀特罗(Trantinterol)盐酸盐、硫酸反苯环丙胺、曲兰色林、曲培莫司三氟醋酸盐、曲古霉素(Trichomycin)A、曲西立滨、曲西立滨磷酸盐、盐酸曲恩汀、盐酸曲马唑嗪、三甲曲沙葡萄糖醛酸盐、Trimexautide、Trimidox、曲伐沙星、曲伐沙星水合物、盐酸曲伐沙星、甲磺酸曲伐沙星、曲沙他滨、Trybizine盐酸盐、Tubastrine、促吞噬肽、酪丝缬肽(Tyroservatide)、酪氨酸磷酸化抑制剂47、乌苯美司、万乃洛韦、缬更昔洛韦盐酸盐、伐奈莫林、伐马洛韦硬脂酸盐、Valonomycin A、伐洛他滨、丙戊酰胺、丙戊塞胺、伐米胺、盐酸万古霉素、Vancoresmycin、盐酸伐匹他定、伐瑞拉地、甲基伐瑞拉地酯、马来酸维吡啶、Venorphin、氨基烯酸、盐酸维拉佐酮、长春地辛、Viramidine盐酸盐、病毒霉素(Viranamycin)-B、维生素B3、W肽、珍米洛非班、Xylocydine、扎那米韦、齐留通、盐酸唑泊来德、盐酸佐柔比星、促肾上腺皮质激素(ACTH)、酸性鞘磷脂酶(参见olipudase- α)、腺苷脱氨酶、白蛋白、 α -1抗胰蛋白酶(AAT)、 α -1蛋白酶抑制剂(API)、糖苷酶、阿葡糖苷酶 α 、阿替普酶、糊精(糊精、普兰林肽(symlin))、阿尼普酶、安克洛酶(ancrod)丝氨酸蛋白酶、抗体(单克隆或多克隆和片段或融合)、抗凝血酶III、抗胰蛋白酶、抑肽酶、天冬酰胺酶、阿托西班、双嘧啶、比伐卢定、牛胰蛋白酶抑制剂(BPTI)、贝卡普勒明(Becaplermin)、骨形态发生蛋白(参见骨形态发生蛋白-2、骨形态发生蛋白-6)、杀菌/渗透性增加蛋白(BPI)、钙粘蛋白片段、降钙素、降钙素基因相关肽(CGRP)、CD-40配体、CD分子/抗原、西利酶(ceredase)、伊米昔酶(cerezyme)、胶原蛋白、胶原酶、补体C1酯酶抑制剂、芋螺毒素、C-肽、蓝藻抗病毒蛋白(cyanovirin)、环孢菌素、细胞因子受体片段、地尼白细胞素、链道酶 α 、诺芬(dynorphine)A&B、 α -防御素、 β -防御素、去氨加压素、脱氧核糖核酸酶(DNase)、内啡肽、恩夫韦肽、脑啡肽、促红细胞生成素(EPO)、EPO类似物、红细胞生成刺激蛋白(NESP)、依降钙素、内皮生长因子、因子V、因子VIIa、因子VIII、因子VIIIa、因子IX、因子X、因子XI、因子XII、因子XIII、纤维蛋白原、非格司亭、溶纤维蛋白酵素、成纤维细胞生长因子(酸性和碱性)、融合蛋白、促卵泡激素(FSH)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、半乳糖苷酶、胃抑制肽(GIP)、胃饥饿素、胃饥饿素类似物、神经胶质生长因子(GGF)、高血糖素、胰高血糖素样肽如GLP-1、葡萄糖脑苷脂酶(参见伊米昔酶)、糖苷水解酶(参见阿加糖酶 β)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、绒毛膜促性腺激素(hCG)、人体生长激素(hGH)(参见促生长素)、hGH拮抗

剂和抑制剂(参见生长抑素)、hGH类似物(参见奥曲肽和somatoprim)、生长激素释放激素(GHRH)、肿瘤生长相关因子(GRO)- β 、GRO- β 、人热休克蛋白(HSP)、血红蛋白、乙型肝炎疫苗、水蛭素、人血清白蛋白、人丝氨酸蛋白酶抑制剂、透明质酸酶、艾杜糖醛酸酶(参见糖胺聚糖 α -L-艾杜糖醛水解酶)、免疫球蛋白、流感疫苗、白细胞介素(1 α 、1 β 、2、3、4、6、10、11、12、21)、IL-1受体拮抗剂(rhIL-1ra)、肠促胰岛素、肠促胰岛素模拟物(参见exedin-4、利西拉来、艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁泰(albiglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、胰岛素、胰岛素类似物(参见赖脯胰岛素、门冬胰岛素、地特胰岛素、甘精胰岛素、谷赖胰岛素)、胰岛素样生长因子(IGF)、胰岛素样5生长因子结合蛋白(rhIGFBP)、前胰岛素、胰岛素亲菌素、细胞内粘附分子、干扰素(α 2a、 α 2b、 α 2c、 β 1a、 β 1b、 γ 1a、 γ 1b)、干扰素 ω 、干扰素 τ 、角质细胞生长因子(KGF)、乳糖酶、乳铁蛋白和乳铁蛋白片段、凝集素、瘦素、亮丙瑞林、左旋甲状腺素、黄体化激素、黄体化激素释放激素(LHRH)、莱姆疫苗、白血病抑制因子、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、单核细胞趋化蛋白、利钠肽(ANP、BNP、CNP和片段)、神经肽Y、神经生长因子(NGF)、成骨蛋白-1(OP-1)、护骨素、胃酸调节素、胰多肽、胰脂肪酶、木瓜蛋白酶、甲状旁腺素(PTH)、胃蛋白酶、肽YY、血小板衍生生长因子(PDGF)、胃蛋白酶、磷酸二酯酶(PDE)化合物、磷脂酶活化蛋白(PLAP)、纤溶酶原激活剂(参见阿替普酶、尿激酶、瑞替普酶、链激酶、帕米普酶(pamiteplase)、拉诺替普酶(lanoteplase)和替奈替普酶(teneteplase)、血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)、催乳素、蛋白C、 α -1蛋白酶抑制剂、P-选择蛋白糖蛋白配体(PSGL)、奥曲肽、分泌素、舍莫瑞林(sermorelin)、超氧化物歧化酶(SOD)、促生长素(生长激素)、生长抑素、链激酶、蔗糖酶、T细胞受体、特利加压素、破伤风毒素片段、半乳糖苷酶(tilactase)、组织生长因子(参见转化生长因子-1、血管内皮生长因子、角质形成细胞生长因子)、凝血酶、血小板生成素(TPO)、胸腺素、促甲状腺激素、促甲状腺素、转化生长因子、肿瘤坏死因子(TNF)、TNF受体-IgG Fc、TNF受体(可溶性)、组织纤溶酶原激活物(tPA)、转铁蛋白、胸腺素(参见 α 1、 β 4、 β 9、 β 10)、胸腺素 α 11ib/IIia抑制剂、促甲状腺激素(TSH)、尿酸氧化酶(参见拉布立酶(rasburicase))、尿舒张素、尿激酶、VLA-4(极晚期抗原-4)、VLA-4抑制剂、血管加压素、血管内皮生长因子(VEGF)、血管活性肠肽(VIP)、维勒布兰德(von Willebrand)因子、齐考诺肽(ziconotide)、阿柏西普(ziv-aflibercept)、Fab(片段、抗原结合)、F(ab)2片段、Fc(片段、可结晶)、pFc'片段、Fv(片段、变异)、单链抗体可变区基因片段(scFv)(单链可变片段)、di-scFv/双抗体、双特异性T细胞接合者、CDR(互补决定区)、单结构域抗体(sdABs/纳米抗体)、重链(α 、 β 、 ϵ 、 γ 、 μ)或重链片段、轻链(λ 、 κ)或轻链片段、生物素(VH)片段(重链可变区)、VL片段(轻链可变区)、VHH片段、VNAR片段、鲨鱼衍生的抗体片段和亲和支架蛋白、库尼兹(Kunitz)结构域衍生的亲和支架蛋白、centyrin衍生的亲和蛋白支架蛋白、泛素衍生的亲和支架蛋白、脂质运载蛋白衍生的亲和支架蛋白、锚蛋白衍生的亲和支架蛋白、Versabody(富含二硫键的亲和支架蛋白)、纤连蛋白衍生的亲和支架蛋白、骆驼衍生的抗体片段和亲和支架蛋白、美洲驼衍生的抗体片段和亲和支架蛋白、转铁蛋白衍生的亲和支架蛋白、以及具有半胱氨酸结支架衍生的亲和支架蛋白的壁球型蛋白酶抑制剂。

[0750] 在一些实施方式中,包含仲胺基团的生物活性药物选自(-)-3-0-乙酰基spectaline盐酸盐、(-)-3-0-叔-Boc-羰基spectaline盐酸盐、(-)-环丙洛尔(Cicloprolol)、(-)-降氯-[18F]氟-同种地棘蛙素、(-)-沙丁胺醇盐酸盐、(-)-沙美特罗、

(+)-(S)-羟基氯喹、(+)-艾沙莫坦、(+)-R-普拉克索、(R)-(+)-氨氯地平、(R)-氯维地平、(R)-NSP-307、(R)-替鲁地平、(R)-Thionisoxetine、(S)-氯维地平、(S)-N-去甲基曲美布汀、(S)-去甲基依莫帕米、[⁹⁹Tc]Demobesin 4、[Glu10,Nle17,Nle30]-胰腺多肽(2-36)、[Nle17,Nle30]-胰腺多肽(2-36)、[psi[CH2NH]Tpg4]万古霉素苷元、15bβ--甲氧基ardeemin、3-溴甲卡西酮、4,5-二苯胺基邻苯二甲酰亚胺、4-羟基托莫西汀、5-甲基乌拉地尔、7-氧代十字孢碱、^{99m}Tc-c(RGDfK*)2HYNIC、A-42867假糖苷配基、琥珀酸阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿巴瑞克、阿卡波糖、醋丁洛尔盐酸盐、醋氯芬酸、酰基类(Acylines)、Adaphostin、马来酸阿达洛尔、草酸阿达洛尔、腺环戊醇(Adecypenol)、盐酸阿屈高莱、Aglaiastatin C、Alchemix、烯丙尼定、Alkasar-18、阿明洛芬、阿尼地坦、α-甲基肾上腺素、盐酸阿普非农、盐酸阿普洛尔、盐酸阿普诺辛、阿托霉素A、阿托霉素C、盐酸阿螺旋霉素、硝酸氨溴索、盐酸安非他酮、盐酸阿米贝隆、氨磷汀水合物、安咪奈丁、氨基铁扁担甙(Aminocandin)、氨基醌醇、阿米替韦、氨氯地平、苯磺酸氨氯地平、阿莫卡嗪、阿莫地喹、盐酸氨磺洛尔、阿莫沙平、安吡啶、盐酸假木贼碱、阿尼莫司、安替肽-1、阿雷地平、阿拉洛芬、盐酸阿布他明、Ardeemin、酒石酸阿福特罗、阿加曲班水合物、Argiopine、盐酸阿罗洛尔、阿斯谱尼辛E、阿替洛尔、磺酸阿替韦啶、硫唑嘌呤、Azepinostatin、巴拉莫德、Balhimycin、巴洛沙星、巴洛沙星二水合物、班布特罗、巴麦斯汀水合物、巴诺葱醌、包甲素A、巴昔巴特、盐酸巴尼地平、巴托拉嗪、Batzelline A、Batzelline B、Batzelline C、贝坎帕奈、贝德罗星、硫酸贝多拉君、盐酸苯呋洛尔、Belactin B、贝洛替康(belotecan)盐酸盐、盐酸贝那普利、苄氟噻嗪、盐酸贝尼地平、盐酸柏拉非农、盐酸倍他洛尔、盐酸贝凡洛尔、Biemnidin、二苯美仑盐酸盐、甲磺酸比螺酮、二氧杂灰色霉素α1、Bis(7)-cognitin、盐酸比生群、磺酸双奈法德、富马酸比索洛尔、比托特罗甲磺酸盐、硫酸博来霉素(Bleomycin)A2、波尔霉素、波吡洛尔、波舒替尼、布引扎酮、派立明、布拉喹、布美他尼、Buteranol、丁非洛尔、卡巴他赛、盐酸卡德沙星、卡达瑞特水合物、Calindol二盐酸盐、Capridineβ、盐酸卡莫特罗、盐酸卡替洛尔、卡维地洛、醋酸卡泊芬净、醋酸头孢洛林、头孢唑肟钠、头孢比普、盐酸塞利洛尔、Cerebrocrast、蓝肽二乙基胺、西维布林、乙基苯基嘧啶三酮(Chinoin)-169、Chloptosin、盐酸利眠宁、Chloroorienticin A、Chloroorienticin B、西拉普利、西尼地平、西鲁瑞韦、西马特罗、盐酸西那卡塞、肉桂霉素、盐酸环丙沙星、环丙沙星银盐、丁酸氯维地平、克力托辛(Clitocine)、Clopenphendioxan、盐酸氯拉洛尔、氯氮平、芋螺睡眠肽(Conantokin)-R、Conophylline、甲磺酸克立那托、氯硝地平、甲磺酸达贝洛汀、达比加群、达比加群酯、达巴凡星、达匹韦林、二盐酸Dapropterin、达生他非、Debromoshermilamine、Decaplanin、醋酸地加瑞克、盐酸地拉普利、甲磺酸地拉韦啶、盐酸地发哌嗪、盐酸德芦西明、去甲基阿洛氨菌素、盐酸地美替林、地诺帕明、脱氧甲基司加林、盐酸脱氧司加林、脱乙酰基长春碱酰胺/叶酸缀合物、去丁基本苄醇、盐酸去丁基卤泛曲林、去铁-萨尔霉素(salmycin)A、去铁-萨尔霉素B、去铁-萨尔霉素C、去铁-萨尔霉素D、盐酸地昔帕明、地氯雷他定、盐酸右芬氟拉明、右旋酮洛芬葡甲胺、盐酸右哌甲酯、盐酸右尼古地平、右索他洛尔、Diazepinomicin、Dichlorobenzoprim、双氯芬酸钾、双氯芬酸钠、双氯芬酸的锌盐、二乙基降精胺、Dihydrexidine、地来洛尔、盐酸地来洛尔、Dinapsoline、Dinoxylene、盐酸地匹福林、Discodermid、Discodermid醋酸盐、Discorhabdin D、Discorhabdin P、Discorhabdin S、Discorhabdin T、Discorhabdin U、盐酸多巴酚丁胺、多巴酚丁胺磷酸盐、多西他赛、多培沙

明、盐酸多培沙明、多尼培南、多佐胺盐酸盐、D-盐酸伪麻黄碱、屈昔那韦、盐酸度洛西汀、多卡米星A、多卡米星B1、多卡米星B2、多卡米星C1、多卡米星C2、Dynemicin A、Dynemicin C、Ebanicline、海鞘素1560、海鞘素722、海鞘素729、海鞘素736、海鞘素745、海鞘素770、海鞘素875、依法克生、硫酸依非加群水合物、依非普丁、盐酸依福地平乙醇、艾拉戈克钠、Elansolid C1、艾罗非班、依巴尼嗪、盐酸依高地平、Eliglustat、甲磺酸依利奈法德、依利格雷钾、依那地平、马来酸依那普利、硝酸依那普利、依那普利拉、依那扎群、Enkastin (D)、Enkastin (D)、Enkastin (D)、Enkastin AD、Enkastin AE、Enkastin ID、Enkastin IE、Enkastin VD、Enkastin VE、依诺沙星、地棘蛙素、Epostatin、伊瑞霉素、艾生利特、盐酸艾生利特、厄他培南钠、Esculeogenin A、番茄皂苷 (Esculeoside)、盐酸艾司洛尔、埃斯波霉素A1、酚磺乙胺、乙氧基咪唑克生、Eugenodilol、依洛匹坦、氟尼达莫、法格列扎、盐酸法索贝隆、盐酸法舒地尔、非洛地平、甲磺酸非诺多泮、氢溴酸非诺特罗、非普地醇、二茂铁喹、Ferulinolol、盐酸非那沙星、醋酸氟卡胺、氟比他班 (Florbetaben)、Florbetapir F 18、Flufenoxine、氟甲氮平、Fluodipine、盐酸氟西汀、氟洛克生、马来酸氟吡汀、臭白蓬草定 (Foetidine) 1、臭白蓬草定2、亚叶酸、富马酸福莫特罗、盐酸呋咯地辛、福沙吡坦二甲葡胺、磷巴胺、夫罗曲坦、呋尼地平、呋塞米、加波沙朵、钆贝酸、钆喷酸葡胺盐、嘉多明葡胺、Galactomycin I、Galactomycin II、甲磺酸加替沙星、加替沙星、吉非替尼、Glucolanomycin、Glutapyrone、盐酸戈格列汀、盐酸格雷沙星、Gypsetin、氢溴酸常山酮、Helvecardin A、Helvecardin B、Herquline、Hesperadin、黑莫他丁 (Himastatin)、Hispidospermidin、同种棘蛙素、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、硫酸羟基氯喹、异波巴胺、盐酸咪唑克生、盐酸伊加地平、咪达普利、盐酸咪达普利、咪唑并吡啶酮、伊米帕猛、Immepip、Immepyr、因卡磷酸二钠、茛达特罗、盐酸茛他多、盐酸茛洛嗪、吡喹酮、伊诺加群、茛托利辛、盐酸碘非他胺I-123、盐酸埃他卡林、盐酸氯艾沙康唑、硫酸异帕米星、Isofagomine酒石酸、异喹 (Isoquine)、异丙克兰、伊拉地平、伊妥瑞克、Kaitocephalin、盐酸氯胺酮、蕊木宁、科鲁普钩枝藤碱 (科鲁普钩枝藤碱) A、科鲁普钩枝藤碱B、科鲁普钩枝藤碱C、越野他汀 (Kosinostatin)、Labeledipinedilol A、Labeledipinedilol B、盐酸拉贝洛尔、拉雷地米、拉西地平、ladasten、酒石酸拉多替吉、拉加肽、兰地洛尔、拉帕替尼二甲苯磺酸盐、来氟米特、盐酸来那培南、来那培南盐酸水合物、来立司琼、亚叶酸钙、盐酸左倍他洛尔、盐酸左布诺洛尔、醛氢叶酸钙、左奈必洛尔、Liblomycin、利那拉生、赖诺普利、利托西汀、氯苯扎利钠、Lodamin、洛非西定盐酸盐、盐酸洛美沙星、氯卡色林、洛曲非班、洛韦胺、盐酸芦巴佐略、鲁米考昔、马布特罗盐酸盐、Makaluvamine B、Makaluvamine D、Makaluvamine E、Makaluvamine F、Makaluvone、盐酸马尼地平、盐酸马尼法辛、Manzamine B、Manzamine D、盐酸马普替林、马罗匹坦、盐酸马尼地平、盐酸美加明、甲氯芬那酸钠、甲芬那酸、盐酸甲氟喹、美拉加群、美罗列汀、美芦君、酒石酸美芦君、Memoquin、硫酸甲吲洛尔、甲吲洛尔经皮贴剂、美罗培南、甲基安非他明盐酸盐、美索曲明、甲氯噻嗪、Methylhistaprodifen、盐酸哌甲酯、美替洛尔、美托拉宗、富马酸美托洛尔、琥珀酸美托洛尔、酒石酸美托洛尔、美托必利、米歇尔胺B、小菌素J25、小诺霉素硫酸盐、米达福太、米拉醋胺[2H]、盐酸米那普令、米拉贝隆、丝裂霉素、盐酸米托蒽醌、米伏布林羟乙基磺酸盐、莫地帕泛、盐酸莫昔普利、莫昔普利拉、孟替瑞林水合物、Moranolin、磷酸莫替沙尼、盐酸莫西沙星、莫索尼定水合物、穆尔氨基米星1、穆瑞氨基米星E、穆瑞氨基米星F、Mureidomycins、N1,N8-Bisnorcymserine、纳多洛尔、

萘普生哌嗪、纳普霉素 (Napsamycin) A、纳普霉素B、纳普霉素C、纳普霉素D、那地特罗、N-脱甲基西地那非、奈必洛尔、奈莫必利、新霉素-吡啶、奈拉替尼、奈替米星硫酸盐、盐酸尼卡地平、硝苯地平、盐酸尼非卡兰、盐酸尼古地平、尼伐地平、尼莫地平、尼普地洛、尼索地平、硝氨吡啶二盐酸水合物、尼群地平、Nitrofenac、亚硝基硝苯地平、诺柏斯汀、柠檬酸诺柏斯汀、N0-环丙沙星、N-辛基-β-井冈胺 (valienamine)、盐酸诺洛米罗、诺氟沙星、Norsegoline、盐酸诺托生琼、去甲替林盐酸盐、N-叔丁基异奎宁、奥拉地洛、奥拉地洛单乙基马来酸盐、奥当卡替、奥氮平、奥氮平双羟萘酸盐、盐酸奥拉地平、昂唑司特、OPC-17083、奥比沙星、硫酸奥西那林、Orienticin A、Orienticin B、Orienticin C、奥他凡星、奥莫佐坦盐酸盐、奥舒替丁、盐酸奥太纳班、Ovothiol B、盐酸氧烯洛尔、奥泽沙星、帕非洛尔、帕劳胺、富马酸Palindore、帕比司他、帕地洛半富马酸盐、盐酸帕格雷利、帕罗西汀、帕罗西汀抗坏血酸盐、帕罗西汀樟脑磺酸盐、盐酸帕罗西汀、帕罗西汀甲磺酸盐、帕泽普汀三盐酸化物、帕泽普汀三盐酸化物水合物、培利替尼、吡利曲索、喷布洛尔 (Penbutolol) 硫酸盐、喷司他丁、派来霉素、培哌普利、培净福太、Phendioxan、盐酸哌布替丁、富马酸吡库特罗、引哌洛尔 (pindolol)、盐酸批布特罗 (Pirbuterol hydrochloride)、匹兹堡化合物B、马来酸匹克生琼、普乐沙福盐酸盐、聚谷氨酸酯喜树碱、盐酸帕扎克兰、普那米星A、普那米星B、普那米星D、普那米星FA-1、普那米星FL、普那米星FS、普那米星L、普那米星S、普拉沙星、普拉克索盐酸盐、Praneditine酒石酸盐、普拉地平、血清叶酸A、沛马沙星、盐酸沛马沙星、沛马沙星镁、伯氨喹磷酸盐、丙索替诺、盐酸丙卡特罗半水合物 (Procaterol Hydrochloride Hemihydrate)、盐酸普罗帕酮 (Propafenone hydrochloride)、盐酸普萘洛尔、盐酸丙氨环庚烯、普索洛尔、普马拉唑、Pyrindamycin A、Pyrindamycin B、盐酸喹那普利、Quinpramine、外消旋-Debromoflustramine E、雷德唑来、雷法贝隆 (Rafabegron)、拉非酰胺、雷米普利、雷沙吉兰甲磺酸盐、雷珠培南 (Razupenem)、甲磺酸瑞波西汀、瑞匹诺坦、盐酸瑞匹诺坦、盐酸瑞普特罗 (Reproterol hydrochloride)、瑞他霉素盐酸盐 (Retaspimycin Hydrochloride)、瑞替滨盐酸盐、红链霉素 (rhodostreptomycin) A、红链霉素 (rhodostreptomycin) B、利福布汀 (Rifabutin)、磷酸二氢利美尼定、氢溴酸Rimoterol、利索利特、利伐克兰、罗贝考昔、盐酸罗拉匹坦、甲磺酸沙非胺、沙更地平、Salbostatin、硝酸沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇、沙美特罗、沙美特罗羟萘酸酯、盐酸沙立佐坦、Saussureamine C、Sazetidine-A、塞洛诺生 (Secalciferol)、舍曲林、盐酸舍曲林、司他秦多 (Setazindol)、盐酸司佐胺、Shishijimicin A、Shishijimicin B、Shishijimicin C、西班米星、盐酸西贝那德、西洛多辛、盐酸西他马喹、西维来司钠水合物、苏非克兰、盐酸索拉贝隆、盐酸索培卡诺、索普拉生、盐酸索他洛尔、司帕沙星、精胺二醛、螺普利、螺喹唑啉、乳酸角鲨胺、链霉素、Stressin1-A、马来酸舒马尼罗、Suprofenac 1、Suprofenac 2、Suprofenac 3、马来酸舒罗吡啶、氯苯唑酸葡甲胺、琥珀酸他非诺喹、他拉罗唑、他利贝隆、盐酸他利贝隆、他尼氟酯、他洛曲新、他托布林、盐酸他乐地平、盐酸坦洛新、坦螺旋霉素、他诺吉群、Tauropyrone、Tazopsine、盐酸替卡塞、替卡咪唑、钼 (99mTc) 阿西肽、钼 (99mTc) 比西酯、替拉替尼、盐酸特拉万星、Temacrazine甲磺酸盐、盐酸替马沙星、盐酸替莫普利、特布他林硫酸盐、盐酸特罗地林、盐酸特他洛尔、盐酸丁卡因、四氢吡啶生物碱 (Tetrahydrodercitin) 1、Tetrindole、替占帕奈、Thiamet-G、Thiofedrine、Tiamdipine、噻美尼定、噻奈普汀钠、Tiapafant、盐酸替诺洛尔、替加环素、盐酸替利洛尔、噻吗洛尔半水合物、马来酸噻吗洛尔、盐酸替那唑啉、

盐酸替罗非班、盐酸替扎尼定、托波力农、托芬那酸、番茄碱、盐酸托莫西汀、盐酸托匹生琼、托拉塞米、曲贝替定、群多普利、群多普利拉、川丁特罗盐酸盐、曲罗尼尔二乙醇胺、曲培莫司三氟醋酸盐、三乙酰氧基dynamycin C、盐酸曲恩汀、Trifluproxim、曲美他嗪、三甲曲沙葡萄糖醛酸盐、Trombodipine、曲昔匹特、妥拉霉素A、妥拉霉素B、盐酸妥洛特罗、乌分那酯、尤利沙星、Ulimorelin、Uncialamycin、乌拉地尔、乌替普利、乌替普利拉、盐酸戊卡色林、盐酸万古霉素、凡德他尼、Vanidipinedilol、Vaninolol、盐酸伐匹他定、酒石酸伐尼克兰、瓦利替尼(Varlitinib)、琥珀酸伐他拉尼、伐尼地平、盐酸伐尼地平、甲磺酸维替匹坦、维森他汀(Vicenistatin)、维格列汀、盐酸维洛沙秦、沃氟匹坦盐酸盐、伏格列波糖、伏利拉辛、扎莫特罗富马酸盐、希美加群、钇90依度曲肽、盐酸扎比普利、盐酸扎普利拉、盐酸扎波沙星、富马酸扎那派齐、盐酸泽兰多洋、齐帕特罗、佐米曲普坦。

[0751] 在一些实施方式中,包含脂族羟基的生物活性药物选自(-)-(2R*,3R*,11bS*)-二氢四苯喹嗪、(-)-(2R*,3S*,11bR*)-二氢四苯喹嗪、(-)-2-(2-溴十六酰)紫杉醇、(-)-4',5'-二去甲氧基足叶苦素、(-)-4'-去甲氧基足叶苦素、(-)-9-去氢加兰他敏溴化物、(-)-Calicheamicinone、(-)-环丙洛尔、(-)-吲哚卡扎他汀(Indocarbazostatin)B、(-)-Kendomycin、(-)-Kolavenol、(-)-沙美特罗、(+)-(2R*,3R*,11bS*)-二氢四苯喹嗪、(+)-(2R*,3S*,11bR*)-二氢四苯喹嗪、(+)-(S)-羟基氯奎宁、(+)-23,24-二氢圆皮海绵内酯、(+)-Almuheptolide A、(+)-Azacalanolide A、(+)-Cystothiazole B、(+)-二氢胡桐内酯A、(+)-埃托啡、(+)-Hemipalmitoylcarnitinium、(+)-吲哚卡扎他汀、(+)-艾沙莫坦、(+)-SCH-351448、(+)-索他洛尔、(E)-p-香豆酮基奎尼酸、(R)-阿莫卡兰、(R)-比卡鲁胺、(R)-地西拉嗪二盐酸盐、(R)-Sulfinosine、(S)-阿莫卡兰、(S)-甲基纳曲酮溴化物、(S)-奥拉西坦、(S)-Sulfinosine、(Z)-Indenaprost、[125I]-碘代甲基牛扁亭碱(Iodomethyllycaconitine)、[8]-姜酚、[Arg(Me)9]MS-10、[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS-10、[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS-10、[D-Tyr1]MS-10、[N-MeIle4]-环孢素、[psi[CH2NH]Tpg4]万古霉素苷元、[Trp19]MS-10、111In-喷曲肽、11-羟基埃坡霉素D、11-氧代-β-乳香酸、12'-Methylthiovinblastine二盐酸盐、13-脱氧阿霉素盐酸盐、14α-硫辛酰基穿心莲内酯、14β-羟基多西紫杉醇-1,14-丙酮化合物、14β-羟基泰索帝、14-C-甲基雷公藤甲素(Methyltriptolide)、14-去甲基防霉红菌素A、14-羟基克拉霉素、14-异丁酰基穿心莲内酯、14-特戊酰基穿心莲内酯、15-甲基埃坡霉素B、16-甲基恶唑霉素、17-氨基格尔德霉素、17β-羟基渥曼青霉素、18,19-去氢丁丙诺啡盐酸盐、18-羟基狗牙花碱、19-0-去甲基伪枝藻素(19-0-Demethylscytophycin)C、19-0-甲基格尔德霉素、1α,25-二羟基维生素D3-23,26-内酯、1α-羟基维生素D4、1-氧合雷帕霉素、21-氨基埃坡霉素B、22-烯-25-氧杂维生素D、22-氧杂骨化三醇、24(S)-拟人参皂苷元(Ocotillol)、24-脱氧子囊霉素、25-脱水升麻醇-3-0-β-D-木吡喃糖苷、26-氟埃坡霉素、2-氨基芒霉素、2-氨基腺苷类似物A、2-甲氧基雌二醇、2'-棕榈酰紫杉醇、3,5-二咖啡酰奎宁酸、3,7a-Diepialexine、36-Dihydroisorolliniastatin 1,3-烯丙基法尼醇、3-溴香叶木苷、3-氯香叶木苷、3-去氮杂腺苷酸、3-马沙骨化醇(Epimaxacalcitol)、4,6-二烯-Cer、41-去甲基高寡霉素B、44-高寡霉素B、4-氯苯基硫代-DADMe-immucillin-A、4-去甲基埃坡霉素B、4'-乙炔基司他夫定、4''-羟基美伐他汀内酯、5(R)-羟基雷公藤内酯、5,4'-Diepiarbekacin、5,6-去氢子囊霉素、5'-Epiequisetin、5-乙基硫代核糖、5-N-乙酰基-15β-Hydroxyardeemin、5-苯基硫基环尿苷、

5-硫杂埃坡霉素、5Z-7-Oxozeaenol、6 α -7-表紫杉醇、6 α -氟脱氧胆酸、6'-均腺苷类似物 (Homoneplanocin) A、6-羟基伪枝藻素 (6-Hydroxyscytophycin) B、6-O-mPEG4-环丁羟吗喃、6-O-mPEGS-纳布啡 (Nalbuphine)、7,7a-Diepialexine、7-脱氧紫杉醇、8(R)-氟伊达比星酸盐、9,11-去氢脱氢皮甾醇17 α -丁酸盐、9,9-二氢紫杉醇、9-[18F]氟丙基-(+)-二氢四苯喹啉、99mTc-c (RGDfK*) 2HYNIC、9-氨基喜树碱类、9-羟基利培酮、A-42867假糖苷、琥珀酸阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、盐酸阿巴哌酮、阿巴瑞克、Abietaquinone甲基化物、阿比特龙、阿卡地新、阿卡波糖、Acaterin、醋丁洛尔盐酸盐、醋孟南、醋纽拉酸钠盐、Achimillic酸、Achimillicic酸a内酯、阿昔洛韦、阿克拉霉素、Actinoplanone A、Actinoplanone B、阿库来菌素 γ 、Acylin、金刚烷基神经酰胺三己糖苷 (Adamantyl globotriaosylceramide)、马来酸阿达洛尔、草酸阿达洛尔、腺环戊醇、阿地米屈、腺苷甲硫氨酸甲苯磺酸硫酸盐、Adenophostin A、Adenophostin B、腺苷、Adlupulon、Adxanthromycin A、气丝菌素1、气丝菌素16、气丝菌素41、气丝菌素45、气丝菌素5、气丝菌素50、气丝菌素55、盐酸阿非替康、Agelasphin 517、Agelasphin 564、Aglaiastatin A、Aglaiastatin B、Aglaiastatin C、阿来司酮、阿巴康唑、阿比茶碱、阿珠溴铵 (Albithiazolium bromide)、白环菌素K3、二丙酸别氯地米松、阿库铵氯化物、Aldecalmycin、阿兰西那、阿仑膦酸钠、阿法骨化醇、Alisamycin、延胡索酸阿利吉仑、Alkasar-18、阿莫卡兰、 α -C-半乳糖神经酰胺、 α -半乳糖基神经酰胺、 α -半乳糖基神经酰胺-BODIPY、 α -乳糖鞘氨醇、 α -甲基肾上腺素、 α -甲基去甲肾上腺素、盐酸阿普非农、盐酸烯丙心安、前列地尔、Altemicidin、Altorhyrtin C、阿托霉素A、阿托霉素B、阿托霉素C、阿托霉素D、阿托霉素、盐酸阿螺旋霉素、盐酸阿伏西地、苦杏仁、氨溴索硝酸盐、氨多索韦、阿洛米松、盐酸阿米贝隆、阿米卡星、Aminocandin、Ammocidin A、盐酸氨磺洛尔、前沟藻内酯E、前沟藻内酯T1、Amphinidin A、两性霉素B、安普那韦、盐酸氨柔比星、Amycolamicin、Amycomycin、安南得迈、Andenallene、ANDREA-1、雄诺龙、Androxolutamide、醋酸阿奈可他、Anguinomycin C、Anguinomycin D、阿尼芬净、Ankinomycin、安那霉素、Annocherimolin、Antheliatin、安替肽、安替肽-1、安替肽-2、安替肽-3、抗炎素-1、抗炎素-3、阿帕地松、Apaziquone、阿非科林 (Aphidicolin)、阿非科林甘氨酸盐、Apicularen A、Apicularen B、盐酸阿拉韦罗、阿立他滨、Aragusterol A、Aragusterol C、Aranorosin、Aranorosinol A、Aranorosinol B、Aranose、阿贝卡星、硫酸阿贝卡星、Arborcandin A、Arborcandin B、Arborcandin C、Arborcandin D、Arborcandin E、Arborcandin F、盐酸阿布他明、Archazolid A、Archazolid B、阿福特罗酒石酸盐、阿莫氯醇马来酸盐、Arisostatin A、Arisugacin A、盐酸阿罗洛尔、Arteminate、Arteminolide A、Arteminolide B、Arteminolide C、Arteminolide D、富马酸阿替利特、Arundifungin、Ascosteroside、亚细亚酸、积雪草皂苷、阿西马多林、阿司利辛B、阿司利辛E、Assamicin I、Assamicin II、硫酸阿司米星、硫酸阿扎那韦、阿替洛尔、阿格列净、阿托伐他汀、阿托伐他汀钙、阿托伐他汀-阿利吉仑、阿托西班、阿托伐醌、阿曲肌醇、Auristatin E、金硫葡糖、Australifungin、Australine、Avicenol A、艾维斯醌 (Avicequinone) A、艾维素 (Avicin) D、艾维素G、阿伏瑞林、阿昔替罗、阿扎胞苷、阿沙霉素SC、阿奇霉素、阿奇霉素铜络合物、波林菌素、巴弗洛霉素A1、巴弗洛霉素C1、黄芩苷、巴尔赫霉素 (Balhimycin)、班布特罗、包公滕甲素 (Baogongteng) A、巴昔巴特、巴芦西班、巴西芬净、贝特卡令、贝昔帕西、倍氯米松二丙酸盐、贝骨化醇、贝多拉君硫酸盐、贝氟沙通、盐酸苯吡洛尔、贝加司他、Belactin B、盐酸贝

洛替康、贝洛塞平、贝那米星A、贝那米星B、贝奈克酯环糊精、Bengazole A、Bengazole B、贝拉普罗钠、柏伐他汀、 β -乳酸香、 β -羟基 β -甲基丁酸酯、倍他米松丁酸盐丙酸盐、二丙酸倍他米松、 β -Sialosyl胆固醇钠盐、盐酸倍他洛尔、盐酸贝凡洛尔、比阿培南、比卡鲁胺、比马前列素、氯吡哌醇、氯吡哌醇1-氧化物、比莫西糖、Binodenoson、比哌立登、Bipranol盐酸盐、Bisabosqual A、Bisabosqual B、Bisabosqual C、Bisabosqual D、富马酸比索洛尔、双甲苯苄醇甲磺酸盐、博来霉素A2硫酸盐、Bogorol A、Bohemine、波荷霉素 (Boholmycin)、博利纳醌 (Bolinaquinone)、疏螺旋体素、波生坦、Brasilicardin A、Brasilinolide A、Brasilinolide B、布瑞那韦、Breflate、黑面神素A、黑面神素B、布利尼布 (Brivanib)、溴夫定、甲磺酸溴隐亭、溴哌醇、溴长春胺富马酸盐、苔藓抑素1、苔藓抑素10、苔藓抑素11、苔藓抑素12、苔藓抑素13、苔藓抑素9、布地奈德、熊果酸、丁丙诺啡半己二酸酯 (hemidiapate)、盐酸丁丙诺啡、丁丙诺啡-Val-氨基甲酸酯 (Buprenorphine-Val-carbamate)、醋酸布舍瑞林、Butalactin、Buteranol、布替可特、丁非洛尔、酒石酸布托啡诺、Byssochlamysol、卡巴他赛、Cabin 1、卡屈嗪、胡桐内酯e A、胡桐内酯e B、Calbistrin A、Calbistrin B、Calbistrin C、Calbistrin D、卡泊三醇、骨化三醇、钙样肽1、Calebin A、Calocoumarin A、Caloporoside B、Caloporoside C、Caloporoside D、Caloporoside E、Caloporoside F、钙磷酸蛋白B、钙磷酸蛋白D、卡特依道尔钙、Cambrescidin 800、Cambrescidin 816、Cambrescidin 830、Cambrescidin 844、卡格列波糖、菜油甾醇抗坏血酸磷酸盐、Canadensol、卡格列净、Candelalide B、Candelalide C、坎格雷洛四钠、坎利酸钾、Canventol、卡帕诺生、卡培他滨、卡普拉霉素A、卡普拉霉素B、卡普拉霉素C、卡普拉霉素E、卡普拉霉素F、Capridine β 、卡拉博沙、Carbazomadurin A、Carbazomadurin B、咪唑霉素G、咪唑霉素H、卡波佛、Caribaeolin、Caribaeoside、卡利氨酯 (Carisbamate)、盐酸卡莫特罗、黄果茄甾醇、Carquinostatin A、卡沙群、盐酸卡替洛尔、Carteramine A、Carvastatin、卡维地洛、醋酸卡泊芬净、栗精胺、头孢拉宗钠、头孢卡奈、头孢尼西钠、硫酸头孢噻利、西戈斯韦、Celikalim、盐酸塞利洛尔、Cephalostatin 1、Cephalostatin 2、Cephalostatin 3、Cephalostatin 4、Cephalostatin 7、Cephalostatin 8、Cephalostatin 9、Ceramidastin、脑苷脂A、脑苷脂B、脑苷脂C、脑苷脂D、西立伐他汀钠、蓝肽二乙胺、塞红霉素、醋酸西曲瑞克、Chackol、暗毛壳菌素 (Chaetoatrosin) A、Chafuroside、鹅去氧胆酸、Chetocin、Chinoin-169、Chloptosin、氯氮霉素 (Chlorazicomycin)、氯融合素、氯龙胆酰醌、氯东方菌素 (Chloroorienticin) A、氯东方菌素 (Chloroorienticin) B、氯噻酮、霍乱弧菌自诱导物-1、甘磷酸胆碱、环索奈德、西多福韦、西马特罗、西托溴铵、Cinatratin A、Cinatratin B、Cinatratin C1、Cinatratin C2、Cinatratin C3、Cinnabaramide A、西诺西洋、环丙吉仑、胞磷胆碱、Citreamicin- η 、Citropeptin、Citrullimycine A、克拉屈滨、克拉霉素、Clavaric酸、Clavarinone、克拉维酸钾、克拉生坦、克来夫定、克利溴铵、盐酸克林霉素、克立托辛 (Clitocine)、氯苄葡甙、氯法拉滨、Clopithetin、盐酸氯拉洛尔、青蟹肌醇、Colabomycin A、可来奈胺、Coleophomone B、Coolestimide、考福新、考福新daproate盐酸盐、Colleteic酸、Colupulon、Conagenin、松柏醇、Coniosetin、Conocurvone、Conophylline、考替特罗、Contortumine盐酸盐、Contulakin G、Coproverdine、Correolide、11-脱氢皮甾醇17 α -丙酸盐、Corynecandin、可司替康、Costatolide、Coumamidine γ 1、Coumamidine γ 2、粗茎乌头碱 A、Crellastatin A、甲磺酸克立那托、色满卡林、Crossoptine A、Crossoptine B、

Curtisian D、Curvularol、Cyclamenol、环扁桃酯、Cyclipostin A、环己二醇、Cyclomarin A、Cyclooctatin、Cycloplatam、环孢菌素A、环孢菌素J、Cyclothialidine、Cygalovir、Cypemycin、Cystocin、Cystothiazole C、Cystothiazole D、Cystothiazole F、Cytallene、阿糖胞苷、Cytaramycin、Cytoblastin、细胞松弛素B、Cytochlor、Cytogenin、Cytosporic 酸、磷酸己烷雌酚、Cytotrienin I、Cytotrienin II、Cytotrienin III、Cytotrienin IV、Cyttoxazone、DACH-Pt (II)-双-抗坏血酸盐、达西司他、达替咪星、达克提利菌纤维素 (Dactylfungin) A、达克提利菌纤维素B、大器霉素 (Dactylocycline) A、大器霉素 (Dactylocycline) B、Dactylorhin B、DADMe-Immucillin-G、DADMe-Immucillin-H、达巴凡星、甲磺酸达福普汀、达伐他汀、达格列净、Daphnodorin B、达匹坦 (Dapitant)、Dapropterin二盐酸盐、达芦那韦、达生他非、达沙替尼、柔红霉素、达夫奈肽、十氢默诺霉素 A、Decaplanin、Decarestrictine C、Decarestrictine D、Decatromicin A、Decatromicin B、地西他滨、紫花前胡醇、去铁酮、地夫可特、雷帕霉素、醋酸地加瑞克、Dehydellone、去氢多拉司他汀-13、脱氢隐陡头菌素 (Dehydroilludin) M、德拉沙星、Delaminomycin A、Delaminomycin B、Delaminomycin C、德莫替康钠、 δ -生育酚葡萄糖苷、地替班特、去甲基免疫霉素 (Demethimmunomycin)、去甲氧基霉素 (Demethomycin)、去甲基阿洛氨菌素、去甲基阿斯吲醌B-1、地诺帕明、地纽福索四钠、脱氧肠道菌素、脱氧来洛霉素、Deoxymulundocandin、脱氧野尻霉素、盐酸脱氧司加林、地泼罗酮丙酸酯、脱乙酰基软珊瑚素 (Desacetylleutherobin)、脱乙酰基拉维霉素 (DesacetylRavidomycin) N-氧化物、去乙酰长春碱酰胺、去乙酰长春碱酰胺/叶酸缀合物、去丁基本苄醇、盐酸脱丁基卤泛曲林、去铁丹诺喜胺 (Desferri-danoxamine)、去铁去丹诺喜胺、去铁-萨尔霉素 (salmycin) A、去铁-萨尔霉素B、去铁-萨尔霉素C、去铁-萨尔霉素D、去异丁酰基环索奈德、地洛瑞林、去甲基软珊瑚素 (Demethyleleutherobin)、结蛋白-370、去氧孕烯、脱氧埃坡霉素B、脱氧埃坡霉素F、Desoxylaulimalide、地文拉法辛琥珀酸盐、地塞米松、地塞米松beloxil、地塞米松培酯、软脂酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、地塞比诺、右艾夫他滨、Dexylosyl贝那诺霉素A、DHA-紫杉醇、二腺苷四磷酸盐、Dictyostatin 1、膜海鞘素 (Didemnin) X、膜海鞘素Y、双脱氧肌苷、地诺孕素 (Dienogest)、Diepoxin- σ 、二氟替康、双半乳糖二酰甘油、地高辛、Diheteropeptin、二氢- α -麦角隐亭甲磺酸盐、Dihydrocostatolide、双氢麦角胺甲磺酸盐、二氢榴菌素B、二氢七丙基烯醇 (Dihydroheptaprenol)、二氢异甜菊醇、地来洛尔、盐酸地来洛尔、度马莫得 (Dilmapiomod)、Dimelamol、Dimethandrolone、二甲基姜黄素、di-mPEG5-阿扎那韦、Dinaphine、Dioncoquinone A、Dioncoquinone B、二氧戊环胸腺嘧啶核苷、Diperamycin、盐酸地匹福林、双嘧达莫、双嘧达莫 β -环糊精复合物、地夸磷索四钠、地红霉素、Discodermide、Discodermide醋酸盐、地舍莫来、二钠cromproxate、二钠lettusate、Disorazol E1、多西他赛、二十二醇、二十二烷基西多福韦、多非喹达延胡索酸盐、多拉司他汀13、多拉克丁、多拉达唑、度维A、多立培南、Dorrigocin A、Dorrigocin B、度氟西洋、度骨化醇、去氧氟尿苷、盐酸多柔比星、多柔比星、吗啉基、DoxoTam 12、盐酸多西环素、Dridocainide、Dridocamide、屈昔多巴、屈昔那韦、Drupangtonine、DTPA-腺苷酰钴胺素、耐久霉素、Dutomycin、蜕皮甾酮、依考莫司汀、艾克前列素、海鞘素1560、海鞘素722、海鞘素729、海鞘素736、海鞘素757、艾特哇林、依度曲肽钪、二十烷基西多福韦、艾西拉滨、Elansolid C1、艾地骨化醇、五加素 (Eleutherobin)、刺五加甙B、依鲁司他、依利罗地、

Elisapterosin B、艾洛骨化醇、盐酸依洛替康、乙他诺隆、埃替拉韦、艾夫他滨、依马卡林、Embeconazole、恩贝灵、Emestrin C、恩曲他滨、依那吉仑、Enfumafungin、Englerin A、Enigmol、Enkastin (D)、Enkastin AD、Enkastin AE、Enkastin ID、Enkastin IE、Enkastin VD、Enkastin VE、依诺他滨、Enoloxone、Enpiperate、恩前列素、恩拉生坦、恩替卡韦、ent-雌三醇、依哌唑胺、依哌唑胺N-氧化物、依培夫定、Epicochlioquinone A、Epidoxoform、盐酸表柔比星、Epispongiadiol、Epocarbazolin A、Epocarbazolin B、Epopolate、Epolactaene、Eponemycin、依前列醇钠、埃坡霉素A、埃坡霉素A N-氧化物、埃坡霉素B N-氧化物、埃坡霉素E、环氧霉素 (Epoxicin)、Epoxyvibsanin B、依他前列素、依普他丁钠、依斯的明酒石酸盐、Erabulenol B、Erectumin A、伊瑞霉素、Eremophyllene A、麦角胺酒石酸盐、甲磺酸艾立布林、毛萼乙素B、依立托仑四钠、艾生利特、盐酸艾生利特、厄他培南钠、Eryloside A、Eryloside F、赤藓糖醇、古柯二醇、红霉素、醋硬脂酸红霉素、红霉素沙那西丁、司丙红霉素、Esculeogenin A、番茄皂苷 (Esculeoside) A、盐酸艾司洛尔、艾帕托酯水合物、Esperatrucin、雌四醇、雌二醇、醋酸雌二醇、Estren、雌三醇、乙醇胺、乙氯维诺、乙炔基雌二醇、硫乙基-DADMe-immucillin-A、乙炔基胞嘧啶核苷、羟乙磷酸二钠盐、艾泼诺酯 (Etiprednol dicloacetate)、依托孕烯、依托泊苷、依托泊苷磷酸盐二钠盐、Eugenodilol、Eugenosedin A、Euphodendroidin D、晚霉素、依维莫司、依沙替康甲磺酸盐、依折麦布、依折麦布葡萄糖醛酸苷、Faeriefungin A、Faeriefungin B、法罗培南medoxomil、法罗培南钠、盐酸法索贝隆、Fattiviracin A1、Febradinol、非布丙醇、菲诺特洛氢溴酸盐、Ferulinolol、非索罗定延胡索酸盐、盐酸非索非那定、非达米星、非利布韦、Fimbrigal P、盐酸芬戈莫德、芬罗唑、氟氧头孢钠、氟洛普丁、氟尿苷、氟康唑、磷酸氟达拉滨、Fludelone、氟代脱氧葡萄糖 (18F)、氟美西诺、氟尼缩松、氟诺前列素、醋酸氟轻松、氟吡啶并咪唑A、氟吡啶并咪唑B、氟吡啶并咪唑C、氟腺苷类似物A、Fluostatin B、盐酸氟哌噻吨、盐酸氟奋乃静、氟红霉素、糠酸氟替卡松、丙酸氟替卡松、氟托溴铵、氟伐他汀钠、Fluvirucin B2、臭白蓬草定1、臭白蓬草定2、磺达肝素钠、Formamicin、福美坦、Formobactin、Formosyn A、富马酸福莫特罗、盐酸呋咯地辛、Fosteabine钠水合物、Frederine、墨角藻黄素、福多司坦、呋拉迪克丁成分A3、呋拉迪克丁成分A4、氟维司群、Fumagalone、Furaquinocin A、Furaquinocin B、Fusacandin A、Fusacandin B、Fuscoside B、夫西地酸钠银、Fusidienol、Gabusectin、Gabusectin甲基酯、钆布醇、钆考酸三钠盐、钆美利醇、正钆特酸葡甲胺、钆特醇、Galactomycin I、Galactomycin II、半乳糖基乳糖、盐酸加莫司汀、氢溴酸加兰他敏、盐酸加柔比星、加洛他滨、加奈索酮、更昔洛韦、反油酸更昔洛韦、更昔洛韦单磷酸盐、更昔洛韦钠、加奈霉素 α 、加奈霉素 β 、神经节苷脂GM1、加尼瑞克、醋酸加尼瑞克、灵芝酸X、Garomefrine盐酸盐、Garveatin E、Garveatin F、吉西他滨、吉西他滨反油酸盐、吉美前列素、京纳康唑、京尼平、孕三烯酮、Gilatide、吉马替康、Girodazole、蓝萼甲素A、格来色林、格仑伐他汀、Glidobactin PF-1、Glucarolactam钾、Glucolanomycin、Glucolipsin A、Glucolipsin B、杀葡萄球菌素 (Glucopiericidinol) A1、杀葡萄球菌素A2、硫酸氨基葡萄糖、葡磷酰胺、Glycopin、格隆溴铵、Glycothiohexide α 、甘草酸、Gomphostenin、Goodyeroside A、Goodyeroside B、戈雷拉肽、戈舍瑞林、榴菌素B、Griseusin C、Gypsetin、Halistatin 1、Halistatin 2、Halistatin 3、丙酸卤倍他索、盐酸卤泛群、氢溴酸卤夫酮、卤米松、氟哌啶醇、醋酸卤泼尼松、Halovir A、Halovir B、Halovir C、Halovir D、Halovir

E、Halxazone、Halxazone F、Haperforine A、Haperforine B1、Hatomamicin、Hatomarubigin C、Hatomarubigin D、Hattalin、Hayumicin A、Hayumicin B、Hayumicin C1、Hayumicin C2、Hayumicin D、Hederacolchiside E、Heliquinomycin、Helvecardin A、Helvecardin B、辛酸醇AMP酰胺化物、Heptelidic酸氯乙醇、十六烷基西多福韦、六癸基氧丙基-西多福韦、六氟骨化三醇、海曲司明 (Hidrosmine)、黑末他丁 (Himastatin)、Hispidolide C、Hispidolide D、组氨瑞林、醋酸组氨瑞林、均利塞膦酸盐 (Homorisedronate)、透明质酸钠、醋丙氢可的松、Hydrostatin A、硫酸羟基氯喹、羟基枝三烯菌素A、羟基枝三烯菌素B、Hydroxyphoslactomycin B、盐酸羟嗪、海皮丁、金丝桃苷、Hypocholamide、Hypocholaride、伊班膦酸单钠盐一水合物、富马酸伊布利特、淫羊藿甙、醋酸艾替班特、盐酸伊达比星、艾地苯醌、伊屈西那、艾芬地尔、伊拉曲肽、伊利帕西、伊洛达普、伊洛前列素、亚胺培南、Immunosine、英普他派、英环奈德、茚达特罗、茚达那前列素 (Indanaprost) (S)、硫酸茚地那韦、吡哌美辛-辛伐他汀、Indynaprost、巨大戟醇甲基丁烯酸酯、Inophyllum B、Inophyllum P、异丙肌苷、Integracide A、Integracide B、Integracin B、Integramycin、Integrastatin A、碘比醇、碘克沙醇、碘柔红霉素苯胺 (p)、碘拉醇、碘海醇、碘美普尔、碘帕醇、碘喷托、碘普罗胺、碘赛特、碘曲仑、碘佛醇、碘昔仑、异丙托溴铵、伊鲁司特、伊鲁司特钠、Irciniastatin A、Irciniastatin B、盐酸伊立替康、伊罗夫文、伊沙马多、艾沙康唑、盐酸氯化艾沙康唑鎓 (Isavuconazonium chloride)、硫酸异帕米星、异阿霉素 (Isodoxorubicin)、异五加素 (Isoeleutherobin) A、异莽麦碱酒石酸盐 (Isomagomine tartrate)、Isolfloxythepin、异均软海绵素 (Isohomohalichondrin) B、5-单硝酸异山梨醇酯、Isospongiadiol、Isoxazoledehydrolone、Isoxazolefludrolone、伊伐他汀钙、伊曲奈德、伊沙匹隆、Jadomycin B、Janthinomycin A、Janthinomycin B、Janthinomycin C、Jorumycin、Kadsuphilin C、Kahalalide F、Kaitocephalin、卡那霉素、康乐霉素A、Kansuinin B、κ-芋螺毒素P VIIA、Karalicin、Katanosin A、Katanosin B、Khafrefungin、Kifunensine、Kigamicin A、Kigamicin B、Kigamicin C、Kigamicin D、Kigamicin E、Kigamicinone、Kijimicin、金线莲苷 (Kinsenoside)、Kobifuranone B、Kobiin、可待斯达汀 (Kodaistatin) A、可待斯达汀 (Kodaistatin) B、可待斯达汀 (Kodaistatin) C、可待斯达汀 (Kodaistatin) D、越野他汀 (Kosinostatin)、Kuehneromycin A、Kurasoin B、Kynostatin-227、Kynostatin-272、Labedipinedilol A、Labedipinedilol B、盐酸拉贝洛尔、拉贝地米、莱克霉素 (Lactonamycin)、Lactosylphenyl trolox、拉地比星、拉加肽、Laherradurin、拉米夫定、兰地洛尔、醋酸兰瑞肽、羊毛硫肽、拉罗他赛二水合物、拉西那韦、Lasonolide A、拉坦前列素、拉春库林S、Lavanduquinocin、醋酸兰瑞肽 (Lecirelin)、来达醇、来氟米特、Leinamycin、Lemuteporphin、盐酸来那培南、盐酸来那培南水合物、Leptocillin、Leptofuranin A、Leptofuranin B、Lersivirine、来他替尼、醋酸亮丙瑞林、流柔比星、Leustroducsin A、Leustroducsin B、Leustroducsin C、Leustroducsin H、盐酸左旋沙丁胺醇、盐酸左倍他洛尔、盐酸左布诺洛尔、左旋多巴3-0-葡萄糖苷、左旋多巴4-0-葡萄糖苷、左羟丙哌嗪、左那地沙星精氨酸盐、左奈必洛尔、左炔诺孕酮、来沙骨化醇、L-组氨酸、Liblomycin、甘草-皂苷C2、利非西呱、利马前列素 (Limaprost) 阿法环糊精、利那拉生、乌药醇 (Linderol) A、闰年霉素B3、闰年霉素B4、脂肪-异卡巴环素甲基酯克林前列素 (Clinprost)、甘草苷芹糖 (Liquiritin apioside)、利索茶碱、Lobatamide C、

