



(21) 申請案號：111120734

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 02 日

(51) Int. Cl. :

A61K47/68 (2017.01)

C07H19/04 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/06/03

美國

63/202,273

2021/11/23

美國

63/282,585

(71) 申請人：南韓商歐倫醫療公司 (南韓) ORUM THERAPEUTICS, INC. (KR)

南韓

(72) 發明人：費雪金 奈森 FISHKIN, NATHAN (US)；帕克 彼德 PARK, PETER U. (US)；白

辰 BAI, CHEN (US)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：10 共 189 頁

(54) 名稱

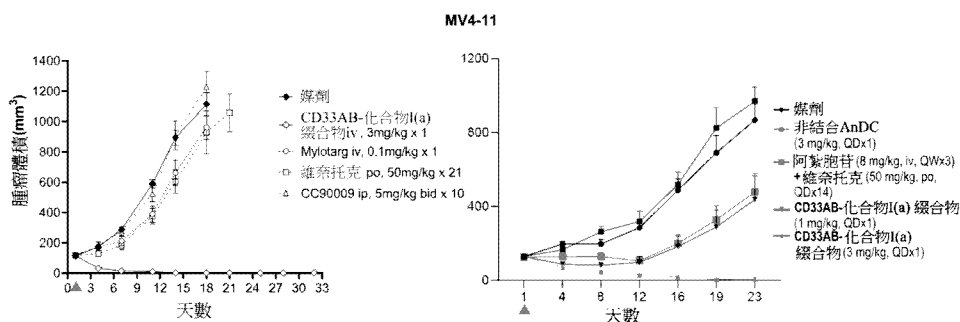
新降解劑綴合物

(57) 摘要

本揭露提供新降解劑及新降解劑與結合部分之綴合物。亦提供包含該等綴合物之組成物。化合物及組成物可用於治療有需要的個體之疾病或疾患，例如癌症。

The present disclosure provides neoDegraders and neoDegraders conjugated to binding moieties. Also provided are compositions comprising the conjugates. The compounds and compositions are useful for treating a disease or condition, e.g., cancer, in a subject in need thereof.

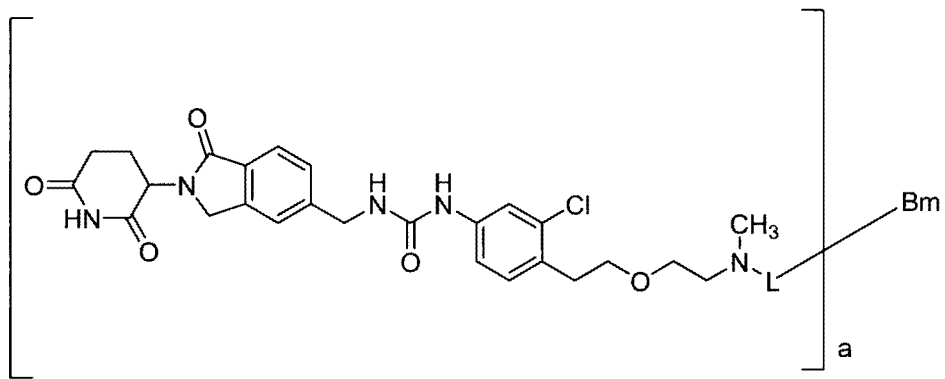
指定代表圖：



【圖 6】

特徵化學式：

式 I



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

新降解劑綴合物

【英文發明名稱】

NEODEGRADER CONJUGATES

【中文】

本揭露提供新降解劑及新降解劑與結合部分之綴合物。亦提供包含該等綴合物之組成物。化合物及組成物可用於治療有需要的個體之疾病或疾患，例如癌症。

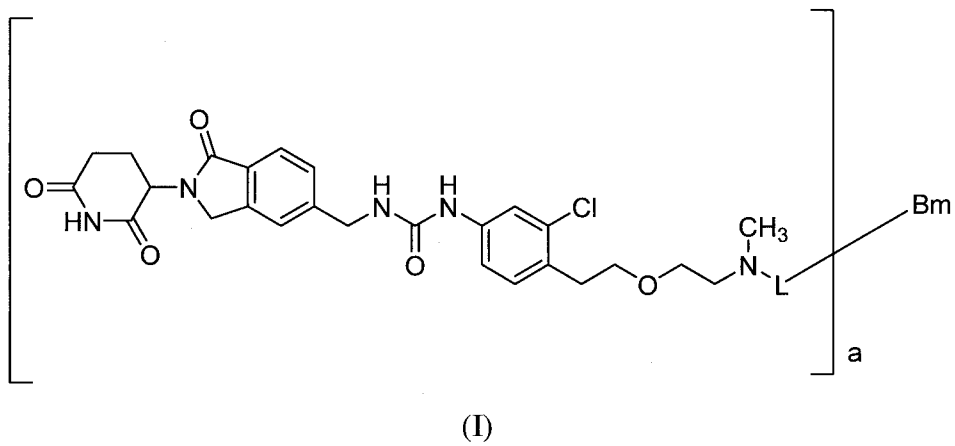
【英文】

The present disclosure provides neoDegradars and neoDegradars conjugated to binding moieties. Also provided are compositions comprising the conjugates. The compounds and compositions are useful for treating a disease or condition, e.g., cancer, in a subject in need thereof.

【指定代表圖】圖6

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式I



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新降解劑綴合物

【英文發明名稱】

NEODEGRADER CONJUGATES

【技術領域】

【0001】本揭露提供新降解劑(neoDegrader)綴合物，其中新降解劑綴合至結合部分。亦提供包含綴合物之組成物。綴合物及組成物可用於治療有需要的個體之癌症。

【先前技術】

【0002】蛋白質降解已藉由免疫調節醯亞胺藥物之有效性被證實為一種治療策略。此等化合物具有結合 cereblon (CRBN) 並促進由 CRL4^{CRBN} E3 泛素連接酶介導之受質蛋白之募集及泛素化之能力。據認為，免疫調節醯亞胺充當「分子膠」，作為疏水性貼片填充結合界面，重新編程(reprogram)連接酶與新受質之間的蛋白質相互作用。

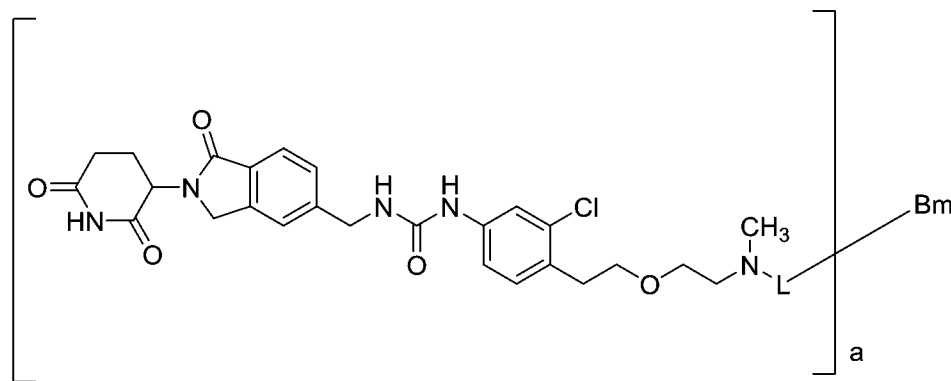
【0003】儘管此等化合物作為癌症之新穎療法令人興奮，但迄今為止，它們僅限於用於血液科惡性腫瘤，諸如多發性骨髓瘤及骨髓化生不良症候群(MDS)。擴展可藉由降解其他致癌蛋白(其中許多被認為係『不可成藥的(undruggable)』)發揮作用的化合物之文庫係藥物開發之

活躍領域。因此，持續需要可靶向此等替代性致癌蛋白且治療多種癌症的新化合物。

【發明內容】

【0004】用小分子GSPT1降解劑治療癌症患者已被證明推動了臨床反應，但與嚴重不良事件(AE)相關聯。癌症常常在其表面上表現抗原，該等抗原在健康細胞上不表現或以低得多的水準表現。本發明係基於以下發現：將GSPT1降解有效載荷分子與結合癌細胞上之細胞表面抗原的抗體組合可提高GSPT1降解劑之臨床功效及耐受性。

【0005】在某些態樣中，本揭露提供一種式(I)之綴合物：

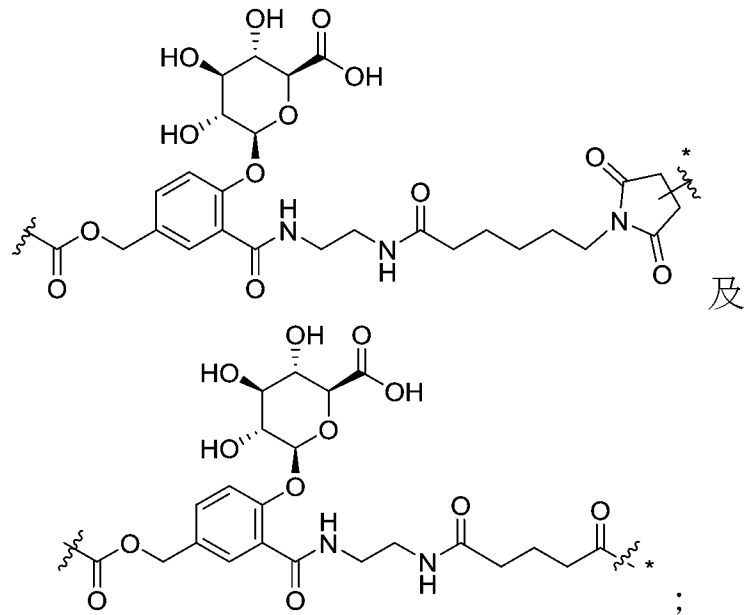


(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

a係1至10；

L係選自以下之連接子：



其中：

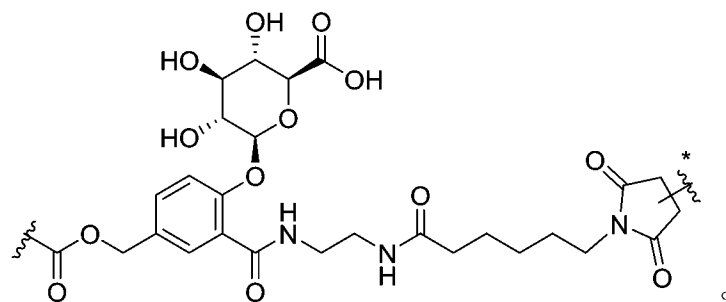
係與氮原子之連接點；且

*係與Bm之連接點；且

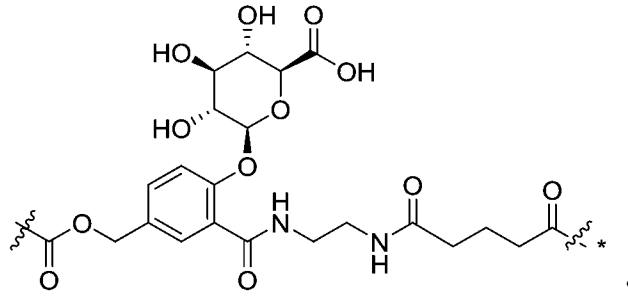
Bm係能夠特異性結合蛋白質(例如作為細胞表面抗原之蛋白質)之結合部分。

【0006】在某些態樣中，結合部分係抗體、抗體片段或抗原結合片段。在一些態樣中，a係2至8。

【0007】在一些態樣中，L係



【0008】在一些態樣中，L係



【0009】 在一些態樣中，Bm係抗體或其抗原結合部分。在一些態樣中，結合部分結合之蛋白質係表面抗原。在一些態樣中，表面抗原包含 5T4、ACE、ADRB3、AKAP-4、ALK、雄激素受體、AOC3、APP、Axin1、AXL、B7H3、B7-H4、BCL2、BCMA、bcr-abl、BORIS、BST2、C242、C4.4a、CA 125、CA6、CA9、CAIX、CCL11、CCR5、CD123、CD133、CD138、CD142、CD15、CD15-3、CD171、CD179a、CD18、CD19、CD19-9、CD2、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD27L、CD28、CD3、CD30、CD31、CD300LF、CD33、CD352、CD37、CD38、CD4、CD40、CD41、CD44、CD44v6、CD5、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD71、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD80、CD90、CD97、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD154、CD326、CEA、CEACAM5、CFTR、凝集因子、cKit、密連蛋白3、密連蛋白18.2、CLDN6、CLEC12A、CLL-1、cll3、c-MET、Crypto 1生長因子、CS1、CTLA-4、CXCR2、CXORF61、週期蛋白B1、CYP1B1、鈣黏蛋白-3、鈣黏蛋白-6、DLL3、E7、EDNRB、EFNA4、EGFR、EGFRvIII、ELF2M、EMR2、

ENPP3、EPCAM、EphA2、Ephrin A4、Ephrin B2、EPHB4、ERBB2 (Her2/neu)、ErbB3、ERG (TMPRSS2 ETS 融合基因)、ETBR、ETV6-AML、FAP、FCAR、FCRL5、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、葉酸受體 α 、葉酸受體 β 、FOLR1、Fos相關抗原1、岩藻糖基GM1、GCC、GD2、GD3、GloboH、GM3、GPC1、GPC2、GPC3、gp100、GPNMB、GPR20、GPC5D、GUCY2C、HAVCR1、HER2、HER3、HGF、HMI.24、HMWMAA、HPV E6、hTERT、ICAM、ICOS-L、IFN- α 、IFN- γ 、IGF-I受體、IGLL1、IL-2受體 (IL-2R α (即CD25)、IL-2R β (即CD122)、IL-2R γ (即CD132))、IL-4受體 (IL-4R、IL-2R γ /IL-13R α 1)、IL-13受體 (IL-13R α 1、IL-13R α 2、IL-4R) IL-1受體 (IL-11Ra)、IL-12受體 (IL-12R β 1、IL-12R β 2)、IL-23受體 (IL-12R β 1、IL-23R)、IL-22受體 (IL-22R α 1、IL-22R α 2、IL-10R β)、IL-5受體 (IL-5R α 、CSF2RB)、IL-6受體 (IL-6R α 、gp130)、干擾素受體、整合素 (包括 α ₄、 α _v β ₃、 α _v β ₅、 α _v β ₆、 α ₁ β ₄、 α ₄ β ₁、 α ₄ β ₇、 α ₅ β ₁、 α ₆ β ₄、 α _{IIb} β ₃整合素)、整合素 α _v、腸羧基酯酶、KIT、LAGE-1a、LAIR1、LAMP-1、LCK、豆莢蛋白、路易斯Y、LFA-1(CD11a)、L-選擇素(CD62L)、LILRA2、LIV-1、LMP2、LRRC15、LY6E、LY6K、LY75、MAD-CT-1、MAD-CT-2、MAGE A1、MelanA/MART1、間皮素、ML-IAP、MSLN、黏蛋白、MUC1、MUC16、mut hsp70-2、MYCN、肌肉生長抑制素、NA17、NaPi2b、NCA-90、NCAM、

Nectin-4 、 NGF 、 NOTCH1 、 NOTCH2 、 NOTCH3 、 NOTCH4 、 NY-BR-1 、 NY-ESO-1 、 o- 乙 醯 基 -GD2 、 OR51E2 、 OY-TES1 、 p53 、 p53突變體 、 PANX3 、 PAP 、 PAX3 、 PAX5 、 p-CAD 、 PCTA-1/半乳糖凝集素 8 、 PD-L1 、 PD-L2 、 PDGFR 、 PDGFR- β 、 磷 脂 醯 絲 胺 酸 、 PIK3CA 、 PLAC1 、 聚 唾 液 酸 、 前 列 腺 酶 、 prostein 、 存 活 素 及 端 粒 酶 、 PRSS21 、 PSCA 、 PSMA 、 PTK7 、 RAGE-1 、 RANKL 、 Ras 、 Ras突變體 、 恆 河 猴 因 子 、 RhoC 、 RON 、 ROR1 、 ROR2 、 RU1 、 RU2 、 SART3 、 SLAMF7 、 SLC44A4 、 SLITRK6 、 精 子 蛋 白 17 、 鞘 胺 酸 -1-磷 酸 鹽 、 SSEA-4 、 SSX2 、 STEAP1 、 TAG72 、 TARP 、 TCR β 、 TEM1/CD248 、 TEM7R 、 肌 腱 蛋 白 C 、 TF 、 TGF-1 、 TGF- β 2 、 TNF- α 、 TGS5 、 Tie 2 、 TIM-1 、 Tn Ag 、 TRAC 、 TRAIL-R1 、 TRAIL-R2 、 TROP-2 、 TRP-2 、 TRPV1 、 TSHR 、 腫 瘤 抗 原 CTAA16.88 、 酪 胺 酸 酶 、 UPK2 、 VEGF 、 VEGFR1 、 VEGFR2 、 波 形 蛋 白 、 WT1 、 XAGE1或其組合。

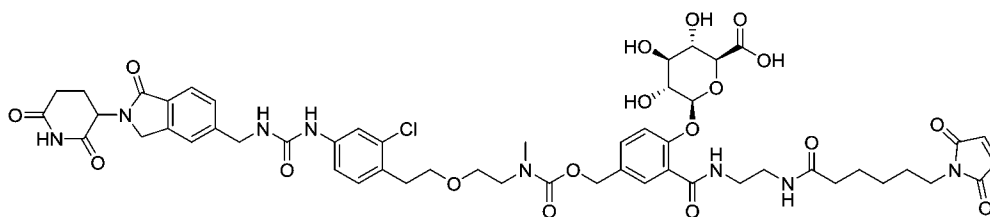
【 0010 】 在 一 些 態 樣 中 ， 表 面 抗 原 包 含 HER2 、 CD20 、 CD38 、 CD33 、 BCMA 、 CD138 、 EGFR 、 FGFR4 、 GD2 、 PDGFR 、 TEM1/CD248 、 TROP-2或其組合。在 一 些 態 樣 中 ， 表 面 抗 原 包 含 CD33 。

【 0011 】 在 一 些 態 樣 中 ， 抗 體 係 選 自 由 以 下 組 成 之 群 ： 利 妥 昔 單 抗 (rituximab) 、 曲 妥 珠 單 抗 (trastuzumab) 、 吉 妥 珠 單 抗 (gemtuzumab) 、 CD33AB 、 帕 妥 珠 單 抗 (pertuzumab) 、 奧 比 妥 珠 單 抗 (obinutuzumab) 、 奧 法 木 單 抗

(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、恩妥昔單抗(ontuximab)、伊沙妥昔單抗(isatuximab)、沙西妥珠單抗(Sacituzumab)、U3-1784、達雷妥尤單抗(daratumumab)、STI-6129、林妥珠單抗(lintuzumab)、huMy9-6、huMy9-6-IgG4-S228P、貝蘭他單抗(balantamab)、英達妥昔單抗(indatuximab)、西妥昔單抗(cetuximab)、地妥昔單抗(dinutuximab)、抗CD38 A2抗體、HuAT13/5抗體、阿侖單抗(alemtuzumab)、替伊莫單抗(ibritumomab)、托西莫單抗(tositumomab)、貝伐單抗(bevacizumab)、帕尼單抗(panitumumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、替西木單抗(ticilimumab)、卡妥索單抗(catumaxomab)、奧瑞戈伏單抗(oregovomab)及維妥珠單抗(veltuzumab)。在一些態樣中，抗體係利妥昔單抗、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、huMy9-6、huMy9-6-IgG4-S228P、CD33AB、林妥珠單抗或吉妥珠單抗。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含：重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1 (VH-CDR1)，其包含如SEQ ID NO: 1所列之胺基酸序列；VH-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 2所列之胺基酸序列；VH-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 3所列之胺基酸序列；輕鏈可變區(VL) CDR1 (VL-CDR1)，其包含如SEQ ID NO: 5所列之胺基酸序列；VL-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 6所列之胺基酸序列；及VL-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 7所列之胺基酸序列。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含：VH，其包含如SEQ ID NO: 4所列之胺基酸序列；及VL，其包含

如 SEQ ID NO: 8 所列之胺基酸序列。在一些態樣中，抗體包含：重鏈，其包含如 SEQ ID NO: 9 所列之胺基酸序列；及輕鏈，其包含如 SEQ ID NO: 10 所列之胺基酸序列。在一些態樣中，抗體係 CD33AB。

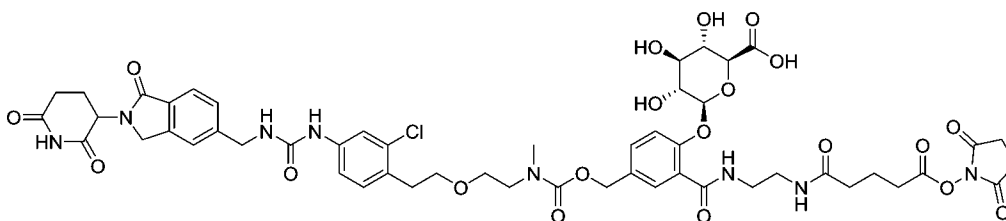
【0012】在某些態樣中，本揭露提供一種式 (II) 之化合物：



(II) ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

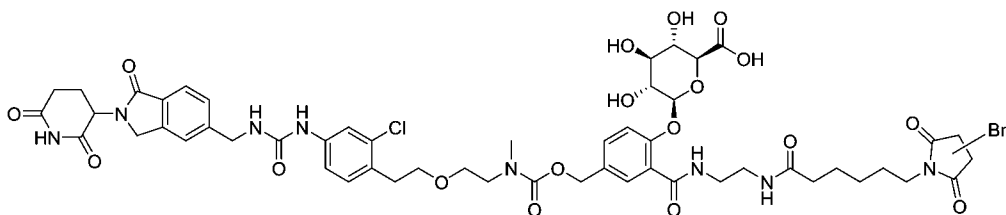
【0013】在某些態樣中，本揭露提供一種式 (III) 之化合物：



(III) ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

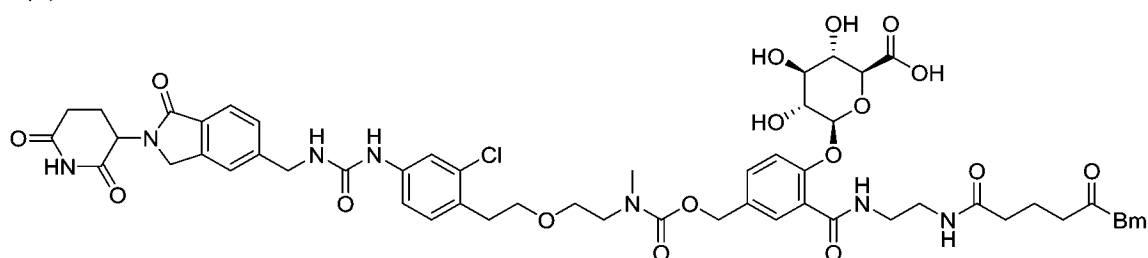
【0014】在某些態樣中，本揭露提供一種式 (IV) 之化合物：



(IV) ;

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Bm 係特異性結合蛋白質(例如作為細胞表面抗原之蛋白質)之結合部分。

【0015】在某些態樣中，本揭露提供一種式(V)之化合物：



(V)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Bm 係特異性結合蛋白質(例如作為細胞表面抗原之蛋白質)之結合部分。

【0016】在某些態樣中，本揭露提供式(IV)或(V)之化合物，其中 Bm 係抗體或其抗原結合部分。在某些態樣中，結合部分特異性結合之蛋白質係表面抗原。在一些態樣中，表面抗原包含 5T4、ACE、ADRB3、AKAP-4、ALK、雄激素受體、AOC3、APP、Axin1、AXL、B7H3、B7-H4、BCL2、BCMA、bcr-abl、BORIS、BST2、C242、C4.4a、CA 125、CA6、CA9、CAIX、CCL11、CCR5、CD123、CD133、CD138、CD142、CD15、CD15-3、CD171、CD179a、CD18、CD19、CD19-9、CD2、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD27L、CD28、CD3、CD30、CD31、CD300LF、CD33、CD352、CD37、CD38、CD4、CD40、CD41、CD44、CD44v6、CD5、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、

CD70、CD71、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD80、
 CD90、CD97、CD125、CD138、CD141、CD147、
 CD152、CD154、CD326、CEA、CEACAM5、CFTR、凝集
 因子、cKit、密連蛋白3、密連蛋白18.2、CLDN6、
 CLEC12A、CLL-1、c113、c-MET、Crypto 1生長因子、
 CS1、CTLA-4、CXCR2、CXORF61、週期蛋白B1、
 CYP1B1、鈣黏蛋白-3、鈣黏蛋白-6、DLL3、E7、
 EDNRB、EFNA4、EGFR、EGFRvIII、ELF2M、EMR2、
 ENPP3、EPCAM、EphA2、Ephrin A4、Ephrin B2、
 EPHB4、ERBB2 (Her2/neu)、ErbB3、ERG (TMPRSS2 ETS
 融合基因)、ETBR、ETV6-AML、FAP、FCAR、FCRL5、
 FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、葉酸受體 α 、
 葉酸受體 β 、FOLR1、Fos相關抗原1、岩藻糖基GM1、
 GCC、GD2、GD3、GloboH、GM3、GPC1、GPC2、
 GPC3、gp100、GPNMB、GPR20、GPC5D、GUCY2C、
 HAVCR1、HER2、HER3、HGF、HMI.24、HMWMAA、
 HPV E6、hTERT、ICAM、ICOS-L、IFN- α 、IFN- γ 、IGF-I
 受體、IGLL1、IL-2受體 (IL-2R α (即CD25)、IL-2R β (即
 CD122)、IL-2R γ (即CD132))、IL-4受體 (IL-4R、IL-
 2R γ /IL-13R α 1)、IL-13受體 (IL-13R α 1、IL-13R α 2、IL-4R)
 IL-1受體 (IL-11Ra)、IL-12受體 (IL-12R β 1、IL-12R β 2)、IL-
 23受體 (IL-12R β 1、IL-23R)、IL-22受體 (IL-22R α 1、IL-
 22R α 2、IL-10R β)、IL-5受體 (IL-5R α 、CSF2RB)、IL-6受
 體 (IL-6R α 、gp130)、干擾素受體、整合素 (包括 α ₄、

$\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_1\beta_4$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_7$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_{IIb}\beta_3$
 整合素)、整合素 αV 、腸羧基酯酶、KIT、LAGE-1a、
 LAIR1、LAMP-1、LCK、豆莢蛋白、路易斯 Y、LFA-
 1(CD11a)、L-選擇素(CD62L)、LILRA2、LIV-1、LMP2、
 LRRC15、LY6E、LY6K、LY75、MAD-CT-1、MAD-CT-
 2、MAGE A1、MelanA/MART1、間皮素、ML-IAP、
 MSLN、黏蛋白、MUC1、MUC16、mut hsp70-2、MYCN、
 肌肉生長抑制素、NA17、NaPi2b、NCA-90、NCAM、
 Nectin-4、NGF、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、
 NOTCH4、NY-BR-1、NY-ESO-1、o-乙醯基-GD2、
 OR51E2、OY-TES1、p53、p53突變體、PANX3、PAP、
 PAX3、PAX5、p-CAD、PCTA-1/半乳糖凝集素 8、PD-
 L1、PD-L2、PDGFR、PDGFR- β 、磷脂醯絲胺酸、
 PIK3CA、PLAC1、聚唾液酸、前列腺酶、前列腺素、存
 活素及端粒酶、PRSS21、PSCA、PSMA、PTK7、RAGE-
 1、RANKL、Ras突變體、恆河猴因子、RhoC、RON、
 ROR1、ROR2、RU1、RU2、SART3、SLAMF7、
 SLC44A4、SLITRK6、精子蛋白 17、鞘胺酸-1-磷酸鹽、
 SSEA-4、SSX2、STEAP1、TAG72、TARP、TCR β 、
 TEM1/CD248、TEM7R、肌腱蛋白 C、TF、TGF-1、TGF-
 β 2、TNF- α 、TGS5、Tie 2、TIM-1、Tn Ag、TRAC、
 TRAIL-R1、TRAIL-R2、TROP-2、TRP-2、TRPV1、
 TSHR、腫瘤抗原 CTA16.88、酪胺酸酶、UPK2、VEGF、
 VEGFR1、VEGFR2、波形蛋白、WT1、XAGE1或其組合。

【0017】在一些態樣中，表面抗原包含HER2、CD20、CD38、CD33、BCMA、CD138、EGFR、FGFR、GD2、PDGFR、TEM1/CD248、TROP-2或其組合。

【0018】在一些態樣中，抗體包含利妥昔單抗、曲妥珠單抗、吉妥珠單抗、帕妥珠單抗、奧比妥珠單抗、奧法木單抗、奧拉單抗、恩妥昔單抗、伊沙妥昔單抗、沙西妥珠單抗、U3-1784、達雷妥尤單抗、STI-6129、林妥珠單抗、huMy9-6、huMy9-6-IgG4-S228P、貝蘭他單抗、英達妥昔單抗、西妥昔單抗、地妥昔單抗、抗CD38 A2抗體、HuAT13/5抗體、CD33AB、阿侖單抗、替伊莫單抗、托西莫單抗、貝伐單抗、帕尼單抗、曲美木單抗、替西木單抗、卡妥索單抗、奧瑞戈伏單抗或維妥珠單抗。

【0019】在一些態樣中，抗體係利妥昔單抗、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、huMy9-6、huMy9-6-IgG4-S228P、CD33AB、林妥珠單抗或吉妥珠單抗。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含：VH-CDR1，其包含如SEQ ID NO: 1所列之胺基酸序列；VH-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 2所列之胺基酸序列；VH-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 3所列之胺基酸序列；VL-CDR1，其包含如SEQ ID NO: 5所列之胺基酸序列；VL-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 6所列之胺基酸序列；及VL-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 7所列之胺基酸序列。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含：VH，其包含如SEQ ID NO: 4所列之胺基酸序列；及VL，其包含如SEQ ID NO: 8所列之胺基酸序列。

在一些態樣中，抗體包含：重鏈，其包含如SEQ ID NO: 9所列之胺基酸序列；及輕鏈，其包含如SEQ ID NO: 10所列之胺基酸序列。在一些態樣中，抗體係CD33AB。

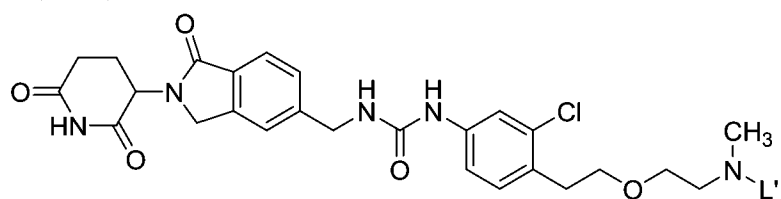
【0020】在一些態樣中，本揭露提供一種醫藥組成物，其包含如上所述之綴合物或化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

【0021】在一些態樣中，本揭露提供一種治療有需要的個體之癌症或骨髓化生不良症候群(MDS)之方法，該方法包含向個體投與醫藥學上可接受之量之如上所述之綴合物、化合物或組成物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，癌症係實性瘤。在一些態樣中，癌症係血液科癌症/血癌。在一些態樣中，癌症係乳癌、胃癌、淋巴瘤、急性髓性白血病、多發性骨髓瘤、頭頸癌、鱗狀細胞癌及/或肝細胞癌。在一些態樣中，癌症對Mylotarg具有難治性或抗性。

【0022】在一些態樣中，該方法進一步包含在綴合物或化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時向個體投與醫藥學上可接受之量之額外劑。在一些態樣中，額外劑係細胞毒性劑或免疫反應調節劑。在一些態樣中，免疫反應調節劑係檢查點抑制劑。在一些態樣中，檢查點抑制劑包含PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CTLA-4抑制劑、TIM3抑制劑及/或LAG-3抑制劑。

【0023】在某些態樣中，本揭露提供一種製備式(I)之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包含使結

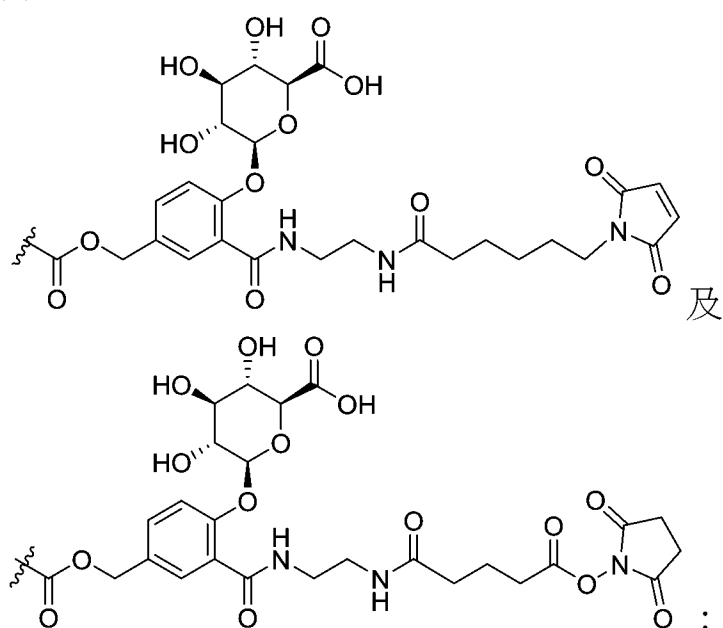
合部分與式(I-1)之化合物：



(I-1)；

或其醫藥學上可接受之鹽反應，其中：

L'係選自

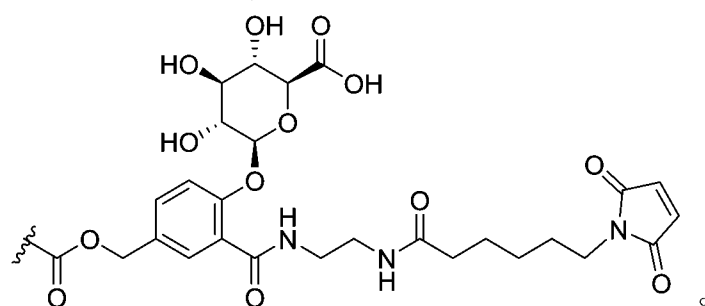


其中：

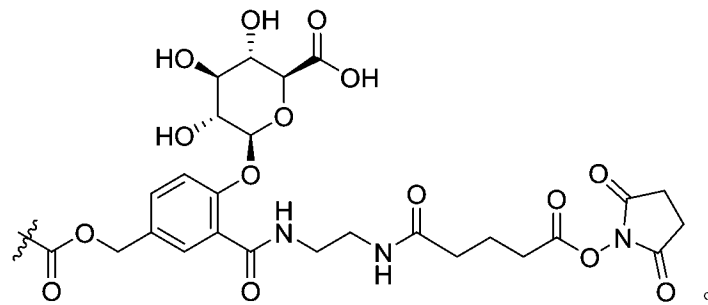
係與氮原子之連接點。

【0024】在一些態樣中，該方法進一步包含在與式(I-1)之化合物反應之前還原結合部分。

【0025】在一些態樣中，L'係



【0026】 在一些態樣中，L'係



【0027】 在一些態樣中，式(I-1)之化合物與結合部分反應，該結合部分包含抗體或其抗原結合部分。

【0028】 在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分結合表面抗原。在一些態樣中，表面抗原包含 5T4、ACE、ADRB3、AKAP-4、ALK、雄激素受體、AOC3、APP、Axin1、AXL、B7H3、B7-H4、BCL2、BCMA、bcr-abl、BORIS、BST2、C242、C4.4a、CA 125、CA6、CA9、CAIX、CCL11、CCR5、CD123、CD133、CD138、CD142、CD15、CD15-3、CD171、CD179a、CD18、CD19、CD19-9、CD2、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD27L、CD28、CD3、CD30、CD31、CD300LF、CD33、CD352、CD37、CD38、CD4、CD40、CD41、CD44、CD44v6、CD5、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD71、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD80、CD90、CD97、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD154、CD326、CEA、CEACAM5、CFTR、凝集因子、cKit、密連蛋白3、密連蛋白18.2、CLDN6、CLEC12A、CLL-1、c113、c-MET、Crypto 1生長因子、CS1、CTLA-4、CXCR2、CXORF61、

週期蛋白 B1、CYP1B1、鈣黏蛋白 -3、鈣黏蛋白 -6、DLL3、E7、EDNRB、EFNA4、EGFR、EGFRvIII、ELF2M、EMR2、ENPP3、EPCAM、EphA2、Ephrin A4、Ephrin B2、EPHB4、ERBB2 (Her2/neu)、ErbB3、ERG (TMPRSS2 ETS 融合基因)、ETBR、ETV6-AML、FAP、FCAR、FCRL5、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、葉酸受體 α 、葉酸受體 β 、FOLR1、Fos 相關抗原 1、岩藻糖基 GM1、GCC、GD2、GD3、GloboH、GM3、GPC1、GPC2、GPC3、gp100、GPNMB、GPR20、GPC5D、GUCY2C、HAVCR1、HER2、HER3、HGF、HMI.24、HMWMAA、HPV E6、hTERT、ICOS-L、IFN- α 、IFN- γ 、IGF-I 受體、IGLL1、IL-2 受體 (IL-2R α (即 CD25)、IL-2R β (即 CD122)、IL-2R γ (即 CD132))、IL-4 受體 (IL-4R、IL-2R γ /IL-13R α 1)、IL-13 受體 (IL-13R α 1、IL-13R α 2、IL-4R) IL-1 受體 (IL-1 1Ra)、IL-12 受體 (IL-12R β 1、IL-12R β 2)、IL-23 受體 (IL-12R β 1、IL-23R)、IL-22 受體 (IL-22R α 1、IL-22R α 2、IL-10R β)、IL-5 受體 (IL-5R α 、CSF2RB)、IL-6 受體 (IL-6R α 、gp130)、干擾素受體、整合素 (包括 α_4 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_1\beta_4$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_7$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_{11b}\beta_3$ 整合素)、整合素 α_v 、腸羧基酯酶、KIT、LAGE-1a、LAIR1、LAMP-1、LCK、豆莢蛋白、路易斯 Y、LFA-1(CD11a)、L-選擇素 (CD62L)、LILRA2、LIV-1、LMP2、LRRC15、LY6E、LY6K、LY75、MAD-CT-1、MAD-CT-2、MAGE A1、

MelanA/MART1、間皮素、ML-IAP、MSLN、黏蛋白、MUC1、MUC16、mut hsp70-2、MYCN、肌肉生長抑制素、NA17、NaPi2b、NCA-90、NCAM、Nectin-4、NGF、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、NY-BR-1、NY-ESO-1、o-乙醯基-GD2、OR51E2、OY-TES1、p53、p53突變體、PANX3、PAP、PAX3、PAX5、p-CAD、PCTA-1/半乳糖凝集素8、PD-L1、PD-L2、PDGFR、PDGFR- β 、磷脂醯絲胺酸、PIK3CA、PLAC1、聚唾液酸、前列腺酶、前列腺素、存活素及端粒酶、PRSS21、PSCA、PSMA、PTK7、RAGE-1、RANKL、Ras突變體、恆河猴因子、RhoC、RON、ROR1、ROR2、RU1、RU2、SART3、SLAMF7、SLC44A4、SLITRK6、精子蛋白17、鞘胺酸-1-磷酸鹽、SSEA-4、SSX2、STEAP1、TAG72、TARP、TCR β 、TEM1/CD248、TEM7R、肌腱蛋白C、TF、TGF-1、TGF- β 2、TNF- α 、TGS5、Tie 2、TIM-1、Tn Ag、TRAC、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TROP-2、TRP-2、TRPV1、TSHR、腫瘤抗原CTAA16.88、酪胺酸酶、UPK2、VEGF、VEGFR1、VEGFR2、波形蛋白、WT1、XAGE1或其組合。

