(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110234357 A
(43)申请公布日 2019.09.13

(21)申请号 201780084228.5

(22)申请日 2017.11.22

(30)优先权数据
62/425895 2016.11.23 US
62/572010 2017.10.13 US
15/819650 2017.11.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.07.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/063002 2017.11.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/098269 EN 2018.05.31

(71)申请人 梅尔莎纳医疗公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A.V.于尔科维茨基 N.D.博亚克 杜冰帆 D.R.古默罗夫 M.科茨卡 T.B.罗文格尔 C.A.斯蒂芬森 尹茂

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 周蓉 周齐宏

(51)Int.Cl.
A61K 47/68(2006.01)
A61K 47/65(2006.01)
A61K 47/60(2006.01)
A61K 47/54(2006.01)

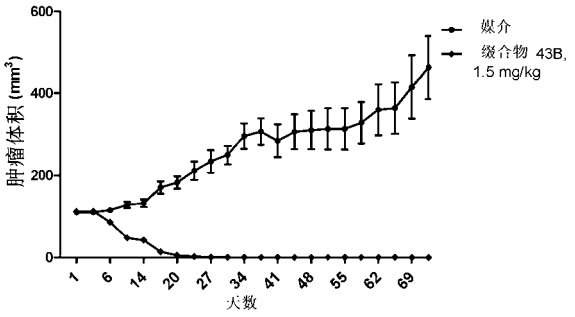
权利要求书28页 说明书235页 附图5页

(54)发明名称

用于抗体-药物缀合物的含肽接头

(57)摘要

本公开一般涉及包含含肽接头的抗体-药物缀合物，并涉及将这些缀合物用作治疗剂和/或诊断剂的方法。本文还公开了用于与靶向部分(例如，抗体)、药物或二者缀合以产生抗体-药物缀合物的含肽支架。



CN 110234357 A

1.一种缀合物,其包含靶向部分和一个或更多个共价结合至所述靶向部分的接头-药物部分,其中:

各接头-药物部分包括多功能接头,所述多功能接头通过各药物单元的可释放组装单元的中间性将所述靶向部分连接至一个或更多个药物单元,并且将亲水基团连接至各接头-药物部分的药物单元,其中所述可释放组装单元能够靠近由所述靶向部分靶向的靶位点释放游离药物,并且

其中所述多功能接头包含介于所述靶向部分和所述亲水基团之间的肽部分,其中所述肽部分包括至少两个氨基酸。

2.权利要求1所述的缀合物,其中所述靶向部分是基于蛋白质的识别分子(PBRM)。

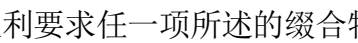
3.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述PBRM是抗体或抗体片段。

4.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述肽部分包括3至约10个氨基酸。

5.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述肽部分包括至少4个氨基酸或至少5个氨基酸。

6.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述亲水基团包含多元醇或其衍生物、聚醚或其衍生物、或其组合。

7.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述亲水基团包含氨基多元醇。

8.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述氨基多元醇是,其中

n_1是0至约6的整数;

各R_{58}独立地为氢或C_{1-8}烷基;

R_{60}是键、C_{1-6}烷基接头或-CHR_{59}-,其中R_{59}是H、烷基、环烷基或芳基烷基;

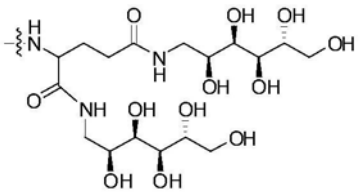
R_{61}是CH_2OR_{62}、$COOR_{62}$、-$(CH_2)_{n2}COOR_{62}$,或被一个或更多个羟基取代的杂环烷基;且

R_{62}是H或C_{1-8}烷基;且

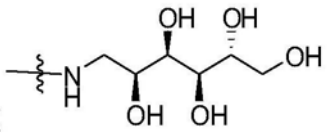
n_2是1至约5的整数。

9.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述亲水基团包含还原葡糖胺。

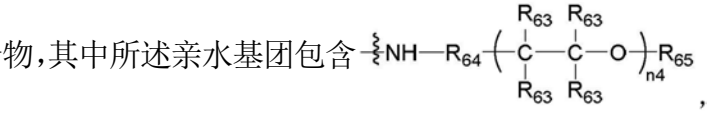
10.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述亲水基团包含



或



。

11.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述亲水基团包含,

其中

n_4是1至约25的整数;

各R_{63}独立地为氢或C_{1-8}烷基;

R_{64}是键或C_{1-8}烷基接头;

R_{65}是H、C_{1-8}烷基或-$(CH_2)_{n2}COOR_{62}$;

R_{62}是H或C_{1-8}烷基;且

n_2是1至约5的整数。

12.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述亲水基团包含聚乙二醇。

13.前述权利要求任一项所述的缀合物,其中所述亲水基团包含具有约6至约24个PEG子单元、优选约6至约12个PEG子单元或约8至约12个PEG子单元的聚乙二醇。

14.一种缀合物,其包含靶向部分和一个或更多个共价结合至所述靶向部分的接头-药物部分,其中

各接头-药物部分包括多功能接头,所述多功能接头通过各药物单元的可释放组装单元的中间性将所述靶向部分连接至一个或更多个药物单元,并且将多元醇或其衍生物连接至各接头-药物部分的药物单元,其中所述可释放组装单元能够靠近由所述靶向部分靶向的靶位点释放游离药物。

15.权利要求14所述的缀合物,其中所述多元醇或其衍生物包含氨基多元醇。

16.权利要求15所述的缀合物,其中所述氨基多元醇是,其中

n_1是0至约6的整数;

各R_{58}独立地为氢或C_{1-8}烷基;

R_{60}是键、C_{1-6}烷基接头,或-CHR_{59}-,其中R_{59}是H、烷基、环烷基或芳基烷基;

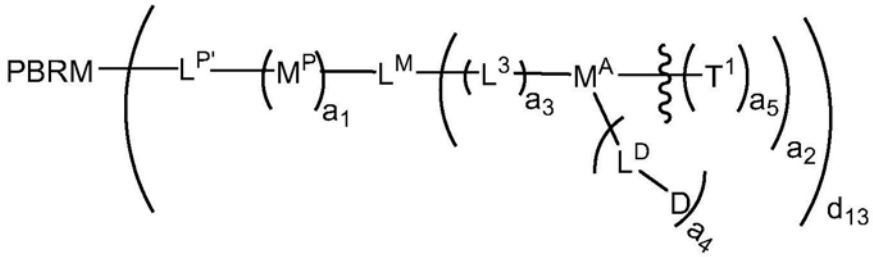
R_{61}是CH_2OR_{62}、$COOR_{62}$、-$(CH_2)_{n2}COOR_{62}$、-$(CH_2)_{1-5}COOH$或被一个或更多个羟基取代的杂环烷基;

R_{62}是H或C_{1-8}烷基,且

n_2是1至约5的整数。

17.权利要求14-16中任一项所述的缀合物,其中所述多元醇或其衍生物包含还原葡糖胺。

18.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其具有式(I):



(I),

其中

a_1是0至1的整数;

a_2是1至3的整数;

a_3是0至1的整数;

a_4是1至约5的整数;

a_5是1至3的整数;

d_{13}是1至约14的整数;

PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

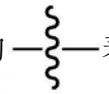
$L^{P'}$是将PBRM连接至M^P的二价接头部分；其相应的单价部分L^P含有官能团W^P，所述官能团W^P能够与PBRM的官能团一起形成共价键；

M^P是延伸单元；

L^M是键、或三价或四价接头，并且当L^M是键时，a_2是1；当L^M是三价接头时，a_2是2；或当L^M是四价接头时，a_2是3；

L^3是含羰基的部分；

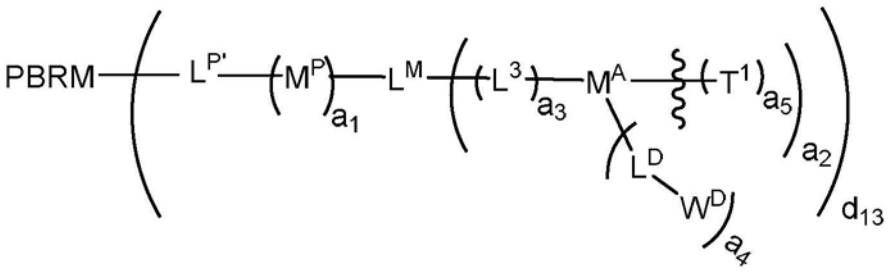
M^A包含含有至少两个氨基酸的肽部分；

T^1是亲水基团并且介于T^1和M^A之间的  表示T^1和M^A直接或间接连接；

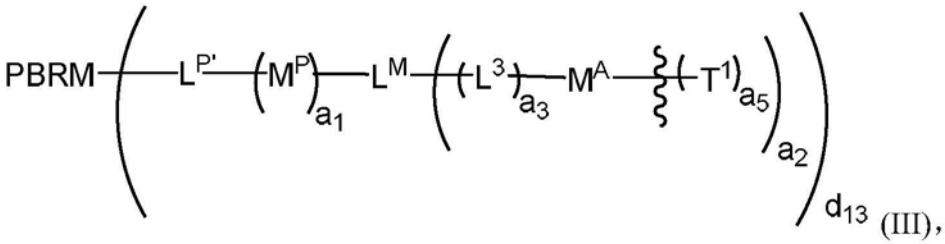
D的每次出现独立地为具有≤约5kDa的分子量的治疗剂；且

L^D的每次出现独立地为将D连接至M^A的二价接头部分，并包含至少一个可裂解的键，使得当该键断裂时，D以活性形式释放用于其预期治疗效果。

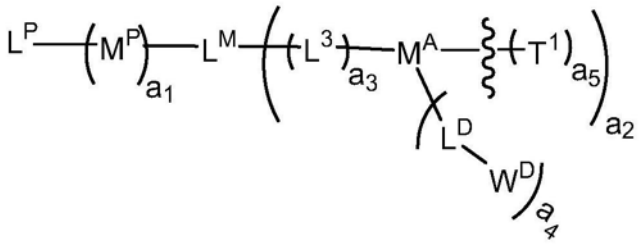
19.含肽支架，其具有式(II)-(XIV)中的任一者：



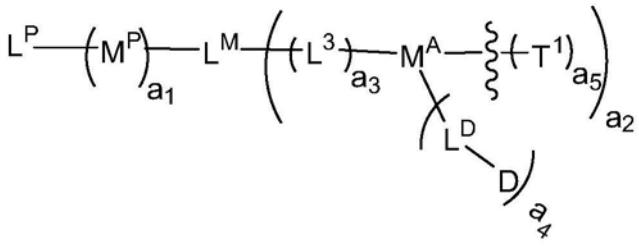
(II),



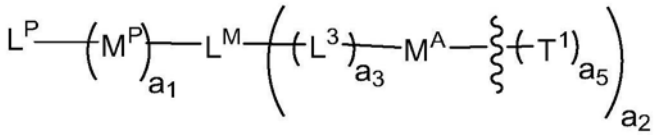
(III),



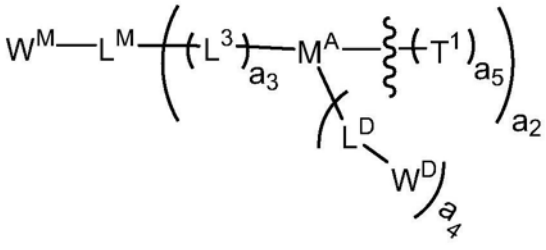
(IV),



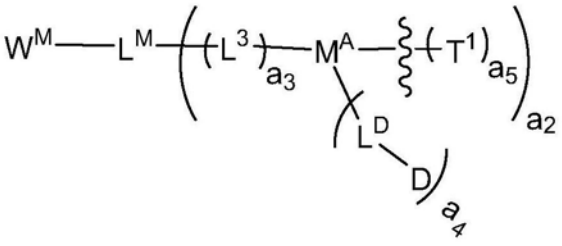
(V),



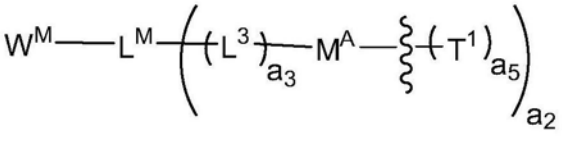
(VI),



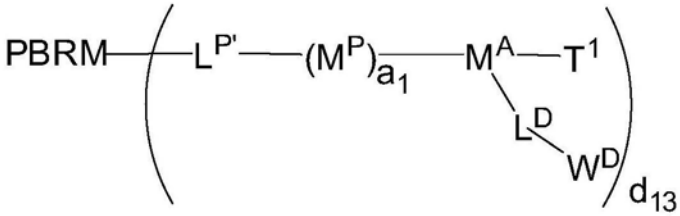
(VII),



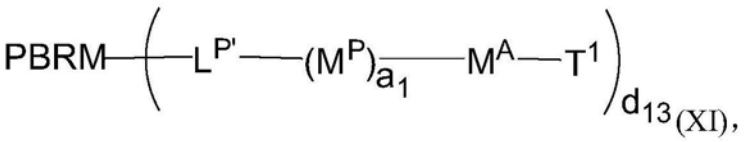
(VIII),



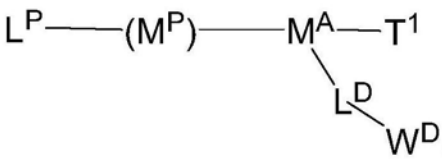
(IX),



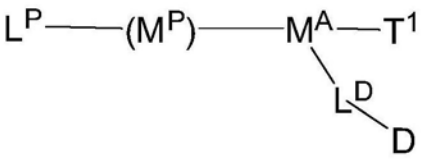
(X)，



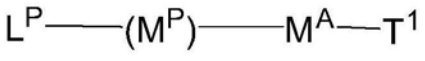
(XI),



(XII),



(XIII)，或



(XIV),

其中

a_1是0至1的整数；

a_2是1至3的整数；

a_3是0至1的整数；

a_4是1至约5的整数；

a_5是1至3的整数；

d_{13}是1至约14的整数；

PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

$L^{P'}$是将PBRM连接至M^P的二价接头部分；其相应的单价部分L^P含有官能团W^P，所述官能团W^P能够与PBRM的官能团一起形成共价键；

M^P是延伸单元；

L^M是键、或三价或四价接头，并且当L^M是键时，a_2是1；当L^M是三价接头时，a_2是2；或当L^M

是四价接头时，a_2是3；

L^3是含羰基的部分；

M^A包含含有至少两个氨基酸的肽部分；

T^1是亲水基团并且介于T^1和M^A之间的表示T^1和M^A直接或间接连接；

W^M的每次出现独立地为氢、保护基、离去基团、或能够通过形成共价键将L^M连接至M^P的官能团；

W^D的每次出现独立地为能够与具有≤约5kDa的分子量的治疗剂(“D”)的官能团一起形成共价键的官能团；且

L^D的每次出现独立地为将W^D或D连接至M^A的二价接头部分，并且L^D包含至少一个可裂解的键，使得当该键断裂时，D以活性形式释放用于其预期治疗效果。

20.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中L^3，当存在时，包含—X—C_{1-10}亚烷基—C(O)—，其中X直接连接至L^M，其中X为CH_2、O或NR_5，且R_5是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、COOH或COO-C_{1-6}烷基。

21.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中L^3，当存在时，为-NR_5-$(CH_2)_v$-C(O)-或-CH_2-$(CH_2)_v$-C(O)-NR_5-$(CH_2)_v$-C(O)-，其中各v独立地为1至10的整数。

22.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中L^3，当存在时，为-NH-$(CH_2)_2$-C(O)-或-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-C(O)-。

23.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中各v独立地为1至6、或2至4、或2的整数。

24.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中a_4是1、2或3。

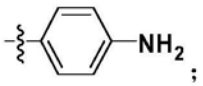
25.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中d_{13}是4或5。

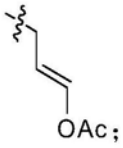
26.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中各W^P，当存在时，独立地为：

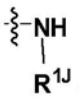
(1) ;

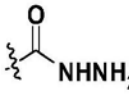
(2) ;

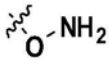
(3) ;

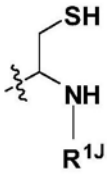
(4) ;

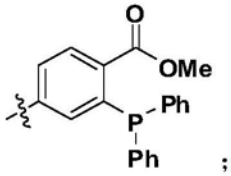
(5) ;

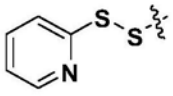
(6) ;

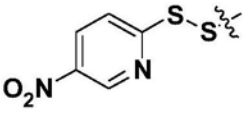
(7) ;

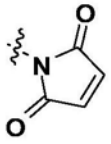
(8) ;

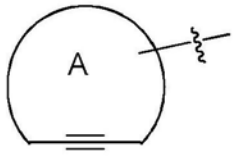
(9) ;

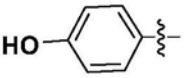
(10) ;

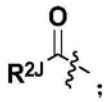
(11) ;

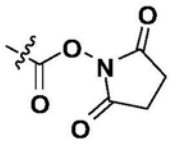
(12) ;

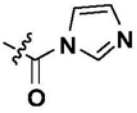
(13) ;

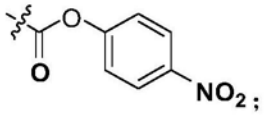
(14) ;

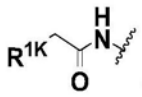
(15) ;

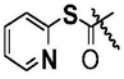
(16) ;

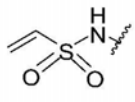
(17) ;

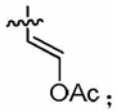
(18) ;

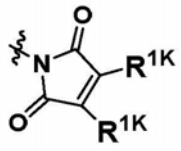
(19) ;

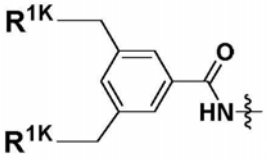
(20) ;

(21) ;

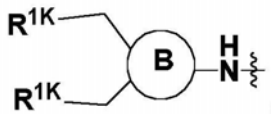
(22)  ;

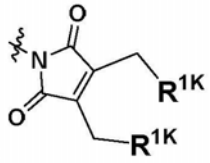
(23)  ;

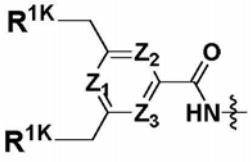
(24)  ;

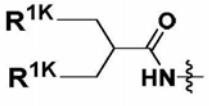
(25)  ;

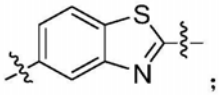
(26)

 ;

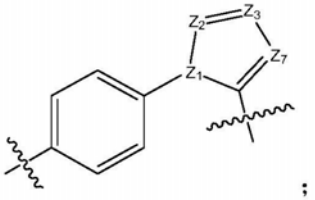
(27)  ;

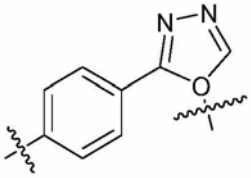
(28)  ;

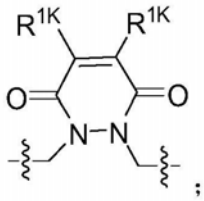
(29)  ;

(30)  ;

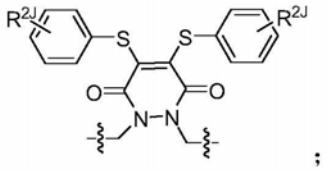
(31)

 ;

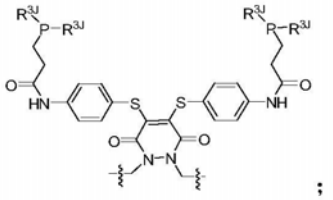
(32)  ;

(33)  ;

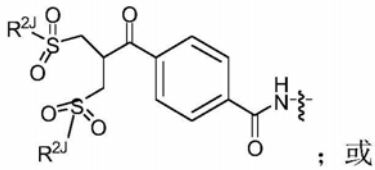
(34)

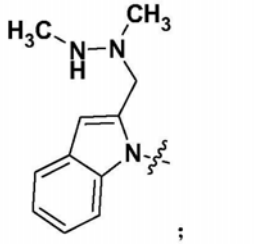
 ;

(35)

 ;

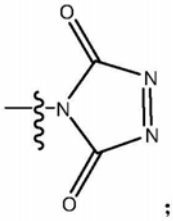
(36)

 ; 或

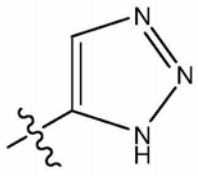
 ;

(37)

(38)

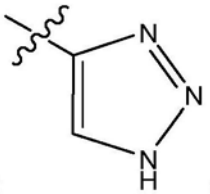
 ;

(39) 或

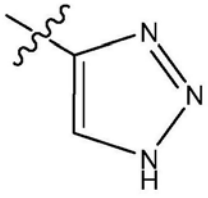
 ;

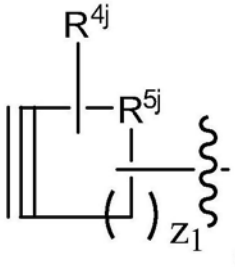
(41)

(40)

 ;

(40)

 ; 或

 ;

其中

环A是环烷基或杂环烷基；

环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^{1K}是离去基团；

R^{1A}是硫保护基；

R^{1J}是氢，脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分；

R^{2J}是氢，脂族、芳基、杂脂族或碳环部分；

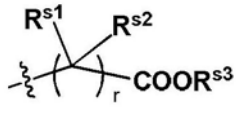
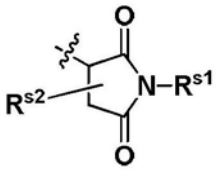
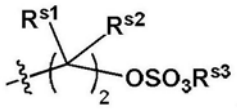
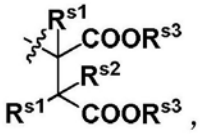
R^{3J}是C_{1-6}烷基且Z_1、Z_2、Z_3和Z_7各自独立地为碳或氮原子；

R^{4j}是氢、卤素、OR、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_2R$、C_{1-24}烷基或6-24元的芳基或杂芳基，其中所述C_{1-24}烷基或6-24元的芳基或杂芳基任选被一个或更多个芳基或杂芳基取代；或者两个R^{4j}一起形成增环环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；R是氢、烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基；

R^{5j}是$C(R^{4j})_2$、O、S或NR；且

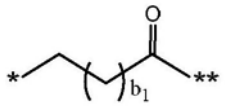
z_1是整数1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

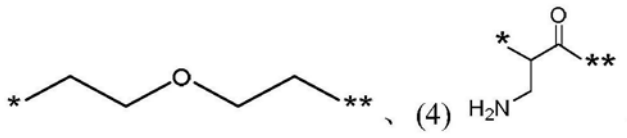
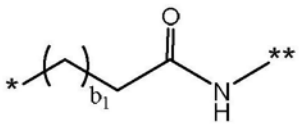
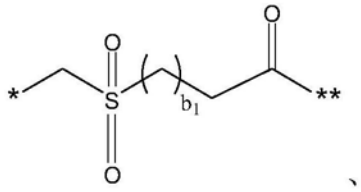
27.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中R^{1K}是卤素或RC(O)O-，其中R是氢，脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分。

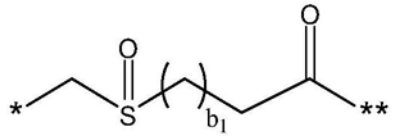
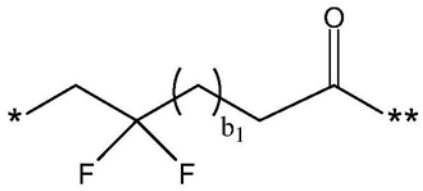
28.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中R^{1A}是 、、、，其中r是1或2，且R^{s1}、R^{s2}和R^{s3}中的每一个是氢，脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分。

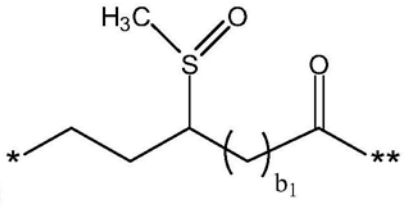
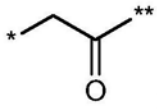
29.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中M^P，当存在时，是$-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]_z-$，其中Z_4连接至$L^{P'}$或L^P，且Z_6连接至L^M；其中

z是1、2或3；

Z_4是：(1) 、(2) 、(3)

、(4)、(5) R_{17}、(6)、(7)、

(8)、(9)、

(10)、或(11)，

其中*表示与$L^{P'}$或L^{P}的连接，且**表示与Z_5或Z_6的连接，当Z_5或Z_6存在时，或当Z_5和Z_6均不存在时，表示与L^{M}的连接；

b_1是0至6的整数；

e_1是0至8的整数，

R_{17}是C_{1-10}亚烷基、C_{1-10}杂亚烷基、C_{3-8}亚环烷基、O-(C_{1-8}亚烷基)、亚芳基、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-、-(C_{3-8}亚环烷基-C_{1-10}亚烷基-、4至14-元杂亚环烷基、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}杂亚烷基-C(=O)-、-C_{3-8}亚环烷基-C(=O)-、-O-(C_{1-8}烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-C(=O)-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-4至14-元杂亚环烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-C(=O)-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}杂亚烷基-NH-、-C_{3-8}亚环烷基-NH-、-O-(C_{1-8}烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-NH-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-4至14-元杂亚环烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-NH-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}杂亚烷基-S-、-C_{3-8}亚环烷基-S-、-O-C_{1-8}烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-S-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-S-、-4至14-元杂亚环烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-S-或-(4至14-元杂亚环烷基)-C_1-C_{10}亚烷基-S-；

各Z_5独立地为不存在，R_{57}-R_{17}或聚醚单元；

各R_{57}独立地为键、NR_{23}、S或O；

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；且

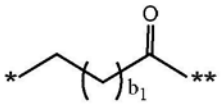
各Z_6独立地为不存在，-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{1-10}烷基-NR_5-、-C_{1-10}烷基-C(O)-、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-(C_{1-10}烷基-R_3)$_{g1}$-C_{1-10}烷基-C(O)-；

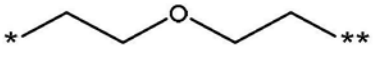
各R_3独立地为-C(O)-NR_5-或-NR_5-C(O)-；

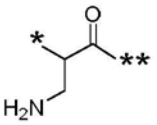
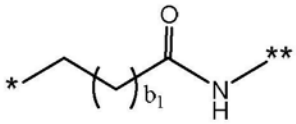
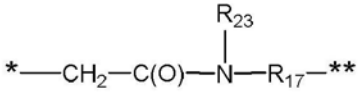
各R_5独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、COOH或COO-C_{1-6}烷基；且

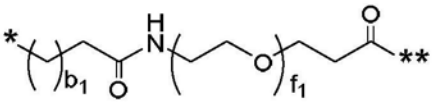
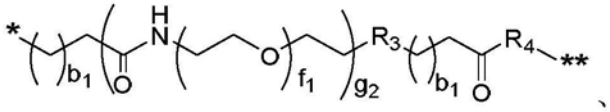
g_1是1至4的整数。

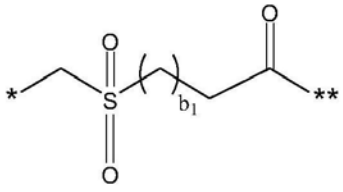
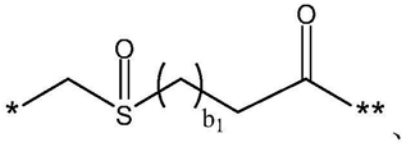
30.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中M^P，当存在时，为(1)

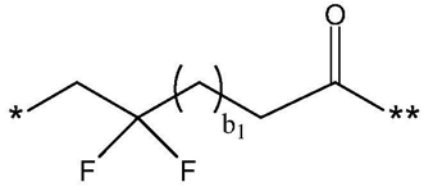
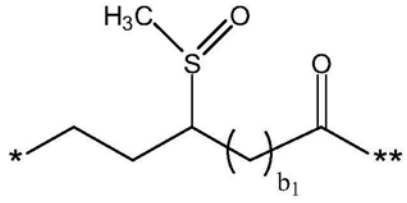
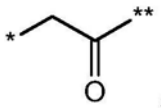

、(2)

、(3)

、

(4)

、(5) R_{17}、(6)

、(7)

、

(8)

、(9)

、

(10)

、(11)

、

(12)

、(13)

、或(14)

，

其中*表示与$L^{P'}$或L^P的连接，且**表示与L^M的连接；

R_3是-C(O)-NR_5或-NR_5-C(O)-；

R_4是键或-NR_5-($CR_{20}R_{21}$)-C(O)-；

R_5是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

R_{17}是C_{1-10}亚烷基、C_{1-10}杂亚烷基、C_{3-8}亚环烷基、O-(C_{1-8}亚烷基、亚芳基、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-、-(C_{3-8}亚环烷基-C_{1-10}亚烷基-、4至14-元杂亚环烷基、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}杂亚烷基-C(=O)-、-C_{3-8}亚环烷基-C(=O)-、-O-(C_{1-8}烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-C(=O)-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-4至14-元杂亚环烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-C(=O)-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}杂亚烷基-

NH-、-C_{3-8}亚环烷基-NH-、-O-(C_{1-8}烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-NH-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-4至14-元杂亚环烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-NH-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}杂亚烷基-S-、-C_{3-8}亚环烷基-S-、-O-C_{1-8}烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-S-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-S-、-4至14-元杂亚环烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-S-或-(4至14-元杂亚环烷基)-C_1-C_{10}亚烷基-S-；

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链；

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

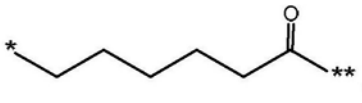
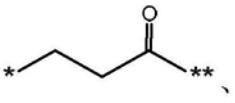
各b_1独立地为0至6的整数；

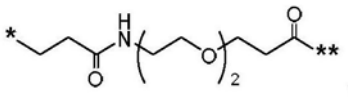
e_1是0至8的整数，

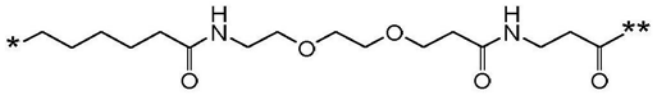
各f_1独立地为1至6的整数；且

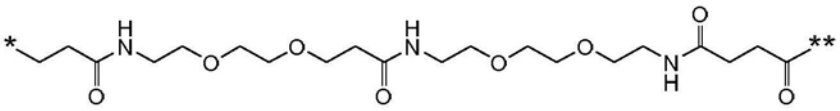
g_2是1至4的整数。

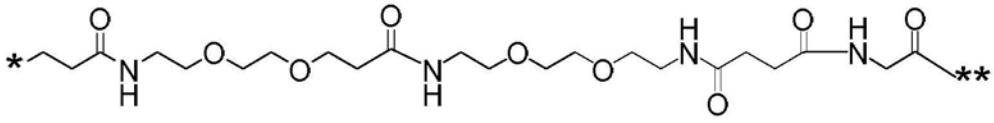
31.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中M^P，当存在时，为

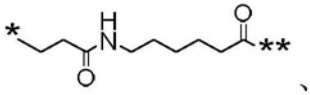
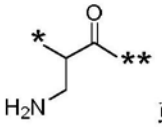
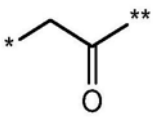
(1) 、(2) 、


(3)、

(4) 、

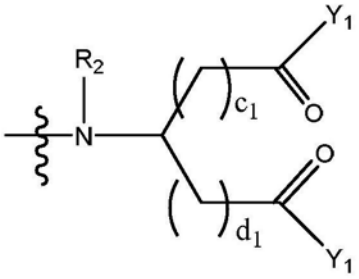
(5) 、

(6) 、

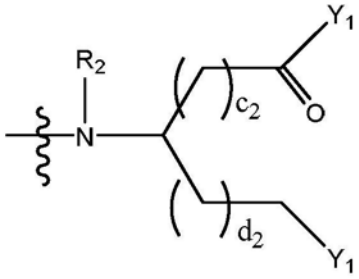
(7) 、(8) 或(9) 其中*表示与$L^{P'}$或L^P的连接，且**表示与L^M的连接。

32.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中L^M是键且a_2是1。

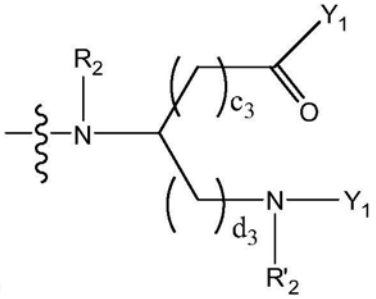
33.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中a_2是2且L^M是



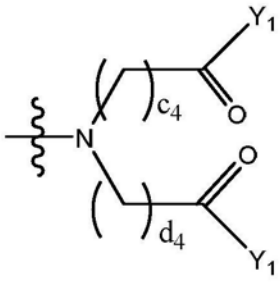
(1),



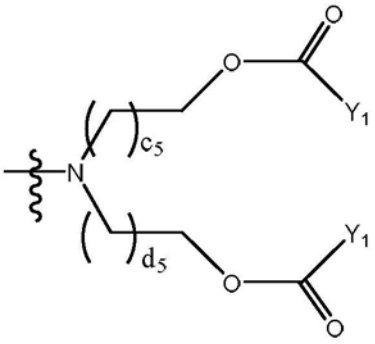
(2),



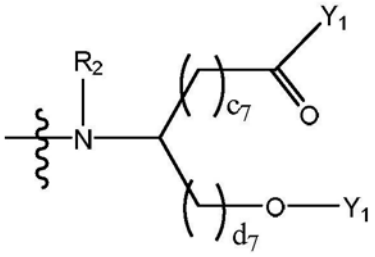
(3),



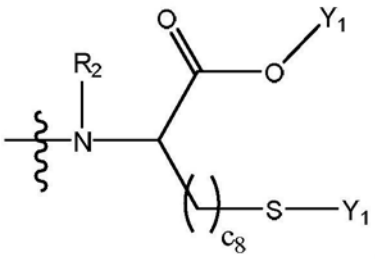
(4),



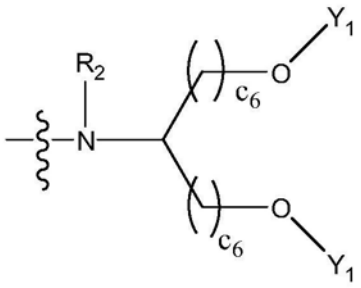
(5),



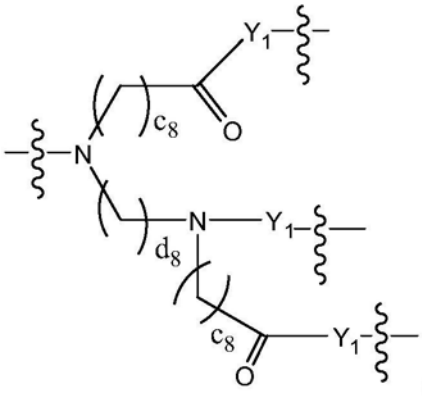
(6),



(7),



(8),



(9),

其中

表示当M^P存在时与M^P的连接，或当M^P不存在时与L^P或$L^{P'}$的连接；

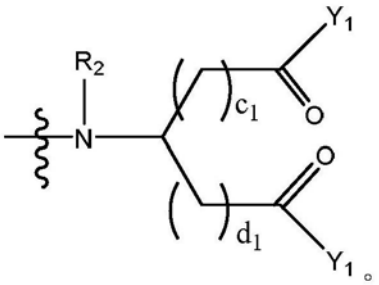
Y_1表示当L^3存在时与L^3的连接，或当L^3不存在时与M^A的连接；

R_2和R_2各自独立地为氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-19}支化烷基、任选取代的C_{3-8}环烷基、任选取代的C_{6-10}芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_{1-6}杂烷基、C_{1-6}烷氧基、芳氧基、C_{1-6}杂烷氧基、C_{2-6}烷酰基、任选取代的芳基羰基、C_{2-6}烷氧基羰基、C_{2-6}烷酰氧基、芳基羰氧基、任选取代的C_{2-6}烷酰基、任选取代的C_{2-6}烷酰氧基、任选取代的C_{2-6}取代的烷酰氧基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

c_1、c_2、c_3、c_4、c_5、c_7和c_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数；且

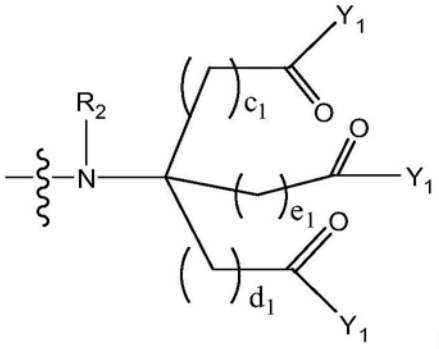
d_1、d_2、d_3、d_4、d_5和d_7中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数。

34.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中a_2是2且L^M是：

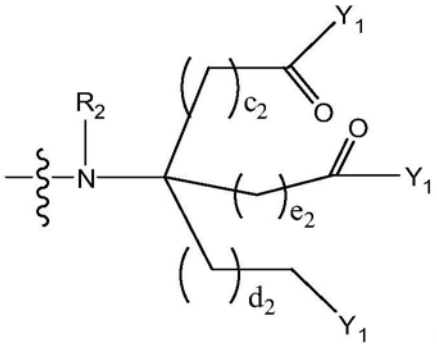


。

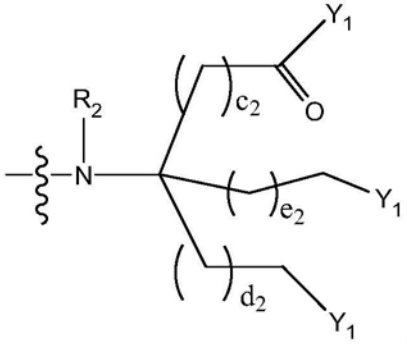
35.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中a_2是3且L^M是：



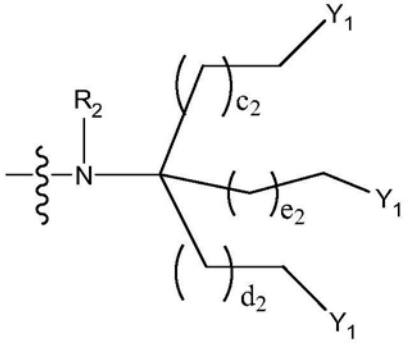
(1)，



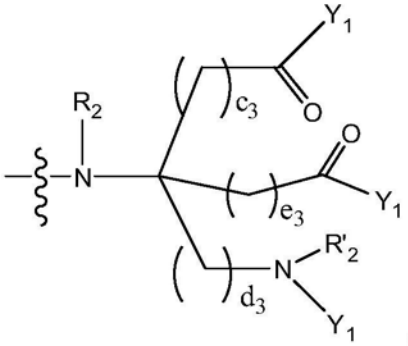
(2)，



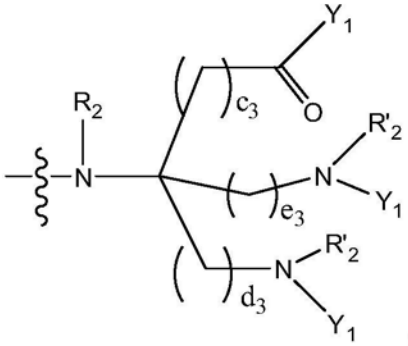
(3)，



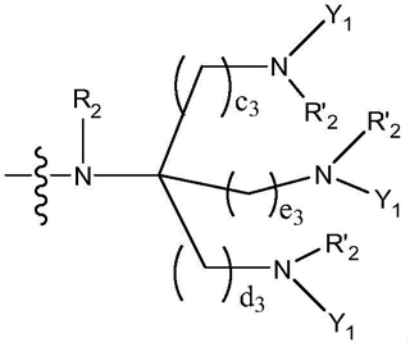
(4)，



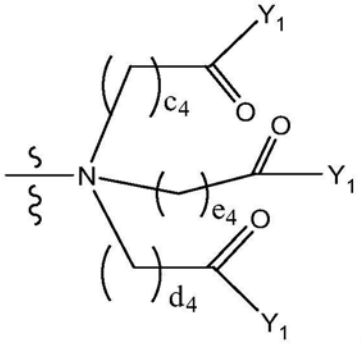
(5)，



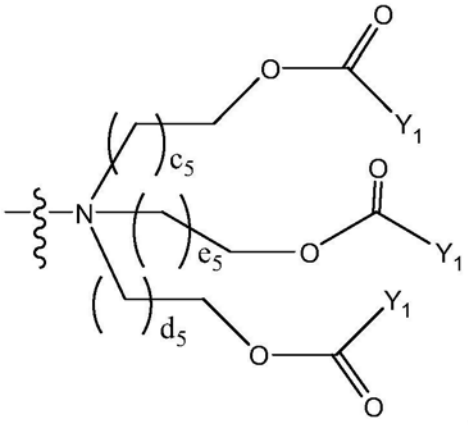
(6)，



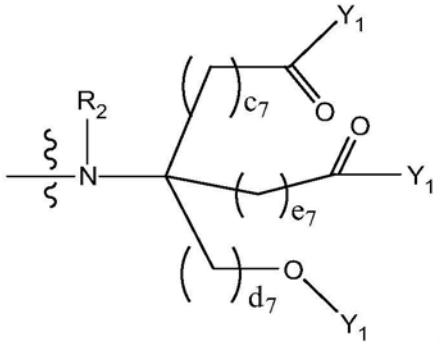
(7)，



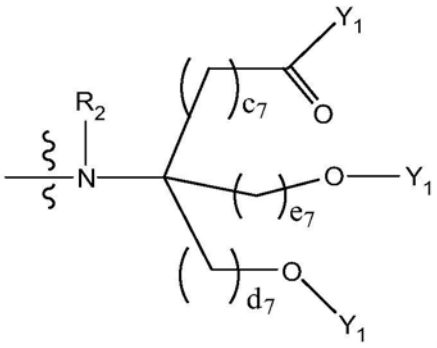
(8)，



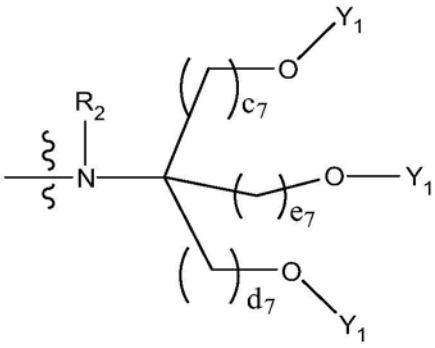
(9)，



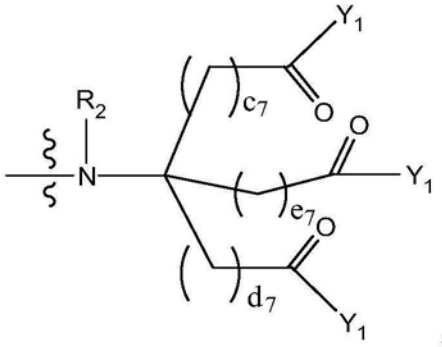
(10)，



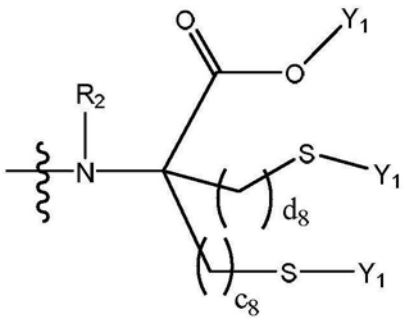
(11)，



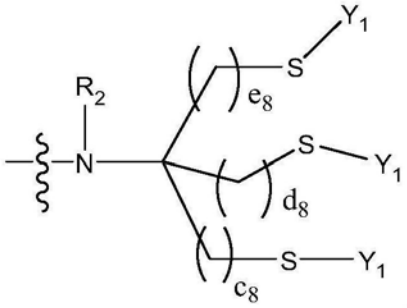
(12)，



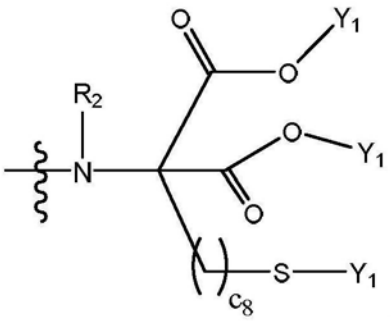
(13)，



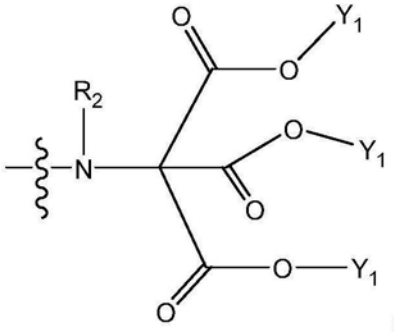
(14)，



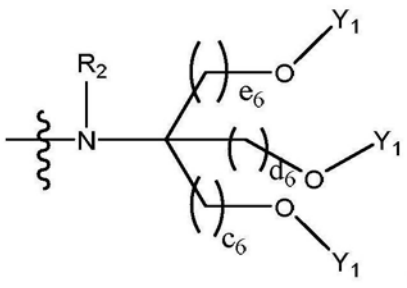
(15)，



(16)，



(17)，或(18)



；

其中：

表示当M^P存在时与M^P的连接，或当M^P不存在时与L^P或$L^{P'}$的连接；

Y_1表示当L^3存在时与L^3的连接，或当L^3不存在时与M^A的连接；

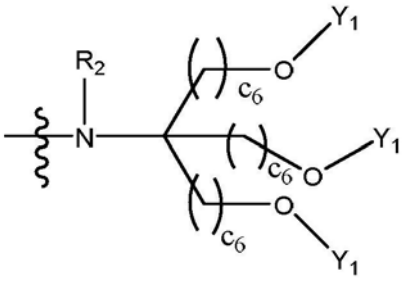
R_2和R_2各自独立地为氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-19}支化烷基、任选取代的C_{3-8}环烷基、任选取代的C_{6-10}芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_{1-6}杂烷基、C_{1-6}烷氧基、芳氧基、C_{1-6}杂烷氧基、C_{2-6}烷酰基、任选取代的芳基羰基、C_{2-6}烷氧基羰基、C_{2-6}烷酰氧基、芳基羰氧基、任选取代的C_{2-6}烷酰基、任选取代的C_{2-6}烷酰氧基、任选取代的C_{2-6}取代的烷酰氧基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

c_1、c_2、c_3、c_4、c_5、c_6、c_7和c_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数；

d_1、d_2、d_3、d_4、d_5、d_6、d_7和d_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数；且

e_1、e_2、e_3、e_4、e_5、e_6、e_7和e_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数。

36.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架，其中a_2是3且L^M是



。

37.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架,其中M^A包含含有至少约5个氨基酸的肽部分。

38.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架,其中M^A包含含有最多约10个氨基酸的肽部分。

39.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架,其中M^A包含含有3至约10个氨基酸的肽部分,所述氨基酸选自甘氨酸、丝氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸、半胱氨酸及其组合。

40.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架,其中M^A包含含有至少4个甘氨酸和至少1个丝氨酸的肽部分。

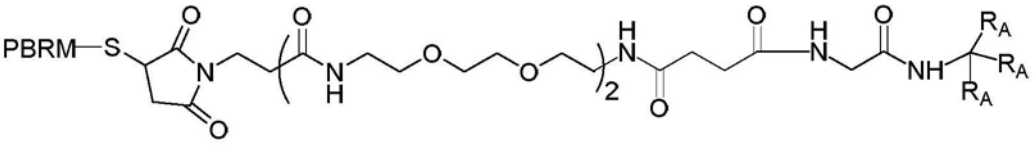
41.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架,其中M^A包含含有至少4个甘氨酸和至少1个谷氨酸的肽部分。

42.前述权利要求中任一项所述的缀合物或支架,其中M^A包含含有至少4个甘氨酸、至少一个丝氨酸和至少1个谷氨酸的肽部分。

43.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其选自表B中的那些。

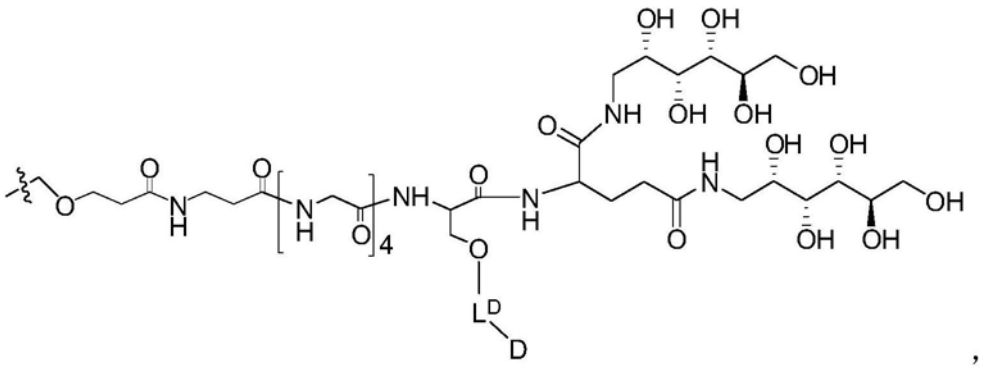
44.前述权利要求中任一项所述的支架,其选自表C中的那些。

45.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其具有式(XXX):

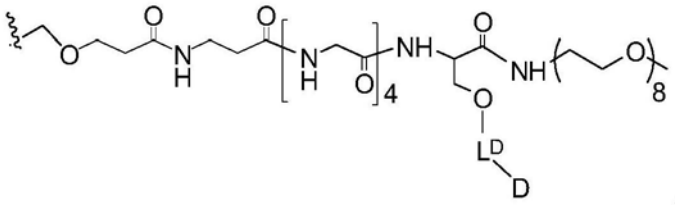


(XXX),

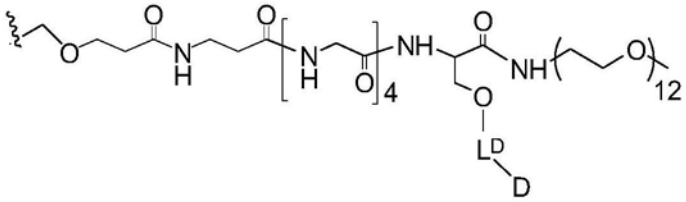
其中各R_A是



，

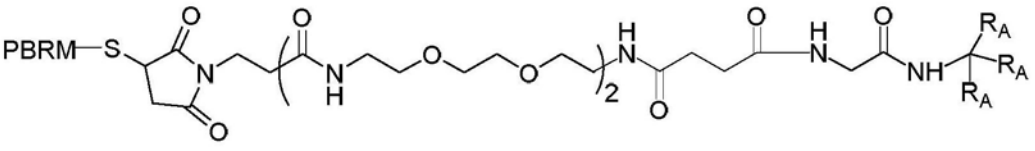


，或



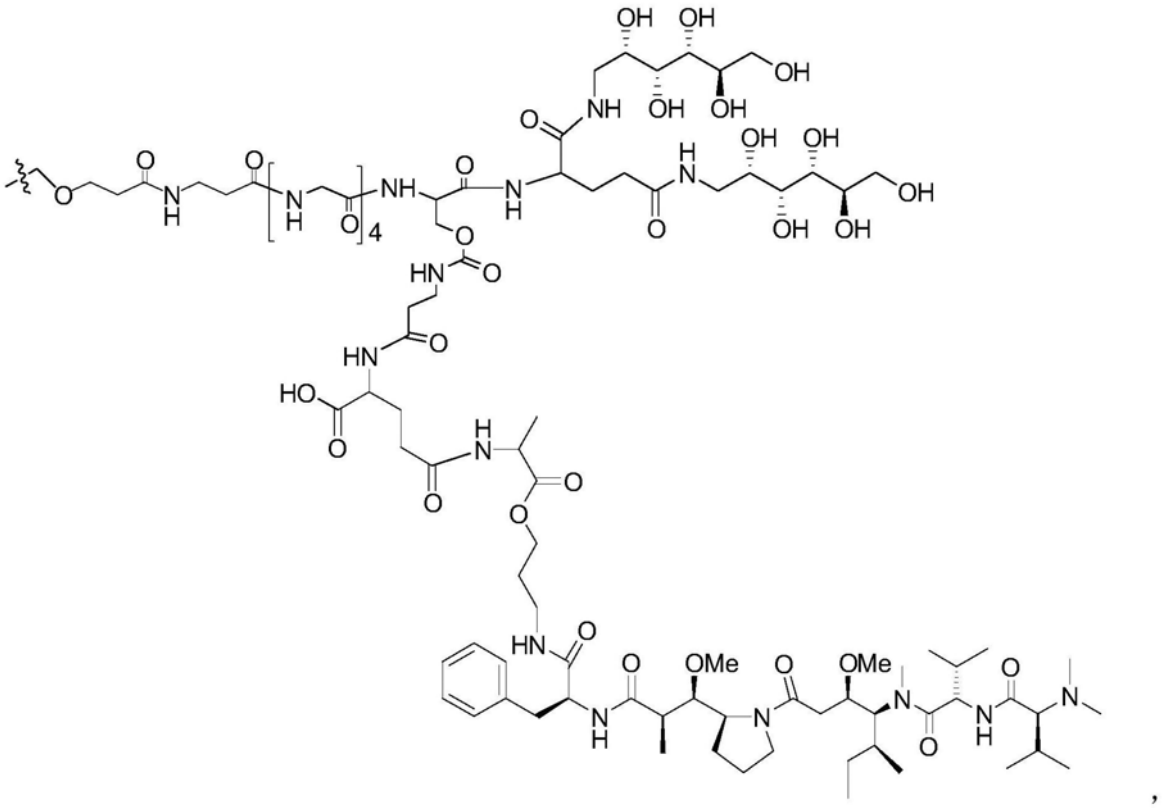
。

46.前述权利要求中任一项所述的缀合物，其具有式(XXX)：

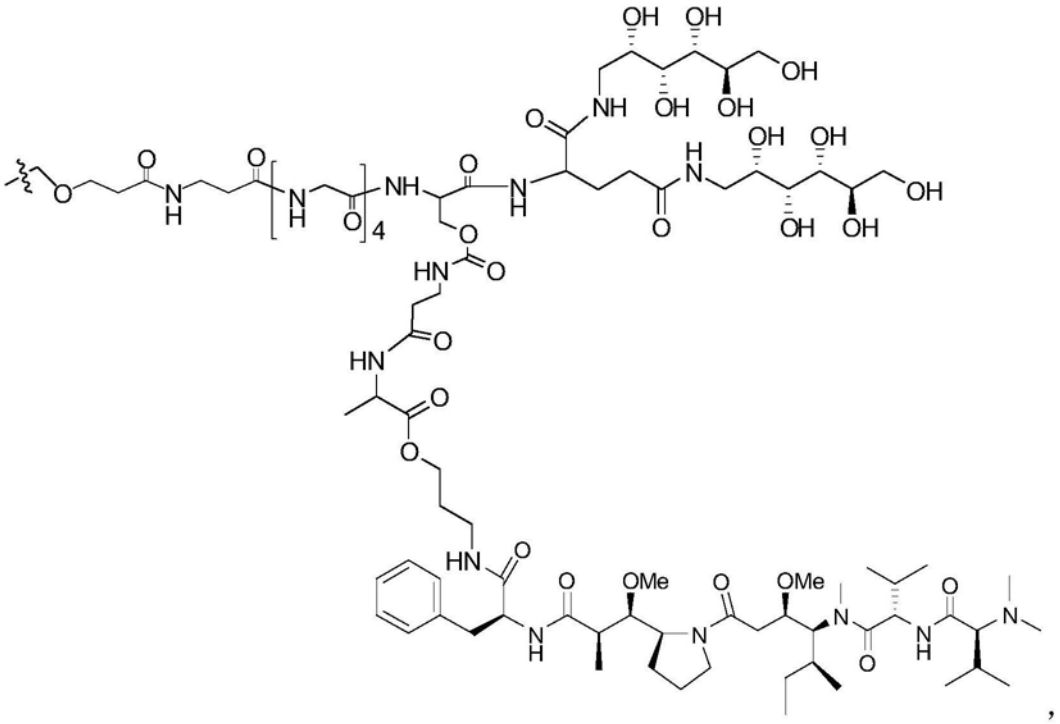


(XXX),

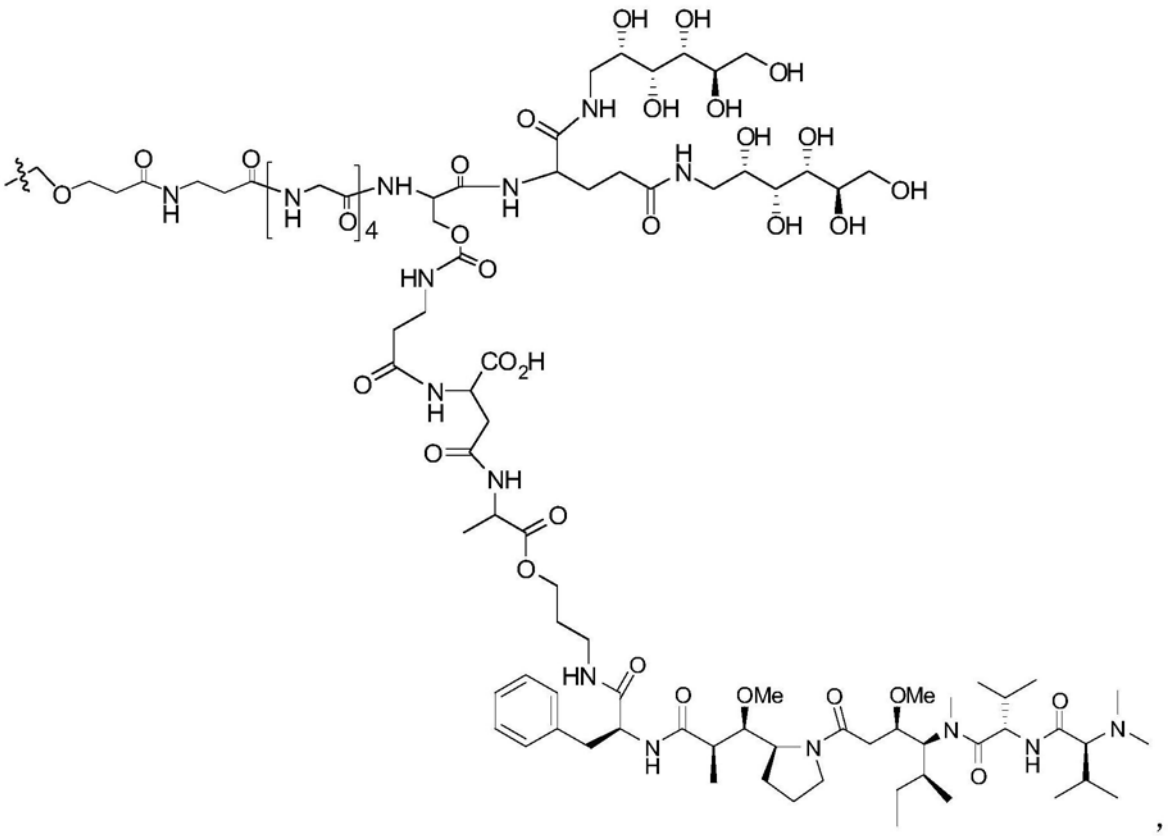
其中各R_A是



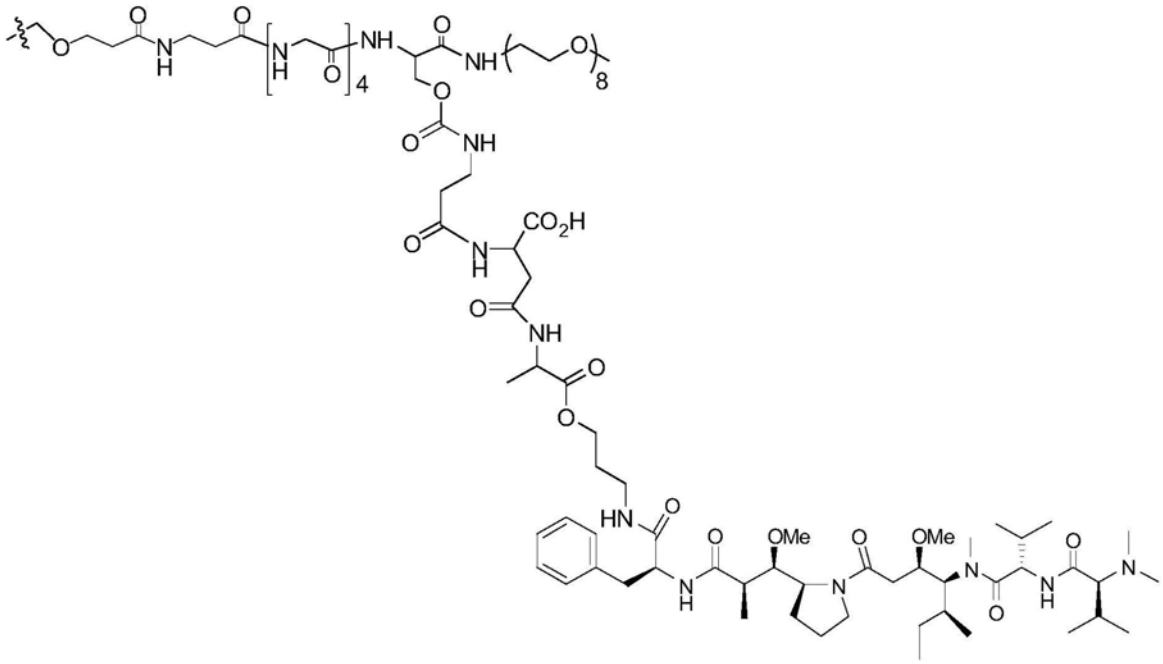
,



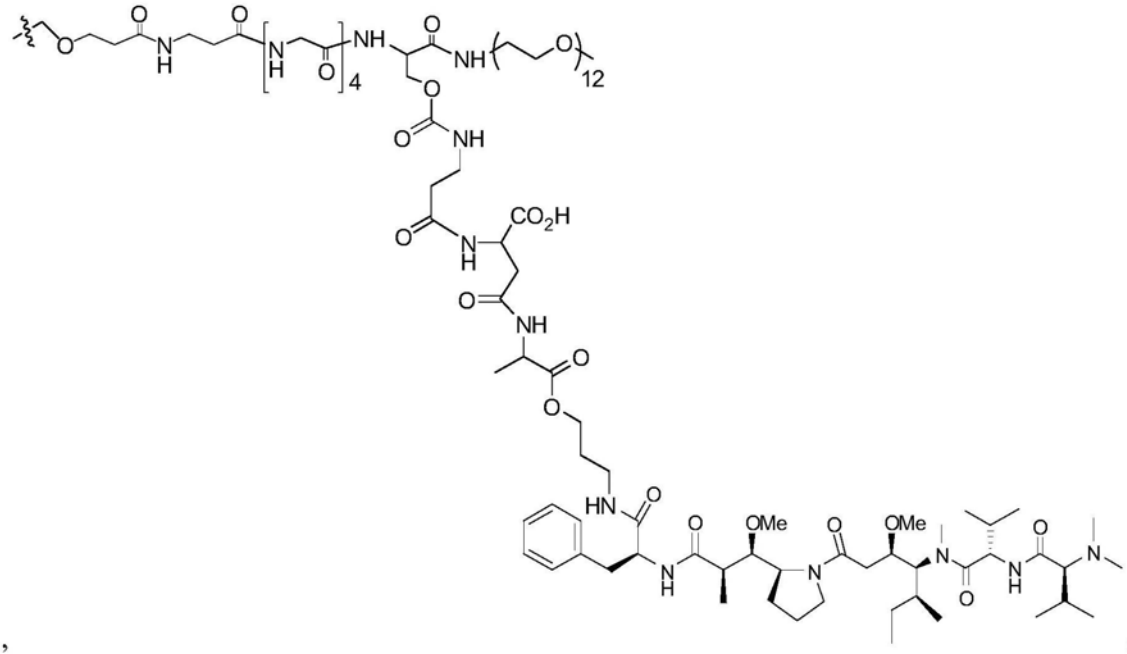
,



,

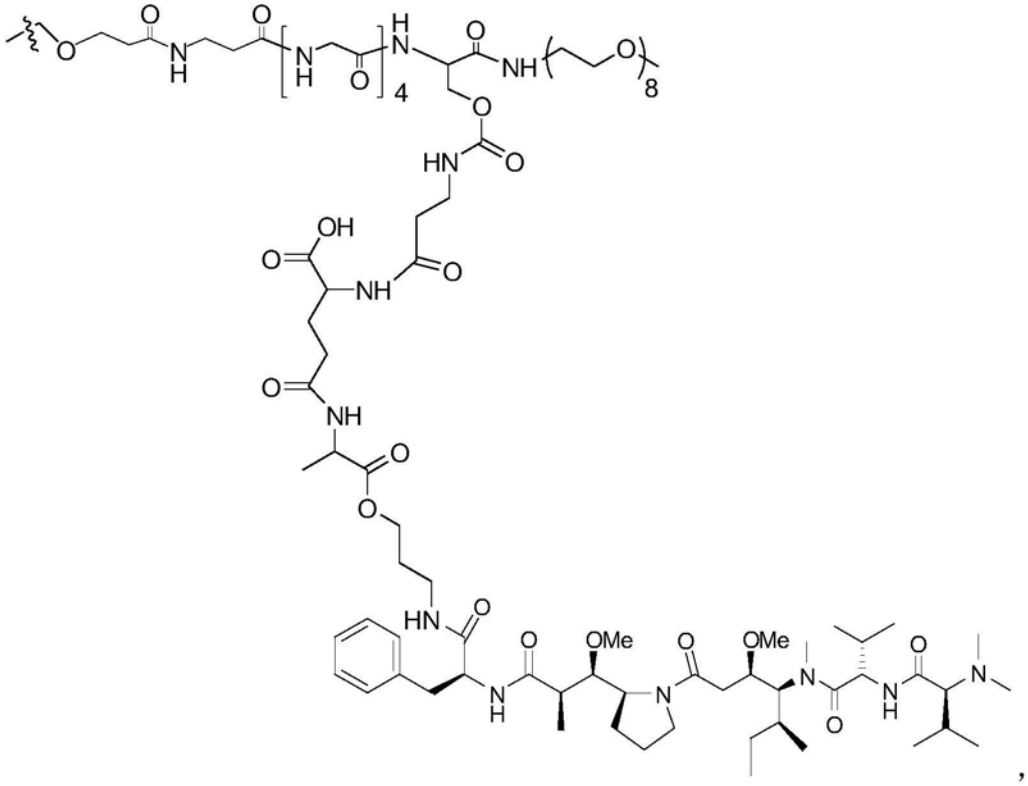


，

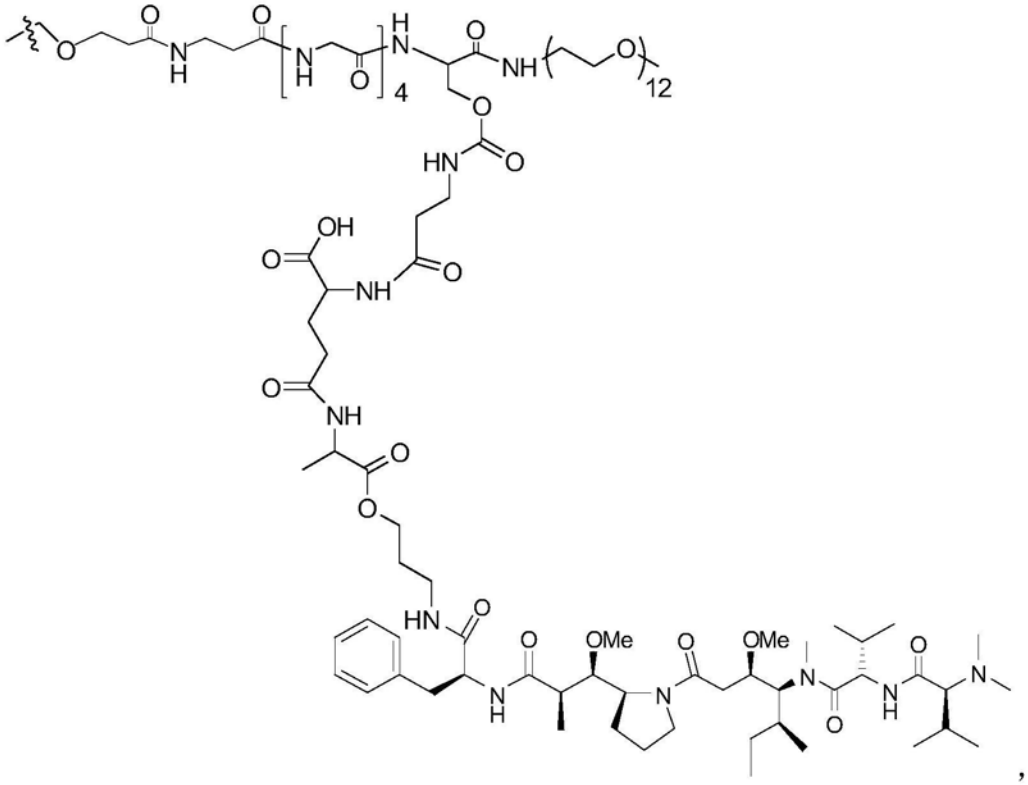


，

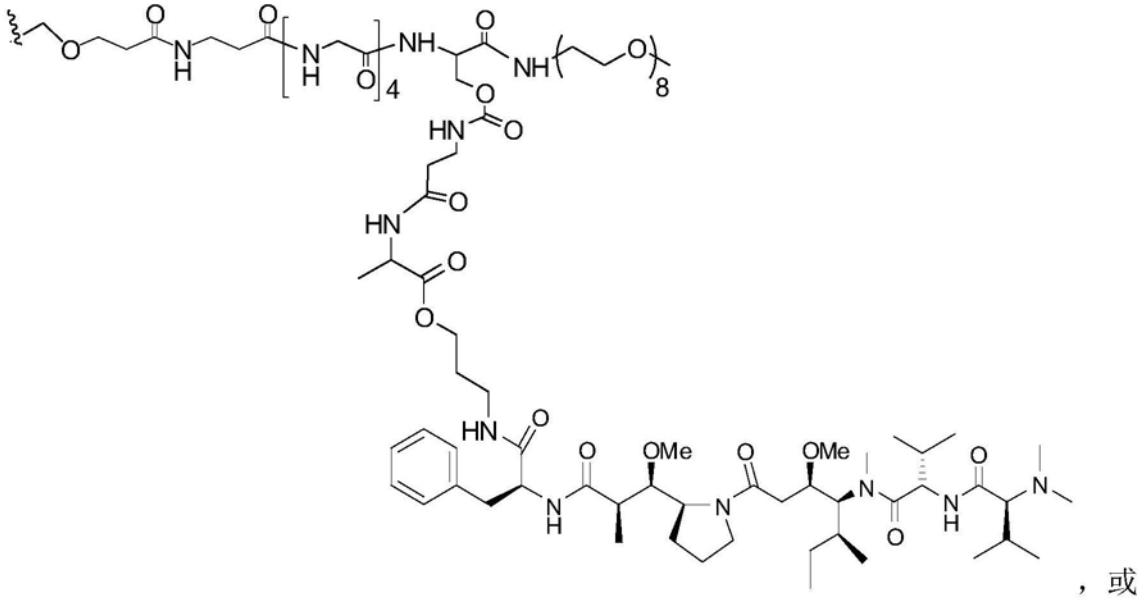
，



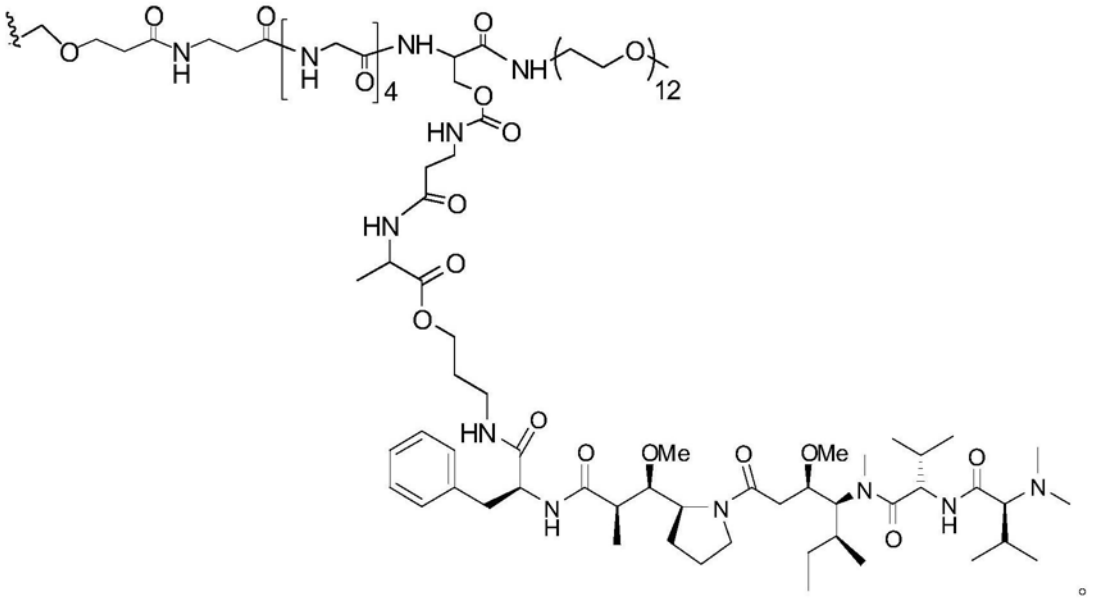
,



,

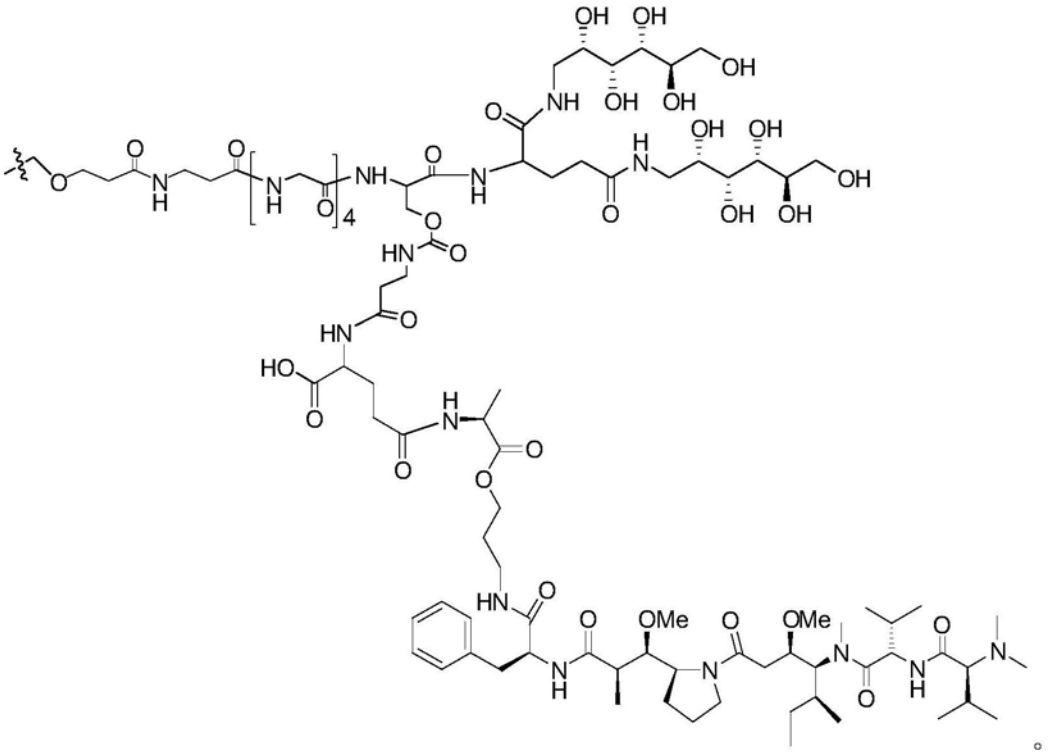


，或

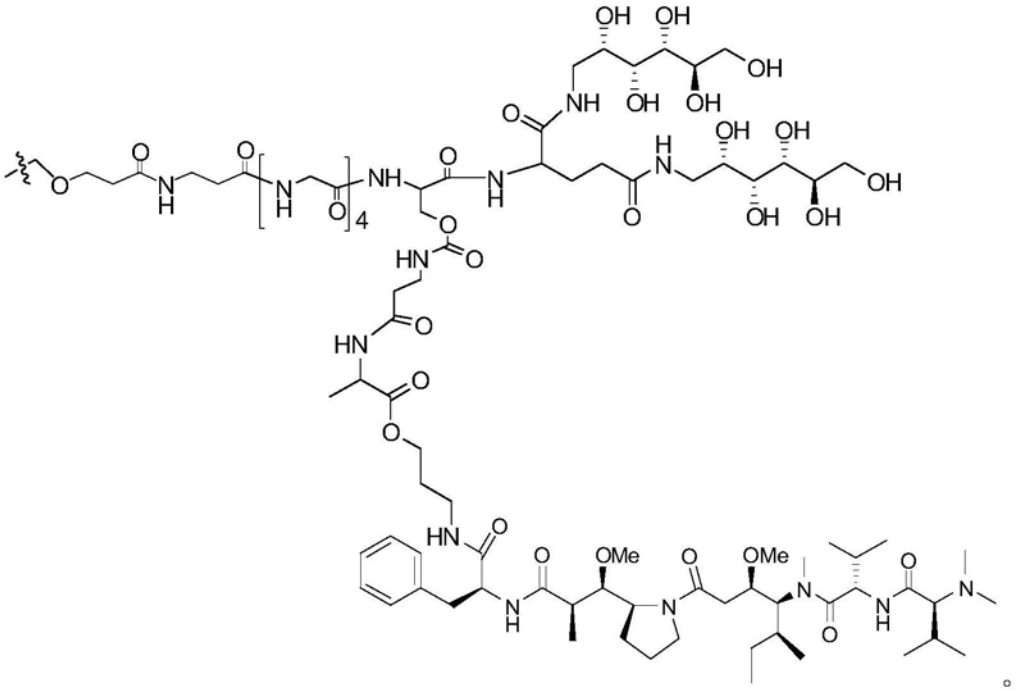


。

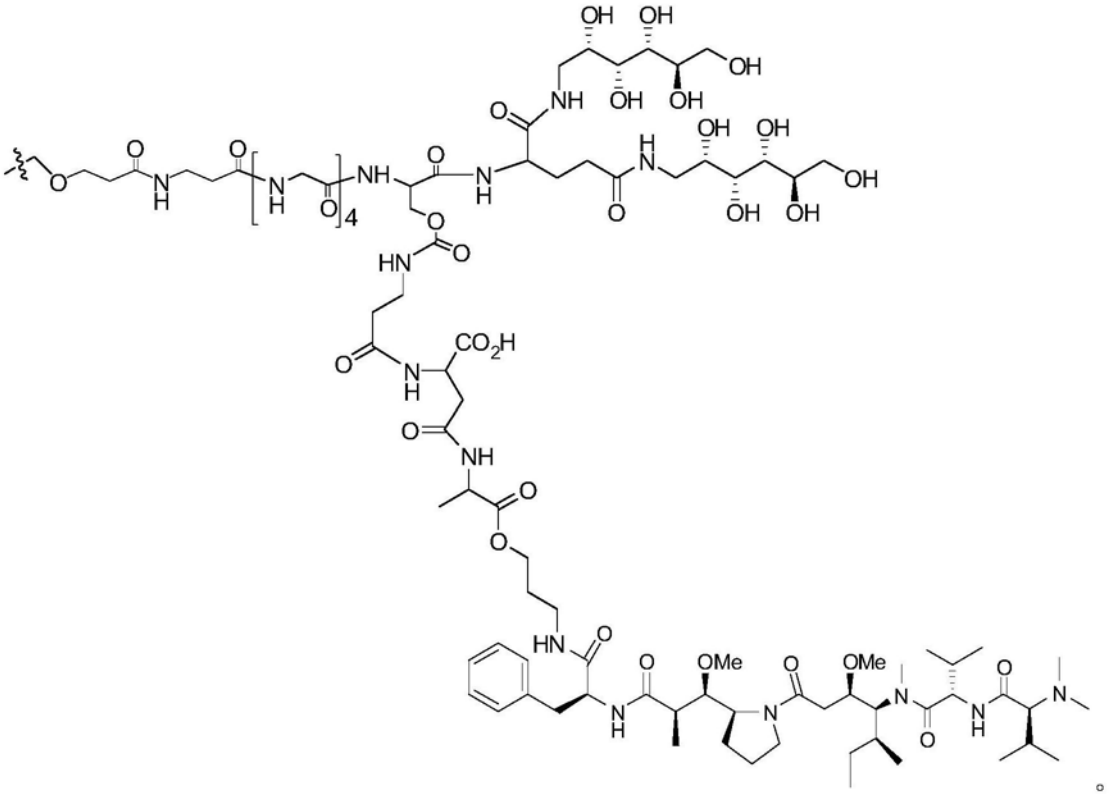
47.前述权利要求中任一项所述的缀合物，其中各R_A是



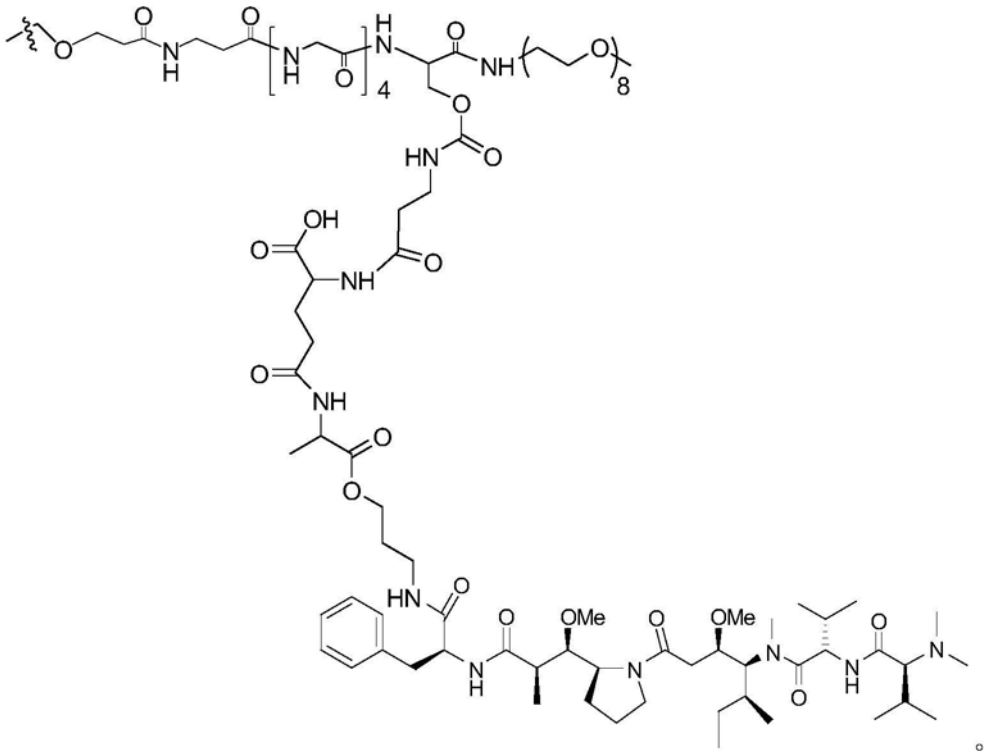
48.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其中各R_A是



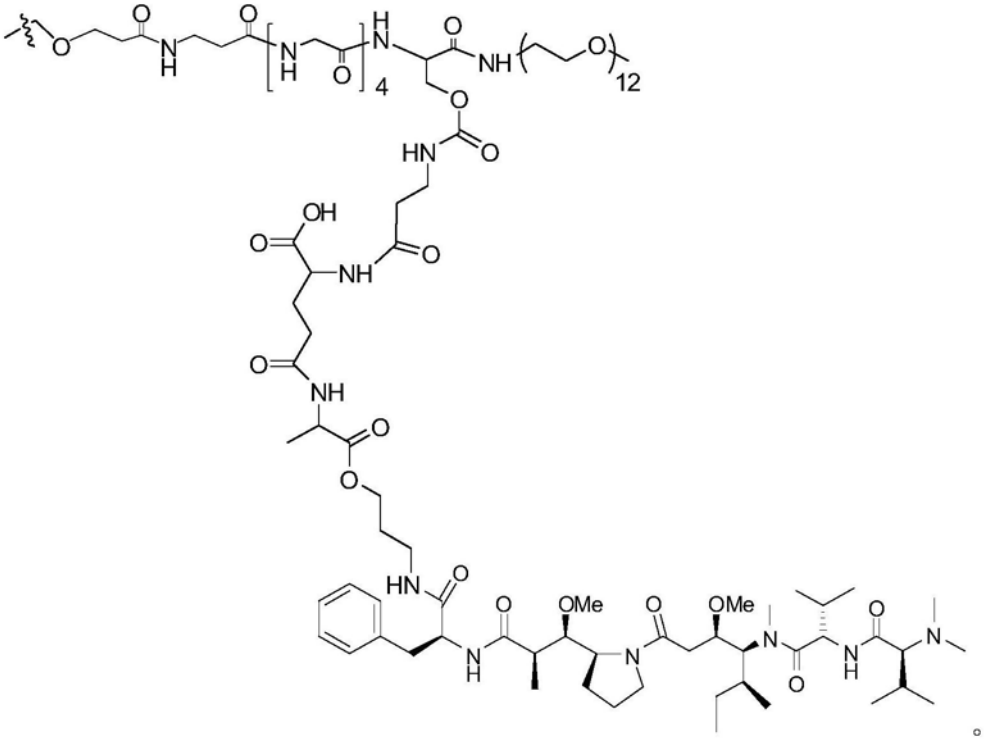
49.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其中各R_A是



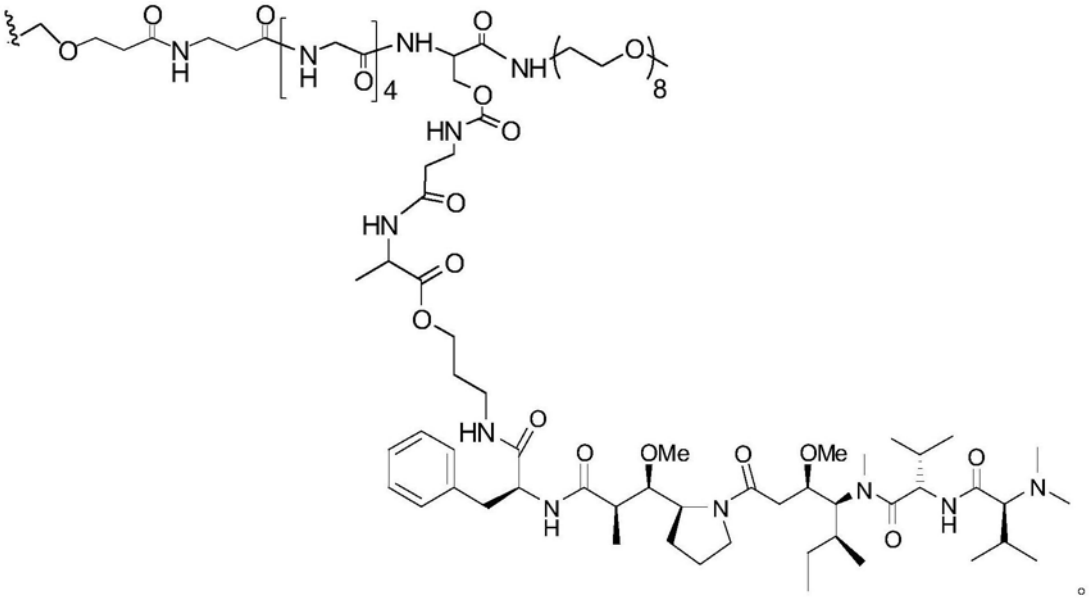
50.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其中各R_A是



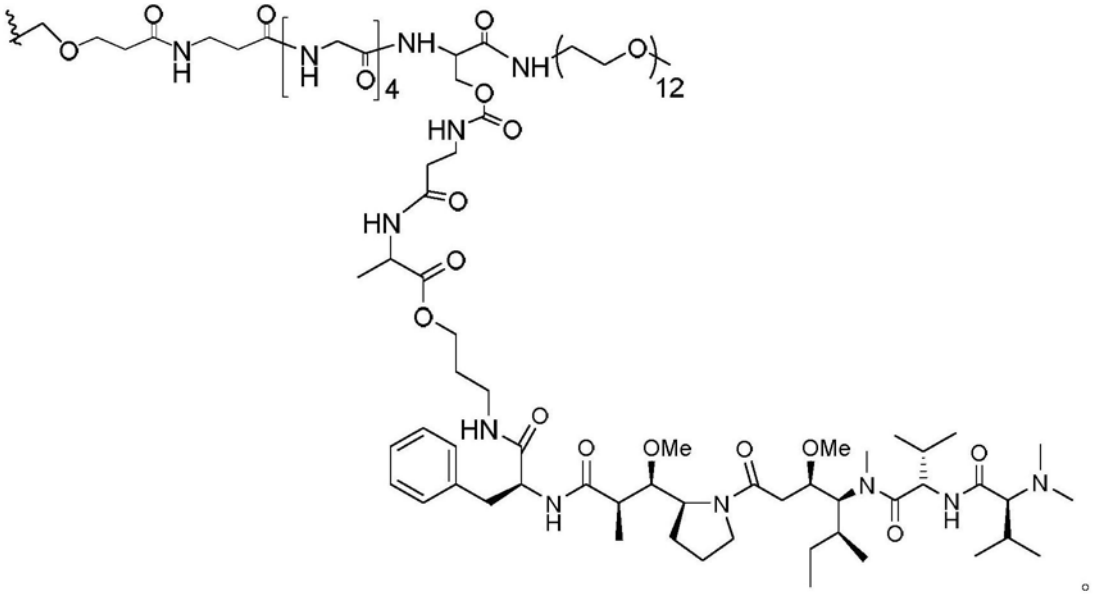
51.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其中各R_A是



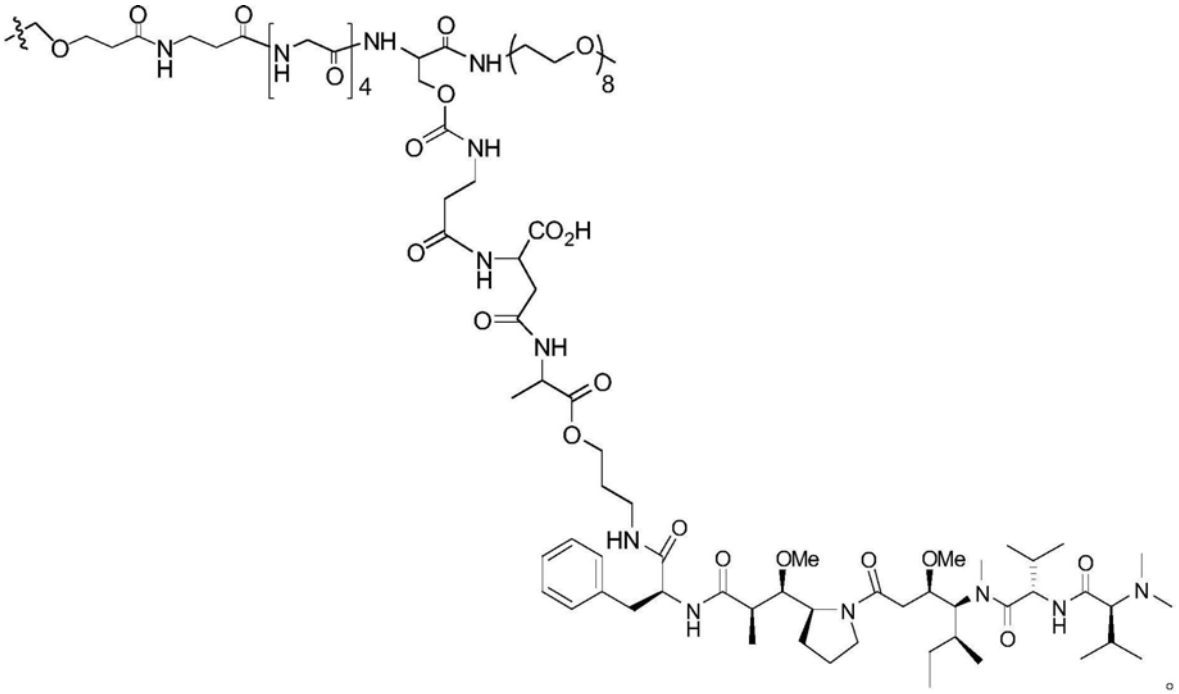
52.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其中各R_A是



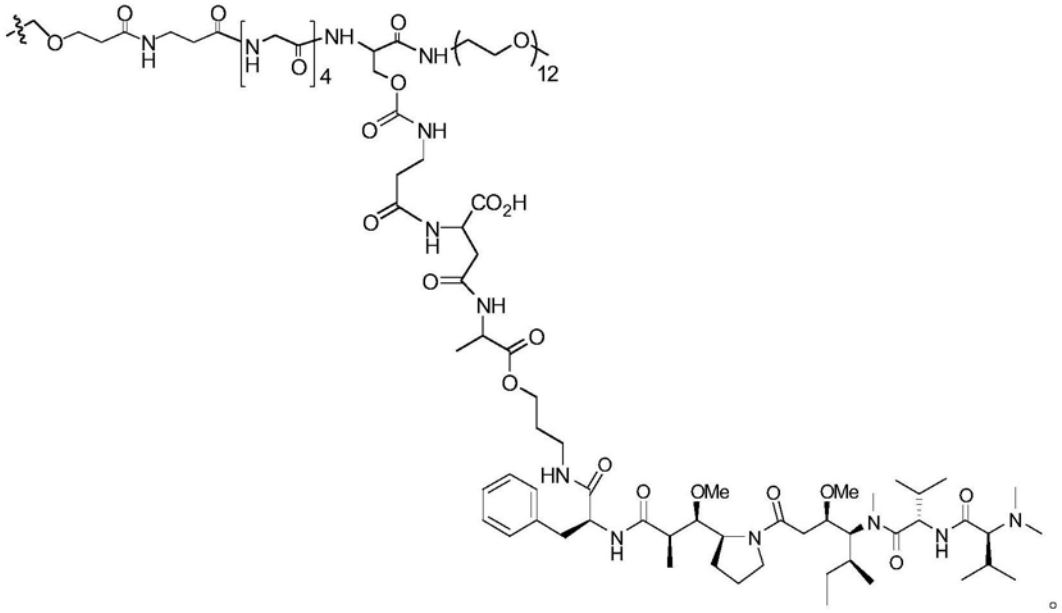
53.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其中各R_A是



54.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其中各R_A是



55.前述权利要求中任一项所述的缀合物,其中各R_A是



56.一种药物组合物,其包含前述权利要求中任一项的缀合物和药学上可接受的载体。

57.一种治疗有需要的受试者的病症的方法,其包括给予所述受试者有效量的前述权利要求中任一项的缀合物。

用于抗体-药物缀合物的含肽接头

相关申请

[0001] 本申请依据35USC§119(e)要求2016年11月23号提交的美国临时申请号62/425,895和2017年10月13号提交的美国临时申请号62/572,010的优先权和权益。这些申请的内容通过引用以其全部由此并入。

背景

[0001] 传统上,药物主要由口服(作为固体丸剂和液体)分配的或作为可注射剂分配的小分子组成。在过去的三十年间,制剂(即,控制药物递送的途径和/或速率且允许治疗剂递送至需要其的位置的组合物)已经变得日益普遍和复杂。虽然如此,有关新疗法以及其施用机制的发展的许多问题和挑战仍有待解决。例如,由于许多药物在其到达体内合意的靶点之前通常会遭到部分降解,或者在不同于该靶点的组织中累积,或者二者皆有,因此它们呈现出有限的或另外降低的效力和治疗效果。

[0002] 因此,药物递送系统领域的一个目标在于通过可利用生理学或化学机制、或二者稳定药物并控制治疗剂的体内转移的系统将药物完整地递送至身体的特定靶区。

[0003] 抗体-药物缀合物已经被开发作为靶点特异性治疗剂。对抗各种癌细胞表面抗原的抗体已经与不同的细胞毒性剂缀合,所述细胞毒性剂抑制各种基本的细胞靶点例如微管(例如美坦生类化合物、奥瑞斯他汀(auristatin)和紫杉烷,参见,例如美国专利号5,208,020;5,416,064;6,333,410;6,441,163;6,340,701;6,372,738;6,436,931;6,596,757和7,276,497);DNA(例如卡奇霉素、阿霉素和CC-1065类似物;参见,例如美国专利号5,475,092;5,585,499;5,846,545;6,534,660;6,756,397和6,630,579)。在癌症治疗的临床上,已经对抗体与这些细胞毒性药物中的一些的缀合物进行了积极的研究(参见,例如Ricart,A.D.和Tolcher,A.W.,2007,Nature ClinicalPractice,4,245-255;Krop等人,2010,J.Clin.Oncol.,28,2698-2704)。然而,现有的抗体-药物缀合物已经呈现出一些限制。主要的限制在于其不能将足够浓度的药物递送至靶点位置,这是由于有限数目的被靶向的抗原和癌症药物如甲氨蝶呤、柔红霉素、美坦生类化合物、紫杉烷和长春新碱的相对温和的细胞毒性。实现显著的细胞毒性的一个方法是将大量的药物分子直接或间接连接至抗体。然而,此类经高度修饰的抗体经常显示出与靶抗原的减弱的结合和/或从血流快速体内清除。因此,需要改善将足够浓度的药物递送至靶点以实现该药物的最大细胞毒性的能力。

概述

[0004] 本公开的特征在于靶向部分-药物缀合物,其是生物可降解的、生物相容的并且呈现出高载药量以及与靶抗原的强结合。例如,靶向部分是基于蛋白质的识别分子(PBRM)。本公开的特征还在于用于与PBRM、药物或二者缀合的含肽支架,以便获得靶向部分-药物缀合物。

[0005] 在一个方面,本公开涉及包含靶向部分和一个或更多个共价结合至该靶向部分的接头-药物部分的缀合物,其中:

各接头-药物部分包括多功能接头,该多功能接头通过各药物单元的可释放组装单元的中间性将该靶向部分连接至一个或更多个药物单元,并且将亲水基团连接至各接头-药

物部分的药物单元，

其中该可释放组装单元能够靠近由靶向部分靶向的靶位点释放游离药物，并且

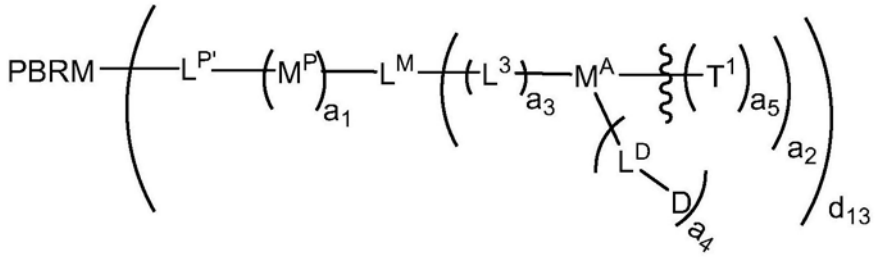
其中该多功能接头包含介于靶向部分和亲水基团之间的肽部分，其中该肽部分包括至少两个氨基酸。

[0006] 在另一方面，本公开涉及包含靶向部分和一个或更多个共价结合至该靶向部分的接头-药物部分的缀合物，其中：

各接头-药物部分包括多功能接头，该多功能接头通过各药物单元的可释放组装单元的中间性将该靶向部分连接至一个或更多个药物单元，并且将多元醇或其衍生物连接至各接头-药物部分的药物单元，

其中该可释放组装单元能够靠近由靶向部分靶向的靶位点释放游离药物。

[0007] 本公开还涉及式(I)的缀合物：



(I)，

其中

a_1是0至1的整数；

a_2是1至3的整数；

a_3是0至1的整数；

a_4是1至约5的整数；

a_5是1至3的整数；

d_{13}是1至约14的整数；

PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

$L^{P'}$是将PBRM连接至M^P的二价接头部分；其相应的单价部分L^P含有官能团W^P，该官能团W^P能够与PBRM的官能团一起形成共价键；

M^P是延伸单元(Stretcherunit)；

L^M是键、或三价或四价接头，并且当L^M是键时，a_2是1；当L^M是三价接头时，a_2是2；或当L^M是四价接头时，a_2是3；

L^3是含羰基的部分；

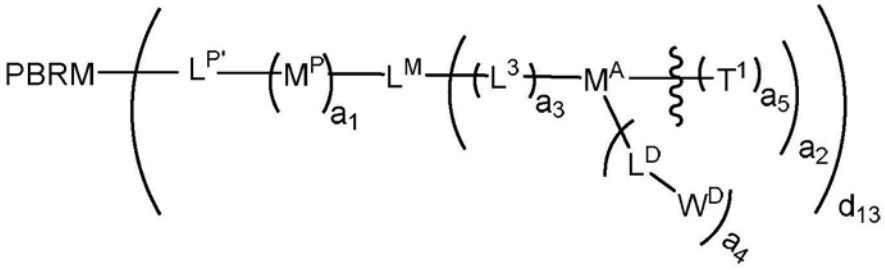
M^A包含含有至少两个氨基酸的肽部分；

T^1是亲水基团并且介于T^1和M^A之间的—≋—表示T^1和M^A直接或间接连接；

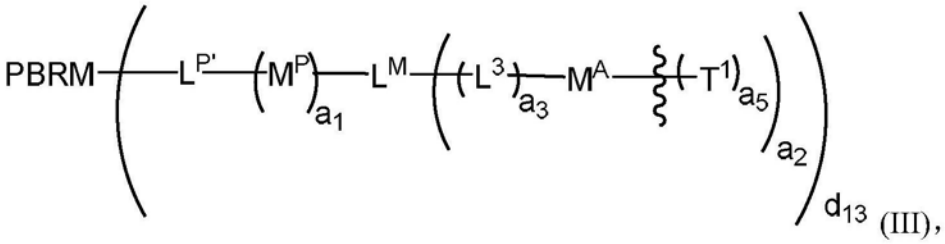
D的每次出现独立地为具有≤约5kDa的分子量的治疗剂；且

L^D的每次出现独立地为将D连接至M^A的二价接头部分，并包含至少一个可裂解的键，使得当该键断裂时，D以活性形式释放用于其预期治疗效果。

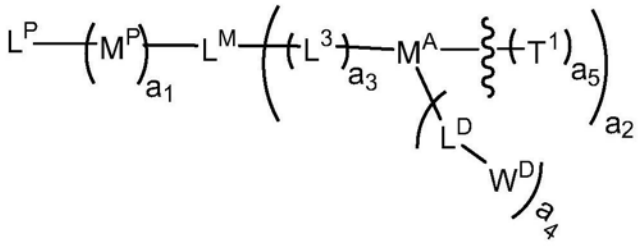
[0008] 在又一方面,本公开涉及具有式(II)-(IX)中的任一者的含肽支架:



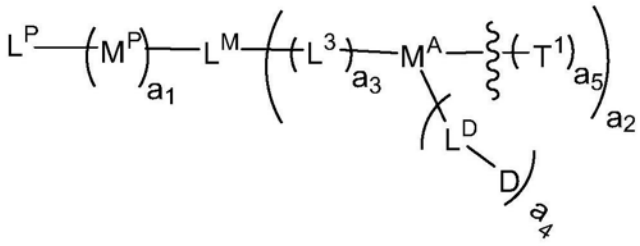
(II),



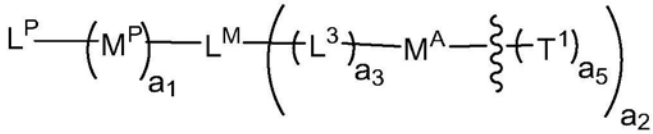
(III),



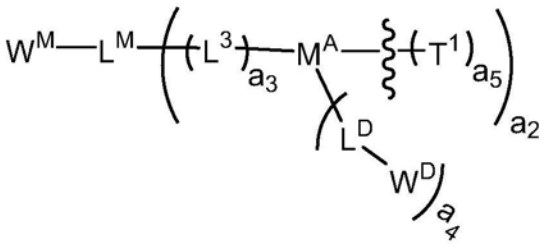
(IV),



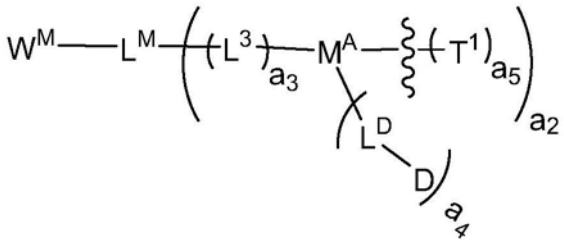
(V),



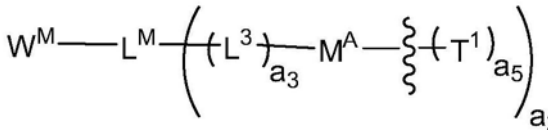
(VI),



(VII),



(VIII)，或



(IX)，

其中

a_1是0至1的整数；

a_2是1至3的整数；

a_3是0至1的整数；

a_4是1至约5的整数；

a_5是1至3的整数；

d_{13}是1至约14的整数；

PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

$L^{P'}$是将PBRM连接至M^P的二价接头部分；其相应的单价部分L^P含有官能团W^P，该官能团W^P能够与PBRM的官能团一起形成共价键；

M^P是延伸单元；

L^M是键、或三价或四价接头，并且当L^M是键时，a_2是1；当L^M是三价接头时，a_2是2；或当L^M是四价接头时，a_2是3；

L^3是含羰基的部分；

M^A包含含有至少两个氨基酸的肽部分；

T^1是亲水基团并且介于T^1和M^A之间的—≋—表示T^1和M^A直接或间接连接；

W^M的每次出现独立地为氢、保护基、离去基团、或能够通过形成共价键将L^M连接至M^P的官能团；

W^D的每次出现独立地为能够与具有≤约5kDa的分子量的治疗剂(“D”)的官能团一起形成共价键的官能团；且

L^D的每次出现独立地为将W^D或D连接至M^A的二价接头部分，并且L^D包含至少一个可裂解的键，使得当该键断裂时，D以活性形式释放用于其预期治疗效果。

[0009] 适用时，本公开的缀合物和支架可以包括以下特征中的一个或更多个。

[0010] 例如，药物单元和亲水基团中的每一个以平行取向连接至多功能接头。

[0011] 例如，靶向部分是基于蛋白质的识别分子(PBRM)。例如，PBRM是抗体或抗体片段。

[0012] 例如，多功能接头中的肽部分包括3至约16个氨基酸，例如，约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个氨基酸。

[0013] 例如，多功能接头中的肽部分包括3至约10个氨基酸，例如，约4、5、6、7、8、9或10个

氨基酸。

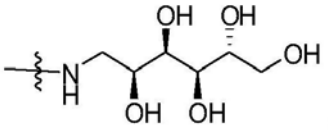
[0014] 例如，肽部分含有3至约10个氨基酸，其选自甘氨酸、丝氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸、半胱氨酸、其立体异构体(例如，异谷氨酸或异天冬氨酸)，及其组合。

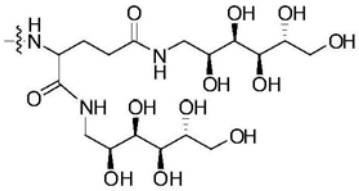
[0015] 例如，肽部分含有至少4个甘氨酸和至少1个丝氨酸。

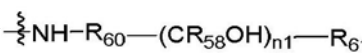
[0016] 例如，肽部分含有至少四个甘氨酸、至少一个丝氨酸和至少一个谷氨酸或异谷氨酸。

[0017] 例如，亲水基团包含多元醇或其衍生物、聚醚或其衍生物、或其组合。

[0018] 例如，亲水基团包含氨基多元醇，例如葡糖胺或二葡糖胺。

[0019] 例如，亲水基团包含：。

[0020] 例如，亲水基团包含：。

[0021] 例如，氨基多元醇为，其中

n_1是0至约6的整数；

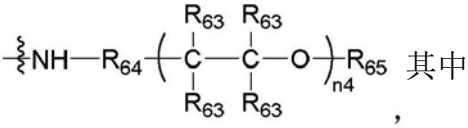
各R_{58}独立地为氢或C_{1-8}烷基；

R_{60}是键、C_{1-6}烷基接头，或$-CHR_{59}-$，其中R_{59}是H、烷基、环烷基或芳基烷基；

R_{61}是CH_2OR_{62}、$COOR_{62}$、$-(CH_2)_{n2}COOR_{62}$，或被一个或更多个羟基取代的杂环烷基；

R_{62}是H或C_{1-8}烷基，且

n_2是1至约5的整数。

[0022] 例如，亲水基团包含其中

n_4是1至约25的整数；

各R_{63}独立地为氢或C_{1-8}烷基；

R_{64}是键或C_{1-8}烷基接头；

R_{65}是H、C_{1-8}烷基或$-(CH_2)_{n2}COOR_{62}$；

R_{62}是H或C_{1-8}烷基；且

n_2是1至约5的整数。

[0023] 例如，亲水基团包含聚乙二醇，例如，具有约6至约24个PEG子单元、优选约6至约12个PEG子单元或约8至约12个PEG子单元的聚乙二醇。

[0024] 例如，L^3，当存在时，包含—X—C_{1-10}亚烷基—C(O)—，其中X直接连接至L^M，其中X为CH_2、O或NR_5，且R_5是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、COOH或COO-C_{1-6}烷基。

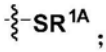
[0025] 例如，L^3，当存在时，为$-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$或$-CH_2-(CH_2)_v-C(O)-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$，其中各v独立地为1至10的整数(例如，各v独立地为1至6、或2至4、或2的整数)。例如，L^3是$-NH-(CH_2)_2-C(O)-$或$-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_2-C(O)-$。

[0026] 例如，a_4是1、2或3。

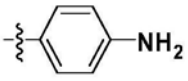
[0027] 例如，d_{13}是1至约10的整数，例如d_{13}是4或5。

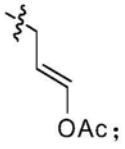
[0028] 例如，各W^P，当存在时，独立地为：

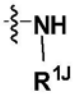
(1) ;

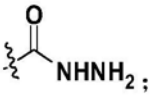
(2) ;

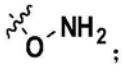
(3) ;

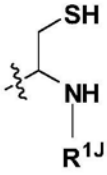
(4) ;

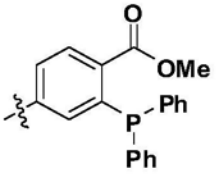
(5) ;

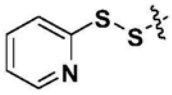
(6) ;

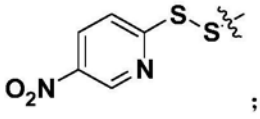
(7) ;

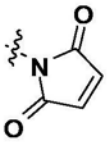
(8) ;

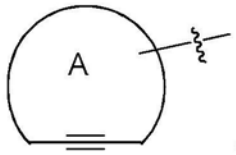
(9) ;

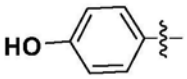
(10) ;

(11) ;

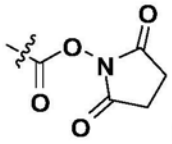
(12) ;

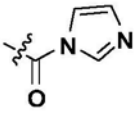
(13) ;

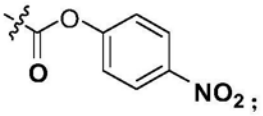
(14) ;

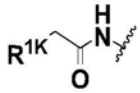
(15) ;

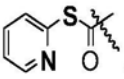
(16) ;

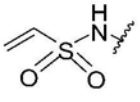
(17) ;

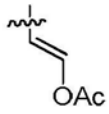
(18) ;

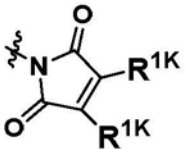
(19) ;

(20) ;

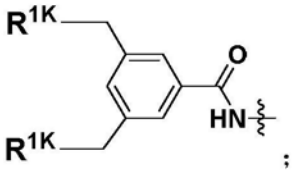
(21) ;

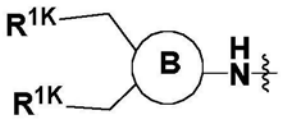
(22) ;

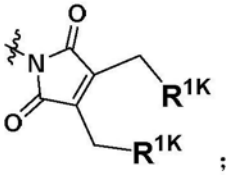
(23) ;

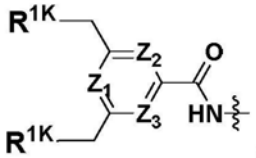
(24) ;

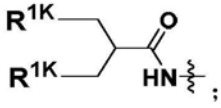
(25)

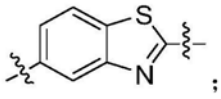
;

(26) ;

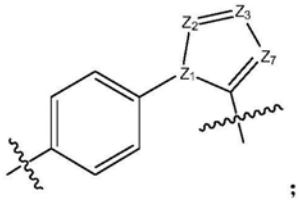
(27) ;

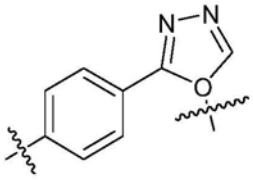
(28) ;

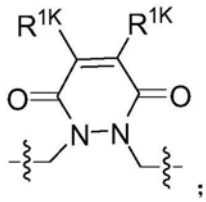
(29) ;

(30) ;

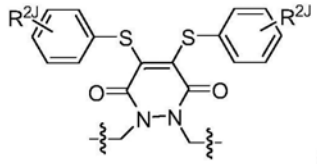
(31)

;

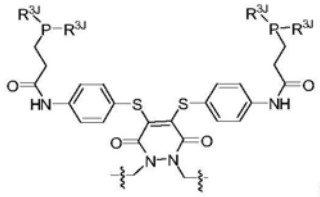
(32) ;

(33) ;

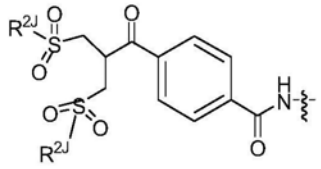
(34)

;

(35)

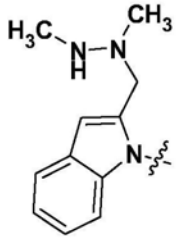
;

(36)

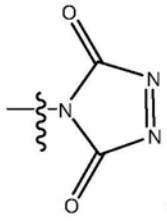
;

或

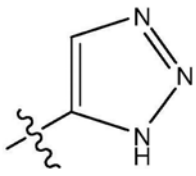
(37)

;

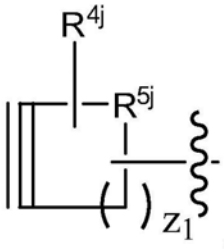
(38)

;

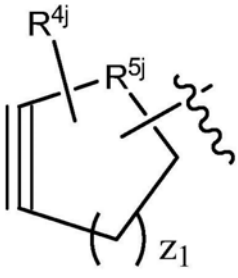
(39)

;

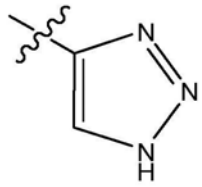
(41)

;

(43)

;

(40)

;

其中

环A是环烷基或杂环烷基；

环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^{1K}是离去基团；

R^{1A}是硫保护基；

R^{1J}是氢，脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分；

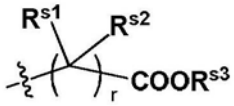
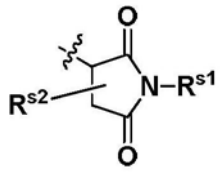
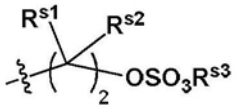
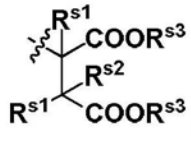
R^{2J}是氢，脂族、芳基、杂脂族或碳环部分；

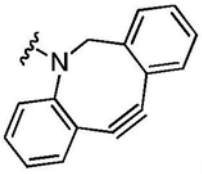
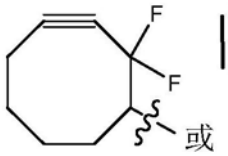
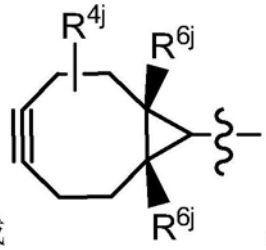
R^{3J}是C_{1-6}烷基且Z_1、Z_2、Z_3和Z_7各自独立地为碳或氮原子；

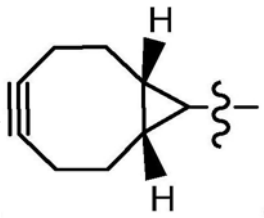
R^{4j}是氢、卤素、OR、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_2R$、C_{1-24}烷基(例如,C_{1-6}烷基)或6-24元的芳基或杂芳基,其中C_{1-24}烷基(例如,C_{1-6}烷基)或6-24元的芳基或杂芳基任选被一个或更多个芳基或杂芳基取代;或者两个R^{4j}一起形成增环的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;R是氢、烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基;

