

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号
WO 2022/135332 A1

(43) 国际公布日
2022 年 6 月 30 日 (30.06.2022)

(51) 国际专利分类号:

A61K 47/68 (2017.01) *C07J 71/00* (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/139619

(22) 国际申请日: 2021 年 12 月 20 日 (20.12.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202011521721.9 2020 年 12 月 21 日 (21.12.2020) CN

(71) 申请人: 映恩生物制药(苏州)有限公司
(**DUALITY BIOLOGICS (SUZHOU) CO., LTD.**) [CN/
CN]; 中国上海市浦东新区樱花路 868 号
1106, Shanghai 201204 (CN)。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区

保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

— 包括说明书序列表部分(细则 5.2(a))。

(72) 发明人: 张禹(**ZHANG, Yu**); 中国上海市浦东新区
樱花路 868 号 1106, Shanghai 201204 (CN)。朱
忠远(**ZHU, Zhongyuan**); 中国上海市浦东新区樱
花路 868 号 1106, Shanghai 201204 (CN)。花海清
(**HUA, Haiqing**); 中国上海市浦东新区樱花路 868
号 1106, Shanghai 201204 (CN)。李冰(**LI, Bing**);
中国上海市浦东新区樱花路 868 号 1106, Shanghai
201204 (CN)。林圣超(**LIN, Shengchao**); 中国上
海市浦东新区樱花路 868 号 1106, Shanghai 201204
(CN)。李曦(**LI, Xi**); 中国上海市浦东新区樱
花路 868 号 1106, Shanghai 201204 (CN)。

(74) 代理人: 上海巔石知识产权代理事务所(普
通合伙)(**SHANGHAI DIANSHI PARTNERS, P.C.**);
中国上海市浦东新区盛夏路 608 号 2 号楼 103
室/孙宋暄, Shanghai 201210 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: STEROID CONJUGATE

(54) 发明名称: 一种甾体偶联物

(57) Abstract: A steroid conjugate. Specifically, the present invention relates to a compound or a tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, or mixture thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a preparation method therefor, and a use thereof.

(57) 摘要: 一种甾体偶联物, 具体涉及一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐及其制备方法和应用。

WO 2022/135332 A1

一种甾体偶联物

技术领域

本申请涉及生物医药领域，具体的涉及一种甾体偶联物。

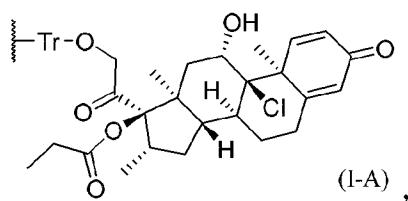
背景技术

目前，用于甾体偶联物的抗体偶联药物，通过作用于糖皮质激素受体信号等分子，可以用于炎症等疾病或症状的治疗，但仍需进一步开发多种甾体形成的抗体偶联药物，以作为可以发挥更好的疗效和/或可以具有更好的安全性的药物。

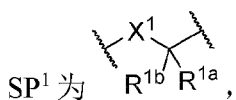
发明内容

本申请提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其可以具有选自以下组的一种或多种效果：（1）具有影响免疫细胞活性的能力；（2）具有靶向作用；（3）具有血浆稳定性；（4）具有生物安全性；（5）具有影响免疫细胞的细胞因子释放的能力；（6）具有影响 IFN 信号途径应答基因转录的能力；（7）具有影响皮肤纤维化程度的能力；（8）具有影响树突状细胞数量和/或比例的能力；（9）具有影响皮肤胶原含量的能力；（10）具有影响 GRE 表达水平的能力；（11）具有影响单核细胞细胞因子释放的能力；（12）具有影响接触性超敏反应的能力；（13）具有影响皮肤肿胀的能力；和（14）具有影响关节炎症状的能力。

一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中所述化合物包含式（I-A）所示的结构：



其中，Tr 包含 $-(SP^1)_{n1}-$,



其中，每一个 X¹ 各自独立地选自以下组：-O-，和 -N(R^{1c})-，

每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地不存在；或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$ ；或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地不被取代，或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地被至少 1 个 R^2 取代；或每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 A：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个环 A 各自独立地不被取代，或每一个环 A 各自独立地被至少 1 个 R^2 取代；

其中，每一个 R^2 ， R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地不存在，或每一个 R^2 ， R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

其中，n1 至少为 1。

在一种实施方式中，其中，n1 选自以下组：1、2、3、4 和 5。

在一种实施方式中，其中，n1 为 1。

在一种实施方式中，其中，每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地不存在，或每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自以下组：氢、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 和被至少 1 个 R^2 取代的烷基，每一个 R^2 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一种实施方式中，其中，每一个 R^{1a} 为 $=\text{O}$ ，每一个 R^{1b} 不存在。

在一种实施方式中，其中，每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一种实施方式中，其中，每一个 X^1 各自独立地为 $-\text{N}(\text{R}^{1c})-$ 。

在一种实施方式中，其中，每一个 R^{1c} 各自独立地选自以下组：氢、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 和被至少 1 个 R^2 取代的烷基，每一个 R^2 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一种实施方式中，其中，每一个 R^{1c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一种实施方式中，其中，每一个 SP^1 各自独立地选自以下组： $-\text{N}(\text{R}^{1c})-\text{C}(\text{R}^{1a})(\text{R}^{1b})-$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^{1c})-\text{C}(=\text{O})-$ ， R^{1a} 、每一个 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一种实施方式中，其中，每一个 SP^1 各自独立地选自以下组： $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-$ 。

在一种实施方式中，其中，每一个 SP^1 各自独立地选自以下组： $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-$ 。

在一种实施方式中,其中,每一个 SP^1 各自独立地选自以下组: $-NH-CH_2-$ 和 $-N(CH_3)-CH_2-$ 。

在一种实施方式中,其中, Tr 还包含 $-SP^2-$,

SP^2 包含 $-(C(R^{3a})(R^{3b}))_{n2}-$,

其中, SP^2 的每一个亚甲基单元不被替代;或 SP^2 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: $-Cy1-$ 、 $-N(R^{3c})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{3c})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{3c}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(R^{3c})-$ 、 $-P(=O)(R^{3c})-$ 、 $-N(R^{3c})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{3c})-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{3c})-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 和 $-C(=N_2)-$, 其中, 每一个 $Cy1$ 各自独立地选自以下组: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 每一个 $Cy1$ 各自独立地不被取代, 或每一个 $Cy1$ 各自独立地被至少 1 个 R^{3c} 取代;

其中, 每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地不存在;或每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-N(R^{4a})(R^{4b})$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)C(O)R^4$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^4$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-C(O)N(R^{4a})(R^{4b})$ 、 $-SO_2N(R^{4a})(R^{4b})$ 、 $-OC(O)R^4$ 和 $-N(R^4)SO_2R^4$; 或每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地不被取代, 或每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地被至少 1 个 R^4 取代;或每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 C : 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 C 各自独立地不被取代, 或每一个环 C 各自独立地被至少 1 个 R^4 取代;

其中, 每一个 R^4 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地不存在, 或每一个 R^4 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)C(O)H$ 、 $-C(O)CH_2C(O)H$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N(H)SO_2H$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

其中, $n2$ 至少为 0。

在一种实施方式中,其中, $n2$ 选自以下组: 0、1、2、3、4、5、6、7、和 8。

在一种实施方式中,其中, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地不存在, 或每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自以下组: 氢、 $=O$ 、 $-OR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 和被至少 1 个 R^4 取代的烷基, 每一个 R^4 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中,其中, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中,其中, SP^2 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: $-N(R^{3c})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{3c})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{3c}-$ 和 $-O-$, 每一个 R^{3c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中，其中， SP^2 的1个、2个或3个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代： $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 和 $-\text{NR}^{3c}-$ ，每一个 R^{3c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一种实施方式中,其中,SP²选自以下组:-(C(R^{3a})(R^{3b}))₂-、-(C(R^{3a})(R^{3b}))₃-、-OC(O)-N(R^{3c})-C(R^{3a})(R^{3b})-C(O)-、-OC(O)-N(R^{3c})-(C(R^{3a})(R^{3b}))₂-和-OC(O)-N(R^{3c})-(C(R^{3a})(R^{3b}))₃-, 每一个R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}各自独立地选自以下组:氢和烷基。

在一种实施方式中，其中， SP^2 选自以下组： $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ 和 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-$ 。

在一种实施方式中, 其中, Tr 还包含 $-(SP^3)_{n3}-$,

SP³选自以下组: , 和 ,

其中, n_3 至少为 0,

每一个 X² 选自以下组: -S-, -C(O)-和-NH-。

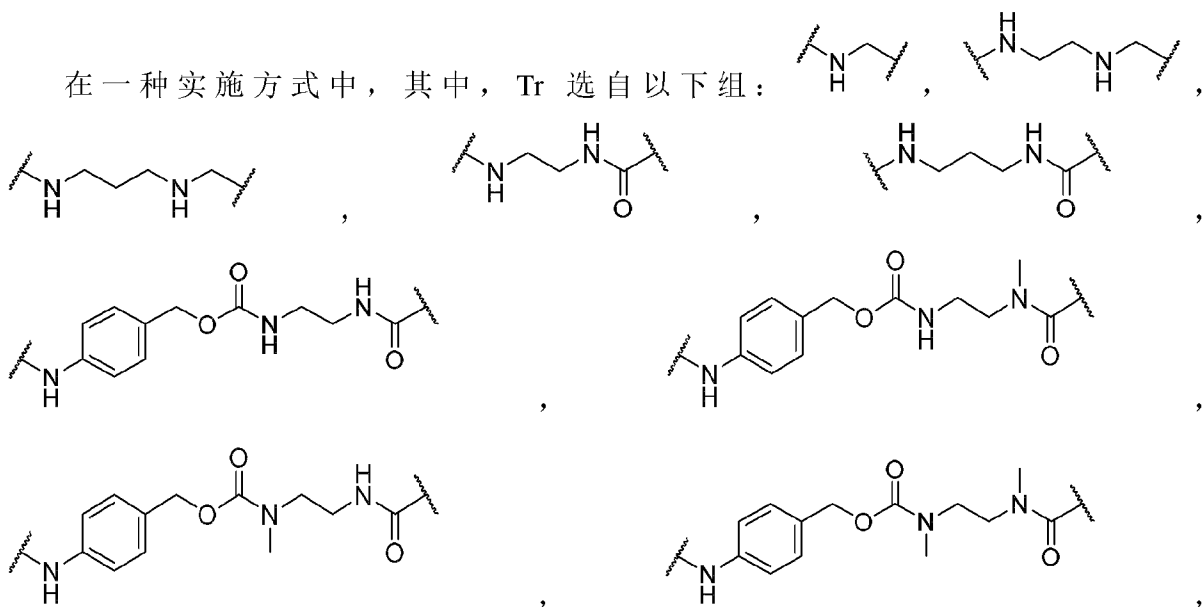
在一种实施方式中，其中，n3 选自以下组：0、1、2、3、4 和 5。

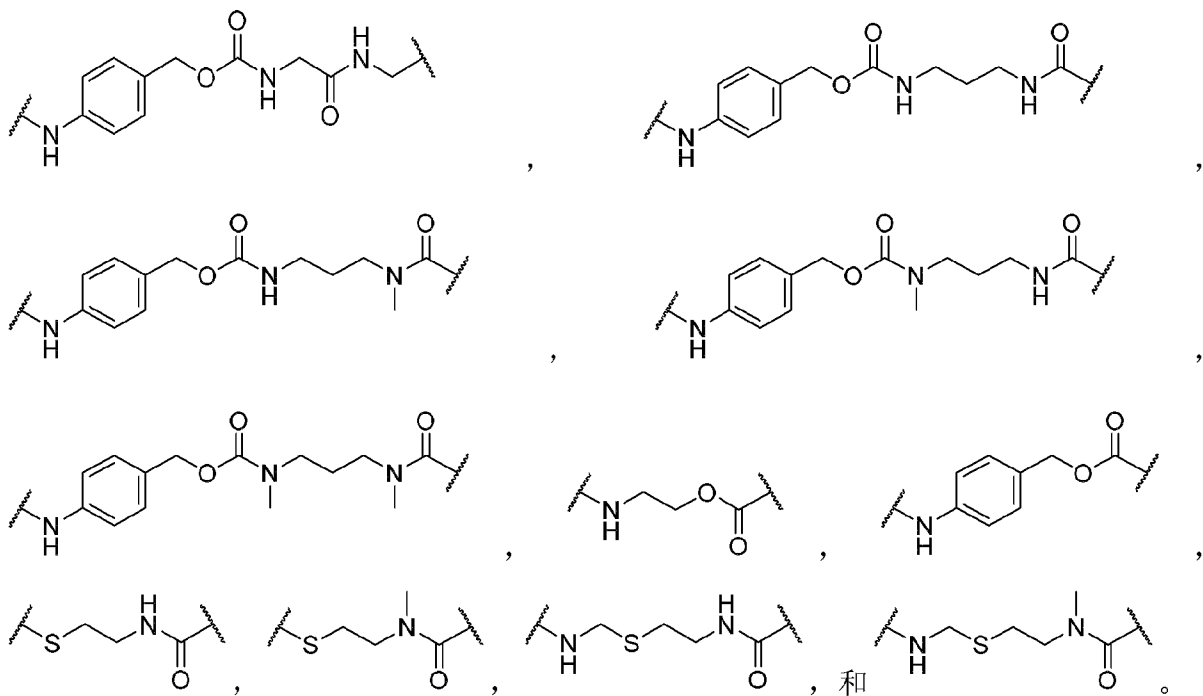
在一种实施方式中, 其中, Tr 包含 $-\text{SP}^2-(\text{SP}^1)_{n1}-$ 。

在一种实施方式中，其中，Tr 包含 $-(SP^3)_{n3}-(SP^1)_{n1}-$ 。

在一种实施方式中, 其中, Tr 包含 $-(\text{SP}^3)_{\text{n}3}-\text{SP}^2-(\text{SP}^1)_{\text{n}1}-$ 。

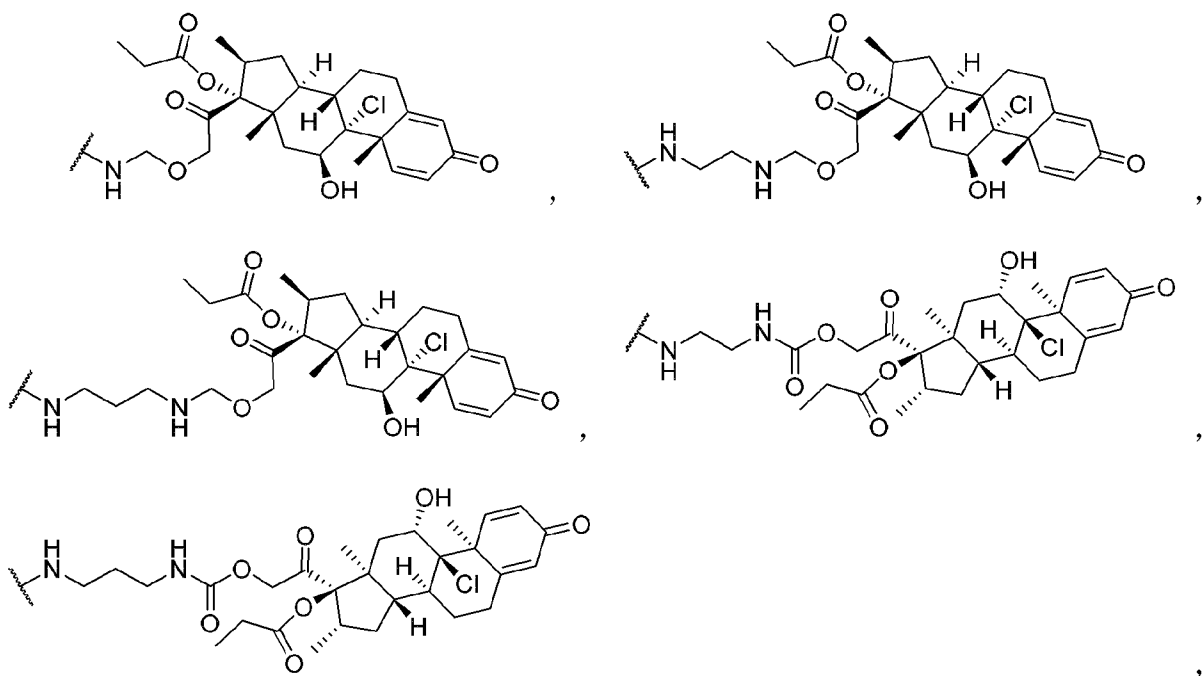
在一种实施方式中，其中，Tr 选自以下组：

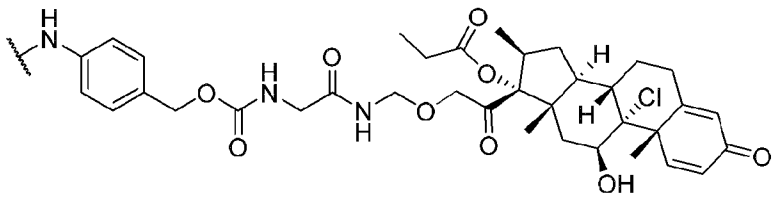




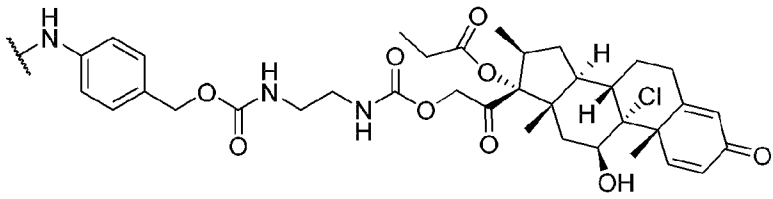
在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，所述化合物包含选自以下组的结构：

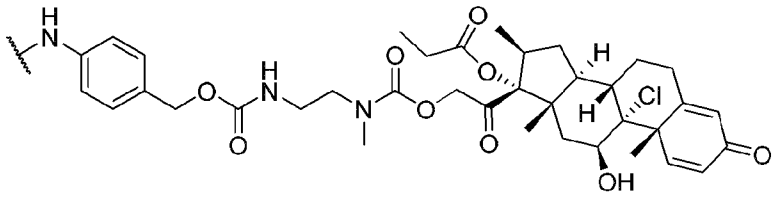




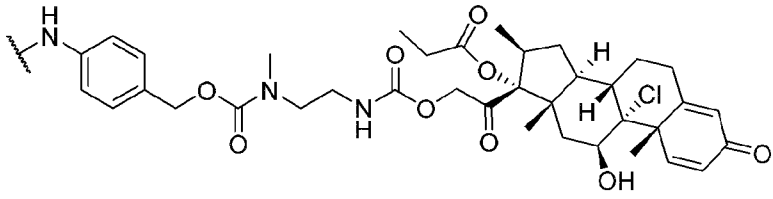
,



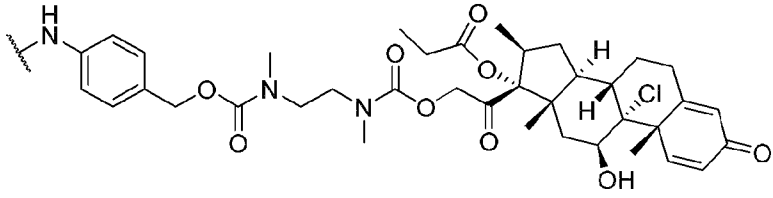
,



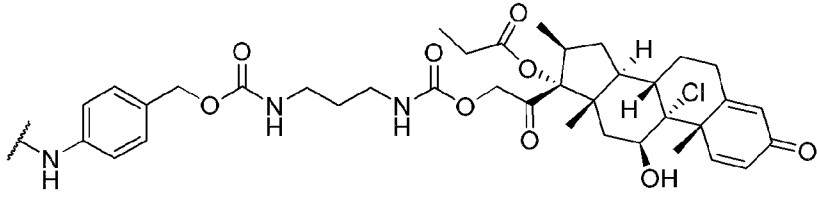
,



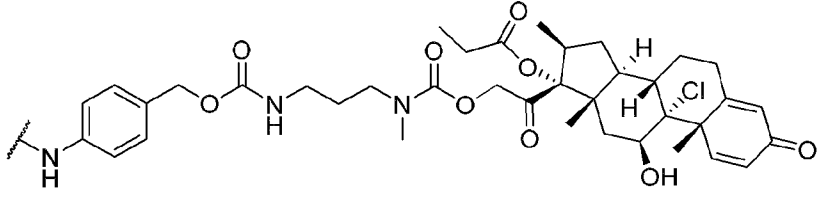
,



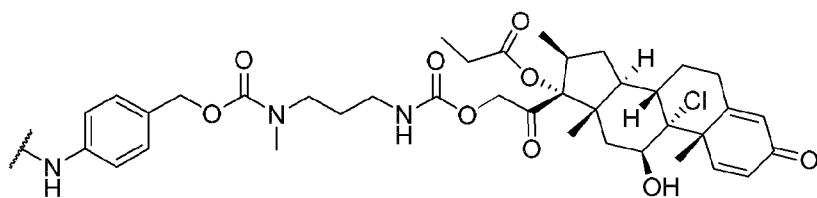
,



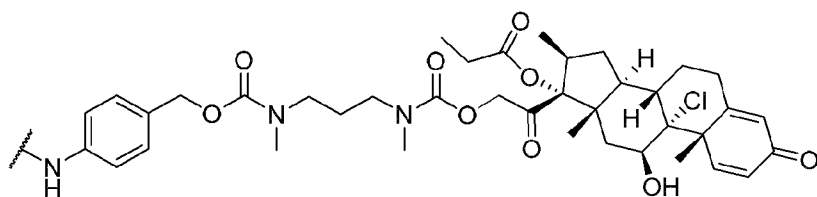
,



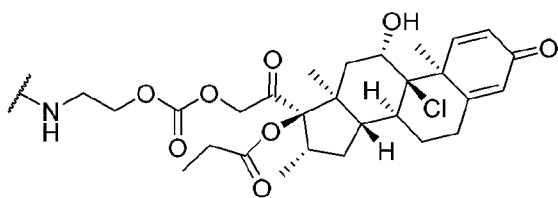
,



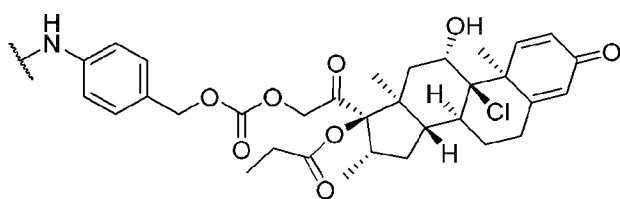
,



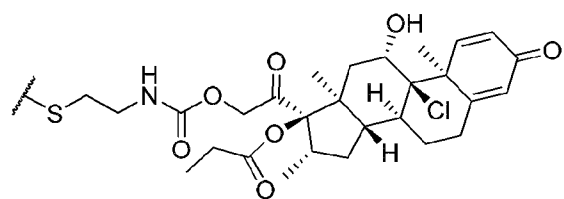
,



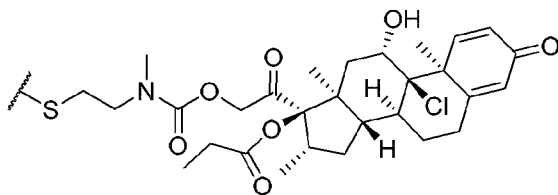
,



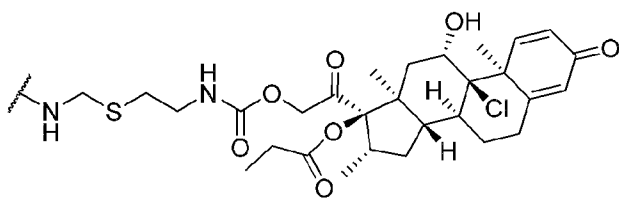
,



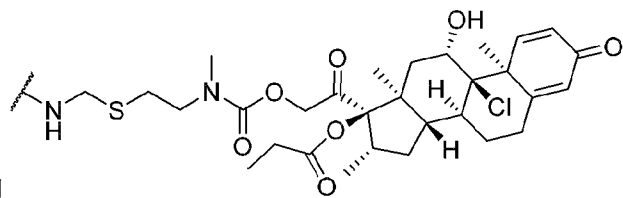
,



,



,

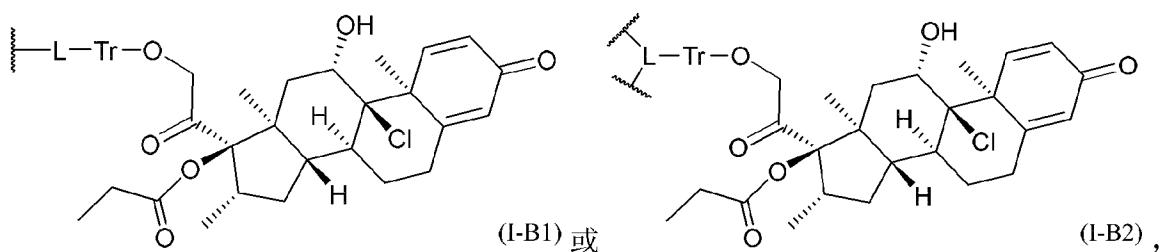


和

。

在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中所述化合物包含式 (I-B1) 或式

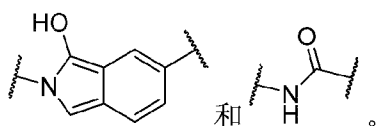
(I-B2) 所示的结构:



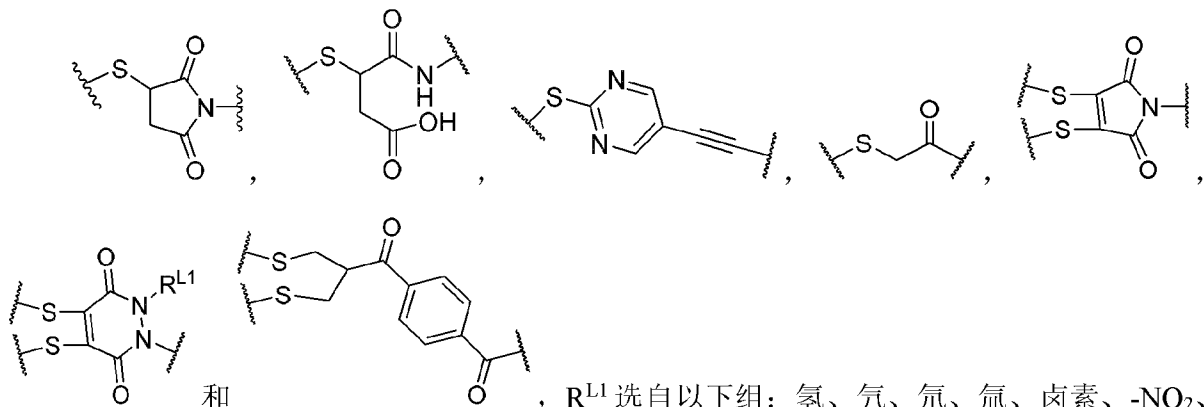
其中, Tr 为连接体, L 包含 L^1 , L^1 为二价残基或三价残基。

在一种实施方式中, 其中 L^1 选自以下组: 氨基参与偶联形成的二价残基或三价残基、巯基参与偶联形成的二价残基或三价残基、和点击化学偶联形成的二价残基或三价残基。

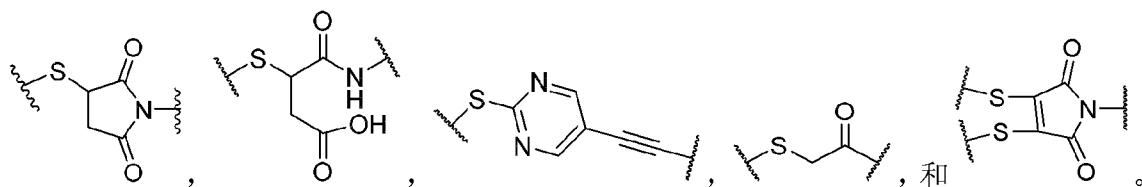
在一种实施方式中, 其中 L^1 选自以下组:



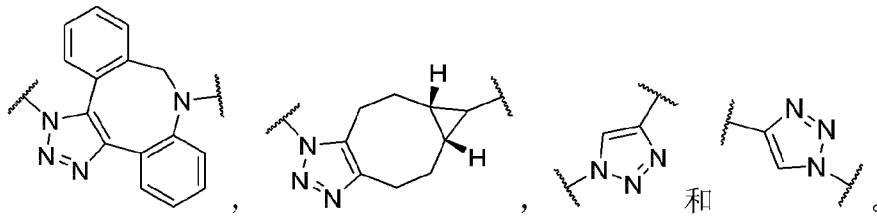
在一种实施方式中, 其中 L^1 选自以下组:



在一种实施方式中, 其中 L^1 选自以下组:



在一种实施方式中, 其中 L^1 选自以下组:



在一种实施方式中，其中，L 还包含 L²，L² 包含 -Z-Y-B-X- 或 L² 不存在，

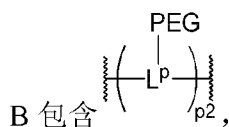
X 包含 -(C(R^{5a})(R^{5b}))_{p1}-，

其中，X 的每一个亚甲基单元不被替代；或 X 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代：-Cy2-、-N(R^{5c})C(O)-、-C(O)N(R^{5c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{5c}-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-P(R^{5c})-、-P(=O)(R^{5c})-、-N(R^{5c})SO₂-、-SO₂N(R^{5c})-、-C(=S)-、-C(=NR^{5c})-、-N=N-、-C=C-、-C=N-、-N=C- 和 -C(=N₂)-，其中，每一个 Cy2 各自独立地选自以下组：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，每一个 Cy2 各自独立地不被取代，或每一个 Cy2 各自独立地被至少 1 个 R^{5c} 取代；

其中，每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地不存在；或每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR⁶、-SR⁶、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R⁶、-CO₂R⁶、-C(O)C(O)R⁶、-C(O)CH₂C(O)R⁶、-S(O)R⁶、-S(O)₂R⁶、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-SO₂N(R^{6a})(R^{6b})、-OC(O)R⁶ 和 -N(R⁶)SO₂R⁶；或每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地不被取代，或每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地被至少 1 个 R⁶ 取代；或每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 D：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个环 D 各自独立地不被取代，或每一个环 D 各自独立地被至少 1 个 R⁶ 取代；

其中，每一个 R⁶，R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地不存在，或每一个 R⁶，R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

其中，p1 至少为 0；



其中，L^p 为三价残基，PEG 包含聚乙二醇单元，p2 至少为 0；

Y 包含 -(OCH₂CH₂)_{p3b}-O_{p3a}-，p3a 和 p3b 各自独立地至少为 0；

Z 包含 -(C(R^{7a})(R^{7b}))_{n4}-，

其中, Z 的每一个亚甲基单元不被替代; 或 Z 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{Cy}3-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{7c})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{7c}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{7c})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{7c})-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{C}-$ 和 $-\text{C}(=\text{N}_2)-$, 其中, 每一个 Cy3 各自独立地选自以下组: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 每一个 Cy3 各自独立地不被取代, 或每一个 Cy3 各自独立地被至少 1 个 R^{7c} 取代;

其中, 每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地不存在; 或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{SO}_2\text{R}^8$; 或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地不被取代, 或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地被至少 1 个 R^8 取代; 或每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 E: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 E 各自独立地不被取代, 或每一个环 E 各自独立地被至少 1 个 R^8 取代;

其中, 每一个 R^8 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地不存在, 或每一个 R^8 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

其中, p4 至少为 0。

在一种实施方式中, 其中, p1 选自以下组: 0、1、2、3、4 和 5。

在一种实施方式中, 其中, 每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地不存在, 或每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地选自以下组: 氢、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 和被至少 1 个 R^6 取代的烷基, 每一个 R^6 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中, 其中, 每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中, 其中, X 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{N}(\text{R}^{5c})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5c})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{5c}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{O}-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中, 其中, X 的 1 或 2 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5c})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、和 $-\text{NR}^{5c}-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中, 其中, X 选自以下组: $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{5c}-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^{5c})_2-\text{S}-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中, 其中, X 选自以下组: $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-$ 。

在一种实施方式中, 其中, p2 选自以下组: 0、1、2、3、4 和 5。

在一种实施方式中, 其中 L^p 选自以下组: 氨基酸、氨基醇、氨基醛和多胺。

在一种实施方式中, 其中 L^p 选自以下组: 天冬氨酸、谷氨酸、组氨酸、赖氨酸, 精氨酸, 丝氨酸, 半胱氨酸苏氨酸, 和酪氨酸。

在一种实施方式中, 其中 L^p 选自以下组: 天冬氨酸, 谷氨酸和赖氨酸。

在一种实施方式中, 其中, PEG 包含 $-(\text{PX}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{p5b})_{p6}-$, 其中, p5b 和 p6 各自独立地至少为 1,

其中, PX 包含 $-(\text{C}(\text{R}^{9a})(\text{R}^{9b}))_{p5a}-$,

其中, PX 的每一个亚甲基单元不被替代, 或 PX 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{Cy}4-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9c})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{9c})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{9c}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{9c})-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{9c})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9c})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{9c})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{9c})-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{C}-$ 和 $-\text{C}(=\text{N}_2)-$, 其中, 每一个 Cy4 各自独立地选自以下组: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 每一个 Cy4 各自独立地不被取代, 或每一个 Cy4 各自独立地被至少 1 个 R^{9c} 取代;

其中, 每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地不存在; 或每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10a})(\text{R}^{10b})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})(\text{R}^{10b})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10a})(\text{R}^{10b})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2\text{R}^{10}$; 或每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地不被取代, 或每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地被至少 1 个 R^{10} 取代; 或每一个 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 F: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 F 各自独立地不被取代, 或每一个环 F 各自独立地被至少 1 个 R^{10} 取代;

其中, 每一个 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地不存在, 或每一个 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

其中, p5a 至少为 0。

在一种实施方式中, 其中, p5a 选自以下组: 0、1、2、3、4 和 5。

在一种实施方式中, 其中, 每一个 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地不存在, 或每一个 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自以下组: 氢、=O、-OR¹⁰、-C(O)R¹⁰ 和被至少 1 个 R¹⁰ 取代的烷基, 每一个 R¹⁰ 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中, 其中, 每一个 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中, 其中, PX 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: -N(R^{9c})C(O)-、-C(O)N(R^{9c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{9c}-、和-O-, 每一个 R^{9c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中, 其中, PX 的 1 或 2 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: -C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、和-NR^{9c}-, 每一个 R^{9c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中, 其中, PX 选自以下组: -C(O)-和-NR^{9c}-, 每一个 R^{9c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一种实施方式中, 其中, PX 选自以下组: -C(O)-和-NH-。

在一种实施方式中, 其中, p5b 选自以下组: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、和 24。

在一种实施方式中, 其中, p5b 选自以下组: 4、6、8、10、12 和 24。

在一种实施方式中, 其中, p5b 选自以下组: 8、10 和 12。

在一种实施方式中, 其中, p6 选自以下组: 1、2、3、4 和 5。

在一种实施方式中, 其中, PEG 还包含-PZ, PZ 选自以下组: 氢、氘、氚、氟、卤素、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基。

在一种实施方式中, 其中, PZ 选自以下组: 氢和烷基。

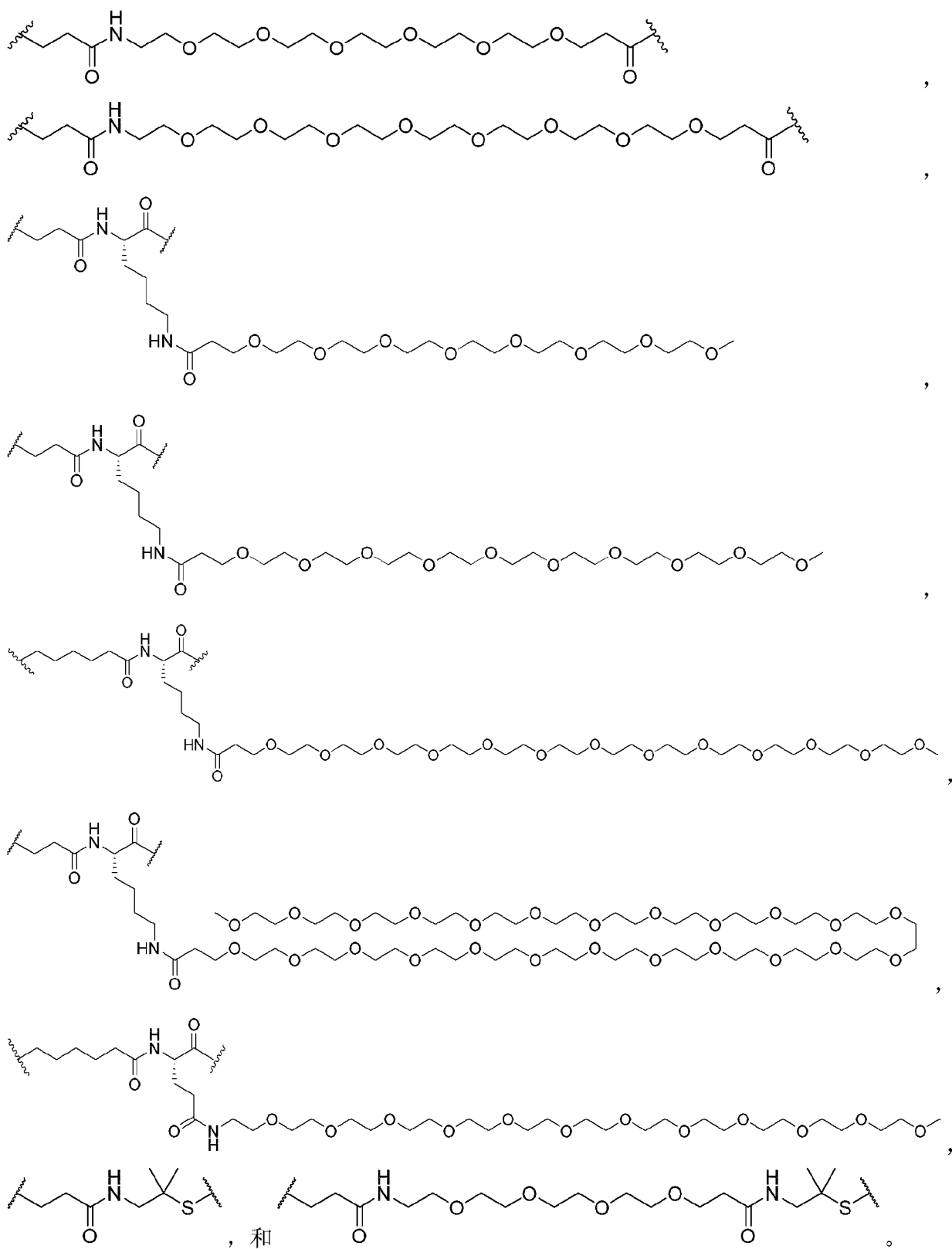
在一种实施方式中, 其中, PZ 选自以下组: 氢和甲基。

在一种实施方式中, 其中, B 选自以下组: -谷氨酸(-NH-(CH₂CH₂O)₁₂-CH₃)-和-赖氨酸(-C(O)-(CH₂CH₂O)₁₂-CH₃)-。

在一种实施方式中, 其中, B 选自以下组: -谷氨酸(-NH-(CH₂CH₂O)₈-CH₃)-和-赖氨酸(-C(O)-(CH₂CH₂O)₈-CH₃)-。

在一种实施方式中, 其中, p3a 选自以下组: 0 和 1。

在一种实施方式中, 其中, p3b 选自以下组: 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和



在一种实施方式中，

其中，L 还包含 L³，L³ 包含多肽残基。

在一种实施方式中，其中 L³ 包含至少 1 个氨基酸残基。

在一种实施方式中，其中 L^3 包含选自以下组的疏水氨基酸的残基：苯丙氨酸 (F)，异亮氨酸 (I)，亮氨酸 (L)，色氨酸 (W)，缬氨酸 (V)，甲硫氨酸 (M)，酪氨酸 (Y)，丙氨酸 (A)，苏氨酸 (T)，和组氨酸 (H)。

在一种实施方式中，其中 L^3 包含选自以下组的亲水氨基酸的残基：丝氨酸 (S)，谷氨酰胺 (Q)，精氨酸 (R)，赖氨酸 (K)，天冬酰胺 (N)，谷氨酸 (E)，脯氨酸 (P)，瓜氨酸 (C)，和天冬氨酸 (D)。

在一种实施方式中，其中 L^3 包含甘氨酸 (G)。

在一种实施方式中，其中 L^3 不包含亲水氨基酸的残基。

在一种实施方式中，其中 L^3 包含选自以下组的氨基酸的残基：甘氨酸 (G)、缬氨酸 (V)、丙氨酸 (A) 和苯丙氨酸 (F)。

在一种实施方式中，其中 L^3 选自以下组：甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAAG)、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GGGG)、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (VAG)、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸 (AAA)、缬氨酸-丙氨酸 (VA) 和丙氨酸-丙氨酸 (AA)。

在一种实施方式中，其中 L^3 选自以下组：甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG) 和丙氨酸-丙氨酸 (AA)。

在一种实施方式中，其中 L^3 包含至少 1 个亲水氨基酸的残基。

在一种实施方式中，其中 L^3 包含选自以下组的氨基酸的残基：甘氨酸 (G)、缬氨酸 (V)、丙氨酸 (A)、赖氨酸 (K)、瓜氨酸 (C) 和谷氨酸 (E)。

在一种实施方式中，其中 L^3 选自以下组：谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EAGG)、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (GEAG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GEGG)、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EGG)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (EAG)、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸 (VKG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸 (GEG)、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸 (VCG)、谷氨酸-丙氨酸 (EA)、谷氨酸-甘氨酸 (EG)、缬氨酸-瓜氨酸 (VC) 和甘氨酸-谷氨酸 (GE)。

在一种实施方式中，其中 L^3 选自以下组：甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸 (GEG)、谷氨酸-丙氨酸 (EA)、谷氨酸-甘氨酸 (EG) 和甘氨酸-谷氨酸 (GE)。

在一种实施方式中，其中 L^3 不包含疏水氨基酸的残基。

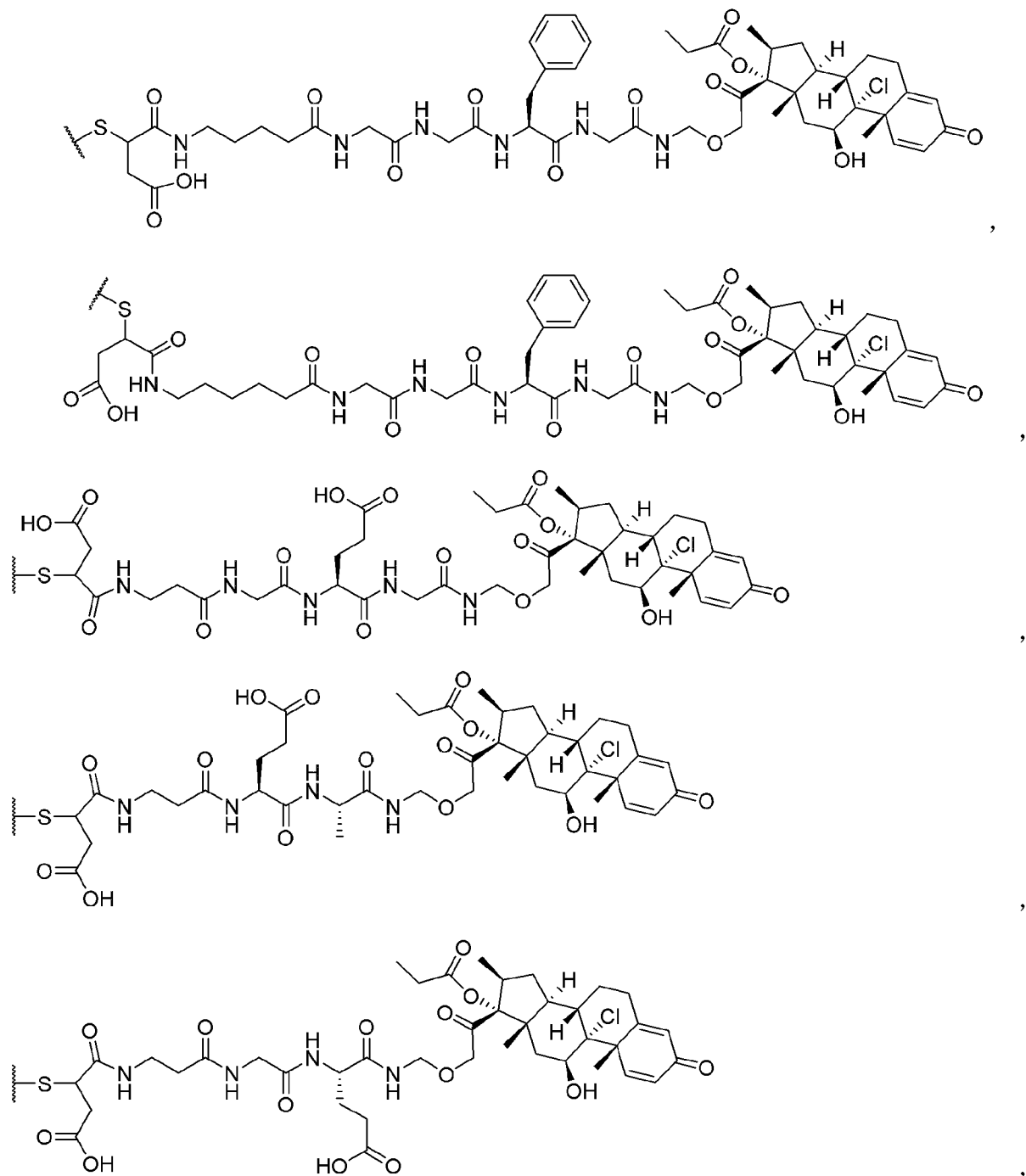
在一种实施方式中，其中 L^3 包含选自以下组的氨基酸的残基：甘氨酸 (G) 和谷氨酸 (E)。

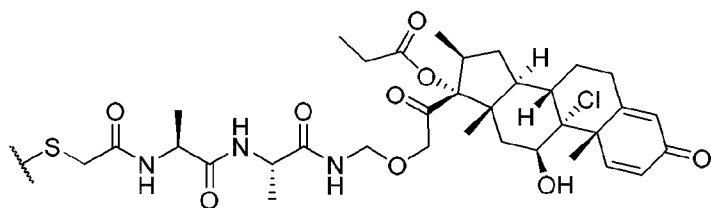
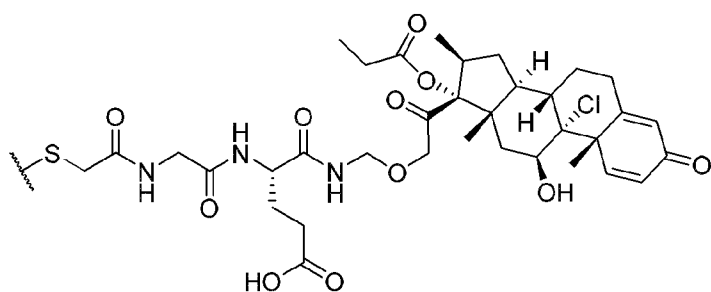
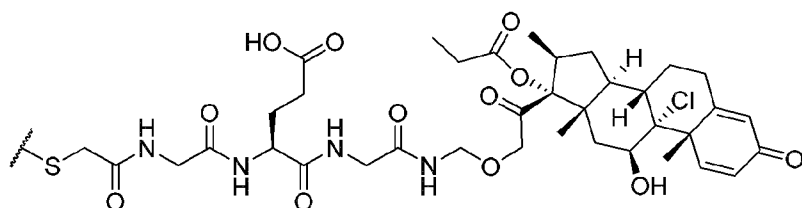
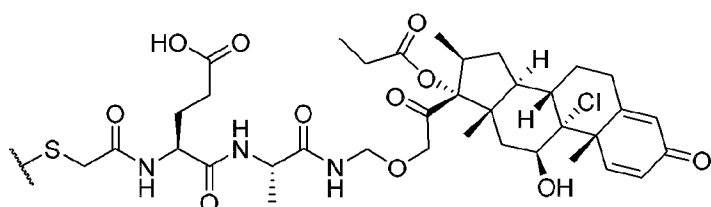
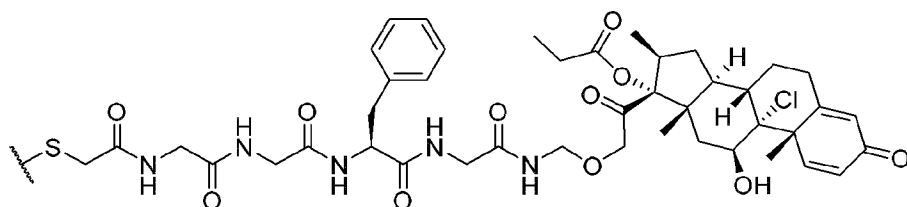
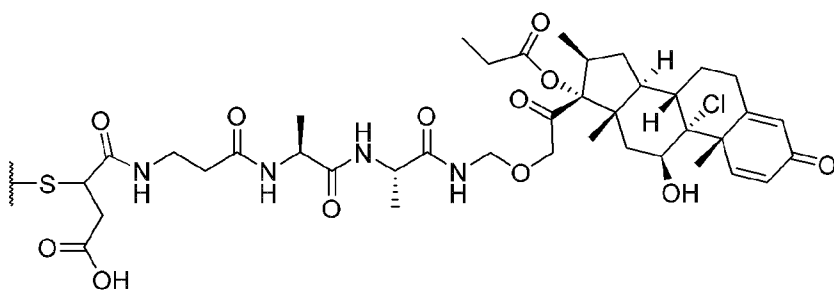
在一种实施方式中，其中 L^3 选自甘氨酸-谷氨酸 (GE)。

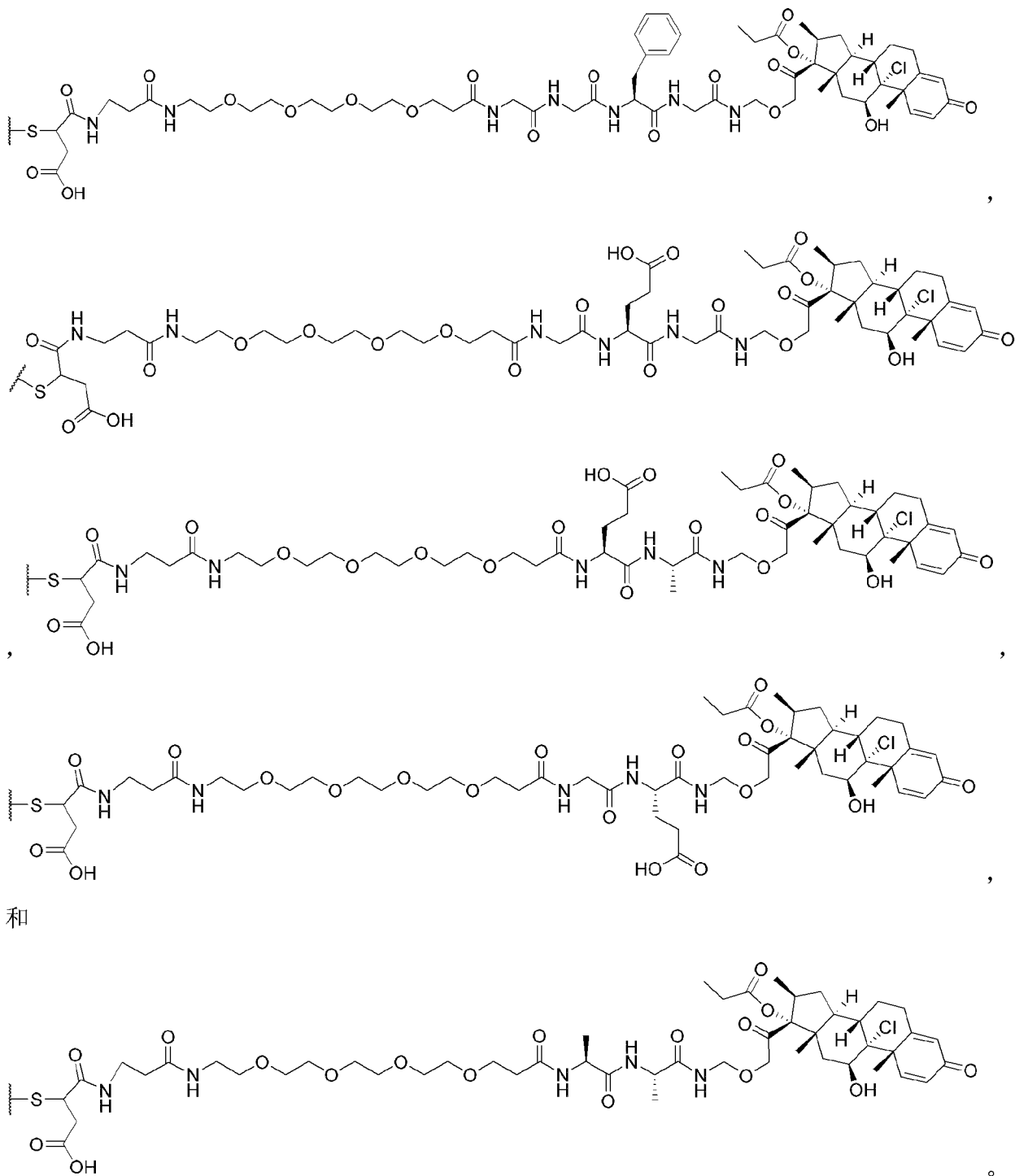
在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构

体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

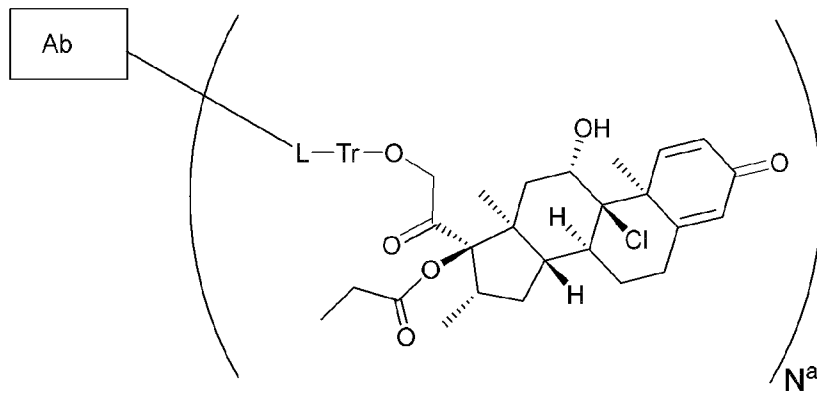
其中，所述化合物包含选自以下组的结构：





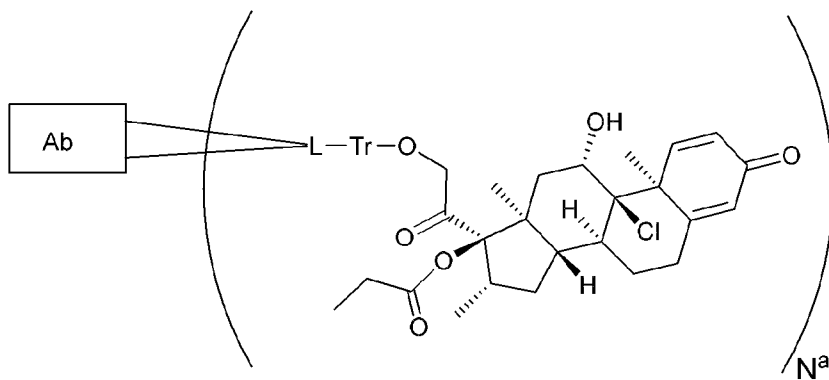


在另一方面，本申请提供一种式 (I-C1) 或式 (I-C2) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中：



(I-C1)

或



(I-C2)

其中，Ab 为配体， N^a 为至少为 1 的数；

Tr 为连接体，L 包含 L^1 ， L^1 为二价残基或三价残基。

在一种实施方式中，其中，Ab 选自抗体或其抗原结合片段。

在一种实施方式中，其中，Ab 选自以下组：鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。

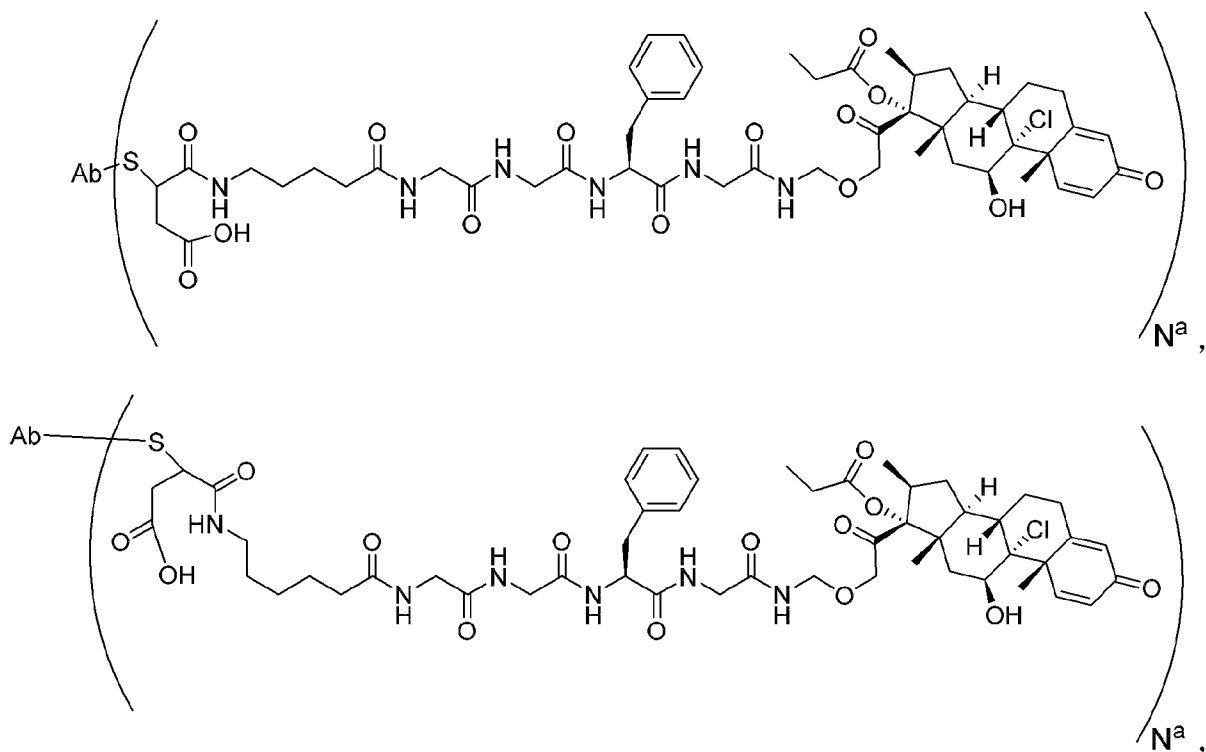
在一种实施方式中，其中，Ab 靶向选自以下组的靶点：

AXL, BAFFR, BCMA, BCR-list components, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD163, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40,

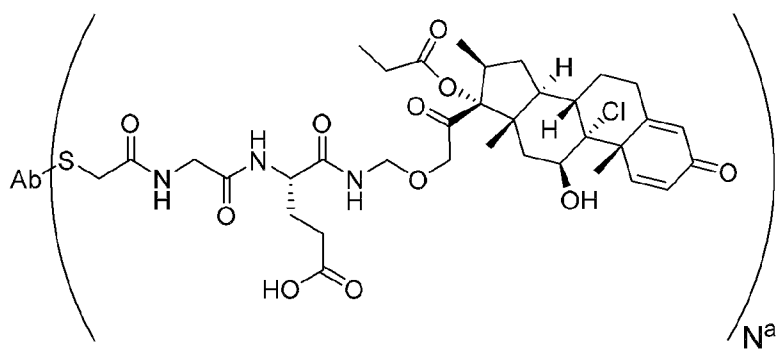
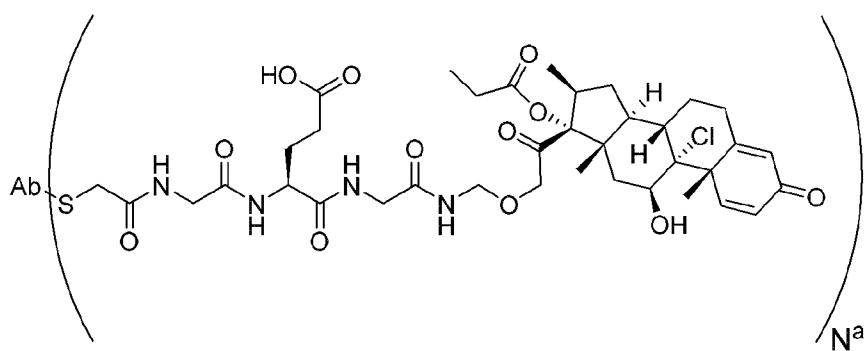
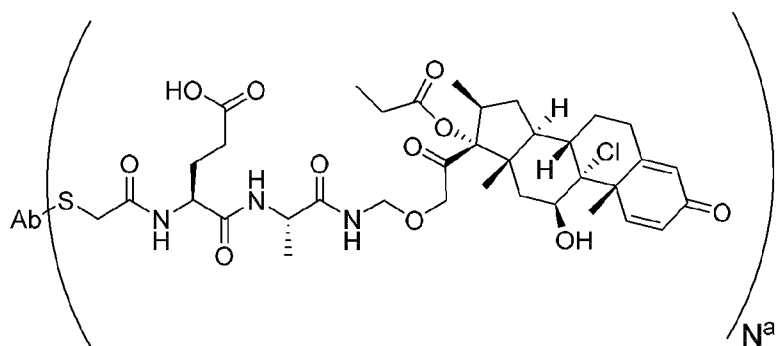
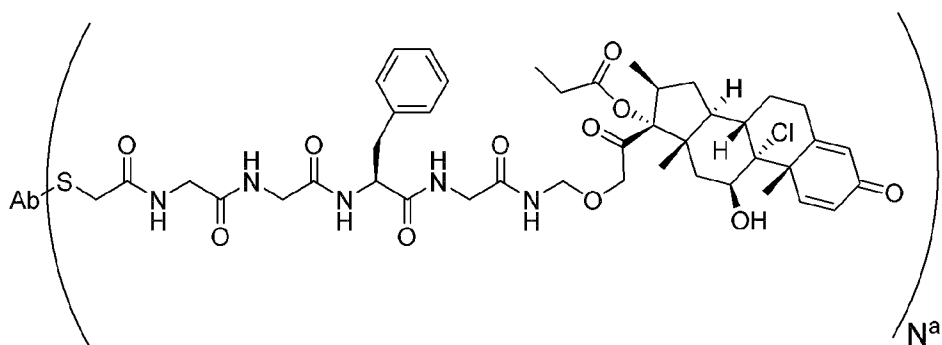
CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FcγR, FcγR's, Fire, GITR, HHLA2, HLA II 类分子 (HLA class II), HVEM, ICOSLG, IFNAR, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2RG, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, 整合素 (Integrins), LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, TCR-list components/assoc, PTCRA, TCRb, CD3z, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNFα, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, IL2R-γ 和 VTCN1。

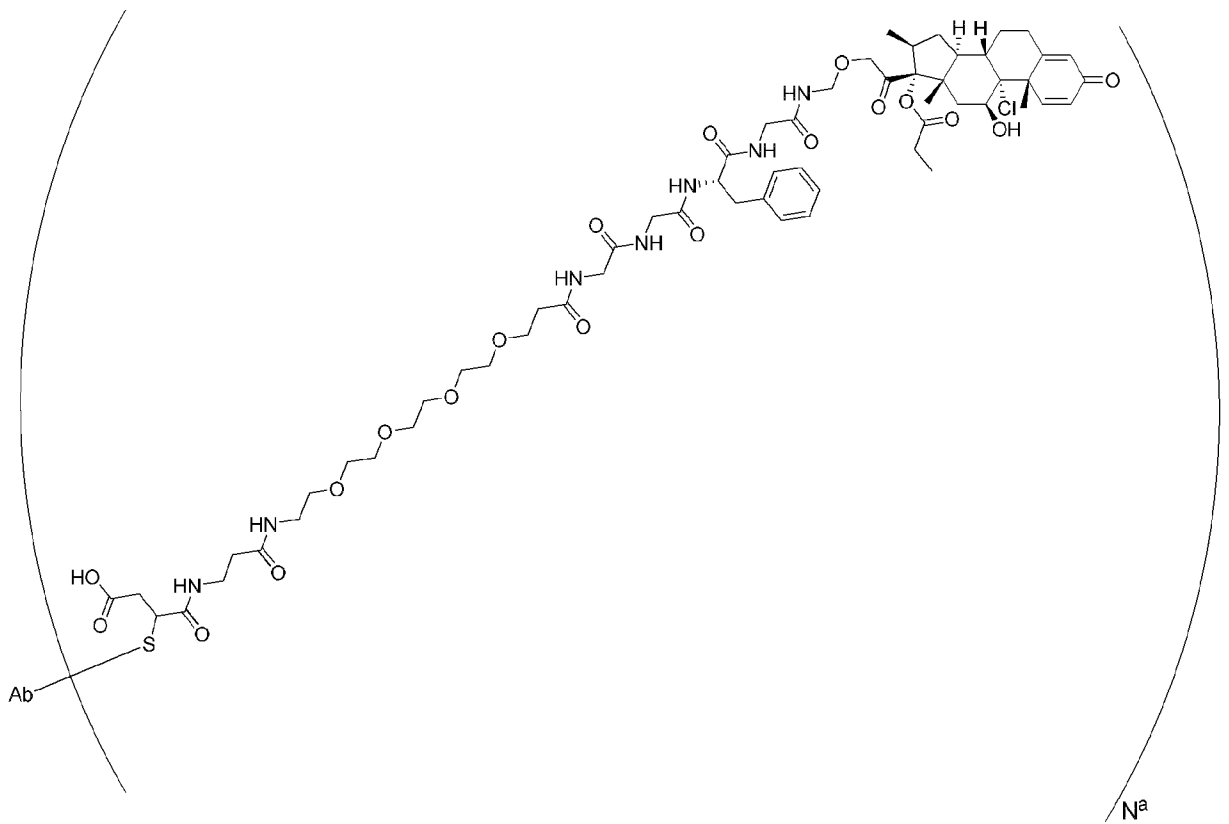
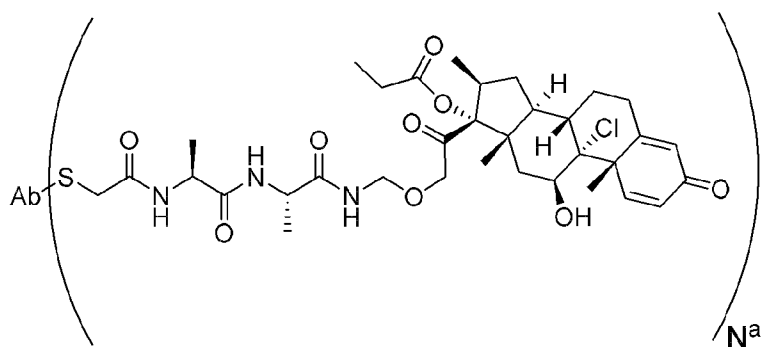
在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

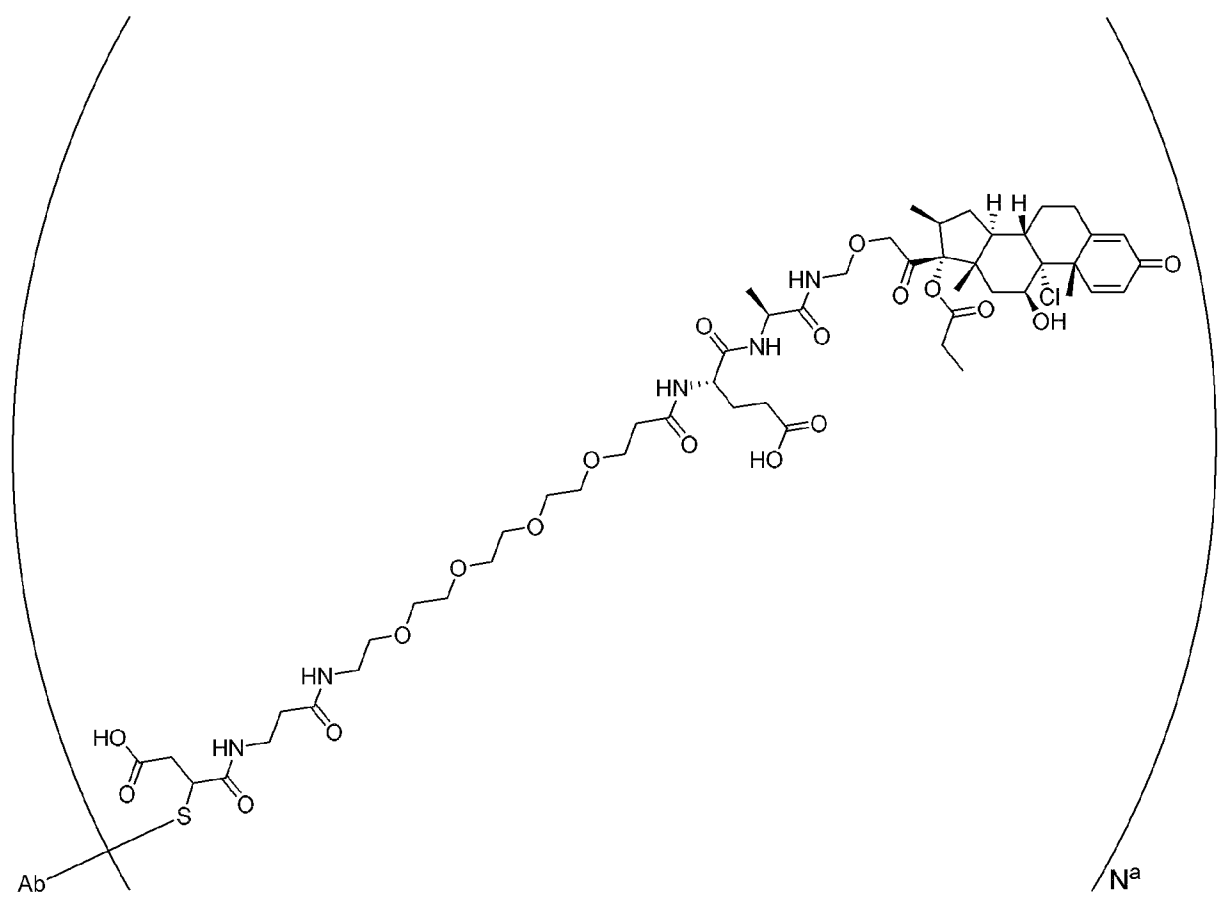
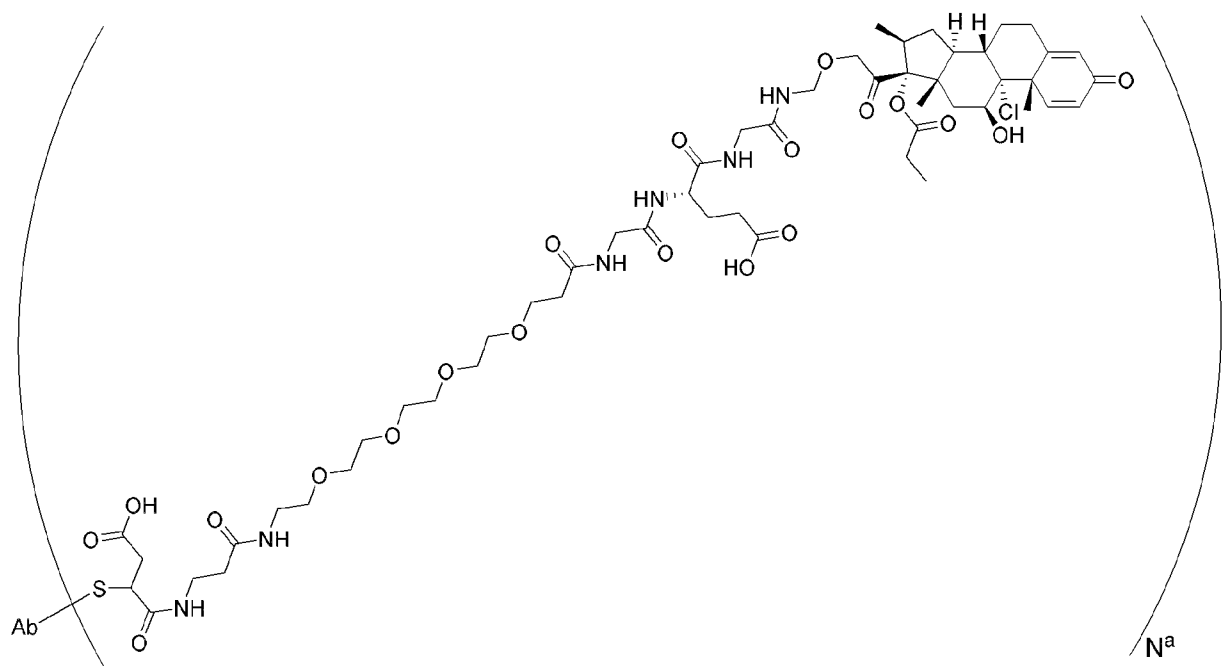
其中，所述化合物包含选自以下组的结构：

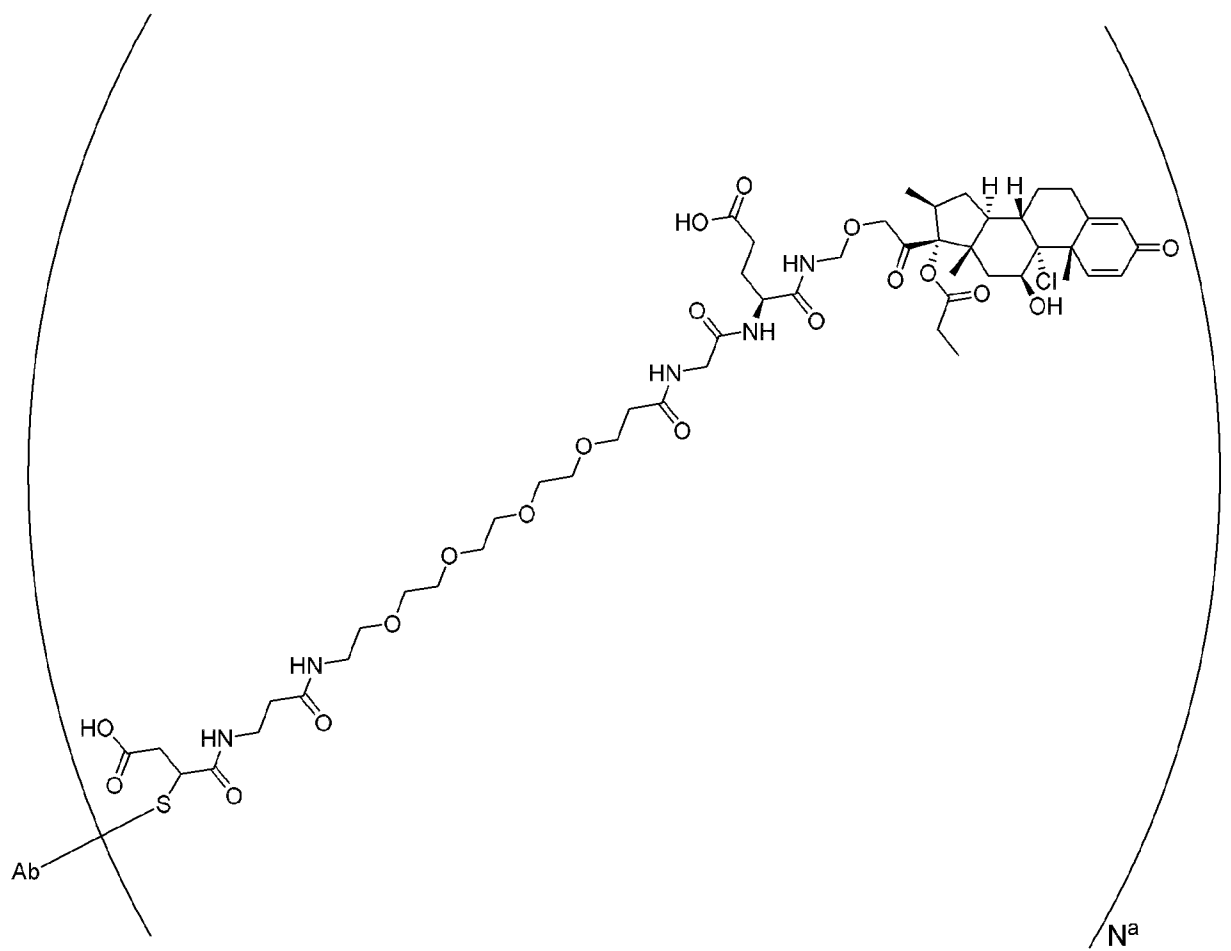




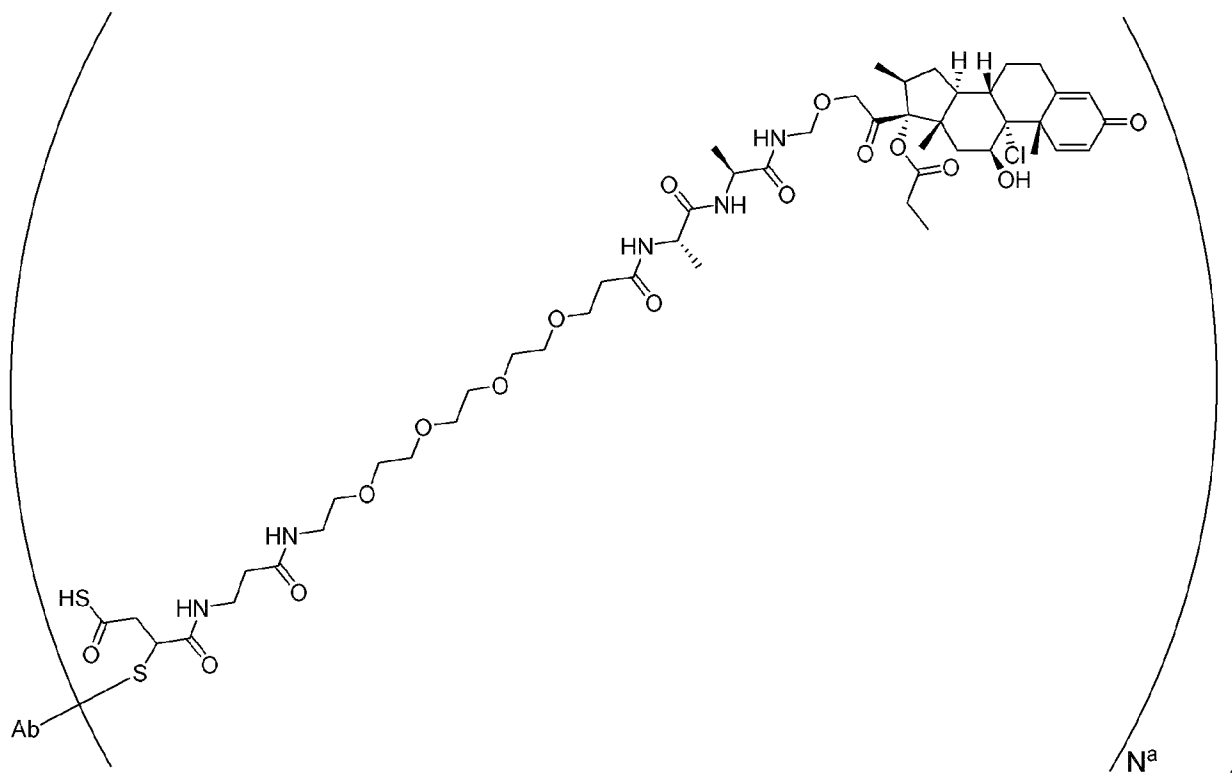




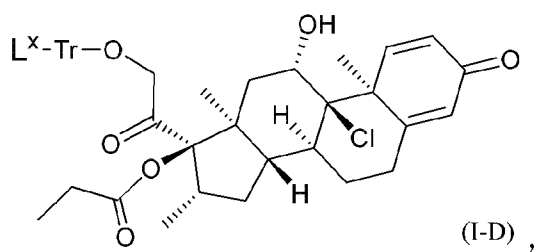




和



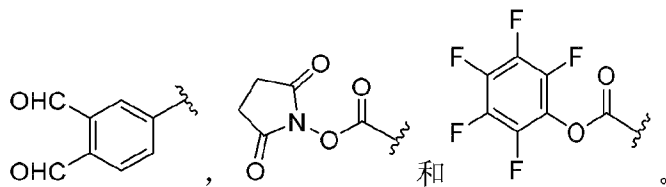
在另一方面，本申请提供一种式(I-D)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中：



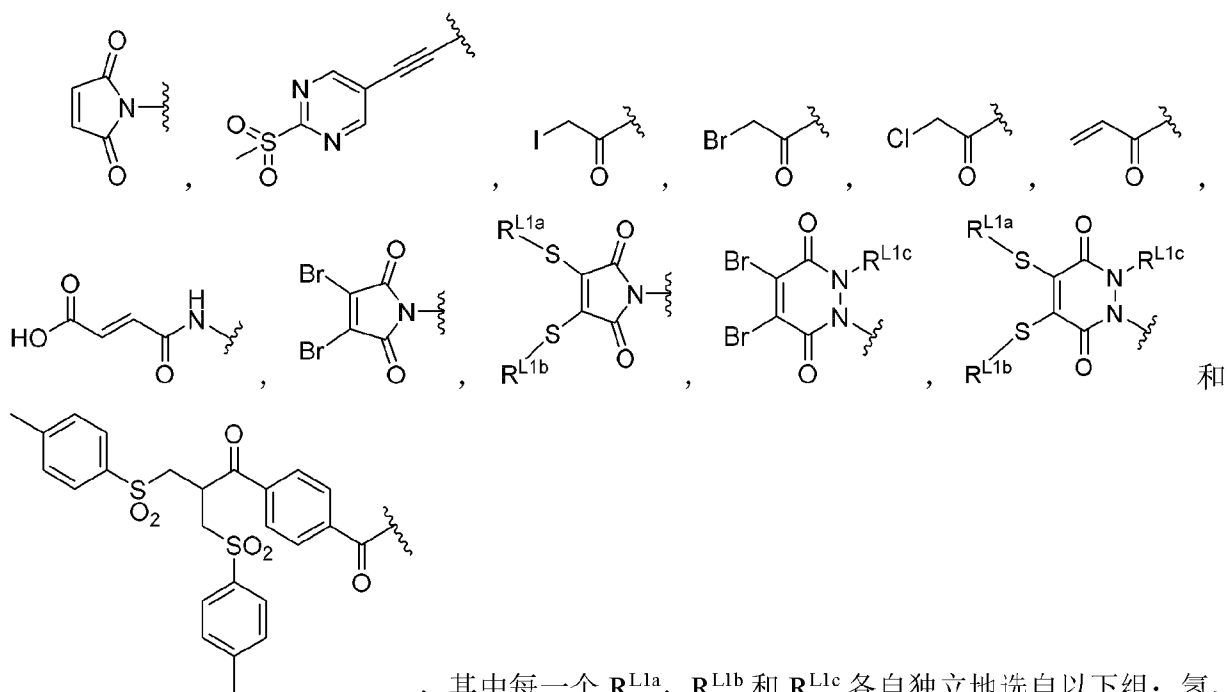
其中, Tr 为连接体, L^x 包含 L^{1x} , L^{1x} 为连接体。

在一种实施方式中, 其中 L^{1x} 选自以下组: 能够与氨基偶联的基团、能够与巯基偶联的基团和点击化学基团。

在一种实施方式中，其中 L^{1x} 选自以下组：

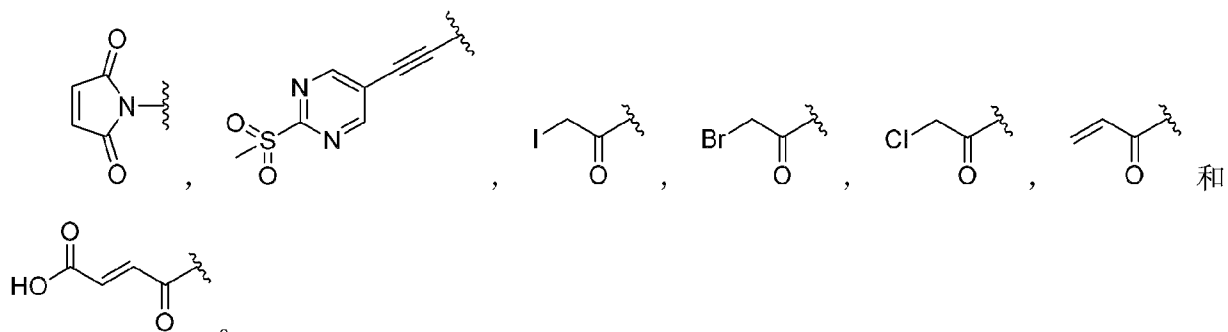


在一种实施方式中，其中 L^{1x} 选自以下组：

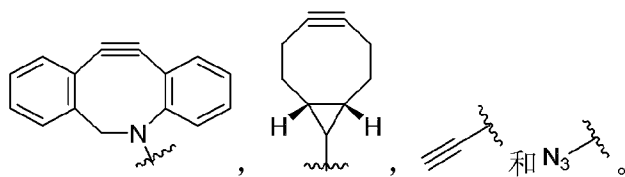


氘、氚、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基。

在一种实施方式中，其中 L^{1x} 选自以下组：



在一种实施方式中，其中 L^{1x} 选自以下组：



在一种实施方式中，其中， L^x 还包含 L^2 ， L^2 包含 $-\text{Z}-\text{Y}-\text{B}-\text{X}-$ ，

X 包含 $-(\text{C}(\text{R}^{5a})(\text{R}^{5b}))_{p1}-$ ，

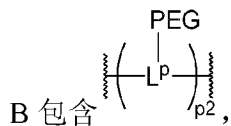
其中， X 的每一个亚甲基单元不被替代；或 X 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代： $-\text{Cy}2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5c})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5c})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{5c}-$ 、

-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-P(R^{5c})-、-P(=O)(R^{5c})-、-N(R^{5c})SO₂-、-SO₂N(R^{5c})-、-C(=S)-、-C(=NR^{5c})-、-N=N-、-C=C-、-C=N-、-N=C-和-C(=N₂)-, 其中, 每一个 Cy2 各自独立地选自以下组: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 每一个 Cy2 各自独立地不被取代, 或每一个 Cy2 各自独立地被至少 1 个 R^{5c} 取代;

其中, 每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地不存在; 或每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、卤素、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR⁶、-SR⁶、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R⁶、-CO₂R⁶、-C(O)C(O)R⁶、-C(O)CH₂C(O)R⁶、-S(O)R⁶、-S(O)₂R⁶、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-SO₂N(R^{6a})(R^{6b})、-OC(O)R⁶、和-N(R⁶)SO₂R⁶; 或每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地不被取代, 或每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地被至少 1 个 R⁶ 取代; 或每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 D: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 D 各自独立地不被取代, 或每一个环 D 各自独立地被至少 1 个 R⁶ 取代;

其中, 每一个 R⁶、R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地不存在, 或每一个 R⁶、R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、卤素、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

其中, p1 至少为 0;



其中, L^p 为三价残基, PEG 包含聚乙二醇单元, p2 至少为 0;

Y 包含 -(OCH₂CH₂)_{p3b}-O_{p3a}-, p3a 和 p3b 各自独立地至少为 0;

Z 包含 -(C(R^{7a})(R^{7b}))_{p4}-,

其中, Z 的每一个亚甲基单元不被替代; 或 Z 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: -Cy3-、-N(R^{7c})C(O)-、-C(O)N(R^{7c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{7c}-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-P(R^{7c})-、-P(=O)(R^{7c})-、-N(R^{7c})SO₂-、-SO₂N(R^{7c})-、-C(=S)-、-C(=NR^{7c})-、-N=N-、-C=C-、-C=N-、-N=C-和-C(=N₂)-, 其中, 每一个 Cy3 各自独立地选自以下组: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 每一个 Cy3 各自独立地不被取代, 或每一个 Cy3 各自独立地被至少 1 个 R^{7c} 取代;

其中, 每一个 R^{7a}、R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地不存在; 或每一个 R^{7a}、R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、卤素、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR⁸、-SR⁸、-N(R^{8a})(R^{8b})、-C(O)R⁸、

$-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{8b})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{SO}_2\text{R}^8$ ；或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地不被取代，或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地被至少 1 个 R^8 取代；或每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 E：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个环 E 各自独立地不被取代，或每一个环 E 各自独立地被至少 1 个 R^8 取代；

其中，每一个 R^8 ， R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地不存在，或每一个 R^8 ， R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自以下组：氢、氧、氮、氟、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

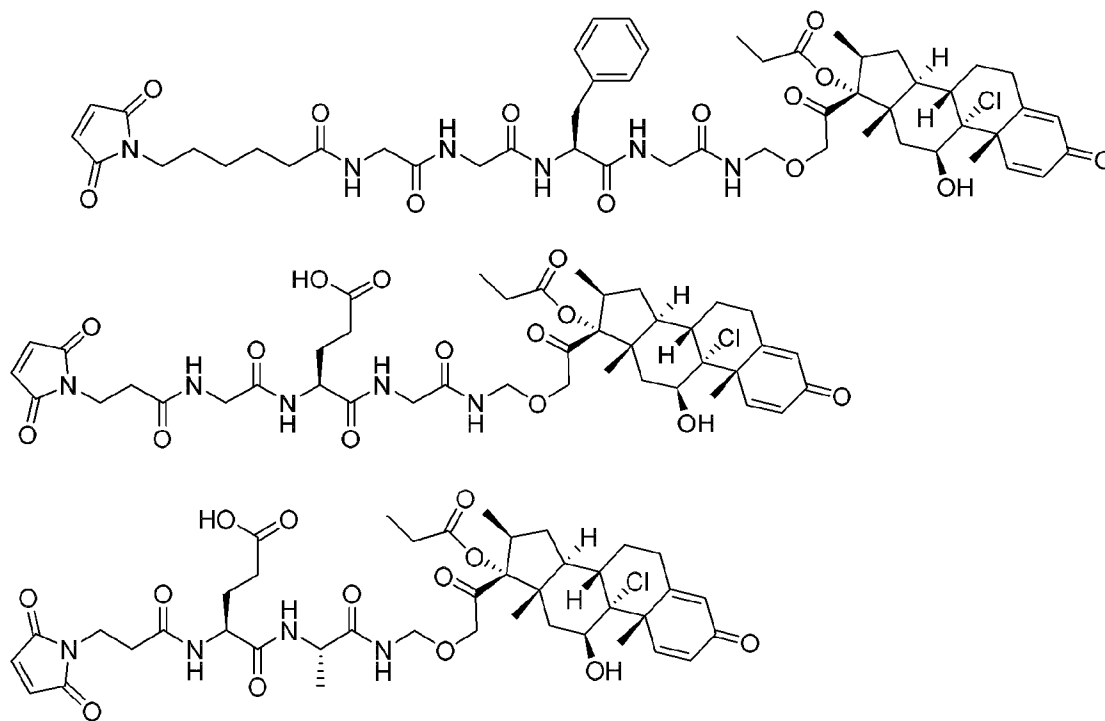
其中，p4 至少为 0。

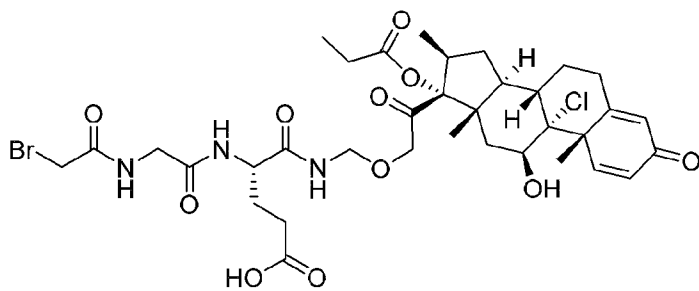
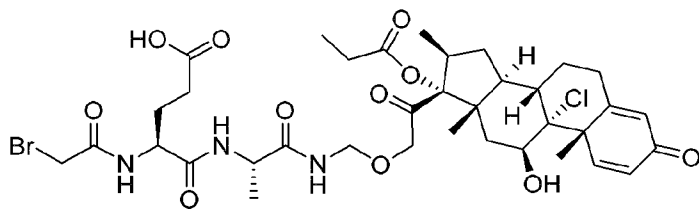
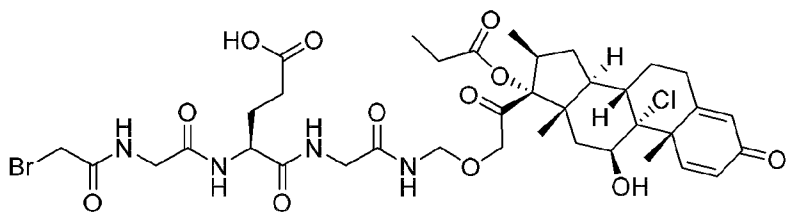
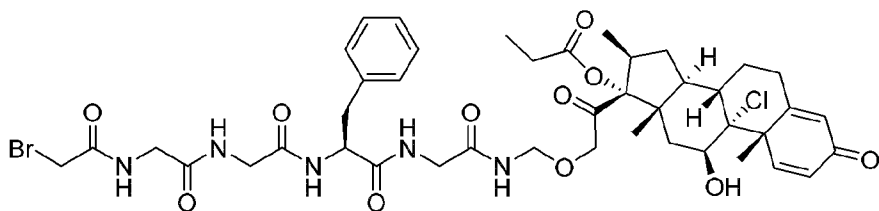
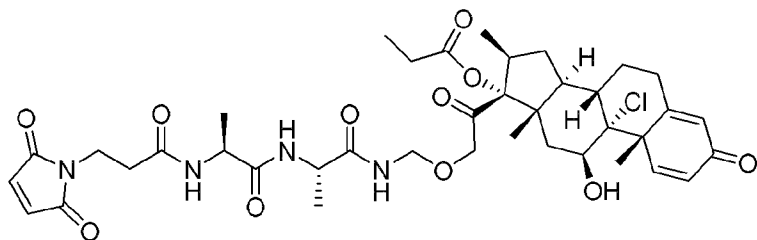
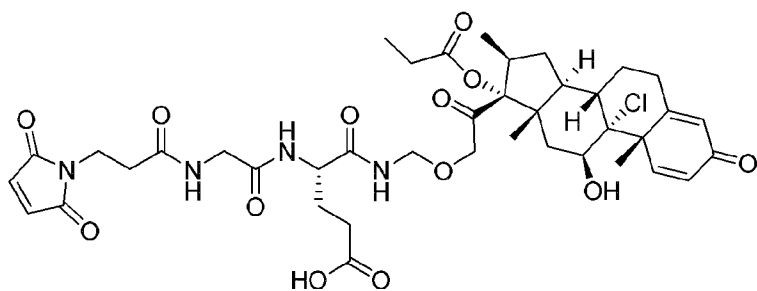
在一种实施方式中，

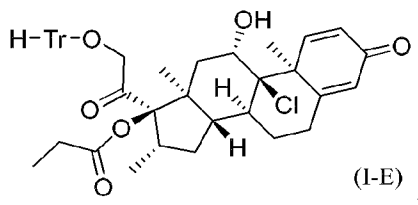
其中， L^x 还包含 L^3 ， L^3 包含多肽残基。

在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

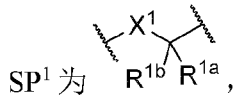
其中，所述化合物包含选自以下组的结构：







其中, Tr 包含 $-(SP^1)_{n1}-$,



其中, 每一个 X^1 选自以下组: $-O-$, 和 $-N(R^{1c})-$,

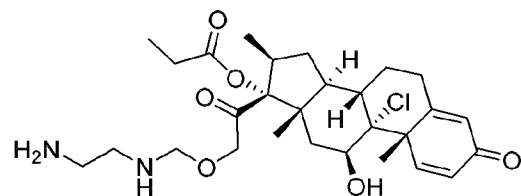
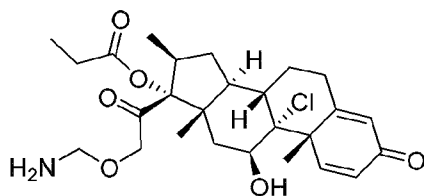
每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地不存在; 或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自以下组: 氢、氧、氮、氟、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、和 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$; 或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地不被取代, 或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地被至少 1 个 R^2 取代; 或每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 A: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 A 各自独立地不被取代, 或每一个环 A 各自独立地被至少 1 个 R^2 取代;

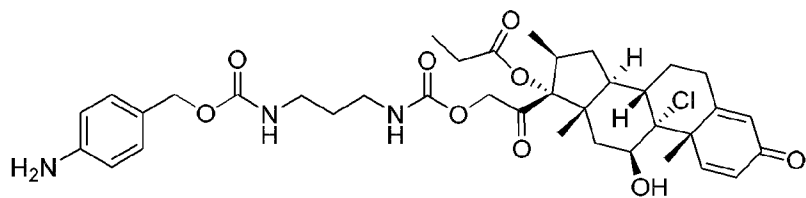
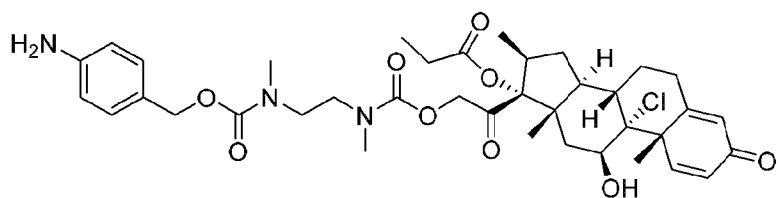
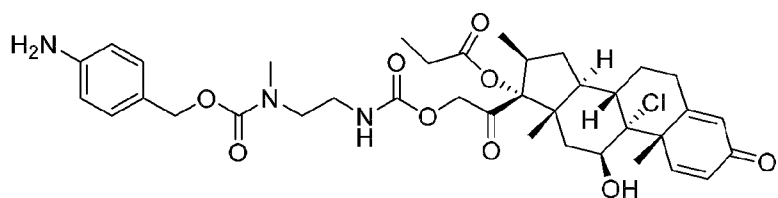
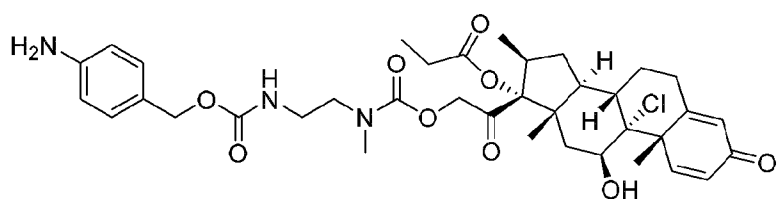
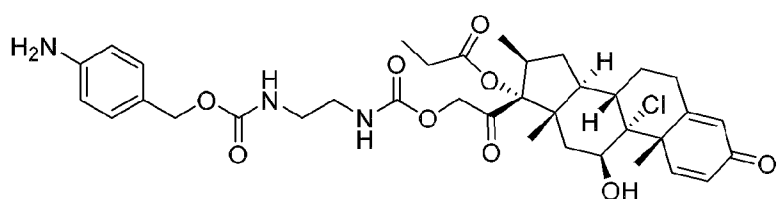
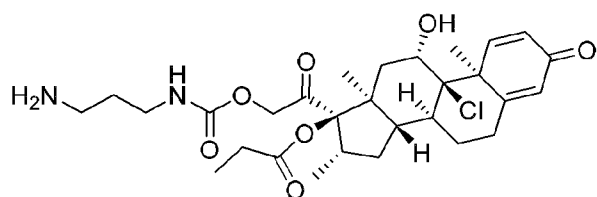
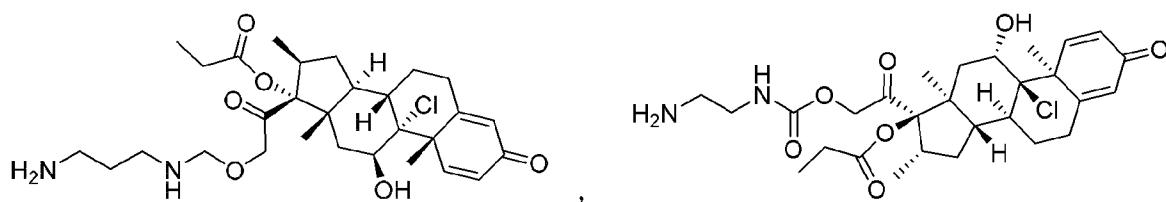
其中, 每一个 R^2 、 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地不存在, 或每一个 R^2 、 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自以下组: 氢、氧、氮、氟、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

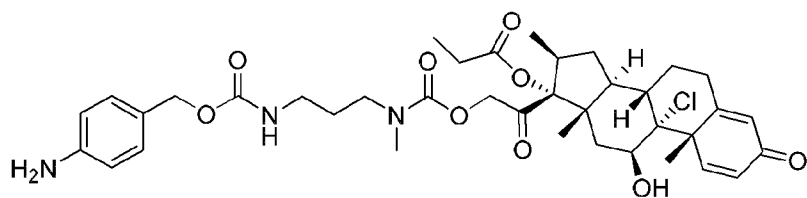
其中, $n1$ 至少为 1。

在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

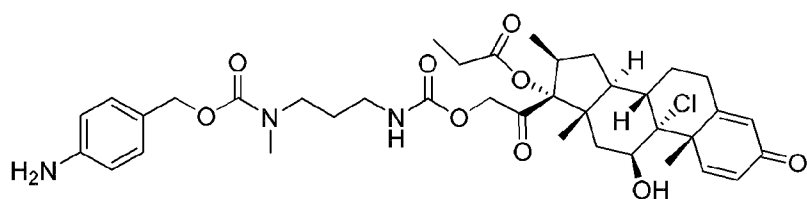
其中, 所述化合物包含选自以下组的结构:



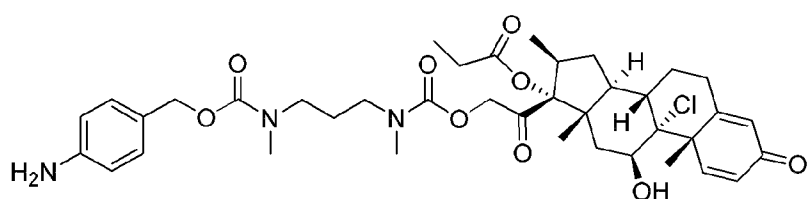




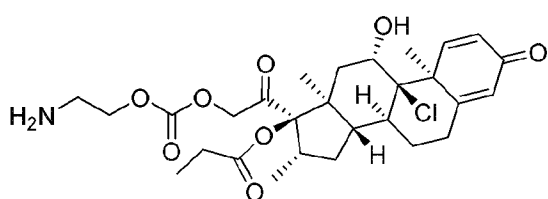
,



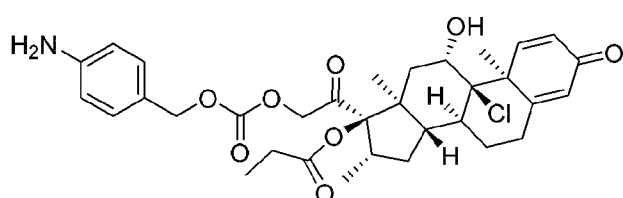
,



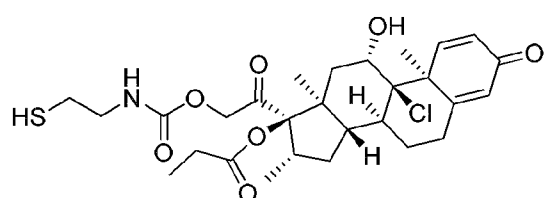
,



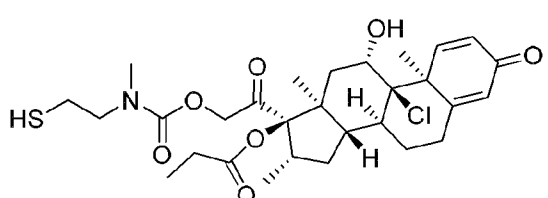
,



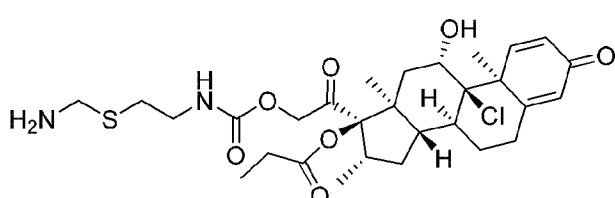
,



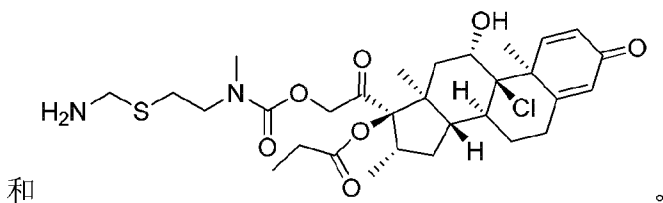
,



,



,



在另一方面，本申请提供一种本申请任一项的式 (I-A)、式 (I-B)、式 (I-C1) 和/或式 (I-C2) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的方法，其包含以下步骤：在适于在配体和化合物之间形成键的条件下，使所述配体与本申请任一项的式 (I-D) 所示的化合物接触。

在另一方面，本申请提供一种药物组合物，其含有本申请中的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，以及任选地药学上可接受的载体。

在另一方面，本申请提供一种影响免疫细胞的方法，包括向受试者施用本申请中的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，或本申请的药物组合物。

在一种实施方式中，所述免疫细胞选自以下组：颗粒白细胞和无颗粒白细胞。

在一种实施方式中，所述免疫细胞选自以下组：中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、和嗜碱性粒细胞。

在一种实施方式中，所述免疫细胞选自以下组：淋巴细胞和吞噬细胞。

在一种实施方式中，所述免疫细胞选自以下组：B 细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和树突状细胞。

本申请化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐和/或本申请的药物组合物在制备药物中的应用，所述药物用于预防和/或治疗疾病和/或症状。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状包含与糖皮质激素受体信号转导相关的疾病和/或症状。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状选自以下组：增生性疾病和/或症状、代谢性疾病和/或症状、炎症疾病和/或症状和神经退行性疾病和/或症状。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状选自以下组：系统性自身免疫疾病和/或症状、血液系统相关疾病和/或症状、神经肌肉系统相关疾病和/或症状、消化系统相关疾病和/或症状、泌尿系统相关疾病和/或症状、内分泌腺系统相关疾病和/或症状、皮肤肌肉系统相关疾病和/

或症状、和呼吸系统系统相关疾病和/或症状。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状选自以下组：类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、干燥综合症、强直性脊柱炎、韦格纳肉芽肿病和系统性硬化。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状选自以下组：自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症和血管炎。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状选自以下组：多发性硬化、重症肌无力和古兰巴雷综合症。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状选自以下组：溃疡性结肠炎、克隆恩病、自身免疫性肝病和萎缩性胃炎。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状选自以下组：IgA 肾病、原发性肾病综合征、自身免疫性肾小球肾炎、肺肾出血综合征和狼疮肾炎。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状选自以下组：I 型糖尿病、Grave's 病、桥本甲状腺炎、原发性肾上腺皮质萎缩和慢性甲状腺炎。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状选自以下组：银屑病、寻常型天疱疹、皮肤红斑狼疮、皮炎和风湿性多肌痛。

在一种实施方式中，所述疾病和/或症状为哮喘。

本领域技术人员能够从下文的详细描述中容易地洞察到本申请的其它方面和优势。下文的详细描述中仅显示和描述了本申请的示例性实施方式。如本领域技术人员将认识到的，本申请的内容使得本领域技术人员能够对所公开的具体实施方式进行改动而不脱离本申请所涉及发明的精神和范围。相应地，本申请的说明书中的描述仅仅是示例性的，而非为限制性的。

附图说明

本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述示例性实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明如下：

图 1 显示的是，本申请配体药物偶联物（ADC）具有影响人外周血单核细胞释放细胞因子 IFN α 的能力。

图2A 显示的是，本申请ADC 对IL-6 释放的抑制效果。图2B 显示的是，本申请ADC对 TNF α 释放的抑制效果。图2C 显示的是，本申请ADC 对IL-8 释放的抑制效果。

具体实施方式

以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

术语定义

在本申请中，术语“配体”通常指能识别和结合目标细胞相关的抗原或受体的大分子化合物。配体的作用可以是将药物呈递给与配体结合的目标细胞群，这些配体包括但不限于蛋白类激素、凝集素、生长因子、抗体或其他能与细胞、受体和/或抗原结合的分子。在本申请中，配体可以表示为 Ab，配体抗原通过配体上的杂原子与连接单元形成连接键，可以为抗体或其抗原结合片段，所述抗体可以选自嵌合抗体、人源化抗体、全人抗体或鼠源抗体；所述抗体可以是单克隆抗体。例如所述抗体可以是，靶向以下靶点的抗体或其抗原结合片段：AXL, BAFFR, BCMA, BCR-list components, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD163, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FcγR, FcγR, FcγR's, Fire, GITR, HHLA2, HLA II 类分子 (HLA class II), HVEM, ICOSLG, IFNAR, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rγ, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, 整合素 (Integrins), LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, TCR-list components/assoc, PTCRA, TCRβ, CD3ζ, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNFα, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, IL2R-γ 和 VTCN1。

在本申请中，术语“连接体”通常指指一端与配体连接而另一端与药物相连的化学结构片段或键，也可以连接其他连接体后再与药物和/或配体相连。所述直接或间接连接配体可以是指所述基团通过共价键直接连接配体，也可以是通过连接体连接配体。例如，连接体可以是

本申请所述的-Tr-、-SP¹_{n1}-和/或-(SP³)_{n3}-SP²-(SP¹)_{n1}-所示的结构。例如，可以使用包含酸不稳定接头结构(例如脞)、蛋白酶敏感(例如肽酶敏感)接头结构、光不稳定接头结构、二甲基接头结构、或含二硫化物接头结构的化学结构片段或键作为连接体。

在本申请中，术语某个结构“任选地与其它分子部分相连接”通常是指该结构不与任何其它化学结构相连接，或者该结构与一个或多个不同于该结构的其它化学结构（例如本申请所述的配体）相连接（例如，通过化学键连接、或通过连接体连接）。

在本申请中，术语“配体-药物偶联物”通常是指配体通过稳定的连接单元与具有生物活性的药物相连。在本申请中“配体-药物偶联物”可以为抗体-药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)，所述 ADC 可以是指把单克隆抗体或者抗体片段通过稳定的连接单元与具有生物活性的药物相连。例如，所述药物可以是免疫抑制药物。例如，所述药物可以是倍氯米松-17-单丙酸酯（CAS 编号：5534-18-9）。