【0029】在一些態樣中，表面抗原包含HER2、CD20、CD38、CD33、BCMA、CD138、EGFR、FGFR4、GD2、PDGFR、TEM1/CD248、Trop-2或其組合。

【0030】在一些態樣中，抗體包含利妥昔單抗、曲妥珠單抗、吉妥珠單抗、帕妥珠單抗、奧比妥珠單抗、奧法

木單抗、奧拉單抗、恩妥昔單抗、伊沙妥昔單抗、沙西妥珠單抗、U3-1784、達雷妥尤單抗、STI-6129、林妥珠單抗、huMy9-6、huMy9-6-IgG4-S228P、貝蘭他單抗、英達妥昔單抗、西妥昔單抗、地妥昔單抗、抗CD38 A2抗體、CD33AB、HuAT13/5抗體、阿侖單抗、替伊莫單抗、托西莫單抗、貝伐單抗、帕尼單抗、曲美木單抗、替西木單抗、卡妥索單抗、奧瑞戈伏單抗或維妥珠單抗。

【0031】 在一些態樣中，抗體係利妥昔單抗、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、huMy9-6、huMY9-6-IgG4-S228P、CD33AB、林妥珠單抗或吉妥珠單抗。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含：VH-CDR1，其包含如SEQ ID NO: 1所列之胺基酸序列；VH-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 2所列之胺基酸序列；VH-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 3所列之胺基酸序列；VL-CDR1，其包含如SEQ ID NO: 5所列之胺基酸序列；VL-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 6所列之胺基酸序列；及VL-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 7所列之胺基酸序列。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含：VH，其包含如SEQ ID NO: 4所列之胺基酸序列；及VL，其包含如SEQ ID NO: 8所列之胺基酸序列。在一些態樣中，抗體包含：重鏈，其包含如SEQ ID NO: 9所列之胺基酸序列；及輕鏈，其包含如SEQ ID NO: 10所列之胺基酸序列。

【圖式簡單說明】

【 0032 】

[圖 1A]描繪了代表性新降解劑綴合物對 MV411 (CD33+)腫瘤之體內活性。X軸顯示給藥後之天數。Y軸顯示以媒劑、3.02 mg/kg CD33AB-化合物(Ia)、2.94 mg/kg CD33AB-化合物(Ib)、0.1 mg/kg Mylotarg、50 mg/kg x 21 維奈托克(Venetoclax)或5 mg/kg bid x 10 CC-90009給藥後之腫瘤體積(mm³)。

[圖 1B]描繪了代表性新降解劑綴合物對 MV411 (CD33+)腫瘤之體內活性。X軸顯示給藥後之天數。Y軸顯示以媒劑、3 mg/kg CD33AB-化合物(Ic)、2.83 mg/kg CD33AB-化合物(Ie)、3.02 mg/kg CD33AB-化合物(Ia)、2.99 mg/kg CD33AB-化合物(Ih)、2.94 mg/kg CD33AB-化合物(Ib)、0.1 mg/kg Mylotarg、50 mg/kg x 21 維奈托克或5 mg/kg bid x 10 CC-90009給藥後之腫瘤體積(mm³)。

[圖 2]描繪了 CD33AB-化合物(Ia)、CC-90009 及 Mylotarg對 AML (CD33+)細胞及非 AML (CD33-)細胞之體外活性。

[圖 3]描繪了 CD33AB-化合物 (Ia)綴合物對 MV4-11 (CD33+)細胞之體外活性。X軸顯示濃度。Y軸顯示以非 CD33 結合抗體-新降解劑綴合物、CD33AB、新降解劑 P1、維奈托克、CC-885、CC-90009、Mylotarg及 CD33AB-化合物(Ia)給藥後之%細胞活力。

[圖 4]描繪了 CD33AB-化合物(Ia)綴合物、Mylotarg及 CC-90009對患者來源之原發性複發/難治性 AML細胞之體

外活性。

[圖 5]描繪了 CD33AB-化合物(Ia)綴合物、CC-90009及 Mylotarg 在正常紅血球、骨髓及巨核細胞前驅細胞中之體外活性，如在聚落形成細胞(CFC)檢定中所量測。

[圖 6]描繪了 CD33AB-化合物(Ia)對 MV4-11 (CD33+)腫瘤之體內活性。在左圖中，X軸顯示給藥後之天數，且 Y 軸顯示以媒劑、5 mg/kg bid CD-90009、0.1 mg/kg Mylotarg、50 mg/kg qd 維奈托克及 3 mg/kg CD33AB-化合物(Ia)給藥後之腫瘤體積(mm³)。在右圖中，X軸顯示給藥後之天數，且 Y 軸顯示以媒劑、3 mg/kg CD33非結合抗體新降解劑綴合物、8 mg/kg 阿紫胞苷(azacitidine)及 50 mg/kg 維奈托克、1 mg/kg CD33AB-化合物(Ia)及 3 mg/kg CD33AB-化合物(Ia)給藥後之腫瘤體積(mm³)。

[圖 7]描繪了 CD33AB-化合物(Ia)在 MV4-11 及 OCI-AML2 細胞中之體內活性。

[圖 8]係顯示用 CD33AB-化合物(Ia)綴合物體外處理 MV4-11 細胞後之 GSPT1 降解之西方墨點。當用 CD33AB-化合物(Ia)綴合物處理時，GSPT1 在 12 小時內完全降解。

[圖 9]描繪了 CD33AB-化合物(Ia)對 GSPT1 之持續體外影響(上圖)及 CD33AB-化合物(Ia)綴合物(QD x1 IV)之藥物動力學(下圖)。

[圖 10A]及[圖 10B]描繪了 CD33AB-化合物(Ia)綴合物對 Mylotarg 不敏感的 AML 細胞 (AML-193 (圖 10A) 及 Kasumi-6 (圖 10B))之體外活性。X 軸顯示濃度，且 Y 軸顯

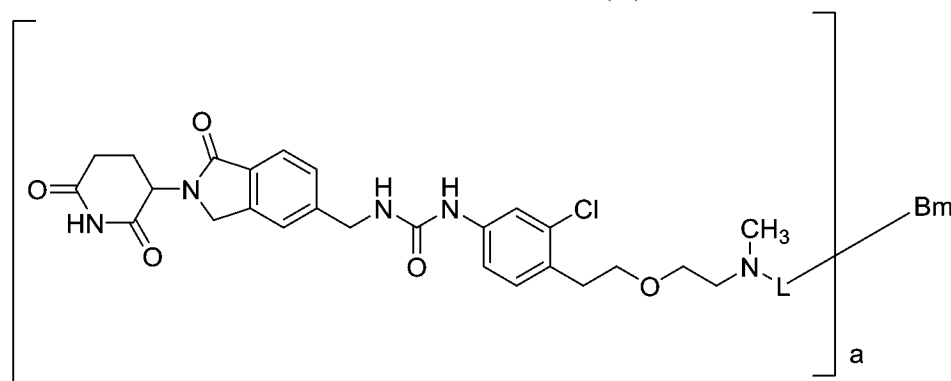
示處理後細胞株之存活百分比。

【實施方式】

對以電子方式提交的序列表之參考

【0033】與本申請案一起提交的以電子方式提交之以ASCII文字檔案的序列表(名稱4547_016PC02_Seqlisting_ST25；大小：24,777位元組；且創建日期：2022年5月31日)之內容以引用方式整體併入本文。

【0034】本揭露係關於一種式(I)之綴合物：

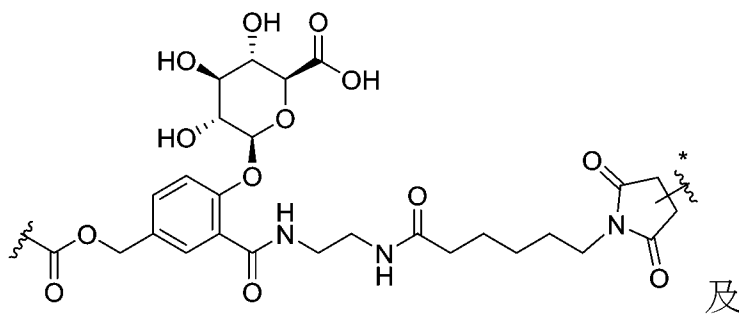


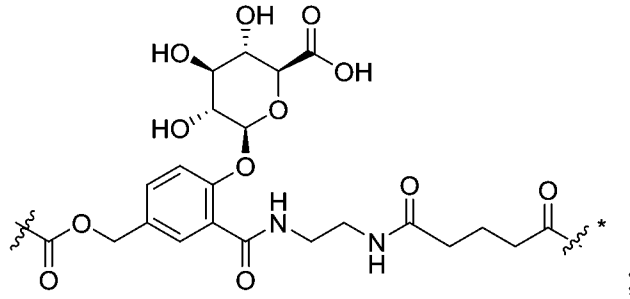
(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：


a係1至10；


L係選自以下之連接子：





其中：

 係與氮原子之連接點；且

 係與 Bm 之連接點；且

Bm 係能夠特異性結合蛋白質之結合部分。在一些態樣中，結合部分係抗體、抗體片段或抗原結合片段。

【0035】本揭露亦提供融合至結合部分之上述化合物、包含化合物或綴合物之組成物、或使用或製備化合物或綴合物之方法。

I. 定義。

【0036】為使本說明書可更容易理解，首先定義某些術語。額外定義在整個實施方式中闡明。

【0037】應注意，術語「一(個/種)(a/an)」實體係指一或多個(種)該實體；例如，「一個核苷酸序列」應理解為表示一或多個核苷酸序列。因此，術語「一個/種」、「一或多個/種」及「至少一個/種」可在本文中互換使用。應進一步注意，可起草請求項以排除任何視情況選用之要素。因此，此聲明旨在用作結合請求項要素之描述使用諸如「只」、「僅」之排他性術語或使用負面限制之先行基礎。

【0038】此外，「及/或」在本文中使用时应视为对两个指定特征或组分中之各者在存在或不存在另一者之情况下的具体揭露。因此，如在本文中诸如「A及/或B」之片语中使用之术语「及/或」旨在包括「A及B」、「A或B」、「A」(单独)及「B」(单独)。同样，如在诸如「A、B及/或C」之片语中使用之术语「及/或」旨在涵盖以下状态中之各者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A (单独)；B (单独)；及C (单独)。

【0039】应当理解，本文中无论何处用语言「包含」描述状态，亦提供以「由……组成」及/或「基本上由……组成」描述之其他类似状态。

【0040】除非另有定义，否则本文使用之所有技术及科学术语具有与本揭露相关的一般熟习此项技术者通常理解的相同含义。例如，the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版，2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版，1999, Academic Press；及the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 修订版，2000, Oxford University Press，为技术人员提供本揭露中使用之许多术语之通用词典。

【0041】单位、前缀及符号以其国际单位制(Système International de Unites, SI)接受之形式表示。数字范围包括定义范围之数字。在列举值之范围之情况下，应当理

解，亦明確揭示了在該範圍之列舉的上限與下限之間的各中間整數值及其各分數，以及此類值之間的各子範圍。任何範圍之上限及下限皆可獨立地包括在該範圍之內或排除於該範圍之外，且包括任一個、零個或兩個限值之各範圍亦涵蓋在本揭露內。因此，本文所列舉之範圍應被理解為該範圍內所有值(包括所列舉之端點)之簡寫。例如，1至10之範圍應被理解為包括由1、2、3、4、5、6、7、8、9及10組成之群中的任何數字、數字之組合或子範圍。

【0042】 在明確列舉值之情況下，應理解與所列舉之值大致相同數量或量的值亦在本揭露之範圍內。在揭示組合之情況下，該組合之要素之各子組合亦經明確揭示且在本揭露之範圍內。相反，在單獨揭示不同要素或要素之群之情況下，亦揭示了其組合。在揭露之任何要素經揭示為具有複數個替代方案之情況下，在此亦揭示了其中各替代方案被單獨排除或與其他替代方案之任何組合排除的該揭露之實例；揭露之多於一個要素可具有此類排除，且在此揭示具有此類排除的要素之所有組合。

【0043】 如本文所用，術語「DAR」係指綴合物之藥物抗體比，它係連接至各抗體之新降解劑-連接子複合物之平均數。在某些態樣中，本文所述之綴合物之DAR係1至10。在一些態樣中，本文所述之綴合物之DAR係1至8。在一些態樣中，本文所述之綴合物之DAR係1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、

3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9或10。

【0044】如本文所用，術語「抗體」亦指全長免疫球蛋白分子或全長免疫球蛋白分子之免疫活性部分，即含有免疫特異性結合感興趣之靶標之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疾病相關聯的自體免疫抗體之細胞。本文所揭示之免疫球蛋白可係免疫球蛋白分子之任何類型(例如，IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)、類別(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或亞類。免疫球蛋白可來源於任何物種。然而，在一個態樣中，免疫球蛋白係人類、鼠或兔來源的。

【0045】術語「單域抗體」，亦稱為奈米抗體，係由單個單體可變抗體域組成的抗體片段，其分子量係約12 kDa至約15 kDa。單體抗體可基於重鏈可變域或輕鏈。單域抗體之實例包括但不限於V_HH片段及V_{NAR}片段。

【0046】「抗體片段」包含完整抗體之一部分，通常係其抗原結合區或可變區。抗體片段之實例包括Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段；雙功能抗體(diabody)；線性抗

體；由 Fab 表現文庫產生之片段、抗獨特型(抗 Id)抗體、CDR (互補決定區)及任何上述免疫特異性結合癌細胞抗原、病毒抗原或微生物抗原之表位結合片段，單鏈抗體分子；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0047】「完整抗體」係包含抗原結合可變區以及輕鏈恆定域(CL)及重鏈恆定域 CH1、CH2及CH3之抗體。恆定域可係天然序列恆定域(例如，人類天然序列恆定域)或其胺基酸序列變體。

【0048】如本文所用，術語「單株抗體」係指獲自實質上均質的抗體群體之抗體，即構成該群體之個體抗體係相同的，除了可能以少量存在之天然發生的突變。單株抗體具有高度特異性，針對單個抗原位點。此外，與包括針對不同決定位(表位)之不同抗體之多株抗體製劑相比，各單株抗體係針對抗原上之單個決定位。除了它們的特異性之外，單株抗體之優勢在於它們可被合成而不受其他抗體之污染。修飾語「單株」表示抗體之特徵為係獲自實質上均質的抗體群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，根據本揭露使用之單株抗體可藉由融合瘤方法製備，或者可藉由重組 DNA 方法製備。「單株抗體」亦可自噬菌體抗體文庫分離。

【0049】本文中之單株抗體具體包括「嵌合」抗體，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或亞類的抗體中之相應序列相同或同源，而鏈之其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或亞類

之抗體以及此類抗體之片段中的相應序列相同或同源，只要它們表現出所要的生物活性即可。本文中感興趣之嵌合抗體包括「靈長類化」抗體，其包含來源於非人類靈長類動物(例如，舊大陸猴、猿等)之可變域抗原結合序列及人類恆定區序列。

【0050】已採用各種方法來生產單株抗體(MAb)。融合瘤技術係指產生單種類型抗體之選殖細胞株，使用各種物種(包括小鼠(鼠)、倉鼠、大鼠及人類)之細胞。另一種製備MAb之方法使用基因工程，包括重組DNA技術。由此等技術製成之單株抗體包括嵌合抗體及人源化抗體等。嵌合抗體組合了來自多於一類物種之DNA編碼區。例如，嵌合抗體可自小鼠衍生可變區，且自人類衍生恆定區。人源化抗體主要來自人類，儘管它含有非人類部分。像嵌合抗體一樣，人源化抗體可含有完全人類恆定區。但與嵌合抗體不同，可變區可部分來源於人類。人源化抗體之非人類合成部分常常來自鼠抗體中之CDR。無論如何，此等區對於允許抗體識別及結合特定抗原來說至關重要。雖然可用於診斷及短期治療，但不可能長期向人投與鼠抗體而不增加有害免疫原性反應之風險。這種反應稱為人類抗小鼠抗體(HAMA)，當人類免疫系統將鼠抗體識別為外來物且對其進行攻擊時就會發生。HAMA反應可導致中毒性休克或甚至死亡。

【0051】嵌合及人源化抗體藉由最小化所投與抗體之非人類部分來降低HAMA反應之可能性。此外，嵌合及人

源化抗體可具有活化次級人類免疫反應之額外益處，諸如抗體依賴性細胞毒性。

【0052】完整抗體可具有一或多種「效應功能 (effector function)」，其係指可歸因於抗體之Fc區(天然序列Fc區或胺基酸序列變體Fc區)之彼等生物活性。抗體效應功能之實例包括C1q結合；補體依賴性細胞毒性；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如，B細胞受體；BCR)下調等。

【0053】根據其重鏈恆定域之胺基酸序列，完整抗體可分為不同的「類別」。完整抗體有五種主要類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且其中一些可進一步分為「亞類」(同型)，例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA及IgA2。對應於不同類別抗體之重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同類別之免疫球蛋白之次單元結構及三維組態係眾所周知的。

【0054】術語「約」在本文中用於表示大約、大致、約或在……左右。當術語「約」與數字範圍結合使用時，它藉由將邊界擴展到所述數值之上及之下來修飾該範圍。一般而言，術語「約」可藉由例如向上或向下(升高或降低)10%之變化來修飾高於及低於所述值之數值。

【0055】術語「投與 (administration)」、「投與 (administering)」及其語法變體係指經由醫藥學上可接受之途徑將組成物，諸如本揭露之EV (例如，外泌體 (exosome))引入個體。藉由任何合適的途徑將組成物，諸

如本揭露之EV (例如, 外泌體)引入個體, 途徑包括瘤內、口服、經肺、鼻內、腸胃外(靜脈內、動脈內、肌肉內、腹膜內或皮下)、經直腸、淋巴內、鞘內、眼周或局部。投與包括自我投與及他人投與。合適之投與途徑允許組成物或劑發揮其預期功能。例如, 如果合適之途徑係靜脈內, 則藉由將組成物或劑引入個體之靜脈來投與組成物。

【0056】如本文所用, 術語「抗體」涵蓋天然或者部分或全部合成產生之免疫球蛋白及其片段。該術語亦涵蓋具有與免疫球蛋白結合域同源之結合域之任何蛋白質。「抗體」進一步包括包含來自免疫球蛋白基因或其片段之框架區之特異性結合及識別抗原的多肽。術語抗體之使用意在包括完整抗體、多株抗體、單株抗體及重組抗體、其片段, 且進一步包含單鏈抗體、人源化抗體、鼠抗體、嵌合、小鼠-人類、小鼠-靈長類、靈長類-人類單株抗體、抗個體遺傳型抗體、抗體片段, 例如像 scFv、(scFv)₂、Fab、Fab'及F(ab')₂、F(ab1)₂、Fv、dAb及Fd片段、雙功能抗體及抗體相關之多肽。抗體包括雙特異性抗體及多特異性抗體, 只要它們表現出所要的生物活性或功能即可。在本揭露之一些態樣中, 生物活性分子係抗體或包含其抗原結合片段之分子。

【0057】術語「抗體-藥物綴合物」及「ADC」可互換使用, 且係指例如與一或多種治療劑(有時在本文中稱為劑、藥物或活性醫藥成分)共價連接之抗體。在本揭露

之一些態樣中，生物活性分子係抗體-藥物綴合物。

【0058】如本文所用，如應用於一或多個感興趣之值之術語「大約」係指與所述參考值相似的值。在某些態樣中，術語「大約」係指在所述參考值之任一方向上(大於或小於)落在10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小範圍內之一系列值，除非另有說明或自上下文中顯而易見(除非此數字超過可能值之100%)。

【0059】「保守胺基酸取代」係其中胺基酸殘基經具有相似側鏈之胺基酸殘基置換之取代。此項技術已經定義了具有相似側鏈之胺基酸殘基家族，包括鹼性側鏈(例如，離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如，天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電荷之極性側鏈(例如，甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如，丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、 β -支鏈側鏈(例如，蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。因此，如果多肽中之一個胺基酸經來自同一側鏈家族之另一個胺基酸置換，則取代被認為係保守的。在另一個態樣中，一串胺基酸可經在側鏈家族成員之次序及/或組成上不同的結構相似的串保守地置換。

【0060】如本文所用，術語「保守的」係指多核苷酸序列或多肽序列之分別核苷酸或胺基酸殘基，其係在被比較的二或更多個序列之相同位置中未改變地出現的殘基。

相對保守的核苷酸或胺基酸係在與比序列中其他地方出現之核苷酸或胺基酸相比更相關的序列中保守的核苷酸或胺基酸。

【0061】 在一些態樣中，如果二或更多個序列彼此100%一致，則稱它們係「完全保守的」或「一致的」。在一些態樣中，如果二或更多個序列彼此至少約70%一致、至少約80%一致、至少約90%一致或至少約95%一致，則稱它們係「高度保守的」。在一些態樣中，如果二或更多個序列彼此至少約30%一致、至少約40%一致、至少約50%一致、至少約60%一致、至少約70%一致、至少約80%一致、至少約90%一致或至少約95%一致，則稱它們係「保守的」。序列保守可應用於多核苷酸或多肽之整個長度，或者可應用於其一部分、區或特徵部。

【0062】 如本文所用，術語「連接」及「綴合」可互換使用，各自係指包含新降解劑及結合部分之二或更多個部分之共價或非共價連接。在一些態樣中，連接或綴合可包含連接子。

【0063】 術語「胺基酸序列變體」係指具有在某種程度上不同於天然序列多肽之胺基酸序列之多肽。通常，胺基酸序列變體與天然抗體之至少一個受體結合域或與天然受體之至少一個配體結合域具有至少約70%序列一致性，且通常，它們與此類受體或配體結合域在序列上將係至少約80%，更通常至少約90%同源。胺基酸序列變體在天然胺基酸序列之胺基酸序列內之某些位置處具有取代、缺失

及/或插入。胺基酸以習知名稱、一字母及三字母代碼命名。

【0064】「序列一致性」定義為在胺基酸序列變體中在比對序列且在必要時引入空位以達成最大百分比序列一致性之後一致的殘基之百分比。用於比對之方法及計算機程式係此項技術中眾所周知的。一種此類計算機程式係由 Genentech, Inc. 編寫之「Align 2」，該程式於1991年12月10日與用戶文件一起提交給美國版權局，Washington, D.C. 20559。

【0065】術語「Fc受體」或「FcR」用於描述與抗體Fc區結合之受體。示範性FcR係天然序列人類FcR。此外，FcR可係這樣的受體，其結合IgG抗體(γ 受體)且包括Fc. γ .RI、Fc. γ .RII及Fc. γ .RIII亞類之受體，包括此等受體之等位基因變體及替代剪接形式。Fc. γ .RII受體包括Fc. γ .RIIA(「活化受體」)及Fc. γ .RIIB(「抑制受體」)，它們具有相似的、主要其細胞質域不同的胺基酸序列。活化受體Fc. γ .RIIA在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITAM)。抑制受體Fc. γ .RIIB在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; ITIM)。本文中之術語「FcR」涵蓋其他FcR，包括將在未來確定之彼等。該術語亦包括新生兒受體FcRn，其負責將母體IgG轉移至胎兒。

【0066】「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」係指分

子在補體存在下裂解靶標之能力。補體活化途徑由補體系統之第一組分(C1q)及與同源抗原複合之分子(例如，抗體)結合而起始。為了評估補體活化，可進行CDC檢定。

【0067】「天然抗體」通常係約150,000道耳頓之異四聚體醣蛋白，由兩條相同的輕(L)鏈及兩條相同的重(H)鏈構成。各輕鏈藉由一個共價二硫鍵連接至重鏈，而二硫鍵聯之數量在不同免疫球蛋白同型之重鏈之間有所不同。各重鏈及輕鏈亦具有規則間隔之鏈內二硫橋。各重鏈在一端具有可變域(VH)，其後係多個恆定域。各輕鏈在一端具有可變域(VL)，且在其另一端具有恆定域。輕鏈之恆定域與重鏈之第一恆定域對齊，且輕鏈可變域與重鏈之可變域對齊。據信，特定的胺基酸殘基形成輕鏈可變域與重鏈可變域之間的界面。

【0068】術語「可變」係指如下實情，在抗體之間可變域之某些部分之序列有很大差異，且該等部分用於各特定抗體對其特定抗原之結合及特異性。然而，變異性未遍及抗體之可變域均勻分佈。它集中在輕鏈及重鏈可變域中稱為高變區之三個區段中。可變域之高度保守的部分稱為框架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變域各自包含四個FR，主要採用 β 褶板組態，由三個高變區連接，形成連接 β 褶板結構且在一些情況下形成其一部分之環。各鏈中之高變區藉由FR緊密地保持在一起，且與來自另一條鏈之高變區一起，有助於形成抗體之抗原結合位點。恆定域不直接參與抗體與抗原之結合，但表現出各種效應功能，諸如抗體參

與抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。

【0069】當在本文中使用时，術語「高變區」係指抗體中負責抗原結合之胺基酸殘基。高變區通常包含來自「互補決定區」或「CDR」之胺基酸殘基(例如，輕鏈可變域中之殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)及89-97 (L3)及重鏈可變域中之殘基31-35 (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)；Kabat等人同上)及/或來自「高變環」之彼等殘基(例如，輕鏈可變域中之殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)及91-96 (L3)及重鏈可變域中之殘基26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3))。「框架區」或「FR」殘基係除本文定義之高變區殘基之外的彼等可變域殘基。

【0070】木瓜蛋白酶消化抗體產生：兩個相同的抗原結合片段，稱為「Fab」片段，各片段具有單個抗原結合位點；及殘餘「Fc」片段，其名稱反映了其易於結晶之能力。胃蛋白酶處理產生F(ab')₂片段，其具有兩個抗原結合位點且仍然能夠交聯抗原。

【0071】「Fv」係含有完整抗原識別及抗原結合位點之最小抗體片段。該區由緊密、非共價締合之一個重鏈可變域及一個輕鏈可變域之二聚體組成。在該組態中，各可變域之三個高變區相互作用以在VH-VL二聚體表面上界定一個抗原結合位點。六個高變區共同賦予抗體之抗原結合特異性。然而，即使單個可變域(或包含僅三個對抗原具有特異性之高變區之Fv之一半)亦具有識別及結合抗原之能力，但其親和力低於整個結合位點。

【0072】 Fab片段亦含有輕鏈之恆定域及重鏈之第一個恆定域(CH1)。 Fab'片段與Fab片段之不同之處在於在重鏈CH1域之羧基末端添加了幾個殘基，包括來自抗體鉸鏈區之一或多個半胱胺酸。 Fab'-SH係本文對其中恆定域之半胱胺酸殘基帶有至少一個遊離硫醇基的 Fab'之名稱。 F(ab')₂抗體片段最初係作為成對Fab'片段產生的，該等片段之間具有鉸鏈半胱胺酸。抗體片段之其他化學綴合亦係已知的。

【0073】 來自任何脊椎動物物種之抗體之「輕鏈」可基於其恆定域之胺基酸序列，歸類為兩種明顯不同的類型之一，稱為卡帕(κ)及拉目達(λ)。

【0074】 「單鏈Fv」或「scFv」抗體片段包含抗體之VH及VL域，其中此等域存在於單個多肽鏈中。Fv多肽可進一步包含在VH與VL域之間的多肽連接子，其使得scFv能夠形成用於抗原結合之所要結構。

【0075】 術語「雙功能抗體」係指具有兩個抗原結合位點之小抗體片段，該等片段包含在同一多肽鏈(VH-VL)中相連接之可變輕域(VL)及可變重域(VH)。藉由使用太短而不允許在同一鏈上之兩個域之間配對的連接子，該等域被迫與另一條鏈之互補域配對且產生兩個抗原結合位點。

【0076】 「人源化」形式之非人類(例如，嚙齒動物)抗體係嵌合抗體，其含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列。人源化係一種將鼠抗原結合資訊轉移至非免疫原性人類抗體受體之方法，且已經產生了許多治療上可用之藥

物。人源化方法通常首先將所有六個鼠互補決定區(CDR)轉移至人類抗體框架上。此等CDR移植之抗體通常不保留其對抗原結合之原始親和力，且事實上，親和力通常嚴重減弱。除了CDR，亦必須併入選擇的非人類抗體框架殘基以保持適當的CDR構形。已顯示將關鍵小鼠框架殘基轉移至人類受體以支持移植的CDR之結構構形使抗原結合及親和力恢復。在大多數情況下，人源化抗體係人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者高變區之殘基經來自非人類物種(給予者抗體)諸如小鼠、大鼠、兔或具有所要特異性、親和力及能力之非人類靈長類動物之高變區之殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之框架區(FR)殘基經相應非人類殘基置換。此外，人源化抗體可包含在接受者抗體或給予者抗體中不存在的殘基。進行此等修飾係為了進一步改進抗體性能。一般而言，人源化抗體將包含實質上所有的至少一個，且通常兩個可變域，其中所有或實質上所有的高變環對應於非人類免疫球蛋白之高變環，且所有或實質上所有的FR係人類免疫球蛋白序列之FR。人源化抗體亦視情況包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，通常係人類免疫球蛋白之恆定區。

【0077】「分離的」抗體係已經自其自然環境之組分中鑑定及分離及/或回收之抗體。其自然環境之污染組分係會干擾抗體之診斷或治療用途之材料，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在某些態樣中，將抗體純化至(1)如藉由Lowry方法確定之大於95重量%之抗體，

或大於99重量%，(2)足以藉由使用氣相蛋白定序儀獲得N末端或內部胺基酸序列之至少15個殘基之程度，或(3)藉由SDS-PAGE在還原或非還原條件下使用考馬斯藍或銀染色之均質性。分離的抗體包括重組細胞內之原位抗體，因為抗體自然環境中之至少一種組分將不存在。然而，通常，分離的抗體將藉由至少一個純化步驟來製備。

【0078】「癌症」係指一組廣泛的各種疾病，其特徵在於體內異常細胞之生長不受控制。不受調控的細胞分裂及生長導致形成惡性腫瘤，其侵襲鄰近組織且亦可透過淋巴系統或血流轉移至身體之遠端部位。如本文所用之「癌症」係指原發性、轉移性及復發性癌症。

【0079】如本文所用，術語「免疫反應」係指脊椎動物內針對外來因子之生物反應，該反應保護生物免受此等因子及由它們引起的疾病的影響。免疫反應藉由免疫系統之細胞(例如，T淋巴球、B淋巴球、自然殺手(NK)細胞、巨噬細胞、嗜伊紅白血球、肥大細胞、樹突狀細胞或嗜中性白血球)及由此等細胞中之任一者或肝臟產生之可溶性大分子(包括抗體、細胞介素及補體)之作用介導，導致選擇性靶向、結合、損傷、破壞及/或消除脊椎動物體內侵襲病原體、感染病原體之細胞或組織、癌細胞或其他異常細胞，或者，在自體免疫或病理性發炎之情況下，正常人類細胞或組織。免疫反應包括例如活化或抑制T細胞，例如效應T細胞或Th細胞，諸如CD4⁺或CD8⁺T細胞，或者抑制Treg細胞。如本文所用，術語「T細胞」及「T淋巴球」

係可互換的且係指由胸腺產生或加工之任何淋巴球。在一些態樣中，T細胞係CD4⁺ T細胞。在一些態樣中，T細胞係CD8⁺ T細胞。在一些態樣中，T細胞係NKT細胞。

【0080】「個體」包括任何人類或非人類動物。術語「非人類動物」包括但不限於脊椎動物諸如非人類靈長類動物、羊、狗及嚙齒動物諸如小鼠、大鼠及豚鼠。在一些態樣中，個體係人類。術語「個體」及「患者」在本文中可互換使用。

【0081】術語「治療有效量」或「治療有效劑量」係指提供所要生物學、治療及/或預防結果之劑(例如，本文所揭示之新降解劑或新降解劑綴合物)之量。該結果可係減少、改善、改良、減輕、延遲及/或緩和疾病之一或多種徵象、症狀或病因，或生物系統之任何其他所要改變。關於實性瘤，有效量包含足以引起腫瘤縮小及/或降低腫瘤生長速率(諸如抑制腫瘤生長)或預防或延遲其他不想要的細胞增殖之量。在一些態樣中，有效量係足以延遲腫瘤發展之量。在一些態樣中，有效量係足以預防或延遲腫瘤復發之量。有效量可以一或多次投與之形式投與。有效量之組成物可例如(i)減少癌細胞之數量；(ii)減小腫瘤大小；(iii)在一定程度上抑制、延緩、減緩且可阻止癌細胞向周圍器官中之浸潤；(iv)抑制(即在一定程度上減緩)且可阻止腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延遲腫瘤之發生及/或復發；及/或(vii)在一定程度上緩解與癌症相關之一或多種症狀。

【0082】在一些態樣中，「治療有效量」係經臨床證明實現癌症諸如晚期實性瘤之顯著減少或減緩該癌症進展(消退)之新降解劑或新降解劑綴合物之量。治療劑促進疾病消退之能力可使用熟練從業人員已知的多種方法，諸如在臨床試驗期間在人類個體中，在預測在人體內之功效之動物模型系統中，或藉由在體外檢定中檢定劑之活性來評估。

【0083】如本文所用，術語「護理標準」係指被醫學專家接受為對某種類型疾病之適當治療且被醫療保健專業人員廣泛使用之治療。該術語可與以下任何術語互換使用：「最佳實踐」、「標準醫療護理」及「標準療法」。

【0084】例如，「抗癌劑」促進個體之癌症消退或防止進一步的腫瘤生長。在某些態樣中，治療有效量之藥物促進癌症消退至消除癌症之程度。

【0085】關於治療之術語「有效」及「有效性」包括藥理學有效性及生理安全性。藥理學有效性係指藥物促進患者癌症消退之能力。生理安全性係指由投與藥物引起的毒性水準或在細胞、器官及/或生物水準上之其他不利的生理效應(不良效應)。

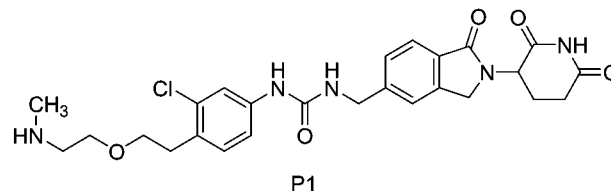
【0086】如本文所用，術語「免疫檢查點抑制劑」係指完全或部分減少、抑制、干擾或調節一或多種檢查點蛋白之分子。檢查點蛋白調節T細胞活化或功能。許多檢查點蛋白係已知的，諸如CTLA-4及其配體CD80及CD86；及PD-1及其配體PD-L1及PD-L2。Pardoll, D.M., *Nat Rev*

Cancer 12(4):252-64 (2012)。此等蛋白質負責T細胞反應之共刺激或抑制性相互作用。免疫檢查點蛋白調節並維持自身耐受性以及生理免疫反應之持續時間及幅度。免疫檢查點抑制劑包括抗體或來源於抗體。

【0087】術語「治療(treat)」或「治療(treatment)」係指治療性治療及預防(prophylactic)或預防性(preventative)措施，其中目的係預防或減緩(減輕)非所要的生理變化或病症，諸如癌症之發展或蔓延。出於本揭露之目的，有益的或所要的臨床結果包括但不限於症狀之緩和、疾病程度之減小、疾病狀態穩定(即，不惡化)、疾病進展之延遲或減緩、疾病狀態之改善或改良、及緩解(無論是部分還是全部)，無論是可偵測的還是不可偵測的。「治療」亦可意謂與未接受治療之預期存活期相比延長存活期。需要治療者包括已經患有疾患或病症者以及容易患有疾患或病症者或要預防疾患或病症者。

II. 新降解劑

【0088】本揭露提供一種式(P1)之新降解劑：

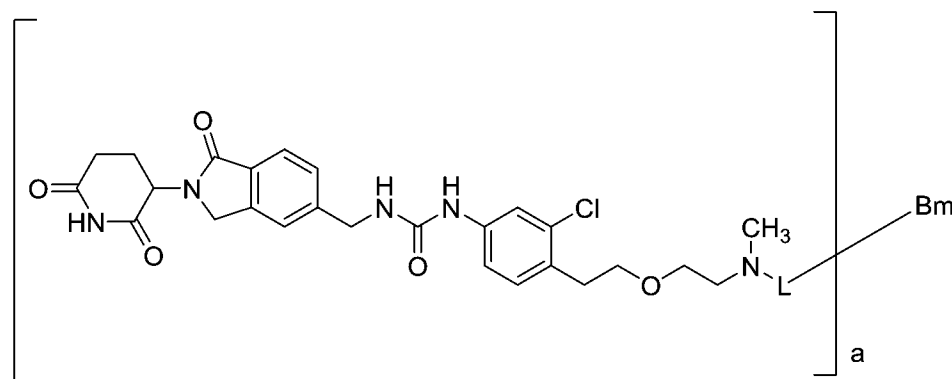


【0089】在一些態樣中，新降解劑係與E3泛素連接酶形成三元複合物之分子，該三元複合物能夠靶向蛋白質以實現降解。

III. 新降解劑綴合物

【0090】本揭露提供本文所揭示之一或多種新降解劑與結合部分之綴合物。此等綴合物可藉由結合 cereblon (CRBN)，促進由 CRL4^{CRBN} E3 泛素連接酶介導之受質蛋白之募集及泛素化來降解蛋白質。此等劑充當「分子膠」，作為疏水性貼片填充結合界面，重新編程連接酶與新受質之間的蛋白質相互作用。

【0091】在一些態樣中，本揭露提供一種式(I)之化合物：

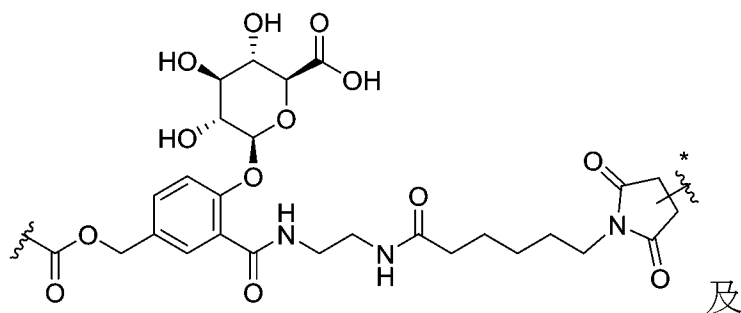


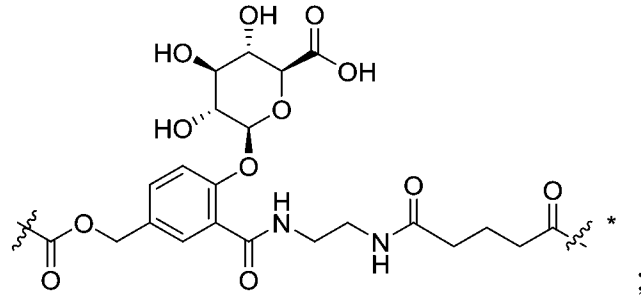
(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：


a係1至10；


L係選自以下之連接子：





其中：

 係與氮原子之連接點；且

 係與 Bm 之連接點。

【0092】 在一些態樣中，本文所述之新降解劑綴合物具有針對腫瘤細胞株之體外抗增殖活性。在一些態樣中，包含新降解劑及結合部分之新降解劑綴合物具有比單獨的新降解劑或單獨的結合部分高 至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%或至少約100%之體外抗增殖活性。在一些態樣中，包含新降解劑及結合部分之新降解劑綴合物具有係單獨的新降解劑或單獨的結合部分的 至少約2倍、至少約3倍、至少約4倍、至少約5倍、至少約6倍、至少約7倍、至少約8倍、至少約9倍、至少約10倍之體外抗增殖活性。

