



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I886667 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：112146860

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07K5/062 (2006.01)

C07K5/065 (2006.01)

C07K5/093 (2006.01)

C07K5/103 (2006.01)

(30)優先權：2019/03/29 美國

62/826,393

2020/01/22 美國

62/964,177

(71)申請人：英商梅迪繆思有限公司(英國) MEDIMMUNE LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：哈沃德 菲力普 威爾森 HOWARD, PHILIP WILSON (GB)；迪金森 奈爾

DICKINSON, NIALL (GB)；凱里瑞 戴爾斯 CAILLEAU, THAIS (FR)；馬斯特森

路克 MASTERSON, LUKE (GB)；貢德里 威廉 GOUNDRY, WILLIAM (GB)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

(56)參考文獻：

JP H10-95802A

期刊 Masamichi Sugimori, et al. "Synthesis and Antitumor Activity of Ring A- and F-Modified Hexacyclic Camptothecin Analogues." J. Med. Chem. 41, 13, 1998, 2308-2318.

審查人員：唐韶璞

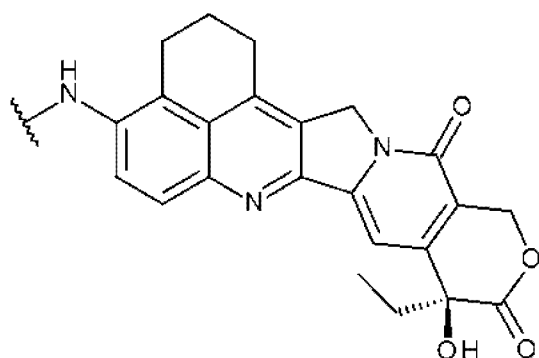
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：1 共 151 頁

(54)名稱

化合物及其軛合物

(57)摘要

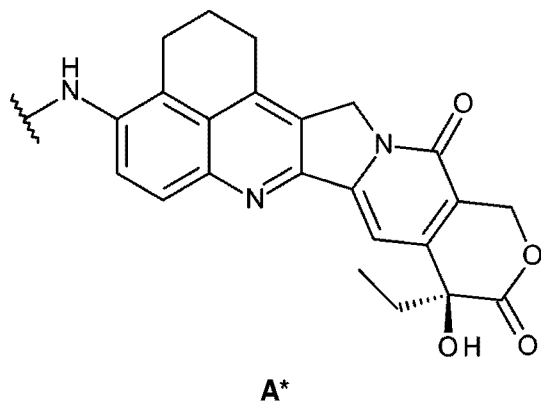
一種軛合物，該軛合物包含以下拓撲異構酶抑制劑衍生物(A*)：具有用於連接配位基單元之連接子，其中該連接子以可切割的方式附接至胺基殘基。該配位基單元較佳的是抗體。還提供了具有附接的連接單元的A*，和用於其合成的中間體以及釋放的彈頭。



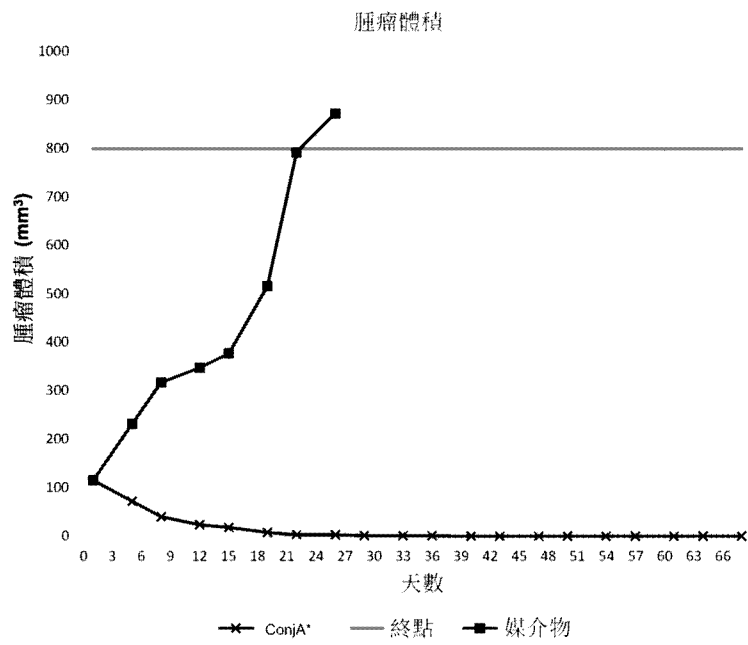
A*

A conjugate comprising the following topoisomerase inhibitor derivative (A*): with a linker for connecting to a Ligand Unit, wherein the linker is attached in a cleavable manner to the amino residue. The

Ligand Unit is preferably an antibody. Also provided is A* with the linking unit attached, and intermediates for their synthesis, as well as the released warhead.



指定代表圖：

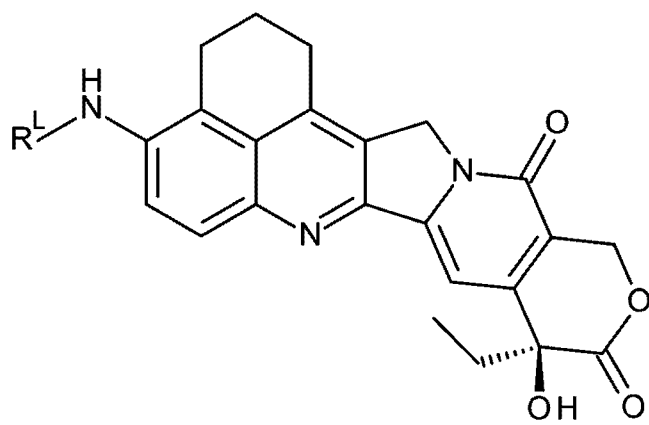


【圖1】

特徵化學式：

I886667

TW I886667 B



I



I886667

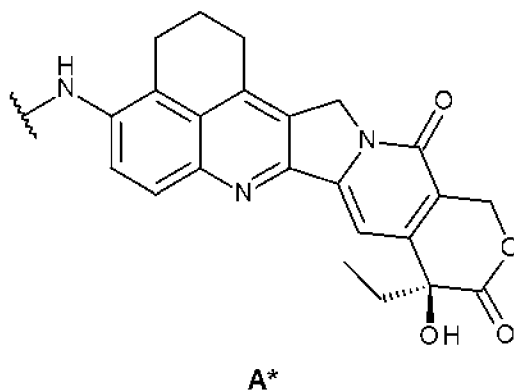
【發明摘要】

【中文發明名稱】 化合物及其軛合物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS AND CONJUGATES THEREOF

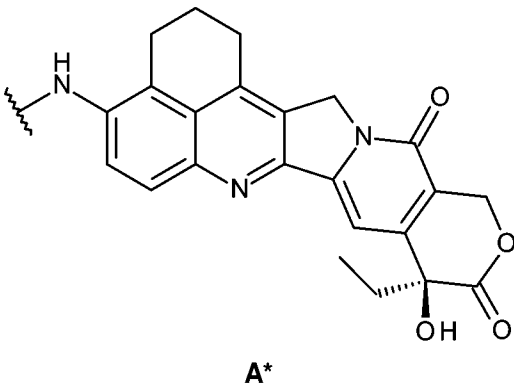
【中文】

一種軛合物，該軛合物包含以下拓撲異構酶抑制劑衍生物（A*）：具有用於連接配位基單元之連接子，其中該連接子以可切割的方式附接至胺基殘基。該配位基單元較佳的是抗體。還提供了具有附接的連接單元的A*，和用於其合成的中間體以及釋放的彈頭。



【英文】

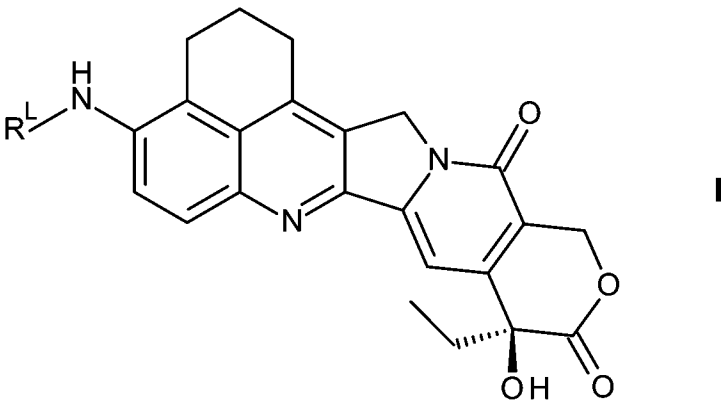
A conjugate comprising the following topoisomerase inhibitor derivative (A*): with a linker for connecting to a Ligand Unit, wherein the linker is attached in a cleavable manner to the amino residue. The Ligand Unit is preferably an antibody. Also provided is A* with the linking unit attached, and intermediates for their synthesis, as well as the released warhead.



【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 化合物及其軛合物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS AND CONJUGATES THEREOF

【技術領域】

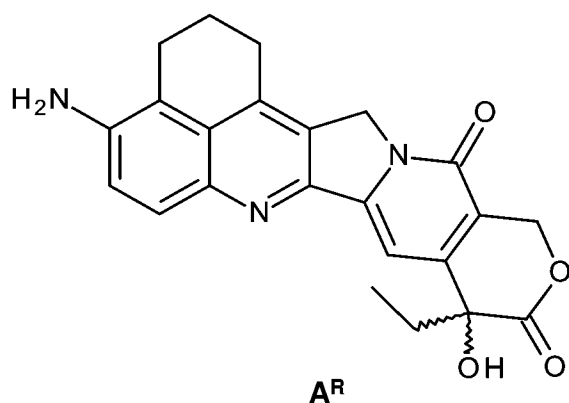
【0001】 本發明關於包含特異性拓撲異構酶抑制劑和可用於其合成之化合物的靶向軛合物，以及釋放的彈頭（warhead）。

【先前技術】

拓撲異構酶抑制劑

【0002】 拓撲異構酶抑制劑係阻斷拓撲異構酶（拓撲異構酶I和II）作用的化學化合物，拓撲異構酶係在正常細胞週期中藉由催化DNA股的磷酸二酯骨架的斷裂和重新連接來控制DNA結構變化的一種類型的酶。

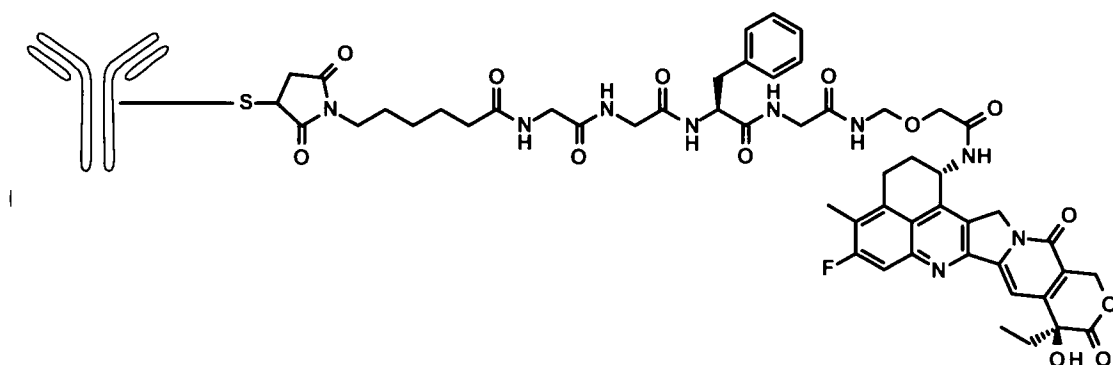
【0003】 以下化合物：



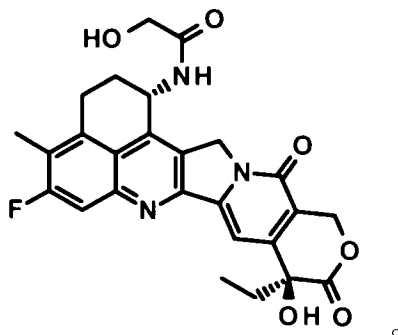
（以外消旋形式）揭露於EP 0296597（實例63）中。還在Sugimori, M., 等人, *J Med Chem*[藥物化學雜誌], **1998**, *41*, 2308-2318 (DOI: 10.1021/jm970765q)中

揭露（以外消旋形式之化合物34），其中討論了其生物學活性以及一些相關之化合物的生物學活性。

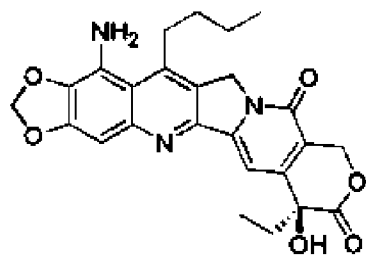
【0004】 各種拓撲異構酶抑制劑，例如伊立替康（irinotecan）和依沙替康（exatecan）衍生物和阿黴素，已包含在抗體藥物軛合物中。例如，第一三共株式會社（Daiichi Sankyo）在臨床試驗中使用了DS-8201a：



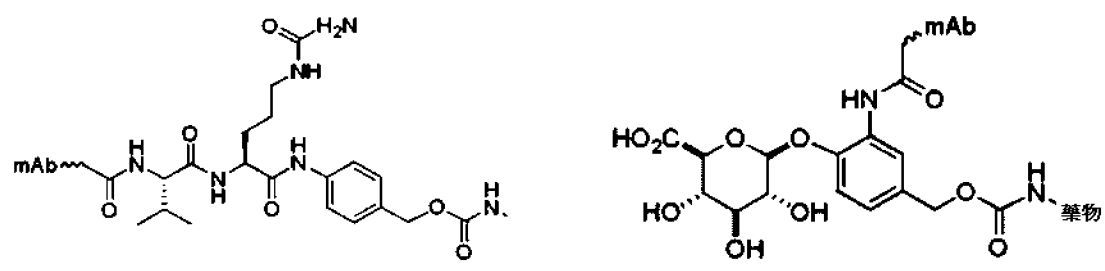
其中抗體係Her2(Takegawa, N., 等人, *Int J Cancer*[國際癌症雜誌], **2017**, 141, 1682-1689 (DOI: 10.1002/ijc.30870)。該ADC釋放依沙替康衍生物：



Burke, P.J., 等人, *Bioconjugate Chem.*[生物軛合化學], **2009**, 20, 1242-1250, 揭露了以下之軛合物：

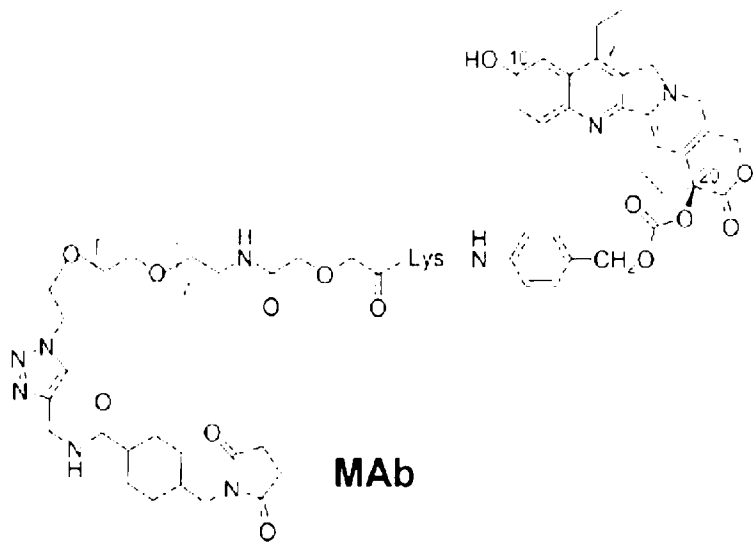


它們經由胺基基團與以下結構連接：



它們包括PABC（對胺基苄氧羰基）基團。

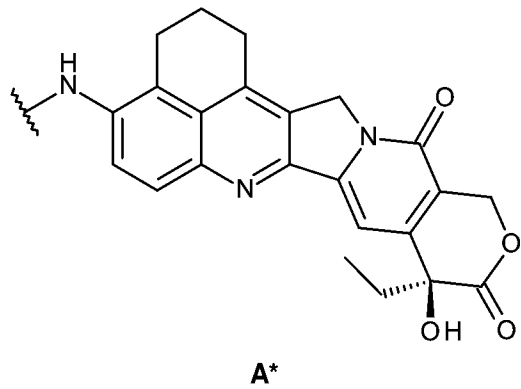
【0005】 免疫組學人員在臨床試驗中使用了戈維替康-沙西妥珠單抗（Sacituzumab Govitecan）（IMMU-132）（Cardillo, T.M., 等人, *Bioconjugate Chem*[生物 軛 合 化 學], **2015**, 26(5), 919-931, DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00223)



。

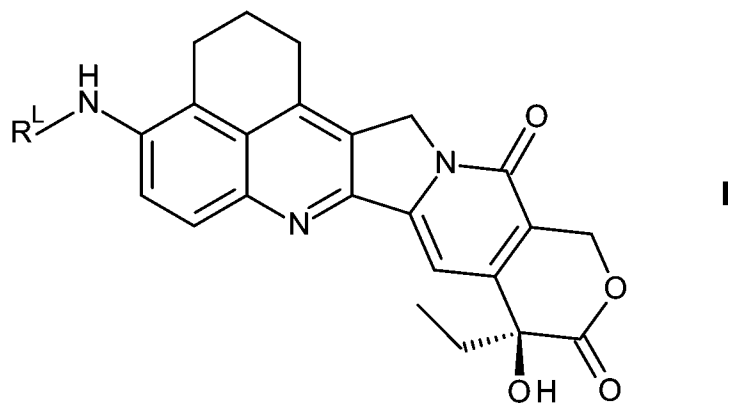
【發明內容】

【0006】 在一般方面，本發明提供了包含以下拓撲異構酶抑制劑衍生物（A*，藥物單元）之軛合物：

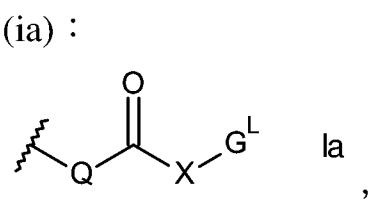


具有用於連接配位基單元之連接子（linker），其中該連接子以可切割的方式附接至胺基殘基。該配位基單元較佳的是抗體。本發明還提供了具有附接的連接單元的A*，和用於其合成的中間體以及釋放的彈頭。

【0007】 本發明之第一方面包含具有式I之化合物：

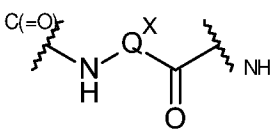


及其鹽和溶劑化物，其中R^L係用於連接至配位基單元之連接子，該連接子選自：



其中

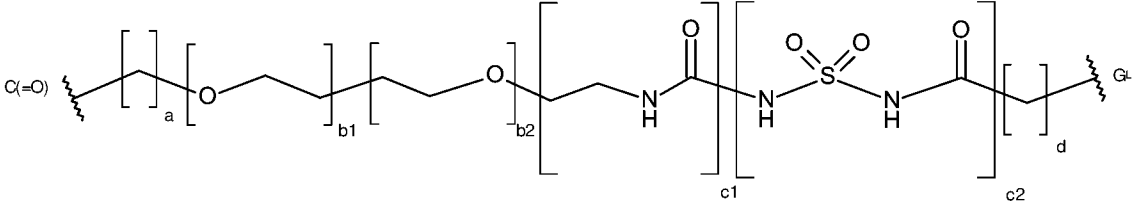
Q係：



，其中Q^X使得Q為胺基酸殘基、二肽殘基、三肽殘基或四

肽殘基；

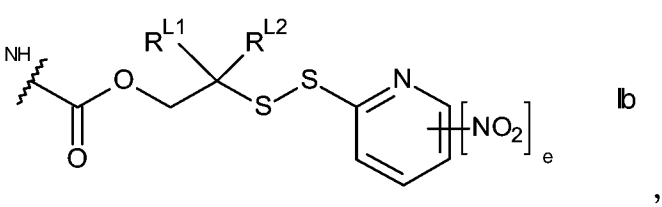
X係：



其中a = 0至5，b1 = 0至16，b2 = 0至16，c1 = 0或1，c2 = 0或1，d = 0至5，
其中至少b1或b2 = 0（即b1和b2中只有一個可以不是0）並且至少c1或c2 = 0（即
c1和c2中只有一個可以不是0）；

G^L係用於連接至配位基單元之連接子；

(ib)：



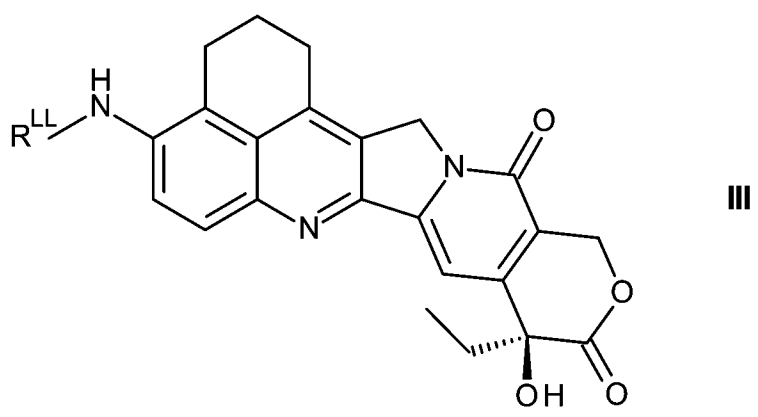
其中R^{L1}和R^{L2}獨立地選自H和甲基，或與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙
烯或環丁烯基團；並且
e係0或1。

【0008】 本發明之第二方面提供了製備本發明之第一方面之化合物之方
法，該方法包括以下列出之方法步驟中的至少一個。

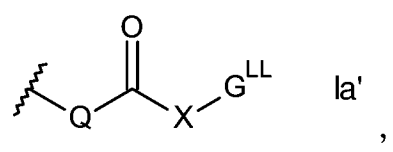
【0009】 在第三方面，本發明提供了具有式IV之軀合物：



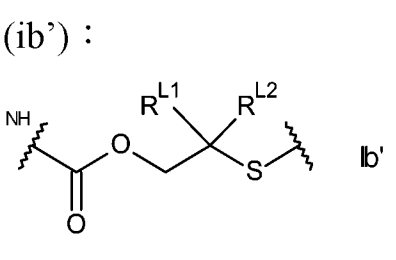
或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中L係配位基單元（即，靶向劑），
D^L係具有式III之藥物連接子單元：



R^{LL}係連接至配位基單元之連接子，該連接子選自
(ia')：



其中Q和X係如第一方面中所定義的且G^{LL}係連接至配位基單元之連接子；
和



其中R^{L1}和R^{L2}係如第一方面中所定義的；並且
p係從1至20的整數。

【0010】 因此，軛合物包含藉由連接子單元（即，附接有一個或多個藥物
連接子單元的配位基單元）與至少一個藥物單元（A*）共價連接的配位基單元。
在下面更全面地描述的配位基單元係與靶部分結合的靶向劑。配位基單元可以
例如特異性結合細胞組分（細胞結合劑）或其他目的靶分子。因此，本發明還

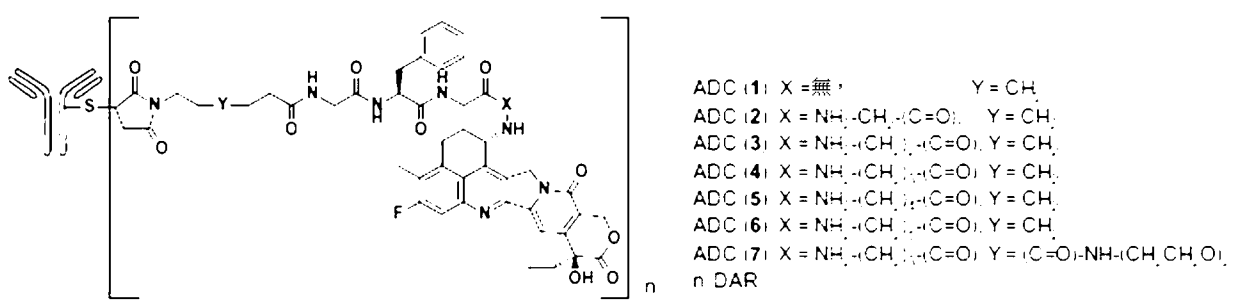
提供了用於治療例如各種癌症和自體免疫性疾病之方法。該等方法涵蓋軛合物之用途，其中配位基單元係特異性結合至靶分子的靶向劑。配位基單元可為例如蛋白質、多肽或肽，例如抗體、抗體之抗原結合片段、或其他結合劑，例如Fc融合蛋白。

【0011】藥物負載由p（每個配位基單元（例如抗體）的藥物單元的數量）表示。每個配位基單元（例如Ab或mAb）的藥物負載範圍可能是從1至20個藥物單元（D）。對於組成物，p表示組成物中軛合物的平均藥物負載，並且p的範圍為從1至20。

【0012】本發明之第四方面提供了本發明之第三方面之軛合物在製造用於治療增殖性疾病的藥物中之用途。第四方面還提供了本發明之第三方面之軛合物用於在治療增殖性疾病中使用。

【0013】熟悉該項技術者能夠容易地確定候選化合物是否治療任何特定細胞類型的增殖性病症。例如，在以下實例中描述了可方便地用於評估特定化合物提供的活性的測定。

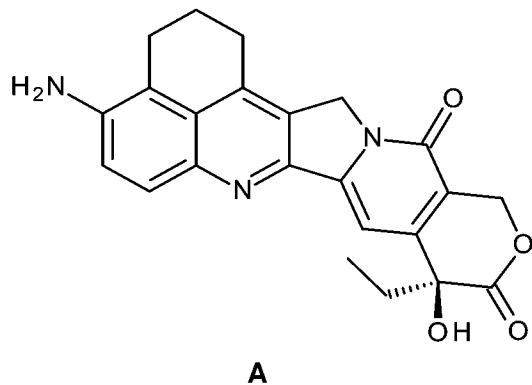
【0014】在Nakada,等人, *Bioorg Med Chem Lett*[生物有機化學與醫藥化學快報], 26 (2016), 1542-1545 (DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.02.020)中討論了一系列ADC：



並得出結論，ADC（1）和（2）的細胞毒性下降可能是由於腫瘤細胞中降解酶作用的位點上釋放的藥物部分的空間位阻所致。該文件教導了將肽基基團

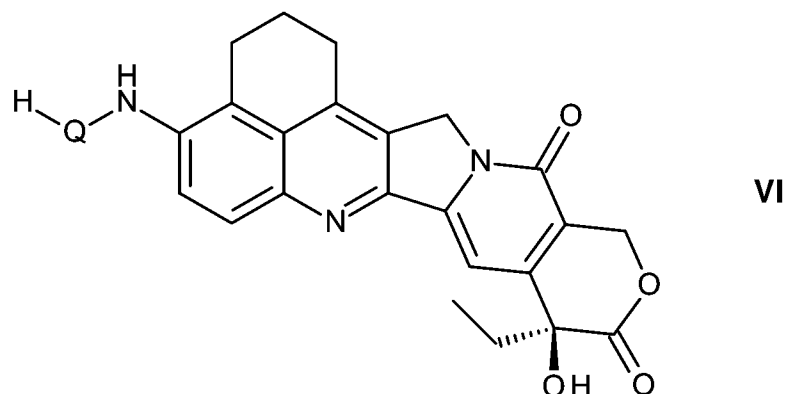
(peptidic group) 與大量釋放的藥物部分分開的重要性。相反，在本發明中，肽基基團直接連接至大量釋放的藥物部分。

【0015】 本發明之第五方面係化合物A：



呈單個鏡像異構物或以鏡像異構物富集之形式。

【0016】 本發明之第六方面係具有式VI之化合物：



其中Q係如第一方面中所定義的。

定義

【0017】 C₅₋₆伸芳基：如本文所使用的，術語「C₅₋₆伸芳基」涉及藉由從芳香族化合物的芳香族環原子上除去兩個氫原子而獲得的二價部分。

【實施方式】

【0018】 在本文中，前綴（例如C₅₋₆）表示環原子的數量或環原子數量的範圍，無論是碳原子還是雜原子。

【0019】環原子可以皆為碳原子，如「碳伸芳基基團」中那樣，在這種情況下，該基團係伸苯基（C₆）。

【0020】可替代地，環原子可以包括一個或多個雜原子，如「雜伸芳基基團」中那樣。雜伸芳基基團的實例包括但不限於衍生自如下的那些：

N₁：吡咯（氮雜茂（azole））（C₅）、吡啶（吡啶（azine））（C₆）；

O₁：呋喃（氧雜環戊二烯（oxole））（C₅）；

S₁：噻吩（硫雜環戊二烯（thiole））（C₅）；

N₁O₁：嘮唑（C₅）、異嘮唑（C₅）、異嘮啖（isoxazine）（C₆）；

N₂O₁：嘮二唑（呋咱）（C₅）；

N₃O₁：嘮三唑（C₅）；

N₁S₁：噻唑（C₅）、異噻唑（C₅）；

N₂：咪唑（1,3-二唑）（C₅）、吡唑（1,2-二唑）（C₅）、嗒啖（1,2-二啖）（C₆）、嘧啶（1,3-二啖）（C₆）（例如，胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶）、吡啖（1,4-二啖）（C₆）；以及

N₃：三唑（C₅），三啖（C₆）。

【0021】C₁₋₄烷基：如本文所使用的，術語「C₁₋₄烷基」涉及藉由從具有從1至4個碳原子的烴基化合物的碳原子上除去氫原子而獲得的單價部分，所述烴基化合物可為脂肪族或脂環族，並且可為飽和或不飽和的（例如部分不飽和、完全不飽和）。如本文所使用的，術語「C_{1-n}烷基」涉及藉由從具有從1至n個碳原子的烴基化合物的碳原子上除去氫原子而獲得的單價部分，該烴基化合物可為脂肪族或脂環族，並且可為飽和或不飽和的（例如部分不飽和、完全不飽和）。因此，術語「烷基」包括以下討論的亞類：烯基、炔基、環烷基等。

【0022】飽和烷基基團的實例包括但不限於甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、丙基 (C_3) 和丁基 (C_4)。

【0023】飽和直鏈烷基基團的實例包括但不限於甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3) 和正丁基 (C_4)。

【0024】飽和支鏈烷基基團的實例包括異丙基 (C_3)、異丁基 (C_4)、二級丁基 (C_4) 和三級丁基 (C_4)。

【0025】 C_{2-4} 烯基；如本文所使用的，術語「 C_{2-4} 烯基」涉及具有一個或多個碳-碳雙鍵的烷基基團。

【0026】不飽和烯基基團的實例包括但不限於乙烯基 (ethenyl、vinyl) ($-CH=CH_2$)、1-丙烯基 ($-CH=CH-CH_3$)、2-丙烯基 (烯丙基, $-CH-CH=CH_2$)、異丙烯基 (1-甲基乙烯基, $-C(CH_3)=CH_2$) 和丁烯基 (C_4)。

【0027】 C_{2-4} 炔基；如本文所使用的，術語「 C_{2-4} 炔基」涉及具有一個或多個碳-碳三鍵的烷基基團。

【0028】不飽和炔基基團的實例包括但不限於乙炔基 ($-C\equiv CH$) 和2-丙炔基 (炔丙基, $-CH_2-C\equiv CH$)。

【0029】 C_{3-4} 環烷基：如本文所使用的，術語「 C_{3-4} 環烷基」涉及還是一個環基基團的烷基基團；即，藉由從環狀烴基（碳環）化合物的脂環族環原子上除去氫原子而獲得的一價部分，該部分具有從3至7個碳原子，包括從3至7個環原子。

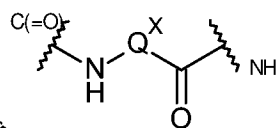
【0030】環烷基基團的實例包括但不限於衍生自如下的那些：

飽和單環烴基化合物：

環丙烷 (C_3) 和環丁烷 (C_4)；以及

不飽和單環烴基化合物：

環丙烯 (C₃) 和環丁烯 (C₄)。



【0031】 連接標籤：在式 中，上標C(=O)和NH表示原子所鍵合的基團。例如，NH基團顯示與羰基（其不是所示部分的一部分）結合，並且羰基顯示與NH基團（其不是所示部分的一部分）結合。

鹽

【0032】 可以方便地或令人希望地製備、純化、和/或處理活性化合物的對應的鹽，例如藥學上可接受的鹽。藥學上可接受的鹽的實例在Berge, 等人, *J. Pharm. Sci.* [藥物科學雜誌], **66**, 1-19 (1977)中討論。

【0033】 例如，如果化合物係陰離子的、或具有可為陰離子的官能基（例如-COOH可為-COO⁻），則可以與適當的陽離子形成鹽。合適的無機陽離子的實例包括但不限於鹼金屬離子例如Na⁺和K⁺、鹼土金屬陽離子例如Ca²⁺和Mg²⁺、以及其他陽離子例如Al³⁺。合適的有機陽離子的實例包括但不限於銨離子（即NH₄⁺）和經取代的銨離子（例如NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺）。一些合適的經取代銨離子的實例係衍生自如下的一些：乙胺、二乙胺、二環己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、苄胺、苯基苄胺、膽鹼、葡甲胺和胺丁三醇、以及胺基酸（如離胺酸和精胺酸）。常見的季銨離子的實例係N(CH₃)₄⁺。

【0034】 如果化合物係陽離子的、或具有可為陽離子的官能基（例如-NH₂可為-NH₃⁺），則可以與適當的陰離子形成鹽。合適的無機陰離子之實例包括但不限於衍生自以下無機酸的那些：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、亞硫酸、硝酸、亞硝酸、磷酸和亞磷酸。

【0035】 合適的有機陰離子的實例包括但不限於衍生自以下有機酸的那些：2-乙醯氧基苯甲酸、乙酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、肉桂

酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸、乙二磺酸、乙磺酸、富馬酸、葡庚糖酸(glucheptonic)、葡糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥基馬來酸、羥基萘甲酸、羥基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、馬來酸、蘋果酸、甲磺酸、黏液酸、油酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、甲苯磺酸、三氟乙酸和戊酸。合適的聚合有機陰離子的實例包括但不限於衍生自以下聚合酸的那些：單寧酸、羧甲基纖維素。

溶劑化物

【0036】可以方便地或令人希望地製備、純化、和/或處理活性化合物的對應的溶劑化物。術語「溶劑化物」在本文中以常規意義使用，係指溶質（例如活性化合物、活性化合物的鹽）和溶劑的複合物。如果溶劑係水，則溶劑化物可以方便地稱為水合物，例如一水合物、二水合物、三水合物等。

異構物

【0037】本發明之某些化合物能以一種或多種特定的幾何、光學、鏡像異構、非鏡像異構、差向異構、阻轉異構、立體異構、互變異構、構象或異頭形式(anomeric form)存在，包括但不限於順式和反式形式；E-和Z-形式；c-、t-、和r-形式；內-和外-形式；R-、S-、和內消旋-形式；D-和L-形式；d-和l-形式；(+)和(-)形式；酮-、烯醇-、和烯醇化物-形式；順式-和反式-形式；向斜-和背斜-形式； α -和 β -形式；軸向和赤道形式；船型-、椅型-、扭曲-、信封型-、和半椅型-形式；及其組合，在下文中統稱為「異構物」（或「異構形式」）。

【0038】術語「手性」係指具有鏡像配偶體的不可重疊性的分子，而術語「非手性」係指可疊加在其鏡像配偶體上的分子。

【0039】術語「立體異構物」係指具有相同化學組成、但關於原子或基團在空間中的排列上不同之化合物。

【0040】「非鏡像異構物」係指具有兩個或更多個手性中心並且其分子不是彼此鏡像的立體異構物。非鏡像異構物具有不同的物理特性，例如熔點、沸點、光譜性質和反應性。非鏡像異構物之混合物可以在高解析度分析程序（例如電泳和層析）下分離。

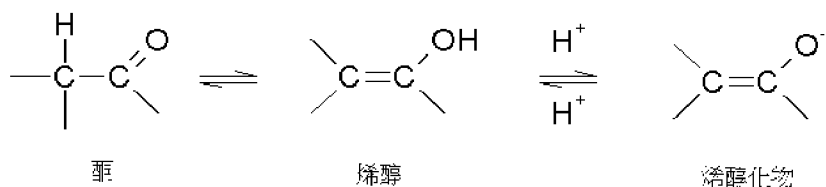
【0041】「鏡像異構物」係指化合物的兩種立體異構物，它們係彼此不可重疊的鏡像。

【0042】本文所用的立體化學定義和慣例通常遵循S. P. Parker, 編輯, *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms*[麥格勞-希爾化學術語詞典] (1984) 麥格勞希爾出版社, 紐約; 以及Eliel, E.和Wilensky, S., 「Stereochemistry of Organic Compound」[有機化合物的立體化學], 約翰威利父子公司 (John Wiley & Sons, Inc.), 紐約, 1994。本發明之化合物可以含有不對稱或手性中心，因此以不同的立體異構形式存在。意圖係本發明化合物的所有立體異構形式（包括但不限於非鏡像異構物、鏡像異構物和阻轉異構物及其混合物，例如外消旋混合物）均構成本發明之一部分。許多有機化合物以旋光活性形式存在，即它們具有旋轉平面偏振光的平面的能力。在描述光學活性化合物時，前綴D和L、或R和S用於表示分子圍繞其一個或多個手性中心的絕對組態。前綴d和l或 (+) 和 (-) 用來表示該化合物使平面偏振光旋轉的符號，其中(-) 或l表示該化合物係左旋的。帶有 (+)或d前綴之化合物係右旋的。對於給定的化學結構，該等立體異構物係相同的，只是它們係彼此的鏡像。特定的立體異構物也可以被稱為鏡像異構物，並且這種異構物之混合物通常被稱為鏡像異構物混合物。鏡像異構物的50 : 50混合物稱為外消旋混合物或外消旋物，它們可以發生在化學反應或過程中沒有立體選擇或立體特異性的地方。術語「外消旋混合物」和「外消旋物」係指兩種鏡像異構物種類的等莫耳混合物，沒有旋光活性。

【0043】「鏡像異構物富集形式」係指手性物質的樣本，其鏡像物比率大於50 : 50但小於100 : 0。

【0044】注意，除下文關於互變異構形式的討論外，本文所使用的術語「異構物」特別排除的是結構（或構成）異構物（即，在原子之間的連接而不僅僅是在原子在空間上的位置不同的異構物）。例如，對甲氧基基團（ $-\text{OCH}_3$ ）的引用不應被解釋為對其結構異構物羥甲基- CH_2OH 的引用。類似地，對鄰氯苯基的引用不應被解釋為對其結構異構物間氯苯基的引用。但是，對一類結構的引用很可能包括屬於該類的結構異構形式（例如 C_{1-7} 烷基包括正丙基和異丙基；丁基包括正、異、二級和三級丁基；甲氧基苯基包括鄰、間和對甲氧基苯基）。

【0045】上面的排除不涉及互變異構物形式，例如酮、烯醇和烯醇酸酯形式，例如像以下互變異構物對：酮/烯醇（如下所示）、亞胺/烯胺、醯胺/亞胺醇（imino alcohol）、脘/烯二胺（enediamine）、亞硝基/脞、硫酮/烯硫醇（enethiol）、N-亞硝基/羥基偶氮（hyroxyazo）和硝基/酸硝基（aci-nitro）。



【0046】術語「互變異構物」或「互變異構形式」係指經由低能障可相互轉化的不同能量之結構異構物。例如，質子互變異構物（也稱為質子異變互變異構物）包括經由質子遷移的相互轉化，例如酮-烯醇和亞胺-烯胺異構化。效價互變異構物包括藉由一些價電子的重組而進行的相互轉化。

【0047】注意，術語「異構物」中具體包括的是具有一個或多個同位素取代之化合物。例如，H可為任何同位素形式，包括 ^1H 、 ^2H （D）、和 ^3H （T）；C可為任何同位素形式，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 、和 ^{14}C ；O可為任何同位素形式，包括 ^{16}O 和 ^{18}O ；等。