在本申请中，术语“抗体或其抗原结合片段”通常是指免疫学上的结合试剂和/或来自所有物种的所有抗体，包括二聚体、三聚体和多聚体抗体；双特异性抗体；嵌合抗体；全人源抗体；人源化抗体；重组和改造的抗体以及它们的片段。术语“抗体或其抗原结合片段”可以指具有抗原结合区的任意抗体样分子，该术语包括小分子物质片段如 Fab'、Fab、F(ab')₂、单结构域抗体(DABs)、Fv、scFv(单链 Fv)、线性抗体、双抗体等等。术语“抗原结合片段”可以指抗体的保持特异性结合抗原的能力的一个或多个片段。例如，可利用全长抗体的片段来进行抗体的抗原结合功能。制备和使用各种基于抗体的构建物和片段的技术在本领域中是公知的。所述抗体或其抗原结合片段可以包括靶向以下靶点的抗体或其抗原结合片段：AXL, BAFFR, BCMA, BCR-list components, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD163, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FcγR, FcγR2, FcγR3, FcγR4, FcγR5, FcγR6, FcγR7, FcγR8, FcγR9, FcγR10, FcγR11, FcγR12, FcγR13, FcγR14, FcγR15, FcγR16, FcγR17, FcγR18, FcγR19, FcγR20, FcγR21, FcγR22, FcγR23, FcγR24, FcγR25, FcγR26, FcγR27, FcγR28, FcγR29, FcγR30, FcγR31, FcγR32, FcγR33, FcγR34, FcγR35, FcγR36, FcγR37, FcγR38, FcγR39, FcγR40, FcγR41, FcγR42, FcγR43, FcγR44, FcγR45, FcγR46, FcγR47, FcγR48, FcγR49, FcγR50, FcγR51, FcγR52, FcγR53, FcγR54, FcγR55, FcγR56, FcγR57, FcγR58, FcγR59, FcγR60, FcγR61, FcγR62, FcγR63, FcγR64, FcγR65, FcγR66, FcγR67, FcγR68, FcγR69, FcγR70, FcγR71, FcγR72, FcγR73, FcγR74, FcγR75, FcγR76, FcγR77, FcγR78, FcγR79, FcγR80, FcγR81, FcγR82, FcγR83, FcγR84, FcγR85, FcγR86, FcγR87, FcγR88, FcγR89, FcγR90, FcγR91, FcγR92, FcγR93, FcγR94, FcγR95, FcγR96, FcγR97, FcγR98, FcγR99, FcγR100, FcγR101, FcγR102, FcγR103, FcγR104, FcγR105, FcγR106, FcγR107, FcγR108, FcγR109, FcγR110, FcγR111, FcγR112, FcγR113, FcγR114, FcγR115, FcγR116, FcγR117, FcγR118, FcγR119, FcγR120, FcγR121, FcγR122, FcγR123, FcγR124, FcγR125, FcγR126, FcγR127, FcγR128, FcγR129, FcγR130, FcγR131, FcγR132, FcγR133, FcγR134, FcγR135, FcγR136, FcγR137, FcγR138, FcγR139, FcγR140, FcγR141, FcγR142, FcγR143, FcγR144, FcγR145, FcγR146, FcγR147, FcγR148, FcγR149, FcγR150, FcγR151, FcγR152, FcγR153, FcγR154, FcγR155, FcγR156, FcγR157, FcγR158, FcγR159, FcγR160, FcγR161, FcγR162, FcγR163, FcγR164, FcγR165, FcγR166, FcγR167, FcγR168, FcγR169, FcγR170, FcγR171, FcγR172, FcγR173, FcγR174, FcγR175, FcγR176, FcγR177, FcγR178, FcγR179, FcγR180, FcγR181, FcγR182, FcγR183, FcγR184, FcγR185, FcγR186, FcγR187, FcγR188, FcγR189, FcγR190, FcγR191, FcγR192, FcγR193, FcγR194, FcγR195, FcγR196, FcγR197, FcγR198, FcγR199, FcγR200, FcγR201, FcγR202, FcγR203, FcγR204, FcγR205, FcγR206, FcγR207, FcγR208, FcγR209, FcγR210, FcγR211, FcγR212, FcγR213, FcγR214, FcγR215, FcγR216, FcγR217, FcγR218, FcγR219, FcγR220, FcγR221, FcγR222, FcγR223, FcγR224, FcγR225, FcγR226, FcγR227, FcγR228, FcγR229, FcγR230, FcγR231, FcγR232, FcγR233, FcγR234, FcγR235, FcγR236, FcγR237, FcγR238, FcγR239, FcγR240, FcγR241, FcγR242, FcγR243, FcγR244, FcγR245, FcγR246, FcγR247, FcγR248, FcγR249, FcγR250, FcγR251, FcγR252, FcγR253, FcγR254, FcγR255, FcγR256, FcγR257, FcγR258, FcγR259, FcγR260, FcγR261, FcγR262, FcγR263, FcγR264, FcγR265, FcγR266, FcγR267, FcγR268, FcγR269, FcγR270, FcγR271, FcγR272, FcγR273, FcγR274, FcγR275, FcγR276, FcγR277, FcγR278, FcγR279, FcγR280, FcγR281, FcγR282, FcγR283, FcγR284, FcγR285, FcγR286, FcγR287, FcγR288, FcγR289, FcγR290, FcγR291, FcγR292, FcγR293, FcγR294, FcγR295, FcγR296, FcγR297, FcγR298, FcγR299, FcγR300, FcγR301, FcγR302, FcγR303, FcγR304, FcγR305, FcγR306, FcγR307, FcγR308, FcγR309, FcγR310, FcγR311, FcγR312, FcγR313, FcγR314, FcγR315, FcγR316, FcγR317, FcγR318, FcγR319, FcγR320, FcγR321, FcγR322, FcγR323, FcγR324, FcγR325, FcγR326, FcγR327, FcγR328, FcγR329, FcγR330, FcγR331, FcγR332, FcγR333, FcγR334, FcγR335, FcγR336, FcγR337, FcγR338, FcγR339, FcγR340, FcγR341, FcγR342, FcγR343, FcγR344, FcγR345, FcγR346, FcγR347, FcγR348, FcγR349, FcγR350, FcγR351, FcγR352, FcγR353, FcγR354, FcγR355, FcγR356, FcγR357, FcγR358, FcγR359, FcγR360, FcγR361, FcγR362, FcγR363, FcγR364, FcγR365, FcγR366, FcγR367, FcγR368, FcγR369, FcγR370, FcγR371, FcγR372, FcγR373, FcγR374, FcγR375, FcγR376, FcγR377, FcγR378, FcγR379, FcγR380, FcγR381, FcγR382, FcγR383, FcγR384, FcγR385, FcγR386, FcγR387, FcγR388, FcγR389, FcγR390, FcγR391, FcγR392, FcγR393, FcγR394, FcγR395, FcγR396, FcγR397, FcγR398, FcγR399, FcγR400, FcγR401, FcγR402, FcγR403, FcγR404, FcγR405, FcγR406, FcγR407, FcγR408, FcγR409, FcγR410, FcγR411, FcγR412, FcγR413, FcγR414, FcγR415, FcγR416, FcγR417, FcγR418, FcγR419, FcγR420, FcγR421, FcγR422, FcγR423, FcγR424, FcγR425, FcγR426, FcγR427, FcγR428, FcγR429, FcγR430, FcγR431, FcγR432, FcγR433, FcγR434, FcγR435, FcγR436, FcγR437, FcγR438, FcγR439, FcγR440, FcγR441, FcγR442, FcγR443, FcγR444, FcγR445, FcγR446, FcγR447, FcγR448, FcγR449, FcγR450, FcγR451, FcγR452, FcγR453, FcγR454, FcγR455, FcγR456, FcγR457, FcγR458, FcγR459, FcγR460, FcγR461, FcγR462, FcγR463, FcγR464, FcγR465, FcγR466, FcγR467, FcγR468, FcγR469, FcγR470, FcγR471, FcγR472, FcγR473, FcγR474, FcγR475, FcγR476, FcγR477, FcγR478, FcγR479, FcγR480, FcγR481, FcγR482, FcγR483, FcγR484, FcγR485, FcγR486, FcγR487, FcγR488, FcγR489, FcγR490, FcγR491, FcγR492, FcγR493, FcγR494, FcγR495, FcγR496, FcγR497, FcγR498, FcγR499, FcγR500, FcγR501, FcγR502, FcγR503, FcγR504, FcγR505, FcγR506, FcγR507, FcγR508, FcγR509, FcγR510, FcγR511, FcγR512, FcγR513, FcγR514, FcγR515, FcγR516, FcγR517, FcγR518, FcγR519, FcγR520, FcγR521, FcγR522, FcγR523, FcγR524, FcγR525, FcγR526, FcγR527, FcγR528, FcγR529, FcγR530, FcγR531, FcγR532, FcγR533, FcγR534, FcγR535, FcγR536, FcγR537, FcγR538, FcγR539, FcγR540, FcγR541, FcγR542, FcγR543, FcγR544, FcγR545, FcγR546, FcγR547, FcγR548, FcγR549, FcγR550, FcγR551, FcγR552, FcγR553, FcγR554, FcγR555, FcγR556, FcγR557, FcγR558, FcγR559, FcγR560, FcγR561, FcγR562, FcγR563, FcγR564, FcγR565, FcγR566, FcγR567, FcγR568, FcγR569, FcγR570, FcγR571, FcγR572, FcγR573, FcγR574, FcγR575, FcγR576, FcγR577, FcγR578, FcγR579, FcγR580, FcγR581, FcγR582, FcγR583, FcγR584, FcγR585, FcγR586, FcγR587, FcγR588, FcγR589, FcγR590, FcγR591, FcγR592, FcγR593, FcγR594, FcγR595, FcγR596, FcγR597, FcγR598, FcγR599, FcγR600, FcγR601, FcγR602, FcγR603, FcγR604, FcγR605, FcγR606, FcγR607, FcγR608, FcγR609, FcγR610, FcγR611, FcγR612, FcγR613, FcγR614, FcγR615, FcγR616, FcγR617, FcγR618, FcγR619, FcγR620, FcγR621, FcγR622, FcγR623, FcγR624, FcγR625, FcγR626, FcγR627, FcγR628, FcγR629, FcγR630, FcγR631, FcγR632, FcγR633, FcγR634, FcγR635, FcγR636, FcγR637, FcγR638, FcγR639, FcγR640, FcγR641, FcγR642, FcγR643, FcγR644, FcγR645, FcγR646, FcγR647, FcγR648, FcγR649, FcγR650, FcγR651, FcγR652, FcγR653, FcγR654, FcγR655, FcγR656, FcγR657, FcγR658, FcγR659, FcγR660, FcγR661, FcγR662, FcγR663, FcγR664, FcγR665, FcγR666, FcγR667, FcγR668, FcγR669, FcγR670, FcγR671, FcγR672, FcγR673, FcγR674, FcγR675, FcγR676, FcγR677, FcγR678, FcγR679, FcγR680, FcγR681, FcγR682, FcγR683, FcγR684, FcγR685, FcγR686, FcγR687, FcγR688, FcγR689, FcγR690, FcγR691, FcγR692, FcγR693, FcγR694, FcγR695, FcγR696, FcγR697, FcγR698, FcγR699, FcγR700, FcγR701, FcγR702, FcγR703, FcγR704, FcγR705, FcγR706, FcγR707, FcγR708, FcγR709, FcγR710, FcγR711, FcγR712, FcγR713, FcγR714, FcγR715, FcγR716, FcγR717, FcγR718, FcγR719, FcγR720, FcγR721, FcγR722, FcγR723, FcγR724, FcγR725, FcγR726, FcγR727, FcγR728, FcγR729, FcγR730, FcγR731, FcγR732, FcγR733, FcγR734, FcγR735, FcγR736, FcγR737, FcγR738, FcγR739, FcγR740, FcγR741, FcγR742, FcγR743, FcγR744, FcγR745, FcγR746, FcγR747, FcγR748, FcγR749, FcγR750, FcγR751, FcγR752, FcγR753, FcγR754, FcγR755, FcγR756, FcγR757, FcγR758, FcγR759, FcγR760, FcγR761, FcγR762, FcγR763, FcγR764, FcγR765, FcγR766, FcγR767, FcγR768, FcγR769, FcγR770, FcγR771, FcγR772, FcγR773, FcγR774, FcγR775, FcγR776, FcγR777, FcγR778, FcγR779, FcγR780, FcγR781, FcγR782, FcγR783, FcγR784, FcγR785, FcγR786, FcγR787, FcγR788, FcγR789, FcγR790, FcγR791, FcγR792, FcγR793, FcγR794, FcγR795, FcγR796, FcγR797, FcγR798, FcγR799, FcγR800, FcγR801, FcγR802, FcγR803, FcγR804, FcγR805, FcγR806, FcγR807, FcγR808, FcγR809, FcγR810, FcγR811, FcγR812, FcγR813, FcγR814, FcγR815, FcγR816, FcγR817, FcγR818, FcγR819, FcγR820, FcγR821, FcγR822, FcγR823, FcγR824, FcγR825, FcγR826, FcγR827, FcγR828, FcγR829, FcγR830, FcγR831, FcγR832, FcγR833, FcγR834, FcγR835, FcγR836, FcγR837, FcγR838, FcγR839, FcγR840, FcγR841, FcγR842, FcγR843, FcγR844, FcγR845, FcγR846, FcγR847, FcγR848, FcγR849, FcγR850, FcγR851, FcγR852, FcγR853, FcγR854, FcγR855, FcγR856, FcγR857, FcγR858, FcγR859, FcγR860, FcγR861, FcγR862, FcγR863, FcγR864, FcγR865, FcγR866, FcγR867, FcγR868, FcγR869, FcγR870, FcγR871, FcγR872, FcγR873, FcγR874, FcγR875, FcγR876, FcγR877, FcγR878, FcγR879, FcγR880, FcγR881, FcγR882, FcγR883, FcγR884, FcγR885, FcγR886, FcγR887, FcγR888, FcγR889, FcγR890, FcγR891, FcγR892, FcγR893, FcγR894, FcγR895, FcγR896, FcγR897, FcγR898, FcγR899, FcγR900, FcγR901, FcγR902, FcγR903, FcγR904, FcγR905, FcγR906, FcγR907, FcγR908, FcγR909, FcγR910, FcγR911, FcγR912, FcγR913, FcγR914, FcγR915, FcγR916, FcγR917, FcγR918, FcγR919, FcγR920, FcγR921, FcγR922, FcγR923, FcγR924, FcγR925, FcγR926, FcγR927, FcγR928, FcγR929, FcγR930, FcγR931, FcγR932, FcγR933, FcγR934, FcγR935, FcγR936, FcγR937, FcγR938, FcγR939, FcγR940, FcγR941, FcγR942, FcγR943, FcγR944, FcγR945, FcγR946, FcγR947, FcγR948, FcγR949, FcγR950, FcγR951, FcγR952, FcγR953, FcγR954, FcγR955, FcγR956, FcγR957, FcγR958, FcγR959, FcγR960, FcγR961, FcγR962, FcγR963, FcγR964, FcγR965, FcγR966, FcγR967, FcγR968, FcγR969, FcγR970, FcγR971, FcγR972, FcγR973, FcγR974, FcγR975, FcγR976, FcγR977, FcγR978, FcγR979, FcγR980, FcγR981, FcγR982, FcγR983, FcγR984, FcγR985, FcγR986, FcγR987, FcγR988, FcγR989, FcγR990, FcγR991, FcγR992, FcγR993, FcγR994, FcγR995, FcγR996, FcγR997, FcγR998, FcγR999, FcγR1000, FcγR1001, FcγR1002, FcγR1003, FcγR1004, FcγR1005, FcγR1006, FcγR1007, FcγR1008, FcγR1009, FcγR1010, FcγR1011, FcγR1012, FcγR1013, FcγR1014, FcγR1015, FcγR1016, FcγR1017, FcγR1018, FcγR1019, FcγR1020, FcγR1021, FcγR1022, FcγR1023, FcγR1024, FcγR1025, FcγR1026, FcγR1027, FcγR1028, FcγR1029, FcγR1030, FcγR1031, FcγR1032, FcγR1033, FcγR1034, FcγR1035, FcγR1036, FcγR1037, FcγR1038, FcγR1039, FcγR1040, FcγR1041, FcγR1042, FcγR1043, FcγR1044, FcγR1045, FcγR1046, FcγR1047, FcγR1048, FcγR1049, FcγR1050, FcγR1051, FcγR1052, FcγR1053, FcγR1054, FcγR1055, FcγR1056, FcγR1057, FcγR1058, FcγR1059, FcγR1060, FcγR1061, FcγR1062, FcγR1063, FcγR1064, FcγR1065, FcγR1066, FcγR1067, FcγR1068, FcγR1069, FcγR1070, FcγR1071, FcγR1072, FcγR1073, FcγR1074, FcγR1075, FcγR1076, FcγR1077, FcγR1078, FcγR1079, FcγR1080, FcγR1081, FcγR1082, FcγR1083, FcγR1084, FcγR1085, FcγR1086, FcγR1087, FcγR1088, FcγR1089, FcγR1090, FcγR1091, FcγR1092, FcγR1093, FcγR1094, FcγR1095, FcγR1096, FcγR1097, FcγR1098, FcγR1099, FcγR1100, FcγR1101, FcγR1102, FcγR1103, FcγR1104, FcγR1105, FcγR1106, FcγR1107, FcγR1108, FcγR1109, FcγR1110, FcγR1111, FcγR1112, FcγR1113, FcγR1114, FcγR1115, FcγR1116, FcγR1117, FcγR1118, FcγR1119, FcγR1120, FcγR1121, FcγR1122, FcγR1123, FcγR1124, FcγR1125, FcγR1126, FcγR1127, FcγR1128, FcγR1129, FcγR1130, FcγR1131, FcγR1132, FcγR1133, FcγR1134, FcγR1135, FcγR1136, FcγR1137, FcγR1138, FcγR1139, FcγR1140, FcγR1141, FcγR1142, FcγR1143, FcγR1144, FcγR1145, FcγR1146, FcγR1147, FcγR1148, FcγR1149, FcγR1150, FcγR1151, FcγR1152, FcγR1153, FcγR1154, FcγR1155, FcγR1156, FcγR1157, FcγR1158, FcγR1159, FcγR1160, FcγR1161, FcγR1162, FcγR1163, FcγR1164, FcγR1165, FcγR1166, FcγR1167, FcγR1168, FcγR1169, FcγR1170, FcγR1171, FcγR1172, FcγR1173, FcγR1174, FcγR1175, FcγR1176, FcγR1177, FcγR1178, FcγR1179, FcγR1180, FcγR1181, FcγR1182, FcγR1183, FcγR1184, FcγR1185, FcγR1186, FcγR1187, FcγR1188, FcγR1189, FcγR1190, FcγR1191, FcγR1192, FcγR1193, FcγR1194, FcγR1195, FcγR1196, FcγR1197, FcγR1198, FcγR1199, FcγR1200, FcγR1201, FcγR1202, FcγR1203, FcγR1204, FcγR1205, FcγR1206, FcγR1207, FcγR1208, FcγR1209, FcγR1210, FcγR1211, FcγR1212, FcγR1213, FcγR1214, FcγR1215, FcγR1216, FcγR1217, FcγR1218, FcγR1219, FcγR1220, FcγR1221, FcγR1222, FcγR1223, FcγR1224, FcγR1225, FcγR1226, FcγR1227, FcγR1228, FcγR1229, FcγR1230, FcγR1231, FcγR1232, FcγR1233, FcγR1234, FcγR1235, FcγR1236, FcγR1237, FcγR1238, FcγR1239, FcγR1240, FcγR1241, FcγR1242, FcγR1243, FcγR1244, FcγR1245, FcγR1246, FcγR1247, FcγR1248, FcγR1249, FcγR1250, FcγR1251, FcγR1252, FcγR1253, FcγR1254, FcγR1255, FcγR1256, FcγR1257, FcγR1258, FcγR1259, FcγR1260, FcγR1261, FcγR1262, FcγR1263, FcγR1264, FcγR1265, FcγR1266, FcγR1267, FcγR1268, FcγR1269, FcγR1270, FcγR1271, FcγR1272, FcγR1273, FcγR1274, FcγR1275, FcγR1276, FcγR1277, FcγR1278, FcγR1279, FcγR1280, FcγR1281, FcγR1282, FcγR1283, FcγR1284, FcγR1285, FcγR1286, FcγR1287, FcγR1288, FcγR1289, FcγR1290, FcγR1291, FcγR1292, FcγR1293, FcγR1294, FcγR1295, FcγR1296, FcγR1297, FcγR1298, FcγR1299, FcγR1300, FcγR1301, FcγR1302, FcγR1303, FcγR1304, FcγR1305, FcγR1306, FcγR1307, FcγR1308, FcγR1309, FcγR1310, FcγR1311, FcγR1312, FcγR1313, FcγR1314, FcγR1315, FcγR1316, FcγR1317, FcγR1318, FcγR1319, FcγR1320, FcγR1321, FcγR1322, FcγR1323, FcγR1324, FcγR1325, FcγR1326, FcγR1327, FcγR1328, FcγR1329, FcγR1330, FcγR1331, FcγR1332, FcγR1333, FcγR1334, FcγR1335, FcγR1336, FcγR1337, FcγR1338, FcγR1339, FcγR1340, FcγR1341, FcγR1342, FcγR1343, FcγR1344, FcγR1345, FcγR1346, FcγR1347, FcγR1348, FcγR1349, FcγR1350, FcγR1351, FcγR1352, FcγR1353, FcγR1354, FcγR1355, FcγR1356, FcγR1357, FcγR1358, FcγR1359, FcγR1360, FcγR1361, FcγR1362, FcγR1363, FcγR1364, FcγR1365, FcγR1366, FcγR1367, FcγR1368, FcγR1369, FcγR1370, FcγR1371, FcγR1372, FcγR1373, FcγR1374, FcγR1375

4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, TCR-list components/assoc, PTCRA, TCRb, CD3z, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNF α , TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, IL2R-y 和 VTCN1。

在本申请中，术语“嵌合抗体(chimeric antibody)”通常是指鼠源性抗体的可变区与人抗体的恒定区融合而成的抗体，可以减轻鼠源性抗体诱发的免疫应答反应。建立嵌合抗体，可以建立分泌鼠源性特异性单抗的杂交瘤，然后从鼠杂交瘤细胞中克隆可变区基因，可以根据需要克隆人抗体的恒定区基因，将鼠可变区基因与人恒定区基因连接成嵌合基因后插入表达载体中，可以在真核系统或原核系统中表达嵌合抗体分子。

在本申请中，术语“人源化抗体(humanized antibody)”，也称为 CDR 移植抗体(CDR-grafted antibody)，通常是指将鼠的 CDR 序列移植到人的抗体可变区框架，即不同类型的人种系抗体框架序列中产生的抗体。可以克服嵌合抗体由于携带大量鼠蛋白成分，从而诱导的异源性反应。此类构架序列可以从包括种系抗体基因序列的公共 DNA 数据库或公开的参考文献获得。如人重链和轻链可变区基因的种系 DNA 序列可以在“VBase”人种系序列数据库。

在本申请中，术语“全人源抗体”、“全人抗体”或“完全人源抗体”，也称“全人源单克隆抗体”，其抗体的可变区和恒定区可以都是人源的，去除免疫原性和毒副作用。单克隆抗体的发展经历了四个阶段，分别为：鼠源性单克隆抗体、嵌合性单克隆抗体、人源化单克隆抗体和全人源单克隆抗体。本申请所述抗体或配体可以为全人源单克隆抗体。全人抗体制备的相关技术可以为：人杂交瘤技术、EBV 转化 B 淋巴细胞技术、噬菌体显示技术(phage display)、转基因小鼠抗体制备技术(transgenic mouse)和单个 B 细胞抗体制备技术等。

在本申请中，术语“CDR”通常是指抗体的可变结构域内主要促成抗原结合的 6 个高变区之一。所述 6 个 CDR 的最常用的定义之一由 Kabat E.A. 等人，(1991) Sequences of proteins of immunological interest. NIH Publication 91-3242)提供，Chothia 等人，“Canonical Structures For the Hypervariable Regions of Immunoglobulins,”J.Mol.Biol.196:901(1987)；和 MacCallum 等人，“Antibody-Antigen Interactions:Contact Analysis and Binding Site Topography,”J.Mol.Biol.262:732(1996))。如本申请中使用的，CDR 的 Kabat 定义可以应用于轻链可变结构域的 CDR1、CDR2 和 CDR3(CDR L1、CDR L2、CDR L3 或 L1、L2、L3)，以及重链可变结构域的 CDR1、CDR2 和 CDR3(CDR H1、CDR H2、CDR H3 或 H1、H2、H3)。

在本申请中，术语“亚甲基”通常是指 1 个碳原子的基团除去两个氢原子所衍生的残基。

亚甲基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的。术语“亚烷基”通常指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有 2 个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其可以为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，例如含有 1 至 12 个碳原子，例如含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)和 1,5-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的，例如当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基可以独立地任选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代，例如可以是氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、卤素、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、或 C₁₋₆ 脂肪族基团。亚甲基或亚烷基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“芳基”通常是指具有芳环上除去一个氢原子所衍生的残基。术语“芳环”可以指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)，可以为 6 至 10 元，例如苯和萘。所述芳环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环。芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以为一个或多个以下基团，其独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、和杂环烷硫基。芳基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“杂芳基”通常是指具有从杂芳环的碳原子上除去一个氢原子所衍生的残基。术语“杂芳环”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子可以选自以下组：氧、硫和氮。杂芳基可以为 5 至 10 元，可以为 5 元或 6 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以为一个或多个以下基团，其独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、和杂环烷硫基。杂芳基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“杂环基”通常是指稳定的不具有芳香性的 3 元-7 元单环碳环结构，融

合的 7 元-10 元双环杂环结构或桥联的 6 元-10 元双环杂环结构，这些环状结构即可以是饱和的，也可以是部分饱和的，除碳原子外，这些环状结构中还可能含有一个或多个杂原子，其中杂原子可以选自以下组：氧、硫和氮。例如是含有 1-4 个上述定义的杂原子。当用来表示杂环环状结构上的原子时，术语“氮”可以包括发生过取代反应的氮。杂环基可以是取代的或非取代的。亚杂环基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“杂环烷基”通常是指稳定的不具有芳香性的 3 元-7 元单环烷结构，融合的 7 元-10 元双环杂环结构或桥联的 6 元-10 元双环杂环结构，除碳原子外，这些环状结构中还可能含有一个或多个杂原子，其中杂原子可以选自以下组：氧、硫和氮。例如是含有 1-4 个上述定义的杂原子。当用来表示杂环环状结构上的原子时，术语“氮”可以包括发生过取代反应的氮。杂环烷基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“脂环基”通常是指具有从脂肪环的相同碳原子或多个不同的碳原子上除去氢原子所衍生的残基。术语“环烷”通常指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃，碳环包含 3 至 20 个碳原子，可以包含 3 至 12 个碳原子，可以包含 3 至 10 个碳原子，可以包含 3 至 8 个碳原子。脂环基的非限制性实例包括环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环戊烯基、环己烷基、环己烯基、环己二烯基、环庚烷基、环庚三烯基、环辛烷基等；多环碳环可以包括螺环、稠环和桥环的碳环。脂环基可以是取代的或非取代的。在本申请中，术语“碳环基”通常是指具有碳环的碳原子上除去一个氢原子所衍生的残基。术语“碳环”通常指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃，碳环包含 3 至 20 个碳原子，可以包含 3 至 12 个碳原子，可以包含 3 至 10 个碳原子，可以包含 3 至 8 个碳原子。单环碳环的非限制性实例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己烯、环己二烯、环庚烷、环庚三烯、环辛烷等；多环碳环可以包括螺环、稠环和桥环的碳环。碳环基可以是取代的或非取代的。在某些情形下，脂环和碳环可以相互替代使用。

在本申请中，术语“部分不饱和的”通常是指环状结构中分子间至少含一个双键或三键。术语“部分不饱和”涵盖带有多处不饱和的环状结构，但并非意在包括本申请所定义的芳环或杂芳环。术语“不饱和的”表示部分具有一个或多个不饱和度。

在本申请中，术语“卤素”通常是指氟、氯、溴、碘，例如可以是氟、氯。

在本申请中，术语“脂肪族基团”通常是指具有 1-12 个碳原子的直链烃、支链烃或环状结构的烃，这些烃或者是完全饱和烃；或者带有一个或多个不饱和单元，但不饱和单元不是芳香类基团。例如，适用的脂肪族基团可以包括取代的或未取代的直链、支链或环状结构的烷基、烯基、炔基以及这些基团的混合物；比如是（环烷基）烷基、（环烯基）烷基或（环炔基）

烯基。例如，脂肪族基团具有 1-12、1-8、1-6、1-4 或 1-3 个碳原子。脂肪族基团可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“烷基”通常是指烷除去氢原子所衍生的残基。烷基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的。术语“烷基”通常指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去氢原子所衍生的残基，其可以为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，例如含有 1 至 12 个碳原子，例如含有 1 至 6 个碳原子的链烷基。烷基的非限制性实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丙基、丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的，例如当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基可以独立地任选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代，例如可以是氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H 或 C₁₋₆ 脂肪族基团。

在本申请中，术语“烯基”通常是指含有一个或多个双键的直链或支链烃基。烯基的示例性实例包括烯丙基、高烯丙基、乙烯基、巴豆基、丁烯基、戊烯基和己烯基。具有一个以上双键的 C₂₋₆ 链烯基的示例性实例包括丁二烯基、戊二烯基、己二烯基和己三烯基以及它们的支化形式。不饱和键(双键)的位置可以是在碳链的任何一个位置。烯基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“炔基”通常是指不饱和直链或支链炔基，例如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的。

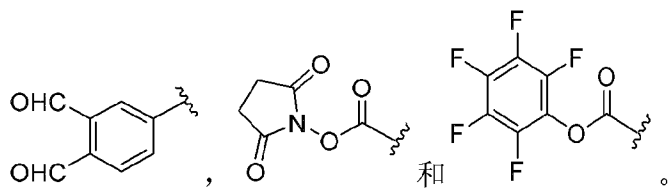
在本申请中，术语“三价的”基团或“三价残基”通常是指在所述基团中具有 3 个键合位置的基团。例如，三价基团包括但不限于三价的链烷基，三价的环烷基，三价的杂环烷基，三价的烯基，三价的炔基，三价的芳基，三价的杂芳基和本申请中的三价连接体。

在本申请中，术语“二价的”基团或“二价残基”通常是指在所述基团中具有 2 个键合位置的基团。例如，二价基团包括但不限于二价的链烷基，二价的环烷基，二价的杂环烷基，二价的烯基，二价的炔基，二价的芳基，二价的杂芳基和本申请中的二价连接体。

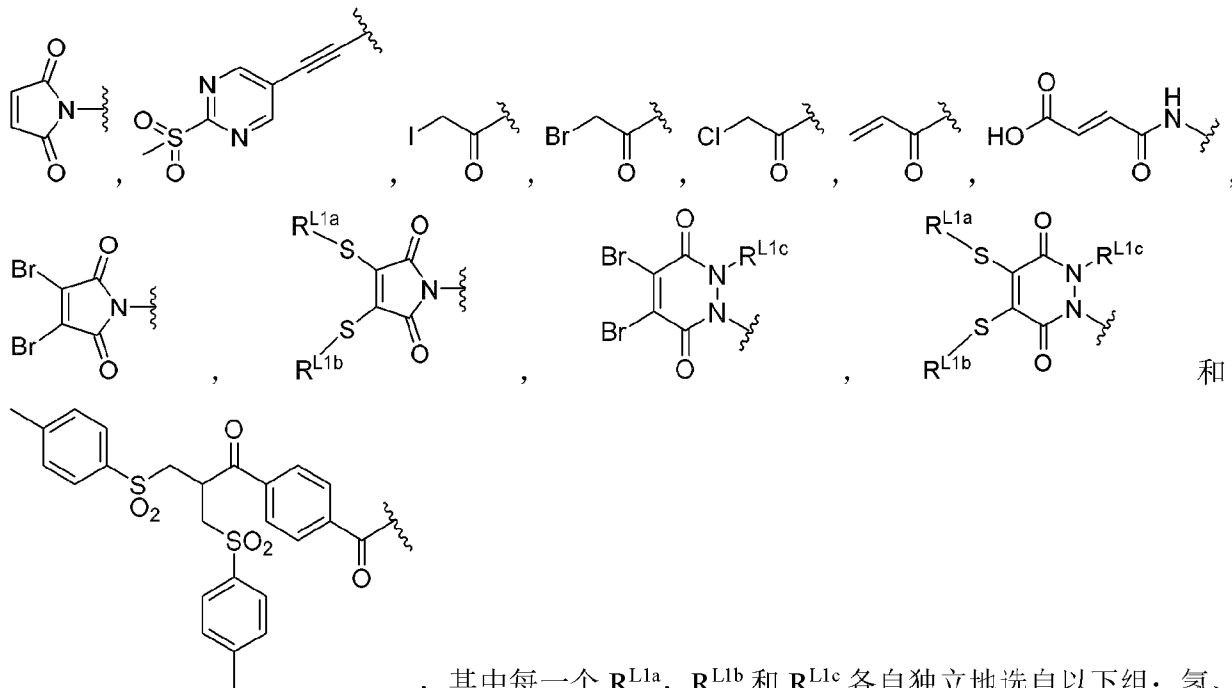
在本申请中，术语“任选”或“任选地”通常意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明可以包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷

基取代的情形。

在本申请中，术语“能够与氨基偶联的基团”通常是指所述化合物 A 具有氨基，所述化合物 B 具有能够与氨基偶联的基团，化合物 B 通过能够与氨基偶联的基团与化合物 A 的氨基反应，可以以此实现化合物 A 与化合物 B 的连接。例如，能够与氨基偶联的基团可以是，

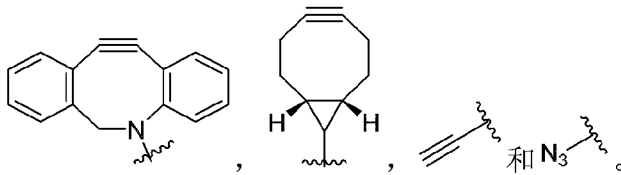


在本申请中，术语“能够与巯基偶联的基团”通常是指所述化合物 A 具有巯基，所述化合物 B 具有能够与巯基偶联的基团，化合物 B 通过能够与巯基偶联的基团与化合物 A 的巯基反应，可以以此实现化合物 A 与化合物 B 的连接。例如，能够与巯基偶联的基团可以是，



气、氘、氙、卤素、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基。例如，所述能够与巯基偶联的基团可以与多个（例如 2 个、3 个或 4 个）巯基偶联。

在本申请中，术语“点击化学基团”通常是指能够快速高效偶联的反应基团。例如，点击化学反应可以包含以下组反应：环加成反应、亲核开环反应、非醇醛的羰基化学和碳碳多键的加成反应。例如，点击化学基团可以选自以下组：



在本申请中, 基团 X 与基团 Y 的“连接”通常可以处于任一定向, 任一定向通常是指在基团 X 用于连接体 Y 和基团 Z 时, 所述基团 X 的两个或更多个连接位点可以任意地与基团 Y 或基团 Z 连接。例如, SP^2 的 $-C(O)O-$ 与 $(SP^1)_{n1}$ 的 $-NH-CH_2-$ 连接, 可以是 SP^2 的 C 原子与 $(SP^1)_{n1}$ 的 N 原子连接, 可以是 SP^2 的 O 原子与 $(SP^1)_{n1}$ 的 N 原子连接, 可以是 SP^2 的 C 原子与 $(SP^1)_{n1}$ 的原子连接, 或可以是 SP^2 的 O 原子与 $(SP^1)_{n1}$ 的 C 原子连接。

在本申请中, 术语“取代的”通常指基团中的一个或多个氢原子, 例如为最多 5 个, 例如为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。取代基仅处在它们的可能的化学位置, 本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如, 具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

在本申请中, 术语 0 个或多个(例如, 0 个或 1 个以上、0 个或 1 个、0 个)亚甲基单元被“替代”通常指当所述结构包含 1 个或多个亚甲基单元时, 所述一个或多个亚甲基单元可以不被替代, 或被一个或多个不是亚甲基的基团(例如 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PH-$ 、 $-P(=O)H-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 或 $-C(=N_2)-$) 所替代。

基团中的一个或多个氢原子, 例如为最多 5 个, 例如为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。取代基仅处在它们的可能的化学位置, 本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如, 具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

在本申请中, 术语“化合物”通常指具有两种或两种以上不同元素的物质。例如, 本申请的化合物可以是有机化合物, 例如本申请的化合物可以是分子量 500 以下的化合物, 可以是分子量 1000 以下的化合物, 也可以是分子量 1000 以上的化合物, 也可以是 10000 以上、100000 以上的化合物。在本申请中, 化合物还可以是指通过化学键相连的化合物, 例如可以是一个或多个分子量 1000 以下的分子通过化学键与生物大分子相连的化合物, 所述生物大分子可以是高聚糖、蛋白、核酸、多肽等。例如本申请的化合物可以包括蛋白质与一个或多个分子量 1000 以下的分子相连的化合物, 可以是包括蛋白质与一个或多个分子量 10000 以下的分子相连的化合物, 可以是包括蛋白质与一个或多个分子量 100000 以下的分子相连的化合物。

除非另有指明，否则本申请所述的结构还可以包括仅在是否存在一个或多个同位素富集原子方面存在差别的化合物。举例而言，除了氢原子被氘或氚所取代，或碳原子被碳 13 或 1 碳 14 所取代之外，其余部分均与本申请结构一致的化合物均在本申请的范围之内。

在本申请中，术语“亲水氨基酸”通常是指以甘氨酸的亲水性为标准，亲水能力高于甘氨酸的氨基酸可以作为亲水氨基酸。例如，亲水氨基酸可以包含选自以下组的氨基酸：丝氨酸（S），谷氨酰胺（Q），精氨酸（R），赖氨酸（K），天冬酰胺（N），谷氨酸（E），脯氨酸（P），和天冬氨酸（D）。在本申请中，术语“疏水氨基酸”通常是指以甘氨酸的亲水性为标准，亲水能力低于甘氨酸的氨基酸可以作为疏水氨基酸。例如，疏水氨基酸可以包含选自以下组的氨基酸：苯丙氨酸（F），异亮氨酸（I），亮氨酸（L），色氨酸（W），缬氨酸（V），甲硫氨酸（M），酪氨酸（Y），瓜氨酸（C），丙氨酸（A），苏氨酸（T），和组氨酸（H）。例如，甘氨酸作为特殊氨基酸，既不是亲水氨基酸，也不是疏水氨基酸。

在本申请中，术语“药物组合物”通常是指含有一种或多种本申请所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物可以是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。常规的药物组合物的制备可以见中国药典。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”或“可药用盐”通常是指本申请化合物或配体-药物偶联物的盐，或本申请中所述的化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时可以具有安全性和/或有效性，且可以具有应有的生物活性，本申请抗体-抗体药物偶联化合物可以与酸形成盐，药学上可接受的盐的非限制性实例包括：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、柠檬酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、草酸盐、硝酸盐、梨酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、水杨酸盐、柠檬酸氢盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐。

在本申请中，术语“溶剂化物”或“溶剂化合物”通常是指本申请的配体-药物偶联化合物与一种或多种溶剂分子形成可药用的溶剂化物，溶剂分子的非限制性实例包括水、乙醇、乙腈、异丙醇、DMSO、乙酸乙酯、DMA、DMF、甲醇、丙醇、丙三醇、乙二醇、叔丁醇、二氧六环、四氢呋喃。

术语“载药量”通常是指每个配体上加载的细胞毒性药物平均数量，也可以表示为细胞毒性药物和抗体量的比值，细胞毒性药物载量的范围可以是每个配体(Ab)连接 0-12 个，例如 1-10 个细胞毒性药物。在本申请的实施方式中，载药量表示为 N^a ，示例性的可以为 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 的均值。可用常规方法如 UV/可见光光谱法，质谱，ELISA 试验和 HPLC

特征鉴定偶联反应后每个 ADC 分子的载药量。

药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液，例如 1,3-丁二醇中制备的溶液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。例如，可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外，脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

在本申请中，术语“包含”通常是指包括明确指定的特征，但不排除其他要素。术语“以上”、“以下”通常是指包含本数的情况。

在本申请中，术语“约”通常是指在指定数值以上或以下 0.5%-10% 的范围内变动，例如在指定数值以上或以下 0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、或 10% 的范围内变动。

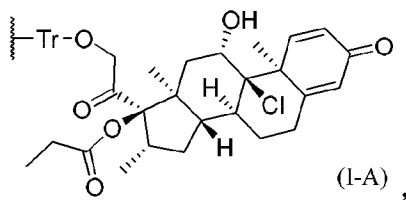
在本申请中，本申请的化合物包含化合物的其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、和/或非对映异构体。在本申请中，术语“非对映异构体”通常是指具有两个或更多个手性中心并且其分子不是彼此的镜像的立体异构体。非对映异构体可以具有不同的物理性质，例如、熔点、沸点、波谱性质和反应性。在本申请中，术语“互变异构体”或“互变异构形式”可互换使用，通常是指可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(protontautomer)(也称为质子移变互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移进行的互相转化，诸如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组进行的互相转化。在本申请中，术语“内消旋体”通常是指分子内含有不对称性的原子，但具有对称因素而使分子内总旋光度为零。术语“外消旋体”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映异构体物质构成的组合物。

在本申请中，本申请的化合物的某些原子可能以一种以上的同位素形式出现。例如，氢可能以氕(^1H)、氘(^2H)和氚(^3H)的形式存在，碳可能以三种不同的同位素(^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C)自然存在。可并入本申请化合物中的同位素示例还包括但不限于 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I ，或者类似的同位素。因此，相对于这些同位素的自然丰度，本申请的化合物可富集在一种或多种这些同位素中。如本领域技术人员所知，此类同位素富集化合物可用于多种用途。例如，用重同位素如氘(^2H)替代可能会提供某些治疗优势，这可以是由于更高的代谢稳定性。例如，氘(^2H)的自然丰度约为 0.015%。因此，自然界中大约每 6500 个氢原子，就有一个氘原子。因此，本发明的含氘化合物在一个或多个位置（视

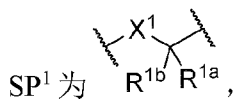
情况而定) 的氘丰度大于 0.015%。

发明详述

一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其中本申请的化合物包含式 (I-A) 所示的结构:



其中, Tr 可以包含 $-(SP^1)_{n1}-$,



其中, 每一个 X^1 可以选自以下组: $-O-$, 和 $-N(R^{1c})-$,

每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在; 或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR²、-SR²、-N(R^{2a})(R^{2b})、-C(O)R²、-CO₂R²、-C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})、-SO₂N(R^{2a})(R^{2b})、-OC(O)R²、和 $-N(R^2)SO_2R^2$; 或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不被取代, 或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地被至少 1 个 R^2 取代; 或每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 可以各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 A: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 A 可以各自独立地不被取代, 或每一个环 A 可以各自独立地被至少 1 个 R^2 取代;

其中, 每一个 R^2 、 R^{2a} 和 R^{2b} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^2 、 R^{2a} 和 R^{2b} 可以各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

其中, $n1$ 可以至少为 1。

在一些实施方式中, 其中, $n1$ 可以选自以下组: 1、2、3、4 和 5。例如, $n1$ 可以为 1, 或 $n1$ 可以为 2, $n1$ 可以为 3, $n1$ 可以为 4, $n1$ 可以为 5。

例如, $n1$ 可以为 1。

在一些实施方式中, 其中, 每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 可以各自独立地选自以下组: 氢、 $=O$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(O)R^2$ 和被至少 1 个 R^2 取代的烷基, 每一个 R^2 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。例如, 每一个 R^{1a} 可以为 $=O$, 每一个 R^{1a} 可以为 H, 每一个 R^{1a} 可以为烷基, 每一个 R^{1a} 可以为甲基; 例如, 每一个 R^{1b} 可以不存在, 每一个 R^{1b} 可以为 H, 每一个 R^{1b} 可以为烷基, 每一个 R^{1b} 可以为甲基。

例如, 每一个 R^{1a} 可以为 $=O$, 且每一个 R^{1b} 可以不存在。

例如, 每一个 R^{1a} 可以为 H, 且每一个 R^{1b} 可以为 H。

在一些实施方式中, 每一个 X^1 可以各自独立地为: $-O-$, 或每一个 X^1 可以各自独立地为 $-N(R^{1c})-$ 。例如, 每一个 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、 $=O$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(O)R^2$ 和被至少 1 个 R^2 取代的烷基, 每一个 R^2 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一些实施方式中, 每一个 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基; 例如, 每一个 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基。

例如, 每一个 X^1 可以各自独立地为: $-O-$ 。

例如, 每一个 X^1 可以各自独立地为: $-NH-$ 。

例如, 每一个 X^1 可以各自独立地为: $-N(CH_3)-$ 。

在一些实施方式中, 每一个 SP^1 可以各自独立地选自以下组: $-N(R^{1c})-C(R^{1a})(R^{1b})-$ 、和 $-N(R^{1c})-C(=O)-$, 每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

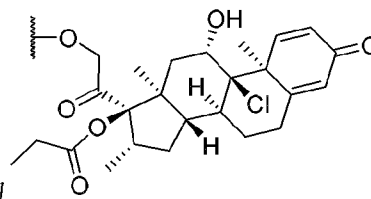
例如, 每一个 SP^1 可以各自独立地为 $-NH-CH_2-$ 。

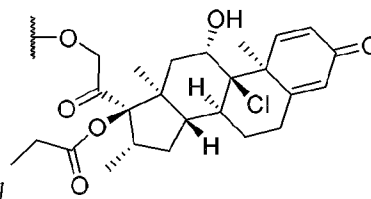
例如, 每一个 SP^1 可以各自独立地为 $-N(CH_3)-CH_2-$ 。

例如, 每一个 SP^1 可以各自独立地为 $-NH-C(=O)-$ 。

例如, 每一个 SP^1 可以各自独立地为 $-N(CH_3)-C(=O)-$ 。

例如, 每一个 SP^1 可以各自独立地为 $-O-C(=O)-$ 。



在一些实施方式中, 例如, GC 为 , 本申请的化合物可以包含 $-SP^1-GC$ 的结构。

例如, 本申请的化合物可以包含 $-NH-CH_2-GC$ 的结构。

例如, 本申请的化合物可以包含 $-N(CH_3)-CH_2-GC$ 的结构。

例如, 本申请的化合物可以包含 $-NH-C(=O)-GC$ 的结构。

例如, 本申请的化合物可以包含 $\text{-N(CH}_3\text{)-C(=O)-GC}$ 的结构。

例如, 本申请的化合物可以包含 -O-C(=O)-GC 的结构。

在一些实施方式中, Tr 还可以包含 $\text{-SP}^2\text{-}$,

SP^2 可以包含 $\text{-(C(R}^{3a}\text{)(R}^{3b}\text{))}_{n2}\text{-}$,

其中, SP^2 的每一个亚甲基单元可以不被替代; 或 SP^2 的至少 1 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: -Cy1- 、 $\text{-N(R}^{3c}\text{)C(O)-}$ 、 $\text{-C(O)N(R}^{3c}\text{)-}$ 、 -C(O)- 、 -OC(O)- 、 -C(O)O- 、 $\text{-NR}^{3c}\text{-}$ 、 -O- 、 -S- 、 -SO- 、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $\text{-P(R}^{3c}\text{)-}$ 、 $\text{-P(=O)(R}^{3c}\text{)-}$ 、 $\text{-N(R}^{3c}\text{)SO}_2\text{-}$ 、 $\text{-SO}_2\text{N(R}^{3c}\text{)-}$ 、 -C(=S)- 、 $\text{-C(=NR}^{3c}\text{)-}$ 、 -N=N- 、 -C=C- 、 -C=N- 、 -N=C- 和 $\text{-C(=N}_2\text{)-}$, 其中, 每一个 Cy1 可以各自独立地选自以下组: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 每一个 Cy1 各自独立地不被取代, 或每一个 Cy1 可以各自独立地被至少 1 个 R^{3c} 取代;

其中, 每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 可以各自独立地不存在; 或每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR⁴、-SR⁴、-N(R^{4a})(R^{4b})、-C(O)R⁴、-CO₂R⁴、-C(O)C(O)R⁴、-C(O)CH₂C(O)R⁴、-S(O)R⁴、-S(O)₂R⁴、-C(O)N(R^{4a})(R^{4b})、-SO₂N(R^{4a})(R^{4b})、-OC(O)R⁴ 和 -N(R⁴)SO₂R⁴; 或每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 可以各自独立地不被取代, 或每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 可以各自独立地被至少 1 个 R^4 取代; 或每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 C: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 C 可以各自独立地不被取代, 或每一个环 C 可以各自独立地被至少 1 个 R^4 取代;

其中, 每一个 R^4 、 R^{4a} 和 R^{4b} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^4 、 R^{4a} 和 R^{4b} 可以各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

其中, n_2 可以至少为 0。

在一些实施方式中, n_2 可以选自以下组: 0、1、2、3、4、5、6、7 和 8。例如, n_2 可以为 1, 或 n_2 可以为 2, n_2 可以为 3, n_2 可以为 4, n_2 可以为 5, n_2 可以为 6, n_2 可以为 7, n_2 可以为 8。

例如, n_2 可以为 0。例如, n_2 可以为 2。例如, n_2 可以为 3。例如, n_2 可以为 4。例如, n_2 可以为 5。例如, n_2 可以为 6。

在一些实施方式中, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以

各自独立地选自以下组：氢、=O、-OR⁴、-C(O)R⁴和被至少 1 个 R⁴ 取代的烷基，每一个 R⁴ 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一些实施方式中，每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一些实施方式中，SP² 的至少 1 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代：-N(R^{3c})C(O)-、-C(O)N(R^{3c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{3c}-、和-O-，每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一些实施方式中，SP² 的 1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代：-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、和-NR^{3c}-，每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一些实施方式中，SP² 可以选自以下组：-(C(R^{3a})(R^{3b}))₂-、-(C(R^{3a})(R^{3b}))₃-、-OC(O)-N(R^{3c})-C(R^{3a})(R^{3b})-C(O)-、-OC(O)-N(R^{3c})-(C(R^{3a})(R^{3b}))₂-、和-OC(O)-N(R^{3c})-(C(R^{3a})(R^{3b}))₃-，每一个 R^{3a}、R^{3b} 和 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基。

例如，SP² 可以为-(CH₂)₂-。

例如，SP² 可以为-(CH₂)₃-。

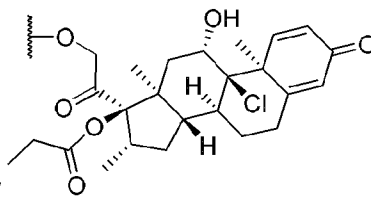
例如，SP² 可以为-OC(O)-NH-CH₂-C(O)-。

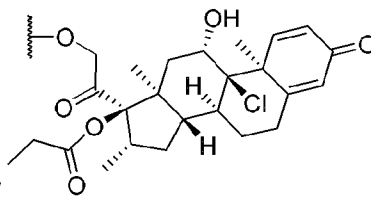
例如，SP² 可以为-OC(O)-NH-(CH₂)₂-。

例如，SP² 可以为-OC(O)-NH-(CH₂)₃-。

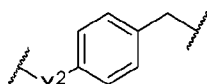
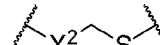
例如，SP² 可以为-OC(O)-N(CH₃)-(CH₂)₂-。

例如，SP² 可以为-OC(O)-N(CH₃)-(CH₂)₃-。



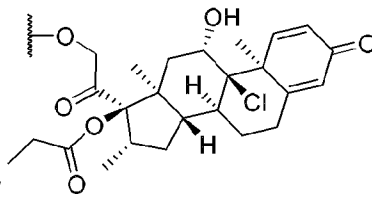
在一些实施方式中，例如，GC 为 ，本申请的化合物可以包含-SP²-SP¹-GC 的结构。

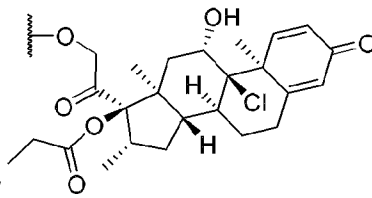
在一些实施方式中，Tr 还可以包含-(SP³)_{n3}-，

SP³ 可以选自以下组：，和，其中，n₃ 至少为 0，每一个 X² 选自以下组：-S-、-C(O)-和-NH-。

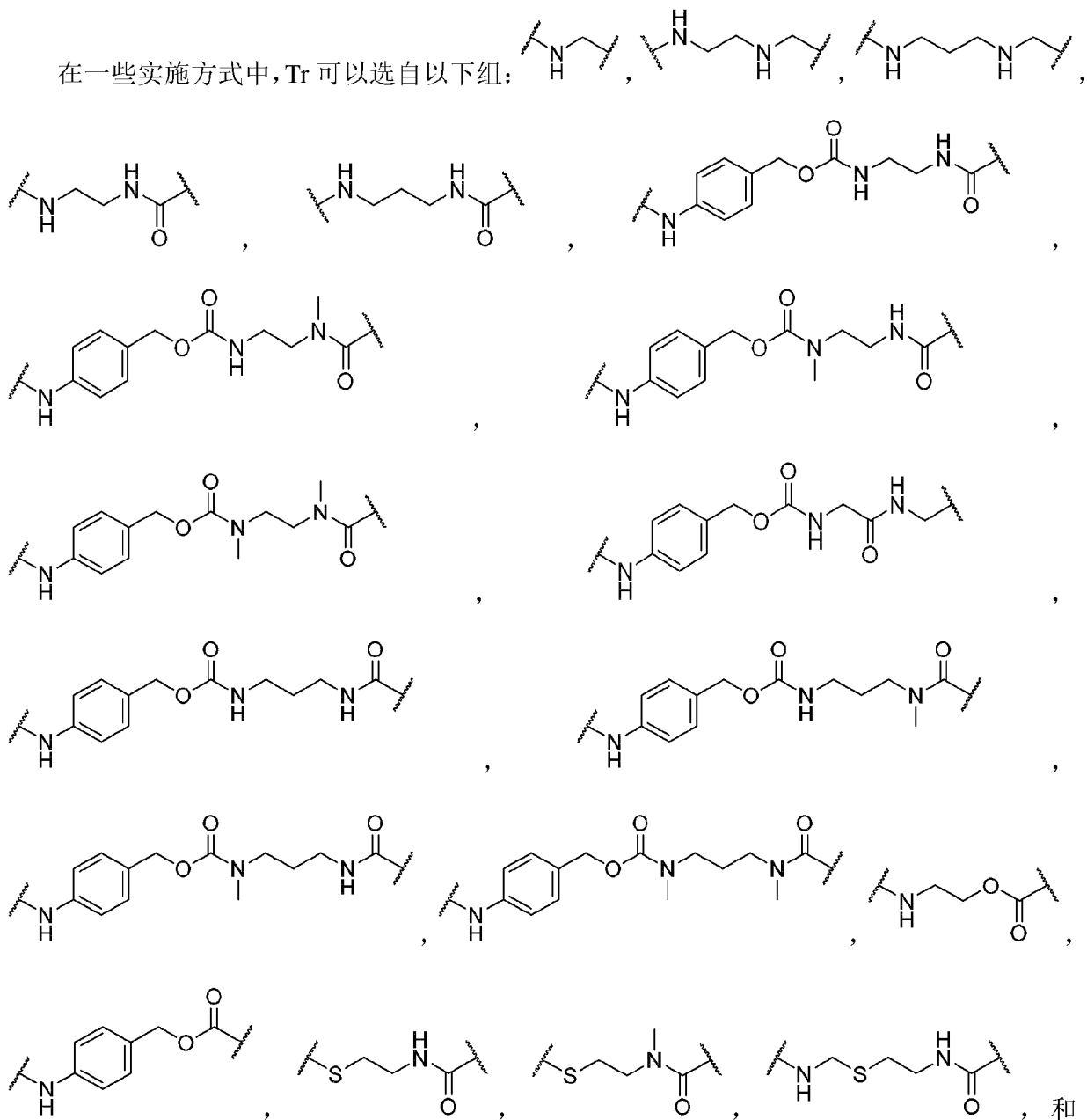
在一些实施方式中，n₃ 可以选自以下组：0、1、2、3、4、5、6、7 和 8。例如，n₃ 可以为 1，或 n₃ 可以为 2，n₃ 可以为 3，n₃ 可以为 4，n₃ 可以为 5，n₃ 可以为 6，n₃ 可以为 7，

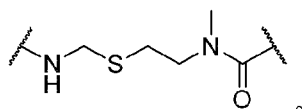
n3 可以为 8。



在一些实施方式中，例如，GC 为 ，本申请的化合物可以包含-SP³-SP²-SP¹-GC 的结构。在一些实施方式中，本申请的化合物可以包含-(SP³)_{n3}-(SP¹)_{n1}-GC 的结构。在一些实施方式中，本申请的化合物可以包含-SP²-(SP¹)_{n1}-GC 的结构。在一些实施方式中，本申请的化合物可以包含-(SP³)_{n3}-SP²-(SP¹)_{n1}-GC 的结构。

在一些实施方式中，Tr 可以选自以下组：

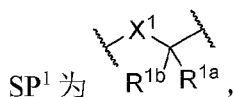
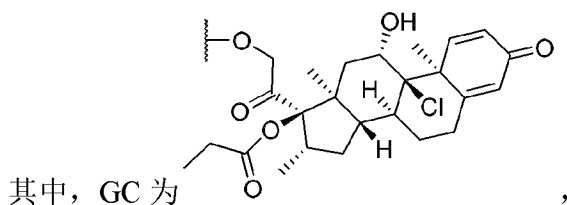




在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

所述化合物可以包含以下的结构：

-SP³-SP²-SP¹-GC，

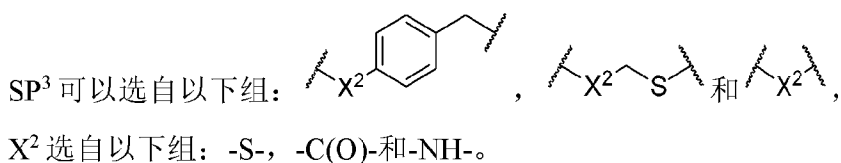


其中，每一个 X¹ 可以选自以下组：-O-，和-N(R^{1c})-，

R^{1a}，R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在，或每一个 R^{1a}，R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组：氢、=O 和被至少 1 个 R² 取代的烷基，R² 可以选自以下组：氢和烷基；

SP² 可以为-(C(R^{3a})(R^{3b}))_{n2}-，

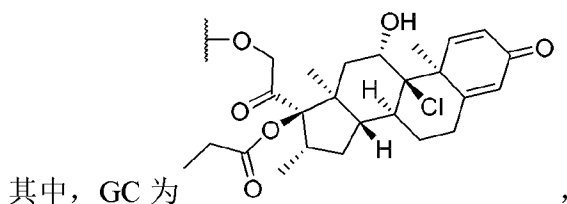
n₂ 可以选自 0 到 8，每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基，SP² 的 0 个、1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代：-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、和-NR^{3c}-，每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基；

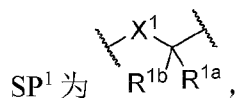


在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

所述化合物可以包含以下的结构：

-SP³-SP²-SP¹-GC，



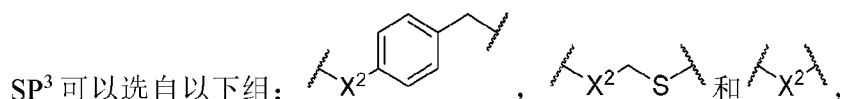


其中, 每一个 X¹ 可以选自以下组: -O-, 和 -N(R^{1c})-,

R^{1a}, R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{1a}, R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、=O 和甲基;

SP² 可以为 -(C(R^{3a})(R^{3b}))_{n2}-,

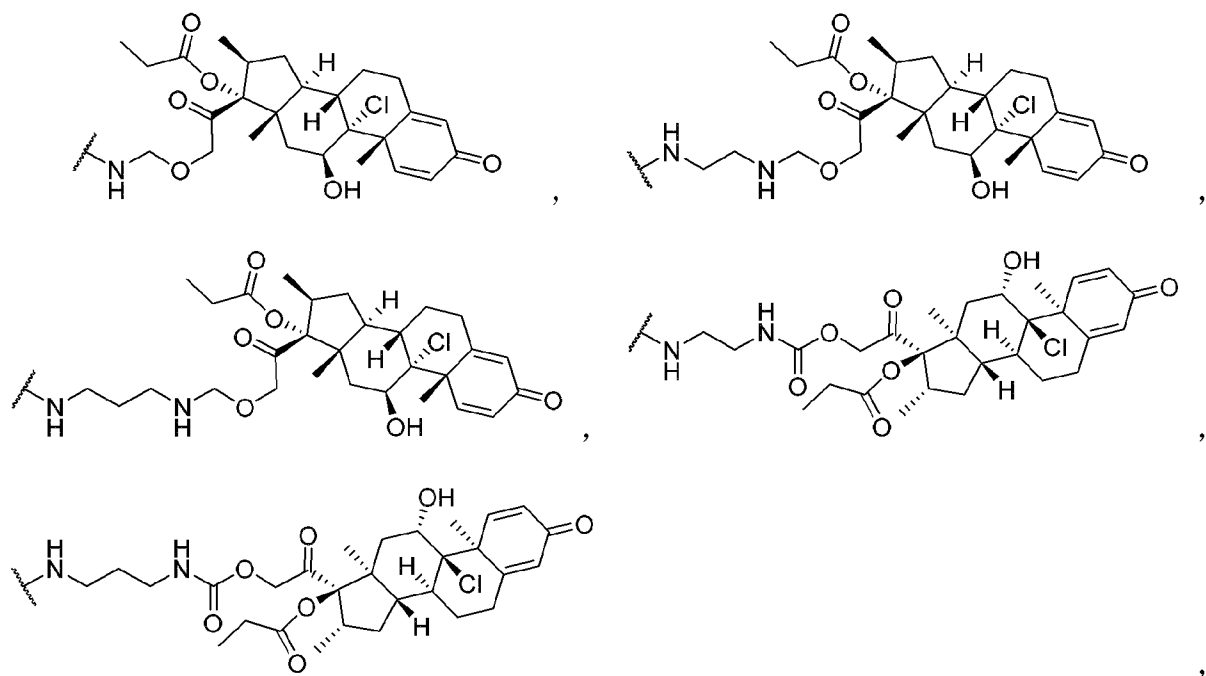
n₂ 可以选自 0 到 6, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基, SP² 的 0 个、1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: -C(O)-、-OC(O)-、和 -NR^{3c}-, 每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基;

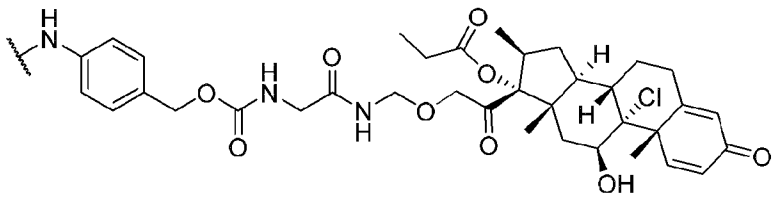


X² 选自以下组: -S-, -C(O)-和 -NH-。

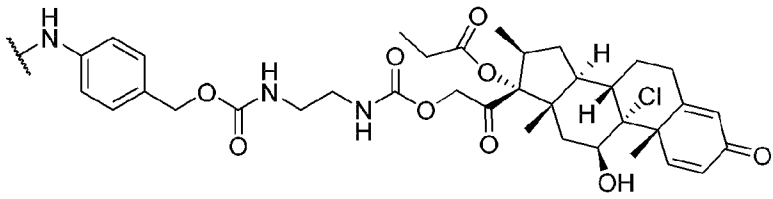
在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中, 所述化合物可以包含选自以下组的结构:

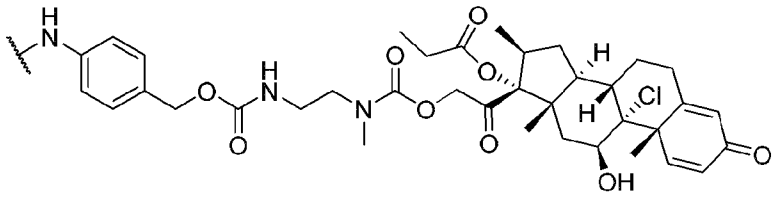




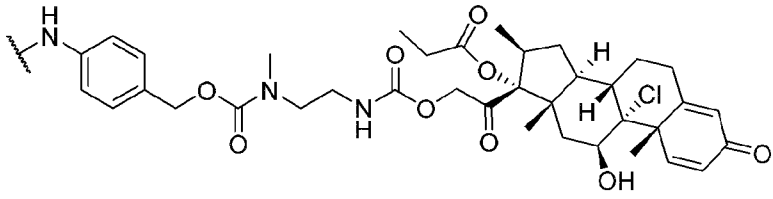
,



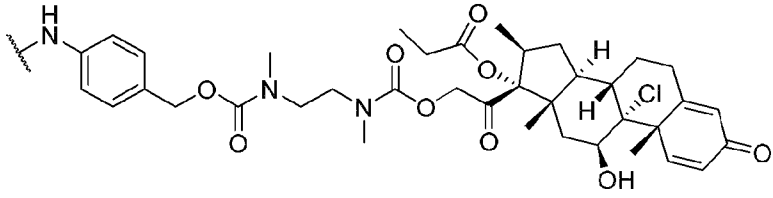
,



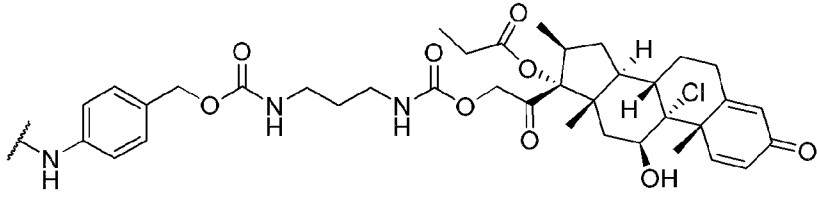
,



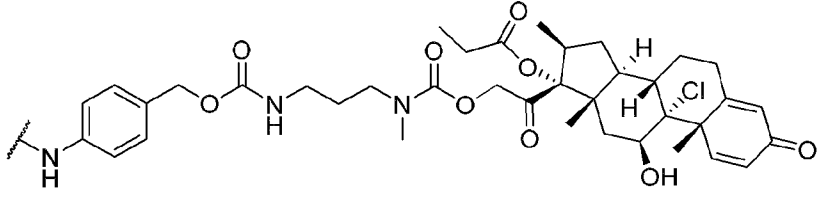
,



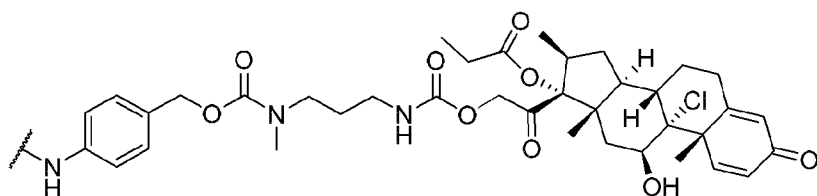
,



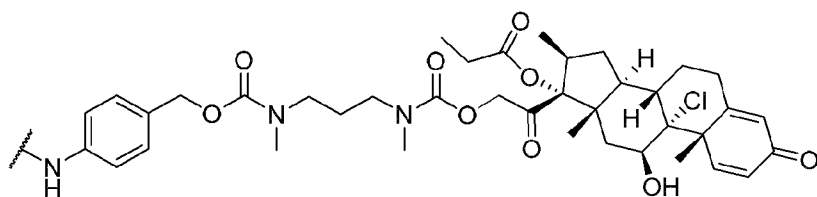
,



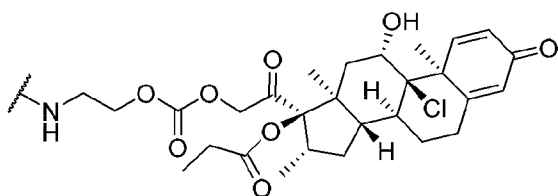
,



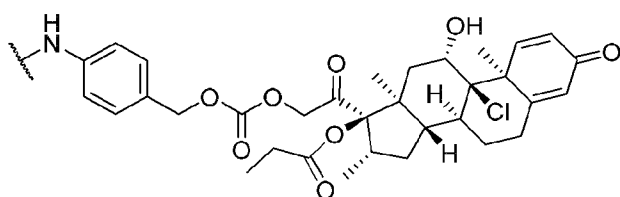
,



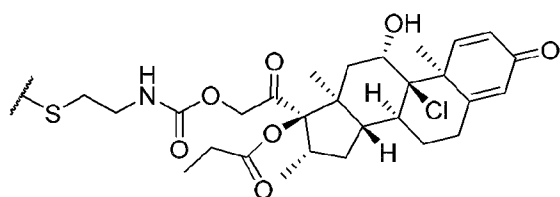
,



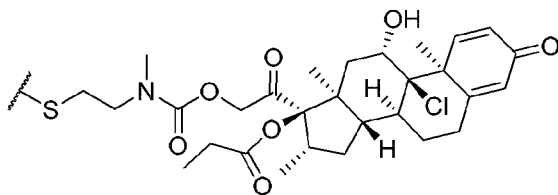
,



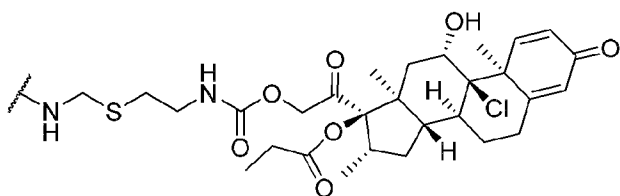
,



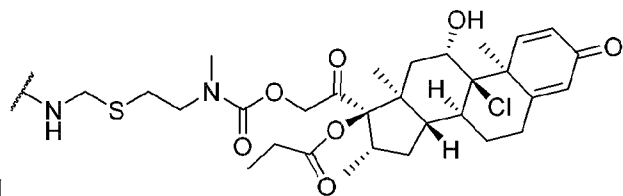
,



,



,

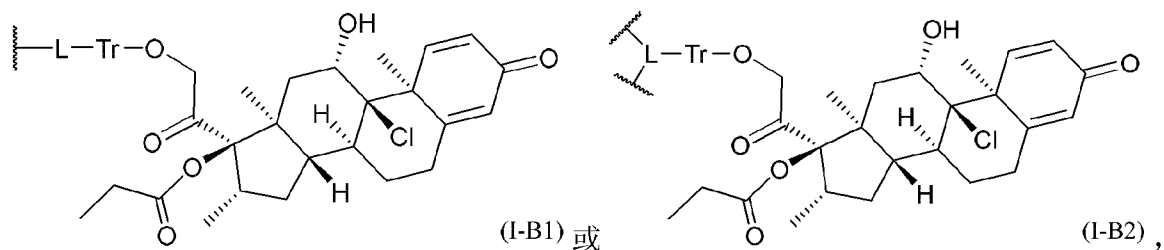


和

。

在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中所述化合物可以包含式 (I-B1) 或式 (I-B2) 所示的结构:

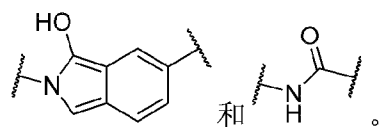


其中, Tr 可以为连接体, L 可以包含 L^1 , L^1 可以为二价残基或三价残基。

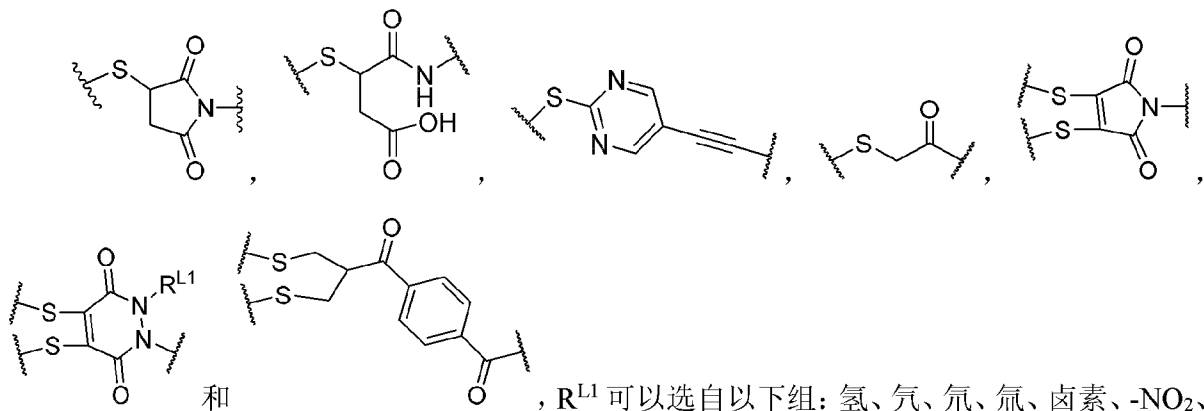
在一些实施方式中, Tr 可以为本申请任一项的式 (I-A) 中所示的 Tr。

在一些实施方式中, 其中 L^1 可以选自以下组: 氨基参与偶联形成的二价残基或三价残基、巯基参与偶联形成的二价残基或三价残基、和点击化学偶联形成的二价残基或三价残基。

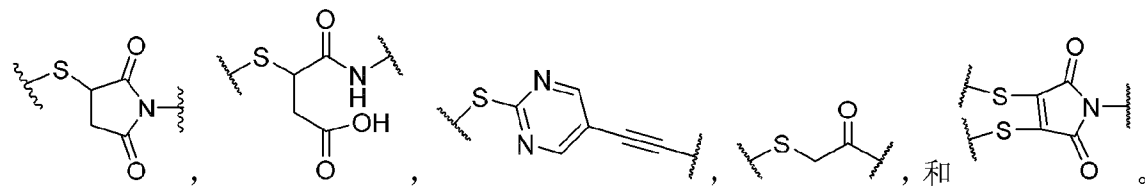
在一些实施方式中, L^1 可以选自以下组:



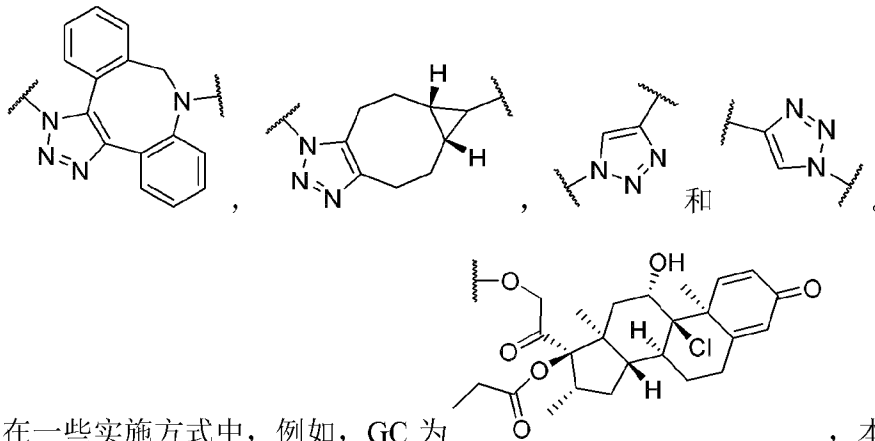
在一些实施方式中, L^1 可以选自以下组:

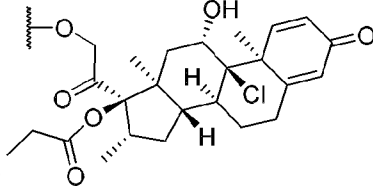


在一些实施方式中, L^1 可以选自以下组:



在一些实施方式中, L^1 可以选自以下组:



在一些实施方式中，例如，GC 为 ，本申请的化合物可以包含-L¹-Tr-GC 的结构。

在一些实施方式中，L 还可以包含 L²，L² 可以包含 -Z-Y-B-X-，

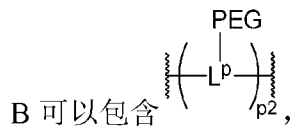
X 可以包含 -(C(R^{5a})(R^{5b}))_{p1}-，

其中，X 的每一个亚甲基单元可以不被替代；或 X 的至少 1 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代：-Cy2-、-N(R^{5c})C(O)-、-C(O)N(R^{5c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{5c}-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-P(R^{5c})-、-P(=O)(R^{5c})-、-N(R^{5c})SO₂-、-SO₂N(R^{5c})-、-C(=S)-、-C(=NR^{5c})-、-N=N-、-C=C-、-C=N-、-N=C-和-C(=N₂)-，其中，每一个 Cy2 各自独立地选自以下组：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，每一个 Cy2 可以各自独立地不被取代，或每一个 Cy2 可以各自独立地被至少 1 个 R^{5c} 取代；

其中，每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 可以各自独立地不存在；或每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR⁶、-SR⁶、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R⁶、-CO₂R⁶、-C(O)C(O)R⁶、-C(O)CH₂C(O)R⁶、-S(O)R⁶、-S(O)₂R⁶、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-SO₂N(R^{6a})(R^{6b})、-OC(O)R⁶、和-N(R⁶)SO₂R⁶；或每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 可以各自独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 可以各自独立地不被取代，或每一个 R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 可以各自独立地被至少 1 个 R⁶ 取代；或每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 可以各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 D：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个环 D 可以各自独立地不被取代，或每一个环 D 可以各自独立地被至少 1 个 R⁶ 取代；

其中，每一个 R⁶，R^{6a} 和 R^{6b} 可以各自独立地不存在，或每一个 R⁶，R^{6a} 和 R^{6b} 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

其中, p1 可以至少为 0;



其中, L^p 可以为三价残基, PEG 可以包含聚乙二醇单元, p2 可以至少为 0;

Y 可以包含 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{p3b}-\text{O}_{p3a}-$, p3a 和 p3b 可以各自独立地至少为 0;

Z 可以包含 $-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_{p4}-$,

其中, Z 的每一个亚甲基单元可以不被替代; 或 Z 的至少 1 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{Cy3}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{7c})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{7c}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{7c})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{7c})-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{C}-$ 和 $-\text{C}(=\text{N}_2)-$, 其中, 每一个 Cy3 可以各自独立地选自以下组: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 每一个 Cy3 可以各自独立地不被取代, 或每一个 Cy3 可以各自独立地被至少 1 个 R^{7c} 取代;

其中, 每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 可以各自独立地不存在; 或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR⁸、-SR⁸、-N(R^{8a})(R^{8b})、-C(O)R⁸、-CO₂R⁸、-C(O)C(O)R⁸、-C(O)CH₂C(O)R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸、-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-SO₂N(R^{8a})(R^{8b})、-OC(O)R⁸、和-N(R⁸)SO₂R⁸; 或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 可以各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 可以各自独立地不被取代, 或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 可以各自独立地被至少 1 个 R^8 取代; 或每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 可以各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 E: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 E 可以各自独立地不被取代, 或每一个环 E 可以各自独立地被至少 1 个 R^8 取代;

其中, 每一个 R^8 、 R^{8a} 和 R^{8b} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^8 、 R^{8a} 和 R^{8b} 可以各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

其中, p4 可以至少为 0。

在一些实施方式中, p1 可以选自以下组: 0、1、2、3、4、5、6、7 和 8。例如, p1 可以为 1, 或 p1 可以为 2, p1 可以为 3, p1 可以为 4, p1 可以为 5, p1 可以为 6, p1 可以为 7, p1 可以为 8。

例如, n1 为 1, X 可以包含 $-\text{C}(\text{R}^{5a})(\text{R}^{5b})-$ 。

在一些实施方式中，每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 可以各自独立地不存在，或每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 可以各自独立地选自以下组：氢、 $=O$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 和被至少 1 个 R^6 取代的烷基，每一个 R^6 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一些实施方式中，每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一些实施方式中，X 的至少 1 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代： $-N(R^{5c})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{5c})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{5c}-$ 、 $-S-$ 和 $-O-$ ，每一个 R^{5c} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一些实施方式中，X 的 1 或 2 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代： $-C(O)N(R^{5c})-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、和 $-NR^{5c}-$ ，每一个 R^{5c} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基。

在一些实施方式中，X 可以选自以下组： $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{5c}-$ 和 $-C(O)-NH-CH_2-C(R^{5c})_2-S-$ ，每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

例如，X 可以选自以下组： $-C(O)-$ 和 $-C(O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2-S-$ 。

在一些实施方式中，p2 可以选自以下组：0、1、2、3、4、5、6、7 和 8。例如，例如，p2 可以为 0，p2 可以为 1，或 p2 可以为 2，p2 可以为 3，p2 可以为 4，p2 可以为 5，p2 可以为 6，p2 可以为 7，p2 可以为 8。



在一些实施方式中， L^p 可以选自以下组：氨基酸、氨基醇、氨基醛和多胺。

在一些实施方式中， L^p 可以选自以下组：天冬氨酸、谷氨酸、组氨酸、赖氨酸，精氨酸，丝氨酸，半胱氨酸苏氨酸，和酪氨酸。

在一些实施方式中， L^p 可以选自以下组：天冬氨酸，谷氨酸和赖氨酸。

在一些实施方式中，其中，PEG 可以包含 $-(PX-(CH_2CH_2O)_{p5b})_{p6}-$ ，其中，p5b 和 p6 可以各自独立地至少为 1，

其中，PX 可以包含 $-(C(R^{9a})(R^{9b}))_{p5a}-$ ，

其中，PX 的每一个亚甲基单元可以不被替代，或 PX 的至少 1 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代： $-Cy4-$ 、 $-N(R^{9c})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{9c})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{9c}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(R^{9c})-$ 、 $-P(=O)(R^{9c})-$ 、 $-N(R^{9c})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{9c})-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{9c})-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 和 $-C(=N_2)-$ ，其中，每一个 Cy4 可以各自独立地选自以下组：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，每一个 Cy4 可以各自独立地不被取代，

或每一个 Cy4 可以各自独立地被至少 1 个 R^{9c} 取代;

其中, 每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 可以各自独立地不存在; 或每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R^{10a})(R^{10b})、-C(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(O)C(O)R¹⁰、-C(O)CH₂C(O)R¹⁰、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)N(R^{10a})(R^{10b})、-SO₂N(R^{10a})(R^{10b})、-OC(O)R¹⁰、和 -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰; 或每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 可以各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 可以各自独立地不被取代, 或每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 可以各自独立地被至少 1 个 R^{10} 取代; 或每一个 R^{9a} 和 R^{9b} 可以各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 F: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 F 可以各自独立地不被取代, 或每一个环 F 可以各自独立地被至少 1 个 R^{10} 取代;

其中, 每一个 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 可以各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

其中, p5a 可以至少为 0。

在一些实施方式中, p5a 可以选自以下组: 0、1、2、3、4、5、6、7 和 8。例如, p5a 可以为 0, p5a 可以为 1, 或 p5a 可以为 2, p5a 可以为 3, p5a 可以为 4, p5a 可以为 5, p5a 可以为 6, p5a 可以为 7, p5a 可以为 8。

例如, p5a 可以为 1, PX 可以包含 -C(R^{9a})(R^{9b})-。

在一些实施方式中, 每一个 R^{9a} 和 R^{9b} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一些实施方式中, PX 的至少 1 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: -N(R^{9c})C(O)-、-C(O)N(R^{9c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{9c}-、和 -O-, 每一个 R^{9c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一些实施方式中, PX 的 1 或 2 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: -C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、和 -NR^{9c}-, 每一个 R^{9c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一些实施方式中, PX 可以选自以下组: -C(O)-和 -NR^{9c}-, 每一个 R^{9c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

例如, PX 可以为 -C(O)-。

例如, PX 可以为 -NH-。

在一些实施方式中, p5b 可以选自以下组: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、和 24。例如, p5b 可以选自以下组: 4、6、8、10、12 和 24。例如, p5b 可以选自以下组: 8、10 和 12。

例如, PEG 可以包含 $-(\text{PX}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_8)_{p6}-$ 。例如, PEG 可以包含 $-(\text{PX}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{10})_{p6}-$ 。例如, PEG 可以包含 $-(\text{PX}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12})_{p6}-$ 。

在一些实施方式中, p6 可以选自以下组: 0、1、2、3、4、5、6、7 和 8。例如, p6 可以为 1, 或 p6 可以为 2, p6 可以为 3, p6 可以为 4, p6 可以为 5, p6 可以为 6, p6 可以为 7, p6 可以为 8。

在一些实施方式中, PEG 还可以包含 **PZ**, **PZ** 选自以下组: 氢、氘、氚、氟、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基。

在一些实施方式中, **PZ** 可以选自以下组: 氢和烷基。

在一些实施方式中, **PZ** 可以选自以下组: 氢和甲基。

在一些实施方式中, PEG 可以包含 $-\text{PX}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_8-\text{CH}_3$ 。例如, PEG 可以包含 $-(\text{PX}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{10}-\text{CH}_3$ 。例如, PEG 可以包含 $-\text{PX}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{CH}_3$ 。

例如, PEG 可以包含 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_8-\text{CH}_3$ 。

例如, PEG 可以包含 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{10}-\text{CH}_3$ 。

例如, PEG 可以包含 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{CH}_3$ 。

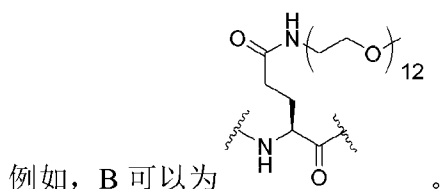
例如, PEG 可以包含 $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_8-\text{CH}_3$ 。

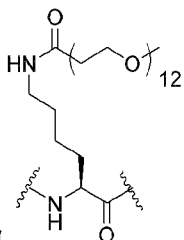
例如, PEG 可以包含 $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{10}-\text{CH}_3$ 。

例如, PEG 可以包含 $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{CH}_3$ 。

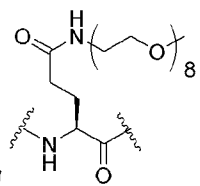
在一些实施方式中, **B** 可以选自以下组: $-\text{谷氨酸}-(\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{赖氨酸}-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{CH}_3)-$ 。

在一些实施方式中, **B** 可以选自以下组: $-\text{谷氨酸}-(\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_8-\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{赖氨酸}-(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_8-\text{CH}_3)-$ 。

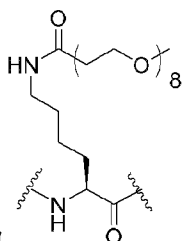




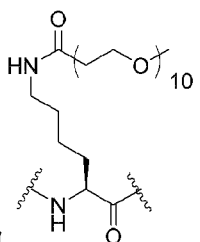
例如，B 可以为。



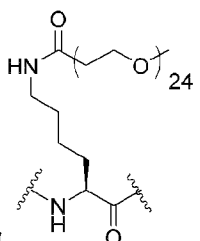
例如，B 可以为。



例如，B 可以为。



例如，B 可以为。



例如，B 可以为。

在一些实施方式中，Y 可以包含 $-(OCH_2CH_2)_{p3b}-O_{p3a}-$ ，p3a 和 p3b 可以各自独立地至少为 0。

在一些实施方式中，其中，p3a 可以选自以下组：0 和 1。

例如，p3a 为 0。例如，p3a 为 1。

在一些实施方式中，其中，p3b 可以选自以下组：0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12。例如，p3b 可以选自以下组：4、6、8、10 和 12。例如，p3b 可以选自以下组：3、4、5、6 和 8。

例如，Y 可以为 $-(OCH_2CH_2)_3-$ 。

例如, Y 可以为 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4-$ 。

例如, Y 可以为 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_5-$ 。

例如, Y 可以为 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_6-$ 。

例如, Y 可以为 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_8-$ 。

在一些实施方式中, Z 可以包含 $-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_{p4}-$ 。

在一些实施方式中, $p4$ 可以选自以下组: 0、1、2、3、4、5、6、7 和 8。例如, $p4$ 可以为 1, 或 $p4$ 可以为 2, $p4$ 可以为 3, $p4$ 可以为 4, $p4$ 可以为 5, $p4$ 可以为 6, $p4$ 可以为 7, $p4$ 可以为 8。

在一些实施方式中, 每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 可以各自独立地选自以下组: 氢、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 和被至少 1 个 R^8 取代的烷基, 每一个 R^8 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一些实施方式中, 每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一些实施方式中, Z 的至少 1 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{N}(\text{R}^{7c})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{7c}-$ 、和 $-\text{O}-$, 每一个 R^{7c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一些实施方式中, Z 的 1 或 2 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、和 $-\text{NR}^{7c}-$, 每一个 R^{7c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

在一些实施方式中, Z 可以选自以下组: $-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_2-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_5-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_5-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{7c}-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_2-\text{NR}^{7c}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{7c}-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_2-$ 和 $-\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{7c}-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_2-$, 每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

例如, Z 可以为 $-(\text{CH}_2)_2-$ 。

例如, Z 可以为 $-(\text{CH}_2)_5-$ 。

例如, Z 可以为 $(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-$ 。

例如, Z 可以为 $-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(\text{O})-$ 。

例如, Z 可以为 $-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(\text{O})-$ 。

例如, Z 可以为 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 。

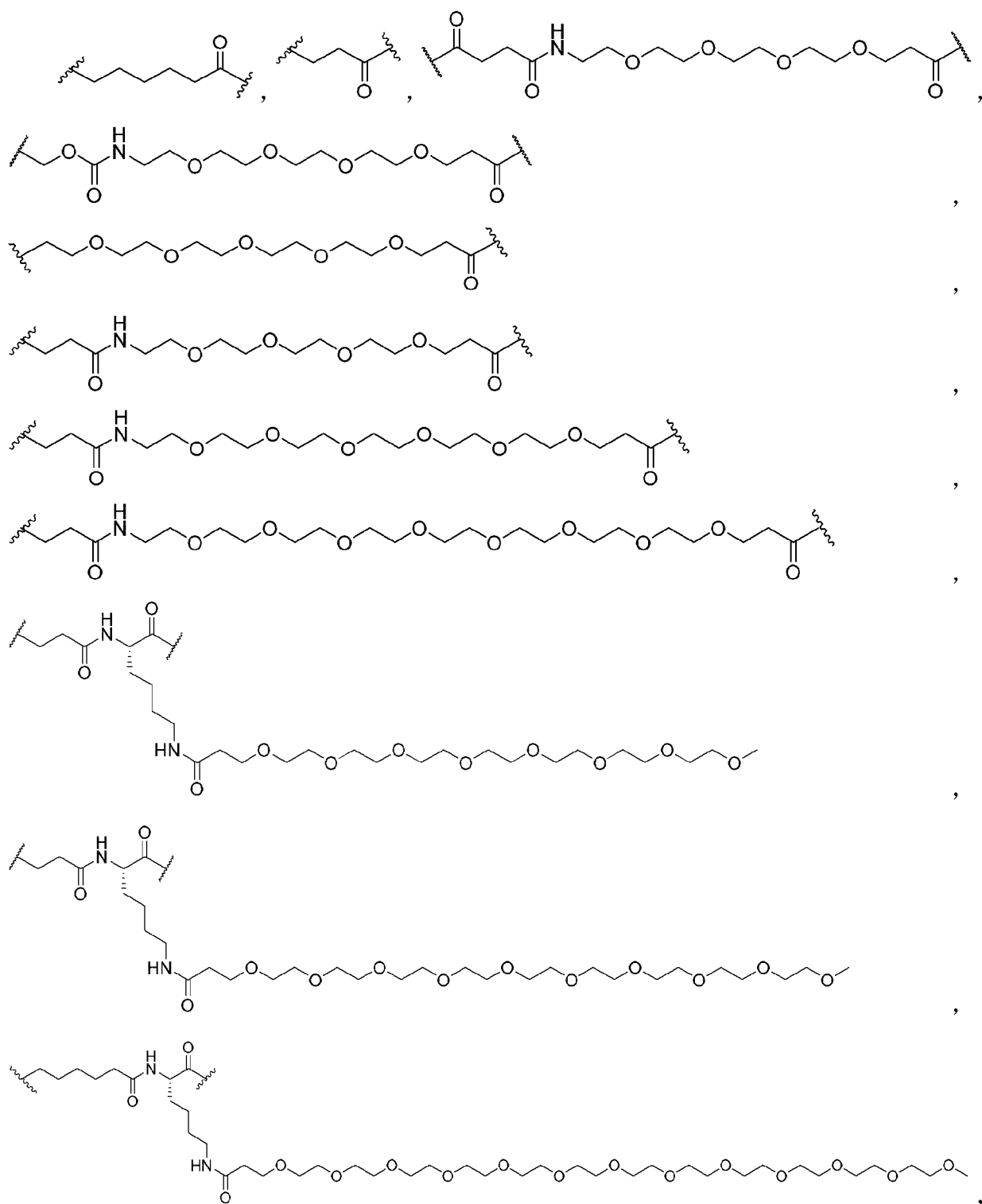
例如, Z 可以为 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-$ 。

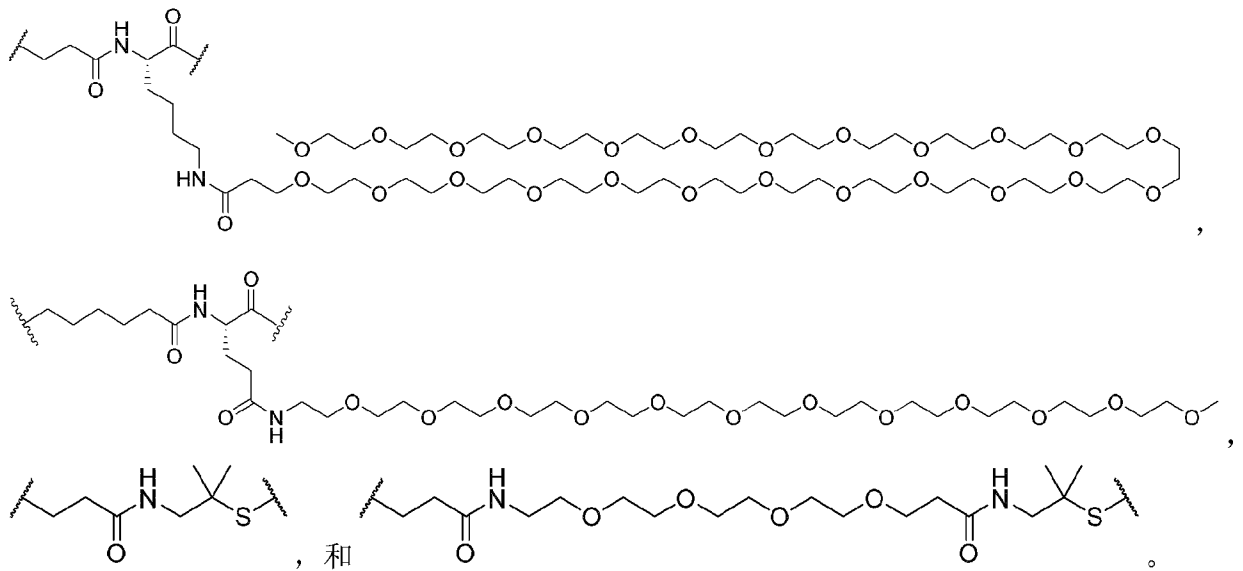
例如, Z 可以为 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 。

例如, Z 可以为 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-$ 。

在一些实施方式中，p2 可以为 0，p3a 可以为 0，且 p3b 可以为 0。在一些实施方式中，p2 可以为 0。在一些实施方式中，p3a 可以为 0，且 p3b 可以为 0。例如， L^2 可以选自以下组的结构：-Z-X-，-Z-Y-X-，和 -Z-B-X-。

例如， L^2 可以选自以下组：





例如，L 可以包含-L¹-L²-的结构。

在一些实施方式中，L 还包含 L³，L³ 包含多肽残基。

在一些实施方式中，其中 L³ 可以包含至少 1 个氨基酸残基。

在一些实施方式中，L³ 可以包含选自以下组的疏水氨基酸的残基：苯丙氨酸（F），异亮氨酸（I），亮氨酸（L），色氨酸（W），缬氨酸（V），甲硫氨酸（M），酪氨酸（Y），丙氨酸（A），苏氨酸（T），和组氨酸（H）。

在一些实施方式中，L³ 可以包含选自以下组的亲水氨基酸的残基：丝氨酸（S），谷氨酰胺（Q），精氨酸（R），赖氨酸（K），天冬酰胺（N），谷氨酸（E），脯氨酸（P），瓜氨酸（C），和天冬氨酸（D）。

在一些实施方式中，L³ 可以包含甘氨酸（G）。

在一些实施方式中，L³ 可以不包含亲水氨基酸的残基。

在一些实施方式中，L³ 可以包含选自以下组的氨基酸的残基：甘氨酸（G）、缬氨酸（V）、丙氨酸（A）和苯丙氨酸（F）。

在一些实施方式中，L³ 可以选自以下组：甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸（GGFG）、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸（AAAG）、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸（GGGG）、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸（VAG）、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸（AAG）、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸（AAA）、缬氨酸-丙氨酸（VA）和丙氨酸-丙氨酸（AA）。

例如，L³ 可以选自以下组：甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸（GGFG）和丙氨酸-丙氨酸（AA）。

在一些实施方式中，L³ 可以包含至少 1 个亲水氨基酸的残基。

在一些实施方式中， L^3 可以包含选自以下组的氨基酸的残基：甘氨酸（G）、缬氨酸（V）、丙氨酸（A）、赖氨酸（K）、瓜氨酸（C）和谷氨酸（E）。

在一些实施方式中， L^3 可以选自以下组：谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸（EAGG）、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸（GEAG）、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸（GEGG）、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸（EGG）、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸（EAG）、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸（VKG）、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸（GEG）、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸（VCG）、谷氨酸-丙氨酸（EA）、谷氨酸-甘氨酸（EG）、缬氨酸-瓜氨酸（VC）和甘氨酸-谷氨酸（GE）。

例如， L^3 可以选自以下组：甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸（GEG）、谷氨酸-丙氨酸（EA）、谷氨酸-甘氨酸（EG）和甘氨酸-谷氨酸（GE）。

在一些实施方式中， L^3 可以不包含疏水氨基酸的残基。

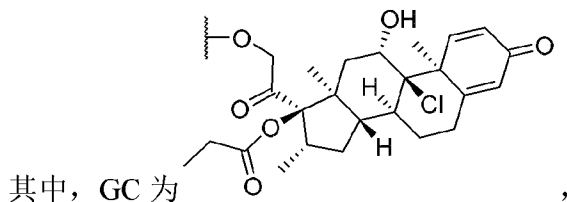
在一些实施方式中， L^3 可以包含选自以下组的氨基酸的残基：甘氨酸（G）和谷氨酸（E）。

例如， L^3 可以选自甘氨酸-谷氨酸（GE）。

在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

所述化合物可以包含选自以下组的结构：

$-L^1-L^2-L^3-Tr-GC$,

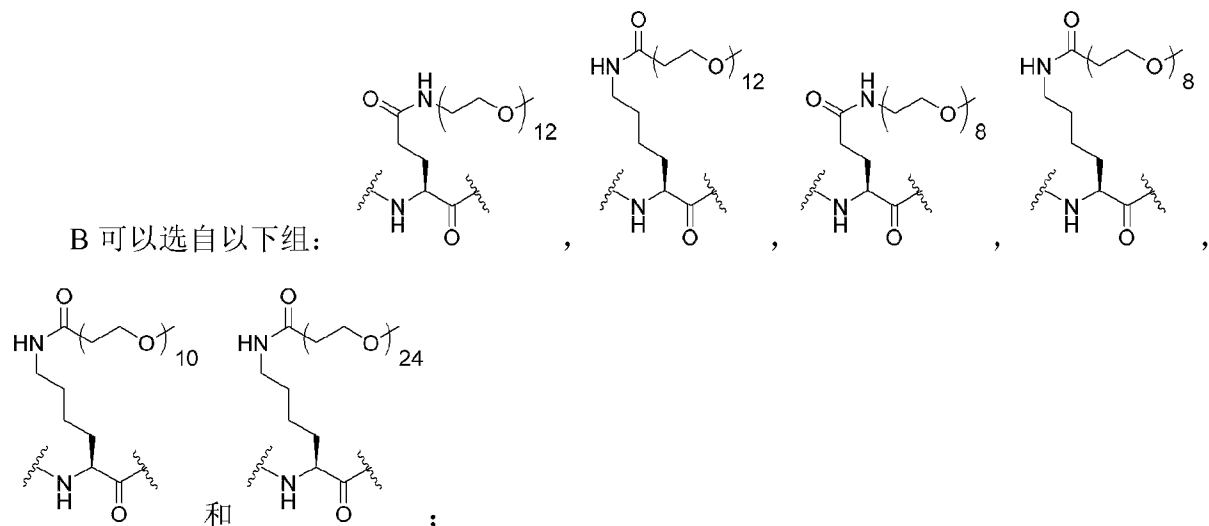


Tr 为连接体，

L^3 可以选自以下组：甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸（GGFG）、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸（AAAG）、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸（GGGG）、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸（VAG）、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸（VCG）、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸（AAG）、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸（AAA）、缬氨酸-丙氨酸（VA）、缬氨酸-瓜氨酸（VC）、丙氨酸-丙氨酸（AA）、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸（EAGG）、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸（GEAG）、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸（GEGG）、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸（EGG）、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸（EAG）、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸（VKG）、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸（GEG）、谷氨酸-丙氨酸（EA）、谷氨酸-甘氨酸（EG）和甘氨酸-谷氨酸（GE）。

L^2 可以选自以下组的结构： $-Z-X-$ 、 $-Z-Y-X-$ ，和 $-Z-B-X-$ ；

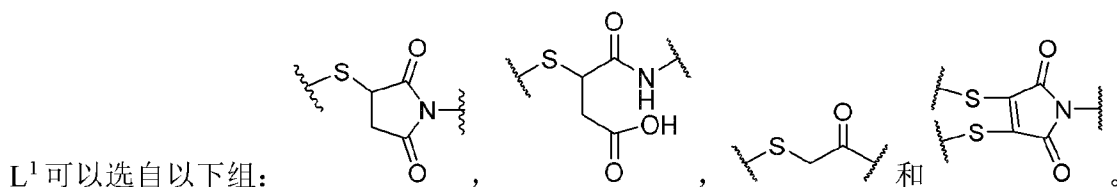
X 可以选自以下组: $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{5c}-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^{5c})_2-\text{S}-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基;



Y 可以选自以下组: $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_6-$ 、和 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_8-$;

Z 可以为 $-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_{p4}-$,

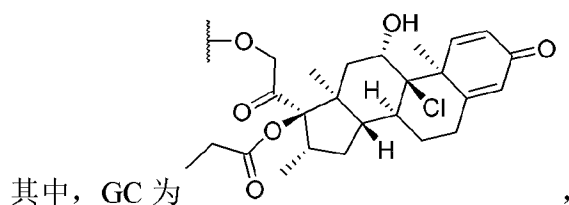
$p4$ 可以选自 0 到 8, Z 的 1 或 2 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、和 $-\text{NR}^{7c}-$, 每一个 R^{7c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基;



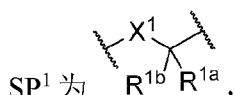
在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

所述化合物可以包含以下的结构:

$-\text{L}^1-\text{L}^2-\text{L}^3-\text{Tr}-\text{GC}$,



Tr 为 $-\text{SP}^3-\text{SP}^2-\text{SP}^1-$,

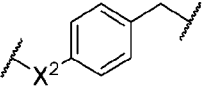
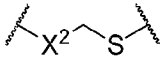
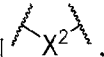


其中, 每一个 X^1 可以选自以下组: $-O-$, 和 $-N(R^{1c})-$,

R^{1a} , R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{1a} , R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、 $=O$ 和被至少 1 个 R^2 取代的烷基, R^2 可以选自以下组: 氢和烷基;

SP^2 可以为 $-(C(R^{3a})(R^{3b}))_{n2}-$,

$n2$ 可以选自 0 到 8, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基, SP^2 的 0 个、1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、和 $-NR^{3c}-$, 每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基;

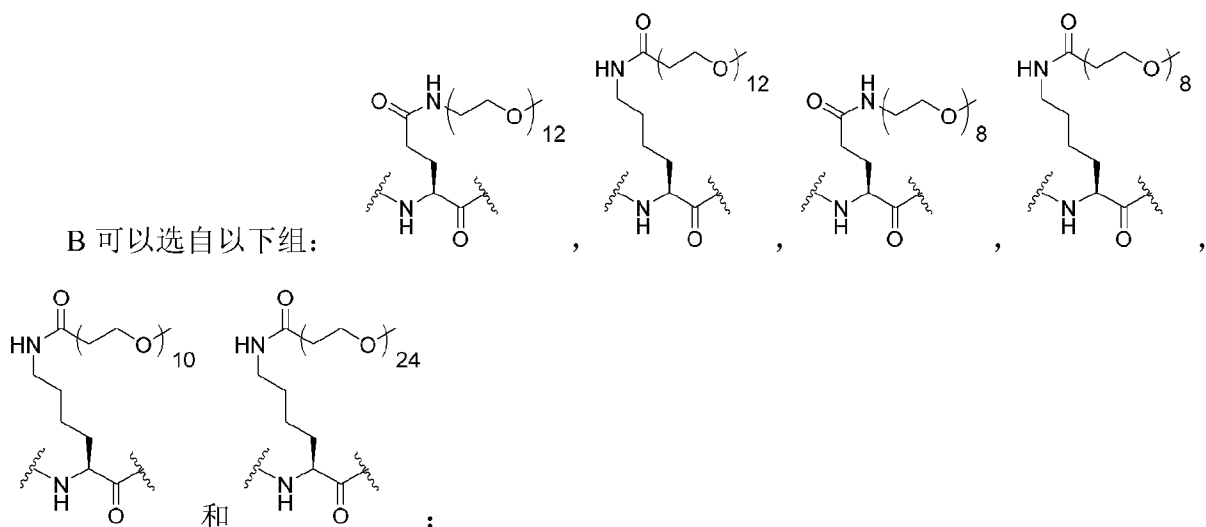
SP^3 可以选自以下组: , , 和 ,

X^2 选自以下组: $-S-$, $-C(O)-$ 和 $-NH-$;

L^3 可以选自以下组: 甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAAG)、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GGGG)、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (VAG)、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸 (VCG)、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸 (AAA)、缬氨酸-丙氨酸 (VA)、缬氨酸-瓜氨酸 (VC)、丙氨酸-丙氨酸 (AA)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EAGG)、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (GEAG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GEGG)、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EGG)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (EAG)、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸 (VKG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸 (GEG)、谷氨酸-丙氨酸 (EA)、谷氨酸-甘氨酸 (EG) 和甘氨酸-谷氨酸 (GE)。

L^2 可以选自以下组的结构: $-Z-X-$, $-Z-Y-X-$, 和 $-Z-B-X-$;

X 可以选自以下组: $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{5c}-$ 和 $-C(O)-NH-CH_2-C(R^{5c})_2-S-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基;

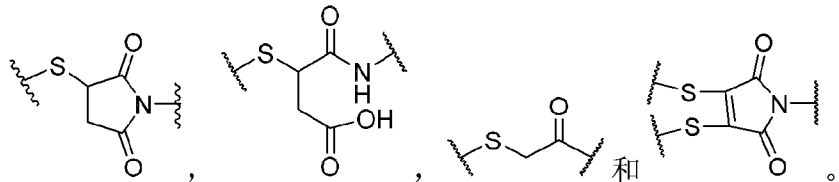


Y 可以选自以下组: $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_6-$, 和 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_8-$;

Z 可以为 $-(\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b}))_{p4}-$,

$p4$ 可以选自 0 到 8, Z 的 1 或 2 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7c})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、和 $-\text{NR}^{7c}-$, 每一个 R^{7c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基;

L^1 可以选自以下组:

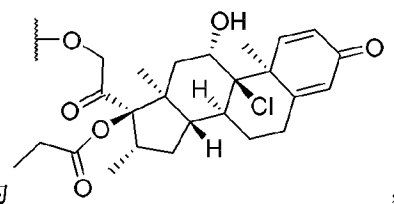


在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

所述化合物可以包含以下的结构:

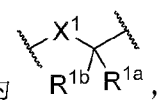
$-\text{L}^1-\text{L}^2-\text{L}^3-\text{Tr}-\text{GC}$,

其中, GC 为



Tr 为 $-\text{SP}^3-\text{SP}^2-\text{SP}^1-$,

SP^1 为



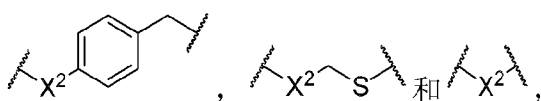
其中, 每一个 X^1 可以选自以下组: $-\text{O}-$, 和 $-\text{N}(\text{R}^{1c})-$,

R^{1a} , R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{1a} , R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、 $=\text{O}$ 和甲基;

SP^2 可以为 $-(\text{C}(\text{R}^{3a})(\text{R}^{3b}))_{n2}-$,

$n2$ 可以选自 0 到 6, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基, SP^2 的 0 个、1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、和 $-\text{NR}^{3c}-$, 每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基;

SP^3 可以选自以下组:



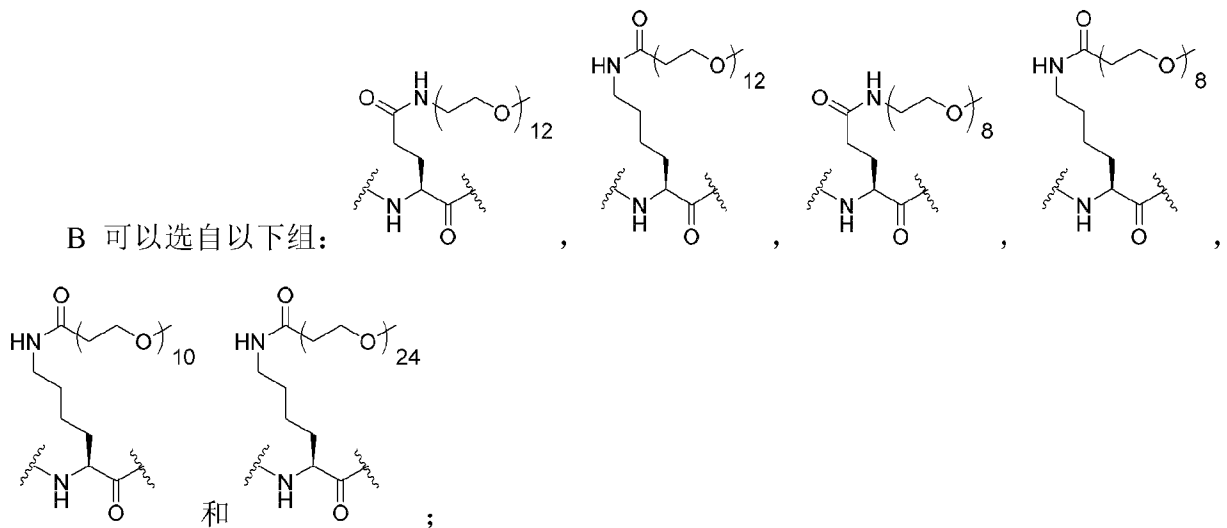
X^2 选自以下组: $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{NH}-$;

L^3 可以选自以下组: 甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-

甘氨酸 (AAAG)、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GGGG)、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (VAG)、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸 (VCG)、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸 (AAA)、缬氨酸-丙氨酸 (VA)、缬氨酸-瓜氨酸 (VC)、丙氨酸-丙氨酸 (AA)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EAGG)、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (GEAG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GEGG)、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EGG)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (EAG)、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸 (VKG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸 (GEG)、谷氨酸-丙氨酸 (EA)、谷氨酸-甘氨酸 (EG) 和甘氨酸-谷氨酸 (GE);

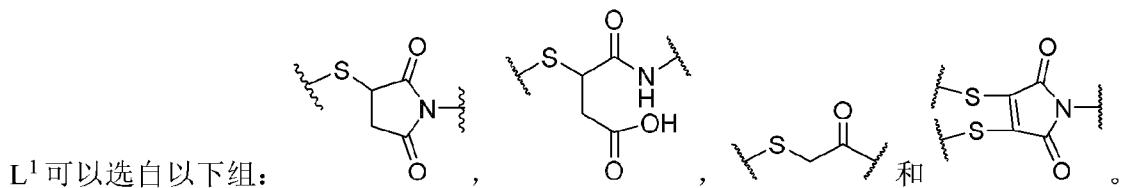
L^2 可以选自以下组的结构: $-Z-X-$, $-Z-Y-X-$, 和 $-Z-B-X-$;

X 可以选自以下组: $-C(O)-$ 和 $-C(O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2-S-$;



Y 可以选自以下组: $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_6-$, 和 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_8-$;

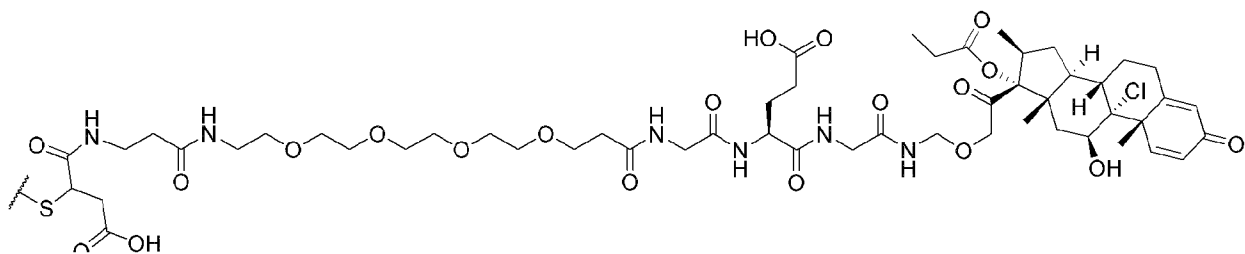
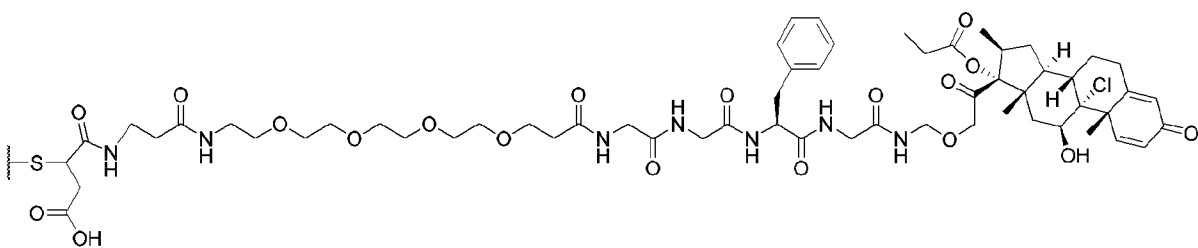
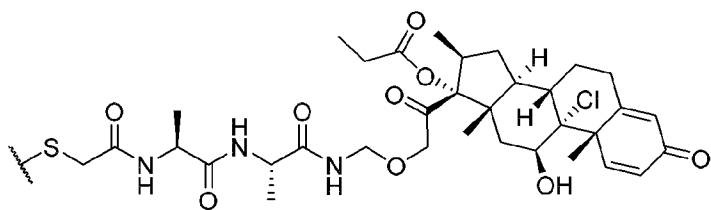
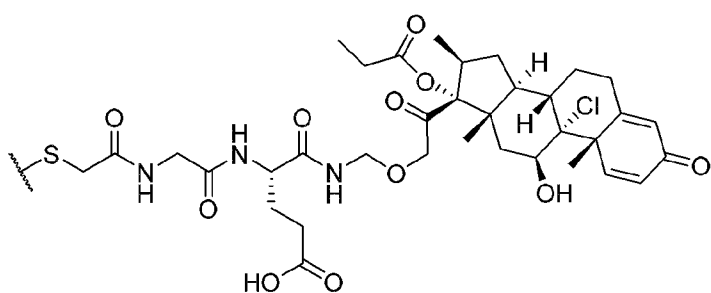
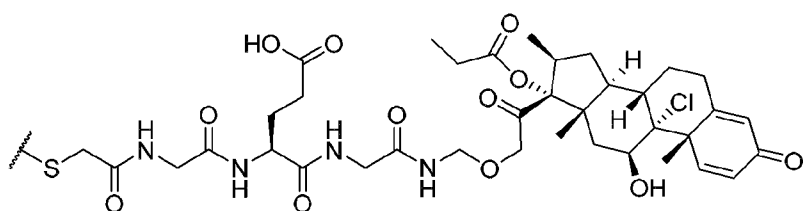
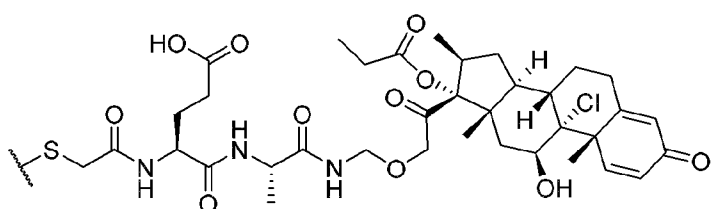
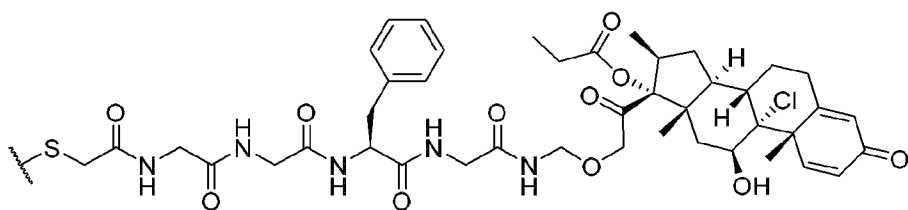
Z 可以选自以下组: $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$;

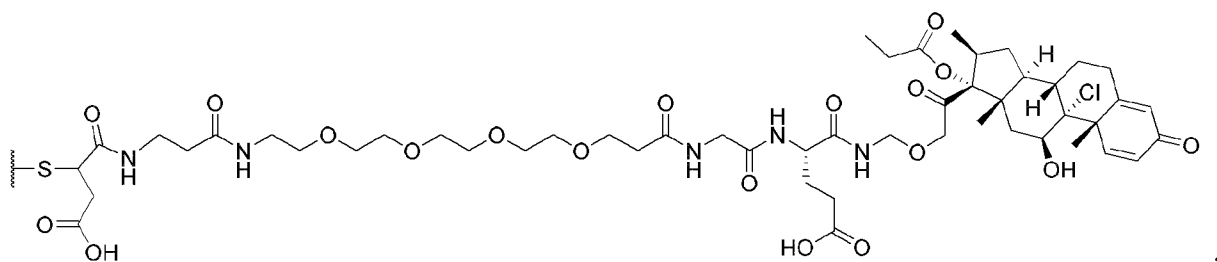
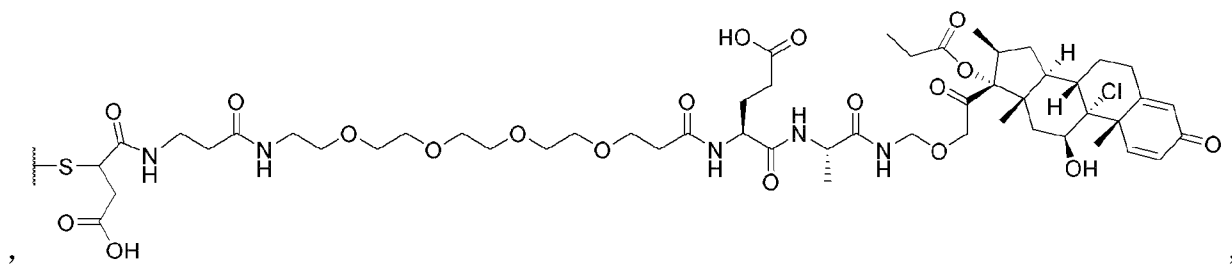


一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

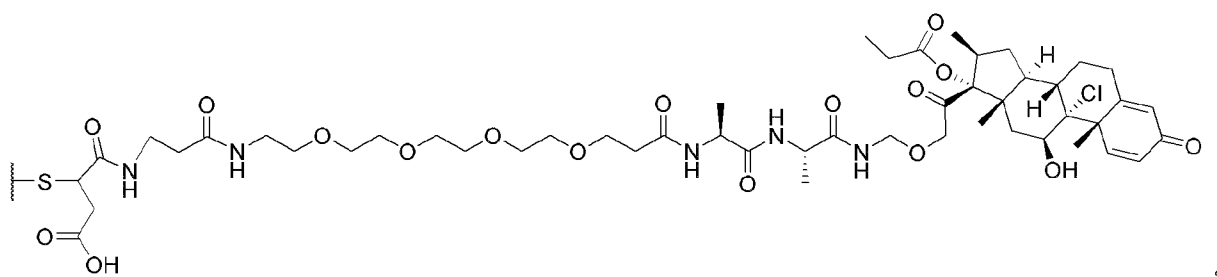
其中, 所述化合物可以包含选自以下组的结构:



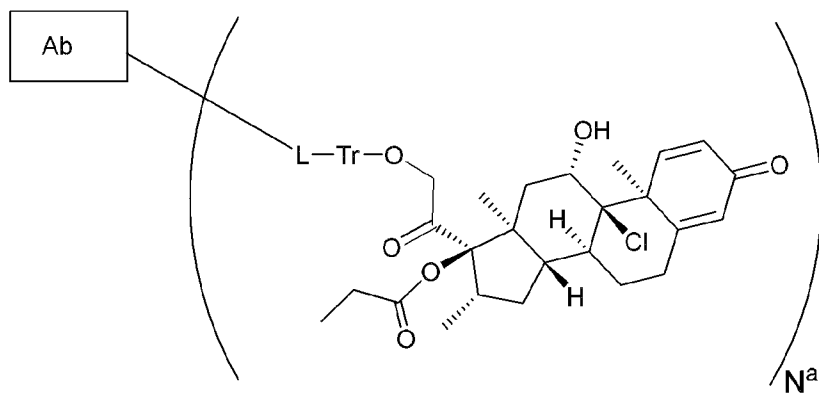




和

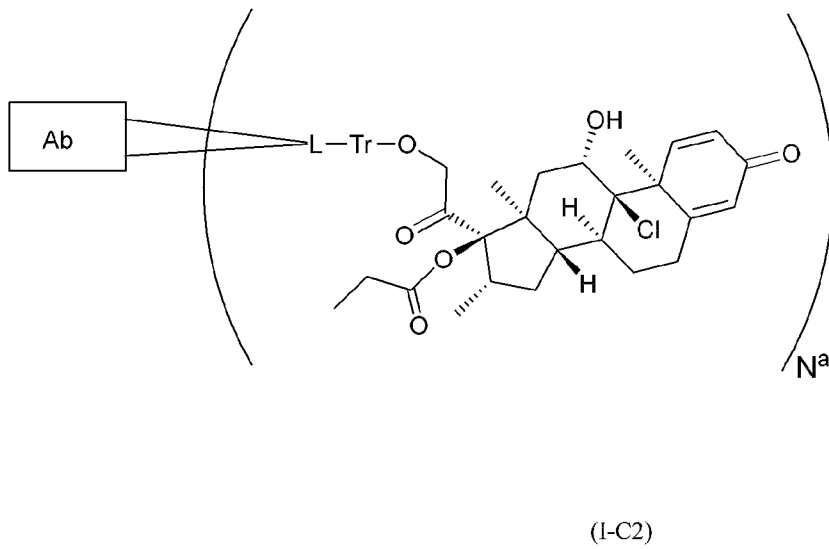


一方面，本申请提供一种式(I-C1)或式(I-C2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中：



(I-C1)

或



其中，Ab 可以为配体， N^a 可以为至少为 1 的数；

Tr 可以为连接体，L 可以包含 L^1 ， L^1 为二价残基或三价残基。

在一些实施方式中，Ab 可以选自抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方式中，Ab 可以选自以下组：鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。

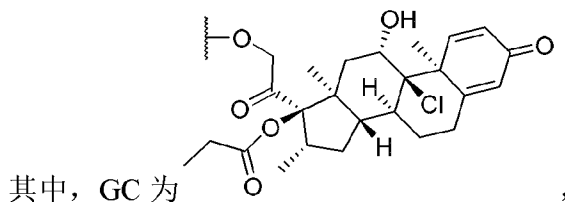
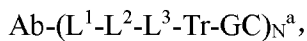
在一些实施方式中，Ab 可以靶向选自以下组的靶点：AXL, BAFFR, BCMA, BCR-list components, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD163, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FcγR, FcγR's, Fire, GITR, HHLA2, HLA II 类分子 (HLA class II), HVEM, ICOSLG, IFNAR, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rg, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, 整合素 (Integrins), LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, TCR-list components/assoc, PTCRA, TCRb, CD3z, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2,

TLR4, TNF α , TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, IL2R-y 和 VTCN1。

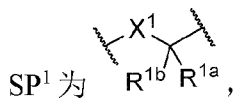
例如, 本申请 TNF α 的序号 (Accession) 可以是 NP_000585.2; 例如, 本申请 BDCA-2 的序号 (Accession) 可以是 NP_569708.1; CD40 的序号 (Accession) 可以是 NP_001241.1; IFNAR1 的序号 (Accession) 可以是 NP_000620.2。

一方面, 在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

所述化合物可以为以下结构:



Tr 为 $-\text{SP}^3-\text{SP}^2-\text{SP}^1-$,

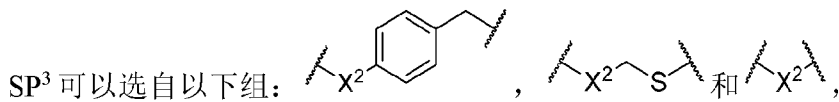


其中, 每一个 X^1 可以选自以下组: $-\text{O}-$, 和 $-\text{N}(\text{R}^{1c})-$,

R^{1a} , R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{1a} , R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、 $=\text{O}$ 和被至少 1 个 R^2 取代的烷基, R^2 可以选自以下组: 氢和烷基;

SP^2 可以为 $-(\text{C}(\text{R}^{3a})(\text{R}^{3b}))_{\text{n}2}-$,

$\text{n}2$ 可以选自 0 到 8, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基, SP^2 的 0 个、1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、和 $-\text{NR}^{3c}-$, 每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基;



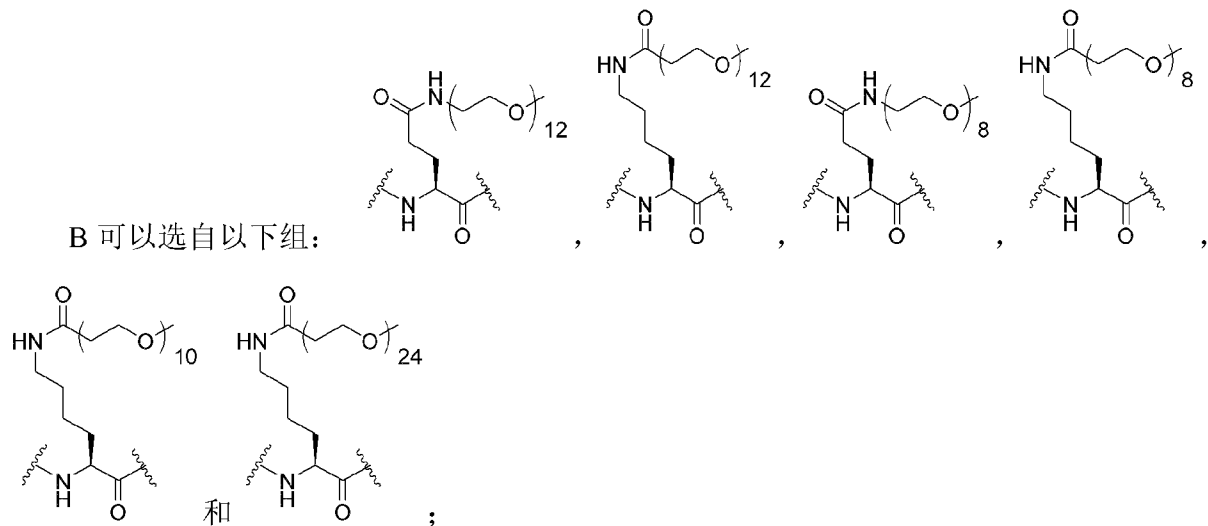
X^2 选自以下组: $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{NH}-$;

