



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201929908 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：107146448

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 21 日

(51)Int. Cl. : A61K47/68 (2017.01)

A61K31/5513 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/21 美國

62/608,778

2018/03/20 美國

62/645,512

2018/07/13 美國

62/697,640

2018/10/29 美國

62/751,941

(71)申請人：美商梅爾莎納醫療公司(美國) MERSANA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：湯馬仕 喬許亞 D THOMAS, JOSHUA D. (US)；瓊斯 布萊恩 D JONES, BRIAN D. (US)；凱勒爾 尤金 W KELLEHER, EUGENE W. (US)；盧維格 提姆西 B LOWINGER, TIMOTHY B. (US)；楊 麗萍 YANG, LIPING (US)；尹 茂 YIN, MAO (US)；尤可維斯基 亞歷山卓 V YURKOVETSKIY, ALEKSANDR V. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：113 項 圖式數：5 共 436 頁

(54)名稱

吡咯并苯并二氮呋抗體共軛物

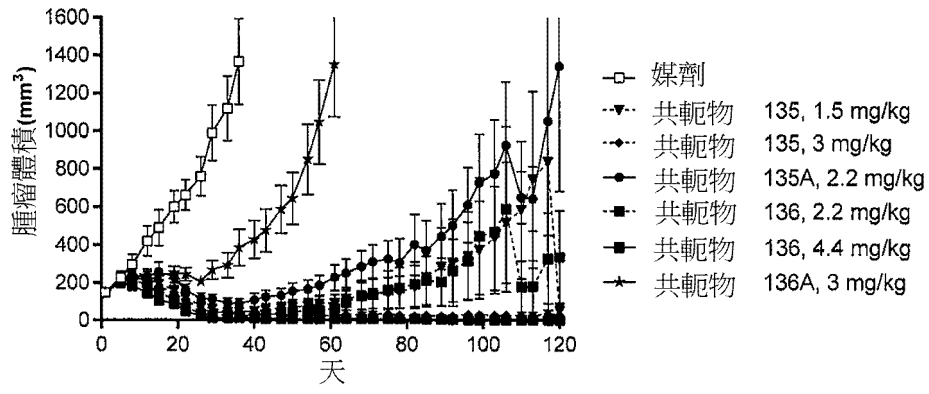
PYRROLOBENZODIAZEPINE ANTIBODY CONJUGATES

(57)摘要

本發明大體上係關於抗體-藥物共軛物，其包含吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呋(PBD)藥物部分。本發明亦係關於使用此等共軛物例如作為治療及/或診斷之方法。

The present disclosure relates generally to antibody-drug conjugates comprising pyrrolo[2, 1-c][1, 4] benzodiazepine (PBD) drug moieties. The present disclosure also relates to methods of using these conjugates, e.g., as therapeutics and/or diagnostics.

指定代表圖：



【圖4】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

吡咯并苯并二氮呋抗體共軛物

【英文發明名稱】

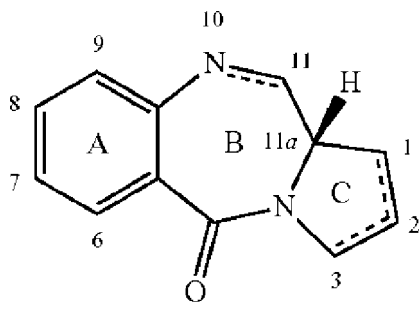
PYRROLOBENZODIAZEPINE ANTIBODY CONJUGATES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呋(PBD)係天然生成之單官能DNA烷化抗腫瘤抗生素之家族，其包括安曲黴素(anthramycin)、DC-81、托馬黴素(tomaymycin)及西伯利亞黴素(sibiromycin)。此等化合物僅結合至小溝中的鳥嘌呤之環外N2及以序列特異性方式跨越3個鹼基對(5'PuGpu)。第一PBD抗腫瘤抗生素(安曲黴素)係於1965年發現(Leimgruber等人，1965 J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795；及Leimgruber等人，1965 J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793)。自此，已報導許多天然生成之PBD及各種類似物。

【0002】 PBD具有一般結構：



【0003】 該等PBD的不同之處在於其等芳族A環及吡咯并C環中之取代基之數量、類型及位置，及C環之飽和度。在B環中，N10-C11位置(其係負責烷化DNA之親電中心)存在亞胺(N=C)、甲醇胺(NH-CH(OH))

或甲醇胺甲醚(NH-CH(OMe))。所有已知天然產物在對掌性C11a位置具有(S)-構型，當自C環向A環觀視時，該等天然產物具有右旋性。此賦予其等適當三維形狀以與B型DNA小溝具有等螺旋性，於結合位點導致適貼配合(Kohn，1975 In Antibiotics III. Springer-Verlag, New York，第3至11頁；及Hurley及Needham-VanDevanter，1986 Acc. Chem. Res., 19, 230-237)。已知天然產物在小溝中形成加合物之能力使得其等干擾DNA處理，因此其等用作抗腫瘤劑。

【0004】 進入臨床的第一PBD為SJG-136 (NSC 694501)，係一種引起DNA股間交聯之強效細胞毒性劑(S.G Gregson等人，2001, J. Med. Chem., 44: 737-748；M.C. Alley等人，2004, Cancer Res., 64: 6700-6706；J.A. Hartley等人，2004, Cancer Res., 64: 6693-6699；C. Martin等人，2005, Biochemistry., 44: 4135-4147；S. Arnould等人，2006, Mol. Cancer Ther., 5: 1602-1509)。來自SJG-136之第I期臨床評估之結果顯示此藥物在極低劑量下係有毒的(最大耐受劑量為45 $\mu\text{g}/\text{m}^2$)，並注意到數種副作用，包括血管滲漏症候群、外周水腫、肝毒性及疲勞。注意到在所有劑量下於循環淋巴細胞中有DNA損傷。

【0005】 因此，仍需要可遞送臨界DNA損傷及最低副作用的更具選擇性且更有效之藥物。

【發明內容】

【0006】 本發明提供(尤其)式(I)抗體-藥物共軛物(ADC)：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

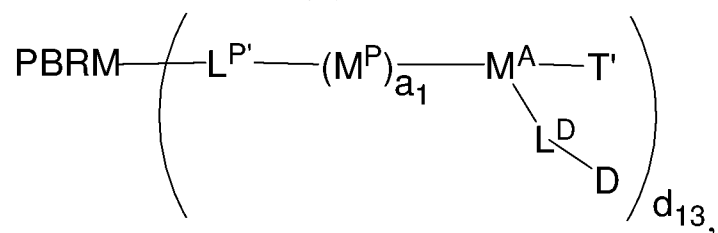
PBRM表示基於蛋白質之識別分子；

L^C係將該PBRM連接至D之連接子單元；

D係PBD藥物部分；及

d_{15} 係自約1至約20之整數。

【0007】 在一些實施例中，該共軛物係式(II)共軛物：



(II)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之識別分子；

D在每次出現時獨立地係PBD藥物部分；

【0008】 L^P 係將該PBRM連接至 M^P 之二價連接子部分；其中該對應之單價部分 L^P 含有可與該PBRM之官能基形成共價鍵之官能基 W^P ；

M^P 係伸展單元；

a_1 係自 0 至 1 之整數；

M^A包含含有至少兩個胺基酸之肽部分；

T'係親水性基團，及T'與M^A之間的表示T'及M^A之直接或間接結合；

L^D 在每次出現時獨立地係將D連接至 M^A 之二價連接子部分且包含至少一個可裂解鍵使得當該鍵斷裂時，D係以活性形式釋放用於其預期治療效應；及

d_{13} 係自1至14之整數。

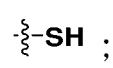
【0009】 在一些實施例中， d_{13} 係自2至14、自2至12、自2至10、自2至8、自2至6、自2至4、自4至10、自4至8、自4至6、自6至14、自6至12、自6至10、自6至8、自8至14、自8至12或自8至10之整數。

【0010】 在一些實施例中， d_{13} 係3至5。

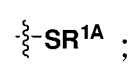
【0011】 在一些實施例中， d_{13} 係4或5。

【0012】 在一些實施例中， L^P 在未連接至PBRM時包含端基 W^P ，其中各 W^P 獨立地係：

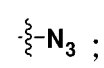
(1)



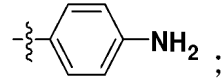
(2)



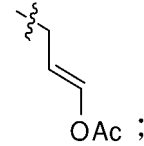
(3)



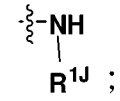
(4)



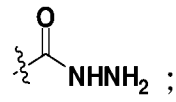
(5)



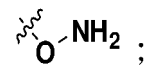
(6)



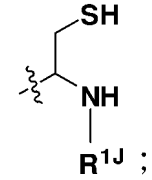
(7)



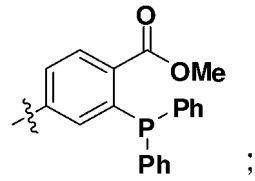
(8)



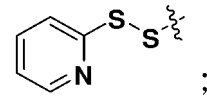
(9)



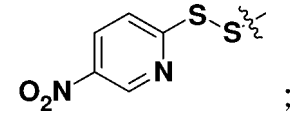
(10)



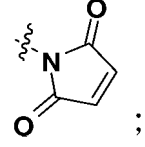
(11)



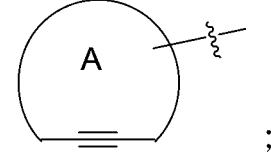
(12)



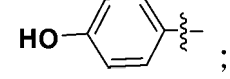
(13)

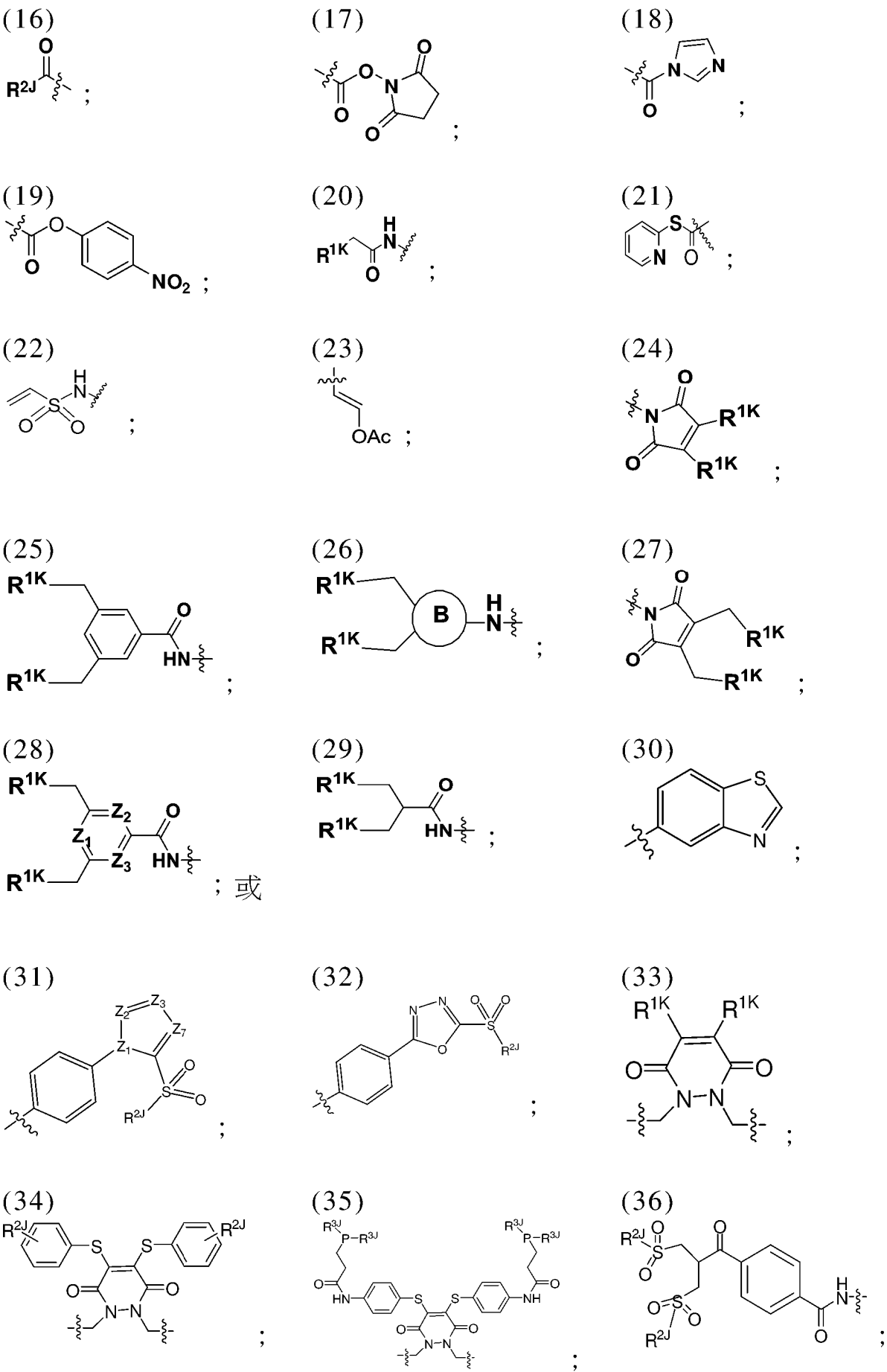


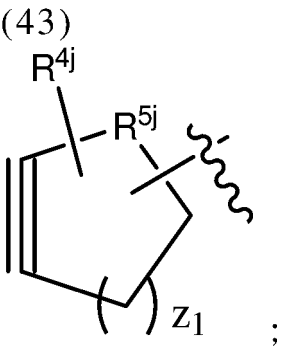
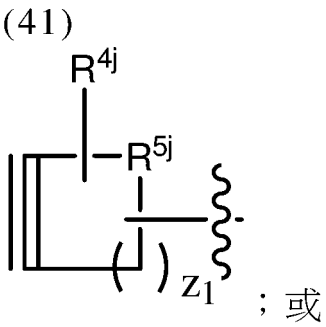
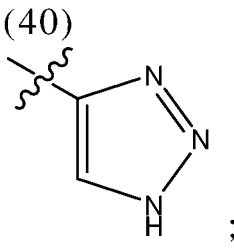
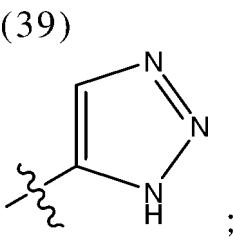
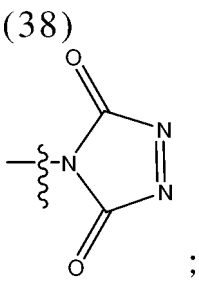
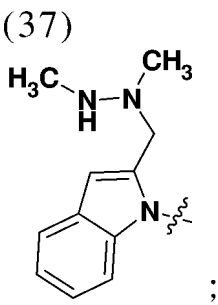
(14)



(15)







其中

R^{1K} 係脫離基；

R^{1A} 係硫保護基；

環A係環烷基或雜環烷基；

環B係環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^{1J} 係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分；

R^{2J} 係氫或脂族、芳基、雜脂族或碳環形部分；

R^{3J} 係 C_{1-6} 烷基；

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及 Z_7 各獨立地係碳或氮原子；

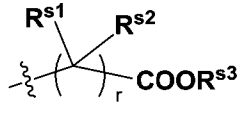
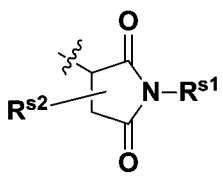
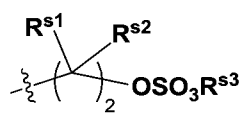
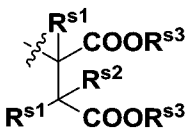
R^{4j} 係氫、鹵素、OR、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R$ 、 C_{1-24} 烷基(例如， C_{1-6} 烷基)或6至24員芳基或雜芳基，其中該 C_{1-24} 烷基(例如， C_{1-6} 烷基)或6至24員芳基或雜芳基係視需要經一或多個芳基或雜芳基取代；或兩個 R^{4j} 一起形成稠合環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

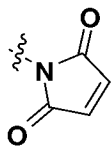
R係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分；

R^{5j} 係 $C(R^{4j})_2$ 、O、S或NR；及

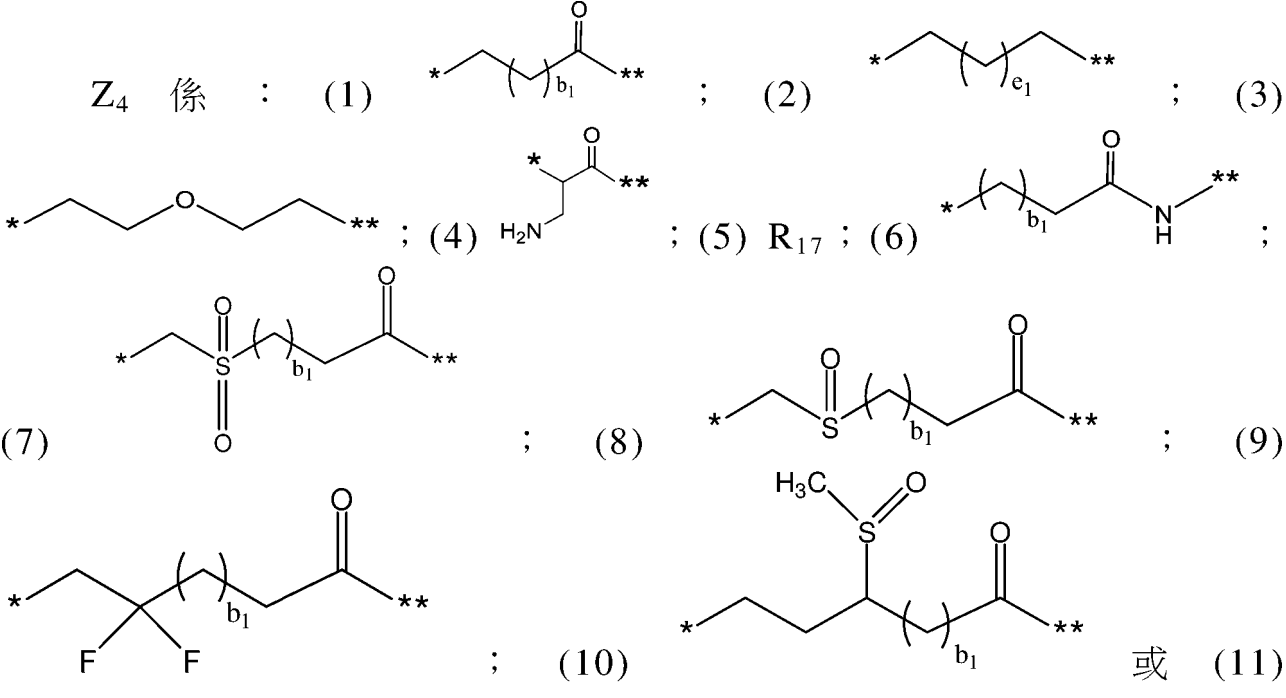
z_1 係整數1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

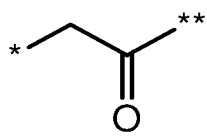
【0013】 在一些實施例中，各 R^{1K} 係鹵基或 $RC(O)O-$ ，其中R係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分。

【0014】 在一些實施例中，各 R^{1A} 獨立地係 、、、，其中r係1或2及 R^{s1} 、 R^{s2} 及 R^{s3} 中之各者係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分。

【0015】 在一些實施例中， L^P 在未連接至PBRM時係 。

【0016】 在一些實施例中， M^P 在存在時係 $-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]_z-$ ，且 Z_4 連接至 L^P 或 L^P 及 Z_6 連接至 L^M ；其中 z 係1、2或3；





，其中*表示結合至 $L^{P'}$ 或 L^P 及**表示當 Z_5 或 Z_6 存在時，結合至 Z_5 或 Z_6 ，或當 Z_5 及 Z_6 均不存在時，結合至 M^A ；

b_1 係自0至6之整數；

e_1 係自0至8之整數，

R_{17} 係 C_{1-10} 伸烷基、 C_{1-10} 伸雜烷基、 C_{3-8} 伸環烷基、 $O-(C_{1-8}$ 伸烷基、伸芳基、 $-C_{1-10}$ 伸烷基-伸芳基-、-伸芳基- C_{1-10} 伸烷基-、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $(C_{3-8}$ 伸環烷基)-、 $-(C_{3-8}$ 伸環烷基- C_{1-10} 伸烷基-、4至14員伸雜環烷基、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $(4至14員伸雜環烷基)-$ 、 $-(4至14員伸雜環烷基)-C_{1-10}$ 伸烷基-、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $C(=O)-$ 、 $-C_{1-10}$ 伸雜烷基- $C(=O)-$ 、 $-C_{3-8}$ 伸環烷基- $C(=O)-$ 、 $-O-(C_{1-8}$ 烷基)- $C(=O)-$ 、-伸芳基- $C(=O)-$ 、 $-C_{1-10}$ 伸烷基-伸芳基- $C(=O)-$ 、-伸芳基- C_{1-10} 伸烷基- $C(=O)-$ 、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $(C_{3-8}$ 伸環烷基)- $C(=O)-$ 、 $-(C_{3-8}$ 伸環烷基)- C_{1-10} 伸烷基- $C(=O)-$ 、4至14員伸雜環烷基- $C(=O)-$ 、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $(4至14員伸雜環烷基)-C(=O)-$ 、 $-(4至14員伸雜環烷基)-C_{1-10}$ 伸烷基- $C(=O)-$ 、 $-C_{1-10}$ 伸烷基-NH-、 $-C_{1-10}$ 伸雜烷基-NH-、 $-C_{3-8}$ 伸環烷基-NH-、 $-O-(C_{1-8}$ 烷基)-NH-、-伸芳基-NH-、 $-C_{1-10}$ 伸烷基-伸芳基-NH-、-伸芳基- C_{1-10} 伸烷基-NH-、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $(C_{3-8}$ 伸環烷基)-NH-、 $-(C_{3-8}$ 伸環烷基)- C_{1-10} 伸烷基-NH-、4至14員伸雜環烷基-NH-、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $(4至14員伸雜環烷基)-NH-$ 、 $-(4至14員伸雜環烷基)-C_{1-10}$ 伸烷基-NH-、 $-C_{1-10}$ 伸烷基-S-、 $-C_{1-10}$ 伸雜烷基-S-、 $-C_{3-8}$ 伸環烷基-S-、 $-O-C_{1-8}$ 烷基)-S-、-伸芳基-S-、 $-C_{1-10}$ 伸烷基-伸芳基-S-、-伸芳基- C_{1-10} 伸烷基-S-、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $(C_{3-8}$ 伸環烷基)-S-、 $-(C_{3-8}$ 伸環烷基)- C_{1-10} 伸烷基-S-、4至14員伸雜環烷基-S-、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $(4至14員伸雜環烷基)-S-$ 或 $-(4至14員伸雜環烷基)-C_1-C_{10}$ 伸烷基-S-；

各 Z_5 獨立地係不存在的、 R_{57} - R_{17} 或聚醚單元；

各 R_{57} 獨立地係鍵、 NR_{23} 、S或O；

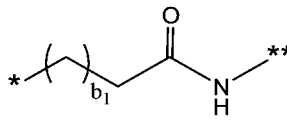
各 R_{23} 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 環烷基、 $-COOH$ 或 $-COO-C_{1-6}$ 烷基；及

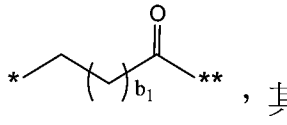
各 Z_6 獨立地係不存在的、 $-C_{1-10}$ 烷基- R_3 -、 $-C_{1-10}$ 烷基- NR_5 -、 $-C_{1-10}$ 烷基- $C(O)$ -、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-、 $-C_{1-10}$ 烷基-S-或 $-(C_{1-10}$ 烷基- R_3) $_{g1}$ - C_{1-10} 烷基- $C(O)$ -；

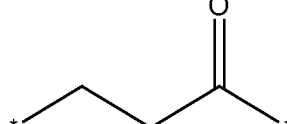
各 R_3 獨立地係 $-C(O)-NR_5$ -或 $-NR_5-C(O)-$ ；

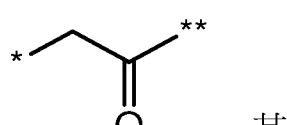
各 R_5 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 環烷基、 $COOH$ 或 $COO-C_{1-6}$ 烷基；及

g_1 係自1至4之整數。

【0017】 在一些實施例中， Z_4 係 ，其中 b_1 係1或4。

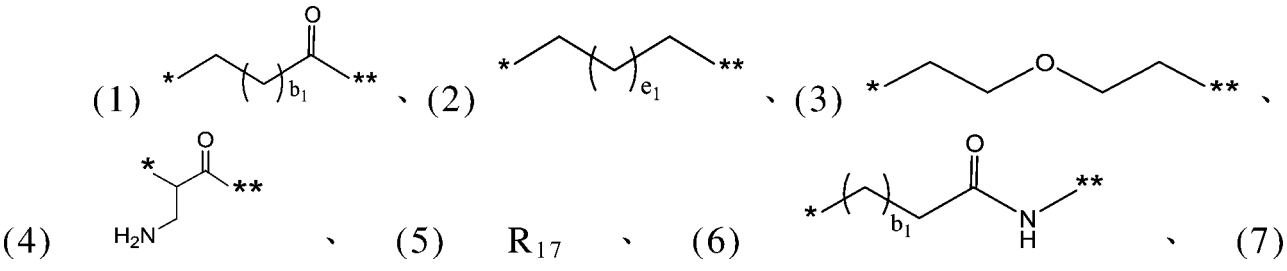
【0018】 在一些實施例中， Z_4 係 ，其中 b_1 係1或4。

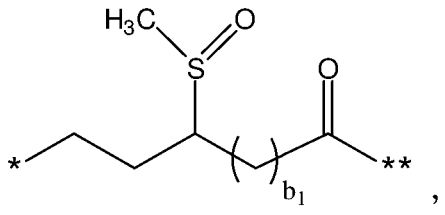
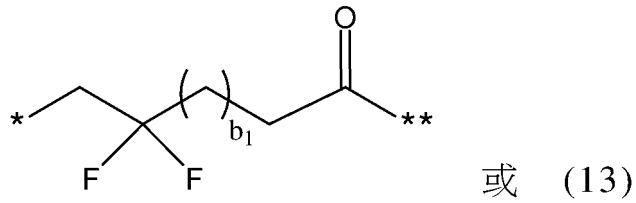
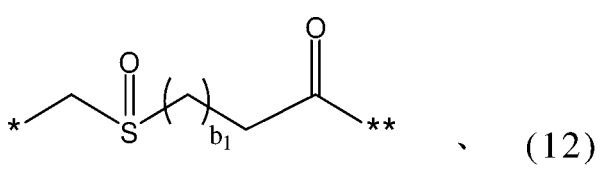
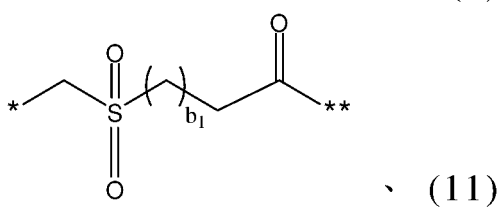
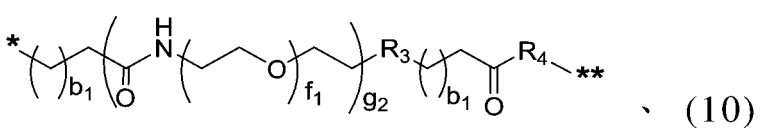
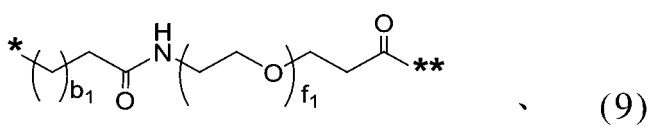
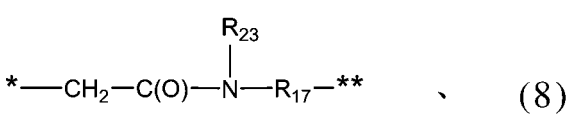
【0019】 在一些實施例中， Z_4 係 ，其中 b_1 係1。

【0020】 在一些實施例中， Z_4 係 ，其中 b_1 係0。

【0021】 在一些實施例中，各 Z_5 獨立地係聚烷二醇(PAO)。

【0022】 在一些實施例中， M^P 在存在時係





其中*表示結合至L^{P'}或L^P及**表示結合至L^M；

R₃、R₅、R₁₇及R₂₃係如本文定義；

R₄係鍵或-NR₅-(CR₂₀R₂₁)-C(O)-；

各R₂₀及R₂₁獨立地係氫、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、經化C₆₋₁₀芳基、多經化C₆₋₁₀芳基、5至12員雜環、C₃₋₈環烷基、經化C₃₋₈環烷基、多經化C₃₋₈環烷基或天然或非天然胺基酸之側鏈；

各b₁獨立地係自0至6之整數；

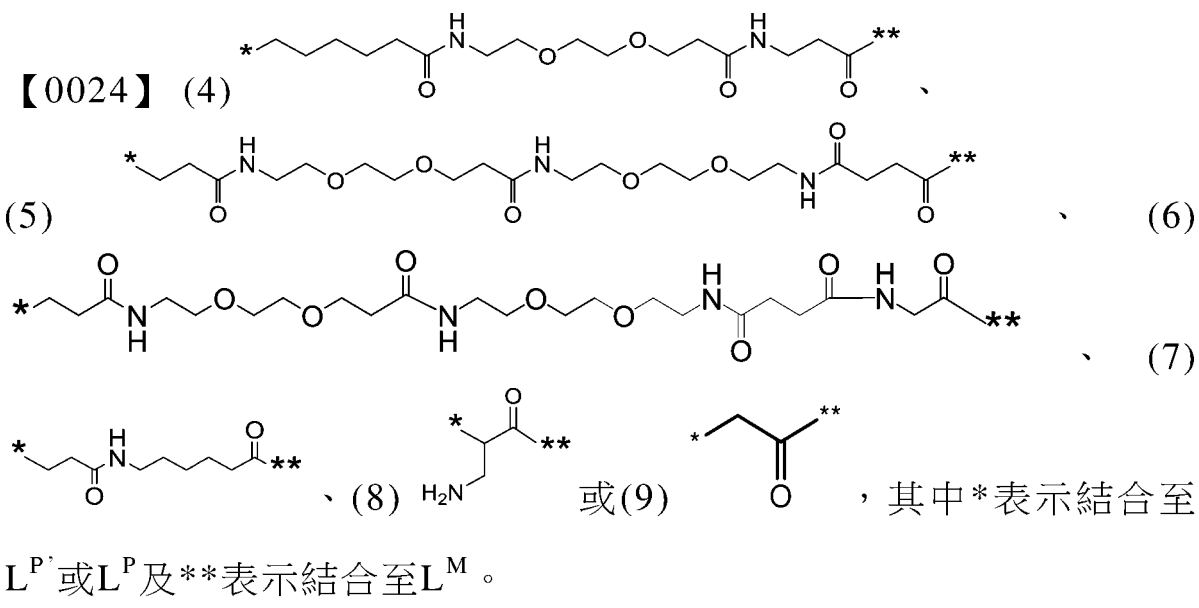
e₁係自0至8之整數，

各f₁獨立地係自1至6之整數；及

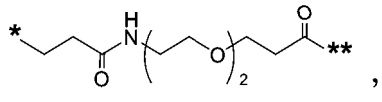
g₂係自1至4之整數。

【0023】 在一些實施例中，M^P在存在時係：





【0025】 在一些實施例中， M^P 在存在時係：



其中*表示結合至 $L^{P'}$ 或 L^P 及**表示結合至 M^A 。

【0026】 在一些實施例中， M^A 包含至少兩個胺基酸(AA)單元之肽部分。

【0027】 在一些實施例中， L^D 包含具有1至12個胺基酸之肽，其中各胺基酸係獨立地選自丙胺酸、 β -丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、脯胺酸、色胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、硒半胱胺酸、鳥胺酸、青黴胺、胺基烷酸、胺基炔酸、胺基烷二酸、胺基苯甲酸、胺基-雜環-烷酸、雜環-羧酸、瓜胺酸、抑胃酶胺酸、二胺基烷酸及其衍生物。

【0028】 在一些實施例中， L^D 包含 β -丙胺酸。

【0029】 在一些實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(丙胺酸)-(丙胺酸)或(β -丙胺酸)-(纈胺酸)-(丙胺酸)。

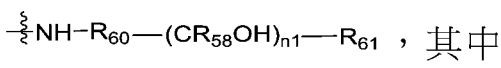
【0030】 在一些實施例中， T' 包含多元醇或其衍生物、聚醚或其衍

第 11 頁(發明說明書)

生物，或其組合。

【0031】 在一些實施例中，T’包含胺基多元醇。

【0032】 在一些實施例中，T’包含下列下式片段中之一或多者：



n₁係自0至約6之整數；

各R₅₈獨立地係氫或C₁₋₈烷基；

R₆₀係鍵、C₁₋₆烷基連接子或-CHR₅₉-，其中R₅₉係H、烷基、環烷基或芳基烷基；

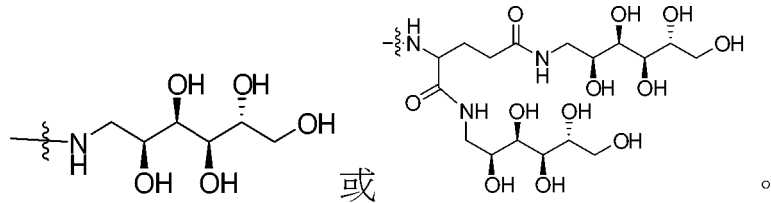
R₆₁係CH₂OR₆₂、COOR₆₂、-(CH₂)_{n2}COOR₆₂或經一或多個羥基取代之雜環烷基；

R₆₂係H或C₁₋₈烷基；及

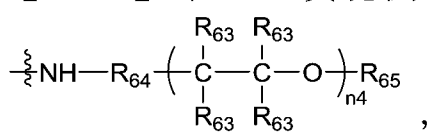
n₂係自1至約5之整數。

【0033】 在一些實施例中，T’包含還原葡糖胺。

【0034】 在一些實施例中，T’包含：



【0035】 在一些實施例中，T’包含：



其中

n₄係自1至約25之整數；

各R₆₃獨立地係氫或C₁₋₈烷基；

R₆₄係鍵或C₁₋₈烷基連接子；

之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

E''係對該PBRM（例如，抗體或抗體片段）之直接或間接鍵聯、E或 $E-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由E之官能基對該PBRM（例如，抗體或抗體片段）之直接或間接鍵聯；

D''係D'或 $D'-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D'之官能基對該PBRM（例如，抗體或抗體片段）之直接或間接鍵聯；

R''₇係對該PBRM（例如，抗體或抗體片段）之直接或間接鍵聯、R₇或 $R_7-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₇之官能基對該PBRM（例如，抗體或抗體片段）之直接或間接鍵聯；

R''₁₀係對該PBRM（例如，抗體或抗體片段）之直接或間接鍵聯、R₁₀或 $R_{10}-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₁₀之官能基對該PBRM（例如，抗體或抗體片段）之直接或間接鍵聯；及

其中該PBD藥物部分(D)係經由E''、D''、R''₇及R''₁₀中之任何一者之官能基直接或間接連接至該PBRM（例如，抗體或抗體片段）。

【0047】 在一些實施例中，E''係對L^C之直接或間接鍵聯、E或 $E-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由E之官能基對L^C之直接或間接鍵聯。

【0048】 在一些實施例中，E''係對L^D之直接或間接鍵聯、E或 $E-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由E之官能基對L^D之直接或間接鍵聯。

【0049】 在一些實施例中，D''係D'或 $D'-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D'之官能基對L^C之直接或間接鍵聯。

【0050】 在一些實施例中，D''係D'或 $D'-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D'之官能基對L^C之直接或間接鍵聯。

之官能基對 L^D 之直接或間接鍵聯。

【0051】 在一些實施例中， R''_7 係對 L^C 之直接或間接鍵聯、 R_7 或 $R_7-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 R_7 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯。

【0052】 在一些實施例中， R''_7 係對 L^D 之直接或間接鍵聯、 R_7 或 $R_7-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 R_7 之官能基對 L^D 之直接或間接鍵聯。

【0053】 在一些實施例中， R''_{10} 係對 L^C 之直接或間接鍵聯、 R_{10} 或 $R_{10}-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 R_{10} 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯。

【0054】 在一些實施例中， R''_{10} 係對 L^D 之直接或間接鍵聯、 R_{10} 或 $R_{10}-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 R_{10} 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯。

【0055】 在一些實施例中， E'' 係對該PBRM之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0056】 在一些實施例中， E'' 係對 L^C 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0057】 在一些實施例中， E'' 係對 L^D 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0058】 在一些實施例中， E'' 係 $E-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 E 之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 ；及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0059】 在一些實施例中， E'' 係 $E-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 E 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 ；及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0060】 在一些實施例中， E'' 係 $E-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 E 之官能基對 L^D 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 ；及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0061】 在一些實施例中，D''係 $\text{D}-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；R''₇係R₇；及R''₁₀係R₁₀。

【0062】 在一些實施例中，D''係 $\text{D}-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D之官能基對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；R''₇係R₇；及R''₁₀係R₁₀。

【0063】 在一些實施例中，D''係 $\text{D}-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D之官能基對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；R''₇係R₇；及R''₁₀係R₁₀。

【0064】 在一些實施例中，R''₇係對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0065】 在一些實施例中，R''₇係對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0066】 在一些實施例中，R''₇係對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0067】 在一些實施例中，R''₇係 $\text{R}_7-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₇之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0068】 在一些實施例中，R''₇係 $\text{R}_7-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₇之官能基對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0069】 在一些實施例中，R''₇係 $\text{R}_7-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₇之官能基對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0070】 在一些實施例中，R''₁₀係對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

【0071】 在一些實施例中，R''₁₀係對L^C之直接或間接鍵聯；E''係

E；D''係D'；及R''₇係R₇。

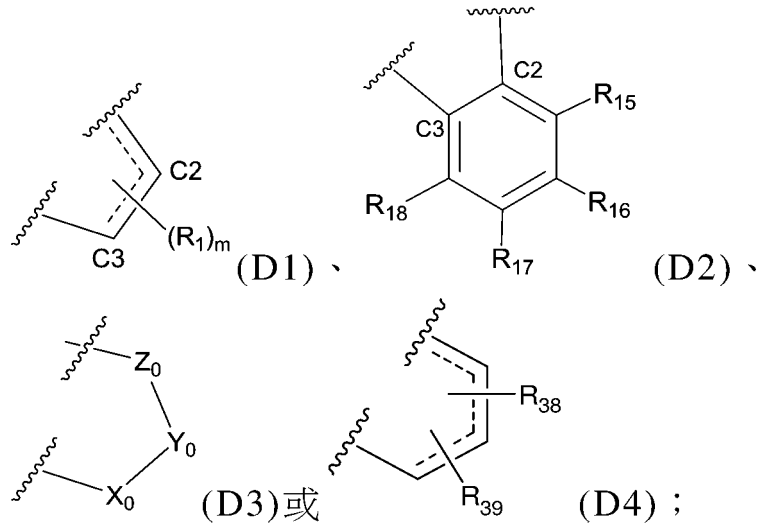
【0072】 在一些實施例中，R''₁₀係對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

【0073】 在一些實施例中，R''₁₀係 $R_{10}-\text{---}$ ，其中 --- 表示經由R₁₀之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

【0074】 在一些實施例中，R''₁₀係 $R_{10}-\text{---}$ ，其中 --- 表示經由R₁₀之官能基對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

【0075】 在一些實施例中，R''₁₀係 $R_{10}-\text{---}$ ，其中 --- 表示經由R₁₀之官能基對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

【0076】 在一些實施例中，D'係D1、D2、D3或D4：



其中於D1中C2與C3之間或C2與C1之間的虛線或於D4中之虛線表示單鍵或雙鍵之存在；及

m係0、1或2；

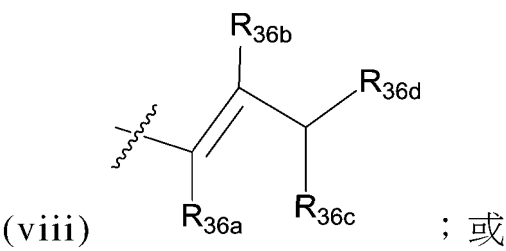
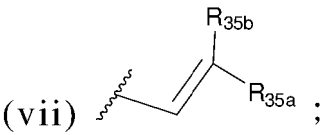
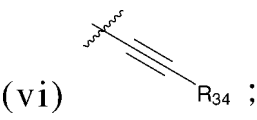
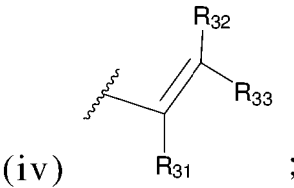
當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則R₁係：

(i) C₆₋₁₀芳基，其視需要經選自以下之一或多個取代基取代：-OH、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、-

CONR₁₃R₁₄、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、雙-氧基-C₁₋₃伸烷基、-NR₁₃R₁₄、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂、-SO_xM、-OSO_xM、-NR₉COR₁₉、-NH(C=NH)NH₂；

(ii) C₁₋₅烷基；

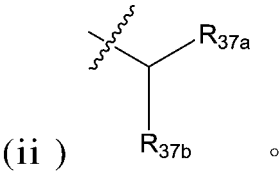
(iii) C₃₋₆環烷基；



(viii) 鹵基；

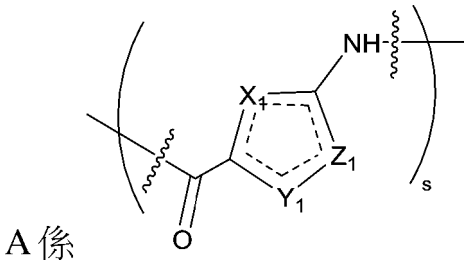
當D'係D1，C2與C3之間的虛線係單鍵，及m係1時，則R₁係：

(i) -OH、=O、=CH₂、-CN、-R₂、-OR₂、鹵基、=CH-R₆、=C(R₆)₂、-O-SO₂R₂、-CO₂R₂、-COR₂、-CHO或-COOH；或

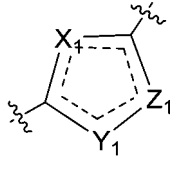


當D'係D1及m係2時，則各R₁獨立地係鹵基及兩個R₁均結合至相同碳原子或一個係結合至C2及另一個係結合至C3；

T係C₁₋₁₀伸烷基連接子；

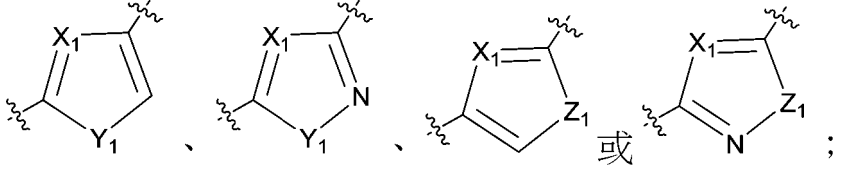


，其中A之-NH基團係連接至式(IV)之-

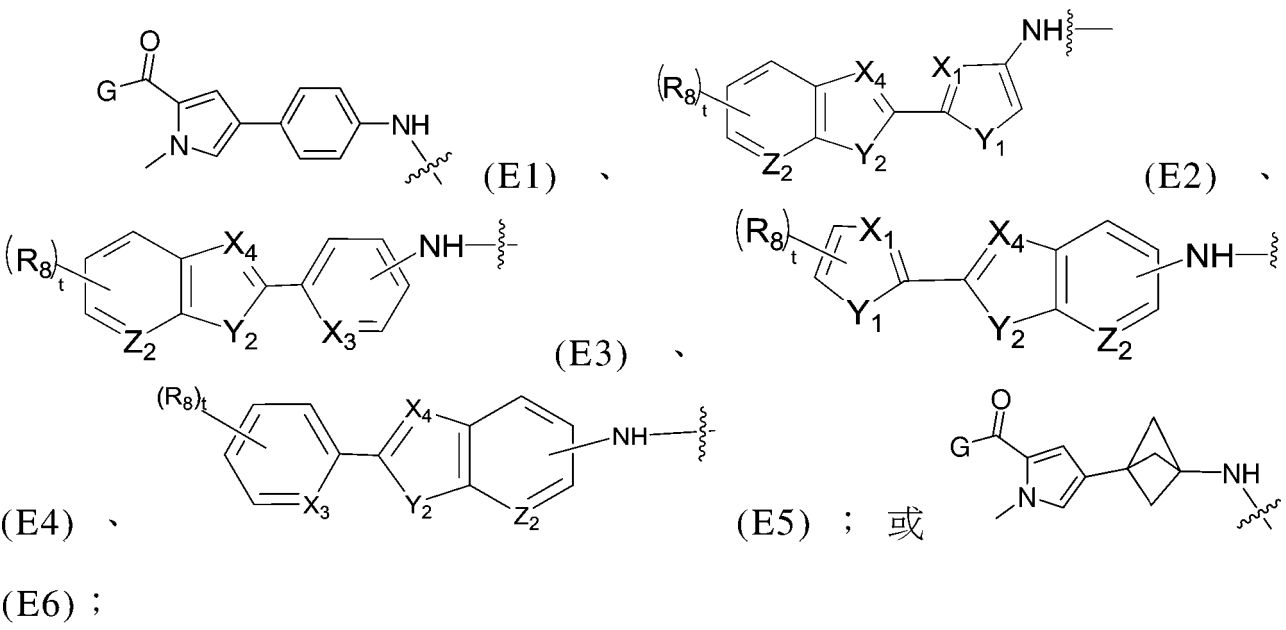


C(O)-T- 部分及 A 之 C=O 部分係連接至 E ； 且 各

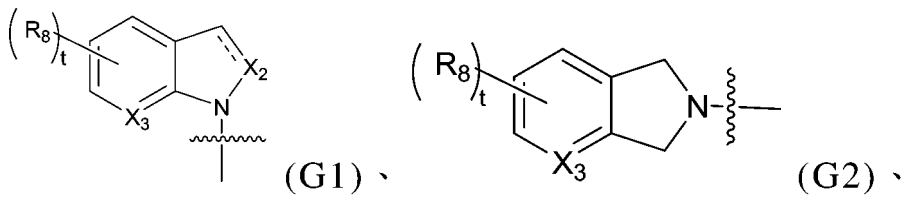
獨立地係

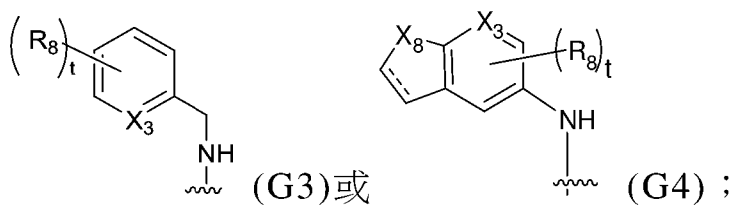


E係E1、E2、E3、E4、E5或E6：



G係G1、G2、G3、G4、-OH、-NH-(C₁₋₆伸烷基)-R_{13a}、-NR₁₃R₁₄、
O-(CH₂)₃-NH₂、-O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NH₂ 或 -NH-(CH₂)₃-O-C(=O)-
CH(CH₃)-NH₂：





其中G1或G4中之虛線表示單鍵或雙鍵之存在；

R₂及R₃在每次出現時獨立地係視需要經取代之C₁₋₈烷基、視需要經取代之C₂₋₈烯基、視需要經取代之C₂₋₈炔基、視需要經取代之C₃₋₈環烷基、視需要經取代之3至20員雜環烷基、視需要經取代之C₆₋₂₀芳基或視需要經取代之5至20員雜芳基，及視需要關於基團NR₂R₃，R₂及R₃與其等結合之氮原子一起形成視需要經取代之4、5、6或7員雜環烷基或視需要經取代之5或6員雜芳基；

R₄、R₅及R₇各獨立地係-H、-R₂、-OH、-OR₂、-SH、-SR₂、-NH₂、-NHR₂、-NR₂R₃、-NO₂、-SnMe₃、鹵基或聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a；或R₄及R₇一起形成雙-氧基-C₁₋₃伸烷基；

各R₆獨立地係-H、-R₂、-CO₂R₂、-COR₂、-CHO、-CO₂H或鹵基；

各R₈獨立地係-OH、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、-CONR₁₃R₁₄、-CO-NH-(C₁₋₆伸烷基)-R_{13a}、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂、-SO_xM、-OSO_xM、-NR₉COR₁₉、-NH(C=NH)NH₂、-R₂₀-R₂₁-NR₁₃R₁₄、-R₂₀-R₂₁-NH-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃或-O-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃；

各R₉獨立地係C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基或C₂₋₁₀炔基；

R¹⁰係-H或氮保護基；

R¹¹係-QR^Q或-SO_xM；

或 R^{10} 及 R^{11} 與其等分別結合之氮原子及碳原子一起形成 $N=C$ 雙鍵；

各 R_{12} 獨立地係 C_{1-7} 烷基、3至20員雜環烷基、5至20員雜芳基或 C_{6-20} 芳基；

R_{13} 及 R_{14} 在每次出現時各獨立地係H、 C_{1-10} 烷基、3至20員雜環烷基、5至20員雜芳基或 C_{6-20} 芳基；

各 R_{13a} 獨立地係-OH或 $-NR_{13}R_{14}$ ；

R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 各獨立地係-H、-OH、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR_2$ 、 $-COR_2$ 、 $-OCONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、聚乙二醇單元 $-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$ 、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-S(=O)_2R_{12}$ 、 $-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-SO_xM$ 、 $-OSO_xM$ 、 $-NR_9COR_{19}$ 或 $-NH(C=NH)NH_2$ ；

各 R_{19} 獨立地係 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基；

各 R_{20} 獨立地係鍵、 C_{6-10} 伸芳基、3至14員伸雜環烷基或5至12員伸雜芳基；

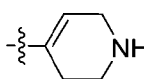
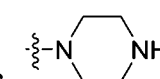
各 R_{21} 獨立地係鍵或 C_{1-10} 伸烷基；

R_{31} 、 R_{32} 及 R_{33} 各獨立地係-H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基或環丙基，其中 R_1 基團中之碳原子之總量係不超過5；

R_{34} 係-H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、環丙基或苯基，其中該苯基係視需要經鹵基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中之一或多者取代；

R_{35a} 及 R_{35b} 中之一者係-H及另一者係視需要經鹵基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中之一或多者取代之苯基；

R_{36a} 、 R_{36b} 、 R_{36c} 各獨立地係-H或 C_{1-2} 烷基；

R_{36d} 係 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{CONHNH}_2$ 、、或 NHR^N ，其中 R^N 係 $-\text{H}$ 或 C_{1-4} 烷基；

R_{37a} 及 R_{37b} 各獨立地係 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-3} 烯基，其中該等烷基及烯基係視需要經 C_{1-4} 烷基鹼胺基或 C_{1-4} 烷基酯取代；或當 R_{37a} 及 R_{37b} 中之一者係 $-\text{H}$ 時，另一者係 $-\text{CN}$ 或 C_{1-4} 烷基酯；

R_{38} 及 R_{39} 各獨立地係 H 、 R_{13} 、 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $(\text{CH}_2)_{s1}-\text{OR}_{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_{s1}-\text{CO}_2R_{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_{s1}-\text{NR}_{13}R_{14}$ 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_{13}R_{14}$ 、 $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-R_{13}$ 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-R_{13}$ 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_{s1}\text{OS}(=\text{O})_2R_{13}$ 、 $\text{O}-\text{SO}_2R_{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_{s1}-\text{C}(\text{O})R_{13}$ 及 $(\text{CH}_2)_{s1}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}R_{14}$ ；

X_0 係 CH_2 、 NR_6 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 BH 、 SO 或 SO_2 ；

Y_0 係 O 、 CH_2 、 NR_6 或 S ；

Z_0 係不存在的或 $(\text{CH}_2)_n$ ；

各 X_1 獨立地係 CR_b 或 N ；

各 Y_1 獨立地係 CH 、 NR_a 、 O 或 S ；

各 Z_1 獨立地係 CH 、 NR_a 、 O 或 S ；

各 R_a 獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基；

各 R_b 獨立地係 H 、 OH 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

X_2 係 CH 、 CH_2 或 N ；

X_3 係 CH 或 N ；

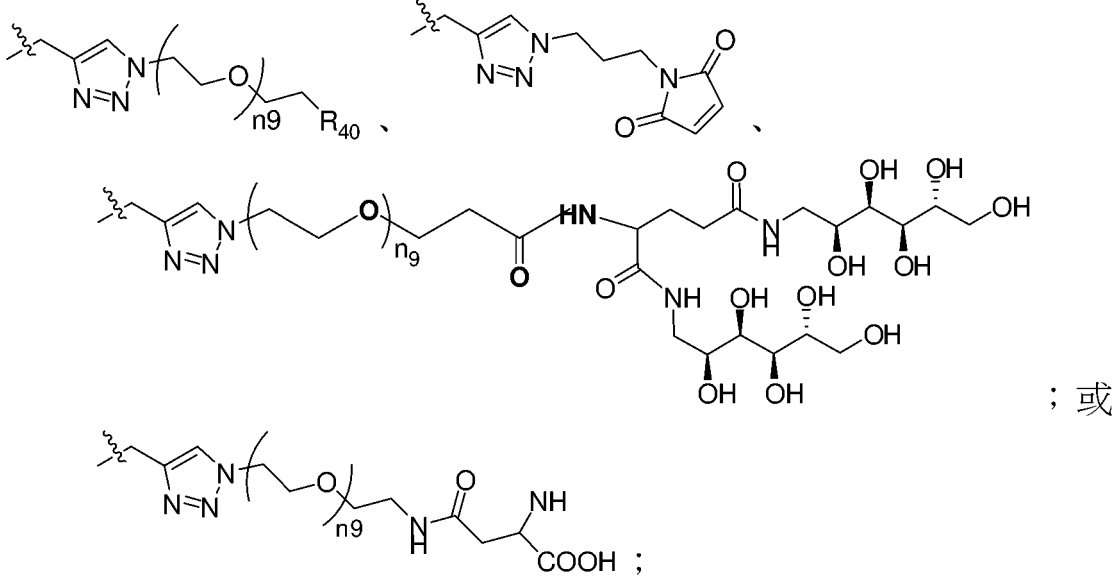
X_4 係 NH 、 O 或 S ；

X_8 係 NH 、 O 或 S ；

Q 係 O 、 S 或 NH ；

當Q係S或NH時，則R^Q係-H或視需要經取代之C₁₋₂烷基；或

當Q係O時，則R^Q係-H或視需要經取代之C₁₋₂烷基、-SO_xM、-PO₃M、-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、-(CH₂-CH₂O)_{n₉}-(CH₂)₂-R₄₀、-C(O)-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、-C(O)O-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、-C(O)NH-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、-(CH₂)_n-NH-C(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-NH-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、-(CH₂)_n-NH-C(O)-(CH₂)_n-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、糖部分、



各M獨立地係H或單價醫藥上可接受之陽離子；

n係1、2或3；

n₉係1、2、3、4、5、6、8、12或24；

各r獨立地係自1至200之整數；

s係1、2、3、4、5或6；

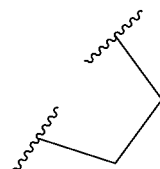
s₁係0、1、2、3、4、5或6；

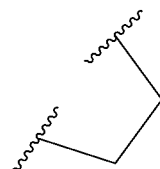
t係0、1或2；

R₄₀係-SO₃H、-COOH、-C(O)NH(CH₂)₂SO₃H或-C(O)NH(CH₂)₂COOH；

及

各x獨立地係2或3。



【0077】 在一些實施例中，當D係  且s係0時，且T係-(CH₂)_{3或4}-時，則E不為E3，其中X₄係N，Y₂係O或S，Z₂係CH，t係0、1或2，且R₈係氟。

【0078】 在一些實施例中，當s係1且E係E3時，則t不為0，及R₈不為C₁₋₄烷基、-C(O)-O-C₁₋₄烷基、3至14員雜環烷基或-O-(CH₂)₁₋₄-(3至14員雜環烷基)。

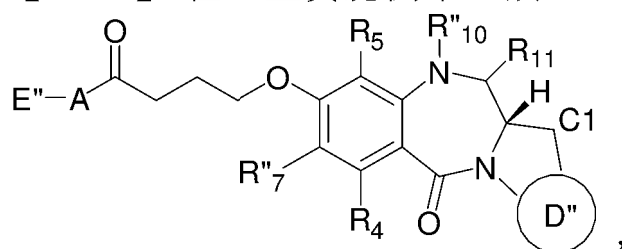
【0079】 在一些實施例中，當s係1且E係E4或E5，其中X₄係CH，Y₂係O或S，及Z₂係CH時，則t不為0，及R₈不為C₁₋₄烷基、-C(O)-O-C₁₋₄烷基、3至14員雜環烷基或-O-(CH₂)₁₋₄-(3至14員雜環烷基)。

【0080】 在一些實施例中，當s係0，E係E1，及G係-NR₁₃R₁₄，其中R₁₃及R₁₄中之一者係H時，則另一者不為5至9員雜芳基或苯基。

【0081】 在一些實施例中，當G係G4，其中虛線表示雙鍵之存在，X₃係CH，及X₈係O或S時，則s係2、3、4、5或6。在一些實施例中，s係2。在一些實施例中，s係3。在一些實施例中，s係4。在一些實施例中，s係5。在一些實施例中，s係6。

【0082】 在一些實施例中，當X₈係O或S時，則s係2、3、4、5或6。在一些實施例中，s係2。在一些實施例中，s係3。在一些實施例中，s係4。在一些實施例中，s係5。在一些實施例中，s係6。

【0083】 在一些實施例中，該PBD藥物部分(D)係具有式(IV-a)：

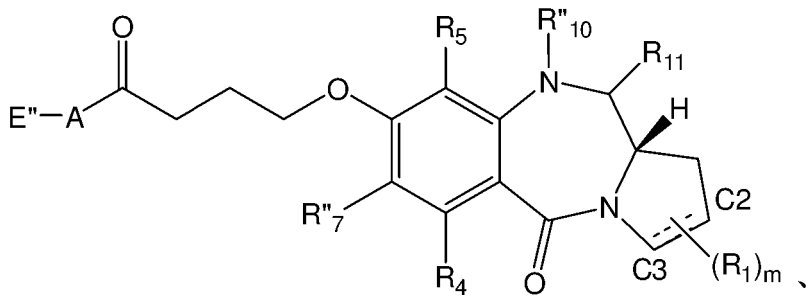


(IV-a)

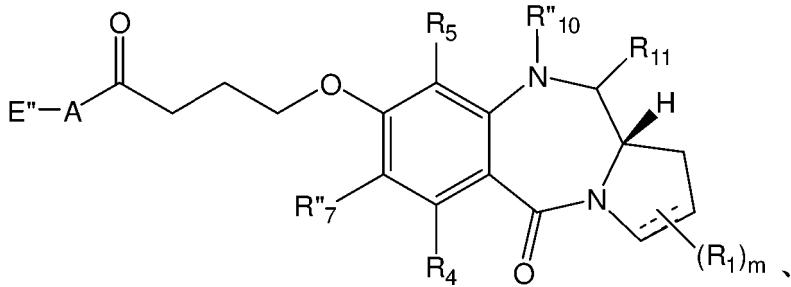
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0084】 在一些實施例中，D'係D1。

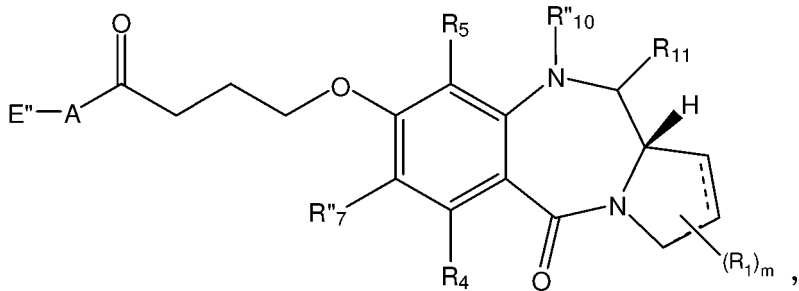
【0085】 在一些實施例中，該PBD藥物部分(D)係具有式(V-1)、(V-2)及(V-3)中之任何一者：



(V-1)



(V-2)

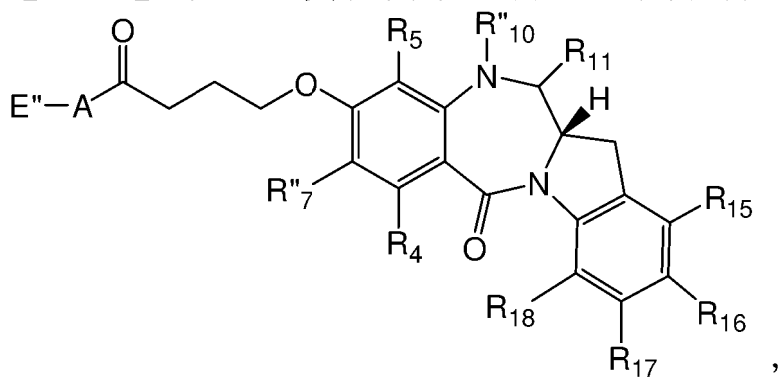


(V-3)

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0086】 在一些實施例中，D'係D2。

【0087】 在一些實施例中，該PBD藥物部分(D)係具有式(VI-1)：

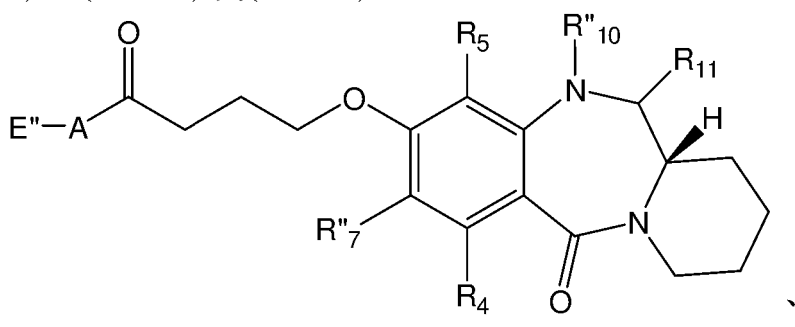


(VI-1)

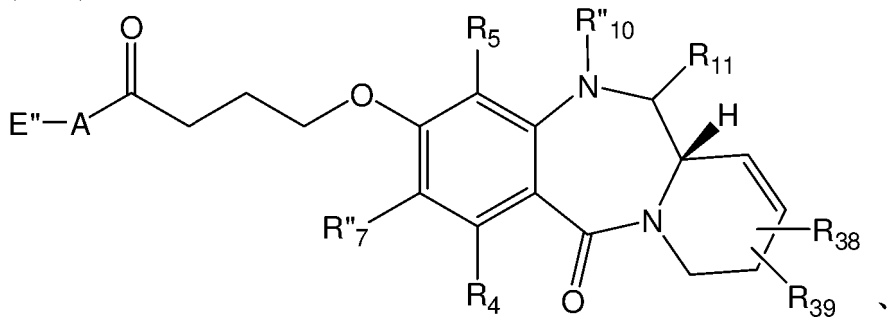
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0088】 在一些實施例中，D'係D3或D4。

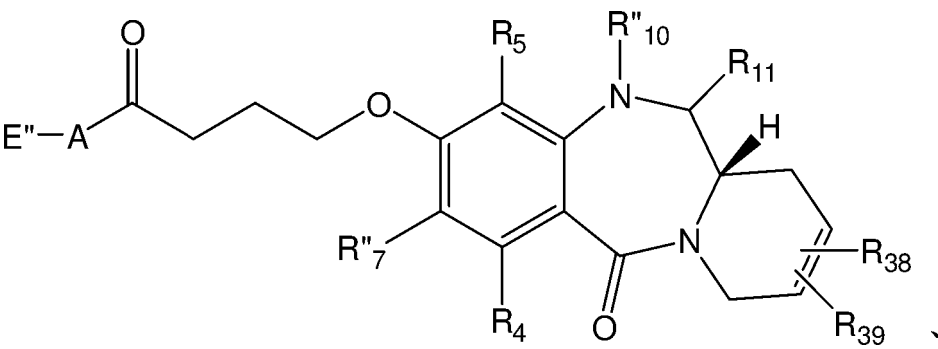
【0089】 在一些實施例中，該PBD藥物部分(D)係具有式(VII)、(VII-1)、(VII-2)或(VII-3)：



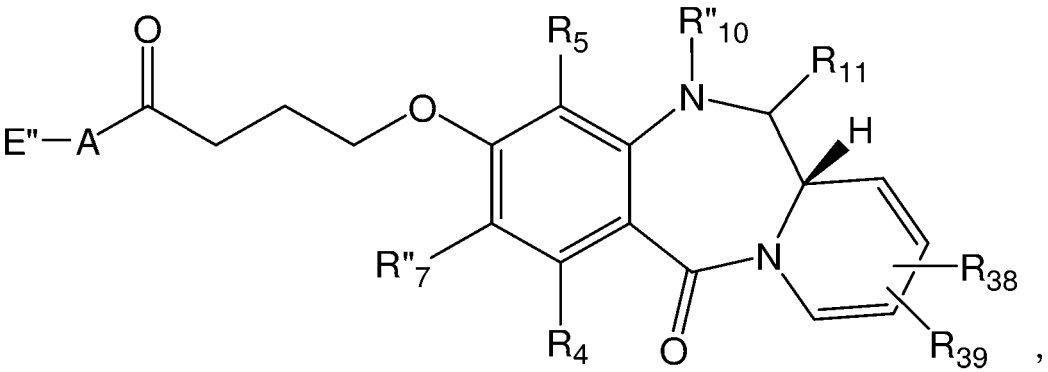
(VII)



(VII-1)



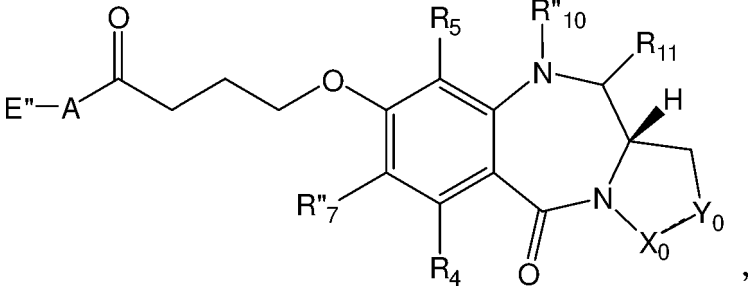
(VII-2)



(VII-3)

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0090】 在一些實施例中，該PBD藥物部分(D)係具有式(VIII)：

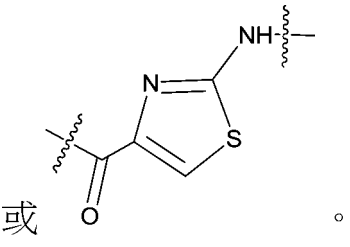
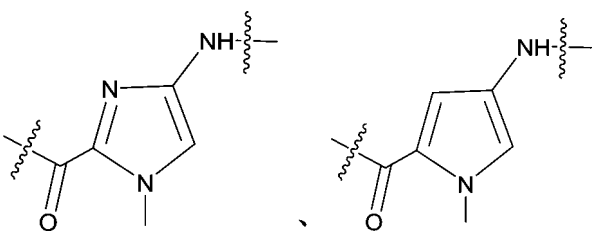


(VIII)

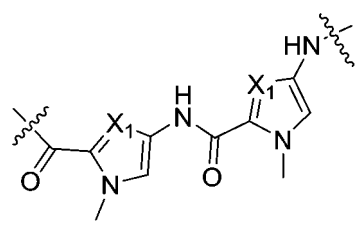
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0091】 在一些實施例中，T係C₂₋₄伸烷基連接子。

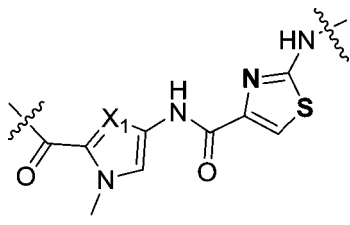
【0092】 在一些實施例中，A係



【0093】 在一些實施例中，A係

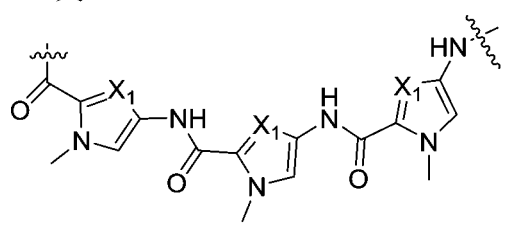


或

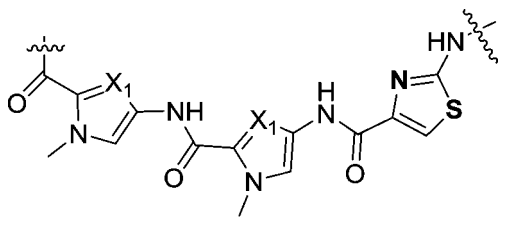


；其中各X₁獨立地係CH或N。

【0094】 在一些實施例中，A係

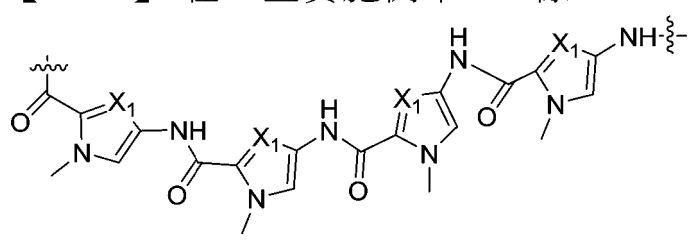


或



；其中各X₁獨立地係CH或N。

【0095】 在一些實施例中，A係：



或



其中各X₁獨立地係CH或N。

【0096】 在一些實施例中，E係

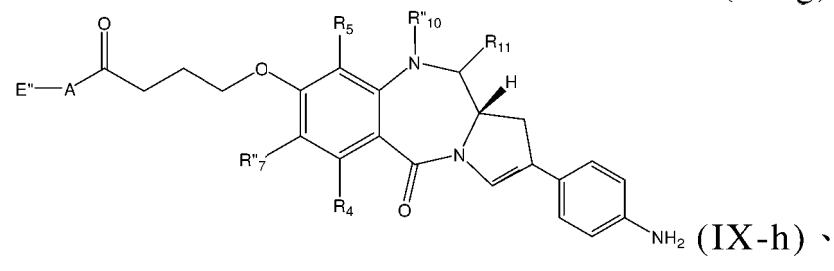
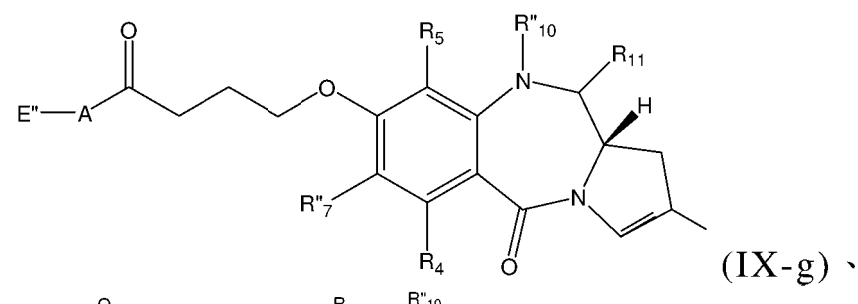
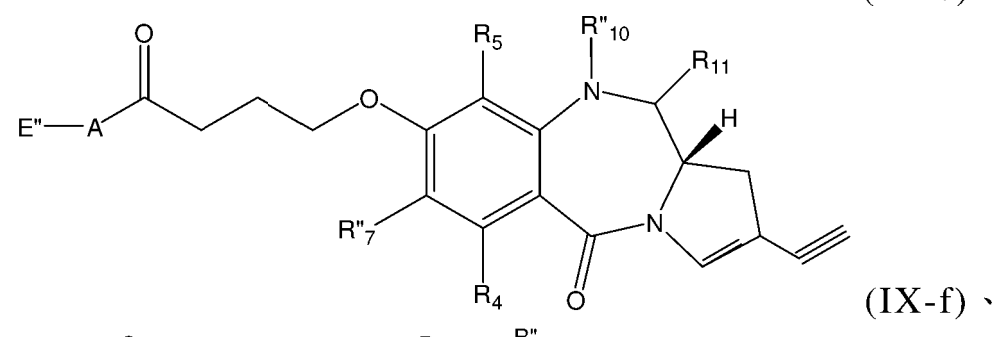
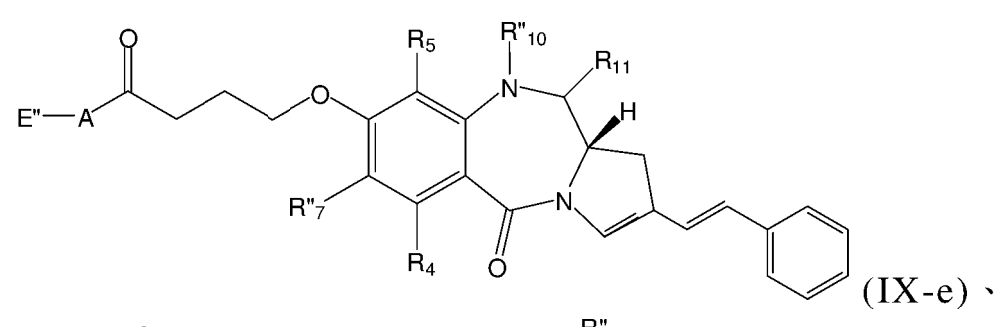
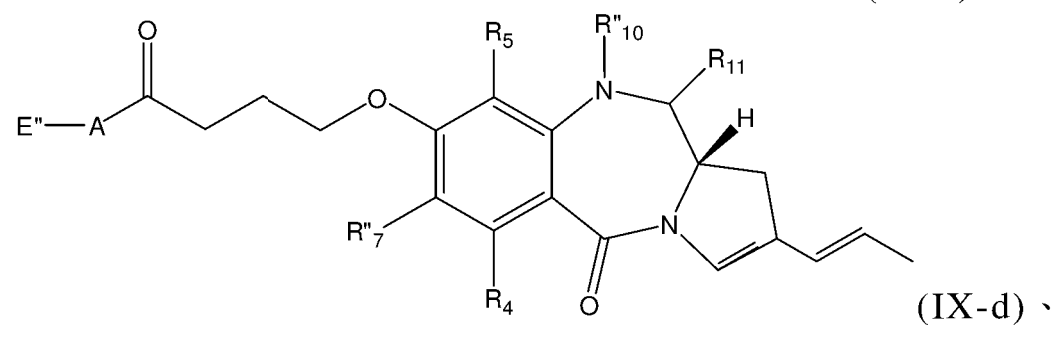
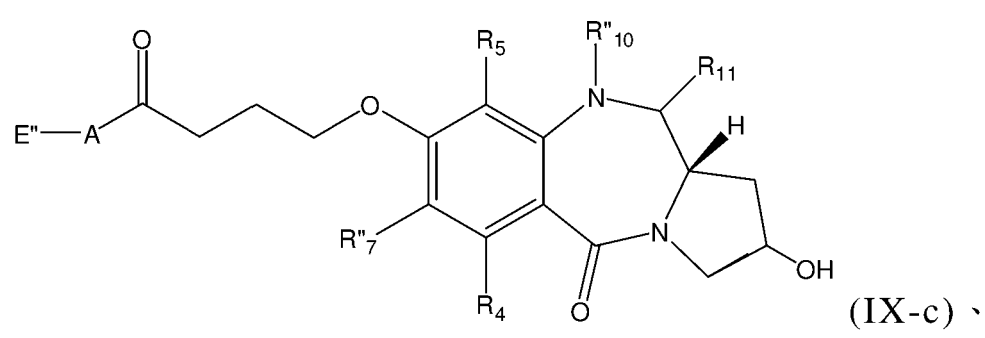


【0097】 在一些實施例中，E係



【0098】 在一些實施例中，該PBD藥物部分(D)係具有式(IX-a)至(IX-r)中之任何一者：



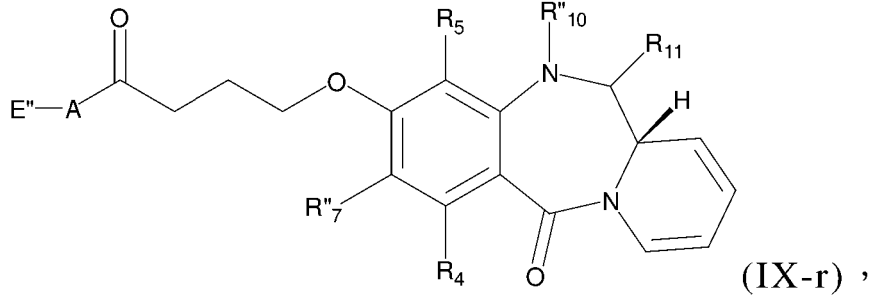
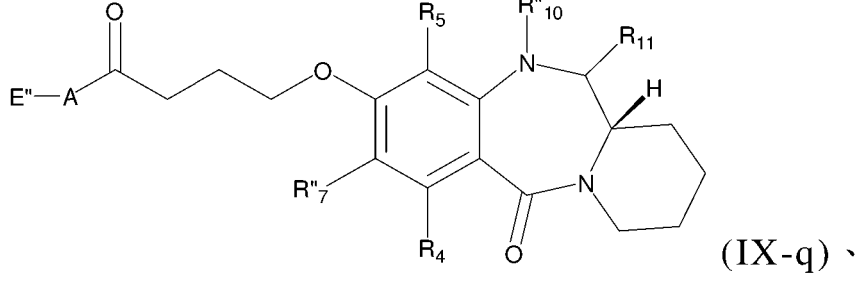
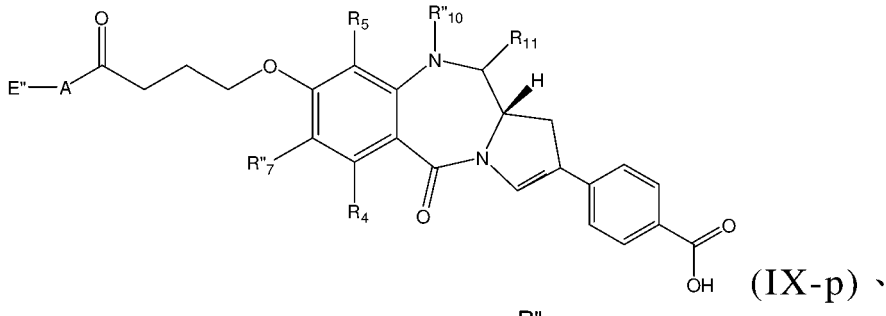
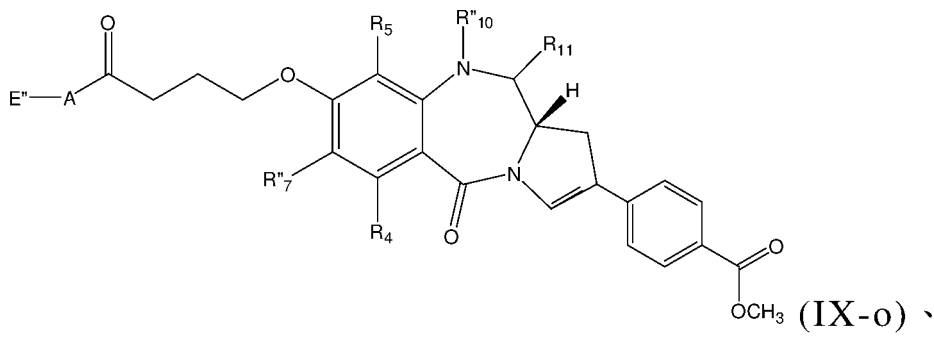


Chemical structure (IX-j) is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with R_5 , R_4 , and R_7 . A side chain is attached to the benzene ring, containing a carbonyl group ($C=O$) and a hydroxyl group ($-OH$). The side chain is further substituted with R''_{10} and R''_{11} . The molecule also includes a fused ring system with a carbonyl group ($C=O$) and a hydroxyl group ($-OH$).

(IX-1) 、

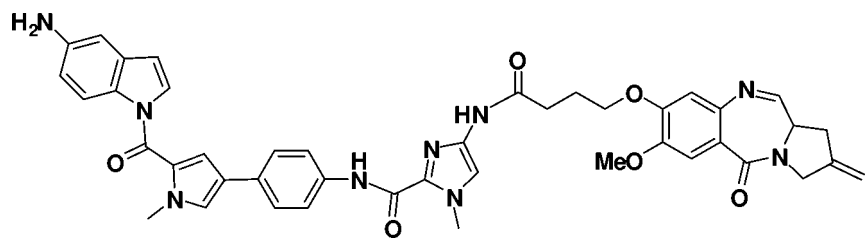
(IX-m)、

*C(=O)CCCOc1cc(R5)c2c(c1)c(R4)c(R7)c2C(=O)N3C=C(C=C3c4ccc(cc4)N5CCNCC5)C(R11)N3R10 (IX-n)

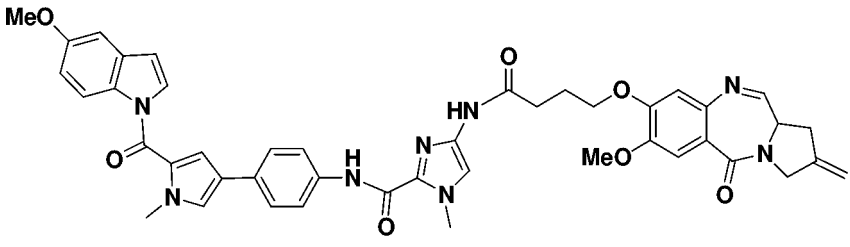


其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該PBD藥物部分(D)在連接至該共軛物之另一部分之前對應於選自以下之化合物：表1中列舉之化合物、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該等變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

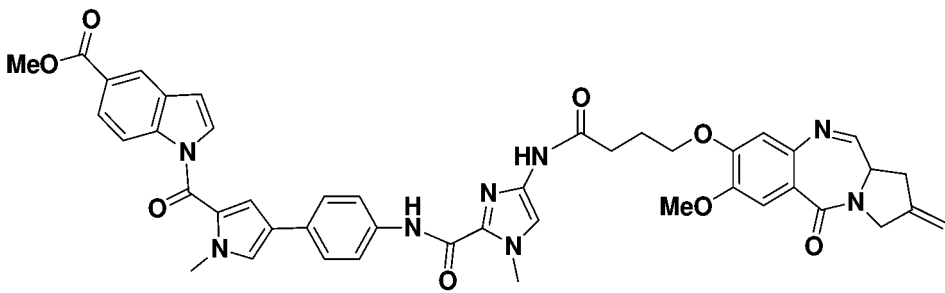
【0099】 在一些實施例中，該PBD藥物部分(D)在連接至該共軛物之另一部分之前對應於式(XIIIa)至(XIIIm)化合物中之任何一者：



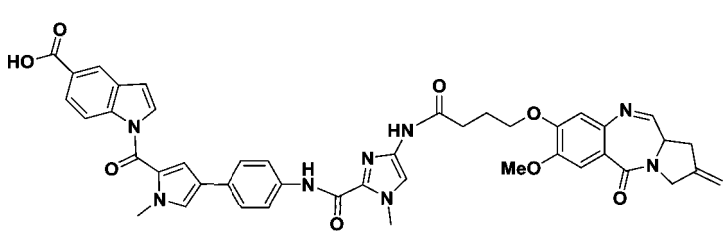
(XIIIa) 、



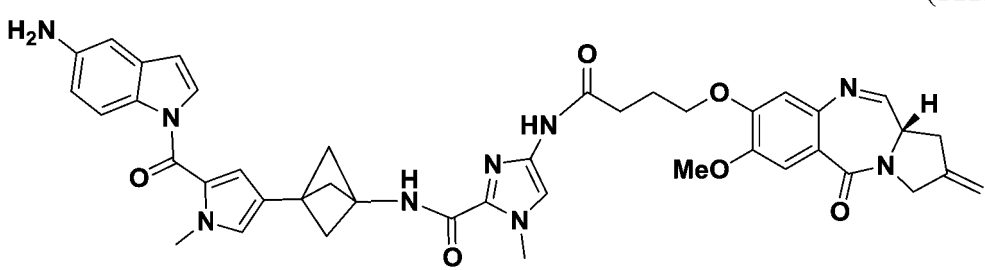
(XIIIb) 、



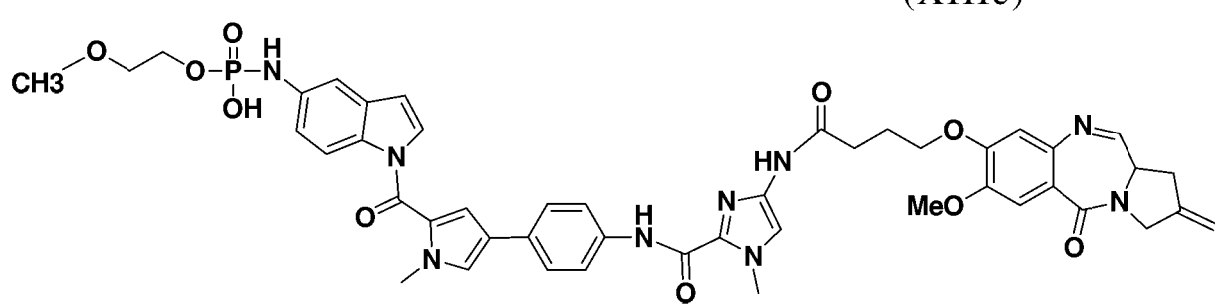
(XIIIc) 、



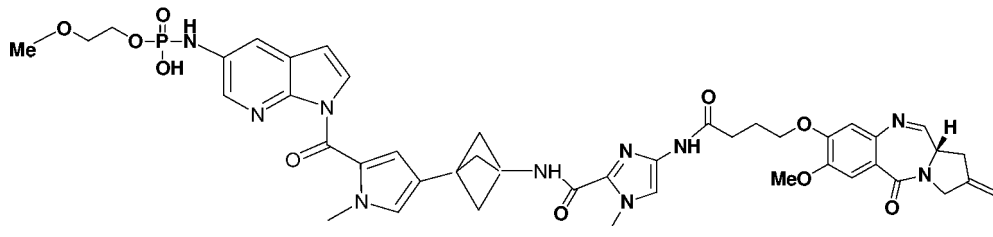
(XIIId) 、



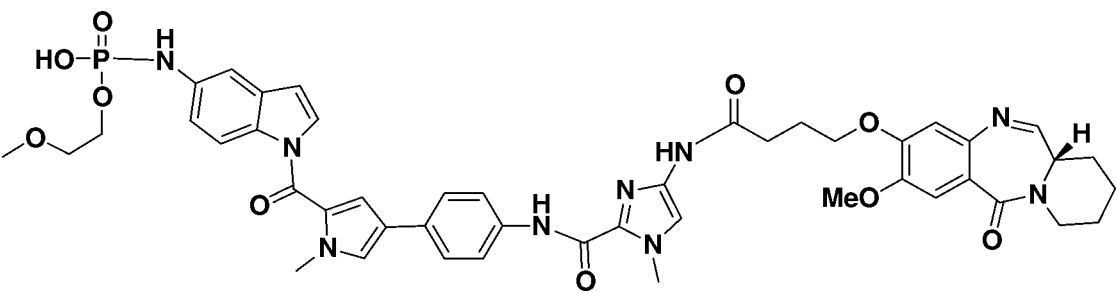
(XIIIe) 、



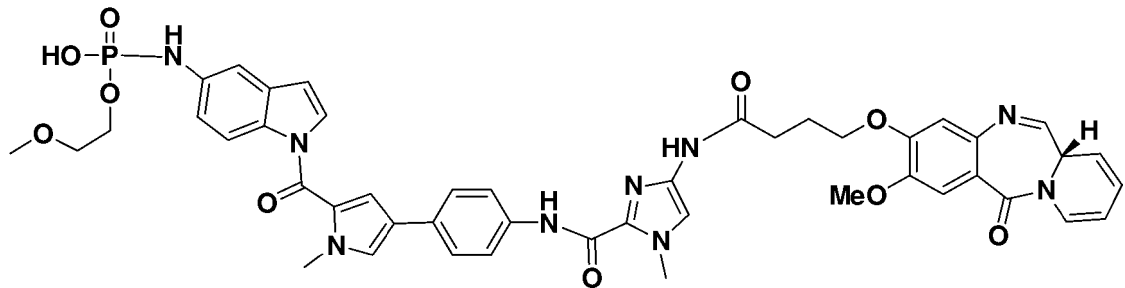
(XIIIIf) 、



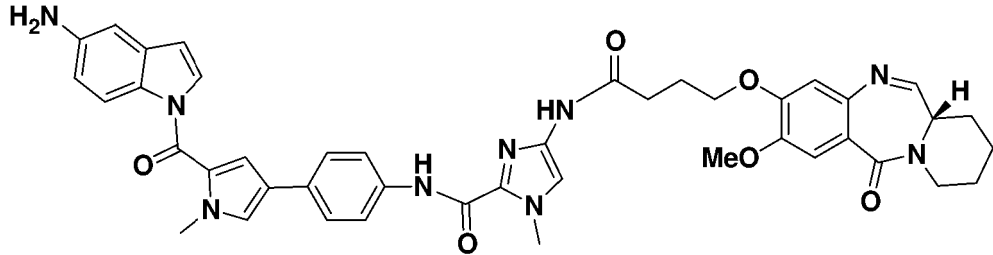
(XIIIg) 、



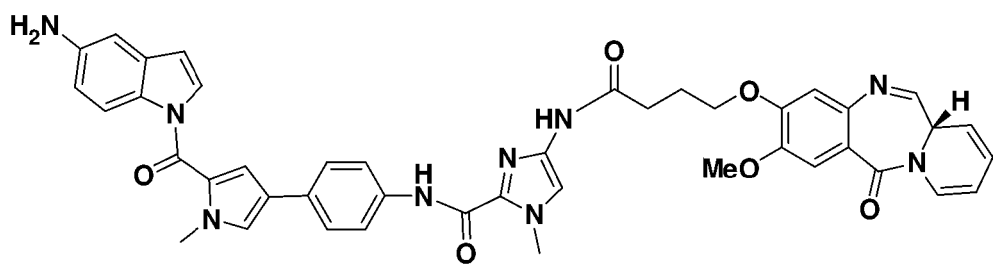
(XIIIh) 、



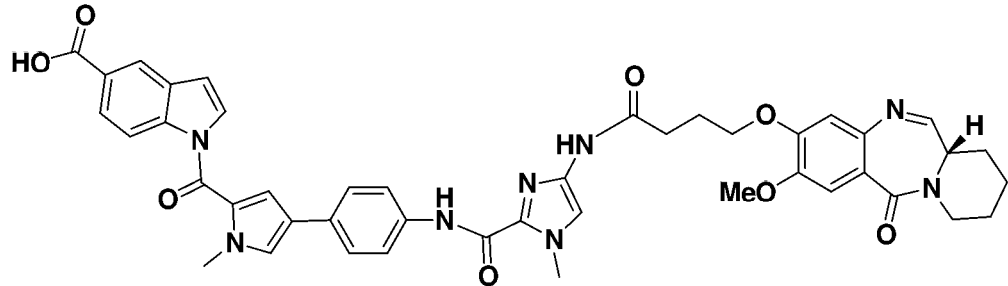
(XIIIi) 、



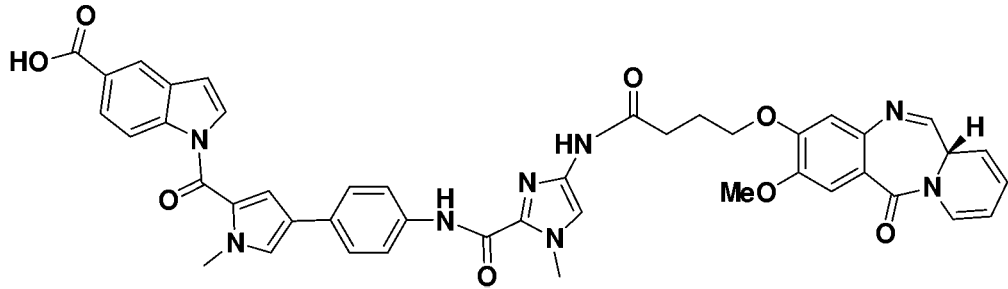
(XIIIj) 、



(XIIIk) 、



(XIIIl)或



(XIIIIm) 、

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0100】 在一些實施例中，該PBD藥物部分(D)係選自表1A中列舉之共軛物、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、及該等互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0101】 在一些實施例中，該共軛物係選自表2中列舉之共軛物、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、及該等互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0102】 在一些態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含如前述技術方案中任一項之共軛物及醫藥上可接受之載劑。

【0103】 在一些態樣中，本發明提供一種治療或預防疾病或失調症之方法，其包括向有需要個體投與醫藥有效量之如前述技術方案中任一項之共軛物。

【0104】 在一些實施例中，該疾病或失調症係癌症。

【0105】 在一些態樣中，本發明提供本文揭示之共軛物，其用於治療或預防疾病或失調症。

【0106】 在一些態樣中，本發明提供本文揭示之共軛物在治療或預防疾病或失調症中之用途。

【0107】 在一些態樣中，本發明提供本文揭示之共軛物在製造用以治療治療或預防疾病或失調症之藥物中之用途。

【0108】 除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域中之一般技術者通常瞭解相同之含義。在本說明書中，除非內文另有明確規定，否則單數形式亦包括複數。儘管與彼等本文描述

者類似或等效之方法及材料可用於本發明之實務或測試中，但下文描述合適之方法及材料。本文提及之所有公開案、專利申請案、專利案及其他參考文獻係以引用之方式併入本文中。不承認本文引用之參考文獻係本發明之先前技術。在衝突之情況下，以本說明書(包括定義)為準。另外，材料、方法及實例僅為說明性的，且無意限制本發明。

【0109】 本發明之其他特徵及優點將自下列實施方式及申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0110】 圖1闡述共軛物10在1 mg/kg下或在3 mg/kg下之抗腫瘤效用；如在Calu-3小鼠腫瘤異種移植模型中所量測。

【0111】 圖2闡述共軛物10、共軛物26及共軛物36各在1 mg/kg下及在3 mg/kg下，及共軛物31、共軛物38及共軛物46各在1 mg/kg下之抗腫瘤效用；如在Calu-3小鼠腫瘤異種移植模型中所量測。

【0112】 圖3闡述共軛物61及共軛物63各在1 mg/kg下或在3 mg/kg下，及共軛物62及共軛物64各在3 mg/kg下之抗腫瘤效用；如在DLD1小鼠腫瘤異種移植模型中所量測。

【0113】 圖4闡述共軛物135在1 mg/kg下及在3 mg/kg下，共軛物135A在2.2 mg/kg下，共軛物136在2.2 mg/kg下及在4.4 mg/kg下，及共軛物136A在3 mg/kg下之抗腫瘤效用；如在OVCAR-3小鼠腫瘤異種移植模型中所量測。

【0114】 圖5闡述共軛物10A在3 mg/kg下之抗腫瘤效用；如在HT-29小鼠腫瘤異種移植模型中所量測。

【實施方式】

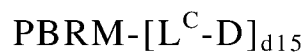
相關申請案

【0115】 本申請案依35 U.S.C. § 119(e)主張2017年12月21日申請之美國臨時申請案第62/608,778號、2018年3月20日申請之美國臨時申請案第62/645,512號、2018年7月13日申請之美國臨時申請案第62/697,640號、及2018年10月29日申請之美國臨時申請案第62/751,941號之優先權及利益。此等申請案之內容係以全文引用之方式併入本文中。

序列表

【0116】 本申請案含有已以ASCII格式呈遞之序列表，該序列表係以全文引用之方式併入本文中。2018年12月19日創建之該ASCII拷貝名為「MRSN-024_001TW_ST25.txt」及大小為2,851字節。

【0117】 在一些態樣中，本發明提供(尤其)式(I)共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之識別分子；

L^{C} 係將該PBRM連接至D之連接子單元；

D係PBD藥物部分；及

d_{15} 係自約1至約20之整數。

【0118】 在一些實施例中，式(I)共軛物包括其中針對PBRM、 L^{C} 、D及 d_{15} 中之一者所定義之部分中之各者可與針對PBRM、 L^{C} 、D及 d_{15} 中之其他者所定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0119】 在一些實施例中，PBRM係結合至標靶部分之靶向劑。在

一些實施例中，該PBRM係特異性結合至細胞組分之細胞結合劑。在一些實施例中，該PBRM特異性結合至受關注之靶分子。

【0120】 在一些實施例中，共軛物容許將PBD藥物部分(D)遞送至個體(例如，人類)中之較佳位點。在一些實施例中，該共軛物容許以活性形式釋放PBD藥物部分(D)以達成其預期治療效應。

【0121】 在一些實施例中，共軛物包含經由連接子單元(L^C)共價連接至細胞結合劑之PBD藥物部分(D)。

【0122】 在一些實施例中，連接子單元係雙官能或多官能部分，其可連接一或多個PBD藥物部分(D)及抗體單元(Ab)以形成抗體-藥物共軛物(ADC)。該連接子單元在細胞外部(即，細胞外)可係穩定的，或其可藉由酵素活性、水解或其他代謝條件裂解。

【0123】 在一些實施例中，ADC之連接子單元防止ADC聚集及/或使ADC在水性介質中及在單體狀態下易溶。

【0124】 在一些實施例中，ADC之連接子單元係細胞外穩定的。在一些實施例中，在運輸或遞送至細胞內之前，該ADC係較佳穩定的且保持完整(即，該抗體保持連接至藥物部分)。在一些實施例中，該連接子單元在靶細胞外部係穩定的且可在細胞內部以有效速率裂解。例如，該連接子單元可(i)維持該抗體之特異性結合性質；(ii)容許細胞內遞送共軛物或治療劑；(iii)保持穩定且完整(即，不裂解)，直至已將該共軛物遞送或運輸至其靶向位點；及/或(iv)維持PBD藥物部分之細胞毒性、細胞殺死效應或細胞生長抑制效應。ADC之穩定性可藉由標準分析技術諸如質譜術、HPLC及分離/分析技術LC/MS加以量測。

【0125】 抗體及PBD藥物部分之共價結合要求連接子單元具有兩個

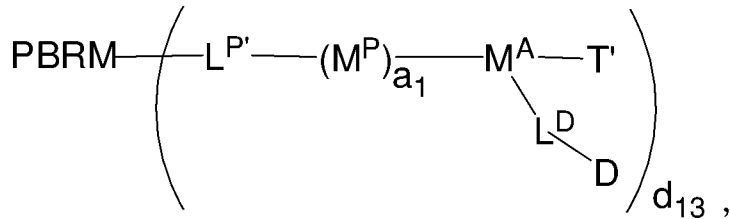
反應性官能基(即，在反應性意義上二價)。適用於結合兩個或更多個官能或生物活性部分之二價連接子單元包括(但不限於)肽、核酸、藥物、毒素、抗體、半抗原及信息基團。一些已知的二價連接子單元及其所得共軛物已經描述(Hermanson, G.T. (1996) *Bioconjugate Techniques*; Academic Press: New York, 第234至242頁)。

【0126】 在一些實施例中，連接子單元可經調節聚集、溶解度及/或反應性之一或多個基團取代。在一些實施例中，磺酸根取代基可增加試劑之水溶性並促進連接子試劑與抗體或PBD藥物部分之偶合反應，或促進抗體-連接子試劑(Ab-L)與PBD藥物部分(D)之偶合反應，或PBD藥物-連接子試劑(D-L)與抗體單元(Ab)之偶合反應，取決於用於製備ADC之合成途徑。

【0127】 在一些態樣中，本發明提供製備本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))之方法。抗體-藥物共軛物(ADC)可使用具有用於結合至PBD藥物部分(D)及結合至抗體單元(Ab)之反應性官能基之連接子單元便利地製備。在一些實施例中，抗體(Ab)之半胱胺酸硫醇或胺(例如，N端或胺基酸側鏈，諸如離胺酸)可與連接子或間隔試劑、PBD藥物部分(D)或PBD藥物-連接子試劑(D-RL)之官能基形成鍵。

抗體-藥物共軛物(ADC) I型：

【0128】 在一些實施例中，本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))係具有式(II)：



(II)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中：

PBRM表示基於蛋白質之識別分子；

D在每次出現時獨立地係**PBD**藥物部分；

L^{P'}係將該**PBRM**連接至**M^P**之二價連接子部分；其中對應之單價部分**L^P**含有可與該**PBRM**之官能基形成共價鍵之官能基**W^P**；

M^P係伸展單元；

a₁係自0至1之整數；

M^A包含含有至少兩個胺基酸之肽部分；

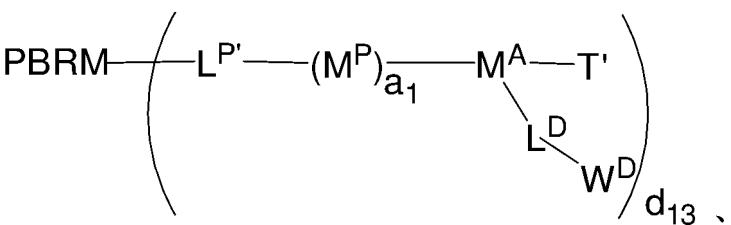
T'係親水性基團，及**T'**與**M^A**之間的  表示**T'**及**M^A**之直接或間接結合；

L^D在每次出現時獨立地係將**D**連接至**M^A**之二價連接子部分且包含至少一個可裂解鍵使得當該鍵斷裂時，**D**係以活性形式釋放用於其預期治療效應；及

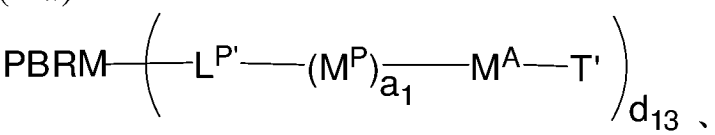
d₁₃係自1至14之整數。

【0129】 在一些實施例中，式(II)共軛物包括其中針對**PBRM**、**D**、**L^{P'}**、**L^P**、**W^P**、**M^P**、**a₁**、**M^A**、**T'**、**L^D**及**d₁₃**中之一者定義之部分中之各者可與針對**PBRM**、**D**、**L^{P'}**、**L^P**、**W^P**、**M^P**、**a₁**、**M^A**、**T'**、**L^D**及**d₁₃**中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

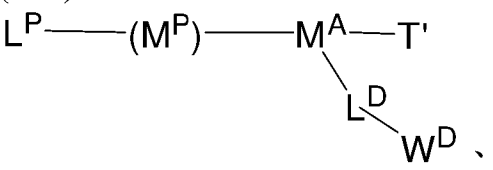
【0130】 在一些態樣中，本發明提供式(IIa)至(IIe)中之任何一者之支架：



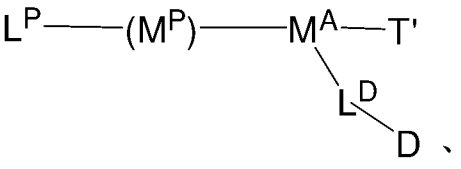
(IIa)



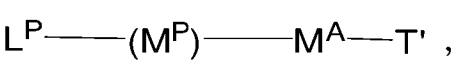
(IIb)



(IIc)



(IId)



(IIe)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之識別分子；

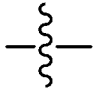
D在每次出現時獨立地係PBD藥物部分；

L^{P'}係將該PBRM連接至M^P之二價連接子部分；其中對應之單價部分

L^P含有可與該PBRM之官能基形成共價鍵之官能基W^P；

M^P係伸展單元；

a₁係自0至1之整數；M^A包含含有至少兩個胺基酸之肽部分；

T'係親水性基團，及T'與M^A之間的  表示T'及M^A之直接或間接

結合；

W^D 在每次出現時獨立地係可與D之官能基形成共價鍵之官能基； L^D 在每次出現時獨立地係將 W^D 或D連接至 M^A 之二價連接子部分且 L^D 包含至少一個可裂解鍵使得當該鍵斷裂時，D係以活性形式釋放用於其預期治療效應；及

d_{13} 係自1至10之整數。

【0131】 在一些實施例中，式(IIa)至(IIe)中之任何一者之共軛物包括其中針對PBRM、D、 $L^{P'}$ 、 L^P 、 W^P 、 M^P 、 a_1 、 M^A 、 T' 、 L^D 、 W^D 及 d_{13} 中之一者定義之部分中之各者可與針對PBRM、D、 $L^{P'}$ 、 L^P 、 W^P 、 M^P 、 a_1 、 M^A 、 T' 、 L^D 、 W^D 及 d_{13} 中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0132】 當適用時，本發明之共軛物及支架可包括下列特徵中之一或多者。

【0133】 在一些實施例中， d_{13} 係自2至14、自2至12、自2至10、自2至8、自2至6、自2至4、自4至10、自4至8、自4至6、自6至14、自6至12、自6至10、自6至8、自8至14、自8至12或自8至10之整數。

【0134】 在一些實施例中， d_{13} 係自2至6之整數(例如， d_{13} 係2、3、4、5或6)。

【0135】 在一些實施例中， d_{13} 係自2至4之整數(例如， d_{13} 係2、3或4)。

【0136】 在一些實施例中， d_{13} 係自4至6之整數(例如， d_{13} 係4、5或6)。

【0137】 在一些實施例中， d_{13} 係自6至8之整數(例如， d_{13} 係6、7或

8)。

【0138】 在一些實施例中， d_{13} 係自6至10之整數(例如， d_{13} 係6、7、8、9或10)。

【0139】 在一些實施例中， d_{13} 係3至5。

【0140】 在一些實施例中， d_{13} 係4或5。

LP及LP'

【0141】 在一些實施例中， $L^{P'}$ 係將該PBRM連接至 M^P 之二價連接子部分；其中對應之單價部分係 L^P 。

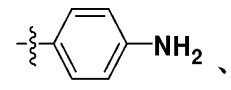
【0142】 在一些實施例中， L^P 在未連接至PBRM時包含端基 W^P ，其中各 W^P 獨立地係：

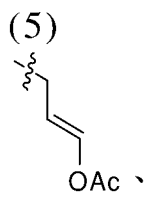
- (1)

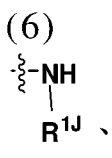
---SH 、
- (2)

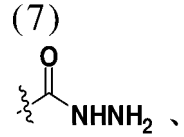
---SR^{1A} 、
- (3)

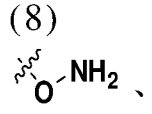
---N_3 、
- (4)

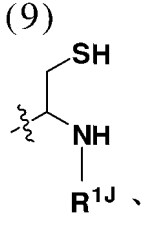
、
- (5)

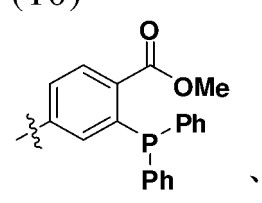
、
- (6)

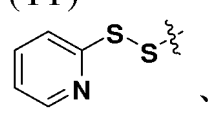
、
- (7)

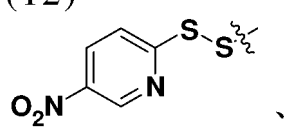
、
- (8)

、
- (9)

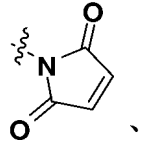
、
- (10)

、
- (11)

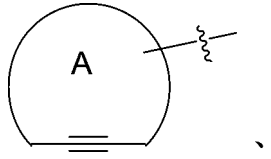
、
- (12)

、

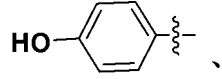
(13)



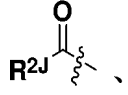
(14)



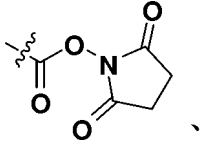
(15)



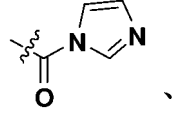
(16)



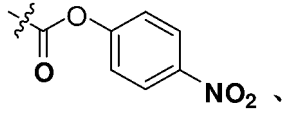
(17)



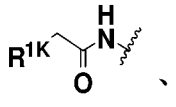
(18)



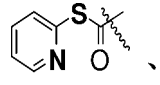
(19)



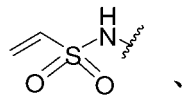
(20)



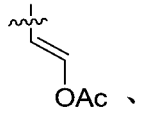
(21)



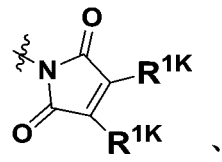
(22)



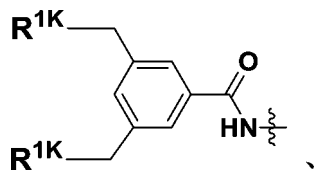
(23)



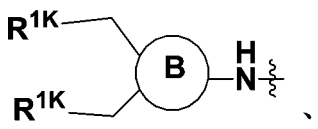
(24)



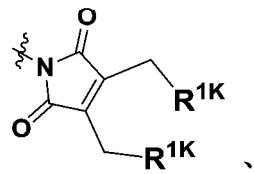
(25)



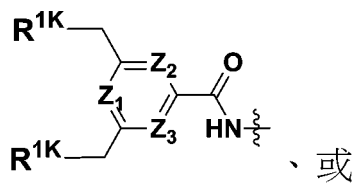
(26)



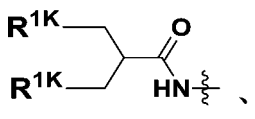
(27)



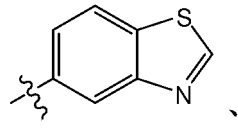
(28)



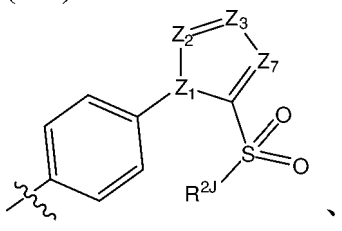
(29)



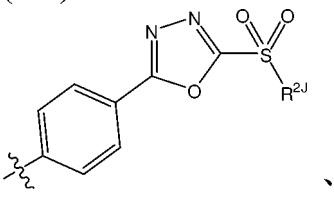
(30)



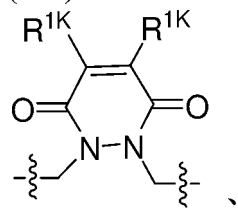
(31)

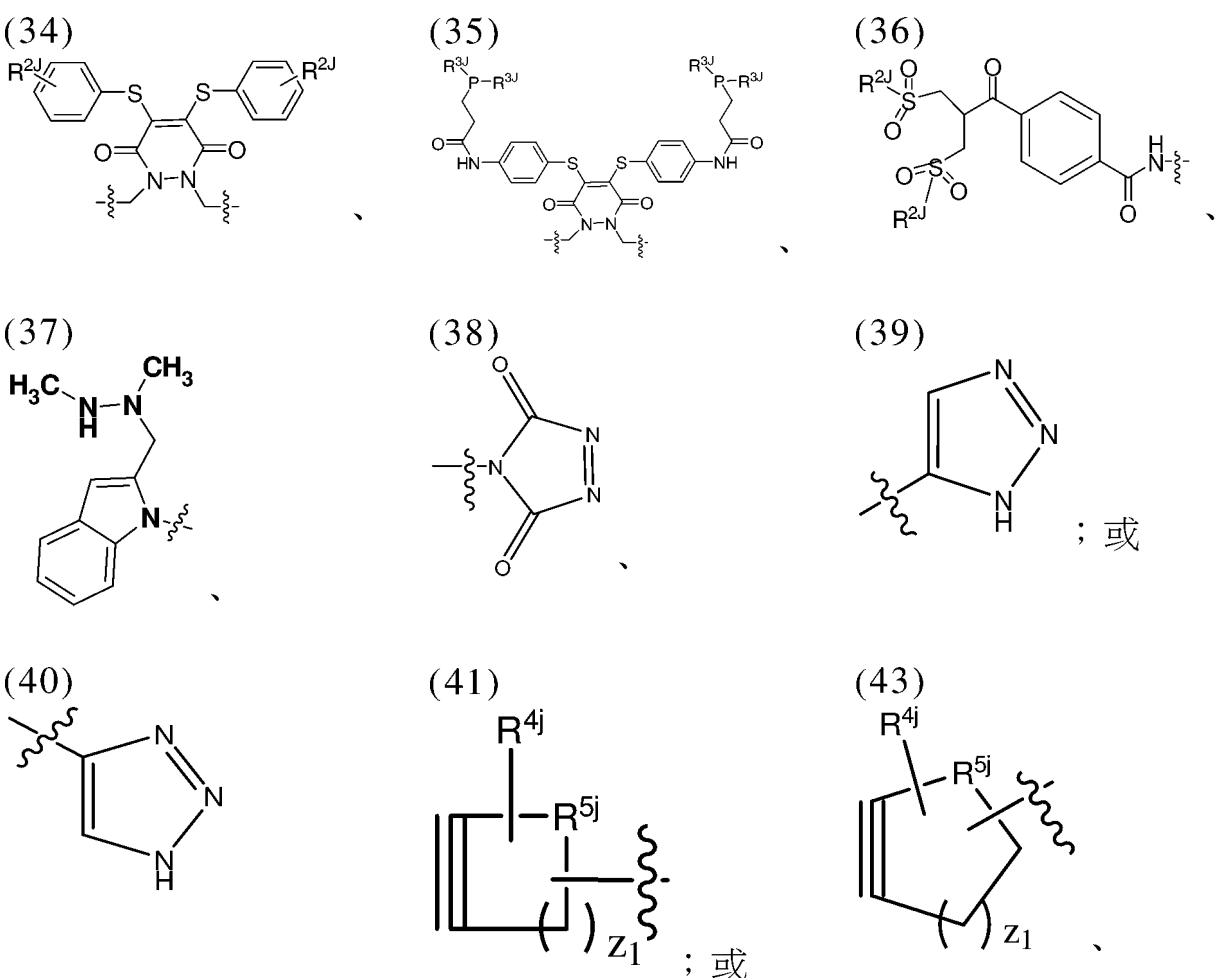


(32)



(33)





其中

R^{1K} 係脫離基(例如，鹵化物或 $RC(O)O^-$ ，其中R係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分)；

R^{1A} 係硫保護基；

環A係環烷基或雜環烷基；

環B係環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^{1J} 係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分；

R^{2J} 係氫或脂族、芳基、雜脂族或碳環形部分；

R^{3J} 係 C_{1-6} 烷基； Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及 Z_7 各獨立地係碳原子或氮原子；

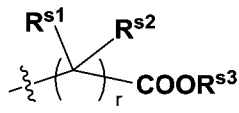
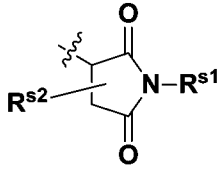
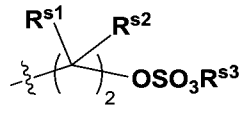
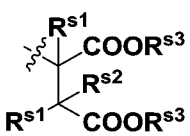
R^{4j} 係氫、鹵素、OR、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R$ 、 C_{1-24} 烷基(例如， C_{1-6}

烷基)或6至24員芳基或雜芳基，其中該C₁₋₂₄烷基(例如，C₁₋₆烷基)或6至24員芳基或雜芳基係視需要經一或多個芳基或雜芳基取代；或兩個R^{4j}一起形成稠合環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；R係氫或烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基部分；

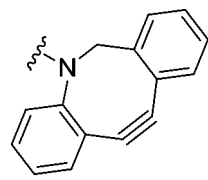
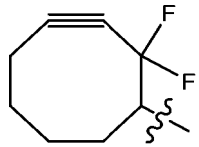
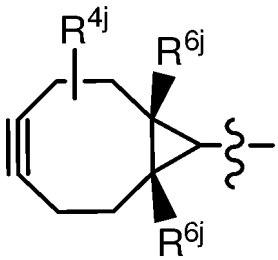
R^{5j}係C(R^{4j})₂、O、S或NR；及

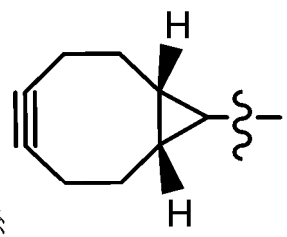
z₁係整數1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0143】 在一些實施例中，各R^{1K}係鹵基或RC(O)O⁻，其中R係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分。

【0144】 在一些實施例中，各R^{1A}獨立地係 、
、
、
，其中r係1或2及R^{s1}、R^{s2}及R^{s3}中之各者係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分。

【0145】 在一些實施例中，環A係C₃₋₈環烷基或5至19員雜環烷基。

【0146】 在一些實施例中，環A係 、
 或 ；其中R^{6j}係氫、鹵素、C₁₋₂₄烷基(例如，C₁₋₆烷基)或6至24員芳基或雜芳基，其中該C₁₋₂₄烷基(例如，C₁₋₆烷基)或6至24員芳基或雜芳基係視需要經一或多個芳基或雜芳基取代。

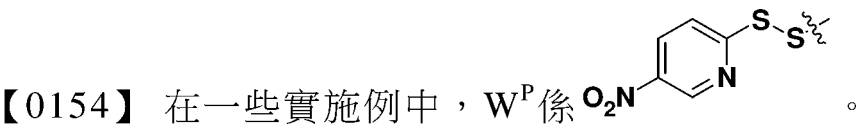
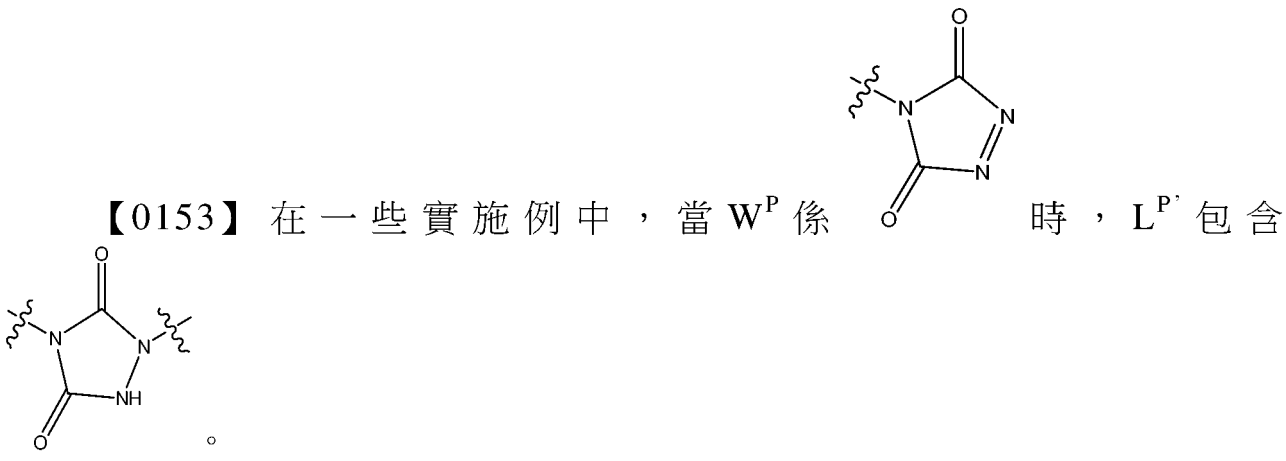
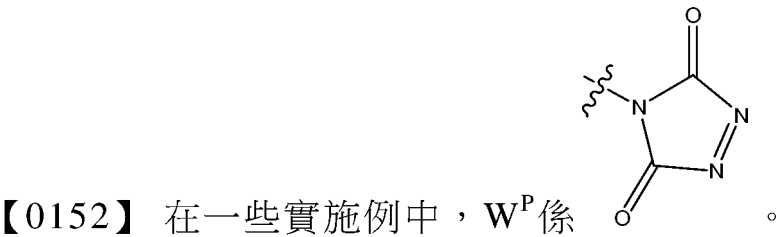
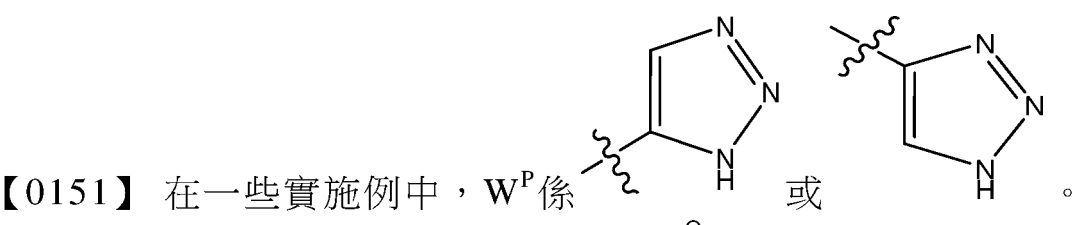


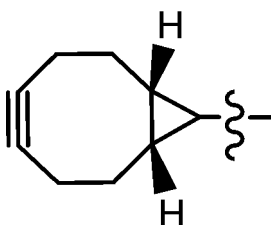
【0147】 在一些實施例中，環A係  。

【0148】 在一些實施例中，環A或環B係C₃₋₈環烷基或3至12員雜環烷基。

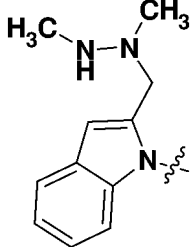
【0149】 在一些實施例中，環A或環B係哌嗪基或哌啶基。

【0150】 在一些實施例中，R^{s1}、R^{s2}及R^{s3}中之各者係氫或C₁₋₆烷基。

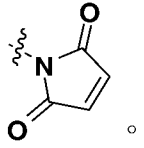




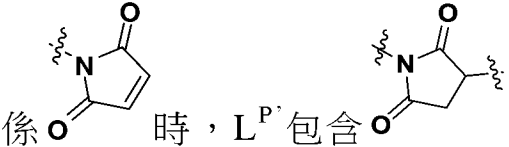
【0155】 在一些實施例中，W^P係。



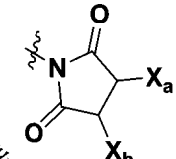
【0156】 在一些實施例中，W^P係。



【0157】 在一些實施例中，W^P係。



【0158】 在一些實施例中，當W^P係時，L^{P'}包含。



【0159】 在一些實施例中，W^P係，其中X_a及X_b中之一者

係H及另一者係馬來醯亞胺基阻斷部分。在一些實施例中，馬來醯亞胺基阻斷化合物(即，可與馬來醯亞胺反應以將其轉化為琥珀醯亞胺之化合物)可用以中止例如連接子-藥物部分與PBRM之間的反應，及馬來醯亞胺基阻斷部分係指一經轉化即結合至琥珀醯亞胺之化學部分。在一些實施例中，該等馬來醯亞胺基阻斷部分係馬來醯亞胺基一經與含有硫醇之式(II')化合物反應即可共價結合至兩個烯烴碳原子中之一者之部分：



(II')

其中：

R₉₀係NHR₉₁、OH、COOR₉₃、CH(NHR₉₁)COOR₉₃或經取代之苯

基；

R_{93} 係氫或 C_{1-4} 烷基；

R_{91} 係氫、 CH_3 或 CH_3CO 及

d 係自1至3之整數。

【0160】 在一些實施例中，該馬來醯亞胺基阻斷化合物係半胱胺酸、N-乙醯基半胱胺酸、半胱胺酸甲酯、N-甲基半胱胺酸、2-巰基乙醇、3-巰基丙酸、2-巰基乙酸、巰基甲醇(即， $HOCH_2SH$)、苯甲基硫醇(其中苯基係經一或多個親水性取代基取代)或3-胺基丙烷-1-硫醇。苯基上之該等一或多個親水性取代基包含OH、SH、甲氧基、乙氧基、 $COOH$ 、 CHO 、 COC_{1-4} 烷基、 NH_2 、F、氰基、 SO_3H 、 PO_3H 及類似物。