【0048】 可以摻入本發明化合物的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素，例如但不限於 ^2H （氘，D）、 ^3H （氚）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、和 ^{125}I 。本發明之各種同位素標記之化合物，例如其中摻入了放射性同位素如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的那些。此類同位素標記之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、檢測或成像技術（例如正電子發射斷層掃描（PET）或單光子發射電腦斷層掃描（SPECT），包括藥物或基質組織分佈測定），或用於患者的放射治療。與分佈、代謝和排泄（ADME）有關，本發明之氘標記的或經取代的治療性化合物可以具有改善的DMPK（藥物代謝和藥物動力學）特性。用較重同位素（如氘）取代可能會提供某些治療優勢（由於更高的代謝穩定性），例如增加的體內半衰期或減少的劑量要求。 ^{18}F 標記之化合物可用於PET或SPECT研究。本發明之同位素標記之化合物及其前驅藥通常可以藉由進行以下描述的方案中或實例和製備中揭露之方法來製備，該方法係用容易獲得的同位素標記的試劑取代非同位素標記的試劑。此外，用較重的同位素（尤其是氘（即 ^2H 或D））取代可以提供某些治療優勢（由於更高的代謝穩定性而），例如增加的體內半衰期或降低的劑量要求或治療指數之改善。應當理解，在本文中氘被視為取代基。這樣的較重同位素（特別是氘）的濃度可以由同位素富集因子定義。在本發明之化合物中，未特別指定為特定同位素的任何原子均表示該原子之任何穩定同位素。

【0049】 除非另有說明，否則對特定化合物的引用包括所有此類異構物形式，包括（全部或部分）外消旋物及其其他混合物。此類異構物形式的製備（例如，不對稱合成）和分離（例如，分級結晶和層析方式）之方法在本領域中是已知的，或者藉由以已知方式採用本文教導之方法或已知方法係容易地獲得的。

配位基單元

【0050】配位基單元可為任何種類，並且包括特異性結合至靶分子的蛋白質、多肽、肽和非肽試劑。在一些實施方式中，該配位基單元可為蛋白質、多肽或肽。在一些實施方式中，該配位基單元可為環狀多肽。該等配位基單元可以包括抗體或抗體片段，該抗體或抗體片段含有至少一個靶分子結合位點、淋巴因子、激素、生長因子、或可以特異性結合至靶標的任何其他細胞結合分子或物質。

【0051】術語「特異性結合（specifically binds和specific binding）」係指抗體或其他蛋白質、多肽或肽與預定分子（例如，抗原）的結合。通常，抗體或其他分子以至少約 $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 的親和力結合，並以比其與非特異性分子（例如，BSA、酪蛋白）（而不是預定分子或緊密相關的分子）結合的親和力大至少兩倍的親和力與預定分子結合。

【0052】配位基單元的實例包括描述用於WO 2007/085930（將其併入本文）中使用的那些試劑。

【0053】在一些實施方式中，該配位基單元與細胞上的細胞外靶標結合的細胞結合劑。這種細胞結合劑可為蛋白質、多肽、肽或非肽試劑。在一些實施方式中，該細胞結合劑可為蛋白質、多肽或肽。在一些實施方式中，該細胞結合劑可為環狀多肽。該細胞結合劑也可為抗體或抗體之抗原結合片段。因此，在一個實施方式中，本發明提供了抗體-藥物軛合物（ADC）。

細胞結合劑

【0054】細胞結合劑可為任何種類，並且包括肽和非肽。該等可以包括抗體或抗體片段，該抗體或抗體片段含有至少一個結合位點、淋巴因子、激素、激素模擬物、維生素、生長因子、營養轉運分子、或任何其他細胞結合分子或物質。

肽

【0055】 在一個實施方式中，細胞結合劑係包含4-30個、較佳的是6-20個連續的胺基酸殘基的線性肽或環狀肽。

【0056】 在一個實施方式中，細胞結合劑包含結合整合素 $\alpha_v\beta_6$ 的肽。該肽對 $\alpha_v\beta_6$ 的選擇性可以超過XYS。

【0057】 在一個實施方式中，細胞結合劑包含A20FMDV-Cys多肽。A20FMDV-Cys具有以下序列：NAVPNLRGDLQVLAQKVARTC。可替代地，可以使用A20FMDV-Cys序列的變體，其中一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個胺基酸殘基被另一個胺基酸殘基取代。此外，該多肽可以具有序列NAVXXXXXXXXXXXXXXXXXRTC。

抗體

【0058】 本文中的術語「抗體」以最廣義使用，並且特別涵蓋單株抗體、多株抗體、二聚體、多聚體、多特異性抗體（例如雙特異性抗體）、多價抗體和抗體片段，只要它們表現出所希望的生物學活性即可（Miller等人 (2003) *Jour. of Immunology* [免疫學雜誌] 170: 4854-4861）。抗體可為鼠、人、人源化、嵌合或衍生自其他物種的抗體。抗體係由免疫系統產生的能夠識別並結合特定抗原的蛋白質。（Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology* [免疫生物學], 第5版, 加蘭出版社（Garland Publishing）, 紐約）。靶抗原通常具有被多個抗體上的CDR識別的許多結合位點，也稱為表位。特異性結合不同表位的每種抗體具有不同的結構。因此，一種抗原可以具有超過一種的對應的抗體。抗體包括全長免疫球蛋白分子或全長免疫球蛋白分子的免疫學活性部分（即含有免疫特異性結合目的靶標抗原或其部分的抗原結合位點的分子），此類靶標包括但不限於癌細胞或產生與自體免疫性疾病相關的自體免疫抗體的細胞。

免疫球蛋白可為免疫球蛋白分子的任何類型（例如IgG、IgE、IgM、IgD、和IgA）、類別（例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2）或子類。免疫球蛋白可衍生自任何物種，包括人、鼠或兔來源。

【0059】「抗體片段」包括全長抗體的一部分，通常是其抗原結合區或可變區。抗體片段的實例包括Fab、Fab'、F(ab')₂、以及scFv片段；雙抗體；線性抗體；由Fab表現文庫產生的片段、抗獨特型（抗Id）抗體、CDR（互補決定區）和上述任何一項的表位結合片段（該等片段與癌細胞抗原、病毒抗原或微生物抗原免疫特異性結合）、單鏈抗體分子；以及由抗體片段形成的多特異性抗體。

【0060】如本文所使用的術語「單株抗體」係指從基本上均質抗體的群體中獲得的抗體，即單個抗體，該等抗體包括除了可能自然發生的突變（可能少量存在）之外其他均相同的群體。單株抗體係高特異性的，針對單個抗原位點的。此外，與多株抗體製劑（其包括針對不同決定簇（表位）的不同抗體）形成對比，每種單株抗體針對抗原上的單個決定簇。除了它們的特異性之外，單株抗體的有利之處在於它們可以在不被其他抗體污染的情況下被合成。修飾語「單株」表示抗體的特徵係從基本上同質的抗體群體獲得的，並且不應解釋為要求藉由任何特定方法來生產抗體。例如，根據本發明使用的單株抗體可以藉由首先由Kohler等人(1975) *Nature* [自然] 256: 495描述的雜交瘤方法來製備，或者可以藉由重組DNA方法來製備（參見US 4816567）。可以從噬菌體抗體文庫（使用描述於以下的技術：Clackson等人(1991) *Nature* [自然], 352: 624-628；Marks等人(1991) *J. Mol. Biol.*, [分子生物學雜誌] 222: 581-597）或從攜帶完全人免疫球蛋白系統的轉基因小鼠（Lonberg (2008) *Curr. Opinion* [最新觀點] 20(4): 450-459）中分離單株抗體。

【0061】本文的單株抗體具體包括嵌合抗體、人源化抗體和人抗體。

【0062】細胞結合劑的實例包括描述用於WO 2007/085930（將其併入本文）中使用的那些試劑。

【0063】下面列出了用於本發明之實施方式的腫瘤相關抗原和同族抗體，並在WO 2017/186894的第14至86頁（將其併入本文）上進行了更詳細的描述。

(1) BMPR1B（骨成形性蛋白質受體-IB 型）

(2) E16（LAT1、SLC7A5）

(3) STEAP1（前列腺六次跨膜上皮抗原）

(4) 0772P（CA125、MUC16）

(5) MPF（MPF、MSLN、SMR、巨核細胞促進因子、間皮素）

(6) Napi3b（NAPI-3B、NPTIIB、SLC34A2、溶質載體家族 34（磷酸鈉），成員 2、II 型鈉依賴性磷酸轉運蛋白 3b）

(7) Sema 5b（FLJ10372、KIAA1445、Mm.42015、SEMA5B、SEMAG、腦訊號蛋白（Semaphorin）5b Hlog、sema 域、七次血小板反應蛋白重複序列（1 型和 1 型樣）、跨膜域（TM）和細胞質域、（腦訊號蛋白）5B）

(8) PSCA hlg（2700050C12Rik、C530008O16Rik、RIKEN cDNA 2700050C12、RIKEN cDNA2700050C12 基因）

(9) ETBR（內皮素 B 型受體）

(10) MSG783（RNF124、假想蛋白質 FLJ20315）

(11) STEAP2（HGNC_8639、IPCA-1、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前列腺癌相關基因 1、前列腺癌相關蛋白 1、前列腺六次跨膜上皮抗原 2、六次跨膜前列腺蛋白）

- (12) TrpM4 (BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、暫態受體電位陽離子 5 通道亞家族 M 成員 4)
- (13) CRIPTO (CR、CR1、CRGF、CRIPTO、TDGF1、畸胎瘤衍生生長因子)
- (14) CD21 (CR2 (補體受體 2) 或 C3DR (C3d/愛潑斯坦-巴爾二氏 (Epstein Barr) 病毒受體) 或 Hs.73792)
- (15) CD79b (CD79B、CD79 β 、IGb (免疫球蛋白相關 β)、B29)
- (16) FcRH2 (IFGP4、IRTA4、SPAP1A (含有 SH2 域的磷酸酶錨定蛋白 1a)、SPAP1B、SPAP1C)
- (17) HER2 (ErbB2)
- (18) NCA (CEACAM6)
- (19) MDP (DPEP1)
- (20) IL20R- α (IL20Ra、ZCYTOR7)
- (21) 短縮素 (Brevican) (BCAN、BEHAB)
- (22) EphB2R (DRT、ERK、Hek5、EPHT3、Tyro5)
- (23) ASLG659 (B7h)
- (24) PSCA (前列腺幹細胞抗原先質)
- (25) GEDA
- (26) BAFF-R (B 細胞活化因子受體、BLyS 受體 3、BR3)
- (27) CD22 (B 細胞受體 CD22-B 同種型、BL-CAM、Lyb-8、Lyb8、SIGLEC-2、FLJ22814)
- (27a) CD22 (CD22 分子)

(28) CD79a (CD79A、CD79 α)，免疫球蛋白相關 α ，與 Ig β (CD79B) 共價相互作用並在表面上與 Ig M 分子形成複合物、轉導涉及 B 細胞分化的訊號的 B 細胞特異性蛋白)，pI：4.84，MW：25028 TM：2 [P]基因染色體：19q13.2)。

(29) CXCR5 (柏基特 (Burkitt) 淋巴瘤受體 1，由 CXCL13 趨化因子活化、在淋巴細胞遷移和體液防禦中發揮功能、在 HIV-2 感染以及可能 AIDS、淋巴瘤、骨髓瘤和白血病的發展中發揮作用的 G 蛋白偶聯受體)；372 aa，pI：8.54 MW：41959 TM：7 [P]基因染色體：11q23.3，

(30) HLA-DOB (結合肽並將它們呈遞給 CD4+ T 淋巴細胞的 MHC II 類分子 (Ia 抗原) 的 β 亞基)；273 aa，pI：6.56，MW：30820.TM：1 [P] 基因染色體：6p21.3)

(31) P2X5 (嘌呤受體 P2X 配位基閘控離子通道 5 (由胞外 ATP 閘控的離子通道) 可能涉及突觸傳遞和神經發生，缺陷可能導致特發性逼尿肌不穩定的病理生理學)；422 aa)，pI：7.63，MW：47206 TM：1 [P]基因染色體：17p13.3)。

(32) CD72 (B 細胞分化抗原 CD72、Lyb-2)；359 aa，pI：8.66，MW：40225，TM：15 [P]基因染色體：9p13.3)。

(33) LY64 (淋巴細胞抗原 64 (RP105)，富含白胺酸的重複序列 (LRR) 家族的 I 型膜蛋白，調控 B 細胞活化和細胞凋亡，功能喪失與全身性紅斑狼瘡患者的疾病活動度增加相關聯)；661 aa，pI：6.20，MW：74147 TM：1 [P]基因染色體：5q12)。

(34) FcRH1 (Fc 受體樣蛋白 1 (免疫球蛋白 Fc 域的推定受體，含有 C2 型 Ig 樣域和 ITAM 域) 可能在 B 淋巴細胞分化中發揮作用)；429 aa，pI：5.28，MW：46925 TM：1 [P]基因染色體：1q21-1q22)

(35) IRTA2 (免疫球蛋白超家族受體易位相關 2, 可能在 B 細胞發育和淋巴瘤發生中發揮作用的推定免疫受體; 在一些 B 細胞惡性腫瘤中發生由易位導致的基因失調控); 977 aa, pI: 6.88, MW: 106468, TM: 1 [P]基因染色體: 1q21)

(36) TENB2 (TMEFF2、腦腫瘤抑癌蛋白 (tomoregulin)、TPEF、HPP1、TR、推定的跨膜蛋白聚糖, 與 EGF/調蛋白 (heregulin) 家族生長因子和卵泡抑素有關); 374 aa)

(37) PSMA - FOLH1 (葉酸水解酶 (前列腺特異性膜抗原) 1)

(38) SST (生長抑素受體; 注意有5種亞型)

(38.1) SSTR2 (生長抑素受體2)

(38.2) SSTR5 (生長抑素受體5)

(38.3) SSTR1

(38.4) SSTR3

(38.5) SSTR4

A α B6 - 兩個亞基 (39+40)

(39) ITGAV (整聯蛋白, α V)

(40) ITGB6 (整聯蛋白, β 6)

(41) CEACAM5 (癌胚抗原相關細胞黏附分子5)

(42) MET (met原癌基因; 肝細胞生長因子受體)

(43) MUC1 (黏蛋白1, 細胞表面相關)

(44) CA9 (碳酸酐酶IX)

(45) EGFR ν III (表皮生長因子受體 (EGFR), 轉錄變體3,

(46) CD33 (CD33分子)

(47) CD19 (CD19分子)

(48) IL2RA (白介素2受體, α) ; NCBI參考序列: NM_000417.2) ;

(49) AXL (AXL受體酪胺酸激酶)

(50) CD30 - TNFRSF8 (腫瘤壞死因子受體超家族成員8)

(51) BCMA (B細胞成熟抗原) - TNFRSF17 (腫瘤壞死因子受體超家族成員17)

(52) CT Ags - CTA (癌睪丸抗原)

(53) CD174 (Lewis Y) - FUT3 (岩藻糖基轉移酶3 (半乳糖苷3(4)-L-岩藻糖基轉移酶, Lewis血型)

(54) CLEC14A (C型凝集素域家族14成員A ; Genbank登錄號NM175060)

(55) GRP78 - HSPA5 (熱休克70 kDa蛋白5 (葡萄糖調控蛋白, 78 kDa)

(56) CD70 (CD70分子) L08096

(57) 幹細胞特異性抗原。例如：

- 5T4 (參見下文條目 (63))
- CD25 (參見上文條目 (48))
- CD32
- LGR5/GPR49
- Prominin/CD133

(58) ASG-5

(59) ENPP3 (外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3)

(60) PRR4 (富含脯胺酸4 (眼淚))

(61) GCC - GUCY2C (鳥苷酸環化酶2C (熱穩定的腸毒素受體)

(62) Liv-1 - SLC39A6 (溶質載體家族39 (鋅轉運蛋白) 成員6)

(63) 5T4、滋養層細胞糖蛋白、TPBG - TPBG (滋養層細胞糖蛋白)

- (64) CD56 - NCMA1 (神經細胞黏附分子1)
- (65) CanAg (腫瘤相關抗原CA242)
- (66) FOLR1 (葉酸受體1)
- (67) GPNMB (糖蛋白 (跨膜) nmb)
- (68) TIM-1 - HAVCR1 (甲肝病毒細胞受體1)
- (69) RG-1/前列腺腫瘤靶標Mindin - Mindin/RG-1
- (70) B7-H4 - VTCN1 (含V-set域的T細胞活化抑制劑1)
- (71) PTK7 (PTK7蛋白酪胺酸激酶7)
- (72) CD37 (CD37分子)
- (73) CD138 - SDC1 (多配位基聚糖1)
- (74) CD74 (CD74分子, 主要組織相容性複合物, II類不變鏈)
- (75) 緊密連接蛋白 - CL (緊密連接蛋白)
- (76) EGFR (表皮生長因子受體)
- (77) Her3 (ErbB3) - ERBB3 (v-erb-b2成紅血球白血病毒癌基因同源物3
(鳥類))
- (78) RON - MST1R (巨噬細胞刺激1受體 (c-met相關酪胺酸激酶))
- (79) EPHA2 (EPH受體A2)
- (80) CD20 - MS4A1 (跨膜4域亞家族A成員1)
- (81) 腱生蛋白C (Tenascin C) - TNC (腱生蛋白C)
- (82) FAP (成纖維細胞活化蛋白 α)
- (83) DKK-1 (Dickkopf 1同源物 (非洲爪蟾 (Xenopus laevis)))
- (84) CD52 (CD52分子)
- (85) CS1 - SLAMF7 (SLAM家族成員7)

(86) 內皮糖蛋白 (Endoglin) - ENG (內皮糖蛋白)

(87) 膜聯蛋白A1 - ANXA1 (膜聯蛋白A1)

(88) V-CAM (CD106) - VCAM1 (血管細胞黏附分子1)

另外的感興趣的腫瘤相關抗原和同族抗體係：

(89) ASCT2 (ASC轉運蛋白2，也稱為SLC1A5)。

【0064】 ASCT2抗體在WO 2018/089393(將其藉由引用併入本文)中描述。

【0065】 可以標記細胞結合劑，例如在摻入作為軛合物之前或作為軛合物的一部分來輔助檢測或純化該試劑。標記可為生物素標記。在另一個實施方式中，細胞結合劑可以用放射性同位素標記。

治療方法

【0066】 本發明之軛合物可以用於治療之方法中。還提供了治療之方法，該方法包括向需要治療的受試者投與治療有效量的具有式IV之軛合物。術語「治療有效量」係足夠向患者顯示益處的量。這種益處可為至少減輕至少一種症狀。投與的實際量以及投與的速率和時程將取決於正治療的疾病的性質和嚴重度。治療處方（例如劑量的確定）屬於全科醫生和其他醫生的職責。

【0067】 取決於待治療的病症，軛合物可單獨或與其他治療組合，同時或順序地投與。治療和療法的實例包括但不限於化學療法（包括例如藥物的活性劑的投與）；手術；和放射療法。

【0068】 因此，根據本發明並且用於根據本發明使用的藥物組成物除了活性成分（即具有式IV之軛合物）以外，還可以包含藥學上可接受的賦形劑、載體、緩衝液、穩定劑或熟悉該項技術者熟知的其他材料。該等材料應無毒並且不應干擾活性成分的功效。載體或其他材料的確切性質將取決於投與途徑，該途徑可為口服、或藉由注射，例如皮膚、皮下或靜脈內。

【0069】 用於口服投與的藥物組成物可為片劑、膠囊、粉末或液體形式。片劑可包含固體載體或佐劑。液體藥物組成物總體上包含液體載體，例如水、石油、動物油或植物油、礦物油或合成油。可包括生理鹽水溶液、右旋糖或其他糖類溶液或二醇，例如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。膠囊劑可包含固體載體，例如明膠。

【0070】 對於靜脈內、皮膚或皮下注射，或病痛部位的注射，活性成分將處於腸胃外可接受的水性溶液形式，該水性溶液為無熱原的並且具有合適pH、等滲性以及穩定性。熟悉該項技術者完全能夠使用例如等滲媒介物，例如氯化鈉注射液、林格氏注射液、乳酸鹽林格氏注射液來製備合適溶液。需要時，可以包括防腐劑、穩定劑、緩衝液、抗氧化劑和/或其他添加劑。

【0071】 軛合物可用於治療增殖性疾病和自體免疫性疾病。術語「增殖性疾病」涉及過量或異常細胞的不想要的或不受控制的細胞增殖，無論是體外還是體內，其皆為不希望的，例如贅生性或增生性生長。

【0072】 增殖性病症的實例包括但不限於良性、癌前和惡性細胞增殖，包括但不限於贅生物和腫瘤（例如組織細胞瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、骨瘤）、癌症（例如肺癌、小細胞肺癌、胃腸癌、腸癌、結腸癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、肝癌、腎癌、膀胱癌、胰臟癌、腦癌、肉瘤、骨肉瘤、卡波西氏肉瘤、黑色素瘤）、白血病、牛皮癬、骨骼疾病、纖維增殖性障礙（例如結締組織的障礙）和動脈粥樣硬化。其他所關注的癌症包括但不限於血液惡性腫瘤，如白血病和淋巴瘤，如非何杰金氏淋巴瘤及亞型（如DLBCL、邊緣區淋巴瘤、套區淋巴瘤和濾泡淋巴瘤）、何杰金氏淋巴瘤、AML以及其他B或T細胞來源的癌症。可以治療任何類型的細胞，該等細胞包括但不限於肺、胃腸道（例

如包括腸、結腸)、乳腺(**breast**或**mammary**)、卵巢、前列腺、肝(**liver**或**hepatic**)、腎(**kidney**或**renal**)，膀胱、胰腺、腦和皮膚。

【0073】 自體免疫性疾病的實例包括以下：類風濕性關節炎、自體免疫性脫髓鞘疾病(例如多發性硬化症、過敏性腦脊髓炎)、牛皮癬關節炎、內分泌性眼病、葡萄膜視網膜炎、全身性紅斑狼瘡、重症肌無力、格雷夫斯病(**Graves' disease**)、腎小球性腎炎、自體免疫性肝臟障礙、炎症性腸病(例如克羅恩氏病)、過敏症、過敏反應、乾燥綜合症(**Sjögren's syndrome**)、I型糖尿病、原發性膽汁性肝硬化、華格納氏肉芽病(**Wegener's granulomatosis**)、纖維肌痛、多肌炎、皮肌炎、多發性內分泌衰竭、施密特氏症候群(**Schmidt's syndrome**)、自體免疫性眼色素層炎、愛迪生氏病(**Addison's disease**)、腎上腺炎、甲狀腺炎、橋本氏甲狀腺炎(**Hashimoto's thyroiditis**)、自體免疫性甲狀腺疾病、惡性貧血、胃萎縮、慢性肝炎、狼瘡狀肝炎、動脈粥樣硬化、亞急性皮膚性紅斑狼瘡、甲狀旁腺功能減退症、德雷斯勒綜合症(**Dressler's syndrome**)、自體免疫性血小板減少症、特發性血小板減少性紫癜、溶血性貧血、尋常型天皰瘡、天皰瘡、皰疹樣皮炎、斑禿、類天皰瘡、硬皮病、進行性全身性硬化症、**CREST**綜合症(鈣質沈著、雷諾氏現象(**Raynaud's phenomenon**)、食道運動障礙、指端硬化和毛細血管擴張)、男性和女性自體免疫性不育症、強直性脊柱炎、潰瘍性結腸炎、混合性結締組織病、結節性多動脈炎、系統性壞死性血管炎、特應性皮炎、特應性鼻炎、肺出血腎炎綜合症(**Goodpasture's syndrome**)、恰加斯病(**Chagas' disease**)、結節病、風濕熱、氣喘、反復流產、抗磷脂綜合症、農民肺、多形性紅斑、心臟切開術後綜合症、庫欣綜合症(**Cushing's syndrome**)、自體免疫性慢性活動性肝炎、養鳥人肺、中毒性表皮壞死松解症、**Alport**綜合症、肺泡炎(**alveolitis**)、過敏性肺泡炎、纖維化性肺泡炎、間質性肺病、結節性紅斑、壞

疽性膿皮病、輸血反應、大動脈炎（Takayasu's arteritis）、風濕性多肌痛、顫動脈炎、血吸蟲病、巨大細胞性動脈炎、蛔蟲病、麩黴病、Sampter氏綜合症、濕疹、淋巴瘤樣肉芽腫病、白塞病（Behcet's disease）、卡普蘭綜合症（Caplan's syndrome）、川崎病（Kawasaki's disease）、登革熱、腦脊髓炎、心內膜炎、心內膜心肌纖維化症、眼內炎、持久性隆起性紅斑（erythema elevatum et diutinum）、牛皮癬、胎兒成紅血球增多病、嗜酸性筋膜炎、舒爾曼綜合症（Shulman's syndrome）、費爾蒂綜合症（Felty's syndrome）、絲蟲病、睫狀體炎、慢性睫狀體炎、異時性睫狀體炎、Fuch睫狀體炎、IgA腎病、過敏性紫癜（Henoch-Schonlein purpura）、移植物抗宿主病、移植排斥、心肌病、肌無力綜合症（Eaton-Lambert syndrome）、復發性多軟骨炎、冷沈球蛋白血症、華氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulemia）、伊文氏綜合症（Evan's syndrome）和自體免疫性腺功能衰竭。

【0074】 在一些實施方式中，自體免疫性疾病係以下細胞的障礙：B淋巴細胞（例如全身性紅斑狼瘡、肺出血腎炎綜合症、類風濕性關節炎和I型糖尿病）、Th1-淋巴細胞（例如類風濕性關節炎、多發性硬化症、牛皮癬、乾燥綜合症、橋本甲狀腺炎、格雷夫斯病、原發性膽汁性肝硬化、韋格納肉芽腫病、結核病或移植物抗宿主病）、或Th2淋巴細胞（例如特應性皮炎、全身性紅斑狼瘡、特應性氣喘、鼻結膜炎（rhinoconjunctivitis）、過敏性鼻炎、歐門氏綜合症（Omenn's syndrome）、或慢性移植物抗宿主病）。通常，涉及樹突狀細胞的障礙涉及Th1淋巴細胞或Th2淋巴細胞的障礙。在一些實施方式中，自體免疫疾病係T細胞介導的免疫學障礙。

【0075】 「化學治療劑」係可用於治療癌症的化學化合物，無論其作用機理如何。化學治療劑的類別包括但不限於：烷化劑、抗代謝藥、紡錘體毒植物

生物鹼（spindle poison plant alkaloid）、細胞毒性/抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、抗體、光敏劑和激酶抑制劑。化學治療劑包括在「靶向療法」和常規化學療法中使用之化合物。

【0076】化學治療劑之實例包括：厄洛替尼（TARCEVA®，基因技術公司（Genentech）/OSI製藥公司（OSI Pharm.））、多西他賽（TAXOTERE®，賽諾菲-安萬特集團（Sanofi-Aventis））、5-FU（氟尿嘧啶，5-氟尿嘧啶，CAS號51-21-8）、吉西他濱（GEMZAR®，禮來公司（Lilly））、PD-0325901（CAS號391210-10-9，輝瑞公司（Pfizer））、順鉑（順二胺，二氯鉑(II)，CAS號15663-27-1）、卡鉑（CAS號41575-94-4）、紫杉醇（TAXOL®，百時美施貴寶腫瘤公司（Bristol-Myers Squibb Oncology），普林斯頓，新澤西州）、曲妥珠單抗（HERCEPTIN®，基因技術公司（Genentech））、替莫唑胺（4-甲基-5-側氧基-2,3,4,6,8-五氮雜二環[4.3.0]壬-2,7,9-三烯-9-甲醯胺，CAS號85622-93-1，TEMODAR®、TEMODAL®，先靈葆雅公司（Schering Plough））、三苯氧胺（(Z)-2-[4-(1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺、NOLVADEX®、ISTUBAL®、VALODEX®）、和阿黴素（ADRIAMYCIN®）、Akti-1/2、HPPD、和雷帕黴素。

【0077】化學治療劑的更多實例包括：奧沙利鉑（oxaliplatin）（ELOXATIN®，賽諾菲集團）、保特佐米（bortezomib）（VELCADE®，千禧製藥公司（Millennium Pharm.））、索坦（sutent）（SUNITINIB®，SU11248，輝瑞公司）、來曲唑（letrozole）（FEMARA®，諾華公司（Novartis））、甲磺酸伊馬替尼（imatinib mesylate）（GLEEVEC®，諾華公司）、XL-518（Mek抑制劑，伊克力西斯（Exelixis），WO 2007/044515）、ARRY-886（Mek抑制劑，AZD6244，艾瑞生物製藥公司（Array BioPharma），阿斯利康公司

(AstraZeneca)) 、 SF-1126 (PI3K抑制劑 , Semafore製藥公司 (Semafore Pharmaceuticals)) 、 BEZ-235 (PI3K抑制劑 , 諾華公司) 、 XL-147 (PI3K抑制劑 , 伊克力西斯) 、 PTK787/ZK 222584 (諾華公司) 、 氟維司群 (fulvestrant) (FASLODEX® , 阿斯利康) 、 亞葉酸 (leucovorin或folinic acid) 、 雷帕黴素 (rapamycin) (西羅莫司 (sirolimus) , RAPAMUNE® , 惠氏公司 (Wyeth)) 、 拉帕替尼 (lapatinib) (TYKERB® , GSK572016 , 葛蘭素史克公司 (Glaxo Smith Kline)) 、 洛那法尼 (lonafarnib) (SARASAR™ , SCH 66336 , 先靈葆雅公司) 、 索拉非尼 (sorafenib) (NEXAVAR® , BAY43-9006 , 拜耳實驗室 (Bayer Labs)) 、 吉非替尼 (gefitinib) (IRESSA® , 阿斯利康公司) 、 伊立替康 (irinotecan) (CAMPTOSAR® , CPT-11 , 輝瑞公司) 、 替匹法尼 (tipifarnib) (ZARNESTRA™ , 強生公司 (Johnson & Johnson)) 、 ABRAXANE™ (不含克列莫佛 (Cremophor)) 、 紫杉醇的白蛋白工程化的奈米顆粒配製物 (美國製藥合作夥伴 (American Pharmaceutical Partners) , 斯康堡 , 伊利諾州) 、 萬迪他尼 (vandetanib) (rINN , ZD6474 , ZACTIMA® , 阿斯利康公司) 、 苯丁酸氮芥 (chlorambucil) 、 AG1478 、 AG1571 (SU 5271 ; 蘇根 (Sugen)) 、 特羅莫司 (temsirolimus) (TORISEL® , 惠氏公司) 、 帕佐帕尼 (pazopanib) (葛蘭素史克公司) 、 坎磷醯胺 (canfosfamide) (TELCYTA® , Telik) 、 噻替派 (thiotepa) 和環磷醯胺 (cyclophosphamide) (CYTOXAN® , NEOSAR®) ; 烷基磺酸鹽 , 例如白消安 (busulfan) 、 英丙舒凡 (improsulfan) 和哌泊舒凡 (piposulfan) ; 氮雜環丙烷 (aziridines) , 例如 苯佐替哌 (benzodopa) 、 卡波醌 (carboquone) 、 美妥替哌 (meturedopa) 、 和 烏瑞替哌 (uredopa) ; 乙烯亞胺 (ethylenimine) 和 甲基三聚氰胺 (methylamelamine) , 包括 六甲蜜胺 (altretamine) 、 三乙烯三聚氰胺 (triethylenemelamine) 、 三乙烯磷醯胺 (triethylenephosphoramidate) 、 三乙烯硫

代磷醯胺 (triethylenethiophosphoramidate) 和 三 甲 基 三 聚 氰 胺 (trimethylmelamine) ; 多聚乙醯 (acetogenin) (特別是布拉它辛 (bullatacin) 和布拉它辛酮 (bullatacinone)) ; 喜樹鹼 (camptothecin) (包括合成類似物拓撲替康 (topotecan)) ; 蘚苔抑制素 (bryostatin) ; callystatin ; CC-1065 (包括其阿多來新 (adozelesin) 、卡折來新 (carzelesin) 和比折來新 (bizelesin) 合成類似物) ; 念珠藻素 (cryptophycin) (特別是念珠藻素1和念珠藻素8) ; 尾海兔素 (dolastatin) ; 倍癌黴素 (duocarmycin) (包括合成類似物 , KW-2189和CB1-TM1) ; 軟珊瑚醇 (eleutherobin) ; 水鬼蕉鹼 (pancratistatin) ; 匍枝珊瑚醇 (sarcodictyin) ; 海綿抑制素 (spongistatin) ; 氮芥 (nitrogen mustard) , 例如苯丁酸氮芥 (chlorambucil) 、 萘氮芥 (chlornaphazine) 、 氯磷醯胺 (chlorophosphamide) 、 雌莫司汀 (estramustine) 、 異環磷醯胺 (ifosfamide) 、 二氯甲基二乙胺 (mechlorethamine) 、 鹽酸氧氮芥 (mechlorethamine oxide hydrochloride) 、 美法侖 (melphalan) 、 新恩比興 (novembichin) 、 苯芥膽甾醇 (phenesterine) 、 潑尼氮芥 (prednimustine) 、 曲磷胺 (trofosfamide) 、 尿嘧啶氮芥 (uracil mustard) ; 亞硝脲類 (nitrosourea) , 例如卡莫司汀 (carmustine) 、 氯脲菌素 (chlorozotocin) 、 福莫司汀 (fotemustine) 、 洛莫司汀 (lomustine) 、 尼莫司汀 (nimustine) 、 和雷莫司汀 (ranimustine) ; 抗生素 , 例如烯二炔抗生素 (例如加利車黴素 (calicheamicin) 、 加利車黴素 γ II (calicheamicin gammaII) 、 加利車黴素 ω II (calicheamicin omegaII)) (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* [應用化學-英文國際版] (1994) 33:183-186) ; 代尼黴素 (dynemicin) 、 代尼黴素A (dynemicin A) ; 二膦酸鹽 , 例如氯膦酸鹽 ; 埃斯佩拉黴素 (esperamicin) ; 以及新抑癌蛋白發色團和相關有色蛋白質烯二炔抗生素發色團) 、 阿克拉黴素 (aclacinomysins) 、 放線菌素 (actinomycin) 、 安麩黴素 (authramycin) 、 偶

氮絲胺酸 (azaserine)、博來黴素 (bleomycins)、放線菌素C (cactinomycin)、卡拉黴素 (carabycin)、洋紅黴素 (carminomycin)、嗜癌素 (carzinophilin)、色黴素 (chromomycinis)、放線菌素D (dactinomycin)、柔紅黴素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、咪啉代-阿黴素 (morpholino-doxorubicin)、氰基咪啉代-阿黴素 (cyanomorpholino-doxorubicin)、2-吡咯并-阿黴素及去氧阿黴素)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊達比星 (idarubicin)、奈莫柔比星 (nemorubicin)、麻西羅黴素 (marcellomycin)、絲裂黴素 (mitomycins) (例如絲裂黴素C)、黴酚酸 (mycophenolic acid)、諾加黴素 (nogalamycin)、橄欖黴素類 (olivomycin)、培洛黴素 (peplomycin)、紫菜黴素 (porfiromycin)、嘌呤黴素 (puromycin)、三鐵阿黴素 (quelamycin)、羅多比星 (rodorubicin)、鏈黑黴素 (streptonigrin)、鏈脲菌素 (streptozocin)、殺結核菌素 (tubercidin)、烏苯美司 (ubenimex)、淨司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin)；抗代謝物，例如胺甲喋呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，例如二甲葉酸 (denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤、三甲曲沙 (trimetrexate)；嘌呤類似物，例如氟達拉濱、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，例如安西他濱、阿紮胞苷、6-氮雜尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿苷；雄激素，例如卡普羥酮、屈他雄酮丙酸酯、環硫雄醇、美雄烷、羥內酯；抗腎上腺素，例如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑，例如葉酸 (frolinic acid)；醋葡醛內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶；安吡啶；百垂布西 (bestrabucil)；比生群 (bisantrene)；依達曲沙 (edatraxate)；地磷醯胺 (defosfamide)；地美可辛 (demecolcine)；地吡醯 (diaziquone)；依氟鳥胺酸 (elfornithine)；依利醋鉍 (elliptinium acetate)；埃博黴素 (epothilone)；依託格魯 (etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多醣；

洛尼達寧 (lonidainine) ; 美登素類 (maytansinoids) , 例如美登素 (maytansine) 和安絲菌素 (ansamitocin) ; 米托胍脲 (mitoguazone) ; 米托蒽醌 (mitoxantrone) ; 莫哌達醇 (mopidanmol) ; 根瘤菌劑 (nitraerine) ; 噴司他丁 (pentostatin) ; 苯來美特 (phenamet) ; 吡柔比星 (pirarubicin) ; 洛索蒽醌 (losoxantrone) ; 鬼臼酸 (podophyllinic acid) ; 2-乙基醯肼 ; 甲基苄肼 (procarbazine) ; PSK® 多糖複合物 (JHS自然產品公司 (JHS Natural Products) , 尤金, 俄勒岡州) ; 丙亞胺 (razoxane) ; 根黴素 (rhizoxin) ; 西佐喃 (sizofiran) ; 鍺螺旋胺 (spirogermanium) ; 細交鏈孢菌酮酸 (tenuazonic acid) ; 三亞胺醌 (triaziquone) ; 2,2',2''-三氯三乙胺 ; 單端孢黴烯族毒素類 (trichothecenes) (特別是T-2毒素、疣孢黴素A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A) 和蛇形菌素 (anguidine)) ; 烏拉坦 (urethan) ; 長春地辛 (vindesine) ; 達卡巴嗪 (dacarbazine) ; 甘露醇氮芥 (mannomustine) ; 二溴甘露醇 (mitobronitol) ; 二溴衛矛醇 (mitolactol) ; 哌泊溴烷 (pipobroman) ; 加西托辛 (gacytosine) ; 阿糖胞苷 (arabinoside) (「Ara-C」) ; 環磷醯胺 (cyclophosphamide) ; 塞替派 (thiotepa) ; 6-硫鳥嘌呤 (6-thioguanine) ; 巯嘌呤 ; 胺甲喋呤 ; 鉑類似物, 例如順鉑和卡鉑 ; 長春花鹼 ; 依託泊甙 (VP-16) ; 異環磷醯胺 (ifosfamide) ; 米托蒽醌 (mitoxantrone) ; 長春新鹼 ; 長春瑞濱 (NAVELBINE®) ; 米托蒽醌 (novantrone) ; 替尼泊苷 (teniposide) ; 依達曲沙 (edatrexate) ; 道諾黴素 (daunomycin) ; 胺喋呤 ; 卡培他濱 (XELODA®, 羅氏公司 (Roche)) ; 伊班膦酸鈉 (ibandronate) ; CPT-11 ; 拓撲異構酶抑制RFS 2000 ; 二氟甲基鳥胺酸 (difluoromethylornithine) (DMFO) ; 維甲酸, 例如視黃酸 ; 以及任何上述的藥學上可接受的鹽、酸和衍生物。

【0078】「化學治療劑」的定義中還包括：(i) 作用以調節或抑制激素對腫瘤的作用的抗激素藥，例如抗雌激素藥和選擇性雌激素受體調節劑（SERM），包括，例如，三苯氧胺（tamoxifen）（包括NOLVADEX®；枸橼酸它莫西芬）、雷洛昔芬（raloxifene）、屈洛昔芬（droloxifene）、4-羥基他莫昔芬（4-hydroxytamoxifen）、曲沃昔芬（trioxifene）、雷洛西芬（keoxifene）、LY117018、奧那司酮（onapristone）、和FARESTON®（枸橼酸托米芬（toremifine citrate））；(ii) 抑制酶芳香化酶的芳香化酶抑制劑，該酶可調節腎上腺的雌激素產生，例如4(5)-咪唑類、胺魯米特（aminoglutethimide）、MEGASE®（醋酸甲地孕酮（megestrol acetate））、AROMASIN®（依西美坦（exemestane）；輝瑞公司）、福美司坦（formestane）、法屈唑（fadrozole）、RIVISOR®（伏氯唑（vorozole））、FEMARA®（來曲唑（letrozole）；諾華公司），和ARIMIDEX®（阿那曲唑（anastrozole）；阿斯利康公司）；(iii) 抗雄激素，例如氟他胺（flutamide）、尼魯米特（nilutamide）、比卡魯胺（bicalutamide）、亮丙瑞林（leuprolide）、和戈舍瑞林（goserelin）；以及曲沙他濱（troxacitabine）（1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物）；(iv) 蛋白激酶抑制劑，例如MEK抑制劑（WO 2007/044515）；(v) 脂質激酶抑制劑；(vi) 反義寡核苷酸，特別是抑制與異常細胞增殖有關的傳訊途徑中的基因表現的寡核苷酸，例如，PKC- α 、Raf和H-Ras，例如奧利默森（oblimersen）（GENASENSE®，Genta公司（Genta Inc.））；(vii) 核酶，例如VEGF表現抑制劑（例如ANGIOZYME®）和HER2表現抑制劑；(viii) 疫苗，例如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®、和VAXID®；PROLEUKIN® rIL-2；拓撲異構酶1抑制劑，例如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；(ix) 抗血管生成劑，例如貝伐珠單抗（bevacizumab）（AVASTIN®，基因技術公司）；以及任何上述的藥學上可接受的鹽、酸和衍生物。