【0093】 在一些態樣中，本文所述之新降解劑綴合物具有針對BT-474乳癌細胞株之體外抗增殖活性，例如與單獨的新降解劑或單獨的結合部分相比，更高的針對BT-474乳癌細胞株之體外抗增殖活性。在一些態樣中，本文所述之新降解劑綴合物具有針對SK-BR-3乳癌細胞株之體外抗增殖活性，例如與單獨的新降解劑或單獨的結合部分相比，更高的針對SK-BR-3乳癌細胞株之體外抗增殖活性。

在一些態樣中，本文所述之新降解劑綴合物具有針對NCI-N87胃癌細胞株之體外抗增殖活性，例如與單獨的新降解劑或單獨的結合部分相比，更高的針對NCI-N87胃癌細胞株之體外抗增殖活性。在一些態樣中，本文所述之新降解劑綴合物具有針對Daudi淋巴瘤細胞株之體外抗增殖活性，例如與單獨的新降解劑或單獨的結合部分相比，更高的針對Daudi淋巴瘤細胞株之體外抗增殖活性。在一些態樣中，本文所述之新降解劑綴合物具有針對HL-60急性髓性白血病細胞株之體外抗增殖活性，例如與單獨的新降解劑或單獨的結合部分相比，更高的針對HL-60急性髓性白血病細胞株之體外抗增殖活性。在一些態樣中，本文所述之新降解劑綴合物具有針對Ramos非霍奇金淋巴瘤細胞株之體外抗增殖活性，例如與單獨的新降解劑或單獨的結合部分相比，更高的針對Ramos非霍奇金淋巴瘤細胞株之體外抗增殖活性。在一些態樣中，本文所述之新降解劑綴合物具有針對MV411 AML細胞株之體外抗增殖活性，例如與單獨的新降解劑或單獨的結合部分相比，更高的針對MV411 AML細胞株之體外抗增殖活性。在一些態樣中，本文所述之新降解劑綴合物能夠在人類血清存在下保持其抗增殖活性。本文所述之新降解劑綴合物可用於治療癌症。

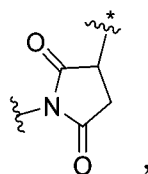
【0094】在一些態樣中，抗體新降解劑綴合物(AnDC)係本文所揭示之一或多種新降解劑與本文所揭示之抗體或其抗原結合部分之綴合物。

III.A. 連接子

【0095】本揭露之新降解劑經由連接子連接至結合部分。如本文所用，術語「連接子」係指能夠將結合部分(Bm)連接至新降解劑P1之任何化學部分。

【0096】在某些態樣中，連接子可含有異雙官能基。在本揭露中，術語「異雙官能基」係指將連接子連接至結合部分之化學部分，該化學部分係該連接子之一部分。異雙官能基之特徵為在化學部分之任一端具有不同的反應性基團。與「Bm」之連接可透過化學或酶綴合或兩者之組合來完成。化學綴合涉及結合部分表面上之可及的胺基酸殘基與異雙官能基上之反應柄之受控反應。化學綴合之實例包括但不限於離胺酸醯胺偶合、半胱胺酸偶合及經由藉由基因工程併入之非天然胺基酸之偶合，其中具有所要反應柄之非天然胺基酸殘基安裝在「Bm」上。在酶綴合中，酶介導連接子與結合部分上之可及的胺基殘基之偶合。酶綴合之實例包括但不限於使用分選酶(sortase)之轉肽、使用微生物轉麩醯胺酸酶之轉肽及N-聚醣工程。化學綴合及酶綴合亦可順序使用。例如，酶綴合亦可用於在「Bm」上安裝獨特的反應柄，以用於隨後的化學綴合。

【0097】在一些態樣中，異雙官能基係

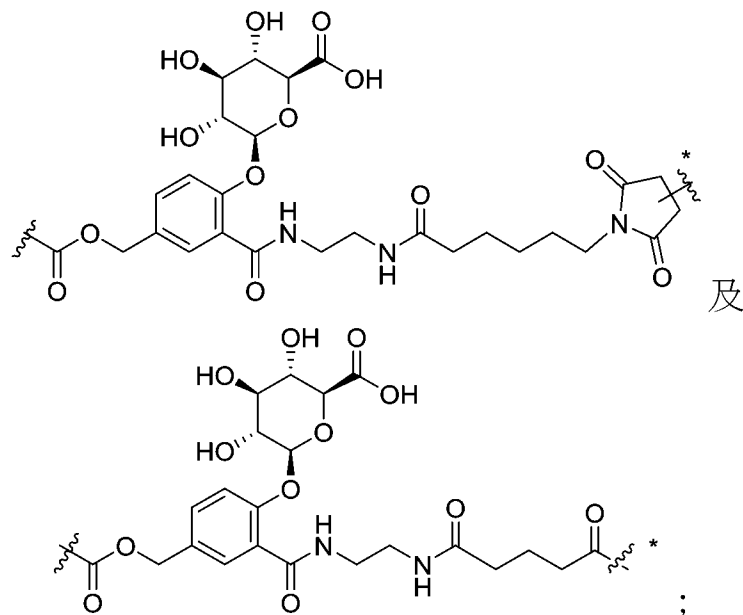


其中

\sim 係與連接子剩餘部分之連接點；且

\sim^* 係與 Bm 之連接點。

【0098】在某些態樣中，L 係 β -葡萄糖醛酸酶可裂解連接子。在一些態樣中，L 係選自以下之 β -葡萄糖醛酸酶可裂解連接子：



其中：

\sim 係與新降解劑 P1 之連接點；且

\sim^* 係與結合部分之連接點。

III.B. 結合部分

【0099】本揭露提供新降解劑與結合部分之綴合物。如本文所用，術語「結合部分」係指識別及結合細胞表面標誌物或受體之任何分子。在某些態樣中，結合部分結合蛋白質，不限於多肽部分。除了將新降解劑靶向特定細胞、組織或位置之外，結合部分亦可具有某些治療效果，

諸如針對靶細胞或途徑之抗增殖(細胞生長抑制(cytostatic)及/或細胞毒性)活性。在某些態樣中，結合部分可包含或可經工程改造以包含至少一個化學反應性基團，諸如羧酸、胺、硫醇或化學反應性胺基酸部分或側鏈。在一些態樣中，結合部分可包含與給定靶細胞群之細胞表面分子諸如細胞表面受體或抗原結合或複合之靶向部分。在與受體特異性結合或複合後，細胞允許攝取靶向部分或新降解劑綴合物，然後將其內化至細胞中。

【0100】 在一些態樣中，基團「Bm」可係可特異性結合細胞表面分子之部分。在一些態樣中，基團「Bm」可係結合細胞表面受體或抗原之肽或蛋白質。

【0101】 在某些態樣中，基團「Bm」可係抗體、抗體片段或抗原結合片段。抗體係由免疫系統產生之能夠識別及結合特定抗原之蛋白質。靶抗原通常具有多個結合位點，亦稱為表位，由多個抗體上之CDR識別。特異性結合不同表位之各抗體具有不同結構。因此，一種抗原可具有多於一種相應抗體。術語「抗體」在本文中以最廣泛意義使用，且具體涵蓋單株抗體、單域抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)及抗體片段，只要它們表現出所要生物活性即可。抗體可係鼠抗體、人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體或衍生自其他物種。

【0102】 可綴合至新降解劑之單株抗體係均質的針對特定抗原決定位(例如，癌細胞抗原、病毒抗原、微生物抗原、蛋白質、肽、碳水化合物、化學物質、核酸或其片

段)之抗體群體。可藉由使用此項技術中已知的任何技術來製備針對感興趣之抗原之單株抗體(mAb)，該技術提供藉由培養之連續細胞株產生抗體分子。此等技術包括但不限於融合瘤技術、人類B細胞融合瘤技術及EBV-融合瘤技術。此類抗體可係任何免疫球蛋白類別，包括IgG、IgM、IgE、IgA及IgD，以及其任何亞類。產生用於本揭露之mAb之融合瘤可在體外或體內培養。

【0103】可用的單株抗體包括但不限於人類單株抗體、人源化單株抗體、抗體片段或嵌合人類-小鼠(或其他物種)單株抗體。人類單株抗體可藉由此項技術中已知的多種技術中之任一者來製備。

【0104】抗體亦可係雙特異性抗體。用於製備雙特異性抗體之方法係此項技術中已知的。傳統的全長雙特異性抗體之產生係基於兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對之共表現，在此情況下兩條鏈具有不同的特異性。由於免疫球蛋白重鏈及輕鏈之隨機分配，此等融合瘤(四源融合瘤(quadromas))產生10種不同抗體分子之潛在混合物，其中僅一種具有正確的雙特異性結構。通常使用親和層析步驟進行正確分子之純化相當麻煩，且產物產率低。

【0105】根據一種不同的方法，將具有所要結合特異性之抗體可變域(抗體-抗原結合位點)融合至免疫球蛋白恆定域序列。融合可係與免疫球蛋白重鏈恆定域，其包含鉸鏈、 C_{H2} 及 C_{H3} 區之至少一部分。第一重鏈恆定區(C_{H1})可含有輕鏈結合所必需的位點，其存在於至少一種融合物中。

將具有編碼免疫球蛋白重鏈融合物及需要時免疫球蛋白輕鏈之序列之核酸插入至單獨的表現載體中，且將其共轉染至合適的宿主生物中。在用於構築之不等比率之三條多肽鏈提供最佳產量時之態樣中，此舉提供了調節三條多肽片段之相互比例的極大靈活性。然而，當至少兩條多肽鏈以相等比率表現導致高產率時或當該等比率沒有特別意義時，將兩條或所有三條多肽鏈之編碼序列插入一個表現載體中係可能的。

【0106】 雙特異性抗體可具有在一個臂中之具有第一結合特異性之雜合免疫球蛋白重鏈，及在另一臂中之雜合免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(提供第二結合特異性)。這種不對稱結構有助於自不需要的免疫球蛋白鏈組合分離所要的雙特異性化合物，因為免疫球蛋白輕鏈在僅一半的雙特異性分子中存在提供了簡便的分離方式。使用此類技術，可製備雙特異性抗體以用於在治療或預防如本文所定義之疾病中與新降解劑綴合。

【0107】 雜合或雙功能抗體可以生物學方式得到，即藉由細胞融合技術，或以化學方式得到，尤其是利用交聯劑或二硫鍵形成試劑，且可包含完整抗體或其片段。

【0108】 抗體可係免疫特異性結合癌細胞抗原、病毒抗原或微生物抗原之抗體或結合至腫瘤細胞或基質之其他抗體之功能活性片段、衍生物或類似物。就此而言，「功能活性」意謂片段、衍生物或類似物能夠引出抗-抗個體遺傳型抗體，其識別與片段、衍生物或類似物所來源之抗

體所識別之抗原相同的抗原。具體地，在示範性態樣中，免疫球蛋白分子之個體遺傳型之抗原性可藉由缺失特異性識別抗原之CDR序列的C末端之框架及CDR序列來增強。為了確定哪些CDR序列結合抗原，可藉由此項技術中已知的任何結合檢定方法將含有CDR序列之合成肽用於與抗原之結合檢定。

【0109】 其他可用的抗體包括抗體片段，諸如但不限於F(ab')₂片段，其含有可變區、輕鏈恆定區及重鏈CH1域，可藉由胃蛋白酶消化抗體分子產生；及Fab片段，其可藉由還原F(ab')₂片段之二硫鍵生成。其他可用的抗體係抗體之重鏈及輕鏈二聚體，或其任何最小片段，諸如Fv或單鏈抗體(SCA)，或具有與抗體相同特異性之任何其他分子。

【0110】 另外，可使用標準重組DNA技術製備之包含人類及非人部分的重組抗體，諸如嵌合抗體及人源化單株抗體，係可用的抗體。嵌合抗體係其中不同部分來源於不同動物物種之分子，諸如具有來源於鼠單株及人類免疫球蛋白恆定區之可變區之彼等。人源化抗體係來自非人類物種之抗體分子，其具有來自非人類物種之一或多個互補決定區(CDR)及來自人類免疫球蛋白分子之框架區。此類嵌合抗體及人源化單株抗體可藉由此項技術中已知的重組DNA技術產生。

【0111】 可使用不能表現內源性免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因，但可表現人類重鏈及輕鏈基因之轉基因小鼠來產

生完全人類抗體。以正常方式用選擇的抗原例如本揭露之多肽之全部或一部分使轉基因小鼠免疫。可使用習知融合瘤技術獲得針對該抗原之單株抗體。轉基因小鼠攜帶的人類免疫球蛋白轉基因在B細胞分化期間重新排列，且隨後發生類別轉換及體細胞突變。因此，使用此一技術，有可能產生治療上可用之IgG、IgA、IgM及IgE抗體。對於此種用於產生人類抗體之技術之概述，參見Lonberg及Huszar (1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93)。其他人類抗體可自例如Abgenix, Inc. (Freemont, Calif.)及Genpharm (San Jose, Calif.)商購獲得。

【0112】可使用稱為「引導選擇(guided selection)」之技術生成識別選擇的表位之完全人類抗體。在該方法中，使用選擇的非人類單株抗體，例如小鼠抗體，引導選擇識別相同表位之完全人類抗體。人類抗體亦可使用此項技術中已知的各種技術產生，包括噬菌體顯示文庫。

【0113】抗體可係抗體之融合蛋白或其功能活性片段，例如在其中抗體經由共價鍵(例如肽鍵)在N末端或C末端融合至不為抗體之另一種蛋白質(或其部分，諸如蛋白質之至少10、20或50個胺基酸部分)之胺基酸序列。抗體或其片段可在恆定域之N末端共價連接至其他蛋白質。

【0114】抗體包括經任一修飾之類似物及衍生物，即藉由任何類型分子之共價連接進行修飾，只要此種共價連接允許抗體保持其抗原結合免疫特異性即可。例如，但不限於，抗體之衍生物及類似物包括經進一步修飾之彼等，

例如藉由醯基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護基/阻隔基之衍生化、蛋白水解裂解、與細胞抗體單元或其他蛋白質之連接等。多種化學修飾中之任一者可藉由已知技術進行，包括但不限於特異性化學裂解、乙醯化、甲醯化、在衣黴素存在下之代謝合成等。另外，類似物或衍生物可含有一或多種非天然胺基酸。

【0115】 新降解劑綴合物中之抗體可包括在與Fc受體相互作用之胺基酸殘基中具有修飾(例如，取代、缺失或添加)之抗體。特別地，抗體包括在經鑑定為參與抗Fc域與FcRn受體之間的相互作用之胺基酸殘基中具有修飾之抗體。可例如自Genentech (San Francisco, Calif.)商購獲得或藉由熟習此項技術者已知的任何方法例如像化學合成或重組表現技術產生對癌細胞抗原具有免疫特異性之抗體。可例如自GenBank資料庫或與它類似的資料庫、文獻出版物或藉由常規選殖及定序獲得編碼對癌細胞抗原具有免疫特異性之抗體之核苷酸序列。

【0116】 在某些態樣中，新降解劑綴合物之抗體可係單株抗體，例如鼠單株抗體、嵌合抗體或人源化抗體。在一些態樣中，抗體可係抗體片段，例如Fab片段。

【0117】 用於治療或預防癌症之已知抗體可綴合至本文所述之新降解劑。可商購獲得或藉由熟習此項技術者已知的任何方法例如像重組表現技術產生對癌細胞抗原具有免疫特異性之抗體。可例如自GenBank資料庫或與它類似的資料庫、文獻出版物或藉由常規選殖及定序獲得編碼對

癌細胞抗原具有免疫特異性之抗體之核苷酸序列。可用於治療癌症之抗體之實例包括但不限於用於治療轉移性乳癌患者之人源化抗HER2單株抗體HERCEPTIN® (曲妥珠單抗)；RITUXAN® (利妥昔單抗；Genentech)，其係用於治療非霍奇金淋巴瘤患者之嵌合抗CD20單株抗體；OvaRex (奧瑞戈伏單抗；AltaRex Corporation，MA)，其係用於治療卵巢癌之鼠抗體；Panorex (依決洛單抗(edrecolomab)，Glaxo Wellcome，NC)，其係用於治療結腸直腸癌之鼠IgG2a抗體；Cetuximab Erbitux (西妥昔單抗，Imclone Systems Inc.，NY)，其係用於治療表皮生長因子陽性癌症諸如頭頸癌之抗EGFR IgG嵌合抗體；Vitaxin (依他珠單抗(etaracizumab)，MedImmune, Inc.，MD)，其係用於治療肉瘤之人源化抗體；Campath I/H (阿侖單抗，Leukosite，MA)，其係用於治療慢性淋巴球性白血病(CLL)之人源化IgG1抗體；Smart MI95 (Protein Design Labs, Inc.，CA)，其係用於治療急性髓性白血病(AML)之人源化抗CD33 IgG抗體；LymphoCide (依帕珠單抗(epratuzumab)，Immunomedics, Inc.，NJ)，其係用於治療非霍奇金淋巴瘤之人源化抗CD22 IgG抗體；Smart ID10 (Protein Design Labs, Inc.，CA)，其係用於治療非霍奇金淋巴瘤之人源化抗HLA-DR抗體；Oncolym (Techniclone, Inc.，CA)，其係用於治療非霍奇金淋巴瘤之放射性標記之鼠抗HLA-Dr10抗體；Allomune (BioTransplant，CA)，其係用於治療霍奇金病或非霍奇金淋巴瘤之人源化抗CD2 mAb；Avastin (貝

伐單抗，Genentech, Inc.，CA)，其係用於治療肺癌及結腸直腸癌之抗VEGF人源化抗體；Epratuzamab (Immunomedics, Inc.，NJ及Amgen，CA)，其係用於治療非霍奇金淋巴瘤之抗CD22抗體；及CEAcide (Immunomedics, NJ)，其係用於治療結腸直腸癌之人源化抗CEA抗體。

【0118】可用於新降解劑綴合物之其他抗體包括但不限於曲妥珠單抗、吉妥珠單抗、帕妥珠單抗、奧比妥珠單抗、奧法木單抗、達雷妥尤單抗、STI-6129、林妥珠單抗、huMy9-6、貝蘭他單抗、英達妥昔單抗、地妥昔單抗、抗CD38 A2抗體、HuAT13/5 H3s抗體、替伊莫單抗、托西莫單抗、帕尼單抗、曲美木單抗、替西木單抗、卡妥索單抗及維妥珠單抗。在某些態樣中，抗體選自由以下組成之群：利妥昔單抗、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、huMy9-6-IgG4-S228P、林妥珠單抗及吉妥珠單抗。

【0119】可用於新降解劑綴合物之其他抗體包括但不限於針對以下抗原之抗體：CA125 (卵巢)、CA15-3 (癌)、CA19-9 (癌)、L6 (癌)、路易斯Y (癌)、路易斯X (癌)、 α -胎蛋白 (癌)、CA 242 (結腸直腸癌)、胎盤鹼性磷酸酶 (癌)、前列腺特異性抗原 (前列腺)、前列腺酸性磷酸酶 (前列腺)、表皮生長因子 (癌)、MAGE-1 (癌)、MAGE-2 (癌)、MAGE-3 (癌)、MAGE-4 (癌)、抗運鐵蛋白受體 (癌)、p97 (黑色素瘤)、MUC1-KLH (乳癌)、CEA (結腸直腸癌)、gp100 (黑色素瘤)、MART1 (黑色素瘤)、PSA (前列腺)、IL-2受體 (T細胞白血病及淋巴瘤)、CD20 (非霍奇

金淋巴瘤)、CD52 (白血病)、CD33 (白血病)、CD22 (淋巴瘤)、人類絨毛膜促性腺激素(癌)、CD38 (多發性骨髓瘤)、CD40 (淋巴瘤)、黏蛋白(癌)、P21 (癌)、MPG (黑色素瘤)及Neu致癌基因產物(癌)。一些特定、可用的抗體包括但不限於BR96 mAb (Trail, P. A.等人 Science (1993) 261, 212-215)、BR64 (Trail, P A等人 Cancer Research (1997) 57, 100-105)、針對CD40抗原之mAb諸如S2C6 mAb (Francisco, J. A.等人 Cancer Res. (2000) 60:3225-3231)、針對CD70抗原之mAb諸如1F6 mAb及針對CD30抗原之mAb諸如AC10。可使用許多與腫瘤相關抗原結合之其他內化抗體，且已對其進行了綜述。

【0120】本發明綴合物可結合之其他抗原包括但不限於5T4、ACE、ADRB3、AKAP-4、ALK、雄激素受體、AOC3、APP、Axin1、AXL、B7H3、B7-H4、BCL2、BCMA、bcr-abl、BORIS、BST2、C242、C4.4a、CA125、CA6、CA9、CAIX、CCL11、CCR5、CD123、CD133、CD138、CD142、CD15、CD15-3、CD171、CD179a、CD18、CD19、CD19-9、CD2、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD27L、CD28、CD3、CD30、CD31、CD300LF、CD33、CD352、CD37、CD38、CD4、CD40、CD41、CD44、CD44v6、CD5、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD71、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD80、CD90、CD97、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD154、

CD326、CEA、CEACAM5、CFTR、凝集因子、cKit、密連蛋白3、密連蛋白18.2、CLDN6、CLEC12A、CLL-1、c113、c-MET、Cripto蛋白、CS1、CTLA-4、CXCR2、CXORF61、週期蛋白B1、CYP1B1、鈣黏蛋白-3、鈣黏蛋白-6、DLL3、E7、EDNRB、EFNA4、EGFR、EGFRvIII、ELF2M、EMR2、ENPP3、EPCAM、EphA2、Ephrin A4、Ephrin B2、EPHB4、ERBB2 (Her2/neu)、ErbB3、ERG (TMPRSS2 ETS融合基因)、ETBR、ETV6-AML、FAP、FCAR、FCRL5、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、葉酸受體 α 、葉酸受體 β 、FOLR1、Fos相關抗原1、岩藻糖基GM1、GCC、GD2、GD3、GloboH、GM3、GPC1、GPC2、GPC3、gp100、GPNMB、GPR20、GPRC5D、GUCY2C、HAVCR1、HER2、HER3、HGF、HMI.24、HMWMAA、HPV E6、hTERT、人類端粒酶反轉錄酶、ICAM、ICOS-L、IFN- α 、IFN- γ 、IGF-I受體、IGLL1、IL-2受體(IL-2R α (即CD25)、IL-2R β (即CD122)、IL-2R γ (即CD132))、IL-4受體(IL-4R、IL-2R γ /IL-13R α 1)、IL-13受體(IL-13R α 1、IL-13R α 2、IL-4R) IL-1受體(IL-1R α)、IL-12受體(IL-12R β 1、IL-12R β 2)、IL-23受體(IL-12R β 1、IL-23R)、IL-22受體(IL-22R α 1、IL-22R α 2、IL-10R β)、IL-5受體(IL-5R α 、CSF2RB)、IL-6受體(IL-6R α 、gp130)、干擾素受體、整合素(包括 α 4、 α v β 3、 α v β 5、 α v β 6、 α 1 β 4、 α 4 β 1、 α 4 β 7、 α 5 β 1、 α 6 β 4、 α IIb β 3整合素)、整合素 α V、腸羧基酯酶、KIT、LAGE-

1a、LAIR1、LAMP-1、LCK、豆莢蛋白、路易斯Y、LFA-1(CD11a)、L-選擇素(CD62L)、LILRA2、LIV-1、LMP2、LRRC15、LY6E、LY6K、LY75、MAD-CT-1、MAD-CT-2、MAGE A1、MelanA/MART1、間皮素、ML-IAP、MSLN、黏蛋白、MUC1、MUC16、mut hsp70-2、MYCN、肌肉生長抑制素、NA17、NaPi2b、NCA-90、NCAM、Nectin-4、NGF、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、NY-BR-1、NY-ESO-1、o-乙醯基-GD2、OR51E2、OY-TES1、p53、p53突變體、PANX3、PAP、PAX3、PAX5、p-CAD、PCTA-1/半乳糖凝集素8、PD-L1、PD-L2、PDGFR、PDGFR- β 、磷脂醯絲胺酸、PIK3CA、PLAC1、聚唾液酸、前列腺酶、前列腺癌細胞、prostelin、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、狂犬病、存活素及端粒酶、PRSS21、PSCA、PSMA、PTK7、RAGE-1、RANKL、Ras突變體、呼吸道融合病毒、恆河猴因子、RhoC、RON、ROR1、ROR2、RU1、RU2、SART3、SLAMF7、SLC44A4、sLe、SLITRK6、精子蛋白17、鞘胺酸-1-磷酸鹽、SSEA-4、SSX2、STEAP1、TAG72、TARP、TCR β 、TEM1/CD248、TEM7R、肌腱蛋白C、TF、TGF-1、TGF- β 2、TNF- α 、TGS5、Tie 2、TIM-1、Tn Ag、TRAC、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TROP-2、TRP-2、TRPV1、TSHR、腫瘤抗原CTAA16.88、酪胺酸酶、UPK2、VEGF、VEGFR1、VEGFR2、波形蛋白、WT1及/或XAGE1。

【0121】結合與抗原呈遞細胞相關之抗原之抗體，諸如 CD40、OX40L、Endoglin、DEC-205、4-1BBL、CD36、CD36、CD204、MARCO、DC-SIGN、CLEC9A、CLEC5A、Dectin 2、CLEC10A、CD206、CD64、CD32A、CD1A、HVEM、CD32B、PD-L1、BDCA-2、XCR-1及CCR2，亦可綴合至新降解劑。

【0122】新降解劑綴合物之抗體可結合活化淋巴球上表現之受體或受體複合物。受體或受體複合物可包含免疫球蛋白基因超家族成員、TNF受體超家族成員、整合素、細胞介素受體、趨化因子受體、主要組織相容性蛋白、凝集素或補體控制蛋白。合適之免疫球蛋白超家族成員之非限制性實例係CD2、CD3、CD4、CD8、CD 19、CD22、CD28、CD79、CD90、CD 152/CTLA-4、PD-1及ICOS。合適之TNF受體超家族成員之非限制性實例係CD27、CD40、CD95/Fas、CD134/OX40、CD137/4-1BB、TNF-R1、TNFR-2、RANK、TACI、BCMA、蝕骨細胞抑制因子、Apo2/TRAIL-R1、TRAIL-R2、TRAIL-R3、TRAIL-R4及APO-3。合適之整合素之非限制性實例係CD11a、CD11b、CD11c、CD18、CD29、CD41、CD49a、CD49b、CD49c、CD49d、CD49e、CD49f、CD 103及CD 104。合適之凝集素之非限制性實例係C-型、S-型及I-型凝集素。

【0123】在一些態樣中，可用於本揭露之抗體包括但不限於3F8、8H9、阿巴伏單抗(abagovomab)、阿昔單抗(abciximab) (REOPRO[®])、阿比特珠單抗(abituzumab)、安

澤奇單抗(abrezekimab)、阿布魯單抗(abrilumab)、阿克托單抗(actoxumab)、阿達木單抗(adalimumab) (HUMIRA®)、阿德木單抗(adecatumumab)、阿杜卡奴單抗(aducanumab)、阿非西維單抗(afasevikumab)、阿非莫單抗(afelimomab)、阿夫土珠單抗(afutuzumab)、培化阿珠單抗(alacizumab)、ALD518、阿侖單抗(CAMPATH®)、阿利庫單抗(alirocumab) (PRALUENT®)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿馬妥昔單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、安德西昔單抗(andedaliximab)、阿奈妥單抗(anetumab)、阿尼魯單抗(anifrolumab)、安蘆珠單抗(anrukinzumab)、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿普盧妥單抗(aprutumab)、阿西莫單抗(arcitumomab) (CEA-SCAN®)、阿伐蘇單抗(ascrinvacumab)、阿塞珠單抗(aselizumab)、阿度尤單抗(atidortoxumab)、阿特立單抗(atlizumab) (托西珠單抗(tocilizumab)、ACTEMRA®、ROACTEMRA®)、阿替利珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ®)、阿替奴單抗(atinumab)、阿托莫單抗(atorolimumab)、阿維魯單抗(avelumab) (Bavencio)、阿妥昔珠單抗(azintuxizumab)、貝蘭他單抗、巴匹珠單抗(bapineuzumab)、巴利昔單抗(basiliximab) (SIMULECT®)、巴維昔單抗(bavituximab)、BCD-100、貝妥莫單抗(bectumomab) (LYMPHOSCAN®)、貝戈洛單抗(begelomab)、貝蘭妥單抗(belantamab)、貝利木單抗(belimumab) (BENLYSTA®)、貝馬里妥珠單抗(bemarituzumab)、貝那利珠單抗(benralizumab)

(FASENRA[®])、貝邁奇單抗(bermekimab)、伯薩利單抗(bersanlimab)、柏替木單抗(bertilimumab)、貝索單抗(besilesomab)(SCINITIMUN[®])、貝伐單抗(AVASTIN[®])、貝佐洛單抗(bezlotoxumab)(ZINPLAVA[®])、比西單抗(biciromab)(FIBRISCINT[®])、比瑪盧單抗(bimagrumab)、比美珠單抗(bimekizumab)、泊特埃單抗(birtamimab)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、布來魯單抗(bleelumab)、博納吐單抗(blinatumomab)、布隆妥維單抗(blontuvetmab)、布索組單抗(blosozumab)、伯考賽珠單抗(bococizumab)、布雷庫單抗(brazikumab)、本妥昔單抗(brentuximab)、布雷奴單抗(briakinumab)、柏達魯單抗(brodalumab)(SILIQ[™])、布西珠單抗(brolucizumab)(BEOVU[®])、布朗妥珠單抗(brontictuzumab)、布洛舒單抗(burosumab)(CRYSVITA[®])、卡比利珠單抗(cabiralizumab)、卡普賽珠單抗(caplacizumab)(CABLIVI[®])、替卡利尤單抗(camidanlumab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、卡那單抗(canakinumab)(ILARIS[®])、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡羅單抗(capromab)、卡蘆單抗(carlumab)、卡妥昔單抗(carotuximab)、卡妥索單抗(REMOVAB[®])、cBR96、CC49、維得利珠單抗(cedelizumab)、西米普利單抗(cemiplimab)(LIBTAYO[®])、瑟妥珠單抗(cergutuzumab)、西利單抗(certrelimab)、賽妥珠單抗(certolizumab)、西妥昔單抗(ERBITUX[®])、賽必妥單抗(cibisatamab)、西妥珠單抗(cirmtuzumab)、泊西他珠單抗(citatumab)、西妥木單

抗(cixutumumab)、克拉紮珠單抗(clazakizumab)、克立昔單抗(clenoliximab)、克立妥單抗(clivatuzumab)、考曲妥珠單抗(codrituzumab)、考非妥珠單抗(cofetuzumab)、考妥昔單抗(coltuximab)、可那木單抗(conatumumab)、康賽珠單抗(concizumab)、考韋昔單抗(cosfroviximab)、CR6261、克瑞組單抗(crenezumab)、立贊利珠單抗(crizanlizumab) (ADAKVEO[®])、克羅特度單抗(crotedumab)、古妥珠單抗(cusatuzumab)、達西組單抗(dacetuzumab)、達利珠單抗(daclizumab) (ZINBRYTA[®])、達羅托組單抗(dalotuzumab)、達匹利珠單抗(dapirolizumab)、達雷妥尤單抗(DARZALEX[®])、德屈庫單抗(dectrekumab)、登賽珠單抗(demcizumab)、地寧妥珠單抗(denintuzumab)、地舒單抗(denosumab) (PROLIA[®])、迪妥昔珠單抗(depatuxizumab)、地洛妥單抗(derlotuximab)、地莫單抗(detumomab)、迪紮米珠單抗(dezamizumab)、地妥昔單抗(UNITUXIN[®])、地利伏單抗(diridavumab)、多瑪洛珠單抗(domagrozumab)、多塔利單抗(dostarlimab)、阿托度單抗(dorlimomab)、得利西珠單抗(dorlixizumab)、曲齊妥單抗(droxitumab)、DS-8201、杜力妥珠單抗(duligotuzumab)、度匹魯單抗(dupilumab) (DUPIXENT[®])、度伐利尤單抗(durvalumab) (IMFINZI[®])、度司妥單抗(dusigitumab)、依羅美昔單抗(ecromeximab)、依庫珠單抗(eculizumab) (SOLIRIS[®])、埃巴單抗(edobacomab)、依決洛單抗(edrecolomab) (PANOREX[®])、依法利珠單抗

(efalizumab) (RAPTIVA[®])、依芬古單抗(efungumab) (MYCOGRAB[®])、埃迪魯單抗(eldelumab)、依來努單抗(elezanumab)、依更妥單抗(elgemtumab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab) (EMPLICITI[®])、艾西莫單抗(elsilimomab)、依米妥珠單抗(emactuzumab)、依瑪魯單抗(emapalumab) (GAMIFANT[®])、依瑪妥珠單抗(emibetuzumab)、艾美賽珠單抗(emicizumab) (HEMLIBRA[®])、恩泊妥單抗(enapotamab)、依那妥組單抗(enavatuzumab)、恩諾單抗(enfortumab) (PADCEV[®])、恩莫單抗(enlimomab)、依諾妥珠單抗(enoblituzumab)、依庫珠單抗(enokizumab)、依諾蘇單抗(enoticumab)、恩妥昔單抗(ensituximab)、依匹莫單抗(epitumomab)、依普奈珠單抗(eptinezumab) (VYEPTI[®])、依帕珠單抗(epratuzumab)、依瑞奈尤單抗(erenumab) (AIMOVIG[®])、厄利珠單抗(erlizumab)、厄妥索單抗(ertumaxomab) (REXOMUN[®])、埃達組單抗(etaracizumab) (ABEGRIN[®])、艾替利單抗(etigilimab)、伊妥珠單抗(etrolizumab)、依維蘇單抗(evinacumab)、依洛尤單抗(evolocumab) (REPATHA[®])、艾韋單抗(exbivirumab)、法索單抗(fanolesomab) (NEUTROSPEC[®])、法拉莫單抗(faralimomab)、法瑞西單抗(faricimab)、法妥組單抗(farletuzumab)、法司努單抗(fasinumab)、FBTA05、泛維珠單抗(felvizumab)、非紮奴單抗(fezakinumab)、菲巴妥珠單抗(fibatuzumab)、非拉妥組單抗(ficlaturuzumab)、芬妥木單抗(figuremumab)、非利伏單抗

(firivumab)、法蘭妥單抗(flanvotumab)、夫來庫單抗(fletikumab)、伏妥珠單抗(flotetuzumab)、芳妥珠單抗(fontolizumab) (HUZAF[®])、福雷蘆單抗(foralumab)、福拉韋單抗(foravirumab)、瑞瑪奈珠單抗(fremanezumab) (AJOVY[®])、非蘇木單抗(fresolimumab)、弗洛西單抗(frovocimab)、夫盧維單抗(frunevetmab)、福拉奴單抗(fulranumab)、伏妥昔單抗(futuximab)、加那珠單抗(galcanezumab) (EMGALITY[®])、加利昔單抗(galiximab)、甘妥單抗(gancotamab)、加尼妥單抗(ganitumab)、更汀蘆單抗(gantenerumab)、加維莫單抗(gavilimomab)、格迪伏單抗(gedivumab)、吉妥珠單抗、吉伏組單抗(gevokizumab)、吉維單抗(gilvetmab)、瑾司魯單抗(gimsilumab)、吉妥昔單抗(girentuximab)、格巴妥木單抗(glembatumumab)、戈利木單抗(golimimumab) (SIMPONI[®])、戈利昔單抗(gomiliximab)、古塞庫單抗(guselkumab) (TREMFA[®])、huMy9-6、huMY9-6-IgG4-S228P、伊利尤單抗(ianalumab)、伊巴珠單抗(ibalizumab) (TROGARZO[®])、IBI308、替伊莫單抗、伊庫魯單抗(icrucumab)、依達賽珠單抗(idarucizumab) (PRAXBIND[®])、依法妥珠單抗(ifabotuzumab)、伊戈伏單抗(igovomab) (INDIMACIS-125)、伊達珠單抗(iladatuzumab)、IMAB362、伊瑪魯單抗(imalumab)、依瑪利單抗(imaprelimab)、英西單抗(imciromab) (MYOSCINT[®])、伊馬曲單抗(imgatuzumab)、伊克拉單抗(inclacumab)、英達妥昔單抗、英度妥單抗

(indusatumab)、伊奈利珠單抗(inebilizumab)、英夫利西單抗(infliximab) (REMICADE®)、英妥木單抗(intetumumab)、伊諾莫單抗(inolimomab)、伊珠單抗(inotuzumab)、iomab-B、伊匹單抗(ipilimumab)、伊妥木單抗(iratumumab)、伊沙妥昔單抗(SARCLISA®)、伊卡利單抗(iscalimab)、艾司妥單抗(istiratumab)、伊妥珠單抗(itolizumab)、依奇珠單抗(ixekizumab) (TALTZ®)、凱利昔單抗(keliximab)、拉貝珠單抗(labetuzumab) (CEA-CIDE™)、拉妥珠單抗(lacnotuzumab)、拉迪拉珠單抗(ladiratumumab)、蘭帕利珠單抗(lampalizumab)、拉那利尤單抗(lanadelumab) (TAKHZYRO®)、蘭洛珠單抗(landogrozumab)、拉妥昔單抗(laprituximab)、拉韋昔單抗(larcaviximab)、來瑞組單抗(lebrikizumab)、來馬索單抗(lemalesomab)、蘭達麗珠單抗(lendalizumab)、倫韋單抗(lenvervimab)、侖茲魯單抗(lenzilumab)、樂德木單抗(lerdelimumab)、樂利單抗(leronlimab)、來索伏單抗(lesofavumab)、來利珠單抗(letolizumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、利韋單抗(libivirumab)、利法妥珠單抗(lifastuzumab)、利戈組單抗(ligelizumab)、利洛托單抗(lilotomab)、林妥珠單抗、利瑞魯單抗(lirilumab)、洛迪賽珠單抗(lodelcizumab)、洛吉維單抗(lokiwetmab)、朗妥昔單抗(loncastuximab)、洛沃妥珠單抗(lorvotuzumab)、羅妥昔珠單抗(losatuxizumab)、盧卡木單抗(lucatumumab)、魯利珠單抗(lulizumab)、魯昔單抗(lumiliximab)、魯妥珠單抗(lumretuzumab)、魯帕妥單