R^{5j}是$C(R^{4j})_2$、O、S或NR;且

z_1是整数1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

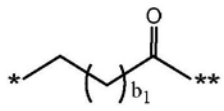
[0029] 例如,R^{1K}是卤素或RC(O)O-,其中R是氢,脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分。例如,R^{1A}是  、 、 、 ,其中r是1或2,且R^{s1}、R^{s2}和R^{s3}中的每一个是氢,脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分。

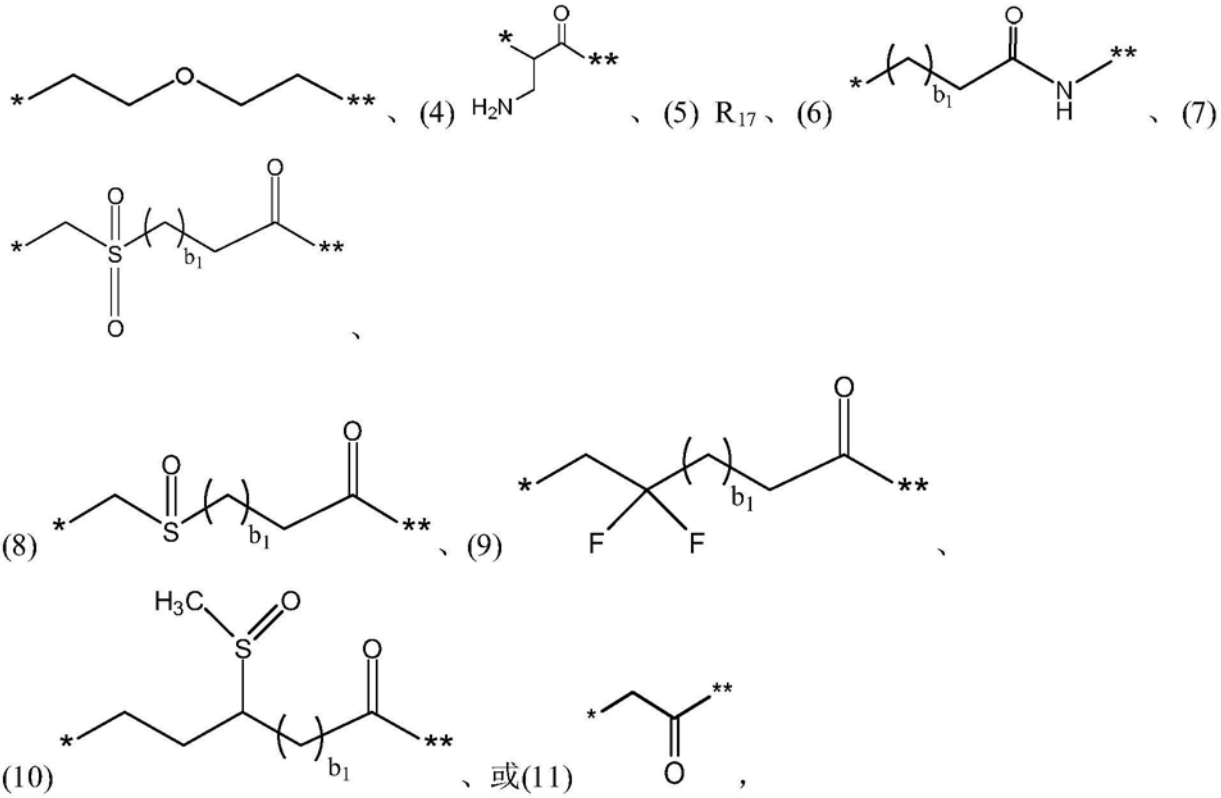
[0030] 例如,环A可以是  ;  或  ;其中R^{6j}是氢、卤素、C_{1-24}烷基(例如,C_{1-6}烷基)或6-24元的芳基或杂芳基,其中C_{1-24}烷基(例如,C_{1-6}烷基)或6-24元的芳基或杂芳基任选被一个或更多个芳基或杂芳基取代。

[0031] 例如,环A可以是  。

[0032] 例如,M^P,当存在时,是$-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]_z-$,其中Z_4连接至$L^{P'}$或L^P,且Z_6连接至L^M;其中

z是1、2或3;

Z_4是: (1)  、(2)  、(3)



其中*表示与$L^{P'}$或L^{P}的连接，且**表示与Z_5或Z_6(当其存在时)的连接，或当Z_5和Z_6均不存在时，表示与L^{M}的连接；

b_1是0至6的整数；

e_1是0至8的整数，

R_{17}是C_{1-10}亚烷基、C_{1-10}杂亚烷基、C_{3-8}亚环烷基、O-(C1-8亚烷基、亚芳基、-C1-10亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C1-10亚烷基-、-C1-10亚烷基-(C3-8亚环烷基)-、-(C3-8亚环烷基-C1-10亚烷基-、4至14-元杂亚环烷基、-C1-10亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C1-10亚烷基-、-C1-10亚烷基-C(=O)-、-C1-10杂亚烷基-C(=O)-、-C3-8亚环烷基-C(=O)-、-O-(C1-8烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C1-10亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-C1-10亚烷基-C(=O)-、-C1-10亚烷基-(C3-8亚环烷基)-C(=O)-、-(C3-8亚环烷基)-C1-10亚烷基-C(=O)-、-4至14-元杂亚环烷基-C(=O)-、-C1-10亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-C(=O)-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C1-10亚烷基-C(=O)-、-C1-10亚烷基-NH-、-C1-10杂亚烷基-NH-、-C3-8亚环烷基-NH-、-O-(C1-8烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C1-10亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C1-10亚烷基-NH-、-C1-10亚烷基-(C3-8亚环烷基)-NH-、-(C3-8亚环烷基)-C1-10亚烷基-NH-、-4至14-元杂亚环烷基-NH-、-C1-10亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-NH-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C1-10亚烷基-NH-、-C1-10亚烷基-S-、-C1-10杂亚烷基-S-、-C3-8亚环烷基-S-、-O-C1-8烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C1-10亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C1-10亚烷基-S-、-C1-10亚烷基-(C3-8亚环烷基)-S-、-(C3-8亚环烷基)-C1-10亚烷基-S-、-4至14-元杂亚环烷基-S-、-C1-10亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-S-或-(4至14-元杂亚环烷基)-C1-C10亚烷基-S-；

各Z_5独立地为不存在，R_{57}-R_{17}或聚醚单元；

各R_{57}独立地为键、NR_{23}、S或O；

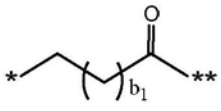
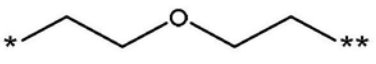
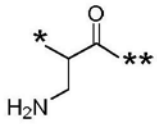
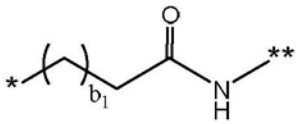
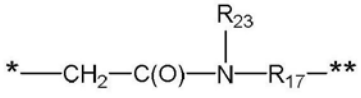
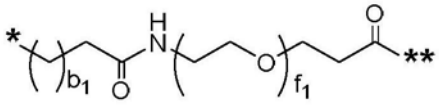
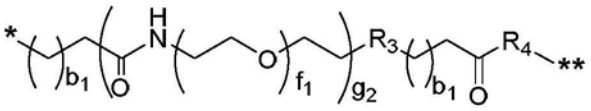
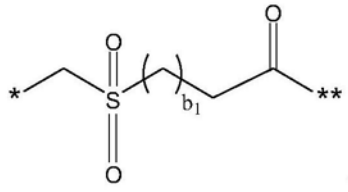
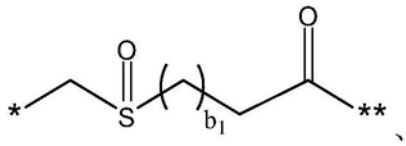
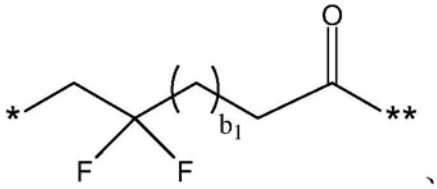
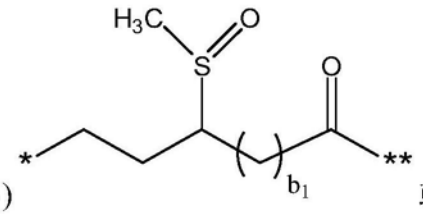
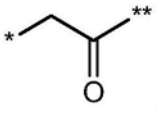
各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；且

各Z_6独立地为不存在，-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{1-10}烷基-NR_5-、-C_{1-10}烷基-C(O)-、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-(C_{1-10}烷基-R_3)$_{g1}$-C_{1-10}烷基-C(O)-；

各R_3独立地为-C(O)-NR_5-或-NR_5-C(O)-；

各R_5独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、COOH或COO-C_{1-6}烷基；且

g_1是1至4的整数。

[0033] 例如，M^P，当存在时，为 (1) 、(2) 、(3) 、(4) 、(5) R_{17}、(6) 、(7) 、(8) 、(9) 、(10) 、(11) 、(12) 、(13) 或(14) ，

其中*表示与$L^{P'}$或L^P的连接，且**表示与L^M的连接；

R_3是-C(O)-NR_5或-NR_5-C(O)-；

R_4是键或-NR_5-($CR_{20}R_{21}$)-C(O)-；

R_5是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

R_{17}是C_{1-10}亚烷基、C_{1-10}杂亚烷基、C_{3-8}亚环烷基、O-(C_{1-8}亚烷基、亚芳基、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-、-(C_{3-8}亚环烷基-C_{1-10}亚烷基-、4至14-元杂亚环烷基、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}杂亚烷基-C(=O)-、-C_{3-8}亚环烷基-C(=O)-、-O-(C_{1-8}烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-C(=O)-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-4至14-元杂亚环烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-C(=

0)-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}杂亚烷基-NH-、-C_{3-8}亚环烷基-NH-、-O-(C_{1-8}烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-NH-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-4至14-元杂亚环烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-NH-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}杂亚烷基-S-、-C_{3-8}亚环烷基-S-、-O-C_{1-8}烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-S-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-S-、-4至14-元杂亚环烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-S-或-(4至14-元杂亚环烷基)-C_1-C_{10}亚烷基-S-；

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链；

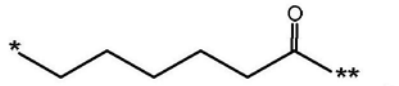
各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

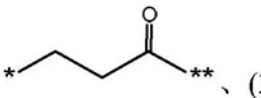
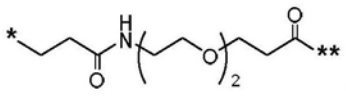
各b_1独立地为0至6的整数；

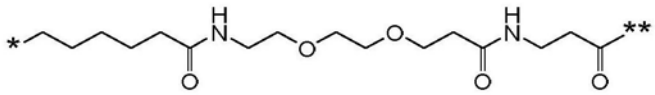
e_1是0至8的整数，

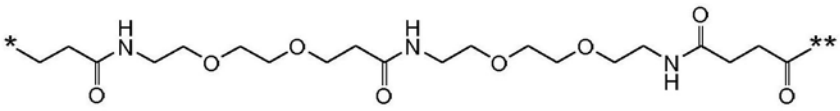
各f_1独立地为1至6的整数；且

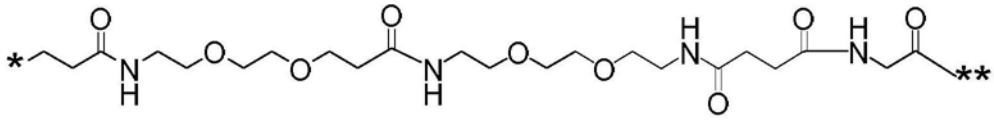
g_2是1至4的整数。

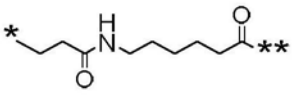
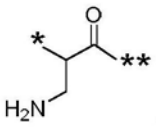
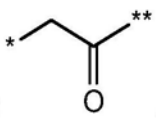
[0034] 例如，M^P，当存在时，为 (1) 、

(2) 、(3) 、

(4) 、

(5) 、

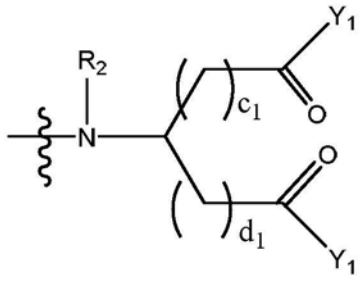
(6) 、

(7) 、(8) 、(9) ，

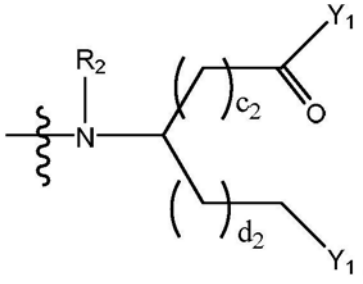
其中*表示与$L^{P'}$或L^P的连接，且**表示与L^M的连接。

[0035] 例如，L^M是键且a_2是1。

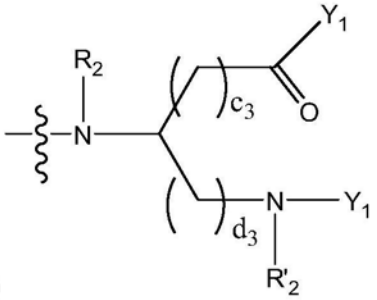
[0036] 例如，a_2是2且L^M是



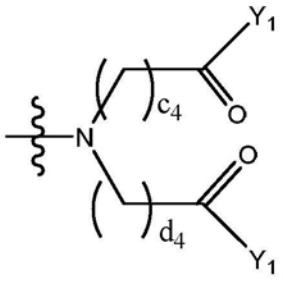
(1)、



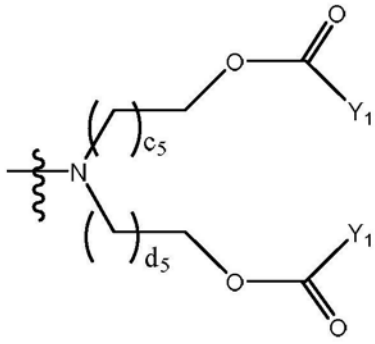
(2)、



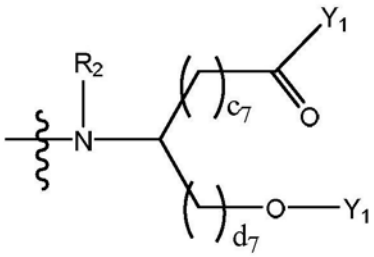
(3)、



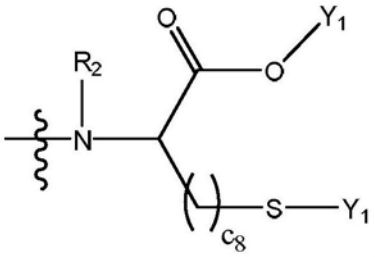
(4)、



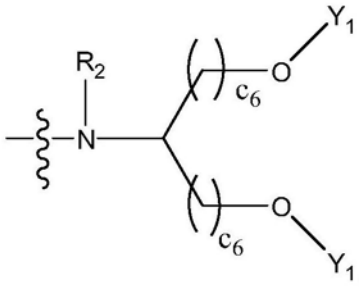
(5)、



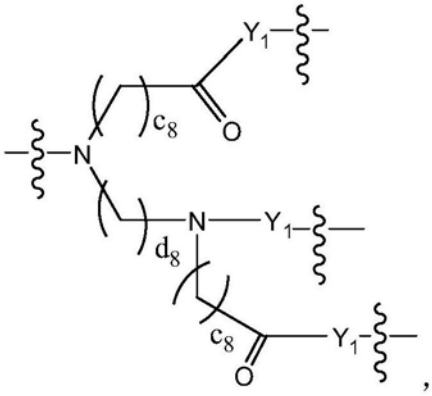
(6)、



(7)、

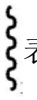


(8)或



(9)，

其中

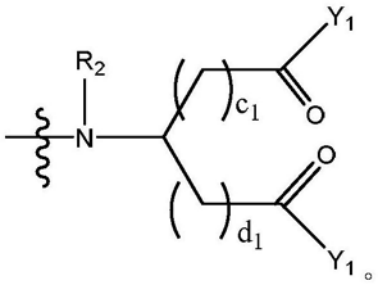
表示与M^P(当其存在时)的连接,或与L^P或$L^{P'}$的连接(当M^P不存在时);

Y_1表示与L^3(当其存在时)的连接,或与M^A的连接(当L^3不存在时);

R_2和R'_2各自独立地为氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-19}支化烷基、任选取代的C_{3-8}环烷基、任选取代的C_{6-10}芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_{1-6}杂烷基、C_{1-6}烷氧基、芳氧基、C_{1-6}杂烷氧基、C_{2-6}烷酰基、任选取代的芳基羰基、C_{2-6}烷氧基羰基、C_{2-6}烷酰氧基、芳基羰氧基、任选取代的C_{2-6}烷酰基、任选取代的C_{2-6}烷酰氧基、任选取代的C_{2-6}取代的烷酰氧基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基;

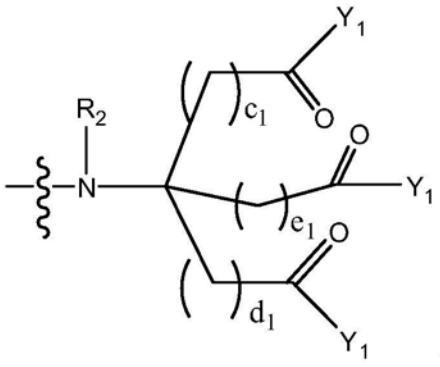
c_1、c_2、c_3、c_4、c_5、c_7和c_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数;且

d_1、d_2、d_3、d_4、d_5和d_7中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数。

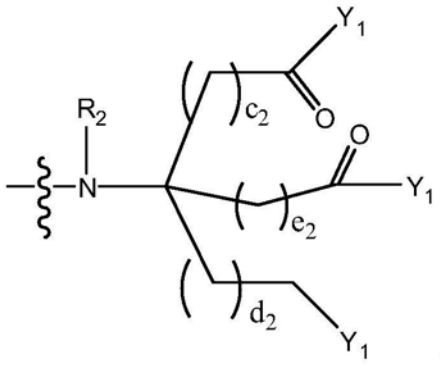
[0037] 例如,a_2是2且L^M是:

。

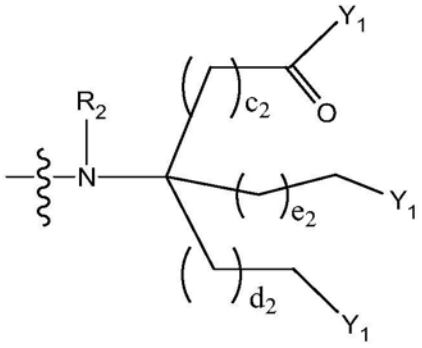
[0038] 例如,a_2是3且L^M是:


Y1
R2
c1
O
O
N
Y1
e1
O
d1
Y1

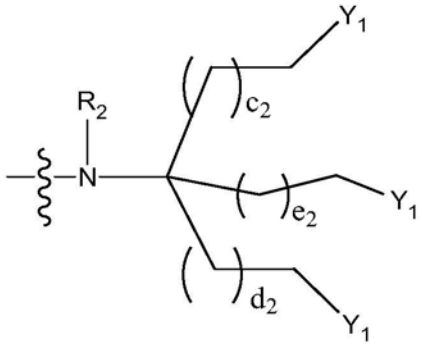
(1)、


Y1
R2
c2
O
O
N
Y1
e2
d2
Y1

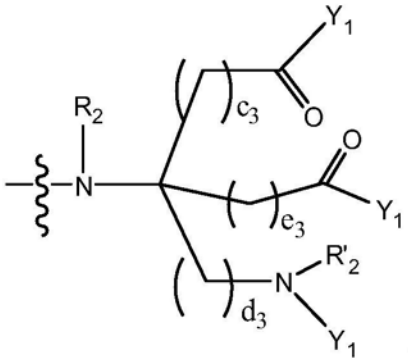
(2)、


Y1
R2
c2
O
N
e2
Y1
d2
Y1

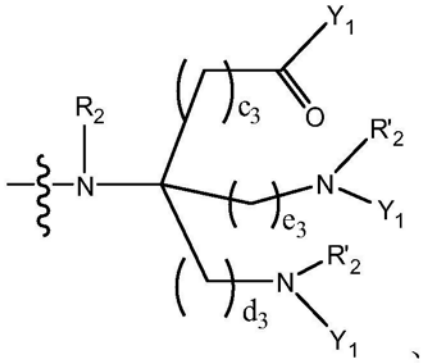
(3)、


Y1
R2
c2
N
e2
Y1
d2
Y1

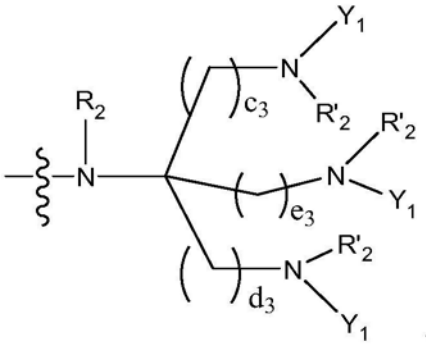
(4)、


Y1
R2
c3
O
O
N
e3
Y1
R'2
N
d3
Y1

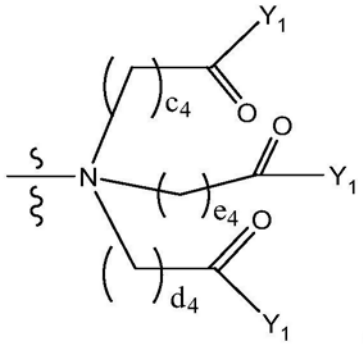
(5)、


Y1
R2
c3
O
R'2
N
N
e3
Y1
R'2
N
d3
Y1

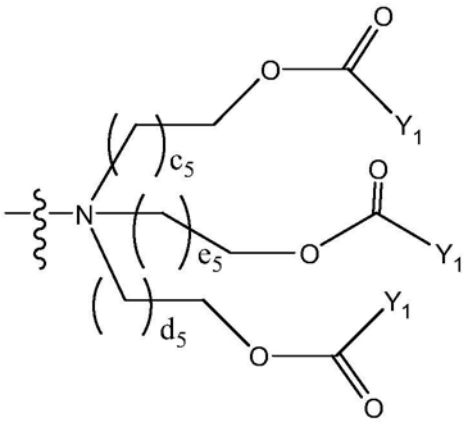
(6)、



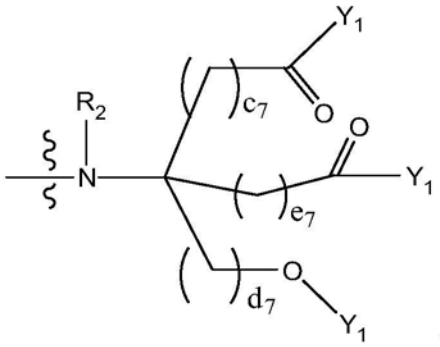
(7)、



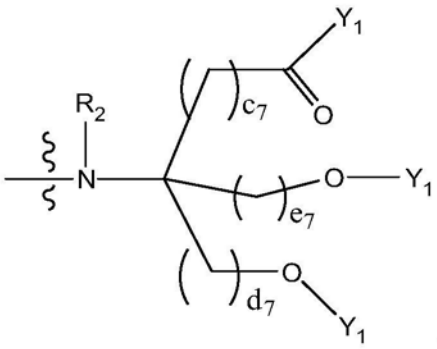
(8)、



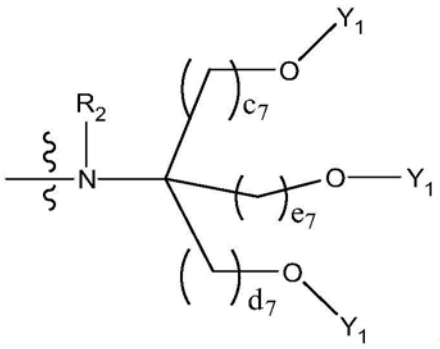
(9)、



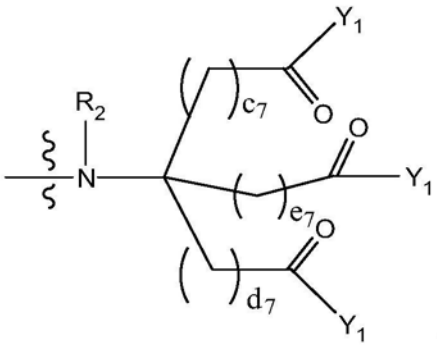
(10)、



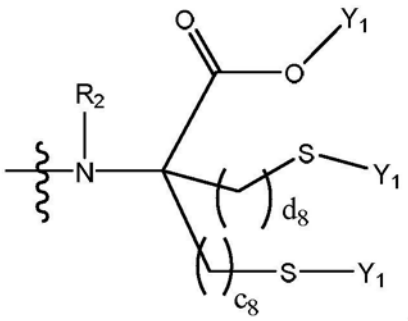
(11)、



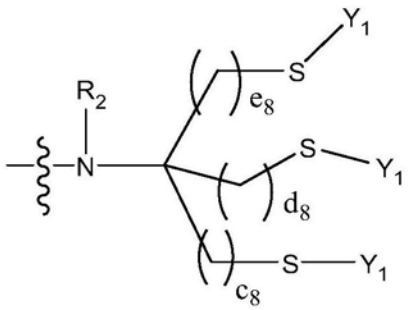
(12)、



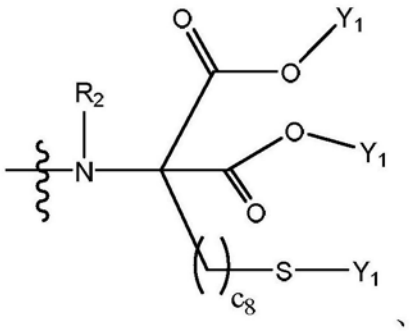
(13)、



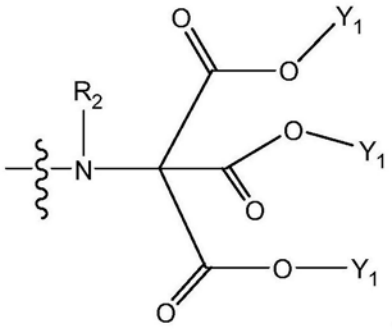
(14)、



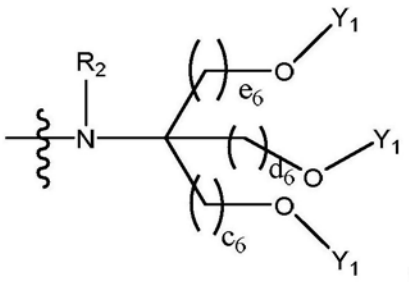
(15)、



(16)、



(17)、或(18)；



其中：

表示与M^P(当其存在时)的连接，或与L^P或$L^{P'}$的连接(当M^P不存在时)；

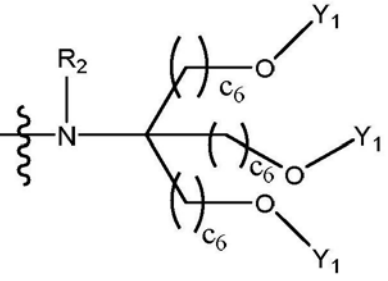
Y_1表示与L^3(当其存在时)的连接，或与M^A的连接(当L^3不存在时)；

R_2和R'_2各自独立地为氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-19}支化烷基、任选取代的C_{3-8}环烷基、任选取代的C_{6-10}芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_{1-6}杂烷基、C_{1-6}烷氧基、芳氧基、C_{1-6}杂烷氧基、C_{2-6}烷酰基、任选取代的芳基羰基、C_{2-6}烷氧基羰基、C_{2-6}烷酰氧基、芳基羰氧基、任选取代的C_{2-6}烷酰基、任选取代的C_{2-6}烷酰氧基、任选取代的C_{2-6}取代的烷酰氧基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

c_1、c_2、c_3、c_4、c_5、c_6、c_7和c_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数；

d_1、d_2、d_3、d_4、d_5、d_6、d_7和d_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数；且

e_1、e_2、e_3、e_4、e_5、e_6、e_7和e_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数。

[0039] 例如，a_2是3且L^M是。

[0040] 例如，M^A包含含有至少约5个氨基酸的肽部分。例如，M^A包含含有最多约16个氨基酸(例如，约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个氨基酸)的肽部分。例如，M^A包含含有最多约10个氨基酸(例如，约4、5、6、7、8、9或10个氨基酸)的肽部分。

[0041] 例如，M^A包含含有3至约10个氨基酸的肽部分，其选自甘氨酸、丝氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸、半胱氨酸、其立体异构体(例如，异谷氨酸或异天冬氨酸)，及其组合。

[0042] 例如,M^A包含含有至少4个甘氨酸和至少1个丝氨酸的肽部分。

[0043] 例如,M包含含有至少4个甘氨酸和至少1个谷氨酸的肽部分。

[0044] 例如,M^A包含含有至少4个甘氨酸、至少一个丝氨酸和至少1个谷氨酸的肽部分。

[0045] 例如,D和PBRM之间的比率或药物单元和靶向部分之间的比率可以大于1:1,并至多为50:1,例如,在2:1和40:1之间;在5:1和20:1之间;在10:1和50:1之间;在25:1和50:1之间;或在30:1和50:1之间。PBRM的实例包括,但不限于全长抗体,例如IgG和IgM、抗体片段例如Fab、scFv、骆驼抗体(camelid)、Fab2等等、小蛋白质以及肽。

[0046] 例如,D和PBRM之间的比率或药物单元和靶向部分之间的比率为约50:1、40:1、25:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1或2:1。

[0047] 例如,D和PBRM之间的比率或药物单元和靶向部分之间的比率可以为约25:1、20:1、15:1、10:1、5:1或2:1。

[0048] 例如,本文公开的缀合物用于制造可用于治疗病症或减轻病症的严重度的药物,所述病症例如,特征在于细胞的异常生长(例如癌症)。

[0049] 例如,药物单元或D被局部递送至特定的靶细胞、组织或器官。

[0050] 本公开还提供了包含该缀合物的组合物、其制备方法,以及其在治疗各种病症(包括,但不限于癌症)中使用的方法。

[0051] 在一个方面,本公开进一步涉及包含本文描述的支架或缀合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0052] 在另一方面,本公开涉及治疗有需要的受试者的病症的方法,其包括给予受试者有效量的本文公开的缀合物。

[0053] 在又一方面,本公开涉及诊断怀疑患有病症的受试者的病症的方法。该方法包括给予怀疑患有病症的受试者有效量的本文描述的缀合物或进行试验以检测来自受试者样品中的靶抗原/受体,以便确定受试者是否表达靶抗原或受体。

[0054] 除非另有定义,本文所用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域中普通技术人员通常理解的相同的含义。在说明书中,除非上下文清楚地另外指出,单数形式也包括复数。尽管类似于或等同于本文描述的那些的方法和材料可以用于实践或测试本发明,下文描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献都通过引用并入。本文提及的参考文献并非承认是要求保护的本发明的现有技术。在冲突的情况下,将以本说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实施例仅是例示性的,并且不意欲为限制性的。

[0055] 本发明的其它特征和优点将从以下详述和权利要求书显而易见。

附图简述

[0056] 图1例示了如在N-87小鼠肿瘤异种移植模型中测量的曲妥珠单抗-药物缀合物,缀合物43B(参见实施例18)的抗肿瘤功效。

[0057] 图2例示了如在OVCAR3小鼠肿瘤异种移植模型中测量的XMT-1535-药物缀合物:实施例24,缀合物53D;实施例25,缀合物55A;实施例29,缀合物66的抗肿瘤功效。XMT-1535是在2017年3月13日提交的共同未决申请US 15/457,574中公开的抗体。

[0058] 图3例示了如在OVCAR3小鼠肿瘤异种移植模型中测量的XMT-1535-药物缀合物:实施例25,缀合物55C;实施例26,缀合物57;实施例28,缀合物61;以及

实施例27,缀合物59的抗肿瘤功效。

[0059] 图4例示了如在Calu-3小鼠肿瘤异种移植模型中测量的曲妥珠单抗-药物缀合物:实施例30,缀合物67;和实施例31,缀合物68的抗肿瘤功效。

[0060] 图5例示了如在OVCAR3小鼠肿瘤异种移植模型中测量的XMT-1535-药物缀合物:实施例33,缀合物76;实施例26,缀合物57;实施例25,缀合物55C;以及实施例27,缀合物59的抗肿瘤功效。图6例示了在OVCAR3小鼠肿瘤异种移植模型中XMT-1535-药物缀合物:实施例26,缀合物57;实施例33,缀合物76;以及实施例34,缀合物78的抗肿瘤功效。

[0061] 图7A、图7B和图7C分别显示如在将缀合物给予小鼠之后测量的PBRM-聚合物-药物缀合物:实施例35,缀合物79A;实施例35,缀合物7B;实施例37,缀合物83;以及实施例38,缀合物85的总抗体、总AF-HPA和缀合的AF-HPA浓度。

详述

[0062] 本公开提供了新型靶向部分-药物缀合物,用于制备该缀合物的支架,用于制备该缀合物或支架的合成方法,含有它们的药物组合物以及该缀合物的各种用途。

[0063] 本文还更详细地描述了本公开的某些化合物和特定官能团的定义。出于本公开的目的,化学元素根据元素周期表(CAS版本,Handbook ofChemistry and Physics,第75版,封面插页)中鉴定的,并且特定的官能团通常如本文所述来定义。此外,有机化学的通用原理以及特定的官能部分和反应性描述于“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999中,其全部内容通过引用并入本文。另外,本领域技术普通人员将理解如本文所述的合成方法利用各种保护基。

[0064] 在下面的说明书和权利要求书二者中,冠词“一(a,an)”和“该(the)的使用应被解释为同时包括单数和复数,除非本文中另有指示或上下文明显地发生矛盾。除非另有注释,术语“包含”、“具有”、如在“具有化学式”中的“具有”、“包括”,和“含有”应被解释为开放式术语(即,表示“包括但不限于”),允许但不要求包括额外的要素或步骤。例如,具有某些式的支架包括在所述式中所示的所有构成要素,并还可包括在所述式中没有显示的额外的构成要素。另外,每当“包含”或另一开放式术语用于实施方案时,应当理解为可以使用中间术语“基本上由…组成”或封闭式术语“由…组成”更狭义地要求保护同一实施方案。

[0065] 如本文所用的,表述“A、B或C中的一个或更多个”、“一个或更多个A、B或C”、“A、B和C中的一个或更多个”、“一个或更多个A、B和C”等等可互换使用,并且全部都是指从A、B和/或C中选择,即,一个或更多个A、一个或更多个B、一个或更多个C或其任意组合。

[0066] 术语“约”、“大约”或“近似”,当与数值连用时,表示包括值的集合或范围。例如,“约X”包括为X±25%、±20%、±15%、±10%、±5%、±2%、±1%、±0.5%、±0.2%或±0.1%的值的范围,其中X为数值。在一个实施方案中,术语“约”是指比特定值多或少5%的值的范围。在另一实施方案中,术语“约”是指比特定值多或少2%的值的范围。在另一实施方案中,术语“约”是指比特定值多或少1%的值的范围。

[0067] 除非本文中另有指示,数值范围的列举仅仅旨在充当个别引用落在该范围内的每一个单独数值的简化方法,并且如果每一个单独数值在本文中被个别列举,则将其并入说明书中。除非另有注明,本文所用的范围包括所述范围的二个边界。例如,“x是1和6之间的整数”和“x是1至6的整数”的表述都表示“x是1、2、3、4、5或6”,即术语“X和Y之间”和“范围从X至Y”包括X和Y及其之间的整数。

[0068] “保护基”:如本文所用的,术语保护基表示特定的官能部分(例如,O、S或N)被暂时阻隔,以便反应可以在多官能化合物中的另一反应位点选择性地进行。在优选的实施方案中,保护基以良好的产率选择性地反应,以产生受保护的底物,其对于预期反应是稳定的;该保护基必须通过容易取得的,优选无毒性的,不会攻击其它官能团的试剂以良好的产率被选择性地除去;该保护基形成可容易分离的衍生物(更优选不产生新的立体中心);并且该保护基具有最低的额外的官能性,以避免其它的反应位点。如本文中所详述,可以利用氧、硫、氮和碳保护基。例如,在某些实施方案中,可以利用某些示例性氧保护基。这些氧保护基包括,但不限于甲基醚类、取代的甲基醚类(例如,MOM(甲氧基甲基醚)、MTM(甲硫基甲基醚)、BOM(苄氧基甲基醚)和PMBM(对甲氧基苄氧基甲基醚))、取代的乙基醚类、取代的苄基醚类、甲硅烷基醚类(例如,TMS(三甲基硅基醚)、TES(三乙基硅基醚)、TIPS(三异丙基硅基醚)、TBDMS(叔丁基二甲基硅基醚)、三苄基硅基醚和TBDPS(叔丁基二苯基硅基醚))、酯类(例如,甲酸酯、乙酸酯、苯甲酸酯(Bz)、三氟乙酸酯和二氯乙酸酯)、碳酸酯类、环状缩醛类和缩酮类。在某些其它示例性实施方案中,利用氮保护基。氮保护基以及保护和脱保护的方法是本领域已知的。氮保护基包括,但不限于,氨基甲酸酯类(包括氨基甲酸甲酯、乙酯和取代的乙酯(例如,Troc))、酰胺类、环状酰亚胺衍生物、N-烷基和N-芳基胺类、亚胺衍生物和烯胺衍生物。在另外其它的实施方案中,可以利用某些示例性硫保护基。硫保护基包括,但不限于如上所述的氧保护基,以及脂族羧酸(例如,丙烯酸)、马来酰亚胺、乙烯基磺酰基(vinyl sulfonyl)和任选取代的马来酸。虽然本文中详述了某些其它示例性保护基,但是将理解的是,本公开并非旨在限于这些保护基;相反地,使用上述准则可以容易地确定各种其他的等效保护基并在本公开中加以利用。此外,各种保护基描述于“Protective Groups in Organic Synthesis”第三版,Greene,T.W.和Wuts,P.G.编,John Wiley&Sons,New York:1999中,其全部内容通过引用由此并入。

[0069] “离去基团”是指在异裂键裂解时,带着一对电子离开的分子片段。离去基团可以是阴离子或中性分子。离去基团包括,但不限于卤素离子例如,Cl^-、Br^-和I^-;磺酸酯例如对甲苯磺酸根(“甲苯磺酸根”,TsO^-);和RC(O)O-,其中R是氢,脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分。

[0070] “抗体”指全长抗体或包含免疫球蛋白的抗体的功能片段。所谓“功能片段”,其表示提供免疫球蛋白或抗体的充分部分,以致该部分与其靶细胞群体的细胞表面分子(例如人癌胚抗原)有效结合或复合。

[0071] 免疫球蛋白可使用本领域技术人员已知的技术进行纯化、重组生成、合成生成,或其组合。虽然IgG抗体内的免疫球蛋白或从IgG抗体衍生的免疫球蛋白特别完全适合用于本公开的缀合物或支架,但可选择来自任何种类或亚类的免疫球蛋白,例如IgG、IgA、IgM、IgD和IgE。合适地,免疫球蛋白是IgG类,包括但不限于IgG亚类(IgG1、2、3和4)或IgM类,其能够特异性结合至抗原上的特异性表位。抗体可以是从天然来源或从重组来源衍生的完整免疫球蛋白,并且可以是完整免疫球蛋白的免疫反应性部分。抗体可以以各种形式存在,包括,例如多克隆抗体、单克隆抗体、骆驼化(camelize)单域抗体、细胞内抗体(“胞内抗体”)、重组抗体、抗个体遗传型抗体、域抗体、线性抗体、多重特异性抗体(multispecific antibody)、抗体片段,例如Fv、Fab、$F(ab)_2$、$F(ab)_3$、Fab’、Fab’-SH、$F(ab')_2$、单链可变片段抗体(scFv)、串联/双-scFv、Fc、pFc’、scFvFc(或scFv-Fc)、二硫化Fv(dsfv)、双特异性抗体

(bc-scFv)例如BiTE抗体;骆驼化抗体、表面重塑抗体(resurfaced antibody)、人源化抗体、完全人类抗体、单域抗体(sdAb,也称为NANOBODY®)、嵌合抗体、包含至少一个人类恒定区的嵌合抗体、双亲和性抗体例如双亲和性重新靶向蛋白(DART™)、二价(或双价)单链可变片段(di-scFvs、bi-scFvs)(包括但不限于微小抗体(minibody)、双抗体(diabody)、三抗体(triabody或tribody)、四抗体(tetrabody)等),以及多价抗体。"抗体片段"是指结合至其靶点的免疫球蛋白分子的可变区(即抗原结合区)的至少一部分。除非另外指明,如本文所用的术语"抗体"是指全长抗体和抗体片段二者。

[0072] "基于蛋白质的识别分子"或"PBRM"是指识别和结合至细胞表面标志物或受体的分子,例如跨膜蛋白、表面固定化蛋白或蛋白多糖。PBRM的实例包括但不限于,抗体(例如,曲妥珠单抗、西妥昔单抗、利妥昔单抗、贝伐珠单抗、依帕珠单抗、维妥珠单抗、拉贝珠单抗、B7-H4、B7-H3、CA125、CD33、CXCR2、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、HER2、NaPi2b、c-Met、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、PD-L1、c-Kit、MUC1、MUC13和抗-5T4)或肽(LHRH受体靶向肽、EC-1肽)、脂笼蛋白,例如,安提卡林(anticalin)、蛋白质,例如,干扰素、淋巴因子、生长因子、集落刺激因子等、肽或肽模拟物等。基于蛋白质的识别分子除了将缀合物靶向至特定细胞、组织或位点之外,还可以具有某些治疗效果,例如对于靶细胞或通路的抗增殖(抑制细胞和/或细胞毒素)活性。基于蛋白质的识别分子包含或可以通过基因工程改造而包含至少一个化学反应性基团,例如-COOH、伯胺、仲胺-NHR、-SH,或化学反应性氨基酸部分或侧链,例如酪氨酸、组氨酸、半胱氨酸或赖氨酸。在一个实施方案中,PBRM可以是与给定的靶细胞群体的细胞表面分子(例如细胞表面受体或抗原)特异性地结合或复合的配体(LG)或靶向部分。在配体与其受体特异性结合或复合后,细胞对配体或配体-药物缀合物的吸收是允许的,然后其被内化进入细胞。如本文所用的,"特异性结合或复合"或"靶向"细胞表面分子的配体优选经由分子间力与细胞表面分子缔合。例如,配体可优选以少于约50nM、少于约5nM,或少于500pM的Kd与细胞表面分子缔合。测量配体与细胞表面分子的结合亲和力的技术是众所周知的;例如,一种合适的技术被称为表面等离子体共振(SPR)。在一个实施方案中,配体用于靶向,且当与它递送的药物分离时没有可检测的治疗效果。在另一实施方案中,配体起着作为靶向部分和作为治疗剂或免疫调节剂二者的功能(例如,增强活性药物或前药的活性)。

[0073] 如本文所用的"生物相容的"旨在描述当与体液或活细胞或组织接触时施加最小的破坏效应或宿主反应效应的化合物。因此,如本文所用的生物相容的基团是指脂族、环烷基、杂脂族、杂环烷基、芳基或杂芳基部分,其落在以上和本文所定义的术语生物相容的定义之内。如本文所用的术语"生物相容性"也被认为表示呈现出与识别蛋白(例如,天然存在的抗体、细胞蛋白、细胞和生物系统的其它组分)之间最少的相互作用的化合物,除非此类相互作用是特别合意的。因此,特别旨在引起上述最少的相互作用的物质和官能团(例如,药物和前药)被认为是生物相容的。优选地(除了旨在作为细胞毒性的化合物,例如抗肿瘤剂以外),若有下列情形,则化合物是"生物相容的":将该化合物以与预期的全身性体内浓度类似的浓度体外添加至正常的细胞时,在等同于该化合物的体内半衰期(例如,50%的体内给予的化合物被消除/清除所需的时间周期)的时间内导致小于或等于1%的细胞死亡,以及所述化合物的体内给予诱发最少的和医学上可接受的炎症、异物反应、免疫毒性、化学毒性和/或其它此类不良反应。在上述句子中,术语"正常细胞"是指不意欲被受试化合物破

坏或者另外显著影响的细胞。

[0074] “生物可降解的”:如本文所用的,“生物可降解的”化合物或部分是当被细胞摄入时能够通过溶酶体的或其它化学机制或者通过水解作用分解为能够被细胞再使用或者处理而不会对细胞产生显著的毒性效应的组分的那些化合物或部分。如本文所用的术语“生物可裂解的”具有与“生物可降解的”相同的含义。降解片段优选导致少量或不引起器官或细胞过负荷或者由此类过负荷造成的病理过程或其它的体内不良反应。生物降解过程的实例包括酶法和非酶法水解、氧化以及还原。适合于本文所描述的生物可降解的缀合物(或其组分,例如含肽支架以及支架与抗体或药物分子之间的接头)的非酶法水解的条件例如包括使该生物可降解的缀合物在溶酶体细胞内区室的温度和pH下暴露于水。一些缀合物(或其组分,例如含肽支架以及支架与抗体或药物分子之间的接头)的生物降解还可以在细胞外得到提高,例如,在动物身体的低pH区域(例如,发炎区域),在活化的巨噬细胞或其它释放降解促进因子的细胞的近邻。本文公开的缀合物或支架的完整性可以例如通过尺寸排阻HPLC来测量。虽然在一些情况下,较快的降解是优选的,但是通常可能更合意的是,本文公开的缀合物或支架在细胞内降解的速率不超过新陈代谢或细胞排泄其片段的的速率。在优选的实施方案中,本文公开的缀合物或支架的生物降解副产物是生物相容的。

[0075] “生物利用度”:术语“生物利用度”是指给予受试者的给定量的药物或化合物的全身性利用度(即,血液/血浆水平)。生物利用度是绝对术语,其表示药物或化合物由所给予的剂型到达体循环的时间(速率)和总量(程度)二者的量度。

[0076] “亲水的”:术语“亲水的”基本上无异于该术语在本领域中的通常含义,并且表示含有可电离的、极性的、或可极化的原子或者另外可以被水分子溶剂化的化学部分。因此,如本文所用的亲水部分或基团是指落入如上所定义的术语“亲水的”的定义之内的脂族、环烷基、杂脂族、杂环烷基、芳基或杂芳基部分。适合的具体的亲水有机部分的实例包括(但不局限于)包含在约1至12个原子之间范围内的原子的链的脂族或杂脂族基团、羟基、羟烷基、胺、羧基、酰胺、羧酸酯、硫酯、醛、硝酰基、异硝酰基、亚硝基、羟基胺、巯基烷基、杂环、氨基甲酸酯、羧酸及其盐、磺酸及其盐、磺酸酯、磷酸及其盐、磷酸酯、聚二醇醚、聚胺、聚羧酸酯、聚酯、聚硫酯、多元醇及其衍生物。在某些实施方案中,亲水取代基包含羧基(COOH)、醛基(CHO)、酮基(COC_{1-4}烷基)、羟甲基(CH_2OH)或二醇(例如,CHOH-CH_2OH或CH-$(CH_2OH)_2$)、NH_2、F、氰基、SO_3H、PO_3H等。

[0077] 本文公开的化合物(包括药物、缀合物和支架)的亲水性可以通过水合能的测定来直接测定,或者通过二个液相之间的考察或通过在具有已知疏水性的固相(例如,C4或C18)上的色谱法来测定。

[0078] “生理条件”:如本文所用的短语“生理条件”涉及在活组织的细胞外流体中可能遇到的化学(例如,pH、离子强度)和生物化学(例如,酶浓度)条件的范围。对于大多数正常组织而言,生理学pH范围从约7.0至7.4。循环血浆和正常的间质液代表正常生理学条件的典型实例。

[0079] “多糖”、“碳水化合物”或“寡糖”:术语“多糖”、“碳水化合物”或“寡糖”是本领域已知的,并且通常是指具有化学式$(CH_2O)_n$(其中通常n>2)的物质,及其衍生物。碳水化合物是多羟基醛或多羟基酮,或者通过简单的化学转化(例如水解、氧化或还原)变为此类物质。典型地,碳水化合物以环状缩醛或缩酮的形式存在(例如,葡萄糖或果糖)。这些环状单元(单

糖)可以互相连接以形成具有少数单糖单元的分子(寡糖)或具有数个单糖单元的分子(多糖)。通常,带有明确定义的数目、种类和定位的单糖单元的碳水化合物被称为寡糖,而由具有可变数目和/或定位的单糖单元的分子的混合物组成的碳水化合物被称为多糖。术语"多糖"、"碳水化合物"和"寡糖"在本文中可互换使用。多糖可以包括天然的糖(例如,葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖、阿拉伯糖、核糖和木糖)和/或天然存在的糖的衍生物(例如,2′-氟代核糖、2′-脱氧核糖和己糖)。

[0080] "药物":如本文所用的,术语"药物"是指为生物学活性的并在给予有需要的受试者后提供所需生理学作用的化合物(例如,活性药物成分)。

[0081] "前药":如本文所用的术语"前药"是指活性药物的前体,即可转化为活性药物的化合物。典型地,此类前药经受体内加工,这使药物转化为生理学活性形式。在一些情况下,前药本身可具有所需生理学作用。所需生理学作用可以是例如治疗性的、细胞毒性的、免疫调节的等。

[0082] "细胞毒性的":如本文所用的术语"细胞毒性的"表示对细胞或选择的细胞群体(例如,癌细胞)为毒性的。毒性作用可导致细胞死亡和/或溶胞作用。在某些情况下,毒性作用可以是对细胞的亚致死破坏作用,例如减慢或阻止细胞生长。为了获得细胞毒性作用,药物或前药可选自DNA损伤剂、微管破坏剂,或细胞毒性蛋白质或多肽等。

[0083] "抑制细胞的":如本文所用的术语"抑制细胞的"是指抑制或阻止细胞生长和/或增殖的药物或其它化合物。

[0084] "小分子":如本文所用的,术语"小分子"是指或者天然存在或者人工产生(例如经由化学合成)的具有相对较低的分子量的分子。优选的小分子是生物学活性的,以便其在动物,优选哺乳动物,更优选人类体内产生局部性或全身性作用。在某些优选的实施方案中,该小分子是药物并且该小分子被称为"药物分子"或"药物"或"治疗剂"。在某些实施方案中,药物分子具有小于或等于约5kDa的MW。在其它实施方案中,药物分子具有小于或等于约1.5kDa的MW。在实施方案中,药物分子选自长春花生物碱、奥瑞斯他汀、倍癌霉素、激酶抑制剂、MEK抑制剂、KSP抑制剂、PI3激酶抑制剂、卡奇霉素、SN38、喜树碱、拓扑异构酶抑制剂、非天然喜树碱、蛋白质合成抑制剂、RNA聚合酶抑制剂、吡咯并苯并二氮杂草、美坦生类化合物、DNA-结合药物、DNA嵌入药物及其类似物。优选地,虽然非必要,该药物是已经被适当的政府机关或团体(例如FDA)认定为安全且有效使用的那种。例如,根据FDA的21C.F.R.§§330.5,331至361,和440至460列举的供人类使用的药物;根据FDA的21C.F.R.§§500至589列举的供兽医使用的药物(通过引用并入本文)都被视为适合于本文公开的方法、缀合物和支架。可用于实施本发明的药物分子的类别包括,但不限于,抗癌物质、放射性核素、维生素、抗AIDS物质、抗生素、免疫抑制剂、抗病毒物质、酶抑制剂、神经毒素、阿片类、安眠药、抗组胺剂、润滑剂、镇静剂、抗惊厥药、肌肉松弛剂和抗帕金森症物质、解痉药和肌肉收缩剂(包括通道阻断剂)、缩瞳药和抗胆碱能药、抗青光眼化合物、抗寄生虫和/或抗原虫化合物、细胞-细胞外基质相互作用调节剂(包括细胞生长抑制剂和抗粘合分子)、血管舒张剂、DNA,RNA或蛋白质合成的抑制剂、抗高血压剂、镇痛剂、解热剂、甾体和非甾体抗炎剂、抗血管生成因子、抗分泌因子、抗凝血剂和/或抗血栓形成剂、局部麻醉剂、眼药、前列腺素、抗抑郁剂、抗精神病物质、镇吐剂、显像剂。许多大分子也是药物,并且此类大分子可用于本文描述的缀合物和其它构建体。合适的大分子的实例包括,例如,基于氨基酸的分子。基于氨基酸

的分子可包含，例如，肽、多肽、酶、抗体、免疫球蛋白或其功能片段等。

[0085] 虽非穷举，适合于在本公开中使用的类别和特定药物的更加完整的清单可见于Axel Kleemann和Jurgen Engel的“Pharmaceutical Substances:Syntheses,Patents,Applications”,Thieme Medical Publishing,1999和由Susan Budavari等人编辑的“Merck Index:An Encyclopedia ofChemicals,Drugs,andBiologicals”,CRC Press,1996，这二者通过引用并入本文。在优选的实施方案中，在本公开中使用的药物是对靶细胞或通路具有抗增殖(抑制细胞和/或细胞毒性)活性的治疗剂。该药物可以具有化学反应性基团，例如-COOH、伯胺、仲胺-NHR、-OH、-SH、-C(O)H、-C(O)R、-C(O)NHR^{2b}、C(S)OH、-S(O)$_2$OR^{2b}、-P(O)$_2$OR^{2b}、-CN、-NC或-ONO，其中R为脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分并且R^{2b}为氢，脂族、杂脂族、碳环或杂环部分。

[0086] 如本文所用的“活性形式”是指在体内或体外呈现出预期的药物功效的化合物形式。特别地，当旨在通过本公开的缀合物递送的药物分子从该缀合物中释放时，该活性形式可以是药物本身或其衍生物，其呈现出预期的治疗性质。药物从该缀合物中的释放可以通过将该药物附接至本公开的支架或缀合物的接头的生物可降解的键的裂解而实现。因此，活性药物衍生物可包含该接头的一部分。

[0087] “诊断标签”:如本文所用的，术语诊断标签是指可以使用本领域中已知的分析法在体内或体外检测的物质组合物的原子、原子团、部分或官能团、纳米晶体或其它的离散单元。当与本公开的缀合物结合时，此类诊断标签容许在体内监测该缀合物。可选地或额外地，包括诊断标签的构建体和组合物可以用于监测生物学功能或结构。诊断标签的实例包括，但不限于，可以用于医学诊断过程的标签，例如用于γ闪烁照相术和正电子发射断层显像术(PET)的放射性同位素(放射性核素)；用于核磁共振成像(MRI)的造影剂(例如顺磁原子和超顺磁纳米晶体)；用于计算机断层显像术和其它基于X-射线的成像方法的造影剂；用于基于超声波的诊断方法(超声波扫描术)的试剂；用于中子活化法的试剂(例如，硼、钆)；用于各种光学过程的荧光团；以及可以发射、反射、吸收、散射或以其他方式影响电磁场或波(例如，γ-射线、X-射线、无线电波、微波、光)、粒子(例如α粒子、电子、正电子、中子、质子)或其它形式的辐射(例如超声波)的普通部分。

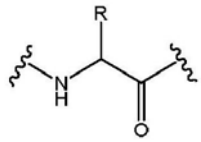
[0088] “动物”:如本文所用的，术语动物是指在任何发展阶段的人类以及非人动物，包括，例如哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼类、蠕虫类和单细胞类。细胞培养物和活组织样品被认为是复数动物。优选地，非人动物为哺乳动物(例如，啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、猫、灵长类动物或猪)。动物可以是转基因动物或克隆人。术语“受试者”涵盖动物。

[0089] “有效量”:通常，当提及活性剂或药物递送装置时，术语“有效量”是指引起所需的生物学应答所必需的量。本领域技术人员将理解的是，药剂或装置的有效量可以随着此类因素而改变:如所需的生物学终点、待递送的药剂、包封基质的组成、靶组织等。例如，含有待递送以免疫个体的抗原的微粒的有效量是导致足以防止具有被给予抗原的生物体感染的免疫应答的量。

[0090] 如本文所用的“天然氨基酸”是指在天然存在的蛋白质中发现的常见的天然存在的L-氨基酸中的任一者，例如甘氨酸(Gly)、丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、赖氨酸(Lys)、精氨酸(Arg)、组氨酸(His)、脯氨酸(Pro)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、色氨酸(Trp)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)、天冬酰

胺(Asn)、谷氨酰胺(Gln)、半胱氨酸(Cys)、甲硫氨酸(Met)，或其立体异构体，例如异谷氨酸(iGlu)或异天冬氨酸(iAsp)。除非另有指定，提及氨基酸包括氨基酸本身及其立体异构体。例如，术语“谷氨酸”包括Glu和iGlu二者，而术语“天冬氨酸”包括Asp和iAsp二者。

[0091] 如本文所用的“非天然氨基酸”是指不是天然氨基酸的任何氨基酸。这包括例如，包含α-、β-、γ-、D-、L-氨基酰基残基的氨基酸。更普遍地，非天然氨基酸包含通式



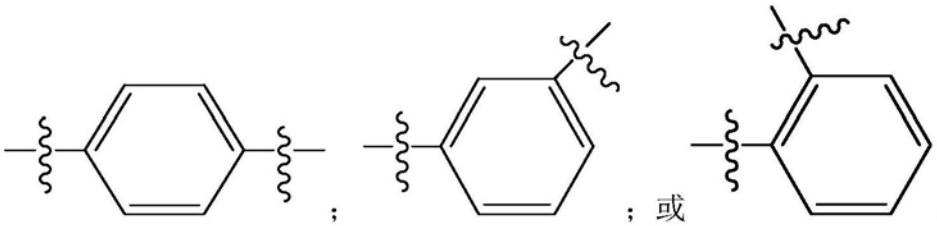
的残基，其中侧链R不是自然中存在的氨基酸侧链。示例性非天然氨基酸包括，但不限于肌氨酸(N-甲基甘氨酸)、瓜氨酸(cit)、高瓜氨酸、β-脲基丙氨酸、硫代瓜氨酸、羟基脯氨酸、别苏氨酸、六氢吡啶羧酸(高脯氨酸)、α-氨基异丁酸、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、别-异亮氨酸、正亮氨酸、α-甲基亮氨酸、环己基甘氨酸、β-环己基丙氨酸、β-环戊基丙氨酸、α-甲基脯氨酸、苯基甘氨酸、α-甲基苯丙氨酸和及高苯丙氨酸。

[0092] 如本文所用的“烷基”本身或作为另一术语的一部分是指具有指定数目的碳原子的经取代或未经取代的直链或支链、饱和或不饱和烃(例如“-C_{1-8}烷基”或“-C_{1-10}烷基分别是指具有1至8个碳原子或1至10个碳原子的烷基)。当未指定碳原子数目时，烷基具有1至8个碳原子。代表性直链“-C_{1-8}烷基”包括，但不限于-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、-正己基、-正庚基和-正辛基；而支链-C_{1-8}烷基包括，但不限于-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基和-2-甲基丁基；不饱和-C_{2-8}烷基包括，但不限于-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己基、2-己基、-3-己基、-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基和-3-甲基-1-丁炔基。在一些实施方案中，烷基未经取代。烷基可经一个或更多个基团取代。在其它方面，烷基将为饱和的。

[0093] 如本文所用的“亚烷基”本身或作为另一术语的一部分是指具有规定数目的碳原子(典型地1-10个碳原子)且具有通过从母体烷烃的相同或两个不同碳原子移除两个氢原子而得到的两个单价基团中心的经取代或未经取代的、饱和或不饱和的、支链或直链或环状烃基团。典型的亚烷基包括，但不限于：亚甲基(-CH_2-)、1,2-乙基(-CH_2CH_2-)、1,3-丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等等。在一些实施方案中，亚烷基为支链或直链烃(即，其不是环状烃)。在本文提供的任何实施方案中，亚烷基可以是饱和亚烷基。

[0094] 如本文所用的“芳基”本身或作为另一术语的一部分表示具有6-20个碳(优选6-14个碳)原子的经取代或未经取代的单价碳环芳族烃基团，其通过从母体芳环系统的单个碳原子移除一个氢原子而得到。一些芳基以如“Ar”的示例性结构表示。典型的芳基包括，但不限于衍生自苯、经取代的苯、萘、蒽、联苯等等的基团。示例性芳基为苯基。

[0095] 如本文所用的“亚芳基”本身或作为另一术语的一部分是如上所定义的芳基，其中芳基氢原子中的一个被键替换(即，其为二价的)且可呈如以下结构中所示的邻位、间位或对位取向，以苯基作为示例性基团：



[0096] 在一些实施方案中，例如，当多功能接头或药物单元包含亚芳基时，该亚芳基是如上所定义的芳基，其中芳基的氢原子中的一个或两个被键替换(即，该亚芳基可以是二价的或三价的)。

[0097] 如本文所用的“杂环”本身或作为另一术语的部分是指单价取代或未取代的芳族(“杂芳基”)或非芳族(“杂环烷基”)单环、双环、三环或四环系统，具有一定数目的(例如，3至8个或C_{3-8})碳原子(也称为环成员)和独立地选自N、O、P或S的1至4个杂原子环成员，并通过从母环系统的环原子除去一个氢原子而得。杂环上的一个或更多个N、C或S原子可以被氧化。包含杂原子的环可以是芳族环或非芳族环。除非另有说明，杂环在任何杂原子或碳原子处连接到其侧基，得到稳定的结构。杂环(例如，C_{3-8}杂环)的代表性实例包括，但不限于吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并吡唑基、吡咯基、苯硫基(噻吩)、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、异噻唑基和异噁唑基。

[0098] 当在本文中使用时，“杂环基(heterocyclo或Heterocyclo-)”是指上文定义的杂环基团(例如，C_{3-8}杂环)，其中该杂环的一个或更多个额外的氢原子被键替换(即，它是多价的，例如二价或三价的)。在一些实施方案中，当亲水基团、多功能接头或接头-药物部分包含杂环基时，该杂环基是上文定义的杂环基团，其中该杂环基团的氢原子中的一个或两个被键替换(即，该杂环基可以是二价的或三价的)。

[0099] 当在本文中使用时，“碳环”本身或作为另一术语的一部分为通过从母环系统的环原子除去一个氢原子而获得的具有一定数目的(例如，3至8个或C_{3-8})碳原子(也称为环成员)的单价的、经取代的或未经取代的、芳族的(“芳基”)或饱和或不饱和的非芳族的(“环烷基”)单环、双环、三环或四环碳环系统。碳环可以是3-、4-、5-、6-、7-、或8-元的。代表性C_{3-8}碳环包括，但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、苯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、环庚基、1,3-环庚二烯基、1,3,5-环庚三烯基、环辛基和环辛二烯基。

[0100] 当在本文中使用时，“碳环基(Carbocyclo或Carbocyclo-)”本身或作为另一术语的一部分是指上文定义的C_{3-8}碳环基团，其中该碳环基团的另一个氢原子被键替换(即，它是二价的)。在选择实施方案中，例如，当亲水基团、多功能接头或接头-药物部分包含碳环基时，该碳环基是上文定义的碳环基团，其中该碳环基团的氢原子中的一个或两个被键替换(即，该碳环基可以是二价的或三价的)。

[0101] 当在本文中使用时，“杂烷基”本身或与另一术语组合，除非另外陈述，表示完全饱和的或含有1至3个不饱和度的由所述数目碳原子及1至10个、优选1至3个选自O、N、Si及S的杂原子组成的稳定的直链或支链烃，或其组合，且其中氮和硫原子可以任选被氧化，且氮杂原子可以任选被季铵化。杂原子O、N及S可以位于杂烷基的任何内部位置处或位于烷基与分子的其余部分连接的位置处。杂原子Si可以位于杂烷基的任何位置处，包括烷基与分子的

其余部分连接的位置。实例包括-CH_2-CH_2-O-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-S-CH_2-CH_3、-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3、-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3、-CH_2-CH_2-S(O)$_2$-CH_3、-CH=CH-O-CH_3、-Si(CH_3)$_3$、-CH_2-CH=N-O-CH_3和-CH=CH-N(CH_3)-CH_3。至多两个杂原子可以是连续的，例如-CH_2-NH-OCH_3和-CH_2-O-Si(CH_3)$_3$。在优选的实施方案中，C_{1-4}杂烷基或杂亚烷基具有1至4个碳原子和1或2个杂原子，且C_{1-3}杂烷基或杂亚烷基具有1至3个碳原子和1或2个杂原子。在一些方面中，杂烷基或杂亚烷基是饱和的。

[0102] 当在本文中使用时，“杂亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分表示衍生自杂烷基(如上文所论述)的二价基团，如通过-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-和-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-所例示。对于杂亚烷基，杂原子还可占据任一或两个链末端。此外，对于亚烷基和杂亚烷基连接基团，并不暗示连接基团的取向。在选择实施方案中，例如，当亲水基团、多功能接头或接头-药物部分包含杂亚烷基时，该杂亚烷基是上文定义的杂烷基，其中该杂烷基的氢原子中的一个或两个被键替换(即，该杂亚烷基可以是二价的或三价的)。

[0103] 当在本文中使用时，“任选取代”表示化学部分(例如烷基、杂烷基、碳环和杂环等)被取代或未被取代。除非另有说明，本文中公开的化学部分是任选取代的。当化学部分被取代时，一个或更多个氢原子各自独立地被取代基替换。典型的取代基包括，但不限于-X’、-R’、-O、-OR’、-SR’、-S^-、-N(R’)$_2$、-N(R’)$_3$、=NR’、-C(X’)$_3$、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、-NO_2、=N_2、-N_3、-NR’C(=O)R’、-C(=O)R’、-C(=O)N(R’)$_2$、-SO_3^-、-SO_3H、-S(=O)$_2$R’、-OS(=O)$_2$OR’、-S(=O)$_2$NR’、-S(=O)R’、-OP(=O)(OR’)$_2$、-P(=O)(OR’)$_2$、-PO_3^-、-PO_3H_2、-AsO_2H_2、-C(=O)R’、-C(=O)X’、-C(=S)R’、-CO_2R’、-CO_2^-、-C(=S)OR’、C(=O)SR’、C(=S)SR’、C(=O)N(R’)$_2$、C(=S)N(R’)$_2$或C(=NR’)N(R’)$_2$，其中各X’独立地为卤素：-F、-Cl、-Br或-I；且各R’独立地为-H、-C_{1-20}烷基、-C_{6-20}芳基、-C_3-C_{14}杂环、保护基或药物部分。典型的取代基还包括氧代(=O)。

[0104] 如本文所用的“接头-药物部分”是指本文公开的缀合物的非靶向部分的部分。接头-药物部分的接头组分具有释放机制，其被称为可释放组装单元，插在多功能接头和药物单元之间。

[0105] 如本文所用的“多功能接头”是指连接一个或更多个亲水基团、一个或更多个药物单元和靶向部分(例如，PBRM)以形成如本文公开的缀合物或支架的接头。这些组分与多功能接头的连接可以是平行的或串联的。在一些实施方案中，多功能接头包含介于靶向部分和亲水基团之间的肽部分，其中该肽部分包括至少两个氨基酸。在其它实施方案中，当亲水基团是多元醇或其衍生物时，多功能接头不必包含具有至少两个氨基酸的肽部分。在其它实施方案中，当亲水基团是葡糖基胺、二葡糖基胺、三葡糖基胺或其衍生物时，多功能接头不必包含具有至少两个氨基酸的肽部分。

[0106] 如本文使用的短语“平行取向”、“平行布置”、“平行连接”或类似术语是指以下构型：其中平行布置或平行取向或平行连接的组分以使得各自具有一个拴在多功能接头上的末端和一个游离末端的方式与多功能接头连接。本文中使用的术语“平行”不用于表示两个组分在空间上并排或者在贯穿一些或它们的整个长度上在它们之间具有相同的距离。在其中平行取向的组分本身是分支的并因此具有多个末端的情况下，其仍仅具有一个拴系的末端。在一些实施方案中，仅那些要求为给定的接头-药物部分掩蔽疏水性的亲水基团是与药物单元平行取向的，这不必要求所有的与多功能接头连接的药物单元和亲水基团都彼此平

行取向。在其它实施方案中，所有的与多功能接头连接的药物单元和亲水基团都彼此平行取向。

[0107] 短语“串联取向”或“串联布置”或“串联连接”或类似术语是指本公开的缀合物或支架中的组分的以下构型：其中串联取向的组分以使得其具有两个拴系的末端的方式连接，其中各末端与本公开的缀合物或支架的不同组分连接。例如，一个或更多个(OCH_2CH_2)子单元(其特征在于PEG单元或子单元)插在药物单元和靶向部分之间。

[0108] 如本文使用的“游离药物”是指未直接或间接地共价连接至亲水基团或至配体单元的降解产物的药物部分的生物学活性形式。游离药物可以指药物，如同其经由释放机制从多功能接头裂解后即刻存在的那样，其通过接头-药物部分中的可释放组装单元提供，或是指随后的细胞内转化或代谢。在一些方面中，游离药物将具有H-D形式或可作为带电部分存在。游离药物是药理学活性种类，其可以发挥所需的生物学效应。在一些方面中，药理学活性种类可以不是母体药物，并可以包括接头组分，药物通过该组分连接至靶向部分，所述接头组分还未经受随后的细胞内代谢。

[0109] 疏水性可以使用SlogP来量度。SlogP定义为辛醇/水分配系数(包括隐含的氢)的log，并且可以使用来自Chemical Computing集团的程序MOE™进行计算(使用Wildman,S.A.,Crippen,G.M.;Prediction of Physiochemical Parameters by Atomic Contributions;J.Chem.Inf.Comput.Sci.39No.5(1999)868-873计算SlogP值)。

[0110] 在某些实施方案中，本公开提供靶向部分-药物缀合物组合物，其包含靶向部分-药物缀合物的群体。靶向部分-药物缀合物包含靶向部分单元和多个与其连接的接头-药物部分。优选地，缀合物中每个靶向部分平均存在约2个至约14个、约3个至约10个、或约3个至约5个接头-药物部分(例如，式(I)的d_{13})。与靶向部分的示例性连接经由硫醚键。靶向部分上的示例性缀合位点是获自链间二硫化物残基的还原的硫醇基和/或被引入靶向部分中的含硫醇的残基(例如引入的半胱氨酸)。连接可以是例如经由得自链间二硫化物和0至8个引入的半胱氨酸残基的硫醇残基。

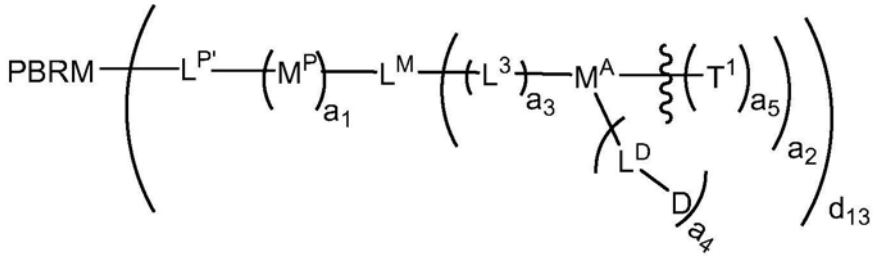
[0111] 除非另有说明，如本文所用的聚合物的“分子量”或“MW”是指重均分子量。

[0112] 本公开意欲包括本化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同的原子序数但不同的质量数的那些原子。通过一般实例，但不限制的方式，氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括C-13和C-14。

[0113] 本公开意欲包括化合物(例如，本文公开的药物、缀合物和支架)的所有异构体，其是指并包括光学异构体和互变异构体，其中光学异构体包括对映异构体和非对映异构体、手性异构体和非手性异构体，并且光学异构体包括分离的光学异构体以及光学异构体的混合物，包括外消旋和非外消旋混合物；其中异构体可以是分离的形式或与一种或更多种其它异构体的混合物。

缀合物和含肽支架

[0114] 在一个方面，本公开涉及具有基于蛋白质的识别分子(PBRM)的式(I)的缀合物：



(I),

其中

a_1是0至1的整数；

a_2是1至3的整数；

a_3是0至1的整数；

a_4是1至约5的整数；

a_5是1至3的整数；

d_{13}是1至约14的整数；

PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

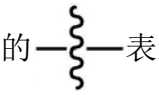
$L^{P'}$是将PBRM连接至M^P的二价接头部分；其相应的单价部分L^P含有官能团W^P，该官能团W^P能够与PBRM的官能团一起形成共价键；

M^P是延伸单元；

L^M是键、或三价或四价接头，并且当L^M是键时，a_2是1；当L^M是三价接头时，a2是2；或当L^M是四价接头时，a_2是3；

L^3是含羰基的部分；

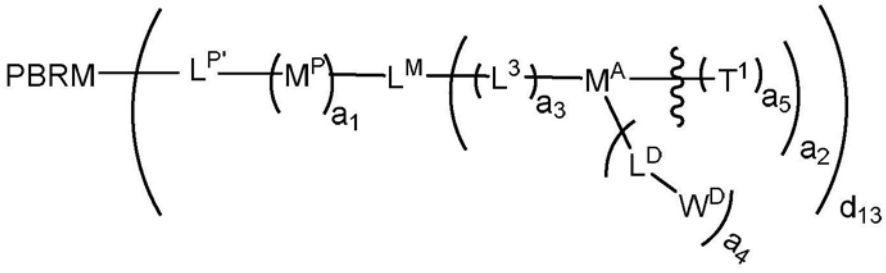
M^A包含含有至少两个氨基酸的肽部分；

T^1是亲水基团并且介于T^1和M^A之间的表示T^1和M^A的直接或间接连接；

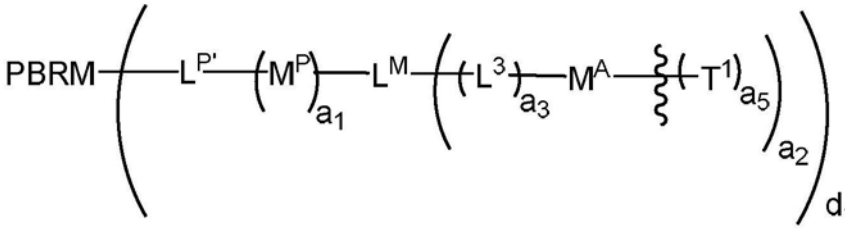
D的每次出现独立地为具有≤约5kDa的分子量的治疗剂；且

L^D的每次出现独立地为将D连接至M^A的二价接头部分，并包含至少一个可裂解的键，使得当该键断裂时，D以活性形式释放用于其预期治疗效果。

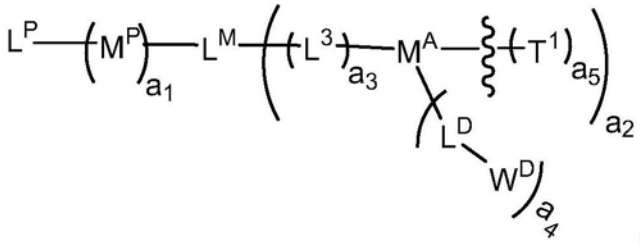
[0115] 在另一方面，本公开涉及具有式(II)-(XIV)中的任一者的含肽支架：


PBRM
L^P'
(M^P)a1
L^M
(L^3)a3
M^A
(T^1)a5
a2
L^D
W^D
a4
d13

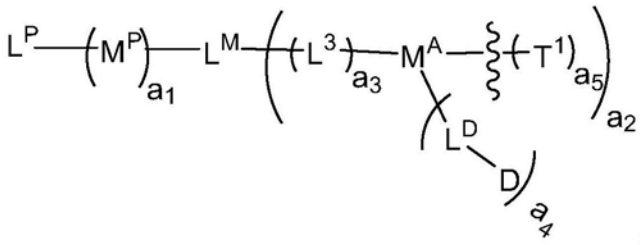
(II),


PBRM
L^P'
(M^P)a1
L^M
(L^3)a3
M^A
(T^1)a5
a2
d13

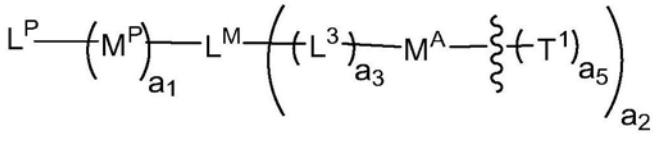
(III),



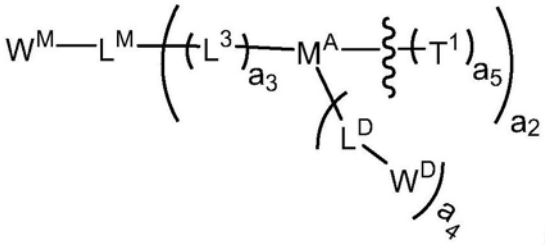
(IV),



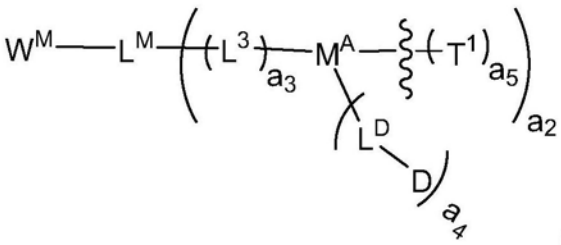
(V),



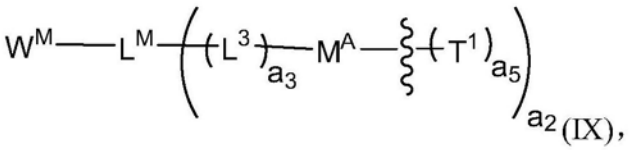
(VI),



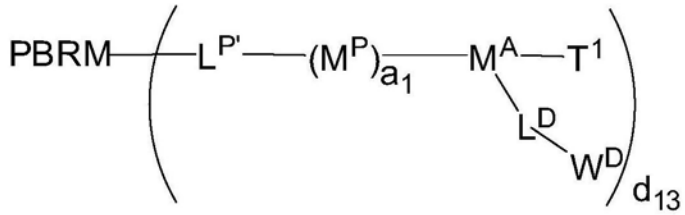
(VII),



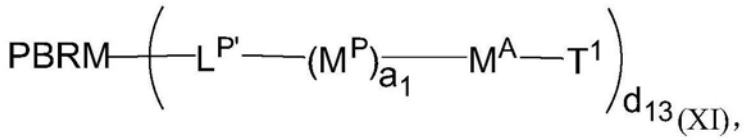
(VIII),



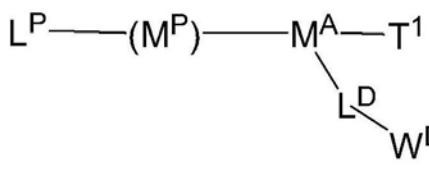
(IX),



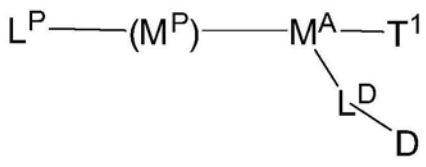
(X)，



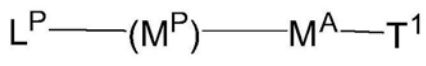
(XI)，



(XII)，



(XIII)，或



(XIV)，

其中

a_1是0至1的整数；

a_2是1至3的整数；

a_3是0至1的整数；

a_4是1至约5的整数；

a_5是1至3的整数；

d_{13}是1至约10的整数；

PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

$L^{P'}$是将PBRM连接至M^P的二价接头部分；其相应的单价部分L^P含有官能团W^P，该官能团W^P能够与PBRM的官能团一起形成共价键；

M^P是延伸单元；

L^M是键、或三价或四价接头，并且当L^M是键时，a_2是1；当L^M是三价接头时，a_2是2；或当L^M是四价接头时，a_2是3；

L^3是含羰基的部分；

M^A包含含有至少两个氨基酸的肽部分；

T^1是亲水基团并且介于T^1和M^A之间的表示T^1和M^A的直接或间接连接；

W^M的每次出现独立地为氢、保护基、离去基团、或能够通过形成共价键将L^M连接至M^P的官能团；

W^D的每次出现独立地为能够与具有≤约5kDa的分子量的治疗剂(“D”)的官能团一起形成共价键的官能团；且

L^D的每次出现独立地为将W^D或D连接至M^A的二价接头部分，并且L^D包含至少一个可裂解的键，使得当该键断裂时，D以活性形式释放用于其预期治疗效果。

[0116] 适用时，本公开的缀合物和支架可以包括以下特征中的一个或更多个。

[0117] 在一个实施方案中，d_{13}为2至14、2至12、2至10、2至8、2至6、2至4、4至10、4至8、4至6、6至14、6至12、6至10、6至8、8至14、8至12或8至10的整数。

[0118] 在一个实施方案中，d_{13}是2至4的整数(例如，d_{13}是2、3或4)。

[0119] 在一个实施方案中，d_{13}是4至6的整数(例如，d_{13}是4、5或6)。

[0120] 在一个实施方案中，d_{13}是6至8的整数(例如，d_{13}是6、7或8)。

[0121] 在一个实施方案中，d_{13}是6至10的整数(例如，d_{13}是6、7、8、9或10)。

[0122] 在特定实施方案中，d_{13}是4或5。

[0123] 在一些实施方案中，L^3，当存在时，包含—X—C_{1-10}亚烷基—C(O)—，其中X直接连接至L^M，其中X为CH_2、O或NR_5，且R_5是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、COOH或COO-C_{1-6}烷基。

[0124] 在一些实施方案中，L^3是-NR_5-$(CH_2)_v$-C(O)-或-CH_2-$(CH_2)_v$-C(O)-NR_5-$(CH_2)_v$-C(O)-，其中各v独立地为1至10的整数。例如，L^3，当存在时，是-NH-$(CH_2)_2$-C(O)-或-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-C(O)-。

[0125] 在一个实施方案中，各v独立地为1至6、或2至4的整数，或者v为2。

[0126] 在一个实施方案中，a_4是1。

[0127] 在一个实施方案中，a_4是2。

[0128] 在一个实施方案中，a_4是3。

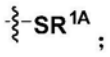
L^P和$L^{P'}$

[0129] L^P，当不与PBRM连接时，包含端基W^P，其中各W^P独立地为：

(1)



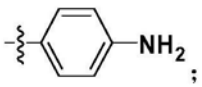
(2)



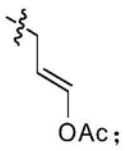
(3)



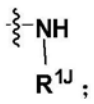
(4)



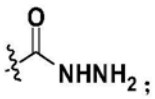
(5)



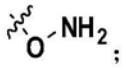
(6)



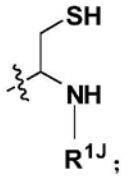
(7)



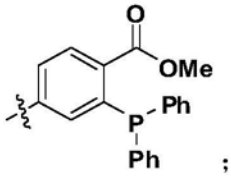
(8)



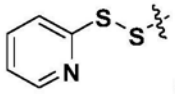
(9)



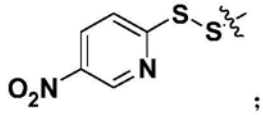
(10)



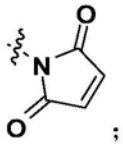
(11)



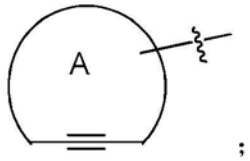
(12)



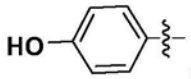
(13)



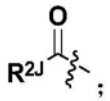
(14)



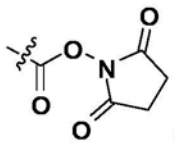
(15)



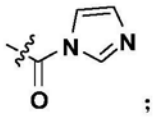
(16)



(17)



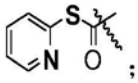
(18)

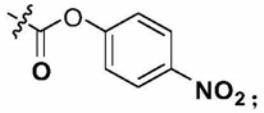


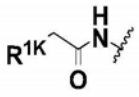
(19)

(20)

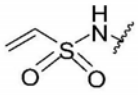
(21)



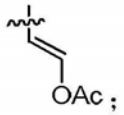

;

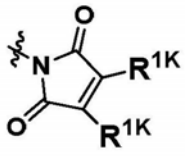

;

(22)

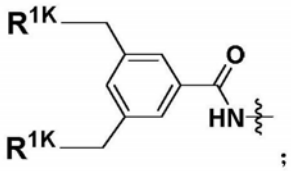

;

(23)

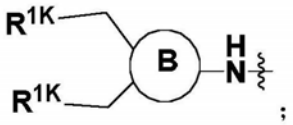

;


(24) ;

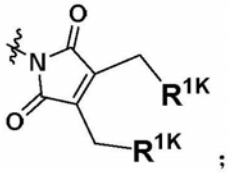
(25)


;

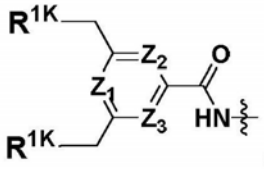
(26)


;

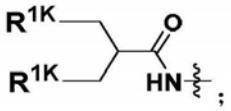
(27)


;

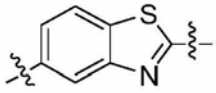
(28)


; 或

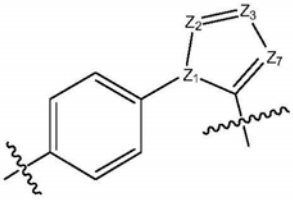
(29)


;

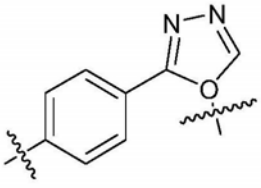
(30)


;

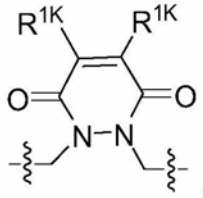
(31)


;

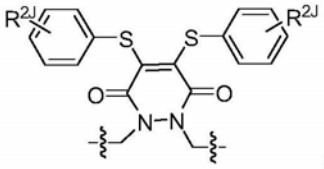
(32)


;

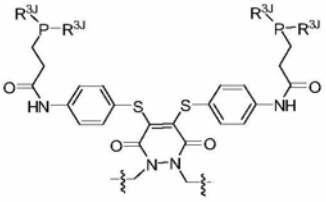
(33)


;

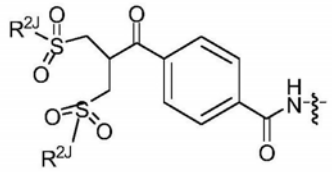
(34)


;

(35)

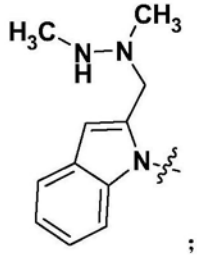

;

(36)


;

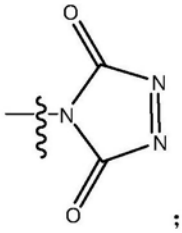
或

(37)



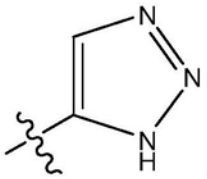
；

(38)



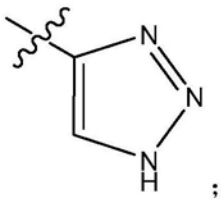
；

(39)



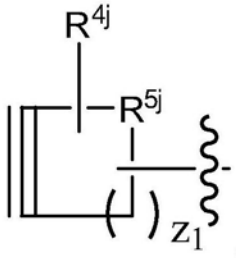
；或

(40)



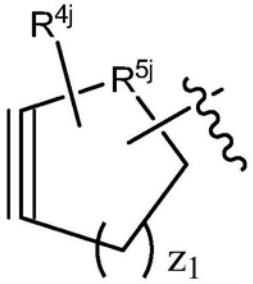
；

(41)



；或

(43)



；

其中

环A是环烷基或杂环烷基；

环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^{1K}是离去基团；

R^{1A}是硫保护基；

R^{1J}是氢，脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分；

R^{2J}是氢，脂族、芳基、杂脂族或碳环部分；

R^{3J}是C_{1-6}烷基，且Z_1、Z_2、Z_3和Z_7中的每一个独立地为碳或氮原子；

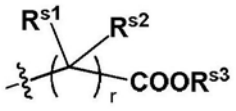
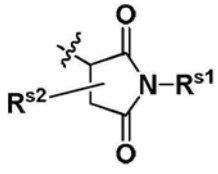
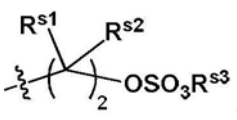
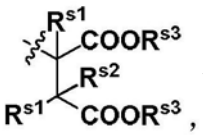
R^{4j}是氢、卤素、OR、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_2R$、C_{1-24}烷基(例如，C_{1-6}烷基)，或6-24元的芳基或杂芳基，其中C_{1-24}烷基(例如，C_{1-6}烷基)或6-24元的芳基或杂芳基任选被一个或更多个芳基或杂芳基取代；或者两个R^{4j}一起形成增环的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；R是氢、烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基；

R^{5j}是$C(R^{4j})_2$、O、S或NR；且

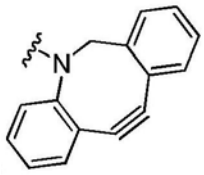
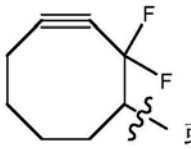
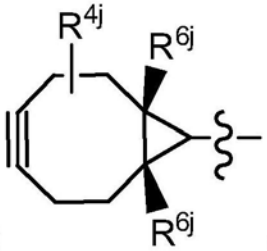
z_1是整数1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

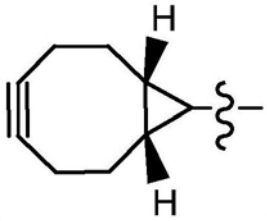
[0130] $L^{P'}$是将PBRM连接至M^P的二价接头部分；其其相应的单价部分为L^P。

[0131] 例如，各R^{1K}是卤素或RC(O)O-，其中R是氢，脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分。

[0132] 例如，各R^{1A}独立地为 、、、，其中r是1或2，且R^{s1}、R^{s2}和R^{s3}中的每一个是氢，脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分。

[0133] 例如，环A可以是C_{3-8}环烷基或5-19元杂环烷基。

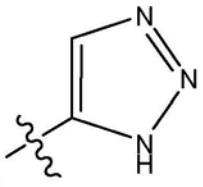
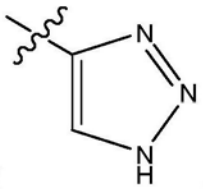
[0134] 例如，环A可以是  ；  或  ；其中R^{6j}是氢、卤素、C_{1-24}烷基(例如，C_{1-6}烷基)，或6-24元的芳基或杂芳基，其中C_{1-24}烷基(例如，C_{1-6}烷基)或6-24元的芳基或杂芳基任选被一个或更多个芳基或杂芳基取代。

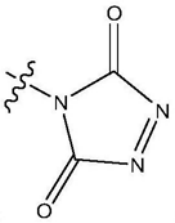
[0135] 例如，环A可以是  。

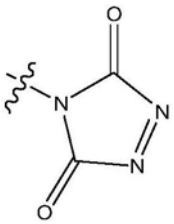
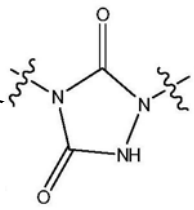
[0136] 例如，环A或B可以是C_{3-8}环烷基或3-12元杂环烷基。

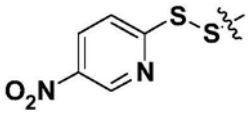
[0137] 例如，环A或B可以是哌嗪基或哌啶基。

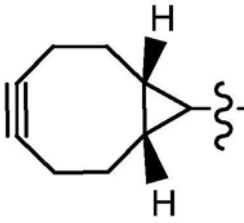
[0138] 例如，R^{s1}、R^{s2}和R^{s3}中的每一个可以是氢或C_{1-6}烷基。

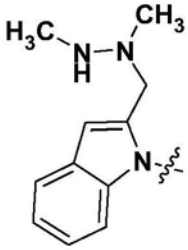
[0139] 在一些实施方案中，W^P是  或  。

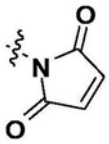
[0140] 在一些实施方案中，W^P是  。

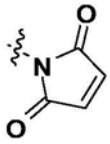
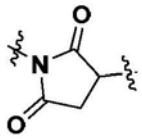
[0141] 在一些实施方案中，当W^P是  时，$L^{P'}$包含  。

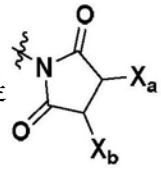
[0142] 在一些实施方案中，当W^P是  时。

[0143] 在一些实施方案中，当W^P是  时。

[0144] 在一些实施方案中，当W^P是时。

[0145] 在一些实施方案中，W^P是。

[0146] 在一些实施方案中，当W^P是时，$L^{P'}$包含。

[0147] 在一些实施方案中，W^P是其中X_a和X_b中的一个是H，且另一个是马来酰亚胺基封闭部分。例如，马来酰亚胺基封闭化合物(即，可以与马来酰亚胺反应以将其转化成琥珀酰亚胺的化合物)可以用于使例如接头-药物部分和PBRM之间的反应猝灭，并且马来酰亚胺基封闭部分是指在转化后与琥珀酰亚胺连接的化学部分。例如，马来酰亚胺基封闭部分是在马来酰亚胺基与具有式(II')的含巯基的化合物反应后能够共价连接至两个烯烃碳原子之一的部分：

R_{90}-$(CH_2)_d$-SH

(II')

其中：

R_{90}是NHR_{91}、OH、$COOR_{93}$、$CH(NHR_{91})COOR_{93}$或取代的苯基；

R_{93}是氢或C_{1-4}烷基；

R_{91}是氢、CH_3或CH_3CO，且

d是1至3的整数。

[0148] 例如，马来酰亚胺基封闭化合物可以是半胱氨酸、N-乙酰基半胱氨酸、半胱氨酸甲基酯、N-甲基半胱氨酸、2-巯基乙醇、3-巯基丙酸、2-巯基乙酸、巯基甲醇(即，$HOCH_2SH$)、苄基硫醇(其中苯基被一个或更多个亲水取代基取代)或3-氨基丙烷-1-硫醇。苯基上的一个或更多个亲水取代基包含OH、SH、甲氧基、乙氧基、COOH、CHO、COC_{1-4}烷基、NH_2、F、氰基、SO_3H、PO_3H等等。

[0149] 例如，马来酰亚胺基封闭基团是-S-$(CH_2)_d$-R_{90}，其中

R_{90}是OH、COOH或$CH(NHR_{91})COOR_{93}$；

R_{93}是氢或CH_3；

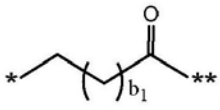
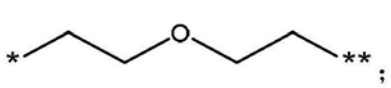
R_{91}是氢或CH_3CO；且

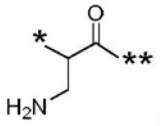
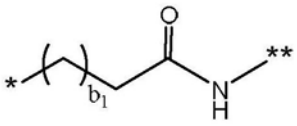
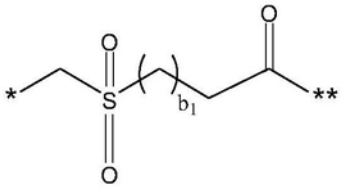
d是1或2。

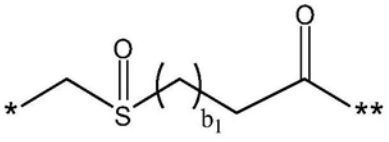
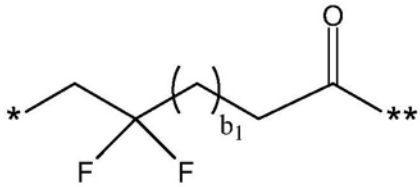
[0150] 例如，马来酰亚胺基封闭基团是-S-CH_2-$CH(NH_2)COOH$。

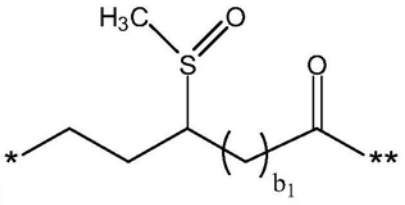
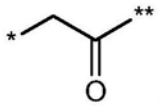
延伸单元M^P

[0151] M^P，当存在时，为-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]$_z$-，其中Z_4连接至$L^{P'}$或L^P，且Z_6连接至L^M；其中z是1、2或3；

Z_4是：(1) ；(2) ；(3) ；

(4) ；(5) R_{17}；(6) ；(7) ；

(8) ；(9) ；

(10) ；或(11) ，

其中*表示与$L^{P'}$或L^P的连接，且**表示与Z_5或Z_6(当其存在时)的连接，或当Z_5和Z_6均不存在时，表示与L^M的连接；

b_1是0至6的整数；

e_1是0至8的整数，

R_{17}是C_{1-10}亚烷基、C_{1-10}杂亚烷基、C_{3-8}亚环烷基、O-(C_{1-8}亚烷基、亚芳基、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-、-(C_{3-8}亚环烷基-C_{1-10}亚烷基-、4至14-元杂亚环烷基、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}杂亚烷基-C(=O)-、-C_{3-8}亚环烷基-C(=O)-、-O-(C_{1-8}烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-C(=O)-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-4至14-元杂亚环烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-C(=O)-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}杂亚烷基-NH-、-C_{3-8}亚环烷基-NH-、-O-(C_{1-8}烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-NH-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-4至14-元杂亚环烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-NH-、-(4至14-元杂亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}杂亚烷基-S-、-C_{3-8}亚环烷基-S-、-O-C_{1-8}烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-S-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-S-、-4至14-元杂亚环烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14-元杂亚环烷基)-S-或-(4至14-元杂亚环烷基)-C_1-C_{10}亚烷基-S-；

各Z_5独立地为不存在，R_{57}-R_{17}或聚醚单元；

各R_{57}独立地为键、NR_{23}、S或O；

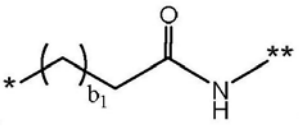
各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；且

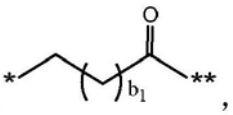
各Z_6独立地为不存在，-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{1-10}烷基-NR_5-、-C_{1-10}烷基-C(O)-、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-(C_{1-10}烷基-R_3)$_{g1}$-C_{1-10}烷基-C(O)-；

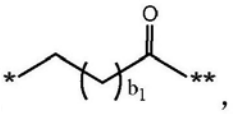
各R_3独立地为-C(O)-NR_5-或-NR_5-C(O)-；

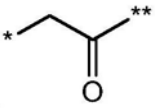
各R_5独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、COOH或COO-C_{1-6}烷基；且

g_1是1至4的整数。

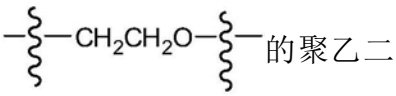
[0152] 在一个实施方案中，Z_4是，例如，其中b_1是1或4。

[0153] 在另一实施方案中，Z_4是，例如，其中b_1是4。

[0154] 在另一实施方案中，Z_4是，例如，其中b_1是0。

[0155] 在另外的实施方案中，Z_4是。

[0156] 在一些实施方案中，各Z_5独立地为聚亚烷基二醇(PAO)，包括但不限于，低级环氧烷烃的聚合物，特别是环氧乙烷的聚合物，例如环氧丙烷、聚丙二醇、聚乙二醇(PEG)、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物以及其嵌段共聚物。在其它实施方案中，聚亚烷基二醇是聚乙二醇(PEG)，包括但不限于多分散PEG、单分散PEG和离散PEG。多分散PEG是尺寸和分子量的非均质混合物，而单分散PEG通常由非均质混合物纯化而来，并因此提供单一链长和分子量。在另一实施方案中，PEG单元是提供具有限定和特定链长的单一分子的离散PEG。在一些实施方案中，聚乙二醇是mPEG。

[0157] 当提及PEG单元时，如本文所用的子单元是指具有式的聚乙二醇子单元。在一些此类实施方案中，PEG单元包含多个PEG子单元。

[0158] 在一些实施方案中，当z是2或3时，至少一个Z_5是聚亚烷基二醇(PAO)，例如，PEG单元。

[0159] 在一个实施方案中，PEG单元包含1至6个子单元。

[0160] 在另一实施方案中，PEG单元包含1至4个子单元。

[0161] 在其它实施方案中，PEG单元包含1至3个子单元。

[0162] 在一个实施方案中，PEG单元包含2个子单元。

[0163] 在另一实施方案中，PEG单元包含1个子单元。

[0164] 在其它实施方案中，PEG单元包含一个或多个通过PEG连接单元连接在一起的PEG子单元。连接重复的CH_2CH_2O-子单元的一条或更多条链的PEG连接单元可以是Z_6。例如，Z_6是-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{2-10}烷基-NH-、-C_{2-10}烷基-C(O)-、-C_{2-10}烷基-O-或-C_{1-10}烷基-S，其中R_3

是-C(O)-NR_5-或-NR_5-C(O)-。

[0165] 在一些实施方案中，PEG连接单元是-C_{1-10}烷基-C(O)-NH-或-C_{1-10}烷基-NH-C(O)-。在一个实施方案中，PEG连接单元是-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-。

[0166] 在一些实施方案中，各Z_5不存在。

[0167] 在一些实施方案中，当z为2或3时，至少一个Z_5不存在。

[0168] 在一些实施方案中，各Z_5是-$(CH_2-CH_2-O-)_2$-。

[0169] 在一些实施方案中，当z为2或3时，至少一个Z_5是-$(CH_2-CH_2-O-)_2$-。

[0170] 在一些实施方案中，各Z_5独立地为R_{57}-R_{17}。例如，各Z_5独立地为R_{17}、NHR_{17}、OR_{17}或SR_{17}。

[0171] 在一些实施方案中，当z为2或3时，至少一个Z_5是R_{57}-R_{17}，例如R_{17}、NHR_{17}、OR_{17}或SR_{17}。

[0172] 在一些实施方案中，各Z_6不存在。

[0173] 在一些实施方案中，当z为2或3时，至少一个Z_6不存在。

[0174] 在一些实施方案中，Z_5和Z_6中的至少一个并非不存在。

[0175] 在一些实施方案中，各Z_6独立地为-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{1-10}烷基-NH-、-C_{1-10}烷基-C(O)-、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-$(C_{1-10}$烷基-$R_3)_{g1}$-C_{1-10}烷基-C(O)-。例如，g_1是1至4的整数。

[0176] 在一些实施方案中，当z为2或3时，至少一个Z_6是-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{1-10}烷基-NH-、-C_{1-10}烷基-C(O)-、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-$(C_{1-10}$烷基-$R_3)_{g1}$-C_{1-10}烷基-C(O)-。例如，g_1是1至4的整数。

[0177] 在一些实施方案中，各Z_6独立地为或至少一个Z_6为-C_{2-10}烷基-C(O)-，例如，-$(CH_2)_2$-C(O)-。

[0178] 在一些实施方案中，各Z_6独立地为或至少一个Z_6为-C_{2-10}烷基-R_3-C_{2-10}烷基-C(O)-，例如，-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_2$-C(O)-。

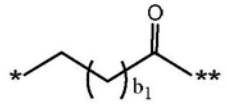
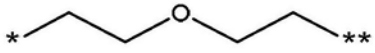
[0179] 在一些实施方案中，各Z_6独立地为或至少一个Z_6为-$(C_{2-10}$烷基-$R_3)_{g1}$-C_{2-10}烷基-C(O)-，例如，-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-(CH_2)-C(O)-。

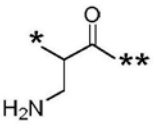
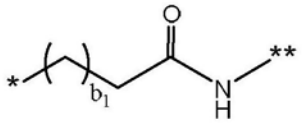
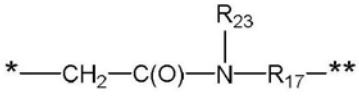
[0180] 在一个实施方案中，-$[(Z_5)-(Z_6)]_z$-并非不存在。

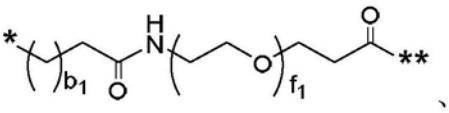
[0181] 在一个实施方案中，-$[(Z_5)-(Z_6)]_z$-是键。

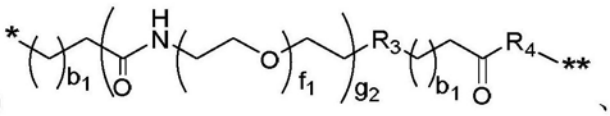
[0182] 在一个实施方案中，-$[(Z_5)-(Z_6)]_z$-是-$(CH_2CH_2O)_2$-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_2$-。

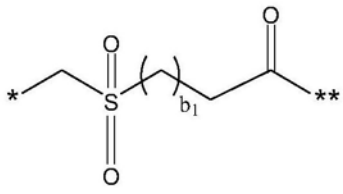
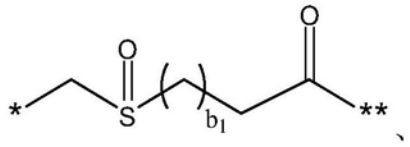
[0183] 在一些实施方案中，M^P，当存在时，为

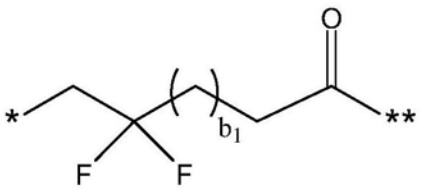
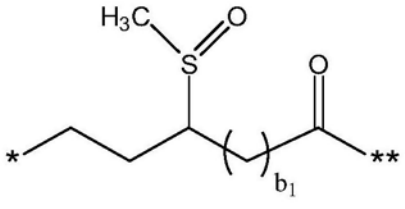
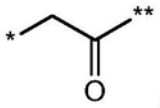
(1)  、(2)  、(3)  、

(4)  、(5) R_{17}、(6)  、(7)  、

(8)  、

(9)  、

(10)  、(11)  、

(12)  、(13)  、或(14)  ,

其中*表示与$L^{P'}$或L^{P}的连接,且**表示与L^{M}的连接;

R_3、R_5、R_{17}和R_{23}如本文定义;

R_4是键或$-NR_5-(CR_{20}R_{21})-C(O)-$;

各R_{20}和R_{21}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链;

各b_1独立地为0至6的整数;

e_1是0至8的整数,

各f_1独立地为1至6的整数;且

g_2是1至4的整数。

[0184] 在一些实施方案中,b_1是1。

[0185] 在一些实施方案中,各f_1独立地为1或2。

[0186] 在一些实施方案中,f_1是2。

[0187] 在一些实施方案中,g_2是1或2。

[0188] 在一些实施方案中,g_2是2。

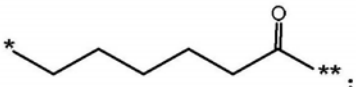
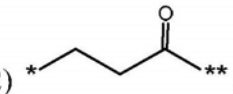
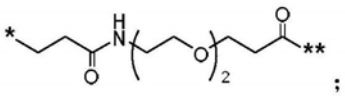
[0189] 在一些实施方案中，R_{17}是未取代的。

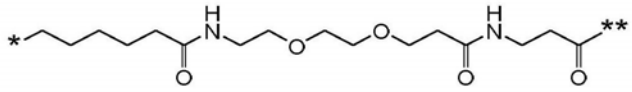
[0190] 在一些实施方案中，R_{17}是任选取代的。

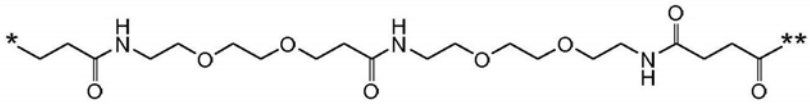
[0191] 在一些实施方案中，R_{17}任选被例如$-(CH_2)_xNH_2$、$-(CH_2)_xNHR^a$和$-(CH_2)_xN(R^a)_2$的碱性单元取代，其中x是1至4的整数，且各R^a独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基，或两个R^a基团与它们所连接的氮组合以形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

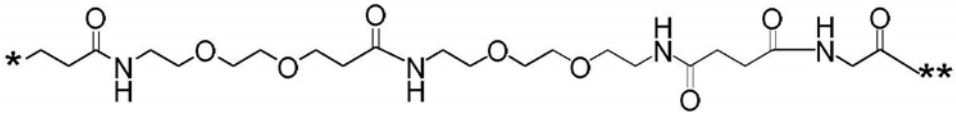
[0192] 在一些实施方案中，R^{17}是$-C_{2-5}$亚烷基$-C(=O)-$，其中亚烷基任选被例如$-(CH_2)_xNH_2$、$-(CH_2)_xNHR^a$和$-(CH_2)_xN(R^a)_2$的碱性单元取代，其中x和R^a如本文定义。

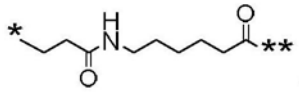
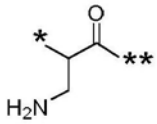
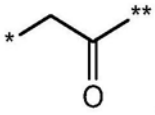
[0193] 在一些实施方案中，其中M^P，当存在时，为：

(1) ；(2) ；(3) ；

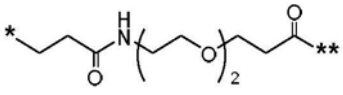
(4) ；

(5) ；

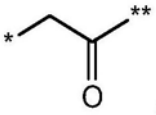
(6) ；

(7) ；(8) ；或(9) ，其中*表示与$L^{P'}$或L^P的连接，且**表示与L^M的连接。

[0194] 在一些实施方案中，其中M^P，当存在时，为：

，其中*表示与$L^{P'}$或L^P的连接，且**表示与L^M的连接。

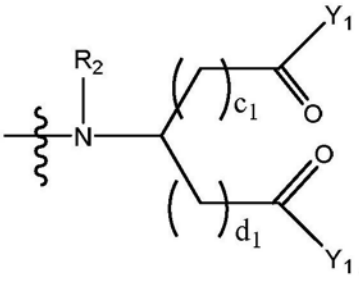
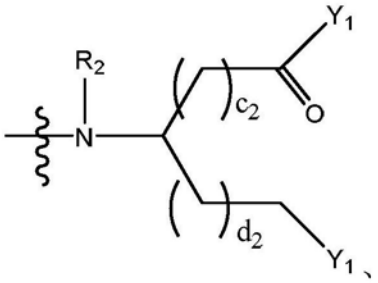
[0195] 在一些实施方案中，其中M^P，当存在时，为：

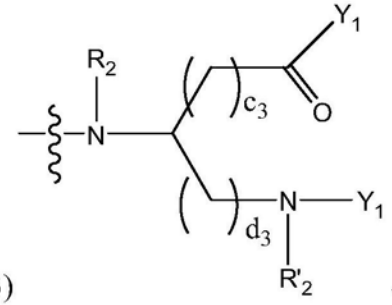
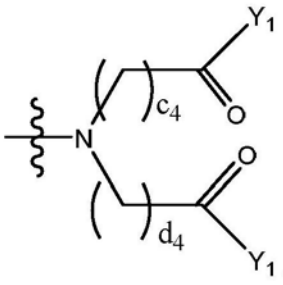
，其中*表示与$L^{P'}$或L^P的连接，且**表示与L^M的连接。

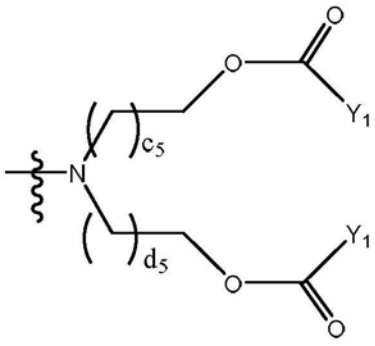
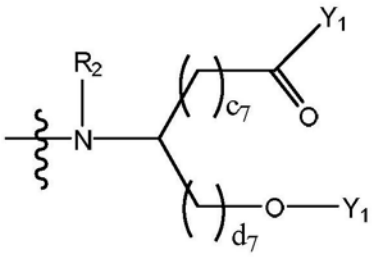
L^M和W^M

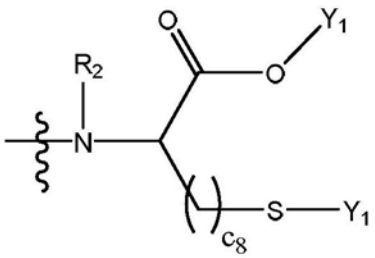
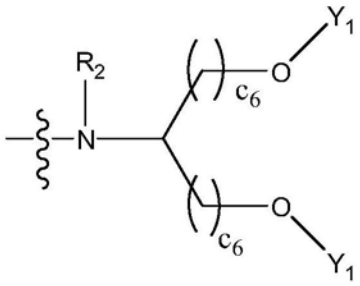
[0196] L^M是键或多臂接头(例如，三价或四价或具有3或4个臂)，其中各臂可能是相同的或不同的。

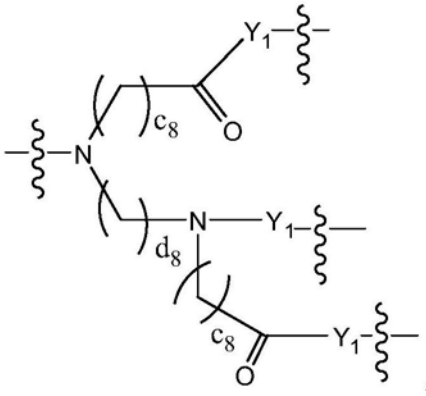
[0197] 在一些实施方案中，a_2是2且L^M是

(1)  、(2)  、

(3)  、(4)  、

(5)  、(6)  、

(7)  、(8)  ，或

(9)  ，

其中：

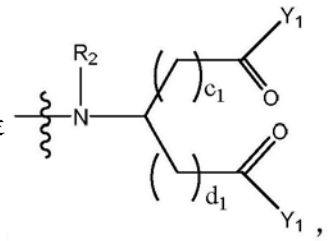
表示与M^P(当其存在时)的连接,或与L^P或$L^{P'}$的连接(当M^P不存在时);

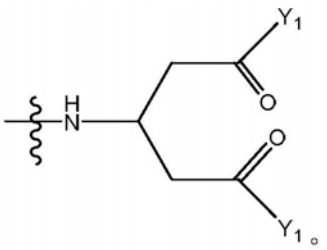
Y_1表示与L^3(当其存在时)的连接,或与M^A的连接(当L^3不存在时);

R_2和R'_2各自独立地为氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-19}支化烷基、任选取代的C_{3-8}环烷基、任选取代的C_{6-10}芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_{1-6}杂烷基、C_{1-6}烷氧基、芳氧基、C_{1-6}杂烷氧基、C_{2-6}烷酰基、任选取代的芳基羰基、C_{2-6}烷氧基羰基、C_{2-6}烷酰氧基、芳基羰氧基、任选取代的C_{2-6}烷酰基、任选取代的C_{2-6}烷酰氧基、任选取代的C_{2-6}取代的烷酰氧基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基;

c_1、c_2、c_3、c_4、c_5、c_7和c_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数;且

d_1、d_2、d_3、d_4、d_5和d_7中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数。

[0198] 在一些实施方案中,a_2是2且L^M是  例如,

。

[0199] 在一些实施方案中,c_1、c_2、c_3、c_4、c_5、c_7和c_8各自独立地为0或1。

[0200] 在一些实施方案中,c_1、c_2、c_3、c_4、c_5、c_7和c_8各自独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0201] 在一些实施方案中,c_1、c_2、c_3、c_4、c_5、c_7和c_8各自独立地为0、1或2。

[0202] 在一些实施方案中,d_1、d_2、d_3、d_4、d_5和d_7各自独立地为0或1。

[0203] 在一些实施方案中,d_1、d_2、d_3、d_4、d_5和d_7各自独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0204] 在一些实施方案中,d_1、d_2、d_3、d_4、d_5和d_7各自独立地为1、2、3或4。

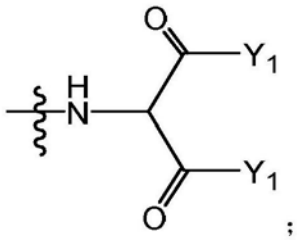
[0205] 在一些实施方案中,R_2和R'_2各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基;

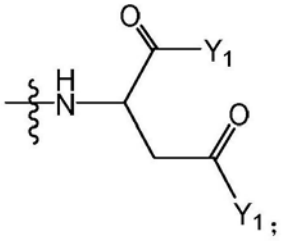
[0206] 在一些实施方案中,R_2和R'_2各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。

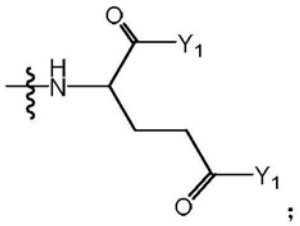
[0207] 在一些实施方案中,R_2和R'_2各自独立地为氢。

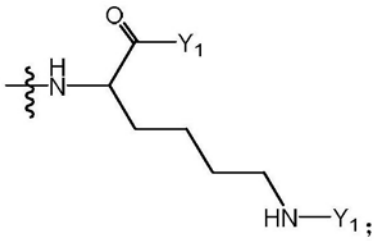
[0208] 在一些实施方案中,R_2和R'_2各自独立地为C_{1-6}烷基。

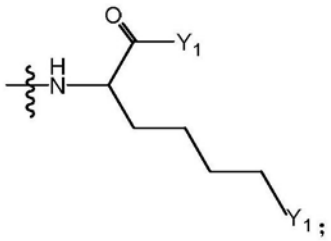
[0209] 在一些实施方案中,L^M为:

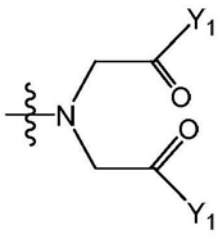
(1)  ;

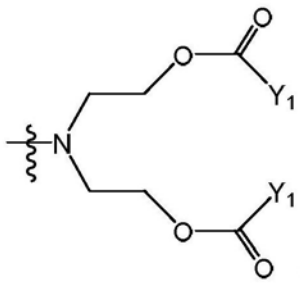
(2)  ;

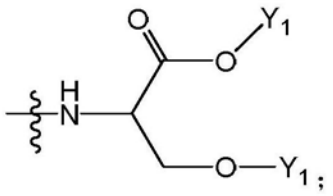
(3)  ;

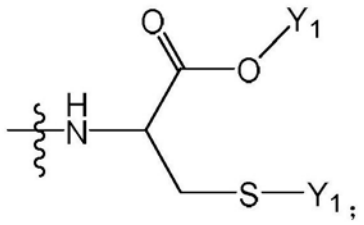
(4)  ;

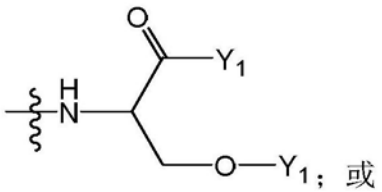
(5)  ;

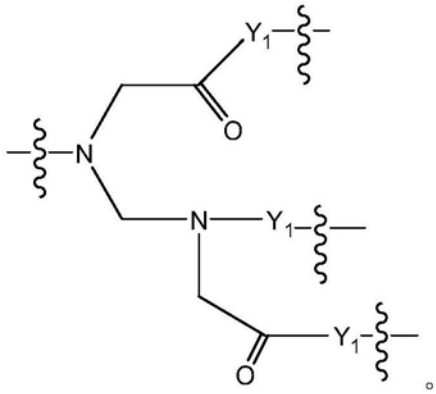
(6)  ;

(7)  ;

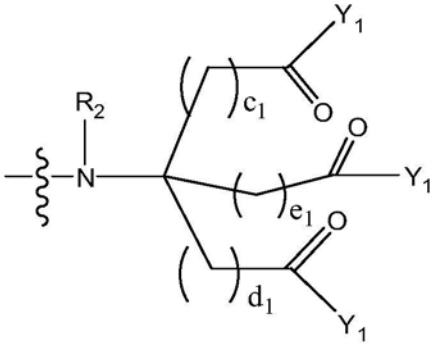
(8)  ;

(9)  ;

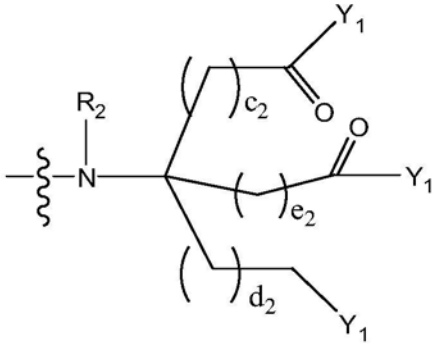
(10)  ；或

(11)  。

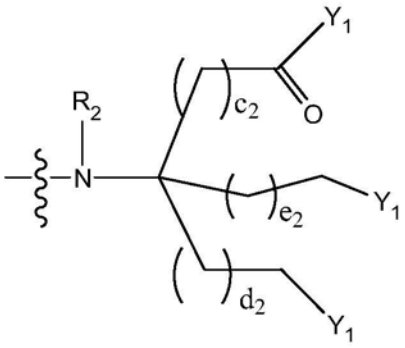
[0210] 在一些实施方案中，a_2是3且L^M是



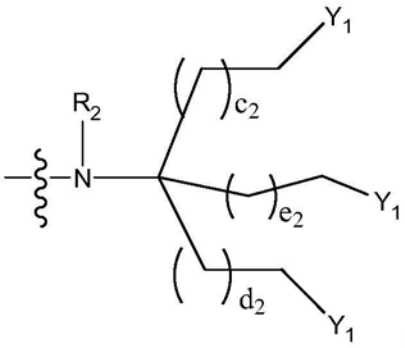
(1)，



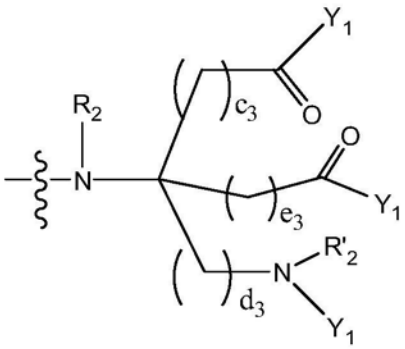
(2)，



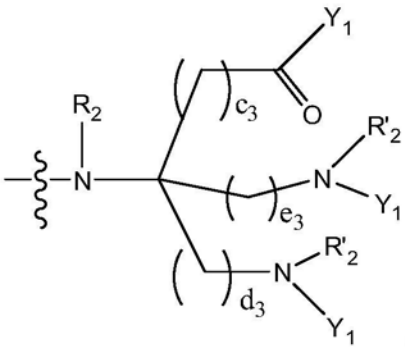
(3)，



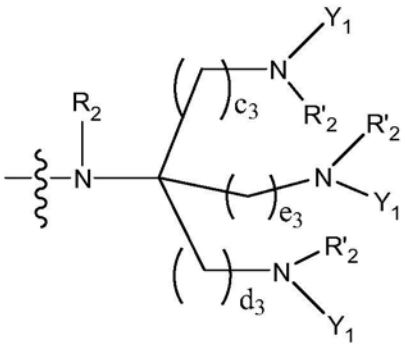
(4)，



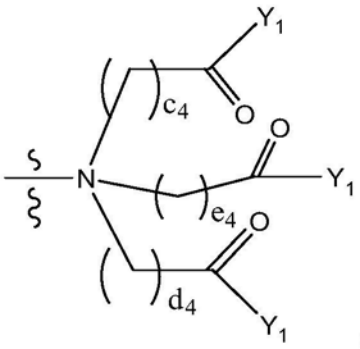
(5)，



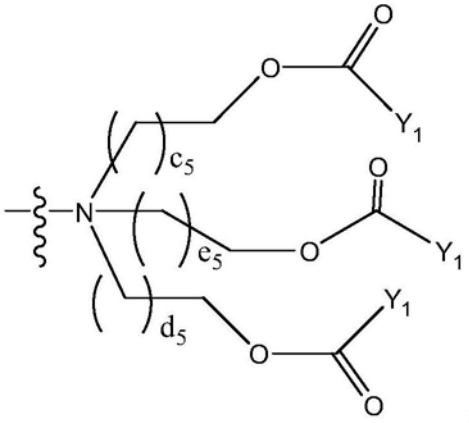
(6)，



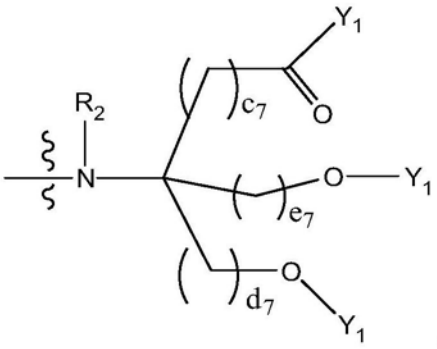
(7)，



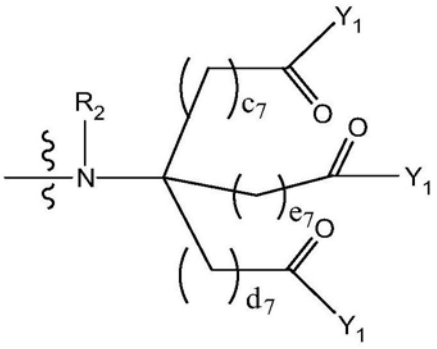
(8)，



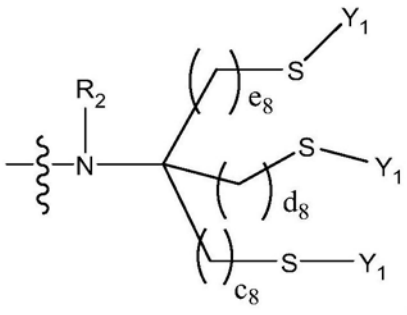
(9)，(10)，



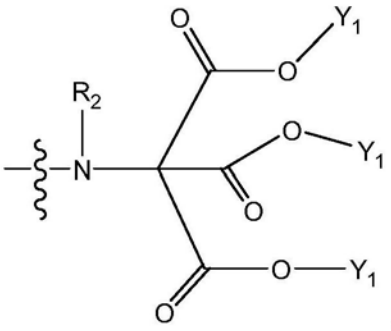
(11)，(12)，

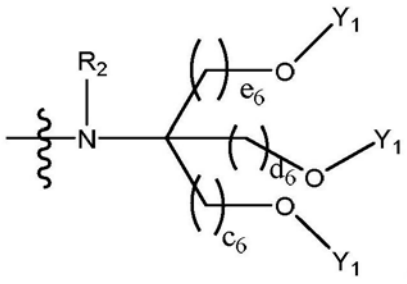


(13)，(14)，



(15)，(16)，



(17)，或(18)；

其中：

表示与M^P(当其存在时)的连接，或与L^P或$L^{P'}$的连接(当M^P不存在时)；

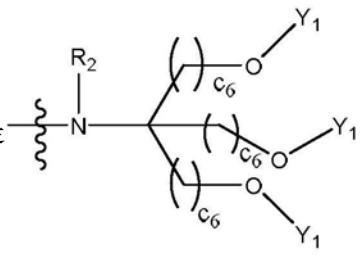
Y_1表示与L^3(当其存在时)的连接，或与M^A的连接(当L^3不存在时)；

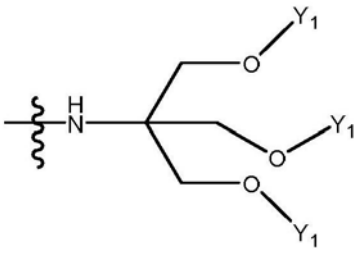
R_2和R'_2各自独立地为氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-19}支化烷基、任选取代的C_{3-8}环烷基、任选取代的C_{6-10}芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_{1-6}杂烷基、C_{1-6}烷氧基、芳氧基、C_{1-6}杂烷氧基、C_{2-6}烷酰基、任选取代的芳基羰基、C_{2-6}烷氧基羰基、C_{2-6}烷酰氧基、芳基羰氧基、任选取代的C_{2-6}烷酰基、任选取代的C_{2-6}烷酰氧基、任选取代的C_{2-6}取代的烷酰氧基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

c_1、c_2、c_3、c_4、c_5、c_6、c_7和c_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数；

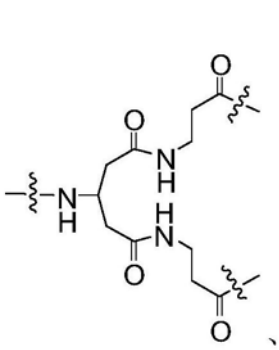
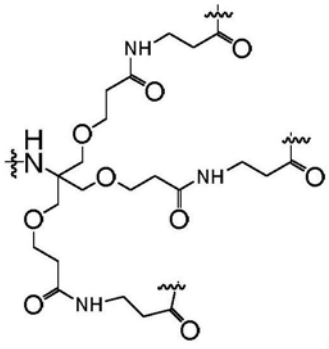
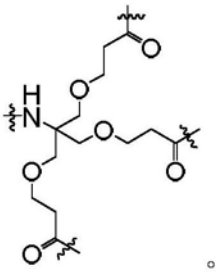
d_1、d_2、d_3、d_4、d_5、d_6、d_7和d_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数；且

e_1、e_2、e_3、e_4、e_5、e_6、e_7和e_8中的每一个为独立地范围在0和10之间的整数。

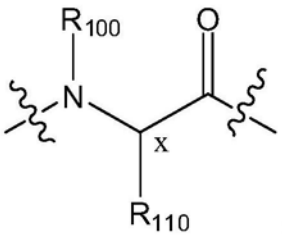
[0211] 在一些实施方案中，a_2是3且L^M是，例如

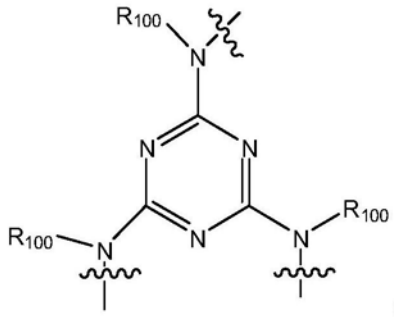
。

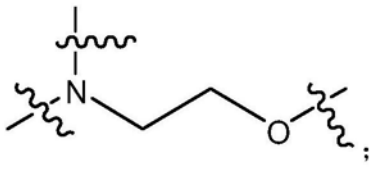
[0212] 在一些实施方案中，-L^M-$(L^3)_{a2}$-是：

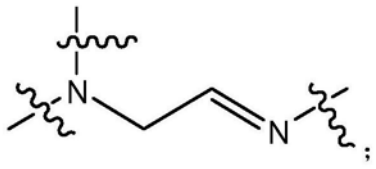
[0213]  、 或 。

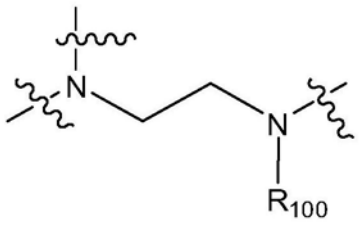
[0214] 在某些实施方案中，a_2是2且L^M选自

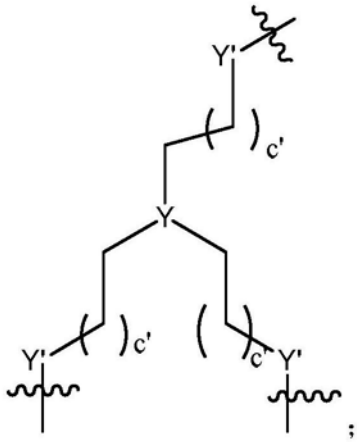

(1) ；

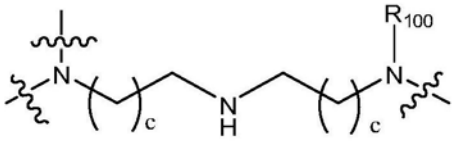

(2) ；

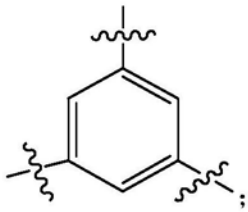

(3)；


(4)；


(5) ；


(6) ；


(7)；和

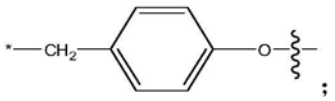

(8)；

其中：

波浪线表示本公开的缀合物或其中间体内的连接位点；

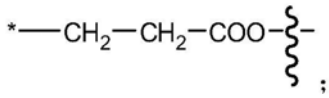
R_{110}是：

(1)



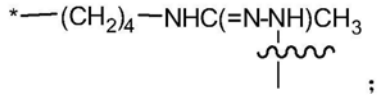
;

(2)



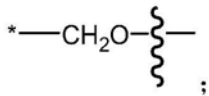
;

(3)



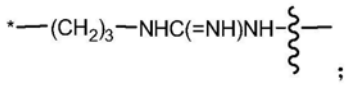
;

(4)



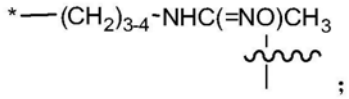
;

(5)



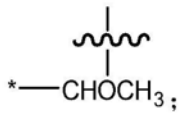
;

(6)



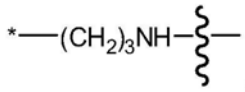
;

(7)



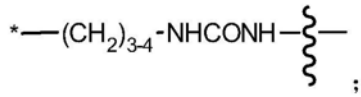
;

(8)



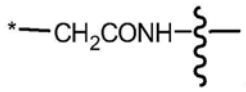
;

(9)



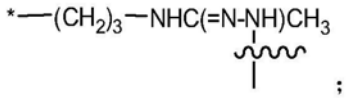
;

(10)



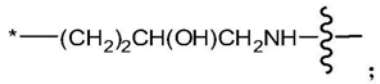
;

(11)



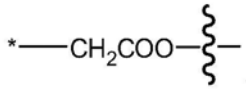
;

(12)



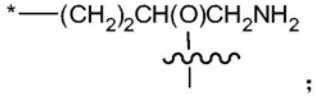
;

(13)



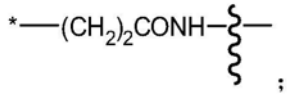
;

(14)



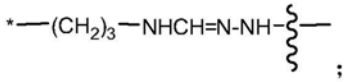
;

(15)



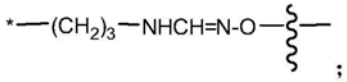
;

(16)



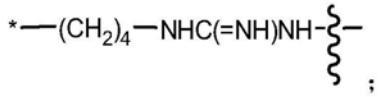
;

(17)



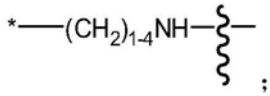
;

(18)



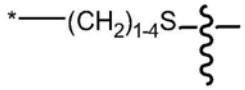
;

(19)



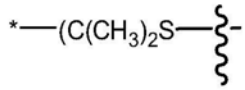
;

(20)



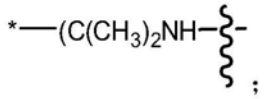
;

(21)



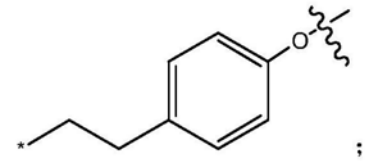
;

(22)



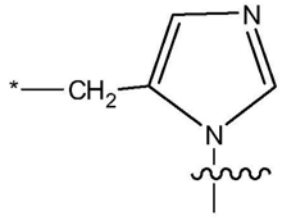
;

(23)



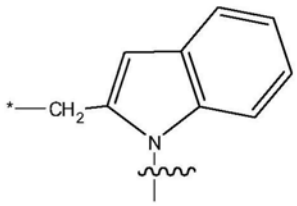
;

(24)



; 或

(26)



;

其中星号表示与标记为x的碳的连接,且波浪线表示三个连接位点之一;

R_{100}独立地选自氢或-C_{1-3}烷基；

Y是N或CH；

Y'的每次出现独立地选自NH、O或S，且

c'的每次出现独立地为1至10的整数。

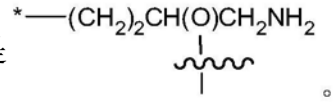
[0215] 在一些实施方案中，R_{100}独立地选自氢和CH_3。

[0216] 在一些实施方案中，Y是N。

[0217] 在一些实施方案中，Y是CH。

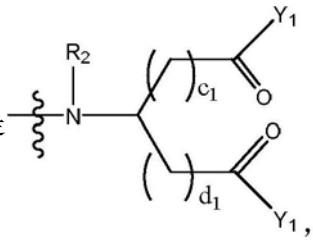
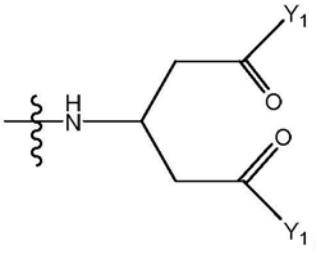
[0218] 在一些实施方案中，R_{100}是H或CH_3。

[0219] 在一些实施方案中，各c'独立地为1至3的整数。

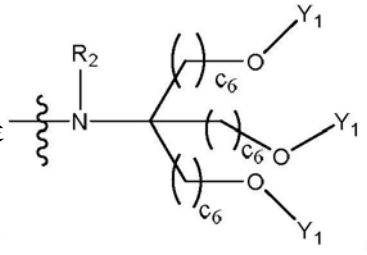
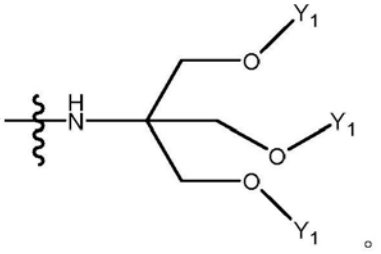
[0220] 在一些实施方案中，R_{110}不是 。

[0221] 在一些实施方案中，其中AA单元具有两个连接位点(即，末端药物单元)，以上显示的连接位点之一可以例如被H、OH或C_{1-3}未取代烷基替换。

[0222] 当L^M是多臂接头并且还未连接至延伸单元M^P时，W^M是L^M的末端，且W^M的每次出现独立地为氢、保护基、离去基团、或能够通过形成共价键将L^M连接至M^P的官能团。

[0223] 在一些实施方案中，W^M是胺保护基，例如BOC。在一些实施方案中，W^M是胺保护基，例如BOC，且L^M是  例如 。

[0224] 在一些实施方案中，W^M包含胺基团，例如-C(O)-$(CH_2)_w$-NH_2，其中w是1至6的整数。

[0225] 在一些实施方案中，W^M是-C(O)-CH_2-NH_2。在一些实施方案中，W^M是-C(O)-CH_2-NH_2且L^M是  例如 。

[0226] 在一些实施方案中，W^M是氢。

M^A

[0227] M^A是能够将一种或更多种药物和一个或更多个亲水基团连接至L^P或$L^{P'}$的接头部分。在一些实施方案中，M^A包含具有至少两个氨基酸(AA)的肽部分。

[0228] 肽部分是能够与-L^D-D单元形成共价键并允许连接多种药物的部分。在一些实施方案中，肽部分包含单一AA单元或具有两个或更多个AA单元(例如，2至10个，优选2至6个，例如2、3、4、5或6个)，其中AA单元各自独立地为天然或非天然氨基酸、氨基醇、氨基醛、二胺、或多胺、或其组合。若需要，为了具有所需数目的连接，至少一个AA单元将具有官能化侧链，以提供-L^D-D单元的连接。示例性官能化AA单元(例如，氨基酸、氨基醇或氨基醛)包括，

例如，叠氮基或炔烃官能化AA单元(例如，经改性以具有用于使用点击化学进行连接的叠氮基或炔基的氨基酸、氨基醇或氨基醛)。

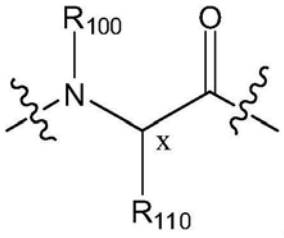
[0229] 在一些实施方案中，肽部分具有2至12个AA单元。

[0230] 在一些实施方案中，肽部分具有2至10个AA单元。

[0231] 在另一实施方案中，肽部分具有2至6个AA单元。

[0232] 在又一实施方案中，肽部分具有2、3、4、5或6个AA单元。

[0233] 在一些实施方案中，AA单元具有三个连接位点(例如，用于连接至L^M、亲水基团或另一AA单元，和连接至-L^D-D单元)。例如，AA单元具有下式：



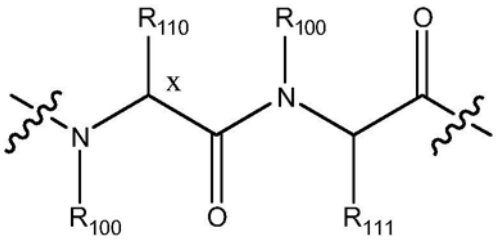
其中波浪线表示本公开的缀合物或其中间体内的连接位点；且

，

R_{100}和R_{110}如本文定义。

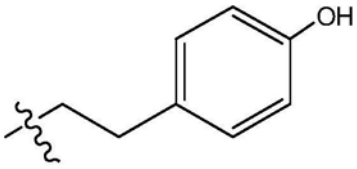
[0234] 在一些实施方案中，AA单元具有两个连接位点(即，末端单元)，并且以上显示的连接位点之一可以例如被H、OH或未取代的C_{1-3}烷基替换。

[0235] 在一些实施方案中，肽部分包含至少两个具有下式的AA单元：

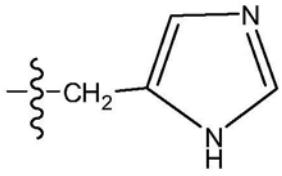


其中：

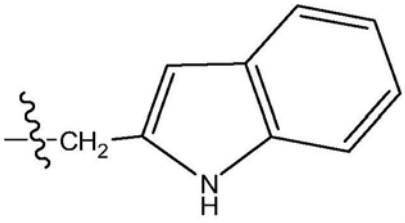
各R_{111}独立地为H、对羟基苄基、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、-CH_2OH、-CH(OH)CH_3、-$CH_2CH_2SCH_3$、-CH_2CONH_2、-CH_2COOH、-$CH_2CH_2CONH_2$、-CH_2CH_2COOH、-$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$、-$(CH_2)_3NH_2$、-$(CH_2)_3NHCOCH_3$、-$(CH_2)_3NHCHO$、-$(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$、-$(CH_2)_4NH_2$，-$(CH_2)_4NHCOCH_3$、-$(CH_2)_4NHCHO$、-$(CH_2)_3NHCONH_2$、-$(CH_2)_4NHCONH_2$、-$CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、2-吡啶基甲基-、3-吡啶基甲基-、4-吡啶基甲基、



、



或

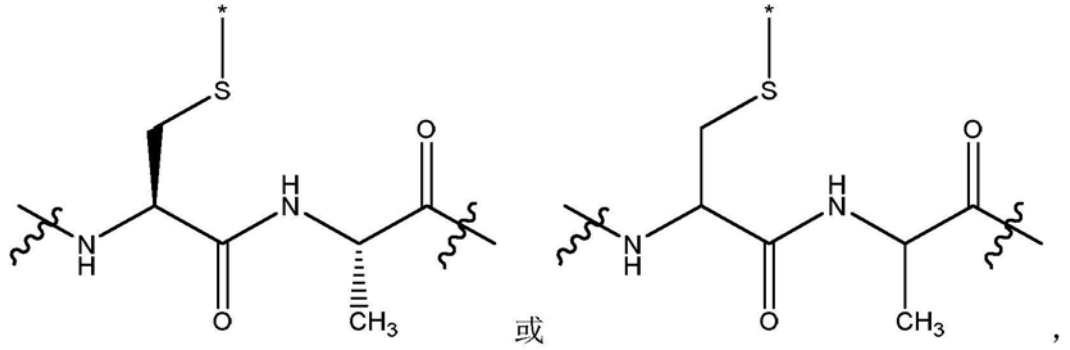


；

波浪线表示缀合物或其中间体内的连接位点；且

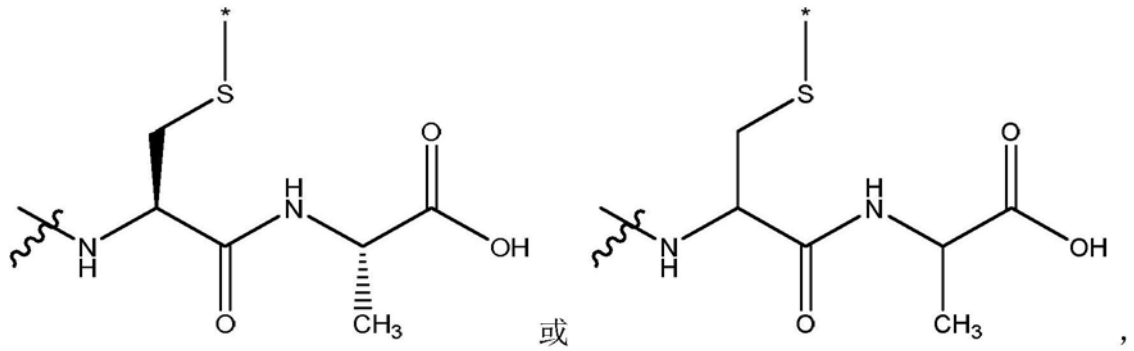
R_{100}和R_{110}如本文定义。

[0236] 在一些实施方案中，肽部分包含至少两个AA单元，例如，如下所示的半胱氨酸-丙氨酸：



其中波浪线和星号表示缀合物或其中间体内的连接位点。例如，星号表示-L^D-D单元或亲水基团的连接位点。例如，羰基旁边的波浪线表示-L^D-D单元或亲水基团的连接位点。例如，胺基旁边的波浪线表示-L^D-D单元或亲水基团的连接位点。例如，波浪线和星号中的一个或两个表示一个或更多个-L^D-D单元或一个或更多个亲水基团的连接位点。

[0237] 在一些实施方案中，肽部分包含至少两个AA单元，其提供两个连接位点，例如，如下所示的半胱氨酸-丙氨酸：

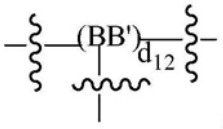


其中波浪线和星号表示缀合物或其中间体内的连接位点。例如，星号表示-L^D-D单元或亲水基团的连接位点。例如，波浪线表示-L^D-D单元或亲水基团的连接位点。

[0238] 肽部分的一个或更多个AA单元(例如，氨基酸、氨基醇、氨基醛或多胺)可以被如本文所述的任选取代的C_{1-20}杂亚烷基(例如，任选取代的C_{1-12}杂亚烷基)、任选取代的C_{3-8}杂环基、任选取代的C_{6-14}亚芳基或任选取代的C_{3-8}碳环基替换。任选取代的杂亚烷基、杂环、亚芳基或碳环基可以具有一个或更多个官能团，用于缀合物或其中间体内的连接。合适的取代基包括，但不限于(=O)、-R^{1C}、-R^{1B}、-OR^{1B}、-SR^{1B}、-$N(R^{1B})_2$、-$N(R^{1B})_3$、=NR^{1B}、$C(R^{1C})_3$、CN、OCN、SCN、N=C=O、NCS、NO、NO_2、$=N_2$、N_3、$NR^{1B}C(=O)R^{1B}$、$-C(=O)R^{1B}$、$-C(=O)N(R^{1B})_2$、SO_3^-、SO_3H、$S(=O)_2R^{1B}$、$-OS(=O)_2OR^{1B}$、$-S(=O)_2NR^{1B}$、$-S(=O)R^{1B}$、$-OP(=O)(OR^{1B})_2$、$-P(=O)(OR^{1B})_2$、PO_3^-、PO_3H_2、AsO_2H_2、$C(=O)R^{1B}$、$C(=O)R^{1C}$、$C(=S)R^{1B}$、CO_2R^{1B}、CO_2-、$C(=S)OR^{1B}$、$C(=O)SR^{1B}$、$C(=S)SR^{1B}$、$C(=O)N(R^{1B})_2$、$C(=S)N(R^{1B})_2$和$C(=NR^{1B})N(R^{1B})_2$，其中各R^{1C}独立地为卤素(例如，-F、-Cl、-Br或-I)，且各R^{1B}独立地为-H、-C_{1-20}烷基、-C_{6-20}芳基、-C_{3-14}杂环、保护基或前药部分。

[0239] 在一些实施方案中，杂亚烷基、杂环、亚芳基或碳环基的一个或更多个取代基选自(=O)、R^{1C}、R^{1B}、OR^{1B}、SR^{1B}和$N(R^{1B})_2$。

[0240] 在一些实施方案中，肽部分可以是具有下式的直链或支链部分：



，

其中：

各BB'独立地为氨基酸、任选取代的C_{1-20}杂亚烷基(例如，任选取代的C_{1-12}杂亚烷基)、任选取代的C_{3-8}杂环基、任选取代的C_{6-14}亚芳基或任选取代的C_{3-8}碳环基；

d_{12}是1至10的整数；且

波浪线表示缀合物或其中间体内的共价连接位点。

[0241] 在一些实施方案中，d_{12}是2至10的整数。

[0242] 在一些实施方案中，d_{12}是2至6的整数。

[0243] 在一些实施方案中，d_{12}是4、5或6的整数。

[0244] 在一些实施方案中，d_{12}是5或6的整数。

[0245] 在一些实施方案中，任选取代的杂亚烷基、杂环、亚芳基或碳环基具有用于BB'子单元之间的连接和/或用于本文公开的缀合物或其中间体内的连接的官能团。

[0246] 在一些实施方案中，肽部分包含不超过2个任选取代的C_{1-20}杂亚烷基、任选取代的C_{3-8}杂环基、任选取代的C_{6-14}亚芳基或任选取代的C_{3-8}碳环基。

[0247] 在其它实施方案中，肽部分包含不超过1个任选取代的C_{1-20}杂亚烷基、任选取代的C_{3-18}杂环基、任选取代的C_{6-14}亚芳基或任选取代的C_{3-8}碳环基。该任选取代的杂亚烷基、杂环、亚芳基或碳环基将具有用于BB'子单元之间的连接和/或用于本文公开的缀合物或其中间体内的连接的官能团。

[0248] 在一些实施方案中，至少一个BB'是氨基酸。例如，该氨基酸可以是α-、β-或γ-氨基酸，其可以是天然或非天然的。该氨基酸可以是D或L异构体。

[0249] 在一些实施方案中，肽部分内的或与缀合物(或其中间体，或支架)的其它组分的连接可以例如经由氨基、羧基或其它官能。

[0250] 在一个实施方案中，肽部分的各氨基酸可以独立地为含巯基的氨基酸的D或L异构体。含巯基的氨基酸可以为例如半胱氨酸、高半胱氨酸或青霉胺。

[0251] 在另一实施方案中，构成肽部分的各氨基酸可以独立地为以下氨基酸的L-或D-异构体：丙氨酸(包括β-丙氨酸)、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、色氨酸、脯氨酸、鸟氨酸、青霉胺、氨基链炔酸(aminoalkynoic acid)、氨基链烷二酸(aminoalkanedioic acid)、杂环基羧酸、瓜氨酸、施德丁(statine)、二氨基链烷酸、其立体异构体(例如，异天冬氨酸和异谷氨酸)，及其衍生物。

[0252] 在一个实施方案中，构成肽部分的各氨基酸独立地为半胱氨酸、高半胱氨酸、青霉胺、鸟氨酸、赖氨酸、丝氨酸、苏氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、硒代半胱氨酸、脯氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、缬氨酸、丙氨酸或其立体异构体(例如，异天冬氨酸和异谷氨酸)。

[0253] 在一些实施方案中，肽部分包含单肽、二肽、三肽、四肽或五肽。

[0254] 在一些实施方案中，肽部分含有至少约5个氨基酸(例如，5、6、7、8、9或10个氨基酸)。

[0255] 在一些实施方案中，肽部分含有最多约10个氨基酸。

[0256] 在一个实施方案中，肽部分包含五肽。

[0257] 在一个实施方案中，构成肽部分的各氨基酸独立地为甘氨酸、丝氨酸、谷氨酸、赖氨酸、天冬氨酸和半胱氨酸。

[0258] 在另一实施方案中，肽部分包含至少4个甘氨酸和至少一个丝氨酸，例如(甘氨酸)$_4$和丝氨酸，其中丝氨酸在沿着肽链的任何位置处，例如，(丝氨酸)-(甘氨酸)$_4$；(甘氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_3$；(甘氨酸)$_2$-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_2$；(甘氨酸)$_3$-(丝氨酸)-(甘氨酸)；或(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)。

[0259] 在另一实施方案中，肽部分包含(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)或(丝氨酸)-(甘氨酸)$_4$。

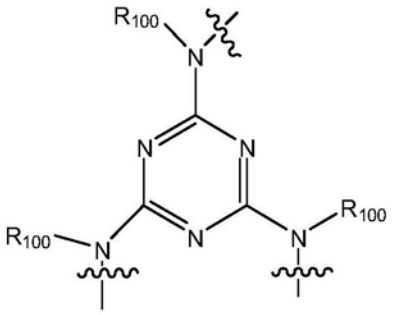
[0260] 在另一实施方案中，肽部分包含至少4个甘氨酸和至少一个谷氨酸，例如，(甘氨酸)$_4$和谷氨酸，其中谷氨酸在沿着肽链的任何位置处，例如，(谷氨酸)-(甘氨酸)$_4$；(甘氨酸)-(谷氨酸)-(甘氨酸)$_3$；(甘氨酸)$_2$-(谷氨酸)-(甘氨酸)$_2$；(甘氨酸)$_3$-(谷氨酸)-(甘氨酸)；或(甘氨酸)$_4$-(谷氨酸)。

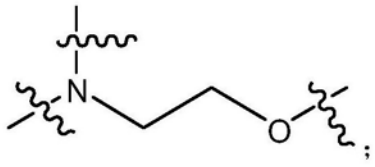
[0261] 在另一实施方案中，肽部分包含(谷氨酸)-(甘氨酸)$_4$；或(甘氨酸)$_4$-(谷氨酸)。

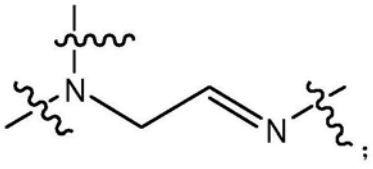
[0262] 在另一实施方案中，肽部分包含(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)，其中丝氨酸在沿着肽链的任何位置处，例如，(β-丙氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_4$；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_3$；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_2$-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_2$；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_3$-(丝氨酸)-(甘氨酸)；或(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)。

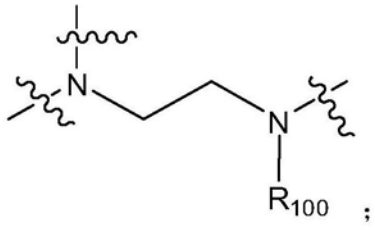
[0263] 在另一实施方案中，肽部分包含(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)-(谷氨酸)，其中丝氨酸在沿着肽链的任何位置处，例如，(丝氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(谷氨酸)；(甘氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_3$-(谷氨酸)；(甘氨酸)$_2$-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_2$-(谷氨酸)；(甘氨酸)$_3$-(丝氨酸)-(甘氨酸)-(谷氨酸)；或(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)-(谷氨酸)。在另一实施方案中，肽部分包含(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)-(谷氨酸)，其中丝氨酸在沿着肽链的任何位置处，例如，(β-丙氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(谷氨酸)；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_3$-(谷氨酸)；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_2$-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_2$-(谷氨酸)；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_3$-(丝氨酸)-(甘氨酸)-(谷氨酸)；或(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)-(谷氨酸)。

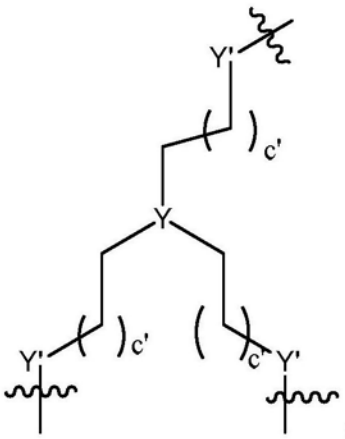
[0264] 在其它实施方案中，当至少一个亲水基团(或T^1)是多元醇或其衍生物(例如，氨基多元醇)或葡糖基胺或二葡糖基胺或三葡糖基胺时，M^A不必包含肽部分，例如M^A包含如本文针对L^M所列的那些多臂接头。例如，M^A包含以下中的一个或更多个：

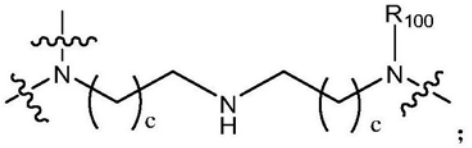
(1)  ;

(2)  ;

(3)  ;

(4)  ;

(5)  ; 和

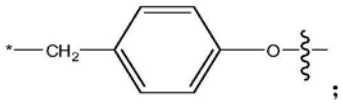
(6)  ;

其中：

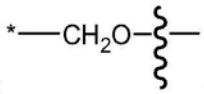
波浪线表示本公开的缀合物或其中间体内的连接位点；并且R_{100}和R_{110}如本文定义。

[0265] 在一些实施方案中，R_{110}是：

(1)

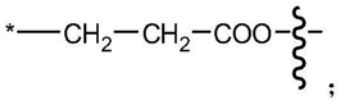


;



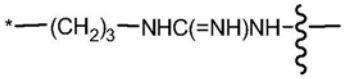
(4) ;

(2)



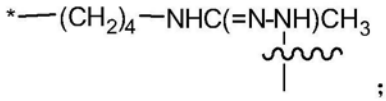
;

(5)

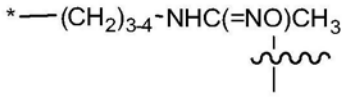


;

(3)

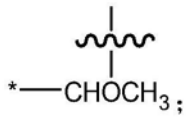


;



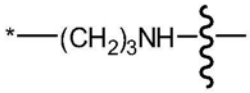
(6) ;

(7)



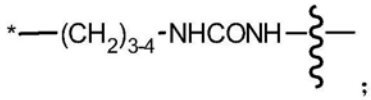
;

(8)



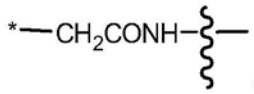
;

(9)



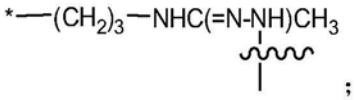
;

(10)



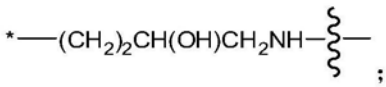
;

(11)



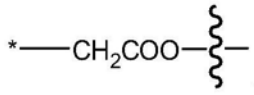
;

(12)



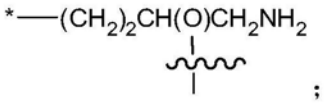
;

(13)



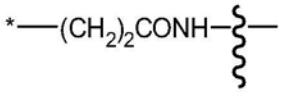
;

(14)



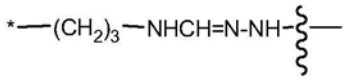
;

(15)



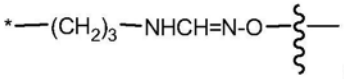
;

(16)



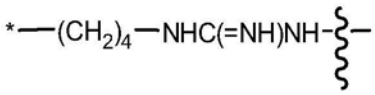
;

(17)



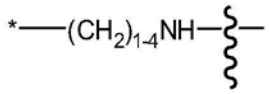
;

(18)



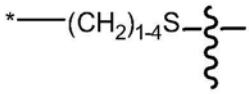
;

(19)



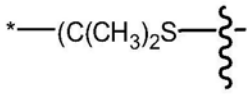
;

(20)



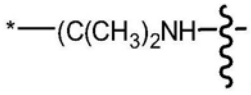
;

(21)



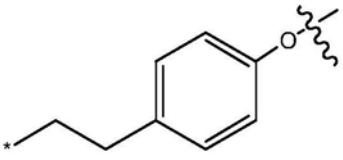
;

(22)

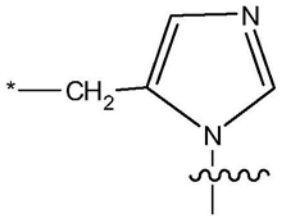


;

(23)



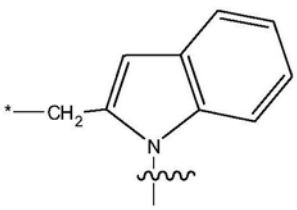
;



(24) ;

或

(26)



;

其中星号表示与标记为x的碳的连接，且波浪线表示三个连接位点之一。

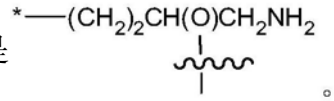
[0266] 在一些实施方案中，R_{100}独立地选自氢和CH_3。

[0267] 在一些实施方案中，Y是N。

[0268] 在一些实施方案中，Y是CH。

[0269] 在一些实施方案中，R_{100}是H或CH_3。

[0270] 在一些实施方案中，各c’独立地为1至3的整数。

[0271] 在一些实施方案中，R_{110}不是 。

L^D和W^D

[0272] L^D的每次出现独立地为将D连接至M^A的二价接头部分，并包含至少一个可裂解的键，使得当该键断裂时，D以活性形式释放用于其预期治疗效果。

[0273] 在一些实施方案中，L^D是可释放组装单元的组分。在其它实施方案中，L^D是可释放组装单元。

[0274] 在一些实施方案中，L^D包含一个可裂解键。

[0275] 在一些实施方案中，L^D包含多个可裂解位点或键。

[0276] 用于形成可裂解键的官能团可以包括，例如，用于形成二硫键的巯基、用于形成腙键的醛、酮或肼基团、用于形成肟键的羟基胺基团、用于形成肽键的羧基或氨基、用于形成酯键的羧基或羟基，以及用于形成糖苷键的糖。在一些实施方案中，L^D包含可通过二硫化物交换裂解的二硫键、可在酸性pH下裂解的酸不稳定键，和/或可通过水解酶(例如，肽酶、酯酶和葡萄糖醛酸酶)裂解的键。在一些实施方案中，L^D包含氨基甲酸酯键(即，-O-C(O)-NR-，其中R是H或烷基等等)。

[0277] L^D中的可裂解键的结构和顺序可以使得该键通过存在于靶位点处的酶的作用进行裂解。在其它实施方案中，可裂解键可通过其它机制进行裂解。

[0278] 在一些实施方案中，可裂解键可以通过一种或更多种酶(包括肿瘤相关蛋白酶)酶促裂解，以释放药物单元或D，其在一个实施方案中在释放后在体内质子化以提供药物单元或D。

[0279] 在某些实施方案中，L^D可包含一个或更多个氨基酸。例如，L^D中的各氨基酸可以是天然或非天然的和/或D-或L-异构体，条件是存在可裂解键。在一些实施方案中，L^D包含α-、β-或γ-氨基酸，其可以是天然或非天然的。在一些实施方案中，L^D以连续顺序包含1至12个(例如，1至6个，或1至4个，或1至3个，或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)氨基酸。

[0280] 在某些实施方案中，L^D可以仅包含天然氨基酸。在其它实施方案中，L^D可以仅包含非天然氨基酸。在一些实施方案中，L^D可以包含与非天然氨基酸连接的天然氨基酸。在一些实施方案中，L^D可以包含与天然氨基酸的D-异构体连接的天然氨基酸。示例性L^D包含二肽，例如-Val-Cit-、-Phe-Lys-或-Val-Ala-。

[0281] 在一些实施方案中，L^D包含单肽、二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽单元。

[0282] 在一些实施方案中，L^D包含肽(，例如1至12个氨基酸的肽)，其与药物单元直接缀合。在一些此类实施方案中，所述肽为单一氨基酸或二肽。

[0283] 在一些实施方案中，L^D中的各氨基酸独立地选自丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬

氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、赖氨酸、亮氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、色氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、硒代半胱氨酸、鸟氨酸、青霉胺、氨基链烷酸、氨基链炔酸、氨基链烷二酸、氨基苯甲酸、氨基杂环基链烷酸、杂环基羧酸、瓜氨酸、施德丁、二氨基链烷酸及其衍生物。

[0284] 在一些实施方案中，各氨基酸独立地选自丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、赖氨酸、亮氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、色氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、瓜氨酸和硒代半胱氨酸。

[0285] 在一些实施方案中，各氨基酸独立地选自丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、赖氨酸、亮氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、色氨酸、缬氨酸、瓜氨酸及其衍生物。

[0286] 在一些实施方案中，各氨基酸选自蛋白氨基酸或非蛋白氨基酸。

[0287] 在一些实施方案中，L^D中的各氨基酸可以独立地选自以下氨基酸的L-或D-异构体：丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、色氨酸、脯氨酸、鸟氨酸、青霉胺、氨基链炔酸、氨基链烷二酸、杂环基羧酸、瓜氨酸、施德丁、二氨基链烷酸、缬氨酸、瓜氨酸或其衍生物。

[0288] 在一些实施方案中，L^D中的各氨基酸独立地为半胱氨酸、高半胱氨酸、青霉胺、鸟氨酸、赖氨酸、丝氨酸、苏氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、硒代半胱氨酸、脯氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、缬氨酸、瓜氨酸或丙氨酸。

[0289] 在一些实施方案中，L^D中的各氨基酸独立地选自以下氨基酸的L-异构体：丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、赖氨酸、亮氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、色氨酸、瓜氨酸或缬氨酸。

[0290] 在一些实施方案中，L^D中的各氨基酸独立地选自以下氨基酸的D-异构体：丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、赖氨酸、亮氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、色氨酸、瓜氨酸或缬氨酸。

[0291] 在一些实施方案中，L^D中的各氨基酸是丙氨酸、β-丙氨酸、谷氨酸、异谷氨酸、异天冬氨酸、缬氨酸、瓜氨酸或天冬氨酸。

[0292] 在一个实施方案中，L^D包含β-丙氨酸。

[0293] 在另一实施方案中，L^D包含(β-丙氨酸)-(丙氨酸)。

[0294] 在另一实施方案中，L^D包含(β-丙氨酸)-(谷氨酸)。

[0295] 在另一实施方案中，L^D包含(β-丙氨酸)-(异谷氨酸)。

[0296] 在另一实施方案中，L^D包含(β-丙氨酸)-(天冬氨酸)。

[0297] 在另一实施方案中，L^D包含(β-丙氨酸)-(异天冬氨酸)。

[0298] 在另一实施方案中，L^D包含(β-丙氨酸)-(缬氨酸)。

[0299] 在另一实施方案中，L^D包含(β-丙氨酸)-(缬氨酸)-(丙氨酸)。

[0300] 在另一实施方案中，L^D包含(β-丙氨酸)-(丙氨酸)-(丙氨酸)。

[0301] 在另一实施方案中，L^D包含(β-丙氨酸)-(缬氨酸)-(瓜氨酸)。

[0302] 在一些实施方案中，除了一个或更多个氨基酸以外，L^D包含氨基甲酸酯键。

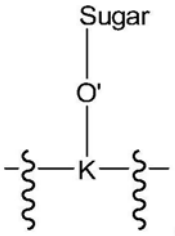
[0303] 在某些实施方案中，L^D可以经设计和优化其对于通过特定的酶(例如，肿瘤相关蛋

白酶)进行酶促裂解的选择性。

[0304] 在一个实施方案中,L^D包含其裂解通过组织蛋白酶B、C和D或胞浆素蛋白酶催化的键。

[0305] 在另一实施方案中,L^D包含糖可裂解位点。在一些此类实施方案中,L^D包含经由氧糖苷键连接至自牺牲(self-immolative)基团的糖部分(Su)。“自牺牲基团”可以是能够将三个间隔的化学部分(即,糖部分(经由糖苷键)、药物单元(直接或间接)和M^A(直接或间接))共价连接在一起的三官能化学部分。糖苷键将是可以在靶位点处裂解以引发导致药物释放的自牺牲反应次序的键。

[0306] 例如,L^D包含具有下式的经由糖苷键(-O'-)连接至自牺牲基团(K)的糖部分(Su):



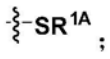
其中自牺牲基团(K)与药物单元(直接或间接)形成共价键并还与M^A(直接或间接)形成共价键。自牺牲基团的实例描述于例如WO 2015/057699中,其内容通过引用以其全部由此并入。

[0307] 当未与药物连接或在与药物连接之前,L^D包含官能团W^D。各W^D可独立地为针对W^P所列的官能团。例如,各W^D独立地为:

(1)



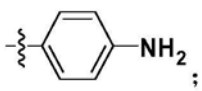
(2)



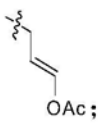
(3)



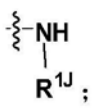
(4)



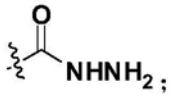
(5)



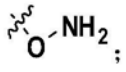
(6)



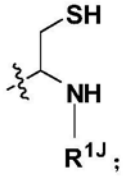
(7)



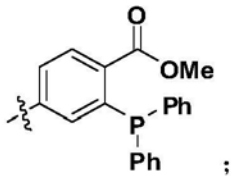
(8)



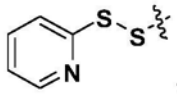
(9)



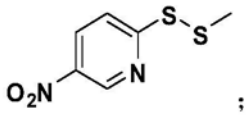
(10)



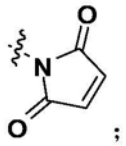
(11)



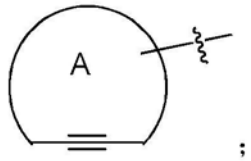
(12)



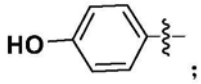
(13)



(14)



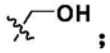
(15)



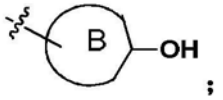
(16)



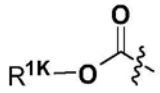
(17)



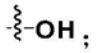
(18)



(19)



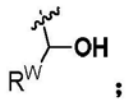
(20)

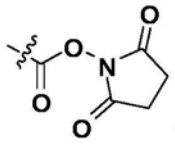


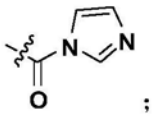
(21)

(22)

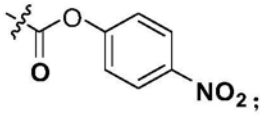
(23)


;

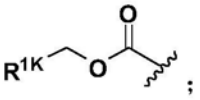

;


;

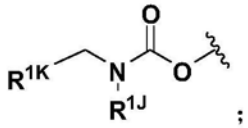
(24)


;

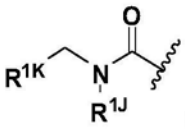
(25)


;

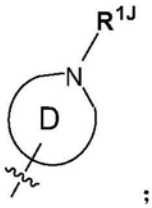
(26)


;

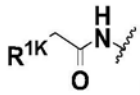
(27)


;

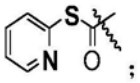
(28)


;

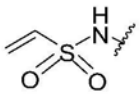
(29)


;

(30)


;

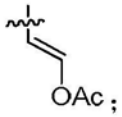
(31)


;

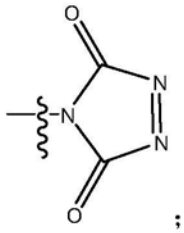
(32)

-COOH;

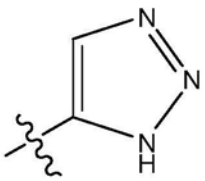
(33)


;

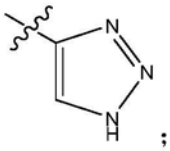
(34)


;

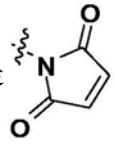
(35)

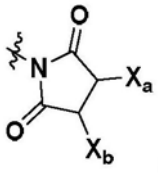

; 或

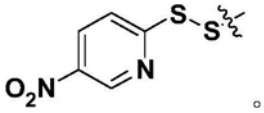
(36)


;

其中R^{1A}是硫保护基，环A和环B各自独立地为环烷基或杂环烷基，R^{W}是脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分；环D是杂环烷基；R^{1J}是氢，脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分；且R^{1K}是离去基团(例如，卤素离子或RC(O)O-，其中R是氢，脂族、杂脂族、碳环或杂环烷基部分)。

[0308] 在一些实施方案中，W^{D}是。

[0309] 在一些实施方案中，W^{D}是其中X_a和X_b中的一个是H，且另一个是马来酰亚胺基封闭部分。

[0310] 在一些实施方案中，W^D是 。

治疗剂、药物单元或D

[0311] 在某些实施方案中，治疗剂为具有优选≤约5kDa，更优选≤约4kDa，更优选≤约3kDa，最优选≤约1.5kDa或≤约1kDa的分子量的小分子。

[0312] 在某些实施方案中，治疗剂具有约小于1nM的IC_{50}。

[0313] 在另一实施方案中，治疗剂具有约大于1nM的IC_{50}，例如，治疗剂具有约1至50nM的IC_{50}。

[0314] 一些具有大于约1nM的IC_{50}的治疗剂(例如，“不太有效的药物”)不适于使用本领域公认的缀合技术与抗体缀合。不希望受理论束缚，此类治疗剂的效力对于使用常规技术用于靶向抗体-药物缀合物而言是不充分的，因为药物的足够拷贝(即，超过8)不能使用本领域公认的技术缀合，而不导致缀合物的减少的药代动力学和生理化学性质。然而这些不太有效的药物的足够高的载荷可以使用本文描述的缀合策略实现，从而导致高载荷的治疗剂，同时维持合意的药代动力学和生理化学性质。因此，本公开还涉及包括抗体、支架和至少8个治疗剂部分的抗体-药物缀合物，其中治疗剂具有大于约1nM的IC_{50}。

[0315] 在本公开中使用的小分子治疗剂(例如，能够经由本公开的接头连接至靶向部分的抗增殖(细胞毒性和抑制细胞)剂)包括细胞毒性化合物(例如，广谱)、血管生成抑制剂、细胞周期进展抑制剂、PI3K/m-TOR/AKT通路抑制剂、MAPK信号传导通路抑制剂、激酶抑制剂、蛋白质伴侣抑制剂、HDAC抑制剂、PARP抑制剂、烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)抑制剂、Wnt/Hedgehog信号传导通路抑制剂和RNA聚合酶抑制剂。

[0316] 广谱细胞毒素包括，但不限于DNA-结合、嵌入或烷基化药物、微管稳定剂和去稳定剂、铂化合物、拓扑异构酶I抑制剂和蛋白质合成抑制剂。

[0317] 示例性DNA-结合、嵌入或烷基化药物包括CC-1065及其类似物、蒽环类抗生素(阿霉素、表柔比星、伊达比星、柔红霉素、奈莫柔比星及其衍生物、PNU-159682)、双萘二甲酰亚胺(bisnaphthalimide)化合物，例如依利萘法德(LU79553)及其类似物、烷基化剂，例如卡奇霉素、放线菌素D、丝裂霉素、吡咯并苯并二氮杂草等等。示例性CC-1065类似物包括倍癌霉素SA、倍癌霉素A、倍癌霉素C1、倍癌霉素C2、倍癌霉素B1、倍癌霉素B2、倍癌霉素D、DU-86、KW-2189、阿多来新、比折来新、卡折来新、裂环-阿多来新，和相关的类似物和前药形式，其实例描述于美国专利号5,475,092;5,595,499;5,846,545;6,534,660;6,586,618;6,756,397和7,049,316中。阿霉素及其类似物包括描述于美国专利号6,630,579中的那些。卡奇霉素包括，例如烯二炔类，例如埃斯波霉素，和描述于美国专利号5,714,586和5,739,116中的那些。倍癌霉素包括描述于美国专利号5,070,092;5,101,038;5,187,186;6,548,530;6,660,742;和7,553,816B2;以及Li等人，TetLetts.,50:2932-2935(2009)中的那些。

[0318] 吡咯并苯并二氮杂草(PBD)及其类似物包括描述于Denny，Exp.Opin.Ther.Patents.,10(4):459-474(2000)以及Antonow和Thurston,Chem Rev.,2815-2864(2010)中的那些。

[0319] 示例性微管稳定剂和去稳定剂包括紫杉烷化合物，例如紫杉醇、多西他赛、替司他赛和卡巴兹它赛(carbazitaxel)；美坦生类化合物、奥瑞斯他汀及其类似物、长春花生物碱

衍生物、埃坡霉素和念珠藻环肽。

[0320] 示例性美坦生类化合物或美坦生类化合物类似物包括美登醇和美登醇类似物，美登素或DM-1和DM-4为描述于美国专利号5,208,020;5,416,064;6,333.410;6,441,163;6,716,821;RE39,151和7,276,497中的那些。在某些实施方案中，细胞毒性剂为美坦生类化合物，另一组抗微管蛋白剂(ImmunoGen,Inc.;还参见Chari等人,1992,Cancer Res.52:127-131)，美坦生类化合物或美坦生类化合物类似物。合适的美坦生类化合物的实例包括美登醇和美登醇类似物。合适的美坦生类化合物公开于美国专利号4,424,219;4,256,746;4,294,757;4,307,016;4,313,946;4,315,929;4,331,598;4,361,650;4,362,663;4,364,866;4,450,254;4,322,348;4,371,533;6,333,410;5,475,092;5,585,499;和5,846,545中。

[0321] 示例性奥瑞斯他汀包括奥瑞斯他汀E(也称为多拉司他汀-10的衍生物)、奥瑞斯他汀EB(AEB)、奥瑞斯他汀EFP(AEFP)、单甲基奥瑞斯他汀E(MMAE)、单甲基奥瑞斯他汀F(MMAF)、奥瑞斯他汀F、奥瑞斯他汀F苯二胺(AFP)、奥瑞斯他汀F羟丙基酰胺(AF HPA)、单甲基奥瑞斯他汀F羟丙基酰胺(MMAF HPA)和多拉司他汀。合适的奥瑞斯他汀还描述于美国公开号2003/0083263、2011/0020343和2011/0070248;PCT申请公开号WO 09/117531、WO 2005/081711、WO 04/010957;WO 02/088172和WO01/24763，以及美国专利号7,498,298;6,884,869;6,323,315;6,239,104;6,124,431;6,034,065;5,780,588;5,767,237;5,665,860;5,663,149;5,635,483;5,599,902;5,554,725;5,530,097;5,521,284;5,504,191;5,410,024;5,138,036;5,076,973;4,986,988;4,978,744;4,879,278;4,816,444和4,486,414中，其公开内容通过引用以其全部并入本文。

[0322] 示例性长春花生物碱类包括长春新碱、长春碱、长春地辛和诺维本(长春瑞滨)。可以在本公开中使用的合适的长春花生物碱类还公开于美国公开号2002/0103136和2010/0305149，以及美国专利号7,303,749B1中，其公开内容通过引用以其全部并入本文。

[0323] 示例性埃坡霉素化合物包括埃坡霉素A、B、C、D、E和F，及其衍生物。合适的埃坡霉素化合物及其衍生物描述于，例如，美国专利号6,956,036;6,989,450;6,121,029;6,117,659;6,096,757;6,043,372;5,969,145和5,886,026;以及WO 97/19086;WO 98/08849;WO 98/22461;WO 98/25929;WO 98/38192;WO 99/01124;WO 99/02514;WO 99/03848;WO 99/07692;WO 99/27890和WO 99/28324中;其公开内容通过引用以其全部并入本文。

[0324] 示例性念珠藻环肽化合物描述于美国专利号6,680,311和6,747,021中。

[0325] 示例性铂化合物包括顺铂(PLATINOL®)、卡铂(PARAPLATIN®)、奥沙利铂(ELOXATINE®)、异丙铂、奥马铂和四铂。

[0326] 可以选择另外的其它种类的化合物或具有这些或其它细胞毒性的作用模式的化合物，包括，例如丝裂霉素C、丝裂霉素A、柔红霉素、阿霉素、吗啉代-阿霉素、氰基吗啉代-阿霉素、氨基蝶呤、博来霉素、1-(氯甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[e]吲哚-5-醇、吡咯并苯并二氮杂草(PBD)聚酰胺及其二聚体。其它合适的细胞毒性剂包括，例如，嘌呤霉素、托泊替康、根霉素、棘霉素、风车子抑碱、纺锤菌素、雌莫司汀、念珠藻环肽、西马多丁、淅皮海绵内酯、艾榴素和米托蒽醌。

[0327] 示例性拓扑异构酶I抑制剂包括喜树碱、喜树碱衍生物、喜树碱类似物和非天然喜

树碱，例如，CPT-11(伊立替康)、SN-38、GI-147211C、托泊替康、9-氨基喜树碱、7-羟甲基喜树碱、7-氨甲基喜树碱、10-羟基喜树碱、(20S)-喜树碱、卢比替康、吉马替康、卡瑞尼特辛(karenitecin)、席拉替康(silatecan)、勒托替康、依沙替康、二氟替康、贝洛替康、勒托替康和S39625。可以在本公开中使用的其它喜树碱化合物包括在例如，J.Med.Chem.,29:2358-2363(1986)；J.Med.Chem.,23:554(1980)；J.Med.Chem.,30:1774(1987)中描述的那些。

[0328] 血管生成抑制剂包括，但不限于MetAP2抑制剂、VEGF抑制剂、PIGF抑制剂、VGFR抑制剂、PDGFR抑制剂、MetAP2抑制剂。示例性VGFR和PDGFR抑制剂包括索拉非尼(Nexavar)、舒尼替尼(Sutent)和伐他拉尼。示例性MetAP2抑制剂包括烟曲霉醇(fumagillol)类似物，表示包括夫马洁林核结构的任何化合物，包括烟曲霉胺(fumagillamine)，其抑制MetAP-2将NH_2-末端甲硫氨酸从蛋白质中除去的能力，如于Rodeschini等人，J.Org.Chem.,69,357-373,2004和Liu等人，Science 282,1324-1327,1998中所述。“烟曲霉醇类似物”的非限制性实例公开于J.Org.Chem.,69,357,2004；J.Org.Chem.,70,6870,2005；欧洲专利申请0354787；J.Med.Chem.,49,5645,2006；Bioorg.Med.Chem.,11,5051,2003；Bioorg.Med.Chem.,14,91,2004；Tet.Lett.40,4797,1999；WO99/61432；美国专利号6,603,812；5,789,405；5,767,293；6,566,541和6,207,704中。

[0329] 示例性细胞周期进展抑制剂包括CDK抑制剂，例如，BMS-387032和PD0332991；Rho-激酶抑制剂，例如GSK429286；检查点激酶抑制剂，例如，AZD7762；极光激酶抑制剂，例如，AZD1152、MLN8054和MLN8237；PLK抑制剂，例如，BI 2536,BI6727(伏拉塞替(Volasertib))、GSK461364、ON-01910(Estybon)；和KSP抑制剂，例如，SB 743921、SB 715992(伊匹尼塞)、MK-0731、AZD8477、AZ3146和ARRY-520。

[0330] 示例性PI3K/m-TOR/AKT信号传导通路抑制剂包括磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、GSK-3抑制剂、ATM抑制剂、DNA-PK抑制剂和PDK-1抑制剂。

[0331] 示例性PI3激酶抑制剂公开于美国专利号6,608,053中，并包括BEZ235、BGT226、BKM120、CAL101、CAL263、脱甲绿胶酶素、GDC-0941、GSK615、IC87114、LY294002、Palomid529、哌立福辛、PI-103、PF-04691502、PX-866、SAR245408、SAR245409、SF1126、渥曼青霉素、XL147和XL765。

[0332] 示例性AKT抑制剂包括，但不限于AT7867。

[0333] 示例性MAPK信号传导通路抑制剂包括MEK、Ras、JNK、B-Raf和p38MAPK抑制剂。

[0334] 示例性MEK抑制剂公开于美国专利号7,517,994中，并包括GDC-0973、GSK1120212、MSC1936369B、AS703026、RO5126766和RO4987655、PD0325901、AZD6244、AZD 8330以及GDC-0973。

[0335] 示例性B-raf抑制剂包括CDC-0879,PLX-4032和SB590885。

[0336] 示例性B p38MAPK抑制剂包括BIRB 796、LY2228820和SB 202190。

[0337] 受体酪氨酸激酶(RTK)是细胞表面受体，其经常与信号传导通路有关，所述信号传导通路刺激癌细胞的不受控制的增殖和新血管生成。已经鉴定出许多RTK，其过度表达或具有突变而导致受体的组成性活化，包括但不限于VEGFR、EGFR、FGFR、PDGFR、EphR和RET受体家族受体。示例性的特异性RTK靶包括ErbB2、FLT-3、c-Kit和c-Met。

[0338] 示例性ErbB2受体(EGFR家族)的抑制剂包括，但不限于AEE788(NVP-AEE 788)、

BIBW2992(阿法替尼)、拉帕替尼、厄洛替尼(得舒缓(Tarceva))和吉非替尼(易瑞沙(Iressa))。

[0339] 示例性的靶向多于一个信号传导通路的RTK抑制剂(多靶标激酶抑制剂)包括AP24534(泊那替尼),其靶向FGFR、FLT-3、VEGFR-PDGFR和Bcr-Abl受体;ABT-869(里尼凡尼(Linifanib)),其靶向FLT-3和VEGFR-PDGFR受体;AZD2171,其靶向VEGFR-PDGFR、Flt-1和VEGF受体;CHR-258(多韦替尼),其靶向VEGFR-PDGFR、FGFR、Flt-3和c-Kit受体;舒尼替尼(Sutent),其靶向VEGFR、PDGFR、KIT、FLT-3和CSF-IR;索拉非尼(Nexavar)和伐他拉尼,其靶向VEGFR、PDGFR以及在Raf/Mek/Erk通路中的细胞内丝氨酸/苏氨酸激酶。

[0340] 示例性蛋白质伴侣抑制剂包括HSP90抑制剂。示例性HSP90抑制剂包括17AAG衍生物、BIIB021、BIIB028、SNX-5422、NVP-AUY-922和KW-2478。

[0341] 示例性HDAC抑制剂包括贝林司他(Belinostat)(PXD101)、CUDC-101、佐西司他(Droxinostat)、ITF2357(奇维司他(Givinostat)、加维司他(Gavinostat))、JNJ-26481585、LAQ824(NVP-LAQ824、达西司他(Dacinostat))、LBH-589(帕比司他)、MC1568、MGCD0103(莫西司他(Mocetinostat))、MS-275(恩替司他(Entinostat))、PCI-24781、N-羟基-N'-3-吡啶基辛二酰胺(Pyroxamide)(NSC 696085)、SB939、曲古抑菌素A和伏立诺他(SAHA)。

[0342] 示例性PARP抑制剂包括依尼帕尼(iniparib)(BSI 201)、奥拉帕尼(olaparib)(AZD-2281),ABT-888(凡立帕尼(Veliparib))、AG014699、CEP 9722、MK 4827、KU-0059436(AZD2281)、LT-673、3-氨基苯甲酰胺、A-966492和AZD2461。

[0343] 示例性NAMPT抑制剂包括FK866(APO866)和CHS828、GPP78、GMX1778(CHS828)、STF-118804、STF-31、CB 300919、CB 30865、GNE-617、IS001、TP201565、Nampt-IN-1、P7C3、MPC-9528、CB30865、MPI0479883以及(E)-N-(5-((4-(((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)(异丙基)氨基)甲基)苯基)氨基)戊基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺。

[0344] 示例性Wnt/Hedgehog信号传导通路抑制剂包括维莫德吉(vismodegib)(RG3616/GDC-0449)、环巴胺(11-去氧芥芬胺)(Hedgehog通路抑制剂)和XAV-939(Wnt通路抑制剂)。

[0345] 示例性RNA聚合酶抑制剂包括鹅膏蕈毒素。示例性鹅膏毒素包括α-鹅膏毒环肽、β-鹅膏毒环肽、γ-鹅膏毒环肽、ε-鹅膏毒环肽、鹅膏无毒环肽、鹅膏毒肽羧酸(amanullic acid)、鹅膏毒肽酰胺(amaninamide)、鹅膏素和鹅膏无毒环肽原(proamanullin)。

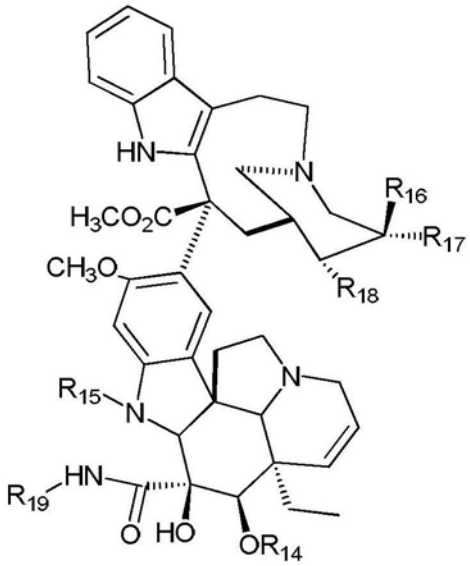
[0346] 示例性的蛋白质合成抑制剂包括单端孢霉烯化合物。

[0347] 在一个实施方案中,所述药物是拓扑异构酶抑制剂(例如,非天然喜树碱化合物)、长春花生物碱、激酶抑制剂(例如,PI3激酶抑制剂(GDC-0941和PI-103))、MEK抑制剂、KSP抑制剂、RNA聚合酶抑制剂、蛋白质合成抑制剂、PARP抑制剂、NAMPT抑制剂、多西他赛、紫杉醇、阿霉素、倍癌霉素、奥瑞斯他汀、多拉司他汀、卡奇霉素、托泊替康、SN38、喜树碱、依沙替康、奈莫柔比星及其衍生物、PNU-159682、CC1065、依利萘法德、单端孢霉烯、吡咯并苯并二氮杂草、美坦生类化合物、DNA-结合药物或铂化合物,及其类似物。在特定的实施方案中,所述药物为SN-38的衍生物、喜树碱、托泊替康、依沙替康、卡奇霉素、奈莫柔比星、PNU-159682、蒽环类抗生素、美坦生类化合物、紫杉烷、单端孢霉烯、CC1065、依利萘法德、长春地辛、长春碱、PI-103、AZD8330、多拉司他汀、奥瑞斯他汀E、奥瑞斯他汀F、倍癌霉素化合物、伊匹尼塞、吡咯并苯并二氮杂草、ARRY-520及其立体异构体、等排物和类似物。

[0348] 在另一实施方案中，本公开中使用的药物是两种或更多种药物的组合，例如，PI3激酶抑制剂和MEK抑制剂；广谱细胞毒性化合物和铂化合物；PARP抑制剂、NAMPT抑制剂和铂化合物；广谱细胞毒性化合物和PARP抑制剂的组合。

[0349] 在又一实施方案中，本公开中使用的药物是奥瑞斯他汀F-羟丙基酰胺-L-丙氨酸。

[0350] 在一个实施方案中，长春花生物碱是式(V1)的化合物：



(V1)，

其中：

R_{14}是氢、-C(O)-C_{1-3}烷基或-C(O)-氯取代的C_{1-3}烷基；

R_{15}是氢、-CH_3或-CHO；

当独立考虑R_{17}和R_{18}时，R_{18}是氢，且R_{16}或R_{17}的任一个是乙基，而另一个是羟基；

当R_{17}和R_{18}与它们连接的碳在一起以形成环氧环时，R_{16}是乙基；

R_{19}是氢、OH、氨基、烷基氨基或-[C($R_{20}R_{21}$)]$_a$-R_{22}；

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{22}是-OH、-NH_2、-COOH、-R_{82}-C(O)(CH_2)$_c$-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})、-R_{82}-C(O)(CH_2)$_d$-(OCH_2-CH_2)$_f$-N(H)(R_{23})或-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)$_d$-R_{77}；

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

X^2为天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{77}是氢或X^2和NR_{77}形成含氮的杂环部分；

R_{82}是-NR_{23}或氧；

a是1至6的整数；

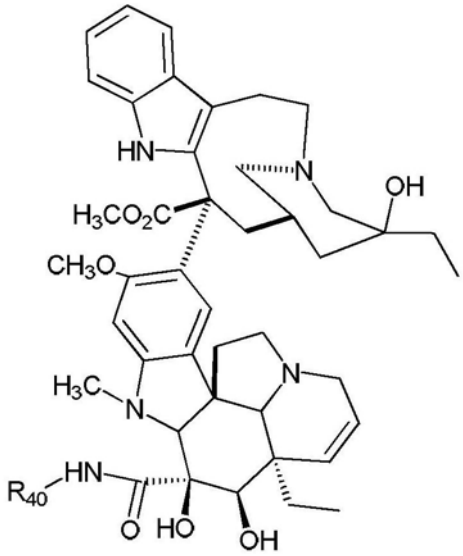
c是0至3的整数；

d是1至3的整数；和

f是1至12的整数。

[0351] 长春花生物碱的其它实例描述于US8524214B2和US 2002/0103136中。

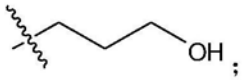
[0352] 在一个实施方案中,式(V1)的长春花生物碱是式(VI1)的化合物:

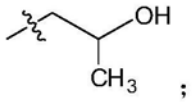


(VI1),

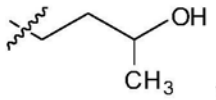
其中:

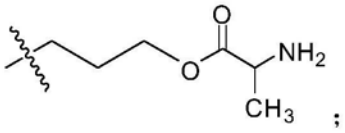
R_{40}是氢、-OH、$-NH_2$或下列结构中的任何种:

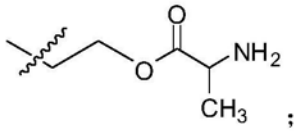
(1) ;

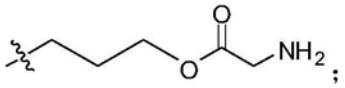
(2) ;

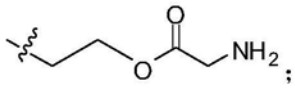
(3) ;

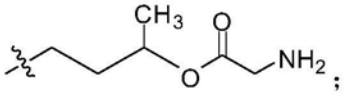
(4) ;

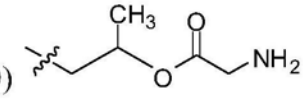
(5) ;

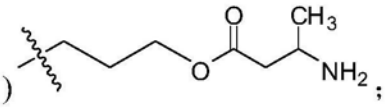
(6) ;

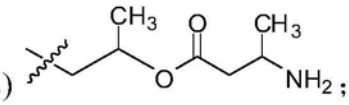
(7) ;

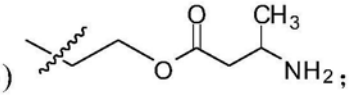
(8) ;

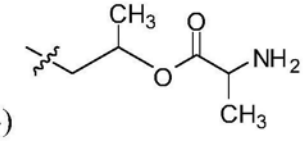
(9) ;

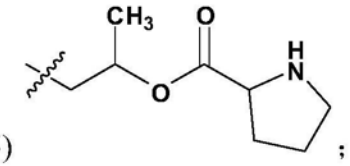
(10) ;

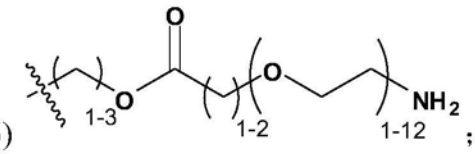
(11) ;

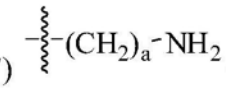
(12) ;

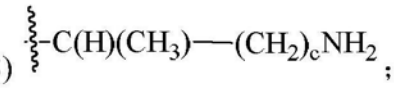
(13) ;

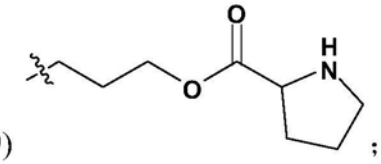
(14) ;

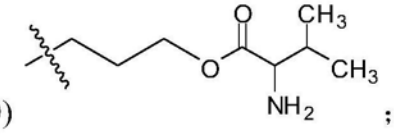
(15) ;

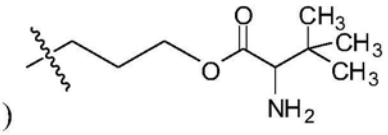
(16) ;

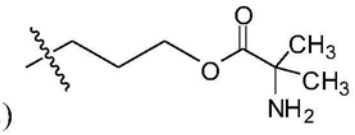
(17) ;

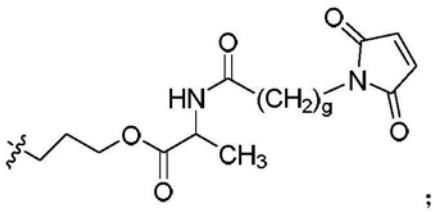
(18) ;

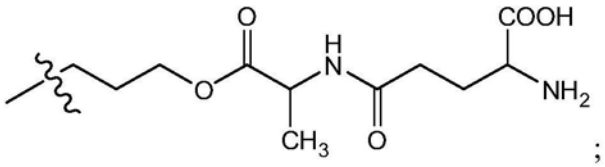
(19) ;

(20) ;

(21) ;

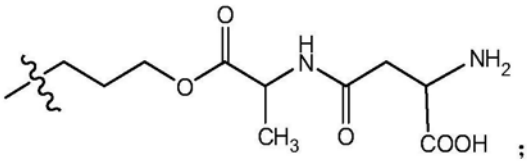
(22) ;

(23)  ;

(24)  ;

和

(25)

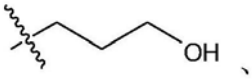
 ;

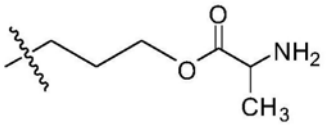
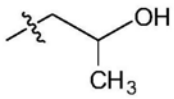
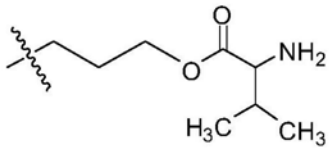
其中：

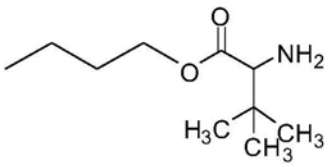
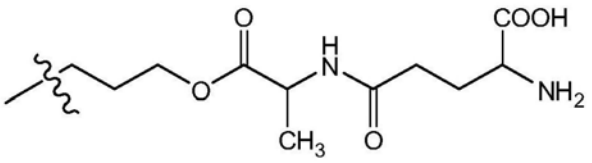
a是1至6的整数；

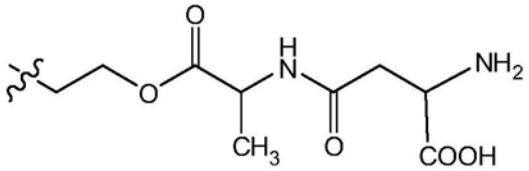
g是2至6的整数；且

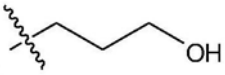
c是0至3的整数。

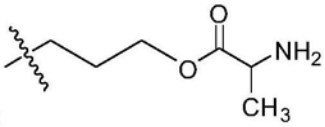
[0353] 在一个实施方案中，在式(VI1)中，R_{40}是  、

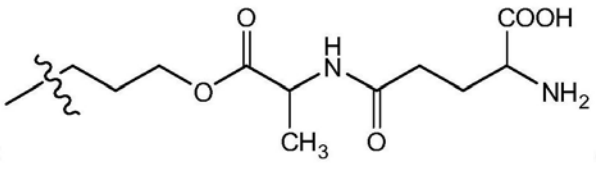
 、  、 

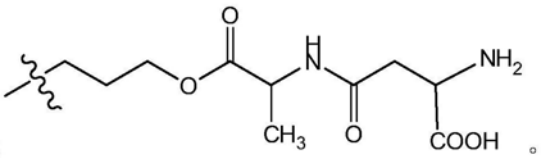
 、  或

 。

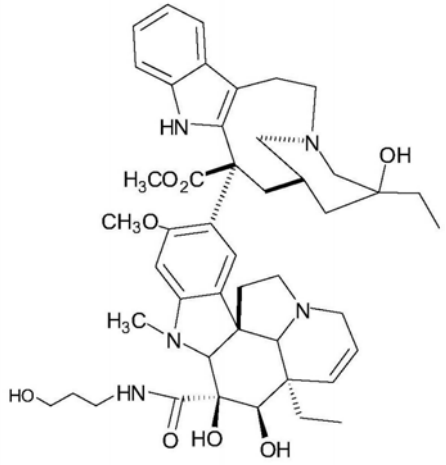
[0354] 在另一实施方案中，R_{40}是  。

[0355] 在另一实施方案中，R_{40}是  。

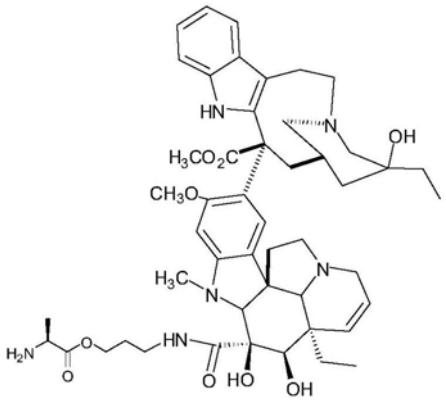
[0356] 在另一实施方案中，R_{40}是  。

[0357] 在另一实施方案中，R_{40}是。

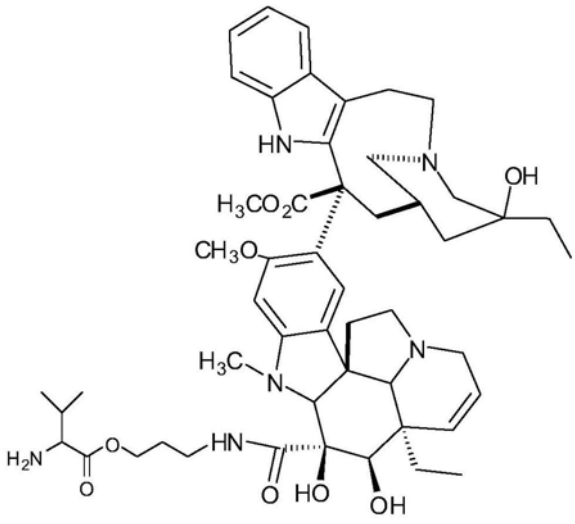
[0358] 在另一实施方案中，式(VI1)的化合物是式(VIa)、(VIb)、(VIc)、(VId)、(VIe)或(VIf)的化合物：



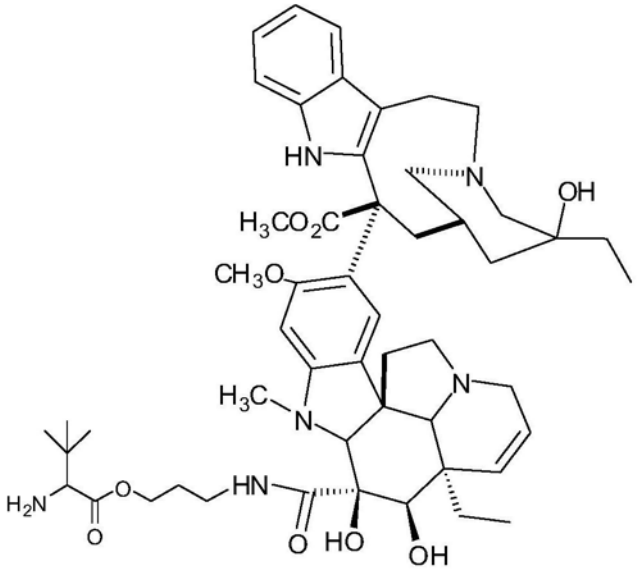
(VIa)，



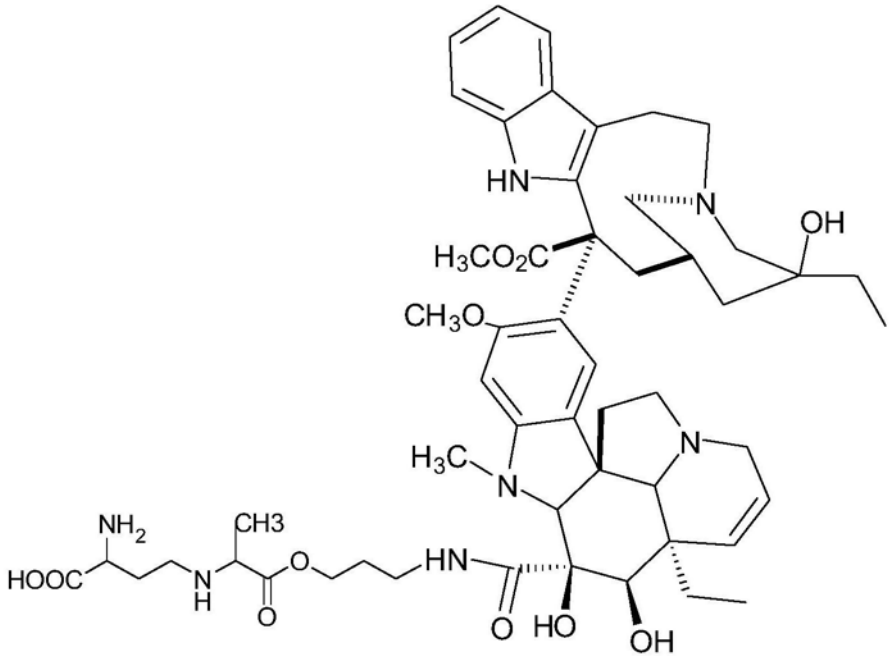
(VIb)，



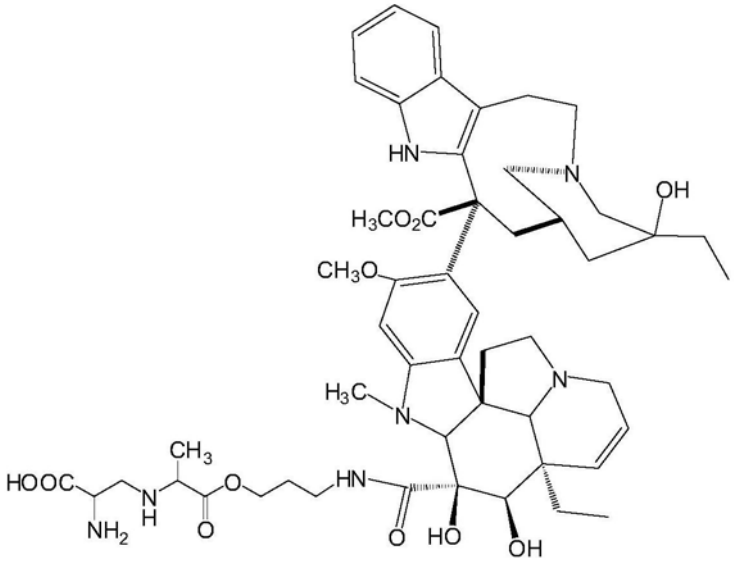
(VIc)，



(VId)，

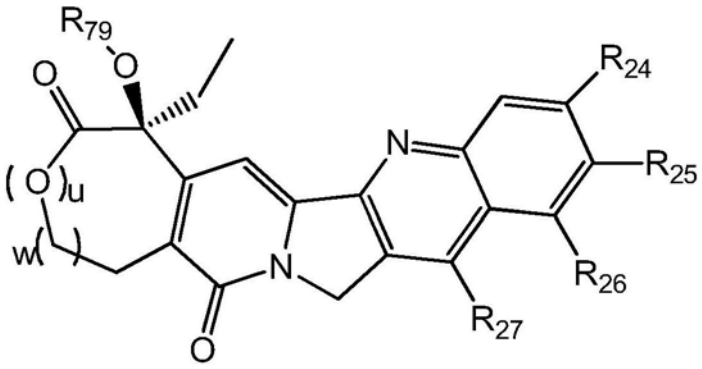


(VIe)，或



(VIf)。

[0359] 在另一实施方案中，拓扑异构酶抑制剂为式(VII1)的喜树碱化合物：



(VII1)

其中：

R_{24}是-H、-Cl、-F、-OH或烷基；或R_{24}和R_{25}可在一起以形成任选取代的5-或6-元环；

R_{25}是-H、-F、-OH、$-CH_3$、-CH＝N-O-叔丁基、$-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-Si((CH_3)_2)$-叔丁基、-O-C(O)-R_{29}；

R_{29}是$-NH_2$、-R_{28}-C_{1-6}烷基-R_{22}、5至12元杂环烷基、R_{28}-C_{5-12}杂环烷基-C_{1-6}烷基-R_{22}或-R_{28}-C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基-C_{1-6}烷基-R_{22}；或R_{29}是如本文所定义的R_{47}；

R_{26}是-H、$-CH_2$-N$(CH_3)_2$、NH_2或NO_2；

R_{27}是-H、乙基、N-甲基哌啶、环烷基、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$或-N-4-甲基环己胺；

R_{79}是-H或-C(O)-R_{28}-[C($R_{20}R_{21}$)]$_a$-R_{22}；

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{22}是-OH、$-NH_2$、-COOH、-R_{82}-C(O)$(CH_2)_c$-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})、-R_{82}-C(O)$(CH_2)_d$-(OCH_2-CH_2)$_f$-N(H)(R_{23})或-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)$_d$-R_{77}；

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

X^2为天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{77}为氢或X^2和NR_{77}形成含氮的环状化合物；

R_{82}是-NR_{23}或氧；

或者R_{26}和R_{27}当与它们连接的两个碳原子以及连接该两个碳原子的第三个碳原子在一起时，形成任选取代的6元环；

R_{28}为不存在、NR_{23}或氧；

a是1至6的整数；

c是0至3的整数；

d是1至3的整数；

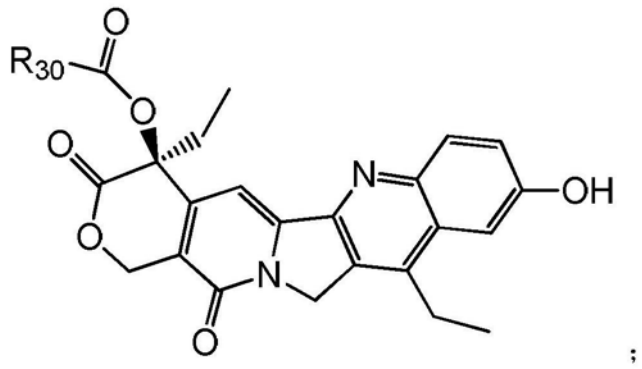
f是1至12的整数；

u是0或1的整数；

w是0或1的整数；且

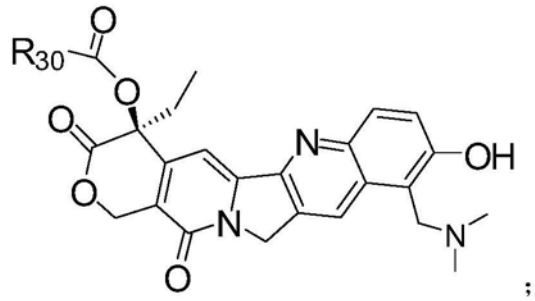
前提是式(VII1)的化合物必须含有R_{29}和R_{79}中的至少一个。

[0360] 在一个实施方案中，式(VII1)的喜树碱化合物为式(VIII1)、(VIIIa)或(VIIIb)，或式(XXV)或(XXVa)的化合物：



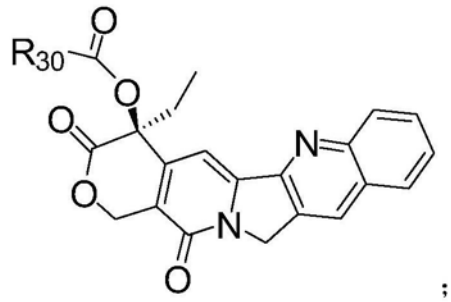
;

(VIII1)



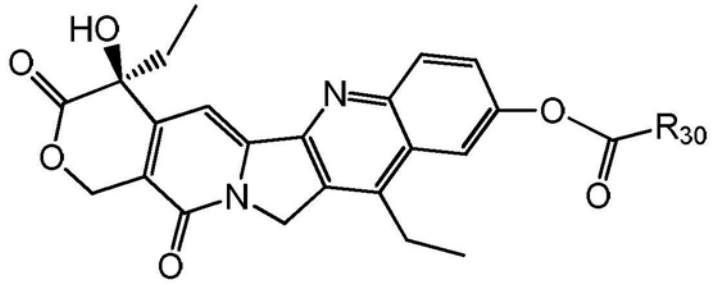
;

(VIIIa)

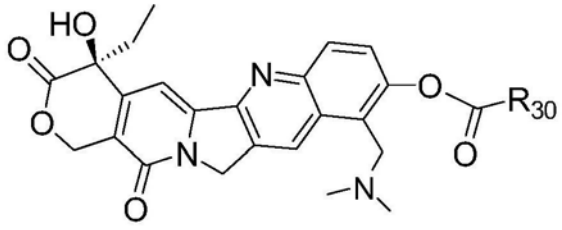


;

(VIIIb)



(XXV)



或

(XXVa)，

其中：

R_{30}是$-NH_2$、$-R_{28}-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{22}$、$-R_{28}-C_{1-6}$烷基$-R_{22}$、5至12元杂环烷基、$R_{28}-C_{5-12}$杂环烷基$-C_{1-6}$烷基$-R_{22}$或$-R_{28}-C_{1-6}$烷基$-C_{6-12}$芳基$-C_{1-6}$烷基$-R_{22}$；

R_{28}为不存在、NR_{23}或氧；

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{22}是-OH、$-NH_2$、-COOH、$-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$、$-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$或$-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NR_{23})_d-R_{77}$；

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或$-COO-C_{1-6}$烷基；

X^2为天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{77}为氢或X^2和NR_{77}形成含氮的环状化合物；

R_{82}是$-NR_{23}$或氧；

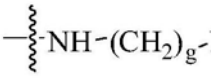
a是1至6的整数；

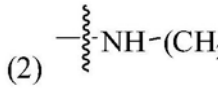
c是0至3的整数；

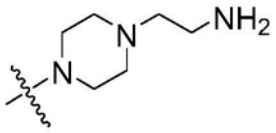
d是1至3的整数；且

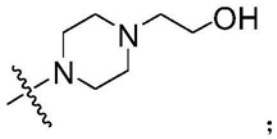
f是1至12的整数。

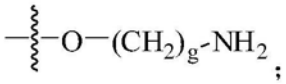
[0361] 在一些实施方案中，R_{30}是下列结构中的任何一个：

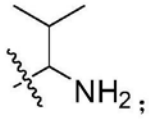
(1) ；

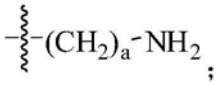
(2) ；

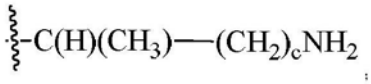
(3)  ;

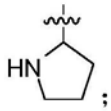
(4)  ;

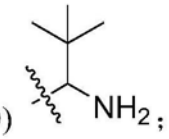
(5)  ;

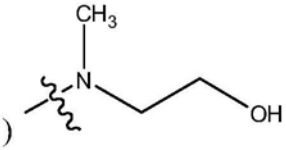
(6)  ;

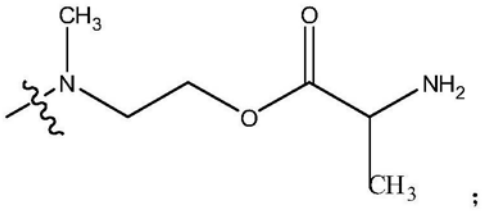
(7)  ;

(8)  ;

(9)  ;

(10)  ;

(11)  和

(12)  ;

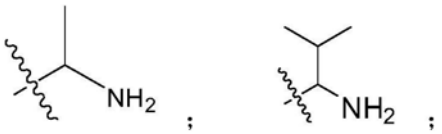
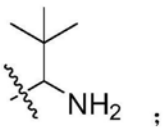
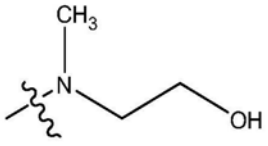
其中：

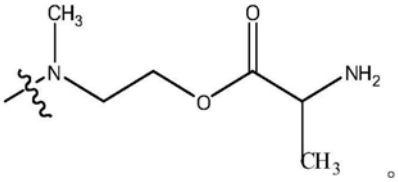
a是1至6的整数；

c是0至3的整数；且

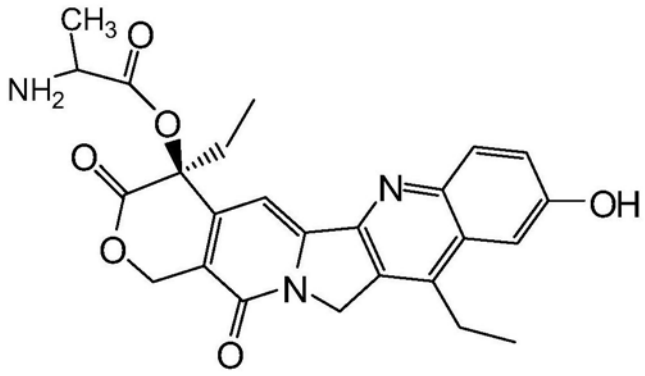
g是2至6的整数。

[0362] 在一个实施方案中，在式(VII1)中，R_{30}是：

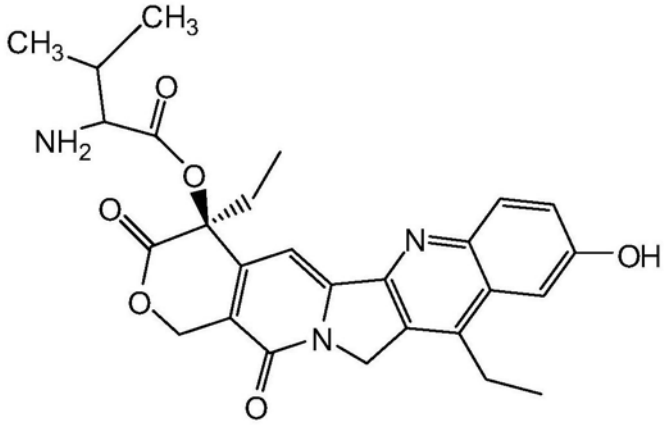
 ; ;  ;  或

 。

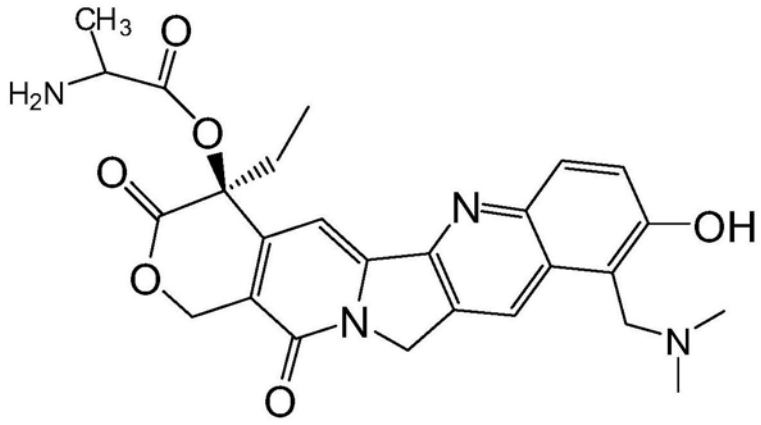
[0363] 在另一实施方案中，式(VII1)的化合物是式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIId)、(VIIe)、(VIIf)、(VIIg)、(VIIh)、(VIIi)或(VIIj)的化合物：



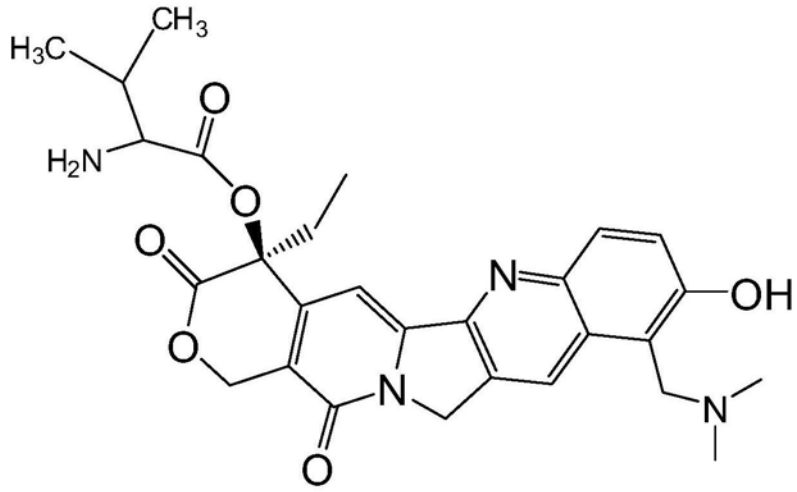
(VIIa)



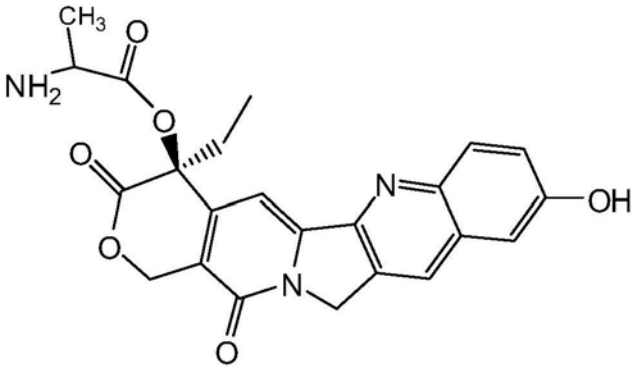
(VIIb)



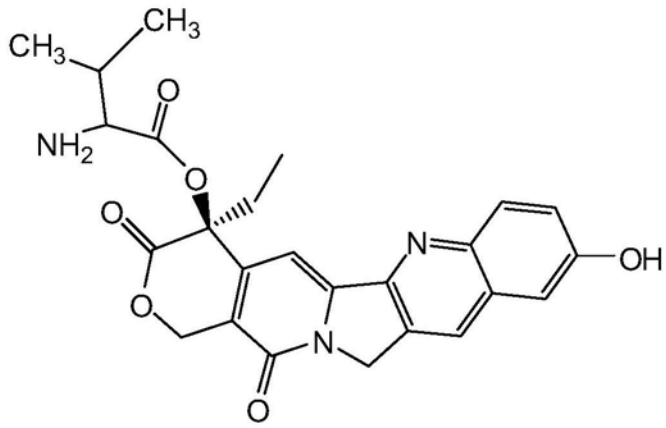
(VIIc)



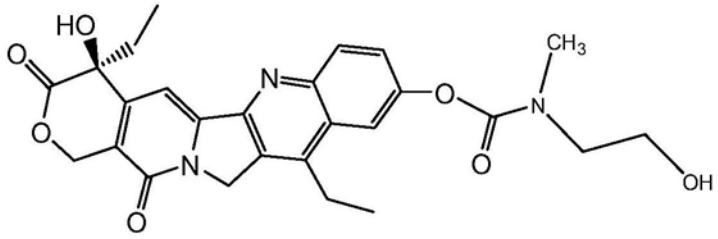
(VIId)



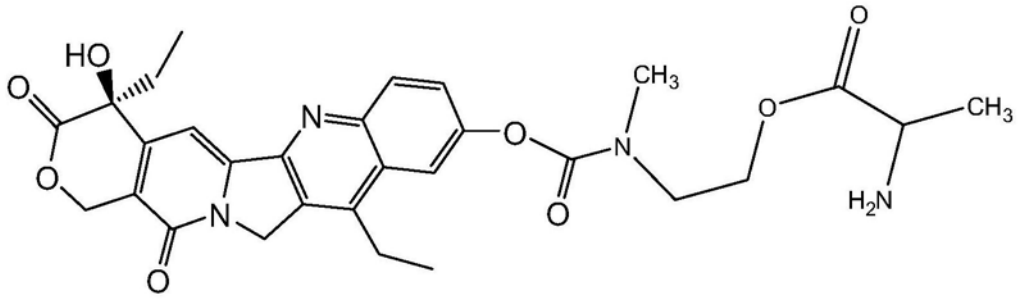
(VIIe),



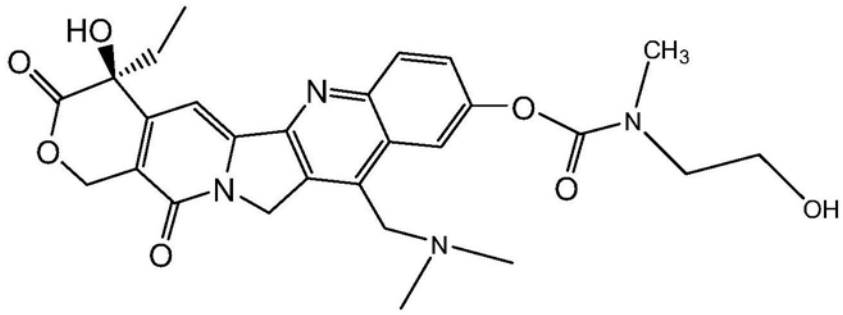
(VIIf),



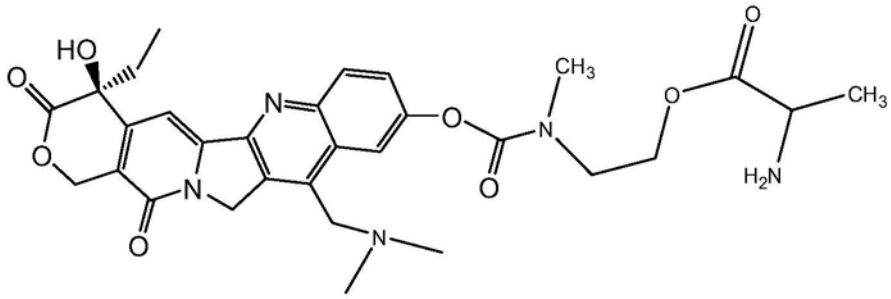
(VIIg)



(VIIh)

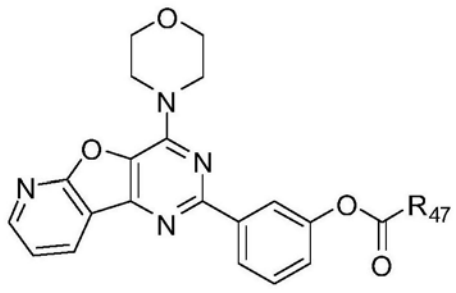


(VIIi)，或



(VIIj)。

[0364] 在另一实施方案中,PI3激酶抑制剂为式(IX1)的化合物：



(IX1)，

其中

R_{47}为氨基、$-R_9-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{10}$、$-R_9-C_{5-12}$杂环烷基$-C_{1-6}$烷基$-R_{10}$、5至12元杂环烷基或$-R_9-C_{6-10}$芳基；

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{10}是$-OH$、$-NHR_{83}$、$-N-(R_{83})R_{11}$、$-COOH$、$-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$、$-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$、$-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$或$-R_{82}-C(O)-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{82}-R_{83}$；

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、$-COOH$或$-COO-C_{1-6}$烷基；

X^2为天然或非天然氨基酸的侧链；

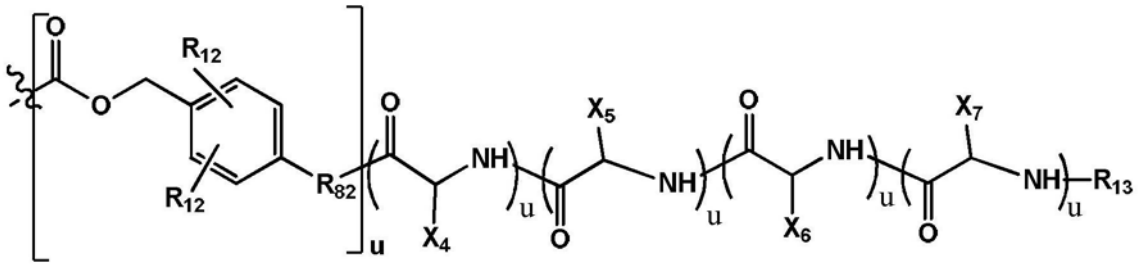
R_{77}为氢或X^2和NR_{77}形成含氮的环状化合物；

R_{82}是$-NR_{23}$或氧；

R_9为不存在、$N-(R_{83})$或氧；

R_{83}是氢或CH_3；或

R_{11}：



各R_{12}独立地为氢、氯、$-CH_3$或$-OCH_3$；

R_{13}是氢或$-C(O)-(CH_2)_d-(O-CH_2-CH_2)_f-NH_2$；

R_{82}是$-NR_{23}$或氧；

X_4是赖氨酸、精氨酸、瓜氨酸、丙氨酸或甘氨酸的侧链；

X_5是苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸或色氨酸的侧链；

X_6和X_7各自独立地为甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、缬氨酸或脯氨酸的侧链；

a是1至6的整数；

c是0至3的整数；

d是1至3的整数；

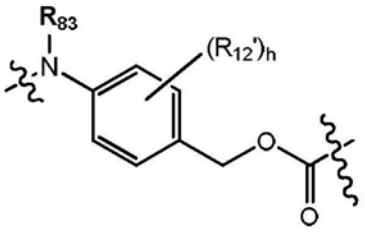
f是1至12的整数；且

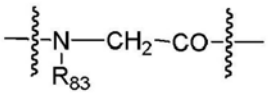
各u独立地为0或1的整数；

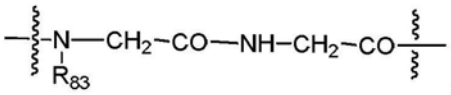
或R_{11}是$-Y_u-W_q-R_{88}$，

其中：

Y是下列结构中的任何一个：



、和

；

在其每一个中，Y的末端NR_{83}基团邻近于R_{88}；

R_{83}是氢或CH_3；

各W是氨基酸单元；

各R_{12}'独立地为卤素、-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}烷基、硝基或氰基；

R_{88}是氢或$-C(O)-(CH_2)_{ff}-(NH-C(O))_{aa}-E_j-(CH_2)_{bb}-R_{85}$；

R_{85}是NH_2或OH；

E是$-CH_2-$或$-CH_2CH_2O-$；

u是0或1的整数；

q是0至12的整数；

aa是0或1的整数；

bb是0或2的整数；

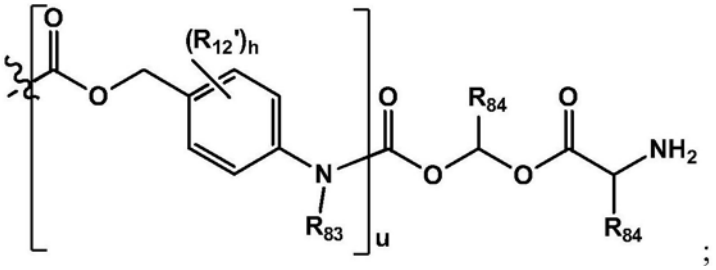
ff是0至10的整数；

h是0至4的整数；

j是0至12的整数；且

当E是$-CH_2-$时，bb是0且j是0至10的整数；且当E是$-CH_2CH_2-O-$时，bb是2且j是1至12的整数；

或R_{11}是：

；

其中：

R_{83}是氢或CH_3；

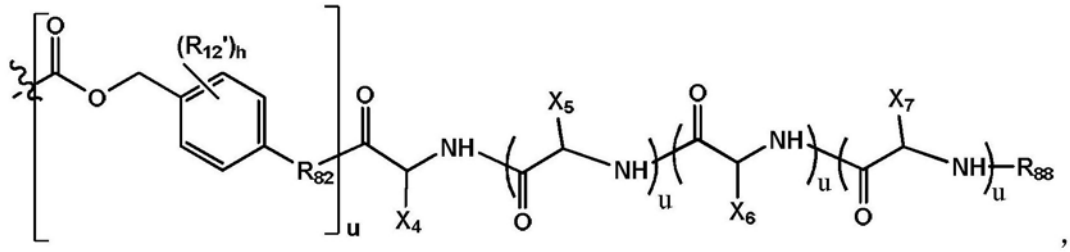
R_{84}是C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基；

各R_{12}'独立地为卤素、-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}烷基、硝基或氰基；

h是0至4的整数；且

u是0或1的整数。

[0365] 在一些实施方案中，R_{11}是：



其中：

各R_{12}'独立地为氯、-CH_3或-OCH_3；

R_{88}是氢或-C(O)-$(CH_2)_{ff}$-$(CH_2$-$CH_2O)_j$-CH_2-CH_2-NH_2；

R_{82}是-NR_{23}或氧；

X_4是赖氨酸、精氨酸、瓜氨酸、丙氨酸或甘氨酸的侧链；

X_5是苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸或色氨酸的侧链；

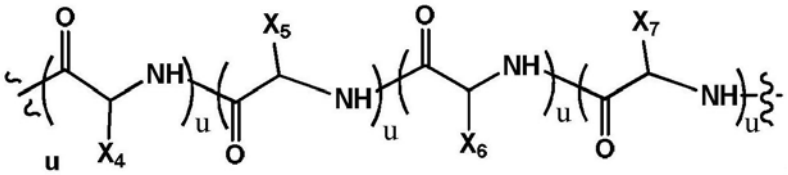
X_6和X_7各自独立地是甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、缬氨酸或脯氨酸的侧链；

ff是1至3的整数；

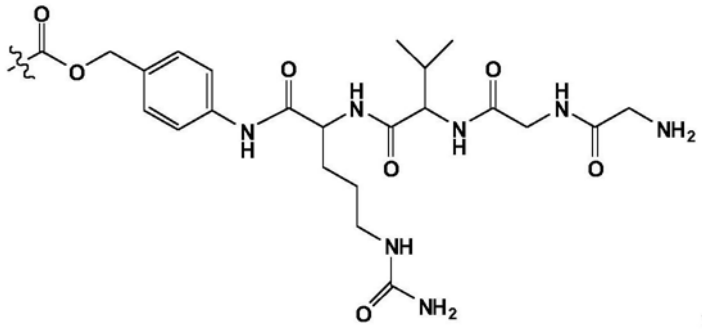
j是1至12的整数；

h是0至4的整数；且

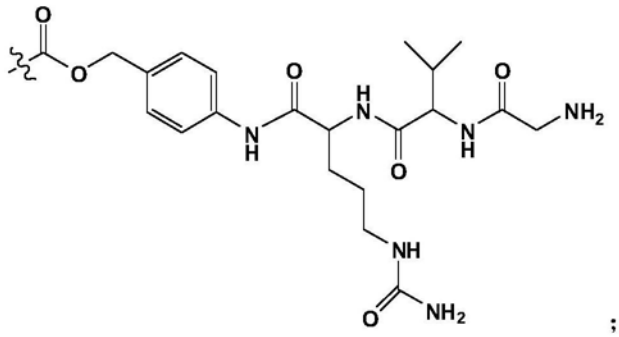
各u独立地为0或1的整数。

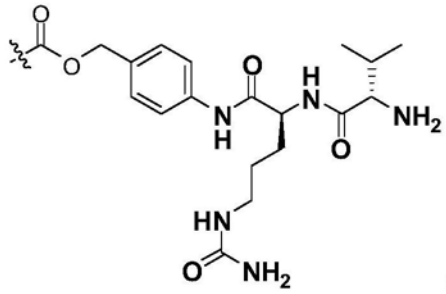
[0366] 在一些实施方案中，是瓜氨酸-缬氨酸；赖氨酸-苯丙氨酸；瓜氨酸-苯丙氨酸；瓜氨酸-亮氨酸；瓜氨酸-缬氨酸-甘氨酸-甘氨酸；甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸；缬氨酸；脯氨酸；亮氨酸或异亮氨酸。