【0079】在「化學治療劑」的定義中還包括治療性抗體，例如阿侖妥珠單抗（alemtuzumab）（坎帕斯（Campath））、貝伐賽珠單抗（bevacizumab）（AVASTIN®，基因技術公司）；塞妥昔單抗（cetuximab）（ERBITUX®，英殖株公司（Imclone））；帕尼妥木單抗（panitumumab）（VECTIBIX®，美商安進公司（Amgen））、瑞妥昔單抗（rituximab）（RITUXAN®，基因技術公司/百健艾迪公司（Biogen Idec））、珀妥珠單抗（pertuzumab）（OMNITARG™，2C4，基因技術公司）、曲妥珠單抗（trastuzumab）（HERCEPTIN®，基因技術公司）、托司妥莫單抗（tositumomab）（Bexxar，Corixa）、和抗體藥物軛合物、奧-吉妥珠單抗（gemtuzumab ozogamicin）（MYLOTARG®，惠氏公司）。

【0080】與本發明之軛合物組合的具有作為化學治療劑的治療潛力的人源化單株抗體包括：阿侖妥珠單抗（alemtuzumab）、阿珀利珠單抗（apolizumab）、亞瑟利珠單抗（aselizumab）、那他珠單抗（atlizumab）、巴匹奈珠單抗（bapineuzumab）、貝伐賽珠單抗（bevacizumab）、莫星-比伐珠單抗（bivatuzumab mertansine）、莫星-坎妥珠單抗（cantuzumab mertansine）、西利珠單抗（cedelizumab）、培戈-瑟托利珠單抗（certolizumab pegol）、cidfusituzumab、cidtuzumab、達克利珠單抗（daclizumab）、依庫利珠單抗（eculizumab）、依法利珠單抗（efalizumab）、依普妥珠單抗（epratuzumab）、厄利珠單抗（erlizumab）、泛維珠單抗（felvizumab）、芳托利珠單抗（fontolizumab）、奧-吉妥珠單抗（gemtuzumab ozogamicin）、奧-艾諾妥珠單抗（inotuzumab ozogamicin）、艾匹利木單抗（ipilimumab）、拉貝妥珠單抗（labetuzumab）、林妥珠單抗（lintuzumab）、馬妥珠單抗（matuzumab）、美珀利珠單抗（mepolizumab）、莫他韋珠單抗（motavizumab）、motovizumab、那他利珠單抗（natalizumab）、尼莫妥珠單抗（nimotuzumab）、諾洛維珠單抗（nolovizumab）、努馬維珠單抗

(numavizumab)、奧瑞利珠單抗(ocrelizumab)、奧瑪利珠單抗(omalizumab)、帕利韋珠單抗(palivizumab)、帕考利珠單抗(pascolizumab)、pecfusituzumab、帕妥珠單抗(pectuzumab)、珀妥珠單抗(pertuzumab)、培塞利珠單抗(pexelizumab)、ralivizumab、雷尼比珠單抗(ranibizumab)、瑞利珠單抗(reslivizumab)、瑞司利珠單抗(reslizumab)、resyvizumab、洛維利珠單抗(rovelizumab)、盧普利珠單抗(ruplizumab)、西洛珠單抗(sibrotuzumab)、西普利珠單抗(siplizumab)、索土珠單抗(sontuzumab)、泰坦-他珠單抗(tacatuzumab tetraxetan)、他多賽珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、特非巴珠單抗(tefibazumab)、托西利珠單抗(tocilizumab)、托雷利珠單抗(toralizumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、塞莫白介素-2-妥考妥珠單抗(tucotuzumab celmoleukin)、tucosituzumab、umavizumab、厄托薩珠單抗(urtoxazumab)、和威司利珠單抗(visilizumab)。

配製物

【0081】 儘管可以單獨使用(例如投與)軛合物，但是通常較佳的是將其以組成物或配製物形式存在。

【0082】 在一個實施方式中，該組成物係藥物組成物(例如，配製物、製劑、藥劑)，該組成物包含本文所述之軛合物和藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0083】 在一個實施方式中，該組成物係藥物組成物，該藥物組成物包含至少一種本文所述之軛合物以及熟悉該項技術者熟知的一種或多種其他藥學上可接受的成分，該等成分包括但不限於藥學上可接受的載體、稀釋劑、賦形劑、佐劑、填充劑、緩衝液、防腐劑、抗氧化劑、潤滑劑、穩定劑、增溶劑、表面活性劑(例如濕潤劑)、掩蔽劑、著色劑、調味劑和甜味劑。

【0084】 在一個實施方式中，該組成物進一步包含其他活性劑，例如其他治療劑或預防劑。

【0085】 合適的載體、稀釋劑、賦形劑等可以在標準藥物文獻中找到。參見，例如，Handbook of Pharmaceutical Additives [藥物添加劑手冊], 第2版(M. Ash和I. Ash編輯), 2001 (Synapse資訊資源公司 (Synapse Information Resources, Inc.), 恩迪科特 (Endicott), 紐約, 美國), Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學], 第20版, 出版商利平科特、威廉姆斯和威爾金斯出版公司 (Lippincott, Williams & Wilkins), 2000; 和Handbook of Pharmaceutical Excipients [藥物賦形劑手冊], 第2版, 1994。

【0086】 本發明之另一個方面關於製備藥物組成物之方法，該方法包括將至少一種如本文定義的[¹⁴C]-放射性標記之軀合物或軀合物樣之化合物與熟悉該項技術者熟知的一種或多種其他藥學上可接受的成分（例如載體、稀釋劑、賦形劑等）混合。如果配製為離散的單位（例如，片劑等），則每個單位含有預定量（劑量）的活性化合物。

【0087】 如本文所使用的，術語「藥學上可接受的」涉及化合物、成分、材料、組成物、劑型等，其在合理的醫學判斷範圍內適於與討論的受試者（例如人）的組織接觸，沒有過度的毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的獲益/風險比相當。在與配製物的其他成分相容的意義上，每種載體、稀釋劑、賦形劑等也必須是「可接受的」。

【0088】 可以藉由藥學領域中熟知的任何方法來製備配製物。這樣之方法包括使活性化合物與構成一種或多種輔助成分的載體締合的步驟。通常，藉由將活性化合物與載體（例如液體載體、細分的固體載體等）均勻且緊密地締合在一起，然後根據需要使產品成型來製備配製物。

【0089】該配製物可以被製備為提供快速或緩慢釋放；立即、延遲、定時或持續釋放；或其組合。

【0090】適用於腸胃外投與（例如藉由注射）的配製物包括水性或非水性、等滲、無熱原的無菌液體（例如溶液、懸浮液），其中活性成分被溶解、懸浮或以其他方式提供（例如，在脂質體或其他微粒物中）。此類液體可另外含有其他藥學上可接受的成分，例如抗氧化劑、緩衝液、防腐劑、穩定劑、抑菌劑、助懸劑、增稠劑和溶質，該等可使配製物與預期接受者的血液（或其他相關體液）等滲。賦形劑的實例包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。用於此類配製物的合適的等滲載體的實例包括氯化鈉注射液、林格氏溶液或乳酸林格氏注射液。通常，液體中活性成分的濃度為從約1 ng/ml至約10 µg/ml，例如從約10 ng/ml至約1 µg/ml。該配製物可以存在於單位劑量或多劑量密封的容器（例如安瓿和小瓶）中，並且可以在冷凍乾燥（凍乾）條件下儲存，僅需要在使用前（即刻）添加無菌液體載體（例如水）用於注射。臨時注射溶液和懸浮液可以由無菌粉末、顆粒和片劑製備。

劑量

【0091】熟悉該項技術者將認識到，軛合物、以及包含軛合物的組成物的適當劑量可因患者而異。測定最佳劑量通常將涉及治療有益效果水平與任何風險或有害副作用的平衡。所選劑量水平將取決於多種因素，該等因素包括但不限于特定化合物的活性，投與途徑，投與時間，化合物的排泄速率，治療持續時間，其他組合使用的藥物、化合物和/或材料，病狀的嚴重性，以及患者的人種、性別、年齡、體重、病狀、總體健康和先前病史。化合物的量和投與途徑最終將由醫師、獸醫或臨床醫生決定，儘管通常將選擇劑量以達到作用部位的局部濃度，以達到所需的作用而不會引起實質性的有害或有毒副作用。

【0092】可以在整個治療過程中以一劑量連續或間歇地（例如，在適當的間隔分次給藥）進行投與。確定最有效的投與方式和劑量之方法係熟悉該項技術者熟知的，並且將根據用於治療的配製物、治療的目的、所治療的一種或多種靶細胞和所治療的受試者而變化。可以藉由治療醫師、獸醫或臨床醫生選擇的劑量水平和模式進行單次或多次投與。

【0093】通常，活性化合物的合適劑量為每天每千克受試者體重約100 ng至約25 mg的範圍內（更通常為約1 μ g至約10 mg）。當活性化合物係鹽、酯、醯胺、前驅藥等時，其投與量係基於親本化合物計算的，因此要使用的實際重量成比例地增加。

【0094】上述劑量可以應用於軛合物，或者應用於在切割連接子後可釋放的有效量之化合物。

【0095】為了預防或治療疾病，本發明ADC的合適劑量將取決於如上文所定義的待治療的疾病類型、疾病的嚴重程度和病程、分子係出於預防或治療目的而投與、先前的療法、患者的臨床病史和對抗體的反應以及主治醫師的判斷力。該分子可以一次或藉由一系列治療適當地投與於患者。取決於疾病的類型和嚴重程度，約1 μ g/kg至100 mg/kg或更多的分子係用於向患者投與的初始候選劑量，例如藉由一次或多次單獨投與或連續輸注。對於幾天或更長的重複投與，取決於病症，持續進行治療直至出現疾病症狀的所希望的遏制。其他劑量方案可為有用的。藉由常規技術和測定容易監測該療法的進展。

藥物負載

【0096】藥物負載（p）係每配位基單元的平均藥物數量，該配位基單元可為細胞結合劑，例如抗體。

【0097】來自軛合反應的ADC製劑中每個抗體的平均藥物數量可以藉由常規方式進行表徵，該等方式例如UV、反相HPLC、HIC、質譜、ELISA測定和電泳。也可以確定依據p的ADC的定量分佈。藉由ELISA，可以確定特定ADC製劑中p的平均值（Hamblett等人 (2004) Clin. Cancer Res.[臨床癌症研究] 10: 7063-7070；Sanderson等人 (2005) Clin. Cancer Res.[臨床癌症研究] 11: 843-852）。然而，藉由ELISA的抗體-抗原結合和檢測限制不能辨別p（藥物）值的分佈。而且，用於檢測抗體-藥物軛合物的ELISA測定不能確定藥物部分在何處附接至抗體，例如重鏈或輕鏈片段或特定的胺基酸殘基。在一些情況下，均質ADC的分離、純化和表徵可藉由例如反相HPLC或電泳之方法實現，其中p係來自其他藥物負載的ADC的某個值。此類技術也適用於其他類型之軛合物。

【0098】對於一些抗體-藥物軛合物，p可能受到抗體上附接位點數量的限制。例如，抗體可以僅具有一個或幾個半胱胺酸硫醇基團，或者可以僅具有一個或幾個足夠反應性的硫醇基團，可以藉由該基團附接連接子。較高的藥物負載可能導致某些抗體-藥物軛合物的聚集、不溶性、毒性或細胞通透性的喪失。

【0099】通常，在軛合反應期間，與抗體軛合的藥物部分少於理論最大值。抗體可以含有例如許多不與藥物連接子反應的離胺酸殘基。僅最具反應性的離胺酸基團可與胺反應性連接子試劑反應。而且，僅最具反應性的半胱胺酸硫醇基團可以與硫醇反應性連接子試劑反應。通常，抗體不含有許多（如果有的話）可與藥物部分連接的游離和反應性半胱胺酸硫醇基團。化合物的抗體中的大多數半胱胺酸硫醇殘基以二硫橋形式存在，必須在部分或全部還原條件下用還原劑（如二硫蘇糖醇（DTT）或TCEP）還原。ADC的負載（藥物/抗體比）可以藉由幾種不同的方式進行控制，包括：(i) 限制藥物連接子相對於抗體的莫

耳過量；(ii) 限制軛合反應時間或溫度；以及 (iii) 半胱胺酸硫醇修飾的部分或限制性還原條件。

【0100】 某些抗體具有可還原的鏈間二硫鍵，即半胱胺酸橋。藉由用還原劑例如DTT（二硫蘇糖醇）處理，可使抗體具有反應性以與連接子試劑進行軛合。因此，每個半胱胺酸橋理論上將形成兩個反應性硫醇親核體。藉由離胺酸與2-亞胺基硫烷（尤特奇試劑（Traut's reagent））反應，可以將另外的親核基團引入抗體，從而導致胺轉化為硫醇。可藉由對一個、兩個、三個、四個或更多個半胱胺酸殘基進行工程化（例如，製備包含一個或多個非天然半胱胺酸胺基酸殘基的突變抗體），將反應性硫醇基團引入抗體（或其片段）。US 7521541 教導了藉由引入反應性半胱胺酸胺基酸對抗體進行工程化。

【0101】 半胱胺酸胺基酸可在抗體的反應位點被工程化，並且不形成鏈內或分子間二硫鍵（Junutula, 等人，2008b Nature Biotech.[自然生物技術], 26(8):925-932；Dornan等人(2009) Blood[血液] 114(13):2721-2729；US 7521541；US 7723485；WO2009/052249）。工程化的半胱胺酸硫醇可以與具有硫醇反應性的親電基團例如馬來醯亞胺或 α -鹵代醯胺的本發明之藥物連接子（即具有式I之化合物）反應，以形成具有半胱胺酸工程化的抗體的ADC。因此，可以設計、控制和知道藥物單元的位置。由於工程化的半胱胺酸硫醇基團通常以高產率與藥物連接子試劑反應，因此可以控制藥物負載。藉由在重鏈或輕鏈上的單個位點進行取代，對IgG抗體進行工程化以引入半胱胺酸胺基酸，在對稱抗體上給出兩個新的半胱胺酸。可以達到藥物負載接近2，其中軛合物產物ADC接近均質性。

【0102】 如果抗體的一個以上親核或親電子基團與藥物連接子反應，則所得產物可為ADC化合物之混合物，其中附接在抗體上的藥物單元分佈為例如1、2、3等。液相層析法例如聚合物反相（PLRP）和疏水相互作用（HIC）可以藉

由藥物負載值來分離混合物中之化合物。可以分離具有單個藥物負載值（*p*）的ADC的製劑，但是，該等單個負載值ADC仍可能是異質混合物，因為藥物單元可以經由連接子附接到抗體上的不同位點。

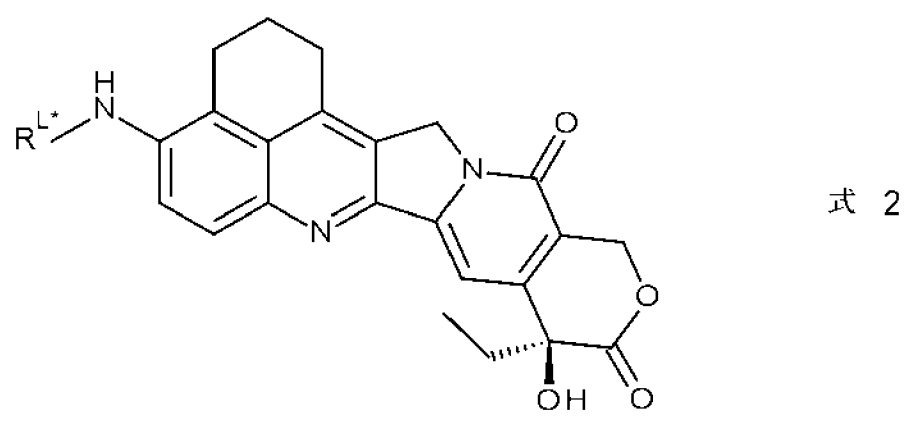
【0103】 因此，本發明之抗體-藥物軛合物組成物可以包括抗體-藥物軛合物之混合物，其中抗體具有一個或多個藥物部分，並且其中藥物部分可以在各種胺基酸殘基處附接至抗體。

【0104】 在一個實施方式中，每種細胞結合劑的平均藥物數量在1至20的範圍內。在一些實施方式中，該範圍選自1至10、2至10、2至8、2至6、以及4至10。

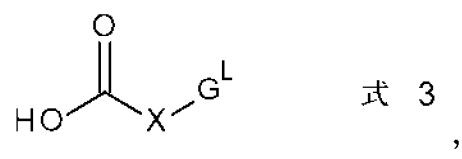
【0105】 在一些實施方式中，每種細胞結合劑有一種藥物。

一般合成途徑

【0106】 具有式I之化合物（其中 R^L 具有式Ia）可以從具有式2之化合物（其中 R^{L*} 係-QH）



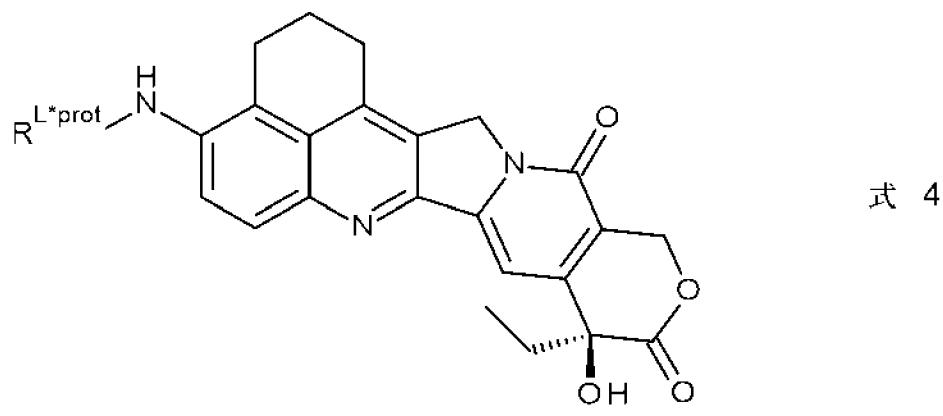
藉由連接具有式3之化合物：



或其活化版本，來合成。

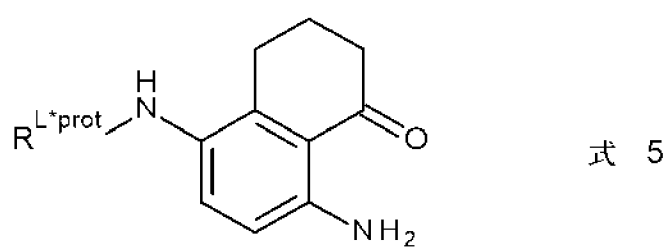
【0107】 這樣的反應可以在醯胺偶合條件下進行。

【0108】 具有式2之化合物可以藉由具有式4之化合物：



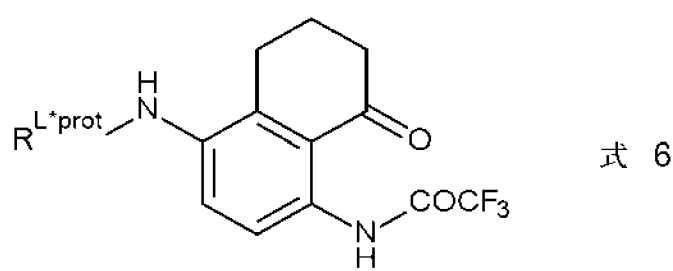
(其中R^{L*prot}係-Q-Prot^N，其中Prot^N係胺保護基團) 的去保護合成。

【0109】 具有式4之化合物可以藉由具有式5之化合物：



與化合物A3的偶合，使用弗裡德蘭德反應 (Friedlander reaction) 合成。

【0110】 具有式5之化合物可以從具有式6之化合物：



藉由除去三氟乙醯胺保護基團合成。

【0111】 具有式6之化合物可以藉由以下偶合合成：R^{L*prot}-OH至化合物I7。

【0112】 具有式I之化合物 (其中R^L具有式Ia或Ib) 可以從化合物I11藉由化合物R^L-OH、或其活化形式的偶合合成。

胺保護基團

【0113】 胺保護基團係熟悉該項技術者熟知的。特別參考以下文獻中的合適的保護基團的揭露：Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis[有機合成中的格林氏保護基團], 第四版, 約翰威利父子公司 (John Wiley & Sons), 2007 (ISBN 978-0-471-69754-1), 第696-871頁。

進一步的偏好

【0114】 以下偏好可以應用於如上所述之本發明之所有方面，或者可以涉及單個方面。該等偏好能以任何組合被組合在一起。

Q^x

【0115】 在一個實施方式中，Q係胺基酸殘基。胺基酸可為天然胺基酸或非天然胺基酸。

【0116】 在一個實施方式中，Q選自：Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、和Trp，其中Cit係瓜胺酸。

【0117】 在一個實施方式中，Q包含二肽殘基。二肽中的胺基酸可為天然胺基酸和非天然胺基酸的任何組合。在一些實施方式中，二肽包含天然胺基酸。當連接子係組織蛋白酶不穩定連接子時，二肽係組織蛋白酶介導的切割的作用位點。然後，二肽係組織蛋白酶的識別位點。

【0118】 在一個實施方式中，Q選自：

$\text{NH}_2\text{-Phe-Lys-COOH}$ 、

$\text{NH}_2\text{-Val-Ala-COOH}$ 、

$\text{NH}_2\text{-Val-Lys-COOH}$ 、

$\text{NH}_2\text{-Ala-Lys-COOH}$ 、

$\text{NH}_2\text{-Val-Cit-COOH}$ 、

$\text{NH}_2\text{-Phe-Cit-COOH}$ 、

NH-Leu-Cit-C=O 、

NH-Ile-Cit-C=O 、

NH-Phe-Arg-C=O 、

NH-Trp-Cit-C=O 、和

NH-Gly-Val-C=O ；

其中Cit係瓜胺酸。

【0119】較佳的是，Q選自：

NH-Phe-Lys-C=O 、

NH-Val-Ala-C=O 、

NH-Val-Lys-C=O 、

NH-Ala-Lys-C=O 、和

NH-Val-Cit-C=O 。

【0120】最較佳的是，Q選自 NH-Phe-Lys-C=O 、 NH-Val-Cit-C=O 或 NH-Val-Ala-C=O 。

【0121】其他感興趣的二肽組合包括：

NH-Gly-Gly-C=O 、

NH-Gly-Val-C=O

NH-Pro-Pro-C=O 、和

NH-Val-Glu-C=O 。

【0122】可以使用其他二肽組合，包括由Dubowchik等人, *Bioconjugate Chemistry*[生物軛合化學], 2002, 13,855-869描述的那些，將其藉由引用併入本文。

【0123】在一些實施方式中，Q係三肽殘基。三肽中的胺基酸可為天然胺基酸和非天然胺基酸的任何組合。在一些實施方式中，三肽包含天然胺基酸。

當連接子係組織蛋白酶不穩定連接子時，三肽係組織蛋白酶介導的切割之作用位點。然後，三肽係組織蛋白酶的識別位點。特別感興趣的三肽連接子係：



【0124】 在一些實施方式中，Q係四肽殘基。四肽中的胺基酸可為天然胺基酸和非天然胺基酸的任何組合。在一些實施方式中，四肽包含天然胺基酸。當連接子係組織蛋白酶不穩定連接子時，四肽係組織蛋白酶介導的切割之作用位點。然後，四肽係組織蛋白酶之識別位點。特別感興趣的四肽連接子係：

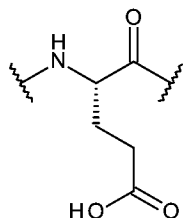


【0125】 在一些實施方式中，四肽係：

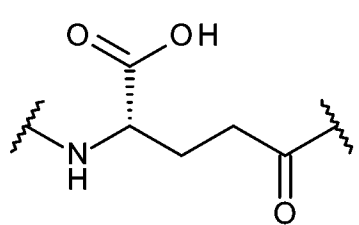


【0126】 在上述肽殘基的表示中， NH- 表示殘基的N末端，並且 -C=O 表示殘基的C末端。C末端結合至A*的NH。

【0127】 Glu表示麩胺酸的殘基，即：



【0128】 αGlu 表示當經由 α 鍵結合時的麩胺酸的殘基，即：

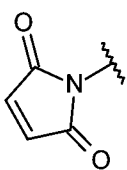
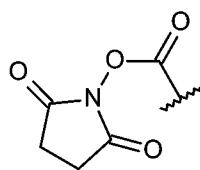
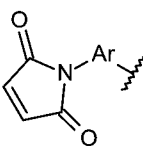
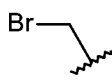
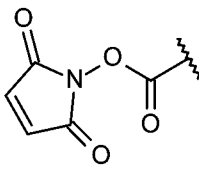
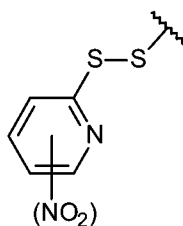


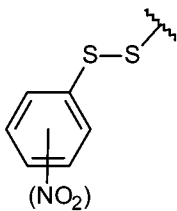
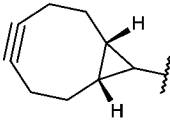
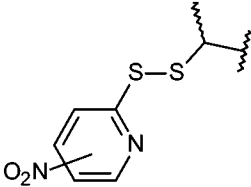
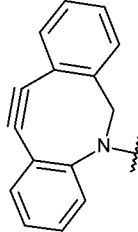
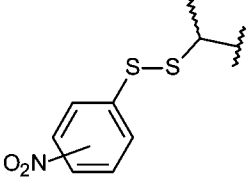
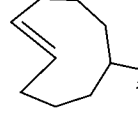
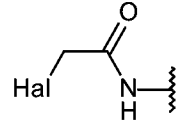
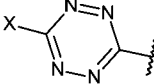
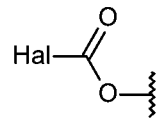
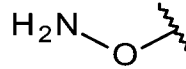
【0129】 在一個實施方式中，在適當的情況下，胺基酸側鏈被化學保護。側鏈保護基團可為如上所討論之基團。被保護的胺基酸序列可被酶切割。例如，包含Boc側鏈保護的Lys殘基的二肽序列可被組織蛋白酶切割。

【0130】 胺基酸側鏈的保護基團係本領域熟知的，並且描述於Novabiochem公司目錄中，並且如上所述。

G^L

【0131】 G^L 可以選自

(G^{L1-1})		(G^{L6})	
(G^{L1-2})		(G^{L7})	
(G^{L2})		(G^{L8})	
(G^{L3-1})	 其中NO₂基團係視需要的	(G^{L9})	

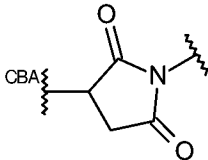
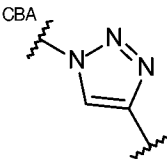
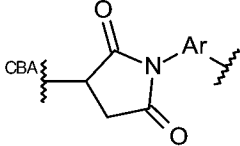
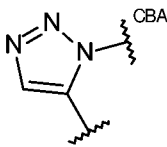
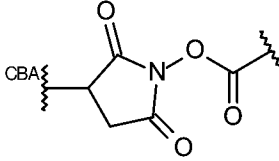
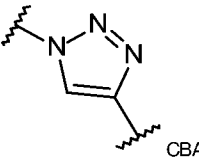
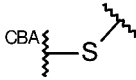
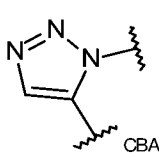
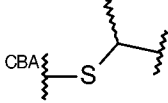
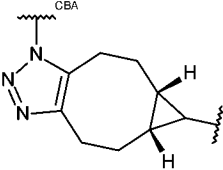
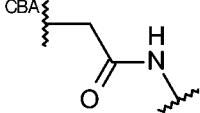
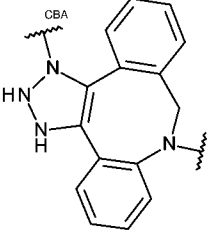
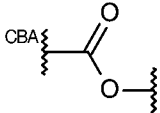
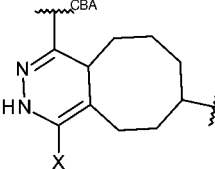
(G ^{L3-2})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 其中Hal = I、Br、Cl	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

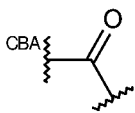
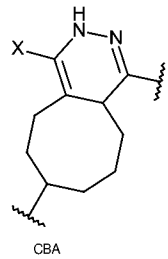
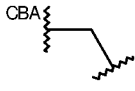
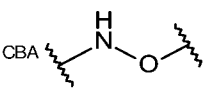
其中Ar表示C₅₋₆伸芳基基團，例如伸苯基，且X表示C₁₋₄烷基。

【0132】 在一些實施方式中，G^L選自G^{L1-1}和G^{L1-2}。在該等實施方式的一些中，G^L係G^{L1-1}。

G^{LL}

【0133】 G^{LL}可以選自：

(G ^{LL1-1})		(G ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	

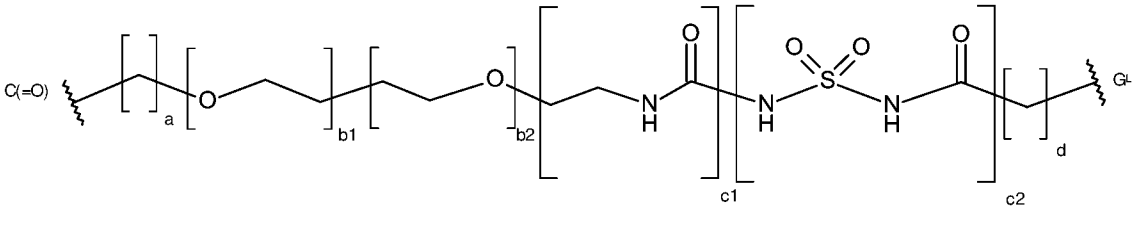
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

其中Ar表示C₅₋₆伸芳基基團，例如伸苯基，且X表示C₁₋₄烷基。

【0134】 在一些實施方式中，G^{LL}選自G^{LL1-1}和G^{LL1-2}。在該等實施方式的一些中，G^{LL}係G^{LL1-1}。

X

【0135】 X係：



其中a = 0至5，b₁ = 0至16，b₂ = 0至16，c = 0或1，d = 0至5，其中至少b₁或b₂ = 0並且至少c₁或c₂ = 0。

【0136】 a可為0、1、2、3、4或5。在一些實施方式中，a係0至3。在該等實施方式的一些中，a係0或1。在另外的實施方式中，a係0。

【0137】 b₁可為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。在一些實施方式中，b₁係0至12。在該等實施方式的一些中，b₁係0至8，並且可為0、2、3、4、5或8。

【0138】 b₂可為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。在一些實施方式中，b₂係0至12。在該等實施方式的一些中，b₂係0至8，並且可為0、2、3、4、5或8。

【0139】 b1和b2中只有一個可以不是0。

【0140】 c1可為0或1。

【0141】 c2可為0或1。

【0142】 c1和c2中只有一個可以不是0。

【0143】 d可為0、1、2、3、4或5。在一些實施方式中，d係0至3。在該等實施方式的一些中，d係1或2。在另外的實施方式中，d係2。在另外的實施方式中，d係5。

【0144】 在X的一些實施方式中，a係0，b1係0，c1係1，c2係0並且d係2，並且b2可為從0至8。在該等實施方式的一些中，b2係0、2、3、4、5或8。

【0145】 在X的一些實施方式中，a係1，b2係0，c1係0，c2係0並且d係0，並且b1可為從0至8。在該等實施方式的一些中，b1係0、2、3、4、5或8。

【0146】 在X的一些實施方式中，a係0，b1係0，c1係0，c2係0並且d係1，並且b2可為從0至8。在該等實施方式的一些中，b2係0、2、3、4、5或8。

【0147】 在X的一些實施方式中，b1係0，b2係0，c1係0，c2係0並且a和d之一係0。a和d中另一個係從1至5。在該等實施方式的一些中，a和d中另一個係1。在另一些該等實施方式中，a和d中另一個係5。

【0148】 在X的一些實施方式中，a係1，b2係0，c1係0，c2係1，d係2，並且b1可為從0至8。在該等實施方式的一些中，b2係0、2、3、4、5或8。

【0149】 在一些實施方式中， R^L 具有式Ib。

【0150】 在一些實施方式中， $R^{L'}$ 具有式Ib'。

【0151】 R^{L1} 和 R^{L2} 獨立地選自H和甲基，或與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙烷基團或環丁烷基團。

【0152】 在一些實施方式中， R^{L1} 和 R^{L2} 兩者均為H。

【0153】 在一些實施方式中， R^{L1} 係H並且 R^{L2} 係甲基。

【0154】 在一些實施方式中， R^{L1} 和 R^{L2} 兩者均為甲基。

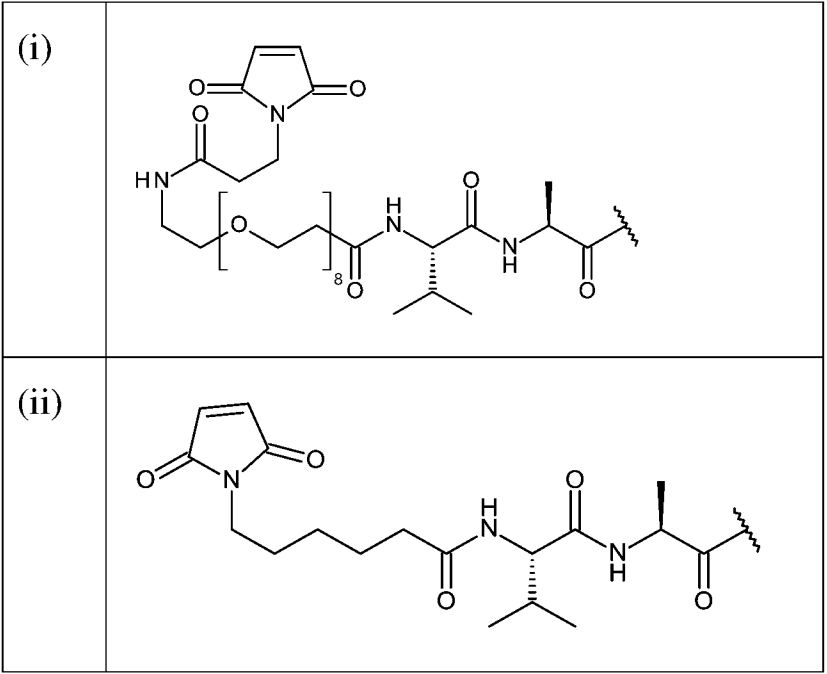
【0155】 在一些實施方式中， R^{L1} 和 R^{L2} 與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙烯基團。

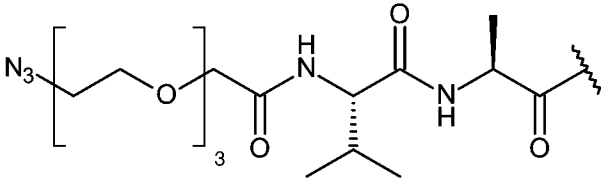
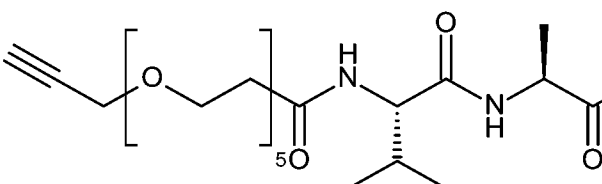
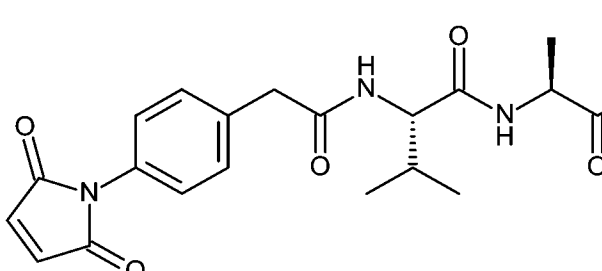
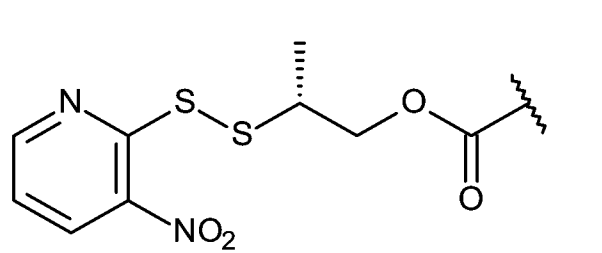
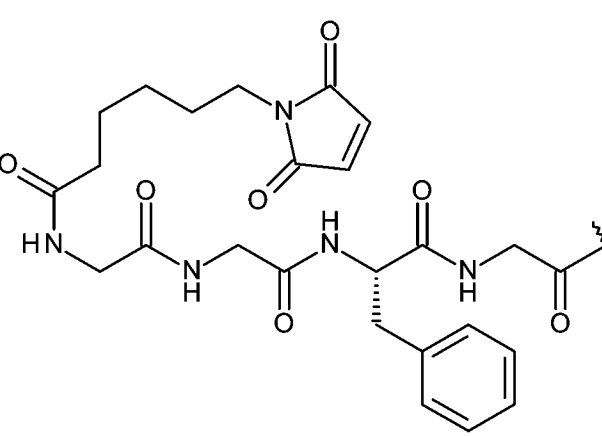
【0156】 在一些實施方式中， R^{L1} 和 R^{L2} 與它們所鍵合的碳原子一起形成環丁烯基團。

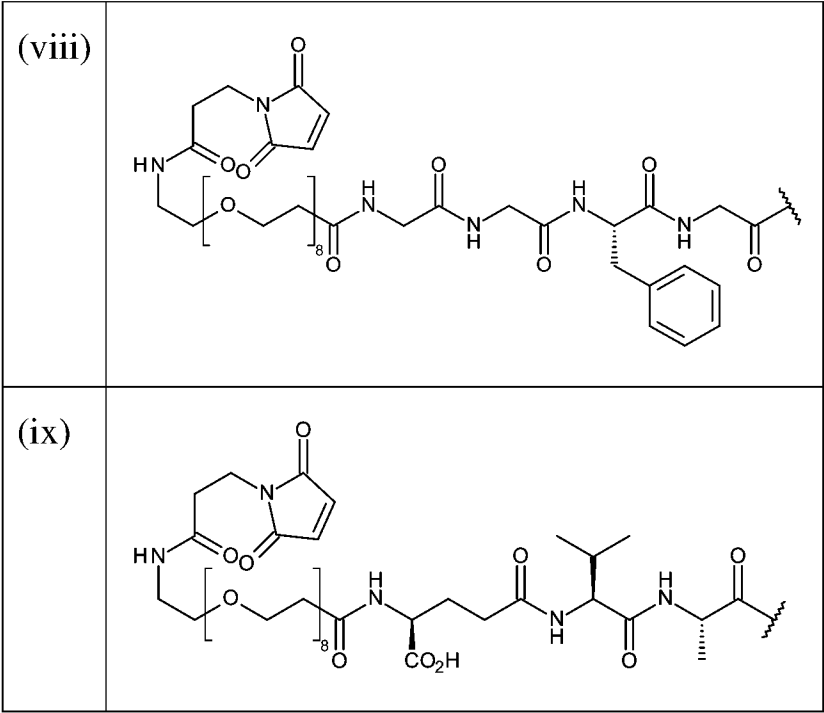
【0157】 在基團Ib中，在一些實施方式中，e係0。在其他實施方式中，e係1並且硝基基團可以在環的任何可用位置上。在該等實施方式的一些中，它位於鄰位。在該等實施方式的另一些中，它位於對位。

【0158】 在本發明之第五方面的一些實施方式中，鏡像異構物富集形式的鏡像異構物比率大於60 : 40、70 : 30；80 : 20或90 : 10。在另外的實施方式中，鏡像異構物比率大於95 : 5、97 : 3或99 : 1。