【0161】 在一些實施例中，該馬來醯亞胺基阻斷基團係 $-S-(CH_2)_d-$
 R_{90} ，其中：

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

R_{93} 係氫或 CH_3 ；

R_{91} 係氫或 CH_3CO ；及

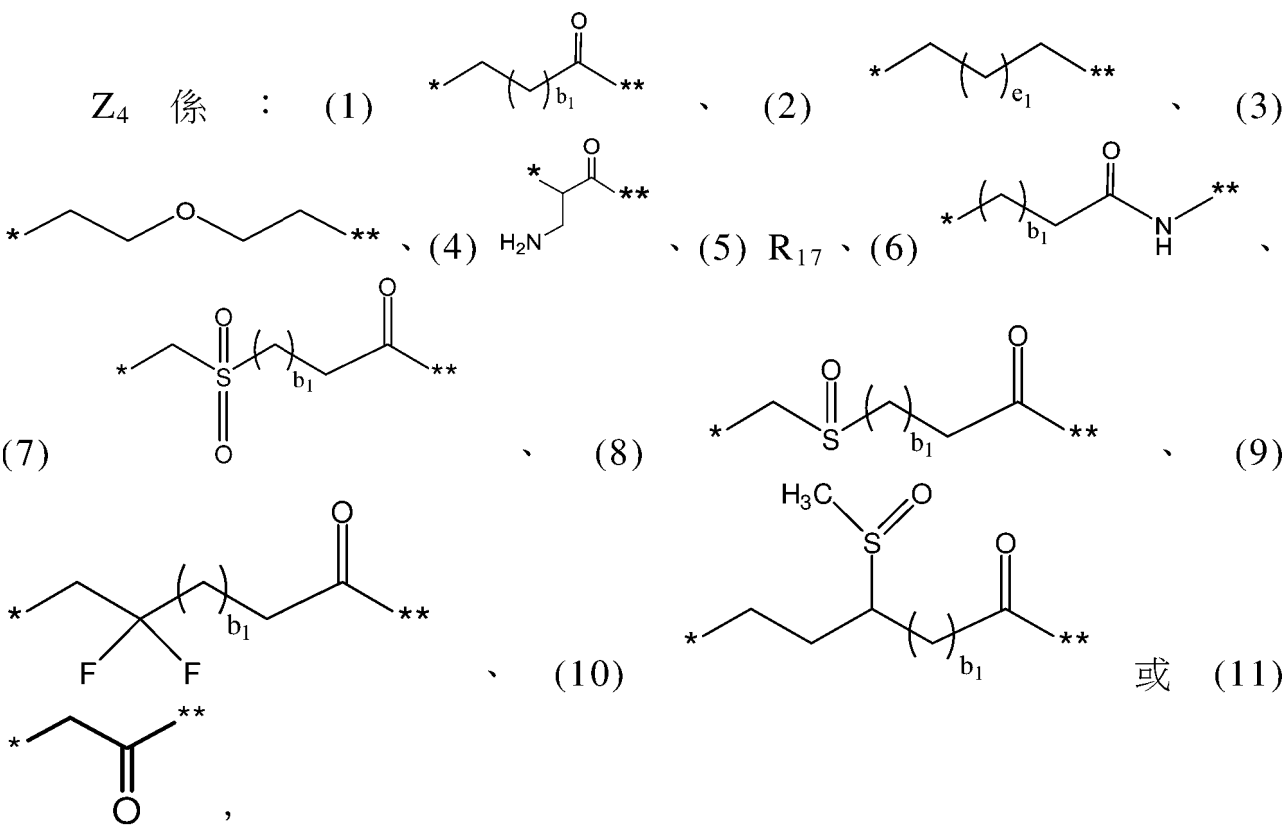
d 係1或2。

【0162】 在一些實施例中，該馬來醯亞胺基阻斷基團係 $-S-CH_2-$
 $CH(NH_2)COOH$ 。

伸展單元 M^P

【0163】 在一些實施例中， M^P 在存在時係 $-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]_z-$ ，及 Z_4
連接至 L^P 或 L^P 及 Z_6 連接至 M^A ；其中

z 係1、2或3；



其中*表示結合至 L^P 或 L^P 及**表示當 Z_5 或 Z_6 存在時，結合至 Z_5 或 Z_6 ，或當 Z_5 及 Z_6 均不存在時，結合至 M^A ；

b_1 係自0至6之整數；

e_1 係自0至8之整數，

R_{17} 係 C_{1-10} 伸烷基、 C_{1-10} 伸雜烷基、 C_{3-8} 伸環烷基、O-(C_{1-8} 伸烷基、伸芳基、- C_{1-10} 伸烷基-伸芳基-、-伸芳基- C_{1-10} 伸烷基-、- C_{1-10} 伸烷基-(C_{3-8} 伸環烷基)-、-(C_{3-8} 伸環烷基- C_{1-10} 伸烷基-、4至14員伸雜環烷基、- C_{1-10} 伸烷基-(4至14員伸雜環烷基)-、-(4至14員伸雜環烷基)- C_{1-10} 伸烷基-、- C_{1-10} 伸烷基-C(=O)-、- C_{1-10} 伸雜烷基-C(=O)-、- C_{3-8} 伸環烷基-C(=O)-、-O-(C_{1-8} 伸烷基)-C(=O)-、-伸芳基-C(=O)-、- C_{1-10} 伸烷基-伸芳基-C(=O)-、-伸芳基- C_{1-10} 伸烷基-C(=O)-、- C_{1-10} 伸烷基-(C_{3-8} 伸環烷基)-C(=O)-、-(C_{3-8} 伸環烷基)- C_{1-10} 伸烷基-C(=O)-、-4至14員伸雜環烷基-C(=O)-、- C_{1-10} 伸

烷基-(4至14員仲雜環烷基)-C(=O)-、-(4至14員仲雜環烷基)-C₁₋₁₀伸烷基-C(=O)-、-C₁₋₁₀伸烷基-NH-、-C₁₋₁₀伸雜烷基-NH-、-C₃₋₈伸環烷基-NH-、-O-(C₁₋₈烷基)-NH-、-伸芳基-NH-、-C₁₋₁₀伸烷基-伸芳基-NH-、-伸芳基-C₁₋₁₀伸烷基-NH-、-C₁₋₁₀伸烷基-(C₃₋₈伸環烷基)-NH-、-(C₃₋₈伸環烷基)-C₁₋₁₀伸烷基-NH-、-4至14員仲雜環烷基-NH-、-C₁₋₁₀伸烷基-(4至14員仲雜環烷基)-NH-、-(4至14員仲雜環烷基)-C₁₋₁₀伸烷基-NH-、-C₁₋₁₀伸烷基-S-、-C₁₋₁₀伸雜烷基-S-、-C₃₋₈伸環烷基-S-、-O-C₁₋₈烷基)-S-、-伸芳基-S-、-C₁₋₁₀伸烷基-伸芳基-S-、-伸芳基-C₁₋₁₀伸烷基-S-、-C₁₋₁₀伸烷基-(C₃₋₈伸環烷基)-S-、-(C₃₋₈伸環烷基)-C₁₋₁₀伸烷基-S-、-4至14員仲雜環烷基-S-、-C₁₋₁₀伸烷基-(4至14員仲雜環烷基)-S-或-(4至14員仲雜環烷基)-C₁-C₁₀伸烷基-S-；

各Z₅獨立地係不存在的、R₅₇-R₁₇或聚醚單元；

各R₅₇獨立地係鍵、NR₂₃、S或O；

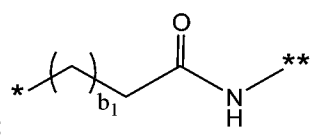
各R₂₃獨立地係氫、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈環烷基、-COOH或-COO-C₁₋₆烷基；及

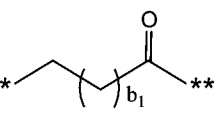
各Z₆獨立地係不存在的、-C₁₋₁₀烷基-R₃-、-C₁₋₁₀烷基-NR₅-、-C₁₋₁₀烷基-C(O)-、-C₁₋₁₀烷基-O-、-C₁₋₁₀烷基-S-或-(C₁₋₁₀烷基-R₃)_{g1}-C₁₋₁₀烷基-C(O)-；

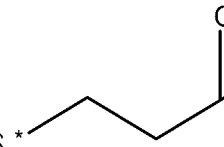
各R₃獨立地係-C(O)-NR₅-或-NR₅-C(O)-；

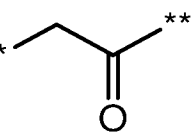
各R₅獨立地係氫、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈環烷基、COOH或COO-C₁₋₆烷基；及

g₁係自1至4之整數。

【0164】 在一些實施例中， Z_4 係 ，例如，其中 b_1 係0、1或4。

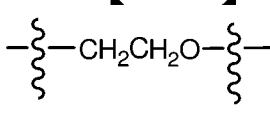
【0165】 在一些實施例中， Z_4 係 ，例如，其中 b_1 係1或4。

【0166】 在一些實施例中， Z_4 係 ，例如，其中 b_1 係1。

【0167】 在一些實施例中， Z_4 係 ，例如，其中 b_1 係0。

【0168】

【0169】 在一些實施例中，各 Z_5 獨立地係聚烷二醇(PAO)，包括(但不限於)低碳數環氧烷之聚合物，特定言之環氧乙烷之聚合物，諸如，例如，環氧丙烷、聚丙二醇、聚乙二醇(PEG)、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物及其嵌段共聚物。在一些實施例中，該聚烷二醇係聚乙二醇(PEG)，包括(但不限於)多分散性PEG、單分散性PEG及離散PEG。多分散性PEG係尺寸及分子量之非均質混合物，而單分散性PEG係通常純化自非均質混合物並因此提供單鏈長度及分子量。在一些實施例中，該等PEG單元係離散PEG，提供具有確定及規定鏈長度之單分子。在一些實施例中，該聚乙二醇係mPEG。

【0170】 如本文使用，當提及PEG單元時，子單元係指具有式  之聚乙二醇子單元。在一些實施例中，該PEG單元包含多

個PEG子單元。

【0171】 在一些實施例中，當 z 係2或3時，至少一個 Z_5 係聚烷二醇 (PAO)，例如，PEG單元。

【0172】 在一些實施例中，該PEG單元包含1至6個子單元。

【0173】 在一些實施例中，該PEG單元包含1至4個子單元。

【0174】 在一些實施例中，該PEG單元包含1至3個子單元。

【0175】 在一些實施例中，該PEG單元包含2個子單元。

【0176】 在一些實施例中，該PEG單元包含1個子單元。

【0177】 在一些實施例中，該PEG單元包含由PEG連接單元連接在一起之一或多個PEG子單元。連接重複之 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -子單元中之一或多個鏈之PEG連接單元可係 Z_6 。在一些實施例中， Z_6 係- 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 係-C(O)- NR_5 -或- NR_5 -C(O)-。

【0178】 在一些實施例中，該PEG連接單元係- C_{1-10} 烷基-C(O)-NH-或- C_{1-10} 烷基-NH-C(O)-。在一項實施例中，該PEG連接單元係- $(\text{CH}_2)_2$ -C(O)-NH-。

【0179】 在一些實施例中，各 Z_5 係不存在的。

【0180】 在一些實施例中，當 z 係2或3時，至少一個 Z_5 係不存在的。

【0181】 在一些實施例中，各 Z_5 係- $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-})_2$ -。

【0182】 在一些實施例中，當 z 係2或3時，至少一個 Z_5 係- $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-})_2$ -。

【0183】 在一些實施例中，各 Z_5 獨立地係 R_{57} - R_{17} 。在一些實施例

中，各 Z_5 獨立地係 R_{17} 、 NHR_{17} 、 OR_{17} 或 SR_{17} 。

【0184】 在一些實施例中，當 z 係2或3時，至少一個 Z_5 係 R_{57} - R_{17} ，例如， R_{17} 、 NHR_{17} 、 OR_{17} 或 SR_{17} 。

【0185】 在一些實施例中，各 Z_6 係不存在的。

【0186】 在一些實施例中，當 z 係2或3時，至少一個 Z_6 係不存在的。

【0187】 在一些實施例中， Z_5 及 Z_6 中之至少一者係存在的。

【0188】 在一些實施例中，各 Z_6 獨立地係- 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)-。在一些實施例中， g_1 係自1至4之整數。

【0189】 在一些實施例中，當 z 係2或3時，至少一個 Z_6 係- 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)-。在一些實施例中， g_1 係自1至4之整數。

【0190】 在一些實施例中，各 Z_6 獨立地或至少一個 Z_6 係- C_{2-10} 烷基-C(O)-，例如，-(CH_2) $_2$ -C(O)-。

【0191】 在一些實施例中，各 Z_6 獨立地或至少一個 Z_6 係- 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)-。

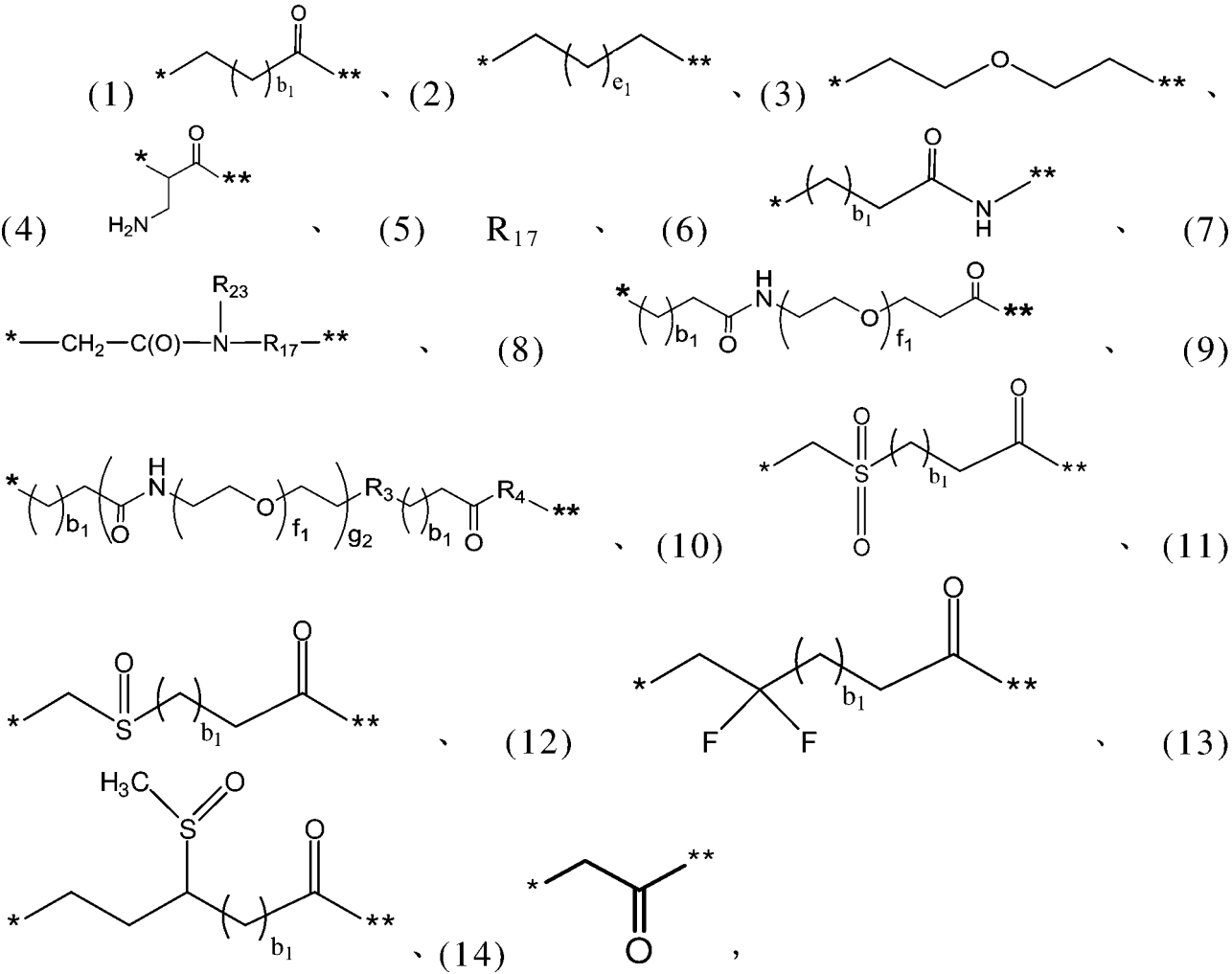
【0192】 在一些實施例中，各 Z_6 獨立地或至少一個 Z_6 係-(C_{2-10} 烷基- R_3) $_{g1}$ - C_{2-10} 烷基-C(O)-，例如，-(CH_2) $_2$ -C(O)NH-(CH_2) $_2$ -NHC(O)-(CH $_2$)-C(O)-。

【0193】 在一些實施例中，-[(Z_5)-(Z_6)] $_z$ -係存在的。

【0194】 在一些實施例中，-[(Z_5)-(Z_6)] $_z$ -係鍵。

【0195】 在一些實施例中， $-(Z_5)-(Z_6)]_z-$ 係 $-(CH_2CH_2O)_2-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2CH_2O)_2-$ 。

【0196】 在一些實施例中， M^P 在存在時係



其中*表示結合至 $L^{P'}$ 或 L^P 及**表示結合至 L^M ；

R_3 、 R_5 、 R_{17} 及 R_{23} 係如本文定義；

R_4 係鍵或 $-NR_5-(CR_{20}R_{21})-C(O)-$ ；

各 R_{20} 及 R_{21} 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、經化 C_{6-10} 芳基、多經化 C_{6-10} 芳基、5至12員雜環、 C_{3-8} 環烷基、經化 C_{3-8} 環烷基、多經化 C_{3-8} 環烷基或天然或非天然胺基酸之側鏈；

各 b_1 獨立地係自0至6之整數；

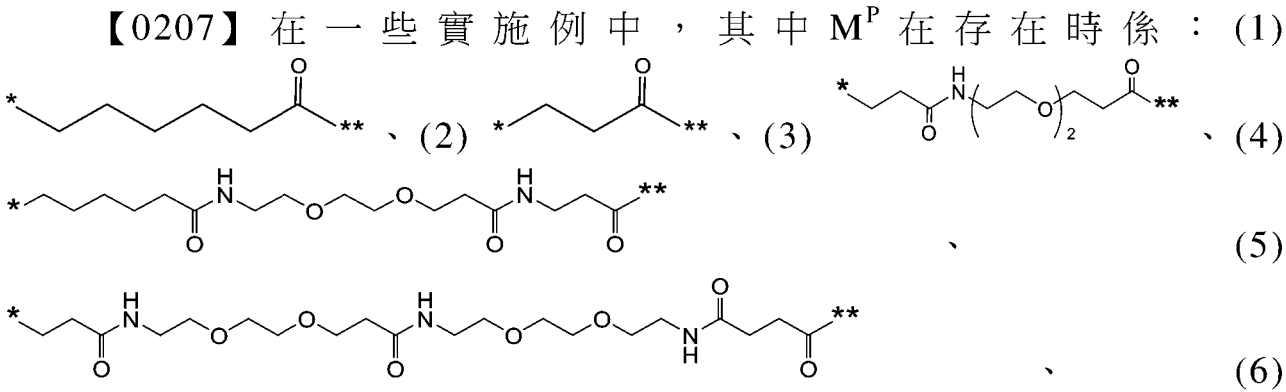
e_1 係自0至8之整數，

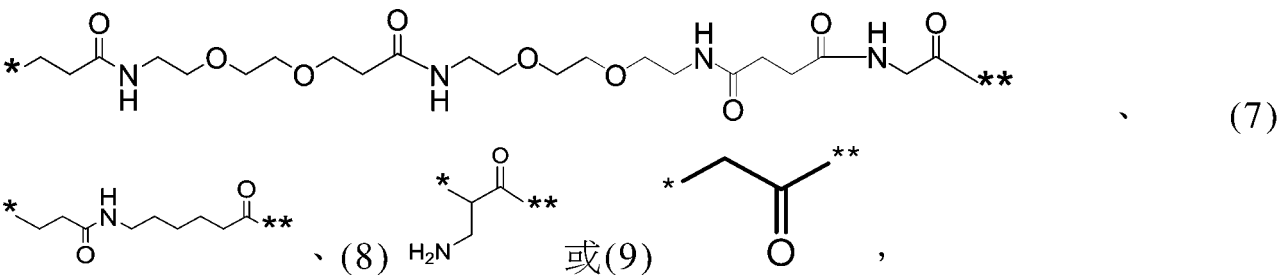
各 f_1 獨立地係自1至6之整數；及
 g_2 係自1至4之整數。

- 【0197】 在一些實施例中， b_1 係1。
- 【0198】 在一些實施例中， b_1 係0。
- 【0199】 在一些實施例中，各 f_1 獨立地係1或2。
- 【0200】 在一些實施例中， f_1 係2。
- 【0201】 在一些實施例中， g_2 係1或2。
- 【0202】 在一些實施例中， g_2 係2。
- 【0203】 在一些實施例中， R_{17} 係未經取代。
- 【0204】 在一些實施例中， R_{17} 係視需要經取代。

【0205】 在一些實施例中， R_{17} 係視需要經鹼性單元例如 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ 及 $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ 取代，其中 x 係自1至4之整數且各 R^a 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基，或兩個 R^a 基團係與其等結合之氮組合以形成氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基。

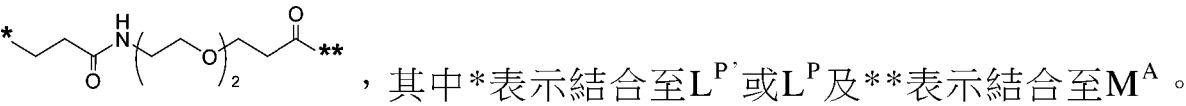
【0206】 在一些實施例中， R^{17} 係 $-C_{2-5}$ 伸烷基- $C(=O)-$ ，其中該伸烷基係視需要經鹼性單元例如 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ 及 $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ 取代，其中 x 及 R^a 係如本文定義。



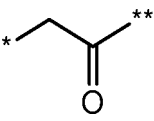


其中*表示結合至 $L^{P'}$ 或 L^P 及**表示結合至 M^A 。

【0208】 在一些實施例中，其中 M^P 在存在時係：



【0209】 在一些實施例中，其中 M^P 在存在時係：



表示結合至 $L^{P'}$ 或 L^P 及**表示結合至 M^A 。

M^A

【0210】 在一些實施例中， M^A 係可將一或多種藥物及一或多個親水性基團連接至 L^P 或 $L^{P'}$ 之連接子部分。在一些實施例中， M^A 包含至少兩個胺基酸(AA)單元之肽部分。

【0211】 肽部分係可與 $-L^D-D$ 單元形成共價鍵且容許結合多種藥物之部分。在一些實施例中，肽部分包含單一AA單元或具有兩個或更多個AA單元(例如，2至10，較佳自2至6，例如，2、3、4、5或6個)，其中該等AA單元各獨立地係天然或非天然胺基酸、胺醇、胺基醛、二胺或多胺或其組合。視需要，為具有所需數量之結合，AA單元中之至少一者將具有官能化側鏈以提供 $-L^D-D$ 單元之結合。示例性官能化AA單元(例如，胺基酸、胺醇或胺基醛)包括(例如)經疊氮基或炔基官能化之AA單元(例如，經胺基酸、胺醇或胺基醛修飾以具有疊氮基或炔基用於使用點擊化學之結合)。

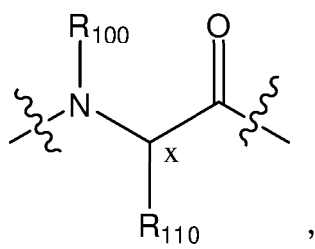
【0212】 在一些實施例中，該肽部分具有2至12個AA單元。

【0213】 在一些實施例中，該肽部分具有2至10個AA單元。

【0214】 在一些實施例中，該肽部分具有2至6個AA單元。

【0215】 在一些實施例中，該肽部分具有2、3、4、5或6個AA單元。

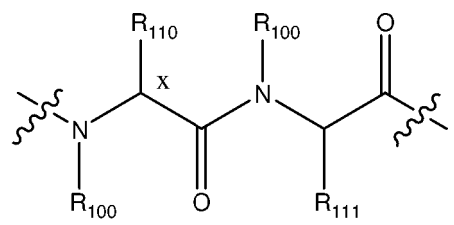
【0216】 在一些實施例中，AA單元具有三個結合位點，(例如，用於結合至 L^M 、親水性基團(T')或另一AA單元及結合至 $-L^D$ -D單元)。在一些實施例中，該AA單元具有下式：



其中波浪線表示於本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))或其中間物內之結合位點；及 R_{100} 及 R_{110} 係如本文定義。

【0217】 在一些實施例中，AA單元具有兩個結合位點(即，末端單元)及上文顯示之結合位點中之一者可經(例如) H、OH或未經取代之 C_{1-3} 烷基取代。

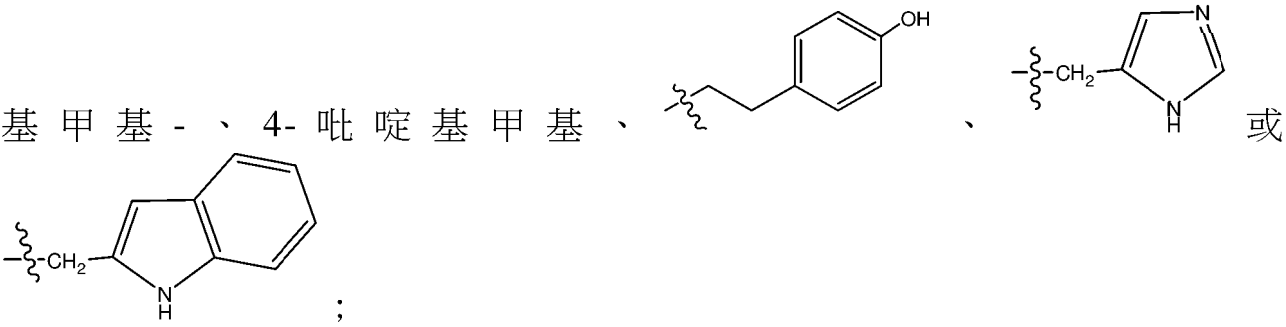
【0218】 在一些實施例中，該肽部分包含至少兩個具有下式之AA單元：



其中：

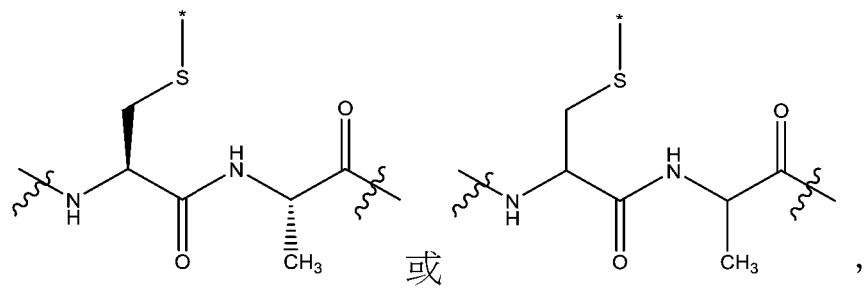
各 R_{111} 獨立地係H、對羥基苯甲基、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、

$(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 2-吡啶基甲基- 、 3-吡啶



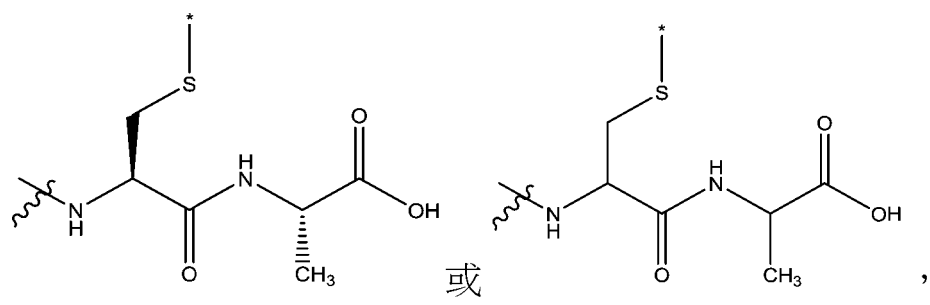
波浪線表示於共軛物或其中間物內之結合位點；及
 R_{100} 及 R_{110} 係如本文定義。

【0219】 在一些實施例中，該肽部分包含至少兩個AA單元，例如，半胱胺酸-丙胺酸係：



其中波浪線及星號表示於共軛物或其中間物內之結合位點。例如，星號表示- L^{D} -D單元或親水性基團之結合位點。例如，羰基旁之波浪線表示- L^{D} -D單元或親水性基團之結合位點。例如，胺基旁之波浪線表示- L^{D} -D單元或親水性基團之結合位點。例如，該等波浪線及星號中之一或兩者表示一或多個- L^{D} -D單元或一或多個親水性基團之結合位點。

【0220】 在一些實施例中，該肽部分包含至少兩個AA單元，其等提供兩個結合位點，例如，半胱胺酸-丙胺酸係：

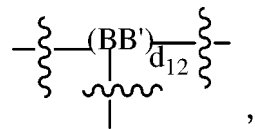


其中波浪線及星號表示於共軛物或其中間物內之結合位點。在一些實施例中，星號表示-L^D-D單元或親水性基團之結合位點。在一些實施例中，波浪線表示-L^D-D單元或親水性基團之結合位點。

【0221】 肽部分之一或多個AA單元(例如，胺基酸、胺醇、胺基醛或多胺)可經如本文描述之視需要經取代之C₁₋₂₀伸雜烷基(例如，視需要經取代之C₁₋₁₂伸雜烷基)、視需要經取代之C₃₋₈雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₄伸芳基或視需要經取代之C₃₋₈碳環基取代。該等視需要經取代之伸雜烷基、雜環、伸芳基或碳環基可具有一或多個官能基用於在共軛物或其中間物中結合。合適之取代基包括(但不限於) (=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、NO₂、=N₂、N₃、NR^{1B}C(=O)R^{1B}、-C(=O)R^{1B}、-C(=O)N(R^{1B})₂、SO₃⁻、SO₃H、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、PO₃⁻、PO₃H₂、AsO₂H₂、C(=O)R^{1B}、C(=O)R^{1C}、C(=S)R^{1B}、CO₂R^{1B}、CO₂⁻、C(=S)OR^{1B}、C(=O)SR^{1B}、C(=S)SR^{1B}、C(=O)N(R^{1B})₂、C(=S)N(R^{1B})₂，及C(=NR^{1B})N(R^{1B})₂，其中各R^{1C}獨立地係鹵素(例如，-F、-Cl、-Br或-I)，及各R^{1B}獨立地係-H、-C₁₋₂₀烷基、-C₆₋₂₀芳基、-C₃₋₁₄雜環、保護基或前藥部分。

【0222】 在一些實施例中，用於伸雜烷基、雜環、伸芳基或碳環基之一或多個取代基係選自(=O)、R^{1C}、R^{1B}、OR^{1B}、SR^{1B}及N(R^{1B})₂。

【0223】 在一些實施例中，該肽部分可係具有下式之直鏈或分支鏈部分：



其中：

各BB'獨立地係胺基酸、視需要經取代之C₁₋₂₀伸雜烷基(例如，視需要經取代之C₁₋₁₂伸雜烷基)、視需要經取代之C₃₋₈雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₄伸芳基或視需要經取代之C₃-C₈碳環基；

d_{12} 係自1至10之整數；及

波浪線表示於共軛物或其中間物內之共價結合位點。

【0224】 在一些實施例中， d_{12} 係自2至10之整數。

【0225】 在一些實施例中， d_{12} 係自2至6之整數。

【0226】 在一些實施例中， d_{12} 係自4、5或6之整數。

【0227】 在一些實施例中， d_{12} 係自5或6之整數。

【0228】 在一些實施例中，視需要經取代之伸雜烷基、雜環、伸芳基或碳環基具有用於在BB'子單元之間結合及/或用於在本文揭示之共軛物或其中間物中結合之官能基。

【0229】 在一些實施例中，該肽部分包含不超過2個視需要經取代之C₁₋₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃₋₁₈雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₄伸芳基或視需要經取代之C₃₋₈碳環基。

【0230】 在其他實施例中，該肽部分包含不超過1個視需要經取代之C₁₋₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃₋₁₈雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₄伸芳基或視需要經取代之C₃₋₈碳環基。視需要經取代之伸雜烷基、雜環、伸芳基或碳環基將具有用於在BB'子單元之間結合及/或用於在本文揭示之共

軛物或其中間物中結合之官能基。

【0231】 在一些實施例中，至少一個BB'係胺基酸。在一些實施例中，該胺基酸可為 α 、 β 或 γ 胺基酸，其可係天然或非天然的。該胺基酸可為D或L異構體。

【0232】 在一些實施例中，於肽部分內之結合或與共軛物(或其中間物或支架)之其他組分之結合可係(例如)經由胺基、羧基或其他功能基。

【0233】 在一些實施例中，該肽部分之各胺基酸可獨立地係含有硫醇之胺基酸之D或L異構體。含有硫醇之胺基酸可係(例如)半胱胺酸、高半胱胺酸或青黴胺。

【0234】 在一些實施例中，包含肽部分之各胺基酸可獨立地係下列胺基酸之L-或D-異構體：丙胺酸(包括 β -丙胺酸)、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、半胱胺酸、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、色胺酸、脯胺酸、鳥胺酸、青黴胺、胺基炔酸、胺基烷二酸、雜環-羧酸、瓜胺酸、抑胃酶胺酸、二胺基烷酸、其立體異構體(例如，異天冬胺酸及異麩胺酸)及其衍生物。

【0235】 在一些實施例中，包含肽部分之各胺基酸獨立地係半胱胺酸、高半胱胺酸、青黴胺、鳥胺酸、離胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、丙胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、硒半胱胺酸、脯胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、纈胺酸、丙胺酸或其立體異構體(例如，異天冬胺酸及異麩胺酸)。

【0236】 在一些實施例中，該肽部分包含單肽、二肽、三肽、四肽或五肽。

【0237】 在一些實施例中，該肽部分含有至少約五個胺基酸(例如，5、6、7、8、9或10個胺基酸)。

【0238】 在一些實施例中，該肽部分含有至多約十個胺基酸。

【0239】 在一些實施例中，該肽部分包含五肽。

【0240】 在一些實施例中，包含肽部分之各胺基酸獨立地係甘胺酸、絲胺酸、麩胺酸、離胺酸、天冬胺酸及半胱胺酸。

【0241】 在一些實施例中，該肽部分包含至少四個甘胺酸及至少一個絲胺酸，例如，(甘胺酸)₄及絲胺酸，其中該絲胺酸係處於肽鏈之任何位置，諸如，例如，(絲胺酸)-(甘胺酸)₄；(甘胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)₃；(甘胺酸)₂-(絲胺酸)-(甘胺酸)₂；(甘胺酸)₃-(絲胺酸)-(甘胺酸)；或(甘胺酸)₄-(絲胺酸)。

【0242】 在一些實施例中，該肽部分包含(甘胺酸)₄-(絲胺酸)或(絲胺酸)-(甘胺酸)₄。

【0243】 在一些實施例中，該肽部分包含至少四個甘胺酸及至少一個麩胺酸，例如，(甘胺酸)₄及麩胺酸，其中該麩胺酸係處於肽鏈之任何位置，諸如，例如，(麩胺酸)-(甘胺酸)₄；(甘胺酸)-(麩胺酸)-(甘胺酸)₃；(甘胺酸)₂-(麩胺酸)-(甘胺酸)₂；(甘胺酸)₃-(麩胺酸)-(甘胺酸)；或(甘胺酸)₄-(麩胺酸)。

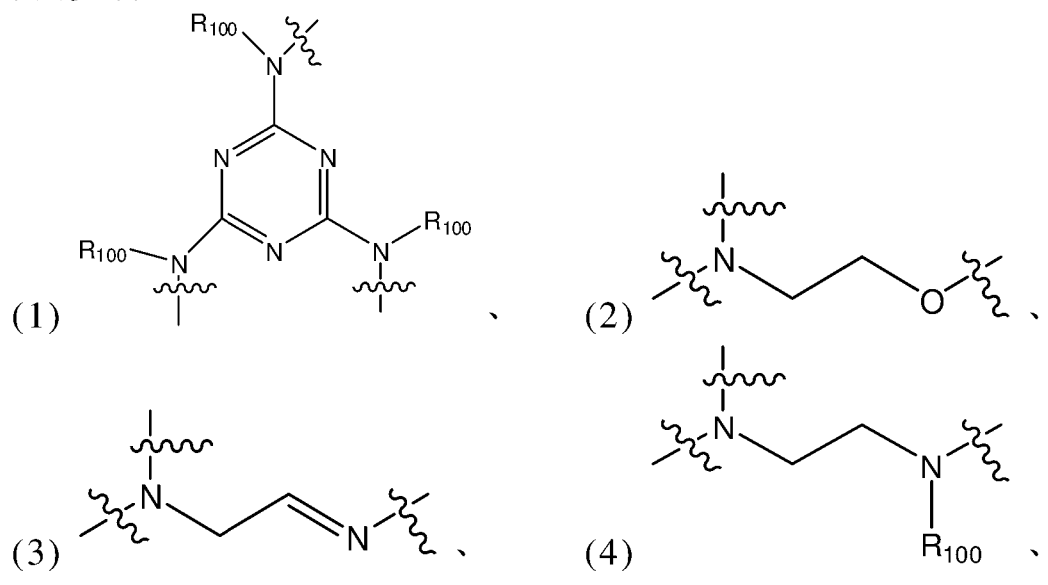
【0244】 在一些實施例中，該肽部分包含(麩胺酸)-(甘胺酸)₄；或(甘胺酸)₄-(麩胺酸)。

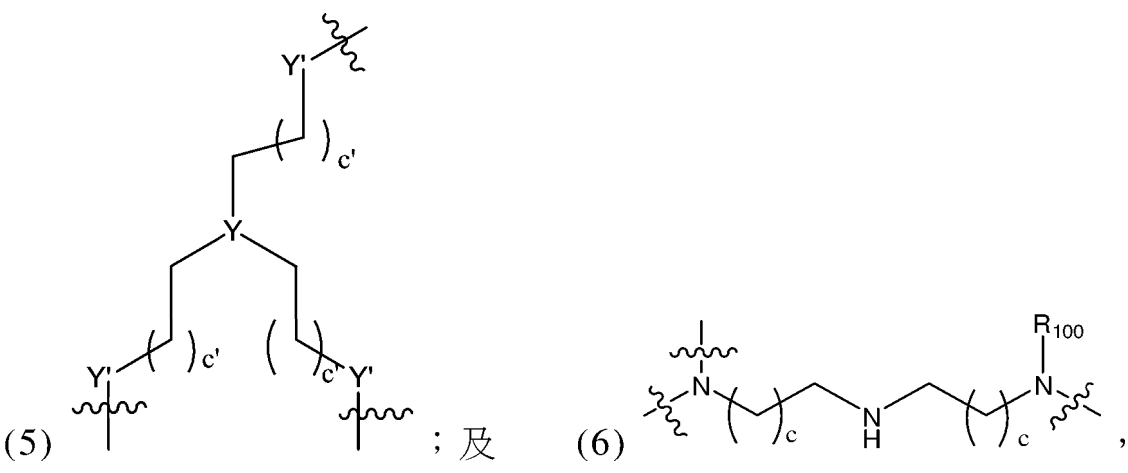
【0245】 在一些實施例中，該肽部分包含(β-丙胺酸)-(甘胺酸)₄-(絲胺酸)，其中該絲胺酸係處於肽鏈之任何位置，諸如，例如，(β-丙胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)₄；(β-丙胺酸)-(甘胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)₃；(β-丙胺

酸)-(甘胺酸)₂-(絲胺酸)-(甘胺酸)₂；(β-丙胺酸)-(甘胺酸)₃-(絲胺酸)-(甘胺酸)或(β-丙胺酸)-(甘胺酸)₄-(絲胺酸)。

【0246】 在一些實施例中，該肽部分包含(甘胺酸)₄-(絲胺酸)-(麩胺酸)，其中該絲胺酸係處於肽鏈之任何位置，諸如，例如，(絲胺酸)-(甘胺酸)₄-(麩胺酸)；(甘胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)₃-(麩胺酸)；(甘胺酸)₂-(絲胺酸)-(甘胺酸)₂-(麩胺酸)；(甘胺酸)₃-(絲胺酸)-(甘胺酸)-(麩胺酸)或(甘胺酸)₄-(絲胺酸)-(麩胺酸)。在另一實施例中，該肽部分包含(β-丙胺酸)-(甘胺酸)₄-(絲胺酸)-(麩胺酸)，其中該絲胺酸係處於肽鏈之任何位置，諸如，例如，(β-丙胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)₄-(麩胺酸)；(β-丙胺酸)-(甘胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)₃-(麩胺酸)；(β-丙胺酸)-(甘胺酸)₂-(絲胺酸)-(甘胺酸)₂-(麩胺酸)；(β-丙胺酸)-(甘胺酸)₃-(絲胺酸)-(甘胺酸)-(麩胺酸)或(β-丙胺酸)-(甘胺酸)₄-(絲胺酸)-(麩胺酸)。

【0247】 在一些實施例中，當親水性基團(T')中之至少一者係多元醇或其衍生物(例如，胺基多元醇)或葡苷基-胺或二-葡苷基-胺或三-葡苷基-胺時，M^A不必包含肽部分。在一些實施例中，M^A包含下列中之任何一者或多者：





波浪線表示於本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))或其
中間物內之結合位點；及R₁₀₀及R₁₁₀係如本文定義。

【0248】 在一些實施例中，R₁₁₀係：

- (1)

;

(2)

,

(3)

,

(4)

,

(5)

,

(6)

,

(7)

,

(8)

,

(9)

,

(10)

,

(11)

,

(12)

,

(13)

,

(14)

,

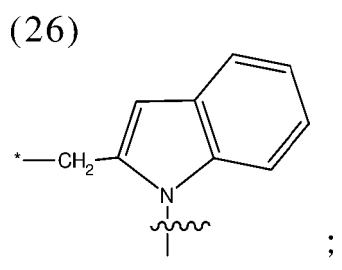
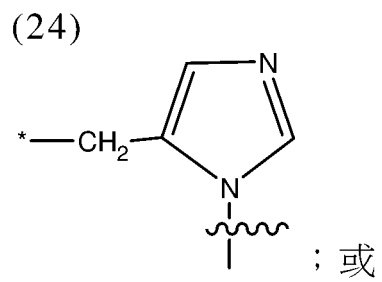
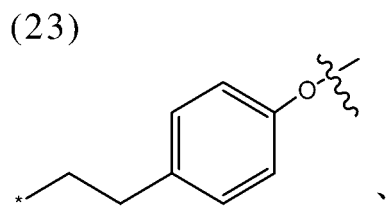
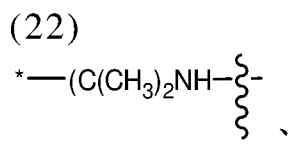
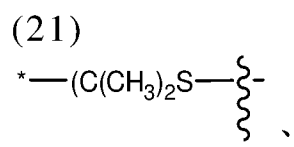
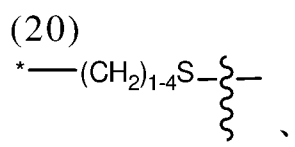
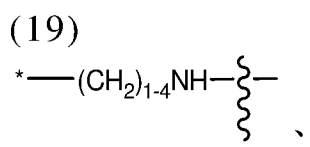
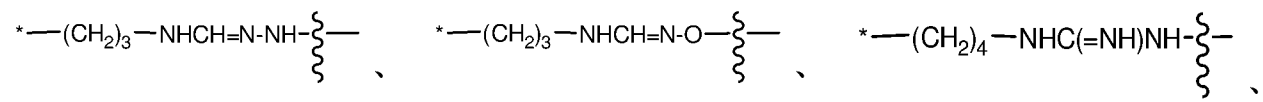
(15)

,

(16)

(17)

(18)



其中星號表示結合至標記x之碳及波浪線表示三個結合位點中之任何一者。

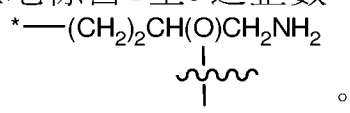
【0249】 在一些實施例中，R₁₀₀係獨立地選自氫及CH₃。

【0250】 在一些實施例中，Y係N。

【0251】 在一些實施例中，Y係CH。

【0252】 在一些實施例中，R₁₀₀係H或CH₃。

【0253】 在一些實施例中，各c'獨立地係自1至3之整數。



【0254】 在一些實施例中，R₁₁₀不為
L^D及W^D

【0255】 在一些實施例中，L^D在每次出現時獨立地係將D連接至M^A之二價連接子部分且包含至少一個可裂解鍵使得當該鍵斷裂時，D係以活性形式釋放用於其預期治療效應。

【0256】 在一些實施例中， L^D 係可釋放組裝單元之組分。在其他實施例中， L^D 係該可釋放組裝單元。

【0257】 在一些實施例中， L^D 包含一個可裂解鍵。

【0258】 在一些實施例中， L^D 包含多個可裂解位點或鍵。

【0259】 用於形成可裂解鍵之官能基包括(例如)巰基以形成雙硫鍵，包括醛、酮或肼基以形成腙鍵，包括羥胺基以形成肟鍵，包括羧基或胺基以形成肽鍵，包括羧基或羥基以形成酯鍵，及包括糖以形成糖苷鍵。在一些實施例中， L^D 包含可通過二硫化物交換裂解之雙硫鍵、可在酸性pH下裂解之酸不穩定鍵、及/或可由水解酶(例如，肽酶、酯酶及葡萄糖醛酸苷酶)裂解之鍵。在一些實施例中， L^D 包含胺基甲酸酯鍵(即， $-O-C(O)-NR-$ ，其中R係H或烷基或類似物)。

【0260】 L^D 中可裂解鍵之結構及序列可使得該(等)鍵係藉由於靶位點處存在之酵素之作用裂解。在其他實施例中，該(等)可裂解鍵可藉由其他機制裂解。

【0261】 在一些實施例中，該(等)可裂解鍵可由一或多種酵素(包括腫瘤相關蛋白酶)酶促裂解，以釋放藥物部分或D，其在一項實施例中一經釋放即活體內質子化以提供藥物部分或D。

【0262】 在某些實施例中， L^D 可包含一或多種胺基酸。在一些實施例中， L^D 中各胺基酸可係天然或非天然的及/或D-或L-異構體，限制條件為存在可裂解鍵。在一些實施例中， L^D 包含可係天然或非天然之 α 、 β 或 γ 胺基酸。在一些實施例中， L^D 包含1至12 (例如，1至6或1至4或1至3或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12)個呈連續序列之胺基酸。在某些實施例中， L^D 可包含僅天然胺基酸。在其他實施例中， L^D 可包含僅

非天然胺基酸。在一些實施例中， L^D 可包含連接至非天然胺基酸之天然胺基酸。在一些實施例中， L^D 可包含連接至天然胺基酸之D-異構體之天然胺基酸。示例性 L^D 包含二肽，諸如-Val-Cit-、-Phe-Lys-、-Ala-Ala-或-Val-Ala-。

【0263】 在一些實施例中， L^D 包含單肽、二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十個肽、十一肽或十二肽單元。

【0264】 在一些實施例中， L^D 包含肽(例如，具有1至12個胺基酸之肽)，其係直接共軛至藥物部分。在一些此等實施例中，該肽係單一胺基酸或二肽。

【0265】 在一些實施例中， L^D 中各胺基酸係獨立地選自丙胺酸、 β -丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、脯胺酸、色胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、硒半胱胺酸、鳥胺酸、青黴胺、胺基烷酸、胺基炔酸、胺基烷二酸、胺基苯甲酸、胺基-雜環-烷酸、雜環-羧酸、瓜胺酸、抑胃酶胺酸、二胺基烷酸及其衍生物。

【0266】 在一些實施例中，各胺基酸係獨立地選自丙胺酸、 β -丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、脯胺酸、色胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、瓜胺酸及硒半胱胺酸。

【0267】 在一些實施例中，各胺基酸係獨立地選自由以下組成之群：丙胺酸、 β -丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、脯胺酸、色胺酸、纈胺酸、瓜胺酸及其衍生物。

【0268】 在一些實施例中，各胺基酸係選自蛋白原性或非蛋白原性胺基酸。

【0269】 在一些實施例中， L^D 中各胺基酸可獨立地選自下列胺基酸之L-或D-異構體：丙胺酸、 β -丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、半胱胺酸、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、色胺酸、脯胺酸、鳥胺酸、青黴胺、胺基炔酸、胺基烷二酸、雜環-羧酸、瓜胺酸、抑胃酶胺酸、二胺基烷酸、纈胺酸、瓜胺酸或其衍生物。

【0270】 在一些實施例中， L^D 中各胺基酸獨立地係半胱胺酸、高半胱胺酸、青黴胺、鳥胺酸、離胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、丙胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、硒半胱胺酸、脯胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、纈胺酸、瓜胺酸或丙胺酸。

【0271】 在一些實施例中， L^D 中各胺基酸係獨立地選自下列胺基酸之L-異構體：丙胺酸、 β -丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、色胺酸、瓜胺酸或纈胺酸。

【0272】 在一些實施例中， L^D 中各胺基酸係獨立地選自下列胺基酸之D-異構體：丙胺酸、 β -丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、色胺酸、瓜胺酸或纈胺酸。

【0273】 在一些實施例中， L^D 中各胺基酸係丙胺酸、 β -丙胺酸、甘胺酸、麩胺酸、異麩胺酸、異天冬胺酸、纈胺酸、瓜胺酸或天冬胺酸。

【0274】 在一項實施例中， L^D 包含 β -丙胺酸。

【0275】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(丙胺酸)。

【0276】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(麩胺酸)。

【0277】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(異麩胺酸)。

【0278】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(天冬胺酸)。

【0279】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(異天冬胺酸)。

【0280】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(纈胺酸)。

【0281】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(纈胺酸)-(丙胺酸)。

【0282】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(丙胺酸)-(丙胺酸)。

【0283】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(纈胺酸)-(瓜胺酸)。

【0284】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(纈胺酸)-(離胺酸)。

【0285】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(離胺酸)。

【0286】 在另一實施例中， L^D 包含(β -丙胺酸)-(甘胺酸)-(甘胺酸)-(甘胺酸)。

【0287】 在一些實施例中， L^D 包含：

- (i) (β -丙胺酸)-(丙胺酸)-(丙胺酸)；或
- (ii) (β -丙胺酸)-(纈胺酸)-(丙胺酸)。

【0288】 在一些實施例中，除一或多種胺基酸外， L^D 包含胺基甲酸酯鍵。

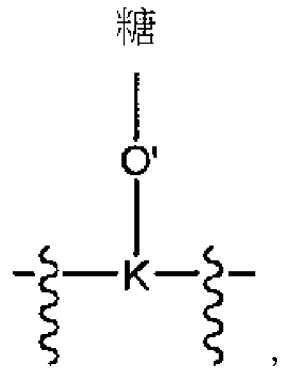
【0289】 在一些實施例中， L^D 可針對由特定酵素(例如，腫瘤相關蛋白酶)之酶促裂解在其等選擇性上進行設計及最佳化。

【0290】 在一些實施例中， L^D 包含一種鍵，該鍵之裂解係由組織蛋白酶B、C及D或胞漿素蛋白酶催化。

【0291】 在一些實施例中， L^D 包含糖可裂解位點。在一些此等實施

例中， L^D 包含糖部分(Su)，其經由氧糖苷鍵連接至自消除基團。「自消除基團」可為三官能化學部分，其可同時共價連接三個間隔之化學部分(即，糖部分(經由糖苷鍵)、藥物部分(直接或間接)及 M^A (直接或間接))。該糖苷鍵將可於靶位點處裂解以開始導致藥物之釋放之自消除反應順序。

【0292】 在一些實施例中， L^D 包含經由糖苷鍵(-O'-)連接至下式自消除基團(K)之糖部分(Su)：



其中該自消除基團(K)與藥物部分(直接或間接)形成共價鍵及亦與 M^A (直接或間接)形成共價鍵。自消除基團之實例係描述(例如)於WO 2015/057699中，該案之內容係以全文引用之方式併入本文中。

【0293】 在一些實施例中，當未連接至PBD藥物部分或在連接至PBD藥物部分之前時， L^D 包含官能基 W^D 。各 W^D 可獨立地係如針對 W^P 列舉之官能基。在一些實施例中，各 W^D 獨立地係：

- (1)

-SH 、

(2)

-SR^{1A} 、

(3)

-N_3 、

(4)

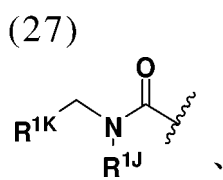
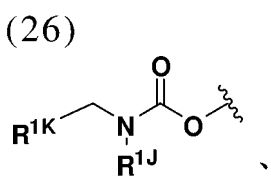
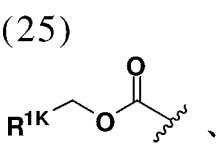
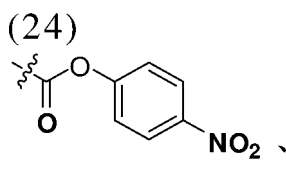
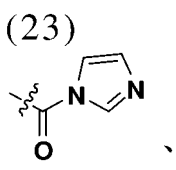
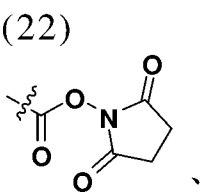
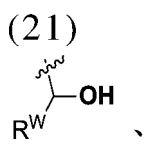
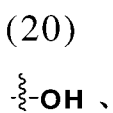
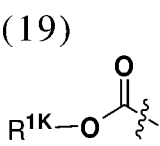
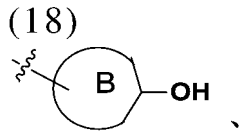
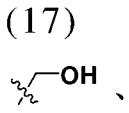
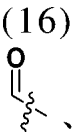
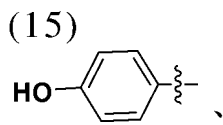
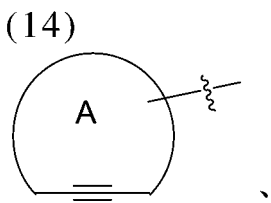
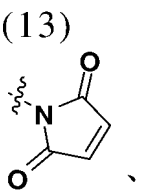
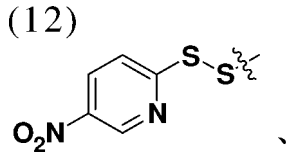
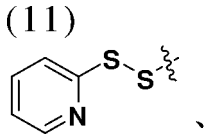
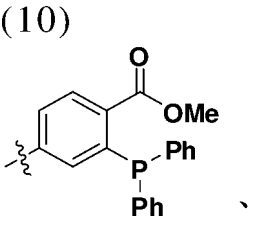
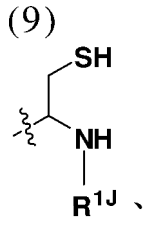
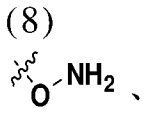
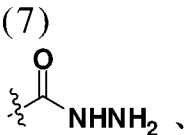
、

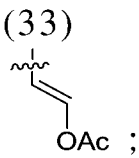
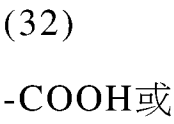
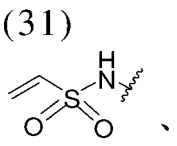
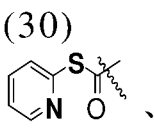
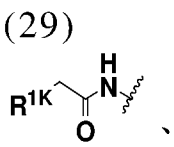
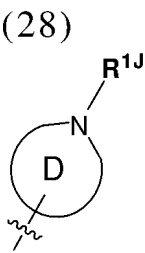
(5)

、

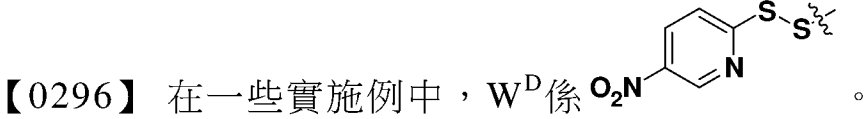
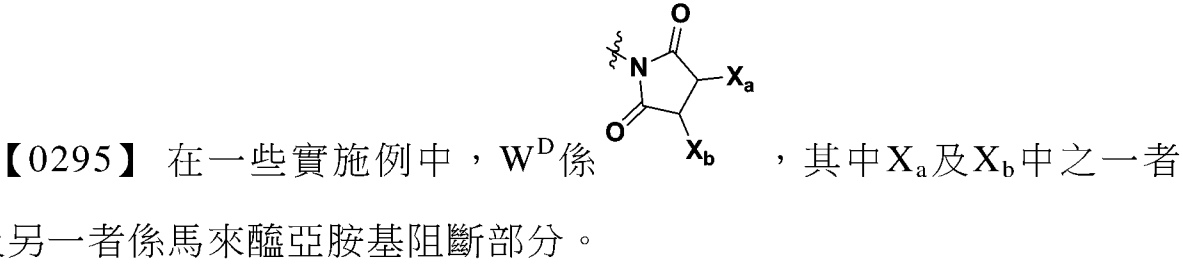
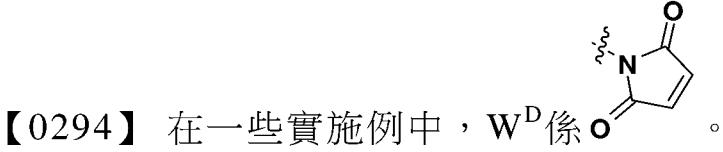
(6)

、





其中R^{1A}係硫保護基，環A及環B中之各者獨立地係環烷基或雜環烷基，R^w係脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分；環D係雜環烷基；R^{1J}係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分；及R^{1K}係脫離基(例如，鹵化物或RC(O)O⁻，其中R係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分)。



T'

【0297】 在一些實施例中，本發明之共軛物或支架中所包括之親水性基團(T')係水溶性及大體上非抗原性聚合物。親水性基團之實例包括(但不限於)多元醇、聚醚、聚陰離子、聚陽離子、多磷酸、多胺、多醣、多羥基化合物、聚離胺酸及其衍生物。親水性基團(T')之一端可經官能化使得其可藉助於不可裂解鍵聯或經由可裂解鍵聯共價結合至多官能連接子

或 M^A 連接子(例如，共價結合至 M^A 連接子中之胺基酸)。官能化可(例如)經由胺、硫醇、NHS酯、馬來醯亞胺、炔烴、疊氮化物、羰基或其他官能基。親水性基團(T')之其他末端(或終點)將係游離且不受束縛的。「不受束縛」意指該親水性基團(T')將不結合至另一部分，諸如D或藥物部分、可釋放組裝單元或本發明之共軛物或支架之其他組分。該親水性基團(T')之游離且不受束縛之末端可包括甲氧基、羧酸、醇或其他合適之官能基。該甲氧基、羧酸、醇或其他合適之官能基充當該親水性基團之末端或終點之封端。

【0298】 可裂解鍵聯係指當在血漿中循環時對裂解大體上不敏感但在細胞內或腫瘤內環境中對裂解敏感之鍵聯。不可裂解鍵聯係在任何生物環境中對裂解大體上不敏感之鍵聯。胺之化學水解、二硫化物之還原及肽鍵或糖苷鍵聯之酶促裂解係可裂解鍵聯之實例。親水性基團(T')之示例性結合係經由醯胺鍵聯、醚鍵聯、酯鍵聯、胺鍵聯、肟鍵聯、二硫鍵聯、肽鍵聯或三唑鍵聯。在一些實施例中，親水性基團(T')對多官能連接子或 M^A 連接子(例如，對 M^A 連接子中之胺基酸)之結合係經由醯胺鍵聯。

【0299】 對於其中本發明之共軛物或支架包含多於一個親水性基團之彼等實施例，該等多個親水性基團可為相同或不同之化學部分(例如，不同分子量、子單元數量或化學結構之親水性基團)。該等多個親水性基團可結合至多官能連接子或 M^A 連接子之單一結合位點或不同位點。

【0300】 親水性基團(T')之添加對所得共軛物之藥物動力學可有兩個潛在影響。所需影響係清除減少(及因此，曝露增加)，其產生自由藥物或藥物-連接子之經曝露之疏水性元件誘導之非特異性相互作用減少。第二個影響係非所需影響且係分佈之體積及速率之降低，其可產生自共軛物

之分子量之增加。增加親水性基團(T')之分子量增加共軛物之流體動力學半徑，導致降低之擴散率，此可減小該共軛物滲透至腫瘤內之能力。因為此等兩個競爭藥物動力學效應，所以需要使用親水性基團(T')，該親水性基團(T')足夠大以降低共軛物清除，因此增加血漿曝露，但亦不至於大到極大地減小其擴散率，此可減小該共軛物達成預期靶細胞群體之能力。

【0301】 在一些實施例中，親水性基團包括(但不限於)糖醇(亦稱為多元醇、多元醇、醛醇或醣醇，諸如肌醇、甘油、赤藻糖醇、蘇糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、核糖醇、半乳糖醇、甘露醇、山梨醇及類似物)或其衍生物(例如，胺基多元醇)、碳水化合物(例如，醣)、聚乙烯醇、基於碳水化合物之聚合物(例如，聚葡萄糖)、羥丙基甲基丙烯醯胺(HPMA)、聚環氧烷及/或其共聚物。

【0302】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含複數個羥基(「-OH」)，諸如併入單醣、寡醣、多醣及類似物之部分。在又另一實施例中，該親水性基團(T')包含複數個-(CR₅₈OH)-基團，其中R₅₈係氫或C₁₋₈烷基。

【0303】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含下列下式片段中之一或多者： $\text{---}\frac{1}{2}\text{NH-R}_{60}\text{---}(\text{CR}_{58}\text{OH})_{n1}\text{---R}_{61}$ ，其中

- n₁係自0至約6之整數；
- 各R₅₈獨立地係氫或C₁₋₈烷基；

R₆₀係鍵、C₁₋₆烷基連接子或-CHR₅₉-，其中R₅₉係H、烷基、環烷基或芳基烷基；

R₆₁係CH₂OR₆₂、COOR₆₂、-(CH₂)_{n2}COOR₆₂或經一或多個羥基取代之雜環烷基；

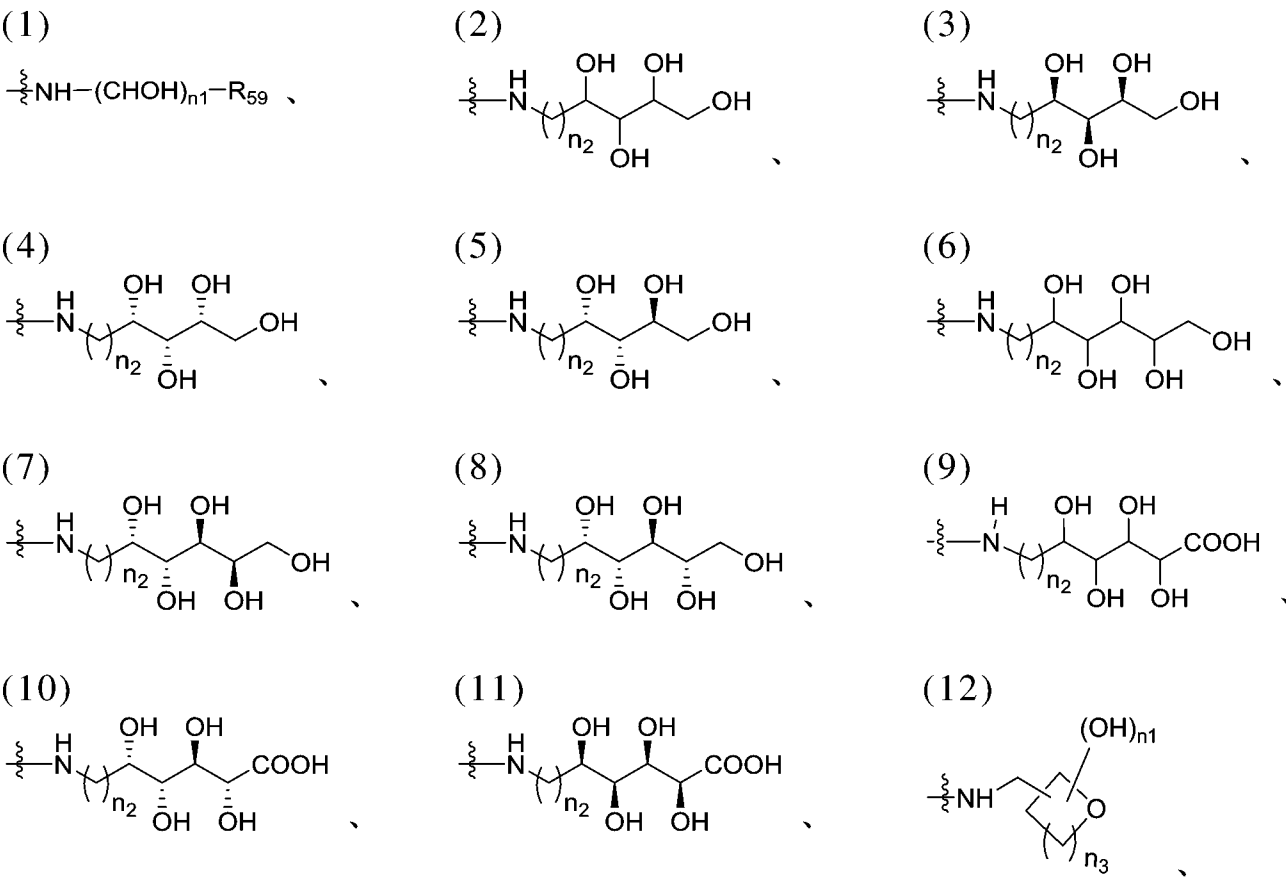
R₆₂係H或C₁₋₈烷基；及

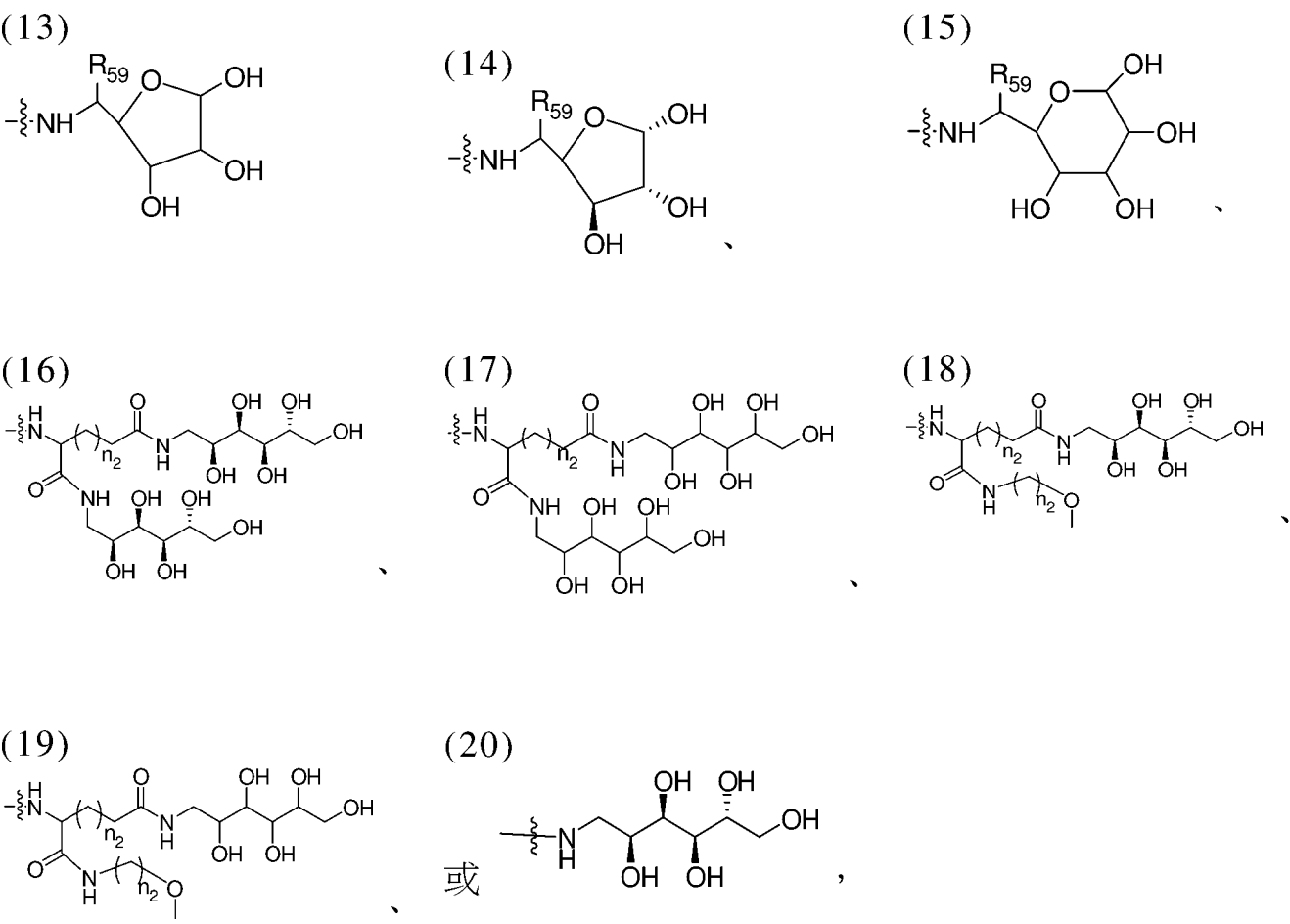
n₂係自1至約5之整數。

【0304】 在一些實施例中，R₅₈係氫，R₆₀係鍵或C₁₋₆烷基連接子，n₁係自1至約6之整數，及R₆₁係CH₂OH或COOH。在一些實施例中，R₅₈係氫，R₆₀係-CHR₅₉-，n₁係0，及R₆₁係經一或多個羥基取代之雜環烷基，例如，單醣。

【0305】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含葡苷基-胺、二胺或三胺。

【0306】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含下列片段或其立體異構體中之一或多者：





其中：

R₅₉係H、烷基、環烷基或芳基烷基；

n₁係自1至約6之整數；

n₂係自1至約5之整數；及

n₃係自約1至約3之整數。

【0307】 應瞭解本文預期親水性基團之所有立體化學形式。在一些實施例中，在上式中，親水性基團(T')可衍生自核糖、木糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖或其他糖且保留存在於彼等分子上之側鏈羥基及烷基之立體化學排佈。另外，應瞭解在前述式中，亦預期各種脫氧化合物。說明性地，當適用時，針對親水性基團預期下列特徵中之一或多者：

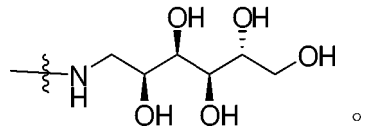
【0308】 在一些實施例中，n₃係2或3。

【0309】 在一些實施例中， n_1 係1、2或3。

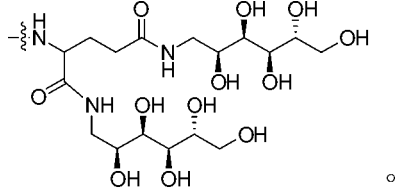
【0310】 在一些實施例中， n_2 係1。

【0311】 在一些實施例中， R_{59} 係氫。

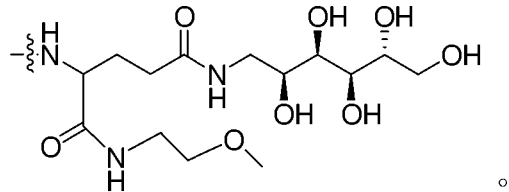
【0312】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含：



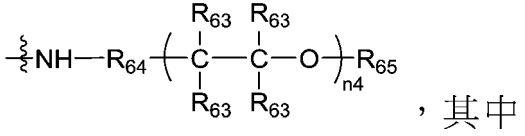
【0313】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含：



【0314】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含：



【0315】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含



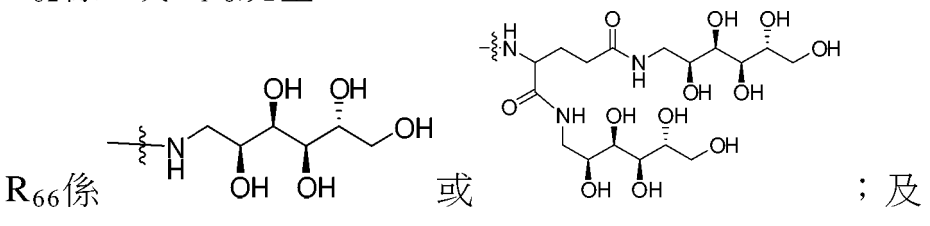
n_4 係自1至約25之整數；

各 R_{63} 獨立地係氫或 C_{1-8} 烷基；

R_{64} 係鍵或 C_{1-8} 烷基連接子；

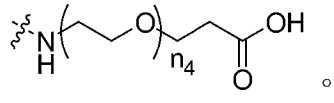
R_{65} 係H、 C_{1-8} 烷基、 $-(CH_2)_{n_2}COOR_{62}$ 或 $-(CH_2)_{n_2}COR_{66}$ ；

R_{62} 係H或 C_{1-8} 烷基；



n_2 係自1至約5之整數。

【0316】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含：

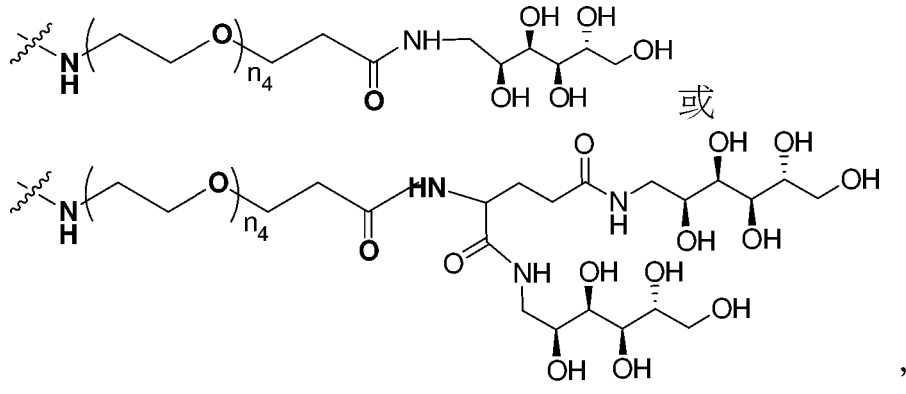


【0317】 在一些實施例中， n_4 係自約2至約20、自約4至約16、自約6至約12、自約8至約12之整數。

【0318】 在一些實施例中， n_4 係6、7、8、9、10、11或12。

【0319】 在一些實施例中， n_4 係8或12。

【0320】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含：



【0321】 其中 n_4 係自約2至約20、自約4至約16、自約6至約12、自約8至約12之整數。

【0322】 在一些實施例中， n_4 係6、7、8、9、10、11或12。

【0323】 在一些實施例中， n_4 係8或12。

【0324】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含聚醚，例如，聚烷二醇(PAO)。PAO包括(但不限於)低碳數環氧烷之聚合物，特定言之環氧乙烷之聚合物，諸如，例如，環氧丙烷、聚丙二醇、聚乙二醇(PEG)、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物及其嵌段共聚物。在其他實施例中，該聚烷二醇係聚乙二醇(PEG)包括(但不限於)多分散性PEG、單分散性PEG及離散PEG。多分散性PEG係尺寸及分子量之非均質混合物，而單分散性PEG係

通常純化自非均質混合物且因此提供單鏈長度及分子量。在另一實施例中，該等PEG單元係離散PEG，其等提供具有確定及規定鏈長度之單分子。在一些實施例中，該聚乙二醇係mPEG。

【0325】 在一些實施例中，親水性基團(T')包含PEG單元，其包含一或多個聚乙二醇鏈。該等聚乙二醇鏈可連接在一起，例如，呈直鏈、分支鏈或星形構型。該PEG單元除包含重複聚乙二醇子單元外亦可含有非PEG材料(例如，以促進多個PEG鏈對彼此之偶合或促進對胺基酸之偶合)。非PEG材料係指該PEG鏈中之原子不為重複-CH₂CH₂O-子單元之一部分。在一項實施例中，該PEG鏈可包含經由非PEG元件彼此連接之兩個單體PEG鏈。在另一實施例中，該PEG單元可包含結合至中心核之兩個直鏈PEG鏈，該中心核結合至胺基酸(即，該PEG單元本身為分支鏈)。

【0326】 PEG單元可經由反應性基團共價結合至多官能連接子或M^A連接子(例如，結合至M^A連接子中的胺基酸)。反應性基團係彼等其中可結合經活化之PEG分子者(例如，游離之胺基或羧基)。在一些實施例中，N端胺基酸及離胺酸(K)具有游離之胺基；及C端胺基酸殘基具有游離羧基。巯基(例如，如在半胱胺酸殘基上發現之巯基)亦可用作反應性基團用於結合PEG。

【0327】 在一些實施例中，PEG單元可藉由使用具有不同反應性部分之甲氧基化PEG (「mPEG」)結合至多官能連接子或M^A連接子(例如，結合至M^A連接子中的胺基酸)，該等反應性部分包括(但不限於)琥珀醯亞胺琥珀酸酯(SS)、琥珀醯亞胺碳酸酯(SC)、mPEG-亞胺酸酯、對硝基苯基碳酸酯(NPC)、琥珀醯亞胺丙酸酯(SPA)及三聚氰化氰。mPEG之實例包括(但不限於) mPEG-琥珀醯亞胺琥珀酸酯(mPEG-SS)、mPEG₂-琥珀醯亞

胺琥珀酸酯(mPEG₂-SS)、mPEG-琥珀醯亞胺碳酸酯(mPEG-SC)、mPEG₂-琥珀醯亞胺碳酸酯(mPEG₂-SC)、mPEG-亞胺酸酯、mPEG-對硝基苯基碳酸酯(mPEG-NPC)、mPEG-亞胺酸酯、mPEG₂-對硝基苯基碳酸酯(mPEG₂-NPC)、mPEG-琥珀醯亞胺丙酸酯(mPEG-SPA)、mPEG₂-琥珀醯亞胺丙酸酯(mPEG₂-SPA)、mPEG-N-羥基-琥珀醯亞胺(mPEG-NHS)、mPEG₂-N-羥基-琥珀醯亞胺(mPEG₂-NHS)、mPEG-三聚氯化氰、mPEG₂-三聚氯化氰、mPEG₂-離胺醇-NPC及mPEG₂-Lys-NHS。可使用各種各樣的PEG種類，且可使用大體上任何合適之反應性PEG試劑。在一些實施例中，該反應性PEG試劑將導致一經結合至多官能連接子或M^A連接子(例如，結合至M^A連接子中的胺基酸)即形成胺基甲酸酯或醯胺鍵。該等反應性PEG試劑包括(但不限於) mPEG₂-N-羥基-琥珀醯亞胺(mPEG₂-NHS)、雙官能PEG丙醛(mPEG₂-ALD)、多臂PEG、含有馬來醯亞胺之PEG(mPEG(MAL)₂、mPEG₂(MAL))、mPEG-NH₂、mPEG-琥珀醯亞胺丙酸酯(mPEG-SPA)、mPEG丁酸之琥珀醯亞胺(mPEG-SBA)、mPEG-硫酯、mPEG-雙重酯、mPEG-BTC、mPEG-ButyrALD、mPEG-乙醛二乙基縮醛(mPEG-ACET)、雜官能PEG(例如，NH₂-PEG-COOH、Boc-PEG-NHS、Fmoc-PEG-NHS、NHS-PEG-乙烯基磺(NHS-PEG-VS)或NHS-PEG-MAL)、PEG丙烯酸酯(ACRL-PEG-NHS)、PEG-磷脂質(例如，mPEG-DSPE)、SUNBRITE™系列之多臂PEG，包括藉由由熟習此項技術者所選之化學活化之基於甘油之PEG，任何經SUNBRITE活化之PEG(包括(但不限於)羧基-PEG、p-NP-PEG、Tresyl-PEG、醛PEG、縮醛-PEG、胺基-PEG、硫醇-PEG、馬來醯亞胺基-PEG、羥基-PEG-胺、胺基-PEG-COOK羥基-PEG-醛、羧酸酐型-PEG、官能化PEG-磷脂質，及其他類似

及/或合適之反應性PEG。

【0328】 在一些實施例中，該PEG單元包含至少6個子單元、至少7個子單元、至少8個子單元、至少9個子單元、至少10個子單元、至少11個子單元、至少12個子單元、至少13個子單元、至少14個子單元、至少15個子單元、至少16個子單元、至少17個子單元、至少18個子單元、至少19個子單元、至少20個子單元、至少21個子單元、至少22個子單元、至少23個子單元或至少24個子單元。在一些此等實施例中，該PEG單元包含不超過約72個子單元。

【0329】 在一些實施例中，該PEG單元包含至少6個子單元、至少7個子單元、至少8個子單元、至少9個子單元、至少10個子單元、至少11個子單元、至少12個子單元、至少13個子單元、至少14個子單元、至少15個子單元、至少16個子單元、至少17個子單元、至少18個子單元、至少19個子單元、至少20個子單元、至少21個子單元、至少22個子單元、至少23個子單元或至少24個子單元。

【0330】 在一些實施例中，該PEG單元包含至少6個子單元、至少7個子單元、至少8個子單元、至少9個子單元、至少10個子單元、至少11個子單元、至少12個子單元、至少13個子單元、至少14個子單元、至少15個子單元、至少16個子單元、至少17個子單元或至少18個子單元。

【0331】 在一些實施例中，該PEG單元包含至少6個子單元、至少7個子單元、至少8個子單元、至少9個子單元、至少10個子單元、至少11個子單元或至少12個子單元。

【0332】 在一些實施例中，該PEG單元包含至少8個子單元、至少9個子單元、至少10個子單元、至少11個子單元或至少12個子單元。

【0333】 在一些實施例中，該PEG單元包含至少6個子單元、至少7個子單元或至少8個子單元。

【0334】 在一些實施例中，該PEG單元包含一或多個直鏈PEG鏈，其等各具有至少2個子單元、至少3個子單元、至少4個子單元、至少5個子單元、至少6個子單元、至少7個子單元、至少8個子單元、至少9個子單元、至少10個子單元、至少11個子單元、至少12個子單元、至少13個子單元、至少14個子單元、至少15個子單元、至少16個子單元、至少17個子單元、至少18個子單元、至少19個子單元、至少20個子單元、至少21個子單元、至少22個子單元、至少23個子單元或至少24個子單元。在另一實施例中，該PEG單元包含總計至少6個子單元、至少8個子單元、至少10個子單元或至少12個子單元。在一些此等實施例中，該PEG單元包含不超過總計約72個子單元，較佳不超過總計約36個子單元。

【0335】 在一些實施例中，該PEG單元包含總計自4至72、4至60、4至48、4至36或4至24個子單元、自5至72、5至60、5至48、5至36或5至24個單元、自6至72、6至60、6至48、6至36或自6至24個單元、自7至72、7至60、7至48、7至36或7至24個單元、自8至72、8至60、8至48、8至36或8至24個單元、自9至72、9至60、9至48、9至36或9至24個單元、自10至72、10至60、10至48、10至36或10至24個單元、自11至72、11至60、11至48、11至36或11至24個單元、自12至72、12至60、12至48、12至36或12至24個單元、自13至72、13至60、13至48、13至36或13至24個單元、自14至72、14至60、14至48、14至36或14至24個單元、自15至72、15至60、15至48、15至36或15至24個單元、自16至72、16至60、16至48、16至36或16至24個單元、自17至72、17至60、17至48、17至36或

17至24個單元、自18至72、18至60、18至48、18至36或18至24個單元、自19至72、19至60、19至48、19至36或19至24個單元、自20至72、20至60、20至48、20至36或20至24個單元、自21至72、21至60、21至48、21至36或21至24個單元、自22至72、22至60、22至48、22至36或22至24個單元、自23至72、23至60、23至48、23至36或23至24個單元或自24至72、24至60、24至48、24至36或24個子單元。

【0336】 在一些實施例中，該PEG單元包含一或多個直鏈PEG鏈，其等具有總計自4至72、4至60、4至48、4至36或4至24個子單元、自5至72、5至60、5至48、5至36或5至24個子單元、自6至72、6至60、6至48、6至36或6至24個子單元、自7至72、7至60、7至48、7至36或7至24個子單元、自8至72、8至60、8至48、8至36或8至24個子單元、自9至72、9至60、9至48、9至36或9至24個子單元、自10至72、10至60、10至48、10至36或10至24個子單元、自11至72、11至60、11至48、11至36或11至24個子單元、自12至72、12至60、12至48、12至36或12至24個子單元、自13至72、13至60、13至48、13至36或13至24個子單元、自14至72、14至60、14至48、14至36或14至24個子單元、自15至72、15至60、15至48、15至36或15至24個子單元、自16至72、16至60、16至48、16至36或16至24個子單元、自17至72、17至60、17至48、17至36或17至24個子單元、自18至72、18至60、18至48、18至36或18至24個子單元、自19至72、19至60、19至48、19至36或19至24個子單元、自20至72、20至60、20至48、20至36或20至24個子單元、自21至72、21至60、21至48、21至36或21至24個子單元、自22至72、22至60、22至48、22至36或22至24個子單元、自23至72、23至60、23至48、23至36或23至24個子單元或

自24至72、24至60、24至48、24至36或24個子單元。

【0337】 在一些實施例中，該PEG單元係衍生之直鏈單一PEG鏈，其具有至少2個子單元、至少3個子單元、至少4個子單元、至少5個子單元、至少6個子單元、至少7個子單元、至少8個子單元、至少9個子單元、至少10個子單元、至少11個子單元、至少12個子單元、至少13個子單元、至少14個子單元、至少15個子單元、至少16個子單元、至少17個子單元、至少18個子單元、至少19個子單元、至少20個子單元、至少21個子單元、至少22個子單元、至少23個子單元或至少24個子單元。

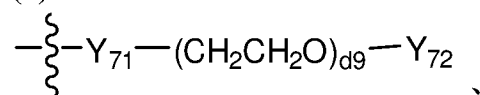
【0338】 在一些實施例中，該PEG單元係衍生之直鏈單一PEG鏈，其具有自6至72、6至60、6至48、6至36或6至24個子單元、自7至72、7至60、7至48、7至36或7至24個子單元、自8至72、8至60、8至48、8至36或8至24個子單元、自9至72、9至60、9至48、9至36或9至24個子單元、自10至72、10至60、10至48、10至36或10至24個子單元、自11至72、11至60、11至48、11至36或11至24個子單元、自12至72、12至60、12至48、12至36或12至24個子單元、自13至72、13至60、13至48、13至36或13至24個子單元、自14至72、14至60、14至48、14至36或14至24個子單元、自15至72、15至60、15至48、15至36或15至24個子單元、自16至72、16至60、16至48、16至36或16至24個子單元、自17至72、17至60、17至48、17至36或17至24個子單元、自18至72、18至60、18至48、18至36或18至24個子單元、自19至72、19至60、19至48、19至36或19至24個子單元、自20至72、20至60、20至48、20至36或20至24個子單元、自21至72、21至60、21至48、21至36或21至24個子單元、自22至72、22至60、22至48、22至36或22至24個子單元、自23至72、23至60、23至

48、23至36或23至24個子單元或自24至72、24至60、24至48、24至36或24個子單元。

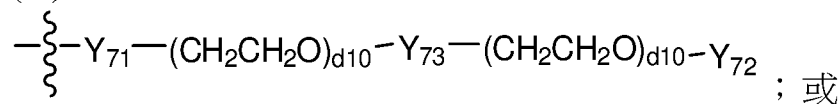
【0339】 在一些實施例中，該PEG單元係衍生之直鏈單一PEG鏈，其具有自2至72、2至60、2至48、2至36或2至24個子單元、自2至72、2至60、2至48、2至36或2至24個子單元、自3至72、3至60、3至48、3至36或3至24個子單元、自3至72、3至60、3至48、3至36或3至24個子單元、自4至72、4至60、4至48、4至36或4至24個子單元、自5至72、5至60、5至48、5至36或5至24個子單元。

【0340】 在一些實施例中，直鏈PEG單元係：

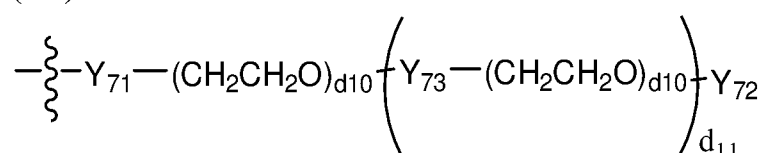
(i)



(ii)



(iii)



其中：

波浪線表示結合至多官能連接子或 M^A 連接子(例如，結合至 M^A 連接子中的胺基酸)之結合位點；

Y_{71} 係PEG結合單元；

Y_{72} 係PEG封端單元；

Y_{73} 係PEG偶合單元(即，用於將多個PEG子單元鏈偶合在一起)；

d_9 係自2至72，較佳自4至72，更佳自6至72、自8至72、自10至72、

自12至72或自6至24之整數；

各 d_{10} 獨立地係自1至72之整數；

d_{11} 係自2至5之整數。

【0341】 在一些實施例中，PEG單元中有至少6個、較佳至少8個、至少10個或至少12個PEG子單元。在一些實施例中，PEG單元中有不超過72個或36個PEG子單元。

【0342】 在一些實施例中， d_9 係8或約8、12或約12、24或約24。

【0343】 在一些實施例中，各 Y_{72} 獨立地係- 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) $_2$ 。

【0344】 在一些實施例中， Y_{72} 係- 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 。

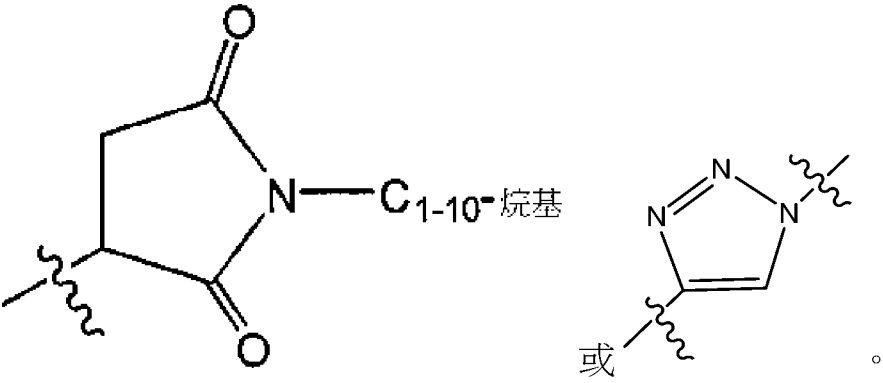
【0345】 PEG偶合單元係PEG單元之一部分且係非PEG材料，其用於連接重複 CH_2CH_2O -子單元之兩個或更多個鏈。在一些實施例中，該PEG偶合單元 Y_{73} 係- C_{2-10} 烷基- $C(O)-NH$ -、- C_{2-10} 烷基- $NH-C(O)-$ 、- C_{2-10} 烷基- NH -、- C_{2-10} 烷基- $C(O)-$ 、- C_{2-10} 烷基-O-或- C_{2-10} 烷基-S-。

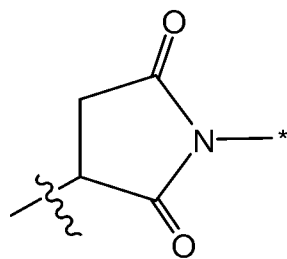
【0346】 在一些實施例中，各 Y_{73} 獨立地係- C_{1-10} 烷基- $C(O)-NH$ -、- C_{1-10} 烷基- $NH-C(O)-$ 、- C_{2-10} 烷基- NH -、- C_{2-10} 烷基-O-、- C_{1-10} 烷基-S-或- C_{1-10} 烷基- NH -。

【0347】 PEG結合單元係PEG單元之一部分且用於將該PEG單元連接至多官能連接子或 M^A 連接子(例如，連接至 M^A 連接子中的胺基酸)。在一些實施例中，該胺基酸具有與該PEG單元形成鍵之官能基。用於將該PEG單元結合至胺基酸之官能基包括巯基以形成雙硫鍵或硫醚鍵，包括

醛、酮或肼基以形成脎鍵，包括羧基以形成脒鍵，包括羧基或胺基以形成肽鍵，包括羧基或羧基以形成酯鍵，包括磺酸以形成磺醯胺鍵，包括醇以形成胺基甲酸酯鍵，及包括胺以形成磺醯胺鍵或胺基甲酸酯鍵或醯胺鍵。因此，該PEG單元可結合至胺基酸，例如，經由二硫、硫醚、脎、脒、肽、酯、磺醯胺、胺基甲酸酯或醯胺鍵。通常，當適用時，用於結合該PEG單元之反應可為環加成、加成、加成/消除或取代反應或其組合。

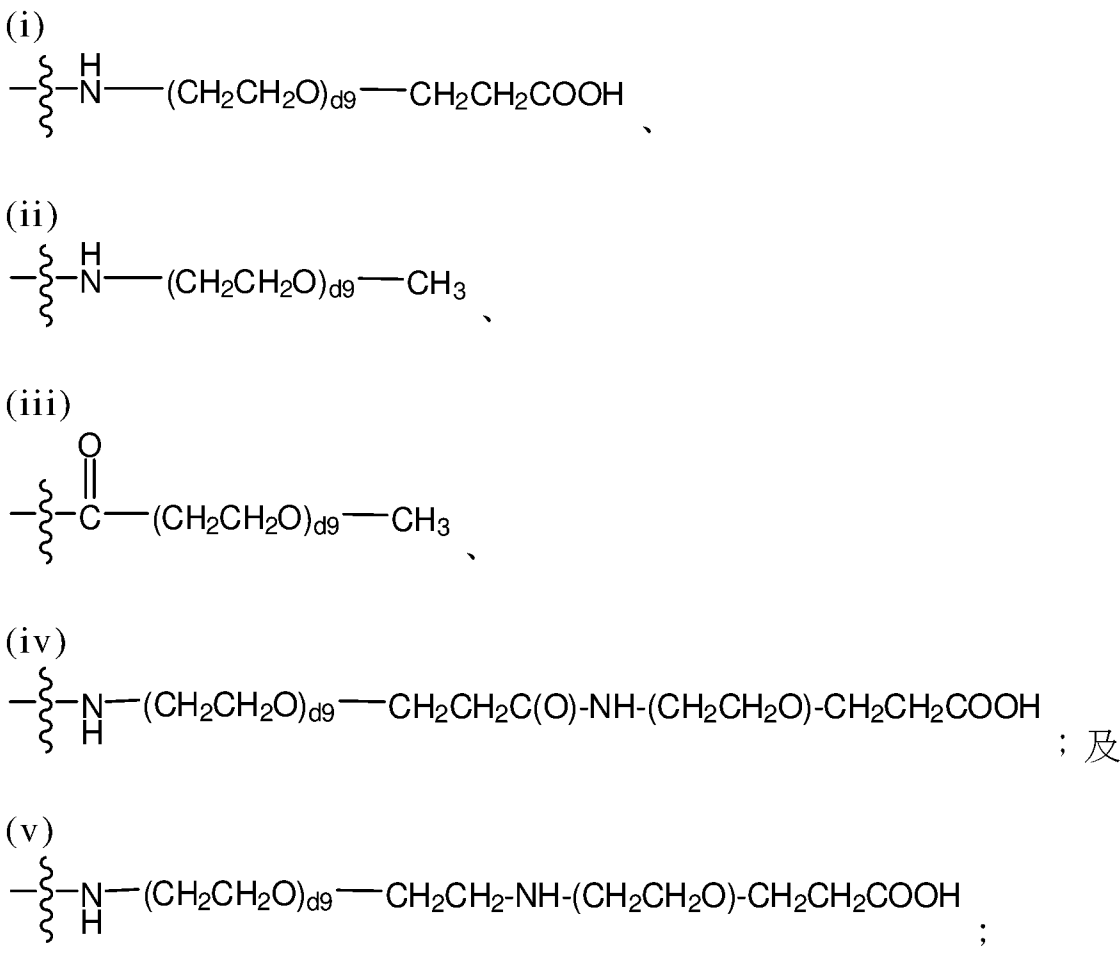
【0348】 在一些實施例中，該PEG結合單元Y₇₁係鍵、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR₅-、-C(O)O-、-C(O)-C₁₋₁₀烷基、-C(O)-C₁₋₁₀烷基-O-、-C(O)-C₁₋₁₀烷基-CO₂-、-C(O)-C₁₋₁₀烷基-NR₅-、-C(O)-C₁₋₁₀烷基-S-、-C(O)-C₁₋₁₀烷基-C(O)-NR₅-、-C(O)-C₁₋₁₀烷基-NR₅-C(O)-、-C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₁₀烷基-O-、-C₁₋₁₀烷基-CO₂-、-C₁₋₁₀烷基-NR₅-、-C₁₋₁₀烷基-S-、-C₁₋₁₀烷基-C(O)-NR₅-、-C₁₋₁₀烷基-NR₅-C(O)-、-CH₂CH₂SO₂-C₁₋₁₀烷基、-CH₂C(O)-C₁₋₁₀烷基、=N-(O或N)-C₁₋₁₀烷基-O-、=N-(O或N)-C₁₋₁₀烷基-NR₅-、=N-(O或N)-C₁₋₁₀烷基-CO₂-、=N-(O或N)-C₁₋₁₀烷基-S-、



【0349】 在一些實施例中，Y₇₁係-NH-、-C(O)-、三唑基、-S-或馬來醯亞胺基-基團，諸如 ，其中波浪線表示結合至多官能

連接子或M^A連接子(例如，結合至M^A連接子中的胺基酸)及星號表示於該PEG單元內之結合位點。

【0350】 直鏈PEG單元之實例包括(但不限於)：



其中波浪線表示結合至M^A連接子之結合位點(例如，結合至M^A連接子中的胺基酸)，及各d₉獨立地係自4至24、6至24、8至24、10至24、12至24、14至24或16至24之整數。

【0351】 在一些實施例中，d₉係約8、約12或約24。

【0352】 在一些實施例中，該PEG單元係自約300道耳頓至約5千道耳頓；自約300道耳頓至約4千道耳頓；自約300道耳頓至約3千道耳頓；自約300道耳頓至約2千道耳頓；或自約300道耳頓至約1千道耳頓。在一些此等態樣中，該PEG單元具有至少6個子單元或至少8、10或12個子單

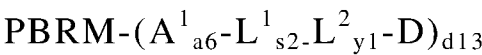
元。在一些實施例中，該PEG單元具有至少6個子單元或至少8、10或12個子單元，但不超過72個子單元，較佳不超過36個子單元。

【0353】 合適之聚乙二醇可於聚合物分子之各端具有游離羥基，或可具有一個經低碳數烷基(例如，甲基)醚化之羥基。亦適用於實踐本發明係具有可酯化羰基之聚乙二醇之衍生物。聚乙二醇係以商標名稱PEG購得，通常作為由平均分子量表徵之聚合物之混合物。以具有自約300至約5000之平均分子量之聚乙二醇較佳，彼等具有自約600至約1000之平均分子量者係特別佳。

【0354】 適用於本文揭示之共軛物、支架及方法之親水性基團之其他實例可參見(例如)US 8,367,065，第13卷；US 8524696，第6卷；WO2015/057699及WO 2014/062697中，其等中之各者之內容係以全文引用之方式併入本文中。

抗體-藥物共軛物(ADC) II型

【0355】 在一些實施例中，本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))係具有式(III)：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之識別分子；

D在每次出現時獨立地係PBD藥物部分；

A^1 係伸展單元；

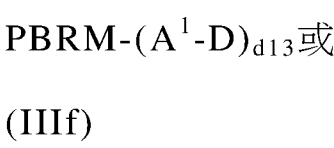
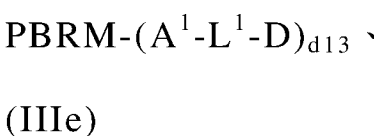
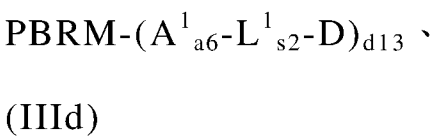
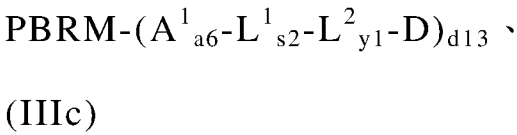
a_6 係整數1或2；

L^1 係特異性單元；

L^2 係間隔單元；
 y_1 係整數0、1或2；及
 d_{13} 係自約1至約14之整數。

【0358】 在一些實施例中，式(IIIa)至(IIIb)中之任何一者之共軛物包括其中針對PBRM、D、 A^1 、 a_6 、 L^1 、 s_6 、 L^2 、 y_1 及 d_{13} 中之一者定義之部分中之各者可與針對PBRM、D、 A^1 、 a_6 、 L^1 、 s_6 、 L^2 、 y_1 及 d_{13} 中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

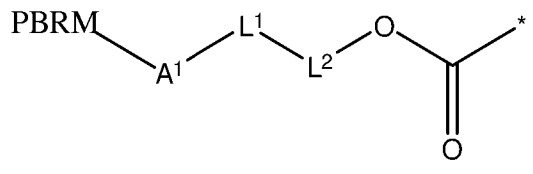
【0359】 在一些實施例中，本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))係具有式(IIIc)至(IIIf)中之任何一者：



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中PBRM、 A^1 、 a_6 、 L^1 、 s_2 、 L^2 、 y_1 、D及 d_{13} 係如本文定義。

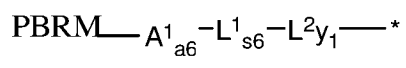
【0360】 在一些實施例中，式(IIIc)至(IIIf)中之任何一者之共軛物包括其中針對PBRM、 A^1 、 a_6 、 L^1 、 s_2 、 L^2 、 y_1 、D及 d_{13} 中之一者定義之部分中之各者可與針對PBRM、 A^1 、 a_6 、 L^1 、 s_2 、 L^2 、 y_1 、D及 d_{13} 中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0361】 在一些實施例中，該PBRM特異性結合至靶細胞表面上之靶分子。示例性式係：



其中星號表示結合至藥物部分(D)之結合點，PBRM係靶向部分，L¹係特異性單元，A¹係將L¹連接至該PBRM之伸展單元，L²係間隔單元，其係共價鍵、自消除基團或與-OC(=O)-一起形成自消除基團，及L²係可選。視需要，-OC(=O)-可視為L¹或L²之一部分。

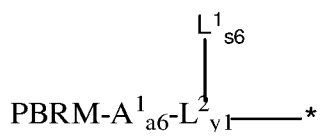
【0362】 在一些實施例中，該PBRM特異性結合至靶細胞表面上之靶分子。示例性式係：



其中星號表示結合至藥物部分(D)之結合點，PBRM係靶向部分，L¹係特異性單元，A¹係將L¹連接至該PBRM之伸展單元，L²係間隔單元，其係共價鍵或自消除基團，及a₆係整數1或2，s₆係整數0、1或2，及y₁係整數0、1或2。

【0363】 在上文實施例中，L¹可為可裂解特異性單元，且可被稱為「觸發器」，當自消除基團存在時，在裂解時活化自消除基團L²。當特異性單元L¹裂解，或L¹與L²之間的鍵聯(即，共價鍵)裂解時，自消除基團釋放PBD藥物部分(D)。

【0364】 在一些實施例中，該PBRM特異性結合至靶細胞表面上之靶分子。示例性式係：



其中星號表示結合至PBD藥物部分(D)之結合點，PBRM係靶向部

分， L^1 係連接至 L^2 之特異性單元， A^1 係將 L^2 連接至該PBRM之伸展單元， L^2 係自消除基團，及 a_6 係整數1或2， s_6 係整數0、1或2，及 y_1 係整數0、1或2。

【0365】 在本文討論之各種實施例中， L^1 及 L^2 之性質可廣泛地變化。此等基團係基於其等特徵進行選擇，此可由共軛物遞送至的位點之情況進行部分說明。在特異性單元 L^1 係可裂解之情況下， L^1 之結構及/或序列係經選擇使得其藉由靶位點(例如，靶細胞)存在之酵素之作用裂解。亦可使用可藉由pH (例如，酸或鹼不穩定)、溫度或一經照射(例如，光不穩定)之變化裂解之 L^1 單元。可在還原或氧化條件下裂解之 L^1 單元亦可發現用於本發明之共軛物中。

【0366】 在一些實施例中， L^1 可包含一個胺基酸或胺基酸之連續序列。該胺基酸序列可係用於酵素之靶受質。

【0367】 在一些實施例中， L^1 可藉由酵素之作用裂解。在一項實施例中，該酵素係酯酶或肽酶。在一些實施例中， L^1 可由溶酶體蛋白酶(諸如，例如，組織蛋白酶)裂解。

【0368】 在一些實施例中， L^2 係存在的並與 $-C(=O)O-$ 一起形成自消除基團。在一些實施例中， $-C(=O)O-$ 亦係自消除基團。

【0369】 在一些實施例中，在 L^1 可藉由酵素之作用裂解且 L^2 係存在的情況下，該酵素裂解 L^1 與 L^2 之間的鍵，藉此該(等)自消除基團釋放藥物部分。

【0370】 在一些實施例中， L^1 及 L^2 在存在之情況下可由選自以下之鍵連接：(i) $-C(=O)NH$ ；(ii) $-C(=O)O-$ ；(iii) $-NHC(=O)-$ ；(iv) $-OC(=O)-$ ；(v) $-OC(=O)O-$ ；(vi) $-NHC(=O)O-$ ；(vii) $-OC(=O)NH-$ ；

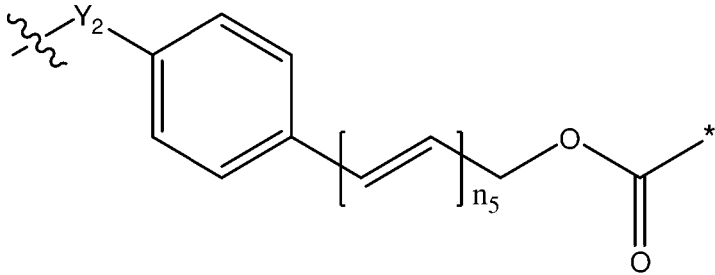
(viii) -NHC(=O)NH- ；及(ix) -O- (醚苷鍵)。

【0371】 在一些實施例中，連接至L²之L¹之胺基可為胺基酸之N端或可衍生自胺基酸側鏈(例如，離胺酸胺基酸側鏈)之胺基。

【0372】 在一些實施例中，連接至L²之L¹之羧基可為胺基酸之C端或可衍生自胺基酸側鏈(例如，麩胺酸胺基酸側鏈)之羧基。

【0373】 在一些實施例中，連接至 L^2 之 L^1 之羥基可衍生自胺基酸側鏈(諸如，例如，絲胺酸胺基酸側鏈)之羥基。

【0374】 在一些實施例中，-C(=O)O-及L²一起形成以下之基團：

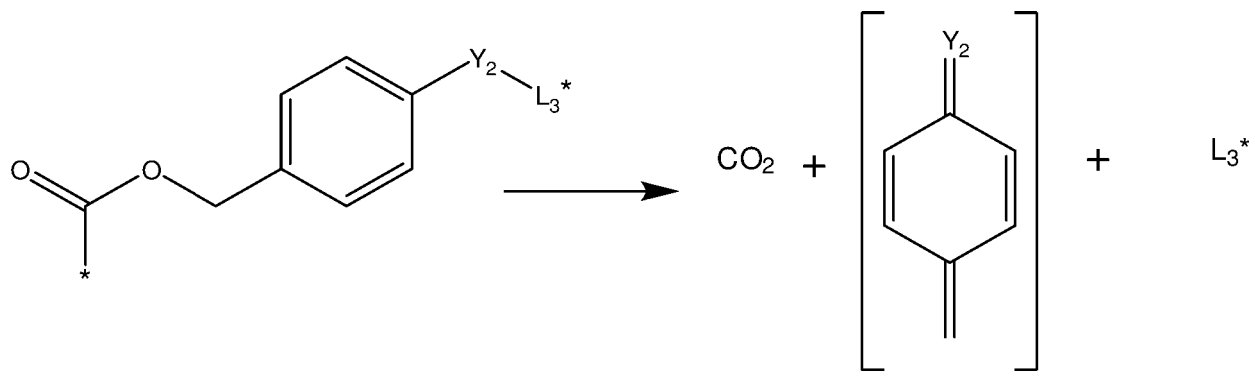


其中星號表示結合至藥物部分之結合點，波浪線表示結合至L¹之結合點，Y₂係-N(H)-、-O-、-C(=O)N(H)-或-C(=O)O-，及n₅係自0至3之整數。伸苯基環係視需要經如本文描述之一、二或三個取代基取代。

【0375】 在一些實施例中，Y₂係NH。

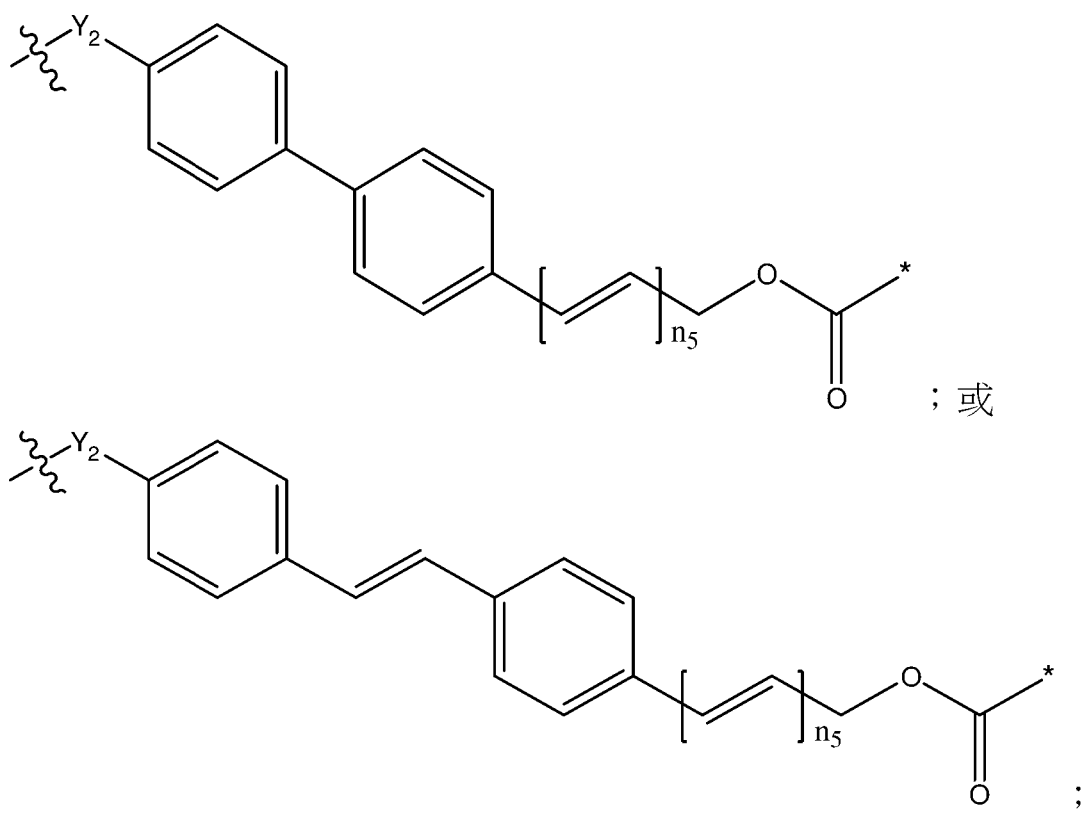
【0376】 在一些實施例中， n_5 係0或1。較佳地， n_5 係0。

【0377】 在一些實施例中，當Y₂係NH且n₅係0時，自消除基團可被稱為對胺基苯甲基羰基連接子(PABC)。當連接子中之遠程位點經活化時，該自消除基團將容許藥物部分(即，PBD)之釋放，沿如下文顯示之線進行(就n₅=0而言)：



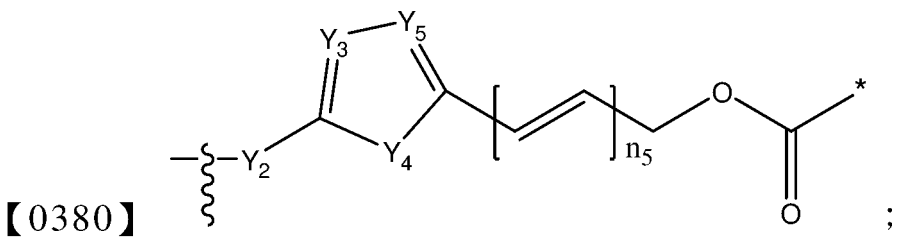
其中星號表示對藥物之結合， L^3 係連接子之剩餘部分之活化形式且未顯示經釋放之藥物部分。此等基團具有將活化位點自藥物分離之優點。

【0378】 在一些實施例中， $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 及 L^2 一起形成選自以下之基團：



其中星號、波浪線、 Y_2 及 n_5 係如上文定義。各伸苯基環係視需要經如本文描述之一、二或三個取代基取代。在一項實施例中，具有 Y_1 取代基之伸苯基環係視需要經取代及無 Y_1 取代基之伸苯基環係未經取代。

【0379】 在一些實施例中， $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 及 L^2 一起形成選自以下之基團：



其中星號、波浪線、Y₂及n₅係如本文定義，Y₄係O、S或NR，Y₃係N、CH或CR，及Y₅係N、CH或CR。

【0381】 在一些實施例中，Y₃係N。

【0382】 在一些實施例中，Y₃係CH。

【0383】 在一些實施例中，Y₄係O或S。

【0384】 在一些實施例中，Y₅係CH。

【0385】 在一些實施例中，L¹與L²之間的共價鍵係組織蛋白酶不穩定(例如，可裂解)之鍵。

【0386】 在一些實施例中，L¹包含二肽。該二肽中之胺基酸可為天然胺基酸及非天然胺基酸之任何組合。在一些實施例中，該二肽包含天然胺基酸。當該連接子係組織蛋白酶不穩定之連接子時，該二肽係用於組織蛋白酶介導之裂解之作用位點。然後，該二肽係用於組織蛋白酶之識別位點。

【0387】 在一些實施例中，二肽-NH-X₅-X₆-CO-中之基團-X₅-X₆-係選自：(i) -Phe-Lys-；(ii) -Val-Ala；(iii) -Val-Lys-；(iv) -Ala-Lys；(v) -Ala-Ala；(vi) -Val-Cit；(vii) -Phe-Cit；(viii) -Leu-Cit；(ix) -Ile-Cit-Phe-Arg-及(x) -Trp-Cit-；其中Cit係瓜胺酸。在此二肽中，-NH-係X₅之胺基，及CO係X₆之羰基。

【0388】 在一些實施例中，二肽中之基團-X₅-X₆-係選自：(i) -Phe-Lys-、(ii) -Val-Ala-、(iii) -Ala-Ala-、(iv) -Val-Lys-、(v) -Ala-Lys-及

(vi) -Val-Cit-。

【0389】 在一些實施例中，二肽中之基團-X₅-X₆-係-Phe-Lys-、Val-Cit-、-Ala-Ala-或-Val-Ala-。

【0390】 受關注之其他二肽組合包括：(i) -Gly-Gly-、(ii) -Pro-Pro-及(iii) -Val-Glu-。

【0391】 可使用其他二肽組合，包括彼等由Dubowchik等人描述者，其係以引用之方式併入本文中。

【0392】 在一些實施例中，視需要，胺基酸側鏈係經化學保護。該側鏈保護基可係如下文討論之基團。受保護之胺基酸序列可由酵素裂解。在一些實施例中，包含受Boc側鏈保護之Lys殘基之二肽序列可由組織蛋白酶裂解。

【0393】 用於胺基酸之側鏈之保護基已為此項技術中熟知並描述於Novabiochem目錄中。額外之保護基策略係列舉於Protective groups in Organic Synthesis，Greene及Wuts中。

【0394】 可能之側鏈保護基係具有反應性側鏈官能基之胺基酸，諸如，例如：

- (i) Arg：Z、Mtr、Tos；
- (ii) Asn：Trt、Xan；
- (iii) Asp：Bzl、t-Bu；
- (iv) Cys：Acm、Bzl、Bzl-OMe、Bzl-Me、Trt；
- (v) Glu：Bzl、t-Bu；Gin：Trt、Xan；
- (vi) His：Boc、Dnp、Tos、Trt；
- (vii) Lys：Boc、Z-CI、Fmoc、Z；

(viii) Ser : Bzl、TBDMS、TBDPS；

(ix) Thr : Bz；

(x) Trp : Boc；或

(xi) Tyr : Bzl、Z、Z-Br。

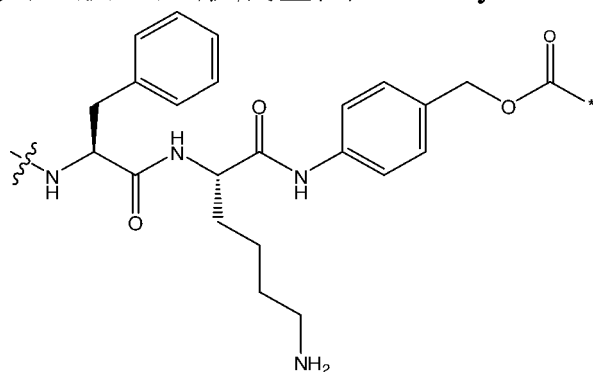
【0395】 在一些實施例中， $-X_6$ -係間接連接至藥物部分。在此實施例中，間隔單元 L_2 係存在的。

【0396】 在一些實施例中，二肽係與自消除基團(間隔單元)組合使用。該(等)自消除基團可連接至 $-X_6$ -。

【0397】 當自消除基團存在時， $-X_6$ -係直接連接至自消除基團。在一項實施例中， $-X_6$ -係連接至該自消除基團之基團 Y_2 。較佳地，基團 $-X_6$ -CO-係連接至 Y_2 ，其中 Y_2 係NH。

【0398】 在一些實施例中， $-X_5$ 係直接連接至 A^1 。較佳地，基團NH- X_5 - (X_5 之胺基端)係連接至 A^1 。 A^1 可包含官能基-CO-，藉此與 $-X_5$ 形成醯胺連接。

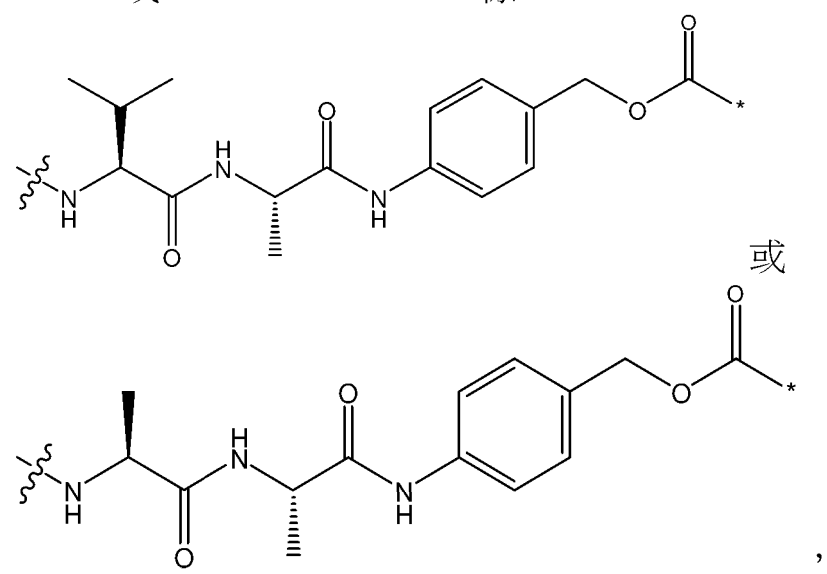
【0399】 在一些實施例中， L^1 及 L^2 與-OC(=O)-一起包含基團 $-X_5$ - X_6 -PABC-。PABC基團係直接連接至藥物部分。在一項實施例中，自消除基團與二肽一起形成基團-Phe-Lys-PABC-，係：



其中星號表示結合至藥物部分之結合點，及波浪線表示結合至 L^1 之剩餘部分之結合點或結合至 A^1 之結合點。在一些實施例中，波浪線表示結

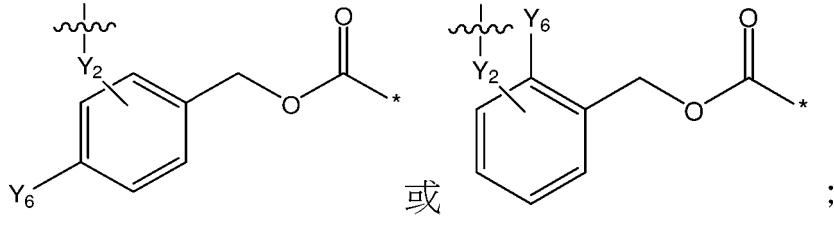
合至A¹之結合點。

【0400】 在一些實施例中，自消除基團與二肽一起形成基團-Val-Ala-PABC-或-Ala-Ala-PABC，係：



其中星號及波浪線係如上文定義。

【0401】 在一些實施例中，L¹及L²與-OC(=O)-一起係：



其中星號表示結合至藥物部分之結合點，波浪線表示結合至A¹之結合點，Y₂係共價鍵或官能基，及Y₆係易裂解藉此活化自消除基團之基團。

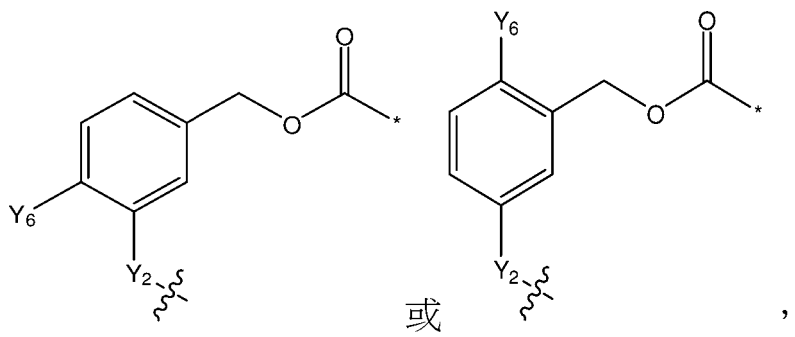
【0402】 在一些實施例中，Y₆係經選擇使得該基團易(例如)由光或藉由酵素之作用裂解。在一些實施例中，Y₆可為-NO₂或葡萄糖醛酸(例如，β-葡萄糖醛酸)。前者易受硝基還原酶作用，後者易受β-葡萄糖醛酸苷酶作用。

【0403】 在一些實施例中，基團Y₂可為共價鍵。

【0404】 在一些實施例中，基團Y₂可為選自以下之官能基：(i) -C(=O)-；(ii) -NH-；(iii) -O-；(iv) -C(=O)NH-；(v) -C(=O)O-；(vi) -NHC(=O)-；(vii) -OC(=O)-；(viii) -OC(=O)O-；(ix) -NHC(=O)O-；(x) -OC(=O)NH-；(xi) -NHC(=O)NH-；(xii) -NHC(=O)NH₂；(xiii) -C(=O)NHC(=O)-；(xiv) SO₂；及(v) -S-。

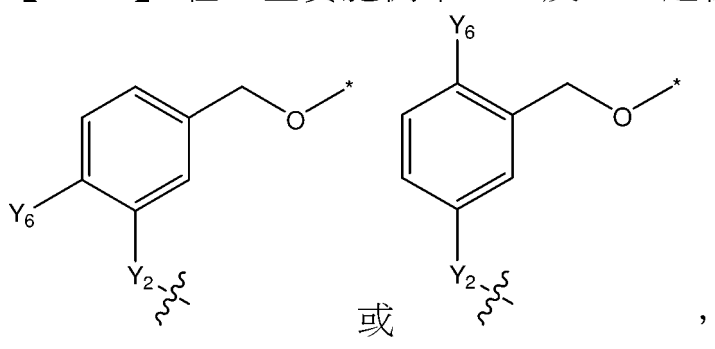
【0405】 在一些實施例中，基團Y₂係較佳-NH-、-CH₂-、-O-及-S-。

【0406】 在一些實施例中，L¹及L²與-OC(=O)-一起係：



其中星號表示結合至藥物部分之結合點，波浪線表示結合至A¹之結合點，Y₂係共價鍵或官能基及Y₆係葡萄糖醛酸(例如，β-葡萄糖醛酸)。Y₂係較佳選自-NH-之官能基。

【0407】 在一些實施例中，L¹及L²一起係：



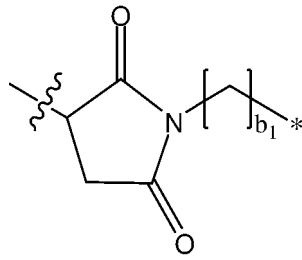
其中星號表示結合至L²之剩餘部分或藥物部分之結合點，波浪線表示結合至A¹之結合點，Y₂係共價鍵或官能基及Y₆係葡萄糖醛酸(例如，β-葡萄糖醛酸)。Y₂係較佳選自-NH-、-CH₂-、-O-及-S-之官能基。

【0408】 在一些實施例中，Y₂係如上文列舉之官能基，該官能基係連接至胺基酸，且該胺基酸係連接至伸展單元A¹。在一些實施例中，胺基酸係β-丙胺酸。在此實施例中，將該胺基酸等同地視為該伸展單元之一部分。

【0409】 在一些實施例中，特異性單元L¹及PBRM係經由伸展單元間接連接。

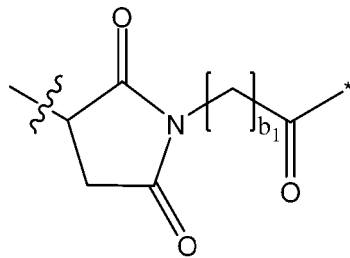
【0410】 在一些實施例中，L¹及A¹可由選自以下之鍵連接：(i) -C(=O)NH-；(ii) -C(=O)O-；(iii) -NHC(=O)-；(iv) -OC(=O)-；(v) -OC(=O)O-；(vi) -NHC(=O)O-；(vii) -OC(=O)NH-；及(viii) -NHC(=O)NH-。