L^3 可以选自以下组: 甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAAG)、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GGGG)、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (VAG)、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸 (VCG)、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸 (AAA)、缬氨酸-丙氨酸 (VA)、缬氨酸-瓜氨酸 (VC)、丙氨酸-丙氨酸 (AA)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EAGG)、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (GEAG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸

(GEGG)、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EGG)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (EAG)、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸 (VKG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸 (GEG)、谷氨酸-丙氨酸 (EA)、谷氨酸-甘氨酸 (EG) 和甘氨酸-谷氨酸 (GE);

L^2 可以选自以下组的结构: $-Z-X-$, $-Z-Y-X-$, 和 $-Z-B-X-$;

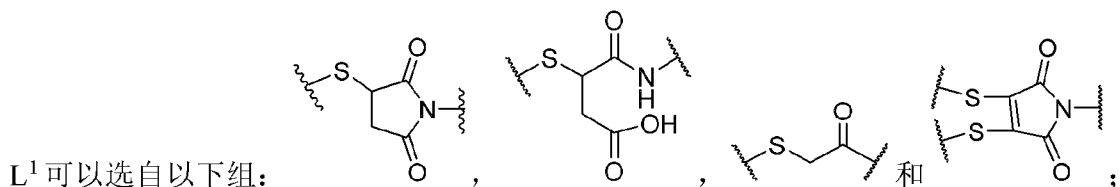
X 可以选自以下组: $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{5c}-$ 和 $-C(O)-NH-CH_2-C(R^{5c})_2-S-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基;



Y 可以选自以下组: $-(OCH_2CH_2)_3-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_4-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_6-$, 和 $-(OCH_2CH_2)_8-$;

Z 可以为 $-(C(R^{7a})(R^{7b}))_{p4}-$,

$p4$ 可以选自 0 到 8, Z 的 1 或 2 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-C(O)N(R^{7c})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、和 $-NR^{7c}-$, 每一个 R^{7c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基;



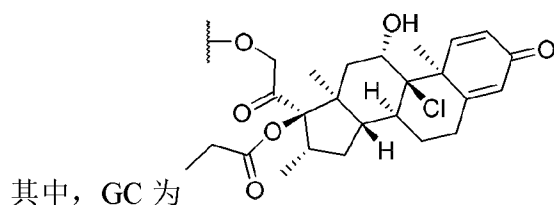
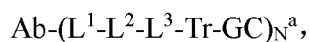
Ab 可以为靶向选自以下组的靶点的抗体或其抗原结合片段: AXL, BAFFR, BCMA, BCR-list components, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD163, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86,

CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FcγR, FcγR's, Fire, GPCR, HLA2, HLA II 类分子 (HLA class II), HVEM, ICOSLG, IFNAR, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rγ, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, 整合素 (Integrins), LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, TCR-list components/assoc, PTCRA, TCRβ, CD3ζ, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNFα, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, IL2R-γ 和 VTCN1;

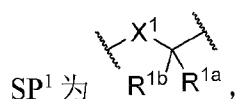
N^a 可以为至少为 1 的数。

在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

所述化合物可以为以下结构:



Tr 为 $-\text{SP}^3-\text{SP}^2-\text{SP}^1-$,

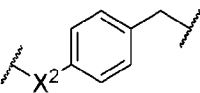
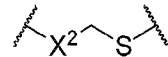
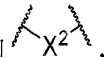


其中, 每一个 X¹ 可以选自以下组: $-\text{O}-$, 和 $-\text{N}(\text{R}^{1c})-$,

R^{1a}, R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{1a}, R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、=O 和甲基;

SP² 可以为 $-(\text{C}(\text{R}^{3a})(\text{R}^{3b}))_{\text{n}2}-$,

n₂ 可以选自 0 到 6, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基, SP² 的 0 个、1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、和 $-\text{NR}^{3c}-$, 每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基;

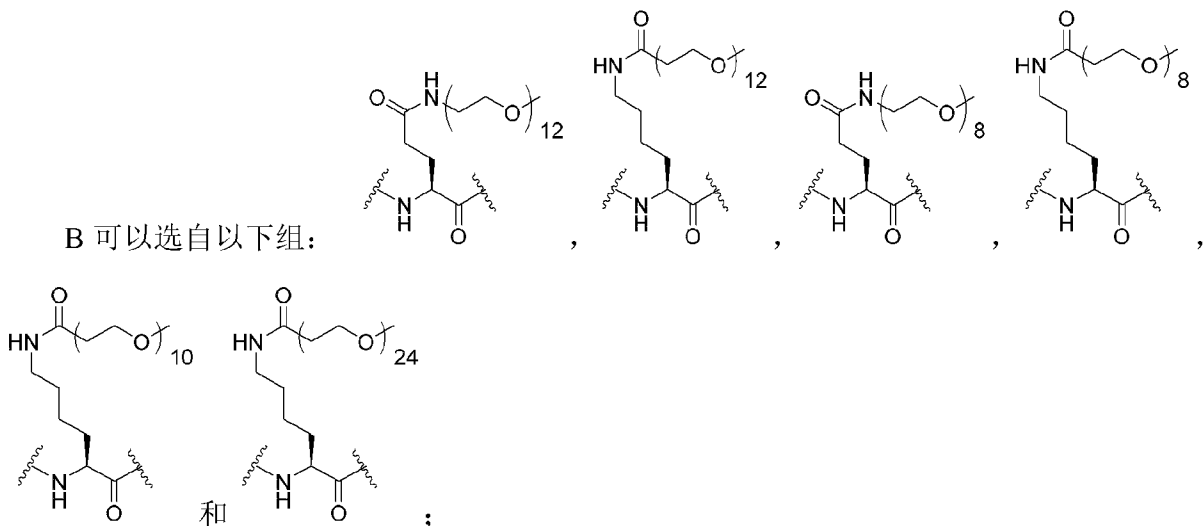
SP³ 可以选自以下组: ,  和 ,

X² 选自以下组: -S-, -C(O)-和-NH-;

L³ 可以选自以下组: 甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAAG)、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GGGG)、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (VAG)、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸 (VCG)、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸 (AAA)、缬氨酸-丙氨酸 (VA)、缬氨酸-瓜氨酸 (VC)、丙氨酸-丙氨酸 (AA)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EAGG)、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (GEAG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GEGG)、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EGG)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (EAG)、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸 (VKG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸 (GEG)、谷氨酸-丙氨酸 (EA)、谷氨酸-甘氨酸 (EG) 和甘氨酸-谷氨酸 (GE);

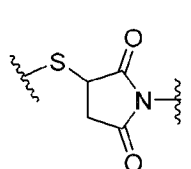
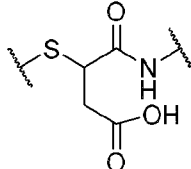
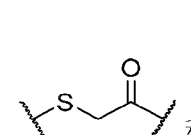
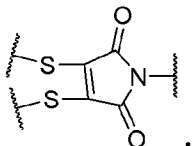
L² 可以选自以下组的结构: -Z-X-, -Z-Y-X-, 和 -Z-B-X-;

X 可以选自以下组: -C(O)-和-C(O)-NH-CH₂-C(CH₃)₂-S-;



Y 可以选自以下组: -(OCH₂CH₂)₃-, -(OCH₂CH₂)₄-, -(OCH₂CH₂)₆-, 和 -(OCH₂CH₂)₈-;

Z 可以选自以下组: -(CH₂)₂-, -(CH₂)₅-, (CH₂)₂-C(O)-, -(CH₂)₄-C(O)-, -(CH₂)₅-C(O)-, -(CH₂)₂-C(O)-NH-(CH₂)₂-, -C(O)-(CH₂)₂-C(O)-NH-(CH₂)₂-和-CH₂-O-C(O)-NH-(CH₂)₂-;

L¹ 可以选自以下组: , ,  和  ;

其中 L¹ 中的 S 原子与可以来源于 Ab 的巯基;

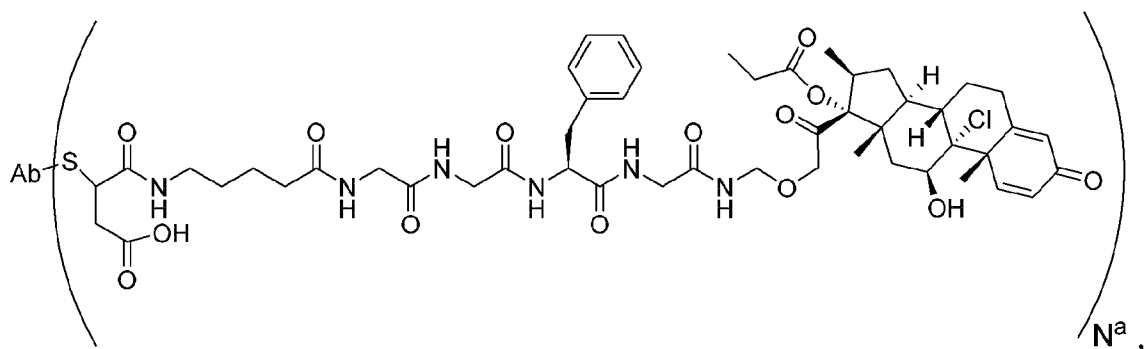
Ab 可以为靶向选自以下组的靶点的抗体或其抗原结合片段: AXI, BAFFR, BCMA, BCR-

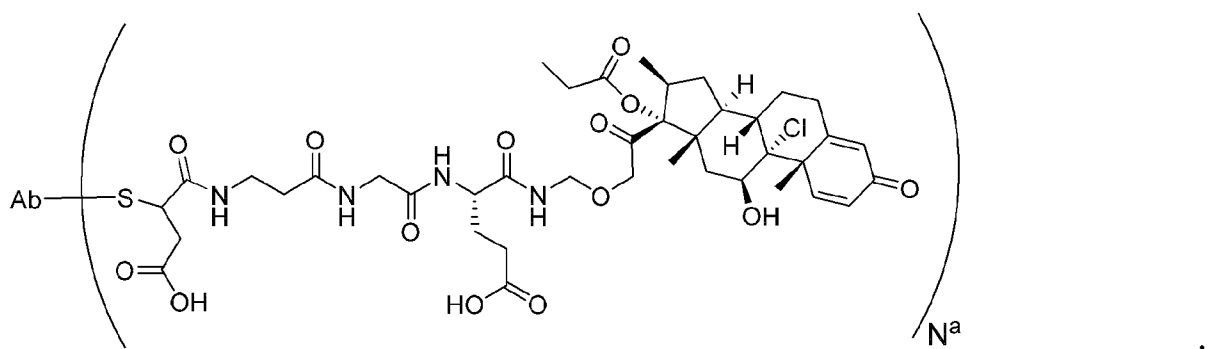
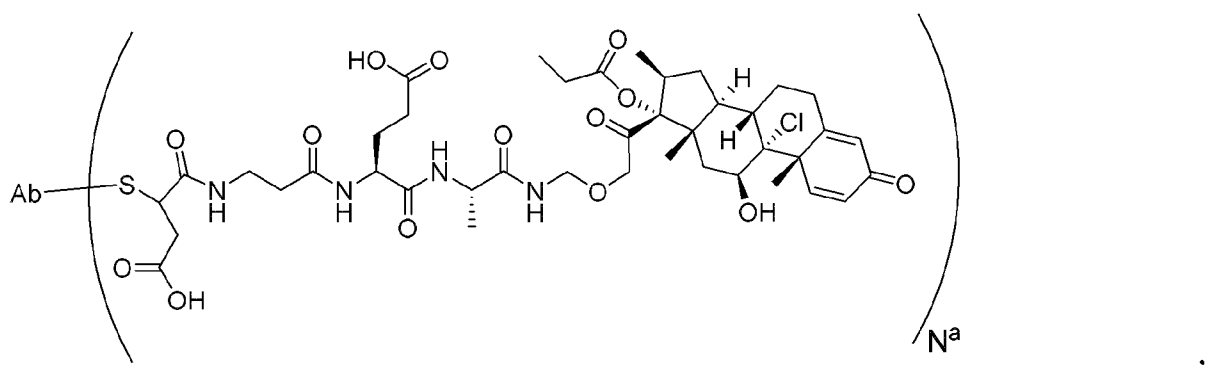
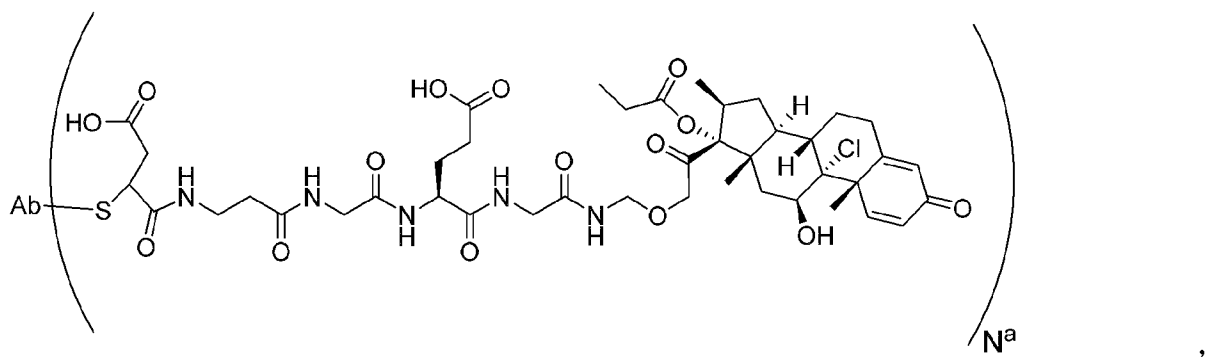
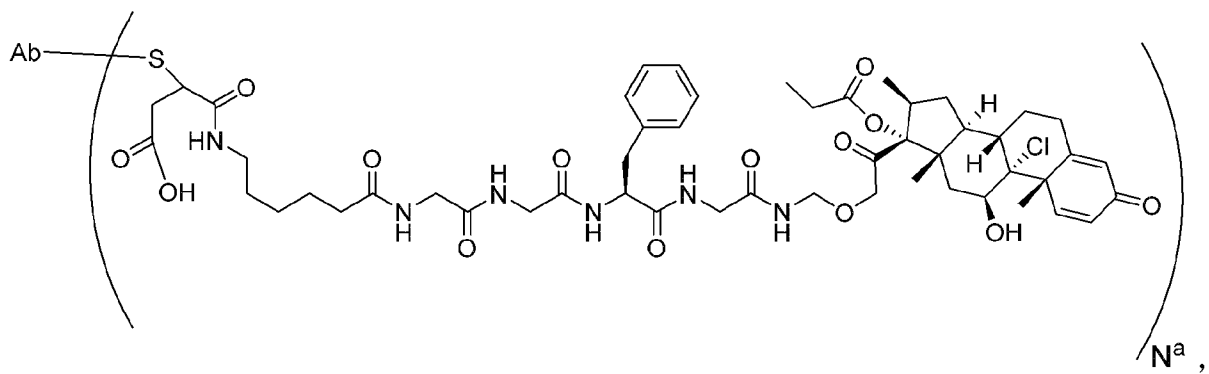
list components, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2 BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD163, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FcγR, FcγR's, Fire, GPCR, HHLA2, HLA II 类分子 (HLA class II), HVEM, ICOSLG, IFNAR, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rg, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, 整合素 (Integrins), LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, TCR-list components/assoc, PTCRA, TCRb, CD3z, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNFα, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, IL2R-γ 和 VTCN1;

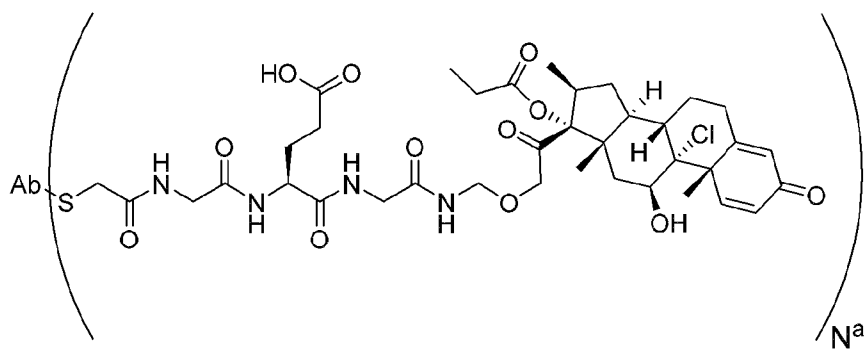
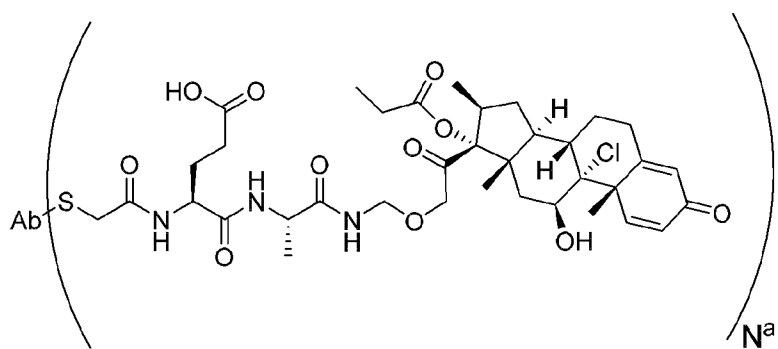
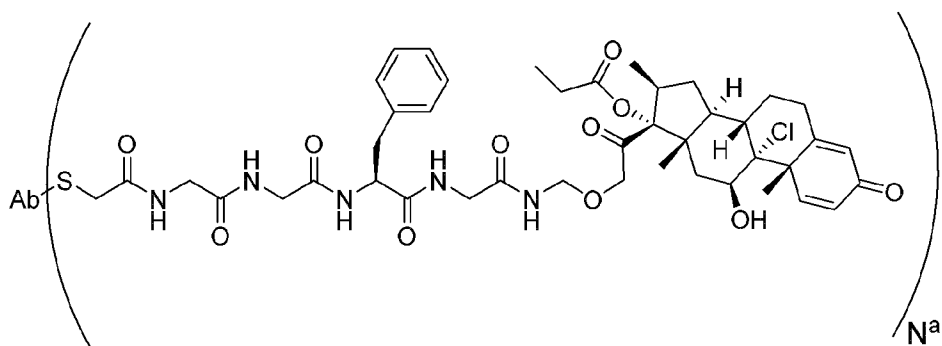
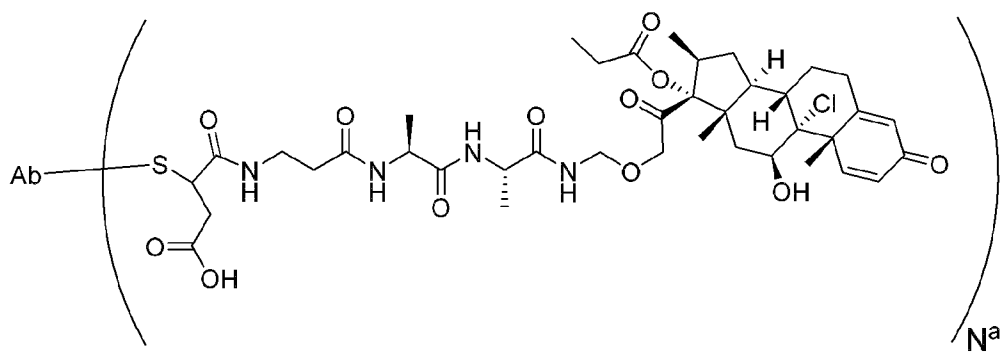
N^a 可以为至少为 1 的数。

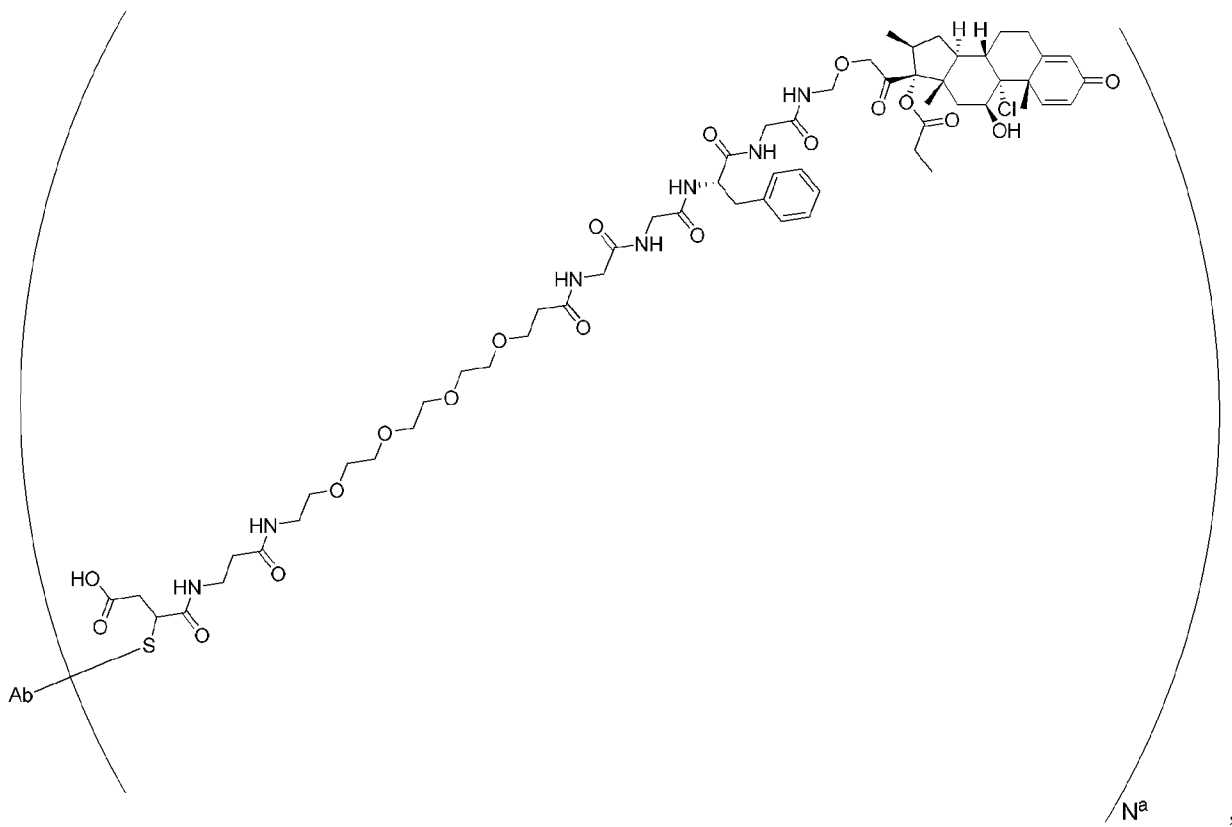
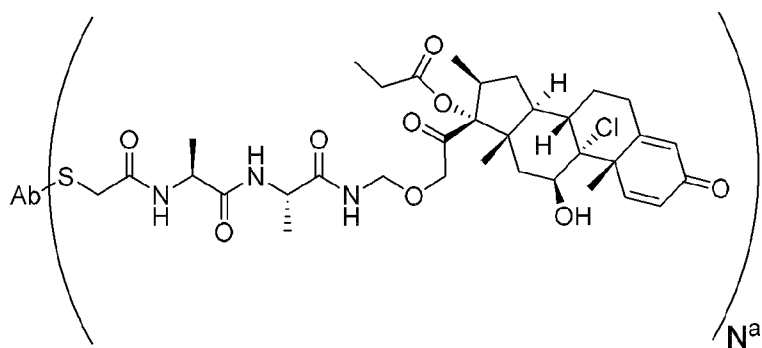
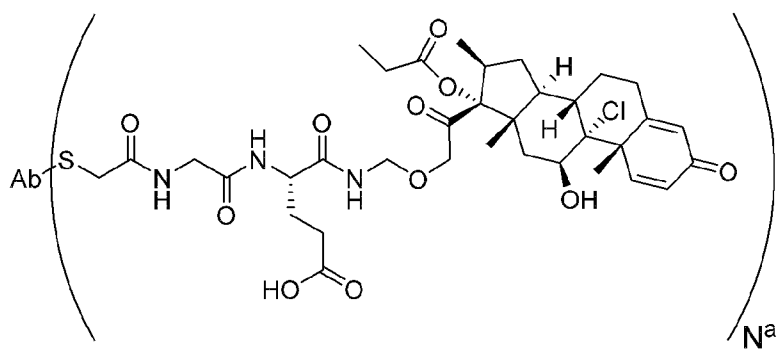
在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

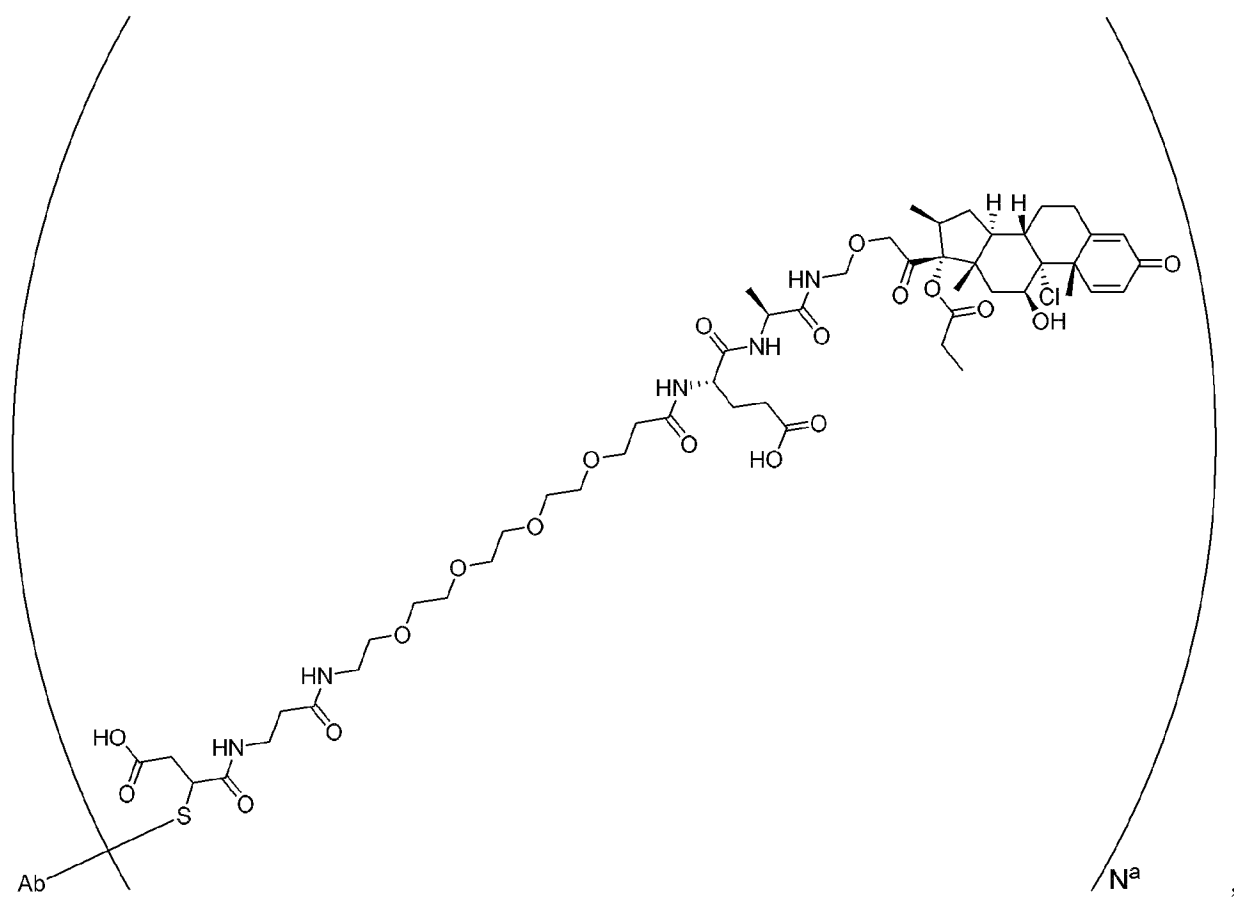
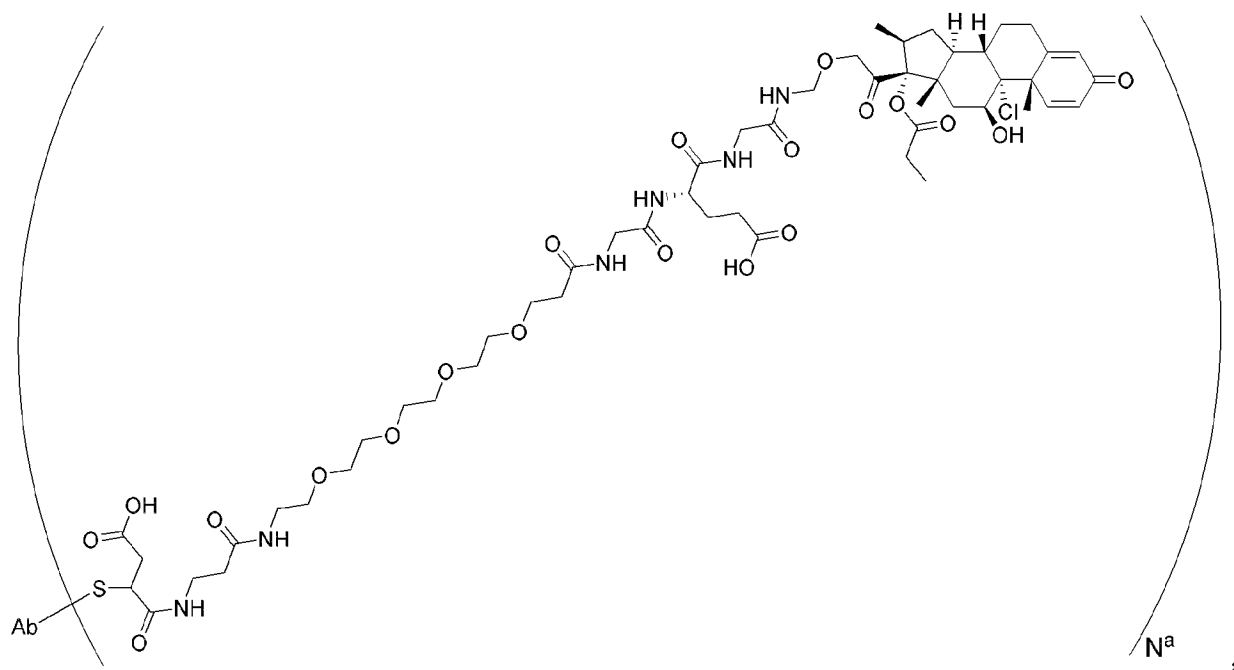
所述化合物可以为以下的结构:

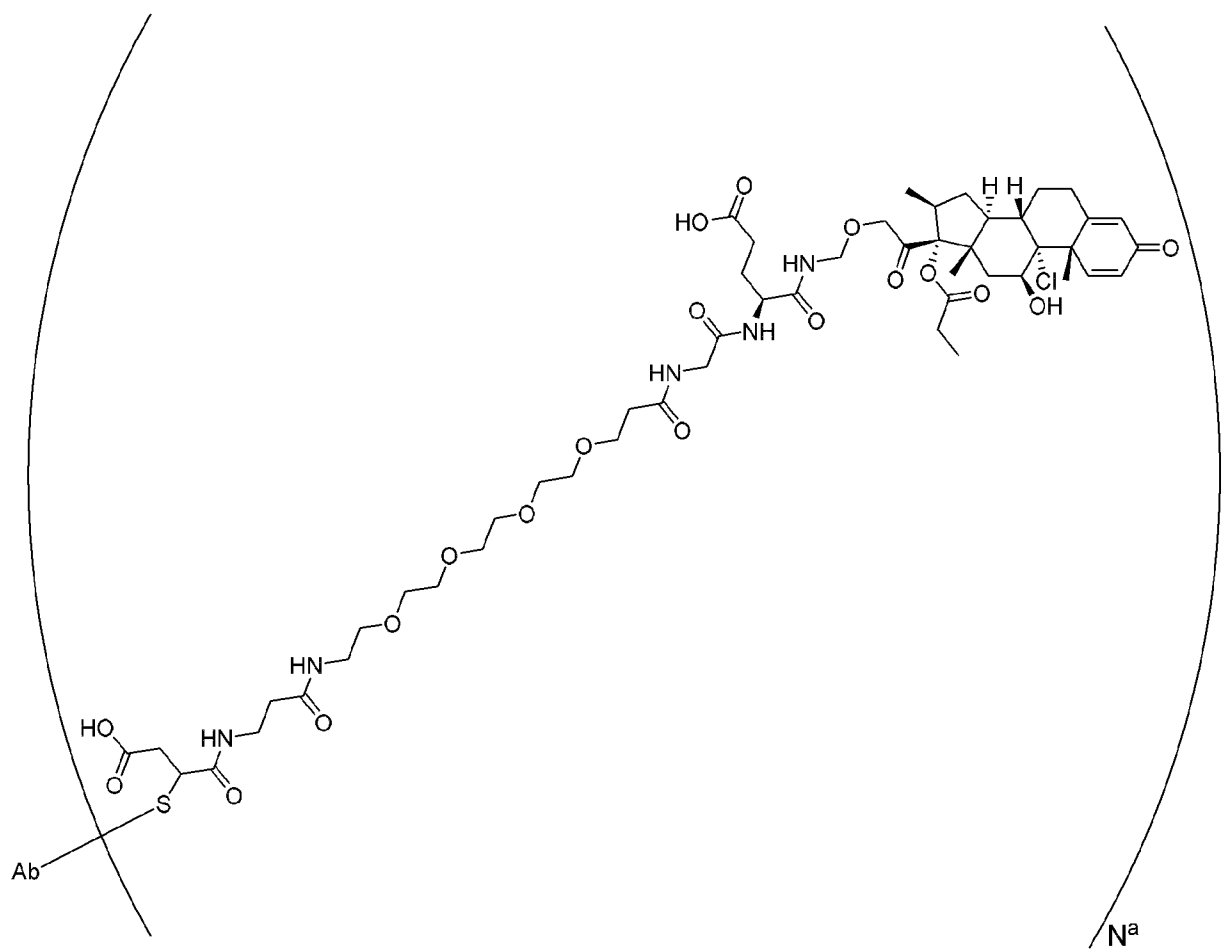




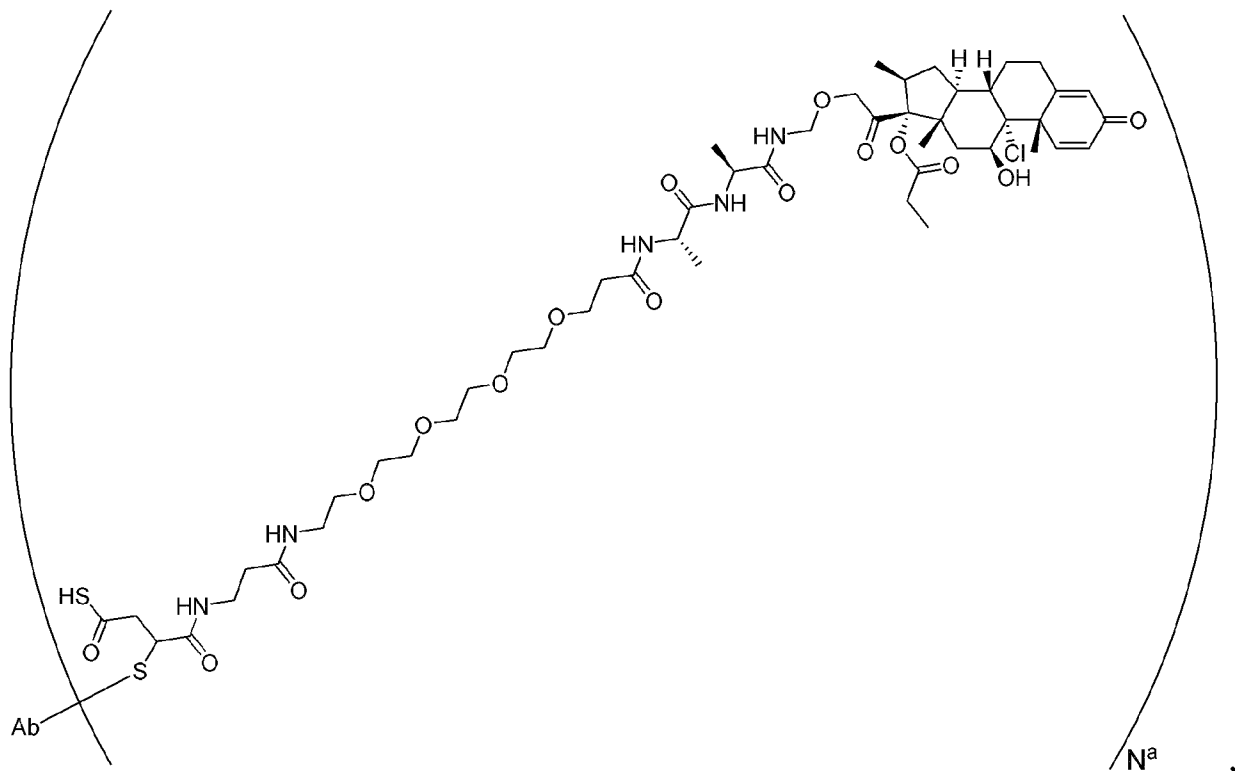








和

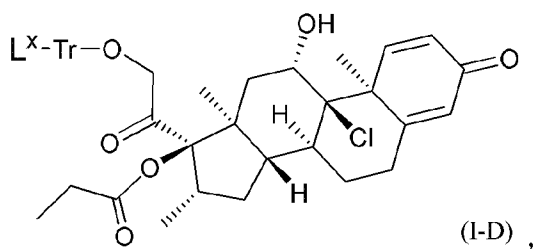


其中, Ab 可以为靶向选自以下组的靶点的抗体或其抗原结合片段: AXL, BAFFR, BCMA, BCR-list components, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD163, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FcγR, FcγR's, Fire, GPCR, HHLA2, HLA II 类分子 (HLA class II), HVEM, ICOSLG, IFNAR, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rg, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, 整合素 (Integrins), LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, TCR-list components/assoc, PTCRA, TCRb, CD3z, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNFα, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, IL2R-γ 和 VTCN1;

N^a 可以为至少为 1 的数, 与 Ab 连接的 S 原子可以来源于 Ab 的巯基。例如, 与 Ab 连接

的 S 原子可以属于 Ab 的一部分。

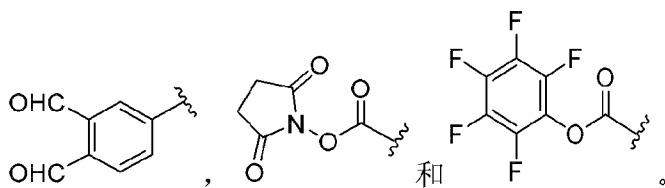
本申请提供一种式 (I-D) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中：



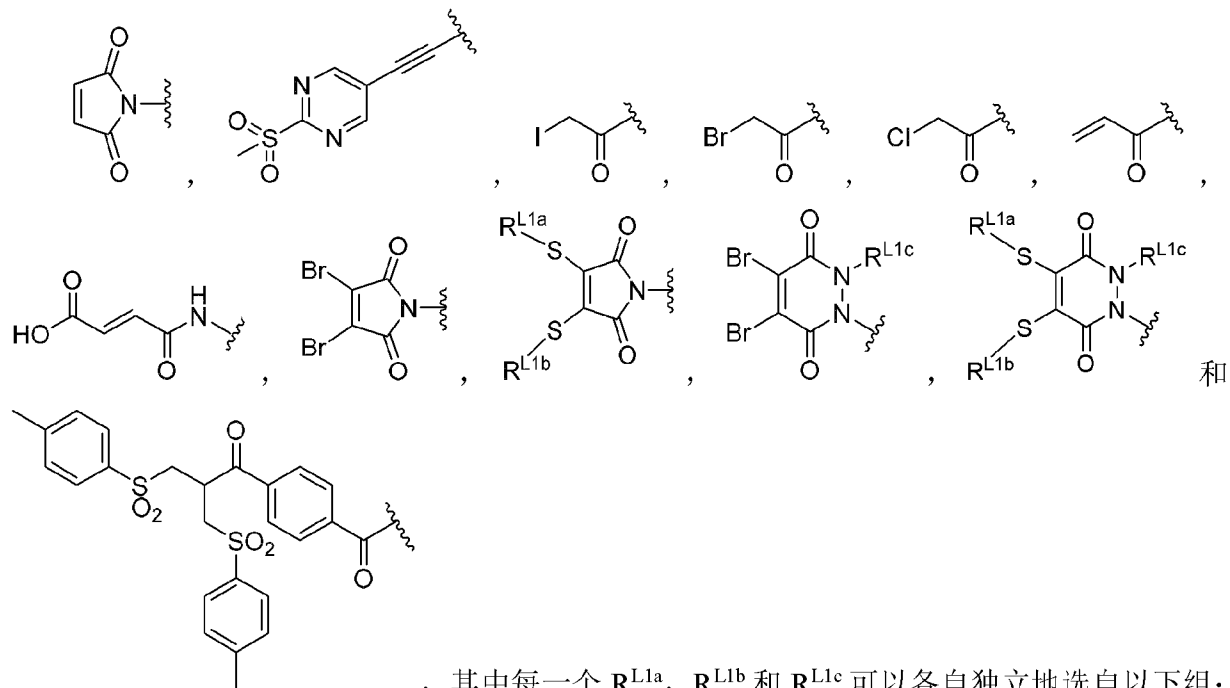
其中，Tr 可以为连接体， L^x 可以包含 L^{1x} ， L^{1x} 可以为连接体。

在一些实施方式中， L^{1x} 可以选自以下组：能够与氨基偶联的基团、能够与巯基偶联的基团和点击化学基团。

在一些实施方式中， L^{1x} 可以选自以下组：



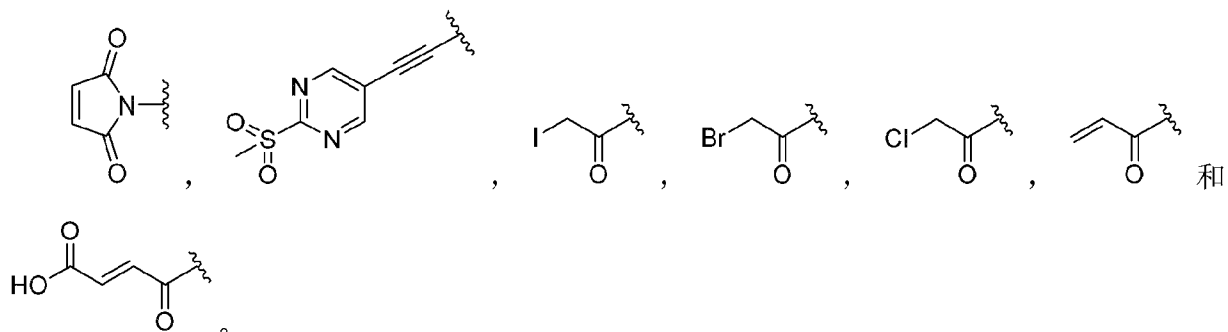
在一些实施方式中， L^{1x} 可以选自以下组：



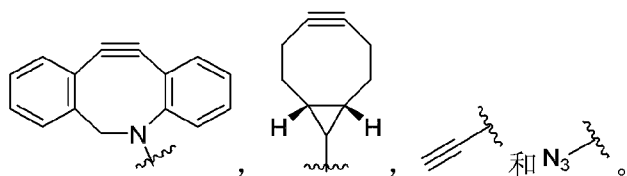
氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、

杂环基、芳基和杂芳基。

在一些实施方式中，其中 L^{1x} 可以选自以下组：

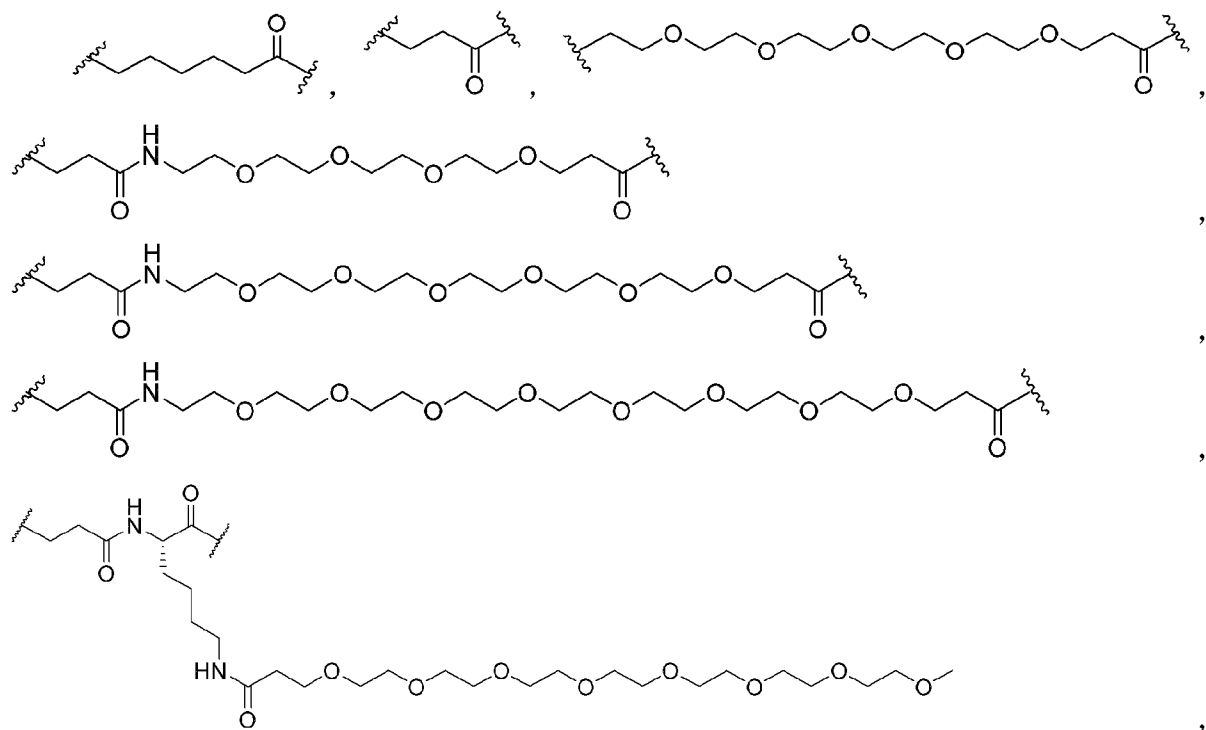


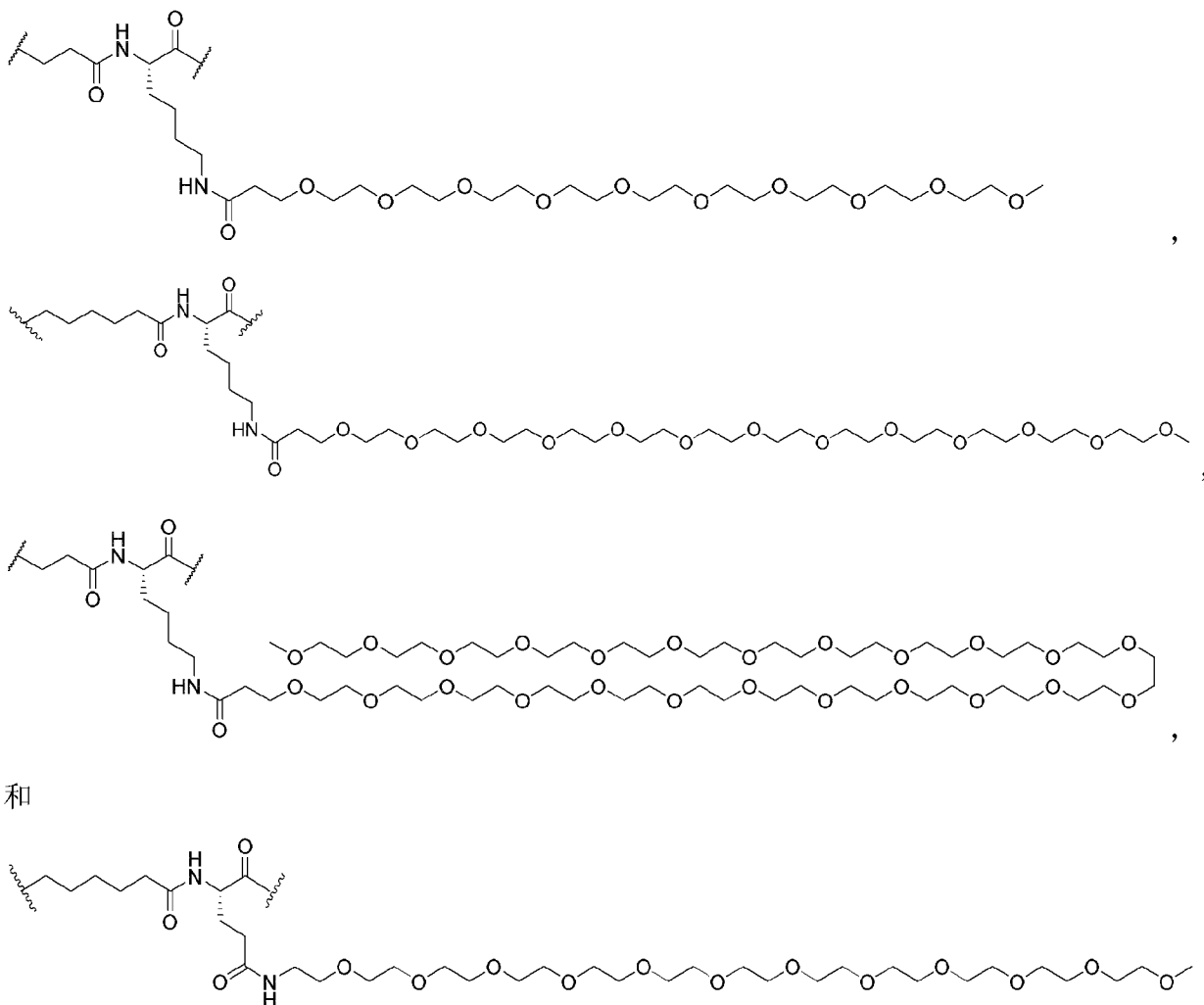
在一些实施方式中，其中 L^{1x} 可以选自以下组：



在一些实施方式中， L^x 还可以包含 L^2 ， L^2 可以如本申请任一项的式 (I-B1) 或式 (I-B2) 所示的结构中 L 的 L^2 所定义。

例如， L^2 可以选自以下组：





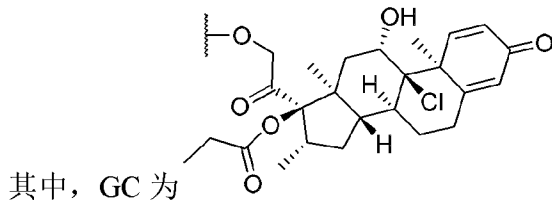
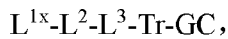
在一些实施方式中， L^x 还可以包含 L^3 ， L^3 可以如本申请任一项的式 (I-B1) 或式 (I-B2) 所示的结构中 L 的 L^3 所定义。

在一些实施方式中， L^3 可以选自以下组：甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAAG)、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GGGG)、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (VAG)、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸 (AAA)、缬氨酸-丙氨酸 (VA) 和丙氨酸-丙氨酸 (AA)。

在一些实施方式中， L^3 可以选自以下组：谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EAGG)、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (GEAG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GEGG)、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EGG)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (EAG)、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸 (VKG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸 (GEG)、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸 (VCG)、谷氨酸-丙氨酸 (EA)、谷氨酸-甘氨酸 (EG)、缬氨酸-瓜氨酸 (VC) 和甘氨酸-谷氨酸 (GE)。

在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐。

所述化合物可以为以下组的结构:



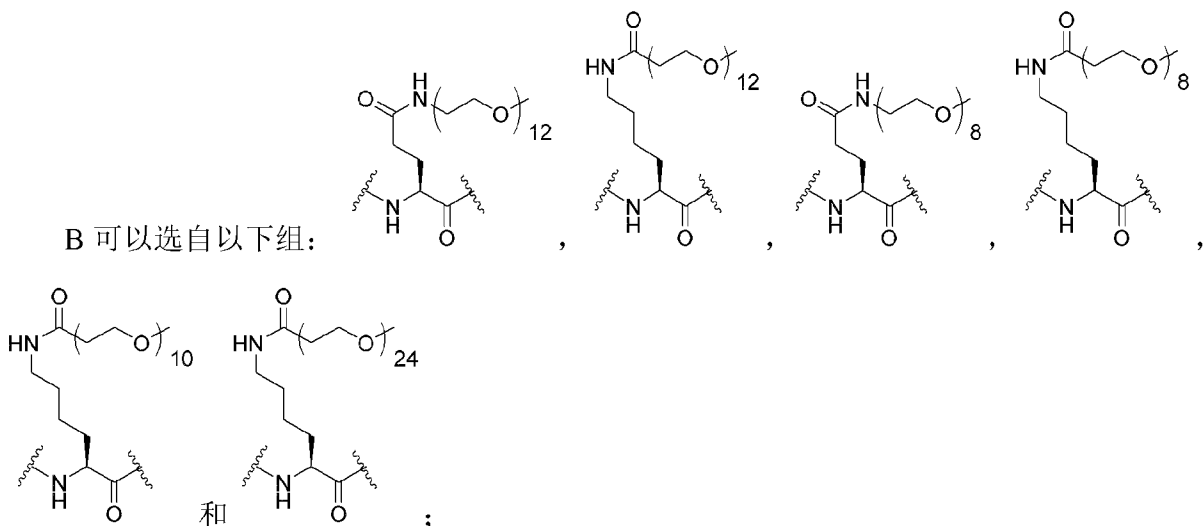
Tr 为连接体,

L^3 可以选自以下组: 甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAAG)、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GGGG)、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (VAG)、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸 (VCG)、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸 (AAA)、缬氨酸-丙氨酸 (VA)、缬氨酸-瓜氨酸 (VC)、丙氨酸-丙氨酸 (AA)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EAGG)、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (GEAG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GEGG)、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EGG)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (EAG)、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸 (VKG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸 (GEG)、谷氨酸-丙氨酸 (EA)、谷氨酸-甘氨酸 (EG) 和甘氨酸-谷氨酸 (GE);

L^2 可以选自以下组的结构: $-Z-X-$, $-Z-Y-X-$, 和 $-Z-B-X-$;

X 可以选自以下组: $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{5c}-$ 和 $-C(O)-NH-CH_2-C(R^{5c})_2-S-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基;

B 可以选自以下组:

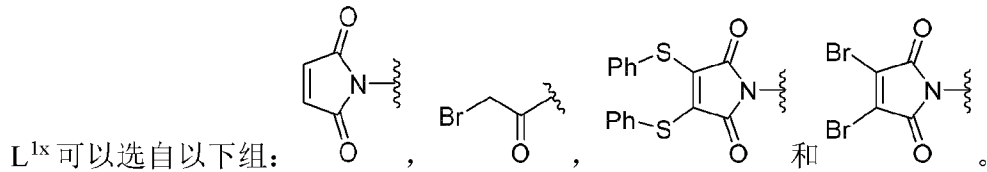


Y 可以选自以下组: $-(OCH_2CH_2)_3-$, $-(OCH_2CH_2)_4-$, $-(OCH_2CH_2)_6-$, 和 $-(OCH_2CH_2)_8-$;

Z 可以为 $-(C(R^{7a})(R^{7b}))_{p4}-$,

$p4$ 可以选自 0 到 8, Z 的 1 或 2 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代:

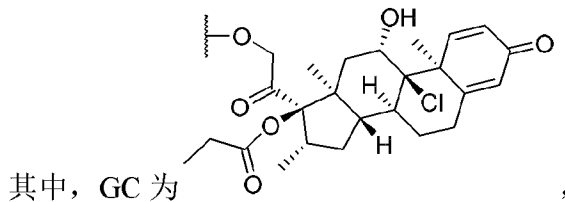
-C(O)N(R^{7c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、和-NR^{7c}-, 每一个 R^{7c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基;



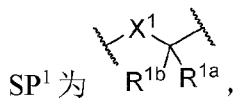
在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

所述化合物为包含以下的结构:

L^{1x}-L²-L³-Tr-GC,



Tr 为-SP³-SP²-SP¹-,

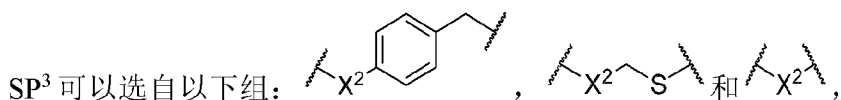


X¹ 可以选自以下组: -O-, 和-N(R^{1c})-,

R^{1a}, R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{1a}, R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、=O 和被至少 1 个 R² 取代的烷基, R² 可以选自以下组: 氢和烷基;

SP² 可以为-(C(R^{3a})(R^{3b}))_{n2}-,

n₂ 可以选自 0 到 8, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基, SP² 的 0 个、1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: -C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、和-NR^{3c}-, 每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基;



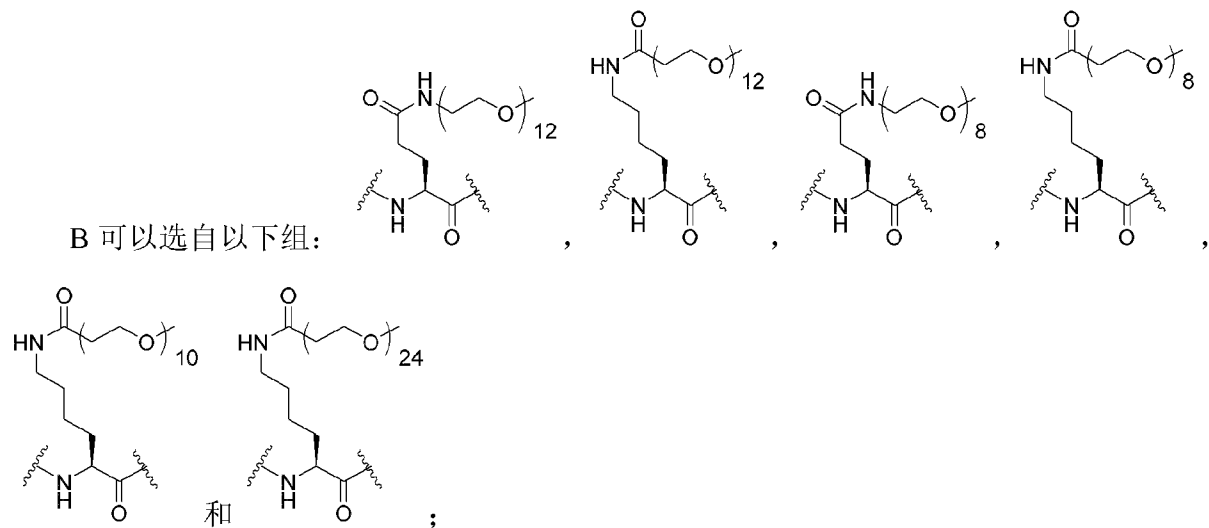
X² 选自以下组: -S-, -C(O)-和-NH-;

L³ 可以选自以下组: 甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAAG)、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GGGG)、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (VAG)、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸 (VCG)、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸 (AAA)、缬氨酸-丙氨酸 (VA)、缬氨酸-瓜氨酸 (VC)、丙氨酸-丙氨酸 (AA)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸

-甘氨酸 (EAGG)、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (GEAG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GEGG)、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EGG)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (EAG)、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸 (VKG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸 (GEG)、谷氨酸-丙氨酸 (EA)、谷氨酸-甘氨酸 (EG) 和甘氨酸-谷氨酸 (GE);

L^2 可以选自以下组的结构: $-Z-X-$, $-Z-Y-X-$, 和 $-Z-B-X-$;

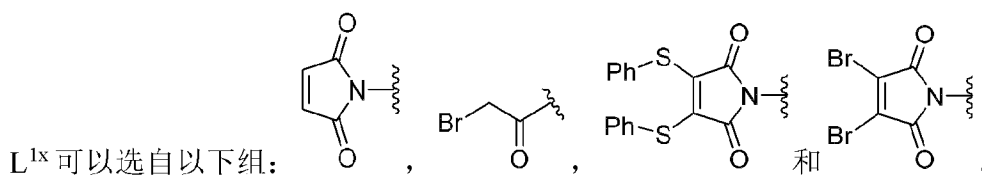
X 可以选自以下组: $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{5c}-$ 和 $-C(O)-NH-CH_2-C(R^{5c})_2-S-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基;



Y 可以选自以下组: $-(OCH_2CH_2)_3-$, $-(OCH_2CH_2)_4-$, $-(OCH_2CH_2)_6-$, 和 $-(OCH_2CH_2)_8-$;

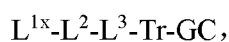
Z 可以为 $-(C(R^{7a})(R^{7b}))_{p4}-$,

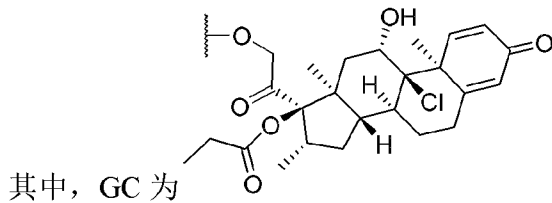
$p4$ 可以选自 0 到 8, Z 的 1 或 2 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: $-C(O)N(R^{7c})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、和 $-NR^{7c}-$, 每一个 R^{7c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和烷基;



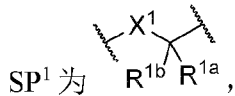
在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

所述化合物可以为以下的结构:





Tr 为-SP³-SP²-SP¹-,

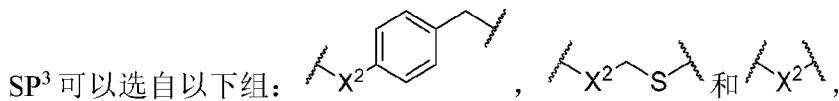


X¹ 可以选自以下组: -O-, 和-N(R^{1c})-,

R^{1a}, R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{1a}, R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、=O 和甲基;

SP² 可以为-(C(R^{3a})(R^{3b}))_{n2}-,

n₂ 可以选自 0 到 6, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基, SP² 的 0 个、1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: -C(O)-、-OC(O)-、和-NR^{3c}-, 每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基;

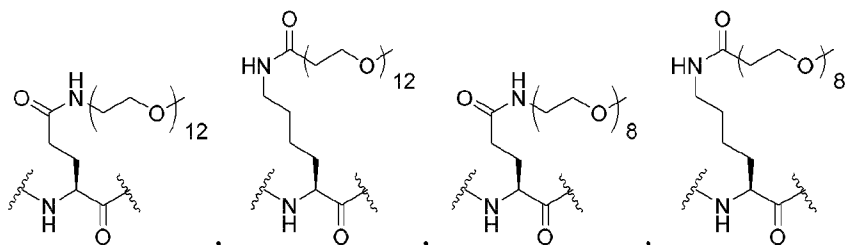


X² 选自以下组: -S-, -C(O)-和-NH-;

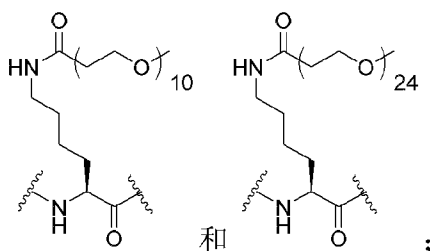
L³ 可以选自以下组: 甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (GGFG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAAG)、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GGGG)、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (VAG)、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸 (VCG)、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (AAG)、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸 (AAA)、缬氨酸-丙氨酸 (VA)、缬氨酸-瓜氨酸 (VC)、丙氨酸-丙氨酸 (AA)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EAGG)、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (GEAG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (GEGG)、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (EGG)、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸 (EAG)、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸 (VKG)、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸 (GEG)、谷氨酸-丙氨酸 (EA)、谷氨酸-甘氨酸 (EG) 和甘氨酸-谷氨酸 (GE);

L² 可以选自以下组的结构: -Z-X-, -Z-Y-X-, 和-Z-B-X-;

X 可以选自以下组: -C(O)-和-C(O)-NH-CH₂-C(CH₃)₂-S-;

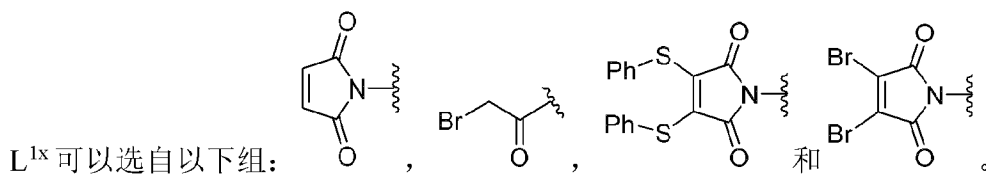


B 可以选自以下组:



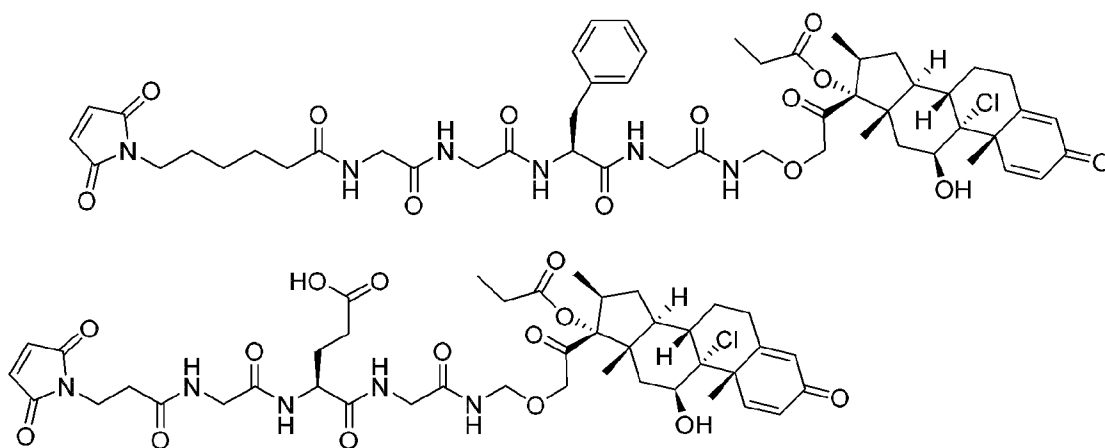
Y 可以选自以下组: $-(OCH_2CH_2)_3-$, $-(OCH_2CH_2)_4-$, $-(OCH_2CH_2)_6-$, 和 $-(OCH_2CH_2)_8-$;

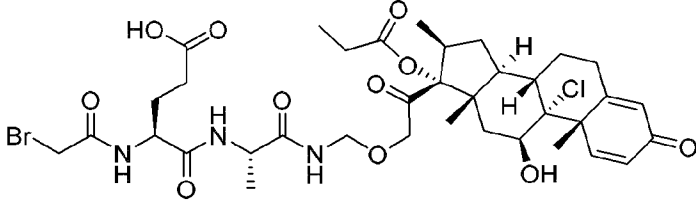
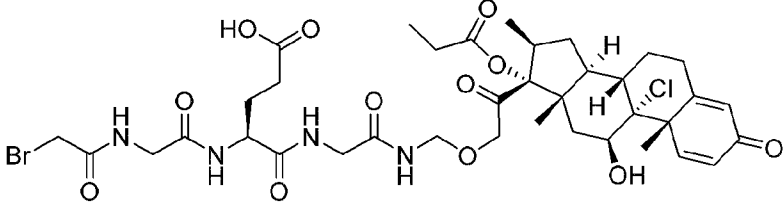
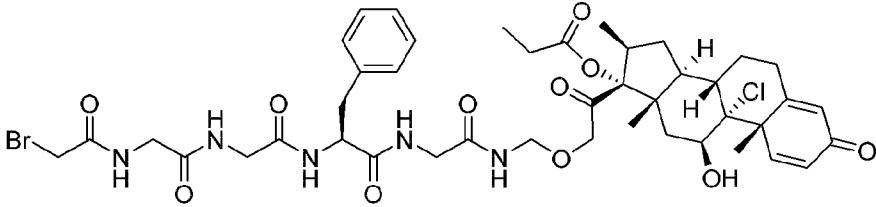
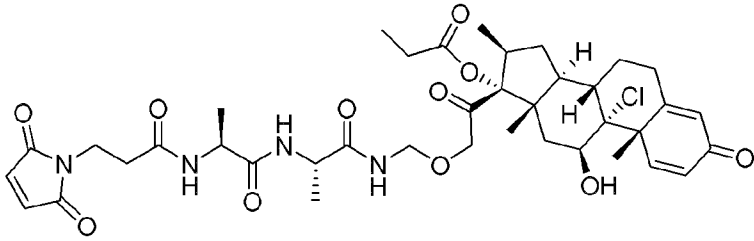
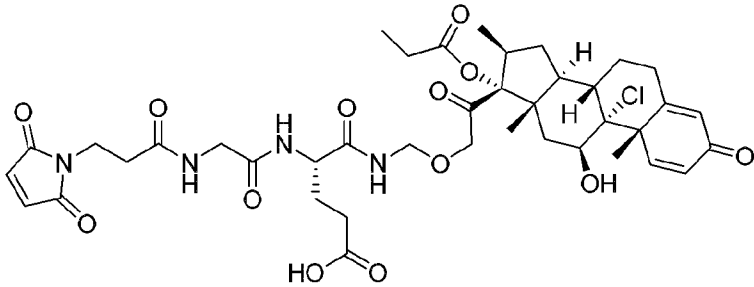
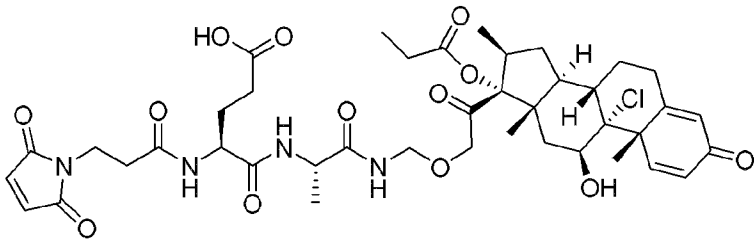
Z 可以选自以下组: $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_5-$, $(CH_2)_2-C(O)-$, $-(CH_2)_4-C(O)-$, $-(CH_2)_5-C(O)-$, $-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_2-$, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_2-$ 和 $-CH_2-O-C(O)-NH-(CH_2)_2-$;

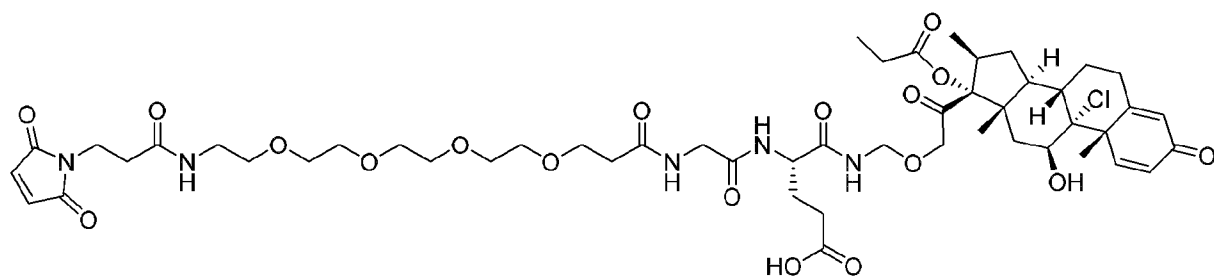
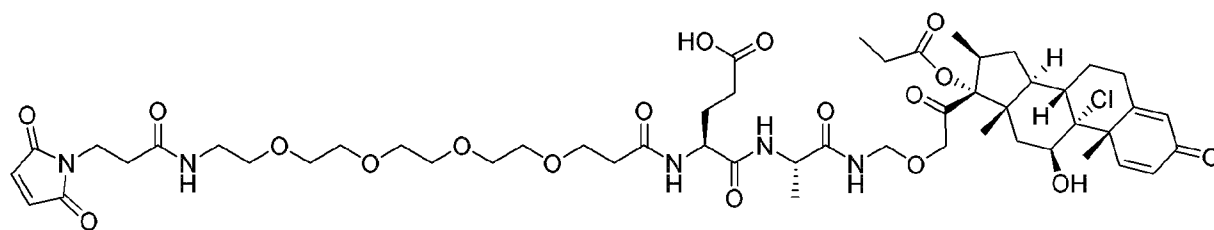
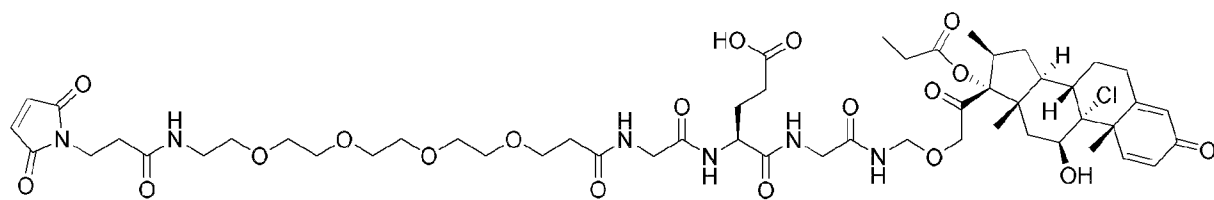
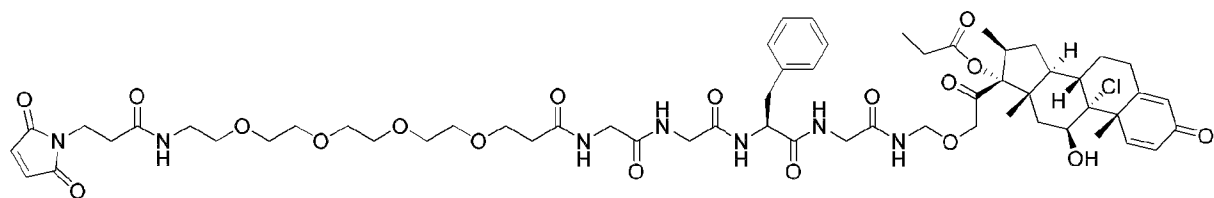
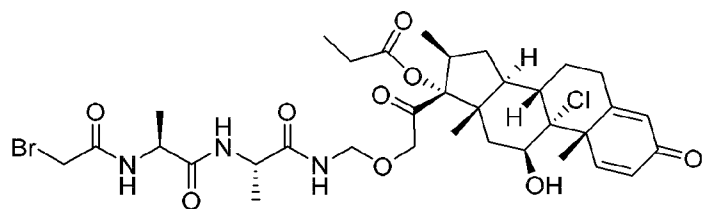
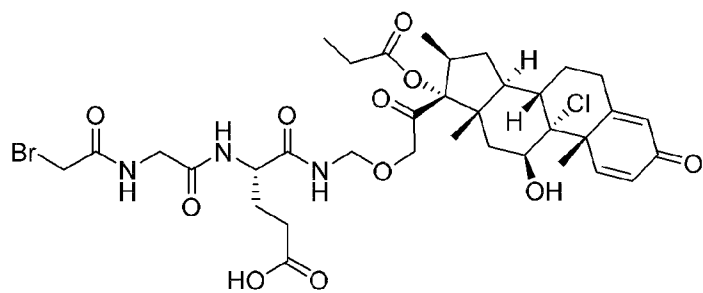


一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

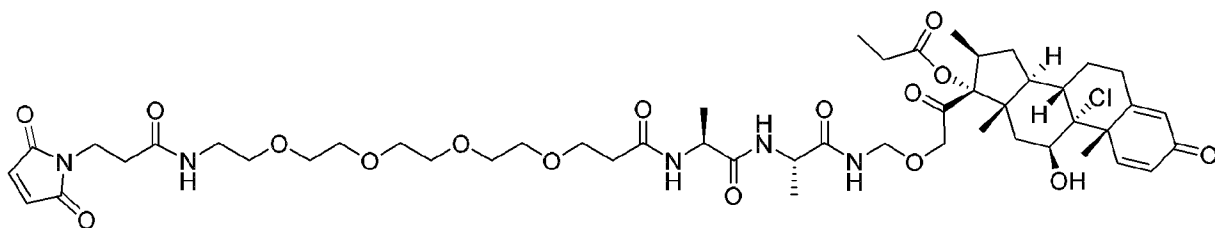
其中, 所述化合物可以为选自以下组的结构:



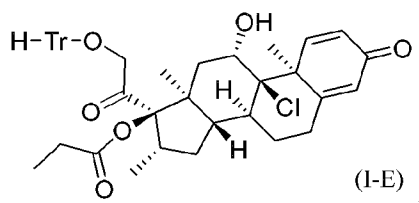




和



本申请提供一种式 (I-E) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中：

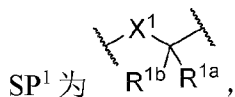
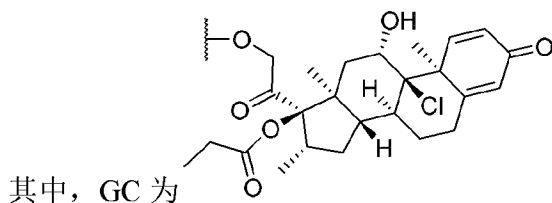


其中，Tr 可以如本申请任一项的式 (I-A) 所示的结构中的 Tr 所定义。

在另一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

所述化合物可以为以下的结构：

H-SP³-SP²-SP¹-GC，

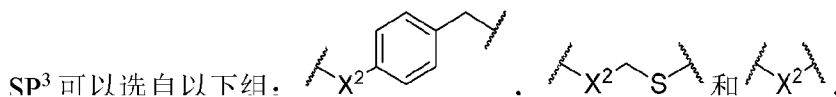


其中，每一个 X¹ 可以选自以下组：-O-，和-N(R^{1c})-，

R^{1a}，R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在，或每一个 R^{1a}，R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组：氢、=O 和被至少 1 个 R² 取代的烷基，R² 可以选自以下组：氢和烷基；

SP² 可以为-(C(R^{3a})(R^{3b}))_{n2}-，

n₂ 可以选自 0 到 8，每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基，SP² 的 0 个、1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代：-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、和-NR^{3c}-，每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组：氢和烷基；

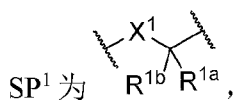
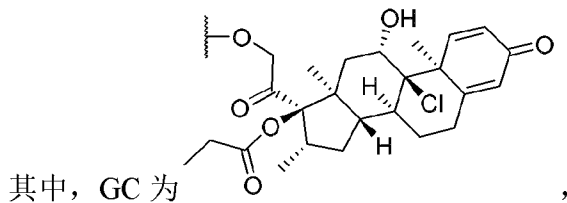


X^2 选自以下组: -S-, -C(O)-和-NH-。

在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

所述化合物可以为以下的结构:

H-SP³-SP²-SP¹-GC,

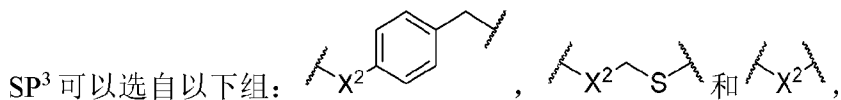


其中, 每一个 X^1 可以选自以下组: -O-, 和-N(R^{1c})-,

R^{1a} , R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地不存在, 或每一个 R^{1a} , R^{1b} 和 R^{1c} 可以各自独立地选自以下组: 氢、=O 和甲基;

SP² 可以为-(C(R^{3a})(R^{3b}))_{n2}-,

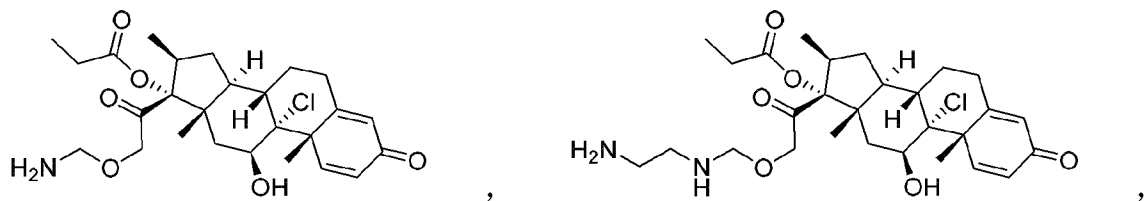
n_2 可以选自 0 到 6, 每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基, SP² 的 0 个、1 个、2 个或 3 个亚甲基单元可以各自独立地被选自以下组的基团替代: -C(O)-、-OC(O)-、和-NR^{3c}-, 每一个 R^{3c} 可以各自独立地选自以下组: 氢和甲基;

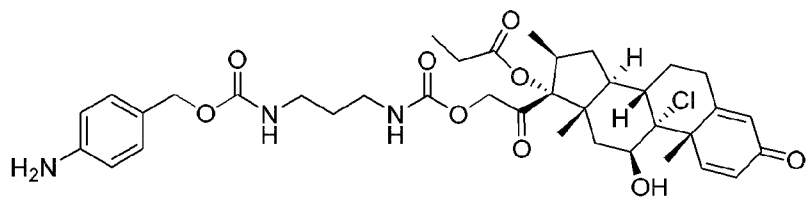
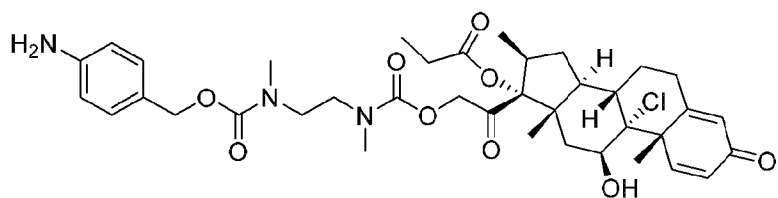
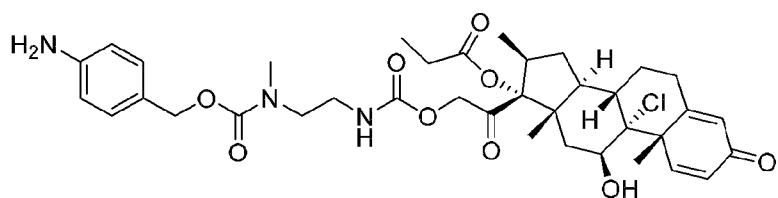
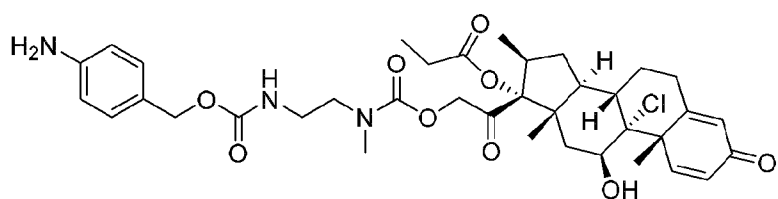
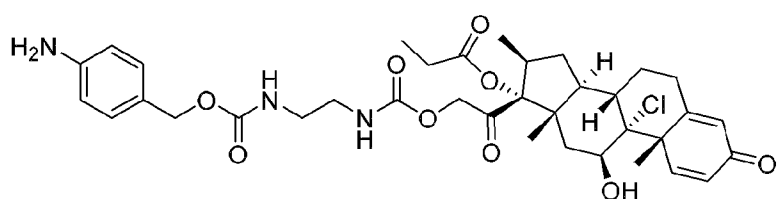
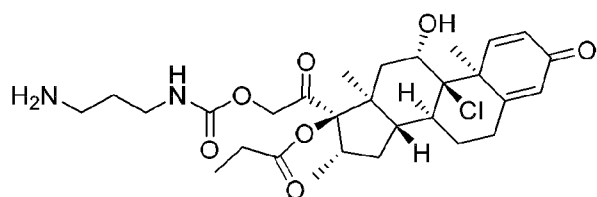
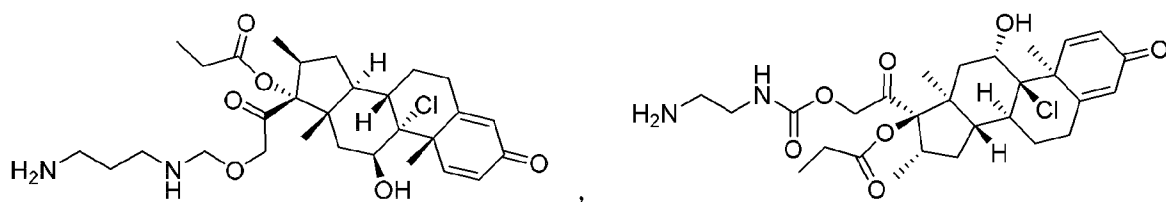


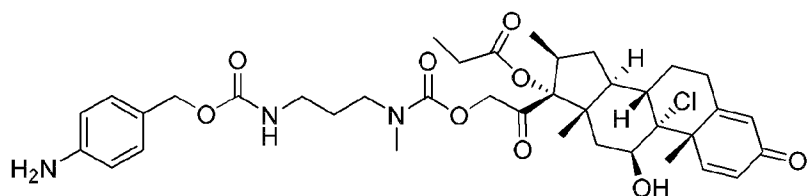
X^2 选自以下组: -S-, -C(O)-和-NH-。

在另一方面, 本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

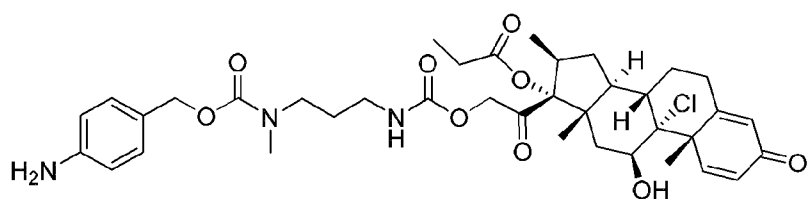
其中, 所述化合物可以为以下组的结构:



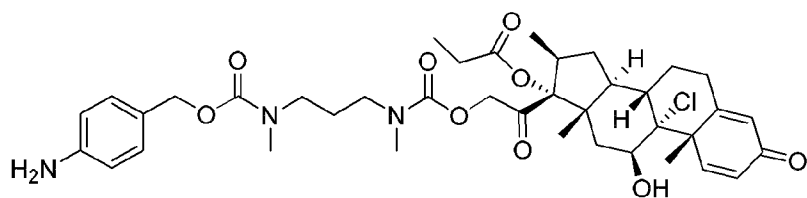




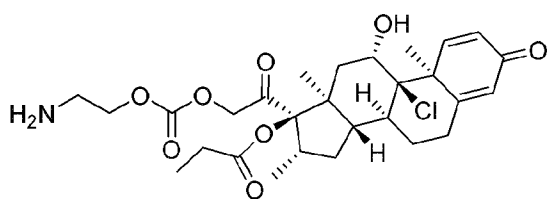
,



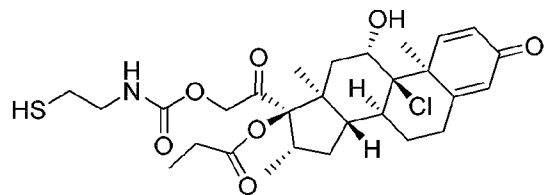
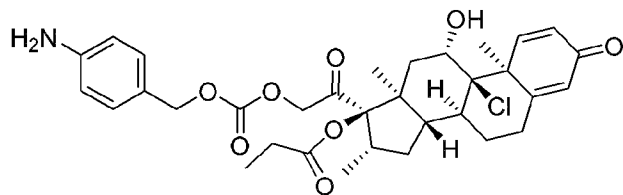
,



,

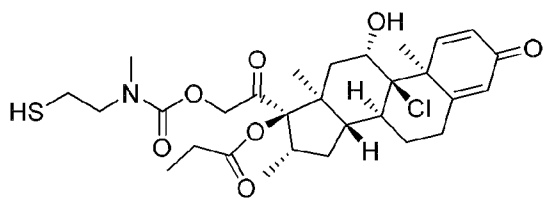


,

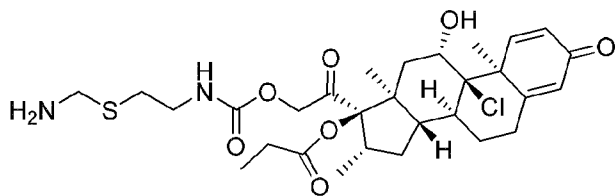


,

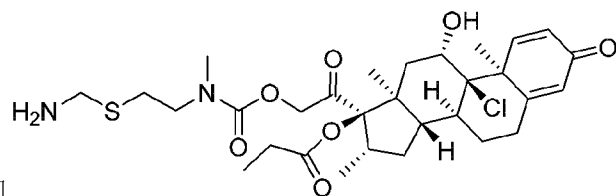
,



,



,

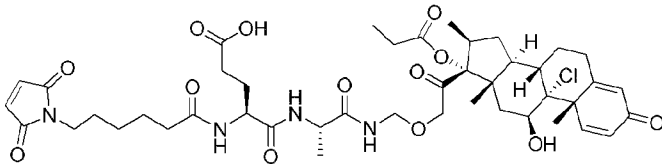
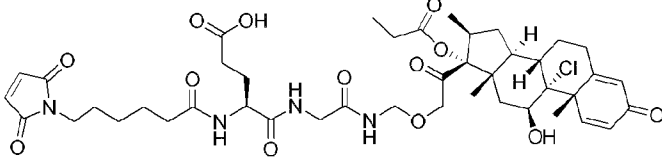
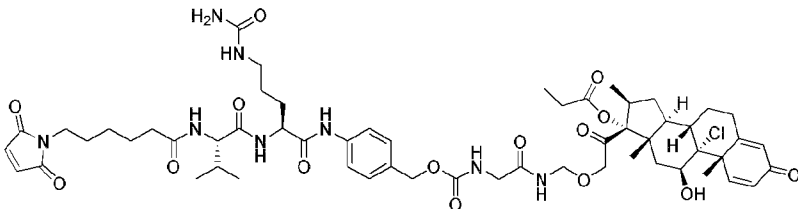
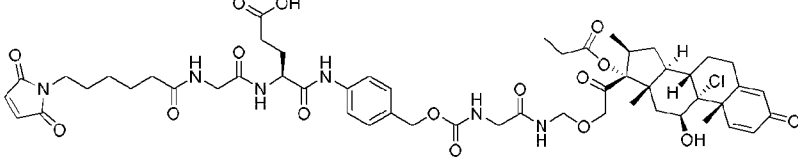
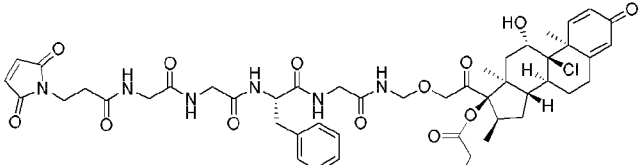
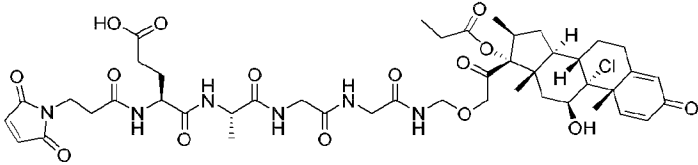
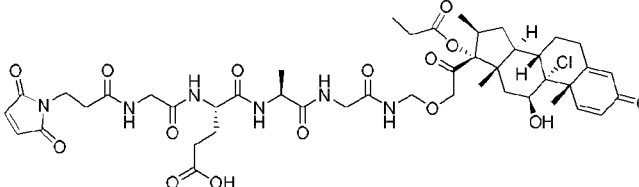


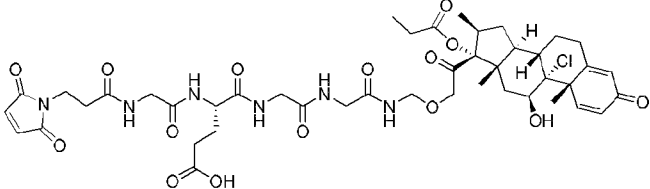
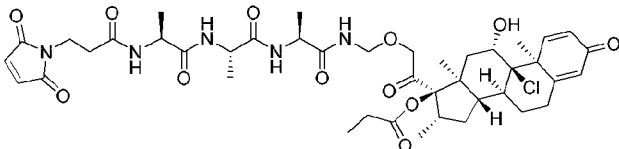
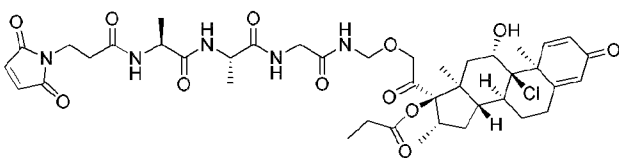
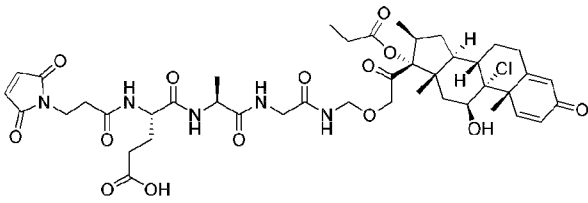
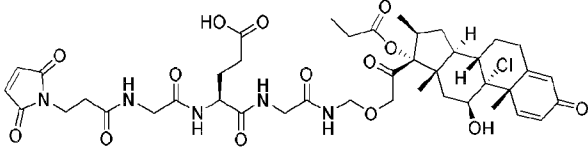
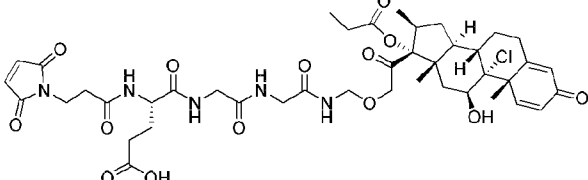
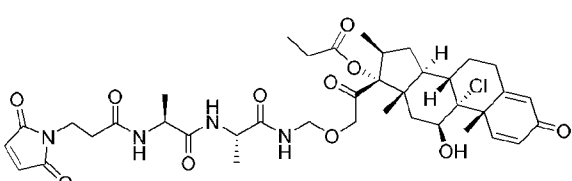
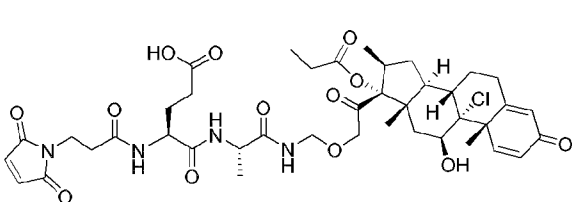
和

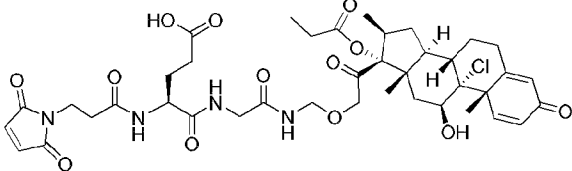
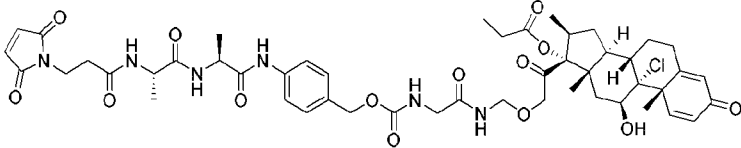
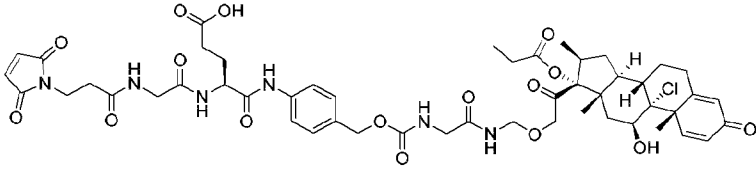
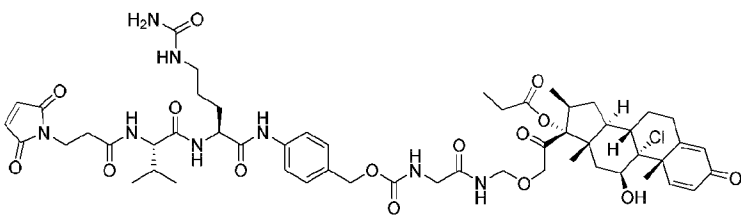
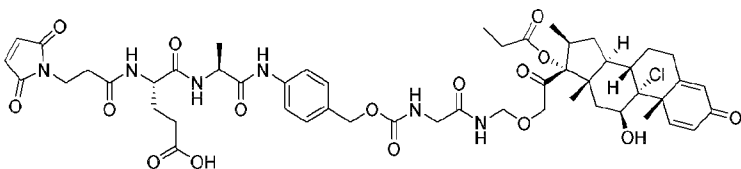
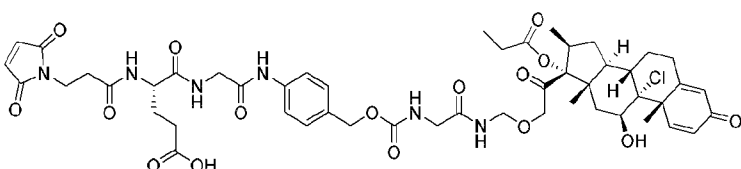
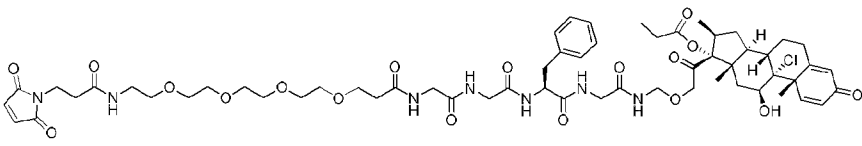
本申请公开的化合物

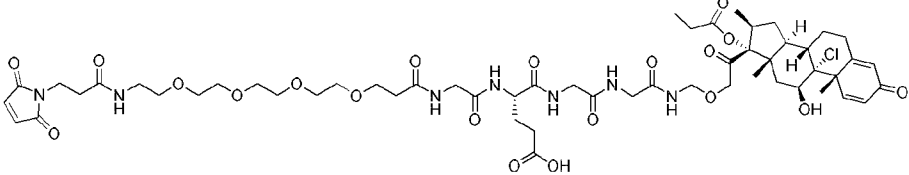
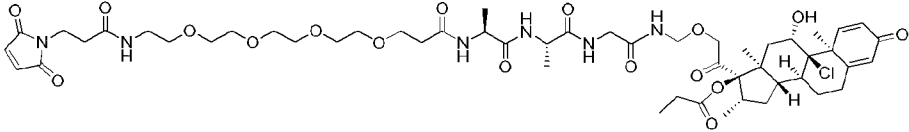
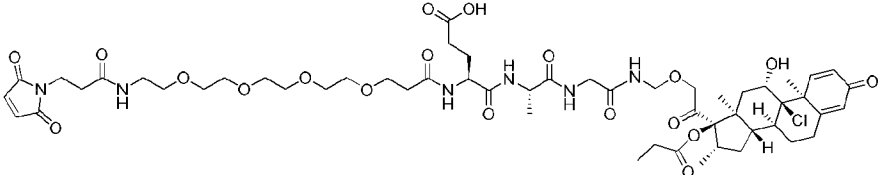
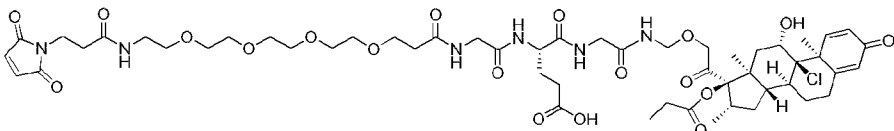
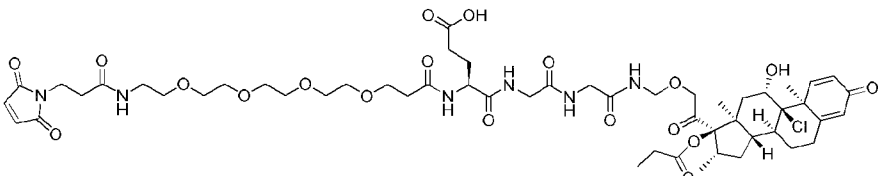
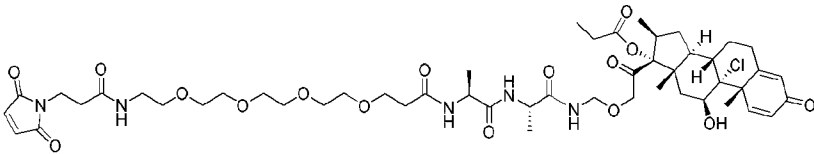
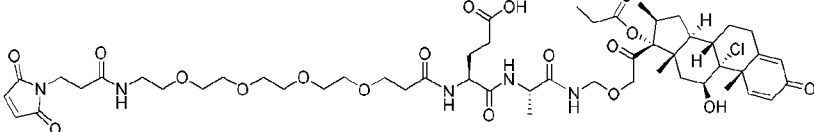
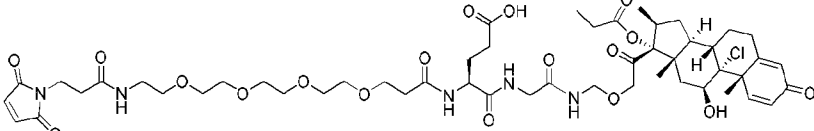
在一种实施方式中，本申请公开的化合物，包括但不限于：

化合物编号	结构
L-1	
L-2	
L-3	
L-4	
L-5	

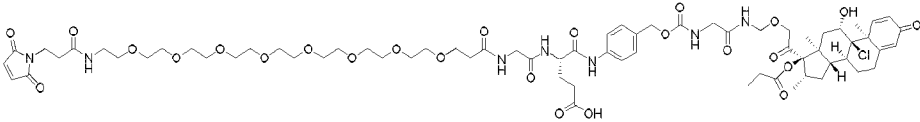
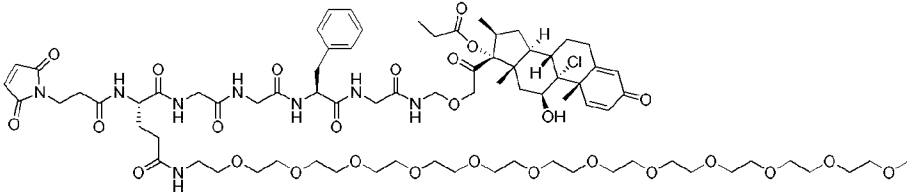
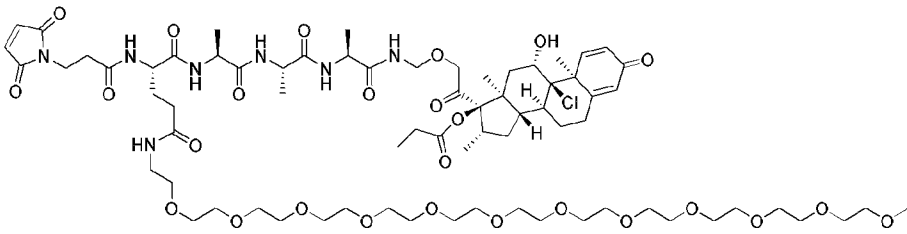
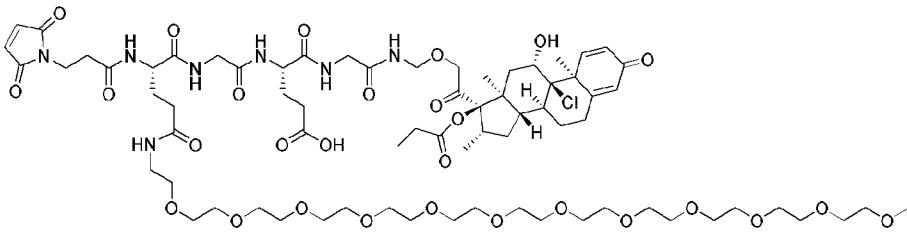
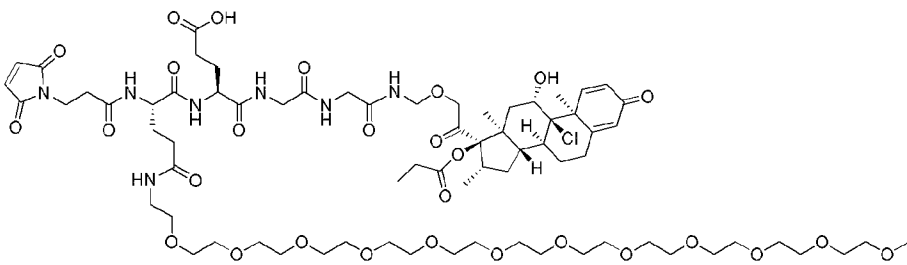
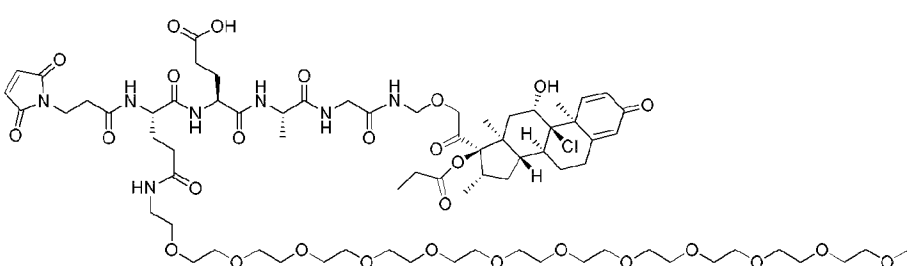
L-6	
L-7	
L-8	
L-9	
L-10	
L-11	
L-12	

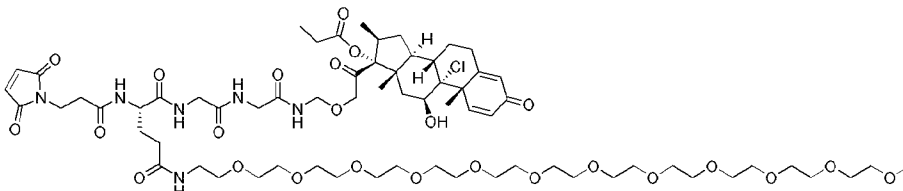
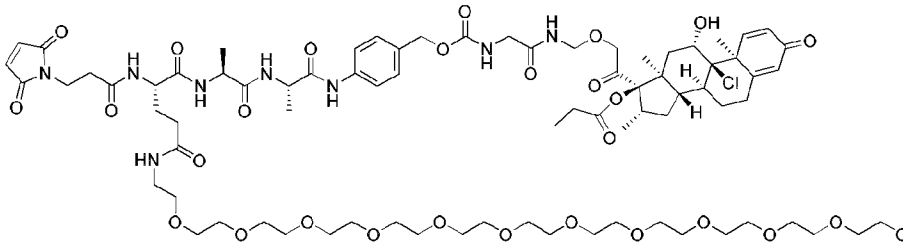
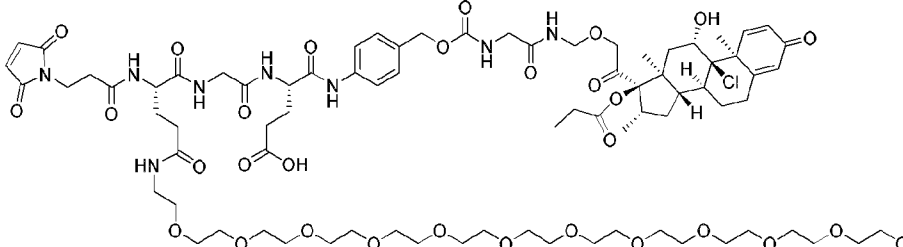
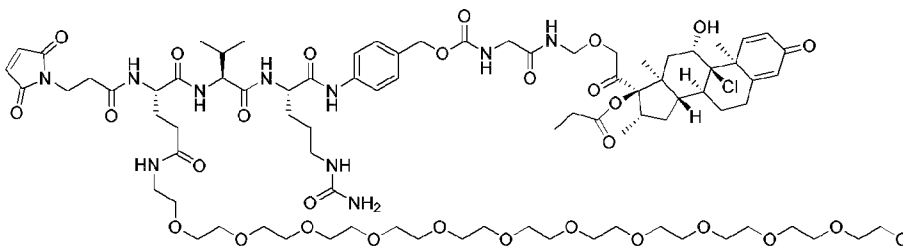
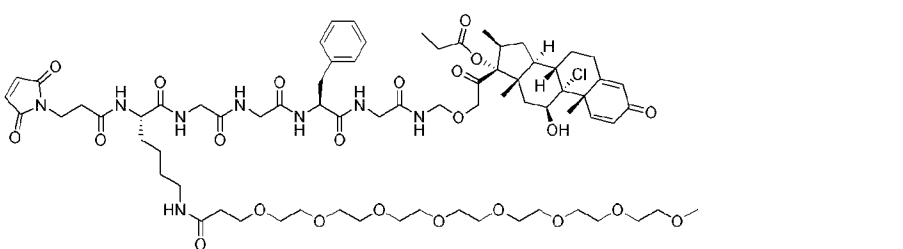
L-13	
L-14	
L-15	
L-16	
L-17	
L-18	
L-19	
L-20	

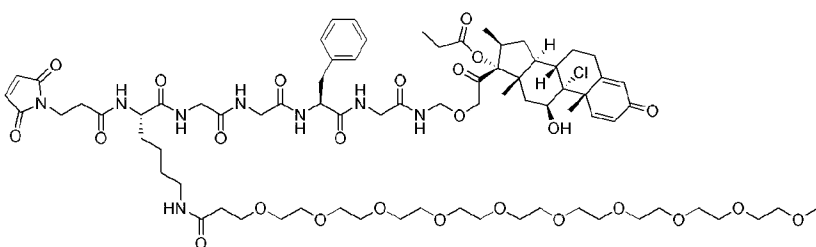
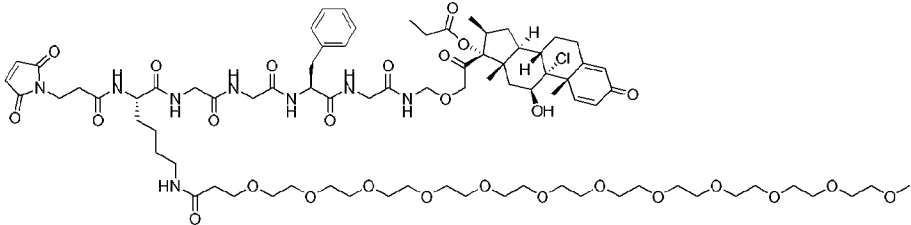
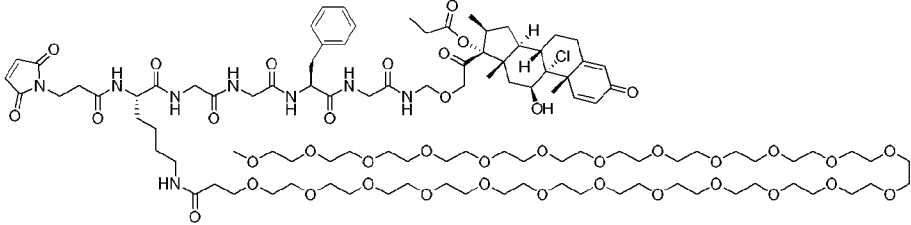
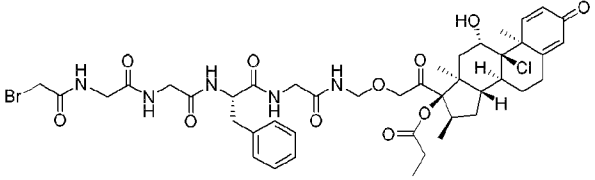
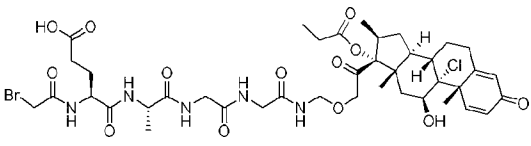
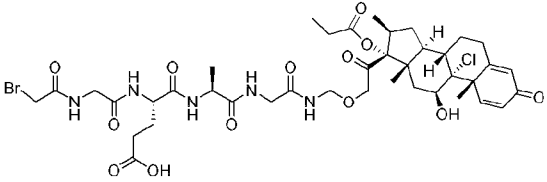
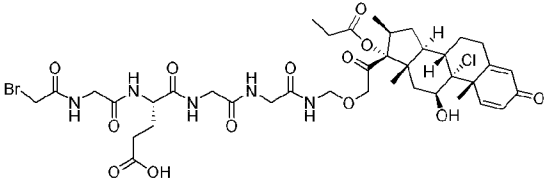
L-21	
L-22	
L-23	
L-24	
L-25	
L-26	
L-27	

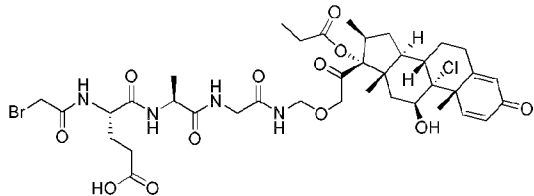
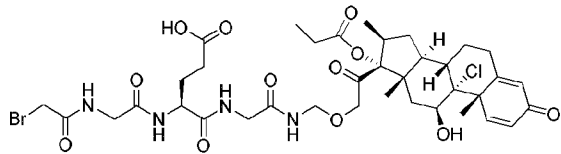
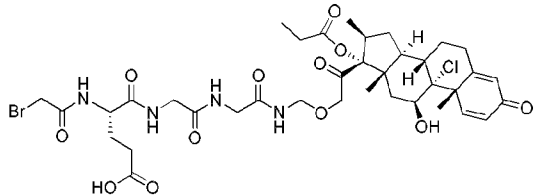
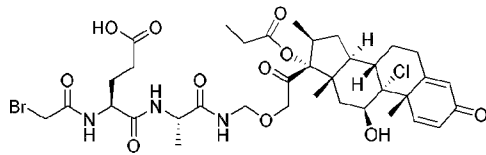
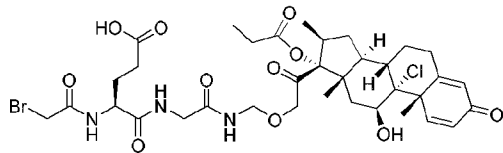
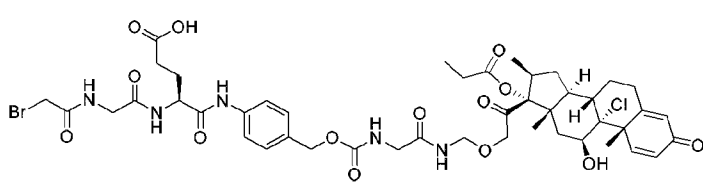
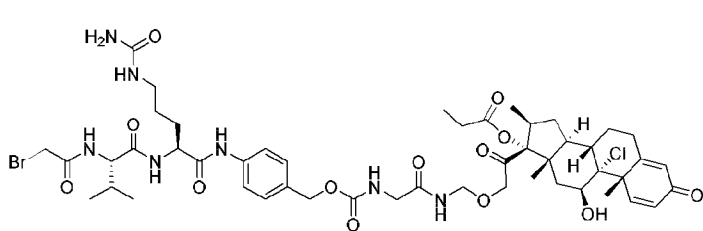
L-28	
L-29	
L-30	
L-31	
L-32	
L-33	
L-34	
L-35	

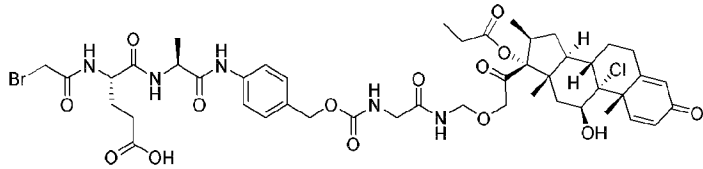
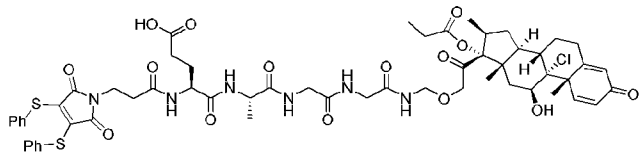
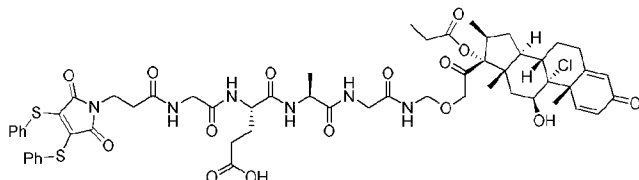
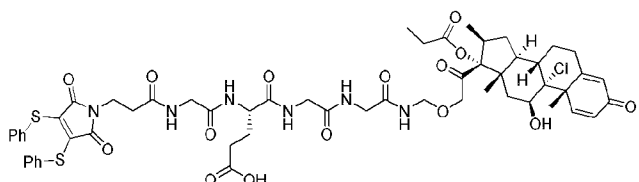
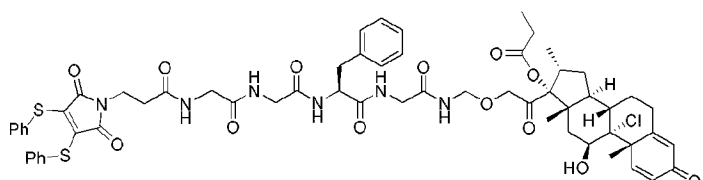
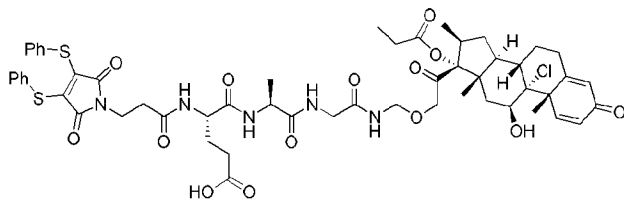
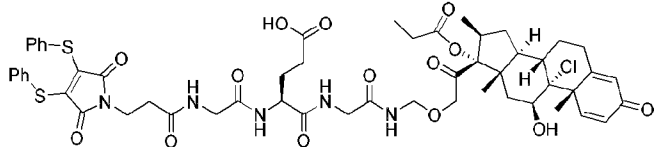
L-36	
L-37	
L-38	
L-39	
L-40	
L-41	
L-42	
L-43	
L-44	