【0159】 在一些實施方式中， R^L 選自：

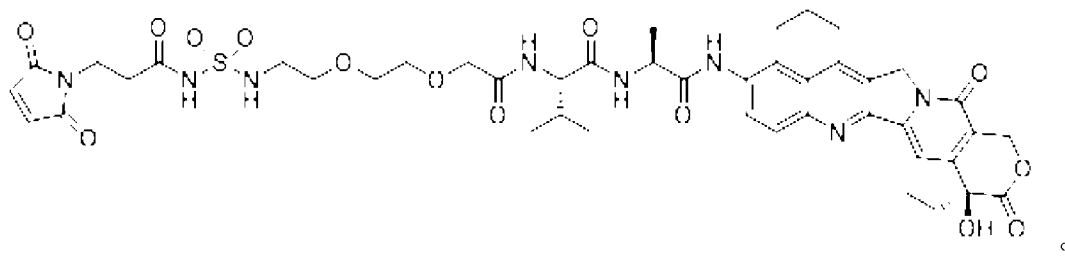


(iii)	
(iv)	
(v)	
(vi)	
(vii)	



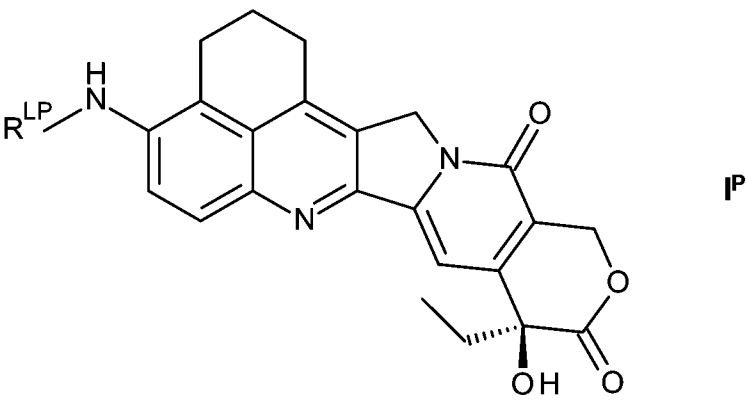
【0160】 在一些實施方式中， R^{LL} 係衍生自上述 R^L 基團的基團。

【0161】 在本發明之第一方面的一個實施方式中，具有式I之化合物係：



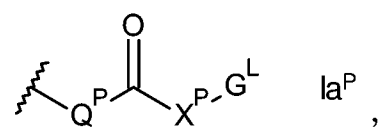
進一步的偏好

【0162】 在一些實施方式中，具有式I之化合物係具有式I^P之化合物：



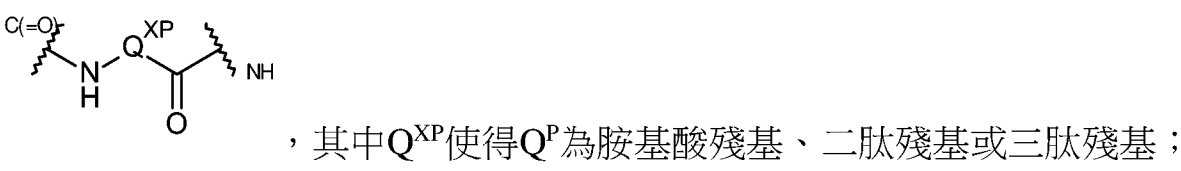
及其鹽和溶劑化物，其中 R^{LP} 係用於連接至細胞結合劑之連接子，該連接子選自：

(ia) :

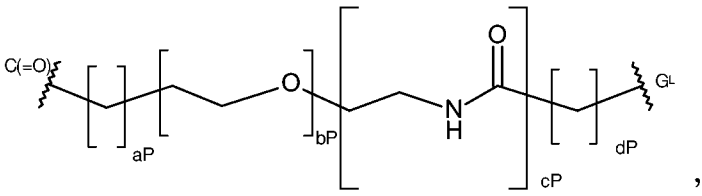


其中

Q^{P} 係：



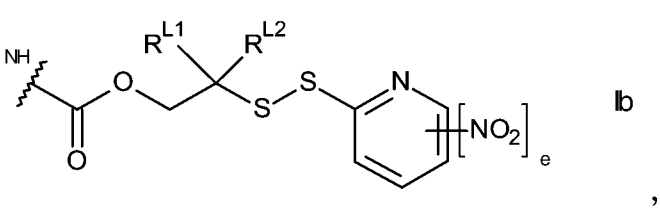
X^{P} 係：



其中 $\text{aP} = 0$ 至 5 , $\text{bP} = 0$ 至 16 , $\text{cP} = 0$ 或 1 , $\text{dP} = 0$ 至 5 ;

G^{L} 係用於連接至配位基單元之連接子；

(ib) :



其中 R^{L1} 和 R^{L2} 獨立地選自H和甲基，或與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙烯或環丁烯基團；並且

e 係 0 或 1 。

【0163】 aP 可為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 。在一些實施方式中， aP 係 0 至 3 。在該等實施方式的一些中， aP 係 0 或 1 。在另外的實施方式中， aP 係 0 。

【0164】 bP可為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。在一些實施方式中，b係0至12。在該等實施方式的一些中，bP係0至8，並且可為0、2、4或8。

【0165】 cP可為0或1。

【0166】 dP可為0、1、2、3、4或5。在一些實施方式中，dP係0至3。在該等實施方式的一些中，dP係1或2。在另外的實施方式中，dP係2。

【0167】 在X^P的一些實施方式中，aP係0，cP係1並且dP係2，並且bP可為從0至8。在該等實施方式的一些中，bP係0、4或8。

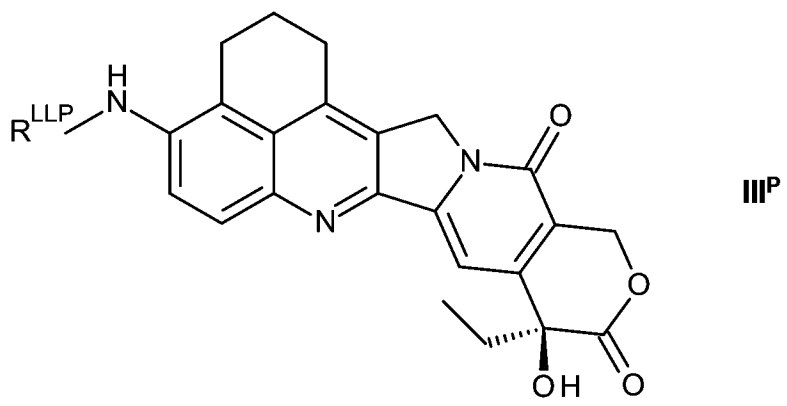
【0168】 在適當的情況下，上述對於具有式I之化合物的Q^x的偏好可以適用於Q^{xP}。

【0169】 上述對於具有式I之化合物的G^L、R^{L1}、R^{L2}和e的偏好可以適用於具有式I^P之化合物。

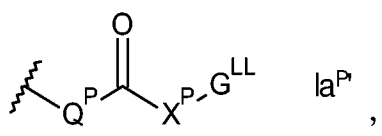
【0170】 在一些實施方式中，具有式IV之軀合物係具有式IV^P之軀合物：



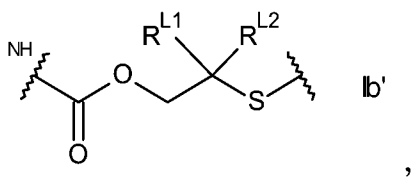
或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中L係配位基單元（即，靶向劑），D^{LP}係具有式III^P之藥物連接子單元：



R^{LLP}係連接至配位基單元之連接子，該連接子選自
(ia')：

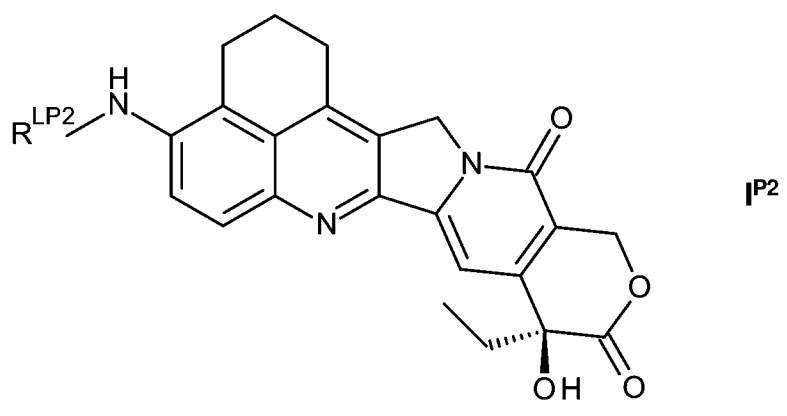


其中 Q^P 和 X^P 係如上所定義的且 G^{LL} 係連接至配位基單元之連接子；和
(ib') :



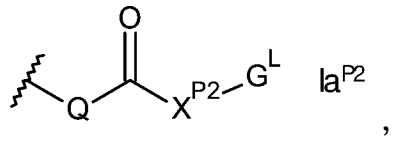
其中 R^{L1} 和 R^{L2} 係如上文定義的；並且
 p 係從1至20的整數。

【0171】 在一些實施方式中，具有式I之化合物係具有式 I^{P2} 之化合物：

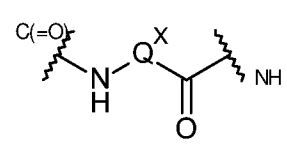


及其鹽和溶劑化物，其中 R^{LP2} 係用於連接至細胞結合劑之連接子，該連接子選自：

(ia) :



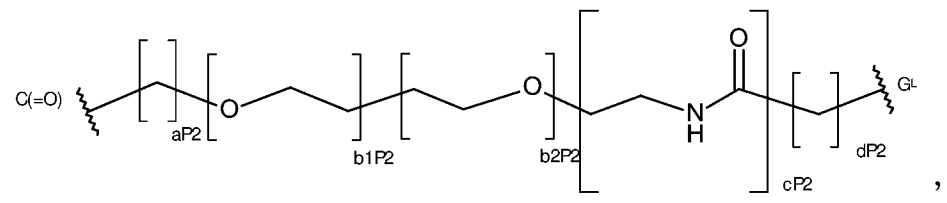
其中
Q係：



，其中Q^X使得Q為胺基酸殘基、二肽殘基、三肽殘基或四

肽殘基；

X^{P2}係：

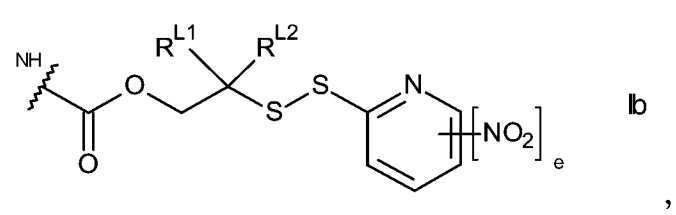


其中aP2 = 0至5，b1P2 = 0至16，b2P2 = 0至16，cP2 = 0或1，dP2 = 0至5，

其中至少b1P2或b2P2 = 0（即b1和b2中只有一個可以不是0）；

G^L係用於連接至配位基單元之連接子；

(ib)：



其中R^{L1}和R^{L2}獨立地選自H和甲基，或與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙
烯或環丁烯基團；並且

e係0或1。

【0172】 aP2可為0、1、2、3、4或5。在一些實施方式中，aP2係0至3。在該等實施方式的一些中，aP2係0或1。在另外的實施方式中，aP2係0。

【0173】 b1P2可為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。在一些實施方式中，b1P2係0至12。在該等實施方式的一些中，b1P2係0至8，並且可為0、2、3、4、5或8。

【0174】 b2P2可為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。在一些實施方式中，b2P2係0至12。在該等實施方式的一些中，b2P2係0至8，並且可為0、2、3、4、5或8。

【0175】 b1P2和b2P2中只有一個可以不是0。

【0176】 cP2可為0或1。

【0177】 dP2可為0、1、2、3、4或5。在一些實施方式中，dP2係0至3。在該等實施方式的一些中，dP2係1或2。在另外的實施方式中，dP2係2。在另外的實施方式中，dP2係5。

【0178】 在X^{P2}的一些實施方式中，aP2係0，b1P2係0，cP2係1並且dP2係2，並且b2P2可為從0至8。在該等實施方式的一些中，b2P2係0、2、3、4、5或8。

【0179】 在X^{P2}的一些實施方式中，aP2係1，b2P2係0，cP2係0並且dP2係0，並且b1P2可為從0至8。在該等實施方式的一些中，b1P2係0、2、3、4、5或8。

【0180】 在X^{P2}的一些實施方式中，aP2係0，b1P2係0，cP2係0並且dP2係1，並且b2P2可為從0至8。在該等實施方式的一些中，b2P2係0、2、3、4、5或8。

【0181】 在X^{P2}的一些實施方式中，b1P2係0，b2P2係0，cP2係0並且aP2和dP2之一係0。aP2和d中另一個係從1至5。在該等實施方式的一些中，aP2和d中另一個係1。在另一些該等實施方式中，aP2和dP2中另一個係5。

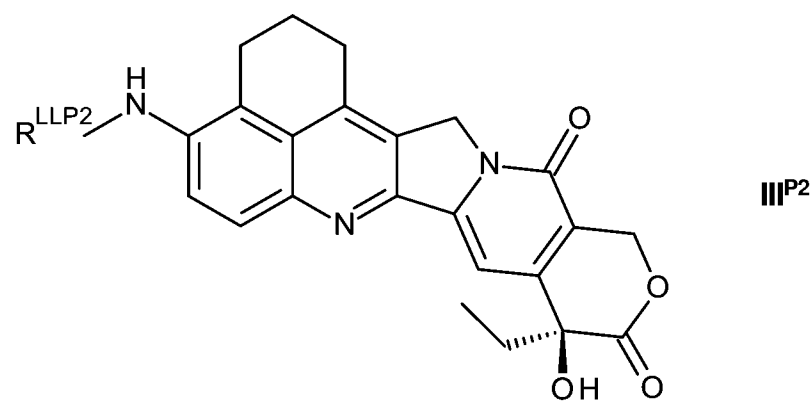
【0182】 在適當的情況下，上述對於具有式I之化合物的Q^x的偏好可以適用於式Ia^{P2}中的Q^x。

【0183】 上述對於具有式I之化合物的G^L、R^{L1}、R^{L2}和e的偏好可以適用於具有式I^{P2}之化合物。

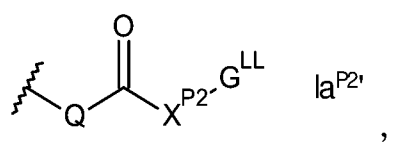
【0184】 在一些實施方式中，具有式IV之軀合物係具有式IV^{P2}之軀合物：



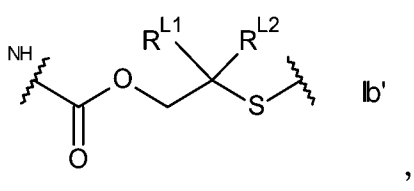
或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中L係配位基單元（即，靶向劑），
D^{LP2}係具有式III^{P2}之藥物連接子單元：



R^{LLP2}係連接至配位基單元之連接子，該連接子選自
(ia')：



其中Q和X^{P2}係如上所定義的且G^{LL}係連接至配位基單元之連接子；和
(ib')：



其中R^{L1}和R^{L2}係如上文定義的；並且
p係從1至20的整數。

實例

一般資訊

【0185】 使用Biotage® Isolera™進行快速層析，並使用薄層層析（TLC）
檢查級分的純度。使用在默克（Merck）Kieselgel 60 F254矽膠（鋁板上帶有螢
光指示劑）進行TLC。用UV光實現TLC的視覺化。

【0186】從英國VWR購買了萃取和層析溶劑，其無需進一步純化即可使用。

【0187】除非另有說明，否則所有精細化學品均購自西格瑪奧德里奇公司（Sigma-Aldrich）。

【0188】聚乙二醇化試劑係經由英國Stratech從美國Quanta biodesign獲得的。

LC/MS條件

方法A

【0189】使用Waters Acquity H級SQD2進行正模式電灑質譜分析。

【0190】使用的流動相係溶劑A（含0.1%甲酸的水）和溶劑B（含0.1%甲酸的乙腈）。初始組分5%B經25秒保持不變，然後經1分鐘35秒的時間從5%B增加到100%B。該組分在100%B保持50秒，然後在5秒內恢復到5%B，並這樣保持5秒。梯度運行的總持續時間為3.0分鐘。流速係0.8 mL/分鐘。在254 nm處進行檢測。柱：Waters Acquity UPLC® BEH Shield RP18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm，在50°C下，裝有Waters Acquity UPLC® BEH Shield RP18 VanGuard前置柱，130A，1.7 μ m，2.1 mm x 5 mm。

方法B

【0191】使用水（A）（甲酸0.1%）和乙腈（B）（甲酸0.1%）的流動相運行HPLC（Waters Alliance 2695）。

【0192】初始組分5%B經25秒保持不變，然後經1分鐘35秒的時間從5%B增加到100%B。該組分在100%B保持50秒，然後在5秒內恢復到5%B，並這樣保持5秒。梯度運行的總持續時間為3.0分鐘。流速係0.8 mL/分鐘。波長檢測範圍：190至800 nm。柱：Waters Acquity UPLC® BEH Shield RP18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm，

在50°C下，裝有Waters Acquity UPLC® BEH Shield RP18 VanGuard前置柱，130A，1.7 μ m，2.1 mm x 5 mm。

方法C

【0193】使用水（A）（甲酸0.1%）和乙腈（B）（甲酸0.1%）的流動相運行HPLC（Waters Alliance 2695）。

【0194】初始組分5%B經1分鐘保持不變，然後經9分鐘的時間從5%B增加到100%B。該組分在100%B保持2分鐘，然後在0.10分鐘恢復到5%B，並這樣保持3 min。總梯度執行時間等於15 min。流速0.6 mL/min。波長檢測範圍：190至800 nm。烘箱溫度：50°C。柱：ACE Excel 2 C18-AR，2 μ ，3.0 x 100 mm。

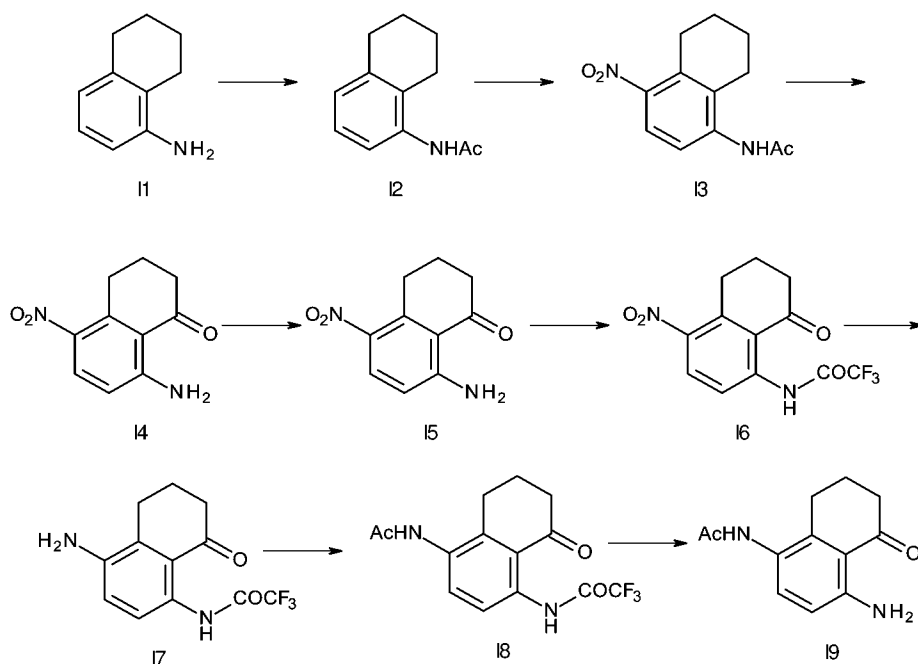
HPLC條件

【0195】反相超快速高效液相層析（UFLC）在島津公司（Shimadzu）Prominence™機器上使用Phenomenex™ Gemini NX 5 μ C18柱（在50°C下）尺寸：150 x 21.2 mm進行。使用的洗脫液係溶劑A（含0.1%甲酸的H₂O）和溶劑B（含0.1%甲酸的CH₃CN）。所有UFLC實驗均在以下梯度條件下進行：初始組分13%B經3分鐘的時間增加到30%B，然後經8分鐘增加到45%B並且再經6分鐘到100%，然後經2 min恢復到13%並維持1 min。梯度運行的總持續時間為20.0分鐘。流速為20.0 mL/分鐘，並在254和223 nm處檢測。

NMR方法

【0196】使用Bruker AV400在400 MHz的 δ 級上測量質子NMR化學位移值。已使用以下縮寫：s，單峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；quin，五重峰；m，多重峰；br，寬峰。耦合常數以Hz為單位。

關鍵中間體的合成



a) *N*-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺 (**I2**)

【0197】 將5,6,7,8-四氫萘-1-胺**I1** (8.54 g, 58.0 mmol) 溶解於二氯甲烷 (80 mL) 中。添加三乙胺 (18 mL, 129 mmol) 並將混合物冷卻至0°C。逐滴添加乙酸酐 (11.5 mL, 122 mmol)，添加完成後，將反應混合物升溫至rt並攪拌45 min，隨後LCMS表明反應完成。將混合物用CH₂Cl₂稀釋，用H₂O、飽和NaHCO₃、10%檸檬酸洗滌，將有機相經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮。將灰白色固體與1:3 Et₂O/異己烷一起研磨，以得到呈白色固體的**I2** (10.8 g, 57.1 mmol, 98%產率)，無需進一步純化即使用。LC/MS (方法A)：保留時間1.44 min (ES+) *m/z* 190 [*M* + H]⁺

b) *N*-(4-硝基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺 (**I3**)

【0198】 在-5°C下，將*N*-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺**I2** (1.00 g, 5.2840 mmol) 分批添加至硫酸 (15 mL, 281 mmol) 中。將硝酸鈉 (450 mg, 5.2945 mmol) 分批添加至反應混合物中，並在-5°C下攪拌30 min，隨後LCMS表明無另外的反應進展。將反應混合物在外部冷卻下倒入冰中，將水性混合物用CH₂Cl₂萃取，將有機相經MgSO₄乾燥並藉由Isolera (10%-80% EtOAc於異己烷中) 純化，以得

到呈白色/黃色固體的*N*-(4-硝基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺I3和*N*-(2-硝基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺之混合物(956 mg, 4.0811 mmol, 77%產率)。LC/MS (方法A) : 保留時間1.53 min (ES+) m/z 235 [$M + H$]⁺。

c) *N*-(4-硝基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺 (I4)

【0199】 將*N*-(4-硝基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺I3 (1.01 g, 4.31 mmol) 溶解於丙酮(30 mL)中。添加於水中的硫酸鎂(3.9 mL, 5.9 mmol, 1.5 mol/L), 並將混合物冷卻至0°C。將過錳酸鉀(2.07 g, 13.0 mmol)分批添加至反應混合物並將混合物升溫至rt並攪拌50 min, 隨後TLC表明反應完成。將反應混合物通過矽藻土過濾, 將固體用CHCl₃洗滌並將所得有機混合物用H₂O、鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥並藉由isolera (20%-50% EtOAc於異己烷中)純化, 以得到呈白色/黃色固體的*N*-(4-硝基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺I4和*N*-(2-硝基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺之混合物(709 mg, 2.86 mmol, 66%)。LC/MS (方法A) : 保留時間1.44 min (ES+) m/z 190 [$M + H$]⁺

d) 8-胺基-5-硝基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮 (I5)

【0200】 將*N*-(4-硝基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺I4和*N*-(2-硝基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺之混合物(709 mg, 2.8561 mmol)和6N鹽酸(7 mL)在80°C下攪拌2.5 h, 隨後LCMS表明反應完成。將反應混合物在冰浴中冷卻, 並添加6N NaOH溶液直至pH為鹼性。將水性混合物用CH₂Cl₂萃取, 將有機相經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮。Isolera (0%-50% EtOAc於異己烷中)得到呈黃色/橙色固體的8-胺基-5-硝基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮I5 (320 mg, 1.552 mmol, 54%產率)。LC/MS (方法A) : 保留時間1.54 min (ES+) m/z 207 [$M + H$]⁺

e) 2,2,2-三氟-*N*-(4-硝基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺 (I6)

【0201】將8-胺基-5-硝基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮**I5** (430 mg, 2.0854 mmol) 溶解於二氯甲烷 (20 mL) 中。添加吡啶 (340 μ L, 4.20 mmol) 並將混合物冷卻至0°C。添加三氟乙酸酐 (590 μ L, 4.197 mmol) 並攪拌30 min, 隨後LCMS表明反應完成。將混合物用CH₂Cl₂稀釋, 用H₂O洗滌, 將有機相經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮, 以得到呈黃色固體的2,2,2-三氟-*N*-(4-硝基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺**I6** (630 mg, 2.0846 mmol, >99%產率), 將其無需進一步純化即使用。LC/MS (方法A): 保留時間1.86分鐘 (ES+) m/z 301X [$M - H$]⁻

f) N-(4-胺基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (**I7**)

【0202】將鋅 (2.73 g, 41.7 mmol) 懸浮於甲醇 (80 mL)、甲酸 (4 mL) 和水 (4 mL) 中, 並將混合物冷卻至0°C。分批添加2,2,2-三氟-*N*-(4-硝基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺**I6** (568 mg, 2.0865 mmol) 並將混合物在0°C下攪拌30分鐘, 隨後LCMS表明反應完成。將反應混合物過濾, 將濾液用EtOAc稀釋並用飽和NaHCO₃洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮, 以得到呈黃色固體的*N*-(4-胺基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺**I7** (568 mg, 2.0865 mmol, >99%產率), 將其無需進一步純化即使用。LC/MS (方法A): 保留時間1.65分鐘 (ES+) m/z 273 [$M + H$]⁺

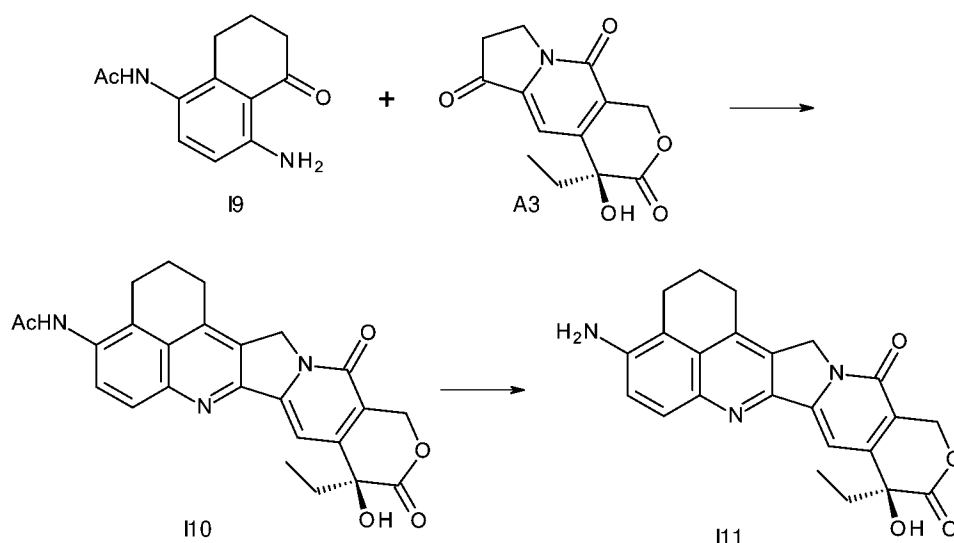
g) N-(4-乙醯胺基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (**I8**)

【0203】將*N*-(8-胺基-4-側氧基-四氫化萘-5-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺**I7** (568 mg, 2.0865 mmol) 溶解於二氯甲烷 (20 mL) 中。添加三乙胺 (580 μ L, 4.16 mmol) 然後添加乙醯氯 (297 μ L, 4.173 mmol), 並將混合物攪拌30 min, 隨後LCMS表明反應完成。將反應混合物用CH₂Cl₂稀釋, 用H₂O洗滌, 將有機相經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮以得到呈黃色固體的*N*-(8-乙醯胺基-4-側氧基-四氫化萘-5-

基)-2,2,2-三氟-乙醯胺**I8** (655 mg, 2.084 mmol, > 99%產率), 將其無需進一步純化即使用。LC/MS (方法A): 保留時間1.55分鐘 (ES+) m/z 315 [$M + H$]⁺

h) N-(4-胺基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)乙醯胺 (I9)

【0204】將*N*-(8-乙醯胺基-4-側氧基-四氫化萘-5-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺**I8** (2.77 g, 8.81 mmol) 溶解於甲醇 (240 mL) 和水 (17 mL) 中。添加碳酸鉀 (4.88 g, 35.3 mmol) 並將混合物在50°C下攪拌1.5 h, 隨後LCMS表明反應完成。將反應混合物冷卻, 在真空中濃縮, 溶解於在CH₂Cl₂中的10% MeOH中, 並用H₂O洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥並藉由isolera層析 (2%-15% MeOH於CH₂Cl₂中的溶液) 純化, 以得到呈黃色固體的*N*-(8-胺基-1-側氧基-四氫化萘-5-基)乙醯胺**I9** (1.20 g, 5.50 mmol, 62.3%產率)。LC/MS (方法A): 保留時間0.98分鐘 (ES+) m/z 219 [$M + H$]⁺



i) (S)-N-(9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并(indolizino)[1,2-b]喹啉-4-基)乙醯胺 (I10)

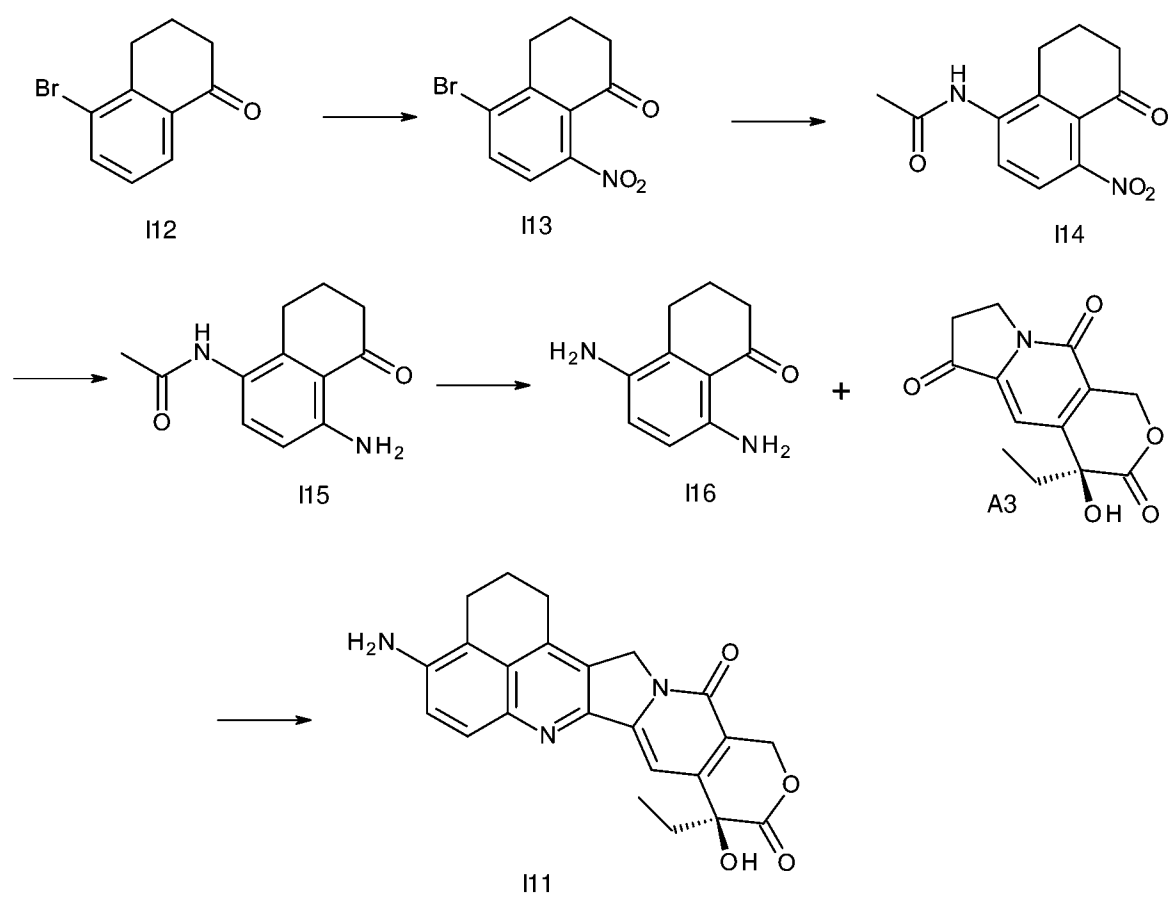
【0205】將*N*-(8-胺基-1-側氧基-四氫化萘-5-基)乙醯胺**I9** (641 mg, 2.94 mmol, 1.0當量)、(S)-4-乙基-4-羥基-7,8-二氫-1H-吡喃并[3,4-f]吡啶-3,6,10(4H)-三酮**A3** (840 mg, 3.19 mmol, 1.1當量) 和PPTS (740 mg, 2.95 mmol, 1.0當量)

溶解於甲苯（60 mL）中並在回流下攪拌3 h，隨後LCMS表明**I9**已經被消耗。將反應混合物冷卻並且在真空中濃縮。將所得固體與乙腈、然後與丙酮一起研磨，以得到呈棕色固體的**I10**，伴隨輕微的TsOH污染（1.26 g，96%）。LC/MS（方法A）：保留時間1.32 min（ES+） m/z 447 $[M + H]^+$

j) (S)-4-胺基-9-乙基-9-羥基-1,2,3,9,12,15-六氫-10H,13H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]呋喃并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮 (**I11**)

【0206】將(S)-N-(9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]呋喃并[1,2-b]喹啉-4-基)乙醯胺(**I10**)（1.26 g，2.83 mmol，1.0 當量）溶解於在H₂O（12 mL）中的鹽酸（6 mol/L）中，並將混合物在80°C下攪拌5 h，隨後LCMS表明**I10**已經被消耗。將反應混合物用H₂O稀釋並在真空中濃縮，以得到呈紅色結晶固體的(S)-4-胺基-9-乙基-9-羥基-1,2,3,9,12,15-六氫-10H,13H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]呋喃并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮**I11**（1.51 g，2.85 mmol，90 質量%，101%產率）。LC/MS（方法A）：保留時間 1.36 min（ES+） m/z 405 $[M + H]^+$ 。

I11 的可替代合成



【0207】 該合成的IPC、純度和測定方法

儀器	Thermo U-3000		
柱	ACE Excel 3 C18- PFP (3.0 mm×150 mm)		
烘箱	40°C		
流動相	A：10 mM甲酸銨於水中pH=3.5		
	B：CAN		
梯度程式	時間 (min)	A%	B%
	0.0	90	10
	20.0	10	90
	23.0	10	90
	24.0	90	10
	30.0	90	10
	再平衡時間：6 min		
流速	1.0 ml/min		
檢測器	UV 220 nm		
稀釋劑	ACN		

a) 5-溴-8-硝基-四氫化萘-1-酮 (I13)

【0208】 在氮氣下，將溶解於硫酸（濃縮的，5.0相對體積，160 mL）中的硝酸鉀（1.15當量，13.83 g）的溶液添加（添加時間4-12 h，保持溫度低於10°C）至5-溴四氫化萘-1-酮（**I12**）（1.0當量，26.77 g）於硫酸（濃縮的，5.0相對體積，160 mL）中的溶液中。當反應完成時，將反應混合物轉移至含有水（36相對體積，1.15 L）的燒瓶中，調節轉移速率以保持溫度低於10°C。將所得固體過濾，用水（4.0相對體積，128 mL）洗滌三次然後在約40°C下乾燥24 h。將乾燥的濾餅溶解於丙酮（2.5相對體積，80 mL）和水（0.38相對體積，12.2 mL）之混合物（加熱至約75°C）中，並且然後冷卻至約20°C。藉由過濾除去所得固體。藉由蒸餾將溶劑交換為乙醇，並將溶液體積減少至2.0相對體積（64 mL）。將溶液冷卻至約25°C並將所得固體藉由過濾收集。將固體用乙醇（1.0相對體積，32mL）洗滌然後在真空下在40°C下乾燥以給出呈棕色固體的5-溴-8-硝基-四氫化萘-1-酮**I13**（15.36 g，40%）；RT 14.0 min

【0209】 方法1 溴-8-硝基-四氫化萘-1-酮的IPC、純度和測定方法。

儀器	Thermo U-3000		
柱	ACE Excel 3 C18- PFP（3.0 mm×150 mm）		
烘箱	40°C		
流動相	A：10 mM甲酸銨於水中pH=3.5		
	B：ACN		
梯度程式	時間（min）	A%	B%
	0.0	90	10
	20.0	10	90
	23.0	10	90
	24.0	90	10
	30.0	90	10
	再平衡時間：6 min		
流速	1.0 ml/min		
檢測器	UV 220 nm		
稀釋劑	ACN		

b) N-(8-硝基-1-側氧基-四氫化萘-5-基)乙醯胺 (I14)

【0210】 將溴-8-硝基-四氫化萘-1-酮 (**I13**) (1.0當量, 18.0 g, 90.6% ww)、乙醯胺 (1.2當量, 4.72 g)、三(二亞苄基丙酮)二鈾(0) (0.01當量, 0.61 g) 磷酸鉀 (1.4當量, 19.8 g) 於二噁咻 (15相對體積, 270 mL) 中的溶液在氮氣下加熱至約70°C。當反應完成時, 將溶液冷卻至約20°C並用二噁咻 (5相對體積, 90.0 mL) 稀釋並過濾。將溶劑交換為乙醇, 並將體積減少至為3相對體積的總反應體積 (54.0 mL)。將溶液冷卻至約20°C並將所得固體藉由過濾收集並用MTBE (甲基三級丁基醚) (1.0相對體積, 18.0 mL) 洗滌。將固體在真空下在40°C下乾燥以給出呈暗黃色固體的N-(8-硝基-1-側氧基-四氫化萘-5-基)乙醯胺**I14** (10.0 g, 60.6%) ; RT 8.86 min。

c) N-(8-胺基-1-側氧基-四氫化萘-5-基)乙醯胺 (I15)

【0211】 將氫氧化鈾 (20% w/w, 0.15當量, 5.25 g) 添加至N-(8-硝基-1-側氧基-四氫化萘-5-基)乙醯胺 (**I14**) (1.0當量, 32.6 g) 於甲醇 (40相對體積, 1250 mL) 中的溶液中。將反應混合物在氮氣氣氛 (約40 psi) 下在約40°C下放置8 h。除去氮氣並用氮氣置換, 並藉由經纖維素過濾除去催化劑, 用甲醇 (4.0相對體積, 130 mL) 洗滌纖維素。藉由蒸餾將溶液體積減少至4.0相對體積並且然後用MTBE (4相對體積, 130 mL) 稀釋。將所得固體藉由過濾收集, 用MTBE (2相對體積, 65 mL) 洗滌並在真空下在40°C下乾燥以給出呈灰綠色固體的N-(8-胺基-1-側氧基-四氫化萘-5-基)乙醯胺**I15** (21.1 g, 77.8%; RT 5.44 min)。

d) 5,8-二胺基四氫化萘-1-酮 (I16)

【0212】 將N-(8-胺基-1-側氧基-四氫化萘-5-基)乙醯胺 (**I15**) (1.0當量, 10.0 g) 於鹽酸 (5M, 6.0相對體積, 60 mL) 中的溶液保持在約90°C持續3h。將溫度減少至25°C並添加氫氧化鈉 (2M, 4.0相對體積, 40mL) 直至達到pH 10.0, 保持溫度為25°C。將所得固體藉由過濾收集並用水 (2.0相對體積, 20 mL) 洗