抗 (lupartumab)、魯吉珠單抗 (lutikizumab)、馬帕木單抗 (mapatumumab)、馬吉妥昔單抗 (margetuximab)、馬塔西單抗 (marstacimab)、馬司莫單抗 (maslimomab)、馬妥珠單抗 (matuzumab)、馬夫利列單抗 (mavrilimumab)、美泊利珠單抗 (mepolizumab) (NUCALA[®])、美替木單抗 (metelimumab)、米拉組單抗 (milatuzumab)、明瑞莫單抗 (minretumomab)、米吉珠單抗 (mirikizumab)、米維妥昔單抗 (mirvetuximab)、米妥莫單抗 (mitumomab)、莫妥昔單抗 (modotuximab)、莫那利珠單抗 (molalizumab)、莫格利珠單抗 (mogamulizumab) (POTELIGEO[®])、莫羅木單抗 (morolimumab)、莫妥珠單抗 (mosunetuzumab)、莫維組單抗 (motavizumab) (NUMAX[®])、莫塞妥莫單抗 (moxetumomab) (LUMOXITI[®])、莫羅單抗 -CD3 (muromonab-CD3) (ORTHOCLONE OKT3[®])、納可洛單抗 (nacolomab)、那美蘆單抗 (namilumab)、那普妥莫單抗 (naptumomab)、那妥昔單抗 (naratuximab)、那吶妥單抗 (narnatumab)、那他珠單抗 (natalizumab) (TYSABRI[®])、那賽昔珠單抗 (navicixizumab)、那韋伏單抗 (navivumab)、那西妥單抗 (naxitamab)、奈巴庫單抗 (nebacumab)、耐昔妥珠單抗 (necitumumab) (PORTRAZZA[®])、奈莫利珠單抗 (nemolizumab)、NEOD001、奈瑞莫單抗 (nerelimomab)、奈伐蘇單抗 (nesvacumab)、尼塔奇單抗 (netakimab)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab) (THERACIM[®])、尼塞韋單抗 (nirsevimab)、納武利尤單抗 (nivolumab)、諾非妥莫單抗

(nofetumomab)、奧托薩昔單抗(obiltoxaximab) (ANTHIM[®])、奧比妥珠單抗、奧卡妥珠單抗(ocaratuzumab)、奧克萊珠單抗(ocrelizumab) (OCREVUS[®])、奧度莫單抗(odulimomab)、奧法木單抗(ARZERRA[®])、奧拉單抗(LARTRUVO[®])、奧來魯單抗(oleclumab)、奧侖達利珠單抗(olendalizumab)、奧洛組單抗(olokizumab)、奧馬珠單抗(omalizumab) (XOLAIR[®])、奧博妥單抗(omburtamab)、OMS721、奧那妥組單抗(onartuzumab)、翁特珠單抗(ontecizumab)、昂妥昔珠單抗(ontuxizumab)、奧瓦利單抗(onvatilimab)、奧匹努單抗(opicinumab)、奧珀妥珠單抗(oportuzumab)、奧瑞戈伏單抗(OVAREX)、奧替蘇單抗(orticumab)、奧昔組單抗(otelixizumab)、奧替利單抗(otilimab)、奧樂妥珠單抗(otlertuzumab)、奧塞蘆單抗(oxelumab)、奧紮尼珠單抗(ozanezumab)、吉妥珠單抗(ozogamicin)、奧利組單抗(ozoralizumab)、帕昔單抗(pagibaximab)、帕利珠單抗(palivizumab) (SYNAGIS[®])、潘瑞魯單抗(pamrevlumab)、帕尼單抗(VECTIBIX[®])、潘科曼單抗(pankomab)、帕巴庫單抗(panobacumab)、帕薩妥珠單抗(parsatuzumab)、帕考珠單抗(pascolizumab)、帕妥昔珠單抗(pasotuxizumab)、帕替組單抗(pateclizumab)、帕曲妥單抗(patritumab)、PDR001、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、彭妥姆單抗(pemtumomab) (THERAGYN[®])、培拉凱珠單抗(perakizumab)、帕妥珠單抗(OMNITARG[®])、培克珠單抗(pexelizumab)、匹地利珠單

抗 (pidilizumab)、匹那妥珠單抗 (pinatumumab)、平妥莫單抗 (pintumomab)、普拉庫單抗 (placulumab)、泊洛妥珠單抗 (polatumumab) (Polivy)、普瑞魯單抗 (prezalumab)、洛紮利珠單抗 (plozalizumab)、泊加珠單抗 (pogalizumab)、泊奈組單抗 (ponezumab)、珀韋昔單抗 (porgaviximab)、普尼珠單抗 (prasinezumab)、普利紮麗珠單抗 (prezalizumab)、普立昔單抗 (priliximab)、瑞托薩昔單抗 (pritoxaximab)、普托木單抗 (primumumab)、PRO 140、奎利珠單抗 (quilizumab)、雷妥莫單抗 (racotumomab)、雷曲妥單抗 (radretumab)、雷韋單抗 (rafivirumab)、雷泮賽珠單抗 (ralpencizumab)、雷莫蘆單抗 (ramucirumab)、雷奈維單抗 (ranevetmab)、蘭尼單抗 (ranibizumab) (LUCENTIS®)、拉伐加單抗 (ravagalimab)、依庫珠單抗 (ravulizumab) (ULTOMIRIS®)、雷昔庫單抗 (raxibacumab)、瑞法奈珠單抗 (refanezumab)、瑞加韋單抗 (regavirumab)、REGN-EB3、瑞拉利單抗 (renatlimab)、壬托魯單抗 (remtolumab)、瑞替珠單抗 (reslizumab) (CINQAIR®)、利妥木單抗 (rilatumumab)、利努蘇單抗 (rinucumab)、瑞莎珠單抗 (risankizumab) (SKYRIZI®)、利妥昔單抗 (RITUXAN®)、利伐巴珠單抗 (rivabazumab)、核糖單抗 (rmab)、羅妥木單抗 (robatumumab)、羅來度單抗 (roledumab)、若奇單抗 (romilkimab)、羅莫珠單抗 (romosozumab) (EVENITY®)、羅利珠單抗 (rontalizumab)、洛曼妥珠單抗 (rosmantuzumab)、洛伐妥珠單抗

(rovalpituzumab) 、 羅 維 珠 單 抗 (rovelizumab) (LEUKARREST[®])、洛利昔珠單抗(rozanolixizumab)、盧利珠單抗(ruplizumab) (ANTOVA)、SA237、沙西妥珠單抗、薩馬珠單抗(samalizumab)、沙馬妥單抗(samrotamab)、沙利魯單抗(sarilumab) (KEVZARA[®])、薩特利珠單抗(satralizumab)、沙妥莫單抗噴地肽(satumomab pendetide)、司庫奇尤單抗(secukinumab) (COSENTYX[®])、塞魯單抗(selicrelumab)、瑟瑞妥單抗(seribantumab)、瑟托薩昔單抗(setoxaximab)、賽圖蘇單抗(setrusumab)、司韋單抗(sevirumab)、SGN-CD19A、SHP647、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、西法木單抗(sifalimumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、辛妥珠單抗(simtuzumab)、西利珠單抗(siplizumab)、斯妥尤單抗(sirtratumab)、西魯庫單抗(sirukumab)、索非妥珠單抗(sofituzumab)、蘇蘭組單抗(solanezumab)、索利托單抗(solitomab)、索耐珠單抗(sonpcizumab)、松妥組單抗(sontuzumab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、司他蘆單抗(stamulumab)、STI-6129、硫索單抗(sulesomab) (LEUKOSCAN[®])、舒他伏單抗(suptavumab)、蘇替莫單抗(sutimlimab)、舒維組單抗(suvizumab)、蘇托舒單抗(suvrattoxumab)、他貝蘆單抗(tabalumab)、替組單抗(tacatuzumab) (AFP-CIDE[®])、他度組單抗(tadocizumab)、塔妥珠單抗(talacotuzumab)、他利珠單抗(talizumab)、坦妥維單抗(tamtuvetmab)、他尼組單抗(tanezumab)、帕他莫單抗(taplutumomab paptox)、他瑞

妥單抗 (tarextumab)、他利昔珠單抗 (tavolimab)、替非組單抗 (tefibazumab) (AUREXIS[®])、替利單抗 (telimomab)、特立妥珠單抗 (telisotuzumab)、特度魯單抗 (tesidolumab)、泰坦單抗 (tetraxetan)、特土洛單抗 (tetulomab)、特那妥單抗 (tenatumomab)、替奈昔單抗 (teneliximab)、替妥木單抗 (teprotumumab) (TEPEZZA[®])、替利組單抗 (teplizumab)、特折魯單抗 (tezepelumab)、TGN1412、替布利珠單抗 (tibulizumab)、替西木單抗 (TREMELIMUMAB[®])、替加組單抗 (tigatuzumab)、替米妥珠單抗 (timigutuzumab)、替莫魯單抗 (timolumab)、替瑞利尤單抗 (tiragolumab)、替古妥單抗 (tiragotumab)、替雷利珠單抗 (tislelizumab)、替索妥單抗 (tisotumab)、替伊莫單抗 (tiuxetan)、替拉珠單抗 (tildrakizumab) (ILUMYA[®])、TNX-650、托西珠單抗 (阿特立單抗、ACTEMRA[®])、托木妥昔單抗 (tomuzotuximab)、托拉珠單抗 (toralizumab)、托薩托舒單抗 (tosatoxumab)、托西莫單抗 (BEXXAR[®])、托維妥單抗 (tovetumab)、曲羅蘆單抗 (tralokinumab)、曲妥珠單抗 (HERCEPTIN[®])、TRBS07、曲利組單抗 (tregalizumab)、曲美木單抗、曲戈盧單抗 (trevogrumab)、西莫白介素單抗 (tucotuzumab)、妥韋單抗 (tuvirumab)、烏珠單抗 (urtoxazumab)、優特克單抗 (ustekinumab) (STELERA[®])、烏妥昔單抗 (ublituximab)、烏洛魯單抗 (ulocuplumab)、烏瑞蘆單抗 (urelumab)、烏托魯單抗 (utomilumab)、伐達妥昔單抗 (vadastuximab)、瓦納利單抗

(vanalimab)、萬多妥珠單抗(vandortuzumab)、萬替妥單抗(vantictumab)、伐努賽珠單抗(vanucizumab)、伐利昔單抗(vapaliximab)、伐利蘇單抗(varisacumab)、伐立魯單抗(varlilumab)、伐利組單抗(vatelizumab)、維得利珠單抗(vedolizumab)、維妥珠單抗、威帕利莫單抗(vepalimomab)、維森庫單抗(vesencumab)、維西珠單抗(visilizumab) (NUVION[®])、沃巴利珠單抗(vobarilizumab)、伏洛昔單抗(volociximab) (HUMASPECT[®])、珀伽利珠單抗(vonlerolizumab)、伏派利單抗(vopratelimab)、沃瑟妥珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、伏那吉珠單抗(vunakizumab)、珍妥珠單抗(xentuzumab)、XMAB-5574、紮妥木單抗(zalutumumab) (HuMEX-EGFr)、紮諾莫單抗(zanolimumab) (HuMAX-CD4)、紮妥昔單抗(zatuximab)、澤妥珠單抗(zenocutuzumab)、齊拉木單抗(ziralimumab)、佐妥昔單抗(zolbetuximab)或佐莫單抗(zolimomab)。

【0124】 在一些態樣中，可用於本揭露之結合部分包含抗CD33抗體或其抗原結合部分。CD33在大約90%之急性髓性白血病(AML)病例中表現，且已證明可用作治療性抗體之靶標。大約三十年前已經報導了AML胚細胞上之高CD33表現。在85-90%之AML患者之胚細胞以及正常骨髓前驅細胞及骨髓細胞上偵測到CD33。CD33僅限於造血細胞，但在正常造血幹細胞上不存在，使其成為AML治療之理想靶標。

【0125】本揭露之綴合物之抗CD33抗體能夠特異性結合CD33。在一些態樣中，本文所述之抗CD33抗體以高親和力，例如以 10^{-6} M或更低、 10^{-7} M或更低、 10^{-8} M或更低、 10^{-9} M或更低、 10^{-10} M或更低、 10^{-11} M或更低、 10^{-12} M或更低、 10^{-12} M至 10^{-7} M、 10^{-11} M至 10^{-7} M、 10^{-10} M至 10^{-7} M或 10^{-9} M至 10^{-7} M之 K_D 結合人類CD33。

【0126】在一些態樣中，抗CD33抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含重鏈可變區(VH)，且輕鏈包含輕鏈可變區(VL)；其中VH包含VH互補決定區(CDR) 1 (VH-CDR1)、VH-CDR2及VH-CDR3，且VL包含VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3；其中VH-CDR3包含與SEQ ID NO: 3具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含VH-CDR2，其包含與SEQ ID NO: 2之胺基酸序列具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含VH-CDR1，其包含與SEQ ID NO: 1之胺基酸序列具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含VL-CDR1，其包含與SEQ ID NO: 5之胺基酸序列具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含VL-CDR2，其包含

與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98% 或至少約 99% 序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗 CD33 抗體包含 VL-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98% 或至少約 99% 序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，CDR 包含下表 1 中所示之序列。

表 1. CDR 序列及可變區序列

VH-CDR1 (SEQ ID NO: 1)	DSNIH
VH-CDR2 (SEQ ID NO: 2)	YIYPYNGGTDYNQKFKN
VH-CDR3 (SEQ ID NO: 3)	GNPWLAY
VH (SEQ ID NO: 4)	EVQLVQSGAEVVKKPGSSVKVSKASGYTITDSNIHWVRQAPGQSL EWIGYIYPYNGGTDYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYMELSSLRSED TAFYYCVNGNPWLAYWGQGTLVTVSS
VL-CDR1 (SEQ ID NO: 5)	RASESLDNYGIRFLT
VL-CDR2 (SEQ ID NO: 6)	AASNQGSG
VL-CDR3 (SEQ ID NO: 7)	QQTKEVPWS
VL (SEQ ID NO: 8)	DIQLTQSPSTLSASVGDRTITCRASESLDNYGIRFLTWVQKPGK APKLLMYAASNQGSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYC QQTKEVPWSFGQGTKVEVK

【0127】 在一些態樣中，抗 CD33 抗體重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98% 或至少約 99% 序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗 CD33 抗體輕鏈可變區包含與 SEQ

ID NO: 8之胺基酸序列具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。

【0128】在一些態樣中，抗CD33抗體包含：重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 4之胺基酸序列具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之序列；及輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之序列。

【0129】在一些態樣中，抗CD33抗體重鏈包含與SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 11具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 12具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。

表 2. 抗 CD33 抗體胺基酸序列。

CD33AB 重鏈 (SEQ ID NO: 9)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTITDSNIHWVRQAPGQSLEWIG YIYPYNGGTDY NQKFKNRATLTVDNPTNTA YMELSSLRSEDTAFYYCVN GNPWLAYWGGTGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
CD33AB 輕鏈 (SEQ ID NO: 10)	DIQLTQSPSTLSASV GDRVTITCRASESLDNYGIRFLTWFQQKPGKAPKLL MYAASNQGS GVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLPDDFATYYCQQTKEVPWS FGQGTKVEVKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
吉妥珠單 抗重鏈 (SEQ ID NO: 11)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTITDSNIHWVRQAPGQSLEWIG YIYPYNGGTDY NQKFKNRATLTVDNPTNTA YMELSSLRSEDTAFYYCVN GNPWLAYWGGTGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYI TCNVNDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV L DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
吉妥珠單 抗輕鏈 SEQ ID NO: 12)	DIQLTQSPSTLSASV GDRVTITCRASESLDNYGIRFLTWFQQKPGKAPKLL MYAASNQGS GVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLPDDFATYYCQQTKEVPWS FGQGTKVEVKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC

【0130】 在一些態樣中，抗 CD33 抗體包含：重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 9 具有至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98% 或至少約 99% 序列一致性之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 10 具有至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約

98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。術語「CD33AB」包含如SEQ ID NO: 9所列之重鏈及如SEQ ID NO: 10所列之輕鏈。

【0131】在一些態樣中，抗CD33抗體包含：重鏈，其包含與SEQ ID NO: 11具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 12具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。

【0132】在一些態樣中，抗CD33抗體揭示於美國專利第5,585,089號、US 5,693,762中，其各自明確以引用方式併入本文。

【0133】在一些態樣中，抗CD33抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含重鏈可變區(VH)，且輕鏈包含輕鏈可變區(VL)；其中VH包含VH互補決定區(CDR) 1 (VH-CDR1)、VH-CDR2及VH-CDR3，且VL包含VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3；其中VH-CDR3包含與SEQ ID NO: 15具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含VH-CDR2，其包含與SEQ ID NO: 14之胺基酸序列具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含VH-

CDR1，其包含與SEQ ID NO: 13之胺基酸序列具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含VL-CDR1，其包含與SEQ ID NO: 18之胺基酸序列具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含VL-CDR2，其包含與SEQ ID NO: 19之胺基酸序列具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含VL-CDR3，其包含與SEQ ID NO: 20之胺基酸序列具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，CDR包含下表3中所示之序列。

表 3. huMy9-6 及 huMy9-6-IgG4-S228P CDR 序列及可變區序列

VH-CDR1 (SEQ ID NO: 13)	SYYIH
VH-CDR2 (SEQ ID NO: 14)	VIYPGNDDISYNQKFQG
VH-CDR3 (SEQ ID NO: 15)	EVRLRYFDV
VH (SEQ ID NO: 16)	QVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPGQG LEWVGVIYPGNDDISYNQKFQGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSE DSAVYYCAREVRLRYFDVWGQGTTVTVSS
VL-CDR1 (SEQ ID NO: 17)	KSSQSVFFSSSQKNYLA
VL-CDR2 (SEQ ID NO: 18)	WASTRES
VL-CDR3 (SEQ ID NO: 19)	HQYLSSRT
VL (SEQ ID NO: 20)	EIVLTQSPGSLAVSPGERVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIP GQSPRLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQPEDLAIYY CHQYLSSRTFGQGKLEIK

【 0134 】 在一些態樣中，抗 CD33 抗體重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98% 或至少約 99% 序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗 CD33 抗體輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列具有至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98% 或至少約 99% 序列一致性之胺基酸序列。

【 0135 】 在一些態樣中，抗 CD33 抗體包含：重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98% 或至少約 99% 序列一致性之

序列；及輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 20之胺基酸序列具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之序列。

【0136】在一些態樣中，抗CD33抗體重鏈包含與SEQ ID NO: 21具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。在一些態樣中，抗CD33抗體包含輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 22具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。

表 4. huMy9-6-IgG4-S228P 抗體胺基酸序列。

重鏈 (SEQ ID NO: 21)	QVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPGQGLEW VGVIYPGNDDISYNQKFQGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYY CAREVRLRYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVKDKRVEVKYGPCCPCPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLGLK
輕鏈 (SEQ ID NO: 22)	EIVLTQSPGSLAVSPGERVTMSCKSSQSVFSSSQKNYLAWYQQIPGQS PRLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQPEDLAIYYCHQYLS SRFTGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNPFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【0137】在一些態樣中，抗CD33抗體包含：重鏈，其包含與SEQ ID NO: 21具有至少約80%、至少約85%、至

少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 22具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性之胺基酸序列。抗CD33抗體包含如SEQ ID NO: 21所列之重鏈及如SEQ ID NO: 22所列之輕鏈。

【0138】「結合」分子靶標或感興趣之抗原之抗體係能夠以足夠的親和力結合該抗原以使該抗體可用於靶向表現該抗原之細胞的抗體。

【0139】在本揭露中，基團「Bm」可與多於一個新降解劑綴合。在一些態樣中，「Bm」可與1至10個新降解劑綴合。在一些態樣中，「Bm」可與1至9個新降解劑綴合。在一些態樣中，「Bm」可與1至8個新降解劑綴合。在一些態樣中，「Bm」可與1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個新降解劑綴合。在一些態樣中，「Bm」可與7或8個新降解劑綴合。在一些態樣中，「Bm」與5個新降解劑綴合。在一些態樣中，「Bm」與6個新降解劑綴合。在一些態樣中，「Bm」與7個新降解劑綴合。在一些態樣中，「Bm」與8個新降解劑綴合。在一些態樣中，「Bm」與9個新降解劑綴合。

IV. 組成物及使用方法

【0140】本文所述之綴合物及/或化合物可係醫藥學

上或醫藥學上可接受之鹽之形式。在一些態樣中，此類鹽衍生自無機或有機酸或鹼。

【0141】合適之酸加成鹽之實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(lucoheptanoate)、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)、果凍酸鹽(pectinate)、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一酸鹽。

【0142】合適之鹼加成鹽之實例包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；與有機鹼之鹽，諸如二環己胺鹽、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺；及與胺基酸諸如精胺酸、離胺酸及類似者之鹽。

【0143】例如，Berge列出了以下FDA批准的市售鹽：陰離子乙酸鹽、苯磺酸鹽(besylate/benzenesulfonate)、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、依地酸鈣(乙二胺四乙酸鹽)、樟腦磺酸鹽(camsylate/camphorsulfonate)、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽(乙二胺四乙酸鹽)、乙二磺酸鹽(1,2-乙二磺酸鹽)、硫酸月桂酯鹽(estolate/lauryl

sulfate)、乙磺酸鹽(esylate/ethanesulfonate)、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(gluceptate/glucoheptonate)、葡萄糖酸鹽、麩醯胺酸、對羥乙醯胺基苯胛酸鹽(glycollylarsanilate/glycollamidophenylarsonate)、己基間苯二酚酸鹽(hexylresorcinate)、海巴胺(hydrabamine) (*N,N'*-二(去氫樅基)乙二胺)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽(2-羥基乙磺酸鹽)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽(mesylate/methanesulfonate)、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽(2-萘磺酸鹽)、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate/embonate)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽(polygalacturonate)、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclolate) (8-氯茶酸鹽(8-chlorotheophyllinate))及三乙碘化物；有機陽離子苄星(benzathine) (*N,N'*-二苄基乙二胺)、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(*N*-甲基葡糖胺)及普魯卡因；及金屬陽離子鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅。

【0144】 Berge另外列出了以下非FDA批准的市售(美國以外)鹽：陰離子己二酸鹽、海藻酸鹽、胺基水楊酸鹽、無水亞甲基檸檬酸鹽、檳榔鹼、天冬胺酸鹽、硫酸氫鹽、丁基溴化物、樟腦酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫溴酸鹽、二琥珀酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、氫氟酸鹽、氫碘酸鹽、亞甲基雙(水楊酸鹽)、萘二磺酸鹽(1,5-萘二磺酸

鹽)、草酸鹽、果凍酸鹽、過硫酸鹽、苯乙基巴比妥酸鹽、苦味酸鹽、丙酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽；有機陽離子苯乙苄胺(benethamine)(*N*-苄基苯乙胺)、克立咪唑(clemizole)(1-對氯苄基-2-吡咯啉-1'-基甲基苯并咪唑)、二乙胺、哌嗪及三木甲胺(tromethamine)(參(羥甲基)胺基甲烷)；及金屬陽離子鋇及鈹。

【0145】包含本文所述之新降解劑綴合物之醫藥組成物亦可包含合適之載劑、賦形劑及助劑，其可根據投與方式而不同。

【0146】在一些態樣中，醫藥組成物可調配成合適的腸胃外劑型。該等調配物可藉由此項技術中已知的各種方法製備。醫藥組成物可直接投與至血流中、肌肉中或直接投與至器官中。用於腸胃外投與之合適手段包括靜脈內投與、動脈內投與、腹膜內投與、鞘內投與、心室內投與、尿道內投與、胸骨內投與、顱內投與、肌肉內投與及皮下投與。用於腸胃外投與之合適裝置包括針式注射器、無針注射器及輸注技術。

【0147】腸胃外組成物通常係水溶液，其可含有賦形劑諸如鹽、碳水化合物及緩沖劑。然而，組成物亦可調配成無菌非水溶液或成乾燥形式以與合適的媒劑諸如無菌無熱原水一起使用。

【0148】在無菌條件下製備腸胃外組成物，例如藉由凍乾，可使用熟習此項技術者熟知的標準技術容易地完成。

【0149】用於腸胃外投與之組成物可調配成立即釋放及/或修飾釋放。修飾釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放。因此，可將組成物調配成固體、半固體或觸變液體，以作為提供活性劑之修飾釋放之植入貯庫投與。

【0150】腸胃外調配物可與用於腸胃外劑型之其他合適的醫藥學上可接受之賦形劑混合，諸如但不限於防腐劑。

【0151】在另一態樣中，醫藥組成物可調配成合適的口服劑型，諸如錠劑、膠囊劑、散劑、丸劑、懸液劑、溶液、乳劑及類似者。可存在其他合適的載劑，諸如崩解劑、稀釋劑、螯合劑、黏合劑、助滑劑、潤滑劑、填充劑、增量劑、抗黏附劑及類似者。

【0152】口服劑型亦可含有其他合適的醫藥賦形劑，諸如甜味劑、媒劑/潤濕劑、著色劑、調味劑、防腐劑、增黏劑/增稠劑及類似者。

【0153】本文所述之新降解劑綴合物可用於治療各種癌症。本揭露之某些綴合物就功效表現、藥物動力學(例如，吸收、分佈、代謝、排泄)、溶解性(例如，水溶性)、與其他藥劑之相互作用(例如，藥物代謝酶抑制作用)、安全性(例如，急性毒性、慢性毒性、遺傳毒性、生殖毒性、心臟毒性、致癌性、中樞毒性)及/或穩定性(例如，化學穩定性、對酶之穩定性)而言可係優越的，且可用作藥劑。

【0154】本揭露之新降解劑綴合物可用作藥劑，諸如用於預防或治療疾病之劑，疾病例如癌症，例如結腸直腸癌(例如，結腸直腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性結腸直腸癌、遺傳性非息肉病性結腸直腸癌、胃腸道間質瘤)、肺癌(例如，非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性間皮瘤)、間皮瘤、胰腺癌(例如，胰腺導管癌、胰腺內分泌腫瘤)、咽癌、喉癌、食道癌、胃癌(stomach/gastric cancer)(例如，乳頭狀腺癌、黏液性腺癌、腺鱗癌)、十二指腸癌、小腸癌、乳癌(例如，侵襲性導管癌、非侵襲性導管癌、炎性乳癌)、卵巢癌(例如，卵巢上皮癌、性腺外生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、卵巢低惡性潛能腫瘤(ovarian low-malignant potential tumor))、睪丸腫瘤、前列腺癌(例如，激素依賴性前列腺癌、非激素依賴性前列腺癌、去勢抵抗性前列腺癌)、肝癌(例如，肝細胞癌、原發性肝癌、肝外膽管癌)、甲狀腺癌(例如，甲狀腺髓樣癌)、腎癌(例如，腎細胞癌(例如，透明細胞腎細胞癌)、腎盂及輸尿管移行細胞癌)、子宮癌(例如，宮頸癌、子宮體癌、子宮肉瘤)、妊娠絨毛膜癌，腦腫瘤(例如，髓母細胞瘤、神經膠質瘤、松果體星形細胞瘤、毛細胞星形細胞瘤、瀰漫性星形細胞瘤、間變性星形細胞瘤、垂體腺瘤)、視網膜母細胞瘤、皮膚癌(例如，基底細胞瘤、惡性黑色素瘤)、肉瘤(例如，橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、軟組織肉瘤、梭形細胞肉瘤)、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌症(例如，多發性骨髓瘤、白血病(例如，急性髓性白血病)、惡性淋巴瘤、

霍奇金病、慢性骨髓增生性疾病)、原發性不明的癌症；癌症生長抑制劑；癌症轉移抑制劑；凋亡促進劑；用於治療癌前病變(例如，骨髓化生不良症候群)之劑；及類似者。

【0155】在某些態樣中，本揭露之新降解劑綴合物可用作治療乳癌、胃癌、卵巢癌、子宮癌、肺癌、胰腺癌、肝癌、淋巴瘤或血液癌症之藥劑。

【0156】此外，本揭露之新降解劑綴合物可與非藥物療法同時、在非藥物療法之前或在非藥物療法之後使用。準確地說，綴合物可與以下非藥物療法組合，諸如(1)手術，(2)使用血管緊張素II等之高血壓化療，(3)基因療法，(4)熱療法，(5)冷凍療法，(6)激光燒灼及(7)放射療法。

【0157】例如，藉由在上述手術及類似者之前或之後使用本揭露之新降解劑綴合物，可提供諸如防止出現耐藥性、延長無疾病存活期、抑制癌症轉移或複發、延長壽命及類似者的效果。

【0158】此外，有可能將用本揭露之新降解劑綴合物之治療與以下支持療法組合：(i)投與抗生素(例如， β -內醯胺類諸如泛司博林(pansporin)及類似者，大環內酯類諸如克拉黴素及類似者)，以用於各種感染性疾病之併發症，(ii)投與高熱量輸注、胺基酸製劑或一般維生素製劑，以改善營養不良，(iii)投與嗎啡，以減輕疼痛，(iv)投與藥劑，以用於改善副作用諸如噁心、嘔吐、厭食、腹

瀉、白血球減少症、血小板減少症、血紅蛋白濃度降低、脫髮、肝病、腎病、DIC、發熱及類似者，及(v)投與藥劑，以用於抑制癌症之多重耐藥性及類似者。

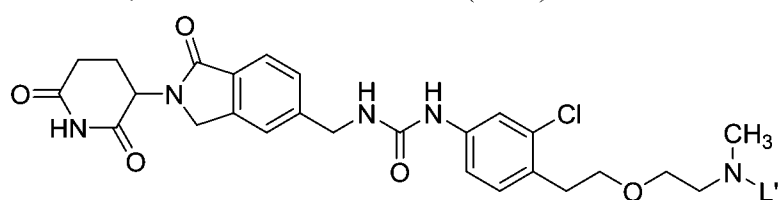
【0159】 在一些態樣中，本揭露之新降解劑或新降解劑綴合物可與標準護理療法，例如一或多種治療劑(例如，抗癌劑及/或免疫調節劑)組合使用。因此，在某些態樣中，治療本文所揭示之腫瘤之方法包含將本揭露之新降解劑或新降解劑綴合物與一或多種額外的治療劑組合投與。在一些態樣中，本揭露之新降解劑或新降解劑綴合物可與一或多種抗癌劑組合使用，例如，使得可靶向免疫途徑之多個元件。在一些態樣中，抗癌劑包含免疫檢查點抑制劑(即，阻斷透過特定免疫檢查點途徑之傳訊)。可用於本發明方法之免疫檢查點抑制劑之非限制性實例包含 CTLA-4 拮抗劑(例如，抗 CTLA-4 抗體)、PD-1 拮抗劑(例如，抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體)、TIM-3 拮抗劑(例如，抗 TIM-3 抗體)或其組合。

【0160】 在一些態樣中，本揭露之新降解劑或新降解劑綴合物在投與額外的治療劑之前或之後投與至個體。在其他態樣中，本揭露之新降解劑或新降解劑綴合物與額外的治療劑同時投與至個體。在某些態樣中，本揭露之新降解劑或新降解劑綴合物及額外的治療劑可作為醫藥學上可接受之載劑中之單一組成物同時投與。在其他態樣中，本揭露之新降解劑或新降解劑綴合物及額外的治療劑係作為單獨的組成物同時投與。

【0161】 在一些態樣中，可用本揭露之新降解劑或新降解劑綴合物治療之個體係非人類動物，諸如大鼠或小鼠。在一些態樣中，可治療之個體係人類。

V. 製備新降解劑及組成物之方法

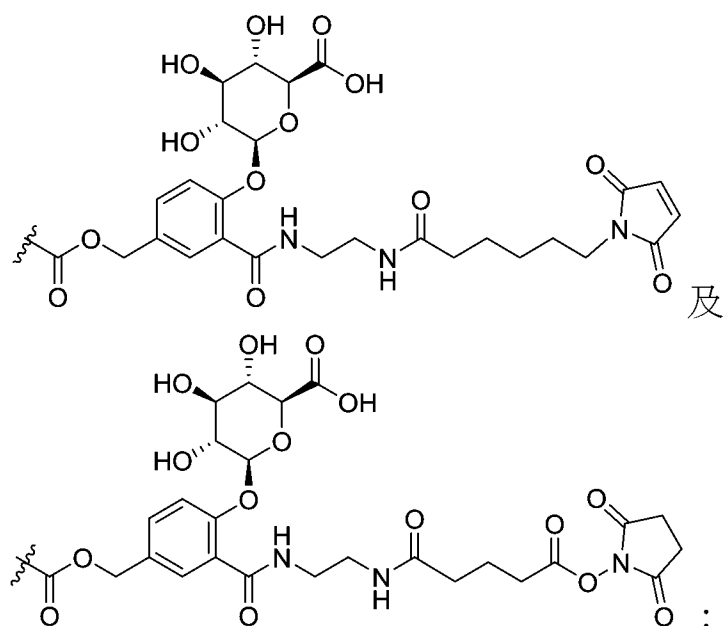
【0162】 本揭露提供一種製備新降解劑綴合物之方法，該方法包含使結合部分與式(I-1)之化合物：



(I-1)；

或其醫藥學上可接受之鹽反應，其中：

L'係選自以下之連接子前驅物：



其中：

係與氮原子之連接點。

【0163】 如本文所述，連接子前驅物含有連接至結合

部分之異雙官能基。

【0164】在一些態樣中，在結合部分與式(I-1)之化合物反應之前，對該結合部分進行預處理。在某些態樣中，式(I-1)之化合物與結合部分反應，該結合部分包含抗體或其抗原結合部分。在結合部分係抗體之態樣中，可在與式(I-1)之化合物反應之前對抗體進行預處理以減少鏈間二硫鍵。

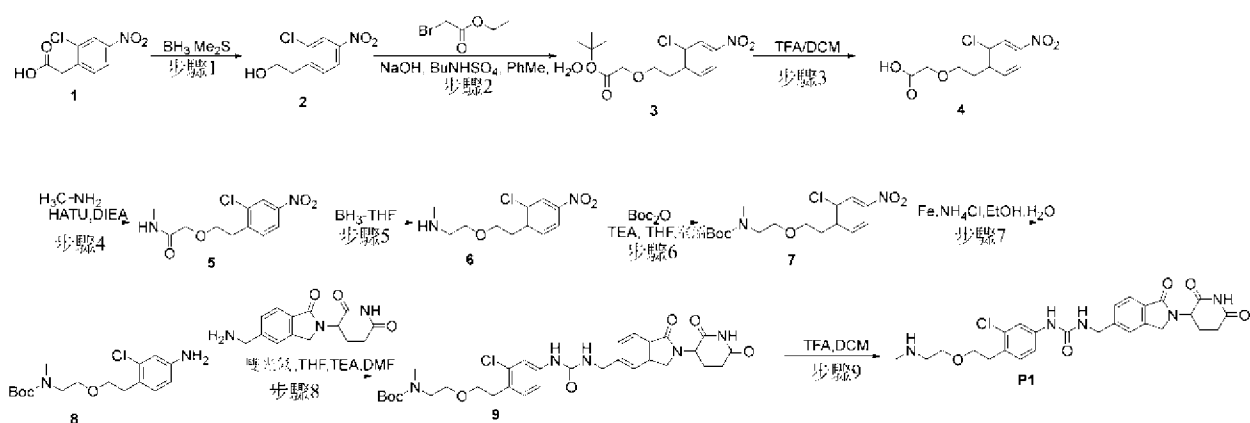
實例

一般合成方法及中間體

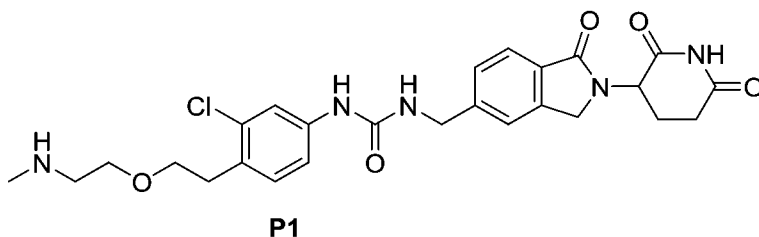
【0165】本揭露之化合物可由一般熟習此項技術者根據本揭露及此項技術之知識，及/或藉由參考下文所示之方案及合成實例來製備。示範性合成路線在以下方案及實例中闡述。應當理解，出現在以下方案及實例中之變數(例如「R」基團)應獨立於出現在申請案中其他地方之變數來閱讀。一般熟習此項技術者將容易理解下文所示之方案及實例如何說明本文所述之化合物之製備。

【0166】方案中使用之縮寫通常遵循此項技術中使用之慣例。說明書及實例中使用之化學縮寫定義如下：「Me」代表甲基；「Bu」代表丁基；「Ph」代表苯基；「TFA」代表三氟乙酸；「DCM」代表二氯甲烷；「HATU」代表*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲胺六氟磷酸鹽 *N*-氧化物；「THF」代表四氫呋喃；「BOC」或「Boc」代表三丁氧

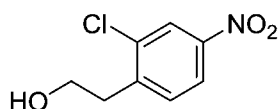
基羰基；「TEA」代表三乙胺；「EtOH」代表乙醇；
 「DMF」代表N,N-二甲基甲醯胺；「PE」代表石油醚；
 「EtOAc」代表乙酸乙酯；「DIEA」代表二異丙基乙胺；
 「MeOH」代表「甲醇」；h代表小時；min代表分鐘；
 「Ac」代表乙酸鹽；「EDCI」代表1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺；
 「HOBT」代表1-羥基苯并三唑水合物；
 「ACN」代表乙腈；「TCEP」代表(參(2-羧乙基)膦)；
 「DMA」代表N,N-二甲基乙醯胺；



方案 1：新降解劑 P1 之製備

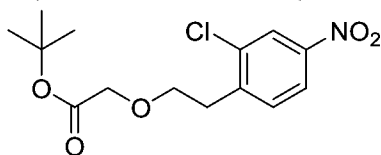


實例 1：新降解劑 P1 之合成



步驟 1：化合物 2 之合成

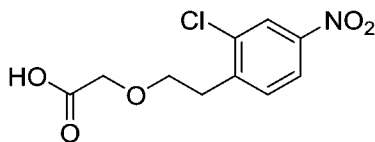
【0167】在0℃、氮氣氣氛下，向經攪拌之2-氯-4-硝基苯基)乙酸(化合物1，5.00 g，23.19 mmol，1.00當量)於THF (75.00 mL)中之溶液中逐滴添加BH₃-Me₂S (於THF中10 M) (5.80 mL，58.0 mmol，2.50當量)。將所得混合物在70℃、氮氣氣氛下攪拌2 h。將混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(PE:EtOAc = 1:1)純化，得到呈黃色固體之2-(2-氯-4-硝基苯基)乙醇(3 g，64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H)。