【0411】 在一些實施例中，基團A¹係：



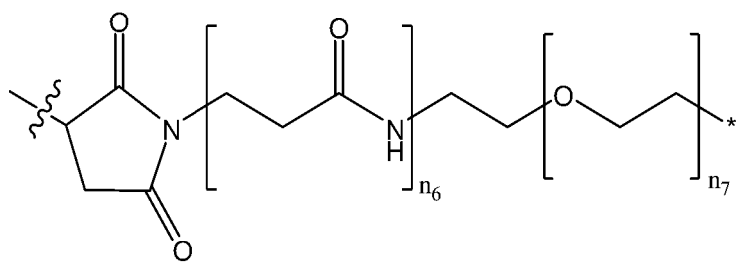
其中星號表示結合至L¹之結合點，波浪線表示結合至PRBM部分之結合點，及b₁係自0至6之整數。在一項實施例中，b₁係5。

【0412】 在一些實施例中，基團A¹係：



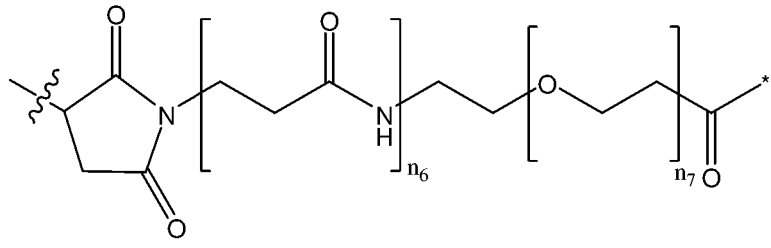
其中星號表示結合至L¹之結合點，波浪線表示結合至PRBM部分之結合點，及b₁係自0至6之整數。在一項實施例中，b₁係5。

【0413】 在一些實施例中，基團A¹係：



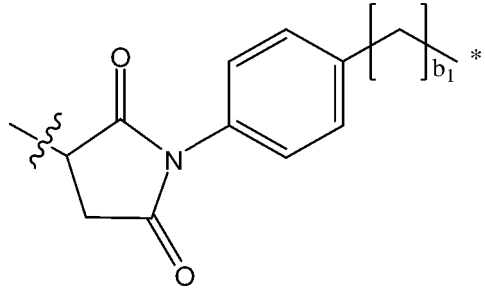
其中星號表示結合至L¹之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，n₆係整數0或1，及n₇係自0至30之整數。在一較佳實施例中，n₆係1及n₇係0至10、1至8，較佳4至8，最佳4或8。

【0414】 在一些實施例中，基團A¹係：



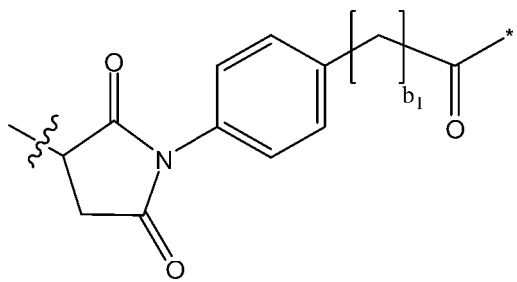
其中星號表示結合至L¹之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，n₆係整數0或1，及n₇係自0至30之整數。在一較佳實施例中，n₆係1及n₇係0至10、1至8，較佳4至8，最佳4或8。

【0415】 在一些實施例中，基團A¹係：



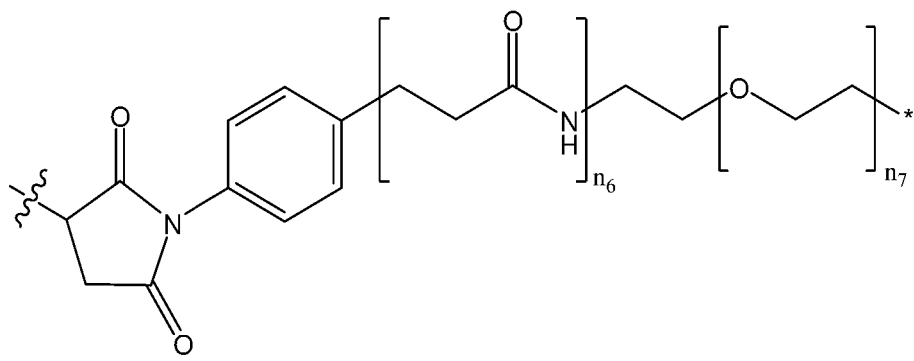
其中星號表示結合至L¹之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，及b₁係自0至6之整數。在一項實施例中，b₁係5。

【0416】 在一些實施例中，基團A¹係：



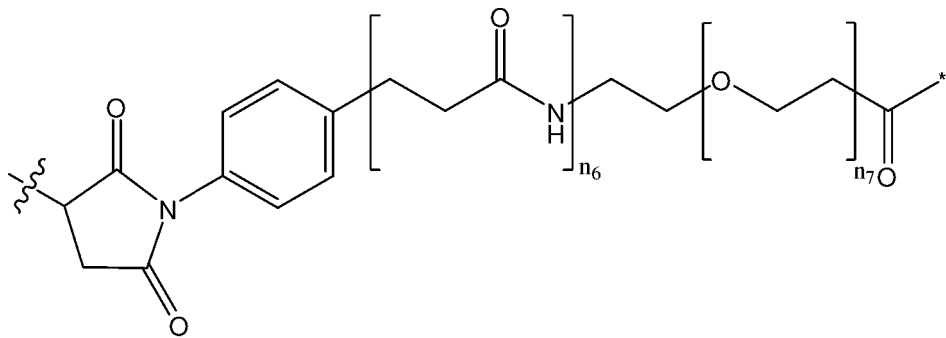
其中星號表示結合至 L^1 之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，及 b_1 係自0至6之整數。在一項實施例中， b_1 係5。

【0417】 在一些實施例中，基團 A^1 係：



其中星號表示結合至 L^1 之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點， n_6 係整數0或1，及 n_7 係自0至30之整數。在一較佳實施例中， n_6 係1及 n_7 係0至10、1至8，較佳4至8，最佳4或8。

【0418】 在一些實施例中，基團 A^1 係：

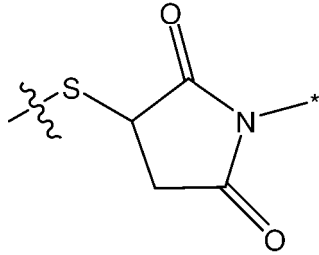


其中星號表示結合至 L^1 之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點， n_6 係整數0或1，及 n_7 係自0至30之整數。在一較佳實施例中， n_6 係1及 n_7 係0至10、1至8，較佳4至8，最佳4或8。

【0419】 在一些實施例中，PBRM部分與 A^1 之間的連接係通過

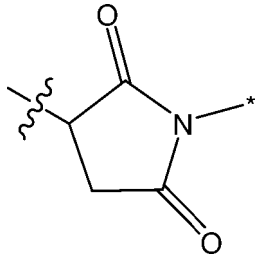
PBRM部分之硫醇殘基及A¹之馬來醯亞胺基。

【0420】 在一些實施例中，PBRM部分與A¹之間的連接係：



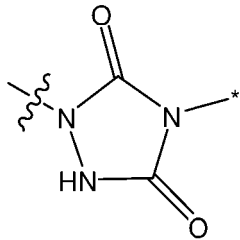
其中星號表示結合至A¹、L¹、L²或D之剩餘部分之結合點，及波浪線表示結合至PBRM部分之剩餘部分之結合點。在此實施例中，S原子係通常衍生自該PBRM部分。

【0421】 在上文實施例之各者中，可使用以替代馬來醯亞胺衍生之基團之替代官能基係：



如前文，其中波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，及星號表示與A¹基團之剩餘部分或L¹、L²或D鍵聯之鍵。

【0422】 在一些實施例中，馬來醯亞胺衍生之基團係經以下基團置換：

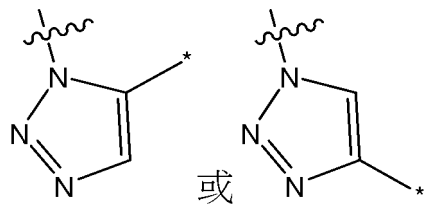


其中波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，及星號表示與A¹基團之剩餘部分或L¹、L²或D鍵聯之鍵。

【0423】 在一些實施例中，馬來醯亞胺衍生之基團係經選自以下之

基團(其視需要與PBRM部分(例如，PBRM)一起)置換：(i) $-C(=O)NH-$ ；(ii) $-C(=O)O-$ ；(iii) $-NHC(=O)-$ ；(iv) $-OC(=O)-$ ；(v) $-OC(=O)O-$ ；(vi) $-NHC(=O)O-$ ；(vii) $-OC(=O)NH-$ ；(viii) $-NHC(=O)NH-$ ；(ix) $-NHC(=O)NH$ ；(x) $-C(=O)NHC(=O)-$ ；(xi) $-S-$ ；(xii) $-S-S-$ ；(xiii) $-CH_2C(=O)-$ ；(xiv) $-C(=O)CH_2-$ ；(xv) $=N-NH-$ ；及(xvi) $-NH-N=$ 。在此等中， $-C(=O)CH_2-$ 尤其在羰基結合至 $-NH-$ 時可較佳。

【0424】 在一些實施例中，馬來醯亞胺衍生之基團係經選自以下之基團(其視需要與PBRM部分一起)置換：



其中波浪線表示結合至PBRM部分之結合點或與A¹基團之剩餘部分鍵聯之鍵，及星號表示結合至PBRM部分之另一結合點或與A¹基團之剩餘部分鍵聯之鍵。

【0425】 適用於將L¹結合至PBRM之其他基團係描述於WO 2005/082023中。

【0426】 在一些實施例中，伸展單元A¹係存在的，特異性單元L¹係存在的且間隔單元L²係不存在的。因此，L¹及藥物部分係經由鍵直接連接。等同地在實施例中，L²係鍵。

【0427】 在一些實施例中，L¹及D可由選自以下之鍵連接：(i) $-C(=O)N<$ ；(ii) $-C(=O)O-$ ；(iii) $-NHC(=O)-$ ；(iv) $-OC(=O)-$ ；(v) $-OC(=O)O-$ ；(vi) $-NHC(=O)O$ ；(vii) $-OC(=O)N<$ ；及(viii) $-NHC(=O)N<$ ；其中N<或O-係D之一部分。

【0428】 在一些實施例中，L¹及D係較佳由選自以下之鍵連接：

C(=O)N<及-NHC(=O)-。

【0429】 在一些實施例中， L^1 包含二肽且該二肽之一端係連接至D。如上文描述，該二肽中之胺基酸可係天然胺基酸及非天然胺基酸之任何組合。在一些實施例中，該二肽包含天然胺基酸。在該連接子係組織蛋白酶不穩定之連接子之情況下，該二肽係用於組織蛋白酶介導之裂解之作用位點。然後，該二肽係用於組織蛋白酶之識別位點。

【0430】 在一些實施例中，二肽-NH- X_5 - X_6 -CO-中之基團- X_5 - X_6 -係選自：(i) -Phe-Lys-；(ii) -Val-Ala-；(iii) -Ala-Ala-；(iv) -Val-Lys-；(v) -Ala-Lys-；(vi) -Val-Cit-；(vii) -Phe-Cit-；(viii) -Leu-Cit-；(ix) -Ile-Cit-；(x) -Phe-Arg-；及(xi) -Trp-Cit-；其中Cit係瓜胺酸。在此二肽中，-NH-係 X_5 之胺基，及CO係 X_6 之羧基。

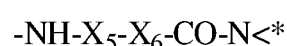
【0431】 在一些實施例中，二肽-NH- X_5 - X_6 -CO-中之基團- X_5 - X_6 -係選自：(i) -Phe-Lys-；(ii) -Val-Ala-；(iii) -Ala-Ala-；(iv) -Val-Lys-；(v) -Ala-Lys-；及(vi) -Val-Cit-。

【0432】 在一些實施例中，二肽中之基團-X X_2 -係-Phe-Lys-、-Ala-Ala-或-Val-Ala-。

【0433】 受關注之其他二肽組合包括：(i) -Gly-Gly-；(ii) -Pro-Pro-；及(iii) -Val-Glu-。

【0434】 可使用其他二肽組合，其等包括彼等上文描述者。

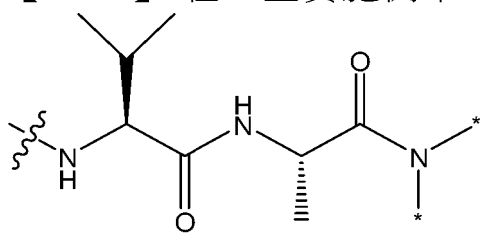
【0435】 在一些實施例中， L^1 -D係：



其中-NH- X_5 - X_6 -CO-係二肽，-N<係藥物部分之一部分，星號表示結合至藥物部分之剩餘部分之結合點，及波浪線表示結合至 L^1 之剩餘部分之

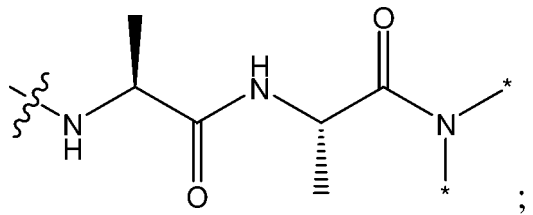
結合點或結合至A¹之結合點。較佳地，波浪線表示結合至A¹之結合點。

【0436】 在一些實施例中，二肽係纈胺酸-丙胺酸及L¹-D係：



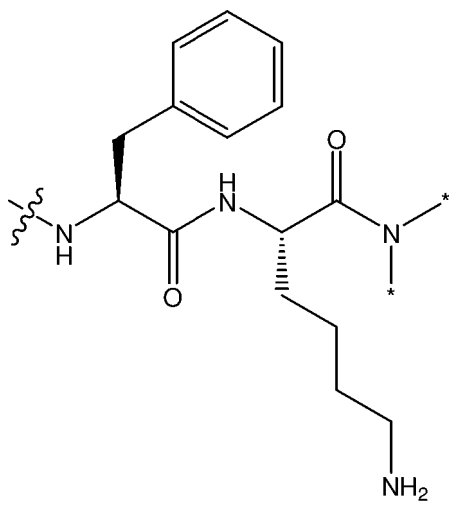
其中星號、-N<及波浪線係如上文定義。

【0437】 在一些實施例中，二肽係丙胺酸-丙胺酸及L¹-D係：



其中星號、-N<及波浪線係如上文定義。

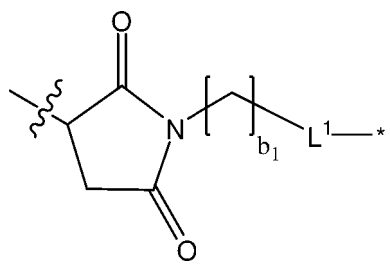
【0438】 在一些實施例中，二肽係苯丙胺酸-離胺酸及L¹-D係：



其中星號、-N<及波浪線係如上文定義。

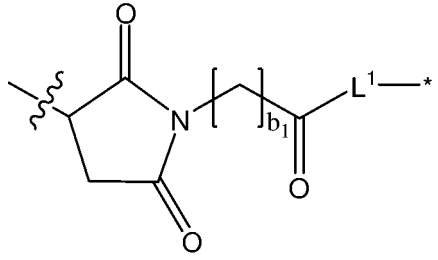
【0439】 在一些實施例中，二肽係纈胺酸-瓜胺酸。

【0440】 在一些實施例中，基團A¹-L¹係：



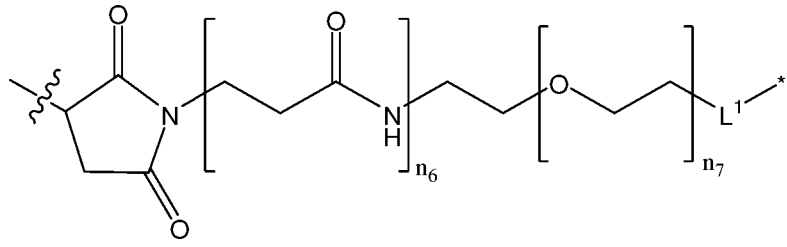
其中星號表示結合至 L^2 或D之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，及 b_1 係自0至6之整數。在一些實施例中， b_1 係5。

【0441】 在一些實施例中，基團 A^1-L^1 係：



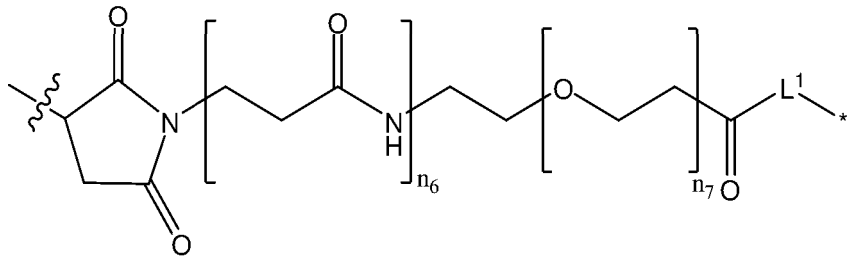
其中星號表示結合至 L^2 或D之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，及 b_1 係自0至6之整數。在一些實施例中， b_1 係5。

【0442】 在一些實施例中，基團 A^1-L^1 係：



其中星號表示結合至 L^2 或D之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點， n_6 係整數0或1，及 n_7 係自0至30之整數。在一較佳實施例中， n_6 係1及 n_7 係0至10、1至8，較佳4至8，最佳4或8。

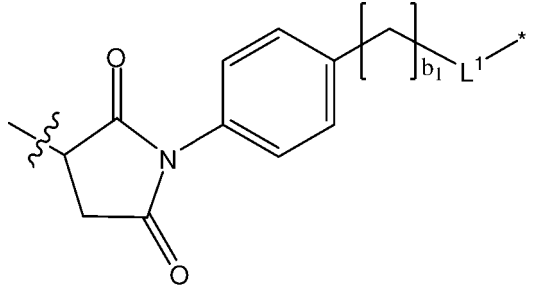
【0443】 在一些實施例中，基團 A^1-L^1 係：



其中星號表示結合至 L^2 或D之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分

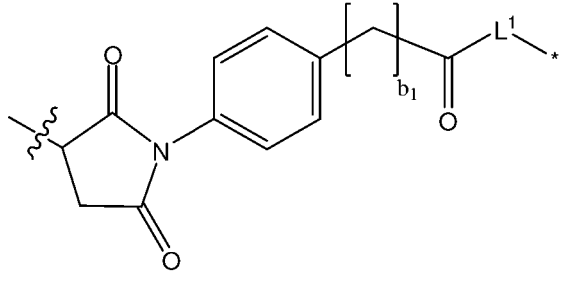
之結合點， n_6 係整數0或1，及 n_7 係自0至30之整數。在一較佳實施例中， n_6 係1及 n_7 係0至10、1至7，較佳3至7，最佳3或7。

【0444】 在一些實施例中，基團 A^1-L^1 係：



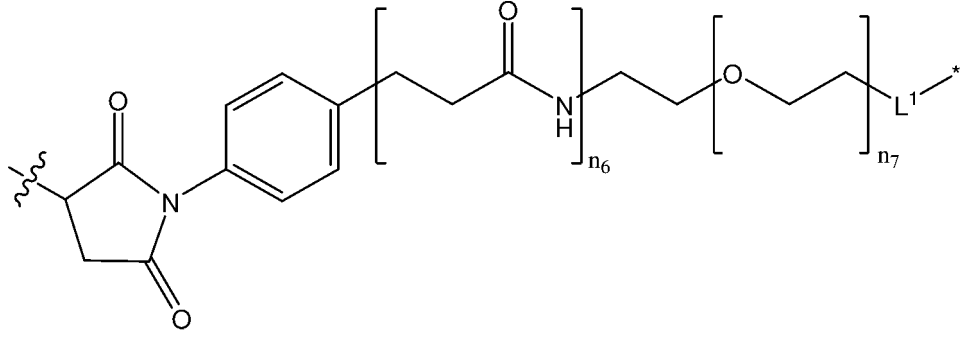
其中星號表示結合至 L^2 或D之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，及 b_1 係自0至6之整數。在一些實施例中， b_1 係5。

【0445】 在一些實施例中，基團 A^1-L^1 係：



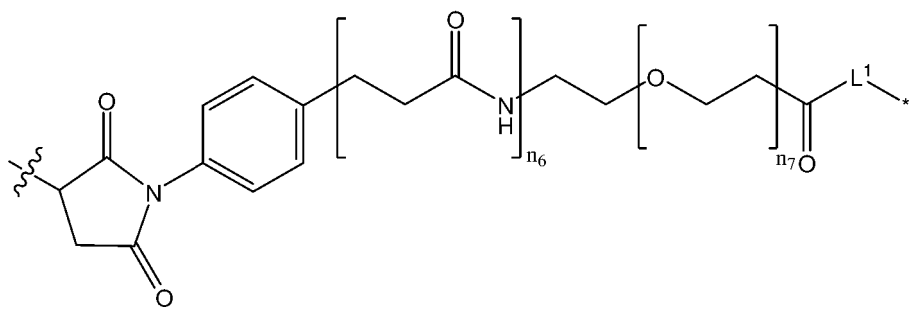
其中星號表示結合至 L^2 或D之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，及 b_1 係自0至6之整數。在一些實施例中， b_1 係5。

【0446】 在一些實施例中，基團 A^1-L^1 係：



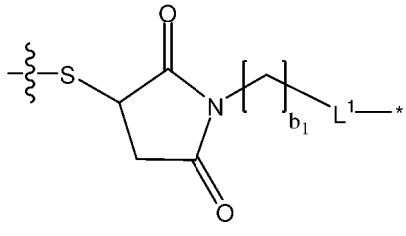
其中星號表示結合至 L^2 或D之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點， n_6 係整數0或1，及 n_7 係自0至30之整數。在一較佳實施例中， n_6 係1及 n_7 係0至10、1至8，較佳4至8，最佳4或8。

【0447】 在一些實施例中，基團A¹-L¹係：



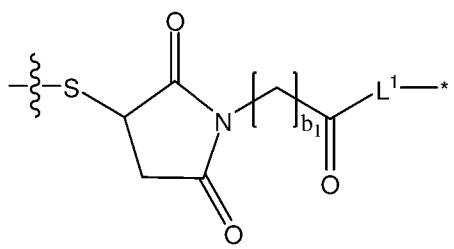
其中星號表示結合至L²或D之結合點，波浪線表示結合至PBRM部分之結合點，n₆係整數0或1，及n₇係自0至30之整數。在一較佳實施例中，n₆係1及n₇係0至10、1至8，較佳4至8，最佳4或8。

【0448】 在一些實施例中，基團PBRM-A¹-L¹係：



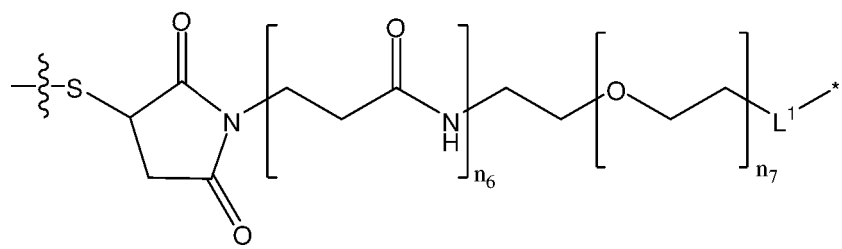
其中星號表示結合至L²或D之結合點，S係PBRM部分之硫基，波浪線表示結合至PBRM部分之剩餘部分之結合點，及b₁係自0至6之整數。在一些實施例中，b₁係5。

【0449】 在一些實施例中，基團PBRM-A¹-L¹係：



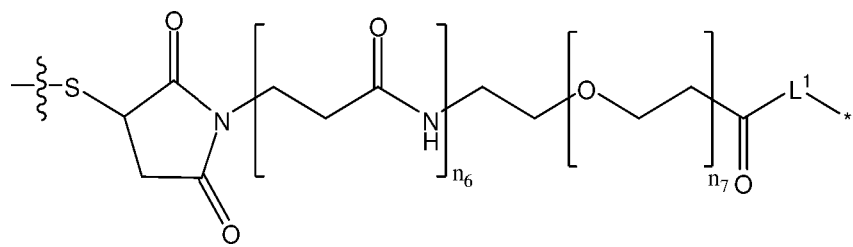
其中星號表示結合至L²或D之結合點，S係PBRM部分之硫基，波浪線表示結合至PBRM部分之剩餘部分之結合點，及b₁係自0至6之整數。在一些實施例中，b₁係5。

【0450】 在一些實施例中，基團PBRM-A¹-L¹係：



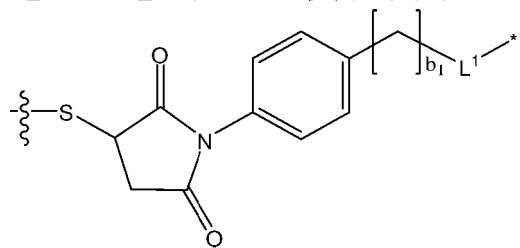
其中星號表示結合至L²或D之結合點，S係PBRM部分之硫基，波浪線表示結合至PBRM部分之剩餘部分之結合點，n₆係整數0或1，及n₇係自0至30之整數。在一較佳實施例中，n₆係1及n₇係0至10、1至8，較佳4至8，最佳4或8。

【0451】 在一些實施例中，基團PBRM-A¹-L¹係：



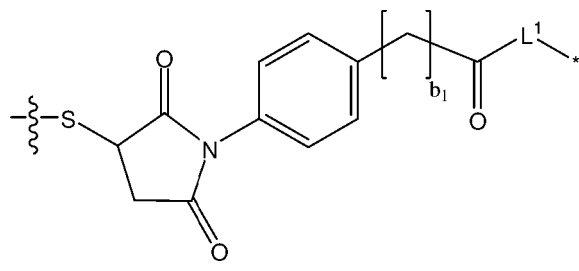
其中星號表示結合至L²或D之結合點，S係PBRM部分之硫基，波浪線表示結合至PBRM部分之剩餘部分之結合點，n₆係整數0或1，及n₇係自0至30之整數。在一較佳實施例中，n₆係1及n₇係0至10、1至8，較佳4至8，最佳4或8。

【0452】 在一些實施例中，基團PBRM-A¹-L¹係：



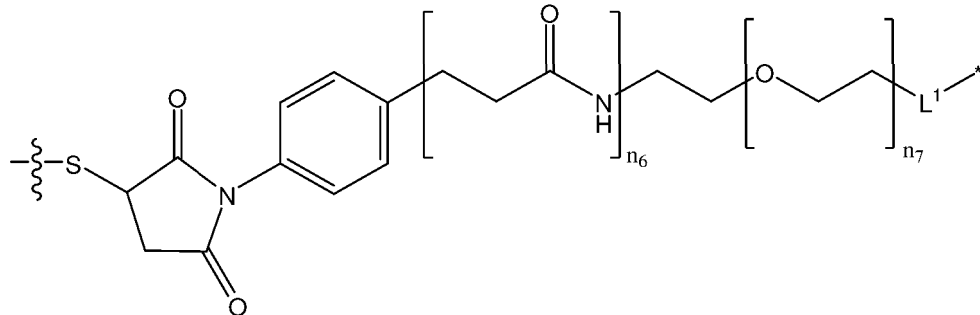
其中星號表示結合至L²或D之結合點，S係PBRM部分之硫基，波浪線表示結合至PBRM部分之剩餘部分之結合點，b₁係自0至6之整數。在一些實施例中，b₁係5。

【0453】 在一些實施例中，基團PBRM-A¹-L¹係：



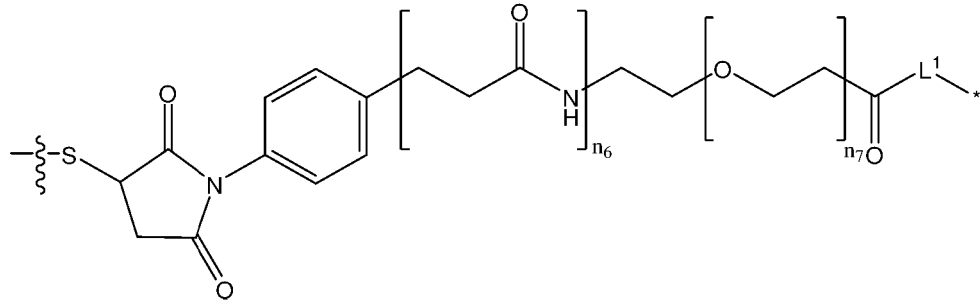
其中星號表示結合至 L^2 或D之結合點，S係PBRM部分之硫基，波浪線表示結合至PBRM部分之剩餘部分之結合點， b_1 係自0至6之整數。在一些實施例中， b_1 係5。

【0454】 在一些實施例中，基團PBRM-A¹-L¹係：



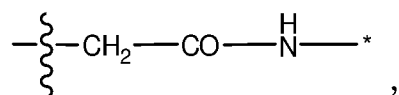
其中星號表示結合至 L^2 或D之結合點，S係PBRM部分之硫基，波浪線表示結合至PBRM部分之剩餘部分之結合點， b_1 係自0至6之整數。在一些實施例中， b_1 係5。

【0455】 在一些實施例中，基團PBRM-A¹-L¹係：



其中星號表示結合至 L^2 或D之結合點，S係PBRM部分之硫基，波浪線表示結合至PBRM部分之剩餘部分之結合點， b_1 係自0至6之整數。在一些實施例中， b_1 係5。

【0456】 在一些實施例中，伸展單元係乙醯胺單元，其具有下式：

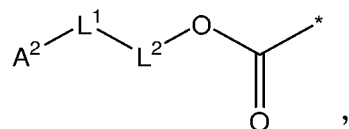


其中星號表示結合至該伸展單元之剩餘部分、 L^1 或D之結合點，及波浪線表示結合至PBRM部分之結合點。

連接子-藥物

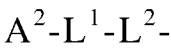
【0457】 在其他實施例中，提供連接子-藥物化合物用於共軛至PBRM部分。在一些實施例中，該等連接子-藥物化合物係經設計用於連接至PBRM。

【0458】 在一些實施例中，該藥物連接子係：



其中星號表示結合至藥物部分(D，如上文定義)之結合點， A^2 係伸展基團(A^1)以與PBRM部分形成連接， L^1 係特異性單元， L^2 (間隔單元)係共價鍵或與-OC(=O)-一起形成自消除基團。

【0459】 在另一實施例中，該藥物連接子化合物係：



其中星號表示結合至藥物部分(D)之結合點， A^2 係伸展單元(A^1)以與PBRM部分形成連接， L^1 係特異性單元， L^2 (間隔單元)係共價鍵或自消除基團。 L^1 及 L^2 係如上文定義。提及與 A^1 連接在本文中可解釋為與 A^2 連接。

【0460】 在一些實施例中，在 L^1 包含胺基酸之情況下，該胺基酸之側鏈可經保護。可使用任何合適之保護基。在一些實施例中，該等側鏈保護基可用該化合物中之其他保護基(當存在時)移除。在其他實施例中，該等保護基可與該分子中之其他保護基(當存在時)正交。

【0461】適用於胺基酸側鏈之保護基包括彼等Novabiochem目錄2006/2007中描述之基團。用於組織蛋白酶不穩定之連接子中之保護基亦討論於Dubowchik等人中。

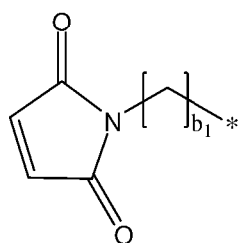
【0462】在某些實施例中，基團 L^1 包括Lys胺基酸殘基。此胺基酸之側鏈可經Boc或Alloc保護之基團保護。Boc保護基最佳。

【0463】官能基 A^2 一經與PBRM部分反應即形成連接基團。

【0464】在一些實施例中，官能基 A^2 係或包含胺基、羧酸、羥基、硫醇或馬來醯亞胺基用於與PBRM部分上之適當之基團反應。在一較佳實施例中， A^2 包含馬來醯亞胺基。

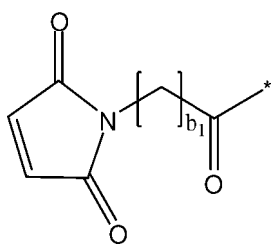
【0465】在一些實施例中，基團 A^2 係烷基馬來醯亞胺基。此基團適用於與存在於PBRM中(例如，存在於抗體中)之硫醇，特定言之半胱胺酸硫醇基團反應。

【0466】在一些實施例中，基團 A^2 係：



其中星號表示結合至 L^1 、 L^2 或D之結合點，及 b_1 係自0至6之整數。在一些實施例中， b_1 係5。

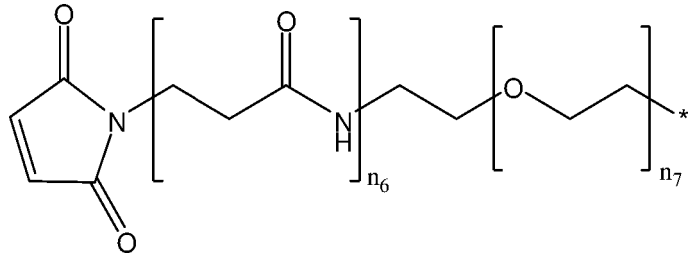
【0467】在一些實施例中，基團 A^2 係：



其中星號表示結合至 L^1 、 L^2 或D之結合點，及 b_1 係自0至6之整數。在

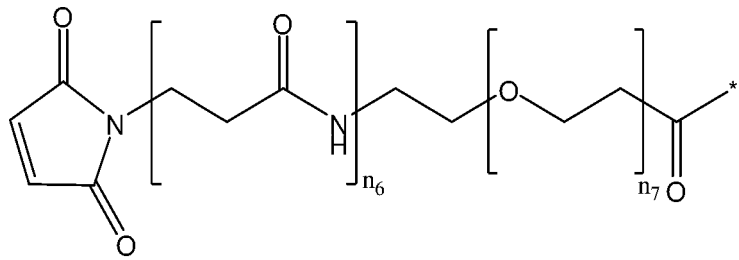
一些實施例中， b_1 係5。

【0468】 在一些實施例中，基團 A^2 係：



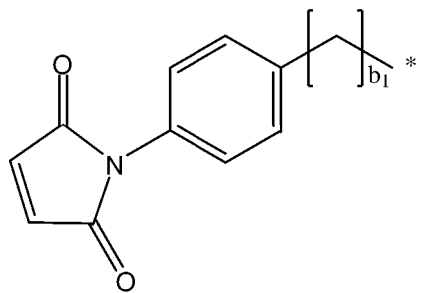
其中星號表示結合至 L^1 之結合點， n_6 係整數0或1，及 n_7 係自0至30之整數。在一較佳實施例中， n_6 係1及 n_7 係0至10、1至2，較佳4至8，及最佳4或8。

【0469】 在一些實施例中，基團 A^2 係：



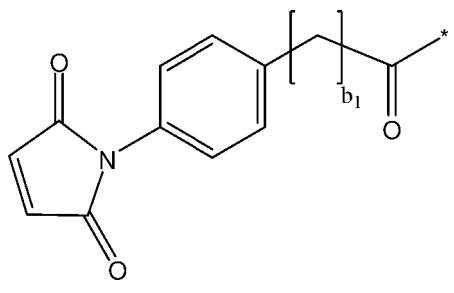
其中星號表示結合至 L^1 之結合點， n_6 係整數0或1，及 n_7 係自0至30之整數。在一較佳實施例中， n_6 係1及 n_7 係0至10、1至8，較佳4至8，及最佳4或8。

【0470】 在一些實施例中，基團 A^2 係：



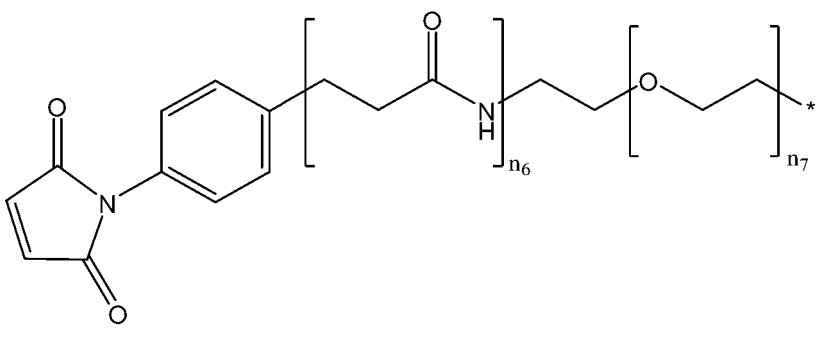
其中星號表示結合至 L^1 、 L^2 或D之結合點，及 b_1 係自0至6之整數。在一些實施例中， b_1 係5。

【0471】 在一些實施例中，基團 A^2 係：



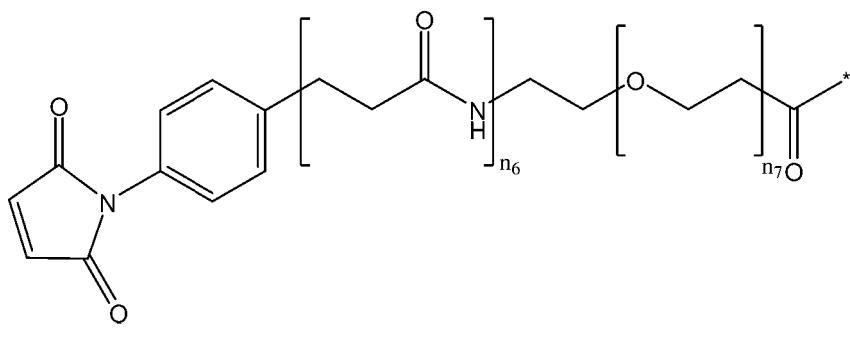
其中星號表示結合至 L^1 、 L^2 或D之結合點，及 b_1 係自0至6之整數。在一些實施例中， b_1 係5。

【0472】 在 一 些 實 施 例 中 ， 基 團 A^2 係：



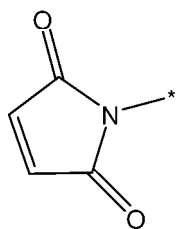
其中星號表示結合至 L^1 之結合點， n_6 係整數0或1，及 n_7 係自0至30之整數。在一較佳實施例中， n_6 係1及 n_7 係0至10、1至2，較佳4至8，及最佳4或8。

【0473】 在一些實施例中，基團 A^2 係：



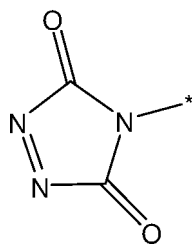
其中星號表示結合至 L^1 之結合點， n_6 係整數0或1，及 n_7 係自0至30之整數。在一較佳實施例中， n_6 係1及 n_7 係0至10、1至8，較佳4至8，及最佳4或8。

【0474】 在上文實施例之各者中，可使用替代官能基替代下文顯示之馬來醯亞胺基：



其中星號表示與A²基團之剩餘部分鍵聯之鍵。

【0475】 在一些實施例中，馬來醯亞胺衍生之基團係經以下基團置換：



其中星號表示與A²基團之剩餘部分鍵聯之鍵。

【0476】 在一些實施例中，馬來醯亞胺基係經選自以下之基團置換：(i) -C(=O)OH；(ii) -OH；(iii) -NH₂；(iv) -SH；(v) -C(=O)CH₂X₇；其中X₇係Cl、Br或I；(vi) -CHO；(vii) -C≡CH；及(viii) -N₃（疊氮化物）。在此等中，-C(=O)CH₂X₇尤其在羰基結合至-NH-時可較佳。

【0477】 在一些實施例中，L¹係存在的，且A²係-NH₂、-NHMe、-COOH、-OH或-SH。

【0478】 在一些實施例中，在L¹存在之情況下，A²係-NH₂或-NHMe。任何一個基團可為L¹胺基酸序列之N端。

【0479】 在一些實施例中，如上文定義，L¹係存在的且A²係-NH₂，及L¹係胺基酸序列-X₅-X₆。

【0480】 在一些實施例中，L¹係存在的且A²係COOH。此基團可為L¹胺基酸序列之C端。

【0481】 在一些實施例中，L¹係存在的且A²係OH。

【0482】 在一些實施例中，L¹係存在的且A²係SH。

【0483】 基團 A^2 可自一種官能基轉化為另一種。在一項實施例中， L^1 係存在的且 A^2 係 $-NH_2$ 。此基團可轉化為包含馬來醯亞胺基之其他基團 A^2 。在一些實施例中，基團 $-NH_2$ 可與具有彼等包含上文顯示之馬來醯亞胺之 A^2 基團之酸或活性酸(例如，N-琥珀醯亞胺形式)反應。

【0484】 因此，基團 A^2 可轉化為更適用於與PBRM部分反應之官能基。

【0485】 如上文表示，在一些實施例中， L^1 係存在的且 A^2 係 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-COOH$ 、 $-OH$ 或 $-SH$ 。在另一實施例中，此等基團係以經化學保護之形式提供。因此，該經化學保護之形式係以官能基提供之連接子之前體。

【0486】 在一些實施例中， A^2 係呈經化學保護之形式之 $-NH_2$ 。該基團可經胺基甲酸酯保護基保護。該胺基甲酸酯保護基可選自由以下組成之群： $Alloc$ 、 $Fmoc$ 、 Boc 、 $Troc$ 、 $Teoc$ 、 Cbz 及 PNZ 。

【0487】 較佳地，在 A^2 係 $-NH_2$ 之情況下，其係經 $Alloc$ 或 $Fmoc$ 基團保護。

【0488】 在一些實施例中，在 A^2 係 $-NH_2$ 之情況下，其係經 $Fmoc$ 基團保護。

【0489】 在一些實施例中，保護基係與封端基團之胺基甲酸酯保護基相同。

【0490】 在一些實施例中，保護基係與封端基團之胺基甲酸酯保護基不同。在此實施例中，較佳地，保護基在不移除封端基團之胺基甲酸酯保護基之條件下可移除。

【0491】 化學保護基可經移除以提供官能基以與PBRM部分形成連

接。視需要，然後，此官能基可轉化為其他官能基，如上文描述。

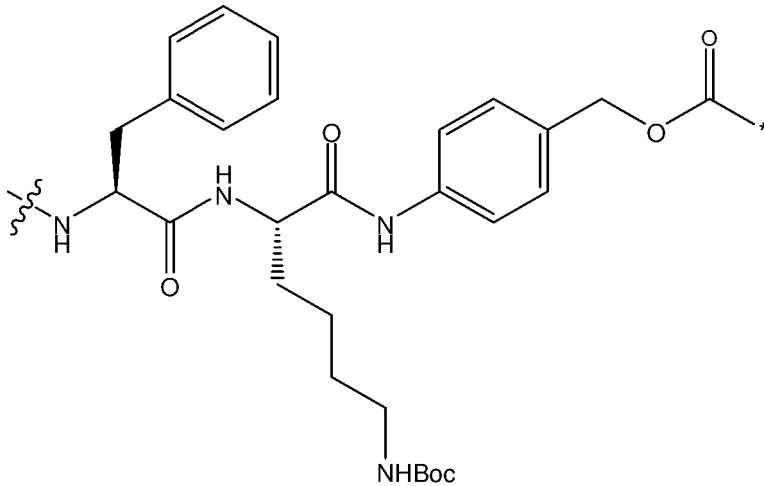
【0492】 在一些實施例中，活性基團係胺。此胺係較佳肽之N端胺，且可係本發明之較佳二肽之N端胺。該活性基團可反應以產生預期與PBRM部分形成連接之官能基。

【0493】 在其他實施例中，連接子單元係具有活性基團之連接子單元之前體。在此實施例中，該連接子單元包含活性基團，其係由保護基進行保護。保護基可經移除以提供具有活性基團之連接子單元。

【0494】 在活性基團係胺之情況下，該保護基可為胺保護基，諸如彼等描述於Green及Wuts中者。該保護基係較佳與其他保護基(當存在時，連接子單元)正交。

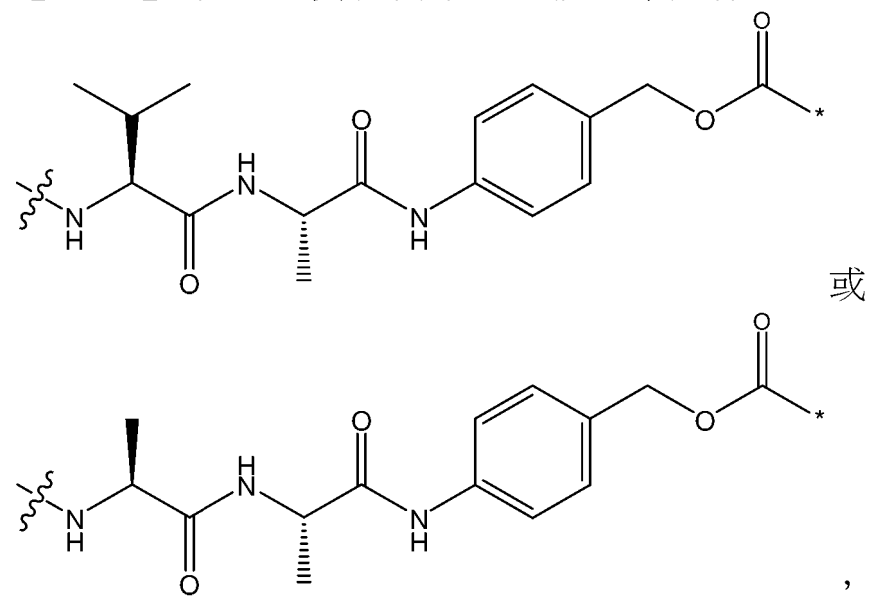
【0495】 在一些實施例中，保護基係與封端基團正交。因此，該活性基團保護基係可移除，同時保留該封端基團。在其他實施例中，該保護基及該封端基團在與彼等用以移除該封端基團相同之條件下係可移除的。

【0496】 在一些實施例中，連接子單元係：



其中星號表示結合至藥物部分之結合點，及適用時，波浪線表示結合至連接子單元之剩餘部分之結合點，或結合至A²之結合點。較佳地，波浪線表示結合至A²之結合點。

【0497】 在一些實施例中，連接子單元係：



其中星號及波浪線係如上文定義。

【0498】 適用於在L¹與PBRM之間形成連接之其他官能基係描述於WO 2005/082023中。

基於蛋白質之識別分子(PBRM)

【0499】 基於蛋白質之識別分子將包含肽連接子之共軛物引導至特定組織、細胞或細胞中之位置。基於蛋白質之識別分子可在培養物中或在完整生物體中或在兩者中引導共軛物。在各情況下，基於蛋白質之識別分子具有配體，該配體存在於靶細胞之細胞表面上，該配體以有效之特異性、親和力及親合力結合靶細胞之細胞表面。在一些實施例中，基於蛋白質之識別分子使共軛物靶向除肝外之組織。在其他實施例中，基於蛋白質之識別分子使共軛物靶向特定組織，諸如肝、腎、肺或胰。基於蛋白質之識別分子可使共軛物靶向靶細胞諸如癌細胞，諸如表現於細胞上之受體，諸如癌細胞、基質組織或與癌症相關聯之蛋白質，諸如腫瘤抗原。或者，可靶向包含腫瘤血管系統之細胞。基於蛋白質之識別分子可使共軛物靶向特定類型之細胞，諸如特異性靶向肝中之肝細胞而非Kupffer細胞。在其

他情況下，基於蛋白質之識別分子可使共軛物靶向網狀內皮或淋巴系統之細胞，或靶向專業吞噬細胞，諸如巨噬細胞或嗜酸性球。(在此等情況下，共軛物本身亦可為有效之遞送系統，無需特異性靶向)。

【0500】 仍在其他實施例中，基於蛋白質之識別分子可使共軛物靶向細胞內之位置，諸如，例如，細胞核、細胞質或核內體。在特定實施例中，基於蛋白質之識別分子可增強對受體之細胞結合，或運輸至細胞核之細胞質運輸及來自核內體或其他細胞內囊泡之核進入或釋放。

【0501】 在特定實施例中，基於蛋白質之識別分子包括抗體、蛋白質及肽或肽模擬物。

【0502】 在一較佳實施例中，基於蛋白質之識別分子包含巰基且基於蛋白質之識別分子係藉由經由巰基及連接子-藥物部分之官能基形成共價鍵共軛至該連接子-藥物部分。

【0503】 衍生自對細胞表面標誌物具特異性之Fab、Fab2、scFv或駱駝抗體重鏈片段之示例性抗體包括(但不限於) 5T4、AOC3、ALK、AXL、C242、C4.4a、CA-125、CCL11、CCR 5、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、CD44 v6、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD74、CD79-B、CD80、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD 154、CD326、CEA、CEACAM-5、凝集因子、CTLA-4、CXCR2、EGFR (HER1)、ErbB2、ErbB3、EpCAM、EPHA2、EPHB2、EPHB4、FGFR (即，FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4)、FLT3、葉酸受體、FAP、GD2、GD3、

GPNMB、GCC (GUCY2C)、HGF、HER2、HER3、HML24、ICAM、ICOS-L、IGF-1受體、VEGFR1、EphA2、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、c-KIT、c-MET、ACE、APP、腎上腺素受體- $\beta 2$ 、密連蛋白3 (Claudine 3)、LIV1、LY6E、間皮素、MUC1、MUC13、NaPi2b、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、RON、ROR1、PD-L1、PD-L2、PTK7、B7-H3、B7-B4、IL-2受體、IL-4受體、IL-13受體、TROP-2、捲曲蛋白-7、整合素(包括 α_4 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_1\beta_4$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_7$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 整合素)、IFN- α 、IFN- γ 、IgE、IgE、IGF-1受體、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-22、IL-4、IL-5、IL-6、干擾素受體、ITGB2 (CD18)、LFA-1 (CD11a)、L-選滯蛋白(CD62L)、黏蛋白、肌肉生長抑制素、NCA-90、NGF、PDGFR α 、磷脂醯絲胺酸、前列腺癌細胞、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、狂犬病、RANKL、呼吸道融合病毒、恆河猴因子、SLAMF7、神經鞘胺醇-1-磷酸鹽、TAG-72、T細胞受體、生腱蛋白C、TGF-1、TGF- $\beta 2$ 、TGF- β 、TNF- α 、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘤抗原CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR2、波形蛋白及類似物。

【0504】 在一些實施例中，衍生自對細胞表面標誌物具特異性之Fab、Fab2、scFv或駱駝抗體重鏈片段之抗體包括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、葉酸受體、IGF-1受體、GD3、GPNMB、HGF、HER2、VEGF-A、VEGFR2、VEGFR1、EphA2、EpCAM、5T4、TAG-72、生

腱蛋白C、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、ACE、APP、PDGFR α 、磷脂醯絲胺酸、前列腺癌細胞、腎上腺素受體- $\beta 2$ 、密連蛋白e 3、黏蛋白、MUC1、NaPi2b、B7H3、B7H4、C4.4a、CEACAM-5、MUC13、TROP-2、捲曲蛋白-7、間皮素、IL-2受體、IL-4受體、IL-13受體及整合素(包括 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_1\beta_4$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 整合素)、生腱蛋白C、TRAIL-R2及波形蛋白。

【0505】 示例性抗體包括3F8、阿巴伏單抗(abagovomab)、阿昔單抗(abciximab) (REOPRO)、阿達木單抗(adalimumab) (HUMIRA)、阿達卡莫單抗(adecatumumab)、阿莫利單抗(afelimomab)、阿曲珠單抗(afutuzumab)、阿賽珠單抗(alacizumab)、ALD518、阿崙單抗(alemtuzumab) (CAMPATH)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿馬昔單抗(amatuximab)、阿那莫單抗(anatumomab)、安魯單抗(anrukinzumab)、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿西莫單抗(arcitumomab) (CEA-SCAN)、阿塞珠單抗(aselizumab)、阿特利單抗(atlizumab) (塔西單抗(tocilizumab)、托珠單抗(Actemra)、羅氏單抗(RoActemra))、阿托木單抗(atorolimumab)、哌丁醇單抗(bapineuzumab)、巴厘昔單抗(basiliximab) (Simulect)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab) (LYMPHOSCAN)、貝利木單抗(belimomab) (BENLYSTA)、貝拉珠單抗(benralizumab)、柏替木單抗(bertilimumab)、貝索單抗(besilesomab) (SCINITIMUN)、貝伐單抗(bevacizumab) (AVASTIN)、比西單抗(biciromab) (FIBRISCINT)、比伐單抗(bivatuzumab)、布裡單抗(blinatumomab)、貝倫妥單抗(brentuximab)、布裡亞明單抗(briakinumab)、卡納單抗(canakinumab) (ILARIS)、坎妥珠單抗

(cantuzumab)、卡普羅單抗(capromab)、卡托馬克單抗(catumaxomab) (REMOVAB)、CC49、西利珠單抗(cedelizumab)、瑟曲珠單抗(certolizumab)、西妥昔單抗(cetuximab) (ERBITUX)、西托唑單抗(citatumab)、西庫單抗(cixutumumab)、克立昔單抗(clenoliximab)、克伐他單抗(clivatuzumab)、康妥單抗(conatumumab)、CR6261、丁醋單抗(dacetuzumab)、達利珠單抗(daclizumab) (ZENAPAX)、達他單抗(daratumumab)、地諾單抗(denosumab) (PROLIA)、地莫單抗(detumomab)、多利單抗(dorlimomab)、多利昔單抗(dorlixizumab)、氯美昔單抗(ecromeximab)、埃庫珠單抗(eculizumab) (SOLIRIS)、艾達巴單抗(edobacomab)、依決洛單抗(edrecolomab) (PANOREX)、依法利單抗(efalizumab) (RAPTIVA)、依芬古單抗(efungumab) (MYCOGRAB)、伊洛珠單抗(elotuzumab)、依西莫單抗(elsilimomab)、恩莫單抗(enlimomab)、依匹莫單抗(epitumomab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、埃利珠單抗(erlizumab)、乙妥昔單抗(ertumaxomab) (REXOMUN)、依他紮珠單抗(etaracizumab) (ABEGRIN)、艾韋單抗(exbivirumab)、法樂索單抗(fanolesomab) (NEUTROSPEC)、法拉莫單抗(faralimomab)、法魯珠單抗(farletuzumab)、非洛伐單抗(felvizumab)、費紮尼單抗(fezakinumab)、菲圖單抗(figitumumab)、氟妥珠單抗(fontolizumab) (HuZAF)、福韋單抗(foravirumab)、去甲美馬單抗(fresolimumab)、加利昔單抗(galiximab)、岡特莫單抗(gantenerumab)、加維莫單抗(gavilimomab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、吉妥昔單抗(girentuximab)、格列巴單抗(glembatumumab)、哥利木單抗(golimumab) (SIMPONI)、高密昔單抗(gomiliximab)、伊巴珠單抗(ibalizumab)、替伊莫單抗

(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab) (INDIMACIS-125)、英西單抗(imciromab) (MYOSCINT)、英夫利昔單抗(infliximab) (REMICADE)、英特單抗(intetumumab)、伊諾莫單抗(inolimomab)、伊妥珠單抗(inotuzumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊拉單抗(iratumumab)、克利昔單抗(keliximab)、拉托唑單抗(labetuzumab) (CEA-CIDE)、利勃珠單抗(lebrikizumab)、利馬索單抗(lemalesomab)、勒德利木單抗(lerdelimumab)、萊卡單抗(lexatumumab)、利比維單抗(libivirumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、盧卡珠單抗(lucatumumab)、魯昔單抗(lumiliximab)、馬塔單抗(mapatumumab)、馬司莫單抗(maslimomab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、美泊利單抗(mepolizumab) (BOSATRIA)、美替木單抗(metelimumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明妥莫單抗(minretumomab)、米托單抗(mitumomab)、莫洛莫單抗(morolimumab)、莫他珠單抗(motavizumab) (NUMAX)、莫羅單抗(muromonab)-CD3 (ORTHOCLONE OKT3)、納洛莫單抗(nacolomab)、他那莫單抗(naptumomab)、那他珠單抗(natalizumab)) (TYSABRI)、奈巴庫單抗(nebacumab)、奈昔木單抗(necitumumab)、奈利莫單抗(nerelimomab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab) (THERACIM)、諾福單抗(nofetumomab)、奧克裡西單抗(ocrelizumab)、奧杜莫單抗(odulimumab)、阿法單抗(ofatumumab) (ARZERRA)、奧拉他單抗(olaratumab)、奧馬珠單抗(omalizumab) (XOLAIR)、安替珠單抗(ontecizumab)、奧曲單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab) (OVAREX)、奧立昔單抗(otelixizumab)、帕吉巴昔單抗(pagibaximab)、帕利珠單抗(palivizumab) (SYNAGIS)、帕尼單抗(panitumumab) (VECTIBIX)、帕諾庫單抗

(panobacumab)、帕考珠單抗(pascalizumab)、培馬單抗(pemtumomab) (THERAGYN)、帕妥珠單抗(pertuzumab) (OMNITARG)、培昔單抗(pexelizumab)、品妥莫單抗(pintumomab)、普利昔單抗(priliximab)、普魯米單抗(pritumumab)、PRO 140、拉維夫單抗(rafivirumab)、拉莫魯單抗(ramucirumab)、雷尼珠單抗(ranibizumab) (LUCENTIS)、拉克昔布單抗(raxibacumab)、瑞加韋單抗(regavirumab)、瑞利珠單抗(reslizumab)、利妥珠單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab) (RITUXAN)、羅巴單抗(robatumumab)、羅他珠單抗(rontalizumab)、羅維單抗(rovelizumab) (LEUKARREST)、魯普單抗(ruplizumab) (ANTOVA)、沙妥莫單抗噴地肽(satumomab pendetide)、賽韋單抗(sevirumab)、西布曲單抗(sibrotuzumab)、西法木單抗(sifalimumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、希普利珠單抗(siplizumab)、索拉珠單抗(solanezumab)、索普昔單抗(sonepcizumab)、索妥單抗(sontuzumab)、司他莫魯單抗(stamulumab)、舒樂單抗(sulesomab) (LEUKOSCAN)、塔卡珠單抗(tacatuzumab) (AFP-CIDE)、輪環藤寧四乙酸(tetraxetan)、他度珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、他尼珠單抗(tanezumab)、帕他普莫單抗(taplutumomab paptox)、替非巴布單抗(tefibazumab) (AUREXIS)、替米莫單抗(telimomab)、替納單抗(tenatumomab)、替尼昔單抗(teneliximab)、替普珠單抗(teplizumab)、TGN1412、替昔單抗(ticilimumab) (曲美莫單抗(tremelimumab))、替加妥單抗(tigatuzumab)、TNX-650、塔西單抗(tocilizumab) (阿特利單抗, ACTEMRA)、托拉珠單抗(toralizumab)、托西莫單抗(tositumomab) (BEXXAR)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN)、曲美莫單抗

(tremelimumab)、妥可妥珠單抗(tucotuzumab)、妥韋單抗(tuvirumab)、烏珠單抗(urtoxazumab)、優特克單抗(ustekinumab) (STELERA)、伐利昔單抗(vapaliximab)、維多珠單抗(vedolizumab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、維帕莫單抗(vepalimomab)、維西珠單抗(visilizumab) (NUVION)、伏洛昔單抗(volociximab) (HUMASPECT)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯木單抗(zalutumumab) (HuMEX-EGFr)、紮木單抗(zanolimumab) (HuMAX-CD4)、齊拉木單抗(ziralimumab)及阿佐莫單抗(zolimomab)。

【0506】 在一些實施例中，該等抗體係針對以下之細胞表面標誌物：5T4、CA-125、CEA、CDH6、CD3、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD40、CD44、CD51、CTLA-4、CEACAM5、EpCAM、HER2、EGFR (HER1)、FAP、葉酸受體、GCC (GUCY2C)、HGF、整合素 $\alpha_v\beta_3$ 、整合素 $\alpha_5\beta_1$ 、IGF-1受體、GD3、GPNMB、黏蛋白、LIV1、LY6E、間皮素、MUC1、MUC13、PTK7、磷脂醯絲胺酸、前列腺癌細胞、PDGFR α 、TAG-72、生腱蛋白C、TRAIL-R2、VEGF-A及VEGFR2。在此實施例中，該等抗體係阿巴伏單抗、阿達卡莫單抗、阿賽珠單抗、阿妥莫單抗、阿那莫單抗、阿西莫單抗、巴維昔單抗、貝伐單抗(AVASTIN)、比伐單抗、布裡單抗、貝倫妥單抗、坎妥珠單抗、卡托馬克單抗、卡普羅單抗、西妥昔單抗、西托啞單抗、克伐他單抗、康妥單抗、丁醋單抗、依決洛單抗、依帕珠單抗、乙妥昔單抗、依他紮珠單抗、法魯珠單抗、菲圖單抗、吉妥單抗、格列巴單抗、替伊莫單抗、伊戈伏單抗、英特單抗、伊妥珠單抗、拉托啞單抗、萊卡單抗、林妥珠單抗、盧卡珠單抗、馬妥珠單抗、米托單抗、他那莫單抗(naptumomab

estafenatox)、奈昔木單抗、奧曲單抗、奧戈伏單抗、帕尼單抗、培馬單抗、帕妥珠單抗、普魯米單抗、利妥昔單抗(RITUXAN)、利妥珠單抗、羅巴單抗、沙妥莫單抗(satumomab)、西布曲單抗、曲普利單抗(taplutumomab)、替納單抗、替納單抗、替昔單抗(曲美莫單抗)、替加妥單抗、曲妥珠單抗(HERCEPTIN)、托西莫單抗、曲美莫單抗、妥可妥珠單抗西莫白介素(tucotuzumab celmoleukin)、伏洛昔單抗及紫魯木單抗。

【0507】在特定實施例中，針對HER2之細胞表面標誌物之抗體係帕妥珠單抗或曲妥珠單抗及針對EGFR (HER1)之細胞表面標誌物之抗體係西妥昔單抗或帕尼單抗；及針對CD20之細胞表面標誌物之抗體係利妥昔單抗及針對VEGF-A之細胞表面標誌物之抗體係貝伐單抗及針對CD-22之細胞表面標誌物之抗體係依帕珠單抗或維妥珠單抗及針對CEA之細胞表面標誌物之抗體係拉托唑單抗。

【0508】示例性肽或肽模擬物包括整合素靶向肽(RGD肽)、LHRH受體靶向肽、ErbB2 (HER2)受體靶向肽、前列腺特異性膜結合抗原(PSMA)靶向肽、脂蛋白受體LRP1靶向、ApoE蛋白衍生之肽、ApoA蛋白肽、生長抑制素受體靶向肽、氯毒素衍生之肽及鈴蟾素。

【0509】在特定實施例中，該等肽或肽模擬物係LHRH受體靶向肽及ErbB2 (HER2)受體靶向肽。

【0510】示例性蛋白質包含胰島素、運鐵蛋白、血纖維蛋白原- γ 片段、血小板反應素、密連蛋白、缺脂脂蛋白E、親合體(Affibody)分子，諸如，例如，ABY-025、錨蛋白重複蛋白、錨蛋白樣重複蛋白及合成肽。

【0511】在一些實施例中，蛋白質-藥物共軛物包含廣譜細胞毒素與

以下之組合：針對HER2之細胞表面標誌物，諸如帕妥珠單抗或曲妥珠單抗；針對EGFR，諸如西妥昔單抗及帕尼單抗；針對CEA，諸如拉托唑單抗；針對CD20，諸如利妥昔單抗；針對VEGF-A，諸如貝伐單抗；或針對CD-22，諸如依帕珠單抗或維妥珠單抗。

【0512】 在其他實施例中，本發明中使用之蛋白質-藥物共軛物或蛋白質共軛物包含兩種或更多種基於蛋白質之識別分子之組合，諸如，例如，針對腫瘤細胞上之EGF受體(EGFR)及針對T細胞上之CD3及CD28之雙特異性抗體之組合；衍生自Fab、Fab2、scFv或駱駝抗體重鏈片段及肽或肽模擬物之抗體之組合；衍生自Fab、Fab2、scFv或駱駝抗體重鏈片段及蛋白質之抗體之組合；兩種雙特異性抗體之組合，諸如CD3 x CD19加CD28 x CD22雙特異性抗體。

【0513】 在其他實施例中，本發明中使用之蛋白質-藥物共軛物或蛋白質共軛物包含基於蛋白質之識別分子，其等為針對抗原之抗體，諸如，例如，曲妥珠單抗、西妥昔單抗、利妥昔單抗、貝伐單抗、依帕珠單抗、維妥珠單抗、拉托唑單抗、B7-H4、B7-H3、CA125、CDH6、CD33、CXCR2、CEACAM5、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、GCC (GUCY2C)、HER2、LIV1、LY6E、NaPi2b、c-Met、間皮素、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、PD-L1、PTK7、c-Kit、MUC1、MUC13及5T4。

【0514】 在一特定實施例中，本發明之蛋白質-藥物共軛物或蛋白質共軛物包含基於蛋白質之識別分子，其等係針對5T4之抗體，諸如，例如人類化抗5T4 scFvFc抗體。

【0515】 合適之5T4靶向配體或免疫球蛋白之實例包括彼等市售，

或已描述於專利或非專利參考文獻中者，例如，US 8,044,178、US 8,309,094、US 7,514,546、EP1036091（市售諸如TroVax™, Oxford Biomedica）、EP2368914A1、WO 2013041687 A1（Amgen）、US 2010/0173382，及P. Sapra等人，Mol. Cancer Ther. 2013, 12:38-47。抗5T4抗體係揭示於2013年9月13日申請之美國臨時申請案第61/877,439號，及2013年6月17日申請之美國臨時申請案第61/835,858號中。該等專利檔及科學公開案中之各者之內容係以全文引用之方式併入本文中。

【0516】 如本文使用，術語「5T4抗原結合部分」係指可選擇性結合至5T4抗原之多肽序列。在示例性共軛物中，該5T4抗原結合部分一般包含改造自抗5T4抗體之單鏈scFv-Fc形式。單鏈可變片段(scFv-Fc)係免疫球蛋白之重鏈(VH)及輕鏈(VL)之可變區與連接子肽結合並進一步與包含抗體之鉸鏈區及CH2及CH3區域之Fc區域結合之融合蛋白(抗體部分彼此或與其他肽序列之任何此等組合在本文中有時被稱為「免疫融合」分子)。在此scFvFc分子內，該scFv部分可由連接子肽將C端連接至Fc部分之N端。

【0517】 在其他特定實施例中，本發明之蛋白質-藥物共軛物或蛋白質共軛物包含基於蛋白質之識別分子，其等係Her-2或NaPi2b抗體。

【0518】 在一些實施例中，適用於本發明之共軛物或支架之Her-2抗體包括包含胺基酸序列FTFSSYSMN (SEQ ID NO: 1)之可變重鏈互補決定區1 (CDRH1)；包含胺基酸序列YISSSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 2)之可變重鏈互補決定區2 (CDRH2)；包含胺基酸序列GGHGYFDL (SEQ ID NO: 3)之可變重鏈互補決定區3 (CDRH3)；包含胺基酸序列RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 4)之可變輕鏈互補決定區1 (CDRL1)；

$E-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由E之官能基對該PBRM (例如，抗體或抗體片段)之直接或間接鍵聯；

D''係D'或 $D'-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D'-之官能基對該PBRM (例如，抗體或抗體片段)之直接或間接鍵聯；

R''₇係對該PBRM (例如，抗體或抗體片段)之直接或間接鍵聯、R₇或 $R_7-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₇-之官能基對該PBRM (例如，抗體或抗體片段)之直接或間接鍵聯；

R''₁₀係對該PBRM (例如，抗體或抗體片段)之直接或間接鍵聯、R₁₀或 $R_{10}-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₁₀-之官能基對該PBRM (例如，抗體或抗體片段)之直接或間接鍵聯；及

其中該PBD藥物部分(D)係經由E''、D''、R''₇及R''₁₀中之任何一者之官能基直接或間接連接至該PBRM (例如，抗體或抗體片段)。

【0521】 在一些實施例中，E''係對L^C之直接或間接鍵聯、E或 $E-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由E之官能基對L^C之直接或間接鍵聯。

【0522】 在一些實施例中，E''係對L^D之直接或間接鍵聯、E或 $E-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由E之官能基對L^D之直接或間接鍵聯。

【0523】 在一些實施例中，D''係D'或 $D'-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D'-之官能基對L^C之直接或間接鍵聯。

【0524】 在一些實施例中，D''係D'或 $D'-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D'-之官能基對L^D之直接或間接鍵聯。

【0525】 在一些實施例中，R''₇係對L^C之直接或間接鍵聯、R₇或

$R_7-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 R_7 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯。

【0526】 在一些實施例中， R''_7 係對 L^D 之直接或間接鍵聯、 R_7 或 $R_7-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 R_7 之官能基對 L^D 之直接或間接鍵聯。

【0527】 在一些實施例中， R''_{10} 係對 L^C 之直接或間接鍵聯、 R_{10} 或 $R_{10}-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 R_{10} 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯。

【0528】 在一些實施例中， R''_{10} 係對 L^D 之直接或間接鍵聯、 R_{10} 或 $R_{10}-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 R_{10} 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯。

【0529】 在一些實施例中， E'' 係對該PBRM之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0530】 在一些實施例中， E'' 係對 L^C 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0531】 在一些實施例中， E'' 係對 L^D 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0532】 在一些實施例中， E'' 係 $E-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 E 之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 ；及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0533】 在一些實施例中， E'' 係 $E-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 E 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 ；及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0534】 在一些實施例中， E'' 係 $E-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 E 之官能基對 L^D 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 ；及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0535】 在一些實施例中， D'' 係 $D-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由 D 之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯； E'' 係 E ； R''_7 係 R_7 ；及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【0536】 在一些實施例中，D''係 $D-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D之官能基對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；R''₇係R₇；及R''₁₀係R₁₀。

【0537】 在一些實施例中，D''係 $D-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D之官能基對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；R''₇係R₇；及R''₁₀係R₁₀。

【0538】 在一些實施例中，R''₇係對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0539】 在一些實施例中，R''₇係對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0540】 在一些實施例中，R''₇係對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0541】 在一些實施例中，R''₇係 $R_7-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₇之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0542】 在一些實施例中，R''₇係 $R_7-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₇之官能基對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0543】 在一些實施例中，R''₇係 $R_7-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₇之官能基對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【0544】 在一些實施例中，R''₁₀係對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

【0545】 在一些實施例中，R''₁₀係對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

【0546】 在一些實施例中，R''₁₀係對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

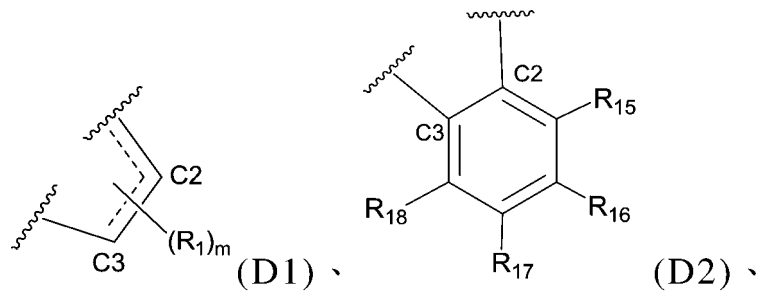
【0547】 在一些實施例中， R''_{10} 係 $R_{10}-\text{---}$ ，其中 --- 表示經由 R_{10} 之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯； E'' 係 E ； D'' 係 D' ；及 R''_7 係 R_7 。

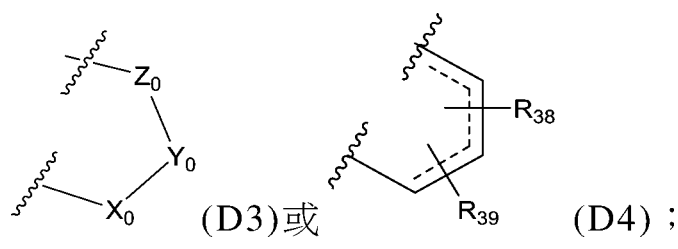
【0548】 在一些實施例中， R''_{10} 係 $R_{10}-\text{---}$ ，其中 --- 表示經由 R_{10} 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯； E'' 係 E ； D'' 係 D' ；及 R''_7 係 R_7 。

【0549】 在一些實施例中， R''_{10} 係 $R_{10}-\text{---}$ ，其中 --- 表示經由 R_{10} 之官能基對 L^D 之直接或間接鍵聯； E'' 係 E ； D'' 係 D' ；及 R''_7 係 R_7 。

【0550】 在一些實施例中，式(IV)共軛物包括其中針對 E'' 、 D'' 、 R''_7 、 R''_{10} 、 D' 、 T 、 E 、 A 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35a} 、 R_{35b} 、 R_{36a} 、 R_{36b} 、 R_{36c} 、 R_{36d} 、 R_{37a} 、 R_{37b} 、 R_a 、 R^b 、 R^N 、 R^Q 、 X_0 、 Y_0 、 Z_0 、 X_1 、 Y_1 、 Z_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_8 、 M 、 Q 、 m 、 n 、 r 、 s 、 t 及 x 中之一者定義之部分中之各者可與針對 E'' 、 D'' 、 R''_7 、 R''_{10} 、 D' 、 T 、 E 、 A 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35a} 、 R_{35b} 、 R_{36a} 、 R_{36b} 、 R_{36c} 、 R_{36d} 、 R_{37a} 、 R_{37b} 、 R_{40} 、 R_a 、 R^b 、 R^N 、 R^Q 、 X_0 、 Y_0 、 Z_0 、 X_1 、 Y_1 、 Z_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_8 、 M 、 Q 、 m 、 n 、 r 、 s 、 t 及 x 中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0551】 在一些實施例中， D' 係 $D1$ 、 $D2$ 、 $D3$ 或 $D4$ ：





其中於D1中C2與C3之間或C2與C1之間的虛線或於D4中之虛線表示單鍵或雙鍵之存在；及

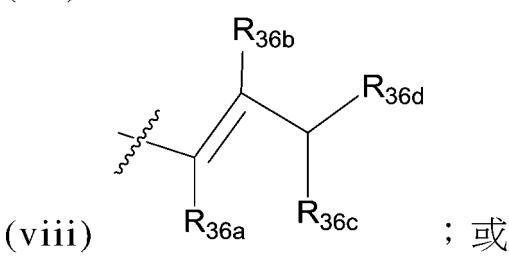
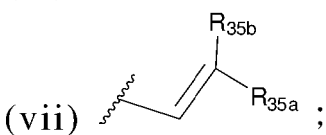
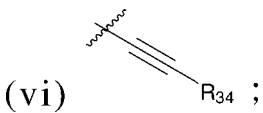
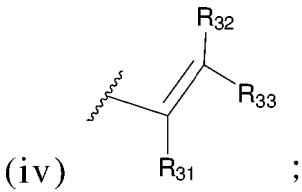
m係0、1或2；

當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則R₁係：

(i) C₆₋₁₀芳基，其視需要經選自以下之一或多個取代基取代：-OH、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、雙-氧基-C₁₋₃伸烷基、-NR₁₃R₁₄、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂、-SO_xM、-OSO_xM、-NR₉COR₁₉、-NH(C=NH)NH₂；

(ii) C₁₋₅烷基；

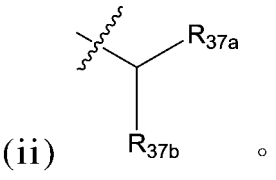
(iii) C₃₋₆環烷基；



(viii) 鹵基；

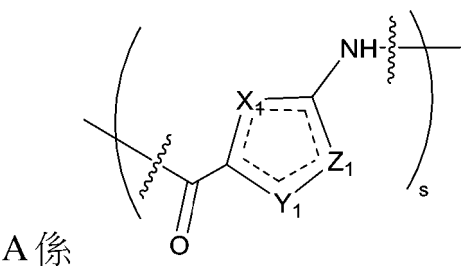
當D'係D1，C2與C3之間的虛線係單鍵，及m係1時，則R₁係：

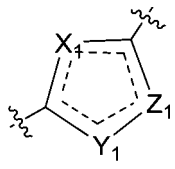
(i) -OH、=O、=CH₂、-CN、-R₂、-OR₂、鹵基、=CH-R₆、
=C(R₆)₂、-O-SO₂R₂、-CO₂R₂、-COR₂、-CHO或-COOH；或

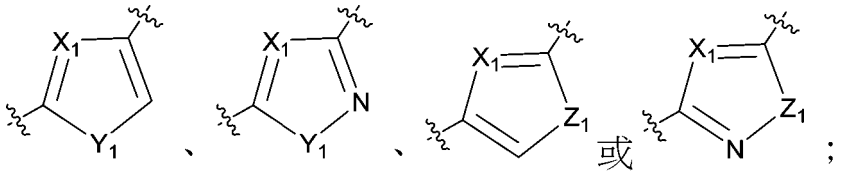


當D'係D1及m係2時，則各R₁獨立地係鹵基及兩個R₁均結合至相同碳原子或一個係結合至C2及另一個係結合至C3；

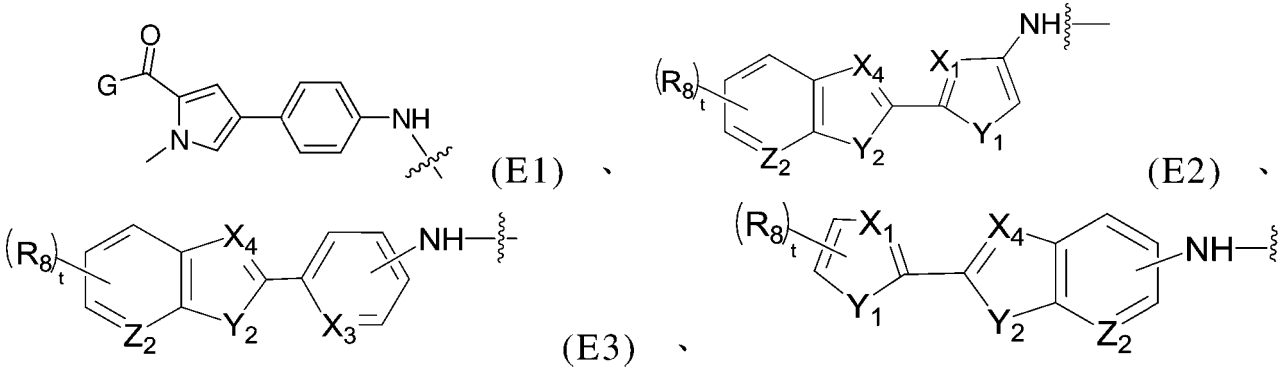
T係C₁₋₁₀伸烷基連接子；

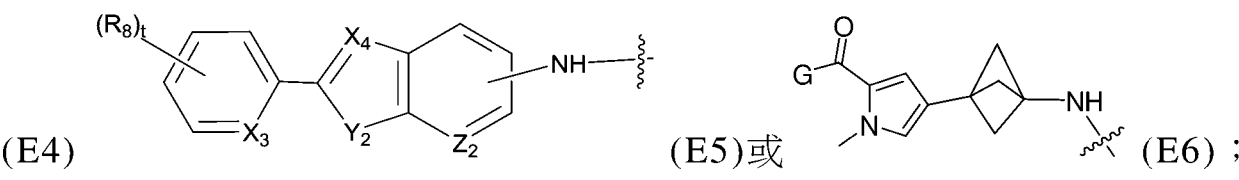


C(O)-T-部分及A之C=O部分係連接至E；及各  獨立地係

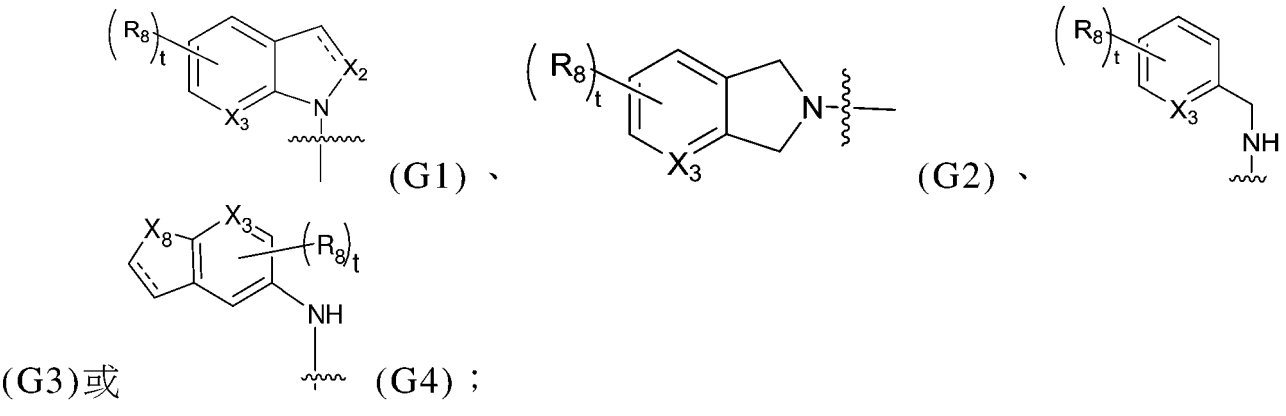


E係E1、E2、E3、E4、E5或E6：





G係G1、G2、G3、G4、-OH、-NH-(C₁₋₆伸烷基)-R_{13a}、-NR₁₃R₁₄、O-(CH₂)₃-NH₂、-O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NH₂或-NH-(CH₂)₃-O-C(=O)-CH(CH₃)-NH₂：



其中G1或G4中之虛線表示單鍵或雙鍵之存在；

R₂及R₃在每次出現時獨立地係視需要經取代之C₁₋₈烷基、視需要經取代之C₂₋₈烯基、視需要經取代之C₂₋₈炔基、視需要經取代之C₃₋₈環烷基、視需要經取代之3至20員雜環烷基、視需要經取代之C₆₋₂₀芳基或視需要經取代之5至20員雜芳基，及視需要關於基團NR₂R₃，R₂及R₃與其等結合之氮原子一起形成視需要經取代之4、5、6或7員雜環烷基或視需要經取代之5或6員雜芳基；

R₄、R₅及R₇各獨立地係-H、-R₂、-OH、-OR₂、-SH、-SR₂、-NH₂、-NHR₂、-NR₂R₃、-NO₂、-SnMe₃、鹵基或聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a；或R₄及R₇一起形成雙-氧基-C₁₋₃伸烷基；

各R₆獨立地係-H、-R₂、-CO₂R₂、-COR₂、-CHO、-CO₂H或鹵基；

各R₈獨立地係-OH、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、-CONR₁₃R₁₄、-CO-NH-(C₁₋₆伸烷基)-

R_{13a} 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、聚乙二醇單元- $(OCH_2CH_2)_r-OR_a$ 、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、 $-S(=O)_2R_{12}$ 、 $-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-SO_xM$ 、 $-OSO_xM$ 、 $-NR_9COR_{19}$ 、 $-NH(C=NH)NH_2$ 、 $-R_{20}-R_{21}-NR_{13}R_{14}$ 、 $-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$ 或 $-O-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$ ；

各 R_9 獨立地係 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基；

R^{10} 係-H或氮保護基；

R^{11} 係- QR^Q 或 $-SO_xM$ ；

或 R^{10} 及 R^{11} 與其等分別結合之氮原子及碳原子一起形成 $N=C$ 雙鍵；

各 R_{12} 獨立地係 C_{1-7} 烷基、3至20員雜環烷基、5至20員雜芳基或 C_{6-20} 芳基；

R_{13} 及 R_{14} 在每次出現時各獨立地係H、 C_{1-10} 烷基、3至20員雜環烷基、5至20員雜芳基或 C_{6-20} 芳基；

各 R_{13a} 獨立地係-OH或 $-NR_{13}R_{14}$ ；

R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 各獨立地係-H、-OH、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR_2$ 、 $-COR_2$ 、 $-OCONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、聚乙二醇單元- $(OCH_2CH_2)_r-OR_a$ 、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-S(=O)_2R_{12}$ 、 $-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-SO_xM$ 、 $-OSO_xM$ 、 $-NR_9COR_{19}$ 或 $-NH(C=NH)NH_2$ ；

各 R_{19} 獨立地係 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基；

各 R_{20} 獨立地係鍵、 C_{6-10} 伸芳基、3至14員伸雜環烷基或5至12員伸雜芳基；

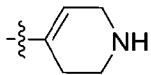
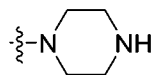
各 R_{21} 獨立地係鍵或 C_{1-10} 伸烷基；

R_{31} 、 R_{32} 及 R_{33} 各獨立地係-H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基或環丙基，其中 R_1 基團中碳原子之總量係不超過5；

R_{34} 係-H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、環丙基或苯基，其中該苯基係視需要經鹵基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中之一或多者取代；

R_{35a} 及 R_{35b} 中之一者係-H及另一者係視需要經鹵基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中之一或多者取代之苯基；

R_{36a} 、 R_{36b} 、 R_{36c} 各獨立地係-H或 C_{1-2} 烷基；

R_{36d} 係 -OH、-SH、-COOH、-C(O)H、-N=C=O、-NHNH₂、-CONHNH₂、、或NHR^N，其中R^N係-H或 C_{1-4} 烷基；

R_{37a} 及 R_{37b} 各獨立地係-H、-F、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-3} 烯基，其中該等烷基及烯基係視需要經 C_{1-4} 烷基鹼胺基或 C_{1-4} 烷基酯取代；或當 R_{37a} 及 R_{37b} 中之一者係-H時，則另一者係-CN或 C_{1-4} 烷基酯；

R_{38} 及 R_{39} 各獨立地係H、 R_{13} 、=CH₂、=CH-(CH₂)_{s1}-CH₃、=O、(CH₂)_{s1}-OR₁₃、(CH₂)_{s1}-CO₂R₁₃、(CH₂)_{s1}-NR₁₃R₁₄、O-(CH₂)₂-NR₁₃R₁₄、NH-C(O)-R₁₃、O-(CH₂)_s-NH-C(O)-R₁₃、O-(CH₂)_s-C(O)NHR₁₃、(CH₂)_{s1}OS(=O)₂R₁₃、O-SO₂R₁₃、(CH₂)_{s1}-C(O)R₁₃及(CH₂)_{s1}-C(O)NR₁₃R₁₄；

X_0 係CH₂、NR₆、C=O、BH、SO或SO₂；

Y_0 係O、CH₂、NR₆或S；

Z_0 係不存在的或(CH₂)_n；

各 X_1 獨立地係CR_b或N；

各 Y_1 獨立地係CH、NR_a、O或S；

各Z₁獨立地係CH、NR_a、O或S；

各R_a獨立地係H或C₁₋₄烷基；

各R_b獨立地係H、OH、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基；

X₂係CH、CH₂或N；

X₃係CH或N；

X₄係NH、O或S；

X₈係NH、O或S；

Q係O、S或NH；

當Q係S或NH時，則R^Q係-H或視需要經取代之C₁₋₂烷基；或

當Q係O時，則R^Q係-H或視需要經取代之C₁₋₂烷基、-SO_xM、-

PO₃M、-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃、-(CH₂-CH₂O)_{n9}-(CH₂)₂-R₄₀、-C(O)-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃、-C(O)O-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃、-C(O)NH-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃、-(CH₂)_n-NH-C(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-NH-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃、-(CH₂)_n-NH-C(O)-(CH₂)_n-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃、糖部分、



各M獨立地係H或單價醫藥上可接受之陽離子；

n係1、2或3；

各 r 獨立地係自1至200之整數；

s 係1、2、3、4、5或6；

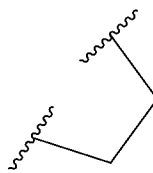
s_1 係0、1、2、3、4、5或6；

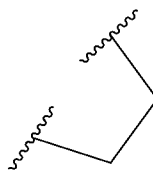
n_9 係1、2、3、4、5、6、8、12或24；

t 係0、1或2；

R_{40} 係 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ；及

各 x 獨立地係2或3。



【0552】 在一些實施例中，當 D 係  且 s 係0，且 T 係 $-(\text{CH}_2)_3$ 或 $4-$ 時，則 E 不為 $E3$ ，其中 X_4 係 N ， Y_2 係 O 或 S ， Z_2 係 CH ， t 係0、1或2，及 R_8 係氟。

【0553】 在一些實施例中，當 s 係1且 E 係 $E3$ 時，則 t 不為0，且 R_8 不為 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、3至14員雜環烷基或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}$ -(3至14員雜環烷基)。

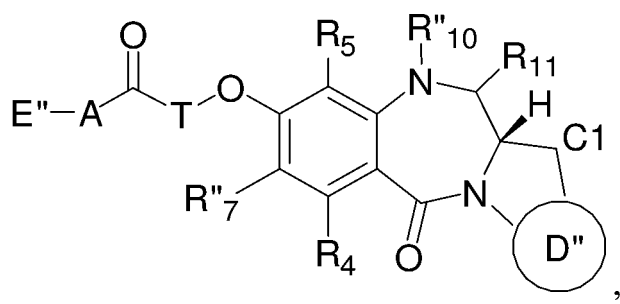
【0554】 在一些實施例中，當 s 係1且 E 係 $E4$ 或 $E5$ 時，其中 X_4 係 CH ， Y_2 係 O 或 S ，及 Z_2 係 CH ，則 t 不為0，及 R_8 不為 $_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、3至14員雜環烷基或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}$ -(3至14員雜環烷基)。

【0555】 在一些實施例中，當 s 係0， E 係 $E1$ ，且 G 係 $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 時，其中 R_{13} 及 R_{14} 中之一者係 H ，則另一者不為5至9員雜芳基或苯基。

【0556】 當適用時，式(IV)之PBD藥物部分可具有下列特徵中之一或多者：

【0557】 在一些實施例中，式(IV)之PBD藥物部分係具有式(IV-

a) :



(IV-a)

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0558】 在一些實施例中，式(IV-a)共軛物包括其中針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁及D''中之一者定義之部分中之各者可與針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁及D''中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

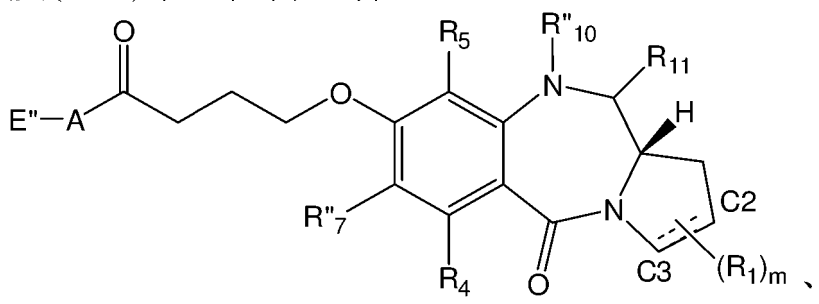
【0559】 在一些實施例中，D'係D1。

【0560】 在一些實施例中，D'係D2。

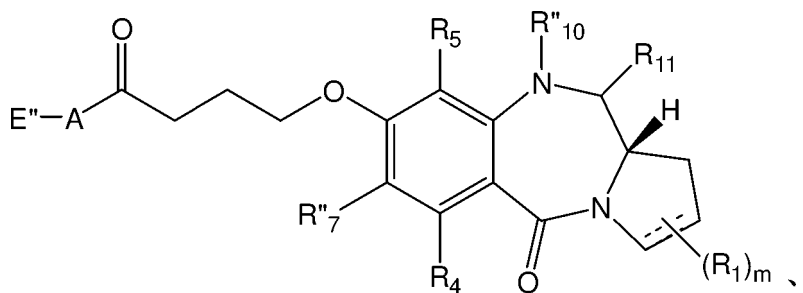
【0561】 在一些實施例中，D'係D3。

【0562】 在一些實施例中，D'係D4。

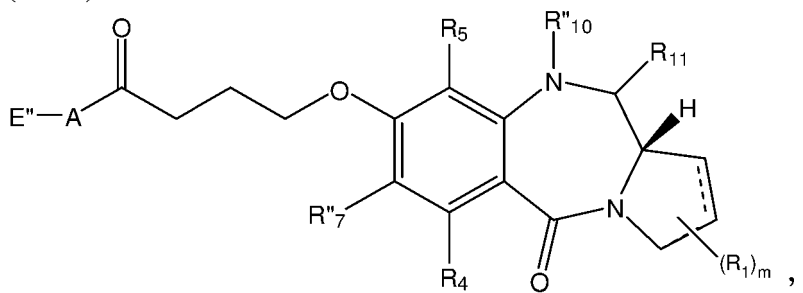
【0563】 在一些實施例中，式(IV)之PBD藥物部分係具有式(V-1)、(V-2)及(V-3)中之任何一者：



(V-1)



(V-2)

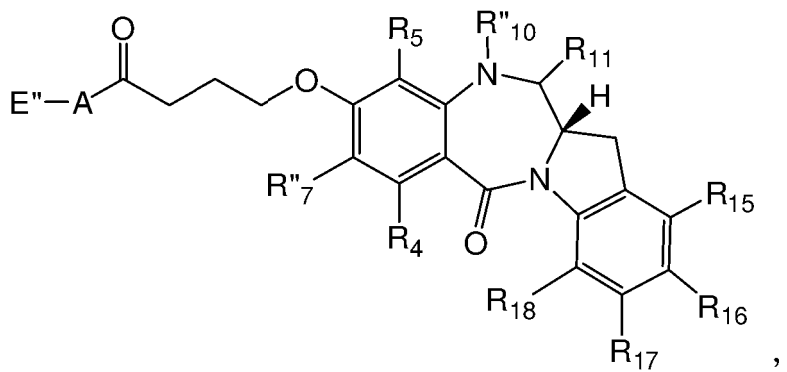


(V-3)

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0564】 在一些實施例中，式(V-1)至(V-3)中之任何一者之共軛物包括其中針對E''、A、R₁、R₄、R₅、R₇'', R₁₀'', R₁₁及m中之一者定義之部分中之各者可與針對E''、A、R₁、R₄、R₅、R₇'', R₁₀'', R₁₁及m中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0565】 在一些實施例中，式(IV)之PBD藥物部分係具有式(VI-1)：

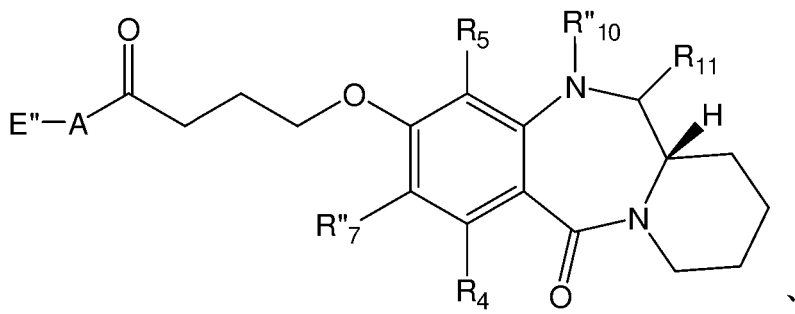


(VI-1)

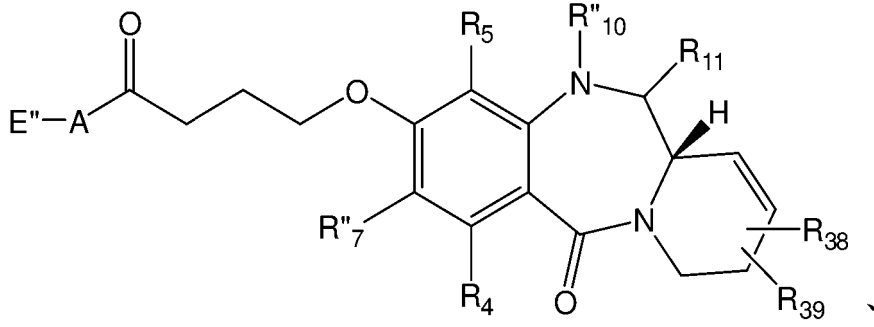
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0566】 在一些實施例中，式(VI-1)共軛物包括其中針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁、R₁₅、R₁₆、R₁₇及R₁₈中之一者定義之部分中之各者可與針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁、R₁₅、R₁₆、R₁₇及R₁₈中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

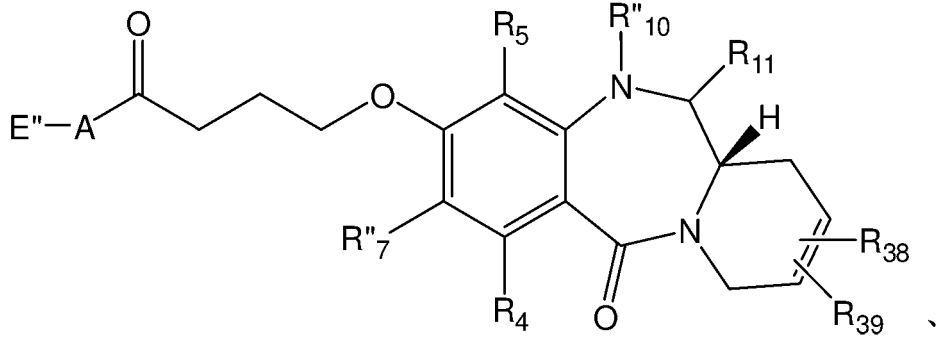
【0567】 在一些實施例中，式(IV)之PBD藥物部分係具有式(VII)、(VII-1)、(VII-2)或(VII-3)：



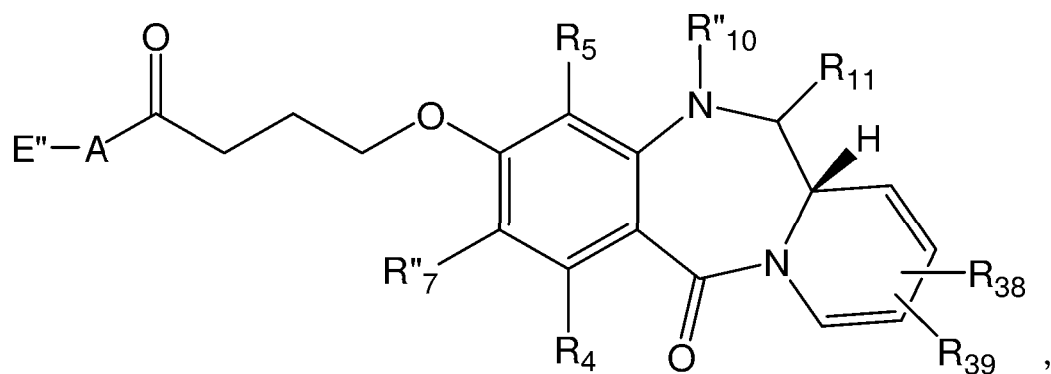
(VII)



(VII-1)



(VII-2)

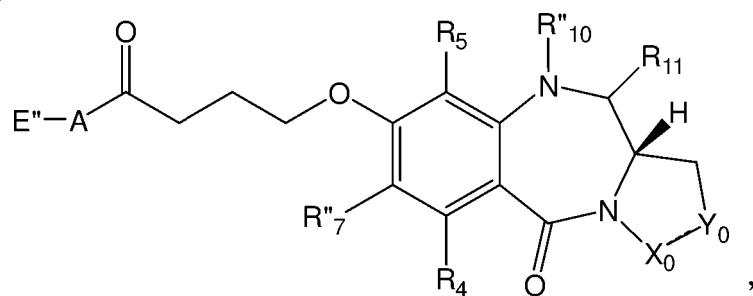


(VII-3)

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0568】 在一些實施例中，式(VII)、(VII-1)、(VII-2)及(VII-3)中之任何一者之共軛物包括其中針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁、R₃₈及R₃₉中之一者定義之部分中之各者當適用時可與針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁、R₃₈及R₃₉中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0569】 在一些實施例中，式(IV)之PBD藥物部分係具有式(VIII)：



(VIII)

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0570】 在一些實施例中，式(VIII)共軛物包括其中針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁、X₀及Y₀中之一者定義之部分中之各者可與針

對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁、X₀及Y₀中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0571】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則R₁係C₆₋₁₀芳基，其視需要經選自以下之一或多個取代基取代：-OH、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、雙-氧基-C₁₋₃伸烷基、-NR₁₃R₁₄、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂、-SO_xM、-OSO_xM、-NR₉COR₁₉及-NH(C=NH)NH₂。

【0572】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則R₁係C₆₋₁₀芳基，其視需要經選自以下之一或多個取代基取代：-OH、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、-NR₁₃R₁₄、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂、-NR₉COR₁₉及-NH(C=NH)NH₂。

【0573】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則R₁係C₆₋₁₀芳基，其視需要經選自以下之一或多個取代基取代：-OH、鹵基、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、3至14員雜環烷基及-NR₁₃R₁₄。

【0574】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則R₁係C₆₋₁₀芳基，其視需要經選自以下之一或多個取代基取代：-OH、鹵基、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、3至14員雜環

烷基及 $-NR_{13}R_{14}$ 。

【0575】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則 R_1 係 C_{6-10} 芳基，其視需要經選自以下之一個取代基取代： $-OH$ 、鹵基、 $-OR_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR_2$ 、 $-COR_2$ 、3至14員雜環烷基及 $-NR_{13}R_{14}$ 。

【0576】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則 R_1 係 C_{6-10} 芳基，其視需要經選自以下之一個取代基取代： $-OH$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR_2$ 、3至14員雜環烷基及 $-NR_{13}R_{14}$ 。

【0577】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則 R_1 係 C_{6-10} 芳基，其視需要經選自以下之一個取代基取代： $-OH$ 及 $-COOH$ 。

【0578】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則 R_1 係 C_{6-10} 芳基，其視需要經選自以下之一個取代基取代： $-OR_2$ 及 $-COOR_2$ 。

【0579】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則 R_1 係經一個3至14員雜環烷基取代之 C_{6-10} 芳基。

【0580】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則 R_1 係經一個 $-NR_{13}R_{14}$ 取代之 C_{6-10} 芳基。

【0581】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則 R_1 係 C_{1-5} 烷基。

【0582】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙鍵，及m係1時，則 R_1 係 C_{3-6} 環烷基。

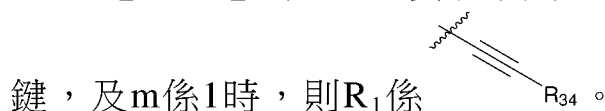
【0583】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙

鍵，及m係1時，則R₁係環丙基。

【0584】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙



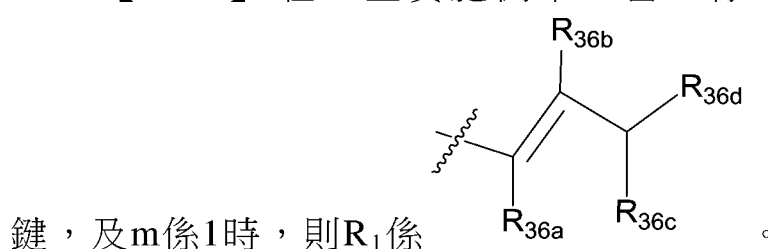
【0585】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙



【0586】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙



【0587】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙



【0588】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係雙
鍵，及m係1時，則R₁係鹵基。

【0589】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係單
鍵，及m係1時，則R₁係：-OH、=O、=CH₂、-CN、-R₂、-OR₂、鹵基、
=CH-R₆、=C(R₆)₂、-O-SO₂R₂、-CO₂R₂、-COR₂、-CHO或-COOH。

【0590】 在一些實施例中，當D'係D1，C2與C3之間的虛線係單
鍵，及m係1時，則R₁係：=CH₂、=CH-R₆或=C(R₆)₂。

【0591】 在一些實施例中，當D'係D1及m係2時，則各R₁獨立地係
鹵基及兩個R₁均結合至相同碳原子或一個係結合至C2及另一個係結合至
C3。

【0592】 在一些實施例中，當D'係D4，虛線係單鍵時，則R₃₈及R₃₉各係氫。

【0593】 在一些實施例中，T係C₂₋₆伸烷基連接子。

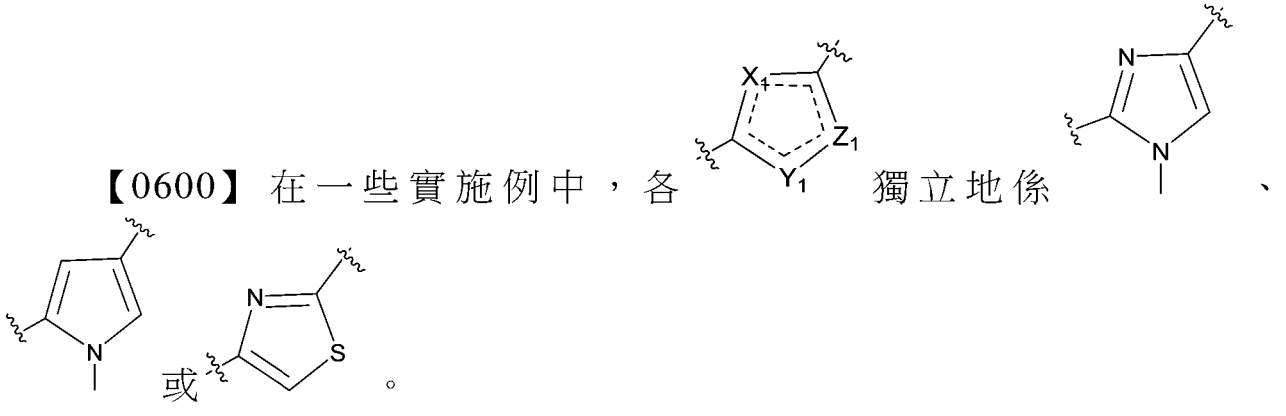
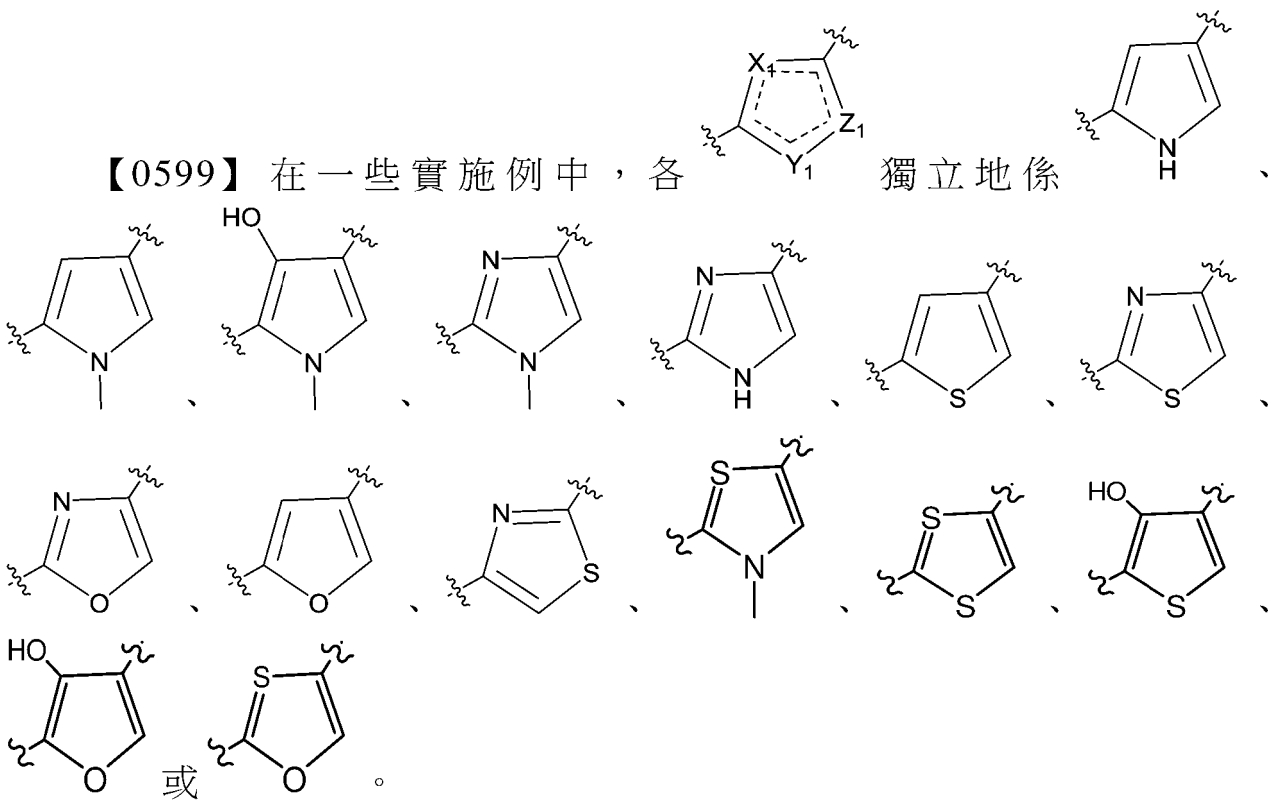
【0594】 在一些實施例中，T係C₂₋₄伸烷基連接子。

【0595】 在一些實施例中，T係伸丁基。

【0596】 在一些實施例中，T係伸丙基。

【0597】 在一些實施例中，T係伸正丙基。

【0598】 在一些實施例中，T係伸乙基。



【0601】 在一些實施例中，s係0、1、2或3。

【0602】 在一些實施例中，s係0、1或2。

【0603】 在一些實施例中，s係1、2或3。

【0604】 在一些實施例中，s係0或1。

【0605】 在一些實施例中，s係1或2。

【0606】 在一些實施例中，s係2或3。

【0607】 在一些實施例中，s係0。

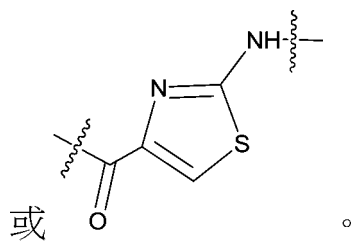
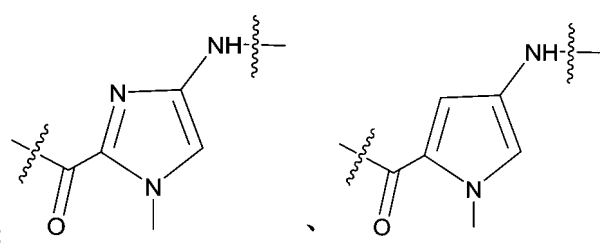
【0608】 在一些實施例中，s係0，且A係單鍵。

【0609】 在一些實施例中，s係1。

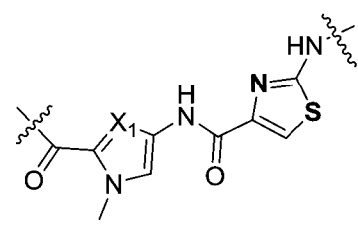
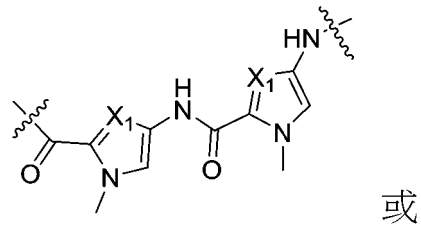
【0610】 在一些實施例中，s係2。

【0611】 在一些實施例中，s係3。

【0612】 在一些實施例中，A係

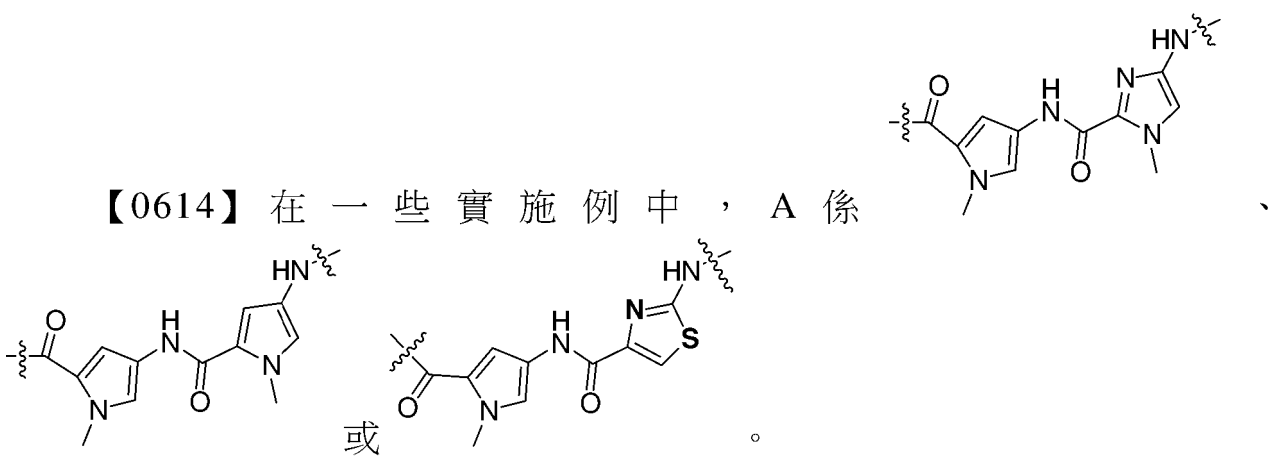


【0613】 在一些實施例中，A係

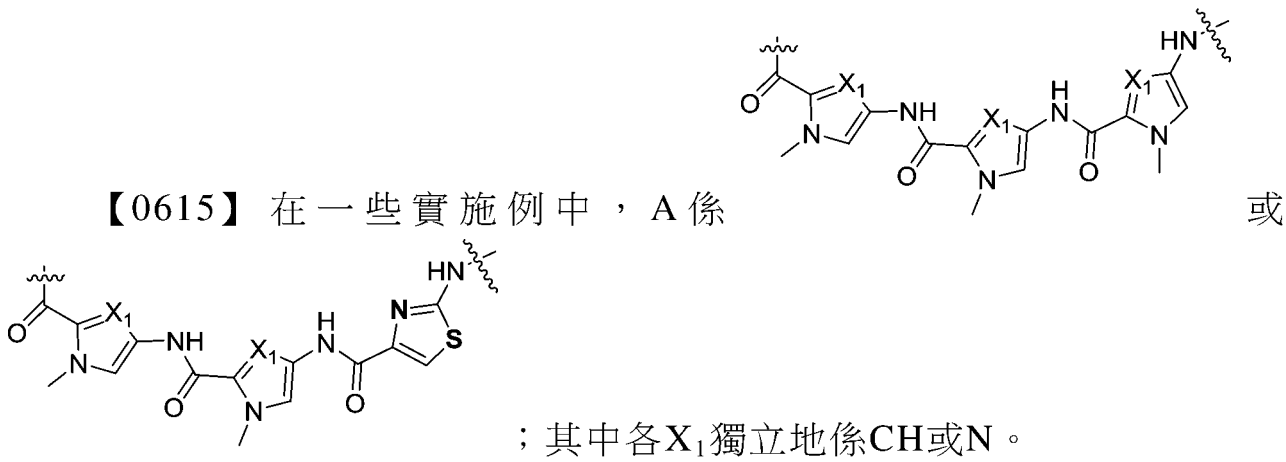


，其中各X₁獨立地係CH或N。

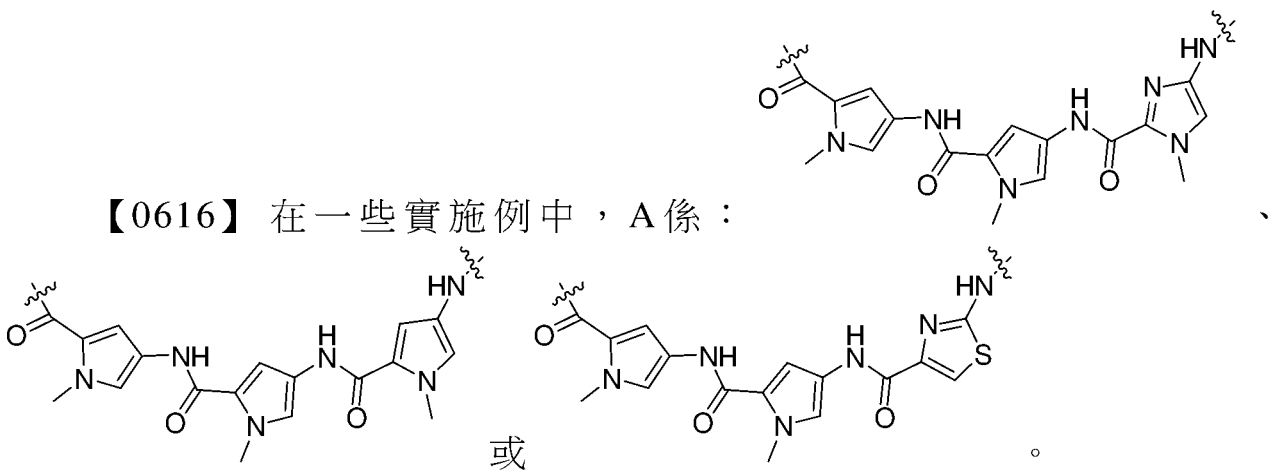
【0614】 在 一 些 實 施 例 中 ， A 係



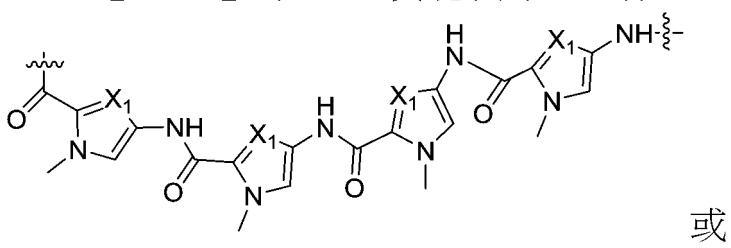
【0615】 在 一 些 實 施 例 中 ， A 係

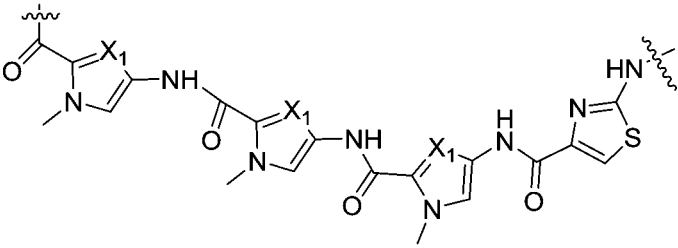


【0616】 在 一 些 實 施 例 中 ， A 係：



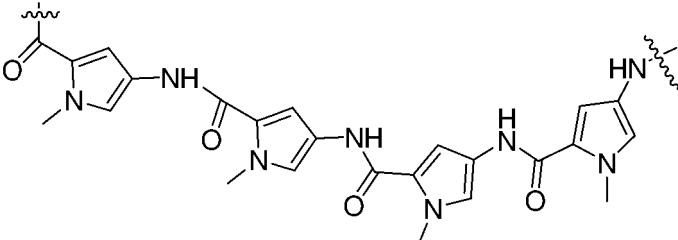
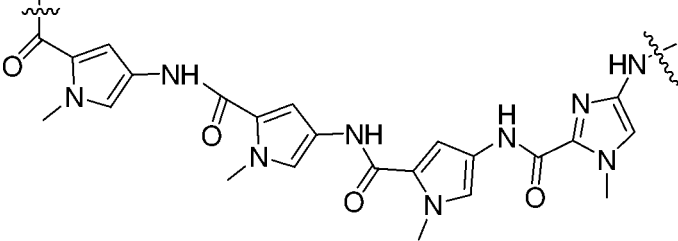
【0617】 在 一 些 實 施 例 中 ， A 係：



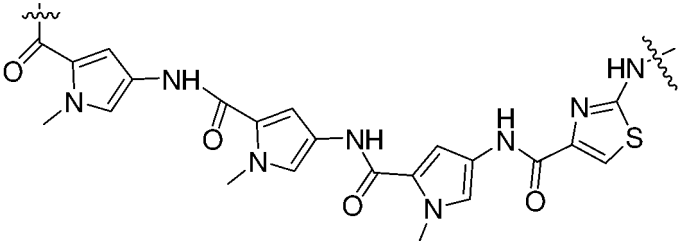


；其中各X₁獨立地係CH或N。

【0618】 在一些實施例中，A係：

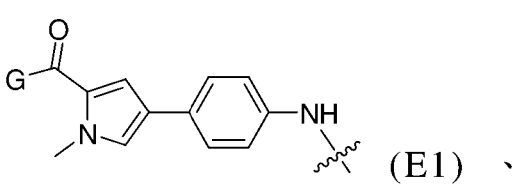


或

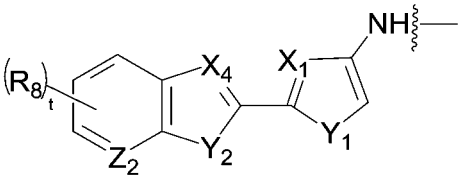


。

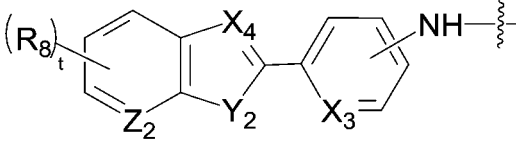
【0619】 在一些實施例中，E係



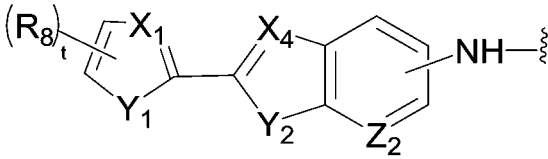
(E1) 、



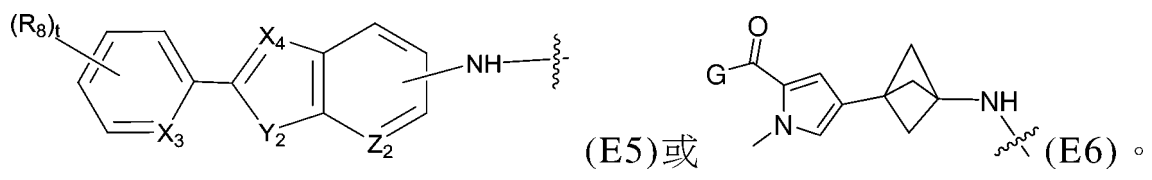
(E2) 、



(E3) 、



(E4) 、

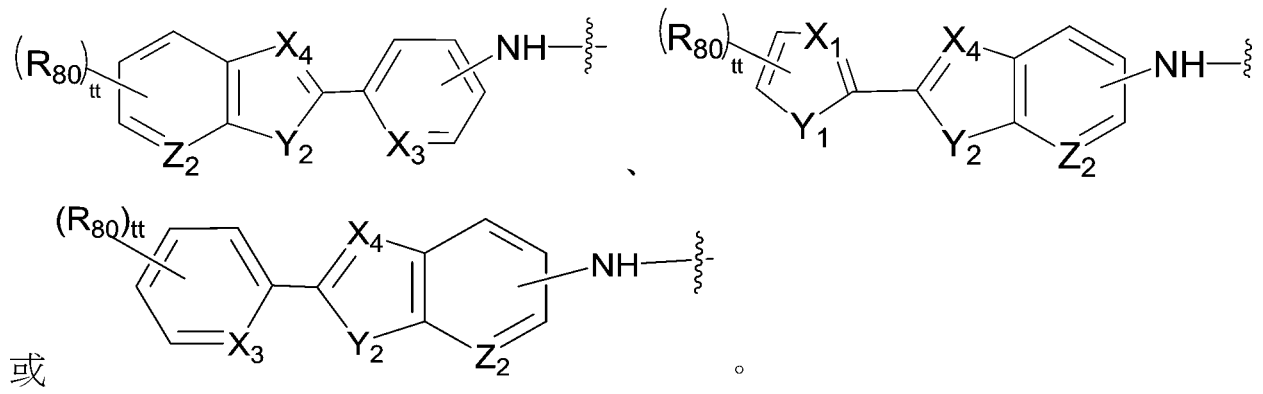


【0620】 在一些實施例中，t係0。

【0621】 在一些實施例中，t係1。

【0622】 在一些實施例中，t係2。

【0623】 在一些實施例中，E係



【0624】 在一些實施例中，tt係1。

【0625】 在一些實施例中，tt係2。

【0626】 在一些實施例中，G係-OH。

【0627】 在一些實施例中，G係-NH-(C₁₋₆伸烷基)-OH，其中C₁₋₆伸烷基係直鏈或分支鏈伸烷基。

【0628】 在一些實施例中，G係-NH-(CH₂)_u-OH，其中u係1、2、3、4、5或6。

【0629】 在一些實施例中，G係-NH-(CH₂)_u-OH，其中u係2、3、4、5或6。

【0630】 在一些實施例中，G係-NH-(CH₂)₃-OH。

【0631】 在一些實施例中，G係-NH-CH₂-CH(CH₃)-OH。

【0632】 在一些實施例中，G係-NR₁₃R₁₄，其中R₁₃及R₁₄中之各者

各獨立地係H、C₁₋₁₀烷基、3至20員雜環烷基、5至20員雜芳基或C₆₋₂₀芳基。

【0633】 在一些實施例中，G係-NR₁₃R₁₄，及R₁₃及R₁₄中之一者係H，則另一者係H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基或3至20員雜環烷基。