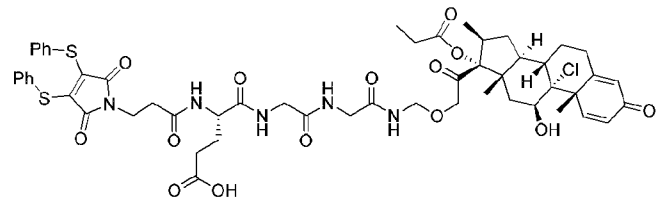
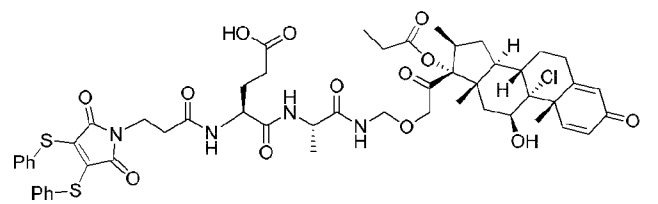
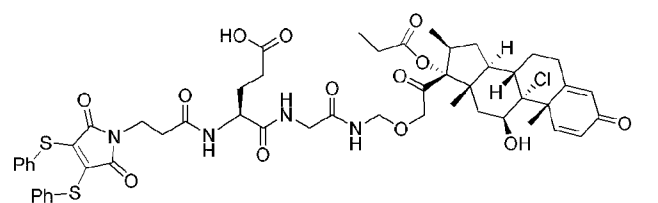
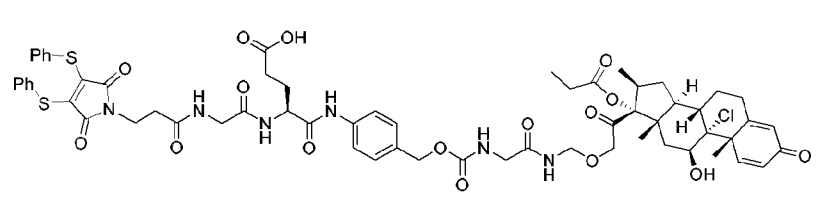
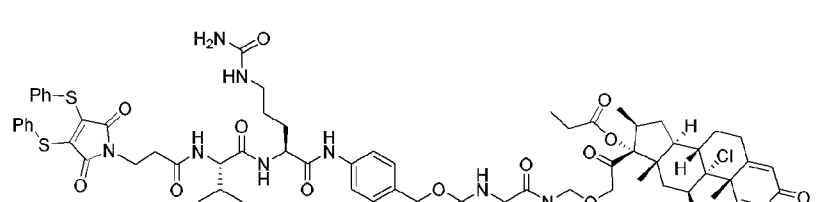
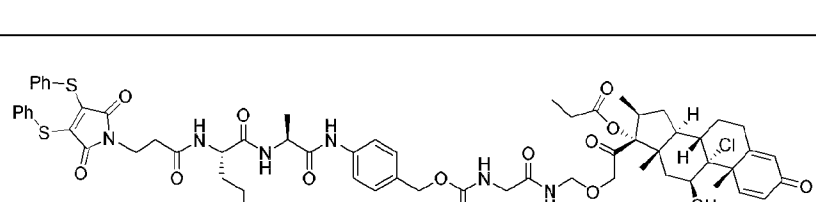
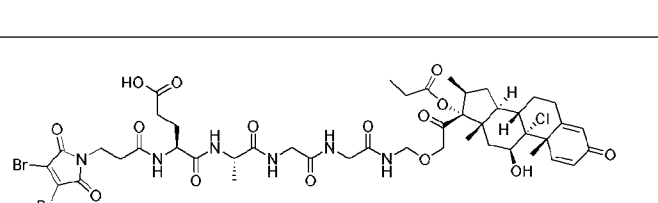
L-45	
L-46	
L-47	
L-48	
L-49	
L-50	

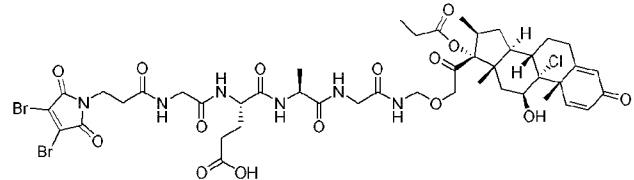
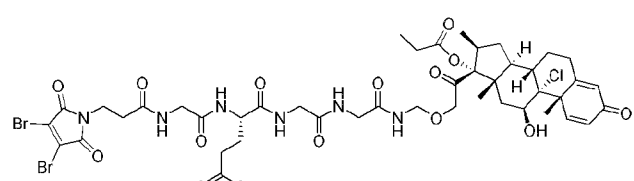
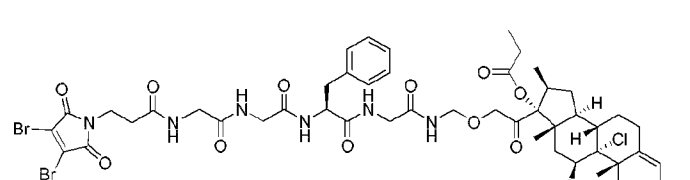
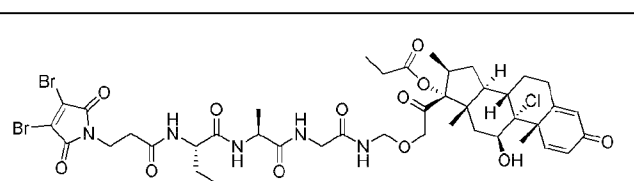
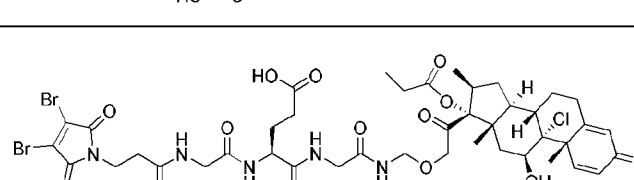
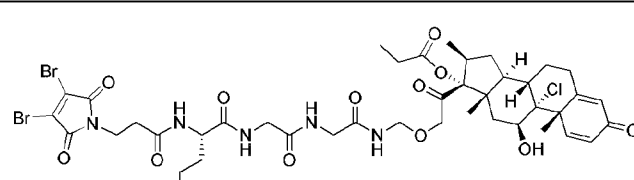
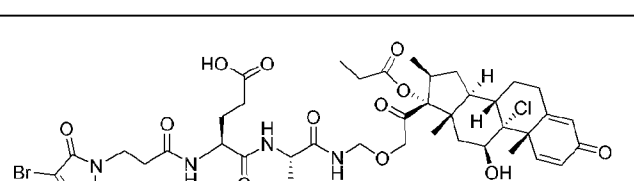
L-51	
L-52	
L-53	
L-54	
L-55	

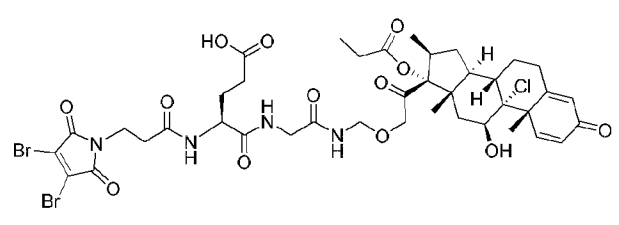
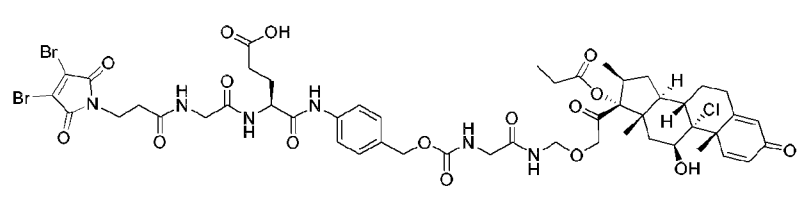
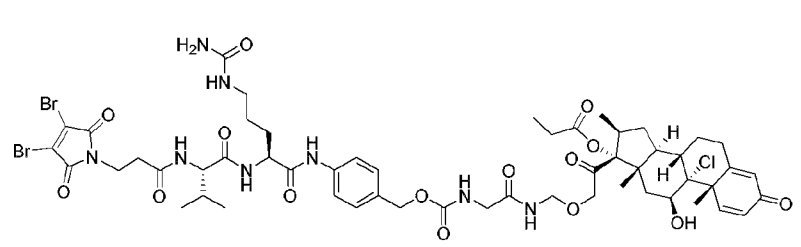
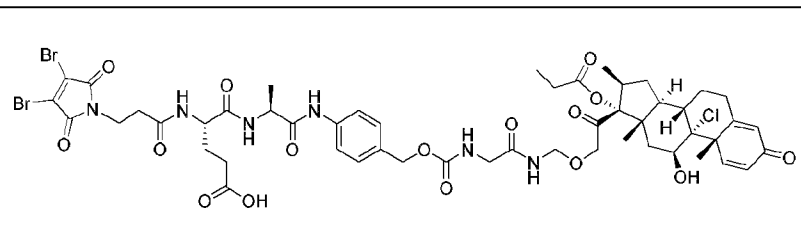
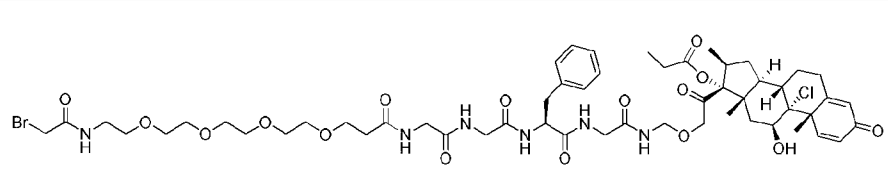
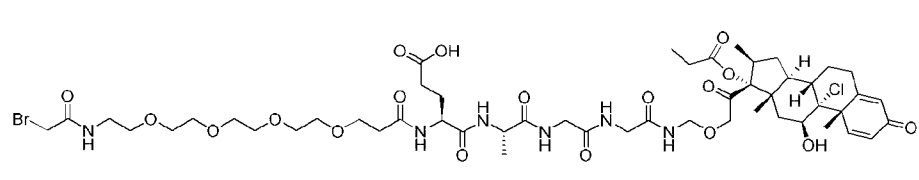
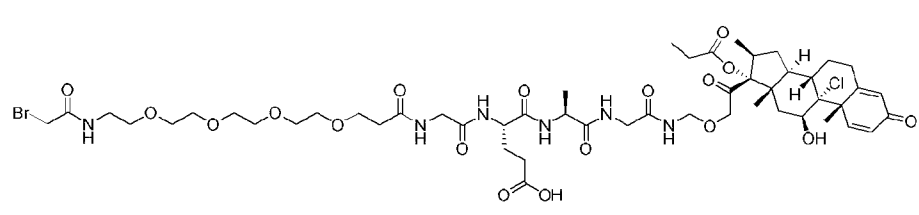
L-56	
L-57	
L-58	
L-59	
L-60	
L-61	
L-62	

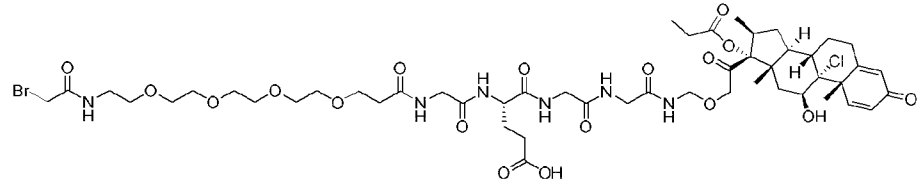
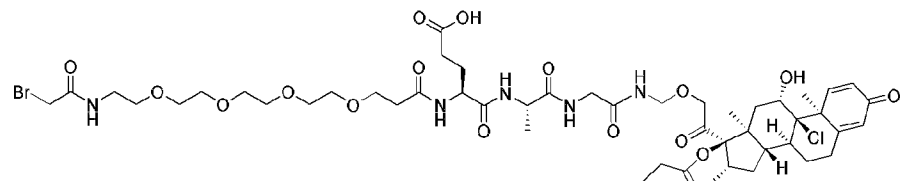
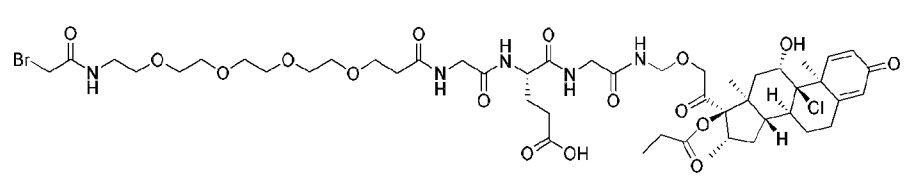
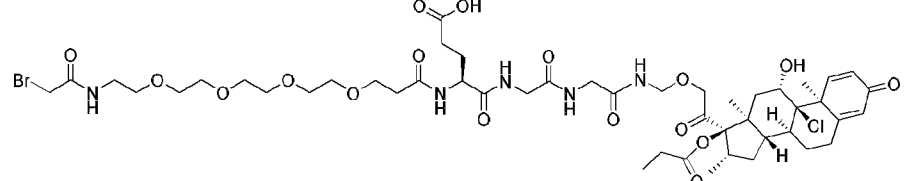
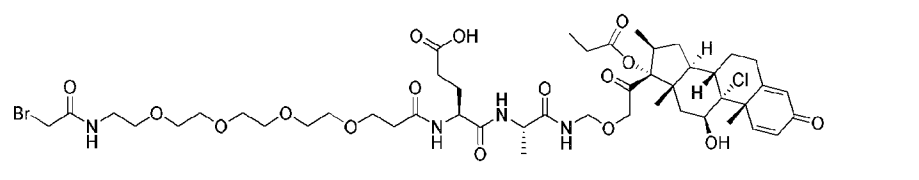
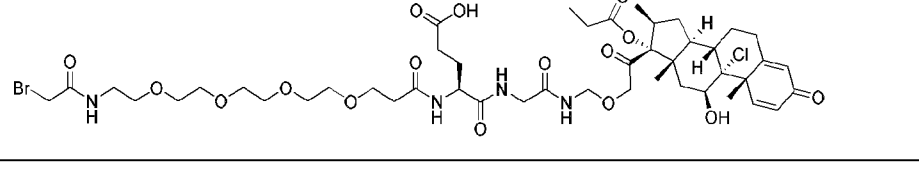
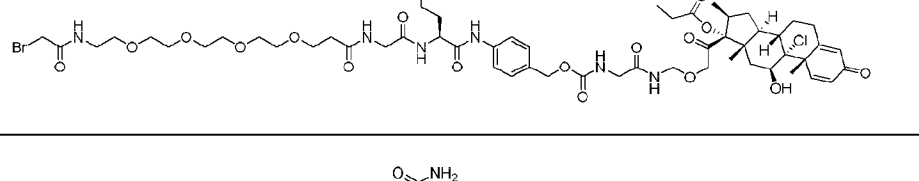
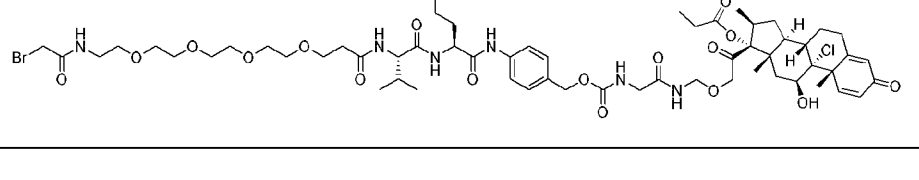
L-63	
L-64	
L-65	
L-66	
L-67	
L-68	
L-69	

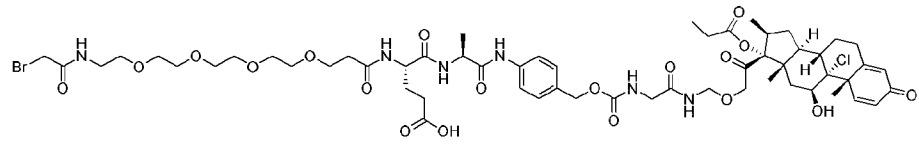
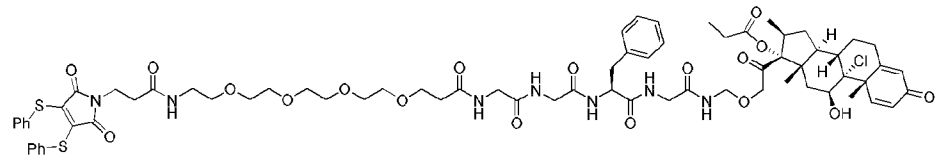
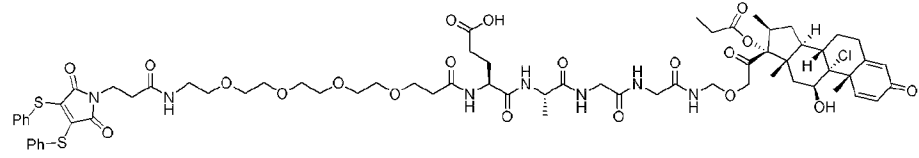
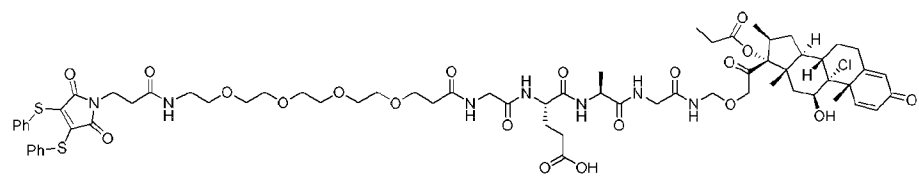
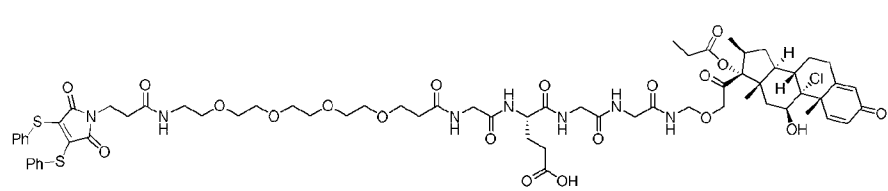
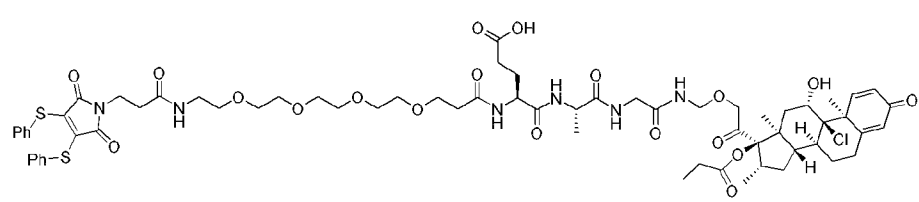
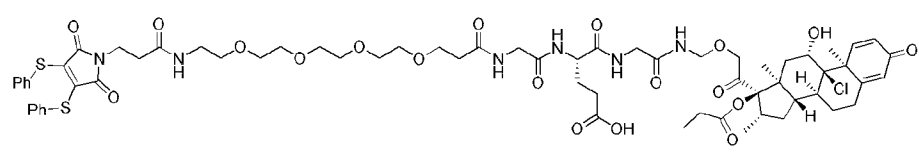
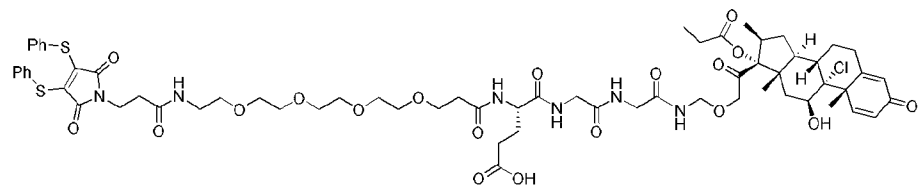
L-70	
L-71	
L-72	
L-73	
L-74	
L-75	
L-76	

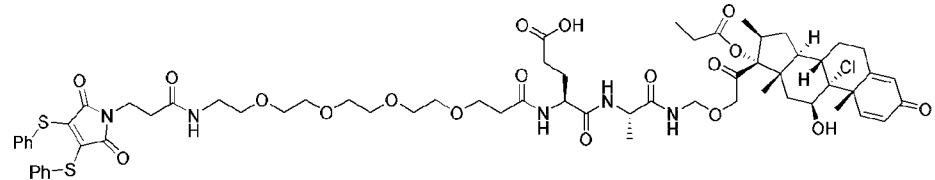
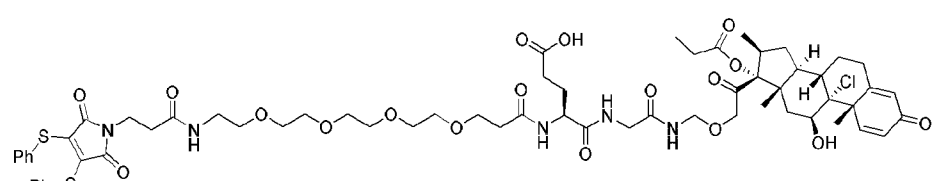
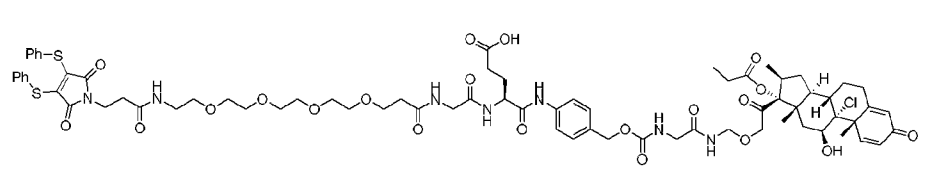
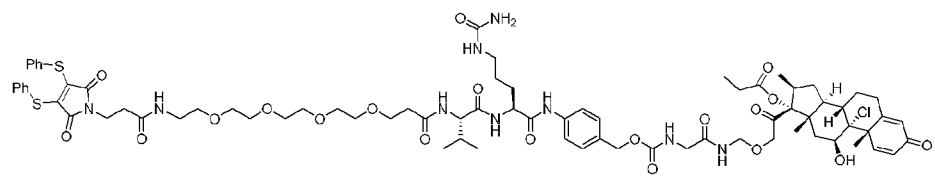
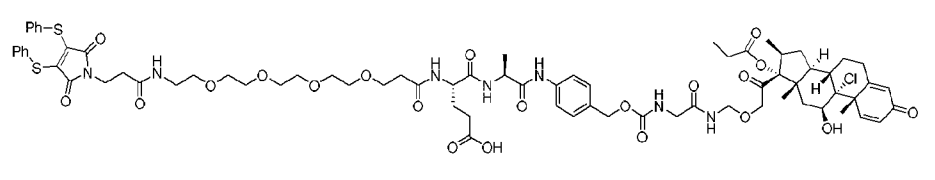
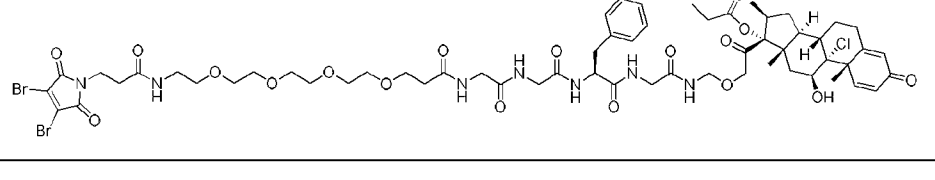
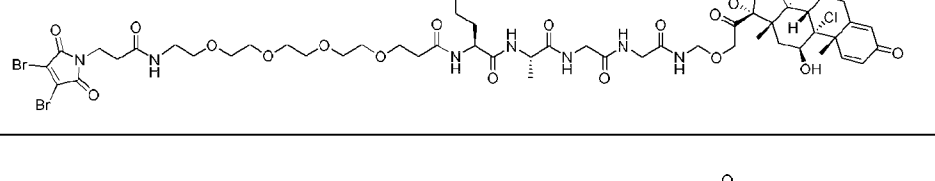
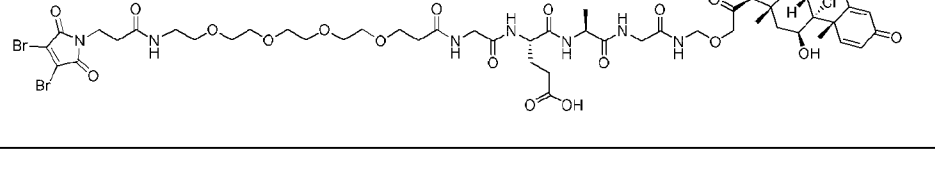
L-77	
L-78	
L-79	
L-80	
L-81	
L-82	
L-83	

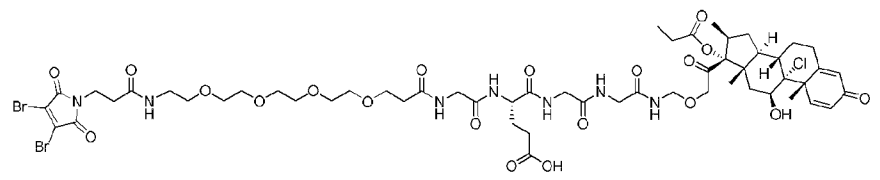
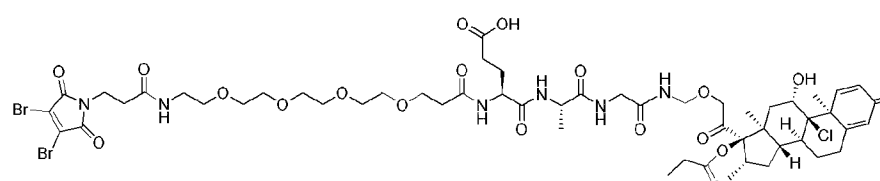
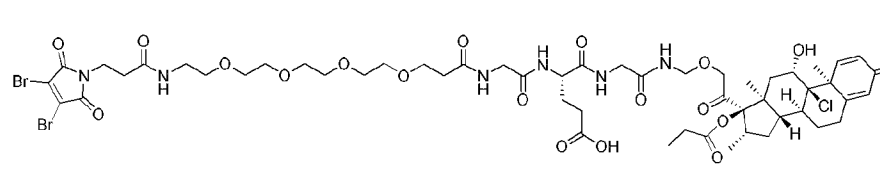
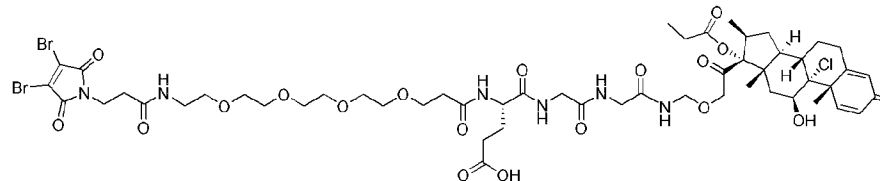
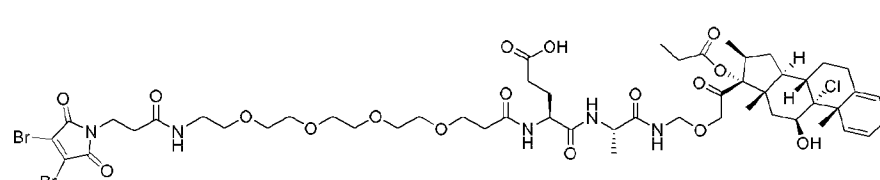
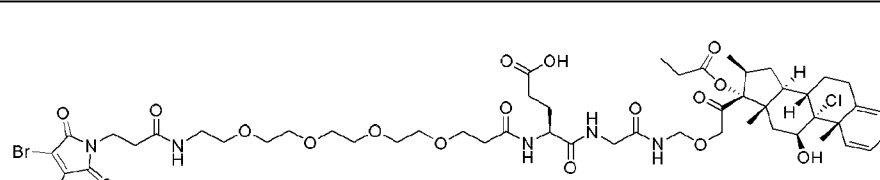
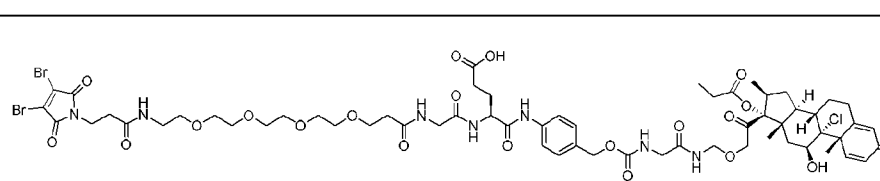
L-84	
L-85	
L-86	
L-87	
L-88	
L-89	
L-90	

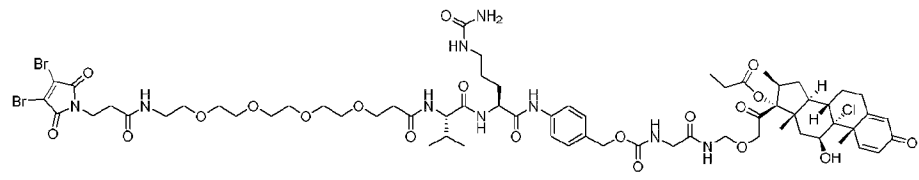
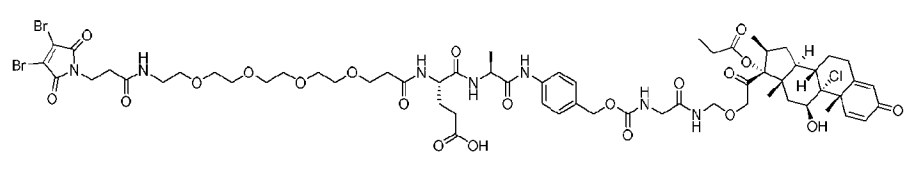
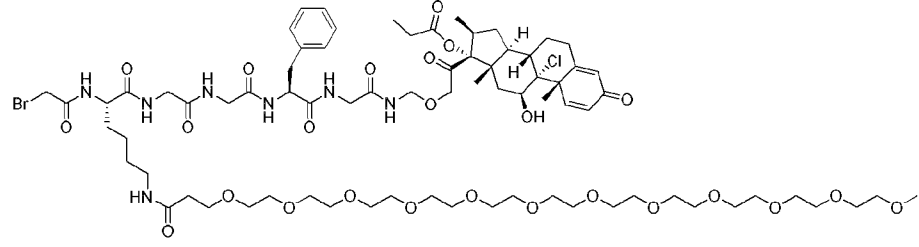
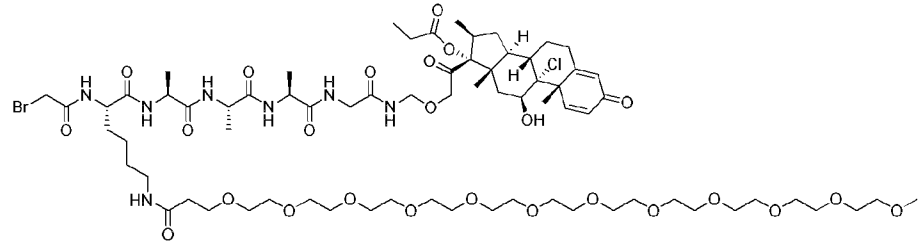
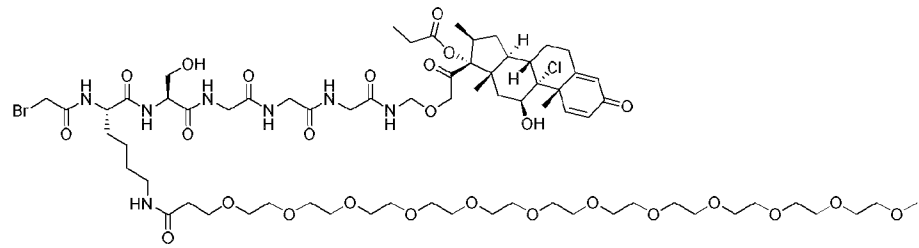
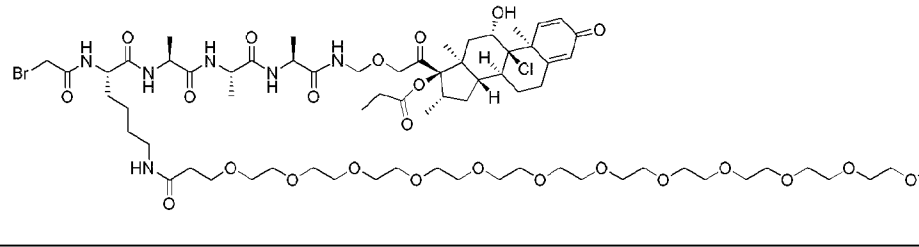
L-91	
L-92	
L-93	
L-94	
L-95	
L-96	
L-97	

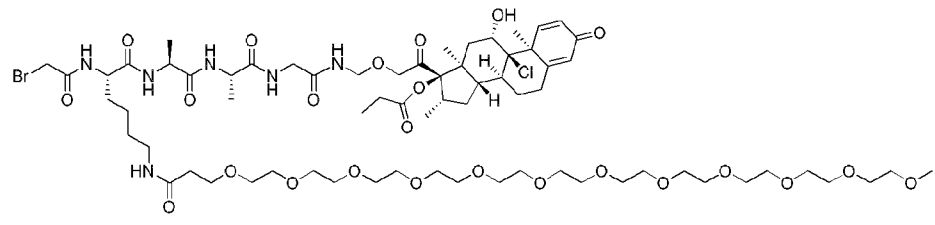
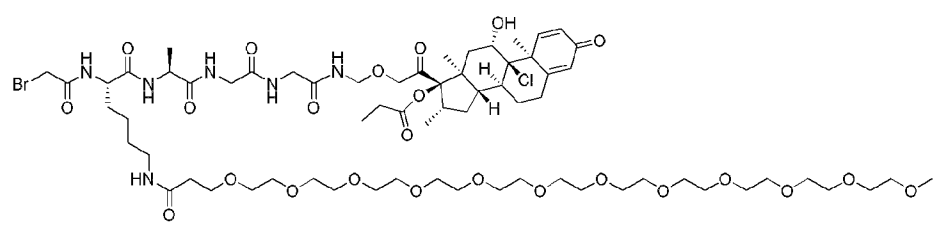
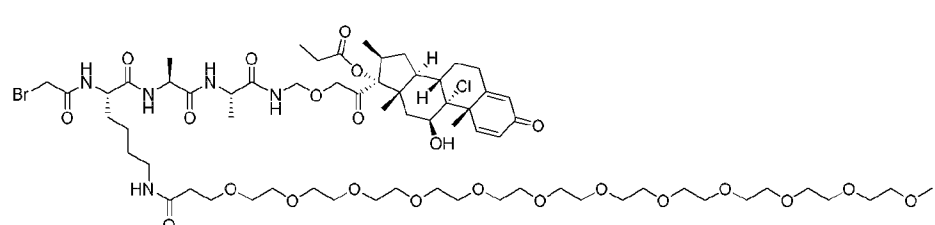
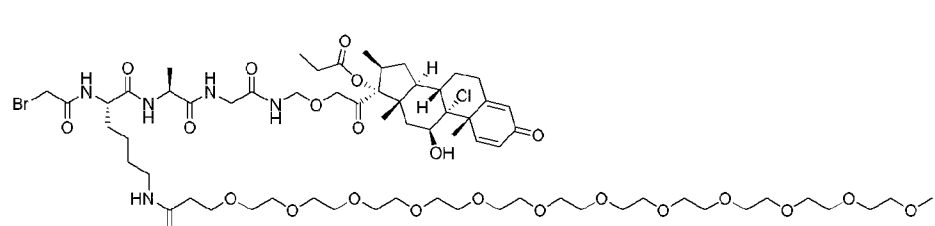
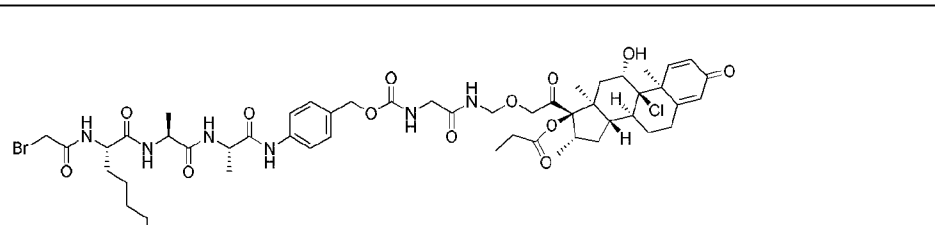
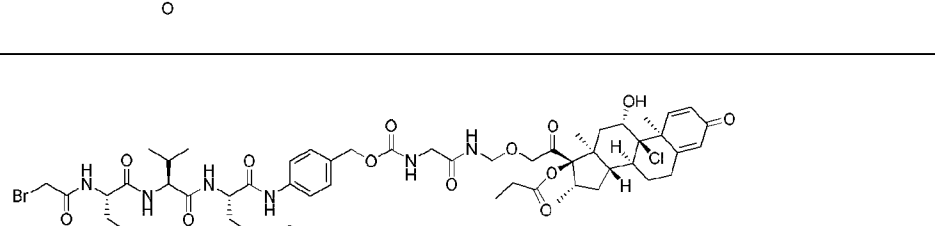
L-98	
L-99	
L-100	
L-101	
L-102	
L-103	
L-104	
L-105	

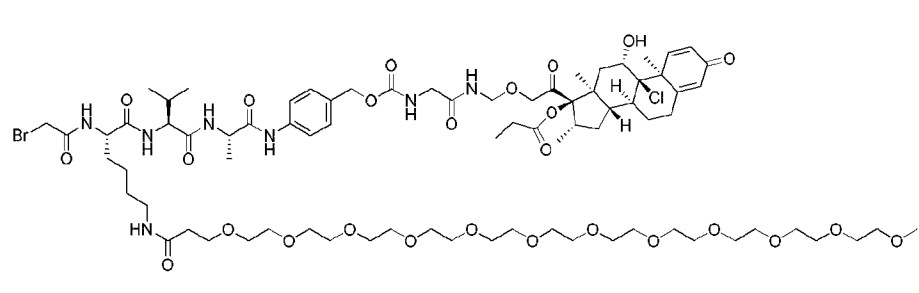
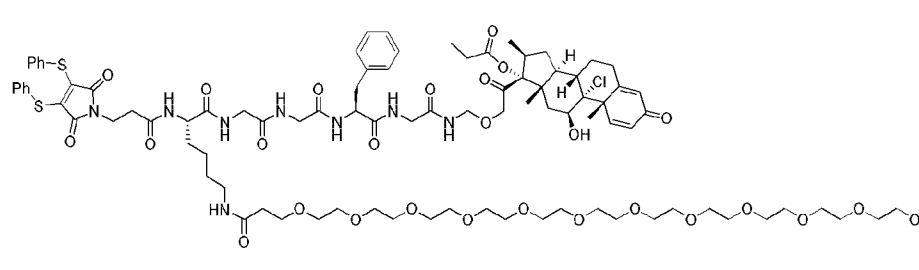
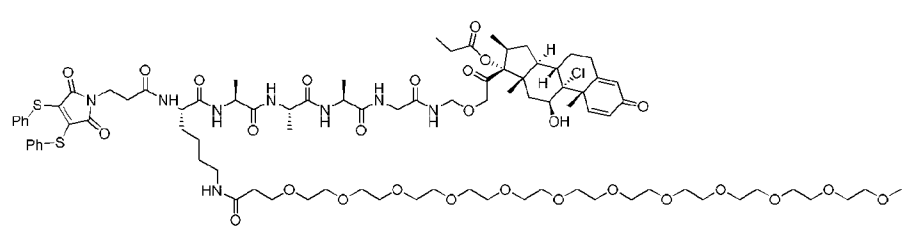
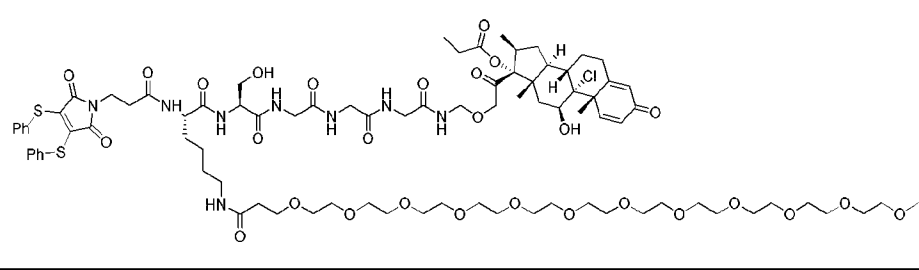
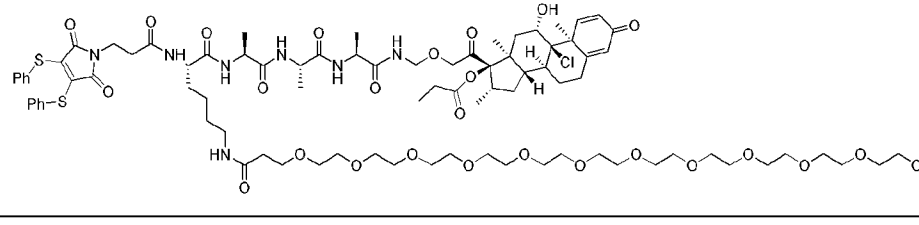
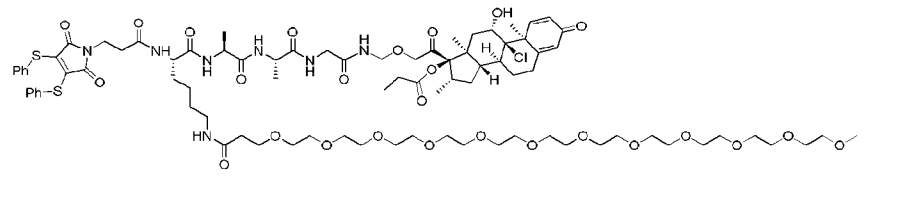
L-106	
L-107	
L-108	
L-109	
L-110	
L-111	
L-112	
L-113	

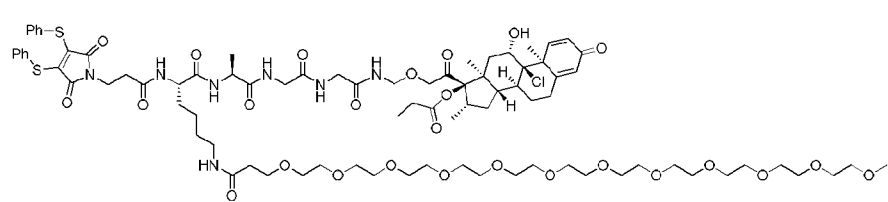
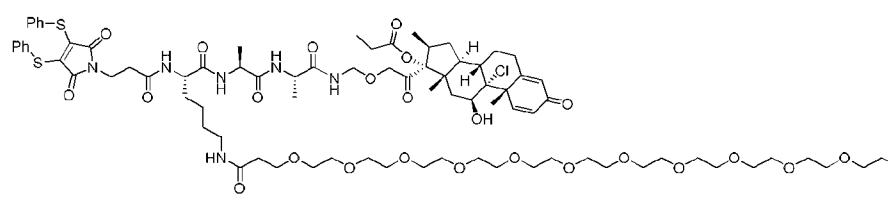
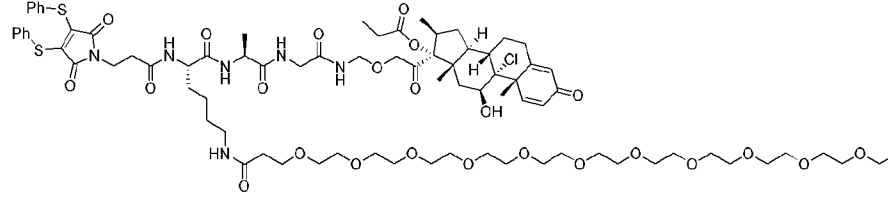
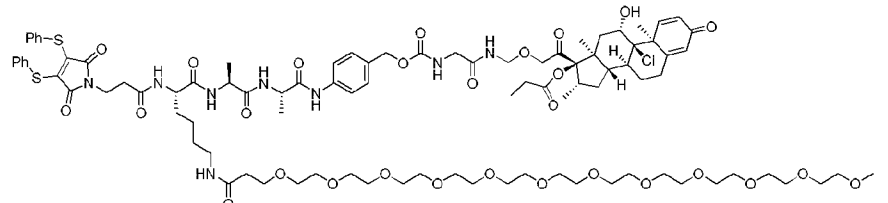
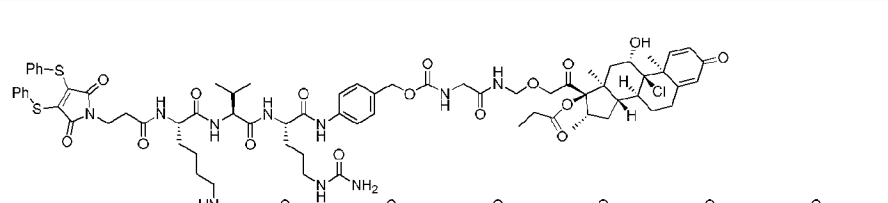
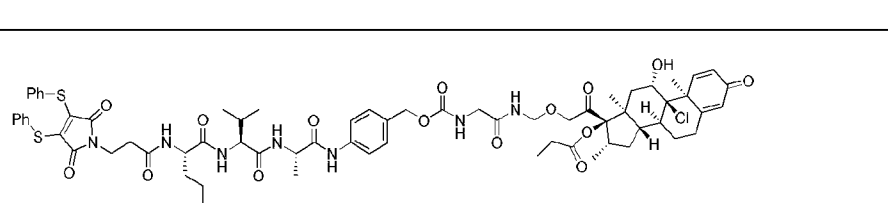
L-114	
L-115	
L-116	
L-117	
L-118	
L-119	
L-120	
L-121	

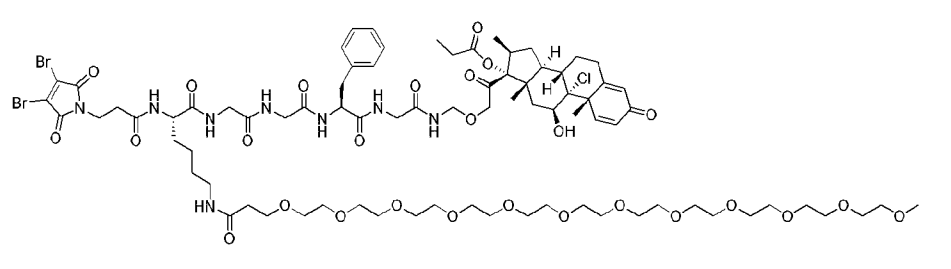
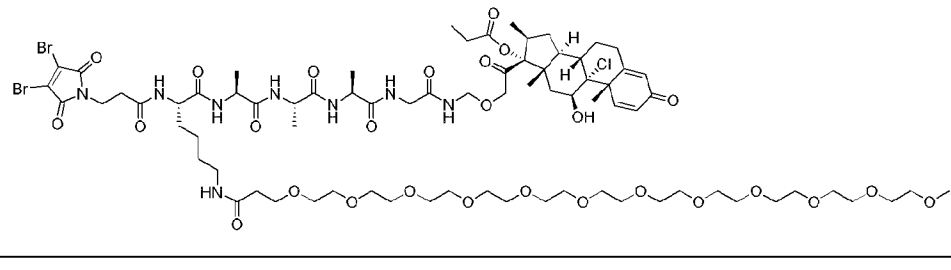
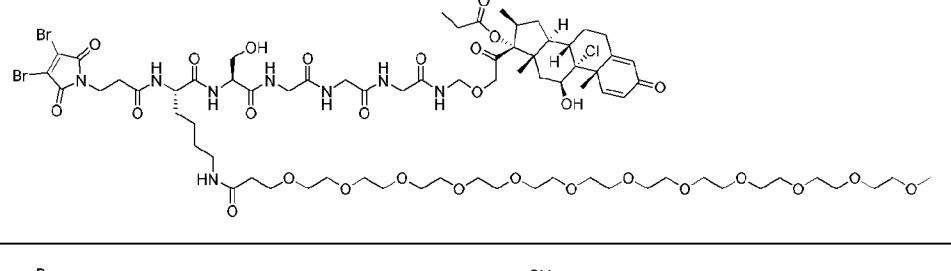
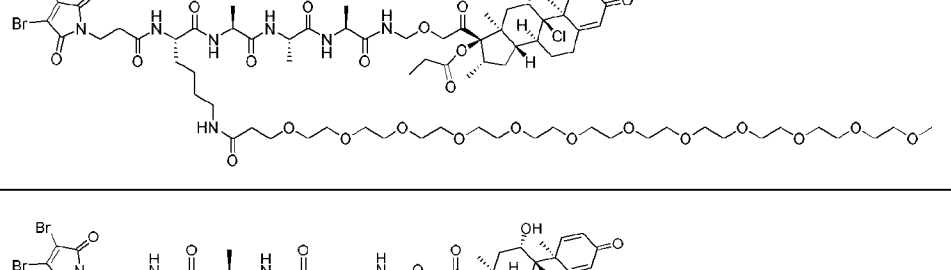
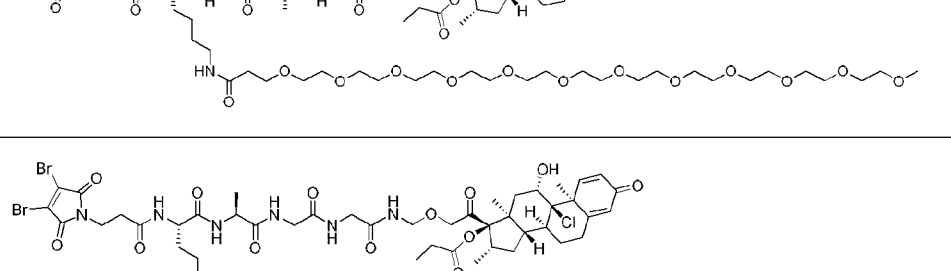
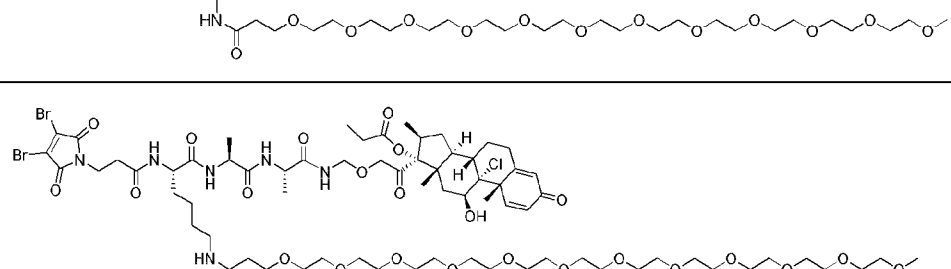
L-122	
L-123	
L-124	
L-125	
L-126	
L-127	
L-128	

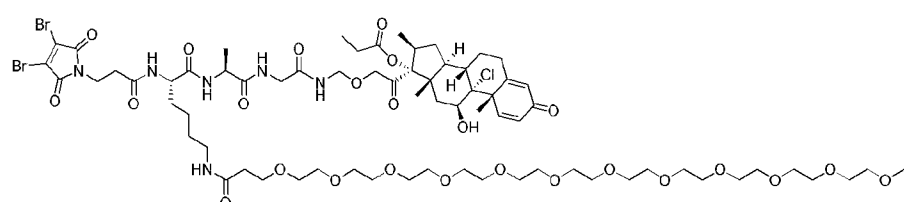
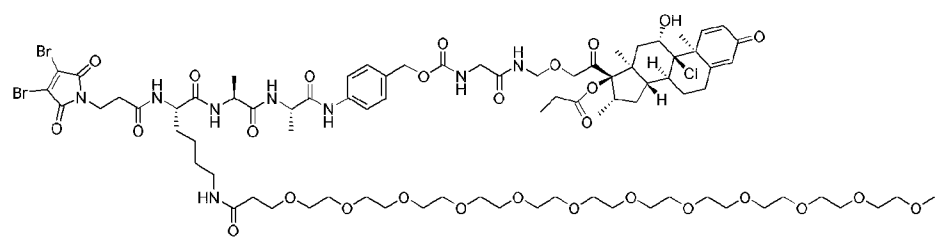
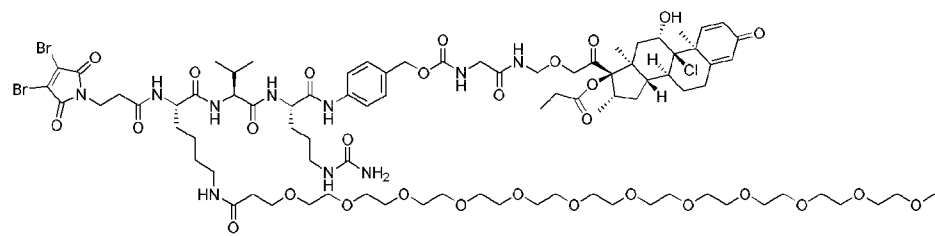
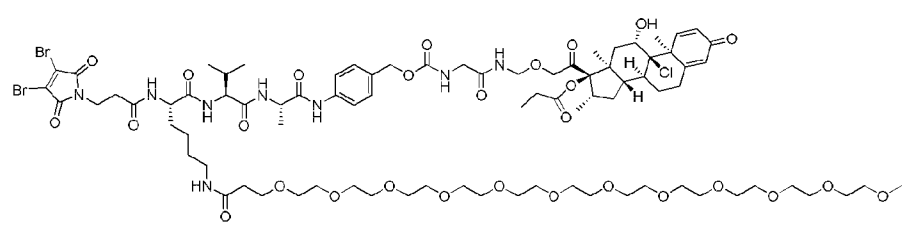
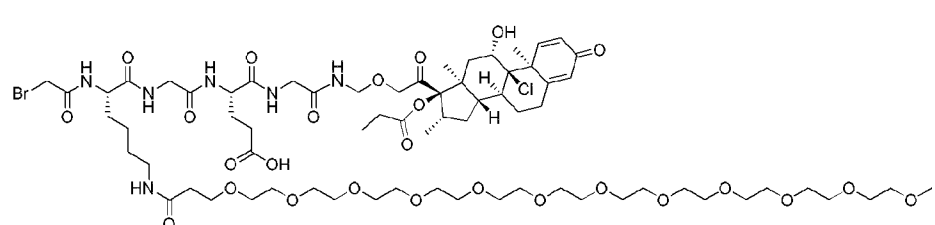
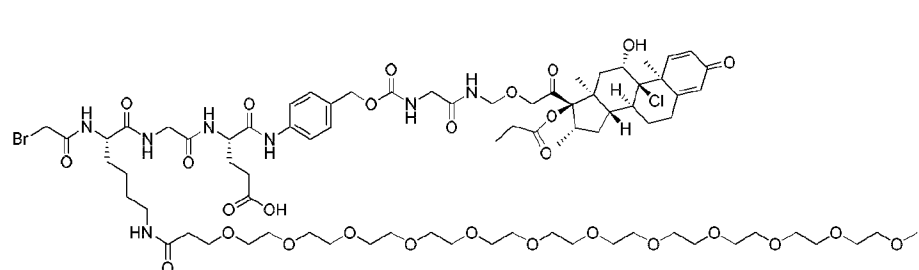
L-129	
L-130	
L-131	
L-132	
L-133	
L-134	

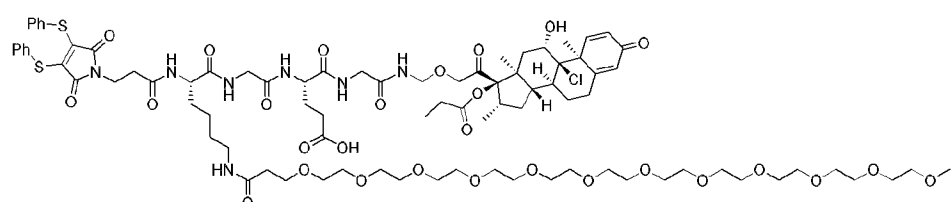
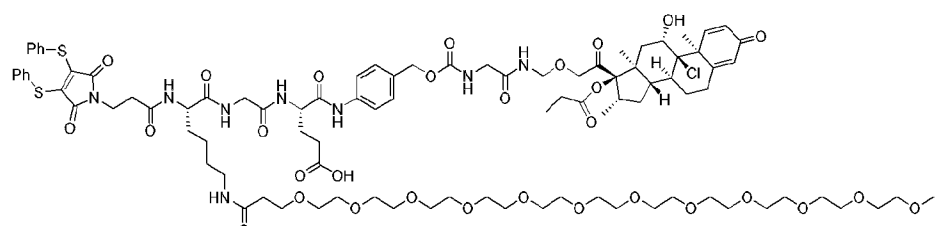
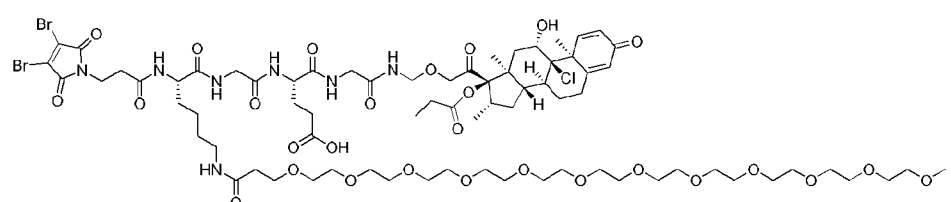
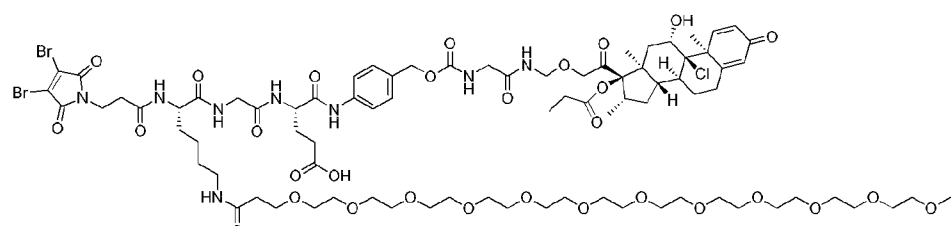
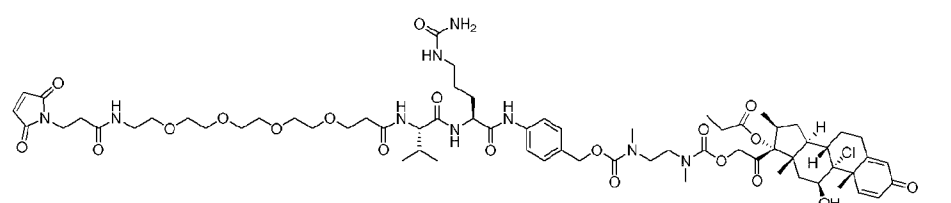
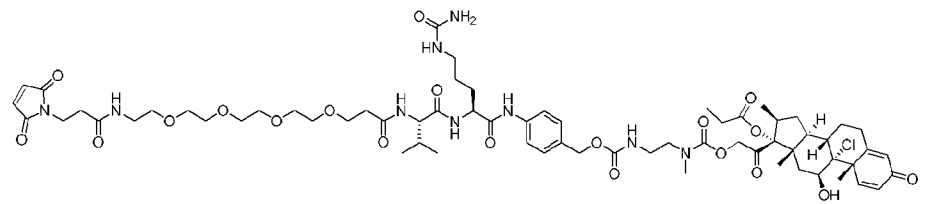
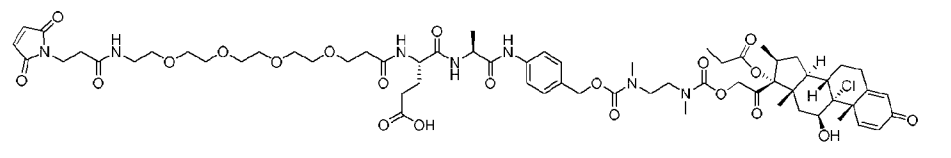
L-135	
L-136	
L-137	
L-138	
L-139	
L-140	

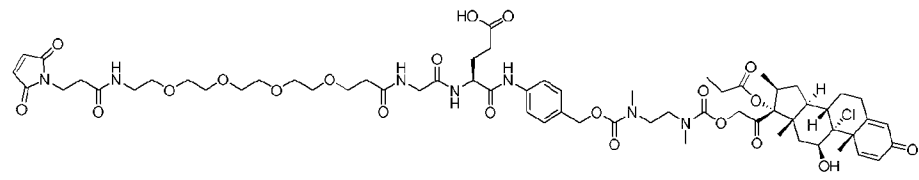
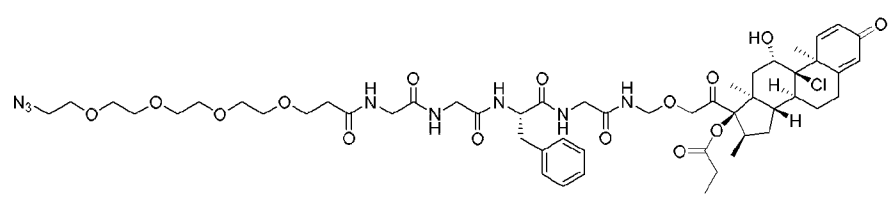
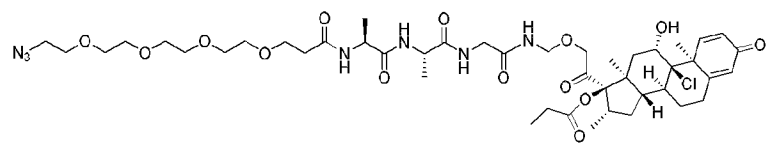
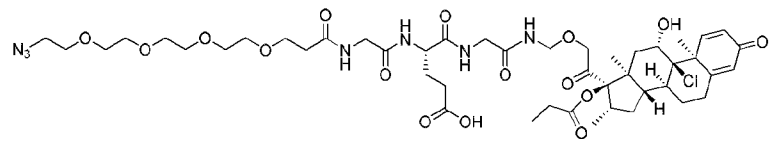
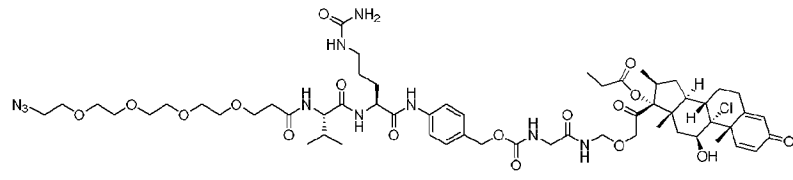
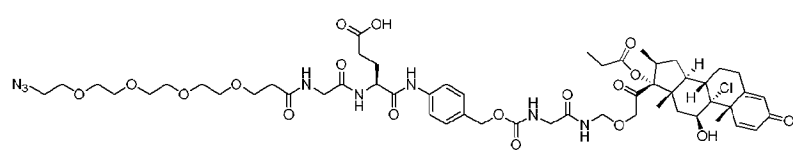
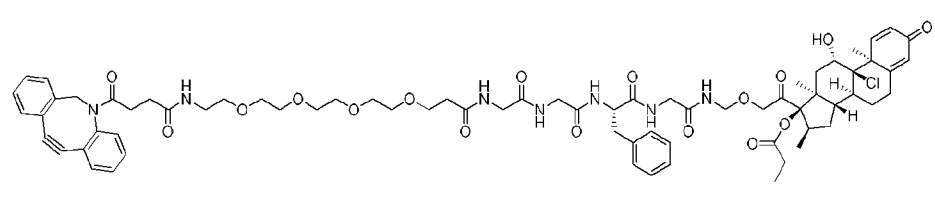
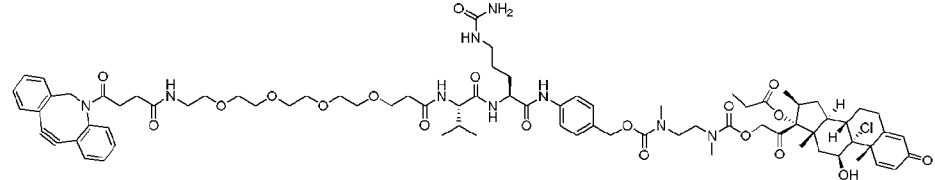
L-141	
L-142	
L-143	
L-144	
L-145	
L-146	

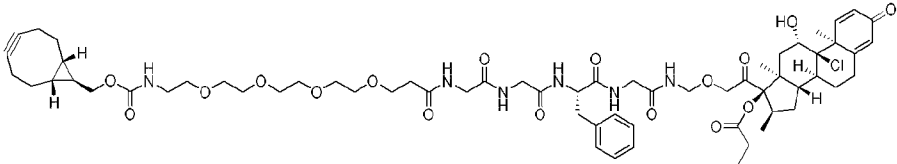
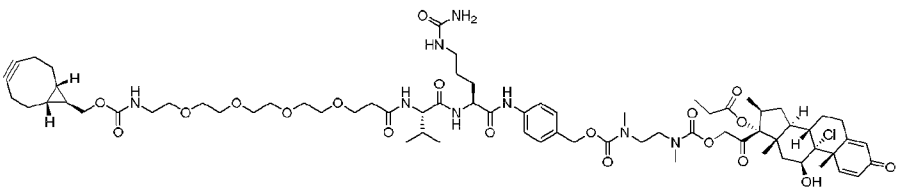
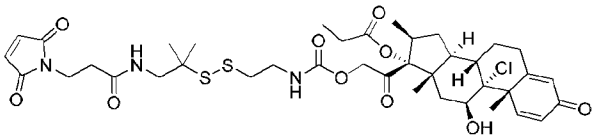
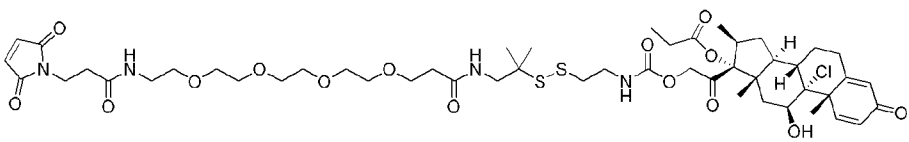
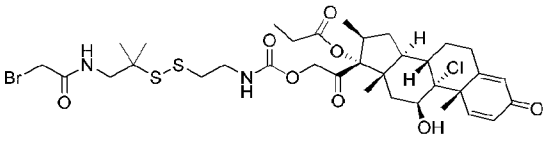
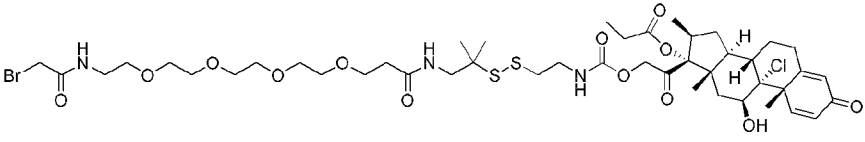
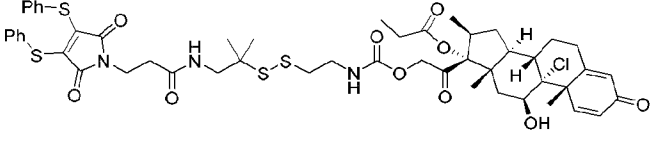
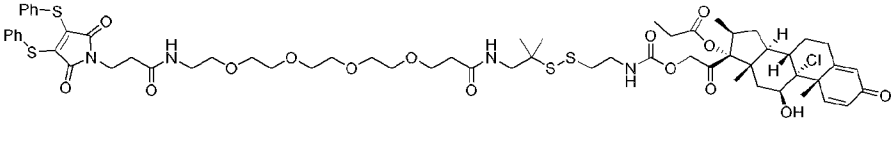
L-147	 Chemical structure of L-147: A complex molecule featuring a thienothiazine core with two phenylthio groups (Ph-S) and a carbonyl group. This core is linked via a series of amide bonds to a long, flexible polyether chain. The polyether chain is terminated by a hydroxyl group (OH) and a carbonyl group (C=O). The structure also includes a chlorine atom (Cl) and a hydroxyl group (OH) on a side chain.
L-148	 Chemical structure of L-148: A complex molecule featuring a thienothiazine core with two phenylthio groups (Ph-S) and a carbonyl group. This core is linked via a series of amide bonds to a long, flexible polyether chain. The polyether chain is terminated by a hydroxyl group (OH) and a carbonyl group (C=O). The structure also includes a chlorine atom (Cl) and a hydroxyl group (OH) on a side chain.
L-149	 Chemical structure of L-149: A complex molecule featuring a thienothiazine core with two phenylthio groups (Ph-S) and a carbonyl group. This core is linked via a series of amide bonds to a long, flexible polyether chain. The polyether chain is terminated by a hydroxyl group (OH) and a carbonyl group (C=O). The structure also includes a chlorine atom (Cl) and a hydroxyl group (OH) on a side chain.
L-150	 Chemical structure of L-150: A complex molecule featuring a thienothiazine core with two phenylthio groups (Ph-S) and a carbonyl group. This core is linked via a series of amide bonds to a long, flexible polyether chain. The polyether chain is terminated by a hydroxyl group (OH) and a carbonyl group (C=O). The structure also includes a chlorine atom (Cl) and a hydroxyl group (OH) on a side chain.
L-151	 Chemical structure of L-151: A complex molecule featuring a thienothiazine core with two phenylthio groups (Ph-S) and a carbonyl group. This core is linked via a series of amide bonds to a long, flexible polyether chain. The polyether chain is terminated by a hydroxyl group (OH) and a carbonyl group (C=O). The structure also includes a chlorine atom (Cl) and a hydroxyl group (OH) on a side chain.
L-152	 Chemical structure of L-152: A complex molecule featuring a thienothiazine core with two phenylthio groups (Ph-S) and a carbonyl group. This core is linked via a series of amide bonds to a long, flexible polyether chain. The polyether chain is terminated by a hydroxyl group (OH) and a carbonyl group (C=O). The structure also includes a chlorine atom (Cl) and a hydroxyl group (OH) on a side chain.

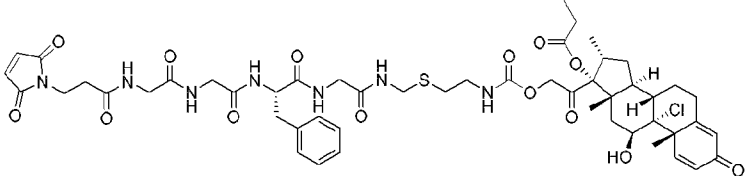
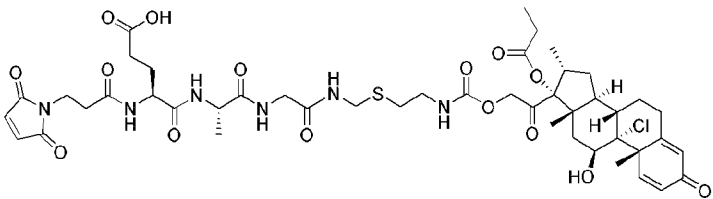
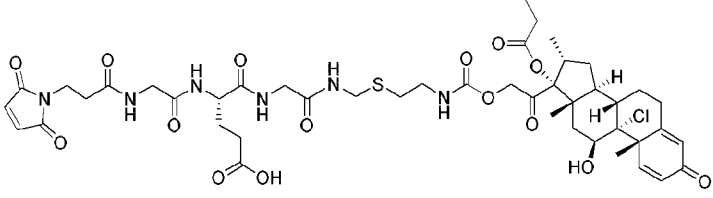
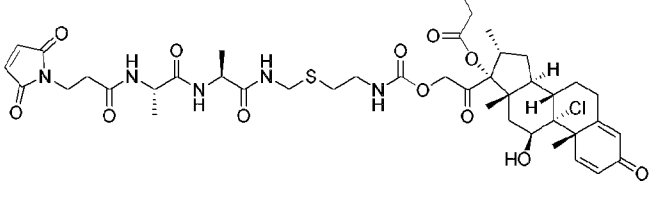
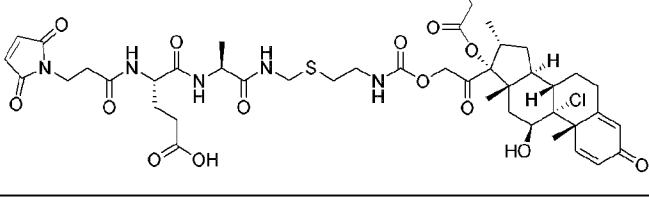
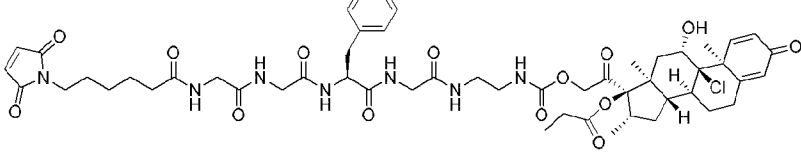
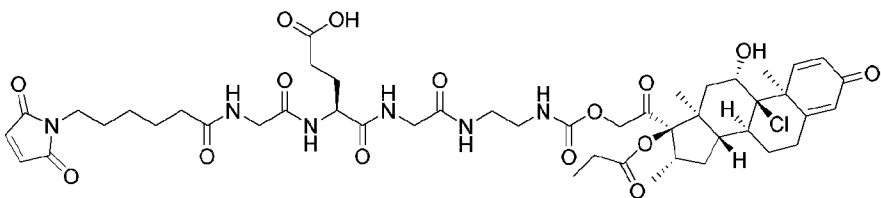
L-153	
L-154	
L-155	
L-156	
L-157	
L-158	
L-159	

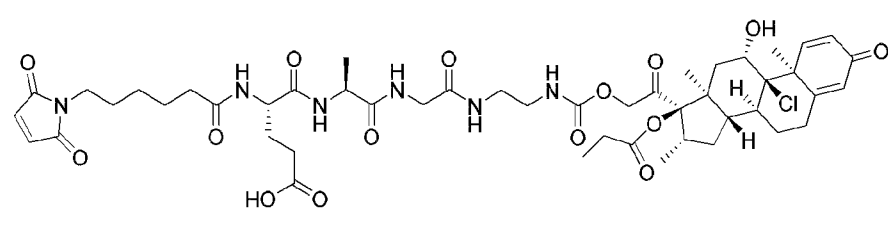
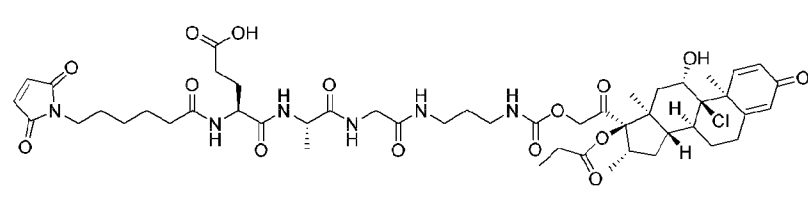
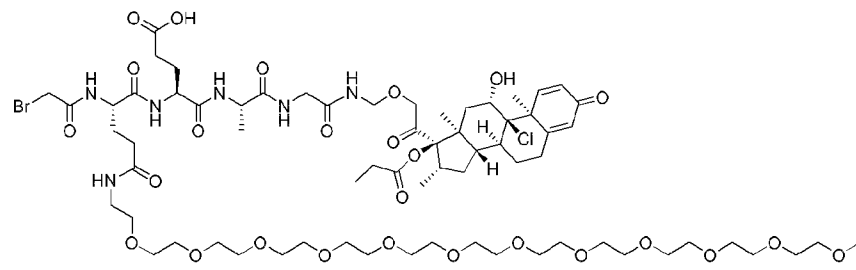
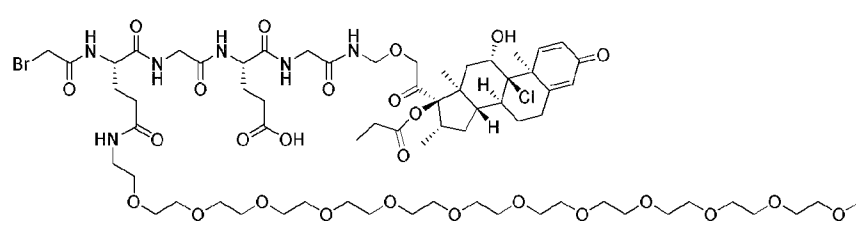
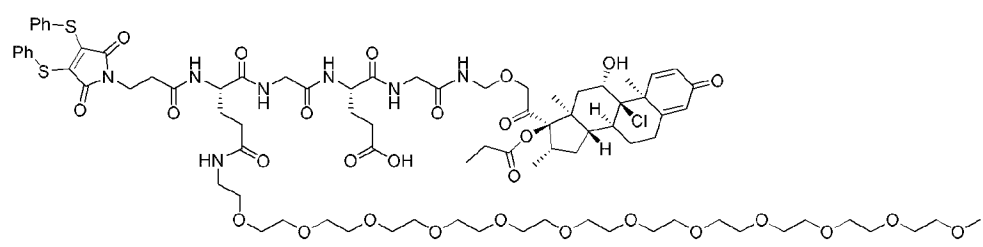
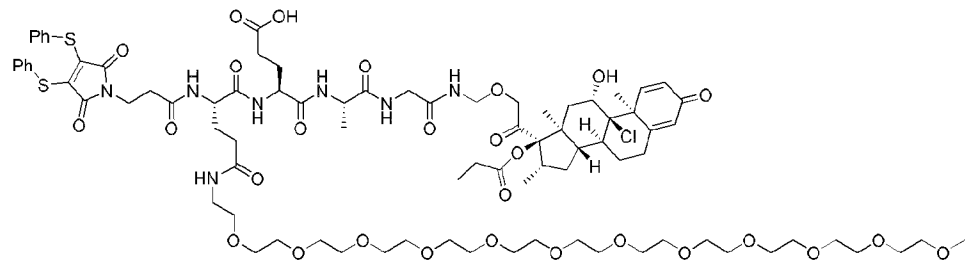
L-160	 Chemical structure of L-160: A complex molecule featuring a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain. The structure includes a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain.
L-161	 Chemical structure of L-161: A complex molecule featuring a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain. The structure includes a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain.
L-162	 Chemical structure of L-162: A complex molecule featuring a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain. The structure includes a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain.
L-163	 Chemical structure of L-163: A complex molecule featuring a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain. The structure includes a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain.
L-164	 Chemical structure of L-164: A complex molecule featuring a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain. The structure includes a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain.
L-165	 Chemical structure of L-165: A complex molecule featuring a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain. The structure includes a brominated pyrazole ring, a peptide backbone, and a long polyether chain.

L-166	
L-167	
L-168	
L-169	
L-170	
L-171	
L-172	

L-173	
L-174	
L-175	
L-176	
L-177	
L-178	
L-179	
L-180	

L-181	
L-182	
L-183	
L-184	
L-185	
L-186	
L-187	
L-188	

L-189	
L-190	
L-191	
L-192	
L-193	
L-194	
L-195	

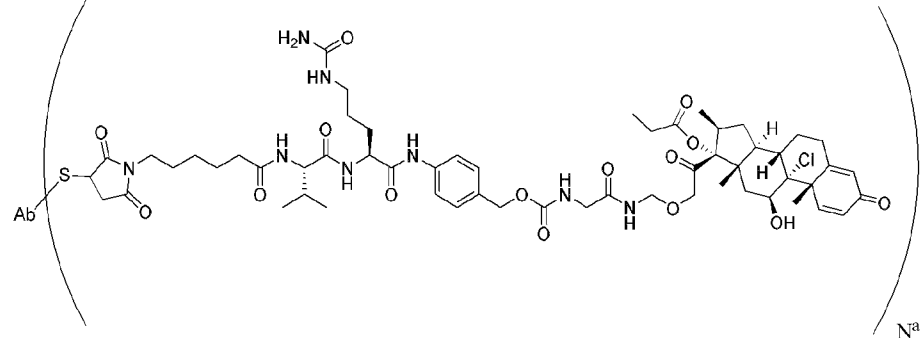
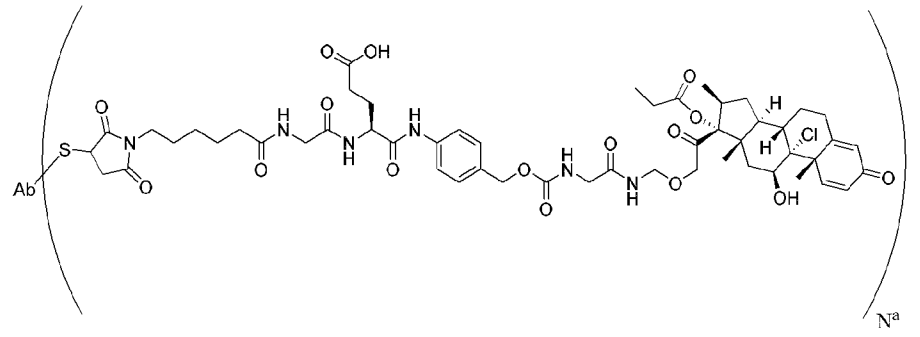
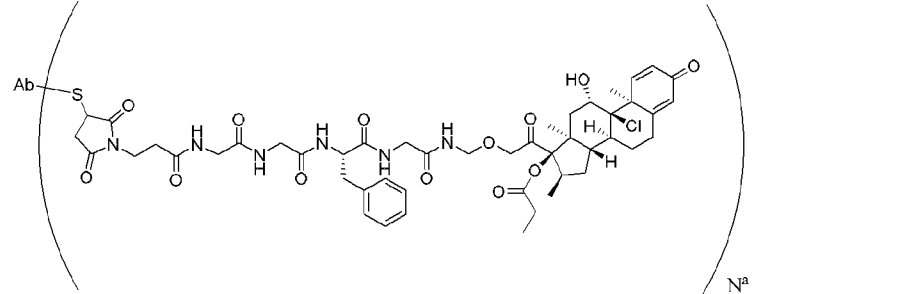
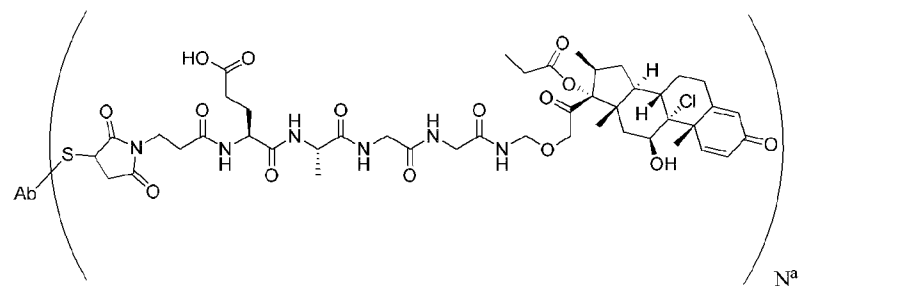
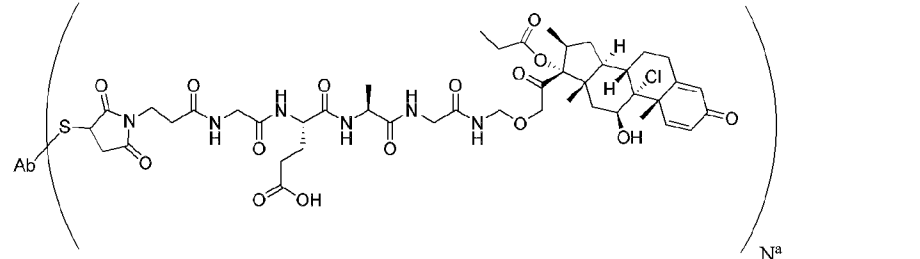
L-196	
L-197	
L-198	
L-199	
L-200	
L-201	

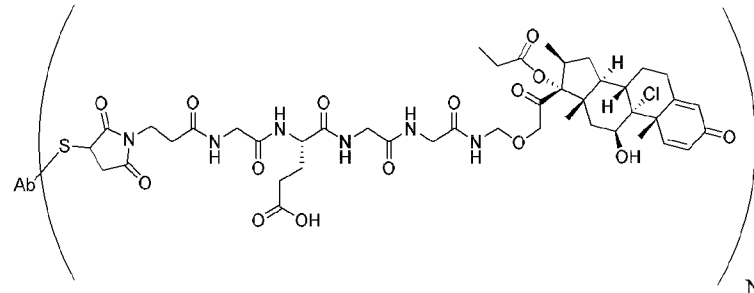
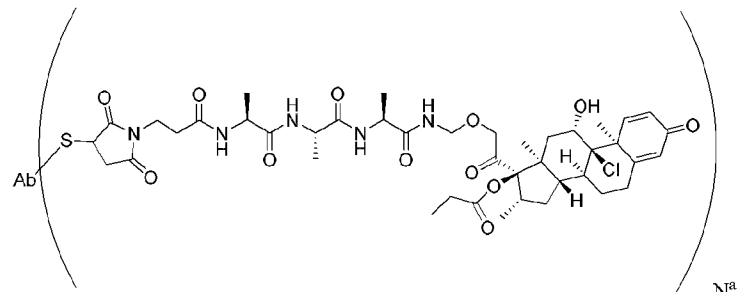
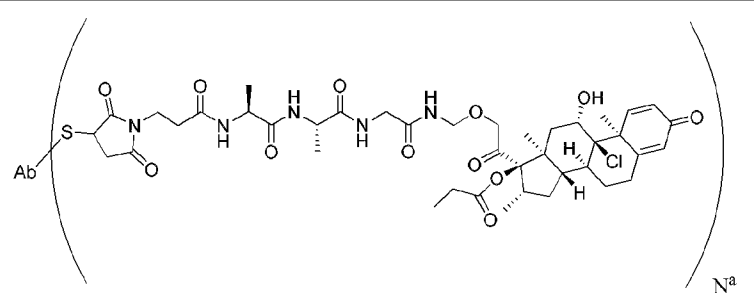
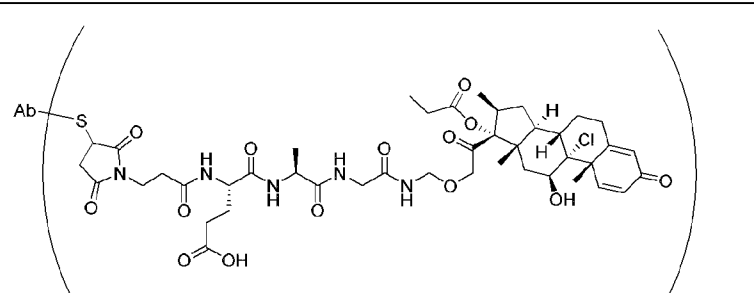
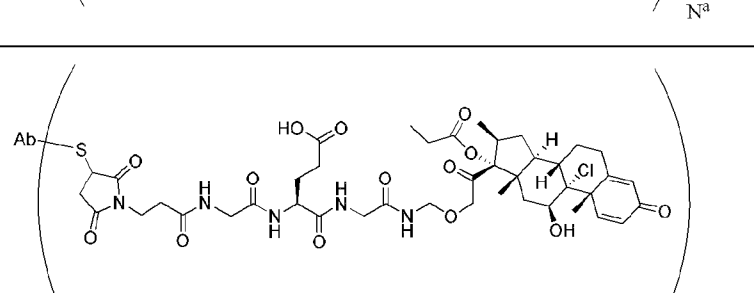
L-202	
L-203	
L-204	

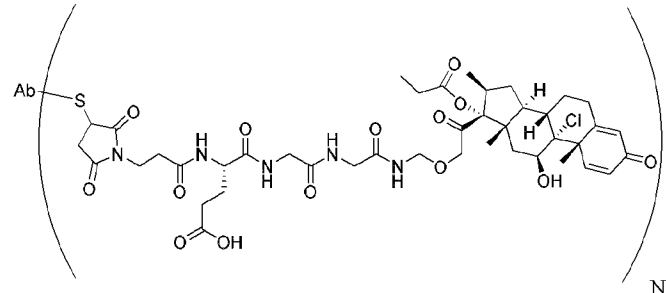
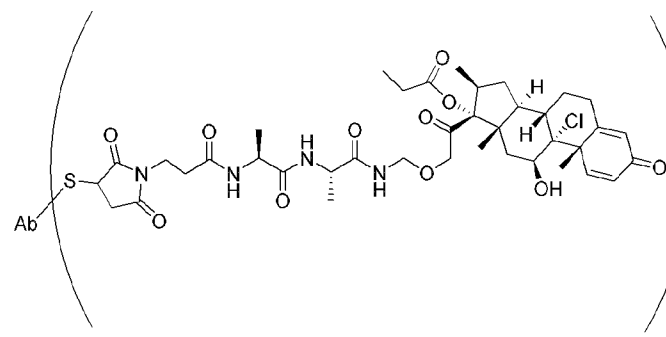
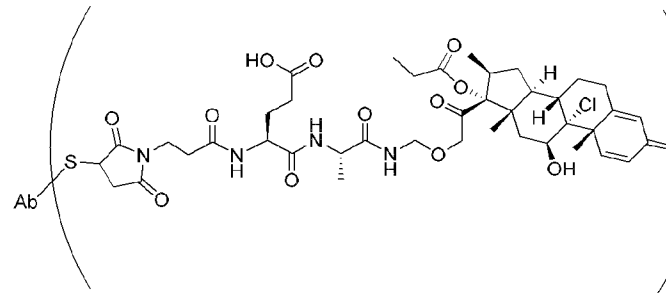
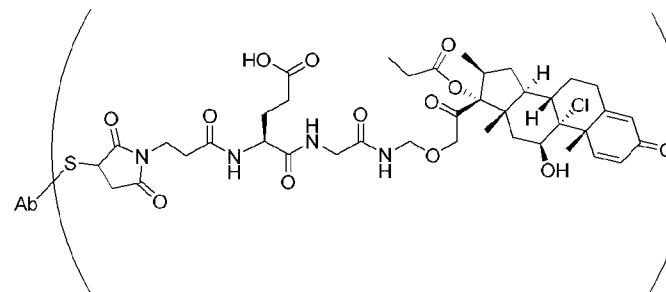
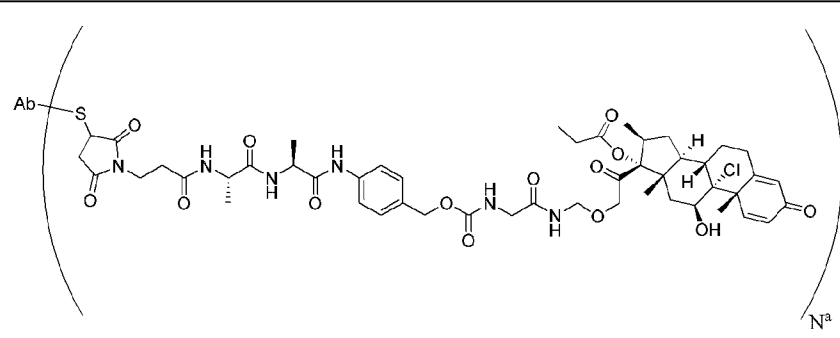
在一种实施方式中，本申请公开的化合物，包括但不限于：

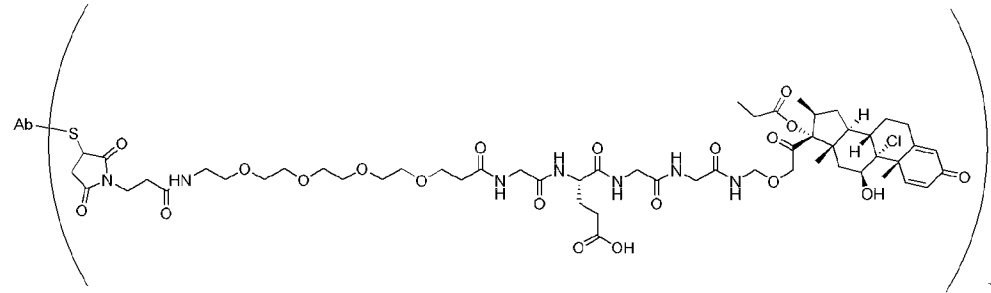
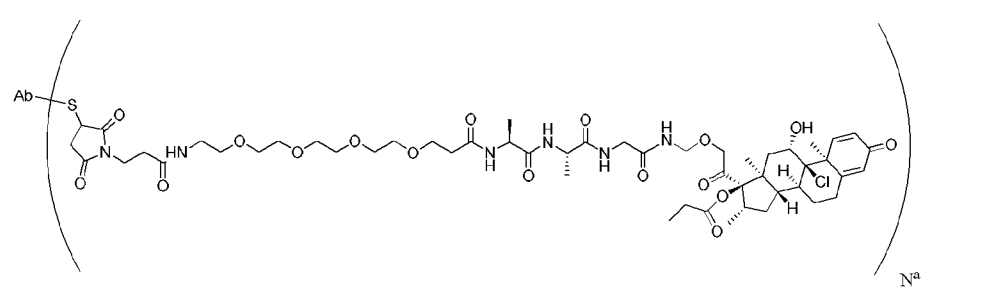
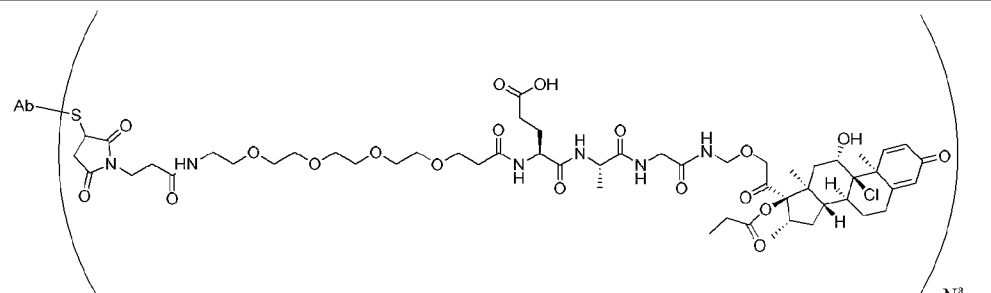
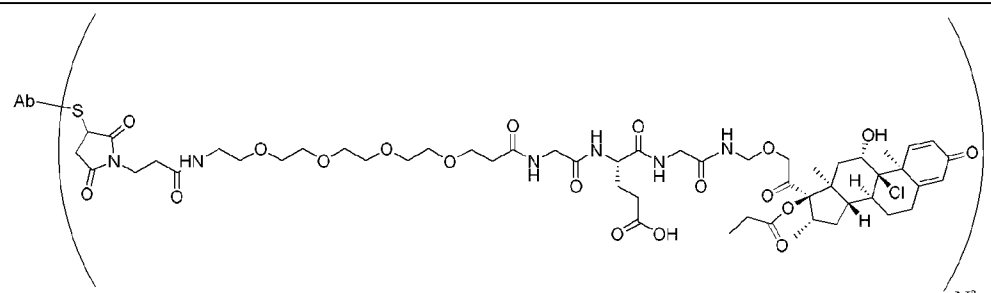
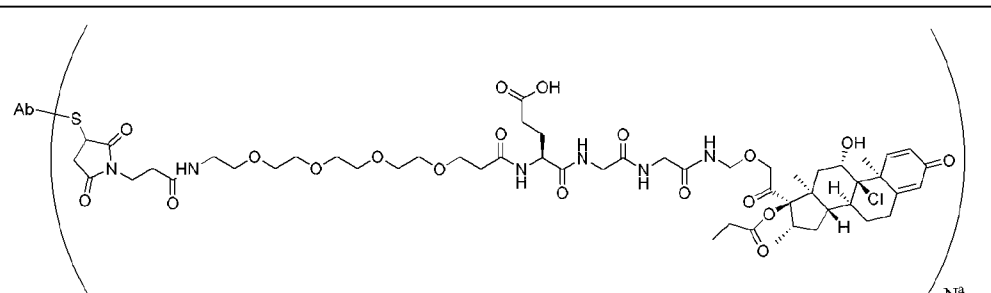
化合物 编号	结构
ADC-1	
ADC-2	

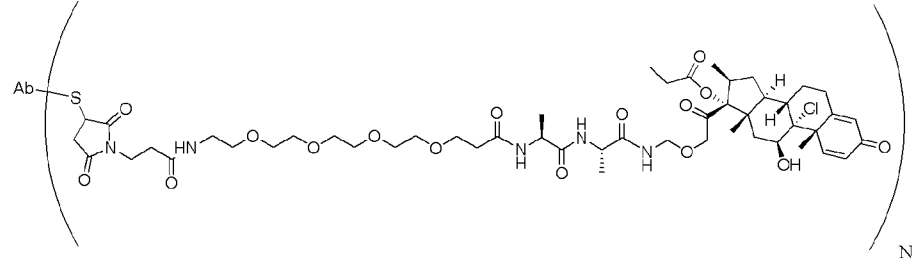
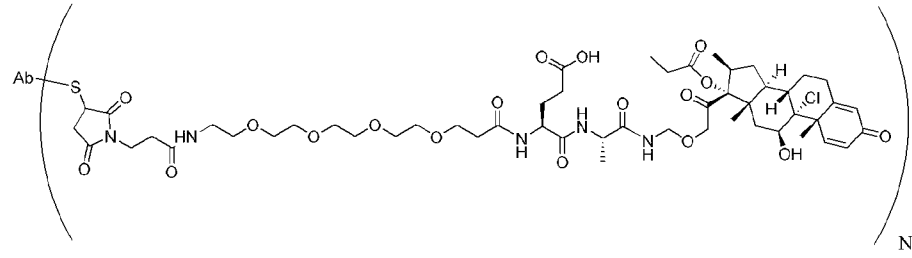
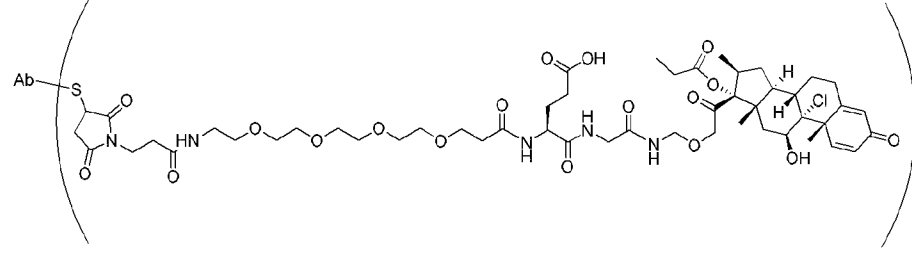
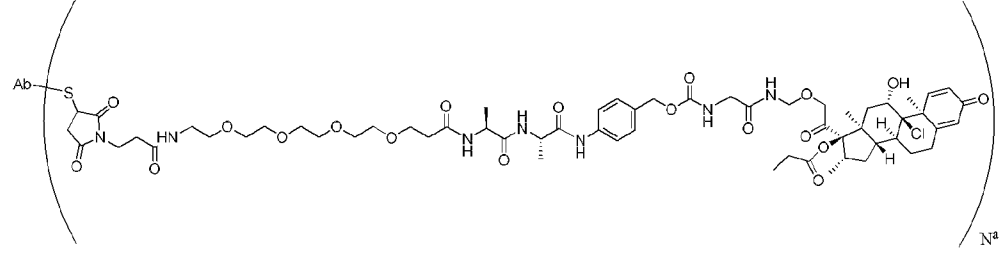
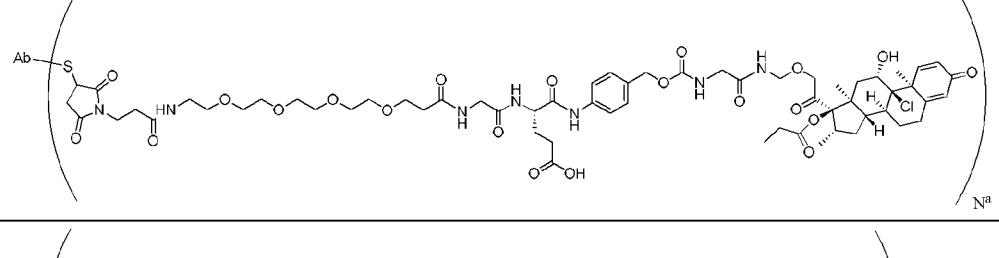
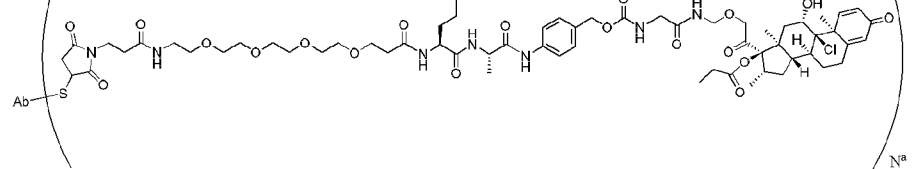
ADC-3	N^a
ADC-4	N^a
ADC-5	N^a
ADC-6	N^a
ADC-7	N^a

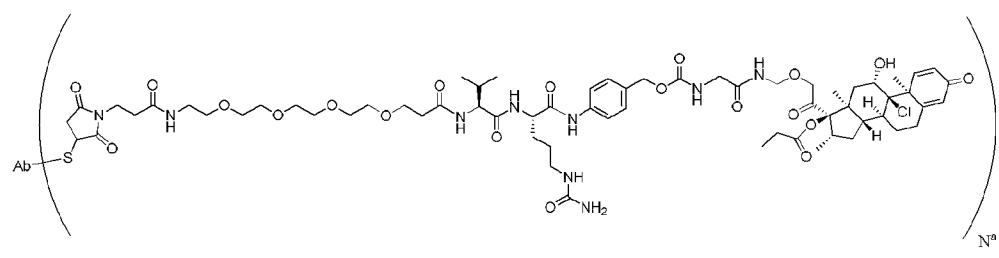
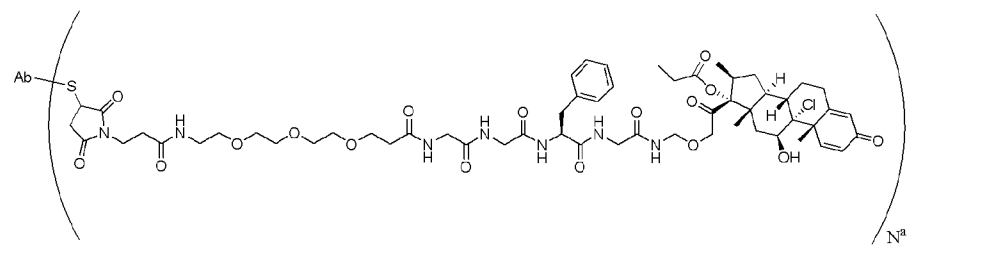
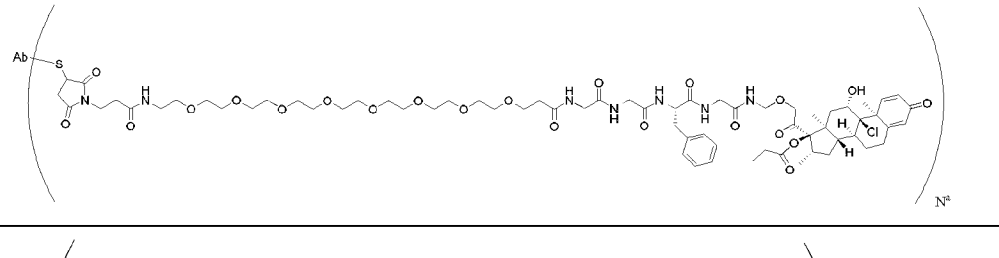
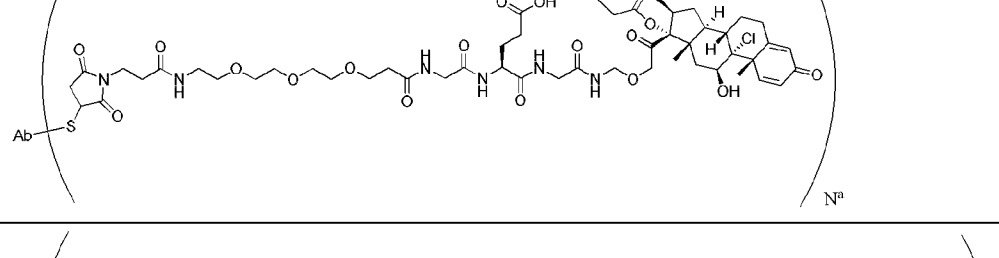
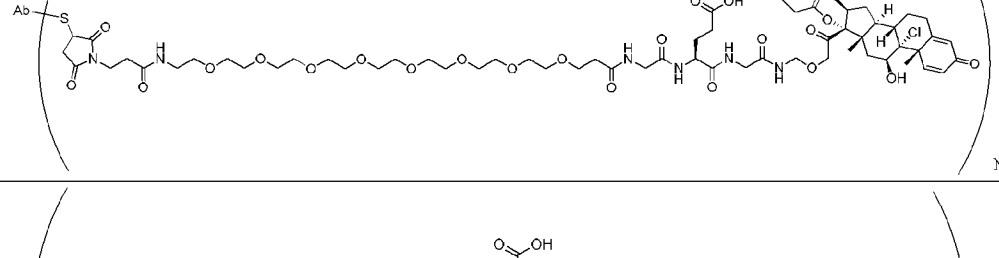
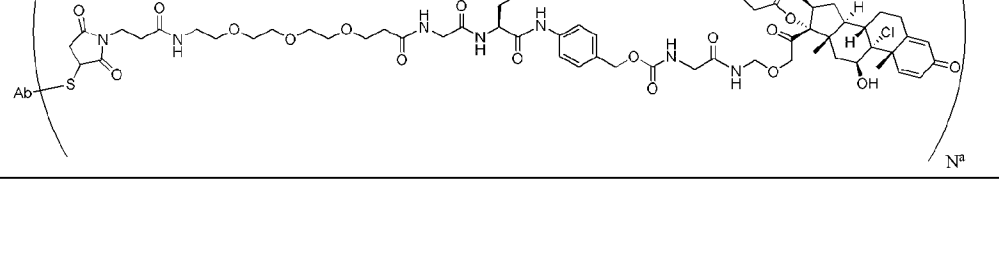
ADC-8	 N^a
ADC-9	 N^a
ADC-10	 N^a
ADC-11	 N^a
ADC-12	 N^a

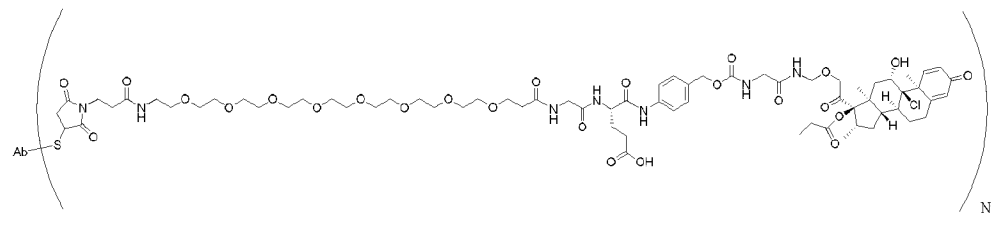
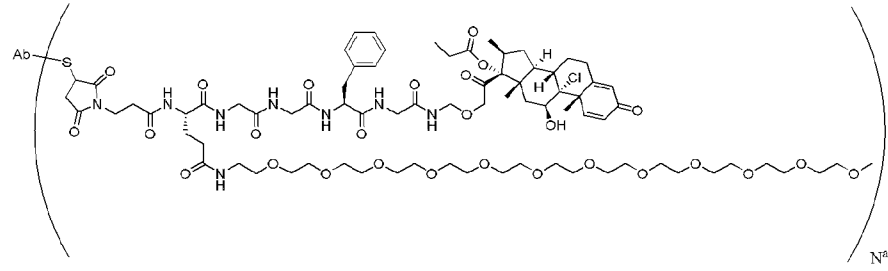
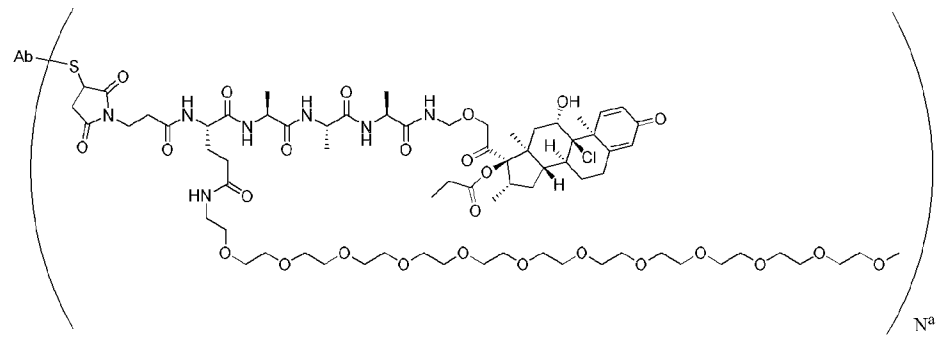
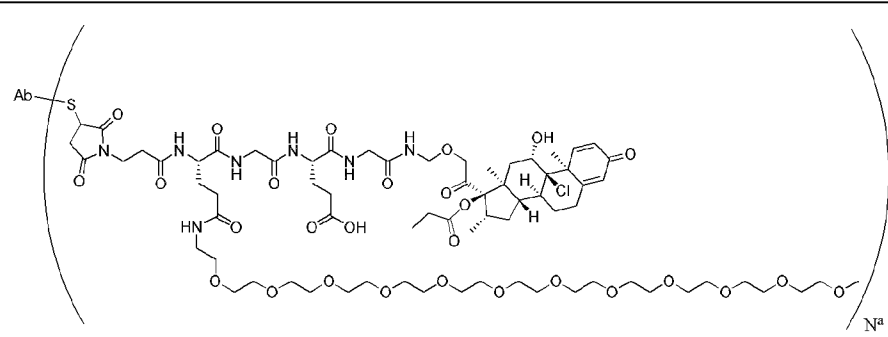
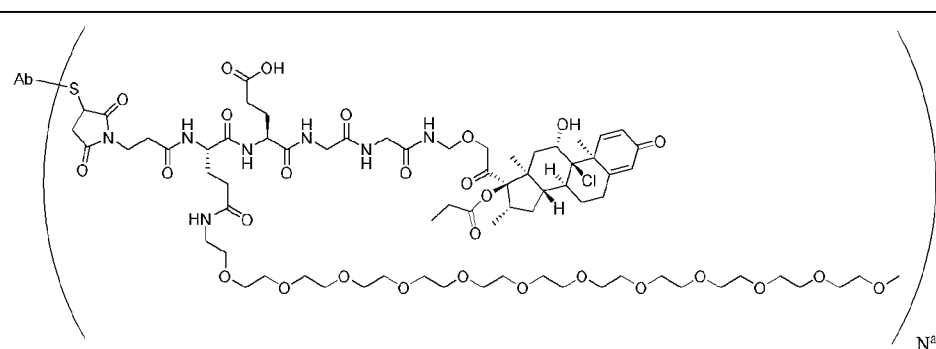
ADC-13	
ADC-14	
ADC-15	
ADC-16	
ADC-17	

ADC-18	
ADC-19	
ADC-20	
ADC-21	
ADC-22	

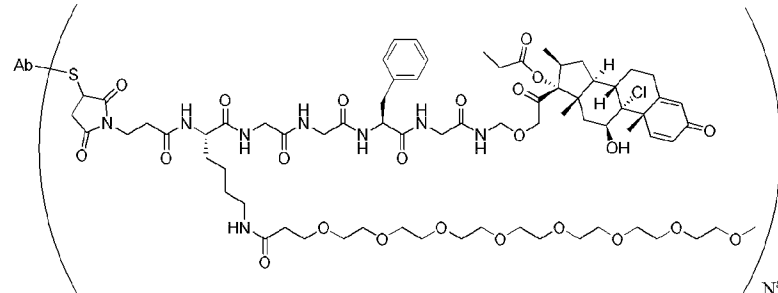
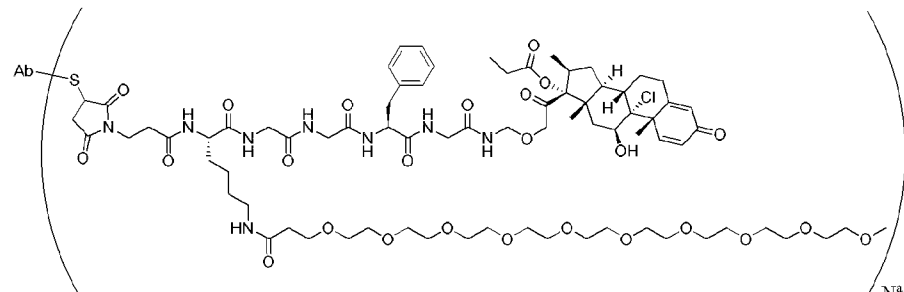
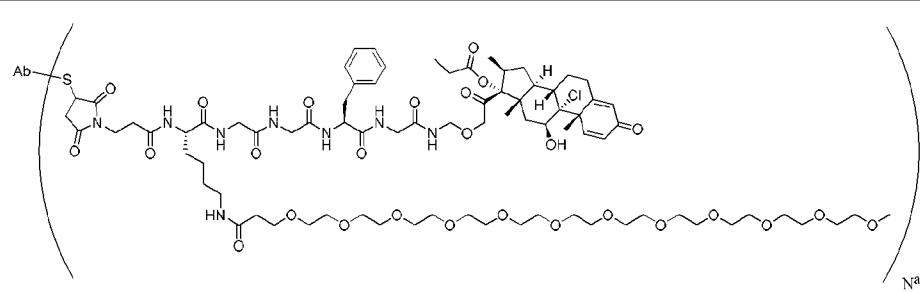
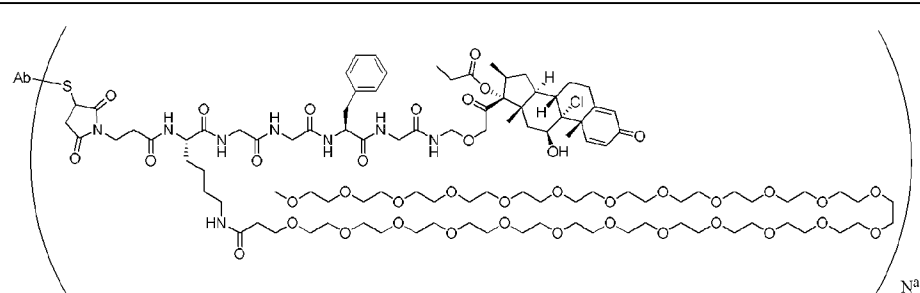
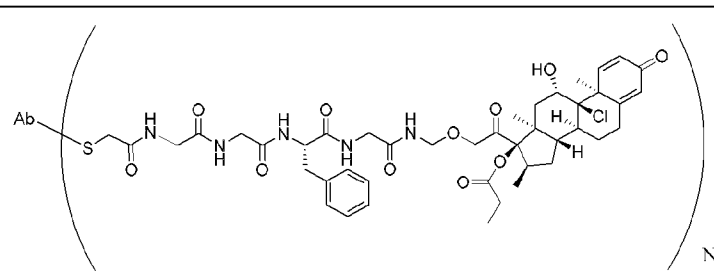
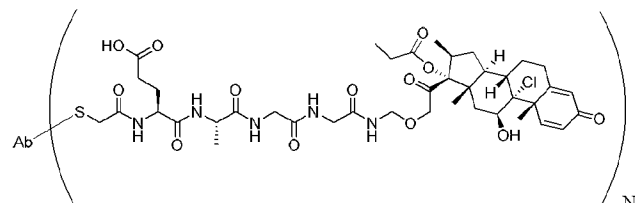
ADC-28	 Chemical structure of ADC-28, showing a monoclonal antibody (Ab) linked via a thioether bond to a succinyl-lysine derivative. This is followed by a long poly(ethylene glycol) (PEG) linker, a short peptide chain, and a steroid moiety with a chlorine atom and a hydroxyl group. The entire structure is shown within large parentheses with a superscript 'a' and 'Na' indicating the sodium salt form.
ADC-29	 Chemical structure of ADC-29, showing a monoclonal antibody (Ab) linked via a thioether bond to a succinyl-lysine derivative. This is followed by a long poly(ethylene glycol) (PEG) linker, a short peptide chain, and a steroid moiety with a chlorine atom and a hydroxyl group. The entire structure is shown within large parentheses with a superscript 'a' and 'Na' indicating the sodium salt form.
ADC-30	 Chemical structure of ADC-30, showing a monoclonal antibody (Ab) linked via a thioether bond to a succinyl-lysine derivative. This is followed by a long poly(ethylene glycol) (PEG) linker, a short peptide chain, and a steroid moiety with a chlorine atom and a hydroxyl group. The entire structure is shown within large parentheses with a superscript 'a' and 'Na' indicating the sodium salt form.
ADC-31	 Chemical structure of ADC-31, showing a monoclonal antibody (Ab) linked via a thioether bond to a succinyl-lysine derivative. This is followed by a long poly(ethylene glycol) (PEG) linker, a short peptide chain, and a steroid moiety with a chlorine atom and a hydroxyl group. The entire structure is shown within large parentheses with a superscript 'a' and 'Na' indicating the sodium salt form.
ADC-32	 Chemical structure of ADC-32, showing a monoclonal antibody (Ab) linked via a thioether bond to a succinyl-lysine derivative. This is followed by a long poly(ethylene glycol) (PEG) linker, a short peptide chain, and a steroid moiety with a chlorine atom and a hydroxyl group. The entire structure is shown within large parentheses with a superscript 'a' and 'Na' indicating the sodium salt form.