步驟2：化合物3之合成

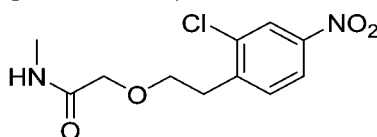
【0168】向經攪拌之2-(2-氯-4-硝基苯基)乙醇(化合物2，5.00 g，24.800 mmol，1.00當量)及2-溴乙酸三級丁酯(29.0 mL，148.28 mmol，8.00當量)於甲苯(150.00 mL)中之溶液中添加Bu₄NHSO₄ (6.74 g，19.84 mmol，0.80當量)。在0℃下，在40 min內向上述混合物中逐滴添加NaOH (於H₂O中5 M) (500.00 mL)。將所得混合物在25℃下再攪拌2 h。將所得混合物用EtOAc (3 x 500 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(400 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(PE:EtOAc = 4:1)純化，得到呈黃色油狀物之2-[2-(2-氯-4-硝基苯基)乙氧基]乙酸三級丁酯(8 g，65%)。¹H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.17-3.14(m, 2H), 1.45(s, 9H)。



步驟3：化合物4之合成

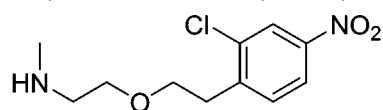
【0169】在室溫下，向經攪拌之2-[2-(2-氯-4-硝基苯基)乙氧基]乙酸三級丁酯(化合物3，8.00 g，16.14 mmol，1.00當量，63.7%)於DCM (80.00 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (16.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將所得混合物用水(500 mL)稀釋。將混合物用EtOAc (3 x 500 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。這產生呈黃色油狀物之[2-(2-氯-4-硝基苯基)乙氧基]乙酸(6.5 g，粗品)。LCMS (ESI): 517 (2M-H)-



步驟4：化合物5之合成

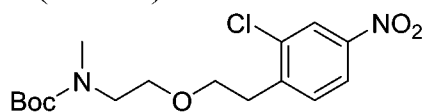
【0170】在室溫下，向經攪拌之[2-(2-氯-4-硝基苯基)乙氧基]乙酸(化合物4，6.30 g，21.84 mmol，1.00當量，90%)及HATU (12.46 g，32.76 mmol，1.50當量)在DMF (65.00 mL)中之溶液中逐滴添加 $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (1.77 g，26.21 mmol，1.20當量)及DIEA (15.20 g，117.8 mmol，4.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。將所得混合

物用水稀釋。將所得混合物用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM:MeOH = 10:1)純化，得到呈黃色油狀物之2-[2-(2-氯-4-硝基苯基)乙氧基]-N-甲基乙醯胺(10 g，純度：50%，產率：84%)。LCMS (ESI): 273.28 (M+H)⁺



步驟5：化合物6之合成

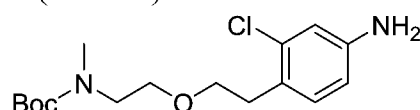
【0171】在室溫、氮氣氣氛下，向經攪拌之2-[2-(2-氯-4-硝基苯基)乙氧基]-N-甲基乙醯胺(化合物5，3.3 g，12.10 mmol，1.00當量)於THF (35.00 mL)中之溶液中逐滴添加BH₃-THF (於THF中1 M) (12.10 mL，12.10 mmol，1.00當量)。將所得混合物在70°C、氮氣氣氛下攪拌2 h。將反應用MeOH淬滅。將殘餘物用1N HCl酸化至pH 6。將所得混合物用EtOAc (20 mL)萃取。將水相用飽和NaHCO₃ (飽和水溶液)鹼化至pH 8。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。這產生呈黃色油狀物之[2-[2-(2-氯-4-硝基苯基)乙氧基]乙基](甲基)胺(2.5 g，80%)。LCMS (ESI): 259.26 (M+H)⁺



步驟6. 化合物7之合成

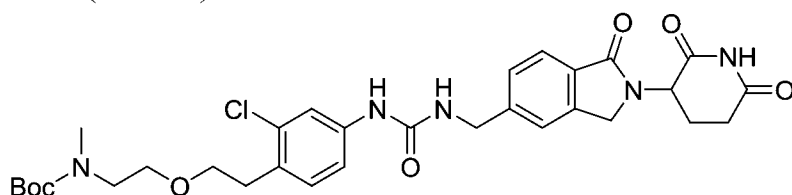
【0172】在25°C下，向經攪拌之[2-[2-(2-氯-4-硝基苯

基)乙氧基]乙基](甲基)胺(化合物6, 2.50 g, 9.69 mmol, 1.00當量)及Boc₂O (2.53 g, 11.6 mmol, 1.20當量)於THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加TEA (1.17 g, 11.6 mmol, 1.20當量)。將混合物在25°C下攪拌2 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM:MeOH = 5:1)純化, 得到呈黃色油狀物之N-[2-[2-(2-氯-4-硝基苯基)乙氧基]乙基]-N-甲基胺基甲酸三級丁酯(1.70 g, 50%)。LCMS (ESI): 359.36 (M+H)⁺



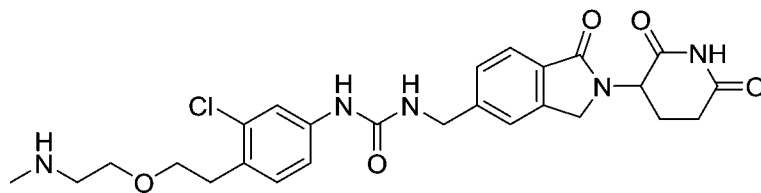
步驟7：化合物8之合成

【0173】在25°C下, 向經攪拌之N-[2-[2-(2-氯-4-硝基苯基)乙氧基]乙基]-N-甲基胺基甲酸三級丁酯(化合物7, 1.70 g, 4.74 mmol, 1.00當量)及NH₄Cl (750 mg, 14.2 mmol, 3.00當量)於EtOH (85 mL)及H₂O (17 mL)中之溶液中添加Fe (1.3g, 23.7 mmol, 5.00當量)。將混合物在80°C下攪拌2 h。將混合物冷卻至室溫。將所得混合物過濾, 且將濾餅用EtOH (3 x 50 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(PE:EtOAc = 4:1)純化, 得到呈黃色油狀物之N-[2-[2-(4-胺基-2-氯苯基)乙氧基]乙基]-N-甲基胺基甲酸三級丁酯(900 mg, 58%)。LCMS (ESI): 329.33 (M+H)⁺



步驟8：化合物9之合成

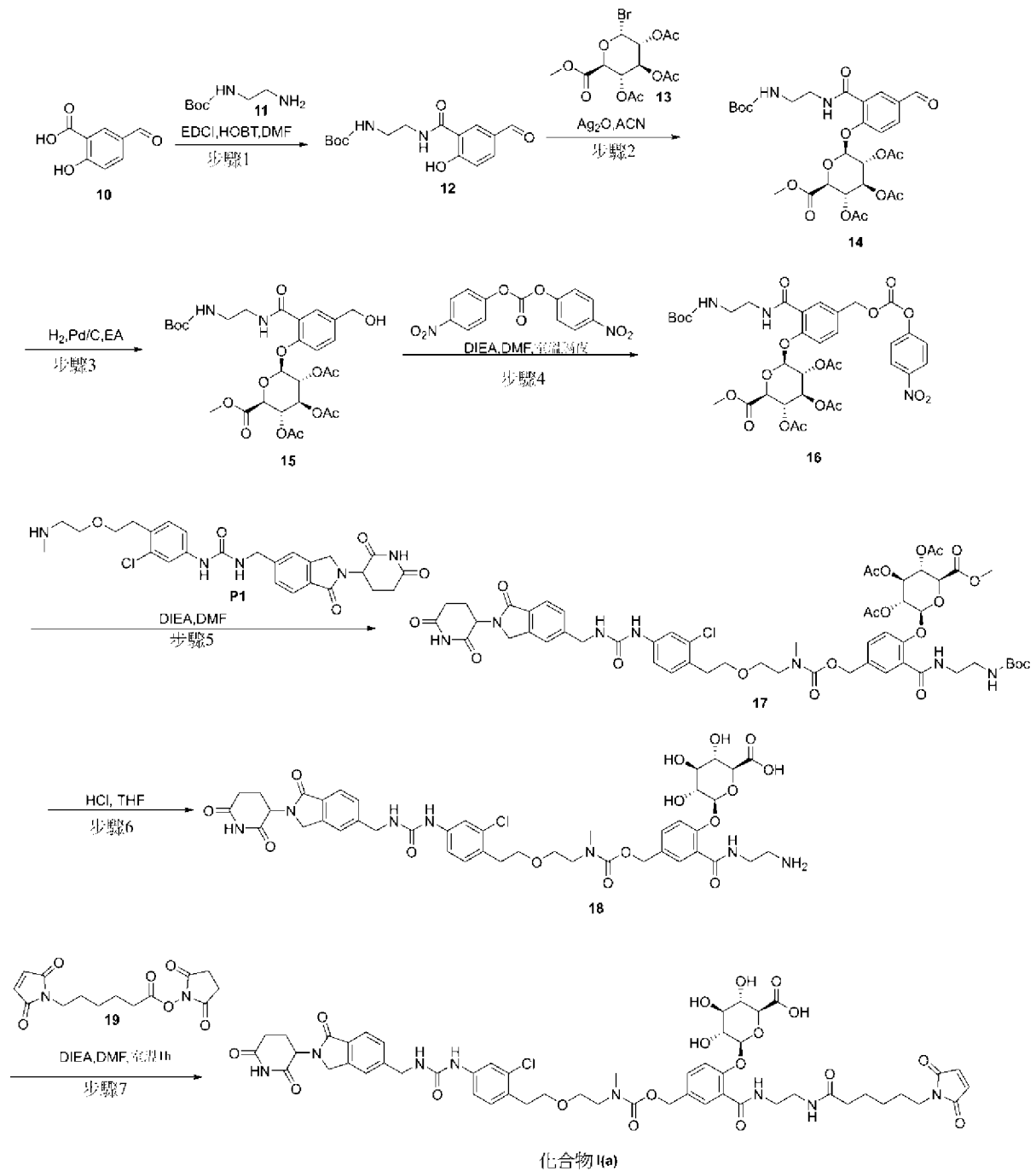
【0174】在25℃下，向經攪拌之N-[2-[2-(4-胺基-2-氯苯基)乙氧基]乙基]-N-甲基胺基甲酸三級丁酯(化合物8，500 mg，1.52 mmol，1.00當量)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加雙光氣(601 mg，3.04 mmol，2.00當量)。將混合物在25℃下攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮且再溶解於DMF (5 mL)中。在25℃下，向經攪拌之3-[5-(胺甲基)-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(INT1，如下所述製備，499 mg，1.82 mmol，1.20當量)及TEA (1.56 g，15.45 mmol，10.00當量)於DMF (20 mL)中之混合物中逐滴添加以上提及之溶液。將混合物在25℃下攪拌1 h。將所得混合物用40 mL冰水稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 40 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(5x40 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM:MeOH = 10:1)純化，得到呈白色固體之(2-(2-氯-4-(3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)脲基)苯乙氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(670 mg，70%)。LCMS: (ESI): 628.63 (M+H)⁺



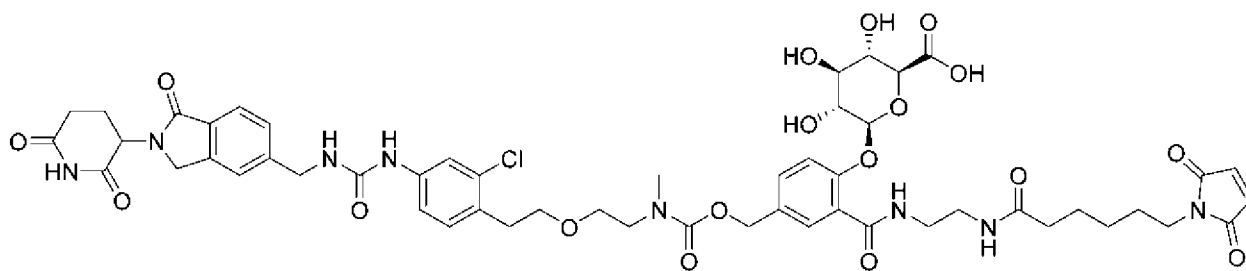
步驟9：新降解劑P1之合成

【0175】在0℃下，向經攪拌之N-[2-(2-[2-氯-4-[[[2-

(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基]-N-甲基胺基甲酸三級丁酯(化合物9, 670 mg, 1.07 mmol, 1當量)於DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2.5 mL)。將混合物在25°C下攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱，SunFire C18 OBD製備型管柱，100 μ m，19x250 mm；流動相，水(0.05% TFA)及ACN (5% B相，30 min內達到60%)；偵測器，UV 220 nm。將收集的流份凍乾，得到呈白色固體之1-(3-氯-4-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]乙基]苯基)-3-[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基]脲(500 mg, 89%)。LCMS (ESI): 528.53 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.19-5.1 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 4H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.03-3.96 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H)。

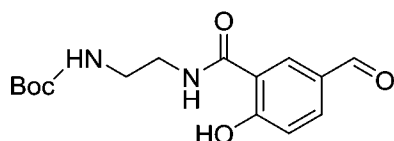


方案 2：新降解劑 P1- β -葡萄糖醛酸苷連接子複合物(化合物 (1a))之合成



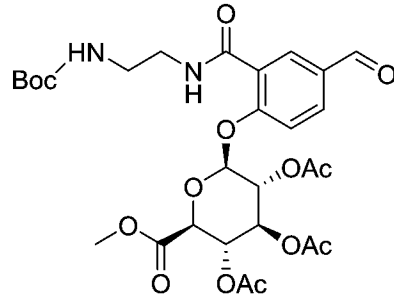
化合物 1(a)

實例 2：化合物 (1a) 之合成



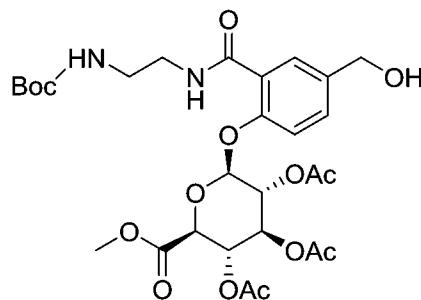
步驟 1：化合物 12 之合成

【0176】在 0°C、氮氣氣氛下，向經攪拌之 5-甲醯基-2-羥基苯甲酸，**10** (20 g, 120.38 mmol, 1.00 當量) 於 DMF (200 mL) 中之溶液中分批添加 EDCI (28 g, 144.44 mmol, 1.20 當量)、HOBT (20 g, 144.46 mmol, 1.20 當量) 及 N-(2-胺乙基) 胺基甲酸三級丁酯，**11** (23 g, 144.46 mmol, 1.20 當量)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌隔夜。LCMS 指示反應完成。將反應混合物用水淬滅且用乙酸乙酯 (3x200 mL) 萃取。將合併的有機物用鹽水 (200 mL) 洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，將濾液在真空下濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，用 PE/EA (2:3) 溶析，得到呈白色固體之 N-[2-[(5-甲醯基-2-羥基苯基) 甲醯胺基] 乙基] 胺基甲酸三級丁酯，**12** (23 g, 53%)。LCMS (ES, m/z): 209 [M+H-100]⁺, 309 [M+H]⁺, 331 [M+Na]⁺。



步驟2：化合物14之合成

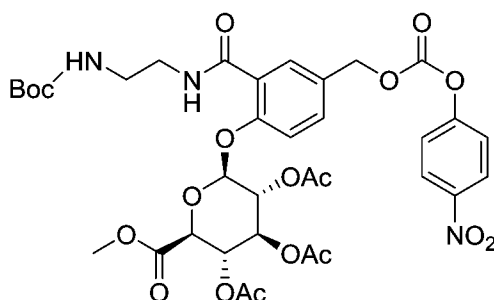
【0177】在0℃、氮氣氣氛下，向經攪拌之N-[2-[(5-甲醯基-2-羥基苯基)甲醯胺基]乙基]胺基甲酸三級丁酯，**12** (23 g, 74.59 mmol, 1.00當量)於ACN (600 mL)中之溶液中分批添加Ag₂O (34.57 g, 149.17 mmol, 2.00當量)及(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-溴噁烷-2-羧酸甲酯，**13** (32.6 g, 82.05 mmol, 1.10當量)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌隔夜。LCMS指示反應完成。過濾後，將濾液在真空下濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，用PE/ A (1:4)溶析，得到呈綠色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-([2-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙基]胺基甲醯基)-4-甲醯基苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯，**14** (38 g, 76%)。LCMS (ES, m/z): 525 [M+H-100]⁺, 625 [M+H]⁺, 647 [M+Na]⁺。



步驟3：化合物15之合成

【0178】在室溫下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-

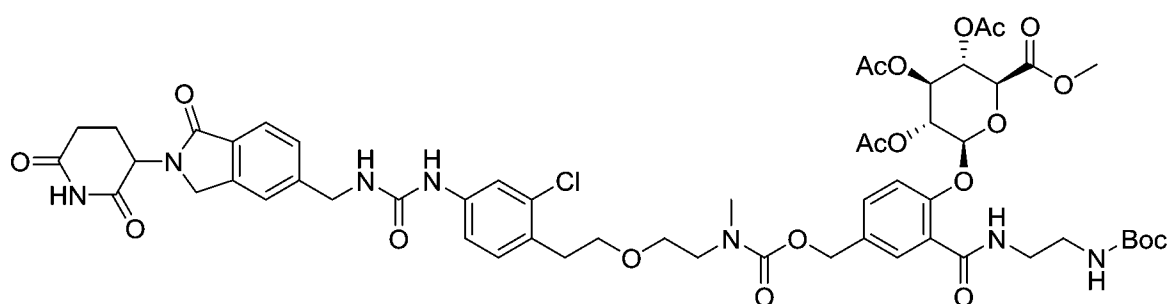
3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-({2-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基甲醯基)-4-甲醯基苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯，**14** (20 g, 32.02 mmol, 1.00當量)於EA (200 mL)中之溶液中分批添加Pd/C (4.0 g, 10%)。將所得混合物在室溫、氬氣氣氛下攪拌隔夜。LCMS指示反應完成。過濾後，將濾液在真空下濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，用DCM/MeOH (19:1)溶析，得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-({2-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基甲醯基)-4-(羥甲基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯，**15** (12.5 g, 58%)。LCMS (ES, m/z): 527 [M+H-100]⁺, 627 [M+H]⁺, 649 [M+Na]⁺。



步驟4：化合物16之合成

【 0179 】 在 0 °C、氬氣氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-({2-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基甲醯基)-4-(羥甲基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯，**15** (5.0 g, 7.98 mmol, 1.00當量)於DMF (50 mL)中之溶液中分批添加雙(4-硝基苯基)碳酸酯(2.67 g, 8.77 mmol, 1.10當量)及DIEA (2.0 g, 15.94 mmol, 2.00當量)。將所得混合物在室溫、氬氣氣氛下攪拌隔夜。LCMS指示反應完成。將反應混合物藉由逆相快速層析法在以下

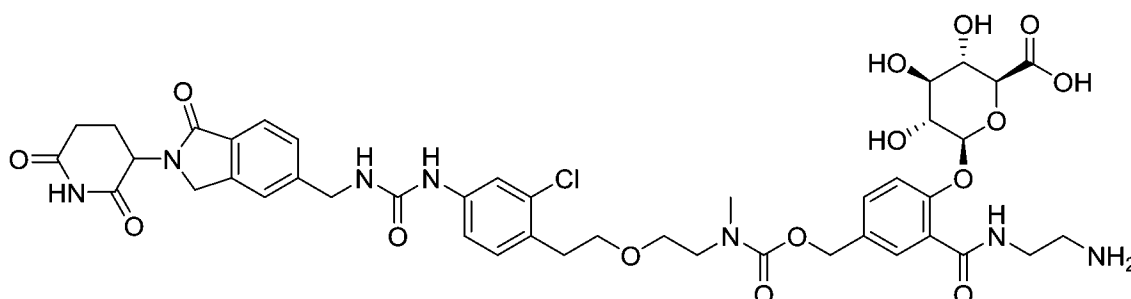
條件下純化：管柱，C18矽膠；流動相，含ACN之水(0.1% FA)，40 min內10%至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。將收集的流份在真空下濃縮至乾，得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-({2-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基甲醯基)-4-{{[(4-硝基苯氧基羰基)氧基]甲基}苯氧基}噁烷-2-羧酸甲酯，**16** (5.3 g，78%)。LCMS (ES, m/z): 692 [M+H-100]⁺, 792 [M+H]⁺, 814 [M+Na]⁺。



步驟5：化合物17之合成

【0180】在室溫、氮氣氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-({2-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基甲醯基)-4-{{[(4-硝基苯氧基羰基)氧基]甲基}苯氧基}噁烷-2-羧酸甲酯，**16** (550 mg，0.69 mmol，1.00當量)及1-(3-氯-4-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]乙基}苯基)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基}脲，**P1** (367 mg，0.69 mmol，1.00當量)於DMF (6.0 mL)中之溶液中分批添加DIEA (180 mg，1.38 mmol，2.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。LCMS指示反應完成。將反應混合物藉由逆相快速層析法

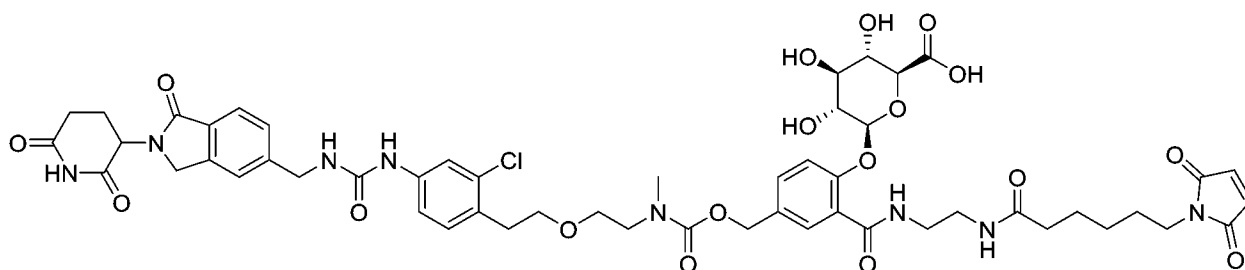
在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；流動相，含ACN之水(0.1% FA)，40 min內10%至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。將收集的流份在真空下濃縮，得到呈綠色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-({2-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基甲醯基)-4-[(2-[(2-({2-氯-4-[(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基}胺基甲醯基)胺基]苯基}乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基}氧基)甲基]苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯，**17** (670 mg, 77%)。LCMS (ES, m/z): 1080 [M+H-100]⁺, 1180 [M+H]⁺, 1202 [M+Na]⁺。



步驟6：化合物18之合成

【 0181 】 在 45 °C 、 氮氣氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-({2-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基甲醯基)-4-[(2-[(2-({2-氯-4-[(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基}胺基甲醯基)胺基]苯基}乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基}氧基)甲基]苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯，**17** (660 mg, 0.56 mmol, 1.00當量)於THF (12 mL)中之溶液中分批添加HCl (12 mL, 6.0N)。將所得混合物在45°C、氮氣氣氛下攪拌4

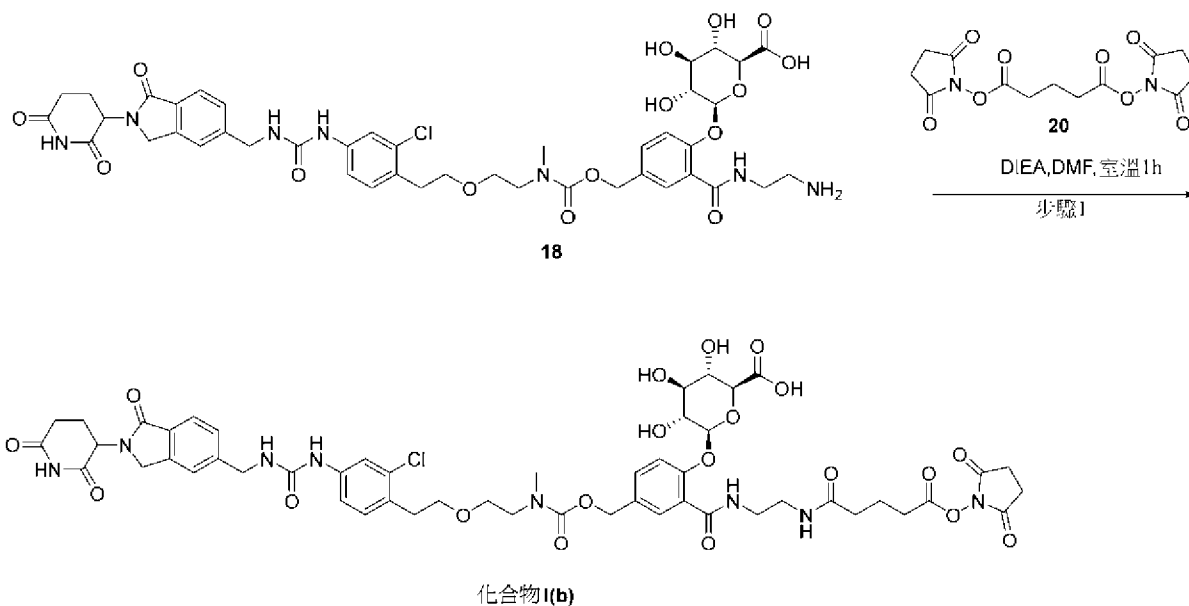
h。LCMS指示反應完成。將反應混合物藉由逆相快速層析法在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；流動相，含ACN之水(0.1% FA)，30 min內10%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm。將收集的流份凍乾，得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[(2-胺乙基)胺基甲醯基]-4-[(2-(2-{2-氯-4-[(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基)胺基甲醯基)胺基]苯基}乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基}氧基)甲基]苯氧基}-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸(320 mg, 54%)，**18**。LCMS (ES, m/z): 940 [M+H]⁺, 962 [M+Na]⁺。



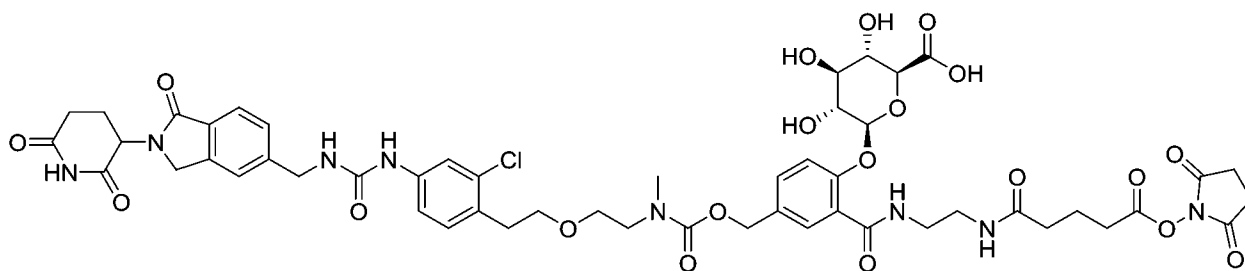
步驟7：化合物(1a)之合成

【 0182 】 在室溫、氮氣氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[(2-胺乙基)胺基甲醯基]-4-[(2-(2-{2-氯-4-[(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基)胺基甲醯基)胺基]苯基}乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基}氧基)甲基]苯氧基}-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸，**18** (100 mg, 0.11 mmol, 1.00當量)及6-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-酯，**19** (36 mg, 0.12 mmol, 1.10當量)於DMF (1.00 mL)中之溶液中分批添

加 DIEA (27 mg, 0.21 mmol, 2.0 當量)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌 1 h。LCMS 指示反應完成。將反應混合物藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化：Xselect CSH F-Phenyl OBD 管柱，19x250 mm；流動相 A：水 (0.1%FA)，流動相 B：ACN；流速：25 mL/min；偵測器，UV 254 nm。將收集的流份凍乾，得到呈白色固體之 (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(2-氯-4-[(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基)胺基甲醯基)胺基]苯基}乙氧基)乙基[(甲基)胺基甲醯基}氧基)甲基]-2-({2-[6-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)己醯胺基]乙基}胺基甲醯基)苯氧基}-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸，化合物 (Ia) (46mg, 37%)。LCMS (ES, m/z): 568 [M/2+H]⁺, 1133 [M+H]⁺, 1155 [M+Na]⁺。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 10.98 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.30 (t, J=6Hz, 1H), 7.86 (t, J=3Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70-7.69 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.30-7.10 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.93 (br s, 1H), 5.79-5.77 (m, 1H), 5.36 (d, J=4.2Hz, 1H), 5.13-5.02 (m, 4H), 4.47-4.28 (m, 4H), 3.95 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.540-3.49 (m, 4H), 3.39-3.36(m, 4H), 3.24-3.22(m, 2H), 2.86-2.81(m, 7H), 2.62-2.51(m, 1H), 2.49-2.41(m, 3H), 2.06-1.99(m, 3H), 1.49-1.42(m, 4H), 1.23-1.16(m, 2H)。



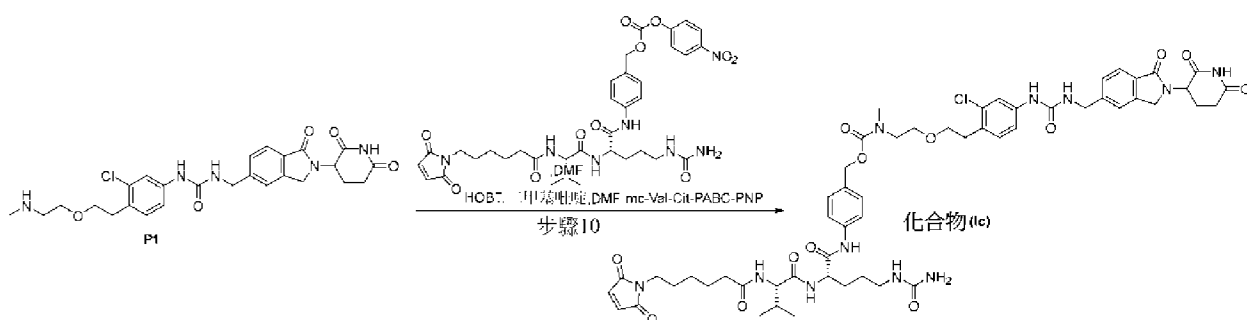
方案3：新降解劑P1- β -葡萄糖醛酸苷連接子複合物(化合物(Ib))之合成



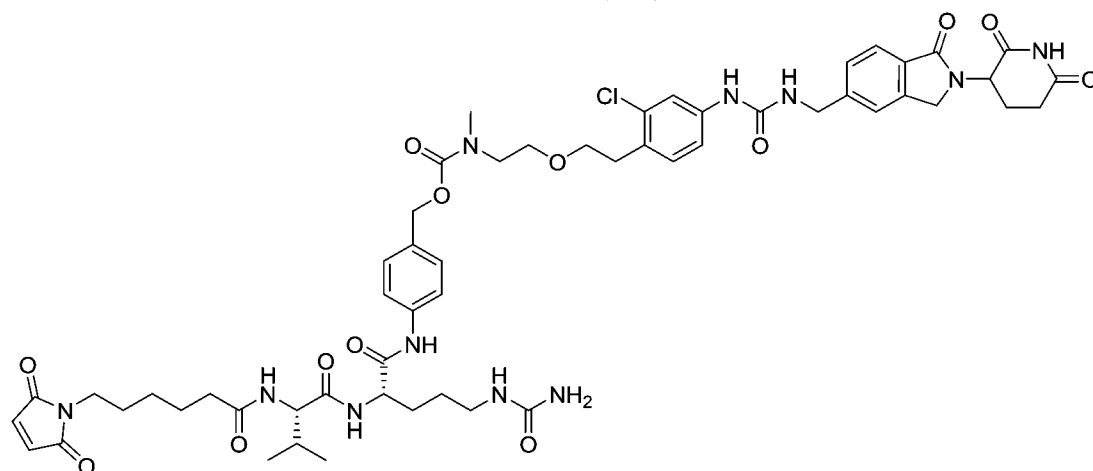
實例3：化合物(Ib)之合成

【0183】在室溫、氮氣氣氛下，向經攪拌之戊二酸雙(2,5-二側氧基吡咯啶-1-酯)(62 mg, 0.19 mmol, 1.2當量)及(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[(2-胺乙基)胺基甲醯基]-4-[(2-[(2-[(2-氯-4-[(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基)胺基甲醯基)胺基]苯基}乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基}氧基)甲基]苯氧基}-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸，**9** (150 mg, 0.16 mmol, 1.00當量)於DMF (3.00 mL)中之溶液中分批添加DIEA (41 mg, 0.32 mmol, 2.00當量)。

將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌 1 h。LCMS 指示反應完成。將粗產物藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化(管柱：流動相 A：水(0.05% TFA)，流動相 B：ACN；流速：60 mL/min)。將溶液凍乾，得到呈白色固體之 (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(2-[(2-氯-4-[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基}氧基)甲基]-2-[(2-[(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)氧基]-5-側氧基戊醯胺基]乙基)胺基甲醯基]苯氧基}-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸，化合物 (Ib) (50 mg, 26%)。LCMS (ES, m/z): 576 [M/2+H]⁺, 1151 [M+H]⁺, 1173 [M+Na]⁺。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 12.90 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.31 (t, J=3.0Hz, 1H), 7.92 (t, J=3.0Hz, 1H), 7.77 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.25-7.09 (m, 3H), 6.82 (t, J=3.0 Hz, 1H), 5.80-5.20 (m, 2H), 5.12-5.02 (m, 4H), 4.47-4.27 (m, 4H), 3.98 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 5H), 3.30-3.05 (m, 7H), 2.97-2.73 (m, 9H), 2.72-2.62 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H)。



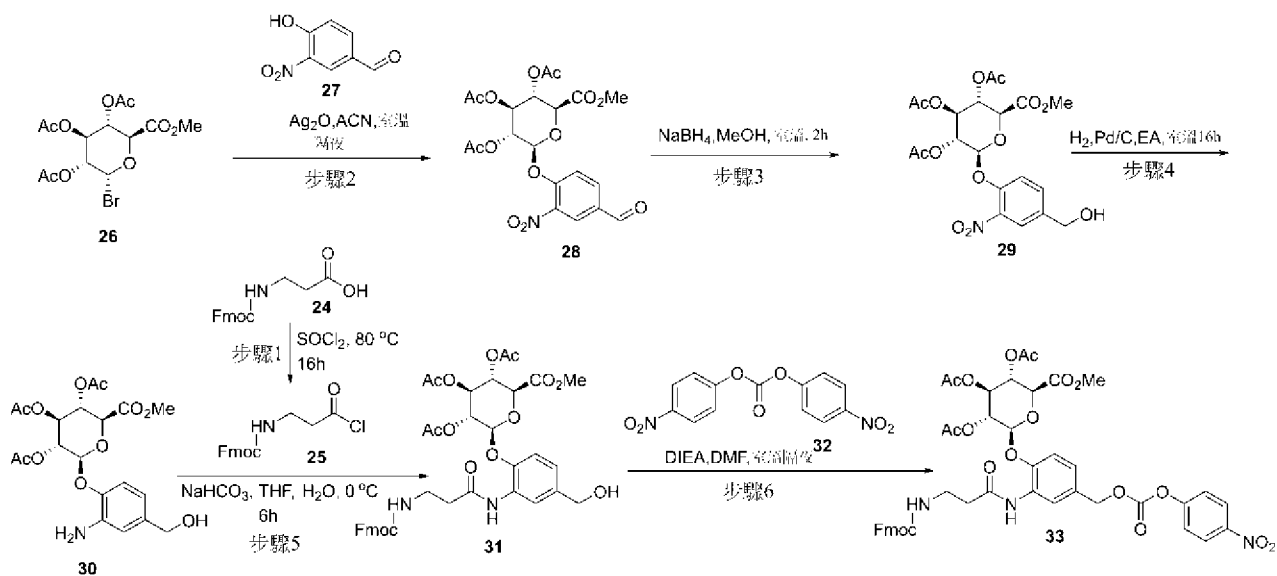
方案 4：化合物(Ic)之製備



實例 4：化合物(Ic)之合成

【0184】在室溫下，向經攪拌之 1-(3-氯-4-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]乙基]苯基)-3-[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基]脲(新降解劑 P1，200 mg，0.38 mmol，1.00 當量)及二甲基吡啶(81 mg，0.76 mmol，2.00 當量)於 DMF (10 mL) 中之混合物中分批添加 HOBT (26 mg，0.19 mmol，0.50 當量) 及碳酸 [4-[(2S)-5-(胺基甲醯基胺基)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)己醯胺基]-3-甲基丁醯胺基]戊醯胺基]苯基]甲酯 4-硝基苯酯(279 mg，0.38 mmol，1.00 當量)。將反應混合物在 40°C、氮氣氣氛下攪拌 12 小時。將反應冷卻至室溫後，用水(30 mL)淬滅反應。將所得混合物用 DCM (3 x 30 mL) 萃取。將合併的有機層用水(2 x 30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，將濾液在真空下濃縮至乾。將殘餘物藉由逆相管柱(C18，流動相 A：含 0.1% FA 之水，B：ACN)純化。將收集的流份在真空下濃縮至乾。將粗產物(60 mg)藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化(管柱：Xselect CSH OBD 柱

30x150 mm 5 um, n; 流動相 A: 水(0.1% FA), 流動相 B: ACN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 7 min內 33 B至 50 B; 220 nm; RT1: 5.27 min)。將收集的流份凍乾, 得到呈白色固體之 N-[2-(2-[2-氯-4-([2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基)胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基]-N-甲基胺基甲酸[4-[(2S)-5-(胺基甲醯基胺基)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)己醯胺基]-3-甲基丁醯胺基]戊醯胺基]苯基]甲酯 (23.8 mg, 5%)。LCMS (ESI): 1126.11 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99(s, 1H), 10.00(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.12-8.08(m, 1H), 7.85-7.81(m, 2H), 7.70-7.67(m, 2H), 7.60-7.58(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.47-7.44(m, 1H), 7.28-7.25(m, 2H), 7.18-7.12(m, 2H), 7.00(s, 2H), 6.90(br s, 1H), 5.97-5.95(m, 1H), 5.42(s, 2H), 5.12-5.05(m, 1H), 4.98(s, 2H), 4.42-4.32(m, 4H), 4.18-4.15(m, 1H), 3.56-3.40(m, 4H), 3.37-3.36(m, 3H), 3.05-2.90(m, 3H), 2.89-2.85(m, 5H), 2.72-2.55(m, 2H), 2.40-2.33(m, 2H), 2.25-2.15(m, 2H), 2.00-1.87(m, 2H), 1.74-1.57(m, 2H), 1.50-1.42(m, 5H), 1.22-1.10(m, 3H), 0.85-0.80(m, 6H)。



方案 5A：新降解劑 P1-β-葡糖醛酸苷連接子複合物之合成

步驟 1. 化合物 25 之合成

【0185】在室溫下，向經攪拌之 3-[[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]-丙酸(化合物 24，5.00 g，16.06 mmol，1.00 當量)於 SOCl₂ (25 mL) 中之混合物中。將所得混合物在 80 °C 下攪拌 16 h。可藉由 LCMS (以 MeOH 之衍生物 MS=326) 偵測所要產物。LCMS 指示反應完成。將所得混合物在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之 N-(3-氯-3-側氧基丙基)胺基甲酸 9H-芴-9-基甲酯(化合物 25，7.5 g，粗品)。粗產物未經進一步純化直接用於下一步。¹H-NMR 分析表明它係所要產物(以 MeOH 之衍生物)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.77 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.42 (d, J=3.0 Hz, 2H), 4.24 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 3H), 3.50 (d, J=3.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J=6.0 Hz, 2H)。