【0634】 在一些實施例中，G係-NR₁₃R₁₄，其中R₁₃及R₁₄中之各者獨立地係H或C₁₋₁₀烷基。

【0635】 在一些實施例中，G係-O-(CH₂)₃-NH₂。

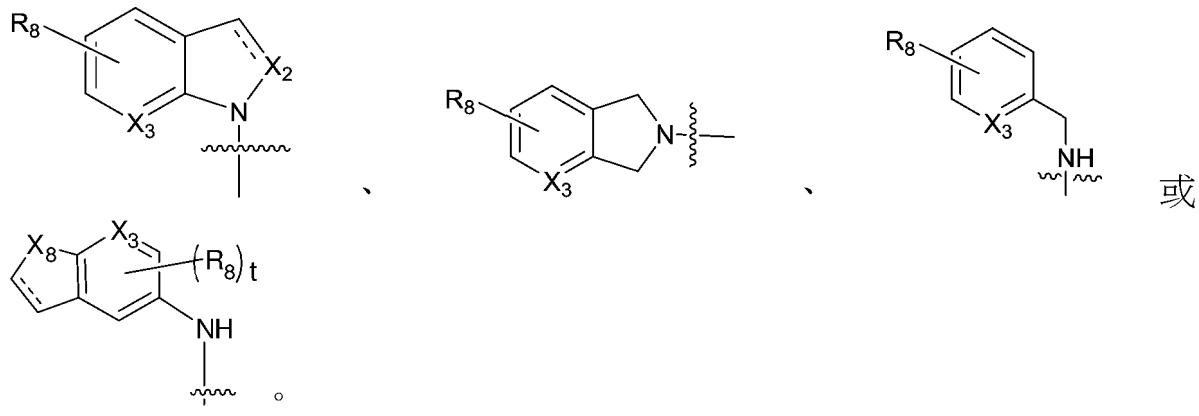
【0636】 在一些實施例中，G係-O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NH₂。

【0637】 在一些實施例中，G係-NH-(CH₂)₃-O-C(=O)-CH(CH₃)-NH₂。

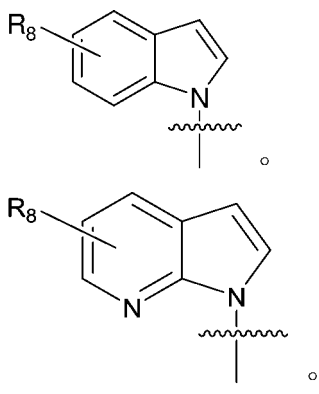
【0638】 在一些實施例中，G係-NHR₁₄。

【0639】 在一些實施例中，G係-NH₂。

【0640】 在一些實施例中，G係

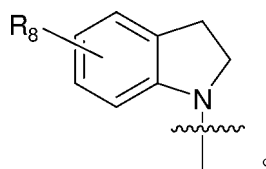


【0641】 在一些實施例中，G係

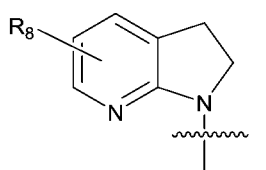


【0642】 在一些實施例中，G係

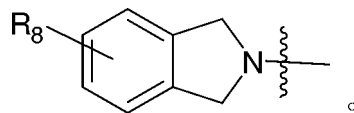
【0643】 在一些實施例中，G係



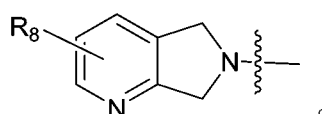
【0644】 在一些實施例中，G係



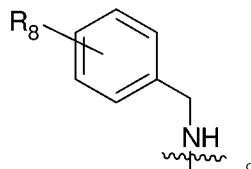
【0645】 在一些實施例中，G係



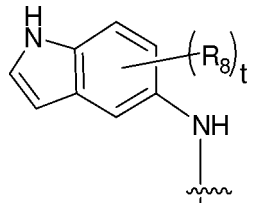
【0646】 在一些實施例中，G係



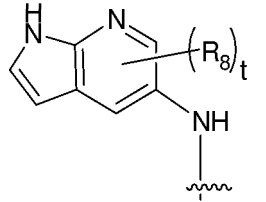
【0647】 在一些實施例中，G係



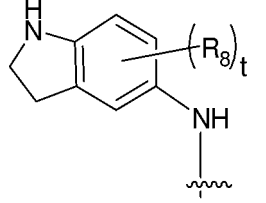
【0648】 在一些實施例中，G係



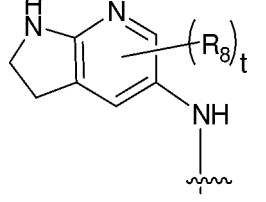
【0649】 在一些實施例中，G係



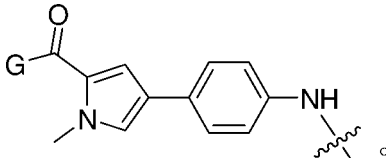
【0650】 在一些實施例中，G係



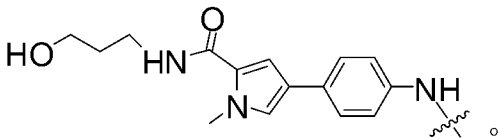
【0651】 在一些實施例中，G係



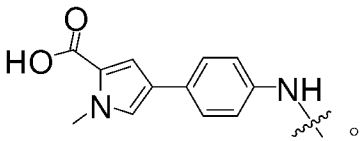
【0652】 在一些實施例中，E係



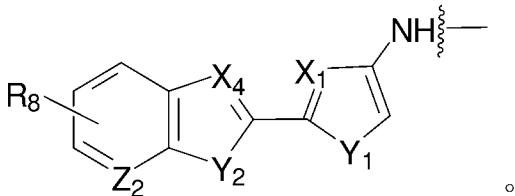
【0653】 在一些實施例中，E係



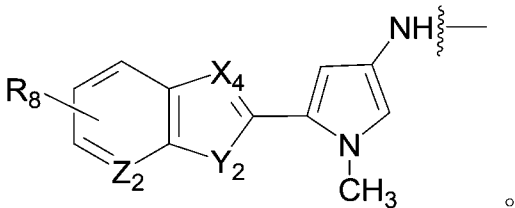
【0654】 在一些實施例中，E係



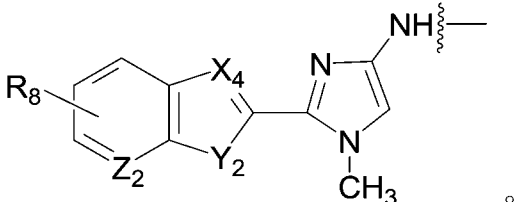
【0655】 在一些實施例中，E係



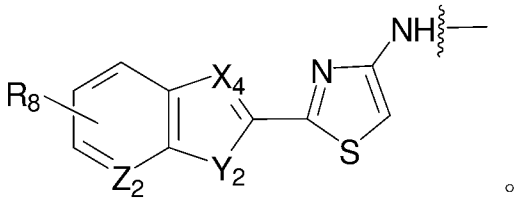
【0656】 在一些實施例中，E係



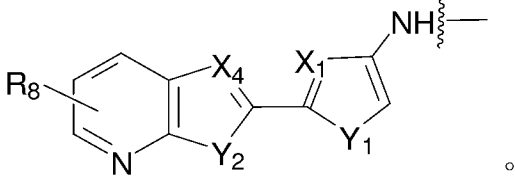
【0657】 在一些實施例中，E係



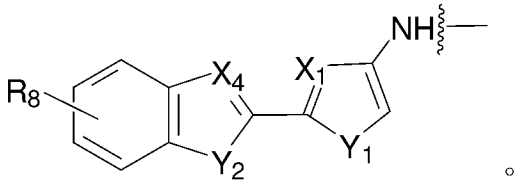
【0658】 在一些實施例中，E係



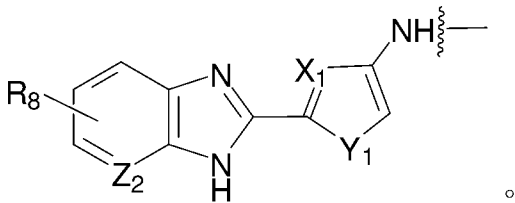
【0659】 在一些實施例中，E係



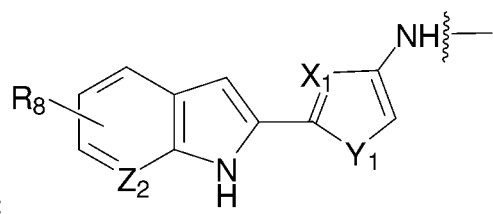
【0660】 在一些實施例中，E係



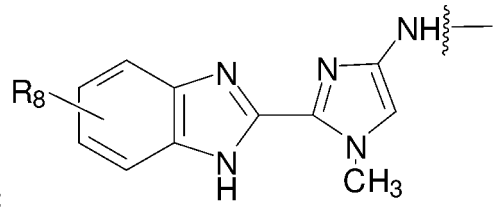
【0661】 在一些實施例中，E係



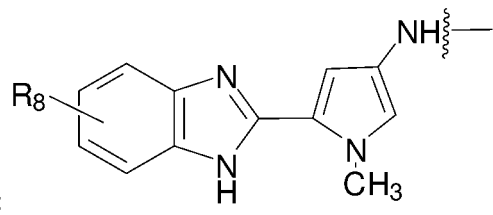
【0662】 在一些實施例中，E係



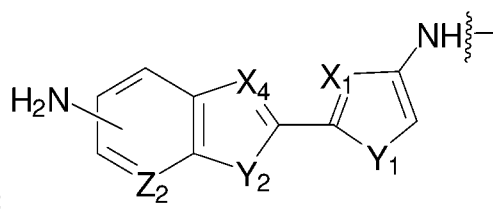
【0663】 在一些實施例中，E係



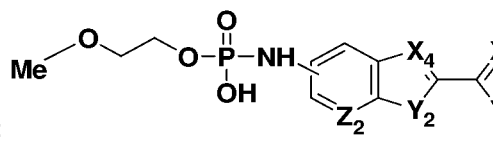
【0664】 在一些實施例中，E係



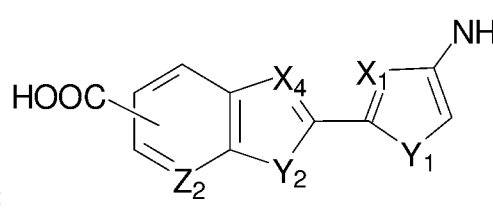
【0665】 在一些實施例中，E係



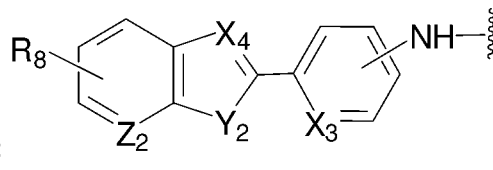
【0666】 在一些實施例中，E係



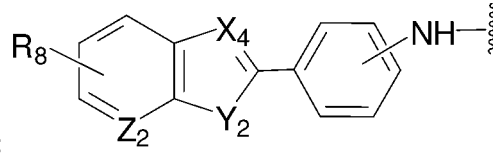
【0667】 在一些實施例中，E係



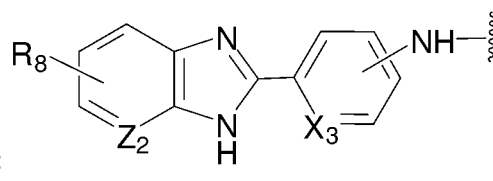
【0668】 在一些實施例中，E係



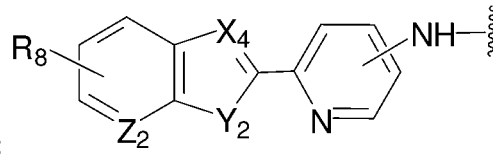
【0669】 在一些實施例中，E係

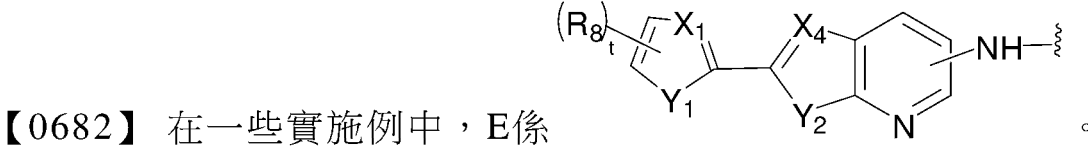
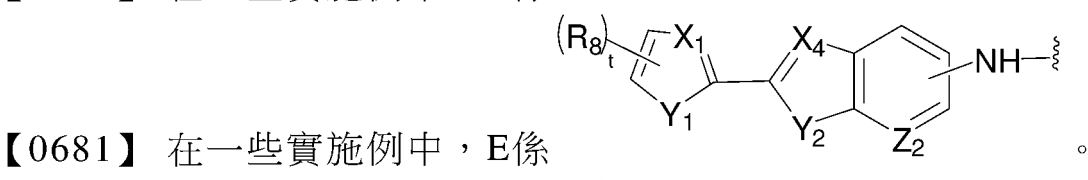
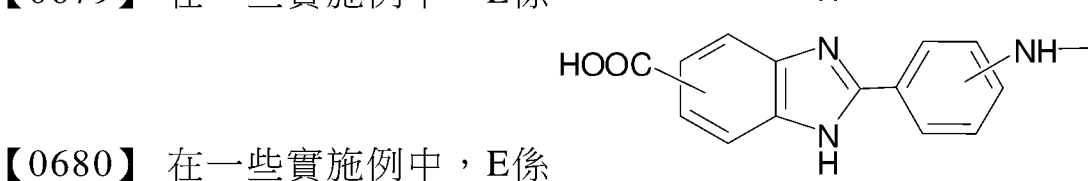
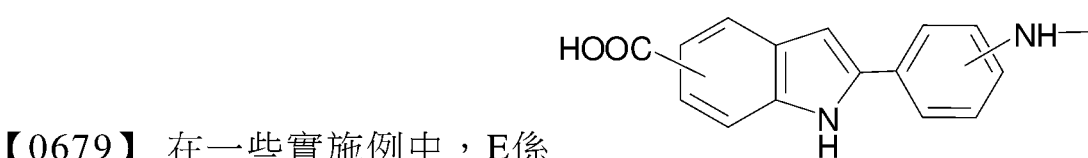
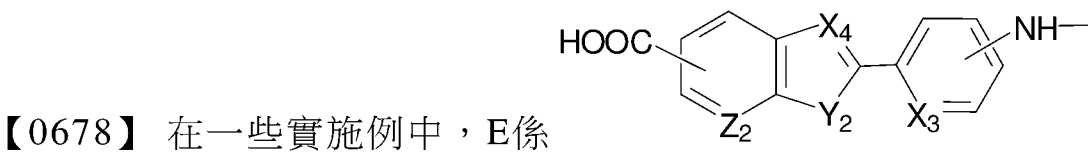
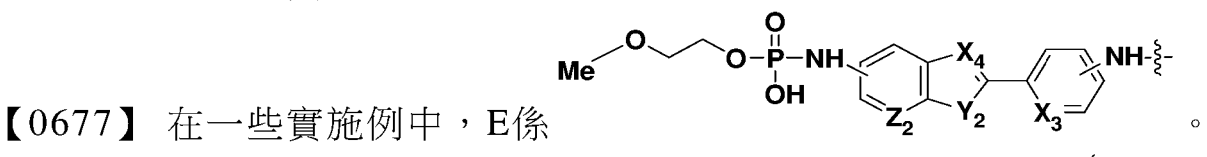
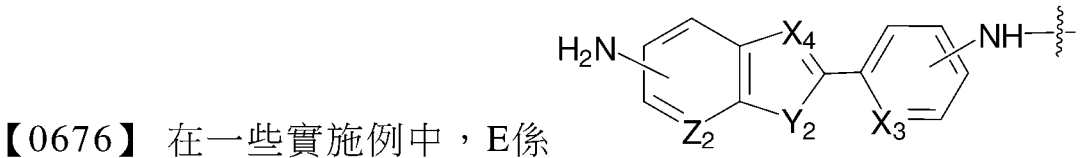
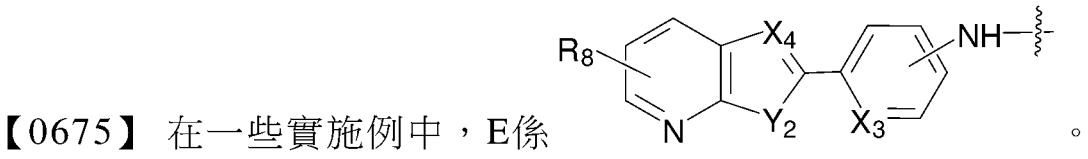
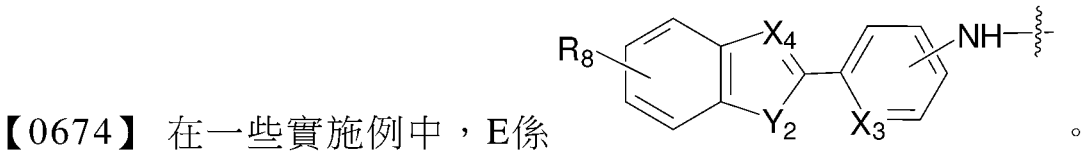
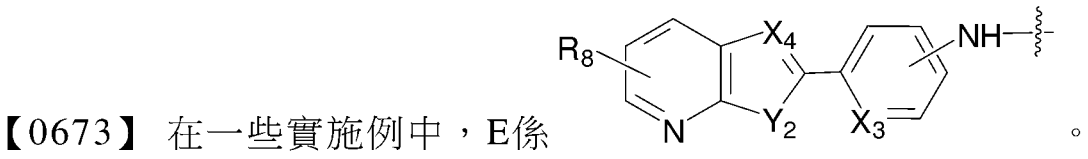
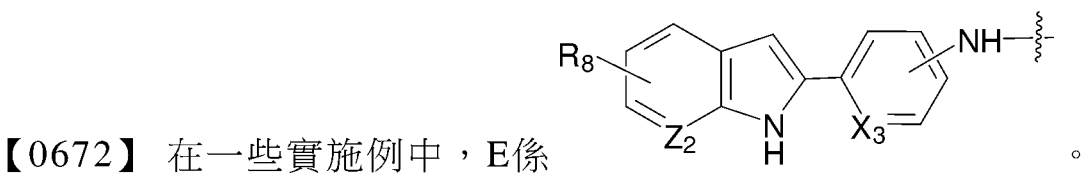


【0670】 在一些實施例中，E係

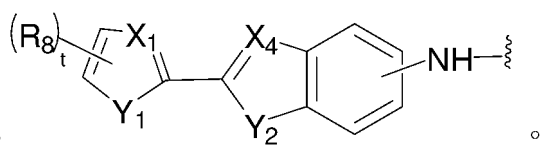


【0671】 在一些實施例中，E係

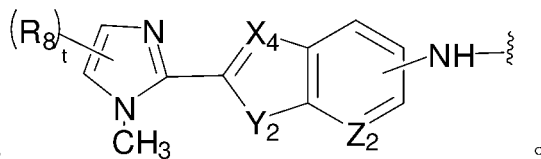




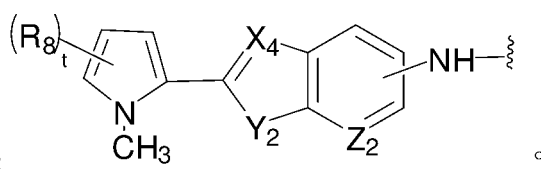
【0683】 在一些實施例中，E係



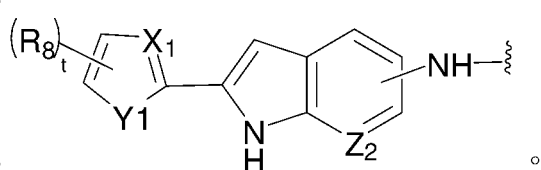
【0684】 在一些實施例中，E係



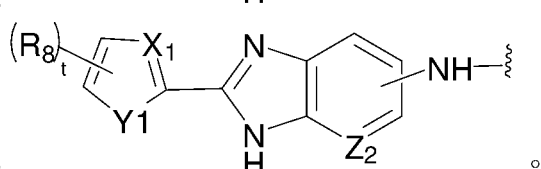
【0685】 在一些實施例中，E係



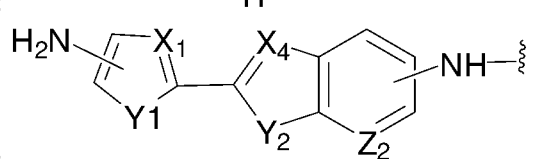
【0686】 在一些實施例中，E係



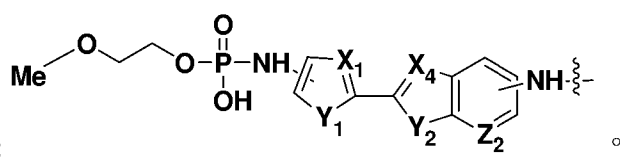
【0687】 在一些實施例中，E係



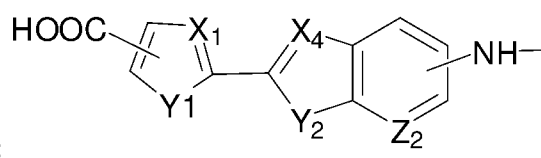
【0688】 在一些實施例中，E係



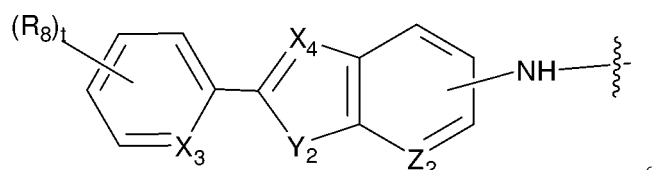
【0689】 在一些實施例中，E係



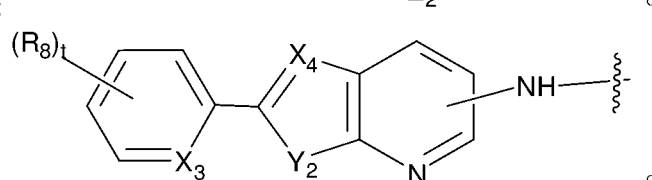
【0690】 在一些實施例中，E係



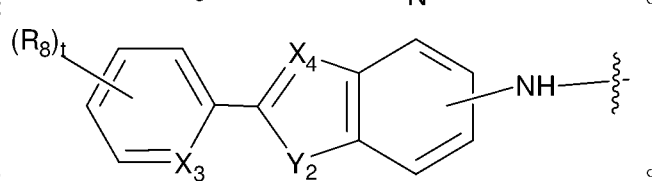
【0691】 在一些實施例中，E係

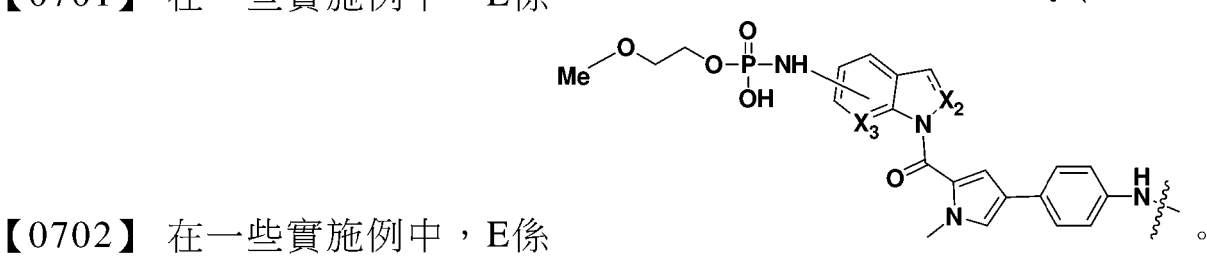
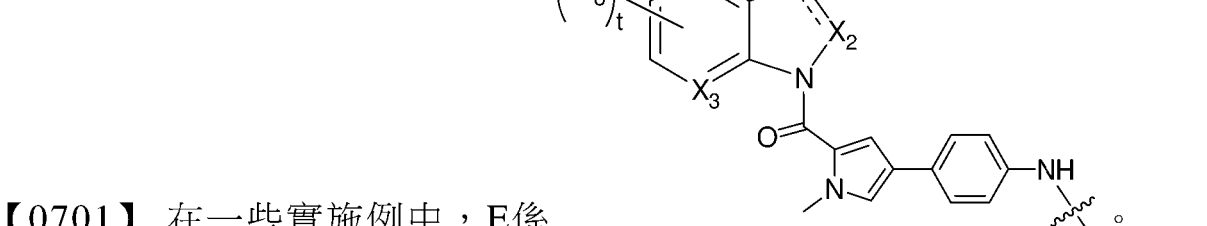
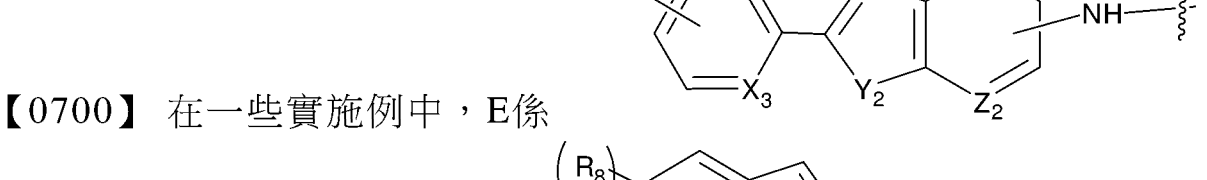
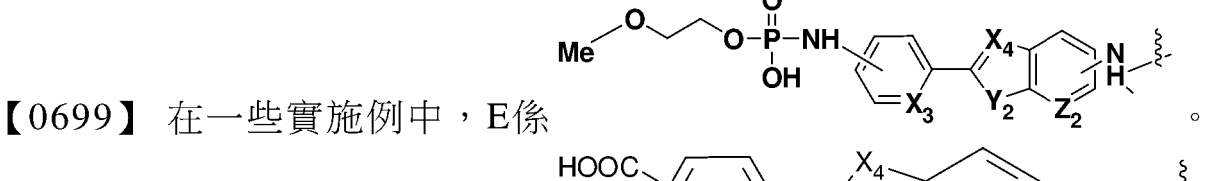
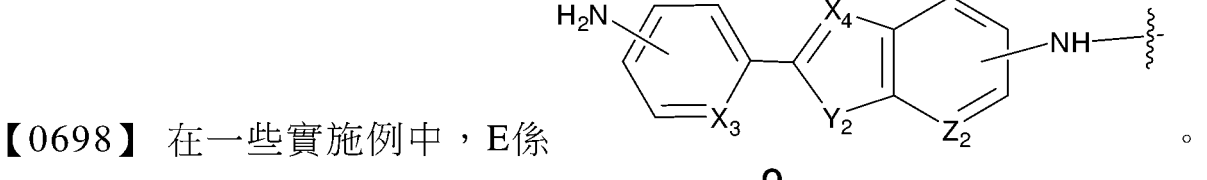
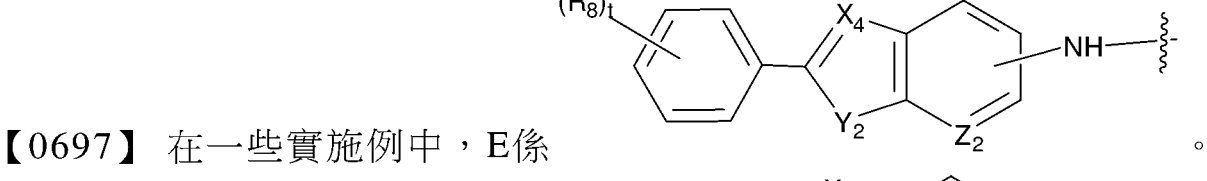
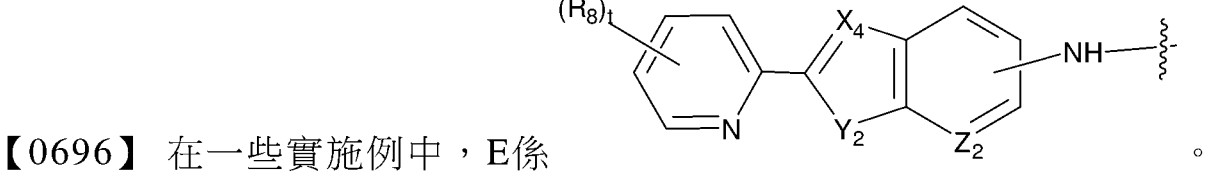
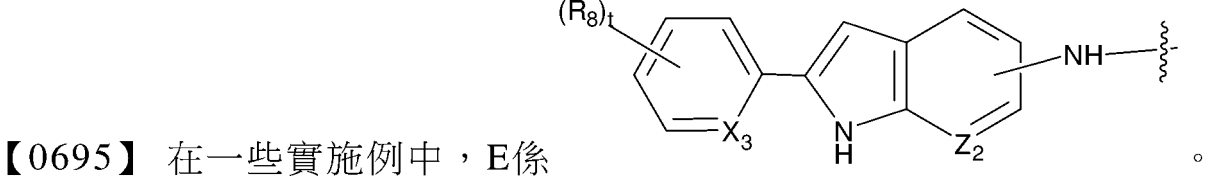
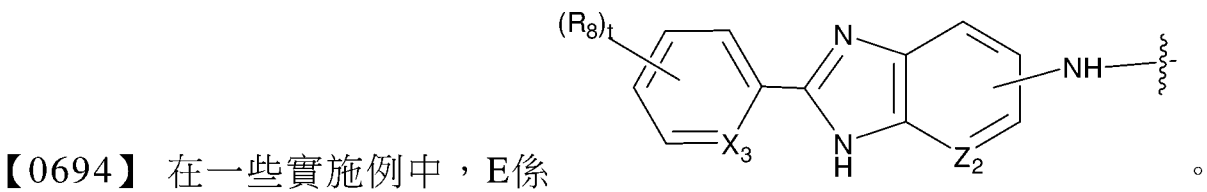


【0692】 在一些實施例中，E係

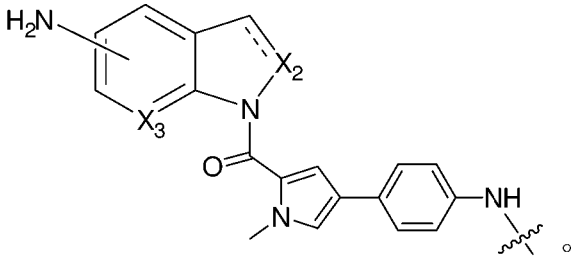


【0693】 在一些實施例中，E係

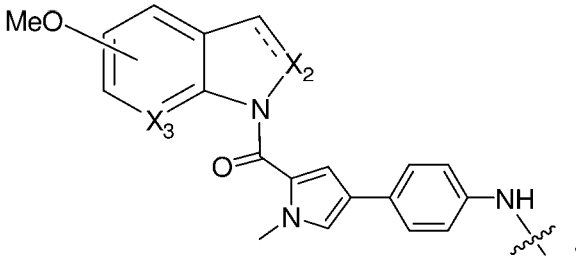




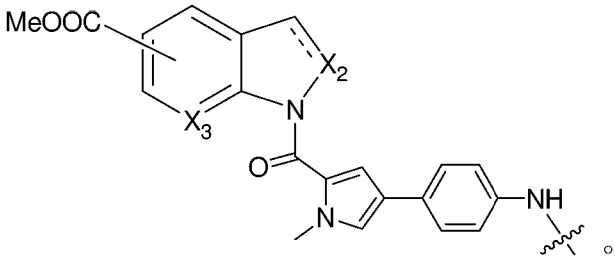
【0703】 在一些實施例中，E係



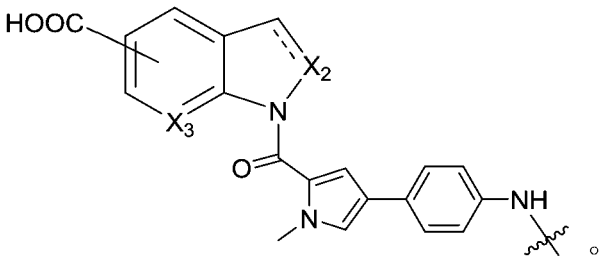
【0704】 在一些實施例中，E係



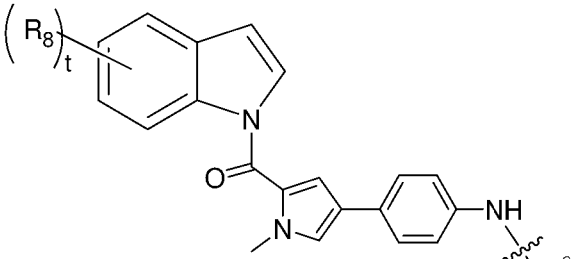
【0705】 在一些實施例中，E係



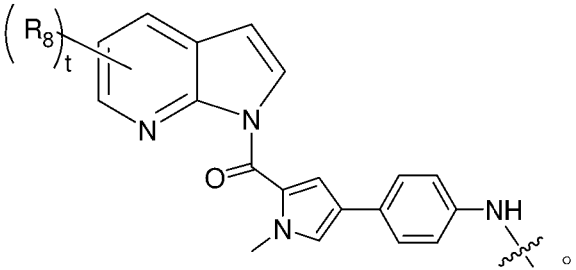
【0706】 在一些實施例中，E係



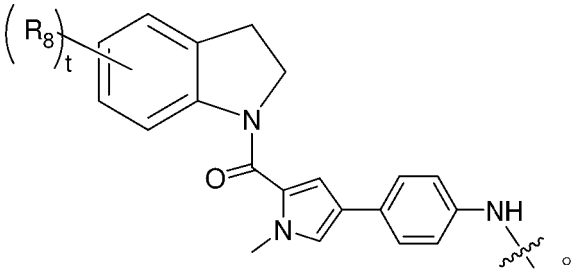
【0707】 在一些實施例中，E係



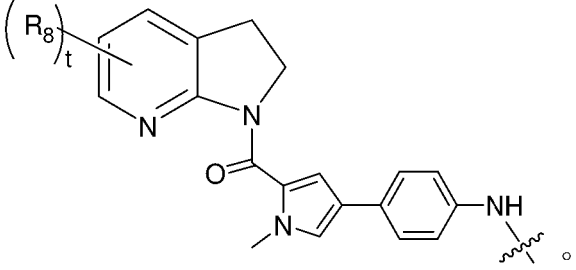
【0708】 在一些實施例中，E係



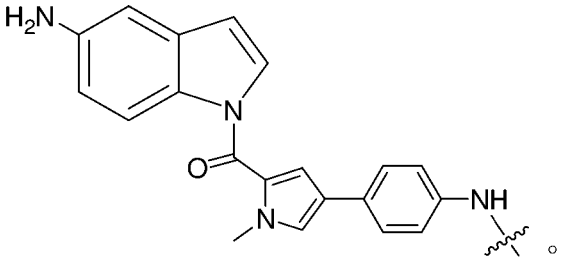
【0709】 在一些實施例中，E係



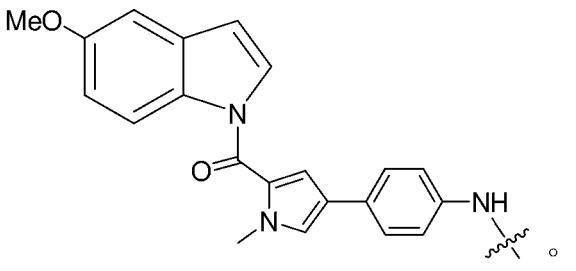
【0710】 在一些實施例中，E係



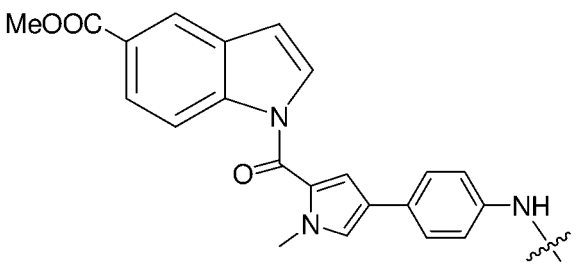
【0711】 在一些實施例中，E係



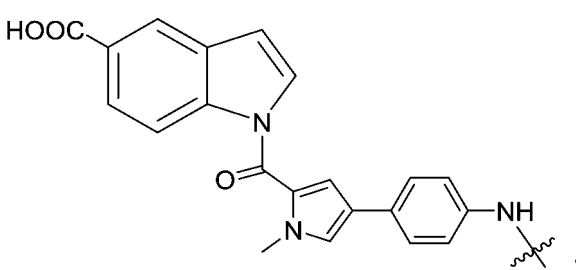
【0712】 在一些實施例中，E係

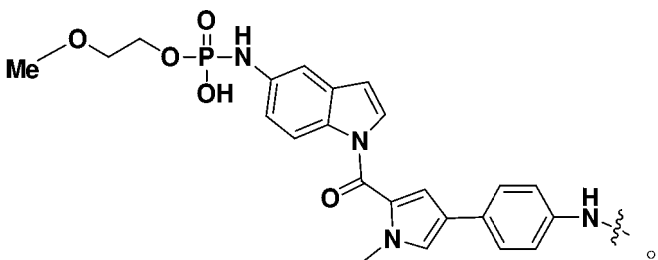


【0713】 在一些實施例中，E係

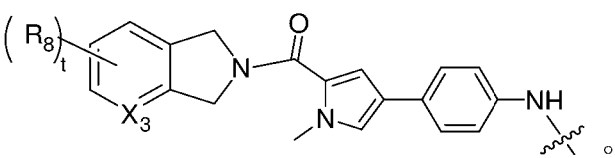


【0714】 在一些實施例中，E係

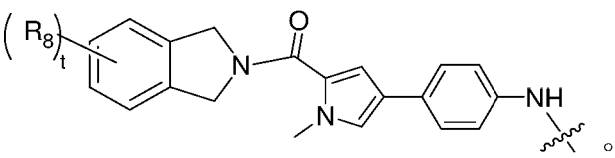




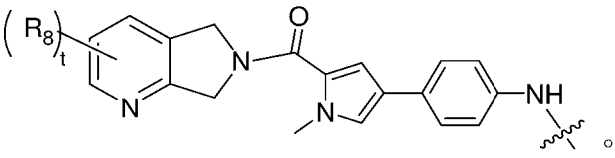
【0715】 在一些實施例中，E係



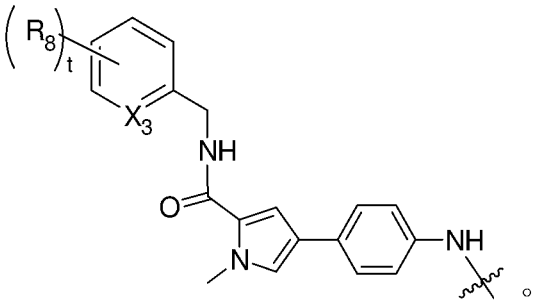
【0716】 在一些實施例中，E係



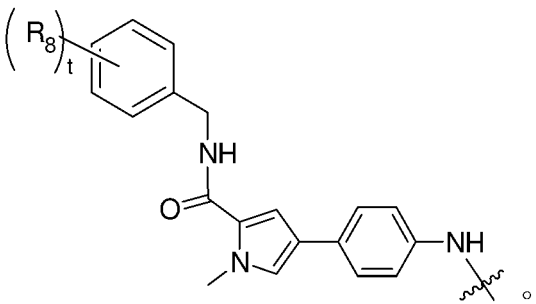
【0717】 在一些實施例中，E係



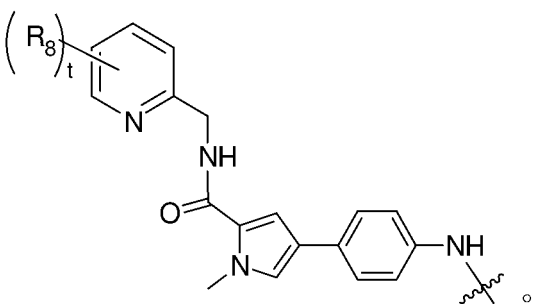
【0718】 在一些實施例中，E係



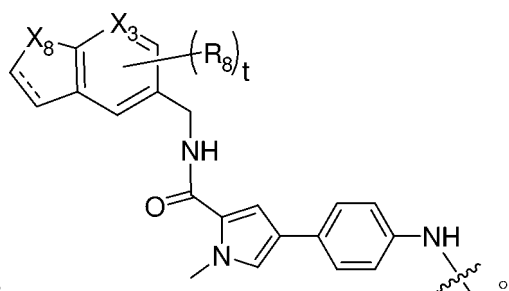
【0719】 在一些實施例中，E係



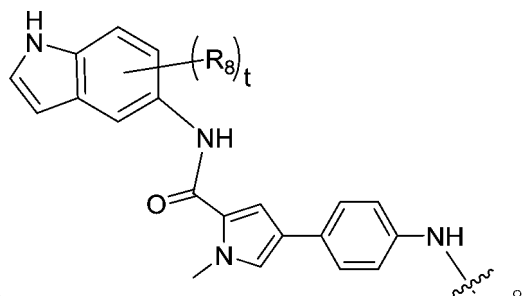
【0720】 在一些實施例中，E係



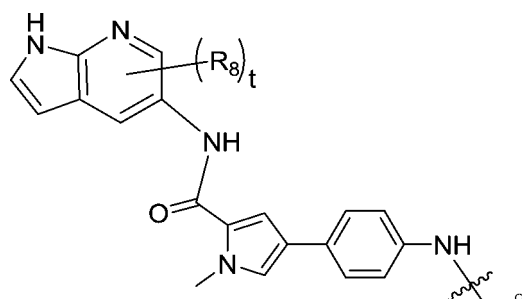
【0721】 在一些實施例中，E係



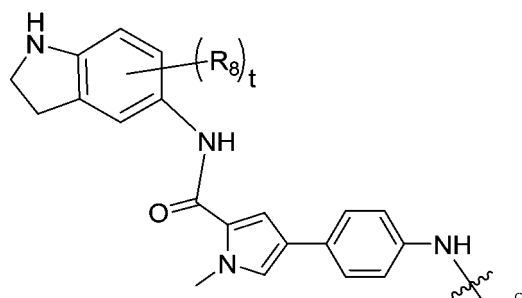
【0722】 在一些實施例中，E係



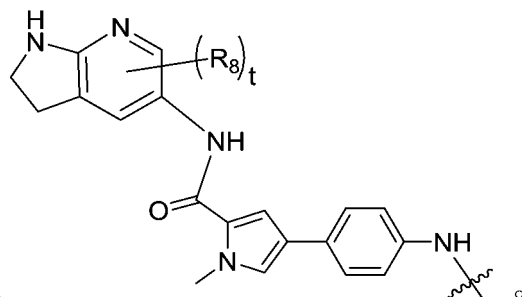
【0723】 在一些實施例中，E係



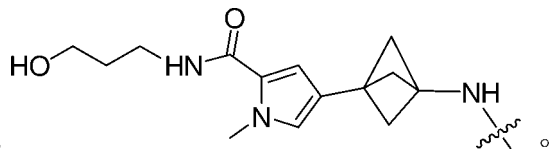
【0724】 在一些實施例中，E係



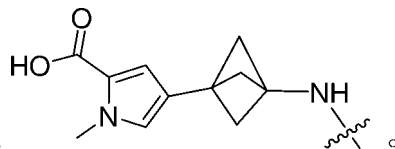
【0725】 在一些實施例中，E係



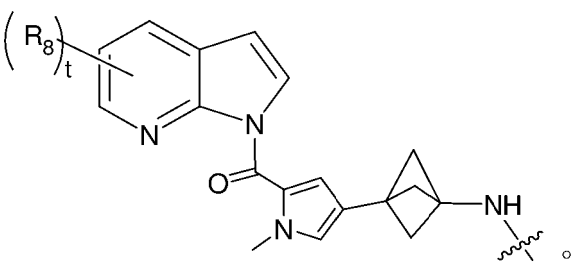
【0726】 在一些實施例中，E係



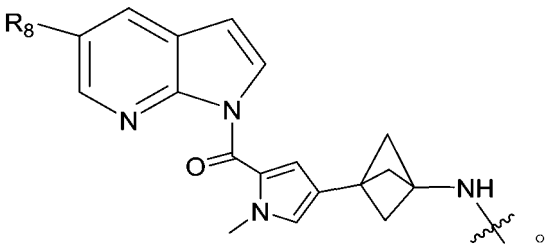
【0727】 在一些實施例中，E係



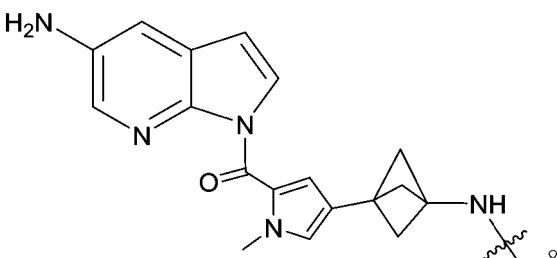
【0728】 在一些實施例中，E係



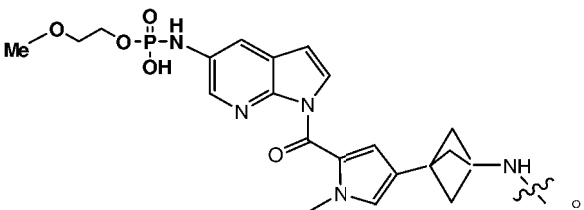
【0729】 在一些實施例中，E係



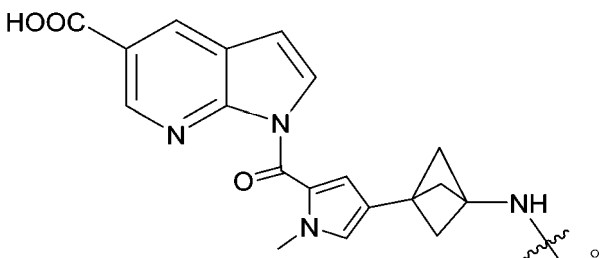
【0730】 在一些實施例中，E係



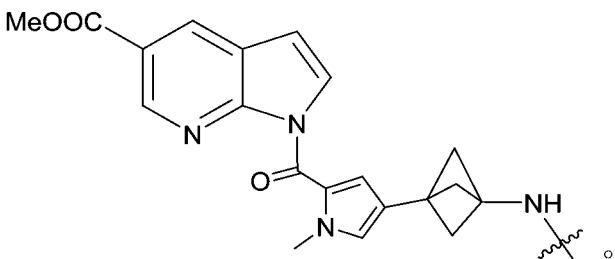
【0731】 在一些實施例中，E係



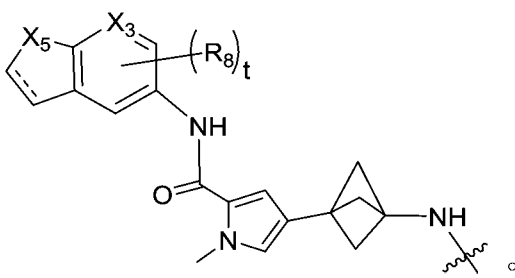
【0732】 在一些實施例中，E係



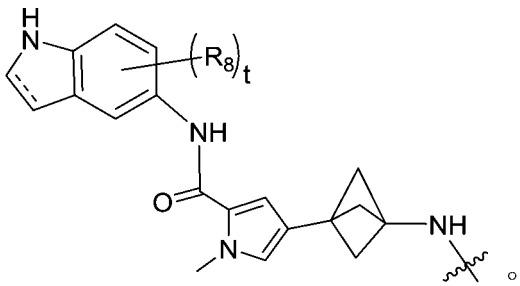
【0733】 在一些實施例中，E係



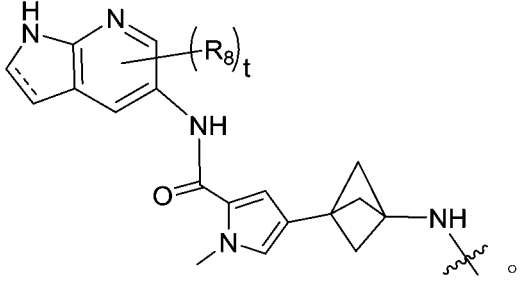
【0734】 在一些實施例中，E係



【0735】 在一些實施例中，E係



【0736】 在一些實施例中，E係



【0737】 在一些實施例中，E係

【0738】 在一些實施例中，在 $E-\text{---}$ 中，E之官能基係G或其一部分。

【0739】 在一些實施例中，在 $E-\text{---}$ 中， --- 表示經由G或其一部分對該PBRM之直接或間接鍵聯。

【0740】 在一些實施例中，在 $E-\text{---}$ 中， --- 表示經由G或其一部分對L^C之直接或間接鍵聯。

【0741】 在一些實施例中，在 $E-\text{---}$ 中， --- 表示經由G或其一部分對L^D之直接或間接鍵聯。

【0742】 在一些實施例中，在 $E-\text{---}$ 中，E之官能基係R₈或其一部分。

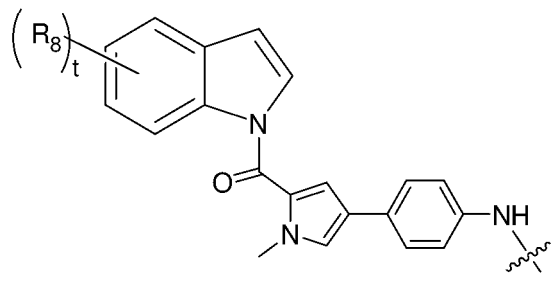
【0743】 在一些實施例中，在 $E-\text{---}$ 中， --- 表示經由R₈或其一部分對該PBRM之直接或間接鍵聯。

【0744】 在一些實施例中，在 $E-\text{---}$ 中， --- 表示經由R₈或其一部分對L^C之直接或間接鍵聯。

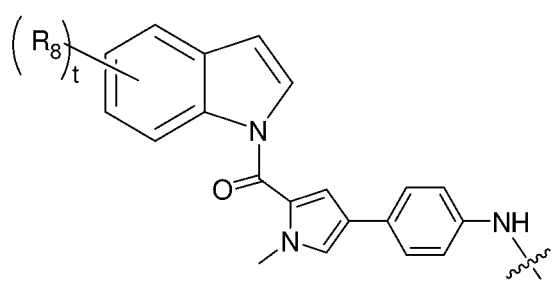
【0745】 在一些實施例中，在 $E-\text{---}$ 中， --- 表示經由 R_8 或其一部分對 L^D 之直接或間接鍵聯。

【0746】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係-OH、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、-CO-NH-(C₁₋₆伸烷基)-R_{13a}、-OCO-NH-(C₁₋₆伸烷基)-R_{13a}、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂、-SO_xM、-OSO_xM、-NR₉COR₁₉、-NH(C=NH)NH₂、-R₂₀-R₂₁-NR₁₃R₁₄、-R₂₀-R₂₁-NH-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃ 或 -O-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃。

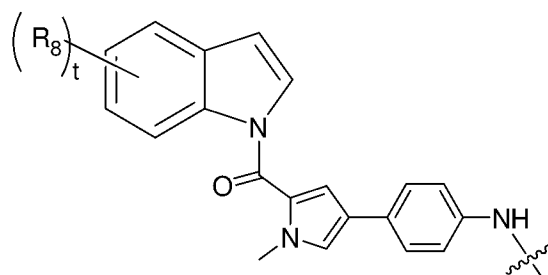
【0747】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係-CONR₁₃R₁₄。



【0748】 在一些實施例中，當E係時，則至少一個 R_8 係-CONR₁₃R₁₄。

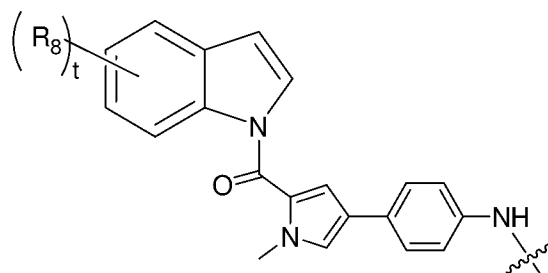


【0749】 在一些實施例中，當E係時，則至少一個 R_8 係-R₂₀-R₂₁-NH-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃。



【0750】 在一些實施例中，當E係
時，則至少一個 R_8 係-O-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃。

【0751】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係-CO-NH-(C₁₋₆伸烷基)- R_{13a} 或-OCO-NH-(C₁₋₆伸烷基)- R_{13a} 。



【0752】 在一些實施例中，當E係
時，則至少一個 R_8 係-CO-NH-(C₁₋₆伸烷基)- R_{13a} 或-OCO-NH-(C₁₋₆伸烷基)- R_{13a} 。

【0753】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係-OH、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂、-SO_xM、-OSO_xM、-NR₉COR₁₉、-NH(C=NH)NH₂、-R₂₀-R₂₁-NR₁₃R₁₄、-R₂₀-R₂₁-NH-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃或-O-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃。

【0754】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係-OH、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、-CONR₁₃R₁₄、-CO-NH-(C₁₋₆伸烷基)- R_{13a} 、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、3至7員雜環烷基、5至6員雜芳基、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂-R₂₀-R₂₁-NR₁₃R₁₄、-R₂₀-R₂₁-

$\text{NH-P(O)(OH)-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{n9}\text{-OCH}_3$ 或 $\text{-O-P(O)(OH)-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{n9}\text{-OCH}_3$ ；

其中 R_{13} 及 R_{14} 各獨立地係-H或 C_{1-10} 烷基；

各 R_{20} 係伸苯基；及

各 R_{21} 獨立地係 C_{1-4} 伸烷基。

【0755】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係-OH、- OR_2 、-COOH、- COOR_2 、- COR_2 、- $\text{S(=O)}_2\text{R}_{12}$ 、- SR_{12} 、- $\text{R}_{20}\text{-R}_{21}\text{-NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、- $\text{R}_{20}\text{-R}_{21}\text{-NH-P(O)(OH)-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{n9}\text{-OCH}_3$ 或 $\text{-O-P(O)(OH)-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{n9}\text{-OCH}_3$ 。

【0756】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係-OH或- OR_2 。

【0757】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係-COOH、- COOR_2 或- COR_2 。

【0758】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係- $\text{S(=O)}_2\text{R}_{12}$ 或- SR_{12} 。

【0759】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係- $\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ 或- $\text{CO-NH-(C}_{1-6}\text{伸烷基)-R}_{13a}$ 。

【0760】 在一些實施例中，各 R_8 獨立地係- $\text{R}_{20}\text{-R}_{21}\text{-NR}_{13}\text{R}_{14}$ 。

【0761】 在一些實施例中， R_8 係- NH_2 。

【0762】 在一些實施例中， R_8 係- CH_2NH_2 。

【0763】 在一些實施例中， R_8 係- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

【0764】 在一些實施例中， R_8 係- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

【0765】 在一些實施例中， R_8 係- $\text{NH-P(O)(OH)-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{n9}\text{-OCH}_3$ 。

【0766】 在一些實施例中， R_8 係- $\text{NH-P(O)(OH)-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)-OCH}_3$ 。

【0767】 在一些實施例中， R_{80} 係- $\text{O-P(O)(OH)-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{n9}\text{-}$

OCH₃。

【0768】 在一些實施例中，R₈係-O-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)-OCH₃。

【0769】 在一些實施例中，R₈₀係-OH、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、-COOH、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、5至12員雜芳基、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂、-SO_xM、-OSO_xM、-NR₉COR₁₉、-NH(C=NH)NH₂、-R₂₀-R₂₁-NR₁₃R₁₄、-R₂₀-R₂₁-NH-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃或-O-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃。

【0770】 在一些實施例中，各R₈₀係-OH、-COOH、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、5至12員雜芳基、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂、-R₂₀-R₂₁-NR₁₃R₁₄、-R₂₀-R₂₁-NH-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃或-O-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃，

其中R₁₃及R₁₄各獨立地係-H或C₁₋₁₀烷基；
各R₂₀係鍵或伸苯基；及
各R₂₁獨立地係鍵或C₁₋₄伸烷基。

【0771】 在一些實施例中，各R₈₀獨立地係-OH、-COOH、-COR₂、-S(=O)₂R₁₂、-SR₁₂、-R₂₀-R₂₁-NR₁₃R₁₄、-R₂₀-R₂₁-NH-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃或-O-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_{n9}-OCH₃。

【0772】 在一些實施例中，各R₈₀獨立地係-OH。

【0773】 在一些實施例中，各R₈₀獨立地係-COOH或-COR₂。

【0774】 在一些實施例中，各R₈₀獨立地係-S(=O)₂R₁₂或-SR₁₂。

【0775】 在一些實施例中，各R₈₀獨立地係-R₂₀-R₂₁-NR₁₃R₁₄。在一些實施例中，R₈₀係-NH₂。在一些實施例中，R₈₀係-CH₂NH₂。在一些實施

例中， R_{80} 係-CH₂CH₂NH₂。在一些實施例中， R_{80} 係-CH₂CH₂CH₂NH₂。

【0776】 在一些實施例中， R_{80} 係-NH-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_n-OCH₃。

【0777】 在一些實施例中， R_{80} 係-NH-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)-OCH₃。

【0778】 在一些實施例中， R_{80} 係-O-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)_n-OCH₃。

【0779】 在一些實施例中， R_{80} 係-O-P(O)(OH)-(OCH₂CH₂)-OCH₃。

【0780】 在一些實施例中，各 R_{13a} 獨立地係OH或NHR₁₃。

【0781】 在一些實施例中， R_{13} 在每次出現時獨立地係H或C₁₋₁₀烷基(例如，C₁₋₆烷基)。

【0782】 在一些實施例中， R_{14} 在每次出現時獨立地係H或C₁₋₁₀烷基(例如，C₁₋₆烷基)。

【0783】 在一些實施例中， R_{13} 在每次出現時獨立地係3至20員(例如，4至14員)雜環烷基或5至20員(例如，5至10員)雜芳基。

【0784】 在一些實施例中， R_{14} 在每次出現時獨立地係3至20員(例如，4至14員)雜環烷基或5至20員(例如，5至10員)雜芳基。

【0785】 在一些實施例中， R_4 、 R_5 及 R_7 各獨立地係-H、-R₂、-OH、-OR₂、-SH、-SR₂、-NH₂、-NHR₂、-NR₂R₃、-NO₂、鹵基或聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a。

【0786】 在一些實施例中， R_4 、 R_5 及 R_7 中之至少一者係-OR₂。

【0787】 在一些實施例中， R_4 、 R_5 及 R_7 中之至少一者係聚乙二醇單

元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a。

【0788】 在一些實施例中，R₄、R₅及R₇中之至少兩者係-H。

【0789】 在一些實施例中，R₄、R₅及R₇中之兩者係-H，且其他係-OR₂。

【0790】 在一些實施例中，R₄、R₅及R₇中之兩者係-H，且其他係-OCH₃。

【0791】 在一些實施例中，R₄及R₅各係-H，且R₇係-OCH₃。

【0792】 在一些實施例中，R₄及R₅各係-H，且R₇係-(OCH₂CH₂)_r-OR_a。

【0793】 在一些實施例中，R₄及R₇一起形成雙-氧基-C₁₋₃伸烷基。

【0794】 在一些實施例中，R₂₀及R₂₁中之各者係鍵。

【0795】 在一些實施例中，R₂₀及R₂₁中之一者係鍵且另一者不為鍵。

【0796】 在一些實施例中，R₂₀係鍵且R₂₁不為鍵。

【0797】 在一些實施例中，R₂₀係鍵且R₂₁係C₁₋₁₀伸烷基。

【0798】 在一些實施例中，R₂₁係鍵且R₂₀不為鍵。

【0799】 在一些實施例中，R₂₁係鍵且R₂₀係C₆₋₁₀伸芳基、3至14員伸雜環烷基或5至12員伸雜芳基。

【0800】 在一些實施例中，R¹⁰及R¹¹與其等分別結合之氮原子及碳原子一起形成N=C雙鍵。

【0801】 在一些實施例中，R¹⁰係-H或氮保護基，且R¹¹係-QR^Q。

【0802】 在一些實施例中，R¹⁰係-H且R¹¹係-QR^Q。

【0803】 在一些實施例中，R¹⁰係氮保護基且R¹¹係-QR^Q，其中該氮

保護基係烯丙氧基羰基(alloc)、羰苯甲氧基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz或MeOZ)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、苯甲基(Bn)、三氯乙氧基羰基(Troc)、第三丁氧基羰基(BOC)或9-芴基亞甲氧基羰基(Fmoc)。

【0804】 在一些實施例中， R^{11} 係-OSO_xM。

【0805】 在一些實施例中， R^{11} 係-SO_xM。

【0806】 在一些實施例中， R^{11} 係-OH。

【0807】 在一些實施例中， R^{11} 係-OPO₃M。

【0808】 在一些實施例中， R^{11} 係-O(CH₂CH₂O)_nCH₃。

【0809】 在一些實施例中， R^{11} 係-OC(O)O-(CH₂-CH₂-O)_nCH₃。

【0810】 在一些實施例中， R^{11} 係-OC(O)NH-(CH₂-CH₂-O)_nCH₃。

【0811】 在一些實施例中， R^{11} 係-O-(CH₂)_n-NH-C(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-NH-(CH₂-CH₂-O)_nCH₃。

【0812】 在一些實施例中， R^{11} 係-O-糖部分。

【0813】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 各獨立地係-H、-OH、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、-OR₂、-COOH、-COOR₂、-COR₂、-OCONR₁₃R₁₄、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、-NR₁₃R₁₄、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂或-NH(C=NH)NH₂。

【0814】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 中之至少一者係-H。

【0815】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 中之至少兩者係-H。

【0816】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 中之至少三者係-

H。

【0817】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 各係-H或- $NR_{13}R_{14}$ 。

【0818】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 中之至少一者係- $NR_{13}R_{14}$ 。

【0819】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 中之至少一者係- NH_2 。

【0820】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 中之一者係- $NR_{13}R_{14}$ 。

【0821】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 中之一者係- NH_2 。

【0822】 在一些實施例中， R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 各係-H；且 R_{15} 係- NH_2 。

【0823】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{17} 及 R_{18} 各係-H；且 R_{16} 係- NH_2 。

【0824】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 及 R_{18} 各係-H；且 R_{17} 係- NH_2 。

【0825】 在一些實施例中， R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 各係-H；且 R_{18} 係- NH_2 。

【0826】 在一些實施例中， X_0 係 CH_2 、 NR_6 或 $C=O$ 。

【0827】 在一些實施例中， Y_0 係O、 CH_2 或 NR_6 。

【0828】 在一些實施例中， Z_0 係不存在的。

【0829】 在一些實施例中， Z_0 係 $(CH_2)_n$ ；及n係1或2。

【0830】 在一些實施例中，當Q係S或NH時，則 R^Q 係-H。

【0831】 在一些實施例中，當Q係S或NH時，則 R^Q 係視需要經取代之 C_{1-2} 烷基。

【0832】 在一些實施例中，當Q係O時，則 R^Q 係-H。

【0833】 在一些實施例中，當Q係O時，則 R^Q 係視需要經取代之 C_{1-2}

烷基。

【0834】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係-SO_xM。

【0835】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係氫。

【0836】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係-PO₃M。

【0837】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃，及n₉係6、8、12或24。

【0838】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係-(CH₂-CH₂O)_{n9}-(CH₂)₂-R₄₀，及n₉係6、8、12或24。

【0839】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係-C(O)-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃及n₉係6、8、12或24。

【0840】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係-C(O)O-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃及n₉係6、8、12或24。

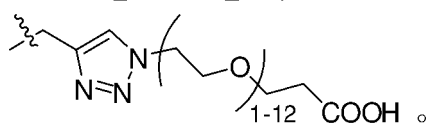
【0841】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係-C(O)NH-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃及n₉係6、8、12或24。

【0842】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係-(CH₂)_n-NH-C(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-NH-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃，及n係2及n₉係6、8、12或24。

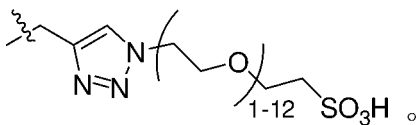
【0843】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係-(CH₂)_n-NH-C(O)-(CH₂)_n-(CH₂-CH₂-O)_{n9}CH₃，及n係2及n₉係6、8、12或24。

【0844】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係糖部分。

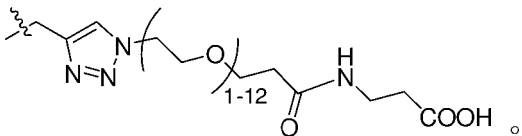
【0845】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係



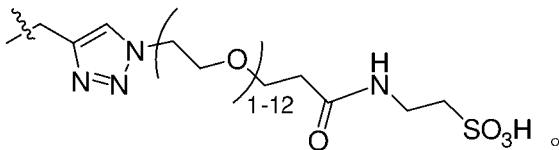
【0846】 在一些實施例中，當Q係O時，則R^Q係



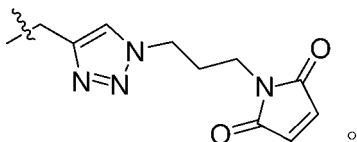
【0847】 在一些實施例中，當 Q 係 0 時，則 R^Q 係



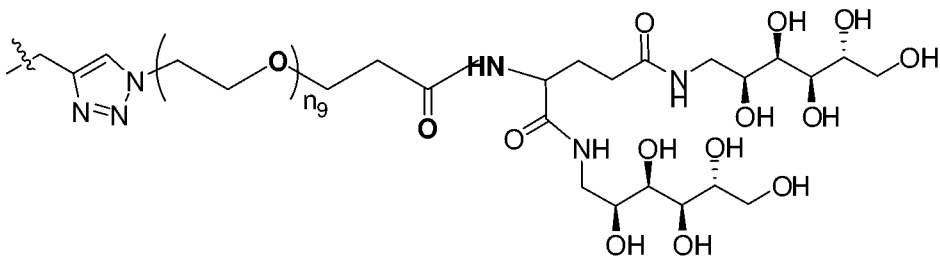
【0848】 在一些實施例中，當 Q 係 0 時，則 R^Q 係



【0849】 在一些實施例中，當 Q 係 0 時，則 R^Q 係



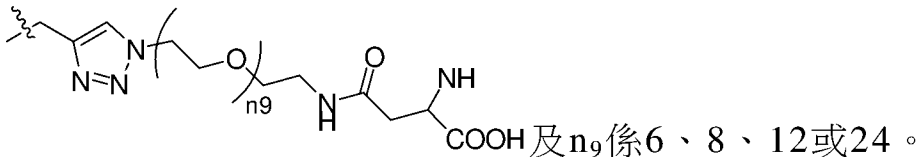
【0850】 在一些實施例中，當 Q 係 0 時，則 R^Q 係



，及 n_9 係6、8、12

或24。

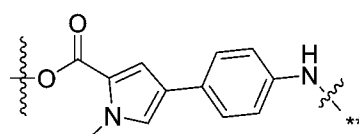
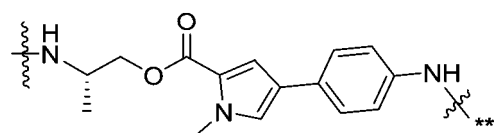
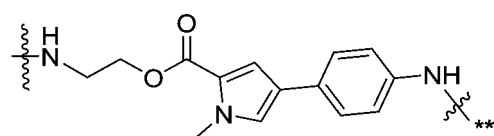
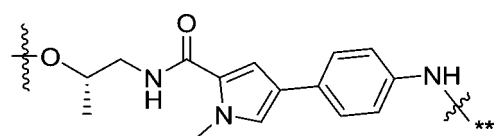
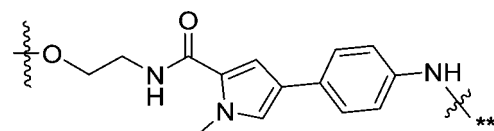
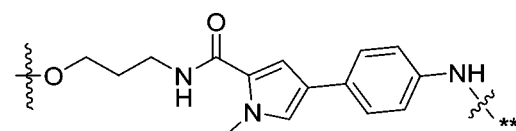
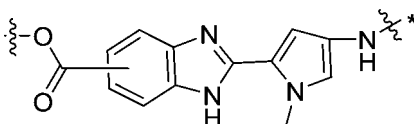
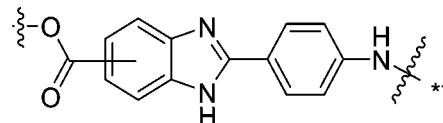
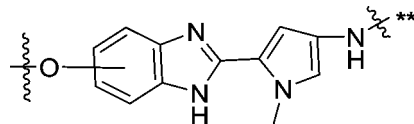
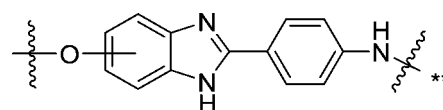
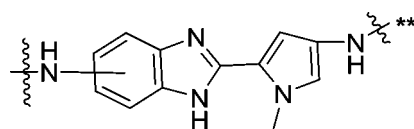
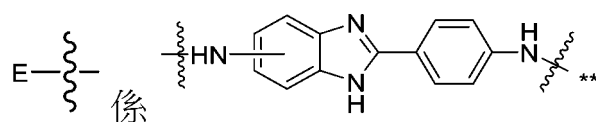
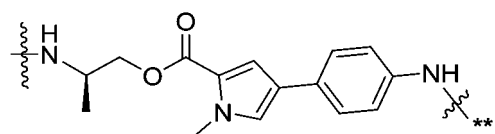
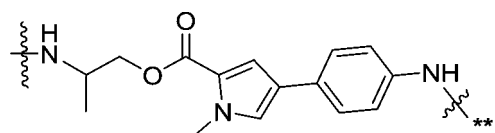
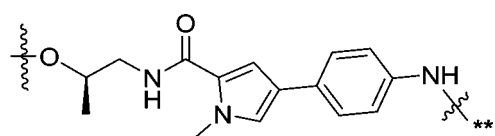
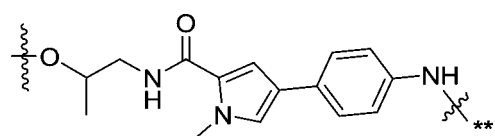
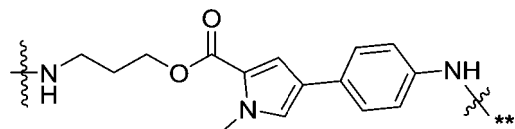
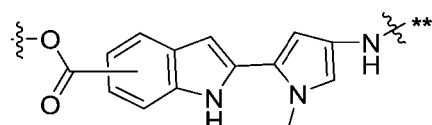
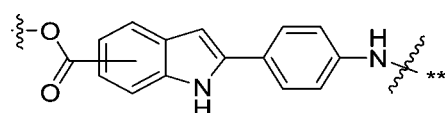
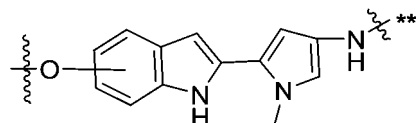
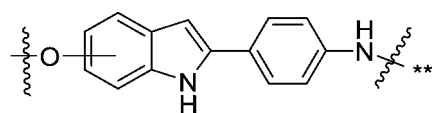
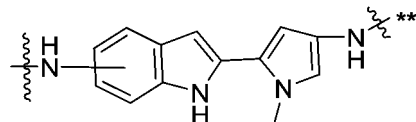
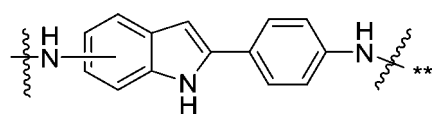
【0851】 在一些實施例中，當 Q 係 0 時，則 R^Q 係

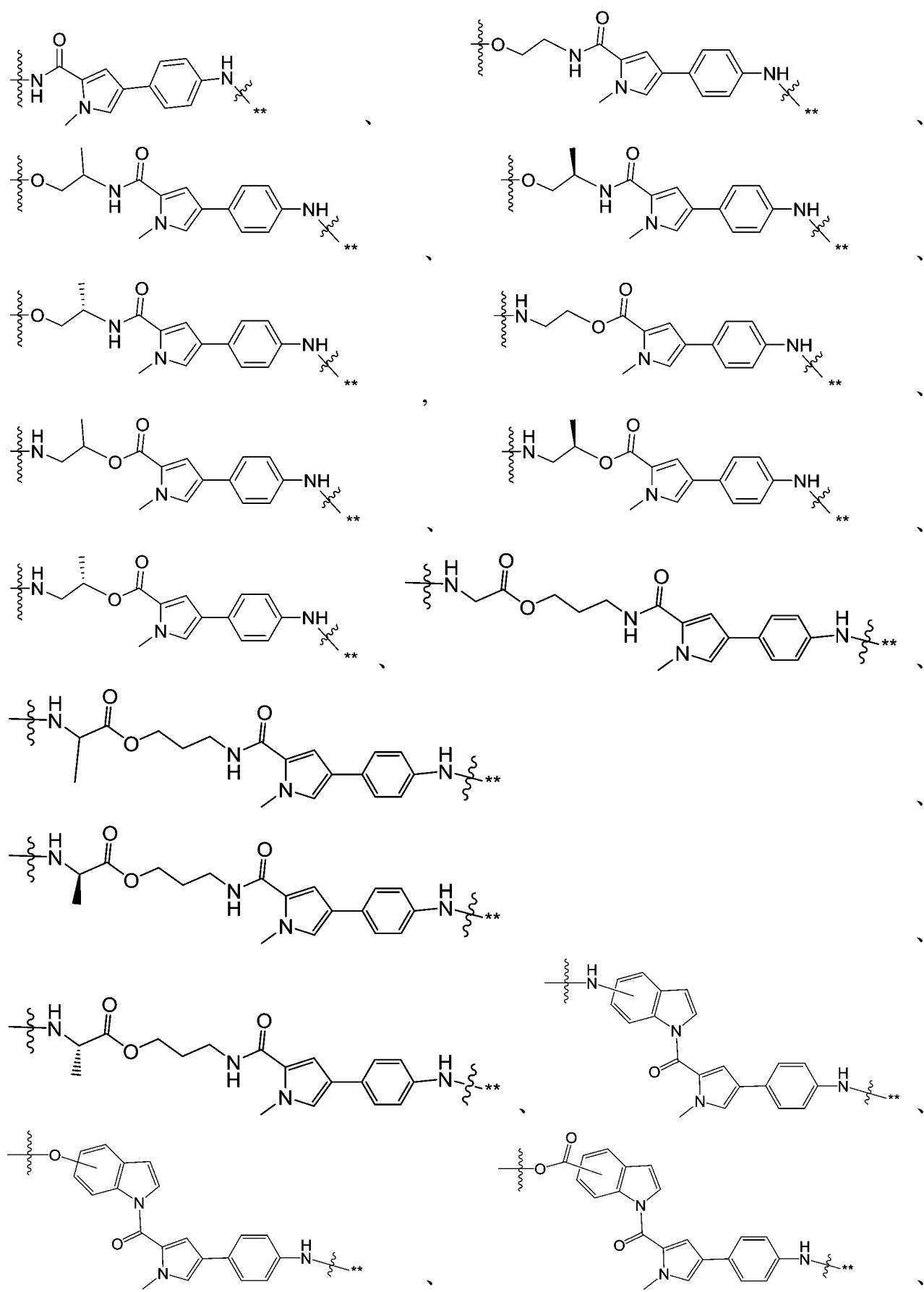


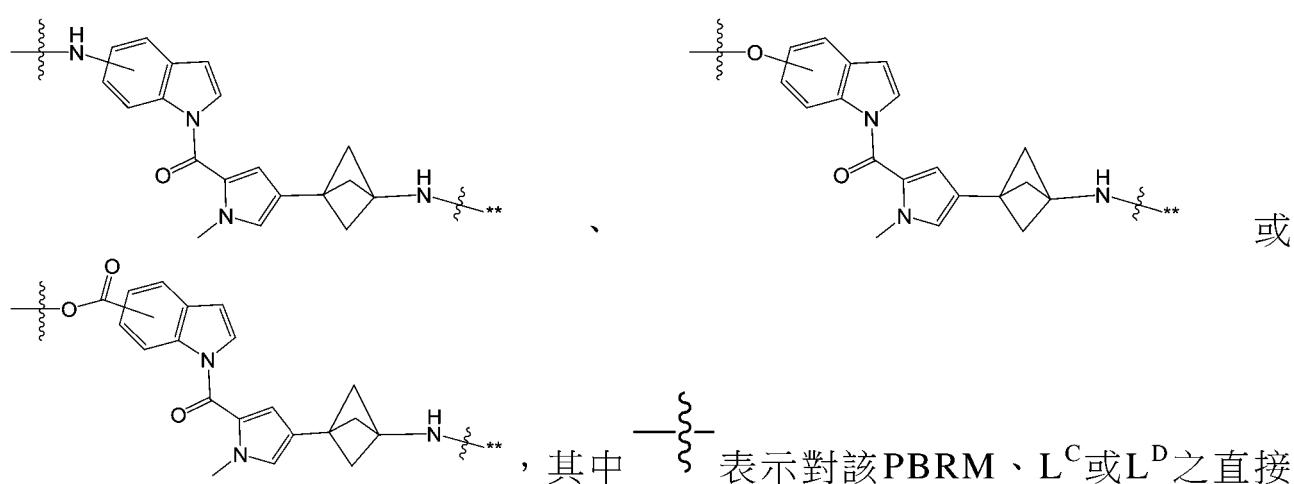
【0852】 在一些實施例中，式(I)化合物含有至多一個-SO_xM或-M。

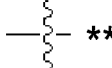
【0853】 在一些實施例中， R^{11} 係 $-\text{OSO}_x\text{M}$ 、 $-\text{SO}_x\text{M}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_8\text{CH}_3$ 。

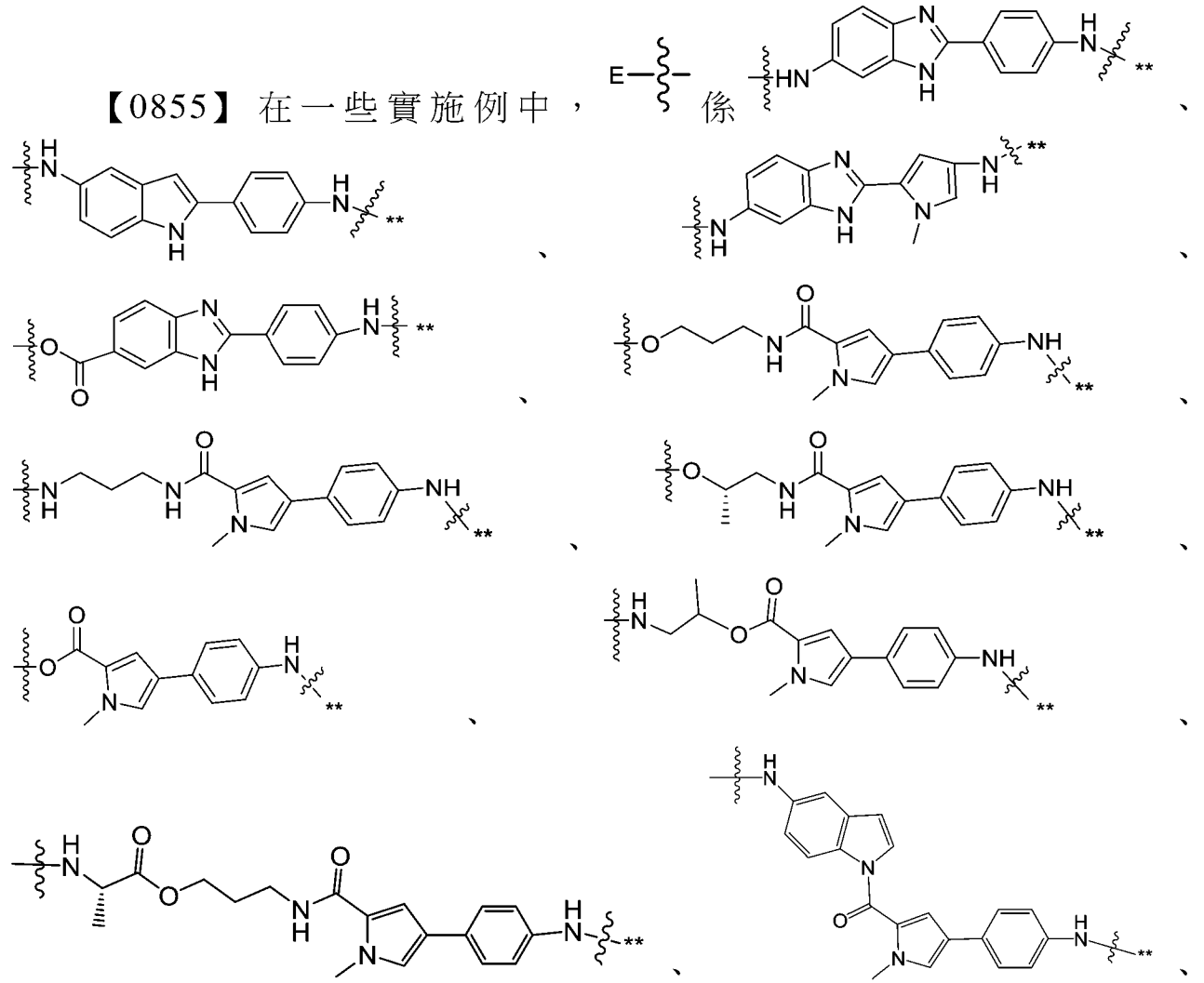
【0854】 在一些實施例中，

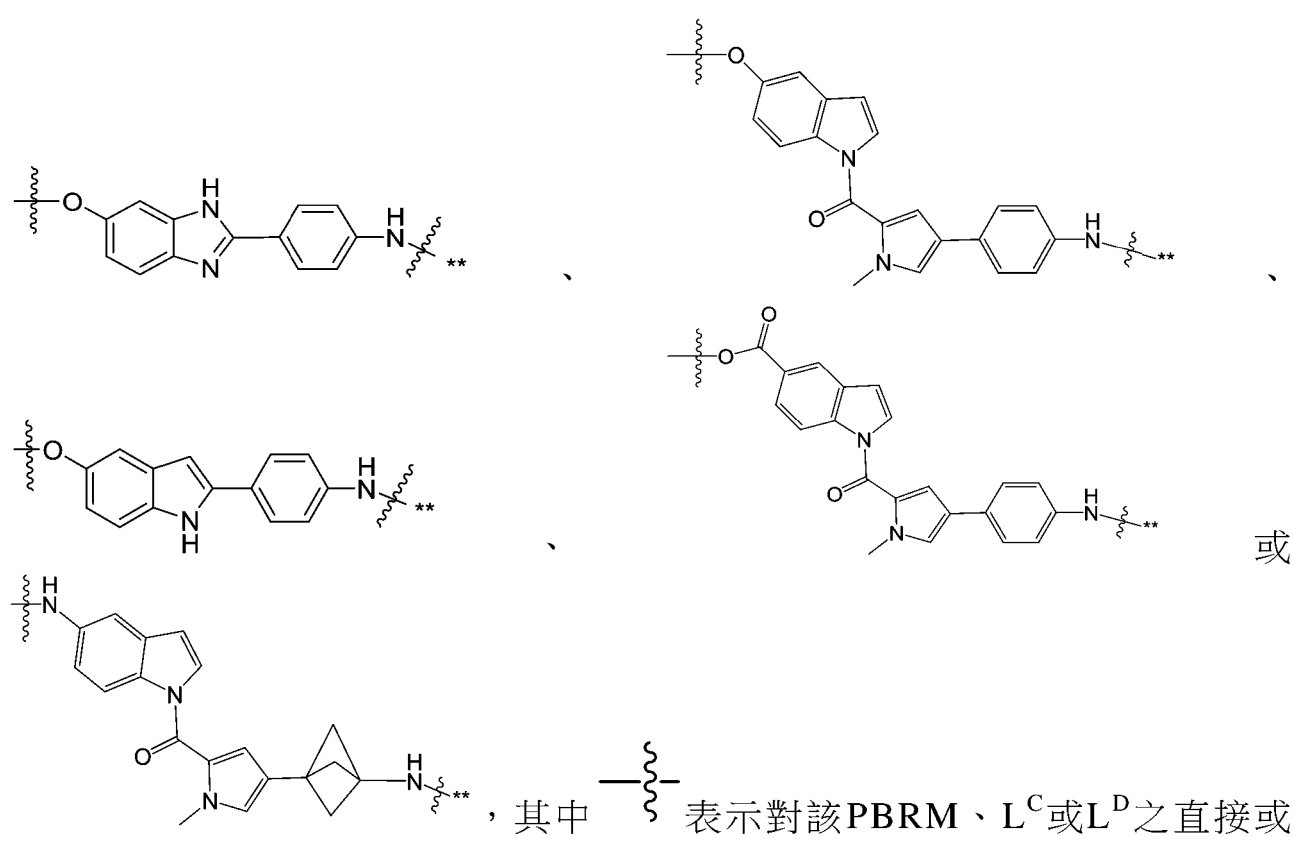






或間接鍵聯，及  表示對D之剩餘部分之直接或間接鍵聯(例如，對A之直接或間接鍵聯)。

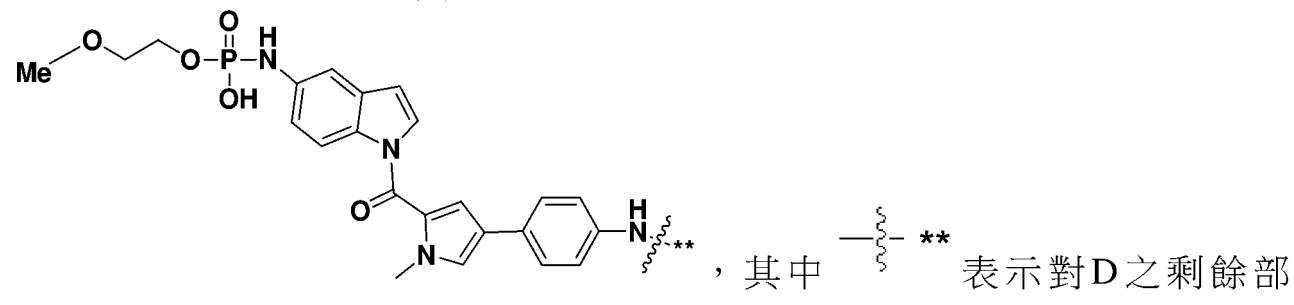




，其中 表示對該PBRM、L^C或L^D之直接或間接鍵聯，及 表示對D之剩餘部分之直接或間接鍵聯(例如，對A之直接或間接鍵聯)。

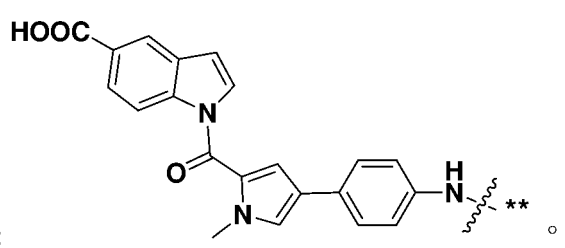
【0856】 在一些實施例中， 係

【0857】 在一些實施例中，E係

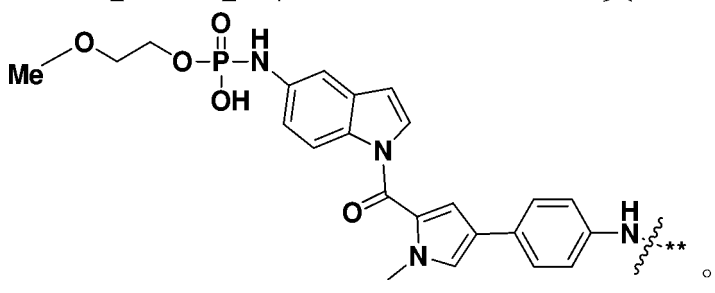


分之直接或間接鍵聯(例如，對A之直接或間接鍵聯)。

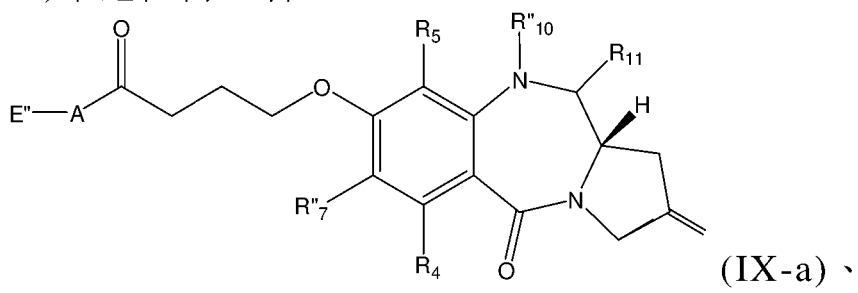
【0858】 在一些實施例中，E係



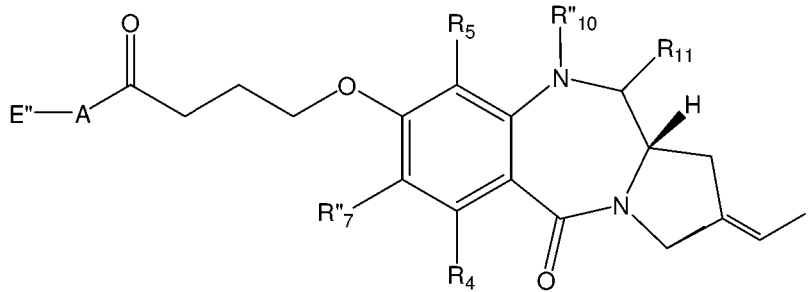
【0859】 在 一 些 實 施 例 中 ， E 係



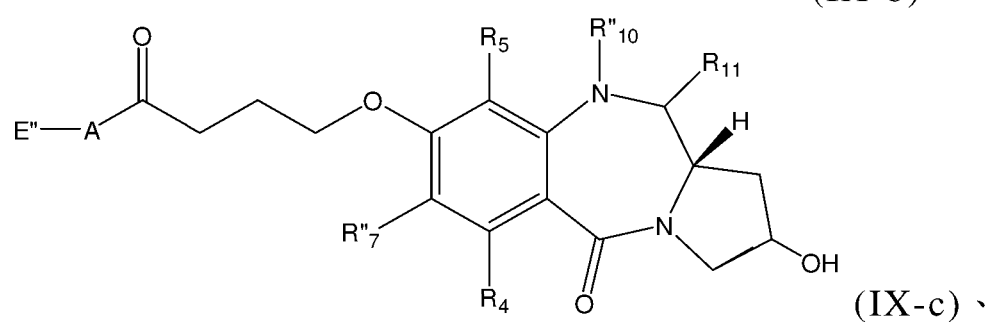
【0860】 在一些實施例中，式(IV)之PBD藥物部分係具有式(IX-a)至(IX-r)中之任何一者：



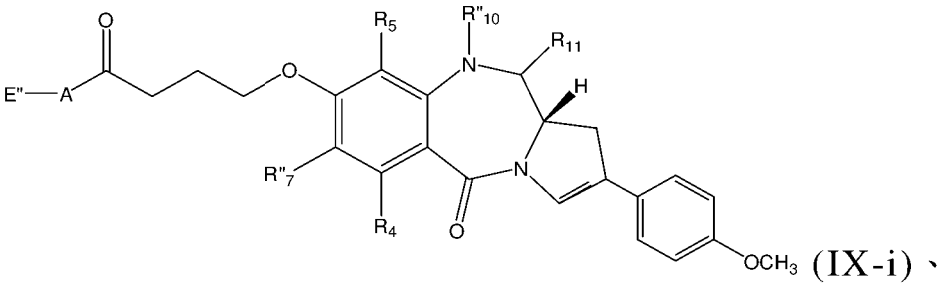
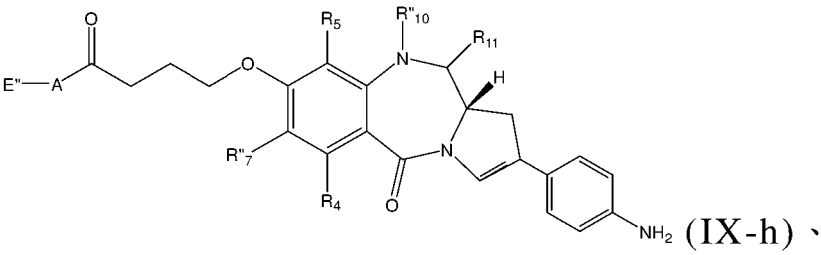
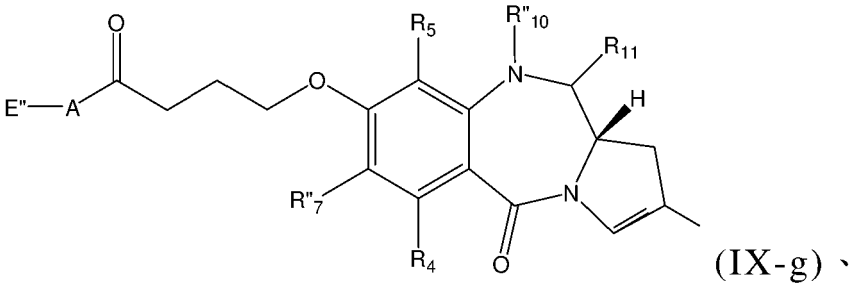
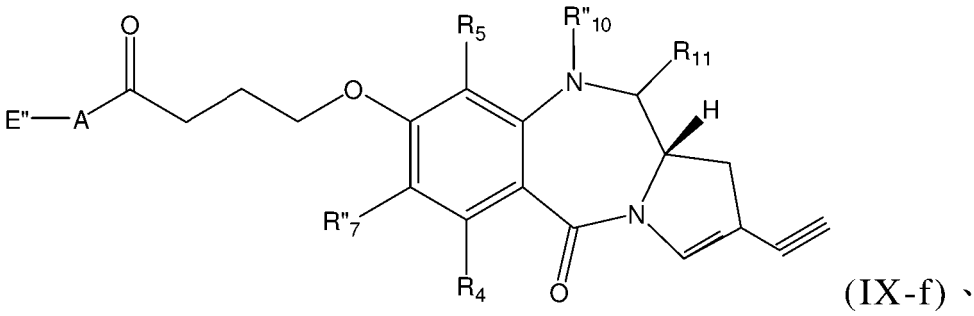
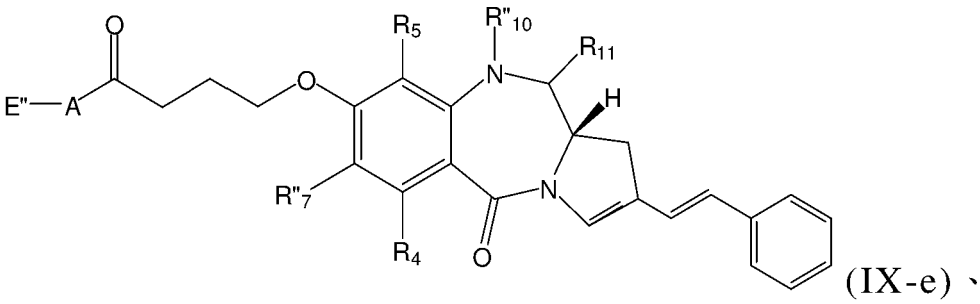
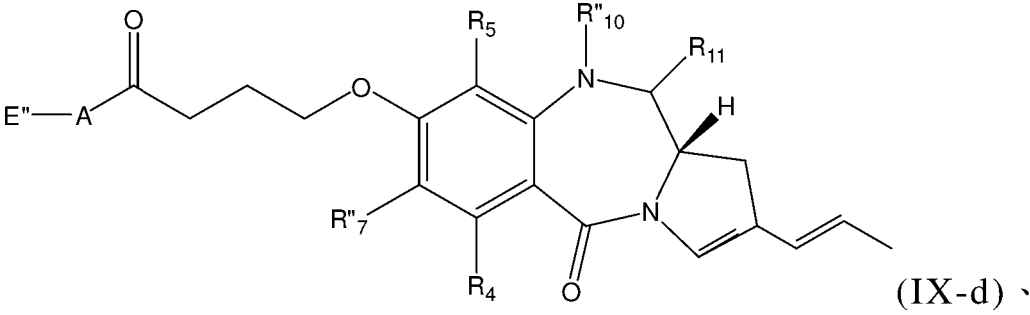
(IX-a)、

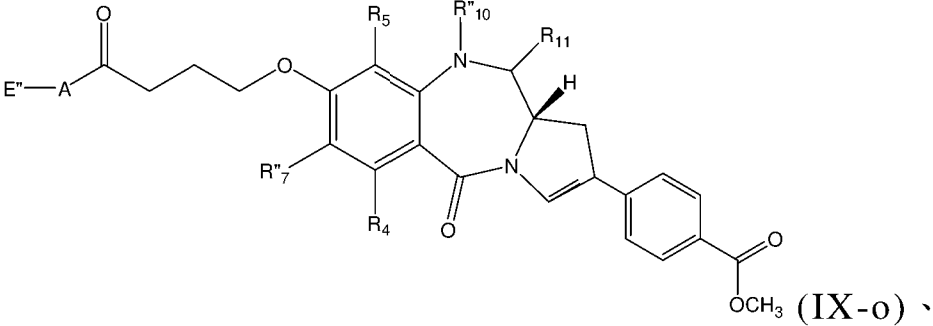
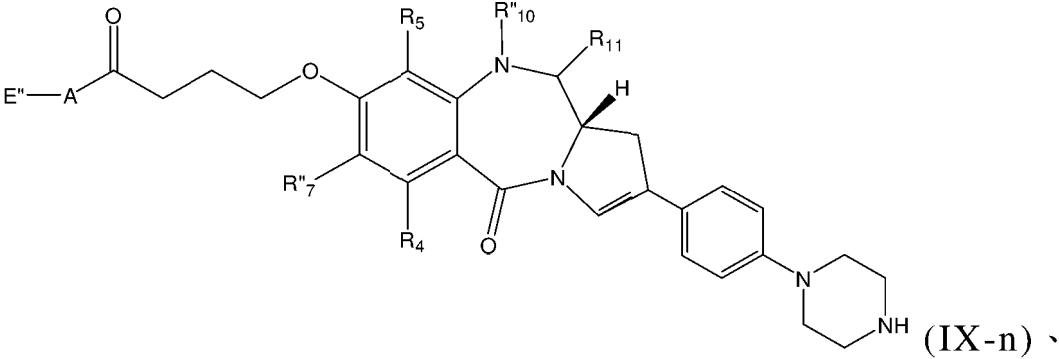
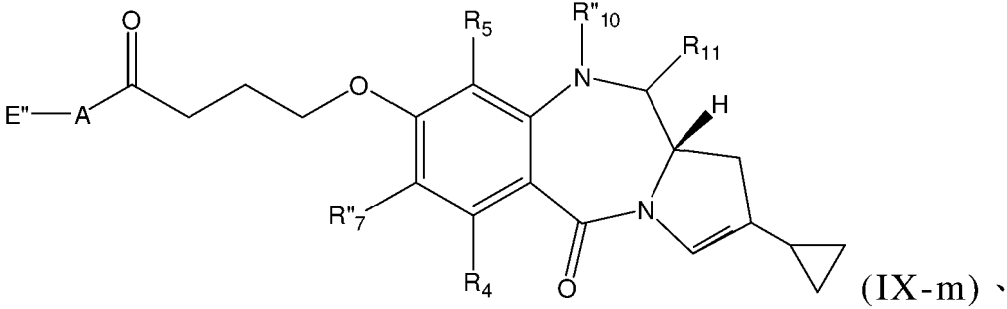
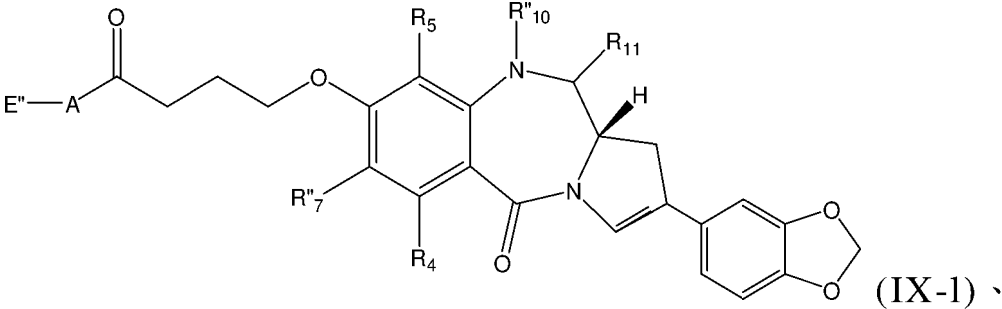
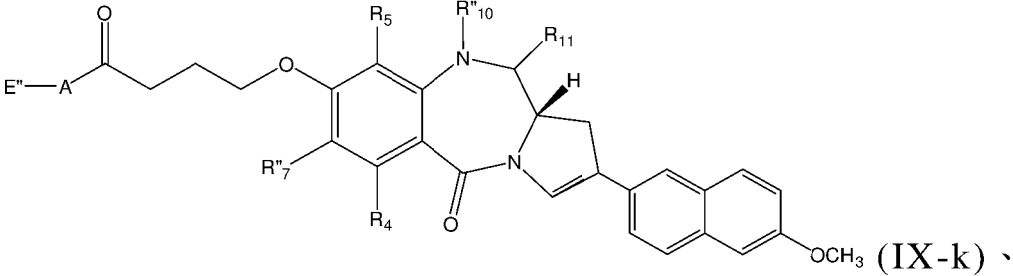
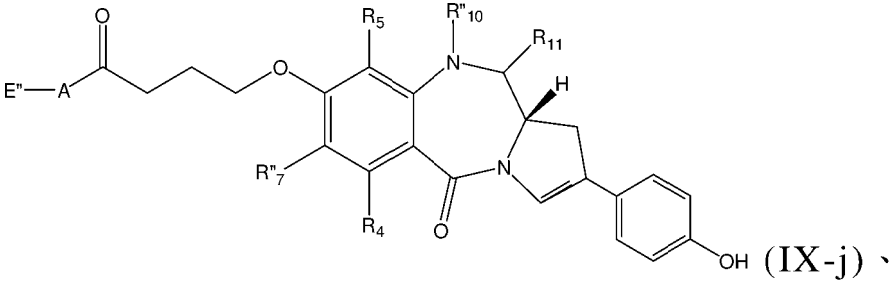


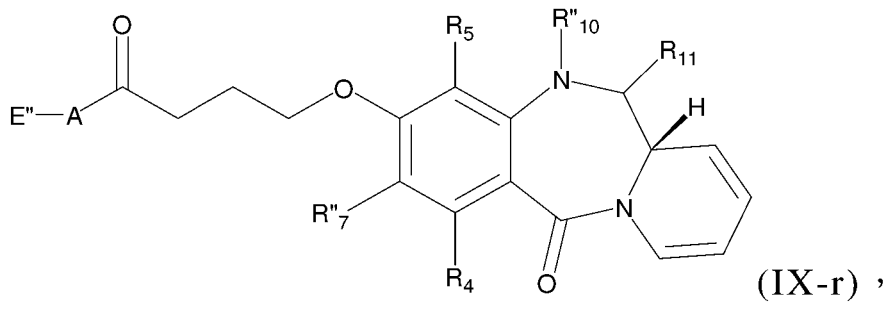
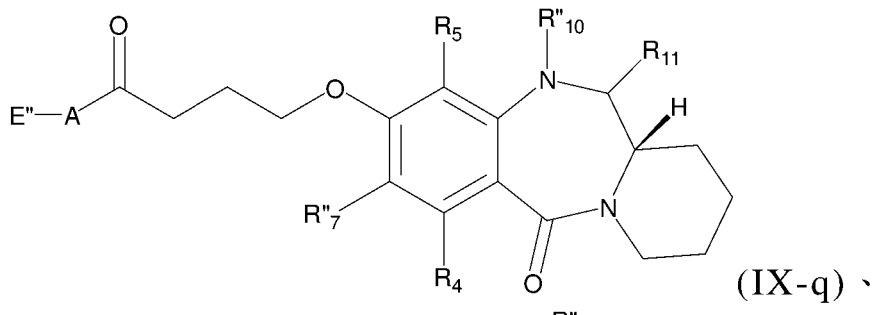
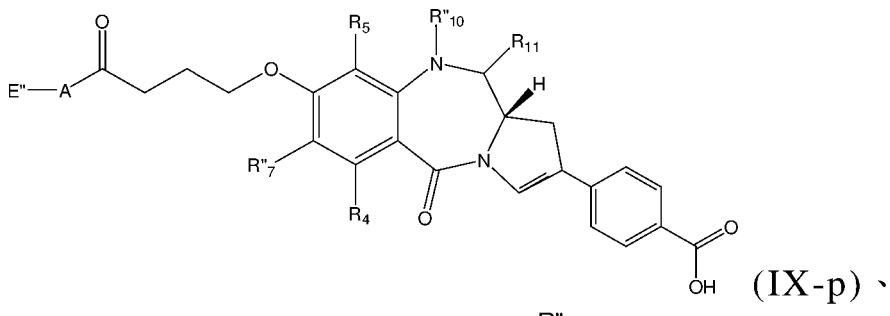
(IX-b)、



(IX-c)、



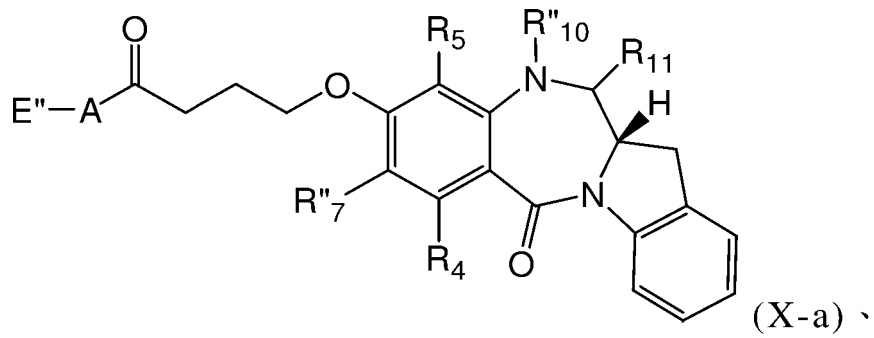


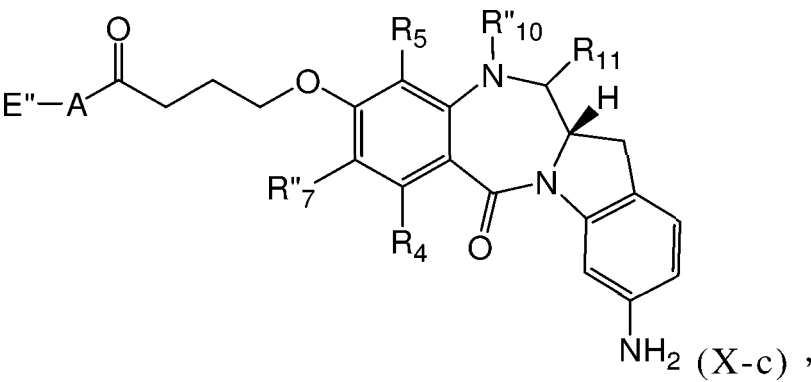
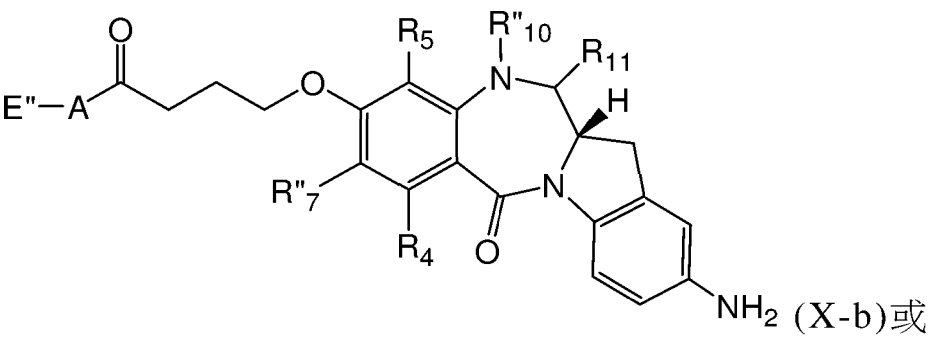


其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0861】 在一些實施例中，式(IX-a)至(IX-r)中之任何一者之共軛物包括其中針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀及R₁₁中之一者定義之部分中之各者可與針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀及R₁₁中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0862】 在一些實施例中，式(IV)之PBD藥物部分係具有式(X-a)至(X-c)中之任何一者：

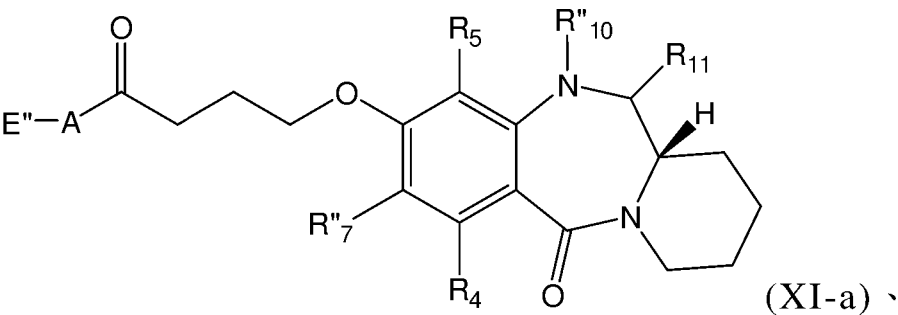


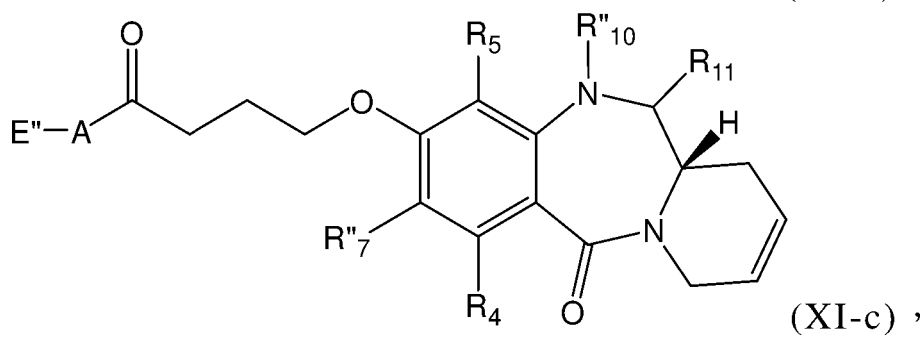
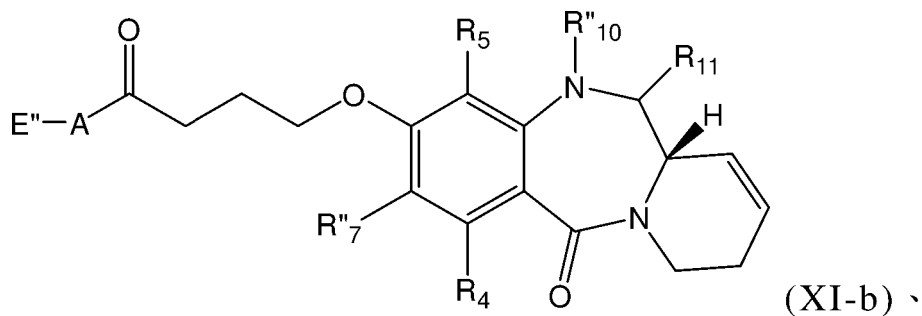


其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0863】 在一些實施例中，式(X-a)至(X-c)中之任何一者之共軛物包括其中針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀及R₁₁中之一者定義之部分中之各者可與針對E''、A、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀及R₁₁中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0864】 在一些實施例中，式(IV)之PBD藥物部分係具有式(XI-a)至(XI-c)中之任何一者：

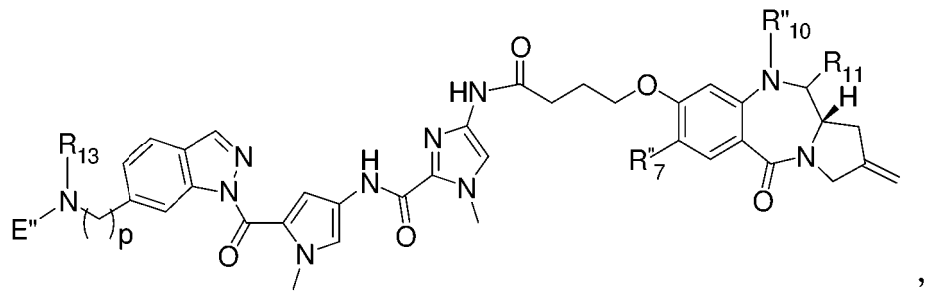




其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0865】 在一些實施例中，式(XI-a)至(XI-c)中之任何一者之共軛物包括其中針對E”、A、R₄、R₅、R”₇、R”₁₀及R₁₁中之一者定義之部分中之各者可與針對E”、A、R₄、R₅、R”₇、R”₁₀及R₁₁中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0866】 在一些實施例中，式(IV)之PBD藥物部分係：

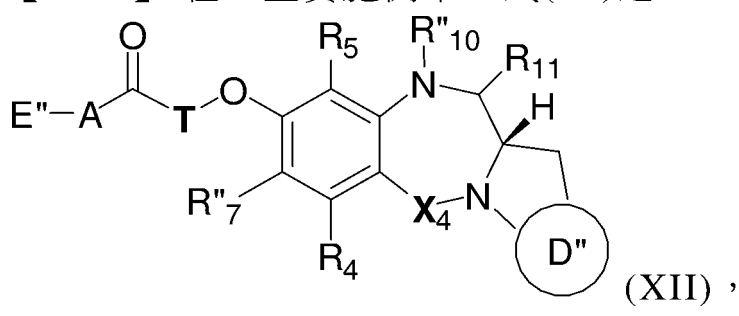


其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R₁₃係H；
p係1、2、3或4，及

E''、R''₇、R''₁₀及R₁₁係如本文定義。

【0867】 在一些實施例中，式(IV)之PBD藥物部分係具有式(XII)：

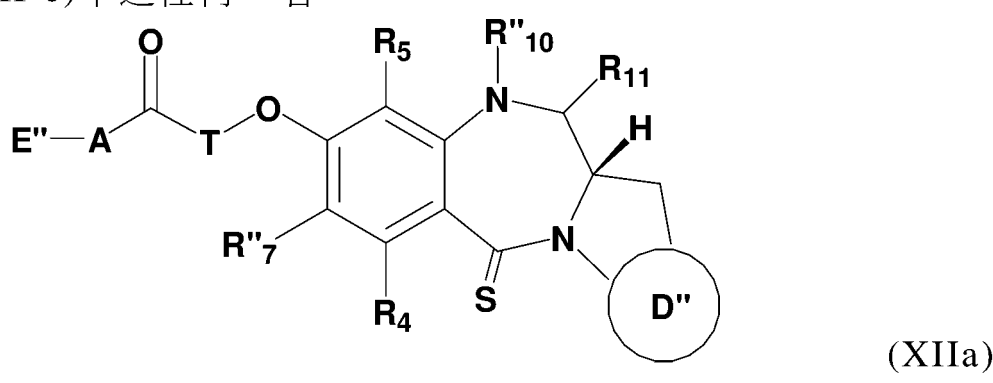


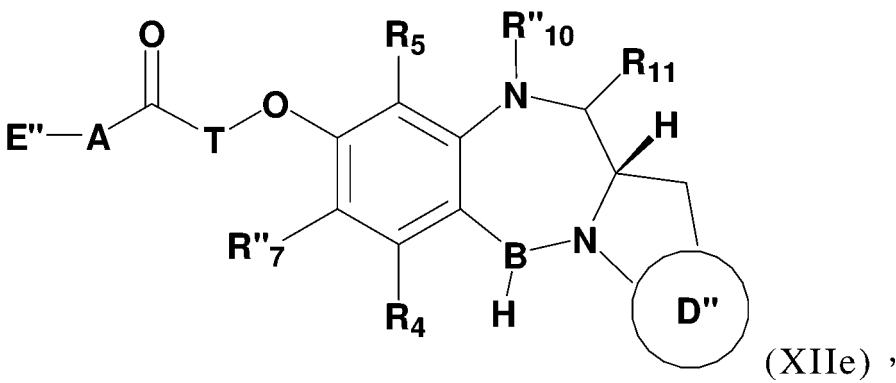
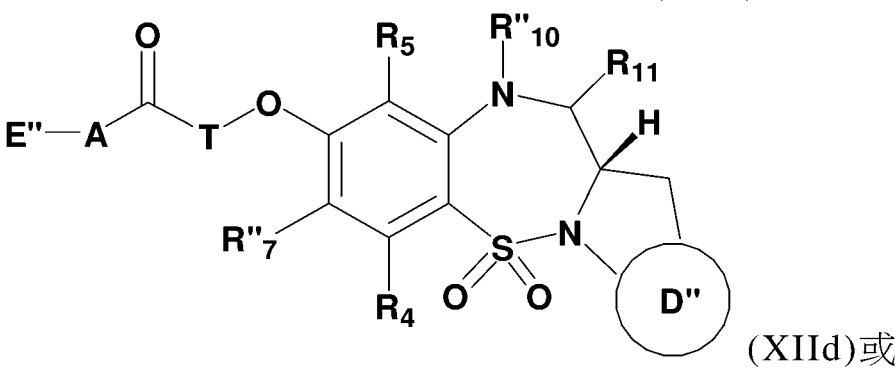
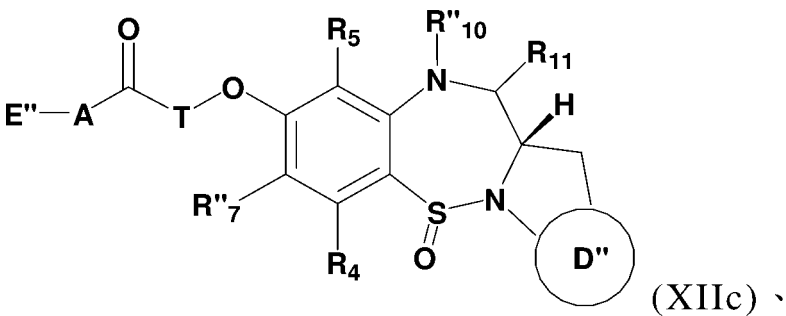
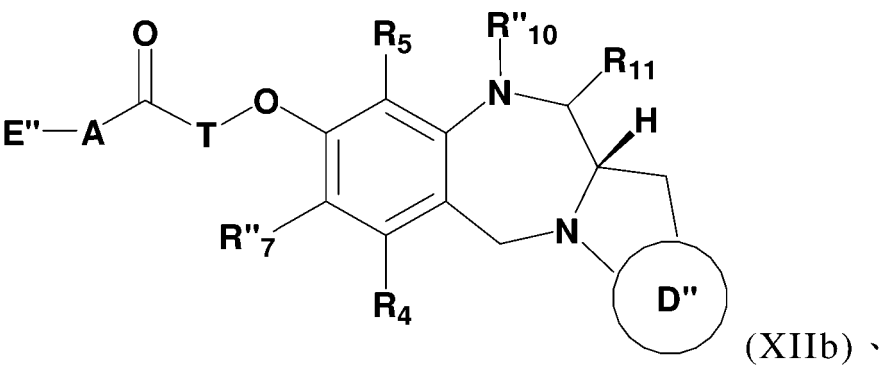
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0868】 在一些實施例中，式(XII)共軛物包括其中針對E''、A、T、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁、X₄及D''中之一者定義之部分中之各者可與針對E''、A、T、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁、X₄及D''中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

【0869】 在上文式(XII)之PBD藥物部分中，X₄係C=S、CH₂、SO、SO₂或BH；及E''、A、T、D''、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀及R₁₁係如本文定義。

【0870】 在一些實施例中，式(XII)之PBD藥物部分係具有式(XII-a)至(XII-e)中之任何一者：



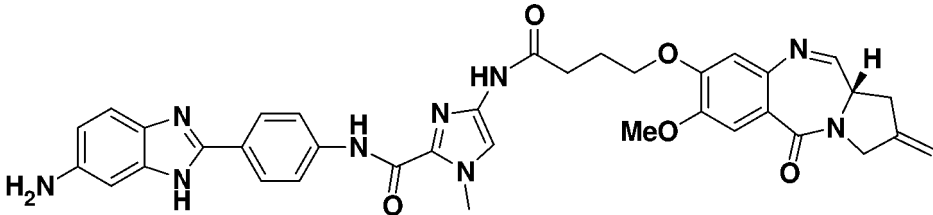
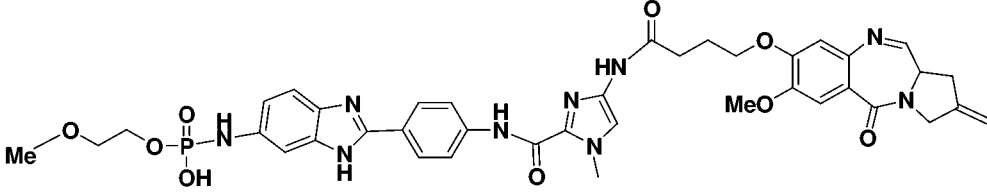
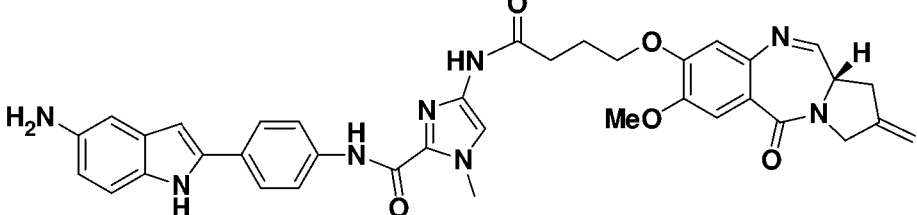
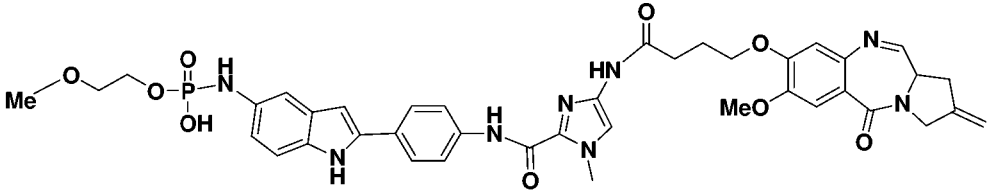
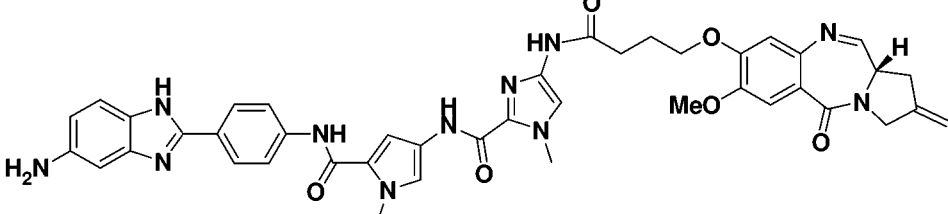
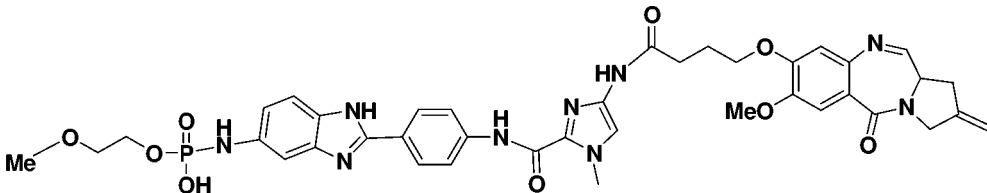