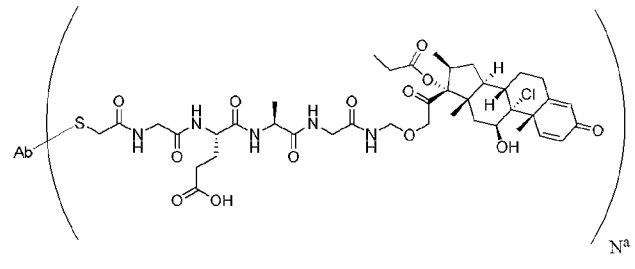
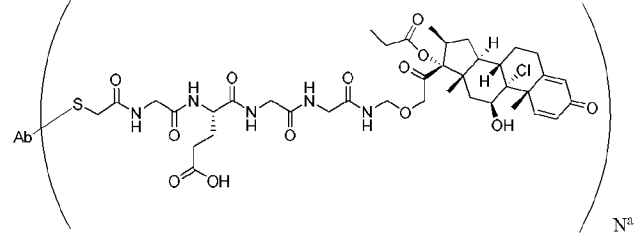
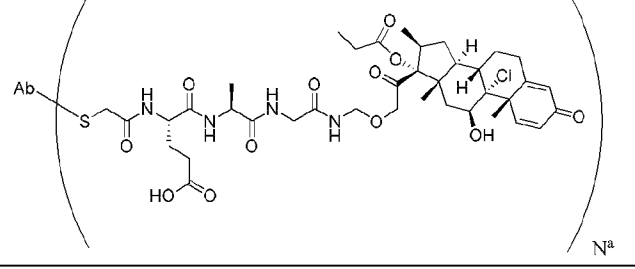
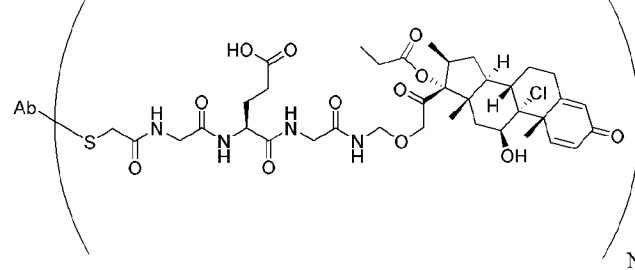
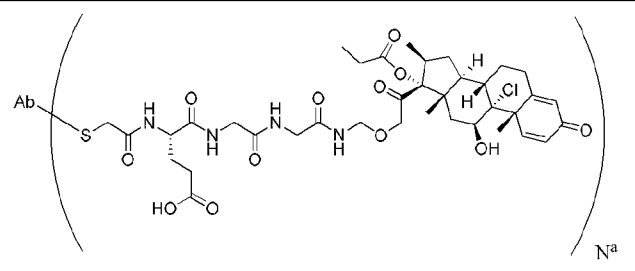
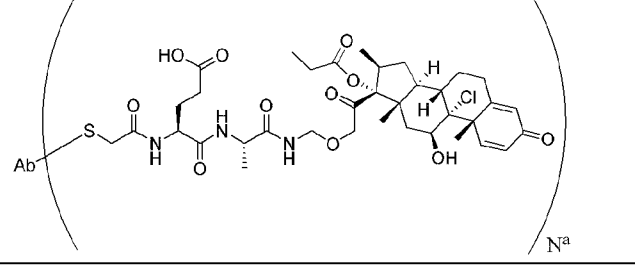
ADC-33	
ADC-34	
ADC-35	
ADC-36	
ADC-37	
ADC-38	

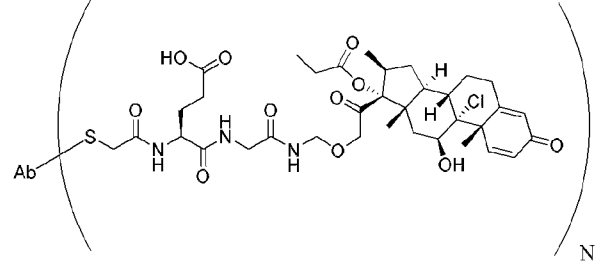
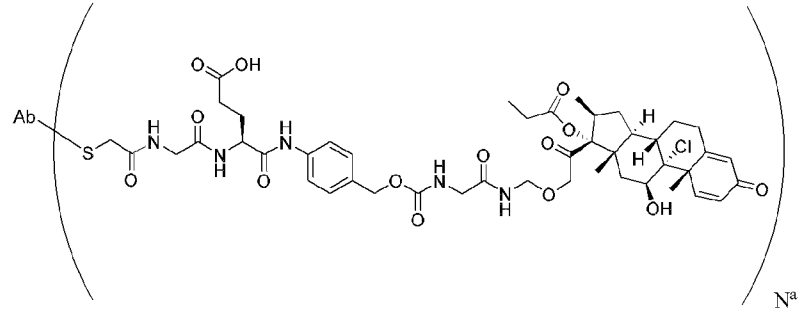
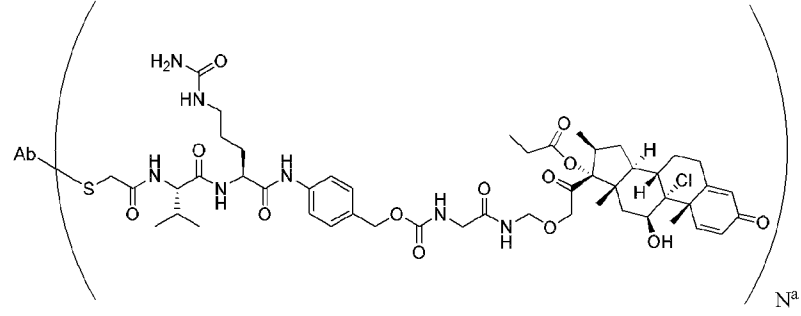
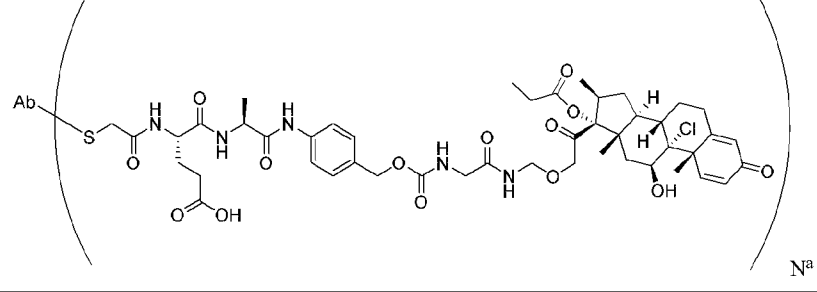
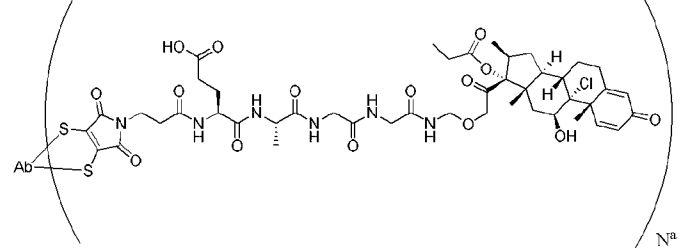
ADC-39	
ADC-40	
ADC-41	
ADC-42	
ADC-43	
ADC-44	

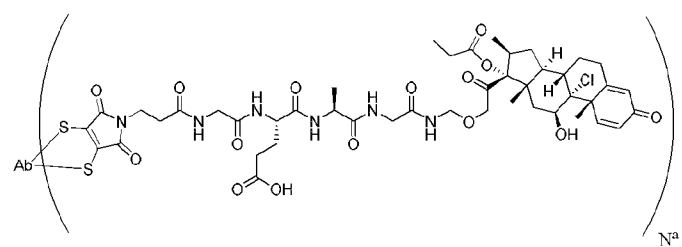
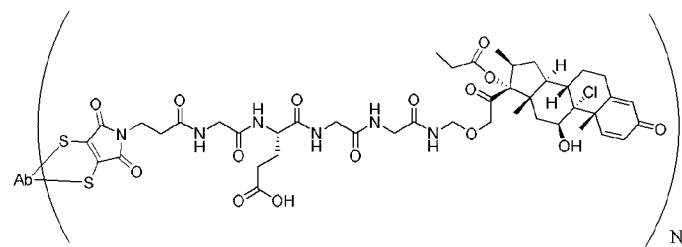
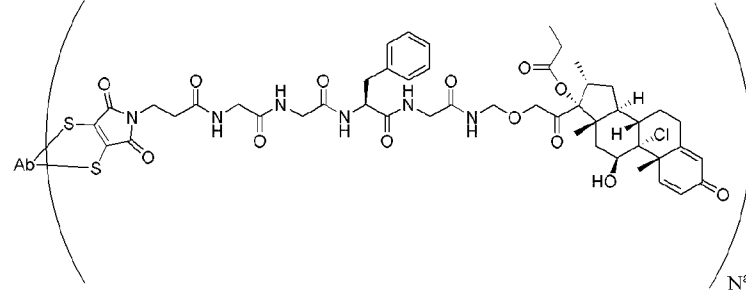
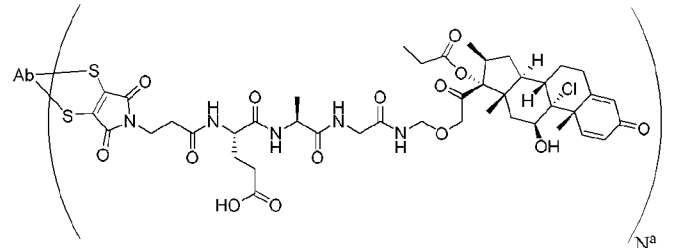
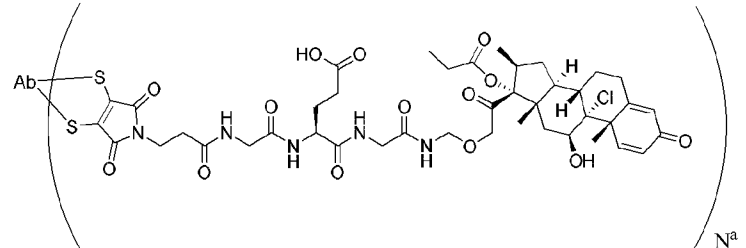
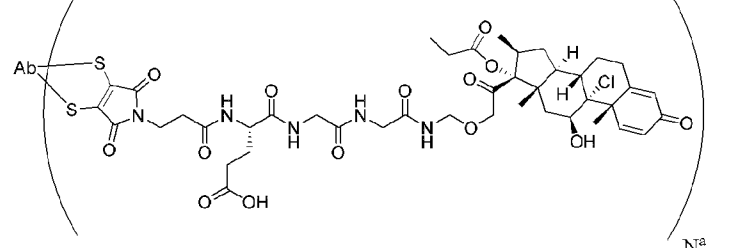
ADC-45	 N ^a
ADC-46	 N ^a
ADC-47	 N ^a
ADC-48	 N ^a
ADC-49	 N ^a

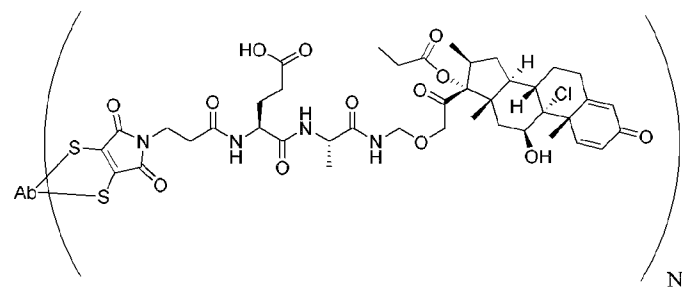
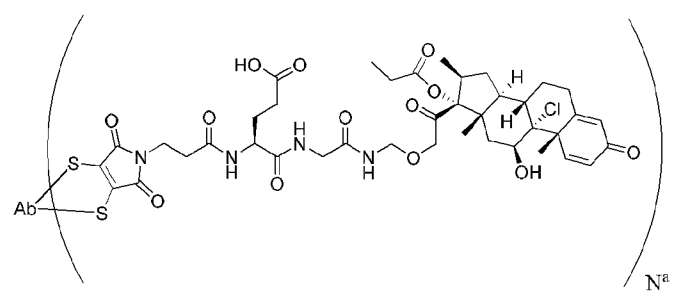
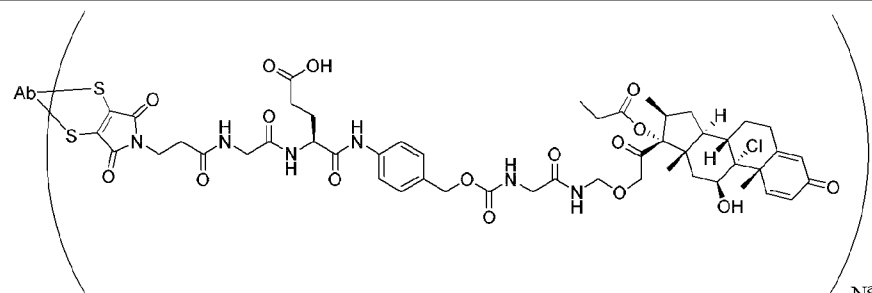
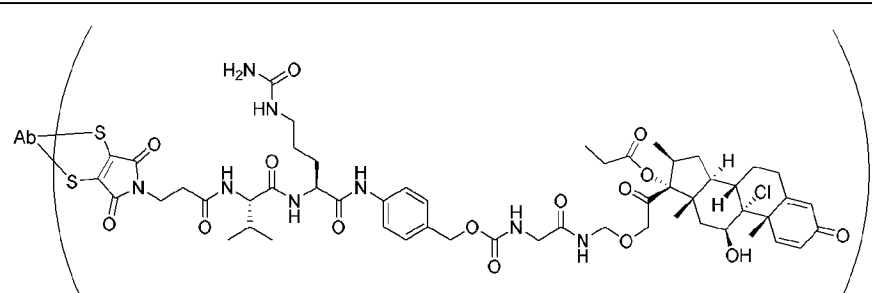
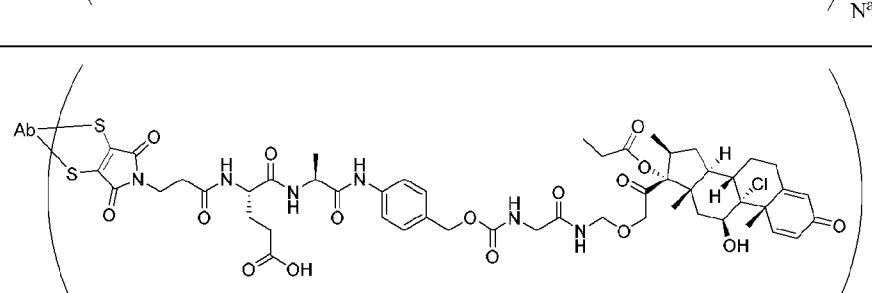
ADC-50	
ADC-51	
ADC-52	
ADC-53	
ADC-54	

ADC-55	
ADC-56	
ADC-57	
ADC-58	
ADC-59	
ADC-60	

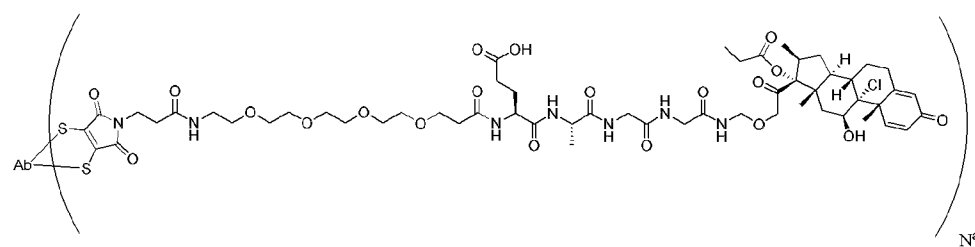
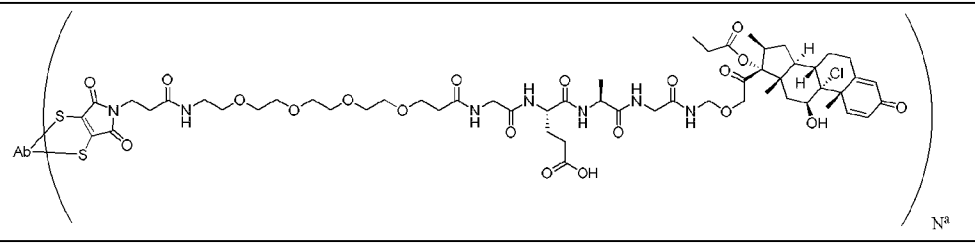
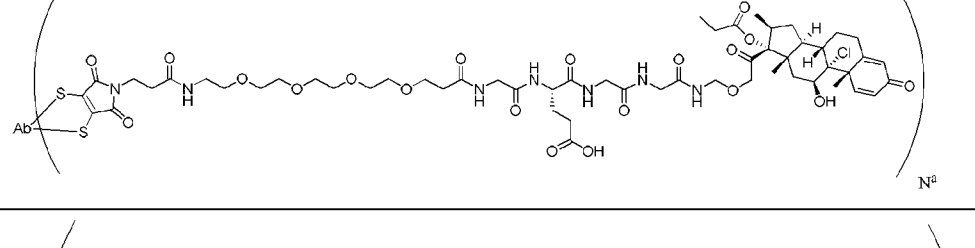
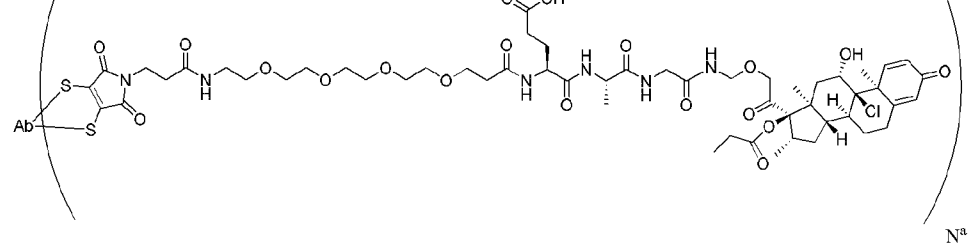
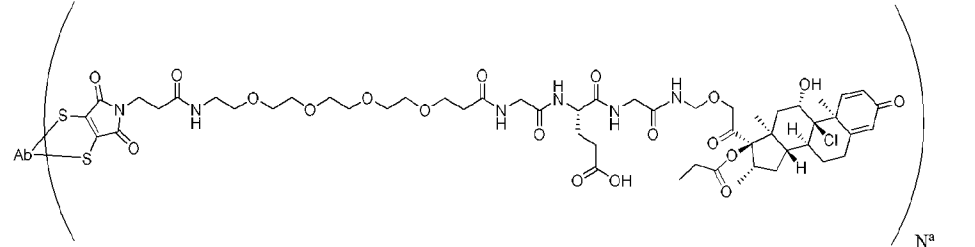
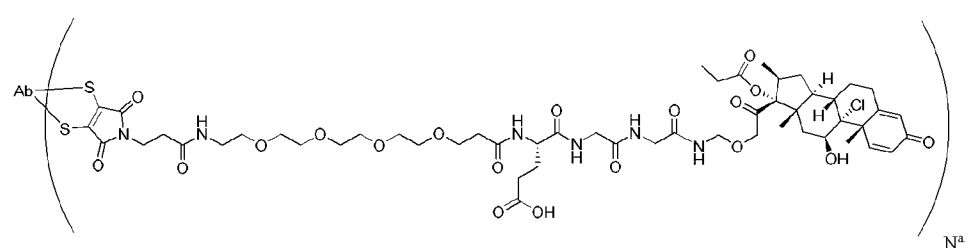
ADC-61	
ADC-62	
ADC-63	
ADC-64	
ADC-65	
ADC-66	

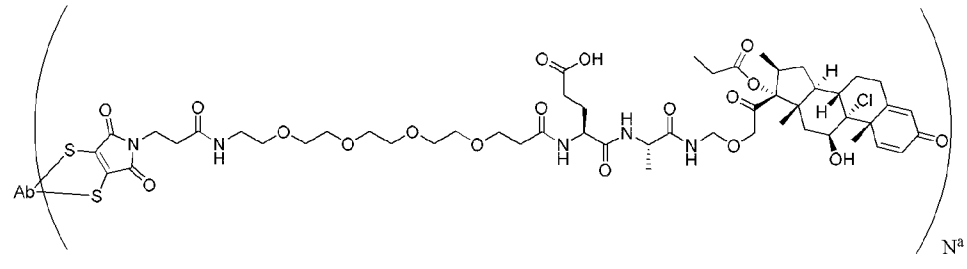
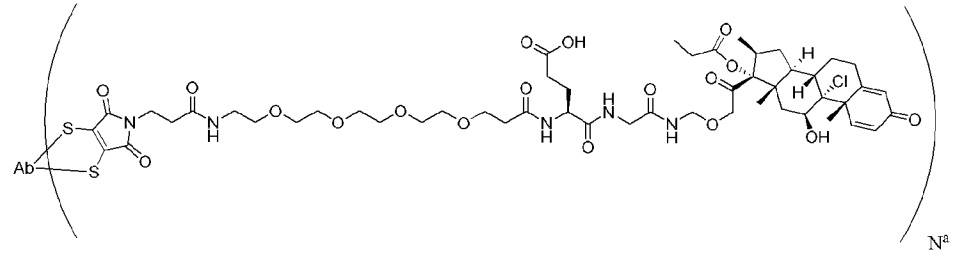
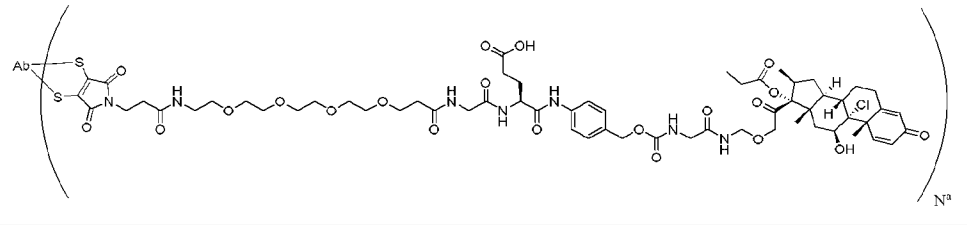
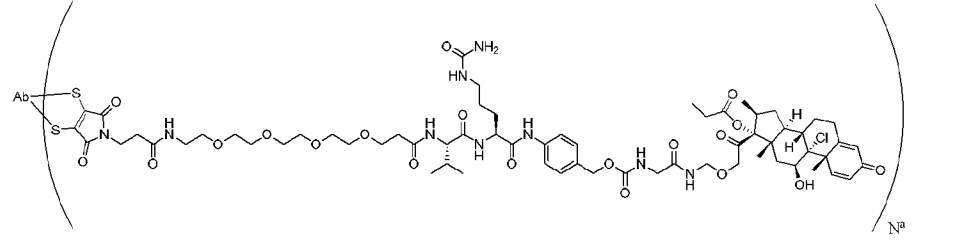
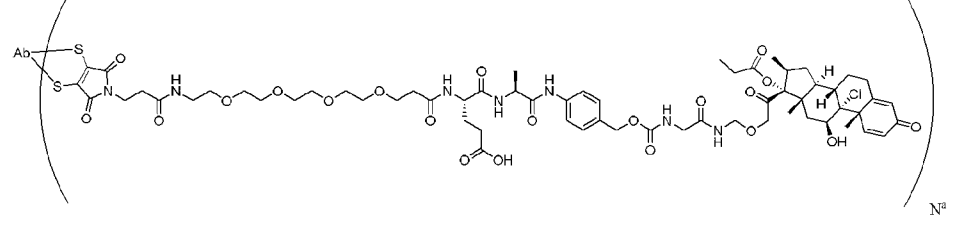
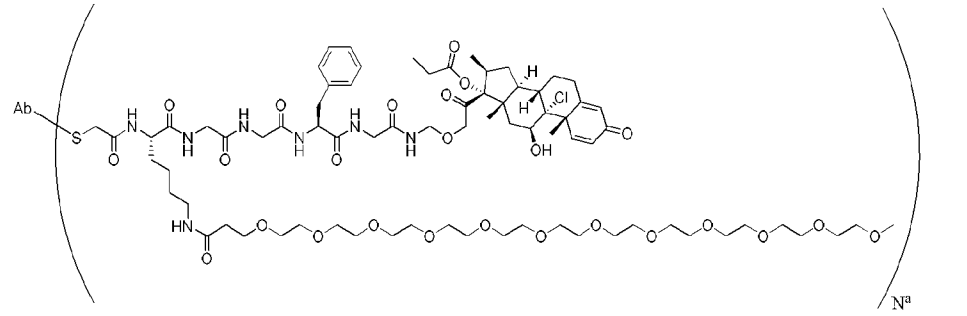
ADC-67	 Chemical structure of ADC-67: An antibody (Ab) linked via a thioether bond to a linker containing a carboxylic acid group and a steroid moiety.
ADC-68	 Chemical structure of ADC-68: An antibody (Ab) linked via a thioether bond to a linker containing a carboxylic acid group, a benzyl group, and a steroid moiety.
ADC-69	 Chemical structure of ADC-69: An antibody (Ab) linked via a thioether bond to a linker containing a carboxylic acid group, a benzyl group, and a steroid moiety.
ADC-70	 Chemical structure of ADC-70: An antibody (Ab) linked via a thioether bond to a linker containing a carboxylic acid group, a benzyl group, and a steroid moiety.
ADC-71	 Chemical structure of ADC-71: An antibody (Ab) linked via a thioether bond to a linker containing a carboxylic acid group, a benzyl group, and a steroid moiety.

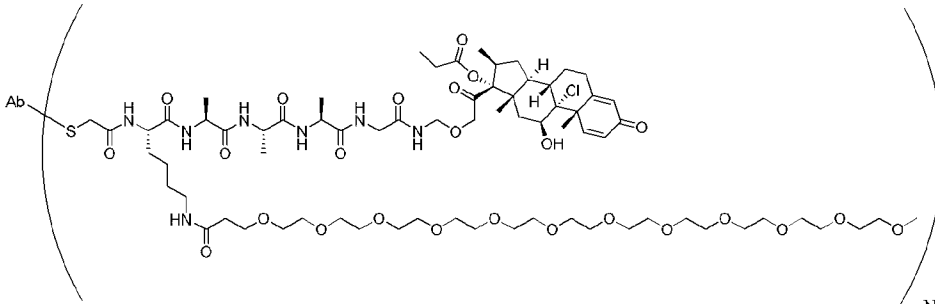
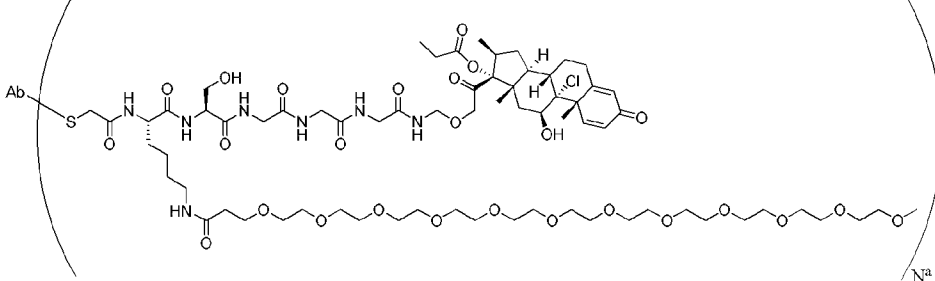
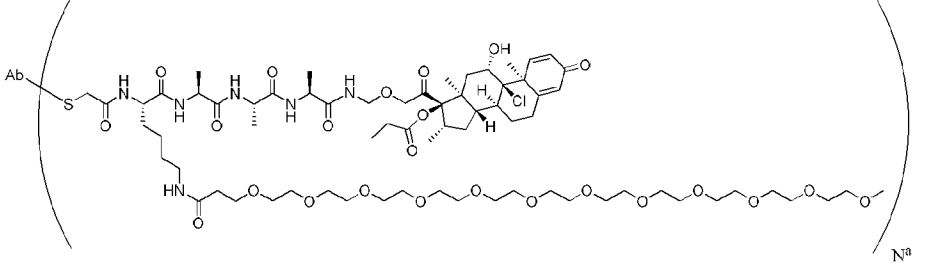
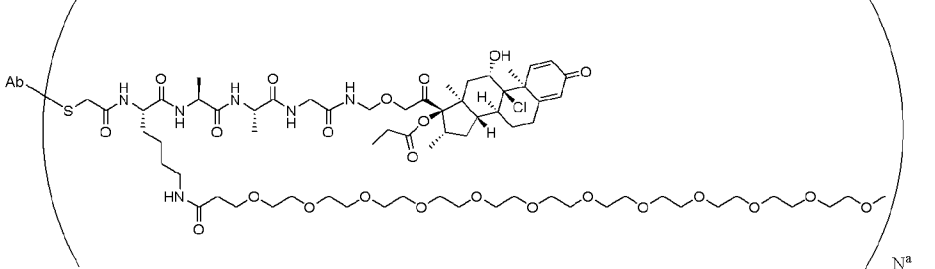
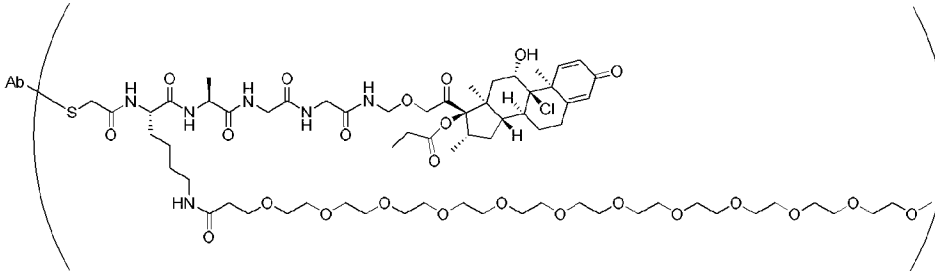
ADC-72	
ADC-73	
ADC-74	
ADC-75	
ADC-76	
ADC-77	

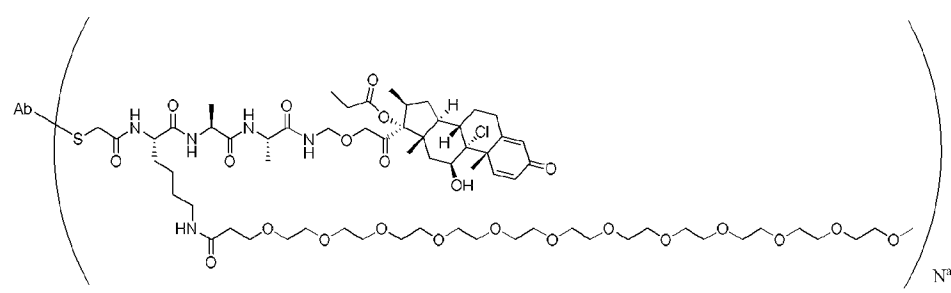
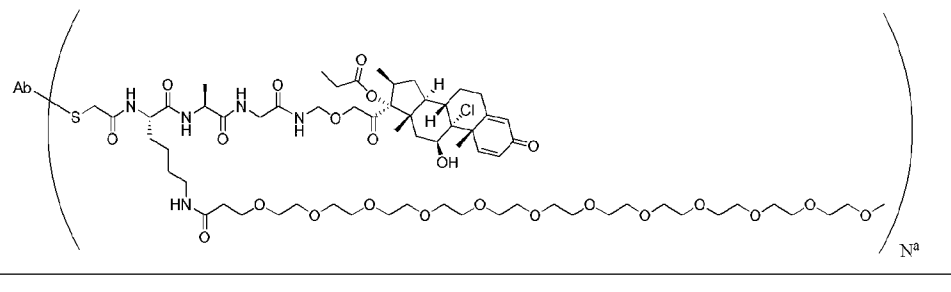
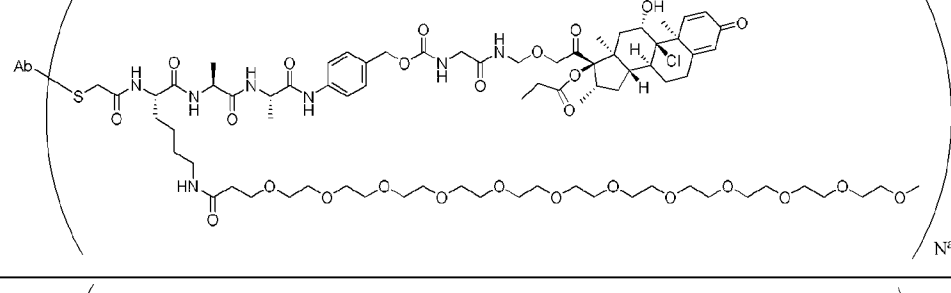
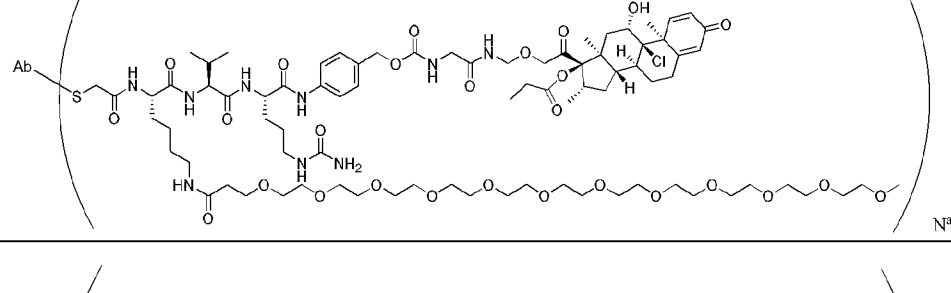
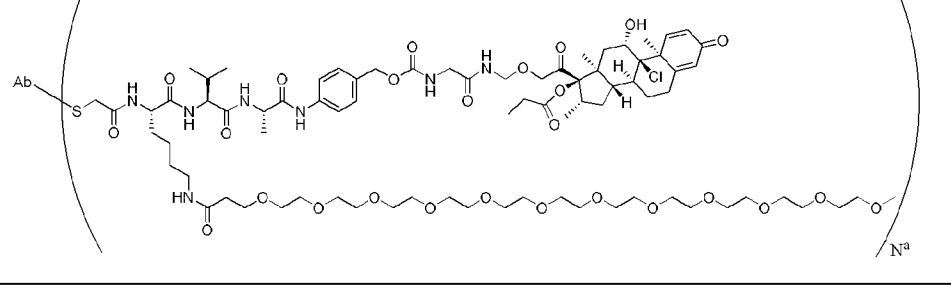
ADC-78	
ADC-79	
ADC-80	
ADC-81	
ADC-82	

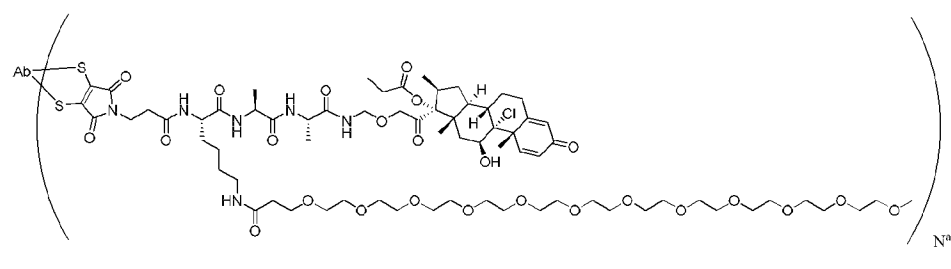
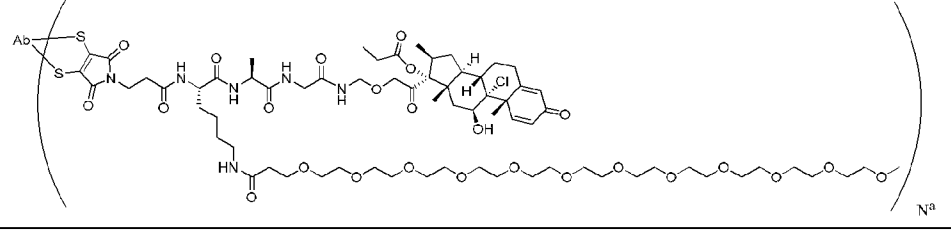
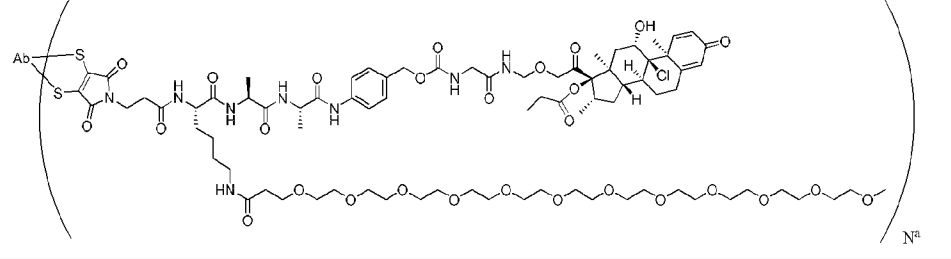
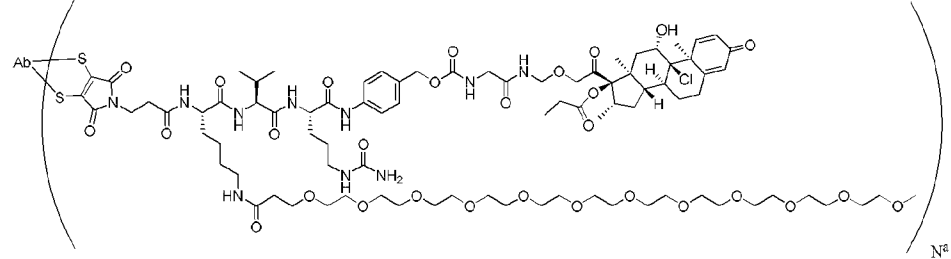
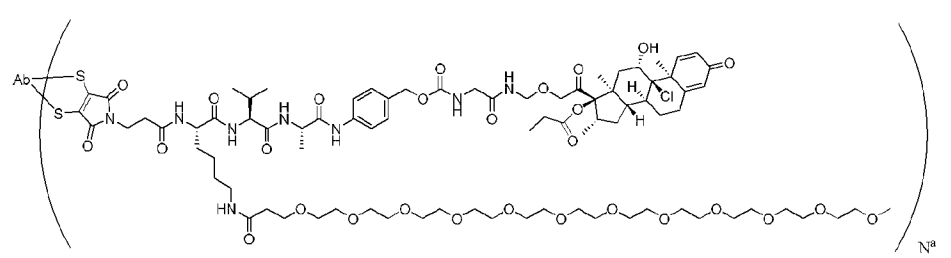
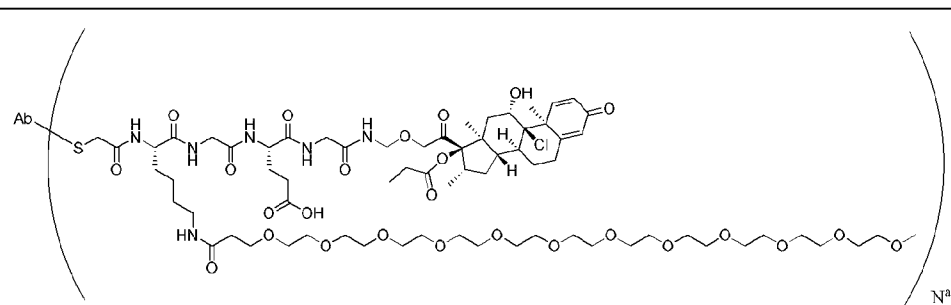
ADC-83	
ADC-84	
ADC-85	
ADC-86	
ADC-87	
ADC-88	
ADC-89	

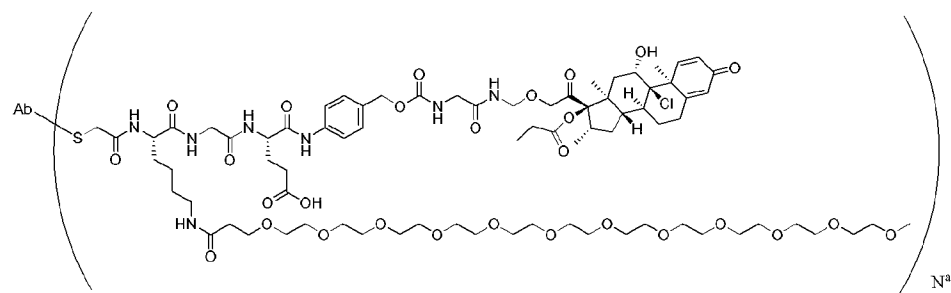
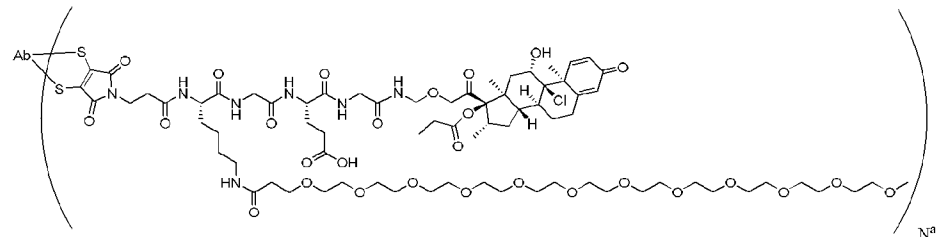
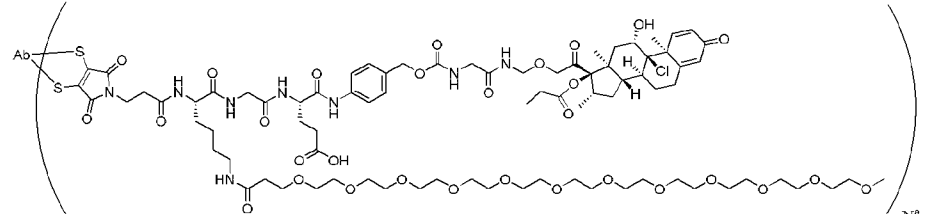
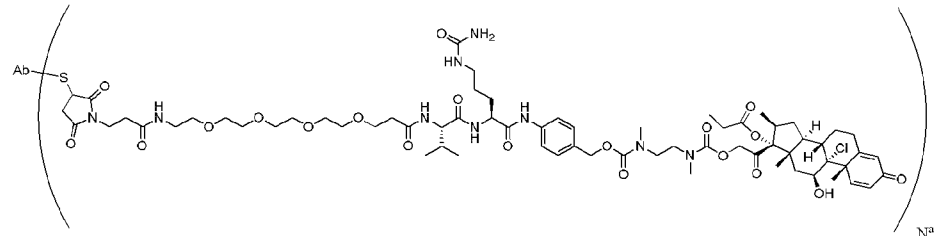
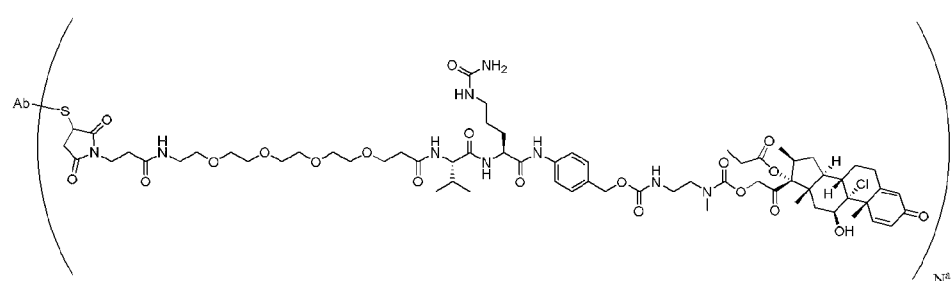
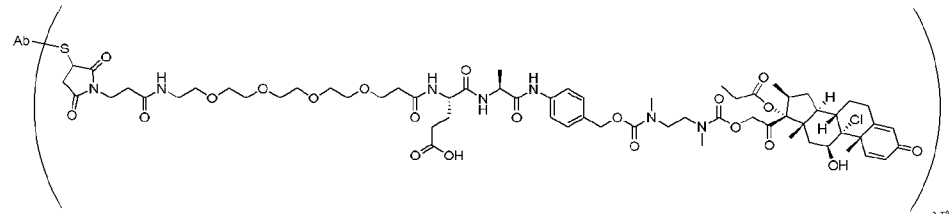
ADC-96	 N^a
ADC-97	 N^a
ADC-98	 N^a
ADC-99	 N^a
ADC-100	 N^a
ADC-101	 N^a

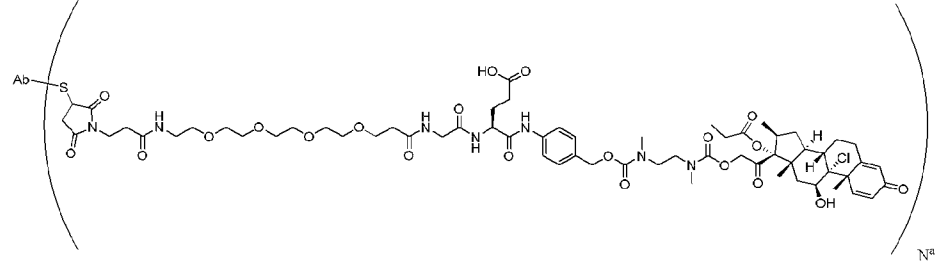
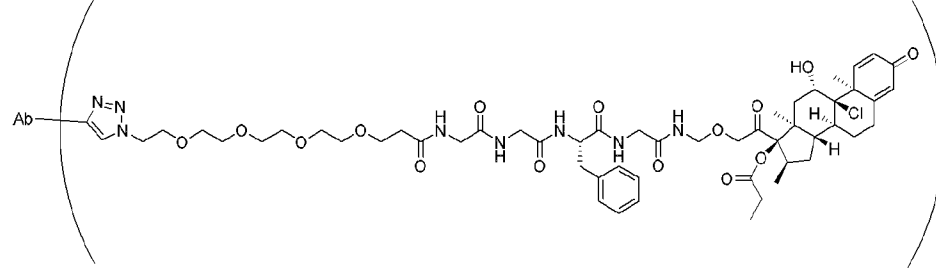
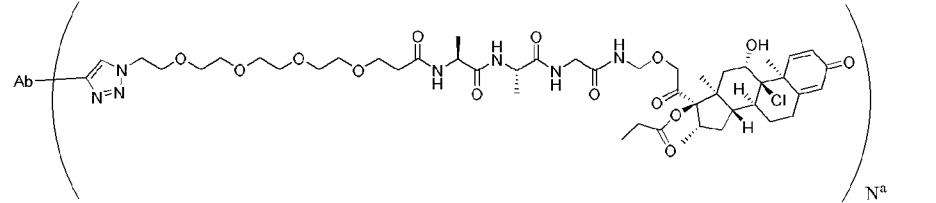
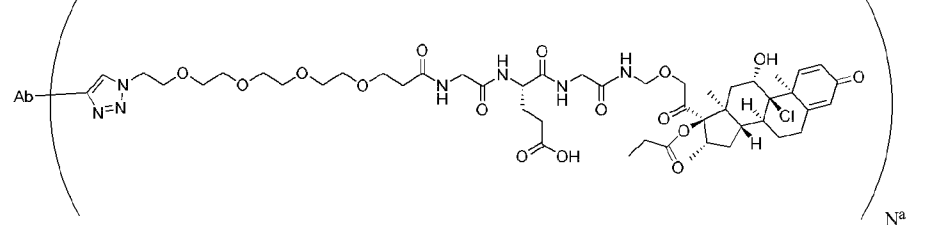
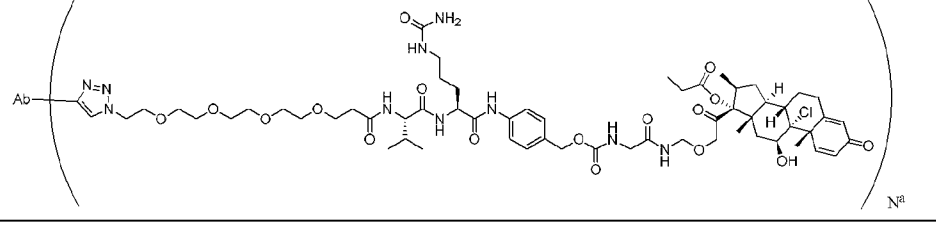
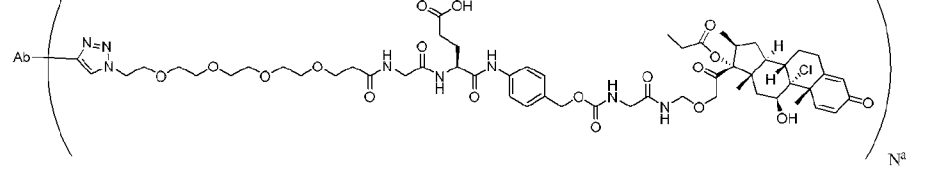
ADC-102	
ADC-103	
ADC-104	
ADC-105	
ADC-106	
ADC-107	

ADC- 108	
ADC- 109	
ADC- 110	
ADC- 111	
ADC- 112	

ADC-113	
ADC-114	
ADC-115	
ADC-116	
ADC-117	

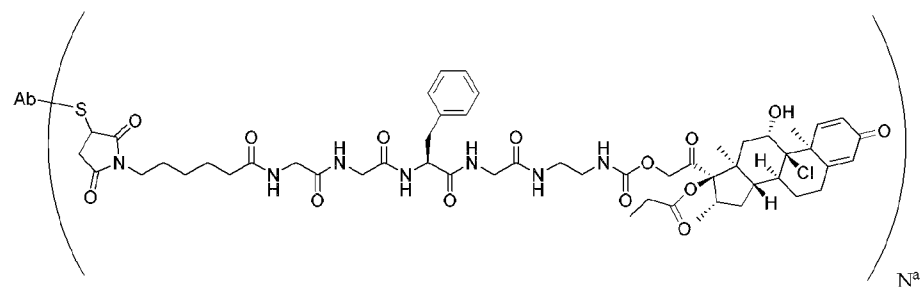
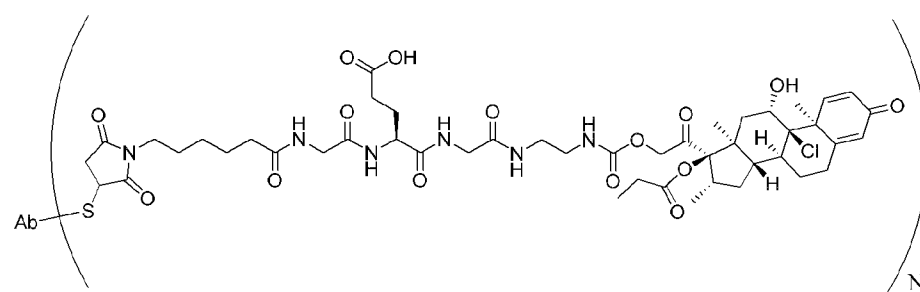
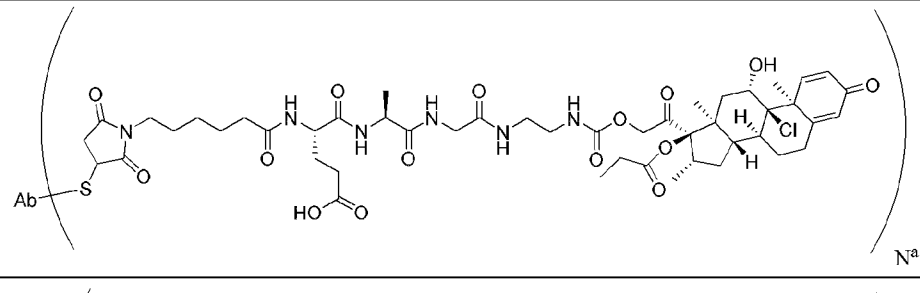
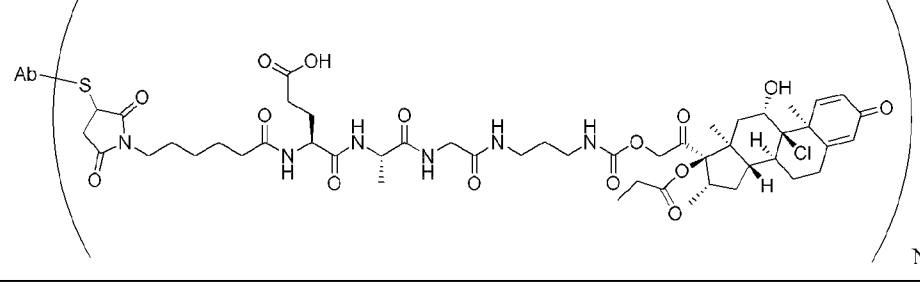
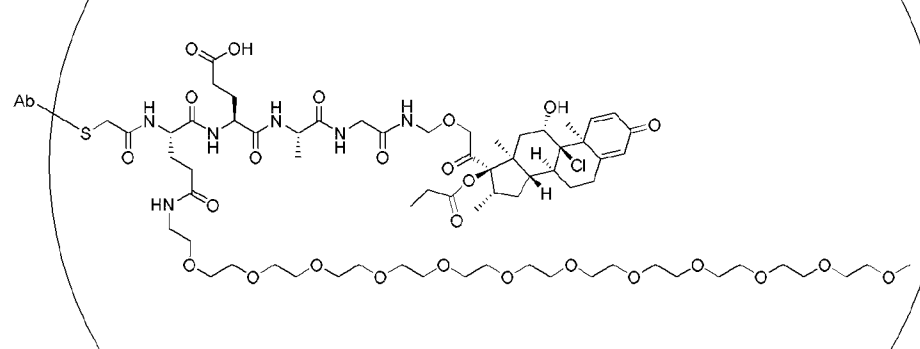
ADC-124	
ADC-125	
ADC-126	
ADC-127	
ADC-128	
ADC-129	

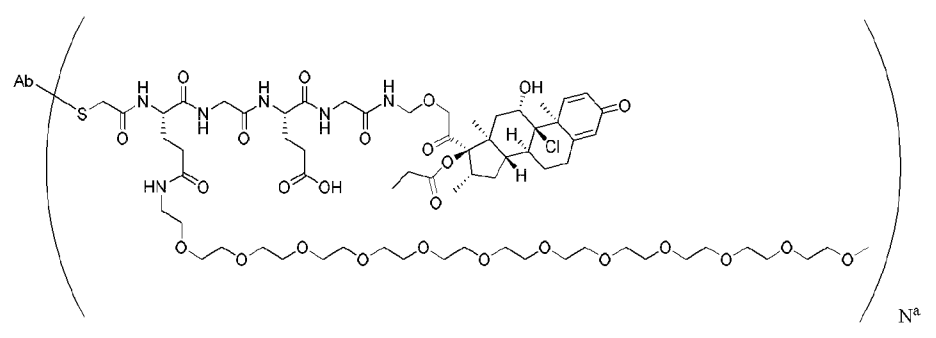
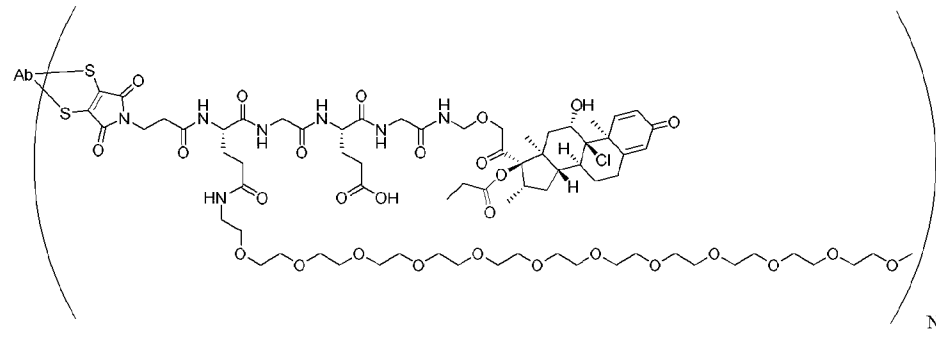
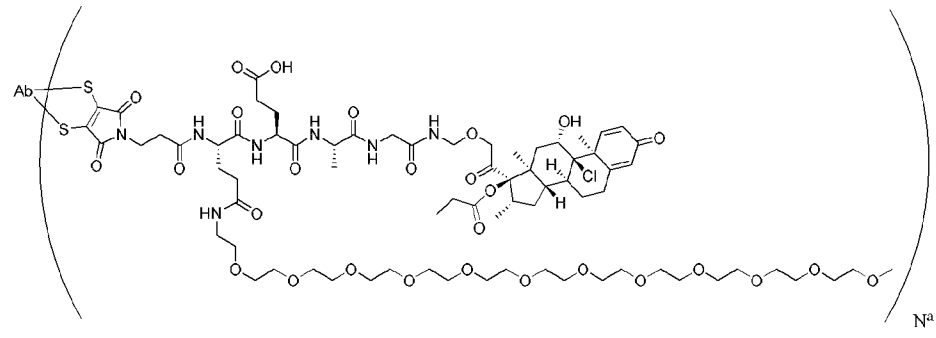
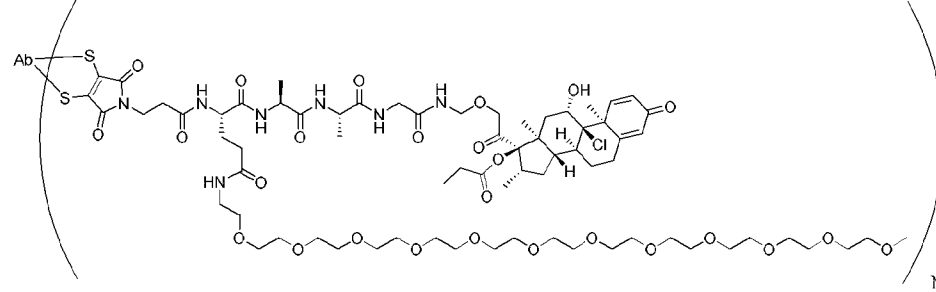
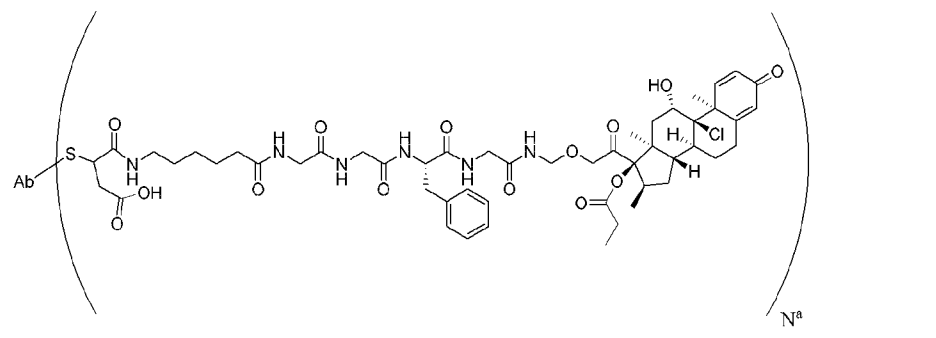
ADC-130	
ADC-131	
ADC-132	
ADC-133	
ADC-134	
ADC-135	

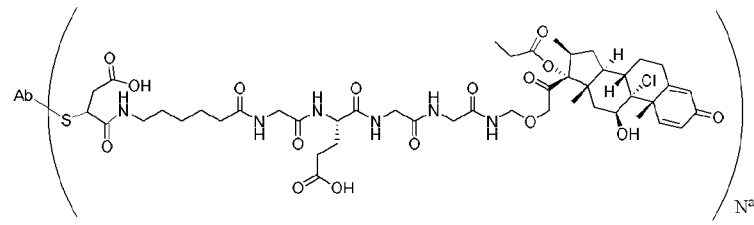
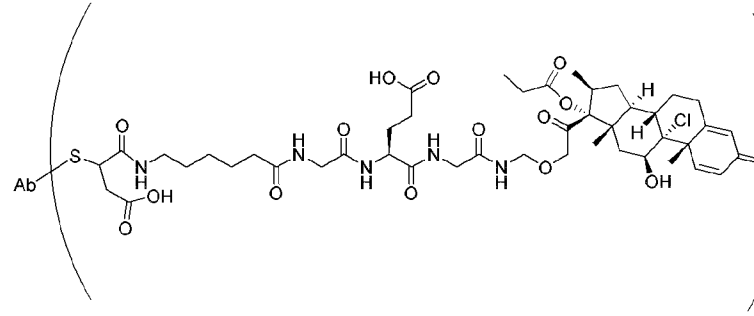
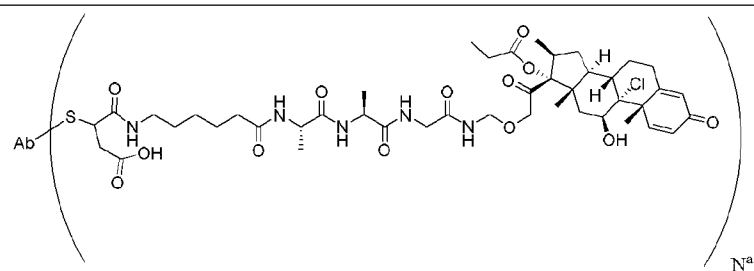
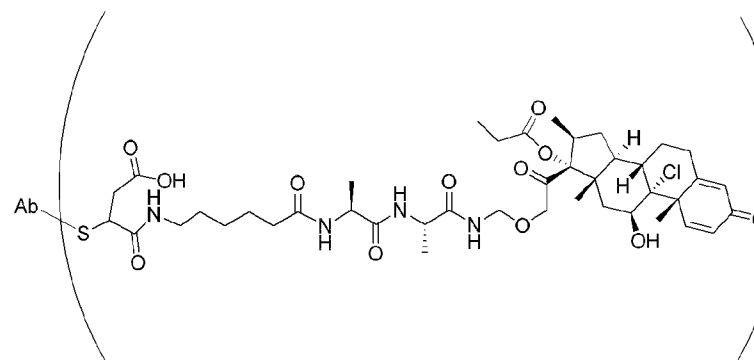
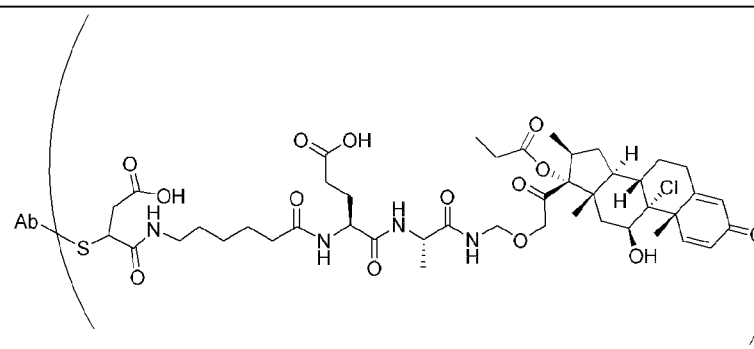
ADC-136	 N^a
ADC-137	 N^a
ADC-138	 N^a
ADC-139	 N^a
ADC-140	 N^a
ADC-141	 N^a

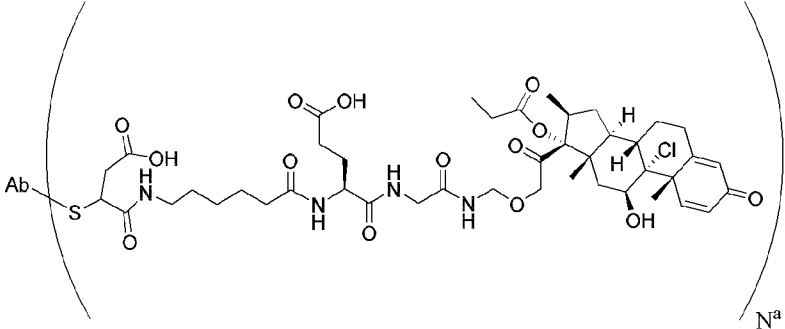
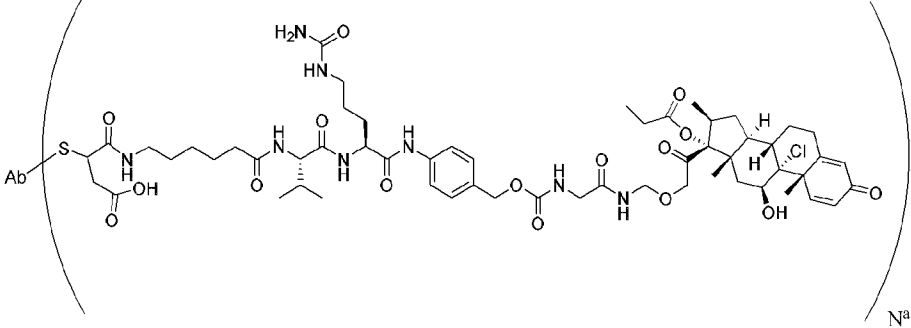
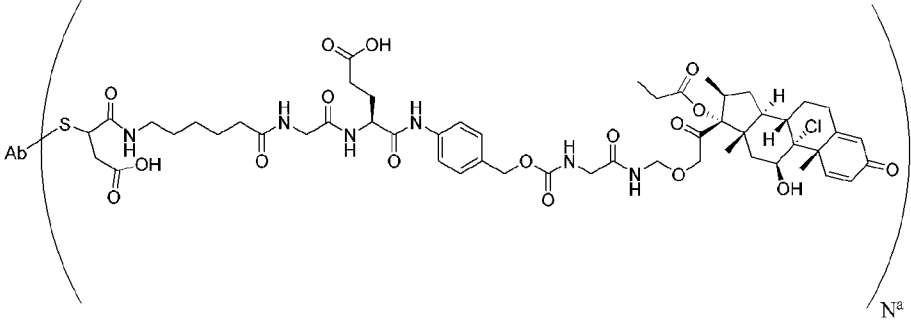
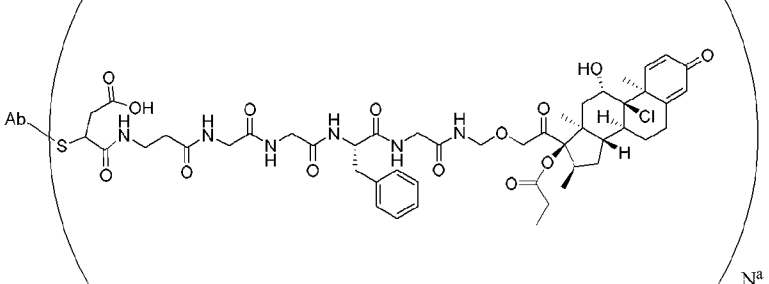
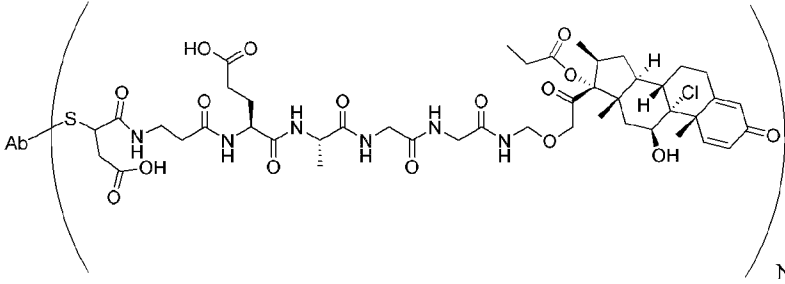
ADC-142a	
ADC-142b	
ADC-143a	
ADC-143b	
ADC-144	
ADC-145	

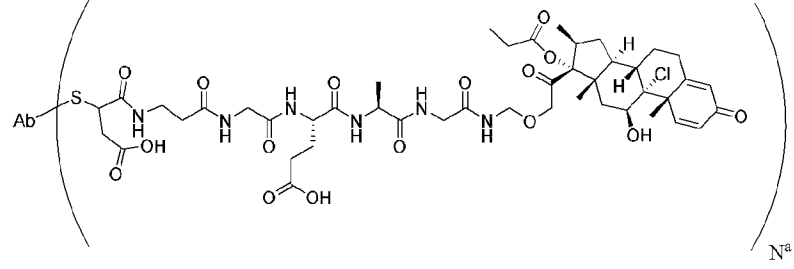
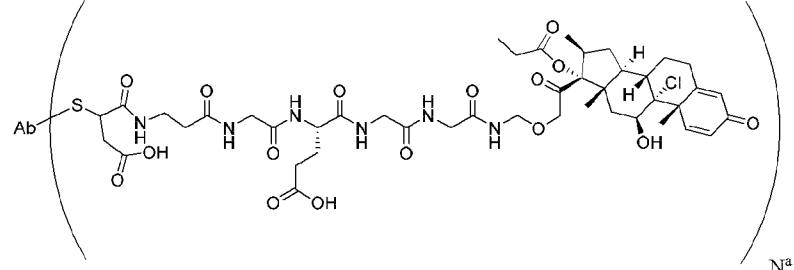
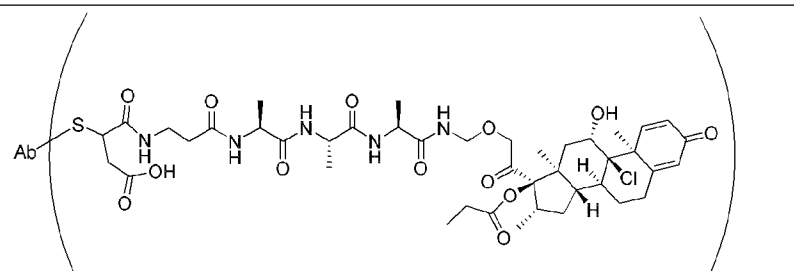
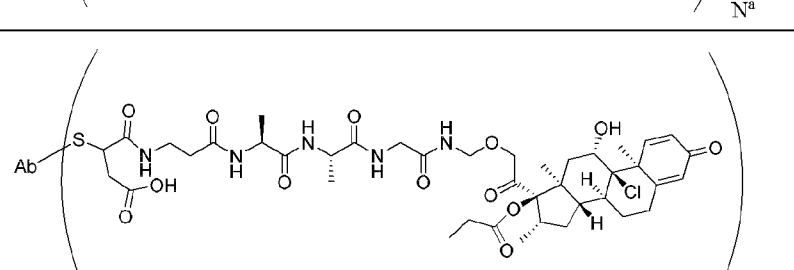
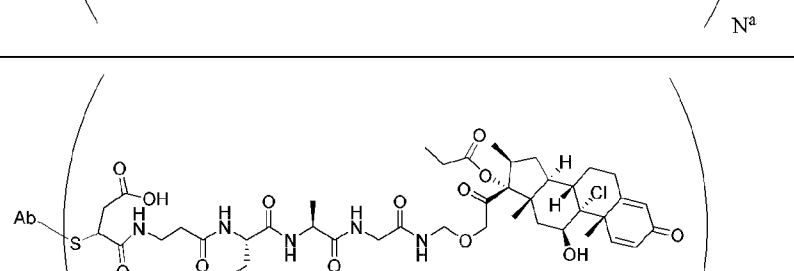
ADC-146	
ADC-147	
ADC-148	
ADC-149	
ADC-150	
ADC-151	

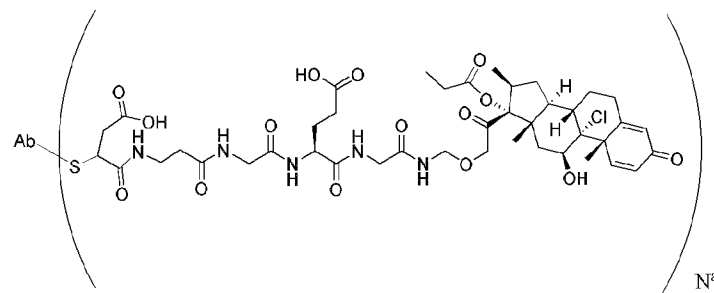
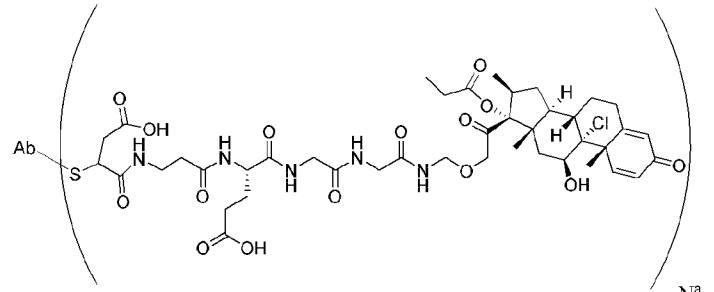
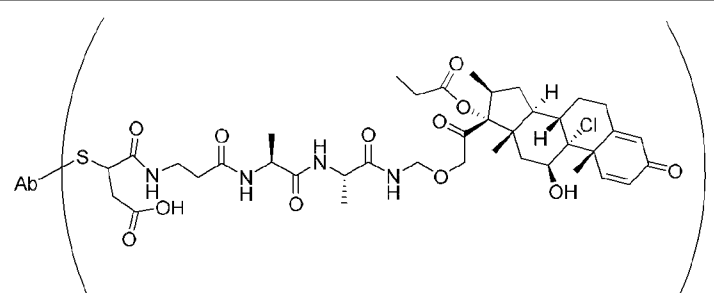
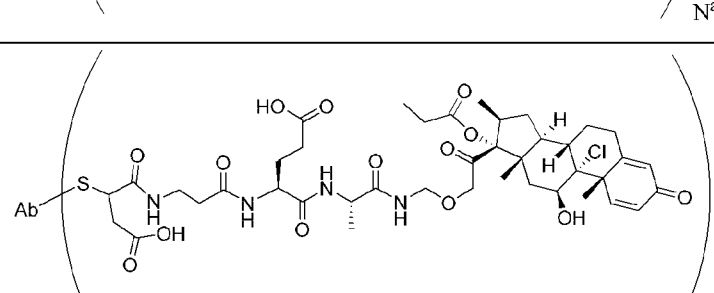
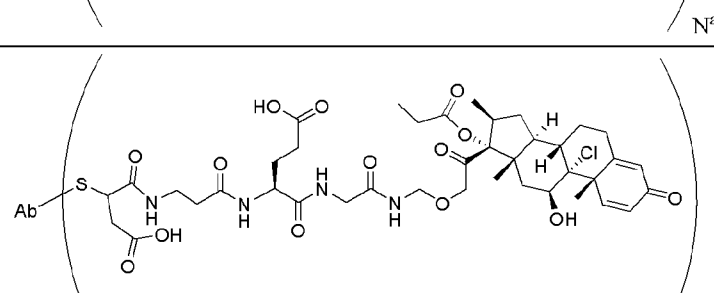
ADC-157	
ADC-158	
ADC-159	
ADC-160	
ADC-161	

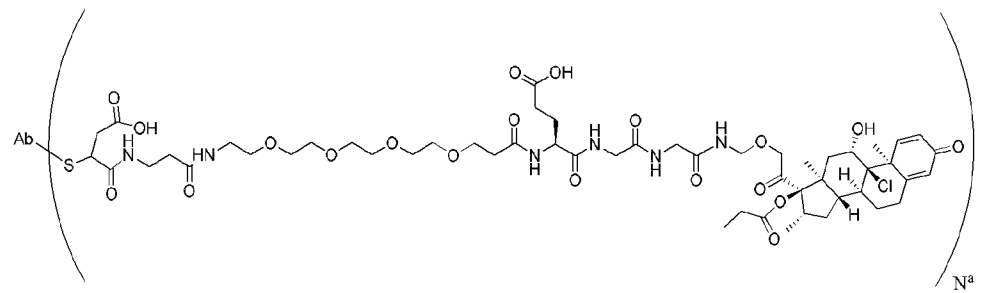
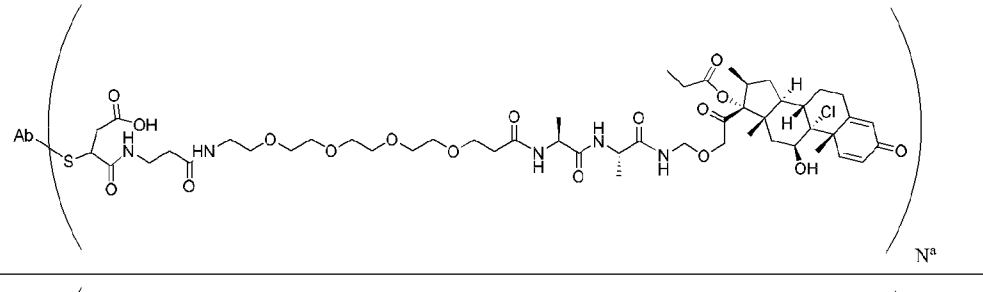
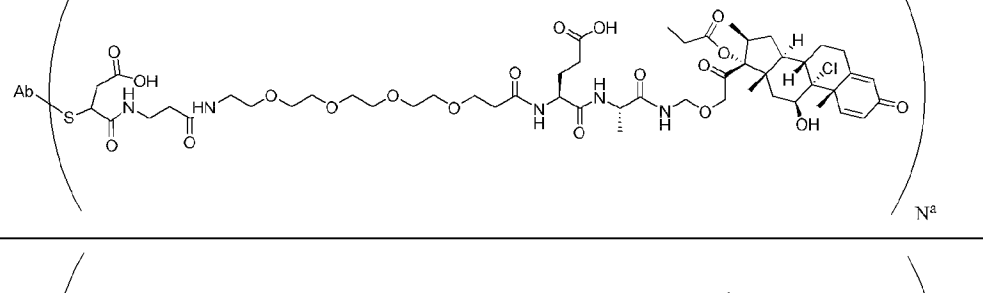
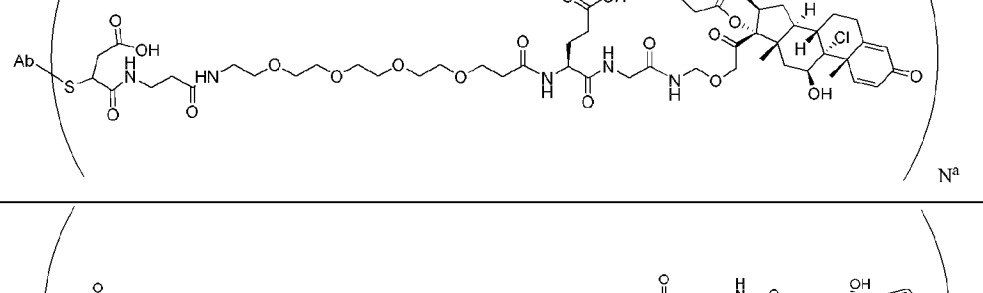
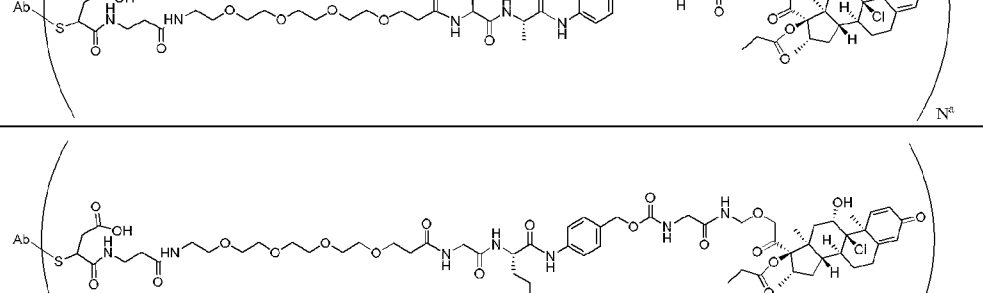
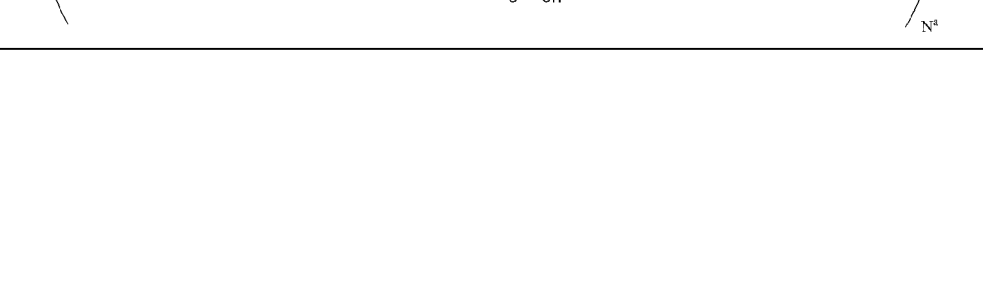
ADC-162	
ADC-163	
ADC-164	
ADC-165	
ADC-166	

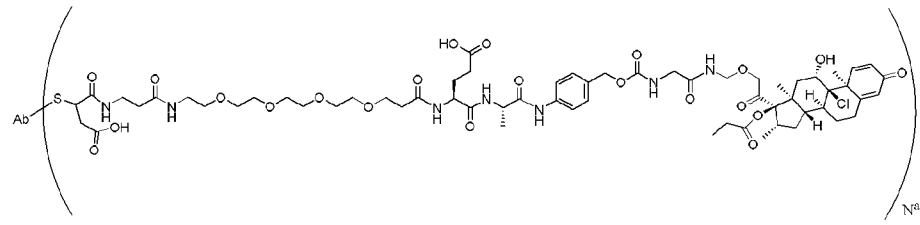
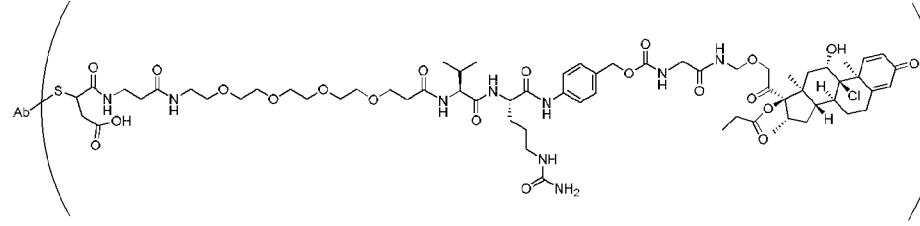
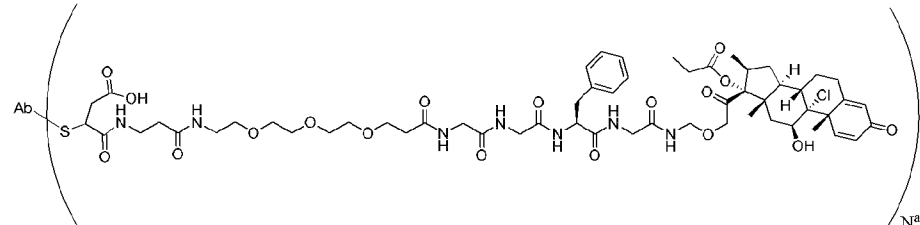
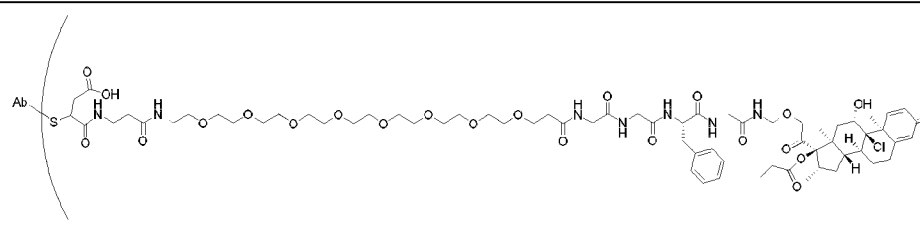
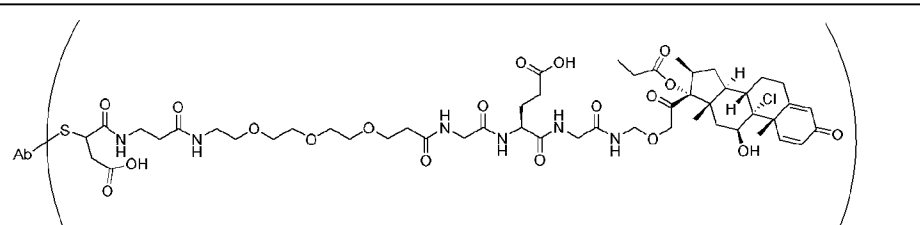
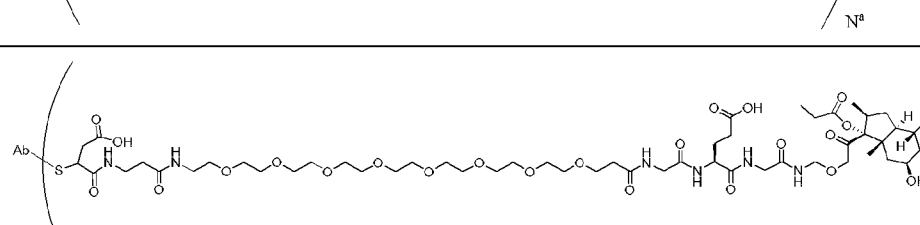
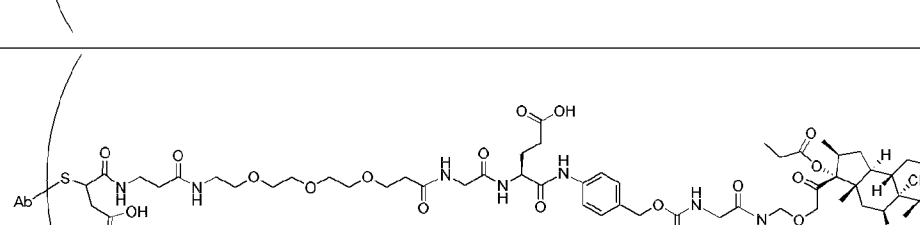
ADC-167	 N^a
ADC-168	 N^a
ADC-169	 N^a
ADC-170	 N^a
ADC-171	 N^a

ADC-172	 $\left(\text{Ab-S-} \left[\text{Linker} \right] \right)_{N^a}$
ADC-173	 $\left(\text{Ab-S-} \left[\text{Linker} \right] \right)_{N^a}$
ADC-174	 $\left(\text{Ab-S-} \left[\text{Linker} \right] \right)_{N^a}$
ADC-175	 $\left(\text{Ab-S-} \left[\text{Linker} \right] \right)_{N^a}$
ADC-176	 $\left(\text{Ab-S-} \left[\text{Linker} \right] \right)_{N^a}$

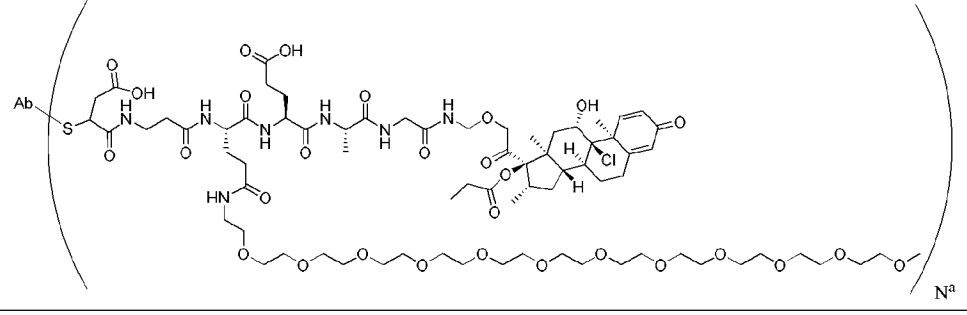
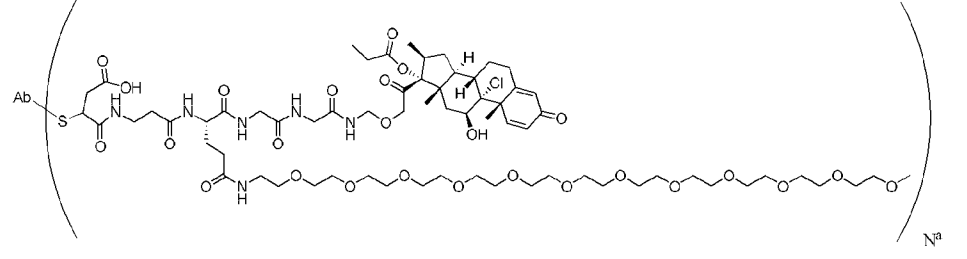
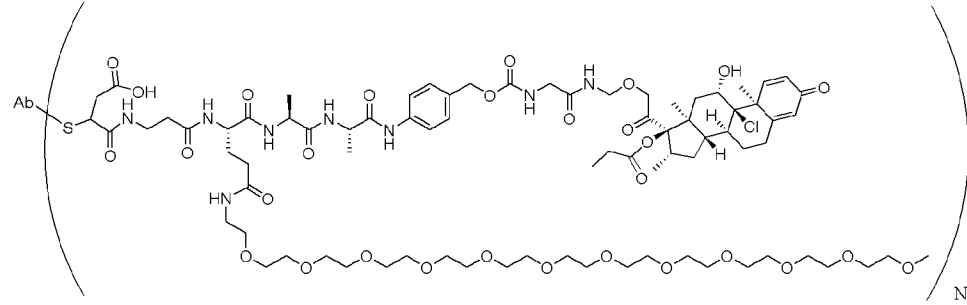
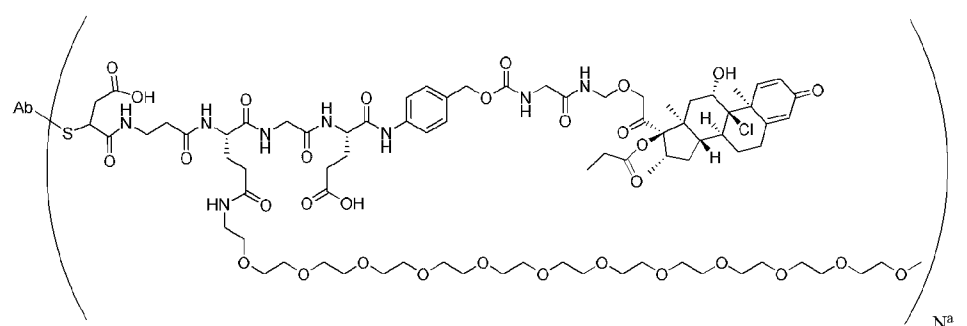
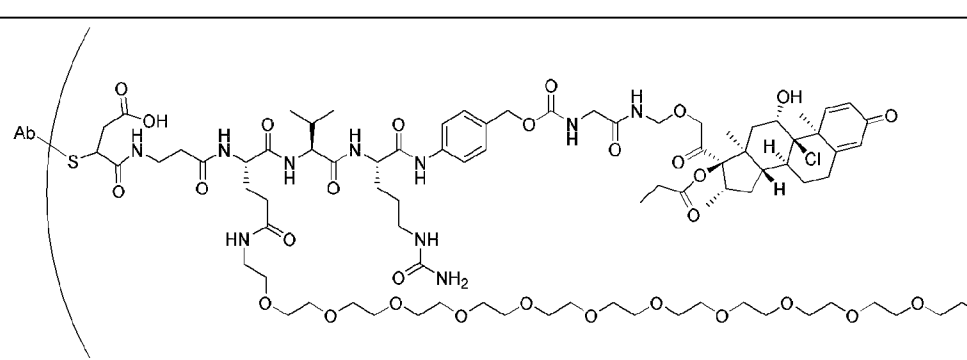
ADC- 177	 $\left(\text{Ab-S-} \left[\text{glutaric acid derivative} \right] \text{-} \left[\text{glycine} \right] \text{-} \left[\text{methionine} \right] \text{-} \left[\text{threonine} \right] \text{-} \left[\text{valine} \right] \text{-} \left[\text{serine} \right] \text{-} \left[\text{steroid moiety} \right] \right)_{N^a}$
ADC- 178	 $\left(\text{Ab-S-} \left[\text{glutaric acid derivative} \right] \text{-} \left[\text{glycine} \right] \text{-} \left[\text{methionine} \right] \text{-} \left[\text{threonine} \right] \text{-} \left[\text{valine} \right] \text{-} \left[\text{serine} \right] \text{-} \left[\text{steroid moiety} \right] \right)_{N^a}$
ADC- 179	 $\left(\text{Ab-S-} \left[\text{glutaric acid derivative} \right] \text{-} \left[\text{glycine} \right] \text{-} \left[\text{methionine} \right] \text{-} \left[\text{threonine} \right] \text{-} \left[\text{valine} \right] \text{-} \left[\text{serine} \right] \text{-} \left[\text{steroid moiety} \right] \right)_{N^a}$
ADC- 180	 $\left(\text{Ab-S-} \left[\text{glutaric acid derivative} \right] \text{-} \left[\text{glycine} \right] \text{-} \left[\text{methionine} \right] \text{-} \left[\text{threonine} \right] \text{-} \left[\text{valine} \right] \text{-} \left[\text{serine} \right] \text{-} \left[\text{steroid moiety} \right] \right)_{N^a}$
ADC- 181	 $\left(\text{Ab-S-} \left[\text{glutaric acid derivative} \right] \text{-} \left[\text{glycine} \right] \text{-} \left[\text{methionine} \right] \text{-} \left[\text{threonine} \right] \text{-} \left[\text{valine} \right] \text{-} \left[\text{serine} \right] \text{-} \left[\text{steroid moiety} \right] \right)_{N^a}$

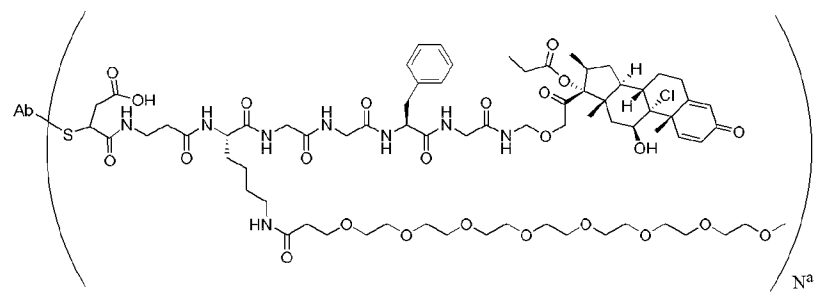
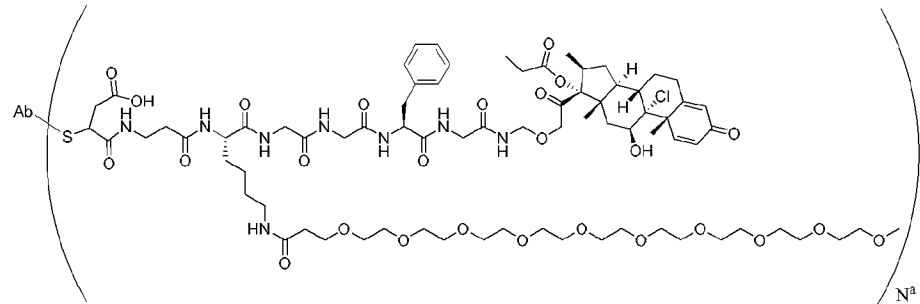
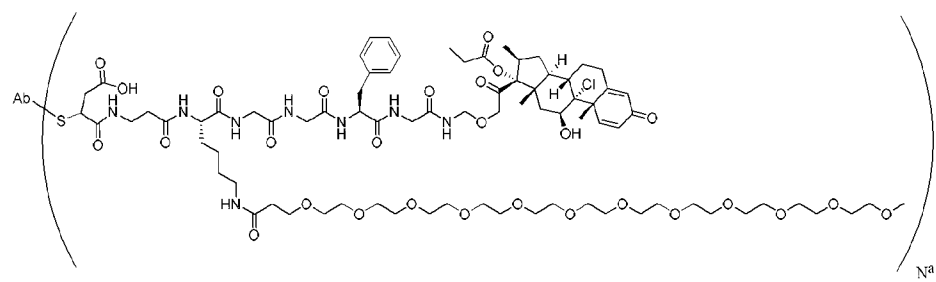
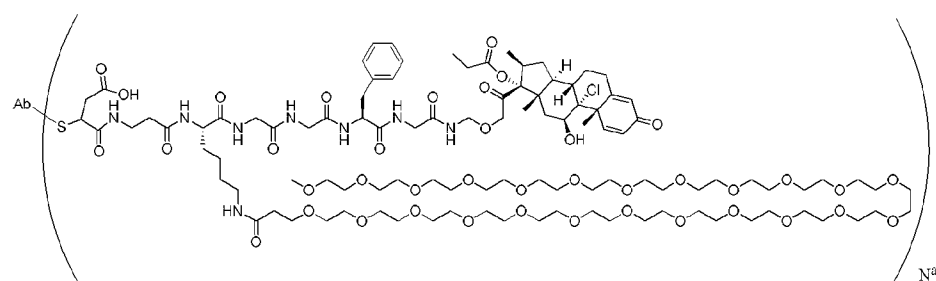
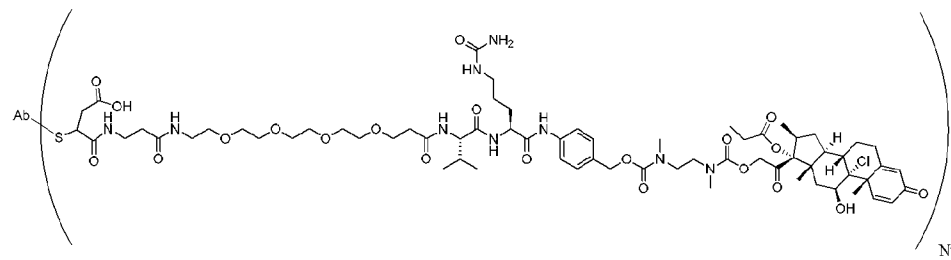
ADC- 182	 N^a
ADC- 183	 N^a
ADC- 184	 N^a
ADC- 185	 N^a
ADC- 186	 N^a

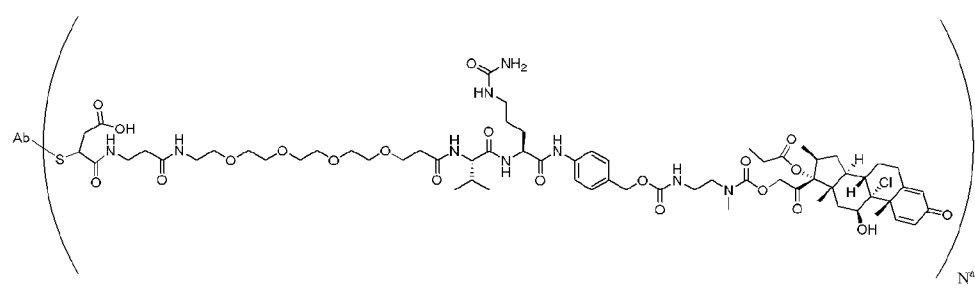
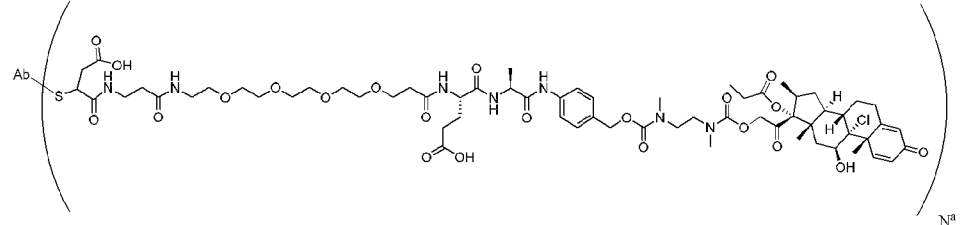
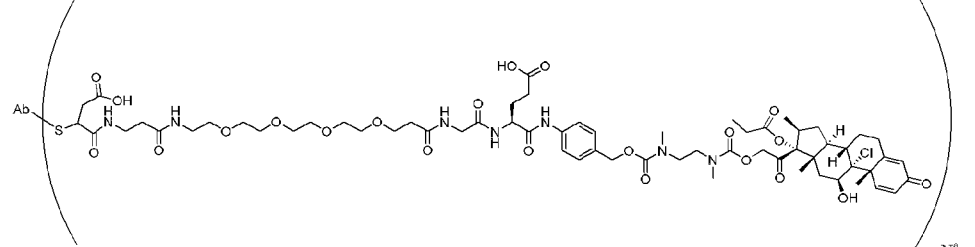
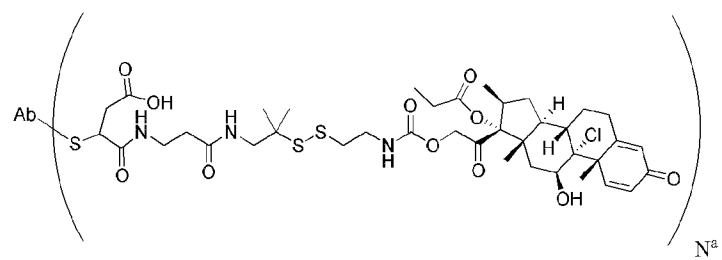
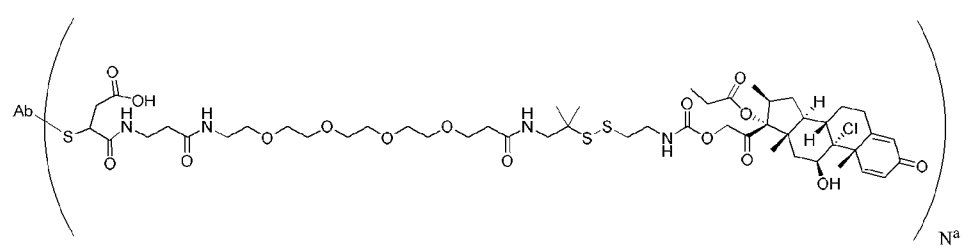
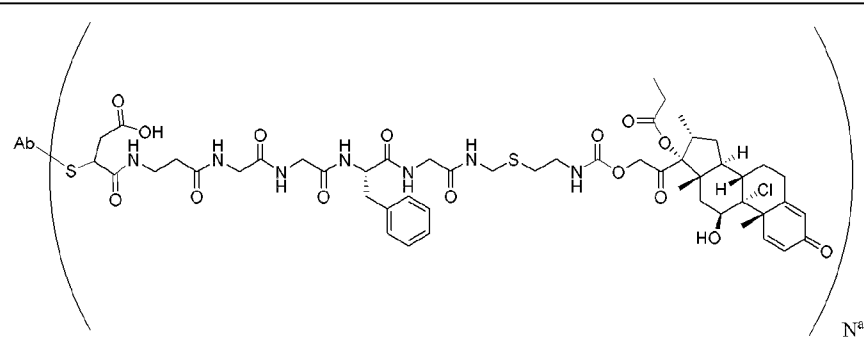
ADC-197	
ADC-198	
ADC-199	
ADC-200	
ADC-201	
ADC-202	

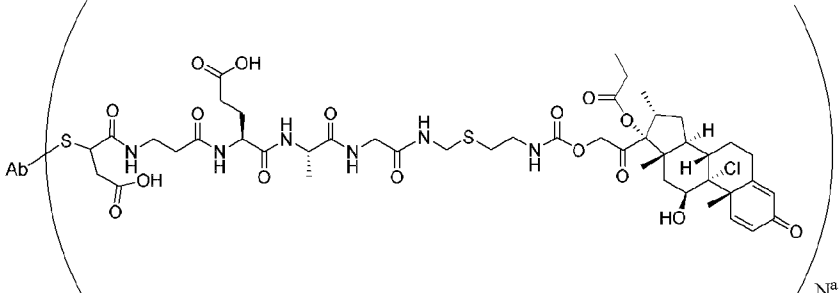
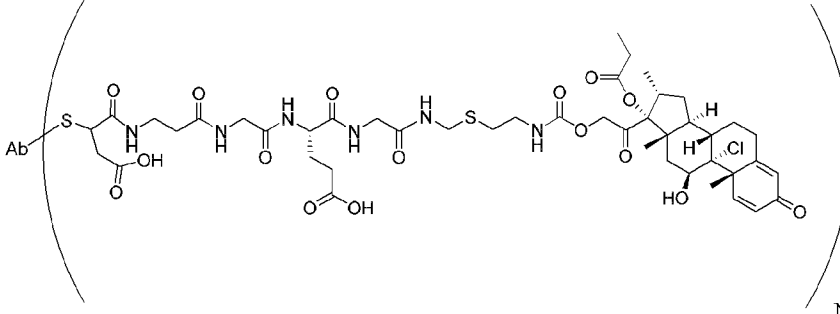
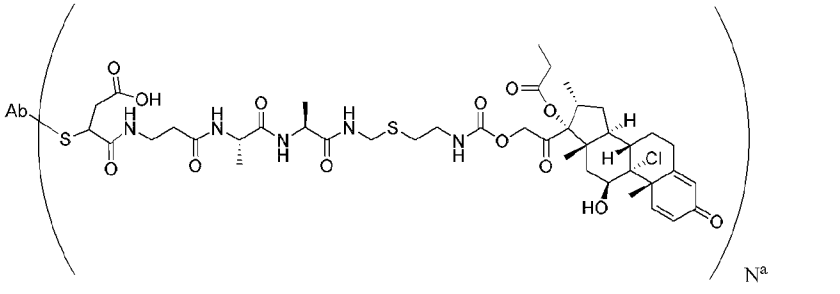
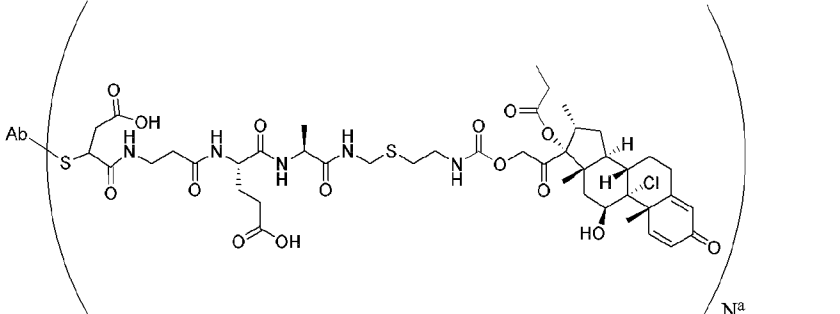
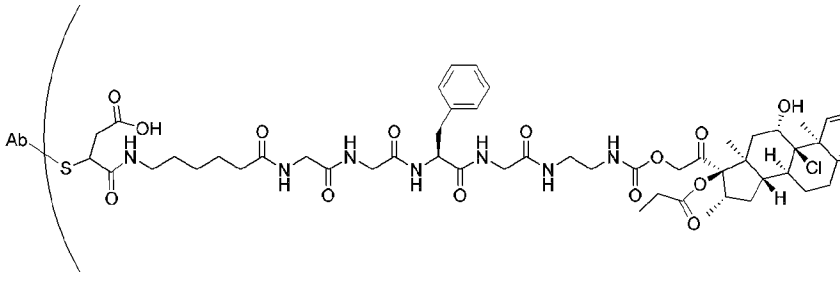
ADC- 203	
ADC- 204	
ADC- 205	
ADC- 206	
ADC- 207	
ADC- 208	
ADC- 209	

ADC-210	
ADC-211	
ADC-212	
ADC-213	
ADC-214	

ADC- 215	 Chemical structure of ADC-215, showing a monoclonal antibody (Ab) linked via a thioether bond to a peptide chain. The peptide chain contains a hydroxamic acid group, a carboxylic acid, and a complex steroid moiety with a chlorine atom and a hydroxyl group. The peptide is terminated by a long poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The entire structure is shown within large parentheses with a superscript 'a' and 'N' at the bottom right.
ADC- 216	 Chemical structure of ADC-216, showing a monoclonal antibody (Ab) linked via a thioether bond to a peptide chain. The peptide chain contains a hydroxamic acid group, a carboxylic acid, and a complex steroid moiety with a chlorine atom and a hydroxyl group. The peptide is terminated by a long poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The entire structure is shown within large parentheses with a superscript 'a' and 'N' at the bottom right.
ADC- 217	 Chemical structure of ADC-217, showing a monoclonal antibody (Ab) linked via a thioether bond to a peptide chain. The peptide chain contains a hydroxamic acid group, a carboxylic acid, and a complex steroid moiety with a chlorine atom and a hydroxyl group. The peptide is terminated by a long poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The entire structure is shown within large parentheses with a superscript 'a' and 'N' at the bottom right.
ADC- 218	 Chemical structure of ADC-218, showing a monoclonal antibody (Ab) linked via a thioether bond to a peptide chain. The peptide chain contains a hydroxamic acid group, a carboxylic acid, and a complex steroid moiety with a chlorine atom and a hydroxyl group. The peptide is terminated by a long poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The entire structure is shown within large parentheses with a superscript 'a' and 'N' at the bottom right.
ADC- 219	 Chemical structure of ADC-219, showing a monoclonal antibody (Ab) linked via a thioether bond to a peptide chain. The peptide chain contains a hydroxamic acid group, a carboxylic acid, and a complex steroid moiety with a chlorine atom and a hydroxyl group. The peptide is terminated by a long poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The entire structure is shown within large parentheses with a superscript 'a' and 'N' at the bottom right.