Lobatamide F、Lobophorin A、Lobophorin B、洛布卡韦、Lodenafil、洛德腺苷、洛那立生、Longestin、盐酸洛哌丁胺、洛匹那韦、劳拉西洋、氯甲西洋、氯诺昔康、氯沙坦、氯沙坦钾、氯西加酮、氯替泼诺依碳酸酯、洛伐他汀、洛索立宾、L-苏糖醇神经酰胺、L-苏式-C6-吡啶-神经酰胺-溴化物、芦贝鲁唑、鲁比前列酮、苯苄醇、Luminacin D、蛇麻酮、勒托替康、Lu-TeX双(葡糖酸盐)、Lysobactin、盐酸马布特罗、Macquarimycin B、Macrocarpin B、Macrolactine M、羟基积雪草酸、羟基积雪草苷、马丁多林(Madindoline) A、马丁多林B、曼尼法辛(Manifaxine) 盐酸盐、马尼莫司、曼诺肽霉素(Mannopeptimycin) α 、曼诺肽霉素 β 、曼诺肽霉素 δ 、曼诺肽霉素 ϵ 、曼诺肽霉素 γ 、曼诺力得、手霉素A、手霉素B、手霉素C、手霉素E、手霉素F、手霉素G、万座毛(Manzamine) A、万座毛(Manzamine) D、万座毛(Manzamine) E、万座毛(Manzamine) F、马立巴韦、马立马司他、山楂酸、荚果蕨苷(Matteuorientate) A、荚果蕨苷(Matteuorientate) B、荚果蕨苷(Matteuorientate) C、马吡啉(Mazindol)、马佐卡林、盐酸甲氟喹、Megovalicin A、Megovalicin B、Megovalicin C、Megovalicin D、Megovalicin G、Megovalicin H、美洛昔康、美芦君、美卢君酒石酸盐、Memno-肽A、溴美喷酯、硫酸甲吡洛尔、甲吡洛尔透皮贴剂、美罗培南、间羟胺、美替辛德葡萄糖醛酸酯、甲烷氧化菌素(Methanobactin)、Methoxatone、溴甲东莨菪碱、甲基苯丁抑制素、甲基纳曲酮溴化物、甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙醋丙酸酯、甲基泼尼松龙suleptanate、甲硫基-DADMe-immucillin-A、马来酸二甲麦角新碱、甲地高辛、美替洛尔、富马酸美托洛尔、美托洛尔琥珀酸盐、美托洛尔酒石酸盐、美曲膦酯、甲硝唑、美加球菌素(Micacocidin) A、美加球菌素B、米卡芬净钠、米齐氮酮(Michigazone)、Microbisporicin A2、Microcolin A、硫酸小诺霉素、醋酸麦迪霉素、麦拉地宁、米非司酮、米格列醇、美格鲁特(Miglustat)、米拉紫杉醇(Milataxel)、米尔倍霉素 α -9、米力农乳酸盐、Minerval、盐酸米诺环素、米诺磷酸、Miporamycin、米普拉昔、米拉贝隆、盐酸米罗那非、Misakinolide、米索前列醇、富马酸米坦西诺、盐酸米托蒽醌、咪唑立宾、莫地卡尼、莫红霉素、默诺霉素A氯化物铋盐、莫米松糠酸酯、地肤子皂苷Ic、Monamidocin、Monlicin A、单半乳糖基二酰基甘油、单羟基乙基芦丁、单磷酸脂质A、孟鲁司特钠、吗啡葡萄糖苷酸、盐酸吗啡、硫酸吗啡、莫特沙芬钆、莫特沙芬钆、莫西菌素、莫折那韦甲磺酸盐、Multiforisin A、木白斯他汀(Mumbaistatin)、莫匹罗星、Muraminomicin A、Muraminomicin B、Muraminomicin C、Muraminomicin D、Muraminomicin E1、Muraminomicin E2、Muraminomicin F、Muraminomicin G、Muraminomicin H、Muraminomicin I、Muraminomicin Z1、Muraminomicin Z2、Muraminomicin Z3、Muraminomicin Z4、胞壁酰二肽C、Mureidomycin A、Mureidomycin B、Mureidomycin C、Mureidomycin D、Mureidomycin E、Mureidomycin、Mycalamide A、Mycaperoxide A、Mycaperoxide B、Mycestericin E、Mycolactone A、Mycolactone B、Myrciacitrin I、Myrciacitrin II、Myrciaphenone B、Myrocin C、Mytolbilinol、N4-十六烷基-dC-AZT、N-9-氧杂癸基-6-甲基-DGJ、N-乙酰speramycin A1、N-乙酰斯佩拉霉素(Acetylsperamycin) A1B、N-乙酰斯佩拉霉素A2、那氟沙星、纳多洛尔、醋酸那法瑞林、萘哌地尔、Nafuredin、Nafuredin- γ 、Nagstatin、盐酸纳布啡、盐酸纳呋拉啡、纳美芬、盐酸纳洛酮、盐酸纳曲酮、纳曲吡啉(naltrindole)、那米替康、Napsamycin A、Napsamycin B、Napsamycin C、Napsamycin D、那地特罗、那罗帕西、那尿昔、N-环戊基-tazopsine、奈必洛尔、耐克曲星、奈达唑啉、奈非那韦甲磺酸盐、奈利伐坦、奈拉滨、奈米非肽双三氟乙酸盐、奈柔比星、

Neocimicigenoside A、Neocimicigenoside B、Neolaulimalide、新霉素B-精氨酸缀合物、新霉素-吡啶、Neotripterifordin、奈帕度坦、Neparensinol A、奈立膦酸、Neristatin 1、奈司布韦、硫酸奈替米星、奈替夫定、Neu5Ac2en、Ngercheumicin A、Ngercheumicin B、N-二十六醇、盐酸尼非卡兰、尼来前列素 β 环糊精包合物、尼普地洛、硝代普伐他汀(Nitropravastatin)、N-壬基-脱氧galactojirimycin、诺卡硫星(Nocathiacin) I、诺卡硫星(Nocathiacin) II、诺卡硫星(Nocathiacin) III、诺卡硫星(Nocathiacin) IV、N-辛基- β -井冈胺(valienamine)、N0-氢化可的松、Noladin ether、Noraristeromycin、甲基孕酮(Norelgestromin)、炔诺酮、Normethyljiadifenin、诺顿匹克生琼(Nortopixantrone) 盐酸盐、诺顿环肽(Nostocyclopeptide) M1、Nothramicin、N0-熊脱氧胆酸、N-视黄酰基-D-葡糖胺、Nubiotic 2、Nutlin-2、欧贝尔霉素(Obelmycin) H、奥拉地洛、奥拉地洛单乙基马来酸盐、奥贝胆酸、Ocimumoside A、Ocimumoside B、Octacosamicin A、Octacosamicin B、奥曲肽醋酸盐、O-去甲基氯丝菌素(O-Demethylchlorothricin)、奥地帕西、月见草素(Oenothain) B、Okicenone、齐墩果酸、油酰基-L-缬氨醇酰胺、奥美沙坦、奥美沙坦medoxomil、奥帕膦酸钠盐、奥马洛韦、奥拉布林、盐酸奥拉布林、Onnamide A、Opiorphin、盐酸奥匹哌醇、硫酸间羟异丙肾上腺素、Orienticin A、Orienticin B、Orienticin C、Orienticin D、奥他凡星、Orniplabin、奥诺前列素、奥他赛、奥尔托索霉素(Orthosomycin) A、奥尔托索霉素(Orthosomycin) B、奥尔托索霉素(Orthosomycin) C、奥尔托索霉素(Orthosomycin) D、奥尔托索霉素(Orthosomycin) E、奥尔托索霉素(Orthosomycin) F、奥尔托索霉素(Orthosomycin) G、奥尔托索霉素(Orthosomycin) H、奥培米芬、奥舒替丁、卵假散囊菌素(Ovalicin)、氧甲氢龙(Oxandrolone)、氧杂螺A、氧杂螺B、奥沙西洋(Oxazepam)、Oxazofurin、奥环孢素(Oxeclosporin)、奥拉西坦(oxiracetam) 氧托溴铵、Oxolide、盐酸氧烯洛尔、氯化奥昔布宁、盐酸羟羟考酮、Oxymorphazone二盐酸盐、羟吗啡酮(Oxymorphone) 盐酸盐、羟吗啡酮-Val-氨基甲酸盐(Oxymorphone-Val-carbamate)、Oxynor、羟苄利明(Oxyphencyclimine) 盐酸盐、Ozarelix、Pachastrissamine、叶蛙dacnicolor色氨酸-1、Paciforgine、紫杉醇、紫杉醇酯(Paclitaxel ceribate)、Paecilaminol、Paeciloinquinone D、帕非洛尔(Pafenolol)、帕劳胺(Palau'amine)、帕地霉素(Paldimycin) B、帕利那韦(Palnavir)、棕榈羟乙酰胺(Palmidrol)、Palosuran硫酸盐、Pamapimod、帕马昔(Pamaqueside)、帕米膦酸钠帕那美新盐酸盐(Pamidronate sodium Panamesine hydrochloride)、水鬼蕉碱(Pancreatistatin) 二钠磷酸盐、水鬼蕉碱-3,4-环状磷酸钠盐、帕尼培南(panipenem)、泛硫乙胺(Pantethine)、Papuamide A、Papuamide B、Papuamide C、Papuamide D、Papyracillic酸、Paraherquamide G、鲛鱼抗菌肽(Parasin I)、帕立骨化醇(Paricalcitol)、帕地洛半富马酸盐(Parodilol Hemifumarate)、巴龙霉素(Paromomycin)、银胶菊素(Parthenin)、Parvisporin B、Patellazole A、Patellazole B、Patellazole C、帕土匹龙(Patupilone)、Pauciflorine A、Pauciflorine B、保洛霉素、保洛霉素A2、保洛霉素B、保洛霉素C、保洛霉素D、保洛霉素E、保洛霉素F、PEG40000-紫杉醇、PEG5000-紫杉醇、PEG-缀合的喜树碱、PEG-万古霉素、Peloruside A、Penasterol、喷布洛尔(Penbutolol) 硫酸盐、喷昔洛韦(Penciclovir)、Penicillide、喷司他丁、培洛霉素(Peplomycin)、Pepluanin A、帕拉米韦(Peramivir)、Percyquinnin、哌氰嗪(Periciazine)、紫苏子醇(Perillyl alcohol)、奋乃静(Perphenazine)、Persin、

Petrosaspongiolide M、菜豆壳孢酮(Phaseolinone)、Phenochalasin A、Phenochalasin B、Philinopside A、Phomactin A、Phomactin B、Phomactin E、Phomactin F、Phomactin G、Phomoidride A、Phomopsichalasin、Phorboxazole A、Phorboxazole B、二乙氧磷酰硫酸胆碱(Phospholine)、Phosphostim、富马酸吡库特罗、吡美莫司、匹米前列素(Pimilprost)、吡哌洛尔(Pindolol)、松醇(Pinitol)、Pipalamycin、溴化哌苯偶酯(Pipenzolate bromide)、哌普嗪(Pipotiazine)、吡柔比星(Pirarubicin)、盐酸批布特罗(Pirbuterol hydrochloride)、盐酸吡美诺(Pirmenol hydrochloride)、Pironetin、吡罗昔康(Piroxicam)、普拉地内酯(Pladienolide)A、普拉地内酯(Pladienolide)B、普拉地内酯(Pladienolide)C、普拉地内酯(Pladienolide)D、普拉地内酯(Pladienolide)E、车前子苷(Plantagoside)、普劳诺托(Plaunotol)、Plitidepsin、Pluraflavin A、Pluraflavin B、Pluraflavin E、Plusbacin A1、Plusbacin A2、Plusbacin A3、Plusbacin A4、Plusbacin B1、Plusbacin B2、Plusbacin B3、Plusbacin B4、纽莫康定(Pneumocandin)A0、纽莫康定(Pneumocandin)B0、纽莫康定(Pneumocandin)B0 2-磷酸盐、纽莫康定(Pneumocandin)D0、鬼臼毒素(Podophyllotoxin)、甲硫泊尔定(Poldine metilsulfate)、聚雌二醇磷酸盐、聚酮霉素(Polyketomycin)、聚合物结合人白细胞弹性蛋白酶抑制剂、Popolohuanone E、泊沙康唑(posaconazole)、泼斯唑来(Posizolid)、信筒子酸钾(Potassium embelate)、普那米星(Pradimicin)A、普那米星(Pradimicin)B、普那米星(Pradimicin)D、普那米星(Pradimicin)E、普那米星(Pradimicin)FA-1、普那米星(Pradimicin)FA-2、普那米星(Pradimicin)FL、普那米星(Pradimicin)FS(+)-对映体、普那米星(Pradimicin)L、普那米星(Pradimicin)Q、普那米星(Pradimicin)S、普那米星(Pradimicin)T1、普那米星(Pradimicin)T2、普拉雄酮(Prasterone)、泼尼卡酯(Prednicarbate)、泼尼松龙(Prednisolone)、醋酸泼尼松龙(Prednisolone acetate)、法呢酸泼尼松龙(Prednisolone farnesylate)、强的松(Prednisone)、Preussin、普那霉素(Pristinamycin)IIA、Probestin、盐酸丙卡特罗半水合物、丙环定(Procyclidine)盐酸盐、Prolylmeridamycin、盐酸普罗帕酮(Propafenone hydrochloride)、Propeptin T、普萘洛尔盐酸盐(Propranolol hydrochloride)、Prostanit、列关康(Prostatin)、Prostratin、Prostratin琥珀酸盐、普索洛尔(Proxodolol)、盐酸伪麻黄碱(Pseudoephedrine hydrochloride)、伪金丝桃素(Pseudohypericin)、假单胞霉素(Pseudomycin)A'、假单胞霉素(Pseudomycin)B'、绛红霉素(Purpuromycin)、Purvalanol A、Pycnanthuquinone A、Pycnanthuquinone B、Pyloricidin B、吡喃平(Pyripyropene)A、吡喃平(Pyripyropene)B、吡喃平(Pyripyropene)C、吡喃平(Pyripyropene)D、Pyrrocidine A、Pyrrocidine B、吡咯孢素(Pyrrolosporin)A、Quartromicin A1、Quartromicin A2、Quartromicin A3、Quartromicin D1、Quartromicin D2、Quartromicin D3、喹噻平(Quetiapine)富马酸盐、奎尼丁(Quinidine)、Quinoxapeptin C、雷法贝隆(Rafabegron)、雷尿苷(Raluridine)、Rameswaralide、雷莫拉宁(rampolanin)A'1、雷莫拉宁(rampolanin)A'2、雷莫拉宁(rampolanin)A'3、雷莫瑞克(Ramorelix)、雷莫司汀(Ranimustine)、雷诺嗪(Ranolazine)、雷帕霉素(Rapamycin)、拉维霉素(Ravidomycin)N-氧化物、雷夫康唑(Ravuconazole)、雷珠培南(Razupenem)、Reblastatin、瑞加诺生(Regadenoson)、瑞考伐普坦(Relcovaptan)、瑞米吉仑甲磺酸盐(Remikiren mesilate)、瑞前列醇(Remiprostol)、依碳酸瑞格列净

(Remogliflozin etabonate)、Repandiol、盐酸瑞普特罗 (Reproterol hydrochloride)、雷西莫特 (Resiquimod)、Resorathiomyacin、瑞他帕林 (Retapamulin)、瑞他霉素盐酸盐 (Retaspimycin Hydrochloride)、瑞伐托酯 (Revatropate)、Reveromyacin A、红景天氰苷 (Rhodiocyanoside) A、红景天氰苷B、红链霉素 (Rhodostreptomycin) A、红链霉素B、利巴韦林 (Ribavirin)、顺式利巴韦林二十烯酸酯 (Ribavirin eicosenate cis)、反式利巴韦林二十烯酸酯 (Ribavirin eicosenate trans)、反油酸利巴韦林 (Ribavirin elaidate)、油酸利巴韦林 (Ribavirin oleate)、利福布汀 (Rifabutin)、利福拉齐 (Rifalazil)、利福克昔 (Rifamexil)、利福平 (Rifampicin)、利福喷汀 (Rifapentine)、利福昔明 (Rifaximin)、利马卡林 (Rilmakalim) 半水合物、利美索龙 (Rimexolone)、Rimoterol 氢溴酸盐、利塞膦酸钠、利替培南酯 (Ritipenem acoxil)、利托那韦 (Ritonavir)、利凡斯的明酒石酸盐、Rivenprost、Rocagloic 酸、罗库溴铵 (Rocuronium bromide)、罗氟奈德 (Rofleponide)、罗氟奈德 (Rofleponide) 棕榈酸盐、罗希吐碱 (Rohitukine)、罗他霉素、罗林尼阿司他汀 (Rolliniastatin) 1、罗莫泰德 (Romurtide)、罗沙前列醇 (Rosaprostol) 钠、Roscovitine、Roselipin 1A、Roselipin 1B、Roselipin 2A、Roselipin 2B、Rostafuroxine、瑞舒伐他汀钙、瑞舒伐他汀钠、Rotigaptide、罗沙替丁 (Roxatidine) 枸橼酸铋、罗红霉素、Rubiginone A1、Rubiginone A2、Rubiginone B1、Rubiginone C1、鲁比替康 (Rubitecan)、Ruboxyl、Rugatocenone B、Rumycin 1、Rumycin 2、盐酸萨巴比星 (Sabarubicin Hydrochloride)、沙芬戈 (Safingol)、Saishin N、左京霉素 (Sakyomicin) A、左京霉素 (Sakyomicin) E、Salbostatin、沙丁胺醇 (Salbutamol) 硝酸盐、沙丁胺醇 (Salbutamol) 硫酸盐、Salicylihalamide A、Salicylihalamide B、Salinamide A、Salinosporamide A、Saliphenylhalamide、沙美特罗 (Salmaterol)、昔萘酸沙美特罗 (Salmeterol xinafoate)、Samaderine X、山费培南 (Sanfetrinem)、山费培南 (Sanfetrinem) cilexetil、山费培南 (Sanfetrinem) 钠、萨菲菌素 (Sanglifehriner) A、萨菲菌素 (Sanglifehriner) B、萨菲菌素 (Sanglifehriner) C、萨菲菌素 (Sanglifehriner) D、Sapacitabine、沙奎那韦 (Saquinavir)、沙奎那韦甲磺酸盐、肌肉叶绿醇 (Sarcophytol) A、肌肉叶绿醇 (Sarcophytol) B、Saricandin、Saussureamine D、Saussureamine E、沙格列汀 (Saxagliptin)、Sazetidiner-A、五味子素 (Schizandrin)、司考匹司特 (Scopinast) 富马酸盐、东莨菪碱 (Scopolamine)、Scyphostatin、司骨化醇 (Secalciferol)、Secobatzelliner A、Secobatzelliner B、开环异落叶松树脂酚二葡萄糖苷 (Secoisolariciresinol diglucoside)、Securioside A、Securioside B、赛拉菌素 (Selamectin)、Selank、塞洛诺生 (Selodenoson)、Semagacestat、生度米星 (Semduramicin)、司吗酮 (Semorphone) 盐酸盐、西奥骨化醇 (Seocalcitol)、司普立糖 (Seprilose)、依碳酸舍格列净 (Sergliflozin etabonate)、Serofendic 酸、Sessiloside、Setamycin、司他秦多 (Setazindol)、Shepherdin、Shishijimicin A、Shishijimicin B、Shishijimicin C、Sialosyl 胆固醇- α 钠盐、西班牙米星 (Sibanomicin)、Sibiskoside、西洛多辛 (Silodosin)、西腾西平 (Siltenzepine)、水飞蓟亭 (Silychristin)、司莫紫杉醇 (Simotaxel)、辛伐他汀 (Simvastatin)、谷甾醇抗坏血酸基磷酸盐 (Sitostanol ascorbyl phosphate)、Siwenmycin、西佐喃 (Sizofuran)、异菝葜皂甙元 (Smilagenin)、Socorromycin、色甘酸钠 (Sodium cromoglycate)、羟丁酸钠 (Sodium oxybate)、Solabegron 盐酸盐、Solidagenon、盐酸索培卡诺 (Solpecainol

hydrochloride)、Sonedenoson、Soraprazan、Sorbicillactone A、索立夫定(Sorivudine)、so-辛伐他汀-6-酮、索他洛尔(Sotalol) 盐酸盐、Sparoxomycin A1、Sparoxomycin A2、Sperabillin A、Sperabillin B、Sperabillin C、Sperabillin D、Sphingofungin F、Spinorphin、Spiralizone B、Spirocardin A、Spirocardin B、Spiruchostatin A、Spiruchostatin B、Spisulosine、Spongiadiol、Spongistatin 1、Spongistatin 3、Spongistatin 4、Spongistatin 5、Spongistatin 6、Spongistatin 7、Spongistatin 8、Spongistatin 9、Sporeamicin A、Sporeamicin B、乳酸角鲨胺(Squalamine Lactate)、角鲨抑素(Squalestatin) I、Stachybocin A、Stachybocin B、Stachybocin C、Stachybotrin C、Stachybotrydial、Staplabin、Starrhizin、司他夫定(Stavudine)、瑞香狼毒任(Stelleramacrin) A、瑞香狼毒任(Stelleramacrin) B、Sterenin A、链霉素、Styloguanidine、柳珊瑚倍半萜(Suberosenol) A、舒福替丁(Sufotidine) 枸橼酸铋、舒更葡糖钠(Sugammadex) 钠、Sulfinosine、Sulfircin C、硫培南(Sulopenem)、硫培南(Sulopenem) etzadroxil、硫代异鼠李糖甘油二酯(Sulphoquinovosyldiacylglycerol)、硫前列酮(Sulprostone)、硫鲁司特(Sulukast)、向日葵胰蛋白酶抑制剂-1、苏普司特甲苯磺酸盐(suplatast tosilate)、马来酸舒罗吡啶(Suronacrine maleate)、Swiftiapregnene、Synadenol、Synguanol、Syriacusin B、Syzygiol、他卡西醇(Tacalcitol)、他卡培南特戊酸甲酯(Tacapenem pivoxil)、根薯酮内酯(Taccalonolide) E、他克莫司、他氟前列素(Tafluprost)、Takanawaene A、Takanawaene B、Takanawaene C、他利贝隆(Talibegron)、盐酸他利贝隆(Talibegron hydrochloride)、Tamandarin A、Tamandarin B、他莫利嗪(Tamolarizine) 盐酸盐、坦螺旋霉素(Tanespimycin)、TAP-多柔比星、牛磺猪去氧胆酸(Taurohyodeoxycholic acid)、变构霉素(Tautomycin)、Taxuspain D、云南紫杉烷(Taxuyunnanine)、Tazopsine、泰比培南(Tebipenem)、泰比培南(Tebipenem) cilexetyl、泰比培南酯(Tebipenem pivoxil)、替卡地松(Tecadenoson)、替考拉宁-A2-1、替考拉宁-A2-2、替考拉宁-A2-3、替考拉宁-A2-5、盐酸替拉凡星(Telavancin Hydrochloride)、替比夫定(Telbivudine)、替利那韦(Telinavir)、替利霉素(Telithromycin)、替马西洋(Temazepam)、替米维林(Temiverine)、盐酸替米维林水合物(Temiverine hydrochloride hydrate)、Tempol、替西罗莫司(Temsirolimus)、替莫肽(Temurtide)、替尼达普(Tenidap)、替尼泊苷(teniposide)、替诺昔康(Tenoxicam)、远志糖苷(Tenuifoliside) A、远志糖苷(Tenuifoliside) B、远志糖苷(Tenuifoliside) C、远志糖苷(Tenuifoliside) D、特布他林(Terbutaline) 硫酸盐、特斯的明(Terestigmine) 酒石酸盐、特非那定(Terfenadine)、特立氟胺、特拉吉仑(Terlakiren)、特拉廷(Ternatin)、Terreulactone A、Terreulactone B、Terreulactone C、Terreulactone D、盐酸特他洛尔(Tertatolol hydrochloride)、泰西他赛(Tesetaxel)、睾酮葡萄糖苷(Testosterone glucoside)、二十四基(Tetracosyl) 西多福韦、盐酸四环素(Tetracycline Hydrochloride)、Tetrafibricin、四氢考地松(Tetrahydrocortisol)、四氢棘白菌素(Tetrahydroechinocandin) B、四氢当药醇苷(Tetrahydroswertianolin)、四羟基醌(Tetrahydroxyquinone)、特曲霉素(Tetromycin) A、特曲霉素(Tetromycin) B、替曲硫定(Tetronothiodin)、Texenomycin A、替扎他滨(Tezacitabine)、替唑生坦(Tezosentan)、替唑生坦(Tezosentan) 二钠、噻诺啡(Thenorphine)、Theopederin D、Theoperidin E、茶碱(Theophylline) 芸香苷(rutoside)、

嗜热菌杀酵母素(Thermozymocidin)、Thiamet-G、甲砒霉素(Thiamphenicol)、Thiarubrine E、Thiarubrine F、Thiarubrine G、Thiarubrine H、噻嗪三烯霉素(Thiazinotrienomycin) B、Thiazohalostatin、Thielocin、Thiofedrine、Thiomarinol、Thiomarinol B、Thiomarinol C、Thiomarinol D、Thiomarinol E、Thiomarinol F、Thioviridamide、Thioxamycin、Thrazarine、Thymallene、Thymectacin、替勃龙(Tibolone)、Tidembersat、盐酸替诺洛尔(Tienoxolol hydrochloride)、替加环素(Tigecycline)、盐酸替利洛尔(Tilisolol hydrochloride)、噻吗洛尔半水合物(Timolol hemihydrate)、马来酸噻吗洛尔(Timolol maleate)、噻托溴铵(Tiotropium bromide)、替拉那韦(Tipranavir)、替奎安(Tiqueside)、替索骨化酯(Tisocalcitate)、丁酸丙酸替可的松(Tixocortol buryrate propionate)、托波力农(Toborinone)、托普霉素、托洛沙酮(Toloxatone)、托伐普坦(Tolvaptan)、单枝藻毒素(Tolytoxin)、番茄碱(Tomatine)、托美洛韦(Tomeglovir)、托那博沙(Tonabersat)、盐酸托匹生琼(Topixantrone hydrochloride)、托泊替康醋酸盐、Topotecane 盐酸盐、托西他滨(Torcitabine)、特地唑利(Torezolid)、托立司酮(Toripristone)、托沙孕烯(Tosagestin)、托舍多特(Tosedostat)、曲贝替定(Trabectedin)、曲地卡胺(Tradecamide)、盐酸曲马多(Tramadol hydrochloride)、曲马多N-氧化物(Tramadol N-oxide)、川丁特罗盐酸盐(Trantinterol hydrochloride)、曲伏前列素(Travoprost)、曲索罗地(Traxoprodil)、曲索罗地甲磺酸盐(Traxoprodil mesylate)、曲卡君(Trecadrine)、曲西利特富马酸盐(Trecetilide fumarate)、曲前列环素二乙醇胺(Treprostini diethanolamine)、曲前列环素(Treprostini) 钠、特利回生(Trewiasine)、曲安奈德(Triamcinolone acetonide)、己曲安奈德(Triamcinolone hexacetonide)、Trichodimerol、曲古霉素(Trichomycin) A、曲古抑菌素(Trichostatin) D、Triciferol、曲西瑞宾(Triciribine)、曲西瑞宾(Triciribine) 磷酸盐、屈氟尿苷(Trifluridine)、盐酸苯海索(Trihexyphenidyl hydrochloride)、曲洛司坦(Trilostane)、盐酸曲马唑嗪(Trimazosin hydrochloride)、曲美孕酮(Trimegestone)、曲莫前列素(Trimoprostil)、雷公藤福定(Tripteterifordin)、雷公藤红素(Tripterin)、Tripterinin、雷公藤甲素(Triptolide)、曲沙他滨(Troxacitabine)、二氢他克莫司(Tsukubamycin) A、Tubelactomicin A、紫霉素(Tuberactomycin) B、紫霉素(Tuberactomycin) D、紫霉素(Tuberactomycin) E、Tubingensin B、特夫素(Tuftsine)、托拉菌素(Tulathromycin) A、托拉菌素(Tulathromycin) B、盐酸妥布特罗(Tulobuterol hydrochloride)、Turbostatin 1、Turbostatin 2、Turbostatin 3、Turbostatin 4、酪丝缬肽(Tyroservatide)、乌苯美司(Ubenimex)、Ukrain、钩藤(Uncarinic) 酸A、钩藤(Uncarinic) 酸B、Uncialamycin、乌诺前列酮(Unoprostone)、乌诺前列酮(Unoprostone) 异丙基酯、熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid)、Ustilipid A、Ustilipid B、Ustilipid C、Uvalol、盐酸缬更昔洛韦(Valganciclovir hydrochloride)、沃尼妙林(Valnemulin)、Valonomycin A、缬西他滨(Valopicitabine)、戊柔比星(Valrubicin)、万古霉素盐酸盐(Vancomycin hydrochloride)、Vancoresmycin、Vanidipinedilol、Vaminolol、Variapeptin、Veinamitol、马来酸维吡啶(Velnacrine Maleate)、维司曲阁(Velusetrage)、文拉法辛盐酸盐(Venlafaxine hydrochloride)、文拉法辛N-氧化物(Venlafaxine N-oxide)、Vermisporin、维那卡兰(Vernakalant) 盐酸盐、维替新拉亭(Verticillatine)、

Vicenistatin、维格列汀 (Vildagliptin)、长春新碱硫酸盐 (Vincristine Sulfate)、长春地辛 (Vindesine)、长春氟宁 (Vinflunine)、硫酸长春磷汀 (Vinfosiltine sulfate)、长春西醇 (Vinleucinol)、长春瑞滨 (Vinorelbine)、Vinylamycin、Viquidacin、盐酸塔利韦林 (Viramidine Hydrochloride)、Viranamycin-A、Viranamycin-B、粘液菌素 (Viscosin)、Vitilevuamide、伏环孢素 (Voclosporin)、伏格列波糖 (Voglibose)、氟利色林 (Volinanserine)、伏普丁 (Volpristin)、伏立康唑 (Voriconazole)、Woodorien、扎莫特罗富马酸盐 (Xamoterol Fumarate)、Xanthofulvin、Xenovulene A、Xylocydine、育亨宾 (Yohimbine)、Zahavin B、扎西他滨 (Zalcitabine)、Zampanolide、扎那米韦 (Zanamivir)、占吉仑 (Zankiren)、扎诺特隆 (Zanoterone)、萨拉哥酸 (Zaragozic acid) D3、Z-五加素 (Z-*Eleutherobin*)、齐多夫定 (Zidovudine)、亚苻维 (Zilasorb) (2H)、齐帕特罗 (Zilpaterol)、唑来膦酸 (zoledronic acid) 一水合物、盐酸佐柔比星 (Zorubicin hydrochloride)、Zosuquidar三盐酸盐、佐他莫司 (Zotarolimus)、Zoticasone丙酸盐和珠氯噻醇盐酸盐 (Zuclopenthixol hydrochloride)。

[0752] 在一些实施方式中,含芳族羟基的生物活性药物选自(-)-顺式-Resorcylicide、(-)-Indocarbazostatin B、(-)-沙美特罗、(-)-Subersic酸、(+)- α -葡萄素 (Viniferin)、(+)-埃托啡 (Etorphine)、(+)-吲哚哌啉他汀 (Indocarbazo statin)、(+)-SCH-351448、(R)-棉籽酚 (Gossypol)、(S)-(+)-Curcuphenol、(S)-溴化甲基纳曲酮 (Methylnaltrexone bromide)、[8]-姜辣素 (Gingerol)、[Arg (Me) 9]MS-10、[D-Tyr1, Arg (Me) 9]MS-10、[D-Tyr1, AzaGly7, Arg (Me) 9]MS-10、[D-Tyr 1]MS-10、[psi [CH₂NH]Tpg4]万古霉素糖苷 (Vancomycin aglycon)、[Trp19]MS-10、13-脱氧阿霉素 (Deoxyadriamycin) 盐酸盐、14-甲氧基美托酮 (Methoxymetopon)、14-苯丙氧基美托酮 (Phenylpropoxymetopon)、18,19-脱氢丁丙诺啡盐酸盐、2,12-Dimethyleurotinone、2'-羟基荚果蕨素 (Hydroxymatteucinol)、2-甲氧基雌二醇 (Methoxyestradiol)、2-Methyleurotinone、3,5-二咖啡酰奎宁酸 (Dicafeoylquinic acid)、3-溴代香叶木素 (Bromodiosmetine)、3-溴代香叶木甙 (Bromodiosmine)、3-氯代香叶木素 (Chlorodiosmetine)、3-氯代香叶木甙 (Chlorodiosmine)、4',7,8-三羟基异黄酮 (Trihydroxyisoflavone)、4-氨基水杨酸、4-羟基阿托莫西汀、4-Iodopropofol、5-碘代菲特霉素 (Iodofredericamycin) A、5Z-7-Oxozeaenol、6-羧基金雀异黄素 (Carboxygenistein)、6-O-mPEG4-环丁羟吗喃 (Nalbupine)、6-O-mPEG5-纳布啡 (Nalbuphine)、7-甲基茵陈色原酮 (Methylcapillarisin)、8(R)-氟代伊达比星盐酸盐 (Fluoroidarubicin hydrochloride)、8',9'-脱氢壳二孢氯素 (Dehydroascochlorin)、8-羧基-异-iantheran A (8-Carboxy-iso-iantheran A)、8-姜酮酚 (Paradol)、8-异戊烯基芹菜甙元 (Prenylapigenin)、8-异戊二烯基柚皮素 (Prenylnaringenin)、9-羟基克立米星 (Hydroxycrisamicin) A、A-42867假糖苷、阿巴瑞克 (Abarelix)、刺槐素 (Acacetin)、阿克拉霉素 (Aclarubicin)、盐酸阿考比芬 (Acolbifene hydrochloride)、阿考替胺 (acotiamide) 盐酸盐水合物、包山油柑酚 (Acrovestone)、Actinoplanone A、Actinoplanone B、阿库来菌素 (Aculeacin) Agamma、Adaphostin、阿达罗汀 (Adarotene)、Adxanthromycin A、气丝菌素 (Aerothricin) 1、气丝菌素16、气丝菌素41、气丝菌素45、气丝菌素50、气丝菌素55、Ajulemic酸、Alchemix、二硝基苯酚 (Aldifen)、 α -倒捻子素 (alpha-Mangostin)、 α -甲基肾上腺素、 α -甲基正肾上腺素 (alpha-Methylnorepinephrine)、 α -盾叶鬼臼素 (Alpha-

Peltatin)、阿托霉素 (Altromycin) A、阿托霉素 (Altromycin) B、阿托霉素 (Altromycin) C、阿托霉素 (Altromycin) D、阿托霉素类、爱维莫潘 (Alvimopan) 水合物、夫拉平度 (Alvocidib) 盐酸盐、Amamistatin A、Amamistatin B、苦龙胆脂甙 (Amarogentin)、阿美卢班 (Amelubant)、Amidox、氨基康定 (Aminocandin)、氨酚喹 (Amodiaquine)、阿莫西林三水合物、氨柔比星 (Amrubicin) 盐酸盐、脱氢黄柏甙 (Amurensin) H、Anguillosporal、阿尼芬净 (Anidulafungin)、Ankinomycin、安那霉素 (Annamycin)、Annulin C、抗霉素 (Antimycin) A11、抗霉素 (Antimycin) A12、抗霉素 (Antimycin) A13、抗霉素 (Antimycin) A14、抗霉素 (Antimycin) A15、抗霉素 (Antimycin) A16、Apicularen A、Apicularen B、芹菜素 (Apigenin)、Apomine、盐酸阿扑吗啡 (Apomorphine hydrochloride)、阿比朵尔 (Arbidol)、阿布他明 (Arbutamine) 盐酸盐、福莫特罗 (Arformoterol) 酒石酸盐、阿特匹林 (Artepillin) C、阿佐昔芬 (Arzoxifene) 盐酸盐、阿朴西林 (Aspoxicillin)、Atalaphillidine、Atalaphillinine、Atraric酸、阿伏瑞林 (Avorelin)、阿昔替罗 (Axitrome)、Azaresveratrol、阿扎毒素 (Azatoxin)、Azepinostatin、黄芩素 (Baicalein)、黄芩苷 (Baicalin)、巴尔赫霉素 (Balhimycin)、巴柳氮二钠 (Balsalazide disodium)、巴诺蒽醌 (Banoxantrone)、醋酸巴多昔芬 (Bazedoxifene acetate)、盐酸巴多昔芬 (Bazedoxifene hydrochloride)、贝多拉君 (Bedoradrine) 硫酸盐、苯那斯丁 (Benadrostin)、贝那米星 (Benanomycin) A、贝那米星 (Benanomycin) B、贝那他汀 (Benastatin) A、贝那他汀 (Benastatin) B、贝那他汀 (Benastatin) C、贝那他汀 (Benastatin) D、苯溴马隆 (Benzbromarone)、贝瑞福林 (Berefrine)、贝芦匹洋 (Berupipam) 马来酸盐、 β -倒捻子素 (β -Mangostin)、Biemnidin、鹰嘴豆芽素 (Biochanin) A、Bioxalomycin α 1、Bioxalomycin α 2、次水杨酸铋 (Bismuth subsalicylate)、双酚 (Bisphenol)、Bix、比折来新 (Bizelesin)、Bogorol A、Brandisianin A、Brandisianin B、Brandisianin C、Brasilicardin A、短叶苏木酚酸 (Brevifolin carboxylic acid)、黑面神素 (Breynin) A、黑面神素 (Breynin) B、Bromotopsentin、磷酸吡哆醛丁咯地尔 (Buflomedil pyridoxalphosphate)、丁丙诺啡盐酸盐、布舍瑞林醋酸盐、紫柳花素 (Butein)、Buteranol、Butorphan、布托啡诺 (Butorphanol) 酒石酸盐、Calebine A、Calocoumarin A、Caloporoside D、Caloporoside E、Caloporoside F、卡弗他丁 (Calphostin) A、卡弗他丁 (Calphostin) B、卡弗他丁 (Calphostin) C、卡弗他丁 (Calphostin) D、卡弗他丁 (Calphostin) I、茵陈色原酮 (Capillarisin)、辣椒平 (Capsazepine)、Carbazomadurin A、Carbazomadurin B、卡贝缩宫素 (Carbetocin)、卡比多巴 (Carbidopa)、盐酸卡莫特罗 (Carmoterol hydrochloride)、卡泊芬净 (Caspofungin) 醋酸盐、Cassigalol A、头孢替考 (Cefetecol)、头孢哌酮钠、头孢匹胺 (Cefpiramide) 钠、头孢丙烯、头孢丙烯一水合物、西曲瑞克 (Cetrorelix) 醋酸盐、暗毛壳菌素 (Chaetoatrosin) A、Chafuroside、氯东方菌素 (Chloroorienticin) A、氯东方菌素 (Chloroorienticin) B、Chondramide A、Chondramide B、Chondramide C、Cinnatriacetin A、Cinnatriacetin B、顺式-6-姜烯酚 (cis-6-Shogaol)、扁平桔碱 (Citpressine) I、Citreamicin- α 、Citreamicin- η 、Citrusinine-I、Clausenamine A、考布他汀 (Combretastatin) A-1、考布他汀 (Combretastatin) A-2、考布他汀 (Combretastatin) A-3、考布他汀 (Combretastatin) B-1、考布他汀 (Combretastatin) B-2、考布他汀 (Combretastatin) B-3、考布他汀

(Combretastatin) B-4、考布他汀 (Combretastatin) D-1、考布他汀 (Combretastatin) D-2、Complestatin、松柏醇 (Coniferol Alcohol)、长春花碱 (Conophylline)、Corynecandin、Cosalane、克立米星 (Crisamicin) C、克罗奈汀 (Crobenetine)、克罗奈汀 (Crobenetine) 盐酸盐、Curtisian A、Curtisian B、Curtisian D、氯化矢车菊素 (Cyanidin Chloride) 一水合物、Cyclocommunol、Cycloproparadicicol、Cyclotheonamide A、Cyclothialidine、贯众亭 (Cyrtominetin)、Cytogenin、真菌聚酮 (Cytosporone) B、Cytotrienin I、Cytotrienin II、大器霉素 (Dactylocycline) A、大器霉素 (Dactylocycline) B、达拉根 (Dalargin)、达巴万星 (Dalbavancin)、Damunacantal、瑞香黄烷 (Daphnodorin) A、瑞香黄烷 (Daphnodorin) B、瑞香黄烷 (Daphnodorin) C ((-)-对映体)、达布非龙 (Darbufelone)、达布非龙 (Darbufelone) 甲磺酸盐、柔红霉素、Daurichromenic 酸、达维莪苣昔元 (Davidigenin)、脱乙酰基莫西赛利盐酸盐 (Deacetyl moxisylyte hydrochloride)、Decaplanin、没食子酸癸酯 (Decyl gallate)、地拉罗司 (Deferasirox)、脱氢姜酮 (Dehydrozingerone)、花翠素 (Delphinidin)、地诺帕明 (Denopamine)、脱氧牡仑康定 (Deoxymulundocandin)、德沙拉秦 (Dersalazine)、去乙酰基拉维霉素 (Desacetylravidomycin) N-氧化物、去谷胃泌素 (Desglugastrin) 三乙醇胺、德舍瑞林 (Deslorelin)、去氨加压素醋酸盐、琥珀酸去甲文拉法辛 (Desvenlafaxine succinate)、地塞比诺 (Dexanabinol)、右羟吗喃 (Dextrorphan)、Dexylosylbenanomyacin A、D-Fluviabactin、Diazaphilonic 酸、Diazepinomicin、二鹅掌菜酚 (Dieckol)、二氟尼柳 (Diflunisal)、Dihydrexidine、二氢燕麦生物碱 (Dihydroavenanthramide) D、二氢榴菌素 B、二氢和厚朴酚 (Dihydrohonokiol) B、二氢雷诺昔芬 (Dihydroraloxifene)、地来洛尔 (Dilevalol)、地来洛尔 (Dilevalol) 盐酸盐、Dinapsoline、Dinoxyline、Dioncoquinone A、Dioncoquinone B、gossypolate 二钾盐、多巴酚丁胺 (Dobutamine) 盐酸盐、多巴酚丁胺 (Dobutamine) 磷酸盐、多培沙明 (Dopexamine)、多培沙明 (Dopexamine) 盐酸盐、多司马酯 (Dosmalfate)、多柔比星盐酸盐、多柔比星、吗啉基 (Morpholinyl)、DoxoTam 12、盐酸多西环素 (Doxycycline hyclate)、卓那比诺 (Dronabinol)、屈西多巴 (Droxidopa)、倍癌霉素 (Duocarmycin) B1、倍癌霉素 (Duocarmycin) B2、倍癌霉素 (Duocarmycin) C1、倍癌霉素 (Duocarmycin) C2、Dutomyacin、达内霉素 (Dynemicin) A、达内霉素 (Dynemicin) C、益康唑 (Econazole) 磺基水杨酸盐 (Sulfosalicylate)、依考匹洋 (Ecopipam)、海鞘素 (Ecteinasacidin) 1560、海鞘素 (Ecteinasacidin) 722、海鞘素 (Ecteinasacidin) 729、海鞘素 (Ecteinasacidin) 736、海鞘素 (Ecteinasacidin) 745、海鞘素 (Ecteinasacidin) 757、海鞘素 (Ecteinasacidin) 770、海鞘素 (Ecteinasacidin) 875、Edotecarin、依多曲肽钇 (Edotreotide yttrium)、依鲁麦布 (Eflucimibe)、乙氟司特 (Eflumast)、Elansolid C1、依达麦布 (Eldacimibe)、鞣花酸-4-没食子酸酯 (Ellagic acid-4-gallate)、依利醋铵 (Elliptinium acetate)、艾赛布可 (Elsibucol)、艾曲波帕 (Eltrombopag) 乙醇胺 (olamine)、大黄素 (Emodin)、依那扎群 (Enazadrem)、乙诺司特 (Enofelast)、恩他卡朋 (Entacapone)、ent-雌三醇 (Estriol)、Epidoxoform、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯 (Epigallocatechin-3-gallate)、表柔比星盐酸盐、依利色林 (Eplivanserine)、依利色林 (Eplivanserine) 富马酸盐、依利色林 (Eplivanserine) 甲磺酸盐、Epocarbazolin A、Epocarbazolin B、Eprotirome、氢溴酸依他佐辛 (Eptazocine hydrobromide)、Erabulenol A、Erabulenol B、伊瑞霉素 (Eremomycin)、

雌四醇 (Estetrol)、雌二醇、雌三醇 (Estrinol)、Etalocib钠、酚磺乙胺 (Etamsylate)、乙炔基雌二醇、没食子酸乙酯、依托泊苷、Eurotinone、优咕吨酮 (Euxanthone)、依维米星 (Evernimicin)、依昔苯酮 (Exifone)、依泽替米贝、法度咪定 (Fadolmidine) 盐酸盐、Feglymycin、非诺多泮 (Fenoldopam) 甲磺酸盐、非诺特罗 (Fenoterol) 氢溴酸盐、非达霉素 (Fidaxomicin)、非地沙班 (Fidexaban)、Fluostatin A、Fluostatin B、臭白蓬草定 (Foetidine) 1、臭白蓬草定 (Foetidine) 2、叶酸盐 (Folate)、Folipastatin、Formobactin、福莫特罗 (Formotero) 富马酸盐、磷巴胺 (Fosopamine)、Frederine、氟维司群、Furaquinocin A、Furaquinocin B、Fusacandin A、Fusacandin B、Fusidienol、Galactomycin I、Galactomycin II、盐酸加柔比星 (Galarubicin hydrochloride)、加洛他滨 (Galocitabine)、藤黄酸 (Gambogic acid)、 γ -倒捻子素 (gamma-Mangostin)、 γ -生育三烯酚 (gamma-Tocotrienol)、加尼瑞克 (Ganirelix)、醋酸加尼瑞克 (Ganirelix acetate)、Garvalone C、Garveatin E、Garveatin F、金雀异黄素 (Genistein)-7-磷酸盐、大叶兰酚 (Gigantol)、Gilvusmycin、Glucopiericidinol A1、Glucopiericidinol A2、Gludopa、Glycothiohexide α 、戈舍瑞林、榴菌素 (Granaticin) B、Griseusin C、Hatomarubigin A、Hatomarubigin B、Hatomarubigin C、Hatomarubigin D、Hayumicin A、Hayumicin B、Hayumicin C1、Hayumicin C2、Hayumicin D、Heliquinomycin、Helvecardin A、Helvecardin B、Hericenol A、Hericenol B、Hericenol C、海曲司明 (Hidrosmine)、组氨瑞林、组氨瑞林醋酸盐、Hongoquercin A、Hongoquercin B、和厚朴酚 (Honokiol) 二环氧化合物、和厚朴酚 (Honokiol) 二环氧化合物、人血管紧张素II、甲碘氢吗啡酮 (Hydromorphone methiodide)、Hymenistatin 1、海皮丁、金丝桃素 (Hypericin)、金丝桃苷、淫羊藿甙、伊达比星盐酸盐、伊屈诺昔、艾芬地尔 (Ifenprodil)、咪唑吡啶酮 (Imidazoacridinone)、Incyclinide、茚达特罗 (Indacaterol)、Indanocine、Integracin A、Integracin B、Integracin C、Integramycin、Integrastatin A、Integrastatin B、茚托利辛 (Intoplicine)、碘氯羟喹 (Iodochlorhydroxyquin)、碘代二氟尼柳 (Iododiflunisal)、碘代红比脘 (Iodorubidazone) (p)、碘必利 (Iolopride) (123I)、Ioxipride、伊拉司特 (Iralukast)、伊拉司特 (Iralukast) 钠、Irciniastatin A、Irciniastatin B、伊沙马多 (Isalmodol)、异补骨脂查耳酮 (Isobavachalcone)、异多柔比星 (Isodoxorubicin)、Isoiantheran A、异甘草素 (Isoliquiritigenin)、异莫泮 (Isomolpan) 盐酸盐、Isoquine、异香兰石杉碱甲 (Isovanihuperzine A)、杰多霉素 (Jadomycin) B、加普拉洛肽 (Jasplakinolide)、Kadsuphilin C、Kaitocephalin、Kampanol A、Kampanol B、康乐霉素 (Kanglemycin) A、Kapurimycin A1、Kapurimycin A3、Kapurimycin A3、Kehokorin D、Kehokorin E、Kigamicin A、Kigamicin B、Kigamicin C、Kigamicin D、Kigamicin E、Kigamicinone、Kistamicin A、Klainetin A、Klainetin B、可待斯达汀 (Kodaistatin) A、可待斯达汀 (Kodaistatin) B、可待斯达汀 (Kodaistatin) C、可待斯达汀 (Kodaistatin) D、科鲁普钩枝藤碱 (Korupensamine) A、科鲁普钩枝藤碱B、科鲁普钩枝藤碱C、科鲁普钩枝藤碱D、越野他汀 (Kosinostatin)、拉贝洛尔 (Labetalol) 盐酸盐、Laccaridione A、莱克霉素 (Lactonamycin)、Lactosylphenyl trolox、拉地比星 (Ladirubicin)、片螺素 (Lamellarin) α 20-硫酸盐钠盐、拉米非班 (Lamifiban)、兰瑞肽 (Lanreotide) 醋酸盐、拉索昔芬 (Lasofoxifene)、拉索昔芬 (Lasofoxifene) 酒石酸盐、拉氧头孢 (Latamoxef) 钠、L-菊苣酸

(Chicoric acid)、L-Dopamide、兰瑞肽(Lecirelin)、来达醇(Ledazerol)、亮丙瑞林醋酸盐、流柔比星(Leurubicin)、左沙丁胺醇(Levalbuterol) 盐酸盐、多巴丝肼(Levodopa)、多巴丝肼(Levodopa) 3-0-葡萄糖苷、多巴丝肼(Levodopa) 4-0-葡萄糖苷、左啡诺(Levorphanol) 酒石酸盐、L-Fluviabactin、闰年霉素(Lipiarmycin) B3、闰年霉素(Lipiarmycin) B4、芹糖甘草苷(Liquiritin apioside)、紫草酸(Lithospermic acid) B镁盐、Lobatamide C、Lobatamide F、Loloatin B、Luminacin D、木犀草素(Luteolin)、Macrocarpin A、Macrocarpin B、Makaluvamine D、Makaluvamine E、丙螨氰(Malonoben)、Maltolyl对香豆酸盐(coumarate)、Mannopectimycin β 、万座毛(Manzamine) F、Marinopyrrole A、Marmelin、马索罗酚(Masoprocol)、Mastprom、莢果蕨苷(Matteuorientate) A、莢果蕨苷(Matteuorientate) B、莢果蕨苷(Matteuorientate) C、美迪紫檀素(Medicarpin)、甲左多巴(Melevodopa) 盐酸盐、蜂蜜曲菌素(Mellein)、美卢君(Meluadrine)、美卢君(Meluadrine) 酒石酸盐、Memno-肽A、美普他酚(Meptazinol) 盐酸盐、美沙拉嗪(Mesalazine)、间羟胺(Metaraminol)、甲烷氧化菌素(Methanobactin)、没食子酸甲酯、甲基多巴、溴化甲基纳曲酮(Methylnaltrexone bromide)、甲酪氨酸(Metirosine)、美加球菌素A、美加球菌素B、米卡芬净(Micafungin) 钠、米歇尔胺(Michellamine) B、麦地拉宁、米莫派唑(Mimopezil)、米诺环素盐酸盐(Minocycline hydrochloride)、米泼昔芬(Miproxifene)、米托蒽醌盐酸盐、米伐西醇(Mivazerol)、Modecamide、大叶茜草素(Mollugin)、单羟基乙基芦丁(Monohydroxyethylrutoside)、吗啡葡萄糖苷酸(Morphine Glucuronide)、吗啡盐酸盐、吗啡硫酸盐、Moxifetin氢马来酸盐、木白斯他汀(Mumbaistatin)、Mureidomycin A、Mureidomycin B、Mureidomycin C、Mureidomycin D、Mureidomycin E、Mureidomycin F、Mureidomycins、吗替麦考酚酯(Mycophenolate Mofetil)、霉酚酸(Mycophenolic acid) 钠盐、Myrciacitrin I、Myrciacitrin II、Myrciaphenone B、蜡果杨梅酸(Myriceric acid) A、Mytolbilin、Mytolbilin酸、Mytolbilin酸甲酯、Mytolbilinol、Naamidine A、大麻隆(Nabilone)、N-乙酰基秋水仙醇(N-Acetylcolchinol)、那法瑞林(Nafarelin) 醋酸盐、纳布啡(Nalbuphine) 盐酸盐、纳呋拉啡(Nalfurafine) 盐酸盐、N-烯丙基次波尔定碱(N-Allylsecoboldine)、纳美芬(Nalmefene)、纳洛酮盐酸盐、纳洛酮(Naltrexone) 盐酸盐、纳曲吡啶(naltrindole)、Napsamycin A、Napsamycin B、Napsamycin C、Napsamycin D、那地特罗(Nardeterol)、N-环戊基-tazopsine、硝苳卡朋(Nebicapone)、奈费那韦(Nelfinavir) 甲磺酸盐、奈莫柔比星(Nemorubicin)、Neparensinol A、Neparensinol B、Neparensinol C、Nerfilin I、尼卡那汀(Nicanartine)、硝替卡朋(Nitecapone)、Nocardione A、诺卡硫星(Nocathiacin) I、诺卡硫星(Nocathiacin) III、诺卡硫星(Nocathiacin) IV、NO-美沙拉秦(Mesalamine)、Nordamunacantal、念珠藻环肽(Nostocyclopeptide) M1、Nothramicin、N-叔丁基isoquine、Obelmycin H、Ochromycinone、没食子酸辛酯、奥达匹泮(Odapipam) 醋酸盐、0-去甲基氯丝菌素(0-Demethylchlorothricin)、0-Demethylmunrrayafoline A、月见草素(Oenothain) B、Okicenone、双羟萘酸奥氮平(Olanzapine pamoate)、Olcegepant、奥沙拉秦(Olsalazine) 钠、远志咕吨酮(onjixanthone) I、远志咕吨酮(onjixanthone) II、乌龙豪莫双黄酮(Oolonghomobisflavan) A、乌龙豪莫双黄酮(Oolonghomobisflavan) C、奥西那林(Orciprenaline) 硫酸盐、Orienticin A、Orienticin B、Orienticin C、Orienticin D、奥利万星(Oritavancin)、Orniplabin、奥尔托索霉素(Orthosomycin) A、奥尔托索霉素