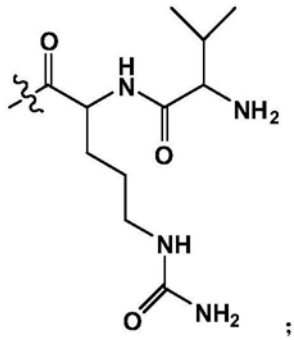
[0367] 在另一实施方案中，R_{11}是下列结构中的任何一个：

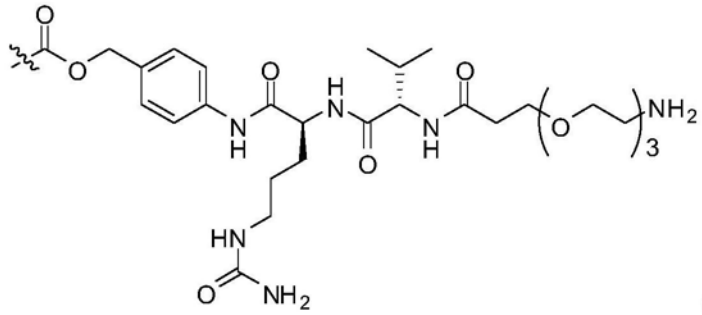


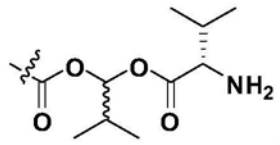
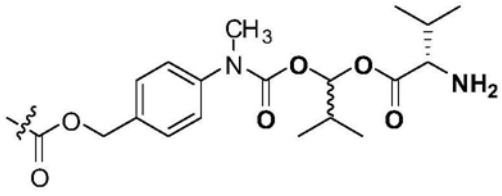
(1) ；

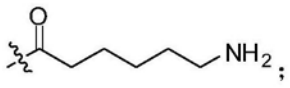
(2)  ;

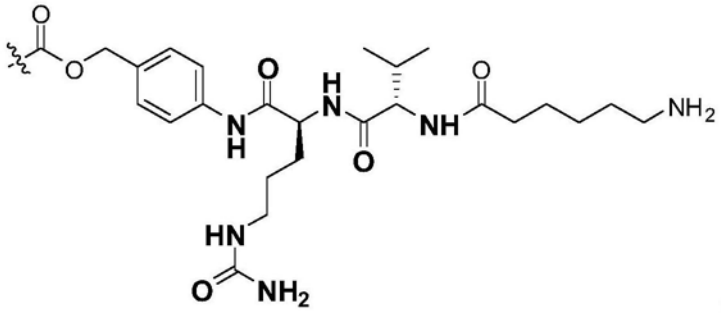
(3)  ;

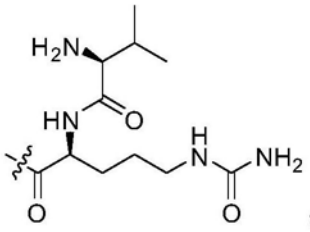
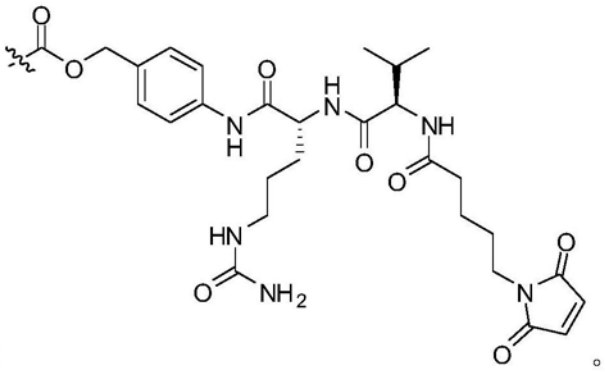
(4)  ;

(5)  ;

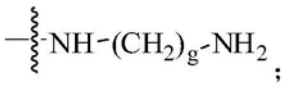
(6)  ; (7)  ;

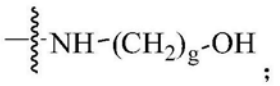
(8) ;

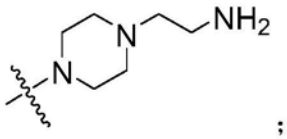
(9) ;

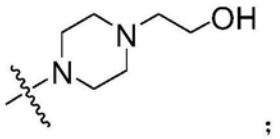
(10) ；和(11) 。

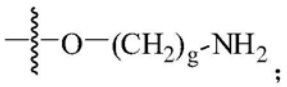
[0368] 在一些实施方案中，R_{47}是下列结构中的任何一个：

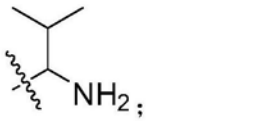
(1) ;

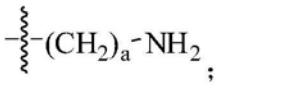
(2) ;

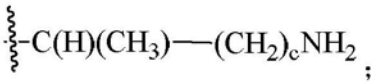
(3) ;

(4) ;

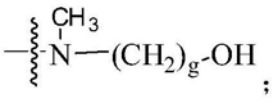
(5) ;

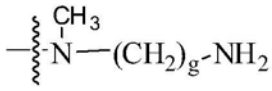
(6) ;

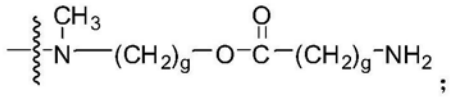
(7) ;

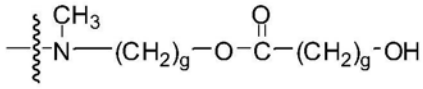
(8) ;

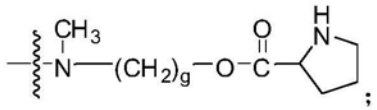
(9) ;

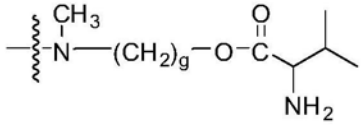
(10) ;

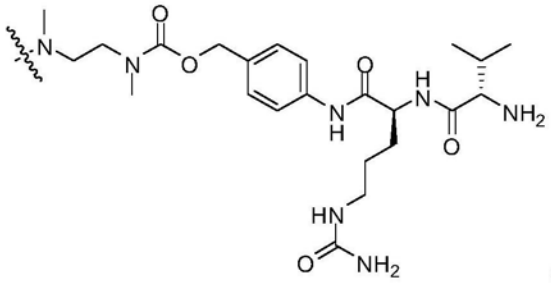
(11) ;

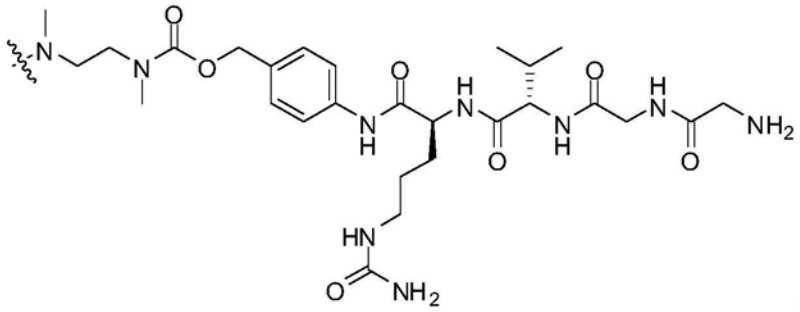
(12) ;

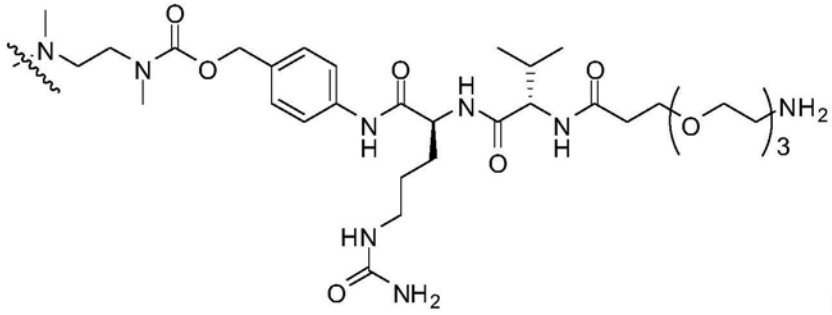
(13) 

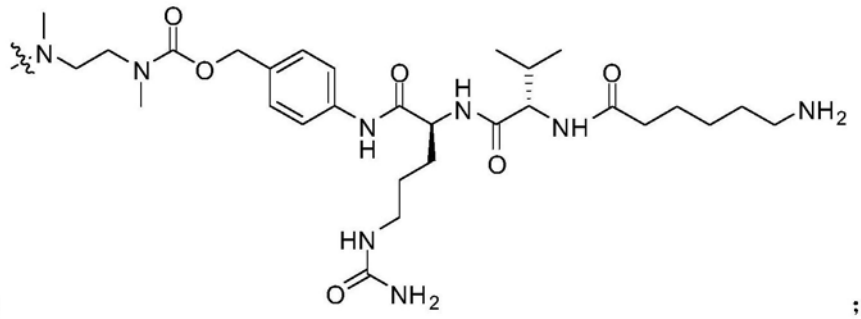
(14) ;

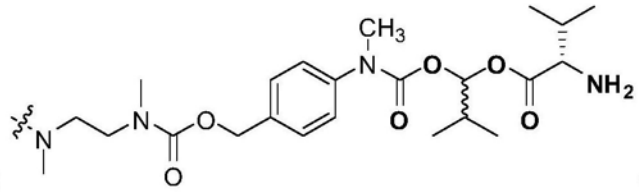
(15) ;

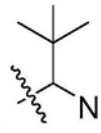
(16) ;

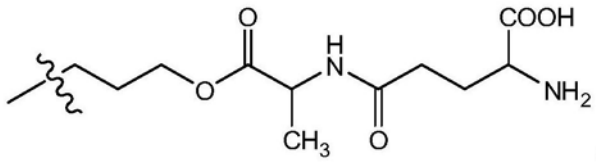
(17) ;

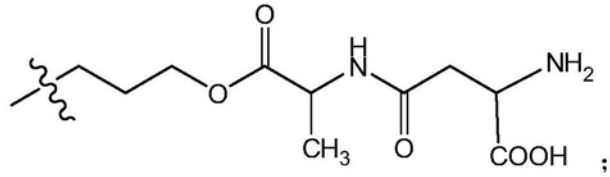
(18) ;

(19)  ;

(20)  ;

(21)  ;

(22),  ；或

(23)  ;

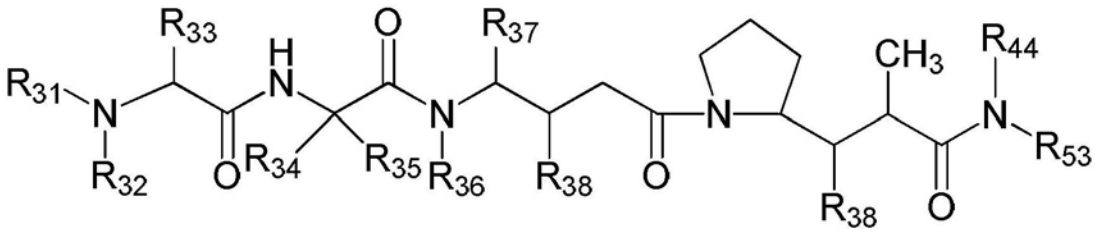
其中：

a是1至6的整数；

c是0至3的整数；且

g是2至6的整数。

[0369] 在另一实施方案中，奥瑞斯他汀为式(X)的化合物：



(X)，

其中：

R_{31}和R_{32}各自独立地为氢或C_{1-8}烷基且R_{31}和R_{32}中最多一个是氢；

R_{33}是氢、C_{1-8}烷基、C_{3-8}碳环、C_{6-10}芳基、C_{1-8}烷基-C_{6-10}芳基、X^1-(C_{3-8}碳环)、C_{3-8}杂环或X^1-(C_{3-8}杂环)；

R_{34}是氢、C_{1-8}烷基、C_{3-8}碳环、C_{6-10}芳基、X^1-C_{6-10}芳基、X^1-(C_{3-8}碳环)、C_{3-8}杂环或X^1-(C_{3-8}杂环)；

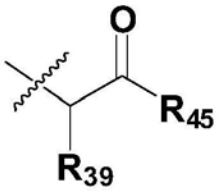
R_{35}是氢或甲基；

或R_{34}和R_{35}与它们连接的碳原子一起形成具有式-$(CR_{55}R_{41})_b$-的碳环，其中R_{55}和R_{41}各自独立地为氢或C_{1-8}烷基且b是3至7的整数；

R_{36}是氢或C_{1-8}烷基；

R_{37}是氢、C_{1-8}烷基、C_{3-8}碳环、C_{6-10}芳基、-X^1-C_{6-10}芳基、-X^1-(C_{3-8}碳环)，C_{3-8}杂环或-X^1-(C_{3-8}杂环)；

各R_{38}独立地为氢、OH、C_{1-8}烷基、C_{3-8}碳环或O-(C_{1-8}烷基)；

R_{53}是：或R_{54}；

R_{39}是H、C_{1-8}烷基、C_{6-10}芳基、-X^1-C_{6-10}芳基、C_{3-8}碳环、C_{3-8}杂环、-X^1-C_{3-8}杂环、-C_{1-8}亚烷基-NH_2或$(CH_2)_2SCH_3$；

各X^1独立地为C_{1-10}亚烷基或C_{3-10}亚环烷基；

R_{44}是氢或C_{1-8}烷基；

R_{45}是X^3-R_{42}或NH-R_{19}；

X^3是O或S；

R_{19}是氢、OH、氨基、烷基氨基或-$[C(R_{20}R_{21})]_a$-R_{22}；

R_{42}是氨基、C_{1-6}烷基氨基或-$[C(R_{20}R_{21})]_a$-R_{22}；

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{22}是-OH、-NHR_{23}、-COOH、-R_{82}-C(O)$(CH_2)_c$-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})、-R_{82}-C(O)$(CH_2)_d$-$(OCH_2$-$CH_2)_f$-N(H)(R_{23})或-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)$_d$-R_{77}；

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

X^2是天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{77}是氢或X^2和NR_{77}形成含氮的环状化合物；

R_{82}是-NR_{23}或氧；

R_{54}是-C(R_{56})$_2$-C(R_{56})$_2$-C_{6-10}芳基、-C(R_{56})$_2$-C(R_{56})$_2$-C_{3-8}杂环或-C(R_{56})$_2$-C(R_{56})$_2$-C_{3-8}碳环；

R_{56}独立地选自H、OH，C_{1-8}烷基、C_{3-8}碳环、-O-C_{1-8}烷基、-O-C(O)-R_{29}和-O-R_{23}-O-C_{1-6}烷基-NH_2；

R_{29}是氨基、5至12元杂环烷基、-R_{28}-C_{1-6}烷基-R_{22}、R_{28}-C_{5-12}杂环烷基-C_{1-6}烷基-R_{22}、-$[C(R_{20}R_{21})]_a$-R_{22}或-R_{28}-C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基-C_{1-6}烷基-R_{22}；或R_{29}是如本文所定义的R_{47}；

R_{28}为不存在、NR_{23}或氧；

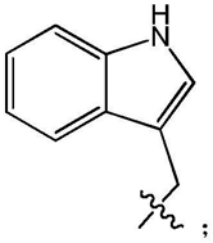
a是1至6的整数；

c是0至3的整数；

d是1至3的整数;且

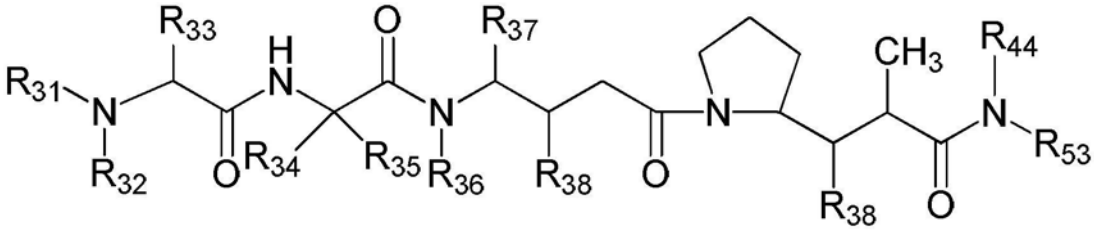
f是1至12的整数。

[0370] 在一些实施方案中,在式(X)的奥瑞斯他汀化合物中:

R_{39}是苄基或且

R_{44}是氢。

[0371] 在另一实施方案中,奥瑞斯他汀为式(Xa)的化合物:

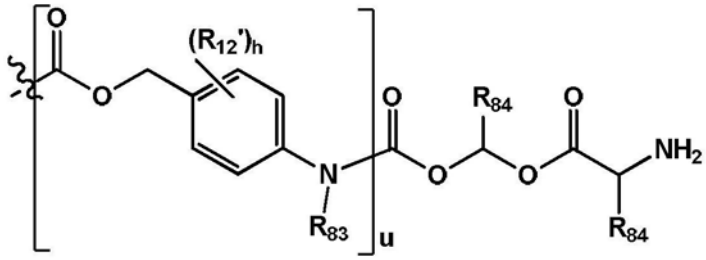


(Xa)

其中:

R_{33}至R_{38},以及R_{44}如本文所定义,

R_{31}和R_{32}之一是氢或C_{1-8}烷基,而另一个是:



其中:

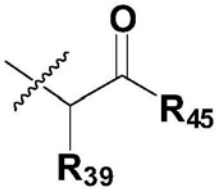
R_{83}是氢或CH_3;

R_{84}是C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基;

各R_{12}'独立地为卤素、-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}烷基、硝基或氰基;

h是0至4的整数;且

u是0或1的整数;

R_{53}是:或R_{54}

R_{39}是H、C_{1-8}烷基、C_{6-10}芳基、-X^1-C_{6-10}芳基、C_{3-8}碳环、C_{3-8}杂环、-X^1-C_{3-8}杂环、-C_{1-8}亚烷基-NH_2或$(CH_2)_2SCH_3$,

各X^1独立地为C_{1-10}亚烷基或C_{3-10}亚环烷基;

R_{45}是X^3-R_{42}或NH-R_{19}；

X^3是O或S；

R_{19}是氢、OH、氨基、烷基氨基或-[C($R_{20}R_{21}$)]$_a$-R_{22}；

R_{42}是H、氨基、C_{1-6}烷基氨基或-[C($R_{20}R_{21}$)]$_a$-R_{22}；

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{22}是-OH、-NHR_{23}、-COOH、-R_{82}-C(O)(CH_2)$_c$-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})、-R_{82}-C(O)(CH_2)$_d$-(O-CH_2-CH_2)$_f$-N(H)(R_{23})或-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)$_d$-R_{77}；

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

X^2是天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{77}是氢或X^2和NR_{77}形成含氮的环状化合物；

R_{82}是-NR_{23}或氧；

R_{54}是-C(R_{56})$_2$-C(R_{56})$_2$-C_{6-10}芳基、-C(R_{56})$_2$-C(R_{56})$_2$-C_{3-8}杂环或-C(R_{56})$_2$-C(R_{56})$_2$-C_{3-8}碳环；

R_{56}独立地选自H、OH、C_{1-8}烷基、C_{3-8}碳环、-O-C_{1-8}烷基、-O-C(O)-R_{29}和-O-R_{23}-O-C_{1-6}烷基-NH_2；

R_{29}是氨基、5至12元杂环烷基、-R_{28}-C_{1-6}烷基-R_{22}、R_{28}-C_{5-12}杂环烷基-C_{1-6}烷基-R_{22}、-[C($R_{20}R_{21}$)]$_a$-R_{22}或-R_{28}-C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基-C_{1-6}烷基-R_{22}；或R_{29}是如本文所定义的R_{47}；

R_{28}为不存在、NR_{23}或氧；

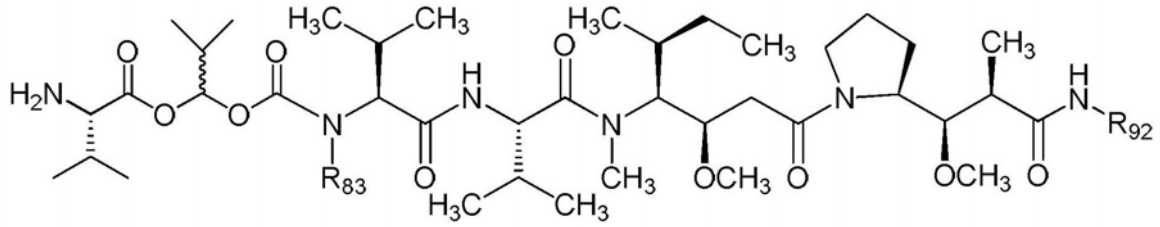
a是1至6的整数；

c是0至3的整数；

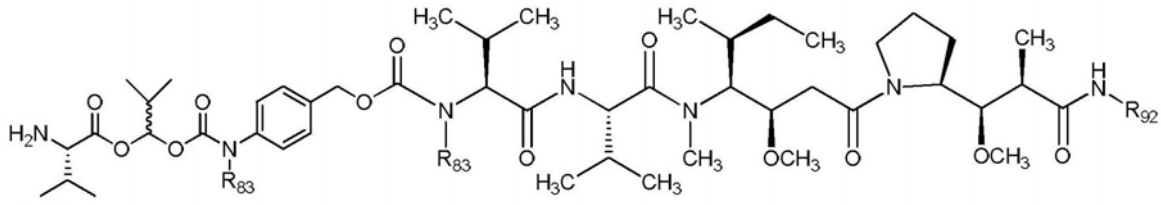
d是1至3的整数；和

f是1至12的整数。

[0372] 在一个实施方案中，式(Xa)的奥瑞斯他汀化合物为式(XIa)或式(XIb)的化合物：



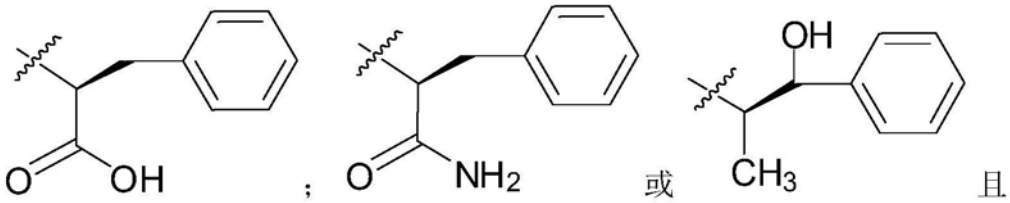
(XIa)或



(XIb)，

其中：

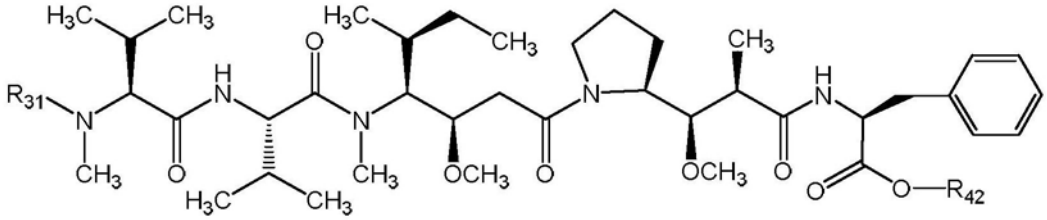
R_{92}是：



R_{83}是氢或CH_3。

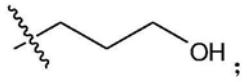
[0373] 在一个实施方案中，式(X)的奥瑞斯他汀为式(XI)、式(XII)或式(XIII)的化合物：

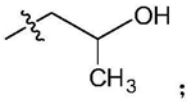
其中式(XI)的化合物是：



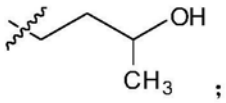
(XI)

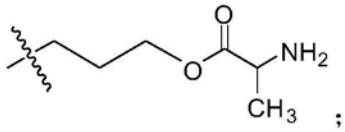
其中R_{31}是H或CH_3，且R_{42}是-CH_3或下列结构的任何一个：

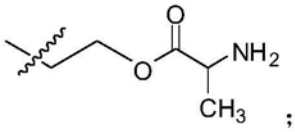
(1) ;

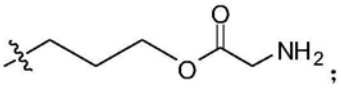
(2) ;

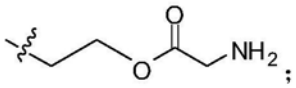
(3) ;

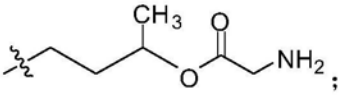
(4) ;

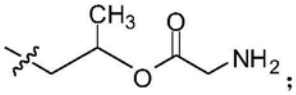
(5) ;

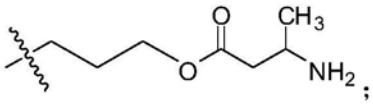
(6) ;

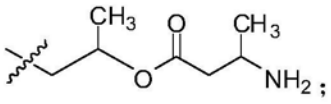
(7) ;

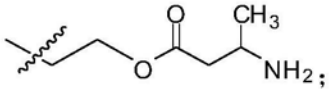
(8) ;

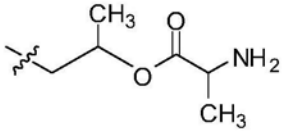
(9) ;

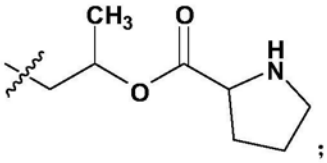
(10) ;

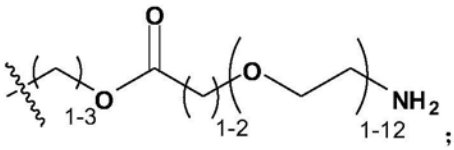
(11) ;

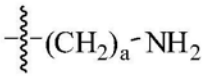
(12) ;

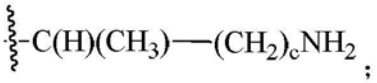
(13) ;

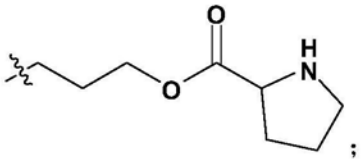
(14) ;

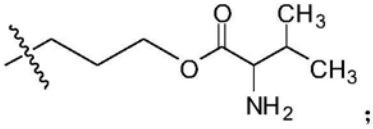
(15) ;

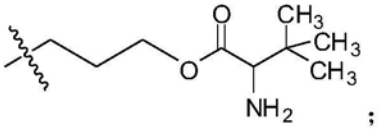
(16) ;

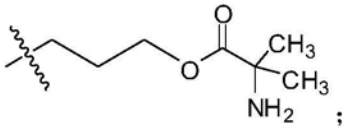
(17) ;

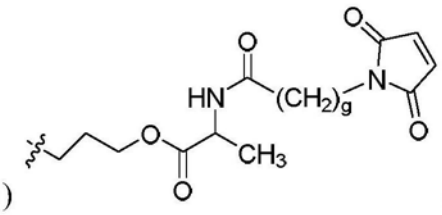
(18) ;

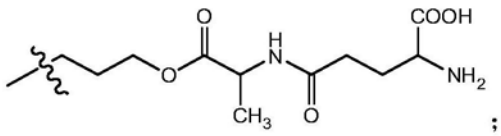
(19) ;

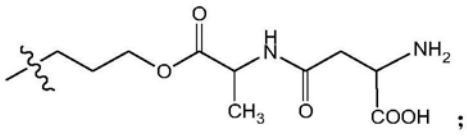
(20) ;

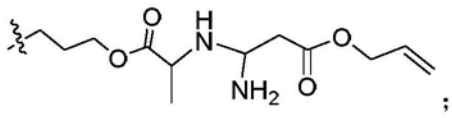
(21) ;

(22) ;

(23) ;

(24) ;

(25) ;

或 (26) ;

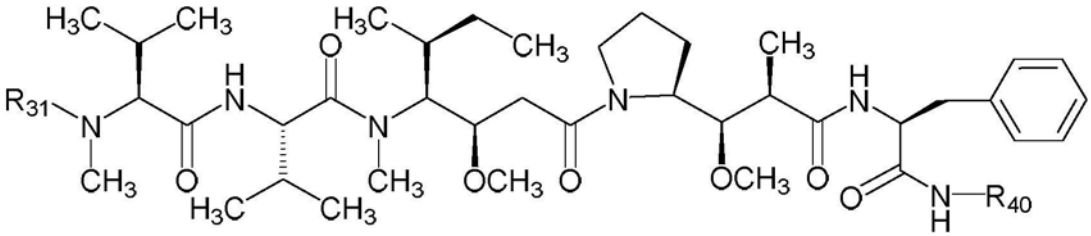
其中：

a是1至6的整数；

c是0至3的整数；且

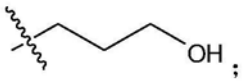
g是2至6的整数；

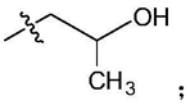
其中式(XII)的化合物是：

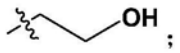


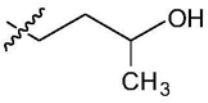
(XII)，

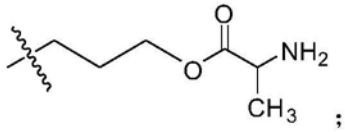
其中R_{31}是H或CH_3且R_{40}是氢、-OH、$-NH_2$或下列结构中的任何种：

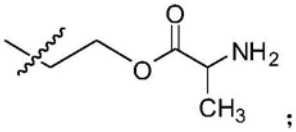
(1) ;

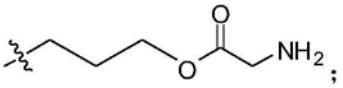
(2) ;

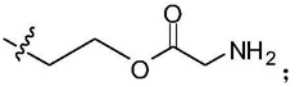
(3) ;

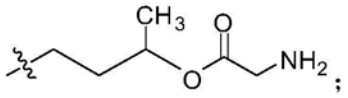
(4) ;

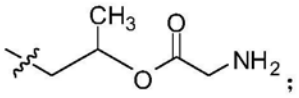
(5) ;

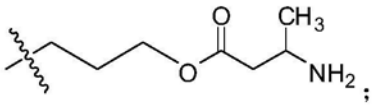
(6) ;

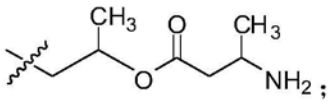
(7) ;

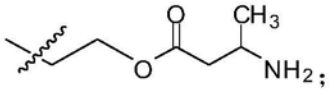
(8) ;

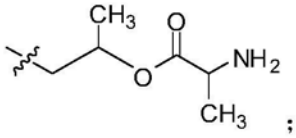
(9) ;

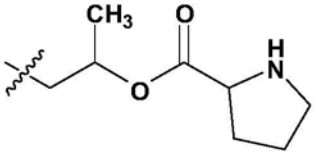
(10) ;

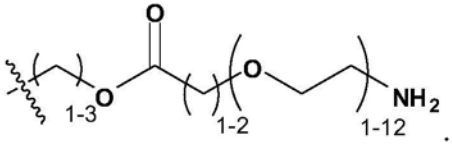
(11) ;

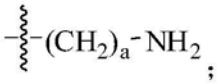
(12) ;

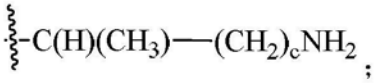
(13) ;

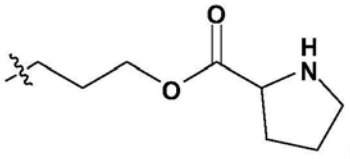
(14) ;

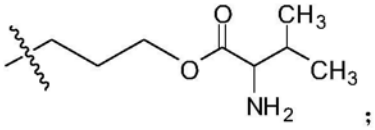
(15) ;

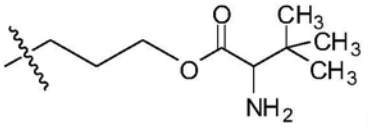
(16) .

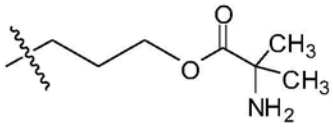
(17) ;

(18) ;

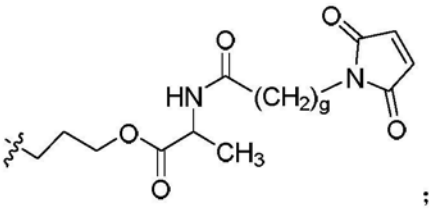
(19) ;

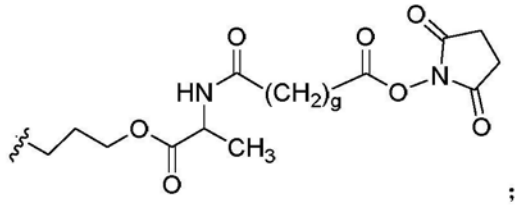
(20) ;

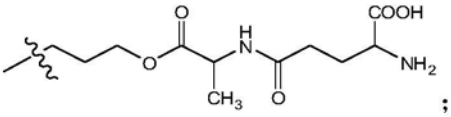
(21) ;

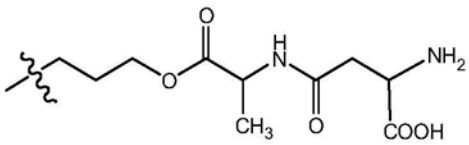
(22) ;

(24)

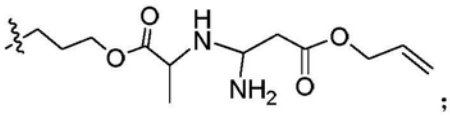
(23) ;

;

(25) ;

(26) ;

或

(27) ;

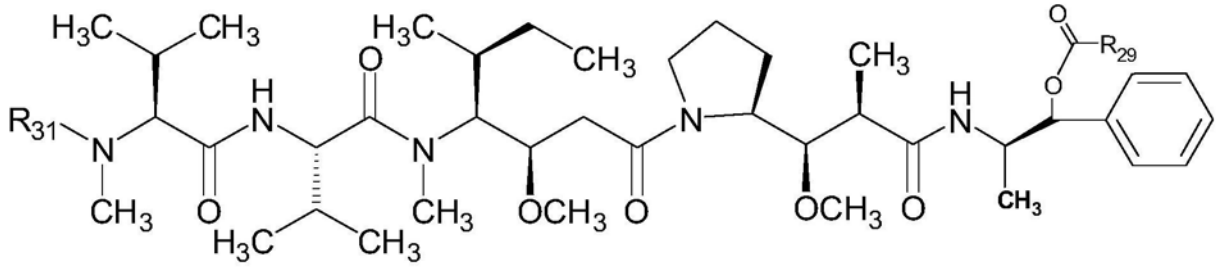
其中：

a是1至6的整数；

g是2至6的整数;且

c是0至3的整数;

其中式(XIII)的化合物是:



(XIII),

其中:

R_{31}是H或CH_3;

R_{29}是氨基、5至12元杂环烷基、$-R_{28}-C_{1-6}$烷基$-R_{22}$、$R_{28}-C_{5-12}$杂环烷基$-C_{1-6}$烷基$-R_{22}$、$-R_{28}-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{22}$或$-R_{28}-C_{1-6}$烷基$-C_{6-12}$芳基$-C_{1-6}$烷基$-R_{22}$;或$R_{29}$是如本文所定义的$R_{47}$;

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链;

R_{22}是-OH、$-NHR_{23}$、-COOH、$-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$、$-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$或$-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$;

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或$-COO-C_{1-6}$烷基;

X^2是天然或非天然氨基酸的侧链;

R_{77}是氢或X^2和NR_{77}形成含氮的环状化合物;

R_{82}是$-NR_{23}$或氧;

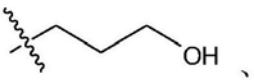
R_{28}为不存在、NR_{23}或氧;

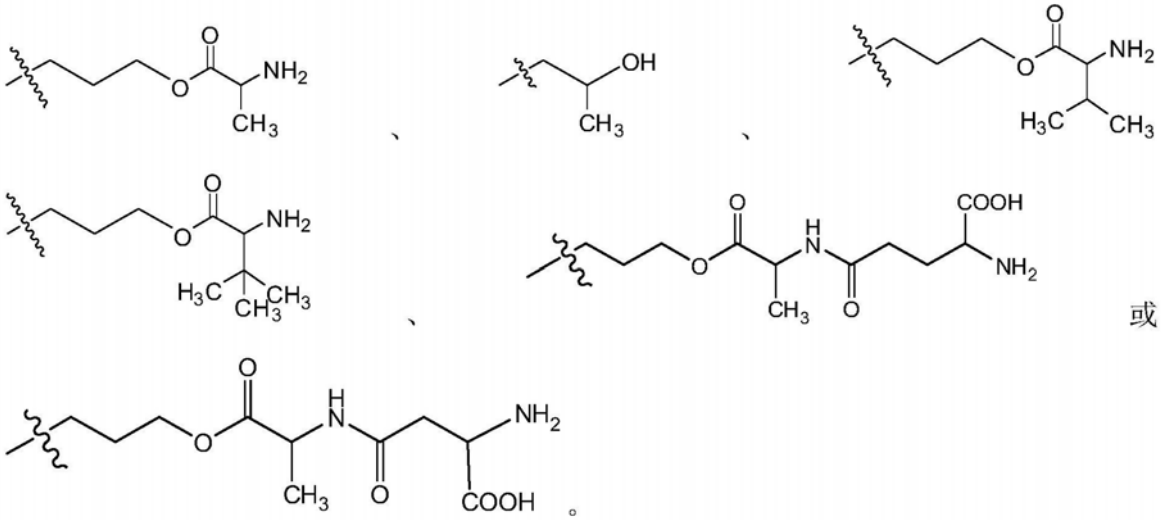
a是1至6的整数;

c是0至3的整数;

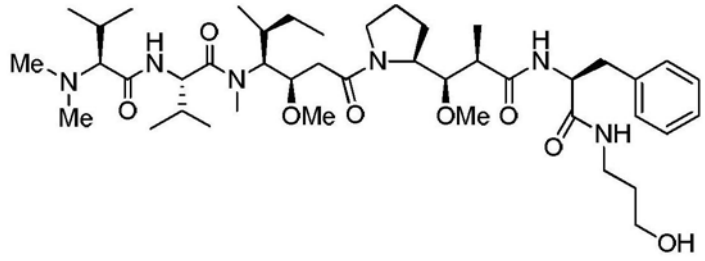
d是1至3的整数;且

f是1至12的整数。

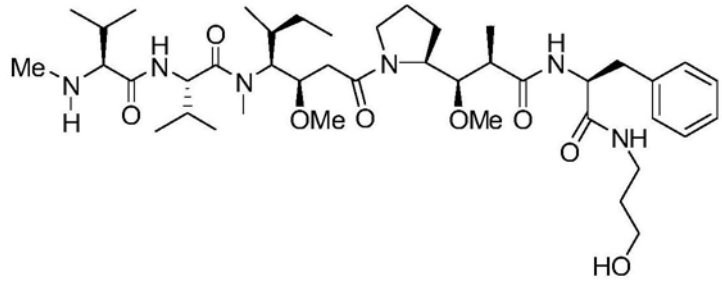
[0374] 在一个实施方案中,在式(XII)中,R_{40}是 、



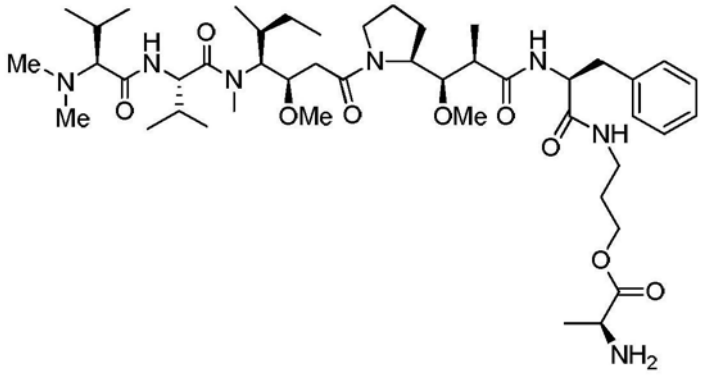
[0375] 在另一实施方案中,式(XII)的化合物为式(XIIa)、(XIIb)、(XIIc)、(XIId)、(XIIe)、(XIIf)、(XIIg)或(XIIh)的化合物:



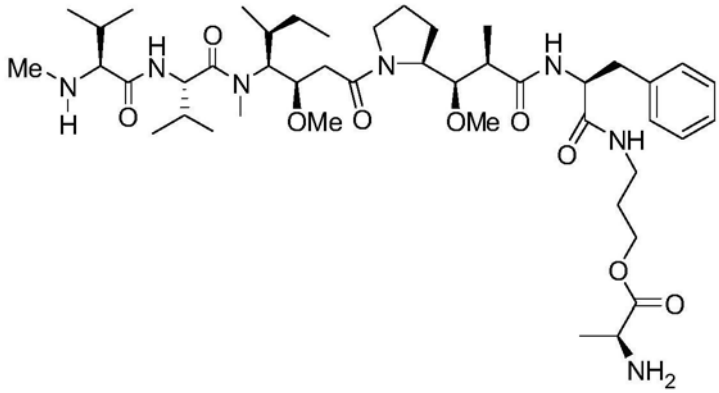
(XIIa)



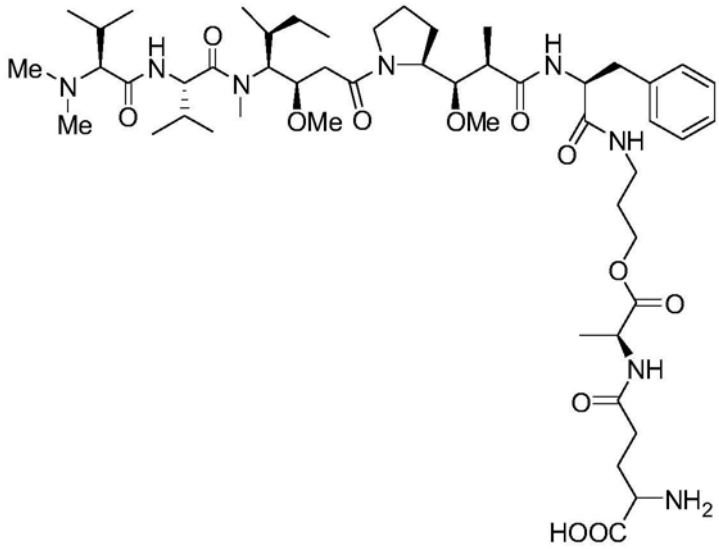
(XIIb)



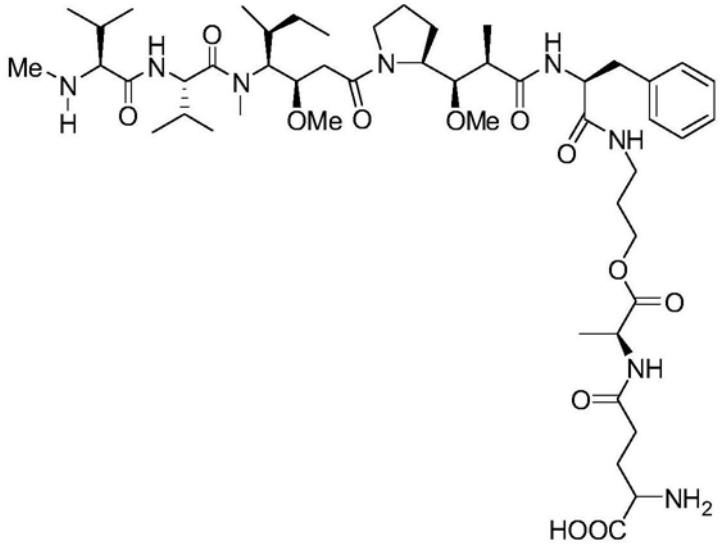
(XIIc)



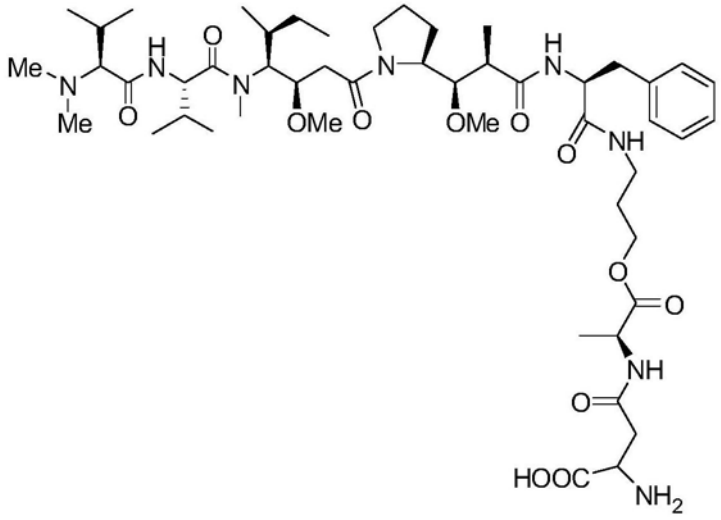
(XIId)



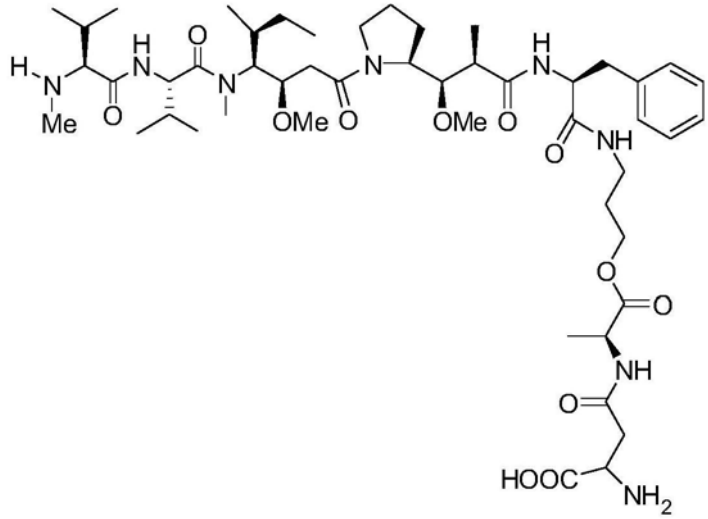
(XIIe)



(XIIf)



(XIIg)，或



(XIIh)。

[0376] 在一个实施方案中，在式(XIII)的化合物中，R_{29}是$-NH_2$、5元杂环烷基、$-R_{28}-C_{1-6}$烷

基-R_{22}、R_{28}-C_{5-12}杂环烷基-C_{1-6}烷基-R_{22}或-R_{28}-C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基-C_{1-6}烷基-R_{22};或R_{29}是如本文所定义的R_{47};

R_{28}为不存在、NR_{23}或氧;

R_{22}是-OH、-NHR_{23}、-COOH、-R_{82}-C(O)$(CH_2)_c$-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})、-R_{82}-C(O)$(CH_2)_d$-(O=CH_2-$CH_2)_f$-N(H)(R_{23})或-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)$_d$-R_{77};

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基;

X^2是天然或非天然氨基酸的侧链;

R_{77}是氢或X^2和NR_{77}形成含氮的环状化合物;

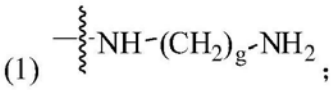
R_{82}是-NR_{23}或氧;

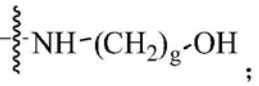
c是0至3的整数;

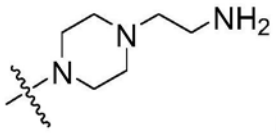
d是1至3的整数;且

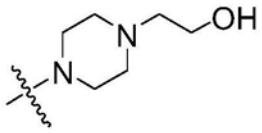
f是1至12的整数。

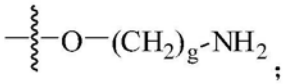
[0377] 在又一实施方案中,R_{29}是下列结构中的任何一个:

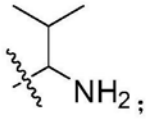
(1) ;

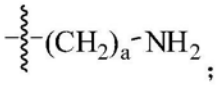
(2) ;

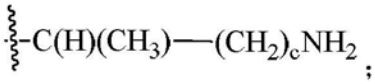
(3)  ;

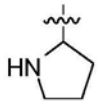
(4)  ;

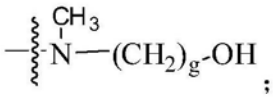
(5)  ;

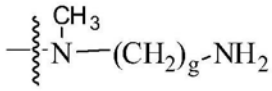
(6)  ;

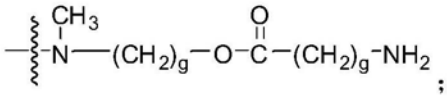
(7)  ;

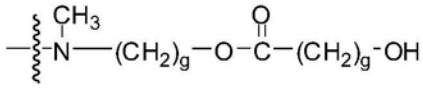
(8)  ;

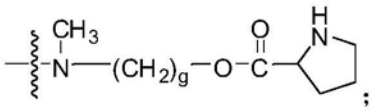
(9)  ;

(10)  ;

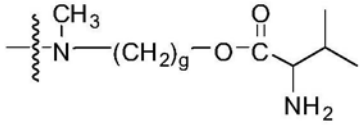
(11)  ;

(12)  ;

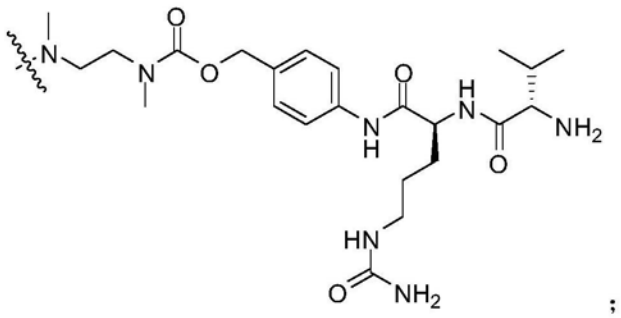
(13) 

(14)  ;

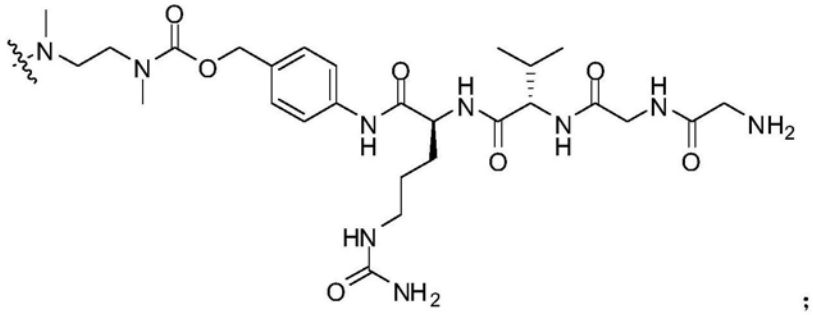
(15)



(16)

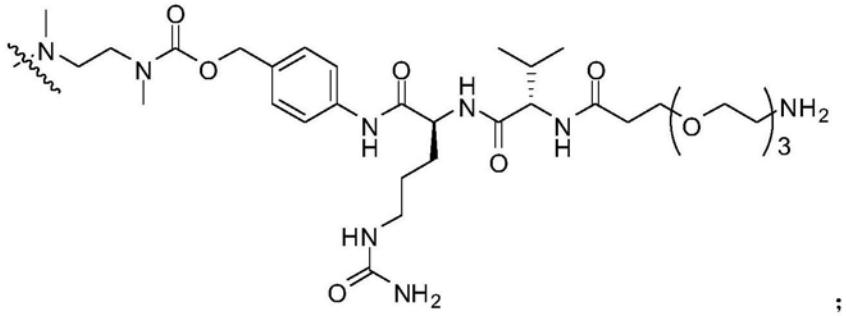
 ;

(17)



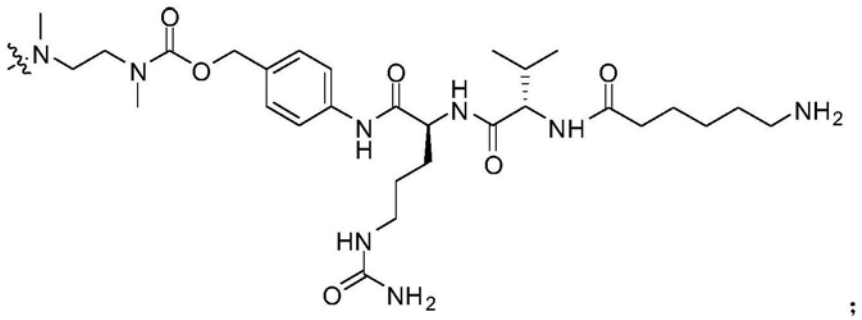
;

(18)



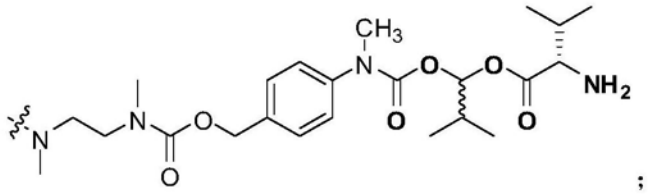
;

(19)

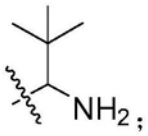


;

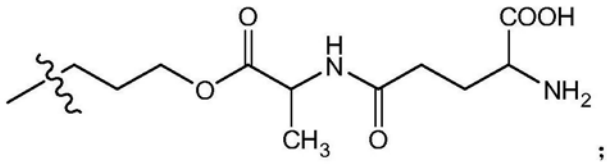
(20)



;

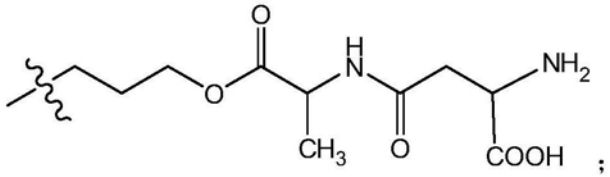
(21) ;

(22)



；或

(23)



；

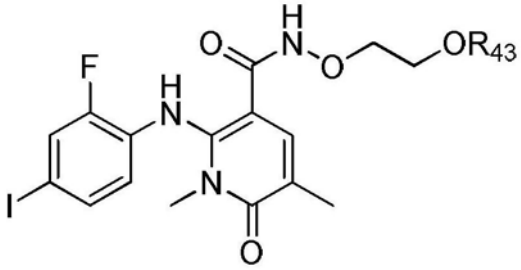
其中：

a是1至6的整数；

c是0至3的整数；且

g是2至6的整数。

[0378] 在一个实施方案中，MEK抑制剂为式(XIV)的化合物：



(XIV)

其中：

R_{43}是H或$-R_{46}-R_{47}$；

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{22}是$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$、$-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$或$-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$；

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、$-COOH$或$-COO-C_{1-6}$烷基；

X^2是天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{77}是氢或X^2和NR_{77}形成含氮的环状化合物；

R_{82}是$-NR_{23}$或氧；

R_{46}是$-C(O)-$、$-C(O)-O-$、$-C(O)-NH-$或不存在

R_{47}如本文所定义；

a是1至6的整数；

c是0至3的整数；

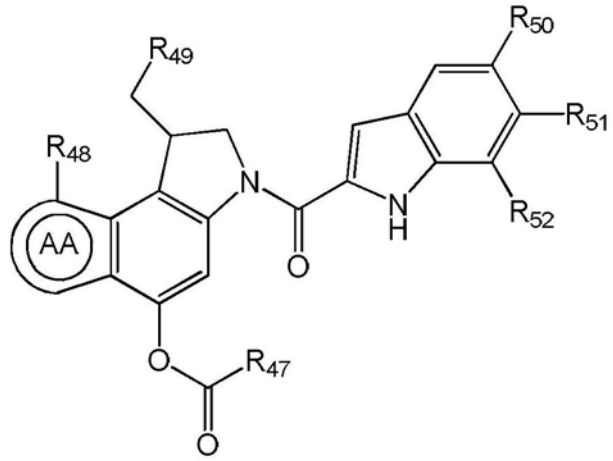
d是1至3的整数；且

f是1至12的整数。

[0379] MEK抑制剂的其它实例公开于US 7,517,994B2中。

[0380] 在一些实施方案中，R_{43}是-C(O)-$(CH_2)_a$-NH_2或-C(O)-C(H)(CH_3)-$(CH_2)_c$-NH_2；其中a是1至6的整数；且c是0至3的整数。

[0381] 在另一实施方案中，倍癌霉素化合物为式(XV)的化合物：



(XV)，

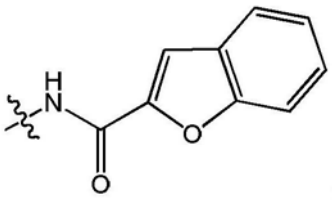
其中：

R_{47}如本文所定义；

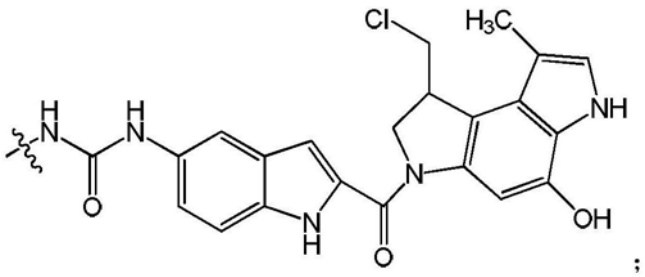
R_{48}是氢、-$COOC_{1-6}$烷基、-COOH、-NH_2或-CH_3；

R_{49}是Cl、Br或-OH；

R_{50}是氢、-OCH_3，



；或



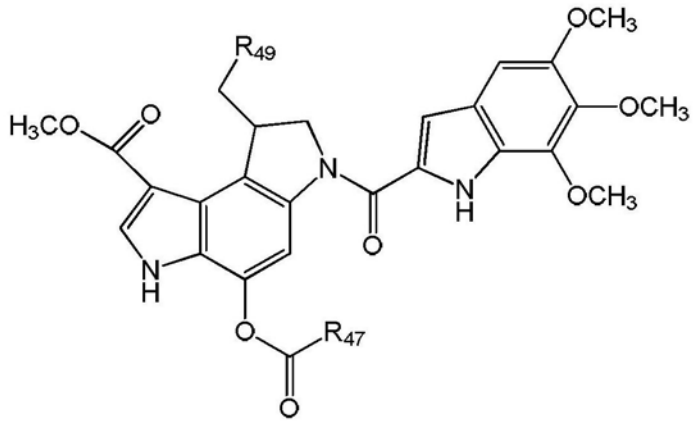
；

R_{51}和R_{52}各自独立地为氢或-OCH_3；且

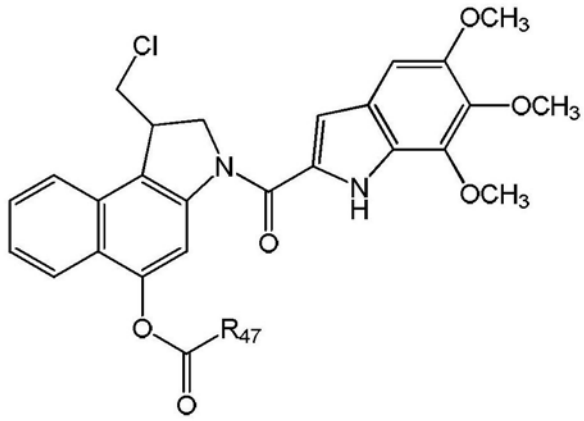
环AA是苯环或吡咯环。

[0382] 倍癌霉素化合物的其它实例公开于US 7,553,816中。

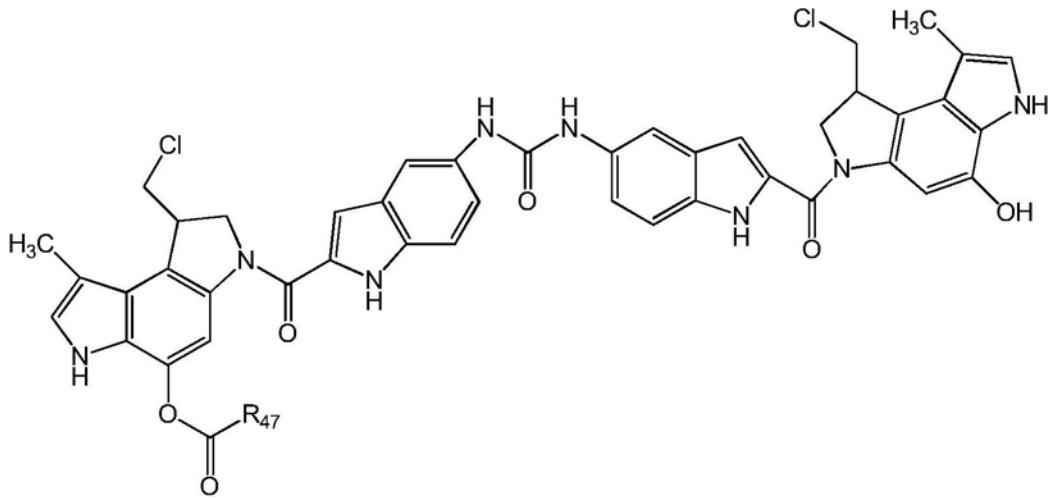
[0383] 在一个实施方案中，式(XV)的倍癌霉素化合物为式(XVI)、(XVII)、(XVIII)或(XIX)的化合物：


R49
H3CO
O
N
H
O
OCH3
OCH3
OCH3
N
H
O
R47
O

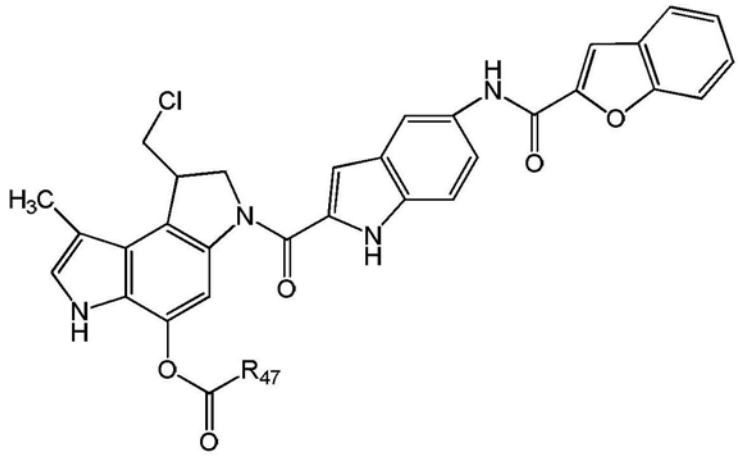
(XVI)


Cl
N
O
N
H
OCH3
OCH3
OCH3
O
R47
O

(XVII)



(XVIII)



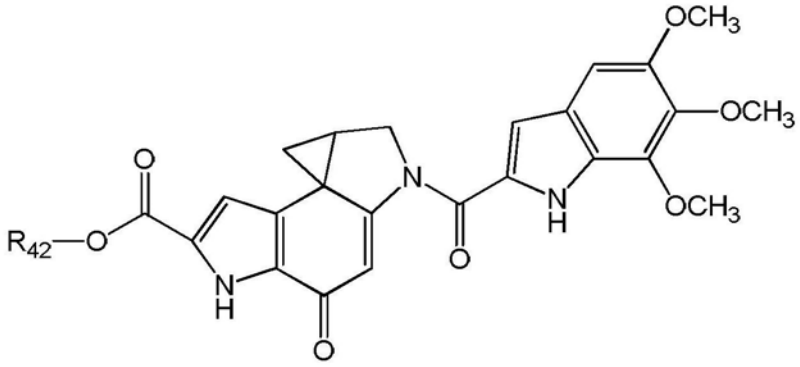
(XIX)；

其中：

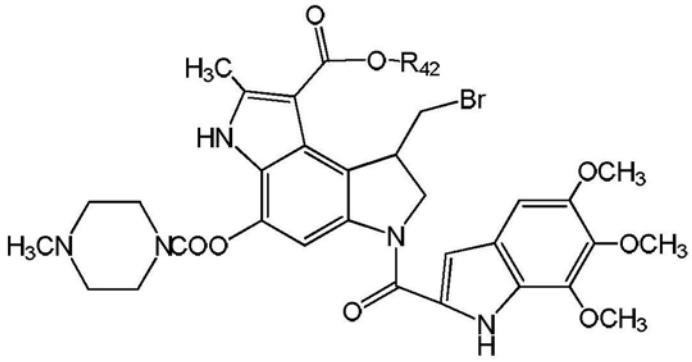
R_{49}是Cl、Br或-OH；且

R_{47}如本文所定义。

[0384] 在另一实施方案中，倍癌霉素化合物是式(XX)或(XXI)的倍癌霉素SA化合物：



(XX)，或



(XXI)，

其中：

R_{42}是C_{1-6}烷基氨基或-[C($R_{20}R_{21}$)]$_a$-R_{22}；

R_{20}和R_{21}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟基化C_{6-10}芳基、多羟基化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟基化C_{3-8}环烷基、多羟基化C_{3-8}环烷基或者天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{22}是-OH、-NH_2、-COOH、-R_{82}-C(O)(CH_2)$_c$-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})、-R_{82}-C(O)(CH_2)$_d$-(OCH_2-CH_2)$_f$-N(H)(R_{23})或-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)$_d$-R_{77}；

各R_{23}独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；

X^2是天然或非天然氨基酸的侧链；

R_{77}是氢或X^2和NR_{77}形成含氮的环状化合物；

R_{82}是-NR_{23}或氧；

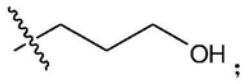
a是1至6的整数；

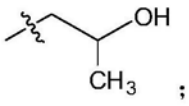
c是0至3的整数；

d是1至3的整数；且

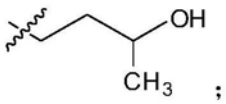
f是1至12的整数。

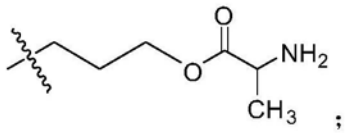
[0385] 在一些实施方案中，R_{42}是下列结构中的任何一个：

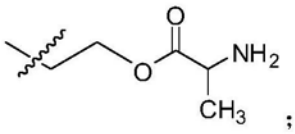
(1) ;

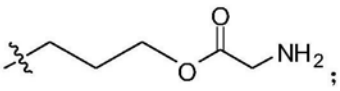
(2) ;

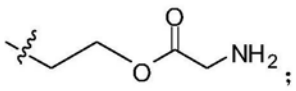
(3) ;

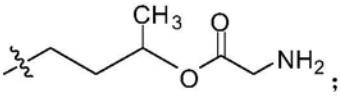
(4) ;

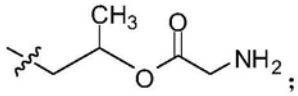
(5) ;

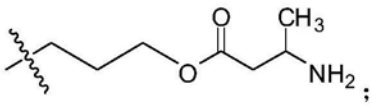
(6) ;

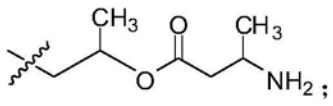
(7) ;

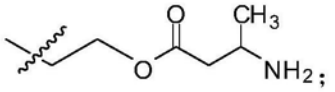
(8) ;

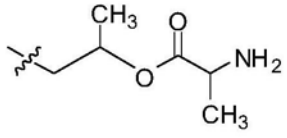
(9) ;

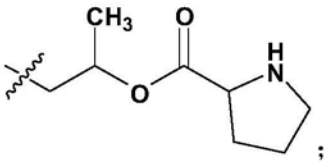
(10) ;

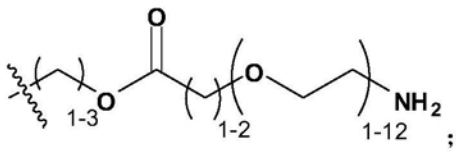
(11) ;

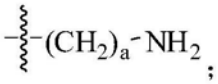
(12) ;

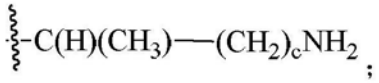
(13) ;

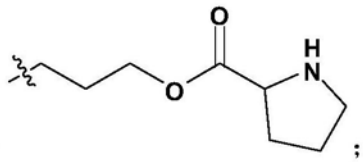
(14) ;

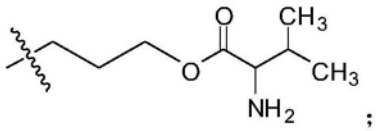
(15) ;

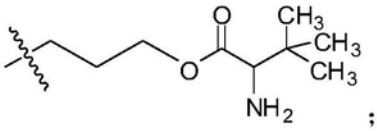
(16) ;

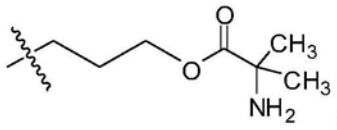
(17) ;

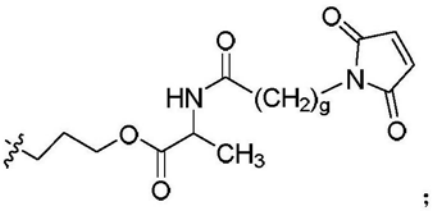
(18) ;

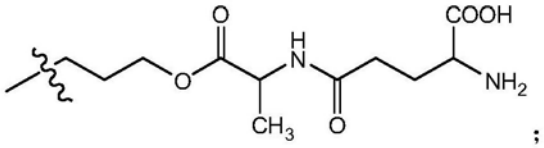
(19)  ;

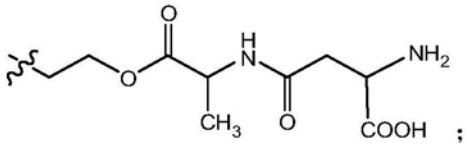
(20)  ;

(21)  ;

(22)  ; 和

(23)  ;

(24)  ;

(25)  ;

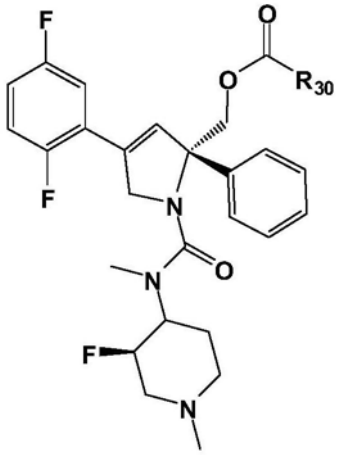
其中：

a是1至6的整数；

g是2至6的整数；且

c是0至3的整数。

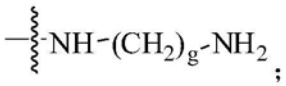
[0386] 在另一实施方案中，KSP抑制剂化合物为式(XXVI)的化合物：

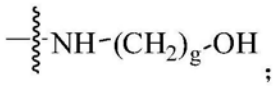


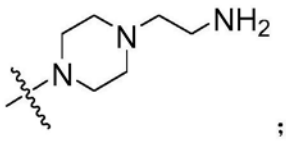
(XXVI)

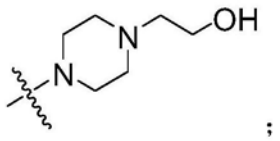
其中R_{30}如本文所定义。

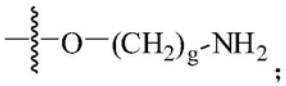
[0387] 在一些实施方案中，R_{30}是：

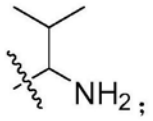
(1) ；

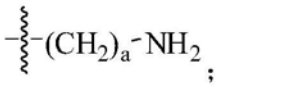
(2) ；

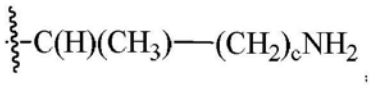
(3) ；

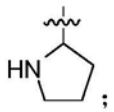
(4) ；

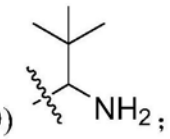
(5) ；

(6) ；

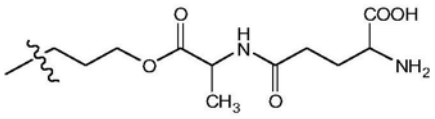
(7) ；

(8) ；

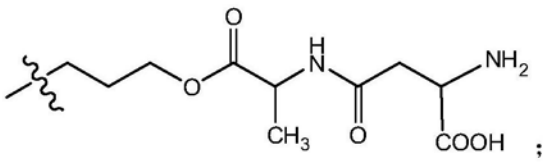
(9) ；

(10) ；

(11)

；或

(12)

；

其中：

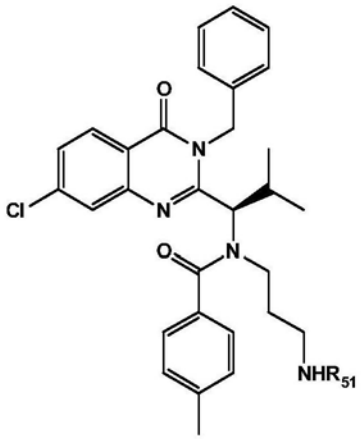
a是1至6的整数；

c是0至3的整数；且

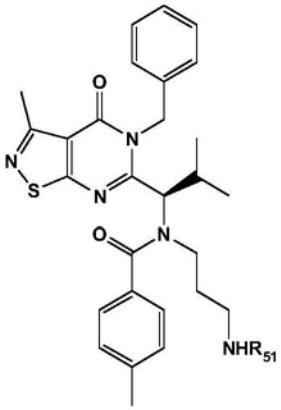
g是2至6的整数。

[0388] 在另一实施方案中，倍癌霉素化合物是倍癌霉素A、倍癌霉素B1、倍癌霉素B2、倍癌霉素C1、倍癌霉素C2、倍癌霉素D、CC-1065、阿多来新、比折来新或卡折来新。适合于本公开的缀合物、支架和方法的额外的倍癌霉素化合物描述于US 5101038中。

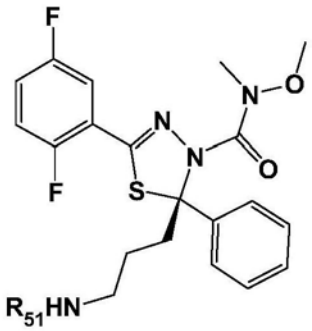
[0389] 在另一实施方案中，KSP抑制剂化合物为式(XXVII)、(XXVIII)或(XXIX)的化合物：



(XXVII)



(XXVIII)



(XXIX)

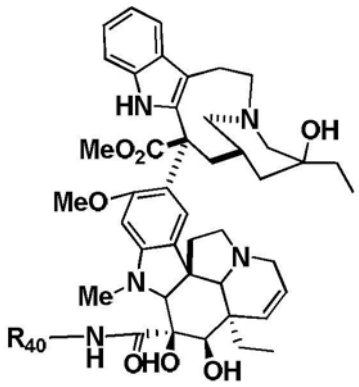
其中：

R_{51}是键、-C(O)-(CH_2)-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NH-、-C(O)-(CH_2O-CH_2)-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NH-，或R_{11}如本文所定义。

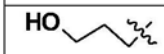
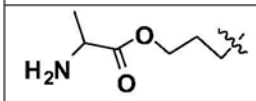
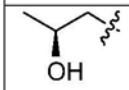
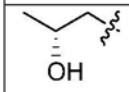
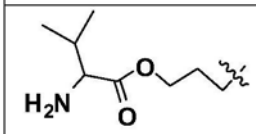
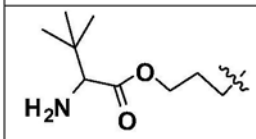
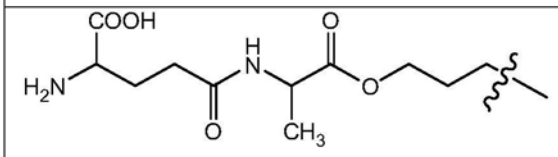
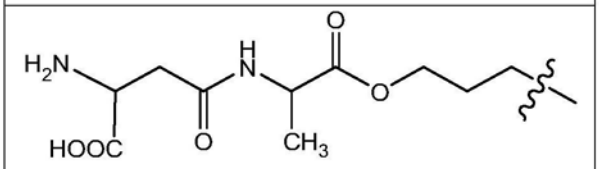
[0390] 治疗剂领域的技术人员将容易理解，本文描述的每一种治疗剂都能够以这样一种方式被修饰，即所得的化合物仍保持原始化合物的特异性和/或活性。技术人员还将理解，这些化合物中的许多种可用于代替本文描述的治疗剂。因此，本文中公开的治疗剂包括本文描述的化合物的类似物和衍生物。

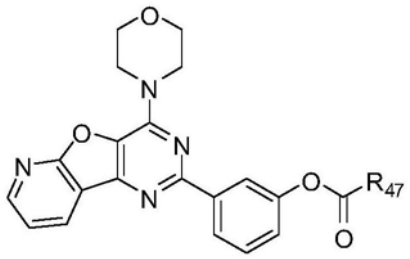
[0391] 下表A提供适合于缀合以形成本公开的抗体-药物缀合物或携带药物的支架的治疗剂及其衍生物的更多实例。还提供了某些化合物的光谱数据(表中的ND指“未检测到”)。当药物在体外或在体内从缀合物中释放出来时，这些实例也可以是该药物的活性形式。

表A

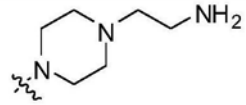
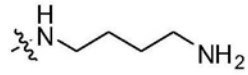
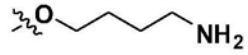
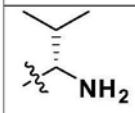


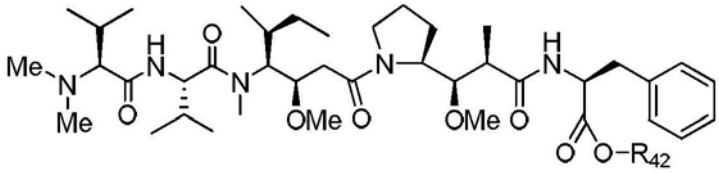
(VII)

R_{40}









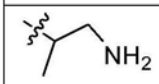


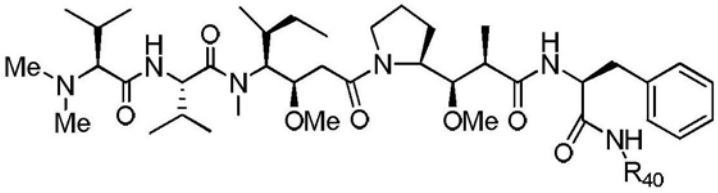
(IX1)

R_{47}	m/z
	ND
	ND
	ND
	ND

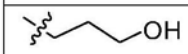
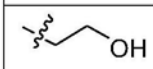
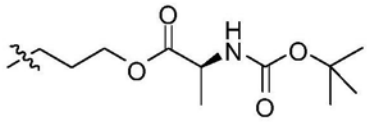
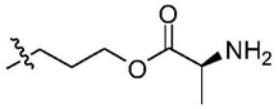
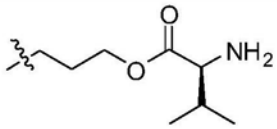
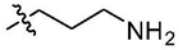
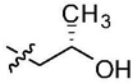
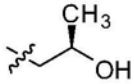
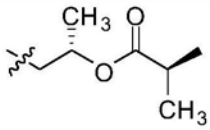
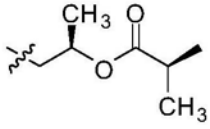


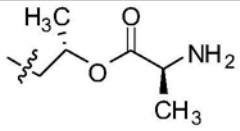
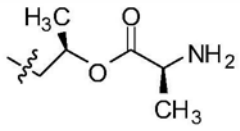
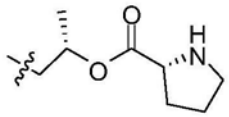
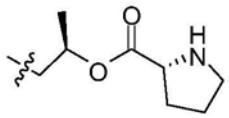
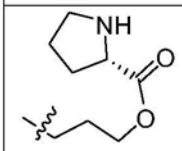
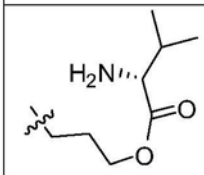
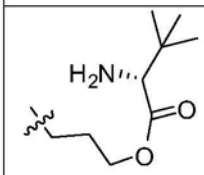
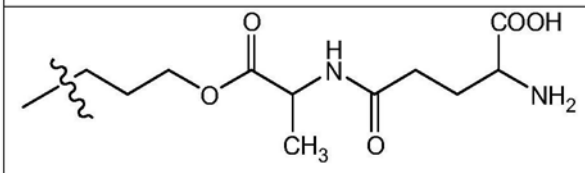
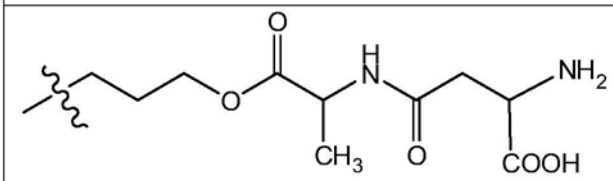
(XI)

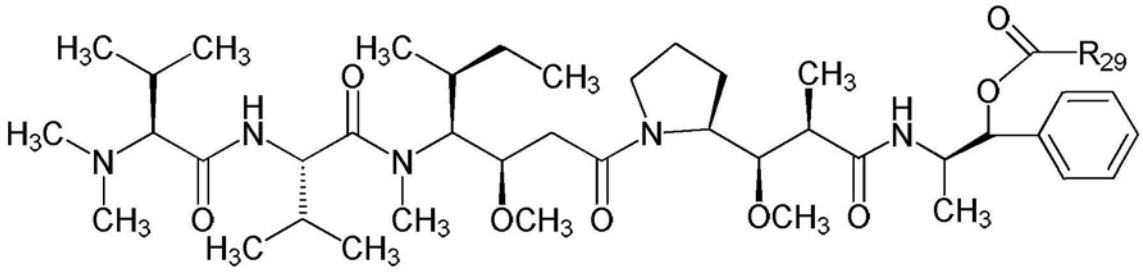
R_{42}	m/z
H	
$-CH_3$	760
	802.6
	790
	804



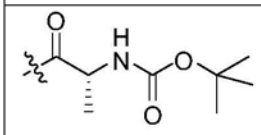
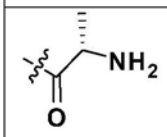
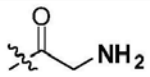
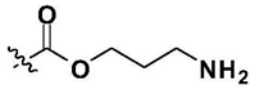
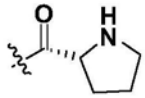
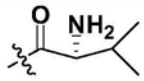
(XII)

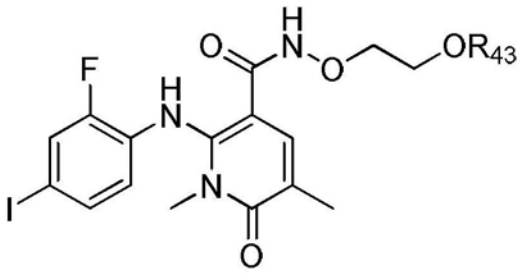
R_{40}	m/z
-H	
	803.5
	789.1
	974.2
	874.5
	902.2
	ND
	ND
-OH	788
	803.4
	803.4
	874.4
	874.4

R_{40}	m/z
	874.4
	874.4
	900.2
	900.2
	900.5
	900.5
	1016.6
	989.5
	975.5

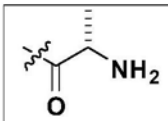
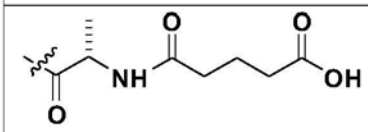


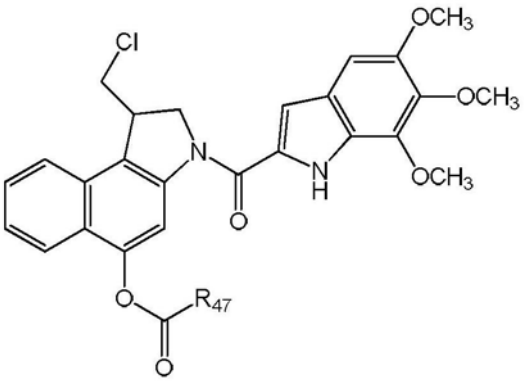
(XIII)

-C(O)-R_{29}	m/z
	903.2
	803.1
	790
	832.6
	829.1
	802

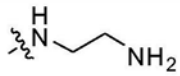
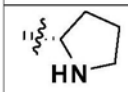
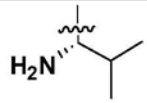
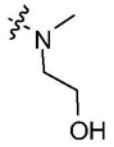
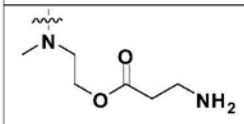


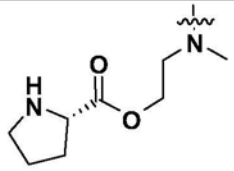
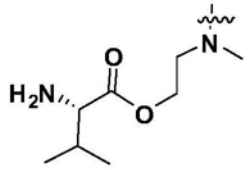
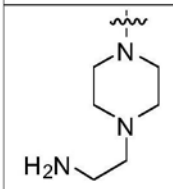
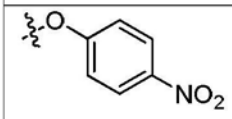
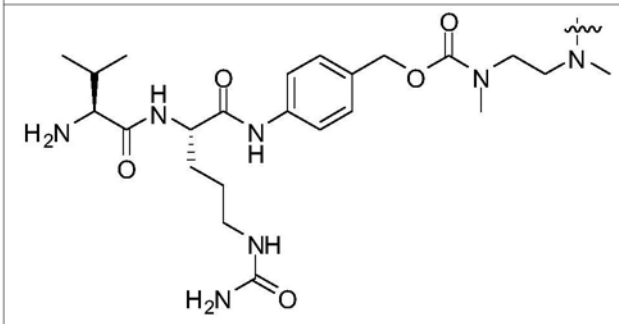
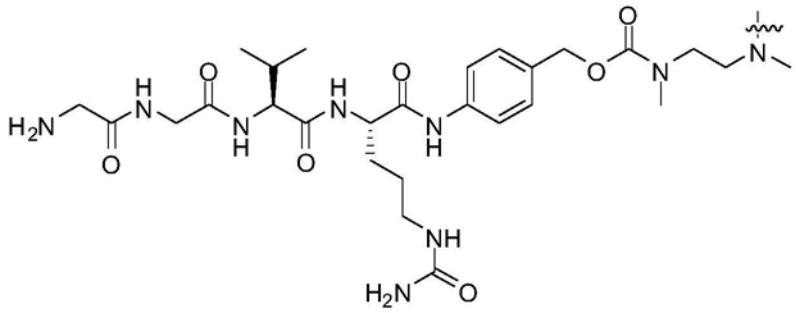
(XIV)

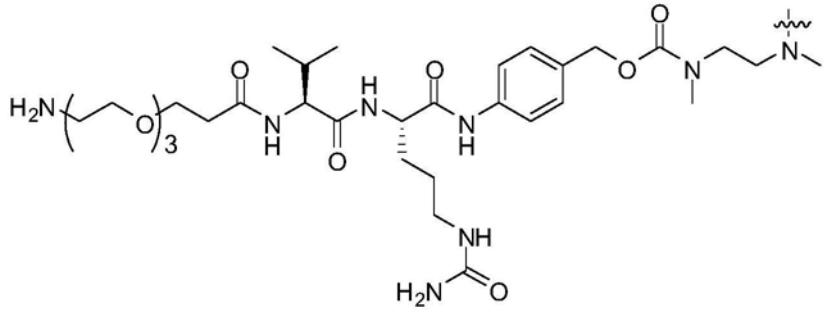
R_{43}	m/z
	ND
	644.9

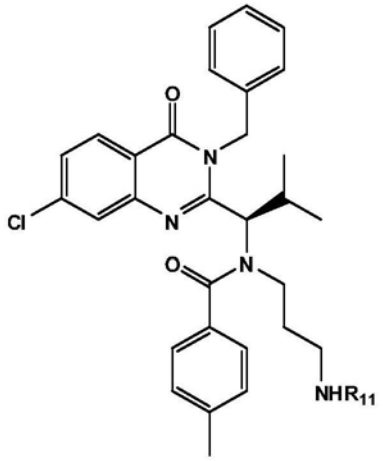


(XVII)

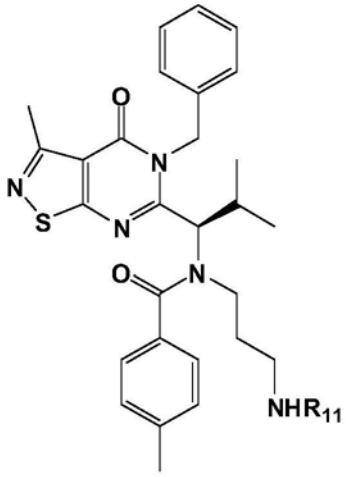
R_{47}	m/z
	553.1
	538.1
	564.1
	566.1
	568.1
	ND

R_{47}	m/z
	ND
	667.2
	622.2
	632.02
	986.2
	ND

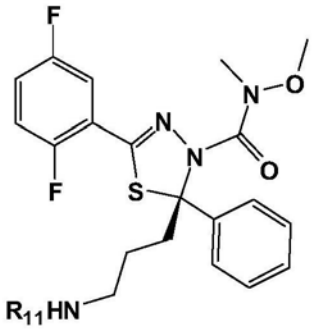
R_{47}	m/z
	ND



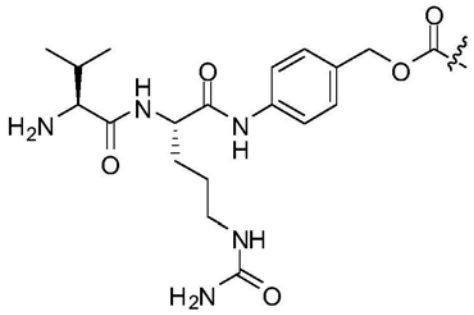
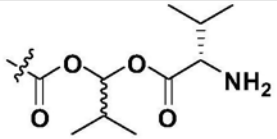
(XXVII)

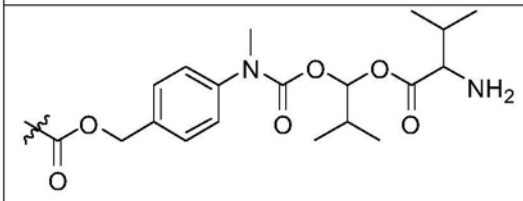
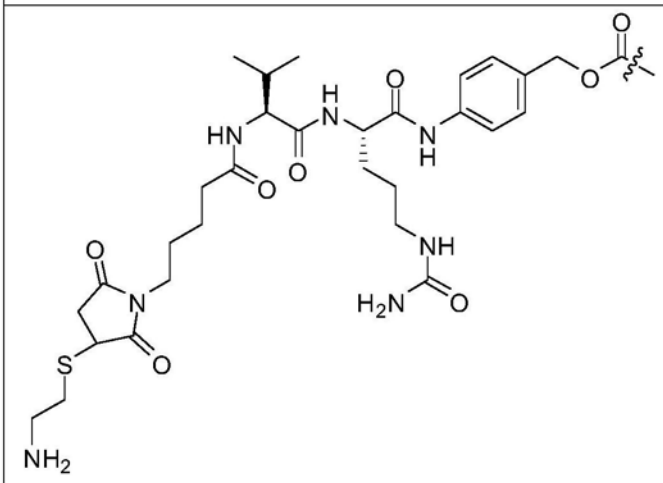
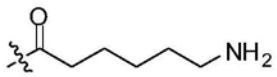
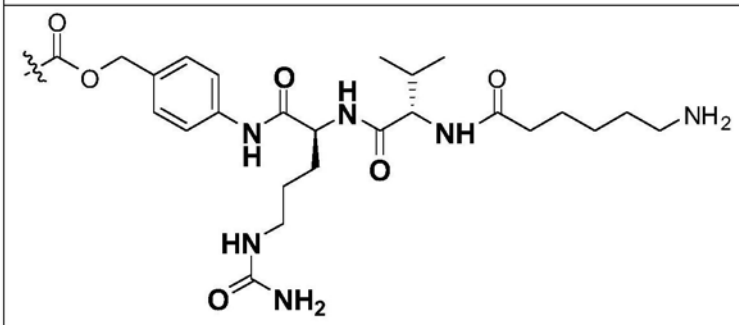
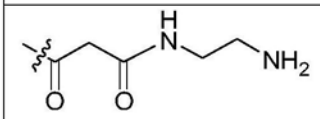
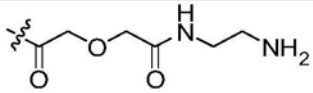


(XXVIII)



(XXIX)

R_{11}	m/z (XXVII)
	922.3
	732.2

R_{11}	m/z (XXVII)
	ND
	ND
	ND
	ND
	
	

亲水基团或T^1

[0392] 在一个实施方案中，本公开的缀合物或支架中包括的亲水基团是水溶性且基本上非抗原性的聚合物。亲水基团的实例包括，但不限于多元醇、聚醚、聚阴离子、聚阳离子、多磷酸、多胺、多糖、多羟基化合物、聚赖氨酸及其衍生物。亲水基团的一端可以被官能化，使得其可以借助非裂解键或经由可裂解键共价连接至多功能接头或M^A接头(例如，连接至M^A接头中的氨基酸)。官能化可以例如经由胺、硫醇、NHS酯、马来酰亚胺、炔、叠氮化物、羰基或其它官能团。亲水基团的另一个或更多个末端将是游离的，并且是未栓系的。“未栓系的”表示亲水基团将不会与另一部分连接，该部分例如为D或药物单元、可释放组装单元或本公开的

缀合物或支架的其它组分。亲水基团的游离的且未拴系的末端可以包括甲氧基、羧酸、醇或其它合适的官能团。该甲氧基、羧酸、醇或其它合适的官能团用作亲水基团的一个或更多个末端的盖。

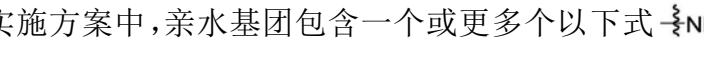
[0393] 可裂解键是指当在血浆中循环时对裂解基本不敏感但在细胞内或肿瘤内环境中对裂解敏感的键。非裂解键是在任何生物环境中都对裂解基本不敏感的键。脲的化学水解、二硫化物的还原以及肽键或糖苷键的酶解是可裂解键的实例。亲水基团的示例性连接是经由酰胺键、醚键、酯键、脲键、肟键、二硫键、肽键或三唑键。在一些实施方案中，亲水基团与多功能接头或M^A接头(例如，与M^A接头中的氨基酸)的连接是经由酰胺键。

[0394] 对于其中本公开的缀合物或支架包含多于一个亲水基团的那些实施方案，多个亲水基团可以是相同的或不同的化学部分(例如，具有不同分子量、子单元数目或化学结构的亲水基团)。多个亲水基团可以在单一连接点或不同连接点处与多功能接头或M^A接头连接。

[0395] 亲水基团的添加可能对于所得的缀合物的药代动力学具有两种潜在的影响。所期望的影响是清除率降低(以及随之的暴露增加)，其由药物或药物-接头的暴露的疏水元件导致的非特异性相互作用的减少所引起。第二个影响是不期望的影响，并且是可能由缀合物的分子量增加所引起的分布体积和分布率的降低。增加亲水基团的分子量会增加缀合物的流体动力学半径，导致扩散性降低，其可能会降低缀合物渗透进入肿瘤的能力。因为这两种竞争性的药代动力学作用，所以合意的是使用足够大的亲水基团来降低缀合物清除率，从而增加血浆暴露，但不要大到会大大降低其扩散性，这可能会降低缀合物到达预期的靶细胞群体的能力。

[0396] 在一些实施方案中，亲水基团包括但不限于糖醇(也称为多元醇(polyalcohol，polyhydric alcohol，alditol或glycitol)，例如肌醇、甘油、赤藓糖醇、苏糖醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、半乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇等等)或其衍生物(例如，氨基多元醇)、碳水化合物(例如，糖)、聚乙烯醇、基于碳水化合物的聚合物(例如，右旋糖酐)、羟丙基甲基丙烯酰胺(HPMA)、聚环氧烷、和/或其共聚物。

[0397] 在一个实施方案中，亲水基团包含多个羟基(“-OH”)，例如并入单糖、寡糖、多糖等等的部分。在还一实施方案中，亲水基团包含多个-$(CR_{58}OH)$-基团，其中R_{58}是氢或C_{1-8}烷基。

[0398] 在一些实施方案中，亲水基团包含一个或更多个以下式  的片段，其中

n_1是0至约6的整数；

各R_{58}独立地为氢或C_{1-8}烷基；

R_{60}是键、C_{1-6}烷基接头，或-CHR_{59}-，其中R_{59}是H、烷基、环烷基或芳基烷基；

R_{61}是CH_2OR_{62}、$COOR_{62}$、-$(CH_2)_{n2}COOR_{62}$，或被一个或更多个羟基取代的杂环烷基；

R_{62}是H或C_{1-8}烷基，且

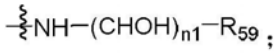
n_2是1至约5的整数。

[0399] 例如，R_{58}是氢，R_{60}是键或C_{1-6}烷基接头，n_1是1至约6的整数，且R_{61}是CH_2OH或COOH。例如，R_{58}是氢，R_{60}是-CHR_{59}-，n_1是0，且R_{61}是被一个或更多个羟基取代的杂环烷基，例如单糖。

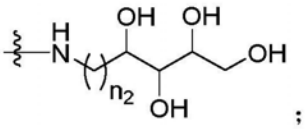
[0400] 在一些实施方案中，亲水基团包含葡糖基胺、二胺或三胺。

[0401] 在一些实施方案中，亲水基团包含以下片段或其立体异构体中的一种或更多种：

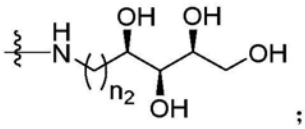
(1)



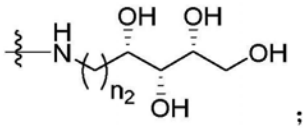
(2)



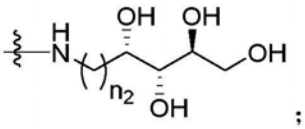
(3)



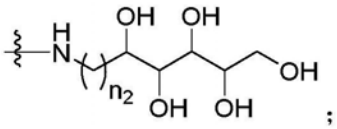
(4)



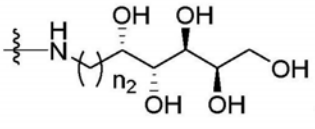
(5)



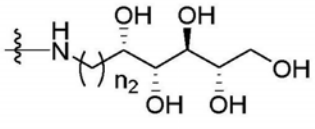
(6)



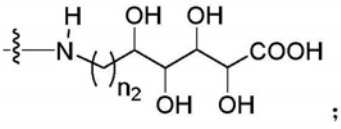
(7)



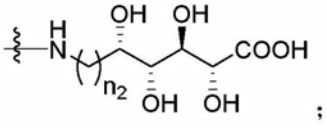
(8)



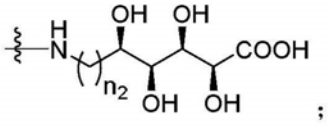
(9)



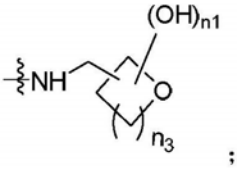
(10)



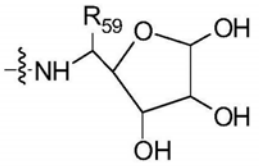
(11)



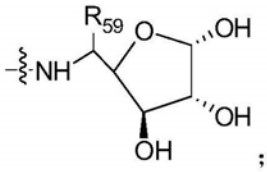
(12)



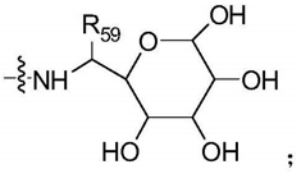
(13)



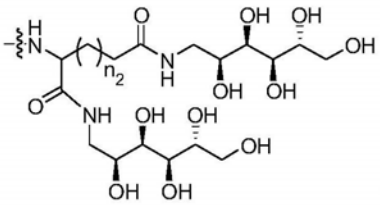
(14)



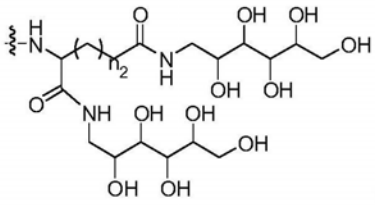
(15)



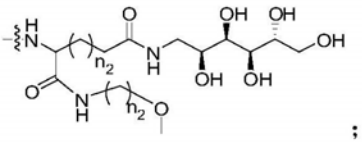
(16)



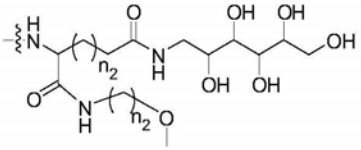
(17)



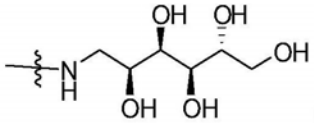
(18)



(19)



(20)



或

其中：

R_{59}是H、烷基、环烷基或芳基烷基；

n_1是1至约6的整数；

n_2是1至约5的整数；且

n_3是约1至约3的整数。

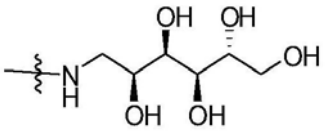
[0402] 应理解，本文中考虑亲水基团的所有立体化学形式。例如，在上式中，亲水基团可衍生自核糖、木糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖或其它糖，并保留这些分子上存在的悬吊的羟基和烷基的立体化学排列。另外，应理解，在前述式中，还考虑各种脱氧化合物。例示性地，适用时，针对亲水基团考虑以下特征中的一个或更多个：

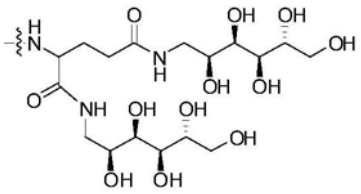
[0403] 例如，n_3是2或3。

[0404] 例如，n_1是1、2或3。

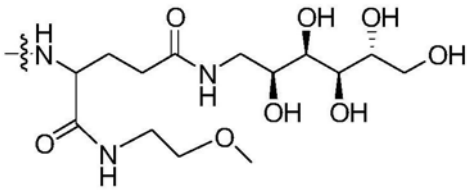
[0405] 例如，n_2是1。

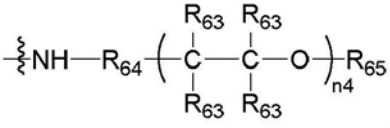
[0406] 例如，R_{59}是氢。

[0407] 例如，亲水基团包含：。

[0408] 例如，亲水基团包含：。

[0409] 例如，亲水基团包含：

。

[0410] 在一些实施方案中，亲水基团包含，其中

n_4是1至约25的整数；

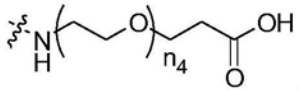
各R_{63}独立地为氢或C_{1-8}烷基；

R_{64}是键或C_{1-8}烷基接头；

R_{65}是H、C_{1-8}烷基或$-(CH_2)_{n2}COOR_{62}$；

R_{62}是H或C_{1-8}烷基；且

n_2是1至约5的整数。

[0411] 在一些实施方案中，亲水基团包含：。

[0412] 例如，n_4是约2至约20、约4至约16、约6至约12、约8至约12的整数。

[0413] 例如，n_4是6、7、8、9、10、11或12。

[0414] 在其它实施方案中，亲水基团包含聚醚，例如聚亚烷基二醇(PAO)。PAO包括但不限于，低级环氧烷的聚合物，特别是环氧乙烷的聚合物，例如环氧丙烷、聚丙二醇、聚乙二醇(PEG)、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物以及其嵌段共聚物。在其它实施方案中，聚亚烷基二醇

是聚乙二醇(PEG),包括但不限于多分散PEG、单分散PEG和离散PEG。多分散PEG是尺寸和分子量的非均质混合物,而单分散PEG通常由非均质混合物纯化而来,并因此提供单一链长和分子量。在另一实施方案中,PEG单元是提供具有限定和特定链长的单一分子的离散PEG。在一些实施方案中,聚乙二醇是mPEG。

[0415] 在一些实施方案中,亲水基团包含PEG单元,该PEG单元包含一个或多个聚乙二醇链。聚乙二醇链可以连接在一起,例如,以线型、分支或星形构型连接。除了包含重复的聚乙二醇子单元之外,PEG单元还可含有非PEG材料(例如,用于促进多个PEG链彼此偶联或用于促进与氨基酸的偶联)。非PEG材料是指PEG链中的原子不是重复的$-CH_2CH_2O-$子单元的一部分。在一个实施方案中,PEG链可以包含两个经由非PEG元件彼此连接的单体PEG链。在另一实施方案中,PEG单元可以包含两个与连接至氨基酸的中心核相连的线型PEG链(即,PEG单元本身是支化的)。

[0416] PEG单元可经由反应性基团与多功能接头或M^A接头(例如,与M^A接头中的氨基酸)共价连接。反应性基团是活化的PEG分子可能与之连接的那些基团(例如,游离的氨基或羧基)。例如,N-末端氨基酸和赖氨酸(K)具有游离的氨基;且C-末端氨基酸残基具有游离的羧基。巯基(例如,如在半胱氨酸残基上发现的)也可用作连接PEG用的反应性基团。

[0417] 在一些实施方案中,PEG单元可通过使用具有不同的反应性部分的甲氧基化PEG("mPEG")与多功能接头或M^A接头(例如,与M^A接头中的氨基酸)连接,所述反应性部分包括,但不限于琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(SS)、琥珀酰亚胺基碳酸酯(SC)、mPEG-亚氨酸酯、对硝基苯基碳酸酯(NPC)、琥珀酰亚胺基丙酸酯(SPA)和氰尿酰氯。mPEG的实例包括,但不限于mPEG-琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(mPEG-SS)、$mPEG_2$-琥珀酰亚胺基琥珀酸酯($mPEG_2$-SS)、mPEG-琥珀酰亚胺基碳酸酯(mPEG-SC)、$mPEG_2$-琥珀酰亚胺基碳酸酯($mPEG_2$-SC)、mPEG-亚氨酸酯、mPEG-对硝基苯基碳酸酯(mPEG-NPC)、mPEG-亚氨酸酯、$mPEG_2$-对硝基苯基碳酸酯($mPEG_2$-NPC)、mPEG-琥珀酰亚胺基丙酸酯(mPEG-SPA)、$mPEG_2$-琥珀酰亚胺基丙酸酯($mPEG_2$—SPA)、mPEG-N-羟基-琥珀酰亚胺(mPEG-NHS)、$mPEG_2$-N-羟基-琥珀酰亚胺($mPEG_2$—NHS)、mPEG-氰尿酰氯、$mPEG_2$-氰尿酰氯、$mPEG_2$-赖氨醇-NPC和$mPEG_2$-Lys-NHS。可以使用多种多样的PEG种类,并且可以使用基本上任何合适的反应性PEG试剂。在一些实施方案中,反应性PEG试剂将导致在与多功能接头或M^A接头(例如,与M^A接头中的氨基酸)连接后形成氨基甲酸酯键或酰胺键。反应性PEG试剂包括但不限于:$mPEG_2$-N-羟基-琥珀酰亚胺($mPEG_2$-NHS)、双官能PEG丙醛($mPEG_2$-ALD)、多臂PEG、含马来酰亚胺的PEG(mPEG(MAL)$_2$、$mPEG_2$(MAL))、mPEG-NH_2、mPEG-琥珀酰亚胺基丙酸酯(mPEG-SPA)、mPEG丁酸的琥珀酰亚胺(mPEG-SBA)、mPEG-硫酯、mPEG-双酯、mPEG-BTC、mPEG-ButyrALD、mPEG-乙醛二乙基乙缩醛(mPEG-ACET)、杂官能PEG(例如,NH_2-PEG-COOH、Boc-PEG-NHS、Fmoc-PEG-NHS、NHS-PEG-乙烯基砜(NHS-PEG-VS)或NHS-PEG-MAL)、PEG丙烯酸酯(ACRL-PEG-NHS)、PEG-磷脂(例如,mPEG-DSPE)、SUNBRITE™系列的多臂PEG,包括通过本领域技术人员所选化学物质活化的基于甘油的PEG、任何经SUNBRITE活化的PEG(包括但不限于羧基-PEG、对NP-PEG、三氟乙磺酰基-PEG、醛PEG、缩醛-PEG、氨基-PEG、巯基-PEG、马来酰亚胺基-PEG、羟基-PEG-胺、氨基-PEG-COOK羟基-PEG-醛、羧酸酐型-PEG、官能化的PEG-磷脂和其它类似的和/或合适的反应性PEG。

[0418] 在一些实施方案中,PEG单元包含至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元、至少12个子单元、至少13个子单元、

至少14个子单元、至少15个子单元、至少16个子单元、至少17个子单元、至少18个子单元、至少19个子单元、至少20个子单元、至少21个子单元、至少22个子单元、至少23个子单元或至少24个子单元。在一些此类实施方案中，PEG单元包含不超过约72个子单元。

[0419] 在一些实施方案中，PEG单元包含至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元、至少12个子单元、至少13个子单元、至少14个子单元、至少15个子单元、至少16个子单元、至少17个子单元、至少18个子单元、至少19个子单元、至少20个子单元、至少21个子单元、至少22个子单元、至少23个子单元或至少24个子单元。

[0420] 在一些实施方案中，PEG单元包含至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元、至少12个子单元、至少13个子单元、至少14个子单元、至少15个子单元、至少16个子单元、至少17个子单元或至少18个子单元。

[0421] 在一些实施方案中，PEG单元包含至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元或至少12个子单元。

[0422] 在一些实施方案中，PEG单元包含至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元或至少12个子单元。

[0423] 在一些实施方案中，PEG单元包含至少6个子单元、至少7个子单元或至少8个子单元。

[0424] 在一些实施方案中，PEG单元包含一条或更多条线型PEG链，该线型PEG链各自具有至少2个子单元、至少3个子单元、至少4个子单元、至少5个子单元、至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元、至少12个子单元、至少13个子单元、至少14个子单元、至少15个子单元、至少16个子单元、至少17个子单元、至少18个子单元、至少19个子单元、至少20个子单元、至少21个子单元、至少22个子单元、至少23个子单元或至少24个子单元。在另一实施方案中，PEG单元包含组合总计至少6个子单元、至少8个、至少10个子单元或至少12个子单元。在一些此类实施方案中，PEG单元包含不超过组合总计约72个子单元，优选不超过组合总计约36个子单元。

[0425] 在一些实施方案中，PEG单元包含组合总计4至72、4至60、4至48、4至36或4至24个子单元，5至72、5至60、5至48、5至36或5至24个子单元，6至72、6至60、6至48、6至36或6至24个子单元，7至72、7至60、7至48、7至36或7至24个子单元，8至72、8至60、8至48、8至36或8至24个子单元，9至72、9至60、9至48、9至36或9至24个子单元，10至72、10至60、10至48、10至36或10至24个子单元，11至72、11至60、11至48、11至36或11至24个子单元，12至72、12至60、12至48、12至36或12至24个子单元，13至72、13至60、13至48、13至36或13至24个子单元，14至72、14至60、14至48、14至36或14至24个子单元，15至72、15至60、15至48、15至36或15至24个子单元，16至72、16至60、16至48、16至36或16至24个子单元，17至72、17至60、17至48、17至36或17至24个子单元，18至72、18至60、18至48、18至36或18至24个子单元，19至72、19至60、19至48、19至36或19至24个子单元，20至72、20至60、20至48、20至36或20至24个子单元，21至72、21至60、21至48、21至36或21至24个子单元，22至72、22至60、22至48、22至36或22至24个子单元，23至72、23至60、23至48、23至36或23至24个子单元，或24至72、24至60、24至48、24至36或24个子单元。

[0426] 在一些实施方案中，PEG单元包含一条或更多条线型PEG链，该线型PEG链具有组合

总计4至72、4至60、4至48、4至36或4至24个子单元，5至72、5至60、5至48、5至36或5至24个子单元，6至72、6至60、6至48、6至36或6至24个子单元，7至72、7至60、7至48、7至36或7至24个子单元，8至72、8至60、8至48、8至36或8至24个子单元，9至72、9至60、9至48、9至36或9至24个子单元，10至72、10至60、10至48、10至36或10至24个子单元，11至72、11至60、11至48、11至36或11至24个子单元，12至72、12至60、12至48、12至36或12至24个子单元，13至72、13至60、13至48、13至36或13至24个子单元，14至72、14至60、14至48、14至36或14至24个子单元，15至72、15至60、15至48、15至36或15至24个子单元，16至72、16至60、16至48、16至36或16至24个子单元，17至72、17至60、17至48、17至36或17至24个子单元，18至72、18至60、18至48、18至36或18至24个子单元，19至72、19至60、19至48、19至36或19至24个子单元，20至72、20至60、20至48、20至36或20至24个子单元，21至72、21至60、21至48、21至36或21至24个子单元，22至72、22至60、22至48、22至36或22至24个子单元，23至72、23至60、23至48、23至36或23至24个子单元，或24至72、24至60、24至48、24至36或24个子单元。

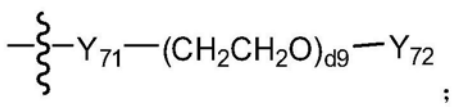
[0427] 在一些实施方案中，PEG单元是衍生的线型单PEG链，该链具有至少2个子单元、至少3个子单元、至少4个子单元、至少5个子单元、至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元、至少12个子单元、至少13个子单元、至少14个子单元、至少15个子单元、至少16个子单元、至少17个子单元、至少18个子单元、至少19个子单元、至少20个子单元、至少21个子单元、至少22个子单元、至少23个子单元或至少24个子单元。

[0428] 在一些实施方案中，PEG单元是衍生的线型单PEG链，该链具有6至72、6至60、6至48、6至36或6至24个子单元，7至72、7至60、7至48、7至36或7至24个子单元，8至72、8至60、8至48、8至36或8至24个子单元，9至72、9至60、9至48、9至36或9至24个子单元，10至72、10至60、10至48、10至36或10至24个子单元，11至72、11至60、11至48、11至36或11至24个子单元，12至72、12至60、12至48、12至36或12至24个子单元，13至72、13至60、13至48、13至36或13至24个子单元，14至72、14至60、14至48、14至36或14至24个子单元，15至72、15至60、15至48、15至36或15至24个子单元，16至72、16至60、16至48、16至36或16至24个子单元，17至72、17至60、17至48、17至36或17至24个子单元，18至72、18至60、18至48、18至36或18至24个子单元，19至72、19至60、19至48、19至36或19至24个子单元，20至72、20至60、20至48、20至36或20至24个子单元，21至72、21至60、21至48、21至36或21至24个子单元，22至72、22至60、22至48、22至36或22至24个子单元，23至72、23至60、23至48、23至36或23至24个子单元，或24至72、24至60、24至48、24至36或24个子单元。

[0429] 在一些实施方案中，PEG单元是衍生的线型单PEG链，该链具有2至72、2至60、2至48、2至36或2至24个子单元，2至72、2至60、2至48、2至36或2至24个子单元，3至72、3至60、3至48、3至36或3至24个子单元，3至72、3至60、3至48、3至36或3至24个子单元，4至72、4至60、4至48、4至36或4至24个子单元，5至72、5至60、5至48、5至36或5至24个子单元。

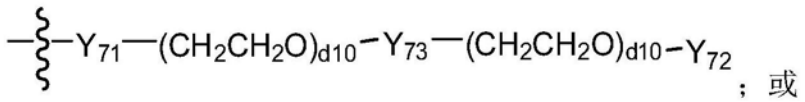
[0430] 例如，线型PEG单元是：

(i)



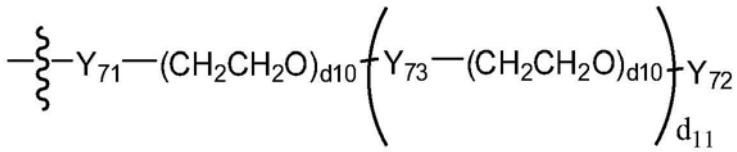
;

(ii)



；或

(iii)



其中：

波浪线表示与多功能接头或M^A接头(例如,与M^A接头中的氨基酸)连接的位点；

Y_{71}是PEG连接单元；

Y_{72}是PEG封端单元；

Y_{73}是PEG偶联单元(即,用于将多个PEG子单元链偶联在一起)；

d_9是2至72、优选4至72、更优选6至72、8至72、10至72、12至72或6至24的整数；

各d_{10}独立地为1至72的整数；

d_{11}是2至5的整数。

[0431] 在一些实施方案中,PEG单元中存在至少6个、优选至少8个、至少10个或至少12个PEG子单元。在一些实施方案中,PEG单元中存在不超过72个或不超过36个PEG子单元。

[0432] 在一些实施方案中,d_9是8或约8、12或约12、24或约24。

[0433] 在一些实施方案中,各Y_{72}独立地为-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烷基-CO_2H、-C_{2-10}烷基-OH、-C_{2-10}烷基-NH_2、-C_{2-10}烷基-NH(C_{1-3}烷基)或C_{2-10}烷基-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