其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

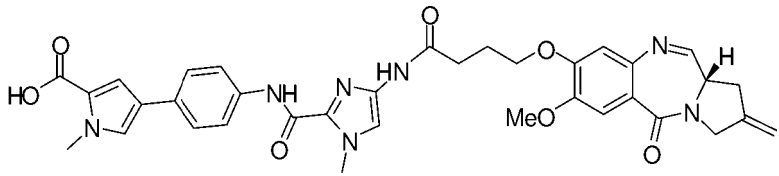
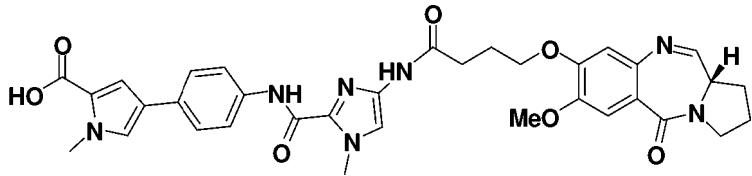
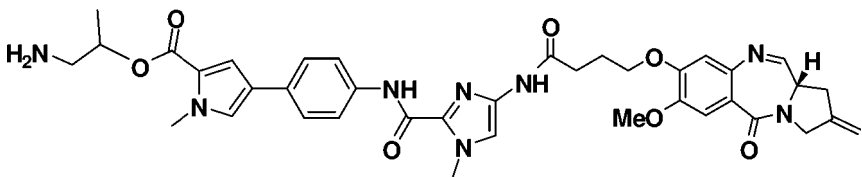
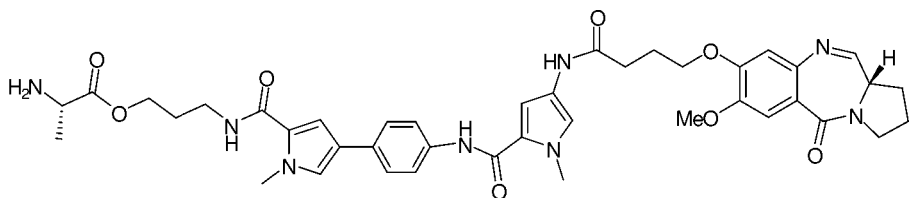
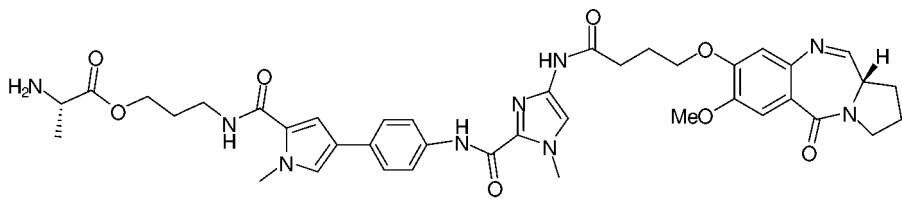
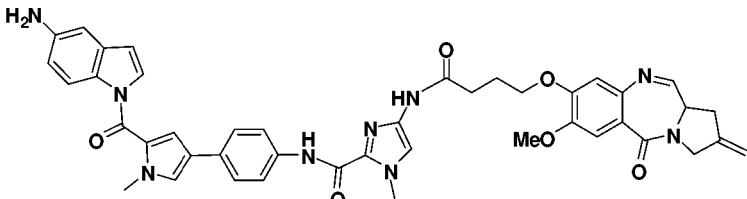
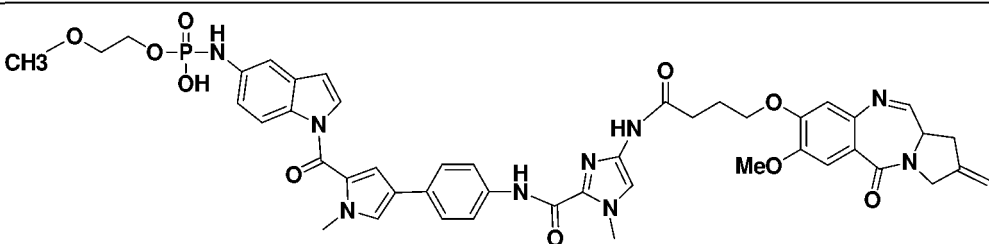
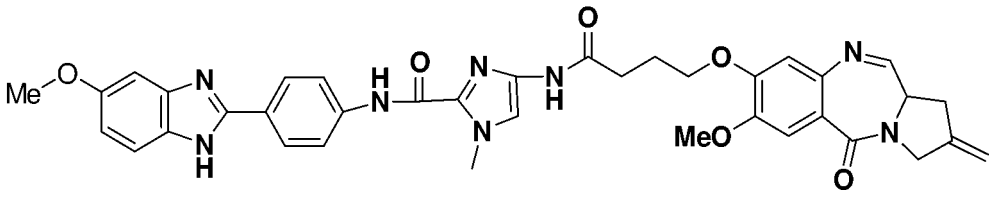
【0871】 在一些實施例中，式(XIIa)至(XIIe)中之任何一者之共軛物包括其中針對E''、A、T、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁及D''中之一者定義之部分中之各者可與針對E''、A、T、R₄、R₅、R''₇、R''₁₀、R₁₁及D''中之其他者定義之部分中之任何一者組合之彼等。

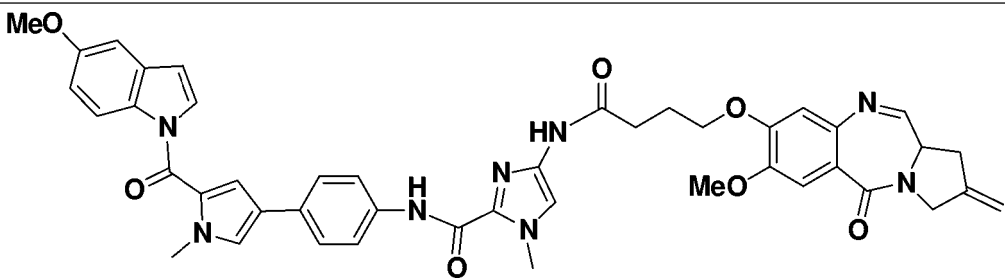
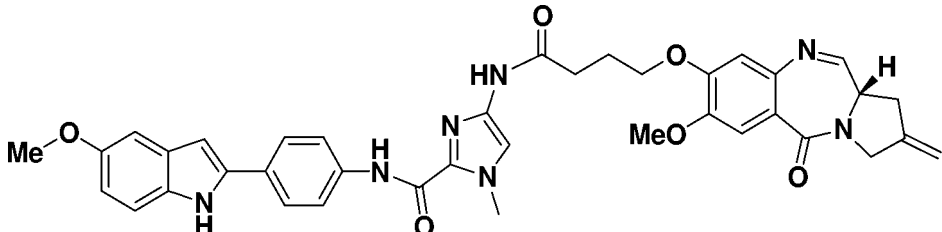
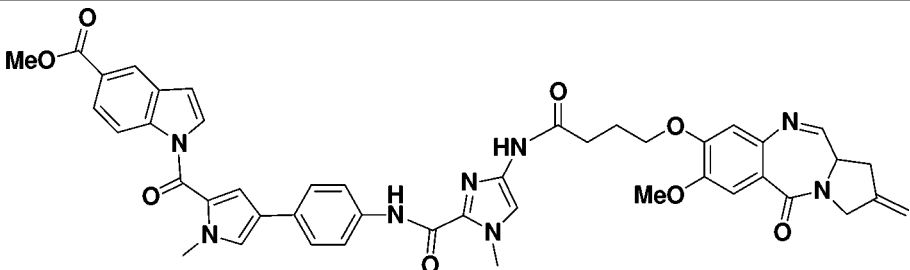
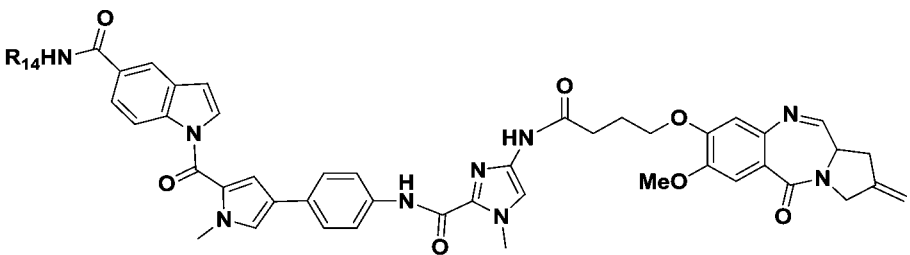
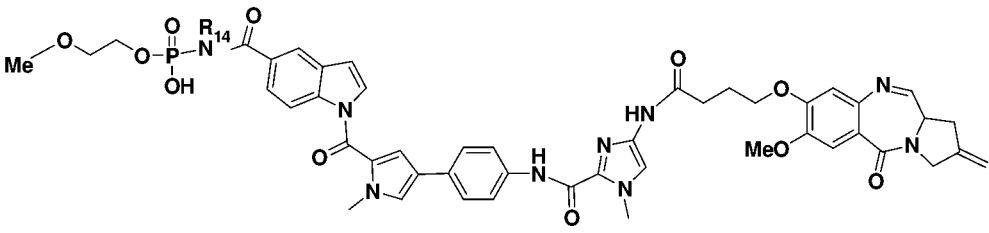
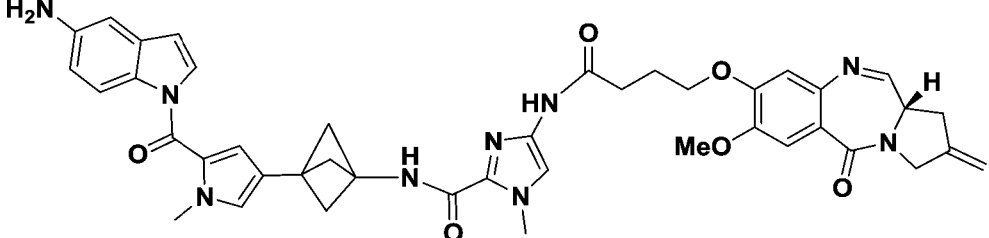
【0872】 在一些實施例中，在連接至該共軛物之另一部分(例如，連接子單元(L^C))之前，該PBD藥物部分(D)對應於選自以下之化合物：表1中列舉之化合物、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該等變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

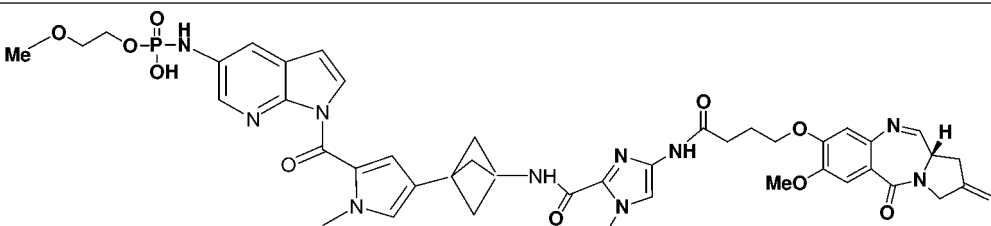
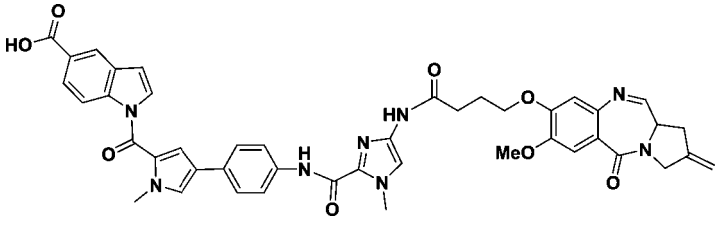
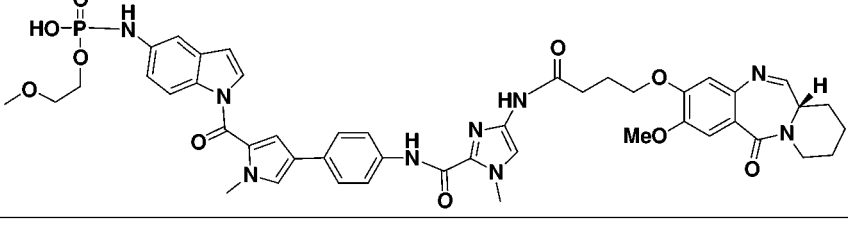
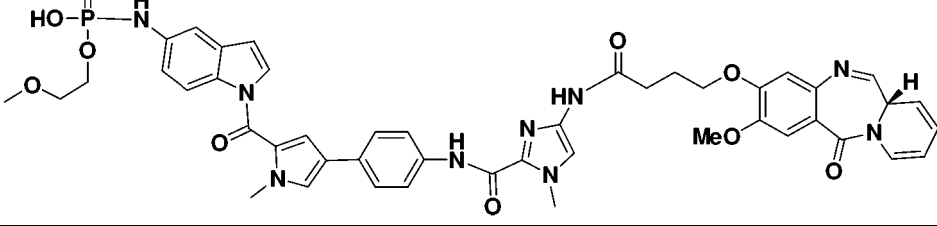
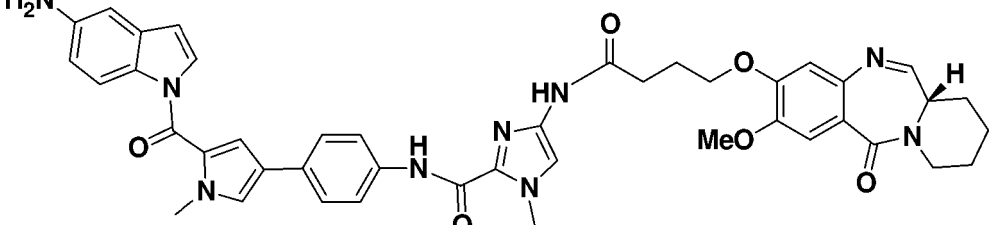
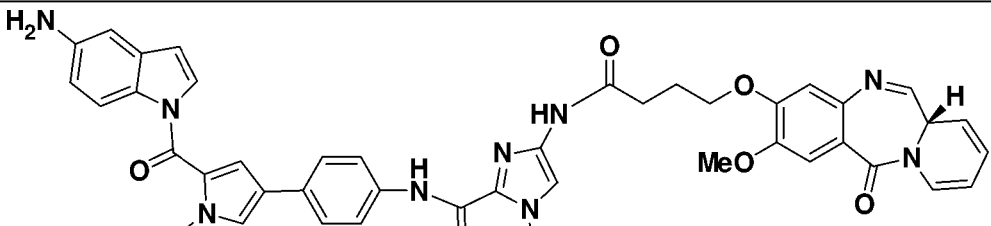
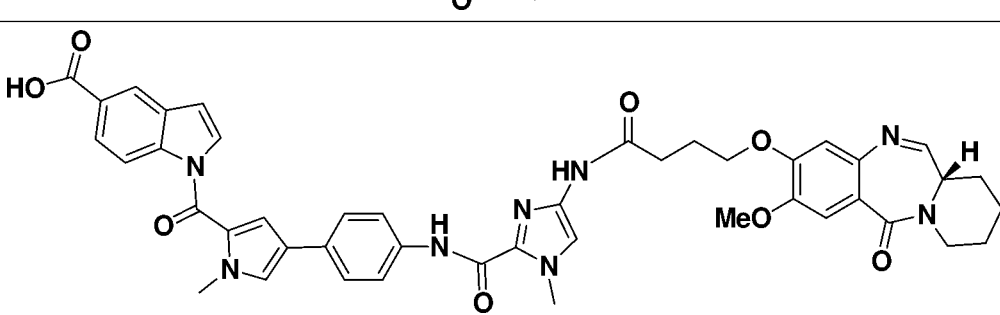
表1

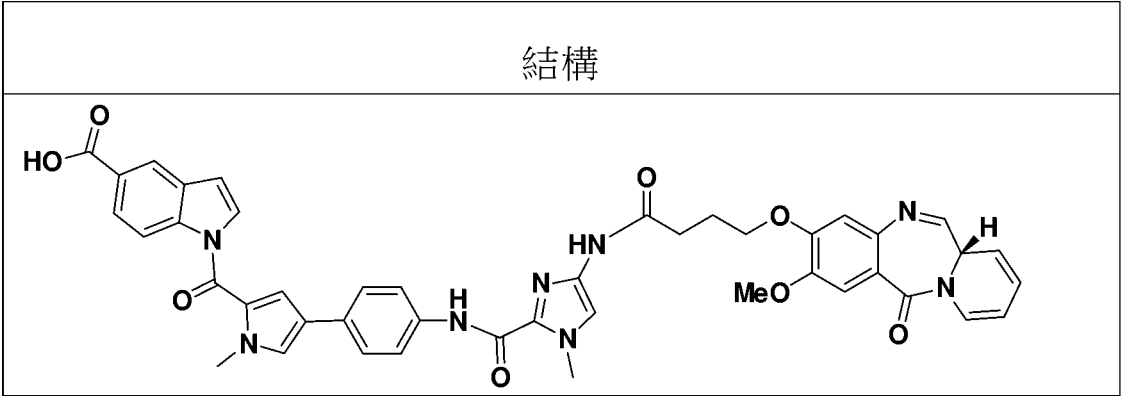
結構







結構

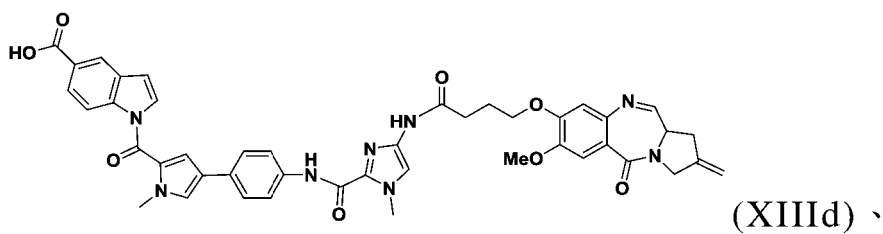
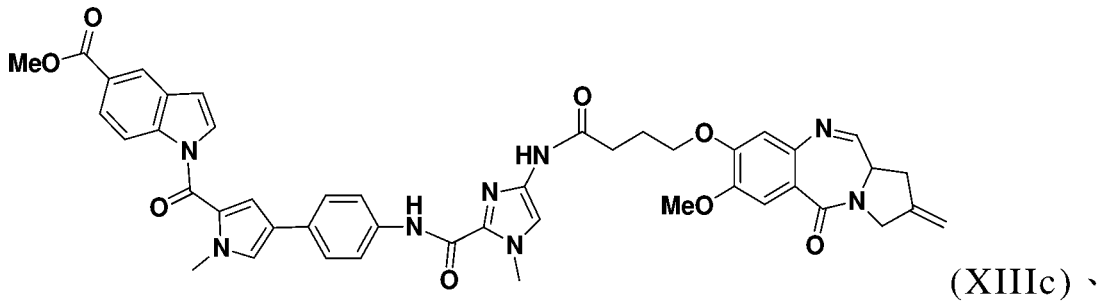
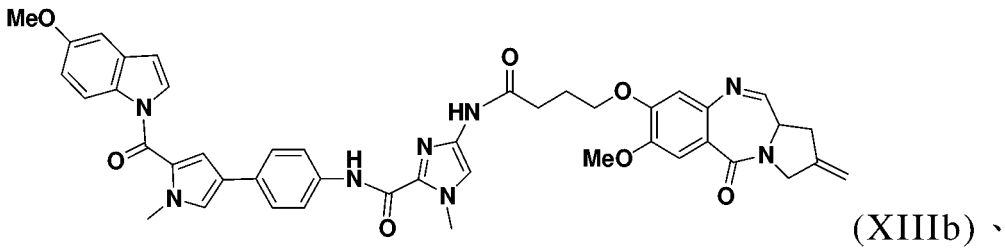
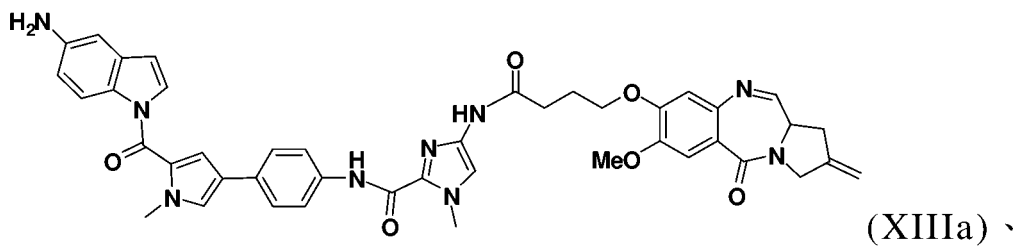
結構









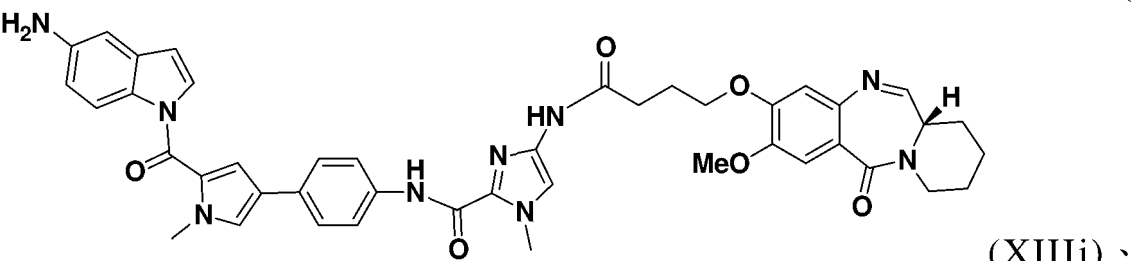
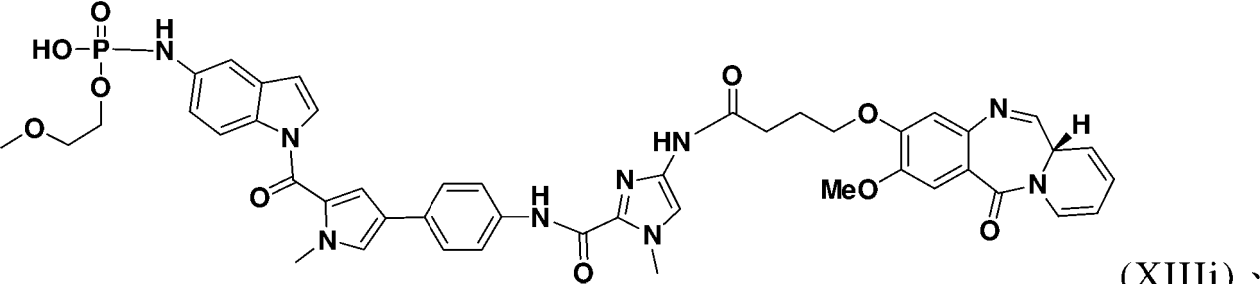
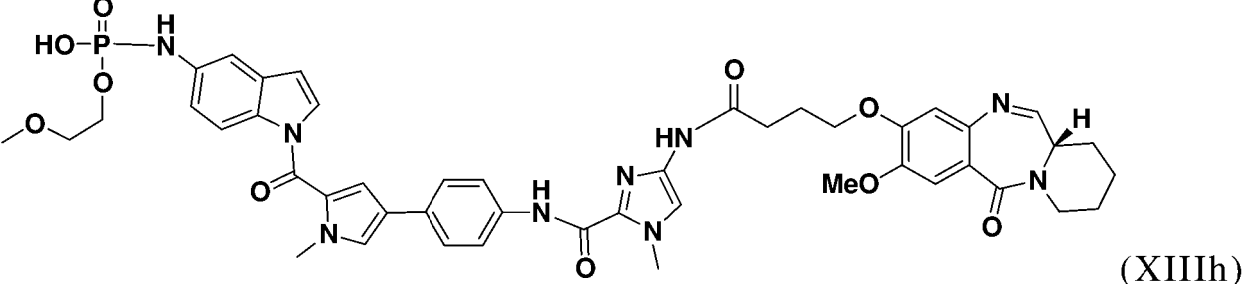
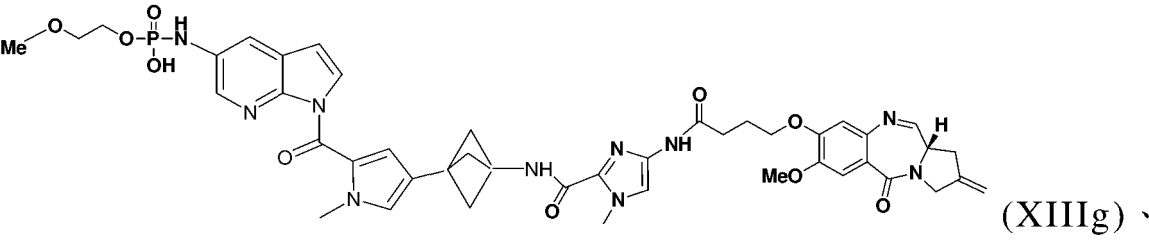
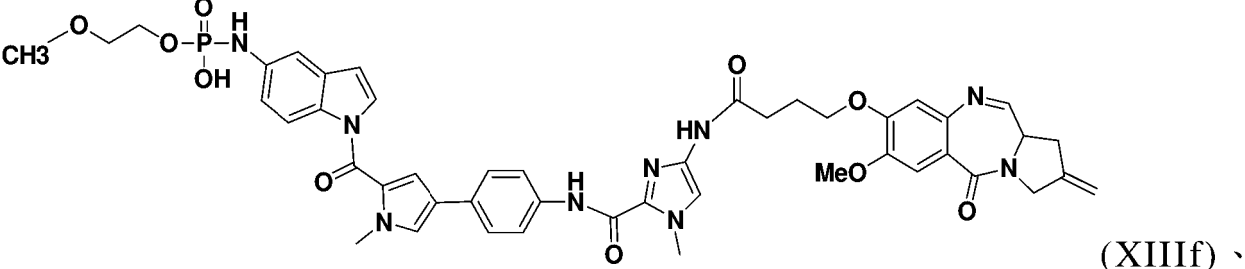
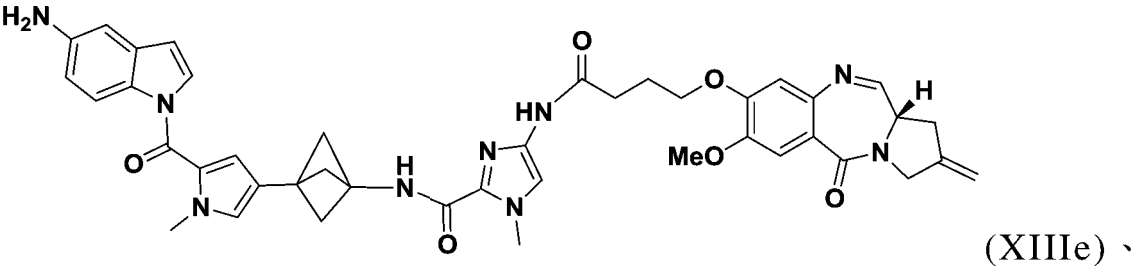
結構







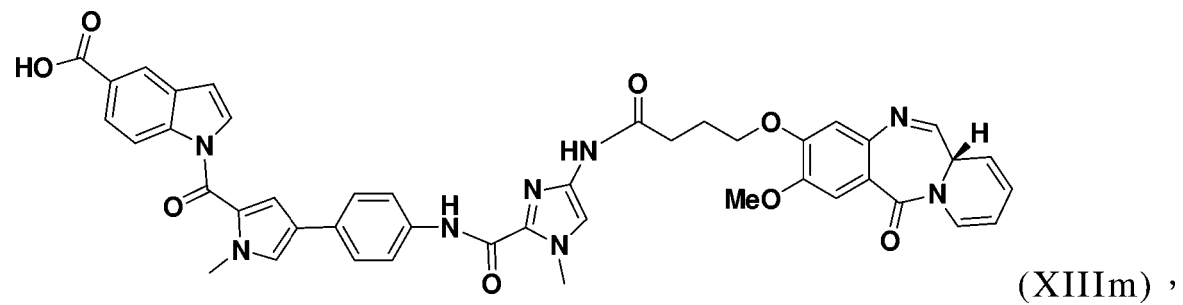
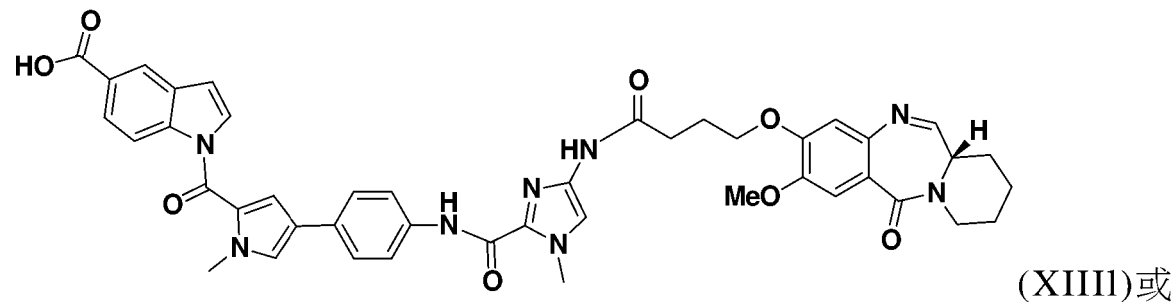
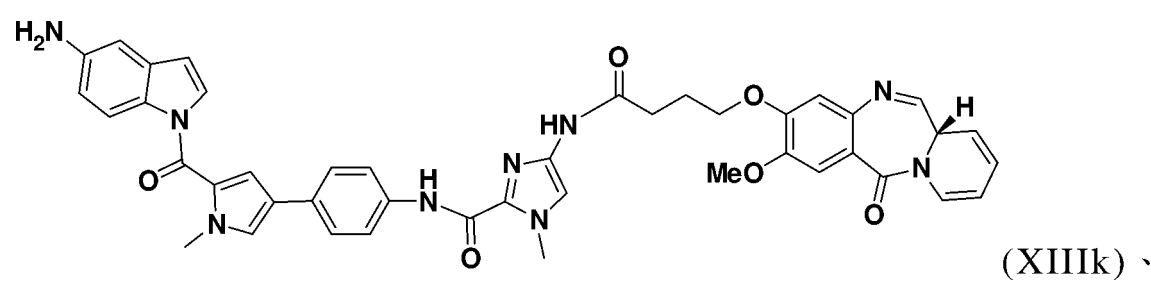
結構










【0873】 在一些實施例中，在連接至該共軛物之另一部分(例如，連接子單元(L^C))之前，該PBD藥物部分(D)對應於式(XIIIa)至(XIIIm)化合物中之任何一者：







其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

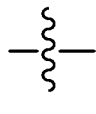
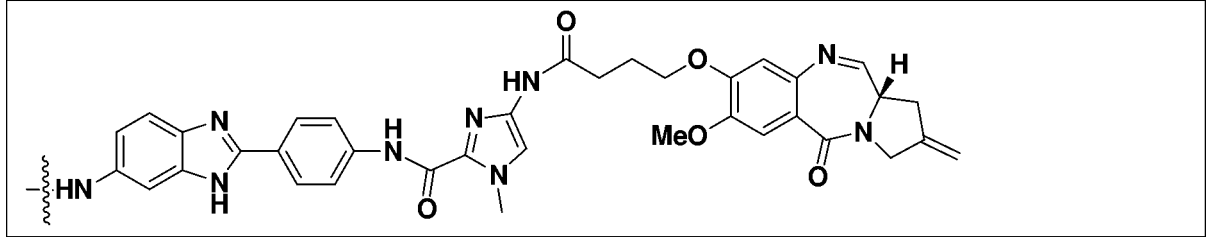
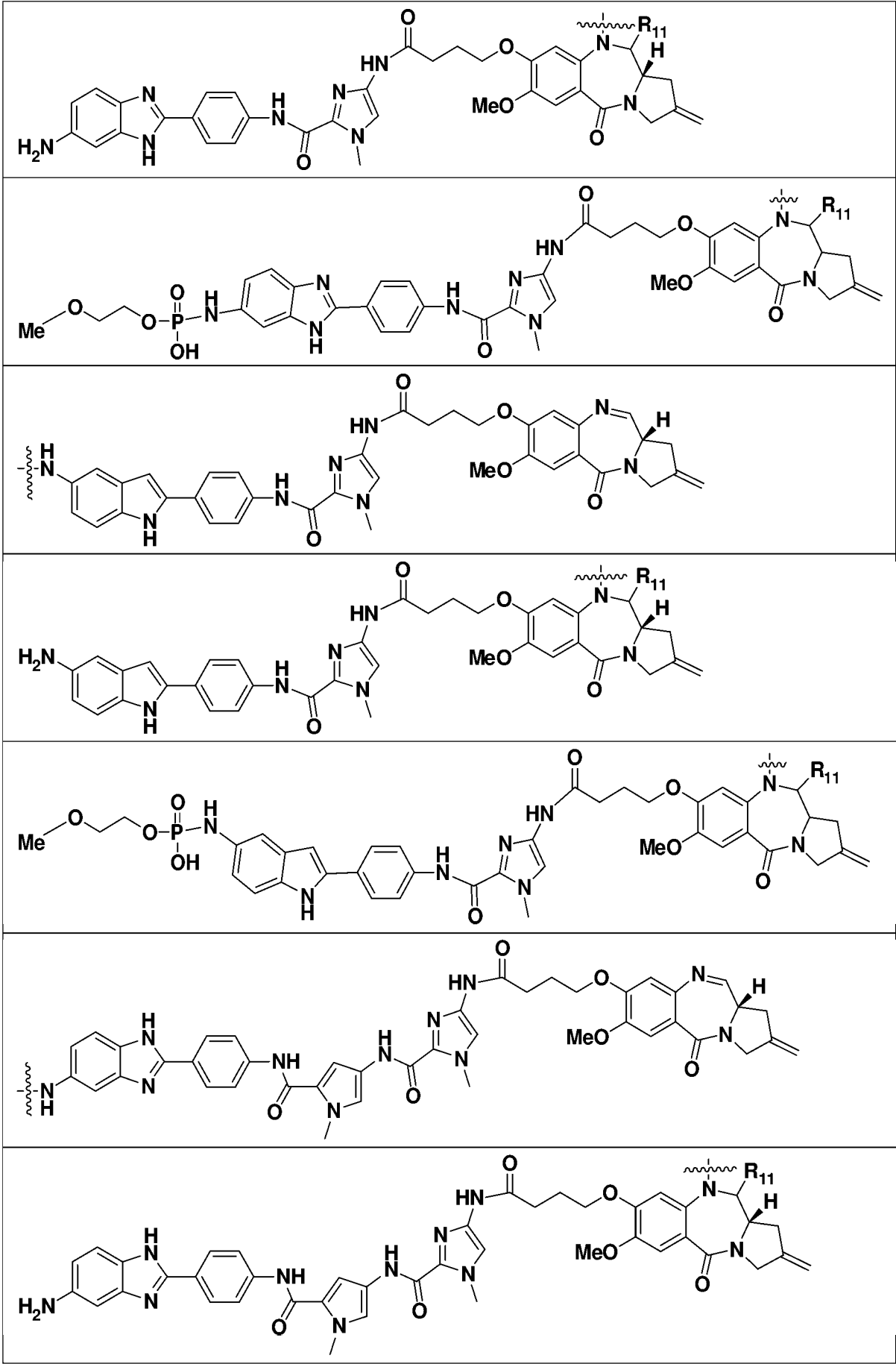
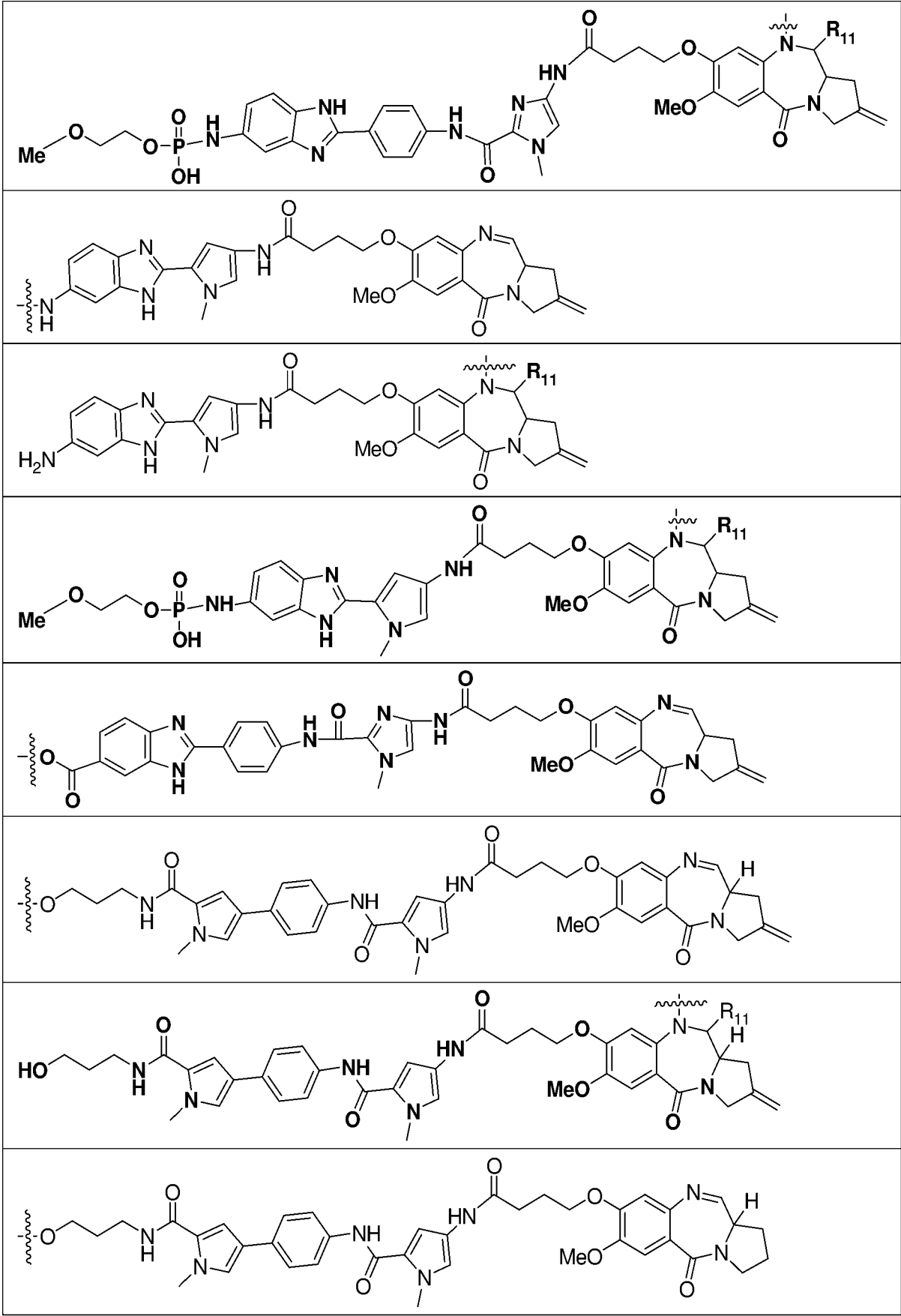
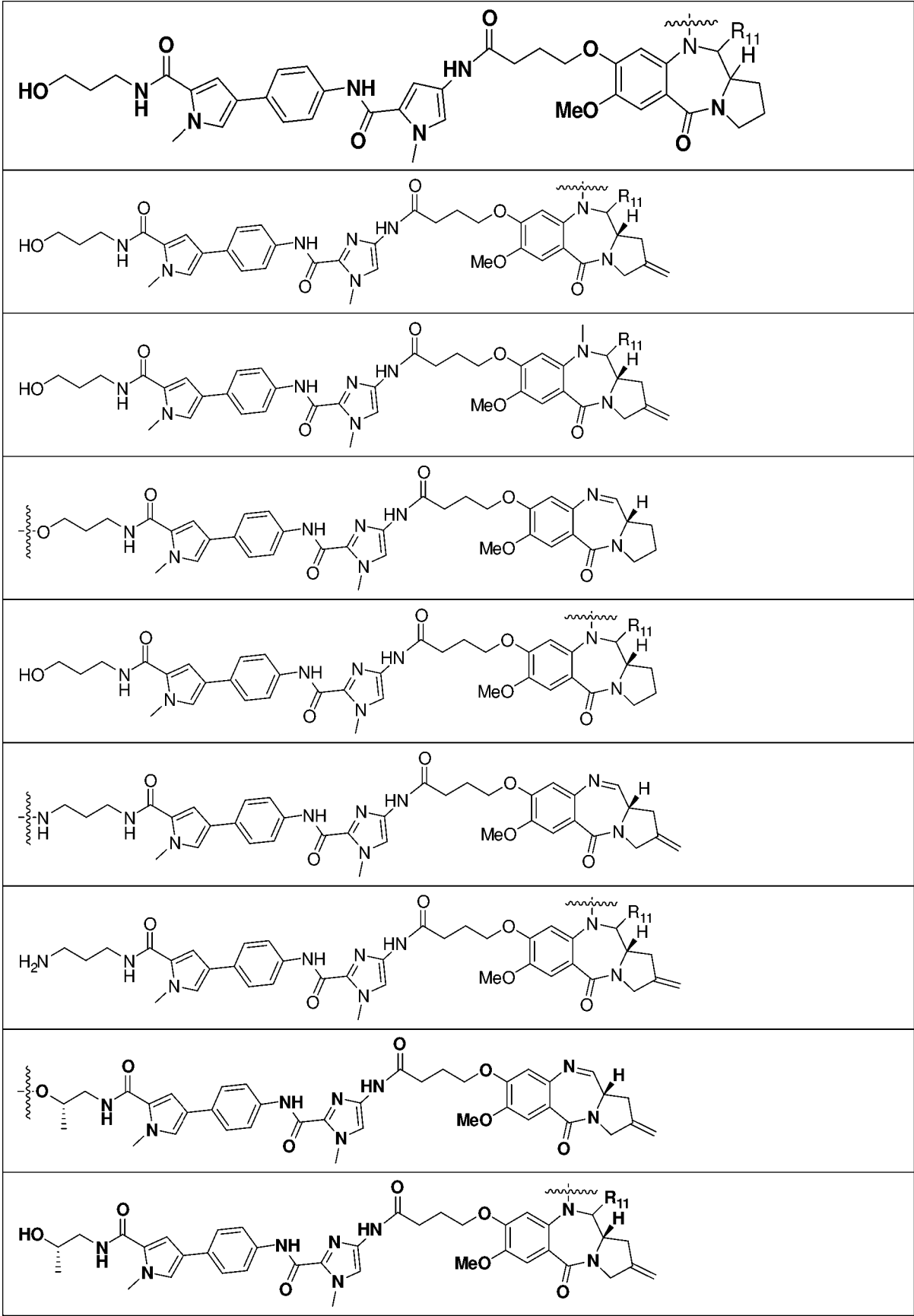
【0874】 在一些實施例中，連接至該共軛物之另一部分(例如，連接子單元(L^C))之該PBD藥物部分(D)對應於選自以下之共軛物：表1A中列舉之共軛物、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該等互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  表示結合至該連接子單元之結合點。

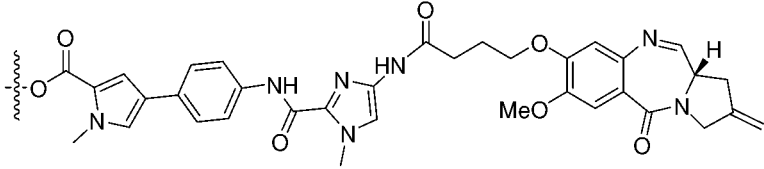
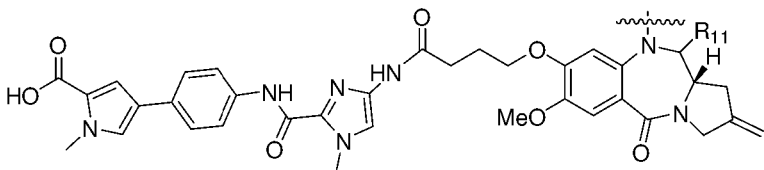
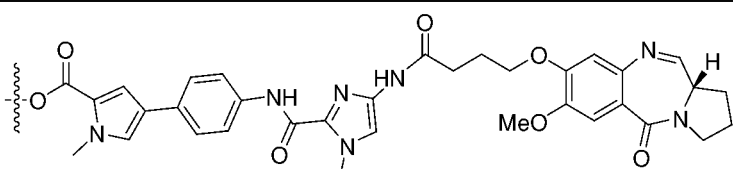
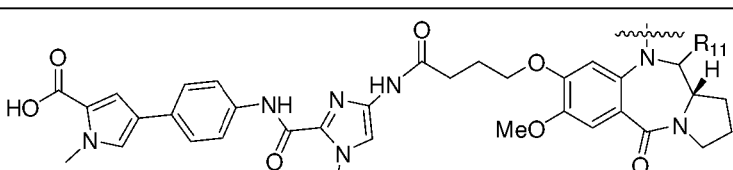
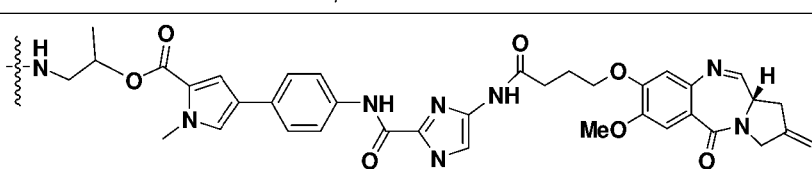
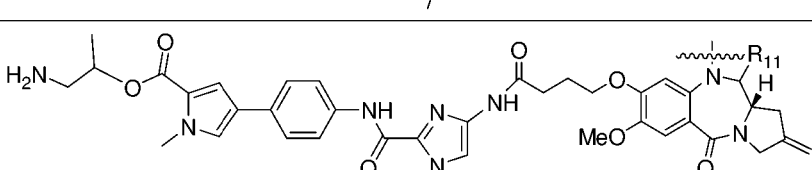
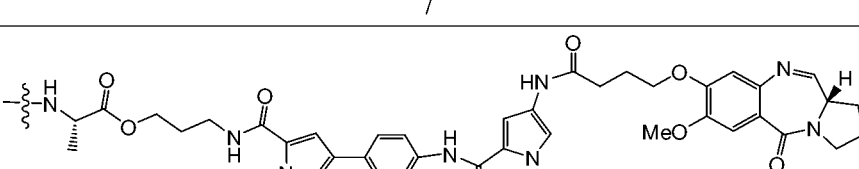
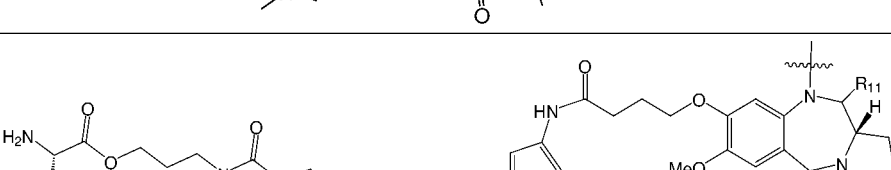
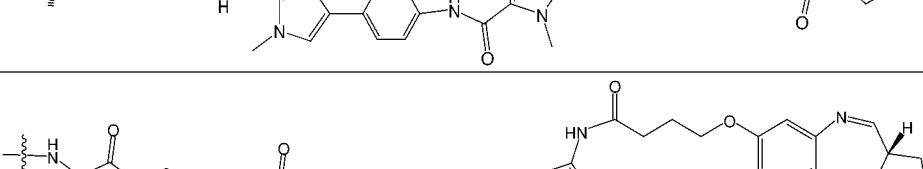
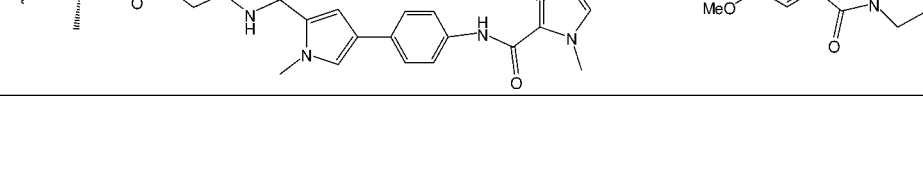
表1A

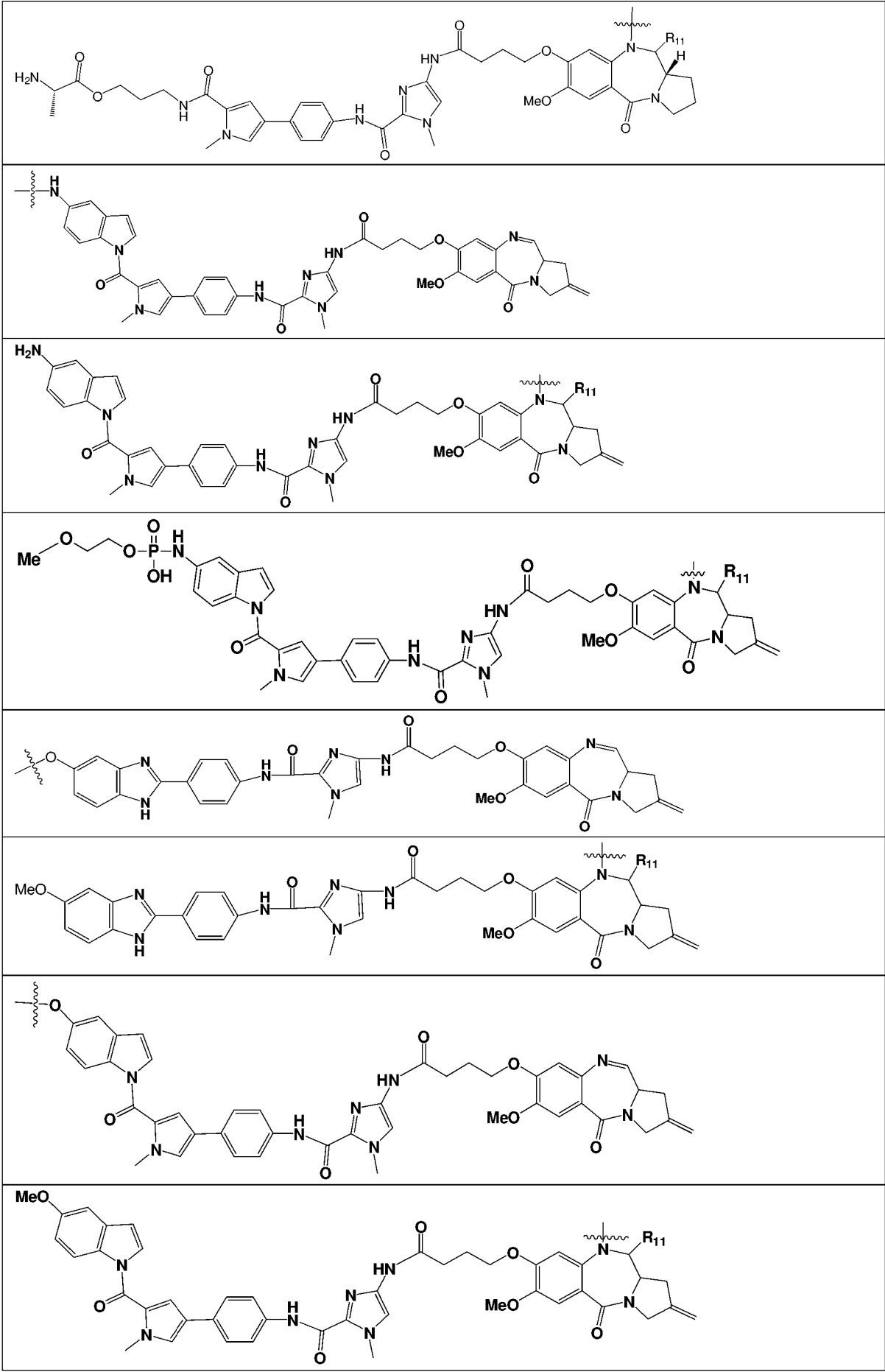


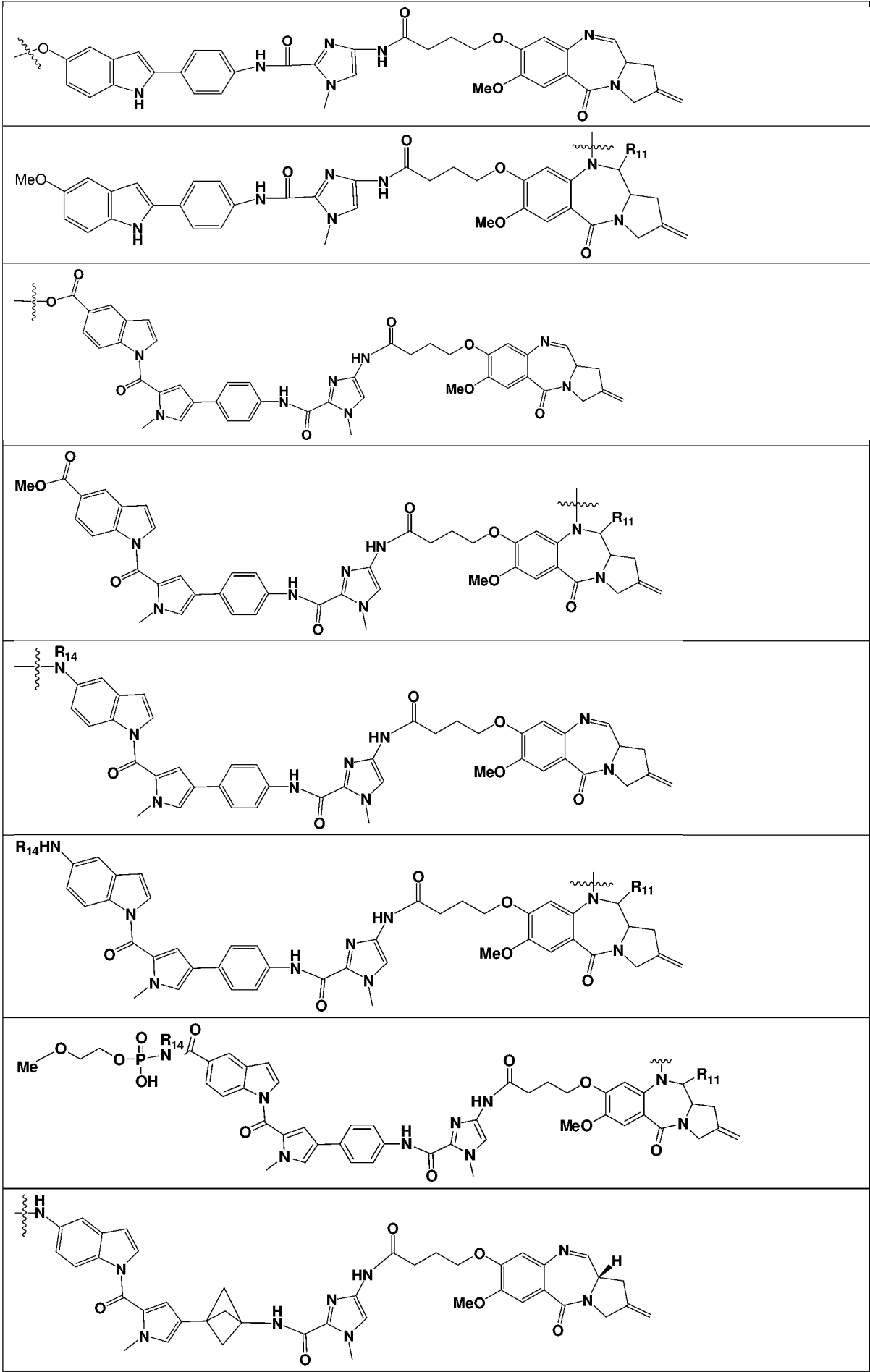


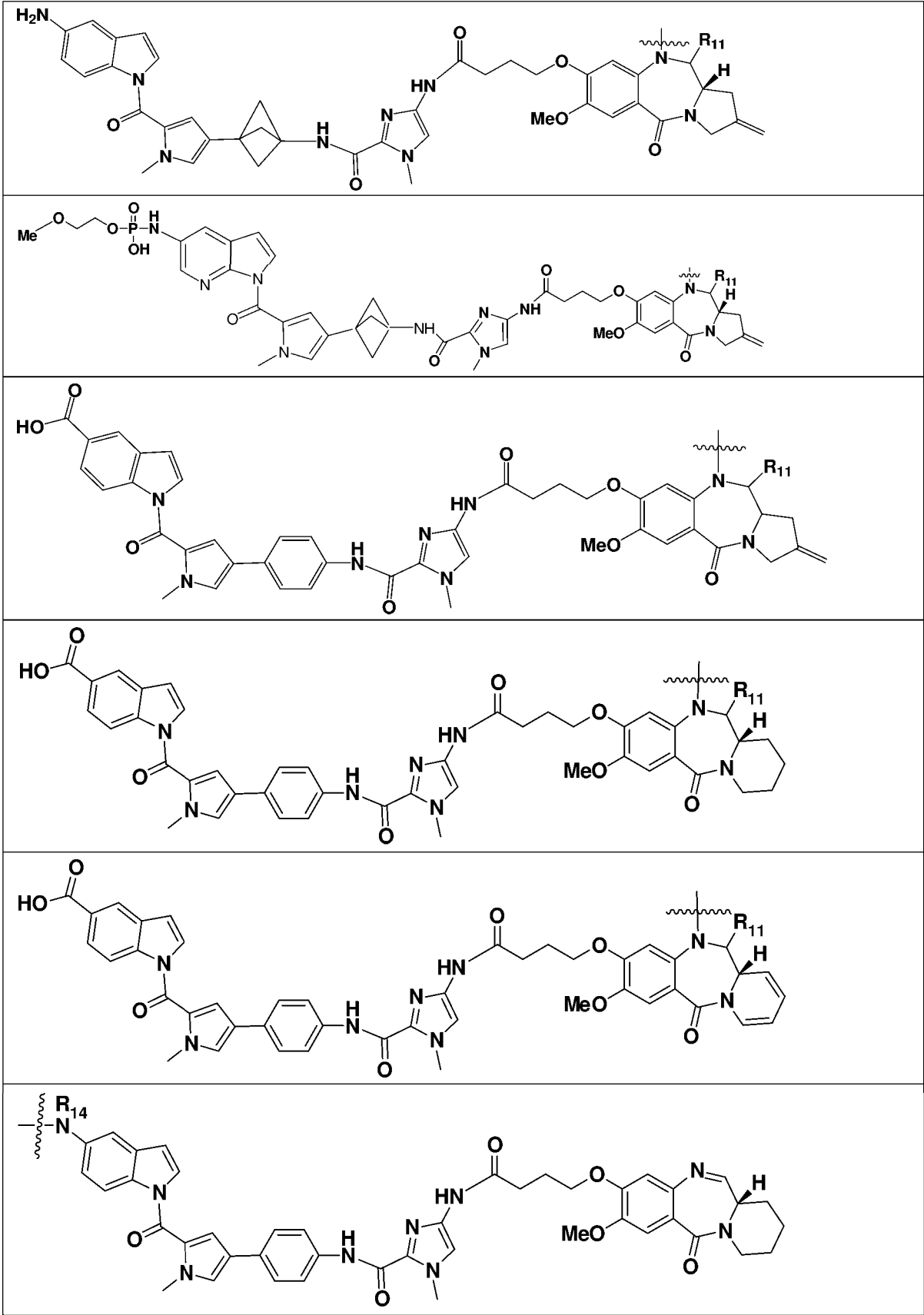


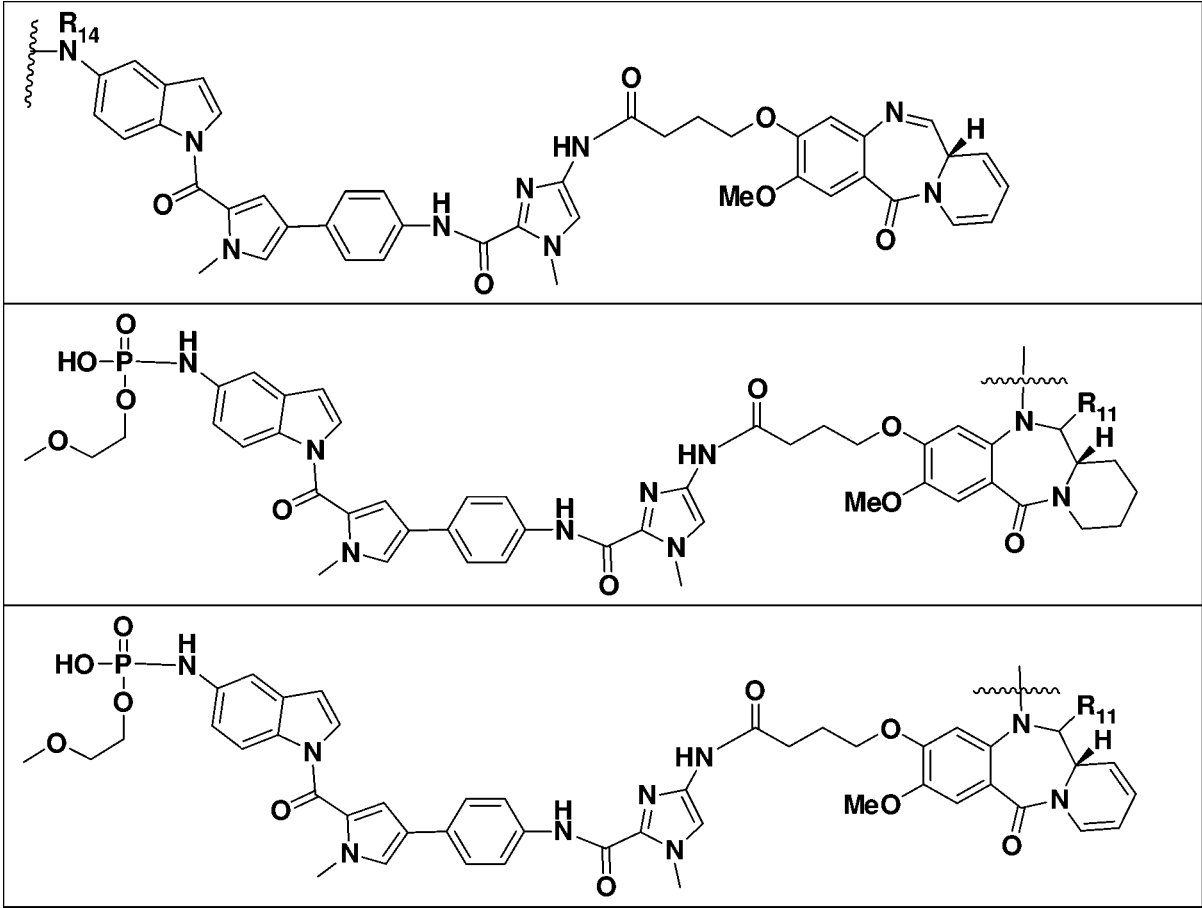










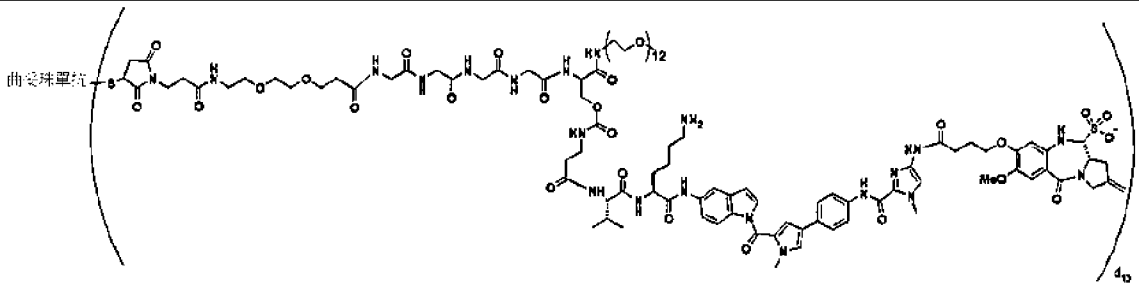
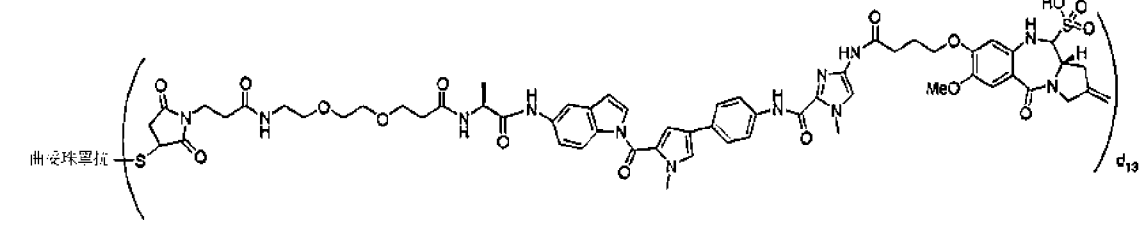
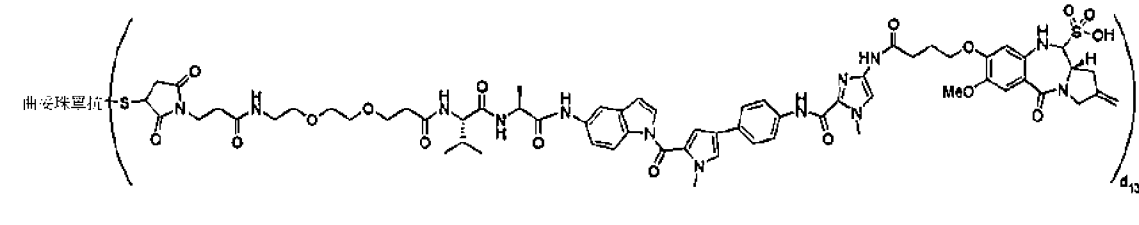
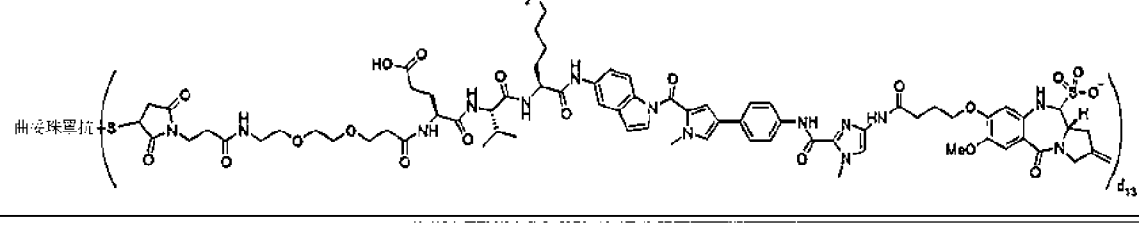
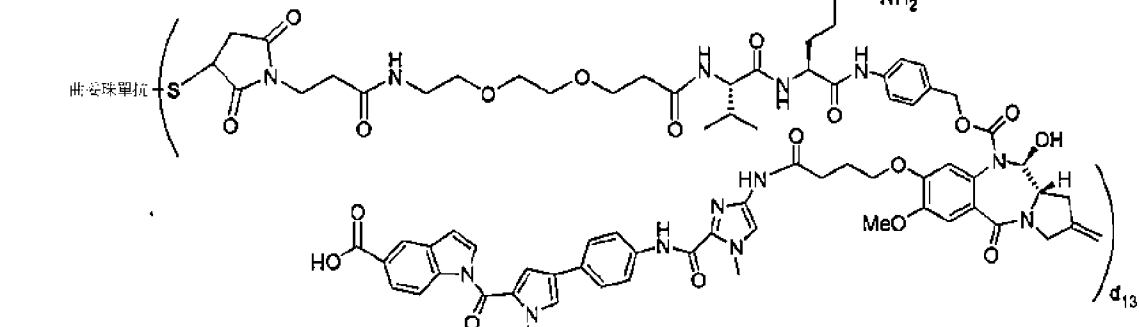
其中R₁₁及R₁₄係如本文定義。

【0875】 式(I)共軛物之代表性實例包括彼等表2中列舉者、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。應瞭解表2中列舉之共軛物中省略d₁₃，且除非對應實例中另有規定，否則d₁₃之值係於本發明中上文定義。

表2

共軛物 編號	結構
共軛物 第5號 (實例1)	

共軛物 編號	結構
共軛物 第10號 (實例2)	
共軛物 第10A 號 (實例 2A)	
共軛物 第20號 (實例3)	
共軛物 第20A 號 (實例 3A)	
共軛物 第26號 (實例4)	

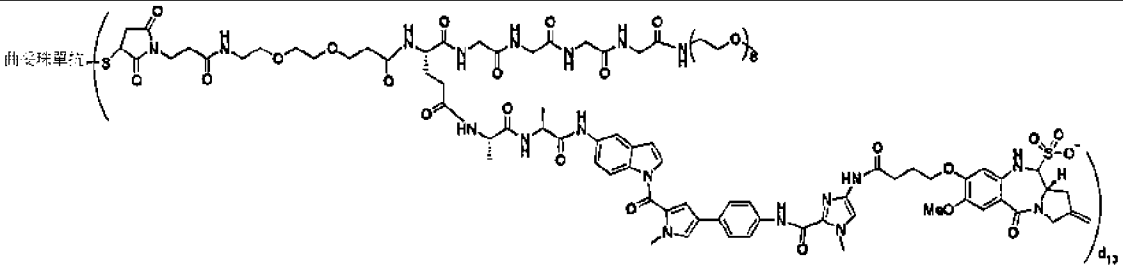
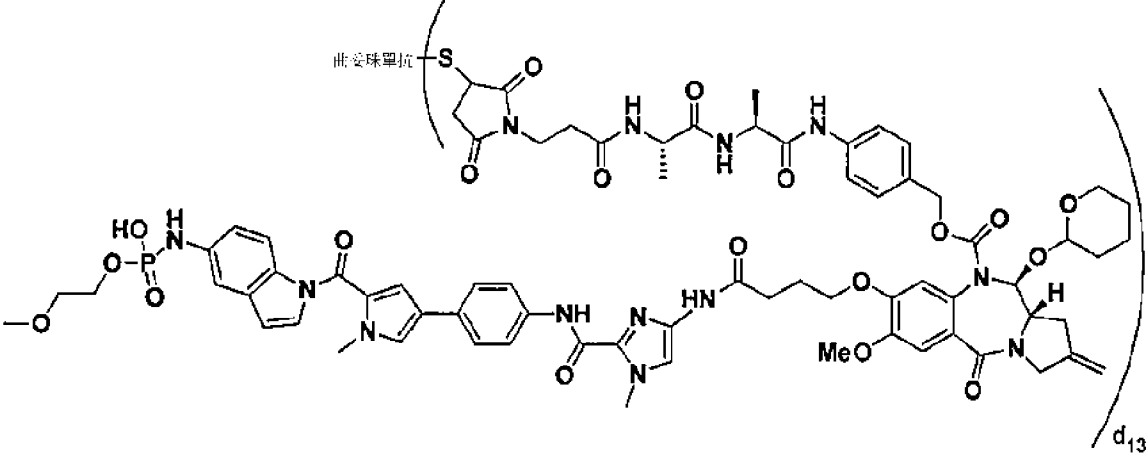
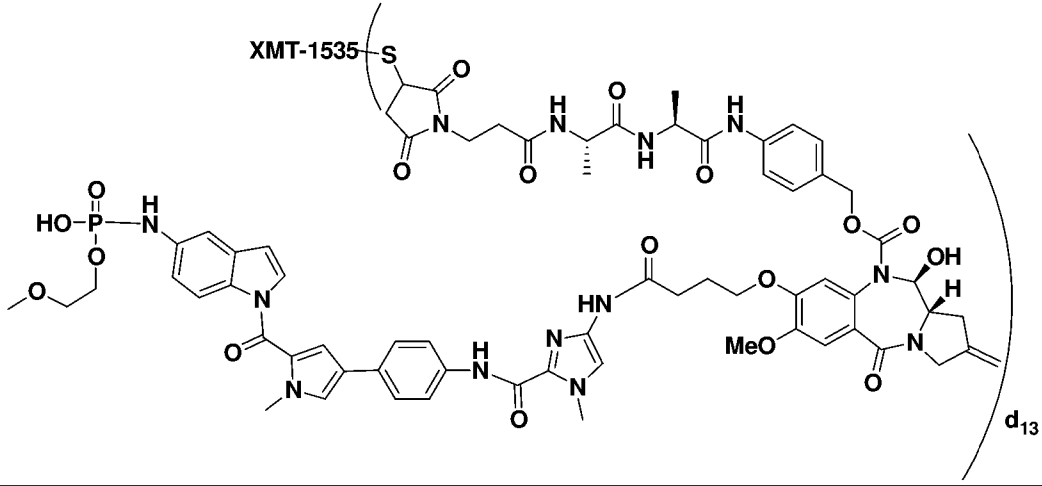
共軛物 編號	結構
共軛物 第31號 (實例5)	
共軛物 第36號 (實例6)	
共軛物 第38號 (實例7)	
共軛物 第46號 (實例8)	
共軛物 第57號 (實例9)	

共軛物 編號	結構
共軛物 第60號 (實例 10)	
共軛物 第61號 (實例 11)	
共軛物 第62號 (實例 12)	
共軛物 第67號 (實例 15)	

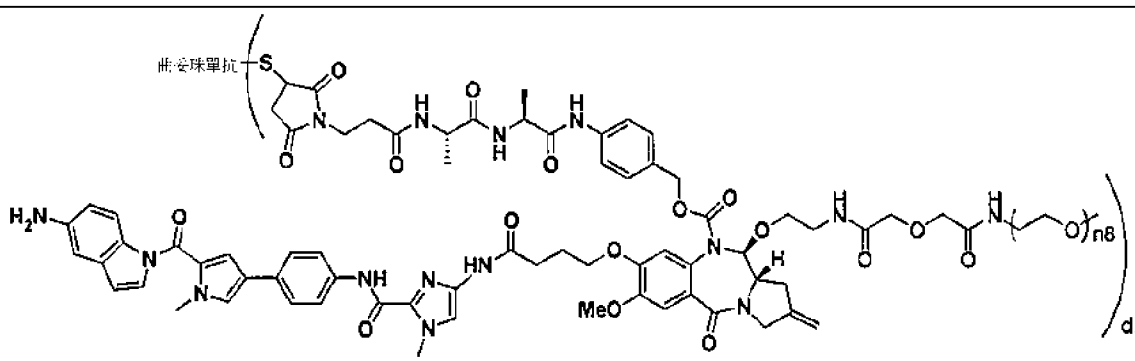
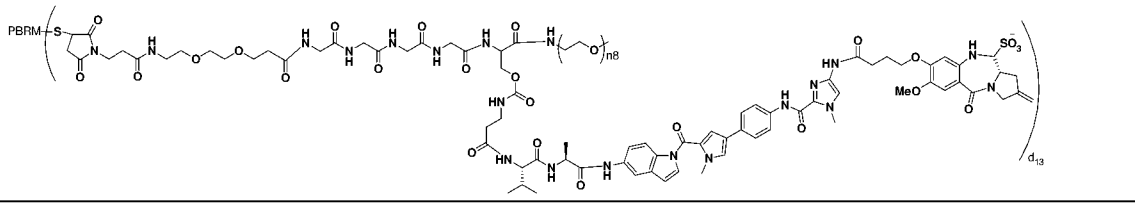
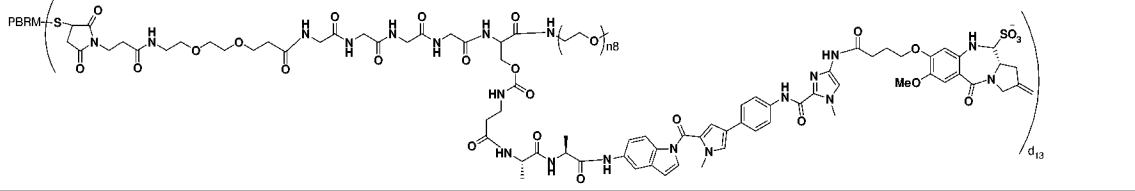
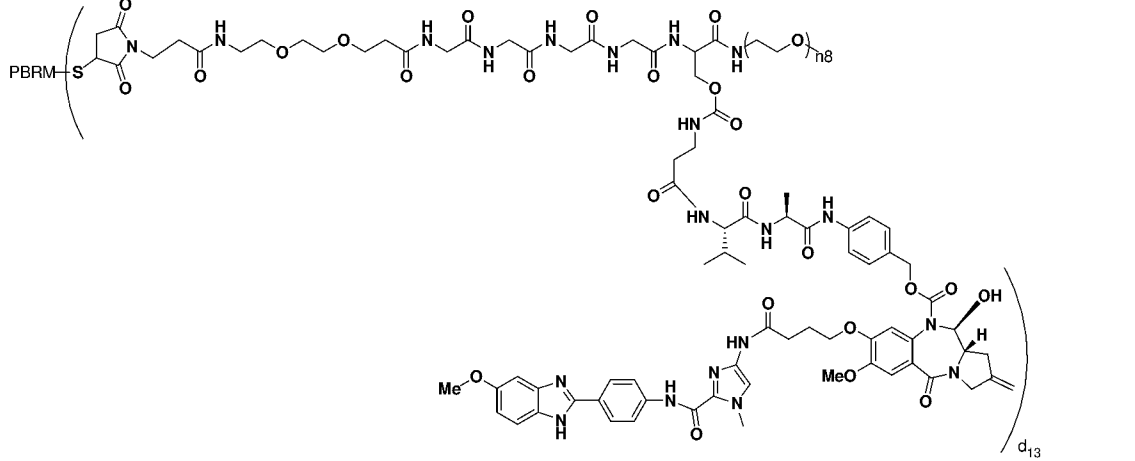
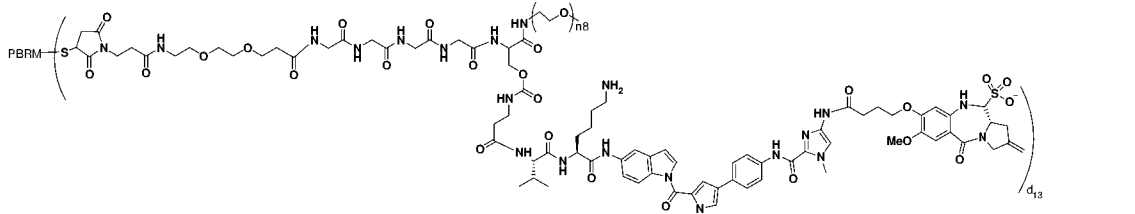
共軛物 編號	結構
共軛物 第71號 (實例 16)	
共軛物 第73號 (實例 17)	
共軛物 第73A 號 (實例 17A)	

共軛物 編號	結構
共軛物 第79號 (實例 18)	
共軛物 第86號 (實例 19)	
共軛物 第94號 (實例 20)	
共軛物 第94A 號 (實例 20A)	

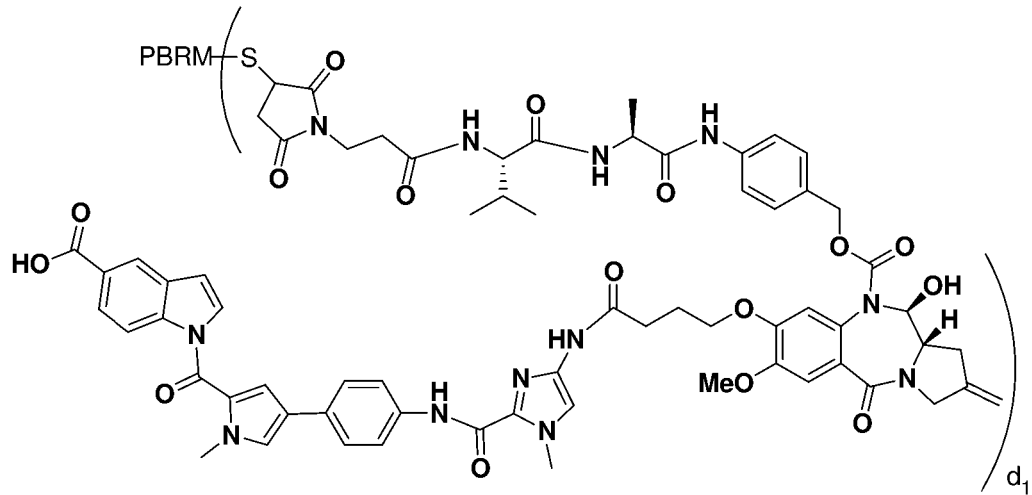
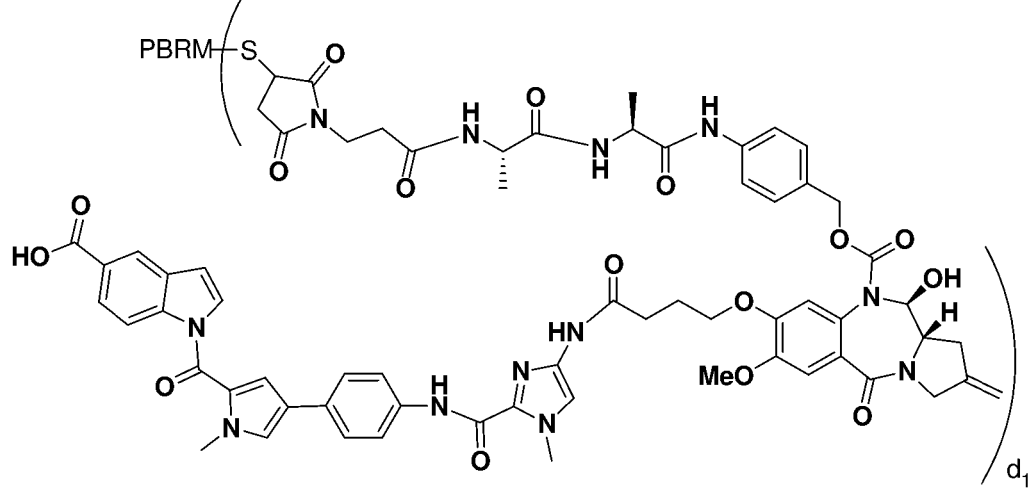
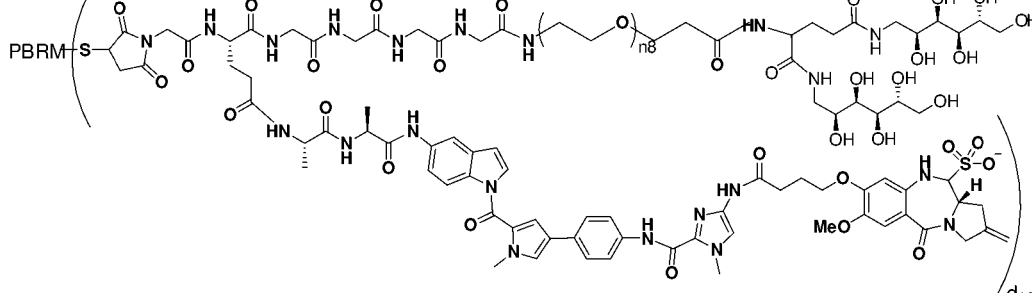
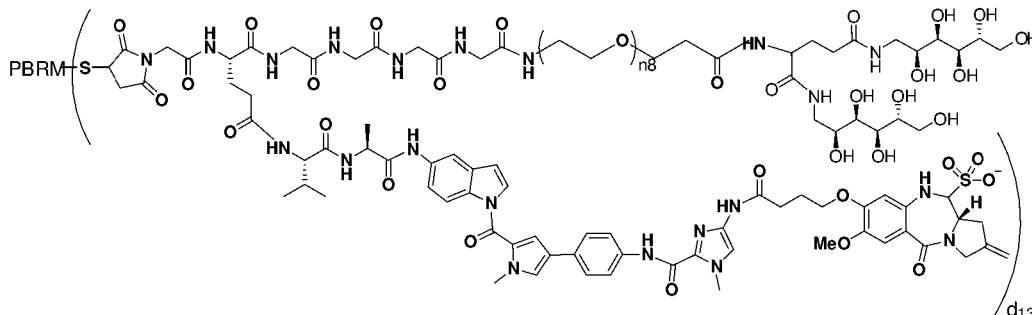
共軛物 編號	結構
共軛物 第94B 號 (實例 20B)	
共軛物 第105 號 (實例 21)	
共軛物 第112 號 (實例 22)	
共軛物 第115 號 (實例 23)	
共軛物 第119 號 (實例 24)	

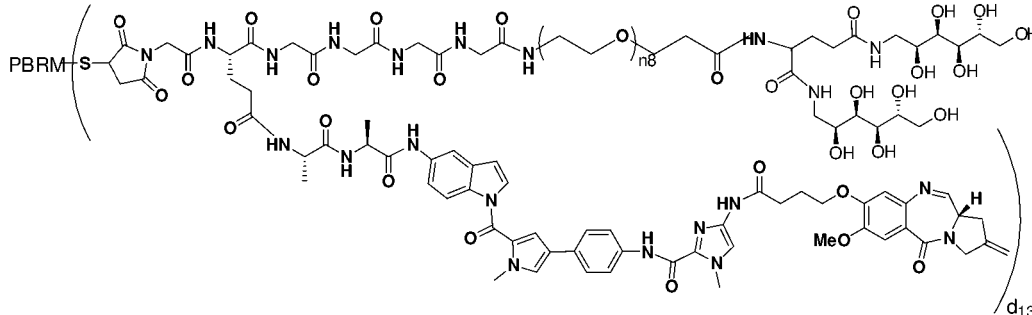
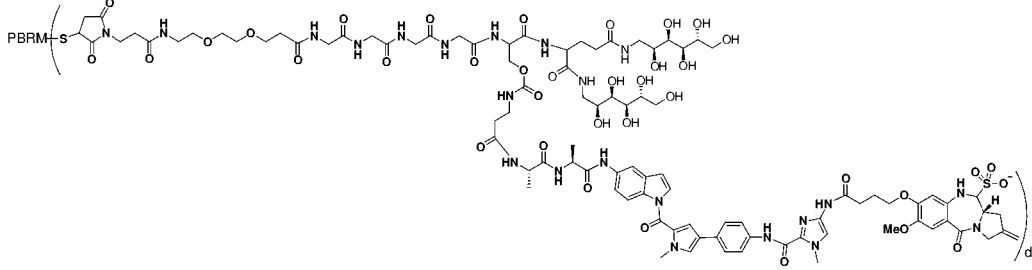
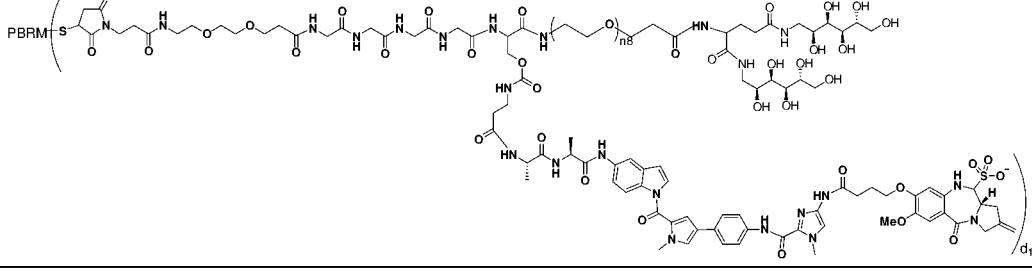
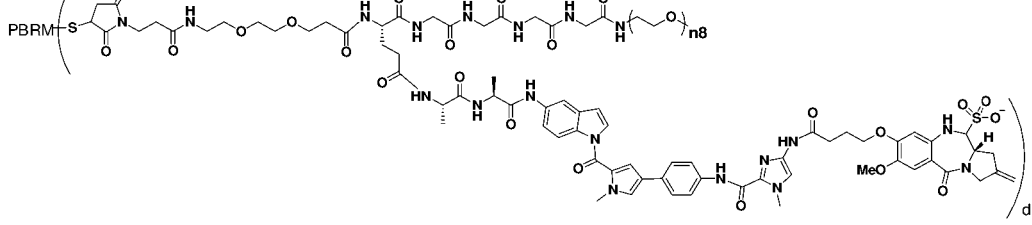
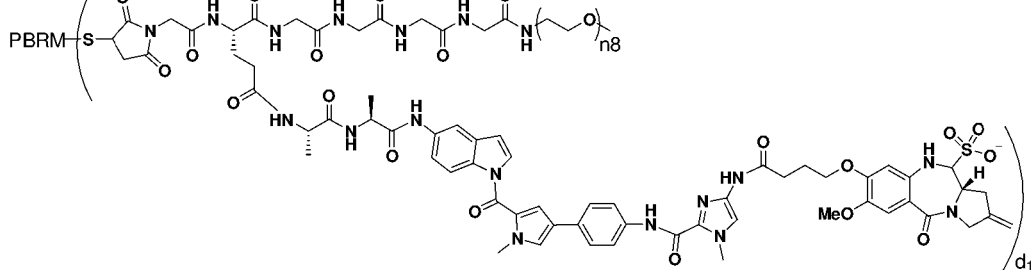
共軛物 編號	結構
共軛物 第122 號 (實例 25)	
共軛物 第130 號 (實例 26)	
共軛物 第135 號 (實例 27)	

共軛物編號	結構
共軛物第135A號 (實例27A)	
共軛物第136號 (實例28)	
共軛物第136A號 (實例28A)	

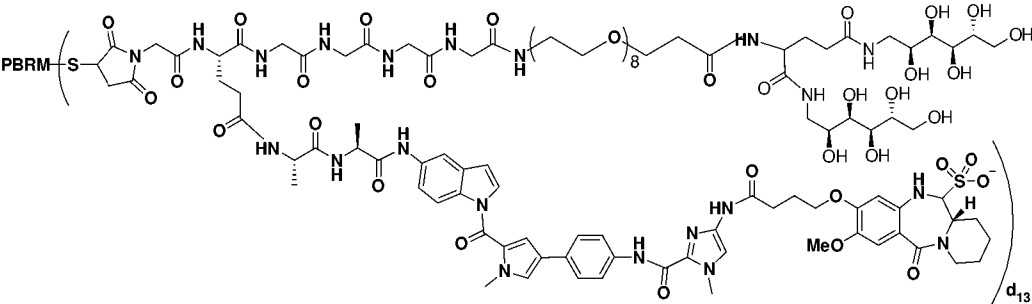
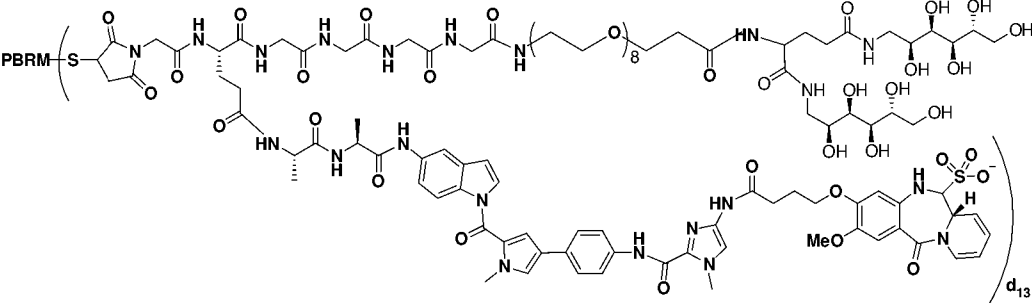
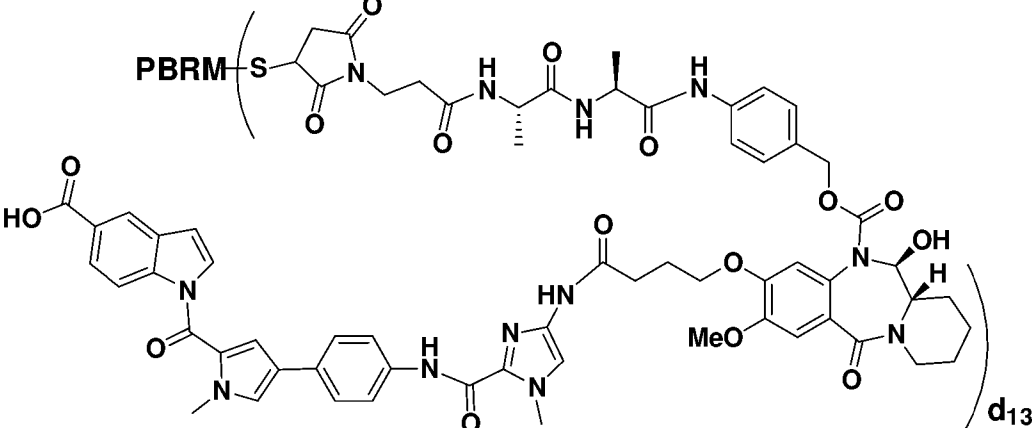
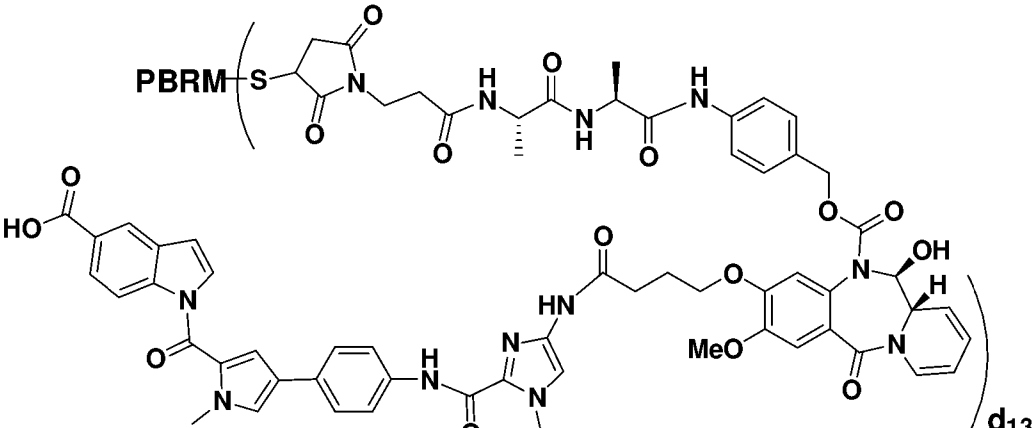
共軛物 編號	結構
	
	
	
	
	

共軛物 編號	結構

共軛物 編號	結構
	
	
	
	

共軛物 編號	結構
	
	
	
	
	

共軛物 編號	結構

共軛物 編號	結構
	
	
	
	

第 223 頁(發明說明書)

共軛物 編號	結構

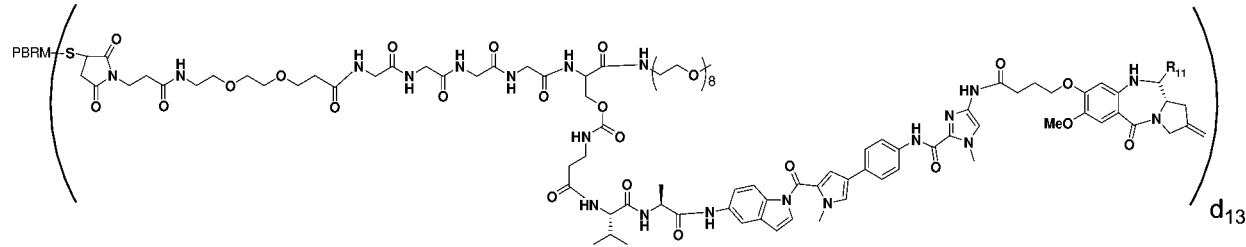
共軛物 編號	結構

其中：

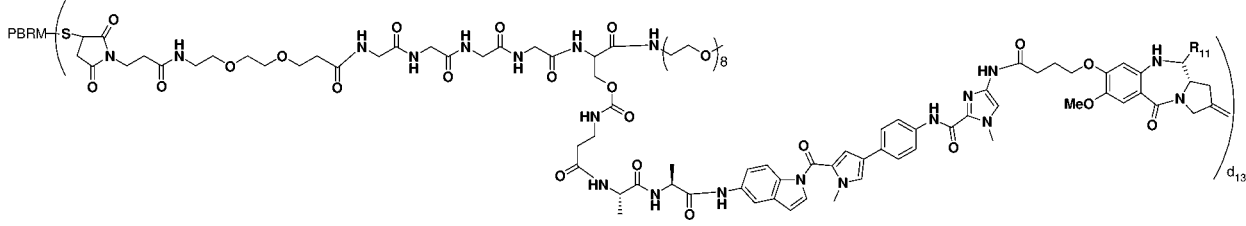
R₄₀ 係 -SO₃H 、 -COOH 、 -C(O)NH(CH₂)₂SO₃H 或 -C(O)NH(CH₂)₂COOH ；

n₈係6、8或12，且較佳地，d₁₃係3至5。

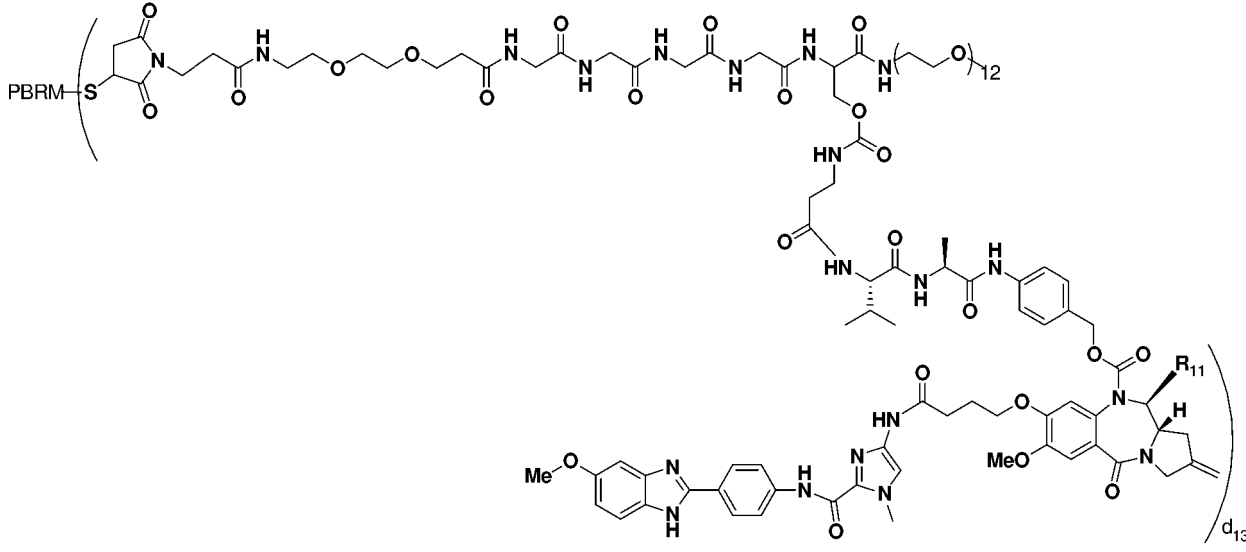
【0876】 在一些實施例中，PBD共軛物係式(XIVa)至(XIVx)中之任一者之共軛物：



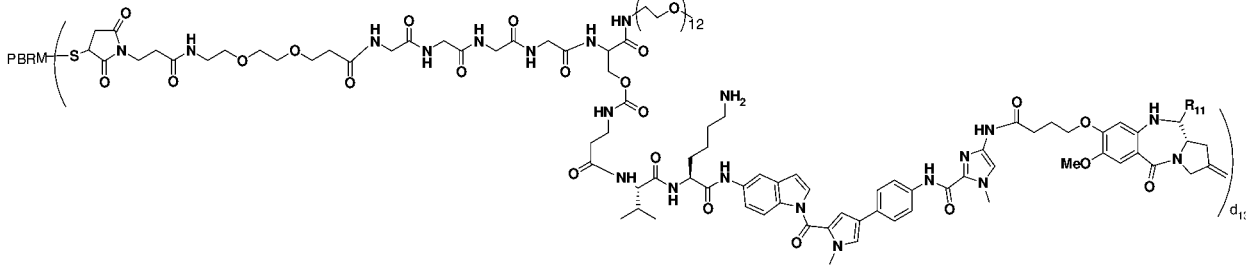
(XIVa)、



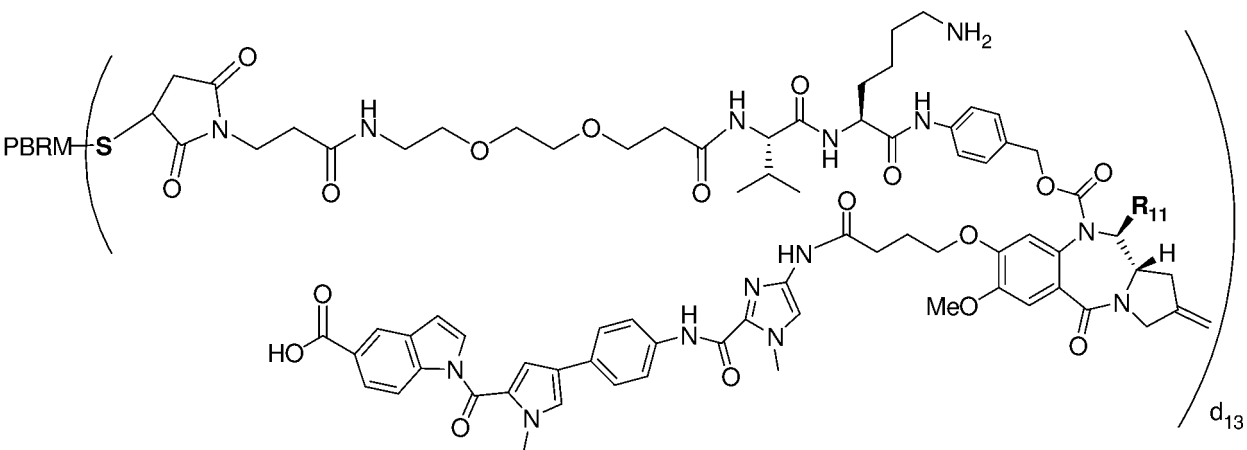
(XIVb)、



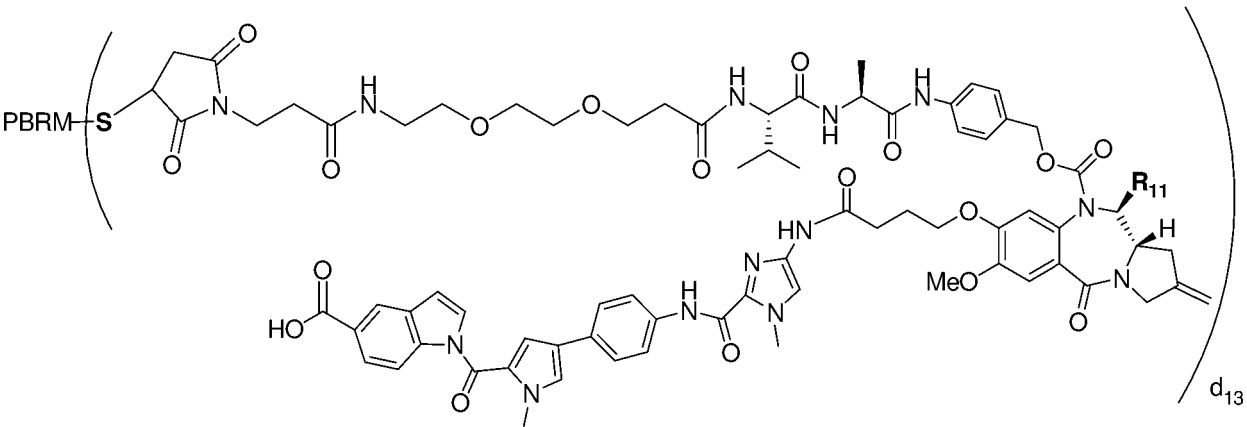
(XIVc)、



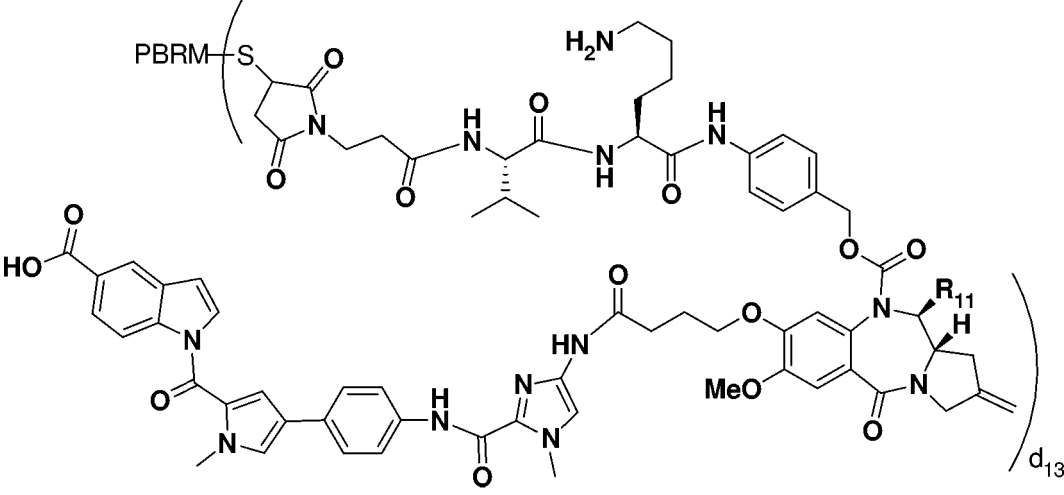
(XIVd)、



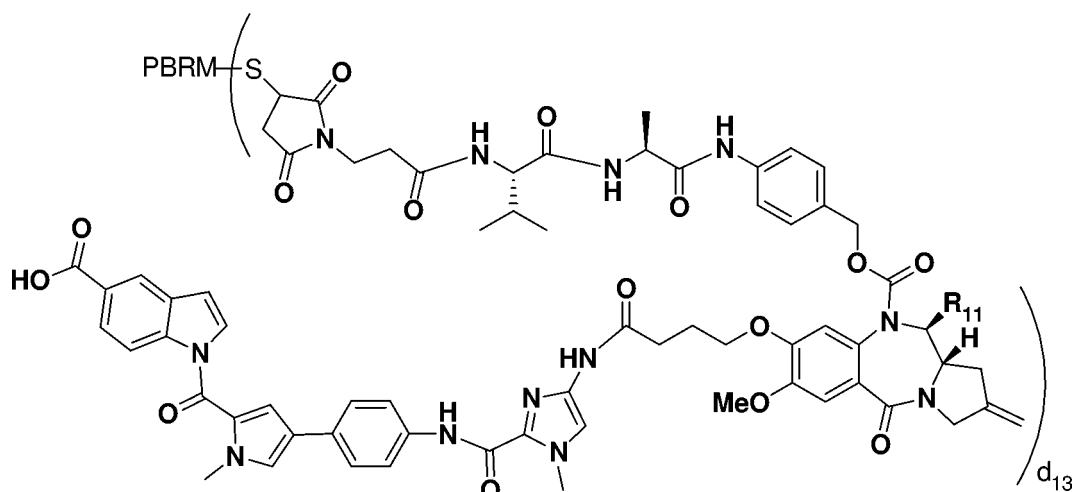
(XIVe) 、



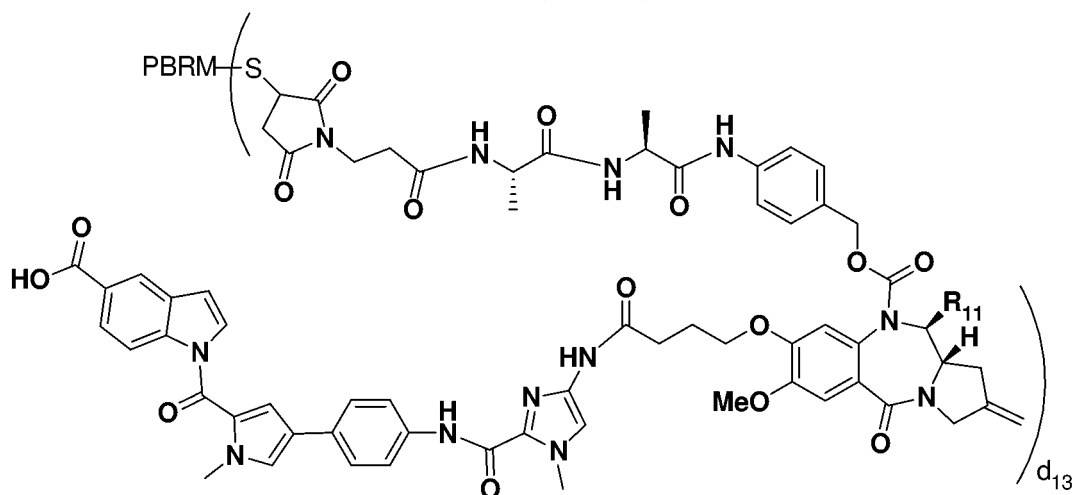
(XIVf) 、



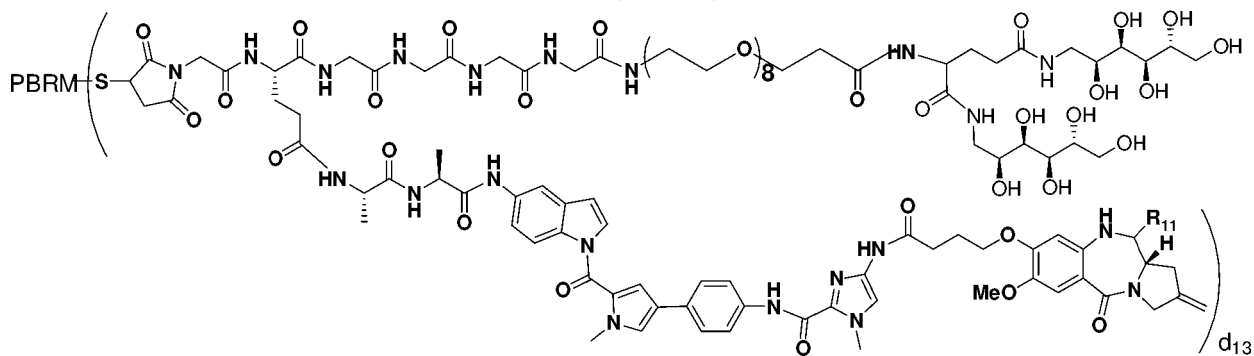
(XIVg) 、



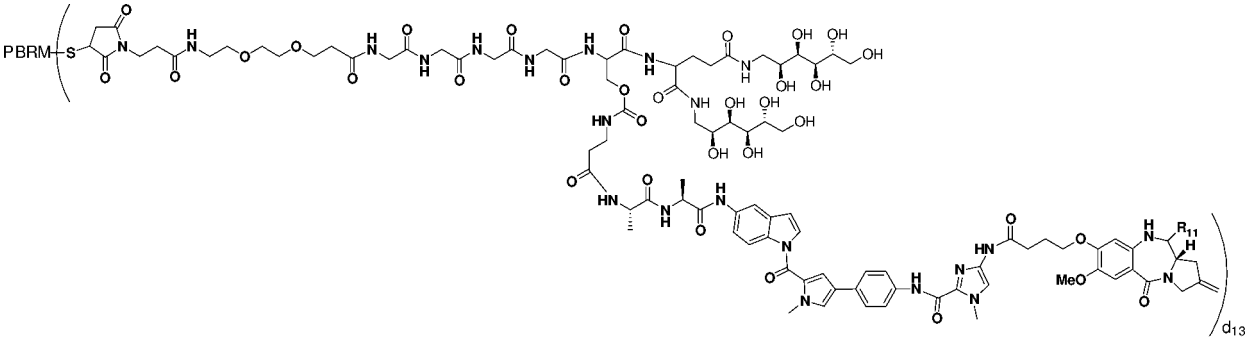
(XIVh) 、



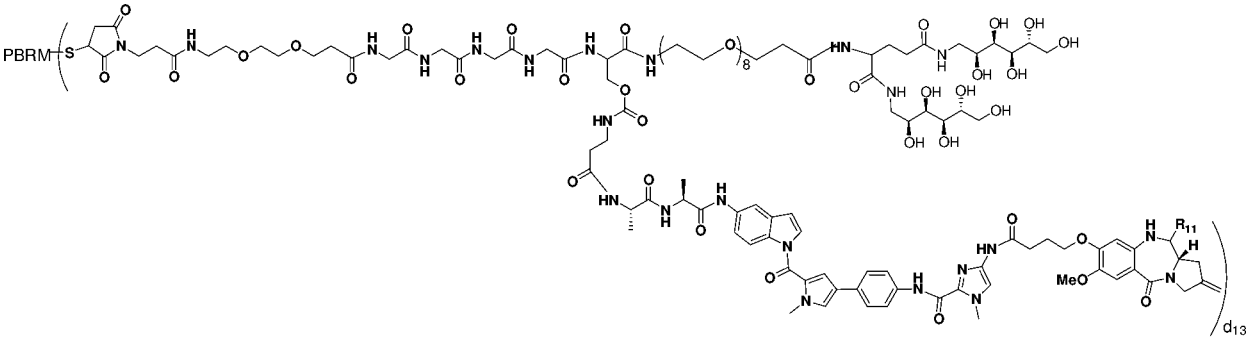
(XIVi) 、



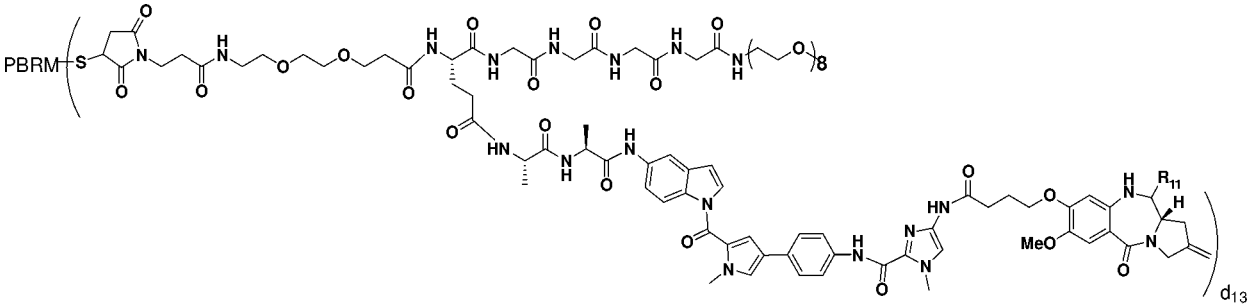
(XIVj) 、



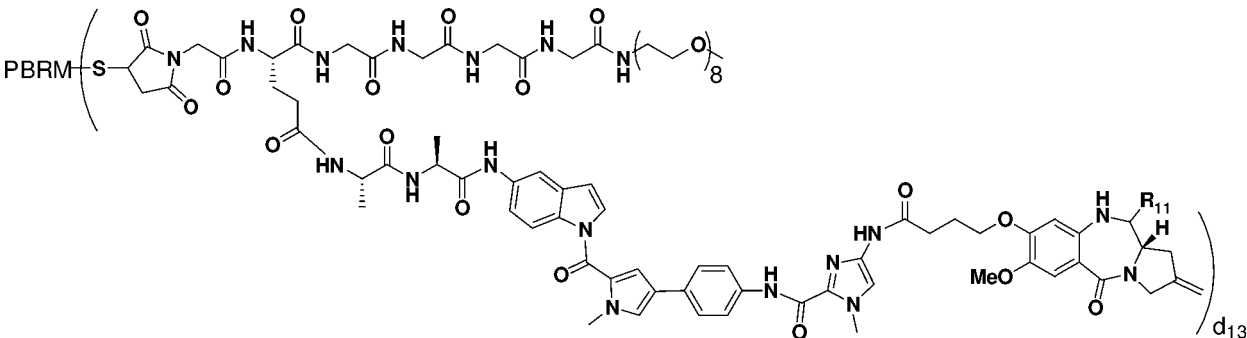
(XIVk) 、



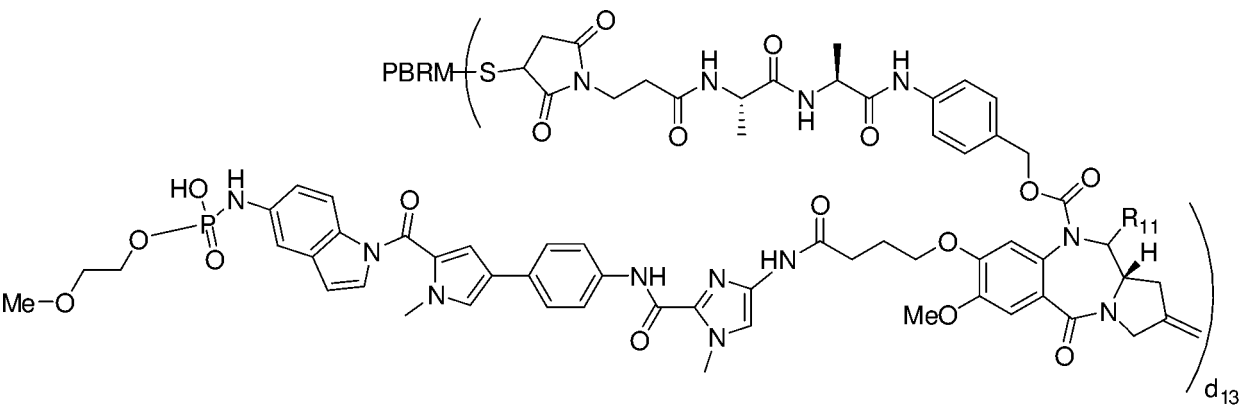
(XIVl) 、



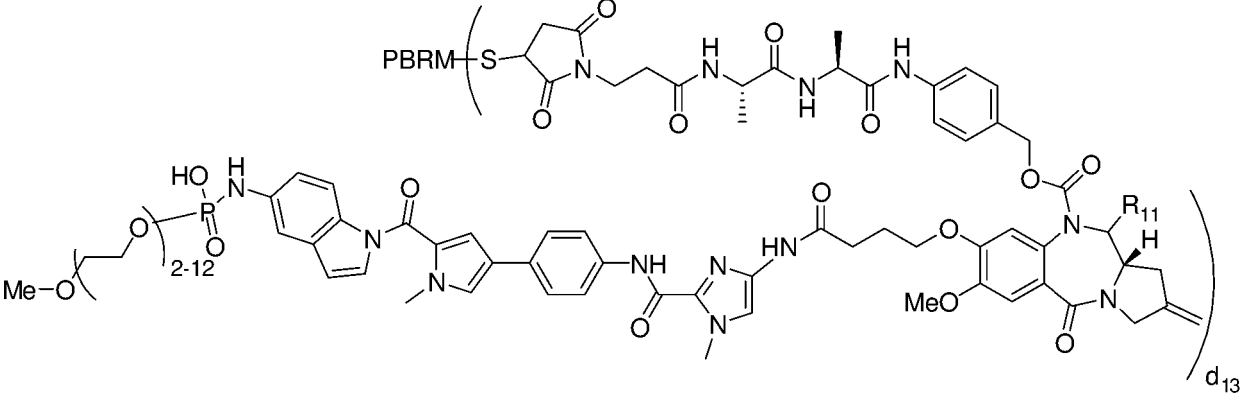
(XIVm) 、



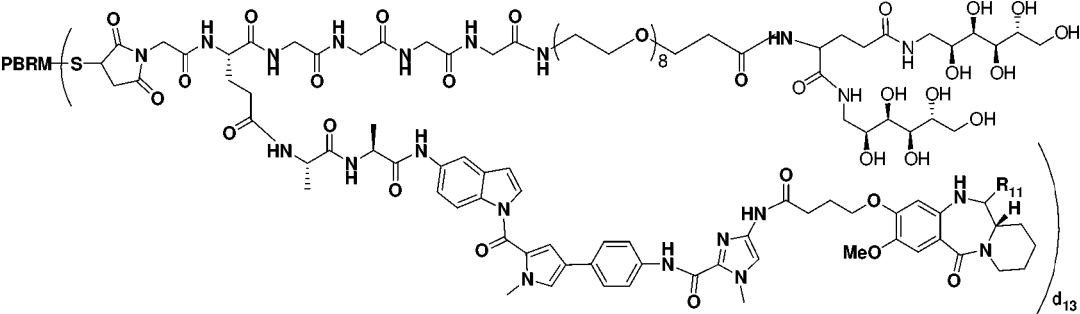
(XIVn) 、



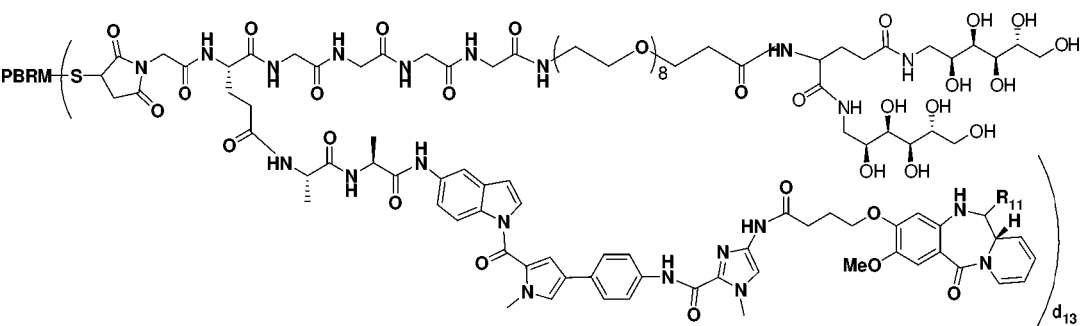
(XIVo) 、



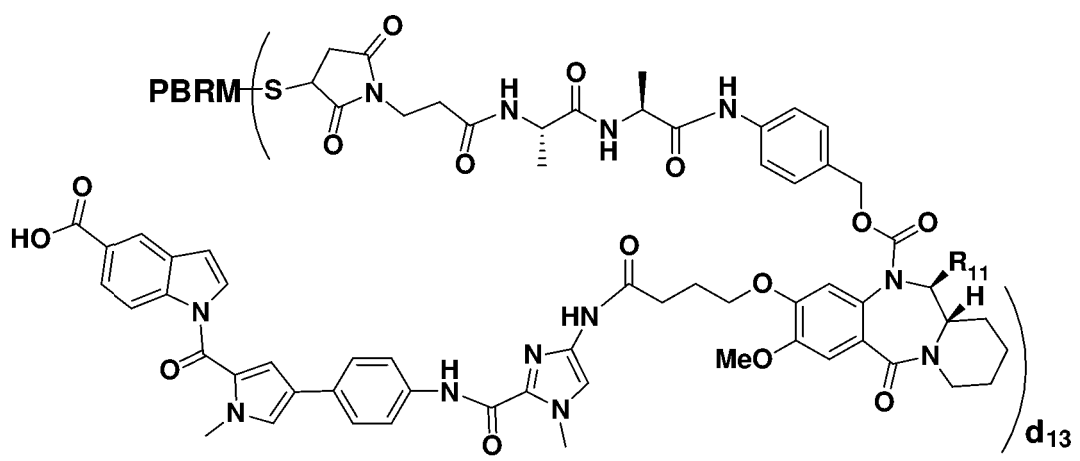
(XIVp) 、



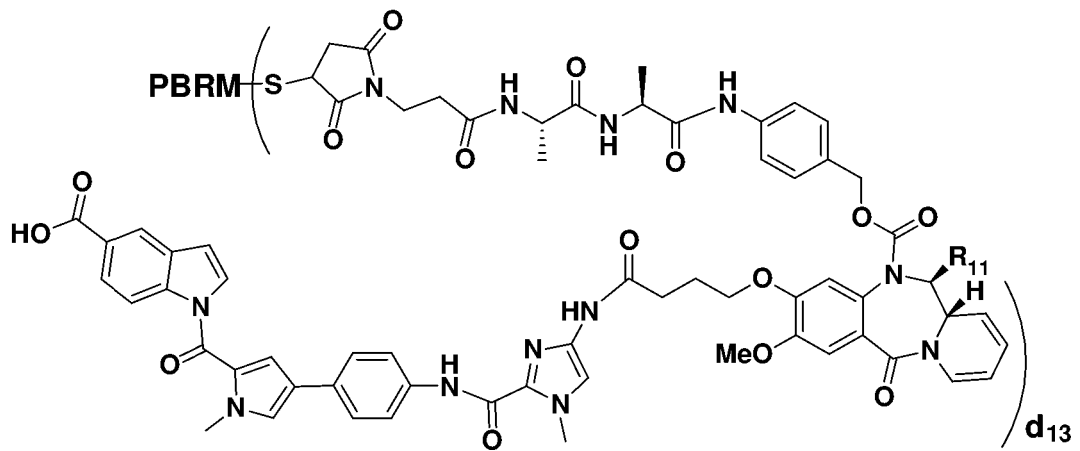
(XIVq) 、



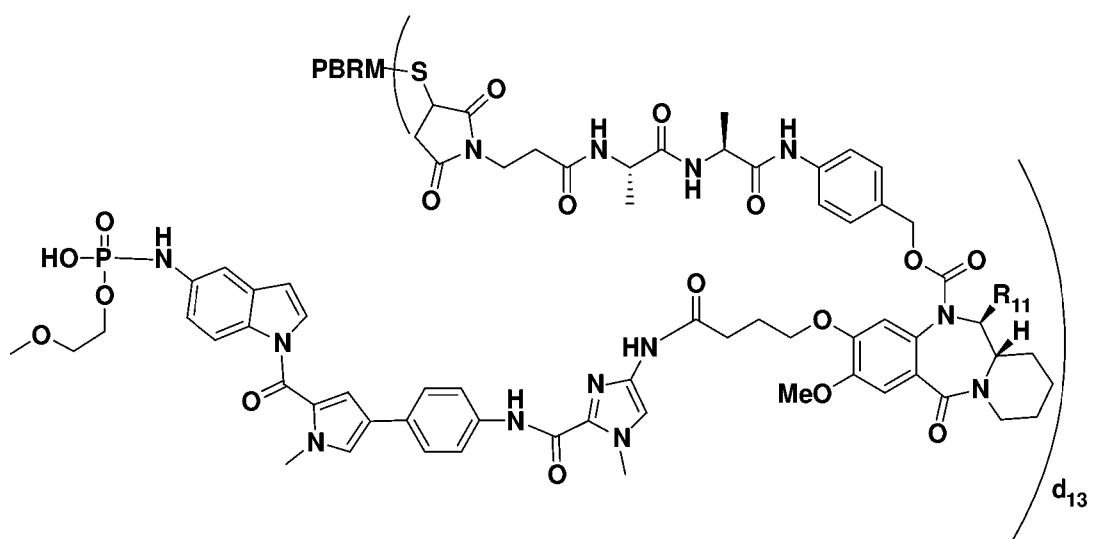
(XIVr) 、



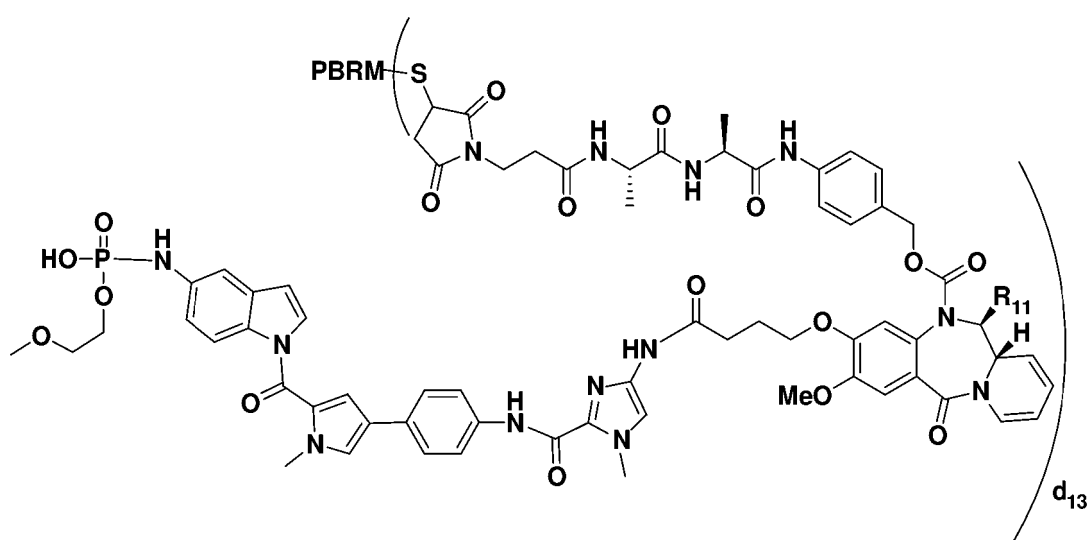
(XIVs) 、



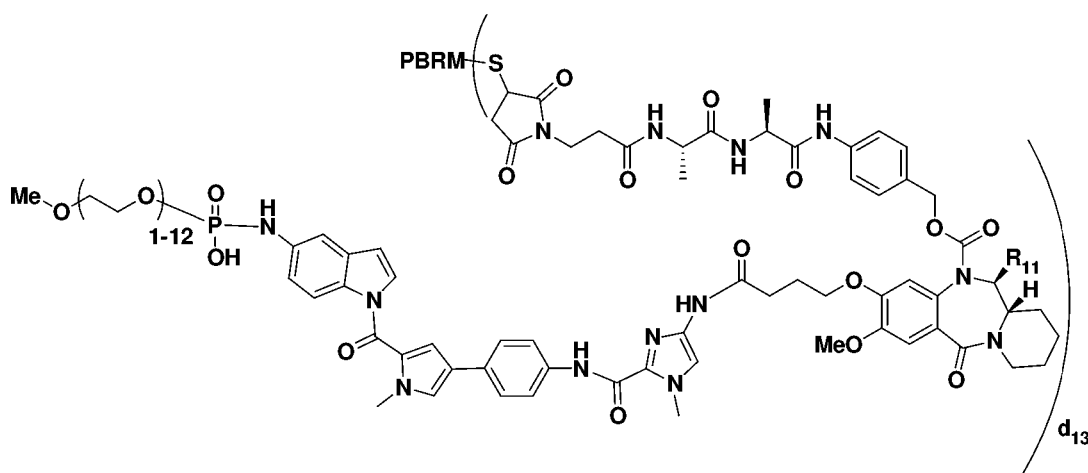
(XIVt) 、



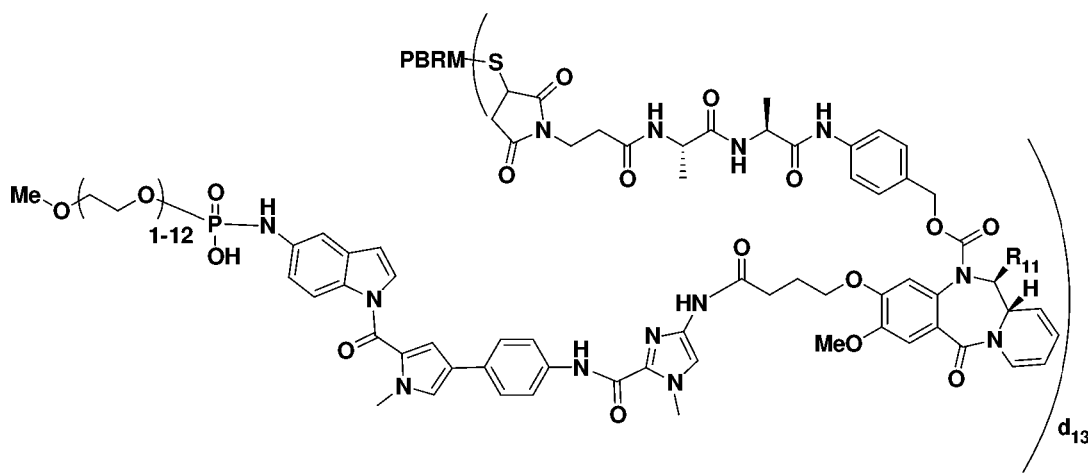
(XIVu) 、



(XIVv) 、



(XIVw) 、



(XIVx) 、

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，且較佳地，d₁₃係3至5。

【0877】 在一些實施例中，該PBD共軛物係式(XIVa)共軛物、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0878】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVa)。