(Orthosomycin) B、奥尔托索霉素 (Orthosomycin) C、奥尔托索霉素 (Orthosomycin) D、奥尔托索霉素 (Orthosomycin) E、奥尔托索霉素 (Orthosomycin) F、奥尔托索霉素 (Orthosomycin) G、奥尔托索霉素 (Orthosomycin) H、奥舒替丁 (Osutidine)、Oximidine III、羟甲唑啉 (Oxymetazoline) 盐酸盐、Oxymorphazole 二盐酸盐、羟吗啡酮盐酸盐、氧芬肿 (Oxyphenarsine)、Ozarelix、Paeciloquinine A、Paeciloquinine D、Paeciloquinone B、Paeciloquinone D、水鬼蕉碱-3,4-环状磷酸钠盐、Pannorin、Papuamide A、Papuamide B、Papuamide C、Papuamide D、扑热息痛 (Paracetamol)、Parvisporin B、PEG-万古霉素、Penicillide、喷他佐辛 (Pentazocine) 盐酸盐、Pepticinnamin E、法夫醇 (Phaffiaol)、海洋环肽 (Phakellistatin) 7、海洋环肽 (Phakellistatin) 8、海洋环肽 (Phakellistatin) 9、Phenochalasin A、酚妥拉明 (Phentolamine) 甲磺酸盐、Phlorofuocuroeckol、Phomopsichalasin、Phthalascidin、毒扁豆碱 (Physostigmine) 水杨酸酯、白皮杉醇 (Piceatannol)、匹度苯宗 (Pidobenzone)、松属素 (Pinocembrin)、Pipendoxifene、吡柔比星 (Pirarubicin)、Pittsburgh 化合物 B、平板素 (Platencin)、平板霉素 (Platensimycin)、Pluraflavin A、Pluraflavin B、Pluraflavin E、纽莫康定 (Pneumocandin) A0、纽莫康定 (Pneumocandin) B0、纽莫康定 (Pneumocandin) B0 2-磷酸盐、纽莫康定 (Pneumocandin) D0、聚雌二醇磷酸盐、聚酮霉素 (Polyketomycin)、Popolohuanone E、普那米星 (Pradimicin) A、普那米星 (Pradimicin) B、普那米星 (Pradimicin) D、普那米星 (Pradimicin) E、普那米星 (Pradimicin) FA-1、普那米星 (Pradimicin) FA-2、普那米星 (Pradimicin) FL、普那米星 (Pradimicin) FS ((+)-对映体)、普那米星 (Pradimicin) L、普那米星 (Pradimicin) Q、普那米星 (Pradimicin) S、普那米星 (Pradimicin) T1、普那米星 (Pradimicin) T2、普林贝瑞 (Prinaberel)、普罗布考 (Probucol)、盐酸丙卡特罗半水合物、丙泊酚 (Propofol)、没食子酸丙酯、原儿茶酸 (Protocatechuic acid)、原儿茶醛 (Protocatechuic aldehyde)、伪金丝桃素 (Pseudohypericin)、绛红霉素 (Purpuromycin)、Pyrindamycin A、Pyrindamycin B、槲皮素 (Quercetin)-3-O-甲基醚、喹高利特 (Quinagolide) 盐酸盐、Quinobene、rac-Apogossypolone、外消旋托特罗定 (Rac-Tolterodine)、雷诺昔芬 (Raloxifene) 盐酸盐、雷莫拉宁 (Rampolanin) A'1、雷莫拉宁 (Rampolanin) A'2、雷莫拉宁 (Rampolanin) A'3、雷莫瑞克 (Ramorelix)、拉维霉素 (Ravidomycin) N-氧化物、Rawsonol、Reblastatin、盐酸瑞普特罗 (Reproterol hydrochloride)、Resobene、Resorathiomycin、瑞他霉素盐酸盐 (Retaspimycin Hydrochloride)、Rhodiocyanoside B、Rhododaurichroman酸 A、利福布丁 (Rifabutin)、利福拉齐 (Rifalazil)、利福克昔 (Rifamexil)、利福平 (Rifampicin)、利福喷汀 (Rifapentine)、利福昔明 (Rifaximin)、氢溴酸 Rimoterol、碘代酚 (Riodoxol)、罗希吐碱 (Rohitukine)、Rotigaptide、罗替戈汀 (Rotigotine)、罗克咧啉 (Roxindole) 甲磺酸盐、Ruboxyl、六羧基蒽二酮 (Rufigallol)、Rumycin 1、Rumycin 2、红菇素 (Russuphelin) A、盐酸萨巴比星 (Sabarubicin Hydrochloride)、Saintopin、Saintopin E、左京霉素 (Sakyomicin) A、左京霉素 (Sakyomicin) E、Salazopyridazin、沙丁胺醇 (Salbutamol) 硝酸盐、沙丁胺醇 (Salbutamol) 硫酸盐、Salcaprozic 酸钠盐、水杨基偶氮苯甲酸 (Salicylazobenzoic acid)、Salicylihalamide A、Salicylihalamide B、Saliphenylhalamide、沙美特罗 (Salmaterol)、昔萘酸沙美特罗 (Salmeterol xinafoate)、Saloxin、丹酚酸 (Salvianolic acid) L、山帕曲拉 (Sampatrilat)、萨菲菌素

(Sangliferin) A、萨菲菌素 (Sangliferin) B、萨菲菌素 (Sangliferin) C、萨菲菌素 (Sangliferin) D、Saptomycin D、Sapurimycin、Saricandin、开环异落叶松树脂酚二葡萄糖苷 (Secoisolariciresinol diglucoside)、司格列肽 (Seglitide)、司吗酮 (Semorphone) 盐酸盐、Shishijimicin A、Shishijimicin B、Shishijimicin C、西贝奈迪 (Sibenadet) 盐酸盐、水飞蓟亭 (Silychristin)、青藤碱 (Sinomenine)、司韦芬 (Sivifene)、Siwenmycin、Sootepenseone、Spinorphin、Spinosulfate A、Spinosulfate B、Spiroximicin、Stachybocin A、Stachybocin B、Stachybocin C、Stachybotrin C、Stachybotrydial、Staplabin、Sterenin A、Sterenin C、Sterenin D、Streptopyrrole、琥珀布可 (Succinobucol)、柳氮磺胺吡啶 (Sulfasalazine)、Sulphazocine、舒沙利莫德 (Susalimod)、Symbioimine、Syriacusin A、Syriacusin B、Syriacusin C、Tageflar、Taiwanhomoflavone A、TAP-多柔比星、他喷他多 (Tapentadol) 盐酸盐、Taramanon A、他唑非隆 (Tazofelone)、Tazopsine、特丁非隆 (Tebufelone)、锝Tc 99m地普奥肽 (depreotide)、替考拉宁-A2-1、替考拉宁-A2-2、替考拉宁-A2-3、替考拉宁-A2-3、替考拉宁-A2-5、盐酸替拉凡星 (Telavancin Hydrochloride)、替莫吡吩 (Temoporfin)、替尼泊苷、远志糖苷 (Tenuifoliside) A、远志糖苷 (Tenuifoliside) B、远志糖苷 (Tenuifoliside) C、特布他林 (Terbutaline) 硫酸盐、Terprenin、盐酸四环素 (Tetracycline Hydrochloride)、四没食子酰基奎宁酸 (Tetragalloylquinic acid)、四氢姜黄素 (Tetrahydrocurcumin)、四氢棘白菌素 (Tetrahydroechinocandin) B、四氢当药醇苷 (Tetrahydroswertianolin)、噻诺啡 (Thenorphine)、茶碱 (Theophylline) 芸香苷 (rutoside)、噻嗪三烯霉素 (Thiazinotrienomycin) B、噻嗪三烯霉素 (Thiazinotrienomycin) F、噻嗪三烯霉素 (Thiazinotrienomycin) G、Thielavin G、Thielocin B3、胸腺喷丁 (Thymopentin)、替加环素 (Tigecycline)、Tipelukast、生育三烯酚 (Tocotrienol)、Tokaramide A、托卡朋 (Tolcapone)、托特罗定 (Tolterodine) 酒石酸盐、托泊替康醋酸盐、Topotecane盐酸盐、Topsentine B1、曲贝替定 (Trabectedin)、反式-白藜芦醇 (trans-Resveratrol)、曲索罗地 (Traxoprodil)、曲索罗地甲磺酸盐 (Traxoprodil mesylate)、Trimidox、Triphendiol、曲格列酮 (Troglitazone)、Tubastrine、Tubulysin A、Tubulysin B、Tubulysin C、妥卡雷琐 (Tucaresol)、Tyropeptin A10、Tyropeptin A6、Tyropeptin A9、酪丝缬肽 (Tyroservatide)、酪氨酸磷酸化抑制剂47、钩藤 (Uncarinic) 酸A、钩藤 (Uncarinic) 酸B、Uncialamycin、戊柔比星、万古霉素盐酸盐、Veinamitol、Venorphin、维替新拉亭 (Verticillatine)、苦甘草醇 (Vexibinol)、Vialinin B、Vinaxanthone、W肽、Wiedendiol A、Wiedendiol B、Woodorien、扎莫特罗富马酸盐 (Xamoterol Fumarate)、黄当归醇 (Xanthoangelol) E、Xanthofulvin、黄麦格霉素 (Xanthomegnin)、希帕胺 (Xipamide)、谷田霉素 (Yatakemycin)、Zelandopam盐酸盐和盐酸佐柔比星 (Zorubicin hydrochloride)。

[0753] 在一些实施方式中,含羧基的生物活性药物选自(-)-Subersic酸、(+)-脱氧蒿醚林酸 (Deoxoartelinic acid)、(+)-Hemipalmitoylcarnitinium、(+)-吲哚布芬 (Indobufen)、(+)-SCH-351448、(E)-对肉桂酰奎尼酸 (Coumaroylquinic acid)、(Z)-Indenaprost、[111In-DTPA-Prol, Tyr4] bombesin、[90Y]-DOTAGA-物质P、[psi[CH2NH] Tpg4] 万古霉素糖苷 (Vancomycin aglycon)、111In-喷曲肽 (Pentetreotide)、11-酮-β-乳香酸 (11-Keto-Beta-Boswellic Acid)、15-甲氧基松柏酸 (Methoxypinusolidic acid)、1-

甲基-D-色氨酸、3,5-二咖啡酰奎宁 (Dicaffeoylquinic) 酸、5-甲基四氢叶酸盐、3-MATIDA、3-O-乙酰基齐墩果酸、4-氨基水杨酸、6 α -氟代熊去氧胆酸 (Fluoroursodeoxycholic acid)、6-羧基金雀异黄素 (Carboxygenistein)、7-氯犬尿酸 (Chlorokynurenic Acid)、8-羧基-异-iantheran A (8-Carboxy-iso-iantheran A)、^{99m}Tc-c (RGDFK*) 2HYNIC、A-42867 假糖苷、醋氯芬酸 (Aceclofenac)、阿西美辛 (Acemetacin)、醋纽拉酸 (Aceneuramic Acid) 钠盐、乙酰基-11-酮- β -乳香 (Boswellic) 酸、乙酰基- β -乳香 (Boswellic) 酸、乙酰基半胱氨酸、Achimillic 酸、阿西莫司 (Acipimox)、阿扎司特 (Acitazanolast)、阿伐斯汀 (Acrivastine)、阿克他利 (Actarit)、阿达帕林 (Adapalene)、阿达罗汀 (Adarotene)、腺苷蛋氨酸对甲苯磺酸硫酸盐 (Ademetionine tosylate sulfate)、Adxanthromycin A、Ajulemic 酸、阿拉普利 (Alacepril)、阿拉达辛 (Aladapcin)、阿格列扎 (Aleglitazar)、阿曲替诺、阿明洛芬 (Alminoprofen)、阿格列汀 (Alogliptin) 苯甲酸盐/酯、 α -亚麻酸、 α -硫辛酸、 α -甲基色氨酸、前列地尔 (Alprostadil)、Altemicidin、Alutacenoic 酸 B、爱维莫潘 (Alvimopan) 水合物、阿米谷胺 (Amiglumide)、安咪奈丁 (Amineptine)、氨基己酸、氨基乙酰丙酸盐、氨来占诺 (Amlexanox)、阿莫西林三水合物、两性霉素 B、Amsilarotene、阿那白滞素 (Anakinra)、抗炎素 (Antiflammin)-1、抗炎素 (Antiflammin)-2、抗炎素 (Antiflammin)-3、阿帕西林 (Apalcillin) 钠、Aplaviroc 盐酸盐、阿加曲班 (Argatroban) 一水合物、精美司那 (Argimesna)、Artelinate、阿特匹林 (Artepillin) C、青蒿琥酯 (Artesunate)、Arundifungin、Ascosteroside、亚细亚酸 (Asiatic acid)、阿司匹林、阿朴西林 (Aspoxicillin)、Assamicin I、Assamicin II、Ataluren、阿托伐他汀、阿托伐他汀钙、阿曲生坦 (Atrasentan)、阿扎霉素 (Azaromycin) SC、杜鹃花酸 (Azelaic acid)、Azepinostatin、阿齐沙坦 (Azilsartan)、Azoxybacilin、氨曲南、氨曲南 L-赖氨酸、Azumamide E、巴氯芬 (Baclofen)、巴伐洛霉素 (Bafilomycin) C1、黄芩苷 (Baicalin)、巴尔赫霉素 (Balhimycin)、巴洛沙星 (Balofloxacin)、巴洛沙星二水合物、巴柳氮二钠 (Balsalazide disodium)、巴麦斯汀 (Bamirastine) 水合物、Belactosin A、Belactosin C、贝那米星 (Benanomicin) A、贝那米星 (Benanomicin) B、贝那他汀 (Benastatin) A、贝那他汀 (Benastatin) B、Benazepril 盐酸盐、Benthocyanin A、苯磺酸贝他斯汀 (Bepotastine besilate)、贝前列素 (Beraprost) 钠、贝西沙星 (Besifloxacin) 盐酸盐、 β -乳香 (Boswellic) 酸、 β -羟基- β -甲基丁酸酯、倍他米隆 (Betamipron)、 β -Sialosyl 胆固醇钠盐、贝韦立马 (Bevirimat)、贝沙罗汀、苯扎贝特 (Bezafibrate)、比阿培南 (Biapenem)、比拉斯汀 (Bilastine)、比莫西糖 (Bimosiamose)、宾达利 (Bindarit)、宾氟沙星 (Binfloxacin)、联苯基 (Biphenyl)-茛酮 (indanone) A、Boc-Belactosin A、疏螺体素 (Borrelidin)、Brasilicardin A、Brasilinolide A、布雷默浪丹 (Bremelanotide)、短叶苏木酚酸 (Brevifolin carboxylic acid)、布西拉明 (Bucillamine)、布美他尼 (Bumetanide)、熊果酸 (Bungeolic acid)、丁丙诺啡半己二酸酯 (hemiadipate)、丁丙诺啡-Val-氨基甲酸酯 (Buprenorphine-Val-carbamate)、布替布芬 (Butibufen)、布酰胺 (Butoctamide) 半琥珀酸盐、Butyzamide、Cabin 1、盐酸卡屈沙星 (Cadrofloxacine hydrochloride)、Calbistrin A、Calbistrin B、Calbistrin C、Calbistrin D、钙样肽 1、钙样肽 2、Caloporoside B、Caloporoside C、Caloporoside D、Caloporoside E、Caloporoside F、Calpinactam、钙立醇 (Calteridol calcium)、Camprofen、坎地沙坦 (Candesartan)、坎沙曲 (Candoxatriol)、坎

沙曲拉 (Candoxatrilat)、Canfosfamide 盐酸盐、坎利酸钾 (Canrenoate potassium)、卡普拉霉素 (Caprazamycin) A、卡普拉霉素 (Caprazamycin) B、卡普拉霉素 (Caprazamycin) C、卡普拉霉素 (Caprazamycin) E、卡普拉霉素 (Caprazamycin) F、卡托普利 (Captopril)、卡比多巴 (Carbidopa)、卡莫昔罗 (Carmoxirole) 盐酸盐、卡布洛芬 (Carprofen)、头孢克洛、头孢氨苄 (Cefalexin) 一水合物、头孢拉宗 (Cefbuperazone) 钠、头孢卡奈 (Cefcanel)、头孢达肟 (Cefdaloxime)、头孢地尼 (Cefdinir)、头孢替考 (Cefetecol)、头孢克肟、头孢马替林 (Cefmatilen) 盐酸盐水合物、头孢甲肟 (Cefmenoxime) 盐酸盐、头孢米诺 (Cefminox) 钠、头孢地嗪 (Cefodizime)、头孢尼西钠、头孢哌酮钠、头孢噻利 (Cefoselis) 硫酸盐、头孢替安 (Cefotiam) 盐酸盐、头孢西丁、头孢咪唑 (Cefpimizole) 钠、头孢匹胺 (Cefpiramide) 钠、头孢丙烯、头孢丙烯一水合物、头孢洛林酯 (Ceftaroline fosamil) 醋酸盐、头孢他啶、头孢布烯 (Ceftibuten)、头孢吡普 (Ceftobiprole)、头孢呋辛、西那普利 (Ceranapril)、西立伐他汀 (Cerivastatin) 钠、蓝肽 (Ceruletide) 二乙胺、西替沙星 (Cetefloxacin)、西替利嗪 (Cetirizine) 盐酸盐、鹅去氧胆 (Chenodeoxycholic) 酸、乙基苯基嘧啶三酮 (Chinoin)-169、苯丁酸氮芥、氯东方菌素 (Chloroorienticin) A、氯东方菌素 (Chloroorienticin) B、非诺贝特胆碱 (Choline fenofibrate)、硫辛酸胆碱 (Choline thioctate)、Chrolactomycin、西司他丁钠、西拉普利 (Cilazapril)、西仑吉肽 (Cilengitide)、西洛司特 (Cilomilast)、西鲁瑞韦 (Ciluprevir)、Cinaciguat、西那司特 (Cinalukast)、Cinatriin A、Cinatriin B、Cinatriin C1、Cinatriin C2、Cinatriin C3、Cinnatriacetin A、Cinnatriacetin B、环丙贝特 (Ciprofibrate)、环丙沙星盐酸盐、Circinamide、环状 β 氨基酸 (Cispentacin)、Citrullimycine A、Clavaric 酸、克拉维酸钾 (Clavulanate potassium)、克利贝特 (Clinofibrate)、氯吡格雷 (Clopidogrel) 硫酸盐、Colletoic 酸、Complestatin、Conagenin、Cosalane、肌酸 (Creatine) 磷酸盐、环肌酸 (Cyclocreatine)、Cycloplatam、Cyclothialidine、Cytomodulin、Cytosporic 酸、达比加群 (Dabigatran)、达格鲁曲 (Daglutril)、达拉根 (Dalargin)、达巴万星 (Dalbavancin)、Danegaptide 盐酸盐、达氟沙星 (Danofloxacin)、达林帕辛 (Darinaparsin)、达卢生坦 (Darusentan)、Daurichromenic 酸、Davunetide、十氢默诺霉素 (Decahydromoenomycin) A、Decaplanin、Decatromicin A、Decatromicin B、地拉罗司 (Deferasirox)、德拉沙星 (Delafloxacin)、地拉普利 (Delapril) 盐酸盐、地替班特 (Deltibant)、脱氧来洛霉素 (Deoxylaidlomycin)、脱氧负霉素 (Deoxynegamycin)、德沙拉秦 (Dersalazine)、去乙酰基长春碱酰肼/叶酸盐缀合物、去铁 (Desferri)-danoxamine、去铁 (Desferri)-nordanoxamine、去谷胃泌素 (Desglugastrin) 三乙醇胺、结蛋白 (Desmin)-370、右旋布洛芬、右旋布洛芬赖氨酸、右旋酮洛芬、右旋酮洛芬胆碱 (Dexketoprofen choline)、右旋酮洛芬 D,L-赖氨酸、右旋酮洛芬赖氨酸、右旋酮洛芬葡甲胺、右旋酮洛芬氨丁三醇、右氯谷胺 (Dexloxiplumide)、右培美酸 (Dexpemedolac)、右旋-环丙贝特 (Ciprofibrate)、Dexylosylbenanomycin A、双醋瑞因 (Diacerein)、Diazaphilonic 酸、Di-Calciphor、地芬诺辛 (Difenoxin)、二氟尼柳 (Diflunisal)、二氢燕麦生物碱 (Dihydroavenanthramide) D、二氢榴菌素 B、二氢异甜菊醇 (Dihydroisosteviol)、二氢硫辛酸、Disalazine、Disila-贝沙罗汀、cromproxate 二钠、lettusate 二钠、多夸司特 (Doqualast)、多尼培南 (Doripenem)、Dormitroban、Dorrigocin A、Dorrigocin B、屈西多巴 (Droxidopa)、DTPA-腺苷酰钴胺素 (adenosylcobalamin)、耐久霉素 (Duramycin)、达内霉

素 (Dynemicin) A、依卡倍特 (Ecabet) 钠、依生沙星 (Ecenofloxacin) 盐酸盐、益康唑 (Econazole) 磺基水杨酸盐 (Sulfosalicylate)、依地酸 (Edetic acid)、依多曲肽钇 (Edotreotide yttrium)、乙氟利嗪 (Eflétirizine)、依氟鸟氨酸 (Eflornithine) 盐酸盐、Eglumetad水合物、Elansolid C1、依拉非班 (Elarofiban)、Elastatinal B、Elastatinal C、艾赛布可 (Elsibucol)、艾曲波帕乙醇胺 (Eltrombopag olamine)、埃替格韦 (Elvitegravir)、恩利卡生 (Emricasan)、依那普利 (Enalapril) 马来酸盐、依那普利 (Enalapril) 硝酸盐、依那普利拉 (Enalaprilat)、安麻吩金 (Enfumafungin)、Enkastin (D)、Enkastin AD、Enkastin AE、Enkastin ID、Enkastin IE、Enkastin VD、Enkastin VE、Enoloxone、依诺沙星、恩拉生坦 (Enrasentan)、恩诺沙星 (Enrofloxacin)、依帕司他 (Epalrestat)、Epidioxymanadic酸A、Epidioxymanadic酸B、埃皮塔隆 (Epithalon)、Epopolate、依前列醇 (Epoprostenol) 钠、Epostatin、爱普列特 (Epristeride)、埃普沙坦 (Eprosartan) 甲磺酸盐、伊罗替 (Eprotirome)、依他前列素 (Eptaloprost)、普伐他汀 (Eptastatin) 钠、依斯的明 (Eptastigmine) 酒石酸盐、依替巴肽 (Eptifibatide)、厄多司坦 (Erdosteine)、伊瑞霉素 (Eremomycin)、厄他培南钠、Ertiprotafib、Eryloside F、艾氟沙星 (Esafloxacin) 盐酸盐、艾那莫德 (Esonarimod)、依他尼酸 (Etacrynic acid)、Etalocib 钠、依托度酸 (Etodolac)、依曲替酸 (Etretin)、Evatanepag、晚霉素、依昔舒林 (Exisulind)、依泽替米贝葡糖苷酸、泛度沙星 (Fandofloxacin) 盐酸盐、Faranoxi、法格列扎 (Farglitazar)、法罗培南 (Faropenem) 钠、Fasobegron盐酸盐、非布索坦 (Febuxostat)、Feglymycin、联苯乙酸 (Felbinac)、联苯乙酸 (Felbinac) 赖氨酸盐、芬布芬 (Fenbufen)、非索非那定盐酸盐、非地沙班 (Fidexaban)、非那沙星 (Finafloxacin) 盐酸盐、氟罗沙星、氟罗布芬 (Flobufen)、氟氧头孢 (Flomoxef) 钠、氟诺前列素 (Flunoprost)、氟诺洛芬 (Flunoxapofen)、氟比洛芬 (Flurbiprofen)、氟伐他汀 (Fluvastatin) 钠、叶酸盐 (Folate)、叶酸、亚叶酸 (Folinic acid)、磺达肝素钠、磷柳酯 (Fosfosal)、夫雷非班 (Fradafiban)、呋塞米 (Frusemide)、福多司坦 (Fudosteine)、Furprofen、G1肽、Gabadur、加巴喷丁 (Gabapentin)、加巴喷丁 (Gabapentin) 恩那卡比 (enacarbil)、Gabusectin、钆贝酸 (Gadobenic acid) 二葡甲胺盐、钆布醇 (Gadobutrol)、钆考酸 (Gadocoletic acid) 三钠盐、钆登酯 (Gadodenterate)、钆美利醇 (Gadomelitol)、钆喷酸 (Gadopentetate) 二葡甲胺盐、正钆特酸葡甲胺 (Gadoterate meglumine)、钆特醇 (Gadoteridol)、藤黄酸 (Gambogic acid)、Gamendazole、 γ -亚麻酸、加奈霉素 (Ganefromycin) α 、加奈霉素 (Ganefromycin) β 、神经节苷脂 (Ganglioside) GM1、灵芝酸 (Ganoderic acid) X、加雷沙星 (Garenoxacin) 甲磺酸盐、Gastrazole、加替沙星、吉非罗齐 (Gemfibrozil)、吉米沙星甲磺酸盐、格莫曲拉 (Gemopatrilat)、Gilatide、吉马替康 (Gimatecan)、吉立拉地 (Giripladib)、格拉莫德 (Glaspimod)、Glucarolactam钾、Gludopa、谷胱甘肽单乙酯、谷胱甘肽单异丙基酯、甘氨酸-脯氨酸-米尔法兰、Glycopin、甘草酸 (Glycyrrhizinic acid)、戈洛莫德 (Golotimod)、Goodyeroside B、戈雷拉肽 (Goralatide)、格帕沙星盐酸盐、GS-143、Haterumadioxin A、Haterumadioxin B、Helvecardin A、Helvecardin B、萜烯七脂酸 (Heptelidic acid) 氯乙醇、Hericenol A、Hericenol B、Hericenol C、Homoindanomycin、Hongoquercin A、Hongoquercin B、人血管紧张素II、透明质酸钠、Hydrostatin A、布洛芬、艾替班特 (Icatibant) 醋酸盐、艾芬净喷 (Icofungipen)、伊屈普利 (Idrapril)、伊非曲班

(Ifetroban)、艾尔帕曲 (Ilepatril)、伊洛前列素 (Iloprost)、咪达普利 (Imidapril)、咪达普利 (Imidapril) 盐酸盐、伊格列扎 (Imiglitaraz)、亚胺培南、Indanaprost (S)、Indanomycin、Indeglitazar、吡哌布芬 (Indobufen)、吡哌-3-丙酸 (Indole-3-propionic acid)、吡哌美辛 (Indometacin)、美洒辛 (Indomethacin) 氨丁三醇 (trometamol)、Indoxam、Indynaprost、伊诺加群 (Inogatran)、异丙肌苷 (Inosiplex)、碘代二氟尼柳 (Iododiflunisal)、Iodofiltic 酸-[123I]、碘代硬脂酸 (Iodostearic Acid)、伊拉司特 (Iralukast)、伊拉司特 (Iralukast) 钠、伊沙司坦 (Isalsteine)、Isobongkrekic 酸、异维A 酸 (Isotretinoin)、伊伐他汀钙、伊曲谷胺 (Itriglumide)、Kaitocephalin、康乐霉素 (Kanglemycin) A、Kapurimycin A1、Kapurimycin A3、酮洛芬 (Ketoprofen)、酮洛芬 (Ketoprofen) 赖氨酸、酮咯酸、酮咯酸氨丁三醇、Khafrefungin、Kijimicin、Kistamicin A、L-4-氧代赖氨酸、拉贝地米 (Labradimil)、Lamectacin、拉米非班 (Lamifiban)、羊毛硫肽 (Lanthiopeptin)、拉帕司他 (Lapaquistat) 醋酸盐、拉瑞唑来 (Larazotide) 醋酸盐、拉罗皮兰 (Laropiprant)、拉氧头孢 (Latamoxef) 钠、L-菊苣酸 (Chicoric acid)、莱纳培南 (Lenapenem) 盐酸盐、莱纳培南 (Lenapenem) 盐酸盐水合物、甲酰四氢叶酸、左卡巴斯汀 (Levocabastine) 盐酸盐、左旋西替利嗪 (Levocetirizine) 二盐酸盐、左旋-环丙贝特 (Ciprofibrate)、多巴丝肼 (Levodopa)、多巴丝肼 (Levodopa) 3-0-葡萄糖苷、多巴丝肼 (Levodopa) 4-0-葡萄糖苷、左氧氟沙星、左那地沙星 (Levonadifloxacin) 精氨酸盐、L-Homothiocitrulline、利克飞龙 (Licofelone)、甘草皂苷 (Licorice-saponin) C2、Lidorestat、利马前列素 (Limaprost) 阿法环糊精、利马西克 (Limazocic)、亚油酸 18:2w6-cis,9-cis、利诺曲班 (Linotroban)、林替曲特 (Lintitript)、Lipohexin、赖诺普利、琥珀酸锂、紫草酸 (Lithospermic acid) B 镁盐、Loloatin B、洛美沙星盐酸盐、洛美曲索 (Lometrexol)、Longestin、氯尼达明 (Lonidamine)、氯碳头孢水合物、氯戊米特 (Lorglumide)、洛曲非班 (Lotrafiban)、氯谷胺 (Loxiglumide)、L-Simexonyl 同型半胱氨酸 (L-Simexonyl homocysteine)、L-硫瓜氨酸、鲁比前列酮 (Lubiprostone)、罗美昔布 (Lumiracoxib)、Lu-Tex 双 (葡萄糖酸盐)、Lysinated-桦木酮酸 (betulonic acid)、赖氨酸乙酰基水杨酸酯、Macrocarpin B、羟基积雪草酸 (Madecassic acid)、Maracenin A1、Maracenin A2、Maracenin B1、Maracenin B2、Maracenin C1、Maracenin C2、Maracenin D1、Maracenin D2、马波沙星 (Marbofloxacin)、山楂酸 (maslinic acid)、Matristatin A1、Matristatin A2、荚果蕨苷 (Matteuorientate) A、荚果蕨苷 (Matteuorientate) B、荚果蕨苷 (Matteuorientate) C、甲溴苯宁 (Mebrofenin)、麦克林坦 (Meclinertant)、甲芬那酸 (Mefenamic acid)、美拉加群 (Melagatran)、Memno-肽 A、美普他酚 (Meptazinol) -Val-氨基甲酸酯 (carbamate)、美罗培南、Mersacidin、美沙拉嗪 (Mesalazine)、美替辛德 (Metesind) 葡萄糖醛酸盐、甲烷氧化菌素 (Methanobactin)、甲氨蝶呤、吡咯喹啉醌 (Methoxatin)、甲基多巴、亚甲基内酯 (Methylenolactocin)、Methylhomoindanomycin、Metiaprill、甲酪氨酸 (Metirosine)、美加球菌素 A、美加球菌素 B、米达福太 (Midafotel)、米多利明 (Midoriamin)、米力农 (Milrinone) 乳酸盐、Minerval、米吡曲班 (Mipitroban)、Mispyric 酸、Mixanpril、默诺霉素 (Moenomycin) A 氯化铋盐、莫西普利 (Moexipril) 盐酸盐、莫昔普利拉 (Moexiprilat)、莫苯唑酸 (Mofezolac)、苦瓜定 (Momordin) Ic、Monamidocin、油酸单乙醇胺、孟鲁斯特 (Montelukast) 钠、吗啡葡萄糖苷酸 (Morphine Glucuronide)、莫西沙星

(Moxifloxacin) 盐酸盐、木白斯他汀 (Mumbaistatin)、莫匹罗星 (Mupirocin)、莫格他唑 (Muraglitazar)、Muraminomicin A、Muraminomicin B、Muraminomicin C、Muraminomicin D、Muraminomicin E1、Muraminomicin E2、Muraminomicin F、Muraminomicin G、Muraminomicin H、Muraminomicin I、Muraminomicin Z1、Muraminomicin Z2、Muraminomicin Z3、Muraminomicin Z4、Mureidomycin A、Mureidomycin B、Mureidomycin C、Mureidomycin D、Mureidomycin E、Mureidomycin F、Mureidomycins、Mycaperoxide A、Mycaperoxide B、Mycestericin E、霉酚酸 (Mycophenolic acid) 钠盐、蜡果杨梅酸 (Myriceric acid) A、Mytolbilin酸、那氟沙星 (Nadifloxacin)、那法格雷 (Nafagrel) 盐酸盐、那法格雷盐酸盐半水合物、那格他汀 (Nagstatin)、萘吡莫司 (Napirimus)、奈沙加群 (Napsagatran)、Napsamycin A、Napsamycin B、Napsamycin C、Napsamycin D、那格列奈 (Nateglinide)、Naveglitazar、奈波替奈 (Nebostinel)、奈诺沙星 (Nemonoxacin)、Neu5Ac2en、烟酸 (Niacin)、Niglizin、尼来前列素 (Nileprost) β -环糊精笼合物、Nooglutil、诺氟沙星、琥诺沙星 (Norfloxacin succinil)、奥贝胆酸、Octacosamicin A、Octacosamicin B、O-去甲基氯丝菌素 (O-Demethylchlorothricin)、氧氟沙星、奥姆沙星 (Olamufloxacin)、奥姆沙星甲磺酸盐、双羟萘酸奥氮平 (Olanzapine pamoate)、齐墩果酸 (Oleanolic acid)、奥美沙坦、奥洛他定 (Olopatadine) 盐酸盐、奥沙拉秦 (Olsalazine) 钠、奥马曲拉 (Omapatrilat)、Onnamide A、OPC-17083、Opiorphin、Orbifloxacin、Oreganic酸、Orienticin A、Orienticin B、Orienticin C、Orienticin D、奥利万星 (Oritavancin)、Orniplabin、奥塞米韦羧酸盐、Ovothiol A、Ovothiol B、Ovothiol C、奥沙普秦 (Oxaprozin)、奥格列扎 (Oxeglitazar)、奥谷胱甘肽钠、羟吗啡酮-Val-氨基甲酸酯 (Oxymorphone-Val-carbamate)、Oxynor、奥扎格雷 (Ozagrel) 盐酸盐、奥泽沙星 (Ozenoxacin)、帕替麦布 (Pactimibe)、Padoporfin、Paecilquinone B、Paecilquinone D、帕地霉素 (Paldimycin) B、帕罗伐汀 (Palovarotene)、帕尼培南 (Panipenem)、鲛鱼抗菌肽 (Parasin I)、十八碳四烯酸 (Parinaric acid)、保洛霉素、保洛霉素A2、保洛霉素B、保洛霉素C、保洛霉素D、保洛霉素E、保洛霉素F、帕珠沙星、帕珠沙星甲磺酸盐、培氟沙星、PEG-万古霉素、Pelagiomicin C、Peligliitazar、吡利曲索 (Pelitrexol)、培维A (Pelretin)、Penasterol、青霉胺 (Penicillamine)、帕拉米韦 (Peramivir)、培哚普利 (Perindopril)、PG-喜树碱类、茎点霉联烯酸 (Phomallenic acid) C、Phomoidride A、Phomoidride B、磷酸 (Phosphinic) 环肌酸 (cyclocreatine)、Phosphosalsalate、毒扁豆碱 (Physostigmine) 水杨酸酯、哌巴昔嗪 (Pibaxizine)、匹多莫德 (Pidotimod)、吡拉司他 (Piraxostat)、吡咯他尼 (Piretanide)、卡他林 (Pirfenoxone)、吡咯布洛芬 (Pirprofen)、匹伐加宾 (Pivagabine)、匹杉琼 (Pixantrone) 马来酸盐、Plakotenin、平板素 (Platencin)、平板霉素 (Platensimycin)、普来曲塞 (Plevitrexed)、Pluraflavin E、Plusbacin A1、Plusbacin A2、Plusbacin A3、Plusbacin A4、Plusbacin B1、Plusbacin B2、Plusbacin B3、Plusbacin B4、Polyalthidin、泊米沙坦 (Pomisartan)、泊那司他 (Ponalrestat)、Poststatin、PPI17-24、普那米星 (Pradimicin) A、普那米星 (Pradimicin) B、普那米星 (Pradimicin) D、普那米星 (Pradimicin) E、普那米星 (Pradimicin) FA-1、普那米星 (Pradimicin) FA-2、普那米星 (Pradimicin) FL、普那米星 (Pradimicin) FS (+)-对映体、普那米星 (Pradimicin) L、普那米星 (Pradimicin) Q、普那米星 (Pradimicin) S、普那米星 (Pradimicin) T1、普那米星

(Pradimicin) T2、普多沙星 (Pradofloxacin)、普拉曲沙 (Pralatrexate)、普拉洛芬 (Pranoprofen)、Prefolic A、普瑞巴林 (Pregabalin)、帕马沙星 (Premafloxacin)、帕马沙星 (Premafloxacin) 盐酸盐、蓝铜胜肽 (Prezatide copper acetate)、Proamipide、丙磺舒 (Probenecid)、Probestin、丙半胱氨酸 (Procysteine)、丙谷胺 (Proglumide)、丙帕锗 (Propagermanium)、丙泊酚 (Propofol) 半琥珀酸盐、列关康 (Prostatin)、Prostratin琥珀酸盐、原儿茶酸 (Protocatechuic acid)、原卟啉IX镓 (III) 络合物、普卢利沙星、普卢利沙星盐酸盐、普卢利沙星甲磺酸盐、假单胞霉素 (Pseudomycin) A'、假单胞霉素 (Pseudomycin) B'、Pycnanthuquinone A、Pycnanthuquinone B、Pyloricidin B、Pyridazomycin、吡咯孢子素 (Pyrrolosporin) A、喹夫拉朋 (Quiflapon) 钠、喹那普利 (Quinapril) 盐酸盐、Quinlukast、雷法贝隆 (Rafabegron)、, 罗格里扎 (Ragaglitazar)、雷替曲塞、雷马曲班 (Ramatroban)、雷米普利 (Ramipril)、雷索司特 (Raxofelast)、雷珠培南 (Razupenem)、瑞巴派特 (Rebamipide) 枸橼酸铋四甲基乙二胺、瑞巴派特 (Rebamipide) 铋L-酒石酸盐四甲基乙二胺、瑞格列奈、Resobene、Reveromycin A、Rhododaurichromanic酸A、利多格雷 (Ridogrel)、罗贝考昔 (Robenacoxib)、Rocagloic酸、罗拉格雷 (Rolafagrel)、氯马扎利 (Romazarit)、罗莫泰德 (Romurtide)、罗沙前列醇 (Rosaprostol) 钠、瑞舒伐他汀钙、瑞舒伐他汀钠、芦氟沙星 (Rufloxacin) 葡萄糖酸盐、芦氟沙星 (Rufloxacin) 盐酸盐、Rumycin 1、Rumycin 2、Salazopyridazin、Salcaproic酸钠盐、Salicylazo苯甲酸、S-Allylmercaptocaptopril、沙米司坦 (Salmisteine)、丹酚酸 (Salvianolic acid) L、沙米索格雷 (Samixogrel)、山帕曲拉 (Sampatrilat)、山费培南 (Sanfetrinem)、山费培南 (Sanfetrinem) 钠、Sapurimycin、沙格雷酯 (Sarpogrelate) 盐酸盐、Saussureamine A、Saussureamine B、Saussureamine C、Saussureamine D、Saussureamine E、Scabronine G、野甘草酸 (Scopadulcic acid) B、Securioside A、Securioside B、Selank、生度米星 (Semduramicin)、西奥骨化醇 (Seocalcitol)、塞曲司特 (Seratrodist)、Serofendic酸、Sessiloside、Shepherdin、Sialosyl胆固醇- α 钠盐、西他沙星水合物、S-亚硝基卡托普利、S-亚硝基谷胱甘肽、索格列扎 (Sodelglitazar)、色甘酸钠 (Sodium cromoglycate)、羟丁酸钠 (Sodium oxybate)、索法酮 (Sofalcone)、Solabegron盐酸盐、Sorbicillactone A、司帕沙星、Sphingofungin F、Spinorphin、螺普利 (Spirapril)、螺前列素 (Spiriprostil)、螺谷胺 (Spiroglumide)、Spiroximicin、角鲨抑素 (Squalestatin) I、Stachybocin A、Stachybocin B、Stachybocin C、Staplabin、Starrhizin、Sterenin D、Subtilopentadecanoic酸、琥珀布可 (Succinobucol)、舒福替丁 (Sufotidine) 枸橼酸铋、舒更葡糖钠 (Sugammadex) 钠、柳氮磺胺吡啶 (Sulfasalazine)、舒林酸 (Sulindac)、硫培南 (Sulopenem)、硫鲁司特 (Sulukast)、向日葵胰蛋白酶抑制剂-1、舒沙利莫德 (Susalimod)、氯苯唑酸葡胺 (Tafamidis meglumine)、Tageflar、盐酸他谷美特 (Talaglumetad hydrochloride)、他利贝隆 (Talibegron)、盐酸他利贝隆 (Talibegron hydrochloride)、Talopterin、他托布林 (Taltobulin)、他米巴罗汀 (Tamibarotene)、他诺吉群 (Tanogitrin)、坦诺司他 (Tanomastat)、TAP-多柔比星、Tarenflurbil、他吉宁 (Targinine)、Tazarotenic酸、泰比培南 (Tebipenem)、替考拉宁-A2-1、替考拉宁-A2-2、替考拉宁-A2-3、替考拉宁-A2-5、盐酸替拉凡星 (Telavancin hydrochloride)、替美司坦 (Telmesteine)、替米沙坦 (Telmisartan)、替马沙星盐酸盐、替莫普利 (Temocapril) 盐酸盐、替莫肽 (Temurtide)、替诺柳 (Tenosal)、特波格雷

(Terbogrel)、特斯的明 (Terestigmine) 酒石酸盐、特立卡兰 (Terikalant) 富马酸盐、替格列扎 (Tesaglitazar)、替托司特 (Tetomilast)、四癸硒基乙酸 (Tetradecylselenoacetic acid)、Tetrafibricin、四没食子酰基奎宁酸 (Tetragalloylquinic acid)、四氢棘白菌素 (Tetrahydroechinocandin) B、替曲硫定 (Tetronothiodin)、替占帕奈 (Tezampanel)、嗜热菌杀酵母素 (Thermozymocidin)、Thiazohalostatin、Thielavin G、Thielocin、Thielocin B3、硫代膦甲酸盐 (Thiofoscarnet)、Thioxamycin、Thrazarine、胸腺体液因子 γ -2、胸腺喷丁 (Thymopentin)、噻加宾 (Tiagabine) 盐酸盐、硫苯司特 (Tibenelast)、替可卢班 (Ticolubant)、泰拉吉奈 (Tilarginine) 盐酸盐、Tiliquinatine、Timodepressin、Tipelukast、Tiplasinin、替罗非班 (Tirofiban) 盐酸盐、Tisartan、托芬那酸 (Tolfenamic acid)、托麦汀 (Tolmetin)、Tolrestatin、头茂培南 (Tomopenem)、托氟沙星、托氟沙星甲苯磺酸盐、群多普利 (Trandolapril)、群多普利拉 (Trandolaprilat)、氨甲环酸 (Tranexamic acid)、曲尼斯特 (Tranilast)、曲前列环素二乙醇胺 (Treprostini diethanolamine)、曲前列环素 (Treprostini) 钠、维A酸、三乙酰基莽草酸、曲古霉素 (Trichomycin) A、三氟柳 (Triflusal)、Trimexautide、曲莫前列素 (Trimoprostil)、雷公藤红素 (Tripterin)、Tropesin、曲伐沙星、曲伐沙星水合物、盐酸曲伐沙星甲磺酸盐、曲伐沙星甲磺酸盐、Tubelactomicin A、紫霉素 (Tuberactomycin) D、紫霉素 (Tuberactomycin) E、Tubulysin A、Tubulysin B、Tubulysin C、妥卡雷琐 (Tucaresol)、促吞噬素 (Tuftsin)、Turbinaric酸、酪丝缬肽 (Tyroservatide)、乌苯美司 (Ubenimex)、尤利沙星 (Ulifloxacin)、钩藤 (Uncarinic) 酸A、钩藤 (Uncarinic) 酸B、乌诺前列酮 (Unoprostone)、熊去氧胆酸 (Ursodeoxycholic acid)、熊果酸 (Ursolic acid) 磷酸盐、乌替普利 (Utibapril)、乌替普利拉 (Utibaprilat)、Vadimezan、Valonomycin A、丙戊酸半钠 (Valproate Semisodium)、丙戊酸 (Valproic acid)、缬沙坦 (Valsartan)、万古霉素盐酸盐、维倍帕地 (Varespladib)、维布沙星 (Vebufloxacin)、万达洛芬 (Vedaprofen)、维夫拉朋 (Veliflapon)、维罗茶碱 (Verlukast)、Vinaxanthone、Viquidacin、Viranamycin-A、粘液菌素 (Viscosin)、Vitilevuamide、Voreloxin、W肽、Xanthofulvin、扎普利 (Zabicipril) 盐酸盐、扎普利拉 (Zabiciprilat) 盐酸盐、扎波沙星 (Zabofloxacin) 盐酸盐、扎托布洛芬 (Zaltoprofen)、扎那米韦 (Zanamivir)、萨拉哥酸 (Zaragozic acid) D3、折那司他 (Zenarestat)、佐芬普利拉 (Zofenoprilat)、佐芬普利拉 (Zofenoprilat) 精氨酸、佐拉沙坦 (Zolasartan) 和唑南帕奈 (Zonampanel)。

[0754] 聚合物

[0755] 在一些实施方式中，脂族部分可以是聚合物。如本文中所述，聚合物可以是支链的或线性的。例如，聚合物可以具有2至100个末端（例如，2至80、2至75、2至60、2至50、2至40、2至35、2至25、2至10、2至5、4至20、5至25、10至50、25至75、3至6、5至15个末端）。在一些实施方式中，聚合物可以具有2至5、4至6、5至6或者3至6个末端。在一些实施方式中，聚合物是线性的，并因此具有2个末端。在一些实施方式中，聚合物的一个末端与本文中提供的式中的任何一个的结构共价键连。

[0756] 聚合物可以是例如，聚(亚烷基二醇)、聚(乙氧基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(β -羟基酸)、聚(乙烯醇)、聚恶唑啉，或其共聚物。聚亚烷基二醇包含线性的或支链的聚合物聚醚多元醇。这种聚亚烷基二醇包括但不限于，聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚丁二醇及其衍生物。

其他示例性实施方式列于例如商业供应商目录中,例如Shearwater Corporation's catalog“Polyethylene glycol and Derivatives for Biomedical Applications”(2001)。

[0757] 在一些实施方式中,这种聚合物聚醚多元醇具有约0.1kDa至约100kDa的平均分子量。例如,这种聚合物聚醚多元醇包括但不限于约500Da至约100000Da或更大。聚合物的分子量可以为约500Da至约100000Da。例如,本文中使用的聚合物可以具有约100000Da、95000Da、90000Da、85000Da、80000Da、75000Da、70000Da、65000Da、60000Da、55000Da、50000Da、45000Da、40000Da、35000Da、30000Da、25000Da、20000Da、15000Da、10000Da、9,000Da、8,000Da、7,000Da、6,000Da、5000Da、4,000Da、3,000Da、2,000Da、1000Da、900Da、800Da、700Da、600Da和500Da的分子量。在一些实施方式中,聚合物的分子量是约500Da至约50000Da。在一些实施方式中,聚合物的分子量是约500Da至约40000Da。在一些实施方式中,聚合物的分子量是约1000Da至约40000Da。在一些实施方式中,聚合物的分子量是约5000Da至约40000Da。在一些实施方式中,聚合物的分子量是约10000Da至约40000Da。

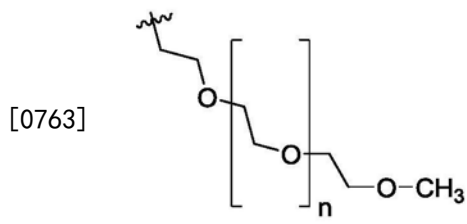
[0758] 在一些实施方式中,聚合物是线性的或者支链的聚(乙二醇)。

[0759] 在一些实施方式中,聚(乙二醇)分子是线性的聚合物。线性的PEG可以在一个末端被烷基化(例如,甲基化或乙基化),但是它们可以使用未衍生化的羟基形式的游离末端来引入到本文中所公开的任意一个式的缀合物。线性PEG链的分子量可以是约1000Da至约100000Da。例如,本文中使用的线性PEG链可以具有约100000Da、95000Da、90000Da、85000Da、80000Da、75000Da、70000Da、65000Da、60000Da、55000Da、50000Da、45000Da、40000Da、35000Da、30000Da、25000Da、20000Da、15000Da、10000Da、9000Da、8000Da、7000Da、6000Da、5000Da、4000Da、3000Da、2000Da和1000Da的分子量。在一些实施方式中,线性PEG链的分子量是约1000Da至约50000Da。在一些实施方式中,线性PEG链的分子量是约1000Da至约40000Da。在一些实施方式中,线性PEG链的分子量是约5000Da至约40000Da。在一些实施方式中,线性PEG链的分子量是约5000Da至约20000Da。

[0760] 在一些实施方式中,聚(乙二醇)分子是支链的聚合物。例如,支链的PEG可以是V形或T形,这取决于合成PEG所采用的方法。支链PEG链的分子量可以是约1000Da至约100000Da。例如,本文中使用的支链PEG链可以具有约100000Da、95000Da、90000Da、85000Da、80000Da、75000Da、70000Da、65000Da、60000Da、55000Da、50000Da、45000Da、40000Da、35000Da、30000Da、25000Da、20000Da、15000Da、10000Da、9000Da、8000Da、7000Da、6000Da、5000Da、4000Da、3000Da、2000Da和1000Da的分子量。在一些实施方式中,支链PEG链的分子量是约1000Da至约50000Da。在一些实施方式中,支链PEG链的分子量是约1000Da至约40000Da。在一些实施方式中,支链PEG链的分子量是约5000Da至约40000Da。在一些实施方式中,支链PEG链的分子量是约5000Da至约20000Da。

[0761] 在一些实施方式中,聚乙二醇(线性的或支链的)具有约500Da至约40000Da、约1000Da至约30000Da、约1000Da至约20000Da、约5000Da至约20000Da的平均分子量。

[0762] 在一些实施方式中,本文中提供的聚合物(例如,聚乙二醇)具有如下结构式:



[0764] 在一些实施方式中, n 是 1 至 1000、1 至 800、1 至 300 或者 1 至 100 的整数。在一些实施方式中, n 选自 10、20、50、100、200、250、300、500、600 和 1000。

[0765] 药学上可接受的盐

[0766] 在一些实施方式中, 本文中公开的式 (A) 或式 (B) 的化合物的盐形成于化合物的酸性基团和碱性基团 (例如氨基官能团) 之间, 或者化合物的碱性基团和酸性基团 (例如羧基官能团) 之间。根据另一个实施方式, 化合物是药学上可接受的酸加成盐。

[0767] 在一些实施方式中, 通常用于形成本文中公开的式 (A) 或式 (B) 的化合物的药学上可接受的盐的酸包括: 无机酸, 例如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸; 以及有机酸, 例如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、二酒石酸、抗坏血酸、马来酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸, 以及相关的无机酸和有机酸。因此, 这种药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐 (butyne-1,4-dioate)、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐和其他盐。在一个实施方式中, 药学上可接受的酸加成盐包括用矿物酸 (例如盐酸和氢溴酸) 形成的那些盐, 以及特别是用有机酸 (例如马来酸) 形成的那些盐。

[0768] 在一些实施方式中, 通常用于形成本文中公开的式 (A) 或式 (B) 的化合物的药学上可接受的盐的碱包括碱金属 (包括钠、钾和锂) 的氢氧化物; 碱土金属 (诸如钙和镁) 的氢氧化物; 其它金属 (诸如铝和锌) 的氢氧化物; 氨, 有机胺类, 诸如未被取代的或羟基取代的单烷基胺类、二烷基胺类或三烷基胺类, 二环己基胺; 三丁胺、吡啶、 N -甲基、 N -乙胺、二乙胺; 三乙胺; 单 (2-OH-(C1-C6)-烷基胺)、双 (2-OH-(C1-C6)-烷基胺) 或三-(2-OH-(C1-C6)-烷基胺), 诸如 N,N -二甲基- N -(2-羟乙基) 胺或三-(2-羟乙基) 胺; N -甲基- D -葡萄糖胺; 吗啉; 硫代吗啉; 哌啶; 吡咯烷; 和氨基酸, 诸如精氨酸、赖氨酸等。