步驟2. 化合物28之合成

【0186】在室溫、N₂氣氛下，向經攪拌之4-甲醯基-2-硝基苯酚(化合物27，4.21 g，25.19 mmol，1.00當量)及Ag₂O (7.00 g，30.20 mmol，1.20當量)於ACN (100 mL，190.24 mmol，75.00當量)中之溶液中分批添加化合物26 (10.00 g，25.17 mmol，1.00當量)。將所得混合物在室溫、N₂氣氛下攪拌隔夜。LCMS指示反應完成。將所得混合物過濾，將濾餅用DCM (50 mLx3)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，用PE/EA (PE:EA=1:2)溶析，得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-(4-甲醯基-2-硝基苯氧基)噁烷-2-羧酸甲酯(化合物28，10.5 g，86%)。¹H-NMR分析表明它係所要產物。LCMS (ES, m/z):484 [M+1]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13-8.09 (m, 1H), 7.52 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.47-5.29 (m, 4H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 3H), 2.17-2.06 (m, 9H)。

步驟3. 化合物29之合成

【0187】在RT、N₂氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-(4-甲醯基-2-硝基苯氧基)噁烷-2-羧酸甲酯(化合物28，6.00 g，12.41 mmol，1.00當量)於MeOH (50 mL)中之溶液中分批添加NaBH₄ (0.47 g，12.42 mmol，1.00當量)。將所得混合物在室溫、N₂氣氛下攪拌2 h。LCMS指示反應完成。在室溫下

用水淬滅反應。將所得物藉由 Na_2SO_4 乾燥。將所得混合物過濾，將濾餅用DCM洗滌。將所得混合物在真空下濃縮，得到呈固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[4-(羥甲基)-2-硝基苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物29, 5.5 g, 91%)。LCMS (ES, m/z):486 [M+H]⁺。

步驟4. 化合物30之合成

【0188】在室溫下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[4-(羥甲基)-2-硝基苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物29, 5.50 g, 11.33 mmol, 1.00 當量)於EA (60 mL)中之混合物中分批添加Pd/C (1.10 g, 10%)。將所得混合物在室溫、 H_2 氣氛下攪拌16 h。LCMS指示反應完成。將所得混合物過濾，將濾餅用DCM及MeOH洗滌。將濾液在真空下濃縮，得到呈固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-胺基-4-(羥甲基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物30, 4.0 g, 77%)。粗產物未經進一步純化直接用於下一步。LCMS (ES, m/z):456[M+H]⁺。

步驟5. 化合物31之合成

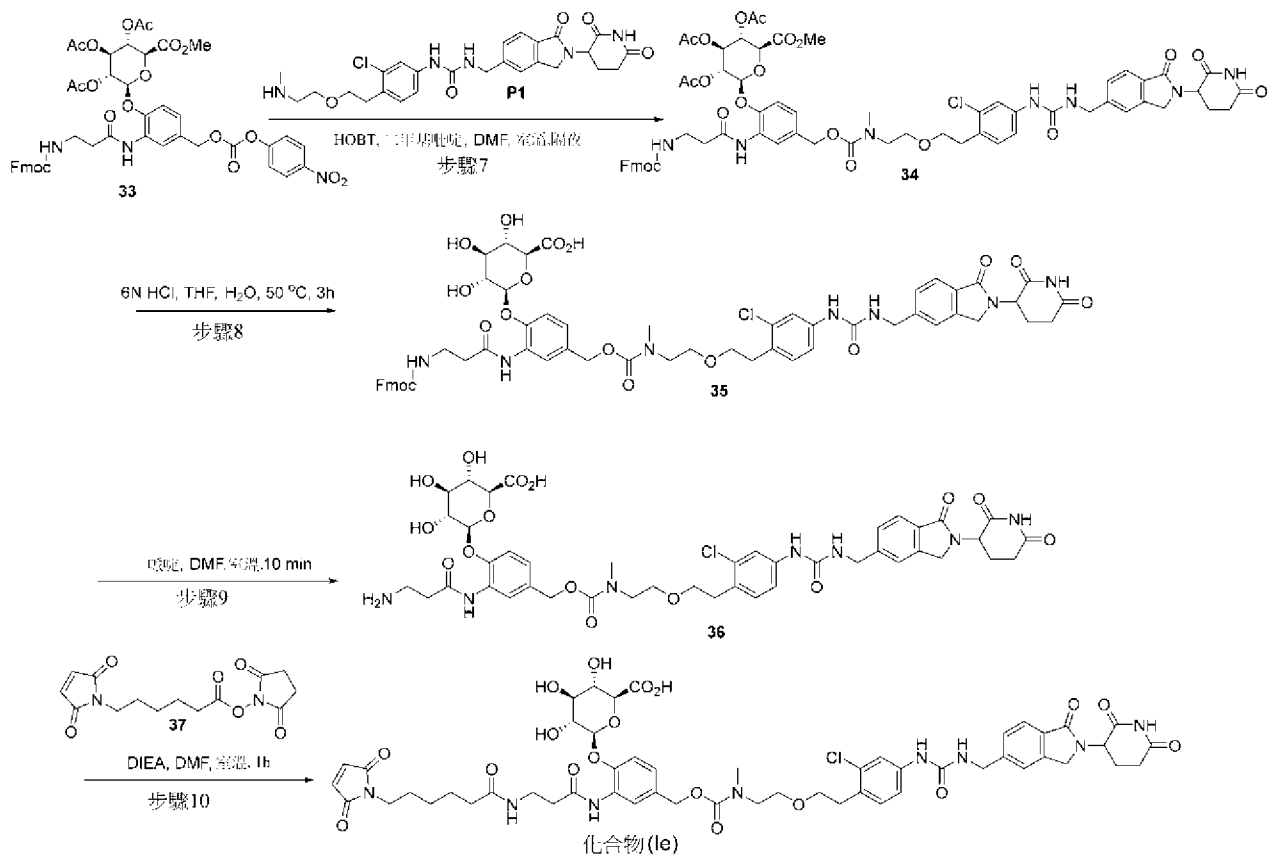
【0189】在0 °C、 N_2 氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-胺基-4-(羥甲基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物30, 1.00 g, 2.19 mmol, 1.00當量)及 NaHCO_3 (0.20 g, 2.40 mmol, 1.1當量)於THF (10 mL)中之溶液中分批添加化合物25 (0.87 g,

2.62 mmol, 1.20當量)。將所得混合物在0℃、N₂氣氛下攪拌6 h。LCMS指示反應完成。在室溫下用水淬滅反應。將所得混合物用DCM萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，用PE/EA (EA=100%)溶析，得到呈淡黃色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-(3-[[9H-芴-9-基甲氧基]羰基]胺基)-丙醯胺基)-4-(羥甲基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物31, 1.1 g, 66%)。LCMS (ES, m/z):749 [M+H]⁺。

步驟6. 化合物33之合成

【0190】在0℃、N₂氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-(3-[[9H-芴-9-基甲氧基]羰基]胺基)丙醯胺基)-4-(羥甲基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物31, 1.50 g, 2.00 mmol, 1.00當量)及碳酸雙(4-硝基苯酯)(化合物32, 0.68 g, 2.24 mmol, 1.12當量)於DMF (15 mL)中之混合物中分批添加DIEA (0.52 g, 4.01 mmol, 2.00當量)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌隔夜。LCMS指示反應完成。將反應混合物藉由逆相快速層析法在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；流動相，含ACN之水(0.1% FA)，40 min內10%至90%梯度；偵測器，UV 254 nm。將收集的流份在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-(3-[[9H-芴-9-基甲氧基]羰基]胺基)丙醯胺基)-4-[[4-硝基苯氧基羰基]氧基]甲基]苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物

33, 1.4 g, 48%)。LCMS (ES, m/z): 914 [M+H]⁺。



方案 5B：新降解劑 P1-β-葡糖醛酸苷連接子複合物之合成

步驟 7. 化合物 34 之合成

【 0191 】 在室溫、N₂ 氣氛下，向經攪拌之 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-(3-[[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]丙醯胺基]-4-[[[(4-硝基苯氧基羰基)氧基]甲基]苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物 33, 1.00 g, 1.09 mmol, 1.00 當量)及 1-(3-氯-4-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]乙基]苯基)-3-[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基]脲(新降解劑 P1, 0.58 g, 1.09 mmol, 1.00 當量)於 DMF (10 mL) 中之混合物中分批添加 HOBT (1.18 g, 8.72 mmol, 8.00 當量) 及 2,4-二甲基吡啶 (1.07 g, 8.72

mmol, 8.00當量)。將所得混合物在室溫、N₂氣氛下攪拌16 h。LCMS指示反應完成。將所得混合物進一步純化。將殘餘物藉由逆相快速層析法在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；流動相，含ACN之水(0.1% FA)，40 min內10%至80%梯度；偵測器，UV 254 nm。將收集的流份在真空下濃縮，得到呈固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]-2-(3-[[[9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]丙醯胺基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物34, 800 mg, 56%)。LCMS (ES, m/z):1302[M+H]⁺。

步驟8. 化合物35之合成

【 0192 】 在室溫、N₂氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]-2-(3-[[[9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]丙醯胺基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物34, 800.00 mg, 0.61 mmol, 1.00當量)於THF (80 mL)中之混合物中分批添加HCl (6N, 80 mL)。將所得混合物在50°C、氮氣氣氛下攪拌3 h。LCMS指示反應完成。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析法在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；流動相，含ACN之水(0.1% FA)，40

min內0%至80%梯度；偵測器，UV 254 nm。將收集的流份凍乾，得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-[4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]-2-(3-[[[9H-芴-9-基甲氧基]羰基]胺基]丙醯胺基)苯氧基]-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸(化合物35，230 mg，32%)。LCMS (ES, m/z):1162[M+H]⁺。

步驟9. 化合物36之合成

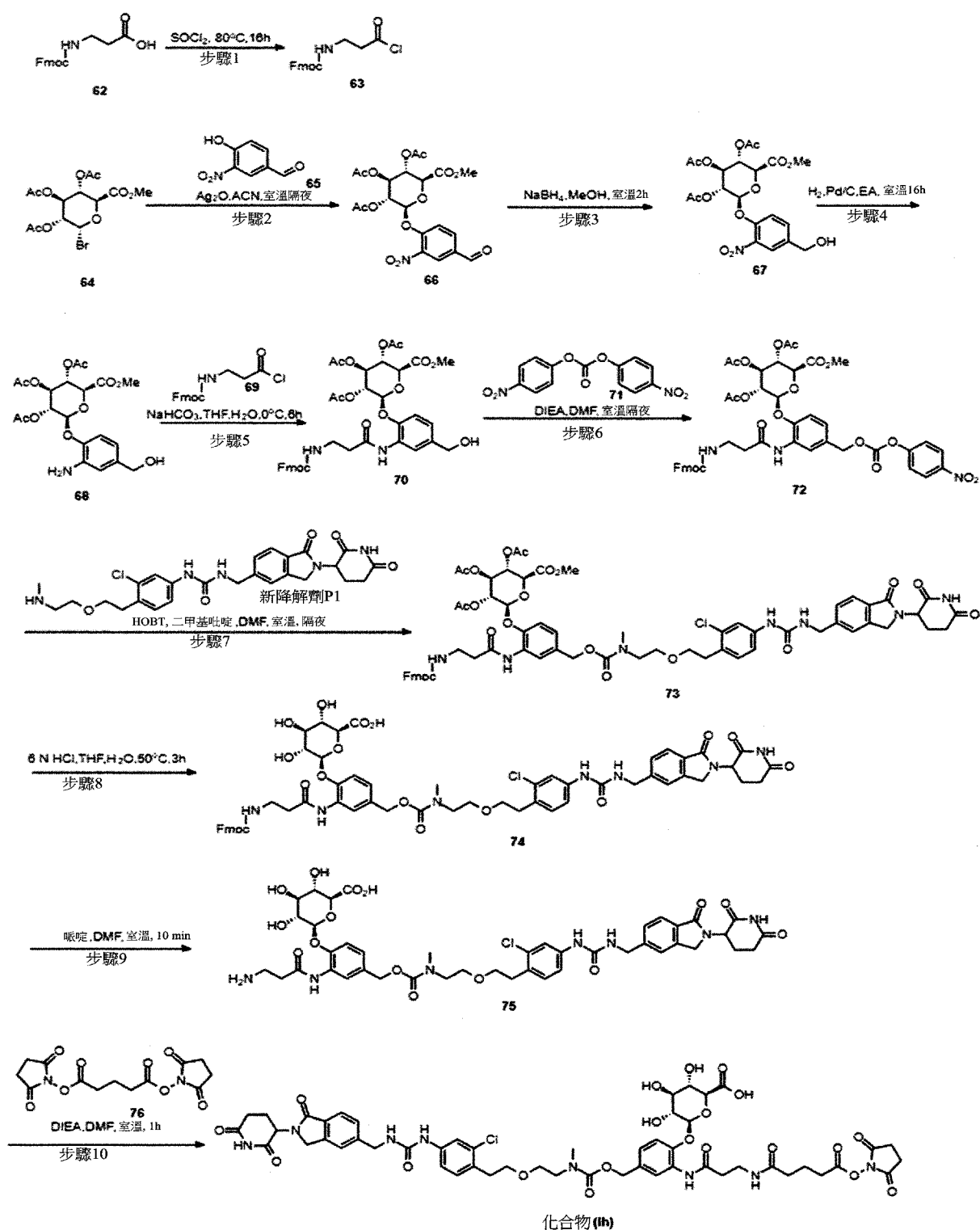
【0193】在室溫、氮氣氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-[4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]-2-(3-[[[9H-芴-9-基甲氧基]羰基]胺基]丙醯胺基)苯氧基]-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸(化合物35，230 mg，0.2 mmol，1.00當量)於DMF (2 mL)中之溶液中分批添加哌啶(0.4 mL)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌10 min。LCMS指示反應完成。將所得混合物直接藉由製備型HPLC在以下條件之情況下進行進一步純化(管柱：XSelect CSH製備型C18 OBD管柱，19x250 mm，5um；流動相A：水(0.05% TFA)，流動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：7 min內20 B至40 B；220 nm；RT 1：5.78min)，得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-[2-(3-胺基丙醯胺基)-4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-

3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]-乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]苯氧基]-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸(化合物 36, 35 mg, 18%)。LCMS (ES, m/z): 940[M+H]⁺。

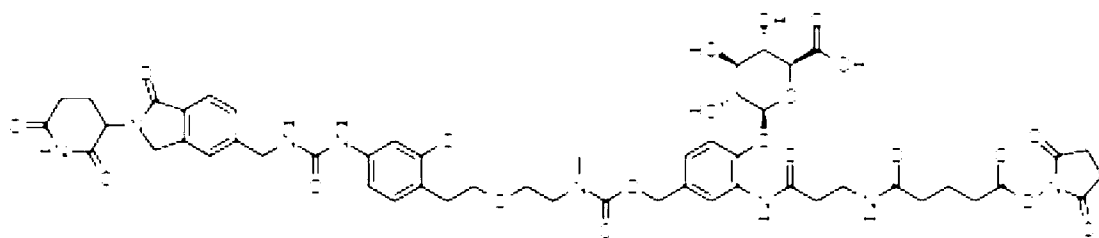
步驟10. 化合物(1e)之合成

【 0194 】 在室溫、氮氣氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-[2-(3-胺基丙醯胺基)-4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]苯氧基]-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸(化合物 36, 30 mg, 0.03 mmol, 1.00當量)於DMF (3 mL)中之溶液中分批添加DIEA (13 mg, 0.10 mmol, 3.00當量)及化合物 37 (30 mg, 0.10 mmol, 3.00當量)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌 1 h。LCMS指示反應完成。將所得混合物藉由製備型HPLC在以下條件之情況下純化(管柱：Xselect CSH OBD管柱 30 x 150mm 5um, 流動相 A：水(0.1% FA), 流動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：10 min內 21 B至 36 B；220 nm；RT 1：11.15 min)。將收集的流份凍乾，得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-[4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基]-(甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]-2-[3-[6-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)己醯胺基]丙醯胺基]苯氧基]-3,4,5-三羥基噁烷-

2- 羧酸 (化合物 (Ie) , 10.5 mg , 28%) 。 LCMS (ES, m/z):1133[M+H]⁺ 。 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.9 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.68 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.18-6.99 (m, 7H), 5.76 (s, 1H), 5.20-5.10 (m, 2H), 4.98 (br s, 2H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 4H), 3.65 (br s, 1H), 3.58-3.54 (m, 5H), 3.35 (d, *J*=6 Hz, 2H), 2.90-2.83 (m, 7H), 2.57-2.55 (m, 3H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 5H), 1.40-1.20 (m, 3H) 。



方案 6：新降解劑 P1- β -葡萄糖醛酸苷連接子複合物(化合物 (Ih))之合成



化合物 63

實例 6：化合物(1h)之合成

步驟 1. 化合物 63 之合成

【0195】在室溫下，向經攪拌之 3-[[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]丙酸(化合物 62，5.00 g，16.06 mmol，1.00 當量)之混合物中添加 SOCl_2 (25 mL)。將所得混合物在 80 °C 下攪拌 16 h。可藉由 LCMS (以 MeOH 之衍生物 MS=326) 偵測所要產物。LCMS 指示反應完成。將所得混合物在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之 N-(3-氯-3-側氧基丙基)胺基甲酸 9H-芴-9-基甲酯(化合物 63，7.5 g，粗品)。粗產物未經進一步純化直接用於下一步。 ^1H NMR 分析表明它係所要產物(以 MeOH 之衍生物)。 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.77 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.42 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 3H), 3.50 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)。

步驟 2. 化合物 66 之合成

【0196】在室溫、 N_2 氣氛下，向經攪拌之 4-甲醯基-2-硝基苯酚(化合物 65，4.21 g，25.19 mmol，1.00 當量)及

Ag₂O (7.00 g, 30.20 mmol, 1.20當量)於ACN (100 mL, 190.24 mmol, 75.00當量)中之溶液中分批添加(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-溴噁烷-2-羧酸甲酯(化合物64, 10.00 g, 25.17 mmol, 1.00當量)。將所得混合物在室溫、N₂氣氛下攪拌隔夜。LCMS指示反應完成。將所得混合物過濾,將濾餅用DCM (50 mL x 3)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化,用PE/EA (PE:EA=1:2)溶析,得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-(4-甲醯基-2-硝基苯氧基)噁烷-2-羧酸甲酯(化合物66, 10.5 g, 86%)。¹H-NMR分析表明它係所要產物。LCMS (ES, m/z):484 [M+1]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13-8.09 (m, 1H), 7.52 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.47-5.29 (m, 4H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 3H), 2.17-2.06 (m, 9H).

步驟3. 化合物67之合成

【 0197 】 在室溫、N₂氣氛下,向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-(4-甲醯基-2-硝基苯氧基)噁烷-2-羧酸甲酯(化合物66, 6.00 g, 12.41 mmol, 1.00當量)於MeOH (50 mL)中之溶液中分批添加NaBH₄ (0.47 g, 12.42 mmol, 1.00當量)。將所得混合物在室溫、N₂氣氛下攪拌2 h。LCMS指示反應完成。在室溫下用水淬滅反應。將所得物藉由Na₂SO₄乾燥。將所得混合物

過濾，將濾餅用DCM洗滌。將所得混合物在真空下濃縮，得到呈固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[4-(羥甲基)-2-硝基苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物67，5.5 g，91%)。LCMS (ES, m/z):486 [M+H]⁺。

步驟4. 化合物68之合成

【0198】在室溫下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[4-(羥甲基)-2-硝基苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物67，5.50 g，11.33 mmol，1.00 當量)於EA (60 mL)中之混合物中分批添加Pd/C (1.10 g，10%)。將所得混合物在室溫、H₂氣氛下攪拌16 h。LCMS指示反應完成。將所得混合物過濾，將濾餅用DCM及MeOH洗滌。將濾液在真空下濃縮，得到呈固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-胺基-4-(羥甲基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物68，4.0 g，77%)。粗產物未經進一步純化直接用於下一步。LCMS (ES, m/z):456[M+H]⁺。

步驟5. 化合物70之合成

【0199】在0 °C、N₂氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-胺基-4-(羥甲基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物68，1.00 g，2.19 mmol，1.00當量)及NaHCO₃ (0.20 g，2.40 mmol，1.1當量)於THF (10 mL)中之溶液中分批添加N-(3-氯-3-側氧基丙基)胺基甲酸9H-芴-9-基甲酯(化合物69，0.87 g，2.62 mmol，

1.20 當量)。將所得混合物在 0 °C、N₂ 氣氛下攪拌 6 h。LCMS 指示反應完成。在室溫下用水淬滅反應。將所得混合物用 DCM 萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，用 PE/EA (EA=100 %) 溶析，得到呈淡黃色固體之 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-(3-[[(9H-芴-9-基甲氧基) 羰基] 胺基]-丙醯胺基)-4-(羥甲基) 苯氧基] 噁烷-2-羧酸甲酯(化合物 70，1.1 g，66%)。LCMS (ES, m/z): 749 [M+H]⁺。

步驟 6. 化合物 72 之合成

【 0200 】 在 0 °C、N₂ 氣氛下，向經攪拌之 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-(3-[[(9H-芴-9-基甲氧基) 羰基] 胺基] 丙醯胺基)-4-(羥甲基) 苯氧基] 噁烷-2-羧酸甲酯(化合物 70，1.50 g，2.00 mmol，1.00 當量) 及 碳酸雙(4-硝基苯酯) (化合物 71，0.68 g，2.24 mmol，1.12 當量) 於 DMF (15 mL) 中之混合物中分批添加 DIEA (0.52 g，4.01 mmol，2.00 當量)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌隔夜。LCMS 指示反應完成。將反應混合物藉由逆相快速層析法在以下條件下純化：管柱，C18 矽膠；流動相，含 ACN 之水 (0.1% FA)，40 min 內 10% 至 90% 梯度；偵測器，UV 254 nm。將收集的流份在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體之 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-(3-[[(9H-芴-9-基甲氧基) 羰基] 胺基] 丙醯胺基)-4-[[(4-硝基苯氧基) 羰基] 氧基] 甲基] 苯氧基] 噁烷-2-羧酸甲酯(化

物 72，1.4 g，48%)。LCMS (ES, m/z): 914 [M+H]⁺。

步驟 7. 化合物 73 之合成

【 0201 】 在室溫、N₂ 氣氛下，向經攪拌之 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[2-(3-[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]丙醯胺基)-4-[[(4-硝基苯氧基羰基)氧基]甲基]苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物 72，1.00 g，1.09 mmol，1.00 當量)及 1-(3-氯-4-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]乙基]苯基)-3-[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基]脲(新降解劑 P1，0.58 g，1.09 mmol，1.00 當量)於 DMF (10 mL) 中之混合物中分批添加 HOBt (1.18 g，8.72 mmol，8.00 當量)及 2,4-二甲基吡啶 (1.07 g，8.72 mmol，8.00 當量)。將所得混合物在室溫、N₂ 氣氛下攪拌 16 h。LCMS 指示反應完成。將所得混合物進一步純化。將殘餘物藉由逆相快速層析法在以下條件下純化：管柱，C18 矽膠；流動相，含 ACN 之水 (0.1% FA)，40 min 內 10% 至 80% 梯度；偵測器，UV 254 nm。將收集的流份在真空下濃縮，得到呈固體之 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲胺基)胺基甲醯基]氧基]甲基]-2-(3-[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]丙醯胺基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物 73，800 mg，56%)。LCMS (ES, m/z): 1302 [M+H]⁺。

步驟8. 化合物74之合成

【 0202 】 在室溫、N₂氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-參(乙醯氧基)-6-[4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]-2-(3-[[[9H-芴-9-基甲氧基]羰基]胺基]丙醯胺基)苯氧基]噁烷-2-羧酸甲酯(化合物73，800.00 mg，0.61 mmol，1.00當量)於THF(80 mL)中之混合物中分批添加HCl(6N，80 mL)。將所得混合物在50℃、氮氣氣氛下攪拌3 h。LCMS指示反應完成。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析法在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；流動相，含ACN之水(0.1% FA)，40 min內0%至80%梯度；偵測器，UV 254 nm。將收集的流份凍乾，得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-[4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]-2-(3-[[[9H-芴-9-基甲氧基]羰基]胺基]丙醯胺基)苯氧基]-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸(化合物74，230 mg，32%)。LCMS(ES, m/z):1162[M+H]⁺。

步驟9. 化合物75之合成

【 0203 】 在室溫、氮氣氣氛下，向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-[4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基]胺基甲醯基)

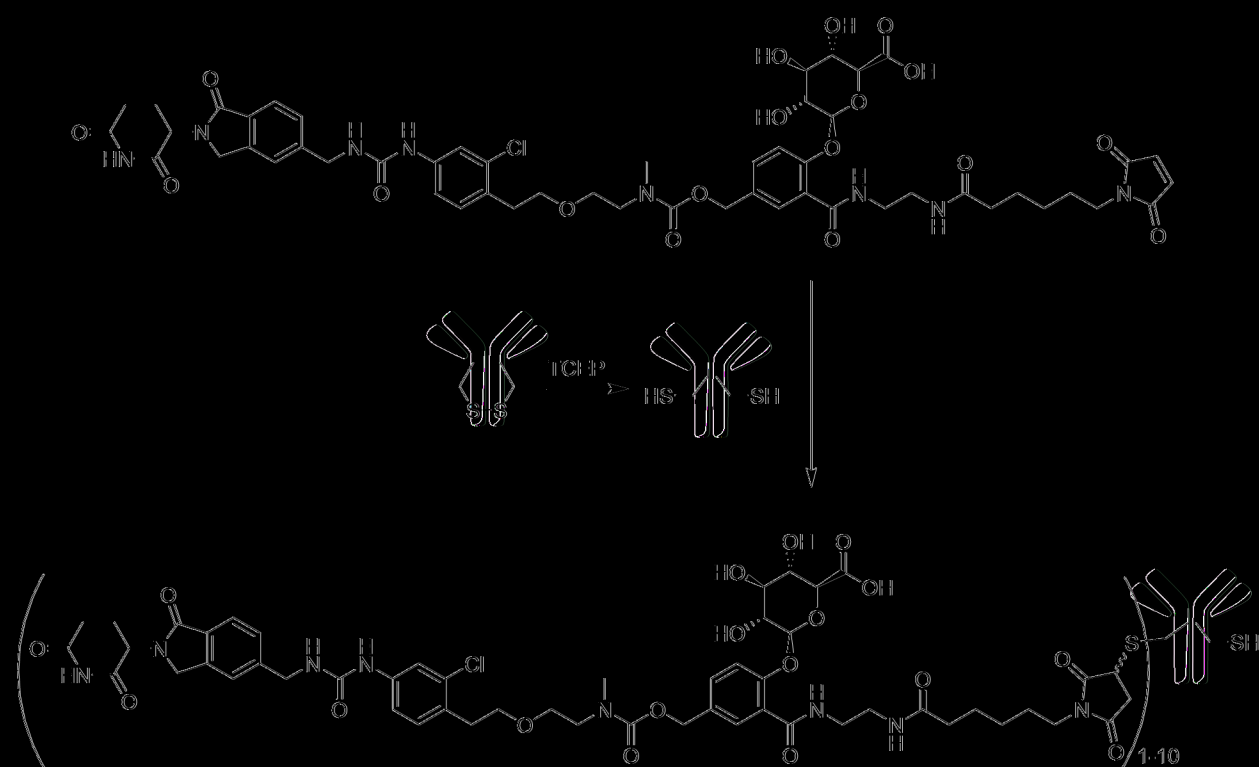
胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]-2-(3-[[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]丙醯胺基]苯氧基]-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸, **74** (230 mg, 0.2 mmol, 1.00當量)於DMF (2 mL)中之溶液中分批添加哌啶(0.4 mL)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌 10 min。LCMS指示反應完成。將所得混合物直接藉由製備型HPLC在以下條件之情況下進行進一步純化(管柱: XSelect CSH 製備型C18 OBD管柱, 19x250 mm, 5 um; 流動相A: 水(0.05% TFA), 流動相B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 7 min內20 B至40 B; 220 nm; RT1: 5.78min), 得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-[2-(3-胺基丙醯胺基)-4-[[[2-(2-[2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基]胺基甲醯基)胺基]苯基]乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基]氧基)甲基]苯氧基]-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸(化合物**75**, 35 mg, 18%)。LCMS (ES, m/z): 940[M+H]⁺。

步驟10. 化合物(1h)之合成

【0204】在室溫、氮氣氣氛下, 向經攪拌之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-[2-(3-胺基丙醯胺基)-4-[[[2-(2-{2-氯-4-[[[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]甲基}胺基甲醯基)胺基]苯基}乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基}氧基)甲基]苯氧基]-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸(化合物**75**, 110 mg, 0.12 mmol, 1.00當量)及戊二酸雙(2,5-二側氧基吡咯啶-1-酯)(化合物**76**, 46 mg, 0.14 mmol, 1.2

當量)於DMF (2.0 mL)中之溶液中分批添加DIEA (30 mg, 0.23 mmol, 2.0當量)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌1 h。LCMS指示反應完成。將反應混合物藉由製備型HPLC在以下條件之情況下純化(管柱: Kinetex EVO 製備型C18, 30*150, 5 um; 流動相A: 水(0.05% TFA), 流動相B: ACN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 7 min內21% B至41% B, 41% B; 波長: 254 nm; RT1 (min): 5.8。將收集的流份凍乾, 得到呈白色固體之(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(2-{2-氯-4-[(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]甲基}胺基甲醯基)胺基]苯基}乙氧基)乙基](甲基)胺基甲醯基}氧基)甲基]-2-(3-{5-[(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)氧基]-5-側氧基戊醯胺基}丙醯胺基)苯氧基}-3,4,5-三羥基噁烷-2-羧酸(化合物(Ih)), 48 mg, 34%)。LCMS (ES, m/z): 1151 [M+H]⁺, 1173 [M+Na]⁺。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 12.80 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.25-7.00 (m, 4H), 6.82-6.80 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.39-5.30 (m, 2H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.84 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.47-4.27 (m, 4H), 3.90 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.45-3.36 (m, 6H), 2.95-2.80 (m, 8H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H)。

實例 7：新降解劑綴合物之製備及表徵之一般程序



方案 7：CD33AB-化合物(1a)之合成

CD33AB-化合物(1a)之合成

[0205] 將 2.25 莫耳當量之 TCEP 添加至 7.8 mg/mL CD33AB 於 50 mM HEPES、5 mM EDTA pH 7.0 中之溶液中，且將混合物在 37°C 下孵育 2 小時。將部分還原的抗體冷卻至環境溫度後，添加 8 莫耳當量之化合物 (1a) 作為於 DMA 中之儲備溶液，使得抗體之最終濃度係 7.0 mg/mL，且 DMA 之最終濃度係 10% (v/v)。將反應在環境溫度下孵育 1 小時。藉由使用 Zeba 40K 去鹽管柱進行凝膠過濾，然後使用 Slide-a-Lyzer 盒 (10 K MWCO) 進行透析，將所得綴合物純化至 20 mM 琥珀酸鈉、8% 蔗糖、0.01% Tween-20 pH 5.5

液中。藉由SEC發現經純化之AnDC具有100%的單體，藉由完整RPLC-MS發現平均載藥量係3.1藥物/抗體，且藉由RPLC發現< 1.5%未綴合化合物(Ib)。

【0207】濃度及單體藉由粒徑篩析層析法，使用7.8 x 300 mM TSKGel 3000SWXL管柱及5 μm顆粒(Tosoh Bioscience)，用400 mM高氯酸鈉、50 mM磷酸鈉、5% (v/v)異丙醇流動相等度溶析，以0.5 mg/mL運行30 min來確定。根據抗體標準曲線定量新降解劑綴合物，在214 nm處偵測。

【0208】藉由疏水相互作用層析法，使用4.6 x 35 mm TSKgel丁基-NPR管柱及2.5 μm顆粒確定藥物與抗體比(DAR)。流動相A係1.5 M硫酸銨、25 mM磷酸鈉 pH 7.0。流動相B係25 mM磷酸鈉pH 7.0、25% (v/v)異丙醇。將分析物在12 min內以0-100% B之線性梯度溶析，流速係0.6 mL/min。偵測係在214 nm處。

【0209】藉由混合模式層析法，使用4.6 x 250 mm HISEP管柱及2.5 μm顆粒(Supelco)確定遊離連接子有效載荷。流動相A係100 mM乙酸銨。流動相B係100%乙腈。將分析物在25 min內以25-40% B之梯度溶析，然後在2 min內以40-100% B之梯度溶析，流速係0.7 mL/min。管柱溫度係35°C。使用外標準曲線，在254 nm處偵測，定量遊離連接子有效載荷。

【0210】可使用上述程序製備額外的新降解劑綴合物，用離胺酸或半胱胺酸反應性綴合柄取代適當之連接子

-新降解劑。

實例 8：用抗 CD33 抗體-新降解劑綴合物治療急性髓性白血病 (AML)

【 0211 】 測試無胸腺裸鼠 (Crl:NU(NCr)-Foxn1^{nu}， Charles River) 中之 CD33AB-新降解劑化合物。將 50% Matrigel 中之 1×10^7 個 MV411 人類急性單核球白血病細胞 (ATCC[®] CRL-5991[™]) 皮下注射於小鼠側腹 (0.1 mL/小鼠)。一旦腫瘤達到 $100 - 150 \text{ mm}^3$ 之平均大小，便向小鼠給藥抗 CD33 抗體-新降解劑綴合物、非靶向新降解劑綴合物及媒劑對照。

【 0212 】 CD33AB-化合物 (Ia)、CD33AB-化合物 (Ib) 之儲備溶液用媒劑稀釋，以獲得 0.302 mg/mL 及 0.294 mg/mL 給藥溶液，其在根據各動物之體重調整之 10 mL/kg (每 20 g 小鼠 0.2 mL) 之給藥體積中提供 3.02 mg/kg 及 2.94 mg/kg。該給藥策略確保向各測試組提供相同量之有效載荷。Mylotarg 在 0.9% 氯化鈉溶液中稀釋至 0.01 mg/mL，其在 10 mL/kg (每 20 克小鼠 0.2 mL) 之給藥體積中提供 3 mg/kg。維奈托克於由 60% PG、30% PEG400、10% 乙醇構成之溶劑中經由超音波處理經調配，以獲得 5 mg/mL 給藥懸浮液，其在以 10 mL/kg 之體積投與時遞送 50 mg/kg。對 CC-90009 進行離心以收集底部粉末；然後添加 N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP)、PEG400 及鹽水，且逐一充分混合，以獲得於 5% NMP、45% PEG400 及 50% 鹽水中之 0.5 mg/mL 給藥溶液，

其在以 10 mL/kg 之體積投與時遞送 5 mg/kg。

【0213】將小鼠如下分為 6 個治療組 (N=9/組)：1) 媒劑；2) CD33AB-化合物 (Ia) (3.02 mg/kg, iv, qd x 1)；3) CD33AB-化合物 (Ib) (2.94 mg/kg, iv, qd x 1)；4) Mylotarg (0.1 mg/kg, iv, qd x 1)；5) 維奈托克 (50 mg/kg, po, qd x 21)；6) CC-90009 (5 mg/kg, ip, bid x 10)。第 1-4 組之測試物品呈單個劑量 (qd x 1) 靜脈內 (iv) 以根據體重調整之體積 (0.200 mL/20 g 小鼠) 投與。維奈托克係口服 (po) 投與，而 CC-90009 係腹膜內 (ip) 投與，按各動物之 BW 調整，給藥體積係 10 mL/kg (每 20 g 小鼠 0.2 mL)。

【0214】每週兩次使用卡尺量測腫瘤，且當各動物之腫瘤達到終點體積 (2,000 mm³) 或在研究之最後一天 (第 45 天) (以先到者為準) 時，對各動物實施安樂死。MTV(n) 定義為研究最後一天，腫瘤未達到終點體積的剩餘動物數量 (n) 之中位腫瘤體積。

【0215】如圖 1A 所示，與媒劑相比，兩種新降解劑綴合物隨時間推移提供較慢的腫瘤生長。

【0216】為了進一步確認活性，並且評估替代綴合及連接子釋放方式，分別在臨床試驗中以臨床給藥水準測試了一組基於 CD33AB 之綴合物，且將其與 Mylotarg (臨床上批准的 CD33 靶向 ADC) 及 CC-90009 (小分子 GSPT1 降解劑) 進行比較。如圖 1B 所示，且與體外觀察結果一致，用基於 CD33AB 之綴合物在體內治療 CD33 陽性 AML 模型腫瘤 (MV4-11)，釋放新降解劑 P1 導致腫瘤消退，其中在含有 β-

葡糖苷酸釋放觸發劑及半胱胺酸綴合之綴合物之情況下見到最穩健的效果。β-glu連接子之兩種變體(化合物(Ie)相對於化合物(Ia))之比較表明，與化合物(Ie)相比，化合物(Ia)綴合物表現出持久性更長的響應。

實例9：用抗CD33抗體-新降解劑綴合物治療人類白血病模型

【0217】為了確認在一系列CD33陽性及CD33陰性模型中之活性，對CD33AB-化合物(Ia)綴合物在一組體外人類白血病模型(包括CD33陽性AML及CD33陰性惡性腫瘤)中誘導腫瘤細胞殺傷之功效進行了評估。使用一組CD33陽性急性髓性白血病細胞株及一組非AML CD33陰性細胞量測測試物品(TA)之細胞毒性。將預定濃度之細胞鋪板至96孔盤中，且在37°C /5% CO₂下孵育隔夜後，將各測試物品(TA)之系列稀釋液添加至細胞中。將細胞與測試物品一起孵育72小時，且用CellTiter-Glo®試劑(Promega)偵測活力。將各細胞株之發光值標準化，且使用Prizm軟體計算IC50。結果如圖2所示。雖然綴合物在幾個CD33+細胞中顯示出良好的活性，但有利的是，綴合物在CD33陰性細胞模型中係無活性的。

實例10：抗CD33抗體-新降解劑綴合物之細胞毒性

【0218】使用MV4-11 CD33陽性急性髓性白血病細胞量測綴合物之細胞毒性。將細胞鋪板於96孔盤中之檢定培

養基，且將於檢定培養基中製備之CD33AB-化合物I(a)綴合物、維奈托克、Mylotarg、CC-885、CC-90009、CD33AB(未綴合抗體)或非結合AnDC對照之系列稀釋液添加至細胞中。將細胞孵育72小時，然後用細胞計數套組-8(Dojindo)或CellTiter-Glo®試劑(Promega)偵測細胞活力。如圖3所示，結果表明該綴合物表現出與CC885或Mylotarg CD33陽性AML細胞相當之總體體外功效，在一些情況下功效優異。