【0879】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVb)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0880】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVb)。

【0881】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVc)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0882】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVc)。

【0883】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVd)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0884】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVd)。

【0885】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVe)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0886】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVe)。

【0887】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVf)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0888】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVf)。

【0889】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVg)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0890】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVg)。

【0891】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVh)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0892】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVh)。

【0893】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVi)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0894】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVi)。

【0895】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVj)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0896】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVj)。

【0897】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVk)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0898】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVk)。

【0899】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVl)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

受之鹽或溶劑合物。

【0900】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVl)。

【0901】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVm)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0902】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVm)。

【0903】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVn)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0904】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVn)。

【0905】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVo)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0906】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVo)。

【0907】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVp)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0908】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVp)。

【0909】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVq)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0910】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVq)。

【0911】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVr)、其互變

異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0912】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVr)。

【0913】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVs)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0914】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVs)。

【0915】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVt)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0916】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVt)。

【0917】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVu)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0918】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVu)。

【0919】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVv)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0920】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVv)。

【0921】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVw)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0922】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIVw)。

【0923】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIV_x)、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0924】 在一些實施例中，該PBD共軛物係具有式(XIV_x)。

【0925】 在一些實施例中，PBD共軛物之PBD藥物部分(D)顯示旁觀者殺死效應。在此等實施例中，該PBD藥物部分係高度膜可滲透，而其水解產物具有低程度的滲透性且鎖在細胞中。

【0926】 在一些實施例中，PBD共軛物之PBD藥物部分(D)不為P-gp流出泵之減數。

醫藥組合物

【0927】 亦包括包含一或多種如本文揭示之共軛物於可接受之載劑(諸如穩定劑、緩衝劑及類似物)中之醫藥組合物。該等共軛物可藉由標準方式，添加或不添加穩定劑、緩衝劑及類似物，以形成醫藥組合物而投與及引入個體中。投與可為局部(包括經眼及投與至黏膜，包括陰道及直腸遞送)、經肺(例如，藉由粉末或氣溶膠之吸入或吹入，包括藉由噴霧器)、氣管內、鼻內、表皮及透皮、經口或非經腸投與，包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌內注射或輸注或顱內，例如，鞘內或心室內投與。該等共軛物可經調配並用作用於可注射投與之無菌溶液及/或懸浮液；用於在注射/輸注之前復水之凍乾粉；局部組合物；諸如用於經口投與之錠劑、膠囊或酏劑；或用於直腸投與之栓劑，及此項技術中已知的其他組合物。

【0928】 本文描述之共軛物之醫藥組合物可與用於投與之使用說明一起包括於容器、包裝或分配器中。

【0929】 在一些實施例中，組合物亦可視需要含有多於一種針對治療中之特定適應症之活性化合物，較佳彼等不彼此產生不利影響之具有互補活性者。或者，或另外，該組合物可包含增強其功能之藥劑，諸如，例如，細胞毒性劑、細胞介素、化學治療劑或生長抑制劑。此等分子適合以針對預期目的有效之量存在於組合中。

【0930】 在一些實施例中，活性化合物(例如，本發明之共軛物或藥物)係在組合治療中投與，即，與其他藥劑組合，例如，與適用於治療病理學病症或失調症(諸如癌症、自體免疫失調症及發炎性疾病之各種形式)之治療劑組合。術語「組合」在本內文中意謂大體上共同(同時或依序)給予之藥劑。若依序給予，則在開始投與第二化合物時，兩種化合物之第一者在治療位點在有效濃度下較佳仍可偵測。

【0931】 在一些實施例中，組合治療可包括本文揭示之一或多種共軛物與一或多種額外抗體(其可與用以形成共軛物之抗體相同或為不同抗體)之共調配及/或共投與。

【0932】 在一些實施例中，組合治療可包括一或多種治療劑及/或佐劑。在某些實施例中，額外治療劑係小分子抑制劑、其他基於抗體之治療、基於多肽或肽之治療、基於核酸之治療及/或其他生物製劑。

【0933】 在某些實施例中，額外治療劑係細胞毒性劑、化學治療劑、生長抑制劑、血管生成抑制劑、PARP (聚(ADP)-核糖聚合酶)抑制劑、烷化劑、抗代謝物、抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑、細胞毒性抗生素、任何其他核酸破壞劑或免疫核查點抑制劑。在一項實施例中，用於治療癌症之治療劑包括(但不限於)鉑化合物(例如，順鉑或卡鉑)；紫杉烷(例如，紫杉醇或多西他賽)；拓撲異構酶抑制劑(例如，伊立替康或拓撲替

康)；蔥環黴素(例如，阿黴素(ADRIAMYCIN®)或脂質體阿黴素(DOXIL®))；抗代謝物(例如，吉西他濱(gemcitabine)、培美曲塞)；環磷醯胺；長春瑞濱(NAVELBINE®)；六甲蜜胺；依弗醯胺(ifosfamide)；依託泊苷；血管生成抑制劑(例如，貝伐單抗(Avastin®)、沙利多邁(thalidomide)、TNP-470、血小板因子4、干擾素或內皮抑素)；PARP抑制劑(例如，奧拉帕尼(Lynparza™))；免疫核查點抑制劑，諸如例如，靶向PD-1或PD-L之單株抗體((派姆單抗(Pembrolizumab) (Keytruda®)、阿托唑單抗(atezolizumab) (MPDL3280A)或納武單抗(Nivolumab) (Opdivo®))或CTA-4 (伊匹單抗(Yervoy®)、激酶抑制劑(例如，索拉菲尼(sorafenib)或埃羅替尼(erlotinib))、蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米(bortezomib)或卡非佐米(carfilzomib))、免疫調節劑(例如，來那度胺或IL-2)、輻射劑、ALK抑制劑(例如，克裡唑替尼(crizotinib) (Xalkori)、色瑞替尼(ceritinib) (Zykadia)、艾樂替尼(alectinib) (Alecensa)、達拉西普(dalantercept) (ACE-041)、布里加替尼(brigatinib) (AP26113)、恩曲替尼(entrectinib) (NMS-E628)、PF-06463922 TSR-011、CEP-37440及X-396)及/或其生物仿製劑及/或其組合。其他合適之藥劑包括由熟習此項技術者認為係護理標準之藥劑及/或熟習此項技術者熟知的化學治療劑。

【0934】 在一些實施例中，免疫核查點抑制劑係CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對CTLA-4之抗體。在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對CTLA-4之單株抗體。在其他實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對CTLA-4之人類或人類化抗體。在一項實施例中，該抗CTLA-4抗體阻斷CTLA-4對表現於抗原呈遞細胞上之CD80 (B7-1)及/或CD86 (B7-2)之結合。針對CTLA-4之示例性抗體包括

(但不限於)Bristol Meyers Squibb之抗CTLA-4抗體伊匹單抗(亦稱為Yervoy®、MDX-010、BMS-734016及MDX-101)；抗CTLA4抗體、來自Millipore之純系9H10；Pfizer之曲美莫單抗(CP-675,206，替昔單抗)；及來自Abcam之抗CTLA4抗體純系BNI3。

【0935】 在一些實施例中，抗CTLA-4抗體係下列專利公開案(以引用之方式併入本文中)中之任何一者揭示之抗CTLA-4抗體：WO 2001014424；WO 2004035607；US2005/0201994；EP 1212422 B1；WO2003086459；WO2012120125；WO2000037504；WO2009100140；WO200609649；WO2005092380；WO2007123737；WO2006029219；WO20100979597；WO200612168；及WO1997020574。額外之CTLA-4抗體係描述於以下中：美國專利案第5,811,097、5,855,887、6,051,227及6,984,720號；PCT公開案第WO 01/14424及WO 00/37504號；及美國公開案第2002/0039581及2002/086014號；及/或美國專利案第5,977,318、6,682,736、7,109,003及7,132,281號，以引用之方式併入本文中)。在一些實施例中，該抗CTLA-4抗體係(例如)彼等揭示於以下中者：WO 98/42752；美國專利案第6,682,736及6,207,156號；Hurwitz等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95(17): 10067-10071 (1998)；Camacho等人，J. Clin. Oncol., 22(145): 摘要號2505 (2004) (抗體CP-675206)；Mokyr等人，Cancer Res., 58:5301-5304 (1998) (以引用之方式併入本文中)。

【0936】 在一些實施例中，CTLA-4抑制劑係如WO1996040915中揭示之CTLA-4配體。

【0937】 在一些實施例中，CTLA-4抑制劑係CTLA-4表現之核酸抑制劑。在一些實施例中，抗CTLA4 RNAi分子可採取由Mello及Fire在

PCT公開案第WO 1999/032619及WO 2001/029058號；美國公開案第2003/0051263、2003/0055020、2003/0056235、2004/265839、2005/0100913、2006/0024798、2008/0050342、2008/0081373、2008/0248576，及2008/055443號；及/或美國專利案第6,506,559、7,282,564、7,538,095，及7,560,438號(以引用之方式併入本文中)中描述之分子之形式。在一些實例中，該等抗CTLA4 RNAi分子採取由Tuschl在歐洲專利案第EP 1309726號(以引用之方式併入本文中)中描述之雙股RNAi分子之形式。在一些實例中，該等抗CTLA4 RNAi分子採取由Tuschl在美國專利案第7,056,704及7,078,196號(以引用之方式併入本文中)中描述之雙股RNAi分子之形式。在一些實施例中，該CTLA4抑制劑係PCT公開案第WO2004081021號中描述之適配體。

【0938】 另外，本發明之抗CTLA4 RNAi分子可採取由Crooke在美國專利案第5,898,031、6,107,094、7,432,249，及7,432,250號及歐洲申請案第EP 0928290號(以引用之方式併入本文中)中描述之RNA分子之形式。

【0939】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對PD-L1之抗體。在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對PD-L1之單株抗體。在其他或額外實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對PD-L1之人類或人類化抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑減少一或多種免疫核查點蛋白(諸如PD-L1)之表現或活性。在另一實施例中，該免疫核查點抑制劑減少PD-1與PD-L1之間的相互作用。示例性免疫核查點抑制劑包括抗體(例如，抗PD-L1抗體)、RNAi分子(例如，抗PD-L1 RNAi)、反義分子(例如，抗PD-L1

反義RNA)、顯性陰性蛋白(例如,顯性陰性PD-L1蛋白)及小分子抑制劑。抗體包括單株抗體、人類化抗體、去免疫抗體及Ig融合蛋白。示例性抗PD-L1抗體包括純系EH12。針對PD-L1之示例性抗體包括:Genentech之MPDL3280A (RG7446);來自BioXcell之抗小鼠PD-L1抗體純系10F.9G2 (目錄號BE0101);來自Bristol Meyers Squibb之抗PD-L1單株抗體MDX-1105 (BMS-936559)及BMS-935559;MSB0010718C;小鼠抗PD-L1純系29E.2A3;及AstraZeneca之MEDI4736。在一些實施例中,該抗PD-L1抗體係下列專利公開案(以引用之方式併入本文中)中之任何一者中揭示之抗PD-L1抗體:WO2013079174;CN101104640;WO2010036959;WO2013056716;WO2007005874;WO2010089411;WO2010077634;WO2004004771;WO2006133396;WO201309906;US 20140294898;WO2013181634或WO2012145493。

【0940】 在一些實施例中,PD-L1抑制劑係PD-L1表現之核酸抑制劑。在一些實施例中,該PD-L1抑制劑係揭示於下列專利公開案(以引用之方式併入本文中)中之任何一者中:WO2011127180或WO2011000841。在一些實施例中,該PD-L1抑制劑係雷帕黴素。

【0941】 在一些實施例中,該免疫核查點抑制劑係PD-L2之抑制劑。在一些實施例中,該免疫核查點抑制劑係針對PD-L2之抗體。在一些實施例中,該免疫核查點抑制劑係針對PD-L2之單株抗體。在其他或額外實施例中,該免疫核查點抑制劑係針對PD-L2之人類或人類化抗體。在一些實施例中,該免疫核查點抑制劑減少一或多種免疫核查點蛋白(諸如PD-L2)之表現或活性。在其他實施例中,該免疫核查點抑制劑減少PD-1與PD-L2之間的相互作用。示例性免疫核查點抑制劑包括抗體(例如,抗PD-

L2抗體)、RNAi分子(例如,抗PD-L2 RNAi)、反義分子(例如,抗PD-L2反義RNA)、顯性陰性蛋白(例如,顯性陰性PD-L2蛋白)及小分子抑制劑。抗體包括單株抗體、人類化抗體、去免疫抗體及Ig融合蛋白。

【0942】 在一些實施例中,PD-L2抑制劑係GlaxoSmithKline之AMP-224 (Amplimmune)。在一些實施例中,該PD-L2抑制劑係rHIgM12B7。

【0943】 在一些實施例中,該免疫核查點抑制劑係PD-L1之抑制劑。在一些實施例中,該免疫核查點抑制劑係針對PD-1之抗體。在一些實施例中,該免疫核查點抑制劑係針對PD-1之單株抗體。在其他實施例中,該免疫核查點抑制劑係針對PD-1之人類或人類化抗體。在一些實施例中,美國專利案第7,029,674、6,808,710號;或美國專利申請案第20050250106及20050159351號中揭示之具有PD-1生物活性之抑制劑(或其配體)可用於本文提供之組合中。針對PD-1之示例性抗體包括:來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系J43 (目錄號BE0033-2);來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系RMP1-14 (目錄號BE0146);小鼠抗PD-1抗體純系EH12;Merck之MK-3475抗小鼠PD-1抗體(Keytruda®、派姆單抗、蘭布利單抗(lambrolizumab)、h409A1 1);及AnaptysBio之抗PD-1抗體,被稱為ANB011;抗體MDX-1 106 (ONO-4538);Bristol Meyers Squibb之人類IgG4單株抗體納武單抗(Opdivo®、BMS-936558、MDX1106);AstraZeneca之AMP-514,及AMP-224;及匹利珠單抗(Pidilizumab)(CT-011或hBAT-1),CureTech Ltd。

【0944】 額外之示例性抗PD-1抗體係由Goldberg等人, Blood 110(1): 186-192 (2007);Thompson等人, Clin. Cancer Res. 13(6): 1757-

1761 (2007)；及Korman等人，國際申請案第PCT/JP2006/309606號(公開案第WO 2006/121168 A1號)描述，其等中之各者係以引用之方式明確併入本文中。在一些實施例中，該抗PD-1抗體係下列專利公開案(以引用之方式併入本文中)中之任何一者中揭示之抗PD-1抗體：W0014557；WO2011110604；WO2008156712；US2012023752；WO2011110621；WO2004072286；WO2004056875；WO20100036959；WO2010029434；WO201213548；WO2002078731；WO2012145493；WO2010089411；WO2001014557；WO2013022091；WO2013019906；WO2003011911；US20140294898；及WO2010001617。

【0945】 在一些實施例中，PD-1抑制劑係如W0200914335 (以引用之方式併入本文中)中揭示之PD-1結合蛋白。

【0946】 在一些實施例中，PD-1抑制劑係如WO2013132317 (以引用之方式併入本文中)中揭示之PD-1之擬肽物抑制劑。

【0947】 在一些實施例中，PD-1抑制劑係抗小鼠PD-1 mAb：純系J43，BioXCell (West Lebanon, N.H.)。

【0948】 在一些實施例中，PD-1抑制劑係用於治療某些惡性腫瘤之臨床研究中測試之PD-L1蛋白、PD-L2蛋白或片段，及抗體MDX-1 106 (ONO-4538) (Brahmer等人，J Clin Oncol. 2010 28(19): 3167-75, Epub 2010 Jun. 1)。如上文討論，其他阻斷抗體可由熟習技工基於PD-1與PD-L1/PD-L2之間的相互作用之已知域容易地識別及製備。在一些實施例中，對應於PD-1或PD-L1/PD-L2之IgV區域(或對應於此區域之一部分)之肽可用作抗原以使用此項技術中熟知的方法開發阻斷抗體。

【0949】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係IDO1之抑制劑。

在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對IDO1之小分子。針對IDO1之示例性小分子包括：Incyte之INCB024360、NSC-721782 (亦稱為1-甲基-D-色胺酸)及Bristol Meyers Squibb之F001287。

【0950】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係LAG3 (CD223)之抑制劑。在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對LAG3之抗體。在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對LAG3之單株抗體。在其他或額外實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對LAG3之人類或人類化抗體。在額外之實施例中，針對LAG3之抗體阻斷LAG3與主要組織相容性複合物(MHC) II類分子之相互作用。針對LAG3之示例性抗體包括：來自eBioscience之抗Lag-3抗體純系eBioC9B7W (C9B7W)；來自LifeSpan Biosciences之抗Lag3抗體LS-B2237；來自Immutep之IMP321 (ImmuFact)；抗Lag3抗體BMS-986016；及LAG-3嵌合抗體A9H12。在一些實施例中，該抗LAG3抗體係下列專利公開案(以引用之方式併入本文中)中之任何一者中揭示之抗LAG3抗體：WO2010019570；WO2008132601；或WO2004078928。

【0951】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對TIM3 (亦稱為HAVCR2)之抗體。在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對TIM3之單株抗體。在其他或額外實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對TIM3之人類或人類化抗體。在額外之實施例中，針對TIM3之抗體阻斷TIM3與半乳凝素-9 (Gal9)之相互作用。在一些實施例中，該抗TIM3抗體係下列專利公開案(以引用之方式併入本文中)中之任何一者中揭示之抗TIM3抗體：WO2013006490；WO201155607；WO2011159877；或WO200117057。在另一實施例中，TIM3抑制劑係WO2009052623中揭示

之TIM3抑制劑。

【0952】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對B7-H3之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係MGA271。

【0953】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對MR之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係利麗單抗(Lirilumab) (IPH2101)。在一些實施例中，針對MR之抗體阻斷KIR與HLA之相互作用。

【0954】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對CD137 (亦稱為4-1BB或TNFRSF9)之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係烏瑞魯單抗(urelumab) (BMS-663513, Bristol Meyers Squibb)、PF-05082566 (抗4-1BB, PF-2566, Pfizer)或XmAb-5592 (Xencor)。在一項實施例中，抗CD137抗體係美國公開申請案第US 2005/0095244號中揭示之抗體；已發證之美國專利案第7,288,638號中揭示之抗體(諸如20H4.9-IgG4 [1007或BMS-663513]或20H4.9-IgG1 [BMS-663031])；已發證之美國專利案第6,887,673號中揭示之抗體[4E9或BMS-554271]；已發證之美國專利案第7,214,493號中揭示之抗體；已發證之美國專利案第6,303,121號中揭示之抗體；已發證之美國專利案第6,569,997號中揭示之抗體；已發證之美國專利案第6,905,685號中揭示之抗體；已發證之美國專利案第6,355,476號中揭示之抗體；已發證之美國專利案第6,362,325號中揭示之抗體[1D8或BMS-469492；3H3或BMS-469497；或3E1]；已發證之美國專利案第6,974,863號中揭示之抗體(諸如53A2)；或已發證之美國專利案第6,210,669號中揭示之抗體(諸如1D8、3B8或3E1)。在另一實施例中，該免疫核查點抑制劑係WO 2014036412中揭示者。在另一實施例中，針

對CD137之抗體阻斷CD137與CD137L之相互作用。

【0955】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對PS之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係巴維昔單抗。

【0956】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對CD52之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係阿崙單抗。

【0957】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對CD30之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係貝倫妥單抗維多汀 (brentuximab vedotin)。在另一實施例中，針對CD30之抗體阻斷CD30與CD30L之相互作用。

【0958】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對CD33之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係吉妥單抗奧佐米星 (gemtuzumab ozogamicin)。

【0959】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對CD20之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係替伊莫單抗噻西坦 (ibritumomab tiuxetan)。在另一實施例中，該免疫核查點抑制劑係阿法單抗。在另一實施例中，該免疫核查點抑制劑係利妥昔單抗。在另一實施例中，該免疫核查點抑制劑係托西莫單抗。

【0960】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對CD27 (亦稱為TNFRSF7)之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係CDX-1127 (Celldex Therapeutics)。在另一實施例中，針對CD27之抗體阻斷CD27與CD70之相互作用。

【0961】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對OX40 (亦稱為TNFRSF4或CD134)之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係

抗OX40小鼠IgG。在另一實施例中，針對OX40之抗體阻斷OX40與OX40L之相互作用。

【0962】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對糖皮質激素誘導之腫瘤壞死因子受體(GITR)之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係TRX518 (GITR, Inc.)。在另一實施例中，針對GITR之抗體阻斷GITR與GITRL之相互作用。

【0963】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對可誘導T細胞共刺激因子(ICOS，亦稱為CD278)之抗體。在一項實施例中，該免疫核查點抑制劑係MEDI570 (MedImmune, LLC)或AMG557 (Amgen)。在另一實施例中，針對ICOS之抗體阻斷ICOS與ICOSL及/或B7-H2之相互作用。

【0964】 在一些實施例中，該免疫核查點抑制劑係針對BTLA (CD272)、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2或SLAM之抑制劑。如本文別處之描述，免疫核查點抑制劑可為一種或多種結合蛋白、結合至免疫核查點分子之抗體(或其片段或變體)、下調免疫核查點分子之表現之核酸或結合至免疫核查點分子之任何其他分子(即，小有機分子、擬肽物、適配體等)。在一些實例中，BTLA (CD272)之抑制劑係HVEM。在一些實例中，CD160之抑制劑係HVEM。在一些實例中，2B4之抑制劑係CD48。在一些實例中，LAIR1之抑制劑係膠原。在一些實例中，TIGHT之抑制劑係CD112、CD113或CD155。在一些實例中，CD28之抑制劑係CD80或CD86。在一些實例中，LIGHT之抑制劑係HVEM。在一些實例中，DR3之抑制劑係TL1A。在一些實例中，CD226之抑制劑係CD155或CD112。在一些實例中，CD2之抑制劑係

CD48或CD58。在一些實例中，SLAM係自我抑制且SLAM之抑制劑為SLAM。

【0965】 在某些實施例中，免疫核查點抑制劑抑制核查點蛋白，其包括(但不限於) CTLA4 (細胞毒性T-淋巴細胞抗原4，亦稱為CD152)、PD-L1 (程序性細胞死亡1配體1，亦稱為CD274)、PDL2程序性細胞死亡蛋白2)、PD-1 (程序性細胞死亡蛋白1，亦稱為CD279)、B-7家族配體(B7-H1、B7-H3、B7-H4) BTLA (B及T淋巴細胞弱化子，亦稱為CD272)、HVEM、TIM3 (T細胞膜蛋白3)、GAL9、LAG-3 (淋巴細胞活化基因-3；CD223)、VISTA、KIR (殺手免疫球蛋白受體)、2B4 (亦稱為CD244)、CD160、CGEN-15049、CHK1 (核查點激酶1)、CHK2 (核查點激酶2)、A2aR (腺苷酸A2a受體)、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD226、CD276、DR3、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1 (吡啶胺2,3-二氧酶1)、IDO2 (吡啶胺2,3-二氧酶2)、ICOS (可誘導T細胞共刺激因子)、LAIR1、LIGHT (亦稱為TNFSF14，TNF家族成員)、MARCO (具有膠原結構之巨噬細胞受體)、OX40 (亦稱為腫瘤壞死因子受體超家族，成員4，TNFRSF4，及CD134)及其配體OX40L (CD252)、SLAM、TIGHT、VTCN1或其組合。

【0966】 在某些實施例中，免疫核查點抑制劑與核查點蛋白之配體相互作用，該核查點蛋白包含CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7家族配體、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD226、CD276、DR3、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (可誘導T細胞共

刺激因子)、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有膠原結構之巨噬細胞受體)、OX-40、SLAM、TIGHT、VTCN1或其組合。

【0967】 在某些實施例中，免疫核查點抑制劑抑制核查點蛋白(包含CTLA-4、PDL1、PD1或其組合)。

【0968】 在某些實施例中，免疫核查點抑制劑抑制核查點蛋白(包含CTLA-4及PD1或其組合)。

【0969】 在某些實施例中，免疫核查點抑制劑包含派姆單抗(MK-3475)、納武單抗(BMS-936558)、匹利珠單抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1 105、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、MPDL3280A、BMS-936559、IPH2101、TSR-042、TSR-022、伊匹單抗、利麗單抗、阿托唑單抗、阿利庫單抗(avelumab)、曲美莫單抗或其組合。

【0970】 在某些實施例中，該免疫核查點抑制劑係納武單抗(BMS-936558)、伊匹單抗、派姆單抗、阿托唑單抗、曲美莫單抗、德瓦魯單抗、阿利庫單抗或其組合。

【0971】 在某些實施例中，該免疫核查點抑制劑係派姆單抗。

【0972】 醫藥組合物或調配物係指呈適用於投與(例如，全身投與)至細胞或個體(包括，例如人類)中之形式之組合物或調配物。合適之形式部分取決於用途或進入途徑，例如經口、吸入、透皮或藉由注射/輸注。此等形式不應阻止組合物或調配物達到靶細胞(即，需遞送藥物之細胞)。在一些實施例中，注射至血流內之醫藥組合物應為可溶的。其他因素已為此項技術中已知，且包括諸如毒性及阻止組合物或調配物發揮其效應之形式之考量。

【0973】 「全身投與」意謂共軛物在血流中之活體內全身吸收或聚

集，接著分佈於整個身體。導致全身吸收之投與途徑包括(但不限於)：靜脈內、皮下、腹膜內、吸入、經口、肺內及肌內。此等投與途徑中之各者將該等共軛物曝露於可觸及之病變組織。已顯示活性劑進入循環內之速率隨分子量或尺寸而變化。本發明之共軛物之用途可將藥物定位遞送於某些細胞中，諸如經由PBRM之特異性遞送於癌細胞中。

【0974】 「醫藥上可接受之調配物」意謂容許將該等共軛物有效分佈於最適合其等所需活性之身體位置中之組合物或調配物。在一項實施例中，有效遞送發生在由網狀內皮組織系統或產生脫靶結合(其可導致效用或毒性減小)進行清除之前。適用於與共軛物調配之藥劑之非限制性實例包括：P-醣蛋白抑制劑(諸如Pluronic P85)，其等可增強活性劑進入CNS內；生物可降解聚合物，諸如用於在腦內移植後緩釋遞送之聚(DL-乳酸交酯-共乙交酯)微球；及負載奈米顆粒，諸如彼等由聚氰基丙烯酸丁酯製成者，其等可跨血腦屏障遞送活性劑且可改變神經元攝取機制。

【0975】 本文亦包括經製備用於儲存或投與之醫藥組合物，其等包括含於醫藥上可接受之載劑或稀釋劑中之醫藥有效量之所需共軛物。用於治療用途之可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑已為醫藥領域中熟知。在一些實施例中，可提供緩衝劑、防腐劑、增積劑、分散劑、穩定劑、染料。另外，可使用抗氧化劑及懸浮劑。合適之載劑、稀釋劑及/或賦形劑之實例包括(但不限於)：(1)杜爾貝科磷酸鹽緩衝鹽水，pH約6.5，其將含有約1 mg/ml至25 mg/ml人血清白蛋白，(2) 0.9%鹽水(0.9% w/v NaCl)，及(3) 5% (w/v)右旋糖。

【0976】 如本文使用，術語「醫藥上有效量」係指醫藥製劑治療、改善或預防已經識別之疾病或病症，或顯示可偵測之治療或抑制效應之

量。該效應可藉由此項技術中已知的任何分析方法偵測。用於個體之精確有效量將取決於該個體之體重、尺寸及健康；病症之性質及程度；及經選擇用於投與之治療劑或治療劑之組合。用於給定狀況之醫藥上有效量可藉由臨床醫師之技能及判斷內之例行實驗確定。在一較佳態樣中，該疾病或病症可經由基因沉默治療。

【0977】就任何共軛物而言，醫藥上有效量最初可在(例如)腫瘤細胞之細胞培養分析中，或在動物模型(通常大鼠、小鼠、兔、狗或豬)中進行評估。該動物模型亦可用以測定投與之適當濃度範圍及途徑。然後，此等資訊可用以確定適用於在人類中投與之劑量及途徑。治療/預防效用及毒性可藉由標準醫藥程序在細胞培養或實驗動物中測定，例如，ED₅₀ (在50%之群體中治療有效之劑量)及LD₅₀ (對50%之群體致死之劑量)。毒性與治療效應之間的劑量比率係治療指數，且其可表示為比率LD₅₀/ED₅₀。以顯示大治療指數之醫藥組合物較佳。劑量可取決於採用之劑型、病患之敏感性及投與途徑而在此範圍內變化。

【0978】在一些實施例中，可使用Cell titer Glo評估藥物或其衍生物、藥物-共軛物或PBRM-藥物共軛物抑制數種細胞系中之腫瘤生長之能力。劑量反應曲線可使用SoftMax Pro軟體產生及IC₅₀值可判定自四參數曲線擬合。採用之細胞系可包括彼等為PBRM之標靶之細胞系及不為測試共軛物中所含之PBRM之標靶之對照細胞系。

【0979】在一項實施例中，共軛物係經調配用於藉由注射(包括使用習知插管技術或輸注)進行非經腸投與。用於注射之調配物可以單位劑型呈現，例如，與經添加之防腐劑一起含於安瓿或多劑量容器中。共軛物可含於無菌介質以非經腸形式投與。取決於使用之媒劑及濃度，可將共軛物

懸浮或溶解於媒劑中。有利地，可將佐劑(諸如局部麻醉劑、防腐劑及緩衝劑)溶解於媒劑中。如本文使用之術語「非經腸」包括經皮、皮下、血管內(例如，靜脈內)、肌內或鞘內注射或輸注技術及類似途徑。另外，提供包含共軛物及醫藥上可接受之載劑之醫藥調配物。該等共軛物中之一或多者可與一或多種非毒性醫藥上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或佐劑及視需要其他活性成分共同存在。

【0980】 無菌可注射製劑亦可為在非毒性親代可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如，呈於1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受之媒劑及溶劑係水、林格溶液及等滲氯化鈉溶液。另外，無菌固定油習知用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用溫和固定油，包括合成之單甘油酯或二甘油酯。另外，發現脂肪酸(諸如油酸)可用於可注射之製劑中。

【0981】 本文描述之共軛物及組合物可以適當之形式投與，較佳非經腸投與，更佳靜脈內。就非經腸投與而言，共軛物或組合物可為無菌水溶液或無菌非水溶液、懸浮液或乳液。丙二醇、植物油及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)可用作溶劑或媒劑。組合物亦可含有佐劑、乳化劑或分散劑。

【0982】 每天每公斤體重約0.001 mg與約140 mg之間級別之劑量程度係適用於治療上文表示之病症(在每天每個體約0.05 mg與約7 g之間)。在一些實施例中，向病患投與之劑量係在約0.001 mg/kg至約100 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，向病患投與之劑量係在約0.01 mg/kg至約15 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，向病患投與之劑量係在約0.1 mg/kg與約15 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，向病患投與之劑量

係在約0.1 mg/kg與約20 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，投與之劑量係在約0.1 mg/kg至約5 mg/kg或約0.1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，投與之劑量係在約1 mg/kg至約15 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，投與之劑量係在約1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重之間。可與載劑材料組合以產生單一劑型之共軛物之量取決於治療之宿主及特定投與模式而變化。劑量單位形式可一般含有在約0.001 mg與約100 mg之間；在約0.01 mg與約75 mg之間；或在約0.01 mg與約50 mg之間；或在約0.01 mg與約25 mg之間的共軛物。

【0983】 就靜脈內投與而言，劑量程度可包含前述段落中描述之範圍，或自每kg動物體重約0.01至約200 mg之共軛物。在一項態樣中，組合物可包括自每kg動物體重約1至約100 mg之共軛物。在另一態樣中，投與之量將在自約0.1至約25 mg化合物/kg體重之範圍內。

【0984】 在一些實施例中，共軛物可如下投與。共軛物可每天給予，歷時約5天，每天i.v.推注，歷時約5天，或連續輸注，歷時約5天。

【0985】 或者，共軛物可每週一次投與，歷時六週或更久。作為另一選擇，共軛物可每兩週一次或每三週一次投與。推注劑量係以其中可添加約5至約10 ml人血清白蛋白之約50至約400 ml生理鹽水給予。連續輸注係每24小時週期以其中可添加約25至約50 ml人血清白蛋白之約250至約500 ml生理鹽水給予。

【0986】 在一些實施例中，治療後約一週至約四週，病患可接受第二療程之治療。關於投與途徑、賦形劑、稀釋劑、劑量及次數之具體臨床方案可由熟習技工根據臨床情況證明確定。

【0987】 在其他實施例中，治療有效量可基於另一固定時間表提

供，即，每天、每週、每月或每年，或基於不固定時間表以變化之投與日、週、月等。或者，待投與之治療有效量可變化。在一項實施例中，用於第一劑量之治療有效量係高於用於後續劑量中之一或多者之治療有效量。在另一實施例中，用於第一劑量之治療有效量係低於用於後續劑量中之一或多者之治療有效量。相等劑量可在各種時間週期內投與，包括(但不限於)約每2小時、約每6小時、約每8小時、約每12小時、約每24小時、約每36小時、約每48小時、約每72小時、約每週、約每兩週、約每三週、約每個月及約每兩個月。對應於完整療程之劑量之數量及頻率將根據相關監管機構之建議及保健醫師之判斷確定。本文描述之治療有效量係指針對給定時間週期投與之總量；即，若投與多於一種不同之本文描述之共軛物，則治療有效量對應於投與之總量。應瞭解用於特定個體之具體劑量程度取決於各種因素，包括特定共軛物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與時間、投與途徑及排洩速率、與其他活性劑之組合、及接受治療之特定疾病之嚴重性。

【0988】 在一些實施例中，本文揭示之共軛物之治療有效量一般係關於達成治療目標所需之量。如上文表示，此可為在抗體與其靶向抗原之間的結合作用，在某些實例中，干擾標靶發揮作用。需投與之量將另外取決於抗體對其特異性抗原之結合親和力，且亦將取決於投與之抗體自投與該抗體之其他個體之游離體積耗盡之速率。用於治療有效給藥本文揭示之共軛物之常用範圍可為(以非限制性實例說明之)自約0.1 mg/kg體重至約50 mg/kg體重、自約0.1 mg/kg體重至約100 mg/kg體重或自約0.1 mg/kg體重至約150 mg/kg體重。常用給藥頻率可介於(例如)自每天兩次至每月一次(例如，每天一次、每週一次、每隔一週一次、每3週一次或每月一

次)。例如，本文揭示之共軛物可以約0.1 mg/kg至約20 mg/kg (例如，0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、0.67 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg或20 mg/kg)投與(例如，作為單一劑量每週、每隔2週、每隔3週或每月投與)。例如，本文揭示之共軛物可以約0.1 mg/kg至約20 mg/kg (例如，0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、0.67 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg、19 mg/kg或20 mg/kg)投與(例如，作為單一劑量每週、每2週、每3週或每月投與)以治療癌症。

【0989】 就向非人類動物之投與而言，亦可將共軛物添加至動物飼料或飲用水。可便利地調配動物飼料及飲用水使得動物隨其飲食吸收治療適當量之共軛物。亦可便利地將共軛物呈現為預混料用於添加至飼料或飲用水。

【0990】 共軛物亦可與其他治療化合物組合向個體投與以增加整體治療效應。使用多種化合物以治療適應症可增加有益效應同時減少副作用之存在。在一些實施例中，共軛物係與化學治療劑(諸如彼等美國專利案第7,303,749號中揭示者)組合使用。在其他實施例中，化學治療劑包括(但不限於)來曲唑(letrozole)、奧沙利鉑、多西他賽、5-FU、拉帕替尼(lapatinib)、卡培他濱(capecitabine)、甲醯四氫葉酸、埃羅替尼、帕妥珠單抗、貝伐單抗及吉西他濱。

【0991】 本發明亦提供包含充滿一或多種本發明之共軛物及/或組合物(包括一或多種化學治療劑)之一或多個容器之醫藥套組。此等套組亦可包括(例如)其他化合物及/或組合物；用於投與該等化合物及/或組合物之裝置；及呈由管理藥物或生物產品之製造、用途或銷售之政府機構規定之形式之書面說明。本文描述之組合物可作為單一劑量或針對連續或週期性不連續投與進行包裝。就連續投與而言，包裝或套組可包括各劑量單位(例如，上文描述或用於藥物遞送之溶液或其他單位)之共軛物，及視需要用於歷時既定時間長度或按照規定，每天、每週或每月投與劑量之說明。若需經時改變組合物之濃度、該組合物之組分之濃度、或共軛物或藥劑於組合物內之相對比率，則包裝或套組可含有提供所需可變性之一系列劑量單位。

【0992】 此項技術中已知用於針對定期口服分配醫藥製劑之許多包裝或套組已為。在一項實施例中，該包裝具有用於各週期之表示。在另一實施例中，該包裝係經標記之泡罩包裝、刻度盤分配器包裝或瓶子。套組之包裝方式本身可適用於投與，諸如注射器、移液管、滴眼器或其他此等裝置，調配物可自該等裝置施用至身體受影響之區域、注射至個體內或甚至施用至該套組之其他組分並與該套組之其他組分混合。

使用方法

【0993】 在一些態樣中，本發明提供藉由投與醫藥有效量之本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))治療有需要個體(較佳哺乳動物，最佳人類且包括男性、女性、嬰兒、兒童及成人)之方法。在一些實施例中，本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))係以可溶之線性聚合物、共聚物、共軛物、膠體、顆粒、凝膠、固體產品、纖維、薄膜等

形式投與。本發明之生物可降解生物相容性共軛物在受控制之藥物釋放之系統中可用作藥物載劑及藥物載劑組分，用作用於低侵入性外科手術之製劑等。醫藥調配物可為可注射、可移植等。

【0994】 在一些態樣中，本發明提供治療或預防有需要個體中之疾病或失調症之方法，該方法包括向該個體投與醫藥有效量之本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))；其中該共軛物一經生物降解即釋放一或多種PBD藥物部分。

【0995】 在一些實施例中，欲治療之疾病或失調症係過度增殖性疾病，例如，癌症。

【0996】 在一些實施例中，本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))可活體外、活體內及/或離體投與以治療病患及/或調整所選細胞群體(包括例如癌症)之生長。

【0997】 在一些態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其包括向個體投與醫藥有效量之本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))。在一些實施例中，可用本發明之共軛物治療之癌症之特定類型包括(但不限於)：(1)實體腫瘤，包括(但不限於)纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、結腸直腸癌、腎癌、胰癌、骨癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、食管癌、胃癌、口腔癌、鼻咽癌、喉癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓質癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌膽管癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌、威爾姆斯腫瘤、宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、神經膠

質瘤、神經膠質母細胞瘤、多形式星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、腦脊髓膜瘤、皮膚癌、黑色素瘤，神經胚細胞瘤及視網膜胚細胞瘤；(2)血源性癌症，包括(但不限於)急性淋巴細胞白血病「ALL」、急性淋巴細胞B細胞白血病、急性淋巴細胞T細胞白血病、急性骨髓胚細胞性白血病「AML」、急性前髓細胞白血病「APL」、急性單核母細胞性白血病、急性紅白血病、急性巨核母細胞白血病、急性骨髓單核球性白血病、急性非淋巴細胞性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髓性白血病「CML」、慢性淋巴細胞性白血病「CLL」、毛細胞白血病、多發性骨髓瘤、急性及慢性白血病，例如，淋巴母細胞性骨髓性及淋巴細胞性骨髓性白血病；及(3)淋巴瘤，諸如霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特羅姆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重鏈疾病及真性紅細胞增多症(Polycythemia vera)。

【0998】 在一些實施例中，本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))可活體外、活體內及/或離體投與以治療自體免疫疾病。

【0999】 在一些態樣中，本發明提供治療自體免疫疾病之方法，其包括向個體投與醫藥有效量之本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))。在一些實施例中，可用本發明之共軛物治療之自體免疫疾病包括(但不限於)全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、牛皮癬及多發性硬化；移植排斥，諸如腎移植排斥、肝移植排斥、肺移植排斥、心臟移植排斥及骨髓移植排斥；移植物抗宿主疾病；病毒感染，諸如CMV感染、HIV感染及AIDS；及寄生蟲感染，諸如梨形鞭毛蟲症、變形蟲病、血吸蟲病及

類似疾病。

【1000】 在一些態樣中，本發明提供本文揭示之共軛物，其用於製造適用於治療或減輕失調症(諸如，以細胞之異常生長(例如，癌症)為特徵)之嚴重性之藥劑。

【1001】 在一些實施例中，將PBD藥物部分局部遞送至特定靶細胞、組織或器官。

【1002】 在一些態樣中，本發明提供治療個體之疾病或失調症之方法，其包括製備至少一種本發明之共軛物之水調配物並在該個體中非經腸注射該調配物。

【1003】 在一些態樣中，本發明提供治療個體之疾病或失調症之方法，其包括製備包含至少一種本發明之共軛物之移植物，並將該移植物移植至該個體內。在一些實施例中，該移植物係生物可降解之凝膠基質。

【1004】 在一些態樣中，本發明提供用於治療有需要個體之方法，其包括根據上文描述之方法投與共軛物。

【1005】 在一些態樣中，本發明提供用於在個體中誘發免疫反應之方法，其包括如上文描述之方法中投與共軛物。

【1006】 在一些態樣中，本發明提供診斷個體之疾病之方法，其包括以下步驟：

投與本發明之共軛物，其中該共軛物進一步包含可偵測分子；及
偵測該可偵測分子。

【1007】 在一些實施例中，偵測可偵測分子之步驟係非侵入性地進行。在一些實施例中，偵測可偵測分子之步驟係使用合適之成像設備進行。

【1008】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療動物之方法，其包括向該動物投與作為填充物之本發明之生物可降解生物相容性共軛物，以用於其中已移除腫瘤或生長之手術創傷。該生物可降解生物相容性共軛物填充物將在恢復期間置換腫瘤位點且隨著創傷癒合而降解並消散。

【1009】 在一些實施例中，本發明之可溶性或膠體共軛物係靜脈內投與。在一些實施例中，本發明之可溶性或膠體共軛物係經由局部(例如，皮下、肌肉)注射投與。在一些實施例中，本發明之固體共軛物(例如，顆粒、移植物、藥物遞送系統)係經由移植或注射投與。

【1010】 在一些實施例中，投與包含可偵測標記之本發明之共軛物以研究標記分佈在動物體內之模式及動力學。

【1011】 在一些實施例中，共軛物係與用於活體內監測之診斷標記締合。

【1012】 上文描述之共軛物可用於動物之治療、預防及分析(診斷)治療。預期該等共軛物一般用於非經腸投與，但在一些情況下可藉由其他途徑投與。

【1013】 在一些實施例中，可溶性或膠體共軛物係靜脈內投與。在另一實施例中，可溶性或膠體共軛物係經由局部(例如，皮下、肌肉)注射投與。在另一實施例中，固體共軛物(例如，顆粒、移植物、藥物遞送系統)係經由移植或注射投與。

【1014】 在另一實施例中，投與包含可偵測標記之共軛物以研究標記分佈在動物體內之模式及動力學。

【1015】 在一些實施例中，本文揭示之共軛物中之任何一者或多者可用以實踐本文描述之方法中之任何一者。

診斷及預防調配物

【1016】 本文揭示之PBD抗體藥物共軛物係用於診斷及預防調配物中。在一項實施例中，本文揭示之PBD抗體藥物共軛物係向有發展上述疾病(諸如，例如(但不限於)癌症)中之一或多者之風險之病患投與。病患或器官對上述適應症中之一或多者之傾向性可使用基因型、血清學或生物化學標誌物確定。

【1017】 在本發明之另一實施例中，本文揭示之PBD抗體藥物共軛物係向經診斷患有與上述疾病(諸如，例如(但不限於)癌症)中之一或多者相關聯之臨床適應症之人類個體投與。一經診斷，投與本文揭示之PBD抗體藥物共軛物以減輕或逆轉與上述疾病中之一或多者相關聯之臨床適應症之效應。除非本文另有表示或與內文明顯矛盾，否則本文描述之所有方法可以任何合適之順序進行。除非本文另有明確主張，否則本文提供之任何及所有實例或示例性語言(例如，「諸如」)之使用僅意欲更好地闡述本發明且不應視為對申請專利範圍之範圍之限制。說明書中之任何語言均不應視為表示任何未主張之元件為主張之內容所必需。

定義

【1018】 如本文使用，「烷基」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基」或「C₁-C₆烷基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直鏈(線性)飽和脂族烴基及C₃、C₄、C₅或C₆分支鏈飽和脂族烴基。在一些實施例中，C₁-C₆烷基意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷基。烷基之實例包括具有一至六個碳原子之部分，諸如(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基或正己基。

【1019】 在某些實施例中，直鏈或分支鏈烷基具有六個或更少之碳

原子(例如，就直鏈而言， C_1-C_6 ，就分支鏈而言， C_3-C_6)，及在另一實施例中，直鏈或分支鏈烷基具有四個或更少之碳原子。

【1020】 如本文使用，術語「環烷基」係指具有3至30個碳原子(例如， C_3-C_{10})之飽和或不飽和非芳族烴單環或多環(例如，稠合、橋接或螺環)系統。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、1,2,3,4-四氫萘基及金剛烷基。術語「雜環烷基」係指具有一或多個雜原子(諸如O、N、S、P或Se)作為環原子之飽和或不飽和非芳族環系統，諸如3至8員單環形、7至12員雙環形(稠合、橋接或螺環)或11至14員三環形環系統(稠合、橋接或螺環)，其具有(例如) 1或1至2或1至3或1至4或1至5或1至6個雜原子，或例如，1、2、3、4、5或6個雜原子，除非本文另有規定，否則該等雜原子獨立地選自由氮、氧及硫組成之群。雜環烷基之實例包括(但不限於)哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、二噁烷基、四氫呋喃基、異吡啶基、吡啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、三唑啶基、環氧乙基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、1,2,3,6-四氫吡啶基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、哌喃基、嗎啉基、四氫噻喃基、1,4-二氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷基、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷基、1-氧雜螺[4.5]癸烷基、1-氮雜螺[4.5]癸烷基、3'H-螺[環己烷-1,1'-異苯并呋喃]-基、7'H-螺[環己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[環己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基及類似物。在多環形非芳族環之情況下，該等環中僅一者需為非芳族的(例如，1,2,3,4-四氫萘基或2,3-二氫吡啶)。

術語「伸環烷基」及「伸雜環烷基」分別係指對應之二價基團。

【1021】術語「視需要經取代之烷基」係指未經取代之烷基或具有烴骨架之一或多個碳上之一或多個氫原子經指定取代基置換之烷基。在一些實施例中，此等取代基可包括烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦醯基、次膦酸根、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基)、脒基、亞胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺胺醯基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基、或芳族或雜芳族部分。

【1022】如本文使用，「烷基連接子」或「伸烷基連接子」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直鏈(線性或分支鏈)飽和二價脂族烴基及C₃、C₄、C₅或C₆分支鏈飽和脂族烴基。在一些實施例中，C₁-C₆伸烷基連接子意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆伸烷基連接子基團。伸烷基連接子之實例包括具有一至六個碳原子之部分，諸如(但不限於)甲基(-CH₂-)、乙基(-CH₂CH₂-)，正丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、異丙基(-CHCH₃CH₂-)，正丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、第二丁基(-CHCH₃CH₂CH₂-)、異丁基(-C(CH₃)₂CH₂-)，正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、第二戊基(-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-)或正己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)。

【1023】「烯基」包括長度及可能之取代類似於上文描述之烷基，但含有至少一個雙鍵之不飽和脂族基團。在一些實施例中，術語「烯基」

包括直鏈烯基(例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)及分支鏈烯基。

【1024】 在某些實施例中，直鏈或分支鏈烯基在其骨架中具有六個或更少之碳原子(例如，就直鏈而言， C_2-C_6 ，就分支鏈而言， C_3-C_6)。術語「 C_2-C_6 」包括含有二至六個碳原子之烯基。術語「 C_3-C_6 」包括含有三至六個碳原子之烯基。

【1025】 術語「視需要經取代之烯基」係指未經取代之烯基或一或多個烴骨架碳原子上之一或多個氫原子經指定取代基置換之烯基。在一些實施例中，此等取代基可包括烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦醯基、次膦酸根、烷基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、肟基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺胺醯基、硝基、三氟甲基、氰基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

【1026】 「炔基」包括長度及可能之取代類似於上文描述之烷基，但含有至少一個三鍵之不飽和脂族基團。在一些實施例中，「炔基」包括直鏈炔基(例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)及分支鏈炔基。在某些實施例中，直鏈或分支鏈炔基在其骨架中具有六個或更少之碳原子(例如，就直鏈而言， C_2-C_6 ，就分支鏈而言， C_3-C_6)。術語「 C_2-C_6 」包括含有二至六個碳原子之炔

基。術語「C₃-C₆」包括含有三至六個碳原子之炔基。

【1027】術語「視需要經取代之炔基」係指未經取代之炔基或一或多個烴骨架碳原子上之一或多個氫原子經指定取代基置換之炔基。在一些實施例中，此等取代基可包括烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦醯基、次膦酸根、烷基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、肟基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺胺醯基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

【1028】其他視需要經取代之部分(諸如視需要經取代之環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基)包括未經取代之部分及具有指定取代基中之一或多者之部分兩者。在一些實施例中，經取代之雜環烷基包括彼等經一或多個烷基取代者，諸如2,2,6,6-四甲基-哌啶基及2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氫吡啶基。

【1029】「芳基」包括具有芳族性之基團，包括具有一或多個芳族環且環結構中不含有任何雜原子之「共軛」或多環形系統。實例包括苯基、萘基等。術語「伸芳基」係指對應之二價基團，諸如伸苯基。

【1030】「雜芳基」係如上文定義之芳基，只是環結構中具有一至四個雜原子，且亦可稱為「芳基雜環」或「雜芳族化合物」。如本文使用，術語「雜芳基」意欲包括穩定之芳族雜環形環，諸如穩定之5、6或7

員單環形或7、8、9、10、11或12員雙環形芳族雜環形環，其由碳原子及一或多個雜原子組成，例如，1或1至2或1至3或1至4或1至5或1至6個雜原子，或例如，1、2、3、4、5或6個雜原子，獨立地選自由氮、氧及硫組成之群。氮原子可經取代或未經取代(即，N或NR，其中R係H或如定義之其他取代基)。氮及硫雜原子可視需要經氧化(即， $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ，其中 $p = 1$ 或 2)。應注意芳族雜環中S及O原子之總量不大於1。

【1031】 雜芳基之實例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、異噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、噻嗪、嘧啶及類似物。術語「伸雜芳基」係指對應之二價基團。

【1032】 此外，術語「芳基」及「雜芳基」包括多環形芳基及雜芳基，例如，三環形、雙環形，例如，萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、異喹啉、蔡啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脫氮嘌呤、吲哚嗪。

【1033】 環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環可於一或多個環位置(例如，成環碳或雜原子，諸如N)經如上文描述之此等取代基取代，在一些實施例中，取代基為烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基烷基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基硫羰基、磷酸根、磷醯基、次磷酸根、烷基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基)、脒基、亞胺基、肟基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺胺醯基、硝基、三

氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。芳基及雜芳基亦可與脂環族或雜環形環(其等係非芳族的)稠合或橋接以便於形成多環形系統(例如，四氫化萘、亞甲基二氧基苯基，諸如苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)。

【1034】 如本文使用，「碳環」或「碳環形環」意欲包括具有規定數量之碳(其等中之任何一者可為飽和、不飽和或芳族的)之任何穩定之單環形、雙環形或三環形環，。碳環包括環烷基及芳基。在一些實施例中， C_3 - C_{14} 碳環意欲包括具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個碳原子之單環形、雙環形或三環形環。碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、萘基、苯基、萘基、二氫萘基、金剛烷基及四氫萘基。橋接環亦包括於碳環之定義中，在一些實施例中，包括[3.3.0]二環辛烷、[4.3.0]二環壬烷及[4.4.0]二環癸烷及[2.2.2]二環辛烷。當一或多個碳原子連接兩個非相鄰碳原子時，橋接環出現。在一些實施例中，橋環係一或兩個碳原子。應注意橋始終將單環形環轉化為三環形環。當環經橋接時，針對該環列舉之取代基亦可存在於該橋上。亦包括稠合環(例如，萘基、四氫萘基)及螺環。

【1035】 如本文使用，「雜環」或「雜環基」包括含有至少一個環雜原子(例如，1至4個選自N、O及S之雜原子)之任何環結構(飽和、不飽和或芳族)。雜環包括雜環烷基及雜芳基。雜環之實例包括(但不限於)嗎啉、吡咯啉、四氫噻吩、哌啉、哌嗪、氧雜環丁烷、哌喃、四氫哌喃、氮雜環丁烷及四氫呋喃。

【1036】 雜環基之實例包括(但不限於)吡啶基、吡辛因基、苯并咪

唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、噤唑基、4aH-噤唑基、噤啉基、吡啶基、苯并吡喃基、噻啉基、十氫噻啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋咕基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶烯基、吡啶啉基、吡啶噻基、吡啶基、3H-吡啶基、吡啶醌基、異苯并呋喃基、異吡啶基、異吡啶基、異吡啶啉基、異吡啶基、異噻啉基、異噻唑基、異噁唑基、亞甲基二氧基苯基(例如，苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)、嗎啉基、蔡啉基、八氫異噻啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑5(4H)-酮、噁唑啉基、噁唑基、羥吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩噻基、吩噻噻基、苯氧甲醯基、吩噻噻基、酞噻基、哌噻基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡噻基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、噻噻基、吡啶並噁唑、吡啶並咪唑、吡啶並噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻啉基、噻啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異噻啉基、四氫噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二噻基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、硫蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩並噻唑基、噻吩並噁唑基、噻吩並咪唑基、噻吩基、三噻基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及咕噁基。

【1037】 如本文使用之術語「經取代」意謂指定原子上之任何一個或多個氫原子係經選自指定基團之基團取代，限制條件為不超過該指定原

子之正常化合價，且該取代導致穩定化合物。當取代基係側氧基或酮基(即，=O)時，則該原子上之2個氫原子係經置換。酮基取代基不存在於芳族部分上。如本文使用，環雙鍵係在兩個相鄰環原子之間形成之雙鍵(例如，C=C、C=N或N=N)。「穩定化合物」及「穩定結構」意欲表示足夠穩固以能夠自反應混合物分離至有用純度，並調配成有效治療劑之化合物。

【1038】 當對取代基之結合顯示跨環中連接兩個原子之鍵時，則此取代基可結合至該環中之任何原子。當列舉取代基而不表示經由何種原子將此取代基結合至具有給定式之化合物之剩餘部分時，則此取代基可經由此式中之任何原子結合。取代基及/或變量之組合係允許的，但僅在此等組合導致穩定化合物時。

【1039】 當任何變量(例如，R)在化合物之任何構成或式中出现多於一次時，則其每次出現時之定義係獨立於其在其他每次出現時之定義。因此，在一些實施例中，若基團顯示經0至2個R部分取代，則該基團可視需要經多達兩個R部分取代且R在每次出現時係獨立地選自R之定義。同樣地，取代基及/或變量之組合係允許的，但僅在此等組合導致穩定化合物時。

【1040】 術語「羥基」包括具有-OH或-O⁻之基團。

【1041】 如本文使用，「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。術語「全鹵化」一般係指其中所有氫原子係經鹵素原子置換之部分。術語「鹵烷基」或「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷基或烷氧基。

【1042】 如本文使用，術語「雙-氧基-伸烷基」係指-O-伸烷基-O-

，其中伸烷基可為直鏈或分支鏈，例如， $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2-$ 。

【1043】術語「羰基」包括含有以雙鍵連接至氧原子之碳之化合物或部分。含有羰基之部分之實例包括(但不限於)醛、酮、羧酸、醯胺、酯、酸酐等。

【1044】術語「羧基」係指 $-\text{COOH}$ 或其 C_1 - C_6 烷基酯。

【1045】「醯基」包括含有醯基($\text{R}-\text{C}(\text{O})-$)或羰基之部分。「經取代之醯基」包括其中一或多個氫原子經以下置換之醯基：在一些實施例中，烷基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、磷醯基、次磷酸根、烷基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脒基)、脒基、亞胺基、巰基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺胺醯基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

【1046】「芳醯基」包括具有結合至羰基之芳基或雜芳族部分之部分。芳醯基之實例包括苯基羧基、萘基羧基等。

【1047】「烷氧基烷基」、「烷基胺基烷基」及「硫烷氧基烷基」包括如上文描述之烷基，其中氧、氮或硫原子置換一或多個烴骨架碳原子。

【1048】術語「烷氧基」包括共價連接至氧原子之經取代及未經取代之烷基、烯基及炔基。烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、

異丙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基。經取代之烷氧基之實例包括鹵化烷氧基。該等烷氧基可經諸如以下之基團取代：烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦醯基、次膦酸根、烷基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺胺醯基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。經鹵素取代之烷氧基之實例包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基及三氯甲氧基。

【1049】 術語「醚」或「烷氧基」包括含有結合至兩個碳原子或雜原子之氧之化合物或部分。在一些實施例中，該術語包括「烷氧基烷基」，其係指共價結合至與烷基共價結合之氧原子之烷基、烯基或炔基。

【1050】 術語「酯」包括含有結合至與羰基之碳結合之氧原子之碳或雜原子之化合物或部分。術語「酯」包括烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。

【1051】 術語「硫烷基」包括含有與硫原子連接之烷基之化合物或部分。該等硫烷基可經諸如以下之基團取代：烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、羧酸、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、烷基(包括烷基胺基、二烷

基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺胺醯基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

【1052】 術語「硫羰基」或「硫羧基」包括含有以雙鍵連接至硫原子之碳之化合物或部分。

【1053】 術語「硫醚」包括含有結合至兩個碳原子或雜原子之硫原子之部分。硫醚之實例包括(但不限於)烷硫烷基、烷硫烯基及烷硫炔基。術語「烷硫烷基」包括具有結合至硫原子之烷基、烯基或炔基之部分，該硫原子結合至烷基。同樣地，術語「烷硫烯基」係指其中烷基、烯基或炔基結合至硫原子之部分，該硫原子共價結合至烯基；及烷硫炔基」係指其中烷基、烯基或炔基結合至硫原子之部分，該硫原子共價結合至炔基。

【1054】 如本文使用，「胺」或「胺基」係指-NH₂。「烷基胺基」包括其中-NH₂之氮結合至至少一個烷基之化合物之基團。烷基胺基之實例包括苯甲基胺基、甲基胺基、乙基胺基、苯乙基胺基等。「二烷基胺基」包括其中-NH₂之氮結合至兩個烷基之基團。二烷基胺基之實例包括(但不限於)二甲基胺基及二乙基胺基。「芳基胺基」及「二芳基胺基」包括其中氮分別結合至至少一或兩個芳基之基團。「胺基芳基」及「胺基芳氧基」係指經胺基取代之芳基及芳氧基。「烷基芳基胺基」、「烷基胺基芳基」或「芳基胺基烷基」係指結合至至少一個烷基及至少一個芳基之胺基。「烷胺基烷基」係指結合至氮原子之烷基、烯基或炔基，該氮原子亦結合至烷基。「醯基胺基」包括其中氮結合至醯基之基團。醯基胺基之實

例包括(但不限於)烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基。

【1055】術語「醯胺」或「胺基羧基」包括含有結合至羰基或硫羰基之碳之氮原子之化合物或部分。該術語包括「烷基胺基羧基」基團，其包括烷基、烯基或炔基結合至胺基，該胺基結合至羰基或硫羰基之碳。該術語亦包括「芳基胺基羧基」基團，其包括結合至胺基之芳基或雜芳基部分，該胺基結合至羰基或硫羰基之碳。術語「烷基胺基羧基」、「烯基胺基羧基」、「炔基胺基羧基」及「芳基胺基羧基」包括其中烷基、烯基、炔基及芳基部分分別結合至氮原子之部分，該氮原子進一步結合至羰基之碳。醯胺可經諸如直鏈烷基、分支鏈烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環之取代基取代。醯胺基上之取代基可經進一步取代。

【1056】含有氮之本發明之化合物可藉由用氧化劑(例如，3-氯過氧苯甲酸(m-CPBA)及/或過氧化氫)處理轉化為N-氧化物以提供本發明之其他化合物。因此，當化合價及結構容許時，考慮所有顯示及主張之含氮化合物，以包括如顯示之化合物及其N-氧化物衍生物(其可指定為N→O或N⁺-O⁻)。此外，在其他實例中，本發明之化合物中之氮可轉化為N-羟基或N-烷氧基化合物。在一些實施例中，N-羟基化合物可藉由由氧化劑(諸如m-CPBA)氧化親代胺製備。當化合價及結構容許時，亦考慮所有顯示及主張之含氮化合物，以涵蓋如顯示之化合物及其N-羟基(即，N-OH)及N-烷氧基(即，N-OR，其中R係經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、3至14員碳環或3至14員雜環)衍生物。

【1057】在本說明書中，在一些情況下為方便起見，化合物之結構式表示某一異構體，但本發明包括所有異構體，諸如幾何異構體、基於非對稱碳之光學異構體、立體異構體、互變異構體及類似物，應瞭解非所有

異構體可具有相同之活性程度。另外，由該式表示之化合物可存在晶體多晶型物。應注意任何晶型、晶型混合物或其酸酐或水合物係包括於本發明之範圍內。

【1058】「異構」意謂具有相同分子式但其等原子之結合順序或其等原子在空間中之排佈不同之化合物。原子在空間中之分佈不同之異構體被稱為「立體異構體」。彼此不為鏡像之立體異構體被稱為「非對映異構體」及彼此為非可重疊鏡像之立體異構體被稱為「對映異構體」或有時被稱為光學異構體。含有等量具有相反對掌性之個別對映異構體形式之混合物被稱為「外消旋混合物」。

【1059】結合至四個非完全相同之取代基之碳原子係被稱為「對掌性中心」。

【1060】「對掌性異構體」意謂具有至少一個對掌性中心之化合物。具有多於一個對掌性中心之化合物可作為個別非對映異構體或作為非對映異構體之混合物(稱為「非對映異構混合物」)存在。當存在一個對掌性中心時，立體異構體可藉由該對掌性中心之絕對構型(R或S)表徵。絕對構型係指結合至對掌性中心之取代基在空間中之排佈。在考慮之中的結合至對掌性中心之取代基係根據Cahn、Ingold及Prelog之排序規則進行排列。(Cahn等人，Angew. Chem. Inter.編，1966, 5, 385；勘誤表511；Cahn等人，Angew. Chem. 1966, 78, 413；Cahn及Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612；Cahn等人，Experientia 1956, 12, 81；Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

【1061】「幾何異構體」意謂因繞雙鍵或環烷基連接子(例如，1,3-環丁基)之受阻旋轉而存在之非對映異構體。此等構型由其等名稱之前綴

順式及反式或Z及E區分，前綴表示該等基團根據Cahn-Ingold-Prelog規則在分子之雙鍵之相同或相反側上。

【1062】 應瞭解本發明之化合物可描述為不同之對掌性異構體或幾何異構體。亦應瞭解當化合物具有對掌性異構或幾何異構形式時，所有異構形式意欲包括於本發明之範圍內，且該等化合物之命名不排除任何異構形式，應瞭解非所有異構體可具有相同之活性程度。

【1063】 此外，本發明中討論之結構及其他化合物包括其所有阿托異構體，應瞭解非所有阿托異構體可具有相同之活性程度。「阿托異構體」係立體異構體之類型，其中兩種異構體之原子在空間中不同排佈。阿托異構體之存在歸因於由大基團繞中心鍵之受阻旋轉所引起之受限旋轉。此等阿托異構體通常作為混合物存在，然而由於層析技術之近期進展，已可能在特定情況下分離兩種阿托異構體之混合物。

【1064】 「互變異構體」係平衡存在且易於自一種異構形式轉化為另一種之兩種或更多種結構異構體中之任何一者。此轉化導致氫原子之正式遷移並伴隨相鄰共軛雙鍵之轉換。互變異構體以互變異構體組之混合物形式存在於溶液中。在其中互變異構係可能之溶液中，將達成互變異構體之化學平衡。互變異構體之精確比率取決於數種因素，包括溫度、溶劑及pH。可藉由互變異構互相轉化之互變異構體之概念被稱為互變異構。

【1065】 在可能之互變異構之各種類型中，通常可見兩種。在酮-烯醇互變異構中，發生電子及氫原子之同時位移。環-鏈互變異構的出現係由於糖鏈分子中之醛基(-CHO)與相同分子中之羥基(-OH)中之一者反應以給予其如由葡萄糖顯示之環形(環狀)形式。

【1066】 常見互變異構對係：雜環形環中(例如，在核酸鹼基，諸如

鳥嘌呤、胸腺嘧啶及胞嘧啶中)之酮-烯醇、醯胺-脛、內醯胺-內醯亞胺、醯胺-亞胺酸互變異構、亞胺-烯胺及烯胺-烯胺。

【1067】 應瞭解本發明之化合物可描述為不同之互變異構體。亦應瞭解當化合物具有互變異構形式時，所有互變異構形式意欲包括於本發明之範圍內，且該等化合物之命名不排除任何互變異構體形式。將瞭解某些互變異構體可具有比其他互變異構體更高之活性程度。

【1068】 術語「晶體多晶型物」、「多晶型物」或「晶型」意謂其中化合物(或其鹽或溶劑合物)可以不同之晶體堆積排列結晶之結晶結構，其等均具有相同之元素組成。不同之晶型通常具有不同之X射線繞射圖樣、紅外光譜、熔點、密度硬度、晶形、光學及電學性質、穩定性及溶解性。再結晶溶劑、結晶速率、儲存溫度及其他因素可引起一種晶型佔主導地位。化合物之結晶多晶型物可藉由在不同條件下結晶製備。

【1069】 若適用，則具有本文描述之任何式之化合物包括該等化合物本身及其鹽，及其溶劑合物。在一些實施例中，鹽可在本發明之化合物上之陰離子與帶正電之基團(例如，胺基)之間形成。合適之陰離子包括氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硫酸氫根、胺基磺酸根、硝酸根、磷酸根、檸檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、麩胺酸根、葡萄糖醛酸酯、戊二酸根、蘋果酸根、馬來酸根、琥珀酸根、富馬酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水楊酸根、乳酸根、萘磺酸根及乙酸根(例如，三氟乙酸根)。術語「醫藥上可接受之陰離子」係指適用於形成醫藥上可接受之鹽之陰離子。同樣地，鹽亦可在本發明之化合物上之陽離子與帶負電之基團(例如，羧酸根)之間形成。合適之陽離子包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子及銨離子，諸如四甲基銨離子。一些合適之經取代之銨離子之實例係彼等衍

生自以下者：乙胺、二乙胺、二環己基胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、吡嗪、苯甲基胺、苯基苯甲基胺、膽鹼、葡甲胺及緩血三胺及胺基酸諸如離胺酸及精胺酸。本發明之化合物亦包括彼等含有季氮原子之鹽。

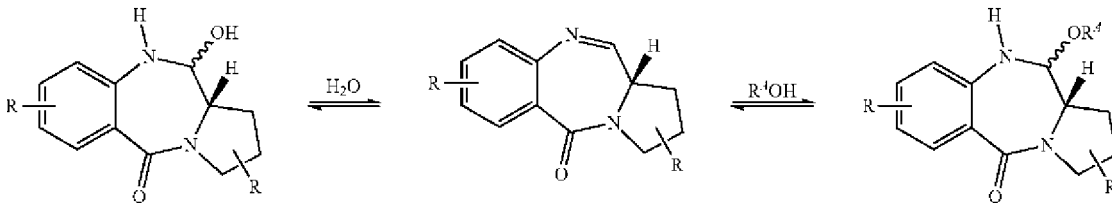
【1070】 合適之無機陰離子之實例包括(但不限於)彼等衍生自下列無機酸者：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、亞硫酸、硝酸、亞硝酸、磷酸及亞磷酸。合適之有機陰離子之實例包括(但不限於)彼等衍生自下列有機酸者：2-乙醯氧基苯甲酸、乙酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、肉桂酸、檸檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥基馬來酸、羥基萘甲酸、異硫氰酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、馬來酸、蘋果酸、甲磺酸、黏液酸、油酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、對胺基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸及戊酸。合適之聚合有機陰離子之實例包括(但不限於)彼等衍生自下列聚合酸者：單寧酸、羧甲基纖維素。

【1071】 另外，本發明之化合物(在一些實施例中，該等化合物之鹽)可以水合或非水合(無水)形式存在或作為與其他溶劑分子形成之溶劑合物存在。水合物之非限制性實例包括單水合物、二水合物等。溶劑合物之非限制性實例包括乙醇溶劑、丙酮溶劑等。

【1072】 「溶劑合物」意謂含有化學計量或非化學計量之溶劑之溶劑加成形式。一些化合物傾向於在結晶固態下捕獲固定莫耳比率之溶劑分子，因此形成溶劑合物。若該溶劑係水，則形成之溶劑合物係水合物；及若該溶劑係醇，則形成之溶劑合物係醇化物。水合物係藉由組合一或多個

水分子及該物質之一個分子形成，其中水保持其分子狀態為 H_2O 。在一些實施例中，水合物係指單水合物、二水合物、三水合物等。

【1073】 可便利或需要製備、純化及/或處理活性化合物之對應之溶劑合物。本發明之化合物包括其中親核溶劑(H_2O 、 $R^A OH$ 、 $R^A NH_2$ 、 $R^A SH$)加在PBD部分之亞胺鍵上之化合物，其說明於其中該溶劑係水或醇($R^A OH$ ，其中 R^A 係如上文描述之醚取代基)之下文中：



【1074】 此等形式可被稱為PBD之甲醇胺及甲醇胺醚形式。此等平衡之平衡取決於其中發現該等化合物之條件及該部分本身之性質。

【1075】 此等化合物可以固體形式分離，在一些實施例中，藉由凍乾。

【1076】 如本文定義，術語「衍生物」係指具有共同核心結構，且經如本文描述之各種基團取代之化合物。在一些實施例中，由式(I)表示之化合物均係吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呋化合物(PBD)，且有式(I)作為共同核心。

【1077】 術語「生物類性體」係指由原子或原子團與另一大體上相似的)原子或原子團交換所產生之化合物。生物類性體置換之目的係產生具有與親代化合物類似之生物性質之新穎化合物。生物類性體置換可基於物理化學或拓撲。羧酸生物類性體之實例包括(但不限於)醯基磺醯亞胺、四唑、磺酸鹽及膦酸鹽。參見，例如，Patani及LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996。

【1078】 本發明意欲包括本發明化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子序數但不同質量數之原子。以一般實例說明之且不受限制，氫之同位素包括氕及氘，及碳之同位素包括C-13及C-14。

【1079】 本發明提供用於合成具有本文描述之式中之任何一者之化合物及其共軛物之方法。本發明亦提供用於根據如實例中顯示之下列方案合成本發明之各種本文揭示之共軛物之詳細方法。

【1080】 在整個說明書中，在將組合物描述為具有、包括或包含特定組分之情況下，預期組合物亦基本上由本文列舉之組分組成或由本文列舉之組分組成。同樣地，在將方法或製程描述為具有、包括或包含特定之處理步驟之情況下，該等製程亦基本上由列舉之處理步驟組成或由列舉之處理步驟組成。此外，應瞭解步驟之順序或用於進行某些操作之順序係不重要的，只要本發明保持可操作即可。此外，兩個或更多個步驟或操作可同時進行。

【1081】 本發明之合成方法可耐受各種各樣之官能基，因此可使用各種經取代之初始材料。該等製程一般在整個製程結束時或快結束時提供所需之最終化合物，儘管在某些實例中可能需要將該化合物進一步轉化為其醫藥上可接受之鹽。

【1082】 本發明之化合物可以各種方法使用市售初始材料、參考文獻中已知的化合物或來自易於製得之中間物，藉由採用熟習此項技術者已知的或熟習技工根據本文之教義將顯而易見之標準合成方法及製程製備。用於製備有機分子及官能基轉換及操作之標準合成方法及程序可獲得自相關之科學參考文獻或獲得自此項領域中之標準教科書。儘管不限於任何一

種或數種來源，但以引用之方式併入本文中之經典文本諸如Smith, M. B.、March, J.、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure，第5版，John Wiley & Sons: New York, 2001；Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis，第4版，Wiley-Interscience, 2007；R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)；L. Fieser及M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)；及L. Paquette編，Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)係熟習此項技術者已知的有用且公認之有機合成之參考教科書。下列合成方法之描述係經設計以闡述(但不限於)用於製備本發明之化合物之一般程序。

【1083】「基於蛋白質之識別分子」或「PBRM」係指識別並結合至細胞表面標誌物或受體(諸如跨膜蛋白、表面固定化蛋白或蛋白多醣)之分子。PBRM之實例包括(但不限於)抗體(例如，曲妥珠單抗、西妥昔單抗、利妥昔單抗、貝伐單抗、依帕珠單抗、維妥珠單抗、拉托唑單抗、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及抗5T4)或肽(LHRH受體靶向肽、EC-1肽)、載脂蛋白(諸如，在一些實施例中，抗運載蛋白)、蛋白質(諸如，在一些實施例中，干擾素、淋巴因子、生長因子、集落刺激因子及類似物)、肽或肽模擬物，及類似物。除將共軛物靶向特定細胞、組織或位置外，基於蛋白質之識別分子亦可具有某些治療效應，諸如針對靶細胞或途徑之抗增殖(細胞生長抑制及/或細胞毒性)活性。

基於蛋白質之識別分子包含或可經改造以包含至少一種化學反應性基團，諸如-COOH、一級胺、二級胺-NHR、-SH或化學反應性胺基酸部分或側鏈，諸如，在一些實施例中，酪胺酸、組胺酸、半胱胺酸或離胺酸。在一些實施例中，PBRM可為針對給定之靶細胞群體，特異性結合或複合細胞表面分子(諸如細胞表面受體或抗原)之配體(LG)或靶向部分。在配體與其受體特異性結合或複合後，可允許細胞攝取該配體或配體-藥物-共軛物，然後將其內化至細胞內。如本文使用，「特異性結合或複合」或「靶向」細胞表面分子之配體經由分子間力優先與細胞表面分子結合。在一些實施例中，該配體可以小於約50 nM、小於約5 nM或小於500 pM之 K_d 優先結合細胞表面分子。用於量測配體對細胞表面分子之結合親和力之技術係熟知的；在一些實施例中，一種合適之技術被稱為表面電漿子共振(SPR)。在一些實施例中，該配體係用於靶向且當分離自其遞送之藥物時具有不可偵測之效應。在另一實施例中，該配體作為靶向部分及作為治療或免疫調節劑兩者發揮作用(例如，以增強活性藥物或前藥之活性)。

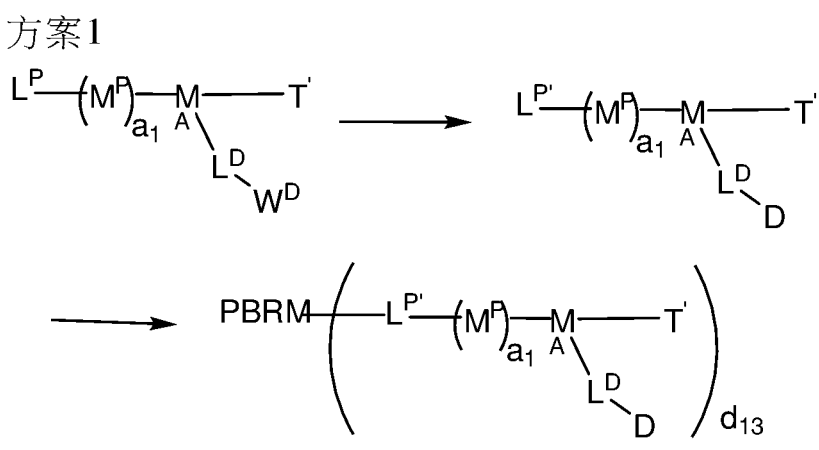
合成方法

【1084】 具有本文描述之式中之任何一者之本發明之共軛物可根據方案1及實例中闡述之程序，製備自市售初始材料或可使用參考文獻製程製得之初始材料。

【1085】 可使用任何可用技術以製造共軛物或其組合物，及適用於製造其等之中間物及組分(例如，支架)。例如，可使用半合成及全合成方法。

【1086】 產生本文揭示之共軛物或支架之一般方法係闡述於下文方案1中。用於合成共軛物之更具體方法係描述於實例中及就支架而言描述

於2017年10月13日申請之共同待審之申請案US 62/572,010中。除非本文另有規定，否則此等方案中之變量(例如， M^P 、 M^A 、 W^D 、 L^D 及 $L^{P'}$ 等)具有與本文描述相同之定義。



【1087】 本發明之合成方法可耐受各種各樣之官能基；因此可使用各種經取代之初始材料。該等製程一般在整個製程結束時或快結束時提供所需之最終化合物，儘管在某些實例中可能需要將該化合物進一步轉化為其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥。

【1088】 用於本發明之共軛物之PBD化合物可以各種方法使用市售初始材料、如2017年5月17日申請之共同待審之申請案US 15/597,453中描述之參考文獻中已知的化合物或來自易於製得之中間物，藉由採用熟習此項技術者已知的或熟習技工根據本文之教義將顯而易見之標準合成方法及程序製備。用於製備有機分子及官能基轉換及操作之標準合成方法及程序可獲得自相關之科學參考文獻或獲得自此項領域中之標準教科書。儘管不限於任何一種或數種來源，但以引用之方式併入本文中之經典文本，諸如 Smith, M. B.、March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure，第5版，John Wiley & Sons: New York, 2001；及Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis，第3版，John Wiley & Sons: New York, 1999係熟習

此項技術者已知的有用且公認之有機合成之參考教科書。下列合成方法之描述係經設計以闡述(但不限於)用於製備本發明之化合物之一般程序。

【1089】 本發明之共軛物可藉由熟習此項技術者熟悉的各種方法便利地製備。具有本文描述之式中之各者之本發明之共軛物可根據下列程序製備自市售初始材料或可使用參考文獻製程製得之初始材料。此等程序顯示本發明之典型共軛物之製備。

【1090】 藉由上文描述之方法設計、選擇及/或最佳化之共軛物在產生後可使用熟習此項技術者已知的各種分析表徵以確定該等共軛物是否具有生物活性。在一些實施例中，該等共軛物可藉由習知分析(包括(但不限於)彼等下文描述之分析)表徵，以確定其等是否具有預測活性、結合活性及/或結合特異性。

【1091】 此外，可使用高通量篩選以加速使用此等分析之分析。因此，使用此項技術中已知的技術可快速篩選本文描述之共軛物分子之活性。用於進行高通量篩選之一般方法係描述(例如)於Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker；及美國專利案第5,763,263號中。高通量分析可使用一或多種不同之分析技術，包括(但不限於)彼等下文描述者。本發明之共軛物亦可以各種方法使用市售初始材料、化合物、抗體及抗體片段(其等中之各者係為參考文獻中已知)製備，或來自易於製得之中間物，藉由採用熟習此項技術者已知的或熟習技工根據本文之教義將顯而易見之標準合成方法及程序製備。在一些實施例中，就式(IV)化合物之共軛物之合成而言，在抗體或抗體片段直接或間接連接至該化合物之位置E”或D”之情況下，可使用WO2011/13063、WO2011/130616、WO2015/159076、WO2015/052535、WO2015/052534、

WO2015/052321 、 WO2014/130879 、 WO2014/096365 、
WO2014/057122 、 WO2014/057073 、 WO2013/164593 、
WO2013/055993 、 WO2013/055990 、 WO2013/053873 、
WO2013/053871 、 WO2013/041606 、 WO2011/130616 及
WO2011/130613中揭示之方法及連接子。此等公開案中之各者係以全文
引用之方式併入本文中。

【1092】 作為另一實例，就式(IV)化合物之共軛物之合成而言，在
抗體或抗體片段直接或間接連接至該化合物之位置R”₇之情況下，可使用
WO2014140174(A1)及WO2016/037644中揭示之方法及連接子。此等公
開案中之各者係以全文引用之方式併入本文中。

【1093】 作為另一實例，就式(IV)化合物之共軛物之合成而言，在
抗體或抗體片段直接或間接連接至該化合物之位置R”₁₀之情況下，可使用
WO 2013/055987 、 WO 2016/044560 、 WO 2016/044396 、
WO2015/159076 、 WO2015/095227 、 WO2015/095124 、
WO2015/052535 、 WO2015/052534 、 WO2015/052322 、
WO2014/174111 、 WO2014/096368 、 WO2014/057122 、
WO2014/057074 、 WO2014/022679 、 WO2014/011519 、
WO2014/011518 、 WO2013/177481 、 WO2013/055987 、
WO2011/130598及WO2011/128650中揭示之方法及連接子。此等公開案
中之各者係以全文引用之方式併入本文中。

【1094】 亦包括包含一或多種如本文揭示之共軛物於可接受之載劑
(諸如穩定劑、緩衝劑及類似物)中之醫藥組合物。該等共軛物可藉由標準
方式，添加或不添加穩定劑、緩衝劑及類似物，以形成醫藥組合物而投與

及引入個體中。投與可為局部(包括經眼及投與至黏膜，包括陰道及直腸遞送)、經肺(例如，藉由粉末或氣溶膠之吸入或吹入，包括藉由噴霧器)、氣管內、鼻內、表皮及透皮、經口或非經腸投與，包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌內注射或輸注或顱內，例如，鞘內或心室內投與。該等共軛物可經調配並用作用於可注射投與之無菌溶液及/或懸浮液；用於在注射/輸注之前復水之凍乾粉；局部組合物；諸如用於經口投與之錠劑、膠囊或酏劑；或用於直腸投與之栓劑，及此項技術中已知的其他組合物。

【1095】 醫藥組合物或調配物係指呈適用於投與(例如，全身投與)至細胞或個體(包括，例如人類)中之形式之組合物或調配物。合適之形式部分取決於用途或進入途徑，例如經口、吸入、透皮或藉由注射/輸注。此等形式不應阻止組合物或調配物達到靶細胞(即，需遞送藥物之細胞)。在一些實施例中，注射至血流內之醫藥組合物應為可溶的。其他因素已為此項技術中已知，且包括諸如毒性及阻止組合物或調配物發揮其效應之形式之考量。

【1096】 「全身投與」意謂共軛物在血流中之活體內全身吸收或聚集，接著分佈於整個身體。導致全身吸收之投與途徑包括(但不限於)：靜脈內、皮下、腹膜內、吸入、經口、肺內及肌內。此等投與途徑中之各者將該等共軛物曝露於可觸及之病變組織。已顯示活性劑進入循環內之速率隨分子量或尺寸而變化。本發明之共軛物(例如，抗體-藥物共軛物(ADC))之用途可將藥物定位遞送於某些細胞中，諸如經由抗體之特異性遞送於癌細胞中。

【1097】 「醫藥上可接受之調配物」意謂容許將該等共軛物有效分

佈於最適合其等所需活性之身體位置中之組合物或調配物。在一些實施例中，有效遞送發生在由網狀內皮組織系統或產生脫靶結合(其可導致效用或毒性減小)進行清除之前。適用於與共軛物調配之藥劑之非限制性實例包括：P-醣蛋白抑制劑(諸如Pluronic P85)，其等可增強活性劑進入CNS內；生物可降解聚合物，諸如用於在腦內移植後緩釋遞送之聚(DL-乳酸交酯-共乙交酯)微球；及負載奈米顆粒，諸如彼等由聚氰基丙烯酸丁酯製成者，其等可跨血腦屏障遞送活性劑且可改變神經元攝取機制。

【1098】 本文亦包括經製備用於儲存或投與之醫藥組合物，其等包括含於醫藥上可接受之載劑或稀釋劑中之醫藥有效量之所需共軛物。用於治療用途之可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑已為醫藥領域中熟知。在一些實施例中，可提供緩衝劑、防腐劑、增積劑、分散劑、穩定劑、染料。另外，可使用抗氧化劑及懸浮劑。合適之載劑、稀釋劑及/或賦形劑之實例包括(但不限於)：(1)杜爾貝科磷酸鹽緩衝鹽水，pH約6.5，其將含有約1 mg/ml至25 mg/ml人血清白蛋白，(2) 0.9%鹽水(0.9% w/v NaCl)，及(3) 5% (w/v)右旋糖。

【1099】 如本文使用，術語「有效量」係指醫藥製劑治療、改善或預防已經識別之疾病或病症，或顯示可偵測之治療或抑制效應之量。該效應可藉由此項技術中已知的任何分析方法偵測。用於個體之精確有效量將取決於該個體之體重、尺寸及健康；病症之性質及程度；及經選擇用於投與之治療劑或治療劑之組合。用於給定狀況之有效量可藉由於臨床醫師之技能及判斷內之例行實驗確定。在一較佳態樣中，該疾病或病症可經由基因沉默治療。

【1100】 就任何共軛物而言，有效量最初可在(例如)腫瘤細胞之細

胞培養分析中，或在動物模型(通常大鼠、小鼠、兔、狗或豬)中進行評估。該動物模型亦可用以測定投與之適當濃度範圍及途徑。然後，此等資訊可用以確定適用於在人類中投與之劑量及途徑。治療/預防效用及毒性可藉由標準醫藥程序在細胞培養或實驗動物中測定，例如，ED₅₀ (在50%之群體中治療有效之劑量)及LD₅₀ (對50%之群體致死之劑量)。毒性與治療效應之間的劑量比率係治療指數，且其可表示為比率LD₅₀/ED₅₀。以顯示大治療指數之醫藥組合物較佳。劑量可取決於採用之劑型、病患之敏感性、及投與途徑而在此範圍內變化。

【1101】 在一些實施例中，可使用CellTiter Glo®評估藥物或其衍生物、藥物-聚合物共軛物或ADC (包括抗體-藥物-聚合物共軛物及抗體-藥物共軛物)抑制數種細胞系中之腫瘤生長之能力。劑量反應曲線可使用SoftMax Pro軟體產生及IC₅₀值可判定自四參數曲線擬合。採用之細胞系可包括彼等為抗體之標靶之細胞系及不為測試共軛物中所含之抗體之標靶之對照細胞系。

【1102】 在一些實施例中，本發明之PBD共軛物係經調配用於藉由注射(包括使用習知插管技術或輸注)進行非經腸投與。用於注射之調配物可以單位劑型呈現，例如，與經添加之防腐劑一起含於安瓿或多劑量容器中。共軛物可含於無菌介質以非經腸形式投與。取決於使用之媒劑及濃度，可將共軛物懸浮或溶解於媒劑中。有利地，可將佐劑(諸如局部麻醉劑、防腐劑及緩衝劑)溶解於媒劑中。如本文使用之術語「非經腸」包括經皮、皮下、血管內(例如，靜脈內)、肌肉或鞘內注射或輸注技術及類似途徑。該等共軛物中之一或多者可與一或多種非毒性醫藥上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或佐劑及視需要其他活性成分共同存在。

【1103】 無菌可注射製劑亦可為在非毒性親代可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如，呈於1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受之媒劑及溶劑係水、林格溶液及等滲氯化鈉溶液。另外，無菌固定油習知用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用溫和固定油，包括合成之單甘油酯或二甘油酯。另外，發現脂肪酸(諸如油酸)可用於可注射之製劑中。

【1104】 本文描述之PBD共軛物及組合物可以適當之形式投與，較佳非經腸投與，更佳靜脈內。就非經腸投與而言，化合物、共軛物或組合物可為無菌水溶液或無菌非水溶液、懸浮液或乳液。丙二醇、植物油及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)可用作溶劑或媒劑。組合物亦可含有佐劑、乳化劑或分散劑。

【1105】 就本文揭示之PBD共軛物而言，適當之劑量程度將取決於數種因素，諸如，在一些實施例中，欲治療之疾病之類型、疾病之嚴重性及病程、是否出於預防或治療目的投與該化合物、先前治療、病患之臨床歷史。取決於該疾病之類型及嚴重性，約100 ng至約25 mg (例如，約1 µg/kg至15 mg/kg、約0.1至20 mg/kg)之化合物係用於向病患投與之初始候選劑量，不論(在一些實施例中)藉由一或多次分開投與，或藉由連續輸注。典型之每日劑量可介於自約1 µg/kg至100 mg/kg或以上之範圍內變化，取決於上文提及之因素。欲向病患投與之化合物之示例性劑量係在約0.1至約10 mg/kg病患體重之範圍內。就在幾天或更長時間內之重複投與而言，取決於病症，持續治療，直至出現疾病症狀之所需抑制。示例性給藥方案包括投與約4 mg/kg之初始負荷劑量，接著每週、兩週或三週投與額外劑量之化合物之過程。其他劑量方案可係有用的。此治療之進展係藉

由習知技術及分析容易地監測。將本文揭示之範圍表示為基於個體之體重投與之量，及熟習此項技術者可將其容易地表示為個體之每個體表面積投與之量。在一些實施例中，就人類成人而言，1 mg/kg體重等同於約37 mg/m²，及就人類兒童而言，1 mg/kg體重等同於約25 mg/m²。

【1106】就本文揭示之PBD共軛物而言，每天每公斤體重約0.01 mg至約200 mg之間級別之劑量程度係適用於治療目標病症(在每天每個體約0.05 mg與約7 g之間)。在一些實施例中，向病患投與之劑量係在約0.01 mg/kg至約100 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，向病患投與之劑量係在約0.01 mg/kg至約15 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，向病患投與之劑量係在約0.1 mg/kg與約15 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，向病患投與之劑量係在約0.1 mg/kg與約20 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，投與之劑量係在約0.1 mg/kg至約5 mg/kg或約0.1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，投與之劑量係在約1 mg/kg至約15 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，投與之劑量係在約1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重之間。

【1107】可與載劑材料組合以產生單一劑型之共軛物之量取決於治療之宿主及特定之投與模式而變化。劑量單位形式可一般含有在約0.01 mg與約200 mg之間；在0.01 mg與約150 mg之間；在0.01 mg與約100 mg之間；在約0.01 mg與約75 mg之間；或在約0.01 mg與約50 mg之間；或在約0.01 mg與約25 mg之間的共軛物。在一些實施例中，本發明之PBD化合物或共軛物可以約100 mg，每天3次，或約150 mg，每天2次，或約200 mg，每天2次，或約50至70 mg，每天3至4次，或約100至125 mg，每天2次之劑量，向有此需要之個體(例如，人類病患)投與。

【1108】 在一些實施例中，共軛物可如下投與。共軛物可每天給予，歷時約5天，每天i.v.推注，歷時約5天，或連續輸注，歷時約5天。

【1109】 或者，共軛物可每週一次投與，歷時六週或更久。作為另一選擇，共軛物可每兩週一次或每三週一次投與。推注劑量係以其中可添加約5至約10 ml人血清白蛋白之約50至約400 ml生理鹽水給予。連續輸注係每24小時週期以其中可添加約25至約50 ml人血清白蛋白之約250至約500 ml生理鹽水給予。

【1110】 在一些實施例中，治療後約一週至約四週，病患可接受第二療程之治療。關於投與途徑、賦形劑、稀釋劑、劑量及次數之具體臨床方案可由熟習技工根據臨床情況證明確定。

【1111】 應瞭解用於特定個體之具體劑量程度取決於各種因素，包括特定化合物或共軛物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與時間、投與途徑及排洩速率、與其他活性劑之組合、及接受治療之特定疾病之嚴重性。

【1112】 就向非人類動物之投與而言，亦可將共軛物添加至動物飼料或飲用水。可便利地調配動物飼料及飲用水使得動物隨其飲食吸收治療適當量之共軛物。亦可便利地將共軛物呈現為預混料用於添加至飼料或飲用水。

【1113】 本文揭示之PBD共軛物亦可與其他治療化合物組合向個體投與以增加整體治療效應。使用多種化合物以治療適應症可增加有益效應同時減少副作用之存在。在一些實施例中，共軛物係與化學治療劑(諸如彼等美國專利案第7,303,749號、U.S. 2016/0031887及U.S. 2015/0133435號中揭示者，其等中之各者係以全文引用之方式併入本文

中)組合使用。在其他實施例中，化學治療劑包括(但不限於)來曲唑、奧沙利鉑、多西他賽、5-FU、拉帕替尼、卡培他濱、甲醯四氫葉酸、埃羅替尼、帕妥珠單抗、貝伐單抗及吉西他濱。

【1114】 本發明亦提供包含充滿一或多種本發明之化合物、共軛物及/或組合物(包括一或多種化學治療劑)之一或多個容器之醫藥套組。在一些實施例中，此等套組亦可包括其他組合物；用於投與該等組合物之裝置；及呈由管理藥物或生物產品之製造、用途或銷售之政府機構規定之形式之書面說明。

【1115】 在另一態樣中，本發明之PBD共軛物係用於治療動物(較佳哺乳動物，最佳人類且包括男性、女性、嬰兒、兒童及成人)之方法中。

【1116】 本發明之共軛物可用於提供PBD共軛物於目標位置。

【1117】 目標位置係較佳增殖性細胞群體。該抗體係針對存在於增殖性細胞群體中之抗原之抗體。

【1118】 在一些實施例中，相較於增殖性細胞群體(例如腫瘤細胞群體)中存在之抗原之量，抗原在非增殖性細胞群體中係不存在的或以較低水平存在。

【1119】 目標位置可為活體外、活體內或離體。

【1120】 本發明之抗體-藥物共軛物(ADC)包括彼等具有抗癌活性之效用之ADC。特定言之，該ADC包括經共軛(即，由連接子共價結合至)PBD部分之抗體。

【1121】 於目標位置，連接子可能不被裂解。本發明之ADC可具有細胞毒性效應而不裂解連接子以釋放PBD藥物部分。本發明之ADC將細胞毒性劑選擇性遞送至腫瘤組織藉此可達成更大之選擇性，即，更低之有

效劑量。

【1122】 在另一態樣中，如本文描述之共軛物係用於治療增殖性疾病。本發明之第二態樣提供共軛物化合物以製造用於治療增殖性疾病之藥劑之用途。

【1123】 一般技術者容易確定候選共軛物是否治療任何特定細胞類型之增殖性病變。在一些實施例中，可便利地用以評估由特定化合物提供之活性之分析係描述於下文實例中。

【1124】 術語「增殖性疾病」涉及非所需或不受控制之過度或異常之細胞增殖(其係非所需的)，諸如，腫瘤或增生性生長，不論活體外抑或活體內。

【1125】 增殖性病變之實例包括(但不限於)良性、惡性前及惡性細胞增殖，包括(但不限於)贅生物及腫瘤(例如，組織細胞瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、骨瘤)、癌症(例如，肺癌、小細胞肺癌、胃腸癌、腸癌、結腸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、肝癌、腎癌、膀胱癌、胰癌、腦癌、肉瘤、骨肉瘤、卡波氏瘤、黑色素瘤)、白血病、牛皮癬、骨疾病、纖維增殖性失調症(例如，結締組織之纖維增殖性失調症)及動脈粥樣硬化。特別受關注之癌症包括(但不限於)白血病及卵巢癌。

【1126】 可治療任何類型之細胞，包括(但不限於)肺、胃腸(包括，例如，腸、結腸)、乳房(乳腺)、卵巢、前列腺、肝(肝臟)、腎(腎臟)、膀胱、胰、腦及皮膚。

【1127】 在一些實施例中，該治療為胰癌之治療。

【1128】 在一些實施例中，該治療為在細胞表面上具有 $\alpha_v\beta_6$ 整合素之腫瘤之治療。

【1129】 預期本發明之ADC可用以治療各種疾病或失調症(例如，以腫瘤抗原之過表現為特徵)。示例性病症或過度增殖性失調症包括良性或惡性腫瘤、白血病、血液及淋巴惡性腫瘤。其他包括神經元、神經膠質、星形細胞、下丘腦、腺體、巨噬細胞、上皮細胞、間質細胞、囊胚細胞、炎性細胞、血管生成細胞及免疫細胞，包括自體免疫性失調症。

【1130】 一般而言，欲治療之疾病或失調症係過度增殖性疾病，諸如癌症。本文欲治療之癌症之實例包括(但不限於)癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴樣惡性腫瘤。此等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如，上皮鱗狀細胞癌)、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌)、肺之腺癌及肺之鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃部癌或胃癌(包括胃腸癌)、胰癌、神經膠質母細胞瘤、宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝細胞瘤、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌、唾液腺癌、腎或腎臟癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌、肛門癌、陰莖癌及頭頸癌。

【1131】 治療中可使用ADC化合物之自體免疫疾病包括風濕病(諸如，在一些實施例中，類風濕性關節炎、休格倫氏症候群(Sjögren's syndrome)、硬皮症、狼瘡諸如SLE及狼瘡性腎炎、多發性肌炎/皮肌炎、冷球蛋白血症、抗磷脂質抗體症候群及牛皮癬關節炎)、骨關節炎、自體免疫胃腸及肝失調症(諸如，在一些實施例中，炎性腸病(例如，潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease))、自體免疫胃炎及惡性貧血、自體免疫肝炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎及乳糜瀉)、血管炎(諸如，在一些實施例中，ANCA相關血管炎，包括Churg-Strauss血管炎、華格納氏肉芽病(Wegener's granulomatosis)及多發性動脈炎)、自體

免疫神經失調症(諸如，在一些實施例中，多發性硬化、眼陣攣肌陣攣症候群、重症肌無力、視神經脊髓炎、帕金森氏症(Parkinson's disease)、阿茲海默症(Alzheimer's disease)及自體免疫多發性神經病變)、腎失調症(諸如，在一些實施例中，腎小球性腎炎、古巴士德氏症候群(Goodpasture syndrome)及伯傑氏病(Berger's disease))、自體免疫皮膚失調症(諸如，在一些實施例中，牛皮癬、蕁麻疹、麻疹、尋常性天皰瘡、大水皰性天皰瘡樣病及皮膚紅斑狼瘡)、血液失調症(諸如，在一些實施例中，血小板減少性紫癜、血栓性血小板減少性紫癜、輸血後紫癜及自體免疫溶血性貧血)、動脈粥樣硬化、葡萄膜炎、自體免疫聽力疾病(諸如，在一些實施例中，內耳疾病及聽力損失)、白塞氏病(Behcet's disease)、雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)、器官移植及自體免疫內分泌失調症(諸如，在一些實施例中，糖尿病相關自體免疫疾病，諸如胰島素依賴性糖尿病(IDDM)、愛迪生氏病(Addison's disease)及自體免疫甲狀腺疾病(例如，格雷夫斯氏病(Graves' disease)及甲狀腺炎))。在一些實施例中，更佳之此等疾病包括類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、ANCA相關血管炎、狼瘡、多發性硬化、休格倫氏症候群、格雷夫斯氏病、IDDM、惡性貧血、甲狀腺炎及腎小球性腎炎。

【1132】 如本文在治療病症之內文中使用之術語「治療」一般涉及其中達成一些所需之治療效應(在一些實施例中，病症進展之抑制)之不論人類或動物(例如，在獸醫之應用中)之治療及療法，且包括進展速率之減小、進展速率之停止、病症之消退、病症之改善及病症之治癒。亦包括作為預防措施(即，預防、防範)之治療。

【1133】 有需要個體/病患可為動物、哺乳動物、胎盤哺乳動物、有

袋動物(例如，袋鼠、袋熊)、單孔目動物(例如，鴨嘴獸)、嚙齒動物(例如，豚鼠、倉鼠、大鼠、小鼠)、鼠科動物(例如，小鼠)、兔形目動物(例如，兔)、鳥類(例如，鳥)、犬科動物(例如，狗)、貓科動物(例如，貓)、馬類動物(例如，馬)、豬類(例如，豬)、羊類(例如，綿羊)、牛科(例如，奶牛)、靈長類動物、猴類(例如，猴或類人猿)、猴科(例如，狨猴、狒狒)、類人猿(例如，大猩猩、黑猩猩、猩猩、長臂猿)或人類。

【1134】 此外，個體/病患可為其發展形式中之任何一者，在一些實施例中，胎兒。在一項較佳實施例中，該個體/病患係人類。

【1135】 在一些實施例中，病患係其中各病患患有細胞表面具有 $\alpha v \beta 6$ 整合素之腫瘤之群體。

【1136】 在某些實施例中，在實踐本發明之方法中，共軛物進一步包含診斷標記或係與診斷標記締合。在某些示例性實施例中，該診斷標記係選自由以下組成之群：用於伽瑪閃爍掃描術及PET之放射性藥物或放射性同位素、用於核磁共振成像(MRI)之顯影劑、用於電腦斷層掃描攝影術之顯影劑、用於X射線成像方法之顯影劑、用於超聲診斷方法之藥劑、用於中子活化之藥劑、可反射、散射或影響X射線、超音波、無線電波及微波之部分、及螢光團。在某些示例性實施例中，該共軛物係活體內經進一步監測。

【1137】 診斷標記之實例包括(但不限於)在各種光學製程等中，用於伽瑪閃爍掃描術及PET之診斷放射性藥物或放射性同位素、用於核磁共振成像(MRI)之顯影劑(例如順磁原子及超順磁性奈米晶體)、用於電腦斷層掃描攝影術之顯影劑、用於X射線成像方法之顯影劑、用於超聲診斷方法之藥劑、用於中子活化之藥劑及可反射、散射或影響X射線、超音波、

無線電波及微波之部分、螢光團。診斷放射性藥物包括 γ -發射放射性核素，例如，銥-111、鎝-99m及碘-131等。用於MRI (核磁共振成像)之顯影劑包括磁性化合物，例如，順磁離子、鐵、錳、釷、釷系、有機順磁部分及超順磁、鐵磁及反鐵磁性化合物，例如，氧化鐵膠體、鐵氧體膠體等。用於電腦斷層掃描攝影術及其他基於X射線之成像方法之方法顯影劑包括吸收X射線之化合物，例如，碘、鋇等。用於基於超音波之方法之顯影劑包括可吸收、反射及散射超音波之化合物，例如，乳液、晶體、氣泡等。又其他實施例包括適用於中子活化之物質，諸如硼及釷。此外，可採用可反射、折射、散射或以其他方式影響X射線、超音波、無線電波、微波及適用於診斷方法中之其他射線之標記。可使用螢光標記來光成像。在某些實施例中，修飾物包含順磁離子或基團。

【1138】 本文引用之所有公開案及專利案文獻係以引用之方式併入本文中，該引用之程度就如同將此公開案或文獻特定且個別地表示以引用之方式併入本文中。公開案及專利案文獻之引用無意承認任何相關之先前技術，亦不構成對相同之內容或日期之任何承認。現已由書面說明描述本發明，熟習此項技術者將知曉本發明可以各種實施例實踐且前述說明及下文實例係出於闡述之目的且不限制隨附之申請專利範圍。

實例

【1139】 下列工作實例闡述連接子、藥物分子及抗體或抗體片段，及其製備方法。此等無意具限制性且熟習此項技術者將容易瞭解可利用其他試劑或方法。

縮寫

【1140】 下列縮寫係用於下列反應方案及合成實例中。此列表無意

為本申請案中作為額外之標準縮寫使用之縮寫之詳盡列表，熟習有機合成領域之技術者將容易瞭解該等列表，其等亦可用於合成方案及實例中。

ACN	乙腈
Alloc	烯丙氧基羰基
AcOH	乙酸
BAIB	二乙醯氧基碘苯
DABCO	1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCHA	2-甲基吡啶-1-基乙酸
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DHP	二氫吡喃
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
EEDQ	2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉
EDCI	N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽 酸鹽
EDTA	乙二胺四乙酸
EDC	1-乙基-3-[3-二甲基胺基丙基]碳二亞胺鹽酸鹽
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶 鎘3-氧化物六氟磷酸鹽

HOAt 1-羥基-7-氮雜苯并三唑

HOBt 羥基苯并三唑

MPLC 中壓液相層析術

TEA 三乙胺

TEAA 三乙基乙酸銨

TEMPO (2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧基或(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧烷基

TCEP 參[2-羧基乙基]膦

THF 四氫呋喃

pTSA 對甲苯磺酸

MI 馬來醯亞胺或馬來醯亞胺基

MTBE 甲基第三丁基醚

MTT 4-甲基三苯甲基

NHS 1-羥基吡咯啉-2,5-二酮(即，N-羥基-琥珀醯亞胺)

NMP N-甲基-2-吡咯啉酮

RP-HPLC 逆相高效液相層析術

SEC 粒徑排阻層析術

WCX 弱陽離子交換層析術

一般資訊

【1141】 腫瘤生長抑制(%TGI)係定義為治療組與對照組之間的中值腫瘤體積(MTV)之百分率差異。

【1142】 治療效用係確定自在研究期間觀察到之腫瘤尺寸之消退反應之發生率及量值。治療可引起動物中之腫瘤之部分消退(PR)或完全消退

(CR)。在PR反應中，在研究過程期間三次連續量測之腫瘤體積係其第1天體積之50%或更小，且就此等三次量測中之一或多次而言，等於或大於 13.5 mm^3 。在CR反應中，在研究過程期間三次連續量測之腫瘤體積係小於 13.5 mm^3 。將在研究結束時具有CR反應之動物另外分類為無腫瘤倖存者(TFS)。針對消退反應監測動物。

【1143】 XMT-1535係揭示於2017年3月13日申請之共同待審之申請案US 15/457,574中。

【1144】 HPLC純化係在Phenomenex Gemini 5 μm 110 Å，250 x 10 mm，5微米，半製備管柱上進行。

【1145】 每當可能的時候，共軛物之藥物含量係藉由層析術定量測定。

【1146】 蛋白質-藥物共軛物之蛋白質含量係在280 nm下用分光光度法或藉由ELISA測定。

【1147】 抗體-藥物共軛物可藉由廣泛透濾純化(即，移除殘餘之未反應之藥物、抗體或初始材料)。若需要，則可進行藉由粒徑排阻層析術之額外純化以移除任何聚集之抗體-藥物共軛物。一般而言，經純化之抗體-藥物共軛物通常含有如藉由SEC測定之 $< 5\%$ (例如， $< 2\% \text{ w/w}$)聚集之抗體-藥物共軛物；如藉由RP-HPLC或LC-MS/MS測定之 $< 0.5\% \text{ (w/w)}$ (例如， $< 0.1\% \text{ w/w}$)游離(未共軛)藥物；如藉由SEC及/或RP-HPLC測定之 $< 1\% \text{ (w/w)}$ 游離藥物共軛物，及如藉由HIC-HPLC及/或WCX HPLC測定之 $< 2\% \text{ (w/w)}$ (例如， $< 1\% \text{ w/w}$)未共軛之抗體或抗體片段。減少或部分減少之抗體係使用參考文獻中描述之程序製備，參見，例如，Francisco等人，Blood 102 (4): 1458-1465 (2003)。總藥物濃度(共軛及未共軛)濃

度係藉由RP-HPLC測定或自藉由CE-SDS量測之DAR反算。

【1148】 RP-HPLC或CE-SDS係用以表徵半胱胺酸生物共軛位點在PBRM-藥物共軛物中之特異性及分佈。結果給出藥物-共軛物在PBRM之重(H)鏈及輕(L)鏈上之位置分佈。

【1149】 為測定生物樣本中之游離藥物之濃度，用乙腈處理經酸化之樣本。萃取游離藥物並分析乙腈上清液。為測定經共軛之AF-HPA之濃度，使該樣本經受徹底之鹼性水解，接著使用抗IgG1抗體磁珠免疫捕獲。用RP-HPLC分析含有經釋放之AF-HPA及AF之乙腈上清液。總抗體係使用獨一無二之肽在消化後量測。游離AF及AF-HPA之分析係藉由RP-HPLC使用C-4管柱、乙腈梯度及UV偵測進行。對峰面積積分並與AF及AF-HPA標準比較。該方法用於定量血漿及組織勻漿中之AF-HPA及AF且在0.1至150 ng/mL之濃度範圍內呈線性。用NaOH水解後釋放之總藥物(AF-HPA)係在相同條件下以自1 ng/mL至5000 ng/mL之動態範圍量測。總抗體標準介於0.1 µg/mL至100 µg/mL。

一般程序A：蛋白質(抗體)之部分選擇性還原

【1150】 相關抗體中之鏈間二硫基團或未配對之二硫在與聚合物-藥物共軛物共軛之前之部分選擇性還原係藉由使用還原劑(諸如，在一些實施例中，TCEP、DTT或β-巯基乙醇)達成。當還原係用過量之還原劑進行時，該還原劑係在由SEC共軛之前移除。抗體二硫基團轉化為反應性巯基之程度取決於抗體之化學計量、還原劑、pH、溫度及/或反應持續時間。當抗體中之二硫基團中之一些但非所有係經還原時，經還原之抗體係經部分還原之抗體。

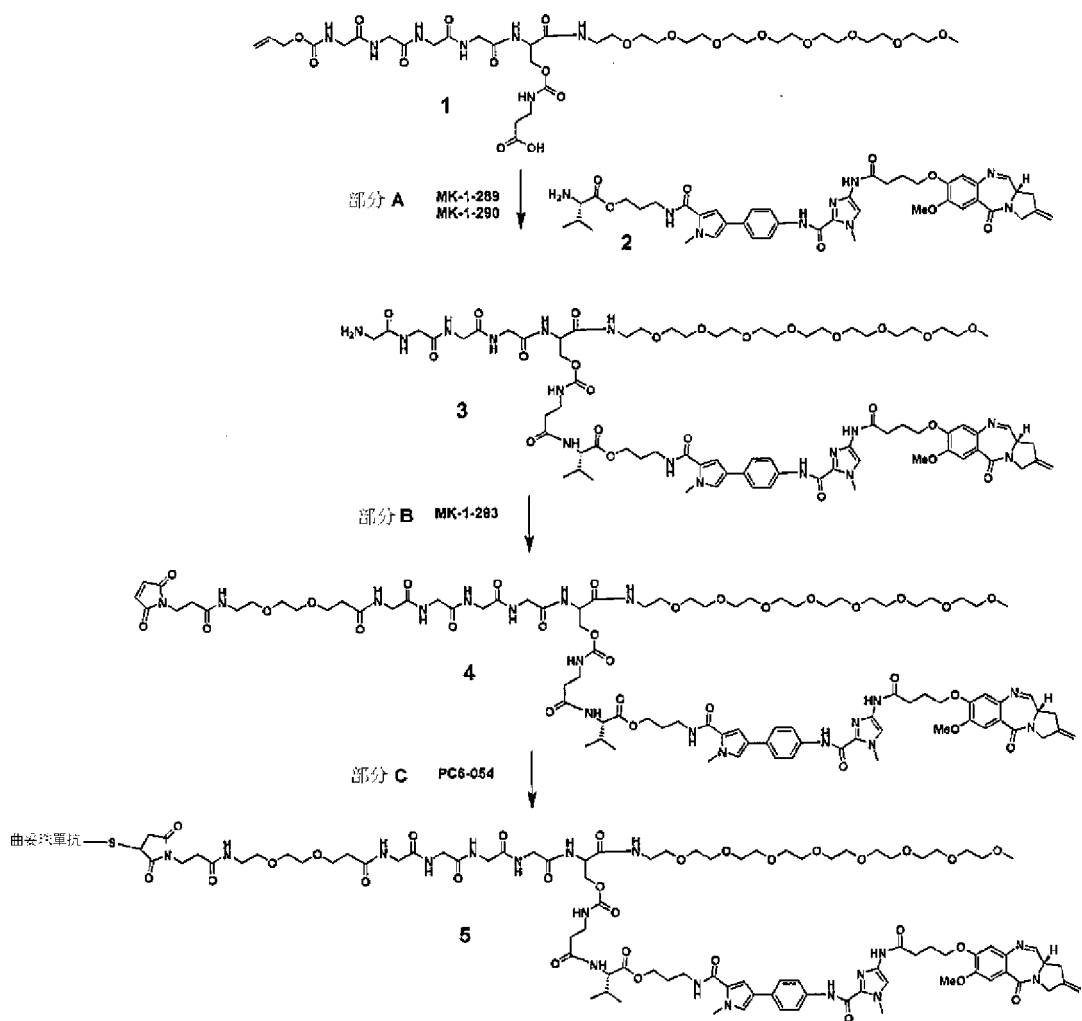
一般程序B：經部分還原之抗體與藥物共軛物之共軛

【1151】 經部分還原之抗體與藥物共軛物之共軛係在中性或弱鹼性條件(pH 6.5至8.5)下在1至10 mg/mL之抗體濃度下及在0.5至10 mg/mL之藥物共軛物濃度下進行。藥物共軛物係通常以相對於所需之蛋白質-藥物共軛物化學計量1至5.0倍過量使用。當抗體共軛至藥物共軛物之馬來醯亞胺基時，共軛視需要藉由添加水溶性馬來醯亞胺基阻斷化合物(諸如，在一些實施例中，N-乙醯基半胱胺酸、半胱胺酸甲酯、N-甲基半胱胺酸、2-巰基乙醇、3-巰基丙酸、2-巰基乙酸、巰基甲醇(即， HOCH_2SH)、苯甲基硫醇及類似物)終止。

【1152】 所得之抗體-藥物共軛物係通常藉由透濾純化以移除任何未共軛之聚合物-藥物共軛物、未共軛之藥物及小分子雜質。或者或另外，可使用適當之層析分離程序，諸如(在一些實施例中)粒徑排阻層析術、疏水性相互作用層析術、離子層析術諸如(在一些實施例中)WCX層析術、逆相層析術、羥基磷灰石層析術、親和力層析術或其組合，以純化抗體-藥物共軛物。所得之經純化之聚合物-藥物共軛物係通常於pH 5.0至6.5之緩衝劑中調配。

【1153】 其他抗體-藥物共軛物係用與本文描述之程序類似之涉及其他抗體及/或抗體片段之方法合成。藉由改變抗體巰基之數量及藥物負載，亦可獲得具有藥物對抗體之變化比率之抗體-藥物共軛物。

實例1：曲妥珠單抗共軛物5之合成



部分A：

【1154】 向化合物1 (7.00 mg, 7.80 μmol , 如US 15/819,650中所述般製備)於水(300 μL)中之溶液添加於NMP (50 μL)中之HOAt (1.59 mg, 0.012 mmol), 然後在0°C下添加EDC (3.74 mg, 0.019 mmol)。將所得混合物之pH調整至pH 6至7。在0°C下向此混合物添加於NMP (200 μL)中之化合物2 (8.12 mg, 9.35 μmol , 如US 15/630,068中所述般製備)且容許使該反應混合物升溫至室溫。1.5小時後, 監測該反應混合物, 添加於NMP (50 μL)中之額外之1當量HOAt及於水(100 μL)中之EDC。容許使該反應混合物升溫至室溫及然後攪拌整夜。藉由RF C18管柱CombiFlash (含有0.1% HOAc之10至70%乙腈/水)純化粗產物以提供所需

之經Alloc保護之中間物(7 mg, 53%)。C₇₉H₁₁₃N₁₆O₂₆ (M+H)之ESI MS計算值：1701.8；實測值：1701.7。

【1155】向經Alloc保護之中間物(7 mg, 4.11 μmol)於經脫氣之CHCl₃/DMF (1:1, 400 μL)中之溶液添加於CHCl₃ (10 μL)中之吡咯啉(0.68 μL)，接著添加於氯仿(40 μL)中之Pd(PPh₃)₄ (0.2當量)。在室溫下攪拌該反應混合物。粗材料係藉由C18 RP HPLC (C-18, 含有0.1% HOAc之10至70%乙腈/水)純化以提供化合物3 (3.7 mg, 55%產率)。C₇₅H₁₀₈N₁₆O₂₄ [M+H]⁺之ESI MS計算值：1617.8，實測值：1617.7。

部分B：

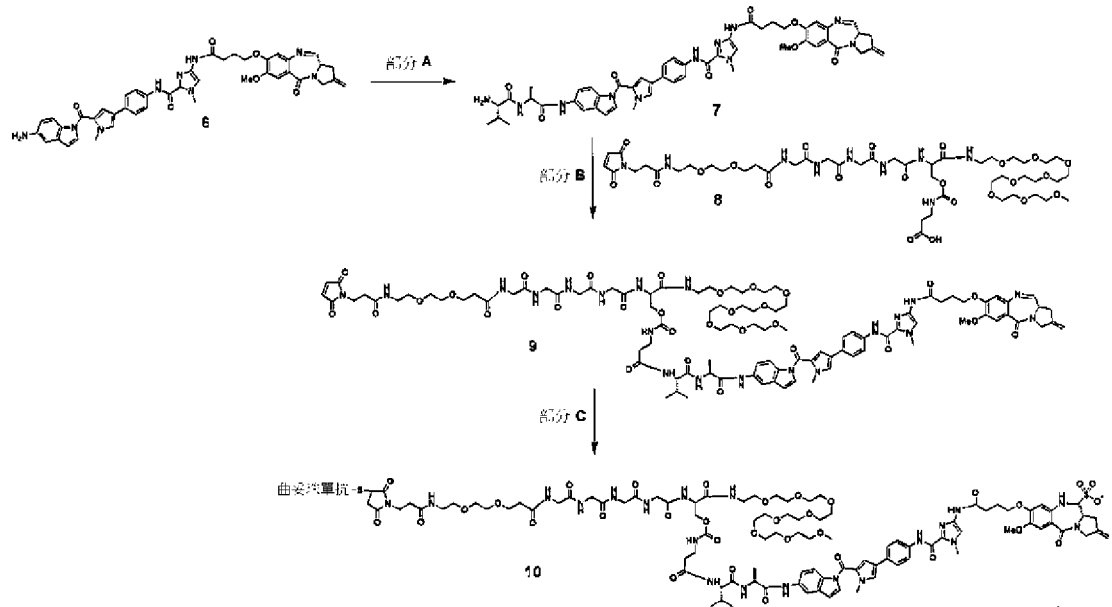
【1156】在0°C下向化合物3 (12 mg, 7.42 μmol)於NMP ((5:2比率, 50 μL)及TEA (2.068 μL, 0.015 mmol)之混合物中之溶液添加於NMP (50 μL)中之3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(6.31 mg, 0.015 mmol))，並在室溫下攪拌所得混合物。4小時後，添加額外之3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(0.7當量)並將該混合物攪拌整夜。該反應混合物用乙酸中和，用水稀釋並藉由HPLC (含有0.1% HOAc之RP C18管柱(10至70%B, 歷時35分鐘)純化以提供化合物4 (3 mg, 21%產率)。C₈₉H₁₂₆N₁₈O₃₀ (M+2H)之ESI MS計算值：964.9，實測值：964.9。

部分C：

【1157】自曲妥珠單抗及如US 15/630,068中描述之化合物4製備共軛物5。如藉由UV-Vis，針對化合物2使用莫耳消光 $\epsilon_{310\text{ nm}} = 37,500\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 25,394\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} =$

226,107 $\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物具有5.5之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例2：曲妥珠單抗共軛物10之合成



部分A：

【1158】 向 Alloc-Val-Ala-OH (25 mg, 0.032 mmol) 於 THF (1.0 ml) 及 DMA (0.2 ml) 中之溶液添加化合物 6 (10.48 mg, 0.038 mmol, 如 US 15/630,068 中所述般製備) 及 EEDQ (11.89 mg, 0.048 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌整夜及然後於矽膠(0至15% MeOH/DCM)上純化粗產物以提供所需之經 Alloc 保護之中間物(8 mg, 24.13% 產率)。C₅₅H₆₀N₁₁O₁₀ (M+H) 之 ESI MS 計算值：1034.5；實測值：1034.5。

【1159】 在氬下向經 Alloc 保護之中間物(8 mg, 7.7 μmol) 於 DCM (3 ml) 中之溶液添加三苯膦(0.507 mg, 1.934 μmol) 及吡咯啉(0.800 μl , 9.67 μmol) 並在室溫下將該反應混合物攪拌10分鐘，然後添加 Pd(PPh₃)₄ (0.447 mg, 0.387 μmol)。在室溫下將所得溶液攪拌2小時。於矽膠(0至20% MeOH/DCM)上純化粗產物以提供化合物 7 (3.6 mg, 49.0% 產率)。C₅₁H₅₆N₁₁O₈ (M+H) 之 ESI MS 計算值：950.4；實測值：950.4。