[0769] 在一些实施方式中, 本文中公开的式 (A) 或式 (B) 的化合物或其药学上可接受的盐是基本上隔离的。

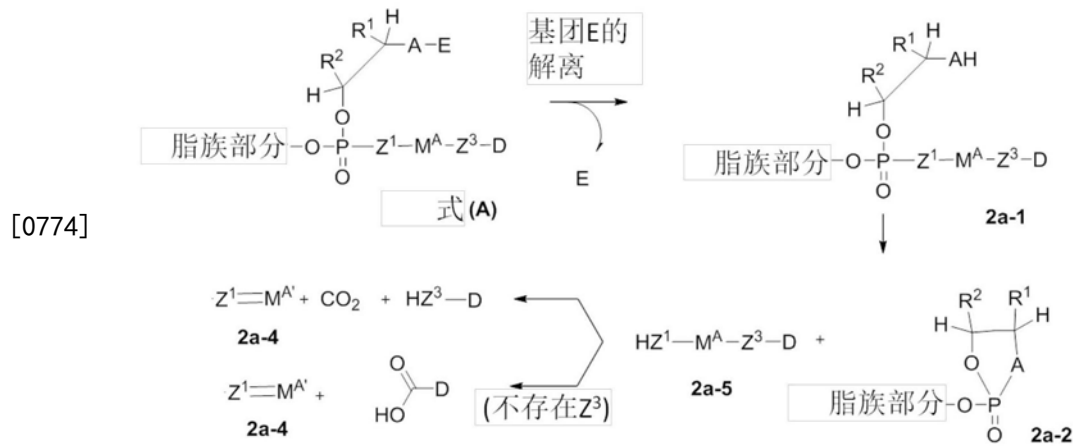
[0770] 在一些实施方式中, 本申请提供本文中公开的式 (A) 或式 (B) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其通过本文所述的任意一种方法制备。

[0771] 水解级联

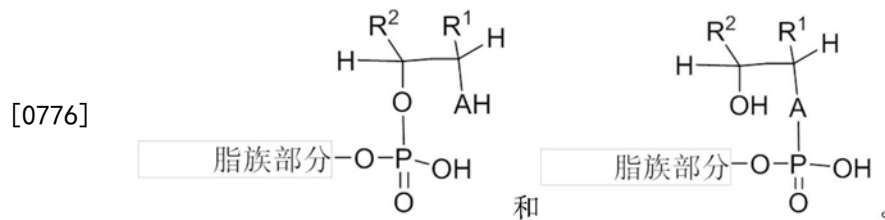
[0772] 本文提供的缀合物有利地提供生物活性药物的释放。在一些实施方式中, 药物的释放发生在生理条件下。在一些实施方式中, 化合物经历一个或多个化学键的选择性解离。

不受任何特定理论的束缚,相信缀合物可根据以下方案中描述的任何一种机理来提供药物的释放。

[0773] 方案2a

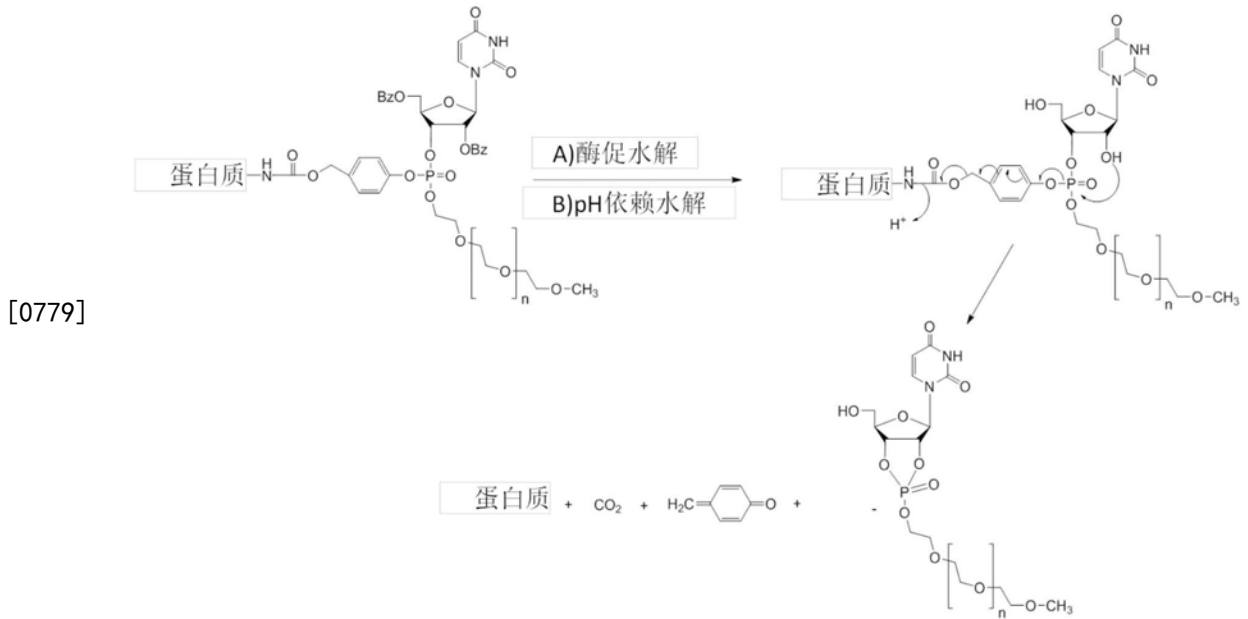


[0775] 式(A)或式(B)的化合物可以进行水解级联,并释放生物活性药物HZ³-D或HO-(C=O)-D,如方案2a中所述。参考方案2a,当式(A)或式(B)的化合物经历如本文中所述的生理pH、酸性pH或酶促条件时,部分E选择性地解离,产生具有反应性亲核基团-AH(例如,-OH)的化合物2a-1,其进而与磷原子反应,导致形成环状化合物2a-2和包含自消解基团M^A的化合物2a-5。化合物2a-5中自消解基团的分解导致形成包含基团M^A的化合物2a-4和生物活性药物HZ³-D或HO-(C=O)-D。环状磷酸三酯2a-2可以进一步在生理pH下水解,导致5元环打开并形成两种异构的磷酸二酯:



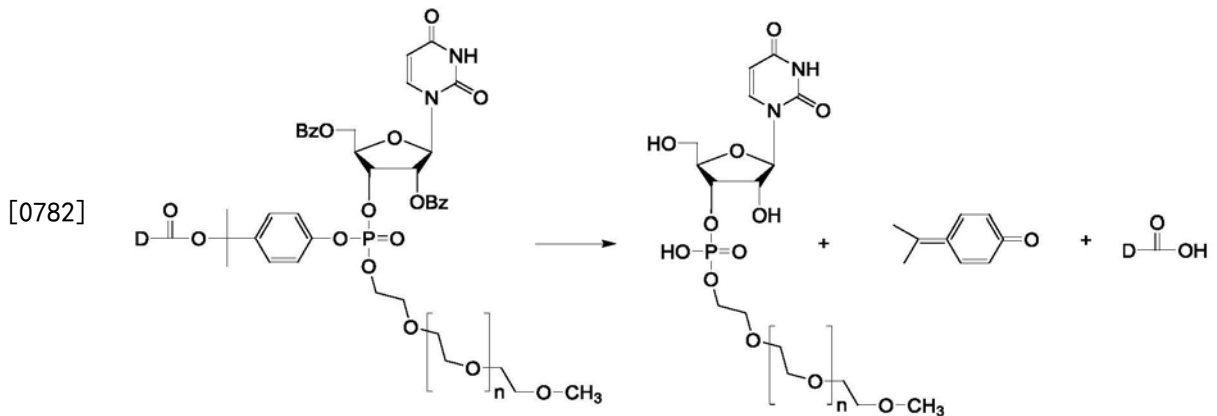
[0777] 在一些实施方式中,式(A)或式(B)的化合物可以进行水解级联,并且释放生物活性药物,如方案4a中所述。

[0778] 方案4a



[0780] 在一些实施方式中,式(A)或式(B)的化合物可以进行水解级联并释放生物活性药物,如方案4b中所述。

[0781] 方案4b



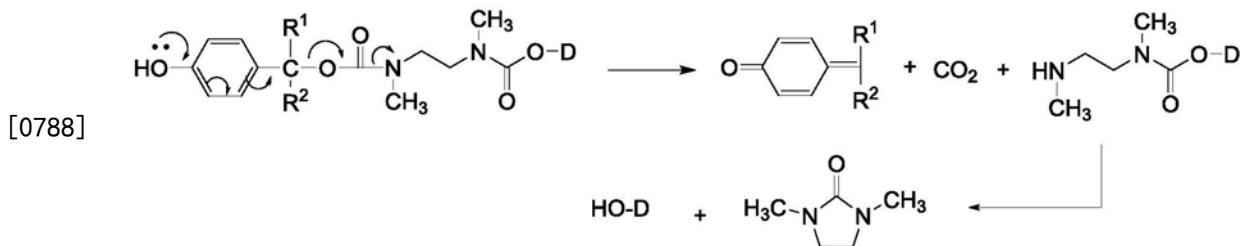
[0783] 1) 这代表Z¹和Z²是氧且不存在Z³的情形。

[0784] 2) D上存在的官能基团是羧基。

[0785] 3) 由此形成的仲酯或叔酯实质上比苯甲酰对水解更稳定-释放动力学取决于Bz水解的动力学。

[0786] 在一些实施方式中,当式(A)或者式(B)中的M^A是式(i)的基团时,可根据方案4c中所示的机理发生释放级联:

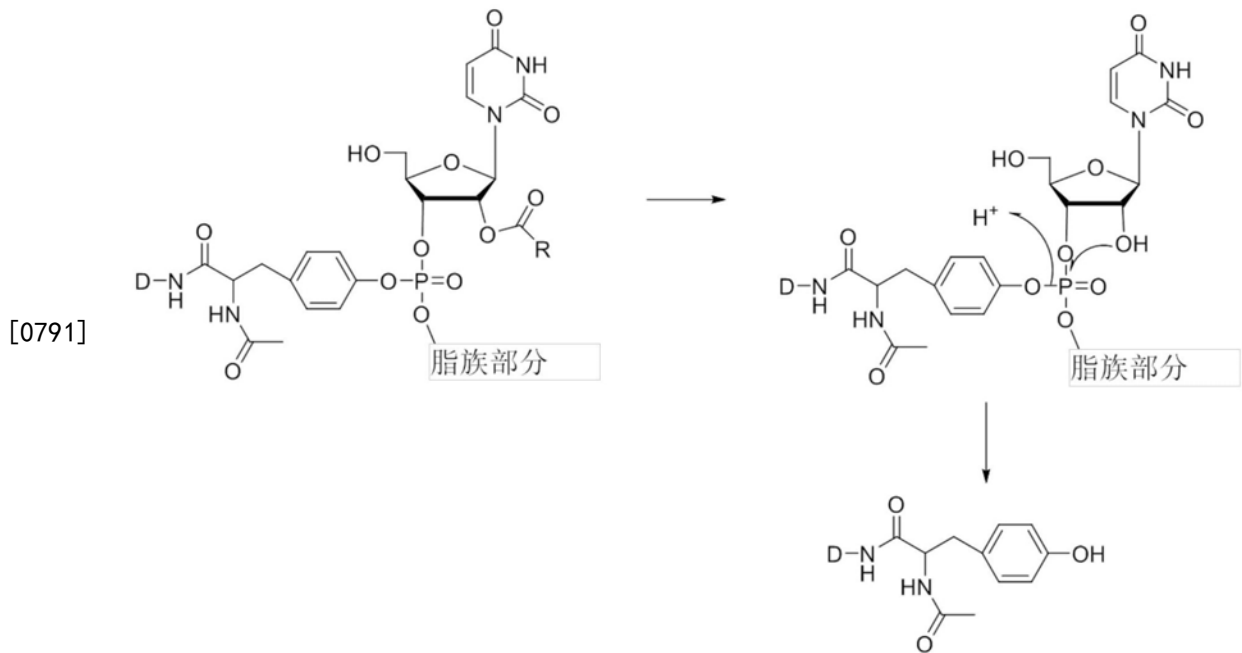
[0787] 方案4c



[0789] 在一些实施方式中,当式(A)中的M^A是式(1)的稳定双基时,可根据方案5中所示的

机理发生释放级联：

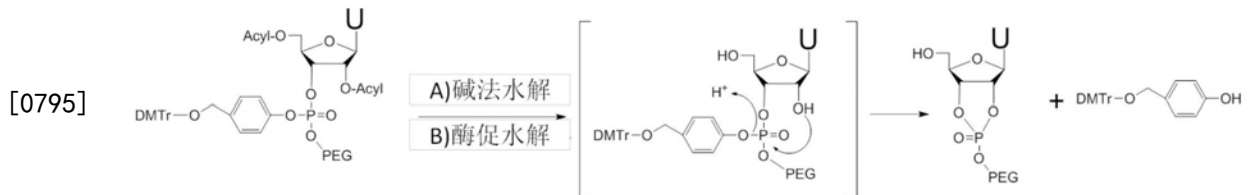
[0790] 方案5



[0792] 用于研究解离反应比的示例性方法

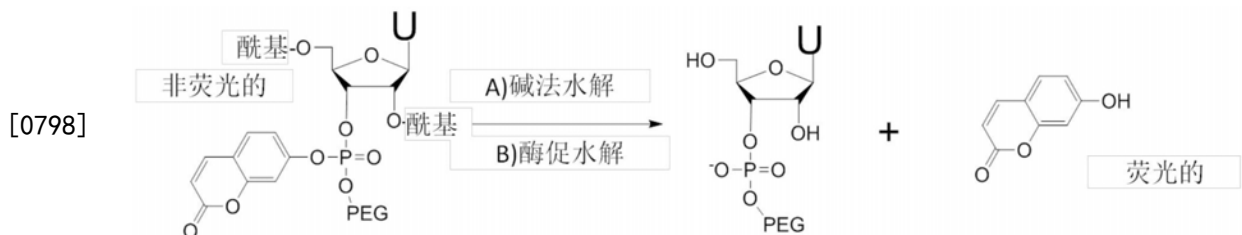
[0793] 用于研究生物活性药物从含有可解离酰基的缀合物中的释放程度的示例性方法示于以下方案中。在方案中描述的任何化合物的一些实施方式中，U是可取代的尿嘧啶。

[0794] 方案5a



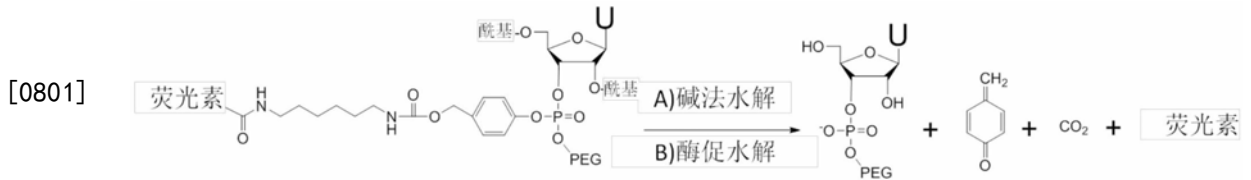
[0796] 参考方案5a，在磷酸三酯的解离之后，对释放的DMTr-羟基苯醇进行反相 (RP) HPLC 分离并定量。

[0797] 方案5b



[0799] 参考方案5b，释放反应的进行可以通过观察伞形酮 (umbeliferrone) 荧光显影来监测。

[0800] 方案5c.



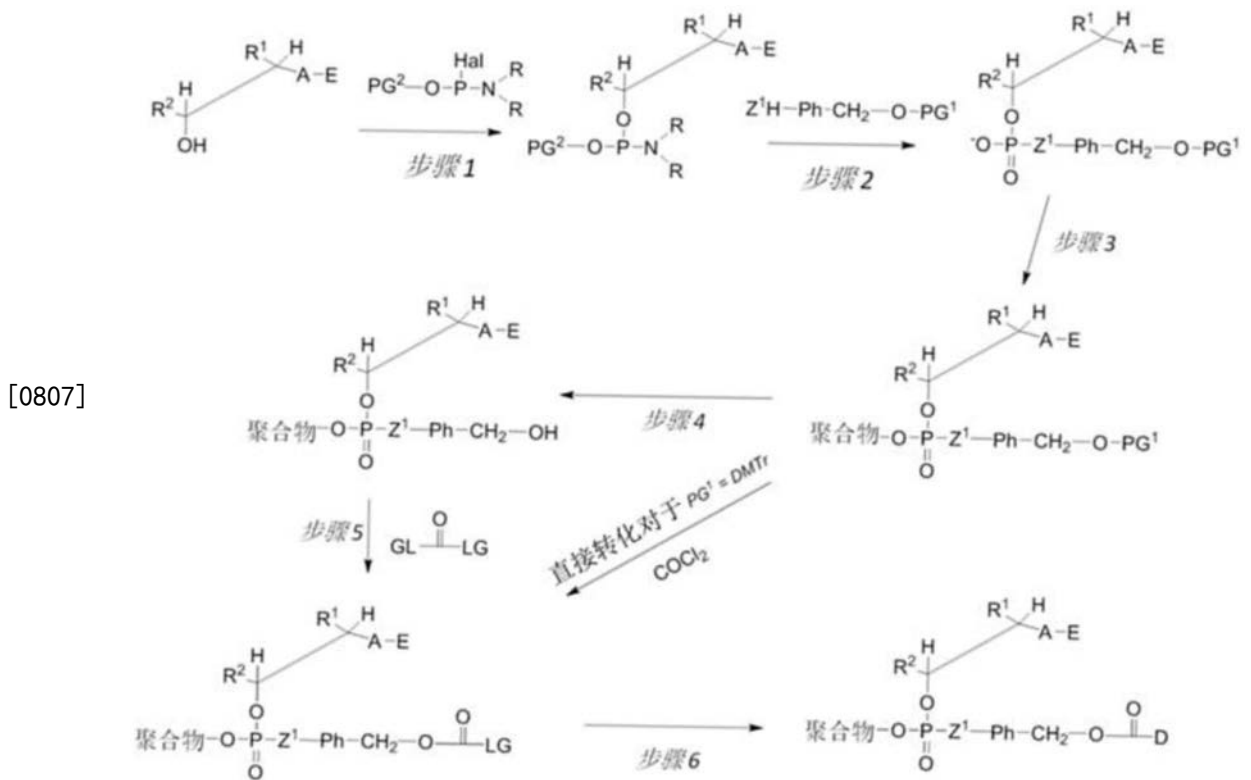
[0802] 参考方案5c, 可以使用带荧光检测的凝胶渗透色谱法监测来自高MW起始材料的荧光消失和低MW产物的荧光形成。

[0803] 制备方法

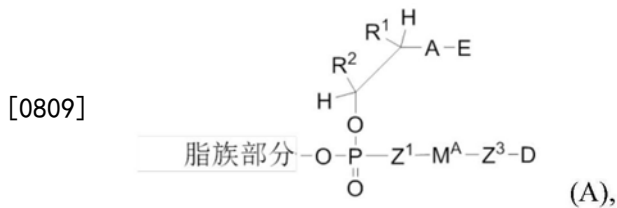
[0804] 式 (A) 或式 (B) 的化合物

[0805] 下文中描述用于制备本公开的式 (A) 或式 (B) 的化合物的示例性合成方法。

[0806] 方案6a

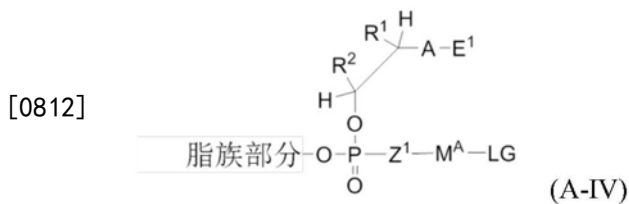


[0808] 在一些实施方式中, 本申请提供制备式 (A) 的化合物的方法:



[0810] 或其药学上可接受的盐,

[0811] 其包括使式 (A-IV) 的化合物与式 HZ³-D 的生物活性药物反应:



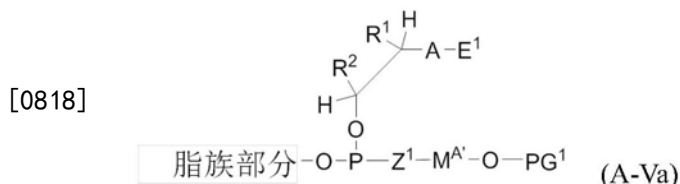
[0813] 其中 R^1 、 R^2 、 Z^1 、 Z^3 、 D 、 M^A 、 A 、 E 、 E^1 、 LG 和脂族部分如本文中所述。

[0814] 在一些实施方式中,反应是在水性溶剂中进行的。

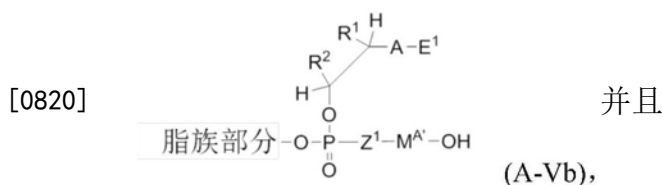
[0815] 在一些实施方式中,反应是在0.1-0.5M磷酸盐缓冲液、HEPES (N-(2-羟乙基)-1-哌嗪-乙烷磺酸) 或碳酸盐缓冲液中进行的。在一些实施方式中,反应在约7.2至约8.5的pH下在约0°C至约室温的温度下进行约30min至约12h。在一些实施方式中,反应在环境温度下进行。

[0816] 在一些实施方式中,式(A-IV)的化合物通过包括以下步骤的方法制备:

[0817] i) 将式(A-Va)的化合物脱保护:



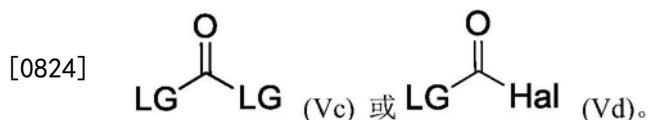
[0819] 以获得式(A-Vb)的化合物:



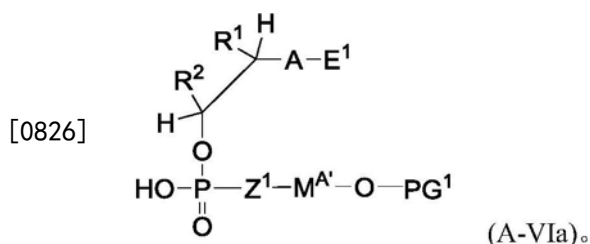
[0821] ii) 将式(A-Vb)的化合物与包含离去基团的化合物反应,以制备式(A-IV)的化合物。

[0822] 在一些实施方式中,脱保护包括用酸处理式(A-Va)的化合物。

[0823] 在一些实施方式中,包含离去基团的化合物是活化的碳酸酯。例如,活化的碳酸酯具有如本文中所述的式(Vc)或式(Vd):

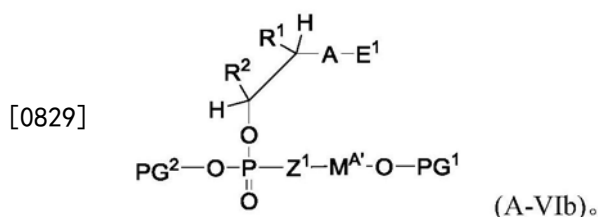


[0825] 在一些实施方式中,式(A-Va)的化合物是通过包括以下步骤的方法制备的,该方法包括使式(A-VIa)的化合物与包含反应性羟基的脂族部分(例如,聚合物)反应:



[0827] 在一些实施方式中,反应在活化试剂(例如,与磷酸酯按化学计量反应形成混合酸酐的试剂,该混合酸酐又转化为例如甲基咪唑(methylimidazolid),甲基咪唑最终与聚合物的OH基团反应)存在下进行。在一些实施方式中,活化试剂是均三甲苯磺酰氯、均三甲苯磺酰基硝基三唑(MSNT)或对甲苯磺酰氯。

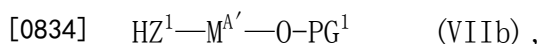
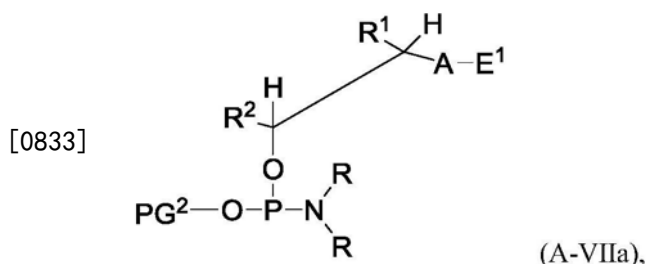
[0828] 在一些实施方式中,式(A-VIa)的化合物是通过将式(A-VIb)的化合物脱保护来制备的:



[0830] 在一些实施方式中,进行脱保护,使得选择性除去磷酸酯保护基PG²,得到式(A-VIa)的化合物。

[0831] 在一些实施方式中,脱保护在碱存在下进行。在一些实施方式中,碱是二异丙基乙胺,或1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或三乙胺。

[0832] 在一些实施方式中,其中式(A-VIb)的化合物是通过包括以下步骤的方法制备的,该方法包括使式(A-VIIa)的化合物与式(A-VIIb)的化合物反应:

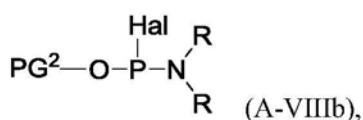
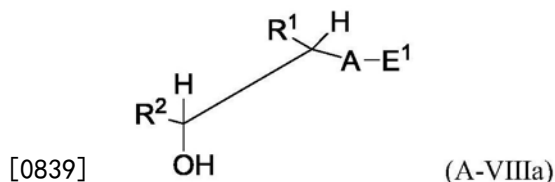


[0835] 其中每个R独立地是C₁-C₆-烷基,或者两个R-基团与它们所键合的N共同形成5元环或6元环。在一些实施方式中,每个R是异丙基。在一些实施方式中,两个R-基团一起形成吗啉环。

[0836] 在一些实施方式中,反应在活化试剂的存在下进行。例如,活化试剂选自由以下组成的组:四唑、2-乙基硫代四唑、2-苄基硫代四唑(benzylthiotetrazole)、4,5-二氰基咪唑、活化剂42、盐酸吡啶鎓和三氟乙酸吡啶鎓。

[0837] 在一些实施方式中,该反应的步骤2在氧化剂存在下进行。例如,氧化剂将磷原子从氧化态P⁺³氧化成氧化态P⁺⁵。氧化剂的实例包括碘、过氧化氢、叔丁基过氧化氢或过氧化丙酮。

[0838] 在一些实施方式中,式(A-VIIa)的化合物是通过包括以下步骤的方法制备的,该方法包括使式(A-VIIIa)的化合物与式(VIIIb)的化合物反应:

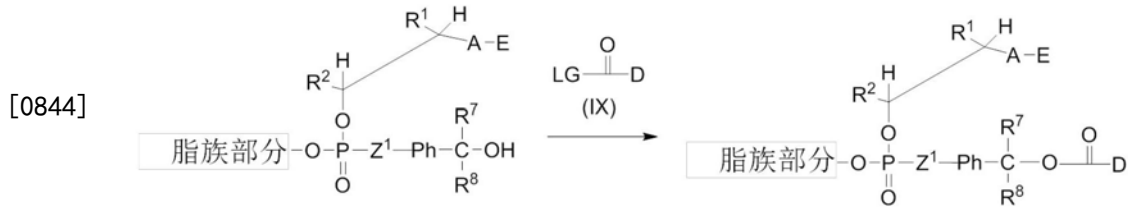


[0840] 其中Hal是卤素原子(例如,C1、Br或I),并且R如本文中所述。在一些实施方式中, Hal是C1。

[0841] 在一些实施方式中,反应在碱存在下进行。

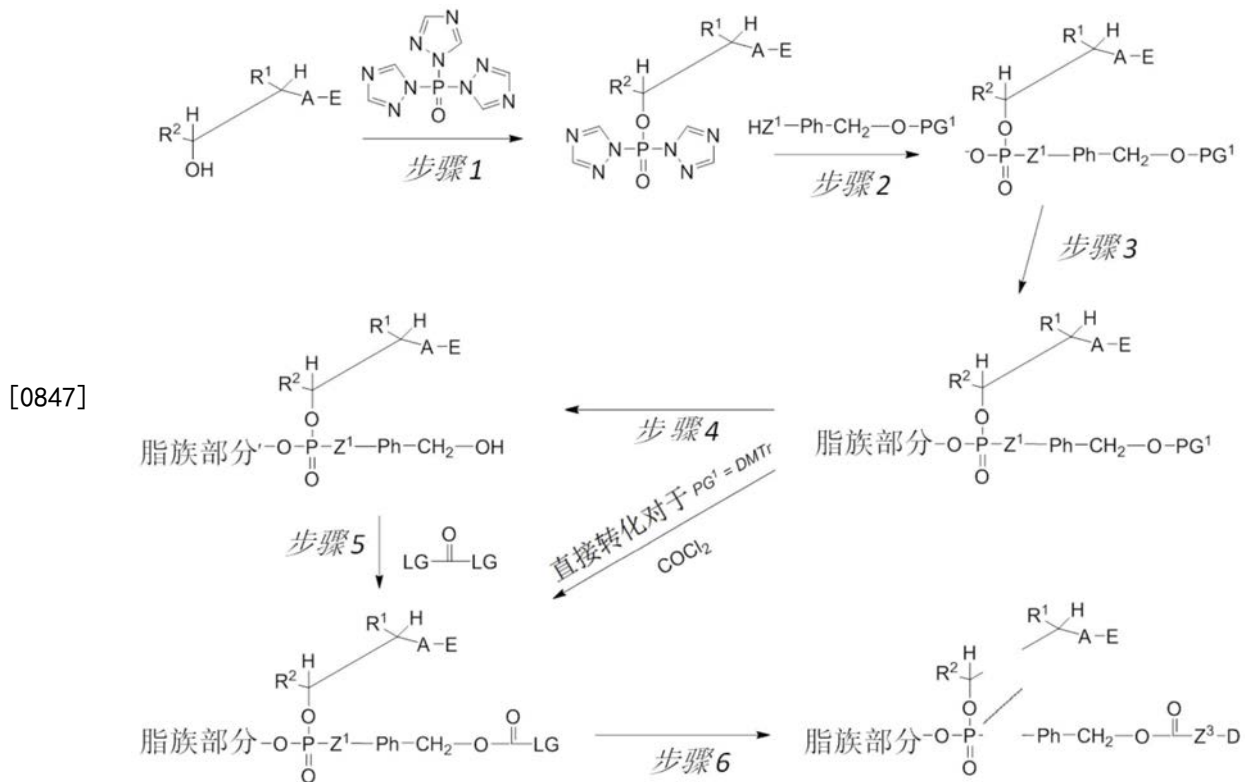
[0842] 在一些实施方式中,当不存在 Z^3 时,式(A)的化合物可以由式(A-Vb)的化合物来制备,例如,根据方案6a:

[0843] 方案6a



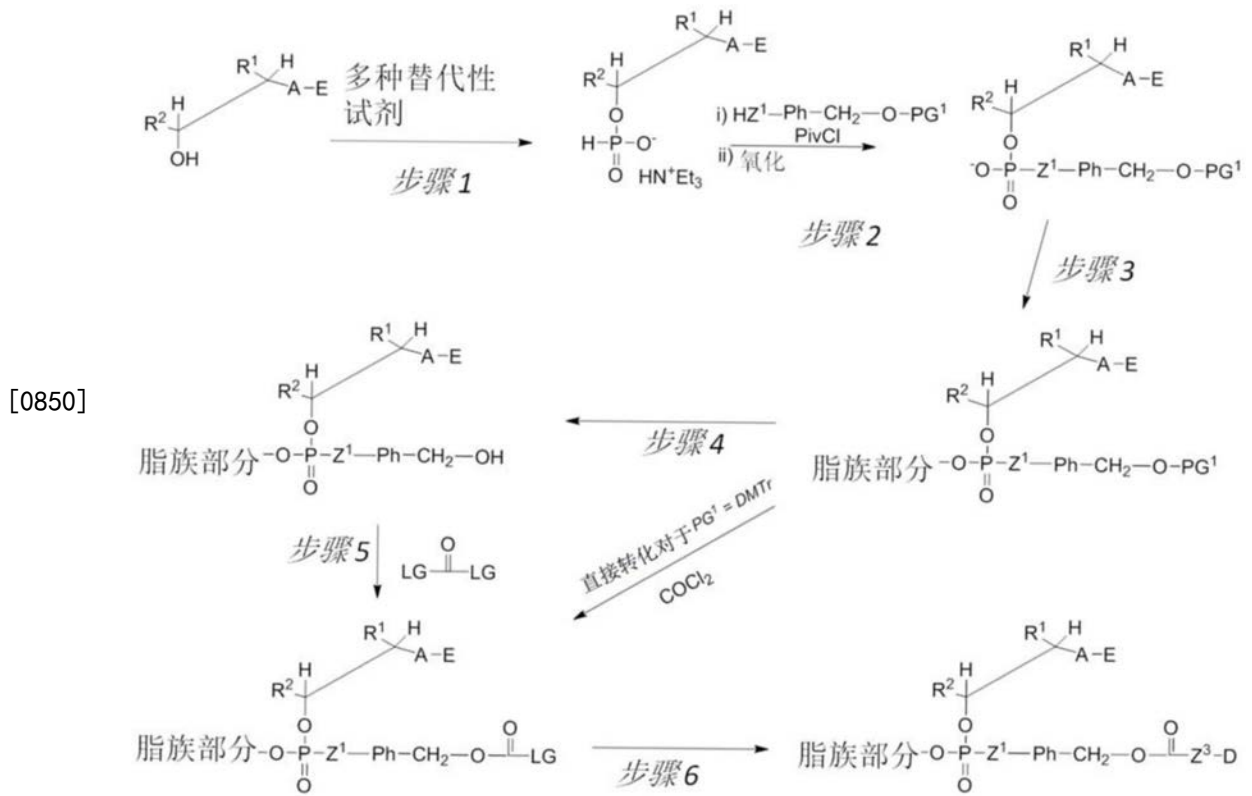
[0845] 在一些实施方式中,式(A)的化合物可以如方案6b中所述地制备:

[0846] 方案6b



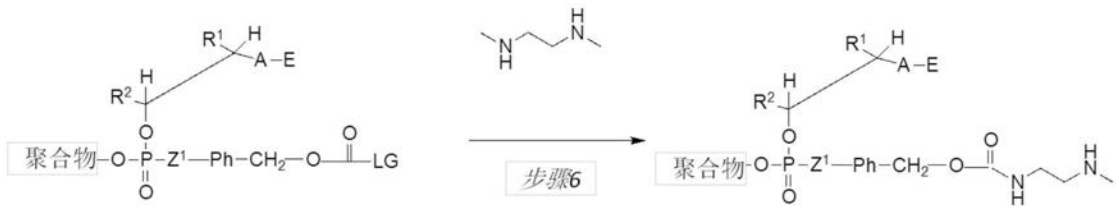
[0848] 在一些实施方式中,式(A)的化合物可以如方案6c中所述地制备:

[0849] 方案6c

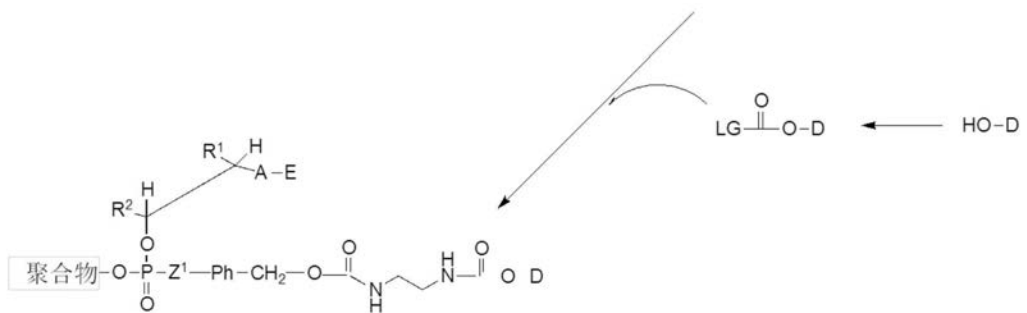


[0851] 在一些实施方式中,式(A)的化合物可以如方案6d中所述地制备:

[0852] 方案6d

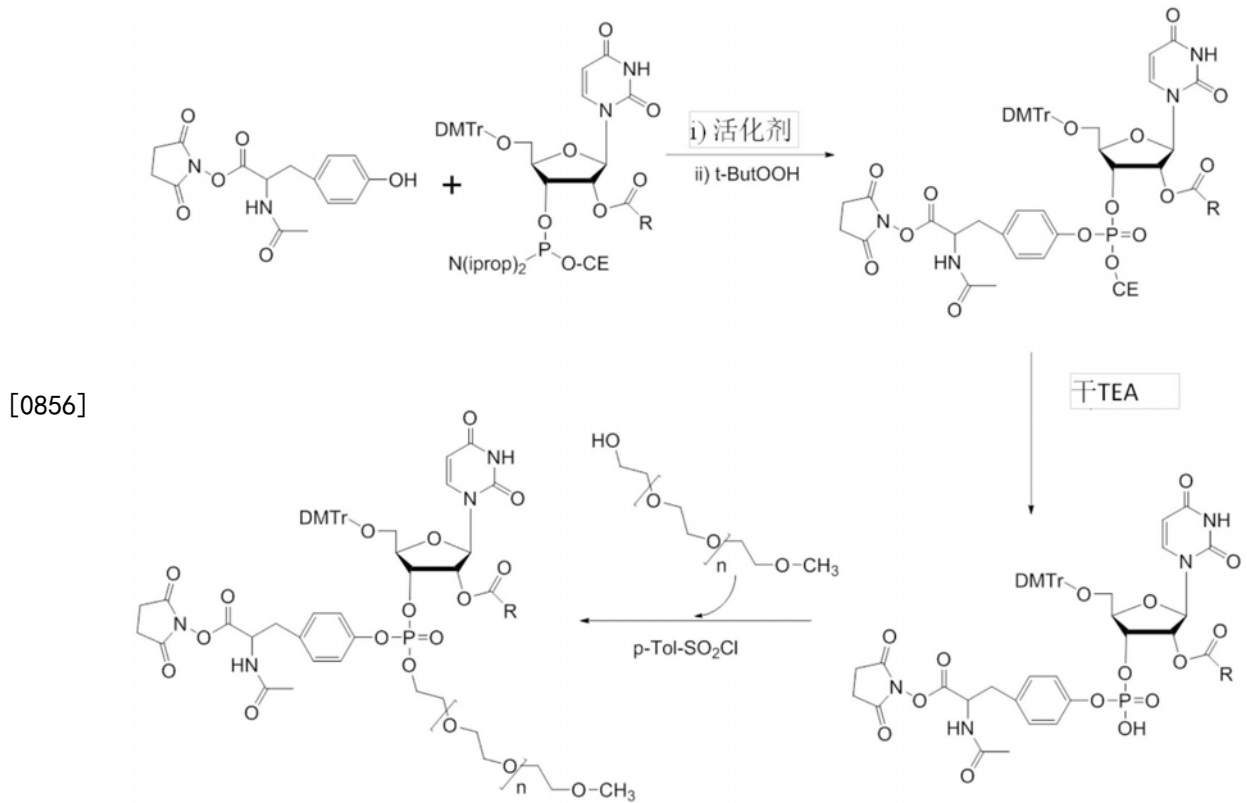


[0853]



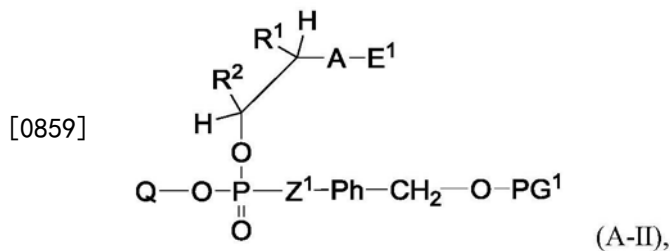
[0854] 在一些实施方式中,当M^A是式(k-1)的稳定双基时,式(A)的化合物可以如方案6e中所述地制备:

[0855] 方案6e



[0857] 合成中间体

[0858] 在一些实施方式中,本申请提供式(A-II)的化合物:

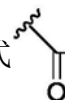


[0860] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0861] 其中R¹、R²、Z¹和A如本文中所述;

[0862] E¹选自由H、酰基和保护基组成的组;

[0863] Q选自由H、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₈烯基、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、保护基团和聚合物组成的组;并且

[0864] PG¹选自由H、酰基、保护基团和式  的活化基团,其中LG是离去基团。

[0865] 在一些实施方式中,Q是H。

[0866] 在一些实施方式中,Q是保护基团。例如,Q可以是磷酸酯保护基团。例如,Q是磷酸酯保护基团,其选自甲基、乙基、异丙基、烯丙基、2,2,2-三氯乙基、2-氰基乙基、2-(4-硝基苯基)乙基、2-(苯硫基)乙基、2-(甲基磺酰基)乙基、4-硝基苯基、4-甲氧基苄基、4-硝基苄基。在一些实施方式中,Q是2-氰乙基。在一些实施方式中,可以选择性地除去基团Q(即,不同时除去PG¹基团)。在这些实施方式的一些方面,PG¹选自烯丙基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、氰基乙氧基羰基、硝基苯基乙氧基羰基、苯硫基乙氧基羰基(在脱保护步骤中最初被氧化成

苯磺酰基乙基) 和苄基甲氧基羰基 (FM) 和不同的三苯甲基基团。

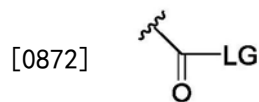
[0867] 在一些实施方式中, E^1 选自由保护基团和糖残基组成的组。在一些实施方式中, E^1 是本文所述的酰基中的任意一种 (例如, 甲酰基、乙酰基、丙酰基、丙烯酰基、特戊酰基或苯甲酰基)。在一些实施方式中, E^1 是选自葡萄糖、半乳糖和甘露糖的糖的残基。在一些实施方式中, E^1 是醇保护基团或氨基-保护基团。保护基团的合适例子是甲酸盐、氯乙酸盐、9-苄基甲氧基羰基和 4, 4'-二甲氧基三苯甲基。在一些实施方式中, E^1 选自四氢呋喃基、4-甲氧基四氢吡喃-4-基、1, 5-二羧-甲氧基戊基、甲氧基异丙基缩醛、甲氧基环己烯基缩醛、二甲氧基三苯甲基、单甲氧基三苯甲基和三甲氧基三苯甲基、三苯甲基和苯基氧杂蒽。

[0868] 在一些实施方式中, E^1 是本文所述的任意一种 E-基团。在一些实施方式中, E^1 是基团 (E-1) - (E36) 中的任意一个。

[0869] 在一些实施方式中, PG^1 是 H。在一些实施方式中, PG^1 是本文所述的酰基 (例如, 甲酰基、乙酰基、丙酰基、丙烯酰基、特戊酰基和苯甲酰基) 中的任意一种。

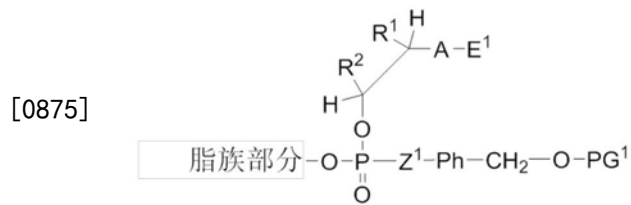
[0870] 在一些实施方式中, PG^1 是醇保护基团或氨基-保护基团。保护基团的合适例子包括烯丙基、叔丁氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基、4, 4'-二甲氧基三苯甲基、单甲氧基三苯甲基、三苯甲基和苯基氧杂蒽。

[0871] 在一些实施方式中, PG^1 是下式的活化基团:

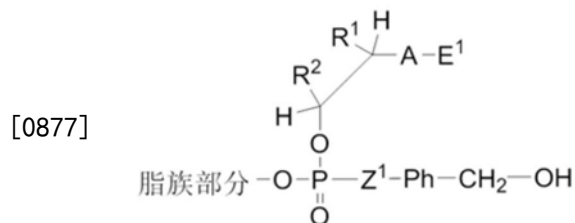


[0873] 在一些实施方式中, LG 是本文所述的离去基团中的任意一种。

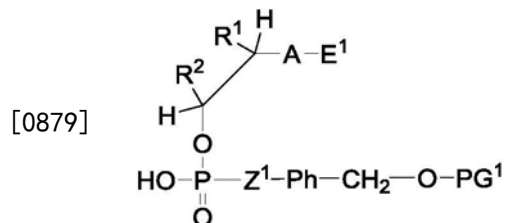
[0874] 在一些实施方式中, 式 (A-Va) 的化合物具有下式:



[0876] 在一些实施方式中, 式 (A-Vb) 的化合物具有下式:

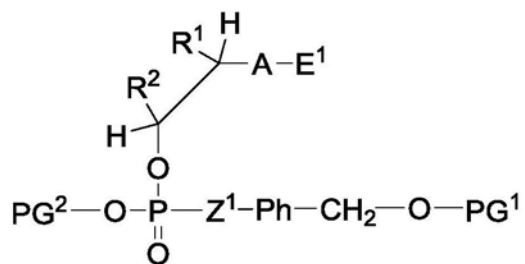


[0878] 在一些实施方式中, 式 (A-VIa) 的化合物具有下式:



[0880] 在一些实施方式中, 式 (A-VIb) 的化合物具有下式:

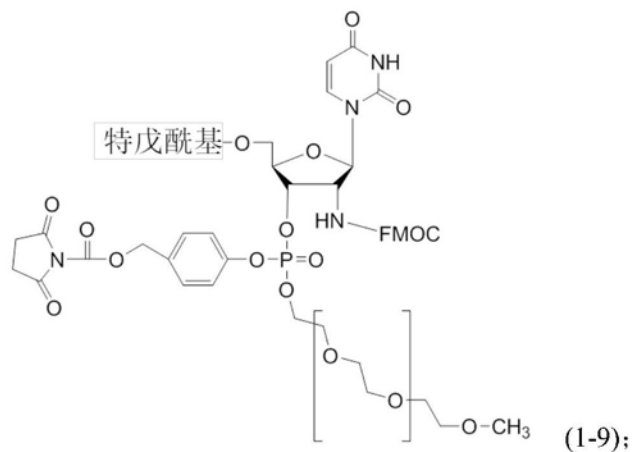
[0881]



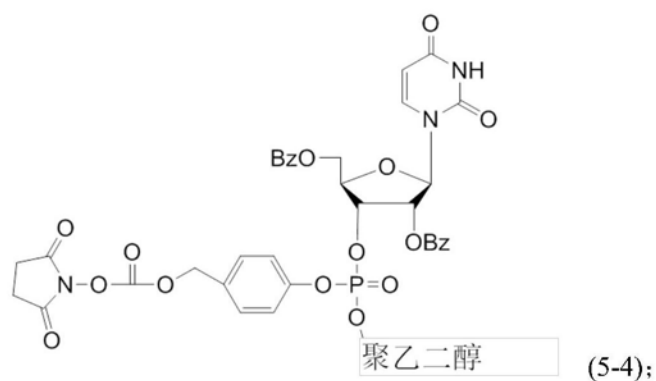
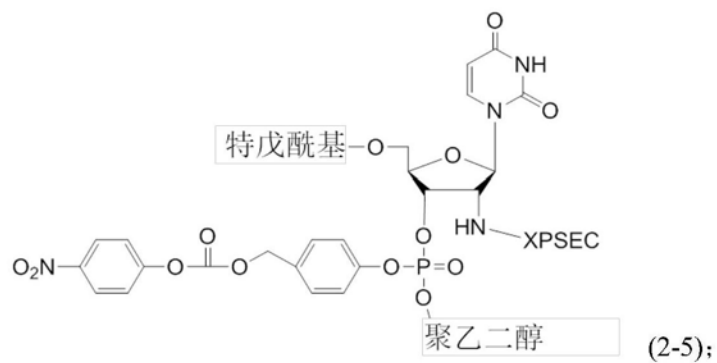
[0882] 在一些实施方式中,式(A-VIIb)的化合物具有下式:

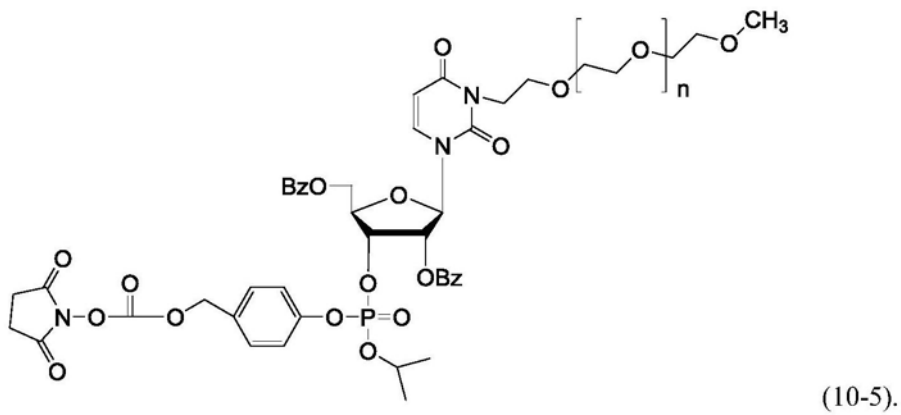
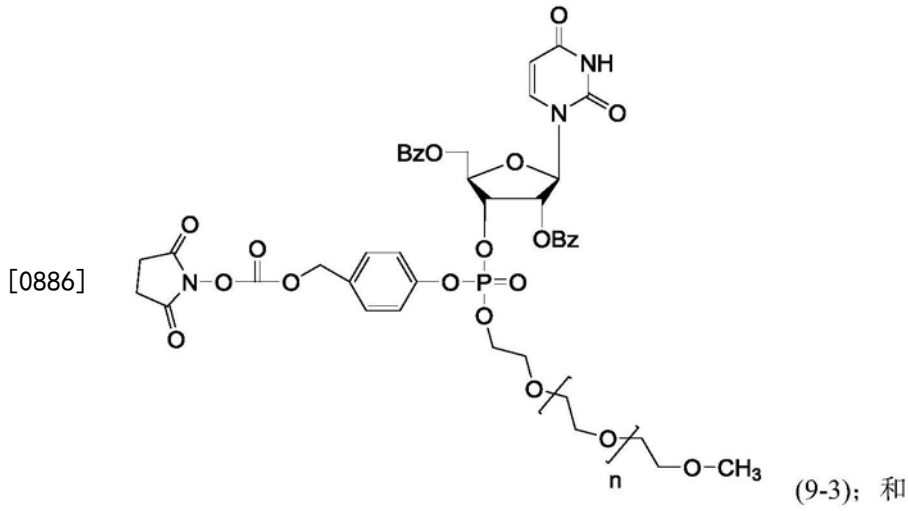
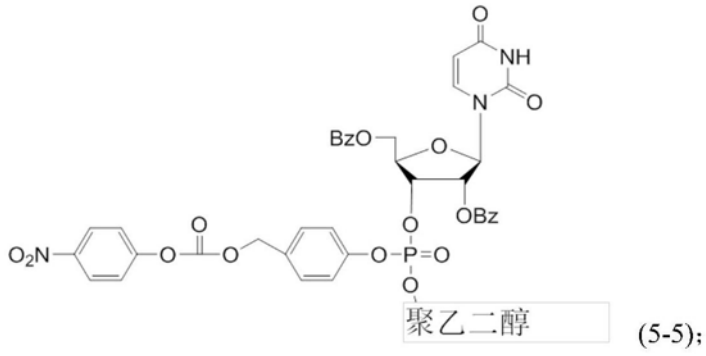
[0883] $\text{HZ}^1 - \text{Ph} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{PG}^1$.