實例 11：*抗CD33抗體-新降解劑綴合物在AML患者源性細胞中之活性*

【0219】在幾個AML患者初代胚細胞中體外評估了CD33AB-化合物(Ia)綴合物。將自成年AML患者最後一次治療後收集的冷凍骨髓樣品解凍且鋪板至含有綴合物、Mylotarg或CC-90009之連續稀釋液之96孔盤中。將各盤在37°C /5% CO₂下孵育48小時，然後將每個孔中之紅血球裂解，且將剩餘細胞用blast標記抗體(先前確定各給予者之最佳blast抗體)及膜聯蛋白V染色。將樣品藉由流式細胞儀進行分析。腫瘤細胞存活係藉由各樣品中存活腫瘤細胞之絕對計數來確定，且藉由未處理之孔中之計數來標準化。如圖4所示，與標準護理治療(Mylotarg)或探索性小分子GSPT1降解劑(CC-90009)相比，抗CD33抗體-新降解劑綴合物在患者源性細胞中表現出優異的活性(如藉由細胞毒性所量測)。

實例 12：抗CD33抗體-新降解劑綴合物對人類前驅細胞

CFC增殖之活性

【0220】由於CD33在正常骨髓前驅細胞群中表現，且正常細胞骨髓抑制係所觀察到之Mylotarg之不良事件(AE)，因此在聚落形成檢定中量測了CD33AB-化合物(Ia)綴合物、Mylotarg及CC-90009對正常紅血球、骨髓及巨核細胞前驅細胞之活性。在實驗當天將正常人類骨髓輕密度細胞解凍，洗滌且鋪板至24孔盤中之補充有rhIL-3 (10 ng/mL)、rhGMCSF (10 ng/mL)及rhSCF (50 ng/mL)之XVivo 15培養基中。將CD33AB-化合物I(a)綴合物、Mylotarg及CC-90009添加至各孔中，且將細胞孵育72小時。孵育後，對於骨髓及紅血球前驅細胞，將400 uL各細胞懸浮液添加至含有補充有rhIL-3 (10 ng/mL)、rh SCF (50 ng/mL)、rhGM-CSF (10 ng/mL)及rhEpo (3 U/mL)的基於甲基纖維素之培養基中。對於巨核細胞前驅細胞，將細胞添加至35 mm培養皿中，該培養皿含有半固體、基於膠原蛋白之基質，補充有hIL-3 (10 ng/mL)、rhIL-6 (10 ng/mL)及(50 ng/mL)。孵育14天後，用顯微鏡評估骨髓及紅血球前驅細胞之聚落。聚落按大小分為幾類：CFU-E (聚落形成單位-紅血球；這種聚落形成細胞產生含有少於200個紅血球母細胞之小聚落)及BFU-E-紅血球前驅細胞(爆式聚落形成單位-紅血球；這是一種更原始的聚落形成細胞，且它產生含有超過200個紅血球母細胞之更大的聚落)、CFU-GM-顆

粒球-單核球前驅細胞(聚落形成單位 - 顆粒球、巨噬細胞；這種骨髓聚落形成細胞能夠產生具有40個或更多個顆粒球-單核球及/或巨噬細胞之聚落)及CFU-GEMM-多能前驅細胞(聚落形成單位 - 顆粒球、紅血球、巨噬細胞、巨核細胞；這種原始聚落形成細胞能夠產生含有紅血球以及20個或更多個顆粒球、巨噬細胞及巨核細胞之聚落)。

【0221】對於巨核細胞，在孵育14天後，將細胞轉移至載玻片上，固定，且用CD41抗體及鹼性磷酸鹽偵測系統染色。聚落按大小分為三類：CFU-Mk (3-20)、CFU-Mk (21-49)、CFU-Mk (≥ 50)。結果藉由未處理樣品中之聚落數進行標準化，且使用Prizm軟體計算IC50。結果如圖5所示。

實例 13：*與當前護理標準相比，抗CD33抗體-新降解劑綴合物在AML腫瘤中之活性*

【0222】將皮下腫瘤模型MV4-11人類急性髓細胞白血病細胞(0.1 mL中之 1×10^6 個細胞)皮下接種至雌性無胸腺裸鼠之右側腹中。當腫瘤達到150 mm³大小時開始，藉由向側尾靜脈靜脈內注射、腹膜內注射、口服管飼法或其組合來用TA處理小鼠。每週兩次量測腫瘤大小及小鼠體重。如圖6所示，CD33AB-化合物(Ia)綴合物表現出優於最佳護理選擇之功效。

實例 14：*抗CD33抗體-新降解劑綴合物在散播性AML模型*

中之活性

【0223】由於AML係一種經常在患者全身散播之疾病，在多個骨髓壁龕(niche)中有病變且在血流中循環，因此研究了CD33AB-化合物(Ia)綴合物在散播性AML體內模型中之活性。

【0224】將散播性模型MV4-11細胞(0.2 mL中之 3×10^6 個細胞)靜脈內注射至雌性NCG小鼠之側尾靜脈中。腫瘤細胞注射後十三天開始處理。每天檢查小鼠之發病率、死亡率及臨床觀察結果。每週量測體重兩次。藉由在生物發光成像前10分鐘注射5 $\mu\text{L/g}$ D-螢光素，每週一次在麻醉下進行腫瘤發展之成像分析。

【0225】將散播性模型OCI-AML2人類急性髓細胞白血細胞細胞(0.2 mL中之 1×10^7 個細胞)靜脈內注射至雌性NOG小鼠之側尾靜脈中。腫瘤細胞注射後九天開始處理。每天檢查小鼠之發病率、死亡率及臨床觀察結果。每週量測體重兩次。藉由在生物發光成像前10分鐘注射5 $\mu\text{L/g}$ D-螢光素，每週一次在麻醉下進行腫瘤發展之成像分析。

【0226】如圖7所示，在兩種模型(MV4-11及OCI-AML2)中都觀察到了穩健的單劑量反應，其中螢光素信號持續消退，螢光素信號係腫瘤細胞殺傷之標誌物。

實例15：CD33AB-化合物(Ia)綴合物對GSPT1之降解

【0227】藉由西方墨點監測GSPT1之降解，證實了CD33AB-化合物(Ia)綴合物之作用機制。自CD33AB-化合

物(Ia)綴合物、新降解劑P1、CC-90009或Mylotarg處理6、12及18小時之MV4-11 CD33陽性AML細胞製備全細胞裂解物，然後藉由電泳分離蛋白質且將其轉移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。GSPT1藉由可商購獲得之兔抗GSPT1抗體(Abcam)探測，然後藉由抗兔HRP綴合之二抗(Cell Signaling Technology)探測，且藉由化學發光受質(ThermoFisher)偵測。然後剝離PVDF膜且用 β -肌動蛋白-HRP綴合抗體(Cell Signaling Technology)重新探測。結果如圖8所示。此等數據支持新降解劑P1與CD33AB之綴合增強了細驅動選擇性GSPT1降解的胞內暴露。對於綴合物及小分子、新降解劑P1及CC-90009，在給藥後短短6小時內觀察到GSPT1水準之類似劑量依賴性降低。與使用新降解劑P1及CC-90009觀察到的短暫耗竭相比(在12 h時間點顯示GSPT1水準反彈)，使用綴合物之處理顯示出至給藥後18 h的持久耗竭。此等數據支持在給藥後延長活性有效載荷暴露之可能性，與更長反應持續時間及更低給藥頻率之可能性一致。

實例 16：抗CD33抗體-新降解劑綴合物之藥物動力學及藥效學功效

【0228】相對於先前觀察到的建立腫瘤消退之劑量評估CD33AB-化合物(Ia)綴合物之暴露及藥效學活性。將皮下腫瘤模型MV4-11人類急性髓細胞白血病細胞(0.1 mL中之 1×10^6 個細胞)皮下接種至雌性無胸腺裸鼠之右側腹中。

用 0.5 mg/kg、1 mg/kg 及 3 mg/kg CD33AB-化合物 (Ia) 靜脈內側尾靜脈注射處理小鼠。在給藥前、給藥後 10 分鐘、30 分鐘、1 小時、6 小時、24 小時、72 小時及 120 小時時間點自皮下 MV4-11 腫瘤模型小鼠收集終末心臟穿刺血液及腫瘤。將血液加工成 EDTA 血漿，且將腫瘤在液氮中快速冷凍。

【0229】藥物動力學分析：藉由 LC-MS/MS 對血漿樣品中之綴合物有效載荷水準進行量化。該過程包含 b-葡萄糖醛酸酶消化以自綴合物中釋放新降解劑 P1 有效載荷，然後進行蛋白質沉澱提取以收集遊離及釋放的有效載荷，以及使用 MRM 採集進行 LC-MS/MS 分析。根據線性、特異性、留存效應、準確度及精密度，該方法係合格的且符合小分子分析之非 GLP 生物分析定量 LC-MS/MS 之驗收標準。使用 WinNonLin (V8.3) 計算相關藥物動力學參數。

【0230】藥效學分析-使用具有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之 RIPA 裂解緩衝液對腫瘤組織進行均質化，且使用多株兔抗 GSPT1 抗體 (Abcam ab126090) 進行西方墨點法。與體外觀察到的 GSPT1 持久耗竭一致，單個體內劑量之綴合物足以維持降低之 GSPT1 水準長達 120 h (圖 9，頂部)。此外，新降解劑 P1 與 CD33AB 之綴合導致 P1 之持久半衰期超過 64 h (圖 9，底部)，支持有效載荷之持久暴露及較小給藥頻率之可能性。

實例 17：抗 CD33 新降解劑綴合物對 Mylotarg 不敏感細胞株

之活性

【0231】使用一組已知對Mylotarg不敏感的CD33陽性急性髓性白血病細胞株(AML193及Kasumi-6)量測測試物品(TA)之體外細胞毒性。將預定濃度之細胞鋪板至96孔盤中，且在37°C /5% CO₂下孵育隔夜後，將各測試物品(TA)之系列稀釋液添加至細胞中。將細胞與測試物品一起孵育72小時，且用CellTiter-Glo®試劑(Promega)偵測活力。將各細胞株之發光值標準化，且使用Prizm軟體計算IC50。

【0232】如圖10A及圖10B所示，綴合物對兩種細胞株均具有良好的活性。

【0233】應當理解，[實施方式]部分，而不是[發明內容]及[發明摘要]部分，旨在用於解釋申請專利範圍。[發明內容]及[發明摘要]部分可闡述如發明人所設想的本揭露之一或多個但不是所有示範性態樣，且因此不旨在以任何方式限制本揭露及所附申請專利範圍。

【0234】上文已藉助於說明特定功能之實施方案及其關係之功能建構區塊描述了本揭露。為了便於描述，本文已經任意定義了此等功能建構區塊之邊界。可定義替代邊界，只要適當地執行特定功能及其關係即可。

【0235】具體態樣之前文描述將如此充分地揭示本揭露之一般性質，以使得其他人可在不偏離本揭露之一般概念的情況下，藉由應用熟習此項技術者之知識，無需過度實驗，容易地修改及/或改寫此等具體態樣之各種應用。因此，基於本文所呈現之教導及指導，此類改寫及修改旨

在處於所揭示態樣之等同物之含義及範圍內。應當理解，本文中之措辭或術語係出於描述而非限制之目的，使得本說明書之術語或措辭將由熟習此項技術者根據教導及指導來解釋。

【0236】本揭露之廣度及範圍不應受任何上述示範性態樣之限制，而應僅根據以下申請專利範圍及其等同物來定義。

【序列表】

<110> 南韓商歐倫醫療公司 (ORUM THERAPEUTICS, INC.)

<120> 新降解劑綴合物

<130> 4547.016PC02

<140> TW 111120734

<141> 2022-06-02

<150> US 63/282,585

<151> 2021-11-23

<150> US 63/202,273

<151> 2021-06-03

<160> 22

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 重鏈CDR1

<400> 1

Asp Ser Asn Ile His

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 重鏈CDR2

<400> 2

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 重鏈CDR3

<400> 3

Gly Asn Pro Trp Leu Ala Tyr

1 5

<210> 4

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 重鏈可變區

<400> 4

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Thr Asp Ser

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Pro Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Asn Gly Asn Pro Trp Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈CDR1

<400> 5

Arg Ala Ser Glu Ser Leu Asp Asn Tyr Gly Ile Arg Phe Leu Thr
1 5 10 15

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈CDR2

<400> 6

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈CDR3

<400> 7

Gln Gln Thr Lys Glu Val Pro Trp Ser
1 5

<210> 8
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 輕鏈可變區

<400> 8

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Leu Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Met Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Trp Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
 100 105 110

<210> 9
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> CD33AB重鏈

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Thr Asp Ser
 20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Pro Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Asn Gly Asn Pro Trp Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 10

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CD33AB輕鏈

<400> 10

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Leu Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Met Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Trp Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 11
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 吉妥珠單抗重鏈

<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Thr Asp Ser
 20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Pro Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Asn Gly Asn Pro Trp Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 12
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 吉妥珠單抗輕鏈

<400> 12

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Leu Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Met Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Trp Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> huMy9-6重鏈CDR1

<400> 13

Ser Tyr Tyr Ile His
 1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> huMy9-6重鏈CDR2

<400> 14

Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> huMy9-6重鏈CDR3

<400> 15

Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 16

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> huMy9-6重鏈可變區

<400> 16

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> huMy9-6輕鏈CDR1

<400> 17

Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> huMy9-6輕鏈CDR2

<400> 18

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> huMy9-6輕鏈CDR3

<400> 19

His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
1 5

<210> 20
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> huMy9-6輕鏈可變區

<400> 20

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser
 20 25 30

Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln
 35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 21
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> huMy9-6-IgG4-S228P重鏈

<400> 21

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 22

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> huMy9-6-IgG4-S228P輕鏈

<400> 22

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser
 20 25 30

Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln
 35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

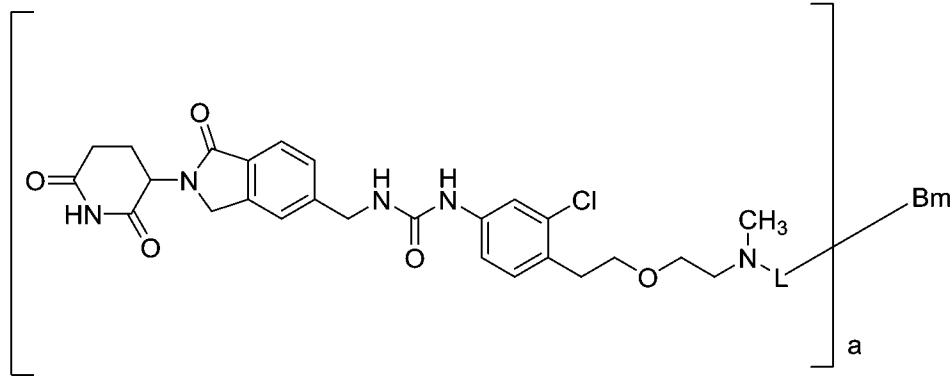
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)之綴合物：

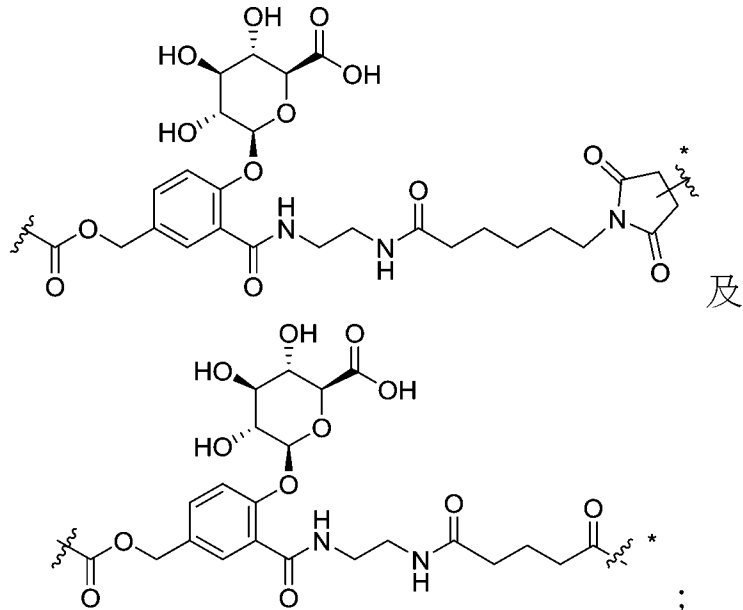


(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

a係1至10；

L係選自以下之連接子：



其中：

係與氮原子之連接點；且

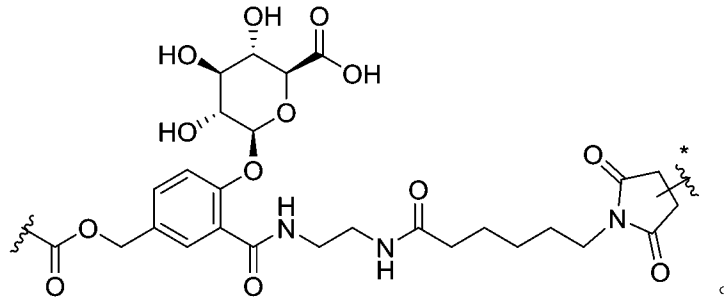
*
係與Bm之連接點；且

Bm係能夠特異性結合作為細胞表面抗原之蛋白質之

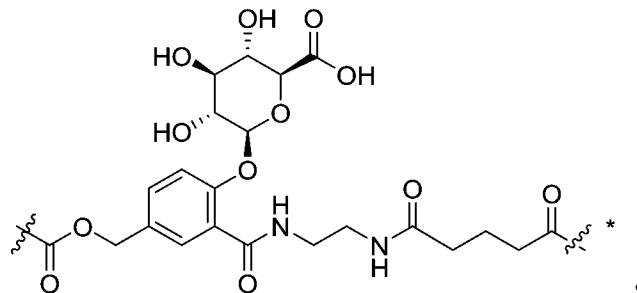
結合部分。

【請求項2】如請求項1之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中a係2至8。

【請求項3】如請求項1或2之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L係



【請求項4】如請求項1或2之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L係



【請求項5】如請求項1至4中任一項之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Bm係抗體或其抗原結合部分。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之綴合物，其中該表面抗原係選自由以下組成之群：5T4、ACE、ADRB3、AKAP-4、ALK、雄激素受體、AOC3、APP、Axin1、AXL、B7H3、B7-H4、BCL2、BCMA、bcr-abl、BORIS、BST2、C242、C4.4a、CA 125、CA6、CA9、CAIX、CCL11、CCR5、CD123、CD133、CD138、CD142、CD15、CD15-3、CD171、CD179a、CD18、

CD19、CD19-9、CD2、CD20、CD22、CD23、CD24、
CD25、CD27L、CD28、CD3、CD30、CD31、CD300LF、
CD33、CD352、CD37、CD38、CD4、CD40、CD41、
CD44、CD44v6、CD5、CD51、CD52、CD54、CD56、
CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD71、CD72、CD74、
CD79a、CD79b、CD80、CD90、CD97、CD125、CD138、
CD141、CD147、CD152、CD154、CD326、CEA、
CEACAM5、CFTR、凝集因子、cKit、密連蛋白3、密連蛋
白18.2、CLDN6、CLEC12A、CLL-1、c113、c-MET、
Crypto 1生長因子、CS1、CTLA-4、CXCR2、CXORF61、
週期蛋白B1、CYP1B1、鈣黏蛋白-3、鈣黏蛋白-6、
DLL3、E7、EDNRB、EFNA4、EGFR、EGFRvIII、
ELF2M、EMR2、ENPP3、EPCAM、EphA2、Ephrin A4、
Ephrin B2、EPHB4、ERBB2 (Her2/neu)、ErbB3、ERG
(TMPRSS2 ETS融合基因)、ETBR、ETV6-AML、FAP、
FCAR、FCRL5、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、
FLT3、葉酸受體 α 、葉酸受體 β 、FOLR1、Fos相關抗原1、
岩藻糖基GM1、GCC、GD2、GD3、GloboH、GM3、
GPC1、GPC2、GPC3、gp100、GPNMB、GPR20、
GPRC5D、GUCY2C、HAVCR1、HER2、HER3、HGF、
HMI.24、HMWMAA、HPV E6、hTERT、ICAM、ICOS-
L、IFN- α 、IFN- γ 、IGF-I受體、IGLL1、IL-2受體(IL-2R α
(即, CD25)、IL-2R β (即, CD122)、IL-2R γ (即, CD132))、
IL-4受體(IL-4R、IL-2R γ /IL-13R α 1)、IL-13受體(IL-

IL-13R α 1、IL-13R α 2、IL-4R)IL-1受體(IL-1 1Ra)、IL-12受體(IL-12R β 1、IL-12R β 2)、IL-23受體(IL-12R β 1、IL-23R)、IL-22受體(IL-22R α 1、IL-22R α 2、IL-10R β)、IL-5受體(IL-5R α 、CSF2RB)、IL-6受體(IL-6R α 、gp130)、干擾素受體、整合素(包括 α_4 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_1\beta_4$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_7$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 整合素)、整合素 αV 、腸羧基酯酶、KIT、LAGE-1a、LAIR1、LAMP-1、LCK、豆莢蛋白、路易斯 Y、LFA-1(CD11a)、L-選擇素(CD62L)、LILRA2、LIV-1、LMP2、LRRC15、LY6E、LY6K、LY75、MAD-CT-1、MAD-CT-2、MAGE A1、MelanA/MART1、間皮素、ML-IAP、MSLN、黏蛋白、MUC1、MUC16、mut hsp70-2、MYCN、肌肉生長抑制素、NA17、NaPi2b、NCA-90、NCAM、Nectin-4、NGF、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、NY-BR-1、NY-ESO-1、o-乙醯基-GD2、OR51E2、OY-TES1、p53、p53突變體、PANX3、PAP、PAX3、PAX5、p-CAD、PCTA-1/半乳糖凝集素 8、PD-L1、PD-L2、PDGFR、PDGFR- β 、磷脂醯絲胺酸、PIK3CA、PLAC1、聚唾液酸、前列腺酶、prostein、存活素及端粒酶、PRSS21、PSCA、PSMA、PTK7、RAGE-1、RANKL、Ras突變體、恆河猴因子、RhoC、RON、ROR1、ROR2、RU1、RU2、SART3、SLAMF7、SLC44A4、SLITRK6、精子蛋白 17、鞘胺酸-1-磷酸鹽、SSEA-4、SSX2、STEAP1、TAG72、TARP、TCR β 、TEM1/CD248、TEM7R、肌腱蛋白 C、

TF、TGF-1、TGF- β 2、TNF- α 、TGS5、Tie 2、TIM-1、Tn Ag、TRAC、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TROP-2、TRP-2、TRPV1、TSHR、腫瘤抗原 CTAA16.88、酪胺酸酶、UPK2、VEGF、VEGFR1、VEGFR2、波形蛋白及 WT1、XAGE1。

【請求項7】如請求項1至5中任一項之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該表面抗原係選自由以下組成之群：HER2、CD20、CD38、CD33、BCMA、CD138、EGFR、FGFR4、GD2、PDGFR、TEM1/CD248及TROP-2。

【請求項8】如請求項1至5中任一項之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該表面抗原係CD33。

【請求項9】如請求項5之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體係選自由以下組成之群：利妥昔單抗(rituximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、CD33AB、帕妥珠單抗(pertuzumab)、奧比妥珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、恩妥昔單抗(ontuximab)、伊沙妥昔單抗(isatuximab)、沙西妥珠單抗(Sacituzumab)、U3-1784、達雷妥尤單抗(daratumumab)、STI-6129、林妥珠單抗(lintuzumab)、huMy9-6、huMy9-6-IgG4-S228P、貝蘭他單抗(balantamab)、英達妥昔單抗(indatuximab)、西妥昔單抗(cetuximab)、地妥昔單抗(dinutuximab)、抗CD38 A2抗體、HuAT13/5抗體、阿侖單抗(alemtuzumab)、替伊莫單抗(ibritumomab)、托西莫單抗(tositumomab)、貝伐單抗

(bevacizumab)、帕尼單抗(panitumumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、替西木單抗(ticilimumab)、卡妥索單抗(catumaxomab)、奧瑞戈伏單抗(oregovomab)及維妥珠單抗(veltuzumab)。

【請求項10】如請求項5之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體係利妥昔單抗、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、huMy9-6、huMy9-6-IgG4-S228P、CD33AB、林妥珠單抗或吉妥珠單抗。

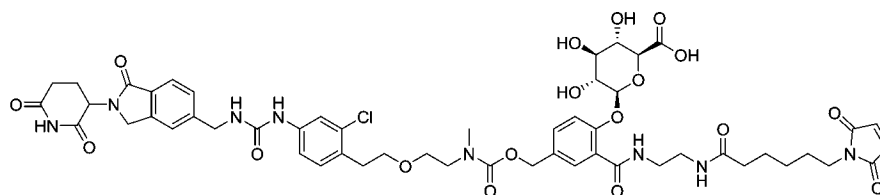
【請求項11】如請求項5之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體或其抗原結合部分包含：重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1 (VH-CDR1)，其包含如SEQ ID NO: 1所列之胺基酸序列；VH-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 2所列之胺基酸序列；VH-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 3所列之胺基酸序列；輕鏈可變區(VL) CDR1 (VL-CDR1)，其包含如SEQ ID NO: 5所列之胺基酸序列；VL-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 6所列之胺基酸序列；及VL-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 7所列之胺基酸序列。

【請求項12】如請求項12之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體或其抗原結合部分包含：VH，其包含如SEQ ID NO: 4所列之胺基酸序列；及VL，其包含如SEQ ID NO: 8所列之胺基酸序列。

【請求項13】如請求項11之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體包含：重鏈，其包含如SEQ ID NO: 9所列之胺基酸序列；及輕鏈，其包含如SEQ ID NO: 10所

列之胺基酸序列。

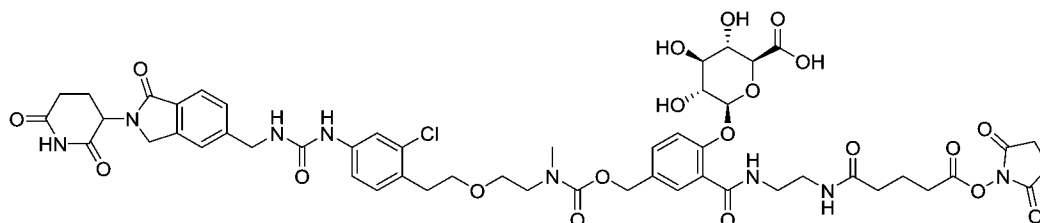
【請求項 14】一種式 (II) 之化合物：



(II)；

或其醫藥學上可接受之鹽。

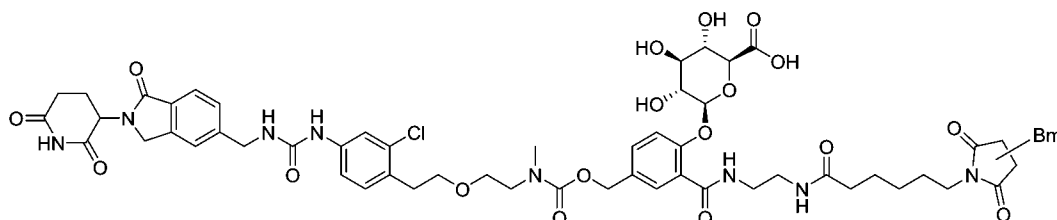
【請求項 15】一種式 (III) 之化合物：



(III)；

或其醫藥學上可接受之鹽。

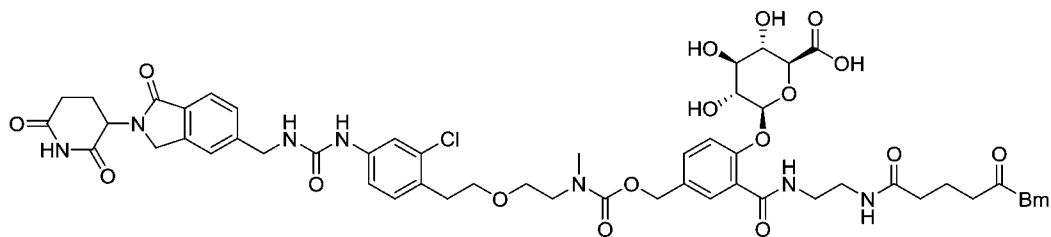
【請求項 16】一種式 (IV) 之綴合物：



(IV)；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Bm 係特異性結合作為細胞表面抗原之蛋白質之結合部分。

【請求項 17】一種式 (V) 之綴合物：



(V) ;

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Bm 係特異性結合作為細胞表面抗原之蛋白質之結合部分。

【請求項 18】如請求項 16 或 17 之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Bm 係抗體或其抗原結合部分。

【請求項 19】如請求項 16 至 18 中任一項之綴合物，其中該表面抗原係選自由以下組成之群：5T4、ACE、ADRB3、AKAP-4、ALK、雄激素受體、AOC3、APP、Axin1、AXL、B7H3、B7-H4、BCL2、BCMA、bcr-abl、BORIS、BST2、C242、C4.4a、CA 125、CA6、CA9、CAIX、CCL11、CCR5、CD123、CD133、CD138、CD142、CD15、CD15-3、CD171、CD179a、CD18、CD19、CD19-9、CD2、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD27L、CD28、CD3、CD30、CD31、CD300LF、CD33、CD352、CD37、CD38、CD4、CD40、CD41、CD44、CD44v6、CD5、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD71、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD80、CD90、CD97、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD154、CD326、CEA、CEACAM5、CFTR、凝集因子、cKit、密連蛋白 3、密連蛋白 18.2、CLDN6、CLEC12A、CLL-1、c113、c-MET、

Crypto 1生長因子、CS1、CTLA-4、CXCR2、CXORF61、週期蛋白 B1、CYP1B1、鈣黏蛋白 -3、鈣黏蛋白 -6、DLL3、E7、EDNRB、EFNA4、EGFR、EGFRvIII、ELF2M、EMR2、ENPP3、EPCAM、EphA2、Ephrin A4、Ephrin B2、EPHB4、ERBB2 (Her2/neu)、ErbB3、ERG (TMPRSS2 ETS 融合基因)、ETBR、ETV6-AML、FAP、FCAR、FCRL5、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、葉酸受體 α 、葉酸受體 β 、FOLR1、Fos相關抗原 1、岩藻糖基 GM1、GCC、GD2、GD3、GloboH、GM3、GPC1、GPC2、GPC3、gp100、GPNMB、GPR20、GPC5D、GUCY2C、HAVCR1、HER2、HER3、HGF、HMI.24、HMWMAA、HPV E6、hTERT、ICAM、ICOS-L、IFN- α 、IFN- γ 、IGF-I受體、IGLL1、IL-2受體 (IL-2R α (即 CD25)、IL-2R β (即 CD122)、IL-2R γ (即 CD132))、IL-4受體 (IL-4R、IL-2R γ /IL-13R α 1)、IL-13受體 (IL-13R α 1、IL-13R α 2、IL-4R) IL-1受體 (IL-1 1Ra)、IL-12受體 (IL-12R β 1、IL-12R β 2)、IL-23受體 (IL-12R β 1、IL-23R)、IL-22受體 (IL-22R α 1、IL-22R α 2、IL-10R β)、IL-5受體 (IL-5R α 、CSF2RB)、IL-6受體 (IL-6R α 、gp130)、干擾素受體、整合素 (包括 α ₄、 α _v β ₃、 α _v β ₅、 α _v β ₆、 α ₁ β ₄、 α ₄ β ₁、 α ₄ β ₇、 α ₅ β ₁、 α ₆ β ₄、 α _{IIb} β ₃整合素)、整合素 α _v、腸羧基酯酶、KIT、LAGE-1a、LAIR1、LAMP-1、LCK、豆莢蛋白、路易斯 Y、LFA-1(CD11a)、L-選擇素 (CD62L)、LILRA2、LIV-1、LMP2、LRRC15、LY6E、LY6K、

LY75、MAD-CT-1、MAD-CT-2、MAGE A1、MelanA/MART1、間皮素、ML-IAP、MSLN、黏蛋白、MUC1、MUC16、mut hsp70-2、MYCN、肌肉生長抑制素、NA17、NaPi2b、NCA-90、NCAM、Nectin-4、NGF、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、NY-BR-1、NY-ESO-1、o-乙醯基-GD2、OR51E2、OY-TES1、p53、p53突變體、PANX3、PAP、PAX3、PAX5、p-CAD、PCTA-1/半乳糖凝集素8、PD-L1、PD-L2、PDGFR、PDGFR-β、磷脂醯絲胺酸、PIK3CA、PLAC1、聚唾液酸、前列腺酶、prostein、存活素及端粒酶、PRSS21、PSCA、PSMA、PTK7、RAGE-1、RANKL、Ras突變體、恆河猴因子、RhoC、RON、ROR1、ROR2、RU1、RU2、SART3、SLAMF7、SLC44A4、SLITRK6、精子蛋白17、鞘胺酸-1-磷酸鹽、SSEA-4、SSX2、STEAP1、TAG72、TARP、TCRβ、TEM1/CD248、TEM7R、肌腱蛋白C、TF、TGF-1、TGF-β2、TNF-α、TGS5、Tie 2、TIM-1、Tn Ag、TRAC、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TROP-2、TRP-2、TRPV1、TSHR、腫瘤抗原CTAA16.88、酪胺酸酶、UPK2、VEGF、VEGFR1、VEGFR2、波形蛋白、WT1及XAGE1。

【請求項20】如請求項16至18中任一項之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該表面抗原係選自由以下組成之群：HER2、CD20、CD38、CD33、BCMA、CD138、EGFR、FGFR、GD2、PDGFR、TEM1/CD248及TROP-2。

【請求項21】如請求項18之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體包含利妥昔單抗、曲妥珠單抗、吉妥珠單抗、帕妥珠單抗、奧比妥珠單抗、奧法木單抗、奧拉單抗、恩妥昔單抗、伊沙妥昔單抗、沙西妥珠單抗、U3-1784、達雷妥尤單抗、STI-6129、林妥珠單抗、huMy9-6、huMY9-6-IgG4-S228P、貝蘭他單抗、英達妥昔單抗、西妥昔單抗、地妥昔單抗、抗CD38 A2抗體、HuAT13/5抗體、CD33AB、阿侖單抗、替伊莫單抗、托西莫單抗、貝伐單抗、帕尼單抗、曲美木單抗、替西木單抗、卡妥索單抗、奧瑞戈伏單抗或維妥珠單抗。

【請求項22】如請求項21之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體係利妥昔單抗、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、huMy9-6、huMy9-6-IgG4-S228P、CD33AB、林妥珠單抗或吉妥珠單抗。

【請求項23】如請求項18之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體或其抗原結合部分包含：VH-CDR1，其包含如SEQ ID NO: 1所列之胺基酸序列；VH-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 2所列之胺基酸序列；VH-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 3所列之胺基酸序列；VL-CDR1，其包含如SEQ ID NO: 5所列之胺基酸序列；VL-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 6所列之胺基酸序列；及VL-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 7所列之胺基酸序列。

【請求項24】如請求項19之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體或其抗原結合部分包含：VH，其包

含如 SEQ ID NO: 4所列之胺基酸序列；及 VL，其包含如 SEQ ID NO: 8所列之胺基酸序列。

【請求項 25】如請求項 22 之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體包含：重鏈，其包含如 SEQ ID NO: 9 所列之胺基酸序列；及輕鏈，其包含如 SEQ ID NO: 10 所列之胺基酸序列。

【請求項 26】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 25 中任一項之綴合物或化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 27】一種治療有需要的個體之癌症之方法，該方法包含向該個體投與醫藥學上可接受之量之如請求項 1 至 20 中任一項之綴合物、化合物或組成物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 28】如請求項 27 之方法，其中該癌症係實質性瘤。

【請求項 29】如請求項 27 之方法，其中該癌症係血液科癌症/血癌。

【請求項 30】如請求項 27 之方法，其中該癌症係乳癌、胃癌、淋巴瘤、急性髓性白血病、多發性骨髓瘤、頭頸癌、鱗狀細胞癌及/或肝細胞癌。

【請求項 31】如請求項 27 至 30 中任一項之方法，其中該癌症對 Mylotarg 具有難治性或抗性。

【請求項 32】一種治療有需要的個體之骨髓化生不良症候群 (MDS) 之方法，該方法包含向該個體投與醫藥學上

可接受之量之如請求項 1 至 20 中任一項之綴合物、化合物或組成物或其醫藥學上可接受之鹽。

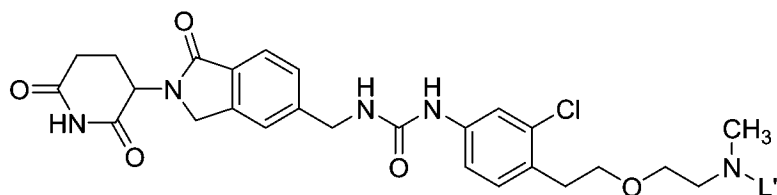
【請求項 33】如請求項 27 至 32 中任一項之方法，其進一步包含在如請求項 1 至 26 中任一項之綴合物、化合物或組成物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時向該個體投與醫藥學上可接受之量之額外劑。

【請求項 34】如請求項 33 之方法，其中該額外劑係細胞毒性劑或免疫反應調節劑。

【請求項 35】如請求項 34 之方法，其中該免疫反應調節劑係檢查點抑制劑。

【請求項 36】如請求項 35 之方法，其中該檢查點抑制劑包含 PD-1 抑制劑、PD-L1 抑制劑、CTLA-4 抑制劑、TIM3 抑制劑及/或 LAG-3 抑制劑。

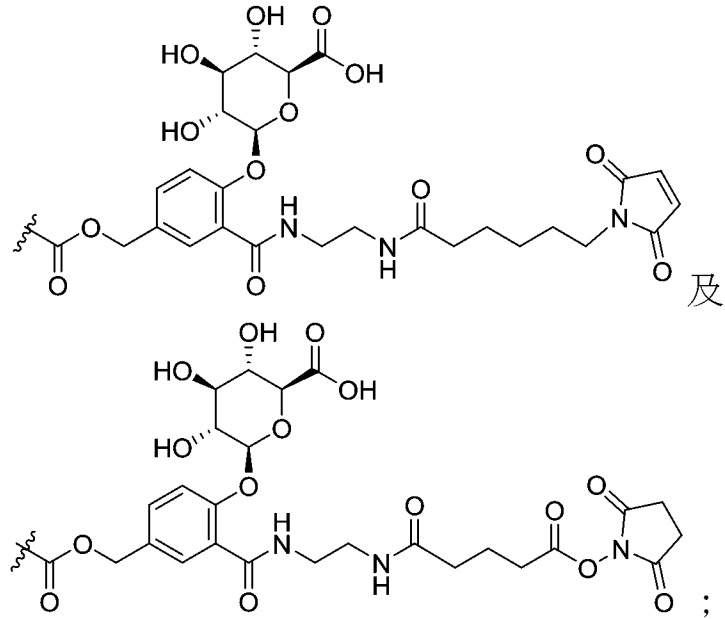
【請求項 37】一種製備如請求項 1 之綴合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包含使結合部分與式 (I-1) 之化合物：



(I-1) ;