滌。將濕濾餅溶解於四氫呋喃（60相對體積，600 mL）中並過濾。將溶液濃縮至5.0相對體積並添加庚烷（20相對體積，200 mL）。將溶液濃縮至10.0相對體積並進一步添加庚烷（20相對體積，200 mL），並且然後再次將體積減少至10.0相對體積。將所得固體藉由過濾收集並用庚烷（5.0相對體積，50 mL）洗滌。將固體在真空下在40°C下乾燥17 h以給出呈黃色固體的5,8-二胺基四氫化萘-1-酮（**I16**）（6.90 g，82.7%）；¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ ppm 1.82 (m, 2H), 2.38 (t, *J*=2.0 Hz, 2H), 2.47 (t, *J*=2.0 Hz, 2H), 6.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1H); RT 3.90

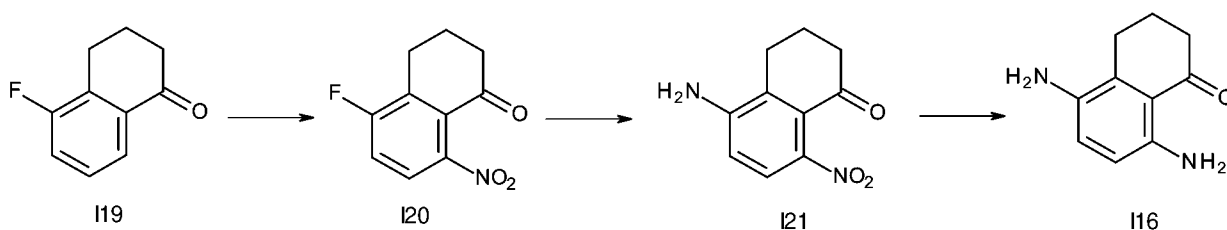
e) (S)-4-胺基-9-乙基-9-羥基-1,2,3,9,12,15-六氫-10H,13H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]呋喃并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮 (**I11**)

【0213】將 5,8-二胺基四氫化萘-1-酮（**I16**）（1.0 當量，5.0g）、(4S)-4-乙基-4-羥基-7,8-二氫-1H-哌喃并[3,4-f]呋喃-3,6,10-三酮（**A3**）（1.06 當量，7.9g）、和對甲苯磺酸吡啶鎂（1.0 當量，7.2g）於甲苯（50.0 相對體積，250 mL）中的溶液保持在 120°C 下持續 15 h。將溶液的體積減少至 2.0 相對體積，並且然後用乙腈（20 相對體積，100 mL）和水（20 相對體積，100 mL）稀釋。將所得漿液過濾並將固體用乙腈水溶液（1:1，20 相對體積，100 mL）洗滌。將固體用甲醇水溶液（水:MeOH 3:1，40 相對體積，200 mL）漿液化，過濾並用甲醇水溶液（1:1，20 相對體積，100 mL）洗滌。將固體用水（60 相對體積，300 mL）在 50°C 下漿液化，過濾並用水（10 相對體積，50 mL）洗滌。將固體用乙腈水溶液（水:乙腈，1:3，40 相對體積，200 mL）在 30°C 下漿液化，過濾並用乙腈水溶液（水:乙腈，1:3，5 相對體積，50 mL）洗滌並且然後在真空下在 40°C 下乾燥以給出呈白色固體的(S)-4-胺基-9-乙基-9-羥基-1,2,3,9,12,15-六氫

b) (S)-2-(2-(2-(胺基乙醯胺基)乙醯胺基)-N-(2-(((S)-9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]呋[1,2-b]喹啉-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-苯基丙醯胺 (I18)

【0215】將苯胺I17(450 mg, 1.045 mMol)、內酯A5(280 mg, 1.064 mMol)和對甲苯磺酸吡啶鎂(273 mg, 1.086 mMol)溶解於甲苯(20 mL)中並將混合物加熱至150°C(高回流)。添加MeOH(4 mL)以幫助溶解混合物。7 h, 將粗反應物抽真空(vacced down)以乾燥。將粗產物藉由矽膠層析($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 100%至65:35)進行純化, 以給出產物I18(259 mg, 0.359 mMol, 78.1產率)。分析數據: LCMS 3min: $\text{ES}^+ = 1.17 \text{ min}$, m/z 722.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

I16的可替代合成



a) 5-氟-8-硝基-四氫化萘-1-酮 (I20)

【0216】在3頸圓底燒瓶中, 將5-氟四氫化萘-1-酮I19(4.7 g, 29 mmol)溶解於1/2量的硫酸(120 mL)中。攪拌混合物直至所有固體溶解並且然後冷卻至0°C-5°C。在滴液漏斗中, 在0°C-5°C下, 溶解硝酸鉀(3 g, 29.6730 mmol)至剩餘的一半的硫酸(120 mL)中。緩慢添加至SM混合物, 確保保持溶液係冷的(45 min)。在0°C-5°C下攪拌直至完成。隨後將反應混合物用水(250 mL)淬滅, 並在0°C-5°C下攪拌。將固體過濾並用水(50 mL)洗滌。將固體在真空烘箱中在50°C下乾燥2 h。將粗固體在 Et_2O 中漿液化過夜, 然後冷卻至0°C並過濾。將濕濾餅用更多冷的 Et_2O (50 mL)洗滌並在真空烘箱中在50°C下乾燥以給

出呈淡粉色細粉末的純的產物**I20** (5.5 g, 26 mmol, 92%產率)。LCMS (方法 B) : $ES^+ = 1.55 \text{ min}$, m/z 210.1 $[M + H]^+$ 。

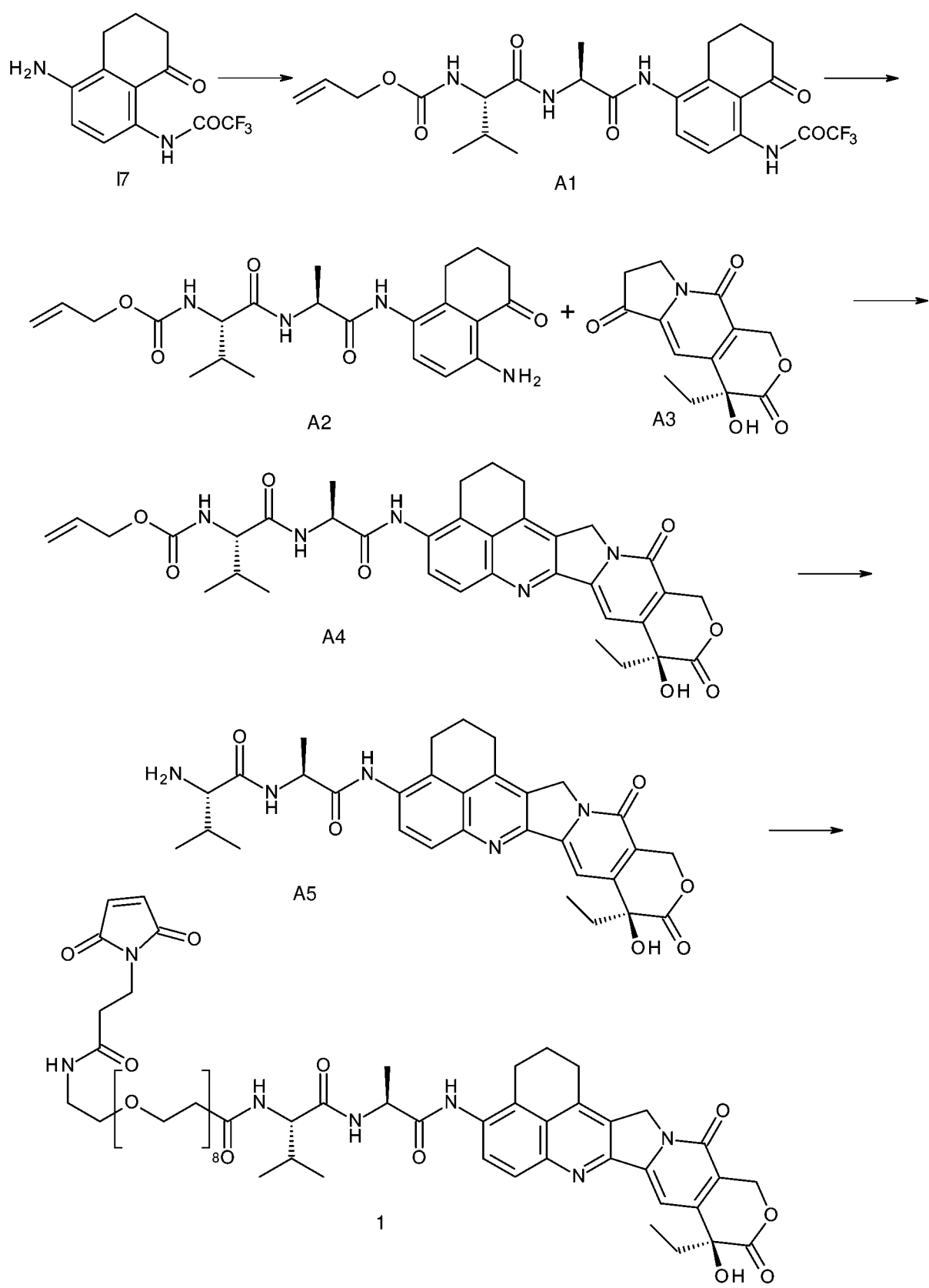
b) 5-胺基-8-硝基-四氫化萘-1-酮 (I21)

【0217】將化合物 **I20** (2.7 g, 13 mmol) 溶解於 CH_3CN (2.5 mL) 中，並將在 H_2O (8 mL, 40 mmol) 中的 NH_4OH (21 質量%) 添加至密封耐壓管並加熱至 $185^\circ C$ 。一旦完成，將混合物轉移至圓底燒瓶中並抽真空。將粗品藉由矽膠柱層析 ($CHCl_3/MeOH$; 100 至 99 : 1) 進行純化以給出呈黑色固體的純的產物 **I21** (1.1 g, 5.3 mmol, 41%產率)。LCMS (方法 B) : $ES^+ = 1.34 \text{ min}$, m/z 207.1 $[M + H]^+$ 。

c) 5,8-二胺基四氫化萘-1-酮 (I16)

【0218】在 $0^\circ C$ 下，將化合物 **I21** (1.35 g, 6.55 mmol) 溶解於甲醇 (20 mL)、 H_2O (1 mL) 和甲酸 (1 mL) 之混合物中。緩慢添加鋅 (8.5 g, 130 mmol)，確保將溫度保持在低於 $40^\circ C$ 。添加多一些的甲酸/ H_2O (0.5 mL) 以推動反應完成。將反應混合物過濾，並將濾液用 $EtOAc$ 和 CH_2Cl_2 稀釋，然後抽真空。將粗品乾燥載入到矽膠柱層析 ($CHCl_3/EtOAc$; 100 至 7:3 然後 $CHCl_3/MeOH$; 99:1 至 98:2) 上以給出純的產物 **I16** (1.015 g, 5.760 mmol, 88.0%產率)。LCMS (方法 B) : $ES^+ = 0.2 \text{ min}$ ，未觀察到 m/z 。

實例1



a) 烯丙基 ((S)-3-甲基-1-侧氧基-1-(((S)-1-侧氧基-1-((5-侧氧基-4-(2,2,2-三氟乙酯胺基)-5,6,7,8-四氢萘-1-基)胺基)丙-2-基)胺基)丁-2-基)胺基甲酸酯 (A1)

【0219】在 25°C 下，將 DCC (6.54 g, 31.7 mMol) 和 HOPO (3.36 g, 30.2 mMol) 添加至烯丙氧羰基-Val-Ala-OH (9.09 g, 31.7 mmol) 和 **I7** (7.85 g, 28.8 mMol) 於 CH₂Cl₂ (300 mL) 中的溶液中。將所得混合物攪拌過夜。濾出反應期間形成的白色固體，並用冷的 CH₂Cl₂ 洗滌。將濾液用水 (150 mL) 和鹽水 (150 mL) 洗滌。將該有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠層析 (Hex/EtOAc, 60 : 40) 進行純化。分離的產物 **A1** 被共洗脫的 DCU (21.1 g, 140%產率) 污染。LC/MS (方法 B) : ES⁺ = 1.81 min, *m/z* 527.6 [M + H]⁺。

b) 烯丙基 ((S)-1-(((S)-1-((4-胺基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸酯 (A2)

【0220】將保護的苯胺 **A1** (18 g, 34.19 mMol) 溶解於 MeOH 和 H₂O 10:1 (165 mL) 之混合物中並添加 K₂CO₃ (10 g, 72.36 mMol)。將混合物在 50°C 下攪拌直至完成。將混合物抽真空至幾乎乾燥並將殘餘物用 CH₂Cl₂ 吸收並用 H₂O 和鹽水洗滌，然後經 MgSO₄ 乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠層析 (CHCl₃/MeOH, 100%至 7:3) 進行純化。分離的產物 **A2** 被共洗脫的雜質 (10.71 g, 73%產率) 污染。LC/MS (方法 B) : ES⁺ = 1.46 min, *m/z* 431.7 [M + H]⁺。

c) 烯丙基 ((S)-1-(((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H- 苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸酯 (A4)

【0221】將苯胺 **A2** (450 mg, 1.045 mMol)、內酯 **A3** (280 mg, 1.064 mMol) 和對甲苯磺酸吡啶鎢 (273 mg, 1.086 mMol) 溶解於甲苯 (20 mL) 中並將混合物加熱至 130°C (高回流)。時不時地添加幾滴 MeOH，以幫助溶解混合物。7 h，將粗反應物抽真空 (vacced down) 以乾燥。將粗產物藉由矽膠層析

(CHCl₃/MeOH, 100%至 95 : 5)進行純化以給出產物 **A4**(360 mg, 52.3%產率)。

LC/MS (方法 B) : ES⁺ = 1.51 min, *m/z* 658.8 [M + H]⁺。

d) 烯丙基 (S)-2- 胺基 -N-((S)-1-(((S)-9- 乙基 -9- 羥基 -10,13- 二側氧基 -2,3,9,10,13,15- 六氫 -1*H*,12*H*- 苯并[*de*] 哌喃并[3',4':6,7] 呋[*h*] 吡并[1,2-*b*] 喹啉-4- 基) 胺基)-1-側氧基丙-2-基)-3- 甲基丁醯胺 (**A5**)

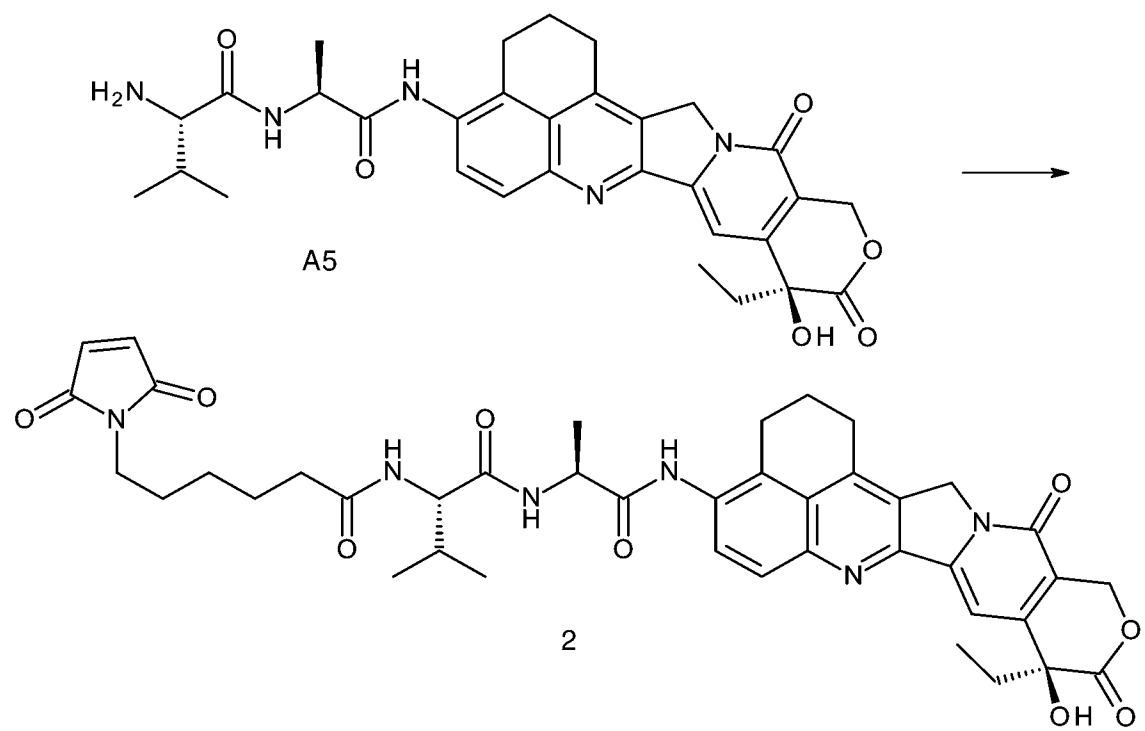
【0222】 將過量的哌啶 (642 μL) 添加至**A4** (543 mg, 0.82 mMol) 和 PdP(Ph₃)₄ (89 mg, 0.08 mMol) 於CH₂Cl₂ (15 mL) 中的溶液中。允許混合物在室溫下攪拌20 min, 這時反應已經完成(如藉由LC/MS監測的)。將反應混合物用CH₂Cl₂ (25 mL) 稀釋並將有機相用H₂O (25 mL) 和鹽水 (25 mL) 洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥, 過濾, 並藉由在減壓下旋轉蒸發除去過量的溶劑, 以得到粗產物**A5**, 其原樣用於下一步。LC/MS (方法B) : ES⁺ = 1.15 min, *m/z* 574.6 [M + H]⁺。

e) 1-(3-(2,5- 二側氧基 -2,5- 二氫 -1*H*- 吡咯 -1- 基) 丙胺基)-N-((S)-1-(((S)-1-(((S)-9- 乙基 -9- 羥基 -10,13- 二側氧基 -2,3,9,10,13,15- 六氫 -1*H*,12*H*- 苯并[*de*] 哌喃并[3',4':6,7] 呋[*h*] 吡并[1,2-*b*] 喹啉-4- 基) 胺基)-1-側氧基丙-2-基) 胺基)-3- 甲基-1-側氧基丁-2-基)-3,6,9,12,15,18,21,24- 八氧雜二十七烷-27-醯胺 (**1**)

【0223】 在氬氣氣氛下, 將吡啶 (83 μL, 1.03 mMol) 和Mal-dPEG₈-OTFP (767 mg, 1.03 mMol) 添加至粗品**A5** (假定為1.03 mMol) 於乾CH₂Cl₂ (50 mL) 中的溶液中。將反應攪拌過夜, 並且由於反應不完全, 添加0.5當量的Mal-dPEG₈-OTFP以試圖推動反應。將反應物用CH₂Cl₂ (25 mL) 稀釋並將有機相用H₂O (2 x 50 mL) 和鹽水洗滌, 然後經MgSO₄乾燥, 過濾並將過量的溶劑藉由在減壓下旋轉蒸發除去。將粗品藉由反相HPLC (H₂O/CH₃CN +0.05% FA的梯

度)進行純化並冷凍乾燥以給出**1** (1.189 g, 31%產率, 經2個步驟)。LC/MS (方法B): ES⁺=1.43 min, *m/z* 1149.3 [M + H]⁺。LC/MS (方法C): ES⁺=5.37 min, *m/z* 1149.4 [M + H]⁺。

實例2



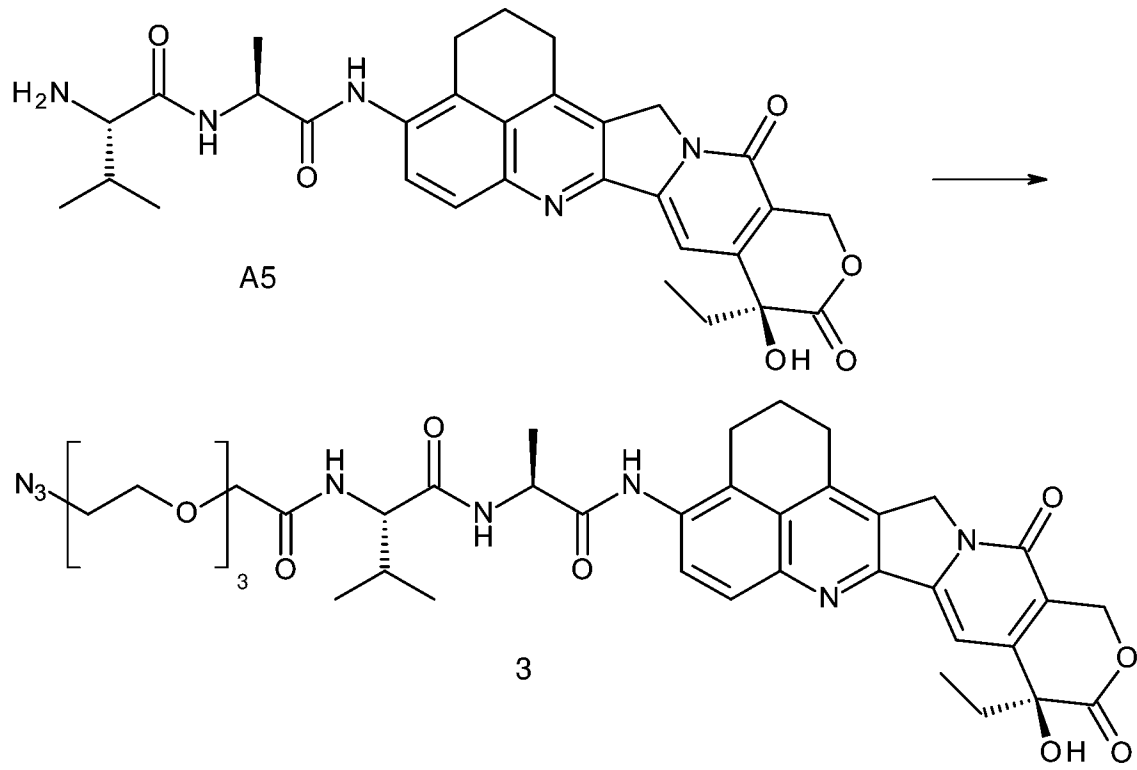
6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-(((S)-1-(((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吡咯并[1,2-b]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)己醯胺 (2)

【0224】在氬氣氣氛下，將Mal-己酸 (56 mg, 0.26 mMol) 和EDCI.HCl (51 mg, 0.26 mMol) 添加至粗品**A5** (假定為0.26 mMol) 於乾CH₂Cl₂ (20 mL) 中的溶液中。將反應攪拌過夜，並且由於反應不完全，添加另外0.5當量的Mal-己酸和EDCI.HCl。將反應物用CH₂Cl₂ (25 mL) 稀釋並將有機相用H₂O (2 x 50 mL) 和鹽水洗滌，然後經MgSO₄乾燥，過濾並將過量的溶劑藉由在減壓下旋轉蒸發除去。將粗品藉由矽膠柱層析 (CHCl₃/MeOH 95 : 5) 進行純化以給出**2** (31.6 mg,

20%產率，經2個步驟）。LC/MS（方法B）：ES⁺=1.56 min，*m/z* 767.8 [M + H]⁺。

LC/MS（方法C）15min：ES⁺=6.05 min，*m/z* 767.8 [M + H]⁺。

實例3

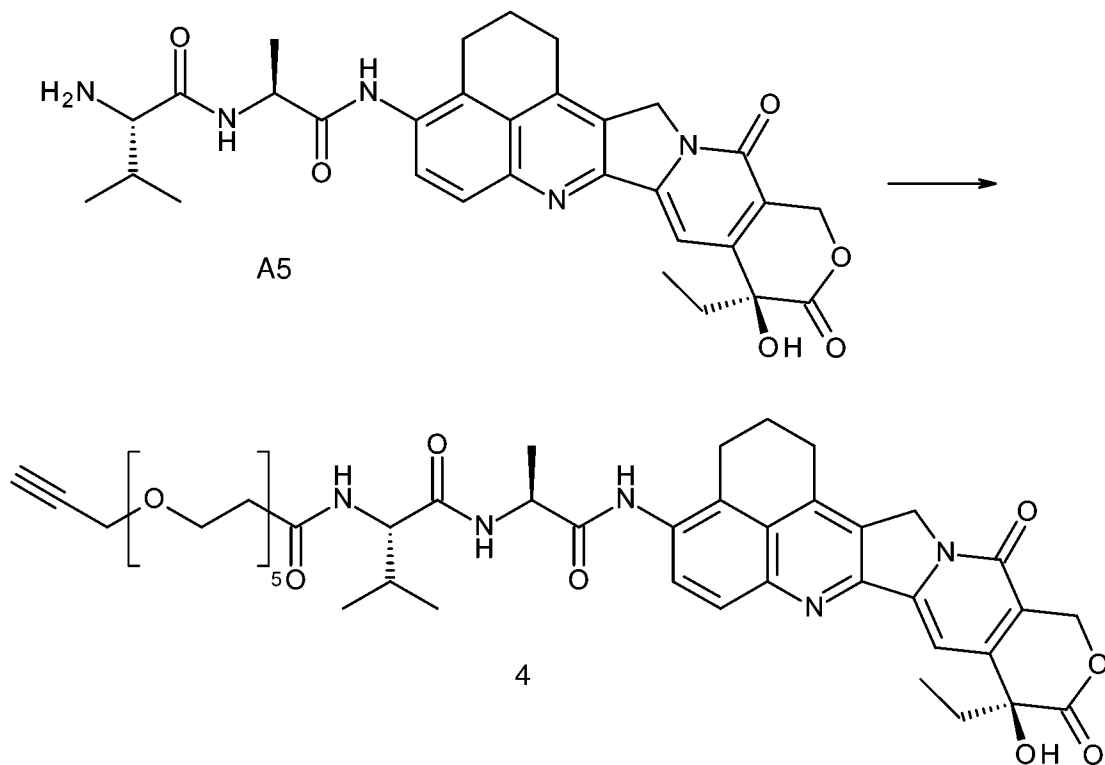


(S)-2-(2-(2-(2-(2-疊氮乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]呋喃并[1,2-b]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)-3-甲基丁醯胺 (3)

【0225】在氬氣氣氛下，將疊氮-dPEG₃-酸（77.5 mg，0.31 mMol）和EDCI.HCl（60 mg，0.31 mMol）添加至粗品A5（假定為0.31 mMol）於無水CH₂Cl₂（20 mL）中的溶液中。將反應攪拌過夜，並且由於反應不完全，添加另外0.5當量的疊氮-dPEG₃-OH和EDCI.HCl。將反應物用CH₂Cl₂（25 mL）稀釋並將有機相用H₂O（2 x 50 mL）和鹽水洗滌，然後經MgSO₄乾燥，過濾並將過量的溶劑藉由在減壓下旋轉蒸發除去。將粗品藉由製備型HPLC進行純化並將級分冷凍乾燥。

以給出純的**3** (92.2 mg, 24.7%產率, 經2個步驟)。LC/MS (方法B) : $ES^+ = 1.69$ min, m/z 789.9 $[M + H]^+$ 。LC/MS (方法C) : $ES^+ = 6.68$ min, m/z 790.0 $[M + H]^+$ 。

實例4

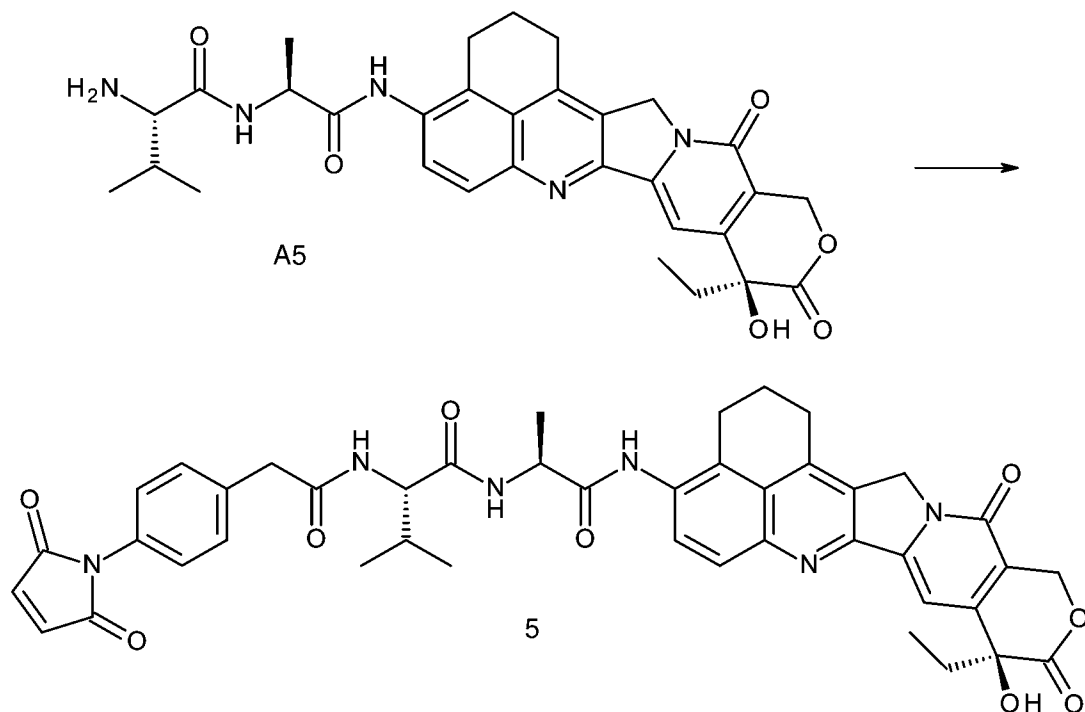


N-((*S*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1*H*,12*H*-苯并[*de*]哌喃并[3',4':6,7]呔并[1,2-*b*]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九烷-18-炔醯胺 (**4**)

【0226】在氬氣氣氛下，將炔丙基-dPEG₅-酸 (56 mg, 0.19 mMol) 和 EDCl.HCl (37 mg, 0.19 mMol) 添加至粗品**A5** (假定為0.19 mMol) 於無水CH₂Cl₂ (10 mL) 中的溶液中。將反應攪拌過夜，並且由於反應不完全，添加另外0.5 當量的炔丙基-dPEG₅-OH和EDCl.HCl。將反應物用CH₂Cl₂ (25 mL) 稀釋並將有機相用H₂O (2 x 50 mL) 和鹽水洗滌，然後經MgSO₄乾燥，過濾並將過量的溶劑藉由在減壓下旋轉蒸發除去。將粗品藉由製備型HPLC進行純化並將級分冷凍乾

燥以給出純的**4** (22 mg, 16.7%產率, 經2個步驟)。LC/MS (方法B) : $ES^+ = 1.54$ min, m/z 860.9 $[M + H]^+$ 。LCMS (方法C) : $ES^+ = 5.57$ min, m/z 860.9 $[M + H]^+$ 。

實例5

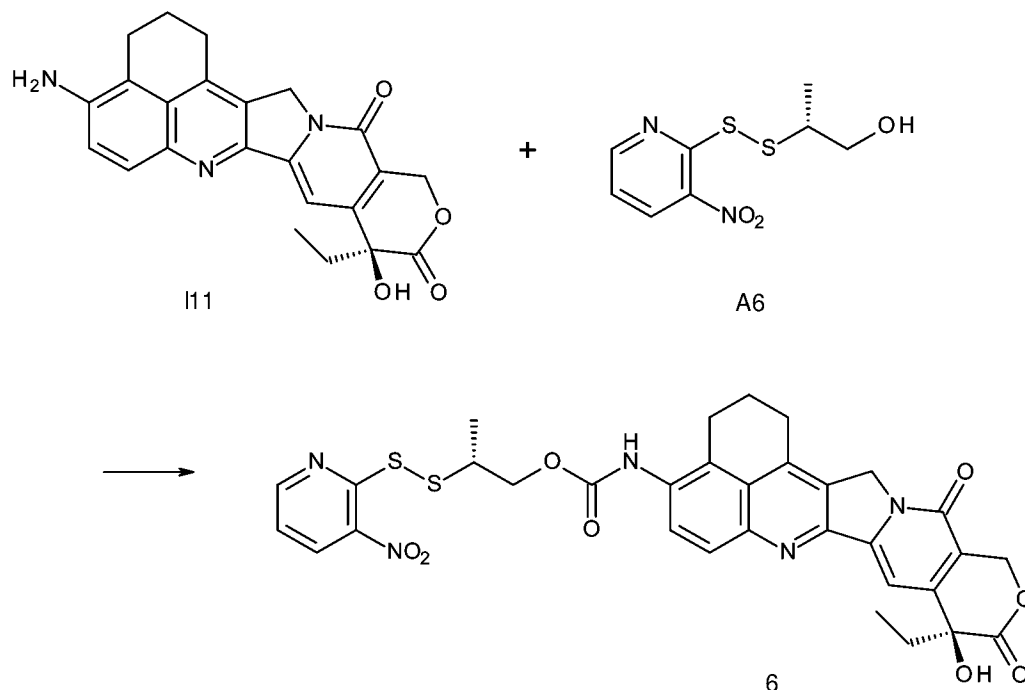


(S)-2-(2-(4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)苯基)乙醯胺基)-N-(((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]嘧喃并[3',4':6,7]呋喃并[1,2-b]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)-3-甲基丁醯胺 (**5**)

【0227】在氬氣氣氛下，將PM-乙酸-OSu (64 mg, 0.19 mMol) 添加至粗品**A5** (假定為0.19 mMol) 於無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中的溶液中。反應沒有進行，因此添加DIPEA (51 μ L, 0.28 mMol)。將反應物攪拌直至完成。將混合物用 CH_2Cl_2 (25 mL) 稀釋並將有機相用 H_2O (2 x 50 mL) 和鹽水洗滌，然後經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並將過量的溶劑藉由在減壓下旋轉蒸發除去。將粗品藉由製備型HPLC進行純化並將級分冷凍乾燥以給出純的**5** (2.5 mg, 1.6%產率, 經2個步驟)。

LC/MS (方法B) : $ES^+ = 1.54 \text{ min}$, $m/z 787.7 [M + H]^+$ 。 LC/MS (方法C) : $ES^+ = 5.61 \text{ min}$, $m/z 787.8 [M + H]^+$ 。

實例6



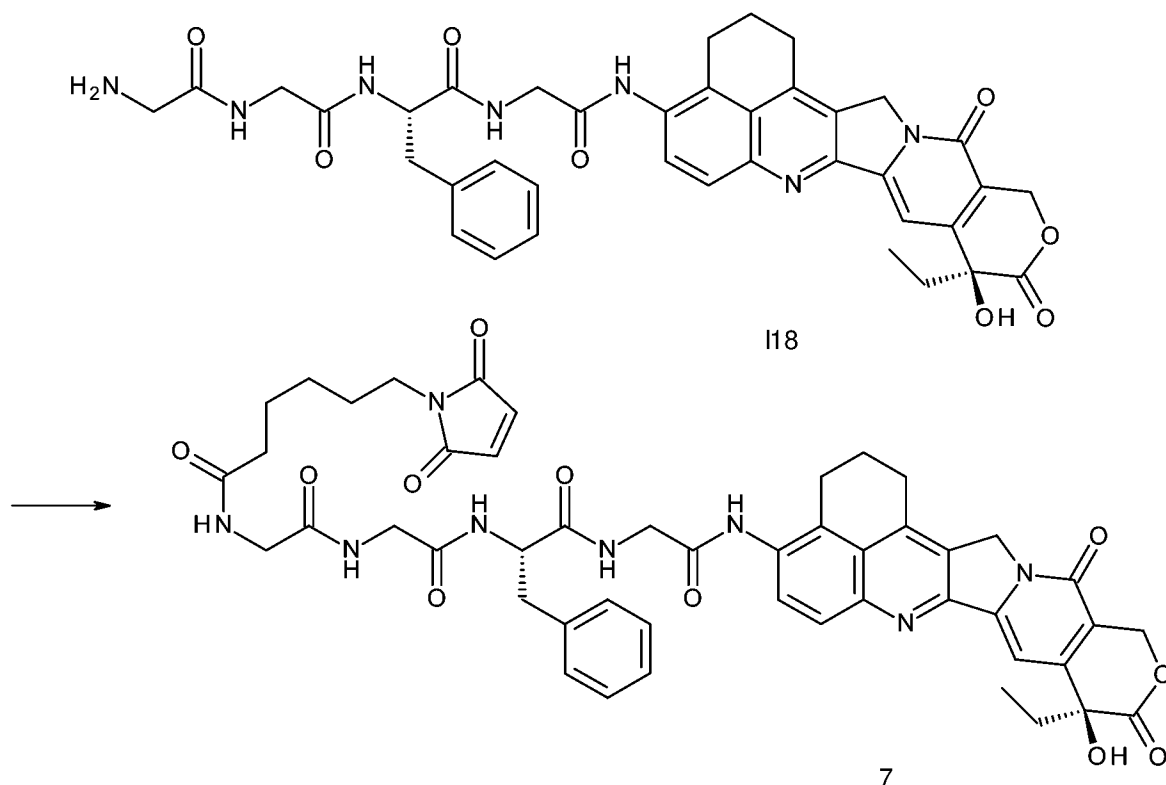
(*R*)-2-((3-硝基吡啶-2-基)二氫硫基)丙基(*S*)-9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1*H*,12*H*-苯并[*de*]哌喃并[3',4':6,7]呋[*h*]并[1,2-*b*]喹啉-4-基)胺基甲酸酯 (6)

【0228】 (i) 將(2*R*)-2-[(3-硝基-2-吡啶基)二氫硫基]丙-1-醇 A6 (25 mg , 0.1015 mmol , 1.0 當量)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加吡啶(8.5 μ L , 0.11 mmol , 1.0 當量) , 然後添加三光氣(11 mg , 0.0370685 mmol , 0.33 當量)並將混合物在 Ar 下攪拌 45 min , 隨後 LCMS (Et₂NH 淬滅) 表明形成對應的胺基甲酸酯。

【0229】 (ii) 將(*S*)-4-胺基-9-乙基-9-羥基-1,2,3,9,12,15-六氫-10*H*,13*H*-苯并[*de*]哌喃并[3',4':6,7]呋[*h*]并[1,2-*b*]喹啉-10,13-二酮(I11) (43 mg , 0.09026 mmol , 1.0當量)溶解於二氯甲烷(2 mL) 、*N,N*-二異丙基乙胺(42 μ L , 0.241 mmol , 2.7當量)和吡啶(25 μ L , 0.309 mmol , 3.4當量)中。添加來自步驟(i)的反應混合物並將混合物攪拌30 min , 隨後LCMS表明反應完成。將反應混合物在真空

中濃縮並藉由isolera層析（0%-4% MeOH於CH₂Cl₂中）進行純化，以得到呈黃色固體的**6**（22 mg，0.03256 mmol，36%產率，QC = 96.8%）。LC/MS（方法B）：RT = 1.86 min，676.6 [M+H]⁺。

實例7

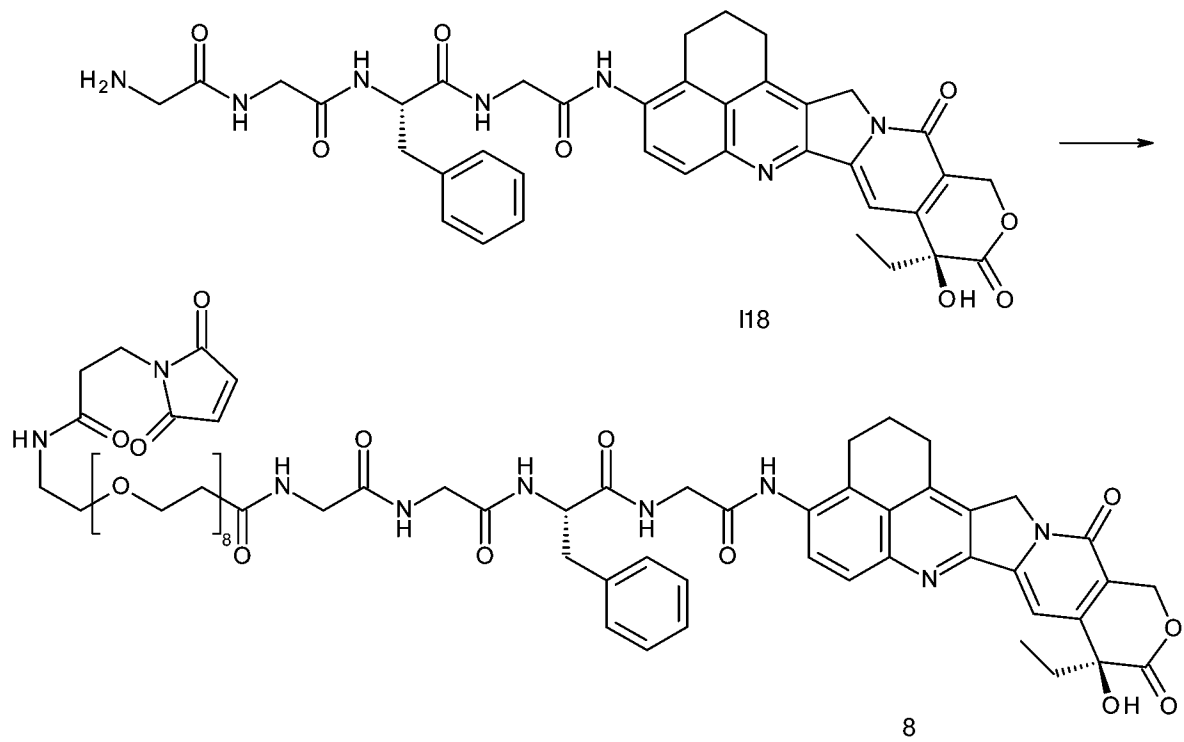


6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-(2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]嘧喃并[3',4':6,7]呋喃并[1,2-b]噻啉-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)己醯胺 (7)