[0884] 在一些实施方式中,式(A-II)的化合物是以下化合物中的任一种:

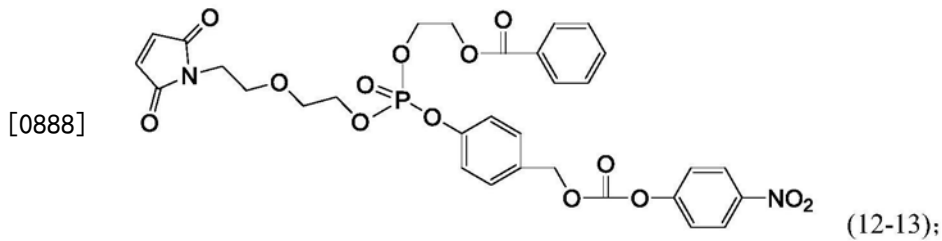


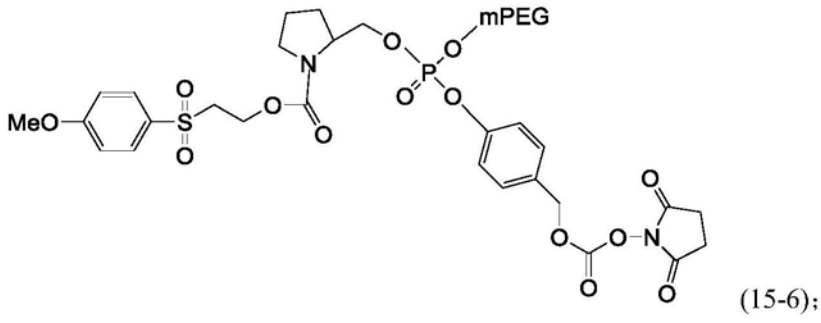
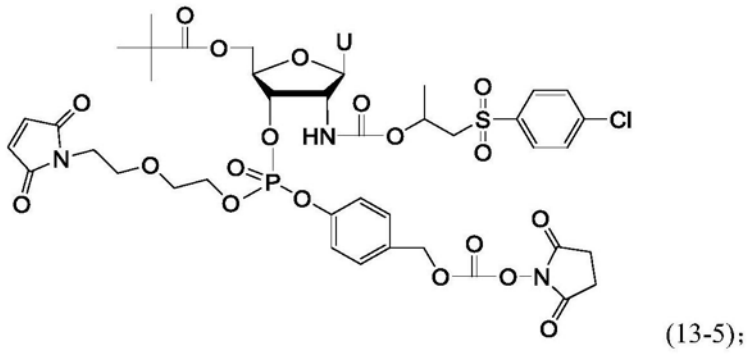
[0885]



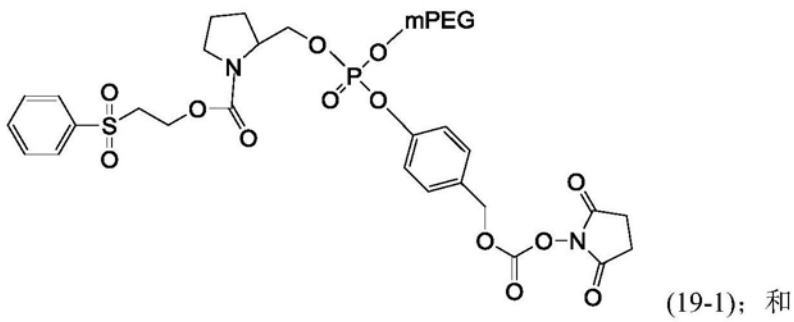
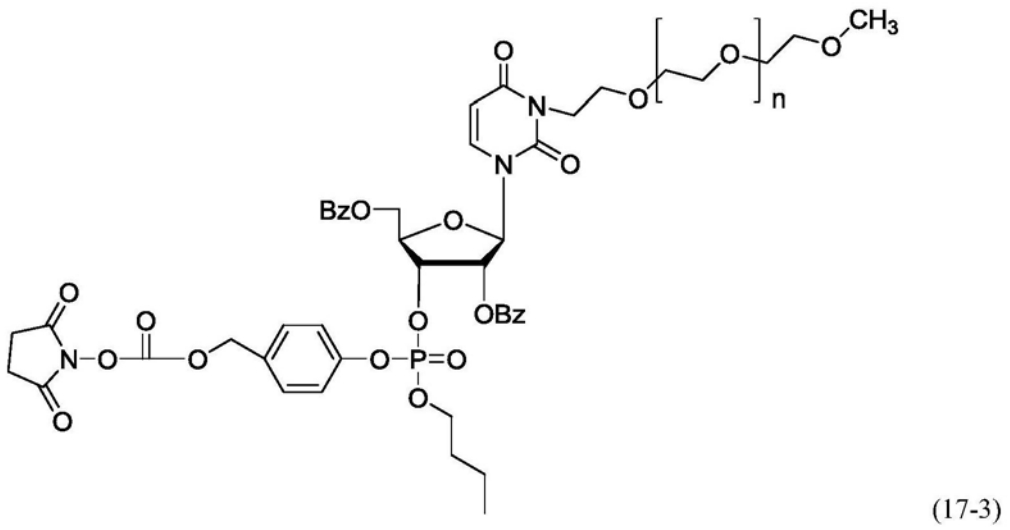


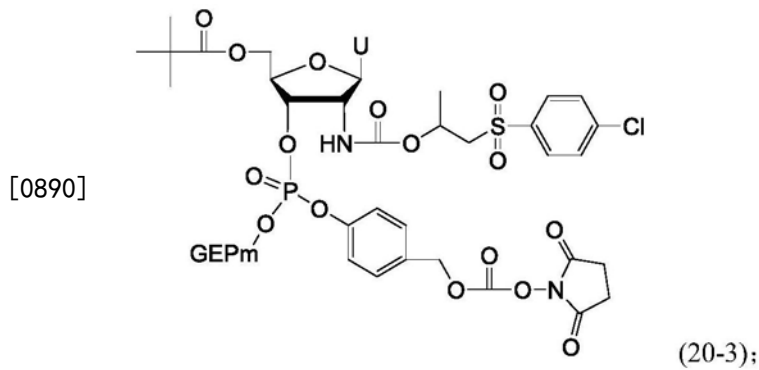
[0887] 在一些实施方式中,式(A-II)的化合物是下述化合物中的任意一种:1-9、2-5、3-5、5-4、5-5、9-3、10-5,





[0889]



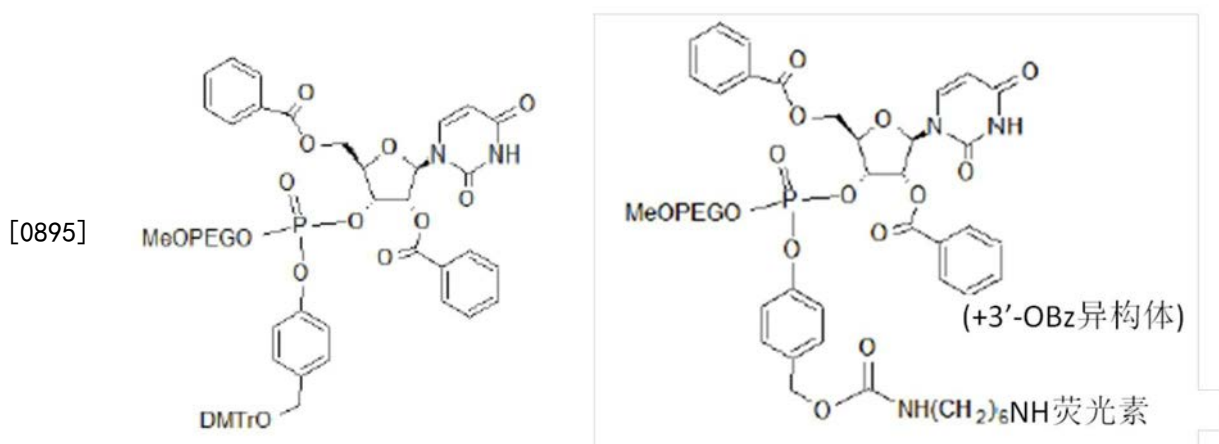


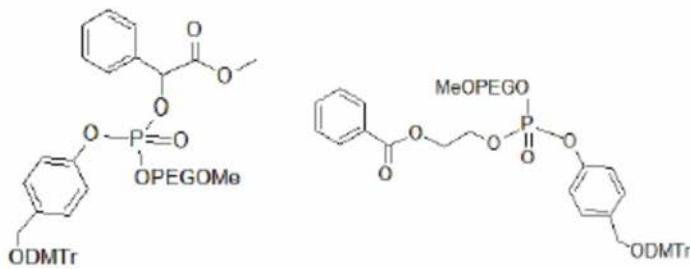
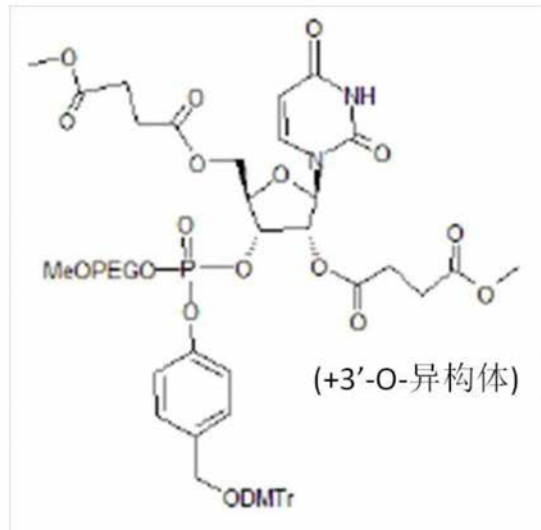
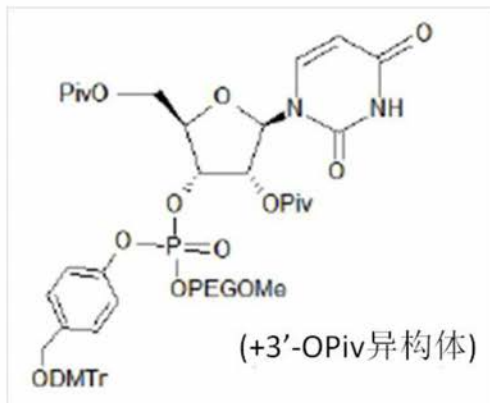
[0891] 或其盐。

[0892] 合适的起始材料、中间体和产物的合成方法可以参考文献来确认,所述参考文献来包括参考来源,例如:Advances in Heterocyclic Chemistry,第1-107卷(Elsevier, 1963-2012);Journal of Heterocyclic Chemistry第1-49卷(Journal of Heterocyclic Chemistry,1964-2012);Carreira等人(Ed.)Science of Synthesis,第1-48卷(2001-2010);Katritzky等人(Ed.);Comprehensive Organic Functional Group Transformations II(Elsevier,第2版,2004);Smith等人,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第6版(Wiley,2007);Trost等人(Ed.),Comprehensive Organic Synthesis(Pergamon Press,1991)。

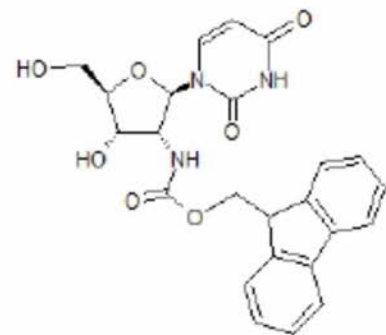
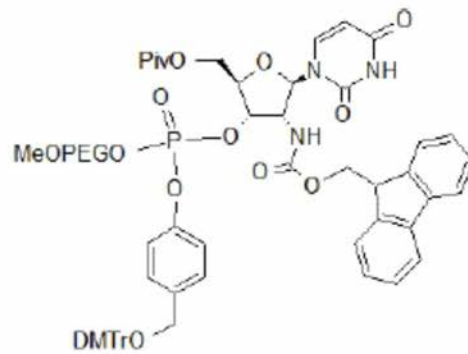
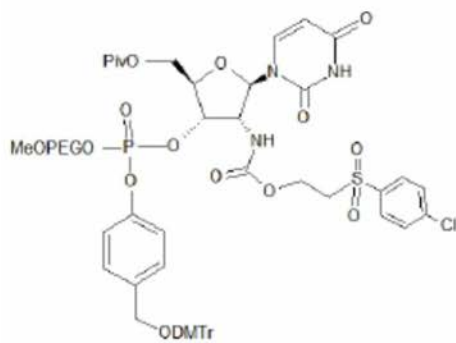
[0893] 本文提供的化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。保护基团的化学性质可以参见例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley&Sons,Inc.,New York(2006)中。与核苷和核苷酸相关的化学和保护基团策略可以参见由Piet Herdewijn编写的Methods in Molecular Biology-Oligonucleotide Synthesis,Humana Press Inc.2005中,也参见由Sudhir Agrawal编写的Protocols for oligonucleotide conjugate,Humana Press Inc.1994中。合适的起始材料和中间体可从各种商业来源容易地获得。

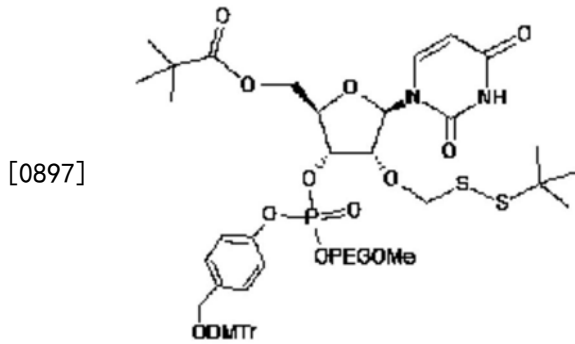
[0894] 式(A)或该式的中间体或前体的示例性化合物包括:





[0896]





[0898] 使用本公开的化合物的方法

[0899] 治疗疾病或病况的方法

[0900] 在一些实施方式中,本公开提供在哺乳动物(例如,需要这种治疗的人)中治疗疾病、病症或病况的方法,其包括以下步骤:向该哺乳动物给药本文中公开的式(A)或式(B)的化合物或其药学上可接受的盐、或者包含其的药物组合物。

[0901] 例如,本公开的化合物可用于治疗通过向受试者给药如本文所述的生物活性药物而有益地治疗的疾病或病况。

[0902] 在一些实施方式中,疾病或病况是内分泌病症。在一些实施方式中,疾病或病况是细菌或病毒感染。在一些实施方式中,疾病或病况是肝硬化。在一些实施方式中,细菌感染选自自由以下组成的组:医院感染、皮肤感染、呼吸道感染、伤口感染、血管内感染、CNS感染、腹部感染、血流感染、尿路感染、盆腔感染、侵袭性全身感染、胃肠道感染、牙齿感染、人畜共患感染和结缔组织感染。在一些实施方式中,细菌感染选自自由以下组成的组:脓肿、鼻窦炎、食物中毒、肺炎、脑膜炎、骨髓炎、心内膜炎、菌血症、败血症、支气管炎、血栓性静脉炎、尿路感染、胆囊炎、腹泻、败血症、胃肠道感染和心内膜炎。

[0903] 在一些实施方式中,内分泌病症是糖尿病、型糖尿病(diabetes mellitus)、糖尿病酮症酸中毒、高钾血症、高血糖症、由GH缺陷或慢性肾功能不全引起的生长障碍、Prader-Willi综合征、特纳综合征、在抗病毒治疗下的艾滋病萎缩症或恶病质、在GH基因缺失或严重的原发性IGF1缺乏下的儿童生长障碍、绝经后骨质疏松症、严重的骨质疏松症、对二甲双胍和磺脲治疗有抗性的2型糖尿病或肢端肥大症。

[0904] 在一些实施方式中,本公开的化合物可用于减少受试者的食物摄入,例如通过控制或抑制受试者的食欲。

[0905] 在一些实施方式中,疾病或病况是肥胖症。

[0906] 在一些实施方式中,疾病或病况是糖尿病,其包括1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病、外科手术诱导的糖尿病和化学诱导的糖尿病,以及成人中潜伏性自身免疫性糖尿病(LADA糖尿病或1.5型糖尿病)。

[0907] 在一些实施方式中,疾病或病况对过敏原敏感(例如,变态反应)。在一些实施方式中,疾病或病况是哮喘(例如,中度至重度过敏性哮喘)。在一些实施方式中,疾病或病况是慢性自发性荨麻疹(CSU)。

[0908] 在一些实施方式中,疾病或病况的特征在于,生长激素(例如人类生长激素(hGH))的量不足。例如,hGH可用作患有hGH缺乏的儿童或成人的替代疗法。本公开的方法还可用于递送例如人生长激素以治疗造成身材矮小但与hGH缺乏无关的病况,或用于维持肌肉质量

以改善由于诸如AIDS之类的疾病导致的肌肉萎缩。

[0909] 在一些实施方式中,疾病或病况是癌症。

[0910] 在一些实施方式中,癌症选自自由如下组成的组:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠直肠癌、宫颈癌、胃肠癌、泌尿生殖系统癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌和睾丸癌。

[0911] 在一些实施方式中,癌症选自以下的组:肉瘤、血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤、畸胎瘤、肺癌、支气管原癌鳞状细胞、未分化的小细胞、未分化的大细胞、腺癌、肺泡细支气管癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤错构瘤、间皮瘤、胃肠癌、食道癌、鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤、胃癌、癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、胰腺癌、导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤、小肠癌、腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤、大肠癌或结肠癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤、泌尿生殖道癌、肾腺癌、Wilms肿瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病、膀胱癌、尿道癌、鳞状细胞癌、移行细胞癌、前列腺癌、睾丸癌、精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤、肝癌、肝癌肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、骨癌、成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤(chondromyxofibroma)、骨样骨瘤巨细胞瘤、神经系统癌、颅骨癌、骨瘤、血管瘤、肉芽肿瘤、黄瘤、变形性骨炎、脑膜脑膜瘤癌、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病、脑癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤、脊髓癌、神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤、妇科癌、子宫癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、子宫颈瘤、肿瘤前期子宫颈发育不良、卵巢癌、卵巢肿瘤、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、非分类癌、颗粒膜细胞瘤、莱氏细胞肿瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤、外阴癌、鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤、阴道癌、透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤、胚胎性横纹肌肉瘤、输卵管癌、血液癌、血液癌、急性髓性白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性成淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、皮肤癌、恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、痣发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、牛皮癣、肾上腺癌和成神经母细胞瘤。

[0912] 在一些实施方式中,疾病或病况是炎性疾病或病况。在一些实施方式中,炎性疾病或病况选自关节炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、牛皮癣、银屑病关节炎、骨关节炎、退行性关节炎、多肌痛风湿病、强直性脊柱炎、反应性关节炎、痛风、假性痛风、炎症性关节病、系统性红斑狼疮、多发性肌炎和纤维肌痛。其他类型的关节炎包括跟腱炎、软骨发育不全、肢端肥大症关节病、粘连性关节囊炎、成人斯蒂尔病、鹅足滑囊炎、缺血性坏死、白塞氏综合征、二头肌肌腱炎、布朗特氏病、布鲁菌性脊柱炎、滑囊炎、跟骨滑囊炎、焦磷酸钙二水合物沉积病(CPPD)、晶体沉积病、Caplan综合征、腕管综合症、软骨钙质沉着症、骺骨软化症、慢性滑膜炎、慢性复发性多灶性骨髓炎、Churg-Strauss综合征、Cogan综合征、皮质类固醇诱

导的骨质疏松症、胸肋综合症、CREST综合症、冷球蛋白血症、退行性关节炎、皮炎、糖尿病性手指硬化、弥漫性特发性骨肥厚 (DISH)、椎间盘炎、盘状红斑狼疮、药物诱导性狼疮、杜氏肌营养不良、杜普伊特伦挛缩、Ehlers-Danlos综合症、肠病性关节炎、上髌炎、糜烂性炎症性骨关节炎、运动诱发室性综合征、法布里病、家族性地中海热、法伯氏脂肪肉芽肿病、费尔蒂综合症、第五病、扁平足、异物性滑膜炎、弗莱伯氏病、真菌性关节炎、高雪氏病、巨细胞动脉炎、淋菌性关节炎、古德帕斯彻氏综合症、肉芽肿性动脉炎、关节积血、血色素沉着症、亨诺-许兰紫癜、乙型肝炎表面抗原病、髌关节发育不良、Hurler综合症、运动过度综合症、过敏性血管炎、肥厚性骨关节病、免疫复合物疾病、撞击综合症、雅库关节炎、青少年强直性脊柱炎、青少年皮炎、青少年类风湿性关节炎、川崎氏病、Kienbock病、股骨头骨骺骨软骨病 (Legg-Calve-Perthes病)、Lesch-Nyhan综合症、线性硬皮病、类脂性皮肤关节炎、Lofgren综合症、Lyme病、恶性滑膜瘤、马凡综合症、内侧滑膜皱襞综合症、转移性癌性关节炎、混合性结缔组织病 (MCTD)、混合冷球蛋白血症、粘多糖病、多中心网状组织细胞增多症、多发性骨骺发育不良、支原体关节炎、肌筋膜疼痛综合症、新生儿狼疮、神经病理性关节病、结节性脂膜炎、褐黄病、鹰嘴滑囊炎、Osgood-Schlatter病、骨关节炎、骨软骨瘤病、成骨不全、骨软化、骨髓炎、骨坏死、骨质疏松症、重叠综合症、厚皮性骨膜病、骨佩吉特氏病、回纹性风湿病、髌股疼痛综合症、佩-施二氏综合症、色素沉着绒毛结节性滑膜炎、梨状肌综合症、足底筋膜炎、结节性多动脉炎、风湿性多肌痛、多发性肌炎、腓窝囊肿、胫后肌腱炎、卜德氏病、髌前滑囊炎、假体关节感染、弹性假黄瘤、银屑病关节炎、雷诺氏现象、反应性关节炎/赖特综合症、反射性交感神经营养不良综合症、复发性多软骨炎、再灌注损伤、跟骨后滑囊炎、风湿热、类风湿性血管炎、肩袖肌腱炎、髌髌关节炎、沙门氏菌骨髓炎、结节病、铅中毒性痛风、休门氏骨软骨炎、硬皮病、脓毒性关节炎、血清阴性关节炎、志贺氏菌关节炎、肩手综合症、镰状细胞关节病、干燥综合症、股骨头骨骺滑脱症、椎管狭窄、椎骨脱离、葡萄球菌性关节炎、Stickler综合症、亚急性皮肤狼疮、斯维特综合症、西登哈姆氏舞蹈病、梅毒性关节炎、系统性红斑狼疮 (SLE)、大动脉炎、踝管综合症、网球肘病、Tietse综合症、短暂性骨质疏松症、创伤性关节炎、转子滑囊炎、结核性关节炎、溃疡性结肠炎的关节炎、未分化结缔组织综合症 (UCTS)、荨麻疹性血管炎、病毒性关节炎、Wegener肉芽肿病、Whipple病、Wilson病和耶尔森菌关节炎 (yersinial arthritis)。

[0913] 在一些实施方式中,疾病或病况与止血和血栓形成有关。在一些实施方式中,与止血和血栓形成相关的疾病或病况选自A型血友病、B型血友病、与手术或产科过程有关的遗传性AT-III缺乏或在严重遗传性蛋白C缺乏症的患者中针对血栓栓塞、静脉血栓形成和暴发性紫癜的遗传性AT-III缺乏、肺栓塞、心肌梗死、急性缺血性中风、中心静脉通路装置闭塞、急性心肌梗死、患有A型或B型血友病和具有对因子VIII或因子IX的抑制因子的患者出血、死亡风险高的严重脓毒症、肝素诱导的血小板减少症、冠状动脉血管成形术中的血液凝固风险、急性进展性透壁心肌梗死、深静脉血栓形成、动脉血栓形成、动静脉插管闭塞和不稳定型心绞痛患者的溶栓治疗。

[0914] 在一些实施方式中,疾病或病况与代谢酶缺乏有关。在一些实施方式中,与代谢酶缺乏相关的疾病或病况是高雪氏病、庞贝病、II型糖原贮积病、Hurler形式和Hurler-Scheie形式的粘多糖贮积症I、粘多糖贮积症II、Hunter综合症、粘多糖贮积症VI或法布里病。

[0915] 在一些实施方式中,疾病或病况是肺或胃肠道病症。在一些实施方式中,肺或胃肠道病症是先天性 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症、由于无法消化乳糖引起的胀气、腹胀、痉挛和腹泻、囊性纤维化、慢性胰腺炎、胰腺功能不全、Billroth II后胃旁路手术、胰管阻塞、脂肪痢、消化不良、胀气或腹胀。

[0916] 在一些实施方式中,疾病或病况与免疫缺陷有关。在一些实施方式中,与免疫缺陷相关的疾病或病况是由于腺苷脱氨酶缺乏或原发性免疫缺陷导致的严重联合性免疫缺陷病。

[0917] 在一些实施方式中,疾病或病况与造血作用有关。在一些实施方式中,与造血有关的疾病或病况是贫血,发育不良,由于肾衰竭或化学疗法、术前准备引起的贫血,慢性肾功能不全和慢性肾衰竭(+/-透析)患者的贫血,中性粒细胞减少症,艾滋病或化疗后或骨髓移植中的中性粒细胞减少症,严重慢性中性粒细胞减少症,白细胞减少症,骨髓移植后骨髓重建,或者血小板减少症(特别是在骨髓抑制化疗后)。

[0918] 在一些实施方式中,疾病或病况与不育有关。在一些实施方式中,与不育相关的疾病或病况是辅助生育和在促黄体激素缺乏下的不育症治疗。

[0919] 在一些实施方式中,疾病或病况与免疫调节有关。在一些实施方式中,与免疫调节相关的疾病或病况是慢性丙型肝炎感染、毛细胞白血病、慢性髓性白血病、卡波西氏肉瘤、乙型肝炎、黑素瘤、卡波西氏肉瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病、尖锐湿疣、丙型肝炎、尖锐湿疣(生殖器湿疣、由人乳头瘤病毒引起)、多发性硬化、慢性肉芽肿病、严重的骨硬化病、转移性肾细胞癌或黑素瘤。

[0920] 在一些实施方式中,疾病或病况与生长调节有关。在一些实施方式中,与生长调节相关的疾病或病况是肢端肥大症,VIP分泌性腺瘤和转移性类癌肿瘤的症状缓解,脊柱融合手术,骨损伤修复,胫骨骨折不愈合,腰椎脊柱融合,性早熟,在经受化疗或针对糖尿病溃疡的清创辅助术的患者中严重口腔粘膜炎。

[0921] 在一些实施方式中,疾病或病况是褥疮性溃疡、曲张性溃疡、焦痂清创术、开裂性伤口、晒伤或急性失代偿性充血性心力衰竭。

[0922] 在一些实施方式中,疾病或病况与大分子的酶促降解有关。在一些实施方式中,与大分子的酶促降解相关的疾病或病况是肌张力障碍(例如宫颈),严重烧伤的区域和慢性皮肤溃疡的清创,囊性纤维化,呼吸道感染,FVC大于预测的40%的所选患者的呼吸道感染,坏死组织的清创,或者在急性和慢性病变(例如压疮、静脉曲张和糖尿病溃疡、烧伤、术后伤口、潜毛性囊肿伤口、疔和其他伤口)中的蜕皮液化或坏死组织的清创。

[0923] 在一些实施方式中,疾病或病况是呼吸道合胞病毒感染、哮喘。

[0924] 在一些实施方式中,疾病或病况是传染性疾病。在一些实施方式中,传染性疾病是HIV感染或AIDS。

[0925] 在一些实施方式中,本公开提供了在有此需要的受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括:向受试者给药治疗有效量的如本文中所述的颗粒或组合物。

[0926] 在一些实施方式中,本公开提供了对有此需要的受试者进行疫苗接种的方法,所述方法包括:向受试者给药治疗有效量的如本文中所述的颗粒或组合物。

[0927] 在一些实施方式中,诱导免疫应答或对受试者进行疫苗接种的方法包括乙型肝炎疫苗接种、丙型肝炎疫苗接种、HIV疫苗接种、HPV疫苗接种或莱姆病疫苗接种。

[0928] 在一些实施方式中,诱导免疫应答或给受试者进行疫苗接种的方法包括尘螨过敏疫苗接种。

[0929] 组合治疗

[0930] 一种或多种另外的药剂或治疗方法可以与用于治疗本文所述的疾病、病症或病况的本文所述的任何一种缀合物组合使用。药剂可以与本化合物以单一剂型组合,或者药剂可以作为单独的剂型同时或依次给药。

[0931] 预期与本公开的化合物组合使用的合适的另外的药剂可包含本文所述的任何一种生物活性药物。

[0932] 用于安全有效地给药大多数这些药剂的方法是本领域技术人员已知的。此外,它们的给药描述于标准文献中。例如,许多药剂的给药描述于“Physicians’ Desk Reference”(PDR,例如,1996版本,Medical Economics Company, Montvale, NJ)中,该公开如同列出一样通过引用以其整体并入本文。

[0933] 药物组合物和制剂

[0934] 本申请还提供药物组合物,该药物组合物包含有效量的本文公开的式(A)或式(B)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。考虑到与制剂中的其他成分相容,载体必须是“可接受的”,且在药学上可接受的载体的情况下,以药物中使用的量的药学上可接受的载体对其接受者不具有毒性。

[0935] 可以用于本申请的药物组合物中的药学上可接受的载体、辅料和载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如鱼精蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐类、胶态硅石、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0936] 组合物或剂型可含有0.005%-100%范围的本文所述的式(A)或式(B)化合物,余量由合适的药学上可接受的赋形剂组成。预期的组合物可含有0.001%-100%的本文提供的式(A)或式(B)的化合物,在一个实施方案中为0.1-95%,在另一个实施方案中为75-85%,在另一个实施方案中为20-80%,其中余量可由本文所述的任何药学上可接受的赋形剂或这些赋形剂的任何组合构成。

[0937] 给药途径和剂型

[0938] 本申请的药物组合物包括适用于任何可接受的给药途径的那些。可接受的给药途径包括但不限于口腔、皮肤、子宫颈内、内窦(endosinusal)、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹腔内、动脉内、支气管内、囊内、脑内、脑池内、冠状动脉内、皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、齿龈内、回肠内、淋巴内、髓内、脑膜内、肌肉内、鼻内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、小管内、肿瘤内、宫内、血管内、静脉内、鼻腔、鼻胃、口内、肠胃外、经皮、硬膜外、直肠、呼吸(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局部、透皮、经粘膜、经气管、输尿管、尿道和阴道。

[0939] 本文所述的组合物和制剂可以方便地以单位剂型存在,例如片剂、缓释胶囊和脂质体,并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。参见,例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (第20版

2000)。这种制备方法包括使待给药的分子与各成分(诸如构成一种或多种辅助成分的载体)结合的步骤。通常,通过以下步骤来制备组合物:将活性成分与液体载体、脂质体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后如果需要,使产品成形。

[0940] 在一些实施方式中,本文中公开的式(A)或式(B)的化合物被口服给药。适于口服给药的本申请的组合物可以呈现为离散单位,例如各自含有预定量(例如有效量)的活性成分的胶囊剂、扁囊剂、颗粒剂或片剂;粉剂或颗粒剂;水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;水包油液体乳剂;油包水液体乳剂;包装在脂质体中;或大丸剂等。软明胶胶囊可用于含有这种悬浮液,这可有利地提高化合物的吸收速率。在口服片剂的情况下,常用的载体包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸和淀粉。其它可接受的赋形剂可包括:a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂,例如甘油,d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶液缓凝剂,例如石蜡,f)吸收促进剂,例如季铵化合物,g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂,例如高岭土和膨润土,和i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基钠硫酸盐及其混合物。对于胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当口服给药含水悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂混合。如果需要,可以加入某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。适于口服给药的组合物包括在调味基质(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中含有各成分的锭剂;和锭剂,其包含在惰性基质(例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)中的活性成分。

[0941] 适用于肠胃外给药的组合物包括水性和非水性无菌注射溶液或输注溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,在即将使用前仅仅需要添加无菌液体载体,例如注射用水、生理盐水或5%右旋糖溶液。临时注射溶液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒和片剂制备。注射溶液可以是例如无菌可注射水性或油性悬浮液的形式。可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制该悬浮液。无菌可注射制剂还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或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂包括甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定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固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸(例如油酸及其甘油酯衍生物)以及天然的药学上可接受的油(例如橄榄油或蓖麻油)可用于制备注射剂,尤其是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬浮液也可含有长链醇稀释剂或分散剂。

[0942] 本申请的药物组合物可以以栓剂的形式给药,用于直肠给药。这些组合物可以通过将本申请的化合物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述无刺激性赋形剂在室温下是固体但在直肠温度下是液体,因此将在直肠中融化以释放活性组分。这些材料包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0943] 本申请的药物组合物可以通过鼻气雾剂或吸入给药。这种组合物根据药物制剂领域熟知的技术制备,并且可以制备成盐水溶液,采用苄醇或其他合适的防腐剂、吸收促进剂(用于提高生物利用度)、碳氟化合物和/或在本领域中已知的其他增溶剂或分散剂。参见,

例如,U.S.专利No.6,803,031。用于鼻内给药的另外的制剂和方法见于Ilium,L.,J Pharm Pharmacol,56:3-17,2004和Ilium,L.,Eur J Pharm Sci 11:1-18,2000中。

[0944] 本公开的局部组合物可以以气溶胶喷雾剂、乳膏剂、乳剂、固体、液体、分散体、泡沫、油、凝胶、水凝胶、洗剂、摩丝、软膏、粉末、贴剂、润发剂、溶液、泵喷雾、棒、小毛巾、肥皂的形式或局部给药和/或化妆品和皮肤护理制剂领域常用的其它形式来制备和使用。局部用组合物可以是乳液形式。当所需治疗涉及通过局部施用易于触及的区域或器官时,本申请药物组合物的局部给药尤其有用。在一些实施方式中,局部用组合物包含本文公开的式(A)或式(B)化合物与一种或多种另外的成分、载体、赋形剂或稀释剂的组合,一种或多种另外的成分、载体、赋形剂或稀释剂包括但不限于:吸收剂、抗刺激剂、抗痤疮剂、防腐剂、抗氧化剂、着色剂/颜料、润肤剂(保湿剂)、乳化剂、成膜剂/保持剂、香料、免洗型去角质剂、处方药、防腐剂、擦洗剂、有机硅、皮肤相同/修复剂、增滑剂、防晒活性物质、表面活性剂/洗涤剂清洁剂、渗透促进剂和增稠剂。

[0945] 本申请的化合物掺入用于涂覆可植入医疗装置(例如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架或导管)的组合物中。合适的涂层和涂覆的可植入装置的一般制备是本领域已知的,并且例示在美国专利No.6,099,562;5,886,026;和5,304,121中。涂层通常是生物相容性聚合物材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯,以及它们的混合物。涂层可可选地进一步由氟硅橡胶、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的适当的顶涂层覆盖,以赋予组合物控释特性。用于侵入性装置的涂层应包括在药学上可接受的载体、佐剂或载剂的定义内,如本文中使用的某些术语。

[0946] 根据另一个实施方式,本申请提供了一种植入式药物释放装置,其浸渍有或含有包含本申请化合物的化合物或组合物,使得所述化合物从所述装置释放并具有治疗活性。

[0947] 剂量和方案

[0948] 在本申请的药物组合物中,本文中公开的式(A)或式(B)的化合物以有效的量(例如,治疗有效量)存在。

[0949] 有效剂量可以根据所治疗的疾病、疾病的严重程度、给药途径、受试者的性别、年龄和一般健康状况、赋形剂的使用、与其他治疗性治疗(例如使用其他药剂)共同使用的可能性和治疗医师的判断而变化。

[0950] 在一些实施方式中,有效量的本文中公开的式(A)或式(B)的化合物的范围可以是例如,约0.001mg/Kg至约500mg/Kg(例如,约0.001mg/Kg至约200mg/Kg;约0.01mg/Kg至约200mg/Kg;约0.01mg/Kg至约150mg/Kg;约0.01mg/Kg至约100mg/Kg;约0.01mg/Kg至约50mg/Kg;约0.01mg/Kg至约10mg/Kg;约0.01mg/Kg至约5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约1mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约200mg/Kg;约0.1mg/Kg至约150mg/Kg;约0.1mg/Kg至约100mg/Kg;约0.1mg/Kg至约50mg/Kg;约0.1mg/Kg至约10mg/Kg;约0.1mg/Kg至约5mg/Kg;约0.1mg/Kg至约1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg)。

[0951] 上述剂量可以每天给药(例如,作为单剂量或作为两个或更多个分剂量,例如每天一次、每天两次、每天三次)或非每天给药(例如,每隔一天,每两天,每三天,每周一次,一周两次,每两周一次,每月一次)。

[0952] 试剂盒

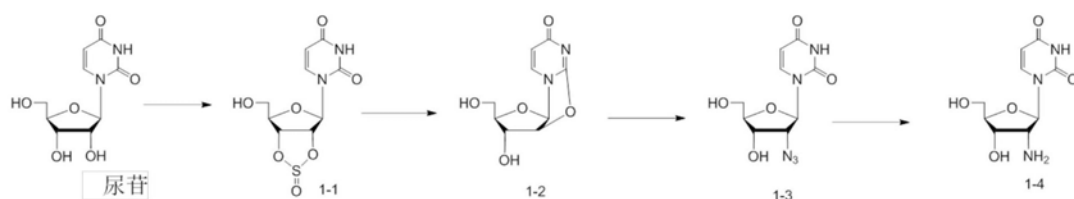
[0953] 本发明还包括可用于例如治疗本文提及的病症、疾病和病况的药物试剂盒,其包

括一个或多个含有药物组合物的容器,所述药物组合物包含治疗有效量的本公开的化合物。如果需要,这样的试剂盒可以进一步包括各种常规药物试剂盒部件中的一种或多种,例如,具有一种或多种药学上可接受的载体的容器,另外的容器等。表明待给药的组分的量、给药指南和/或混合各组分的指导的指示(作为插入物或作为标记)也可包括在试剂盒中。

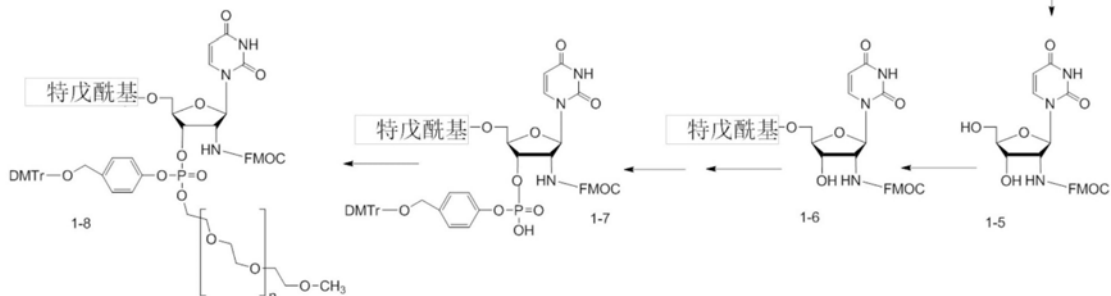
实施例

[0954] 除非另有说明,否则所有试剂均来自已知的商业供应商。除非另有说明,否则采用标准实验室和分析过程。

[0955] 实施例1.合成可解离单元之三-三唑内酯(Tris-triazolide)方法:化合物1-8的合成



[0956]



[0957] 步骤1. 中间体1-1的制备:将尿苷(20g, 80mmol) 在无水乙腈(200mL) 中浆化,然后加入亚硫酸氯(25mL, 0.34mol) 并将悬浮液加热至约70℃直至获得澄清溶液。将溶液冷却并在5℃下搅拌2小时。加入水(8mL), 过滤白色沉淀,用乙醚洗涤,干燥后得到25.7g的二水合物1-1。

[0958] 步骤2. 中间体1-2的制备:通过与无水DMF共蒸发来干燥乙酸钠 $\times 3H_2O$ (51.4g, 0.38mol)。向该固体中加入溶解在无水DMF(400mL) 中的1-1(26.8g, 82.1mmol), 将该悬浮液在85℃下搅拌加热1小时。冷却混合物,滤出固体,蒸发DMF上清液,将残余物与甲苯共蒸发。从甲醇结晶出纯产物。

[0959] 步骤3. 中间体1-3的制备:将化合物1-2(13.9g, 61.3mmol) 悬浮在无水DMF中,加入叠氮化钠(27.9g, 0.29mol), 并将混合物在155℃下搅拌加热4小时。冷却混合物,滤除固体,蒸发上清液并与甲苯共蒸发。用甲醇和二氯甲烷混合物作为洗脱剂通过硅胶柱色谱法分离标题产物。

[0960] 步骤4. 中间体1-4的制备:将化合物1-3(7.93g, 29.5mmol) 溶解在甲醇(200mL) 中,然后加入在炭(1.5g) 上的钯(10%)。然后将氢气鼓泡通过黑色的搅拌悬浮液直至1-3全部消耗(2-3小时)。将悬浮液在真空下短暂脱气,然后在氮气下通过硅藻土过滤,得到上清液,将其蒸发至干。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0961] 步骤5. 中间体1-5的制备:将粗化合物1-4(1g, 4.11mmol) 溶解在1M碳酸钠(12mL)

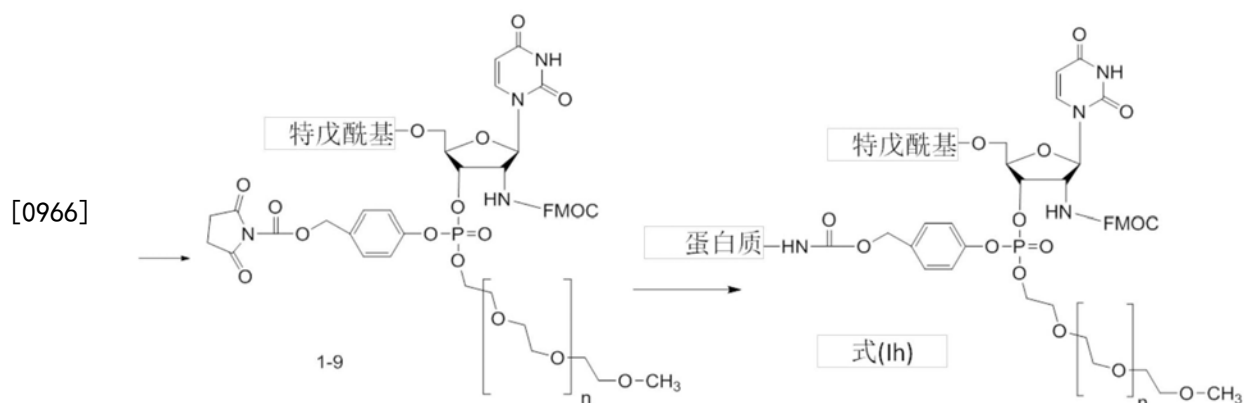
中并将混合物在冰浴中冷却。向该混合物中滴加溶解在无水二恶烷 (10mL) 中的 Fmoc-C1 (1.06g, 4.11mmol)。加入另外的水和二恶烷, 直至获得细悬浮液, 并将混合物搅拌 2 小时。除去冰浴, 蒸发大部分二恶烷, 加入水, 用二氯甲烷萃取水溶液, 用硫酸钠干燥, 蒸发。将所得泡沫用 2% 甲醇的二氯甲烷 (5mL) 溶液处理, 得到标题产物的结晶。加入乙醚 (50mL), 过滤白色固体, 用乙醚洗涤。

[0962] 步骤 6. 中间体 1-6 的制备: 将化合物 1-5 (1g, 2.15mmol) 溶解在无水吡啶 (2mL) 中并冷却至 0°C。在剧烈搅拌下缓慢滴加溶于二氯甲烷 (2mL) 中的特戊酰氯 (0.28mL, 2.25mmol), 将混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟, 然后在室温下过夜。将反应混合物用乙醇淬灭, 在旋转蒸发器上浓缩, 并在 20% 甲醇的二氯甲烷溶液和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。然后将有机相用硫酸钠干燥, 蒸发, 并将残余物与甲苯共蒸发。用 10% 乙醇的甲醇溶液结晶标题产物。

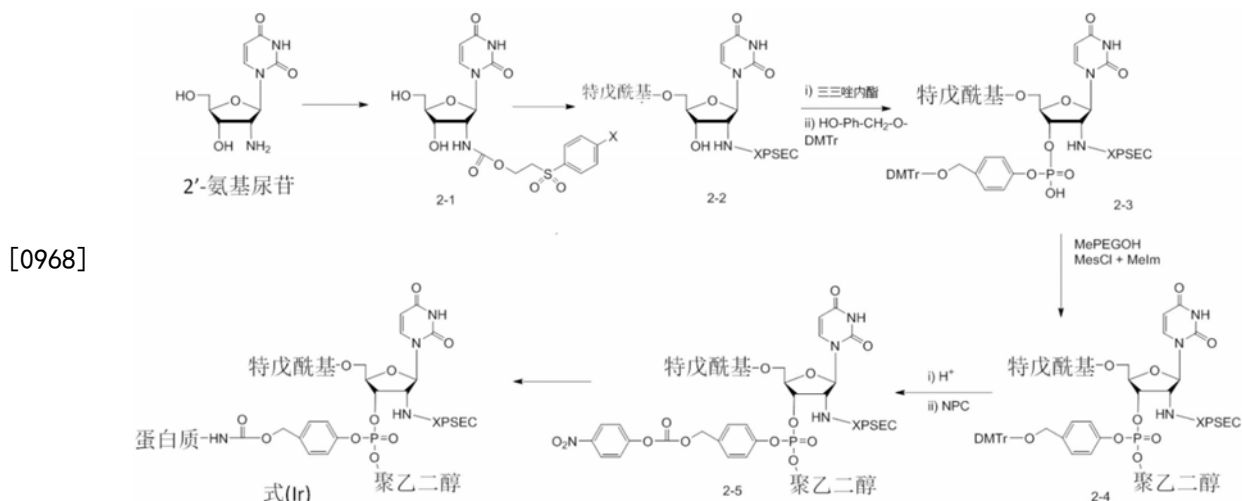
[0963] 步骤 7. 中间体 1-7 的制备, 采用一锅法中的两个步骤: 将化合物 1-6 (100mg, 0.182mmol) 溶解在无水吡啶 (0.5mL) 中并逐滴加入冷却的 (-8°C) 磷代-三三唑内酯 (phosphoro-tristriazolide, 0.2mL) 的 0.2M 乙腈溶液 (1mL), 并将混合物搅拌 40 分钟。移去冷却浴, 加入溶解在无水乙腈 (0.5mL) 中的 4-(DMTr-O-甲基) 苯酚 (100mg, 0.236mmol), 将混合物搅拌过夜。将反应混合物通过倒入饱和碳酸氢钠水溶液中来淬灭, 用二氯甲烷萃取, 蒸发有机相。用乙醇和二氯甲烷混合物作为洗脱剂并用吡啶作为添加剂, 通过硅胶柱色谱法分离标题产物。

[0964] 步骤 8. 中间体 1-8 的制备: 将化合物 1-7 (62mg, 0.058mmol) 溶解在无水 DMF (1.5mL) 中, 然后加入预干燥的聚(乙二醇)甲醚 (1.16g, 0.058mmol), 接着加入无水乙腈 (10mL)。加入 N-甲基咪唑 (38mg, 0.464mmol), 将混合物蒸发至约 4mL。在氮气氛围下, 在旋转下, 逐滴加入溶解在无水乙腈 (0.3mL) 中的均三甲苯氯化物 (51mg, 0.232mmol), 并将混合物摇动 1 小时。将其用甲醇 (1mL, 10 分钟) 淬灭, 蒸发挥发物。将残余物溶于热异丙醇 (40mL) 中, 将产物在室温下静置后结晶。过滤白色固体, 用冷异丙醇洗涤, 然后用乙醚 (1.13g 固体) 洗涤。使用 0.1M 三乙基乙酸铵、5% 乙腈 (缓冲液 A) 和 0.1M 乙酸三乙铵、80% 乙腈 (缓冲液 B), 通过半制备性 RP C18 HPLC 柱色谱法分离标题产物。冷冻干燥后得到白色晶体。

[0965] 通过式 (Ih) 的化合物可由化合物 1-8 制备, 例如采用以下方案:



[0967] 实施例 2. 合成式 (Ir) 的不同的尿苷-2'-NH-PSEC 取代的磷酸三酯的一般过程



[0969] a) 中间体2-1 (对于X=H、Cl和O-Me) 的制备

[0970] 将2'-氨基尿苷 (2.5mmol) 溶解在1M碳酸氢钠 (8mL) 和二恶烷 (4mL) 中, 并将混合物在冰浴中冷却。向该混合物中滴加溶解在无水二恶烷 (6mL) 中的适当的氯甲酸 (4-X-苯基) 磺酰乙酯 (PSEC) (2.65mmol)。将混合物搅拌1小时。移去冰浴, 将混合物倒入50%盐水溶液中。将水溶液用20%乙醇的二氯甲烷溶液萃取多次。将合并的萃取液用硫酸钠干燥并蒸发。用甲醇/二氯甲烷混合物作为逐步洗脱液 (2-6-8% MeOH), 将得到的油状残余物在硅胶上进行色谱分离。合并适当的级分并蒸发至干, 得到白色固体形式的产物。

[0971] b) 中间体2-2 (对于X=H、Cl和O-Me) 的制备

[0972] 将化合物2-1 (对于X=H、Cl和O-Me) (1mol当量) 溶解在无水吡啶 (5mL/mmol) 中并冷却至0°C。在剧烈搅拌下缓慢滴加溶解在二氯甲烷中的特戊酰氯 (1.1mol当量) (2mL/mmol), 将混合物在0°C下搅拌10分钟, 然后在室温下过夜。将反应混合物用乙醇淬灭并倒入50%盐水溶液中。用二氯甲烷萃取水溶液数次。将合并的萃取液用硫酸钠干燥, 蒸发并与甲苯共蒸发。用甲醇/二氯甲烷梯度洗脱液 (1-2-4% MeOH), 将得到的油状残余物在硅胶上进行色谱分离。合并适当的级分并蒸发至干, 得到白色固体。

[0973] c) 中间体2-3 (对于X=H、Cl和O-Me) 的制备

[0974] 将化合物2-2 (对于X=H、Cl和O-Me) (1mol当量) 溶解在无水吡啶 (3mL/mmol) 中并滴加到新制备的磷代-三三唑内酯 (1.1mol当量) 的冷却的 (-8°C) 0.2M乙腈溶液中, 并将混合物搅拌40分钟。除去冷却, 加入溶解在无水乙腈中的4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基) 甲基苯酚 (1.1mol当量) (3mL/mmol), 并将混合物搅拌过夜。通过倒入pH7.5的0.1M三乙基碳酸氢铵淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。蒸发有机相。使用乙醇和二氯甲烷混合物作为逐步洗脱液 (2-6-10-15% EtOH) 并使用吡啶 (0.1%) 作为添加剂, 通过硅胶柱色谱法分离标题产物。

[0975] d) 中间体2-4 (对于X=H、Cl和O-Me) 的制备

[0976] 将化合物2-3 (对于X=H、Cl和O-Me) (1mol当量) 和预干燥的20kDa聚(乙二醇) 甲基醚 (1mol当量) 溶解在无水乙腈中 (20mL/0.1mmol)。加入N-甲基咪唑 (8mol当量), 将混合物浓缩至起始体积的约1/3。在氮气氛围下, 在旋转下, 将溶解在无水乙腈中的均三甲苯磺酰氯 (4mol当量) (2mL/mmol) 逐滴加入, 并将半粘性混合物摇动1小时。将其用甲醇 (2mL/mmol) 淬灭5分钟并蒸发挥发物。将残余物溶于温热的异丙醇 (40mL/mmol) 中, 将在室温下静置后使

其结晶。过滤白色固体，用冷异丙醇洗涤，然后用乙醚洗涤。使用0.1M三乙基乙酸铵、5%乙腈(缓冲液A)和0.1M三乙基乙酸铵、80%乙腈(缓冲液B)的梯度，通过半制备性RP 18HPLC柱色谱法分离标题产物。收集合适的级分并用乙腈共蒸发数次直至获得白色固体残余物。

[0977] e). 中间体(脱保护的2-4) (对于X=H、Cl和O-Me) 的制备

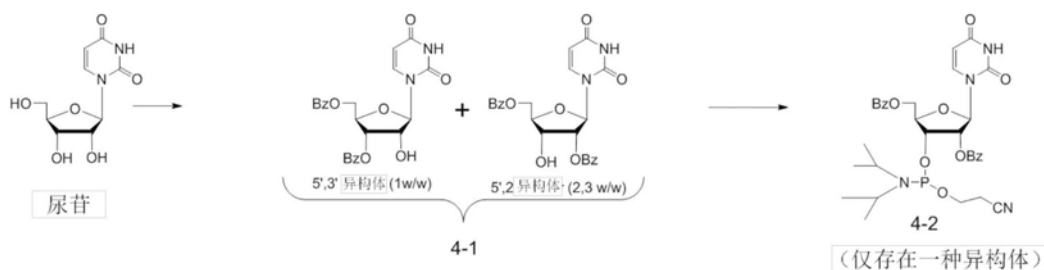
[0978] 将化合物2-4 (对于X=H、Cl和O-Me) (1mol当量) 溶解在80%乙酸(50mL/mmol) 中并在37°C下搅拌2小时。将溶液蒸发至干，并与乙腈共蒸发，直至除去所有残留的乙酸。将该物质溶于少量乙腈中，并从乙醚中沉淀。粗固体2-5不经进一步纯化直接用于下一步。

[0979] f) 中间体2-5 (对于X=H、Cl和O-Me) 的制备

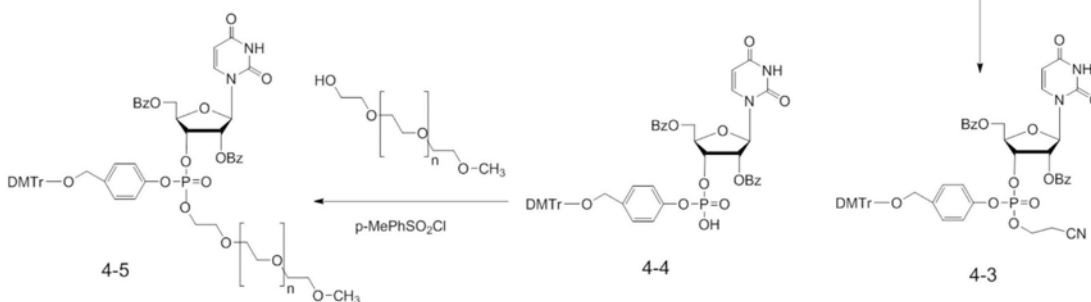
[0980] 将来自步骤e) 的脱保护的化合物2-4 (对于X=H、Cl和O-Me) (1mol当量) 溶解在无水吡啶中(5mL/mmol)。然后加入溶解在无水二氯甲烷中的氯甲酸4-硝基苯酯(1.1mol当量)(2mL/mmol)，并将混合物在室温下振荡2小时。用甲醇淬灭反应，蒸发挥发物，并将残余物与乙腈共蒸发，直至除去大部分吡啶。将残余物溶于少量乙腈中，并从乙醚中沉淀。粗固体2-5不经进一步纯化直接用于下一步。

[0981] 实施例3. 制备DMTr-O-苄氧基-取代的和PEG-取代的磷酸三酯中间体的合成方法。如在核糖核苷中基于邻近二醇体系的实例。

[0982] a) 亚磷酸胺法。用于合成可酶解离的磷酸三酯的简短的非位点特异性方法。



[0983]



[0984] 步骤1. 通过与干燥吡啶共蒸发来干燥尿苷(2.44g, 10mmol) 并溶解在吡啶(50mL) 中。向该溶液中缓慢滴加溶解在二氯甲烷(10mL) 中的苯甲酰氯(3.1g, 22mmol)，保持反应在冰浴温度下搅拌。将反应物在室温下再搅拌2小时，然后蒸发大部分吡啶，并将残余物在饱和碳酸氢钠和二氯甲烷之间分配。合并有机相，蒸发溶剂，将残余物与甲苯共蒸发，并使用硅胶快速色谱法纯化，得到含有3', 5'-和2', 5'-二苄甲酰基尿苷4-1的馏分。蒸发分离的物质并真空干燥，得到白色泡沫。产量(2.85g, 63%)。

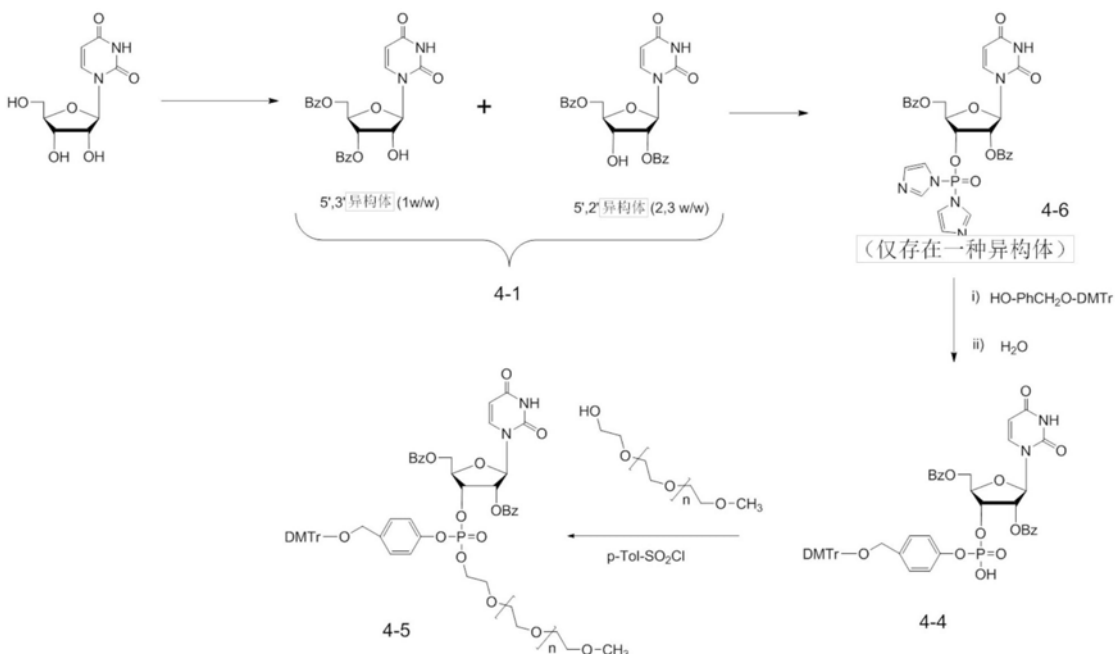
[0985] 步骤2. 通过与甲苯共蒸发干燥二苄甲酰基尿苷4-1(2.5g, 5.5mmol) 的混合物，然后溶解在含有三乙胺(2.1mL, 15mmol) 的无水二氯甲烷(20mL) 中。向该剧烈搅拌的溶液中分批加入2-氰乙基-N,N-二异丙基磷酰胺氯化物(1.61g, 7.15mmol)，并将混合物在室温下搅拌30分钟。当TLC(DCM+2%TEA) 显示4-1完全消失时，将反应混合物在饱和碳酸氢钠和二