ADC- 220	
ADC- 221	
ADC- 222	
ADC- 223	
ADC- 224	

ADC- 225	
ADC- 226	
ADC- 227	
ADC- 228	
ADC- 229	
ADC- 230	

ADC-231	 N^a
ADC-232	 N^a
ADC-233	 N^a
ADC-234	 N^a
ADC-235	 N^a

ADC-236	
ADC-237	
ADC-238	

其中 ADC-1 到 ADC-165 中 Ab、N^a 可以分别如本申请任一式 (I-C1) 所示的化合物中 Ab、N^a 所定义；Ab 也可以为本申请任一种配体；N^a 也可以为至少为 0 的数；例如，Ab 也可以为本申请提供的 BIIB059，其轻链可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列，且其重链可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列；例如，Ab 也可以为本申请提供的 Humira，其轻链可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列，且其重链可包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列。例如，Ab 也可以为本申请提供的 Iscalimab，其轻链可包含 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列，且其重链可包含 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列；例如，Ab 也可以为本申请提供的 Anifrolumab，其轻链可包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列，且其重链可包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列。

配体

本申请所述配体可以是蛋白类激素、凝集素、生长因子、抗体或其他能与细胞、受体和/或抗原结合的分子。例如，本申请的配体可以是抗体或其抗原结合片段。

在本申请中，所述配体包含抗体轻链可变区 VL 中的至少一个 CDR。所述 CDR 可以根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含 LCDR1，且所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 1-

2、21 和 31 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含 LCDR2，且所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 3-4、22 和 32 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含 LCDR3，且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 5-6、23 和 33 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述分离的抗原结合蛋白可包含 LCDR1-3。其中，所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 1-2、21 和 31 中任一项所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 3-4、22 和 32 中任一项所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 5-6、23 和 33 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 BIIB059 相同的 LCDR1-3，其中，所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 BDCA2 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Humira 相同的 LCDR1-3，其中，所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 4 所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 TNF α 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Iscalimab 相同的 LCDR1-3，其中，所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 CD40 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Anifrolumab 相同的 LCDR1-3，其中，所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 32 所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 IFNAR 结合能力。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 IFNAR1 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

本申请所述的抗原结合蛋白可包含抗体重链可变区 VH 中的至少一个 CDR。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含 HCDR1，且所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 7-8、24 和 34 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含 HCDR2，且所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9-10、25 和 35 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含 HCDR3，且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11-12、26 和 36 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述分离的抗原结合蛋白可包含 HCDR1-3。其中，所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 7-8、24 和 34 中任一项所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 9-10、25 和 35 中任一项所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 11-12、26 和 36 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 BIIB059 相同的 HCDR1-3，其中，所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 BDCA2 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Humira 相同的 HCDR1-3，其中，所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 TNF α 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Iscalimab 相同的 HCDR1-3，其中，所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 26 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 CD40 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Anifrolumab 相同的 HCDR1-3，其中，所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 IFNAR 结合能力。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 IFNAR1 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述分离的抗原结合蛋白可包含 LCDR1-3 和 HCDR1-3。其中，所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 1-2、21 和 31 中任一项所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 3-4、22 和 32 中任一项所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 5-6、23 和 33 中任一项所示的氨基酸序列；所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 7-8、24 和 34 中任一项所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 9-10、25 和 35 中任一项所示的氨基酸序列；且所述

HCDR3 包含 SEQ ID NO: 11-12、26 和 36 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 BIIB059 相同的 LCDR1-3 和 HCDR1-3。其中，所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列；所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 BDCA2 结合能力。所述 CDR 可以根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Humira 相同的 LCDR1-3 和 HCDR1-3。其中，所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 4 所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列；所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 TNF α 结合能力。所述 CDR 可以根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Iscalimab 相同的 LCDR1-3，其中，所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列；所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 26 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 CD40 结合能力。所述 CDR 可以根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Anifrolumab 相同的 LCDR1-3，其中，所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 32 所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列；所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 IFNAR 结合能力。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 IFNAR1 结合能力。所述 CDR 可以根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含轻链可变区 VL，且所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 13-14、28 和 38 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含重链可变区 VH，且所述 VH 可包含 SEQ ID NO:

15-16、27 和 37 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含轻链可变区 VL 和重链可变区 VH。其中，所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 13-14、28 和 38 中任一项所示的氨基酸序列，且所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 15-16、27 和 37 中任一项所示的氨基酸序列。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 BIIB059 相同的轻链可变区 VL 和重链可变区 VH。其中，所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列，且所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 BDCA2 结合能力。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Humira 相同的轻链可变区 VL 和重链可变区 VH。其中，所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列，且所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 TNF α 结合能力。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Iscalimab 相同的轻链可变区 VL 和重链可变区 VH。其中，所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 28 所示的氨基酸序列，且所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 CD40 结合能力。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Anifrolumab 相同的轻链可变区 VL 和重链可变区 VH。其中，所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列，且所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 IFNAR 结合能力。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 IFNAR1 结合能力。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含轻链，且所述轻链可包含 SEQ ID NO: 17-18、29 和 39 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述抗原结合蛋白可包含重链，且所述重链可包含 SEQ ID NO: 19-20、30 和 40 中任一项所示的氨基酸序列。

本申请中，所述抗原结合蛋白可包含抗体轻链和抗体重链，其中，所述轻链可包含 SEQ ID NO: 17-18、29 和 39 中任一项所示的氨基酸序列，且所述重链可包含 SEQ ID NO: 19-20、30 和 40 中任一项所示的氨基酸序列。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 BIIB059 相同的抗体轻链和抗体重链，其中，所述轻链可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列，且所述重链可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 BDCA2 结合能力。

例如，本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Humira 相同的抗体轻链和抗体重链，其中，所述轻链可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列，且所述重链可包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 TNF α 结合能力。

例如,本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Iscalimab 相同的抗体轻链和抗体重链,其中,所述轻链可包含 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列,且所述重链可包含 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列。例如,本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 CD40 结合能力。

例如,本申请所述的抗原结合蛋白可包含与 Anifrolumab 相同的抗体轻链和抗体重链,其中,所述轻链可包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列,且所述重链可包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列。例如,本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 IFNAR (interferon- α/β receptor) 结合能力。例如,本申请所述的抗原结合蛋白可以具有 IFNAR1 (interferon- α/β receptor 1) 结合能力。

预防和/或治疗疾病

本申请所述的化合物可以影响免疫细胞的活性。所述活性的影响可以是本申请的化合物加入免疫细胞的培养基中,相比于加入阴性对照或者对照药物,所述免疫细胞的活性下降 1% 以上、2% 以上、4% 以上、5% 以上、8% 以上、10% 以上、15% 以上、18% 以上、20% 以上、25% 以上、40% 以上、50% 以上、60% 以上、70% 以上、80% 以上、90% 以上、或 95% 以上。例如,所述活性的影响可以是对于免疫细胞的 IC₅₀ 值 (nM) 为 10000 以下、5000 以下、4000 以下、3000 以下、2000 以下、1000 以下、500 以下、400 以下、300 以下、200 以下、150 以下、120 以下、110 以下、100 以下、99 以下、98 以下、97 以下、95 以下、90 以下、80 以下、75 以下、70 以下、65 以下、62 以下、60 以下、50 以下、40 以下、30 以下、25 以下、23 以下、22 以下、20 以下、19 以下、18 以下、18.5 以下、17 以下、15 以下、12 以下、10 以下、9 以下、8.5 以下、7 以下、6.7 以下、6 以下、5.9 以下、5.5 以下、5.0 以下、4.8 以下、4.5 以下、4.4 以下、4 以下、3.5 以下、3 以下、2.5 以下、2 以下、1.5 以下、1.0 以下、0.5 以下、0.3 以下、0.29 以下、0.25 以下、0.21 以下、0.20 以下、0.18 以下、0.17 以下、0.15 以下、0.12 以下、0.10 以下、0.09 以下、0.08 以下、0.07 以下、0.06 以下、0.05 以下、0.04 以下、0.03 以下、0.02 以下或 0.01 以下。例如,所述免疫细胞可以包括但不限于颗粒白细胞和/或无颗粒白细胞,例如所述免疫细胞包括但不限于 B 细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和/或树突状细胞。

本申请所述的化合物可以具有靶向作用。所述靶向作用可以是本申请的化合物加入免疫细胞的培养基中,相比于加入阴性对照或者对照药物,所述靶向的免疫细胞的活性下降 1% 以上、2% 以上、4% 以上、5% 以上、8% 以上、10% 以上、15% 以上、18% 以上、20% 以上、25% 以上、40% 以上、50% 以上、60% 以上、70% 以上、80% 以上、90% 以上、或 95% 以上。例如,所述活性的影响可以是对于免疫细胞的 IC₅₀ 值 (nM) 为 10000 以下、5000 以下、4000 以下、

3000 以下、2000 以下、1000 以下、500 以下、400 以下、300 以下、200 以下、150 以下、120 以下、110 以下、100 以下、99 以下、98 以下、97 以下、95 以下、90 以下、80 以下、75 以下、70 以下、65 以下、62 以下、60 以下、50 以下、40 以下、30 以下、25 以下、23 以下、22 以下、20 以下、19 以下、18 以下、18.5 以下、17 以下、15 以下、12 以下、10 以下、9 以下、8.5 以下、7 以下、6.7 以下、6 以下、5.9 以下、5.5 以下、5.0 以下、4.8 以下、4.5 以下、4.4 以下、4 以下、3.5 以下、3 以下、2.5 以下、2 以下、1.5 以下、1.0 以下、0.5 以下、0.3 以下、0.29 以下、0.25 以下、0.21 以下、0.20 以下、0.18 以下、0.17 以下、0.15 以下、0.12 以下、0.10 以下、0.09 以下、0.08 以下、0.07 以下、0.06 以下、0.05 以下、0.04 以下、0.03 以下、0.02 以下或 0.01 以下。例如，所述免疫细胞可以包括但不限于颗粒白细胞和/或无颗粒白细胞，例如所述免疫细胞包括但不限于 B 细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和/或树突状细胞。

本申请所述的化合物可以具有血浆稳定性。所述血浆稳定性可以是本申请的化合物加入血浆中，所述化合物释放的药物在 1 天、3 天、5 天、7 天、14 天、20 天或 30 天的释放率不超过 50%、不超过 40%、不超过 30%、不超过 20%、不超过 10%、不超过 7%、不超过 5%、不超过 4%、不超过 3%、不超过 2%、不超过 1.9%、不超过 1.8%、不超过 1.7%、不超过 1.6%、不超过 1.5%、不超过 1.4%、不超过 1.3%、不超过 1.2%、不超过 1.1%、不超过 1.0%、不超过 0.9%、不超过 0.8%、不超过 0.7%、不超过 0.6%、不超过 0.5%、不超过 0.4%、不超过 0.3%、不超过 0.2%或不超过 0.1%。

本申请所述的化合物可以具有良好的体内安全性。所述体内安全性可以是本申请的化合物在施用于动物后，所述动物的体内游离药物释放率不超过 50%、不超过 40%、不超过 30%、不超过 20%、不超过 10%、不超过 7%、不超过 5%、不超过 4%、不超过 3%、不超过 2%、不超过 1.9%、不超过 1.8%、不超过 1.7%、不超过 1.6%、不超过 1.5%、不超过 1.4%、不超过 1.3%、不超过 1.2%、不超过 1.1%、不超过 1.0%、不超过 0.9%、不超过 0.8%、不超过 0.7%、不超过 0.6%、不超过 0.5%、不超过 0.4%、不超过 0.3%、不超过 0.2%或不超过 0.1%。例如，所述体内安全性可以是在动物不产生毒性表现的情况下本申请所述化合物的施用浓度可以是 0.5mg/kg 以上、1mg/kg 以上、2mg/kg 以上、3mg/kg 以上、4mg/kg 以上、5mg/kg 以上、10mg/kg 以上、20mg/kg 以上、30mg/kg 以上、50mg/kg 以上、70mg/kg 以上、100mg/kg 以上、200mg/kg 以上、500mg/kg 以上、或 1000mg/kg 以上。例如所述动物可以包括但不限于猫、狗、马、猪、奶牛、羊、兔、小鼠、大鼠、猴或人。所述施用可以包括但不限于口服、静脉注射、静脉滴注、腹腔注射、或局部给药。

本申请所述的化合物可以影响免疫细胞的细胞因子释放的能力。所述活性的影响可以是本申请的化合物加入免疫细胞的培养基中或施用于受试者时，相比于加入阴性对照或者对照药物，所述免疫细胞的细胞因子释放的能力下降 1%以上、2%以上、4%以上、5%以上、8%以上、10%以上、15%以上、18%以上、20%以上、25%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、或 95%以上。例如，所述免疫细胞可以包括但不限于颗粒白细胞和/或无颗粒白细胞，例如所述免疫细胞包括但不限于 B 细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和/或树突状细胞。

本申请所述的化合物可以具有影响 IFN 信号途径应答基因转录的能力。所述影响 IFN 信号途径应答基因转录的能力可以是本申请的化合物加入免疫细胞的培养基中或施用于受试者时，相比于加入阴性对照或者对照药物，所述 IFN 信号途径应答基因转录下降 1%以上、2%以上、4%以上、5%以上、8%以上、10%以上、15%以上、18%以上、20%以上、25%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、或 95%以上。

本申请所述的化合物可以具有影响皮肤纤维化程度的能力。所述影响皮肤纤维化程度的能力可以是本申请的化合物施用于受试者时，相比于加入阴性对照或者对照药物，所述皮肤纤维化程度的下降减少 1%以上、2%以上、4%以上、5%以上、8%以上、10%以上、15%以上、18%以上、20%以上、25%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、或 95%以上。

本申请所述的化合物可以影响免疫细胞的增殖能力。所述增殖能力的影响可以是本申请的化合物加入免疫细胞的培养基中或施用于受试者时，相比于加入阴性对照或者对照药物，所述免疫细胞的比例增加 1%以上、2%以上、4%以上、5%以上、8%以上、10%以上、15%以上、18%以上、20%以上、25%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、或 95%以上。例如，所述免疫细胞可以包括但不限于颗粒白细胞和/或无颗粒白细胞，例如所述免疫细胞包括但不限于 B 细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和/或树突状细胞。

本申请所述的化合物可以具有影响皮肤胶原含量的能力。所述影响皮肤胶原含量的能力可以是本申请的化合物施用于受试者时，相比于加入阴性对照或者对照药物，所述皮肤胶原含量的下降减少 1%以上、2%以上、4%以上、5%以上、8%以上、10%以上、15%以上、18%以上、20%以上、25%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、或 95%以上。

本申请所述的化合物可以具有影响 GRE 表达水平的能力。所述影响 GRE 表达水平的能

力可以是本申请的化合物加入免疫细胞的培养基中或施用于受试者时，相比于加入阴性对照或者对照药物，所述 GRE 表达水平下降 1%以上、2%以上、4%以上、5%以上、8%以上、10%以上、15%以上、18%以上、20%以上、25%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、或 95%以上。

本申请所述的化合物可以具有影响接触性超敏反应的能力。所述影响接触性超敏反应的能力可以是本申请的化合物施用于受试者时，相比于加入阴性对照或者对照药物，所述接触性超敏反应下降 1%以上、2%以上、4%以上、5%以上、8%以上、10%以上、15%以上、18%以上、20%以上、25%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、或 95%以上。

本申请所述的化合物可以具有影响皮肤肿胀的能力。所述影响皮肤肿胀的能力可以是本申请的化合物施用于受试者时，相比于加入阴性对照或者对照药物，所述皮肤肿胀减少 1%以上、2%以上、4%以上、5%以上、8%以上、10%以上、15%以上、18%以上、20%以上、25%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、或 95%以上。

本申请所述的化合物可以具有影响关节炎症的能力。所述影响关节炎症的能力可以是本申请的化合物施用于受试者时，相比于加入阴性对照或者对照药物，所述关节炎症的肿胀情况减少 1%以上、2%以上、4%以上、5%以上、8%以上、10%以上、15%以上、18%以上、20%以上、25%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、或 95%以上。

药物组合物

本申请所述的药物组合物除活性化合物外，可以含有一种或多种辅料，所述辅料可以选自以下组的成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂和赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可以含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂。可以按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，所述组合物可以含有粘合剂、填充剂、润湿剂、崩解剂或药学上可接受的润湿剂等，所述组合物还可以含有一种或多种选自以下组的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂。

水悬浮液可以含有活性物质和用于混合的适宜制备的水悬浮液的赋形剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂，例如一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。油混悬液可以通过使活性成分悬浮于植物油中配制而成。油悬浮液可以含有增稠剂。还可以

加入上述的甜味剂和矫味剂。

药物组合物还可以是用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分，通过加入水混合分散剂、湿润剂、悬浮剂或防腐剂中的一种或多种。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。本申请的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。

药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后可以将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，可以按可保持本申请化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。例如，所述装置可以是 Deltec CADD-PLUS.TM.5400 型静脉注射泵。

药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述本申请所述适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。或者，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本申请化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、本申请所述化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，和/或化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

预防和/或治疗方法

本申请提供一种本申请的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐和/或本申请的药物组合物在制备药物中的应用，本申请的药物可以用于预防和/或治疗疾病和/或症状。例如，本申请的疾病和/或症状包

含与糖皮质激素受体信号转导相关的疾病和/或症状。例如，本申请的疾病和/或症状选自以下组：增生性疾病和/或症状、代谢性疾病和/或症状、炎症疾病和/或症状和神经退行性疾病和/或症状。例如，本申请的疾病和/或症状可以选自以下组：例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组：系统性自身免疫疾病和/或症状、血液系统相关疾病和/或症状、神经肌肉系统相关疾病和/或症状、消化系统相关疾病和/或症状、泌尿系统相关疾病和/或症状、内分泌腺系统相关疾病和/或症状、皮肤肌肉系统相关疾病和/或症状、和呼吸系统系统相关疾病和/或症状。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的系统性自身免疫疾病和/或症状：类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、干燥综合症、强直性脊柱炎、韦格纳肉芽肿病和系统性硬化。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的血液系统相关疾病和/或症状：自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症和血管炎。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的神经肌肉系统相关疾病和/或症状：多发性硬化、重症肌无力和古兰巴雷综合症。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的消化系统相关疾病和/或症状：溃疡性结肠炎、克隆恩病、自身免疫性肝病和萎缩性胃炎。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的泌尿系统相关疾病和/或症状：IgA 肾病、原发性肾病综合征、自身免疫性肾小球肾炎、肺肾出血综合征和狼疮肾炎。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的内分泌腺系统相关疾病和/或症状：I 型糖尿病、Grave's 病、桥本甲状腺炎、原发性肾上腺皮质萎缩和慢性甲状腺炎。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的皮肤肌肉系统相关疾病和/或症状：银屑病、寻常型天疱疹、皮肤红斑狼疮、皮炎和风湿性多肌痛。例如，所述疾病和/或症状可以为呼吸系统系统相关疾病和/或症状，例如呼吸系统系统相关疾病和/或症状可以为哮喘。例如，本申请的疾病和/或症状可以选自以下组：哮喘、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、中轴性脊柱关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎、皮肤红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)、幼年性特发性关节炎(JIA)、皮炎、硬皮病、多发性硬化症、特异性皮炎(AD)、重症肌无力、原发性肾上腺皮质萎缩、慢性甲状腺炎、青少年型糖尿病、炎症性肠病(Inflammatory bowel disease)、溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis)、克罗恩病、自身免疫性肾小球肾炎、肺肾出血综合征、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症、干燥综合症(Sjogren's syndrome)、系统性硬化(SSc)、风湿性多肌痛(PMR)、血管炎、化脓性汗腺炎、桥本甲状腺炎、原发性黏液水肿、Grave's 病、自身免疫性萎缩性胃炎、胰岛素依赖性糖尿病、Wegener's 肉芽肿病、盘状红斑狼疮、IgA 肾炎、贝塞特氏病(Behcet's disease)和非酒精性脂肪肝(NASH)。

本申请提供一种本申请的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、

非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐和/或本申请的药物组合物，其用于预防和/或治疗疾病和/或症状。例如，本申请的疾病和/或症状包含与糖皮质激素受体信号转导相关的疾病和/或症状。例如，本申请的疾病和/或症状选自以下组：增生性疾病和/或症状、代谢性疾病和/或症状、炎症性疾病和/或症状和神经退行性疾病和/或症状。例如，本申请的疾病和/或症状可以选自以下组：例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组：系统性自身免疫性疾病和/或症状、血液系统相关疾病和/或症状、神经肌肉系统相关疾病和/或症状、消化系统相关疾病和/或症状、泌尿系统相关疾病和/或症状、内分泌腺系统相关疾病和/或症状、皮肤肌肉系统相关疾病和/或症状、和呼吸系统系统相关疾病和/或症状。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的系统性自身免疫性疾病和/或症状：类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、干燥综合症、强直性脊柱炎、韦格纳肉芽肿病和系统性硬化。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的血液系统相关疾病和/或症状：自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症和血管炎。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的神经肌肉系统相关疾病和/或症状：多发性硬化、重症肌无力和古兰巴雷综症。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的消化系统相关疾病和/或症状：溃疡性结肠炎、克隆恩病、自身免疫性肝病和萎缩性胃炎。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的泌尿系统相关疾病和/或症状：IgA 肾病、原发性肾病综合征、自身免疫性肾小球肾炎、肺肾出血综合征和狼疮肾炎。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的内分泌腺系统相关疾病和/或症状：I 型糖尿病、Grave's 病、桥本甲状腺炎、原发性肾上腺皮质萎缩和慢性甲状腺炎。例如，所述疾病和/或症状可以选自以下组的皮肤肌肉系统相关疾病和/或症状：银屑病、寻常型天疱疹、皮肤红斑狼疮、皮肌炎和风湿性多肌痛。例如，所述疾病和/或症状可以为呼吸系统系统相关疾病和/或症状，例如呼吸系统系统相关疾病和/或症状可以为哮喘。例如，本申请的疾病和/或症状可以选自以下组：哮喘、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、中轴性脊椎关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎、皮肤红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)、幼年性特发性关节炎(JIA)、皮肌炎、硬皮病、多发性硬化症、特异性皮炎(AD)、重症肌无力、原发性肾上腺皮质萎缩、慢性甲状腺炎、青少年型糖尿病、炎症性肠病(Inflammatory bowel disease)、溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis)、克罗恩病、自身免疫性肾小球肾炎、肺肾出血综合征、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症、干燥综合症(Sjogren's syndrome)、系统性硬化(SSc)、风湿性多肌痛(PMR)、血管炎、化脓性汗腺炎、桥本甲状腺炎、原发性黏液水肿、Grave's 病、自身免疫性萎缩性胃炎、胰岛素依赖性糖尿病、Wegener's 肉芽肿病、盘状红斑狼疮、IgA 肾炎、贝塞特氏病(Behcet's disease)和非酒精性脂肪肝(NASH)。

本申请提供一种预防和/或治疗疾病和/或症状的方法,可以包括向受试者施用本申请的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐和/或本申请的药物组合物。例如,本申请的疾病和/或症状包含与糖皮质激素受体信号转导相关的疾病和/或症状。例如,本申请的疾病和/或症状选自以下组:增生性疾病和/或症状、代谢性疾病和/或症状、炎症疾病和/或症状和神经退行性疾病和/或症状。例如,本申请的疾病和/或症状可以选自以下组:例如,所述疾病和/或症状可以选自以下组:系统性自身免疫疾病和/或症状、血液系统相关疾病和/或症状、神经肌肉系统相关疾病和/或症状、消化系统相关疾病和/或症状、泌尿系统相关疾病和/或症状、内分泌腺系统相关疾病和/或症状、皮肤肌肉系统相关疾病和/或症状、和呼吸系统系统相关疾病和/或症状。例如,所述疾病和/或症状可以选自以下组的系统性自身免疫疾病和/或症状:类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、干燥综合症、强直性脊柱炎、韦格纳肉芽肿病和系统性硬化。例如,所述疾病和/或症状可以选自以下组的血液系统相关疾病和/或症状:自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症和血管炎。例如,所述疾病和/或症状可以选自以下组的神经肌肉系统相关疾病和/或症状:多发性硬化、重症肌无力和古兰巴雷综症。例如,所述疾病和/或症状可以选自以下组的消化系统相关疾病和/或症状:溃疡性结肠炎、克隆恩病、自身免疫性肝病和萎缩性胃炎。例如,所述疾病和/或症状可以选自以下组的泌尿系统相关疾病和/或症状: IgA 肾病、原发性肾病综合征、自身免疫性肾小球肾炎、肺肾出血综合征和狼疮肾炎。例如,所述疾病和/或症状可以选自以下组的内分泌腺系统相关疾病和/或症状: I 型糖尿病、Grave's 病、桥本甲状腺炎、原发性肾上腺皮质萎缩和慢性甲状腺炎。例如,所述疾病和/或症状可以选自以下组的皮肤肌肉系统相关疾病和/或症状:银屑病、寻常型天疱疹、皮肤红斑狼疮、皮炎和风湿性多肌痛。例如,所述疾病和/或症状可以为呼吸系统系统相关疾病和/或症状,例如呼吸系统系统相关疾病和/或症状可以为哮喘。例如,本申请的疾病和/或症状可以选自以下组:哮喘、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、中轴性脊椎关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎、皮肤红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)、幼年性特发性关节炎(JIA)、皮炎、硬皮病、多发性硬化症、特异性皮炎(AD)、重症肌无力、原发性肾上腺皮质萎缩、慢性甲状腺炎、青少年型糖尿病、炎症性肠病(Inflammatory bowel disease)、溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis)、克罗恩病、自身免疫性肾小球肾炎、肺肾出血综合征、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症、干燥综合症(Sjogren's syndrome)、系统性硬化(SSc)、风湿性多肌痛(PMR)、血管炎、化脓性汗腺炎、桥本甲状腺炎、原发性黏液水肿、Grave's 病、自身免疫性萎缩性胃炎、胰岛素依赖性

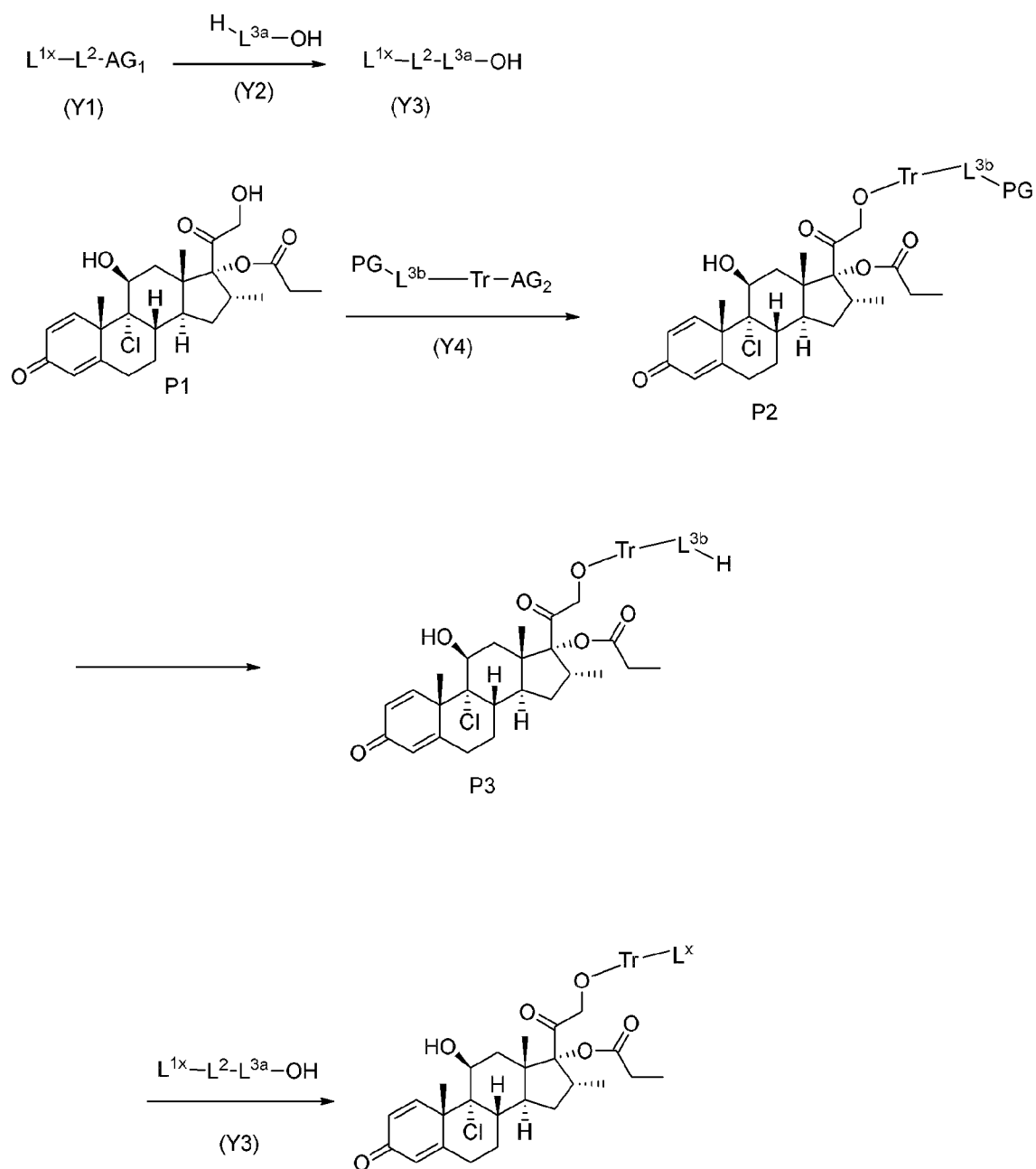
糖尿病、Wegener's 肉芽肿病、盘状红斑狼疮、IgA 肾炎、贝塞特氏病(Behcet's disease)和非酒精性脂肪肝 (NASH)。

合成技术方案

为了完成本申请的合成目的，本申请采用了如下的合成技术方案：

方案 1

本申请式 (I-D) 所示的化合物的制备方法，其可以包含：



第一步：通式 (Y1) 化合物和通式 (Y2) 化合物在任选碱性条件下反应，得到通式 (Y3)；

第二步：通式 (P1) 化合物和通式 (Y4) 化合物在任选酸性或碱性条件下反应，得到通

式 (P2);

第三步: 通式 (P2) 化合物脱除保护基 PG, 得到通式 (P3);

第三步: 通式 (P3) 化合物和通式 (Y3) 化合物在任选缩合剂存在下, 任选在碱性条件下反应, 得到式 (I-D) 所示的化合物;

其中,

AG₁ 和 AG₂ 为常用羟基、或氨基的活化基团;

PG 为常见羟基、氨基或羧基的保护基;

L^{3a} 与 L^{3b} 可以共同组成本申请任一式 (I-D) 所示的化合物所定义的 L³; Tr、L^x、L^{1x}、L²、和 L³ 可以分别如本申请任一式 (I-D) 所示的化合物中 Tr、L^x、L^{1x}、L²、L³ 所定义;

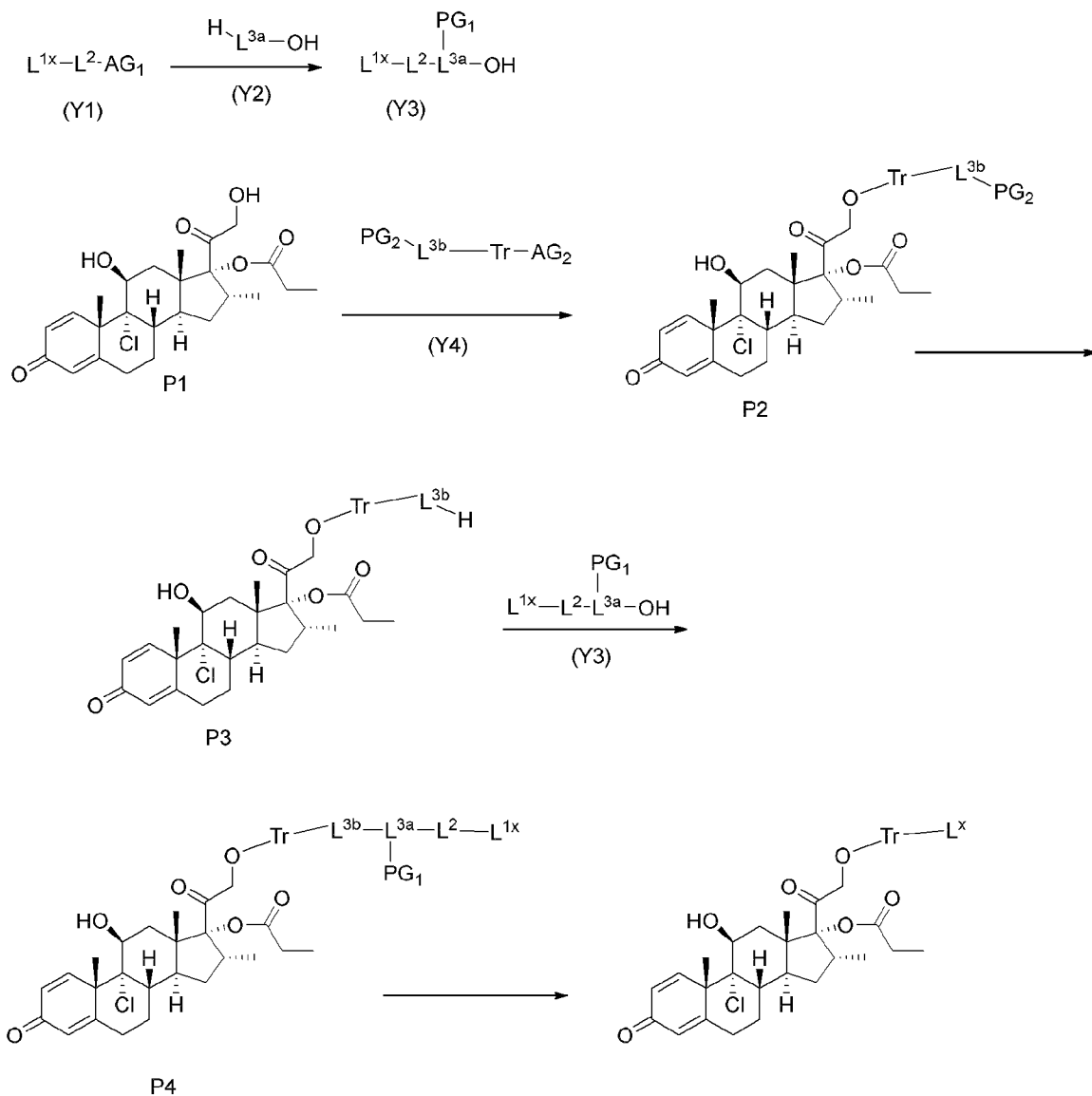
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱, 所述的有机碱包括但不限于三乙胺, 二乙胺, N-甲基吗啉, 吡啶, 六氢吡啶, NN-二异丙基乙胺, 正丁基锂, 二异丙基氨基锂, 醋酸钾, 叔丁醇钠, 叔丁醇钾等; 所述无机碱包括但不限于氢化钠, 碳酸钾, 碳酸钠, 碳酸铯, 氢氧化钠, 氢氧化锂等;

提供酸性条件的试剂包括质子酸和路易斯酸, 所述质子酸包括但不限于盐酸, 硫酸, 硝酸, 亚硝酸, 亚硫酸, 磷酸, 亚磷酸, 甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、柠檬酸、苯甲酸, 对甲基苯磺酸, 对硝基苯甲酸, 甲磺酸, 三氟甲磺酸, 三氟乙酸; 所述路易斯酸包括但不限于三氟化硼, 氯化锌, 氯化镁, 氯化铝, 氯化锡, 氯化铁;

缩合剂可以选自 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基氯化吗啉盐、1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳二酰亚胺、0-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、0-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷, 可以选自 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基氯化吗啉盐或 1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

方案 2

本申请式 (I-D) 所示的化合物的制备方法, 其可以包含:



第一步：通式 (Y1) 化合物和通式 (Y2) 化合物在任选碱性条件下反应，得到通式 (Y3)；

第二步：通式 (P1) 化合物和通式 (Y4) 化合物在任选酸性或碱性条件下反应，得到通式 (P2)；

第三步：通式 (P2) 化合物脱除保护基 PG_2 得到通式 (P3)；

第三步：通式 (P3) 化合物和通式 (Y3) 化合物在任选缩合剂存在下，任选在碱性条件下反应，得到通式 (P4)；

第四步：通式 (P4) 化合物脱除保护基 PG_1 ，得到式 (I-D) 所示的化合物；

其中，

AG_1 和 AG_2 为常用羟基、或氨基或其它基团的活化基团；

PG_1 和 PG_2 为任意氨基、羧基或羟基的保护基；

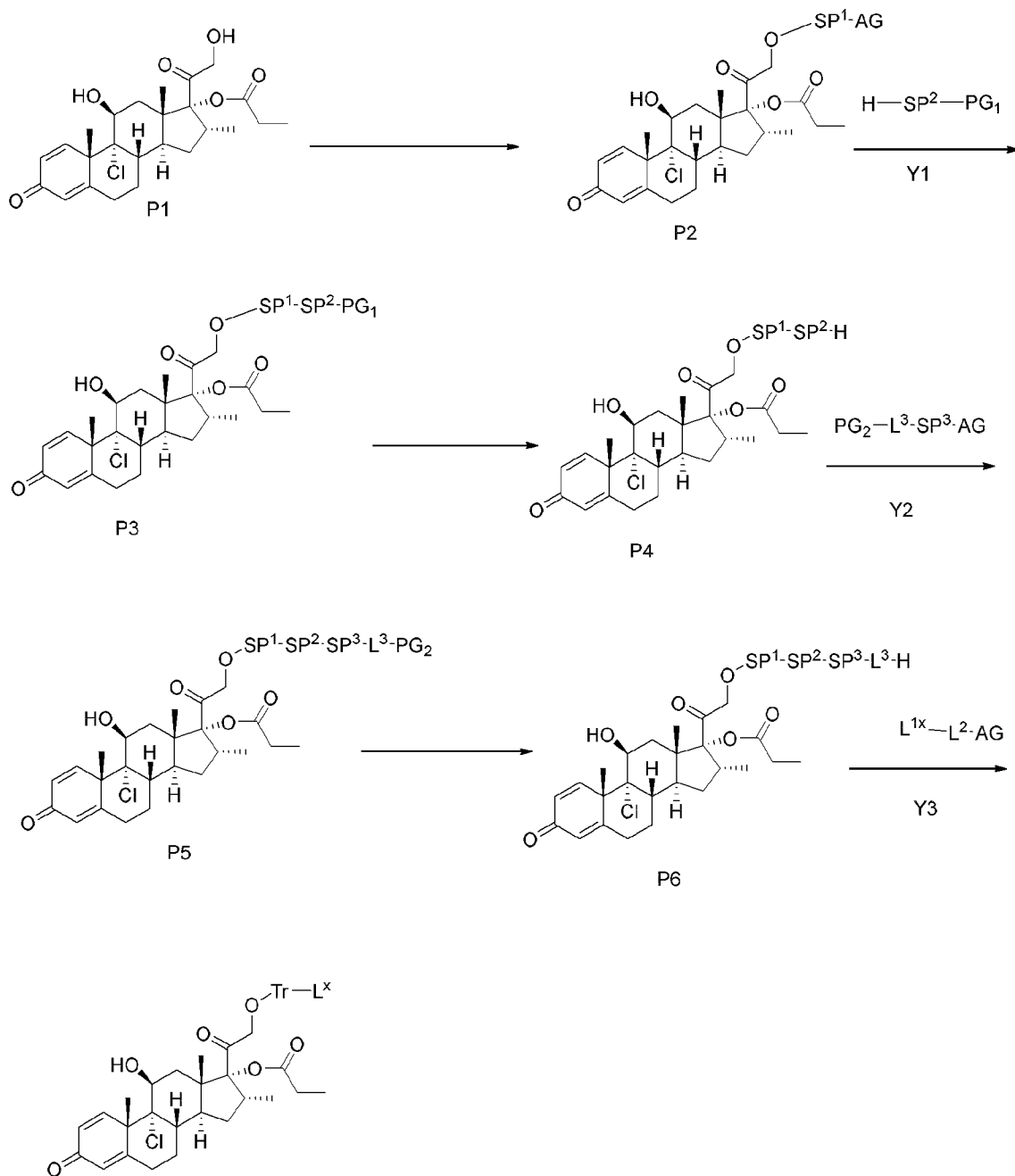
L^{3a} 与 L^{3b} 可以共同组成本申请任一式 (I-D) 所示的化合物所定义的 L^3 ; Tr 、 L^x 、 L^{1x} 、 L^2 、 L^3 可以分别如本申请任一式 (I-D) 所示的化合物中 Tr 、 L^x 、 L^{1x} 、 L^2 、 L^3 所定义;

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱,所述的有机碱包括但不限于三乙胺,二乙胺,N-甲基吗啉,吡啶,六氢吡啶,NN-二异丙基乙胺,正丁基锂,二异丙基氨基锂,醋酸钾,叔丁醇钠,叔丁醇钾等;所述无机碱包括但不限于氢化钠,碳酸钾,碳酸钠,碳酸铯,氢氧化钠,氢氧化锂等;

提供酸性条件的试剂包括质子酸和路易斯酸,所述质子酸包括但不限于盐酸,硫酸,硝酸,亚硝酸,亚硫酸,磷酸,亚磷酸,甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、柠檬酸、苯甲酸,对甲基苯磺酸,对硝基苯甲酸,甲磺酸,三氟甲磺酸,三氟乙酸;所述路易斯酸包括但不限于三氟化硼,氯化锌,氯化镁,氯化铝,氯化锡,氯化铁;

缩合剂可以选自 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基氯化吗啉盐、1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳二酰亚胺、0-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸酯、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、0-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷,可以选自 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基氯化吗啉盐或 1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

方案 3



第一步：通式（P1）化合物和活化试剂在任选酸性或碱性条件下反应，得到通式（P2）；

第二步：通式（P2）化合物和通式（Y1）化合物任选在酸性或碱性条件下反应，得到通式（P3）；

第三步：通式（P3）化合物脱除保护基 PG_1 得到通式（P4）；

第四步：通式（P4）化合物和通式（Y2）化合物任选在酸性或碱性条件下反应，得到通式（P5）；

第五步：通式（P4）化合物脱除保护基 PG_2 ，得到通式（P6）；

第六步：通式（P6）化合物与通式（Y3）化合物任选在酸性或碱性条件下反应，得到式

(I-D) 所示的化合物;

其中,

AG 为常用羟基、或氨基或其它基团的活化基团;

PG₁ 和 PG₂ 为任意氨基、羧基或羟基的保护基;

Tr、L^x、L^{1x}、L²、L³、SP¹、SP²、SP³ 可以分别如如本申请任一式 (I-D) 所示的化合物中 Tr、L^x、L^{1x}、L²、L³、SP¹、SP²、SP³ 所定义; SP¹、SP²、SP³ 也可以分别如如本申请任一式 (I-A) 所示的化合物中 SP¹、SP²、SP³ 所定义;

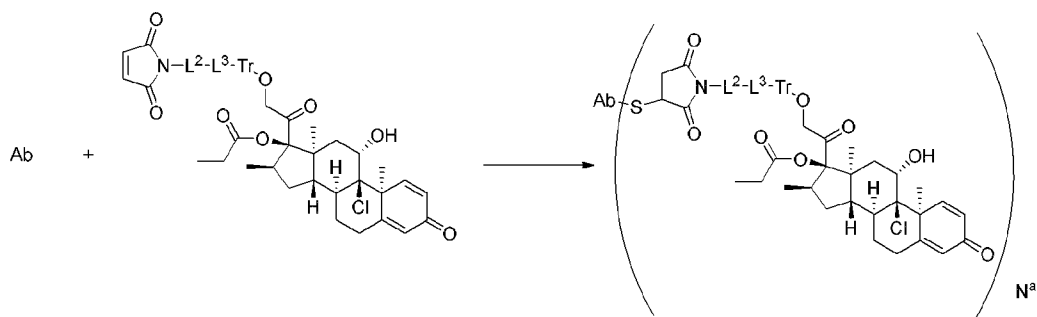
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱,所述的有机碱包括但不限于三乙胺,二乙胺,N-甲基吗啉,吡啶,六氢吡啶,NN-二异丙基乙胺,正丁基锂,二异丙基氨基锂,醋酸钾,叔丁醇钠,叔丁醇钾等;所述无机碱包括但不限于氢化钠,碳酸钾,碳酸钠,碳酸铯,氢氧化钠,氢氧化锂等;

提供酸性条件的试剂包括质子酸和路易斯酸,所述质子酸包括但不限于盐酸,硫酸,硝酸,亚硝酸,亚硫酸,磷酸,亚磷酸,甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、柠檬酸、苯甲酸,对甲基苯磺酸,对硝基苯甲酸,甲磺酸,三氟甲磺酸,三氟乙酸;所述路易斯酸包括但不限于三氟化硼,氯化锌,氯化镁,氯化铝,氯化锡,氯化铁;

缩合剂可以选自 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基氯化吗啉盐、1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳二酰亚胺、0-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、0-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷,可以选自 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基氯化吗啉盐或 1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

方案 4

本申请式 (I-C1) 所示的化合物的制备方法,其可以包含:



配体 Ab 和本申请任一式 (I-D) 所示的化合物在酸性、中性或碱性的缓冲液中反应可以得到式 (I-C1) 所示的化合物;

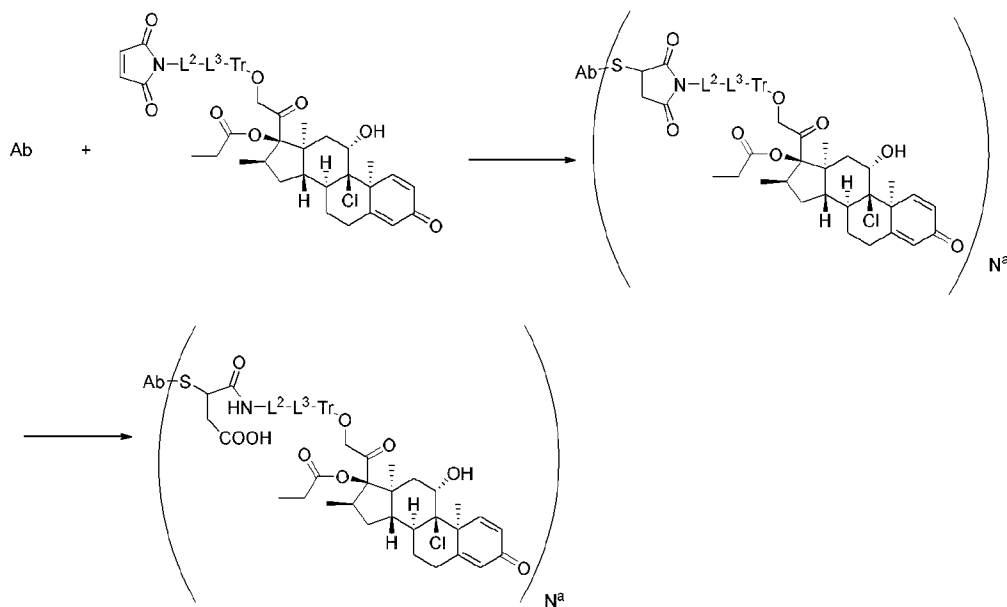
其中: Ab 为含有至少 1 个自由巯基 (-SH) 的配体, 其中自由巯基可由该配体经还原剂还原得到; 还原剂包括但不限于三(2-羧乙基)膦, 巯基乙醇, 二硫苏糖醇, 半胱氨酸, 还原型谷胱甘肽等; 特别地, 可以还原配体链间的二硫键 (-S-S-) 以形成自由巯基; 其中式 (I-C1) 所示的化合物中的 S 原子与可以来源于 Ab 的巯基;

Tr、L²、和 L³ 可以分别如本申请任一式 (I-D) 所示的化合物中 Tr、L²、L³ 所定义; Ab、N^a 可以分别如本申请任一式 (I-C1) 所示的化合物中 Ab、N^a 所定义;

碱性缓冲液选自 pH 7 到 11 的下列缓冲液, 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液, 磷酸-磷酸钠缓冲液, 磷酸-磷酸钾缓冲液, 磷酸二氢钠-磷酸氢二钠缓冲液, 磷酸二氢钾-磷酸氢二钾缓冲液, 琥珀酸-琥珀酸钠缓冲液, 醋酸-醋酸钠缓冲液, 硼酸-硼砂缓冲液, 硼酸-硼酸钾缓冲液, 硼砂-氢氧化钠缓冲液, 组氨酸-盐酸缓冲液, 甘氨酸-氢氧化钠缓冲液, 精氨酸-盐酸缓冲液, 碳酸氢钠-碳酸钠缓冲液, 碳酸氢钾-碳酸钾缓冲液, Tris-盐酸缓冲液, 氨水-氯化铵缓冲液, 巴比妥钠-盐酸缓冲液, 硼砂-碳酸钠缓冲液, 硼酸-氯化钾缓冲液, 或上述两种及两种以上缓冲液的组合。

方案 5

本申请式 (I-C1) 所示的化合物的制备方法, 其可以包含:



第一步, 配体 Ab 和本申请任一式 (I-D) 所示的化合物在酸性、中性或碱性的缓冲液中反应得到式 (I-C1) 所示的化合物;

其中,

其中：Ab 为含有至少 1 个自由巯基（-SH）的配体，其中自由巯基可由该配体经还原剂还原得到；还原剂包括但不限于三(2-羧乙基)膦，巯基乙醇，二硫苏糖醇，半胱氨酸，还原型谷胱甘肽等；特别地，可以还原配体链间的二硫键（-S-S-）以形成自由巯基；其中式（I-C1）所示的化合物中的 S 原子与可以来源于 Ab 的巯基；

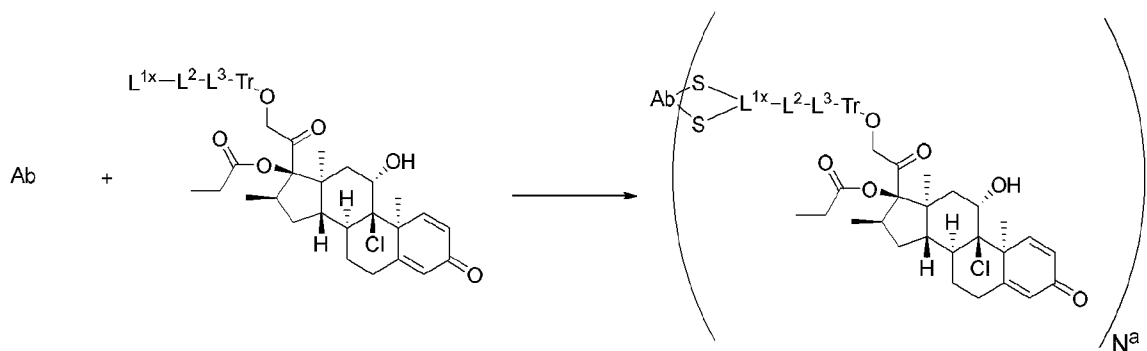
第二步，本申请任一式（I-C1）所示的化合物在碱性的缓冲液中，与选定的温度下，孵育一定的时间，得到另一种本申请任一式（I-C1）所示的化合物；

Tr、L²、和 L³ 可以分别如本申请任一式（I-D）所示的化合物中 Tr、L²、L³ 所定义；Ab、N^a 可以分别如本申请任一式（I-C1）所示的化合物中 Ab、N^a 所定义；

碱性缓冲液选自 pH 7 到 11 的下列缓冲液，柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液，磷酸-磷酸钠缓冲液，磷酸-磷酸钾缓冲液，磷酸二氢钠-磷酸氢二钠缓冲液，磷酸二氢钾-磷酸氢二钾缓冲液，琥珀酸-琥珀酸钠缓冲液，醋酸-醋酸钠缓冲液，硼酸-硼砂缓冲液，硼酸-硼酸钾缓冲液，硼砂-氢氧化钠缓冲液，组氨酸-盐酸缓冲液，甘氨酸-氢氧化钠缓冲液，精氨酸-盐酸缓冲液，碳酸氢钠-碳酸钠缓冲液，碳酸氢钾-碳酸钾缓冲液，Tris-盐酸缓冲液，氨水-氯化铵缓冲液，巴比妥钠-盐酸缓冲液，硼砂-碳酸钠缓冲液，硼酸-氯化钾缓冲液，或上述两种及两种以上缓冲液的组合；选定的温度可以为 5 ~ 60 °C；孵育的时间可以为 0~72 小时。

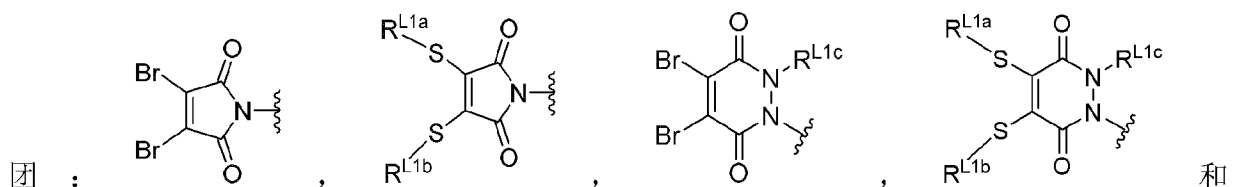
方案 6

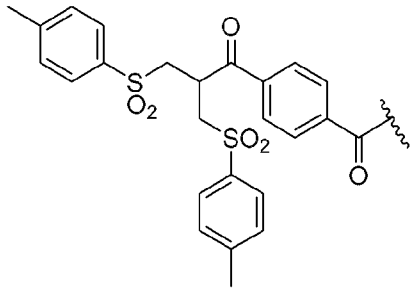
本申请式（I-C2）所示的化合物的制备方法，其可以包含：



配体 Ab 和本申请任一式（I-D）所示的具有能够与 2 个巯基偶联的基团的化合物在酸性、中性或碱性的缓冲液中反应得到式（I-C2）所示的化合物；

式（I-D）所示的具有能够与 2 个巯基偶联的基团的化合物可以包含选自以下组的 L^{1x} 基





，其中每一个 R^{L1a} ， R^{L1b} 和 R^{L1c} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

其中：Ab 为含有至少 2 个自由巯基（ $-\text{SH}$ ）的配体，其中自由巯基可由该配体经还原剂还原得到；还原剂包括但不限于三(2-羧乙基)膦，巯基乙醇，二硫苏糖醇，半胱氨酸，还原型谷胱甘肽等；特别地，可以还原配体链间的二硫键（ $-\text{S}-\text{S}-$ ）以形成自由巯基；其中式（I-C2）所示的化合物中的 S 原子与可以来源于 Ab 的巯基；

Tr 、 L^{1x} 、 L^2 、和 L^3 可以分别如本申请任一式（I-D）所示的化合物中 Tr 、 L^{1x} 、 L^2 、 L^3 所定义；Ab、 N^a 可以分别如本申请任一式（I-C2）所示的化合物中 Ab、 N^a 所定义；

碱性缓冲液选自 pH 7 到 11 的下列缓冲液，柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液，磷酸-磷酸钠缓冲液，磷酸-磷酸钾缓冲液，磷酸二氢钠-磷酸氢二钠缓冲液，磷酸二氢钾-磷酸氢二钾缓冲液，琥珀酸-琥珀酸钠缓冲液，醋酸-醋酸钠缓冲液，硼酸-硼砂缓冲液，硼酸-硼酸钾缓冲液，硼砂-氢氧化钠缓冲液，组氨酸-盐酸缓冲液，甘氨酸-氢氧化钠缓冲液，精氨酸-盐酸缓冲液，碳酸氢钠-碳酸钠缓冲液，碳酸氢钾-碳酸钾缓冲液，Tris-盐酸缓冲液，氨水-氯化铵缓冲液，巴比妥钠-盐酸缓冲液，硼砂-碳酸钠缓冲液，硼酸-氯化钾缓冲液，或上述两种及两种以上缓冲液的组合。

不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的融合蛋白、制备方法和用途等，而不适用于限制本申请发明的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR 的测定是用 Quantum-I 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿(CDCl_3)、氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)，化学位移是以 $10^{-6}(\text{ppm})$ 作为单位给出。

MS 的测定用 Agilent 6230 ESI-TOF 质谱仪(生产商:安捷伦,c 型号:6230)

UPLC 的测定用 Waters Acquity UPLC SQD 液质联用仪 (Poroshell 120 EC-C18, 2.1 mm x

50 mm, 1.9 微米色谱柱)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1260 高压液相色谱仪 (TOSOH G3000 SW SEC 色谱柱)。

UV 的测定使用 Thermo Nanodrop 2000 紫外分光光度计。

酶联免疫测定用 EnVision 酶标仪 (PerkinElmer 公司)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15mm×0.2mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm×0.5mm 硅胶板。

柱层析一般使用烟台黄海 200~300 目硅胶为载体。

本申请的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中如无特殊说明, 反应均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

实施例中如无特殊说明, 反应中的溶液是指水溶液。

实施例中如无特殊说明, 反应的温度为室温。室温为最适宜的反应温度, 温度范围是 20°C~30°C。

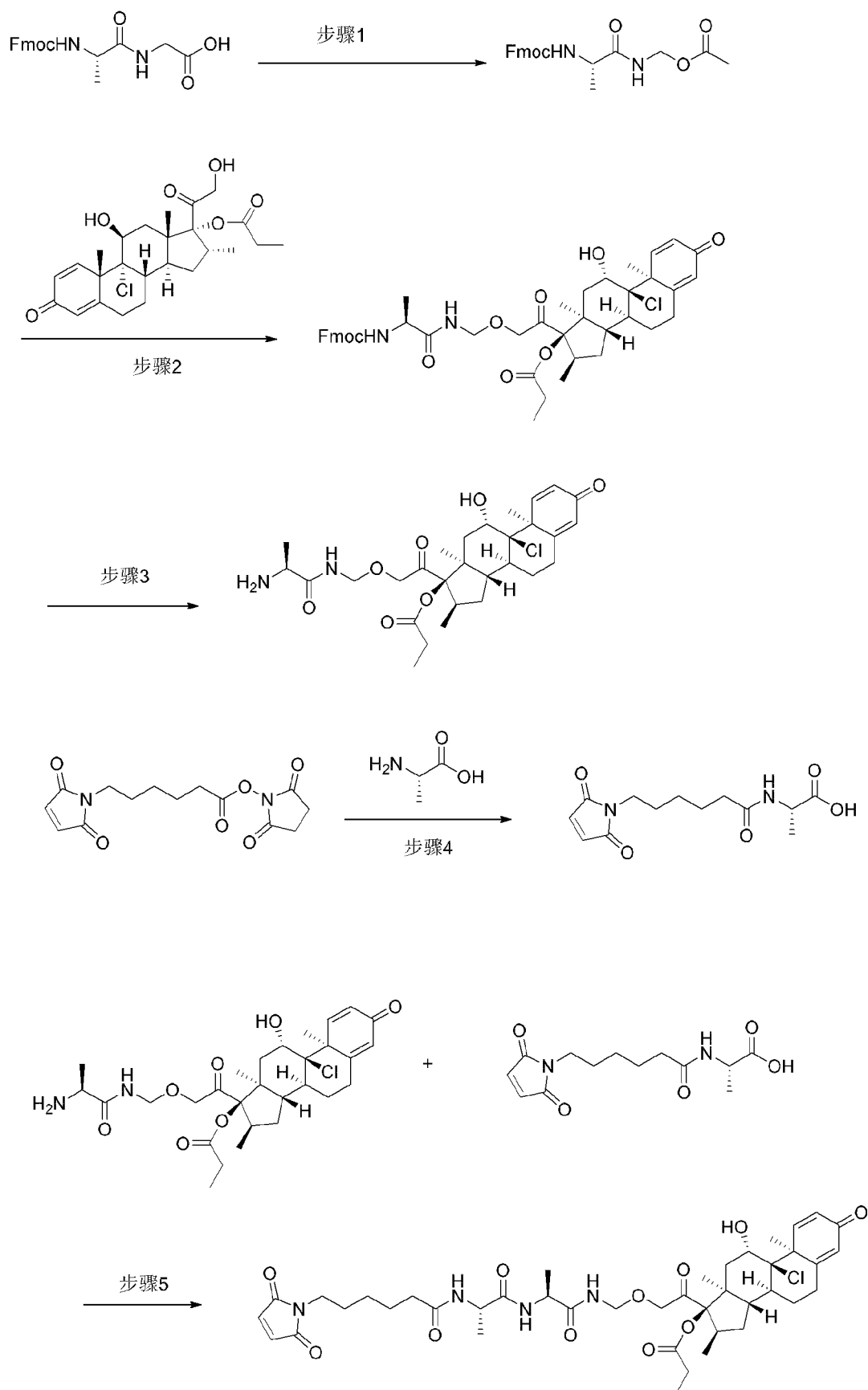
纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括: A: 二氯甲烷和异丙醇体系, B: 二氯甲烷和甲醇体系, C: 石油醚和乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和酸性或碱性试剂等进行调节。

本公开部分化合物是通过 TOF-LC/MS 来表征的。TOF-LC/MS 使用安捷伦 6230 飞行时间质谱仪和安捷伦 1290-Infinity 超高效液相色谱仪。

实施例 1

制备例 1.1

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -9-chloro-17-((7S, 10S) -17-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-7,10-二甲基-6,9,12-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十七烷酰基)-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成。



步骤1. (S) - (2- (((((((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基) 丙酰胺基) 乙酸甲酯的合

成

向((((9H-茛-9-基)甲氧基)羰基)-L-丙氨酰甘氨酸(69.0 g, 195 mmol)的 THF (1.5L) 溶液中加入 500 毫升甲苯, 再加入吡啶(18 g, 234 mmol)和四乙酸铅(109 g, 235 mmol), 加完后, 混合溶液 80 度反应 5h, TLC (DCM/MeOH = 10/1) 显示反应完毕, 将反应液冷至室温, 用硅藻土过滤出去不溶物, 在减压浓缩, 将得到的残留物溶于 EA(1L), 用饱和 NaCl (500 mL) 洗后, 用无水硫酸钠干燥有机相, 旋干后柱层析 (PE:EA=10:1 至 PE:EA=2:1) 得到白色粉末 40g, 收率为 53%。

步骤 2. (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- ((S) -1-(9H-茛-9-基) -5-甲基-3,6-二氧-2,9-二氧-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧杂-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

将(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -9-氯-11-羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(350mg, 0.75mmol) 和 (S) - (2-((((9H-茛-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丙酰胺基)乙酸甲酯(552mg, 1.44 mmol) 溶于无水四氢呋喃(10mL) 中, 氮气置换三次后, 冷却至-65 度, 加入叔丁醇锂溶液(0.07), 并在-65 度搅拌 30 分钟。TLC 监测原料消失。反应液加入饱和碳酸氢钠(10mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯(4*3mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 粗品用反相柱纯化(用 MeCN:H₂O=4:1), 得到 190mg 白色固体, 收率: 31.8%。

步骤 3. (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- (2-(((S) -2-氨基丙酰胺)甲氧基)乙酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊基[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

氮气保护下, 在 0℃下, 向(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- ((S) -1-(9H-茛-9-基) -5-甲基-3,6-二氧-2,9-二氧-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧杂-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(280mg, 不纯)的 DCM (5.6 ml) 反应中滴加哌啶(2.8 mL), 并在 0℃下搅拌 1.5h。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液滴加到 50ml 甲叔醚中, 析出白色固体, 过滤, 并用甲叔醚(50 mL) 洗两遍后, 将固体用油泵拉干后得 200 mg 灰色固体, 收率不计(粗品)。

步骤 4. (6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰基)-L-丙氨酸的合成

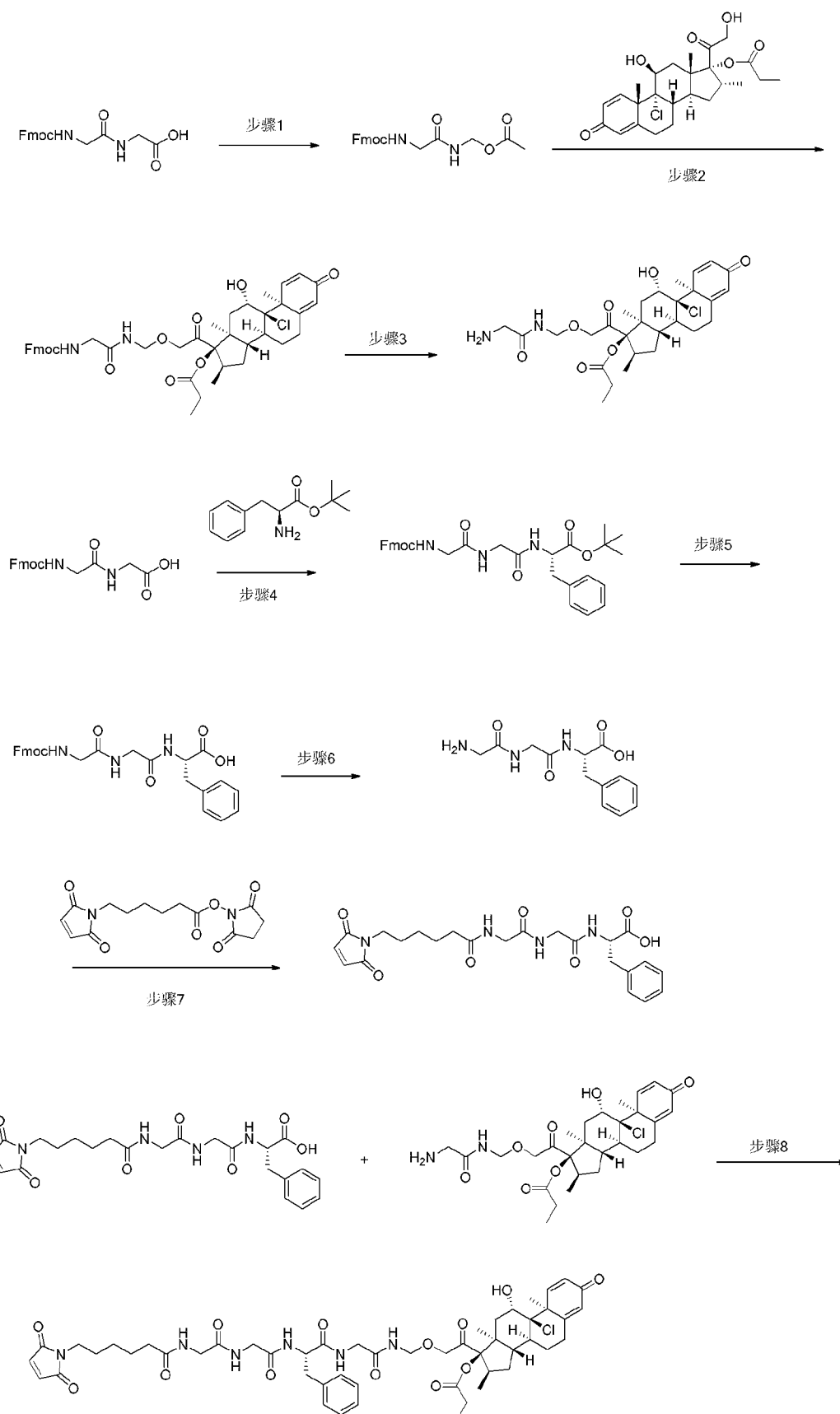
将 2,5-二氧吡咯烷-1-基 6-(2,5-二氧-2-, 5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酸酯(6g, 19.5 mmol) 和 L-丙氨酸(2.6g, 29.25mmol) 溶于 DCM 中, 加入 DIPEA (39mmol, 5.04g) 和 DMAP, 混合物 25 度反应 16 h。TLC(PE/EA = 1/1) 显示反应完全。旋干溶剂, 加入 1N 盐酸(150ml),

EA(15ml)淬取三次，无水硫酸钠干燥，有机相旋干，用 MTBE (200ml) 打浆 16h，过滤得到无色粉末 4.55 g，产率为 83%。

步骤 5. (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -9-chloro-17-(((7S, 10S) -17-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) -7,10-二甲基-6,9,12-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十七烷酰基) -11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十二氢-3H-环戊[a]菲萸-17-丙酸酯的合成

将 (6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 己酰基) -L-丙氨酸与 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17-(2-((((S) -2-氨基丙酰胺) 甲氧基) 乙酰基) -9-氯-11-hydroxy-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊基[a]菲萸-17-丙酸酯的粗产品 (200mg) 溶于无水 DMF 中，加入 HATU (184 mg, 0.484 mmol) 的 DMF (2 ml) 溶液并在 0℃ 下搅拌 2 小时，LCMS 显示原料反应完全。将反应液滴加到 PH=4 的柠檬酸水溶液 (100 ml) 中，析出固体，滤干，经 prep-HPLC (0.1%TFA) 制备冻干后得黄色固体 14 mg，收率：4.8 %。LC-MS: [M+H] 829.13

制备例 1.2



步骤 1 乙酸 2-((((((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基) 乙酰氨基) 乙酸甲酯的合成

向((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸甘氨酸(40g, 113mmol)的1.5 L THF 溶液中加入 500 毫升甲苯, 再加入吡啶(10.4g, 136 mmol)和四乙酸铅(63g, 136mmol), 混合溶液 80 度反应 5h, TLC (DCM/MeOH=10/1) 显示反应完毕, 将反应液冷至室温, 用硅藻土过滤出去不容物, 再减压浓缩, 将得到的残留物溶于 EA(1L), 用饱和 NaCl(500 mL)洗后, 用无水硫酸钠干燥有机相, 旋干柱层析 (PE:EA=10:1 至 PE:EA=2:1) 得到白色粉末 29.5g, 收率为 71%。

步骤 2 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-3,6-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

将乙酸 2-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)乙酰氨基)乙酸甲酯(4.3mmol, 1.58g)与(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-氯-11-羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(400 mg, 0.86mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中, 氮气置换三次后, 冷却至-65 度, 加入叔丁醇锂溶液(0.07eq), 并在-65 度搅拌 30 分钟。TLC 监测原料消失。反应液加入饱和碳酸氢钠(10mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(4*3mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 粗品用反相柱纯化(用 MeCN:H₂O=4:1), 得到 292mg 白色固体, 收率: 44%。

步骤 3 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(2-(((2-氨基乙酰氨基)甲氧基)乙酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

氮气保护下, 在 0℃下, 向(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-3,6-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(280mg, 0.36mmol)的 DCM(5.6 ml)反应中滴加乙二胺(1 mL), 并在 0℃下搅拌 1.5h。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液滴加到 50ml 甲叔醚中, 析出白色固体, 过滤, 并用甲叔醚(50 mL)洗两遍后, 将固体用油泵拉干后得 244 mg 灰色固体, 收率不计(不纯)。

步骤 4 (((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)叔丁基甘氨酸-L-苯丙氨酸酯的合成

干燥三口瓶中加入((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸甘氨酸(10.4 g, 29.3 mmol), L-苯丙氨酸叔丁酯(7.56 g, 29.3 mmol), HATU(13.3 g, 35.2 mmol)和 DIEA(9.10 g, 70.0 mmol), 混合物在室温反应 16h, TLC(PE/EA = 1/1)显示反应完全。加入水(20ml), EA(20ml)淬取三次, 有机相饱和氯化钠(30ml)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相旋干柱层析

(DCM:MeOH=100:1 至 25: 1) 得到 14.1 g 淡黄色固体, 收率为 86%。

步骤 5 (((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸 的合成

在氩气保护下, 向(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 叔丁基甘氨酸-L-苯丙氨酸酯(6g, 10.7mmol) 的 DCM (140 ml) 溶液中加入 TFA (15 ml), 并在 25 度下反应 16h, LCMS 显示反应完毕, 直接旋干有机相, MTBE (30ml) 打浆 16h, 过滤得到白色粉末 5 g, 产率为 92%。

步骤 6 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸的合成

氩气保护下, 向(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸(3.5g, 7.0mmol) 的 DCM (50 mL) 溶液中加入乙二胺 10ml, 混合物 25 搅拌 5h; TLC (DCM/MeOH = 10/1) 显示反应完毕, 原料消失; 将反应完旋干, 甲基叔丁基醚(10ml) 打浆三次, 静置后倒出澄清液得不溶物, 不溶物油泵拉干得到 3.3g 粗品。

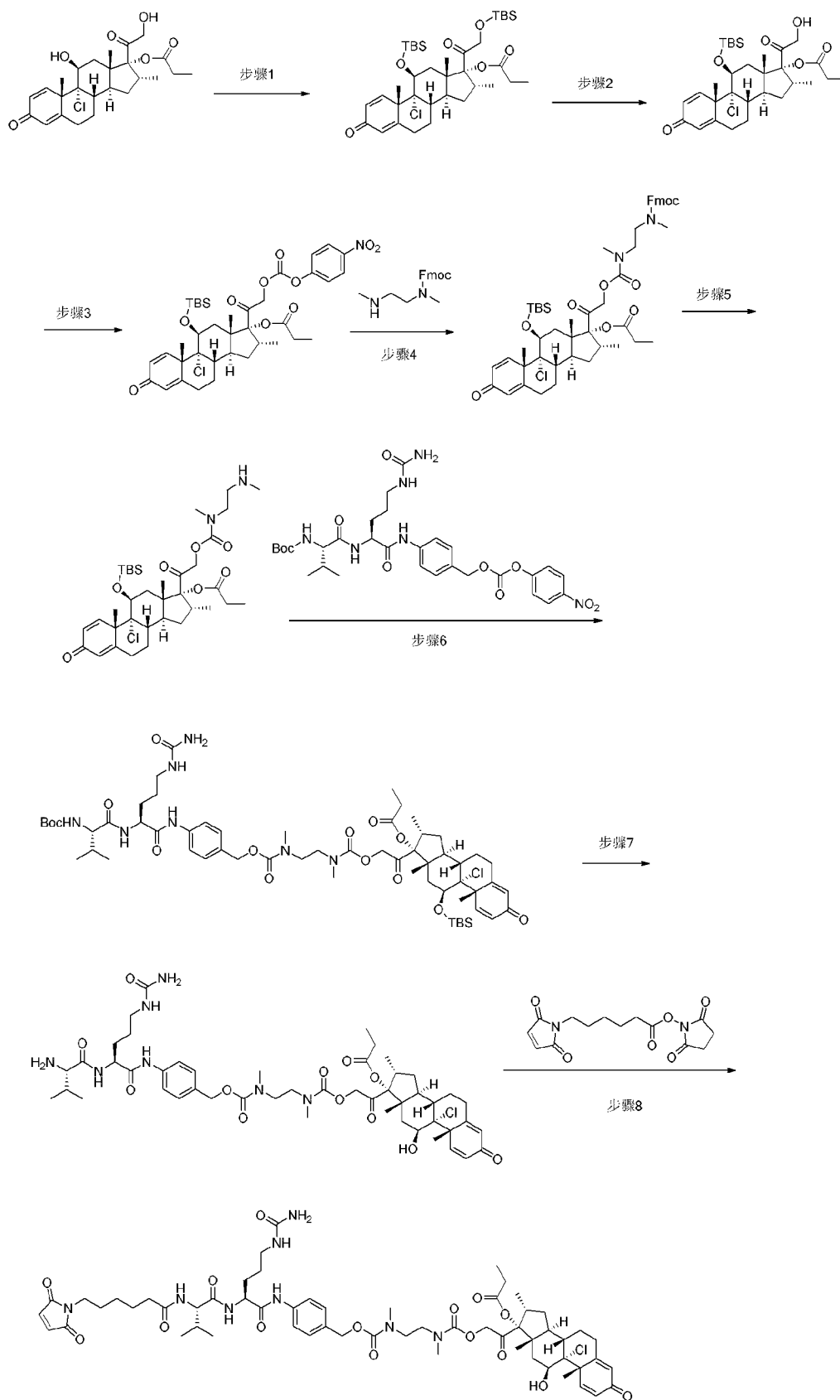
步骤 7 (6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 己酰) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸的合成

甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸粗品(3g, 10.7mmol) 溶于 50ml 二氯甲烷中, 加入 2,5-二氧吡咯烷-1-基 6-(2,5-二氧-2-, 5-二氢-1H-吡咯-1-基) 己酸酯(16.1mmol, 4.93g) 及 DIEA, 混合物 25 度反应 16h。TLC(PE/EA = 1/1) 显示反应完全。旋干溶剂, 加 1N 的盐酸(50ml), EA(50ml) 淬取三次, 无水硫酸钠干燥, 有机相旋干, 用 MTBE (20ml) 打浆, 过滤得到白色粉末 2.62g, 产率为 52%。

步骤 8 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- ((S) -10-苄基-23-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) -6,9,12,15,18-戊氧-3-氧杂-5,8,11,14,17-五氮杂二十三烷酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲萘-17-丙酸酯的合成

氩气保护下, 将(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- (2-(((2-氨基乙酰氨基) 甲氧基) 乙酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲萘-17-丙酸酯(150mg, 0.27mmol) 溶于无水 DMF, 加入(6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 己酰) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸(0.41mmol, 193mg), HATU, DIEA 及 DMAP, 在 25°C 下反应 1 小时, LCMS 显示原料反应完全。将反应液滴加到 pH=4 的柠檬酸水溶液(15ml) 中, 析出黄色固体, 滤干, 经 prep-HPLC (0.1% TFA) 制备冻干后得黄色固体 17mg, 收率: 6.3%。LC-MS: [M+H] = 1005.55

制备例 1.3



步骤1 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氢基)-17-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氢基)乙酯基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-

6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-氯-11-羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (1.2g, 2.58mmol) 溶于二氯甲烷, 在氮气保护下加入叔丁基三甲基氯硅烷 (7.74mmol, 1.17g) 及三乙胺 (10.32mmol, 1.17g), 于 25°C 下反应过夜, 加入 1N 盐酸中和反应, DCM 萃取后旋干。用 DCM/MeOH = 100: 1 过柱得到无色胶状液体 1.55g, 收率 87%。

步骤 2 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-17-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙酰基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (1.4g, 2.06mmol) 溶于 20ml 四氢呋喃, 加入 0.2ml 氢氟酸吡啶, 于 -20°C 搅拌 2 小时, TLC 检测直至反应完全。加入碳酸氢钠饱和溶液中和反应液, 乙酸乙酯萃取, 干燥旋干。DCM/MeOH = 40: 1 过柱得到无色胶状液体 0.96g, 收率 82%。

步骤 3 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-17-(2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)乙酰基)-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (0.8g, 1.38mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中, 加入二(对硝基苯)碳酸酯 (2.07mmol, 630mg) 及 DIEA (2.76mmol, 356mg), 于 0°C 下搅拌 1 小时, 不经纯化, 直接投入下一步反应的原料。

步骤 4 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-4,7-二甲基-3,8-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-17-(2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)乙酰基)-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (1.38mmol) 的 DCM 溶液中

加入(9H-芴-9-基)甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸酯(2.07mmol, 642mg)、DIEA(2.07mmol, 267mg)及DMAP, 于0°C下搅拌6小时, TLC检测直至反应完全。加入柠檬酸水溶液, 乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩。用DCM/MeOH = 20: 1过柱得到微黄色固体0.92g, 收率73%。

步骤5 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-17-(2-((甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)氧基)乙酰基)-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-基丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-4,7-二甲基-3,8-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷基十一-酰基)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-基丙酸酯(330mg, 0.36mmol)于0°C溶于10ml干燥的二氯甲烷, 加入1ml乙二胺, 于0°C反应2小时, TLC检测。待反应完全后, 加DCM稀释, 用碳酸氢钠饱和溶液洗涤, 干燥浓缩。旋干溶剂, 并用MTBE反复带干, 得到黄色油状液体, 该粗品不经纯化直接进行下一步反应。

步骤6 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(4-((S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基丁二胺基)-5-脲基戊酰胺基)苯基)-4,7-二甲基-3,8-二氧代-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷基-11-基)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-基丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-4,7-二甲基-3,8-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷基十一-酰基)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-基丙酸酯粗品(0.36mmol)于0°C溶于干燥的DMF中, 加入叔丁基((S)-3-甲基-1-(((S)-1-(((4-((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)氨基)-1-氧代-5-脲基戊酰胺基-2-基)氨基)-1-氧代丁基-2-基)碳酸酯(0.36mmol, 231mg)、DIEA(0.54mmol, 69mg)及DMAP(0.036mmol, 4.4mg), 于0°C下反应6小时, TLC检测产物。待观察到大量产物生成后, 加入柠檬酸水溶液, 乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩。用DCM/MeOH = 15: 1过柱得到白色固体151mg, 收率35%。

步骤7 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(4-((S)-2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)-5-脲基戊酰胺基))苯基)-4,7-二甲基-3,8-二氧杂-2-, 9-二氧杂-4,7-二氮杂十二烷基-11-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-基丙酸酯的合成

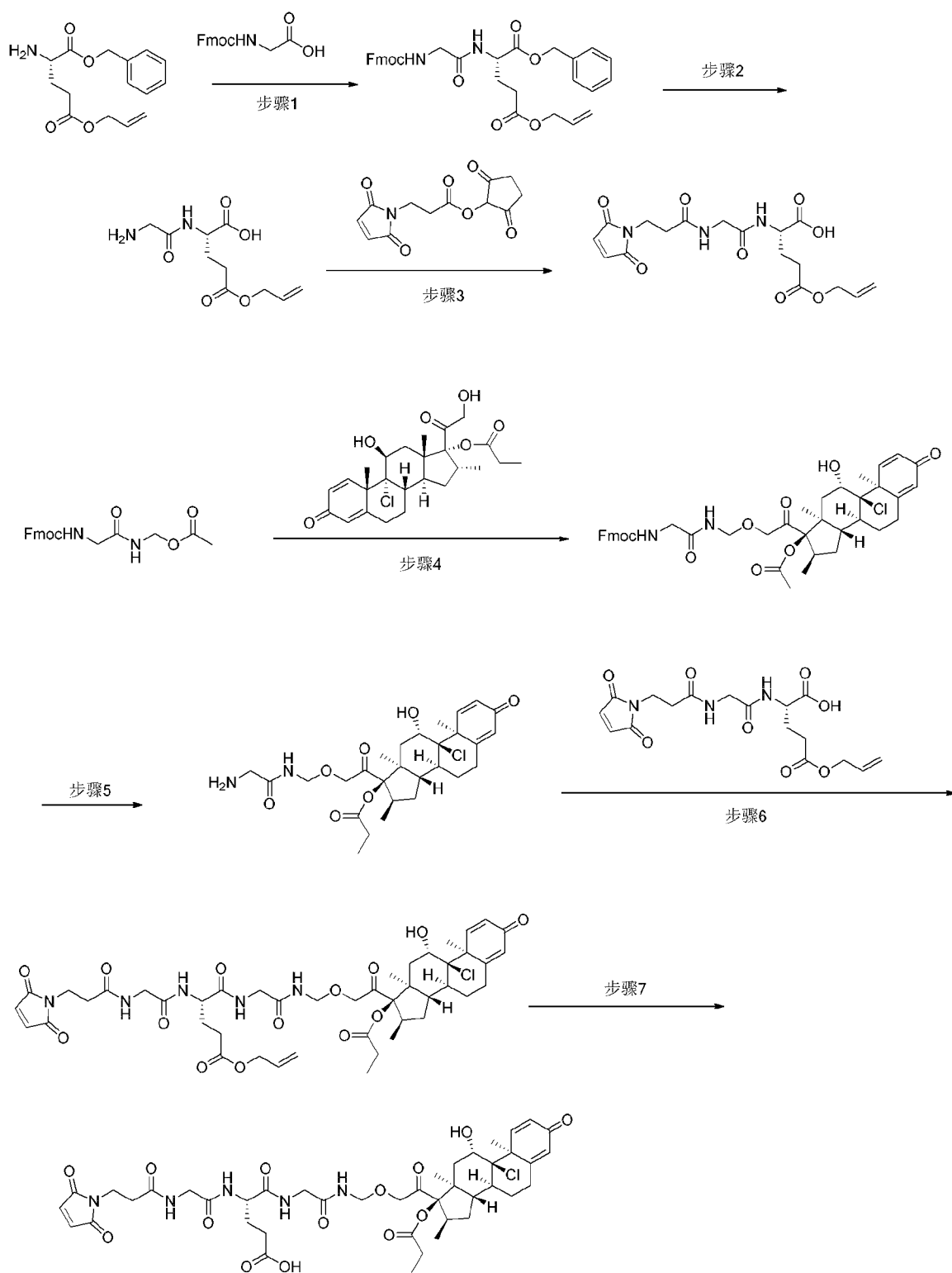
(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(4-((S)-2-((S)-2-amino-3-methylbutanamido)-5-ureidopentanamido))苯基)-4,7-二甲基-3,8-二氧杂-2-, 9-二氧杂-4,7-二

氮杂十二烷-11-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(150mg, 0.13mmol)溶液 5ml 干燥的二氯甲烷中, 于 0°C 下缓慢加入 0.2ml 三氟乙酸及 0.1ml 氢氟酸, 并于 0°C 下反应 1 小时, TLC 监测直至反应完全。将反应混合物在旋蒸上旋干, 并用 MTBE 反复旋干, 得到微红色油状液体。该粗品不经纯化, 直接进行下一步反应。

步骤 8 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-chloro-17-(1-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2, 5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰胺基)-3-甲基丁酰胺基)-5-脲基戊二酰胺基)苯基)-4,7-二甲基-3,8-二氧代-2,9-二氧杂-4,7-diazaundecan-11-oyl)-11-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二烷基-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(4-((S)-2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)-5-脲基戊酰胺基))苯基)-4,7-二甲基-3,8-二氧杂-2-, 9-二氧杂-4,7-二氮杂十二烷-11-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯粗品(0.13mmol)溶于干燥的 DMF 中, 加入 2,5-二氧吡咯烷-1-基 6-(2,5-二氧-2-, 5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酸酯(0.20mmol, 60mg)、DIEA(0.26mmol, 33.6mg)及 DMAP(0.026mmol, 3.17mg), 于 0°C 下搅拌 5 小时, LC-MS 显示原料已消失, 并观察到目标产能峰。加入柠檬酸水溶液, DCM/MeOH = 10: 1 萃取, 干燥浓缩, 经制备 HPLC 得到白色固体 13.8mg, 收率 9%。LC-MS: [M+H] = 1177.43

制备例 1.4



步骤1 5-烯丙基-1-苄基 (((9H-苄-9-基) 甲氧基) 羰基) 甘氨酸-L-谷氨酸的合成

将 5-烯丙基 1-苄基 L-谷氨酸 (4g, 14.4mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中, 加入 (((9H-苄-9-基) 甲氧基) 羰基) 甘氨酸 (4.3g, 14.4mmol), 冷至 0℃, 加入 EDCI (21.6mmol, 4.14g)、DIEA (21.6mmol, 2.79g) 及 DMAP (2.16mmol, 263mg), 于 0℃ 下反应 2 小时, TLC 监测。

反应完全后，加入 1N 的盐酸中和反应，DCM 萃取，并将萃取液用 1N 盐酸洗涤 2 遍，饱和碳酸氢钠洗涤 1 遍，干燥浓缩。粗产品用 PE/EA=20:1 过柱得到白色固体 6.97g，收率 87%。

步骤 2 (S)-5-(烯丙氧基)-2-(2-氨基乙酰氨基)-5-氧戊酸的合成

5-烯丙基-1-苄基((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸-L-谷氨酸(5g, 8.98mmol)溶于 100ml 甲醇中，加入 2ml 甲酸，加入 0.5g 10% Pd/C，于氢气气氛下氢化 48 小时。LC-MS 显示原料完全转化为目标产物后，过滤 Pd/C，旋干溶剂，并用 MTBE 反复旋干，将甲酸尽可能地除去，得到白色固体 1.86g，收率 85%。

步骤 3 (S)-5-(烯丙氧基)-2-(2-(3-(3,2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙酰氨基)-5-氧戊酸的合成

(S)-5-(烯丙氧基)-2-(2-氨基乙酰氨基)-5-氧戊酸(1.2g, 4.91mmol)溶于 25ml 干燥的二氯甲烷，冷却至 0℃，加入 2,5-二氧环戊基 3-(2,5-二氧-2-, 5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸酯(7.36mmol, 1.95g)、DIEA(14.73mmol, 1.9g)及 DMAP(1.47mmol, 179mg)，于 0℃ 下反应 4 小时，反应结束后，加入柠檬酸水溶液，用 DCM 稀释，用柠檬酸水溶液洗涤三次，干燥浓缩。粗品经 DCM/MeOH=15:1 过柱，得到白色固体 1.3g，收率 67%。

步骤 4 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-3,6-二氧代-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十二烷基-11-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

将乙酸 2-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)乙酰氨基)乙酸甲酯(4.3mmol, 1.58g)与(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-氯-11-羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(400 mg, 0.86mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中，氮气置换三次后，冷却至-65 度，加入叔丁醇锂溶液(0.07eq)，并在-65 度搅拌 30 分钟。TLC 监测原料消失。反应液加入饱和碳酸氢钠(10mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(4*3mL)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后，浓缩，粗品用反相柱纯化(用 MeCN:H₂O=4:1)，得到 292mg 白色固体，收率：44%。

步骤 5 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(2-(((2-氨基乙酰氨基)甲氧基)乙酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

氮气保护下，在 0℃ 下，向(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-3,6-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷基-11-酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(280mg, 0.36mmol)的

DCM(5.6 ml)反应中滴加乙二胺(1 mL), 并在 0℃下搅拌 1.5h。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液滴加到 50ml 甲叔醚中, 析出白色固体, 过滤, 并用甲叔醚 (50 mL) 洗两遍后, 将固体用油泵拉干后得 244 mg 灰色固体, 收率不计 (不纯)。

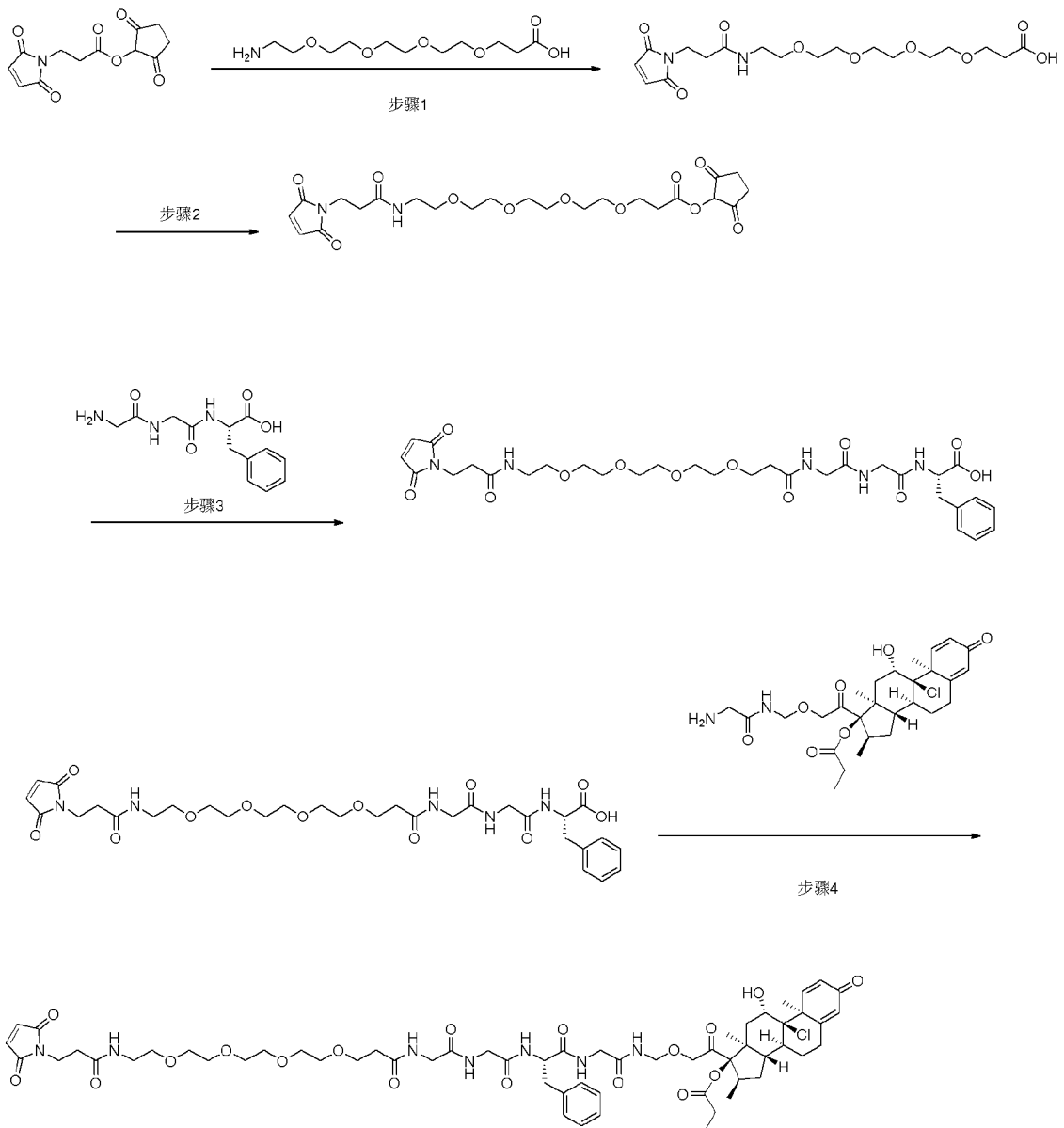
步骤 6 烯丙基 (S) -5- ((2- (((2- (((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代 17- (丙酰氧基) -6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二烷基氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-基) -2-氧代乙氧基) 甲基) 氨基) -2-氧代乙基) 氨基) -4- (2- (3- (2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 丙酰胺基) 乙酰氨基) -5-氧戊酸的合成

(S) -5- (烯丙氧基) -2- (2- (3- (3,2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 丙酰胺基) 乙酰氨基) -5-氧戊酸 (0.72mmol, 284mg) 溶于干燥的二氯甲烷, 冷却至 0℃, 并于氮气保护下分别加入 HATU, (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- (2- (((2-氨基乙酰氨基) 甲氧基) 乙酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (0.36mmol)、DIEA 及 DMAP, 在 0℃下反应 4 小时, LC-MS 监测, 待原料消失后, 加入 1N 盐酸中和反应体系, 并用 DCM 萃取, 干燥浓缩。粗品经制备液相得到白色固体 86.9mg, 收率 26%。

步骤 7 (S) -5- ((2- (((2- (((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代 17- (丙酰氧基) -6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-基) -2-氧代乙氧基) 甲基) 氨基) -2-氧代乙基) 氨基) -4- (2- (3- (2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 丙酰胺基) 乙酰氨基) -5-氧戊酸的合成

烯丙基 (S) -5- ((2- (((2- (((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代 17- (丙酰氧基) -6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二烷基氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-基) -2-氧代乙氧基) 甲基) 氨基) -2-氧代乙基) 氨基) -4- (2- (3- (2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 丙酰胺基) 乙酰氨基) -5-氧戊酸 (223mg, 0.24mmol) 溶于 5ml 干燥的二氯甲烷, 在氩气保护下加入四三苯基磷铯 (0.024mmol, 27mg), 于 25℃下反应 2 小时, LC-MS 监测, 待原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, DCM 萃取, 干燥浓缩。经制备 HPLC 得到白色固体 80.9mg, 收率 38%。LC-MS: [M+H] = 888.45

制备例 1.5



步骤 1 1-（2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基）-3-氧代-7,10,13,16-四氧代-4-氮杂十二烷-19-油酸的合成

1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-油酸（3g, 11.3mmol）溶于 100ml 干燥的 DCM，加入 2,5-二氧环戊基 3-（2,5-二氧-2-, 5-二氢-1H-吡咯-1-基）丙酸酯（13.6mmol, 3.6g），DIEA（16.9mmol, 2.19g），于 25℃ 下反应 18 小时，TLC 监测，原料消失后，加入柠檬酸水溶液，二氯甲烷萃取，干燥浓缩。用 DCM-MeOH = 30: 1 过柱，得到无色油状液体 3.72g，收率 79%。

步骤 2 2,5-二氧环戊基 1-（2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基）-3-氧代-7,10,13,16-四氧环-4-氮杂壬烷-19-酸酯的合成

1-（2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基）-3-氧代-7,10,13,16-四氧代-4-氮杂十二烷-19-油酸（2.6g, 6.24mmol）溶于 40ml 干燥的二氯甲烷，冷却至 0℃，在氮气保护下加入羟基丁二酰

亚胺 (11.2mmol, 1.29g), DIEA (12.48mmol, 1.61g) 及 DMAP (1.25mmol, 152mg), 于 25℃ 下反应 4 小时, LC-MS 监测, 原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, 用 DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥后浓缩。用 DCM-MeOH = 40: 1 过柱得到无色油状液体 2g, 收率 63%。

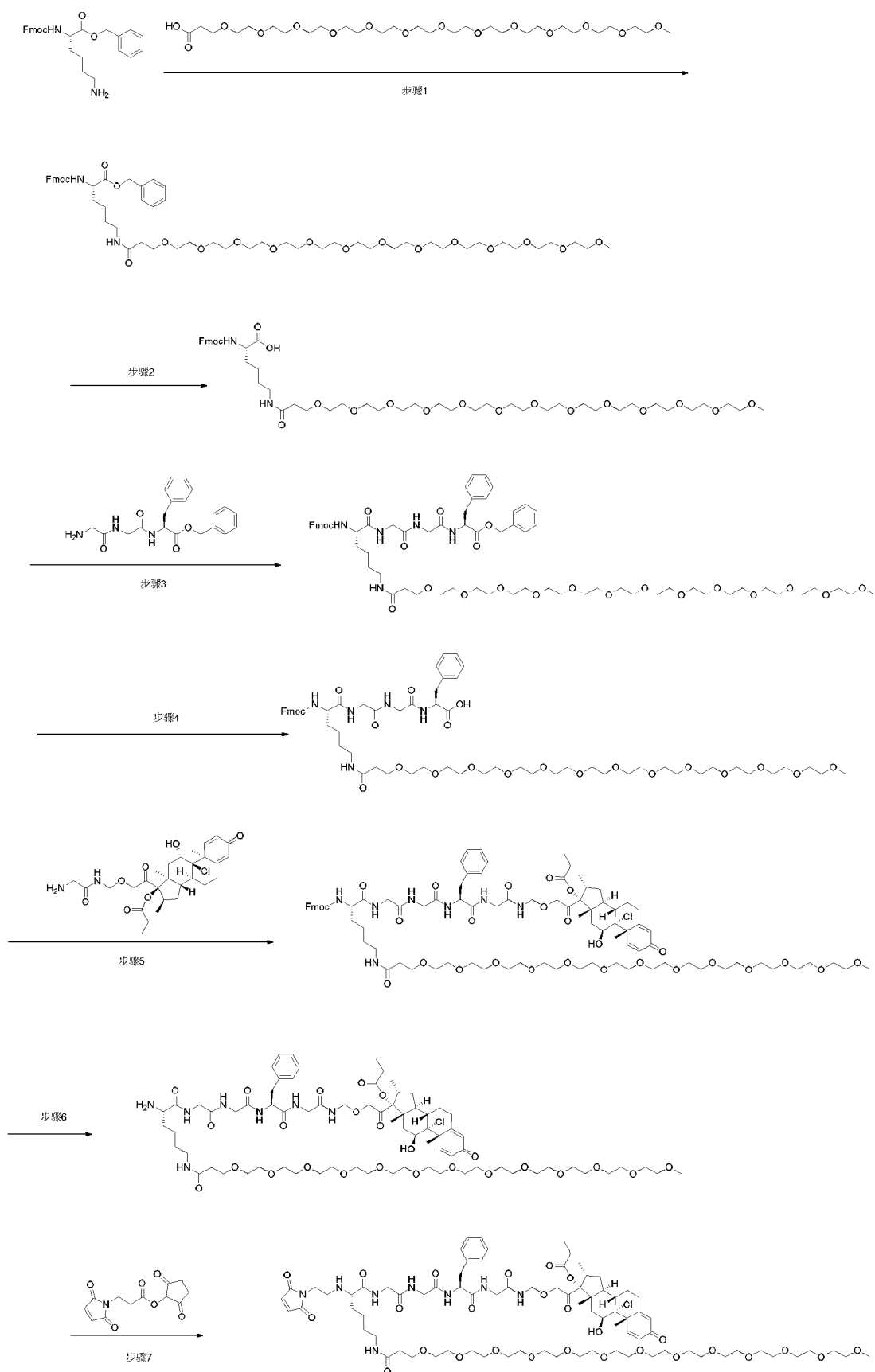
步骤 3 (1-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-3-氧-7,10,13,16-四氧-4-氮杂十二烷-19-基) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸的合成

2,5-二氧环戊基 1-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-3-氧代-7,10,13,16-四氧环-4-氮杂壬烷-19-酸酯 (1.35g, 2.64mmol) 和甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸 (3.96mmol, 1.1g) 溶于 15ml 干燥的二氯甲烷中, 加入 DIEA (5.28mmol, 682mg) 及 DMAP (0.53mmol, 65mg), 0℃ 下反应 4 小时, TLC 点板显示反应完全, 加入柠檬酸水溶液, 用 DCM 萃取, 用柠檬酸水溶液洗涤三次, 干燥浓缩, 粗品用 DCM-MeOH = 10: 1 过柱得到白色易吸潮固体 983mg, 收率 55%。

步骤 4 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-((S)-10-苄基-36-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-yl)-6,9,12,15,18,34-六氧代-3,21,24,27,30-五氧杂-5,8,11,14,17,33-六氮杂二十四烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-丙酸酯的合成

(1-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-3-氧-7,10,13,16-四氧-4-氮杂十二烷-19-oyl) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸 (257mg, 0.38mmol) 溶于干燥的 DMF 中, 依次加入 HATU (0.57mmol, 216mg), (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(2-(((2-氨基乙酰氨基) 甲氧基) 乙酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-丙酸酯 (0.38mmol, 209mg) 和 DIEA (0.57mmol, 74mg), 于 0℃ 下反应 4 小时, LC-MS 监测反应, 原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, DCM/MeOH = 10: 1 萃取, 干燥浓缩, 经制备 HPLC 得到白色易吸潮固体 50.6mg, 收率 11%。LC-MS: [M+H] = 1020.77

制备例 1.6



步骤 1 苄基 (S) -47- (((((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基) -41-氧代-

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酸酯的合成

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-三氮杂苯并四氢呋喃-41-油酸 (5g, 7.9mmol) 溶于 100ml 干燥的二氯甲烷中, 依次加入苄基(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-L-赖氨酸(11.85mmol, 5.43g), EDCI (2.27g, 11.9mmol), 冷却至 0℃, 加入 DIEA (23.7mmol, 3.06g) 和 DMAP (2.37mmol, 289mg), 自然升至室温, 搅拌 4 小时。TLC 监测反应, 原料消失后, 加入 1N 盐酸猝灭反应, DCM 萃取, 干燥浓缩。粗产品经 DCM/MeOH = 50: 1 过柱得到无色油状液体 6.1g, 收率 72%。

步骤 2 (S) -47- (((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32, 35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酸酯的合成

苄基(S)-47-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酸酯(4.2g, 3.91mmol) 溶于 40ml 甲醇中, 加入 0.3g 10% Pd/C, 于室温下, 在氢气气氛中氢化过夜。TLC 监测原料消失后, 过滤掉 Pd/C, 在旋蒸上旋干得到无色油状液体粗品 3.75g, 不经纯化直接进行下一步反应。

步骤 3 苄基 ((S) -47- (((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酰基)甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸的合成

(S)-47-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32, 35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酸酯粗品 (1.7g, 1.73mmol) 溶于 30ml 干燥的二氯甲烷中, 加入苄基缩水甘油基-L-苯丙氨酸(2.6mmol, 957mg), 冷却至 0℃, 依次加入 HATU(2.6mmol, 987mg) 和 DIEA (2.6mmol, 335mg), 于 0℃ 反应 4 小时, LC-MS 显示原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, DCM 萃取, 干燥浓缩。粗品经 DCM/MeOH = 100: 1 过柱得到无色油状液体 1.57g, 收率 0.68。

步骤 4 ((S) -47- (((((9H-fluoren-9-yl) methoxy)羰基)氨基)-41-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-四氢呋喃-48-酰基)甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸的合成

苄基((S)-47-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酰基)甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸 (1.5g, 1.12mmol) 溶于 20ml 无水甲醇中, 加入 0.1g 10% Pd/C, 于室温下在氢气气氛中氢化过夜。TLC 显示原料消失后, 过滤浓缩, 得到白色易吸潮固体 1.27g, 收率 0.91%, 不经纯化直接进行下一步。

步骤 5 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- (((47S, 56S) -47- (((((9H-

芴-9-基) 甲氧甲氧基) 羰基) 氨基) -56- 苄基 -41,48,51,54,57,60- 六氧代 -2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,63-十四烷-42,49,52,55,58,61-六氮杂戊己烷-65-基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

((S)-47-((((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基) -41-氧杂-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-四氢呋喃-48-酰基) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸(1.1g, 0.88mmol) 溶于干燥的 DMF 中, 加入 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- (2- ((2-氨基乙酰氨基) 甲氧基) 乙酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (1.3mmol, 727mg), HATU (1.3mmol, 504mg) 及 DIEA (1.3mmol, 171mg), 于 0℃ 下反应 6 小时, LC-MS 显示原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, DCM 萃取, 干燥浓缩, 经 DCM/MeOH = 10: 1 过柱, 得到白色易吸潮固体 594mg, 收率 38%。

步骤 6 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- (((47S, 56S) -47-氨基-56-苄基 -41,48,51,54,57,60- 六氧代 -2, 5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,63- 十四烷 -42,49,52,55,58,61- 六氮杂戊己烷-65-基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- (((47S, 56S) -47-((((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基) -56-苄基 -41,48,51,54,57,60- 六氧代 -2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,63-十四烷-42,49,52,55,58,61-六氮杂戊己烷-65-基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (550mg, 0.31mmol) 溶于 10ml DCM, 冷却至 0℃, 逐滴加入 1ml 甲胺乙醇溶液, 于 0℃ 下搅拌 6 小时, LC-MS 显示原料消失后, 加入石油醚充分搅拌, 旋干溶剂, 并用 MTBE 反复旋干, 得到微黄色胶状液体 480mg, 不经纯化直接进行下一步反应。

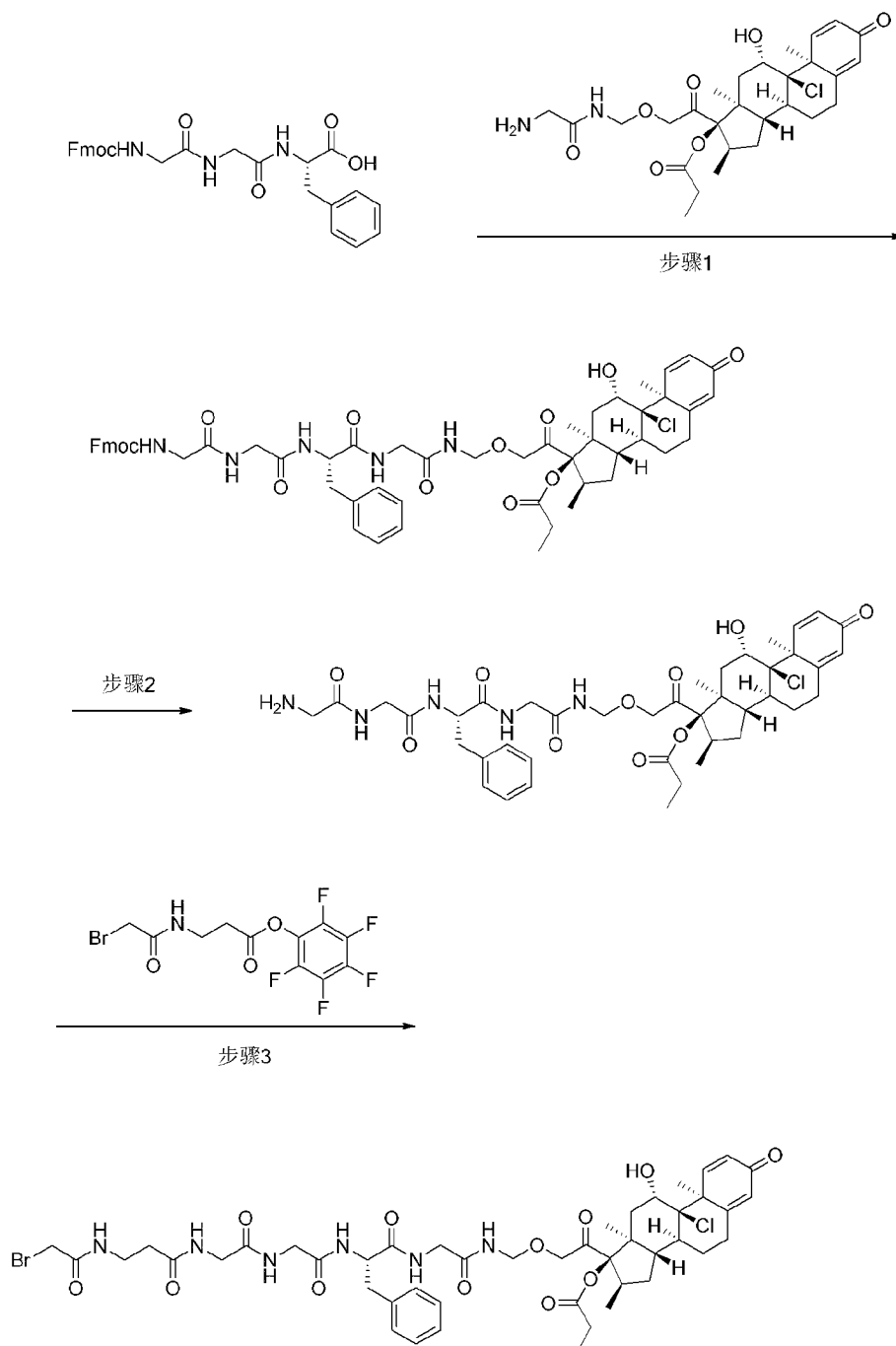
步骤 7 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- ((47S, 56S) -56-苄基-47- ((2- (2,5- 二氧代-2,5- 二氢-1H-吡咯-1-基) 乙基) 氨基) -41,48,51,54,57,60- 六氧代 -2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,63-十四烷-42,49,52,55,58,61-六氮杂五环己酮-65-基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17- (((47S, 56S) -47-氨基-56-苄基-41,48,51,54,57,60-六氧代-2, 5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,63-十四烷-42,49,52,55,58,61-六氮

杂戊己烷-65-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二烷基-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(0.31mmol)溶于干燥的DMF中,加入2,5-二氧环戊基3-(2,5-二氧-2-,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸酯(0.62mmol,164mg)和DIEA(0.62mmol,80mg),于0℃下反应6小时,LC-MS监测。LC-MS显示原料消失后,加入柠檬酸水溶液,用DCM/MeOH=10:1萃取,干燥浓缩。经制备HPLC得到白色易吸潮固体135mg,收率26%。

LC-MS: $[M+H]^+ = 1677.84$

制备例 1.7



步骤1 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-((S)-11-苄基-1-(9H-芴-9-基)-3,6,9,12,15-五氧代,18-二氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂二十烷-20-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7, 8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯

((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸)甘氨酸-L-苯丙氨酸(0.74mmol, 372mg)干燥的DCM中,加入(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-(2-(((2-氨基乙酰氨基)甲氧基)乙酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(340mg, 0.62mmol),冷却至0℃,依次加入HATU(282mg)和DIEA(96mg),于0℃下搅拌4小时。LC-MS显示原料消失后,加入碳酸氢钠水溶液,DCM萃取,干燥浓缩。DCM/MeOH = 20: 1过柱得到灰白色固体288mg,收率45%。

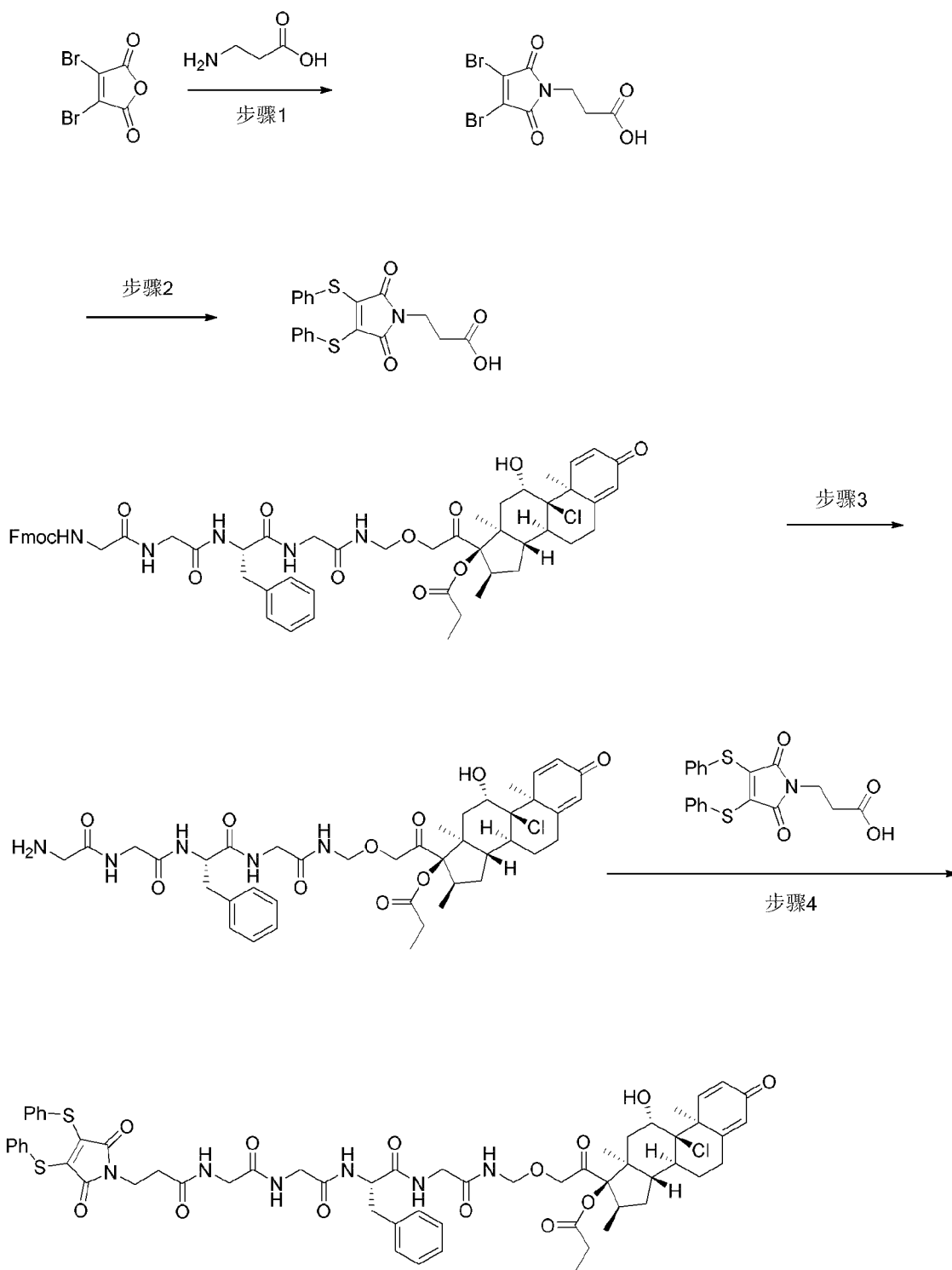
步骤2 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-((S)-16-氨基-10-苄基-6,9,12,15-四氧代-3-氧杂-5,8 (11,14-四氮杂十六烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-((S)-11-苄基-1-(9H-芴-9-基)-3,6,9,12,15-五氧代-2,18-二氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂二十烷-20-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7, 8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(280mg, 0.27mmol)溶于5ml干燥的DCM中,冷却至0℃,逐滴加入0.5ml甲胺乙醇溶液,于0℃下搅拌6小时,LC-MS显示原料消失后,加入石油醚充分搅拌,旋干溶剂,并用MTBE反复旋干,得到微黄色胶状液体,不经纯化直接进行下一步反应。

步骤3 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-((S)-10-苄基-23-溴-6,9,12,15,18,22-hexaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17,21-六氮杂异癸酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-十二烷基-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-((S)-16-氨基-10-苄基-6,9,12,15-四氧代-3-氧杂-5,8 (11,14-四氮杂十六烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(0.27mmol)溶于干燥的DMF中,依次加入全氟苄基3-(2-溴乙酰氨基)丙酸酯(0.54mmol, 203mg)和DIEA(0.54mmol, 70mg),于0℃下反应4小时,LC-MS监测。原料消失后,加入柠檬酸水溶液,DCM/MeOH = 10: 1萃取,干燥浓缩。经制备HPLC得到白色固体38mg,收率14%。LC-MS: [M+H] = 1003.31

制备例 1.8



步骤1 3-(3,4-二溴-2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸的合成

3,4-二溴呋喃-2,5-二酮 (25.6g, 100mmol) 和 3-氨基丙酸 (13.1g, 100mmol) 加入到 500ml 甲苯中，加入 20ml AcOH，加热到 120℃ 搅拌 3 小时。之后，反应混合物冷却到室温，旋干溶剂，并用 MTBE 反复旋干，将 AcOH 带走，所得粗品用石油醚/乙酸乙酯 = 1: 1 过柱得到白色固体 24.2g，收率 74%。

步骤 2 3-(2,5-二氧化-3,4-双(苯硫基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸的合成

将 3-(3,4-二溴-2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸(20g, 61.1mmol)溶于 350ml 甲醇中,加入乙酸钠(134mmol, 11.1g),接着在氩气保护下,搅拌下逐滴加入苯硫酚(134mmol, 14.8g)的甲醇溶液 50ml。该反应混合物继续在 20℃下搅拌 20 分钟。之后,用 20mM 的盐酸猝灭,用乙酸乙酯萃取,干燥浓缩得到黄色固体粗品。用 DCM/MeOH=20: 1 过柱得到黄色固体 20.9g, 收率 89%。

步骤 3 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-((S)-16-氨基-10-苄基-6,9,12,15-四氧代-3-氧杂-5,8(11,14-四氮杂十六烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

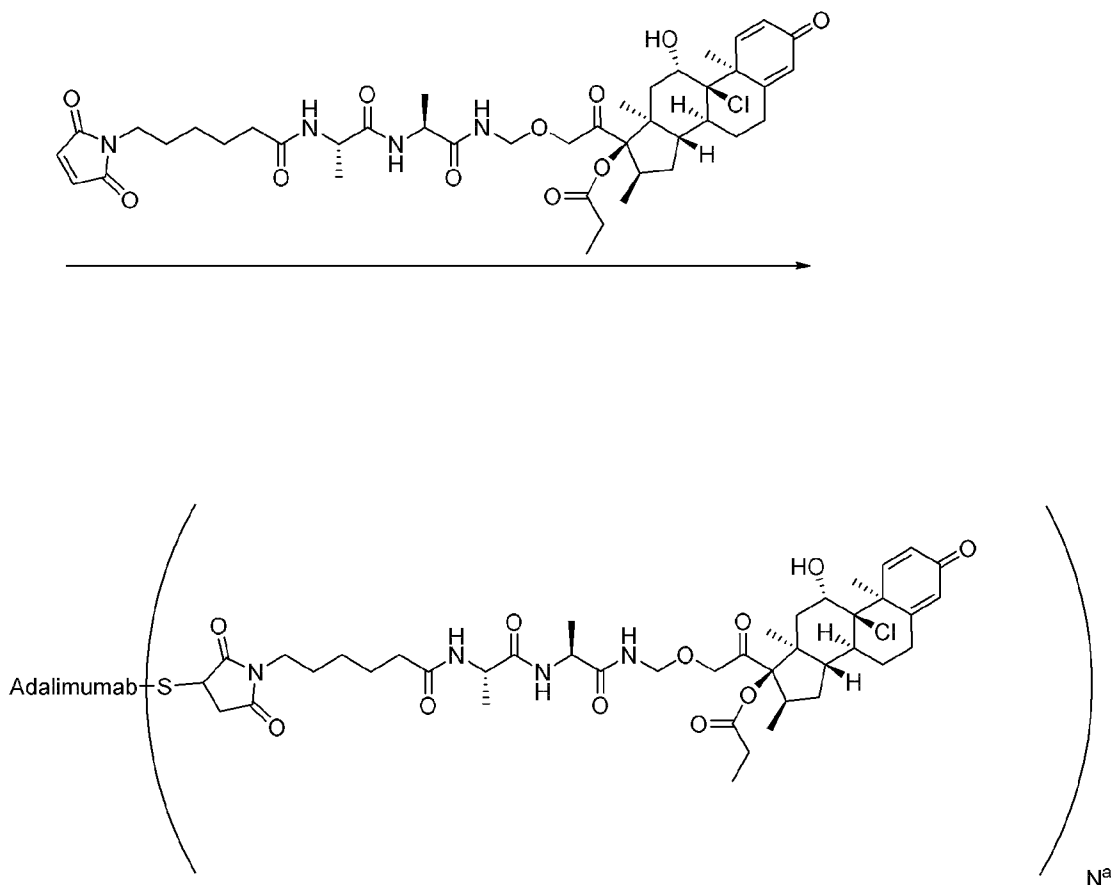
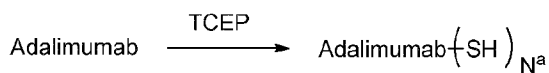
(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-((S)-11-苄基-1-(9H-芴-9-基)-3,6,9,12,15-五氧代-2,18-二氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂二十烷-20-酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(120mg, 0.12mmol)溶于 5ml 干燥的 DCM 中,冷却至 0℃,搅拌下加入 0.5ml 甲胺乙醇溶液,0℃下反应 2 小时,TLC 监测显示原料消失后,在旋蒸上旋干,并用 MTBE 反复旋干多次,得到黄色固体,不经纯化直接投入下一步。

步骤 4 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-((S)-10-苄基-20-(2,5-二氧化代-3,4-双(苯硫基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-6,9,12,15,18-五氧代-3-氧杂-5,8,11,14,17-五氮杂二十烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

3-(2,5-二氧化-3,4-双(苯硫基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸(0.24mmol, 92mg)和(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-17-((S)-16-氨基-10-苄基-6,9,12,15-四氧代-3-氧杂-5,8(11,14-四氮杂十六烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(0.12mmol)溶于干燥的 DMF 中,冷却至 0℃,在氮气保护下加入 HATU 和 DIEA,在 0℃下搅拌 6 小时,LC-MS 显示原料消失后,加入柠檬酸水溶液,用 DCM/MeOH=10: 1 萃取,干燥浓缩,经制备 HPLC 得到黄色固体 50mg, 收率 35%。LC-MS: [M+H] = 1179.40

制备例 1.9

ADC 制备

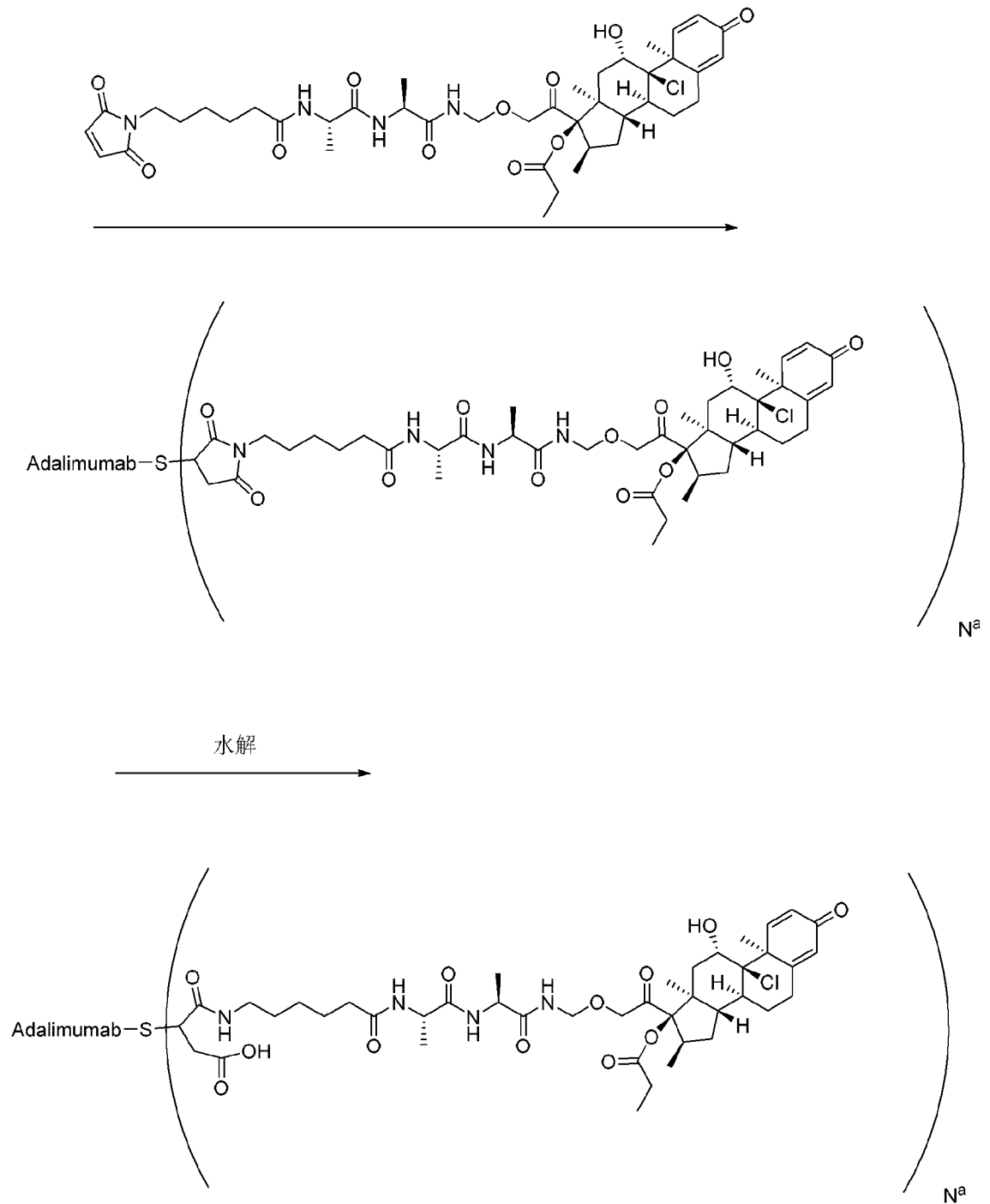
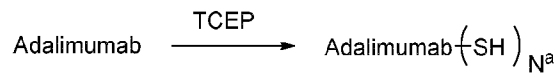


在 37° C 条件下, 向抗体 Adalimumab (Humira, 其轻链可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列, 且其重链可包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列) 的 PB 缓冲水溶液 (pH=6.5 的 0.05M 的 PBS 缓冲水溶液; 2.5 ml, 9.96 mg/ml, 0.168 nmol) 加入配置好的三 (2-羧乙基) 磷的水溶液 (10mM, 0.054mL, 0.54nmol), 置于水浴振荡器, 于 37° C 振荡反应 3 小时, 停止反应; 将反应液用水浴降温至 25° C, 稀释至 5.0 mg/ml, 并取出 2.0ml 溶液往下反应。

将化合物 L-5 (1.67mg, 2.02nmol) 溶解于 0.10mL DMA 中, 加入到上述 2.0ml 溶液中, 置于水浴振荡器, 于 25° C 振荡反应 3 小时, 停止反应。将反应液用 SephadexG25 凝胶柱脱盐纯化 (洗脱相: pH 为 6.5 的 0.05M 的 PBS 缓冲水溶液, 含 0.001M 的 EDTA), 得到式 (I-C1) 的示例性产物 ADC-5 的 PBS 缓冲液 (5.0mg/mL, 1.1mL), 于 4° C 冷冻储存。N^a 可以经 LC-MS 检测。经 LC-MS 检测, N^a=4.35。

制备例 1.10

ADC 制备



在 37° C 条件下, 向抗体 Adalimumab (Humira, 其轻链可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列, 且其重链可包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列) 的 PB 缓冲水溶液 (pH=6.5 的 0.05M 的 PBS 缓冲水溶液: 2.5 ml, 9.96 mg/ml 0.168 nmol) 加入配置好的三(2-羧乙基)

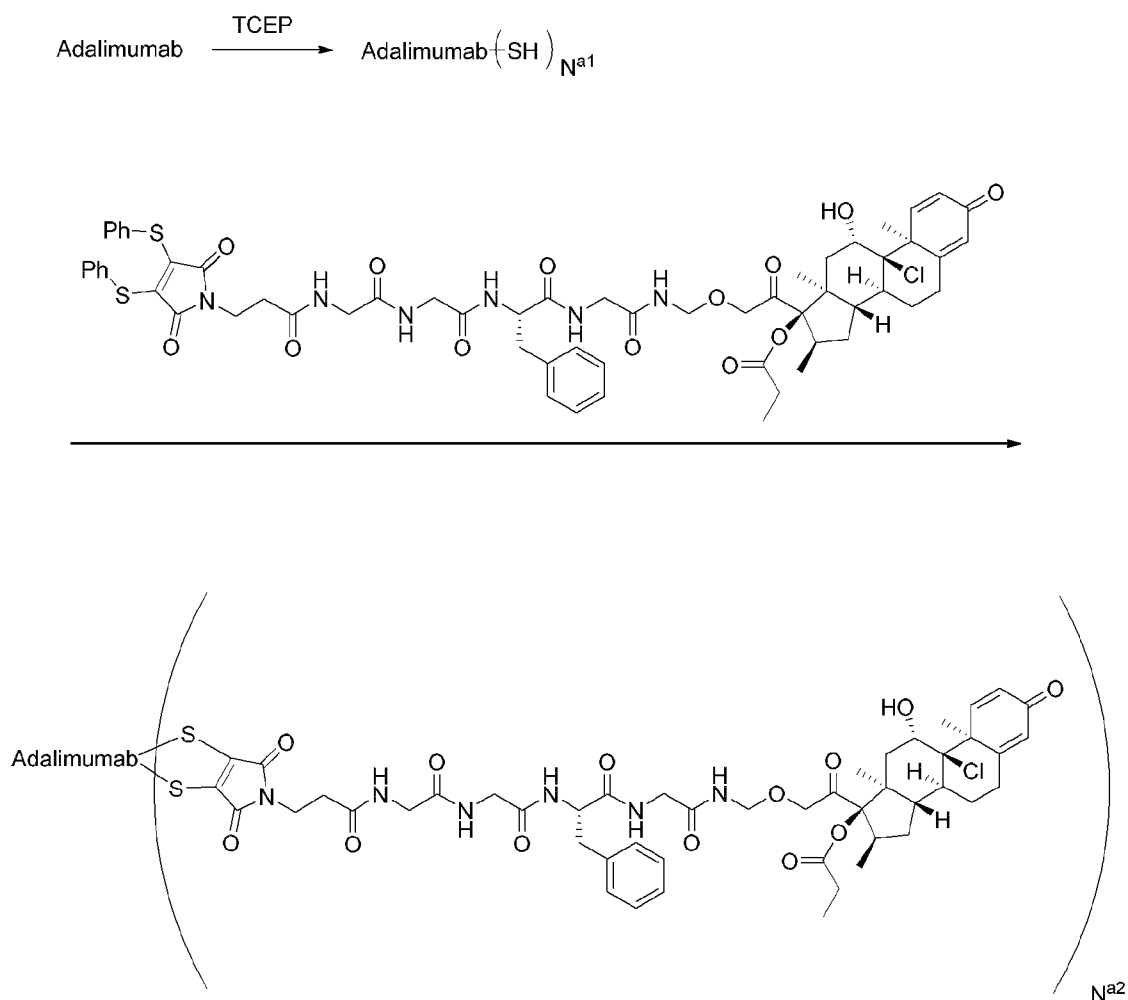
麟的水溶液 (10mM, 0.054mL, 0.54nmol), 置于水浴振荡器, 于 37° C 振荡反应 3 小时, 停止反应; 将反应液用水浴降温至 25° C, 稀释至 5.0 mg/ml, 并取出 2.0ml 溶液往下反应。

将化合物 L-5 (1.67mg, 2.02nmol) 溶解于 0.10mL DMA 中, 加入到上述 2.0ml 溶液中, 置于水浴振荡器, 于 25° C 振荡反应 3 小时, 停止反应。将反应液用 SephadexG25 凝胶柱脱盐纯化 (洗脱相: pH 为 6.5 的 0.05M 的 PBS 缓冲水溶液, 含 0.001M 的 EDTA), 得到式 (I-C1) 的示例性产物 ADC-5 的 PBS 缓冲液 (5.0mg/mL, 1.1mL)。

将 ADC 的 PBS 缓冲液的 pH 值用 1M 的 Tris 缓冲液调节至 pH = 9, 置于 37°C 下孵育 24 小时, 用 1 mol/L 的柠檬酸缓冲液调节 pH 直 6.5, 得到 ADC-170 (3.3mg/mL, 5.5ml)。N^a 可以经 LC-MS 检测。经 LC-MS 检测, N^a = 3.67。