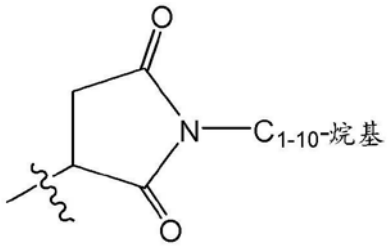
[0434] 在一些实施方案中,Y_{72}是-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烷基-CO_2H、-C_{2-10}烷基-OH或-C_{2-10}烷基-NH_2。

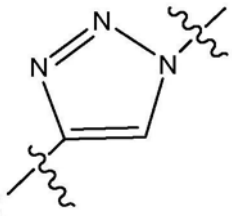
[0435] PEG偶联单元是PEG单元的一部分,并且是用于连接两条或更多条重复的CH_2CH_2O-子单元的链的非PEG材料。在一些实施方案中,PEG偶联单元Y_{73}是-C_{2-10}烷基-C(O)-NH-、-C_{2-10}烷基-NH-C(O)-、-C_{2-10}烷基-NH-、-C_{2-10}烷基-C(O)-、-C_{2-10}烷基-O-或-C_{2-10}烷基-S-。

[0436] 在一些实施方案中,各Y_{73}独立地为-C_{1-10}烷基-C(O)-NH-、-C_{1-10}烷基-NH-C(O)-、-C_{2-10}烷基-NH-、-C_{2-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-C_{1-10}烷基-NH-。

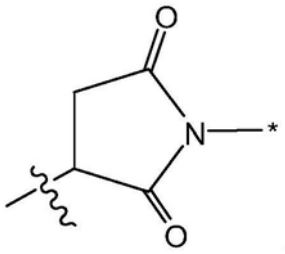
[0437] PEG连接单元是PEG单元的一部分,并且用于将PEG单元连接至多功能接头或M^A接头(例如,连接至M^A接头中的氨基酸)。例如,氨基酸具有与PEG单元形成键的官能团。用于PEG单元与氨基酸连接的官能团包括用于形成二硫键或硫酯键的巯基、用于形成腙键的醛、酮或或肼基团、用于形成肟键的羟基胺基团、用于形成肽键的羧基或氨基、用于形成酯键的羧基或羟基、用于形成磺酰胺键的磺酸、用于形成氨基甲酸酯键的醇以及用于形成磺酰胺键或氨基甲酸酯键或酰胺键的胺。因此,PEG单元可以例如经由二硫键、硫酯键、腙键、肟键、肽键、酯键、磺酰胺键、氨基甲酸酯键或酰胺键与氨基酸连接。典型地,用于连接PEG单元的

反应可以是环加成、加成、加成/消除或取代反应，或当适用时其组合。

[0438] 在一些实施方案中，PEG连接单元Y_{71}是键、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR_5-、-C(O)O-、-C(O)-C_{1-10}烷基、-C(O)-C_{1-10}烷基-O-、-C(O)-C_{1-10}烷基-CO_2-、-C(O)-C_{1-10}烷基-NR_5-、-C(O)-C_{1-10}烷基-S-、-C(O)-C_{1-10}烷基-C(O)-NR_5-、-C(O)-C_{1-10}烷基-NR_5-C(O)-、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-CO_2-、-C_{1-10}烷基-NR_5-、-C_{1-10}烷基-S-、-C_{1-10}烷基-C(O)-NR_5-、-C_{1-10}烷基-NR_5-C(O)-、-$CH_2CH_2SO_2$-C_{1-10}烷基-、-CH_2C(O)-C_{1-10}烷基-、=N-(O或N)-C_{1-10}烷基-O-、=N-(O或N)-C_{1-10}烷基-NR_5-、=N-(O或N)-C_{1-10}烷基-CO_2-、=N-(O或N)-C_{1-10}烷基-S-、

；或

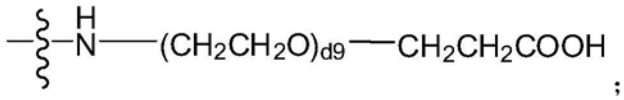
。

[0439] 在一些实施方案中，Y_{71}是-NH-、-C(O)-、三唑基、-S-或马来酰亚胺基例如

，其中波浪线表示与多功能接头或M^A接头(例如，与M^A接头中的氨基酸)的连接，且星号表示PEG单元内的连接位点。

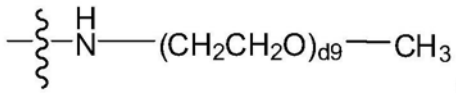
[0440] 线型PEG单元的实例包括：

(i)



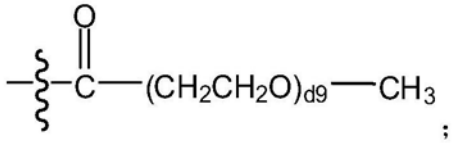
;

(ii)



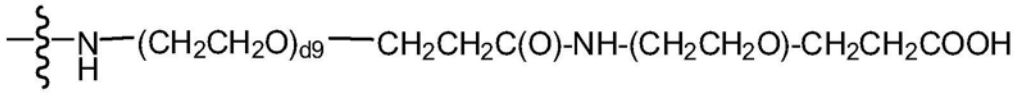
;

(iii)



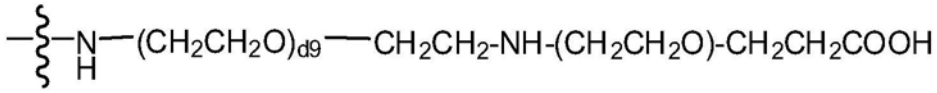
;

(iv)



；和

(v)



;

其中波浪线表示与多功能接头或M^A接头(例如,与M^A接头中的氨基酸)的连接,且各d_9独立地为4至24、6至24、8至24、10至24、12至24、14至24或16至24的整数。

[0441] 在一些实施方案中,d_9为约8、约12或约24。

[0442] 在其它实施方案中,PEG单元为约300道尔顿至约5千道尔顿;约300道尔顿至约4千道尔顿;约300道尔顿至约3千道尔顿;约300道尔顿至约2千道尔顿;或约300道尔顿至约1千道尔顿。在一些此类方面,PEG单元具有至少6个子单元或至少8、10或12个子单元。在一些实施方案中,PEG单元具有至少6个子单元或至少8、10或12个子单元,但不超过72个子单元,优选不超过36个子单元。

[0443] 合适的聚乙二醇可具有在聚合物分子各末端的游离羟基,或可具有一个被低级烷基(例如,甲基)醚化的羟基。同样适合用于实践本公开的是具有可酯化羧基的聚乙二醇的衍生物。聚乙二醇以商品名PEG市售可得,其通常作为由平均分子量表征的聚合物的混合物。具有约300至约5000的平均分子量的聚乙二醇是优选的,具有约600至约1000的平均分子量的那些是特别优选的。

[0444] 适合用于本文公开的缀合物、支架和方法的亲水基团的其它实例可以在例如US 8,367,065,第13栏;US 8524696,第6栏;WO2015/057699和WO 2014/062697中找到,上述文献各自的内容均通过引用以其全部由此并入。

基于蛋白质的识别分子(PBRM)

[0445] 基于蛋白质的识别分子将包含肽接头的缀合物导向至特定的组织、细胞或细胞内的位置。基于蛋白质的识别分子可以指导培养物中的或完整的有机体中的或二者中的缀合物。在每一种情况下,基于蛋白质的识别分子具有配体,该配体存在于靶细胞的细胞表面

上，并且以有效的特异性、亲和性和亲和力与该配体结合。在一些实施方案中，基于蛋白质的识别分子将缀合物靶向至除了肝脏以外的组织。在其它实施方案中，基于蛋白质的识别分子将缀合物靶向至特定的组织例如肝脏、肾脏、肺或胰脏。基于蛋白质的识别分子可以将缀合物靶向至靶细胞(例如癌细胞)，例如在细胞(例如癌细胞)上表达的受体、基质组织或与癌症有关的蛋白质(例如肿瘤抗原)。或者，可以靶向包含肿瘤维管结构的细胞。基于蛋白质的识别分子可以将缀合物导向至特定类型的细胞，例如特定靶向至肝脏中的肝细胞而非枯氏细胞。在其它情况下，基于蛋白质的识别分子可以将缀合物导向至网状内皮或淋巴系统的细胞，或导向至专业的吞噬细胞，例如巨噬细胞或嗜酸性粒细胞。(在此类情况下，缀合物本身也可以是有效的递送系统，无需特定的靶向)。

[0446] 在还有其它的实施方案中，基于蛋白质的识别分子可以将缀合物靶向至细胞内的位置，例如细胞核、细胞质或内体。在特定的实施方案中，基于蛋白质的识别分子可以增强与受体的细胞结合，或细胞质至细胞核的运输，以及细胞核进入内体或其它细胞内囊泡或从内体或其它细胞内囊泡中释放。

[0447] 在特定的实施方案中，基于蛋白质的识别分子包括抗体、蛋白质和肽或肽模拟物。

[0448] 在优选的实施方案中，基于蛋白质的识别分子包含巯基，且基于蛋白质的识别分子通过经由巯基和接头-药物部分的官能团形成共价键而与接头-药物部分缀合。

[0449] 对于细胞表面标志物具有特异性的示例性的抗体或衍生自Fab、Fab2、scFv或骆驼抗体重链片段的抗体包括，但不限于，5T4、AOC3、ALK、AXL、C242、C4.4a、CA-125、CCL11、CCR5、CD2、CD3、CD4、CD5、CD15、CA15-3、CD18、CD19、CA19-9、CDH6、CD20、CD22、CD23、CD25、CD28、CD30、CD31、CD33、CD37、CD38、CD40、CD41、CD44、CD44v6、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD74、CD79-B、CD80、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD 154、CD326、CEA、CEACAM-5、聚集因子、CTLA-4、CXCR2、EGFR(HER1)，ErbB2、ErbB3、EpCAM、EPHA2、EPHB2、EPHB4、FGFR(即FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4)、FLT3、叶酸受体、FAP、GD2、GD3、GPNMB、GCC(GUCY2C)、HGF、HER2、HER3、HMI.24、ICAM、ICOS-L、IGF-1受体、VEGFR1、EphA2、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、c-KIT、c-MET、ACE、APP、肾上腺素能受体-β2、紧密连结蛋白3、LIV1、LY6E、间皮素(mesothelin)、MUC1、MUC13、NaPi2b、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、RON、ROR1、PD-L1、PD-L2、PTK7、B7-H3、B7-B4、IL-2受体、IL-4受体、IL-13受体、TROP-2、卷曲蛋白-7、整联蛋白(包括α_4、$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_1\beta_4$、$\alpha_4\beta_1$、$\alpha_4\beta_7$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_4$、$\alpha_{IIb}\beta_3$整联蛋白)、IFN-α、IFN-γ、IgE、IgE、IGF-1受体、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-22、IL-4、IL-5、IL-6、干扰素受体、ITGB2(CD18)、LFA-1(CD11a)、L-选择蛋白(CD62L)、粘蛋白、肌肉生长抑制素、NCA-90、NGF、PDGFRα、磷脂酰丝氨酸、前列腺癌细胞、绿脓假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、狂犬病毒、RANKL、呼吸道合孢病毒、恒河猴因子、SLAMF7、鞘氨醇-1-磷酸、TAG-72、T-细胞受体、腱生蛋白C、TGF-1、TGF-β2、TGF-β、TNF-α、TRAIL-R1、TRAIL-R2、肿瘤抗原CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR2、波形蛋白等等。

[0450] 在一个实施方案中，对于细胞表面标志物具有特异性的抗体或衍生自Fab、Fab2、scFv或骆驼抗体重链片段的抗体包括CA-125、C242、CD3、CD19、CD22、CD25、CD30、CD31、CD33、CD37、CD40、CD44、CD51、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD138、CD141、CD326、CEA、CTLA-4、EGFR(HER1)、ErbB2、ErbB3、FAP、叶酸受体、IGF-1受体、GD3、GPNMB、HGF、HER2、VEGF-A、VEGFR2、VEGFR1、EphA2、EpCAM、5T4、TAG-72、腱生蛋白C、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、

Cripto、ACE、APP、PDGFRα、磷脂酰丝氨酸、前列腺癌细胞、肾上腺素能受体-β2、紧密连结蛋白3、粘蛋白、MUC1、NaPi2b、B7H3、B7H4、C4.4a、CEACAM-5、MUC13、TROP-2、卷曲蛋白-7、间皮素、IL-2受体、IL-4受体、IL-13受体和整联蛋白(包括$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_1\beta_4$、$\alpha_4\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_4$整联蛋白)、腱生蛋白C、TRAIL-R2和波形蛋白。

[0451] 示例性抗体包括3F8、阿巴伏单抗(abagovomab)、阿昔单抗(REOPRO)、阿达木单抗(HUMIRA)、阿德木单抗(adecatumumab)、阿非莫单抗、阿夫土珠单抗(afutuzumab)、阿拉昔单抗(alacizumab)、ALD518、阿仑单抗(CAMPATH)、阿妥莫单抗、阿马昔单抗、麻安莫单抗、安芦珠单抗(anrukinzumab)、阿泊珠单抗、阿西莫单抗(CEA-SCAN)、阿塞珠单抗、阿立珠单抗(atlizumab)(托西珠单抗(tocilizumab)、安挺乐(Actemra)、RoActemra)、阿托木单抗、巴匹珠单抗、巴利昔单抗(Simulect)、巴土昔单抗、贝妥莫单抗(LYMPHOSCAN)、贝利木单抗(BENLYSTA)、班拉珠单抗(benralizumab)、柏替莫单抗、贝索单抗(SCINITIMUN)、贝伐单抗(AVASTIN)、比西单抗(FIBRISCINT)、比伐单抗、柏纳妥莫单抗(blinatumomab)、本妥昔单抗(brentuximab)、布里金单抗(briakinumab)、坎金单抗(canakinumab)(ILARIS)、坎妥珠单体(cantuzumab)、卡罗单抗、卡妥索单抗(REMOVAB)、CC49、西利珠单抗、赛妥珠单抗、西妥昔单抗(ERBITUX)、西他土珠单抗(citatuzumab)、西妥木单抗(cixutumumab)、克立昔单抗、克利凡珠单抗(clivatuzumab)、可纳木单抗(conatumumab)、CR6261、达西珠单抗(dacetuzumab)、达克珠单抗(ZENAPAX)、达雷木单抗(daratumumab)、地舒单抗(PROLIA)、地莫单抗、朵利莫单抗(dorlimomab)、朵利珠单抗、依美昔单抗、依库珠单抗(SOLIRIS)、埃巴单抗、依决洛单抗(PANOREX)、依法珠单抗(RAPTIVA)、依夫单抗(MYCOGRAB)、依洛珠单抗(elotuzumab)、艾西莫单抗、恩莫单抗、依匹莫单抗、依帕珠单抗、厄利珠单抗(erlizumab)、厄妥韦单抗(ertumaxomab)(REXOMUN)、伊瑞西珠单抗(etaracizumab)(ABEGRIN)、艾韦单抗、法索单抗(NEUTROSPEC)、法拉莫单抗、法乐特珠单抗(farletuzumab)、非韦珠单抗、非扎奴单抗(fezakinumab)、斐济木单抗(figitumumab)、芳妥珠单抗(HuZAF)、夫瑞韦如单抗(foravirumab)、夫苏木单抗(fresolimumab)、加利昔单抗(galiximab)、更汀芦单抗(gantenerumab)、加维莫单抗(gavilimomab)、吉妥珠单抗、吉伦昔单抗(girentuximab)、格雷木单抗(glembatumumab)、戈利木单抗(SIMPONI)、戈利昔单抗、艾巴珠单抗(ibalizumab)、替伊莫单抗、伊戈伏单抗(INDIMACIS-125)、英西单抗(MYOSCINT)、英夫利昔单抗(REMICADE)、英妥木单抗(intetumumab)、伊诺莫单抗、伊珠单抗、伊匹木单抗、伊妥木单抗、凯利昔单抗、拉贝珠单抗(CEA-CIDE)、拉贝布瑞奇珠单抗(lebrikizumab)、来马索单抗(lemalesomab)、乐地单抗、来沙木单抗、利韦单抗、林妥珠单抗、鲁卡木单抗(lucatumumab)、鲁昔单抗、马帕木单抗、马司莫单抗、马妥珠单抗、美泊利单抗(BOSATRIA)、美替木单抗、米拉土珠单抗(milatuzumab)、明瑞莫单抗、米妥莫单抗、莫罗木单抗、莫他珠单抗(NUMAX)、莫罗单抗-CD3(ORTHOCLONE OKT3)、那可单抗(nacolomab)、那莫单抗(naptumomab)、那他珠单抗(TYSABRI)、奈巴库单抗、奈西木单抗(necitumumab)、奈瑞莫单抗、尼妥珠单抗(THERACIM)、诺莫单抗、奥瑞珠单抗、奥度莫单抗、奥法木单抗(ARZERRA)、奥拉木单抗(olaratumab)、奥马珠单抗(XOLAIR)、翁特珠单抗(ontecizumab)、奥普珠单抗(oportuzumab)、奥戈伏单抗(OVAREX)、奥特希珠单抗(otelixizumab)、帕昔单抗、帕利珠单抗(SYNAGIS)、帕尼单抗(VECTIBIX)、帕诺库单抗(panobacumab)、帕考珠单抗、沛土莫单抗(pemtumomab)(THERAGYN)、培妥珠单抗(OMNITARG)、培克珠单抗、平妥单抗(pintumomab)、

普立昔单抗、普立木单抗、PRO 140、雷韦单抗(rafivirumab)、雷莫芦单抗、雷珠单抗(LUCENTIS)、雷昔库单抗、瑞加韦单抗、瑞利珠单抗、利妥木单抗(rilotumumab)、利妥昔单抗(RITUXAN)、若巴木单抗(robatumumab)、罗利珠单抗(rontalizumab)、罗维珠单抗(LEUKARREST)、鲁利单抗(ANTOVA)、沙妥莫单抗喷地肽、司韦单抗、西罗珠单抗、西法木单抗(sifalimumab)、丝妥昔单抗(siltuximab)、西利珠单抗、索岚珠单抗(solanezumab)、索西珠单抗(sonepcizumab)、松妥珠单抗、司他莫单抗、硫索单抗(LEUKOSCAN)、替拉珠单抗(AFP-CIDE)、替塞坦、他度珠单抗、他利珠单抗、他尼珠单抗(tanezumab)、帕他普莫单抗(taplitumomab paptox)、替非珠单抗(AUREXIS)、替莫单抗、替妥莫单抗(tenatumomab)、替奈昔单抗、替利珠单抗(teplizumab)、TGN1412、替西木单抗(tremelimumab)、替加珠单抗(tigatuzumab)、TNX-650、托西珠单抗(阿立珠单抗、安挺乐(ACTEMRA))、托利珠单抗、托西莫单抗(BEXXAR)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN)、翠每莫单抗(tremelimumab)、土可珠单抗(tucotuzumab)、妥韦单抗、乌珠单抗、优特克单抗(ustekinumab)(STELERA)、伐利昔单抗、维多珠单抗(vedolizumab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、维帕莫单抗(vepalimomab)、维西珠单抗(visilizumab)(NUVION)、伏洛昔单抗(HUMASPECT)、伏妥莫单抗、扎芦木单抗(HuMEX-EGFr)、扎木单抗(HuMAX-CD4)、齐拉木单抗(ziralimumab)和佐莫单抗。

[0452] 在一些实施方案中,将抗体导向至以下细胞表面标志物:5T4、CA-125、CEA、CDH6、CD3、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD40、CD44、CD51、CTLA-4、CEACAM5、EpCAM、HER2、EGFR(HER1)、FAP、叶酸受体、GCC(GUCY2C)、HGF、整联蛋白$\alpha_v\beta_3$、整联蛋白$\alpha_5\beta_1$、IGF-1受体、GD3、GPNMB、粘蛋白、LIV1、LY6E、间皮素、MUC1、MUC13、PTK7、磷脂酰丝氨酸、前列腺癌细胞、PDGFRα、TAG-72、腱生蛋白C、TRAIL-R2、VEGF-A和VEGFR2。在该实施方案中,抗体是阿巴伏单抗、阿德木单抗、阿拉昔单抗、阿妥莫单抗、麻安莫单抗、阿西莫单抗、巴土昔单抗、贝伐单抗(AVASTIN)、比伐单抗、柏纳妥莫单抗、本妥昔单抗、坎妥珠单体、卡妥索单抗、卡罗单抗、西妥昔单抗、西他土珠单抗、克利凡珠单抗、可纳木单抗、达西珠单抗、依决洛单抗、依帕珠单抗、厄妥韦单抗、伊瑞西珠单抗、法乐特珠单抗、斐济木单抗、吉妥珠单抗、格雷木单抗、替伊莫单抗、伊戈伏单抗、英妥木单抗、伊珠单抗、拉贝珠单抗、来沙木单抗、林妥珠单抗、鲁卡木单抗、马妥珠单抗、米妥莫单抗、伊那莫单抗(naptumomab estafenatox)、奈西木单抗、奥普珠单抗、奥戈伏单抗、帕尼单抗、沛土莫单抗、培妥珠单抗、普立木单抗、利妥昔单抗(RITUXAN)、利妥木单抗、若巴木单抗、沙妥莫单抗、西罗珠单抗、他普莫单抗(taplitumomab)、替妥莫单抗、替妥莫单抗、替西木单抗(翠每莫单抗)、替加珠单抗、曲妥珠单抗(HERCEPTIN)、托西莫单抗、翠每莫单抗、土可珠单抗西莫白介素(tucotuzumab celmoleukin)、伏洛昔单抗和扎芦木单抗。

[0453] 在特定的实施方案中,就HER2而言,导向至细胞表面标志物的抗体是培妥珠单抗或曲妥珠单抗,而就EGFR(HER1)而言,抗体是西妥昔单抗或帕尼单抗;并且就CD20而言,抗体是利妥昔单抗,并且就VEGF-A而言是贝伐单抗,并且就CD-22而言,抗体是依帕珠单抗或维妥珠单抗,并且就CEA而言,抗体是拉贝珠单抗。

[0454] 示例性肽或肽模拟物包括整联蛋白靶向肽(RGD肽)、LHRH受体靶向肽、ErbB2(HER2)受体靶向肽、前列腺特异性膜结合抗原(PSMA)靶向肽、脂蛋白受体LRP1靶向肽、ApoE蛋白质衍生的肽、ApoA蛋白质肽、生长激素抑制素受体靶向肽、蝎氯毒素衍生的肽以及蛙皮素。

[0455] 在特定的实施方案中，肽或肽模拟物是LHRH受体靶向肽和ErbB2(HER2)受体靶向肽。

[0456] 示例性蛋白质包括胰岛素、转铁蛋白、纤维蛋白原-γ片段、血小板反应蛋白、紧密连接蛋白、载脂蛋白E、Affibody分子，例如ABY-025、锚蛋白重复蛋白质、锚蛋白样重复蛋白和合成肽。

[0457] 在一些实施方案中，蛋白质-药物缀合物包含广谱细胞毒素与细胞表面标志物的组合，就HER2而言，例如培妥珠单抗或曲妥珠单抗；对于EGFR而言，为例如西妥昔单抗和帕尼单抗；就CEA而言，为例如拉贝珠单抗；就CD20而言，为例如利妥昔单抗；就VEGF-A而言，为例如贝伐单抗；或就CD-22而言，为例如依帕珠单抗或维妥珠单抗。

[0458] 在其它实施方案中，在本公开中使用的蛋白质-药物缀合物或蛋白质缀合物包括两种或更多种基于蛋白质的识别分子的组合，例如，导向至肿瘤细胞上的EGF受体(EGFR)和T细胞上的CD3和CD28的双特异性抗体的组合；抗体或衍生自Fab、Fab2、scFv或骆驼抗体重链片段的抗体与肽或肽模拟物的组合；抗体或衍生自Fab、Fab2、scFv或骆驼抗体重链片段的抗体与蛋白质的组合；两种双特异性抗体例如CD3x CD19加CD28x CD22双特异性抗体的组合。

[0459] 在其它实施方案中，在本公开中使用的蛋白质-药物缀合物或蛋白质缀合物包含基于蛋白质的识别分子，其为对抗抗原的抗体，例如，曲妥珠单抗、西妥昔单抗、利妥昔单抗、贝伐单抗、依帕珠单抗、维妥珠单抗、拉贝珠单抗、B7-H4、B7-H3、CA125、CDH6、CD33、CXCR2、CEACAM5、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、GCC(GUCY2C)、HER2、LIV1、LY6E、NaPi2b、c-Met、间皮素、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、PD-L1、PTK7、c-Kit、MUC1、MUC13和5T4。

[0460] 在特定实施方案中，本公开的蛋白质-药物缀合物或蛋白质缀合物包含基于蛋白质的识别分子，其为对抗5T4的抗体，例如人源化抗-5T4scFvFc抗体。

[0461] 合适的5T4靶向配体或免疫球蛋白的实例包括市售可得的，或已经描述于专利或非专利文献，例如US 8,044,178、US 8,309,094、US 7,514,546、EP1036091(作为TroVax™，Oxford Biomedica市售可得)、EP2368914A1、WO 2013041687 A1(Amgen)、US 2010/0173382和P.Sapra等人，Mol.Cancer Ther.2013,12:38-47中的那些。抗-5T4抗体公开于2013年9月13号提交的美国临时申请号61/877,439和2013年6月17号提交的美国临时申请号61/835,858中。每一篇专利文件和科学出版物的内容通过引用以其全部并入本文。

[0462] 如本文所用的，术语“5T4抗原结合部分”是指能够选择性地结合5T4抗原的多肽序列。在示例性缀合物中，5T4抗原结合部分通常包含由抗-5T4抗体改造的单链scFv-Fc形式。单链可变片段(scFv-Fc)为免疫球蛋白的重链(VH)和轻链(VL)可变区的融合蛋白，其与接头肽连接，并且还连接于包含抗体的铰链区和CH2和CH3区的Fc区(抗体部分彼此或与其它肽序列的任何此类组合有时在本文中被称为“免疫融合”分子)。在此类scFvFc分子内，scFv片段可以通过接头肽以C-末端连接于Fc片段的N-末端。

[0463] 在其它特定的实施方案中，本公开的蛋白质-药物缀合物或蛋白质缀合物包含基于蛋白质的识别分子，其为Her-2或NaPi2b抗体。

[0464] 例如，适合于本公开的缀合物或支架的Her-2抗体包含：含有氨基酸序列FTFSSYSMN(SEQ ID NO:25)的可变重链互补决定区1(CDRH1)；含有氨基酸序列YISSSSSTIYYADSVKG(SEQ ID NO:26)的可变重链互补决定区2(CDRH2)；含有氨基酸序列

GGHGYFDL(SEQ ID NO:27)的可变重链互补决定区3(CDRH3)；含有氨基酸序列RASQSVSSSYLA(SEQ ID NO:28)的可变轻链互补决定区1(CDRL1)；含有氨基酸序列GASSRAT(SEQ ID NO:21)的可变轻链互补决定区2(CDRL2)；以及含有氨基酸序列QQYHHSPLT(SEQ ID NO:29)的可变轻链互补决定区3(CDRL3)(参见，例如2015年12月24号公布的US20150366987(A1))。

[0465] 例如，适合于本公开的缀合物或支架的NaPi2b抗体包含：含有氨基酸序列SASQDIGNFLN(SEQ ID NO:8)的可变轻链互补决定区1(CDRL1)；含有氨基酸序列YTSSLYS(SEQ ID NO:9)的可变轻链互补决定区2(CDRL2)；含有氨基酸序列QQYSKLPLT(SEQ ID NO:10)的可变轻链互补决定区3(CDRL3)；含有氨基酸序列GYTFTGYNIH(SEQ ID NO:5)的可变重链互补决定区1(CDRH1)；含有氨基酸序列AIYPGNGDTSYKQKFRG(SEQ ID NO:6)的可变重链互补决定区2(CDRH2)；以及含有氨基酸序列GETARATFAY(SEQ ID NO:7)的可变重链互补决定区3(CDRH3)(参见，例如2017年3月13号提交的共同未决申请US15/457,574)。

PBRM-药物缀合物

[0466] 本公开的缀合物包含一次或更多次出现的D,其中D为治疗剂，例如药物，其中一次或更多次出现的D可以是相同或不同的。

[0467] 在某些其它实施方案中，一次或更多次出现的PBRM附接于接头-药物部分，其中一次或更多次出现的PBRM可以是相同或不同的。在某些其它实施方案中，含有一次或更多次出现的D的一个或更多个接头-药物部分连接于一个PBRM(例如，抗体)上。

[0468] 在一个实施方案中，D是a)奥瑞斯他汀化合物；(b)卡奇霉素化合物；(c)倍癌霉素化合物；(d)拓扑异构酶抑制剂，(e)吡咯并苯并二氮杂草化合物；(f)长春花化合物；(g)蛋白质合成抑制剂；(h)RNA聚合酶抑制剂；(i)微管蛋白结合化合物；(j)NAMPT抑制剂或其类似物。

[0469] 在某些实施方案中，D是(a)奥瑞斯他汀化合物；(b)卡奇霉素化合物；(c)倍癌霉素化合物；(d)喜树碱化合物；(e)吡咯并苯并二氮杂草化合物；(f)长春花化合物；或其类似物。

[0470] 例如，奥瑞斯他汀化合物是奥瑞斯他汀、多拉司他汀、单甲基奥瑞斯他汀E(MMAE)、单甲基奥瑞斯他汀F(MMAF)、奥瑞斯他汀F、AF HPA、MMAF HPA或苯二胺(AFP)。

[0471] 例如，倍癌霉素或其类似物是倍癌霉素A、倍癌霉素B1、倍癌霉素B2、倍癌霉素C1、倍癌霉素C2、倍癌霉素D、倍癌霉素SA、CC-1065、阿多来新、比折来新，或卡折来新。

[0472] 例如，喜树碱化合物是喜树碱、CPT-11(伊立替康)、SN-38或托泊替康。

[0473] 例如，吡咯并苯并二氮杂草化合物为吡咯并苯并二氮杂草单体、对称的吡咯并苯并二氮杂草二聚体或不对称的吡咯并苯并二氮杂草二聚体。

[0474] 本公开的PBRM-药物缀合物包含具有以下分子量的PBRM：约40kDa或更大(例如，60kDa或更大、80kDa或更大、100kDa或更大、120kDa或更大、140kDa或更大、160kDa或更大、180kDa或更大、或200kDa或更大，或约40-200kDa、40-180kDa、40-140kDa、60-200kDa、60-180kDa、60-140kDa、80-200kDa、80-180kDa、80-140kDa、100-200kDa、100-180kDa或100-140kDa)。

[0475] 例如，PBRM具有约40kDa或更大(例如，60kDa或更大、80kDa或更大、100kDa或更大、120kDa或更大、140kDa或更大、160kDa或更大、180kDa或更大、或200kDa或更大，或约40-200kDa、40-180kDa、40-140kDa、60-200kDa、60-180kDa、60-140kDa、80-200kDa、80-180kDa、

80-140kDa、100-200kDa、100-180kDa或100-140kDa)的分子量,并具有巯基(即,-SH或硫醇)基团。

[0476] 例如,在PHF和PBRM之间形成的硫键的总数(或连接点的总数)为10或更小。

[0477] 例如,为了与一个或更多个接头-药物部分缀合,PBRM具有40kDa或更大(例如,60kDa或更大、80kDa或更大、100kDa或更大、120kDa或更大、140kDa或更大、160kDa或更大或180kDa或更大,或约40-200kDa、40-180kDa、40-140kDa、60-200kDa、60-180kDa、60-140kDa、80-200kDa、80-180kDa、80-140kDa、100-200kDa、100-180kDa或100-140kDa)的分子量。

[0478] 例如,为了与一个或更多个接头-药物部分缀合,PBRM具有40kDa至200kDa的分子量。

[0479] 例如,为了与一个或更多个接头-药物部分缀合,PBRM具有40kDa至80kDa的分子量。

[0480] 在该分子量范围内的PBRM包括,但不限于例如抗体片段,例如Fab。

[0481] 例如,为了与一个或更多个接头-药物部分缀合,PBRM具有60kDa至120kDa的分子量。

[0482] 在该分子量范围内的PBRM包括,但不限于例如骆驼抗体、Fab2、scFvFc等等。

[0483] 例如,为了与一个或更多个接头-药物部分缀合,PBRM具有140kDa至180kDa的分子量。

[0484] 在该分子量范围内的PBRM包括,但不限于例如全长抗体,例如IgG、IgM。

[0485] 本文描述的这些靶向配体、接头和药物或前药片段可以例如根据所公开的技术和方法组装成本公开的缀合物或支架。下文通过非限制性举例方式描述本公开的治疗和靶向缀合物以及制造它们的方法。

[0486] 例如,在接头-药物部分和PBRM之间形成的硫键的总数(或连接点的总数)为14或更小。

[0487] 例如,接头-药物部分和PBRM之间的比率大于1:1且小于或等于14:1。

[0488] 例如,接头-药物部分和PBRM之间的比率为约14:1、12:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1或2:1。

[0489] 例如,接头-药物部分和PBRM之间的比率在2:1和10:1之间。

[0490] 例如,接头-药物部分和PBRM之间的比率为约10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1或2:1。

[0491] 例如,接头-药物部分和PBRM之间的比率在2:1和4:1之间。

[0492] 例如,接头-药物部分和PBRM之间的比率为约4:1、3:1或2:1。

[0493] 在一些实施方案中,通过利用基于半胱氨酸的生物缀合策略使接头-药物部分与PBRM缀合。参见,例如WO2010100430和US 7,595,292,其内容通过引用以其整体由此并入。在一个实施方案中,一个或更多个接头-药物部分经由抗体铰链区中的半胱氨酸与PBRM(例如,抗体)缀合。不希望受理论限制,所得的缀合物通过形成链间桥结构来稳定。

[0494] 因此,本公开还涉及包含至少两个部分的接头-药物部分,其中每一个部分都能够缀合至来自PBRM中的氨基酸(例如,半胱氨酸)的硫醇基,以便形成蛋白质-接头-药物缀合物。

[0495] 在实施方案中,PBRM的一个或更多个游离的硫醇基通过还原蛋白质产生。PBRM的

一个或更多个游离的硫醇基随后与一个或更多个接头-药物部分反应，该接头-药物部分能够缀合至来自氨基酸的硫醇基以便使PBRM与接头-药物部分缀合。在一个实施方案中，连接至PBRM的至少两个部分是马来酰亚胺基团。

[0496] 在实施方案中，用于缀合的PBRM的游离的硫醇基衍生自天然蛋白质的二硫键或由通过二硫键连接的两条或更多条蛋白质链组成的蛋白质复合物的二硫键。二硫键可以是链内或链间桥。或者，PBRM的游离的硫醇基来自半胱氨酸或未参与链间或链内二硫键形成的天然蛋白质的未配对硫醇基。

[0497] 二硫键可以使用常规方法用例如二硫苏糖醇、巯基乙醇、三-羧乙基膦、脱氢抗坏血酸、硫酸铜来还原。蛋白质可以含有一个或更多个二硫键。产生游离的硫醇基的还原可受控以还原蛋白质中的一个或更多个特定的二硫键。取决于二硫化物还原的程度和接头-药物部分上的部分的化学计量，有可能使一个或更多个接头-药物部分缀合至蛋白质。若期望还原比二硫键的总数小的二硫键，则可以使用固定化还原剂，如同使用不同的反应条件或添加变性剂进行部分还原。

[0498] 例如，为了接头-药物部分的缀合，PBRM具有40kDa或更大(例如，60kDa或更大、80kDa或更大、或100kDa或更大、120kDa或更大、140kDa或更大、160kDa或更大或180kDa或更大)的分子量。在该实施方案中，每个接头-药物部分的PBRM的比率在约1:1和约1:10之间、约1:1和约1:9之间、约1:1和约1:8之间、约1:1和约1:7之间、约1:1和约1:6之间、约1:1和约1:5之间、约1:1和约1:4之间、约1:1和约1:3之间、约1:1和约1:2之间、约1:2和约1:6之间、约1:2和约1:5之间、约1:2和约1:4之间或约1:2和约1:3之间。

[0499] 在该分子量范围内的PBRM包括，但不限于例如全长抗体，例如IgG、IgM。

[0500] 例如，为了与一个或更多个接头-药物部分缀合，PBRM具有60kDa至120kDa的分子量。在该实施方案中，每个接头-药物部分的PBRM的比率在约1:1和约1:10之间、约1:1和约1:9之间、约1:1和约1:8之间、约1:1和约1:7之间、约1:1和约1:6之间、约1:1和约1:5之间、约1:1和约1:4之间、约1:1和约1:3之间、约1:1和约1:2之间、约1:2和约1:6之间、约1:2和约1:5之间、约1:2和约1:4之间或约1:2和约1:3之间。

[0501] 在该分子量范围内的PBRM包括，但不限于例如抗体片段，例如Fab2、scFcFv和骆驼抗体。

[0502] 例如，为了与一个或更多个接头-药物部分缀合，PBRM具有40kDa至80kDa的分子量。在该实施方案中，每个接头-药物部分的PBRM的比率在约1:1和约1:10之间、约1:1和约1:9之间、约1:1和约1:8之间、约1:1和约1:7之间、约1:1和约1:6之间、约1:1和约1:5之间、约1:1和约1:4之间、约1:1和约1:3之间、约1:1和约1:2之间、约1:2和约1:6之间、约1:2和约1:5之间、约1:2和约1:4之间或约1:2和约1:3之间。

[0503] 在该分子量范围内的PBRM包括，但不限于例如抗体片段，例如Fab。

[0504] 在另一方面，本公开的特征在于用于与基于蛋白质的识别分子(PBRM)和/或治疗剂(D)缀合的支架，例如，本文公开的式(II)-(IX)中任一个的支架。

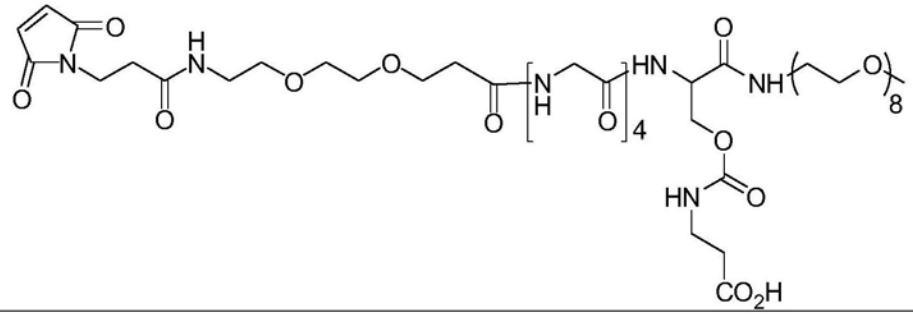
[0505] 在一些实施方案中，本文描述的携带药物的支架(即，没有连接至PBRM)各自通常具有1的多分散指数(PDI)。

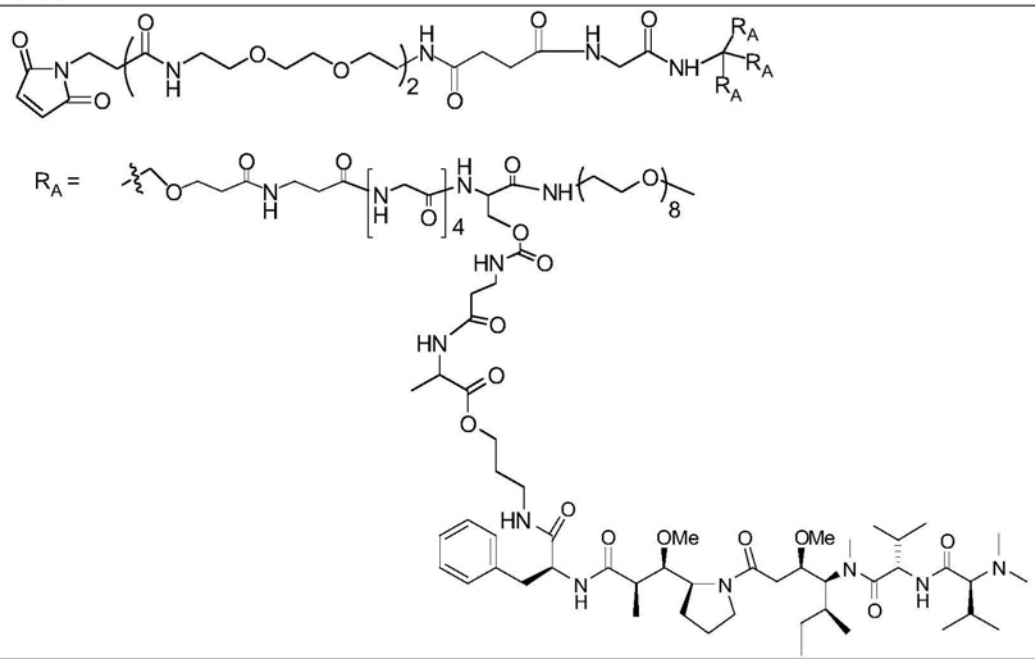
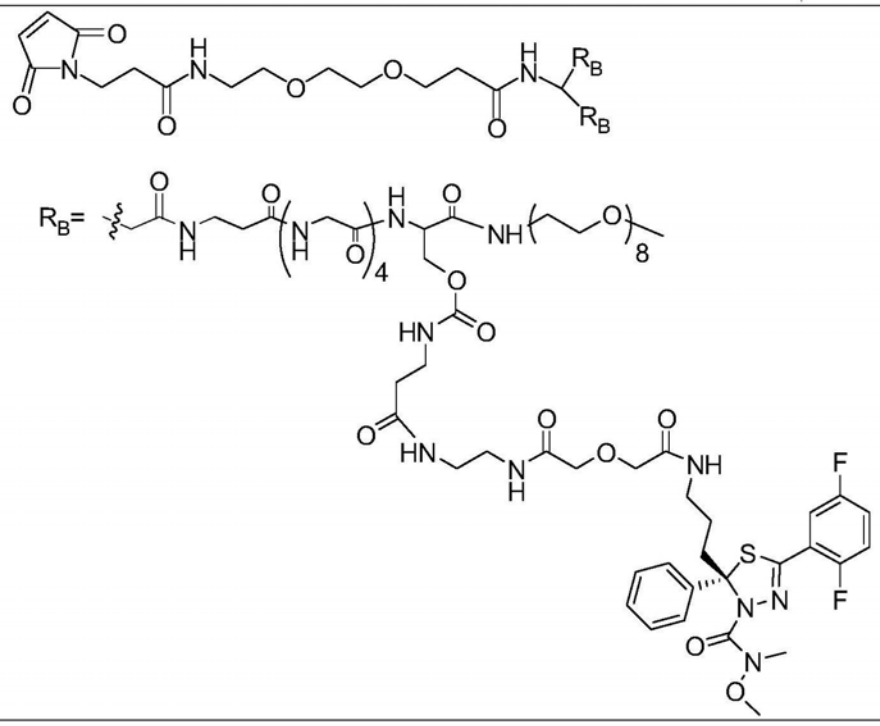
[0506] 本文公开的缀合物和支架可以通过广泛渗滤法(extensive diafiltration)来纯化(即，除去任何起始原料)。若有必要，可以进行通过尺寸排阻色谱法的额外的纯化，以除

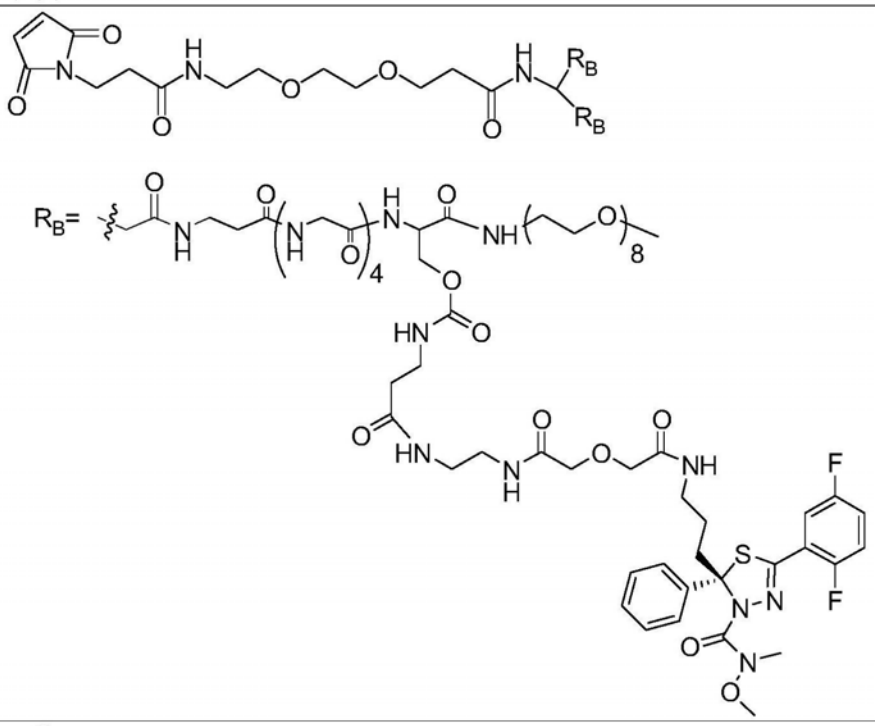
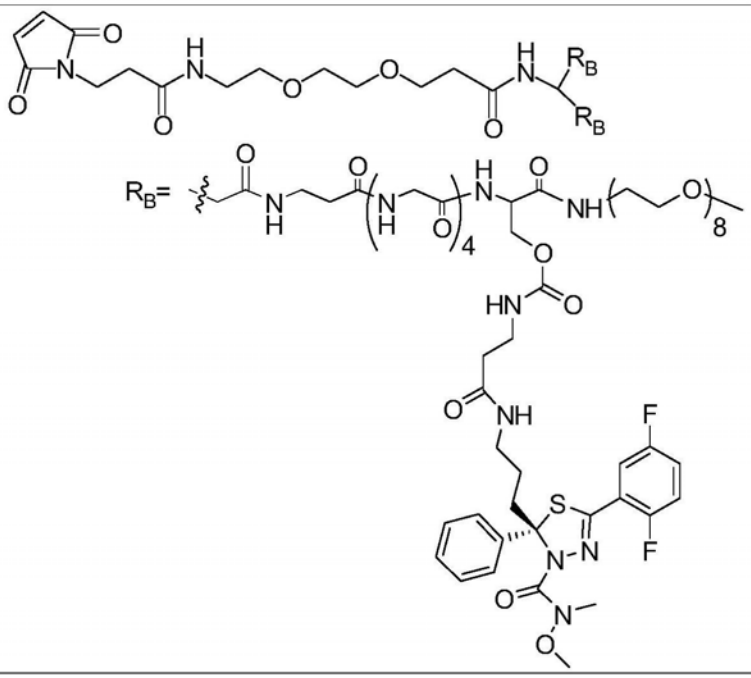
去任何聚集的缀合物。通常，如此纯化的缀合物典型地含有如通过SEC测定的少于5％(例如，<2％w/w)的聚集的缀合物；如通过RP-HPLC测定的少于0.5％(例如，<0.1％w/w)的游离的(未缀合的)药物；如通过SEC测定的少于1％携带药物的含肽支架；以及如通过RP-HPLC测定的少于2％(例如，<1％w/w)的未缀合的PBRM。

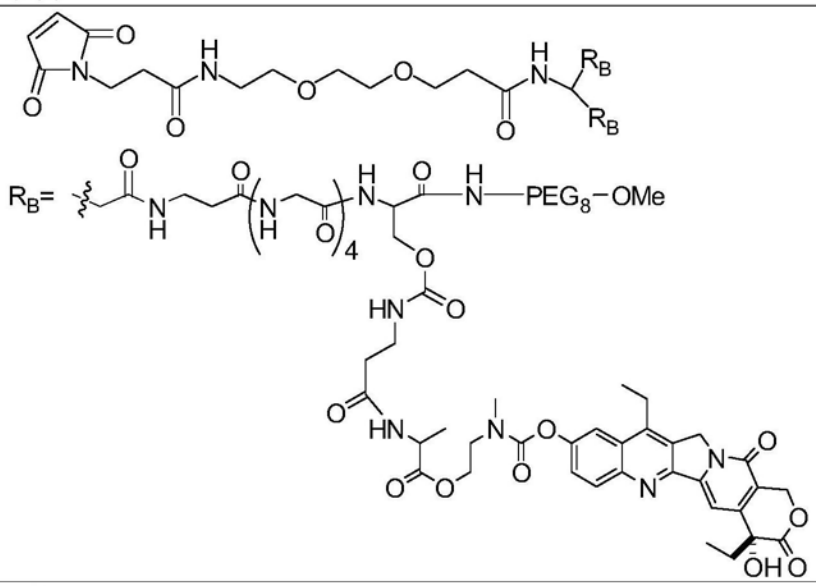
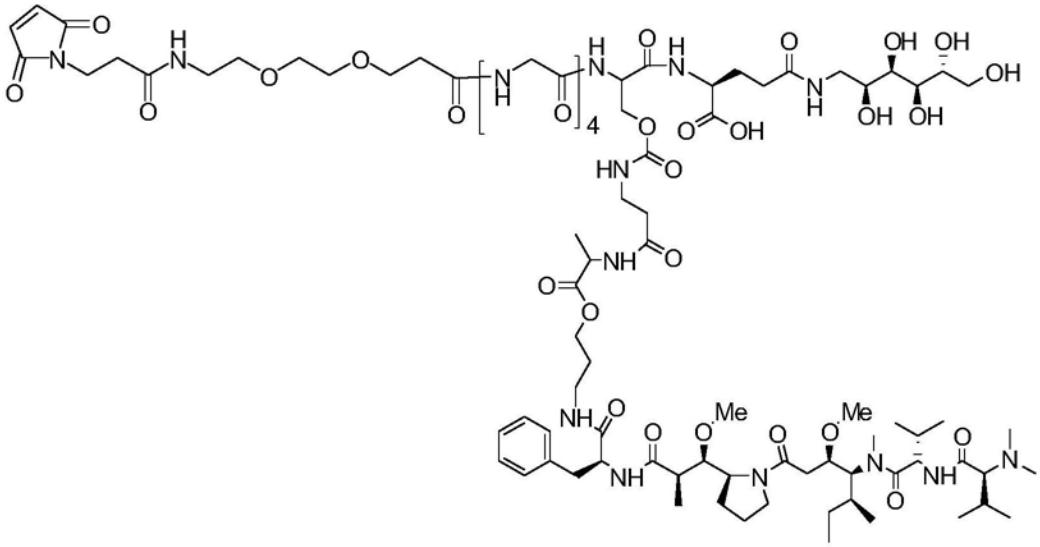
[0507] 下表B和C分别提供了本公开的携带药物的含肽支架和缀合物的实施例。

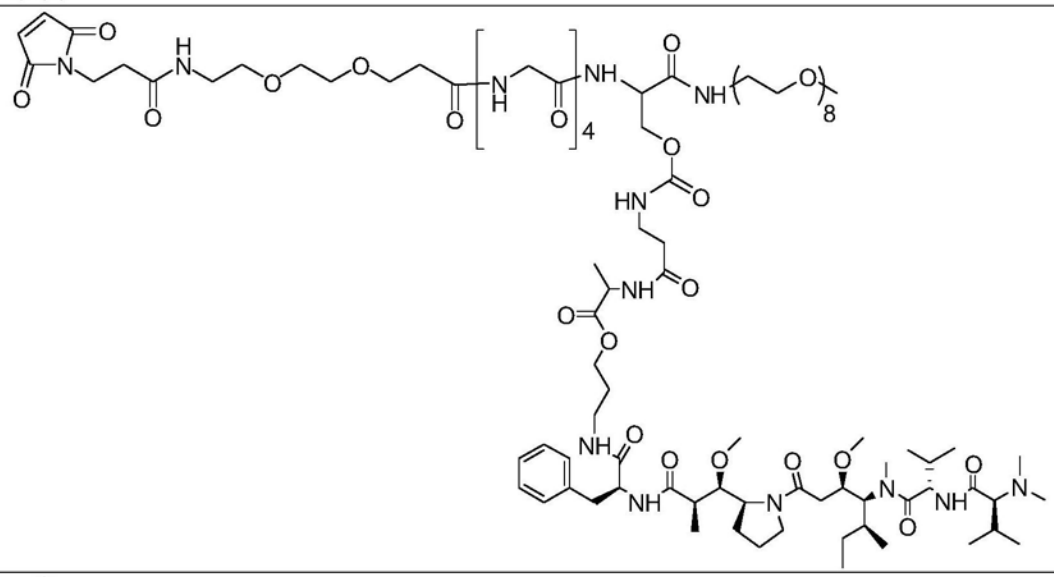
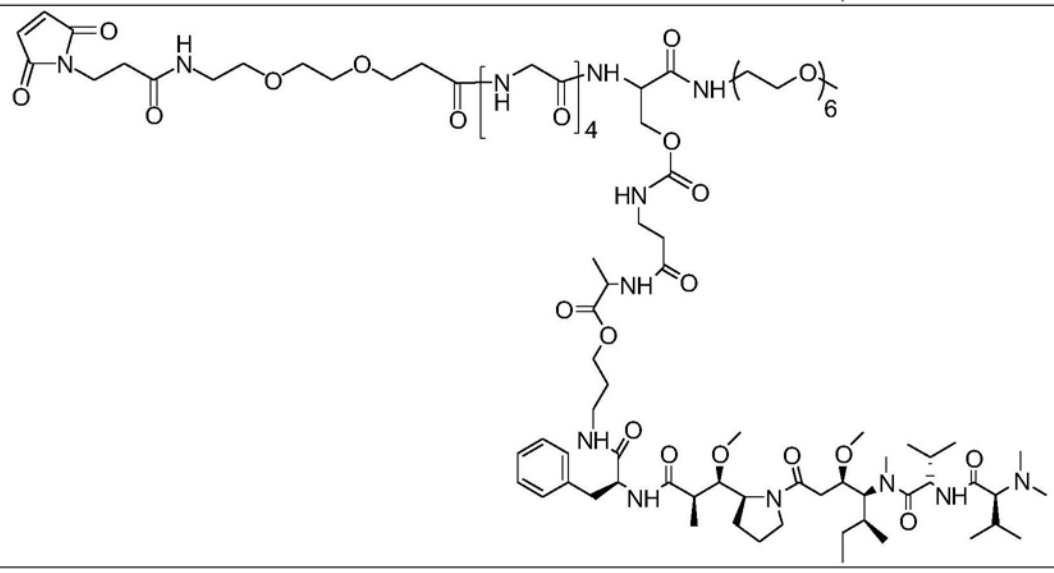
表B

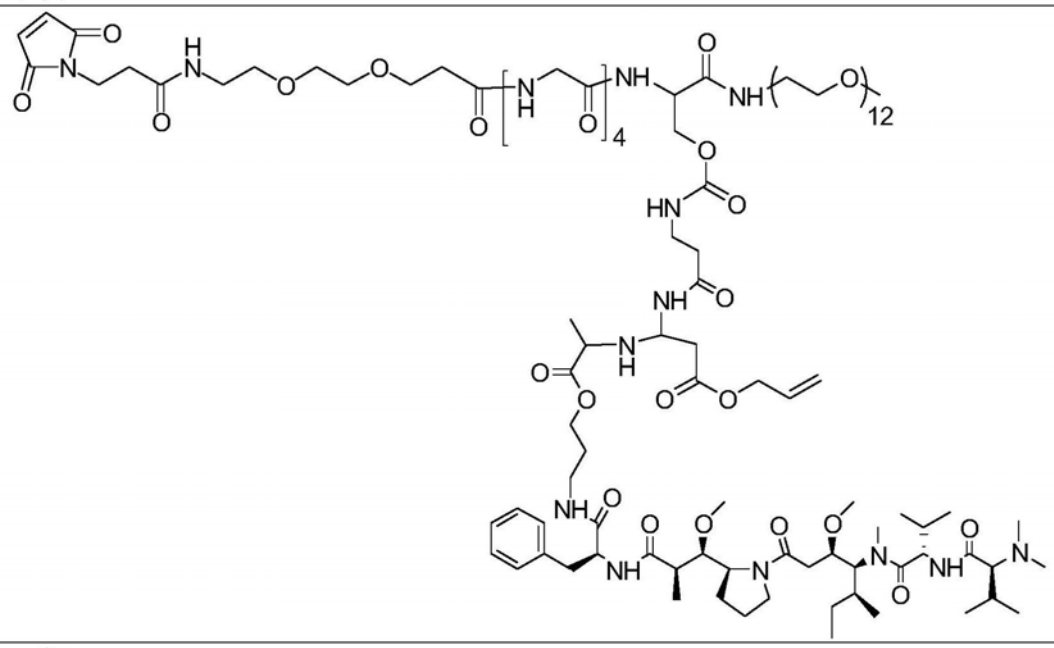
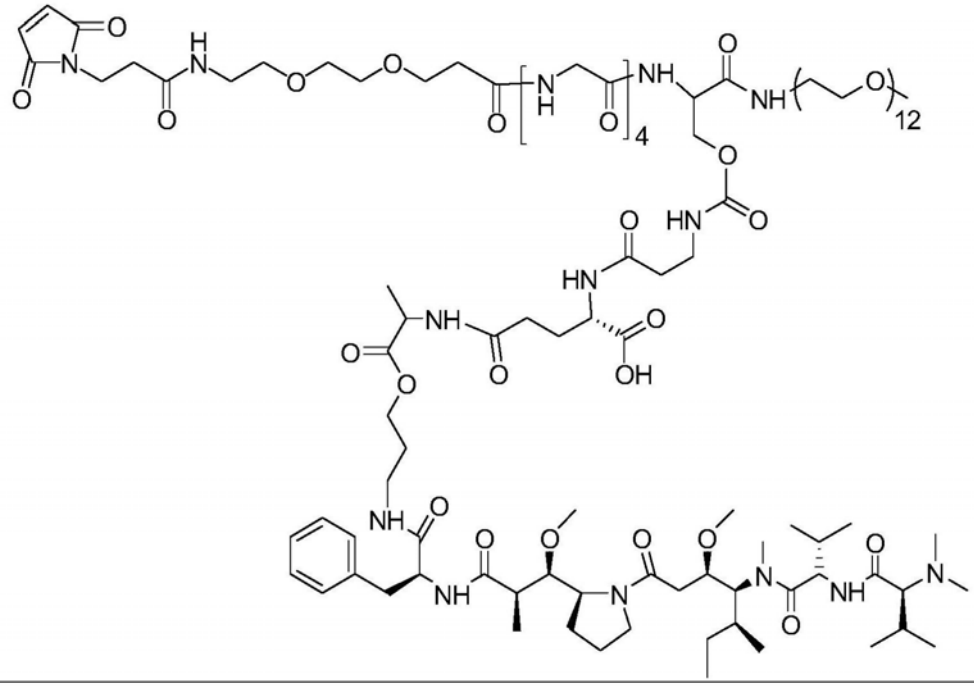
支架编号	结构
第 7 号支架 实施例 1	

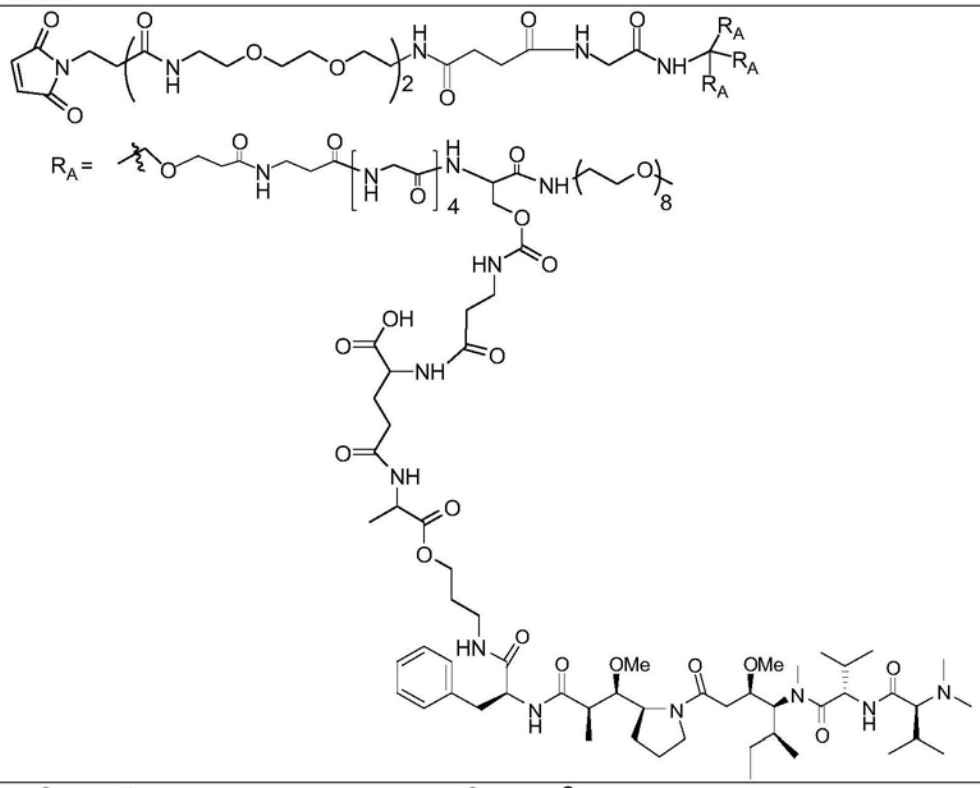
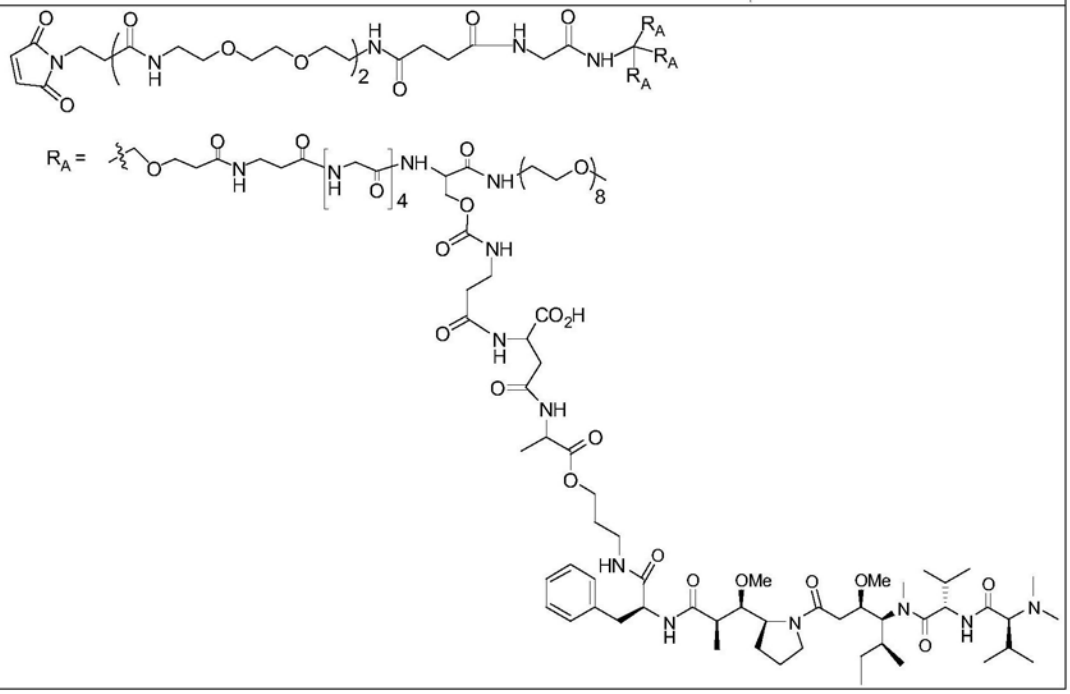
支架编号	结构
第 17 号支架 实施例 2	
第 24 号支架 实施例 6	

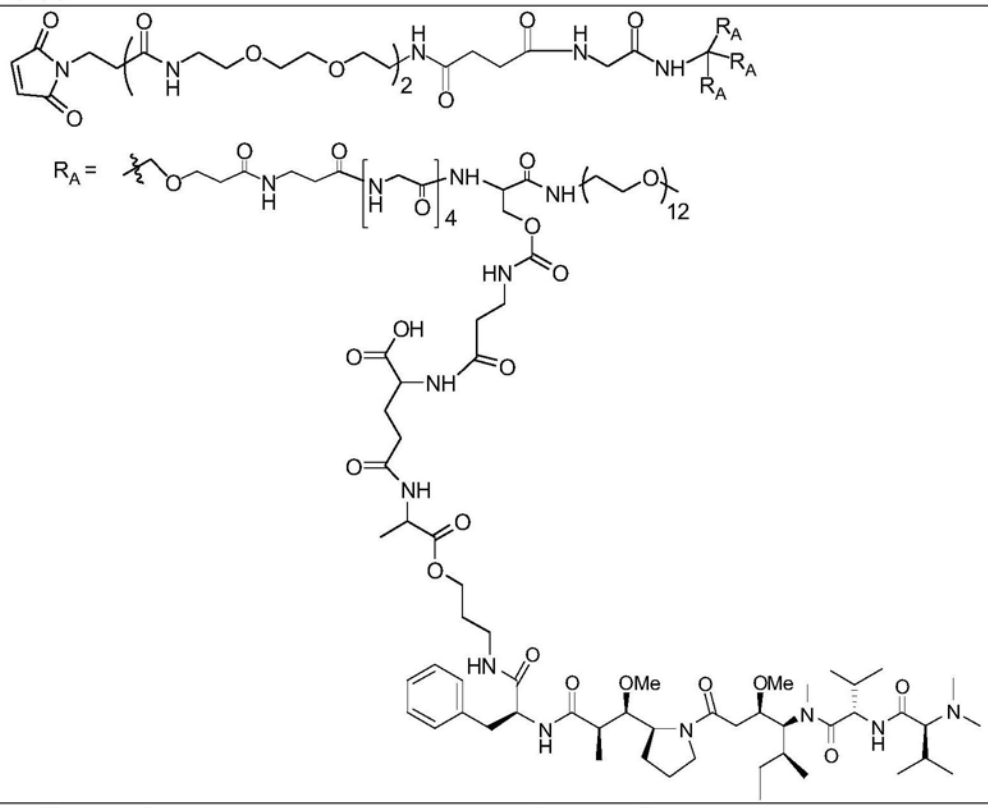
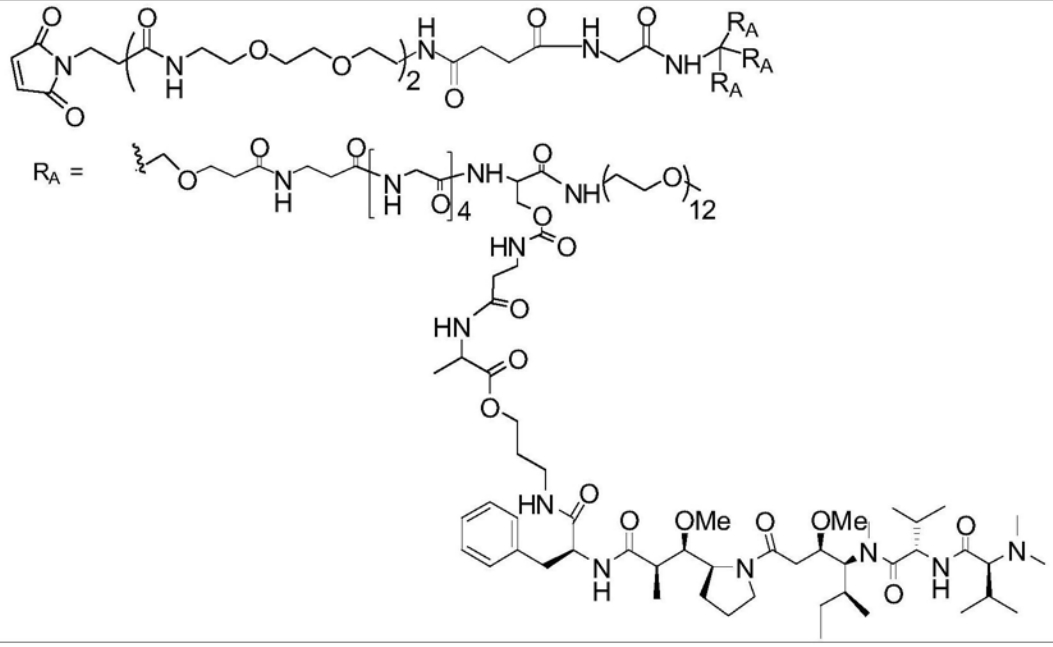
支架编号	结构
第 27 号支架 实施例 8	
第 30 号支架 实施例 10	

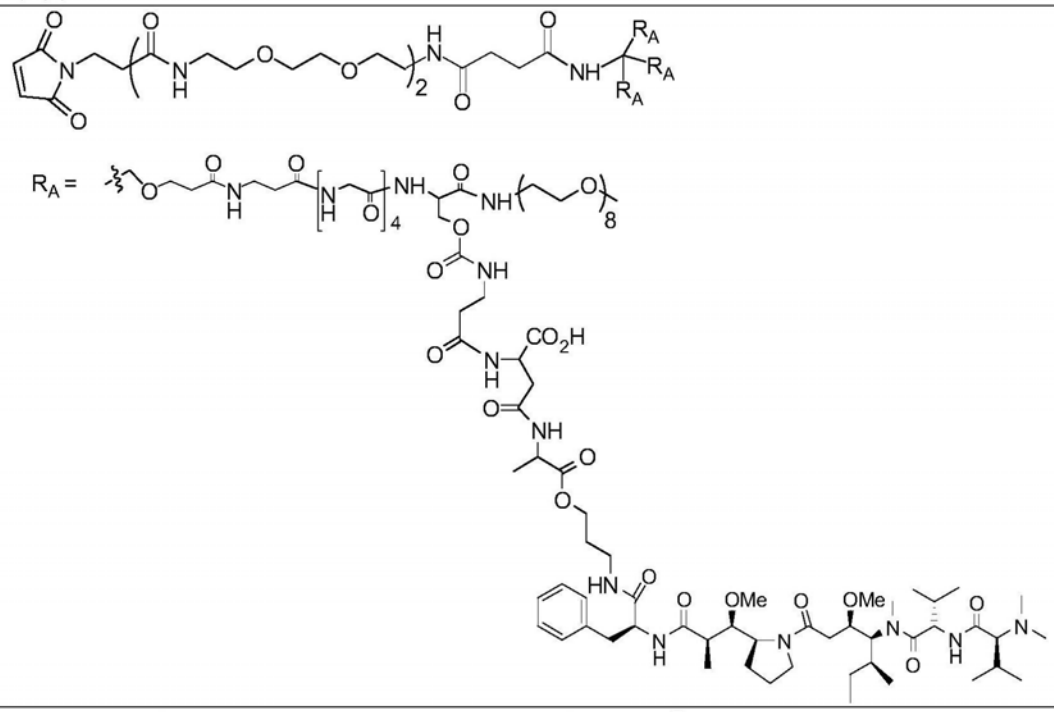
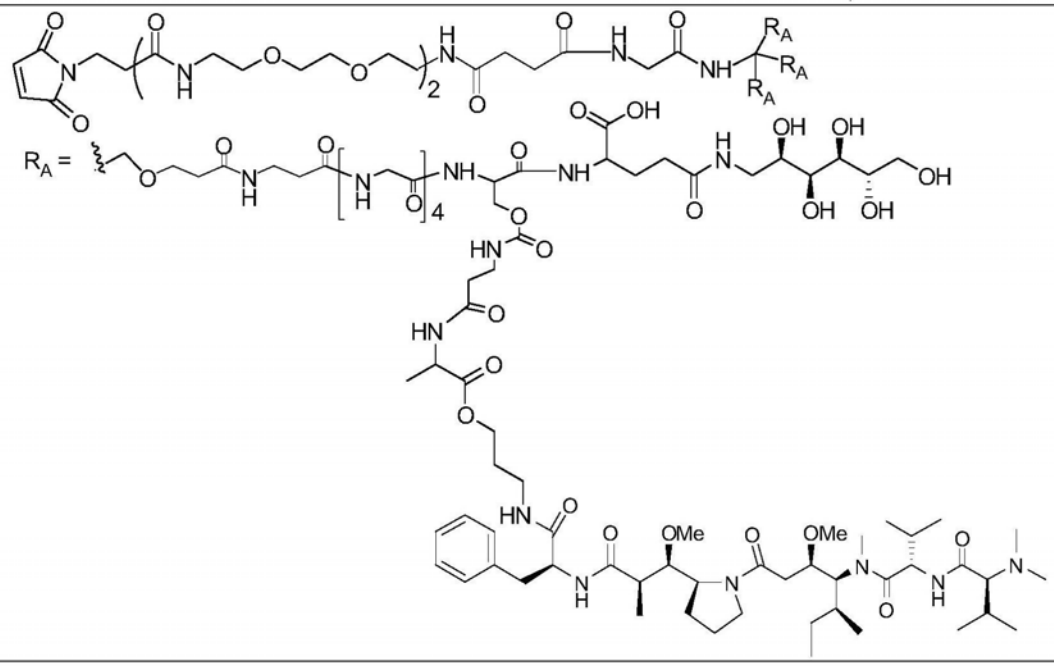
支架编号	结构
第 33 号支架 实施例 12	
第 42 号支架 实施例 17	

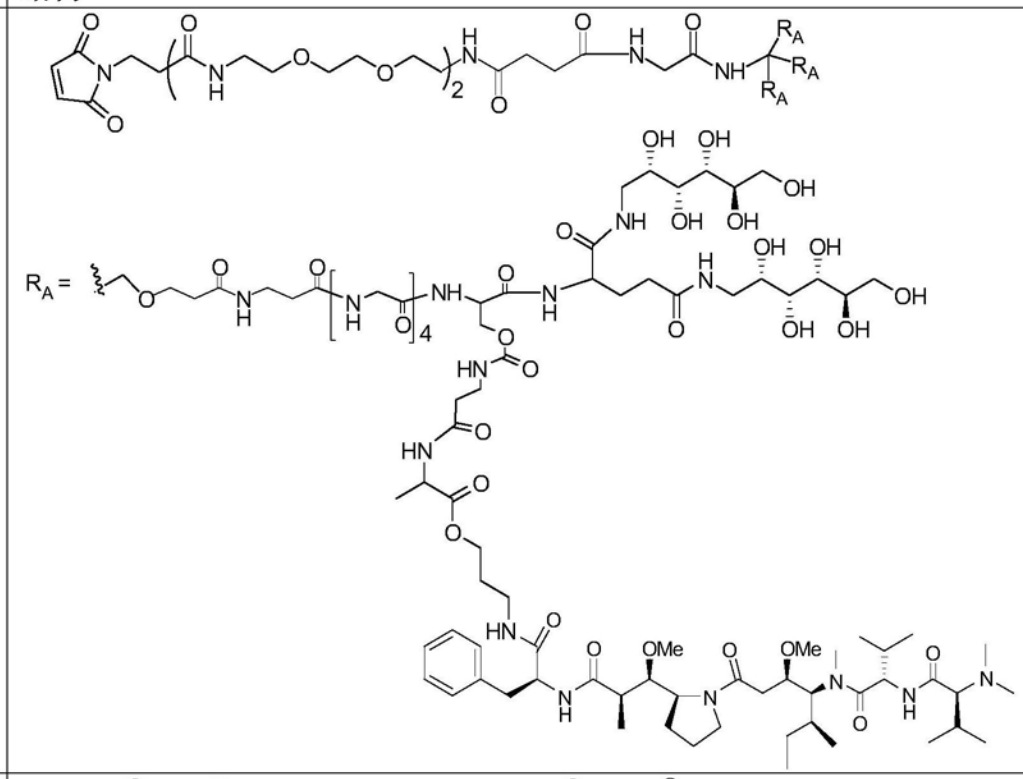
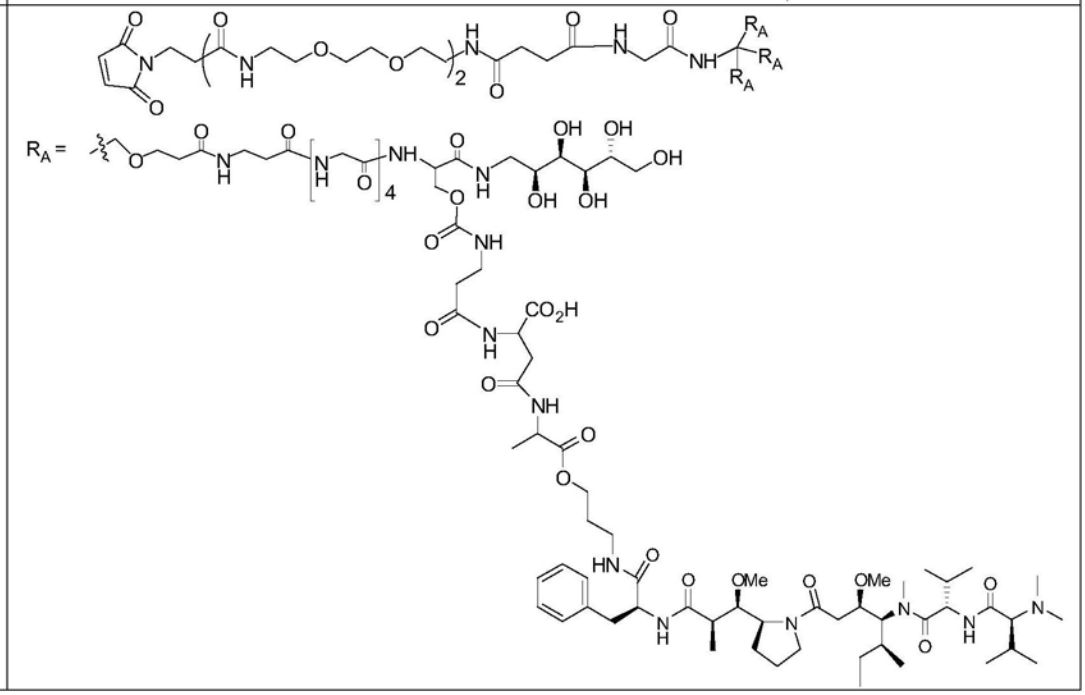
支架编号	结构
第 45 号支架 实施例 19	
第 47 号支架 实施例 21	

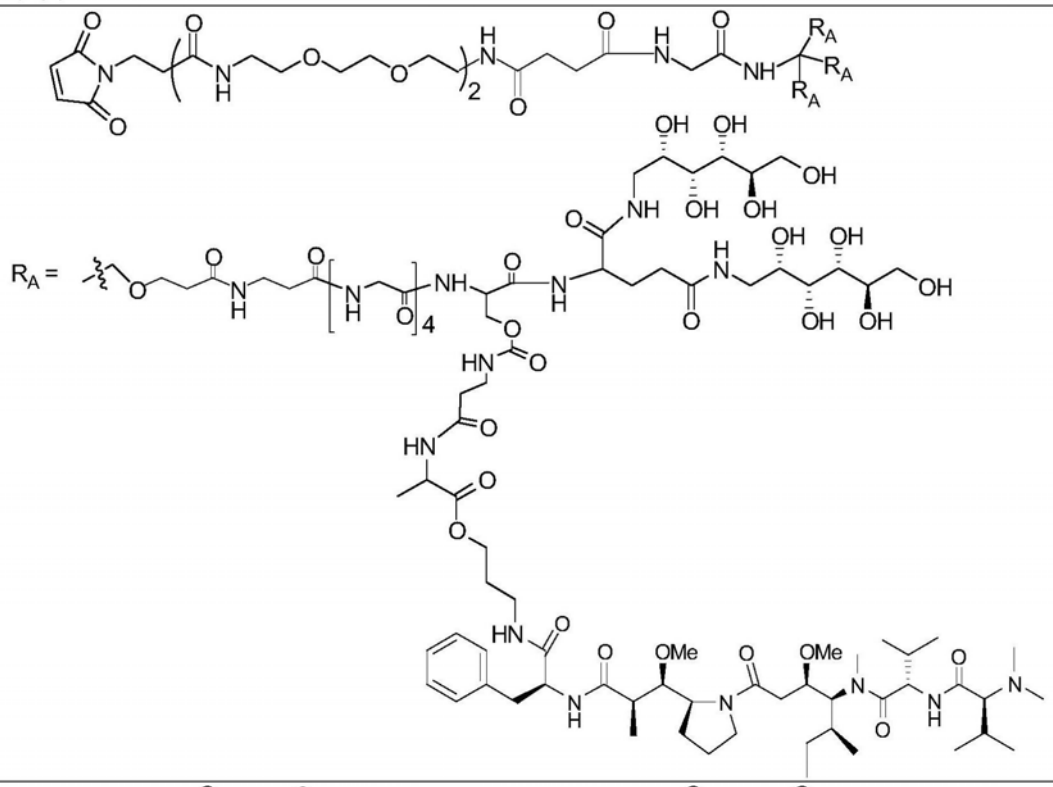
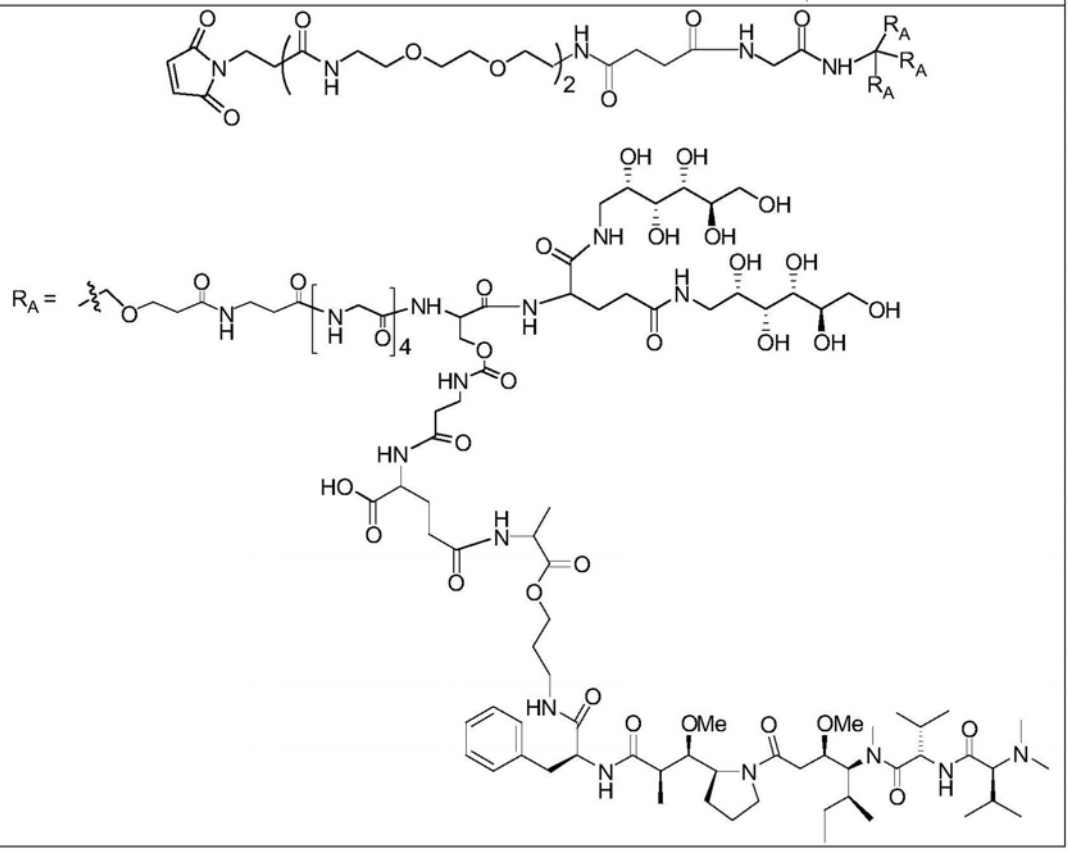
支架编号	结构
第 49 号支架 实施例 22	
第 51 号支架 实施例 23	

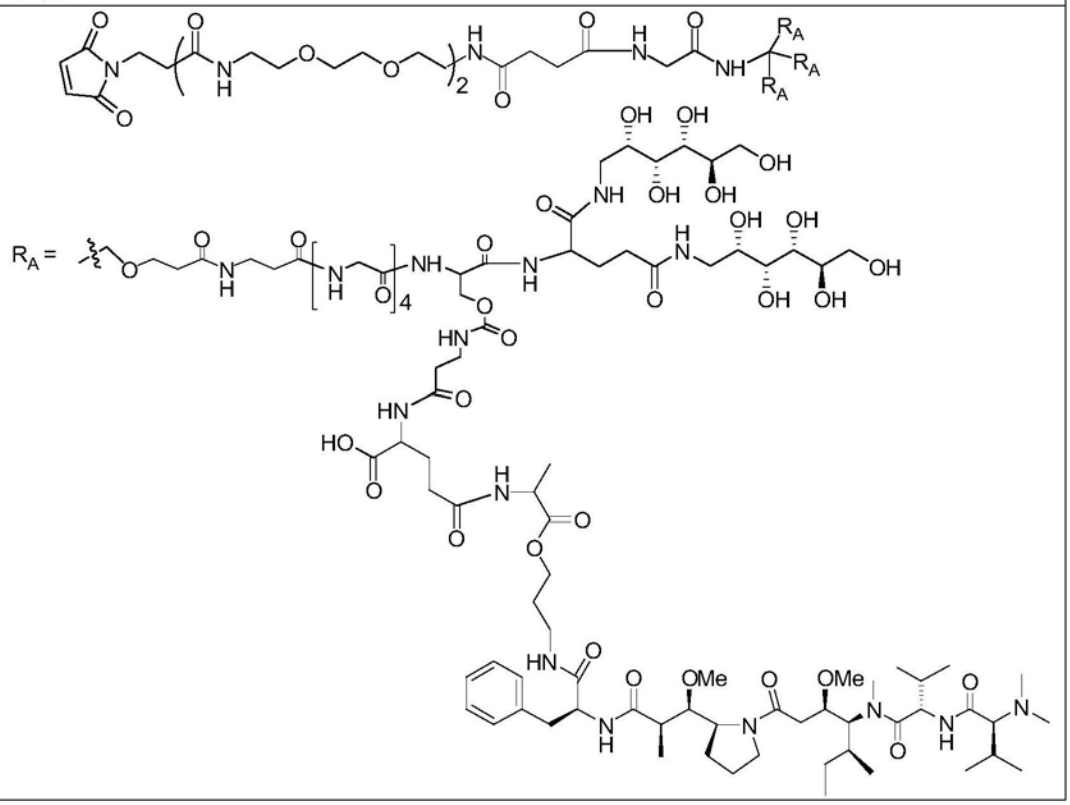
支架编号	结构
第 54 号支架 实施例 25	
第 56 号支架 实施例 26	

支架编号	结构
第 58 号支架 实施例 27	
第 60 号支架 实施例 28	

支架编号	结构
第 65 号支架 实施例 29	
	

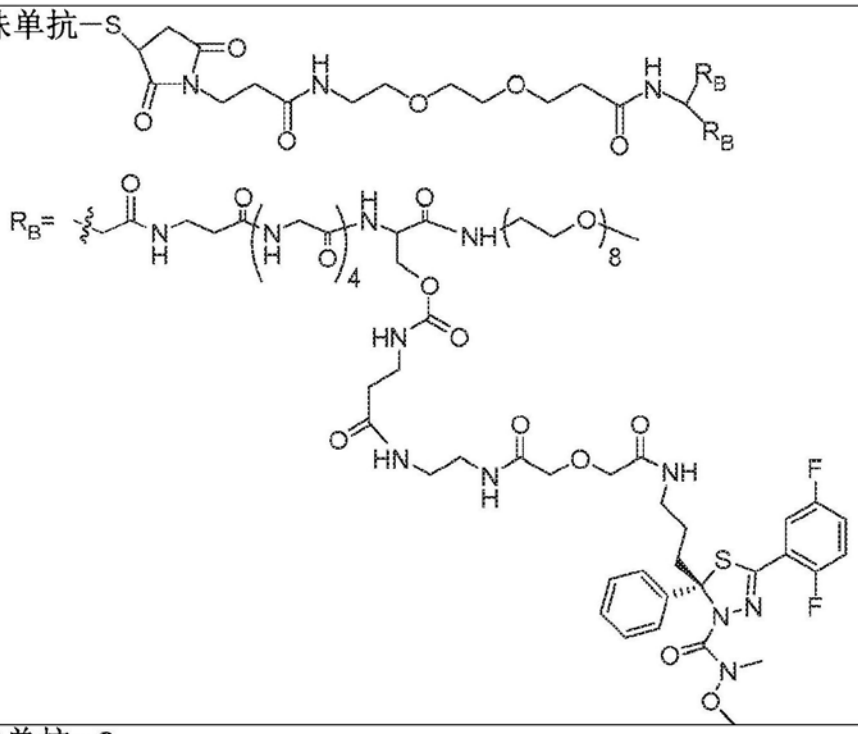
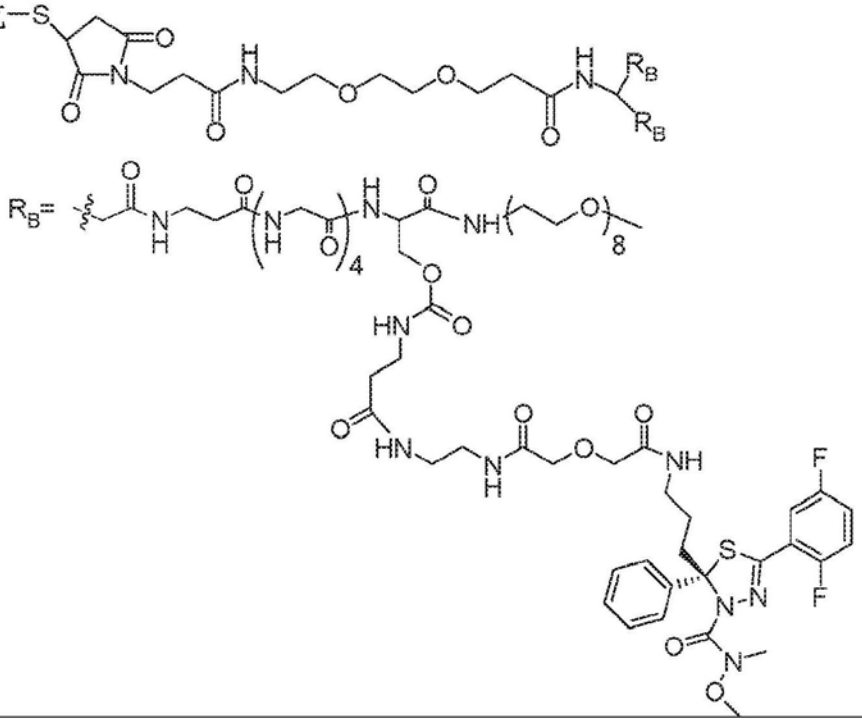
支架编号	结构
	
	

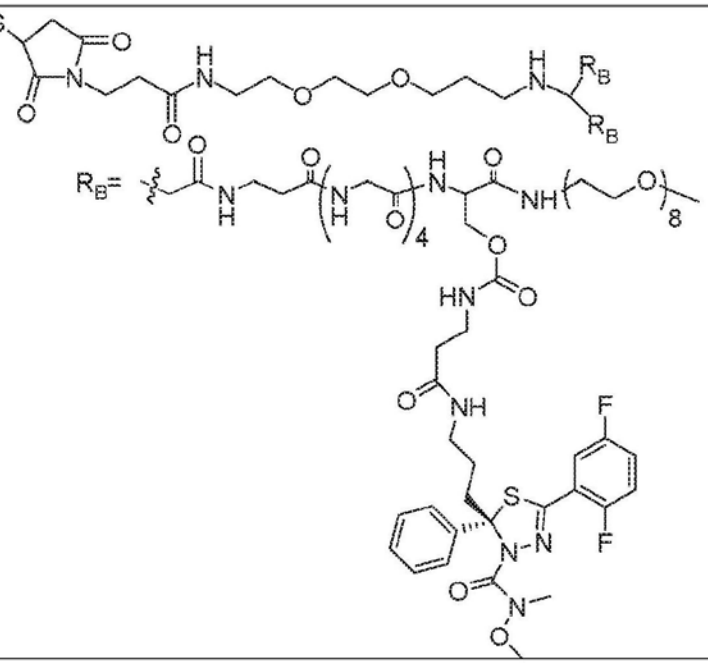
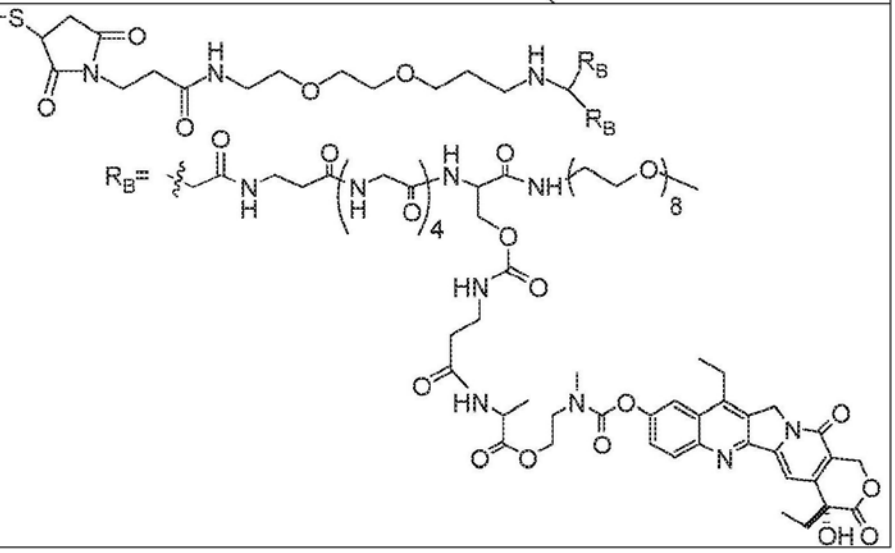
支架编号	结构
第 75 号支架 实施例 32 实施例 36	
第 77 号支架 实施例 33	

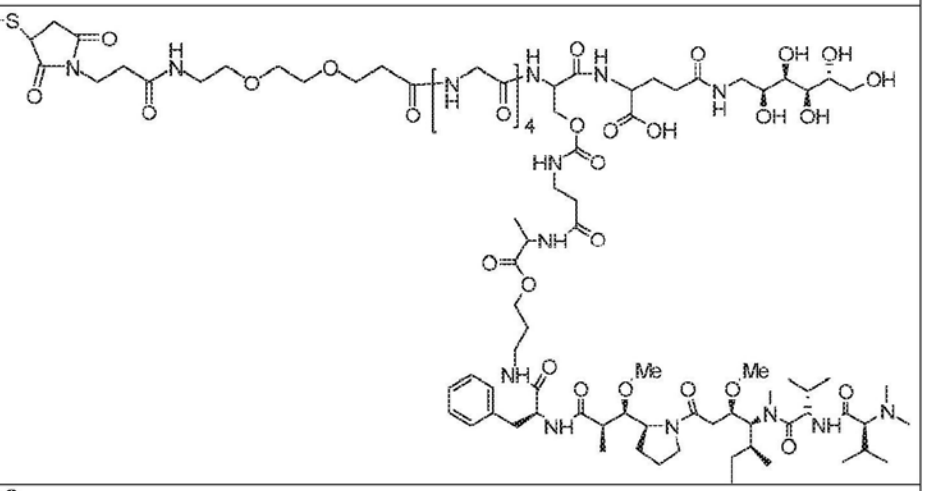
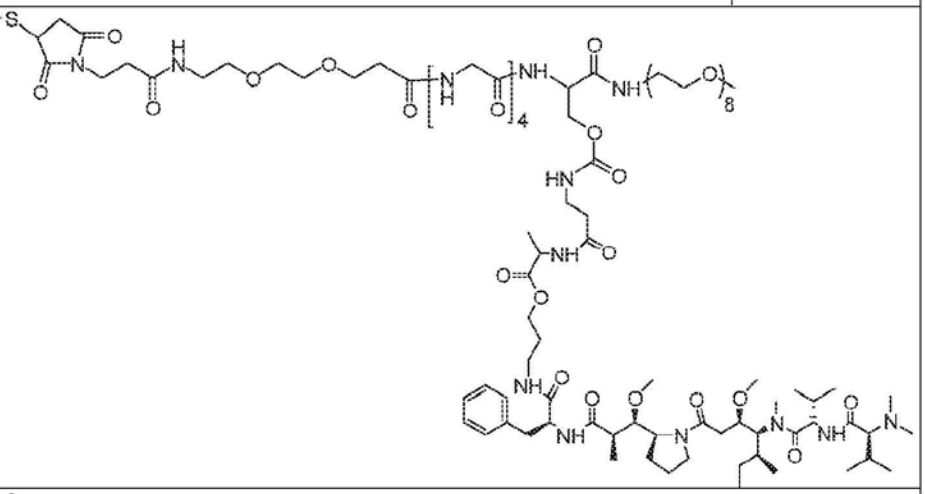
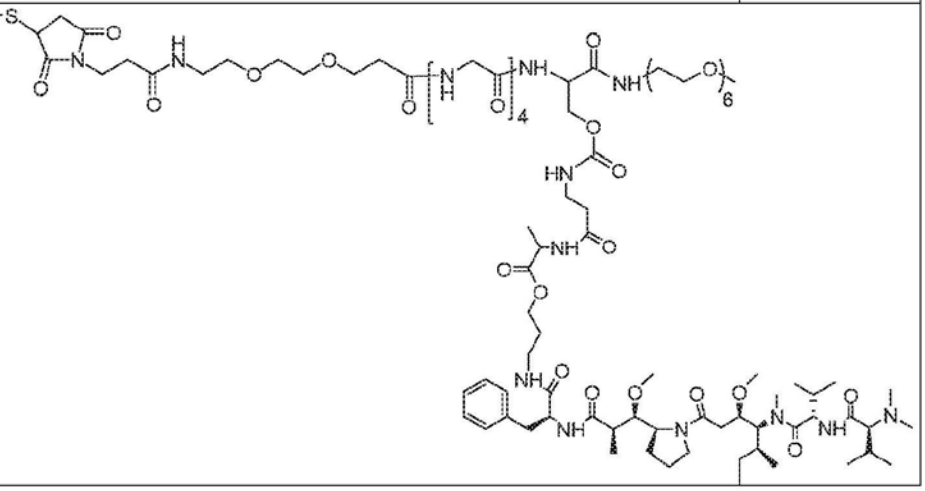
支架编号	结构
第 84 号支架 实施例 38	

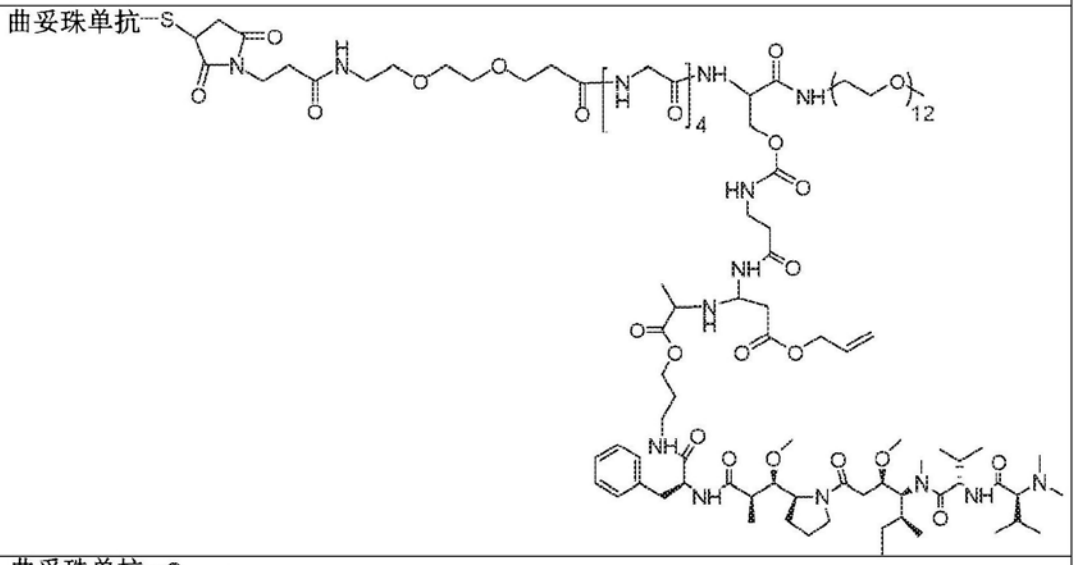
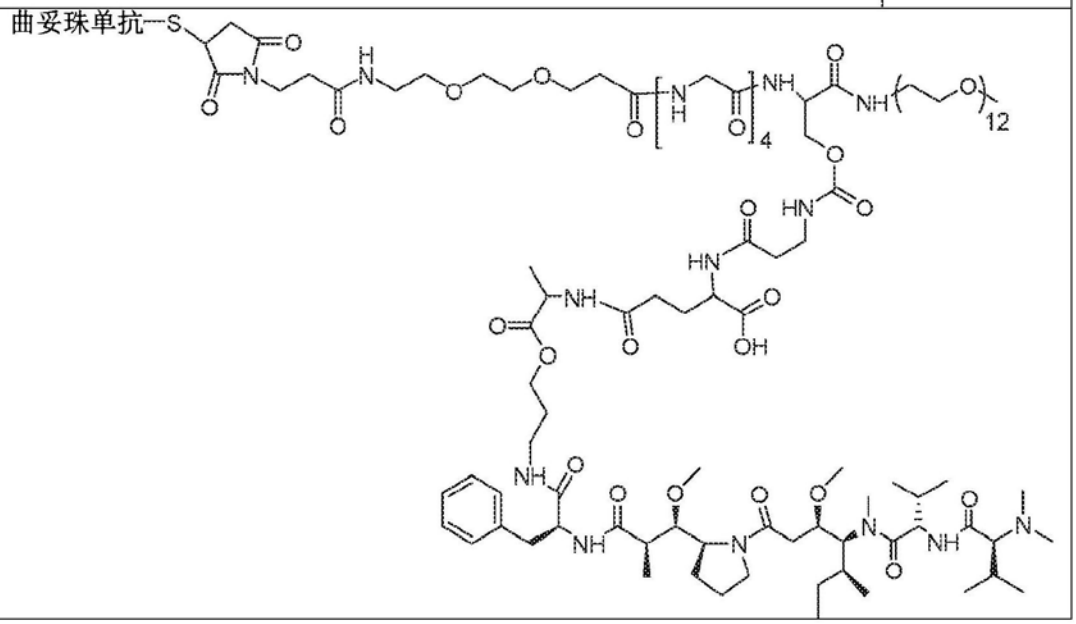
表C

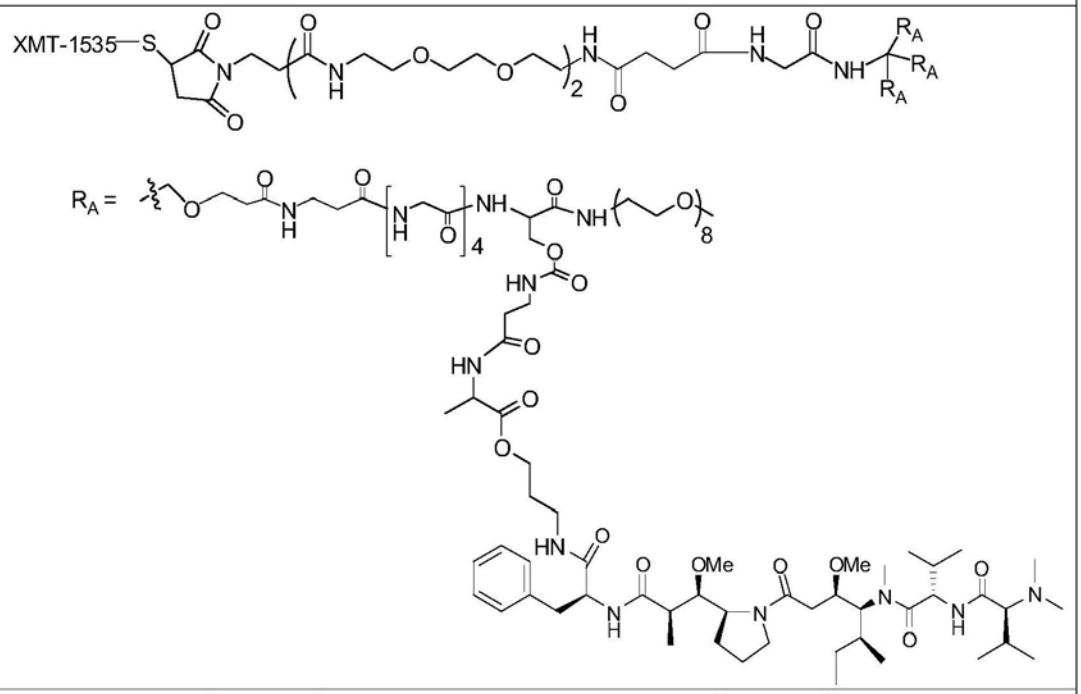
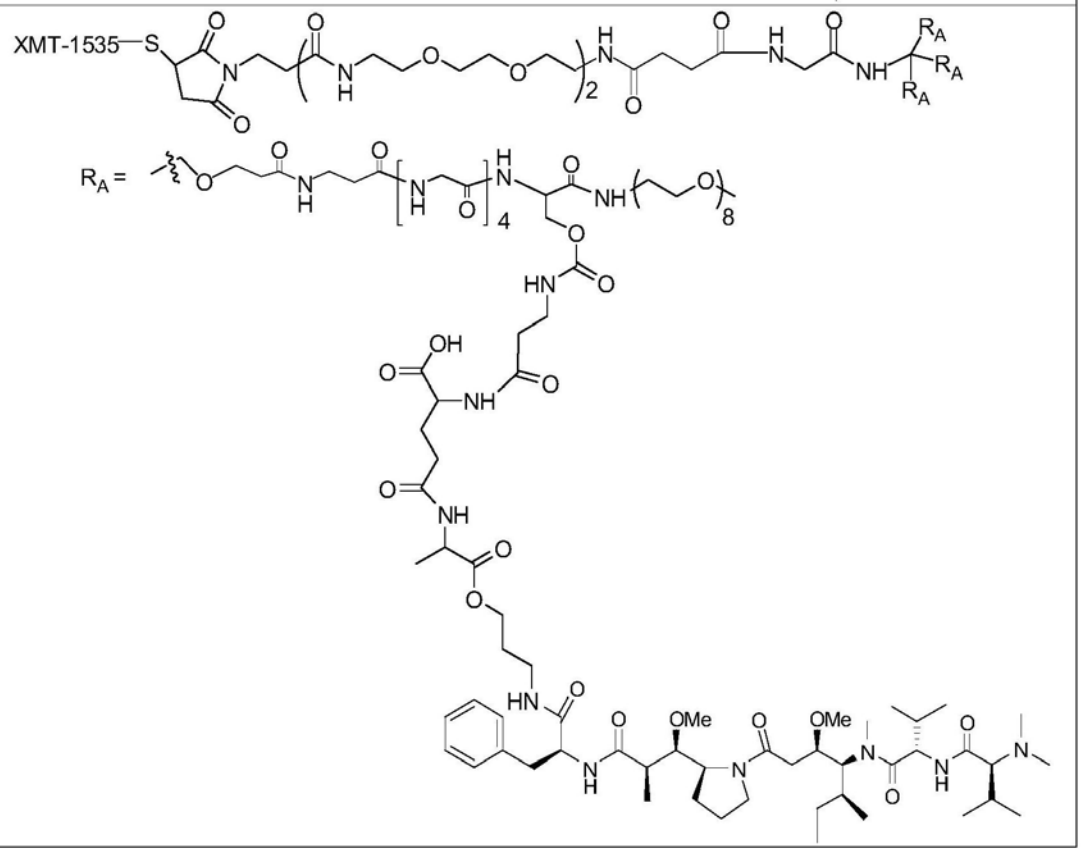
缀合物编号	结构

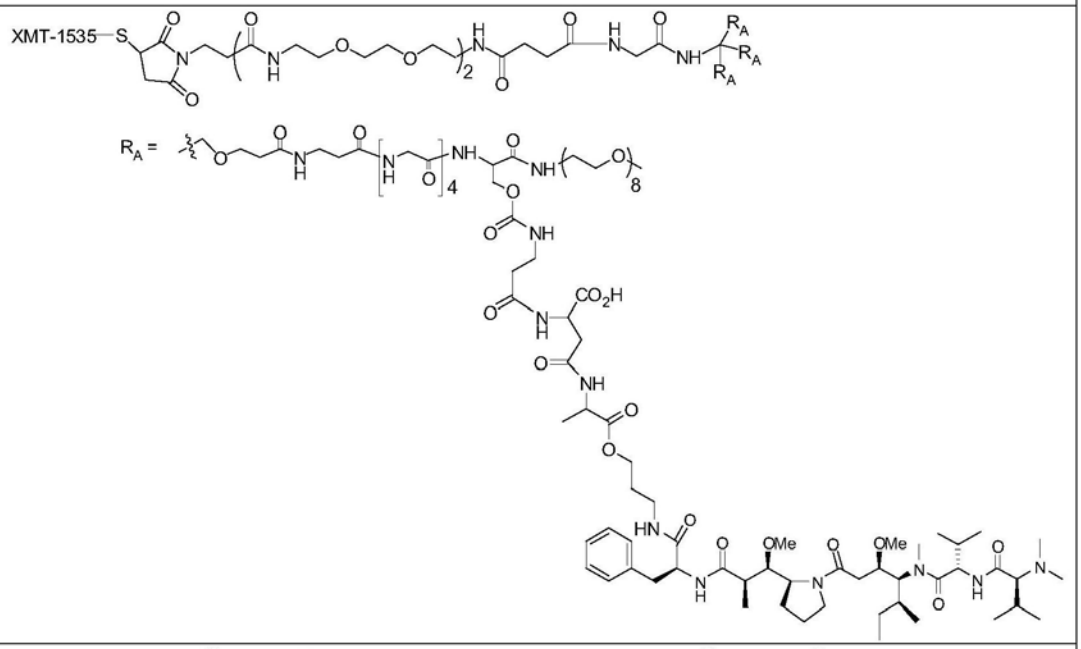
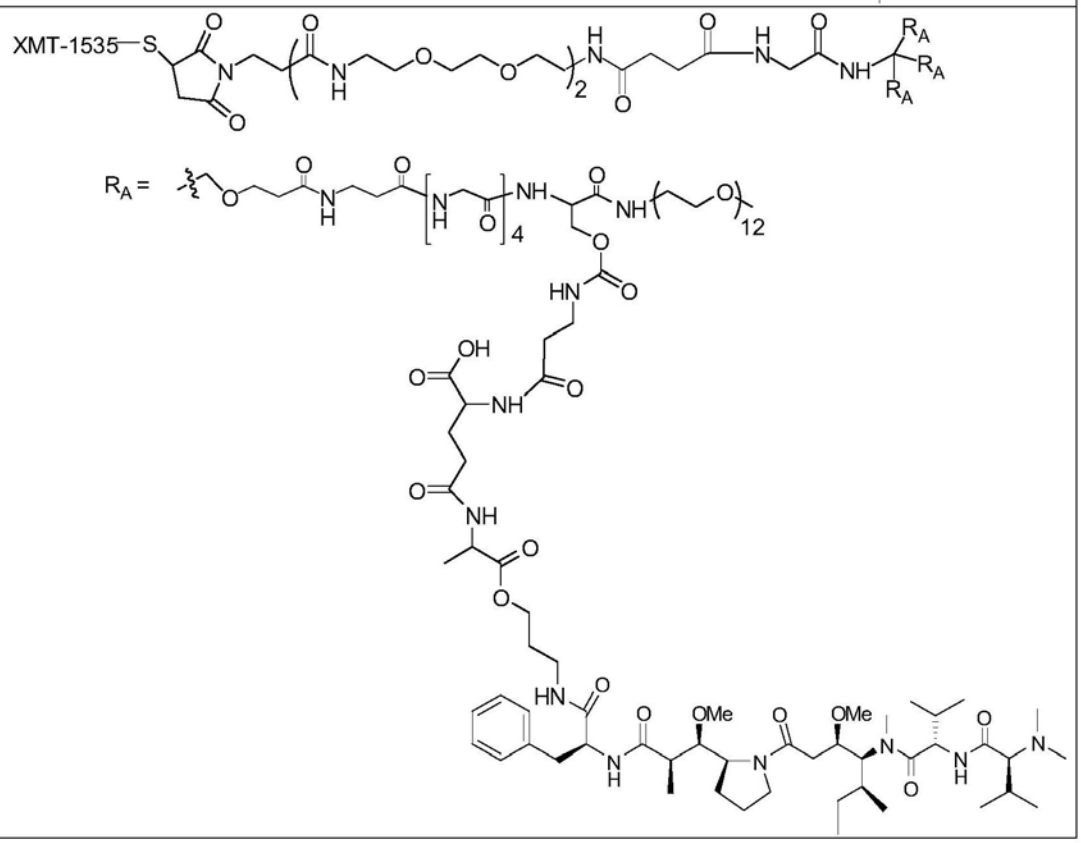
缀合物编号	结构
第 25 号缀合物 实施例 7	曲妥珠单抗−S 
第 28 号缀合物 实施例 9	曲妥珠单抗−S 

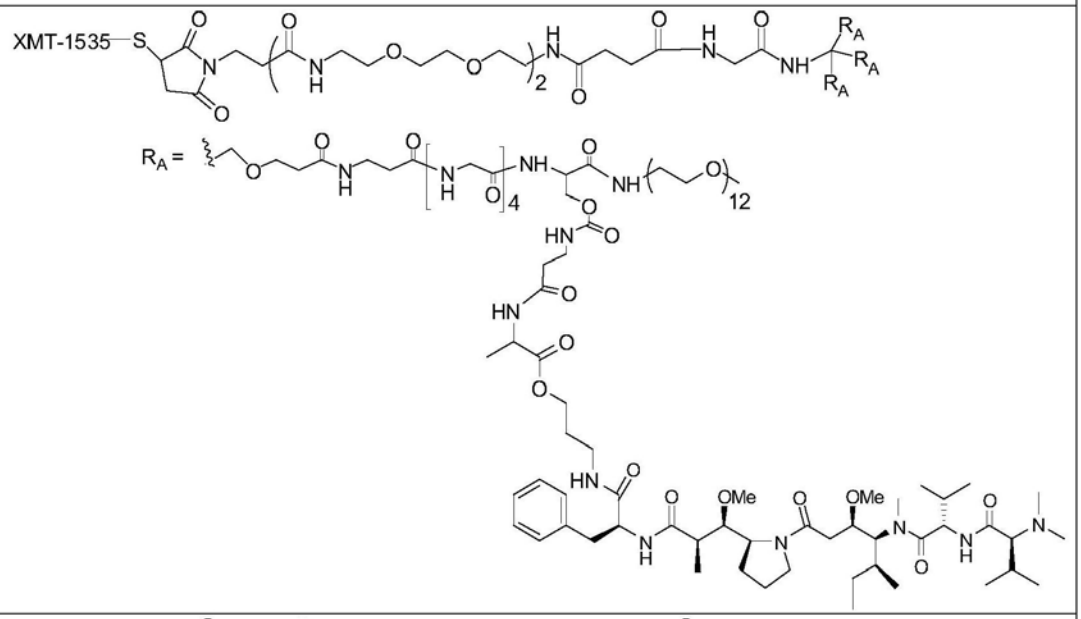
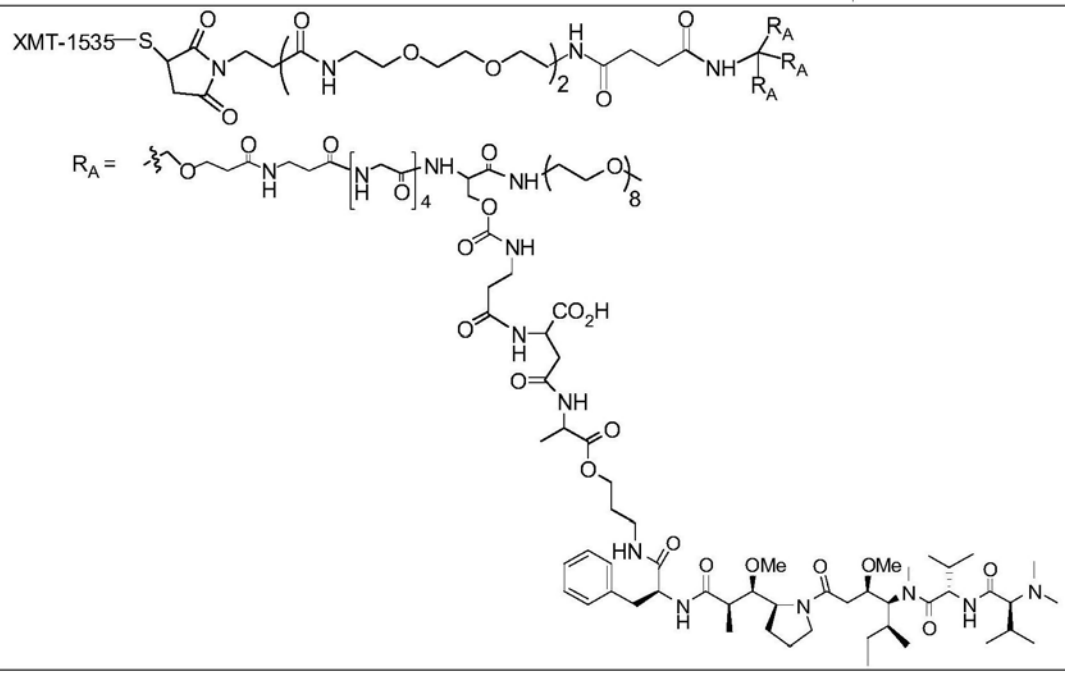
缀合物编号	结构
第 31 号缀合物 实施例 11	曲妥珠单抗–S
第 34 号缀合物 实施例 13	曲妥珠单抗–S