氯甲烷之间快速分配。蒸发有机相并通过与甲苯共蒸发干燥。使用己烷:乙酸乙酯:TEA 50:50:2 (体积比v/v/v) 作为洗脱溶剂,通过硅胶冲洗色谱法纯化残余物。蒸发溶剂并真空干燥后,得到油状物形式的产物4-2。收率(3.29g, 94%)。

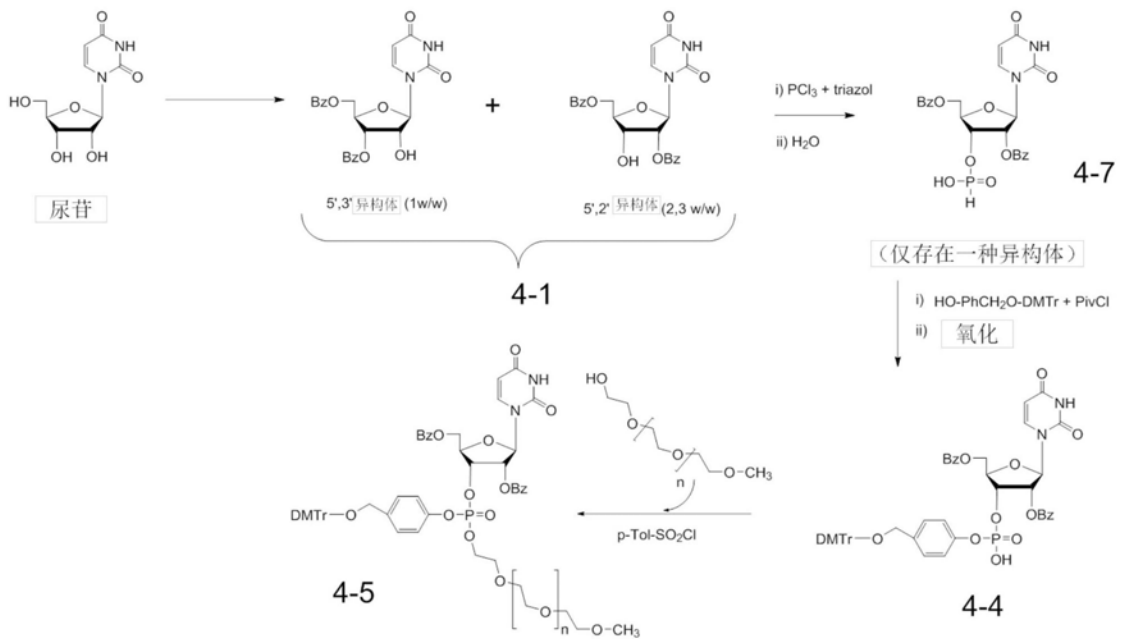
[0986] 步骤3. 将亚磷酰胺4-2 (1.35g, 2.12mmol) 和4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基-甲基)苯酚 (1.18g, 2.76mmol) 从无水乙腈中共蒸发,溶于乙腈(15mL)中,并将4,5-二氰基咪唑 (1.25g, 10.6mmol) 一次性加入到该溶液中。将反应物在室温下搅拌60分钟并加入30%叔丁基过氧化氢的甲苯(5mL)溶液。混合物变为绿色并搅拌5分钟,并蒸发所有挥发性物质。将残余物与甲苯共蒸发,并通过硅胶快速色谱法快速纯化混合物。将含有化合物4-3的所有级分合并,蒸发,与甲苯共蒸发,溶解在乙腈(10mL)中并加入二异丙基乙胺(6mL)。将混合物在室温下搅拌3天,并且TLC分析显示起始磷酸三酯完全消失并且在TLC上形成具有低Rf的三苯甲基化磷酸二酯4-4。蒸发混合物,通过与甲苯共蒸发干燥,并使用最终10%乙醇的DCM溶液(加入1%TEA)纯化硅胶。收率(1.27g, 56%)。

[0987] 步骤4. 将磷酸二酯4-4 (0.81g, 0.76mmol) 和mPEG 20kDa (8g, 0.4mmol) 通过用乙腈(3×100mL) 三次共蒸发来干燥,溶于无水乙腈(15mL)中,并加入N-甲基咪唑(0.28mL, 3.2mmol), 然后加入均三甲苯磺酰氯(0.35g, 1.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌8小时,蒸发所有挥发物。在55℃加热后,将残余物溶于异丙醇(100mL)中,并将其在室温下结晶。过滤收集晶体,重复结晶过程。最后过滤后,将含有大部分未反应的mPEG、均三甲甲基化的mPEG和产物4-5的晶体用乙醚洗涤并干燥。通过HPLC在制备型RP 18柱上使用乙腈在(0.1M) 乙酸三乙胺缓冲液中的梯度获得纯化的25。将收集的级分蒸发并从异丙醇中结晶。收率(1.5g, 18%)。

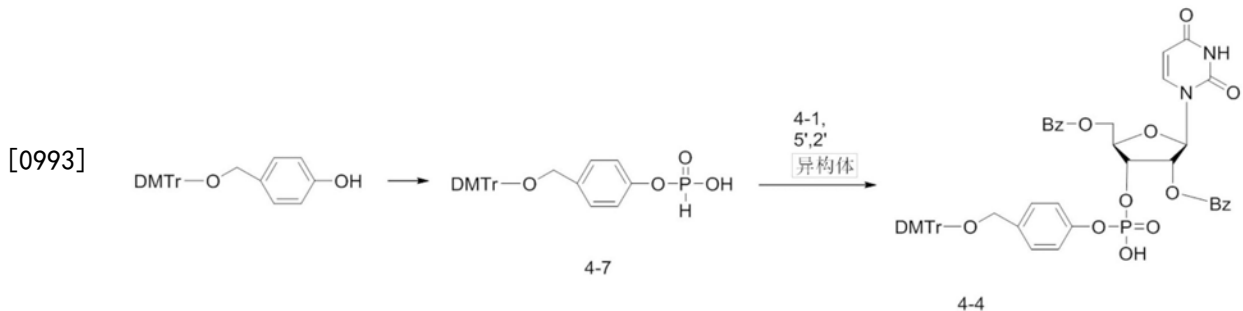
[0988] b) 三三唑内酯方法。



[0990] c) 用于制备DMTr保护的中间体的H-磷酸盐方法:



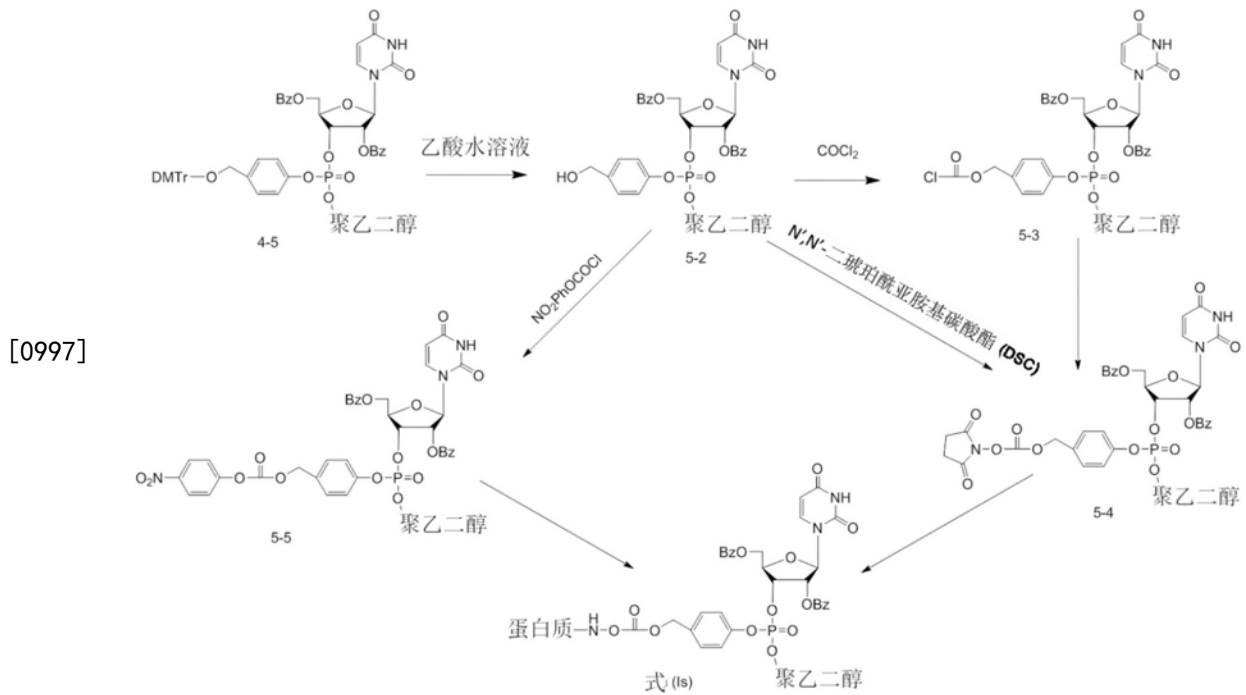
[0992] d) 用于构建可解离连接子的可替代H-磷酸盐方法:



[0994] 步骤1. 通过与无水乙腈 (2 × 50mL) 共蒸发干燥1,2,4-三唑 (8.35g, 121mmol) 并溶解在二氯甲烷 (100mL) 中。向其中加入冰冷却的三乙胺 (34mL, 242mmol) 溶液, 然后加入溶解在二氯甲烷 (10mL) 中的三氯化磷 (3.4mL, 39mmol)。将混合物搅拌30分钟并加入溶解在二氯甲烷 (50mL) 中的4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基) 苯酚 (5.5g, 12.9mmol)。将反应混合物搅拌45分钟, 一次性加入1M三乙基碳酸氢铵 (100mL)。用二氯甲烷 (2x) 萃取该非均相混合物, 合并有机相, 蒸发并通过与甲苯共蒸发干燥。在硅胶快速色谱法后分离纯化合物4-7。收率 (5.7g, 75%)。

[0995] 步骤2. 将化合物4-7的三乙基铵盐 (1.2g, 2.0mmol) 和核苷组分4-1 (5',2'-异构体) (1.2g, 2.6mmol) 混合在一起, 并通过与无水吡啶共蒸发干燥。将残余物溶于9:1的二氯甲烷/吡啶混合物 (20mL) 中, 并在室温下剧烈搅拌该混合物, 通过一次性加入特戊酰氯 (0.98mL, 8mmol)。将混合物搅拌3分钟, 加入碘 (0.51g, 2mmol) 在最小体积二氯甲烷中的溶液。加入后, 在吡啶 (1mL) 中快速加入水 (50μL)。重要的是要注意添加水应该在加入碘后不迟于7秒进行。将反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠/三乙基碳酸氢铵之间分配, 加入少量硫代硫酸钠晶体以使过量的碘脱色。进行有机相蒸发、与甲苯共蒸发和硅胶纯化, 得到化合物4-4, 与先前合成的相同化合物相同, 使用亚磷酸胺方法。收率 (1.58g, 69%)。

[0996] 实施例4. 活化的中间体的制备和使用活化的中间体制备蛋白质缀合物

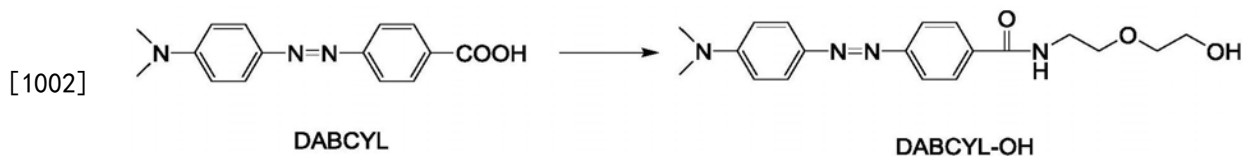


[0998] 实施例5. 缀合蛋白质的一般过程

[0999] 通过将奥马佐单抗(2mg, 0.013 μ mol)溶解在0.2mL HEPES缓冲液(0.2M, pH 7.4)中并含有NaCl(0.1M)来制备单克隆抗体(Mab)溶液。加入在0.1mL相同溶液中制备的任何NHS-或对硝基苯基-碳酸酯活化的PEG(20kDa)试剂(约1.5mg, 5当量)的新制备的溶液,并将混合物在0 $^{\circ}$ C温育8小时。使用Coomassie和PEG特异性染色,通过SDS电泳研究反应程度和产物组成。使用凝胶渗透色谱法然后进行HPLC阴离子交换色谱法,来进行制备分离。

[1000] 实施例6. 控制释放大蛋白质缀合物的证据

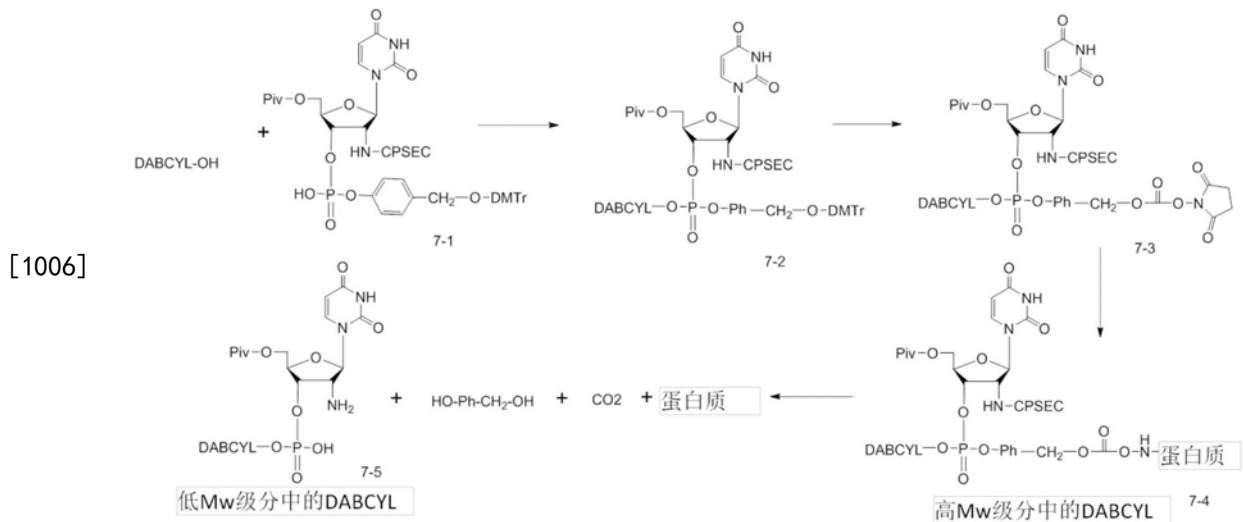
[1001] 假设含有可 β -消除部分的缀合物的解离速率仅取决于可 β -消除部分的类型和pH,则决定使用DABCYL基团作为标记,而不是聚乙二醇:



[1003] DABCYL组具有非常大的吸光度系数,在450nm处具有最大吸光度。预期在缀合物解离后存在于低分子量级分中,因为缀合物解离后产生的DABCYL磷酸二酯具有比蛋白质和起始缀合物低得多的M_w。存在于高/低MW级分中的DABCYL的比率指示反应速率,并且允许缀合物降解的假设。

[1004] a) DABCYL与氨基乙氧基乙醇的缀合

[1005] 将DABCYL(275mg, 1.0mmol)悬浮在THF(10mL)中,加入三乙胺(140 μ L, 1mmol),然后加入氯甲酸异丁酯(165mg, 135 μ L, 1.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,并一次性加入溶解在THF(10mL)中的氨基乙氧基乙醇(6mmol)。将反应混合物再搅拌0.5小时,并将其在饱和碳酸氢钠和DCM之间分配。将有色有机相蒸发,与甲苯共蒸发,并且使用DCM与递增浓度的乙醇作为洗脱液,硅胶柱产生纯化的DABCYL-OH。



[1007] b) DABCYL标记的磷酸三酯7-2的合成

[1008] 在类似于化合物4-5的合成的过程中,以0.2mmol的规模进行该衍生物的合成,不同的是标题产物的纯化在快速硅胶柱色谱上进行,而不是通过HPLC进行。

[1009] c) NHS-活化的7-3的合成

[1010] 如前所述,使用标准的80%乙酸处理来进行化合物7-2的脱三苯甲基化。将含羟基的产物溶于少量DCM中,并在50mL离心管中从冷己烷中沉淀。将分离的红色物质(0.08mmol)离心后,弃去上清液,在高真空下干燥沉淀物。将该物质溶于无水THF(2mL)中,加入三光气(8mg,26 μ mol),然后加入无水吡啶(7 μ L,0.08mmol)。将该混合物在室温下搅拌6小时,并加入N-羟基琥珀酰亚胺(55mg,0.48mmol),然后加入另外的吡啶(35 μ L,0.4mmol)。2小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释,并在DCM和1M柠檬酸溶液之间分配。将收集的有机相用水洗涤,蒸发并通过与少量无水乙腈重复共蒸发来干燥。

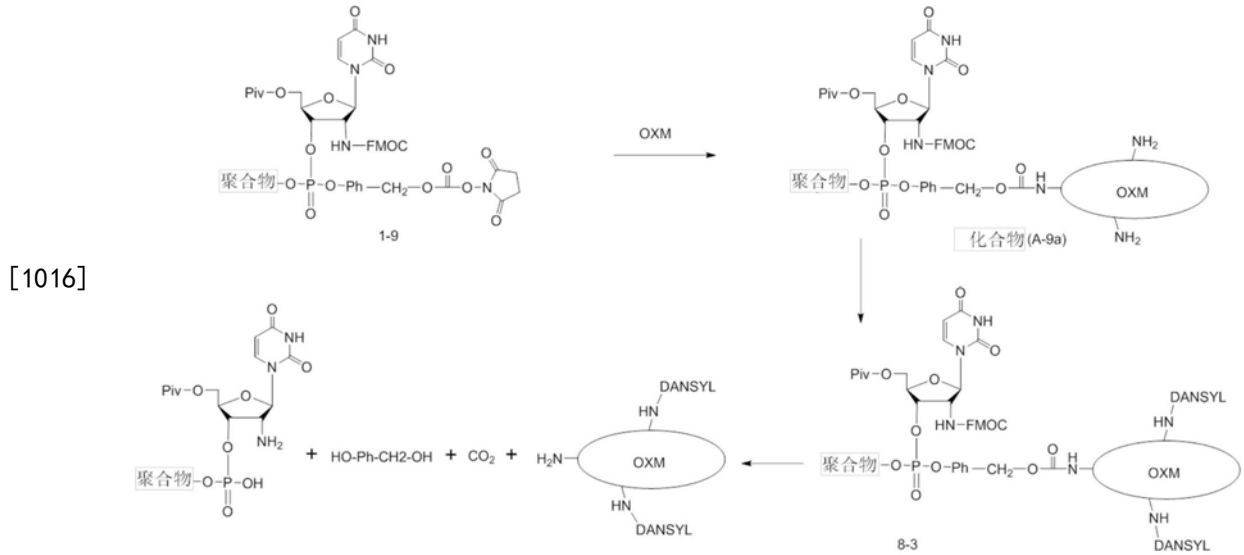
[1011] d) 化合物7-3和Mab(奥马佐单抗)的缀合

[1012] 制备在DMSO(200 μ L)中含有2mg 7-3的储备溶液。将一部分(20 μ L,0.25 μ mol)加入溶解在HEPES(0.2M,pH 7.4)中的奥马佐单抗(2mg,0.04 μ mol)中,并将反应混合物在冰上温育1小时。通过添加乙酸(5 μ L)终止反应,并使用磷酸盐缓冲液(0.05M,pH 7.0)作为洗脱液,通过在Zorbax 450柱上的凝胶渗透色谱法分离高分子级分组分。分离的材料在pH 7.4下清楚地分解成低分子组分,低分子组分显示出DABCYL标记的典型光学性质。

[1013] 实施例7. 对肽-PEG缀合物的控制释放的研究

[1014] 研究由相对大的PEG部分和小肽组成的缀合物的解离代表了另一种难度。因此,如果将标记物放置在较小的组分上,则肽释放的研究最容易进行。

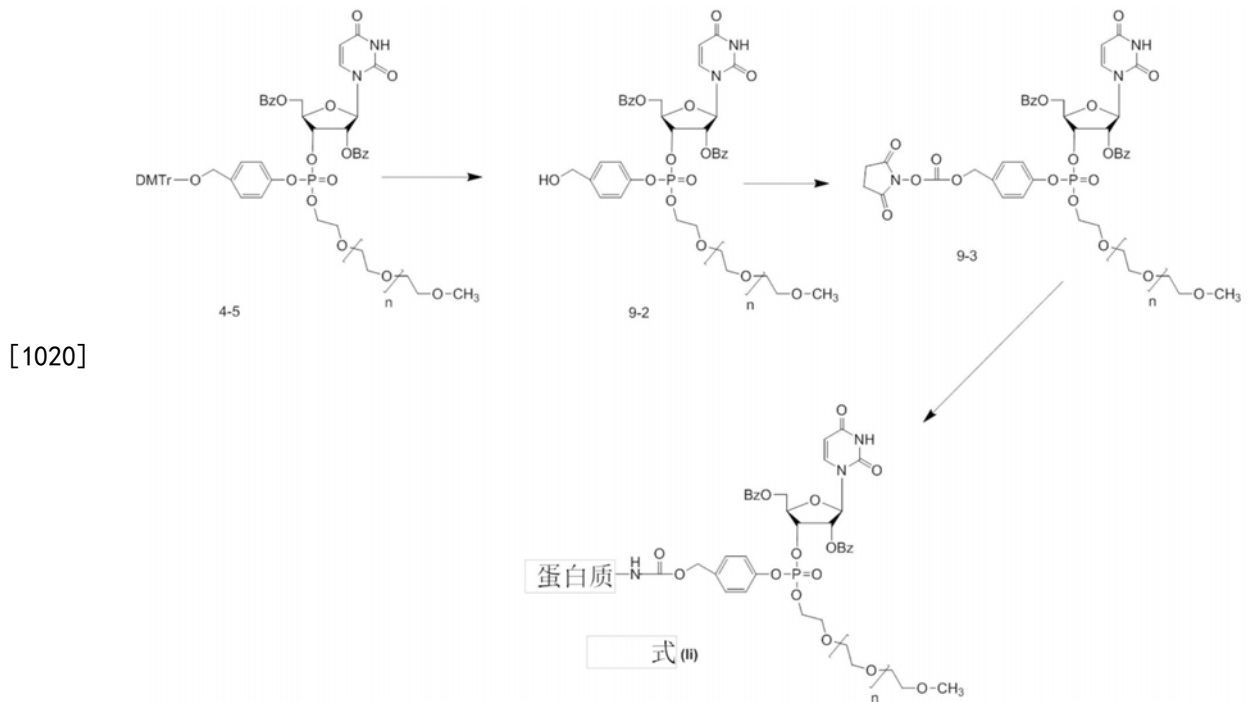
[1015] 在下面的方案中,使用实施例6中描述的方法和过程,将用NHS活性基团取代的可 β -消除的N-FMOC基团取代的磷酸三酯1-9(3mol当量)与37个氨基酸长肽胃泌酸调节素(OXM)(4mg)反应。。



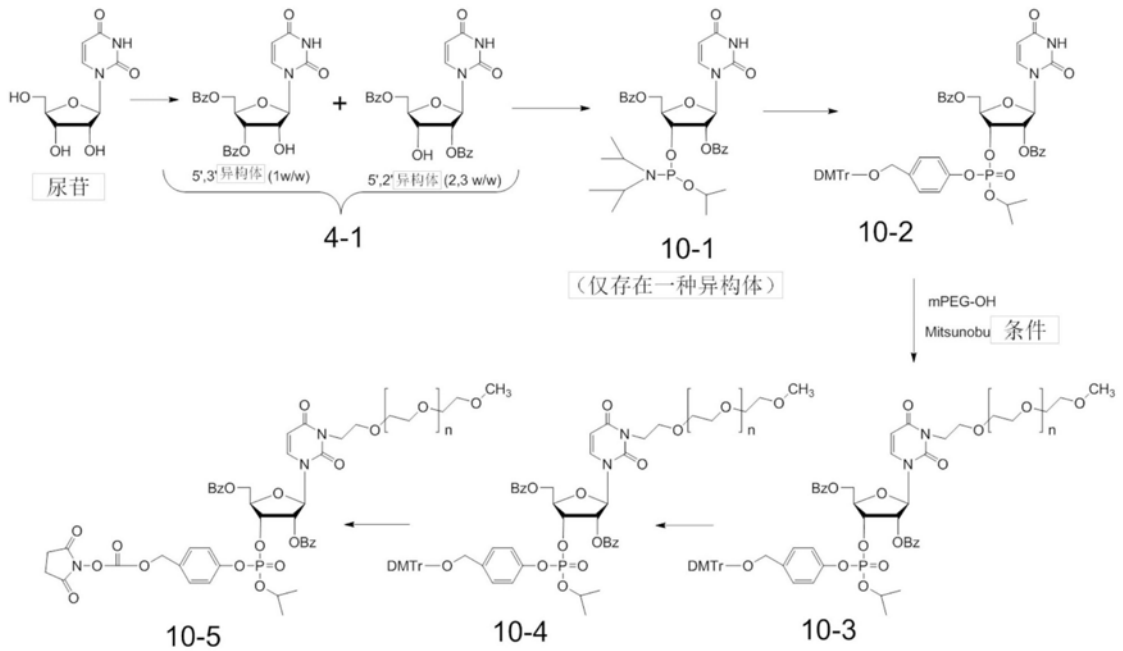
[1017] 3小时后,将过量的丹酰氯(20摩尔当量)的乙腈溶液加入到化合物A-9a中,将混合物在0℃温育12小时,然后加入在相同的缓冲液中的0.1M甘氨酸并淬灭反应。分析混合物并在Zorbax GP 450HPLC柱上准备纯化,收集含有高分子量丹酰(dancy1)的级分(8-3)。

[1018] 进一步显示,该物质在用pH 8的0.2M磷酸盐缓冲液在37℃处理后分解形成具有较低MW并含有DANSYL标记的级分。

[1019] 实施例8.具有在酶条件下水解的酯可解离部分的聚乙二醇化药物缀合物的合成



[1021] 实施例9.具有在酶条件下水解的酯可解离部分和聚乙二醇化核碱基的缀合物的合成



[1022]

[1023] 实施例10. 聚乙二醇化缀合物在碱性或酶促条件下的分解

[1024] a) 对具有酶不稳定基团的化合物的解离速率的研究

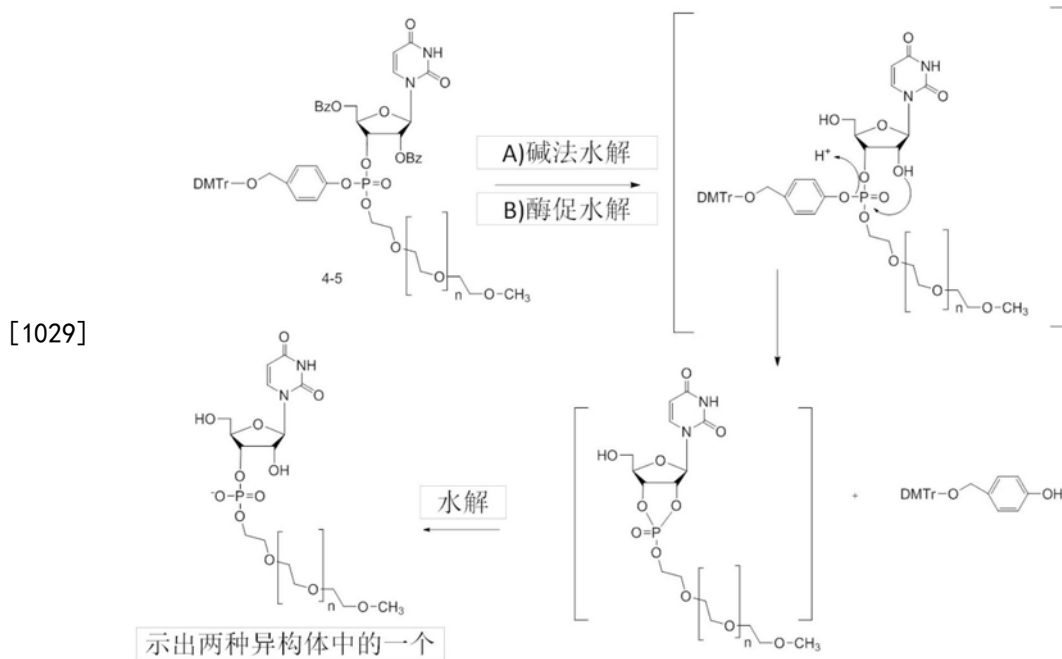
[1025] 该实施例描述了当可解离基团是苯甲酰酯时的情况, 苯甲酰酯用在0.1M磷酸盐缓冲液pH 7.5中的0.1U/mL猪肝酯酶处理后水解。

[1026]



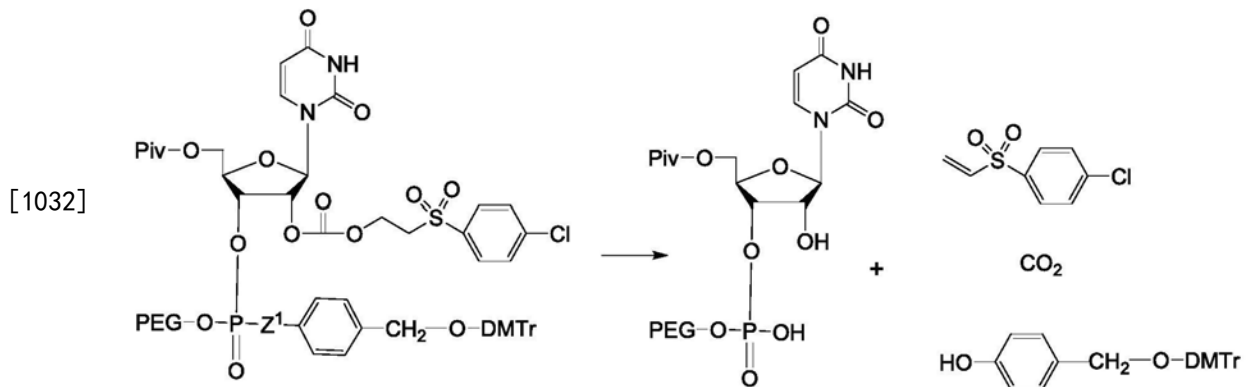
[1027] 起始材料和解离产物之一-三苯甲基化羟基苄醇可以通过HPLC容易地跟踪。该实验的结果如图1所示。

[1028] 这里通过显示类似的过程说明缀合物解离的机制, 所述过程通过基于核糖-核苷的邻近二醇体系的起始材料进行。



[1030] b) 对具有在可 β -消除过程中不稳定的基团的化合物的解离速率的研究

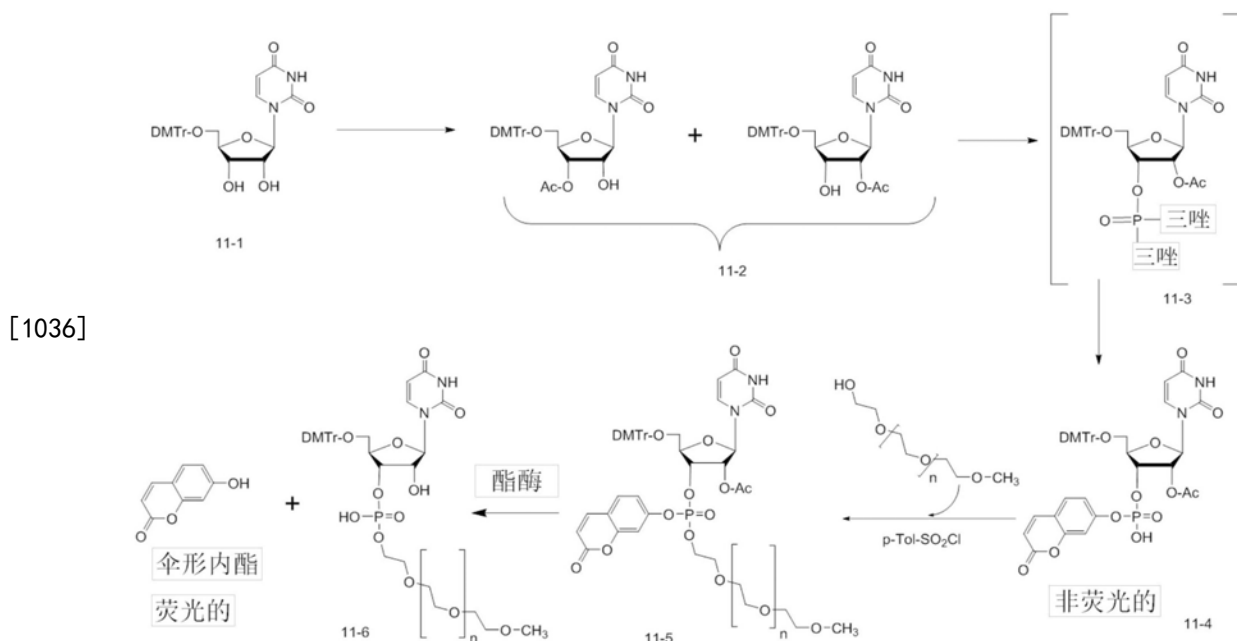
[1031] 该解离模型的例子是氯代-PSEC基团,其对能够从CPSC分子的 β -位去除质子的甚至很弱的碱敏感。这些研究在0.3M TRIS缓冲液pH 7.4和pH 8.0并在37°C下(模拟生理pH环境)进行。



[1033] 该实验的结果示于图2中。

[1034] c) 含有伞形酮的聚乙二醇化缀合物的水解

[1035] 如果离去基团具有起始材料中不存在的特征,并且如果可以容易地并且高灵敏度地研究该特性,则可以有效地进行磷酸三酯的解离对可水解部分E的类型的依赖性的研究。产生母体化合物中不存在的荧光是这种过程的一个例子。因此,在使用5'-DMTr-2'/3'乙酰尿苷作为起始材料的反应中,这里证明了双-三唑内酯与伞形酮的反应,随后形成的磷酸二酯转化为PEG磷酸三酯。天然地,起始材料是两种异构体的混合物,但未发现这影响最终的解离反应。如化合物11-4或11-5中的结合的伞形酮实际上是非荧光的,并且它仅在从磷酸三酯基团解离后变成荧光的。



[1037] 步骤1. 将5'-O-DMTr尿苷11-1 (1.1g, 2mmol) 与无水吡啶共蒸发, 溶于吡啶 (20mL) 中, 并在冰浴中冷却。在剧烈搅拌下将用二氯甲烷稀释的乙酸酐 (2mmol) 缓慢滴加到核苷溶液中。再搅拌60分钟后, 将混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液之间分配, 蒸发有机相, 然后与甲苯共蒸发, 并在硅胶色谱法后分离含有两种位置异构体11-2的级分。获得白色泡沫形式的产物。收率 (765mg, 65%)。

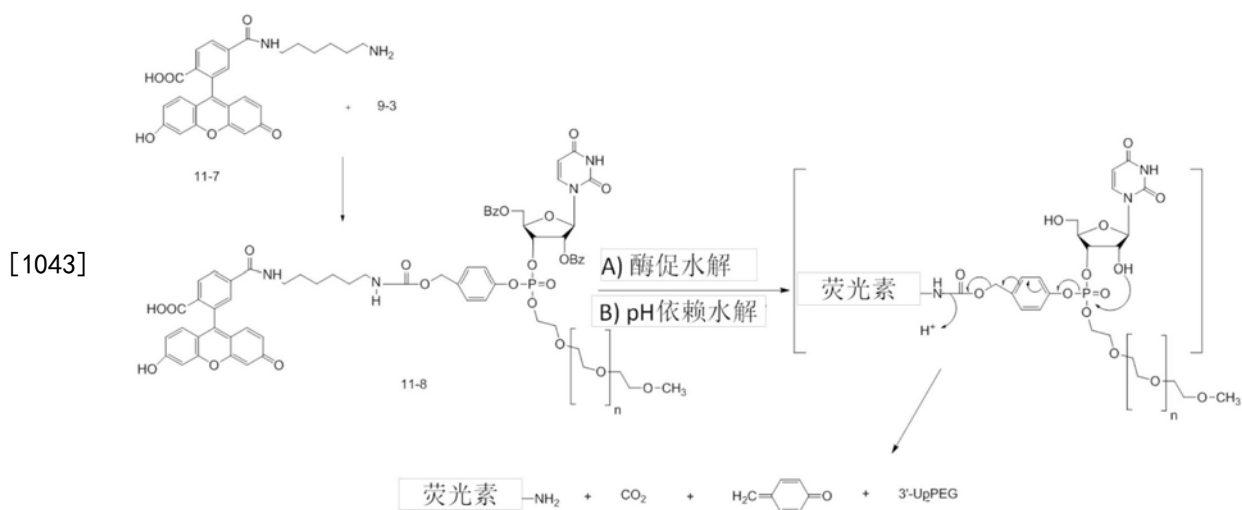
[1038] 步骤2. 通过与吡啶共蒸发来干燥化合物11-2 (0.59g, 1mmol), 将其溶解在乙腈 (3mL) 中并加入到如这些实施例中所述获得的0.2M磷酸基三三唑内酯 (5mL, 1mmol) 中。将反应混合物搅拌60分钟, 并加入通过与乙腈共蒸发干燥的伞形酮 (0.24g, 1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时, 并通过加入1M三乙基碳酸氢铵 (5mL) 淬灭, 然后在二氯甲烷和碳酸氢钠溶液之间分配。蒸发收集的萃取物, 通过与甲苯共蒸发进行干燥, 并使用硅胶快速色谱分离, 得到化合物11-4的三乙铵盐, 为浅黄色泡沫。收率 (475mg, 52%)。

[1039] 步骤3. 通过从无水乙腈 (3 × 10mL) 中共蒸发干燥磷酸二酯11-4 (40mg, 0.044mmol)、mPEG 20k Da (2g, 0.1mmol) 和1-甲基咪唑 (82mg, 1.0mmol), 溶于乙腈 (3mL) 中, 加入均三甲苯磺酰氯 (0.11g, 0.5mmol)。将混合物在室温下搅拌24小时, 蒸发并如前所述从异丙醇中结晶。使用乙腈梯度洗脱, 通过制备型RP HPLC分离终产物11-5。蒸发洗脱的物质, 从(少量) 异丙醇中结晶, 真空干燥, 得到白色粉末11-5 (440mg, 21%)。

[1040] 步骤4. 该非荧光材料11-5在释放游离的伞形酮后产生清晰的荧光。因此, 酶促催化释放过程可以在放置在荧光计中的比色皿中在线进行, 使用EX₃₂₅和Em₄₅₀波段, 使用含有猪肝酯酶的缓冲溶液, 或者在将基质11-5加入人血清 (其天然含有多种酯酶) 后直接在37°C下温育。

[1041] 苯甲酰酯基团的水解和随后的游离伞形酮的再生也可以通过在pH 10或更高下的水解以纯化学方式实现。

[1042] e) 含荧光素的聚乙二醇化缀合物的水解



[1044] i) 氨基己基-羧基荧光素酰胺11-7的合成

[1045] 将二特戊酰基荧光素的单一异构体悬浮在THF中，一次性加入氯甲酸异丁酯(1.2eq)。在溶解起始材料后，将混合物在室温下再搅拌2小时，并一次性加入1,6-二氨基己烷(6当量)。将反应混合物保持1小时，加入浓氨水(每1mmol起始材料，加入20mL)。在室温下进行特戊酰基的水解过夜，蒸发所有挥发性溶剂。使用TEAA缓冲液和乙腈的梯度，通过制备型RP 18HPLC色谱法获得荧光素11-7的纯氨基衍生物。

[1046] ii) 可释放的荧光素-PEG缀合物11-8的合成。

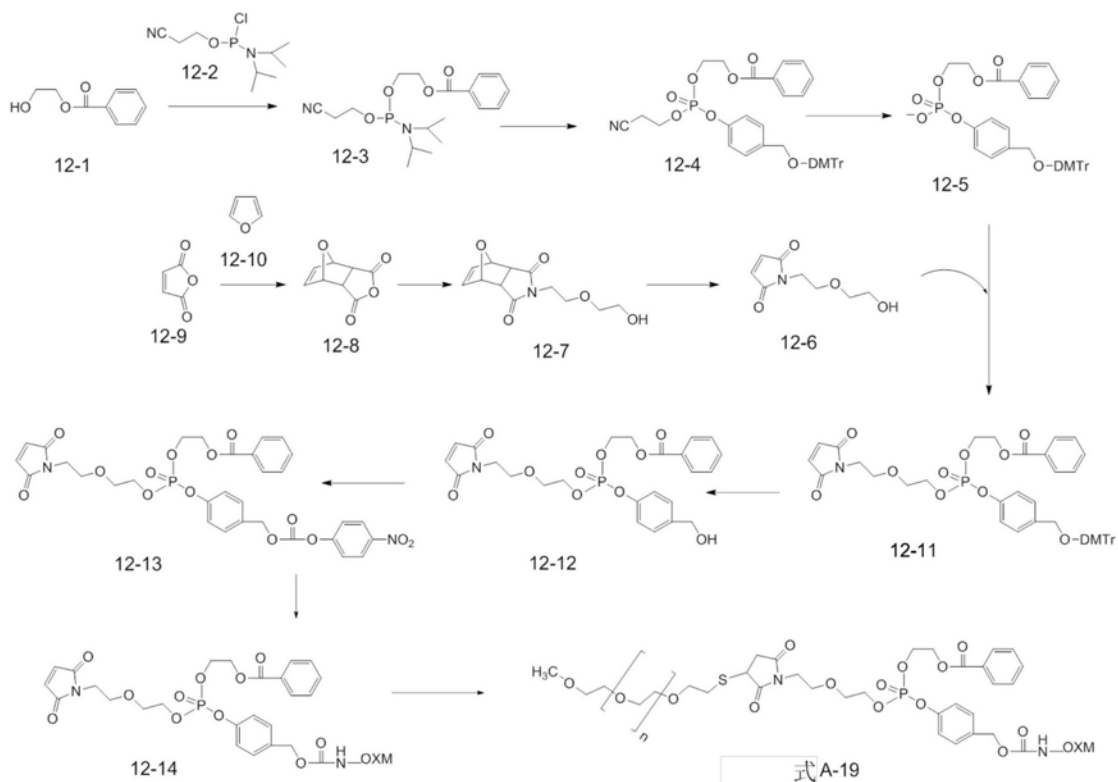
[1047] 在0℃下，将NHS活化的PEG衍生物9-3(100mg, 5μmol)加入到HEPES缓冲液(0.2M, pH 8.3)中的氨基己基-荧光素11-7(5mg, 10μmol)溶液中，并且将混合物在该温度下缓慢搅拌5小时。在分析型RP 18HPLC系统下分析反应混合物，并使用该柱的制备型版本纯化化合物11-8。

[1048] 可替代方法：通过与无水乙腈(3×1mL)共蒸发来干燥化合物4-5(100mg, 5μmol)，溶解在二氯甲烷(0.5mL)中并加入1.4M光气的甲苯(0.5mL)溶液。将反应混合物在室温下温育90分钟并蒸发所有挥发性物质。将残余物溶于乙腈(0.5mL)中，将该溶液加入剧烈搅拌的1-氨基己基-6-氨基荧光素(5mg, 10μmol)在吡啶(2mL)/0.2M碳酸氢钠(2mL)中的溶液中。30分钟后，将反应混合物蒸发，用乙腈共蒸发多次，并将产物从少量异丙醇(5mL)结晶，得到黄色固体。通过制备型RP HPLC分离纯物质11-8，并显示出特征性的荧光素吸光度，具有HPLC峰的宽度，以及PEG衍生物的特征。收率(31mg, 29%)。

[1049] iii) 将荧光素-PEG缀合物11-8的样品溶解在含有0.1单位/mL猪肝酯酶的磷酸盐缓冲液(0.2M, pH 7.5)中。将混合物在36℃温育，采样并在Zorbax GF 450HPLC柱上使用磷酸盐缓冲液0.05M(加入有10%乙腈)使用荧光检测(Ex 485nm, Em 520nm)进行分析。起始原料的高分子峰和释放产物的低分子峰可以容易地分离和量化。另外，可以使用标准反相色谱法监测该过程。

[1050] 分离的材料11-8在用酯酶处理后以及在与人血清温育后释放荧光素。可以通过HPLC研究反应，起始材料和产物都可以通过监测它们的荧光来检测：针对起始材料使用Ex₃₂₅波段，并且针对其解离的荧光产物使用Em₄₅₀波段。

[1051] 实施例11. 具有作为可解离部分的酯和马来酰亚胺连接基团的固相缀合肽的两步聚乙二醇化



[1052]

[1053] a) 中间体12-3的制备

[1054] 将乙二醇的单苯甲酰酯12-1 (1.0g, 6.0mmol) 与无水乙腈 (50mL) 共蒸发, 溶于无水二氯甲烷 (30mL) 中, 加入三乙胺 (3.34mL, 24mmol), 然后加入氯代-(2-氰基乙氧基)-N,N-二异丙基氨基磷12-2 (2.13g, 9.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 通过加入饱和碳酸氢钠淬灭并用二氯甲烷萃取。通过与甲苯共蒸发干燥蒸发的有机相, 并使用己烷/乙酸乙酯/三乙胺60:40:2作为溶剂, 通过硅胶快速色谱法纯化。得到油状物形式的产物12-3。收率 (2.11g, 96%)

[1055] b) 中间体12-4的制备

[1056] 将根据Tet.Lett. 42, 2001, 3669-3672制备的二甲氧基三苯甲氧基-4-羟基苄醇 (1.84g, 4.43mmol) 和化合物12-3 (2.11g, 5.76mmol) 通过与无水乙腈共蒸发来一起干燥。将残余物溶于无水乙腈 (45mL) 中, 并加入4,5-二氰基咪唑 (1.57g, 13.3mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟并加入30%无水叔丁基过氧化氢的甲苯 (8mL) 溶液。氧化进行15分钟, 蒸发所有挥发性物质。将残余物与甲苯共蒸发并进行硅胶色谱分离, 得到产物12-4, 为无色油状物。收率 (1.32g, 39%)。

[1057] c) 中间体12-5的制备

[1058] 将磷酸三酯12-4 (1.2g, 0.17mmol) 通过与无水乙腈共蒸发干燥, 溶解在乙腈 (20mL) 中并加入二异丙基乙胺 (4.5mL, 26mmol)。将混合物在室温下搅拌。当薄层色谱 (TLC) 分析显示其完全转化为磷酸二酯12-5时 (15小时), 将混合物蒸发并从甲苯中共蒸发, 得到油状残余物。收率 (1.27g, 95%)。

[1059] d) 中间体12-6的制备

[1060] 如Macromolecules 2008, 41, 719-726中所述, 将马来酸酐12-9 (10g, 0.102mol) 和咪喃12-10 (7.0g, 7.5mL, 0.103mol) 溶解在甲苯 (50mL) 中并在室温下搅拌20小时。将形成的

结晶Diels-Alder (D-A) 加合物过滤并用乙醚洗涤。收率 (7.55g, 45%)。

[1061] 向悬浮于甲醇 (15mL) 中的该D-A加合物12-8 (7.5g, 0.045mol) 中, 分批加入2-(2-氨基乙氧基) 乙醇 (4.73g, 0.045mol)。放热反应产生澄清溶液, 再回流5小时并蒸发。使用纯乙酸乙酯作为唯一的洗脱液, 将残余物质在硅胶上进行快速色谱分离。在用高锰酸盐溶液喷雾后, 在TLC板上显现洗脱的材料。分离出所需的羟基酰亚胺12-7, 为无色油状物形式。收率 (4.5g, 40%)。

[1062] 将该酰亚胺12-7 (4.5g, 17.8mmol) 溶解在甲苯中, 回流7小时, 得到逆Diels-Alder反应, 形成化合物12-6, 其在使用乙酸乙酯作为洗脱液的短硅胶柱色谱法后分离。收率 (1.34g, 41%)。

[1063] e) 中间体12-11的制备

[1064] 通过与无水乙腈共蒸发来干燥磷酸二酯12-5 (200mg, 0.255mmol) 和化合物12-6 (34mg, 0.182mmol) 和甲基咪唑 (60mg, 0.728mmol)。将残余物溶于无水乙腈 (3mL) 中, 并一次性加入均三甲苯磺酰氯 (80mg, 0.364mmol)。将该混合物在室温下搅拌60分钟, 当TLC分析显示磷酸二酯12-5完全消耗并形成高Rf产物时, 将反应混合物用甲醇 (1mL, 30分钟) 猝灭, 并通过用DCM从饱和碳酸氢钠溶液萃取进行后处理。将蒸发的有机相通过与甲苯共蒸发干燥, 通过用己烷中的乙酸乙酯 (30-75%) 梯度洗脱进行硅胶柱色谱分离。得到产物12-11, 为油状物。收率 (50mg, 33%)。

[1065] f) 中间体12-13的制备

[1066] 将三苯甲基化的磷酸三酯12-11 (45mg, 0.055mmol) 用80%乙酸水溶液在室温下处理2小时。当TLC分析显示起始材料完全脱三苯甲基化并形成非三苯甲基化产物12-12时, 蒸发所有挥发性物质, 并通过与无水吡啶的三次共蒸发来干燥残余物。将所得物质溶于二氯甲烷 (1.5mL) 中, 加入吡啶 (25 μ L), 加入氯甲酸对硝基苯酯 (18mg, 0.09mmol), 将混合物在室温下搅拌12小时。后处理过程由如下组成: 将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配、用盐水萃取有机相, 并通过固体硫酸钠过滤来干燥有机相。最后, 在硅胶柱色谱法 (使用中乙醇的二氯甲烷溶液 (0-2%) 梯度作为洗脱液) 之后分离产物12-13。收率 (31mg, 82%)。

[1067] g) 胃泌酸调节素和PEG (30k) 的可酯酶解离的缀合物的合成

[1068] 根据Fmoc过程在固体支撑物上合成37个氨基酸的长肽胃泌酸调节素, 并在支撑物上用哌啶/DMF处理以释放末端氨基。取出相当于3 μ mol纯肽的一定量的载体, 悬浮在无水吡啶 (5mL) 中并蒸发至干。将残余物悬浮在无水DMF (2mL) 中, 并加入试剂12-13 (10 μ mol) 的DMF溶液 (0.5mL)。将混合物在室温下保持两天, 偶尔摇动, 从黄色反应混合物中过滤出固体物质。将聚苯乙烯颗粒进一步用DMF、甲醇、然后用乙腈洗涤, 并干燥。

[1069] 将由三氟乙酸 (4.5mL)、三乙基硅烷 (0.4mL) 和水 (0.1mL) 组成的脱保护混合物加入到固相结合的材料中, 并且在室温下进行肽的酸性脱保护2小时。蒸发所有挥发性物质, 将残余物悬浮在MeCN和水1:1的混合物中, 过滤, 真空蒸发滤液。通过RP 18HPLC分离产物, RP 18HPLC在Phenomenex 5 μ m 10 \times 250mm柱上进行, 使用在0.1%TFA溶液中的乙腈 (20-50%) 梯度。分离出合适的级分并真空蒸发。通过质谱仪分析残余物质, 显示存在质量为4995.45的分子, 与预期产物12-14的质量完全对应。

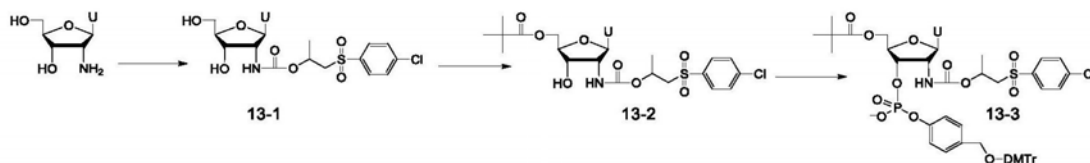
[1070] 通过添加mPEG-SH (30k) (120mg, 4 μ mol) 在0.2M磷酸盐缓冲液pH 6.2 (3mL) 中进行最终缀合。将混合物在室温下温育2小时, 并使用上述HPLC系统纯化。具有较长保留时间的

PEG-缀合物从残留的起始材料中干净地洗脱。将收集的级分真空蒸发,得到51mg白色固体形式的缀合物A-19。收率(51mg,49%,基于OXM)

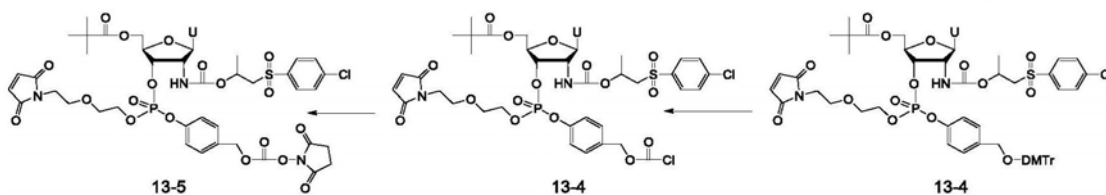
[1071] h) 从缀合物A-19释放OXM

[1072] 将缀合物A-19(4mg)溶于0.1M磷酸盐缓冲液(pH 7.4,0.8mL),并加入化学惰性和酶惰性物质3'-甲硫基甲基胸苷,其量适合用作HPLC定量的内标。向该混合物中加入猪肝酯酶(Sigma)(1.5单位,在100mL上述缓冲液中),并将混合物在37°C温育。在不同时间点取出100mL反应混合物,与乙腈(200mL)混合,离心乳状悬浮液,除去澄清的上清液,真空浓缩,并使用g)部分中描述的洗脱条件通过HPLC分析。收集的数据清楚地显示OXM-缀合物在其通过酯酶处理后分解,释放天然的未修饰的胃泌酸调节素。

[1073] 实施例12a.可pH解离的马来酰亚胺基取代的且基于氨基尿苷的反应性磷酸三酯的合成



[1074]