制备例 1.11

ADC 制备



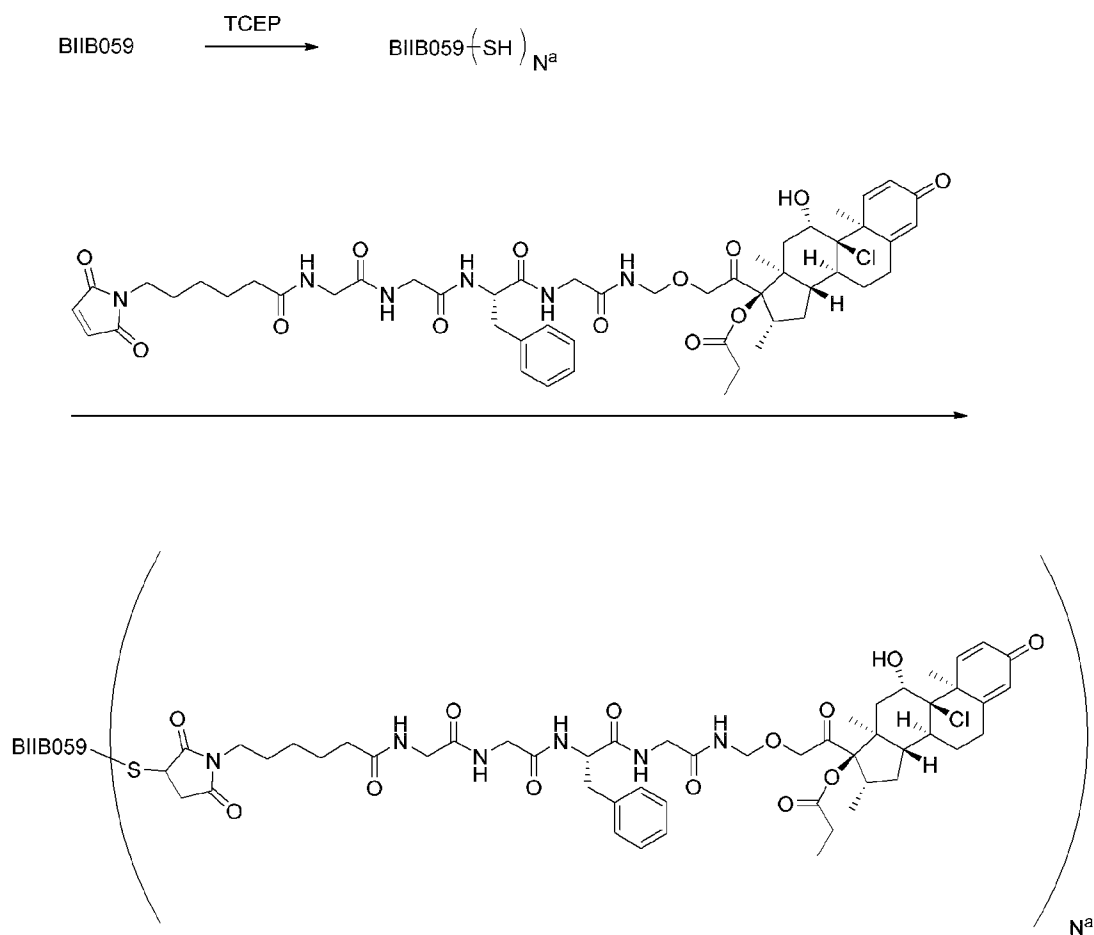
在 37° C 条件下, 向抗体 Adalimumab (Humira, 其轻链可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列, 且其重链可包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列) 的 PB 缓冲水溶液 (pH=6.5

的 0.05M 的 PBS 缓冲水溶液; 2.5 ml, 9.96 mg/ml, 0.168 nmol) 加入配置好的三 (2-羧乙基) 膦的水溶液 (10mM, 0.134mL, 1.34 nmol), 置于水浴振荡器, 于 37° C 振荡反应 3 小时, 停止反应; 将反应液用水浴降温至 25° C, 稀释至 5.0 mg/ml, 并取出 2.0ml 溶液往下反应。

将化合物 L-74 (2.38mg, 2.02nmol) 溶解于 0.10mL DMA 中, 加入到上述 2.0ml 溶液中, 置于水浴振荡器, 于 25° C 振荡反应 3 小时, 停止反应。将反应液用 SephadexG25 凝胶柱脱盐纯化 (洗脱相: pH 为 6.5 的 0.05M 的 PBS 缓冲水溶液, 含 0.001M 的 EDTA), 得到式 (I-C2) 的示例性产物 ADC-74 的 PBS 缓冲液 (5.0mg/mL, 1.1mL)。N^{a2} 可以经 LC-MS 检测。经 LC-MS 检测, N^{a2} = 3.77。

制备例 1.12

ADC 制备



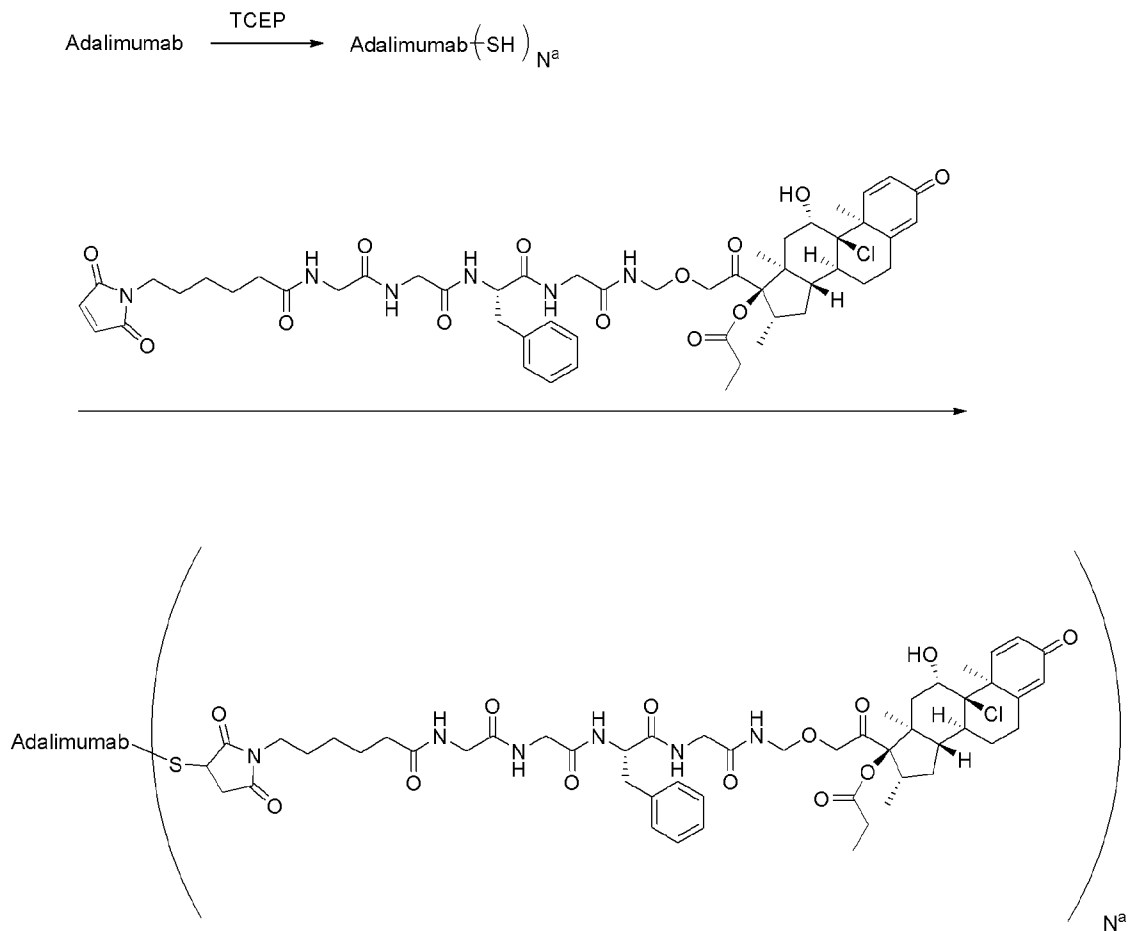
在 37° C 条件下, 向抗体 BIIIB059 (其轻链可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列, 且其重链可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列) 的 PB 缓冲水溶液 (pH=6.5 的 0.05M 的 PBS 缓冲水溶液; 2.5 ml, 6.67 mg/ml, 0.113 μmol) 加入配置好的三 (2-羧乙基) 膦的水溶液 (10mM, 0.0373mL, 0.373 μmol), 置于水浴振荡器, 于 37° C 振荡反应 3 小时, 停止反应;

将反应液用水浴降温至 25° C, 稀释至 5.0 mg/ml, 并取出 2.0ml 溶液往下反应。

将化合物 L-1 (0.91mg, 0.904 μ mol) 溶解于 0.10mL DMA 中, 加入到上述 2.0ml 溶液中, 置于水浴振荡器, 于 25° 0 振荡反应 3 小时, 停止反应。将反应液用 SephadexG25 凝胶柱脱盐纯化 (洗脱相: pH 为 6.5 的 0.05M 的 PBS 缓冲水溶液, 含 0.001M 的 EDTA), 得到式 (I-C2) 的示例性产物 ADC-1 的 PBS 缓冲液 (1.02mg/mL, 2mL)。N^a 可以经 LC-MS 检测。经 LC-MS 检测, N^a = 3.42。

制备例 1.13

ADC 制备



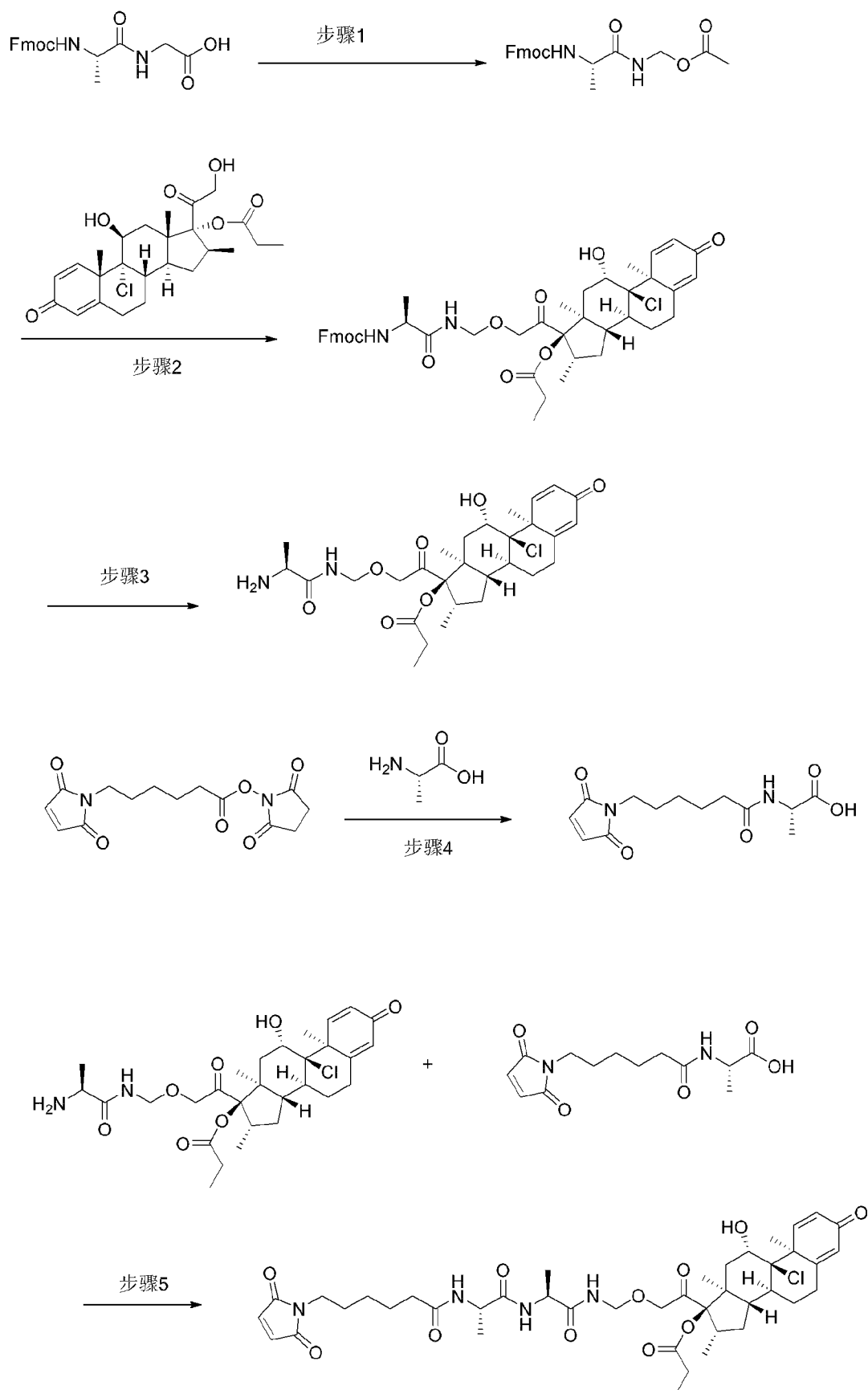
在 37° C 条件下, 向抗体 Adalimumab (Humira, 其轻链可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列, 且其重链可包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列) 的 PB 缓冲水溶液 (pH=6.5 的 0.05M 的 PBS 缓冲水溶液; 3.5 ml, 9.96 mg/ml, 0.236 μ mol) 加入配置好的三 (2-羧乙基) 磷的水溶液 (10mM, 0.0636mL, 0.636 μ mol), 置于水浴振荡器, 于 37° C 振荡反应 3 小时, 停止反应; 将反应液用水浴降温至 25° C, 稀释至 5.0 mg/ml, 并取出 3.0ml 溶液往下反应。

将化合物 L-1 (1.90mg, 1.888 μ mol) 溶解于 0.10mL DMA 中, 加入到上述 2.0ml 溶液中,

置于水浴振荡器，于 25° 0 振荡反应 3 小时，停止反应。将反应液用 SephadexG25 凝胶柱脱盐纯化（洗脱相：pH 为 6.5 的 0.05M 的 PBS 缓冲水溶液，含 0.001M 的 EDTA），得到式（I-C2）的示例性产物 ADC-1 的 PBS 缓冲液（4.54mg/mL，3mL）。N^a 可以经 LC-MS 检测。经 LC-MS 检测，N^a = 4.08。

制备例 1.14

（8S，9R，10S，11S，13S，14S，16S，17R）-9-chloro-17-（（7S，10S）-17-（2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基）-7,10-二甲基-6,9,12-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十七烷酰基）-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成。



步骤 1. (S) - (2- (((((((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基) 丙酰胺基) 乙酸甲酯的合

成

向((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-L-丙氨酰甘氨酸 (69.0 g, 195 mmol)的 THF (1.5L)溶液中加入 500 毫升甲苯, 再加入吡啶(18 g, 234 mmol)和四乙酸铅 (109 g, 235 mmol), 加完后, 混合溶液 80 度反应 5h, TLC (DCM/MeOH = 10/1) 显示反应完毕, 将反应液冷至室温, 用硅藻土过滤出去不溶物, 在减压浓缩, 将得到的残留物溶于 EA(1L), 用饱和 NaCl (500 mL) 洗后, 用无水硫酸钠干燥有机相, 旋干后柱层析 (PE:EA=10:1 至 PE:EA=2:1) 得到白色粉末 40g, 收率为 53%。

步骤 2. (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17- ((S) -1-(9H-芴-9-基) -5-甲基-3,6-二氧-2,9-二氧-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧杂-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

将 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -9-氯-11-羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (350mg, 0.75mmol) 和 (S) - (2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丙酰胺基)乙酸甲酯 (552mg, 1.44 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10mL) 中, 氮气置换三次后, 冷却至-65 度, 加入叔丁醇锂溶液 (0.07), 并在-65 度搅拌 30 分钟。TLC 监测原料消失。反应液加入饱和碳酸氢钠 (10mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (4*3mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 粗品用反相柱纯化 (用 MeCN:H₂O=4:1), 得到 190mg 白色固体, 收率: 31.8%。

步骤 3. (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17- (2- (((S) -2-氨基丙酰胺)甲氧基)乙酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊基[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

氮气保护下, 在 0℃下, 向 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17- ((S) -1-(9H-芴-9-基) -5-甲基-3,6-二氧-2,9-二氧-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧杂-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (280mg, 不纯)的 DCM (5.6 ml)反应中滴加哌啶(2.8 mL), 并在 0℃下搅拌 1.5h。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液滴加到 50ml 甲叔醚中, 析出白色固体, 过滤, 并用甲叔醚 (50 mL) 洗两遍后, 将固体用油泵拉干后得 200 mg 灰色固体, 收率不计 (粗品)。

步骤 4. (6- (2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 己酰基) -L-丙氨酸的合成

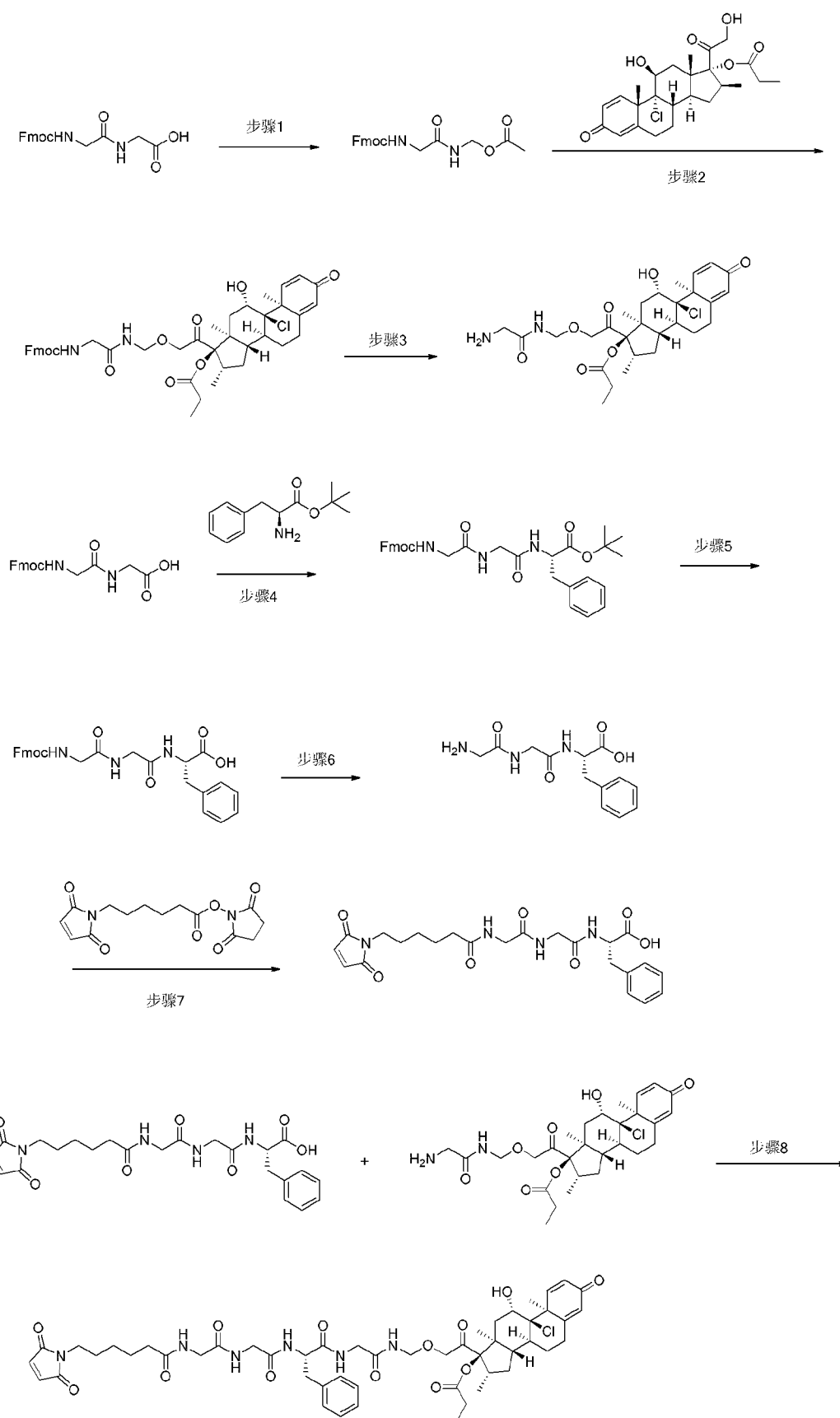
将 2,5-二氧吡咯烷-1-基 6- (2,5-二氧-2-, 5-二氢-1H-吡咯-1-基) 己酸酯 (6g, 19.5 mmol) 和 L-丙氨酸 (2.6g, 29.25mmol) 溶于 DCM 中, 加入 DIPEA (39mmol, 5.04g) 和 DMAP, 混合物 25 度反应 16 h。TLC(PE/EA = 1/1) 显示反应完全。旋干溶剂, 加入 1N 盐酸 (150ml),

EA(15ml)淬取三次，无水硫酸钠干燥，有机相旋干，用 MTBE (200ml) 打浆 16h，过滤得到无色粉末 4.55 g，产率为 83%。

步骤 5. (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -9-chloro-17-(((7S, 10S) -17-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) -7,10-二甲基-6,9,12-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十七烷酰基) -11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十二氢-3H-环戊[a]菲萸-17-丙酸酯的合成

将 (6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 己酰基) -L-丙氨酸与 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17-(2-((((S) -2-氨基丙酰胺) 甲氧基) 乙酰基) -9-氯-11-hydroxy-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊基[a]菲萸-17-丙酸酯的粗产品 (200mg) 溶于无水 DMF 中，加入 HATU (184 mg, 0.484 mmol) 的 DMF (2 ml) 溶液并在 0℃ 下搅拌 2 小时，LCMS 显示原料反应完全。将反应液滴加到 PH=4 的柠檬酸水溶液 (100 ml) 中，析出固体，滤干，经 prep-HPLC (0.1%TFA) 制备冻干后得黄色固体 14 mg，收率：4.8 %。LC-MS: [M+H] 829.13

制备例 1.15



步骤 1 乙酸 2-((((((9H-茛-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基) 乙酰氨基) 乙酸甲酯的合成

向((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸甘氨酸(40g, 113mmol)的1.5 L THF 溶液中加入 500 毫升甲苯, 再加入吡啶(10.4g, 136 mmol)和四乙酸铅(63g, 136mmol), 混合溶液 80 度反应 5h, TLC (DCM/MeOH=10/1) 显示反应完毕, 将反应液冷至室温, 用硅藻土过滤出去不溶物, 再减压浓缩, 将得到的残留物溶于 EA(1L), 用饱和 NaCl(500 mL)洗后, 用无水硫酸钠干燥有机相, 旋干柱层析 (PE:EA=10:1 至 PE:EA=2:1) 得到白色粉末 29.5g, 收率为 71%。

步骤 2 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-3,6-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

将乙酸 2-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)乙酰氨基)乙酸甲酯(4.3mmol, 1.58g)与(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-9-氯-11-羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(400 mg, 0.86mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中, 氮气置换三次后, 冷却至-65 度, 加入叔丁醇锂溶液(0.07eq), 并在-65 度搅拌 30 分钟。TLC 监测原料消失。反应液加入饱和碳酸氢钠(10mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(4*3mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 粗品用反相柱纯化(用 MeCN:H₂O=4:1), 得到 292mg 白色固体, 收率: 44%。

步骤 3 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(2-(((2-氨基乙酰氨基)甲氧基)乙酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

氮气保护下, 在 0℃下, 向(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-3,6-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(280mg, 0.36mmol)的 DCM(5.6 ml)反应中滴加乙二胺(1 mL), 并在 0℃下搅拌 1.5h。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液滴加到 50ml 甲叔醚中, 析出白色固体, 过滤, 并用甲叔醚(50 mL)洗两遍后, 将固体用油泵拉干后得 244 mg 灰色固体, 收率不计(不纯)。

步骤 4 (((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)叔丁基甘氨酸-L-苯丙氨酸酯的合成

干燥三口瓶中加入((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸甘氨酸(10.4 g, 29.3 mmol), L-苯丙氨酸叔丁酯(7.56 g, 29.3 mmol), HATU(13.3 g, 35.2 mmol)和 DIEA(9.10 g, 70.0 mmol), 混合物在室温反应 16h, TLC(PE/EA = 1/1)显示反应完全。加入水(20ml), EA(20ml)淬取三次, 有机相饱和氯化钠(30ml)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相旋干柱层析

(DCM:MeOH=100:1 至 25: 1) 得到 14.1 g 淡黄色固体, 收率为 86%。

步骤 5 (((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸 的合成

在氩气保护下, 向(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 叔丁基甘氨酸-L-苯丙氨酸酯(6g, 10.7mmol) 的 DCM (140 ml) 溶液中加入 TFA (15 ml), 并在 25 度下反应 16h, LCMS 显示反应完毕, 直接旋干有机相, MTBE (30ml) 打浆 16h, 过滤得到白色粉末 5 g, 产率为 92%。

步骤 6 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸的合成

氩气保护下, 向(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸(3.5g, 7.0mmol) 的 DCM (50 mL) 溶液中加入乙二胺 10ml, 混合物 25 搅拌 5h; TLC (DCM/MeOH = 10/1) 显示反应完毕, 原料消失; 将反应完旋干, 甲基叔丁基醚(10ml) 打浆三次, 静置后倒出澄清液得不溶物, 不溶物油泵拉干得到 3.3g 粗品。

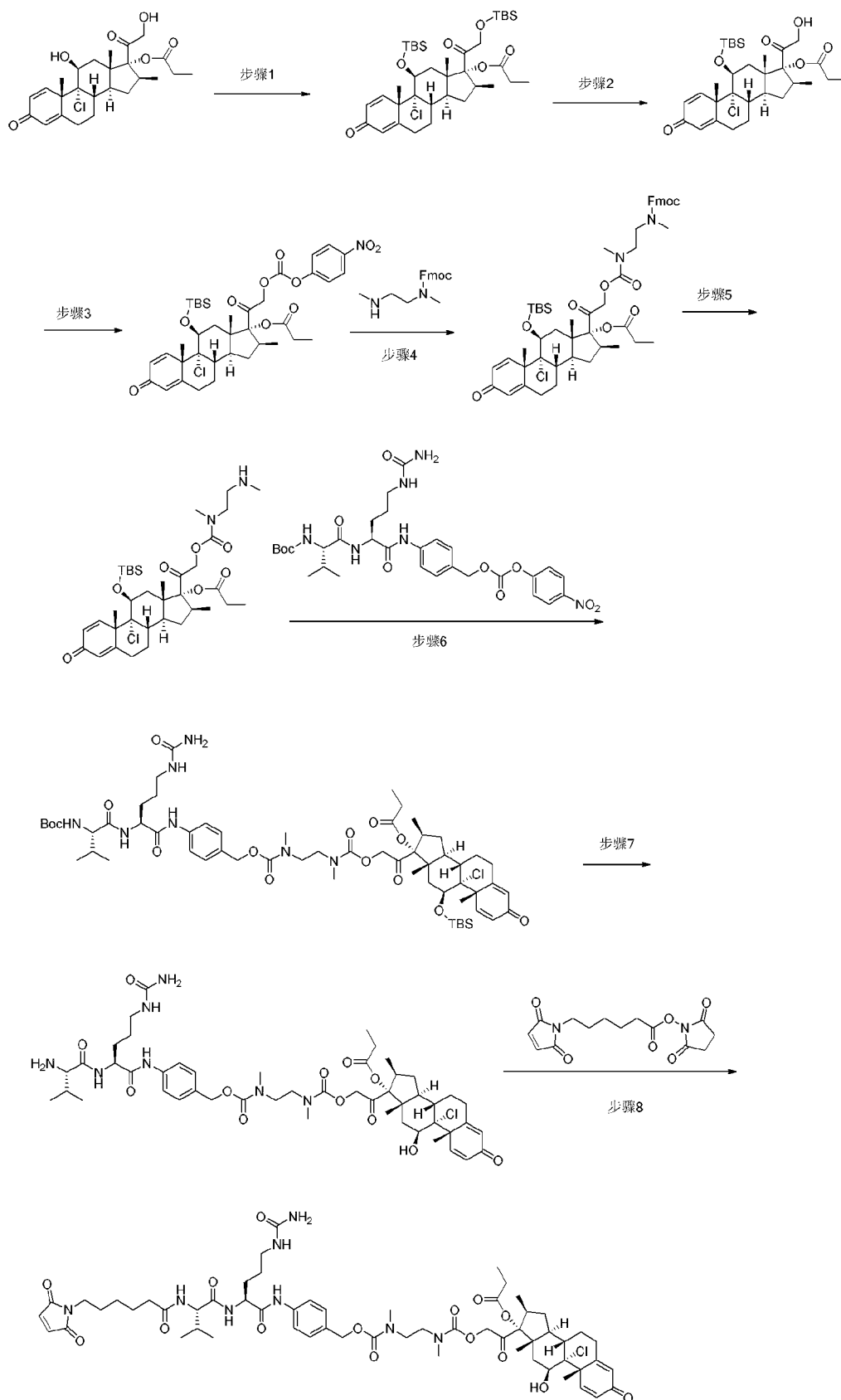
步骤 7 (6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 己酰) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸的合成

甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸粗品(3g, 10.7mmol) 溶于 50ml 二氯甲烷中, 加入 2,5-二氧吡咯烷-1-基 6-(2,5-二氧-2-, 5-二氢-1H-吡咯-1-基) 己酸酯(16.1mmol, 4.93g) 及 DIEA, 混合物 25 度反应 16h。TLC(PE/EA = 1/1) 显示反应完全。旋干溶剂, 加 1N 的盐酸(50ml), EA(50ml) 淬取三次, 无水硫酸钠干燥, 有机相旋干, 用 MTBE (20ml) 打浆, 过滤得到白色粉末 2.62g, 产率为 52%。

步骤 8 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17- ((S) -10-苄基-23-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) -6,9,12,15,18-戊氧-3-氧杂-5,8,11,14,17-五氮杂二十三烷酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

氩气保护下, 将(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17-(2-(((2-氨基乙酰氨基) 甲氧基) 乙酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(150mg, 0.27mmol) 溶于无水 DMF, 加入(6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 己酰) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸(0.41mmol, 193mg), HATU, DIEA 及 DMAP, 在 25°C 下反应 1 小时, LCMS 显示原料反应完全。将反应液滴加到 pH=4 的柠檬酸水溶液(15ml) 中, 析出黄色固体, 滤干, 经 prep-HPLC (0.1% TFA) 制备冻干后得黄色固体 17mg, 收率: 6.3%。LC-MS: [M+H] = 1005.55

制备例 1.16



步骤1 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基) -17-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氢基)乙酯基) -9-氯-10,13,16-三甲基-3-氘代-

6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-9-氯-11-羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (1.2g, 2.58mmol) 溶于二氯甲烷, 在氮气保护下加入叔丁基三甲基氯硅烷 (7.74mmol, 1.17g) 及三乙胺 (10.32mmol, 1.17g), 于 25°C 下反应过夜, 加入 1N 盐酸中和反应, DCM 萃取后旋干。用 DCM/MeOH = 100: 1 过柱得到无色胶状液体 1.55g, 收率 87%。

步骤 2 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-17-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙酰基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (1.4g, 2.06mmol) 溶于 20ml 四氢呋喃, 加入 0.2ml 氢氟酸吡啶, 于 -20°C 搅拌 2 小时, TLC 检测直至反应完全。加入碳酸氢钠饱和溶液中和反应液, 乙酸乙酯萃取, 干燥旋干。DCM/MeOH = 40: 1 过柱得到无色胶状液体 0.96g, 收率 82%。

步骤 3 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-17-(2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)乙酰基)-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (0.8g, 1.38mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中, 加入二(对硝基苯)碳酸酯 (2.07mmol, 630mg) 及 DIEA (2.76mmol, 356mg), 于 0°C 下搅拌 1 小时, 不经纯化, 直接投入下一步反应的原料。

步骤 4 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-4,7-二甲基-3,8-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-17-(2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)乙酰基)-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (1.38mmol) 的 DCM 溶液中

加入(9H-芴-9-基)甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸酯(2.07mmol, 642mg)、DIEA(2.07mmol, 267mg)及DMAP, 于0°C下搅拌6小时, TLC检测直至反应完全。加入柠檬酸水溶液, 乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩。用DCM/MeOH = 20: 1过柱得到微黄色固体0.92g, 收率73%。

步骤5 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-17-(2-((甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)氧基)乙酰基)-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-基丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-4,7-二甲基-3,8-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷基十一-酰基)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-基丙酸酯(330mg, 0.36mmol)于0°C溶于10ml干燥的二氯甲烷, 加入1ml乙二胺, 于0°C反应2小时, TLC检测。待反应完全后, 加DCM稀释, 用碳酸氢钠饱和溶液洗涤, 干燥浓缩。旋干溶剂, 并用MTBE反复带干, 得到黄色油状液体, 该粗品不经纯化直接进行下一步反应。

步骤6 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(1-(4-((S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基丁二胺基)-5-脲基戊酰胺基)苯基)-4,7-二甲基-3,8-二氧代-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷基-11-基)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-基丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-4,7-二甲基-3,8-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷基十一-酰基)-11-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-氯-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-基丙酸酯粗品(0.36mmol)于0°C溶于干燥的DMF中, 加入叔丁基((S)-3-甲基-1-(((S)-1-(((4-((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)氨基)-1-氧代-5-脲基戊酰胺基-2-基)氨基)-1-氧代丁基-2-基)碳酸酯(0.36mmol, 231mg)、DIEA(0.54mmol, 69mg)及DMAP(0.036mmol, 4.4mg), 于0°C下反应6小时, TLC检测产物。待观察到大量产物生成后, 加入柠檬酸水溶液, 乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩。用DCM/MeOH = 15: 1过柱得到白色固体151mg, 收率35%。

步骤7 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(1-(4-((S)-2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)-5-脲基戊酰胺基))苯基)-4,7-二甲基-3,8-二氧杂-2-, 9-二氧杂-4,7-二氮杂十二烷基-11-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-17-基丙酸酯的合成

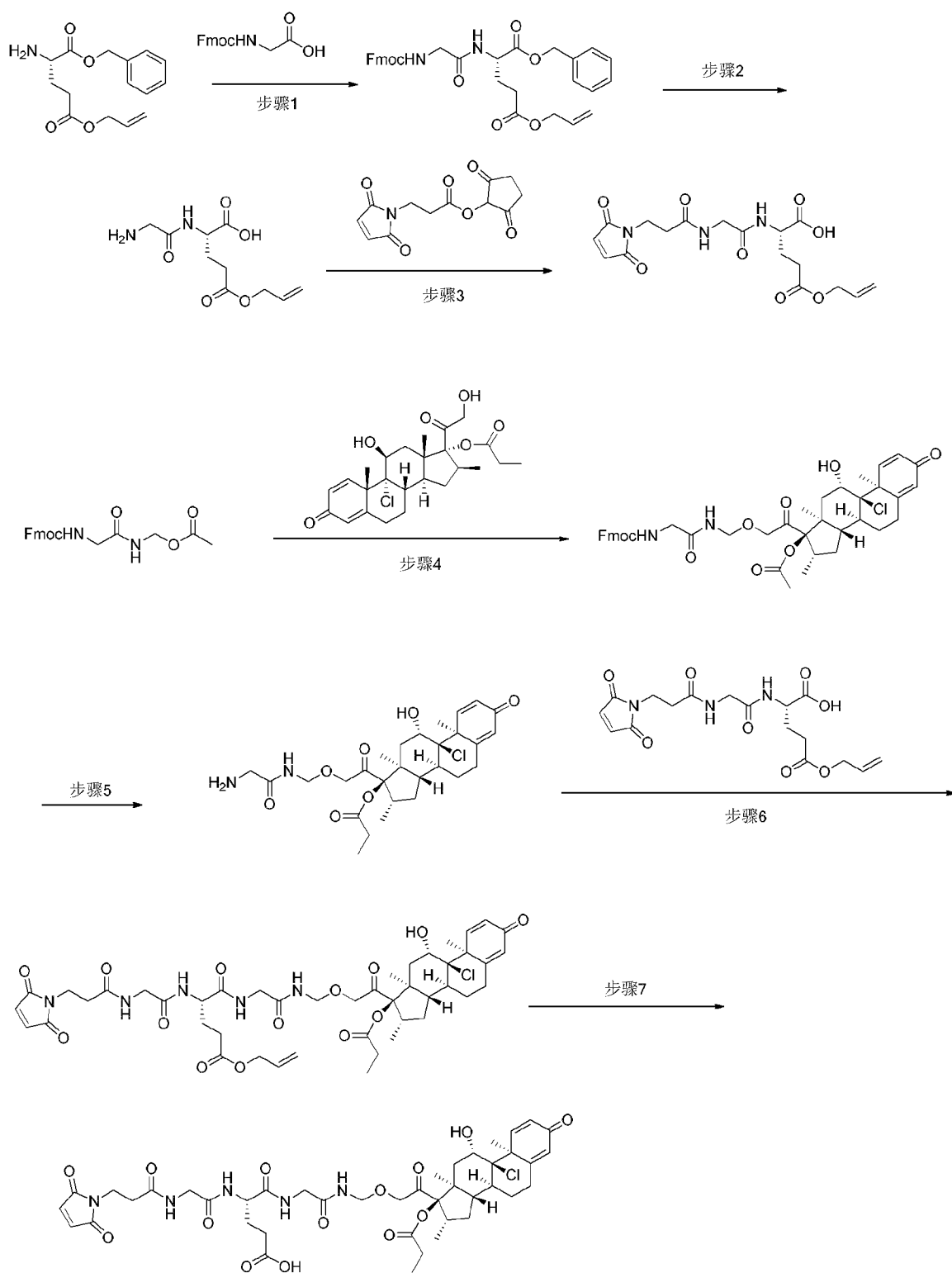
(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(1-(4-((S)-2-((S)-2-amino-3-methylbutanamido)-5-ureidopentanamido))苯基)-4,7-二甲基-3,8-二氧杂-2-, 9-二氧杂-4,7-二

氮杂十二烷-11-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(150mg, 0.13mmol)溶液 5ml 干燥的二氯甲烷中, 于 0°C 下缓慢加入 0.2ml 三氟乙酸及 0.1ml 氢氟酸, 并于 0°C 下反应 1 小时, TLC 监测直至反应完全。将反应混合物在旋蒸上旋干, 并用 MTBE 反复旋干, 得到微红色油状液体。该粗品不经纯化, 直接进行下一步反应。

步骤 8 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -9-chloro-17-(1-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2, 5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰胺基)-3-甲基丁酰胺基)-5-脲基戊二酰胺基)苯基)-4,7-二甲基-3,8-二氧代-2,9-二氧杂-4,7-diazaundecan-11-oyl)-11-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二烷基-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17-(1-(4-((S)-2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)-5-脲基戊酰胺基))苯基)-4,7-二甲基-3,8-二氧杂-2-, 9-二氧杂-4,7-二氮杂十二烷-11-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯粗品(0.13mmol)溶于干燥的 DMF 中, 加入 2,5-二氧吡咯烷-1-基 6-(2,5-二氧-2-, 5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酸酯(0.20mmol, 60mg)、DIEA(0.26mmol, 33.6mg)及 DMAP(0.026mmol, 3.17mg), 于 0°C 下搅拌 5 小时, LC-MS 显示原料已消失, 并观察到目标产能峰。加入柠檬酸水溶液, DCM/MeOH = 10: 1 萃取, 干燥浓缩, 经制备 HPLC 得到白色固体 13.8mg, 收率 9%。LC-MS: [M+H] = 1177.43

制备例 1.17



步骤 1 5-烯丙基-1-苄基 s (((9H-苄-9-基) 甲氧基) 羰基) 甘氨酸-L-谷氨酸的合成

将 5-烯丙基 1-苄基 L-谷氨酸 (4g, 14.4mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中, 加入 (((9H-苄-9-基) 甲氧基) 羰基) 甘氨酸 (4.3g, 14.4mmol), 冷至 0℃, 加入 EDCI (21.6mmol, 4.14g)、DIEA (21.6mmol, 2.79g) 及 DMAP (2.16mmol, 263mg), 于 0℃ 下反应 2 小时, TLC 监测。

反应完全后，加入 1N 的盐酸中和反应，DCM 萃取，并将萃取液用 1N 盐酸洗涤 2 遍，饱和碳酸氢钠洗涤 1 遍，干燥浓缩。粗产品用 PE/EA=20:1 过柱得到白色固体 6.97g，收率 87%。

步骤 2 (S)-5-(烯丙氧基)-2-(2-氨基乙酰氨基)-5-氧戊酸的合成

5-烯丙基-1-苄基((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸-L-谷氨酸(5g, 8.98mmol)溶于 100ml 甲醇中，加入 2ml 甲酸，加入 0.5g 10% Pd/C，于氢气气氛下氢化 48 小时。LC-MS 显示原料完全转化为目标产物后，过滤 Pd/C，旋干溶剂，并用 MTBE 反复旋干，将甲酸尽可能地除去，得到白色固体 1.86g，收率 85%。

步骤 3 (S)-5-(烯丙氧基)-2-(2-(3-(3,2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙酰氨基)-5-氧戊酸的合成

(S)-5-(烯丙氧基)-2-(2-氨基乙酰氨基)-5-氧戊酸(1.2g, 4.91mmol)溶于 25ml 干燥的二氯甲烷，冷却至 0℃，加入 2,5-二氧化环戊基 3-(2,5-二氧-2-, 5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸酯(7.36mmol, 1.95g)、DIEA(14.73mmol, 1.9g)及 DMAP(1.47mmol, 179mg)，于 0℃ 下反应 4 小时，反应结束后，加入柠檬酸水溶液，用 DCM 稀释，用柠檬酸水溶液洗涤三次，干燥浓缩。粗品经 DCM/MeOH=15:1 过柱，得到白色固体 1.3g，收率 67%。

步骤 4 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-3,6-二氧化-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十二烷基-11-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

将乙酸 2-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)乙酰氨基)乙酸甲酯(4.3mmol, 1.58g)与(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-9-氯-11-羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(400 mg, 0.86mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中，氮气置换三次后，冷却至-65 度，加入叔丁醇锂溶液(0.07eq)，并在-65 度搅拌 30 分钟。TLC 监测原料消失。反应液加入饱和碳酸氢钠(10mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(4*3mL)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后，浓缩，粗品用反相柱纯化(用 MeCN:H₂O=4:1)，得到 292mg 白色固体，收率：44%。

步骤 5 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(2-(((2-氨基乙酰氨基)甲氧基)乙酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

氮气保护下，在 0℃ 下，向(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(1-(9H-芴-9-基)-3,6-二氧-2,9-二氧杂-4,7-二氮杂十一烷-11-酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(280mg, 0.36mmol)的

DCM(5.6 ml)反应中滴加乙二胺(1 mL), 并在 0℃下搅拌 1.5h。LC-MS 显示原料反应完全。将反应液滴加到 50ml 甲叔醚中, 析出白色固体, 过滤, 并用甲叔醚 (50 mL) 洗两遍后, 将固体用油泵拉干后得 244 mg 灰色固体, 收率不计 (不纯)。

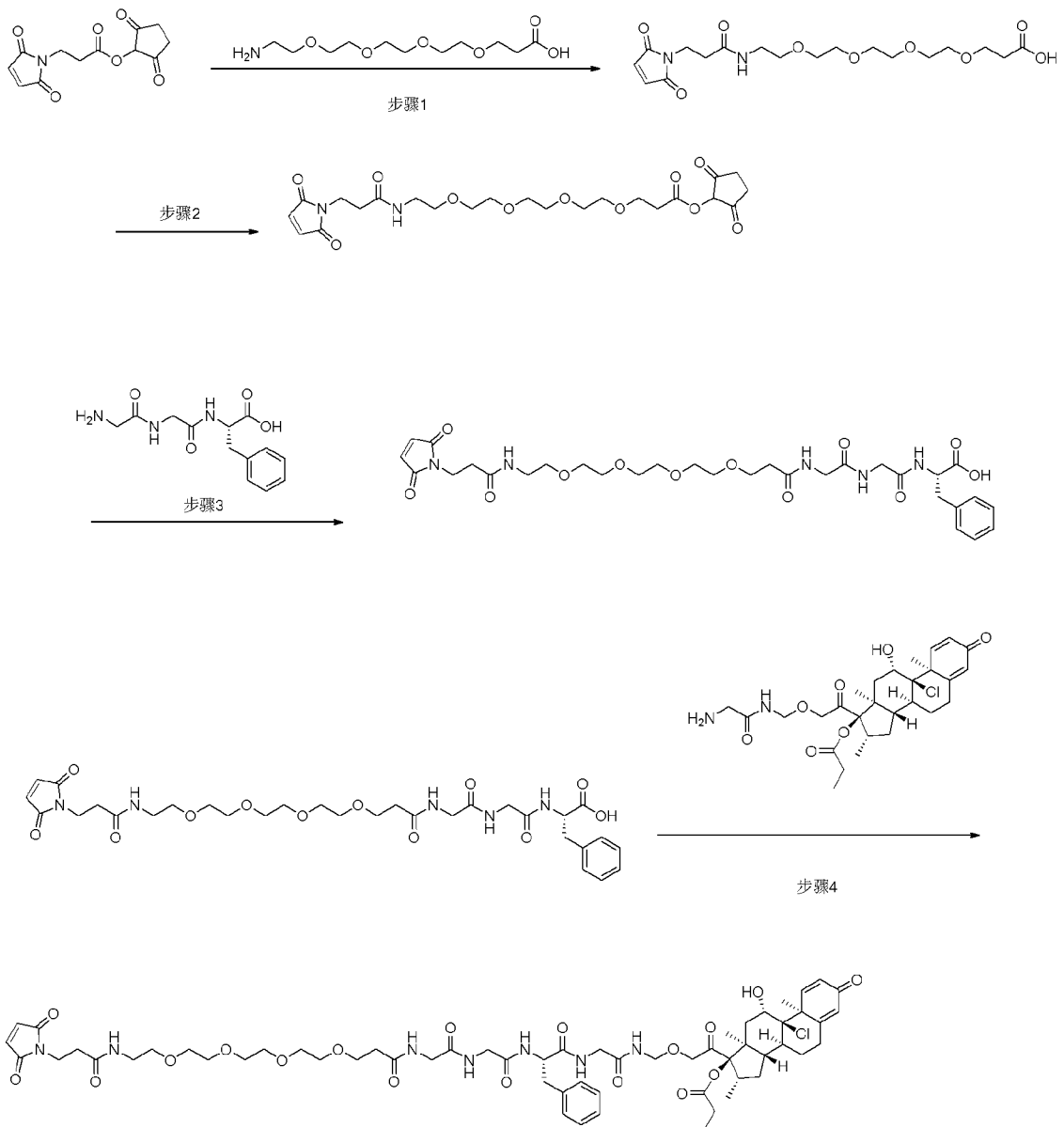
步骤 6 烯丙基 (S) -5- ((2- (((2- (((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代 17- (丙酰氧基) -6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二烷基氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-基) -2-氧代乙氧基) 甲基) 氨基) -2-氧代乙基) 氨基) -4- (2- (3- (2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 丙酰胺基) 乙酰氨基) -5-氧戊酸的合成

(S) -5- (烯丙氧基) -2- (2- (3- (3,2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 丙酰胺基) 乙酰氨基) -5-氧戊酸 (0.72mmol, 284mg) 溶于干燥的二氯甲烷, 冷却至 0℃, 并于氮气保护下分别加入 HATU, (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17- (2- (((2-氨基乙酰氨基) 甲氧基) 乙酰基) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (0.36mmol)、DIEA 及 DMAP, 在 0℃下反应 4 小时, LC-MS 监测, 待原料消失后, 加入 1N 盐酸中和反应体系, 并用 DCM 萃取, 干燥浓缩。粗品经制备液相得到白色固体 86.9mg, 收率 26%。

步骤 7 (S) -5- ((2- (((2- (((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代 17- (丙酰氧基) -6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-基) -2-氧代乙氧基) 甲基) 氨基) -2-氧代乙基) 氨基) -4- (2- (3- (2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 丙酰胺基) 乙酰氨基) -5-氧戊酸的合成

烯丙基 (S) -5- ((2- (((2- (((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代 17- (丙酰氧基) -6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二烷基氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-基) -2-氧代乙氧基) 甲基) 氨基) -2-氧代乙基) 氨基) -4- (2- (3- (2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 丙酰胺基) 乙酰氨基) -5-氧戊酸 (223mg, 0.24mmol) 溶于 5ml 干燥的二氯甲烷, 在氩气保护下加入四三苯基磷铯 (0.024mmol, 27mg), 于 25℃下反应 2 小时, LC-MS 监测, 待原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, DCM 萃取, 干燥浓缩。经制备 HPLC 得到白色固体 80.9mg, 收率 38%。LC-MS: [M+H] = 888.45

制备例 1.18



步骤 1 1-（2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基）-3-氧代-7,10,13,16-四氧代-4-氮杂十二烷-19-油酸的合成

1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-油酸（3g, 11.3mmol）溶于 100ml 干燥的 DCM，加入 2,5-二氧环戊基 3-（2,5-二氧-2-, 5-二氢-1H-吡咯-1-基）丙酸酯（13.6mmol, 3.6g），DIEA（16.9mmol, 2.19g），于 25℃ 下反应 18 小时，TLC 监测，原料消失后，加入柠檬酸水溶液，二氯甲烷萃取，干燥浓缩。用 DCM-MeOH = 30: 1 过柱，得到无色油状液体 3.72g，收率 79%。

步骤 2 2,5-二氧环戊基 1-（2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基）-3-氧代-7,10,13,16-四氧环-4-氮杂壬烷-19-酸酯的合成

1-（2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基）-3-氧代-7,10,13,16-四氧代-4-氮杂十二烷-19-油酸（2.6g, 6.24mmol）溶于 40ml 干燥的二氯甲烷，冷却至 0℃，在氮气保护下加入羟基丁二酐

亚胺 (11.2mmol, 1.29g), DIEA (12.48mmol, 1.61g) 及 DMAP (1.25mmol, 152mg), 于 25℃ 下反应 4 小时, LC-MS 监测, 原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, 用 DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥后浓缩。用 DCM-MeOH = 40: 1 过柱得到无色油状液体 2g, 收率 63%。

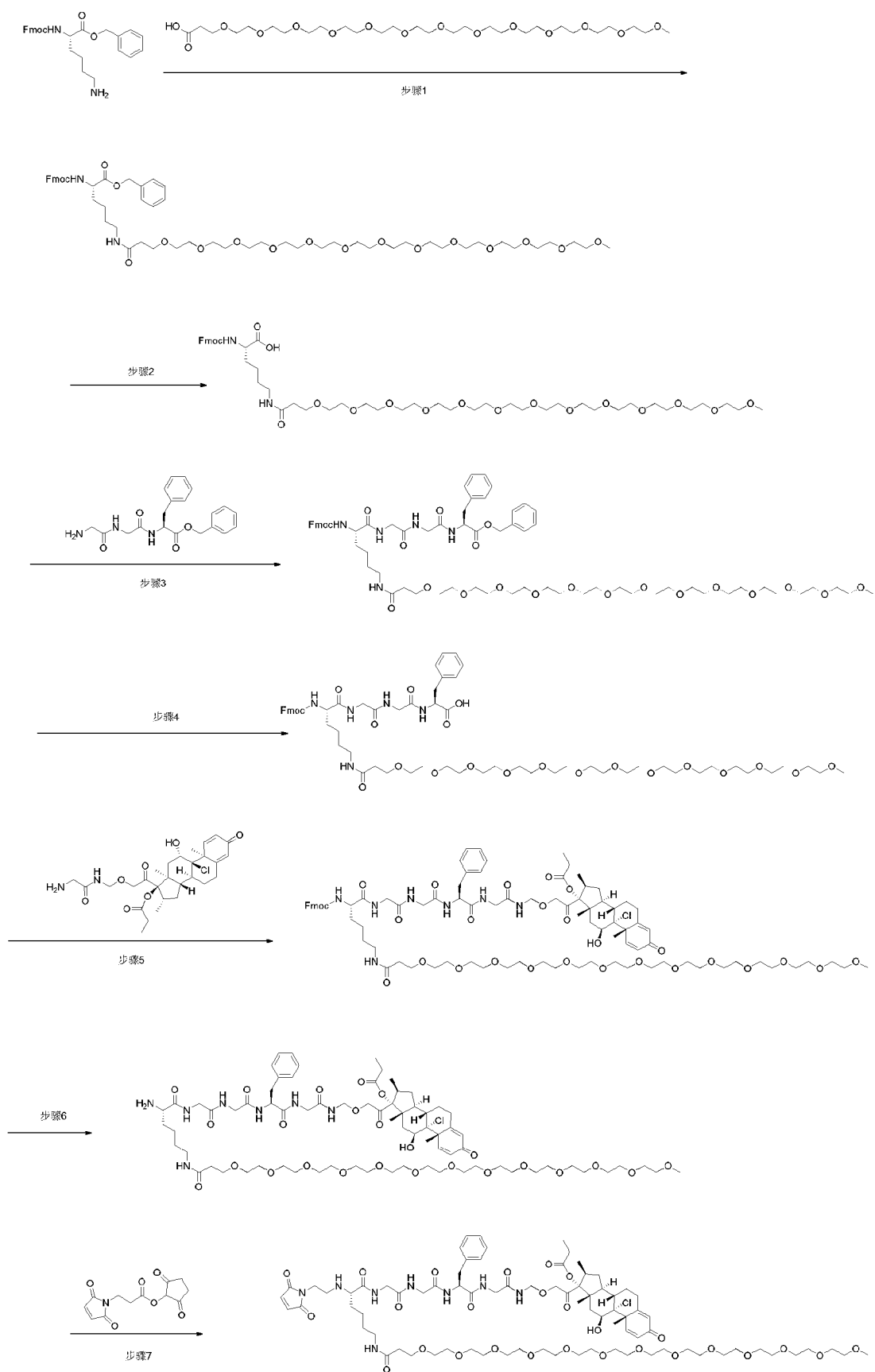
步骤 3 (1-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-3-氧-7,10,13,16-四氧-4--4-氮杂十二烷-19-基) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸的合成

2,5-二氧环戊基 1-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-3-氧代-7,10,13,16-四氧环-4-氮杂壬烷-19-酸酯 (1.35g, 2.64mmol) 和甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸 (3.96mmol, 1.1g) 溶于 15ml 干燥的二氯甲烷中, 加入 DIEA (5.28mmol, 682mg) 及 DMAP (0.53mmol, 65mg), 0℃ 下反应 4 小时, TLC 点板显示反应完全, 加入柠檬酸水溶液, 用 DCM 萃取, 用柠檬酸水溶液洗涤三次, 干燥浓缩, 粗品用 DCM-MeOH = 10: 1 过柱得到白色易吸潮固体 983mg, 收率 55%。

步骤 4 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17-((S)-10-苄基-36-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-yl)-6,9,12,15,18,34-六氧代-3,21,24,27,30-五氧杂-5,8,11,14,17,33-六氮杂二十四烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲苝-17-丙酸酯的合成

(1-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-3-氧-7,10,13,16-四氧-4--4-氮杂十二烷-19-oyl) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸 (257mg, 0.38mmol) 溶于干燥的 DMF 中, 依次加入 HATU (0.57mmol, 216mg), (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17-(2-(((2-氨基乙酰氨基) 甲氧基) 乙酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲苝-17-丙酸酯 (0.38mmol, 209mg) 和 DIEA (0.57mmol, 74mg), 于 0℃ 下反应 4 小时, LC-MS 监测反应, 原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, DCM/MeOH = 10: 1 萃取, 干燥浓缩, 经制备 HPLC 得到白色易吸潮固体 50.6mg, 收率 11%。LC-MS: [M+H] = 1020.77

制备例 1.19



步骤 1 苄基 (S) -47- (((((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基) -41-氧代-

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酸酯的合成

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-三氮杂苯并四氢呋喃-41-油酸 (5g, 7.9mmol) 溶于 100ml 干燥的二氯甲烷中, 依次加入苄基(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-L-赖氨酸(11.85mmol, 5.43g), EDCI (2.27g, 11.9mmol), 冷却至 0℃, 加入 DIEA (23.7mmol, 3.06g) 和 DMAP (2.37mmol, 289mg), 自然升至室温, 搅拌 4 小时。TLC 监测反应, 原料消失后, 加入 1N 盐酸猝灭反应, DCM 萃取, 干燥浓缩。粗产品经 DCM/MeOH = 50: 1 过柱得到无色油状液体 6.1g, 收率 72%。

步骤 2 (S) -47- (((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32, 35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酸酯的合成

苄基(S)-47-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酸酯(4.2g, 3.91mmol) 溶于 40ml 甲醇中, 加入 0.3g 10% Pd/C, 于室温下, 在氢气气氛中氢化过夜。TLC 监测原料消失后, 过滤掉 Pd/C, 在旋蒸上旋干得到无色油状液体粗品 3.75g, 不经纯化直接进行下一步反应。

步骤 3 苄基 ((S) -47- (((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酰基)甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸的合成

(S)-47-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32, 35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酸酯粗品 (1.7g, 1.73mmol) 溶于 30ml 干燥的二氯甲烷中, 加入苄基缩水甘油基-L-苯丙氨酸(2.6mmol, 957mg), 冷却至 0℃, 依次加入 HATU(2.6mmol, 987mg) 和 DIEA (2.6mmol, 335mg), 于 0℃ 反应 4 小时, LC-MS 显示原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, DCM 萃取, 干燥浓缩。粗品经 DCM/MeOH = 100: 1 过柱得到无色油状液体 1.57g, 收率 0.68。

步骤 4 ((S) -47- (((((9H-fluoren-9-yl) methoxy)羰基)氨基)-41-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-四氢呋喃-48-酰基)甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸的合成

苄基((S)-47-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-48-酰基)甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸 (1.5g, 1.12mmol) 溶于 20ml 无水甲醇中, 加入 0.1g 10% Pd/C, 于室温下在氢气气氛中氢化过夜。TLC 显示原料消失后, 过滤浓缩, 得到白色易吸潮固体 1.27g, 收率 0.91%, 不经纯化直接进行下一步。

步骤 5 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -17- (((47S, 56S) -47- (((((9H-

芴-9-基) 甲氧甲氧基) 羰基) 氨基) -56-苄基-41,48,51,54,57,60-六氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,63-十四烷-42,49,52,55,58,61-六氮杂戊己烷-65-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

((S)-47-((((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基) -41-氧杂-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-十三氧杂-42-氮杂辛烷-四氢呋喃-48-酰基) 甘氨酸甘氨酸-L-苯丙氨酸(1.1g, 0.88mmol) 溶于干燥的 DMF 中, 加入 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(2-((2-氨基乙酰氨基) 甲氧基) 乙酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(1.3mmol, 727mg), HATU (1.3mmol, 504mg) 及 DIEA (1.3mmol, 171mg), 于 0℃下反应 6 小时, LC-MS 显示原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, DCM 萃取, 干燥浓缩, 经 DCM/MeOH = 10: 1 过柱, 得到白色易吸潮固体 594mg, 收率 38%。

步骤 6 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(((47S, 56S)-47-氨基-56-苄基-41,48,51,54,57,60-六氧代-2, 5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,63-十四烷-42,49,52,55,58,61-六氮杂戊己烷-65-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(((47S, 56S)-47-((((9H-芴-9-基) 甲氧甲氧基) 羰基) 氨基) -56-苄基-41,48,51,54,57,60-六氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,63-十四烷-42,49,52,55,58,61-六氮杂戊己烷-65-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(550mg, 0.31mmol) 溶于 10ml DCM, 冷却至 0℃, 逐滴加入 1ml 甲胺乙醇溶液, 于 0℃下搅拌 6 小时, LC-MS 显示原料消失后, 加入石油醚充分搅拌, 旋干溶剂, 并用 MTBE 反复旋干, 得到微黄色胶状液体 480mg, 不经纯化直接进行下一步反应。

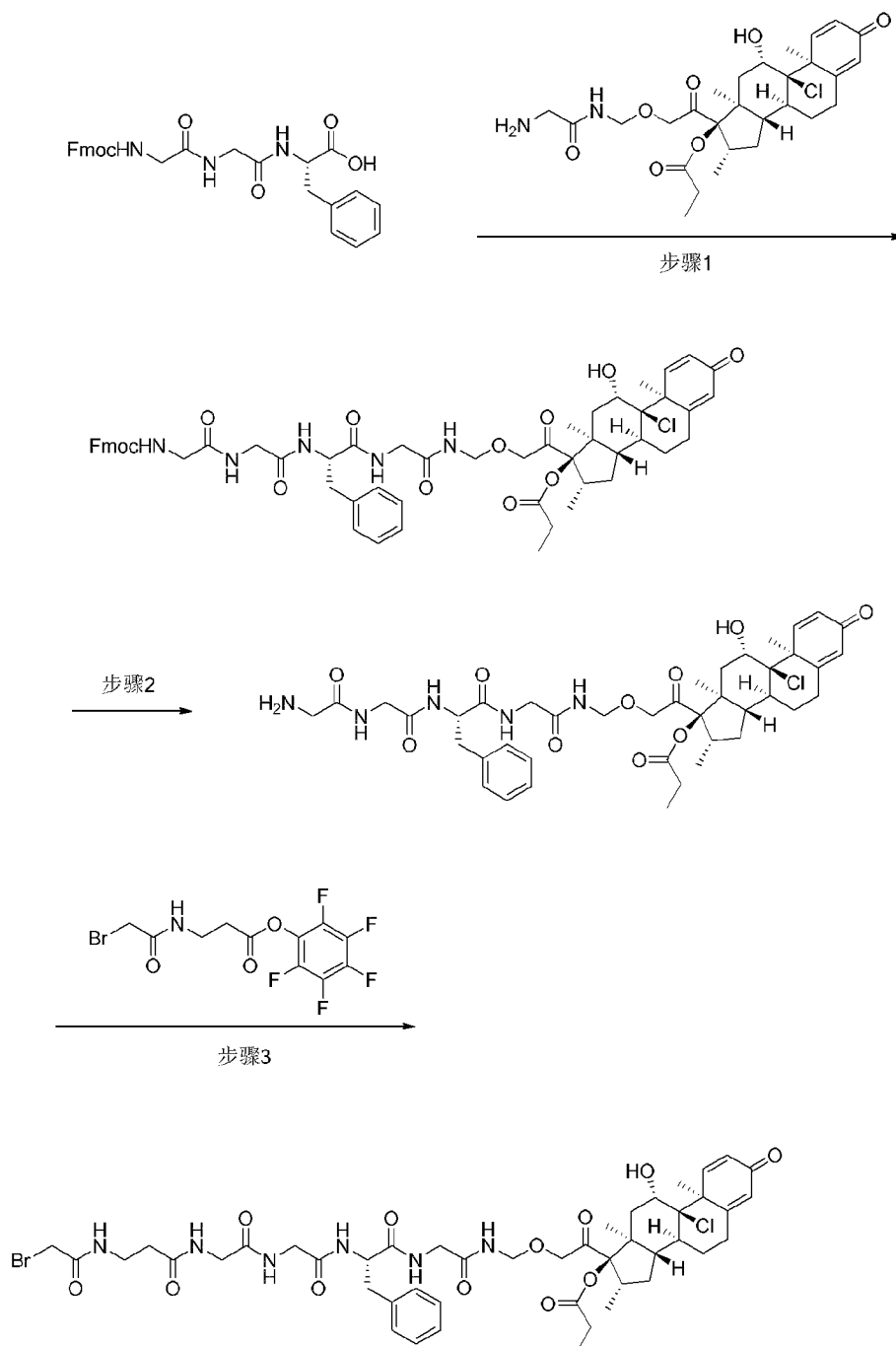
步骤 7 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(((47S, 56S)-56-苄基-47-((2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) 乙基) 氨基) -41,48,51,54,57,60-六氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,63-十四烷-42,49,52,55,58,61-六氮杂五环己酮-65-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(((47S, 56S)-47-氨基-56-苄基-41,48,51,54,57,60-六氧代-2, 5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,63-十四烷-42,49,52,55,58,61-六氮

杂戊己烷-65-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二烷基-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(0.31mmol)溶于干燥的DMF中,加入2,5-二氧环戊基3-(2,5-二氧-2-,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸酯(0.62mmol,164mg)和DIEA(0.62mmol,80mg),于0℃下反应6小时,LC-MS监测。LC-MS显示原料消失后,加入柠檬酸水溶液,用DCM/MeOH=10:1萃取,干燥浓缩。经制备HPLC得到白色易吸潮固体135mg,收率26%。

LC-MS: $[M+H]^+ = 1677.84$

制备例 1.20



步骤 1 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-((S)-11-苄基-1-(9H-芴-9-基)-3,6,9,12,15-五氧代,18-二氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂二十烷-20-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7, 8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯

((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸)甘氨酸-L-苯丙氨酸(0.74mmol, 372mg)干燥的 DCM 中,加入(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-(2-(((2-氨基乙酰氨基)甲氧基)乙酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(340mg, 0.62mmol), 冷却至 0℃, 依次加入 HATU(282mg)和 DIEA(96mg), 于 0℃下搅拌 4 小时。LC-MS 显示原料消失后, 加入碳酸氢钠水溶液, DCM 萃取, 干燥浓缩。DCM/MeOH = 20: 1 过柱得到灰白色固体 288mg, 收率 45%。

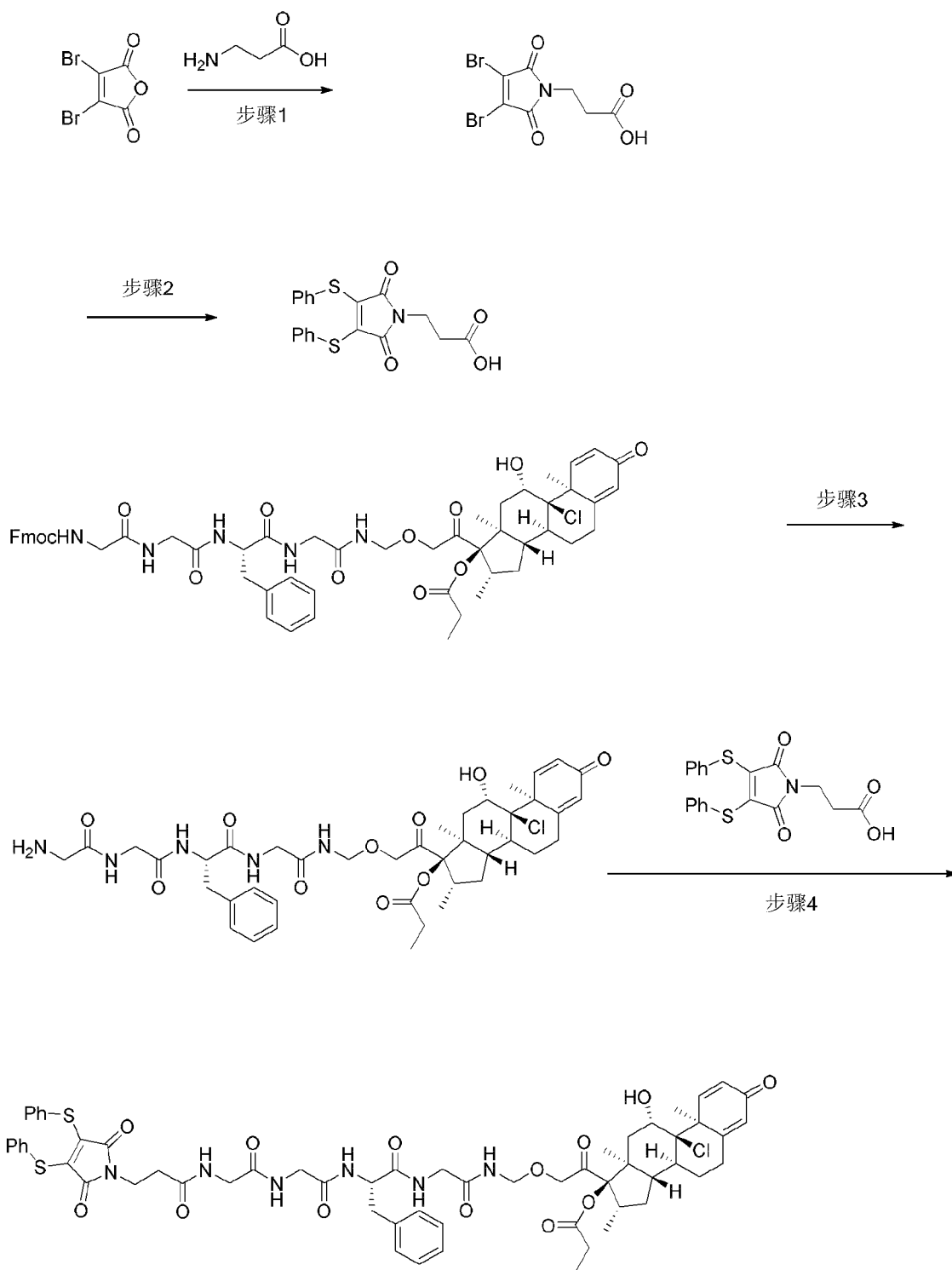
步骤 2 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-((S)-16-氨基-10-苄基-6,9,12,15-四氧代-3-氧杂-5,8 (11,14-四氮杂十六烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-((S)-11-苄基-1-(9H-芴-9-基)-3,6,9,12,15-五氧代-2,18-二氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂二十烷-20-基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7, 8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(280mg, 0.27mmol)溶于 5ml 干燥的 DCM 中, 冷却至 0℃, 逐滴加入 0.5ml 甲胺乙醇溶液, 于 0℃下搅拌 6 小时, LC-MS 显示原料消失后, 加入石油醚充分搅拌, 旋干溶剂, 并用 MTBE 反复旋干, 得到微黄色胶状液体, 不经纯化直接进行下一步反应。

步骤 3 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-((S)-10-苄基-23-溴-6,9,12,15,18,22-hexaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17,21-六氮杂异癸酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-十二烷基-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-((S)-16-氨基-10-苄基-6,9,12,15-四氧代-3-氧杂-5,8 (11,14-四氮杂十六烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯(0.27mmol)溶于干燥的 DMF 中, 依次加入全氟苄基 3-(2-溴乙酰氨基)丙酸酯(0.54mmol, 203mg)和 DIEA(0.54mmol, 70mg), 于 0℃下反应 4 小时, LC-MS 监测。原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, DCM/MeOH = 10: 1 萃取, 干燥浓缩。经制备 HPLC 得到白色固体 38mg, 收率 14%。LC-MS: [M+H] = 1003.31

制备例 1.21



步骤1 3-(3,4-二溴-2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸的合成

3,4-二溴呋喃-2,5-二酮 (25.6g, 100mmol) 和 3-氨基丙酸 (13.1g, 100mmol) 加入到 500ml 甲苯中，加入 20ml AcOH，加热到 120℃ 搅拌 3 小时。之后，反应混合物冷却到室温，旋干溶剂，并用 MTBE 反复旋干，将 AcOH 带走，所得粗品用石油醚/乙酸乙酯 = 1: 1 过柱得到白色固体 24.2g，收率 74%。

步骤 2 3-(2,5-二氧化-3,4-双(苯硫基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸的合成

将 3-(3,4-二溴-2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸 (20g, 61.1mmol) 溶于 350ml 甲醇中, 加入乙酸钠 (134mmol, 11.1g), 接着在氩气保护下, 搅拌下逐滴加入苯硫酚 (134mmol, 14.8g) 的甲醇溶液 50ml。该反应混合物继续在 20℃ 下搅拌 20 分钟。之后, 用 20mM 的盐酸猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩得到黄色固体粗品。用 DCM/MeOH = 20: 1 过柱得到黄色固体 20.9g, 收率 89%。

步骤 3 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-((S)-16-氨基-10-苄基-6,9,12,15-四氧代-3-氧杂-5,8-(11,14-四氮杂十六烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-((S)-11-苄基-1-(9H-芴-9-基)-3,6,9,12,15-五氧代-2,18-二氧杂-4,7,10,13,16-五氮杂二十烷-20-酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (120mg, 0.12mmol) 溶于 5ml 干燥的 DCM 中, 冷却至 0℃, 搅拌下加入 0.5ml 甲胺乙醇溶液, 0℃ 下反应 2 小时, TLC 监测显示原料消失后, 在旋蒸上旋干, 并用 MTBE 反复旋干多次, 得到黄色固体, 不经纯化直接投入下一步。

步骤 4 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-((S)-10-苄基-20-(2,5-二氧化-3,4-双(苯硫基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-6,9,12,15,18-五氧代-3-氧杂-5,8,11,14,17-五氮杂二十烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯的合成

3-(2,5-二氧化-3,4-双(苯硫基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸 (0.24mmol, 92mg) 和 (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-17-((S)-16-氨基-10-苄基-6,9,12,15-四氧代-3-氧杂-5,8-(11,14-四氮杂十六烷酰基)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲蒽-17-丙酸酯 (0.12mmol) 溶于干燥的 DMF 中, 冷却至 0℃, 在氮气保护下加入 HATU 和 DIEA, 在 0℃ 下搅拌 6 小时, LC-MS 显示原料消失后, 加入柠檬酸水溶液, 用 DCM/MeOH = 10: 1 萃取, 干燥浓缩, 经制备 HPLC 得到黄色固体 50mg, 收率 35%。LC-MS: [M+H] = 1179.40

实施例 2

检测例 2.1 GRE 活性测定

人和小鼠跨膜 TNF- α GRE 报道细胞系的产生

为了产生亲本细胞系，在 37°C，5%CO₂ 下，在 24 小时内，将 K562 细胞以每孔 500,000 个细胞接种到具有 2mL 的完全生长培养基(RPMI，10%FBS，1%L-谷氨酰胺，1%丙酮酸钠和 1%MEMNEAA（非必需氨基酸溶液）)的 6 孔培养皿((柯仕达)Costar: 3516)上。第二天，将 1.5μg 的 pGL4.36[Luc2P/MMTV/Hygro](Promega)和 3μL 的 PLUS 试剂 (Invitrogen))稀释到 244μL 的 Opti-MEM(Gibco: 31985-070)中，并在室温下孵育 15 分钟。pGL4.36[luc2P/MMTV/Hygro]载体含有鼠乳腺肿瘤病毒长末端重复序列，其响应于若干种核受体(例如糖皮质激素受体和雄激素受体)的激活而驱动荧光素酶报告基因 luc2P 的转录。在孵育后，将稀释的 DNA 溶液与 1:1 脂转染胺(Lipofectamine)LTX 溶液(13.2μL+256.8μLOpti-MEM)进行预孵育，并在室温下孵育 25 分钟以形成 DNA-脂转染胺 LTX 复合物。在孵育后，将 500μL 的 DNA-脂转染胺复合物直接添加到含有细胞的孔中。将 K562 细胞在 37°C，5%CO₂ 下转染 24 小时。在孵育后，将细胞用 3mL 的 PBS 洗涤，并用含有 125μg/mL 的潮霉素 B 的完全生长培养基选择两周。产生“K562pGL4.36[Luc2P/MMTV/Hygro]_pGL4.75[hRLuc/CMV]”细胞。

为了产生鼠跨膜 TNF-αGRE 报告细胞，在 37°C，5%CO₂ 下，在 24 小时内，将亲本细胞 K562pGL4.36[Luc2P/MMTV/Hygro]_pGL4.75[hRLuc/CMV]以每孔 500,000 个细胞接种到含有 2mL 的完全生长培养基(RPMI，10%FBS，1%L-谷氨酰胺，1%丙酮酸钠和 1%MEMNEAA)的 6 孔培养皿上。第二天，将 3μg 的编码未标记的小鼠 TNF 的 mFL_TNFα DNA 和 3μL 的 PLUS 试剂(英杰公司: 10964-021)稀释到 244μL 的 Opti-MEM(Gibco: 31985-070)中，并在室温下孵育 15 分钟。在孵育后，将稀释的 DNA 溶液用 1:1 脂转染胺 LTX 溶液(13.2μL+256.8μLOpti-MEM)预孵育，并在室温下孵育 25 分钟，以形成 DNA-脂转染胺 LTX 复合物。在孵育后，将 500μL 的 DNA-脂转染胺复合物直接添加到含有细胞的孔中。将亲本 K562pGL4.36[Luc2P/MMTV/Hygro]_pGL4.75[hRLuc/CMV]细胞在 37°C，5%CO₂ 下转染 24 小时。在孵育后，将细胞用 3mL 的 PBS 洗涤，并用含有 125μg/mL 的潮霉素 B(英杰公司: 10687-010)和 250μg/mL G418(Gibco: 10131-027)的完全生长培养基选择两周。产生“K562 小鼠 FL-TNFαGRE(pGL4.36[luc2P/MMTV/Hygro])”细胞。

为了产生人跨膜 TNF-αGRE 报告细胞系，用质粒 hTNFδ1-12C-MycpcDNA3.1(-)质粒构建体系来转染亲本细胞 K562pGL4.36[Luc2P/MMTV/Hygro]_pGL4.75[hRLuc/CMV]。所述质粒是 pcDNA3.1(赛默飞世尔，目录号 V79020)，其编码 tace 抗性跨膜 TNF。(参见 PerezC 等人，《细胞(Cell)》63(2): 251-8(1990)，其讨论了 tace 抗性跨膜 TNF。)。产生“K562 人 TNFδ1-12GRE(pGL4.36[luc2P/MMTV/Hygro])”细胞。然后将这些细胞系用于在随后的实例中描述的

TNF- α 报告测定中。

将 K562 亲本 GRE 细胞 (“K562pGL4.36[Luc2P/MMTV/Hygro]_pGL4.75[hRLuc/CMV]”细胞), 和 GRE-小鼠 TNF- α 细胞 (“K562 小鼠 FL-TNF α GRE(pGL4.36[luc2P/MMTV/Hygro])”细胞) 或 GRE-人 TNF- α 细胞 (“K562 人 TNF δ 1-12GRE(pGL4.36[luc2P/MMTV/Hygro])”细胞), 以每孔 50,000 个细胞接种到 96 孔板上。将本申请配体药物偶联物 (ADC) 用培养基以 3X 系列稀释后加入上述 96 孔板中, 在 37°C, 5%CO₂ 下孵育 48 小时。用荧光素酶测定系统处理后分析发光。使用四参数曲线拟合分析数据以产生 EC50 值。将最大活化%归一化为 100nM 地塞米松。本申请配体药物偶联物 (ADC) 在小鼠跨膜 TNF α GRE 报告测定中测体外活性; 和在本申请配体药物偶联物 (ADC) 在人跨膜 TNF α GRE 报告测定中测体外活性

结果显示, 本申请配体药物偶联物 (ADC) 具有影响细胞 GRE 激活水平的能力, 本申请配体药物偶联物 (ADC) 可以影响糖皮质激素介导的信号通路的激活水平。

检测例 2.2 脂多糖(LPS)诱导细胞因子释放及下游信号检测

原代人外周血单核细胞(PBMC)在 50mL PBS 中洗涤, 重悬于具有 5%DMSO 的 FBS (胎牛血清) 中, 等分并冷冻保存在液氮中直到使用。将 PBMC 解冻, 重悬于有 2%FBS 和 1%青霉素链霉素的细胞培养基 (如 RPMI 细胞培养基) 中, 并且接种 96 孔板中。然后将细胞在 37°C 和 5%CO₂ 下用不同浓度 ADC 孵育 4 小时。用一定浓度 脂多糖 (Lipopolysaccharides, LPS) 等刺激物处理一定时间。随后将板以 1000rpm 旋转 5 分钟, 并且将 100 μ L 的上清液培养基直接转移到另一个 96 孔板中, 并分析 IL-6 和 IL-1 β 等细胞因子浓度及磷酸化 STAT1 水平。

结果显示, 本申请配体药物偶联物 (ADC) 具有影响 PBMC 细胞释放细胞因子的能力, 如 IL-6 和 IL-1 β 等, 以及磷酸化 STAT1 的能力。

检测例 2.3 接触性超敏反应模型中的生物活性测定

在急性接触性超敏反应模型中评估 ADC, 所述模型是通过应用敏化剂(异硫氰酸荧光素, FITC), 使用迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)响应(T 细胞驱动)引发急性皮肤炎症。通过减少耳朵肿胀的能力来测量本申请配体药物偶联物 (ADC) 的药效。包括检测生物标记物, 例如类固醇、皮质酮和前胶原 1 型 N-末端前肽(P1NP), 以评估本申请配体药物偶联物 (ADC) 分别对下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴和骨转换 (骨吸收和骨形成) 的影响。

(1) 耳朵肿胀检测

在第 0 天, 将小鼠置于全身麻醉下并剃毛腹部。使用微量移液器, 腹腔注射 400 μ L 的 FITC 溶液(1:1 丙酮:DBP(邻苯二甲酸二丁酯)中的 1.5%溶液)对小鼠进行致敏。6 天后, 用 FITC

进行耳注射前 1 小时，小鼠进行给药（对照组溶剂或治疗组本申请配体药物偶联物）。对于耳注射，将小鼠置于全身麻醉下，在右耳注射 20 μ l 的 FITC 进行再次致敏。再次致敏 24 小时后，小鼠全身麻醉下，通过游标卡尺测量耳朵厚度。计算致敏耳朵和未致敏耳朵之间的差异。

结果显示，本申请配体药物偶联物（ADC）具有影响耳部皮肤肿胀的能力，本申请配体药物偶联物（ADC）可以用于预防和/或治疗炎症的疾病和或症状。

(2) 释放的游离类固醇和内源性皮质酮、血浆 P1NP 的定量检测

耳致敏 72 小时后，小鼠以 1mpk(mg/kg) 腹腔注射 ACTH（促肾上腺皮质激素），并在 ACTH 给药后 30 分钟终末放血。收集血浆并分析前胶原 1 型 N-末端前肽(P1NP)、皮质酮、游离类固醇和大分子水平。

在小鼠血浆中以多种（例如 8 种）不同浓度水平的终浓度为 0.03nM 至 0.1 μ M 来制备类固醇的校准曲线。在 PBS 缓冲液中的 70mg/mL 牛血清白蛋白溶液中，制备从 0.3nM 至 1 μ M 最终皮质酮浓度范围的皮质酮校准曲线。将含有 0.1% 甲酸的 160 μ L MeCN（乙腈）的溶液添加到 40 μ L 的待测血浆样品或校准标准品中。上清液用蒸馏水稀释，并注入 30 μ L 的最终样品溶液用于 LC/MS 分析。

胰蛋白酶消化后，在 LCMS 平台上进行血浆前胶原 1 型 N-末端前肽(P1NP)的定量。作为一种特殊的 I 型胶原蛋白沉淀指示剂，P1NP 水平反映成骨细胞活性和骨形成的状态。通过添加 MeCN/0.1M 碳酸氢铵/DTT（二硫苏糖醇）混合物使血浆样品部分沉淀并完全还原。收集上清液，并通过添加碘乙酸烷基化。烷基化的蛋白质通过胰蛋白酶消化，并且通过 LC/MS 分析所得的胰蛋白酶酶解肽。

结果显示，本申请配体药物偶联物（ADC）对于游离类固醇和内源性皮质酮、血浆 P1NP 水平几乎没有影响，本申请配体药物偶联物（ADC）具有生物安全性。

检测例 2.4 胶原诱导的关节炎模型中的生物活性测定

胶原诱导的关节炎(CIA)模型中评估本申请配体药物偶联物（ADC）的药效。

雄性 DBA/1J 小鼠获自杰克逊实验室(Jackson Labs)。小鼠在 6 至 8 周龄时使用。将所有动物在 12 小时的明/暗循环下，在恒定的温度和湿度下，自由饮食饮水。监测体重和状况，并且如果呈现出>20%的体重减轻，则对动物实施安乐死。

用 100 μ L 的含有 100 μ g 的溶解在 0.1N 乙酸中的 II 型牛胶原蛋白和 200 μ g 的热灭活结核分枝杆菌 H37Ra(完全弗氏佐剂，Difco, Laurence, KS)的乳剂在尾部基部皮内(i.d.皮内注射)免疫雄性 DBA/J 小鼠。在用胶原蛋白免疫后 21 天，用 PBS 中的 1mg 的酵母多糖 A(西格玛，圣路易斯，密苏里州(Sigma, St.Louis, MO))对小鼠进行腹膜注射。在腹膜注射后，每周对小

鼠进行 3 至 5 次关节炎监测。使用 Dyer 弹簧卡钳(Dyer spring caliper)(Dyer 310-115)评估后爪的爪肿胀。在疾病的第一个临床体征在第 24 天与第 28 天之间登记小鼠，并将其分配为等效关节炎严重程度的组。入选时开始早期治疗性治疗。

对动物在腹膜内注射(i.p.)用在 0.9% 盐水中的对照抗体(高剂量)或抗本申请配体药物偶联物(ADC)(高和低剂量-mg/kg)给药一次。在给药后 24 小时和 72 小时，通过尾部切口收集血液用于抗体暴露。在用于组织病理学的终点时间点收集爪。在终点时间点通过心脏穿刺采集血液，用于全血细胞计数(Sysmex XT-2000iV)并分析细胞因子的水平。统计显著性由 ANOVA。

结果显示，与对照抗体或媒空白试剂相比，本申请配体药物偶联物(ADC)具有降低小鼠后爪肿胀的能力，可以呈现出约 28 天的延长的作用持续时间，本申请配体药物偶联物(ADC)具有降低关节炎严重程度的能力和生物安全性(例如血液安全性)。

检测例 2.5 脂多糖(LPS)诱导细胞因子释放及下游信号检测

原代人外周血单核细胞(PBMC)在 50mL PBS 中洗涤，重悬于具有 5%DMSO 的 FBS(胎牛血清)中，等分并冷冻保存在液氮中直到使用。将 PBMC 解冻，重悬于有 2%FBS 和 1%青霉素链霉素的细胞培养基(如 RPMI 细胞培养基)中，并且接种 96 孔板中。然后将细胞在 37°C 和 5%CO₂ 下用不同浓度 ADC 孵育 24 小时。用一定浓度 脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)等刺激物处理一定时间。随后将板以 1000rpm 旋转 5 分钟，并且将 100 μL 的上清液培养基直接转移到另一个 96 孔板中，并分析 IL-6 和 IL-1β 等细胞因子浓度及磷酸化 STAT1 水平。

实施例 3

检测例 3.1 人外周血单核细胞 IFNα 产生的抑制试验

试验目的

检测本申请配体药物偶联物(ADC)对浆细胞样树突状细胞产生 IFNα 的抑制作用。以不同浓度的配体药物偶联物体外处理浆细胞样树突状细胞，一定时间后对浆细胞样树突状细胞产生的 IFNα 进行定量检测。根据 IC₅₀ 评价配体药物偶联物的体外活性。

试验方法

1、人外周血单核细胞重悬于 RPMI 完全培养基，以 0.5-1x10⁶/孔接种至 96 孔板，向其中加入梯度稀释的本申请配体药物偶联物。随后向体系中加入固定浓度的刺激物 CpG-A 或 R848 或系统性红斑狼疮 SLE 免疫复合物(Sm/RNP 抗原与抗 RNP 抗体以一定比例混合)，37°C 过夜培养。收集上清，利用试剂盒检测上清中 IFNα 的水平。使用非线性回归将剂量响应数据拟合为 S 形曲线，计算 IC₅₀ 值。

2、从人外周血单核细胞中利用浆细胞样树突细胞分离试剂盒（Miltenyi）分离浆细胞样树突细胞，悬浮于 RPMI 完全培养基，以 $0.5-2 \times 10^5$ /孔接种至 96 孔，向其中加入梯度稀释的本申请配体药物偶联物。随后向体系中加入固定浓度的刺激物 CpG-A 或 R848 或 SLE 免疫复合物（Sm/RNP 抗原与抗 RNP 抗体以一定比例混合），37°C 过夜培养。收集上清，利用试剂盒检测上清中 IFN α 的水平。使用非线性回归将剂量响应数据拟合为 S 形曲线，计算 IC₅₀ 值。

结果显示，本申请的配体药物偶联物可以影响浆细胞样树突状细胞产生 IFN α 的能力。本申请的配体药物偶联物可以具有抑制炎症的能力，可以用于炎症等疾病和/或病症的预防和/或治疗。

检测例 3.2 I 型干扰素诱导的响应原件信号检测

向 HEK293 细胞构建转入 pHTS-ISRE 荧光素报告基因质粒，构建 I 型干扰素响应信号的报告系统。细胞培养于含有一定浓度 FBS 和 Geneticin 的 DMEM 培养基，向其中加入梯度稀释的配体药物偶联物和一定浓度浆细胞样树突细胞诱导产生的 I 型干扰素 IFN 或重组 I 型干扰素进行孵育。裂解细胞，确定荧光素强度，使用非线性回归将剂量响应数据拟合为 S 形曲线，计算 IC₅₀ 值。

结果显示，本申请的配体药物偶联物可以影响 I 型干扰素诱导的响应原件信号。本申请的配体药物偶联物可以具有抑制炎症的能力，可以用于炎症等疾病和/或病症的预防和/或治疗。

检测例 3.3 CpG-A 等诱导细胞因子释放及下游信号分子检测

原代人外周血单核细胞(PBMC)在 50mL PBS 中洗涤，重悬于具有 5%DMSO 的 FBS（胎牛血清）中，等分并冷冻保存在液氮中直到使用。将 PBMC 解冻，重悬于有 2%FBS 和 1%青霉素链霉素的细胞培养基（如 RPMI 细胞培养基）中，并且接种 96 孔板中。然后将细胞在 37°C 和 5%CO₂ 下用不同浓度配体药物偶联物进行孵育。用一定浓度 CpG-A 或其他刺激物处理一定时间。随后将板以 1000rpm 旋转 5 分钟，并且将 100 μ L 的上清液培养基直接转移到另一个 96 孔板中，并分析 IL-6 和 IL-1 β 等细胞因子水平。

向人外周血单核细胞中加入一定浓度的配体药物偶联物进行培养。随后向其中加入一定浓度浆细胞样树突细胞诱导产生的 I 型干扰素 IFN 或重组 I 型干扰素进行孵育。裂解细胞进行电泳和 western blot 检测，利用抗人 STAT1 pTY701 抗体确定 STAT1 磷酸化水平。

结果显示，本申请配体药物偶联物（ADC）具有影响 PBMC 细胞释放细胞因子的能力，以及磷酸化 STAT1 的能力。

检测例 3.4 浆细胞样树突细胞异种移植老鼠模型中的药效评估

试验目的

将本申请本申请配体药物偶联物(ADC)作用于人浆细胞样树突细胞异种移植老鼠模型，利用免疫组化，基因转录分析等手段评估配体药物偶联物的体内药效。

试验方法

1、咪喹莫特诱导模型

用 4 至 8 周龄的重度免疫缺陷小鼠 (CB17/Icr-Prkdcscid/IcrIcoCrl, Charles River)，剃毛背部。将 5% 咪喹莫特乳膏涂抹于小鼠背部，12 小时后进行第二次涂抹。随后小鼠腹腔注射一定浓度的本申请配体药物偶联物或对照配体药物偶联物。12 小时后向小鼠尾静脉注射 $1\sim 10\times 10^5$ 人浆细胞样树突细胞。再经 12 小时培养后，对小鼠实行安乐死，收集背部皮肤样品，进行检测。

2. 博来霉素诱导模型

用 4 至 8 周龄的重度免疫缺陷小鼠 (CB17/Icr-Prkdcscid/IcrIcoCrl, Charles River)，剃毛背部。将一定浓度的博来霉素皮下注射于小鼠背部单一位点，每两天一次持续注射三周。在第一次博来霉素注射的第 0, 7, 14 天向小鼠尾静脉注射 $1\sim 10\times 10^5$ 人浆细胞样树突细胞。第一次博来霉素注射前 24 小时向小鼠腹腔注射一定浓度的本申请配体药物偶联物或对照配体药物偶联物，每 5 天一次注射。

3、检测方法与指标

(1) 试剂盒抽提小鼠皮肤细胞 RNA 并反转录为 cDNA，利用 Real-time PCR，以对照配体药物偶联物处理小鼠样品为对照，确定配体药物偶联物对 I 型 IFN 信号途径应答基因转录的影响。

(2) 小鼠皮肤样品用福尔马林固定并包埋于石蜡中，对石蜡以 $5\mu\text{M}$ 切片，进行苏木精-伊红染色。以 Masson 染色法鉴定皮肤样品的纤维化程度。以 pSTAT1 Tyr701 抗体进行免疫组化分析。

(3) 小鼠皮肤样品经处理后进行 FACS 分析，根据细胞表面标记物确定其中浆细胞样树突细胞所占比例。

(4) 小鼠皮肤样品经处理后利用胶原分析方法进行胶原含量测定。

结果显示，本申请的配体药物偶联物可以影响(1)I 型 IFN 信号途径应答基因转录能力、(2) 影响皮肤样品纤维化的程度、(3) 影响浆细胞样树突细胞增殖能力和/或 (4) 影响皮肤样品胶原含量。本申请的配体药物偶联物在体内可以具有抑制炎症的能力，可以用于炎症等疾病和/或病症的预防和/或治疗。

检测例 3.5 单次给药 ADC 的药代动力学和毒性研究

试验目的

猴单次静脉滴注本申请配体药物偶联物（ADC）后，考察药物在猴体内的药动学性质，同时观察动物的毒性表现。

试验方法

药代动力学：猴单次静脉滴注不同剂量的本申请配体药物偶联物（ADC）后，连续多个时间点采集血液样品，通过特异性检测方法检测药物在血液中的浓度。

毒性研究：猴单次静脉滴注不同剂量的本申请配体药物偶联物（ADC）后，通过临床观察、体重和摄食量、血液学、血生化、尿液、大体解剖等多个方面考察动物的耐受性，以及药物相关的毒性表现。

结果显示：（1）猴单次静脉滴注本申请配体药物偶联物（ADC）后，游离药物浓度很低，总抗体和本申请配体药物偶联物（ADC）的药代动力学性质相似，表明本申请配体药物偶联物（ADC）在猴中缓慢释放，偶联方式稳定，可以支持临床拟定的给药频率；（2）猴单次静脉滴注本申请配体药物偶联物（ADC）后，动物耐受性良好，未表现出严重或不可耐受的药物相关毒性，表明本申请配体药物偶联物（ADC）的安全性可控，可支持其进一步的临床应用。

检测例 3.6 人外周血单核细胞 IFN α 产生的抑制试验

试验目的

检测本申请配体药物偶联物（ADC）对人外周血单核细胞产生 IFN α 的抑制作用。以不同浓度的配体药物偶联物体外处理人外周血单核细胞，一定时间后对人外周血单核细胞产生的 IFN α 进行定量检测。根据 IC₅₀ 评价配体药物偶联物的体外活性。

试验方法

1、人外周血单核细胞重悬于 RPMI 完全培养基，以 $0.5-1 \times 10^6$ /孔接种至 96 孔板，向其中加入梯度稀释的本申请配体药物偶联物。随后向体系中加入固定浓度的刺激物 CpG-A 或 R848 或系统性红斑狼疮 SLE 免疫复合物（Sm/RNP 抗原与抗 RNP 抗体以一定比例混合），37°C 过夜培养。收集上清，利用试剂盒检测上清中 IFN α 的水平。使用非线性回归将剂量响应数据拟合为 S 形曲线，计算 IC₅₀ 值。

图 1 显示的是，本申请配体药物偶联物（ADC）具有影响人外周血单核细胞释放细胞因子 IFN α 的能力。

检测例 3.7 CpG-A 等诱导细胞因子释放及下游信号分子检测

原代人外周血单核细胞(PBMC)在 50mL PBS 中洗涤，重悬于具有 5%DMSO 的 FBS（胎

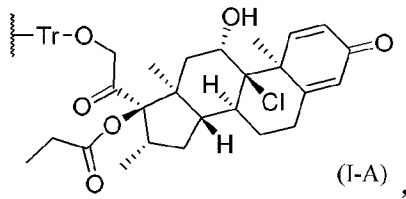
牛血清)中,等分并冷冻保存在液氮中直到使用。将 PBMC 解冻,重悬于有 2%FBS 和 1%青霉素链霉素的细胞培养基(如 RPMI 细胞培养基)中,并且接种 96 孔板中。然后将细胞在 37°C 和 5%CO₂ 下用不同浓度配体药物偶联物进行孵育。用一定浓度 CpG-A 或其他刺激物处理一定时间。随后将板以 1000rpm 旋转 5 分钟,并且将 100μL 的上清液培养基直接转移到另一个 96 孔板中,并分析 IL-6 和 IL-1β 等细胞因子水平。

图 2A 显示的是,本申请 ADC 对 IL-6 释放的抑制效果。图 2B 显示的是,本申请 ADC 对 TNFα 释放的抑制效果。图 2C 显示的是,本申请 ADC 对 IL-8 释放的抑制效果。结果显示,本申请 ADC 对 TNFα, IL-6 和 IL-8 均有显著的抑制效果。

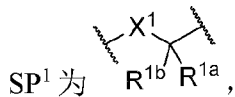
前述详细说明是以解释和举例的方式提供的,并非要限制所附权利要求的范围。目前本申请所列举的实施方式的多种变化对本领域普通技术人员来说是显而易见的,且保留在所附的权利要求和其等同方案的范围内。

254
权 利 要 求 书

1. 一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中所述化合物包含式 (I-A) 所示的结构：



其中，Tr 包含 $-(SP^1)_{n1}-$ ，



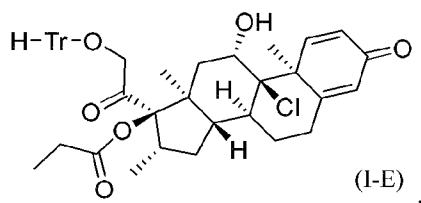
其中，每一个 X^1 各自独立地选自以下组：-O-，和 $-N(R^{1c})-$ ，

每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地不存在；或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR²、-SR²、-N(R^{2a})(R^{2b})、-C(O)R²、-CO₂R²、-C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})、-SO₂N(R^{2a})(R^{2b})、-OC(O)R²、和 $-N(R^2)SO_2R^2$ ；或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地不被取代，或每一个 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地被至少 1 个 R^2 取代；或每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 A：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个环 A 各自独立地不被取代，或每一个环 A 各自独立地被至少 1 个 R^2 取代；

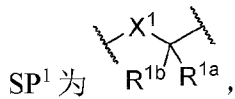
其中，每一个 R^2 ， R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地不存在，或每一个 R^2 ， R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

其中， $n1$ 至少为 1。

2. 一种式 (I-E) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中：



其中，Tr 包含 $-(SP^1)_{n1}-$ ，



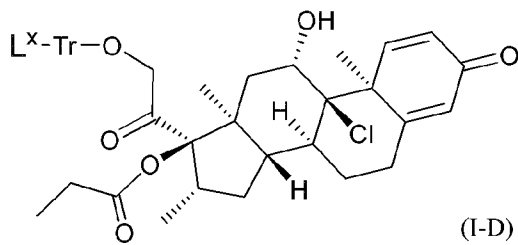
其中, 每一个 X¹ 选自以下组: -O-, 和 -N(R^{1c})-,

每一个 R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地不存在; 或每一个 R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR²、-SR²、-N(R^{2a})(R^{2b})、-C(O)R²、-CO₂R²、-C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})、-SO₂N(R^{2a})(R^{2b})、-OC(O)R²、和 -N(R²)SO₂R²; 或每一个 R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地不被取代, 或每一个 R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地被至少 1 个 R² 取代; 或每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 A: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 A 各自独立地不被取代, 或每一个环 A 各自独立地被至少 1 个 R² 取代;

其中, 每一个 R²、R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地不存在, 或每一个 R²、R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

其中, n1 至少为 1。

3. 一种式 (I-D) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其中:



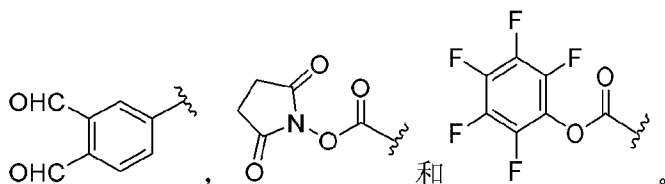
其中, Tr 为连接体, L^x 包含 L^{1x}, L^{1x} 为连接体。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中 L^{1x} 选自以下组: 能够与氨基偶联的基团、能够与巯基偶联的基团和点击化学基团。

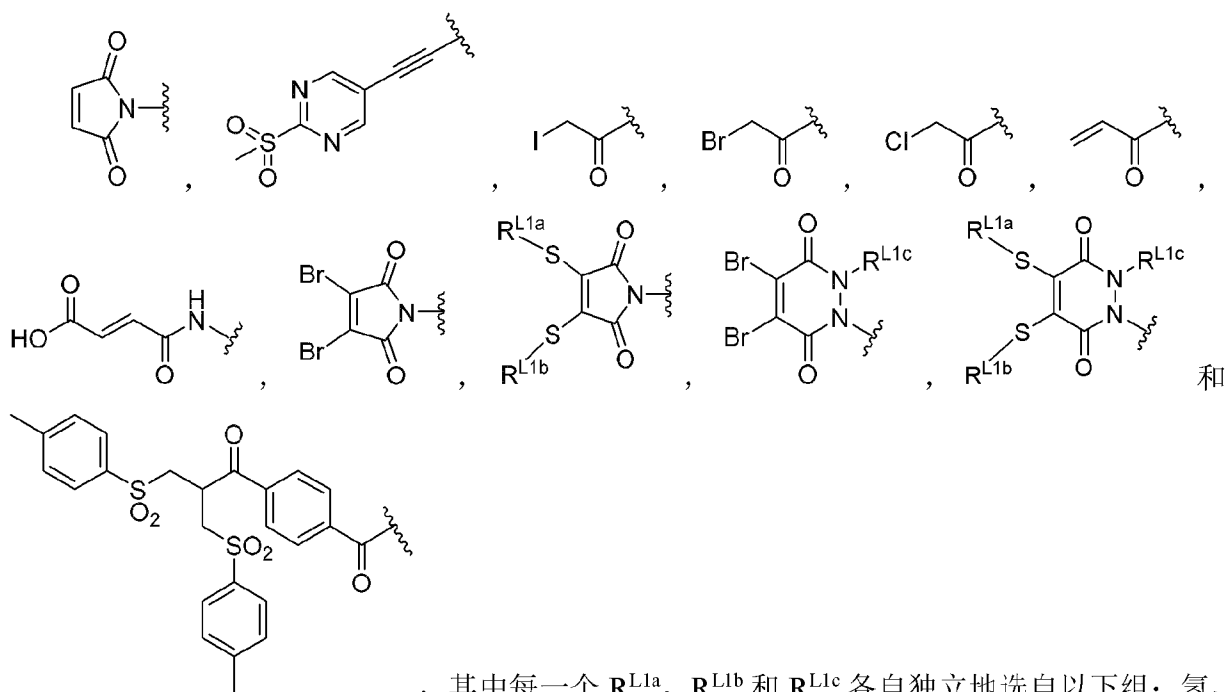
5. 根据权利要求 3-4 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中 L^{1x} 选自以下组:



6. 根据权利要求 3-5 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

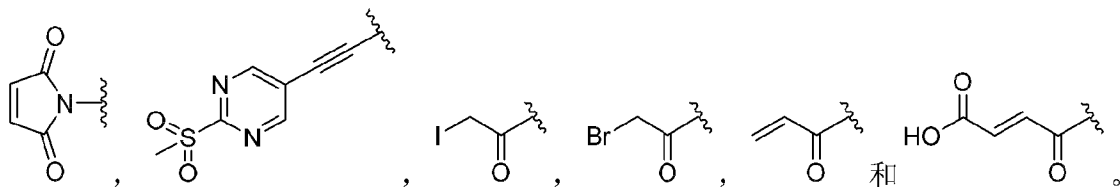
其中 L^{1x} 选自以下组:



，其中每一个 R^{L1a} 、 R^{L1b} 和 R^{L1c} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氦、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)C(O)H$ 、 $-C(O)CH_2C(O)H$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N(H)SO_2H$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基。

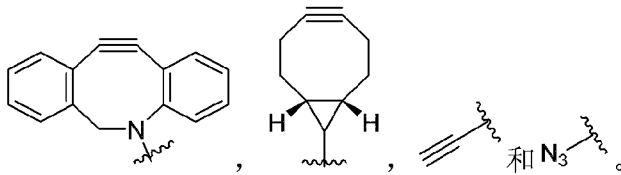
7. 根据权利要求 3-6 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中 L^{1x} 选自以下组:



8. 根据权利要求 3-7 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中 L^{1x} 选自以下组:



9. 根据权利要求 3-8 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中， L^x 还包含 L^2 ， L^2 包含 $-Z-Y-B-X-$ ，

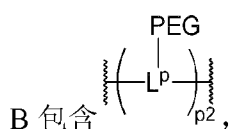
X 包含 $-(C(R^{5a})(R^{5b}))_{p1}-$ ，

其中， X 的每一个亚甲基单元不被替代；或 X 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代： $-Cy2-$ 、 $-N(R^{5c})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{5c})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{5c}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(R^{5c})-$ 、 $-P(=O)(R^{5c})-$ 、 $-N(R^{5c})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{5c})-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{5c})-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 和 $-C(=N_2)-$ ，其中，每一个 $Cy2$ 各自独立地选自以下组：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，每一个 $Cy2$ 各自独立地不被取代，或每一个 $Cy2$ 各自独立地被至少 1 个 R^{5c} 取代；

其中，每一个 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地不存在；或每一个 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)C(O)R^6$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-SO_2N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-OC(O)R^6$ 、和 $-N(R^6)SO_2R^6$ ；或每一个 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地不被取代，或每一个 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地被至少 1 个 R^6 取代；或每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 D ：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个环 D 各自独立地不被取代，或每一个环 D 各自独立地被至少 1 个 R^6 取代；

其中，每一个 R^6 、 R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地不存在，或每一个 R^6 、 R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)C(O)H$ 、 $-C(O)CH_2C(O)H$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N(H)SO_2H$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

其中， $p1$ 至少为 0；



其中， L^p 为三价残基，PEG 包含聚乙二醇单元， $p2$ 至少为 0；

Y 包含 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{\text{p3b}}-\text{O}_{\text{p3a}}-$, p3a 和 p3b 各自独立地至少为 0;

Z 包含 $-(C(R^{7a})(R^{7b}))_{p4}-$,

其中，Z 的每一个亚甲基单元不被替代；或 Z 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代：-Cy3-、-N(R^{7c})C(O)-、-C(O)N(R^{7c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{7c}-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-P(R^{7c})-、-P(=O)(R^{7c})-、-N(R^{7c})SO₂-、-SO₂N(R^{7c})-、-C(=S)-、-C(=NR^{7c})-、-N=N-、-C=C-、-C=N-、-N=C-和-C(=N₂)-，其中，每一个 Cy3 各自独立地选自以下组：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，每一个 Cy3 各自独立地不被取代，或每一个 Cy3 各自独立地被至少 1 个 R^{7c} 取代；

其中, 每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地不存在; 或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)C(O)R^8$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-SO_2N(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $-OC(O)R^8$ 、和 $-N(R^8)SO_2R^8$; 或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地不被取代, 或每一个 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地被至少 1 个 R^8 取代; 或每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 E: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 E 各自独立地不被取代, 或每一个环 E 各自独立地被至少 1 个 R^8 取代;

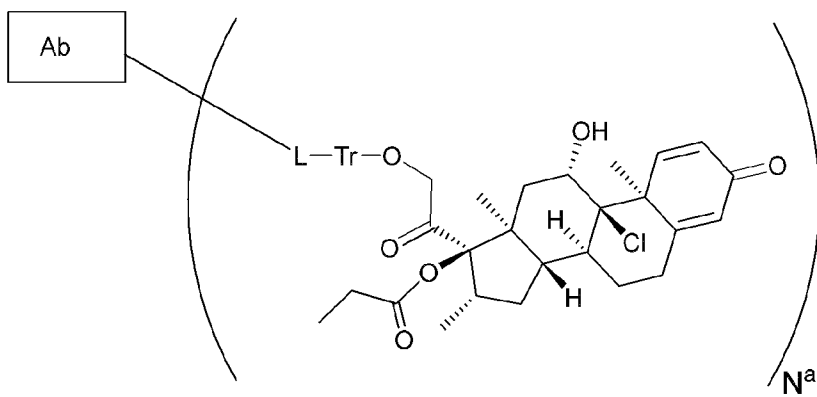
其中，每一个 R^8 ， R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地不存在，或每一个 R^8 ， R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

其中, p_4 至少为 0。

10. 根据权利要求 3-9 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

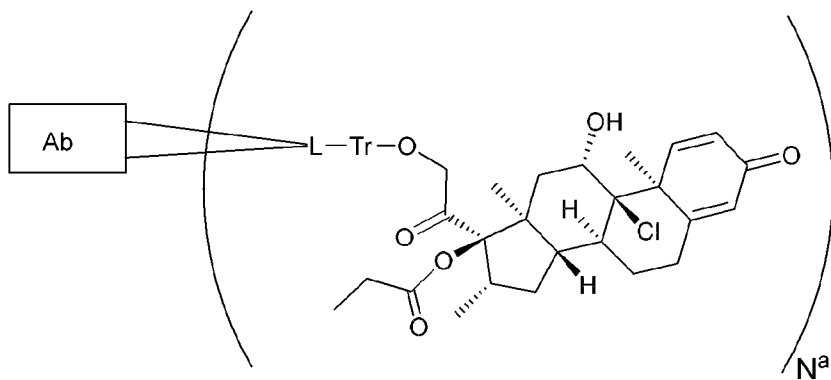
其中, L^x 还包含 L^3 , L^3 包含多肽残基。

11. 一种式 (I-C1) 或式 (I-C2) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其中:



(I-C1)

、 或



(I-C2)

其中，Ab 为配体， N^a 为至少为 1 的数；

Tr 为连接体，L 包含 L^1 ， L^1 为二价残基或三价残基。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，Ab 选自抗体或其抗原结合片段。

13. 根据权利要求 11-12 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

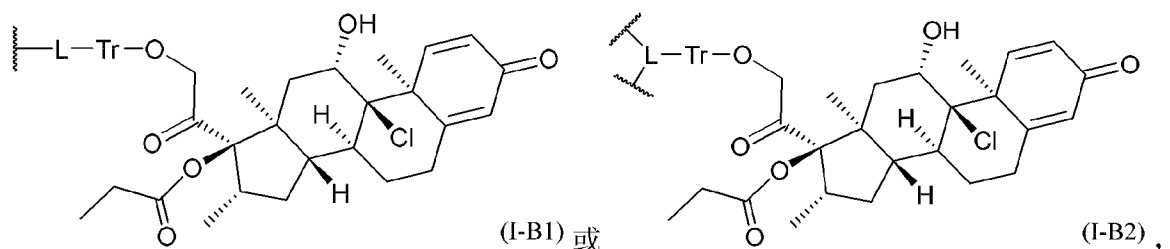
其中，Ab 选自以下组：鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。

14. 根据权利要求 11-13 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中, Ab 靶向选自以下组的靶点:

AXL, BAFFR, BCMA, BCR-list components, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD163, CD168, CD 177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FcγR, FcγR's, Fire, GITR, HHLA2, HLA II 类分子 (HLA class II), HVEM, ICOSLG, IFNAR, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rγ, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, Integrins, LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, TCR-list components/assoc, PTCRA, TCRβ, CD3ζ, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNFα, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, IL2R-γ 和 VTCN1。

15. 一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其中所述化合物包含式 (I-B1) 或式 (I-B2) 所示的结构:



其中, Tr 为连接体, L 包含 L^1 , L^1 为二价残基或三价残基。

16. 根据权利要求 11-15 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中 L^1 选自以下组: 氨基参与偶联形成的二价残基或三价残基、巯基参与偶联形成的二价残基或三价残基、和点击化学偶联形成的二价残基或三价残基。

17. 根据权利要求 11-16 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

21. 根据权利要求 11-20 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，L 还包含 L^2 ， L^2 包含 -Z-Y-B-X- 或 L^2 不存在，

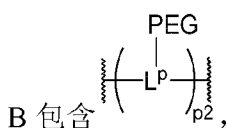
X 包含 $-(C(R^{5a})(R^{5b}))_{p1}-$ ，

其中，X 的每一个亚甲基单元不被替代；或 X 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代：-Cy2-、-N(R^{5c})C(O)-、-C(O)N(R^{5c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR ^{5c} -、-O-、-S-、-SO-、-SO $_2$ -、-P(R^{5c})-、-P(=O)(R^{5c})-、-N(R^{5c})SO $_2$ -、-SO $_2$ N(R^{5c})-、-C(=S)-、-C(=NR ^{5c})-、-N=N-、-C=C-、-C=N-、-N=C-和 -C(=N $_2$)-，其中，每一个 Cy2 各自独立地选自以下组：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，每一个 Cy2 各自独立地不被取代，或每一个 Cy2 各自独立地被至少 1 个 R^{5c} 取代；

其中，每一个 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地不存在；或每一个 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、卤素、-NO $_2$ 、-CN、=O、=S、-OR ^{6} 、-SR ^{6} 、-N(R^{6a})(R^{6b})、-C(O)R ^{6} 、-CO $_2$ R ^{6} 、-C(O)C(O)R ^{6} 、-C(O)CH $_2$ C(O)R ^{6} 、-S(O)R ^{6} 、-S(O) $_2$ R ^{6} 、-C(O)N(R^{6a})(R^{6b})、-SO $_2$ N(R^{6a})(R^{6b})、-OC(O)R ^{6} 、和 -N(R^6)SO $_2$ R ^{6} ；或每一个 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地不被取代，或每一个 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地被至少 1 个 R^6 取代；或每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 D：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个环 D 各自独立地不被取代，或每一个环 D 各自独立地被至少 1 个 R^6 取代；

其中，每一个 R^6 、 R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地不存在，或每一个 R^6 、 R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、卤素、-NO $_2$ 、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH $_2$ 、-C(O)H、-CO $_2$ H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH $_2$ C(O)H、-S(O)H、-S(O) $_2$ H、-C(O)NH $_2$ 、-SO $_2$ NH $_2$ 、-OC(O)H、-N(H)SO $_2$ H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

其中，p1 至少为 0；



其中， L^p 为三价残基，PEG 包含聚乙二醇单元，p2 至少为 0；

Y 包含 $-(OCH_2CH_2)_{p3b}-O_{p3a}-$ ，p3a 和 p3b 各自独立地至少为 0；

Z 包含 $-(C(R^{7a})(R^{7b}))_{p4}-$ ，

其中，Z 的每一个亚甲基单元不被替代；或 Z 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代：-Cy3-、-N(R^{7c})C(O)-、-C(O)N(R^{7c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR ^{7c} -、

-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-P(R^{7c})-、-P(=O)(R^{7c})-、-N(R^{7c})SO₂-、-SO₂N(R^{7c})-、-C(=S)-、-C(=NR^{7c})-、-N=N-、-C=C-、-C=N-、-N=C-和-C(=N₂)-，其中，每一个 Cy3 各自独立地选自以下组：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，每一个 Cy3 各自独立地不被取代，或每一个 Cy3 各自独立地被至少 1 个 R^{7c} 取代；

其中，每一个 R^{7a}、R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地不存在；或每一个 R^{7a}、R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR⁸、-SR⁸、-N(R^{8a})(R^{8b})、-C(O)R⁸、-CO₂R⁸、-C(O)C(O)R⁸、-C(O)CH₂C(O)R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸、-C(O)N(R^{8a})(R^{8b})、-SO₂N(R^{8a})(R^{8b})、-OC(O)R⁸、和-N(R⁸)SO₂R⁸；或每一个 R^{7a}、R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个 R^{7a}、R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地不被取代，或每一个 R^{7a}、R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地被至少 1 个 R⁸ 取代；或每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 E：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个环 E 各自独立地不被取代，或每一个环 E 各自独立地被至少 1 个 R⁸ 取代；

其中，每一个 R⁸，R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地不存在，或每一个 R⁸，R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

其中，p4 至少为 0。

22. 根据权利要求 9-21 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，p1 选自以下组：0、1、2、3、4 和 5。

23. 根据权利要求 9-22 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地不存在，或每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地选自以下组：氢、=O、-OR⁶、-C(O)R⁶ 和被至少 1 个 R⁶ 取代的烷基，每一个 R⁶ 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

24. 根据权利要求 9-23 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

25. 根据权利要求 9-24 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中, X 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: $-N(R^{5c})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{5c})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{5c}-$ 、 $-S-$ 和 $-O-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

26. 根据权利要求 9-25 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中, X 的 1 或 2 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: $-C(O)N(R^{5c})-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、和 $-NR^{5c}-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

27. 根据权利要求 9-26 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中, X 选自以下组: $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{5c}-$ 和 $-C(O)-NH-CH_2-C(R^{5c})_2-S-$, 每一个 R^{5c} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

28. 根据权利要求 9-27 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中, X 选自以下组: $-C(O)-$ 和 $-C(O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2-S-$ 。

29. 根据权利要求 9-28 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中, p_2 选自以下组: 0、1、2、3、4 和 5。

30. 根据权利要求 9-29 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中 L^p 选自以下组: 氨基酸、氨基醇、氨基醛和多胺。

31. 根据权利要求 9-30 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中 L^p 选自以下组: 天冬氨酸、谷氨酸、组氨酸、赖氨酸, 精氨酸, 丝氨酸, 半胱氨酸, 苏氨酸, 和酪氨酸。

32. 根据权利要求 9-31 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中 L^p 选自以下组: 天冬氨酸, 谷氨酸和赖氨酸。

33. 根据权利要求 9-32 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中, PEG 包含 $-(PX-(CH_2CH_2O)_{p5b})_{p6}-$, 其中, $p5b$ 和 $p6$ 各自独立地至少为 1,

其中, PX 包含 $-(C(R^{9a})(R^{9b}))_{p5a}-$,

其中, PX 的每一个亚甲基单元不被替代, 或 PX 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代: $-Cy4-$ 、 $-N(R^{9c})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{9c})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{9c}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(R^{9c})-$ 、 $-P(=O)(R^{9c})-$ 、 $-N(R^{9c})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{9c})-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{9c})-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 和 $-C(=N_2)-$, 其中, 每一个 Cy4 各自独立地选自以下组: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 每一个 Cy4 各自独立地不被取代, 或每一个 Cy4 各自独立地被至少 1 个 R^{9c} 取代;

其中, 每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地不存在; 或每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OR¹⁰、-SR¹⁰、 $-N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-SO_2N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、和 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$; 或每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地选自以下组: 烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地不被取代, 或每一个 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 各自独立地被至少 1 个 R^{10} 取代; 或每一个 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 F: 脂环基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中每一个环 F 各自独立地不被取代, 或每一个环 F 各自独立地被至少 1 个 R^{10} 取代;

其中, 每一个 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地不存在, 或每一个 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地选自以下组: 氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、 $-C(O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)C(O)H$ 、 $-C(O)CH_2C(O)H$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N(H)SO_2H$ 、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基;

其中, p5a 至少为 0。

34. 根据权利要求 33 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中, p5a 选自以下组: 0、1、2、3、4 和 5。