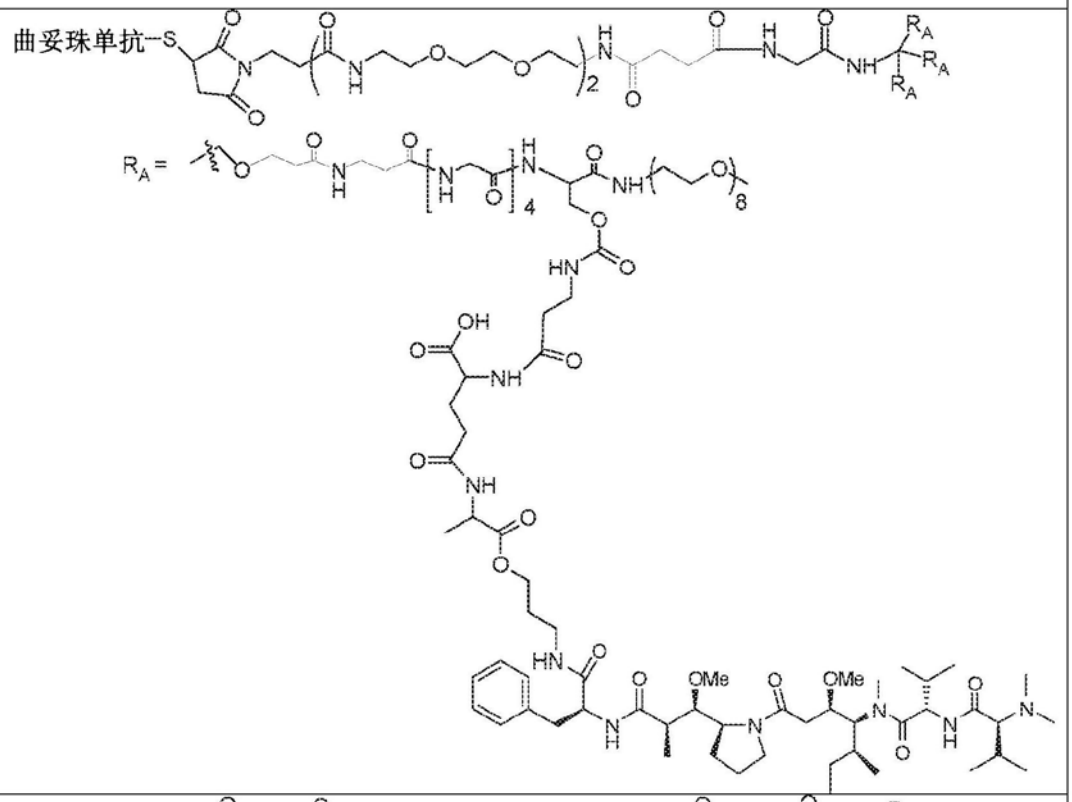
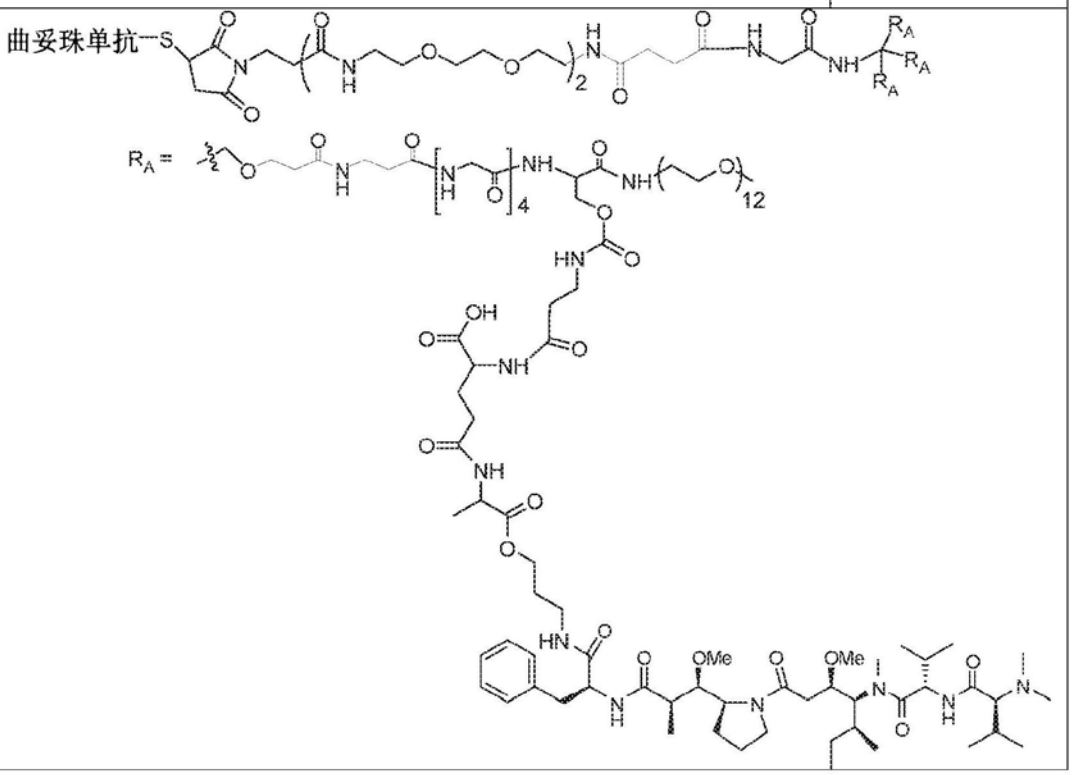
缀合物编号	结构
第 43 号缀合物 实施例 18	曲妥珠单抗-S 
第 46 号缀合物 实施例 20	曲妥珠单抗-S 
第 48 号缀合物 实施例 21	曲妥珠单抗-S 

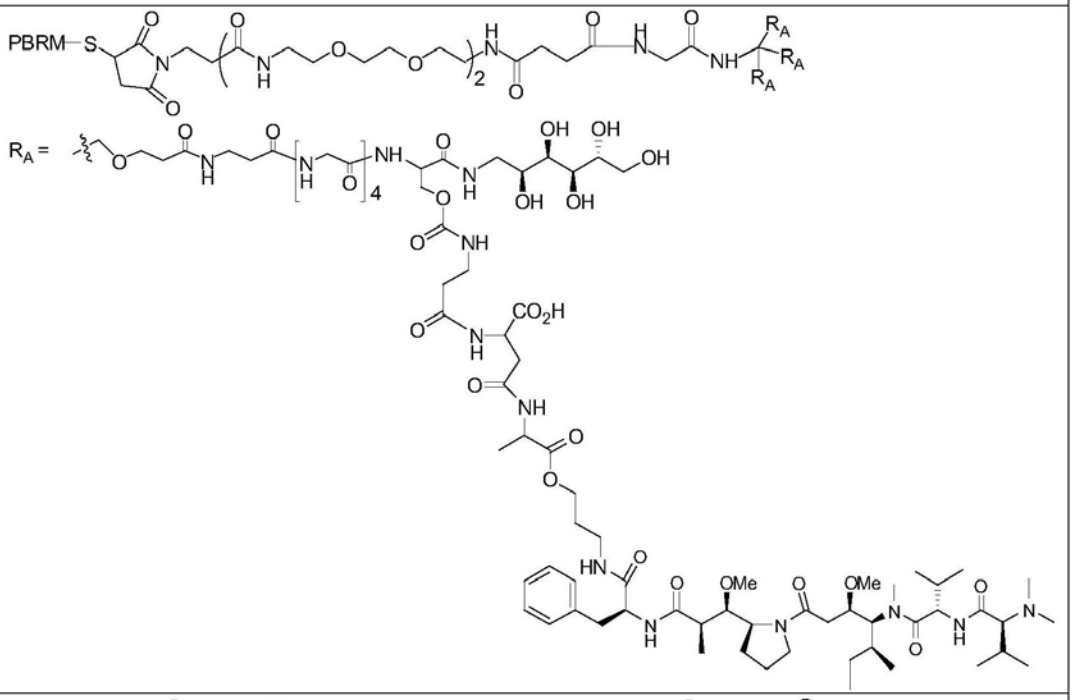
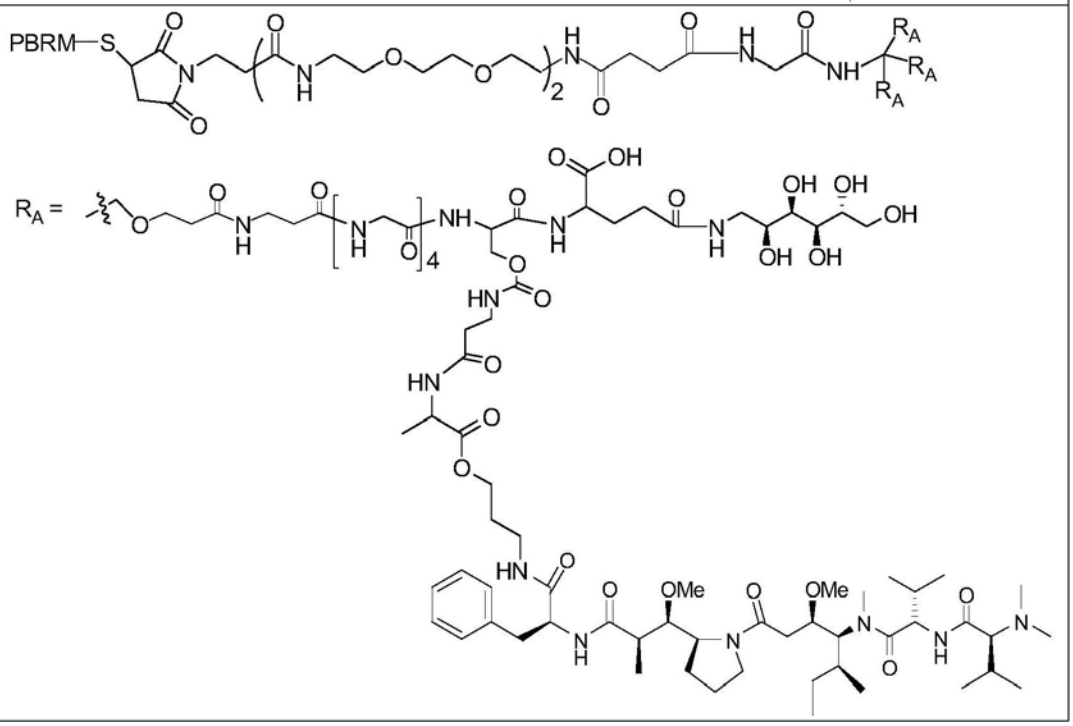
缀合物编号	结构
第 50 号缀合物 实施例 22	
第 52 号缀合物 实施例 23	

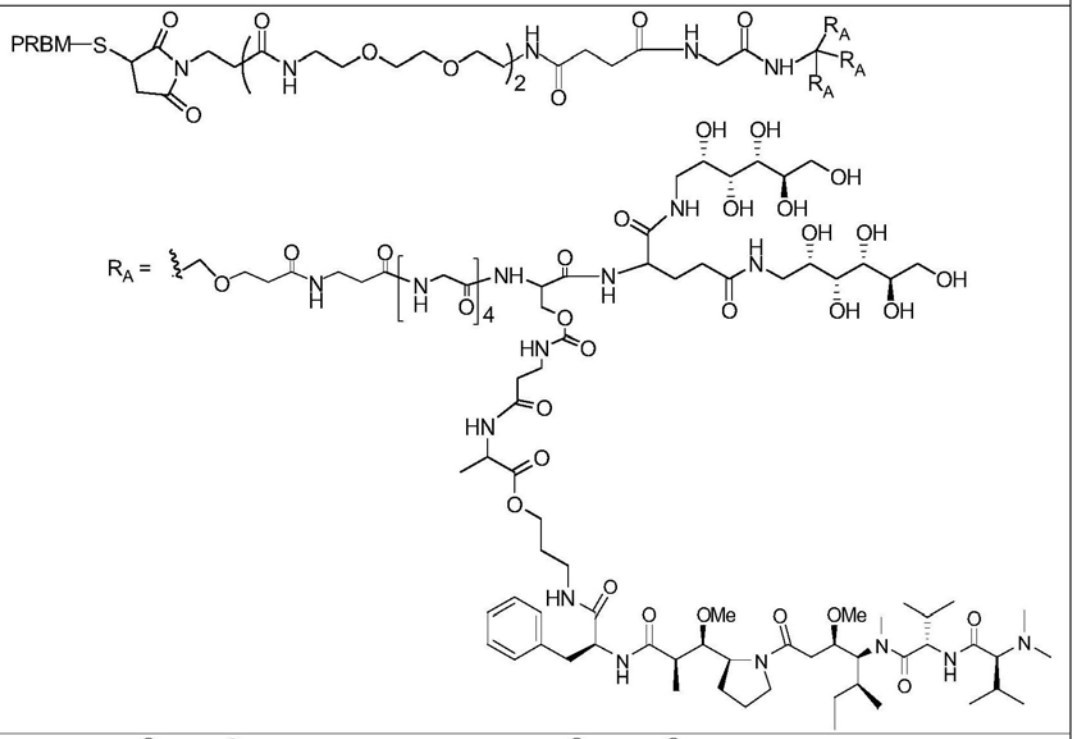
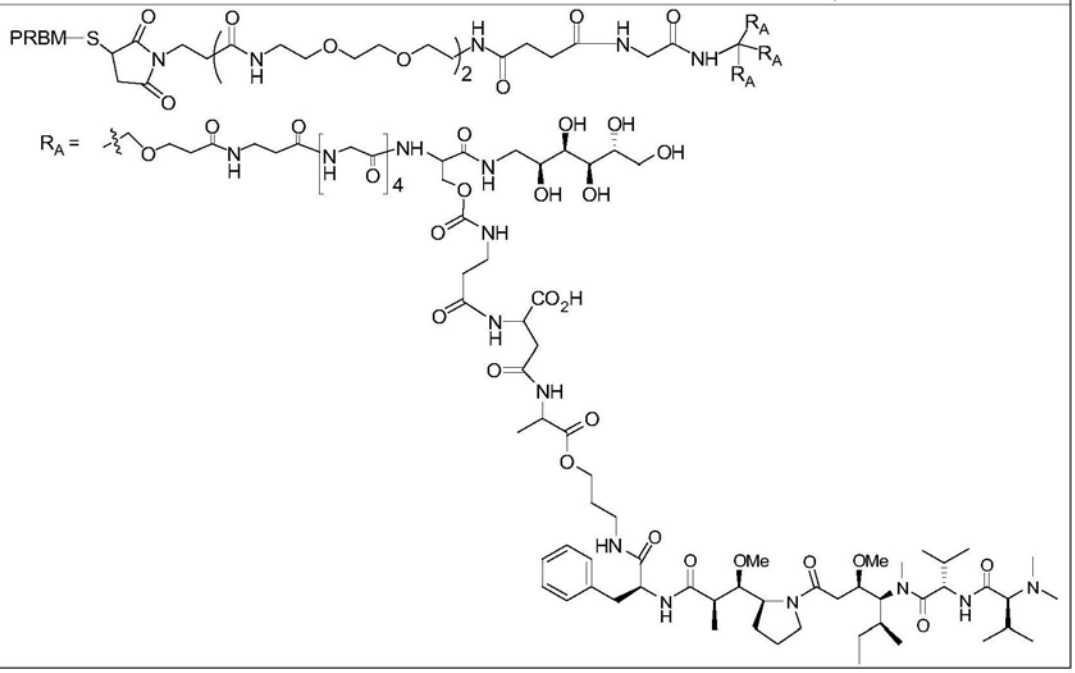
缀合物编号	结构
第 53 号缀合物 实施例 24	
第 55 号缀合物 实施例 25	

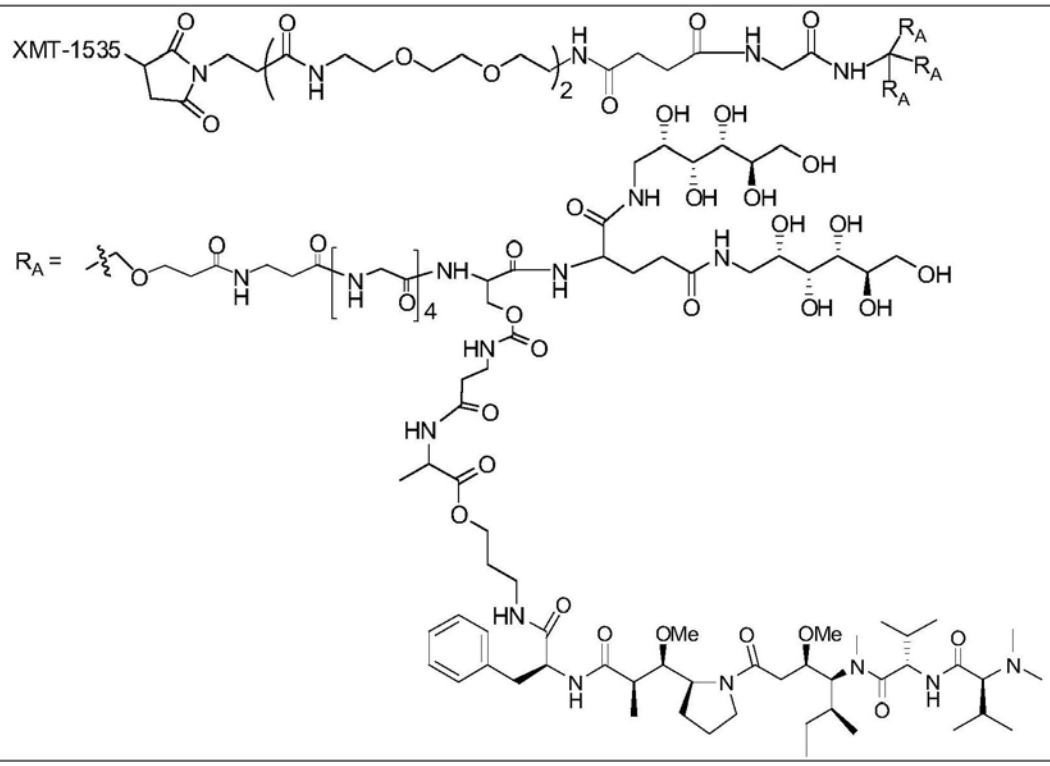
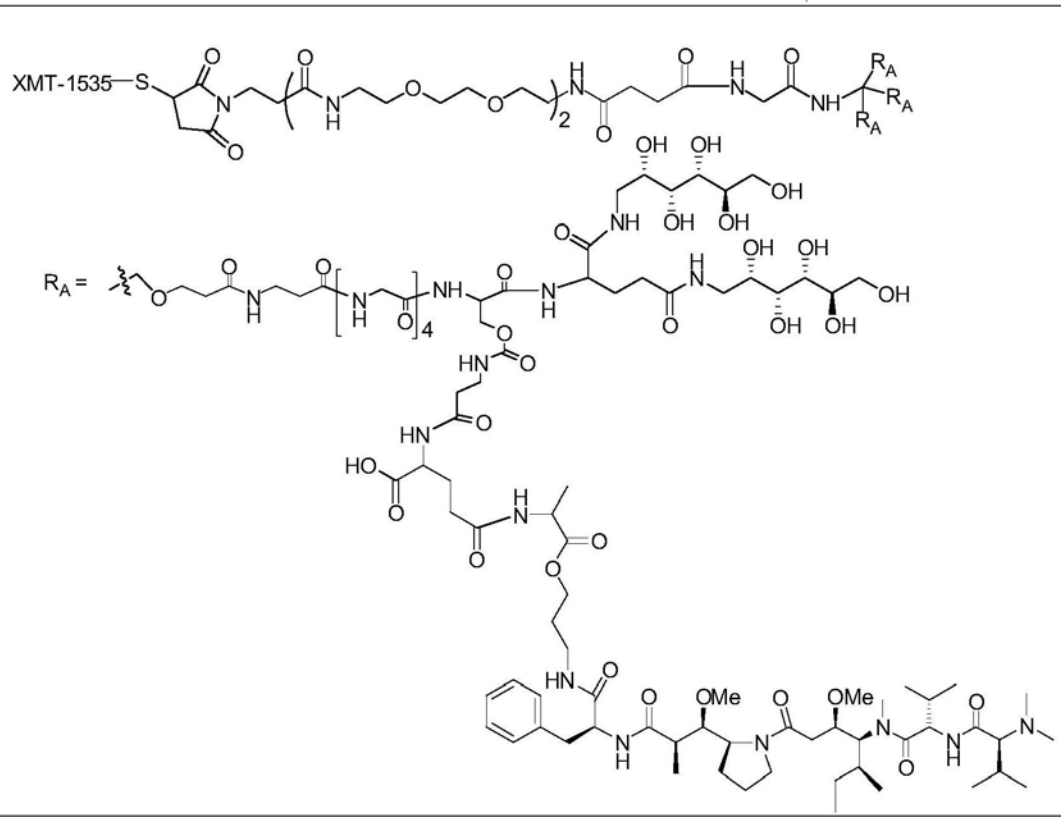
缀合物编号	结构
第 57 号缀合物 实施例 26	
第 59 号缀合物 实施例 27	

缀合物编号	结构
第 61 号缀合物 实施例 28	
第 66 号缀合物 实施例 29 缀合物 79 实施例 35	

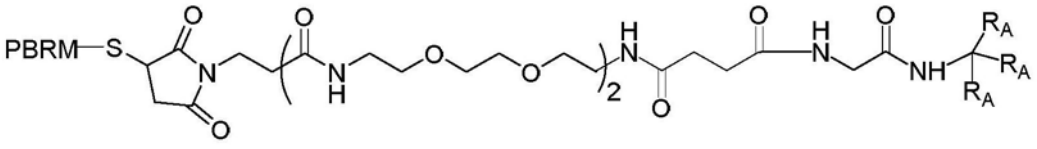
缀合物编号	结构
第 67 号缀合物 实施例 30	
第 68 号缀合物 实施例 31	

缀合物编号	结构
	
	

缀合物编号	结构
	
	

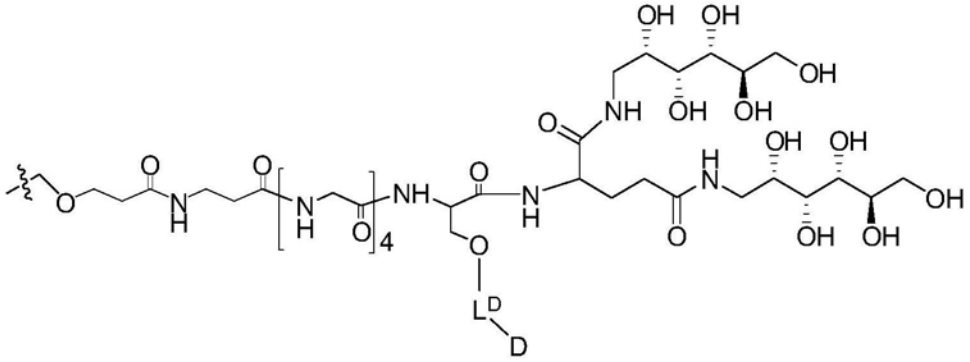
缀合物编号	结构
第 76 号缀合物 实施例 33 第 83 号缀合物 实施例 37	
第 78 号缀合物 实施例 34 第 85 号缀合物 实施例 38	

[0508] 在一些实施方案中,蛋白质-药物缀合物是式(XXX)的缀合物:

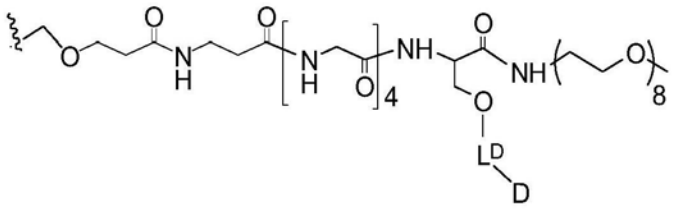


(XXX)，

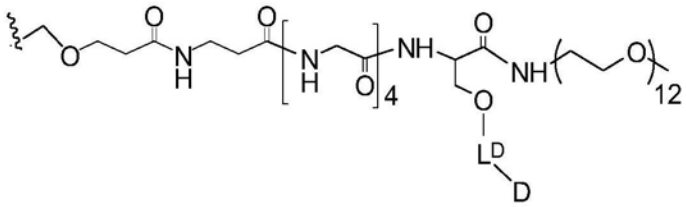
其中各R_A是



，

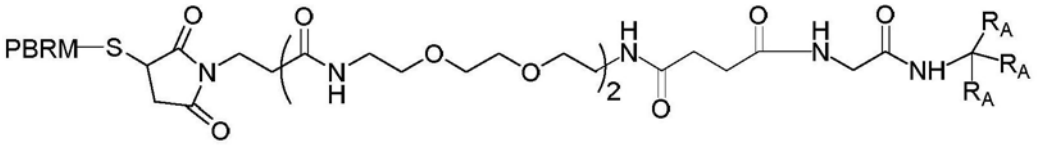


，或



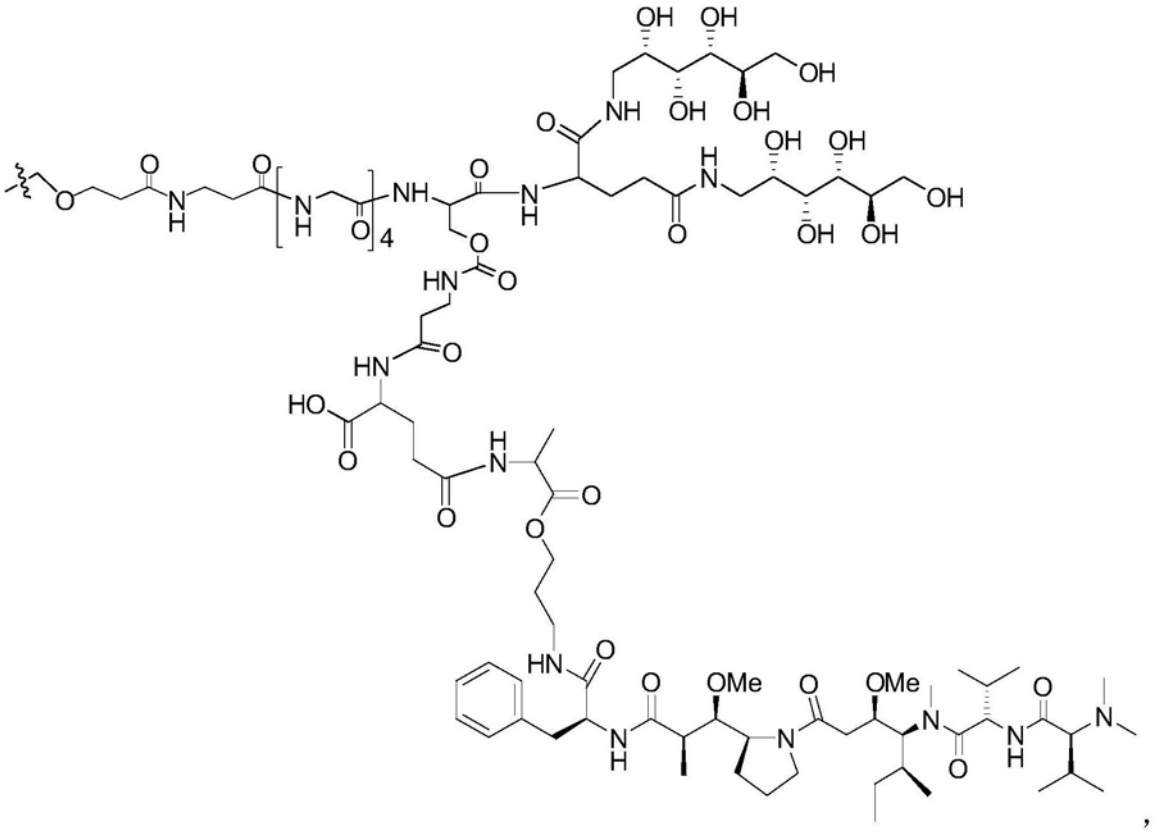
。

[0509] 在其它实施方案中，蛋白质-药物缀合物是式(XXX)的缀合物：

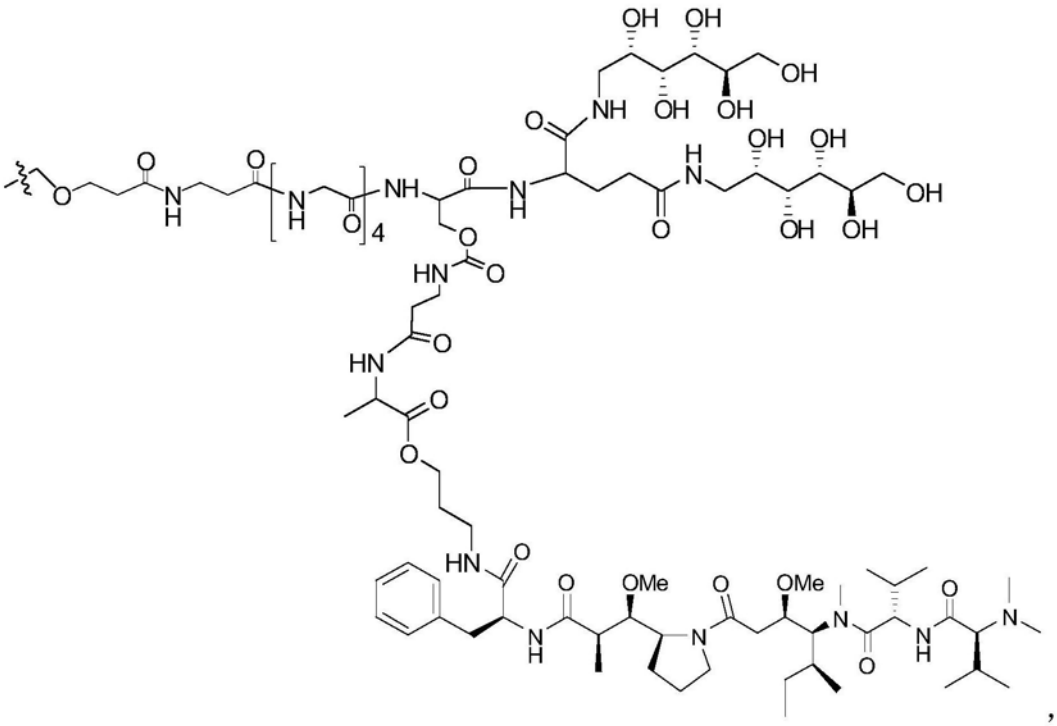


(XXX)，

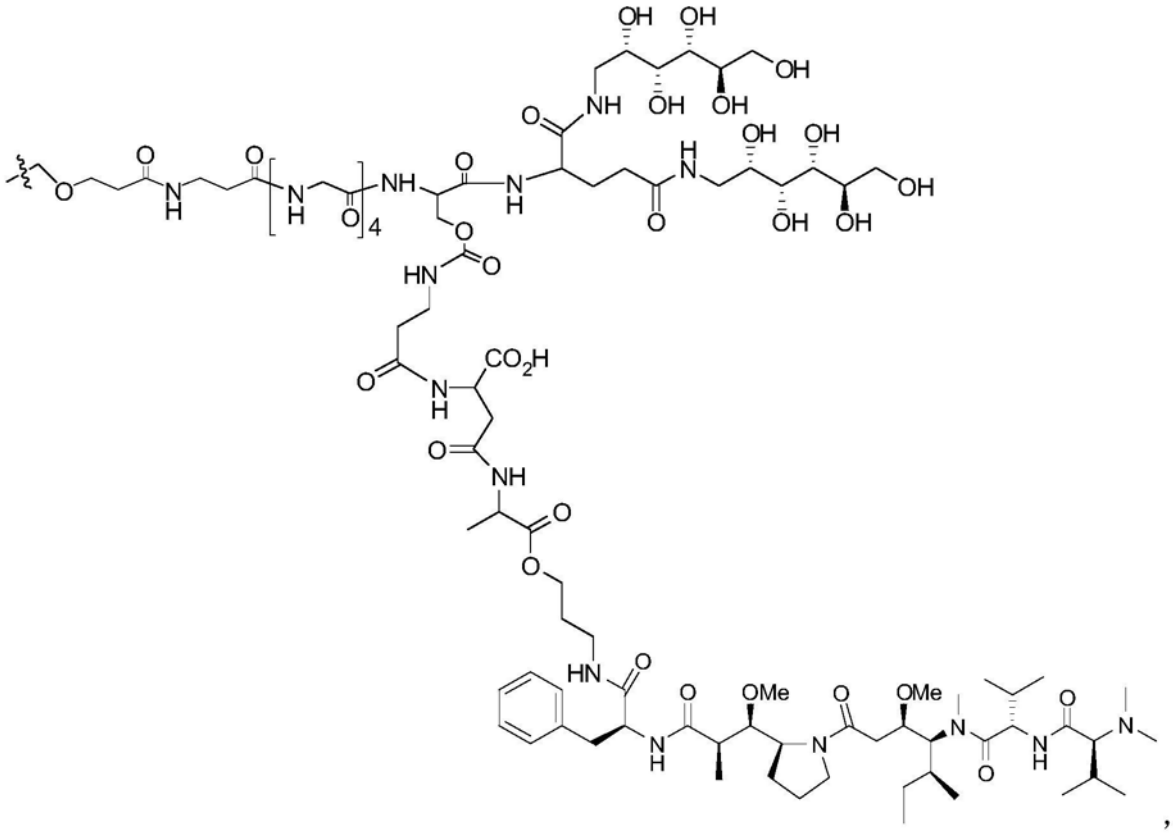
其中各R_A是



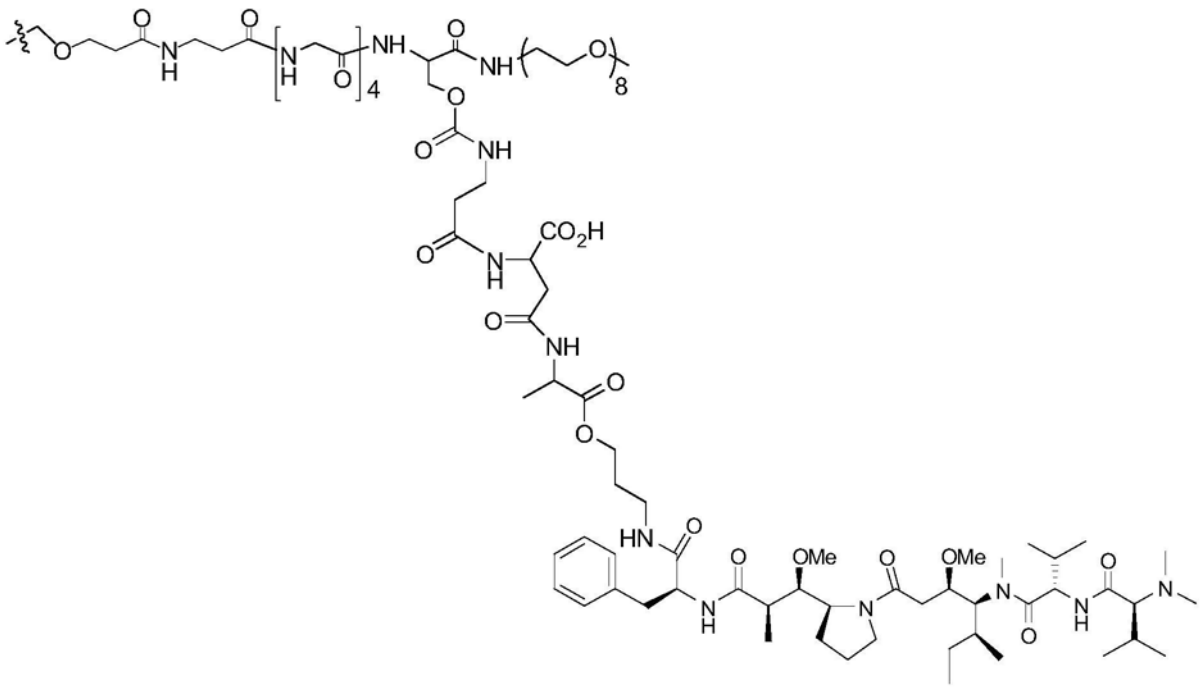
,



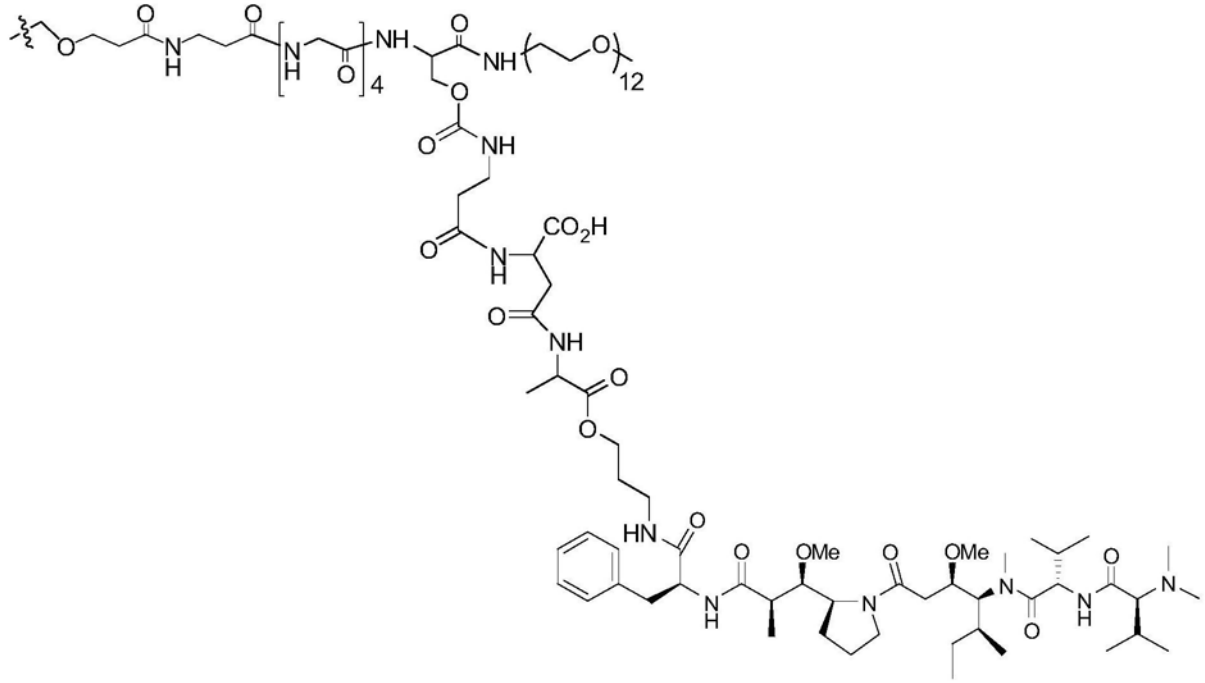
,



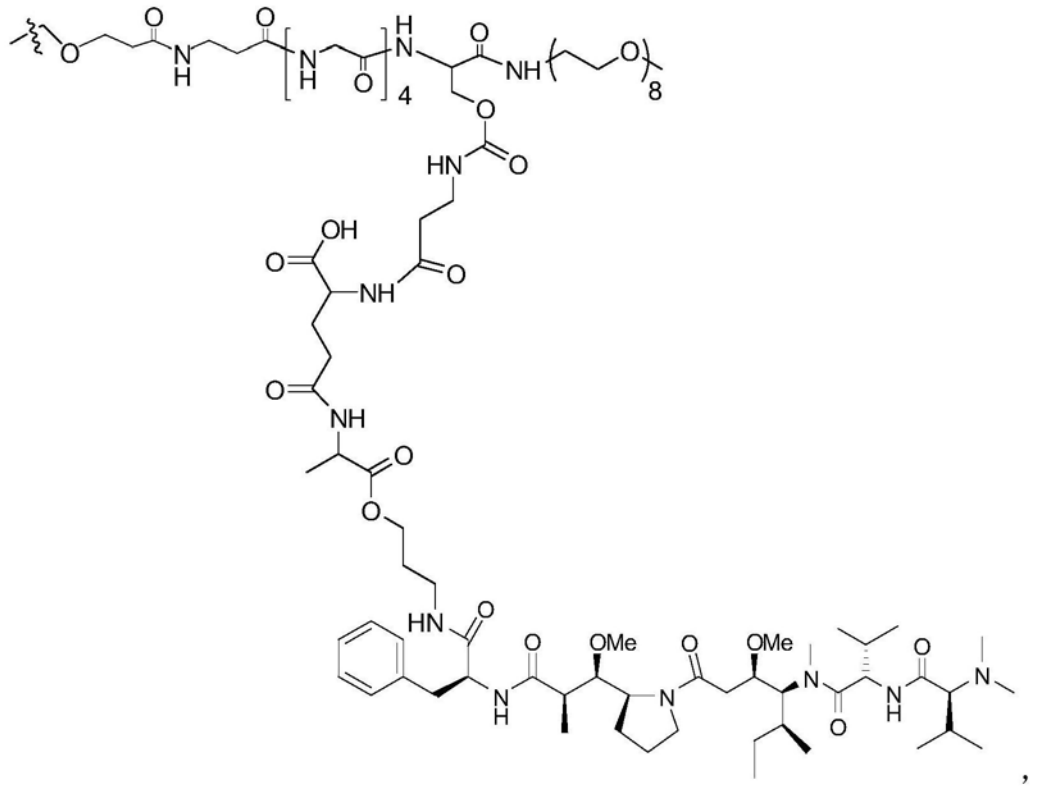
,



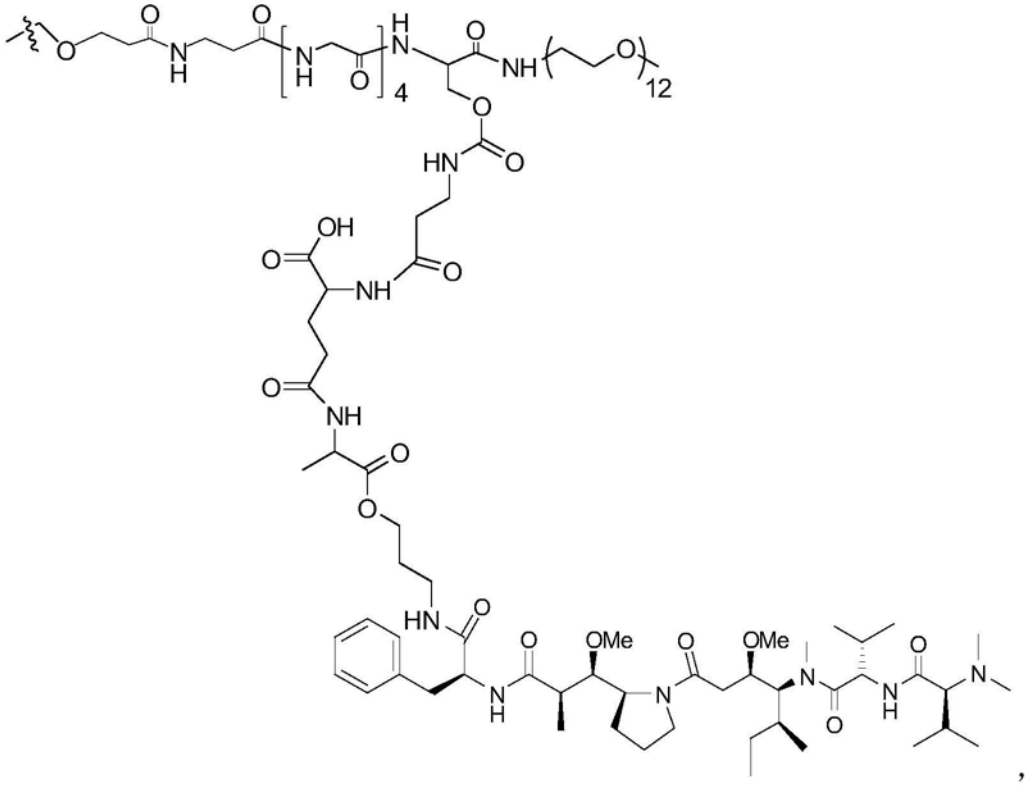
,



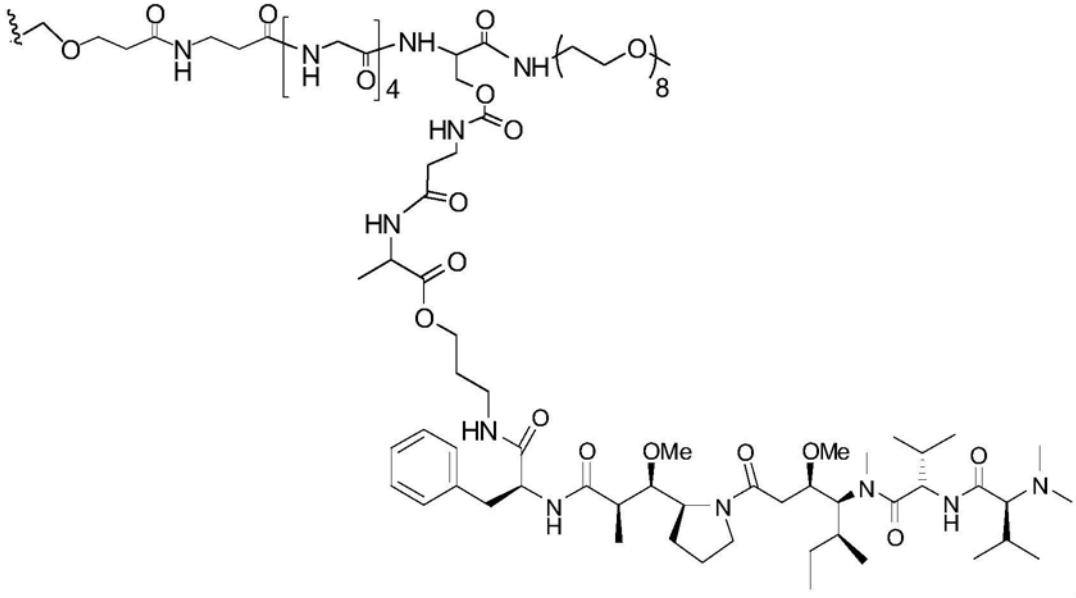
,



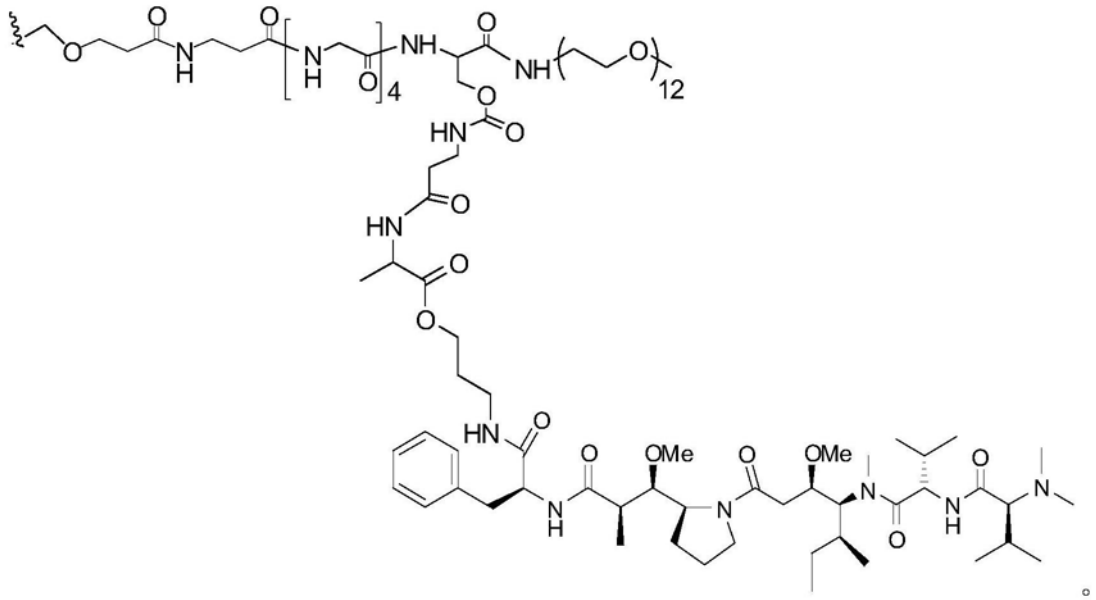
,



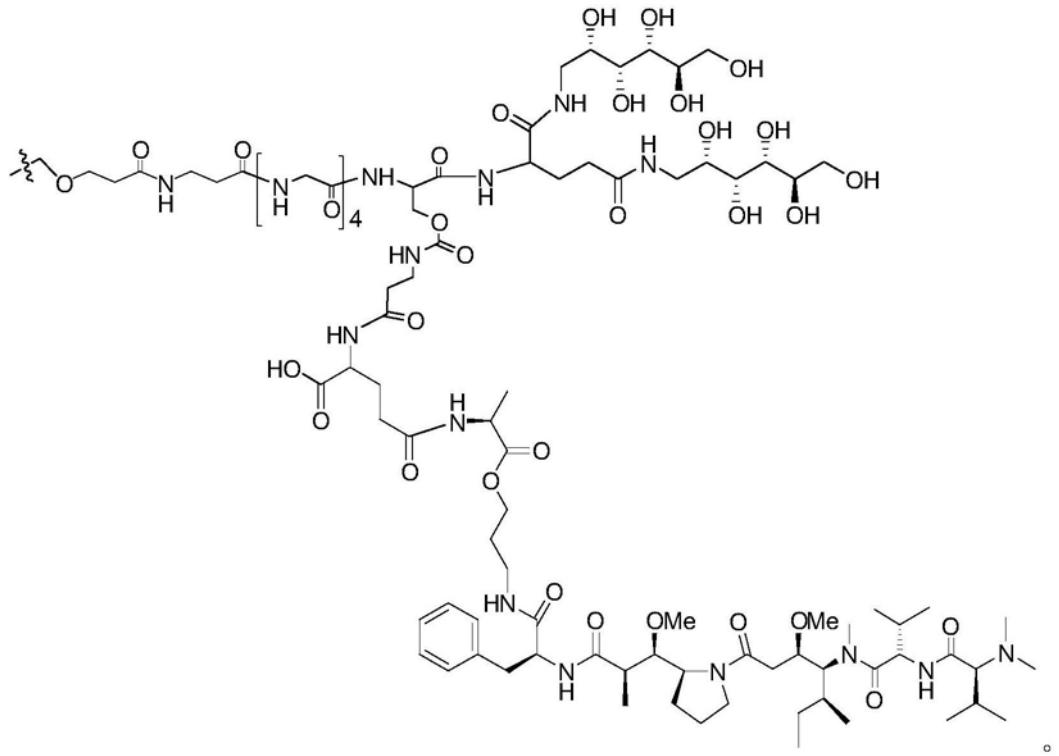
，



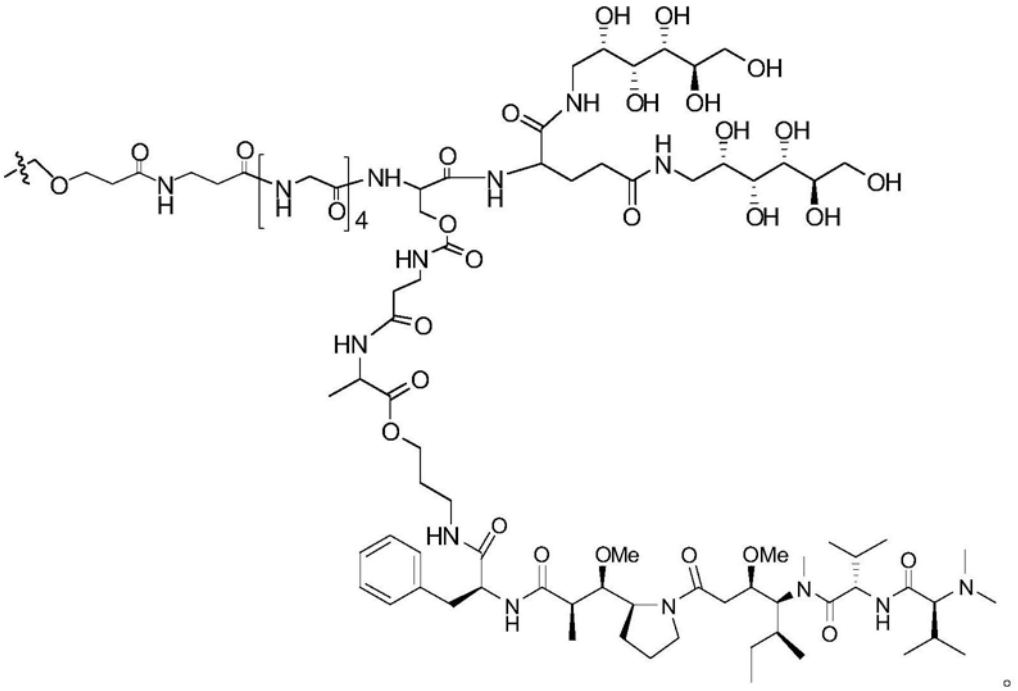
，或



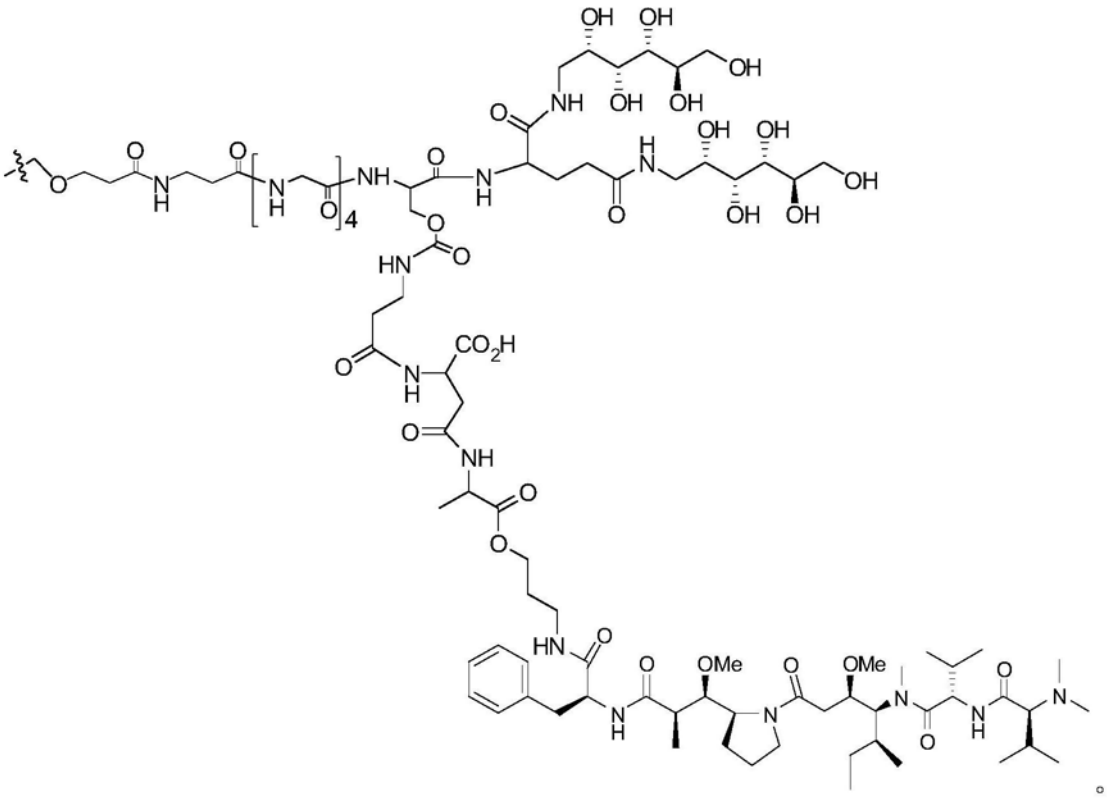
[0510] 例如,蛋白质-药物缀合物具有式(XXX),其中各R_A是



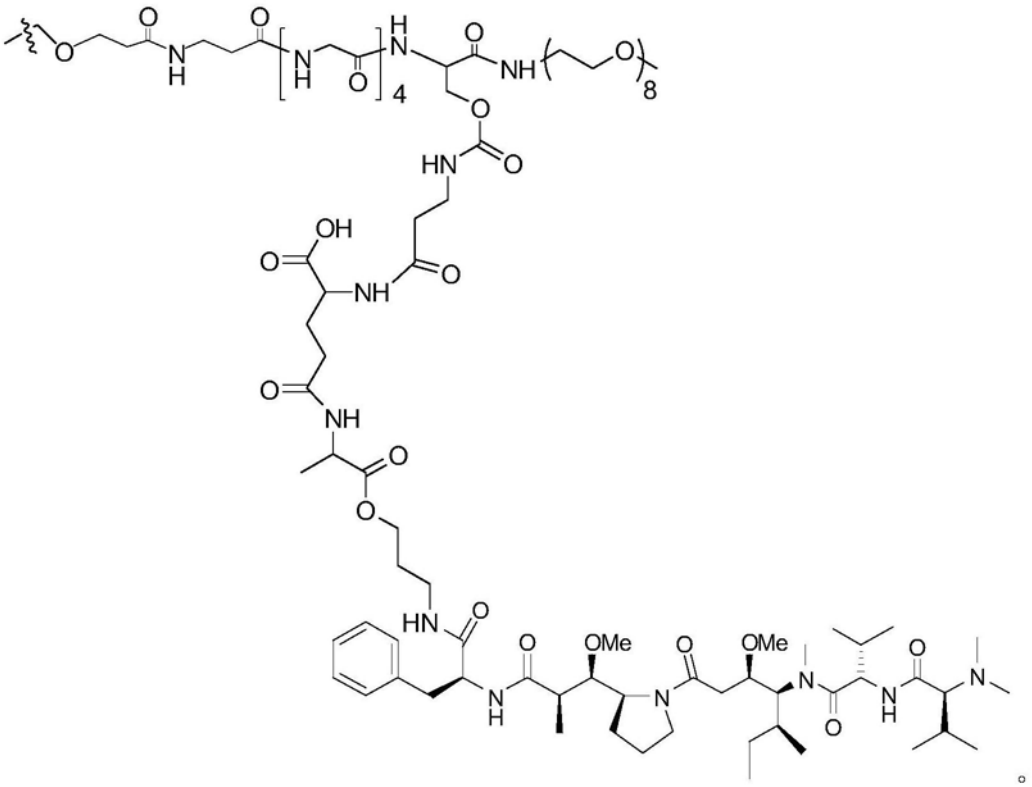
[0511] 例如,蛋白质-药物缀合物具有式(XXX),其中各R_A是



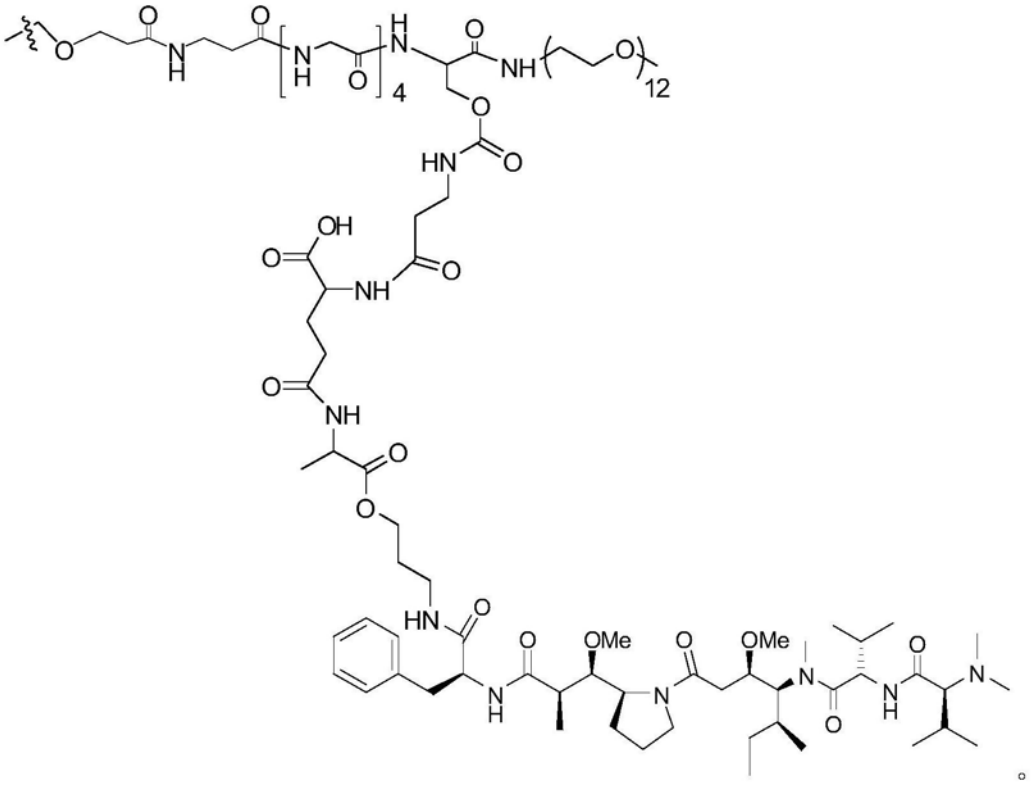
[0512] 例如,蛋白质-药物缀合物具有式(XXX),其中各R_A是



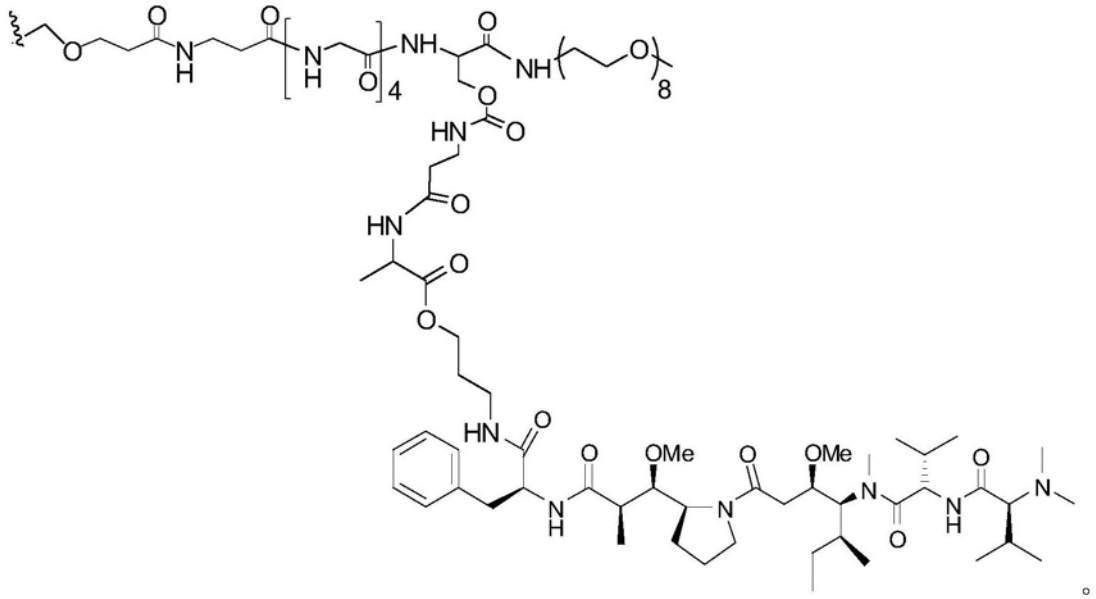
[0513] 例如,蛋白质-药物缀合物具有式(XXX),其中各R_A是



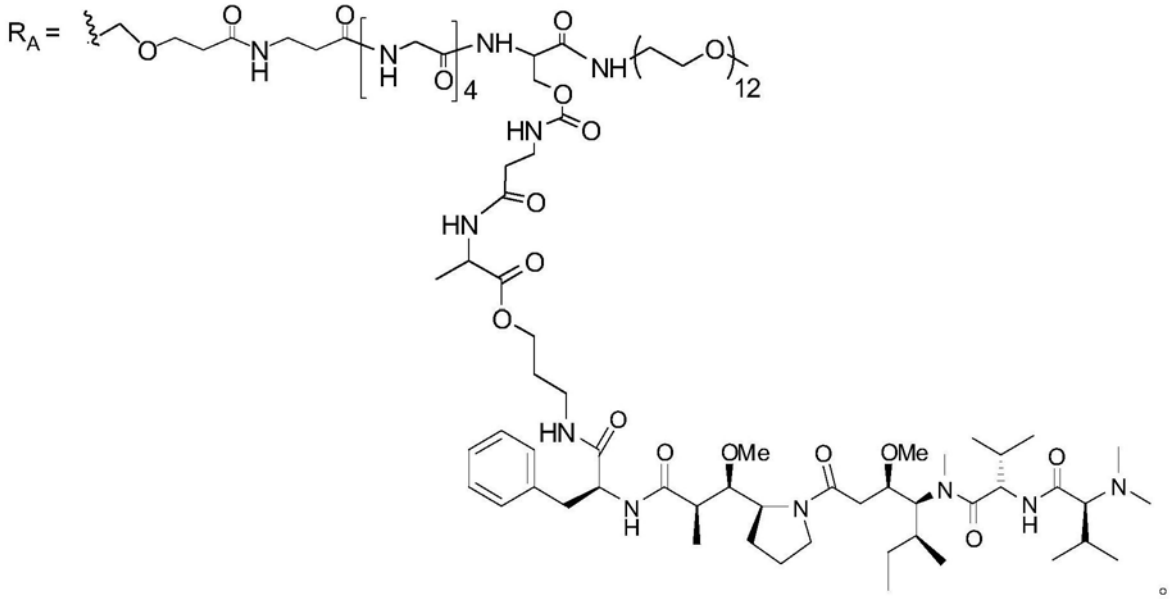
[0514] 例如,蛋白质-药物缀合物具有式(XXX),其中各R_A是



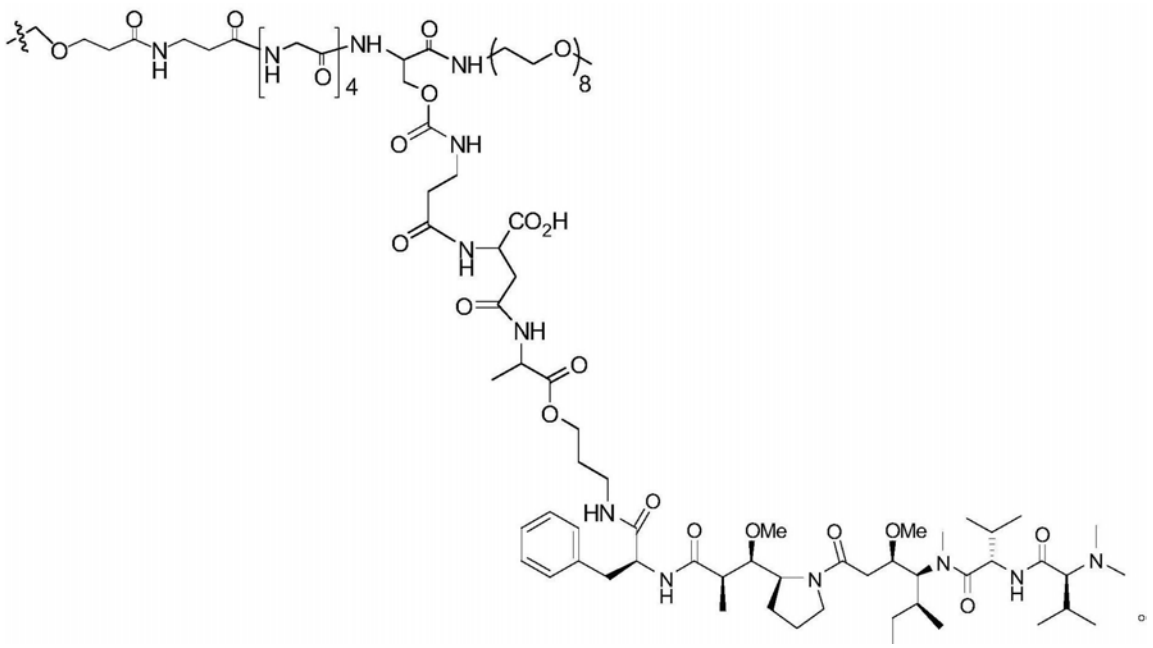
[0515] 例如,蛋白质-药物缀合物具有式(XXX),其中各R_A是



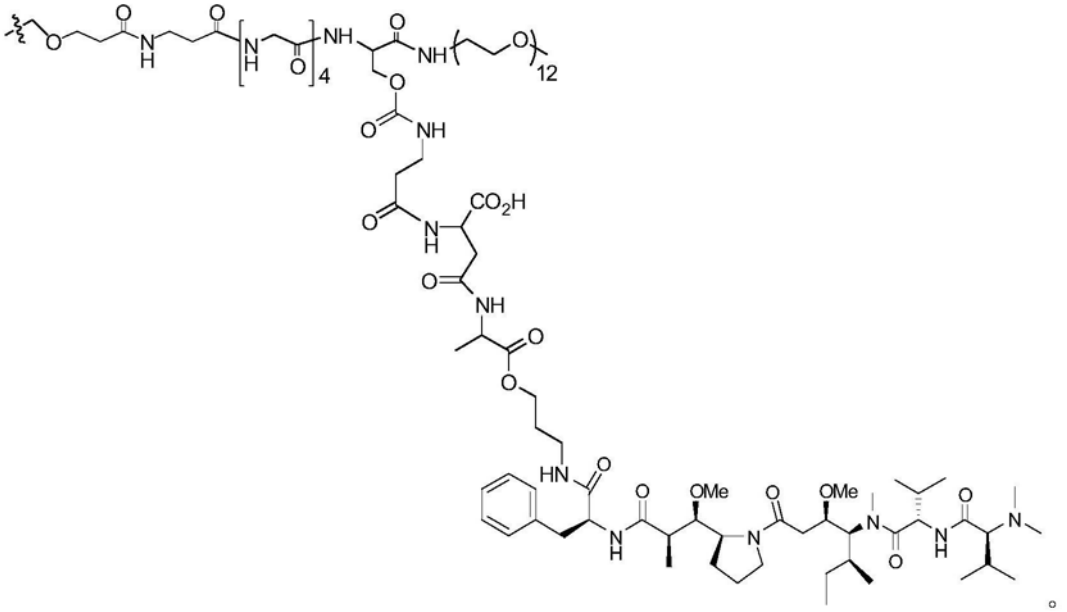
[0516] 例如,蛋白质-药物缀合物具有式(XXX),其中各R_A是



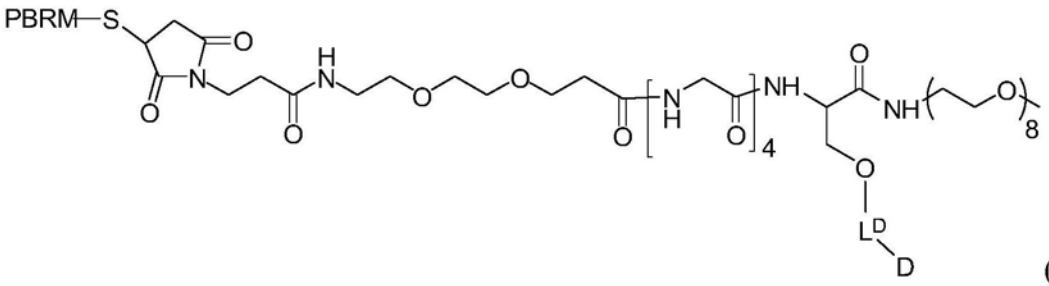
[0517] 例如,蛋白质-药物缀合物具有式(XXX),其中各R_A是:



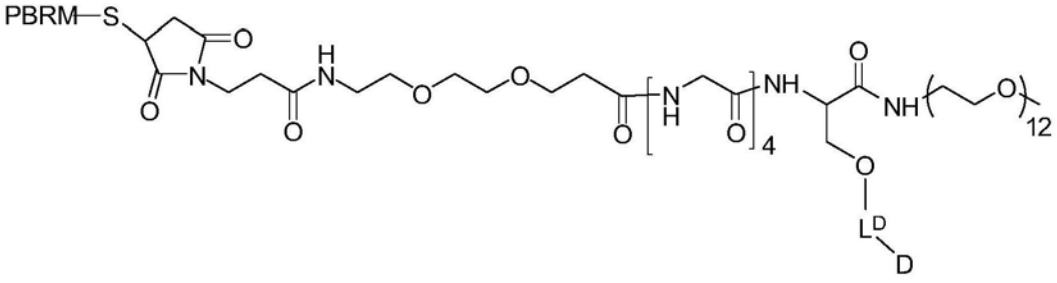
[0518] 例如,蛋白质-药物缀合物具有式(XXX),其中各R_A是



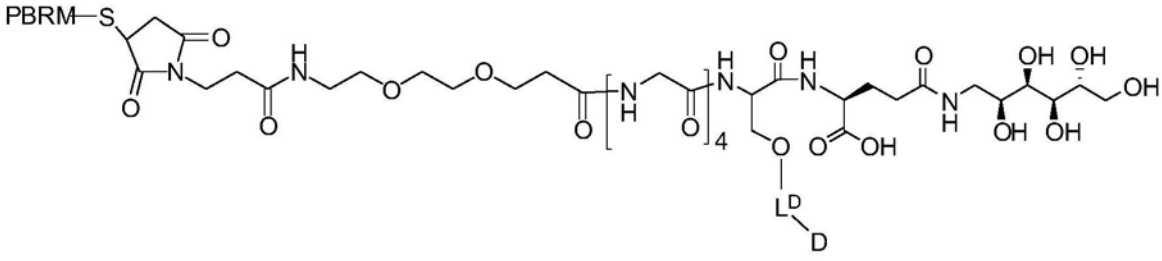
[0519] 在一些实施方案中,蛋白质-药物缀合物是式(XXXII-1)、(XXXII-2)、(XXXII-3)或(XXXII-4)的缀合物:



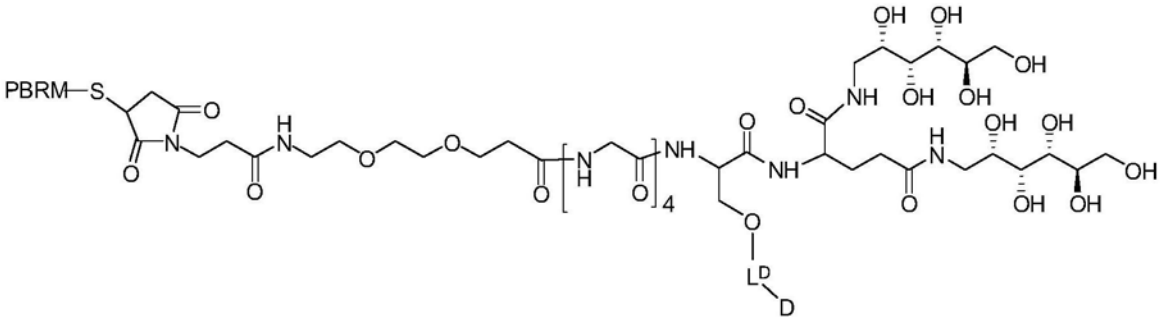
(XXXII-1),



(XXXII-2),

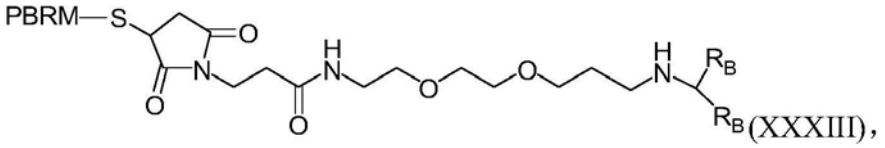


(XXXII-3)，或



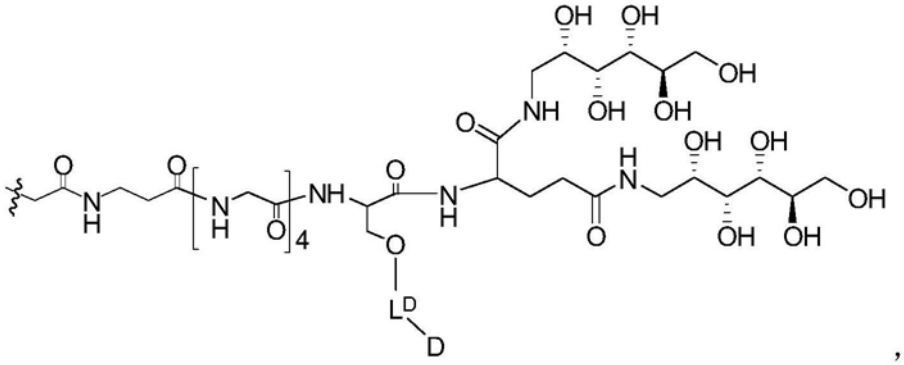
(XXXII-4)。

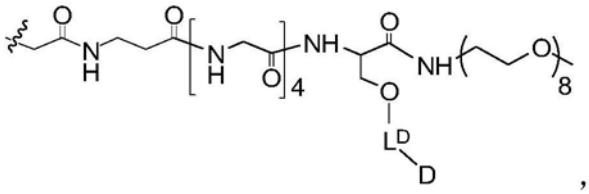
[0520] 在一些实施方案中，蛋白质-药物缀合物是式(XXXIII)的缀合物：

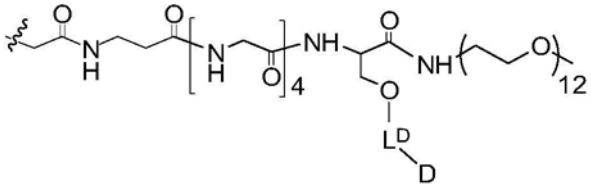


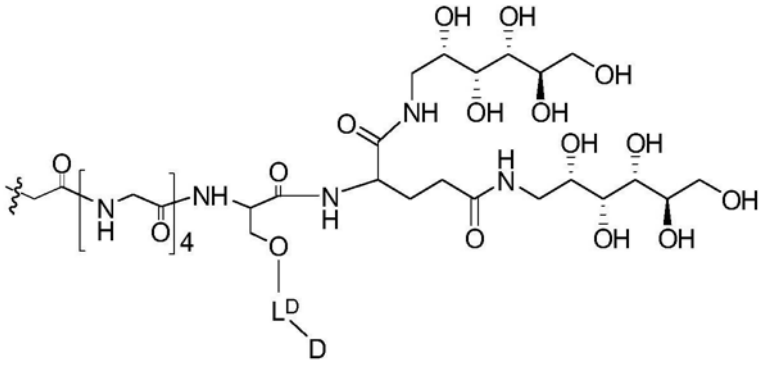
(XXXIII)，

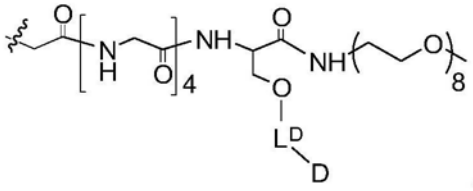
其中各R_B是：

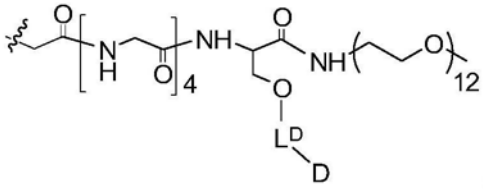

,


,

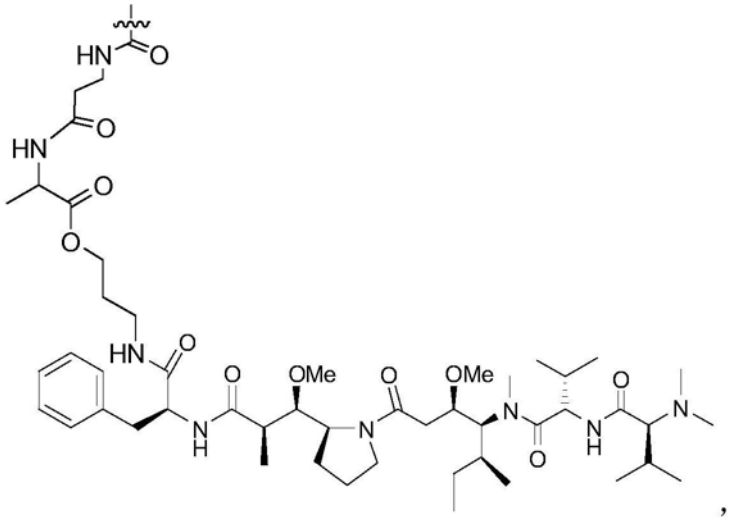

,


,

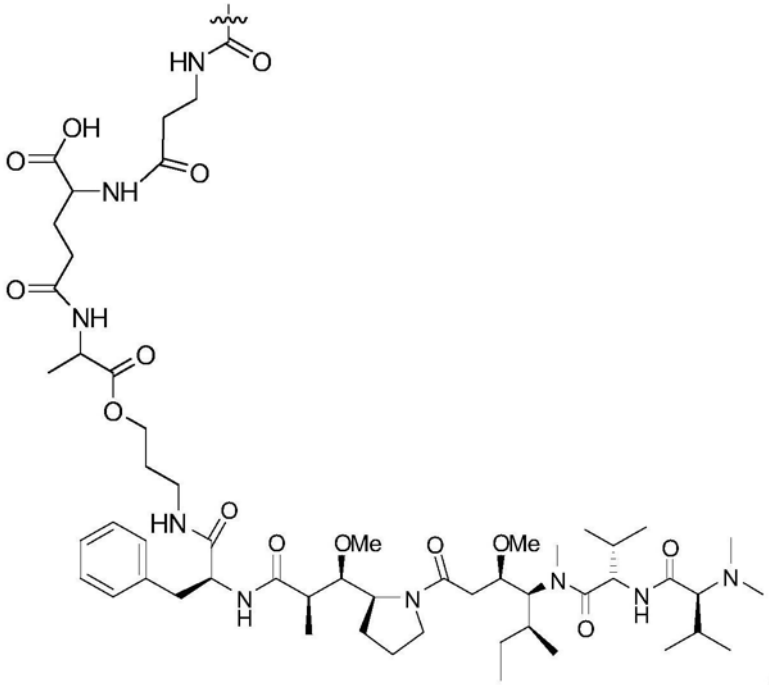

，或


。

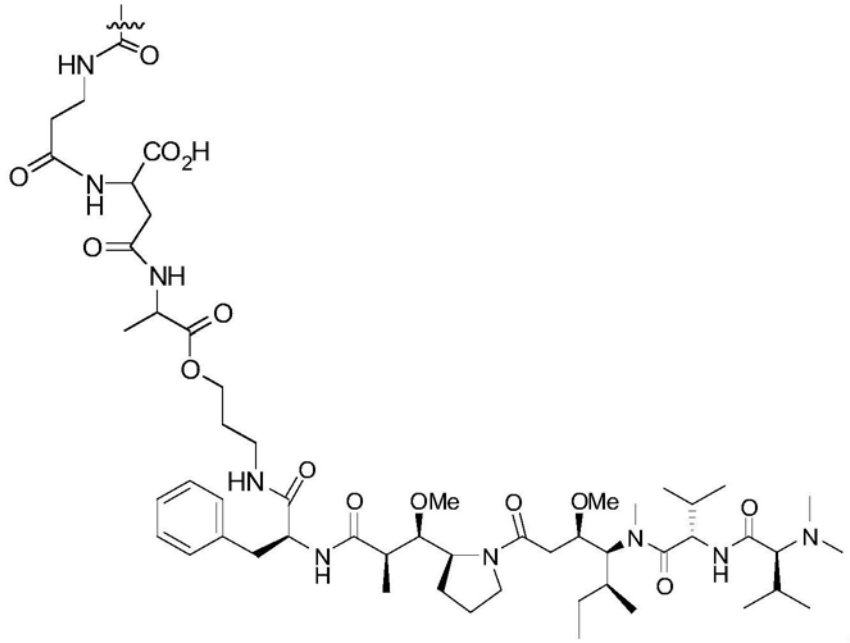
[0521] 在一些实施方案中，在蛋白质-药物缀合物是式(XXXII-1)、(XXXII-2)、(XXXII-3)、(XXXII-4)或(XXXIII)的缀合物中，变量-L^D-D是：



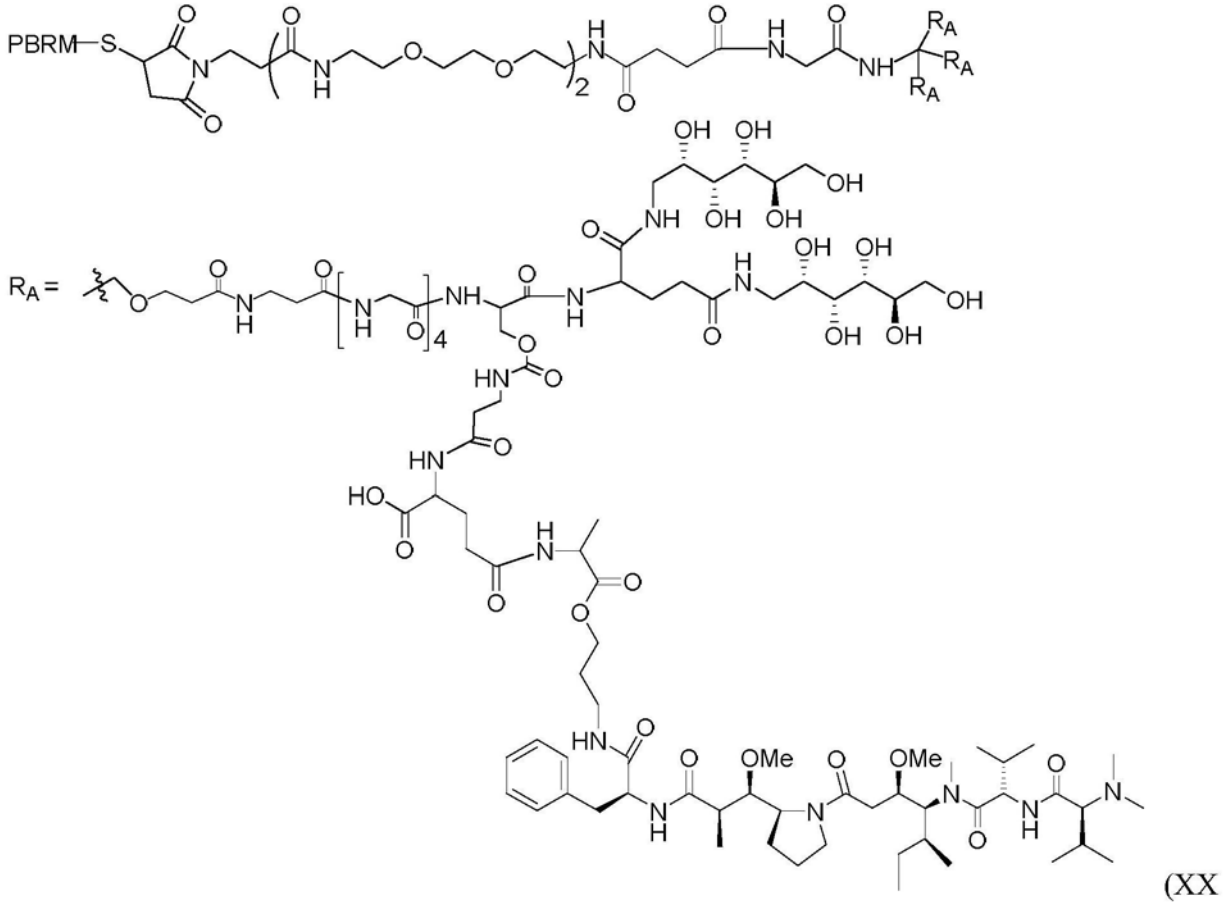
，



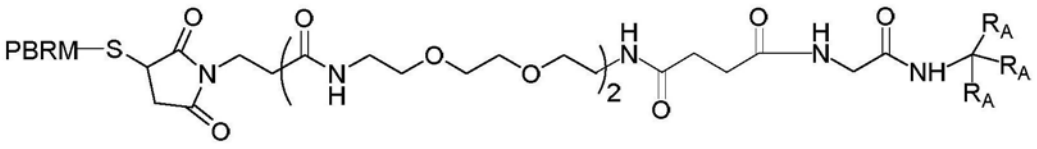
，或



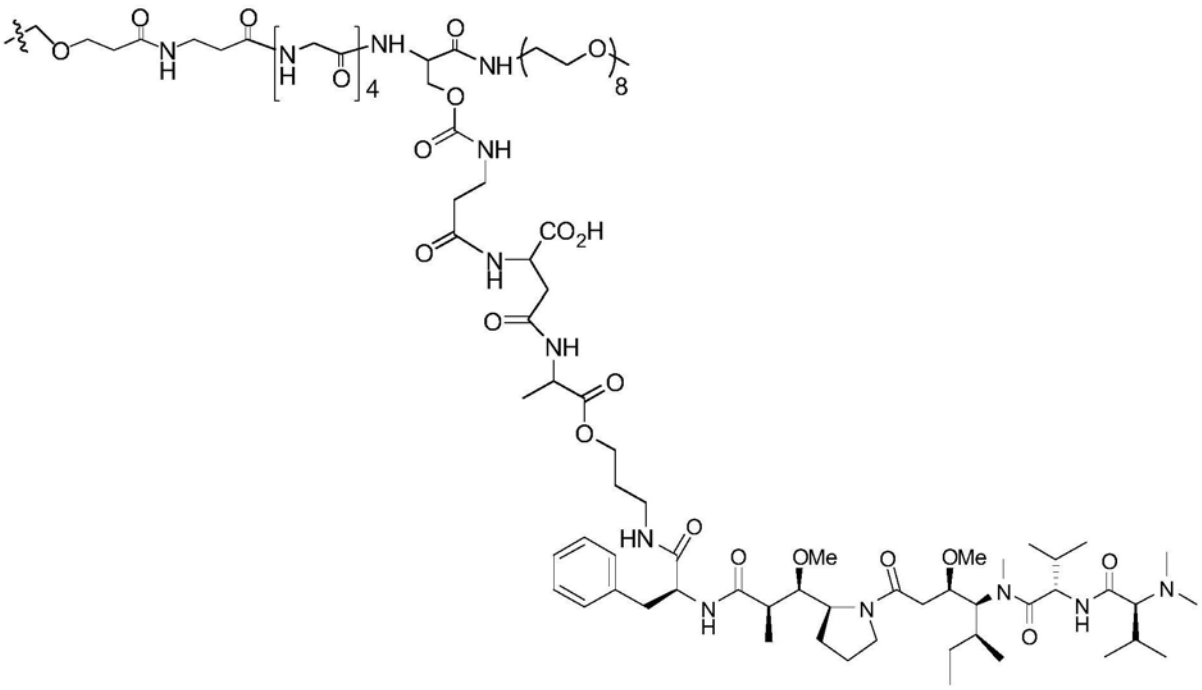
[0522] 在其它实施方案中，蛋白质-药物缀合物是式(XXXIV-1)、(XXXIV-2)、(XXXXIV-3)或(XXXIV-4)的缀合物：



(XXXIV-1)，

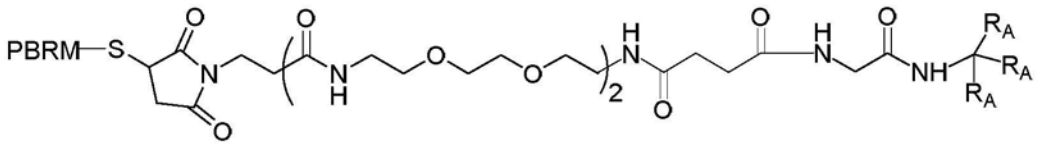


R_A =

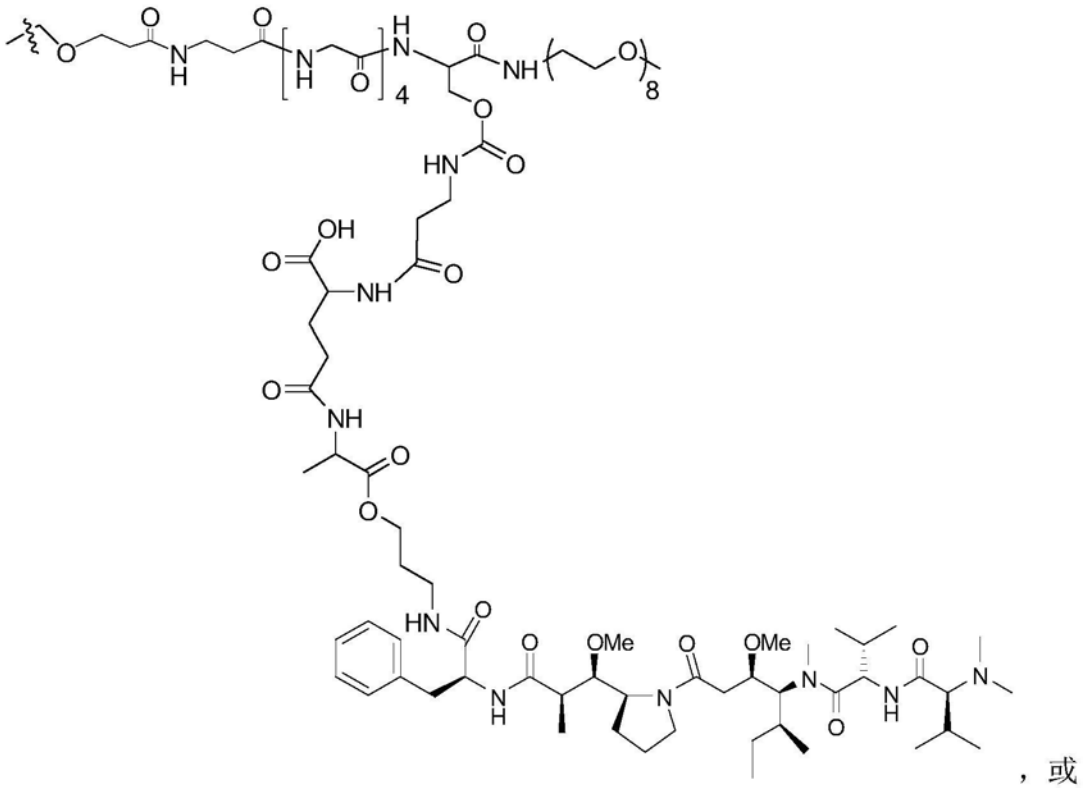


,

(XXXIV-2)

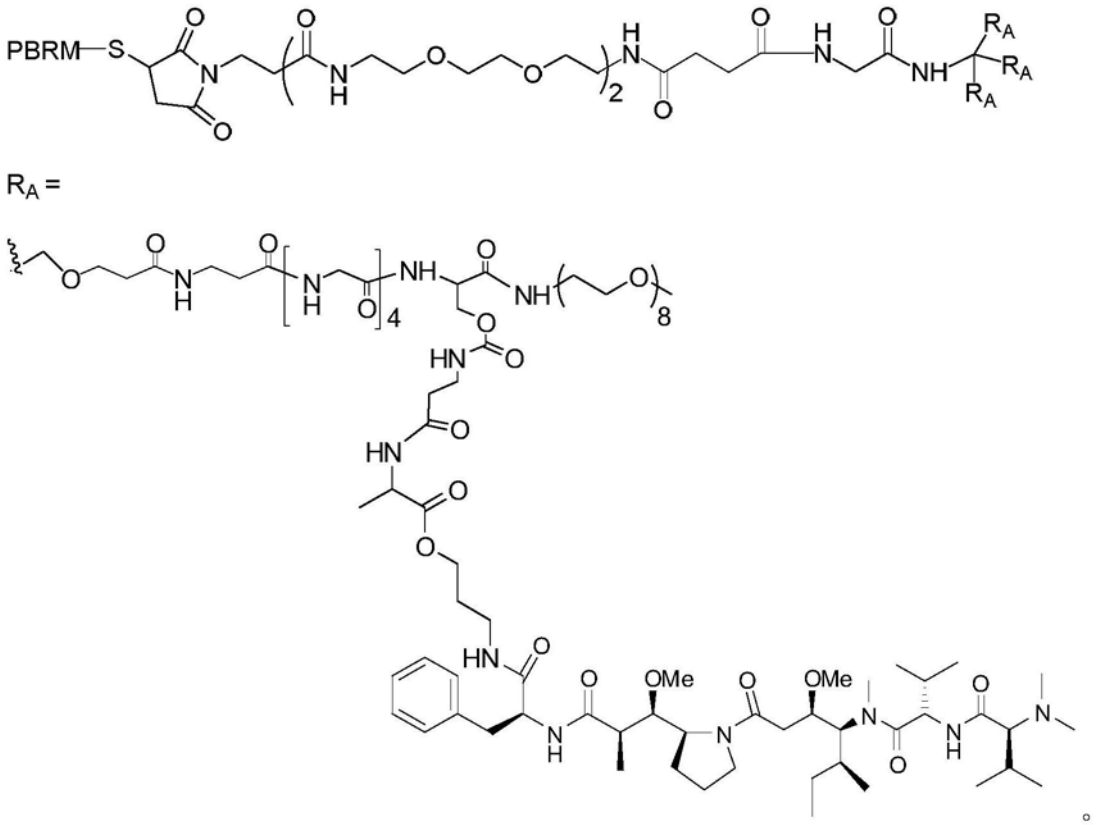


R_A =



，或

(XXXIV-3)



(XXXIV-4)

药物组合物

[0523] 还包括药物组合物，其包含在可接受的载体例如稳定剂、缓冲剂等等中的一种或更多种如本文所公开的缀合物。通过标准方式，在含有或不含用以形成药物组合物的稳定剂、缓冲剂等等的情况下，可以给予缀合物并将其引入受试者体内。给药可以是局部给药(包括眼部给药以及给予至粘膜包括阴道递送和直肠递送)；肺部给药例如，通过粉剂或气雾剂的吸入或吹入，包括借助于喷雾器；气管内给药；鼻内给药；表皮和透皮给药；口服给药或肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输液，或者颅内给药，例如，鞘内给药或脑室内给药。可以配制该缀合物并用作用于可注射给药的无菌溶液剂和/或混悬剂；用于在注射/输液之前重构的冻干粉剂；局部组合物；用于口服给药的片剂、胶囊剂或酏剂；或者用于直肠给药的栓剂；以及本领域中已知的其它组合物。

[0524] 药物组合物或制剂是指呈适合于给予(例如，全身性给予)至细胞或受试者(包括例如人)的形式的组合物或制剂。合适的形式部分取决于用途或进入的途径，例如口服、吸入、透皮或通过注射/输液。此类形式不应防止组合物或制剂到达靶细胞(即，希望药物递送至的细胞)。例如，注射至血流中的药物组合物应当是可溶性的。其它的因素是本领域中已知的，并包括下列考虑，例如毒性和防止组合物或制剂发挥其功效的形式。

[0525] 所谓“全身性给予”表示缀合物在血流中的体内全身性吸收或累积，接着分布到整个身体。导致全身性吸收的给药途径包括，但不限于：静脉内给药、皮下给药、腹膜内给药、吸入给药、口服给药、肺内给药和肌内给药。这些给药途径中的每一个都将缀合物暴露于可接近的病变组织。活性剂进入循环的速率已显示是分子量或尺寸的函数。通过PBRM的特异性，使用本公开的缀合物可以将药物递送定位在某些细胞，例如癌细胞。

[0526] “药学上可接受的制剂”表示可使缀合物有效分布于最适合于所希望的其活性的身体部位中的组合物或制剂。在一个实施方案中，有效的递送在通过网状内皮系统的清除或可以导致效力或毒性降低的脱靶结合产生之前发生。适合于与缀合物一起配制的试剂的非限制性实例包括:P-糖蛋白质抑制剂(例如Pluronic P85)，其可以增强活性剂进入CNS;生物可降解的聚合物，例如在脑内移植之后用于持续释放递送的聚(DL-丙交酯-乙交酯)共聚物微球;以及负载纳米粒子，例如由聚氰基丙烯酸丁酯制成的负载纳米粒子，其可以递送活性剂穿越血脑屏障并可以改变神经元摄取机制。

[0527] 本文还包括为了储存或给药而制备的药物组合物，其包含在药学上可接受的载体或稀释剂中的药学上有效的量的合意的缀合物。用于治疗用途的可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂是药学领域中众所周知的。例如，可以提供缓冲剂、防腐剂、填充剂、分散剂、稳定剂、染料。此外，可以使用抗氧化剂和助悬剂。合适的载体、稀释剂和/或赋形剂的实例包括，但不限于:(1)杜伯科(Dulbecco)磷酸盐缓冲盐水，pH约为6.5，其将含有约1mg/ml至25mg/ml的人血清白蛋白，(2)0.9％的盐水(0.9％w/v NaCl)，和(3)5％(w/v)的右旋糖。

[0528] 如本文所用的，术语“药学上有效的量”是指治疗、缓解或预防已鉴定的疾病或症状，或者呈现出可检测到的治疗或抑制效果的药剂的量。该效果可以通过本领域中已知的任何分析方法检测。对于受试者的精确的有效量将取决于受试者的体重、尺寸和健康状况;病症的性质和程度;以及选择用来给药的治疗剂或治疗剂的组合。对于给定状况的药学上有效的量可以通过在临床医生的技术和判断范围内的常规实验来确定。在优选的方面中，该疾病或病症可以通过基因沉默来治疗。

[0529] 对于任何缀合物而言，药学上有效的量最初可以在细胞培养分析(例如，肿瘤细胞的培养分析)中或在动物模型(通常为大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中估测。动物模型也可以用于确定适当的浓度范围和给药途径。然后，此类信息可以用于确定人类给药的有用剂量和途径。通过细胞培养或实验动物中的标准药学流程可以确定治疗/预防效力和毒性，例如，ED_{50}(在50％的群体内治疗有效的剂量)和LD_{50}(对于50％的群体致死的剂量)。毒性效果和治疗效果之间的剂量比是治疗指数，并且其可以表示为比率LD_{50}/ED_{50}。优选呈现出大的治疗指数的药物组合物。取决于所采用的剂型、患者的敏感度和给予途径，剂量可在该范围内变化。

[0530] 例如，可以使用Cell titer Glo，评价药物或其衍生物、药物-缀合物或PBRM-药物缀合物在几种细胞系中抑制肿瘤生长的能力。剂量反应曲线可以使用SoftMax Pro软件生成，而IC_{50}值可以由四参数曲线拟合来确定。采用的细胞系可以包括为PBRM的靶标的那些细胞系以及包含在测试缀合物中的不为PBRM的靶标的对照细胞系。

[0531] 在一个实施方案中，配制缀合物用于通过注射胃肠外给予，包括使用常规的导管插入术或输液。注射用制剂可以以单位剂型形式呈现，例如，与添加的防腐剂一起在安瓿或多剂量容器中。缀合物可以在无菌介质中经肠胃外给药。取决于所使用的媒介和浓度，缀合物可以悬浮于或溶解于媒介中。有利地，佐剂例如局部麻醉剂、防腐剂以及缓冲剂可以溶解于媒介中。如本文所用的术语“胃肠外”包括经皮、皮下、血管内(例如，静脉内)、肌内或鞘内注射或输液技术等等。此外，这里提供了药物制剂，其包含缀合物和药学上可接受的载体。可以给出与一种或更多种非毒性药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂，以及(如果需要)其它活性成分结合的一种或更多种缀合物。

[0532] 无菌可注射制剂也可以是在无毒性的、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂，例如作为在1,3-丁二醇中的溶液剂。在可接受的媒介和溶剂中，可以采用的有水、林格氏溶液和等渗的氯化钠溶液。此外，无菌的、非挥发性油类通常用作溶剂或悬浮介质。出于该目的，可采用无刺激性的非挥发性油，其包括合成的单甘油酯或甘油二酯。此外，脂肪酸(例如油酸)可用于制备可注射剂。

[0533] 本文描述的缀合物和组合物可以以适当的形式给药，优选肠胃外给药，更优选静脉内给药。就肠胃外给药而言，该缀合物或组合物可以是水性或非水性无菌溶液剂、混悬剂或乳剂。丙二醇、植物油和可注射的有机酯，例如油酸乙酯，可用作溶剂或媒介。该组合物也可以含有佐剂、乳化剂或分散剂。

[0534] 等级在约0.001mg/kg体重/天和约140mg/kg体重/天之间的剂量水平可用于治疗如上指出的病症(每个受试者在约0.05mg和约7g/天之间)。在一些实施方案中，给药至患者的剂量在约0.001mg/kg至约100mg/kg受试者体重之间。在一些实施方案中，给药至患者的剂量在约0.01mg/kg至约15mg/kg受试者体重之间。在一些实施方案中，给药至患者的剂量在约0.1mg/kg和约15mg/kg受试者体重之间。在一些实施方案中，给药至患者的剂量在约0.1mg/kg和约20mg/kg受试者体重之间。在一些实施方案中，给予的剂量在约0.1mg/kg至约5mg/kg或约0.1mg/kg至约10mg/kg受试者体重之间。在一些实施方案中，给予的剂量在约1mg/kg至约15mg/kg受试者体重之间。在一些实施方案中，给予的剂量在约1mg/kg至约10mg/kg受试者体重之间。可以与载体材料组合以产生单剂型的缀合物的量根据受治疗的宿主和特定的给药模式而变化。剂量单位形式通常可以含有约0.001mg和约100mg之间；约0.01mg和约75mg之间；或约0.01mg和约50mg之间；或约0.01mg和约25mg之间的缀合物。

[0535] 对于静脉内给药，剂量水平可以包括在上文段落中描述的范围，或约0.01至约200mg缀合物/kg动物体重。在一个方面，该组合物可以包含约1至约100mg缀合物/kg动物体重。在另一方面，给予的量将在约0.1至约25mg化合物/kg体重的范围内。

[0536] 在一些实施方案中，可以如下给予缀合物。该缀合物可以作为静脉注射每天提供，持续约5天，作为大丸剂每天提供，持续约5天，或者作为连续输液提供，持续约5天。

[0537] 或者，缀合物可以每周给药一次，持续6周或更长时间。作为另一种替代方案，缀合物可以每两周或三周给药一次。给定的大丸剂剂量是在约50至约400ml的生理盐水中，其中可以添加约5至约10ml的人血清白蛋白。在每24小时期间内，给定的连续输液是在约250至约500ml的生理盐水中，其中可以添加约25至约50ml的人血清白蛋白。

[0538] 在一些实施方案中，在治疗后约一周至约四周，患者可接受第二次疗程。如果临床状况允许，有关给药途径、赋形剂、稀释剂、剂量和时间的特定临床方案可以由本领域技术人员来确定。

[0539] 在其它实施方案中，治疗有效量可以基于另一个规律的时间表，即，每天、每周、每月或每年，或基于具有不同的给予天数、周数、月数等的不规律的时间表来提供。或者，待给予的治疗有效量可以变化。在一个实施方案中，对于首次剂量而言，治疗有效量高于一种或更多种后续剂量的治疗有效量。在另一实施方案中，对于首次剂量而言，治疗有效量低于一种或更多种后续剂量的治疗有效量。等效剂量可以经各种时间段给予，包括但不限于，约每2小时、约每6小时、约每8小时、约每12小时、约每24小时、约每36小时、约每48小时、约每72小时、约每周、约每2周、约每3周、约每月和约每2月。与完整的疗程对应的剂量的数量和频

率将根据有关监管机构的建议和卫生保健专业人员的判断来确定。本文描述的治疗有效量是指在给定时间段内给予的总量;即,如果给予超过一种本文描述的不同的缀合物,治疗有效量对应于给予的总量。要理解的是,对于特定受试者的特定剂量水平取决于多种因素,包括具体缀合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、和排泄速率、与其它活性剂的组合以及经历治疗的具体疾病的严重性。

[0540] 在一些实施方案中,本文公开的缀合物的治疗有效量通常涉及实现治疗目标所需的量。如上所述,这可以是抗体与其靶抗原之间的结合相互作用,在某些情况下,这会干扰靶行使功能。需要给予的量还将取决于抗体对其特异性抗原的结合亲和力,并且还将取决于被给予的抗体从被给予其的其它受试者的自由体积中消耗的速率。通过非限制性举例方式,本文公开的缀合物的治疗有效剂量的常见范围可以是约0.1mg/kg体重至约50mg/kg体重、约0.1mg/kg体重至约100mg/kg体重或约0.1mg/kg体重至约150mg/kg体重。常见的给药频率范围可以是,例如,每天两次至每月一次(例如,每天一次,每周一次;每隔一周一次;每3周一次或每月一次)。例如,本文公开的缀合物可以以下列剂量给予:(例如,作为每周一次剂量、每两周一次剂量、每三周一次剂量或每月一次剂量)约0.1mg/kg至约20mg/kg(例如,0.2mg/kg、0.5mg/kg、0.67mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg或20mg/kg)。例如,本文公开的缀合物可以以下列剂量给予:(例如,作为每周一次剂量、每两周一次剂量、每三周一次剂量或每月一次剂量)约0.1mg/kg至约20mg/kg(例如,0.2mg/kg、0.5mg/kg、0.67mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、19mg/kg或20mg/kg),用于治疗癌症。

[0541] 为给予非人动物,也可以将缀合物添加至动物饲料或饮用水中。可能便利的是,配制动物饲料和饮用水,以便动物随着其饮食摄取治疗适当量的缀合物。还可能便利的是,作为用于添加至饲料或饮用水中的预混合料提供缀合物。

[0542] 也可以将缀合物与其它治疗化合物组合给予受试者,以增加整体的治疗效果。使用多种化合物来治疗病症可以增加有利的效果,同时降低副作用的出现。在一些实施方案中,将缀合物与化学治疗剂组合使用,所述化学治疗剂例如公开于美国专利号7,303,749中的那些。在其它实施方案中,化学治疗剂包括但不限于来曲唑、奥沙利铂、多西他赛、5-FU、拉帕替尼、卡培他滨、亚叶酸钙、厄洛替尼、培妥珠单抗、贝伐单抗和吉西他滨。本公开还提供药物试剂盒,其包括一个或更多个容器,其填充有一种或更多种本公开的缀合物和/或组合物,包括一种或更多种化学治疗剂。此类试剂盒也可以包括,例如,其它化合物和/或组合物、用于给予该化合物和/或组合物的装置以及以管理药品或生物制品的生产、使用和销售的政府机构所规定的形式书写的说明书。本文描述的组合物可被包装为单次剂量或用于连续的或周期性的间断给药。对于连续给药,药物包或试剂盒可包含在每个剂量单位(例如,上述或在药物递送中利用的溶液或其它单位)中的缀合物,和任选的针对每日、每周或每月给予剂量,针对预定的时间长度或如处方规定的说明书。如果需要改变组合物、组合物的各组分的浓度,或组合物内缀合物或药剂随时间推移的相对比率,药物包或试剂盒可含有提供所需可变性的一系列剂量单位。

[0543] 本领域已知用于分配周期性口服使用的药剂的众多药物包或试剂盒。在一个实施

方案中，药物包具有针对每个时期的指示。在另一实施方案中，药物包为有标签的泡罩包装、标度分配器包装或瓶。试剂盒的包装装置本身可搭配活动以用于给药，例如注射器、移液管、滴眼器或其它此类装置，制剂可从这些装置施用于身体的受侵袭区域、注射到受试者体内或甚至施加于试剂盒的其它组分和与试剂盒的其它组分混合。

使用方法

治疗方法

[0544] 在某些优选的实施方案中，本公开的蛋白质-药物缀合物用于治疗动物(优选哺乳动物，最优选人类并且包括男性、女性、婴儿、儿童和成人)的方法。在一个实施方案中，本公开的缀合物可用于治疗动物的方法，其包括将本公开的生物可降解的、生物相容性的缀合物给予动物。例如，本公开的缀合物可以可溶性的线型聚合物、共聚物、缀合物、胶体、颗粒、凝胶、固体物品、纤维、膜等形式进行给药。本文公开的生物可降解的、生物相容性的缀合物可以在药物控释系统、用于低侵入性手术操作的制剂等中用作药物载体和药物载体组分。药物制剂可以是可注射的、可植入的等。

[0545] 在又一方面，本公开提供在有需要的受试者中治疗疾病或病症的方法，其包括给予受试者有效量的至少一种本公开的缀合物；其中所述缀合物在生物降解时释放一种或更多种治疗剂。

[0546] 在另一实施方案中，缀合物可以体外、体内和/或离体给予，以治疗患者和/或调节包括例如癌的选定细胞群体的生长。在一些实施方案中，可用缀合物治疗的特殊种类的癌症包括但不限于：(1)实体瘤，包括但不限于纤维肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、结肠直肠癌、肾癌、胰癌、骨癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、喉癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳突癌、乳突状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、子宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、多形性星状细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、寡枝神经胶质细胞瘤、脑脊膜瘤、皮肤癌、黑色素瘤、成神经细胞瘤和视网膜母细胞瘤；(2)血载性癌，包括但不限于急性成淋巴细胞性白血病"ALL"、急性成淋巴B-细胞白血病、急性成淋巴T-细胞白血病、急性成髓细胞性白血病"AML"、急性前髓细胞性白血病"APL"、急性成单核细胞性白血病、急性红血球性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性未分化性白血病、慢性髓细胞性白血病"CML"、慢性淋巴细胞性白血病"CLL"、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、急性和慢性白血病，例如，成淋巴细胞性髓细胞源性白血病和淋巴细胞性髓细胞性白血病；和(3)淋巴瘤例如霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、沃尔丹斯特伦巨球蛋白血症、重链病和真性红血球增多症。

[0547] 在另一实施方案中，缀合物可以体外、体内和/或离体给予，以治疗患有以下癌症的患者和/或调节患有以下癌症的患者内的选定细胞群体的生长：肛门癌、星形细胞瘤、白血病、淋巴瘤、头颈癌、肝癌、睾丸癌、子宫颈癌、肉瘤、血管瘤、食道癌、眼癌、咽癌、口部癌、间皮瘤、皮肤癌、骨髓瘤、口腔癌、直肠癌、喉癌、膀胱癌、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、肾癌或胃癌。

[0548] 在另一实施方案中，癌症选自乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、前列腺癌和卵巢癌。

[0549] 在另一实施方案中，缀合物可以体外、体内和/或离体给予，以治疗、预防某些病状或病症(例如，癌症)、降低其发展的风险和/或延迟其发病。例如，本公开的缀合物可用于治疗、预防选自以下癌症、延迟其的发展或以其它方式改善其症状：肛门癌、星形细胞瘤、白血病、淋巴瘤、头颈癌、肝癌、睾丸癌、子宫颈癌、肉瘤、血管瘤、食道癌、眼癌、咽癌、口部癌、间皮瘤、皮肤癌、骨髓瘤、口腔癌、直肠癌、喉癌、膀胱癌、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结肠癌、胰腺癌、肾癌和胃癌。

[0550] 在另一实施方案中，缀合物可以体外、体内和/或离体给药，以治疗自身免疫性疾病，例如全身性狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣和多发性硬化；移植物排斥，例如肾移植排斥、肝移植排斥、肺移植排斥、心脏移植排斥和骨髓移植排斥；移植物抗宿主疾病；病毒感染，例如CMV感染、HIV感染和AIDS；以及寄生虫感染，例如贾第鞭毛虫病、变形虫病、血吸虫病等等。

[0551] 在某些实施方案中，缀合物也可以用于制备可用于治疗病症或减轻病症严重性的药物，所述病症例如特征为细胞的异常生长(例如，癌症)。

[0552] 在某些实施方案中，将治疗剂局部递送至特定的靶细胞、组织或器官。

[0553] 在某些实施方案中，在实施本公开的方法时，缀合物还包含诊断标签或与其结合。在某些示例性的实施方案中，诊断标签选自：用于γ闪烁扫描法和PET的放射性药物或放射性同位素；用于磁共振成像(MRI)的造影剂；用于计算机断层照相术的造影剂；用于X-射线成像法的造影剂；用于超声波诊断方法的试剂；用于中子活化法的试剂；可以反射、散射或影响X-射线、超声波、无线电波和微波的部分以及荧光团。在某些示例性的实施方案中，缀合物在体内进一步受到监测。

[0554] 诊断标签的实例包括，但不限于，用于γ闪烁扫描法和PET的诊断用放射性药物或放射性同位素；用于磁共振成像(MRI)的造影剂(例如顺磁原子和超顺磁纳米晶体)；用于计算机断层照相术的造影剂；用于X-射线成像法的造影剂；用于超声波诊断方法的试剂；用于中子活化法的试剂；以及可以反射、散射或影响X-射线、超声波、无线电波和微波的部分；各种光学过程中的荧光团等。诊断用放射性药物包括发射γ-射线的放射性核素，例如，铟-111、锝-99m和碘-131等。用于MRI(磁共振成像)的造影剂包括磁性化合物，例如顺磁离子、铁、锰、钆、镧系元素、有机顺磁部分以及超顺磁性、铁磁性和反铁磁性化合物，例如氧化铁胶体、铁氧体胶体等。用于计算机断层照相术和其它基于X-射线的成像方法的造影剂包括吸收X-射线的化合物，例如碘、钡等。用于基于超声波的方法的造影剂包括可以吸收、反射和散射超声波的化合物，例如乳液、晶体、气泡等。还有其它的实例包括用于中子活化法的物质，例如硼和钆。此外，可以采用可反射、折射、散射或以其它方式影响X-射线、超声波、无线电波、微波和其它可用于诊断过程的射线的标签。荧光标签可以用于光成像。在某些实施方案中，修饰剂包含顺磁离子或基团。