[1075] 步骤1.根据标准文献方案制备4-氯苯基磺酰基丙-2-基氯甲酸酯以及类似的氯甲酸酯。将该试剂(2.8g,9.9mmol)溶解在二恶烷(20mL)中,滴加到用冰浴冷却的2'-氨基-尿苷(2.29g,9.42mmol)在0.75M碳酸氢钠(25mL,19mmol)和二恶烷(5mL)中的溶液中。60分钟后,向反应混合物中加入盐水,用二氯甲烷/乙醇4:1萃取。将有机相用硫酸钠干燥,蒸发并与甲苯共蒸发。通过硅胶快速色谱法纯化残余的油,蒸发合适的级分后,得到泡沫形式的纯产物13-1。收率(3.1g,65%)。

[1076] 步骤2.发现,对不参与释放过程的5'-OH的保护最好通过其特戊酰基化进行。因此,通过与无水吡啶共蒸发来干燥化合物13-1(3.0g,6.1mmol),并将其溶于吡啶和二氯甲烷1:1(20mL)的混合物中。在0°C下向该搅拌的溶液中缓慢加入溶解在二氯甲烷(5mL)中的特戊酰氯(0.79mL,6.4mmol),并将混合物在室温下搅拌15小时。用甲醇淬灭反应,30分钟后,将其在0.2M磷酸盐pH 7.0和二氯甲烷之间分配。使用甲醇二的氯甲烷溶液(1-4%)梯度作为洗脱液,将所得油状物进行硅胶色谱分离,得到白色泡沫状产物13-2。收率(2.54g,71%)。

[1077] 步骤3.按照文献方法-Tet Lett.21,1980,2935-2936获得磷酰基-三-三唑内酯的乙腈溶液(0.2M)。向该试剂(9.6mL,1.92mmol)中滴加溶解在MeCN(4mL)和吡啶(2mL)中的无水4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基)苯酚。将反应混合物在室温下搅拌60分钟,然后加入化合物13-2(1.0g,1.74mmol)。该反应的第二步进行15小时,通过加入三乙基碳酸氢铵溶液(0.1M)淬灭反应混合物,其中通过向100mL缓冲液中加入几滴乙酸将pH调节至7-7.5。将混

合物用二氯甲烷萃取,通过与甲苯共蒸发干燥,并使用二氯甲烷和吡啶(0.2%)中的乙醇逐步梯度(0-20%)进行纯化。蒸发合适的级分并真空干燥后,得到磷酸二酯的三乙基铵盐13-3,为白色泡沫形式。收率(0.92g,45%)。

[1078] 步骤4.按照前面的这些例子中描述的方法,在缩合反应中使用磷酸二酯13-3(260mg,0.221mmol)、化合物12-6(37mg,0.201mmol)、N-甲基咪唑(112 μ l,1.407mmol)和均三甲苯磺酰氯(132mg,0.602mmol)。使混合物反应,如上所述地分离产物化合物13-3,不同的是在硅胶色谱法中使用二氯甲烷中的乙醇梯度(0至2%)进行洗脱。收率(82mg,30%)。

[1079] 步骤5.将三苯甲基化的磷酸三酯13-3(60mg,48 μ mol)用在甲苯(4.8mmol)中15wt%的光气在室温下处理2小时,在此期间13-3被完全脱三苯甲基化并转化为氯甲酸酯。蒸发所有挥发性物质,将残余物与无水甲苯共蒸发两次,得到粗品13-4。将粗制氯甲酸酯13-4溶于无水THF中,然后加入N-羟基琥珀酰亚胺(55mg,0.48mmol),接着加入无水吡啶(194 μ l,2.4mmol),然后将混合物在室温下搅拌2小时。离心除去沉淀物,将上清液蒸发至干,得到粗NHS-碳酸酯化合物13-5。

[1080] 实施例12b.胃泌酸调节素和PEG(30kDa)的pH-不稳定的缀合物的合成

[1081] 完全如先前在这些实施例中所述进行胃泌酸调节素和试剂13-5的固相缀合,以获得缀合物。

[1082] 使无水DMF(0.5mL和0.075mL吡啶)中的粗NHS-碳酸酯化合物13-5(48 μ mol)与120mg固相支撑的肽(对应于3.7 μ mol纯肽)在室温下反应16小时。

[1083] 用DMF(3 \times 1mL)洗涤载体,然后最后用二乙醚(2mL)洗涤。如先前在这些实施例中所述,进行衍生化肽的解离,用TFA对其脱保护并用RP 18HPLC分离偶联产物。通过质谱法分析所分离的材料,其具有5418.30m/z的修正质量。

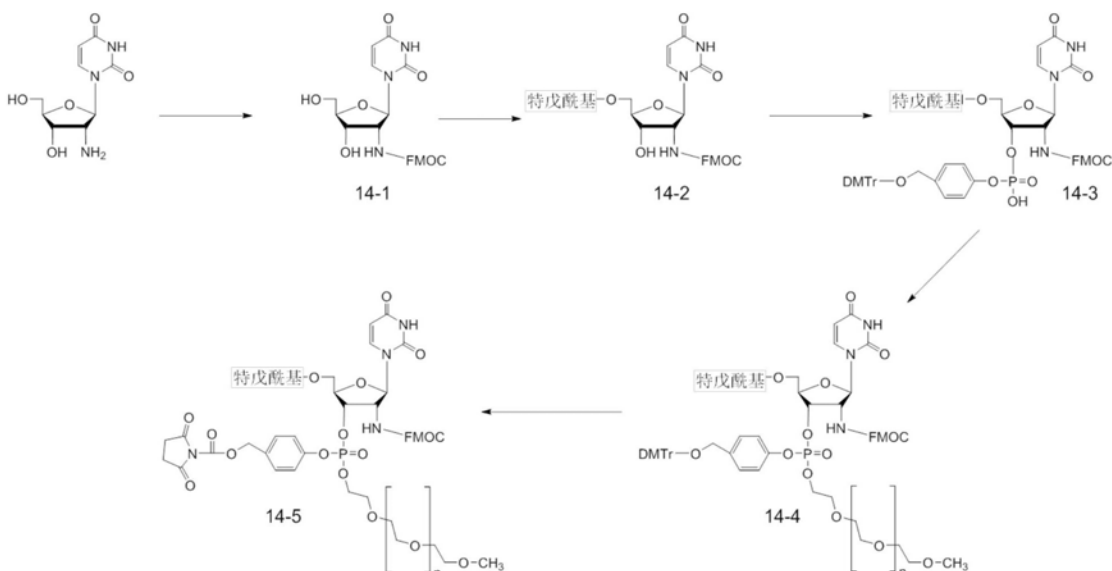
[1084] 与之前的实施例类似地进行该马来酰亚胺基连接的胃泌酸调节素(1.2mg,0.22 μ mol)与mPEG-SH(30kDa)(13mg,0.44mmol)的最终缀合和最终的mPEG-磷酸三酯-胃泌酸调节素缀合物的分离,得到5.5mg白色固体形式的缀合物(70%)。

[1085] 实施例12c.mPEG-磷酸三酯-胃泌酸调节素缀合物的测试

[1086] 将约1mg来自实施例13b的mPEG-磷酸三酯-胃泌酸调节素缀合物溶于1ml在pH 8.0下的0.3M TRIS缓冲液中的20%乙腈中(在37 $^{\circ}$ C下),并在37 $^{\circ}$ C水浴中温育。在每个时间点,取出100 μ l等分试样并通过用pH 4-5的1M AcOH酸化来猝灭并储存直至注射到HPLC上。在pH 8下进行解离反应,然后监测起始缀合物的消失和游离胃泌酸调节素的形成。对于许多应用,人们希望聚合物修饰的药物显示出一小时至一天的半衰期。因此,测得的pH 8的半衰期($T_{1/2}$)3.3小时,和估计的pH 7半衰期13.2小时,均被认为具有医学上的前景。

[1087] 释放的动力学结果显示在图3中。确定 $T_{1/2}$ 为约3.3小时。对于pH 7.4,计算为 $3.3 \times 4 = 13.2$ 小时。

[1088] 实施例13.碱不稳定的聚乙二醇化且反应性磷酸三酯的合成



[1089]

[1090] 步骤1. 将氨基-尿苷 (1g, 4.11mmol) 溶解在1M碳酸氢钠 (12mL) 中并将混合物在冰浴中冷却。向该混合物中滴加溶解在无水二恶烷 (10mL) 中的FMOC-C1 (1.06g, 4.11mmol)。加入额外的水和二恶烷, 直至获得细悬浮液, 并将混合物搅拌2小时。除去冷却, 蒸发大部分二恶烷, 加入水, 用二氯甲烷萃取水溶液, 用硫酸钠干燥, 蒸发。将所得泡沫用2%甲醇的二氯甲烷 (5mL) 溶液处理, 使得标题产物结晶。加入乙醚 (50mL), 过滤白色固体, 用乙醚洗涤, 得到产物14-1。收率 (1.15g, 60%)。

[1091] 步骤2. 将化合物14-1 (1g, 2.15mmol) 溶于无水吡啶 (2mL) 中并冷却至0°C。在剧烈搅拌下缓慢滴加溶于二氯甲烷 (2mL) 中的特戊酰氯 (0.28mL, 2.25mmol), 并将混合物在0°C下搅拌10分钟, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙醇淬灭, 在旋转蒸发器上浓缩, 并在20%甲醇的二氯甲烷溶液和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配, 将有机相通过硫酸钠干燥, 蒸发, 并将残余物与甲苯共蒸发。标题产物14-2用10%乙醇的甲醇溶液结晶。收率 (461mg, 39%)。

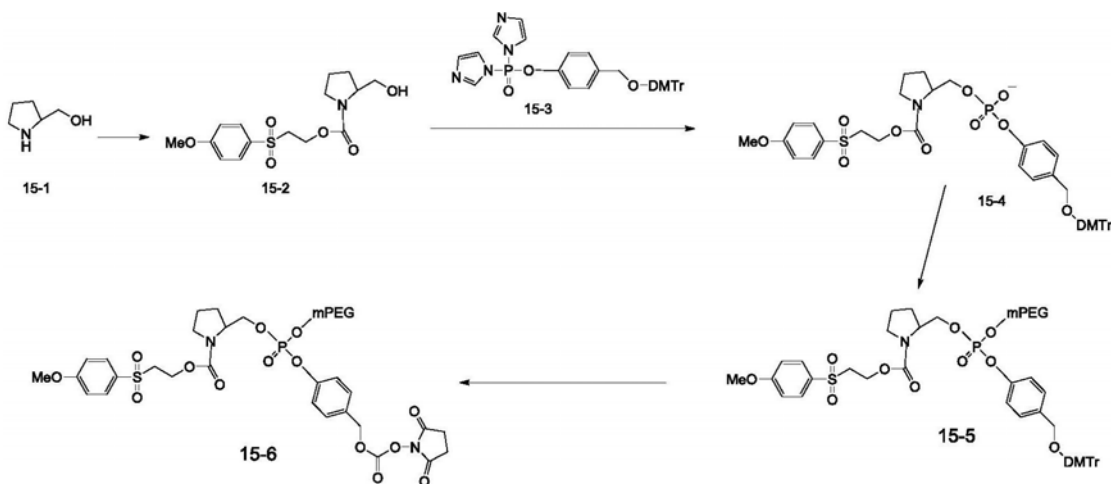
[1092] 步骤3. 将化合物14-2 (100mg, 0.182mmol) 溶于无水吡啶 (0.5mL) 中, 并滴加到冷却的 (-8°C) 0.2M磷代-三三唑内酯 (1mL) 的乙腈溶液中, 搅拌混合物40分钟。除去冷却, 加入溶于无水乙腈 (0.5mL) 中的4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基) 苯酚 (100mg, 0.236mmol), 将混合物搅拌过夜。通过倒入饱和碳酸氢钠水溶液中淬灭反应混合物, 用二氯甲烷萃取, 蒸发有机相。用乙醇和二氯甲烷混合物作为洗脱剂并用吡啶作为添加剂, 通过硅胶柱色谱法分离标题产物14-3。收率 (62mg, 32%)。

[1093] 步骤4. 将化合物14-3 (62mg, 0.058mmol) 溶解在无水DMF (1.5mL) 中, 然后加入预干燥的聚(乙二醇)甲醚 (20kDa) (3.6g, 0.18mmol), 接着加入无水乙腈 (10mL)。加入N-甲基咪唑 (38mg, 0.464mmol), 将混合物蒸发至约4mL。在氮气氛围下, 在旋转下将溶解在无水乙腈 (0.3mL) 中的均三甲苯氯化物 (51mg, 0.232mmol) 逐滴加入并将混合物摇动1小时。将混合物用甲醇 (1mL, 10分钟) 淬灭, 蒸发挥发物。将残余物溶于温热的异丙醇 (40mL) 中, 将产物在室温下静置后结晶。过滤白色固体, 用冷异丙醇洗涤, 然后用乙醚洗涤, 得到3.4g固体。使用0.1M三乙基乙酸铵、5%乙腈 (缓冲液A) 和0.1M三乙基乙酸铵、80%乙腈 (缓冲液B), 通过半制备性RP C18HPLC柱色谱, 分离标题产物14-4。冷冻干燥后, 收率为245mg (20%)。

[1094] 步骤5. 通过与无水乙腈的多次共蒸发干燥完全受保护的化合物14-4 (0.01mmol)。

向溶解在二氯甲烷(3mL)中的残余物中,向混合物中加入光气(1.4M)的甲苯(5mL)溶液,并将其在室温下温育。反应混合物变为橙色,因为光气溶液总是被游离HCl污染,并且该量的光气溶液足以使起始材料快速且清洁地脱三苯甲基化。然后将脱三苯甲基化的材料转化为氯甲酸酯。2小时后,蒸发所有挥发性物质并与甲苯共蒸发。将残余物溶于无水吡啶中,加入N-羟基琥珀酰亚胺。将混合物在室温下搅拌6小时,蒸发,并与乙腈共蒸发。方便地,残留的14-5能够溶解在乙腈中并分配在管中以供进一步使用。

[1095] 实施例14a. 在2-吡咯烷基甲醇支架上构建的可碱解离的聚乙二醇化试剂的合成



[1096]

[1097] 步骤1. 将2-吡咯烷基甲醇15-1 (0.253g, 2.5mmol) 溶于1M碳酸氢钠(7.5mL)中,并在室温下将在二恶烷(10mL)中的氯甲酸4-甲氧基苯磺酰基乙酯(1.4g, 5mmol)缓慢加入到剧烈搅拌的胺中。再继续搅拌2小时,将反应混合物在饱和碳酸氢钠和二氯甲烷之间分配。将合并的有机相用0.25M柠檬酸萃取,蒸发,与甲苯共蒸发,并在硅胶柱色谱法后分离产物15-2。收率(755mg, 88%)。

[1098] 步骤2. 按照前面的实施例所述过程,由4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基)-苯酚(0.213g, 0.5mmol)和磷酰基三-三唑内酯(0.2M, 2.75mL, 0.55mmol)原位获得双三唑内酯15-3。将反应混合物在室温下搅拌60分钟,并加入预先通过与乙腈共蒸发干燥的第二醇组分,化合物15-2(0.206g, 0.6mmol)。继续搅拌6小时,加入1M三乙基碳酸氢铵溶液(5mL),以水解剩余的三唑内酯基团。10分钟后,将混合物在稀释的三乙基碳酸氢铵和二氯甲烷之间分配。合并有机相,蒸发,与甲苯共蒸发,并使用二氯甲烷中的乙醇梯度(2-15%)作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱法纯化。获得白色泡沫形式的纯15-4。收率(260mg, 60%)。

[1099] 步骤3. 将磷酸二酯15-4(60mg, 0.07mmol)、mPEG 5kDa(1g, 0.2mmol)和1-甲基咪唑(0.14g, 1.7mmol)通过从无水乙腈(3×10mL)中共蒸发干燥,溶解在乙腈(3mL)中,并加入均三甲苯磺酰氯(0.19g, 0.855mmol)。将混合物在室温下搅拌24小时,蒸发并如先前实施例中所述从异丙醇中结晶,得到粗产物的分离物(980mg)。使用乙腈梯度洗脱,通过制备型RP HPLC分离终产物15-5。蒸发洗脱的物质,从有限的异丙醇中结晶并真空干燥。收率(140mg, 34%)。

[1100] 步骤4. 将一部分化合物15-5(15mg)溶解在乙腈(0.2mL)中,用0.3M TRIS缓冲液pH 8.0(1.8mL)稀释,将混合物在37°C下保温。在不同时间点取出样品并通过HPLC分析。分析表明,起始磷酸三酯逐渐消失,并且在反应过程中干净地形成了预期的4-(4,4'-二甲氧基三

苯甲氧基甲基)苯酚。这证明了基于N-保护的2-吡咯烷甲醇的支架是用于构建功能良好的可释放的连接合适体系。

[1101] 步骤5. 将一部分磷酸三酯15-5 (200mg, 33mmol) 通过用无水乙腈 (3×5mL) 重复共蒸发干燥, 溶解在二氯甲烷 (1mL) 中并加入1.4M光气的甲苯 (2mL) 溶液。可以通过颜色变化监测脱三苯甲基化, 将混合物在室温下搅拌4小时并蒸发所有挥发性物质。将残余物溶于含有5倍过量的N-羟基琥珀酰亚胺的吡啶 (2mL) 中, 并将该混合物在室温下搅拌16小时。将含有活化的化合物15-6的该混合物蒸发, 溶解在无水乙腈中并分成小份, 然后在高真空下蒸发。

[1102] 实施例14b. 在2-吡咯烷基甲醇支架上构建的可碱解离的聚乙二醇化缀合物的合成

[1103] 将2mg Enbrel (依那西普) 样品 (一种Mw为150000的生物药物蛋白质) 溶解于pH 7.5的0.2M HEPES缓冲液中, 加入到试剂15-6的一部分 (约250mol/当量) 中以获得多重和最大衍生化。将反应混合物在4℃温育过夜, 并使用阴离子交换系统和凝胶过滤HPLC色谱 (Agilent, Zorbax GF 250) 柱通过HPLC分析。两种分析方法都表明形成高度衍生的物质。

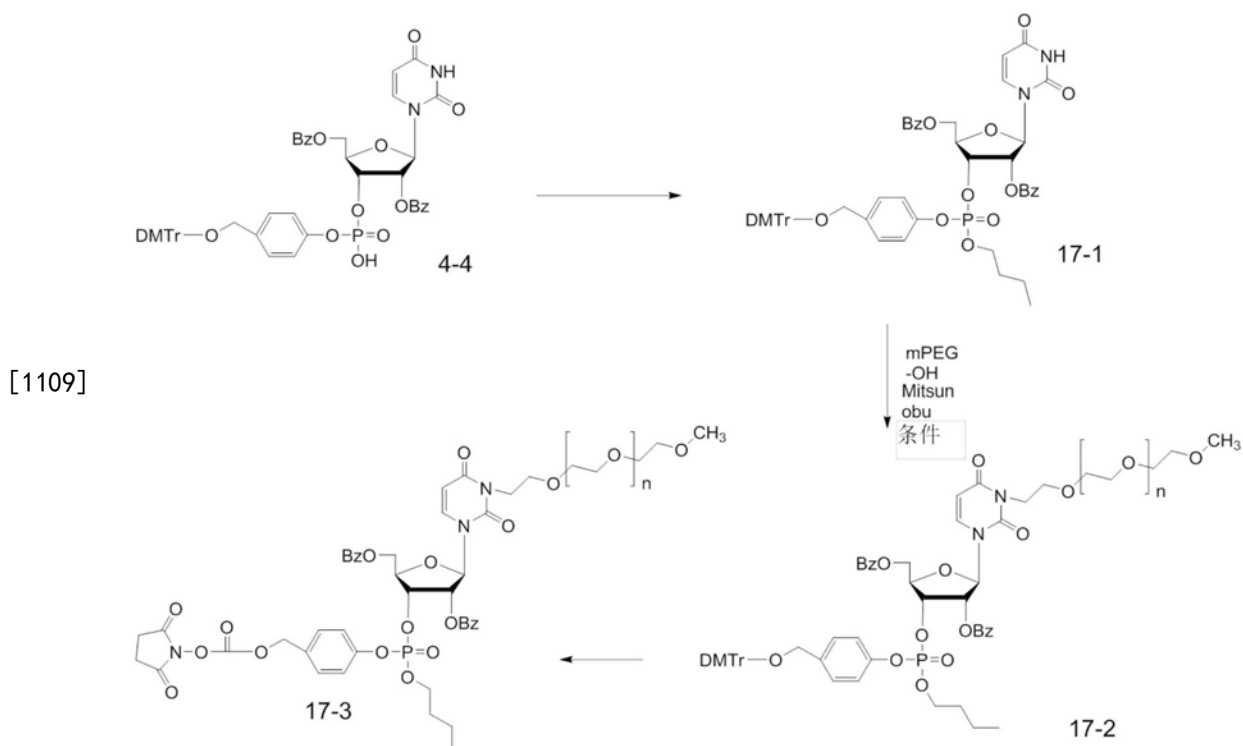
[1104] 实施例15. 各种可解离基团的评价

[1105] 磷酸三酯键的多步解离和游离药物的释放始于官能团E的水解。这通常是限速步骤, 因为所有后续步骤都快得多。在该实施例中, 将如实施例15中所示的由2'-氨基尿苷和不同的可β-消除的保护基团的氯甲酸酯获得的氨基甲酸酯溶解在乙腈中, 并将200μl这样的溶液加入到0.3M TRIS缓冲液 (PBS) pH 8.0 (1.8mL) 中。然后迅速加入3'-叠氮基胸苷 (用作HPLC内标参考物质), 并将样品在37℃温育。分析在不同时间点取出的该混合物样品, 监测起始氨基甲酸酯的消失, 并形成2'-氨基尿苷。在pH 8.0下获得的结果可以通过乘以4 (即OH⁻浓度的降低), 来简单地重新计算在pH 7.4 (生理条件) 下的结果。

[1106] 这些研究的结果列于下表。

	在pH 8.0下的T _{1/2}	在pH 7.4下的T _{1/2}
	1.6 h	6.4 h (计算的)
	2.4 h	9.6 h (计算的)
	3.2 h	12.8 h (计算的)
	3.3 h	13 h (计算的)
	8.0 h	32 h (计算的)
[1107]	12.5 h	48 h (实际的)
	---	50 h (实际的)
	---	56 h (实际的)
	19 h	77 h (实际的)
	7.3天	29天 (计算的)
	稳定	稳定

[1108] 实施例16. 具有未直接与磷酸三酯基团连接的PEG的可解离连接子

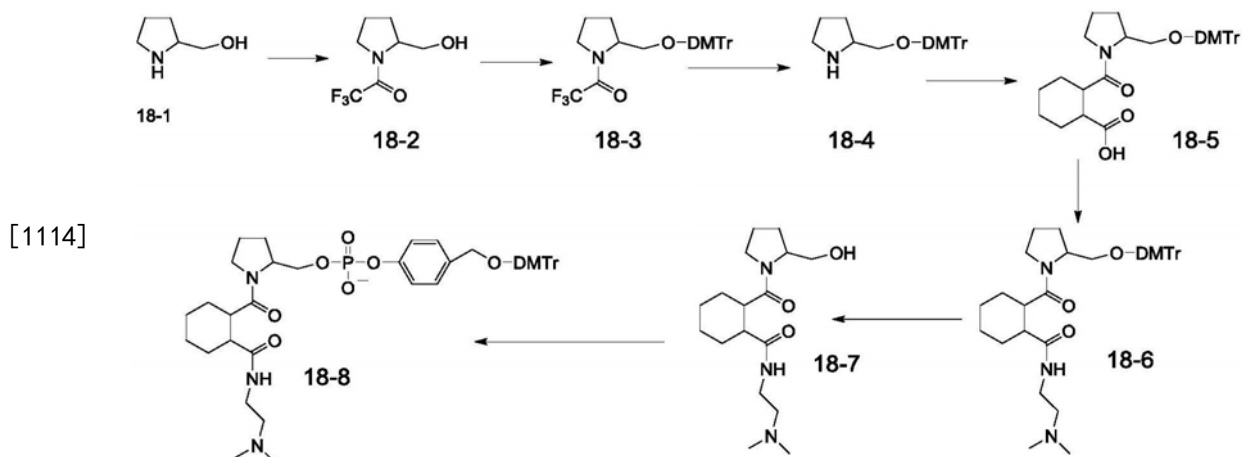


[1110] 步骤1.将磷酸二酯14-4 (0.047mmol) 和1-甲基咪唑 (0.846mmol) 通过从无水乙腈 (1×10mL) 中共蒸发干燥,溶解在乙腈 (0.6mL) 中,然后加入无水的正丁醇 (0.282mmol)。然后滴加均三甲苯磺酰氯 (0.564mmol) 的乙腈溶液 (0.2mL)。在室温下搅拌2小时后,用甲醇猝灭反应,将混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。在快速硅胶色谱法后分离出纯17-1。收率66%。

[1111] 步骤2.将化合物17-1 (0.031mmol) 和MePEG 5kDa (0.31g,0.062mmol) 一起通过与无水乙腈共蒸发干燥。将残余物溶于无水THF (2mL) 中,然后加入三苯基膦 (0.149mmol),然后加入二异丙基氮杂二羧酸酯 (0.181mmol)。将得到的半粘性油状物在室温下摇动过夜。将混合物蒸发至干,将残余物溶于热异丙醇 (15mL) 中,并将粗聚乙二醇化产物冷却后结晶。过滤固体,用冷异丙醇洗涤,最后用乙醚洗涤。使用缓冲液A (0.1M三乙基乙酸铵,5%乙腈) 和缓冲液B (0.1M三乙基乙酸铵,80%乙腈) 的梯度,通过RP C18 HPLC分离产物17-2。收率 (37mg,20%)。

[1112] 步骤3.用过量的光气处理该物质17-2,蒸发后,如前面实施例中所述,用N-羟基琥珀酰亚胺处理残余物。然后将粗NHS碳酸酯17-3用于偶联至低分子模型配体和蛋白质靶分子。

[1113] 实施例17.使用基于吡咯烷的支架合成缀合物试剂



[1115] 步骤1. 将(S)-(+)-2-吡咯烷甲醇18-1 (205mg, 2mmol) 溶解在乙腈中, 加入三氟乙酸乙酯(2mL)。将混合物在室温下温育24小时, 并在高真空下蒸发。TLC分析显示起始材料消失并形成单一产物18-2。

[1116] 步骤2. 将产物18-2 (2mmol) 溶于无水吡啶 (10mL) 中, 并加入固体DMTr-Cl (0.75g, 2.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时, 并且TLC分析证实形成三苯甲基化的化合物18-3。加入水 (1mL), 然后加入三乙胺 (1mL), 将混合物在室温下搅拌16小时, 此时新的TLC分析显示18-3完全水解并形成产物18-4。将反应混合物在二氯甲烷和碳酸氢钠溶液之间分配, 蒸发有机萃取物, 与甲苯共蒸发, 并在硅胶快速色谱法后分离纯的18-4, 为白色泡沫。收率 (650mg, 81%)。

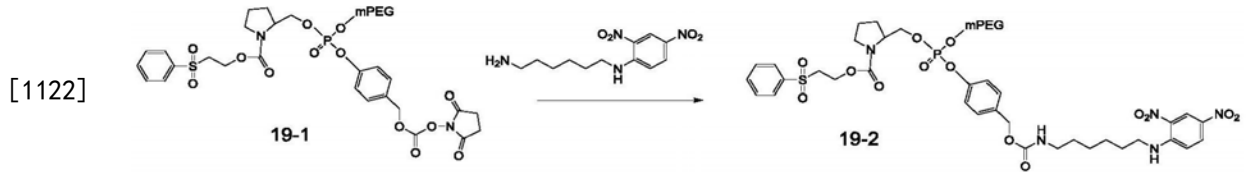
[1117] 步骤3. 将产物18-4 (1mmol) 溶于无水THF (5mL) 中, 并加入顺式-1,2-环己烷二羧酸酐 (1.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。用水 (0.5mL) 淬灭反应, 并将混合物在二氯甲烷和1M三乙基碳酸氢铵pH 8.0溶液之间分配。蒸发有机萃取物, 与甲苯共蒸发, 并在硅胶快速色谱法后分离纯的18-5, 为白色泡沫。收率 (420mg, 67%), 为三乙铵盐。

[1118] 步骤4. 在室温下搅拌1小时的情况下通过用在无水DMF (15mL) 中的PyBop (1.82mmol) 和二异丙基乙胺 (2.3mmol) 处理来活化产物18-5 (0.76mmol)。然后加入二异丙基乙胺 (7mmol) 和N,N-二甲基氨基乙烯胺 (2.2mmol), 将混合物在室温下搅拌1小时。蒸发挥发物, 将残余物与甲苯共蒸发。然后将残余物溶于无水吡啶 (1mL) 中, 加入盐酸吡啶鎓 (3.5mmol), 将形成的悬浮液倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 蒸发有机萃取物, 并与甲苯共蒸发。在硅胶快速色谱法后分离纯的18-6, 得到白色固体。收率 (150mg, 41%)。

[1119] 步骤5. 将产物18-6 (0.1mmol) 溶于80%乙酸 (10mL) 中, 将浅橙色溶液在室温下搅拌1小时。蒸发挥发物, 将残余物与乙腈共蒸发, 然后与甲苯共蒸发。在硅胶快速色谱法后分离纯的18-7, 为白色固体。收率 (32mg, 87%)。

[1120] 步骤6. 按照前面的实施例中所述的方法, 由4-(4,4'-二甲氧基三苯甲氧基甲基)-苯酚 (0.073mmol) 和磷酸基三-三唑内酯 (0.2M, 0.4mL, 0.080mmol) 原位获得双三唑内酯15-3。将反应混合物在室温下搅拌60分钟, 并加入预先通过与乙腈共蒸发干燥的第二醇组分, 化合物18-7 (0.087mmol)。继续搅拌6小时, 加入1M三乙基碳酸氢铵溶液 (5mL) 以水解剩余的三唑内酯基团。10分钟后, 将混合物在稀释的三乙基碳酸氢铵和二氯甲烷之间分配。合并有机相, 蒸发, 与甲苯共蒸发, 并使用二氯甲烷中的乙醇梯度 (2-15%) 作为洗脱剂通过硅胶快速色谱法纯化。获得纯化的18-8, 为白色泡沫形式。收率 (41mg, 62%)。

[1121] 实施例18a. 2-吡咯烷甲醇mPEG缀合物的合成

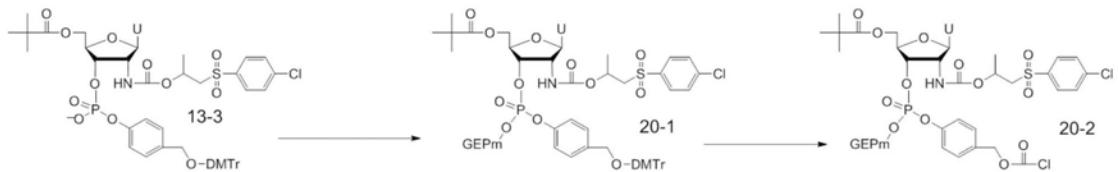


[1123] 将与前述化合物15-6类似地制备的含有PEG 5kDa的化合物19-1 (21mg, 3.73 μ mol) 溶解在无水乙腈 (1mL) 中。向该溶液中加入25 μ l 含有7.5mg (18.6 μ mol) 根据文献 (Taira, H. 等人 *Analytical Sciences* 1993, 9 (2), 199-206) 制备的N-(6-氨基己基)-2,4-二硝基苯胺的DMF溶液。通过加入N-甲基咪唑 (5 μ l) 开始反应, 并将混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用水稀释, 通过RP C18 HPLC使用0.1% TFA的水/乙腈溶液梯度分离对应于产物缀合物的峰。目标峰在350nm处显示出明显的吸收。将收集的级分蒸发至干。

[1124] 实施例18b. 用于解离2-吡咯烷甲醇mPEG缀合物的模型研究

[1125] 将来自实施例19a的模型化合物19-2溶解在250mL H₂O中, 并将100mL溶液在Eppendorf小瓶中用900mL TRIS缓冲液pH 8.0处理并保持在37 $^{\circ}$ C。逐步释放N-(6-氨基己基)-2,4-二硝基苯胺, 然后进行RP C18HPLC。图4显示了19-2 (T_{1/2}=5.2小时) 解离的动力学和胺释放的动力学。根据拟合曲线, N-(6-氨基己基)-2,4-二硝基苯胺的释放T_{1/2}计算为5.2小时。

[1126] 实施例19a.



[1127]



[1128] 步骤1. 将磷酸二酯13-3 (53mg, 0.05mmol) 和mPEG 20kDa (3g, 0.15mmol) 通过与乙腈 (3 \times 40mL) 三次共蒸发干燥, 溶于无水乙腈 (5mL), 并加入N-甲基咪唑 (95mL, 1.2mmol), 然后加入均三甲苯磺酰氯 (130mg, 0.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌72小时。用MeOH淬灭反应, 然后蒸发所有挥发性组分。在55 $^{\circ}$ C加热后将残余物溶于异丙醇 (90mL) 中, 并将其在室温下结晶。过滤收集白色固体, 重复结晶过程。最终过滤后, 预期固体主要含有均三甲苯化的mPEG, 将产物20-1用乙醚洗涤并干燥, 得到2.76g固体。通过HPLC在制备型RP 18柱上使用在三乙基乙酸铵 (0.1M) 缓冲液中的乙腈梯度获得纯的20-1。蒸发收集的级分, 将残余物直接用于下一步骤。

[1129] 步骤2. 将纯化合物20-1溶解在80% AcOH (30mL) 中并在室温下搅拌2小时。蒸发挥发物, 将残余物与异丙醇共蒸发。将残余物溶于热异丙醇 (25mL) 中, 并将脱三苯甲基化的

mPEG磷酸三酯在室温下结晶。将经过滤和洗涤的固体再次从异丙醇中重结晶,得到实际上的纯的且不含二甲氧基三苯甲醇的羟基块状物(block)(260mg,25%收率,由前面实施例得到的13-3计算)。将羟基块状物(260mg)通过与无水乙腈(3×10mL)重复共蒸发干燥,溶解在二氯甲烷(1.7mL)中,加入1.4M光气的甲苯(1.5mL)溶液,并将混合物在室温下搅拌3小时,然后蒸发所有挥发性组分。将残余物与无水甲苯共蒸发数次,以得到粗制氯甲酸酯20-2。将其溶于无水THF(6.5mL)和无水DCM(1.5mL)中,然后加入N-羟基琥珀酰亚胺(0.964mmol)和无水吡啶(1.24mmol),并将该混合物在室温下搅拌2小时。蒸发所有挥发性物质,并将残余物与甲苯和异丙醇共蒸发。将残余物从异丙醇(2mL)中重结晶。将得到的悬浮液离心,除去上清液,将固体重新悬浮在异丙醇中,然后将混合物离心,并分离上清液。将得到的固体真空干燥,得到20-3,其基本上不含过量的NHS。收率(250mg,95%)。

[1130] 步骤3.将利拉鲁肽寡肽激素(4.4mg,1.17mmol)溶于0.2M HEPES缓冲液pH 7.4(1.5mL)中。将活性碳酸酯20-3(45mg,1.76mmol)加入到利拉鲁肽溶液中。将得到的反应溶液在4°C保持过夜,并使用0.1%TFA水/乙腈梯度通过RP 18HPLC分析。发现PEG-利拉鲁肽缀合物具有比未反应的利拉鲁肽短得多的保留时间;这是预期的,因为PEG比天然利拉鲁肽更亲水。使用相同的梯度,用半制备型RP C18HPLC分离反应混合物。收集对应于缀合物20-4的产物峰,蒸发挥发物,并且在蒸发和冷冻干燥后以相同的方式再次纯化目标化合物以产生均匀的单峰物质。

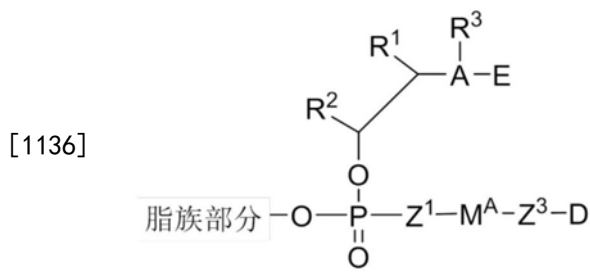
[1131] 实施例19b.mPEG-磷酸三酯-利拉鲁肽缀合物的测试

[1132] 以与实施例19中所述相同的方式,用pH 8.0的TRIS缓冲液处理约1mg mPEG-磷酸三酯-利拉鲁肽缀合物20-4。裂解反应后用HPLC监测起始缀合物(点)的消失和游离利拉鲁肽(三角形)的形成。该图显示在图5中。根据拟合曲线,利拉鲁肽的释放T1/2计算为2.7小时。对于pH 7.4,计算为 $2.7 \times 4 = 10.4$ 小时。考虑到PEG-利拉鲁肽作为可能进行糖尿病治疗,后者具有可能的生物医学意义。

[1133] 某些实施方式

[1134] 在一些实施方式中,本文提供式(A)和式(B)的化合物以及使用这些化合物的药物组合物和方法,如段落1-115中所述。

[1135] 段落1.一种式(B)的化合物



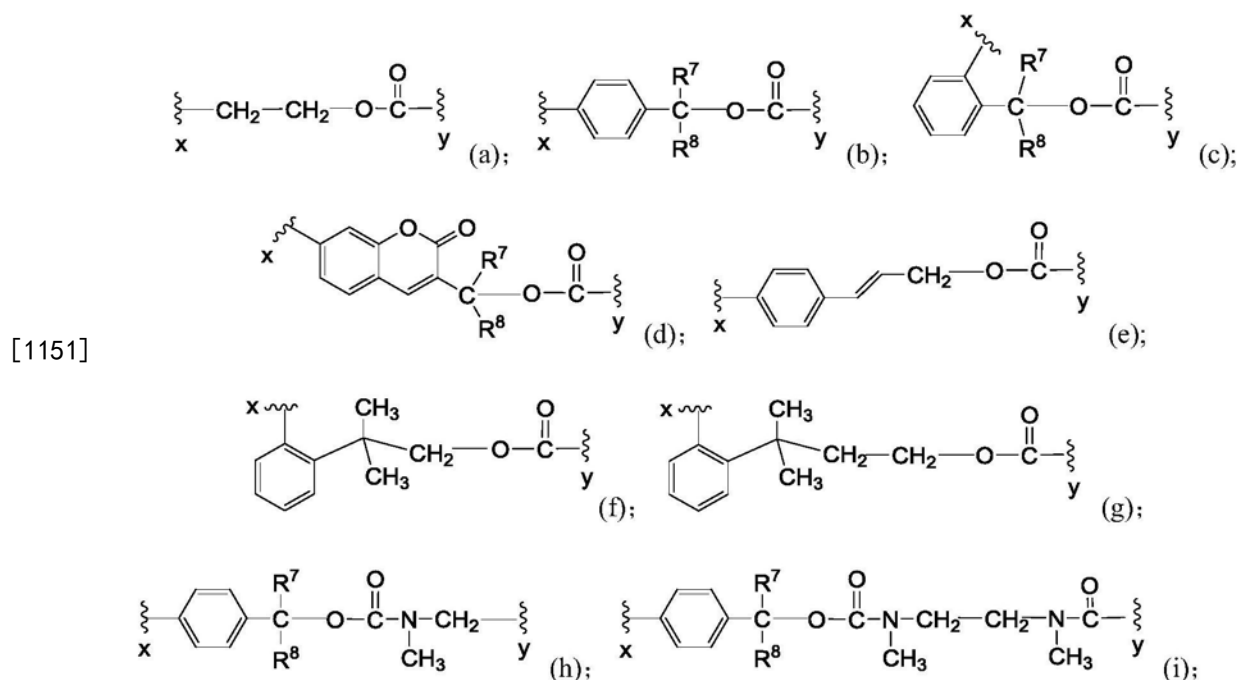
[1137] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1138] 脂族部分选自聚合物、R^P以及选自聚合物-L-(CH₂)_m-和聚合物-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-的基团;

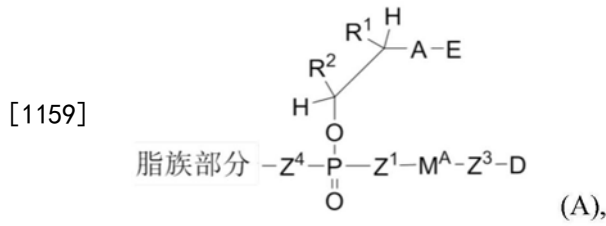
[1139] R^P选自可选地取代的C₁₋₆烷基、可选地取代的C₁₋₃烷基-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-以及可选地取代的C₃₋₇环烷基;

[1140] L是连接基团;

- [1141] m和p各自独立地为1至10的整数；
 [1142] D是生物活性药物的残基；
 [1143] Z^1 选自O、S和N(R^N)；
 [1144] Z^3 选自O和N(R^N)，或者不存在 Z^3 ；
 [1145] A是O或N，其中当A是O时则不存在 R^3 ；
 [1146] R^N 选自H和可选地取代的 C_{1-6} 烷基；
 [1147] R^3 选自H和 C_{1-6} 烷基，或者
 [1148] R^3 和 R^1 与A和连接 R^1 的碳原子一起形成可选地取代的4-7元脂族杂环；或者
 [1149] R^3 和 R^2 与A、连接 R^1 的碳原子以及连接 R^2 的碳原子一起，形成可选地取代的4-8元脂族杂环；
 [1150] M^A 是具有式(a)-(i)中任一个的自消解基团：



- [1152] 其中x表示与 Z^1 的连接点并且y表示与 Z^3 的连接点；
 [1153] R^1 和 R^2 独立地选自自由氢、可选地取代的 C_{1-6} 烷基、可选地取代的 C_{6-10} 芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基组成的组；
 [1154] 或 R^1 和 R^2 以及与其连接的碳原子连接在一起以形成可选地取代的 C_{3-7} 环烷基环、可选地取代的4-7元脂族杂环、可选地取代的 C_{6-10} 芳基或可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基；
 [1155] 或者 R^1 和 R^2 连接在一起以形成核糖环体系；
 [1156] R^7 和 R^8 独立地选自H和 C_{1-6} 烷基；并且
 [1157] E是可解离部分。
 [1158] 段落2. 一种式(A)的化合物：



[1160] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1161] 脂族部分选自聚合物、 R^P 以及选自聚合物-L-(CH_2)_m-和聚合物-L-(CH_2 - CH_2 -O)_p-(CH_2)_m-的基团;

[1162] R^P 选自可选地取代的 C_{1-6} 烷基、可选地取代的 C_{1-3} 烷基-O-(CH_2 - CH_2 -O)_p-(CH_2)_m-以及可选地取代的 C_{3-7} 环烷基;

[1163] L是连接基团;

[1164] m和p各自独立地为1至10的整数;

[1165] D是生物活性药物的残基;

[1166] Z^1 选自O、S和N(R^N);

[1167] Z^3 选自O和N(R^N),或者不存在 Z^3 ;

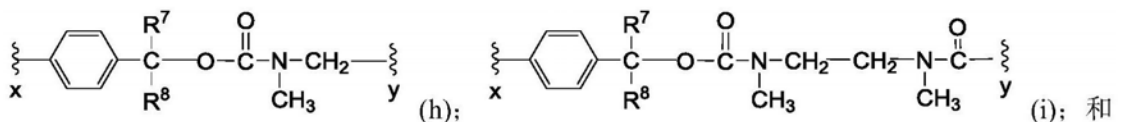
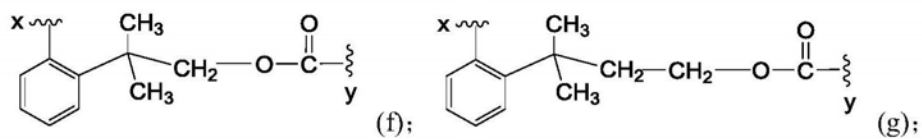
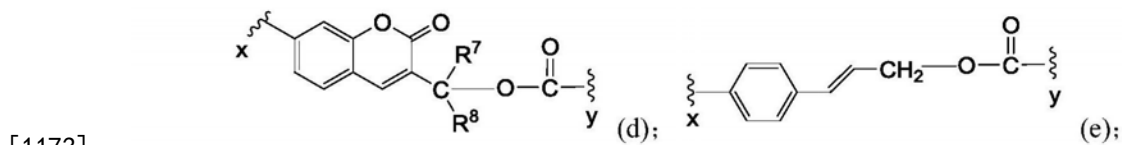
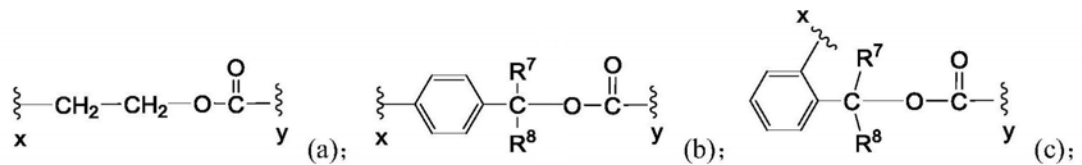
[1168] Z^4 选自O和S;

[1169] A选自O和N(R^N);

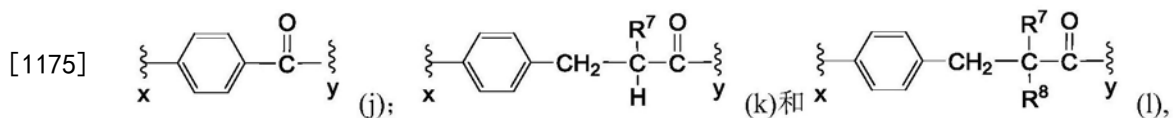
[1170] R^N 选自H和可选地取代的 C_{1-4} 烷基;

[1171] M^A 是选自以下的双基:

[1172] a) 具有式(a)-(i)中任一个的自消解基团:



[1174] b) 选自式(j)-(l)中任一个的稳定双基:



[1176] 其中 x 表示与 Z^1 的连接点并且 y 表示与 Z^3 的连接点；

[1177] R^1 和 R^2 独立地选自由氢、可选地取代的 C_{1-6} 烷基、可选地取代的 C_{6-10} 芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基组成的组；

[1178] 或 R^1 和 R^2 以及与其连接的碳原子连接在一起以形成可选地取代的 C_{3-7} 环烷基环、可选地取代的4-7元脂族杂环、可选地取代的 C_{6-10} 芳基或可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基；

[1179] 或者 R^1 和 R^2 连接在一起以形成核糖环体系；

[1180] R^7 和 R^8 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、氨基、(C_{1-6} 烷基)氨基、二-(C_{1-6} 烷基)氨基、酰氨基和受保护的氨基；并且

[1181] E是可解离部分。

[1182] 段落3. 根据段落1或段落2所述的化合物，其中脂族部分选自聚合物、 R^P 和式聚合物-L-(CH_2) $_m$ -的基团：

[1183] R^P 选自可选地取代的 C_{1-6} 烷基和可选地取代的 C_{3-7} 环烷基；并且

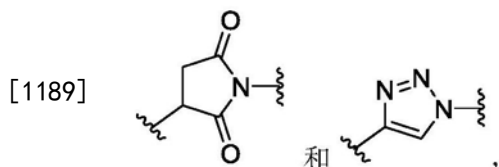
[1184] m 是1至10的整数。

[1185] 段落4. 根据段落1或段落2所述的化合物，其中脂族部分是式聚合物-L-(CH_2) $_m$ -的基团。

[1186] 段落5. 根据段落1-4中任一段所述的化合物，其中L是包含亚杂环烷基或亚杂芳基的连接基团。

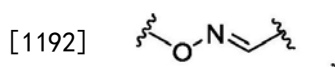
[1187] 段落6. 根据段落1-4中任一段所述的化合物，其中L是包含琥珀酰亚胺或三唑的连接基团。

[1188] 段落7. 根据段落1-4中任一段所述的化合物，其中L是下式中任一个的连接基团：



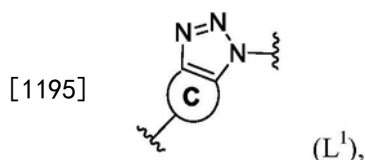
[1190] 其中 ξ 表示连接基团与聚合物或 CH_2 基团的连接点。

[1191] 段落8. 根据段落1-4中任一段所述的化合物，其中连接基团L是下式的连接基团：



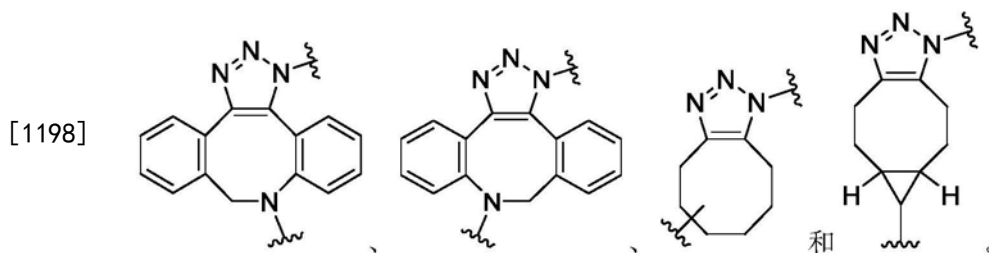
[1193] 其中 ξ 表示连接基团与聚合物或 CH_2 基团的连接点。

[1194] 段落9. 根据段落1-4中任一段所述的化合物，其中连接基团L包含式(L¹)的基团：



[1196] 其中环C选自由可选地取代的 C_{8-16} 环烷基和可选地取代的8-16元杂环烷基组成的组，并且 ξ 表示连接基团与聚合物或 CH_2 基团的连接点。

[1197] 段落10. 根据段落9所述的化合物，其中式(L¹)的基团选自下式中的任一个：



[1199] 段落11. 根据段落1-10中任一段所述的化合物, 其中m是1至6的整数。

[1200] 段落12. 根据段落1-10中任一段所述的化合物, 其中m是1至4的整数。

[1201] 段落13. 根据段落1或段落2所述的化合物, 其中脂族部分是聚合物。

[1202] 段落14. 根据段落1-13中任一段所述的化合物, 其中聚合物选自由聚(亚烷基二醇)、聚(乙氧基化多元醇)、聚(烯醇)、聚(α -羟基酸)、聚(乙烯醇)、聚恶唑啉及其共聚物组成的组。

[1203] 段落15. 根据段落1-14中任一段所述的化合物, 其中聚合物是聚乙二醇。

[1204] 段落16. 根据段落15所述的化合物, 其中聚乙二醇是线性的。

[1205] 段落17. 根据段落15所述的化合物, 其中聚乙二醇是支链的。

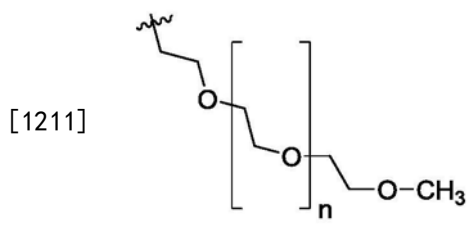
[1206] 段落18. 根据段落15-17中任一段所述的化合物, 其中聚乙二醇具有约500Da至约40000Da的平均分子量。

[1207] 段落19. 根据段落15-17中任一段所述的化合物, 其中聚乙二醇具有约1000Da至约30000Da的平均分子量。

[1208] 段落20. 根据段落15-17中任一段所述的化合物, 其中聚乙二醇具有约1000Da至约20000Da的平均分子量。

[1209] 段落21. 根据段落15-17中任一段所述的化合物, 其中聚乙二醇约5000Da至约20000Da的平均分子量。

[1210] 段落22. 根据段落15-21中任一段所述的化合物, 其中聚乙二醇具有如下结构式:



[1212] 段落23. 根据段落22所述的化合物, 其中n是1至1000的整数。

[1213] 段落24. 根据段落22所述的化合物, 其中n是1至800的整数。

[1214] 段落25. 根据段落22所述的化合物, 其中n是1至300的整数。

[1215] 段落26. 根据段落22所述的化合物, 其中n是1至100的整数。

[1216] 段落27. 根据段落22所述的化合物, 其中n选自10、20、50、100、200、250、300、500、600和1000。

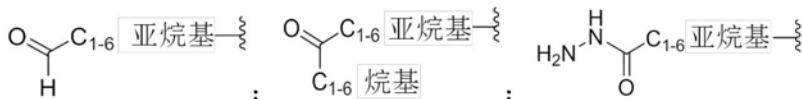
[1217] 段落28. 根据段落1或段落2所述的化合物, 其中脂族部分是 R^P 。

[1218] 段落29. 根据段落28所述的化合物, 其中 R^P 是可选地取代的 C_{1-6} 烷基。

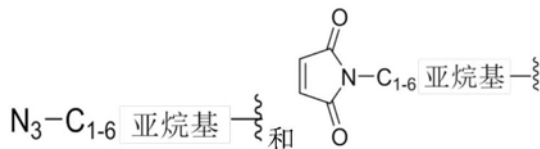
[1219] 段落30. 根据段落29所述的化合物, 其中 R^P 是异丙基。

[1220] 段落31. 根据段落29所述的化合物, 其中 R^P 是氰乙基。

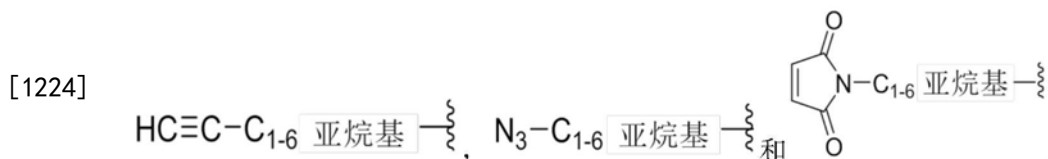
[1221] 段落32. 根据段落28所述的化合物, 其中R^P选自下式中的任一个的组:



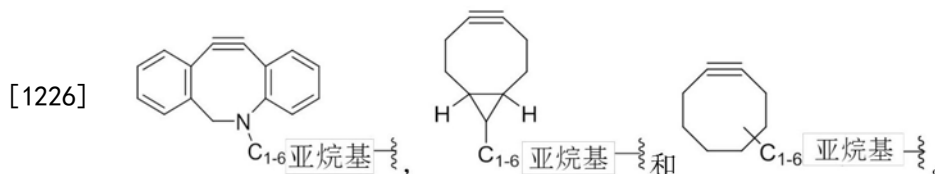
[1222] $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{C}_{1-6} \text{ 亚烷基}$; $\text{H}_2\text{N}-\text{H}-\text{C}_{1-6} \text{ 亚烷基}$; $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}_{1-6} \text{ 亚烷基}$;