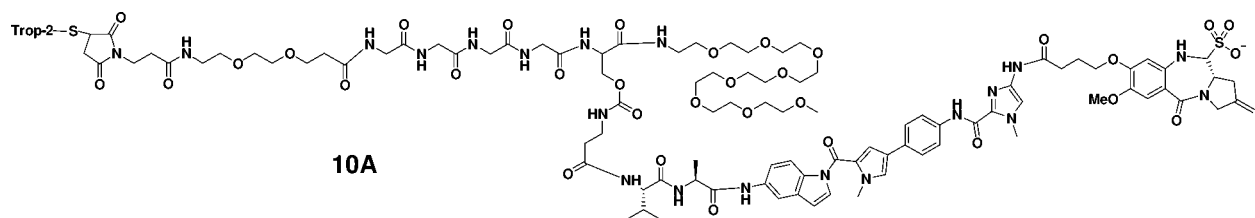
部分B：

【1160】向化合物8 (11.36 mg, 10.10 μmol , 如US 15/819,650中所述般製備)及化合物7 (6 mg, 6.32 μmol)於NMP (0.7 mL)中之溶液添加NHS (1.1 mg, 9.5 μmol)於NMP (46 μL), EDC HCl (1.8 mg, 9.5 μmol)及DIEA (1.2 mg, 9.5 μmol)於NMP (40 μL)中之溶液。在室溫下將所得混合物攪拌整夜。粗反應混合物係藉由RP HPLC (經0.1% HCO_2H 緩衝之10至90%梯度乙腈/水)純化以提供呈蓬鬆固體之化合物8 (6.8 mg, 52%產率)。

部分C：

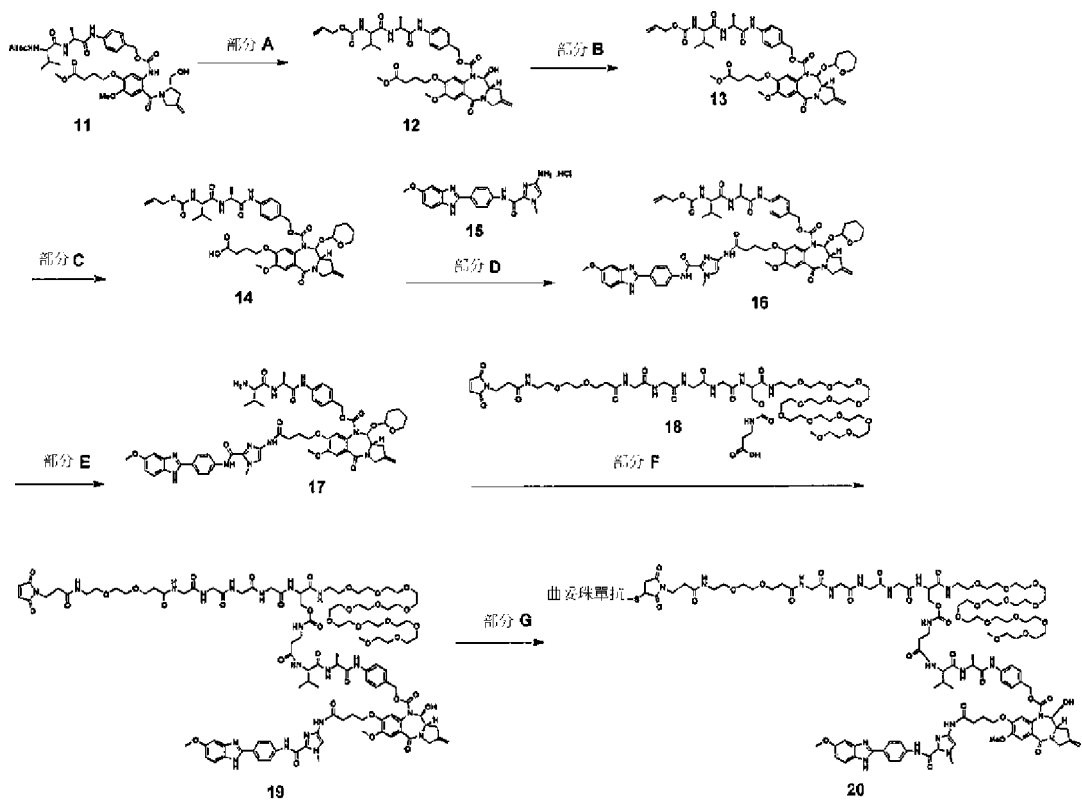
【1161】向於TEAA緩衝劑(含有1 mM EDTA之0.757 mL, 50 mM TEAA緩衝劑, pH 7.0)中之曲妥珠單抗(15 mg, 0.103 μmol)添加TCEP (59 μL , 1.0 mg/mL於TEAA緩衝劑中), 同時攪拌。在37°C下將該混合物培養~90分鐘並振盪, 然後冷卻至室溫並用TEAA緩衝劑(1.5 mL)稀釋。添加化合物9 (2.121 mg, 1.032 μmol)於丙二醇中之溶液。1小時後, 在室溫下, 用 NaHSO_3 (19 μL TEAA緩衝劑, 27.3 mg/mL)中止該反應。所得共軛物係藉由WCX層析術(流動相A: 20 mM MES, 0.25 mM NaHSO_3 , pH 5.8; 流動相B: 20 mM MES, 0.25 mM NaHSO_3 , 300 mM NaCl, pH 5.8; 溶析液20至50%B)純化。如藉由UV-Vis, 針對化合物9, 使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38,858.5\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29,820.413\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$, 及針對曲妥珠單抗, 使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定, 經純化之共軛物具有4.8之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例2A：Trop-2共軛物10A之合成



【1162】 共軛物10A係如實例2中所述般製備，只是使用抗Trop2抗體替代曲妥珠單抗。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38858.5\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29820.413\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對抗Trop2抗體，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,372.2\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物10A具有5.4之PBD對抗Trop2抗體比率。

實例3：曲妥珠單抗共軛物20之合成



部分A：

【1163】 在氬下向化合物 11 (551 mg，0.705 mmol，如 US 15/630,068中所述般製備)添加二氯甲烷(7.1 mL)並在室溫下將該溶液攪拌30分鐘，然後添加BAIB (350 mg，1.09 mmol)及TEMPO (11 mg，71

μmol)。16小時後，粗混合物係藉由層析術(ISCO，12 g管柱，100% EtOAc溶析液)純化以產生呈白色泡沫之化合物12 (431 mg，78%產率)。 $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_{12}$ (M+H)之ESI MS計算值：780.4；實測值：779.9。

部分B：

【1164】在室溫下將化合物12 (539 mg，691 μmol)、THF (22 mL)、pTSA. H_2O (50 mg，291 μmol)及DHP (2.2 mL，24.1 mmol)攪拌2小時。將該反應混合物蒸發，然後溶解於EtOAc中之殘餘物用飽和 NaHCO_3 溶液及鹽水清洗。使有機相於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並蒸發以產生棕色油。藉由層析術(ISCO，0至20% MeOH/EtOAc溶析液)純化此粗產物以產生呈棕色泡沫之化合物13 (514 mg，86%產率)。 $\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{N}_5\text{O}_{13}$ (M+H)之ESI MS計算值：864.4；實測值：864.0。

部分C：

【1165】向化合物13 (512 mg，593 μmol)於THF (103 mL)中之溶液添加LiOH (0.05 M, 103 mL)之水溶液。在室溫下將該溶液攪拌1小時及然後濃縮以移除THF，接著使用HCl (10%水溶液)將pH調整至4。該水溶液用EtOAc (2x)清洗及經組合之有機物用鹽水清洗。然後將該等有機物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並蒸發以產生棕色泡沫。此粗產物然後係藉由層析術(ISCO，12 g管柱，0至10% MeOH/DCM溶析液)純化，提供呈棕褐色泡沫之化合物14 (308 mg，362 μmol ，61%產率)。 $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_{13}$ (M+H)之ESI MS計算值：850.4；實測值：849.9。

部分D：

【1166】在室溫下將化合物14 (40 mg，47 μmol)、EDCI.HCl (18 mg，94 μmol)、DMAP (17 mg，141 μmol)、DIEA (49 μL ，282 μmol)

及DCM (1 mL)攪拌15分鐘。然後添加化合物15 (19 mg, 47 μ mol, 如US 15/630,068中製備)並在室溫下將該反應攪拌11小時。該反應混合物用DCM稀釋,用水(2x)及飽和NaHCO₃溶液(2x)清洗,於Na₂SO₄上乾燥,濃縮以產生黃色油,其係藉由層析術(ISCO, 4 g管柱, 0至10% MeOH/DCM溶析液)純化,以提供呈棕褐色固體之化合物16 (32 mg, 57%產率)。C₆₂H₇₂N₁₁O₁₄ (M+H)之ESI MS計算值: 1194.5; 實測值: 1194.0。

部分E:

【1167】在室溫下將化合物16 (32 mg, 27 μ mol)、DABCO (15 mg, 135 μ mol)、Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 3 μ mol)及DCM (1 mL)之溶液攪拌30分鐘。然後,該反應混合物係藉由層析術(ISCO, 4 g管柱, 0至10% MeOH/DCM溶析液)純化以提供呈黃色粉末之化合物17 (15 mg, 50%產率)。C₅₈H₆₈N₁₁O₁₂ (M+H)之ESI MS計算值: 1110.5; 實測值: 1109.9。

部分F:

【1168】在室溫下將化合物18 (23 mg, 14 μ mol, 如US 15/819,650中所述般製備)、EDCI.HCl (4 mg, 20 μ mol)、NHS (2 mg, 20 μ mol)、DIEA (3.5 μ L, 20 μ mol)及DMF (0.8 mL)之溶液攪拌15分鐘,接著添加化合物17 (15 mg, 14 μ mol)。在室溫下將所得混合物攪拌18小時及然後在高真空下蒸發以產生呈黃色膠之粗產物,其係用乙腈(54 μ L)、水(544 μ L)及乙酸(86 μ L)之混合物處理及接著用TFA (43 μ L)處理並藉由HPLC (含有0.1% HCOOH之10至100%乙腈/水)純化以提供呈蓬鬆固體之化合物19 (6.3 mg, 2.7 μ mol, 20%產率)。C₁₀₇H₁₅₂N₂₀O₃₇ (M+2H)之ESI MS計算值: 1154.5; 實測值: 1154.9。

部分G：

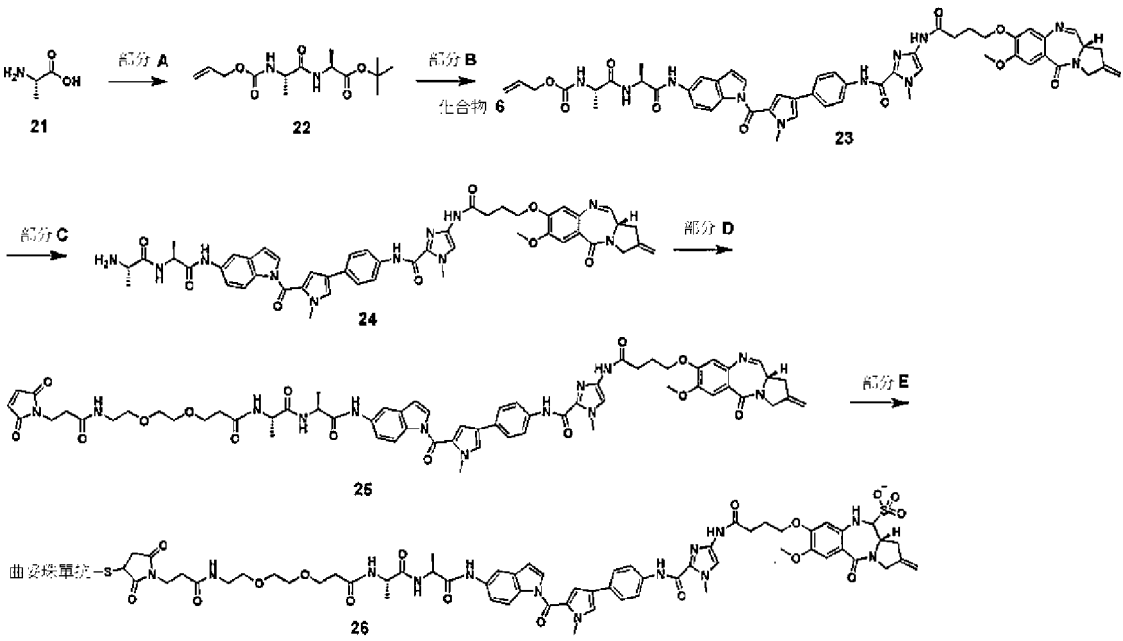
【1169】 共軛物20係如實例2中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物19，只是反應用半胱胺酸替代NaHSO₃中止。如藉由UV-Vis，針對化合物19，使用莫耳消光 $\epsilon_{338\text{ nm}} = 24,443.8\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 10,584\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物20具有3.4之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例3A：XMT-1535共軛物20A之合成



【1170】 共軛物20A係如實例3中所述般製備，只是使用XMT-1535抗體替代曲妥珠單抗及使用化合物18之PEG8衍生物替代化合物18。經純化之共軛物20A具有3.3之PBD對XMT-1535比率。

實例4：曲妥珠單抗共軛物26之合成



部分A：

【1171】 在0℃下向L-丙胺酸(1 g, 11.2 mmol)及K₂CO₃ (3.1 g)於水(15 mL)中之溶液添加Alloc-OSu (1.1當量, 2.21 g)於THF (15 mL)中之溶液。容許使所得混合物緩慢升溫至室溫並攪拌整夜。將該反應混合物濃縮, 用醚(2x)清洗, 然後將pH自11調整至~3, 用EtOAc (3x)清洗並使經組合之有機層於Na₂SO₄上乾燥, 蒸發以提供呈澄清油之Alloc-丙胺酸-OH (2.14 g, 100%產率)。

【1172】 向Alloc-丙胺酸-OH (100 mg, 578 μmol)、丙胺酸甲酯.HCl (1當量, 105 mg)、HOAt (1當量, 79 mg)於DMF (5 mL)中之混合物添加TEA (4.5當量, 363 μL)並將所得溶液攪拌5分鐘, 接著添加HATU (1.3當量, 286 mg)。在室溫下攪拌整夜後, 在真空下移除DMF。EtOAc中之殘餘物用水(3x)、鹽水清洗, 於Na₂SO₄上乾燥並濃縮以產生灰白色固體, 將其於EtOAc中研磨以提供呈棕色油之化合物22 (138 mg, 80%產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 6.45 (1 H, d, J = 6.7 Hz), δ 5.98-5.85 (1 H, m), δ 5.36-5.26 (2 H, m), δ 5.26-5.18 (1 H, m), δ 4.57 (2 H, d, J = 5.9 Hz), δ 4.48-4.38 (1 H, m), δ 4.28-4.16 (1 H, m), δ 1.47 (9 H, s), 1.43-1.35 (6 H, m)。

部分B:

【1173】 化合物22 (138 mg, 459 μmol)係用DCM (1.4 mL)及TFA (1.4 mL)之混合物在室溫下處理整夜。在真空下濃縮該反應混合物以提供黃色膠。移除殘餘之TFA以以定量產率提供所需之Alloc-Ala-Ala游離酸中間物。¹H NMR (CDCl₃): δ 6.93 (1 H, brs), δ 5.99-5.81 (1 H, m), δ 5.58 (1 H, brs), δ 5.36-5.26 (1 H, m), δ 5.26-5.18 (1 H, m), δ 4.62-4.52 (3 H, m), δ 4.40-4.23 (1 H, m), δ 1.47 (3 H, d, J = 7.1 Hz), δ 1.40 (3 H,

d, $J = 6.8 \text{ Hz}$)。

【1174】 將 Alloc-Ala-Ala-OH (120 mg, 154 μmol) 溶解於 THF (3.2 mL) 及 DMF (648 μL) 之溶液中，接著添加化合物 6 (46 mg, 185 μmol) 及 EEDQ (65 mg, 262 μmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌 23 小時，然後濃縮以提供呈黃色油之粗化合物 23，其無需進一步純化即可用於下一步驟(部分C)中。 $\text{C}_{53}\text{H}_{56}\text{N}_{11}\text{O}_{10}$ (M+H) 之 ESI MS 計算值：1006.4；實測值：1006.4。

部分C：

【1175】 向粗化合物 23 (154 μmol , 200 mg) 於 DCM (10 mL) 中之溶液添加 DABCO (86 mg, 770 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 mg, 15 μmol) 並在室溫下將所得混合物攪拌 35 分鐘。在真空下濃縮該反應混合物且於矽膠 (ISCO, 12 g 管柱, 0 至 10% MeOH/DCM 溶析液) 上純化殘餘物，以產生呈黃色粉末之化合物 24 (34 mg, 24% 產率)。 $\text{C}_{49}\text{H}_{52}\text{N}_{11}\text{O}_8$ (M+H) 之 ESI MS 計算值：922.4；實測值：922.4。

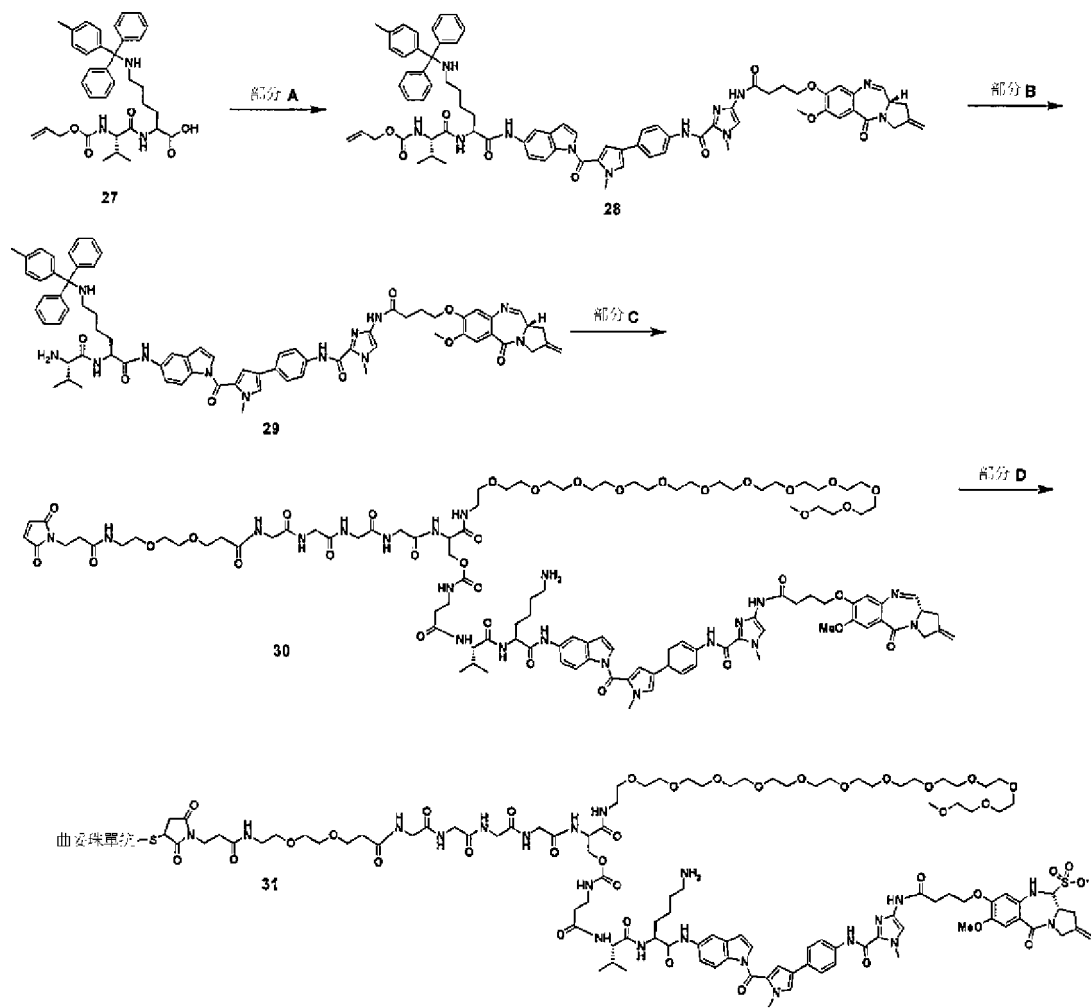
部分D：

【1176】 向化合物 24 (34mg, 37 μmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物添加 3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯 (17 mg, 41 μmol) 及 TEA (6 μL , 41 μmol) 並在氬下將所得混合物攪拌 1 小時。將該反應混合物濃縮並藉由 HPLC (含有 0.1% HCOOH 之 10 至 100% 乙腈/水溶析液) 純化，以提供呈灰白色蓬鬆固體之化合物 25 (18 mg, 15 μmol , 40% 產率)。 $\text{C}_{63}\text{H}_{70}\text{N}_{13}\text{O}_{14}$ (M+H) 之 ESI MS 計算值：1232.5；實測值：1232.5。

部分E：

【1177】 共軛物26係如實例2中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物25。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38,858.5\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29,820.413\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物26具有4.8之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例5：曲妥珠單抗共軛物31之合成



部分A：

【1178】 向化合物6 (60 mg，77 μmol)、THF (1.6 mL)及DMF (324 μL)之溶液添加化合物27 (54 mg，92 μmol)及EEDQ (32 mg，131 μmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌24小時，然後在真空下濃縮以提供粗化合物28。此材料無需純化即可用於下一步驟(部分B)中。

$C_{78}H_{83}N_{12}O_{10}$ (M+H)之ESI MS計算值：1347.6；實測值：1347.6。

部分B：

【1179】向粗28 (77 μ mol)於DCM (10 mL)中之溶液添加DABCO (43 mg, 385 μ mol)及Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 8 μ mol)。在室溫下將所得混合物攪拌30分鐘，濃縮並於矽膠(ISCO, 4 g管柱, 0至20% MeOH/EtOAc溶析液)上純化，以提供呈黃色粉末之化合物29 (25 mg, 26%產率)。

$C_{74}H_{79}N_{12}O_8$ (M+H)之ESI MS計算值：1263.6；實測值：1264.4。

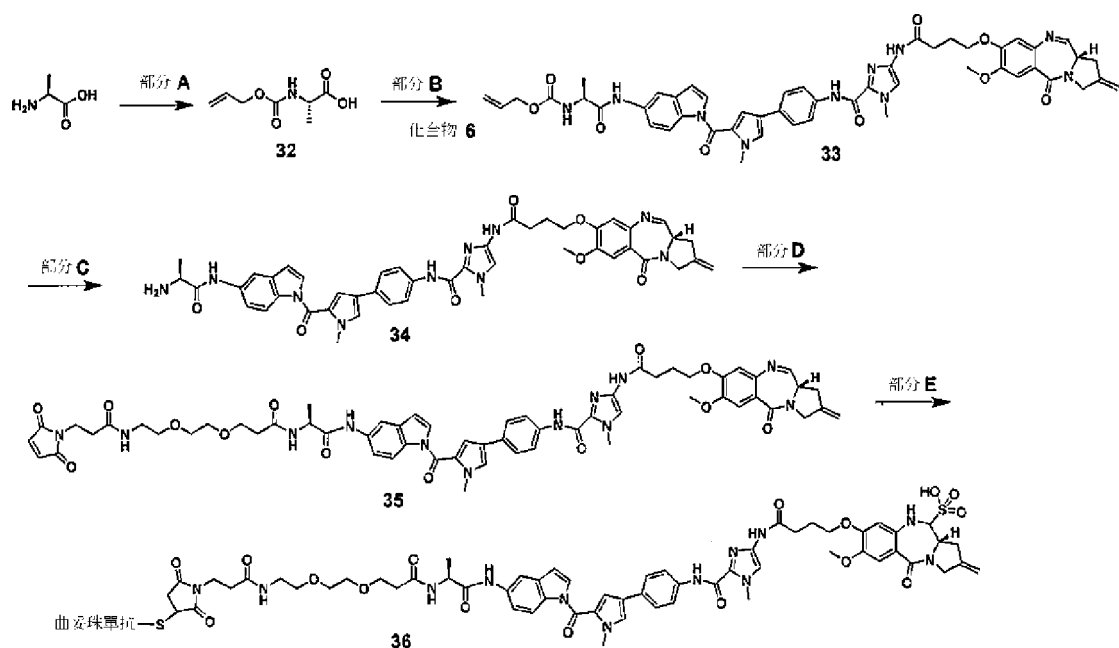
部分C：

【1180】化合物30係如上文於實例2中所述般製備，只是使用化合物18替代化合物8以提供呈淡黃色固體之化合物30 (5.3 mg, 41.8%產率)。 $C_{108}H_{155}N_{21}O_{34}$ (M+2H)之ESI MS計算值：1145.1；實測值：1145.4。

部分D：

【1181】共軛物31係如實例2中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物30。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38,858.5\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29,820.413\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物31具有4.1之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例6：曲妥珠單抗共軛物36之合成



部分A：

【1182】 在0℃下向L-丙胺酸(1 g，11.2 mmol)及K₂CO₃ (3.1 g)於水(15 mL)中之溶液添加Alloc-OSu (1.1當量，2.21 g)於THF (15 mL)中之溶液。容許使所得混合物緩慢升溫至室溫並攪拌整夜。將該反應混合物濃縮，用醚(2x)清洗，然後將pH自11調整至~3，用EtOAc (3x)清洗及經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥，蒸發以提供呈澄清油之化合物32 (2.14 g，100%產率)。

部分B：

【1183】 向化合物32 (50 mg，64 μmol)於THF (1.3 mL)及DMF (270 μL)中之溶液添加化合物6 (1.2當量，13 mg)及EEDQ (1.7當量，27 mg)。在室溫下將該反應攪拌2天，然後濃縮以提供呈黃色油之化合物33，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。C₅₀H₅₁N₁₀O₉ (M+H)，之ESI MS計算值：935.4；實測值：935.3。

部分C：

【1184】 向化合物33 (64 μmol，75 mg)於DCM (3.8 mL)中之溶液

添加DABCO (5當量, 36 mg)及Pd(PPh₃)₄ (0.1當量, 7 mg)並在室溫下將所得混合物攪拌25分鐘, 濃縮並藉由層析術(ISCO, 4 g管柱, 0至10% MeOH/DCM溶析液)純化以提供呈黃色粉末之化合物34 (16 mg, 29%產率)。C₄₆H₄₇N₁₀O₇ (M+H)之ESI MS計算值: 851.4; 實測值: 851.1。

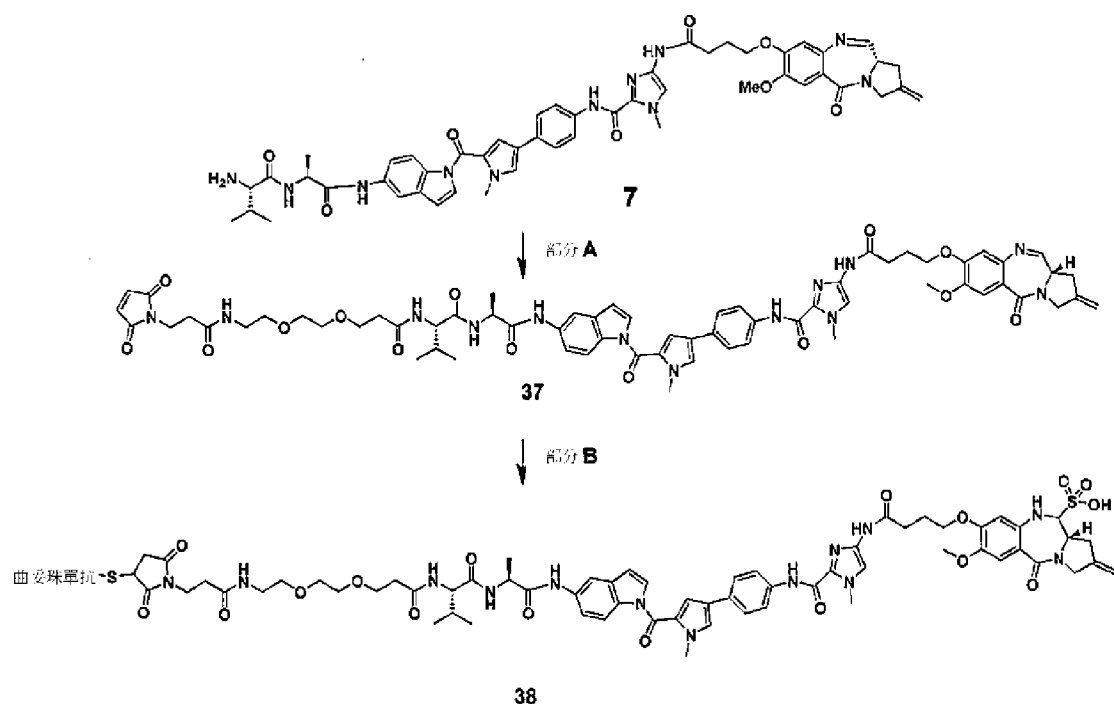
部分D:

【1185】向化合物34 (16 mg, 19 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(1.1當量, 9 mg)及TEA (1.1當量, 3 μL)並在氬下將所得混合物攪拌1.25小時。在真空下濃縮該反應混合物且殘餘物藉由HPLC純化以提供呈蓬鬆白色固體之化合物35 (10 mg, 46%產率)。C₆₀H₆₅N₁₂O₁₃ (M+H)之ESI MS計算值: 1161.5; 實測值: 1161.4。

部分E:

【1186】共軛物36係如實例2中描述, 製備自曲妥珠單抗及化合物35。如藉由UV-Vis, 針對化合物9, 使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38,858.5\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29,820.413\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$, 及針對曲妥珠單抗, 使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 測定, 經純化之共軛物36具有4.5之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例7: 曲妥珠單抗共軛物38之合成



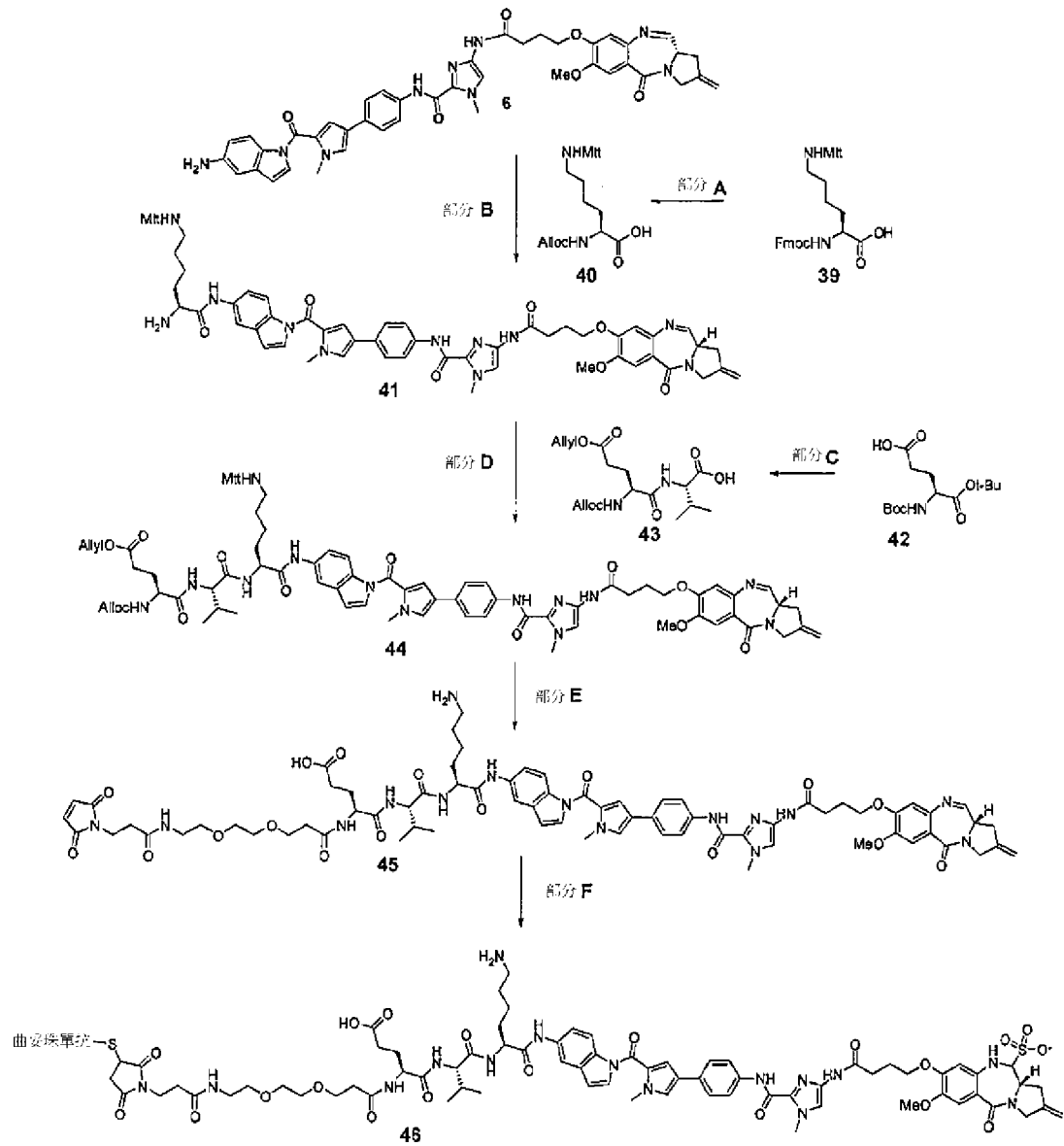
部分A：

【1187】 向化合物7 (18 mg, 14 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(7 mg, 15 μmol)及TEA (2 μL , 15 μmol)並在氬下將該反應混合物攪拌1.5小時。然後在真空下濃縮該混合物並藉由層析術(ISCO RP-HPLC, 5.5 g管柱, 10至100% ACN/水w/ 0.1% HCOOH溶析液)純化以提供呈棕褐色蓬鬆固體之化合物37 (17 mg, 13 μmol , 71%產率)。C₆₅H₇₄N₁₃O₁₄ (M+H)之ESI MS計算值：1260.6；實測值：1261.4。

部分B：

【1188】 共軛物38係如實例2中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物37。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38,858.5\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29,820.413\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物38具有3.8之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例8：曲妥珠單抗共軛物46之合成



部分A：

【1189】 向溶解於DCM (32 mL)中之化合物39 (2.0 g, 3.20 mmol) 添加哌啶(1.265 mL, 12.80 mmol)並在室溫下攪拌12小時。將該粗反應混合物濃縮，然後添加NaHCO₃ (1.613 g, 19.20 mmol)、丙酮(80 mL)及水(80 mL)，接著添加吡咯啉-1-基碳酸烯丙基酯(2.74 g, 16.00 mmol)並在室溫下將所得混合物攪拌12小時。將該粗反應混合物濃縮，然後用100 mL H₂O (100 mL)及EtOAc (100 mL)稀釋，接著用冰HOAc稀釋以將該混

合物酸化至pH 5。水層用EtOAc (3x)萃取，經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥，濃縮並於矽膠(0至20% MeOH於DCM中)上純化以提供化合物40 (1.15 g，73.9%產率)。C₃₀H₃₃N₂O₄⁻ (M-H)之ESI-MS計算值：485.2；實測值：485.2。

部分B：

【1190】向化合物40 (0.1345 g，0.276 mmol)添加EEDQ (0.092 g，0.372 mmol)、THF (7.29 mL)及DMF (1.458 mL)。將所得溶液添加至化合物6 (0.1705 g，0.219 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌72小時，濃縮，並於矽膠(0至15% MeOH於DCM中)上純化以提供經Alloc保護之化合物41 (0.242 g，89%產率)。C₇₃H₇₆N₁₁O₁₀⁺ (M+H₂O+H)之ESI-MS計算值：1266.6；實測值：1266.6。

【1191】向經Alloc保護之化合物41 (0.242 g，0.194 mmol)添加三苯膦(0.013 g，0.048 mmol)、吡咯啉(0.020 mL，0.242 mmol)及DCM (9.69 mL)，接著添加肆(三苯膦)鈀(0) (0.011 g，9.69 μmol)。在室溫下30分鐘後，於矽膠(0至20% MeOH於DCM中)上純化該粗反應混合物以提供化合物41 (0.1249 g，0.107 mmol，55.3%產率)。C₆₉H₇₂N₁₁O₈⁺ (M+H₂O+H)之ESI-MS計算值：1182.6；實測值：1182.6。

部分C：

【1192】在室溫下將化合物42 (0.95 g，3.13 mmol)、K₂CO₃ (0.801 g，5.79 mmol)、ACN (25 mL)及3-溴丙-1-烯(0.501 mL，5.79 mmol)攪拌12小時。使該粗反應混合物濾過矽藻土塞，用DCM清洗並將濾液濃縮及於矽膠(0至100% EtOAc於己烷中)上純化以提供Boc-Glu(γ-OAllyl)-Ot-Bu (1.075 g，94%產率)。C₁₇H₂₉NNaO₆⁺ (M+Na)之ESI-MS

計算值：366.2；實測值：366.2。

【1193】 向溶解於DCM (15.65 mL)中之中間物Boc-Glu(γ -OAllyl)-Ot-Bu (1.075 g, 3.13 mmol)添加TFA (15.65 mL)並在室溫下將該反應攪拌12小時。將該粗反應混合物濃縮以提供H-Glu(γ -OAllyl)-OH (0.586 g, 3.13 mmol, 100% 產率)。C₈H₁₄NO₄⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：188.1；實測值：188.1。

【1194】 將中間物H-Glu(γ -OAllyl)-OH (0.586 g, 3.13 mmol)溶解於水(15.65 mL)及丙酮(15.65 mL)中，然後添加NaHCO₃ (0.789 g, 9.39 mmol)及(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)碳酸烯丙基酯(0.623 g, 3.13 mmol)並在室溫下將該反應混合物攪拌12小時。將該粗反應混合物濃縮，然後使用1N HCl酸化至pH 3，用EtOAc (3x)萃取，及經組合之有機層用鹽水清洗，於Na₂SO₄上乾燥並濃縮以提供Alloc-Glu(γ -OAllyl)-OH (0.849 g, 3.13 mmol, 100% 產率)。C₁₂H₁₇NNaO₆⁺ (M+Na)之ESI-MS計算值：294.1；實測值：294.1。

【1195】 向Alloc-Glu(γ -OAllyl)-OH中間物(0.7 g, 2.58 mmol)添加H-Val-Ot-Bu (HCl鹽) (0.541 g, 2.58 mmol)、HOAt (0.369 g, 2.71 mmol)、DMF (12.90 mL)及三乙胺(1.079 mL, 7.74 mmol)。在0°C下將所得溶液攪拌10分鐘，及然後添加HATU (1.276 g, 3.35 mmol)並容許使該反應混合物升溫至室溫並攪拌12小時。將該粗反應混合物分配於DCM (100 mL) DCM與半飽和NH₄Cl (100 mL)之間。水層用DCM萃取，及經組合之有機層用鹽水清洗，於Na₂SO₄上乾燥，並濃縮。於矽膠(0至100% EtOAc於己烷中)上純化粗產物以提供中間物化合物42-Ot-Bu (0.4942 g, 44.9% 產率)。C₂₁H₃₅N₂O₇⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：427.2；實測值：

427.1。

【1196】向中間物化合物42-Ot-Bu (0.028 g, 0.065 mmol)添加DCM (1.3 mL)及TFA (0.247 mL, 3.25 mmol)，並在室溫下將該反應攪拌3小時。然後濃縮該反應混合物以提供化合物43 (0.024 g, 100%產率)。C₁₇H₂₇N₂O₇⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：371.2；實測值：371.2。

部分D：

【1197】向化合物41 (0.0708 g, 0.061 mmol)添加HOAt (9.73 mg, 0.072 mmol)、三乙胺(0.032 mL, 0.228 mmol)及化合物43 (0.024 g, 0.065 mmol)於DMF (1.300 mL)中之溶液。在室溫下攪拌5分鐘後，添加HATU (0.030 g, 0.078 mmol)。在室溫下將該反應攪拌12小時。該反應混合物用去離子水(5 mL)及DCM (5 mL)稀釋，水層用DCM (2x)萃取。經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥並濃縮。於矽膠(0至15% MeOH於DCM中)上純化粗產物以提供化合物44 (0.074 g, 75%產率)。C₈₆H₉₄N₁₃O₁₃⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1516.7；實測值：1516.7。

部分E：

【1198】向化合物44 (0.0739 g, 0.049 mmol)添加吡咯啉(0.012 mL, 0.146 mmol)、三苯膦(3.19 mg, 0.012 mmol)及DCM (4.87 mL)。向經攪拌之溶液添加Pd(PPh₃)₄ (5.63 mg, 4.87 μmol)，並在室溫下將該反應攪拌1小時。將該粗反應混合物濃縮及然後懸浮於DMF:H₂O (1:1, 3 mL)中。該懸浮液係在12 G下離心14分鐘。過濾上清液及然後藉由RP-HPLC (10至90% CAN於H₂O中及0.1% v/v HOAc)純化以提供去保護之中間物(5.5 mg, 8.11%產率)。C₇₉H₈₆N₁₃O₁₁⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1392.7；實測值：1392.7。

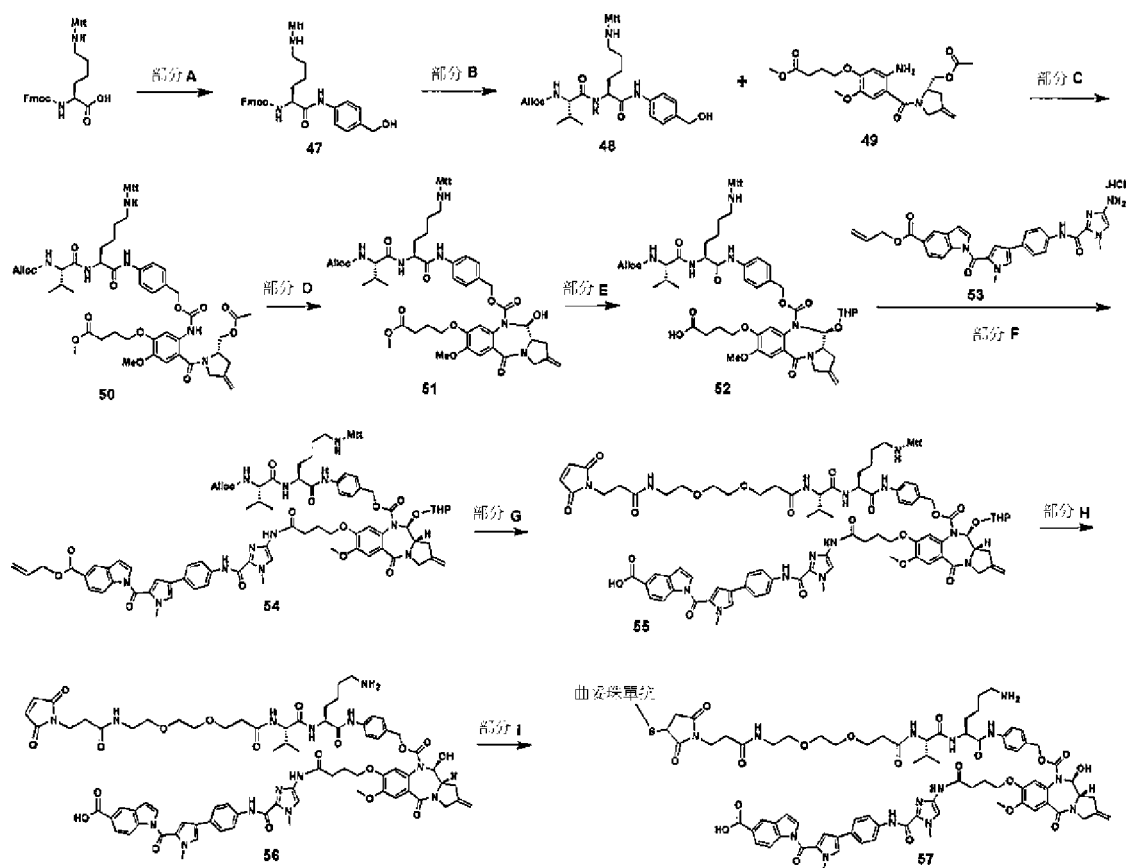
【1199】向去保護之中間物(5.5 mg, 3.95 μmol)添加DMF (0.7 mL)、3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(5.04 mg, 0.012 mmol)及三乙胺(1.651 μL , 0.012 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌1小時及然後濃縮以提供經Mtt保護之化合物45 (6.73 mg, 100% 產率)。C₉₃H₁₀₄N₁₅O₁₇⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1702.8；實測值：1702.8。

【1200】向經Mtt保護之化合物44 (6.73 mg, 3.95 μmol)添加DCM (0.7 mL)、2,2,2-三氟乙-1-醇(200 μL , 2745 μmol)及HOAc (100 μL , 1748 μmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌2小時，及然後濃縮。藉由RP-PLC (10至90% CAN於H₂O中及0.1% HCO₂H)純化粗產物以提供化合物45 (2.5 mg, 43.8% 產率)。C₇₃H₈₈N₁₅O₁₇⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1446.7；實測值：1446.7。

部分F：

【1201】共軛物46係如實例2中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物45。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38,858.5\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29,820.413\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物46具有2.3之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例9：曲妥珠單抗共軛物57之合成



部分A：

【1202】 向Fmoc-Lys(Mtt)-OH (5 g , 8.00 mmol)於THF (25 mL)中之溶液添加EEDQ (2.97 g , 12 mmol) , 接著添加(4-胺基苯基)甲醇(0.986 g , 8 mmol)並將該混合物攪拌整夜 , 然後濃縮及殘餘物用EtOAc (150 mL)稀釋。有機相用飽和NaHCO₃、鹽水清洗 , 於MgSO₄上乾燥並濃縮。於矽膠(0至70% EtOAc於己烷中)上純化粗產物以提供呈無色泡沫之化合物 47 (5.84 g , 100% 產率)。 $C_{48}H_{48}N_3O_4$ (M+H)之ESI MS計算值：730.4；實測值：730.3。

部分B：

【1203】 向化合物47 (4.8 g , 6.58 mmol)於ACN (30 mL)中之溶液添加哌啶(3.25 ml , 32.9 mmol) 。45分鐘後 , 該混合物用ACN稀釋並過濾。濃縮濾液 , 於矽膠(0至10% MeOH於DCM中)上純化以提供呈無色固

體之經Fmoc去保護之中間物(1.05 g, 31.5%產率)。C₃₃H₃₈N₃O₂ (M+H)之ESI MS計算值：508.3；實測值：508.3。

【1204】向經Fmoc去保護之中間物(1.46 g, 2.88 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加於DMF (~1 mL)中之Alloc-Val-OH (如實例6中描述製備，只是使用L-丙胺酸替代L-纈胺酸，0.579 g, 2.88 mmol)，接著添加EDC HCl (0.662 g, 3.45 mmol)及HOAt (0.470 g, 3.45 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌整夜，濃縮，用EtOAc (150 mL)萃取，用水(50 mL)、飽和NaHCO₃ (50 mL)及鹽水(50 mL)清洗。有機萃取物係於MgSO₄上乾燥，濃縮並於矽膠上純化以提供呈無色固體之化合物48 (1.38 g, 69.5%產率)。C₄₂H₅₁N₄O₅之ESI MS計算值：(M+H) 691.4；實測值：691.4。

部分C：

【1205】在劇烈攪拌下向化合物49 (1.14 g, 2.71 mmol, 如US 15/630,068中所述般製備)於DCE (8 mL)中之冰冷溶液添加飽和NaHCO₃水溶液(8 mL)。向此雙相混合物添加三光氣(0.483 g, 1.626 mmol)於DCE (~2 mL)中之溶液。在室溫下將該混合物攪拌1小時，然後水層用DCE (~8 mL)萃取。有機萃取物係於MgSO₄上乾燥，濃縮至~10 mL。然後歷時~15分鐘，在~60°C下將粗異氰酸鹽溶液緩慢添加至化合物48 (1.38 g, 1.997 mmol)、DMAP (0.272 g, 2.22 mmol)及TEA (0.378 mL)於DCE (~10 mL)中之溶液。在70°C下將該混合物攪拌2小時，濃縮並於矽膠上純化以提供呈無色泡沫之化合物50 (1.83 g, 59.4%產率)。

部分D：

【1206】向化合物50 (1.741g, 1.53mmol)於MeOH (20 mL)及水(1

mL)中之混合物添加 K_2CO_3 (211 mg, 1.53 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌45分鐘，濃縮，用EtOAc稀釋及用水、鹽水清洗，然後於 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮以產生粗油。藉由層析術(ISCO, 40 g管柱, 0至10% MeOH/DCM溶析液)純化此粗產物以提供呈白色泡沫之所需中間物醇(1.177 g, 70%產率)。 $\text{C}_{62}\text{H}_{75}\text{N}_6\text{O}_{12}$ (M+H)之ESI MS計算值：1095.5；實測值：1095.5。

【1207】向中間物醇(1.18 g, 1077 μmol)於DCM (12 mL)中之混合物添加TEMPO (17 mg, 108 μmol)及BAIB (381 mg, 1.185 mmol)。在室溫下在氬下將該混合物攪拌16小時，然後添加額外之TEMPO (9 mg, 54 μmol)及BAIB (190 mg, 592 μmol)。2天後，將該反應混合物濃縮，然後藉由層析術(ISCO, 24 g管柱, 0至5% MeOH/DCM溶析液)純化，以產生呈黃色泡沫之化合物51 (844 mg, 72%產率)。 $\text{C}_{62}\text{H}_{73}\text{N}_6\text{O}_{12}$ (M+H)之ESI MS計算值：1093.5；實測值：1093.5。

部分E：

【1208】向化合物51 (50 mg, 46 μmol)於THF (2 mL)中之溶液添加pTsOH.H₂O (2 mg)及DHP (200 μL)。在室溫下將該混合物攪拌5小時，然後添加額外之pTsOH.H₂O (14 mg)。7.5小時後，該反應混合物用EtOAc稀釋，然後用飽和 NaHCO_3 溶液及鹽水清洗。有機萃取物係於 Na_2SO_4 上乾燥，濃縮以產生淺綠色油。然後將此粗材料純化(ISCO, 4 g管柱, 0至5% MeOH/DCM溶析液)，以提供呈白色粉末之所需之經THP保護之醇中間物(35 mg, 65%產率)。 $\text{C}_{67}\text{H}_{81}\text{N}_6\text{O}_{13}$ (M+H)之ESI MS計算值：1177.6；實測值：1177.5。

【1209】向經THP保護之醇中間物(827 mg, 703 μmol)於二噁烷

(5.5 mL)、水(1.7 mL)中之溶液添加1N NaOH (840 μ L, 840 μ mol)及然後在室溫下攪拌1小時。該反應混合物然後用水(80 mL)稀釋並使用5%檸檬酸溶液且劇烈攪拌將pH調整至3。水層用EtOAc (2x)清洗且經組合之有機萃取物用鹽水(pH 3)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，並濃縮。於矽膠(ISCO, 40 g管柱，0至10% MeOH/DCM溶析液)上純化粗產物以提供呈白色泡沫之化合物52 (540 mg, 66%產率)。C₆₆H₇₉N₆O₁₃ (M+H)之ESI MS計算值：1163.6；實測值：1163.5。

部分F：

【1210】向化合物52 (76 mg, 146 μ mol)及化合物53 (174 mg, 146 μ mol，如US 15/639=0,968中所述般製備)於DMF (8.5 mL)中之混合物添加HOAt (20 mg, 146 μ mol)及TEA (41 μ L, 730 μ mol)。將所得混合物攪拌5分鐘，在氬下添加HATU (72 mg, 190 μ mol)。17小時後，然後將該反應混合物濃縮，用EtOAc稀釋及有機相用水(3x)及鹽水清洗，於Na₂SO₄上乾燥，並濃縮以產生呈黏稠黃色泡沫之化合物54 (355 mg, 100%產率)。C₉₅H₁₀₃N₁₂O₁₆ (M+H)之ESI MS計算值：1667.8；實測值：1667.7。

部分G：

【1211】向化合物54 (163 μ mol)於DCM (18 mL)中之溶液添加DABCO (55 mg, 489 μ mol)及Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 98 μ mol)並在室溫下將所得混合物攪拌0.5小時，然後濃縮並藉由層析術於矽膠(ISCO, 12 g管柱，0至5% MeOH/DCM溶析液)上純化以提供呈黃色非晶型固體之所需之經Alloc/烯丙酯去保護之中間物(113 mg, 48%產率)。C₈₈H₉₅N₁₂O₁₄ (M+H)之ESI MS計算值：1543.7；實測值：1543.7。

【1212】 向經 Alloc/烯丙酯去保護之中間物(40 mg, 26 μmol)於 DMF (1 mL)中之溶液添加3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(12 mg, 29 μmol)及TEA (4.4 μL , 29 μmol)並在氬下將該混合物攪拌2小時。濃縮該反應混合物以提供呈黃色油之粗化合物55 (60 mg, 100%產率)。 $\text{C}_{102}\text{H}_{113}\text{N}_{14}\text{O}_{20}$ (M+H)之ESI MS計算值：1853.8；實測值：1853.7。

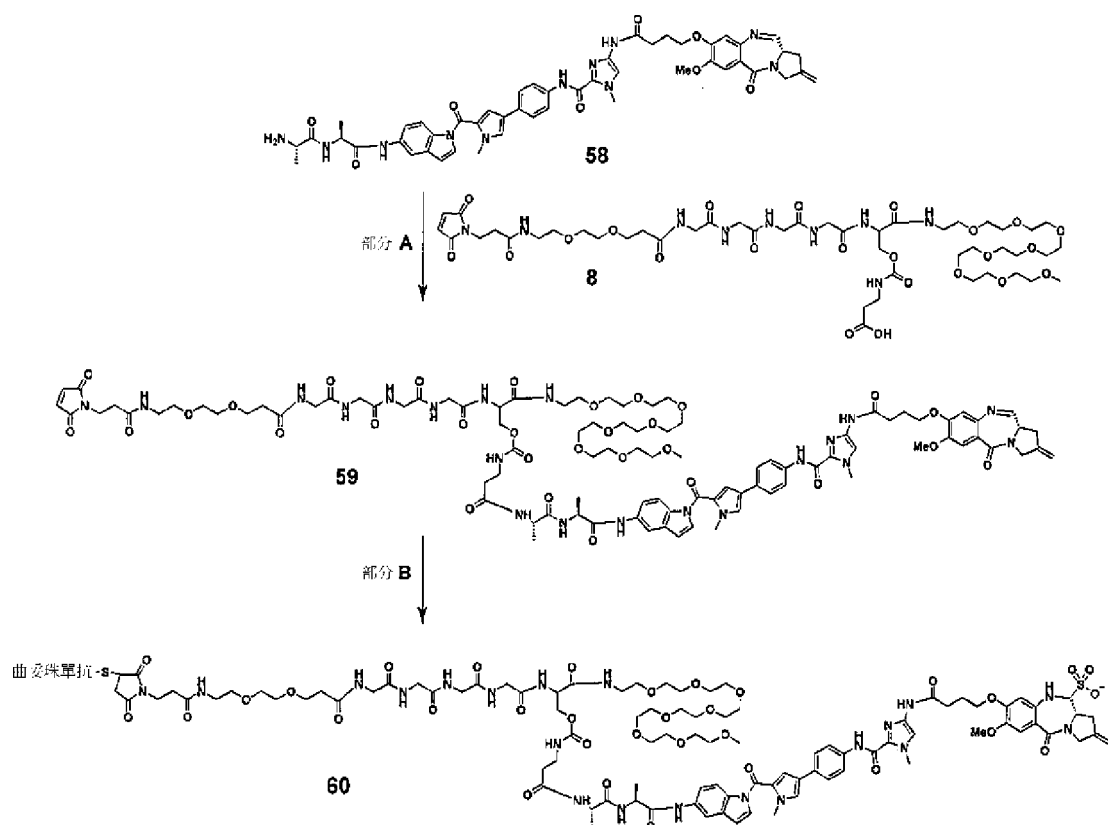
部分H：

【1213】 將粗化合物55 (60 mg, 26 μmol)溶解於HCOOH (800 μL)、THF (100 μL)及 H_2O (100 μL)之混合物中並在室溫下將該混合物攪拌7小時，濃縮及然後藉由RP-HPLC (ISCO, 10至100% ACN/ H_2O w/ 0.1% HCOOH溶析液)純化以提供呈白色蓬鬆固體之化合物56 (5 mg, 3.3 μmol , 10%產率)。 $\text{C}_{77}\text{H}_{89}\text{N}_{14}\text{O}_{19}$ (M+H)之ESI MS計算值：1513.6；實測值：1513.5。

部分I：

【1214】 共軛物57係如實例3中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物56。如藉由UV-Vis，針對化合物56，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 31,180.8\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 24,632.8\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物57具有3.7之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例10：曲妥珠單抗共軛物60之合成



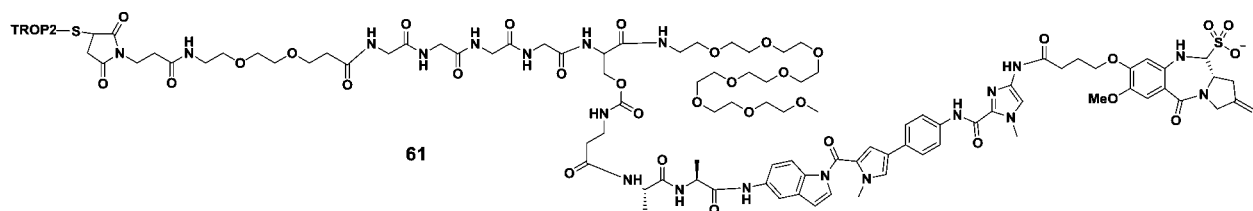
部分A：

【1215】 化合物59係如實例2中所述般製備，只是使用化合物58替代化合物7以提供呈淡黃色固體之化合物59 (47 mg，50%)。
 $C_{95}H_{127}N_{20}O_{30}$ (M+2H)之ESI-MS計算值：1014.46；實測值：1014.37。

部分B：

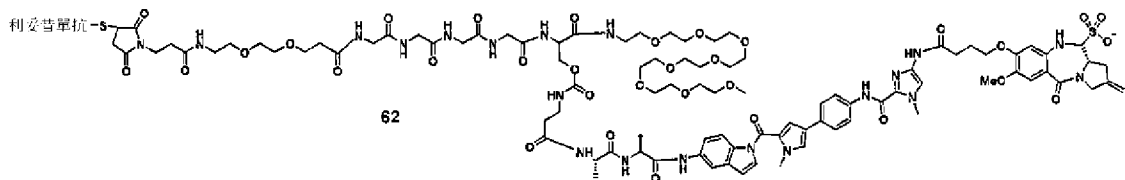
【1216】 共軛物60係如實例2中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物59，只是在離子交換管柱純化之前，粗共軛物用含有20 mM MES、0.25 mM $NaHSO_3$ 及0.1% v/v吐溫80 (pH 5.8)之溶液清洗。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38858.5\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29820.413\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物60具有4.3之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例11：Trop-2共軛物61之合成



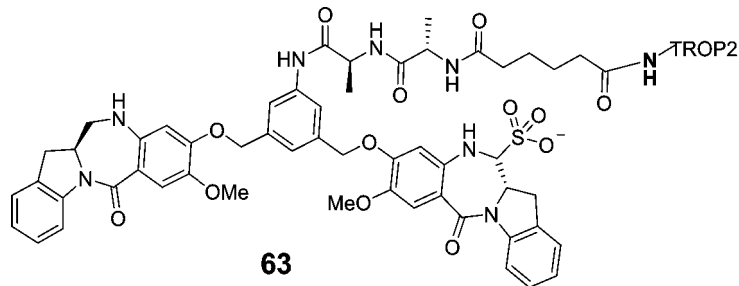
【1217】 共軛物61係如實例10中所述般製備，只是使用抗Trop2抗體替代曲妥珠單抗。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330 \text{ nm}} = 38858.5 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280 \text{ nm}} = 29820.413 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對抗Trop2抗體，使用莫耳消光 $\epsilon_{280 \text{ nm}} = 226,372.2 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物61具有5.4之PBD對抗Trop2抗體比率。

實例12：利妥昔單抗共軛物62之合成



【1218】 共軛物62係如實例10中所述般製備，只是使用利妥昔單抗替代曲妥珠單抗。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330 \text{ nm}} = 38858.5 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280 \text{ nm}} = 29820.413 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對利妥昔單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280 \text{ nm}} = 228,263 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物62具有5.5之PBD對利妥昔單抗比率。

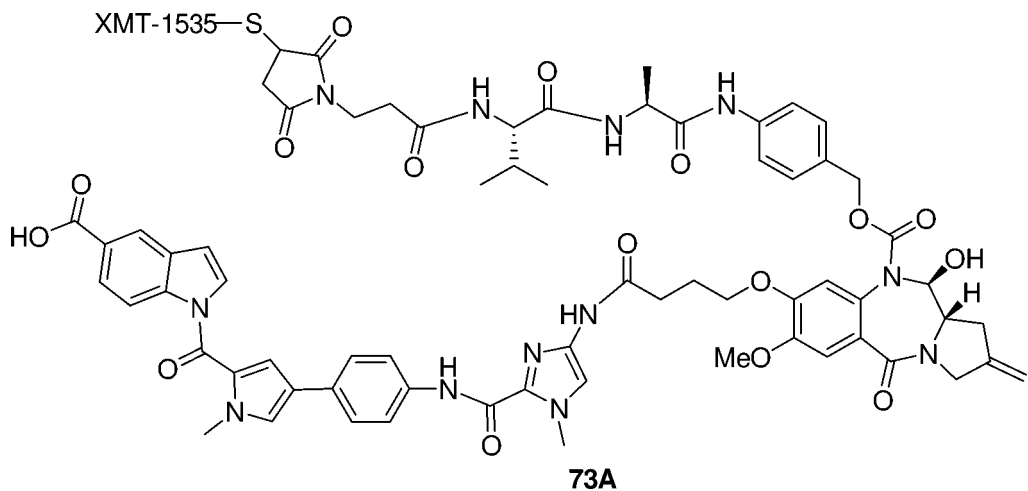
實例13：Trop-2共軛物63之合成



【1219】 共軛物63係如US 2016/0082114A1中所述般製備，只是使用抗Trop2抗體。如藉由UV-Vis，針對IGN (根據US2016/0082114A1)，

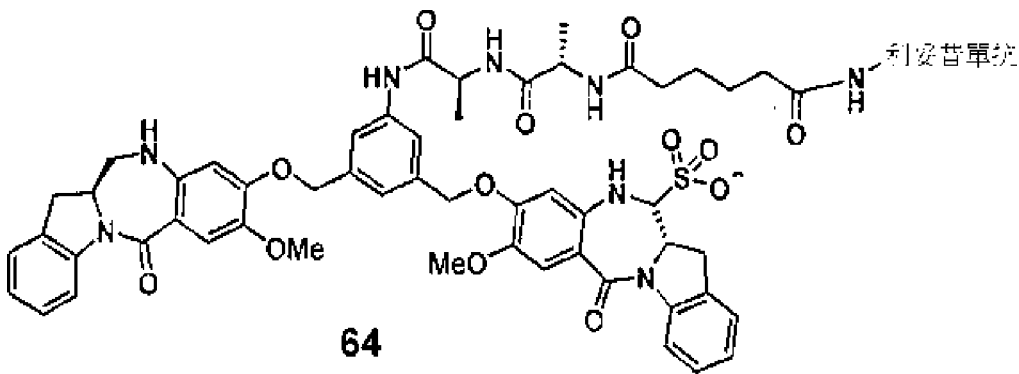
使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 15,280\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 30,115\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，
及針對抗Trop2抗體，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,372.2\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，
經純化之共軛物63具有3.5之IGN對抗Trop2抗體比率。

實例13A：XMT-1535共軛物63之合成



【1220】 共軛物63A係如實例13中所述般製備，只是使用XMT-1535抗體替代曲妥珠單抗。經純化之共軛物63A具有2.5之PBD對XMT-1535比率。

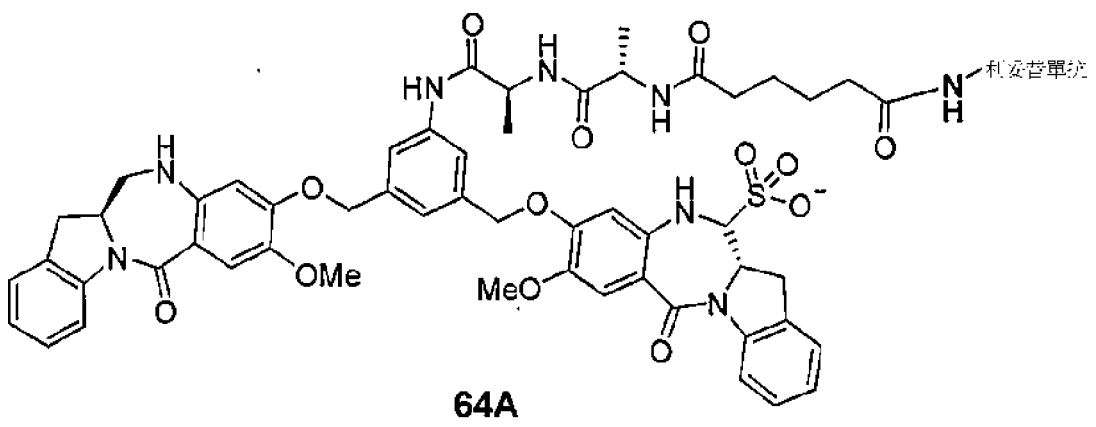
實例14：利妥昔單抗共軛物64之合成



【1221】共軛物64係如US2016/0082114A1中所述般製備，只是使用利妥昔單抗。如藉由UV-Vis，針對IGN（根據專利案US2016/0082114A1），使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 15,280\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 30,115\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對利妥昔單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} =$

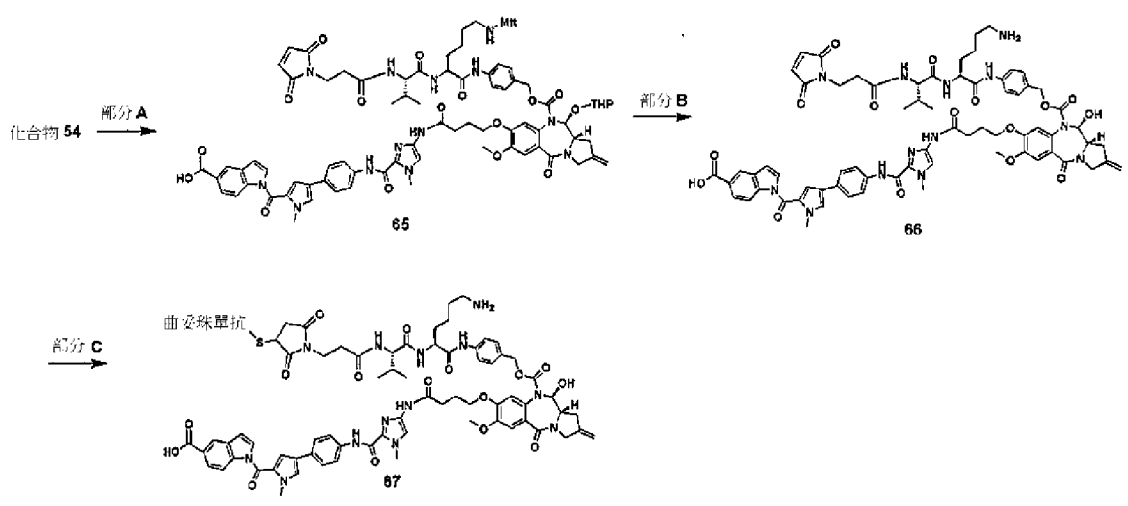
228,263 $\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物64具有1.7之IGN對利妥昔單抗比率。

實例14A：利妥昔單抗共軛物64A之合成



【1222】 共軛物64係如實例14中所述般製備。如藉由UV-Vis，針對IGN（根據專利案US2016/0082114A1），使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 15,280\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 30,115\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對利妥昔單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 228,263\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物64A具有2.2之IGN對利妥昔單抗比率。

實例15：曲妥珠單抗共軛物67之合成



部分A：

【1223】 化合物65係如上文實例9中所述般製備，只是使用3-馬來

醯亞胺基丙酸NHS酯替代3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯以提供呈黃色油之粗化合物65。此材料無需純化即可用於下一步驟(部分B)中。

$C_{95}H_{100}N_{13}O_{17}$ (M+H)之ESI MS計算值：1694.7；實測值：1694.7。

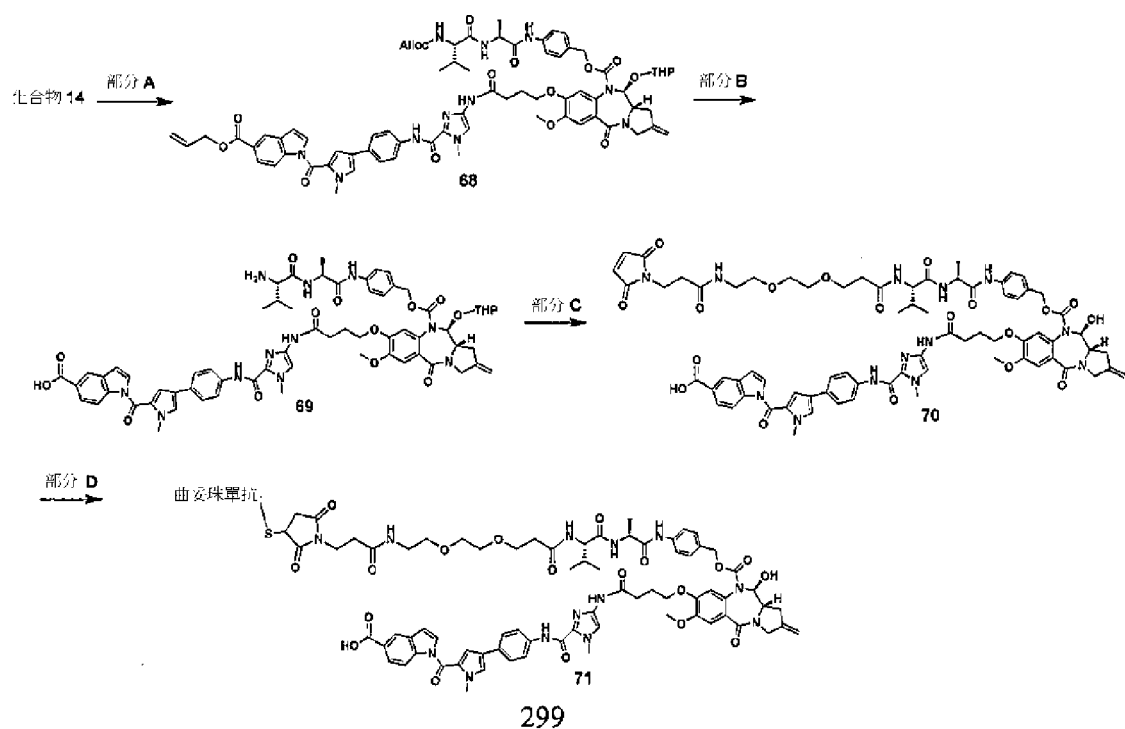
部分B：

【1224】粗化合物65 (50 mg, 19 μ mol)係用HCOOH (800 μ L)、THF (100 μ L)及H₂O (100 μ L)之混合物處理。3.5小時後，將該反應混合物濃縮，然後藉由RP-HPLC (ISCO, 10至100% ACN/H₂O w/ 0.1% HCOOH溶析液)純化以提供呈灰白色蓬鬆固體之化合物66 (4 mg, 10%產率)。 $C_{70}H_{76}N_{13}O_{16}$ (M+H)之ESI MS計算值：1354.6；實測值：1354.5。

部分C：

【1225】共軛物67係如實例3中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物66。如藉由UV-Vis，針對化合物56，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 31,180.8\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 24,632.8\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物67具有4.1之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例16：曲妥珠單抗共軛物71之合成



部分A：

【1226】 化合物68係如上文實例9中所述般製備，只是使用化合物14替代化合物52以提供呈黏稠黃色泡沫之粗化合物68 (186 mg，定量)。該材料無需純化即可用於下一步驟(部分B)中。 $C_{72}H_{80}N_{11}O_{16}$ (M+H)之ESI MS計算值：1354.6；實測值：1354.5。

部分B：

【1227】 向粗化合物68 (186 mg)於DCM (2 mL)中之溶液添加DABCO (4當量，72 mg)及Pd(PPh₃)₄ (0.1當量，18 mg)。在室溫下將該混合物攪拌30分鐘，濃縮並藉由層析術於矽膠(ISCO，12 g管柱，0至10% MeOH/DCM溶析液)上純化以提供呈黃色非晶型固體之化合物69 (106 mg，54%產率)。 $C_{65}H_{72}N_{11}O_{14}$ (M+H)之ESI MS計算值：1230.5；實測值：1230.4。

部分C：

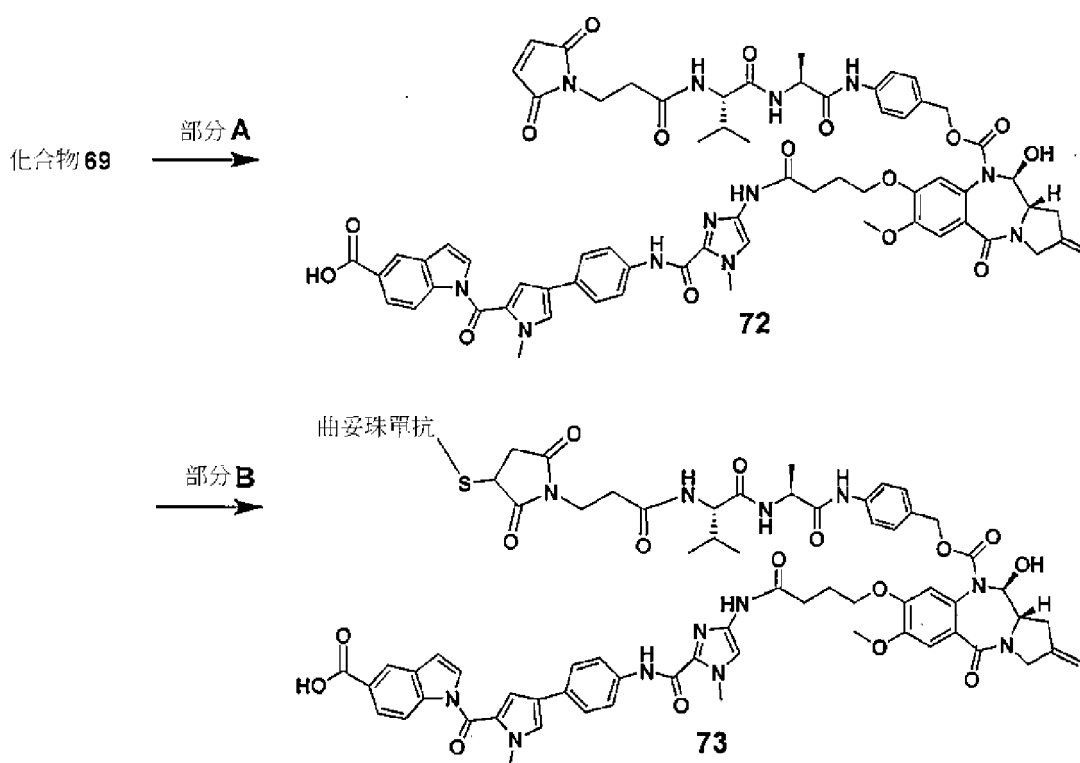
【1228】 向化合物69 (30 mg，24 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液添

加3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(12 mg, 26 μmol)及TEA (4 μL , 26 μmol)。在氬下將該混合物攪拌2小時，濃縮以提供呈黃色油之粗馬來醯亞胺中間物(~40 mg, 定量)。C₇₉H₉₀N₁₃O₂₀ (M+H)之ESI MS計算值：1540.6；實測值：1540.5。然後將此材料溶解於HCOOH (960 μL)、THF (160 μL)及水(160 μL)之混合物中並在室溫下攪拌1小時，濃縮及然後藉由RP-HPLC (ISCO, 10至100% ACN/水w/ 0.1% HCOOH溶析液)純化以提供呈白色蓬鬆固體之化合物70 (17 mg, 51%產率)。C₇₄H₈₂N₁₃O₁₉ (M+H)之ESI MS計算值：1456.6；實測值：1456.5。

部分D：

【1229】共軛物71係如實例3中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物70。如藉由UV-Vis，針對化合物56，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 31,180.8\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 24,632.8\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物71具有4.7之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例17：曲妥珠單抗共軛物73之合成



部分 A：

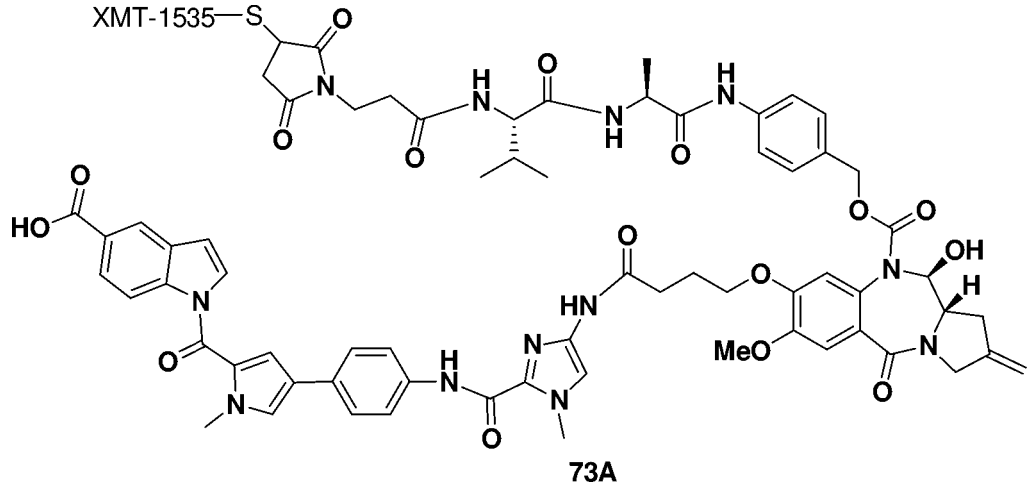
【1230】向化合物69 (40 mg, 33 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加3-馬來醯亞胺基-丙酸-NHS酯(1.1當量, 10 mg)及TEA (1.1當量, 5 μL)。在氬下將該混合物攪拌2小時, 濃縮以提供呈黃色油之粗馬來醯亞胺中間物(50 mg, 100%產率)。 $\text{C}_{72}\text{H}_{77}\text{N}_{12}\text{O}_{17}$ ($\text{M}+\text{H}$)之ESI MS計算值: 1381.6; 實測值: 1381.5。將此粗材料(40 mg, 32 μmol)溶解於 HCOOH (800 μL)、THF (100 μL)及水(100 μL)中, 在室溫下攪拌1.5小時, 濃縮及然後藉由RP-HPLC (ISCO, 4 g管柱, 10至100% ACN/水 w/ 0.1% HCOOH 溶析液)純化以產生呈黃色蓬鬆固體之化合物72 (18 mg, 43%產率)。 $\text{C}_{67}\text{H}_{69}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$ ($\text{M}+\text{H}$)之ESI MS計算值: 1297.5; 實測值: 1297.4。

部分 B：

【1231】共軛物73係如實例3中描述, 製備自曲妥珠單抗及化合物72。如藉由UV-Vis, 針對化合物56, 使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 31,180.8\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 24,632.8\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$, 及針對曲妥珠單抗, 使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}}$

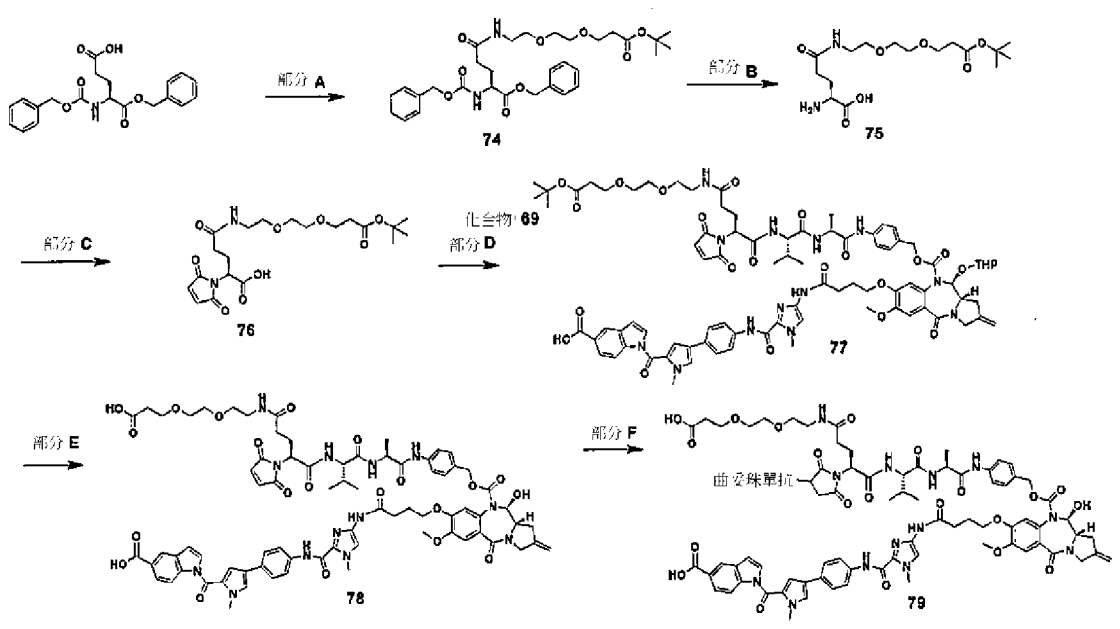
= 226,107 cm⁻¹M⁻¹測定，經純化之共軛物73具有4.9之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例17A：XMT-1535共軛物73A之合成



【1232】 共軛物73A係如實例17中所述般製備，只是使用XMT-1535抗體替代曲妥珠單抗。經純化之共軛物73A具有3.5之PBD對XMT-1535比率。

實例18：曲妥珠單抗共軛物79之合成



部分A：

【1233】 向Z-Glu-OBz (0.5 g，1.356 mmol)於CH₂Cl₂ (3 mL)中之

溶液添加胺基-DPEG2第三丁基酯(314 mg, 1.35 mmol)、HATU (614 mg, 1.62 mmol)、HOAt (220 mg, 1.62 mmol)及TEA (0.563 ml, 4.04 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌整夜，用EtOAc稀釋，及用鹽水(3x)清洗。有機相係於Na₂SO₄上乾燥並濃縮。粗產物係於矽膠(ISCO, 40 g, 0至10% MeOH/DCM溶析液)上純化以提供化合物74 (390 mg, 49.4% 產率)。C₃₁H₄₂N₂O₉ (M+H)之ESI MS計算值：587.3；實測值：587.3。

部分B：

【1234】在氮下向化合物74 (385 mg, 0.656 mmol)於乙醇(5 ml)中之溶液添加Pd-C (14 mg, 0.131 mmol)。在氮下將該反應混合物攪拌整夜，過濾，用MeOH (3x)清洗並濃縮以提供呈油之化合物75 (210 mg, 0.579 mmol, 88%產率)。C₁₆H₃₀N₂O₇ (M+H)之ESI MS計算值：363.2；實測值：363.2。

部分C：

【1235】在室溫下將於AcOH (3 ml)中之化合物75 (210 mg, 0.579 mmol)及馬來酸酐(56.8 mg, 0.579 mmol)攪拌整夜。將該溶液濃縮，然後用甲苯(7 mL)、DMA (0.8 mL)及TEA (0.242 mL, 1.738 mmol)稀釋，攪拌2天。將pH調整至pH = 1，將該溶液濃縮並於矽膠(12 g, 0至20% MeOH/DCM溶析液)上純化以提供化合物76 (71 mg, 27.7% 產率)。C₂₀H₃₀N₂O₉ (M+H)之ESI MS計算值：443.2；實測值：443.1。

部分D：

【1236】向化合物69 (30 mg, 24 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加化合物76 (1.1當量, 11 mg)、HOAt (1當量, 3.3 mg)及TEA (3.0當量, 10 μL)。將該混合物攪拌5分鐘，然後添加HATU (1.3當量, 12 mg)

並在室溫下將該反應攪拌21小時，濃縮以提供呈黃色非晶型固體之粗化合物77 (40 mg，100%產率)。此材料無需進一步純化即可用於下一步驟中。(M+H)之ESI MS計算值：1655.8；實測值：1655.6。

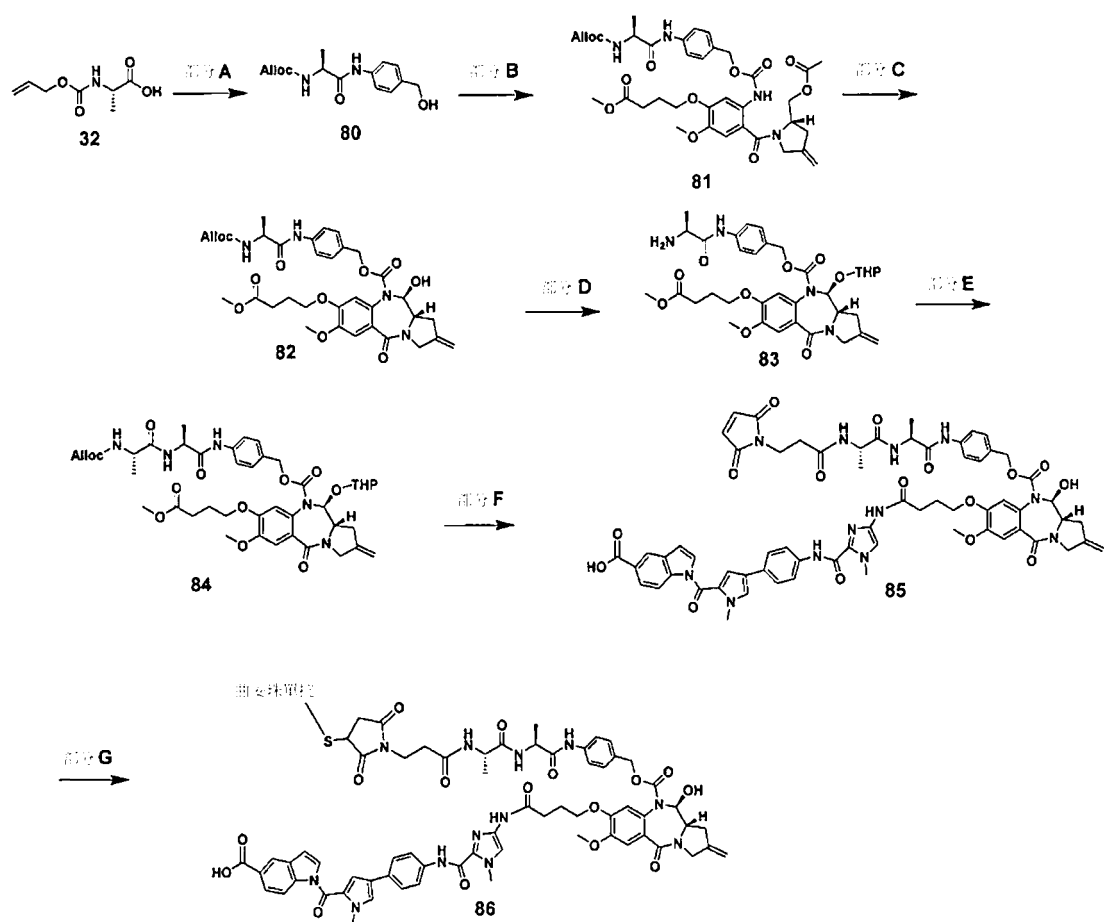
部分E：

【1237】向粗化合物77 (42 mg，23 μmol)於DCM (850 μL)中之溶液添加TFA (150 μL)並在室溫下攪拌1.5小時。將該反應混合物濃縮及然後藉由RP-HPLC (ISCO，4 g管柱，10至100% ACN/水w/ 0.1% HCOOH溶析液)純化，以提供呈白色蓬鬆固體之化合物78 (2 mg，6%產率)。 $\text{C}_{76}\text{H}_{84}\text{N}_{13}\text{O}_{21}$ (M+H)之ESI MS計算值：1514.6；實測值：1514.5。

部分F：

【1238】共軛物79係如實例3中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物78。如藉由UV-Vis，針對化合物56，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 31,180.8\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 24,632.8\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物79具有2.5之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例19：曲妥珠單抗共軛物86之合成



部分 A：

【1239】 化合物80係如實例9中所述般製備，只是使用化合物32替代Fmoc-Lys(Mtt)-OH以提供化合物80 (93%產率)。C₁₄H₁₉N₂O₄ (M + H)之ESI-MS計算值：279.1；實測值：279.1。

部分 B：

【1240】 化合物81係如實例9中針對合成化合物49所述般製備，只是使用化合物80替代化合物47以提供化合物81 (62%產率)。C₃₆H₄₅N₄O₁₂ (M + H)之ESI-MS計算值：725.3；實測值：725.3。

部分 C：

【1241】 化合物82係如實例9中針對合成化合物50所述般製備，只是使用化合物81替代化合物49以提供化合物82 (76%產率，就2個步驟而言)。C₃₄H₄₁N₄O₁₁ (M + H)之ESI-MS計算值：681.3；實測值：681.3。

部分D：

【1242】 化合物82之THP醚係如實例3中針對合成13所述般製備，只是使用化合物82替代化合物12以提供經THP保護之中間物。 $C_{39}H_{49}N_4O_{12}$ (M + H)之ESI-MS計算值：765.3；實測值：765.3。向經THP保護之中間物(0.886 g，1.158 mmol)添加吡咯啉(0.285 ml，3.47 mmol)、三苯膦(0.076 g，0.290 mmol)及DCM (11.58 ml)，接著添加Pd(PPh₃)₄ (0.067 g，0.058 mmol)，並在室溫下將該反應混合物攪拌30分鐘，然後於矽膠(0至25% MeOH於DCM中)上純化以提供化合物83 (0.782 g，99%產率)。 $C_{35}H_{45}N_4O_{10}$ (M + H)之ESI-MS計算值：681.3；實測值：681.2。

部分E：

【1243】 向化合物83 (0.782 g，1.149 mmol)添加HOAt (0.156 g，1.149 mmol)、化合物31 (0.219 g，1.264 mmol)、DMF (11.49 ml)及DIEA (0.700 ml，4.02 mmol)。向此溶液添加HATU (0.524 g，1.378 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌12小時，濃縮，並於矽膠(0至10% MeOH於DCM中)上純化以提供化合物84 (0.731 g，0.874 mmol，76%產率)。 $C_{42}H_{54}N_5O_{13}$ (M + H)之ESI-MS計算值：836.4；實測值：836.3。

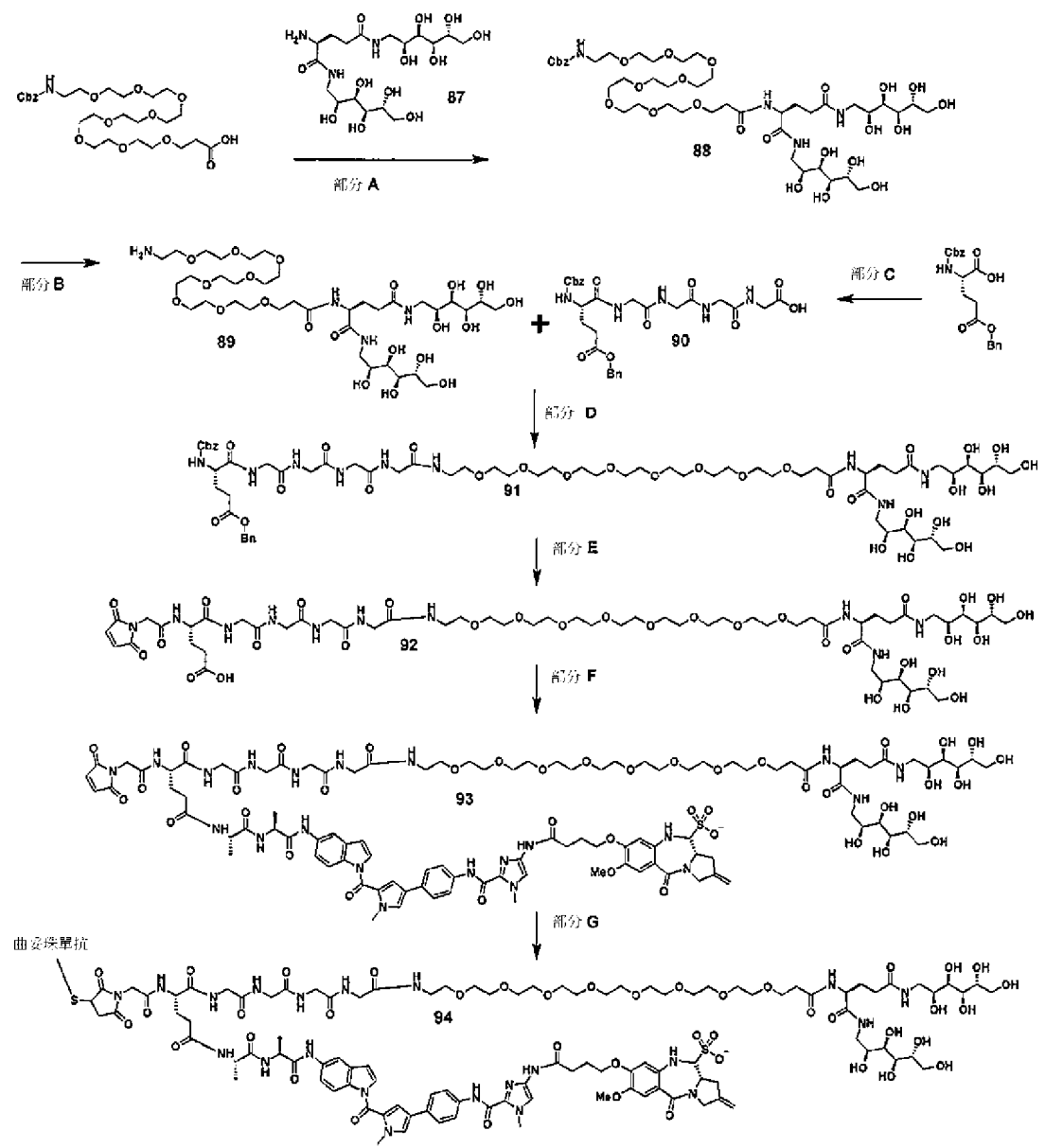
部分F：

【1244】 化合物84係如實例9中所述般反應，只是使用3-馬來醯亞胺基丙酸-NHS酯替代3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯以提供化合物85。 $C_{65}H_{65}N_{12}O_{16}$ (M + H)之ESI-MS計算值：1269.5；實測值：1269.4。

部分G：

【1245】共軛物86係如實例3中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物85。如藉由UV-Vis，針對化合物56，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 31,180.8\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 24,632.8\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物86具有4.6之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例20：曲妥珠單抗共軛物94之合成



部分A：

【1246】將Cbz-PEG8-CO₂H (900 mg，1.56 mmol)及化合物87

(814 mg, 1.72 mmol)溶解於DMF (16 mL)中。向此混合物一次性添加HOBt (47.9 mg, 0.31 mmol)及EDCI (330 mg, 1.72 mmol)並在室溫下將該混合物攪拌整夜。將該反應混合物濃縮並藉由RP-HPLC (ISCO, 275 g管柱, 0至40%ACN/水w/ 0.1%HCOOH溶析液)純化以提供呈灰白色固體之化合物88 (850 mg, 53%產率)。C₄₄H₇₉N₄O₂₃ (M+H)之ESI MS計算值: 1031.5; 實測值: 1031.5。

部分B:

【1247】向於乙醇/水(10:1, 68 mL)中之化合物88 (700 mg, 0.68 mmol)添加10%碳載鈀(181 mg, 0.17 mmol)。在氫下在30 psi下於Parr高壓罐中攪拌該混合物。6小時後, 使該反應瀘過矽藻土墊, 用EtOH/水(3:1, 3x)清洗, 濃縮以提供呈無色油之化合物89, 其無需進一步純化即可用於下一步驟中。C₃₆H₇₃N₄O₂₁ (M+H)之ESI MS計算值: 897.5; 實測值: 897.4。

部分C:

【1248】在冰/水浴中冷卻於DCM (50 mL)及DMF (5 mL)中之(S)-5-(苯甲氧基)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-側氧基戊酸(2.0 g, 5.39 mmol)及1-羥基吡咯啉-2,5-二酮(0.74 g, 6.46 mmol)。然後依序添加DMAP (0.789 g, 6.46 mmol)及N,N'-二異丙基碳二亞胺(1.00 mL, 6.46 mmol)並容許將該混合物升溫至室溫。1小時後, 經由旋轉蒸發移除DCM。向所得之DMF溶液添加四甘胺酸(0.53 g, 2.14 mmol)於乙腈(20 mL)及水(20 mL)中之溶液, 接著添加碳酸氫鈉(0.18 g, 2.14 mmol)。在室溫下將該反應攪拌18小時, 濃縮, 過濾且濾液係經由RP-HPLC (ISCO, 150 g管柱, 0至50% ACN/水w/ 0.1%HCOOH溶析液)純化以提供呈白色蓬鬆固體之化合物90 (680 mg, 21%產率)。C₂₈H₃₄N₅O₁₀ (M+H)之ESI MS計算值:

600.2；實測值：600.2。

部分D：

【1249】向於DMF (11 mL)中之化合物89 (598 mg, 0.68 mmol)添加化合物90 (400 mg, 0.67 mmol)，接著添加HOBt (20 mg, 0.13 mmol)及EDC (141 mg, 0.73 mmol)。在室溫下將該反應攪拌18小時，濃縮並藉由RP-HPLC (ISCO, 100 g管柱, 0至50% ACN/水w/ 0.1% HCOOH溶析液)純化以提供呈白色蓬鬆固體之化合物91 (230 mg, 23%產率)。C₆₄H₁₀₄N₉O₃₀ (M+H)之ESI MS計算值：1478.7；實測值：1478.6。

部分E：

【1250】向於乙醇/水(10:1, 15 mL)中之化合物91 (230 mg, 0.15 mmol)添加10%碳載鈀(41 mg, 0.04 mmol)。在氫下在30 psi下於Parr高壓罐中攪拌該混合物。18小時後，使該反應濾過矽藻土墊，用EtOH/水(3:1, 3x)清洗，濃縮，然後溶解於DMF (4 mL)中並在冰/水浴中冷卻。依序添加三乙胺(0.021 ml, 0.15 mmol)及2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(38.2 mg, 0.15 mmol)並容許將該反應混合物升溫至室溫。30分鐘後，將等分試樣(25體積%)直接用於下一步驟中。剩餘部分係藉由RP-HPLC (ISCO, 100 g管柱, 0至40% ACN/水w/ 0.1% HCOOH溶析液)純化以提供呈白色固體之化合物92 (120 mg, 58%產率, 2個步驟)。C₂₈H₃₄N₅O₁₀ (M+H)之ESI MS計算值：1391.6；實測值：1391.5。

部分F：

【1251】向於DMF (1 mL)中之粗化合物92 (36 mg, 0.026 mmol)添加HATU (10 mg, 0.026 mmol)、HOAt (4 mg, 0.026 mmol)及DIEA (5.68 μl, 0.033 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌15分鐘，然後在冰/水浴中再攪拌5分鐘。添加化合物57 (20 mg, 0.022 mmol)並容許將該

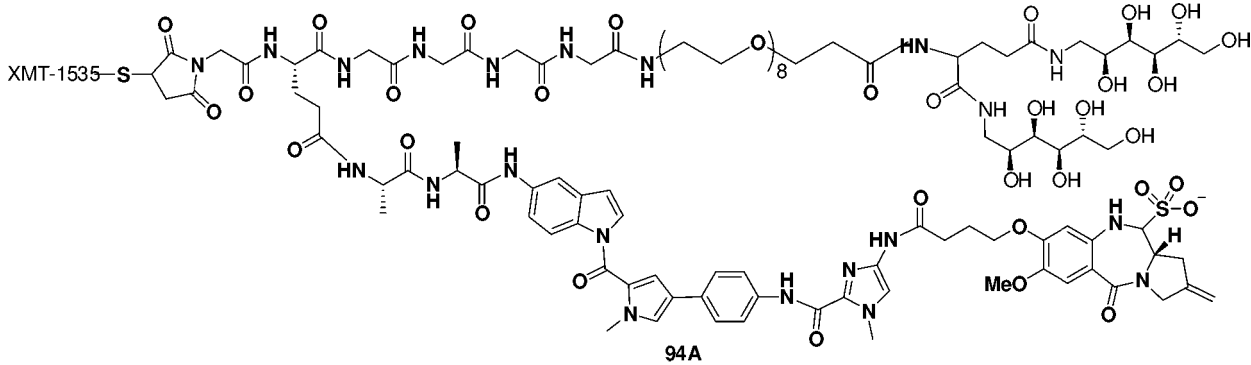
反應升溫至室溫。該反應混合物用等量之HOAc (0.1%於水中)稀釋，然後藉由RP-HPLC (ISCO，100 g管柱，0至60% ACN/水w/ 0.1% HCOOH溶析液)純化以提供呈白色固體之化合物93 (5 mg，10%產率)。

$C_{104}H_{144}N_{21}O_{38}$ (M+H)之ESI MS計算值：2295.0；實測值：2295.8。

部分G：

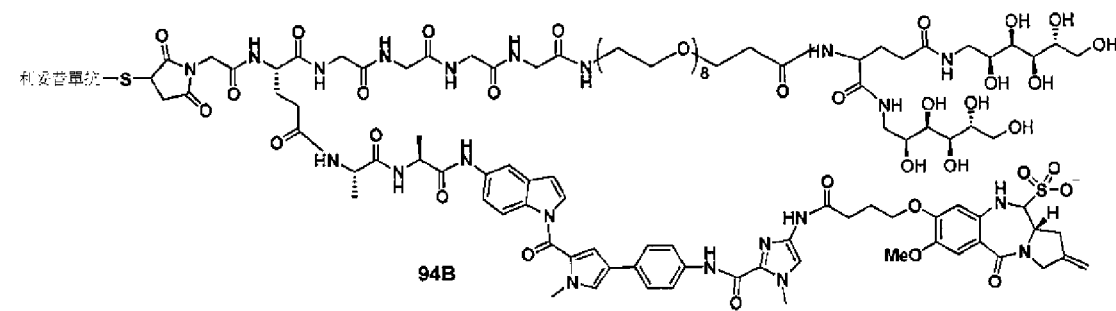
【1252】 共軛物94係如實例10中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物93。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38858.5\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29820.413\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物80具有4.4之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例20A：XMT-1535共軛物94A之合成



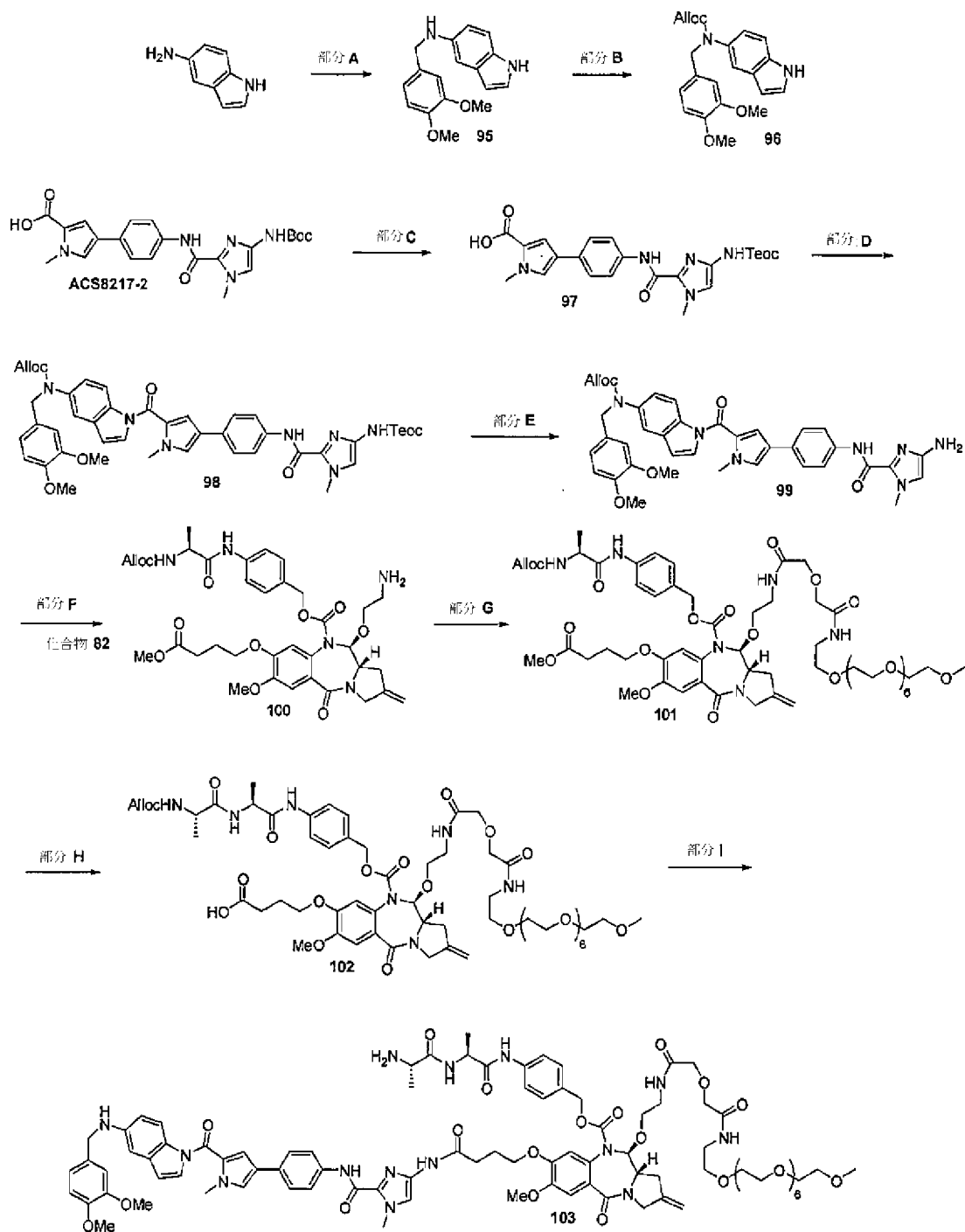
【1253】 共軛物94A係如實例20中所述般製備，只是使用XMT-1535抗體替代曲妥珠單抗。經純化之共軛物94A具有4.1之PBD對XMT-1535比率。

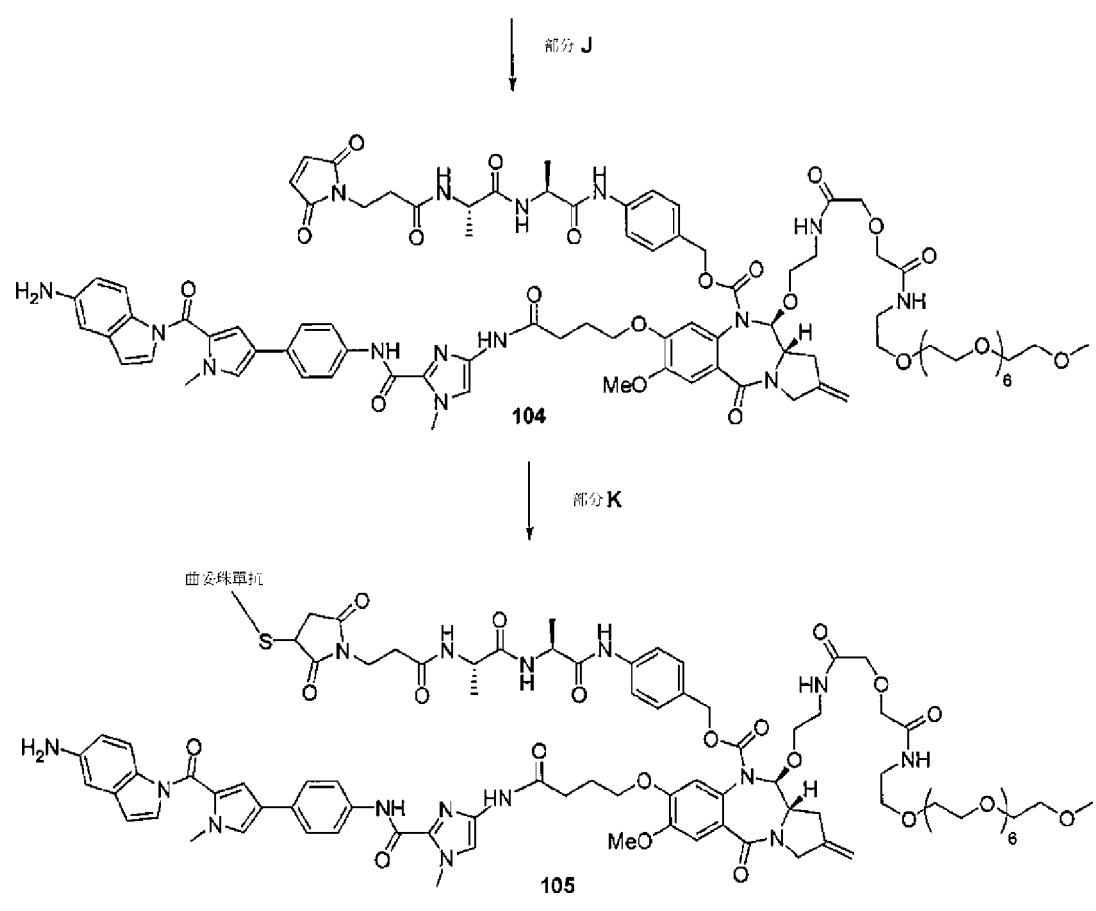
實例20B：利妥昔單抗共軛物94B之合成



【1254】 共軛物94B係如上文實例20中所述般製備，只是使用利妥昔單抗替代曲妥珠單抗。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38858.5\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29820.413\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對利妥昔單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 228,263\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物94B具有4.6之PBD對利妥昔單抗比率。

實例21：曲妥珠單抗共軛物105之合成





部分A：

【1255】 向3,4-二甲氧基苯甲醛(2 g , 12.04 mmol)添加DCM (120 mL)、1H-吡啶-5-胺(1.75 g , 13.24 mmol)、NaBH(OAc)₃ (3.57 g , 16.85 mmol)及HOAc (0.78 mL , 13.24 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌72小時，然後用飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)中止。水層用MTBE (3x50 mL)萃取。經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥，然後濃縮。於矽膠(0至10% MeOH於DCM中)上純化粗產物以提供呈淡黃色固體之化合物95 (2.47 g , 72.6%產率)。C₁₇H₁₉N₂O₂⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：283.1；實測值：283.1。

部分B：

【1256】 向化合物95 (1.183 g , 4.19 mmol)添加丙酮(6.98 mL)、

H₂O (6.98 mL)、NaHCO₃ (0.352 g, 4.19 mmol)及(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)碳酸烯丙基酯(0.834 g, 4.19 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌12小時，然後用H₂O (50 mL)及DCM (50 mL)稀釋。水層用DCM (3x20mL)萃取。經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥，然後濃縮。於矽膠(0至10% MeOH於DCM中)上純化粗產物以提供呈紅棕色油之化合物96 (1.37 g, 89%產率)。C₂₁H₂₃N₂O₄⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：367.2；實測值：367.1。

部分C：

【1257】 向4-(4-(4-(第三丁氧基羰基胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(1 g, 2.275 mmol)添加HCl (4.0 M於二噁烷中, (17.07 mL, 68.3 mmol))，並在室溫下將該反應混合物攪拌4天，然後添加額外之HCl (4.0 M於二噁烷中, 24 mL, 96 mmol)。3天後，在減壓下濃縮該反應混合物以提供4-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(0.772 g, 100%產率)。C₁₇H₁₈N₅O₃⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：340.1；實測值：340.1。

【1258】 向4-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(0.772 g, 2.275 mmol)添加DCM (22.75 mL)及DIEA (0.396 mL, 2.275 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌5分鐘，添加(2-(三甲基甲矽烷基)乙基)碳酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(0.590 g, 2.275 mmol)。24小時後，添加額外之(2-(三甲基甲矽烷基)乙基)碳酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(295 mg, 1.14 mmol)及DIEA (1.14 mmol, 200 μL)。24小時後，在減壓下濃縮該反應混合物。粗產物係於矽膠(0至45% MeOH於DCM中)上純化及然後藉由逆相MPLC (10至100% MeCN於H₂O中及

0.1% HOAc) 純化以提供化合物 97 (0.648 g , 58.9% 產率) 。

$C_{23}H_{30}N_5O_5Si^+$ (M+H)之ESI-MS計算值：484.2；實測值：484.1。

部分D：

【1259】 向化合物97 (0.648 g , 1.340 mmol)添加DMF (14.3 mL)及二(1H-咪唑-1-基)甲酮(0.261 g , 1.608 mmol)，並在室溫下將該反應混合物攪拌3小時，同時LC/MS表示中間物(2-((4-(5-(1H-咪唑-1-羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基)胺基甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基甲酸乙酯(0.695 g , 100%產率)之資訊。 $C_{26}H_{32}N_7O_4Si^+$ (M+H)之ESI-MS計算值：534.2；實測值：534.2。

【1260】 向該中間物添加DBU (0.100 mL , 0.670 mmol)及化合物96 (0.491 g , 1.340 mmol)於DMF (3 mL)中，並在室溫下將該反應混合物攪拌5小時。添加額外之DBU (0.100 mL , 0.670 mmol)及化合物96 (0.491 g , 1.340 mmol)於3 mL DMF (3 mL)中，並將該反應混合物攪拌2天。然後，添加第三部分之DBU (0.100 mL , 0.670 mmol)及化合物96 (0.491 g , 1.340 mmol)於DMF (3 mL)中，並繼續攪拌3天。濃縮該反應混合物且於矽膠(0至10% MeOH於DCM中)上純化粗產物以提供化合物98 (880 mg , 79%產率)。 $C_{44}H_{50}N_7O_8Si^+$ (M+H)之ESI-MS計算值：832.3；實測值：832.2。

部分E：

【1261】 向化合物98 (0.7103 g , 0.854 mmol)添加THF (8.54 mL)及四丁基氟化銨(1.0 M於THF中，1.024 mL , 1.024 mmol)並在室溫下攪拌該反應混合物。2小時後，添加額外之四丁基氟化銨(0.7 mmol , 700 μ L)溶液。2小時後，濃縮該反應混合物，且於矽膠(0至10% MeOH於

DCM 中)上純化粗產物以提供化合物 99 (285 mg , 48.5% 產率)。

$C_{38}H_{38}N_7O_6^+$ (M+H)之ESI-MS計算值：688.3；實測值：688.2。

部分F (BDJ4-016及BDJ4-018)：

【1262】 向化合物82 (0.4 g , 0.588 mmol)添加(2-羥乙基)胺基甲酸(9H-芡-9-基)甲酯(5.83 g , 20.57 mmol)、THF (11.75 mL)及三甲基氯矽烷(0.746 mL , 5.88 mmol)。將該反應混合物加熱至50℃並攪拌4小時，及然後濃縮。使粗產物瀘過矽膠(5至25% MeOH於DCM中)以提供不純之經Fmoc保護之化合物100 (0.556 g , 100%產率)。 $C_{51}H_{56}N_5O_{13}^+$ (M+H)之ESI-MS計算值：946.4；實測值：946.3。

【1263】 向經Fmoc保護之化合物100 (0.556 g , 0.588 mmol)添加DCM (94 mL)及哌啶(23.51 mL)。在室溫下將該反應混合物攪拌1小時及然後濃縮。於矽膠(0至25% MeOH於DCM中)上純化殘餘物以提供化合物100 (0.425 g , 0.588 mmol , 100%產率)。 $C_{36}H_{46}N_5O_{11}^+$ (M+H)之ESI-MS計算值：724.3；實測值：724.3。

部分G：

【1264】 向於DMF (1.16 mL)中之化合物100 (0.084 g , 0.116 mmol)添加1,4-二噁烷-2,6-二酮(0.013 g , 0.116 mmol)並在室溫下在氬下將該反應混合物攪拌12小時以提供羧酸中間物(0.097 g , 100%產率)於DMF中之溶液。 $C_{40}H_{50}N_5O_{15}^+$ (M+H)之ESI-MS計算值：840.3；實測值：840.3。

【1265】 向羧酸中間物(0.097 g , 0.116 mmol)於DMF (1.16 mL)中之溶液添加2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-胺(0.044 g , 0.116 mmol)、HOAt (0.017 g , 0.128 mmol)、DIEA (0.051 mL , 0.290 mmol)

及HATU (0.053 g , 0.139 mmol) 。在室溫下將該反應混合物攪拌72小時。添加額外之HATU (0.1 g , 0.263 mmol)及DIEA (100 μ L , 0.575 mmol)並在室溫下將該反應混合物攪拌2小時，及然後濃縮。於矽膠(0至25% MeOH於DCM中)上純化粗產物以提供化合物101 (0.067 g , 47.9%產率)。C₅₇H₈₅N₆O₂₂⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1205.6；實測值：1205.5。

部分H：

【1266】向化合物101 (0.089 g , 0.074 mmol)添加吡咯啉(0.018 mL , 0.222 mmol)、三苯膦(4.84 mg , 0.018 mmol)、DCM (1.477 mL)及肆(三苯膦)鈀(0) (8.53 mg , 7.38 μ mol)。在室溫下將該反應混合物攪拌1小時，且於矽膠(0至50% MeOH於DCM中)上純化粗產物以提供胺中間物(0.0356 g , 43.0% 產率)。C₅₃H₈₁N₆O₂₀⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1121.6；實測值：1121.4。

【1267】向胺中間物(0.0356 g , 0.032 mmol)添加HOAt (4.32 mg , 0.032 mmol)、Alloc-Ala-OH (6.05 mg , 0.035 mmol，如上文描述製備)、DMF (1.588 mL)、DIEA (0.019 mL , 0.111 mmol)及HATU (0.014 g , 0.038 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌12小時，及然後濃縮。於矽膠(0至25% MeOH於DCM中)上純化粗產物以提供化合物102之甲酯(0.0326 g , 80%產率)。C₆₀H₉₀N₇O₂₃⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1276.6；實測值：1276.5。

【1268】向化合物102之甲酯(0.0326 g , 0.026 mmol)添加於MeOH (2.128 mL)及H₂O (0.426 mL)中之KOH (7.16 mg , 0.128 mmol)，在室溫下將所得混合物攪拌18小時，然後藉由滴加冰HOAc酸化至pH ~ 4至5，及然後濃縮。藉由逆相MPLC (10至100% MeCN於H₂O中及0.1% HOAc)

純化粗產物以提供化合物102 (0.0227 g, 70.4%產率)。C₅₉H₈₈N₇O₂₃⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1262.6；實測值：1262.5。

部分I：

【1269】向化合物102 (0.0227 g, 0.018 mmol)添加HOAt (2.448 mg, 0.018 mmol)、化合物99 (0.012 g, 0.018 mmol)、DMF (3.60 mL)、DIEA (9.40 μl, 0.054 mmol)及HATU (8.20 mg, 0.022 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌3小時，及然後添加額外之化合物99 (0.005 g, 0.007 mmol)及DIEA (10 μL, 0.057 mmol)，並在室溫下將該反應混合物攪拌12小時。然後，添加化合物99 (0.005 g, 0.007 mmol)、HOAt (0.001 g, 7.4 μmol)、HATU (0.003 g, 7.9 μmol)及DIEA (10 μL, 0.057 mmol)並在室溫下將該反應混合物再攪拌3小時，然後濃縮。於矽膠 (0至30% MeOH於DCM中)上純化粗產物以提供經雙alloc保護之化合物103 (0.0337 g, 97%產率)。C₉₇H₁₂₃N₁₄O₂₈⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1931.9；實測值：1931.7。

【1270】向經雙alloc保護之化合物103 (0.0337 g, 0.017 mmol)添加三苯膦(1.144 mg, 4.36 μmol)、吡咯啉(5.01 μl, 0.061 mmol)、DCM (1.744 mL)及肆(三苯膦)鈹(0) (2.016 mg, 1.744 μmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌45分鐘，然後添加額外之肆(三苯膦)鈹(0) (2.016 mg, 1.744 μmol)，並在室溫下繼續攪拌3小時，同時添加第三部分之肆(三苯膦)鈹(0) (2.016 mg, 1.744 μmol)並在室溫下將該反應再攪拌1小時，然後濃縮。藉由逆相MPLC (10至100% MeCN於H₂O中及0.1% HOAc)純化粗產物以提供化合物103 (0.016 g, 52.0%產率)。C₈₉H₁₁₅N₁₄O₂₄⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1763.8；實測值：1763.8。

部分J：

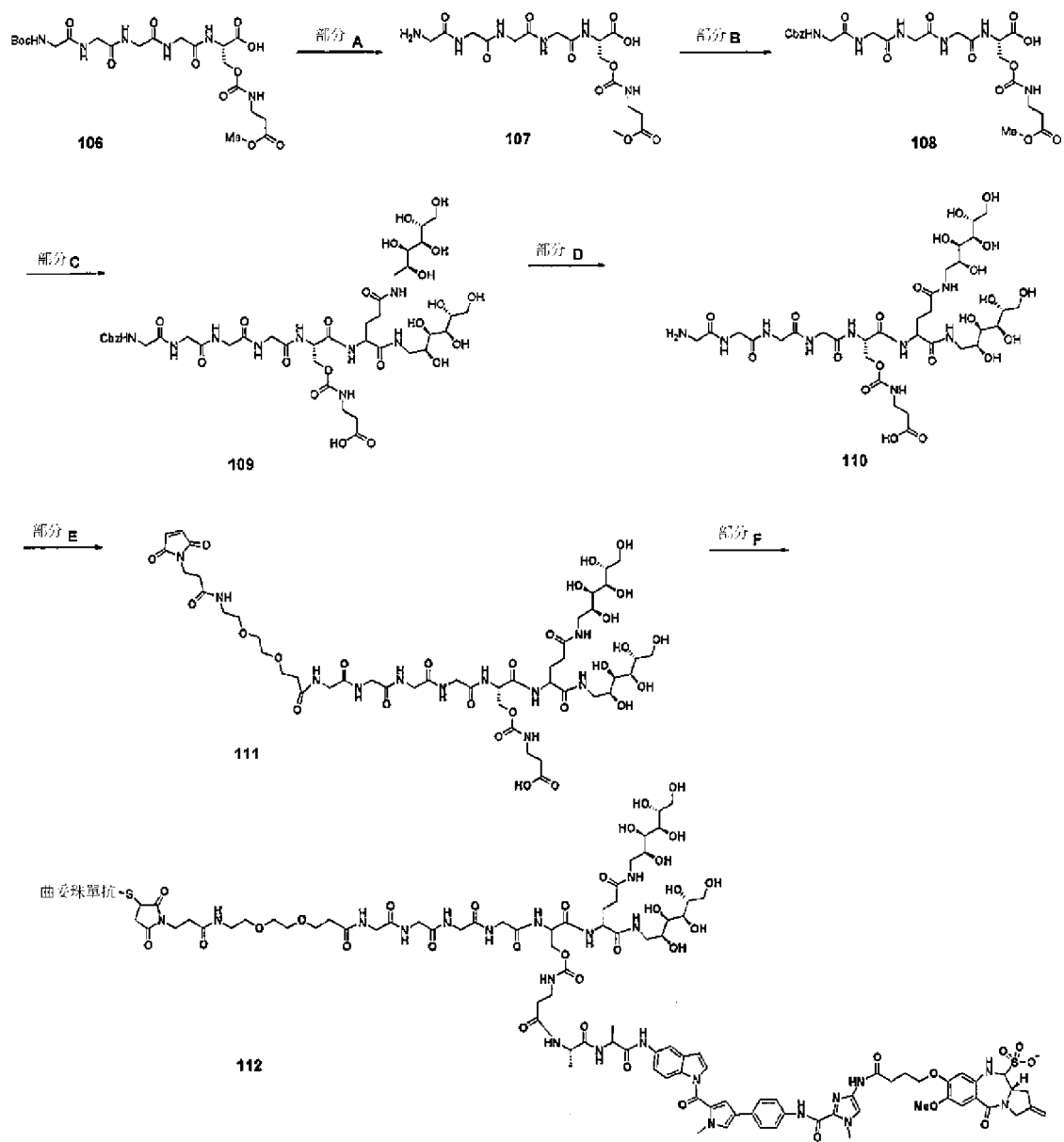
【1271】 向化合物103 (0.016 g, 9.07 μmol)添加於DMF (1.296 mL)中之3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(2.415 mg, 9.07 μmol)及DIEA (4.74 μl , 0.027 mmol), 並在室溫下將該反應混合物攪拌1小時。藉由逆相MPLC (10至100% MeCN於H₂O中及0.1% HOAc)純化粗產物以提供經N-DMB保護之化合物104 (0.0048 g, 2.506 μmol , 27.6%產率)。C₉₆H₁₂₀N₁₅O₂₇⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1914.8；實測值：1914.8。

【1272】 向經N-DMB保護之化合物104 (0.0048 g, 2.506 μmol)添加DCM (4.75 mL)及H₂O (0.264 mL)。然後，以每小時一份之速率(總計0.5 mg, 2.20 μmol , 0.87當量之DDQ)添加於DCM (5x100 μL)中之DDQ (1 mg/mL)。濃縮該反應混合物且藉由逆相MPLC (10至100% MeCN於H₂O中及0.1% HOAc)純化粗產物以提供化合物104 (0.002 g, 45.2%產率)。C₈₇H₁₁₀N₁₅O₂₅⁺ (M+H)之ESI-MS計算值：1764.8；實測值：1764.7。