【0230】將化合物 **I18**（259 mg，0.3588 mmol）溶解於 CH₂Cl₂（25 mL）中。起始原料完全不溶解，因此添加 DMA（1 mL）。由於未觀察到改善，因此添 DIPEA（68 μL，0.390 mmol），並且所有固體進入溶液中。添加馬來醯亞胺己酸（69 mg，0.358 mmol）並將混合物在 r.t.下攪拌過夜，這時 LCMS 分析表明反應完成。將反應混合物用 MeOH（2 mL）淬滅，並抽真空至乾燥。將粗產物

藉由製備型 HPLC 進行純化並隨後冷凍乾燥以給出呈赭色固體之化合物 **7** (38.2 mg, 11%產率)。分析數據: LCMS 3min: $ES^+ = 1.47 \text{ min}$, m/z 916.2 $[M + H]^+$ LCMS 15 min: $ES^+ = 5.46 \text{ min}$, m/z 916.1 $[M + H]^+$ 。

實例8

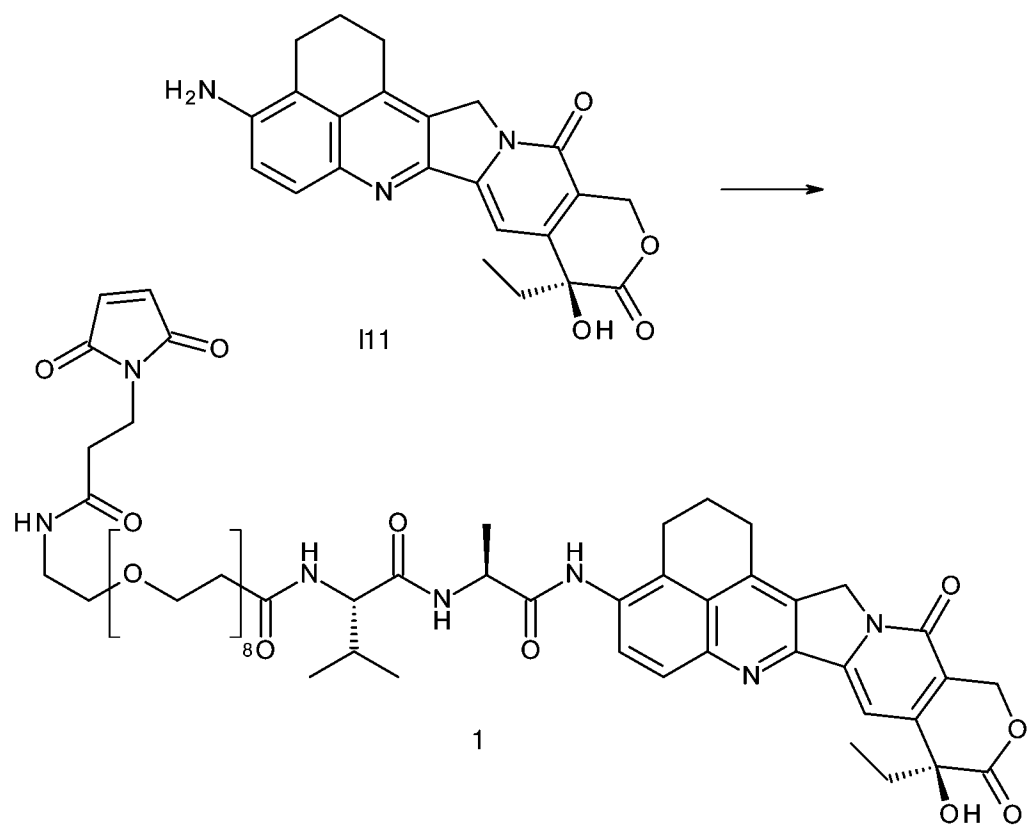


1-(3-(2,5- 二側氧基 -2,5- 二氫 -1H- 吡咯 -1- 基) 丙胺基)-N-(2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-9- 乙基-9- 羥基-10,13- 二側氧基-2,3,9,10,13,15- 六氫 -1H,12H- 苯并[de] 哌喃并[3',4':6,7] 呔并[1,2-b] 喹啉-4- 基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基-3- 苯基丙-2- 基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,6,9,12,15,18,21,24- 八氧雜二十七烷-27- 醯胺 (**8**)

【0231】 將化合物**I18** (70 mg, 0.096 mmol) 溶解於CH₂Cl₂ (5 mL) 中。起始原料完全不溶解，因此添加DMA (0.5 mL)。由於未觀察到改善，因此添DIPEA (19 μL, 0.106 mmol)，並且所有固體進入溶液中。添加Mal-dPEG₈-OH (63 mg, 0.106 mmol) 和EDCI.HCl (19 mg, 0.099 mMol) 並將混合物在r.t.下攪拌過夜，這時LCMS分析表明反應完成。將反應混合物用MeOH (2 mL) 淬滅，

並抽真空至乾燥。將粗產物藉由製備型HPLC進行純化並隨後冷凍乾燥以給出呈赭色固體的**8**（30 mg，24%產率）。LCMS 3min：ES⁺ = 1.44 min，*m/z* 1297.6 [M + H]⁺。

實例9 - 1的可替代合成

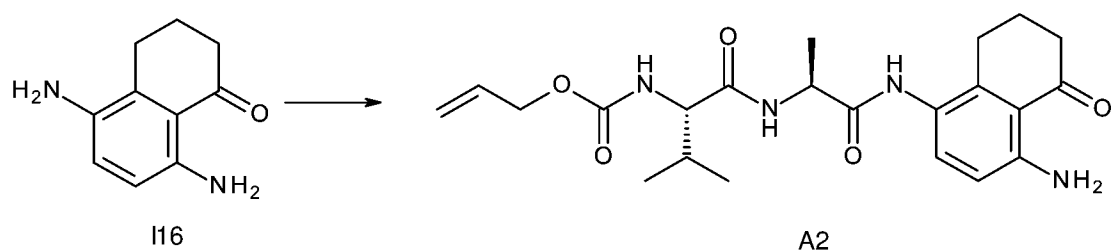


【0232】 將(S)-4-胺基-9-乙基-9-羥基-1,2,3,9,12,15-六氫-10*H*,13*H*-苯并[de]哌喃并[3',4': 6,7]呋并[1,2-*b*]喹啉-10,13-二酮**111**（371 mg，0.779 mmol，1.0當量）溶解於二氯甲烷（30 mL）中。添加在*N,N*-二甲基乙醯胺（10 mL）中的*N,N*-二異丙基乙胺（69 μL，0.396 mmol，0.51 當量）、和(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)丙醯基胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙醯基胺基]-3-甲基-丁醯基]胺基]丙酸（664 mg，0.871 mmol，1.1當量），隨後添加EDCI.HCl（226 mg，1.18 mmol，1.5當量）並將混合物攪拌2 h，隨後LCMS表明良好的轉化，但反應已停滯。將反應混合物溫熱至30°C並攪拌30 min，LCMS表明沒有變化，因

此在真空中除去 CH_2Cl_2 並將 Et_2O 添加至所得DMA溶液中。收集沈澱的油，在真空中除去 Et_2O 並重複沈澱過程。將合併的沈澱物藉由HPLC(10%-60% B於A中 經 13 min) 進行純化，冷凍乾燥後得到為黃色殘餘物的**1** (200 mg , 0.174 mmol , 98%純度 , 22%產率) 。LC/MS (方法A) : 保留時間1.44 min (ES+) m/z 1149 [$M + \text{H}$]⁺

【0233】 ^1H NMR (600 MHz, 氯仿- d) δ 8.81 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 18.7, 7.5$ Hz, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.68 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 4.75 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 7.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 31H), 3.53 (t, $J = 5.1$ Hz, 3H), 3.40 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 3H), 2.84 (dt, $J = 16.3, 6.2$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J = 14.8, 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 4H), 2.30 (dq, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 2.10 (p, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.91 (ddt, $J = 16.8, 14.3, 7.2$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (dd, $J = 15.5, 6.9$ Hz, 10H) 。

實例10 - A2的可替代合成

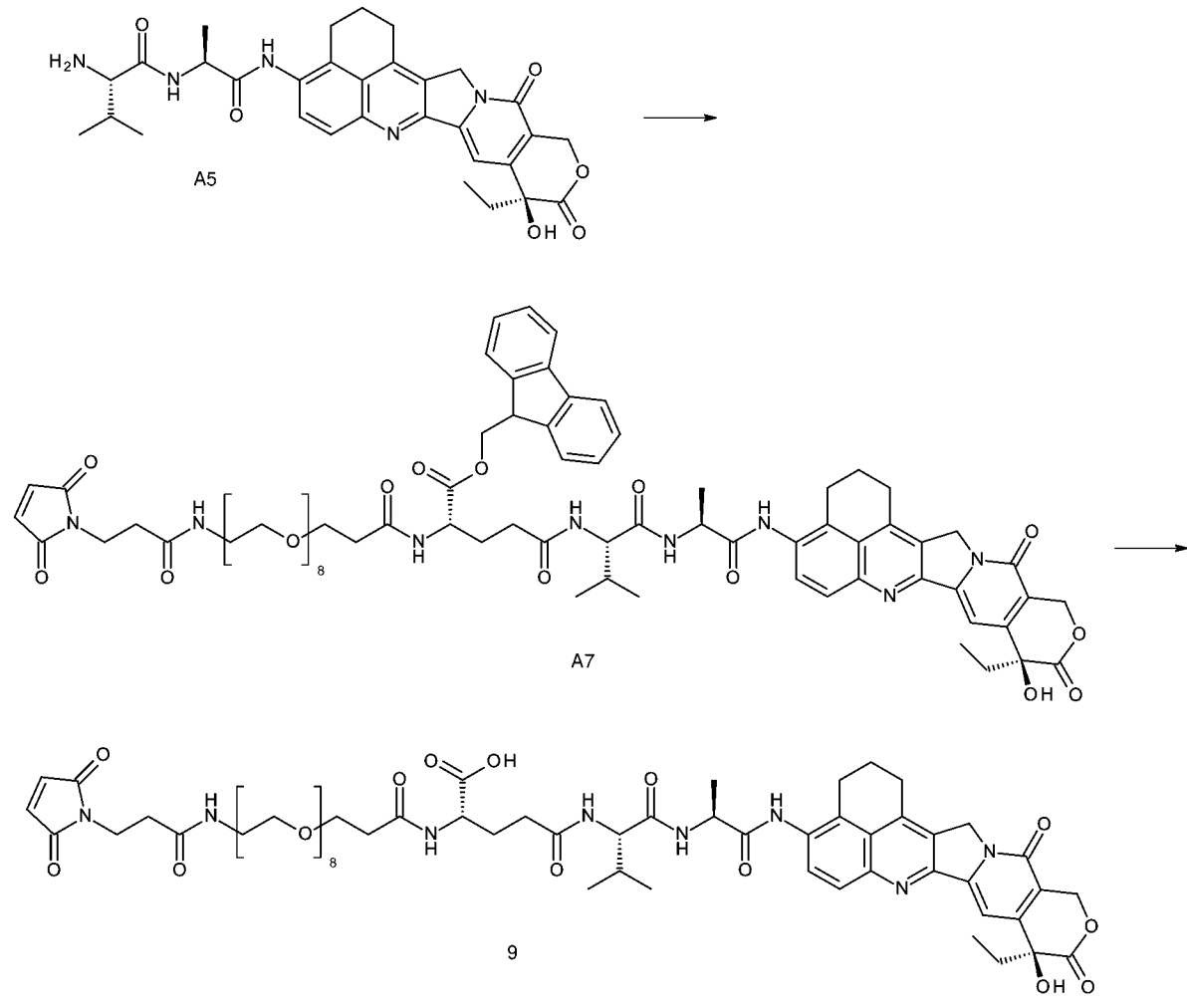


烯丙基 ((*S*)-1-(((*S*)-1-((4-胺基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸酯 (**A2**)

【0234】 將 $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ (7.71 g , 31.2 mMol) 添加至烯丙氧羰基-Val-Ala-OH (8.49 g , 31.2 mMol) 於 CH_2Cl_2 (200 mL) 中的溶液並攪拌 15 min 或直至溶解。隨後添加 **116** (5 g , 28.3 mMol) 並將所得混合物攪拌直至反應完成。將揮發物

在減壓下去除。將粗產物吸收於 Et₂O (50 mL) 中並將混合物超音波處理 3 min。將固體過濾並再次吸收於 CH₂Cl₂ (50 mL) 中，超音波處理 3 min 並再次過濾以給出呈灰色固體的純的產物 **A2** (12.21 g, 79%產率)。LC/MS (方法 B) : ES⁺ = 1.47 min, *m/z* 431.5 [M + H]⁺。

實例 11



a) (9H-萸-9-基)甲基 N2-(1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-側氧基-7,10,13,16,19,22,25,28-八氧-4-氮雜三十一烷-31-鹽基)-N5-((S)-1-(((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羥基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]呋喃并[1,2-b]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-L-麩醯胺酸 (A7)

【0235】將EDCI.HCl (0.10 mmol, 1.2當量) 添加至A5 (0.087 mmol, 1.0當量) 和Mal-PEG₈-Glu-OH (0.10 mmol, 1.2當量) 於DCM (5 mL) 中的溶液中並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物蒸發至乾燥, 並藉由柱 (8%-12% MeOH/DCM) 進行純化得到呈白色固體的產物。產率 = 80 mg (63%)。LC/MS (方法B) rt 1.66 min m/z (1456.2) M+H。

b) N2-(1-(2,5- 二側氧基 -2,5- 二氫 -1H- 吡咯 -1- 基)-3- 側氧基 -7,10,13,16,19,22,25,28- 八氧-4- 氮雜三十一烷-31- 醯基)-N5-((S)-1-(((S)-1-(((S)-9- 乙基-9- 羥基-10,13- 二側氧基-2,3,9,10,13,15- 六氫-1H,12H- 苯并[de] 哌喃并 [3',4':6,7] 呋喃并[1,2-b] 喹啉-4- 基) 胺基)-1- 側氧基丙-2- 基) 胺基)-3- 甲基-1- 側氧基 丁-2- 基)-L- 麩醯胺酸 (9)

【0236】將 1-甲基吡咯啉 (200 μ L) 添加至 A7 (0.06 mmol) 於 DMF (0.8 mL) 中的溶液中並在室溫下攪拌 10 min。在真空下除去溶劑, 並將殘餘物藉由製備型 HPLC (30% MeCN/水+ 0.05% 甲酸, 經 8.5 min) 純化。將含產物的級分冷凍乾燥以給出呈會白色固體的產物。產率 = 23 mg (30%)。LC/MS (方法 B) rt 1.43 min m/z (1278.4) M+H。

實例12 - 軛合

赫塞汀 (Herceptin) -C239i 抗體

【0237】將赫塞汀抗體工程化以具有按照以下 Dimasi, N., 等人, Molecular Pharmaceutics [分子藥劑學], 2017, 14, 1501-1516 (DOI: 5 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00995) 中描述之方法產生在位置 239 和 240 之間插入的半胱胺酸。

ConjA

【0238】 將50 mM DL-二硫蘇糖醇 (DTT) 於磷酸鹽緩衝鹽水 (pH 7.4) (PBS) 中的溶液 (150莫耳當量/抗體, 40微莫耳, 800 μ L) 添加至10 mL的赫塞汀-C239i抗體 (40 mg, 267納莫耳) 於還原緩衝液 (含有PBS和1 mM 乙二胺四乙酸 (EDTA)) 中的溶液中, 並且最終抗體濃度為4.0 mg/mL。使還原混合物在定軌振盪器中於室溫輕微 (60 rpm) 搖動下反應4小時45分鐘 (或直到藉由UHPLC觀察到完全還原)。經由旋轉過濾離心將還原的抗體緩衝液交換成含有PBS和1 mM EDTA的再氧化緩衝液, 以除去所有過量的還原劑。添加50 mM 脫氫抗壞血酸 (DHAA, 20莫耳當量/抗體, 5.33微莫耳, 106.7 μ L) 在DMSO中的溶液, 並且使重氧化混合物在室溫下以輕微 (60 rpm) 搖動反應16小時, 抗體濃度為4 mg/mL (或添加更多DHAA, 反應時間更長, 直到藉由UHPLC觀察到半胱胺酸硫醇完全再氧化以重新形成鏈間半胱胺酸二硫化物)。然後將再氧化混合物進行無菌過濾, 並在含有PBS和1 mM EDTA的軛合緩衝液中稀釋, 使最終抗體濃度為3.6 mg/mL。將化合物1作為DMSO溶液 (10莫耳當量/抗體, 1.33微莫耳, 在0.55 mL DMSO中) 添加至5.0 mL的該再氧化的抗體溶液 (20 mg, 133納莫耳) 中, 最終DMSO濃度為10% (v/v)。將溶液在室溫下混合2小時, 然後藉由添加N-乙醯基半胱胺酸 (6.67微莫耳, 在100 mM下67 μ L) 淬滅軛合物, 然後使用15 mL Amicon Ultracell 30 kDa MWCO旋轉過濾器藉由旋轉過濾進PBS中進行純化, 無菌過濾並分析。

【0239】 使用賽默飛世爾科技公司 (Thermo Scientific) MAbPac 50 mm x 2.1 mm柱在島津Prominence系統上進行UHPLC分析, 用水和乙腈進行梯度洗脫, 在ConjA的還原樣本 (化合物1特異性) 上在214 nm和330 nm處顯示未軛合的輕鏈、以及未軛合的重鏈和重鏈之混合物與化合物1的單個分子附接, 符合藥物/抗體比率 (DAR) 為每個抗體1.89個分子之化合物1。

【0240】 使用東曹生命科學 (Tosoh Bioscience) TSKgel SuperSW mAb HTP 4 μ m 4.6 x 150 mm柱 (帶有4 μ m 3.0 x 20 mm保護柱) 在島津Prominence系統上進行UHPLC分析, 用0.3 mL/分鐘的無菌過濾的SEC緩衝液 (含200 mM磷酸鉀pH 6.95、250 mM氯化鉀和10%異丙醇 (v/v)) 洗脫, 在ConjA樣本上在280 nm處顯示單體純度為98%。UHPLC SEC分析得出最終ConjA在6.5 mL中的濃度為2.14 mg/mL, 獲得的ConjA質量為13.9 mg (70%產率)。

*ConjA**

【0241】 將10 mM三(2-羧乙基)膦 (TCEP) 於磷酸鹽緩衝鹽水pH 7.4 (PBS) 中的溶液 (10莫耳當量/抗體, 400納莫耳, 40 μ L) 添加到2.4 mL曲妥珠單抗抗體 (6 mg, 40納莫耳) 於還原緩衝液 (PBS和1 mM乙二胺四乙酸 (EDTA)) 中的溶液中, 並且最終抗體濃度為2.5 mg/mL。使還原混合物在定軌振盪器中於室溫輕微 (60 rpm) 搖動下反應16小時 (或直到藉由UHPLC觀察到完全還原)。經由旋轉過濾器離心將還原的抗體溶液緩衝液交換 (以除去所有過量的還原劑) 成含有PBS和1 mM EDTA的軛合緩衝液, 最終抗體濃度為2.0 mg/mL。將化合物1作為DMSO溶液 (20莫耳當量/抗體, 400納莫耳, 在0.15 mL DMSO中) 添加至1.35 mL的該還原的抗體溶液 (3 mg, 20納莫耳) 中, 最終DMSO濃度為10% (v/v)。將溶液在室溫下混合2小時, 然後藉由添加N-乙醯基半胱胺酸 (2微莫耳, 在100 mM下20 μ L) 淬滅軛合物, 然後使用15 mL Amicon Ultracell 30 KDa MWCO旋轉過濾器經由旋轉過濾器離心進行純化, 無菌過濾並分析。

【0242】 使用賽默飛世爾科技公司MAbPac 50 mm x 2.1 mm柱在島津Prominence系統上進行UHPLC分析, 用水和乙腈進行梯度洗脫, 在ConjA*的還原樣本 (化合物1特異性) 上在214 nm和330 nm處顯示未軛合的輕鏈、輕鏈之混

合物與化合物**1**的單個分子附接，未軛合的重鏈和重鏈與化合物**1**的高達三個分子附接，符合藥物/抗體比率（DAR）為每個抗體7.89個分子之化合物**1**。

【0243】 使用東曹生命科學TSKgel SuperSW mAb HTP 4 μ m 4.6 x 150 mm 柱（帶有4 μ m 3.0 x 20 mm保護柱）在島津Prominence系統上進行UHPLC分析，用0.3 mL/分鐘的無菌過濾的SEC緩衝液（含200 mM磷酸鉀pH 6.95、250 mM氯化鉀和10%異丙醇（v/v））洗脫，在ConjA*樣本上在280 nm處顯示單體純度為98.5%。UHPLC SEC分析得出最終ConjA*在1.25 mL中的濃度為2.02 mg/mL，獲得的ConjA*質量為2.5 mg（84%產率）。

ConjB

【0244】 將10 mM三(2-羧乙基)膦（TCEP）於磷酸鹽緩衝鹽水pH 7.4（PBS）中的溶液（10莫耳當量/抗體，3.56微莫耳，356 μ L）添加至11.1 mL曲妥珠單抗抗體（53.4 mg，356納莫耳）於還原緩衝液（含有PBS，pH 7.4和1 mM乙二胺四乙酸（EDTA））中的溶液中，並且最終抗體濃度為4.84 mg/mL。使還原混合物在定軌振盪器中於37°C下輕微（60 rpm）搖動下反應1小時30分鐘（或直到藉由UHPLC觀察到完全還原）。將化合物**2**作為DMSO溶液（15莫耳當量/抗體，5.1微莫耳，在1.2 mL DMSO中）添加至10.5 mL的該還原的抗體溶液（50.8 mg，339納莫耳）中，最終DMSO濃度為10%（v/v）。將溶液在室溫下混合1小時30分鐘，然後藉由添加N-乙醯基半胱胺酸（25.4微莫耳，在100 mM下254 μ L）淬滅軛合物，然後使用通用電氣醫療集團（GE Healthcare）HiLoad™26/600柱（填充有Superdex 200 PG）在AKTA™Start FPLC上進行純化，用2.6 mL/min PBS洗脫。將對應於ConjB單體峰的級分合併，濃縮，並使用15 mL Amicon Ultracell 50KDa MWCO旋轉過濾器將緩衝液交換到25 mM組胺酸205 mM蔗糖pH 6.0緩衝液中，無菌過濾並分析。

【0245】 使用賽默飛世爾科技公司MAbPac 50 mm x 2.1 mm柱在島津Prominence系統上進行UHPLC分析，用水和乙腈進行梯度洗脫，在ConjB的還原樣本（化合物**2**特異性）上在214 nm和330 nm處顯示未軛合的輕鏈、輕鏈之混合物與化合物**2**的單個分子附接，未軛合的重鏈和重鏈與化合物**2**的高達三個分子附接，符合藥物/抗體比率（DAR）為每個抗體7.93個分子之化合物**2**。

【0246】 使用東曹生命科學TSKgel SuperSW mAb HTP 4 μ m 4.6 x 150 mm柱（帶有4 μ m 3.0 x 20 mm保護柱）在島津Prominence系統上進行UHPLC分析，用0.3 mL/分鐘的無菌過濾的SEC緩衝液（含200 mM磷酸鉀pH 6.95、250 mM氯化鉀和10%異丙醇（v/v））洗脫，在ConjB樣本上在280 nm處顯示單體純度為98.9%。UHPLC SEC分析得出最終ConjB在16 mL中的濃度為2.4 mg/mL，獲得的ConjB質量為38.4 mg（84%產率）。

ConjC

【0247】 將10 mM三(2-羧乙基)膦（TCEP）於磷酸鹽緩衝鹽水pH 7.4（PBS）中的溶液（40莫耳當量/抗體，11.2微莫耳，1.12 mL）添加至20 mL赫塞汀-C239i抗體（42 mg，280納莫耳）於還原緩衝液（含有PBS和1 mM乙二胺四乙酸（EDTA））中的溶液中，並且最終抗體濃度為2.1 mg/mL。使還原混合物在定軌振盪器中於室溫輕微（60 rpm）搖動下反應16小時（或直到藉由UHPLC觀察到完全還原）。經由旋轉過濾器離心將還原的抗體緩衝液交換成含有PBS和1 mM EDTA的再氧化緩衝液，以除去所有過量的還原劑。將50 mM脫氫抗壞血酸（DHAA，30莫耳當量/抗體，7.0微莫耳，141 μ L）在DMSO中的溶液添加到22 mL的這種還原緩衝液交換的抗體（35.2 mg，235納莫耳）中，並且使重氧化混合物在室溫下以輕微（60 rpm）搖動反應2小時30分鐘，抗體濃度為1.6 mg/mL（或添加更多DHAA，反應時間更長，直到藉由UHPLC觀察到半胱胺酸硫醇完全再氧化以重新形成鏈

間半胱胺酸二硫化物)。然後將再氧化混合物無菌過濾。將化合物6作為DMSO溶液(20莫耳當量/抗體, 2.3微莫耳, 在1.36 mL DMSO中)添加至11.0 mL的該再氧化的抗體溶液(17.6 mg, 117納莫耳)中, 用1.22 mL的1 M碳酸氫鈉調節pH, 最終DMSO濃度為10% (v/v) 和10% (v/v) 1 M碳酸氫鈉。在室溫下輕微搖動使該溶液反應2小時。然後藉由添加*N*-乙醯基半胱胺酸(12微莫耳, 在100 mM下117 µL)淬滅軛合物, 然後純化並使用15 mL Amicon Ultracell 50 kDa MWCO旋轉過濾器將緩衝液交換到25 mM組胺酸205 mM蔗糖pH 6.0緩衝液中, 無菌過濾並分析。

【0248】使用Sepax Proteomix HIC丁基NP5 4.6 x 35 mm 5µm柱在島津Prominence系統上進行UHPLC分析, 用梯度為25 mM磷酸鈉、1.5 M硫酸銨pH 7.4緩衝液和於25 mM磷酸鈉pH 7.4緩衝液中的20%乙腈(v/v)洗脫, ConjC的完整樣本在214 nm和330 nm處(化合物6特異性)顯示未軛合和軛合的抗體與化合物6的一個或兩個分子的附接, 符合藥物/抗體之比(DAR)為每個抗體1.42個分子之化合物6。

【0249】使用東曹生命科學TSKgel SuperSW mAb HTP 4 µm 4.6 x 150 mm柱(帶有4 µm 3.0 x 20 mm保護柱)在島津Prominence系統上進行UHPLC分析, 用0.3 mL/分鐘的無菌過濾的SEC緩衝液(含200 mM磷酸鉀pH 6.95、250 mM氯化鉀和10%異丙醇(v/v))洗脫, 在ConjC樣本上在280 nm處顯示單體純度為98%。UHPLC SEC分析得出最終ConjC在10.1 mL中的濃度為1.06 mg/mL, 獲得的ConjC質量為10.7 mg(61%產率)。

實例13 - 體外測定

【0250】將固體測試材料溶解在DMSO中成為2 mM儲備液, 從其中以1:10的比例在DMSO中製成八種系列稀釋液, 並在-20°C下儲存直至使用。

【0251】 用D-PBS洗滌黏附的NCI-N87細胞並用胰蛋白酶-EDTA分離，然後使用自動細胞計數器（LUNA-II™）藉由台盼藍排除測定一式兩份地確定細胞密度和活力。將細胞懸浮液在生長培養基（含Glutamax + 10%（v/v）HyClone™胎牛血清的RPMI 1640）中稀釋至1 x 10⁵個細胞/ml，並渦旋，然後每孔分配2 mL到無菌的3 mL聚丙烯板中。然後將彈頭稀釋液以10 µl/孔分配到適當的孔中，並藉由重複移液進行混合。對於對照孔，將10 µl DMSO分配到2 mL細胞懸液中，並充分混合。然後將100 µl的樣本等分到無菌的96孔微孔板的2個重複孔中，並在37°C CO₂充氣（5%）的培養箱中培養。在孵育時間結束時（7天），藉由CellTiter 96™ aqueous One（MTS）測定測量細胞活力，將其以20 µl/孔分配，並在37°C，5%CO₂下孵育4小時。然後在EnVision™多標記酶標儀（珀金埃爾默（Perkin Elmer））上使用490 nm的吸光度讀取板。

【0252】 將來自每個樣本的2個重複孔的平均吸光度與僅用DMSO處理的兩個對照孔的平均吸光度（100%）相比，計算細胞存活率。使用GraphPad Prism軟體（聖地牙哥，加利福尼亞州）上的非線性曲線擬合算法，藉由將每個數據集擬合到具有可變斜率的S型劑量響應曲線來確定IC₅₀。

【0253】 本報告中的所有實驗均在三個獨立的實驗中進行和測試。數據報告為三個獨立重複的平均值。

	IC ₅₀ (nM)
I11	0.3854

實例14 - ADC體外測定

【0254】 藉由台盼藍染色測量來自亞匯合（80%-90%匯合）T75燒瓶中細胞的濃度和活力，並使用LUNA-II™自動細胞計數器進行計數。將細胞稀釋至2 x 10⁵個/ml，分配（50 µl每孔）在96孔平底板中。

【0255】 抗體藥物軛合物（ADC）（20 µg/ml）的儲備液（1 ml）係藉由將過濾滅菌的ADC稀釋到細胞培養基中來製備的。一組的8x 10倍稀釋的儲備液ADC係藉由將100 µl連續轉移到900 µl細胞培養基中在24孔板中製備的。將ADC稀釋液（每孔50 µl）分配到96孔板的4個重複孔中，該板含有先前接種的50µl細胞懸液。對照孔接受50 µl細胞培養基。將含有細胞和ADC的96孔板在37°C下在CO₂充氣的培養箱中孵育暴露時間。

【0256】 在孵育期結束時，藉由MTS測定測量細胞活力。將MTS（普洛麥格公司（Promega））分配（20 µl每孔）至每個孔，並在CO₂充氣的培養箱在37°C下孵育4小時。在490 nm處測定孔吸光度。從4個ADC處理的孔的平均吸光度與4個對照未處理孔的平均吸光度(100%)計算細胞存活百分比。使用GraphPad Prism使用非線性曲線擬合算法（斜率可變的S形劑量反應曲線）從劑量反應數據確定IC₅₀。

【0257】 MDA-MB-468的ADC孵育時間為4天，NCI-N87的ADC孵育時間為7天。在具有Glutamax + 10%（v/v）HyClone™胎牛血清的RPMI 1640中培養MDA-MB-468和NCI-N87。NCI-N87係表現的Her2細胞系，而MDA-MB-468係Her2陰性細胞系。

EC ₅₀ (µg/ml)	NCI-N87	MDA-MB-468
ConjA	0.1176	> 10
ConjA*	0.01634	> 10
ConjB	0.01857	> 10
ConjC	0.1452	> 10

實例15 - ADC體內測定

方法與材料

小鼠

【0258】 雌性重度聯合免疫缺陷小鼠（Fox Chase SCIDTM，CB17/Icr-Prkdcscid/IcoIcrCrl，查理斯河）為八週齡，在研究的第 1 天體重（BW）範圍為 14.5 至 20.0 克。動物隨意餵食水（反滲透，1 ppm Cl）和改性的 NIH 31 和 Irradiated Lab DietTM（由 18.0%的粗蛋白、5.0%粗脂肪、和 5.0%粗纖維組成）。將小鼠圈養在靜態微型隔離器中的輻照的 Enrich-o'cobsTM 實驗動物床上，在 20°C-22°C 和 40%-60%的濕度下進行 12 小時的光照循環。CR Discovery Services 特別遵從實驗動物護理和使用指南關於束縛、飼養、外科手術、飼料和液體監管和獸醫護理的建議進行。CR Discovery Services 的動物護理和使用計畫已獲得國際實驗室動物護理評估和鑒定協會（AAALAC）的認可，該協會確保遵守公認的實驗室動物護理和使用標準。

腫瘤細胞培養

【0259】 在補充有 10%胎牛血清、2 mM 麩醯胺酸、100 單位/mL 青黴素、100 µg/mL 硫酸鏈黴素和 25 µg/mL 建它黴素的 RPMI-1640 培養基中培養人 NCI-N87 胃癌淋巴瘤細胞。使細胞在 37°C，在 5% CO₂ 和 95%空氣的氣氛中的潮濕培養箱中的組織培養瓶中生長。

體內植入和腫瘤生長

【0260】 在對數生長期期間收穫用於植入的 NCI-N87 細胞，並將其重懸於含有 50% MatrigelTM（BD 生物科學（BD Biosciences）的磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中。在腫瘤植入當天，每隻測試小鼠的右脅皮下注射 1 x 10⁷ 個細胞（0.1 mL 細胞懸液），並且當平均大小接近 100 至 150 mm³ 的目標範圍時監測腫瘤的生長。12 天後（指定為研究的第 1 天），根據計算出的腫瘤大小將小鼠分為 14 組，將 7 組指定用於療效評估（n = 10），並且 7 組指定用於樣本收集（n = 3），每組

均由單個腫瘤體積範圍從 108 至 172 mm³ 的動物組成並且組平均腫瘤體積為 120-124 mm³。使用卡尺以二維方式測量腫瘤，並使用以下公式計算體積：

$$\text{腫瘤體積 (mm}^3\text{)} = (w^2 \times l)/2$$

其中 w = 腫瘤的寬度， l = 腫瘤的長度，以 mm 為單位。可以假設 1 mg 等於 1 mm³ 的腫瘤體積來估計腫瘤重量。

治療劑

【0261】 ConjA* 在 4°C 下避光保存。無菌 PBS 用於向媒介物對照組給藥。

治療

【0262】 在研究的第 1 天，將荷已建立的 NCI-N87 異種移植物的雌性 SCID 小鼠分組。用 PBS 將等分的儲備液稀釋至適當的濃度。在第 1 天經一次經由尾靜脈注射投與該藥劑。劑量體積為每 20 克體重 0.2 mL (10 mL/千克)，並成比例到每隻動物的體重。

【0263】 第 1 組小鼠接受 PBS 媒介物，並作為對照組。第 2 組接受 4 mg/kg 的 ConjA*。

【0264】 每週兩次使用卡尺測量腫瘤，當每隻動物的腫瘤達到 800 mm³ 的終點體積或研究結束 (第 68 天) 時 (以先到者為準)，對每隻動物實施安樂死。因腫瘤體積終點而退出研究的動物記錄為因腫瘤進展 (TP) 的安樂死，並記錄安樂死的日期。

消退反應的標準

【0265】 可以根據研究期間觀察到的消退反應的發生率和量級確定治療功效。治療可能會導致動物的腫瘤部分消退 (PR) 或完全消退 (CR)。在 PR 反應中，在研究過程中三次連續測量腫瘤體積為第 1 天腫瘤體積的 50% 或更少，而在這三次測量中的一次或多次中，腫瘤體積等於或大於 13.5 mm³。在 CR 反應

中，在研究過程中三次連續測量腫瘤體積小於 13.5 mm³。在研究期間僅對動物的 PR 或 CR 事件評分一個，並且如果同時滿足 PR 和 CR 標準，則評分 CR。在研究終止時具有 CR 反應的動物另外被分類為無腫瘤倖存者（TFS）。監測動物的消退反應。

毒性

【0266】 在第 1-5 天每天稱重動物，然後每週兩次稱重直至研究完成。經常觀察小鼠的任何不良的、治療相關的（TR）副作用的明顯體征，並且當觀察到臨床體征時記錄。按照方案監測個體體重，將任何一次測量體重減輕超過 30% 或連續三次測量值體重減輕超過 25%的動物安樂死作為 TR 死亡。還根據 CR Discovery Services 協定監測組平均體重減輕。可接受的毒性定義為研究期間組平均體重（BW）損失少於 20%，並且 TR 死亡不超過 10%。

結果

【0267】 圖 1 示出了平均腫瘤生長圖，其中：

媒介物	▪
ConjA*	x

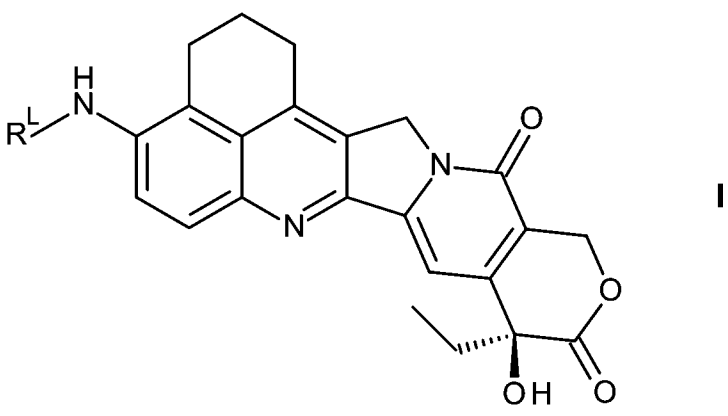
【0268】 第 1 組小鼠 i.v. qd x 1 接受 PBS 媒介物，並作為對照組。第 1 組的中位 TTE 為 24.8 天。所有對照腫瘤均達到 800 mm³終點。

【0269】 第 2 組以 4 mg/kg i.v. qd x 1 接受 ConjA*。在研究結束時在所有 10 隻小鼠中均觀察到 CR，該等小鼠另外被分類為 TFS。

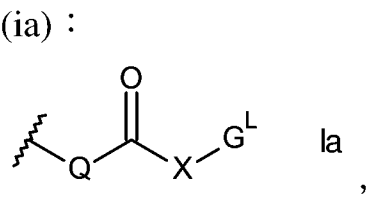
【0270】 在研究的第 50 天，治療組中體重最低點為-9.5%。沒有觀察到 TR 死亡。

發明陳述

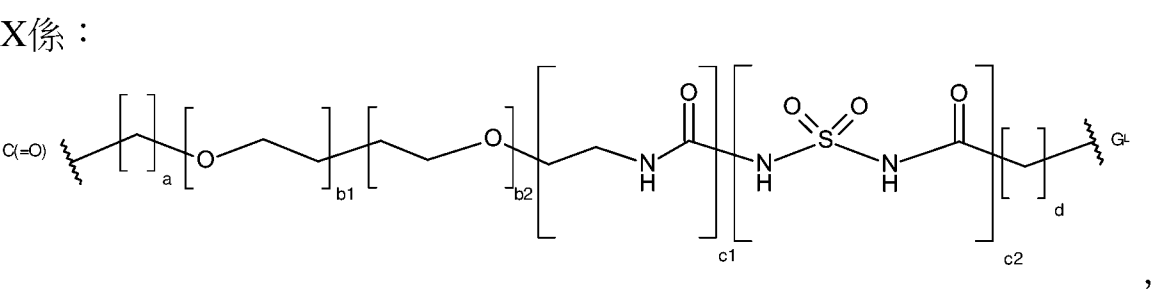
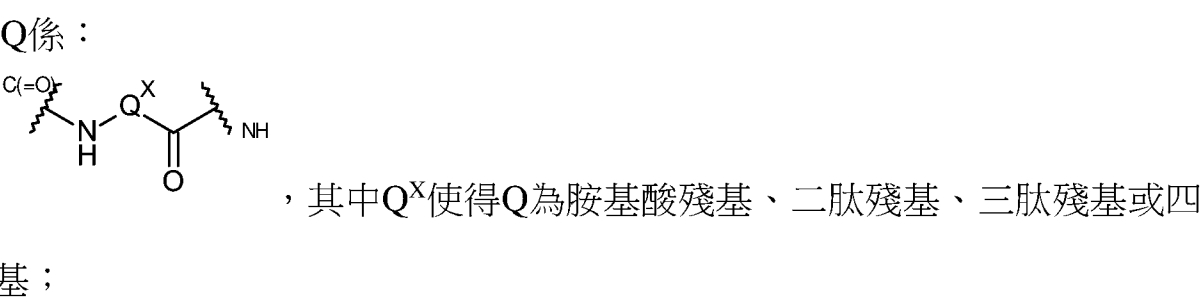
【0271】 1. 一種具有式I之化合物：