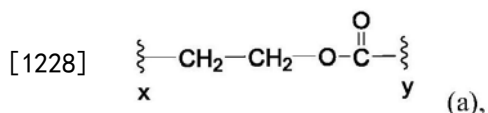
[1223] 段落33. 根据段落28所述的化合物, 其中R^P选自下式中的任一个的基团:



[1225] 段落34. 根据段落28所述的化合物, 其中R^P选自下式中的任一个:



[1227] 段落35. 根据段落1-34中任一段所述的化合物, 其中Z¹是S并且M^A是式(a)的自消解基团:



[1229] 其中x表示与Z¹的连接点并且y表示与Z³的连接点。

[1230] 段落36. 根据段落1-34中任一段所述的化合物, 其中R⁷和R⁸独立地选自H和甲基。

[1231] 段落37. 根据段落1-36中任一段所述的化合物, 其中R¹和R²均是氢。

[1232] 段落38. 根据段落1-36中任一段所述的化合物, 其中R¹和R²一起形成C₃₋₇环烷基环。

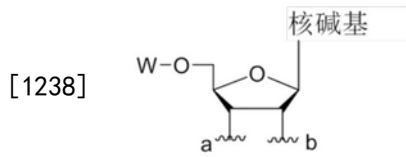
[1233] 段落39. 根据段落38所述的化合物, 其中C₃₋₇环烷基环选自由环丙基、环丁基、环戊基和环己基组成的组。

[1234] 段落40. 根据段落1-36中任一段所述的化合物, 其中R¹和R²一起形成4-7元脂族杂环。

[1235] 段落41. 根据段落40所述的化合物, 其中4-7元脂族杂环选自由吡咯烷、哌啶、四氢呋喃和四氢吡喃组成的组。

[1236] 段落42. 根据段落1-36中任一段所述的化合物, 其中R¹和R²一起形成核糖核苷的核糖环体系。

[1237] 段落43. 根据段落42所述的化合物, 其中R¹和R²一起形成下式的核糖环体系:



[1239] 其中a表示与O的连接点并且b表示与A的连接点,或者a表示与A的连接点并且b表示与O的连接点,并且其中W选自由H、酰基和保护基团组成的组。

[1240] 段落44. 根据段落43所述的化合物,其中核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶和其他天然核碱基和非天然核碱基组成的组。

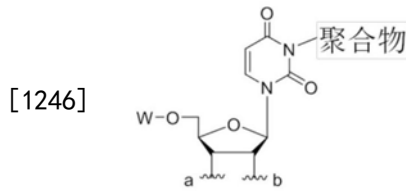
[1241] 段落45. 根据段落43所述的化合物,其中核碱基选自由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶组成的组。

[1242] 段落46. 根据段落43所述的化合物,其中核碱基选自由5-甲基胞嘧啶、假尿苷、二氢尿苷、肌苷、7-甲基鸟苷、次黄嘌呤和黄嘌呤组成的组。

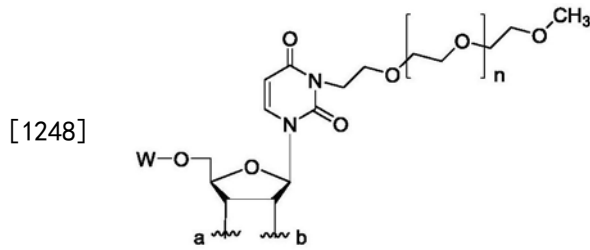
[1243] 段落47. 根据段落43所述的化合物,其中核碱基包含荧光基团。

[1244] 段落48. 根据段落43所述的化合物,其中核碱基包含聚合物。

[1245] 段落49. 根据段落42所述的化合物,其中R¹和R²一起形成下式的核糖环体系:



[1247] 段落50. 根据段落49所述的化合物,其中R¹和R²一起形成下式的核糖环体系:

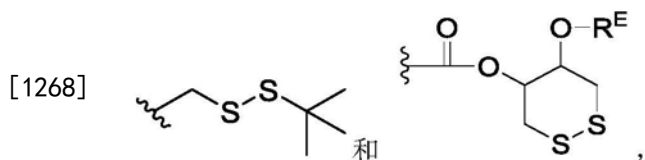


[1249] 段落51. 根据段落1-50中任一段所述的化合物,其中A是O。

[1250] 段落52. 根据段落1-50中任一段所述的化合物,其中A是NR³。

[1251] 段落53. 根据段落52所述的化合物,其中R³和R¹与A和连接R¹的碳原子一起形成可选地取代的4-7元脂族杂环。

[1252] 段落54. 根据段落53所述的化合物,其中4-7元脂族杂环选自由以下组成的组:



[1269] 其中R^E选自由C₁₋₆烷基和苄基组成的组。

[1270] 段落67. 根据段落62所述的化合物, 其中A是O, 并且E是下式的基团:



[1272] 段落68. 根据段落1-57中任一段所述的化合物, 其中E是通过糖苷水解酶可解离的。

[1273] 段落69. 根据段落68所述的化合物, 其中E是选自葡萄糖、半乳糖、甘露糖和葡萄糖醛酸的糖的残基。

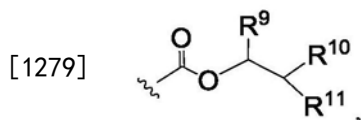
[1274] 段落70. 根据段落1-57中任一段所述的化合物, 其中E是通过酯酶可解离的。

[1275] 段落71. 根据段落70所述的化合物, 其中E选自酰基、碳酸酯和O-甲基-酰基酯。

[1276] 段落72. 根据段落1-57所述的化合物, 其中E是在生理pH下通过水解可解离的。

[1277] 段落73. 根据段落72所述的化合物, 其中E是酰基。

[1278] 段落74. 根据段落72所述的化合物, 其中A是NR^N或NR³, 并且E是下式的可解离部分:



[1280] 其中:

[1281] R⁹选自H、可选地取代的C₆₋₁₀芳基和可选地取代的C₁₋₆烷基;

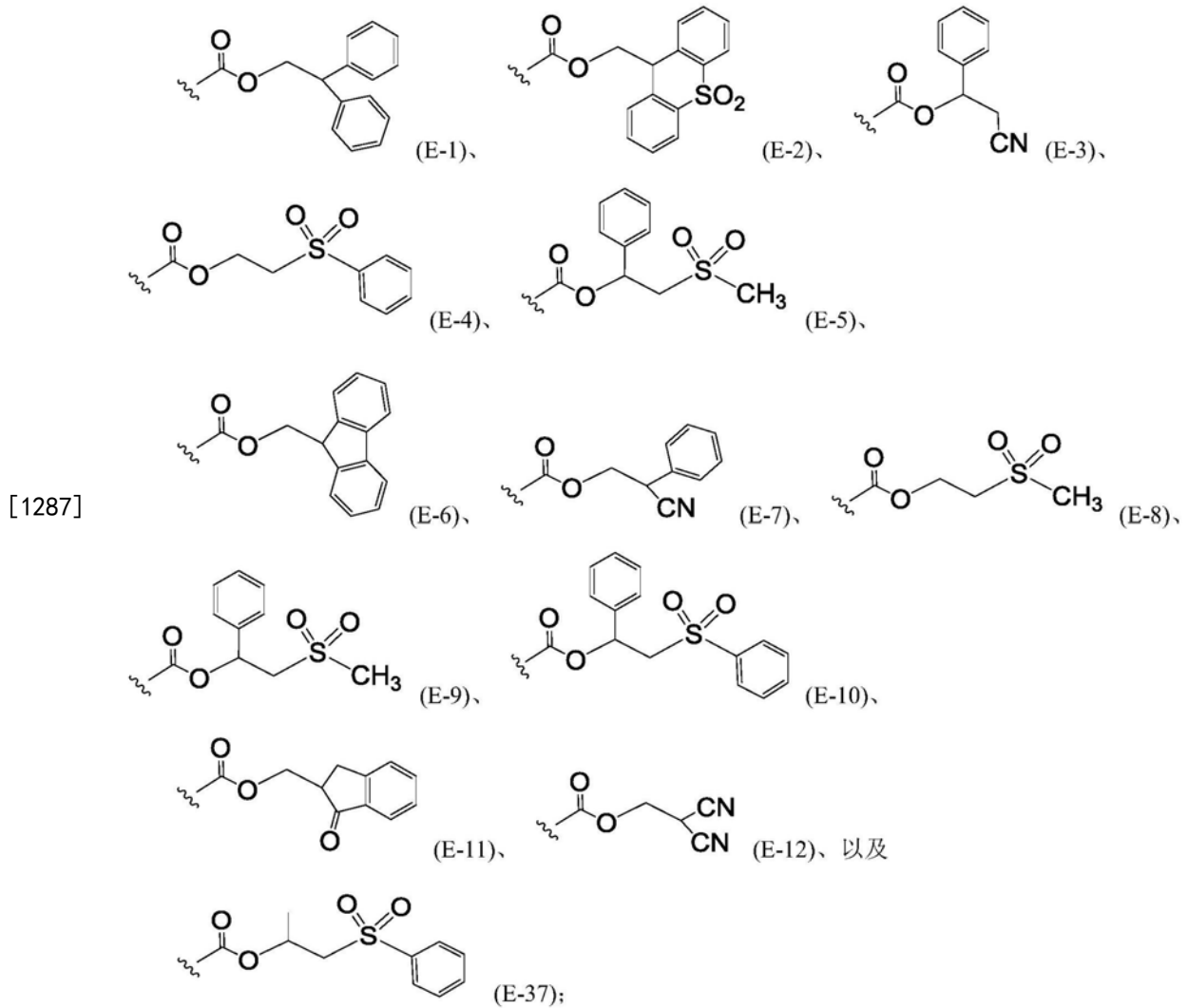
[1282] R¹⁰和R¹¹均独立地选自H、CN、NO₂、COR¹²、SOR¹²或SO₂R¹²、可选地取代的C₁₋₆烷基、可选地取代的C₆₋₁₀芳基和可选地取代的5元杂芳基至14元杂芳基; 或

[1283] R¹⁰和R¹¹和与其连接的碳原子一起形成与一个或多个可选地取代的C₆₋₁₀芳基环稠合的可选地取代的C₃₋₇环烷基环;

[1284] R¹²选自可选地取代的C₁₋₆烷基和可选地取代的C₆₋₁₀芳基。

[1285] 段落75. 根据段落74所述的化合物, 其中A是NH, 并且R⁹选自H和可选地取代的C₆₋₁₀芳基。

[1286] 段落76. 根据段落74所述的化合物, 其中E是下式(E-1)至(E-12)和(E-37)中任一个的可解离部分:

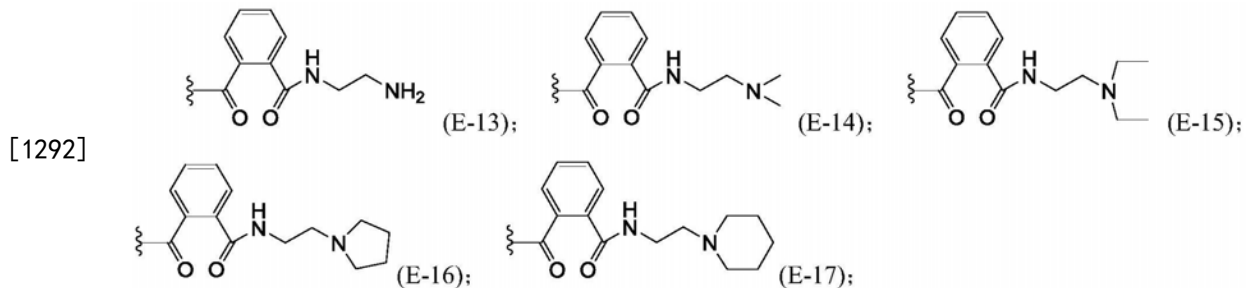


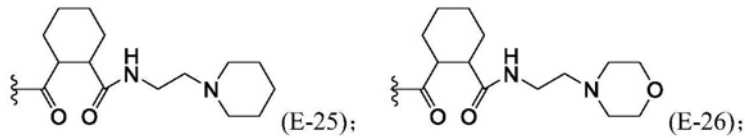
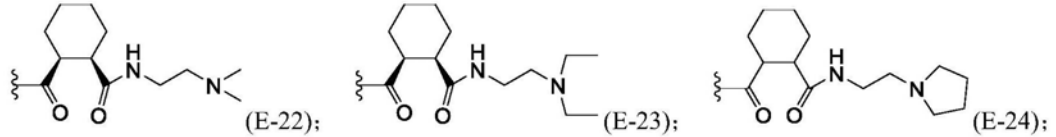
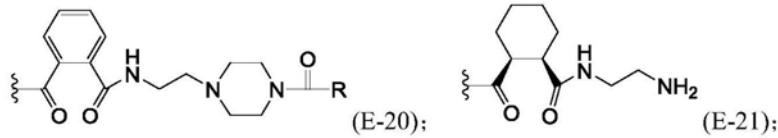
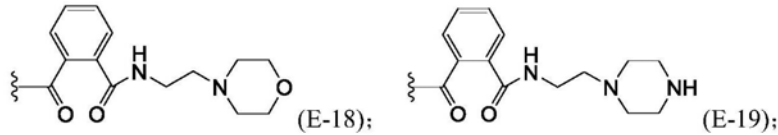
[1288] 其中式 (E-1) 至 (E-12) 和 (E-37) 中任何一个苯环被 1、2、3、4 或 5 个选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、OH、 NO_2 、CN、卤素和酰基的取代基可选地取代。

[1289] 段落 77. 根据段落 76 所述的化合物, 其中 E 是下式 (E-1) 至 (E-12) 中任一个的可解离部分。

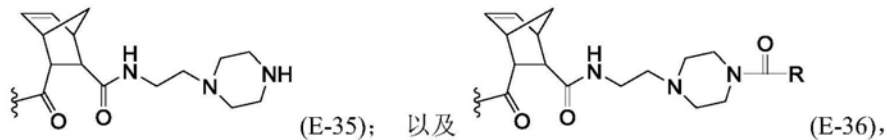
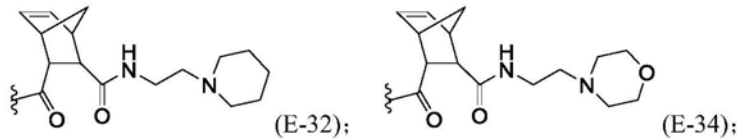
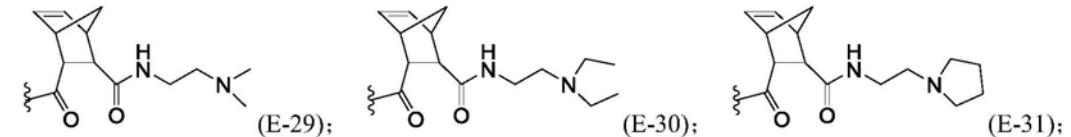
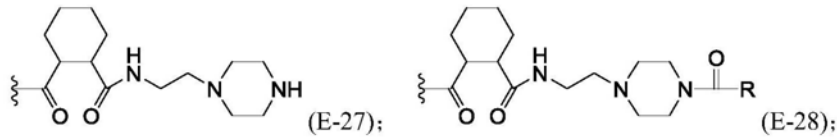
[1290] 段落 78. 根据段落 77 所述的化合物, 其中式 (E-1) 至 (E-12) 中任何一个苯环被 1、2、3 或 4 个选自 F、Cl、CN、酰基、 NO_2 和 CF_3 的取代基可选地取代。

[1291] 段落 79. 根据段落 72 所述的化合物, 其中 E 是下式 (E-13) 至 (E-36) 中任一个的基团:





[1293]

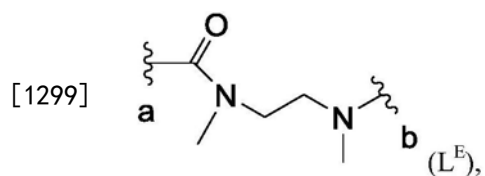
[1294] 其中R是C₁₋₆烷基。

[1295] 段落80. 根据段落1-57中任一段所述的化合物, 其中E是在酸性pH下可解离的。

[1296] 段落81. 根据段落80所述的化合物, 其中E是选自缩醛、原酸酯和取代的三苯甲基醚的基团。

[1297] 段落82. 根据段落80所述的化合物, 其中E选自四氢呋喃基、4-甲氧基四氢吡喃-4-基、1,5-二羧-甲氧基戊基、甲氧基异丙基缩醛、甲氧基环己烯基缩醛、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基和苯基氧杂蒽。

[1298] 段落83. 根据段落58-82中任一段所述的化合物, 其中可解离部分E用式(L^B)的基团与A连接:



[1300] 其中a表示与A的连接点,并且b表示与E的连接点。

[1301] 段落84. 根据段落1-83中任一段所述的化合物,其中D是治疗性蛋白质的残基。

[1302] 段落85. 根据段落84所述的化合物,其中治疗性蛋白质是胃泌酸调节素(OXM)、利拉鲁肽或依那西普。

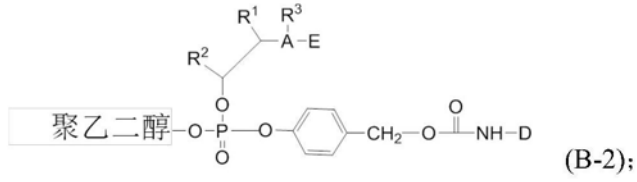
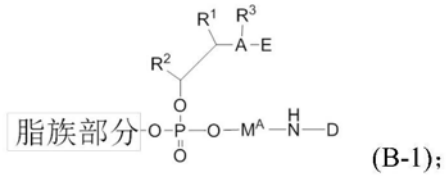
[1303] 段落86. 根据段落84所述的化合物,其中治疗性蛋白质是胃泌酸调节素(OXM)。

[1304] 段落87. 根据段落84所述的化合物,其中治疗性蛋白质是单克隆抗体。

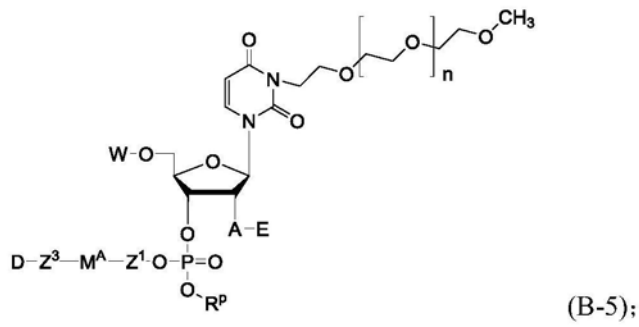
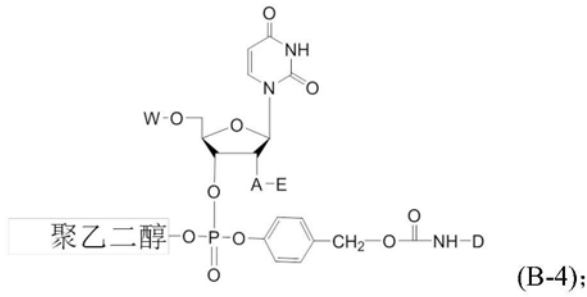
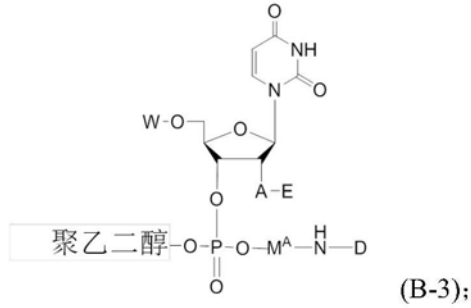
[1305] 段落88. 根据段落87所述的化合物,其中单克隆抗体是奥马佐单抗。

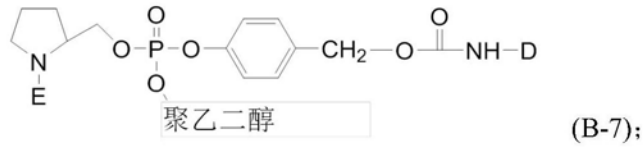
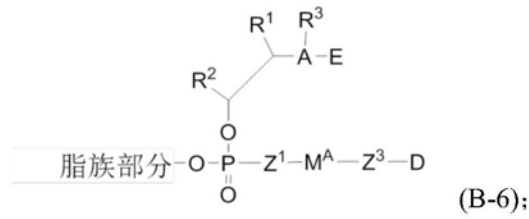
[1306] 段落89. 根据段落1-83中任一段所述的化合物,其中D是小分子药物的残基。

[1307] 段落90. 根据段落1和3-89中任一段所述的化合物,其中式(B)的化合物具有下式中的任一个:

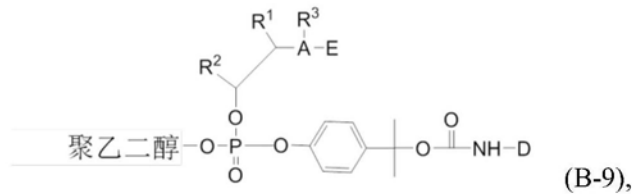
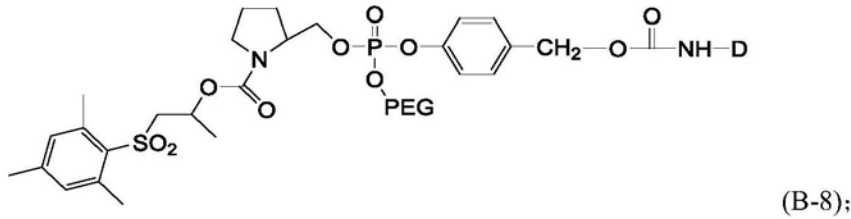


[1308]



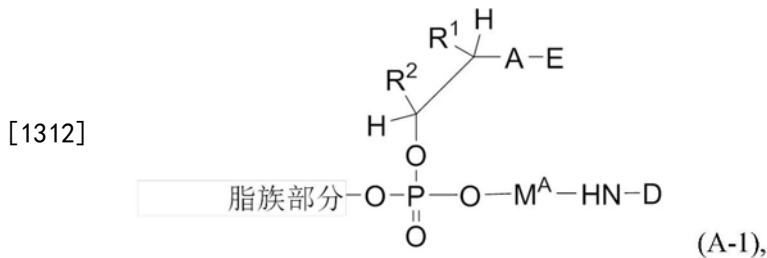


[1309]



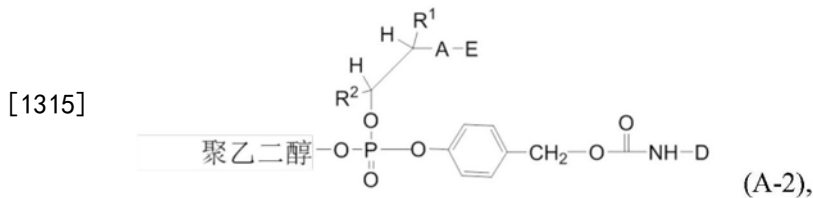
[1310] 或其药学上可接受的盐。

[1311] 段落91. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式 (A) 的化合物具有式 (A-1) :



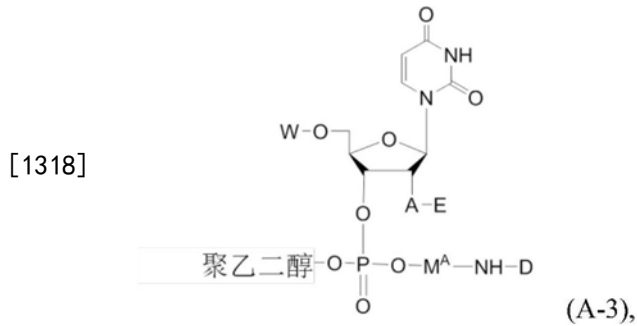
[1313] 或其药学上可接受的盐。

[1314] 段落92. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式 (A) 的化合物具有式 (A-2) :



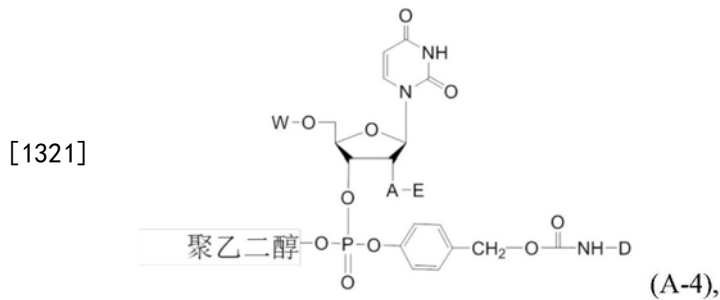
[1316] 或其药学上可接受的盐。

[1317] 段落93. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式 (A) 的化合物具有式 (A-3) :



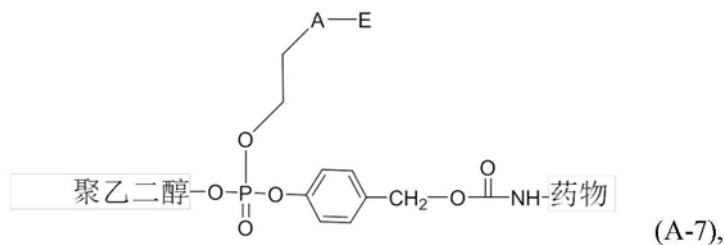
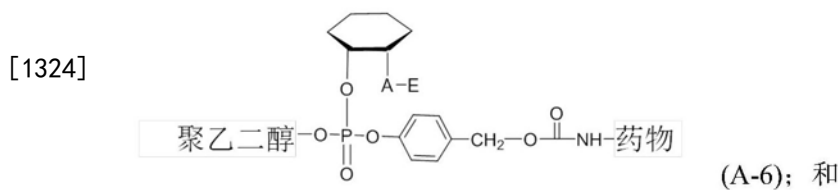
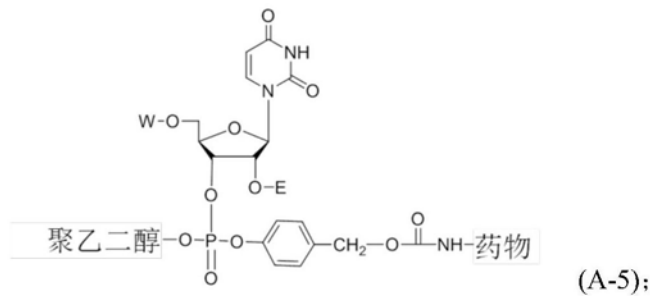
[1319] 或其药学上可接受的盐。

[1320] 段落94. 根据段落2-89中任一段所述的化合物,其中式(A)的化合物具有式(A-4):



[1322] 或其药学上可接受的盐。

[1323] 段落95. 根据段落2-89中任一段所述的化合物,其中式(A)的化合物具有下式(A-5)至(A-7)中的任一个:

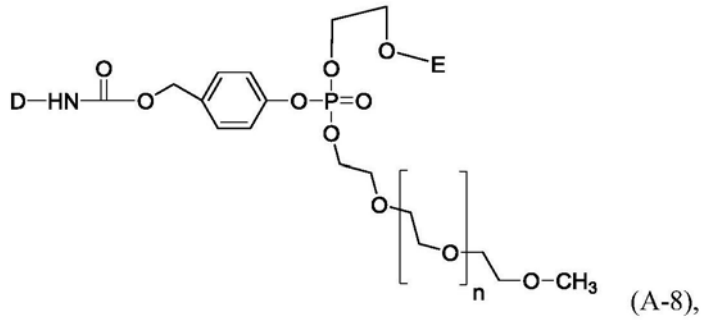


[1325] 或其药学上可接受的盐,

[1326] 其中当所述化合物具有式A-7时,A是O。

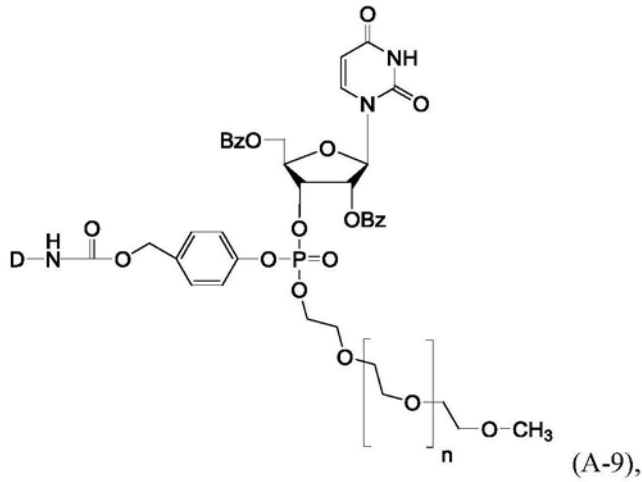
[1327] 段落96. 根据段落2-89中任一段所述的化合物,其中式(A)的化合物具有式(A-8):

[1328]

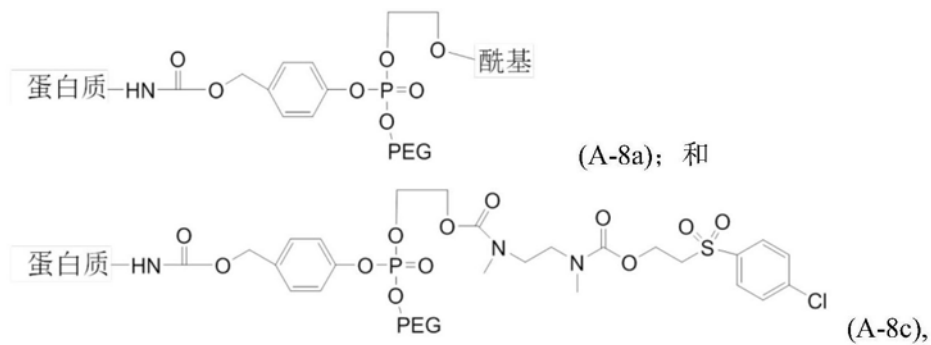
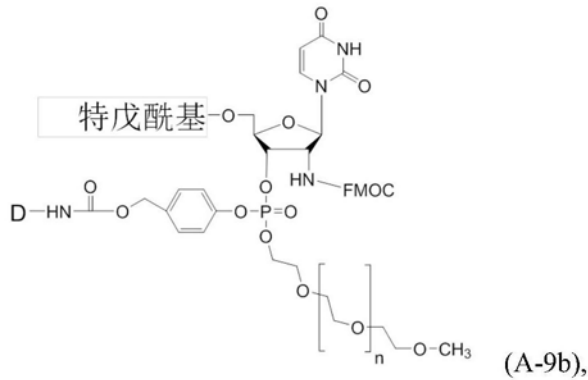


[1329] 或其药学上可接受的盐。

[1330] 段落97. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有下式中的任一个:



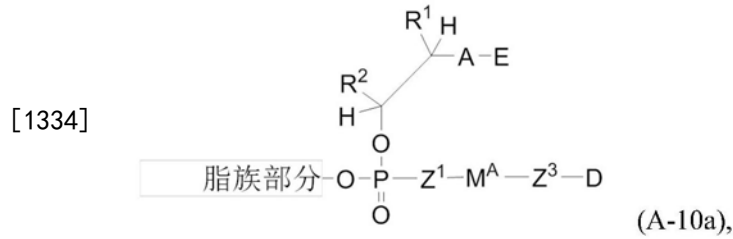
[1331]



[1332] 或其药学上可接受的盐。

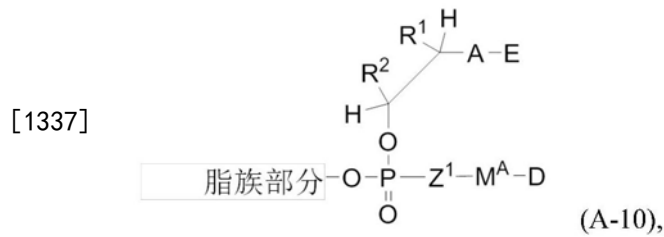
[1333] 段落98. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有式(A-

10a) :



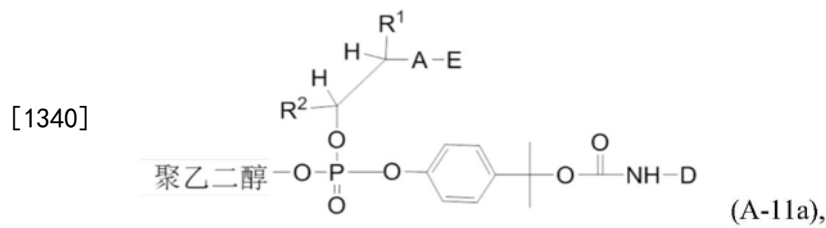
[1335] 或其药学上可接受的盐。

[1336] 段落99. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有式(A-10) :



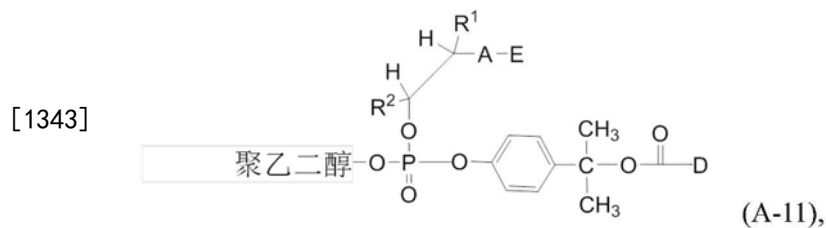
[1338] 或其药学上可接受的盐。

[1339] 段落100. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有式(A-11a) :



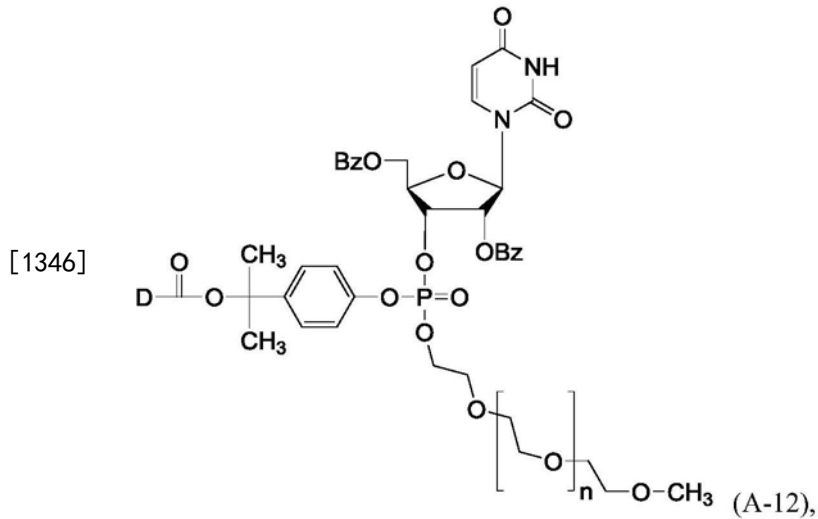
[1341] 或其药学上可接受的盐。

[1342] 段落101. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有式(A-11) :



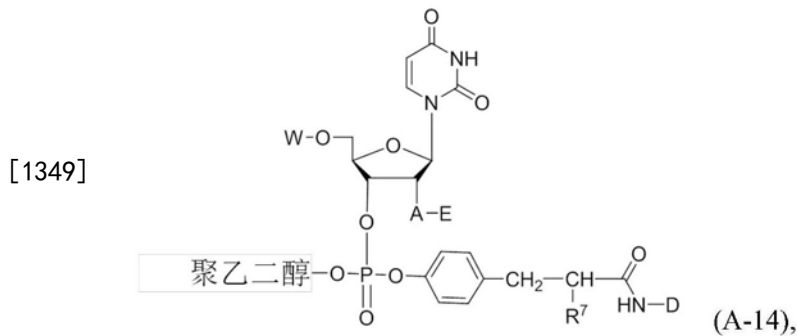
[1344] 或其药学上可接受的盐。

[1345] 段落102. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有式(A-12) :



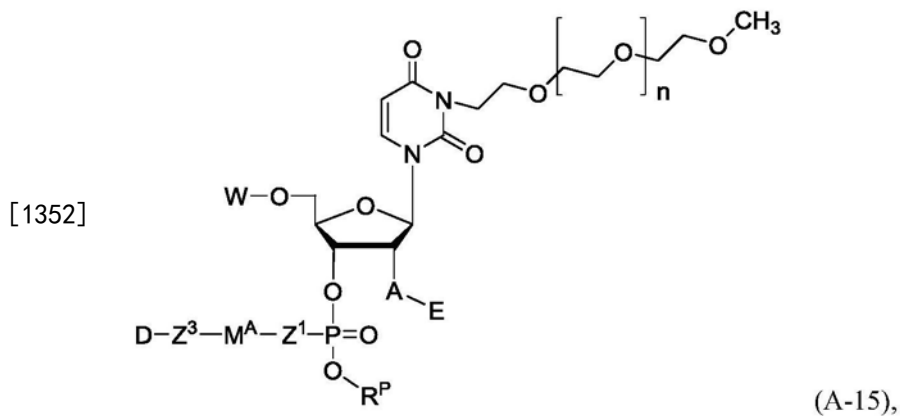
[1347] 或其药学上可接受的盐。

[1348] 段落103. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有式(A-14):



[1350] 或其药学上可接受的盐。

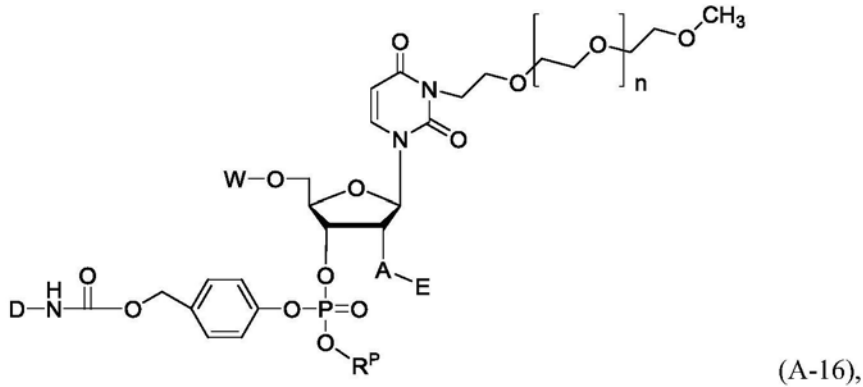
[1351] 段落104. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有式(A-15):



[1353] 或其药学上可接受的盐。

[1354] 段落105. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有式(A-16):

[1355]

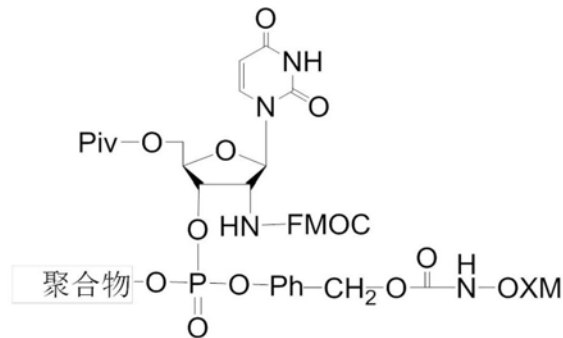


[1356] 或其药学上可接受的盐。

[1357] 段落106. 根据段落105所述的化合物, 其中R^P是C₁₋₆烷基。[1358] 段落107. 根据段落105所述的化合物, 其中R^P是异丙基。[1359] 段落108. 根据段落105所述的化合物, 其中R^P是氰乙基。

[1360] 段落109. 根据段落2-89中任一段所述的化合物其中式(A)的化合物具有式(A-9a) :

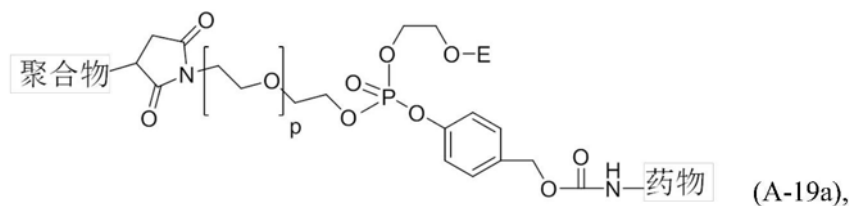
[1361]



[1362] 或其药学上可接受的盐, 其中OXM是胃酸调节素的残基。

[1363] 段落110. 根据段落2-89中任一段所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有式(A-19a) :

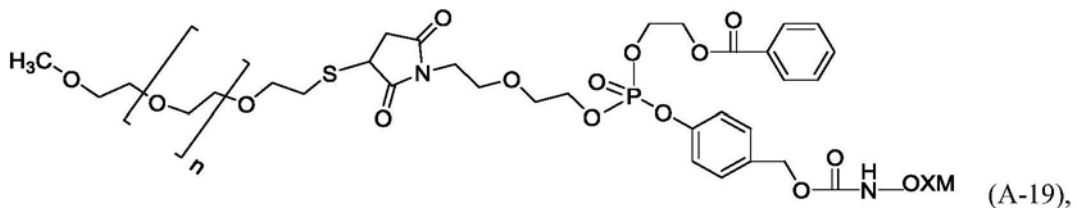
[1364]



[1365] 或其药学上可接受的盐。

[1366] 段落111. 根据段落110所述的化合物, 其中式(A)的化合物具有式(A-19) :

[1367]



[1368] 或其药学上可接受的盐。

[1369] 段落112. 一种药物组合物, 其包含根据段落1-111中任一段所述的化合物、或其药

学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[1370] 段落113.一种在有此需要的受试者中治疗疾病或病况的方法,所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的根据段落1-111中任一段所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据段落112所述的药物组合物。

[1371] 段落114.根据段落113所述的化合物,其中所述疾病或病况选自糖尿病和肥胖症。

[1372] 段落115.根据段落113所述的化合物,其中所述疾病或病况选自过敏原敏感症、哮喘和慢性自发性荨麻疹。

[1373] 其它实施方式

[1374] 应当理解,虽然已经结合本申请的详细描述来描述了本申请,但是前述描述旨在说明而非限制本申请的范围,本申请的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改包含在所附权利要求的范围内。

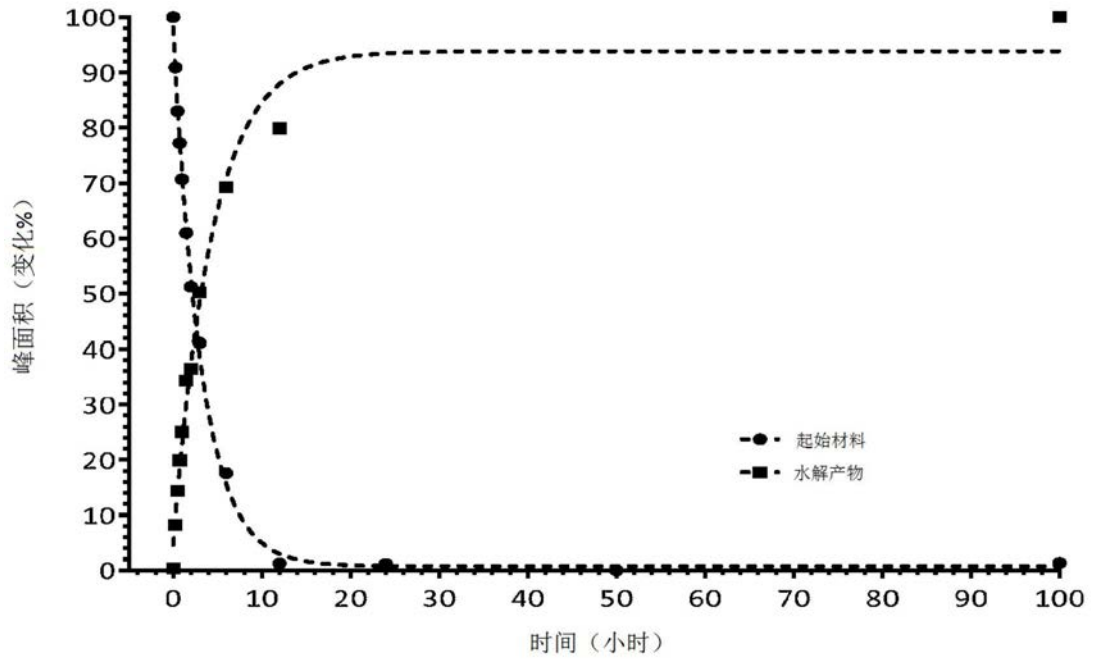


图1

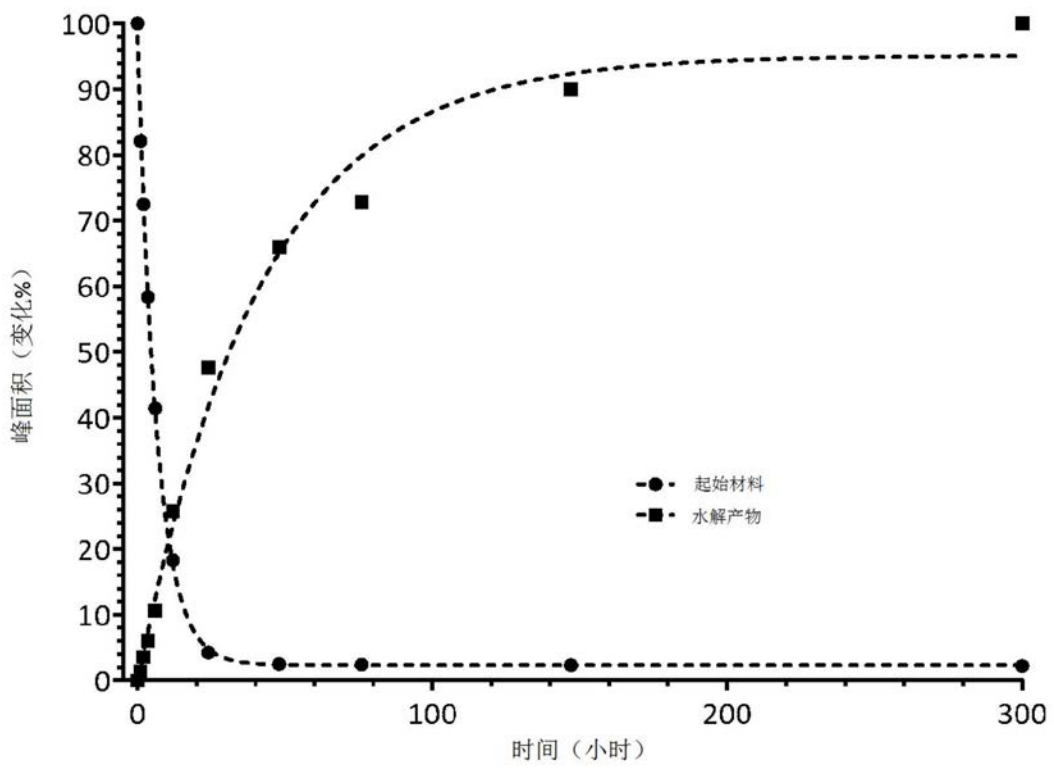


图2

在pH 8和37°C下尿苷-N-MeCPSEC-PEG(30k)-OXM转化成游离OXM

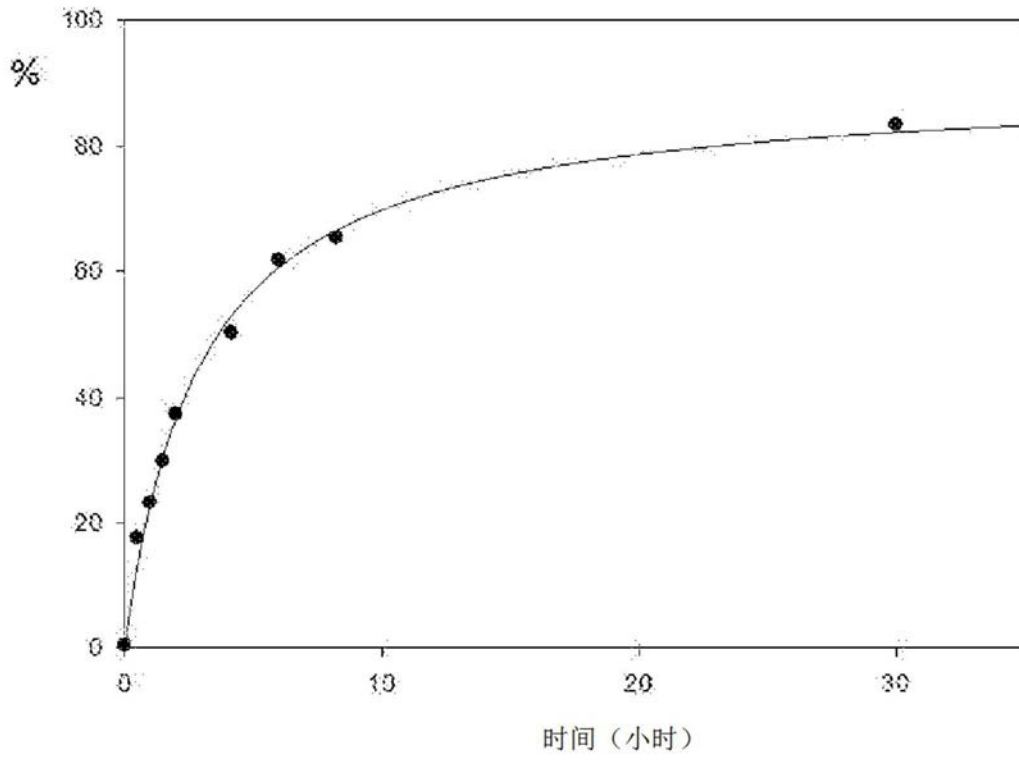


图3

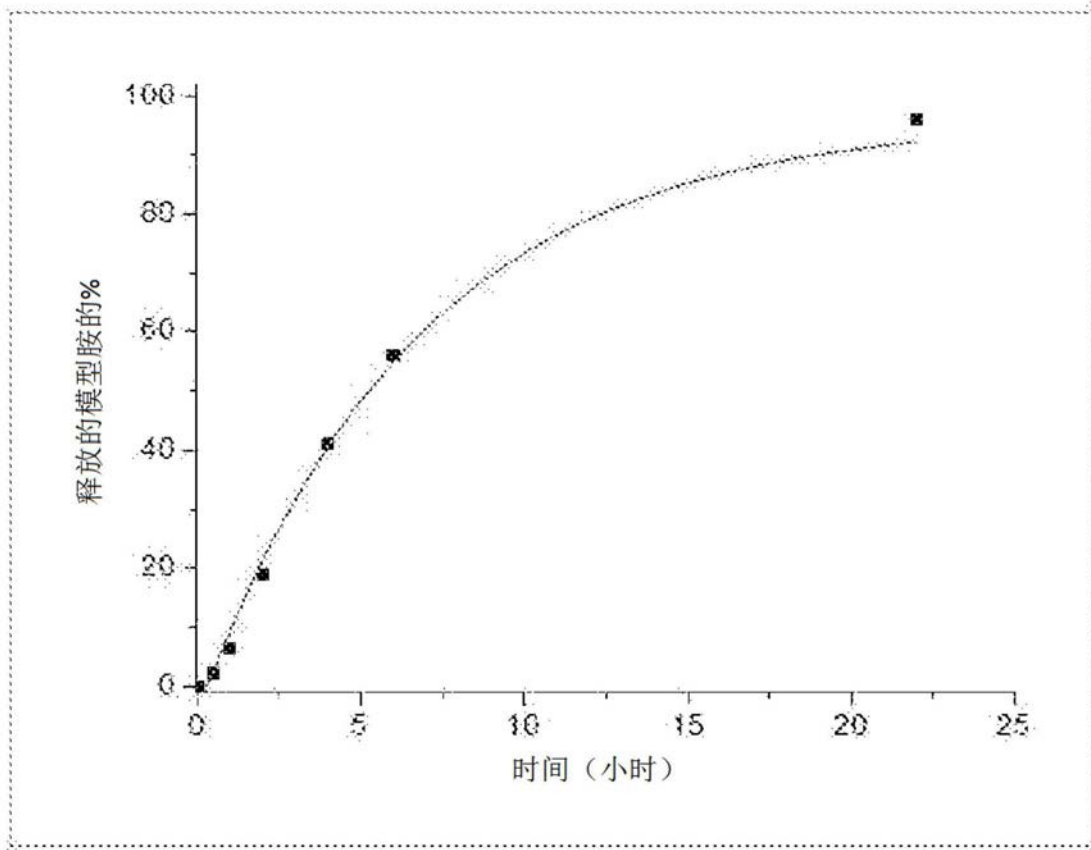


图4

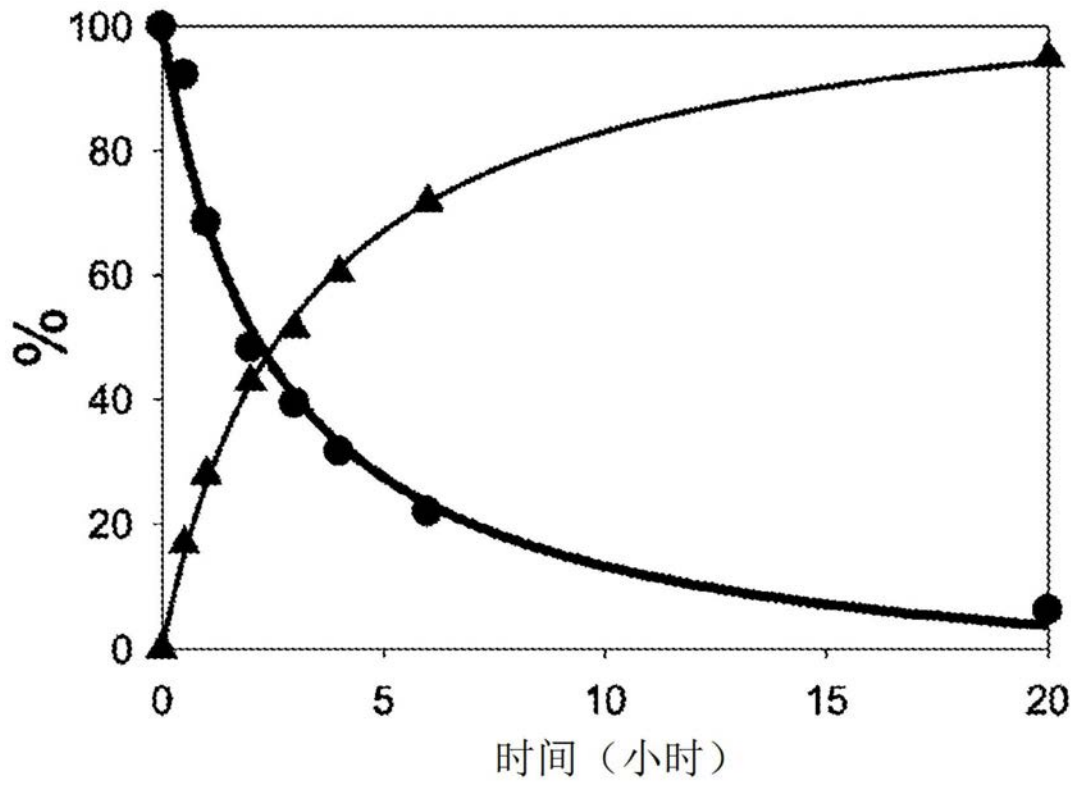


图5