或其醫藥學上可接受之鹽反應，其中：

L'係選自

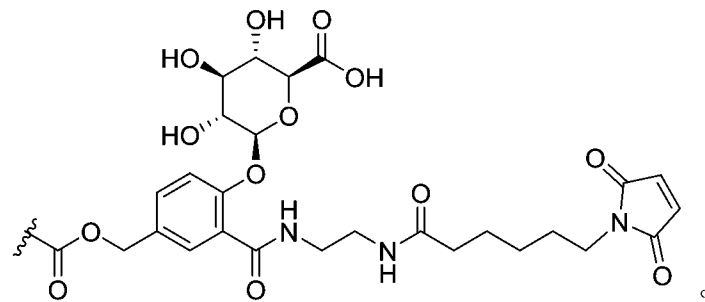


其中：

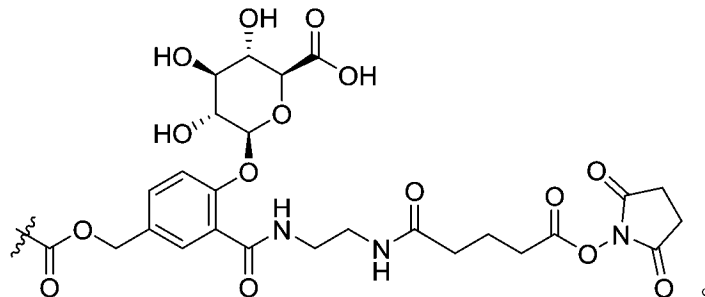
係與氮原子之連接點。

【請求項38】如請求項37之方法，其進一步包含在與該式(I-1)之化合物反應之前還原該結合部分。

【請求項39】如請求項37或38之方法，其中L'係



【請求項40】如請求項37或38之方法，其中L'係



【請求項41】如請求項37至40中任一項之方法，其中

該式(I-1)之化合物與結合部分反應，該結合部分包含抗體或其抗原結合部分。

【請求項42】如請求項37至41中任一項之方法，其中該結合部分能夠特異性結合選自由以下組成之群之表面抗原：5T4、ACE、ADRB3、AKAP-4、ALK、雄激素受體、AOC3、APP、Axin1、AXL、B7H3、B7-H4、BCL2、BCMA、bcr-abl、BORIS、BST2、C242、C4.4a、CA125、CA6、CA9、CAIX、CCL11、CCR5、CD123、CD133、CD138、CD142、CD15、CD15-3、CD171、CD179a、CD18、CD19、CD19-9、CD2、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD27L、CD28、CD3、CD30、CD31、CD300LF、CD33、CD352、CD37、CD38、CD4、CD40、CD41、CD44、CD44v6、CD5、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD71、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD80、CD90、CD97、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD154、CD326、CEA、CEACAM5、CFTR、凝集因子、cKit、密連蛋白3、密連蛋白18.2、CLDN6、CLEC12A、CLL-1、c113、c-MET、Crypto 1生長因子、CS1、CTLA-4、CXCR2、CXORF61、週期蛋白B1、CYP1B1、鈣黏蛋白-3、鈣黏蛋白-6、DLL3、E7、EDNRB、EFNA4、EGFR、EGFRvIII、ELF2M、EMR2、ENPP3、EPCAM、EphA2、Ephrin A4、Ephrin B2、EPHB4、ERBB2 (Her2/neu)、ErbB3、ERG (TMPRSS2 ETS融合基因)、ETBR、ETV6-

AML、FAP、FCAR、FCRL5、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、葉酸受體 α 、葉酸受體 β 、FOLR1、Fos相關抗原1、岩藻糖基GM1、GCC、GD2、GD3、GloboH、GM3、GPC1、GPC2、GPC3、gp100、GPNMB、GPR20、GPRC5D、GUCY2C、HAVCR1、HER2、HER3、HGF、HMI.24、HMWMAA、HPV E6、hTERT、ICAM、ICOS-L、IFN- α 、IFN- γ 、IGF-I受體、IGLL1、IL-2受體(IL-2R α (即CD25)、IL-2R β (即CD122)、IL-2R γ (即CD132))、IL-4受體(IL-4R、IL-2R γ /IL-13R α 1)、IL-13受體(IL-13R α 1、IL-13R α 2、IL-4R) IL-1受體(IL-1 1Ra)、IL-12受體(IL-12R β 1、IL-12R β 2)、IL-23受體(IL-12R β 1、IL-23R)、IL-22受體(IL-22R α 1、IL-22R α 2、IL-10R β)、IL-5受體(IL-5R α 、CSF2RB)、IL-6受體(IL-6R α 、gp130)、干擾素受體、整合素(包括 α ₄、 α _v β ₃、 α _v β ₅、 α _v β ₆、 α ₁ β ₄、 α ₄ β ₁、 α ₄ β ₇、 α ₅ β ₁、 α ₆ β ₄、 α _{IIb} β ₃整合素)、整合素 α _v、腸羧基酯酶、KIT、LAGE-1a、LAIR1、LAMP-1、LCK、豆莢蛋白、路易斯Y、LFA-1(CD11a)、L-選擇素(CD62L)、LILRA2、LIV-1、LMP2、LRRC15、LY6E、LY6K、LY75、MAD-CT-1、MAD-CT-2、MAGE A1、MelanA/MART1、間皮素、ML-IAP、MSLN、黏蛋白、MUC1、MUC16、mut hsp70-2、MYCN、肌肉生長抑制素、NA17、NaPi2b、NCA-90、NCAM、Nectin-4、NGF、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、NY-BR-1、NY-ESO-1、o-乙醯基-GD2、OR51E2、OY-TES1、p53、

p53 突變體、PANX3、PAP、PAX3、PAX5、p-CAD、PCTA-1/半乳糖凝集素 8、PD-L1、PD-L2、PDGFR、PDGFR- β 、磷脂醯絲胺酸、PIK3CA、PLAC1、聚唾液酸、前列腺酶、prostein、存活素及端粒酶、PRSS21、PSCA、PSMA、PTK7、RAGE-1、RANKL、Ras 突變體、恆河猴因子、RhoC、RON、ROR1、ROR2、RU1、RU2、SART3、SLAMF7、SLC44A4、SLITRK6、精子蛋白 17、鞘胺酸-1-磷酸鹽、SSEA-4、SSX2、STEAP1、TAG72、TARP、TCR β 、TEM1/CD248、TEM7R、肌腱蛋白 C、TF、TGF-1、TGF- β 2、TNF- α 、TGS5、Tie 2、TIM-1、Tn Ag、TRAC、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TROP-2、TRP-2、TRPV1、TSHR、腫瘤抗原 CTAA16.88、酪胺酸酶、UPK2、VEGF、VEGFR1、VEGFR2、波形蛋白、WT1 及 XAGE1。

【請求項 43】如請求項 42 之方法，其中該表面抗原係選自由以下組成之群：HER2、CD20、CD38、CD33、BCMA、CD138、EGFR、FGFR4、GD2、PDGFR、TEM1/CD248 及 Trop-2。

【請求項 44】如請求項 41 之方法，其中該抗體包含利妥昔單抗、曲妥珠單抗、吉妥珠單抗、帕妥珠單抗、奧比妥珠單抗、奧法木單抗、奧拉單抗、恩妥昔單抗、伊沙妥昔單抗、沙西妥珠單抗、U3-1784、達雷妥尤單抗、STI-6129、林妥珠單抗、huMy9-6、huMy9-6-IgG4-S228P、貝蘭他單抗、英達妥昔單抗、西妥昔單抗、地妥昔單抗、抗

CD38 A2抗體、CD33AB、HuAT13/5抗體、阿侖單抗、替伊莫單抗、托西莫單抗、貝伐單抗、帕尼單抗、曲美木單抗、替西木單抗、卡妥索單抗、奧瑞戈伏單抗或維妥珠單抗。

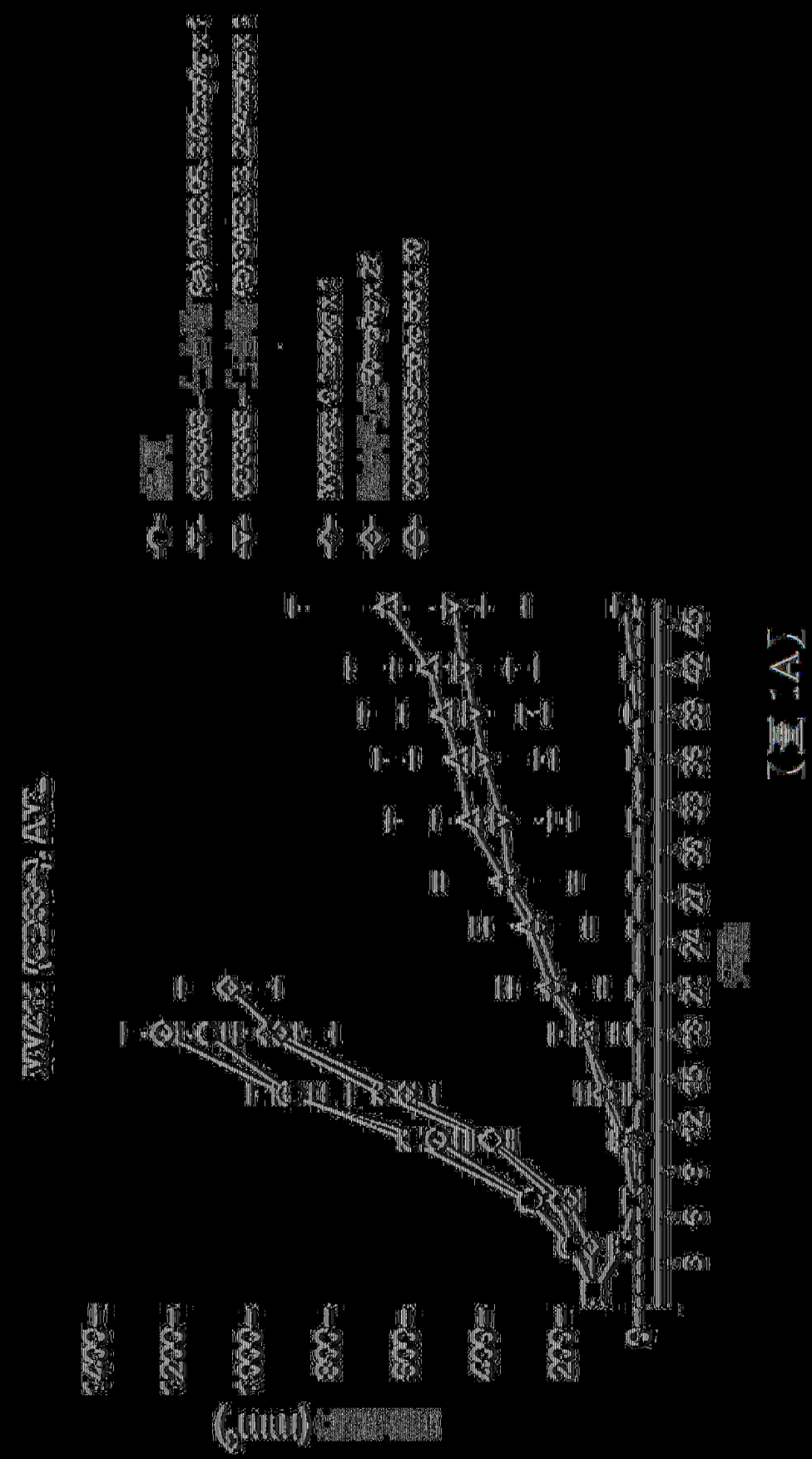
【請求項45】如請求項41之方法，其中該抗體係利妥昔單抗、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、huMy9-6、huMy9-6-IgG4-S228P、CD33AB、林妥珠單抗或吉妥珠單抗。

【請求項46】如請求項41之方法，其中該抗體或其抗原結合部分包含：VH-CDR1，其包含如SEQ ID NO: 1所列之胺基酸序列；VH-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 2所列之胺基酸序列；VH-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 3所列之胺基酸序列；VL-CDR1，其包含如SEQ ID NO: 5所列之胺基酸序列；VL-CDR2，其包含如SEQ ID NO: 6所列之胺基酸序列；及VL-CDR3，其包含如SEQ ID NO: 7所列之胺基酸序列。

【請求項47】如請求項46之方法，其中該抗體或其抗原結合部分包含：VH，其包含如SEQ ID NO: 4所列之胺基酸序列；及VL，其包含如SEQ ID NO: 8所列之胺基酸序列。

【請求項48】如請求項47之方法，其中該抗體包含：重鏈，其包含如SEQ ID NO: 9所列之胺基酸序列；及輕鏈，其包含如SEQ ID NO: 10所列之胺基酸序列。

(發明圖式)



894505

第4次VV4.2研究(e397)



【圖 13】

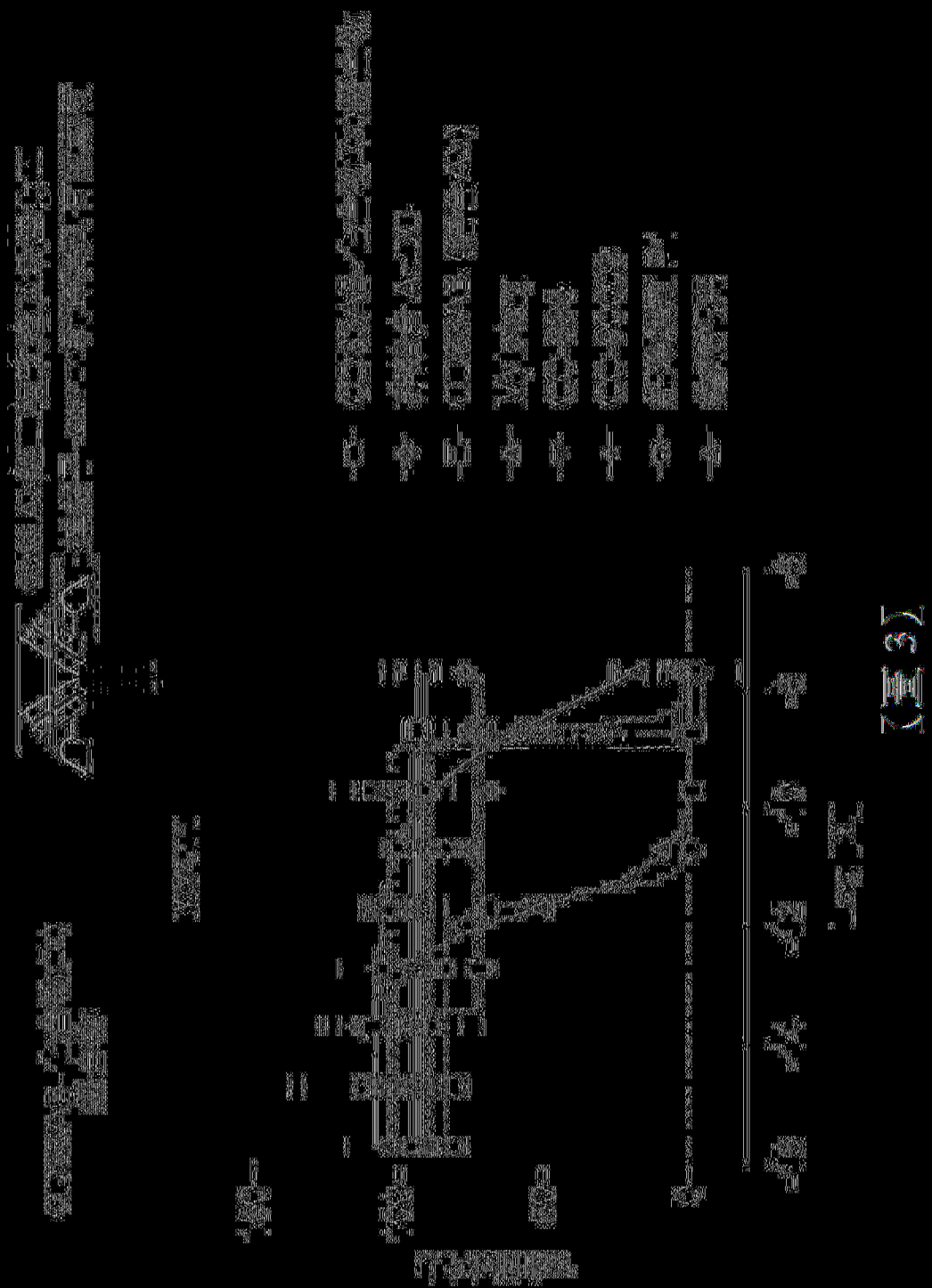
非AV-1(G2333)紅泡

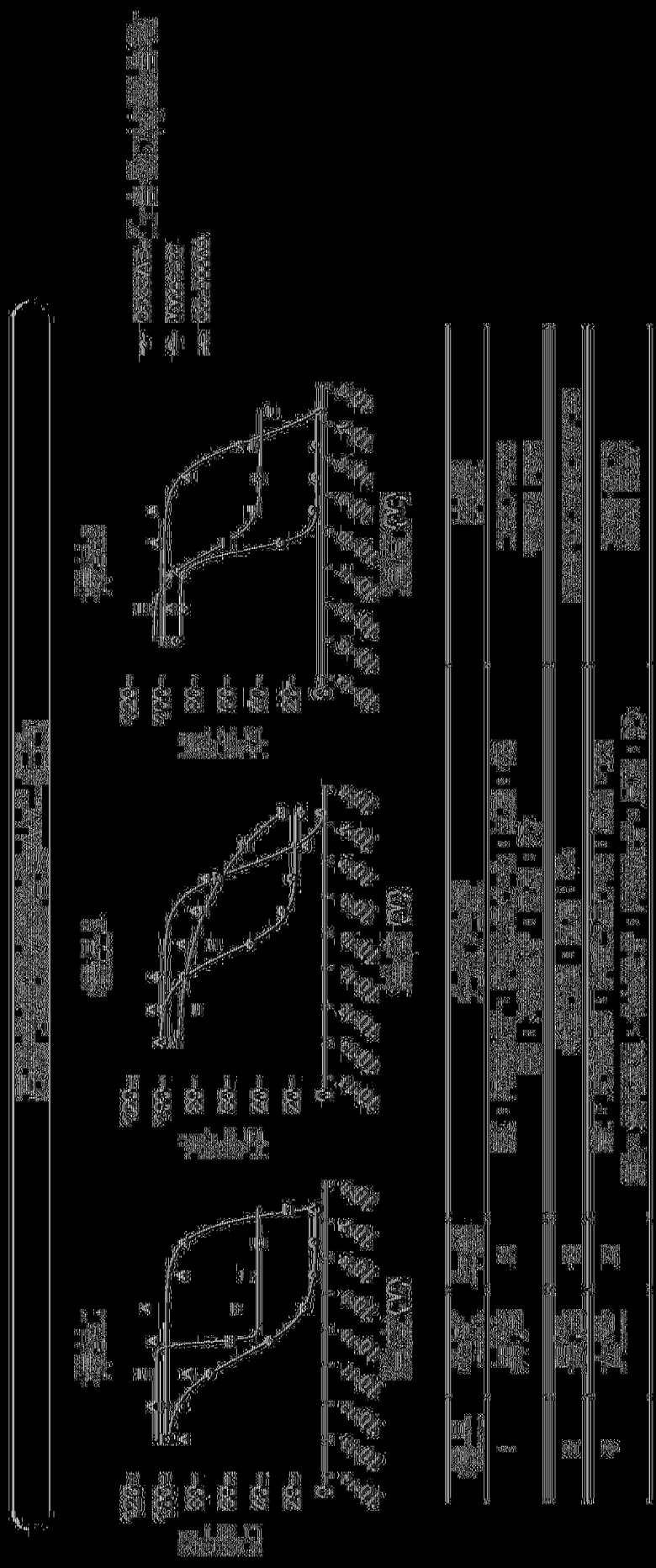
紅泡序	CC-50000:CS0 (V)	G2333A3- /化合物(S) 總合物:CS0 (V)	VV0:AV-1:CS0 (V)	初效
3S411	4.50E-09	>2.00E-08	5.50E-10	
CC17-02M	3.00E-09	>2.00E-08	5.50E-09	
7A115	4.12E-09	>2.00E-08	2.92E-09	
VA1M16	2.60E-09	>2.00E-08	2.02E-09	
M614	1.15E-08	>2.00E-08	4.50E-10	
1061	1.91E-08	>2.00E-08	1.47E-09	
361	1.97E-08	>2.00E-08	5.50E-10	
100V7	4.07E-09	>2.00E-08	3.91E-09	
AV11	>2.00E-08	>2.00E-08	5.50E-09	
80317	>2.00E-08	>2.00E-08	2.61E-09	
80315	>2.00E-08	>2.00E-08	1.78E-09	
10000:AV11:CS0	>2.00E-08	>2.00E-08	1.52E-08	
11017	>2.00E-08	>2.00E-08	2.87E-09	
AV177	>2.00E-08	>2.00E-08	5.50E-09	
8KM1	>2.00E-08	>2.00E-08	4.50E-10	
80318	>2.00E-08	>2.00E-08	4.10E-10	
CM1X86	5.01E-09	>2.00E-08	>2.00E-08	
CM1X115	5.76E-09	>2.00E-08	>2.00E-08	
10012	1.49E-08	>2.00E-08	>2.00E-08	
11018	5.15E-09	>2.00E-08	>2.00E-08	
82M1	5.01E-09	>2.00E-08	>2.00E-08	

G2333=AV-1紅泡

紅泡序	CC-50000:CS0 (V)	G2333A3- /化合物(S) 總合物:CS0 (V)	VV0:AV-1:CS0 (V)	初效
AV141	1.20E-08	9.00E-11	7.00E-11	
M12	2.10E-09	9.00E-11	2.00E-11	
11060	7.86E-09	1.10E-10	9.00E-11	
8K101	4.94E-09	1.60E-10	4.00E-11	
11062	3.59E-09	2.00E-10	>2.00E-08	
10000:AV16	>2.00E-08	3.40E-10	>2.00E-08	
CC-AV14	2.26E-09	3.60E-10	1.00E-10	
10000:13	>2.00E-08	3.60E-10	3.00E-11	
AV1103	2.59E-09	4.30E-10	>2.00E-08	
11011	1.18E-08	5.20E-10	3.00E-11	
11084	1.88E-09	1.01E-09	5.20E-10	
10000:19	1.16E-09	1.12E-08	>2.00E-08	
CC-AV11	5.44E-09	>2.00E-08	9.00E-11	
10018	1.27E-08	>2.00E-08	>2.00E-08	
100001	>2.00E-08	>2.00E-08	>2.00E-08	
10000:11	>2.00E-08	>2.00E-08	>2.00E-08	
CC-M1	>2.00E-08	>2.00E-08	>2.00E-08	
1103066	1.72E-08	>2.00E-08	>2.00E-08	

(圖 2)





(1/4)

圖 5: 第一實施例之電壓響應

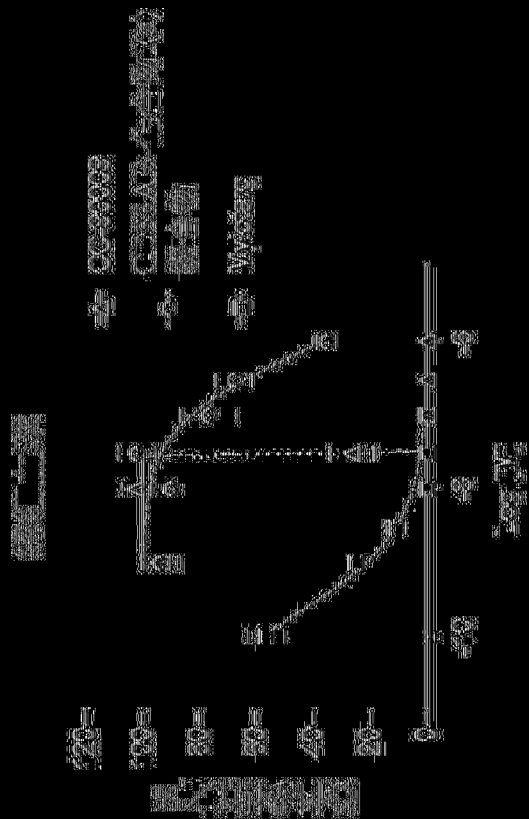


圖 6: 第一實施例之電壓響應

時間 (ms)	CC-50000 (V)	CC-50000 + 100 Ohm (V)	Wye (V)
0	0	0	0
20	~10	~10	~10
40	~20	~20	~20
60	~35	~35	~35
80	~50	~50	~50
100	~65	~65	~65
120	~80	~80	~80
140	~95	~95	~95
160	~110	~110	~110
180	~115	~115	~115
200	~115	~115	~115

圖 7: 第二實施例之電壓響應

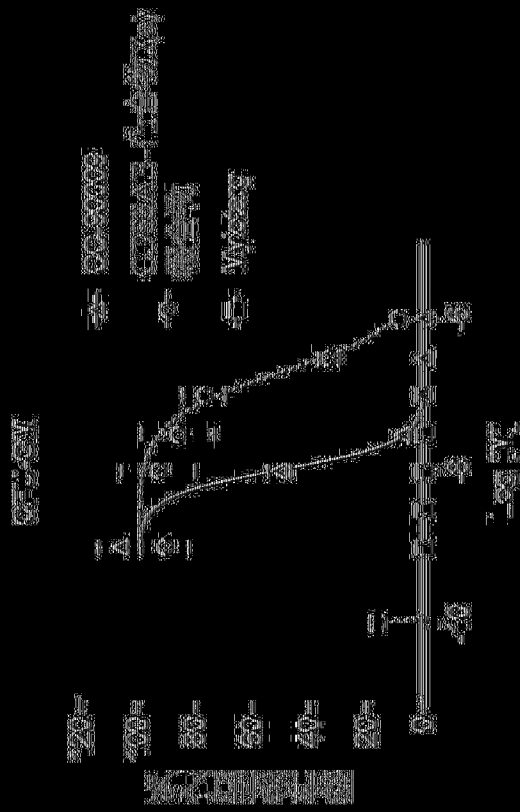
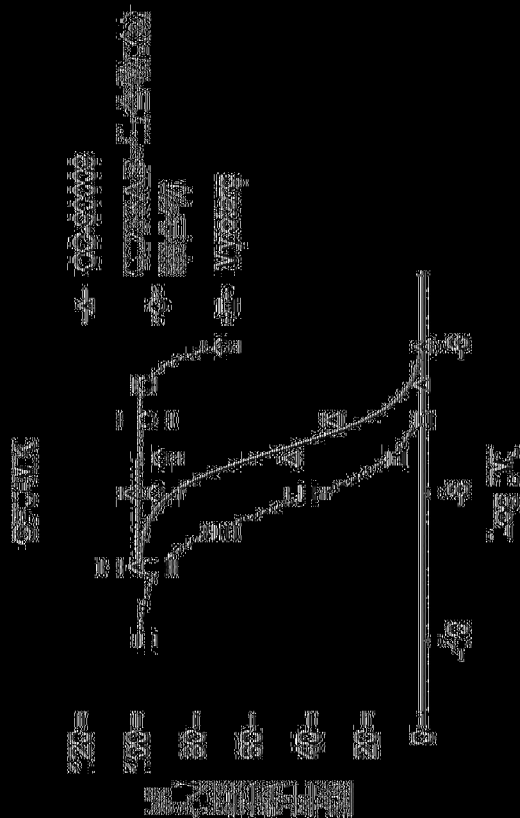


圖 8: 第二實施例之電壓響應



【圖 5】

YVZ441

YVZ442

YVZ443

YVZ444



- ◇ 標本
- ◇ C33A3/化合物(e) 3mg/kg x 2
- Vivostat 0.1mg/kg x 2
- ▬ 給奈拉吉 50mg/kg x 2
- △- CC80000 5mg/kg b.i.d. x 10

- ▬ 標本
- ▬ 非結合A+D+C (3mg/kg, 0.2x)
- ▬ 乙基吡啶 (6mg/kg, 1, QWK6)
- ▬ 維奈拉吉 (50mg/kg, 10, 0.2x)
- ▬ C33A3/化合物(e) 3mg/kg (6)
- ▬ C33A3/化合物(e) 3mg/kg (6)
- ▬ 標本 (3mg/kg, 0.2x)

天數

天數

【圖6】

MVZ-42
(F-10)

50000

30000

50000

(C-10) x 10³ / 10³



大綱

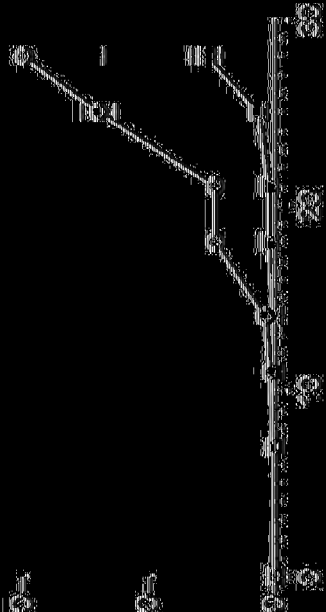
CC-AV 2

50000

50000

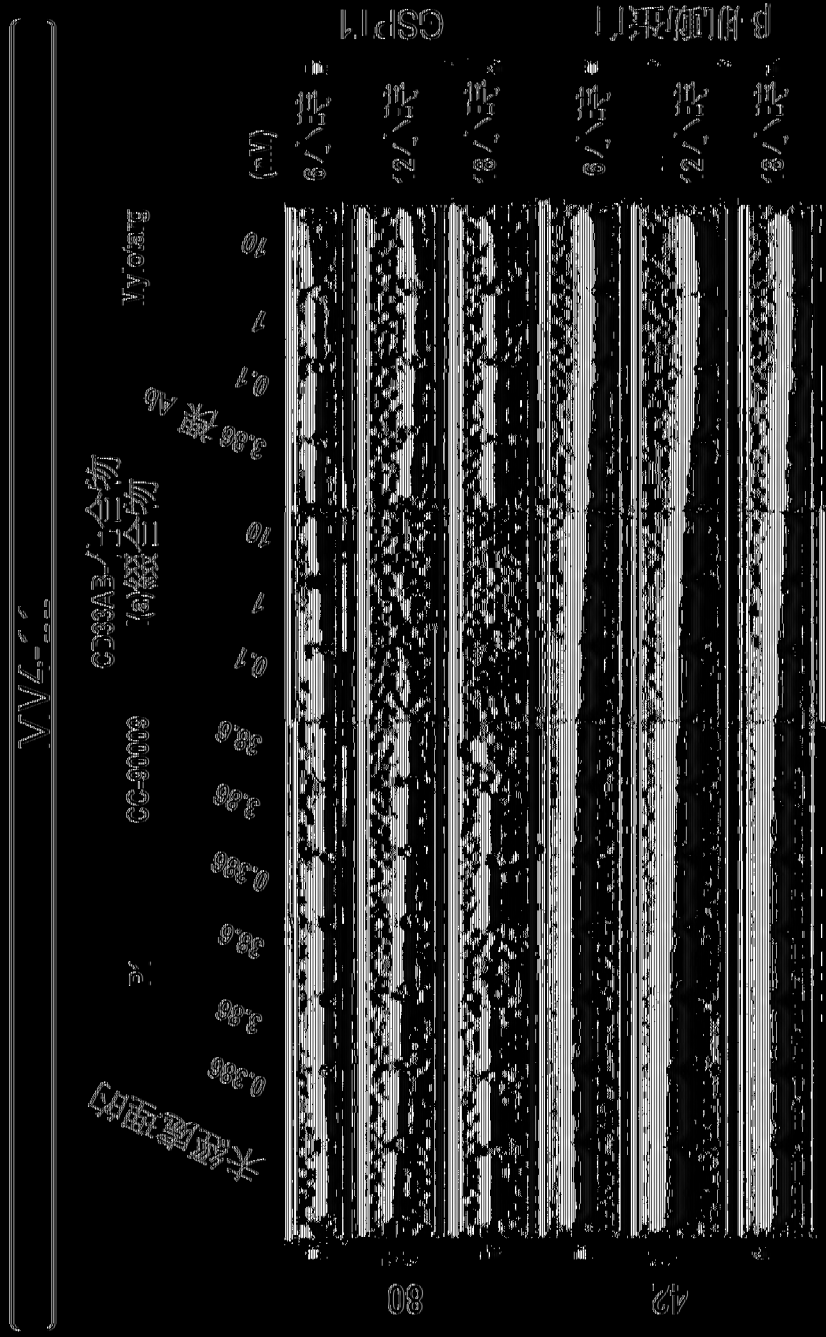
50000

(C-10) x 10³ / 10³



大綱

(E-7)



(8)

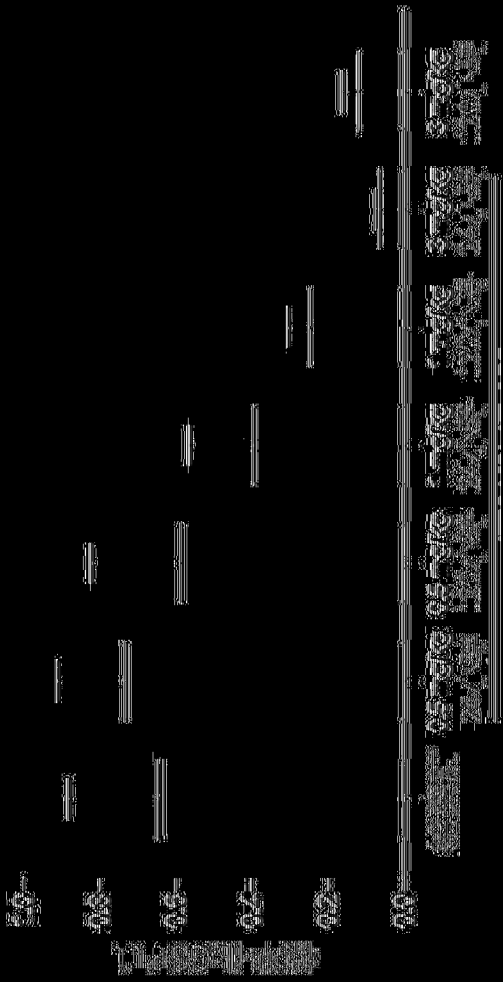


圖 1 係本發明之第一實施例之圖式。

圖 2 係本發明之第二實施例之圖式。

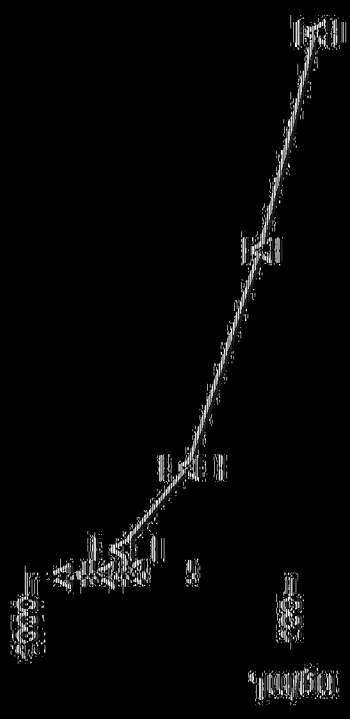


圖 3 係本發明之第三實施例之圖式。

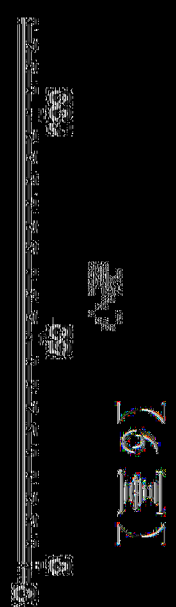
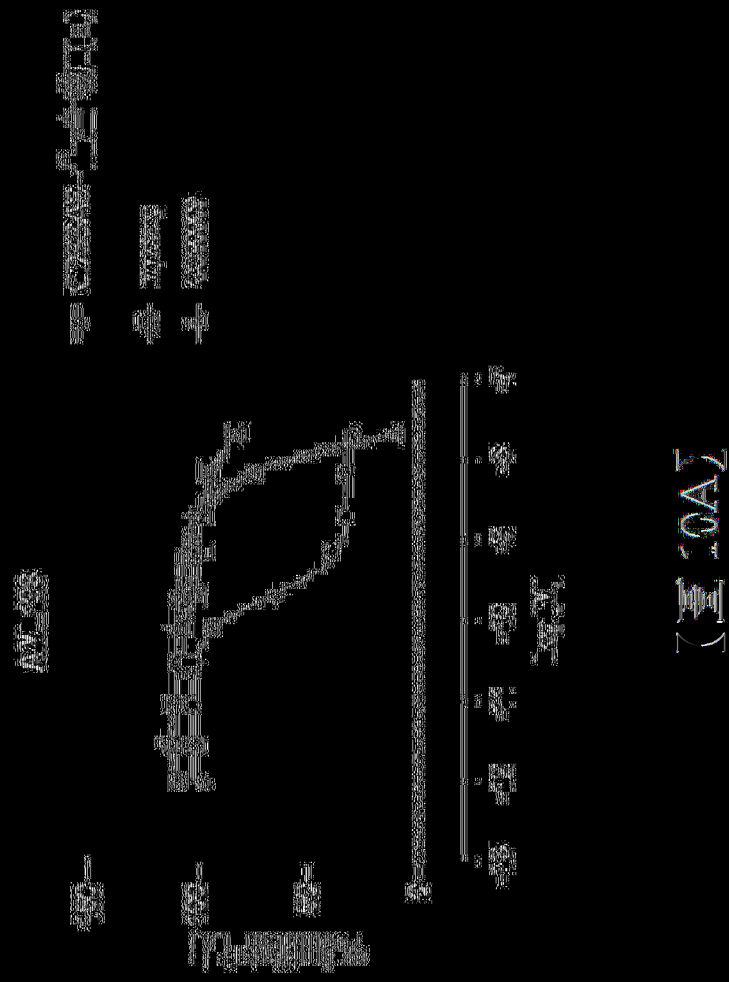
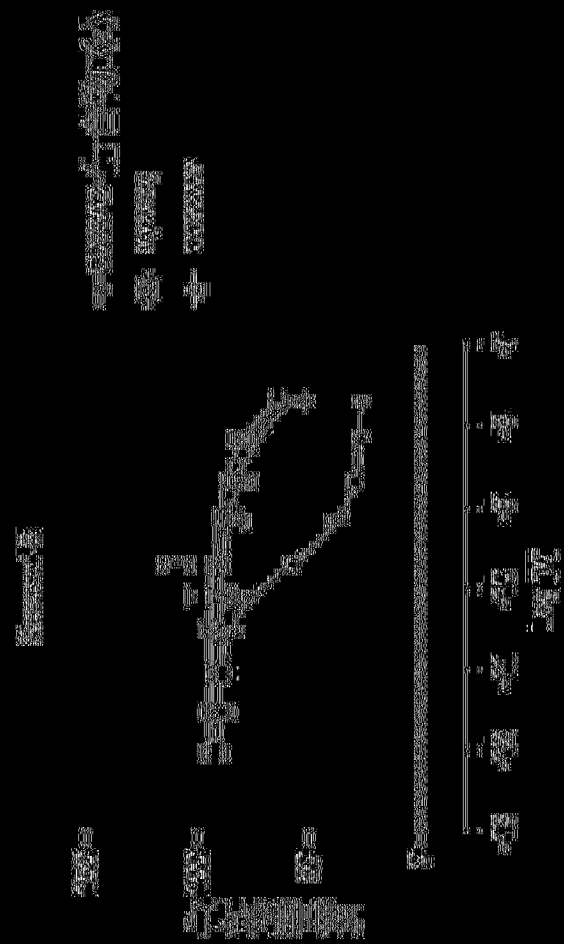


圖 4 係本發明之第四實施例之圖式。





(圖 103)