35. 根据权利要求 33-34 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中, 每一个 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地不存在, 或每一个 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自以下组: 氢、=O、-OR¹⁰、 $-C(O)R^{10}$ 和被至少 1 个 R^{10} 取代的烷基, 每一个 R^{10} 各自独立地选自以下组: 氢和烷基。

36. 根据权利要求 33-35 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中，每一个 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

37. 根据权利要求 33-36 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，PX 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代：-N(R^{9c})C(O)-、-C(O)N(R^{9c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR ^{9c} -、和-O-，每一个 R^{9c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

38. 根据权利要求 33-37 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，PX 的 1 或 2 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代：-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、和-NR ^{9c} -，每一个 R^{9c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

39. 根据权利要求 33-38 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，PX 选自以下组：-C(O)-和-NR ^{9c} -，每一个 R^{9c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

40. 根据权利要求 33-39 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，PX 选自以下组：-C(O)-和-NH-。

41. 根据权利要求 33-40 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，p5b 选自以下组：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、和 24。

42. 根据权利要求 33-41 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，p5b 选自以下组：4、6、8、10、12 和 24。

43. 根据权利要求 33-42 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，p5b 选自以下组：8、10 和 12。

44. 根据权利要求 33-43 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，p6 选自以下组：1、2、3、4 和 5。

45. 根据权利要求 9-44 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，PEG 还包含-PZ，PZ 选自以下组：氢、氘、氚、氟、卤素、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基。

46. 根据权利要求 45 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，PZ 选自以下组：氢和烷基。

47. 根据权利要求 45-46 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，PZ 选自以下组：氢和甲基。

48. 根据权利要求 9-47 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，B 选自以下组：-谷氨酸(-NH-(CH₂CH₂O)₁₂-CH₃)-和-赖氨酸(-C(O)-(CH₂CH₂O)₁₂-CH₃)-。

49. 根据权利要求 9-48 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，B 选自以下组：-谷氨酸(-NH-(CH₂CH₂O)₈-CH₃)-和-赖氨酸(-C(O)-(CH₂CH₂O)₈-CH₃)-。

50. 根据权利要求 9-49 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，p3a 选自以下组：0 和 1。

51. 根据权利要求 9-50 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，p3b 选自以下组：0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12。

52. 根据权利要求 9-51 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，p3b 选自以下组：4、6、8、10 和 12。

53. 根据权利要求 9-52 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，p3b 选自以下组：3、4、5、6 和 8。

54. 根据权利要求 9-53 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，Y 选自以下组：-(OCH₂CH₂)₄-、-(OCH₂CH₂)₆-和-(OCH₂CH₂)₈-。

55. 根据权利要求 9-54 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，p₄ 选自以下组：0、1、2、3、4、5 和 6。

56. 根据权利要求 9-55 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地不存在，或每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地选自以下组：氢、=O、-OR⁸、-C(O)R⁸ 和被至少 1 个 R⁸ 取代的烷基，每一个 R⁸ 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

57. 根据权利要求 9-56 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

58. 根据权利要求 9-57 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，Z 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代：-N(R^{7c})C(O)-、-C(O)N(R^{7c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{7c}-、和-O-，每一个 R^{7c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

59. 根据权利要求 9-58 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，Z 的 1 或 2 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代：-C(O)N(R^{7c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、和-NR^{7c}-，每一个 R^{7c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

60. 根据权利要求 9-59 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

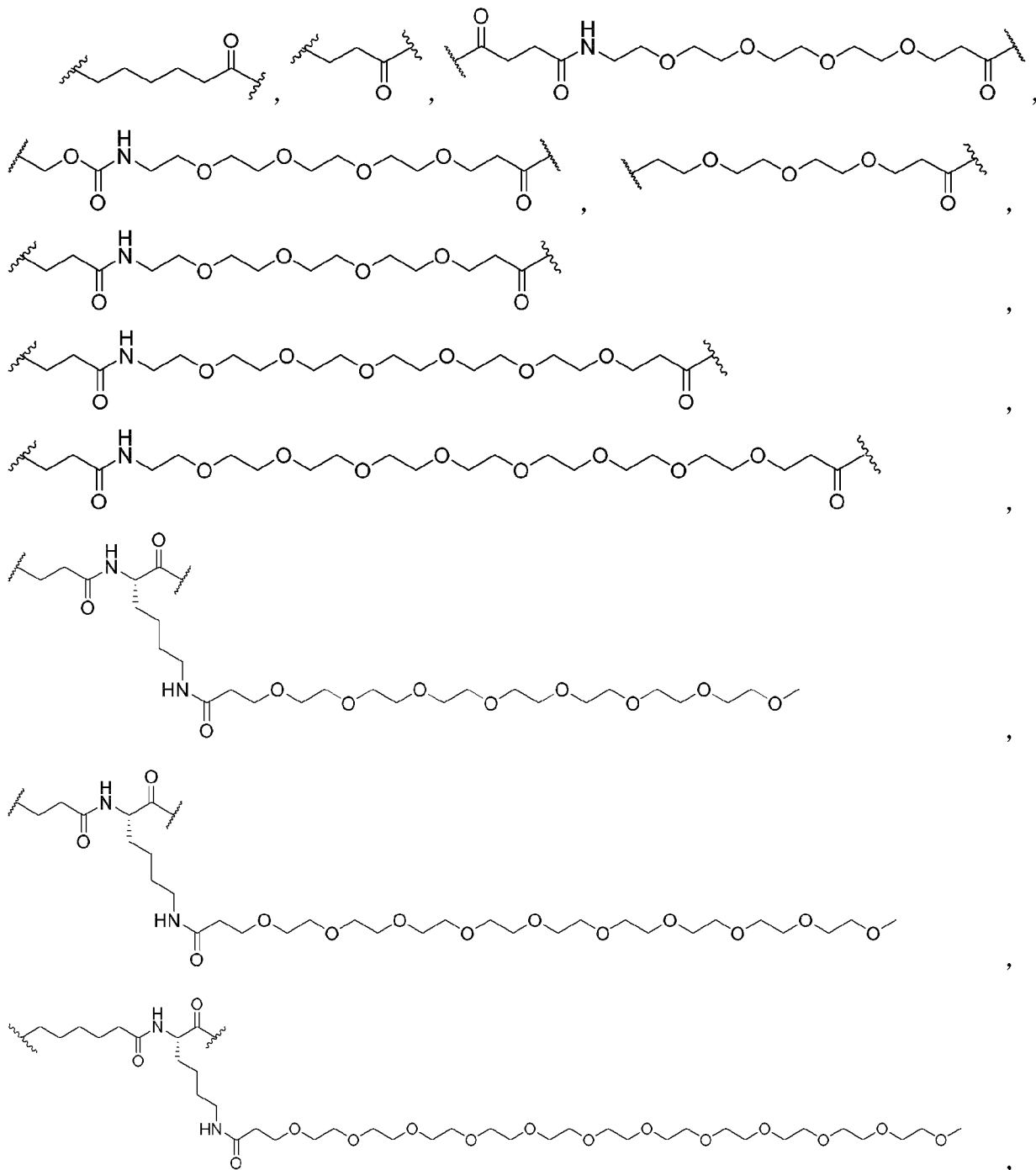
其中，Z 选自以下组：-(C(R^{7a})(R^{7b}))₂-、-(C(R^{7a})(R^{7b}))₅-、-(C(R^{7a})(R^{7b}))₂-C(O)-、-(C(R^{7a})(R^{7b}))₅-C(O)-、-(C(R^{7a})(R^{7b}))₂-C(O)-NR^{7c}-(C(R^{7a})(R^{7b}))₂-、-(C(R^{7a})(R^{7b}))₂-NR^{7c}-C(O)-(C(R^{7a})(R^{7b}))₂-、-C(O)-(C(R^{7a})(R^{7b}))₂-C(O)-NR^{7c}-(C(R^{7a})(R^{7b}))₂-和-C(R^{7a})(R^{7b})-O-C(O)-NR^{7c}-(C(R^{7a})(R^{7b}))₂-，每一个 R^{7a}、R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

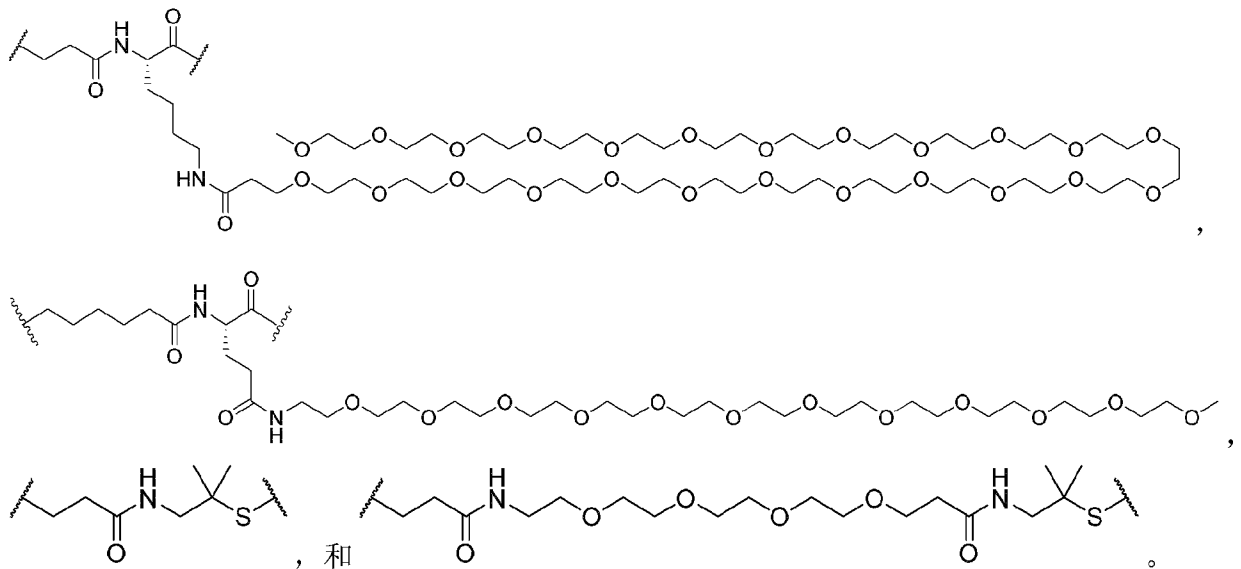
61. 根据权利要求 9-60 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中, Z 选自以下组: $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 。

62. 根据权利要求 9-61 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中, L^2 选自以下组:





63. 根据权利要求 11-62 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，L 还包含 L^3 ， L^3 包含多肽残基。

64. 根据权利要求 10-63 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L^3 包含至少 1 个氨基酸残基。

65. 根据权利要求 10-64 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L^3 包含选自以下组的疏水氨基酸的残基：苯丙氨酸 (F)，异亮氨酸 (I)，亮氨酸 (L)，色氨酸 (W)，缬氨酸 (V)，甲硫氨酸 (M)，酪氨酸 (Y)，丙氨酸 (A)，苏氨酸 (T)，和组氨酸 (H)。

66. 根据权利要求 10-65 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L^3 包含选自以下组的亲水氨基酸的残基：丝氨酸 (S)，谷氨酰胺 (Q)，精氨酸 (R)，赖氨酸 (K)，天冬酰胺 (N)，谷氨酸 (E)，脯氨酸 (P)，瓜氨酸 (C) 和天冬氨酸 (D)。

67. 根据权利要求 10-66 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L^3 包含甘氨酸 (G)。

68. 根据权利要求 10-67 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L^3 不包含亲水氨基酸的残基。

69. 根据权利要求 10-68 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L³ 包含选自以下组的氨基酸的残基：甘氨酸（G）、缬氨酸（V）、丙氨酸（A）和苯丙氨酸（F）。

70. 根据权利要求 10-69 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L³ 选自以下组：甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸（GGFG）、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸（AAAG）、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸（GGGG）、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸（VAG）、丙氨酸-丙氨酸-甘氨酸（AAG）、丙氨酸-丙氨酸-丙氨酸（AAA）、缬氨酸-丙氨酸（VA）和丙氨酸-丙氨酸（AA）。

71. 根据权利要求 10-70 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L³ 选自以下组：甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸（GGFG）和丙氨酸-丙氨酸（AA）。

72. 根据权利要求 10-71 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L³ 包含至少 1 个亲水氨基酸的残基。

73. 根据权利要求 10-72 和 86 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L³ 包含选自以下组的氨基酸的残基：甘氨酸（G）、缬氨酸（V）、丙氨酸（A）、瓜氨酸（C）、赖氨酸（K）和谷氨酸（E）。

74. 根据权利要求 10-73 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L³ 选自以下组：谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸（EAGG）、甘氨酸-谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸（GEAG）、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸（GEGG）、谷氨酸-甘氨酸-甘氨酸（EGG）、谷氨酸-丙氨酸-甘氨酸（EAG）、缬氨酸-赖氨酸-甘氨酸（VKG）、甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸（GEG）、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸（VCG）、谷氨酸-丙氨酸（EA）、谷氨酸-甘氨酸（EG）、缬氨酸-瓜氨酸（VC）和甘氨酸-谷氨酸（GE）。

75. 根据权利要求 10-74 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L³ 选自以下组：甘氨酸-谷氨酸-甘氨酸（GEG）、谷氨酸-丙氨酸（EA）、谷氨酸-甘氨酸（EG）和甘氨酸-谷氨酸（GE）。

76. 根据权利要求 10-75 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L³ 不包含疏水氨基酸的残基。

77. 根据权利要求 10-76 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L^3 包含选自以下组的氨基酸的残基：甘氨酸 (G) 和谷氨酸 (E)。

78. 根据权利要求 10-77 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 L^3 选自甘氨酸-谷氨酸 (GE)。

79. 根据权利要求 1-78 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中， $n1$ 选自以下组：1、2、3、4 和 5。

80. 根据权利要求 1-79 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中， $n1$ 为 1。

81. 根据权利要求 1-80 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地不存在，或每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自以下组：氢、 $=O$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(O)R^2$ 和被至少 1 个 R^2 取代的烷基，每一个 R^2 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

82. 根据权利要求 1-81 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{1a} 为 $=O$ ，每一个 R^{1b} 不存在。

83. 根据权利要求 1-82 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

84. 根据权利要求 1-83 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 X^1 各自独立地为 $-N(R^{1c})-$ 。

85. 根据权利要求 1-84 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{1c} 各自独立地选自以下组：氢、 $=O$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(O)R^2$ 和被至少 1 个 R^2 取代的烷基，每一个 R^2 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

86. 根据权利要求 1-85 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{1c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

87. 根据权利要求 1-86 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 SP^1 各自独立地选自以下组： $-N(R^{1c})-C(R^{1a})(R^{1b})-$ 、和 $-N(R^{1c})-C(=O)-$ ， R^{1a} 、每一个 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

88. 根据权利要求 1-87 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 SP^1 各自独立地选自以下组： $-NH-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 和 $-N(CH_3)-C(=O)-$ 。

89. 根据权利要求 1-88 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 SP^1 各自独立地选自以下组： $-NH-C(=O)-$ 和 $-N(CH_3)-C(=O)-$ 。

90. 根据权利要求 1-89 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 SP^1 各自独立地选自以下组： $-NH-CH_2-$ 和 $-N(CH_3)-CH_2-$ 。

91. 根据权利要求 1-90 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，Tr 还包含 $-SP^2-$ ，

SP^2 包含 $-(C(R^{3a})(R^{3b}))_{n2}-$ ，

其中， SP^2 的每一个亚甲基单元不被替代；或 SP^2 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代： $-Cy1-$ 、 $-N(R^{3c})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{3c})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{3c}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(R^{3c})-$ 、 $-P(=O)(R^{3c})-$ 、 $-N(R^{3c})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{3c})-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{3c})-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 和 $-C(=N_2)-$ ，其中，每一个 Cy1 各自独立地选自以下组：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，每一个 Cy1 各自独立地不被取代，或每一个 Cy1 各自独立地被至少 1 个 R^{3c} 取代；

其中，每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地不存在；或每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-N(R^{4a})(R^{4b})$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)C(O)R^4$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^4$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-C(O)N(R^{4a})(R^{4b})$ 、 $-SO_2N(R^{4a})(R^{4b})$ 、 $-OC(O)R^4$ 、和 $-N(R^4)SO_2R^4$ ；或每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地选自以下组：烷基、烯基、

炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地不被取代，或每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地被至少 1 个 R^4 取代；或每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地与它们之间的原子一起形成选自以下组的环 C：脂环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中每一个环 C 各自独立地不被取代，或每一个环 C 各自独立地被至少 1 个 R^4 取代；

其中，每一个 R^4 ， R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地不存在，或每一个 R^4 ， R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自以下组：氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-NO₂、-CN、=O、=S、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)H、-CO₂H、-C(O)C(O)H、-C(O)CH₂C(O)H、-S(O)H、-S(O)₂H、-C(O)NH₂、-SO₂NH₂、-OC(O)H、-N(H)SO₂H、烷基、烯基、炔基、脂环基、杂环基、芳基和杂芳基；

其中，n2 至少为 0。

92. 根据权利要求 91 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，n2 选自以下组：0、1、2、3、4、5、6、7、和 8。

93. 根据权利要求 91-92 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地不存在，或每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自以下组：氢、=O、-OR⁴、-C(O)R⁴ 和被至少 1 个 R^4 取代的烷基，每一个 R^4 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

94. 根据权利要求 91-93 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，每一个 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

95. 根据权利要求 91-94 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，SP² 的至少 1 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代：-N(R^{3c})C(O)-、-C(O)N(R^{3c})-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{3c}-、和 -O-，每一个 R^{3c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

96. 根据权利要求 91-95 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，SP² 的 1 个、2 个或 3 个亚甲基单元各自独立地被选自以下组的基团替代：-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、和 -NR^{3c}-，每一个 R^{3c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

97. 根据权利要求 91-96 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

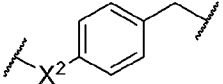
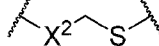
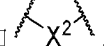
其中， SP^2 选自以下组： $-(C(R^{3a})(R^{3b}))_2-$ 、 $-(C(R^{3a})(R^{3b}))_3-$ 、 $-OC(O)-N(R^{3c})-C(R^{3a})(R^{3b})-C(O)-$ 、 $-OC(O)-N(R^{3c})-(C(R^{3a})(R^{3b}))_2-$ 、和 $-OC(O)-N(R^{3c})-(C(R^{3a})(R^{3b}))_3-$ ，每一个 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地选自以下组：氢和烷基。

98. 根据权利要求 91-97 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中， SP^2 选自以下组： $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-OC(O)-NH-CH_2-C(O)-$ 、 $-OC(O)-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-OC(O)-NH-(CH_2)_3-$ 、 $-OC(O)-N(CH_3)-(CH_2)_2-$ 和 $-OC(O)-N(CH_3)-(CH_2)_3-$ 。

99. 根据权利要求 1-98 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，Tr 还包含 $-(SP^3)_{n3}-$ ，

SP^3 选自以下组：,  和 ,

其中， $n3$ 至少为 0，

每一个 X^2 选自以下组： $-S-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-NH-$ 。

100. 根据权利要求 99 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中， $n3$ 选自以下组：0、1、2、3、4 和 5。

101. 根据权利要求 1-100 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，Tr 包含 $-SP^2-(SP^1)_{n1}-$ 。

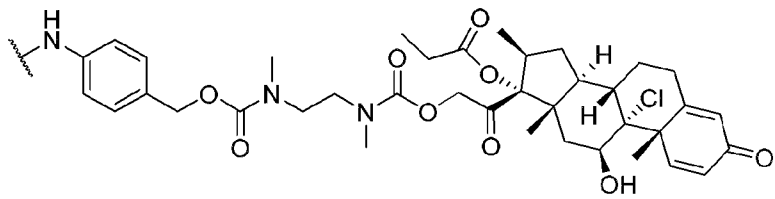
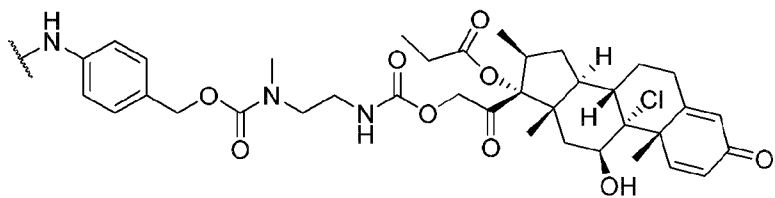
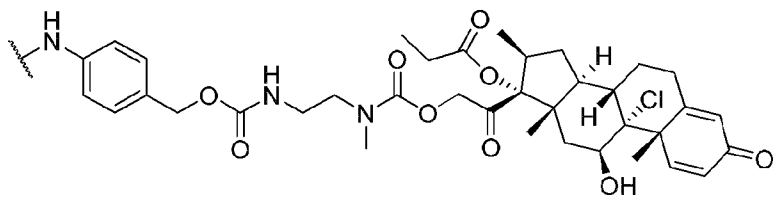
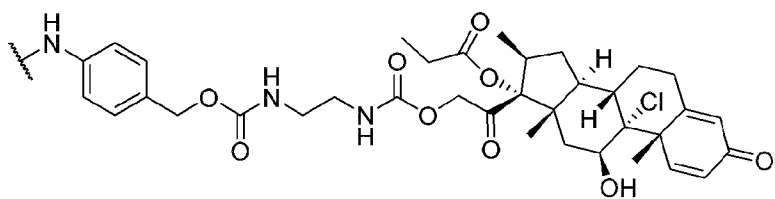
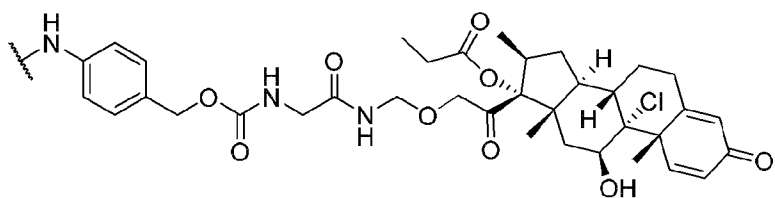
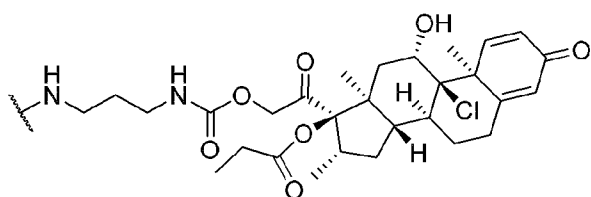
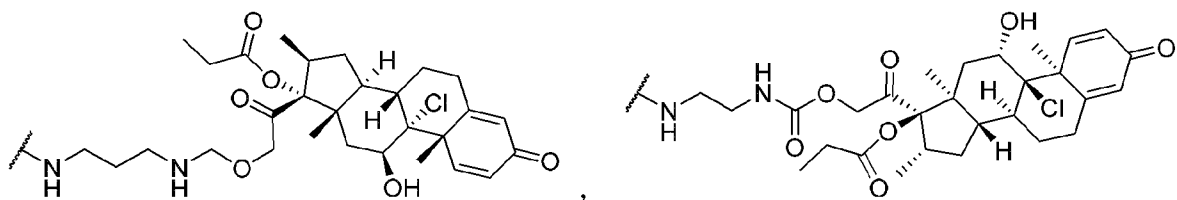
102. 根据权利要求 1-101 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

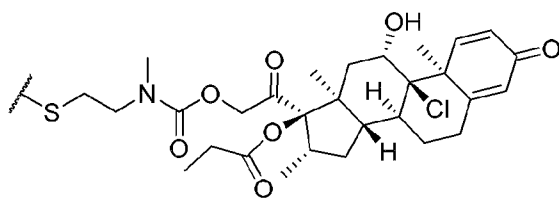
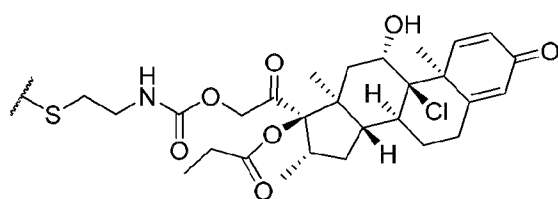
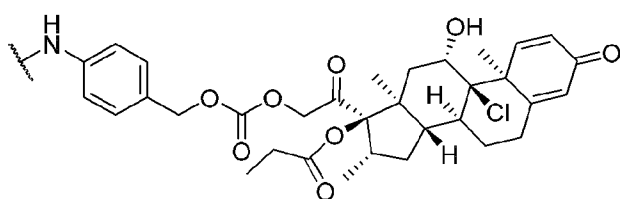
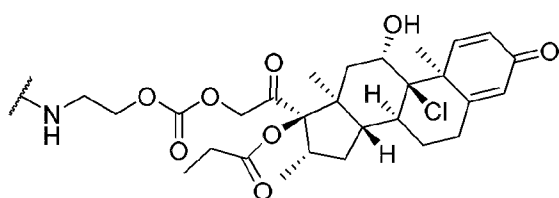
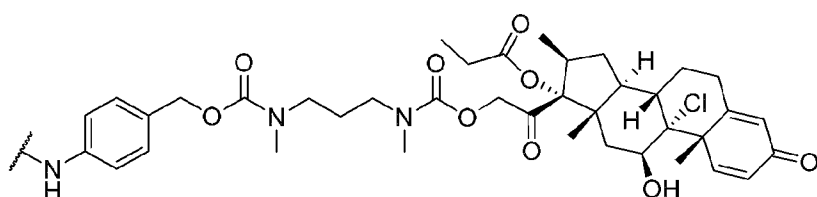
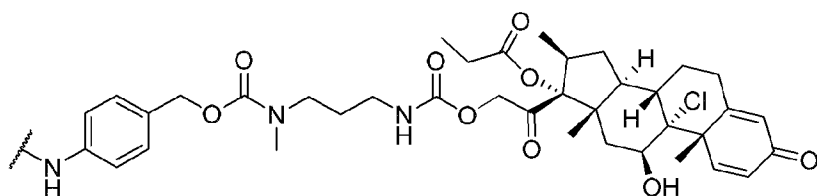
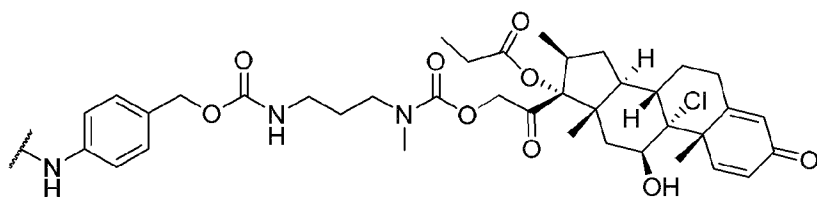
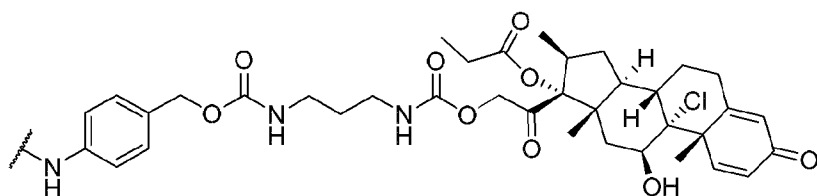
其中，Tr 包含 $-(SP^3)_{n3}-(SP^1)_{n1}-$ 。

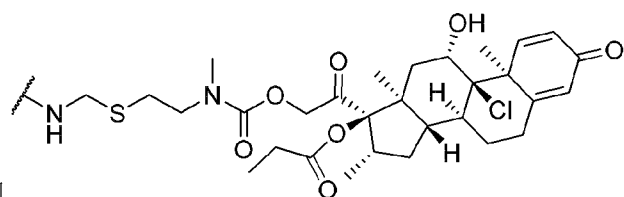
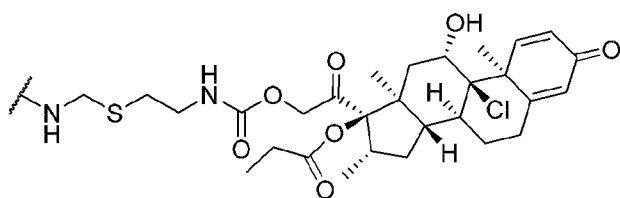
103. 根据权利要求 1-102 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，Tr 包含 $-(SP^3)_{n3}-SP^2-(SP^1)_{n1}-$ 。

104. 根据权利要求 1-103 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，



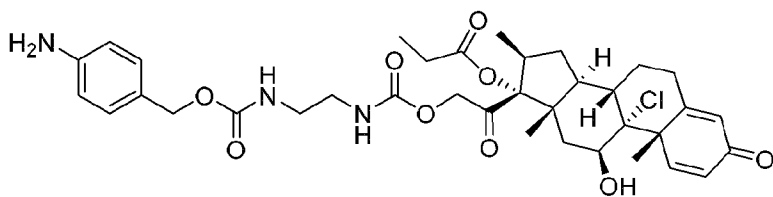
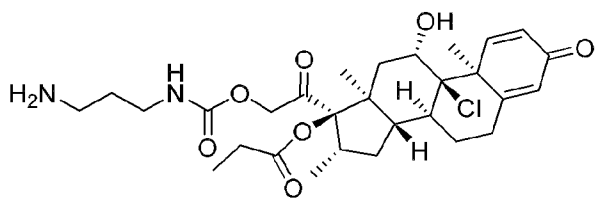
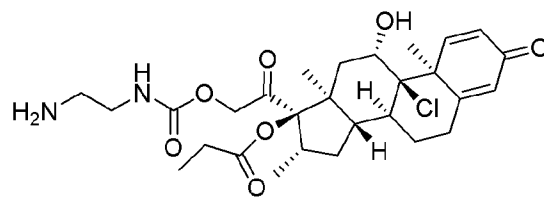
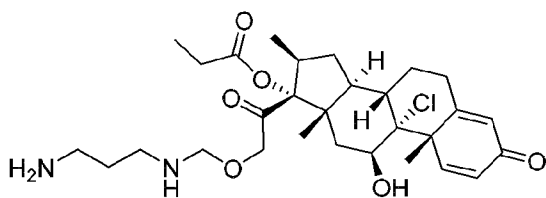
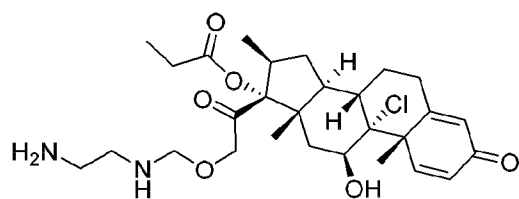
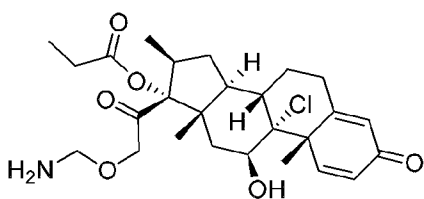


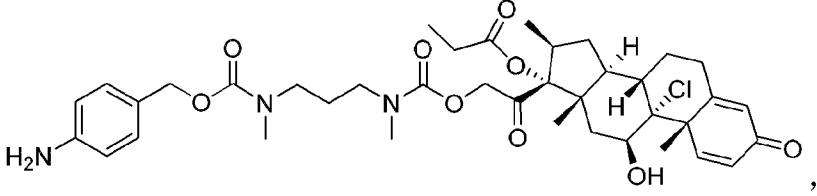
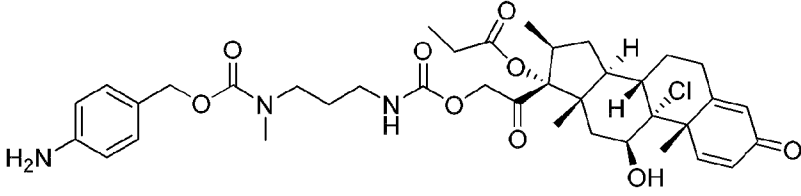
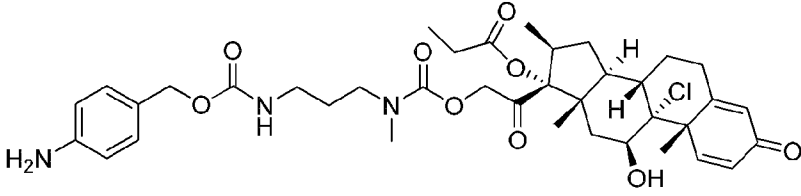
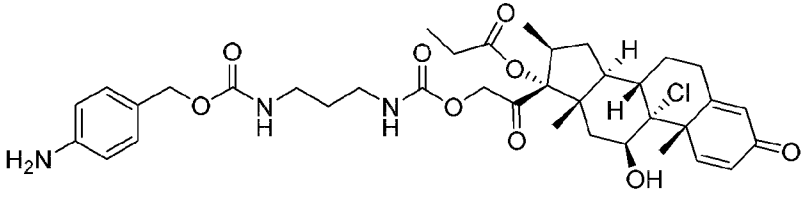
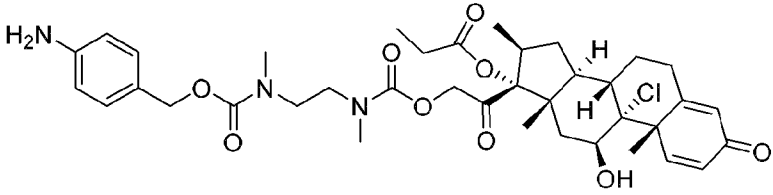
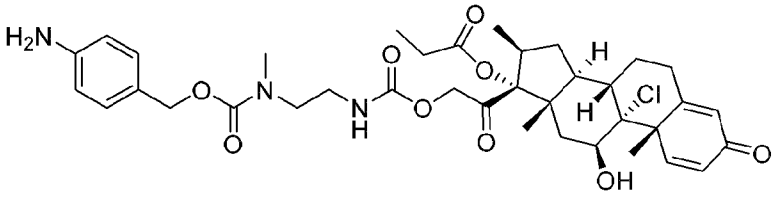
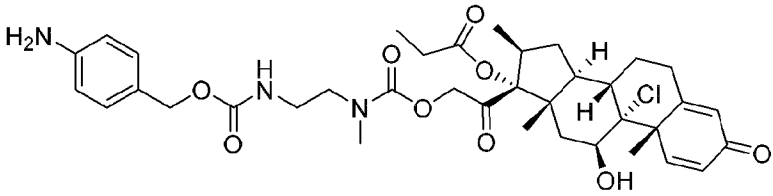


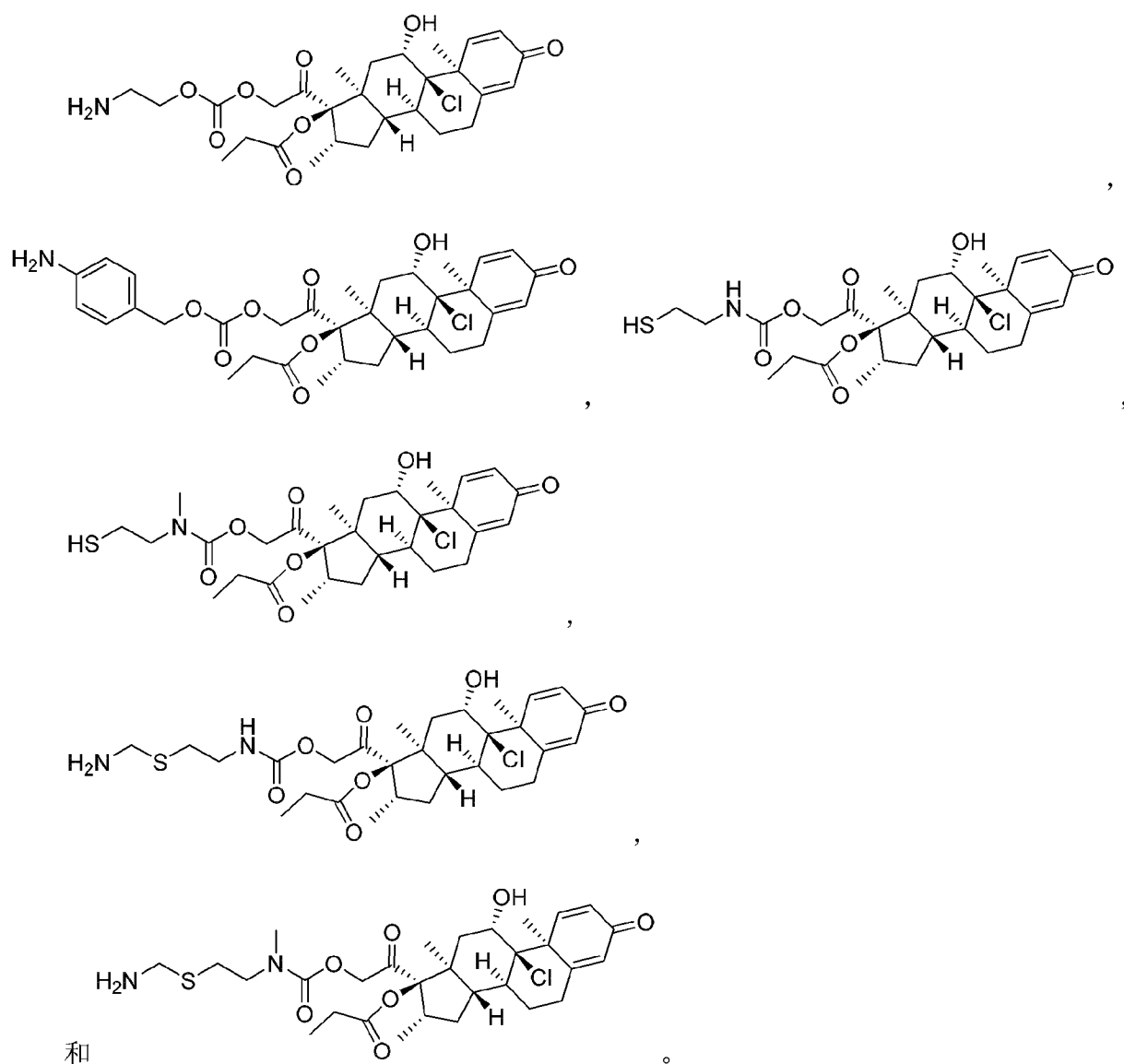
和

106. 一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中，所述化合物包含选自以下组的结构：

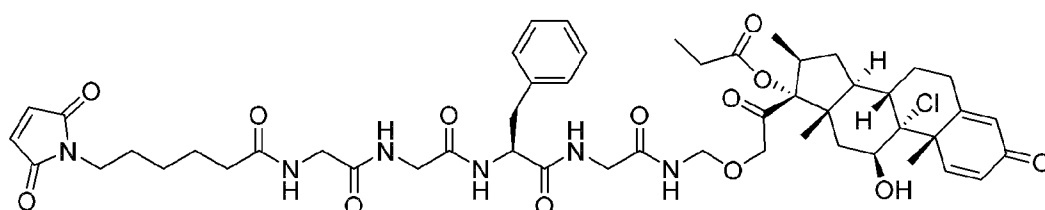


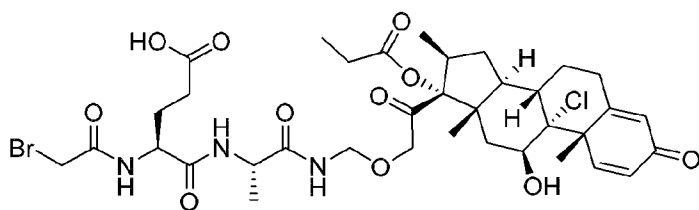
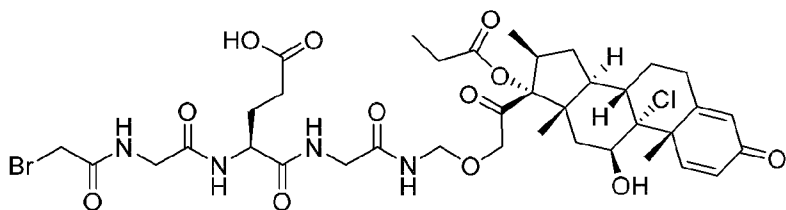
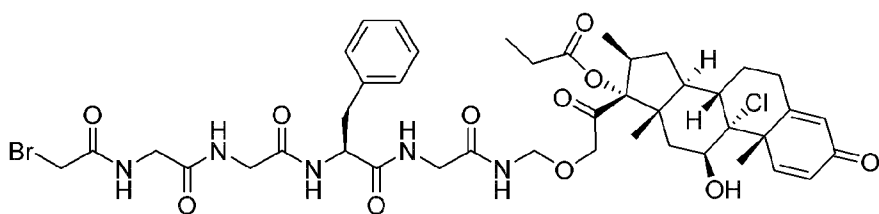
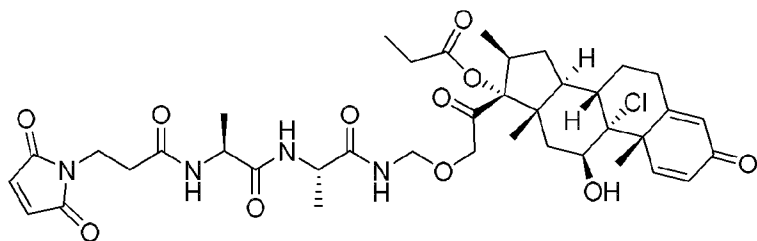
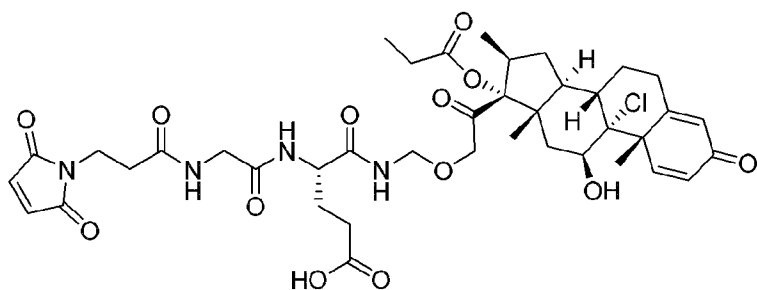
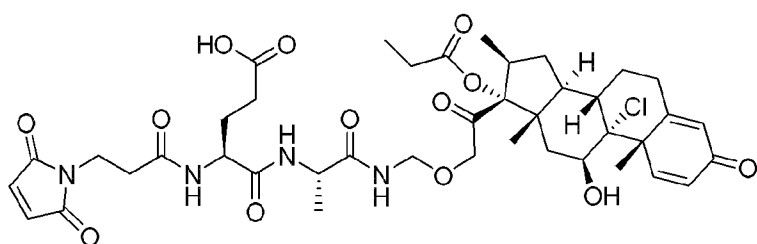
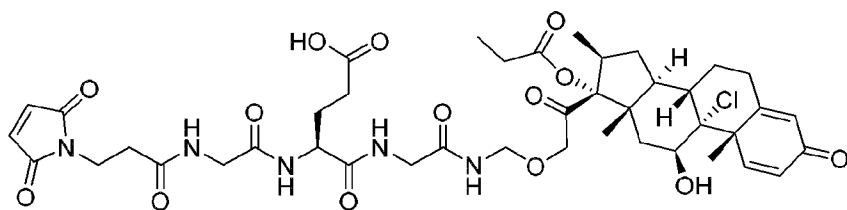


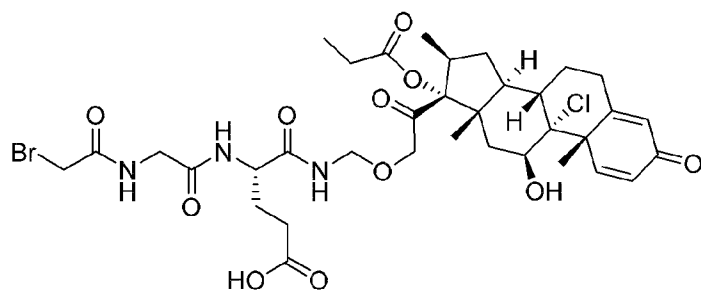


107. 一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

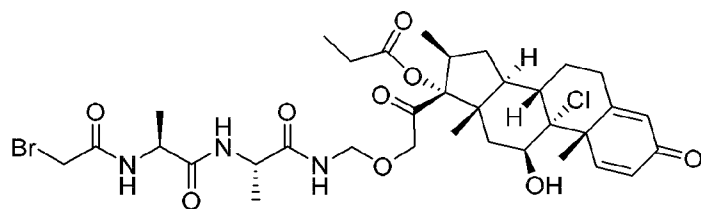
其中，所述化合物包含选自以下组的结构：



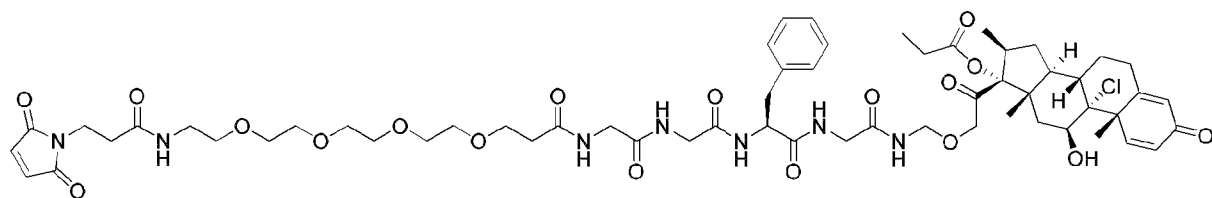




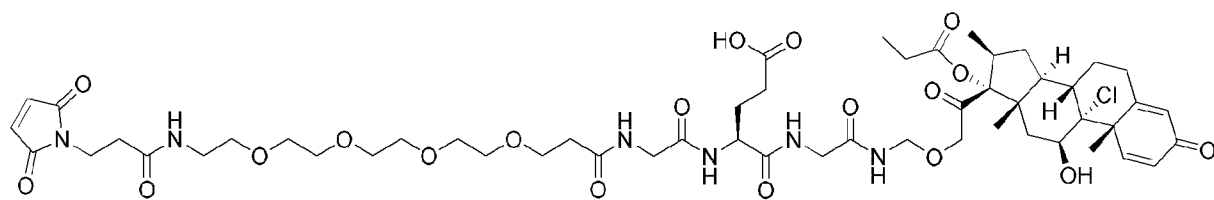
,



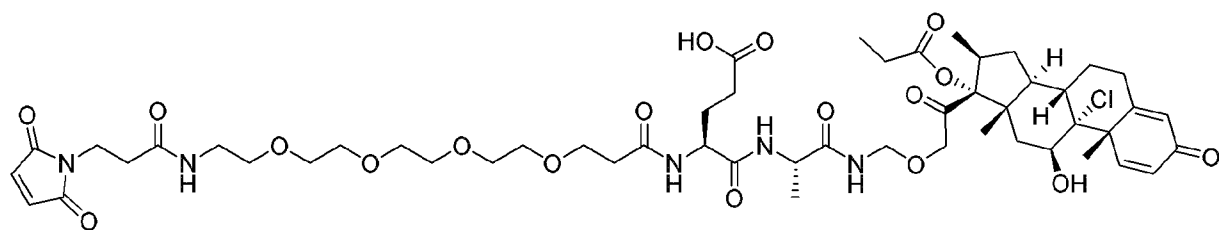
,



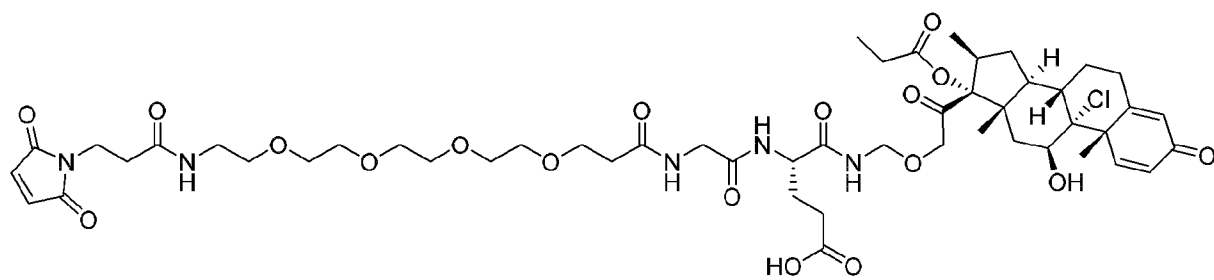
,



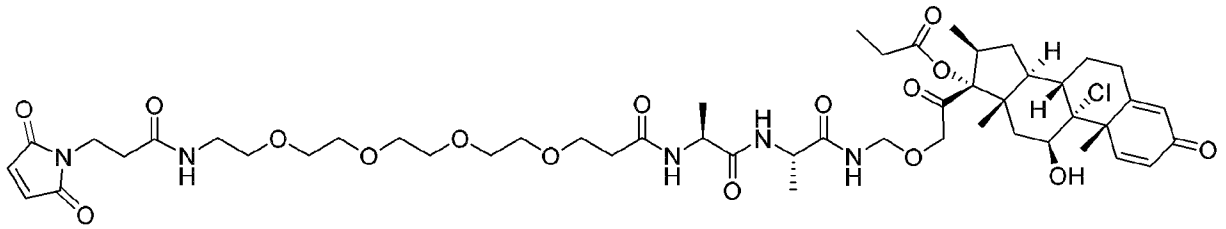
,



,

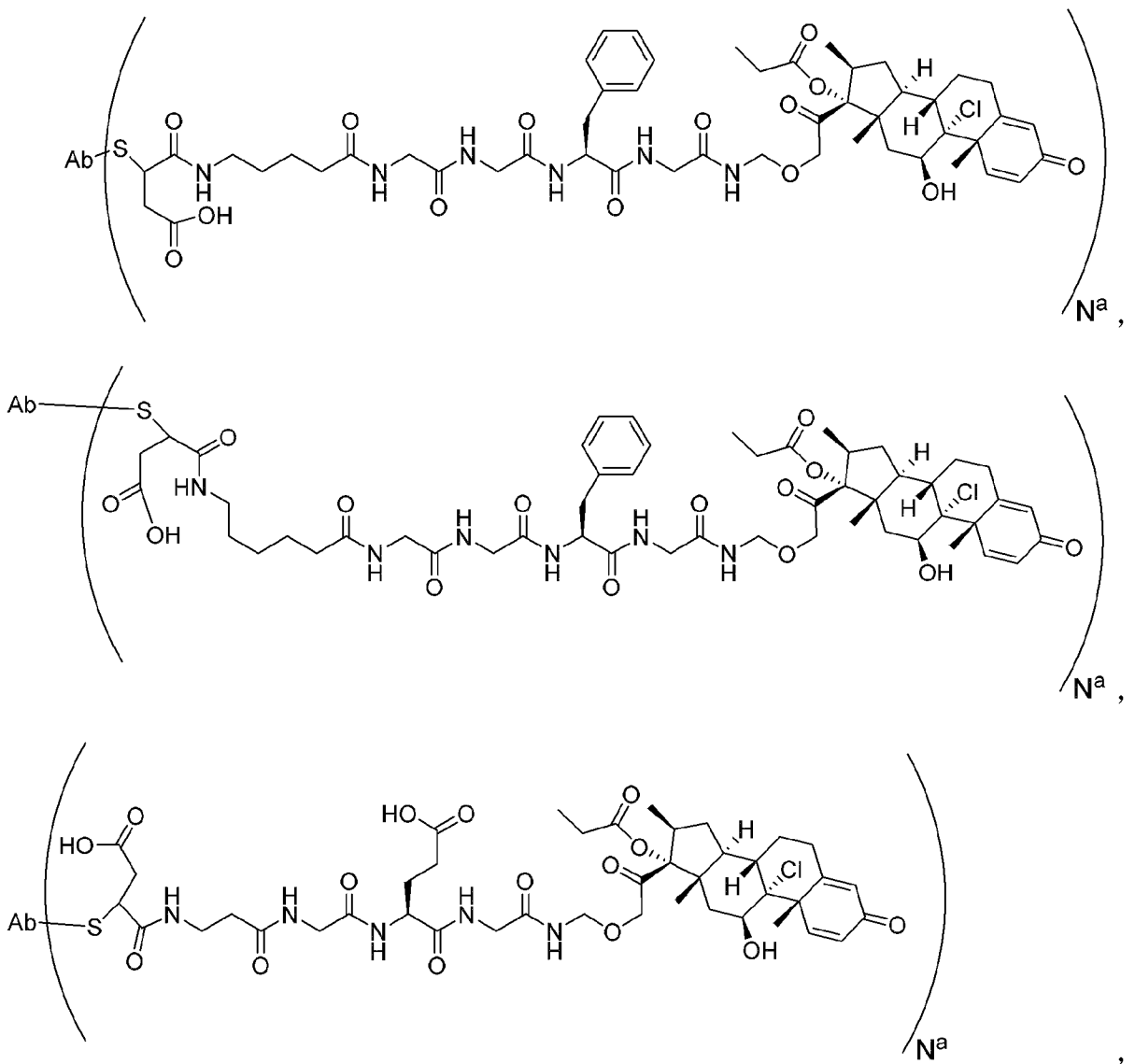


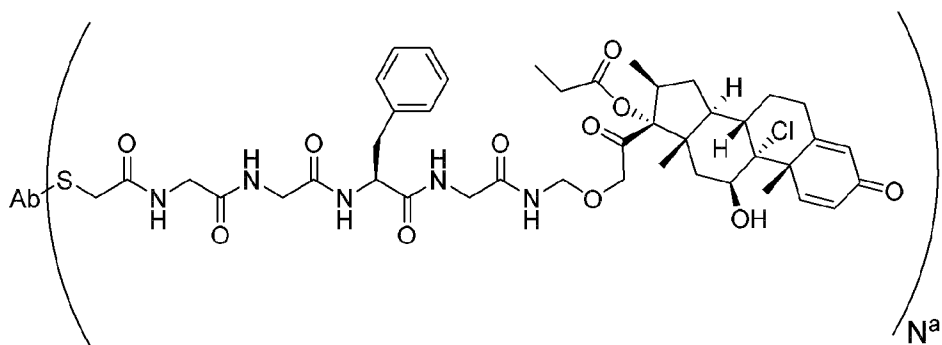
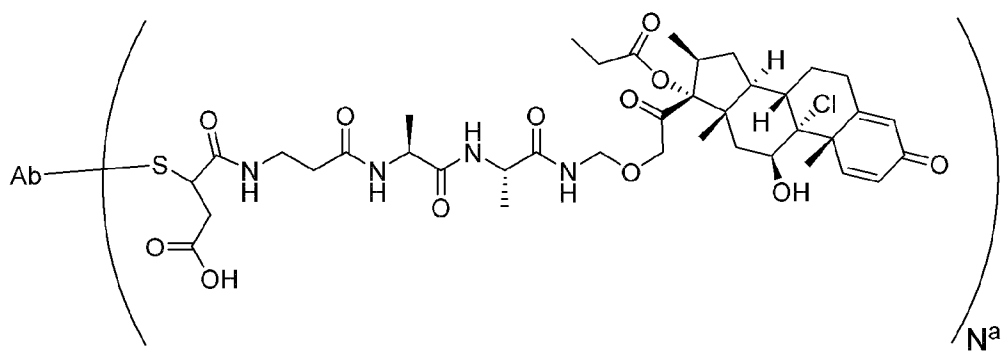
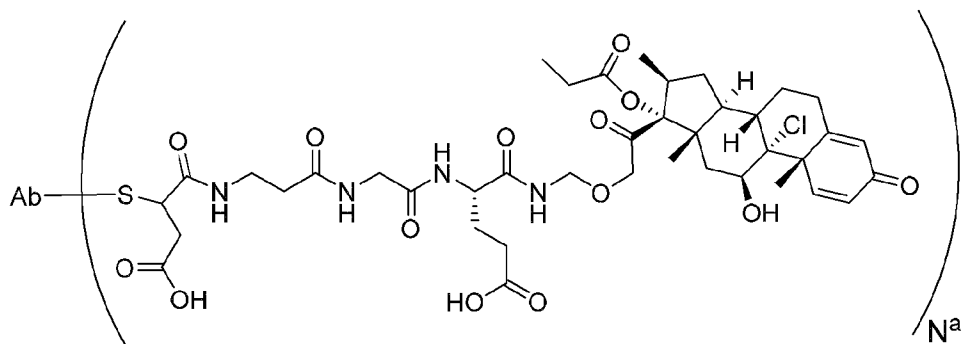
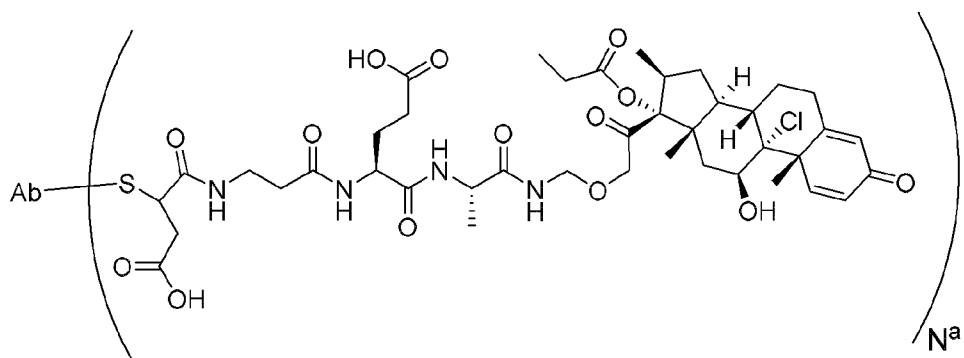
和

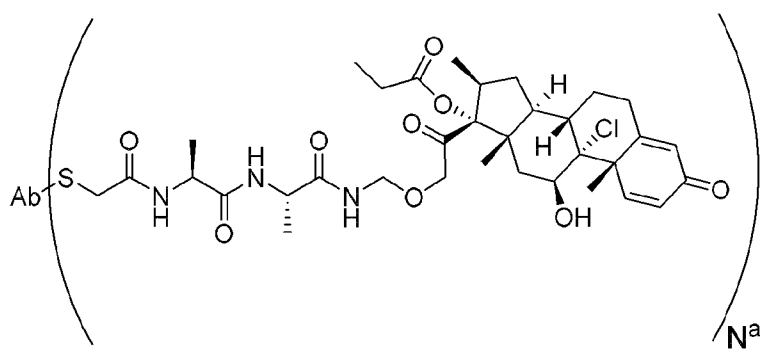
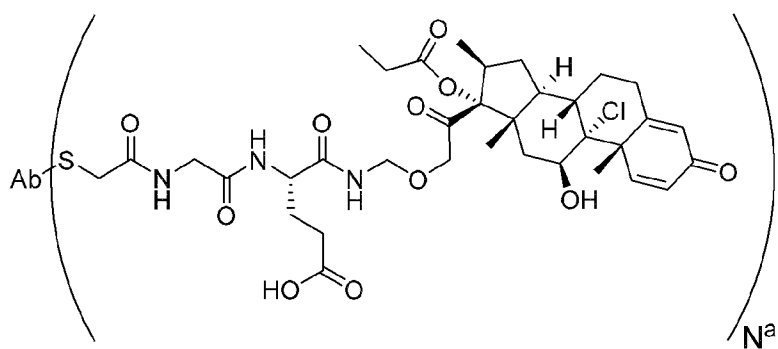
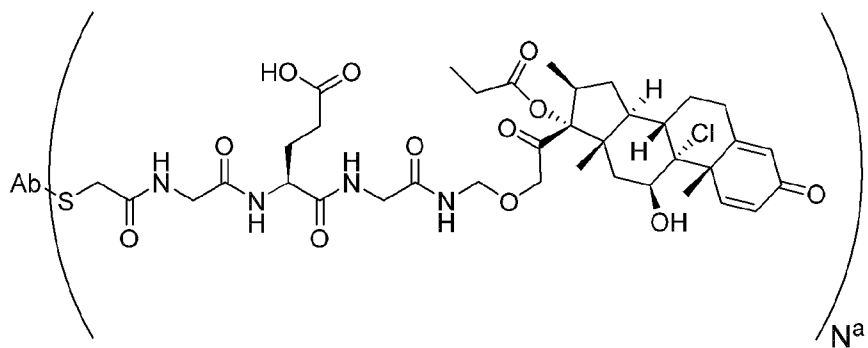
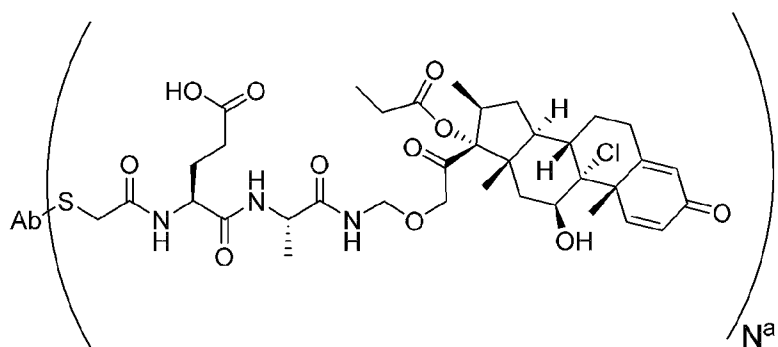


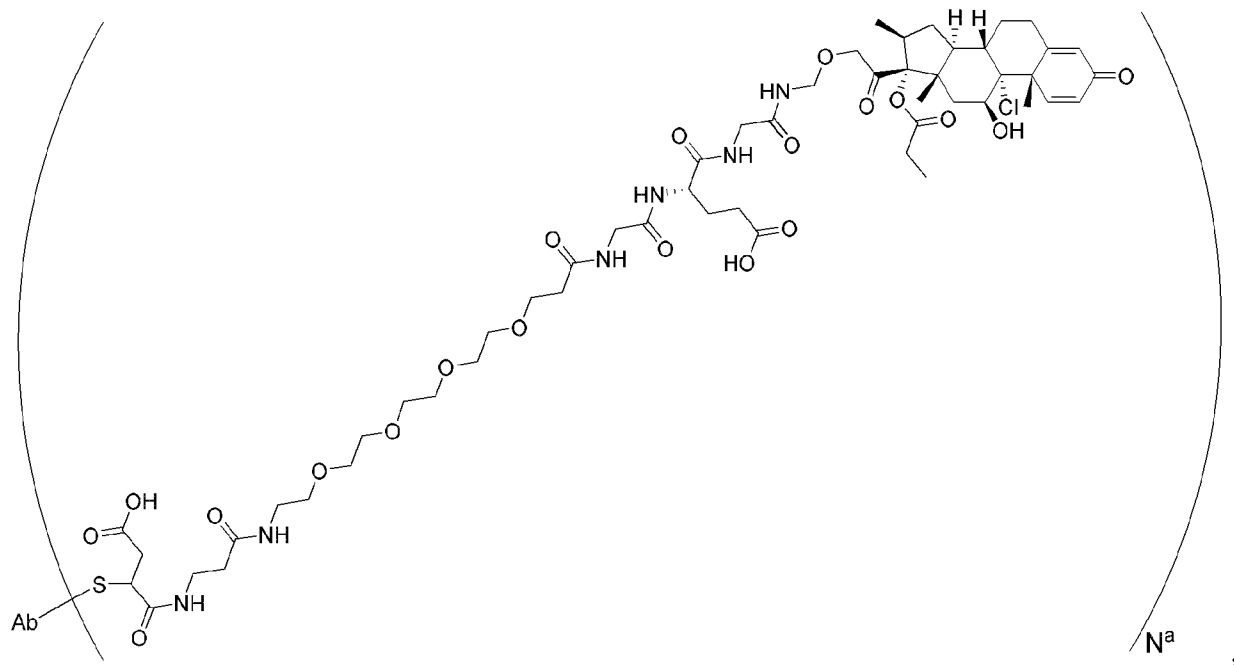
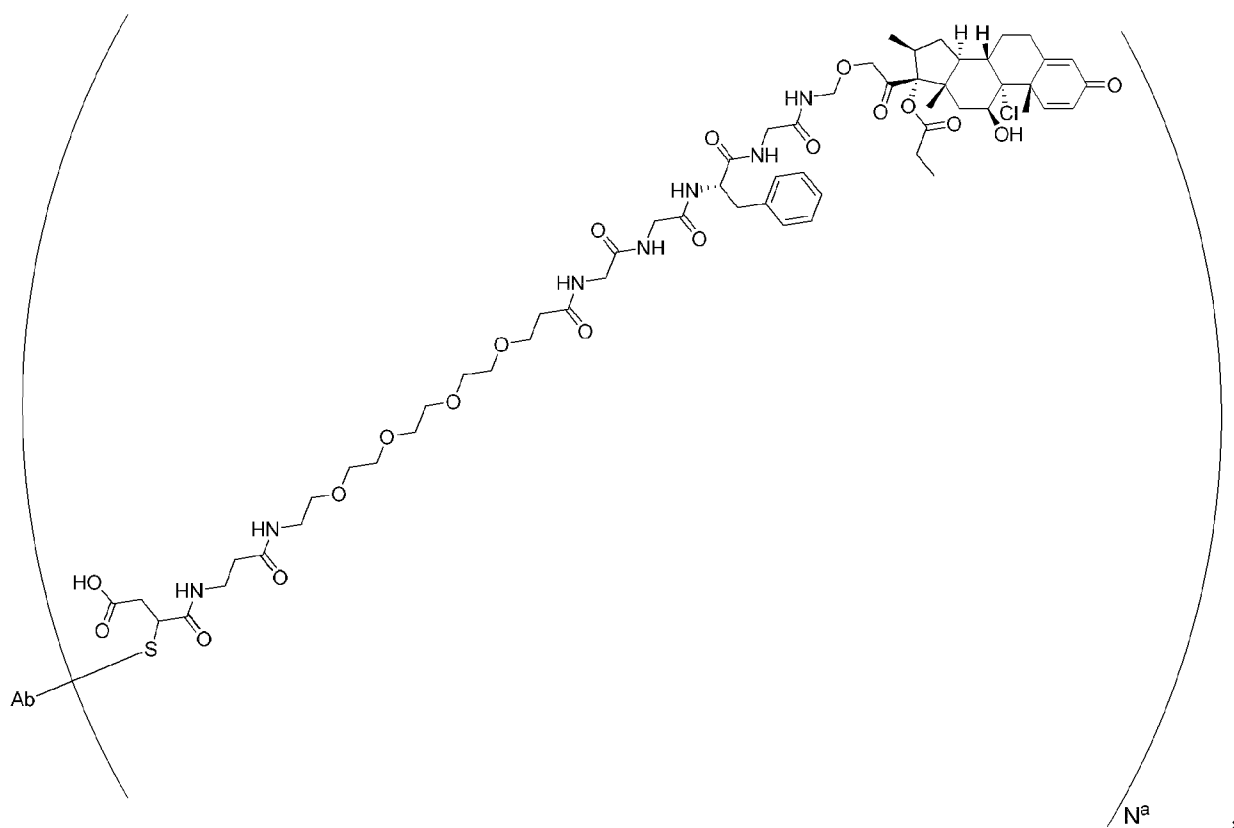
108. 一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

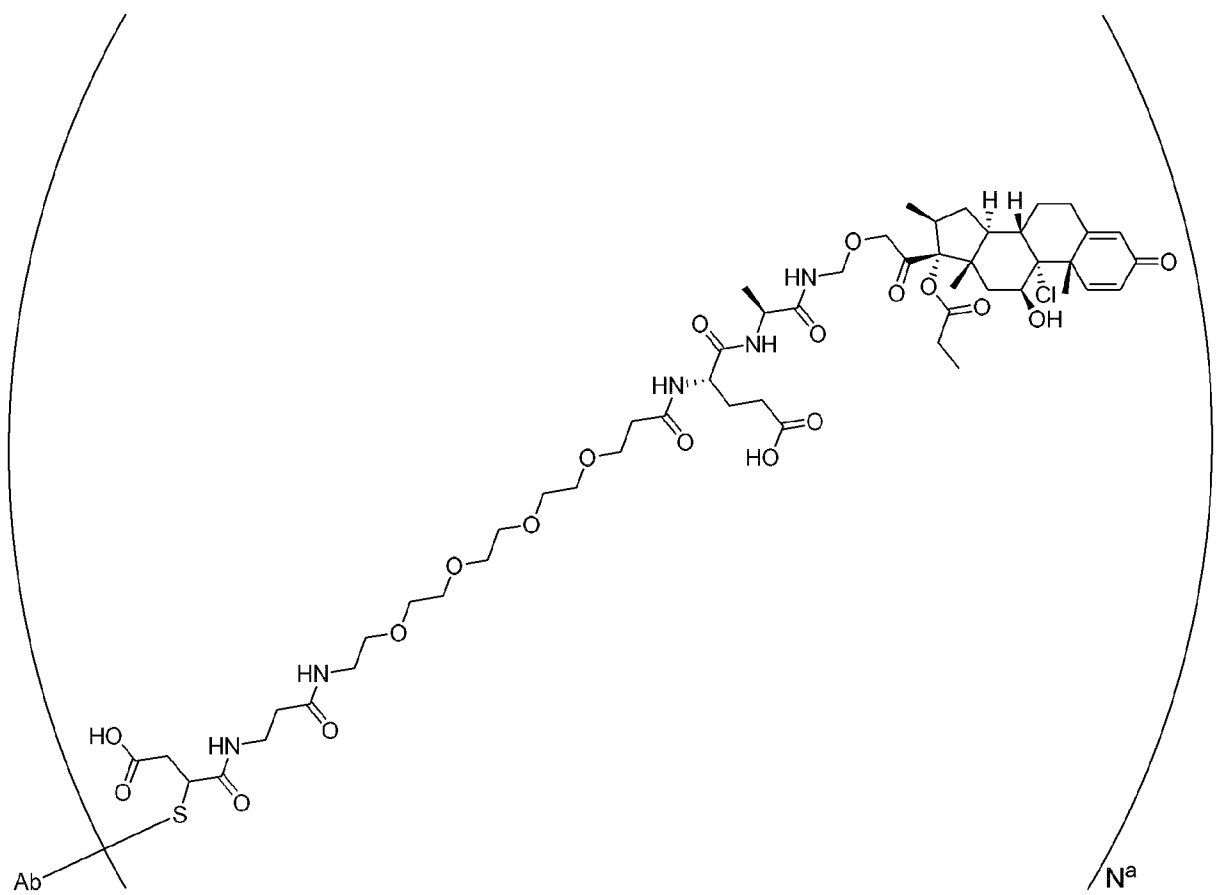
其中，所述化合物包含选自以下组的结构：

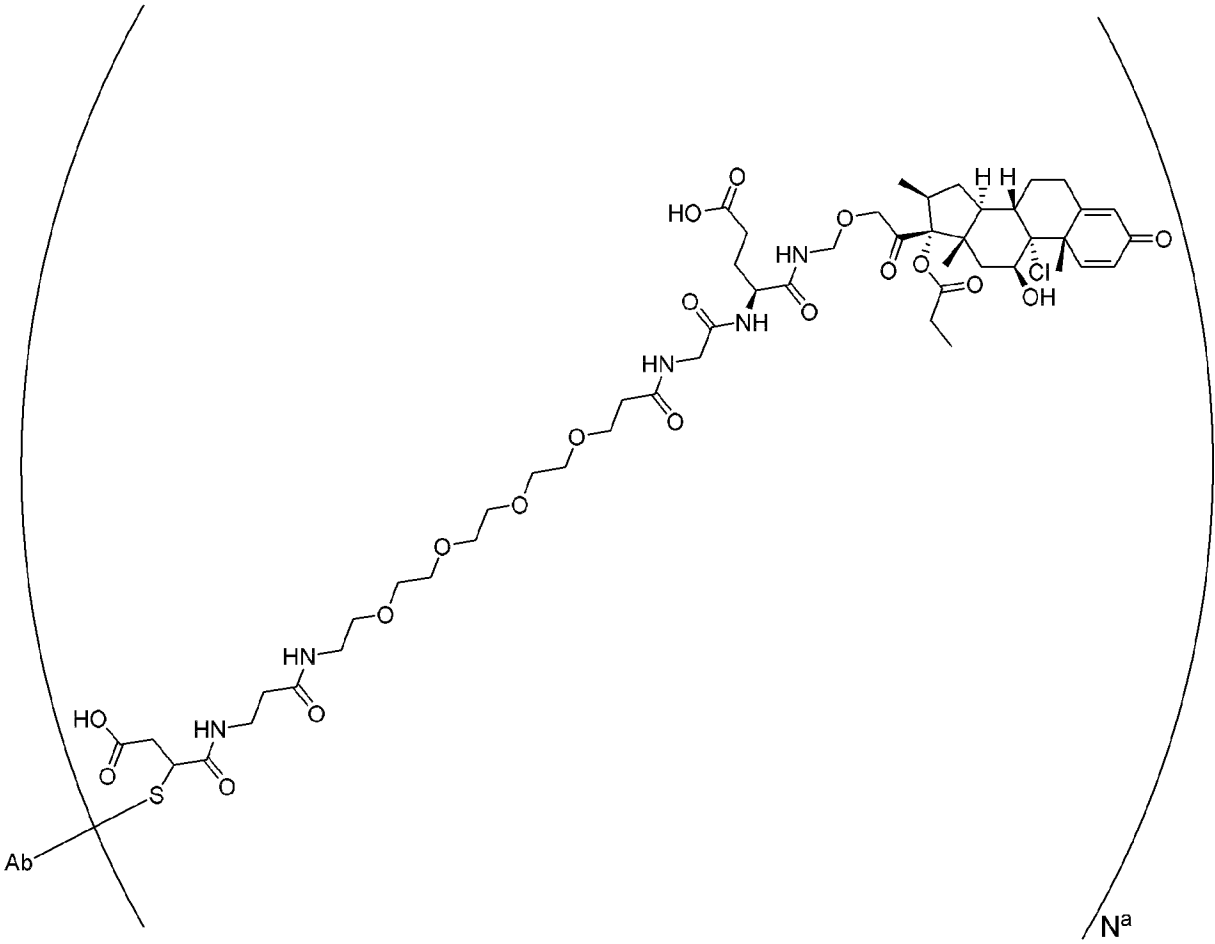






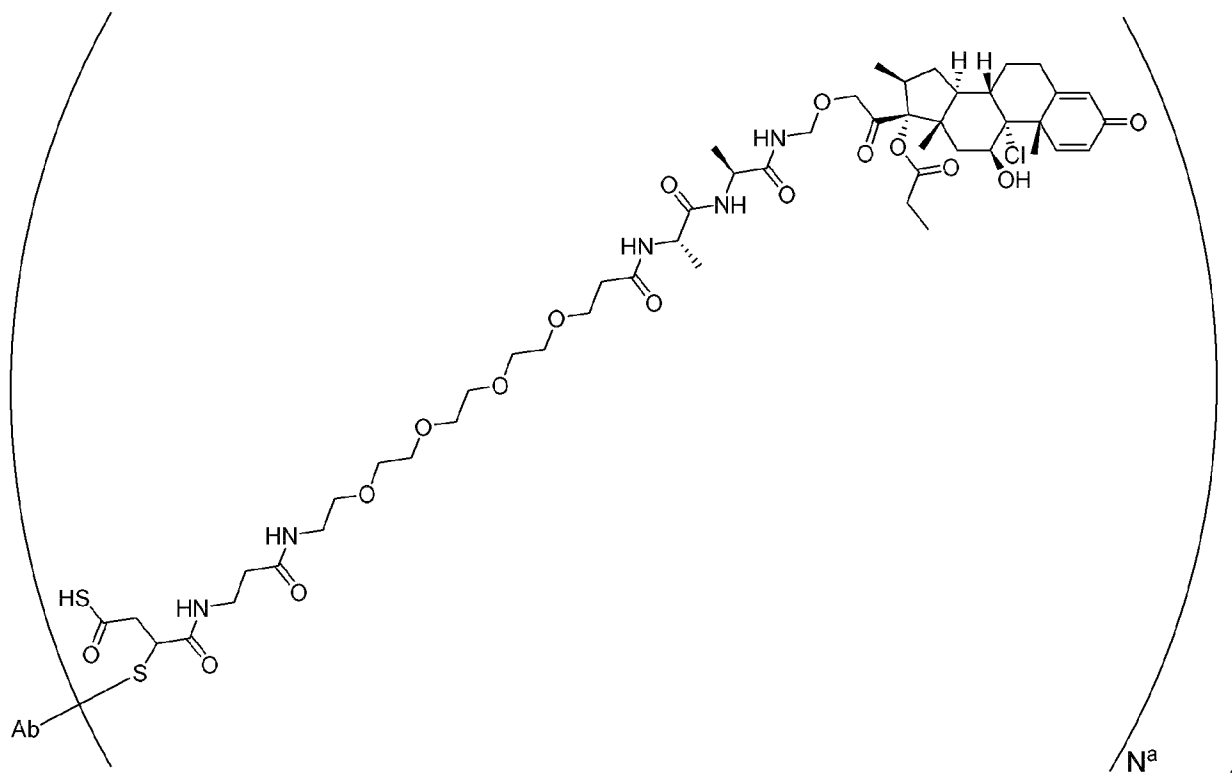






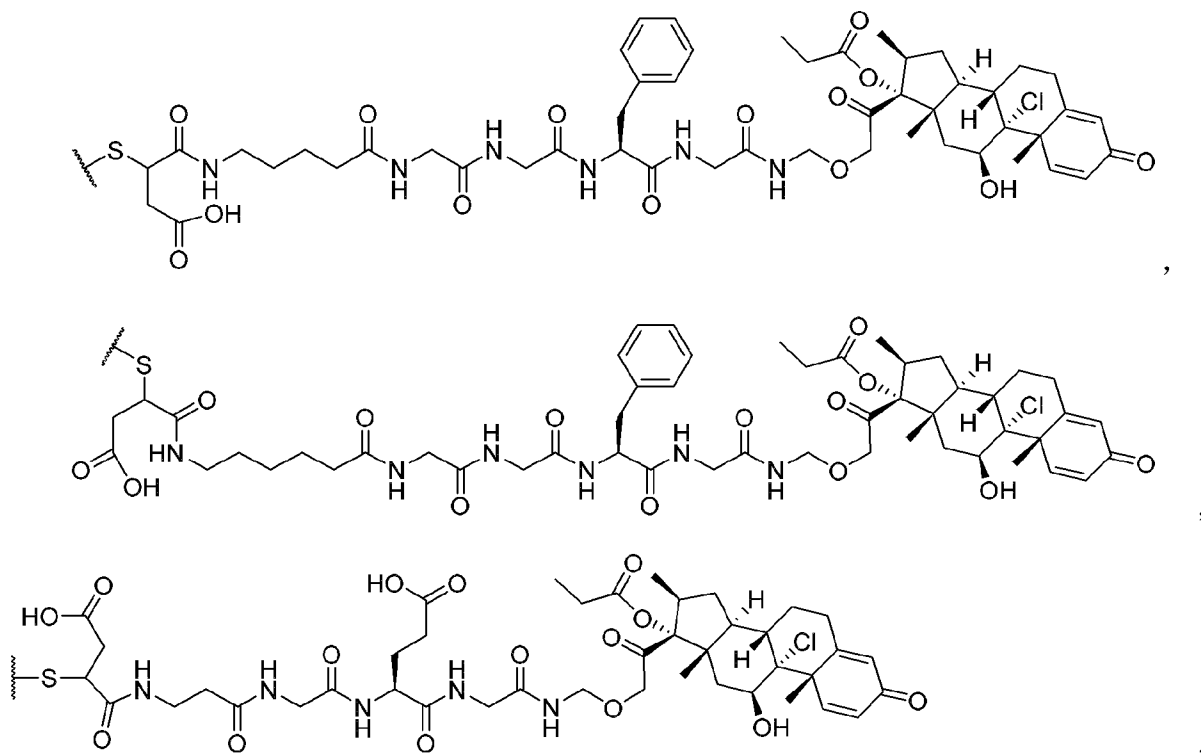
Na^a

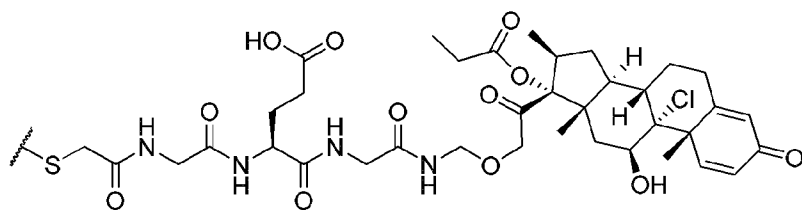
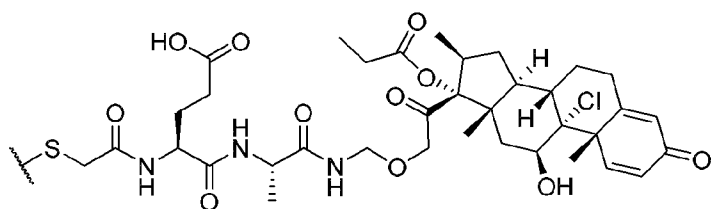
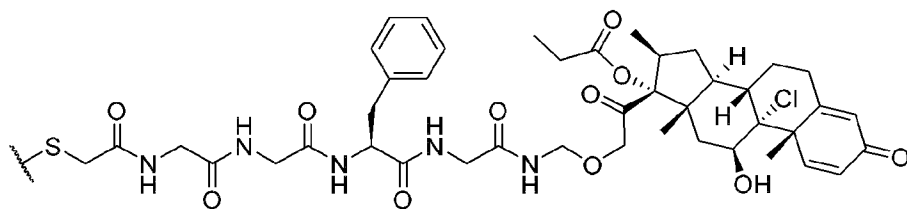
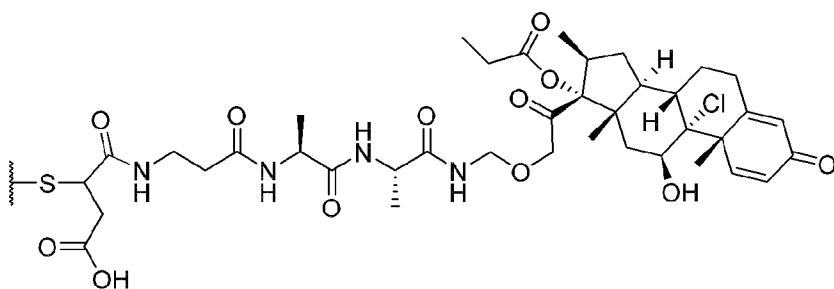
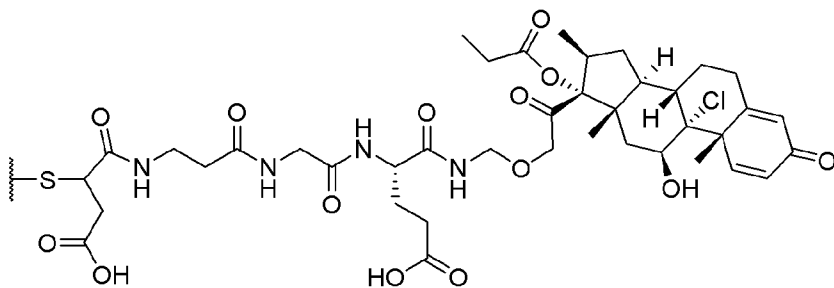
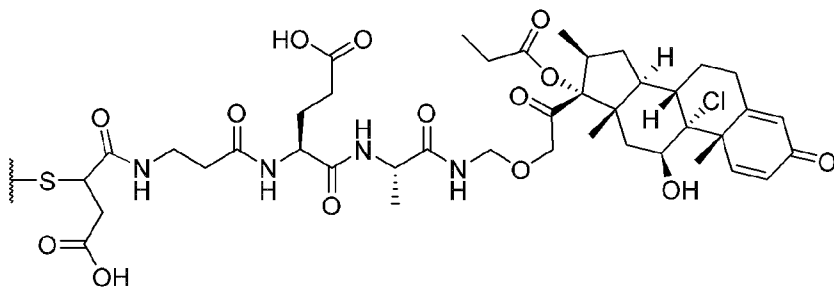
和

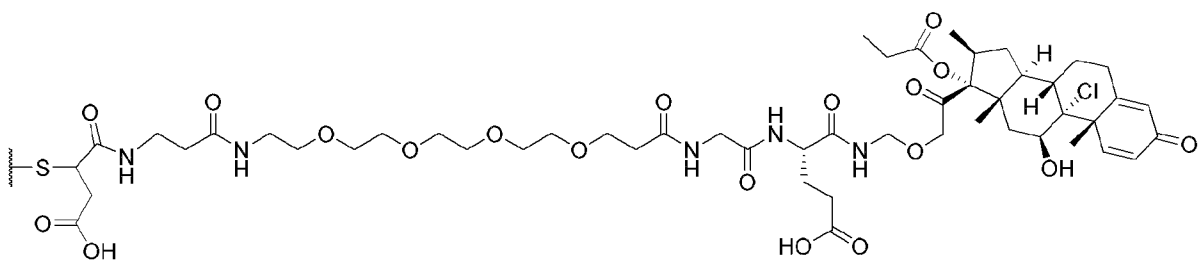
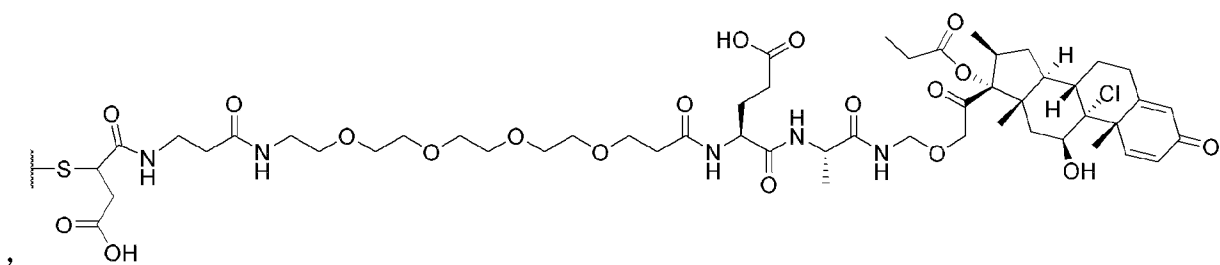
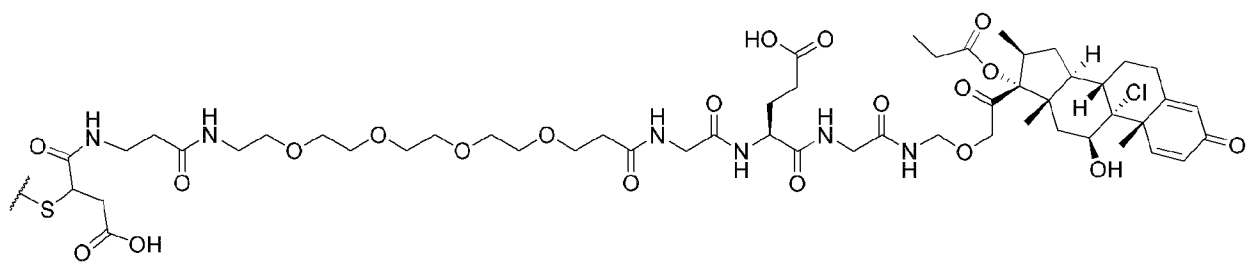
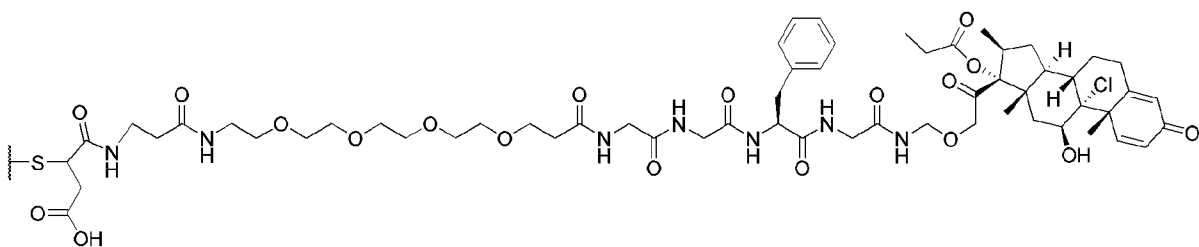
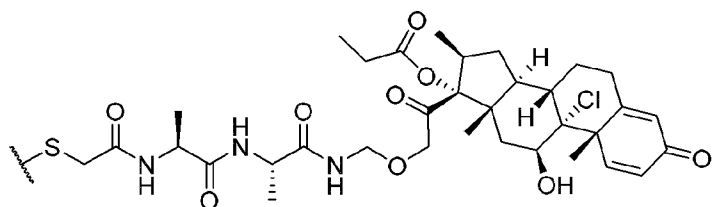
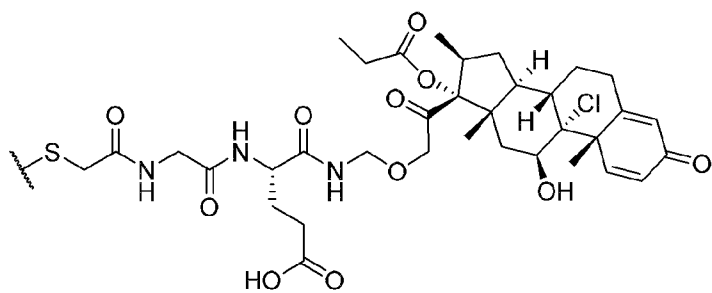


109. 一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

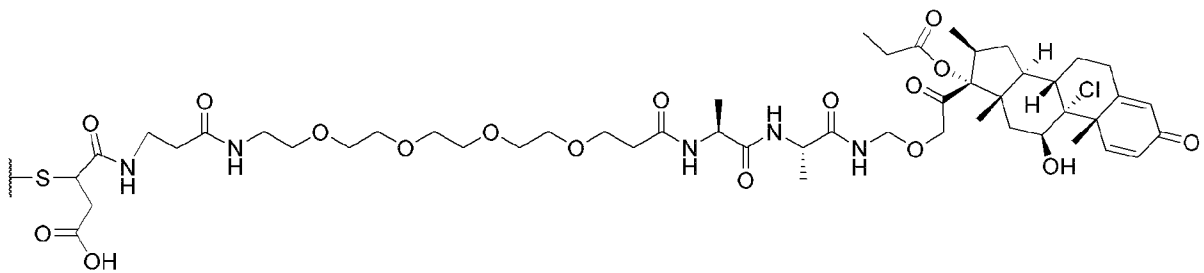
其中，所述化合物包含选自以下组的结构：







和



110. 制备权利要求 1 和 11-109 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的方法，其包含以下步骤：在适于在配体和化合物之间形成键的条件下，使所述配体与权利要求 3-10 和 22-109 中任一项所述的化合物接触。

111. 一种药物组合物，其含有权利要求 1-109 中任一项的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，以及任选地药学上可接受的载体。

112. 一种影响免疫细胞的方法，包括向受试者施用权利要求 1-109 中任一项的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，或权利要求 111 所述的药物组合物。

113. 根据权利要求 112 所述的方法，所述免疫细胞选自以下组：颗粒白细胞和无颗粒白细胞。

114. 根据权利要求 112-113 中任一项所述的方法，所述免疫细胞选自以下组：中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、和嗜碱性粒细胞。

115. 根据权利要求 112-113 中任一项所述的方法，所述免疫细胞选自以下组：淋巴细胞和吞噬细胞。

116. 根据权利要求 112-113 中任一项所述的方法，所述免疫细胞选自以下组：B 细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和树突状细胞。

117. 权利要求 1-109 中任一项的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐和/或权利要求 111 所述的药物组合物在制备药物中的应用，所述药物用于预防和/或治疗疾病和/或症状。

118. 根据权利要求 117 所述用途，所述疾病和/或症状包含与糖皮质激素受体信号转导相关的疾病和/或症状。

119. 根据权利要求 117-118 中任一项的所述用途，所述疾病和/或症状选自以下组：增生性疾病和/或症状、代谢性疾病和/或症状、炎症疾病和/或症状和神经退行性疾病和/或症状。

120. 根据权利要求 117-119 中任一项的所述用途，所述疾病和/或症状选自以下组：系统性自身免疫疾病和/或症状、血液系统相关疾病和/或症状、神经肌肉系统相关疾病和/或症状、消化系统相关疾病和/或症状、泌尿系统相关疾病和/或症状、内分泌腺系统相关疾病和/或症状、皮肤肌肉系统相关疾病和/或症状、和呼吸系统系统相关疾病和/或症状。

121. 根据权利要求 117-120 中任一项的所述用途，所述疾病和/或症状选自以下组：类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、干燥综合症、强直性脊柱炎、韦格纳肉芽肿病和系统性硬化。

122. 根据权利要求 117-120 中任一项的所述用途，所述疾病和/或症状选自以下组：自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性血小板减少症和血管炎。

123. 根据权利要求 117-120 中任一项的所述用途，所述疾病和/或症状选自以下组：多发性硬化、重症肌无力和古兰巴雷综合症。

124. 根据权利要求 117-120 中任一项的所述用途，所述疾病和/或症状选自以下组：溃疡性结肠炎、克隆恩病、自身免疫性肝病和萎缩性胃炎。

125. 根据权利要求 117-120 中任一项的所述用途，所述疾病和/或症状选自以下组：IgA 肾病、原发性肾病综合征、自身免疫性肾小球肾炎、肺肾出血综合征和狼疮肾炎。

126. 根据权利要求 117-120 中任一项的所述用途，所述疾病和/或症状选自以下组：I 型糖尿病、Grave's 病、桥本甲状腺炎、原发性肾上腺皮质萎缩和慢性甲状腺炎。

127. 根据权利要求 117-120 中任一项的所述用途，所述疾病和/或症状选自以下组：银屑病、寻常型天疱疹、皮肤红斑狼疮、皮炎和风湿性多肌痛。

128. 根据权利要求 117-120 中任一项的所述用途，所述疾病和/或症状为哮喘。

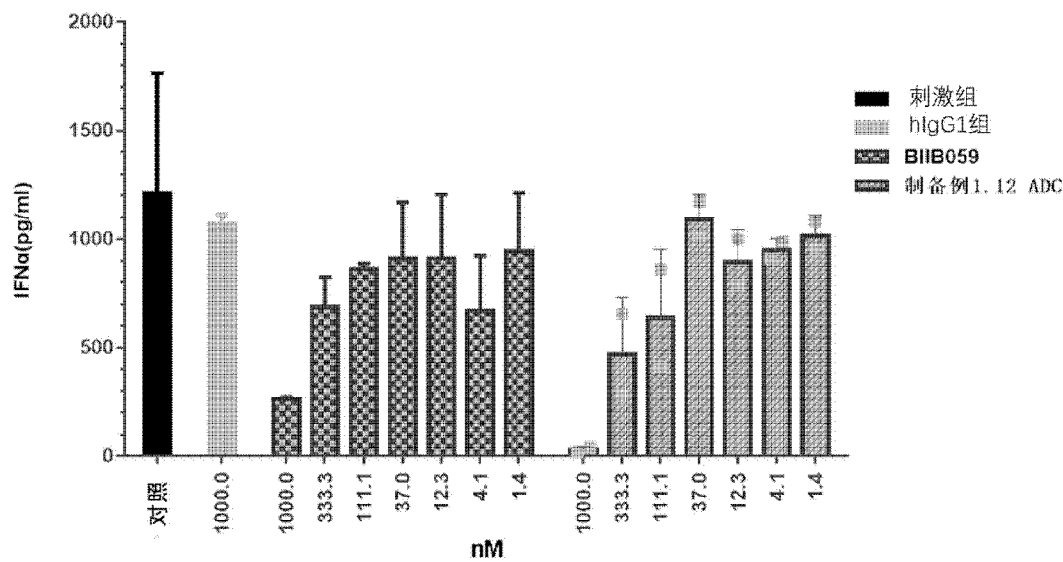


图 1

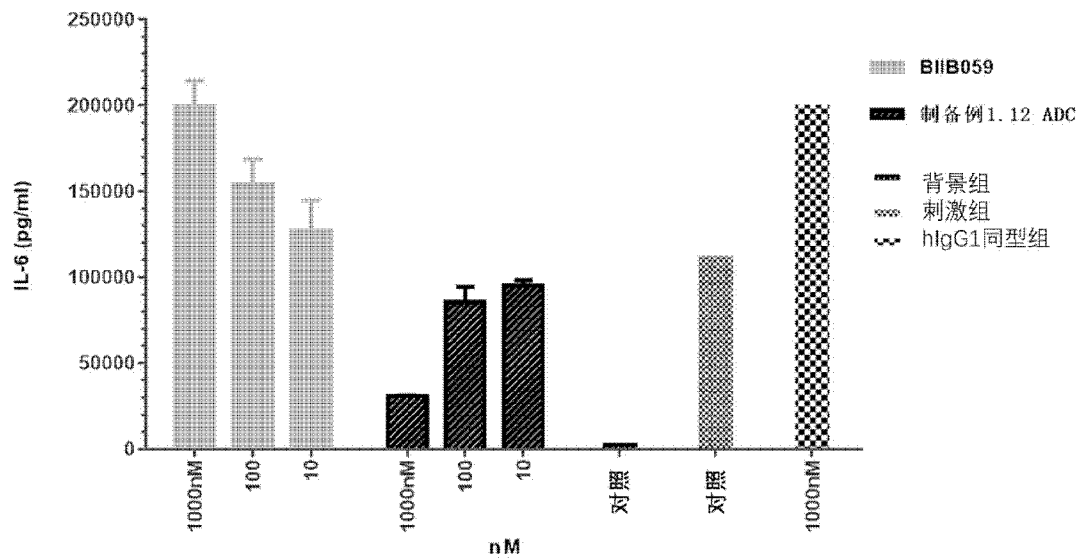


图 2A

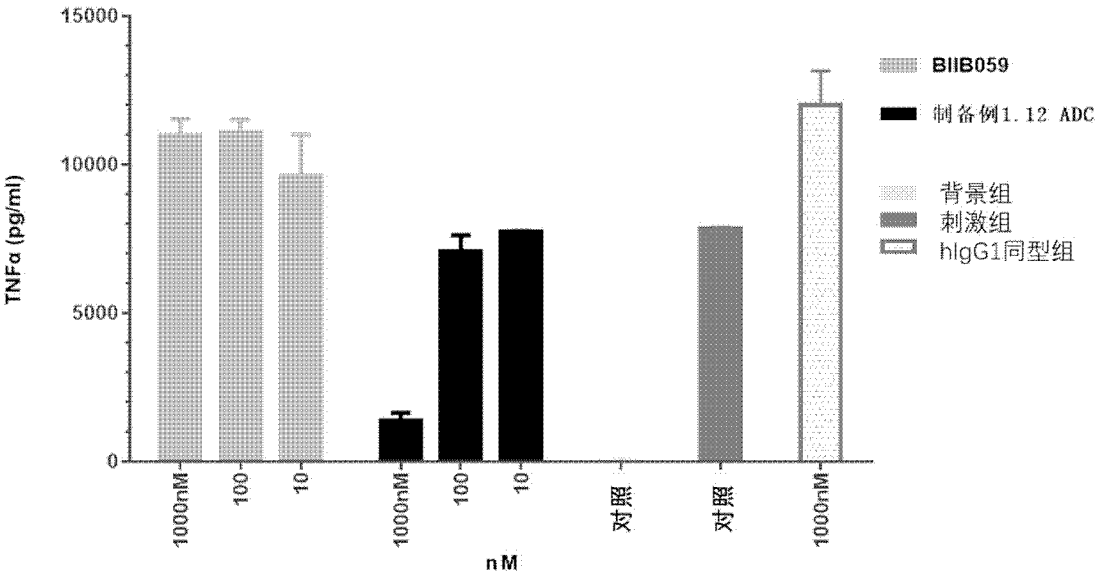


图 2B

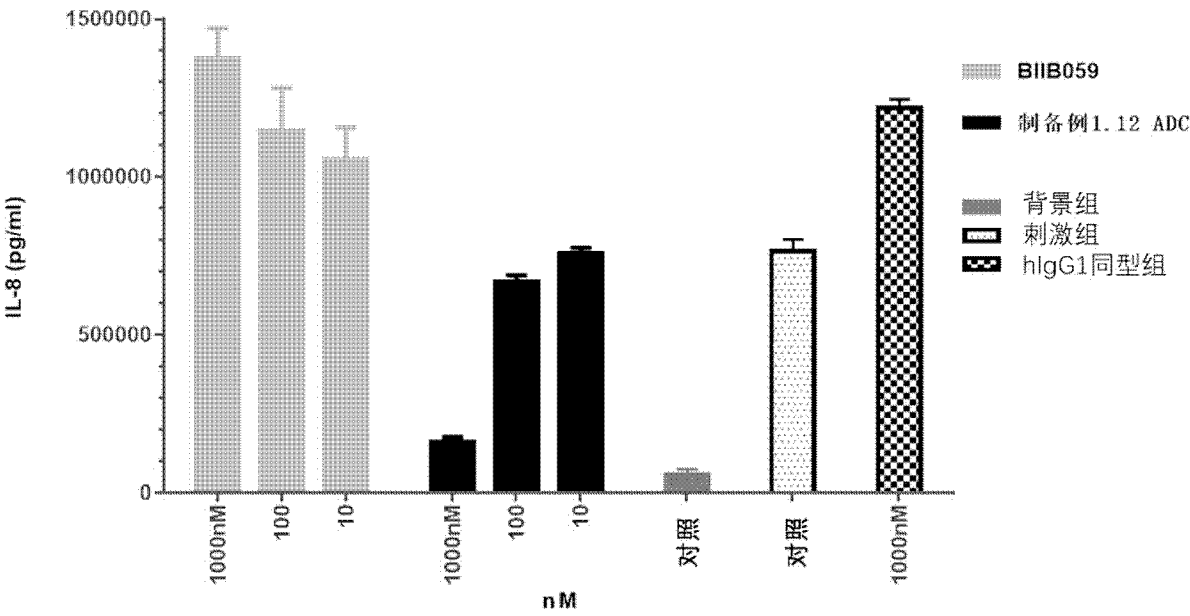


图 2C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/139619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/68(2017.01)i; A61K 31/58(2006.01)i; C07K 16/24(2006.01)i; C07J 71/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; C07K; C07J; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI
 Web of Science: 甙体, 偶联物, 抗体, 糖皮质激素, 炎症, 映恩生物制药, steroid, conjugate, ADC, antibody, glucocorticoid, inflammation, DUALITY BIOLOGIC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008095808 A1 (NICOX S. A.) 14 August 2008 (2008-08-14) abstract, and claim 8	1-3, 15, 111, 117
Y	WO 2017062271 A2 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 13 April 2017 (2017-04-13) abstract, claims 1 and 3, and embodiment 1	1-128
Y	CN 109476699 A (ABBVIE INC.) 15 March 2019 (2019-03-15) abstract, and claims 14-21	1-128
Y	CN 110291097 A (REGENERON PHARMACEUTICALS INC.) 27 September 2019 (2019-09-27) claims 1-45	1-128
Y	CN 112004557 A (REGENERON PHARMACEUTICALS INC.) 27 November 2020 (2020-11-27) claims 1-101	1-128
Y	WO 2015153401 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 08 October 2015 (2015-10-08) claims 1-56	1-128

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 March 2022

Date of mailing of the international search report

22 March 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
 CN)
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
 100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/139619**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017132103 A2 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 03 August 2017 (2017-08-03) claims 1-56	1-128
A	WO 2018089373 A2 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 17 May 2018 (2018-05-17) claims 1-45	1-128

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/139619

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/139619

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **112-116**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 112-116 set forth a method for affecting immune cells. The claim relates to a treatment method using a human body or an animal body as a direct object. Therefore, claims 112-116 do not comply with PCT Rule 39.1(iv). The search for claims 112-116 is made on the basis of a pharmaceutical use of the pharmaceutical composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/139619

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2008095808	A1	14 August 2008	US	2010234334	A1	16 September 2010
				RU	2009132993	A	20 March 2011
				RU	2442790	C2	20 February 2012
				WO	2008095806	A1	14 August 2008
				ZA	200905067	B	28 April 2010
				CN	101652380	A	17 February 2010
				JP	2010517955	A	27 May 2010
				JP	5216782	B2	19 June 2013
				US	2015105547	A1	16 April 2015
				CA	2677441	A1	14 August 2008
				CA	2677441	C	12 April 2016
				EP	2109617	A1	21 October 2009
				CA	2677290	A1	14 August 2008
				US	2010093685	A1	15 April 2010
				US	8933062	B2	13 January 2015
				WO	2008095809	A1	14 August 2008
				NZ	579067	A	24 February 2012
				KR	20090107525	A	13 October 2009
				ES	2601102	T3	14 February 2017
				EP	2118120	A1	18 November 2009
				EP	2118120	B1	05 October 2016
				IL	199815	D0	15 April 2010
				IL	199815	A	31 March 2015
				MX	2009008334	A	12 August 2009
				US	2010041633	A1	18 February 2010
				BR	PI0807078	A2	08 April 2014
				AU	2008213046	A1	14 August 2008
				AU	2008213046	B2	14 February 2013
				CA	2677442	A1	14 August 2008
				EP	2109618	A1	21 October 2009
WO	2017062271	A2	13 April 2017	US	2020164085	A1	28 May 2020
				EP	3359194	A2	15 August 2018
				EP	3359194	A4	24 April 2019
				WO	2017062271	A3	01 June 2017
CN	109476699	A	15 March 2019	JP	2021088582	A	10 June 2021
				RU	2018145728	A	10 July 2020
				RU	2018145728	A3	04 August 2020
				RU	2745748	C2	31 March 2021
				DK	3464318	T3	28 June 2021
				CR	20180594	A	29 July 2019
				KR	20190014542	A	12 February 2019
				PE	20190622	A1	26 April 2019
				US	2018126000	A1	10 May 2018
				PH	12018502539	A1	30 September 2019
				MX	2018014927	A	09 April 2019
				AU	2021269433	A1	16 December 2021
				PL	3464318	T3	08 November 2021
				TW	201801749	A	16 January 2018
				TW	I728118	B	21 May 2021
				SG	10202001787 Q	A	29 April 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/139619

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
				EP	3901162 A1	27 October 2021
				EP	3901162 A4	27 October 2021
				WO	2017210471 A1	07 December 2017
				EC	SP18094857 A	31 January 2019
				IL	263214 D0	31 December 2018
				BR	112018074922 A2	12 March 2019
				DO	P2018000261 A	31 December 2018
				CL	2018003406 A1	15 February 2019
				UY	37269 A	02 January 2018
				SG	11201810678 W A	28 December 2018
				ZA	201808623 B	28 August 2019
				LT	3464318 T	25 June 2021
				JP	2019524645 A	05 September 2019
				JP	6843891 B2	17 March 2021
				PT	3464318 T	02 July 2021
				HU	E054804 T2	28 September 2021
				CO	2018012996 A2	18 January 2019
				SI	3464318 T1	30 July 2021
				ES	2877548 T3	17 November 2021
				MA	51586 A	10 April 2019
				HR	P20210924 T1	03 September 2021
				AU	2017274442 A1	13 December 2018
				AU	2017274442 B2	19 August 2021
				EP	3464318 A1	10 April 2019
				EP	3464318 B1	21 April 2021
				US	2020338208 A1	29 October 2020
				RS	62040 B1	30 July 2021
				CA	3025377 A1	07 December 2017
				US	2019262465 A1	29 August 2019
				US	10668167 B2	02 June 2020
CN	110291097	A	27 September 2019	US	2021332080 A1	28 October 2021
				US	2021040144 A1	11 February 2021
				AU	2017359043 A1	23 May 2019
				MX	2019005330 A	11 September 2019
				EP	3538539 A2	18 September 2019
				IL	266353 D0	30 June 2019
				KR	20190074310 A	27 June 2019
				JP	2019536765 A	19 December 2019
				CA	3042428 A1	17 May 2018
				CO	2019005966 A2	10 July 2019
				CL	2019001259 A1	19 July 2019
				BR	112019009019 A2	09 July 2019
				PH	12019501021 A1	24 June 2019
				SG	10202104259 R A	29 June 2021
				US	2018155389 A1	07 June 2018
				US	10711032 B2	14 July 2020
				WO	2018089373 A2	17 May 2018
				WO	2018089373 A3	21 June 2018
				WO	2018089373 A9	12 July 2018
CN	112004557	A	27 November 2020	KR	20200108002 A	16 September 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/139619

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
				IL	275757 D0	31 August 2020
				EP	3737420 A2	18 November 2020
				BR	112020013492 A2	08 December 2020
				JP	2021509908 A	08 April 2021
				CO	2020009644 A2	30 October 2020
				PH	12020551044 A1	26 April 2021
				US	2019209702 A1	11 July 2019
				WO	2019136487 A2	11 July 2019
				WO	2019136487 A3	12 September 2019
				AU	2019205542 A1	16 July 2020
				CA	3086926 A1	11 July 2019
				MA	50259 A1	29 July 2021
				CL	2020001813 A1	23 October 2020
				EA	202091672 A1	01 February 2021
				SG	11202006510 X A	28 August 2020
WO	2015153401	A1	08 October 2015	US	2017182181 A1	29 June 2017
				US	10550190 B2	04 February 2020
				EP	3125943 A1	08 February 2017
				EP	3125943 A4	06 December 2017
WO	2017132103	A2	03 August 2017	EP	3407916 A2	05 December 2018
				EP	3407916 A4	11 September 2019
				WO	2017132103 A3	07 June 2018
				US	2021015930 A1	21 January 2021
				US	2019030171 A1	31 January 2019
				US	10869929 B2	22 December 2020
WO	2018089373	A2	17 May 2018	US	2021332080 A1	28 October 2021
				US	2021040144 A1	11 February 2021
				AU	2017359043 A1	23 May 2019
				MX	2019005330 A	11 September 2019
				EP	3538539 A2	18 September 2019
				IL	266353 D0	30 June 2019
				KR	20190074310 A	27 June 2019
				JP	2019536765 A	19 December 2019
				CA	3042428 A1	17 May 2018
				CO	2019005966 A2	10 July 2019
				CL	2019001259 A1	19 July 2019
				BR	112019009019 A2	09 July 2019
				PH	12019501021 A1	24 June 2019
				SG	10202104259 R A	29 June 2021
				US	2018155389 A1	07 June 2018
				US	10711032 B2	14 July 2020
				WO	2018089373 A3	21 June 2018
				WO	2018089373 A9	12 July 2018
				CN	110291097 A	27 September 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/139619

A. 主题的分类

A61K 47/68(2017.01)i; A61K 31/58(2006.01)i; C07K 16/24(2006.01)i; C07J 71/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; C07K; C07J; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science: 甾体, 偶联物, 抗体, 糖皮质激素, 炎症, 映恩生物制药, steroid, conjugate, ADC, antibody, glucocorticoid, inflammation, DUALITY BIOLOGIC

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2008095808 A1 (NICOX S.A.) 2008年8月14日 (2008 - 08 - 14) 摘要; 权利要求8	1-3, 15, 111, 117
Y	WO 2017062271 A2 (MERCK SHARP & DOHME CORP. 等) 2017年4月13日 (2017 - 04 - 13) 摘要; 权利要求1, 3; 实施例1	1-128
Y	CN 109476699 A (艾伯维公司) 2019年3月15日 (2019 - 03 - 15) 摘要; 权利要求14-21	1-128
Y	CN 110291097 A (里珍纳龙药品有限公司) 2019年9月27日 (2019 - 09 - 27) 权利要求1-45	1-128
Y	CN 112004557 A (里珍纳龙药品有限公司) 2020年11月27日 (2020 - 11 - 27) 权利要求1-101	1-128
Y	WO 2015153401 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. 等) 2015年10月8日 (2015 - 10 - 08) 权利要求1-56	1-128
Y	WO 2017132103 A2 (MERCK SHARP & DOHME CORP. 等) 2017年8月3日 (2017 - 08 - 03) 权利要求1-56	1-128

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年3月9日

国际检索报告邮寄日期

2022年3月22日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

崔义文

电话号码 (86-10)53961855

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/139619

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2018089373 A2 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 2018年5月17日 (2018 - 05 - 17) 权利要求1-45	1-128

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列 (续第1页第1. c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:

☒ 附件C/ST. 25文本文件形式

☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:

☐ 附件C/ST. 25文本文件形式 (细则13之三. 1(a))

☐ 纸件或图形文件形式 (细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)

2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围 (如适用) 的所需声明。

3. 补充意见:

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 112-116
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求112-116请求保护一种影响免疫细胞的方法。该权利要求涉及以人体或动物体为直接对象的治疗方法。因此，权利要求112-116不符合PCT细则39.1 (iv)的规定。对于权利要求112-116的检索是基于所述药物组合物的制药用途所作出的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求， 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/139619

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2008095808	A1	2008年8月14日	US	2010234334	A1	2010年9月16日
				RU	2009132993	A	2011年3月20日
				RU	2442790	C2	2012年2月20日
				WO	2008095806	A1	2008年8月14日
				ZA	200905067	B	2010年4月28日
				CN	101652380	A	2010年2月17日
				JP	2010517955	A	2010年5月27日
				JP	5216782	B2	2013年6月19日
				US	2015105547	A1	2015年4月16日
				CA	2677441	A1	2008年8月14日
				CA	2677441	C	2016年4月12日
				EP	2109617	A1	2009年10月21日
				CA	2677290	A1	2008年8月14日
				US	2010093685	A1	2010年4月15日
				US	8933062	B2	2015年1月13日
				WO	2008095809	A1	2008年8月14日
				NZ	579067	A	2012年2月24日
				KR	20090107525	A	2009年10月13日
				ES	2601102	T3	2017年2月14日
				EP	2118120	A1	2009年11月18日
				EP	2118120	B1	2016年10月5日
				IL	199815	D0	2010年4月15日
				IL	199815	A	2015年3月31日
				MX	2009008334	A	2009年8月12日
				US	2010041633	A1	2010年2月18日
				BR	PI0807078	A2	2014年4月8日
				AU	2008213046	A1	2008年8月14日
				AU	2008213046	B2	2013年2月14日
				CA	2677442	A1	2008年8月14日
				EP	2109618	A1	2009年10月21日
WO	2017062271	A2	2017年4月13日	US	2020164085	A1	2020年5月28日
				EP	3359194	A2	2018年8月15日
				EP	3359194	A4	2019年4月24日
				WO	2017062271	A3	2017年6月1日
CN	109476699	A	2019年3月15日	JP	2021088582	A	2021年6月10日
				RU	2018145728	A	2020年7月10日
				RU	2018145728	A3	2020年8月4日
				RU	2745748	C2	2021年3月31日
				DK	3464318	T3	2021年6月28日
				CR	20180594	A	2019年7月29日
				KR	20190014542	A	2019年2月12日
				PE	20190622	A1	2019年4月26日
				US	2018126000	A1	2018年5月10日
				PH	12018502539	A1	2019年9月30日
				MX	2018014927	A	2019年4月9日
				AU	2021269433	A1	2021年12月16日
				PL	3464318	T3	2021年11月8日
				TW	201801749	A	2018年1月16日
				TW	1728118	B	2021年5月21日
				SG	10202001787Q	A	2020年4月29日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/139619

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				EP	3901162	A1	2021年10月27日
				EP	3901162	A4	2021年10月27日
				WO	2017210471	A1	2017年12月7日
				EC	SP18094857	A	2019年1月31日
				IL	263214	D0	2018年12月31日
				BR	112018074922	A2	2019年3月12日
				DO	P2018000261	A	2018年12月31日
				CL	2018003406	A1	2019年2月15日
				UY	37269	A	2018年1月2日
				SG	11201810678W	A	2018年12月28日
				ZA	201808623	B	2019年8月28日
				LT	3464318	T	2021年6月25日
				JP	2019524645	A	2019年9月5日
				JP	6843891	B2	2021年3月17日
				PT	3464318	T	2021年7月2日
				HU	E054804	T2	2021年9月28日
				CO	2018012996	A2	2019年1月18日
				SI	3464318	T1	2021年7月30日
				ES	2877548	T3	2021年11月17日
				MA	51586	A	2019年4月10日
				HR	P20210924	T1	2021年9月3日
				AU	2017274442	A1	2018年12月13日
				AU	2017274442	B2	2021年8月19日
				EP	3464318	A1	2019年4月10日
				EP	3464318	B1	2021年4月21日
				US	2020338208	A1	2020年10月29日
				RS	62040	B1	2021年7月30日
				CA	3025377	A1	2017年12月7日
				US	2019262465	A1	2019年8月29日
				US	10668167	B2	2020年6月2日
CN	110291097	A	2019年9月27日	US	2021332080	A1	2021年10月28日
				US	2021040144	A1	2021年2月11日
				AU	2017359043	A1	2019年5月23日
				MX	2019005330	A	2019年9月11日
				EP	3538539	A2	2019年9月18日
				IL	266353	D0	2019年6月30日
				KR	20190074310	A	2019年6月27日
				JP	2019536765	A	2019年12月19日
				CA	3042428	A1	2018年5月17日
				CO	2019005966	A2	2019年7月10日
				CL	2019001259	A1	2019年7月19日
				BR	112019009019	A2	2019年7月9日
				PH	12019501021	A1	2019年6月24日
				SG	10202104259R	A	2021年6月29日
				US	2018155389	A1	2018年6月7日
				US	10711032	B2	2020年7月14日
				WO	2018089373	A2	2018年5月17日
				WO	2018089373	A3	2018年6月21日
				WO	2018089373	A9	2018年7月12日
CN	112004557	A	2020年11月27日	KR	20200108002	A	2020年9月16日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/139619

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				IL	275757	D0	2020年8月31日
				EP	3737420	A2	2020年11月18日
				BR	112020013492	A2	2020年12月8日
				JP	2021509908	A	2021年4月8日
				CO	2020009644	A2	2020年10月30日
				PH	12020551044	A1	2021年4月26日
				US	2019209702	A1	2019年7月11日
				WO	2019136487	A2	2019年7月11日
				WO	2019136487	A3	2019年9月12日
				AU	2019205542	A1	2020年7月16日
				CA	3086926	A1	2019年7月11日
				MA	50259	A1	2021年7月29日
				CL	2020001813	A1	2020年10月23日
				EA	202091672	A1	2021年2月1日
				SG	11202006510X	A	2020年8月28日
WO			2015153401 A1 2015年10月8日	US	2017182181	A1	2017年6月29日
				US	10550190	B2	2020年2月4日
				EP	3125943	A1	2017年2月8日
				EP	3125943	A4	2017年12月6日
WO			2017132103 A2 2017年8月3日	EP	3407916	A2	2018年12月5日
				EP	3407916	A4	2019年9月11日
				WO	2017132103	A3	2018年6月7日
				US	2021015930	A1	2021年1月21日
				US	2019030171	A1	2019年1月31日
				US	10869929	B2	2020年12月22日
WO			2018089373 A2 2018年5月17日	US	2021332080	A1	2021年10月28日
				US	2021040144	A1	2021年2月11日
				AU	2017359043	A1	2019年5月23日
				MX	2019005330	A	2019年9月11日
				EP	3538539	A2	2019年9月18日
				IL	266353	D0	2019年6月30日
				KR	20190074310	A	2019年6月27日
				JP	2019536765	A	2019年12月19日
				CA	3042428	A1	2018年5月17日
				CO	2019005966	A2	2019年7月10日
				CL	2019001259	A1	2019年7月19日
				BR	112019009019	A2	2019年7月9日
				PH	12019501021	A1	2019年6月24日
				SG	10202104259R	A	2021年6月29日
				US	2018155389	A1	2018年6月7日
				US	10711032	B2	2020年7月14日
				WO	2018089373	A3	2018年6月21日
				WO	2018089373	A9	2018年7月12日
				CN	110291097	A	2019年9月27日