及其鹽和溶劑化物，其中 R^L 係用於連接至配位基單元之連接子，該連接子選自：



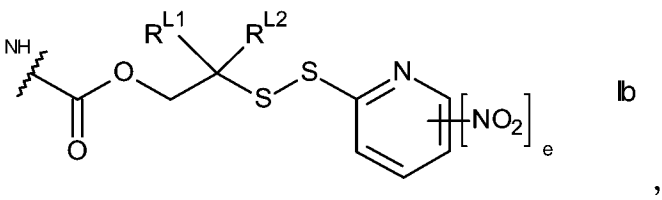
其中



其中 $a = 0$ 至 5 ， $b1 = 0$ 至 16 ， $b2 = 0$ 至 16 ， $c1 = 0$ 或 1 ， $c2 = 0$ 或 1 ， $d = 0$ 至 5 ，其中至少 $b1$ 或 $b2 = 0$ 並且至少 $c1$ 或 $c2 = 0$ ；

G^L 係用於連接至配位基單元之連接子；

(ib) :



其中R^{L1}和R^{L2}獨立地選自H和甲基，或與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙烯或環丁烯基團；並且
e係0或1。

【0272】 2. 根據陳述1所述之化合物，其中R^L具有式Ia。

【0273】 3. 根據陳述2所述之化合物，其中Q係胺基酸殘基。

【0274】 4. 根據陳述3所述之化合物，其中Q選自：Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、和Trp。

【0275】 5. 根據陳述2所述之化合物，其中Q係二肽殘基。

【0276】 6. 根據陳述5所述之化合物，其中Q選自：

NH-Phe-Lys-C=O、

NH-Val-Ala-C=O、

NH-Val-Lys-C=O、

NH-Ala-Lys-C=O、

NH-Val-Cit-C=O、

NH-Phe-Cit-C=O、

NH-Leu-Cit-C=O、

NH-Ile-Cit-C=O、

NH-Phe-Arg-C=O、

NH-Trp-Cit-C=O、和

NH-Gly-Val-C=O。

【0277】 7. 根據陳述6所述之化合物，其中Q選自 NH-Phe-Lys-C=O 、 NH-Val-Cit-C=O 和 NH-Val-Ala-C=O 。

【0278】 8. 根據陳述2所述之化合物，其中Q係三肽殘基。

【0279】 9. 根據陳述8所述之化合物，其中Q選自：

$\text{NH-Glu-Val-Ala-C=O}$ 、

$\text{NH-Glu-Val-Cit-C=O}$ 、

$\text{NH-}\alpha\text{Glu-Val-Ala-C=O}$ 、和

$\text{NH-}\alpha\text{Glu-Val-Cit-C=O}$ 。

【0280】 10. 根據陳述2所述之化合物，其中Q係四肽殘基。

【0281】 11. 根據陳述10所述之化合物，其中Q選自：

$\text{NH-Gly-Gly-Phe-Gly-C=O}$ ；以及

$\text{NH-Gly-Phe-Gly-Gly-C=O}$ 。

【0282】 12. 根據陳述11所述之化合物，其中Q係：

$\text{NH-Gly-Gly-Phe-Gly-C=O}$ 。

【0283】 13. 根據陳述2至12中任一項所述之化合物，其中a係0至3。

【0284】 14. 根據陳述13所述之化合物，其中a係0或1。

【0285】 15. 根據陳述13所述之化合物，其中a係0。

【0286】 16. 根據陳述2至15中任一項所述之化合物，其中b1係0至8。

【0287】 17. 根據陳述16所述之化合物，其中b1係0。

【0288】 18. 根據陳述16所述之化合物，其中b1係2。

【0289】 19. 根據陳述16所述之化合物，其中b1係3。

【0290】 20. 根據陳述16所述之化合物，其中b1係4。

【0291】 21. 根據陳述16所述之化合物，其中b1係5。

- 【0292】 22. 根據陳述16所述之化合物，其中b1係8。
- 【0293】 23. 根據陳述2至15和17中任一項所述之化合物，其中b2係0至8。
- 【0294】 24. 根據陳述23所述之化合物，其中b2係0。
- 【0295】 25. 根據陳述23所述之化合物，其中b2係2。
- 【0296】 26. 根據陳述23所述之化合物，其中b2係3。
- 【0297】 27. 根據陳述23所述之化合物，其中b2係4。
- 【0298】 28. 根據陳述23所述之化合物，其中b2係5。
- 【0299】 29. 根據陳述23所述之化合物，其中b2係8。
- 【0300】 30. 根據陳述2至29中任一項所述之化合物，其中c1係0。
- 【0301】 31. 根據陳述2至29中任一項所述之化合物，其中c1係1。
- 【0302】 32. 根據陳述2至31中任一項所述之化合物，其中c2係0。
- 【0303】 33. 根據陳述2至30中任一項所述之化合物，其中c2係1。
- 【0304】 34. 根據陳述2至33中任一項所述之化合物，其中d係0至3。
- 【0305】 35. 根據陳述34所述之化合物，其中d係1或2。
- 【0306】 36. 根據陳述34所述之化合物，其中d係2。
- 【0307】 37. 根據陳述2至33中任一項所述之化合物，其中d係5。
- 【0308】 38. 根據陳述2至12中任一項所述之化合物，其中a係0，b1係0，
c1係1，c2係0並且d係2，並且b2係從0至8。
- 【0309】 39. 根據陳述38所述之化合物，其中b2係0、2、3、4、5或8。
- 【0310】 40. 根據陳述2至12中任一項所述之化合物，其中a係1，b2係0，
c1係0，c2係0並且d係0，並且b1係從0至8。
- 【0311】 41. 根據陳述40所述之化合物，其中b1係0、2、3、4、5或8。

【0312】 42. 根據陳述2至12中任一項所述之化合物，其中a係0，b1係0，c1係0，c2係0並且d係1，並且b2係從0至8。

【0313】 43. 根據陳述42所述之化合物，其中b2係0、2、3、4、5或8。

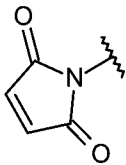
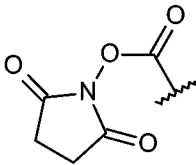
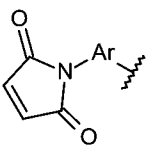
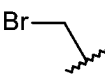
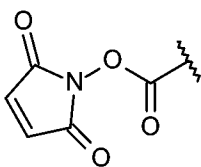
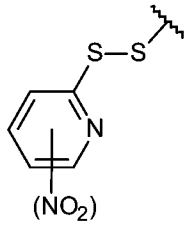
【0314】 44. 根據陳述2至12中任一項所述之化合物，其中b1係0，b2係0，c1係0，c2係0，a和d之一係0，並且a和d中另一個係從1至5。

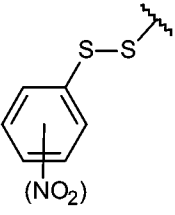
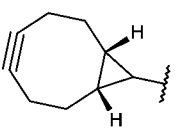
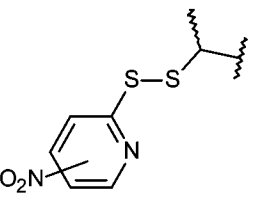
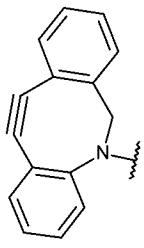
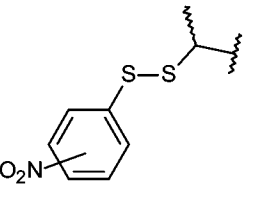
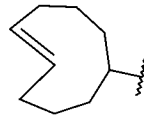
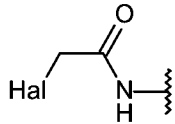
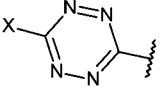
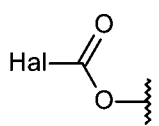
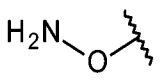
【0315】 45. 根據陳述44所述之化合物，其中a和d中另一個係1或5。

【0316】 46. 根據陳述2至12中任一項所述之化合物，其中a係1，b2係0，c1係0，c2係1，d係2，並且b1係從0至8。

【0317】 47. 根據陳述46所述之化合物，其中b1係0、2、3、4、5或8。

【0318】 48. 根據陳述2至47中任一項所述之化合物，其中G^L選自

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L9})	

(G ^{L3-2})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 其中Hal = I、Br、Cl	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

其中Ar表示C₅₋₆伸芳基基團，且X表示C₁₋₄烷基。

【0319】 49. 根據陳述48所述之化合物，其中G^L選自G^{L1-1}和G^{L1-2}。

【0320】 50. 根據陳述48所述之化合物，其中G^L係G^{L1-1}。

【0321】 51. 根據陳述1所述之化合物，其中R^L具有式Ib。

【0322】 52. 根據陳述51所述之化合物，其中R^{L1}和R^{L2}兩者均為H。

【0323】 53. 根據陳述51所述之化合物，其中 R^{L1} 係H並且 R^{L2} 係甲基。

【0324】 54. 根據陳述51所述之化合物，其中 R^{L1} 和 R^{L2} 兩者均為甲基。

【0325】 55. 根據陳述51所述之化合物，其中 R^{L1} 和 R^{L2} 與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙烯基團。

【0326】 56. 根據陳述51所述之化合物，其中 R^{L1} 和 R^{L2} 與它們所鍵合的碳原子一起形成環丁烯基團。

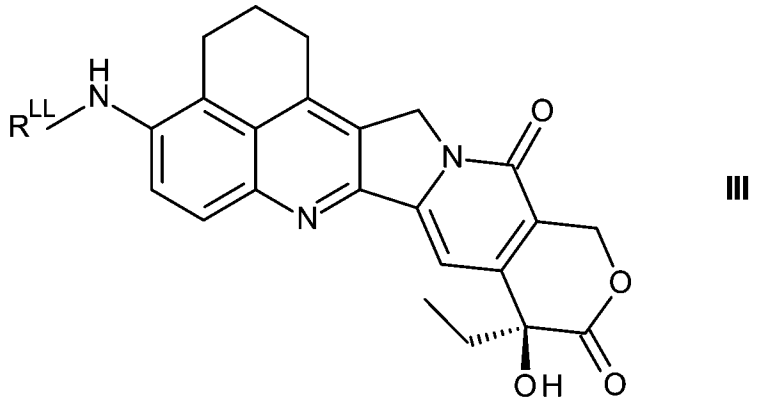
【0327】 57. 根據陳述51至56中任一項所述之化合物，其中e係0。

【0328】 58. 根據陳述51至56中任一項所述之化合物，其中e係1。

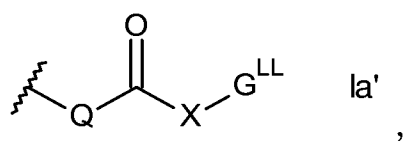
【0329】 59. 一種具有式IV之軀合物：



或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中L係配位基單元（即，靶向劑），
 D^L 係具有式III之藥物連接子單元：

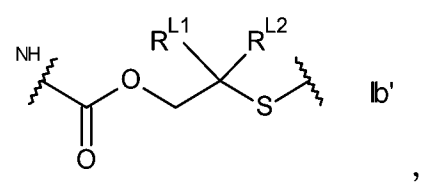


R^{LL} 係連接至配位基單元之連接子，該連接子選自
(ia')：



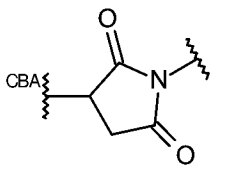
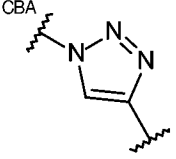
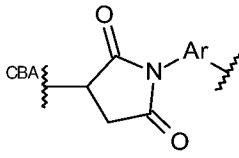
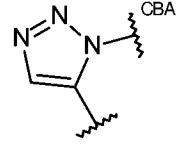
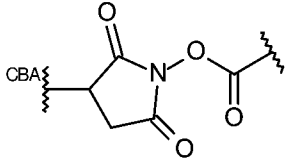
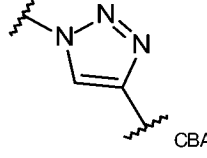
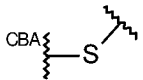
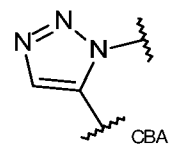
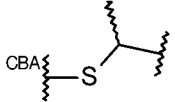
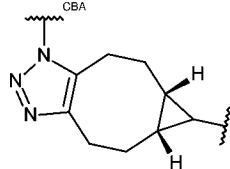
其中Q和X係如陳述1至47中任一項所定義的且 G^{LL} 係連接至配位基單元之
連接子；和

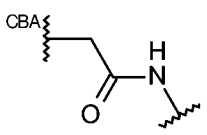
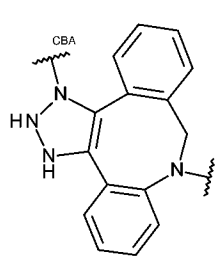
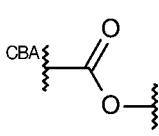
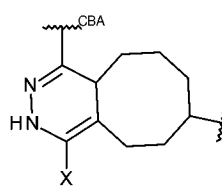
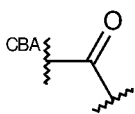
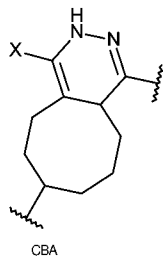
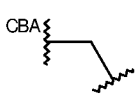
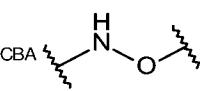
(ib') :



其中 R^{L1} 和 R^{L2} 係如陳述1和52至56中任一項所定義的；並且
 p 係從1至20的整數。

【0330】 60. 根據陳述59所述之軛合物，其中 G^{LL} 選自：

(G^{LL1-1})		(G^{LL8-1})	
(G^{LL1-2})		(G^{LL8-2})	
(G^{LL2})		(G^{LL9-1})	
(G^{LL3-1})		(G^{LL9-2})	
(G^{LL3-2})		(G^{LL10})	

(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

其中Ar表示C₅₋₆伸芳基基團，且X表示C₁₋₄烷基。

【0331】 61. 根據陳述60所述之軛合物，其中G^{LL}選自G^{LL1-1}和G^{LL1-2}。

【0332】 62. 根據陳述61所述之軛合物，其中G^{LL}係G^{LL1-1}。

【0333】 63. 根據陳述59至62中任一項所述之軛合物，其中該配位基單元係細胞結合劑。

【0334】 64. 根據陳述59至62中任一項所述之軛合物，其中該配位基單元係抗體或其活性片段。

【0335】 65. 根據陳述64所述之軛合物，其中該抗體或抗體片段係腫瘤相關抗原的抗體或抗體片段。

【0336】 66. 根據陳述65所述之軛合物，其中該抗體或抗體片段係與一種或多種選自以下(1)-(89)的腫瘤相關抗原或細胞表面受體結合的抗體：

- (1) BMPR1B ；
- (2) E16 ；
- (3) STEAP1 ；
- (4) 0772P ；
- (5) MPF ；
- (6) Napi3b ；
- (7) Sema 5b ；
- (8) PSCA hlg ；
- (9) ETBR ；
- (10) MSG783 ；
- (11) STEAP2 ；
- (12) TrpM4 ；
- (13) CRIPTO ；
- (14) CD21 ；
- (15) CD79b ；
- (16) FcRH2 ；
- (17) HER2 ；
- (18) NCA ；
- (19) MDP ；
- (20) IL20R- α ；
- (21) 短縮素 ；
- (22) EphB2R ；
- (23) ASLG659 ；

- (24)** PSCA ；
- (25)** GEDA ；
- (26)** BAFF-R ；
- (27)** CD22 ；
- (28)** CD79a ；
- (29)** CXCR5 ；
- (30)** HLA-DOB ；
- (31)** P2X5 ；
- (32)** CD72 ；
- (33)** LY64 ；
- (34)** FcRH1 ；
- (35)** IRTA2 ；
- (36)** TENB2 ；
- (37)** PSMA - FOLH1 ；
- (38)** SST ；
- (38.1) SSTR2 ；
- (38.2) SSTR5 ；
- (38.3) SSTR1 ；
- (38.4)SSTR3 ；
- (38.5) SSTR4 ；
- (39)** ITGAV ；
- (40)** ITGB6 ；
- (41)** CEACAM5 ；

- (42) MET ；
- (43) MUC1 ；
- (44) CA9 ；
- (45) EGFRvIII ；
- (46) CD33 ；
- (47) CD19 ；
- (48) IL2RA ；
- (49) AXL ；
- (50) CD30 - TNFRSF8 ；
- (51) BCMA - TNFRSF17 ；
- (52) CT Ags - CTA ；
- (53) CD174 (Lewis Y) - FUT3 ；
- (54) CLEC14A ；
- (55) GRP78 - HSPA5 ；
- (56) CD70 ；
- (57) 幹細胞特異性抗原 ；
- (58) ASG-5 ；
- (59) ENPP3 ；
- (60) PRR4 ；
- (61) GCC - GUCY2C ；
- (62) Liv-1 - SLC39A6 ；
- (63) 5T4 ；
- (64) CD56 - NCMA1 ；

- (65) CanAg ；
- (66) FOLR1 ；
- (67) GPNMB ；
- (68) TIM-1 - HAVCR1 ；
- (69) RG-1/前列腺腫瘤靶標Mindin - Mindin/RG-1 ；
- (70) B7-H4 - VTCN1 ；
- (71) PTK7 ；
- (72) CD37 ；
- (73) CD138 - SDC1 ；
- (74) CD74 ；
- (75) 緊密連接蛋白 - CL ；
- (76) EGFR ；
- (77) Her3 ；
- (78) RON - MST1R ；
- (79) EPHA2 ；
- (80) CD20 - MS4A1 ；
- (81) 腱生蛋白C - TNC ；
- (82) FAP ；
- (83) DKK-1 ；
- (84) CD52 ；
- (85) CS1 - SLAMF7 ；
- (86) 內皮糖蛋白 - ENG ；
- (87) 膜聯蛋白A1 - ANXA1 ；

(88) V-CAM (CD106) - VCAM1 ;

(89) ASCT2 (SLC1A5) 。

【0337】 67. 根據陳述64至66中任一項所述之軛合物，其中該抗體或抗體片段係半胱胺酸工程化抗體。

【0338】 68. 根據陳述64至67中任一項所述之軛合物，其中藥物 (D) 與抗體 (Ab) 的藥物負載 (p) 係從1至約10的整數。

【0339】 69. 根據陳述68所述之軛合物，其中p係1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0340】 70. 一種根據陳述64至69中任一項所述之軛合物之混合物，其中在該抗體-藥物軛合物之混合物中每個抗體的平均藥物負載為約1至約10。

【0341】 71. 根據陳述59至70中任一項所述之軛合物或混合物，用於在療法中使用。

【0342】 72. 一種藥物組成物，該藥物組成物包含根據陳述59至70中任一項所述之軛合物或混合物以及藥學上可接受的稀釋劑、載體、或賦形劑。

【0343】 73. 根據陳述59至70中任一項所述之軛合物或混合物、或根據陳述72所述之藥物組成物，用於在受試者的增殖性疾病的治療中使用。

【0344】 74. 根據陳述73所述之軛合物、混合物或藥物組成物，其中該疾病係癌症。

【0345】 75. 根據陳述59至70中任一項所述之軛合物或混合物、或根據陳述72所述之藥物組成物在醫學治療之方法中之用途。

【0346】 76. 一種醫學治療之方法，該方法包括向患者投與根據陳述72所述之藥物組成物。

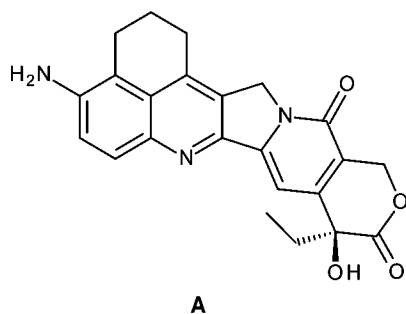
【0347】 77. 根據陳述76所述之方法，其中該醫學治療之方法係用於治療癌症。

【0348】 78. 根據陳述77所述之方法，其中向該患者投與與該軀合物組合的化學治療劑。

【0349】 79. 根據陳述59至70中任一項所述之軀合物或混合物在製造用於治療增殖性疾病的藥物之方法中之用途。

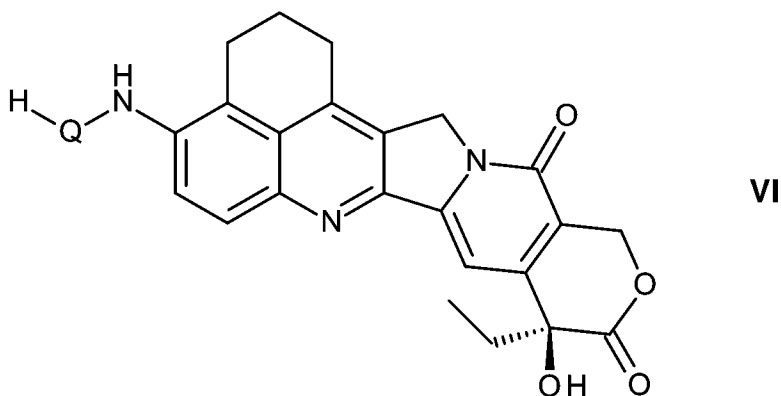
【0350】 80. 一種治療患有增殖性疾病的哺乳動物之方法，該方法包括投與有效量的根據陳述59至70中任一項所述之軀合物或混合物、或根據陳述72所述之藥物組成物。

【0351】 81. 化合物A：



呈單個鏡像異構物或以鏡像異構物富集之形式。

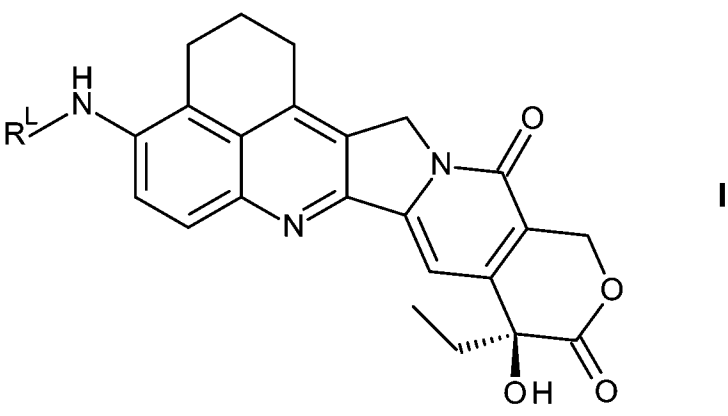
【0352】 82. 一種具有式VI之化合物：



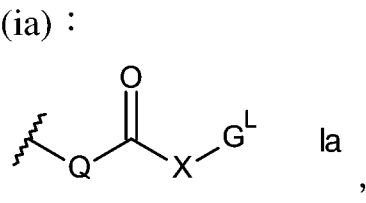
其中Q係如陳述1和3以及12中任一項所定義的。

來自第1優先權申請的發明之陳述（P1）

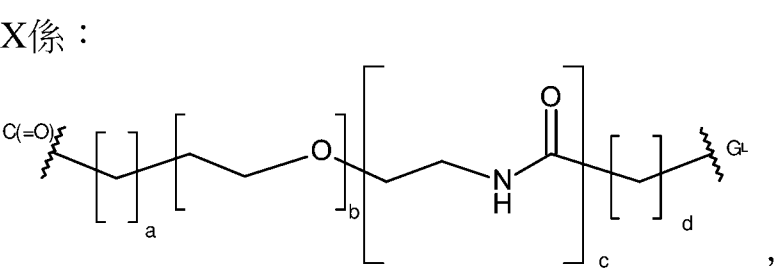
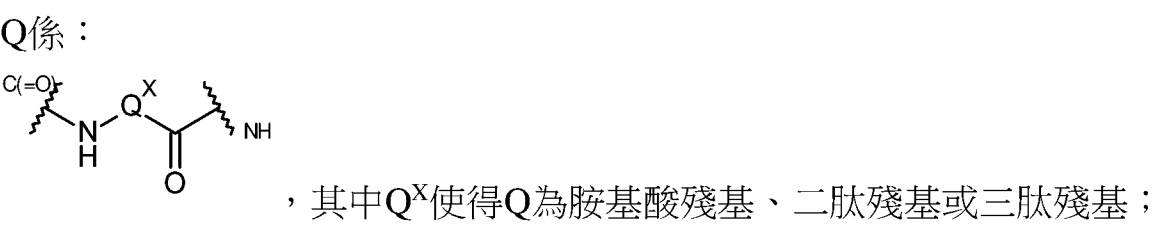
【0353】 P1-1. 一種具有式I之化合物：



及其鹽和溶劑化物，其中R^L係用於連接至細胞結合劑之連接子，該連接子選自：



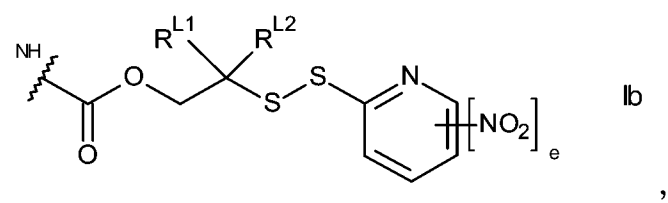
其中



其中a = 0至5，b = 0至16，c = 0或1，d = 0至5；

G^L係用於連接至配位基單元之連接子；

(ib)：



其中 R^{L1} 和 R^{L2} 獨立地選自H和甲基，或與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙烯或環丁烯基團；並且
 e 係0或1。

【0354】 P1-2. 根據陳述P1-1所述之化合物，其中 R^L 具有式Ia。

【0355】 P1-3. 根據陳述P1-2所述之化合物，其中Q係胺基酸殘基。

【0356】 P1-4. 根據陳述P1-3所述之化合物，其中Q選自：Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、和Trp。

【0357】 P1-5. 根據陳述P1-2所述之化合物，其中Q係二肽殘基。

【0358】 P1-6. 根據陳述P1-5所述之化合物，其中Q選自：

NH_2 -Phe-Lys-C(=O)、

NH_2 -Val-Ala-C(=O)、

NH_2 -Val-Lys-C(=O)、

NH_2 -Ala-Lys-C(=O)、

NH_2 -Val-Cit-C(=O)、

NH_2 -Phe-Cit-C(=O)、

NH_2 -Leu-Cit-C(=O)、

NH_2 -Ile-Cit-C(=O)、

NH_2 -Phe-Arg-C(=O)、

NH_2 -Trp-Cit-C(=O)、和

NH_2 -Gly-Val-C(=O)。

【0359】 P1-7. 根據陳述P1-6所述之軛合物，其中Q選自 NH-Phe-Lys-C=O 、 NH-Val-Cit-C=O 和 NH-Val-Ala-C=O 。

【0360】 P1-8. 根據陳述P1-2所述之化合物，其中Q係三肽殘基。

【0361】 P1-9. 根據陳述P1-2至P1-8中任一項所述之化合物，其中a係0至3。

【0362】 P1-10. 根據陳述P1-9所述之化合物，其中a係0或1。

【0363】 P1-11. 根據陳述P1-9所述之化合物，其中a係0。

【0364】 P1-12. 根據陳述P1-2至P1-11中任一項所述之化合物，其中b係0至8。

【0365】 P1-13. 根據陳述P1-12所述之化合物，其中b係0。

【0366】 P1-14. 根據陳述P1-12所述之化合物，其中b係4。

【0367】 P1-15. 根據陳述P1-12所述之化合物，其中b係8。

【0368】 P1-16. 根據陳述P1-2至P1-15中任一項所述之化合物，其中c係0。

【0369】 P1-17. 根據陳述P1-2至P1-15中任一項所述之化合物，其中c係1。

【0370】 P1-18. 根據陳述P1-2至P1-17中任一項所述之化合物，其中d係0至3。

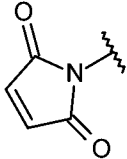
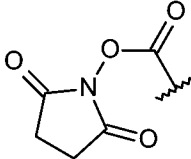
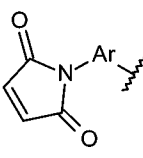
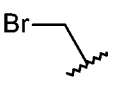
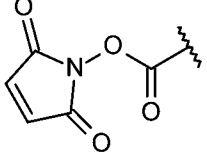
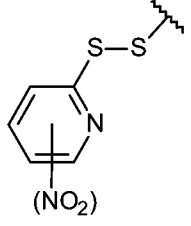
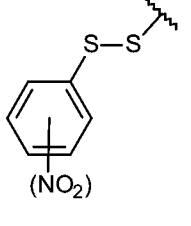
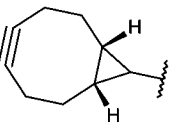
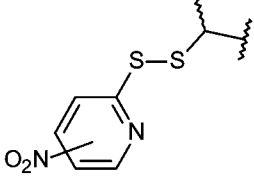
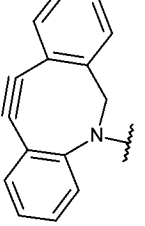
【0371】 P1-19. 根據陳述P1-18所述之化合物，其中d係1或2。

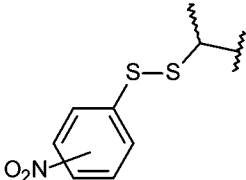
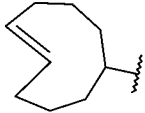
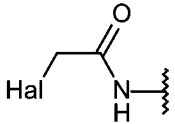
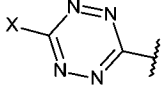
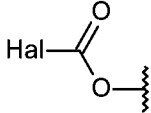
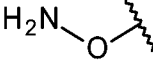
【0372】 P1-20. 根據陳述P1-19所述之化合物，其中d係2。

【0373】 P1-21. 根據陳述P1-2至P1-8中任一項所述之化合物，其中a係0，c係1並且d係2，並且b係0、4或8。

【0374】 P1-22. 根據陳述P1-2至P1-21中任一項所述之化合物，其中G^L

選自

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 其中NO₂基團係視需要的	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 其中NO₂基團係視需要的	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 其中NO₂基團係視需要的	(G ^{L11})	

(G ^{L3-4})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 其中Hal = I、Br、Cl	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

其中Ar表示C₅₋₆伸芳基基團，且X表示C₁₋₄烷基。

【0375】 P1-23. 根據陳述P1-22所述之化合物，其中G^L選自G^{L1-1}和G^{L1-2}。

【0376】 P1-24. 根據陳述P1-22所述之化合物，其中G^L係G^{L1-1}。

【0377】 P1-25. 根據陳述P1-1所述之化合物，其中R^L具有式Ib。

【0378】 P1-26. 根據陳述P1-25所述之化合物，其中R^{L1}和R^{L2}兩者均為H。

【0379】 P1-27. 根據陳述P1-25所述之化合物，其中R^{L1}係H並且R^{L2}係甲基。

【0380】 P1-28. 根據陳述P1-25所述之化合物，其中R^{L1}和R^{L2}兩者均為甲基。

【0381】 P1-29. 根據陳述P1-25所述之化合物，其中R^{L1}和R^{L2}與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙烯基團。

【0382】 P1-30. 根據陳述P1-25所述之化合物，其中R^{L1}和R^{L2}與它們所鍵合的碳原子一起形成環丁烯基團。

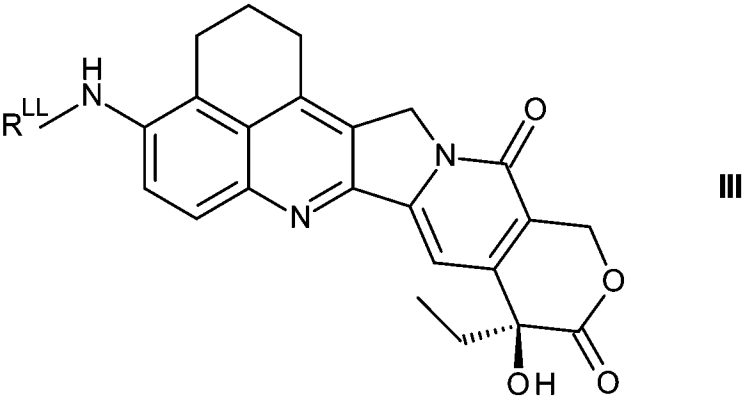
【0383】 P1-31. 根據陳述P1-25至P1-30中任一項所述之化合物，其中e係0。

【0384】 P1-32. 根據陳述P1-25至P1-30中任一項所述之化合物，其中e係1。

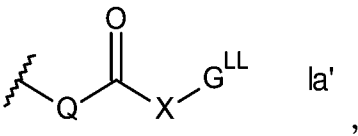
【0385】 P1-33. 一種具有式IV的軛合物：



或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中L係配位基單元（即，靶向劑），
D^L係具有式III之藥物連接子單元：

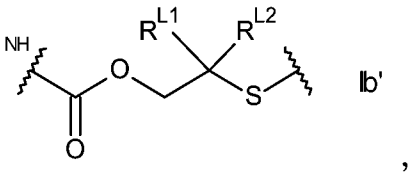


R^{LL}係連接至配位基單元之連接子，該連接子選自
(ia')：



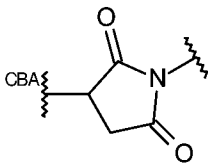
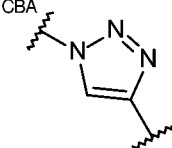
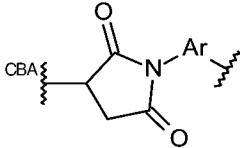
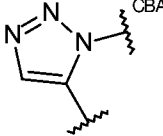
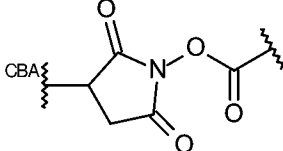
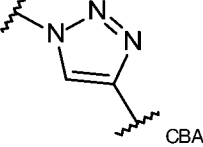
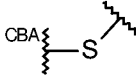
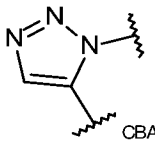
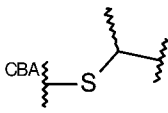
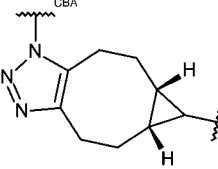
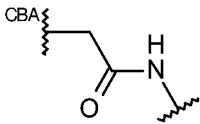
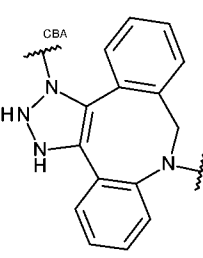
其中Q和X係如陳述P1-1至P1-21中任一項所定義的且G^{LL}係連接至配位基
單元之連接子；和

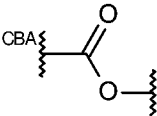
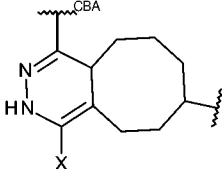
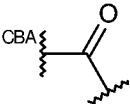
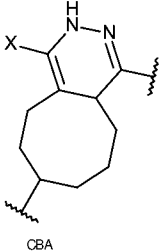
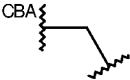
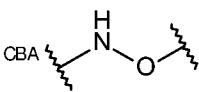
(ib')：



其中 R^{L1} 和 R^{L2} 係如陳述P1-1和P1-25至P1-30中任一項所定義的；並且
p係從1至20的整數。

【0386】 P1-34. 根據陳述P1-33所述之軛合物，其中 G^{LL} 選自：

(G^{LL1-1})		(G^{LL8-1})	
(G^{LL1-2})		(G^{LL8-2})	
(G^{LL2})		(G^{LL9-1})	
(G^{LL3-1})		(G^{LL9-2})	
(G^{LL3-2})		(G^{LL10})	
(G^{LL-4})		(G^{LL11})	

(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

其中Ar表示C₅₋₆伸芳基基團，且X表示C₁₋₄烷基。

【0387】 P1-35. 根據陳述P1-34所述之軛合物，其中G^{LL}選自G^{LL1-1}和G^{LL1-2}。

【0388】 P1-36. 根據陳述P1-35所述之軛合物，其中G^{LL}係G^{LL1-1}。

【0389】 P1-37. 根據陳述P1-33至P1-36中任一項所述之軛合物，其中該細胞結合劑係抗體或其活性片段。

【0390】 P1-38. 根據陳述P1-37所述之軛合物，其中該抗體或抗體片段係腫瘤相關抗原的抗體或抗體片段。

【0391】 P1-39. 根據陳述P1-38所述之軛合物，其中該抗體或抗體片段係與一種或多種選自以下(1)-(88)的腫瘤相關抗原或細胞表面受體結合的抗體：

- (1) BMPR1B；
- (2) E16；
- (3) STEAP1；
- (4) 0772P；
- (5) MPF；

- (6) Napi3b ;
- (7) Sema 5b ;
- (8) PSCA hlg ;
- (9) ETBR ;
- (10) MSG783 ;
- (11) STEAP2 ;
- (12) TrpM4 ;
- (13) CRIPTO ;
- (14) CD21 ;
- (15) CD79b ;
- (16) FcRH2 ;
- (17) HER2 ;
- (18) NCA ;
- (19) MDP ;
- (20) IL20R- α ;
- (21) 短縮素 ;
- (22) EphB2R ;
- (23) ASLG659 ;
- (24) PSCA ;
- (25) GEDA ;
- (26) BAFF-R ;
- (27) CD22 ;
- (28) CD79a ;

- (29)** CXCR5 ；
- (30)** HLA-DOB ；
- (31)** P2X5 ；
- (32)** CD72 ；
- (33)** LY64 ；
- (34)** FcRH1 ；
- (35)** IRTA2 ；
- (36)** TENB2 ；
- (37)** PSMA - FOLH1 ；
- (38)** SST ；
- (38.1) SSTR2 ；
- (38.2) SSTR5 ；
- (38.3) SSTR1 ；
- (38.4)SSTR3 ；
- (38.5) SSTR4 ；
- (39)** ITGAV ；
- (40)** ITGB6 ；
- (41)** CEACAM5 ；
- (42)** MET ；
- (43)** MUC1 ；
- (44)** CA9 ；
- (45)** EGFRvIII ；
- (46)** CD33 ；

- (47) CD19 ；
- (48) IL2RA ；
- (49) AXL ；
- (50) CD30 - TNFRSF8 ；
- (51) BCMA - TNFRSF17 ；
- (52) CT Ags - CTA ；
- (53) CD174 (Lewis Y) - FUT3 ；
- (54) CLEC14A ；
- (55) GRP78 - HSPA5 ；
- (56) CD70 ；
- (57) 幹細胞特異性抗原 ；
- (58) ASG-5 ；
- (59) ENPP3 ；
- (60) PRR4 ；
- (61) GCC - GUCY2C ；
- (62) Liv-1 - SLC39A6 ；
- (63) 5T4 ；
- (64) CD56 - NCMA1 ；
- (65) CanAg ；
- (66) FOLR1 ；
- (67) GPNMB ；
- (68) TIM-1 - HAVCR1 ；
- (69) RG-1/前列腺腫瘤靶標Mindin - Mindin/RG-1 ；

- (70) B7-H4 - VTCN1 ；
- (71) PTK7 ；
- (72) CD37 ；
- (73) CD138 - SDC1 ；
- (74) CD74 ；
- (75) 緊密連接蛋白 - CL ；
- (76) EGFR ；
- (77) Her3 ；
- (78) RON - MST1R ；
- (79) EPHA2 ；
- (80) CD20 - MS4A1 ；
- (81) 腱生蛋白C - TNC ；
- (82) FAP ；
- (83) DKK-1 ；
- (84) CD52 ；
- (85) CS1 - SLAMF7 ；
- (86) 內皮糖蛋白 - ENG ；
- (87) 膜聯蛋白A1 - ANXA1 ；
- (88) V-CAM (CD106) - VCAM1 ；
- (89) ASCT2 (SLC1A5) 。