[0555] 在另一方面，本公开提供治疗受试者的疾病或病症的方法，其包括制备至少一种本公开的缀合物的水性制剂并且将所述制剂肠胃外注射至受试者。

[0556] 在另一方面，本公开提供治疗受试者的疾病或病症的方法，其包括制备包含至少一种本公开的缀合物的植入物并将所述植入物植入受试者中。在某些示例性的实施方案

中，该植入物是生物可降解的凝胶基质。

[0557] 在另一方面，本公开提供用于治疗有需要的动物的方法，其包括根据上述方法给予缀合物。

[0558] 在另一方面，本公开提供用于引发动物的免疫应答的方法，其包括给予如上述方法中的缀合物。

[0559] 在另一方面，本公开提供诊断动物的疾病的方法，其包括下列步骤：

给予如上述方法中的缀合物，其中所述缀合物包含可检测的分子；和

检测该可检测的分子。

[0560] 在某些示例性的实施方案中，非侵入性地进行检测该可检测的分子的步骤。在某些示例性的实施方案中，使用合适的成像装置进行检测该可检测的分子的步骤。

[0561] 在一个实施方案中，用于治疗动物的方法包括给予动物作为用于已经由此除去肿瘤或生长的外科伤口的填塞物的本公开的生物可降解的、生物相容性的缀合物。该生物可降解的、生物相容性的缀合物填塞物将在恢复期间取代肿瘤部位并且随着伤口的愈合而降解和消散。

[0562] 在某些实施方案中，该缀合物与诊断标签结合用于体内监测。

[0563] 上文描述的缀合物可以用于动物的治疗性、预防性和分析性(诊断性)治疗。该缀合物通常计划在胃肠外给予，但是在一些情况下，可以通过其它途径给予。

[0564] 在一个实施方案中，可溶性或胶体状缀合物经静脉内给予。在另一实施方案中，可溶性或胶体状缀合物经由局部(例如，皮下、肌内)注射给予。在另一实施方案中，固体缀合物(例如，颗粒、植入物、药物递送系统)经由植入或注射给予。

[0565] 在另一实施方案中，给予包含可检测的标签的缀合物以研究动物体内标签分布的格局和动力学。

[0566] 在某些实施方案中，本文所公开的任何一种或更多种缀合物可以用于实施本文描述的任何方法。

[0567] 本文描述的缀合物的药物组合物可以与给药说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[0568] 在某些实施方案中，该组合物还可以含有多于一种如所治疗的特定适应症所必需的活性化合物，优选具有不会不利地彼此影响的互补活性的那些活性化合物。或者或另外，该组合物可以包含增强其功能的药剂，例如细胞毒性剂、细胞因子、化学治疗剂或生长抑制剂。此类分子合适地以对预期目的有效的量存在于组合中。

[0569] 在一个实施方案中，活性化合物(例如，本公开的缀合物或药物)在组合疗法中给予，即与可用于治疗病理状况或病症的其它药剂(例如治疗剂)组合，所述病理状况或病症例如各种形式的癌症、自身免疫病症和炎性疾病。在该上下文中，术语“组合”表示基本上同时(同时地或连续地)给予药剂。如果连续给予，在开始给予第二种化合物时，则两种化合物中的第一种优选仍可以在治疗部位检测到有效浓度。

[0570] 例如，组合疗法可以包括一种或更多种本文公开的缀合物，其与一种或更多种额外的抗体(其可以与用于形成该缀合物的抗体相同或可以是不同的抗体)共同配制和/或共同给予。

[0571] 例如，组合疗法可以包括一种或更多种治疗剂和/或佐剂。在某些实施方案中，额

外的治疗剂是小分子抑制剂、另一种基于抗体的疗法、基于多肽或肽的疗法、基于核酸的疗法和/或其它生物制剂。

[0572] 在某些实施方案中，额外的治疗剂是细胞毒性剂、化学治疗剂、生长抑制剂、血管生成抑制剂、PARP(聚(ADP)-核糖聚合酶)抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素、任何其它核酸损伤剂或免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中，用于治疗癌症的治疗剂包括但不限于：铂化合物(例如顺铂或卡铂)；紫杉烷(例如紫杉醇或多西他赛)；拓扑异构酶抑制剂(例如伊立替康或拓普替康)；蒽环类抗生素(例如多柔比星(ADRIAMYCIN®)或脂质体多柔比星(DOXIL®))；抗代谢物(例如，吉西他滨、培美曲塞)；环磷酰胺；长春瑞滨(NAVELBINE®)；六甲基密胺；异环磷酰胺；依托泊苷；血管生成抑制剂(例如贝伐单抗(Avastin®))、沙利度胺、TNP-470、血小板因子4、干扰素或内皮抑素)；PARP抑制剂(例如，Olaparib(Lynparza™))；免疫检查点抑制剂，例如靶向PD-1或PD-L的单克隆抗体((派姆单抗(Keytruda®)、阿特朱单抗(MPDL3280A)或纳武单抗(Opdivo®))或CTA-4(伊匹单抗(Yervoy®)、激酶抑制剂(例如索拉非尼或厄洛替尼)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米或卡非佐米)、免疫调节剂(例如来那度胺或IL-2)、放射剂、ALK抑制剂(例如克唑替尼(Xalkori)、色瑞替尼(Zykadia)、艾乐替尼(Alecensa)、dalantercept(ACE-041)、布格替尼(AP26113)、恩曲替尼(NMS-E628)、PF-06463922TSR-011、CEP-37440和X-396)和/或其生物类似产品和/或其组合。其它合适的药剂包括本领域技术人员认为是护理标准的药剂和/或本领域技术人员众所周知的化学治疗剂。

[0573] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是CTLA-4的抑制剂。在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对CTLA-4的抗体。在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对CTLA-4的单克隆抗体。在其它实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对CTLA-4的人或人源化抗体。在一个实施方案中，抗-CTLA-4抗体阻断CTLA-4与抗原呈递细胞上表达的CD80(B7-1)和/或CD86(B7-2)的结合。示例性的抗CTLA-4的抗体包括但不限于Bristol Meyers Squibb的抗-CTLA-4抗体伊匹单抗(也称为Yervoy®、MDX-010、BMS-734016和MDX-101)；抗-CTLA4抗体，来自Millipore的克隆9H10；Pfizer的曲美木单抗(CP-675,206，ticilimumab)；和来自Abeam的抗-CTLA4抗体克隆BNI3。

[0574] 在一些实施方案中，抗-CTLA-4抗体是在以下任何专利公开(通过引用并入本文)中公开的抗-CTLA-4抗体：WO 2001014424、WO 2004035607、US2005/0201994、EP 1212422B1、WO2003086459、WO2012120125、WO2000037504、WO2009100140、WO200609649、WO2005092380、WO2007123737、WO2006029219、WO20100979597、WO200612168和WO1997020574。额外的CTLA-4抗体描述于：美国专利号5,811,097、5,855,887、6,051,227和6,984,720；PCT公开号WO 01/14424和WO 00/37504；以及美国公开号2002/0039581和2002/086014；和/或美国专利号5,977,318、6,682,736、7,109,003和7,132,281(通过引用并入本文)中。在一些实施方案中，抗-CTLA-4抗体是例如在以下中公开的那些：WO 98/42752；美国专利号6,682,736和6,207,156；Hurwitz等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95(17):10067-10071(1998)；Camacho等人，J.Clin.Oncol.,22(145):Abstract No.2505(2004)(抗体CP-675206)；Mokyr等人，Cancer Res.,58:5301-5304(1998)(通过引用并入本文)。

[0575] 在一些实施方案中，CTLA-4抑制剂是如WO 1996040915中公开的CTLA-4配体。

[0576] 在一些实施方案中，CTLA-4抑制剂是CTLA-4表达的核酸抑制剂。例如，抗-CTLA4RNAi分子可以采用由Mello和Fire在PCT公开号WO 1999/032619和WO 2001/029058；美国公开号2003/0051263、2003/0055020、2003/0056235、2004/265839、2005/0100913、2006/0024798、2008/0050342、2008/0081373、2008/0248576和2008/055443；和/或美国专利号6,506,559、7,282,564、7,538,095和7,560,438(通过引用并入本文)中描述的分子的形式。在一些情况下，抗-CTLA4RNAi分子采用由Tuschl在欧洲专利号EP 1309726(通过引用并入本文)中描述的双链RNAi分子的形式。在一些情况下，抗-CTLA4RNAi分子采用由Tuschl在美国专利号7,056,704和7,078,196(通过引用并入本文)中描述的双链RNAi分子的形式。在一些实施方案中，CTLA4抑制剂是PCT公开号WO2004081021中描述的适体。

[0577] 另外，本公开的抗CTLA4RNAi分子可以采用由Crooke在美国专利号5,898,031、6,107,094、7,432,249和7,432,250以及欧洲申请号EP 0928290(通过引用并入本文)中描述的RNA分子形式。

[0578] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是PD-L1的抑制剂。在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对PD-L1的抗体。在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对PD-L1的单克隆抗体。在其它或额外的实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对PD-L1的人或人源化抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂降低一种或更多种免疫检查点蛋白(例如PD-L1)的表达或活性。在另一实施方案中，免疫检查点抑制剂减少PD-1和PD-L1之间的相互作用。示例性免疫检查点抑制剂包括抗体(例如，抗PD-L1抗体)、RNAi分子(例如，抗-PD-L1RNAi)、反义分子(例如抗PD-L1反义RNA)、显性失活蛋白质(例如显性失活PD-L1蛋白质)和小分子抑制剂。抗体包括单克隆抗体、人源化抗体、去免疫抗体和Ig融合蛋白。示例性的抗PD-L1抗体包括克隆EH12。示例性的针对PD-L1的抗体包括：Genentech的MPDL3280A(RG7446)；来自BioXcell的抗小鼠PD-L1抗体克隆10F.9G2(Cat#BE0101)；来自Bristol-Meyer's Squibb的抗PD-L1单克隆抗体MDX-1105(BMS-936559)和BMS-935559；MSB0010718C；小鼠抗PD-L1克隆29E.2A3；和AstraZeneca的MEDI4736。在一些实施方案中，抗PD-L1抗体是在以下任何专利公开(通过引用并入本文)中公开的抗PD-L1抗体：WO2013079174、CN101104640、WO2010036959、WO2013056716、WO2007005874、WO2010089411、WO2010077634、WO2004004771、WO2006133396、WO201309906、US 20140294898、WO2013181634或WO2012145493。

[0579] 在一些实施方案中，PD-L1抑制剂是PD-L1表达的核酸抑制剂。在一些实施方案中，PD-L1抑制剂公开于以下专利公开(通过引用并入本文)之一中：WO2011127180或WO2011000841。在一些实施方案中，PD-L1抑制剂是雷帕霉素。

[0580] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是PD-L2的抑制剂。在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对PD-L2的抗体。在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对PD-L2的单克隆抗体。在其它或额外的实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对PD-L2的人或人源化抗体。在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂降低一种或更多种免疫检查点蛋白(例如PD-L2)的表达或活性。在其它实施方案中，免疫检查点抑制剂减少PD-1和PD-L2之间的相互作用。示例性免疫检查点抑制剂包括抗体(例如，抗PD-L2抗体)、RNAi分子(例如，抗PD-L2RNAi)、反义分子(例如，抗PD-L2反义RNA)、显性失活蛋白质(例如，显性失活的PD-L2蛋白质)和小分子抑制剂。抗体包括单克隆抗体、人源化抗体、去免疫抗体和Ig融合蛋白。

[0581] 在一些实施方案中,PD-L2抑制剂是GlaxoSmithKline的AMP-224(Amplimmune)。在一些实施方案中,PD-L2抑制剂是rHIgM12B7。

[0582] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是针对PD-1的抗体。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是针对PD-1的单克隆抗体。在其它实施方案中,免疫检查点抑制剂是针对PD-1的人或人源化抗体。例如,美国专利号7,029,674、6,808,710或美国专利申请号20050250106和20050159351中公开的PD-1生物活性抑制剂(或其配体)可以用于本文提供的组合中。示例性的针对PD-1的抗体包括:来自BioXcell的抗小鼠PD-1抗体克隆J43(Cat#BEQG33-2);来自BioXcell的抗小鼠PD-1抗体克隆RMP1-14(Cat#BE0146);小鼠抗PD-1抗体克隆EH12;Merck的M-3475抗小鼠PD-1抗体(Keytruda®、派姆单抗、lambrolizumab、h409Al 1);和AnaptysBio的抗PD-1抗体,称为ANB011;抗体MDX-1106(ONO-4538);Bristol-Myers Squibb的人IgG4单克隆抗体纳武单抗(Opdivo®、BMS-936558、MDX1106);AstraZeneca的AMP-514和AMP-224;以及Pidiiizumab(CT-011或hBAT-1),CureTech Ltd.。

[0583] 额外的示例性抗PD-1抗体由Goldberg等人,Blood 110(1):186-192(2007)、Thompson等人,Clin.Cancer Res.13(6):1757-1761(2007)和Korman等人,国际申请号PCT/JP2006/309606(公开号WO 2006/121168A1)描述,其各自通过引用明确并入本文。在一些实施方案中,抗PD-1抗体是在任何以下专利公开(通过引用并入本文)中公开的抗PD-1抗体:WO014557、WO2011110604、WO2008156712、US2012023752、WO2011110621、WO2004072286、WO2004056875、WO20100036959、WO2010029434、WO201213548、WO2002078731、WO2012145493、WO2010089411、WO2001014557、WO2013022091、WO2013019906、WO2003011911、US20140294898和WQ2Q10001617。

[0584] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂是如WO200914335(通过引用并入本文)中所公开的PD-1结合蛋白。

[0585] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂是如WO2013132317(通过引用并入本文)中所公开的PD-1的拟肽抑制剂。

[0586] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂是抗小鼠PD-1mAb:克隆J43,BioXCell(West Lebanon,N.H.)。

[0587] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂是PD-L1蛋白、PD-L2蛋白或片段,以及在临床研究中测试的用于治疗某些恶性肿瘤的抗体MDX-1106(ONO-4538)(Brahmer等人,J Clin Oncol.201028(19):3167-75,Epub 2010年6月1号)。如上所讨论的,技术人员可以基于PD-1和PD-L1/PD-L2之间相互作用的已知结构域容易地鉴定和制备其它阻断抗体。例如,对应于PD-1或PD-L1/PD-L2的IgV区域(或该区域的一部分)的肽可以用作抗原以使用本领域众所周知的方法来开发阻断抗体。

[0588] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是IDO1的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是针对IDOL的小分子。示例性的针对IDO1的小分子包括:Incyte的INCB024360、NSC-721782(也称为1-甲基-D-色氨酸)和Bristol Meyers Squibb的F001287。

[0589] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是LAG3(CD223)的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是针对LAG3的抗体。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是针对LAG3的单克隆抗体。在其它或额外的实施方案中,免疫检查点抑制剂是针对LAG3的人或人

源化抗体。在额外的实施方案中，针对LAG3的抗体阻断LAG3与主要组织相容性复合物(MHC)II类分子的相互作用。示例性的针对LAG3的抗体包括：来自eBioscience的抗-Lag-3抗体克隆eBioC9B7W(C9B7W)；来自Lifespan Biosciences的抗Lag3抗体LS-B2237；来自Immutep的IMP321(ImmuFact)；抗-Lag3抗体BMS-986016；和LAG-3嵌合抗体A9H12。在一些实施方案中，抗-LAG3抗体是在任何以下专利公开(通过引用并入本文)中公开的抗-LAG3抗体：WO2010019570、WO2008132601或WO2004078928。

[0590] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对TIM3(也称为HAVCR2)的抗体。在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对TIM3的单克隆抗体。在其它或额外的实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对TIM3的人或人源化抗体。在额外的实施方案中，针对TIM3的抗体阻断TIM3与半乳凝素-9(Gal 9)的相互作用。在一些实施方案中，抗-TIM3抗体是在任何以下专利公开(通过引用并入本文)中公开的抗-TIM3抗体：WO2013006490、WO201155607、WO2011159877或WO200117057。在另一实施方案中，TIM3抑制剂是WO2009052623中公开的TIM3抑制剂。

[0591] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对B7-H3的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是MGA271。

[0592] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对MR的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是利丽单抗(IPH2101)。在一些实施方案中，针对MR的抗体阻断KIR与HLA的相互作用。

[0593] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对CD137(也称为4-1BB或TNFRSF9)的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是乌瑞鲁单抗(BMS-663513，Bristol-Myers Squibb)、PF-05082566(抗-4-1BB、PF-2566，Pfizer)或XmAb-5592(Xencor)。在一个实施方案中，抗CD137抗体是美国公开申请号US 2005/0095244中公开的抗体；已授权的美国专利号7,288,638中公开的抗体(例如20H4.9-IgG4[1007或BMS-663513]或20H4.9-IgG1[BMS-663031])；已授权的美国专利号6,887,673中公开的抗体[4E9或BMS-554271]；已授权的美国专利号7,214,493中公开的抗体；已授权的美国专利号6,303,121中公开的抗体；已授权的美国专利号6,569,997中公开的抗体；已授权的美国专利号6,905,685中公开的抗体；已授权的美国专利号6,355,476中公开的抗体；已授权的美国专利号6,362,325中公开的抗体[1D8或BMS-469492；3H3或BMS-469497；或3E1]；已授权的美国专利号6,974,863中公开的抗体(例如53A2)；或已授权的美国专利号6,210,669中公开的抗体(例如1D8、3B8或3E1)。在又一实施方案中，免疫检查点抑制剂是WO 2014036412中公开的那种。在另一实施方案中，针对CD137的抗体阻断CD137与CD137L的相互作用。

[0594] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对PS的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是巴维昔单抗。

[0595] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对CD52的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是阿仑单抗。

[0596] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对CD30的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是本妥昔单抗(brentuximab vedotin)。在另一实施方案中，针对CD30的抗体阻断CD30与CD30L的相互作用。

[0597] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对CD33的抗体。在一个实施方案中，免

疫检查点抑制剂是吉妥珠单抗奥佐米星。

[0598] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对CD20的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是替伊莫单抗。在另一实施方案中，免疫检查点抑制剂是奥法木单抗。在另一实施方案中，免疫检查点抑制剂是利妥昔单抗。在另一实施方案中，免疫检查点抑制剂是托西莫单抗。

[0599] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对CD27(也称为TNFRSF7)的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是CDX-1127(Celldex Therapeutics)。在另一实施方案中，针对CD27的抗体阻断CD27与CD70的相互作用。

[0600] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对OX40(也称为TNFRSF4或CD134)的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是抗OX40小鼠IgG。在另一实施方案中，针对0×40的抗体阻断OX40与OX40L的相互作用。

[0601] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是TRX518(GITR,Inc.)。在另一实施方案中，针对GITR的抗体阻断GITR与GITRL的相互作用。

[0602] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对可诱导T-细胞共刺激因子(ICOS,也称为CD278)的抗体。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是MEDI570(Medlmmune,LLC)或AMG557(Amgen)。在另一个实施方案中，针对ICOS的抗体阻断ICOS与ICOSL和/或B7-H2的相互作用。

[0603] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是针对BTLA(CD272)、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2或SLAM的抑制剂。如本文其它地方所述，免疫检查点抑制剂可以是一种或更多种结合蛋白、与免疫检查点分子结合的抗体(或其片段或变体)，下调免疫检查点分子的表达的核酸，或与免疫检查点分子结合的任何其它分子(即小有机分子、肽模拟物、适体等)。在一些情况中，BTLA(CD272)的抑制剂是HVEM。在一些情况中，CD160的抑制剂是HVEM。在一些情况中，2B4的抑制剂是CD48。在一些情况中，LAIR1的抑制剂是胶原蛋白。在一些情况中，TIGHT的抑制剂是CD112、CD113或CD155。在一些情况中，CD28的抑制剂是CD80或CD86。在一些情况中，LIGHT的抑制剂是HVEM。在一些情况中，DR3的抑制剂是TL1A。在一些情况中，CD226的抑制剂是CD155或CD112。在一些情况中，CD2的抑制剂是CD48或CD58。在一些情况中，SLAM是自我抑制的且SLAM的抑制剂是SLAM。

[0604] 在某些实施方案中，免疫检查点抑制剂抑制检查点蛋白，其包括但不限于CTLA4(细胞毒性T-淋巴细胞抗原4，也称为CD152)、PD-L1(程序性细胞死亡配体1，也称为CD274)、PDL2(程序性细胞死亡蛋白2)、PD-1(程序性细胞死亡蛋白1，也称为CD279)、B-7家族配体(B7-H1、B7-H3、B7-H4)、BTLA(B和T淋巴细胞弱化子，也称为CD272)、HVEM、TIM3(T细胞膜蛋白3)、GAL9、LAG-3(淋巴细胞激活基因-3;CD223)、VISTA、KIR(杀伤细胞免疫球蛋白受体)、2B4(也称为CD244)、CD160、CGEN-15049、CHK1(检查点激酶1)、CHK2(检查点激酶2)、A2aR(腺苷A2a受体)、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD226、CD276、DR3、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1(吲哚胺2,3-双加氧酶1)、IDO2(吲哚胺2,3-双加氧酶2)、ICOS(可诱导T细胞共刺激因子)、LAIR1、LIGHT(也称为TNFSF14、TNF家族成员)、MARCO(具有胶原结构的巨噬细胞受体)、OX40(也称为肿瘤坏死因子受体超家族，成员4，TNFRSF4和CD 134)及其配体OX40L(CD252)、SLAM、TIGHT、VTCN1或其组合。

[0605] 在某些实施方案中，免疫检查点抑制剂与检查点蛋白的配体相互作用，所述检查点蛋白包括：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7家族配体、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD226、CD276、DR3、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(可诱导T细胞共刺激因子)、LAIR1、LIGHT、MARCO(具有胶原结构的巨噬细胞受体)、OX-40、SLAM、TIGHT、VTCN1或其组合。

[0606] 在某些实施方案中，免疫检查点抑制剂抑制包括CTLA-4、PDL1、PD1或其组合的检查点蛋白。

[0607] 在某些实施方案中，免疫检查点抑制剂抑制包括CTLA-4和PD1或其组合的检查点蛋白。

[0608] 在某些实施方案中，免疫检查点抑制剂包括派姆单抗(MK-3475)、纳武单抗(BMS-936558)、皮地利珠单抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、度伐鲁单抗(MEDI4736)、MPDL3280A、BMS-936559、IPH2101、TSR-042、TSR-022、伊匹单抗、利丽单抗、阿特朱单抗、阿维单抗、曲美木单抗或其组合。

[0609] 在某些实施方案中，免疫检查点抑制剂是纳武单抗(BMS-936558)、伊匹单抗、派姆单抗、阿特朱单抗、曲美木单抗、度伐鲁单抗、阿维单抗或其组合。

[0610] 在某些实施方案中，免疫检查点抑制剂是派姆单抗。

[0611] 在整个说明书中，在化合物、支架和组合物被描述为具有、包括或包含特定组分的地方，设想该组合物也基本上由所列举的组分组成，或者由所列举的组分组成。类似地，在方法或过程被描述为具有、包括或包含特定过程步骤的地方，该过程也基本上由所列举的过程步骤组成，或者由所列举的过程步骤组成。此外，应理解的是，步骤的顺序或者执行某些动作的顺序并不重要，只要本发明仍然可操作。此外，可以同时进行两个或更多个步骤或动作。

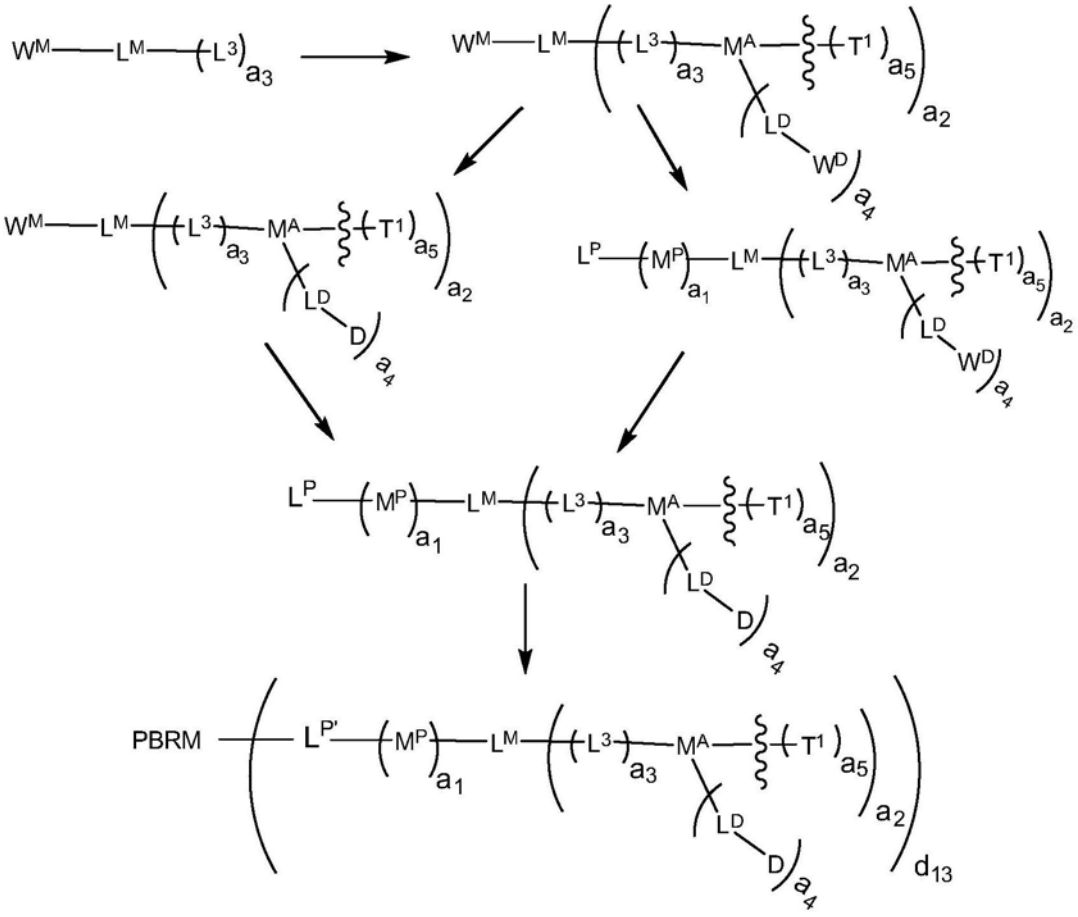
[0612] 本文描述的所有方法可以任何合适的次序进行，除非本文中另有指示或上下文另外清楚地否定。本文中提供的任何和所有的实施例或示例性语言(例如，“例如”)的使用仅旨在更好地例示本发明并且不应被解释为是对权利要求范围的限制，除非另外明确地声称。说明书中的语言都不应被解释为指示任何未要求保护的元素对于要求保护的内容是必需的。

合成方法

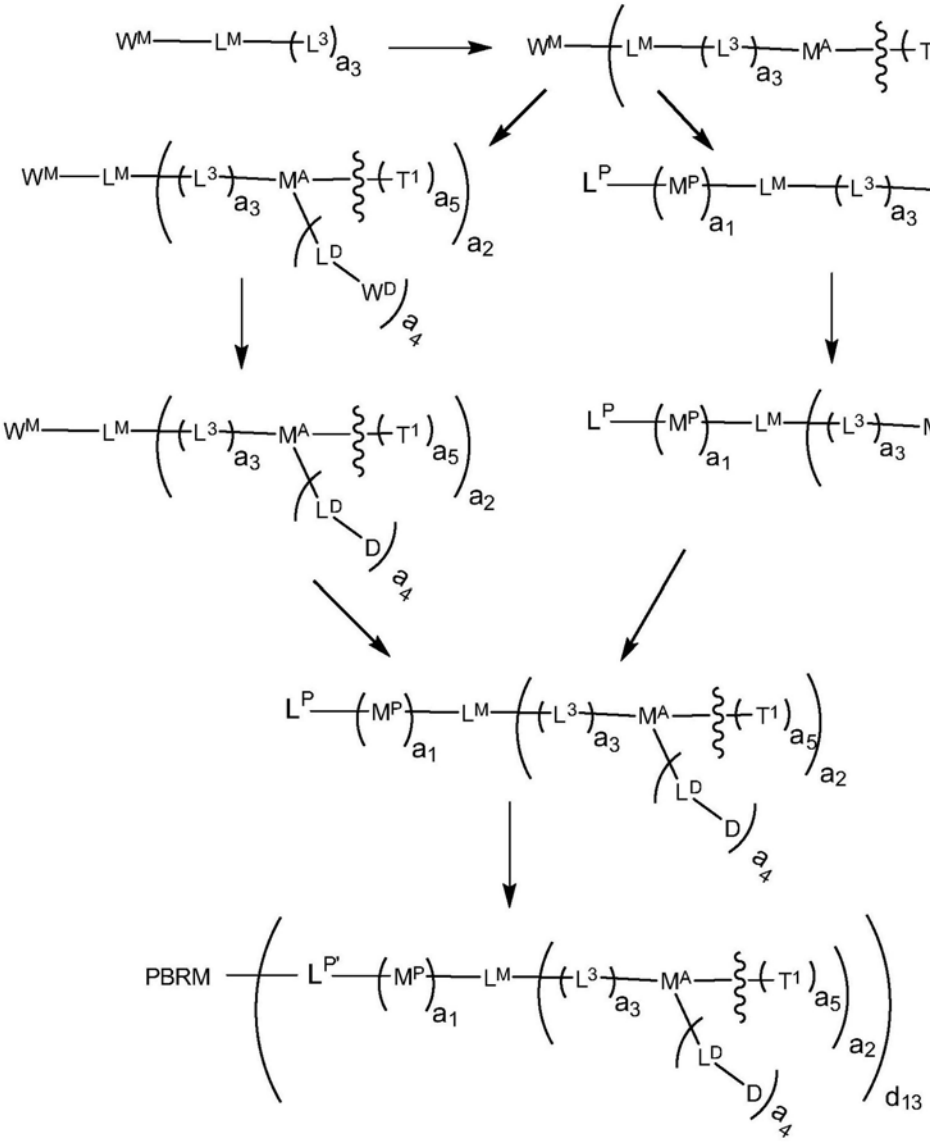
[0613] 任何可利用的技术都可以用于制备缀合物或其组合物，以及可用于制备它们的中间体和组分(例如，支架)。例如，可以使用半合成和全合成方法。

[0614] 制备本文公开的缀合物或支架的一般方法例示于以下方案1和2中。更具体的合成方法描述于实施例中。这些方案中的变量(例如M^P、M^A、L^3、W^D、W^M、L^D和$L^{P'}$等)具有如本文中所描述的相同定义，除非另有指明。

方案1



方案2



[0615] 本公开的合成过程可以包容多种多样的官能团;因此,可以使用各种取代的起始原料。该过程通常在整个过程的终点或接近终点处提供所需的最终化合物,虽然在某些情况下,可能合意的是将该化合物进一步转化为其药学上可接受的盐、酯或前药。

[0616] 用于本公开的缀合物的药物化合物可以各种方式,使用市售可得的起始原料、文献中已知的化合物或由容易制备的中间体,通过采用本领域技术人员已知的或本领域技术人员鉴于本文的教导将明显可得知的标准合成方法和程序来制备。用于有机分子制备和官能团转换和操控的标准合成方法和程序可以获自相关的科学文献或本领域的标准教科书。虽然并不局限于任何一种或数种来源,但经典教科书例如Smith,M.B.,March,J.,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第5版,John Wiley&Sons:New York,2001;和Greene,T.W.,Wuts,P.G.M.,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons:New York,1999(通过引用并入本文)是本领域技术人员已知的有机合成的有用的且公认的参考书。以下合成方法的描述打算用作例示而非限制用于制备本公开的化合物的一般程序。

[0617] 本公开的缀合物和包含于其中的药物化合物可以通过本领域技术人员熟悉的各种方法便利地进行制备。具有本文所描述的各化学式的本公开的缀合物或化合物可以根据

下列程序，由市售可得的起始原料或使用文献程序可以制备的起始原料来制备。这些程序显示了本公开的代表性缀合物的制备。

[0618] 一旦被生产出来，通过上述方法设计、选择和/或优化的缀合物就可以使用本领域技术人员已知的各种试验进行表征，以确定该缀合物是否具有生物活性。例如，可以通过常规的试验包括，但不限于如下文所描述的那些试验来表征该缀合物，以确定它们是否具有预期的活性、结合活性和/或结合特异性。

[0619] 此外，高通量筛选可以用于加速使用此类试验的分析。因此，使用本领域中已知的技术，有可能对本文所描述的缀合物分子的活性进行快速筛选。用于进行高通量筛选的一般方法学描述于，例如Devlin(1998)High Throuthput Screening,Marcel Dekker和美国专利号5,763,263中。高通量试验可以使用一种或更多种不同的试验技术，包括但不限于下文描述的那些。

[0620] 本文所引用的所有出版物和专利文件都通过引用并入本文，就如同将此类出版物或文件中的每一个被明确地且个别地指定为通过引用并入本文一样。出版物和专利文件的引用不意欲承认任何一者作为相关的现有技术，也不构成任何对于其内容或日期的承认。本发明既已通过书面的说明书加以描述，本领域技术人员将会认识到，本发明可以各种实施方案加以实施并且上述说明以及下列实施例是出于例示的目的，而并非对随附的权利要求加以限制。

实施例

[0621] 以下工作实施例是接头、药物分子和抗体或抗体片段，及其制备方法的例示。这些不意欲进行限制，并且本领域技术人员将容易理解可利用其它试剂或方法。

缩写

[0622] 下列缩写用于后续的反应方案和合成实施例。该列表并不意味着是本申请中所使用的缩写的全部清单，因为有机合成领域的技术人员容易理解的额外的标准缩写也可以用于合成方案和实施例。

缩写：

ACN	乙腈
Alloc	烯丙氧基羰基
AcOH	乙酸
BOC	叔丁氧基羰基
CDI	双(1H-咪唑-1-基)甲酮
EDTA	乙二胺四乙酸
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	N,N-二甲基吡啶-4-胺
DMF	二甲基甲酰胺
EDC.HCl	1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐
HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐)

HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HOBt	羟基苯并三唑
NHS	1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(即,N-羟基-琥珀酰亚胺)
TEAA	三乙基铵乙酸盐
TCEP	三[2-羧乙基]膦
THF	四氢呋喃
MI	马来酰亚胺或马来酰亚胺基
PDI	多分散指数
RP-HPLC	反相高效液相色谱
SEC	尺寸排阻色谱
WCX	弱阳离子交换色谱

通用信息

[0623] 8,8-双((2-羧基乙氧基)甲基)-3,6-二氧代-1-苯基-2,10-二氧杂-4,7-二氮杂十二烷-12-羧酸购自eNovation Chemicals LLC,Bridgewater,NJ。

[0624] 2,5-二氧代吡咯烷-1-基3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸酯购自QuantaBiodesign Ltd。

[0625] Boc-Glu(OtBu)-OH、二碳酸二叔丁酯、(S)-苄基2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丙酸酯、3-甲氧基-3-氧代丙-1-基氯化铵、Boc-Asp(OAll)-OH购自Sigma-Aldrich。

[0626] 2-(2-(2-(2-氨基乙酰胺基)乙酰胺基)乙酰胺基)乙酸购自Bachem Americas Inc.Torrance,CA。

[0627] H_2N-PEG_{12}-OMe购自QuantaBiodesign,Ltd。

[0628] H_2N-PEG_8-OMe购自ChemPep Inc.,Wellington,FL。

[0629] H_2N-PEG_6-OMe购自BroadPharm,San Diego,CA。

[0630] 还原葡糖胺购自TCIAmerica。

[0631] 叔丁基(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸酯购自A1BioChem Labs,Wilmington,NC。

[0632] XMT-1535公开于2017年3月13号提交的共同未决申请US 15/457,574中。

[0633] 肿瘤生长抑制(%TGI)定义为治疗组和对照组之间的中值肿瘤体积(MTV)差异的百分数。

[0634] 根据研究期间观察到的肿瘤大小的消退响应的发生率和幅度来确定治疗效果。治疗可能引起动物中肿瘤的部分消退(PR)或完全消退(CR)。在PR响应中,在研究过程中三次连续测量的肿瘤体积为其第1天体积的50%或更少,并且对于这三次测量中的一次或更多次而言,肿瘤体积等于或大于13.5mm^3。在CR响应中,在研究过程中三次连续测量的肿瘤体积小于13.5mm^3。将在研究结束时具有CR响应的动物额外分类为无肿瘤存活者(TFS)。监控动物的消退响应。

[0635] 在Phenomenex Gemini 5μm110 Å,250x 10mm,5μm半制备柱上实施HPLC纯化。

[0636] 尽可能通过色谱法定量确定缀合物的药物含量。

[0637] 在280nm使用分光光度法或通过ELISA测定蛋白质-聚合物-药物缀合物的蛋白质含量。

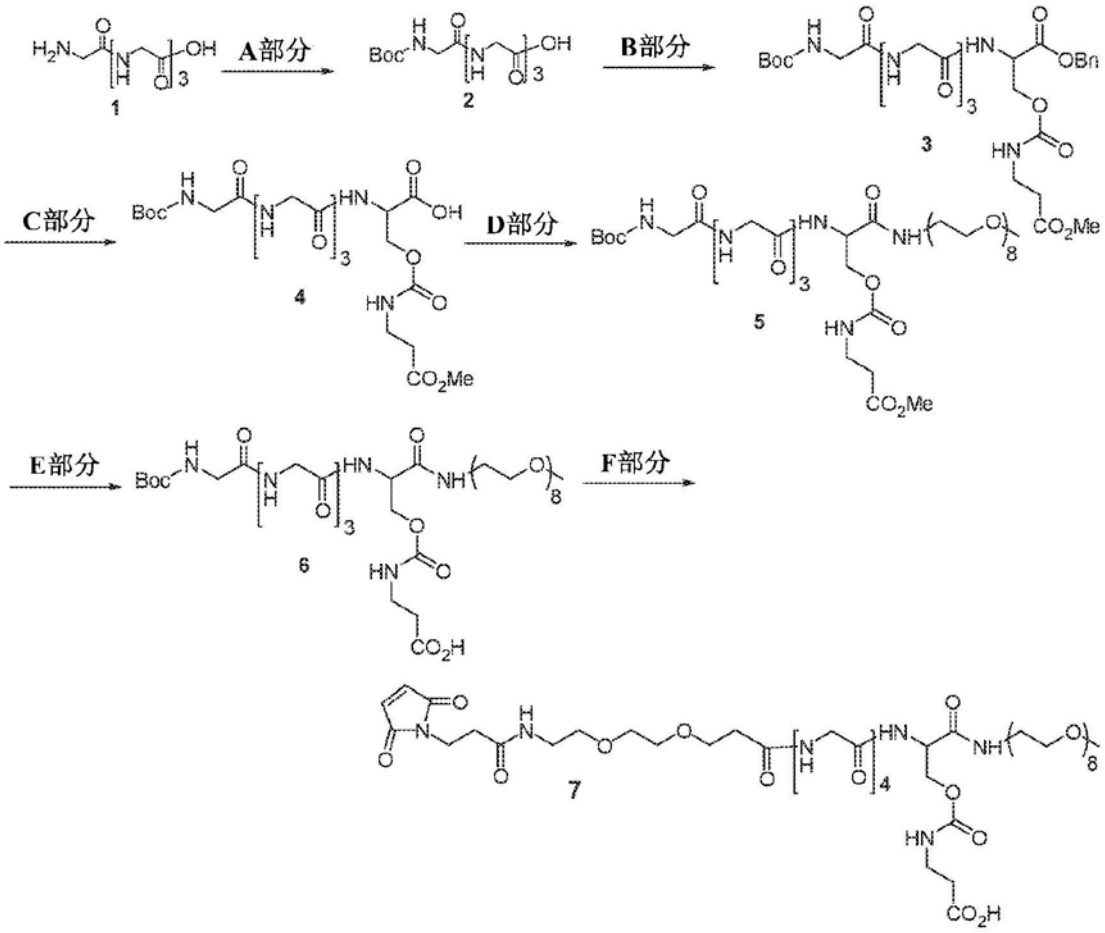
[0638] 抗体-聚合物-药物缀合物、携带药物的聚合物支架或携带抗体的聚合物支架可以通过广泛的渗滤进行纯化(即,除去残余的未反应药物、抗体或聚合物起始材料)。如果必要,可以进行通过尺寸排阻色谱法的额外的纯化,以除去任何聚集的抗体-聚合物-药物缀合物。通常,如此纯化的抗体-聚合物-药物缀合物典型地含有如通过SEC测定的<5%(例如,<2%w/w)聚集的抗体-聚合物-药物缀合物;如通过RP-HPLC或LC-MS/MS测定的<0.5%(w/w)(例如,<0.1%w/w)游离的(未缀合的)药物;如通过SEC和/或RP-HPLC测定的<1%(w/w)游离的聚合物-药物缀合物,以及如通过HIC-HPLC和/或WCX HPLC测定的<2%(w/w)(例如,<1%w/w)未缀合的抗体或抗体片段。使用文献中描述的程序来制备还原的或部分还原的抗体,参见,例如,Francisco等人,Blood 102(4):1458-1465(2003)。总药物(缀合的和未缀合的)浓度通过RP-HPLC或由CE-SDS所测量的DAR反演计算来确定。

[0639] RP-HPLC或CE-SDS用于表征PBRM-聚合物-药物缀合物中的半胱氨酸生物缀合位点的特异性和分布。结果给出PBRM的重(H)链和轻(L)链上的药物-聚合物缀合物的位置分布。

[0640] 为了测定游离药物在生物样品中的浓度,用乙腈处理酸化的样品。提取游离药物并分析乙腈上清液。为了测定缀合的AF-HPA的浓度,使样品经受彻底的碱性水解,接着使用抗-IgG1抗体磁珠进行免疫捕获。用RP-HPLC分析含有释放的AF-HPA和AF的乙腈上清液。在消化之后使用独特的肽测量总抗体。

[0641] 通过使用C-4柱、乙腈梯度和UV检测的RP-HPLC进行游离的AF和AF-HPA的分析。将峰面积进行积分并与AF和AF-HPA标准物进行比较。该方法用于血浆和组织匀浆中的AF-HPA和AF的定量,并且在0.1至150ng/mL的浓度范围内是线性的。用NaOH水解后释放的总药物(AF-HPA)在相同的条件下进行测量,动态范围是1ng/mL至5000ng/mL。总抗体标准物范围为0.1μg/mL至100μg/mL。

实施例1:单体PEG8支架(7)的合成



A部分：

[0642] 将碳酸钾(2.245g,16.25mmol)于室温下溶解在二氧六环/水(2:1,120mL)中,随后一次性添加2-(2-(2-(2-氨基乙酰胺基)乙酰胺基)乙酰胺基)乙酸(化合物1,2g,8.12mmol)并搅拌混合物直至试剂溶解。随后逐滴添加在1,4-二氧六环(5ml)中的二碳酸二叔丁酯(3.55g,16.25mmol)并于室温下搅拌反应混合物25小时,此时LC-MS分析指示反应完成。将粗混合物用1M HCl中和至～pH 7,随后用柠檬酸(0.9当量)调节至pH 2,随后通过旋转蒸发进行浓缩并通过RP C18柱CombiFlash色谱法纯化,以得到化合物2(2.57g,91％产率)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.06-8.20ppm(m,2H,2NH),8.01(bs,1H,NH),6.98(bs,1H,NH),3.73(s,6H,3CH_2),3.5-3.6(d,2H,CH_2),1.37(s,9H,t-Bu).ESI MS:$C_{13}H_{22}N_4O_7$[M+H]$^+$347.16实测值:347.1。

B部分：

[0643] 将CDI(0.659g,4.06mmol)于0℃下一次性加入在THF(5mL)中的(S)-苄基2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丙酸酯(1g,3.39mmol)中。将反应混合物于室温下搅拌1小时,此时LC-MS分析指示反应完成。随后添加在DMF(3mL)中的3-甲氧基-3-氧代丙-1-基氯化铵(1.182g,8.47mmol)和DIEA(1.774ml,10.16mmol)并于室温下继续搅拌3.5小时,此时LC-MS指示反应完成。将粗混合物进行浓缩、中和、通过RP C18柱CombiFlash色谱法纯化,以得到Boc-Ser(O-β-Ala-OMe)-O苄基(1.085g,75％产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ5.3-5.42(bs,1H,NH),5.1-5.28(m,3H,OCH_2-Ar),4.5-4.6(bs,1H,CHN),4.25-4.38(dd,2H,CH_2O),3.71(s,3H,OMe),3.35-3.50(m,CH_2N),2.53(t,2H,CH_2CO),1.45(s,9H,t-Bu).ESIMS:$C_{20}H_{28}N_2O_8$[M+

Na]$^+$447.17;实测值:447.1。

[0644] 将Boc-Ser(β-Ala-OMe)-O苄基(1.085g,2.56mmol)于0℃下持续1小时溶解在含有TFA(1.1mL)的DCM(3.3mL)中,并随后于室温下搅拌30分钟,直至LC-MS指示反应完成。通过旋转蒸发浓缩2-氨基3-(((3-甲氧基-3-氧代丙基)氨基甲酰基)氧基)丙酸苄酯的TFA盐。

[0645] 将化合物2(805mg,2.324mmol)溶解在DMF(17mL)中,冷却至0℃,并添加NHS(401mg,3.49mmol),随后添加在DMF(6mL)中的EDC(668mg,3.49mmol)。单独将2-氨基3-(((3-甲氧基-3-氧代丙基)氨基甲酰基)氧基)丙酸苄酯的TFA盐(829mg,2.56mmol)溶解在DMF(10mL)中,于0℃下搅拌10分钟并随后添加DIEA(0.812ml,4.65mmol)。将该均质混合物加入含有化合物2的反应混合物中。将所得的混合物于0℃下搅拌约1小时,并随后于室温下过夜。通过旋转蒸发浓缩反应混合物,pH 5-7,随后通过RP HPLC纯化,以得到化合物3(149mg,80%产率)。ESIMS:$C_{28}H_{40}N_6O_{12}$[M+H]$^+$653.28,实测值:653.2。

C部分:

[0646] 将化合物3(1.213g,1.859mmol)伴随加热和搅拌溶解在乙醇(80mL)中,随后冷却至室温并在H_2下添加10%Pd/C(198mg)。在室温下2小时之后,LC-MS指示反应完成。过滤粗产物并通过旋转蒸发浓缩,以得到化合物4(1.103g,~99%产率)。ESI MS:$C_{21}H_{34}N_6O_{12}$[M+H]$^+$563.23,实测值:563.1。

D部分:

[0647] 将化合物4(1.05g,1.86mmol)溶解在甲苯/DMF的混合物中,并通过旋转蒸发多次进行浓缩,以除去残余的乙醇,随后添加在DMF(15mL)中的H_2N-PEG_8-OMe(856mg,2.231mmol)。将反应混合物冷却至0℃,随后添加HOAt(380mg,2.79mmol)、HATU(848mg,2.231mmol)、DMF(5mL)和DIEA(0.812ml,4.65mmol)。LC-MS显示反应未完成。添加额外的HOAt(253mg)和HATU(353mg),并将混合物升温至室温。于室温下5小时之后,将反应混合物升温至35℃,持续~45分钟,此时LC-MS显示反应完成。通过旋转蒸发浓缩粗反应混合物,并通过使用含有HOAc(0.1%)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法进行纯化,以得到化合物5(1.26g,73%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.00-8.25(m,5H,NH),7.20(t,1H,NH),7.00(t,1H,NH),4.35-4.55(m,1H,CH),3.93-4.20(m,2H,CH_2),3.65-3.85(m,6H,CH_2),3.58(s,3H,OMe),3.55-3.63(m,2H,CH_2),3.50(bs,26H,CH_2O),3.35-3.45(m,4H,CH_2),3.23(s,3H,OMe),3.12-3.25(m,4H,CH_2N),2.45(t,2H,CH_2CO),1.37(s,9H,Ot-Bu).ESI MS:$C_{38}H_{69}N_7O_{19}$[M+H]$^+$928.47,实测值:928.3。

E部分:

[0648] 将化合物5(300mg,0.323mmol)溶解在水(3.5mL)中,并于0℃下添加LiOH(77μL的4M溶液)。通过LC-MS监控反应。在1.5小时之后,添加额外的LiOH水溶液(38μL的4M溶液)。于0℃下20分钟之后,用1M HCl中和反应,pH~5,随后在使用含有HOAc(0.1%)的ACN/水梯度作为洗脱液的C18RP CombiFlash柱上纯化,以得到化合物6(253mg,86%产率)。ESIMS:$C_{37}H_{67}N_7O_{19}$[M+H]$^+$914.45,实测值:914.0。

F部分:

[0649] 将化合物6(117mg,0.128mmol)溶解在DCM(3.75mL)中,并于0℃下用TFA(1.25mL)处理。在45分钟之后,于0℃下通过旋转蒸发将反应混合物浓缩,以得到TFA盐。

[0650] 将化合物6的TFA盐(119mg,0.128mmol)溶解在DMF(1.7mL)中,随后添加DIEA(5当

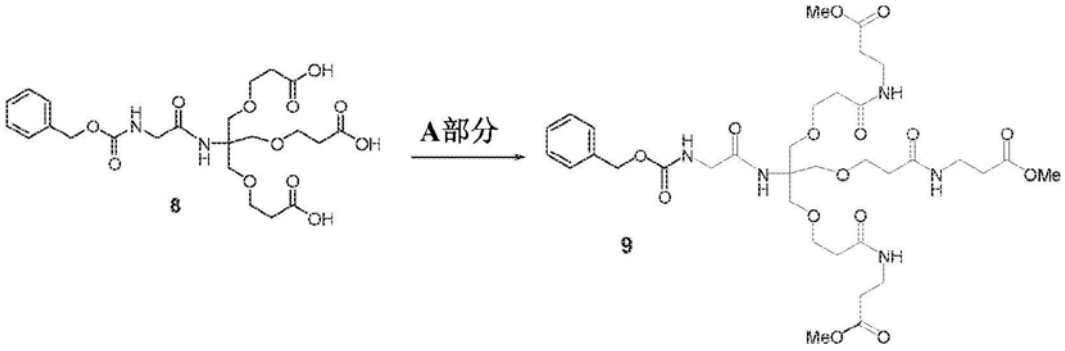
量)。将反应混合物冷却至0℃,随后添加在DMF(0.5mL)中的2,5-二氧代吡咯烷-1-基3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸酯(109mg,0.256mmol)。于0℃下继续搅拌30分钟,并随后于室温下继续搅拌30分钟,此时LC-MS分析指示反应完成。通过旋转蒸发浓缩反应混合物,并通过使用含有HOAc(0.1%)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法进行纯化,以得到化合物7(86mg,60%产率)。

[0651] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6+20μL ofD_2O)δ12.07-12.25(bs,1H,CO_2H),7.9-8.37(m,7H,NH),7.11(t,1H,NH),6.90-7.05(s,2H,CH=CH),4.35-4.57(m,1H,CH),3.95-4.20(m,2H,CH_2),3.65-3.83(m,8H,CH_2),3.25-3.65(m,40H,CH_2),3.23(s,3H,OMe),3.07-3.25(m,6H,CH_2),2.20-2.43(m,6H,CH_2CO)。

[0652] ESIMS:$C_{46}H_{77}N_9O_{23}$[M+H]$^+$1124.52,实测值:1124.0。

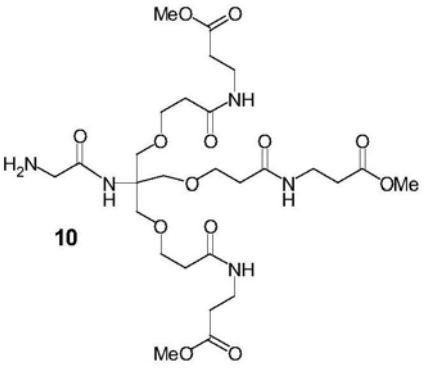
实施例2:三聚PEG8支架(17)的合成

A部分:



[0653] 将化合物8(0.5g,0.946mmol)溶解在DCM/DMF(90:10,25mL)中,随后添加HOAt(0.386g,2.84mmol)和EDC(0.635g,3.31mmol),并于0℃下搅拌说得混合物15-20分钟。单独使用DIEA(0.578ml,3.31mmol)处理在DCM/DMF(9:1,5mL)中的β-Ala-OMe盐酸盐(0.462g,3.31mmol),并随后将其添加至反应混合物中。添加额外的DIEA(0.578ml),并使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。LC-MS指示反应近乎完成。使用DCM稀释粗反应混合物,并依次用HCl(0.2M,于盐水中)、盐水和NaOH水溶液(0.2M,于盐水中)和盐水洗涤。使用$MgSO_4$干燥有机相,过滤并浓缩,以得到化合物9,如是使用。ESIMS:$C_{35}H_{53}N_5O_{15}$[M+H]$^+$784.35;实测值:784.0。

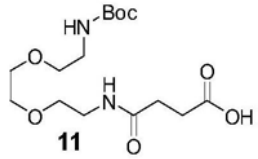
B部分:



[0654] 在H_2下向在乙醇(50mL)中的化合物9(735mg,0.938mmol)中添加10%Pd/C(100mg,0.094mmol)。当LC-MS指示反应完成时,将反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩,以得到化合

物10(0.565g.93％产率)。ESI MS:$C_{27}H_{47}N_5O_{13}$[M+H]$^+$650.32;实测值:650.0。

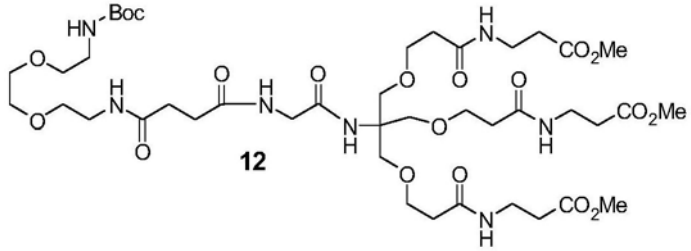
C部分:



11

[0655] 于0℃下向在$CHCl_3$(25ml)中的叔丁基(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸酯(1g,4.03mmol)中加入二氢呋喃-2,5-二酮(0.403g,4.03mmol)并使反应混合物升温至室温。在20小时之后,通过旋转蒸发浓缩反应混合物,以得到化合物11(1.535g)。ESIMS:$C_{15}H_{28}N_2O_7$[M-H]$^-$347.19;实测值:347.2。

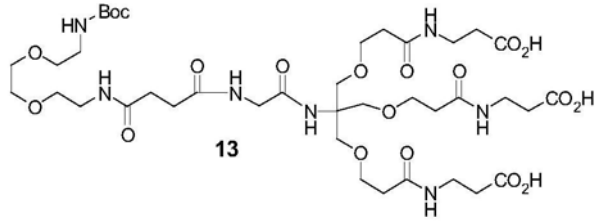
D部分:



12

[0656] 于0℃下向在DMF(4.3mL)中的化合物11(201mg,0.576mmol)中加入HOAt(115mg,0.847mmol)和EDC(162mg,0.847mmol)。在15分钟之后,添加在DMF(0.7mL)中的化合物10(220mg,0.339mmol),接着加入DIEA(0.148ml,0.847mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜,随后通过旋转蒸发浓缩并通过使用含有HOAc(0.1％)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法进行纯化,以得到化合物12(250mg,75％产率)。ESIMS:$C_{42}H_{73}N_7O_{19}$[M+H]$^+$979.5;实测值:980.0。

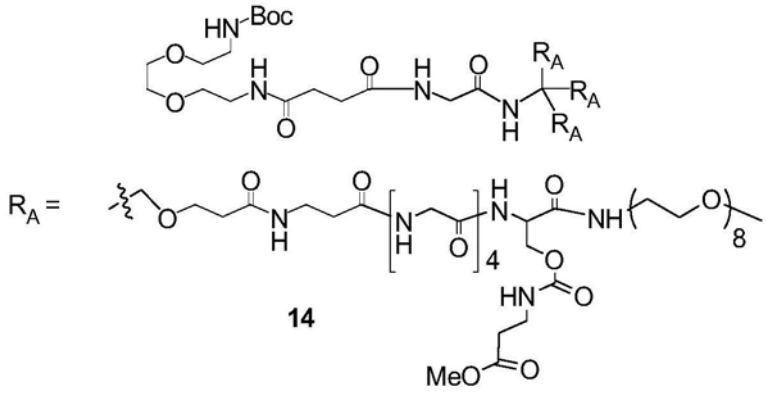
E部分:



13

[0657] 于0℃向在MeOH(4ml)和水(0.5mL)中的化合物12(250mg,0.255mmol)中添加NaOH(51.0mg,1.275mmol,于水中(0.5mL))。在45分钟之后,将反应混合物升温至室温,并于室温下加班3小时,随后用HCl水溶液(1M)中和,浓缩,并通过C18RP色谱法纯化,以得到化合物13(207mg,87％产率。ESI MS:$C_{39}H_{67}N_7O_{19}$[M+H]$^+$938.45;实测值:938.0。

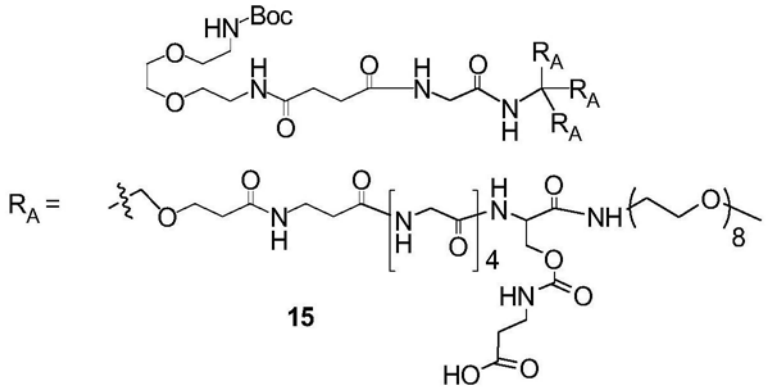
F部分:



14

[0658] 于0℃下向在水(1.5mL)中的化合物13(90mg,0.096mmol)中加入在NMP(350μL)中的HOAt(65.3mg,0.480mmol),随后加入EDC(92mg,0.480mmol)。将反应混合物搅拌15分钟。单独使用TFA将化合物5(294mg,0.355mmol)脱保护、中和并加入反应混合物中。将所得的反应混合物的pH调节至pH 7,并将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。通过旋转蒸发凝缩粗材料,并通过使用含有HOAc(0.1%)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法纯化,以得到化合物14(258mg,80%产率)。ESI MS:$C_{138}H_{244}N_{28}O_{67}[M+2H]^{2+}/2$=1683.3;实测值:1683.3。

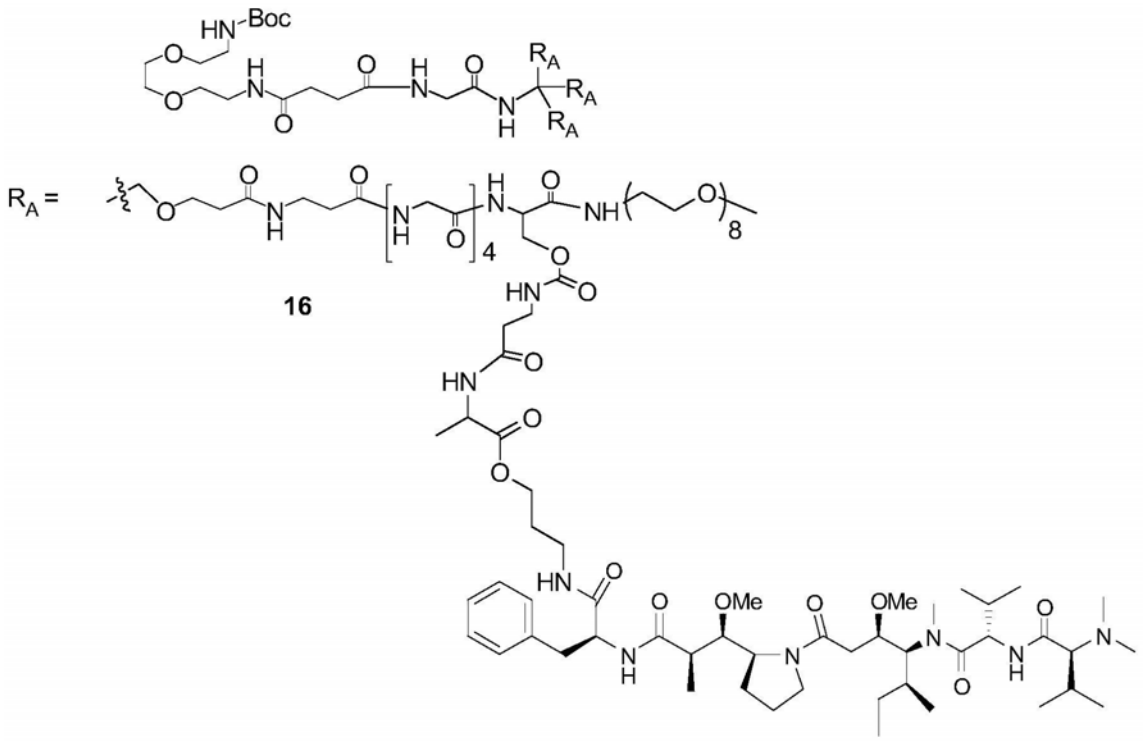
G部分:



15

[0659] 如实施例1,E部分所述使在水(3mL)中的化合物14(222mg,0.066mmol)与LiOH(16mg)反应,以得到化合物15(180mg,82%产率)。ESI MS:$C_{135}H_{238}N_{28}O_{67}[M+2H]^{2+}/2$=1662.8;实测值:1662.3。

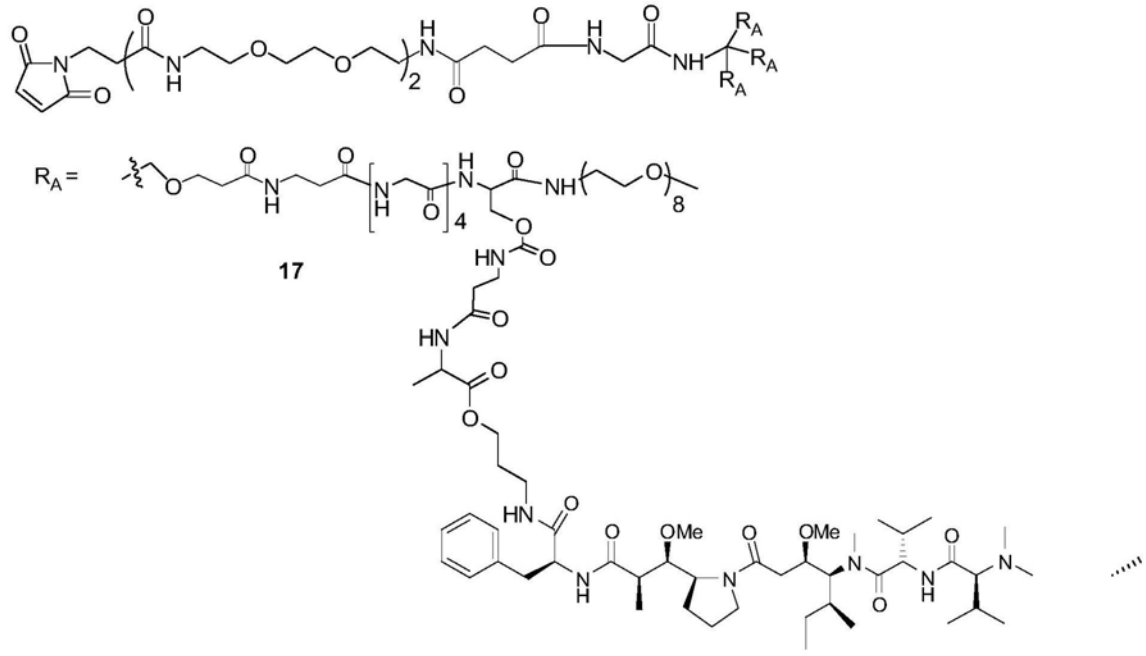
H部分:



16

[0660] 于0℃下,向在水(4.5mL)中的化合物15(157mg,0.047mmol)中添加在NMP(500μL)中的HOAt(32.1mg,0.236mmol),以及EDC(27.2mg,0.142mmol),并将所得的反应混合物搅拌15分钟。单独将奥瑞斯他汀F-羟丙基酰胺-丙氨酸TFA盐(182mg,0.165mmol,如US 8,865,383中所述进行制备)在水(1.5mL)和NMP(250μL)中的混合物中和,并随后于0℃下添加至反应混合物中。于0℃下继续搅拌1.5小时,并随后于室温下搅拌23小时,此时LC-MS显示反应完成。通过旋转蒸发将粗反应混合物浓缩,并通过使用含有HOAc(0.1%)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法纯化,以得到化合物16(177mg,63%产率)。ESI MS: $C_{273}H_{469}N_{49}O_{91}[M+3H]^{3+}/3$=1964.46;实测值:1964.5。

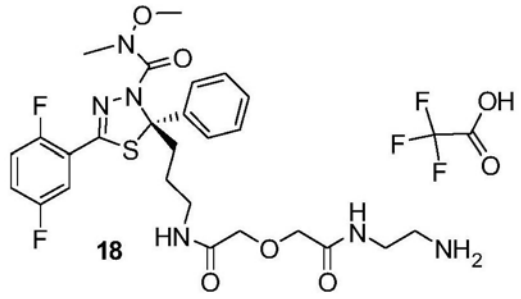
I部分:



17

[0661] 使用DIEA处理在DCM中的化合物16的TFA盐(40.3mg,6.96μmol),直至反应混合物为碱性,随后冷却至0℃,之后添加2,5-二氧代吡咯烷-1-基3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸酯(14.80mg,34.8μmol)。在45分钟之后,LC-MS分析显示反应完成。通过旋转蒸发将粗反应混合物浓缩,并通过使用含有HOAc(0.1%)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法纯化,以得到支架17(30mg,71%产率)。ESI MS:$C_{282}H_{479}N_{51}O_{95}$[M+5H]$^{5+}$/5=1221.084实测值:1221.0;[M+7H]$^{7+}$/7=872.49实测值:872.4。

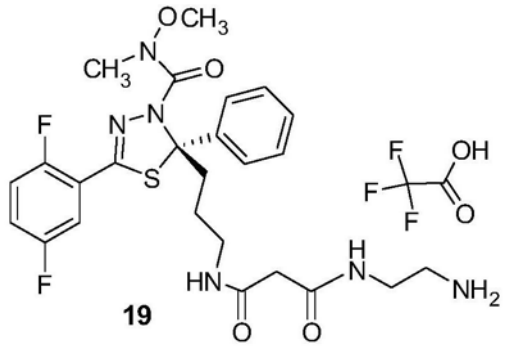
实施例3:化合物18的合成



[0662] 于0℃下向在DMF(150μL)中的2,2-二甲基-4,9-二氧代-3,11-二氧杂-5,8-二氮杂十三烷-13-酸(4.60mg,0.017mmol,如WO 2014/124317A1中所述进行制备)和ARRY-520(7mg,0.017mmol)中添加HOAt(3.40mg,0.025mmol)和HATU(9.49mg,0.025mmol),随后添加DIEA(5.82μL,0.033mmol),并继续搅拌95分钟。

[0663] 通过添加乙酸猝灭反应,并通过C18RP HPLC纯化粗混合物,以产生Boc保护的化合物18(7mg,62%产率)。ESI MS:$C_{31}H_{40}F_2N_6O_7S$[M+H]679.26;实测值:678.9。通过使用TFA处理除去Boc保护基团,以得到化合物18。

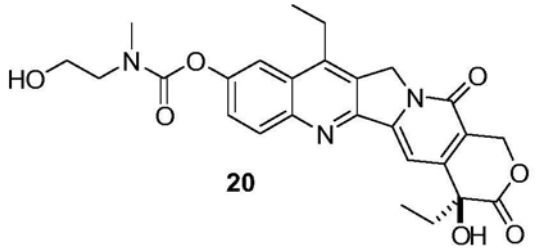
实施例4:化合物19的合成



[0664] 如实施例3中所述制备化合物19,除了使用2,2-二甲基-4,9-二氧代-3,11-二氧杂-5,8-二氮杂十三烷-13-酸(5.86mg,0.024mmol)来代替2,2-二甲基-4,9-二氧代-3,11-二氧杂-5,8-二氮杂十三烷-13-酸之外。Boc保护的化合物19:ESI MS:$C_{30}H_{38}F_2N_6O_6S$[M+H]$^+$ 649.25;实测值:648.8。

实施例5:化合物21的合成

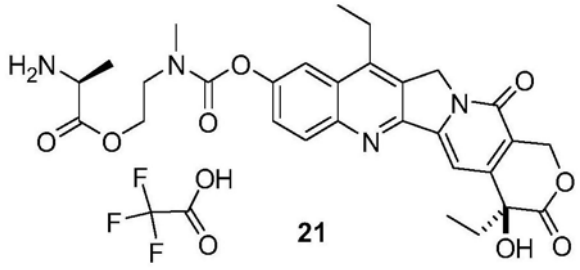
A部分:



20

[0665] 于0℃下向在THF(380mL)中的SN38(4.415g,11.25mmol)缓慢添加在THF(65mL)中的HOBt水合物(1.725g,11.25mmol),随后逐滴添加在THF(30mL)中的4-硝基氯甲酸苯酯(4.54g,22.50mmol),并随后添加DIEA(9.83mL,56.6mmol)。在1小时之后,添加额外的在THF(65mL)中的HOBt水合物(1.725g,11.25mmol)、DIEA(9.83mL,56.6mmol)和在THF(10mL)中的4-硝基苯氯甲酸酯(1.135g,5.6mmol)。在2.5小时之后,添加纯的2-(甲氨基)乙醇(5.02ml,62.4mmol),并使所得的反应混合物升温至室温过夜。通过旋转蒸发将粗反应混合物浓缩,并通过使用含有HOAc(0.1%)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法纯化,以得到化合物20(3.695g,71.4%产率)。ESIMS:$C_{26}H_{27}N_3O_7$[M+H]$^+$494.18;实测值:494.0。

B部分:

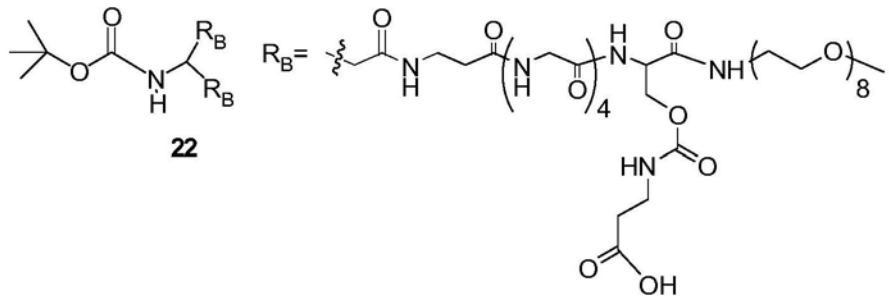


21

[0666] 于0℃下向在无水DCM(170mL)中的Boc-丙氨酸(0.767g,4.05mmol)中添加EDC(1.554g,8.11mmol),随后添加DMAP(0.495g,4.05mmol)。在10分钟之后,经35分钟添加在无水DCM(55)中的化合物20(2.0g,4.05mmol)。经1-1.5小时使反应混合物升温至室温。LC-MS分析指反应完成。通过旋转蒸发将粗反应混合物浓缩,并通过使用含有HOAc(0.1%)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法纯化,以得到Boc保护的化合物21(1.70g,63%产率)。通过使用TFA处理除去Boc保护基团,以得到化合物21(1.97g,51%产率)。ESIMS:$C_{29}H_{32}N_4O_8$[M+H]$^+$565.2;实测值:565.4。

实施例6:二聚PEG8支架(24)的合成

A部分:

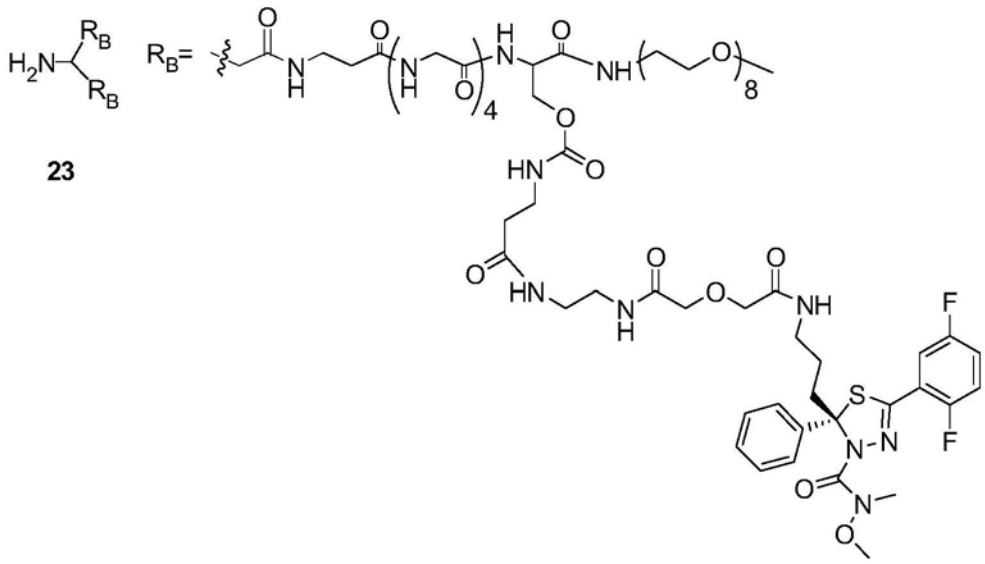


22

[0667] 化合物22的甲酯(0.495g,91%产率)由3,3'-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)戊二酰基)双(氮烷二基))二丙酸(105mg,0.271mmol,使用Atwell等人,Journal of Medicinal Chemistry,29(1),69-74;1986和WO2004089362中所描述的程序由Boc保护的高天冬氨酸制

备)和化合物5使用实施例2,F部分中描述的程序合成。ESI MS:$C_{82}H_{145}N_{17}O_{40}$m/z:$[M+2H]^{2+}$/21004.99实测值:1004.5。通过使用实施例1,E部分中描述的程序用LiOH处理除去化合物22的甲酯,以得到化合物22(456mg,93%产率)。ESI MS:$C_{80}H_{141}N_{17}O_{40}$:[M+H]1980.95;实测值:1980.9。

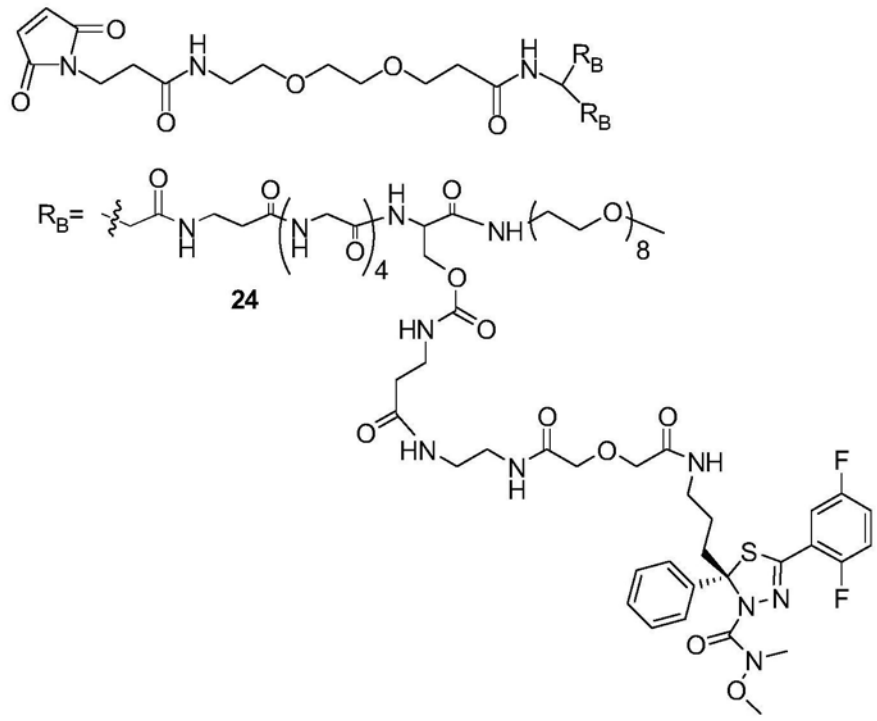
B部分:



23

[0668] Boc保护的化合物23使用实施例2,H部分中所描述的程序由化合物22(5.14mg,2.59μmol)和化合物18(3mg,5.18μmol)制备。ESI MS:$C_{132}H_{201}F_4N_{29}O_{48}S_2$:$[M+2H]^{2+}$/21551.18;实测值:1550.7。通过使用TFA处理除去Boc保护基团,以得到化合物23。

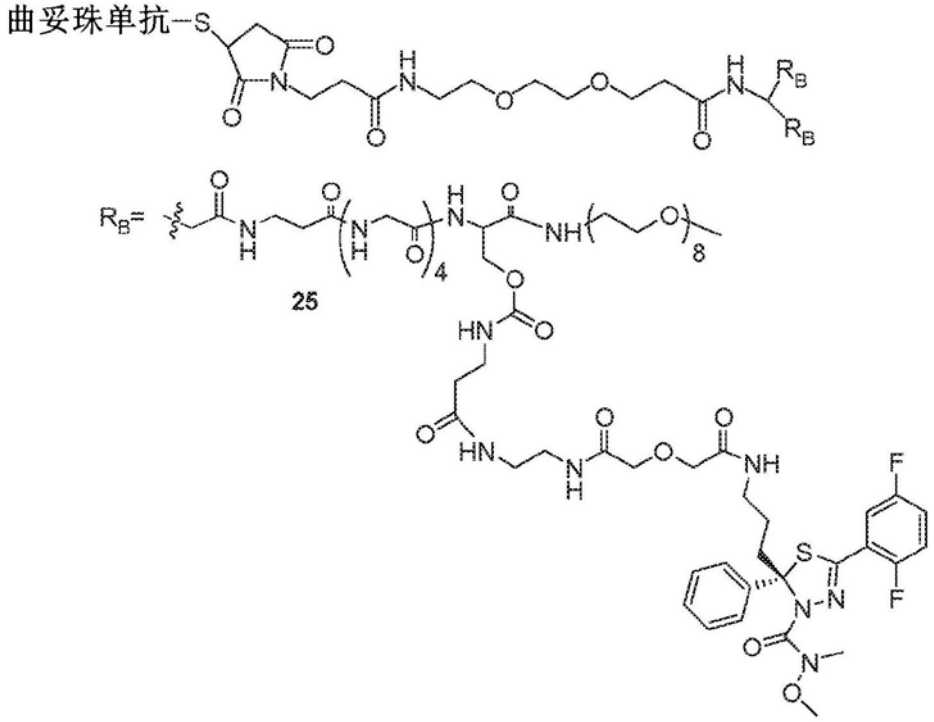
C部分:



24

[0669] 支架24(3.05mg)使用实施例2,I部分中所描述的程序由化合物23制备。ESIMS:$C_{141}H_{211}F_4N_{31}O_{52}S_2$:$[M+3H]^{3+}$/31105.17;实测值:1105.15。

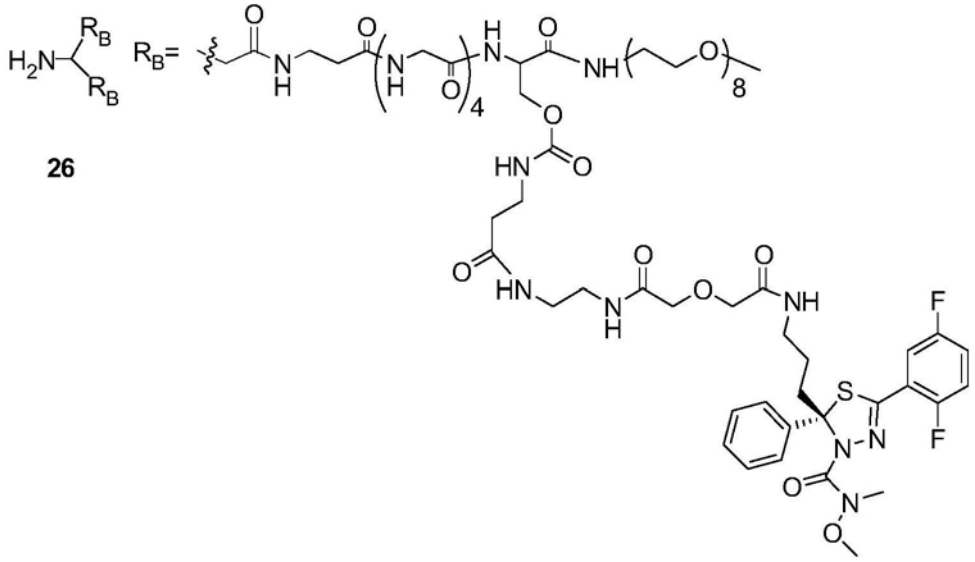
实施例7:支架24的曲妥珠单抗缀合物(缀合物25)的合成



[0670] 向在TEAA缓冲液(50mM),1mM EDTA,pH 7,1.03mL)中的曲妥珠单抗的溶液(10mg,0.067μmol)中添加TCEP(0.077mg,0.270μmol)的溶液,并将所得的混合物于37℃下温育1小时。使反应混合物冷却至室温,并随后用TEAA缓冲液(2.9mL)稀释。随后缓慢添加支架24(2.24mg,0.676μmol)(如实施例6中所述进行制备)在DMSO(0.5mL)中的溶液,同时剧烈搅拌反应混合物。于室温下搅拌反应混合物～1小时,之后用半胱氨酸(0.82mg,6.77μmol)猝灭。通过SEC(Biosep SEC 3000,pH 5.5,50mM磷酸钠,300mM NaCl)纯化粗产物,随后缓冲液更换成配制缓冲液(25mM柠檬酸盐,75mM NaCl,50mg/mL海藻糖,pH 5.5),以得到缀合物25(3.85mg,38.5%产率)。纯化的缀合物具有如通过UV-Vis测定的约12.5的药物与曲妥珠单抗比率。

实施例8:二聚PEG8支架(27)的合成

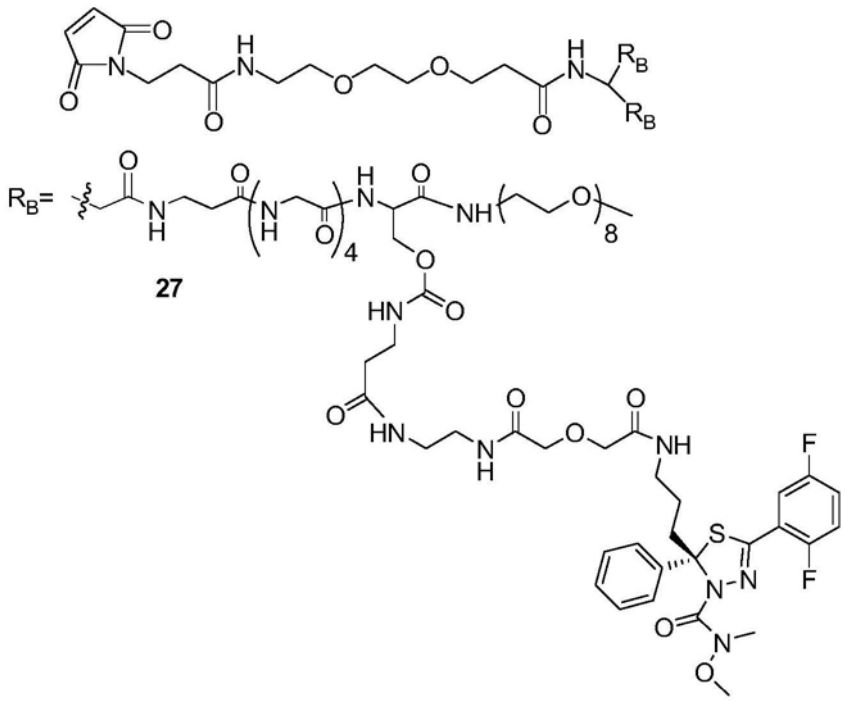
A部分:



26

[0671] Boc保护的化合物26使用实施例2,H部分中所描述的程序由化合物22(8.76mg,4.42μmol)和化合物19(4.85mg,8.84μmol)制备。ESI MS:$C_{130}H_{197}F_4N_{29}O_{46}S_2$[M+2H]$^{2+}$/21521.16实测值:1521.2。通过使用TFA处理除去Boc保护基团,以得到化合物26。

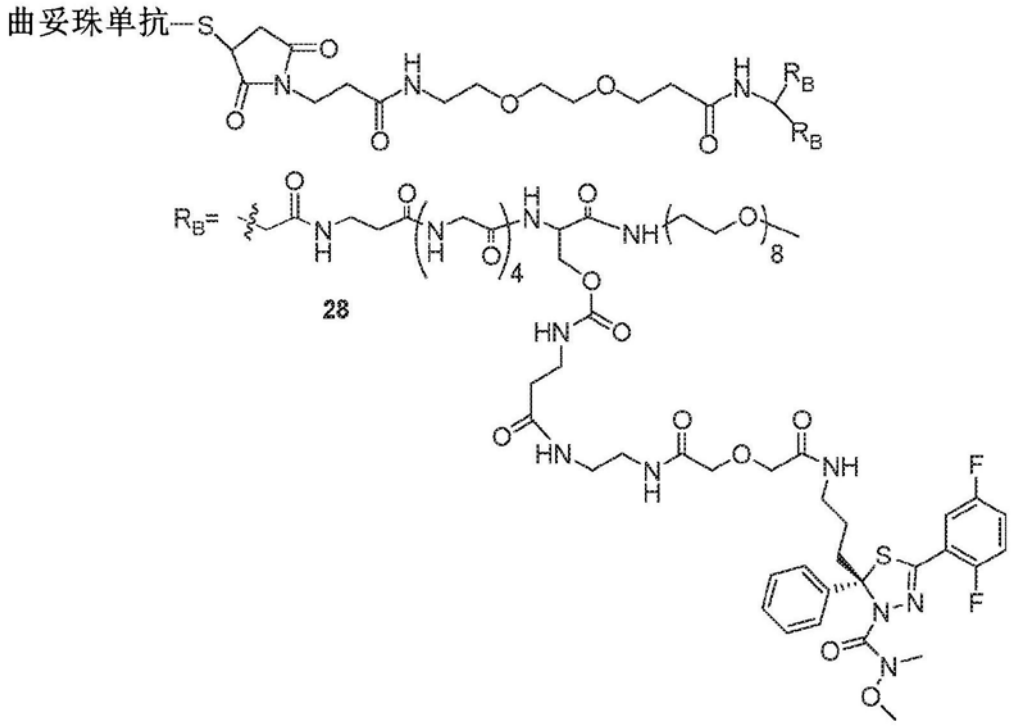
B部分:



27

[0672] 支架27(4.05mg)使用实施例2,I部分中所描述的程序由化合物26制备。ESI MS:$C_{139}H_{207}F_4N_{31}O_{50}S_2$m/z:[MH+2H]$^{2+}$/2=1626.7实测值:1626.70;[MH+3H]$^{3+}$/3=1084.80实测值:1084.81。

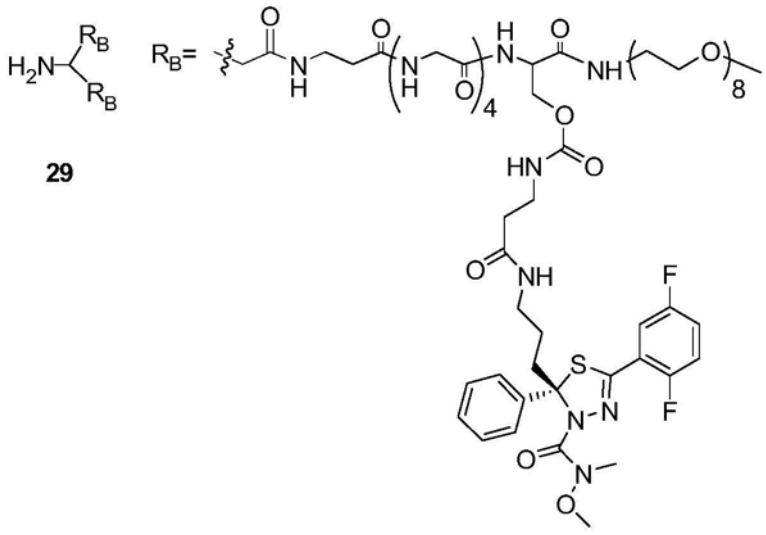
实施例9:支架27的曲妥珠单抗缀合物(缀合物28)的合成



[0673] 缀合物28使用实施例7中所描述的程序由支架27制备。纯化的缀合物具有2.8的药物与曲妥珠单抗比率。

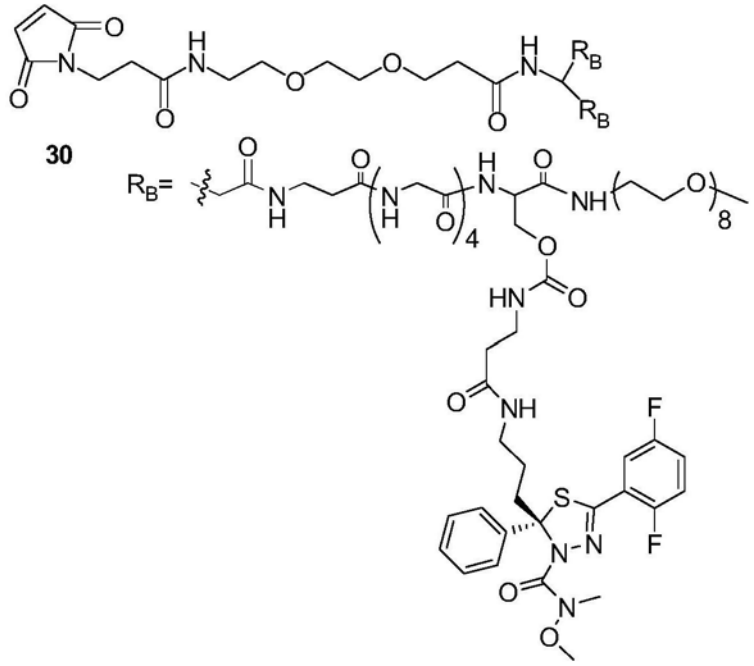
实施例10:二聚PEG8支架(30)的合成

A部分:



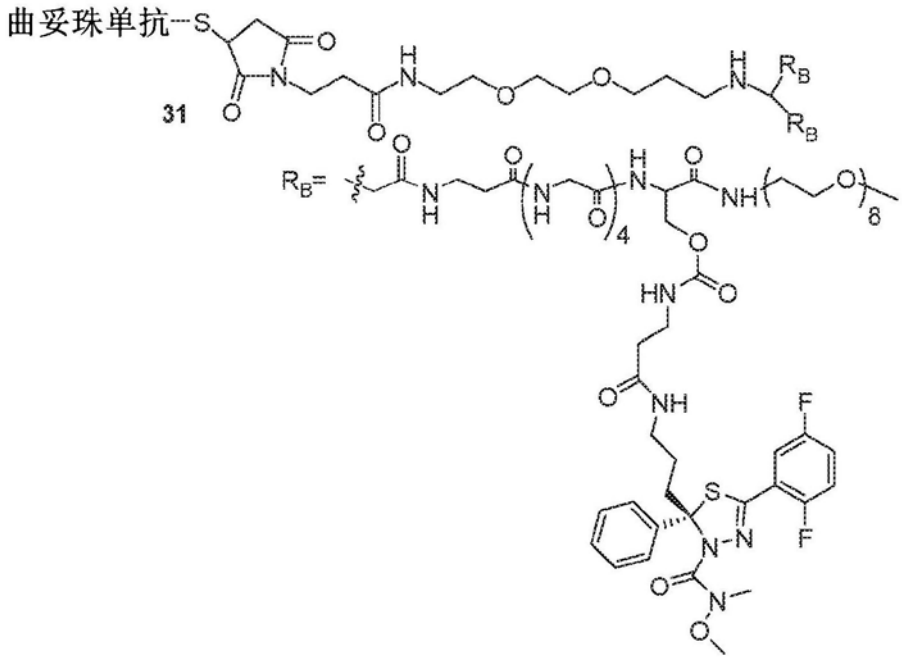
[0674] Boc保护的化合物29使用实施例2,H部分中所描述的程序由化合物22(7.5mg,3.79μmol)和ARRY-520(1.910mg,4.54μmol)制备,除了使用HATU(7.20mg,0.019mmol)代替EDC之外。ESI MS:$C_{120}H_{181}F_4N_{25}O_{42}S_2$:$[M+2H]^{2+}$/21393.11;实测值:1392.8。通过使用TFA处理除去Boc保护基团,以得到化合物29。

B部分:



[0675] 支架30(5mg,75％产率)使用实施例2,I部分中所描述的程序由化合物29制备。ESIMS:$C_{129}H_{191}F_4N_{27}O_{46}S_2$m/z[M+2H]$^{2+}$/21498.14;实测值:1497.8。

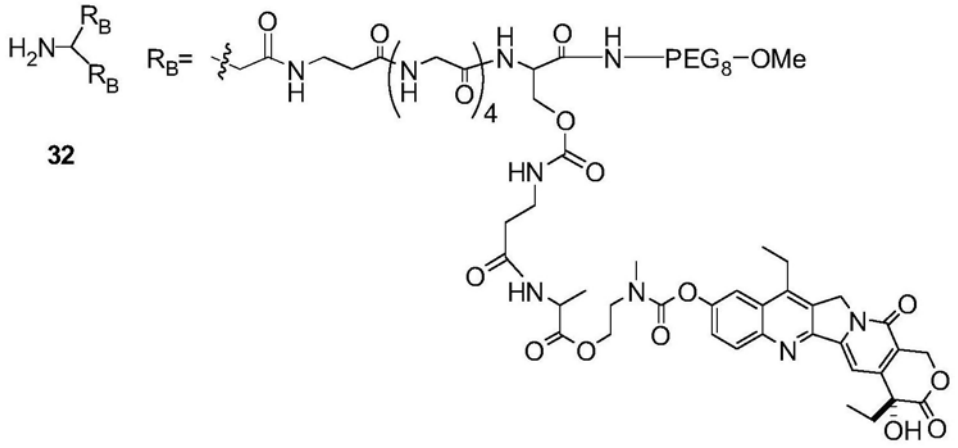
实施例11:支架30的曲妥珠单抗缀合物(缀合物31A和31B)的合成



[0676] 缀合物31A和31B使用实施例7中所描述的程序由支架30制备。纯化的缀合物30A具有7.8的药物与曲妥珠单抗比率,且纯化的缀合物30B具有7.6的药物与曲妥珠单抗比率。

实施例12:二聚PEG8支架(33)的合成

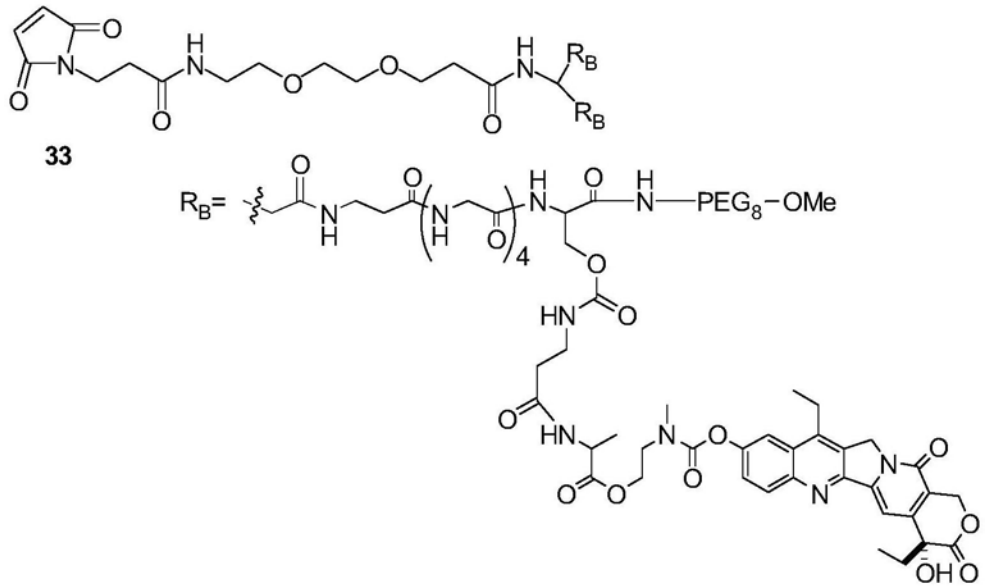
A部分:



32

[0677] Boc保护的化合物32使用实施例2,H部分中所描述的程序由化合物22(12mg,6.06μmol)和化合物21(13.32mg,18μmol)制备。ESI MS:$C_{138}H_{201}N_{25}O_{54}$:$[M+2H]^{2+}$/21537.19;实测值:1537.3。通过使用TFA处理除去Boc保护基团,以得到化合物32。

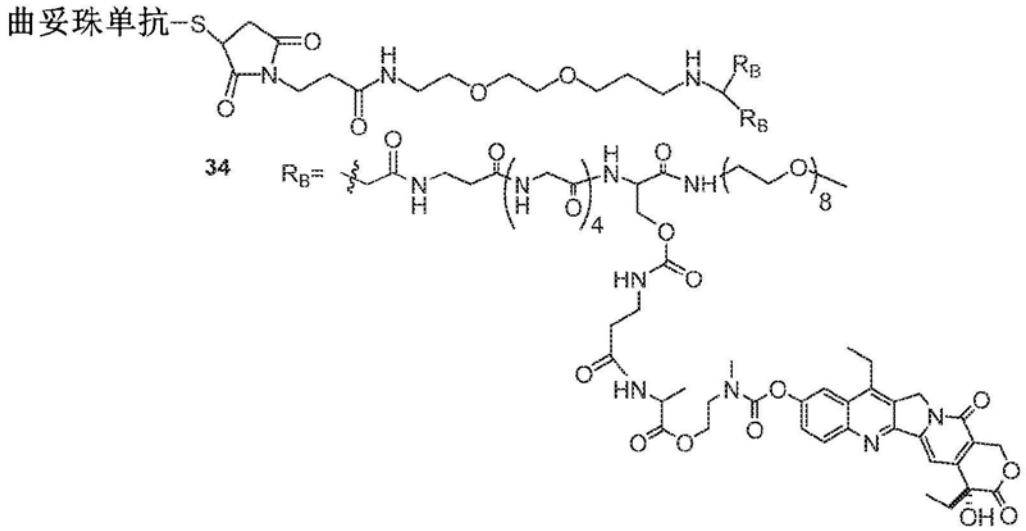
B部分:



33

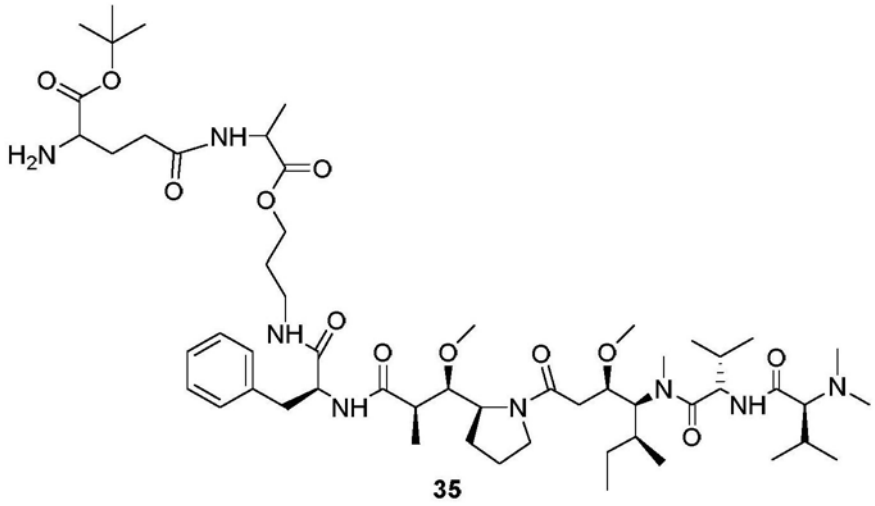
[0678] 支架33(4.5mg)使用实施例2,I部分中所描述的程序由化合物32制备。ESI MS:$C_{147}H_{211}N_{27}O_{58}$$[M+2H]^{2+}$/21642.22;实测值:1641.8;$[M+3H]^{3+}$/31095.17实测值:1095.0。

实施例13:支架33的曲妥珠单抗缀合物(缀合物34A和34B)的合成



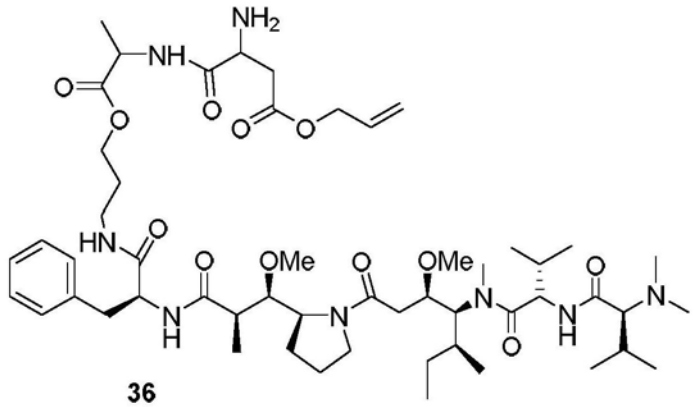
[0679] 缀合物34A和34B使用实施例7中所描述的程序由支架33制备。纯化的缀合物34A具有6.4的药物与曲妥珠单抗比率,且纯化的缀合物34B具有6.3的药物与曲妥珠单抗比率。

实施例14:化合物35的合成



[0680] 通过于0℃下使用NHS(81mg,0.704mmol),随后是EDC(135mg,0.704mmol)处理在DMF(1.5mL)中的Boc-Glu(OtBu)-OH(128mg,0.422mmol)来制备Boc保护的化合物35。分别将在DMF(1mL)中的奥瑞斯他汀F-羟丙基酰胺-丙氨酸TFA盐(400mg,0.352mmol,如US 8,865,383中所述进行制备)和DIEA(0.184mL,1.056mmol)于0℃下搅拌10分钟并添加。将该均质混合物加入反应混合物中,于0℃下将所得混合物搅拌约1小时,并随后在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发浓缩反应混合物,随后通过RP HPLC进行纯化(297mg,73%产率)。通过使用TFA处理除去Boc保护基团,以得到化合物35(114mg,75%产率)。ESIMS:$C_{55}H_{94}N_8O_{12}$[M+H]$^+$ 1059.70实测值:1059.4。

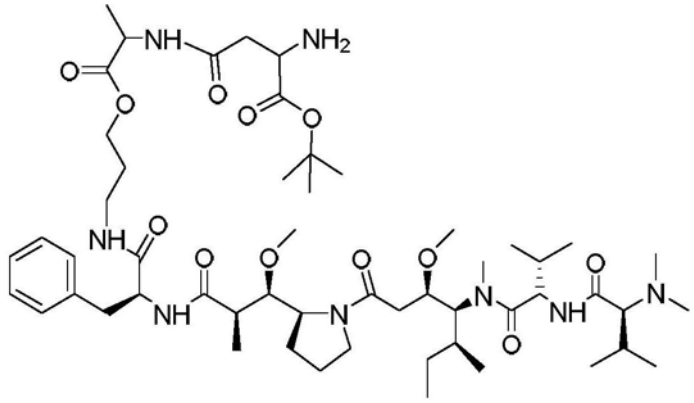
实施例15:化合物36的合成



36

[0681] 化合物36如实施例14中所述进行制备,除了使用Boc-Asp(OAll)-OH(80mg,0.292mmol)代替Boc-Glu(OtBu)-OH。ESI MS(Boc保护的化合物36):$C_{58}H_{96}N_8O_{14}$[M+H]$^+$ 1129.70;实测值:1129.6。

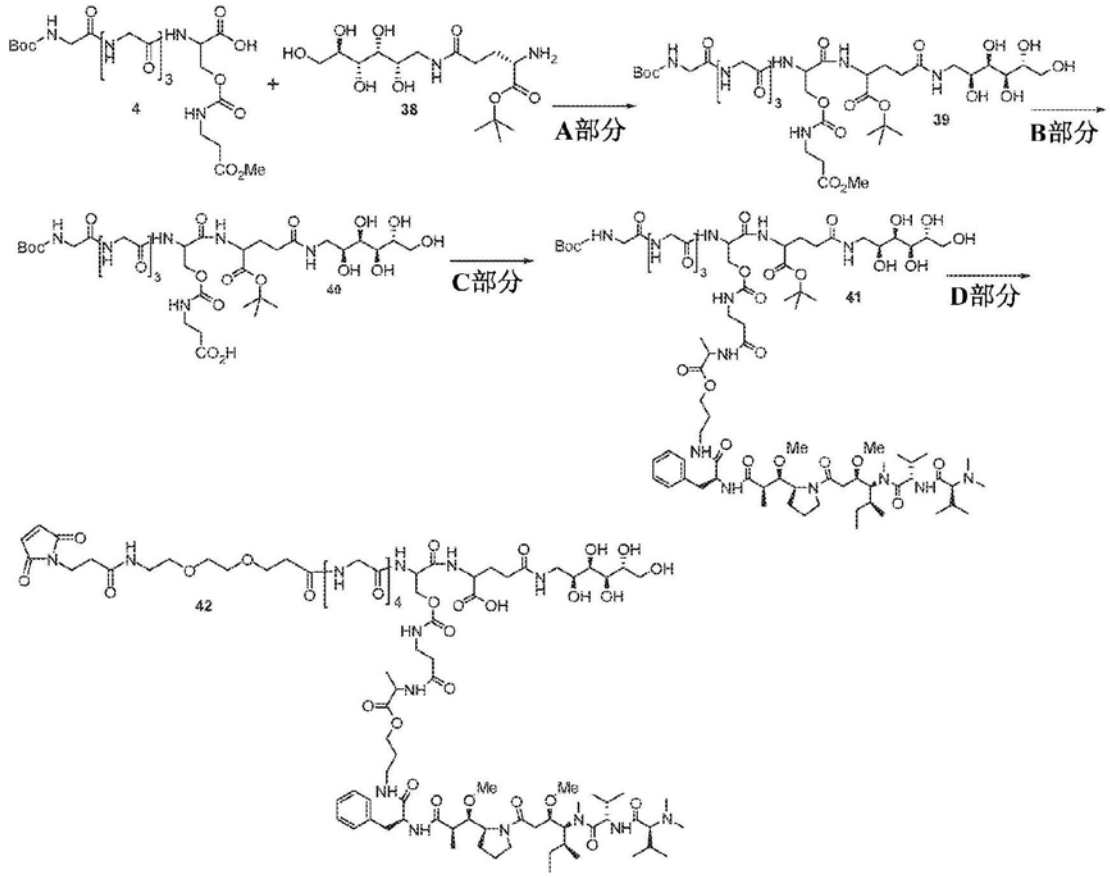
实施例16:化合物37的合成



37

[0682] 化合物37如实施例14中所述进行制备,除了使用Boc-Asp(OtBu)-OH(1g,0.857mmol)代替Boc-Glu(OtBu)-OH。ESI MS:$C_{58}H_{96}N_8O_{14}$[M+H]$^+$1129.70;实测值:1129.6。

实施例17:还原葡糖胺支架42的合成



A部分：

[0683] Boc保护的化合物38根据实施例1，B部分中所描述的程序，通过于0℃下使在DMF(5mL)中的Boc-Glu-OH(837mg，2.76mmol)与NHS(476mg，4.14mmol)和EDC(794mg，4.14mmol)反应，随后添加在8mL的DMF(8mL)和水(2.5mL)中的D-还原葡糖胺(500mg，2.76mmol)来制备。产物通过使用含有HOAc(0.1％)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法纯化(737mg，57％产率)。ESI MS:$C_{20}H_{38}N_2O_{10}$[M+H]$^+$467.25；实测值：467.3。通过使用TFA处理除去Boc保护基团，以得到化合物38。ESIMS:$C_{15}H_{30}N_2O_8$[M+H]$^+$367.2；实测值：367.1。

[0684] 化合物39使用实施例1，D部分中所描述的程序由化合物4(80mg，0.143mmol)和化合物38(80mg，0.218mmol)合成(72mg，55％产率)。ESI MS:$C_{36}H_{62}N_8O_{19}$[M+H]$^+$911.4；实测值：911.3。

B部分：

[0685] 化合物40使用Nicolaou，K.C.等人，Angew.Chem.Int.Ed.44，1378-1382，2005中所描述的程序由化合物39(21mg，0.023mmol)和三甲基氢氧化锡(29.2mg，0.161mmol)合成，随后通过使用含有HOAc(0.1％)的ACN/水梯度洗脱作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法纯化(15mg，72.5％产率)。ESI MS:$C_{35}H_{60}N_8O_{19}$[M+H]$^+$897.4；实测值：897.3。

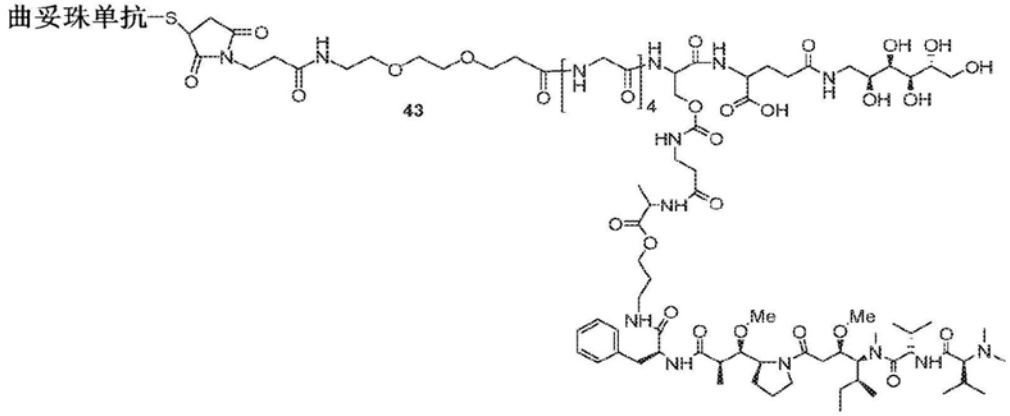
C部分：

[0686] 化合物41使用实施例2，H部分中所描述的程序由化合物40(15.0mg，0.017mmol)和奥瑞斯他汀F-羟丙基酰胺-丙氨酸TFA盐(19.52mg，0.017mmol，如US 8,865,383中所述进行制备)合成(18mg，61％产率)。ESI MS:$C_{81}H_{137}N_{15}O_{27}$m/z:[M+2H]$^{2+}$/2877.5；实测值：877.5。

D部分：

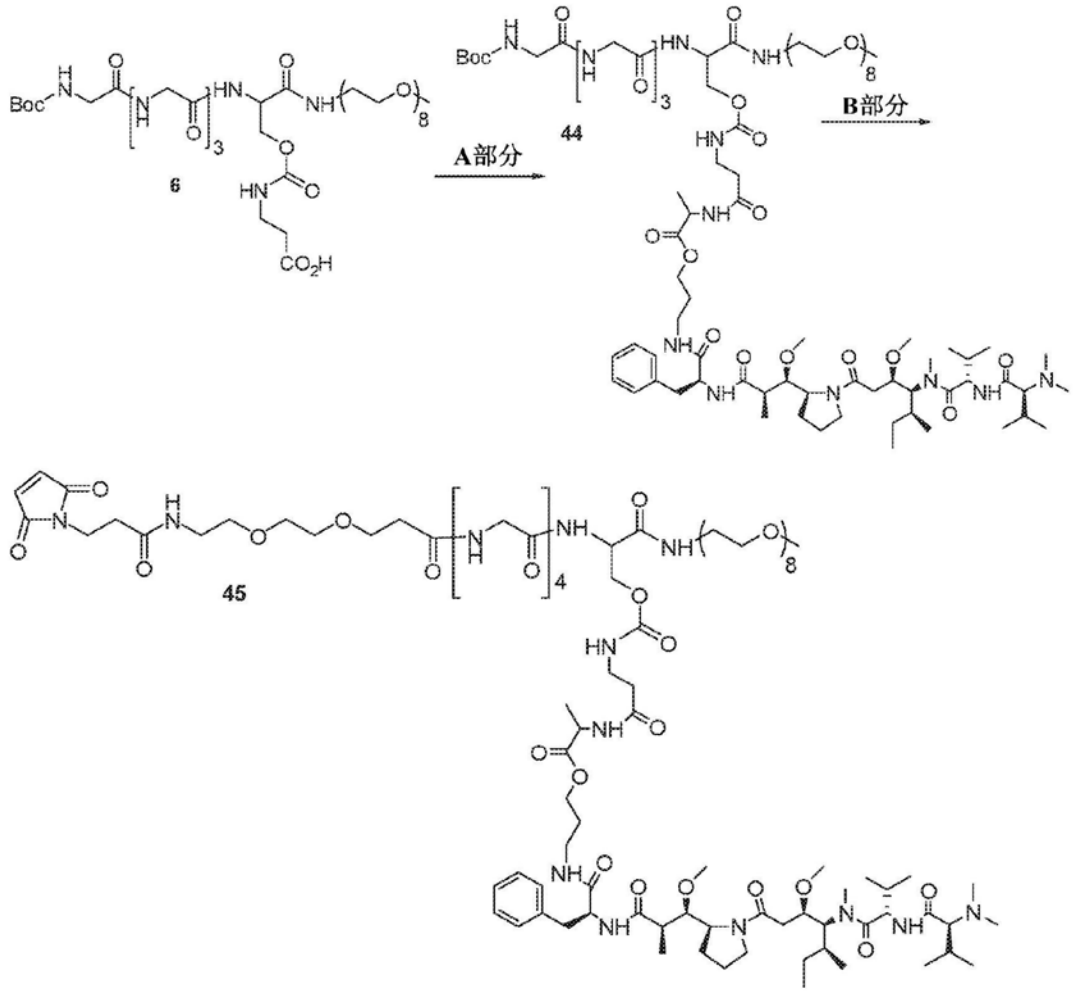
[0687] 支架42使用实施例2,I部分中所描述的程序由化合物41(18mg,10.27μmol)和2,5-二氧代吡咯烷-1-基3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸酯(6.39mg,0.015mmol)合成(7mg,53%产率)。ESI MS:$C_{86}H_{139}N_{17}O_{31}$m/z:$[M+2H]^{2+}$/2953.99;实测值:953.9。

实施例18:支架42的曲妥珠单抗缀合物(缀合物43A和43B)的合成



[0688] 缀合物43A和43B使用实施例7中所描述的程序由支架42制备。纯化的缀合物43A具有6.6的药物与曲妥珠单抗比率,且纯化的缀合物43B具有6.5的药物与曲妥珠单抗比率。

实施例19:单体PEG8支架(45)的合成



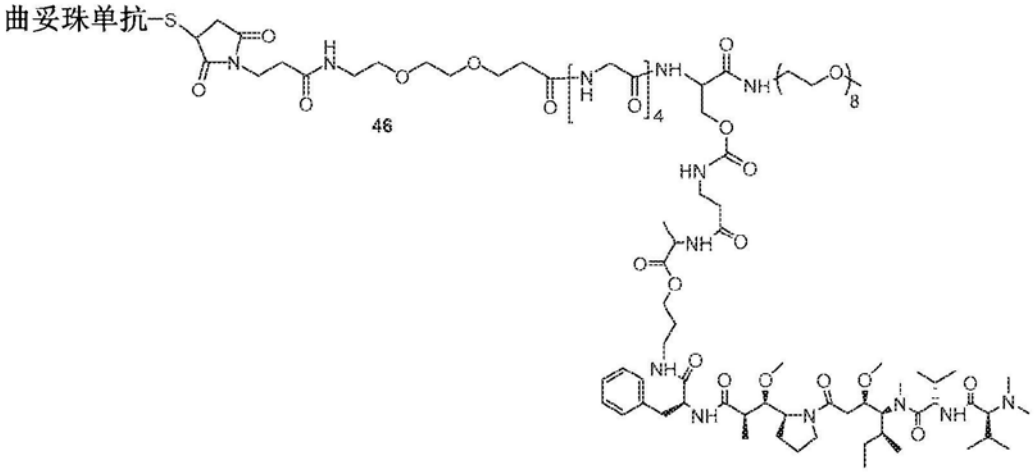
A部分:

[0689] 化合物44使用实施例2,H部分中所描述的程序由化合物6(20mg,0.022mmol)和奥瑞斯他汀F-羟丙基酰胺-丙氨酸TFA盐(25.5mg,0.022mmol,如US 8,865,383中所述进行制备)合成(10mg,25%产率)。ESI MS:$C_{83}H_{144}N_{14}O_{27}$m/z:$[M+2H]^{2+}$/2885.5实测值:885.6。

B部分:

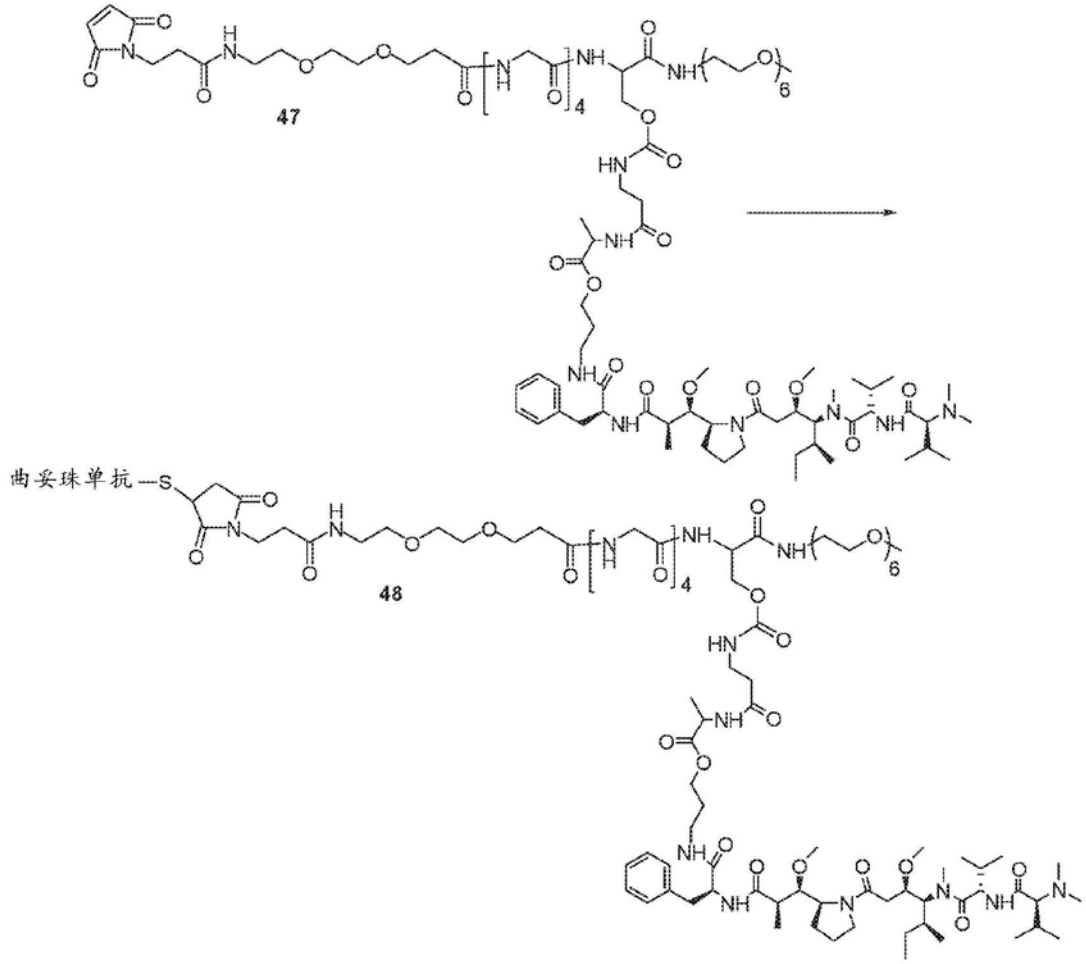
[0690] 支架45使用实施例2,I部分中所描述的程序由化合物44(9.5mg,5.65μmol)和2,5-二氧代吡咯烷-1-基3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸酯(4.84mg,0.011μmol)合成(8mg,71%产率)。ESI MS:$C_{92}H_{154}N_{16}O_{31}[M+H]^{2+}$/2990.55实测值:990.6。

实施例20:支架45的曲妥珠单抗缀合物(缀合物46A和46B)的合成



[0691] 缀合物46A和46B使用实施例7中所描述的程序由支架45制备。纯化的缀合物46A具有6.8的药物与曲妥珠单抗比率,且纯化的缀合物46B具有6.5的药物与曲妥珠单抗比率。

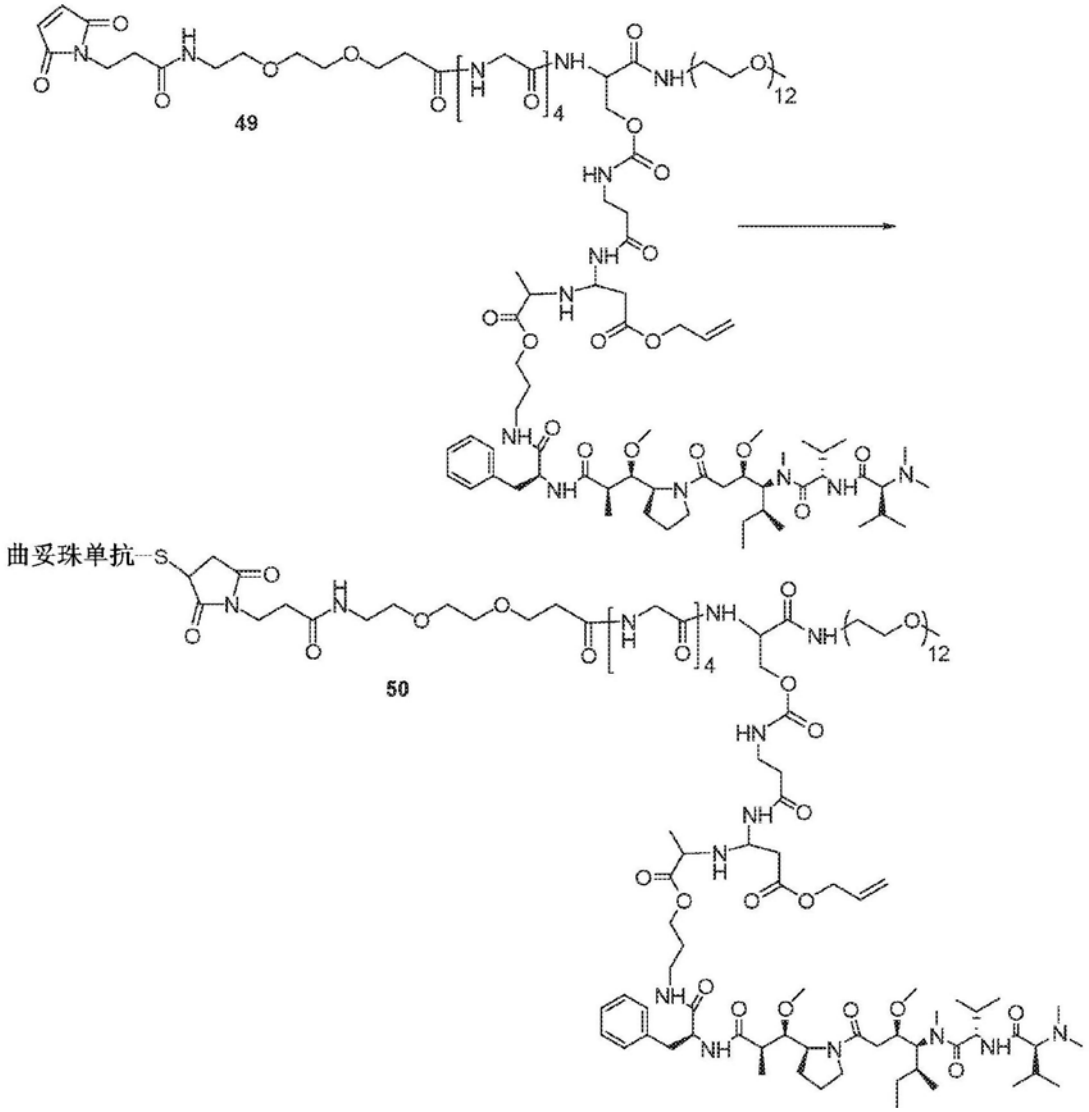
实施例21:支架47的曲妥珠单抗缀合物(缀合物48)的合成



[0692] 支架47如实施例19中所述进行合成,除了在实施例19,A部分中使用化合物6的PEG6类似物(20mg,0.024mmol)和奥瑞斯他汀F-羟丙基酰胺-丙氨酸TFA盐(29.7mg,0.025mmol,如US 8,865,383中所述进行制备)之外。ESI MS(化合物47):$C_{88}H_{146}N_{16}O_{29}[M+2H]^{2+}$/2946.52;实测值:946.5。

[0693] 缀合物48使用实施例7中所描述的程序由支架47制备。纯化的缀合物48具有5.5的药物与曲妥珠单抗比率。

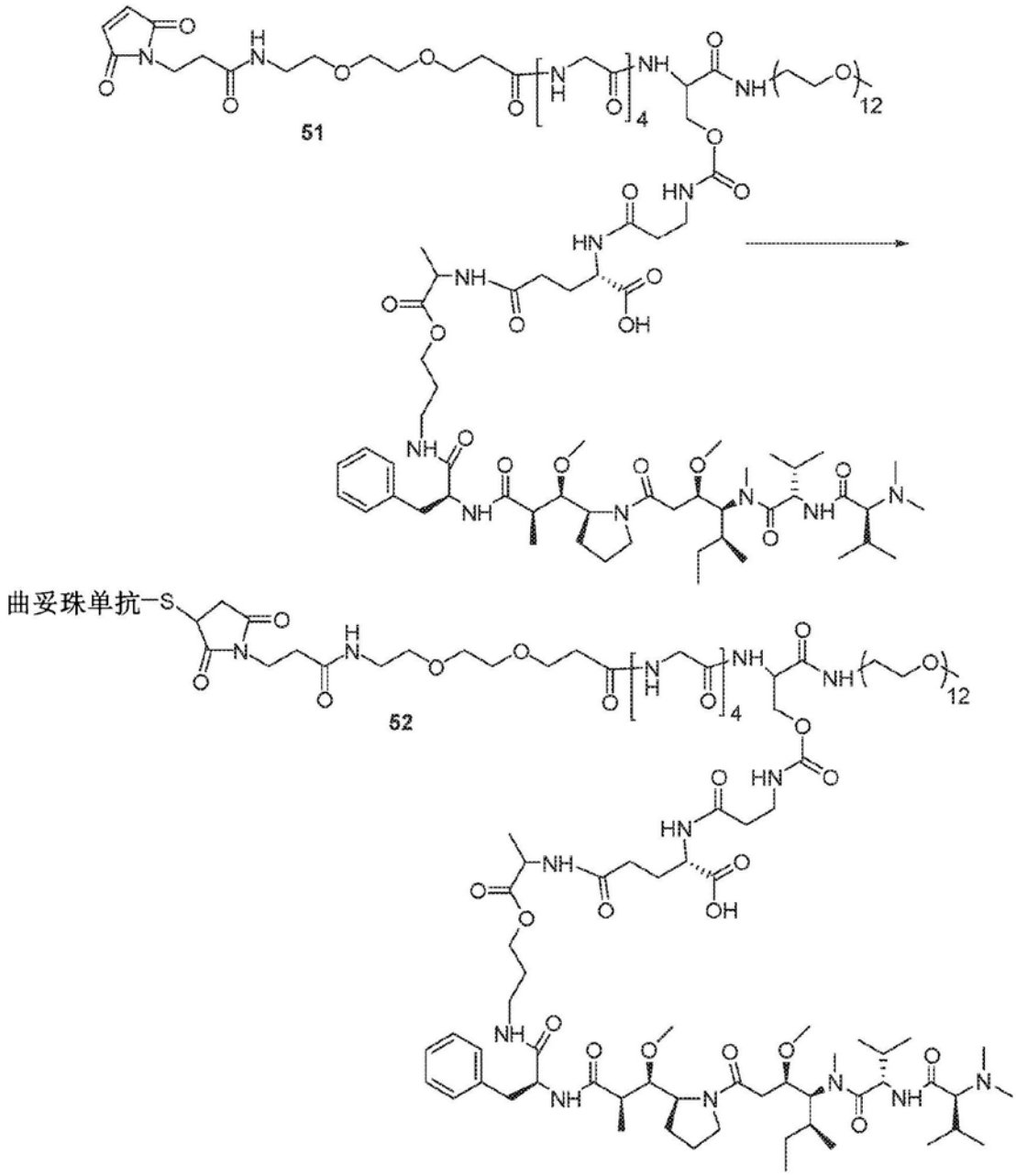
实施例22:支架49的曲妥珠单抗缀合物(缀合物50)的合成



[0694] 支架49如实施例19中所述进行合成,除了在实施例19,A部分中使用化合物6的PEG12类似物(101mg,0.092mmol)和化合物36(95mg,0.092mmol)之外。ESI MS(化合物49):$C_{103}H_{172}N_{16}O_{35}$:$[M+2H]^{2+}$/21097.6实测值:1098.0;$[M+Na+H]^{2+}$/21108.6;实测值:1108.5。

[0695] 缀合物50使用实施例7中所描述的程序由支架49制备。

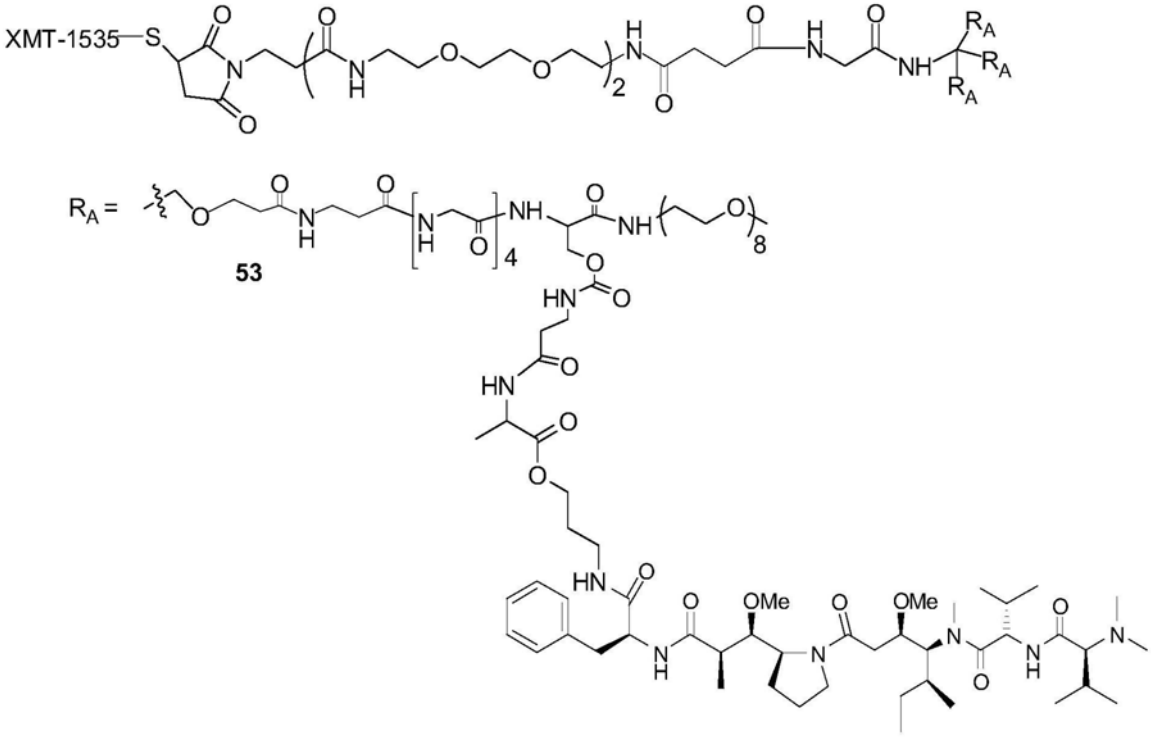
实施例23:支架51的曲妥珠单抗缀合物(缀合物52)的合成



[0696] 支架51如实施例19中所述进行合成,除了在实施例19,A部分中使用化合物6的PEG12类似物(100mg,0.092mmol)和化合物35(102mg,0.096mmol)之外。ESI MS(化合物51):$C_{105}H_{177}N_{17}O_{38}[M+2H]^{+}$/21143.8实测值:1143.6。

[0697] 缀合物52使用实施例7中所描述的程序由支架51制备。纯化的缀合物52具有12.6的药物与曲妥珠单抗比率。

实施例24:支架17的XMT-1535缀合物(缀合物53A、53B、53C、53D、53E)的合成

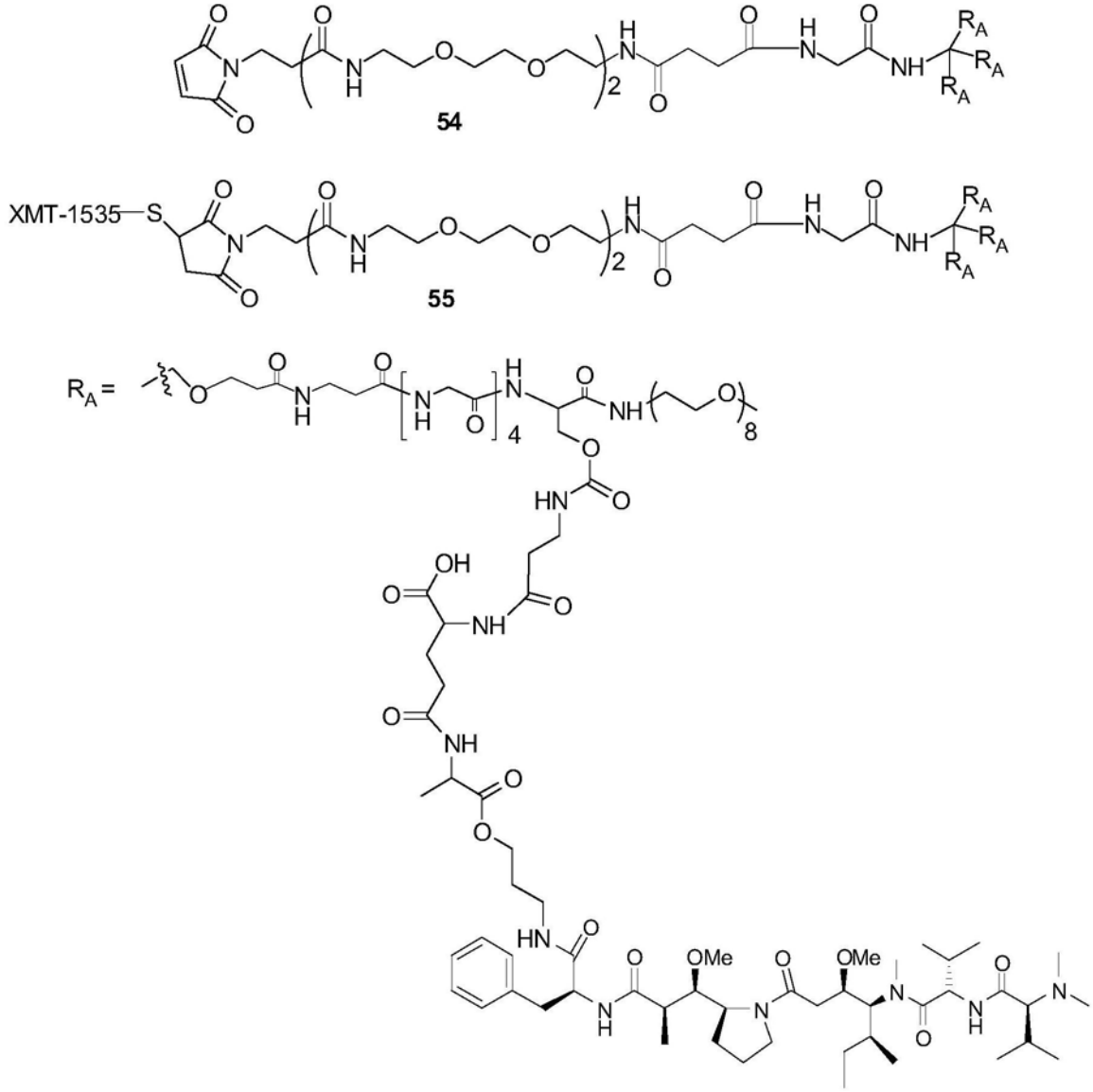


[0698] 缀合物53A至53E使用实施例7中所描述的程序由支架17制备,除了使用XMT-1535代替曲妥珠单抗以及在XMT-1535还原中使用的TCEP的量如表1所指示那样变化之外。

表1

缀合物#	TCEP当量	药物与XMT-1535比率
53A	2	10.3
53B	3	16.4
53C	3	16.9
53D	3	15.2
53E	4	21.8

实施例25-支架54的XMT-1535缀合物(缀合物55A、55B、55C)的合成



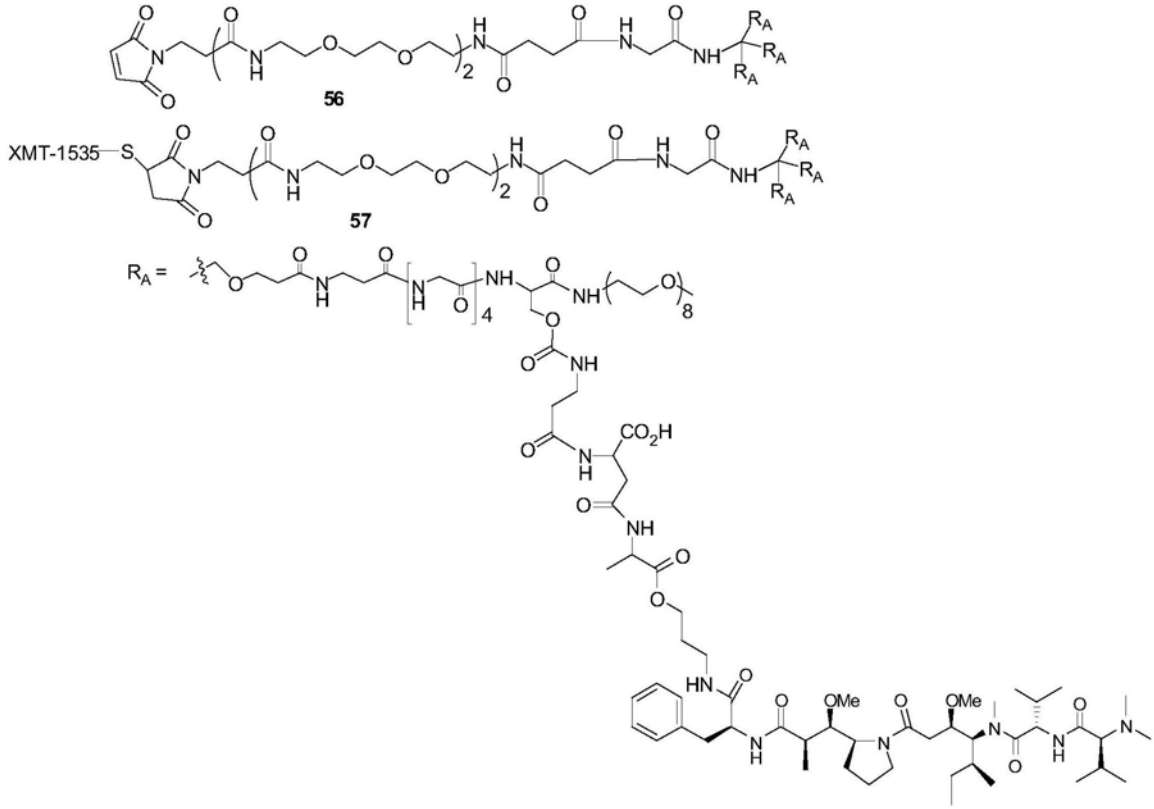
54

55

[0699] 支架54如实施例2中所述进行合成，除了在实施例2，H部分中使用化合物35(104mg，0.068mmol)之外。ESIMS:$C_{297}H_{500}N_{54}O_{104}$m/z:$[M+5H]^{5+}/5$＝1298.51;实测值:1298.4;$[M+6H]^{6+}/6$＝1082.258;实测值:1082.2;$[M+7H]^{7+}/7$＝927.793;实测值:927.8。

[0700] 缀合物55使用实施例7中所描述的程序由支架54和XMT-1535制备。纯化的缀合物55A具有24.7的药物与XMT-1535比率，纯化的缀合物55B具有19.7的药物与XMT-1535比率，且纯化的缀合物55C具有14.5的药物与XMT-1535比率。

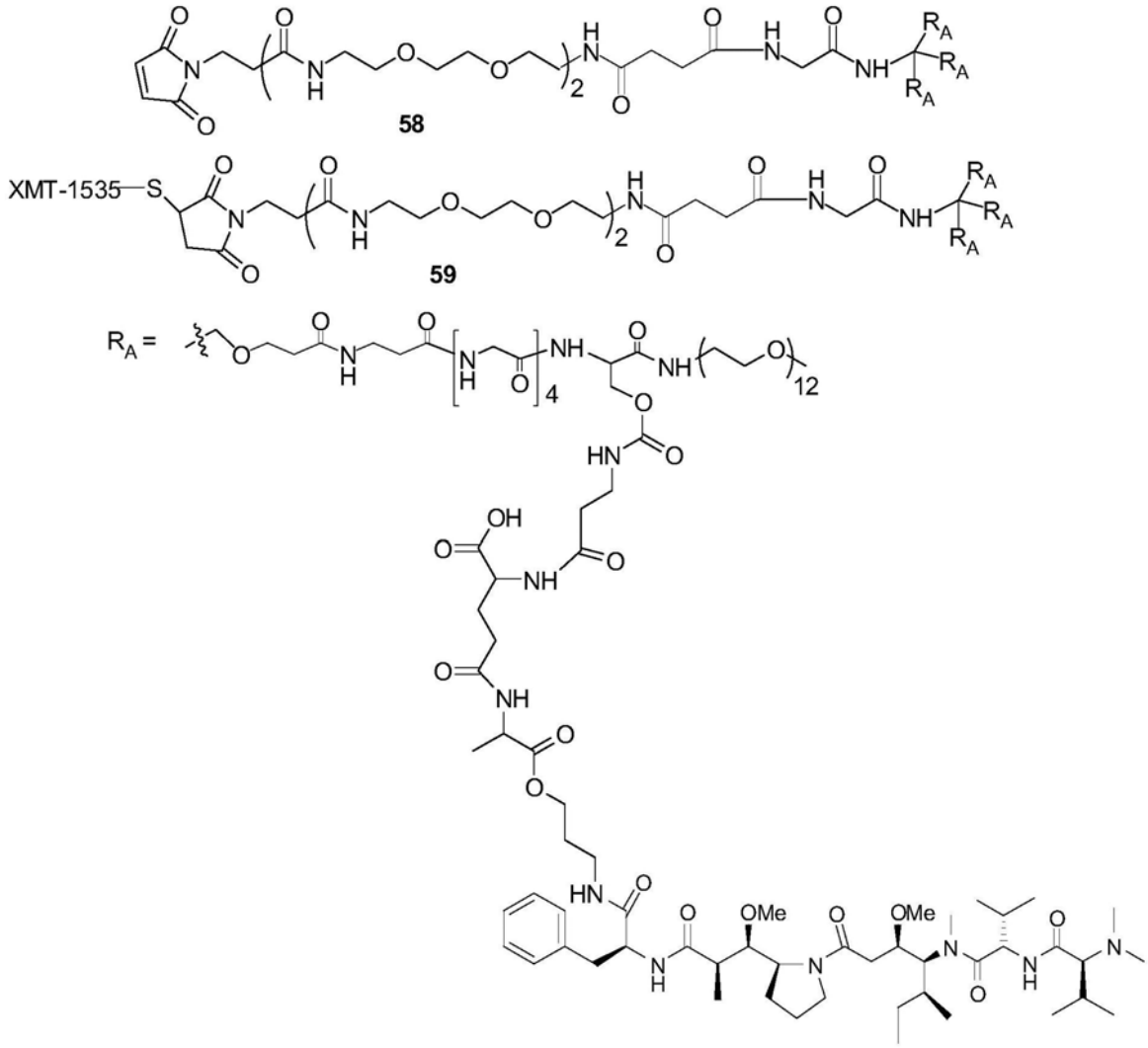
实施例26:支架56的XMT-1535缀合物(缀合物57)的合成



[0701] 支架56如实施例2中所述进行合成，除了在实施例2，H部分中使用化合物37(138mg，0.116mmol)之外。ESIMS:$C_{294}H_{494}N_{54}O_{104}$:$[M+5H]^{5+}/5$＝1290.10实测值:1289.7;$[M+7H]^{7+}/7$＝921.78实测值:921.8。

[0702] 缀合物57使用实施例7中所描述的程序由支架56和XMT-1535制备。纯化的缀合物57具有16.5的药物与XMT-1535比率。

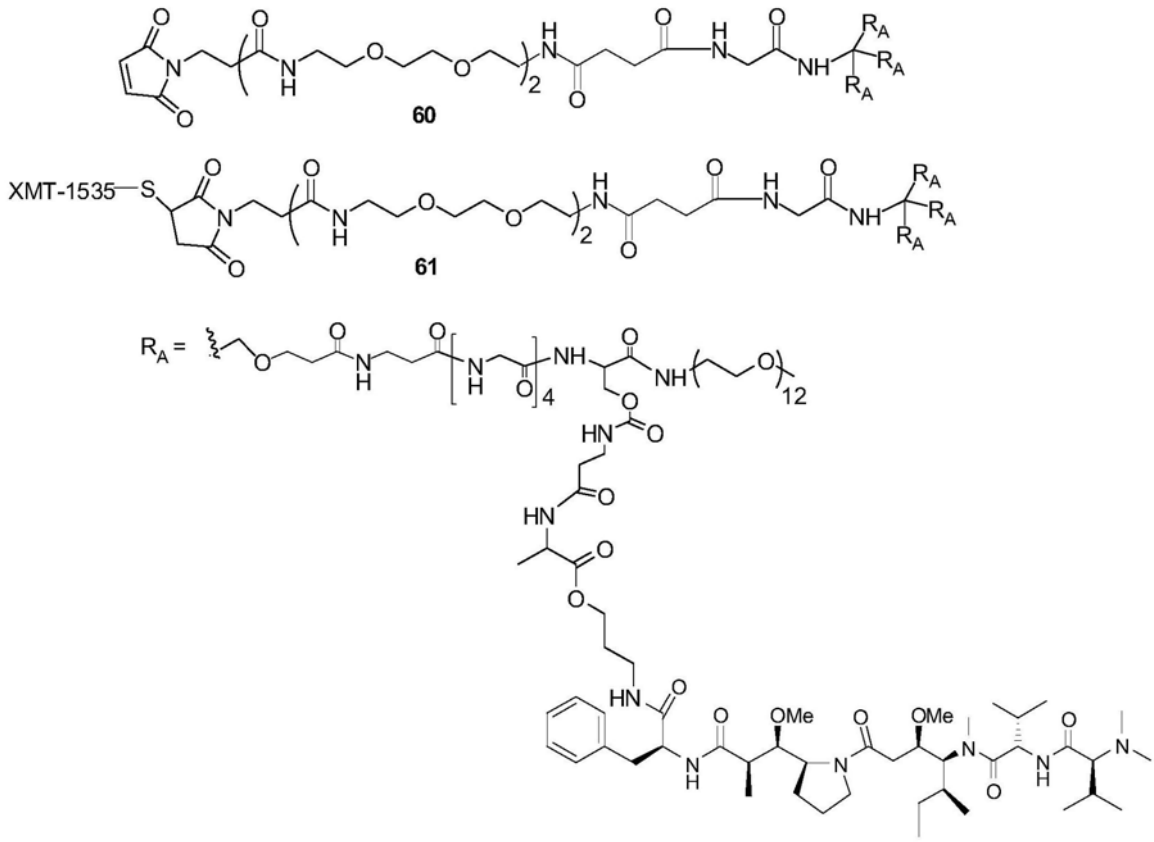
实施例27:支架58的XMT-1535缀合物(缀合物59)的合成



[0703] 支架58如实施例2中所述进行合成,除了在实施例2,H部分中使用化合物15的PEG12类似物(152mg,0.039mmol)和化合物35(176mg,0.146mmol)之外。ESI MS(化合物58):$C_{321}H_{548}N_{54}O_{116}$[M]7015.86;实测值:7015.86。

[0704] 缀合物59使用实施例7中所描述的程序由支架58和XMT-1535制备。纯化的缀合物59具有15.9的药物与XMT-1535比率。

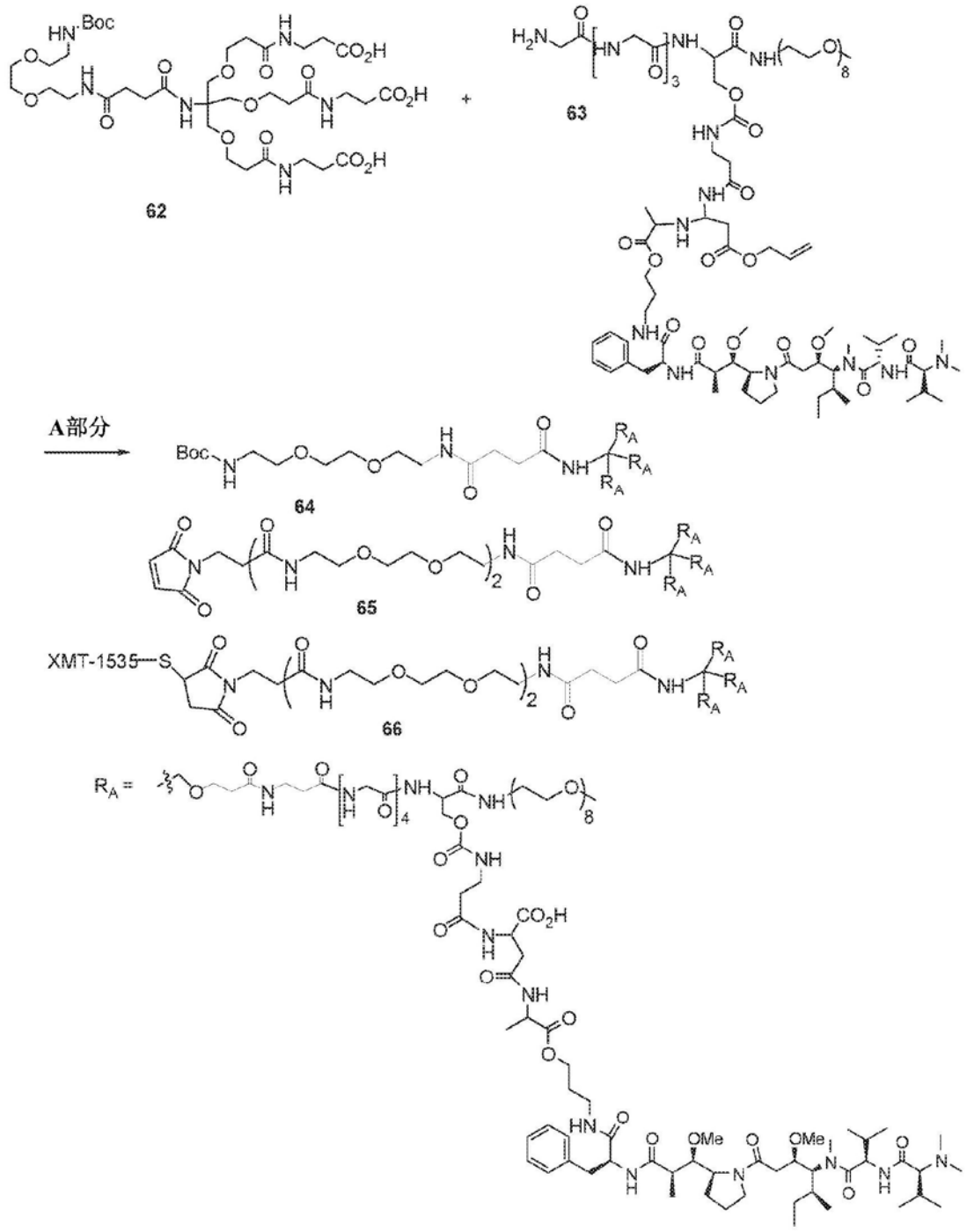
实施例28:支架60的XMT-1535缀合物(缀合物61)的合成



[0705] 支架60如实施例2中所述进行合成,除了在实施例2,H部分中使用化合物15的PEG12类似物(170mg,0.044mmol)和奥瑞斯他汀F-羟丙基酰胺-丙氨酸TFA盐(179mg,0.163mmol,如US 8,865,383中所述进行制备)。ESI MS:$C_{306}H_{527}N_{51}O_{107}$[M]6628.74;实测值:6628.75。

[0706] 缀合物61使用实施例7中所描述的程序由支架60和XMT-1535制备。纯化的缀合物61具有16.3的药物与XMT-1535比率。

实施例29:支架65的XMT-1535缀合物(缀合物66)的合成



A部分：

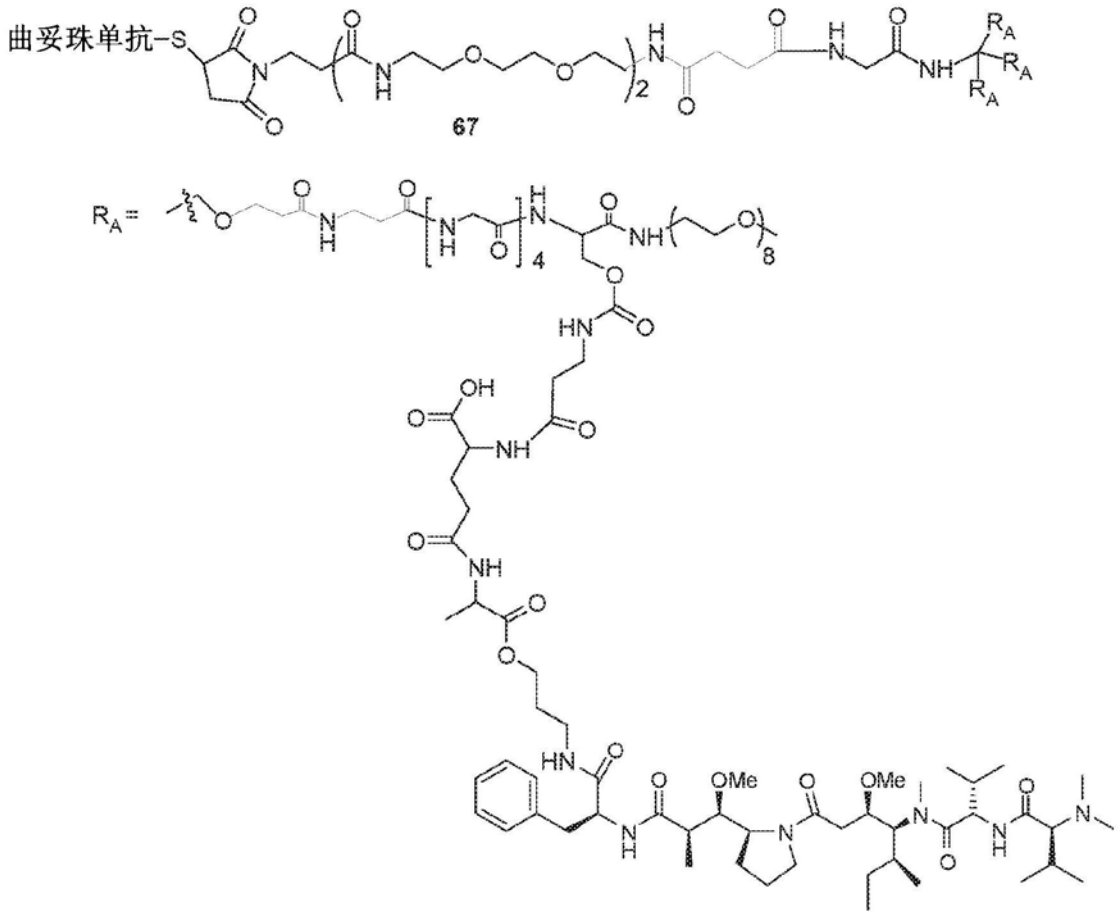
[0707] 化合物64通过使用实施例2,H部分中所描述的程序使化合物62(5.03mg,5.71μmol,如实施例2,E部分中所述进行制备,除了使用二甲基3,3'-(2-氨基-2-((3-甲氧基-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基)二丙酸酯代替化合物10之外)与化合物63(40mg,0.019mmol,通过化合物6(100mg,0.092mmol)与化合物36(153mg,0.135mmol)反应制备)反应进行制备。ESI MS(化合物64):$C_{316}H_{541}N_{51}O_{111}$[M]6826.83;实测值:6826.842。

[0708] 支架65如实施例2,部分I中所述进行合成。ESI MS(支架65):$C_{316}H_{539}N_{53}O_{115}$[M]6916.795;实测值:6916.752。

[0709] 缀合物66使用实施例7中所描述的程序由支架58和XMT-1535制备。纯化的缀合物

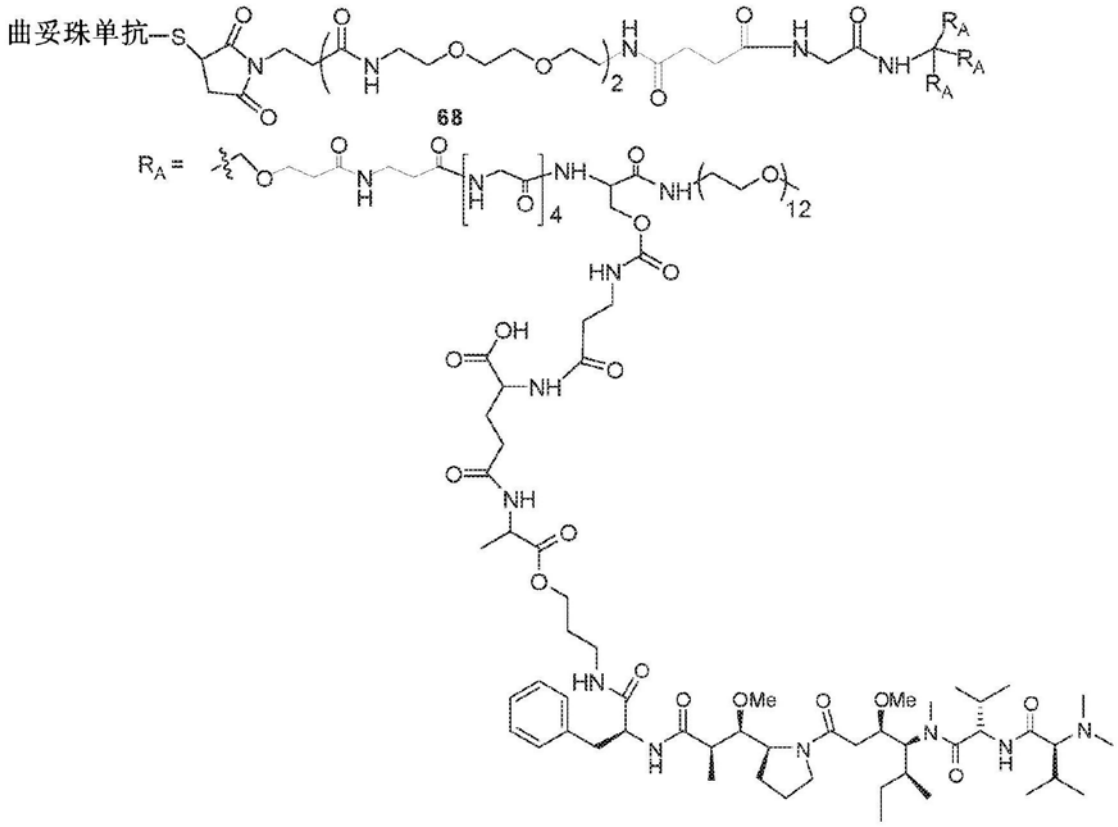
66具有15的药物与XMT-1535比率。

实施例30:支架54的曲妥珠单抗缀合物(缀合物67)的合成



[0710] 缀合物67使用实施例7中所描述的程序由支架54和曲妥珠单抗制备。纯化的缀合物61具有13.0的药物与XMT-1535比率。

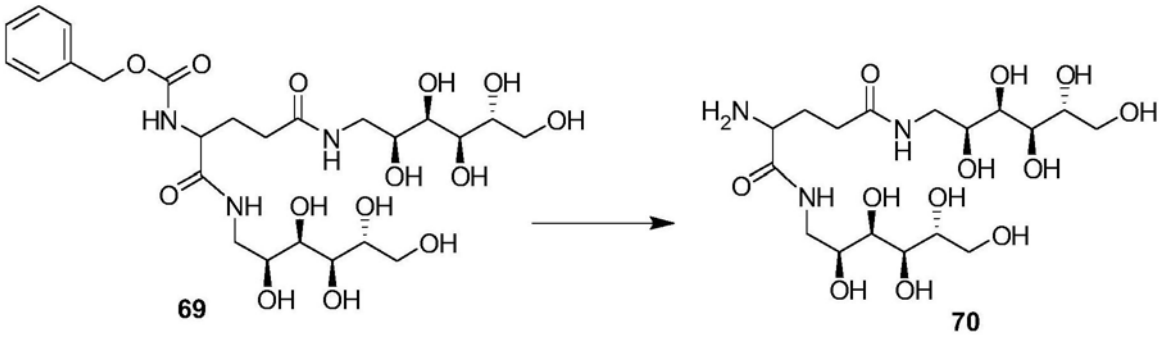
实施例31:支架58的曲妥珠单抗缀合物(缀合物68)的合成



[0711] 缀合物68使用实施例7中所描述的程序由支架58和曲妥珠单抗制备。纯化的缀合物68具有12.1的药物与XMT-1535比率。

实施例32:双-还原葡糖胺支架75的合成

A部分:

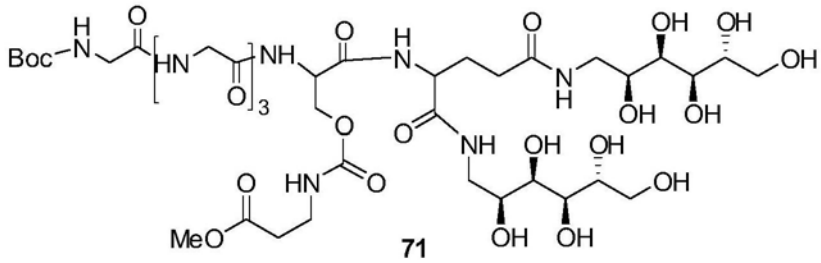


[0712] 向在水(75mL)中的的2-(((苄氧基)羰基)氨基)戊二酸(2g,7.11mmol)添加碳酸钾(0.491g,3.56mmol)。于0℃下向所得混合物添加HOAt(2.420g,17.78mmol)和EDC(4.09g,21.33mmol)。在10-15分钟之后,添加在水(20mL)中的D-还原葡糖胺(2.96g,16.35mmol),随后添加额外的在水(1mL)中的碳酸钾(0.491g,3.56mmol),直至pH～7。24小时之后,LC-MS指示反应不完全。添加额外的HOAt(500mg)、在水(3mL)中的D-还原葡糖胺(0.9g)以及EDC(1.5g),并用K_2CO_3(250mg)将所得混合物的pH调节至7-8。将浓缩至干燥、溶解于DCM中的10%MeOH的反应混合物首先通过使用EtOAc/DCM10-50%作为洗脱剂的SiO_2柱色谱进行纯化,接着进行进一步纯化,以得到化合物69(2.02g,47%产率)。ESIMS:$C_{25}H_{42}N_3O_{14}$[M+H]:=608.27;实测值:608.3。

[0713] 如实施例1,C部分中所述,在H_2下用10%Pd/C(0.35g,0.332mmol)处理化合物69

(2.015g,3.32mmol),以定量得到粗化合物70。ESI MS:$C_{17}H_{36}N_3O_{12}$[M+H]:=474.2;实测值:474.3。

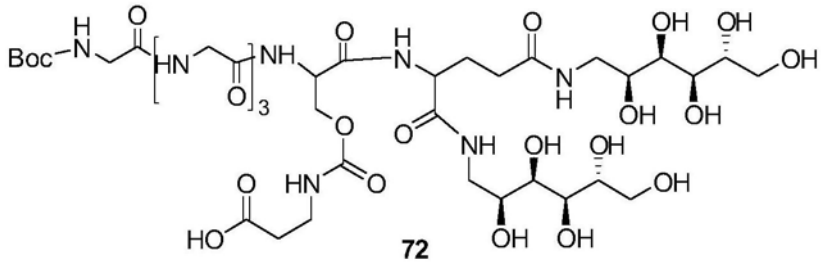
B部分:



71

[0714] 使用实施例1,D部分中所描述的程序,于0℃下使在DMF中的化合物4(750mg,1.333mmol)与化合物70(574mg,1.212mmol)反应,以得到化合物71(559mg,45%产率)。ESIMS:$C_{38}H_{68}N_9O_{23}$[M+H]$^+$1018.4,实测值:1018.3。

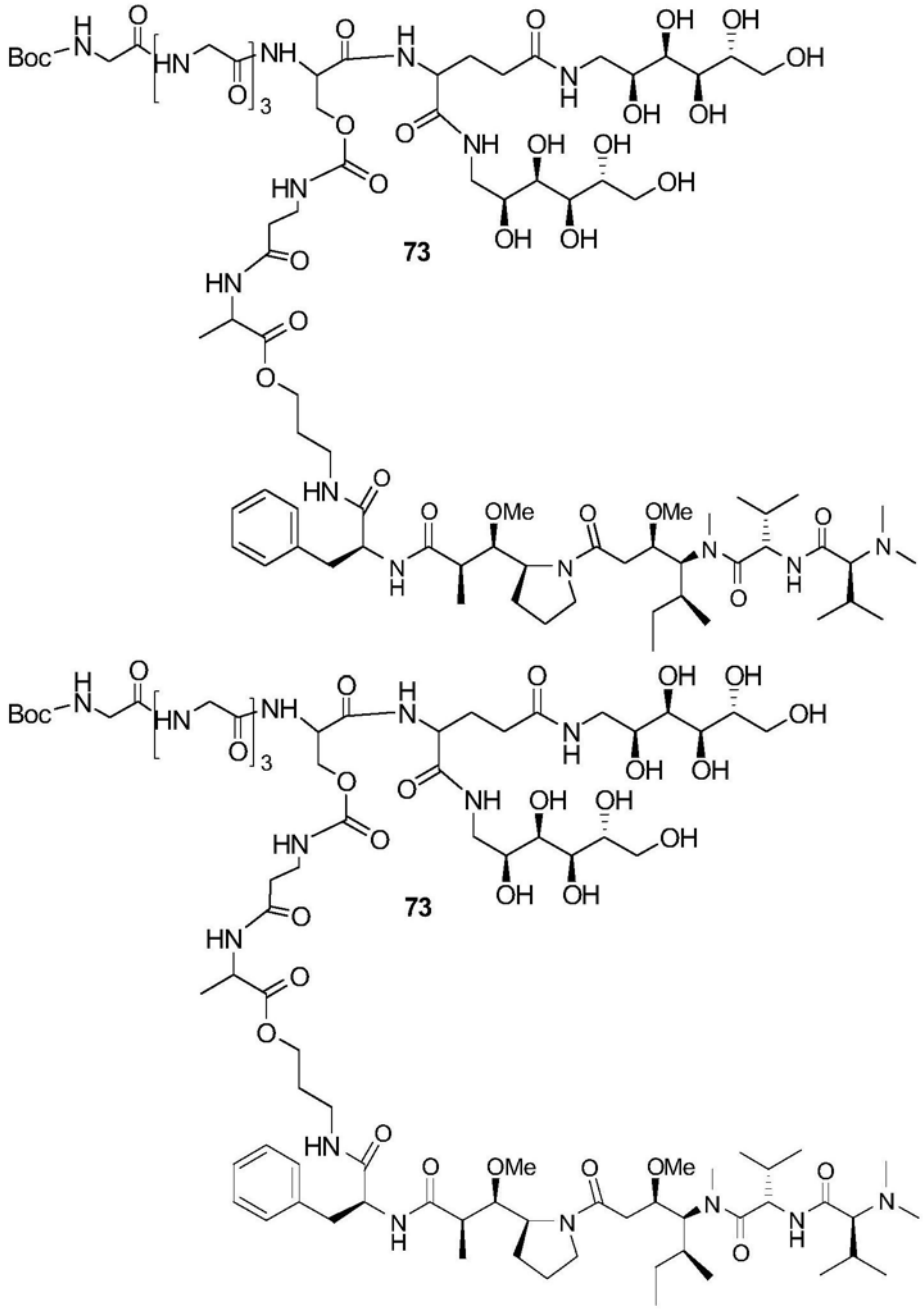
C部分:



72

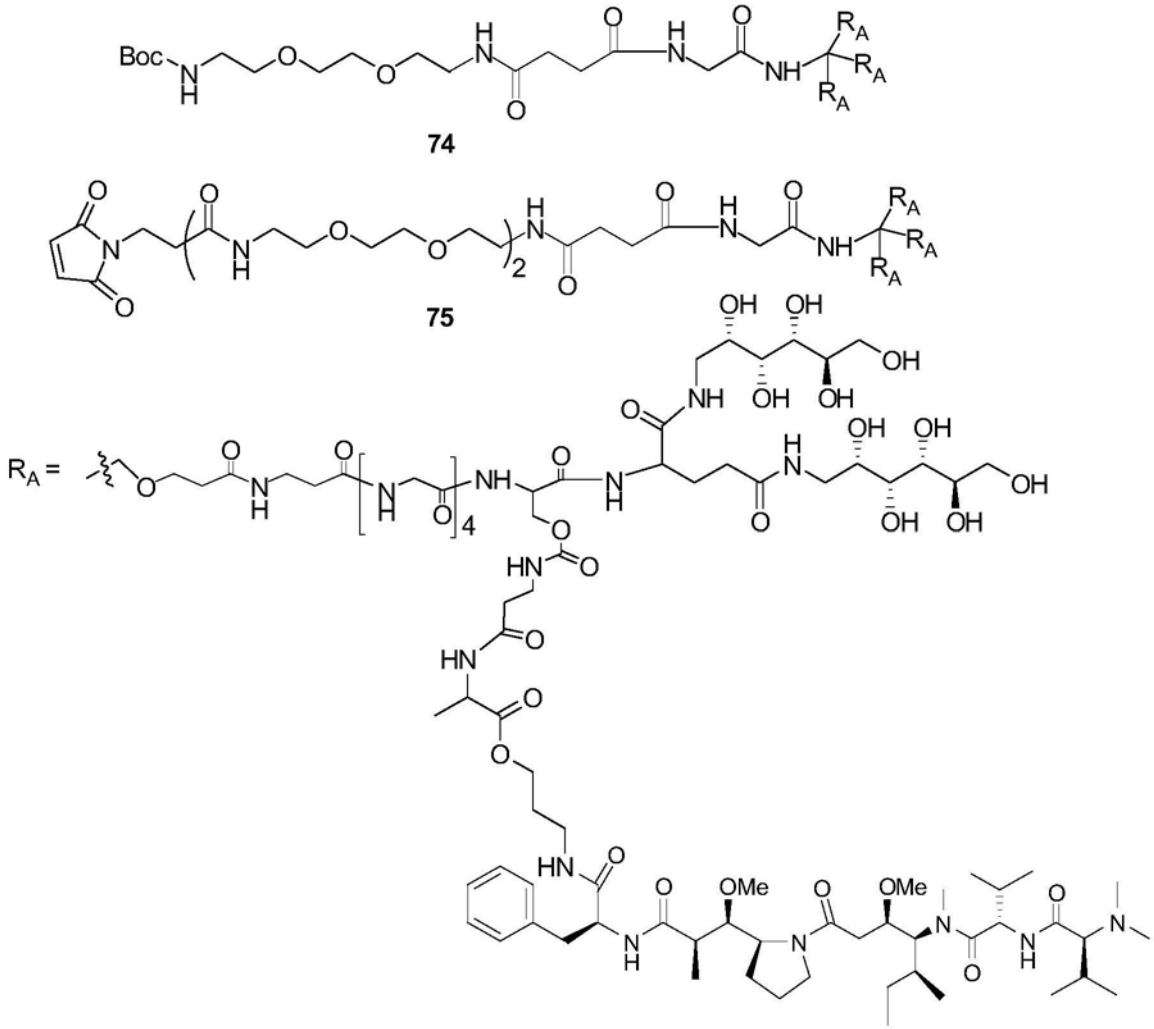
[0715] 于0℃下使化合物71(555mg,0.545mmol)(溶解)在水中,并经2小时用总计LiOH(408μL的2M溶液)进行处理,接着用HOAc(35μL)猝灭反应。通过使用含有HOAc(0.1%)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法纯化粗产物,以得到化合物72(333mg,61%产率)。ESI MS:$C_{37}H_{66}N_9O_{23}$[M+H]$^+$1004.4,实测值:1004.4。

D部分:



[0716] 化合物73使用实施例2,H部分中所描述的程序由化合物72(175.0mg,0.174mmol)和奥瑞斯他汀F-羟丙基酰胺-丙氨酸TFA盐(168mg,0.192mmol)合成(67mg,21％产率)。ESIMS:$C_{83}H_{142}N_{16}O_{31}$m/z:$[M+2H]^{2+}$/2930.5;实测值:930.5。

E部分:



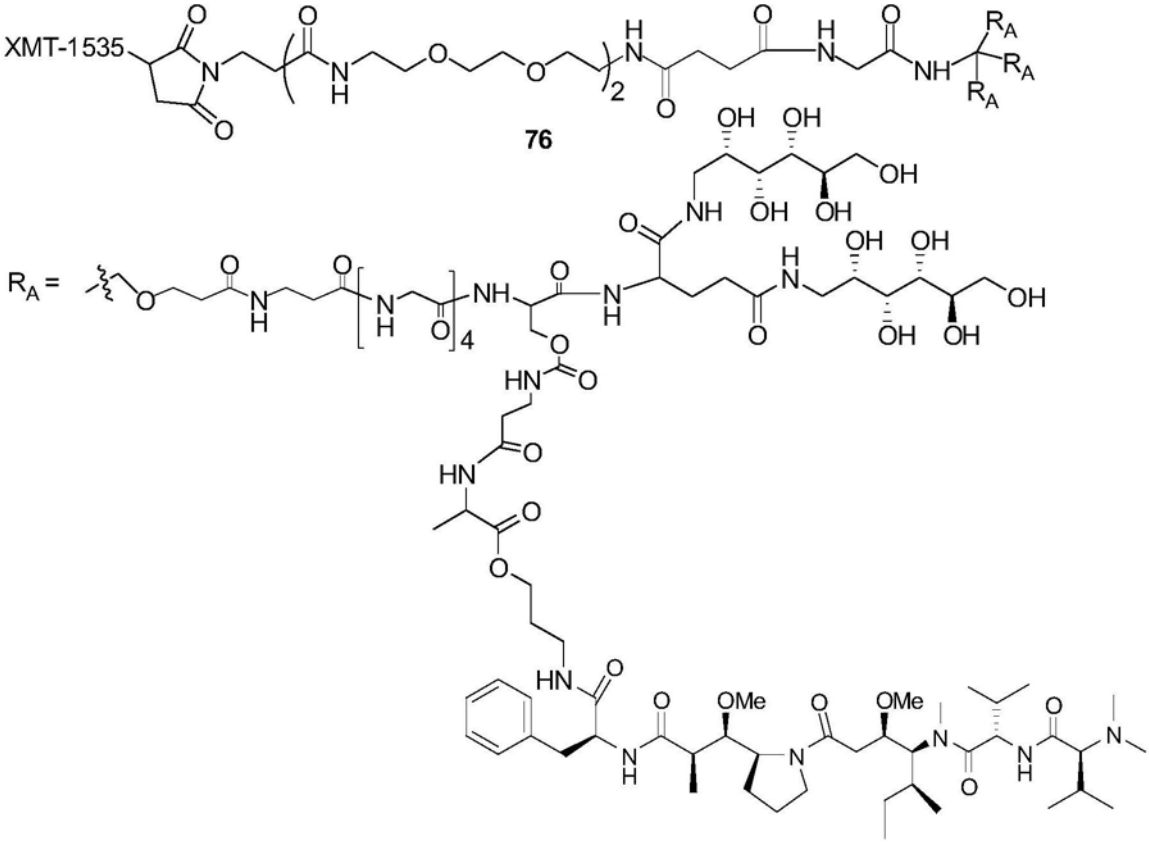
74

75

[0717] 化合物74通过使用实施例2,H部分中所描述的程序使化合物13(5.72mg,6.10μmol 5.72mg,6.10μmol)与脱保护化合物73(40mg,0.021mmol)反应来制备。ESI HRMS(化合物74):$C_{273}H_{463}N_{55}O_{103}$[M]6160.3;实测值:6160.3。

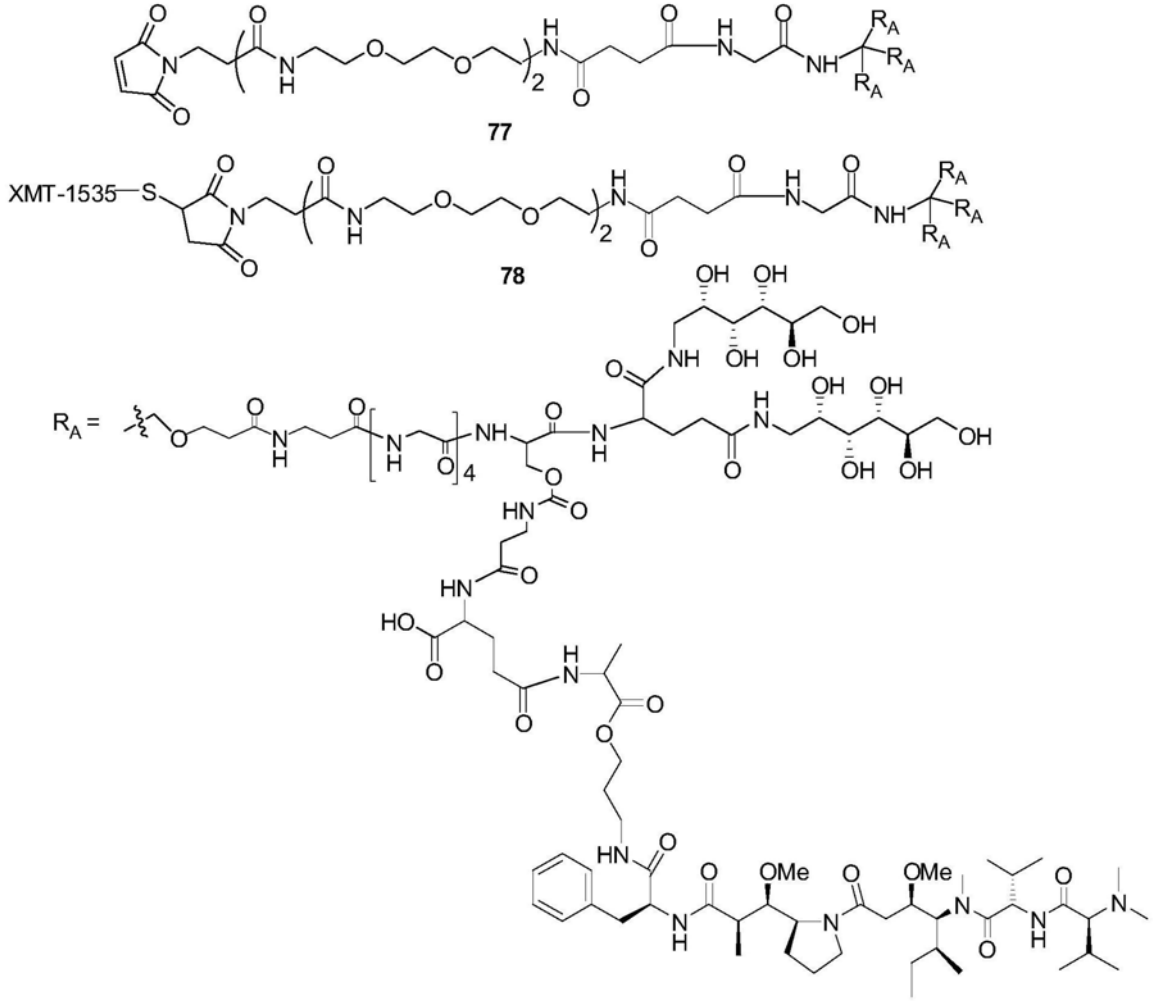
[0718] 支架75如实施例2,I部分中所述由化合物74合成。ESI MS(支架75):$C_{282}H_{473}N_{57}O_{107}$[M]6370.33;实测值:6370.35。

实施例33:支架75的XMT-1535缀合物(缀合物76)的合成



[0719] 缀合物76使用实施例7中所描述的程序由支架75和XMT-1535制备，除了TCEP与抗体的比率为3.25之外。纯化的缀合物76具有9.3的药物与XMT-1535比率。

实施例34：支架77的XMT-1535缀合物(缀合物78)的合成



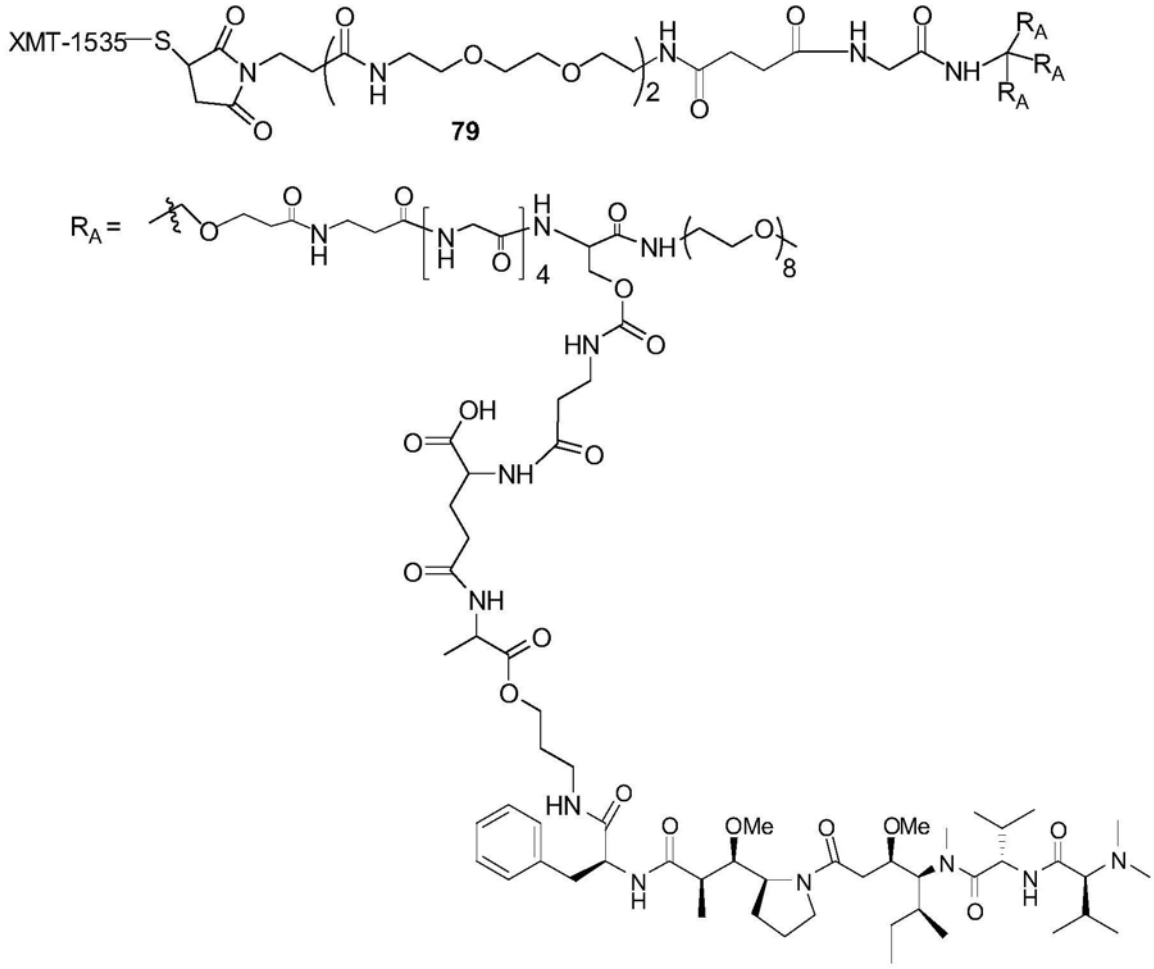
77

78

[0720] 支架77如实施例32中所述进行合成,除了在实施例32,D部分中使用苄基保护的化合物35(259mg,0.214mmol)之外。ESI MS(支架77MK2-079):$C_{297}H_{494}N_{60}O_{116}$m/z:$[M+6H]^{6+}$/61127.20实测值:1127.24。

[0721] 缀合物78使用实施例7中所描述的程序由支架75和XMT-1535制备,除了TCEP与抗体的比率为3.25之外。纯化的缀合物78具有16.3的药物与XMT-1535比率。

实施例35:XMT-1535缀合物79A和缀合物79B的合成

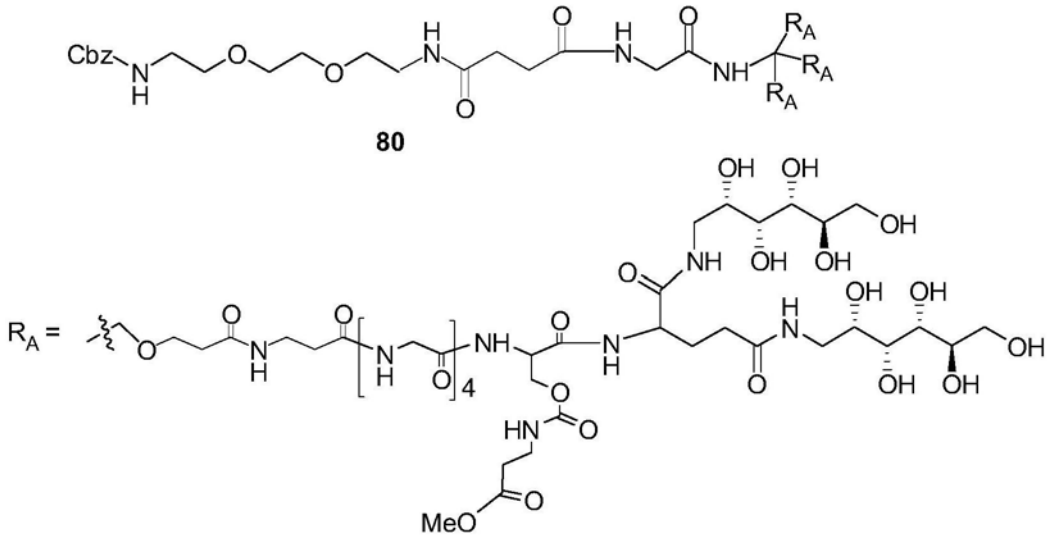


79

[0722] 缀合物79A和79B如实施例25中所述进行制备,除了TCEP与抗体的比率为4.0之外。纯化的缀合物79A具有15.5的药物与XMT-1535比率,且纯化的缀合物79B具有13.7的药物与XMT-1535比率。

实施例36:双-葡糖胺支架75的合成

A部分:

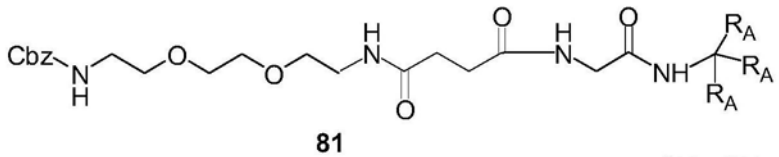


80

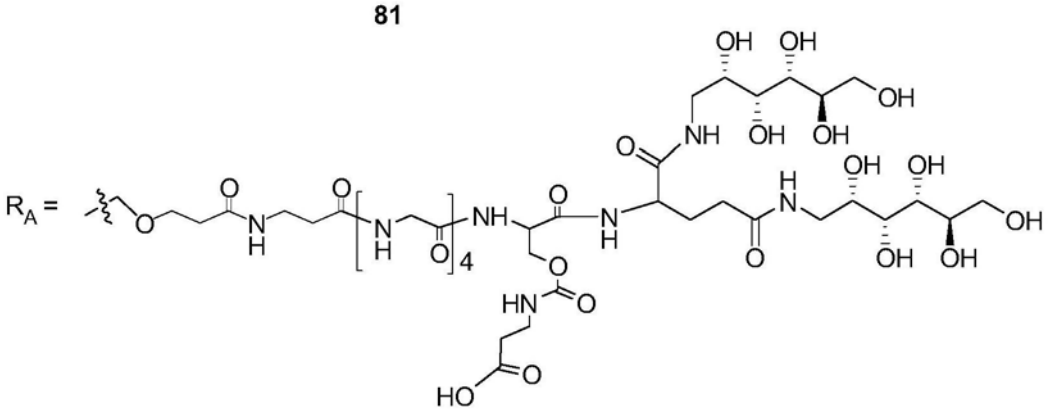
[0723] 如实施例2,F部分中所述,使在NMP/水(1:2)(2.0mL)中的Cbz-保护的化合物13的类似物(93mg,0.096mmol)与其HCl-盐形式的脱保护化合物71(291mg,0.317mmol)反应,以

得到化合物80(276mg,78％产率)。ESIMS:$C_{141}H_{237}N_{34}O_{79}[M+H]^+$3670.56;实测值:3670.25。

B部分:

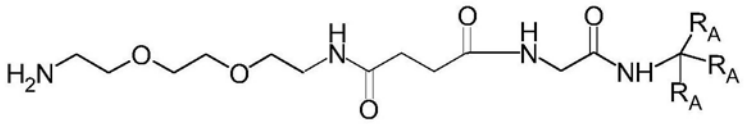


81

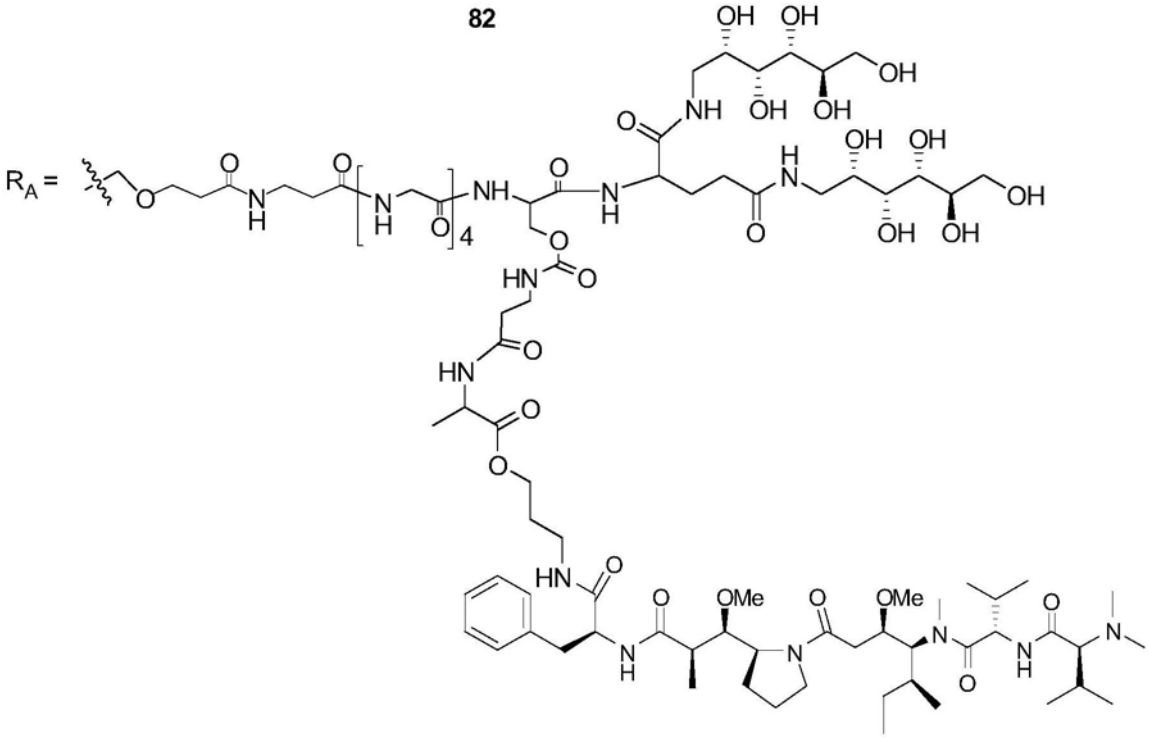


[0724] 于0℃下用LiOH水溶液(1M溶液,总计6当量)处理在4.9mL水中的化合物80(175mg,0.048mmol),以得到水解的酸化合物。通过使用含有HOAc(0.1％)的ACN/水梯度作为洗脱液的RP C18柱CombiFlash色谱法纯化粗产物,以得到化合物81(105mg,35％产率)。ESIMS:$C_{138}H_{231}N_{34}O_{79}[M+H]^+$3628.51;实测值:3628.57。

C部分:



82

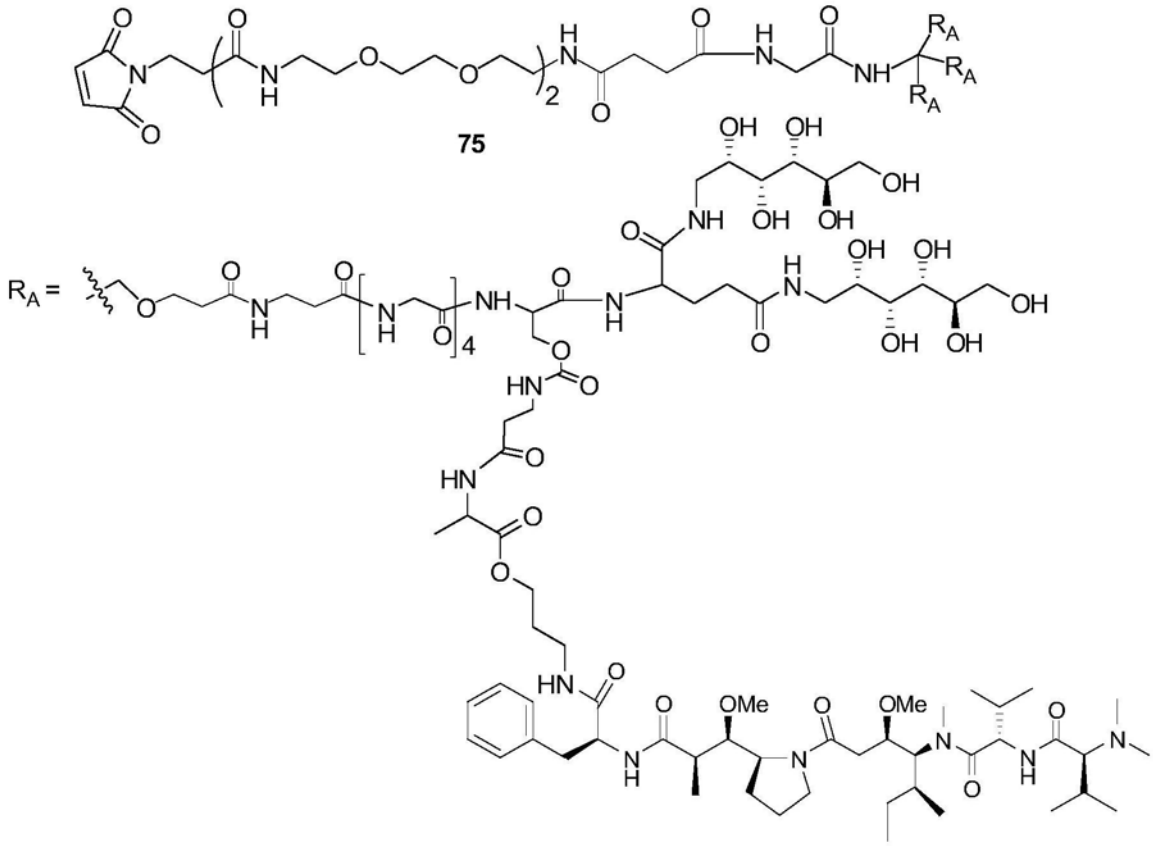


[0725] CBz保护的化合物82使用实施例2,H部分中所描述的程序由化合物81(88mg,0.024mmol)和奥瑞斯他汀F-羟丙基酰胺-丙氨酸TFA盐(84mg,0.085mmol)合成(40.5mg,

27％产率)。ESIMS:$C_{276}H_{462}N_{55}O_{103}$[M+H]$^+$:6195.26;实测值:6195.37。

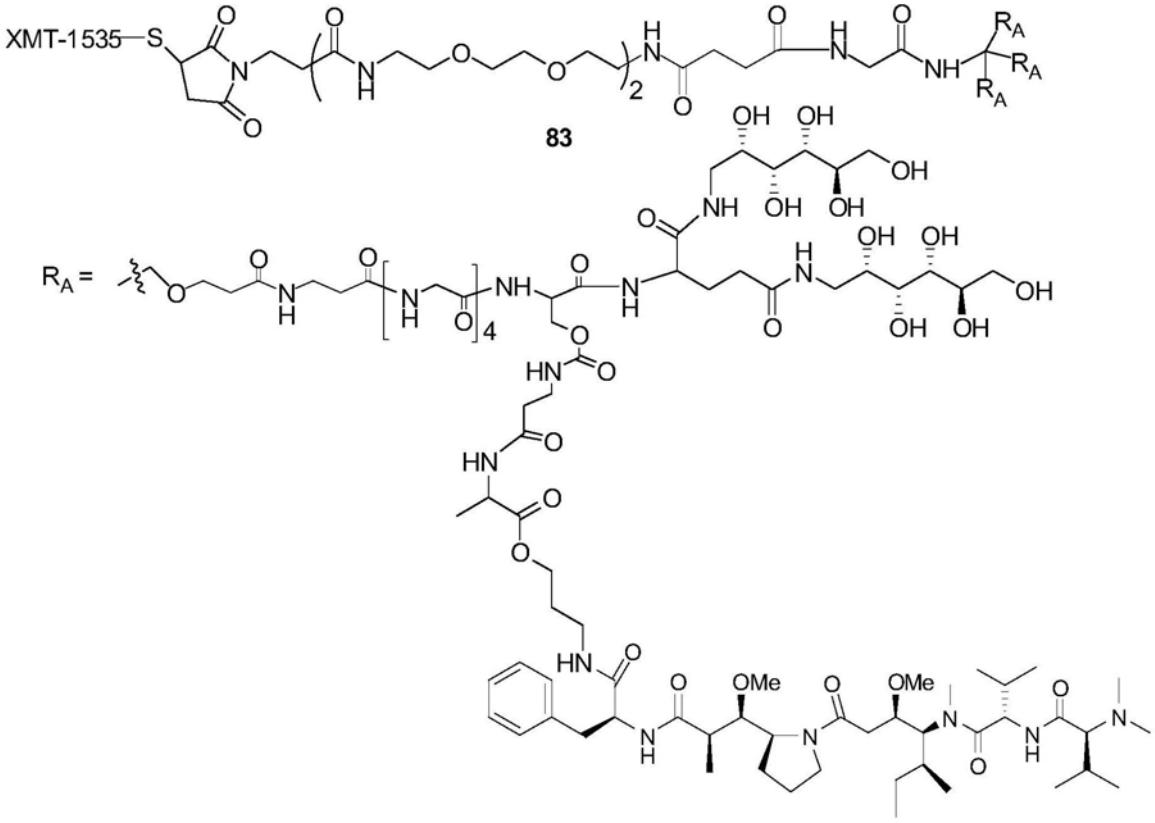
[0726] 如实施例2,B部分中所述,在H_2下使用在EtOH/水(1:1)中的10％Pd/C(198mg)除去保护基团,以得到化合物82(10mg,43％产率)。ESI MS:$C_{268}H_{456}N_{55}O_{101}$[M+H]$^+$:6061.23;实测值:6061.27。

D部分:



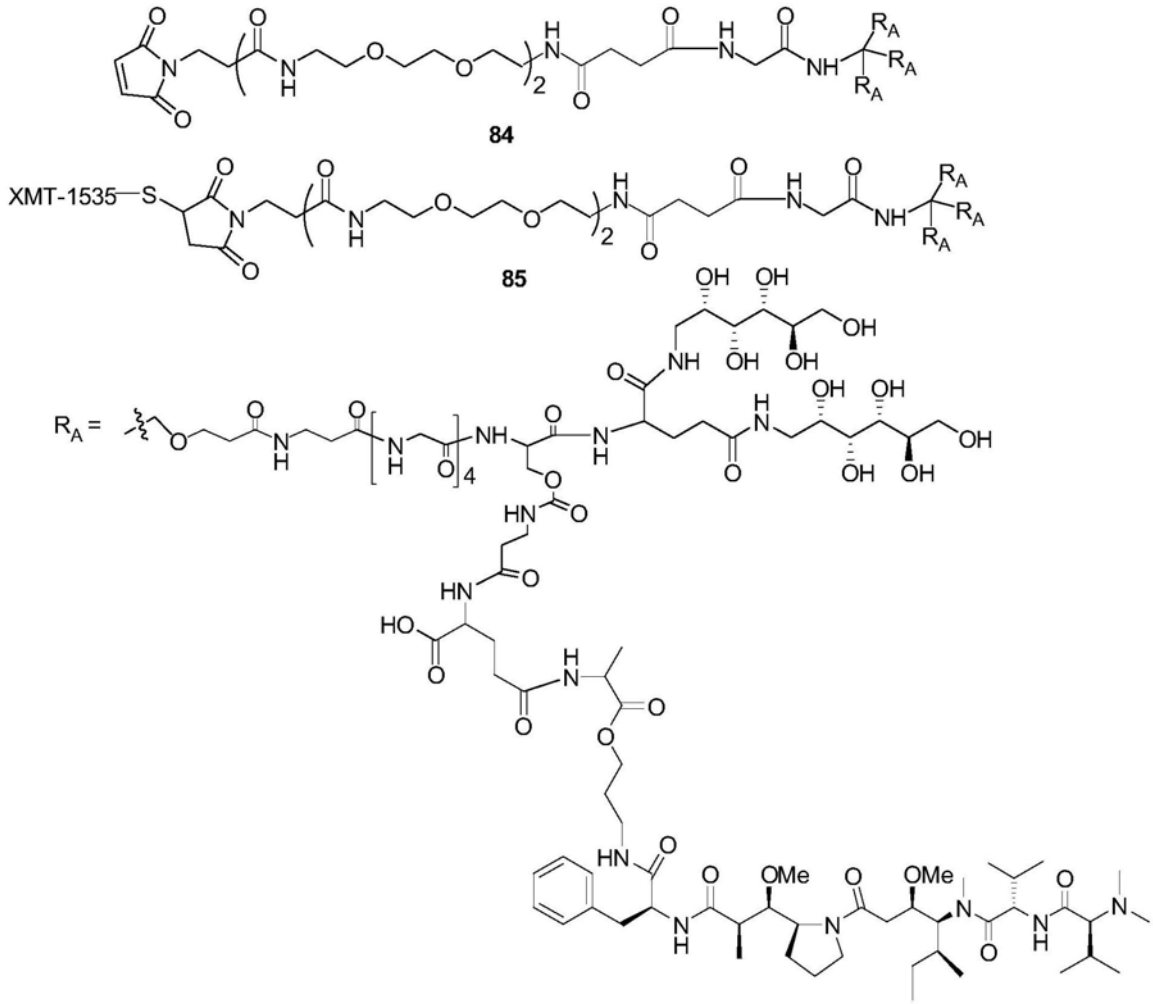
[0727] 支架75由化合物82合成并如实施例2,I部分中所述,并使用配备有1kDa膜的透析槽进行纯化(产率82％)。ESI MS(scaffold 75):$C_{282}H_{473}N_{57}O_{107}$[M]6370.33;实测值:6370.50。

实施例37:支架75的XMT-1535缀合物(缀合物83)的合成



[0728] 缀合物83使用实施例7中所描述的程序由支架75(如实施例36中所制备)和XMT-1535制备,除了TCEP与抗体的比率为4.0之外。纯化的缀合物83具有15.7的药物与XMT-1535比率。

实施例38:支架84的XMT-1535缀合物(缀合物85)的合成



84

85

[0729] 支架84如实施例36中所述进行制备，除了在C部分中使用化合物35的苄基衍生物(13.97mg,0.012mmol)之外。ESI MS(支架84):$C_{297}H_{494}N_{60}O_{116}$m/z:$[M+6H]^{6+}$1127.25;实测值:1127.20。

[0730] 缀合物85使用实施例7中所描述的程序由支架84和XMT-1535制备，除了TCEP与抗体的比率为4.0之外。纯化的缀合物85具有13.1的药物与XMT-1535比率。

实施例39:用于PBRM-药物缀合物的细胞活力测定

[0731] 使用CellTiter-Glo® (Promega Corp)针对缀合物在体外肿瘤细胞系中的抗增殖性质对其进行评估。将细胞以每孔5,000个细胞的密度铺于黑壁96-孔板中，并使其在5％CO_2的湿润气氛中、37℃下附着过夜。将BT474、SKBR3、NCI-N87细胞(HER2表达细胞)、JIMT1细胞(HER2中等表达水平细胞)、MCF7细胞(HER2低表达水平细胞)和OVCAR3(卵巢腺癌细胞系，未扩增)进行铺板。于室温下，将CellTiter-Glo®试剂添加至各孔中，并在10分钟之后使用SpectraMax M5平板读取器(Molecular Devices)测量发光信号。使用SoftMax Pro软件生成剂量响应曲线。由四参数曲线拟合确定IC_{50}值。

[0732] 表I和表II给出了PBRM-药物缀合物的抗增殖性质的例示性结果。

表I

缀合物编号	BT474 IC_{50} (nmol/L)	SKBR3 IC_{50} (nmol/L)	N87 IC_{50} (nmol/L)	JIMT1 IC_{50} (nmol/L)	MCF7 IC_{50} (nmol/L)
50	0.309	0.04	0.34	14.84	1.19
52	0.18	0.02	0.20	15.82	0.14
46A	0.1	0.02	0.07	14.56	0.14
46B	0.11	0.03	0.11	100	0.13
43A	0.09	0.02	0.1	17.69	0.14
43B	0.1	0.01	0.04	13.53	0.15
48	0.13	0.02	0.09	18.47	0.17
34A	29.14	11.06	22.07	27.7	21.91
34B	11.73	9.962	29.39	17.97	20.99
31A	<100	<100	<100	<100	<100
31B	<100	<100	<100	<100	<100
25	<300	<300	<300	<300	<300
28	<300	<300	<300	<300	<300

表II

缀合物编号	OVCAR3 IC_{50} (nmol/L)
66	0.03
53A	0.01
53B	0.01
53E	0.01
53C	0.03
53D	0.02
55A	0.05
55C	0.03
78	0.015
79A	0.015
83	0.03

[0733] 如表I和II中所示,PBRM-药物缀合物显示在被测细胞系中的效力。

实施例40:对给予PBRM-药物缀合物的肿瘤生长响应

[0734] 使雌性CB-17 SCID小鼠皮下接种NCI-N87细胞(各组n=10)。测试化合物或媒介作为第1天单次剂量IV给药。使用数显卡尺,在图1中指示时间处测量肿瘤尺寸。计算肿瘤体积并将其用于确定肿瘤生长的延迟。对于各组而言,肿瘤体积以平均值±SEM的形式记录。图1提供了在皮下接种NCI-N87细胞(各组n=10)的小鼠中,作为第1天单次剂量IV给予媒介和曲妥珠单抗-药物缀合物,缀合物43B,实施例18,1.5mg/kg之后的肿瘤响应的结果。结果显示在第70天,缀合物43B导致由10个完全响应构成的100%的目标消退。

[0735] 使雌性CB-17 SCID小鼠皮下植入OVCAR-3(各组n=10)。测试化合物或媒介作为第1天单次剂量IV给药。使用数显卡尺,在图2和3中指示时间处测量肿瘤尺寸。计算肿瘤体积并将其用于确定肿瘤生长的延迟。当肿瘤的尺寸达到1000mm^3时,处死小鼠。对于各组而言,肿瘤体积以平均值±SEM的形式记录。

[0736] 图2提供了在皮下植入OVCAR-3肿瘤碎片的小鼠(各组n=10)中,在IV给予以下物质之后的肿瘤响应的结果:媒介;和XMT-1535-药物缀合物:实施例24,缀合物53D;实施例

25,缀合物55A;实施例29,缀合物66;各自在第1天作为3mg/kg的单次剂量给予。在第64天,缀合物53D具有6个部分响应,3个完全响应和1个无肿瘤幸存者;缀合物66具有1个部分响应,9个完全响应和5个无肿瘤幸存者;且缀合物55A具有10个完全响应和8个无肿瘤幸存者。

[0737] 图3提供了在皮下植入OVCAR-3肿瘤碎片的小鼠(各组n=10)中,在IV给予以下物质之后的肿瘤响应的结果:媒介;和XMT-1535-药物缀合物:实施例25,缀合物55C具有6个部分响应,4个完全响应和1个无肿瘤幸存者;实施例26,缀合物57,具有4个部分响应,6个完全响应和5个无肿瘤幸存者;实施例28,缀合物61,具有2个部分响应;以及实施例27,缀合物59,具有7个部分响应和1个完全响应;各自作为第1天以3mg/kg的单次剂量给予。

[0738] 图5提供了在皮下植入OVCAR-3肿瘤碎片的小鼠(各组n=10)中,在IV给予以下物质之后的肿瘤响应的结果:媒介;和XMT-1535-药物缀合物:实施例33,缀合物76,具有1个部分响应。9个完全响应和4个无肿瘤幸存者;实施例26,缀合物57,具有1个部分响应,8个完全响应和7个无肿瘤幸存者;实施例25,缀合物55C,具有2个部分响应,8个完全响应和5个无肿瘤幸存者;各自作为第1天以3mg/kg的单次剂量给予,以及实施例27,缀合物59,作为第1天以3.72mg/kg的单次剂量给予,具有1个部分响应,6个完全响应和2个无肿瘤幸存者。

[0739] 图6提供了在皮下植入OVCAR-3肿瘤碎片的小鼠(各组n=10)中,在IV给予以下物质之后的肿瘤响应的结果:媒介;和XMT-1535-药物缀合物:实施例26,缀合物57;实施例33,缀合物76;和实施例34,缀合物78;各自作为第1天以1.5mg/kg的单次剂量给予,以及实施例34,缀合物78,作为第1天以3.0mg/kg的单次剂量给予,具有4个部分响应,6个完全响应和3个无肿瘤幸存者。

[0740] 使雌性CB-17 SCID小鼠皮下植入Calu-3细胞(各组n=10)。测试化合物或媒介作为第1天单次剂量IV给药。使用数显卡尺,在图4中指示时间处测量肿瘤尺寸。计算肿瘤体积并将其用于确定肿瘤生长的延迟。对于各组而言,肿瘤体积以平均值±SEM的形式记录。

[0741] 图4提供了在皮下植入Calu-3细胞的小鼠(各组n=10)中,在IV给予以下物质之后的肿瘤响应的结果:媒介;和曲妥珠单抗-药物缀合物:实施例30,缀合物67;实施例31,缀合物68;各自作为第1天以1mg/kg的单次剂量给予。

实施例41.在给予PBRM-聚合物-药物缀合物之后的小鼠血浆PK

[0742] 在初始给药前,使雌性CD-1小鼠适应至少4天。所有小鼠随意给予常规食物和水并且在给予化合物之前不禁食。测试化合物或媒介作为第1天单次剂量IV给药。

[0743] 用媒介(n=3)或用PBRM-聚合物-药物缀合物:实施例35,缀合物79A;实施例35,缀合物7B;实施例37,缀合物83;和实施例38,缀合物85(各自以3mg/kg给予,每组n=27)经静脉内注射小鼠。在给药后第5分钟、第1小时、第3小时、第6小时、第24小时、第48小时、第72小时、第7天和第14天收集血浆。在给药前1天和在给药的第1天、第7天和第14天测量体重。观察所有动物在整个14天时期的死亡率或发病率。

[0744] 通过LC-MS/MS分析来测定总AF-HPA(缀合的AF-HPA和未缀合的(游离的)药物,即AF-HPA和AF)的浓度和缀合的AF-HPA浓度。

[0745] 表III给出了血浆PK。对于PBRM-聚合物-药物缀合物而言,图7A显示了总抗体浓度;图7B显示了总AF-HPA浓度,且图7C显示了缀合的AF-HPA浓度。

表III

血浆PK(PBRM-聚合物-药物缀合物)

测试样品	AF-HPA 与抗体的比率	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-336} (μg•hr/mL)
C2344 实施例 35，缀合物 79B	13.7	160	557
C2345 实施例 38，缀合物 85	13.1	134	462
C2262 实施例 35，缀合物 79A	15.5	202	718
C2269 实施例 37，缀合物 83	15.7	114	402

[0746] 表III中的结果显示PBRM-聚合物-药物缀合物具有～114-202小时(～4.75-8.42天)的半衰期,以及～402至718μg•hr/mL的AUC_{0-336},并且与PBRM-聚合物-药物缀合物的AF-HPA与抗体的比率无关。

[0747] 本说明书中所引用的所有出版物,包括,例如,非专利文献、专利申请和专利出于所有目的都通过引用并入本文。本发明可以在不偏离其精神或必要特性的情况下,以其它的具体形式体现。因此,就所有方面而言,上述实施方案均被视为示例性的而非限制本文所描述的发明。因而,本发明的范围由随附的权利要求书而非上述说明书来指定,并且落入权利要求书中的等同意义和范围内的所有变化都意欲囊括于其中。

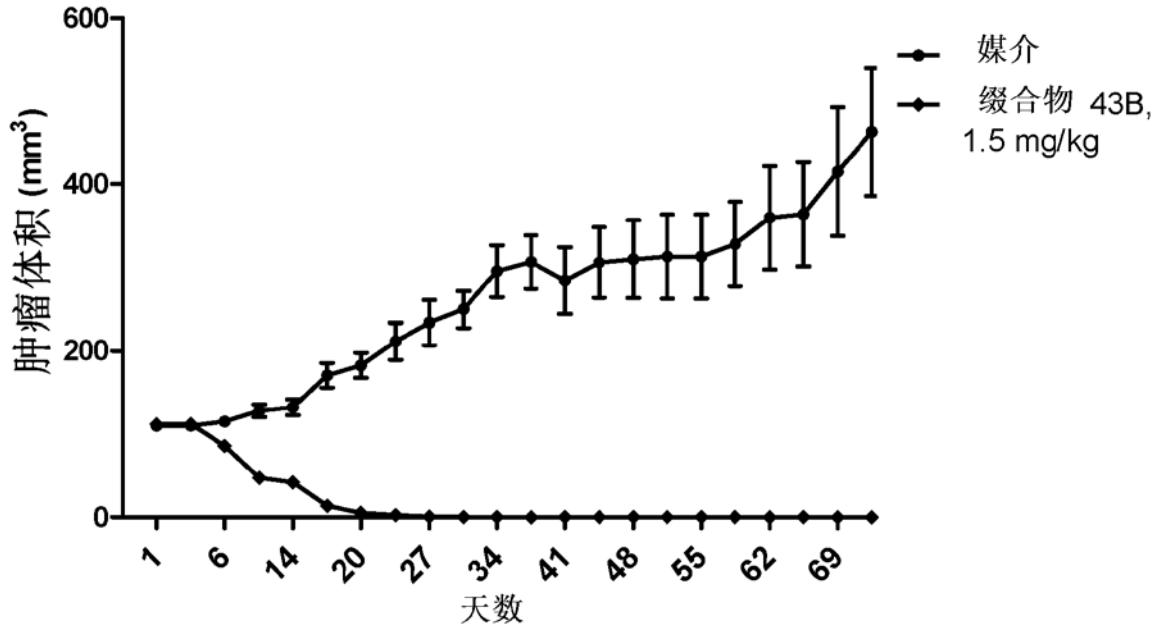

600
400
200
0
肿瘤体积 (mm3)
1
6
14
20
27
34
41
48
55
62
69
天数
媒介
缀合物 43B, 1.5 mg/kg

图 1

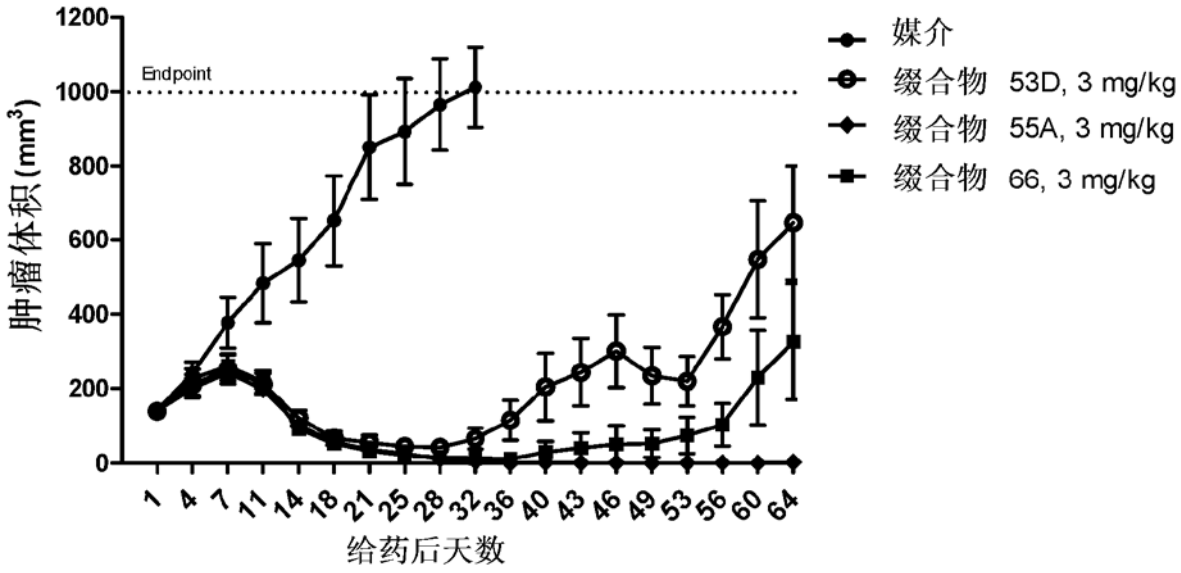

1200
1000
800
600
400
200
0
Endpoint
肿瘤体积 (mm3)
1
4
7
11
14
18
21
25
28
32
36
40
43
46
49
53
56
60
64
给药后天数
媒介
缀合物 53D, 3 mg/kg
缀合物 55A, 3 mg/kg
缀合物 66, 3 mg/kg

图 2

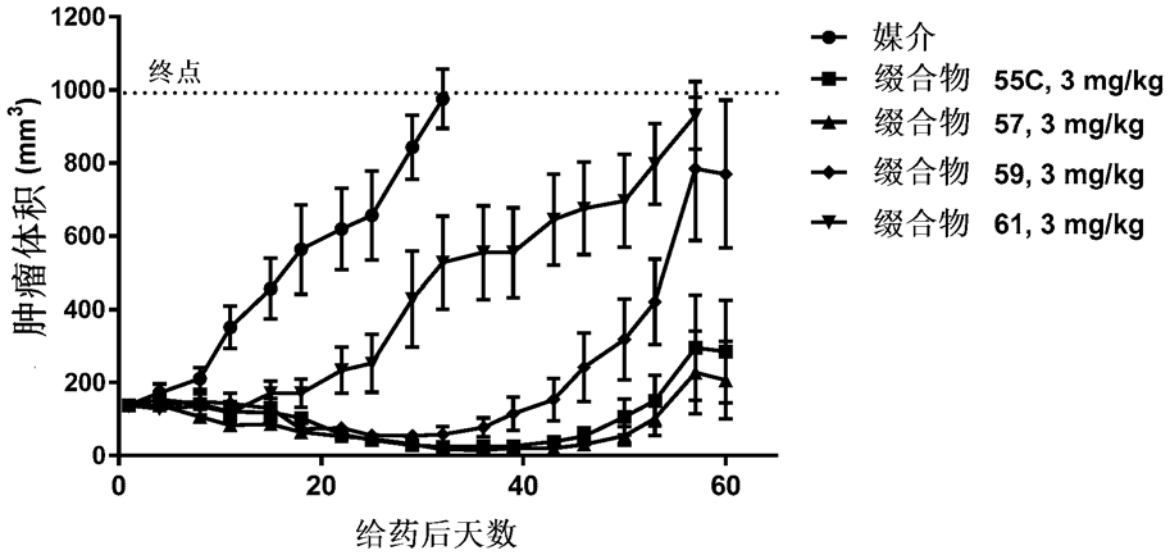

1200
1000
800
600
400
200
0
终点
肿瘤体积 (mm3)
0
20
40
60
给药后天数
媒介
缀合物 55C, 3 mg/kg
缀合物 57, 3 mg/kg
缀合物 59, 3 mg/kg
缀合物 61, 3 mg/kg

图 3

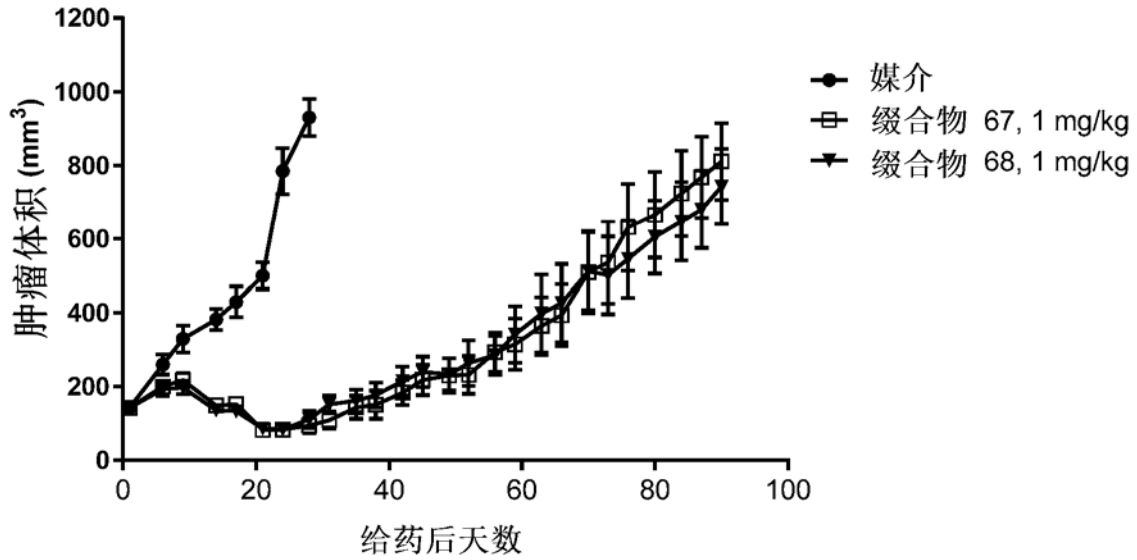

1200
1000
800
600
400
200
0
肿瘤体积 (mm3)
0
20
40
60
80
100
给药后天数
媒介
缀合物 67, 1 mg/kg
缀合物 68, 1 mg/kg

图 4

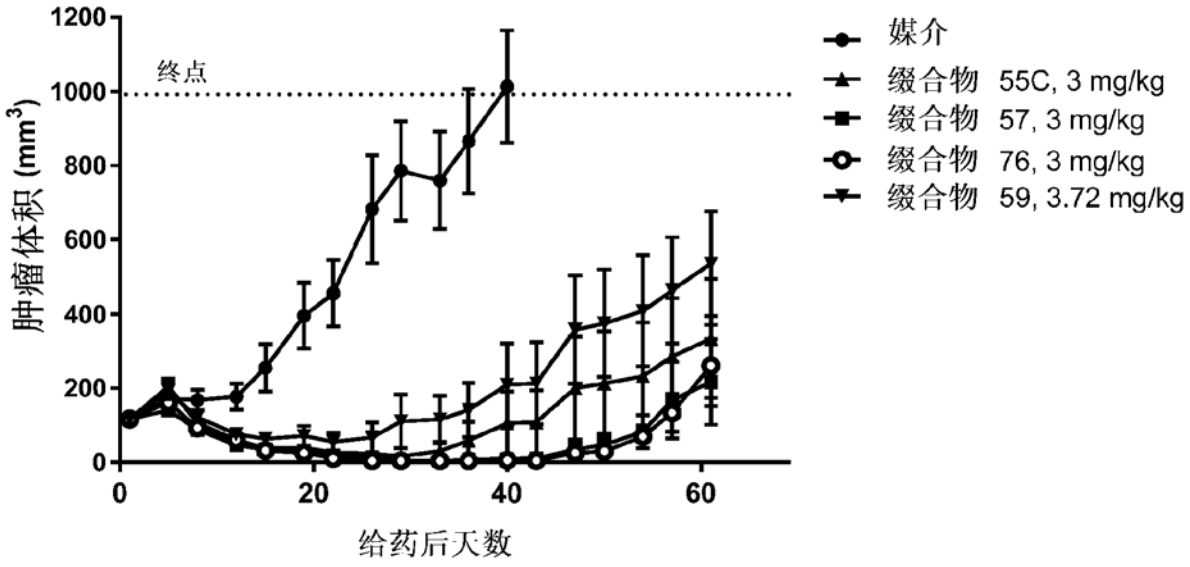

1200
1000
800
600
400
200
0
终点
肿瘤体积 (mm3)
0
20
40
60
给药后天数
媒介
缀合物 55C, 3 mg/kg
缀合物 57, 3 mg/kg
缀合物 76, 3 mg/kg
缀合物 59, 3.72 mg/kg

图 5

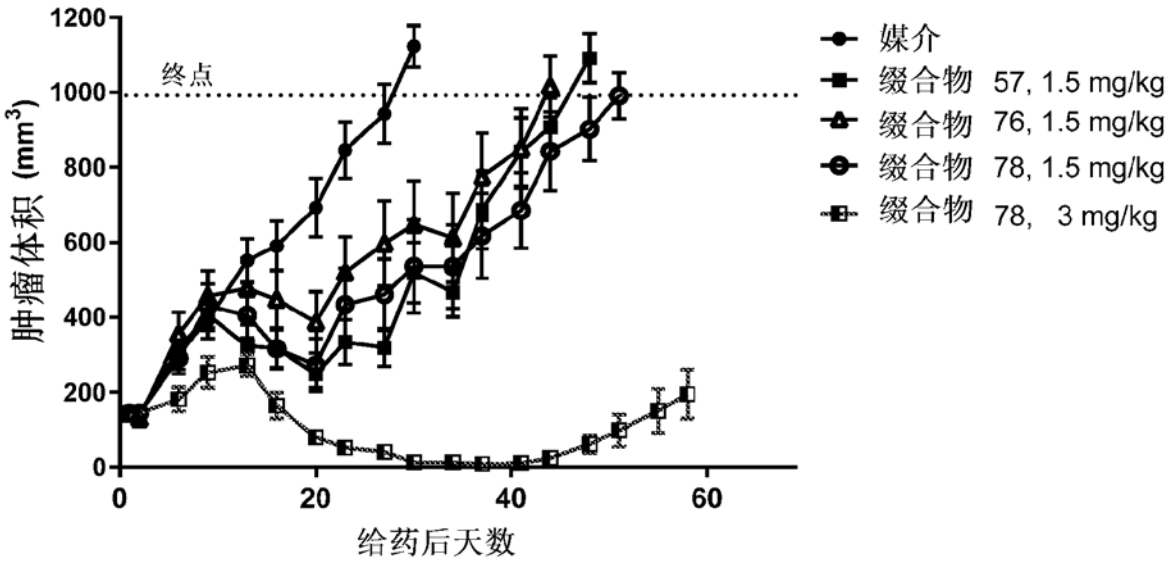

1200
1000
800
600
400
200
0
终点
肿瘤体积 (mm3)
0
20
40
60
给药后天数
媒介
缀合物 57, 1.5 mg/kg
缀合物 76, 1.5 mg/kg
缀合物 78, 1.5 mg/kg
缀合物 78, 3 mg/kg

图 6

总抗体

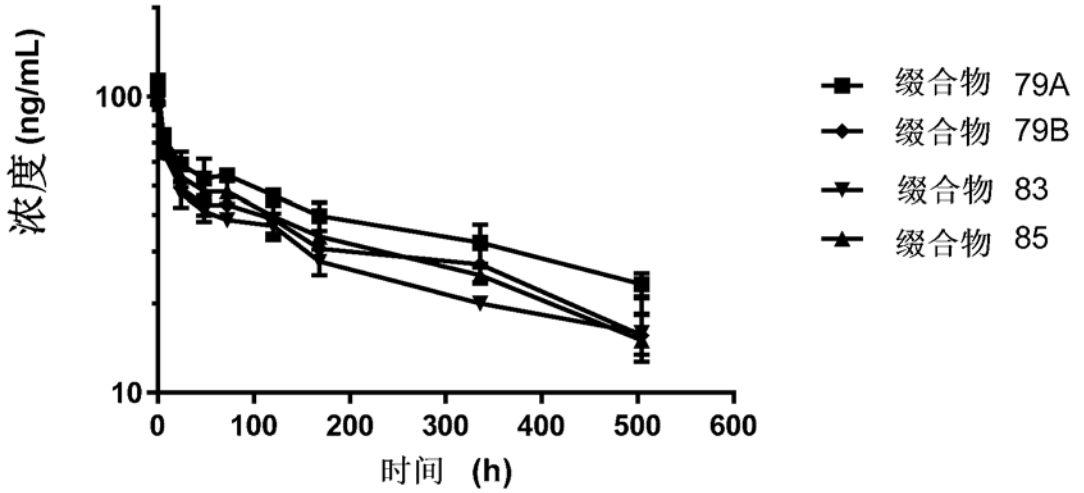


图 7A

总 AF-HPA

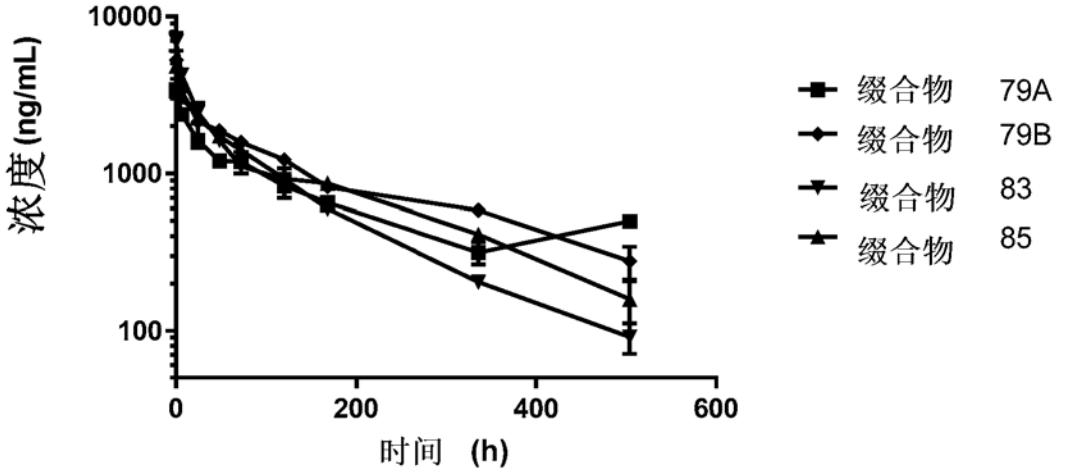


图 7B

缀合的 **AF-HPA**

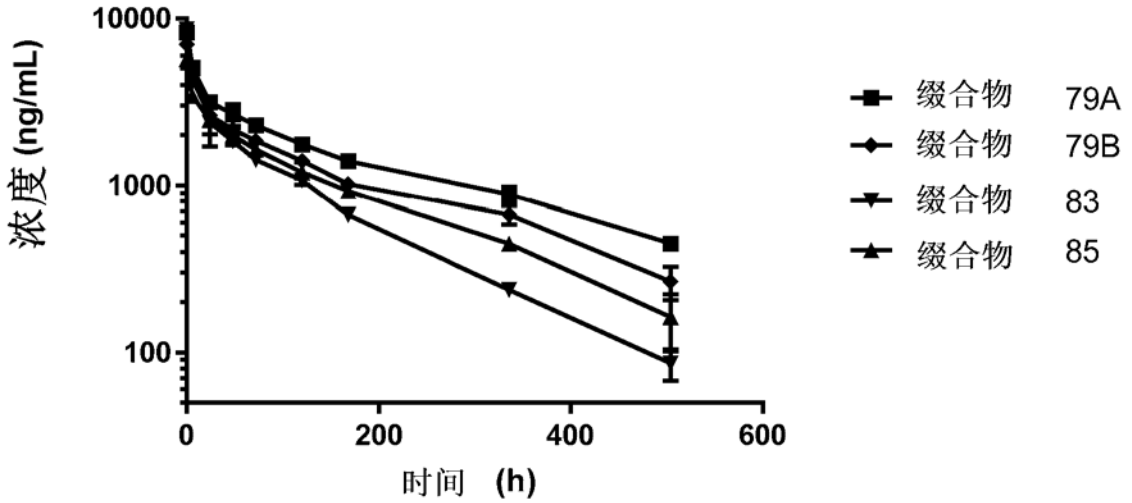


图 7C