【0392】 P1-40. 根據陳述P1-37至P1-39中任一項所述之軛合物，其中該抗體或抗體片段係半胱胺酸工程化抗體。

【0393】 P1-41. 根據陳述P1-37至P1-40中任一項所述之軛合物，其中藥物（D）與抗體（Ab）的藥物負載（p）係從1至約10的整數。

【0394】 P1-42. 根據陳述P1-41所述之軛合物，其中p係1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0395】 P1-43. 一種根據陳述P1-33至P1-42中任一項所述之軛合物的混合物，其中在該抗體-藥物軛合物化合物的混合物中每個抗體的平均藥物負載為約1至約10。

【0396】 P1-44. 根據陳述P1-33至P1-43中任一項所述之軛合物或混合物，用於在療法中使用。

【0397】 P1-45. 一種藥物組成物，該藥物組成物包含根據陳述P1-33至P1-43中任一項所述之軛合物或混合物以及藥學上可接受的稀釋劑、載體、或賦形劑。

【0398】 P1-46. 根據陳述P1-33至P1-43中任一項所述之軛合物或混合物、或根據陳述P1-45所述之藥物組成物，用於在受試者的增殖性疾病的治療中使用。

【0399】 P1-47. 根據陳述P1-46所述之軛合物或混合物，其中該疾病係癌症。

【0400】 P1-48. 根據陳述P1-33至P1-43中任一項所述之軛合物或混合物、或根據陳述P1-45所述之藥物組成物在醫學治療之方法中之用途。

【0401】 P1-49. 一種醫學治療之方法，該方法包括向患者投與陳述P1-45所述之藥物組成物。

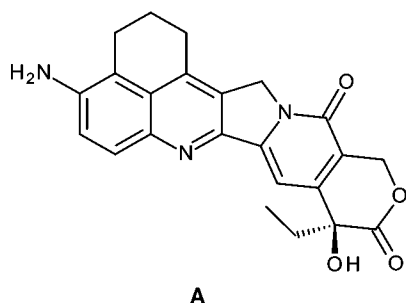
【0402】 P1-50. 根據陳述P1-49所述之方法，其中該醫學治療之方法係用於治療癌症。

【0403】 P1-51. 根據陳述P1-50所述之方法，其中向該患者投與與該軛合物組合的化學治療劑。

【0404】 P1-52. 根據陳述P1-33至P1-43中任一項所述之軛合物或混合物在製造用於治療增殖性疾病的藥物之方法中之用途。

【0405】 P1-53. 一種治療患有增殖性疾病的哺乳動物之方法，該方法包括投與有效量的根據陳述P1-33至P1-43中任一項所述之軛合物或混合物、或根據陳述P1-45所述之藥物組成物。

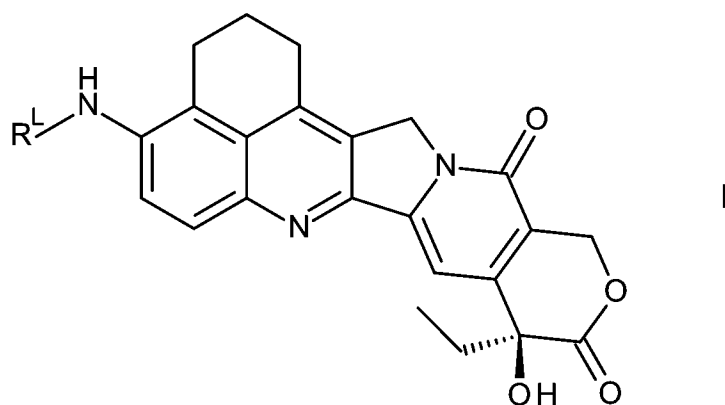
【0406】 P1-54. 化合物A：



呈單個鏡像異構物或以鏡像異構物富集之形式。

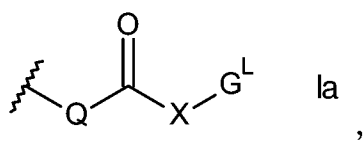
來自第 2 優先權申請的發明的陳述 (P2)

【0407】 P2-1. 一種具有式I之化合物：



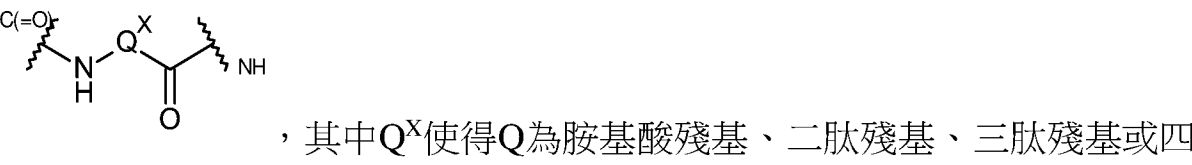
及其鹽和溶劑化物，其中R^L係用於連接至細胞結合劑之連接子，該連接子選自：

(ia)：



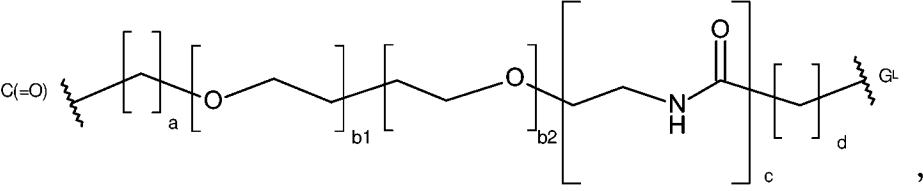
其中

Q係：



肽殘基；

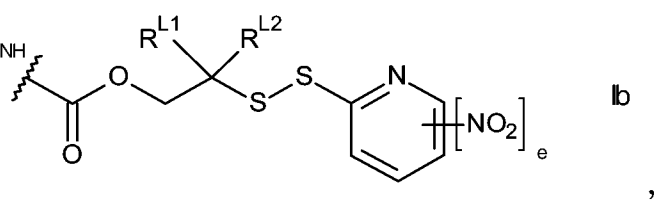
X係：



其中a = 0至5 , b1 = 0至16 , b2 = 0至16 , c = 0或1 , d = 0至5 , 其中至少b1或b2 = 0 ；

G^L係用於連接至配位基單元之連接子；

(ib)：



其中R^{L1}和R^{L2}獨立地選自H和甲基，或與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙烯或環丁烯基團；並且

e係0或1。

【0408】 P2-2. 根據陳述P2-1所述之化合物，其中R^L具有式Ia。

【0409】 P2-3. 根據陳述P2-2所述之化合物，其中Q係胺基酸殘基。

【0410】 P2-4. 根據陳述P2-3所述之化合物，其中Q選自：Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、和Trp。

【0411】 P2-5. 根據陳述P2-2所述之化合物，其中Q係二肽殘基。

【0412】 P2-6. 根據陳述P2-5所述之化合物，其中Q選自：

NH-Phe-Lys-C=O 、

NH-Val-Ala-C=O 、

NH-Val-Lys-C=O 、

NH-Ala-Lys-C=O 、

NH-Val-Cit-C=O 、

NH-Phe-Cit-C=O 、

NH-Leu-Cit-C=O 、

NH-Ile-Cit-C=O 、

NH-Phe-Arg-C=O 、

NH-Trp-Cit-C=O 、和

NH-Gly-Val-C=O 。

【0413】 P2-7. 根據陳述P2-6所述之化合物，其中Q選自 NH-Phe-Lys-C=O 、 NH-Val-Cit-C=O 和 NH-Val-Ala-C=O 。

【0414】 P2-8. 根據陳述P2-2所述之化合物，其中Q係三肽殘基。

【0415】 P2-9. 根據陳述P2-8所述之化合物，其中Q選自：

$\text{NH-Glu-Val-Ala-C=O}$ 、

$\text{NH-Glu-Val-Cit-C=O}$ 、

$\text{NH-}\alpha\text{Glu-Val-Ala-C=O}$ 、和

$\text{NH-}\alpha\text{Glu-Val-Cit-C=O}$ 。

【0416】 P2-10. 根據陳述P2-2所述之化合物，其中Q係四肽殘基。

【0417】 P2-11. 根據陳述P2-10所述之化合物，其中Q選自：

$\text{NH-Gly-Gly-Phe-Gly}^{\text{C=O}}$ ；和

$\text{NH-Gly-Phe-Gly-Gly}^{\text{C=O}}$ 。

【0418】 P2-12. 根據陳述P2-11所述之化合物，其中Q係：

$\text{NH-Gly-Gly-Phe-Gly}^{\text{C=O}}$ 。

【0419】 P2-13. 根據陳述P2-2至P2-12中任一項所述之化合物，其中a係0至3。

【0420】 P2-14. 根據陳述P2-13所述之化合物，其中a係0或1。

【0421】 P2-15. 根據陳述P2-13所述之化合物，其中a係0。

【0422】 P2-16. 根據陳述P2-2至P2-15中任一項所述之化合物，其中b1係0至8。

【0423】 P2-17. 根據陳述P2-16所述之化合物，其中b1係0。

【0424】 P2-18. 根據陳述P2-16所述之化合物，其中b1係2。

【0425】 P2-19. 根據陳述P2-16所述之化合物，其中b1係3。

【0426】 P2-20. 根據陳述P2-16所述之化合物，其中b1係4。

【0427】 P2-21. 根據陳述P2-16所述之化合物，其中b1係5。

【0428】 P2-22. 根據陳述P2-16所述之化合物，其中b1係8。

【0429】 P2-23. 根據陳述P2-2至P2-15和P2-17中任一項所述之化合物，其中b2係0至8。

【0430】 P2-24. 根據陳述P2-23所述之化合物，其中b2係0。

【0431】 P2-25. 根據陳述P2-23所述之化合物，其中b2係2。

【0432】 P2-26. 根據陳述P2-23所述之化合物，其中b2係3。

【0433】 P2-27. 根據陳述P2-23所述之化合物，其中b₂係4。

【0434】 P2-28. 根據陳述P2-23所述之化合物，其中b₂係5。

【0435】 P2-29. 根據陳述P2-23所述之化合物，其中b₂係8。

【0436】 P2-30. 根據陳述P2-2至P2-29中任一項所述之化合物，其中c係0。

【0437】 P2-31. 根據陳述P2-2至P2-29中任一項所述之化合物，其中c係1。

【0438】 P2-32. 根據陳述P2-2至P2-31中任一項所述之化合物，其中d係0至3。

【0439】 P2-33. 根據陳述P2-32所述之化合物，其中d係1或2。

【0440】 P2-34. 根據陳述P2-32所述之化合物，其中d係2。

【0441】 P2-35. 根據陳述P2-2至P2-12中任一項所述之化合物，其中a係0，b₁係0，c係1並且d係2，並且b₂係從0至8。

【0442】 P2-36. 根據陳述P2-35所述之化合物，其中b₂係0、2、3、4、5或8。

【0443】 P2-37. 根據陳述P2-2至P2-12中任一項所述之化合物，其中a係1，b₂係0，c係0並且d係0，並且b₁係從0至8。

【0444】 P2-38. 根據陳述P2-37所述之化合物，其中b₁係0、2、3、4、5或8。

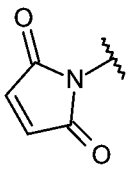
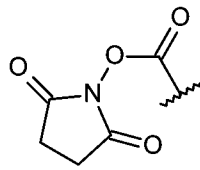
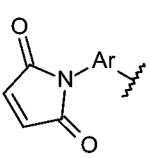
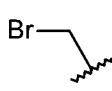
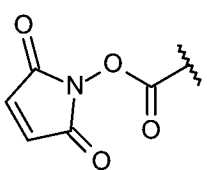
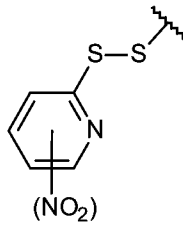
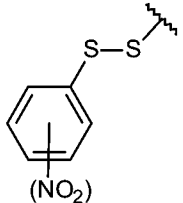
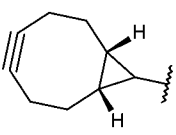
【0445】 P2-39. 根據陳述P2-2至P2-12中任一項所述之化合物，其中a係0，b₁係0，c係0並且d係1，並且b₂係從0至8。

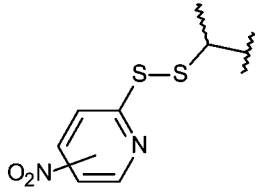
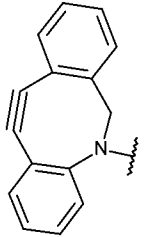
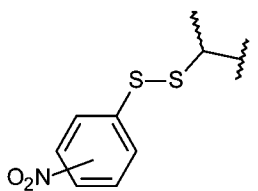
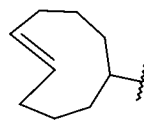
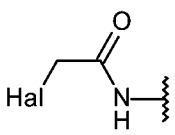
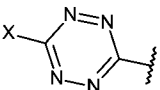
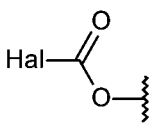
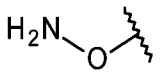
【0446】 P2-40. 根據陳述P2-39所述之化合物，其中b₂係0、2、3、4、5或8。

【0447】 P2-41. 根據陳述P2-2至P2-12中任一項所述之化合物，其中b1係0，b2係0，c係0，a和d之一係0，並且a和d中另一個係從1至5。

【0448】 P2-42. 根據陳述P2-41所述之化合物，其中a和d中另一個係1或5。

【0449】 P2-43. 根據陳述P2-2至P2-42中任一項所述之化合物，其中G^L選自

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L10})	

(G ^{L3-3})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 其中Hal = I、Br、Cl	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

其中Ar表示C₅₋₆伸芳基基團，且X表示C₁₋₄烷基。

【0450】 P2-44. 根據陳述P2-43所述之化合物，其中G^L選自G^{L1-1}和G^{L1-2}。

【0451】 P2-45. 根據陳述P2-43所述之化合物，其中G^L係G^{L1-1}。

【0452】 P2-46. 根據陳述P2-1所述之化合物，其中R^L具有式Ib。

【0453】 P2-47. 根據陳述P2-46所述之化合物，其中R^{L1}和R^{L2}兩者均為H。

【0454】 P2-48. 根據陳述P2-46所述之化合物，其中R^{L1}係H並且R^{L2}係甲基。

【0455】 P2-49. 根據陳述P2-46所述之化合物，其中R^{L1}和R^{L2}兩者均為甲基。

【0456】 P2-50. 根據陳述P2-46所述之化合物，其中R^{L1}和R^{L2}與它們所鍵合的碳原子一起形成環丙烯基團。

【0457】 P2-51. 根據陳述P2-46所述之化合物，其中R^{L1}和R^{L2}與它們所鍵合的碳原子一起形成環丁烯基團。

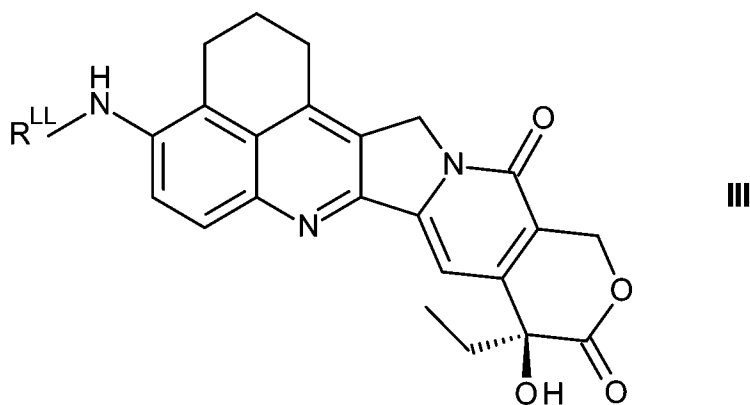
【0458】 P2-52. 根據陳述P2-46至P2-51中任一項所述之化合物，其中e係0。

【0459】 P2-53. 根據陳述P2-46至P2-51中任一項所述之化合物，其中e係

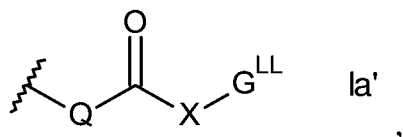
【0460】 P2-54. 一種具有式IV的軛合物：



或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中L係配位基單元（即，靶向劑），
D^L係具有式III之藥物連接子單元：

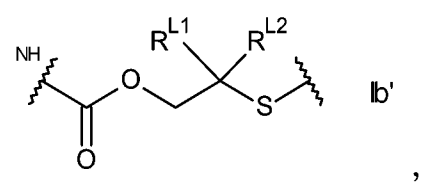


R^{LL}係連接至配位基單元之連接子，該連接子選自 (ia')：



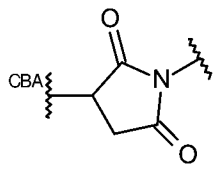
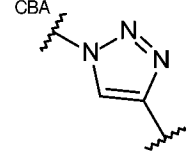
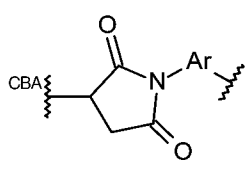
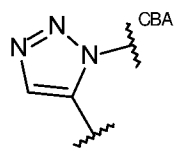
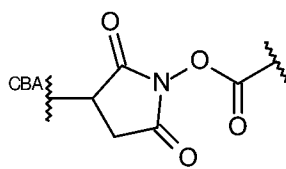
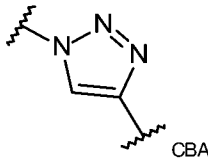
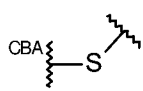
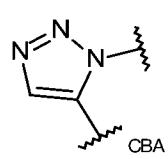
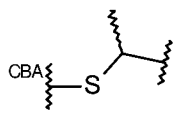
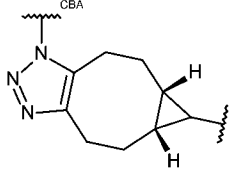
其中Q和X係如陳述P2-1至P2-42中任一項所定義的且G^{LL}係連接至配位基單元之連接子；和

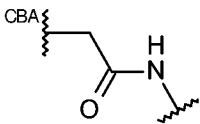
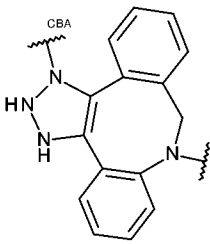
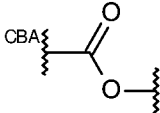
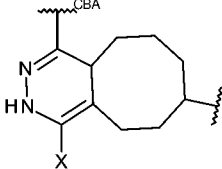
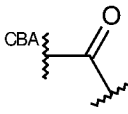
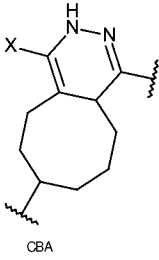
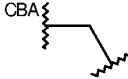
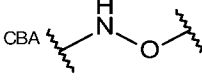
(ib') :



其中 R^{L1} 和 R^{L2} 係如陳述P2-1和P2-47至P2-51中任一項所定義的；並且
p係從1至20的整數。

【0461】 P2-55. 根據陳述P2-54所述之軛合物，其中 G^{LL} 選自：

(G^{LL1-1})		(G^{LL8-1})	
(G^{LL1-2})		(G^{LL8-2})	
(G^{LL2})		(G^{LL9-1})	
(G^{LL3-1})		(G^{LL9-2})	
(G^{LL3-2})		(G^{LL10})	

(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

其中Ar表示C₅₋₆伸芳基基團，且X表示C₁₋₄烷基。

【0462】 P2-56. 根據陳述P2-55所述之軛合物，其中G^{LL}選自G^{LL1-1}和G^{LL1-2}。

【0463】 P2-57. 根據陳述P2-56所述之軛合物，其中G^{LL}係G^{LL1-1}。

【0464】 P2-58. 根據陳述P2-54至P2-57中任一項所述之軛合物，其中該配位基單元係抗體或其活性片段。

【0465】 P2-59. 根據陳述P2-58所述之軛合物，其中該抗體或抗體片段係腫瘤相關抗原的抗體或抗體片段。

【0466】 P2-60. 根據陳述P2-59所述之軛合物，其中該抗體或抗體片段係與一種或多種選自以下(1)-(89)的腫瘤相關抗原或細胞表面受體結合的抗體：

(1) BMPR1B；

- (2) E16 ;
- (3) STEAP1 ;
- (4) 0772P ;
- (5) MPF ;
- (6) Napi3b ;
- (7) Sema 5b ;
- (8) PSCA hlg ;
- (9) ETBR ;
- (10) MSG783 ;
- (11) STEAP2 ;
- (12) TrpM4 ;
- (13) CRIPTO ;
- (14) CD21 ;
- (15) CD79b ;
- (16) FcRH2 ;
- (17) HER2 ;
- (18) NCA ;
- (19) MDP ;
- (20) IL20R- α ;
- (21) 短縮素 ;
- (22) EphB2R ;
- (23) ASLG659 ;
- (24) PSCA ;

- (25) GEDA ；
- (26) BAFF-R ；
- (27) CD22 ；
- (28) CD79a ；
- (29) CXCR5 ；
- (30) HLA-DOB ；
- (31) P2X5 ；
- (32) CD72 ；
- (33) LY64 ；
- (34) FcRH1 ；
- (35) IRTA2 ；
- (36) TENB2 ；
- (37) PSMA - FOLH1 ；
- (38) SST ；
- (38.1) SSTR2 ；
- (38.2) SSTR5 ；
- (38.3) SSTR1 ；
- (38.4)SSTR3 ；
- (38.5) SSTR4 ；
- (39) ITGAV ；
- (40) ITGB6 ；
- (41) CEACAM5 ；
- (42) MET ；

- (43) MUC1 ；
- (44) CA9 ；
- (45) EGFRvIII ；
- (46) CD33 ；
- (47) CD19 ；
- (48) IL2RA ；
- (49) AXL ；
- (50) CD30 - TNFRSF8 ；
- (51) BCMA - TNFRSF17 ；
- (52) CT Ags - CTA ；
- (53) CD174 (Lewis Y) - FUT3 ；
- (54) CLEC14A ；
- (55) GRP78 - HSPA5 ；
- (56) CD70 ；
- (57) 幹細胞特異性抗原 ；
- (58) ASG-5 ；
- (59) ENPP3 ；
- (60) PRR4 ；
- (61) GCC - GUCY2C ；
- (62) Liv-1 - SLC39A6 ；
- (63) 5T4 ；
- (64) CD56 - NCMA1 ；
- (65) CanAg ；

- (66) FOLR1 ；
- (67) GPNMB ；
- (68) TIM-1 - HAVCR1 ；
- (69) RG-1/前列腺腫瘤靶標Mindin - Mindin/RG-1 ；
- (70) B7-H4 - VTCN1 ；
- (71) PTK7 ；
- (72) CD37 ；
- (73) CD138 - SDC1 ；
- (74) CD74 ；
- (75) 緊密連接蛋白 - CL ；
- (76) EGFR ；
- (77) Her3 ；
- (78) RON - MST1R ；
- (79) EPHA2 ；
- (80) CD20 - MS4A1 ；
- (81) 腱生蛋白C - TNC ；
- (82) FAP ；
- (83) DKK-1 ；
- (84) CD52 ；
- (85) CS1 - SLAMF7 ；
- (86) 內皮糖蛋白 - ENG ；
- (87) 膜聯蛋白A1 - ANXA1 ；
- (88) V-CAM (CD106) - VCAM1 ；

(89) ASCT2 (SLC1A5)。

【0467】 P2-61. 根據陳述P2-58至P2-60中任一項所述之軛合物，其中該抗體或抗體片段係半胱胺酸工程化抗體。

【0468】 P2-62. 根據陳述P2-58至P2-61中任一項所述之軛合物，其中藥物 (D) 與抗體 (Ab) 的藥物負載 (p) 係從1至約10的整數。

【0469】 P2-63. 根據陳述P2-62所述之軛合物，其中p係1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0470】 P2-64. 一種根據陳述P2-58至P2-63中任一項所述之軛合物的混合物，其中在該抗體-藥物軛合物的混合物中每個抗體的平均藥物負載為約1至約10。

【0471】 P2-65. 根據陳述P2-54至P2-64中任一項所述之軛合物或混合物，用於在療法中使用。

【0472】 P2-66. 一種藥物組成物，該藥物組成物包含根據陳述P2-54至P2-64中任一項所述之軛合物或混合物以及藥學上可接受的稀釋劑、載體、或賦形劑。

【0473】 P2-67. 根據陳述P2-54至P2-64中任一項所述之軛合物或混合物、或根據陳述P2-66所述之藥物組成物，用於在受試者的增殖性疾病的治療中使用。

【0474】 P2-68. 根據陳述P2-67所述之軛合物、混合物或藥物組成物，其中該疾病係癌症。

【0475】 P2-69. 根據陳述P2-54至P2-64中任一項所述之軛合物或混合物、或根據陳述P2-66所述之藥物組成物在醫學治療之方法中之用途。

【0476】 P2-70. 一種醫學治療之方法，該方法包括向患者投與陳述P2-66所述之藥物組成物。

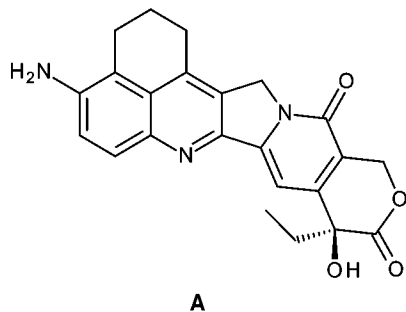
【0477】 P2-71. 根據陳述P2-70所述之方法，其中該醫學治療之方法係用於治療癌症。

【0478】 P2-72. 根據陳述P2-71所述之方法，其中向該患者投與與該軛合物組合的化學治療劑。

【0479】 P2-73. 根據陳述P2-54至P2-64中任一項所述之軛合物或混合物在製造用於治療增殖性疾病的藥物之方法中之用途。

【0480】 P2-74. 一種治療患有增殖性疾病的哺乳動物之方法，該方法包括投與有效量的根據陳述P2-54至P2-64中任一項所述之軛合物或混合物、或根據陳述P2-66所述之藥物組成物。

【0481】 P2-75. 化合物A：



呈單個鏡像異構物或以鏡像異構物富集之形式。

【符號說明】

【0482】 無

【生物材料寄存】

【0483】 無

【序列表】

<110> 英商梅迪繆思有限公司(MEDIMMUNE LIMITED)

<120> 化合物及其輓合物

<150> 62/964,177

<151> 2020-01-22

<150> 62/826,393

<151> 2019-03-29

<160> 4

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<400> 1

Asn Ala Val Pro Asn Leu Arg Gly Asp Leu Gln Val Leu Ala Gln Lys
1 5 10 15

Val Ala Arg Thr Cys
 20

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<220>

<221> 經修飾的殘基

<222> (4)..(18)

<223> 任何胺基酸

<400> 2
Asn Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Arg Thr Cys
20

<210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<400> 3
Gly Gly Phe Gly
1

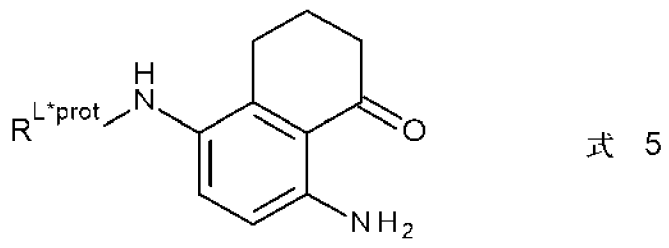
<210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注="人工序列的描述：合成肽"

<400> 4
Gly Phe Gly Gly
1

【發明申請專利範圍】

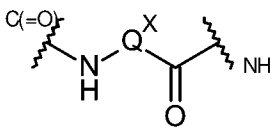
【請求項1】 一種具有式5之化合物，



其中

R^{L*prot}係-Q-Prot^N，其中Prot^N係胺保護基團，且

Q係：



，其中Q^X使得Q為胺基酸殘基、二肽殘基、三肽殘基或四肽殘基，且其中上標^{C(=O)}及^{NH}表示原子所鍵合的基團。

【請求項2】 如請求項1之化合物，其中Q係：

(a) 選自以下的胺基酸殘基：Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg及Trp；
或

(b) 選自以下的二肽殘基：

- NH-Phe-Lys-C=O、
- NH-Val-Ala-C=O、
- NH-Val-Lys-C=O、
- NH-Ala-Lys-C=O、
- NH-Val-Cit-C=O、
- NH-Phe-Cit-C=O、
- NH-Leu-Cit-C=O、
- NH-Ile-Cit-C=O、

NH-Phe-Arg-C=O 、

NH-Trp-Cit-C=O 、及

NH-Gly-Val-C=O ；或

(c) 選自以下的三肽殘基：

$\text{NH-Glu-Val-Ala-C=O}$ 、

$\text{NH-Glu-Val-Cit-C=O}$ 、

$\text{NH-}\alpha\text{Glu-Val-Ala-C=O}$ 、及

$\text{NH-}\alpha\text{Glu-Val-Cit-C=O}$ ；或

(d) 選自以下的四肽殘基：

$\text{NH-Gly-Gly-Phe-Gly-C=O}$ ；及

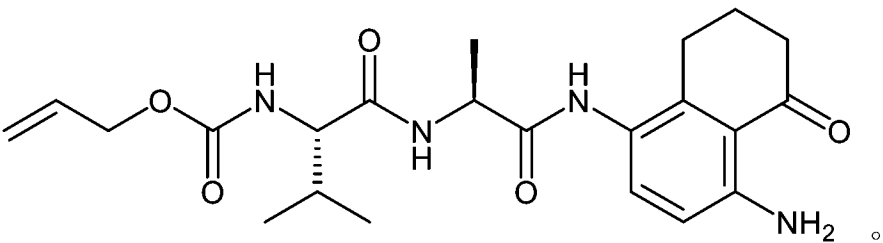
$\text{NH-Gly-Phe-Gly-Gly-C=O}$ ，

其中 NH- 表示殘基的N末端，且 -C=O 表示殘基的C末端。

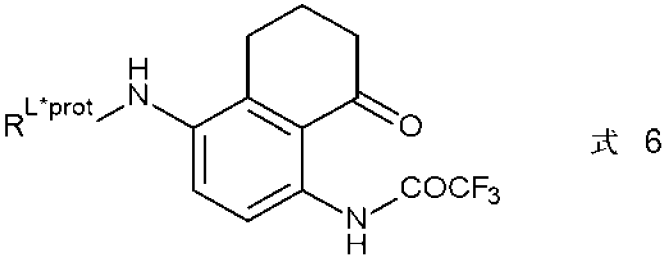
【請求項3】 如請求項2之化合物，其中Q為 NH-Phe-Lys-C=O 、 NH-Val-Cit-C=O 或 NH-Val-Ala-C=O 。

【請求項4】 如請求項2之化合物，其中Q為 NH-Val-Ala-C=O 。

【請求項5】 如請求項1之化合物，其係烯丙基 ((S)-1-(((S)-1-((4-胺基-5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸酯

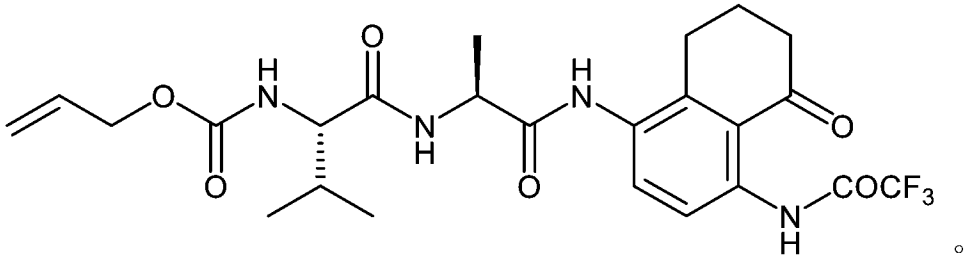


【請求項6】 一種具式6之化合物，

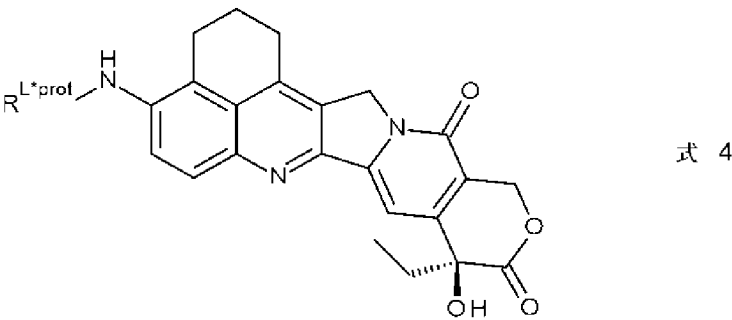


其中 R^{L*prot} 係如請求項1至4中任一項所定義。

【請求項7】如請求項6之化合物，其係烯丙基 ((S)-3-甲基-1-側氧基-1-(((S)-1-側氧基-1-((5-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)胺基)丙-2-基)胺基)丁-2-基)胺基甲酸酯

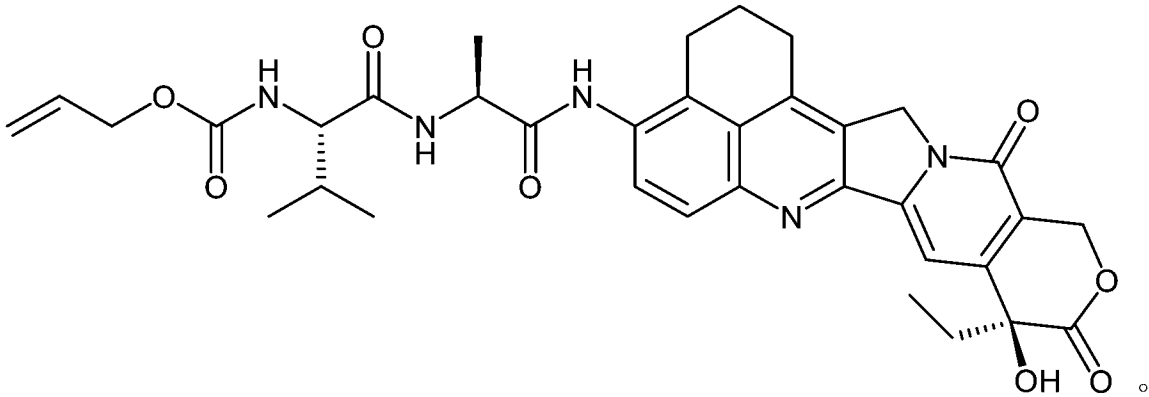


【請求項8】一種具式4之化合物，

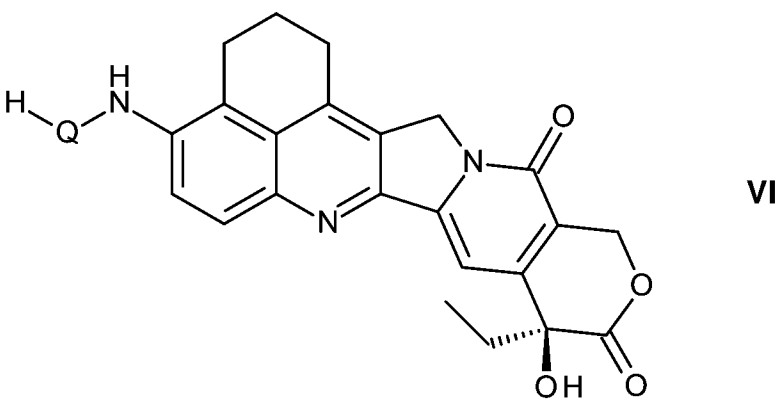


其中 R^{L*prot} 係如請求項1至4中任一項所定義。

【請求項9】如請求項8之化合物，其係

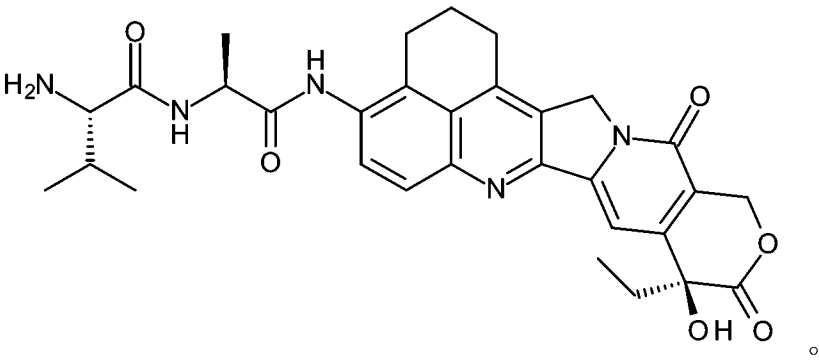


【請求項10】 一種具有式VI之化合物，

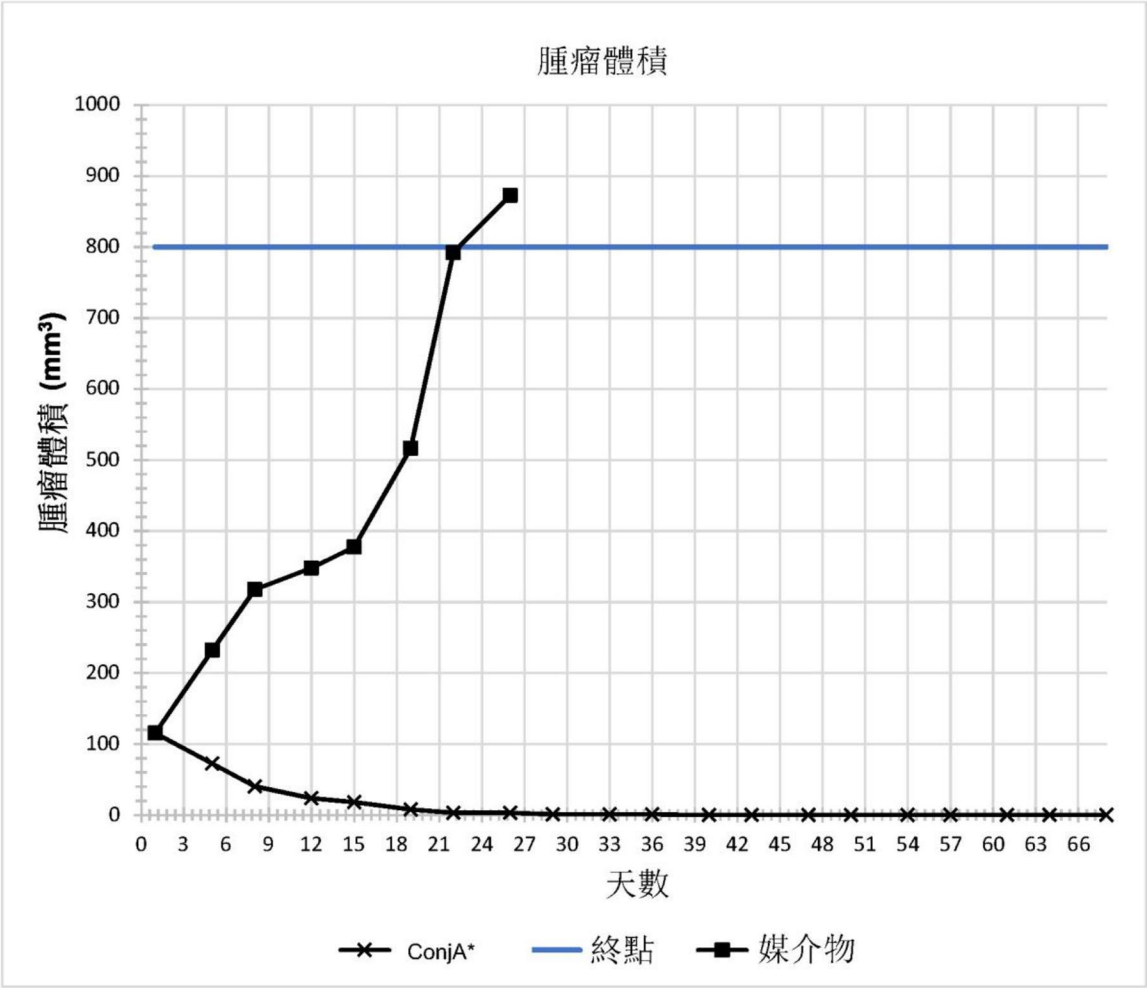


其中Q係如請求項1至3中任一項所定義。

【請求項11】 如請求項10之化合物，其係



【發明圖式】



【圖1】