部分K：

【1273】 共軛物105係如實例3中描述，製備自曲妥珠單抗及化合物104。如藉由UV-Vis，針對無C11修飾之對應化合物(以與化合物105類似之方式製備)，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 37,456.3\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 27,081\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物105具有4.1之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例22：曲妥珠單抗共軛物112之合成



部分A：

【1274】 向化合物 106 (4.4 g , 7.82 mmol , 如美國專利案第 15/819,650號中描所述般製備)於DCM (20 ml)中之溶液添加TFA (5 ml , 64.9 mmol) , 在室溫下將該反應混合物攪拌1小時 , 然後濃縮以提供化合物107 (5.7 g , 126%產率)且直接用於下一步驟中。 $C_{16}H_{27}N_6O_{10}$ (M+H)之 ESI MS計算值：463.18；實測值：463.2。

部分B：

【1275】 向於DMF中之化合物107 (3.63 g, 7.86 mmol)緩慢添加TEA (1.64 mL, 11.79 mmol), 接著添加於DMF (5 mL)中之Cbz-OSu (Z-琥珀醯亞胺) (2.155 g, 8.65 mmol)。4小時後, 在室溫下將該溶液濃縮至~10 mL體積, 然後添加乙醚(35 mL)以產生呈固體之化合物108 (3.6 g, 6.03 mmol, 77%產率)。C₂₄H₃₄N₆O₁₂ (M+H)之ESI MS計算值: 597.2; 實測值: 597.2。

部分C:

【1276】 在0°C下向於DMF (18 mL)中之化合物108 (500 mg, 0.838 mmol)及化合物87 (476 mg, 1.0 mmol)一次性添加HOBt (25.7 mg, 0.168 mmol)及3-(((乙基亞胺基)亞甲基)胺基)-N,N-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽 (177 mg, 0.922 mmol)並在0°C下攪拌5分鐘, 在室溫下攪拌1小時。藉由RP-HPLC (0至80%乙腈於水中)純化粗產物以提供呈白色固體之化合物109之甲酯(350 mg, 39.7%產率)。C₄₁H₆₇N₉O₂₃ (M+H)之ESI MS計算值: 1052.4; 實測值: 1052.3。

【1277】 向化合物109之甲酯(833 mg, 0.792 mmol)於DMF中之溶液添加35% HCl (2 mL)於水(9mL)中之溶液並將該反應混合物攪拌整夜。添加額外之35% HCl (4 mL)並在室溫下將該反應混合物攪拌3小時, 濃縮, 使用飽和NaHCO₃調整至pH 4至5且藉由RP-HPLC (0至80%乙腈於水中)純化粗產物以提供呈無色固體之化合物109 (125 mg, 15%產率)。

部分D:

【1278】 向化合物109 (210 mg, 0.202 mmol)於水及乙醇(1:1, 10 mL)之混合物中之溶液添加2滴10% HCl。向所得混合物添加Pd-C (10%, 15 mg)。在室溫下在氫下將該反應混合物攪拌整夜。將該混合物過濾並濃

縮以提供呈黃色固體之化合物110 (200 mg, 109%產率)。C₃₂H₅₈N₉O₂₁之ESI-MS計算值：904.37；實測值：904.34。

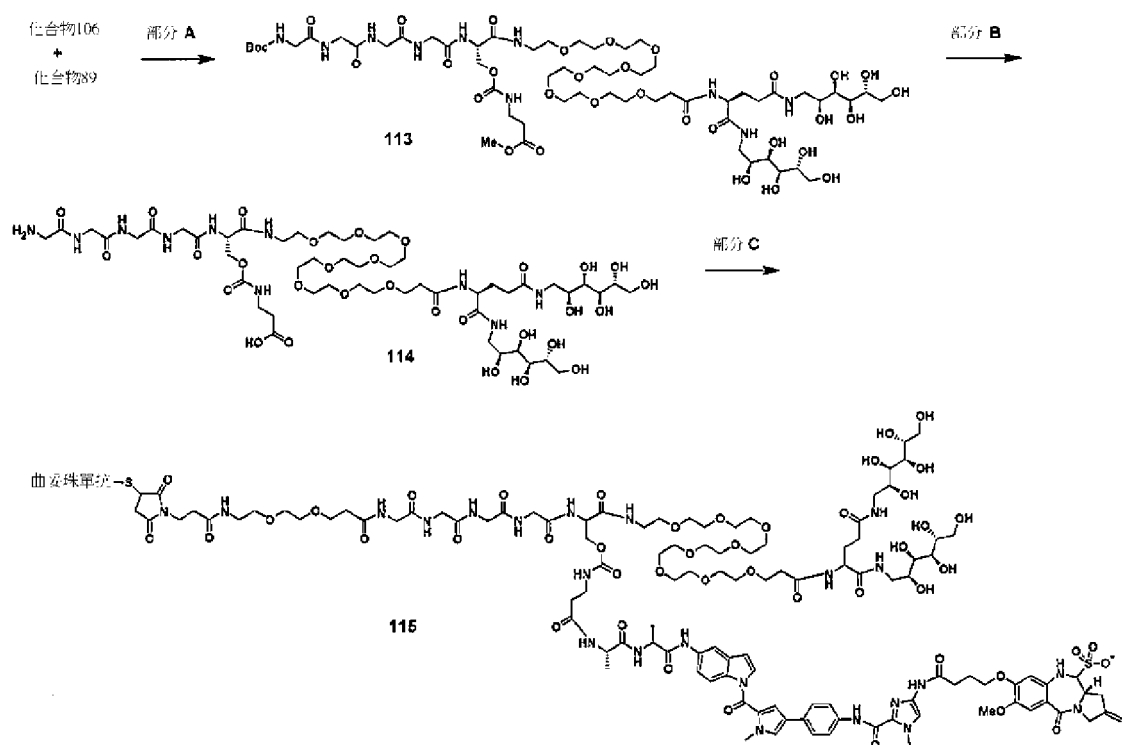
部分E：

【1279】向化合物110 (100 mg, 0.111 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液添加3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(47.1 mg, 0.111 mmol)，接著添加TEA (0.046 ml, 0.332 mmol)。2小時後，添加額外之3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(47.1 mg, 0.111 mmol)及TEA (0.046 ml, 0.332 mmol)並將該混合物攪拌40分鐘。藉由RP-HPLC (0.1% HOAc緩衝劑乙腈/水)純化粗產物以提供化合物111 (70 mg, 52%產率)。C₄₆H₇₆N₁₁O₂₇之ESI-MS計算值：1214.49；實測值：1214.45。

部分H：

【1280】共軛物112係如實例10中所述般製備，只是使用化合物111替代化合物8。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38858.5\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29820.413\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物112具有4.2之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例23：曲妥珠單抗共軛物115之合成



部分A：

【1281】 化合物113係根據實例22中針對合成化合物109所述之程序製備，只是使用化合物89替代化合物87以提供呈無色固體之化合物113 (240 mg，3.9%產率)。C₅₇H₁₀₅N₁₀O₃₂之ESI-MS計算值：1441.69；實測值：1441.61。

部分B：

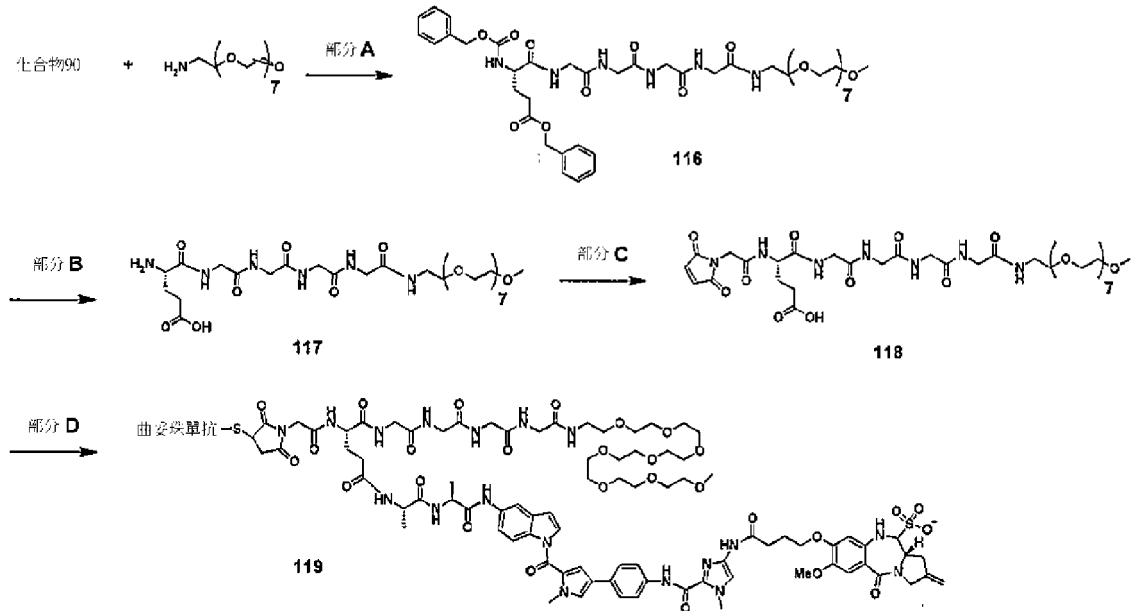
【1282】 將化合物113 (240 mg，0.166 mmol)溶解於8% HCl (2 ml)中並在室溫下攪拌整夜。藉由RP-HPLC純化粗產物以提供化合物114 (76 mg，35%產率)。C₅₁H₉₅N₁₀O₃₀之ESI-MS計算值：1327.62；實測值：1327.56。

部分C：

【1283】 共軛物115係如實例22部分E及部分F中所述般製備，只是使用化合物114替代化合物110。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38858.5\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29820.413\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針

對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物115具有3.9之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例24：曲妥珠單抗共軛物119之合成



部分A：

【1284】向化合物90 (328 mg, 0.547 mmol)於DMF (7.5 mL)中之懸浮液添加2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-胺(252 mg, 0.656 mmol)，接著添加HATU (250 mg, 0.656 mmol)及DIEA (0.287 ml, 1.641 mmol)，將該反應混合物攪拌整夜。藉由RP-HPLC (經0.1% TFA緩衝之乙腈/水)純化粗產物以獲得呈白色非晶型固體之化合物116 (480 mg, 91%產率)。C₄₅H₆₉N₆O₁₇ (M+H)之ESI MS計算值：965.47；實測值：965.43。

部分B：

【1285】在氬下向於乙醇(50 ml)及水(5.00 ml)中之化合物116 (480 mg, 0.497 mmol)添加Pd/C (132 mg, 0.124 mmol)並在30 psi H₂下將該混合物氫化。16小時後，使該反應混合物濾過矽藻土，濃縮，以提供呈無色油之化合物117 (336 mg, 91%產率)。C₃₀H₅₇N₆O₁₅ (M+H)之ESI MS計

算值：741.39；實測值：741.37。

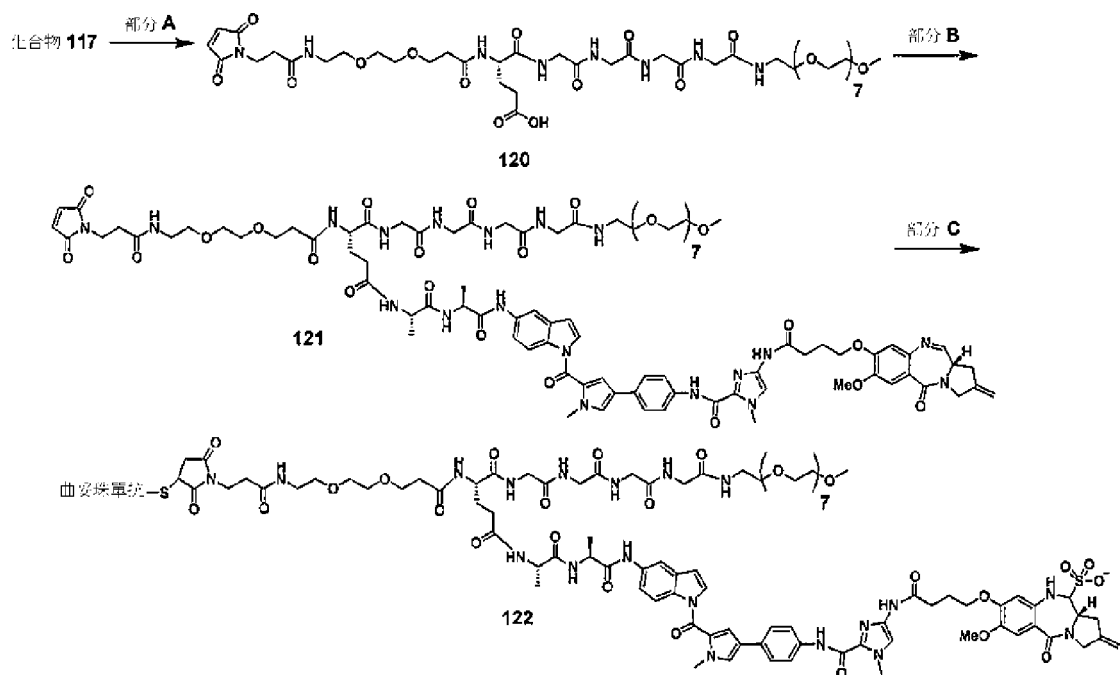
部分C：

【1286】在0℃下攪拌於DCM (10 ml)中之化合物117 (150 mg, 0.202 mmol)、2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(51.1 mg, 0.202 mmol)及三乙胺(0.028 ml, 0.202 mmol)。1小時後，添加DMF (1 ml)並用三乙胺將pH調整至pH 8至9。4小時後，添加乙酸(0.464 ml, 8.10 mmol)，將該反應混合物濃縮並藉由RP-HPLC (經0.1% AcOH緩衝之乙腈/水)純化以提供呈白色非晶型固體之化合物118 (56 mg, 32%產率)。C₃₆H₆₀N₇O₁₈ (M+H)之ESI MS計算值：878.40；實測值：878.37。

部分D：

【1287】共軛物119係如實例10中所述般製備，只是使用化合物118替代化合物8。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38858.5\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29820.413\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物119具有3.2之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例25：曲妥珠單抗共軛物122之合成



部分A：

【1288】 在室溫下將化合物117 (163 mg , 220 μmol)、3-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(103 mg , 242 μmol)、TEA (34 μL , 242 μmol)及DMF (2 mL)之溶液攪拌4.5小時。將該反應混合物濃縮以產生呈灰白色泡沫之粗化合物120 (250 mg)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。 $\text{C}_{44}\text{H}_{74}\text{N}_8\text{O}_{21}$ (M+H)之ESI MS計算值：1051.5；實測值：1051.4。

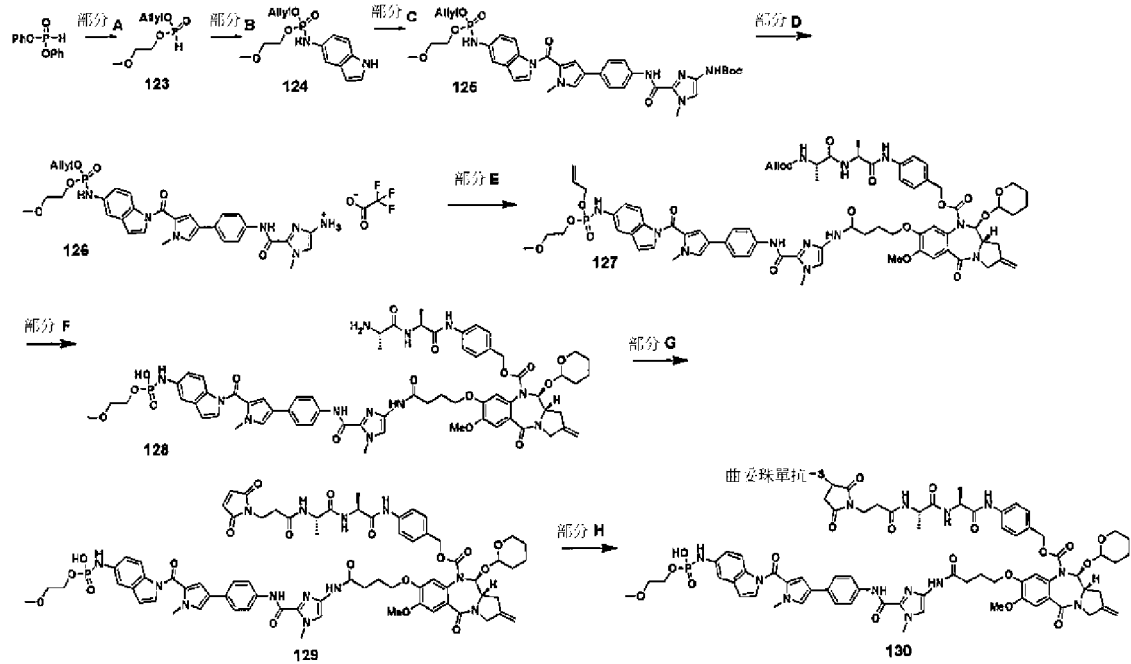
部分B：

【1289】 在室溫下將化合物120 (250 mg , 30 μmol)、化合物58 (38 mg , 36 μmol)、NMP (1 mL)、NHS (5 mg , 45 μmol)、EDC1.HCl (9 mg , 45 μmol)、DIEA (8 μL , 45 μmol)之溶液攪拌19小時。將該反應混合物濃縮並藉由製備型HPLC (含有0.1%甲酸之10至100%乙腈/水)純化，以提供呈白色蓬鬆固體之化合物121 (11 mg , 19%產率)。 $\text{C}_{93}\text{H}_{123}\text{N}_{19}\text{O}_{28}$ (M+H)之ESI MS計算值：1956.1；實測值：1955.8。

部分C：

【1290】共軛物122係如實例10中所述般製備，只是使用化合物121替代化合物59。如藉由UV-Vis，針對化合物9，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 38858.5\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 29820.413\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物122具有3.5之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例26：曲妥珠單抗共軛物130之合成



部分A：

【1291】向亞磷酸二苯酯(40.2 mL，210 mmol)添加吡啶(13.6 mL)及2-甲氧基乙-1-醇(13.25 mL，168 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌2小時，然後添加吡啶(13.6 mL)及丙-2-烯-1-醇(11.43 mL，168 mmol)，並在室溫下繼續攪拌12小時。於矽膠(0至100% EtOAc於己烷中)上純化粗產物以提供呈澄清液體之化合物123 (15.927 g，52.6%產率)。 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_4\text{P}^+$ (M+H)之ESI-MS計算值：181.1；實測值：181.1。

部分B：

【1292】向1H-吡啶-5-胺(1.13 g，8.55 mmol)添加DIEA (1.489

mL, 8.55 mmol)及16 mL CCl_4 (16 mL)。將該混合物冷卻至 0°C 及然後添加化合物123 (1.540 g, 8.55 mmol)於 CCl_4 (5 mL)中之溶液。在 0°C 下將該反應混合物攪拌30分鐘, 然後容許升溫至室溫並攪拌1小時。於矽膠(0至30% MeOH於DCM中)上純化粗產物以提供化合物124 (1.573 g, 59.3%產率)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}^+$ (M+H)之ESI-MS計算值: 311.1; 實測值: 311.1。

部分C:

【1293】 向2-(4-(5-(1H-咪唑-1-羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基胺基甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基胺基甲酸第三丁基酯(0.4 g, 0.910 mmol)添加DMF (3.03 mL)及二(1H-咪唑-1-基)甲酮(0.221 g, 1.365 mmol)並在室溫下將該反應混合物攪拌12小時以形成咪唑加合物中間物(0.446 g, 0.910 mmol, 100%產率)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_4^+$ 之ESI-MS計算值: 490.2; 實測值: 490.2。

【1294】 向咪唑加合物(0.446 g, 0.910 mmol)於DMF (3.03 mL)中之溶液添加化合物124 (0.282 g, 0.910 mmol)及DBU (0.068 mL, 0.455 mmol)於DMF (1.6 mL)中之溶液並在室溫下將該反應混合物攪拌12小時。於矽膠(0至10% MeOH於DCM中)上純化經濃縮之粗產物以提供化合物125 (0.25 g, 37.5%產率)。 $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_8\text{P}^+$ (M+H)之ESI-MS計算值: 732.3; 實測值: 732.2。

部分D:

【1295】 向化合物125 (200 mg, 0.273 mmol)於二氯甲烷(2.278 mL)中之溶液添加TFA (456 μl)並在室溫下將該混合物攪拌1小時, 濃縮, 用乙酸乙酯稀釋並再次濃縮。將所得殘餘物溶解於CAN中並凍乾以提供呈棕色固體之化合物126 (~ 200 mg)。 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_6\text{P}^+$ (M+H)之ESI-MS計

算值：632.24；實測值：632.19。

部分E：

【1296】 向化合物84 (630 mg, 0.754 mmol)於MeOH (6 mL)中之溶液添加碳酸鉀(104 mg, 0.754 mmol)於水(200 μ L)中之溶液。在室溫下將該混合物攪拌2天，然後用10% HCl中和，用DCM萃取，有機萃取物係於Na₂SO₄上乾燥，濃縮並於矽膠(0至20%甲醇於DCM中)上純化以提供呈無色固體之所需之羧酸中間物(210 mg, 33.9%產率)。

【1297】 向羧酸中間物(200 mg, 0.244 mmol)之混合物添加化合物126 (200 mg, 0.317 mmol)、HATU (102 mg, 0.268 mmol)、HOAt (36.5 mg, 0.268 mmol)及TEA (0.068 ml, 0.487 mmol)。將該反應混合物攪拌整夜，濃縮並於矽膠上純化以提供化合物127 (35 mg, 10%產率)。C₇₂H₈₄N₁₂O₁₈P (M+H)之ESI-MS計算值：1435.57；實測值：1435.48。

部分F：

【1298】 在氬下向化合物127 (35 mg, 0.024 mmol)於DCM (2 mL)及吡咯啉(6.01 μ l, 0.073 mmol)中之溶液添加肆三苯膦鉀(2.82 mg, 2.438 μ mol)。在室溫下將該反應混合物攪拌約1小時。藉由RP-HPLC純化粗產物以提供化合物128 (20 mg, 63%)。C₆₅H₇₆N₁₂O₁₆P (M+H)之ESI-MS計算值：1311.52；實測值：1311.44。

部分G：

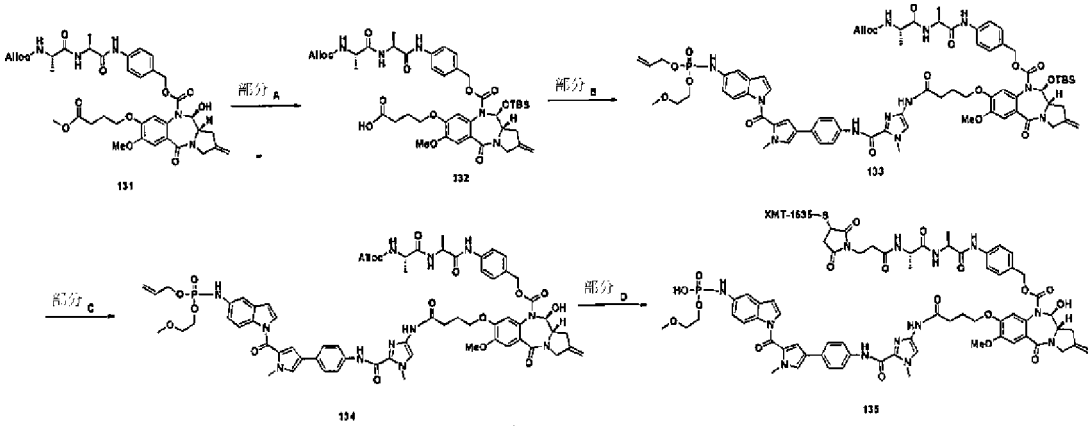
【1299】 向化合物128 (20 mg, 0.015 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(6.09 mg, 0.023 mmol)及TEA (5.31 μ l, 0.038 mmol)。40分鐘

後，用HOAc將pH調整至pH 3至4。藉由RP-HPLC純化粗產物以提供化合物129 (13.5 mg，61%產率)。C₇₂H₈₁N₁₃O₁₉P (M+H)之ESI-MS計算值：1462.51；實測值：1462.49。

部分H：

【1300】共軛物130係如實例3中所述般製備，只是使用化合物129替代化合物1。如藉由UV-Vis，針對129，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 26,410\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 18,910\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對曲妥珠單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 226,107\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物130具有4.5之PBD對曲妥珠單抗比率。

實例27：XMT-1535共軛物135之合成



部分A：

【1301】在0℃下在Ar下向化合物131 (280 mg，0.372 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液緩慢添加第三丁基二甲基甲矽烷基三氟甲磺酸鹽(0.257 mL，1.117 mmol)，接著添加2,6-二甲吡啶(0.130 mL，1.117 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌1小時。於矽膠(0至10% MeOH於DCM中)上純化粗產物以提供呈黃色固體之中間物產物(180 mg，55.8%產率)。C₄₃H₆₀N₅O₁₂Si (M+H)之ESI-MS計算值：866.4；實測值：866.4。

【1302】向中間物產物(1.59 g，1.84 mmol)於MeOH (68 mL)中之

溶液添加NaOH (0.2N, 36.6 mL, 7.36 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌1小時。LCMS表示該反應完成。用1N HCl將該反應混合物之pH調整至3且有機相用DCM (3x 20 mL)清洗。經組合之有機相係於Na₂SO₄上乾燥，然後在真空中濃縮。於矽膠(ISCO, 40 g管柱, 0至10% MeOH於DCM中)上純化殘餘物以提供呈黃色泡沫之化合物132 (861 mg, 1.01 mmol, 55%產率)。C₄₂H₅₈N₅O₁₂Si (M+H)之ESI-MS計算值：852.4；實測值：852.4。

部分B：

【1303】 在0℃下將化合物132 (350 mg, 0.411 mmol)、HOAt (84 mg, 0.616 mmol)及HATU (234 mg, 0.616 mmol)於DCM (20 mL)中之混合物攪拌10分鐘。然後將該反應混合物添加至化合物126 (288 mg, 0.411 mmol)，接著添加DIEA (0.143 mL, 0.822 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌整夜及然後用鹽水清洗。有機相係於Na₂SO₄上乾燥，在真空中濃縮，且於矽膠(ISCO, 80 g管柱, 0至10% MeOH於DCM中)上純化殘餘物以提供呈黃色泡沫之化合物133 (400 mg, 0.273 mmol, 66%)。C₇₃H₉₀N₁₂O₁₇PSi (M+H)之ESI-MS計算值：1465.6；實測值：1465.7。

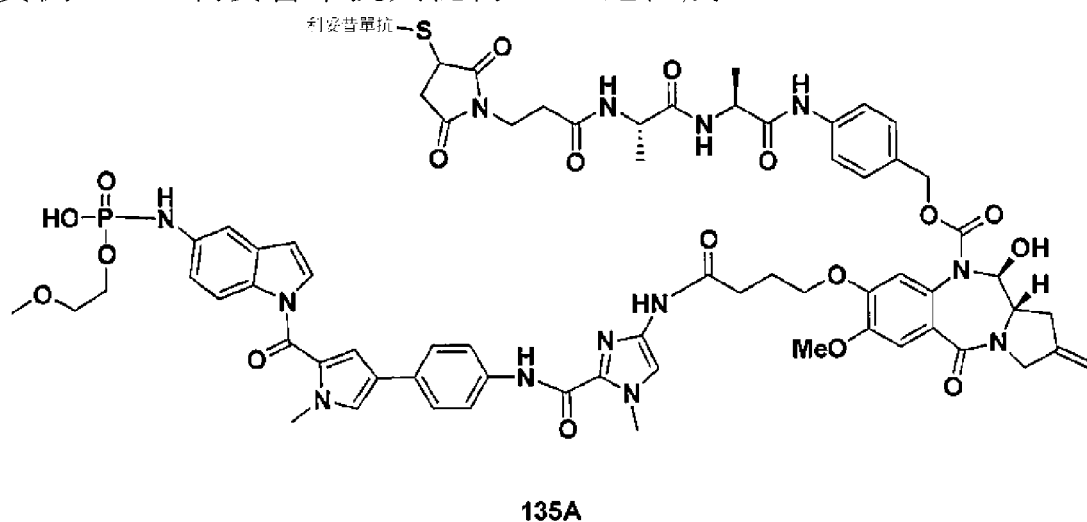
部分C：

【1304】 向化合物133 (100 mg, 0.068 mmol)於THF (2 mL)中之溶液添加四正丁基氟化銨(0.955 mL, 0.955 mmol)及乙酸(0.062 mL, 1.092 mmol)之混合物溶液。在室溫下將該反應混合物攪拌整夜。在真空中濃縮所得溶液並於矽膠(0至10% MeOH於DCM中)上純化以提供化合物134 (75 mg, 0.055 mmol, 81%產率)。C₆₇H₇₆N₁₂O₁₇P (M+H)之ESI-MS計算值：1351.5；實測值：1351.6。

部分D：

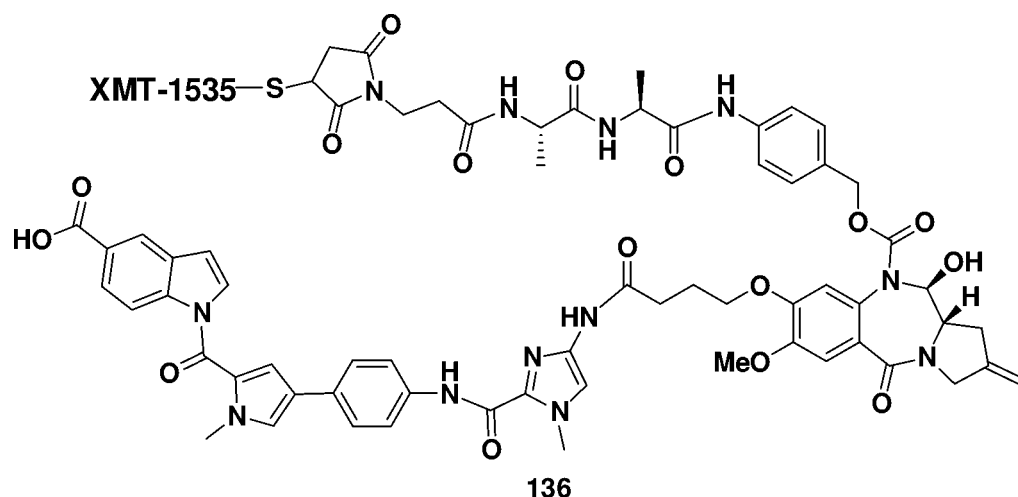
【1305】 共軛物135係如實例26中所述般製備，只是使用化合物134替代化合物127及使用XMT-1535替代曲妥珠單抗。如藉由UV-Vis，針對127，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 26,410\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 18,910\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對XMT-1535，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 207,405.77\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物135具有4.0之PBD對XMT-1535比率。

實例27A：利妥昔單抗共軛物135A之合成



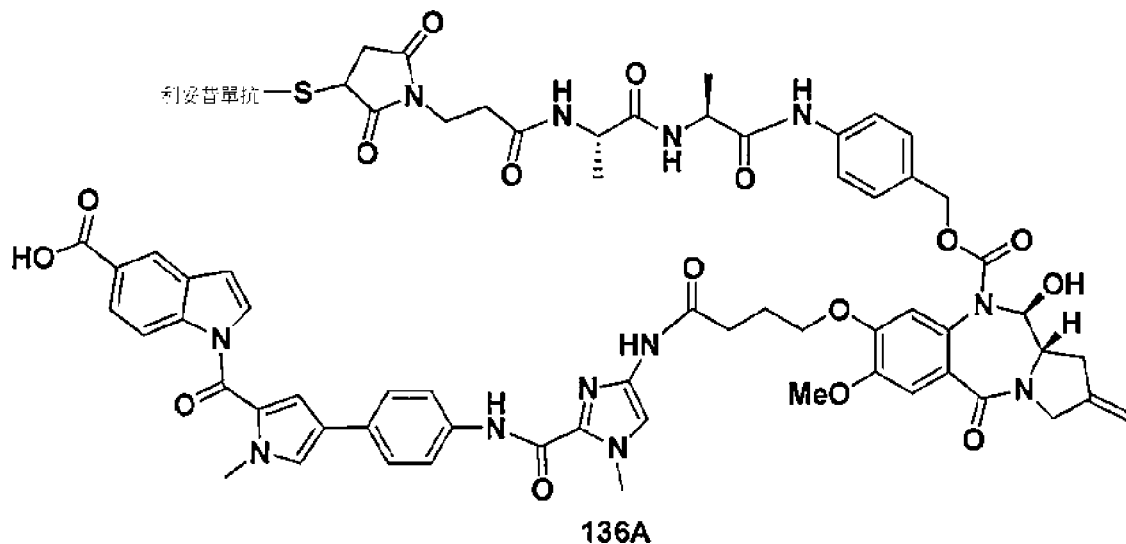
【1306】 共軛物135A係如上文於實例27中所述般製備，只是使用利妥昔單抗替代XMT-1535。如藉由UV-Vis，針對127，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 26,410\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 18,910\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對利妥昔單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 228,263\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物135A具有5.2之PBD對利妥昔單抗比率。

實例28：XMT-1535共軛物136之合成



【1307】 共軛物136係如實例9中所述般製備，只是使用化合物132替代化合物52及使用XMT-1535作為PBRM。如藉由UV-Vis，針對化合物56，使用莫耳消光 $\epsilon_{330\text{ nm}} = 31,180.8\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 24,632.8\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對XMT-1535，使用莫耳消光 $\epsilon_{280\text{ nm}} = 207,405.77\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物136具有3.5之PBD對XMT-1535比率。

實例28A：利妥昔單抗共軛物136A之合成



【1308】 共軛物136A係如上文於實例28中所述般製備，只是使用利妥昔單抗替代XMT-1535。如藉由UV-Vis，針對127，使用莫耳消光 $\epsilon_{330 \text{ nm}} = 26,410 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 及 $\epsilon_{280 \text{ nm}} = 18,910 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ，及針對利妥昔單抗，使用莫耳消光 $\epsilon_{280 \text{ nm}} = 228,263 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 測定，經純化之共軛物136A具

有3.6之PBD對利妥昔單抗比率。

實例29：共軛物之細胞存活率分析。

【1309】 使用CellTiter-Glo® (Promega Corp)活體外評估PBD共軛物在腫瘤細胞系中之抗增殖性質。將細胞接種於黑壁96孔盤中並容許在37℃下在5% CO₂之加濕氣氛中黏附整夜。將BT474、SKBR3、NCI-N87細胞(HER2表現細胞)、JIMT1細胞(HER2中等表現程度細胞)、MCF7細胞(HER2低表現程度細胞)、Calu3細胞(非小細胞肺癌細胞系)、DLD1 (結腸直腸腺癌細胞系)、HT29 (結腸腺癌細胞系)以每孔5,000個細胞之密度接種並將OVCAR3 (卵巢腺癌細胞系，未擴增，ATCC，目錄號 HTB-161)培養於具有20% FBS之RPMI培養基中。第二天，用50 μL新鮮培養基置換該培養基並將50 μL抗體-PBD共軛物之2x儲備液添加至適當之孔，混合並培養72小時。在室溫下將CellTiter-Glo®試劑添加至該等孔且10分鐘後，使用SpectraMax M5平板讀數器(Molecular Devices)量測發光信號。劑量反應曲線係使用SoftMax Pro軟體產生。IC₅₀值係測定自四參數曲線擬合。

【1310】 表I及表II分別給出PBD共軛物之抗增殖性質之說明性結果。

表I

共軛物 編號	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)	Calu3 IC ₅₀ (nmol/L)
5	300.00	0.04	1.09	34.00	300.00	ND
10	0.31	0.03	0.09	0.25	10.10	ND
20	0.11	0.02	0.06	0.26	300.00	ND
26	0.13	0.03	0.09	0.20	2.15	0.07
31	0.33	0.12	0.29	1.35	2.73	0.26
36	0.49	0.09	0.29	1.50	2.55	0.40
38	0.03	0.02	0.03	0.11	1.45	0.04

41	2.07	0.28	1.06	4.20	5.30	0.80
56	0.11	0.02	0.10	300.00	300.00	0.03
60	ND	ND	ND	0.11	0.02	0.01
63A	ND	ND	ND	>100	ND	ND
67	0.23	0.02	0.15	300.00	300.00	0.02
71	0.17	0.02	0.12	10.74	300.00	0.03
73	0.16	0.02	0.13	30.60	24.18	0.02
79	0.30	0.03	0.31	300.00	300.00	0.04
86	ND	ND	ND	29.01	64.66	0.02
94	ND	ND	ND	0.07	1.35	0.02
94A	ND	ND	ND	20.5	ND	ND
94A	ND	ND	ND	3.19	ND	ND
105	ND	ND	ND	0.04	0.91	0.02
112	ND	ND	ND	0.13	0.68	0.02
115	ND	ND	ND	0.18	0.89	0.03
119	ND	ND	ND	0.49	6.36	0.06
122	ND	ND	ND	0.14	1.37	0.02
130	ND	ND	ND	0.07	300.00	0.02
135	ND	ND	ND	>100	ND	ND
136	ND	ND	ND	>100	ND	ND

表II

共軛物編號	DLD1 IC ₅₀ (nmol/L)	HT29 IC ₅₀ (nmol/L)	OVCAR3 IC ₅₀ (nmol/L)
61	0.21	0.02	ND
62	1.72	1.37	ND
63	0.71	0.02	ND
63A	ND	ND	0.04
64	16.81	4.02	ND
73A	ND	ND	0.05
94A	ND	ND	0.08
94A	ND	ND	0.03
135	ND	ND	0.02
136	ND	ND	0.16

ND = 未測定

【1311】 如表I及II中顯示，該等抗體-藥物共軛物在經測試之細胞系中顯示效用。

實例30：對抗體-聚合物-藥物共軛物之投與之腫瘤生長反應。

【1312】 對雌性CB-17 SCID小鼠皮下接種Calu3細胞、DLFD1細胞、NCI-N87細胞、OVCAR-3腫瘤片段或HT-29腫瘤片段(就各組而言，n=10隻)。在第1天，測試化合物或媒劑係作為單一劑量IV給藥。腫瘤尺寸係在圖1至5中表示之時間下使用數位卡尺量測。計算腫瘤體積並用以確定腫瘤生長之延遲。當腫瘤達成800 mm³之尺寸時，將小鼠處死。就各組而言，將腫瘤體積報告為平均值± SEM。

【1313】 圖1提供在第1天以1 mg/kg或3 mg/kg作為單一劑量IV投與媒劑及共軛物10後，經皮下接種Calu3細胞之小鼠(就各組而言，n=10隻)中之腫瘤反應的結果。該等結果顯示在第90天，共軛物10在3 mg/kg下導致10個部分反應及在1 mg/kg下導致9個部分反應。

【1314】 圖2提供在第1天各以1 mg/kg及3 mg/kg作為單一劑量IV投與媒劑、共軛物10、共軛物26及共軛物36，及各以1 mg/kg IV投與共軛物31、共軛物38及共軛物46後，經皮下接種Calu2細胞之小鼠(就各組而言，n=10隻)中之腫瘤反應的結果。該等結果顯示在第90天在1 mg/kg下，共軛物10導致7個部分反應、2個完全反應及2個無腫瘤倖存者，共軛物26導致8個部分反應及1個完全反應。共軛物36導致9個部分反應及共軛物38導致9個部分反應；及在3 mg/kg下，共軛物10導致9個部分反應及1個完全反應，共軛物26導致9個部分反應、1個完全反應及1個無腫瘤倖存者且共軛物36導致10個部分反應。

【1315】 圖3提供在第1天各以1 mg/kg或3 mg/kg作為單一劑量IV投與媒劑、共軛物61及共軛物63，及各以3 mg/kg IV共軛物62及共軛物64後，經皮下接種DLD1之小鼠(就各組而言，n=10隻)中之腫瘤反應的結果。該等結果顯示在第90天，在1 mg/kg下，共軛物61導致2個部分反

應、1個完全反應及1個無腫瘤倖存者；及在3 mg/kg下，共軛物61導致5個部分反應，共軛物63導致4個部分反應、4個完全反應及3個無腫瘤倖存者且共軛物64導致1個完全反應及1個無腫瘤倖存者。

【1316】 圖4提供在第1天以1 mg/kg及3 mg/kg作為單一劑量IV投與媒劑、共軛物135，以2.2 mg/kg IV投與共軛物135A，以2.2 mg/kg及4.4 mg/kg IV投與共軛物136，及以3 mg/kg IV投與共軛物136A後，經皮下移植OVCAR-3腫瘤片段之小鼠(就各組而言，n=10隻)中之腫瘤反應的結果。

【1317】 圖5提供在第1天以3 mg/kg作為單一劑量IV投與媒劑、共軛物10A後，經皮下移植HT-29腫瘤片段之小鼠(就各組而言，n=10隻)中之腫瘤反應的結果。

【1318】 本發明可以其他特定形式實施而不背離其精神或基本特性。因此，前述實施例在所有態樣中應被視為說明性的而非限制本文描述之本發明。因此，本發明之範圍係由隨附申請專利範圍表示而非由前述說明表示，且於該等申請專利範圍之等同物之含義及範圍內之所有變化意欲包含於其中。

【序列表】

<110> 美商梅爾莎納醫療公司
喬許亞 D 湯馬仕
布萊恩 D 瓊斯
尤金 W 凱勒爾
提姆西 B 盧維格
麗萍 楊
茂 尹
亞歷山卓 V 尤可維斯基
<120> 吡咯并苯并二氮呋抗體共軛物
<130> MRSN-024/001TW
<150> US 62/608,778
<151> 2017-12-21
<150> US 62/645,512
<151> 2018-03-20
<150> US 62/697,640
<151> 2018-07-13
<150> US 62/751,941
<151> 2018-10-29
<160> 12
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRH1
<400> 1
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRH2
<400> 2
Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CDRH3
<400> 3
Gly Gly His Gly Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRL1
<400> 4
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRL2
<400> 5
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRL3
<400> 6
Gln Gln Tyr His His Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRL1
<400> 7
Ser Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 8

<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRL2
<400> 8
Tyr Thr Ser Ser Leu Tyr Ser
1 5

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRL3
<400> 9

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRH1
<400> 10
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Asn Ile His
1 5 10

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRH2
<400> 11
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Lys Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列
<220>
<223> CDRH3

<400> 12
Gly Glu Thr Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr
1 5 10



201929908

【發明摘要】

【中文發明名稱】

吡咯并苯并二氮呋抗體共軛物

【英文發明名稱】

PYRROLOBENZODIAZEPINE ANTIBODY CONJUGATES

【中文】

本發明大體上係關於抗體-藥物共軛物，其包含吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呋(PBD)藥物部分。本發明亦係關於使用此等共軛物例如作為治療及/或診斷之方法。

【英文】

The present disclosure relates generally to antibody-drug conjugates comprising pyrrolo[2, 1-c][1, 4]benzodiazepine (PBD) drug moieties. The present disclosure also relates to methods of using these conjugates, e.g., as therapeutics and/or diagnostics.

【指定代表圖】

圖4

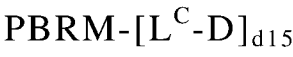
【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)抗體-藥物共軛物(ADC)，



(I)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之識別分子；

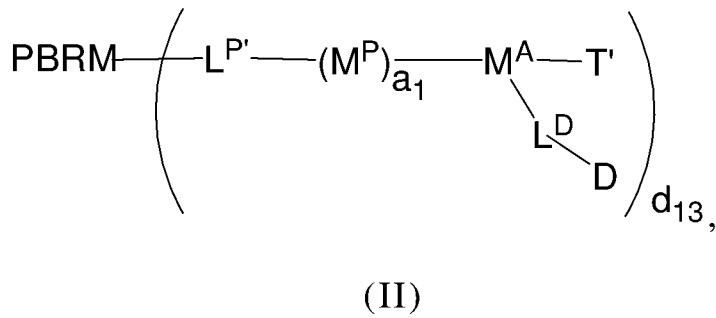
L^{C} 係將該PBRM連接至D之連接子單元；

D係PBD藥物部分；及

d_{15} 係自約1至約20之整數。

【第2項】

如請求項1之共軛物，其具有式(II)：



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之識別分子；

D在每次出現時獨立地係PBD藥物部分；

$\text{L}^{\text{P}'}$ 係將該PBRM連接至 M^{P} 之二價連接子部分；其中該對應之單價部分 L^{P} 含有官能基 W^{P} ，其可與該PBRM之官能基形成共價鍵；

M^{P} 係伸展單元；

a_1 係自0至1之整數；

M^A包含含有至少兩個胺基酸之肽部分；

T[']係親水性基團，且T[']與M^A之間的  表示T[']及M^A之直接或間接

結合；

L^D在每次出現時獨立地係將D連接至M^A之二價連接子部分且包含至少一個可裂解鍵使得當該鍵斷裂時，D係以用於其預期治療效應之活性形式釋放；及

d₁₃係自1至14之整數。

【第3項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中d₁₃係自2至14、自2至12、自2至10、自2至8、自2至6、自2至4、自4至10、自4至8、自4至6、自6至14、自6至12、自6至10、自6至8、自8至14、自8至12或自8至10之整數。

【第4項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中d₁₃係3至5。

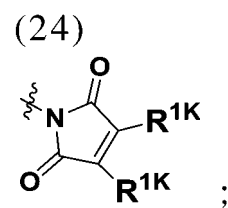
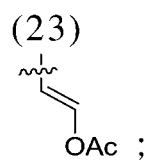
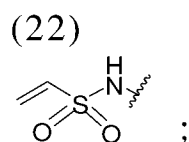
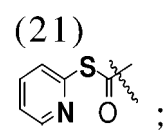
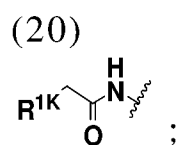
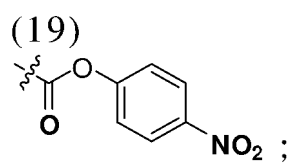
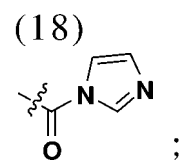
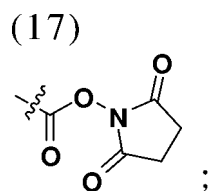
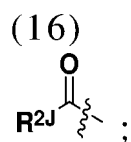
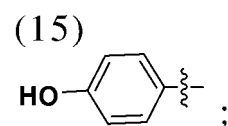
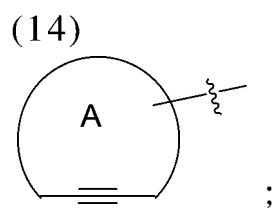
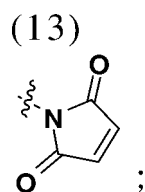
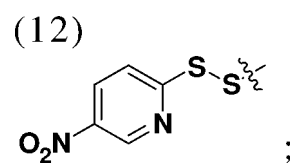
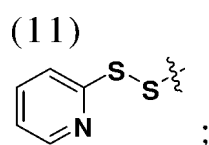
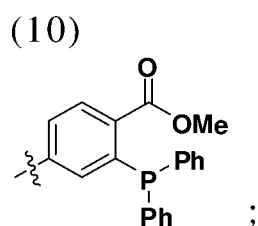
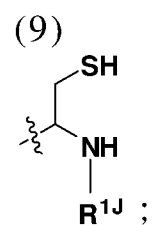
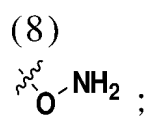
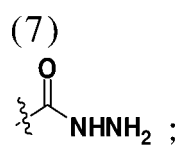
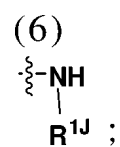
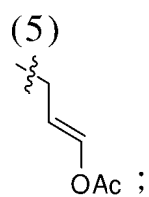
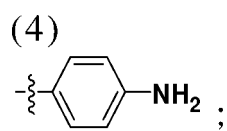
【第5項】

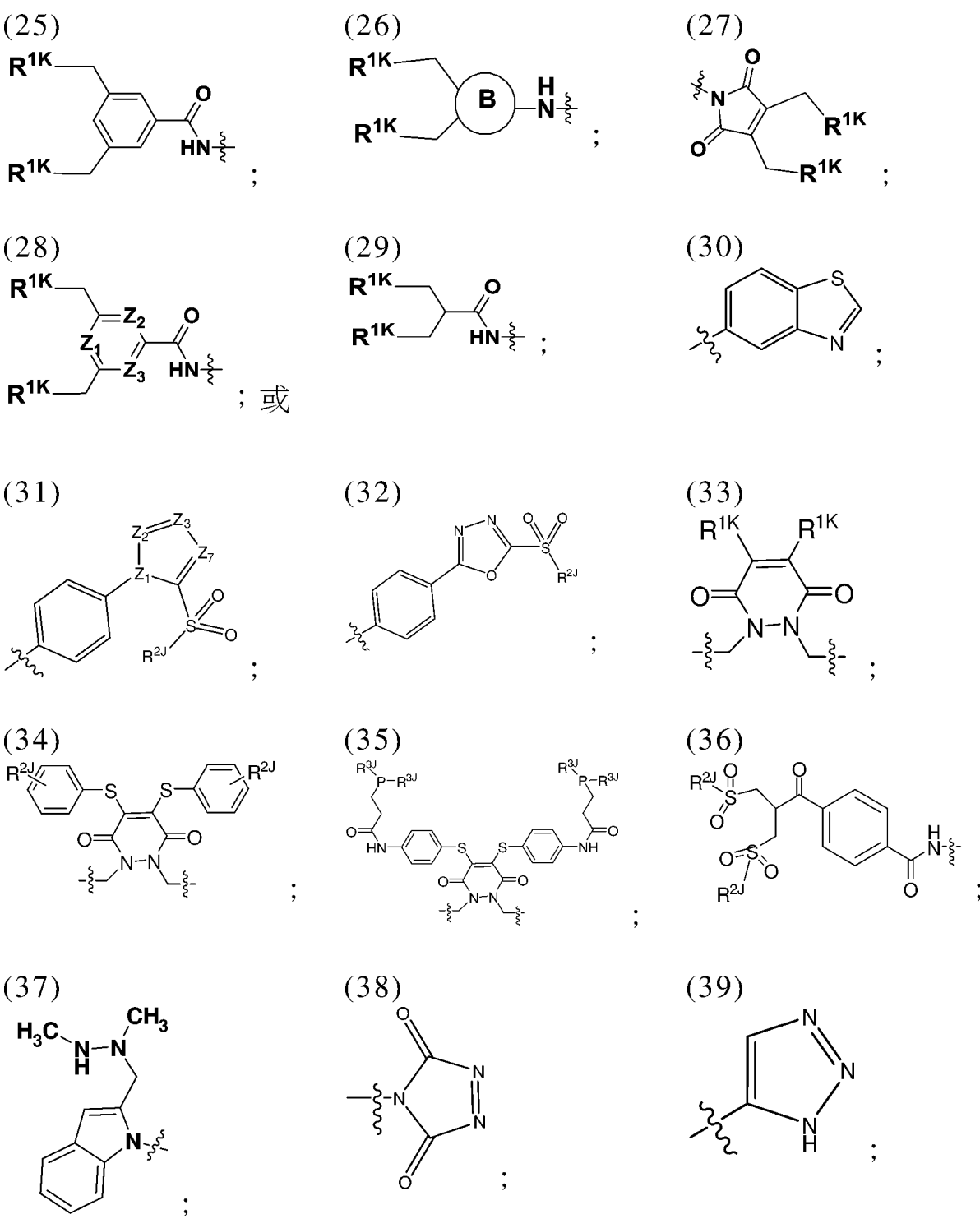
如前述請求項中任一項之共軛物，其中d₁₃係4或5。

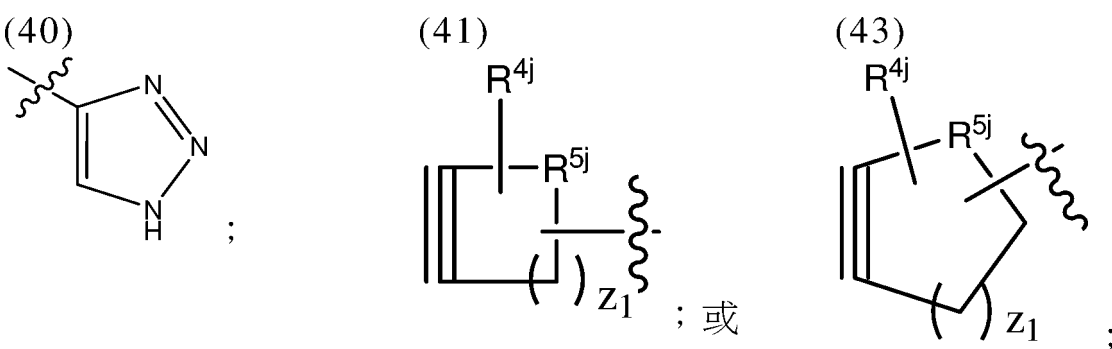
【第6項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中L^P在未連接至PBRM時包含端基W^P，其中各W^P獨立地係：

- | | | |
|---|---|---|
| (1) | (2) | (3) |
|  -SH ; |  -SR ^{1A} ; |  -N ₃ ; |







其中

R^{1K}係脫離基；

R^{1A}係硫保護基；

環A係環烷基或雜環烷基；

環B係環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^{1J}係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分；

R^{2J}係氫或脂族、芳基、雜脂族或碳環形部分；

R^{3J}係C₁₋₆烷基；

Z₁、Z₂、Z₃及Z₇各獨立地係碳原子或氮原子；

R^{4j}係氫、鹵素、OR、-NO₂、-CN、-S(O)₂R、C₁₋₂₄烷基(例如，C₁₋₆烷基)或6至24員芳基或雜芳基，其中該C₁₋₂₄烷基(例如，C₁₋₆烷基)或6至24員芳基或雜芳基係視需要經一或多個芳基或雜芳基取代；或兩個R^{4j}一起形成稠合環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；R係氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基，

R係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分；

R^{5j}係C(R^{4j})₂、O、S或NR；及

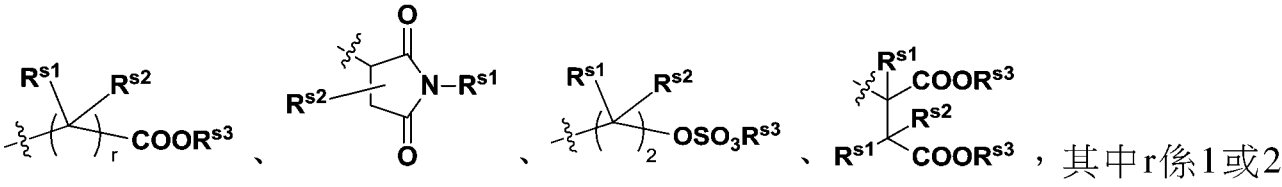
z₁係整數1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【第7項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中各 R^{1K} 係鹵基或 $RC(O)O-$ ，其中 R 係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分。

【第8項】

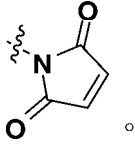
如前述請求項中任一項之共軛物，其中各 R^{1A} 獨立地係



且 R^{s1} 、 R^{s2} 及 R^{s3} 中之各者係氫或脂族、雜脂族、碳環形或雜環烷基部分。

【第9項】

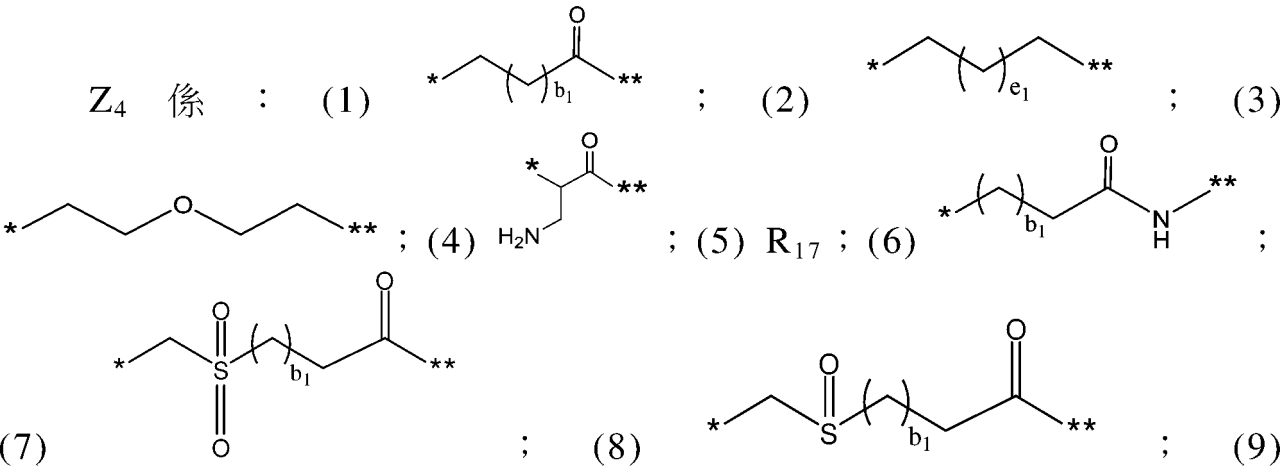
如前述請求項中任一項之共軛物，其中 L^P 在未連接至PBRM時係

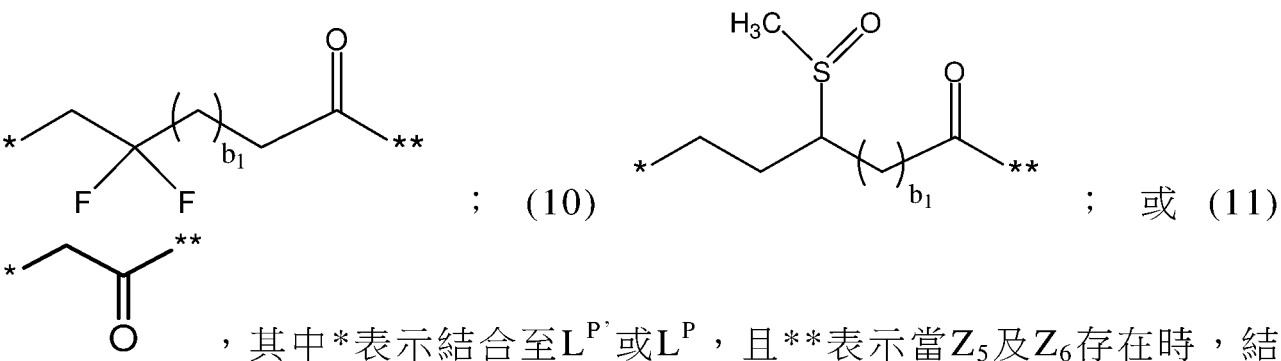


【第10項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中當 M^P 存在時係 $-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]_z-$ ，及 Z_4 連接至 $L^{P'}$ 或 L^P ，且 Z_6 連接至 L^M ；其中

z 係1、2或3；





b₁係自0至6之整數；
e₁係自0至8之整數，

R₁₇係C₁₋₁₀伸烷基、C₁₋₁₀伸雜烷基、C₃₋₈伸環烷基、O-(C₁₋₈伸烷基、伸芳基、-C₁₋₁₀伸烷基-伸芳基-、-伸芳基-C₁₋₁₀伸烷基-、-C₁₋₁₀伸烷基-(C₃₋₈伸環烷基)-、-(C₃₋₈伸環烷基-C₁₋₁₀伸烷基-、4至14員伸雜環烷基、-C₁₋₁₀伸烷基-(4至14員伸雜環烷基)-、-(4至14員伸雜環烷基)-C₁₋₁₀伸烷基-、-C₁₋₁₀伸烷基-C(=O)-、-C₁₋₁₀伸雜烷基-C(=O)-、-C₃₋₈伸環烷基-C(=O)-、-O-(C₁₋₈烷基)-C(=O)-、-伸芳基-C(=O)-、-C₁₋₁₀伸烷基-伸芳基-C(=O)-、-伸芳基-C₁₋₁₀伸烷基-C(=O)-、-C₁₋₁₀伸烷基-(C₃₋₈伸環烷基)-C(=O)-、-(C₃₋₈伸環烷基)-C₁₋₁₀伸烷基-C(=O)-、-4至14員伸雜環烷基-C(=O)-、-C₁₋₁₀伸烷基-(4至14員伸雜環烷基)-C(=O)-、-(4至14員伸雜環烷基)-C₁₋₁₀伸烷基-C(=O)-、-C₁₋₁₀伸烷基-NH-、-C₁₋₁₀伸雜烷基-NH-、-C₃₋₈伸環烷基-NH-、-O-(C₁₋₈烷基)-NH-、-伸芳基-NH-、-C₁₋₁₀伸烷基-伸芳基-NH-、-伸芳基-C₁₋₁₀伸烷基-NH-、-C₁₋₁₀伸烷基-(C₃₋₈伸環烷基)-NH-、-(C₃₋₈伸環烷基)-C₁₋₁₀伸烷基-NH-、-4至14員伸雜環烷基-NH-、-C₁₋₁₀伸烷基-(4至14員伸雜環烷基)-NH-、-(4至14員伸雜環烷基)-C₁₋₁₀伸烷基-NH-、-C₁₋₁₀伸烷基-S-、-C₁₋₁₀伸雜烷基-S-、-C₃₋₈伸環烷基-S-、-O-C₁₋₈烷基)-S-、-伸芳基-S-、-C₁₋₁₀伸烷基-伸芳基-S-、-伸芳基-C₁₋₁₀伸烷基-S-、-C₁₋₁₀伸烷基-(C₃₋₈

伸環烷基)-S-、-(C₃₋₈伸環烷基)-C₁₋₁₀伸烷基-S-、-4至14員伸雜環烷基-S-、-C₁₋₁₀伸烷基-(4至14員伸雜環烷基)-S-或-(4至14員伸雜環烷基)-C₁-C₁₀伸烷基-S-；

各Z₅獨立地係不存在、R₅₇-R₁₇或聚醚單元；

各R₅₇獨立地係鍵、NR₂₃、S或O；

各R₂₃獨立地係氫、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈環烷基、-COOH或-COO-C₁₋₆烷基；及

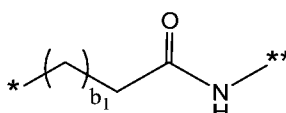
各Z₆獨立地係不存在、-C₁₋₁₀烷基-R₃-、-C₁₋₁₀烷基-NR₅-、-C₁₋₁₀烷基-C(O)-、-C₁₋₁₀烷基-O-、-C₁₋₁₀烷基-S-或-(C₁₋₁₀烷基-R₃)_{g1}-C₁₋₁₀烷基-C(O)-；

各R₃獨立地係-C(O)-NR₅-或-NR₅-C(O)-；

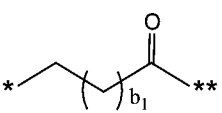
各R₅獨立地係氫、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈環烷基、COOH或COO-C₁₋₆烷基；及

g₁係自1至4之整數。

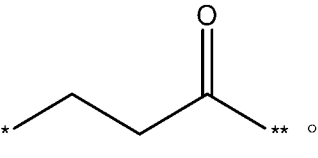
【第11項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中Z₄係 , 其中b₁係1或4。

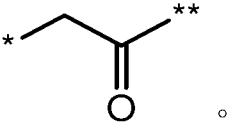
【第12項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中Z₄係 , 其中b₁係1或4。

【第13項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中Z₄係 。

【第14項】

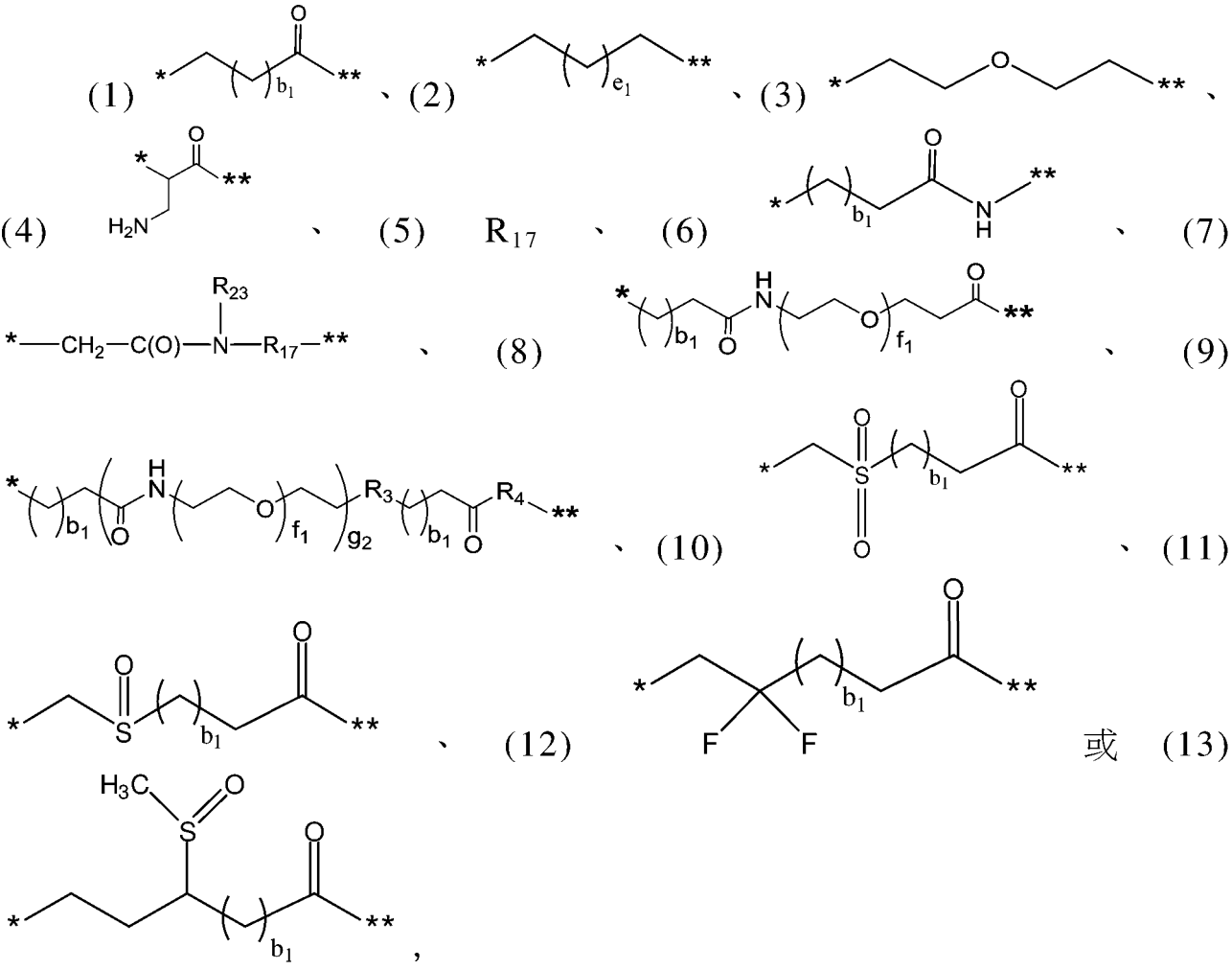
如前述請求項中任一項之共軛物，其中Z₄係 。

【第15項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中各Z₅獨立地係聚烷二醇 (PAO)。

【第16項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中當M^P存在時係



其中*表示結合至L^{P'}或L^P，且**表示結合至L^M；

R₃、R₅、R₁₇及R₂₃係如本文定義；

R₄係鍵或-NR₅-(CR₂₀R₂₁)-C(O)-；

各R₂₀及R₂₁獨立地係氫、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、經化C₆₋₁₀芳基、多經化C₆₋₁₀芳基、5至12員雜環、C₃₋₈環烷基、經化C₃₋₈環烷基、多經化C₃₋₈環烷基或天然或非天然胺基酸之側鏈；

各b₁獨立地係自0至6之整數；

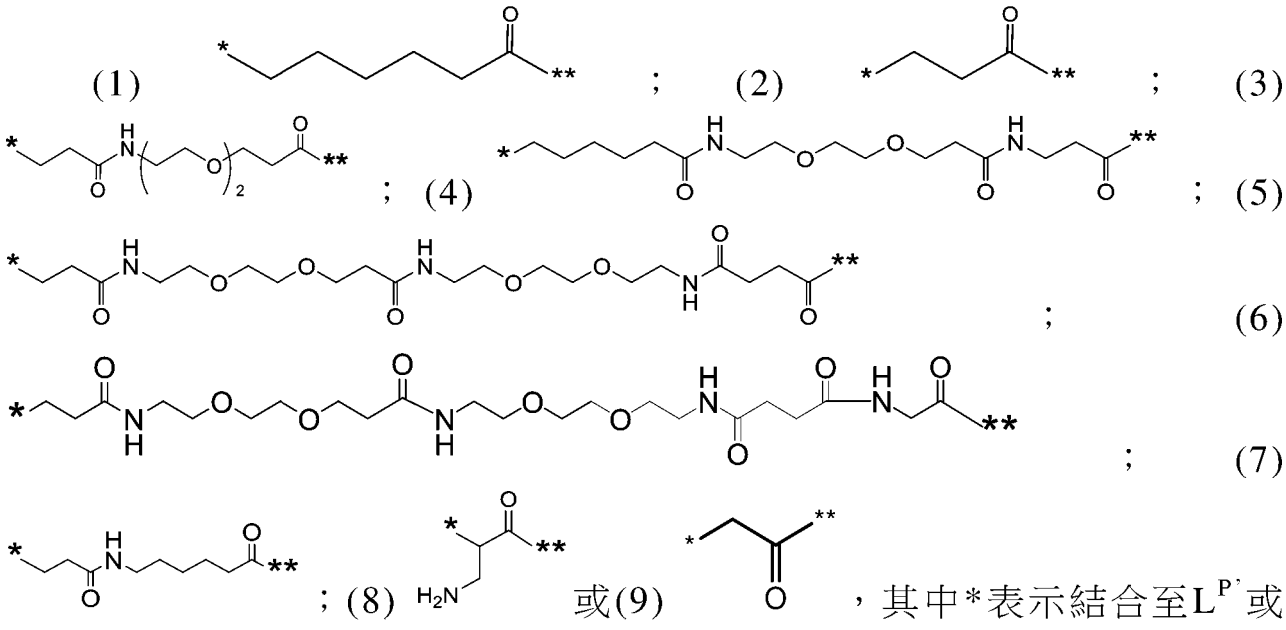
e₁係自0至8之整數，

各f₁獨立地係自1至6之整數；及

g₂係自1至4之整數。

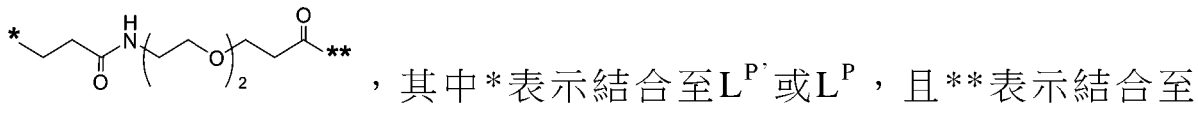
【第17項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中當M^P存在時係：



【第18項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中當M^P存在時係：



M^A 。

【第19項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 M^A 包含具有至少兩個胺基酸(AA)單元之肽部分。

【第20項】

如前述請求項中任一項之共軛物或支架，其中 M^A 包含含有至少約五個胺基酸之肽部分。

【第21項】

如前述請求項中任一項之共軛物或支架，其中 M^A 包含含有至多約十個胺基酸之肽部分。

【第22項】

如前述請求項中任一項之共軛物或支架，其中 M^A 包含含有自三至約十個胺基酸之肽部分，該等胺基酸選自甘胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、離胺酸、半胱胺酸及其組合。

【第23項】

如前述請求項中任一項之共軛物或支架，其中 M^A 包含含有至少四個甘胺酸及至少一個絲胺酸之肽部分。

【第24項】

如前述請求項中任一項之共軛物或支架，其中 M^A 包含含有至少四個甘胺酸及至少一個麩胺酸之肽部分。

【第25項】

如前述請求項中任一項之共軛物或支架，其中 M^A 包含含有至少四個甘胺酸、至少一個絲胺酸及至少一個麩胺酸之肽部分。

【第26項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 L^D 包含具有1至12個胺基酸之肽，其中各胺基酸係獨立地選自丙胺酸、 β -丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、脯胺酸、色胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、硒半胱胺酸、鳥胺酸、青黴胺、胺基烷酸、胺基炔酸、胺基烷二酸、胺基苯甲酸、胺基-雜環-烷酸、雜環-羧酸、瓜胺酸、抑胃酶胺酸、二胺基烷酸及其衍生物。

【第27項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 L^D 包含 β -丙胺酸。

【第28項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 L^D 包含 $(\beta$ -丙胺酸)-(丙胺酸)-(丙胺酸)或 $(\beta$ -丙胺酸)-(纈胺酸)-(丙胺酸)。

【第29項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中該親水性基團包含多元醇或其衍生物、聚醚或其衍生物、或其組合。

【第30項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中該親水性基團包含胺基多元醇。

【第31項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 T' 包含下列下式片段中之一或多者： $-\frac{5}{2}NH-R_{60}-(CR_{58}OH)_{n_1}-R_{61}$ ，其中

n_1 係自0至約6之整數；

各R₅₈獨立地係氫或C₁₋₈烷基；

R₆₀係鍵、C₁₋₆烷基連接子或-CHR₅₉-，其中R₅₉係H、烷基、環烷基或芳基烷基；

R₆₁係CH₂OR₆₂、COOR₆₂、-(CH₂)_{n2}COOR₆₂或經一或多個羟基取代之雜環烷基；

R₆₂係H或C₁₋₈烷基；及

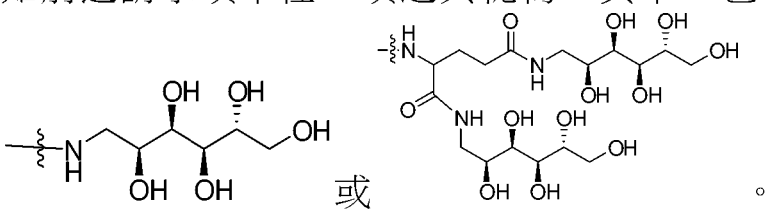
n₂係自1至約5之整數。

【第32項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中T’包含還原葡萄糖胺。

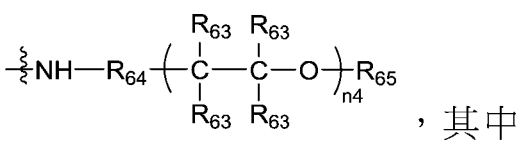
【第33項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中T’包含：



【第34項】

如 前 述 請 求 項 中 任 一 項 之 共 軛 物 ， 其 中 T’ 包 含



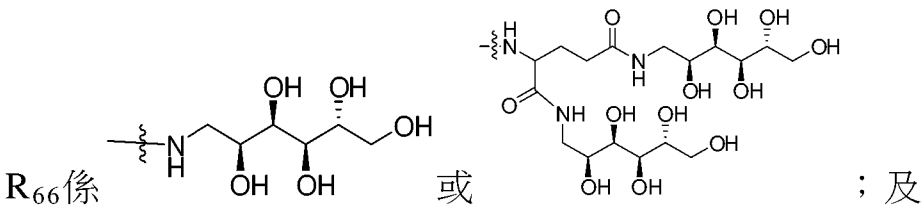
n₄係自1至約25之整數；

各R₆₃獨立地係氫或C₁₋₈烷基；

R₆₄係鍵或C₁₋₈烷基連接子；

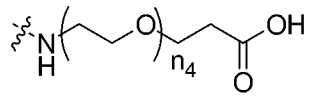
R₆₅係H、C₁₋₈烷基、-(CH₂)_{n2}COOR₆₂或-(CH₂)_{n2}COR₆₆；

R₆₂係H或C₁₋₈烷基；



n_2 係自1至約5之整數。

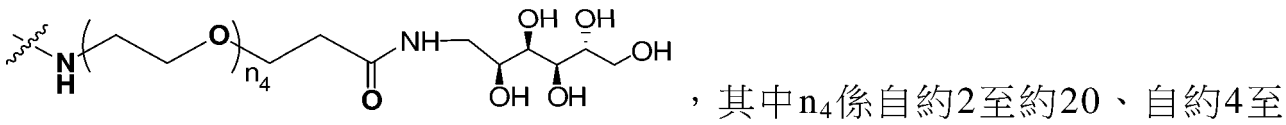
【第35項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中T'包含： ,

其中 n_4 係自約2至約20、自約4至約16、自約6至約12、自約8至約12之整數。

【第36項】

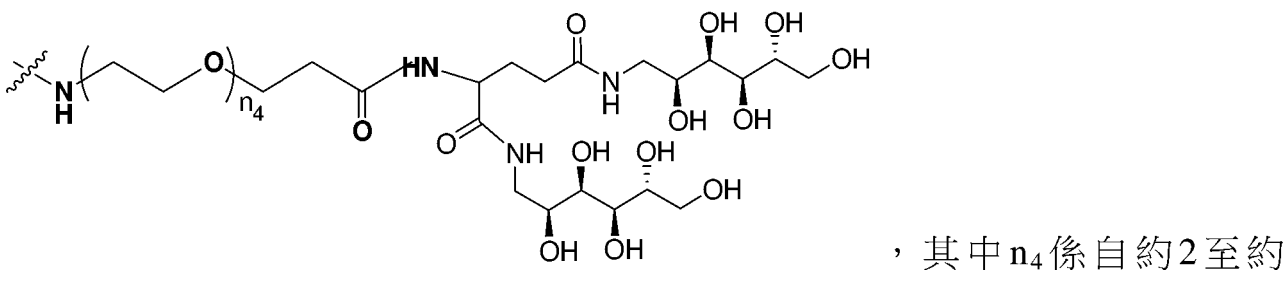
如前述請求項中任一項之共軛物，其中T'包含：



約16、自約6至約12、自約8至約12之整數。

【第37項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中T'包含：



20、自約4至約16、自約6至約12、自約8至約12之整數。

【第38項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 n_4 係6、7、8、9、10、11或12。

【第39項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 n_4 係8或12。

(IIIc)

$\text{PBRM}-(\text{A}^1_{a6}-\text{L}^1_{s2}-\text{D})_{d13}$ 、

(IIIId)

$\text{PBRM}-(\text{A}^1-\text{L}^1-\text{D})_{d13}$ 、

(IIIe)

$\text{PBRM}-(\text{A}^1-\text{D})_{d13}$ 、

(IIIIf)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之識別分子；

D在每次出現時獨立地係**PBD**藥物部分；

A^1 係連接至該間隔單元 L^2 之伸展單元；

a_6 係整數1或2；

L^1 係連接至該間隔單元 L^2 之特異性單元；

s_2 係自約0至約12之整數；

s_6 係自約0至約12之整數；

L^2 係間隔單元；

y_1 係整數0、1或2；及

d_{13} 係自約1至約14之整數。

【第42項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中該**PBD**藥物部分(**D**)係具有式

(IV)，

聯、E或 $E-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由E之官能基對L^D之直接或間接鍵聯。

【第45項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中D''係D'或 $D'-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D'之官能基對L^C之直接或間接鍵聯。

【第46項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中D''係D'或 $D'-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D'之官能基對L^D之直接或間接鍵聯。

【第47項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₇係對L^C之直接或間接鍵聯、R₇或 $R_7-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₇之官能基對L^C之直接或間接鍵聯。

【第48項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₇係對L^D之直接或間接鍵聯、R₇或 $R_7-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₇之官能基對L^D之直接或間接鍵聯。

【第49項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₁₀係對L^C之直接或間接鍵聯、R₁₀或 $R_{10}-\text{---}\text{---}$ ；其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由R₁₀之官能基對L^C之直接或間接鍵聯。

【第50項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₁₀係對L^D之直接或間接鍵

聯、 R_{10} 或 $R_{10}-\text{---}\zeta\text{---}$ ；其中 $\text{---}\zeta\text{---}$ 表示經由 R_{10} 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯。

【第51項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 E'' 係對該PBRM之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【第52項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 E'' 係對 L^C 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【第53項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 E'' 係對 L^D 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【第54項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 E'' 係 $E-\text{---}\zeta\text{---}$ ，其中 $\text{---}\zeta\text{---}$ 表示經由 E 之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 ；及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【第55項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 E'' 係 $E-\text{---}\zeta\text{---}$ ，其中 $\text{---}\zeta\text{---}$ 表示經由 E 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 ；及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【第56項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 E'' 係 $E-\text{---}\zeta\text{---}$ ，其中 $\text{---}\zeta\text{---}$ 表示經由 E 之官能基對 L^D 之直接或間接鍵聯； D'' 係 D' ； R''_7 係 R_7 ；及 R''_{10} 係 R_{10} 。

【第57項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中D''係 $D-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；R''₇係R₇；及R''₁₀係R₁₀。

【第58項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中D''係 $D-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D之官能基對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；R''₇係R₇；及R''₁₀係R₁₀。

【第59項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中D''係 $D-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示經由D之官能基對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；R''₇係R₇；及R''₁₀係R₁₀。

【第60項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₇係對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【第61項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₇係對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【第62項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₇係對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【第63項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₇係 $R_7-\text{---}\text{---}$ ，其中 $\text{---}\text{---}$ 表示

經由R₇之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【第64項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₇係 $R_7-\text{---}\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ ，其中 $\text{---}\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ 表示經由R₇之官能基對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【第65項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₇係 $R_7-\text{---}\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ ，其中 $\text{---}\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ 表示經由R₇之官能基對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₁₀係R₁₀。

【第66項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₁₀係對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

【第67項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₁₀係對L^C之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

【第68項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₁₀係對L^D之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。如前述請求項中任一項之共軛物，其中R''₁₀係 $R_{10}-\text{---}\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ ，其中 $\text{---}\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ 表示經由R₁₀之官能基對該PBRM之直接或間接鍵聯；E''係E；D''係D'；及R''₇係R₇。

【第69項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 R''_{10} 係 $R_{10}-\text{---}$ ，其中 --- 表示經由 R_{10} 之官能基對 L^C 之直接或間接鍵聯； E'' 係 E ； D'' 係 D' ；及 R''_7 係 R_7 。

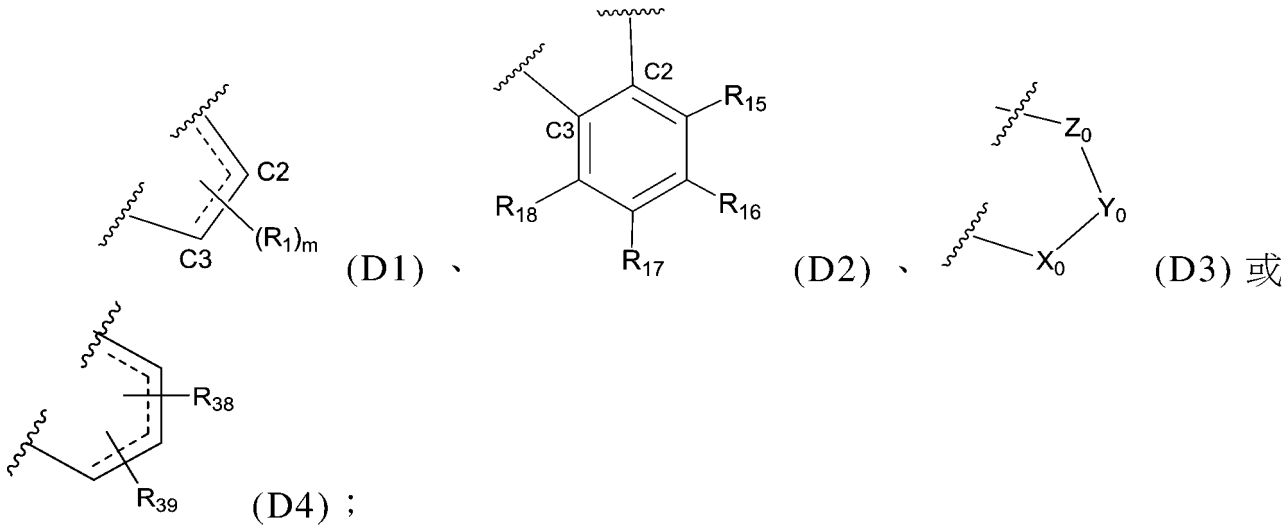
【第70項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中 R''_{10} 係 $R_{10}-\text{---}$ ，其中 --- 表示經由 R_{10} 之官能基對 L^D 之直接或間接鍵聯； E'' 係 E ； D'' 係 D' ；及 R''_7 係 R_7 。

【第71項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中：

D' 係 $D1$ 、 $D2$ 、 $D3$ 或 $D4$ ：



其中於 $D1$ 中 $C2$ 與 $C3$ 之間或 $C2$ 與 $C1$ 之間的虛線或於 $D4$ 中之虛線表示單鍵或雙鍵之存在；及

m 係 0 、 1 或 2 ；

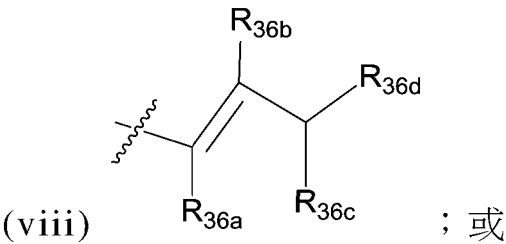
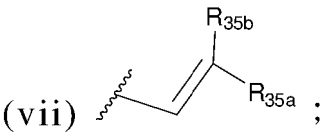
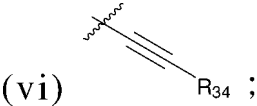
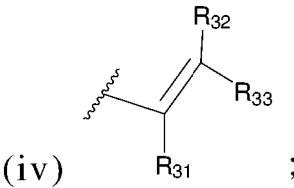
當 D' 係 $D1$ ， $C2$ 與 $C3$ 之間的虛線係雙鍵，及 m 係 1 時，則 R_1 係：

- (i) C_{6-10} 芳基，其視需要經選自以下之一或多個取代基取代： $-OH$ 、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR_2$ 、 $-COR_2$ 、-

CONR₁₃R₁₄、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、聚乙二醇單元-(OCH₂CH₂)_r-OR_a、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、雙-氧基-C₁₋₃伸烷基、-NR₁₃R₁₄、-S(=O)₂R₁₂、-S(=O)₂NR₁₃R₁₄、-SR₁₂、-SO_xM、-OSO_xM、-NR₉COR₁₉、-NH(C=NH)NH₂；

(ii) C₁₋₅烷基；

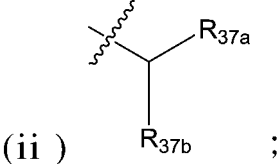
(iii) C₃₋₆環烷基；



(viii) 鹵基；

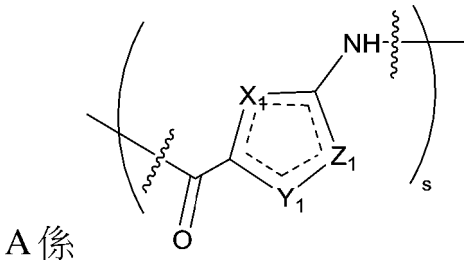
當D'係D1，C2與C3之間的虛線係單鍵，及m係1時，則R₁係：

(i) -OH、=O、=CH₂、-CN、-R₂、-OR₂、鹵基、=CH-R₆、=C(R₆)₂、-O-SO₂R₂、-CO₂R₂、-COR₂、-CHO或-COOH；或

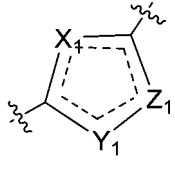


當D'係D1及m係2時，則各R₁獨立地係鹵基，及兩個R₁均結合至相同碳原子，或一個係結合至C2及另一個係結合至C3；

T係C₁₋₁₀伸烷基連接子；

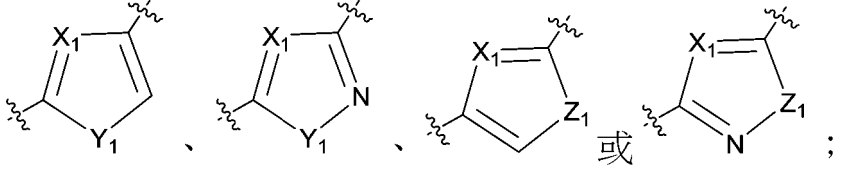


，其中A之-NH基團係連接至式(IV)之-

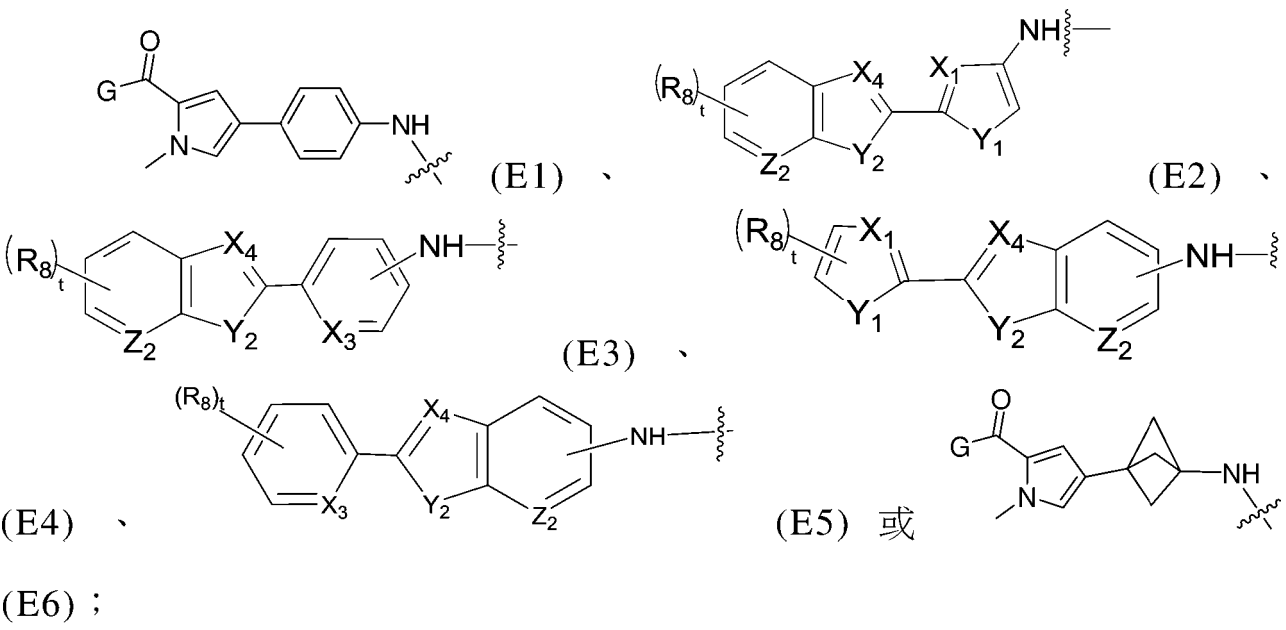


C(O)-T- 部分及 A 之 C=O 部分係連接至 E ； 且 各

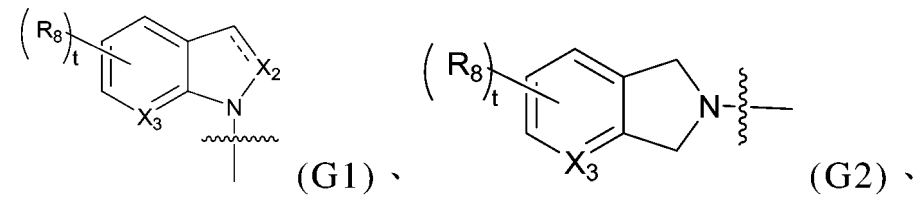
獨立地係

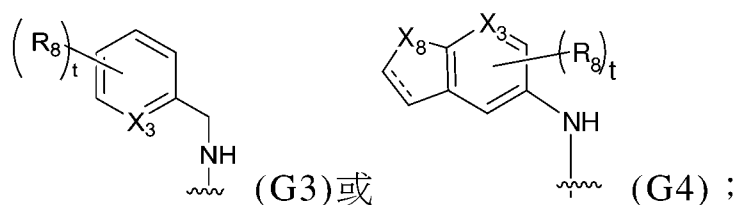


E係E1、E2、E3、E4、E5或E6：



G係G1、G2、G3、G4、-OH、-NH-(C₁₋₆伸烷基)-R_{13a}、-NR₁₃R₁₄、
O-(CH₂)₃-NH₂、-O-CH(CH₃)-(CH₂)₂-NH₂ 或 -NH-(CH₂)₃-O-C(=O)-
CH(CH₃)-NH₂：





其中G1或G4中之虛線表示單鍵或雙鍵之存在；

R_2 及 R_3 在每次出現時獨立地係視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 C_{2-8} 烯基、視需要經取代之 C_{2-8} 炔基、視需要經取代之 C_{3-8} 環烷基、視需要經取代之3至20員雜環烷基、視需要經取代之 C_{6-20} 芳基或視需要經取代之5至20員雜芳基，及視需要關於基團 NR_2R_3 ， R_2 及 R_3 與其等結合之氮原子一起形成視需要經取代之4、5、6或7員雜環烷基或視需要經取代之5或6員雜芳基；

R_4 、 R_5 及 R_7 各獨立地係-H、 $-R_2$ 、-OH、 $-OR_2$ 、-SH、 $-SR_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_2$ 、 $-NR_2R_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SnMe_3$ 、鹵基或聚乙二醇單元 $-(OCH_2CH_2)_r-$ OR_a；或 R_4 及 R_7 一起形成雙-氧基- C_{1-3} 伸烷基；

各 R_6 獨立地係-H、 $-R_2$ 、 $-CO_2R_2$ 、 $-COR_2$ 、-CHO、 $-CO_2H$ 或鹵基；

各 R_8 獨立地係-OH、鹵基、 $-NO_2$ 、-CN、 $-N_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR_2$ 、 $-COR_2$ 、 $-OCONR_{13}R_{14}$ 、 $-CONR_{13}R_{14}$ 、 $-CO-NH-(C_{1-6}$ 伸烷基)- R_{13a} 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、聚乙二醇單元 $-(OCH_2CH_2)_r-$ OR_a、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、 $-S(=O)_2R_{12}$ 、 $-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-SO_xM$ 、 $-OSO_xM$ 、 $-NR_9COR_{19}$ 、 $-NH(C=NH)NH_2$ 、 $-R_{20}-R_{21}-NR_{13}R_{14}$ 、 $-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$ 或 $-O-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$ ；

各 R_9 獨立地係 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基；

R^{10} 係-H或氮保護基；

R^{11} 係- QR^Q 或 $-SO_xM$ ；

或 R^{10} 及 R^{11} 與其等分別結合之氮原子及碳原子一起形成 $N=C$ 雙鍵；

各 R_{12} 獨立地係 C_{1-7} 烷基、3至20員雜環烷基、5至20員雜芳基或 C_{6-20} 芳基；

R_{13} 及 R_{14} 在每次出現時各獨立地係 H 、 C_{1-10} 烷基、3至20員雜環烷基、5至20員雜芳基或 C_{6-20} 芳基；

各 R_{13a} 獨立地係 $-OH$ 或 $-NR_{13}R_{14}$ ；

R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及 R_{18} 各獨立地係 $-H$ 、 $-OH$ 、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR_2$ 、 $-COR_2$ 、 $-OCONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、聚乙二醇單元 $-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$ 、3至14員雜環烷基、5至12員雜芳基、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-S(=O)_2R_{12}$ 、 $-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-SO_xM$ 、 $-OSO_xM$ 、 $-NR_9COR_{19}$ 或 $-NH(C=NH)NH_2$ ；

各 R_{19} 獨立地係 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基；

各 R_{20} 獨立地係鍵、 C_{6-10} 伸芳基、3至14員伸雜環烷基或5至12員伸雜芳基；

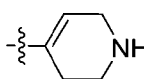
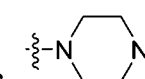
各 R_{21} 獨立地係鍵或 C_{1-10} 伸烷基；

R_{31} 、 R_{32} 及 R_{33} 各獨立地係 $-H$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基或環丙基，其中 R_1 基團中碳原子之總量不超過5；

R_{34} 係 $-H$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、環丙基或苯基，其中該苯基係視需要經鹵基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中之一或多者取代；

R_{35a} 及 R_{35b} 中之一者係 $-H$ 及另一者係視需要經鹵基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中之一或多者取代之苯基；

R_{36a} 、 R_{36b} 、 R_{36c} 各獨立地係 $-H$ 或 C_{1-2} 烷基；

R_{36d} 係 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{CONHNH}_2$ 、、 或 NHR^N ，其中 R^N 係 $-\text{H}$ 或 C_{1-4} 烷基；

R_{37a} 及 R_{37b} 各獨立地係 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-3} 烯基，其中該等烷基及烯基係視需要經 C_{1-4} 烷基醯胺基或 C_{1-4} 烷基酯取代；或當 R_{37a} 及 R_{37b} 中之一者係 $-\text{H}$ 時，另一者係 $-\text{CN}$ 或 C_{1-4} 烷基酯；

R_{38} 及 R_{39} 各獨立地係 H 、 R_{13} 、 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $(\text{CH}_2)_{s1}-\text{OR}_{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_{s1}-\text{CO}_2R_{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_{s1}-\text{NR}_{13}R_{14}$ 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_{13}R_{14}$ 、 $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-R_{13}$ 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-R_{13}$ 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_{s1}\text{OS}(=\text{O})_2R_{13}$ 、 $\text{O}-\text{SO}_2R_{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_{s1}-\text{C}(\text{O})R_{13}$ 及 $(\text{CH}_2)_{s1}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}R_{14}$ ；

X_0 係 CH_2 、 NR_6 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 BH 、 SO 或 SO_2 ；

Y_0 係 O 、 CH_2 、 NR_6 或 S ；

Z_0 係不存在的或 $(\text{CH}_2)_n$ ；

各 X_1 獨立地係 CR_b 或 N ；

各 Y_1 獨立地係 CH 、 NR_a 、 O 或 S ；

各 Z_1 獨立地係 CH 、 NR_a 、 O 或 S ；

各 R_a 獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基；

各 R_b 獨立地係 H 、 OH 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

X_2 係 CH 、 CH_2 或 N ；

X_3 係 CH 或 N ；

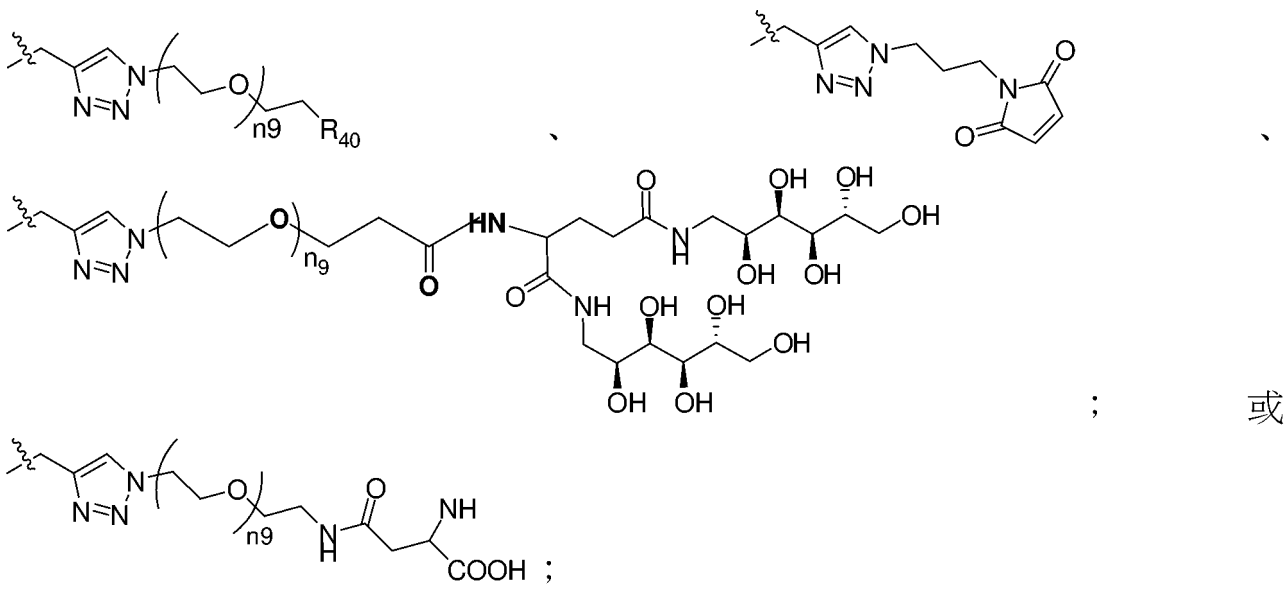
X_4 係 NH 、 O 或 S ；

X_8 係 NH 、 O 或 S ；

Q 係 O 、 S 或 NH ；

當Q係S或NH時，則R^Q係-H或視需要經取代之C₁₋₂烷基；或

當Q係O時，則R^Q係-H或視需要經取代之C₁₋₂烷基、-SO_xM、-PO₃M、-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、-(CH₂-CH₂O)_{n₉}-(CH₂)₂-R₄₀、-C(O)-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、-C(O)O-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、-C(O)NH-)-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、-(CH₂)_n-NH-C(O)-CH₂-O-CH₂-C(O)-NH-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、-(CH₂)_n-NH-C(O)-(CH₂)_n-(CH₂-CH₂-O)_{n₉}CH₃、糖部分、



各M獨立地係H或單價醫藥上可接受之陽離子；

n係1、2或3；

n₉係1、2、3、4、5、6、8、12或24；

各r獨立地係自1至200之整數；

s係1、2、3、4、5或6；

s₁係0、1、2、3、4、5或6；

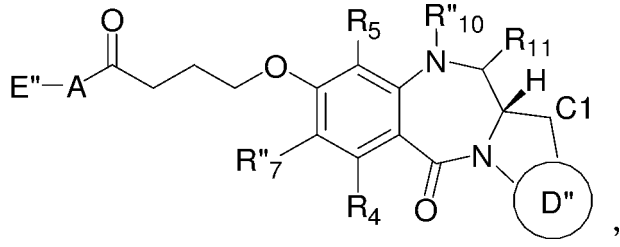
t係0、1或2；

R₄₀ 係 -SO₃H、-COOH、-C(O)NH(CH₂)₂SO₃H 或 -C(O)NH(CH₂)₂COOH；及

各x獨立地係2或3。

【第72項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中該PBD藥物部分(D)係具有式(IV-a)，



(IV-a)

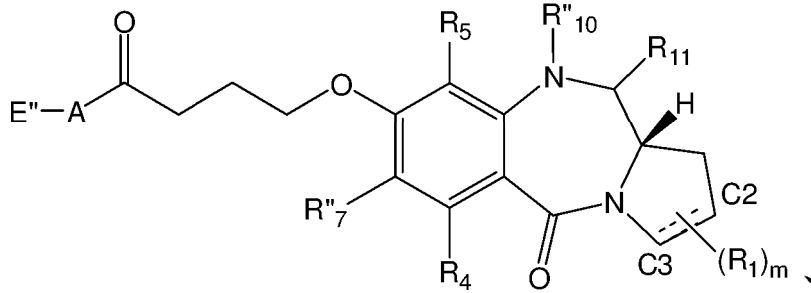
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第73項】

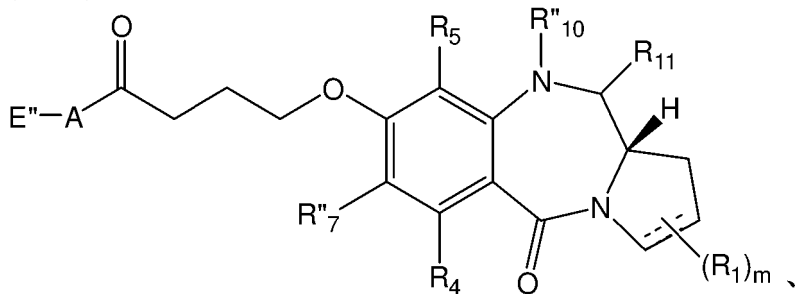
如前述請求項中任一項之共軛物，其中D'係D1。

【第74項】

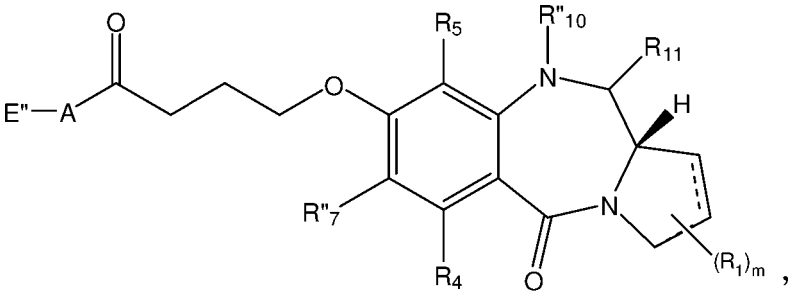
如前述請求項中任一項之共軛物，其中該PBD藥物部分(D)係具有式(V-1)、(V-2)及(V-3)中之任何一者：



(V-1)



(V-2)

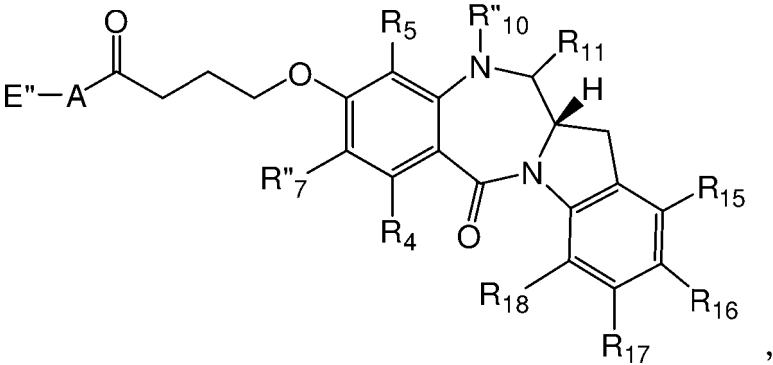


(V-3)

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第75項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中該PBD藥物部分(D)係具有式(VI-1)：

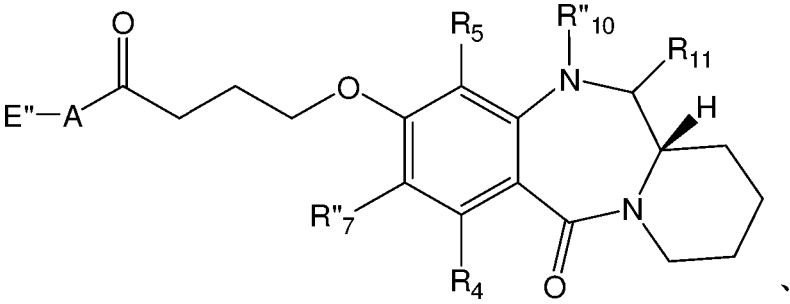


(VI-1)

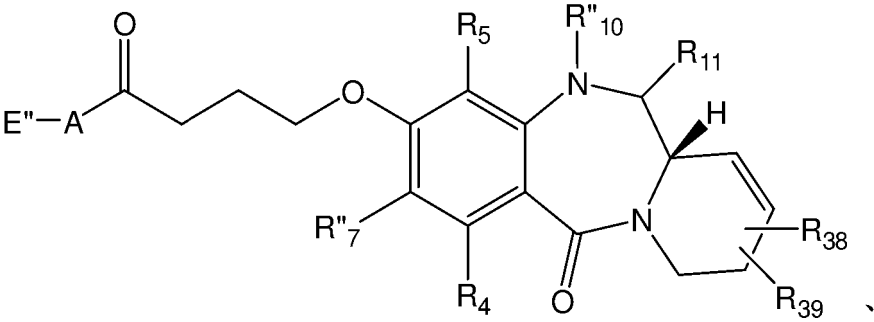
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第76項】

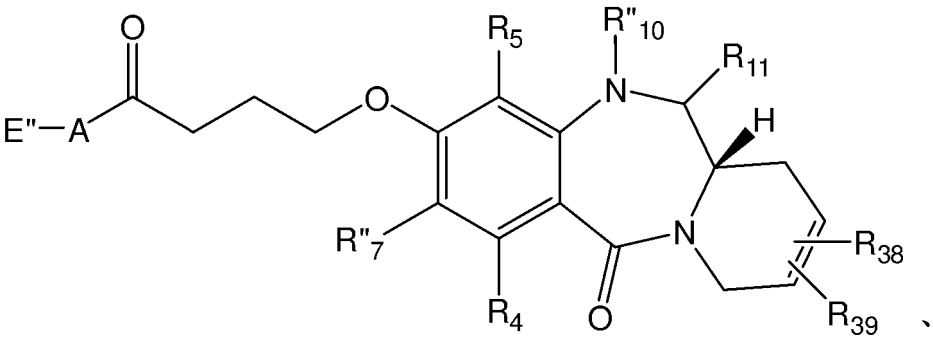
如前述請求項中任一項之共軛物，其中該PBD藥物部分(D)係具有式(VII)、(VII-1)、(VII-2)或(VII-3)：



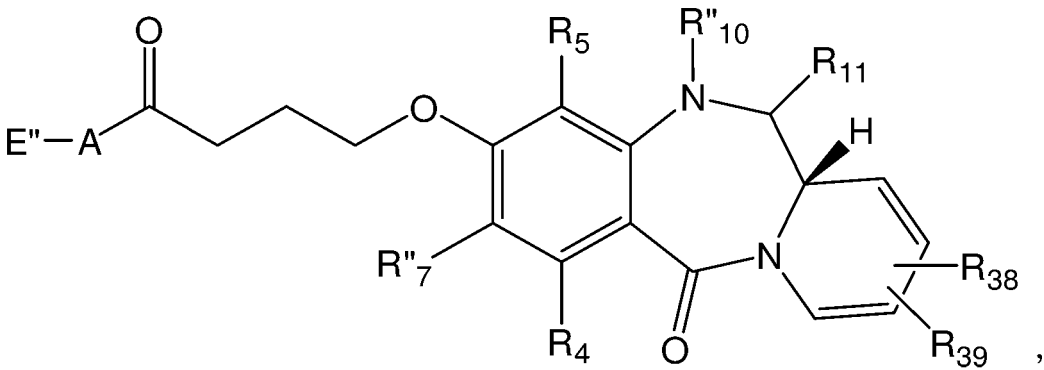
(VII)



(VII-1)



(VII-2)

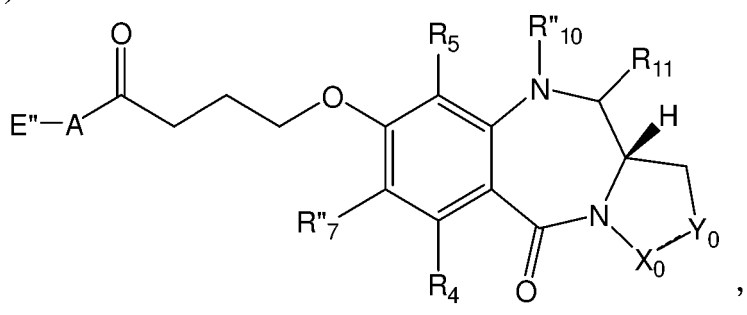


(VII-3)

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第77項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中該PBD藥物部分(D)係具有式(VIII)：



(VIII)

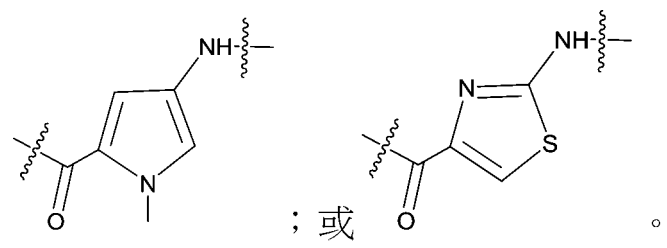
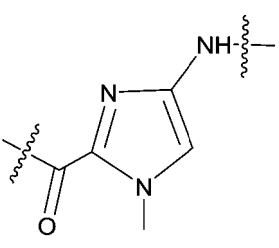
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第78項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中T係C₂₋₄伸烷基連接子。

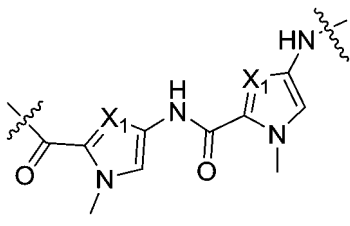
【第79項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中A係

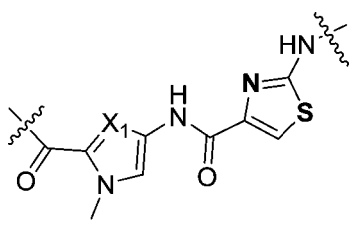


【第80項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中A係



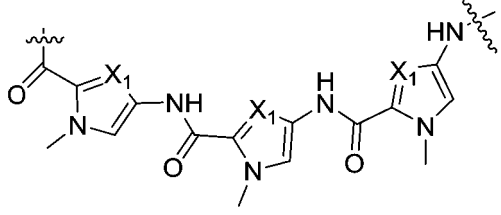
或



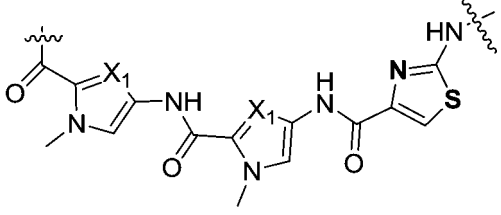
，其中各X₁獨立地係CH或N。

【第81項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中A係



或

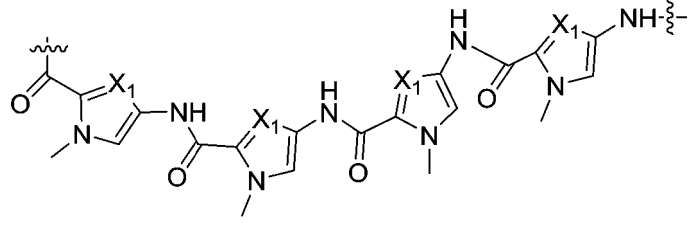


；其中各X₁

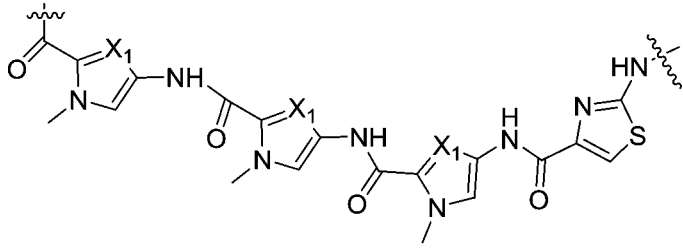
獨立地係CH或N。

【第82項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中A係：



或

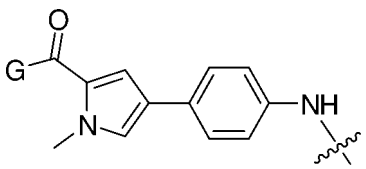


；其中各X₁獨立地係CH或N。

【第83項】

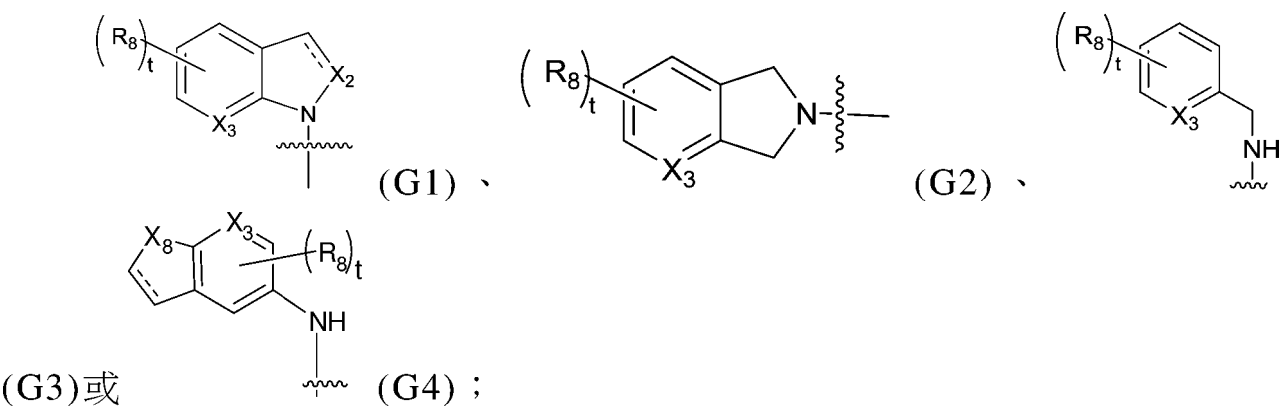
如前述請求項中任一項之共軛物，其中E係

(E1)。



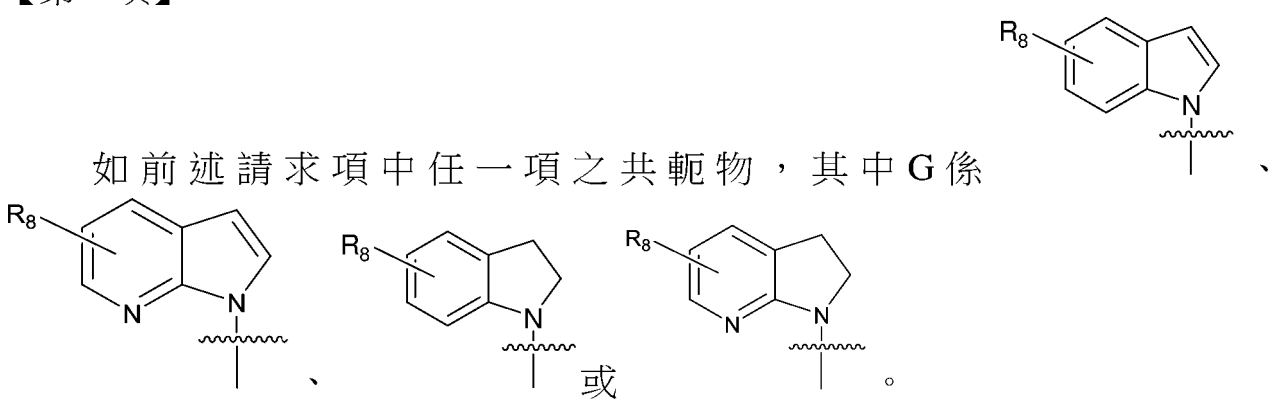
【第84項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中G係



其中G1或G4中之虛線表示單鍵或雙鍵之存在。

【第85項】



【第86項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中在 $E-\text{wavy line}$ 中，E之官能基係G或其一部分。

【第87項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中在 $E-\text{wavy line}$ 中，該 wavy line 表示經由G或其一部分對該PBRM之直接或間接鍵聯。

【第88項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中在 $E-\text{wavy line}$ 中，該 wavy line 表示經由G或其一部分對L^C之直接或間接鍵聯。

【第89項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中在 $E-\text{---}$ 中，該 --- 表示經由 G 或其一部分對 L^D 之直接或間接鍵聯。

【第90項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中在 $E-\text{---}$ 中，E 之官能基係 R_8 或其一部分。

【第91項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中在 $E-\text{---}$ 中，該 --- 表示經由 R_8 或其一部分對該 PBRM 之直接或間接鍵聯。

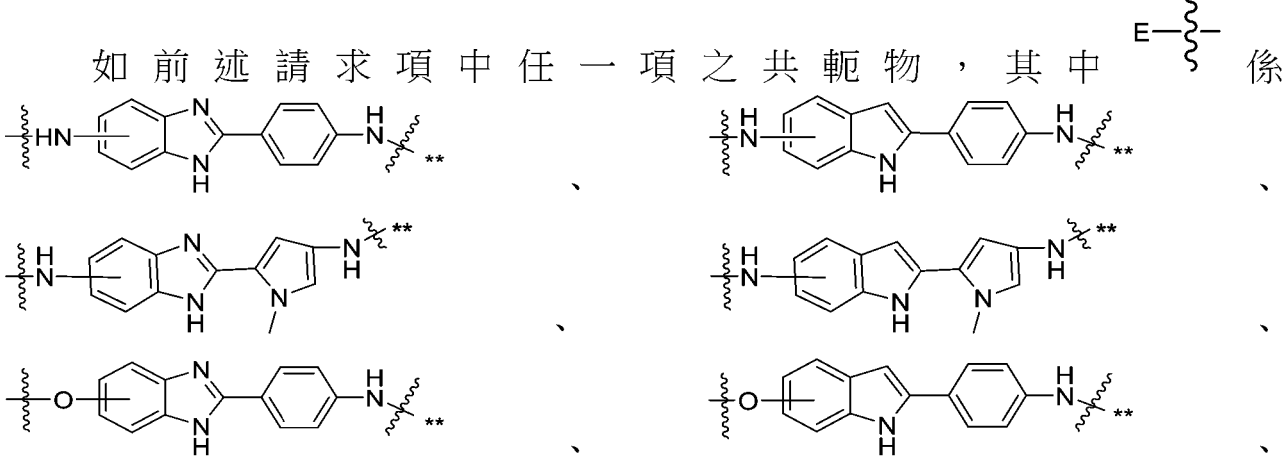
【第92項】

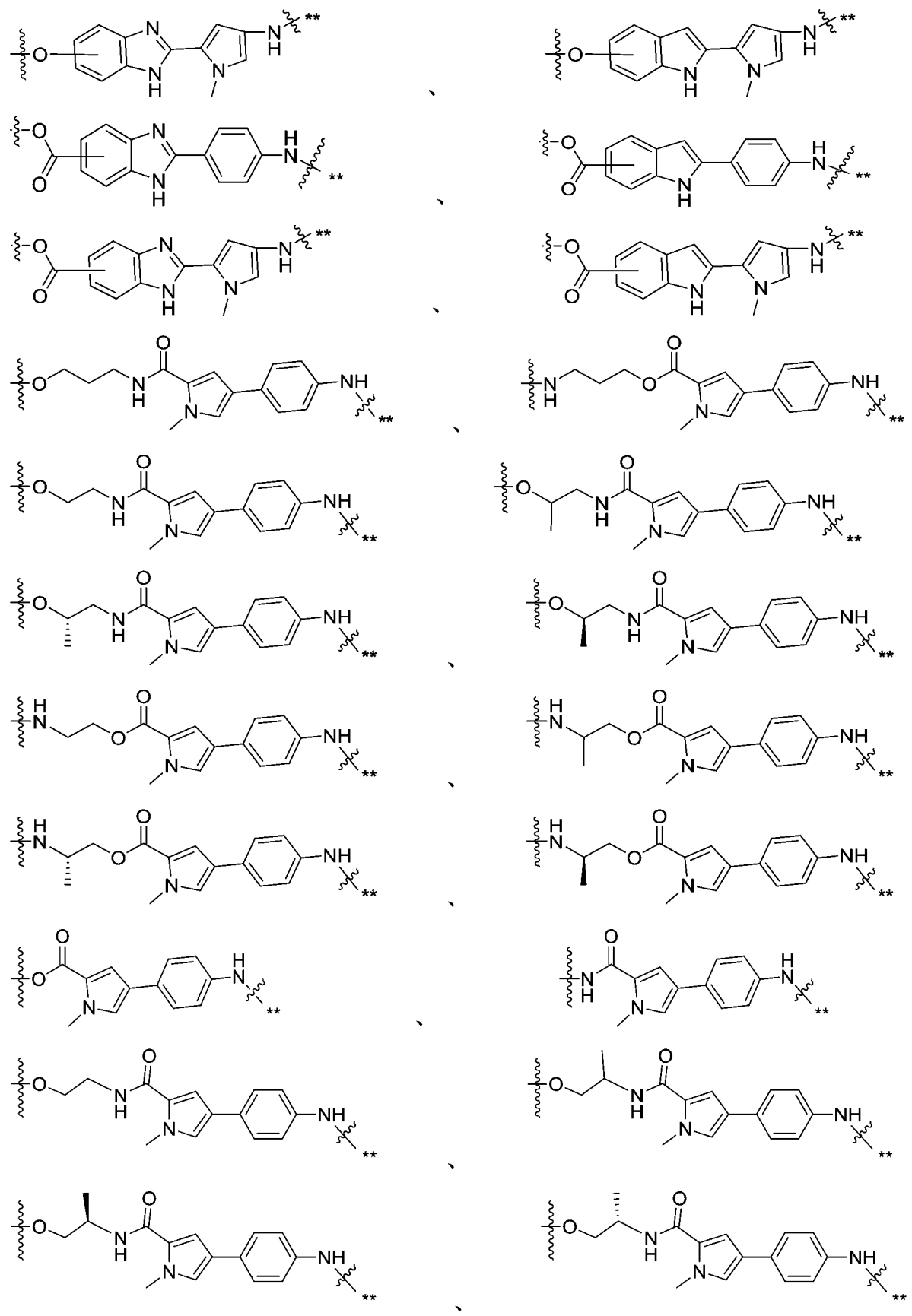
如前述請求項中任一項之共軛物，其中在 $E-\text{---}$ 中，該 --- 表示經由 R_8 或其一部分對 L^C 之直接或間接鍵聯。

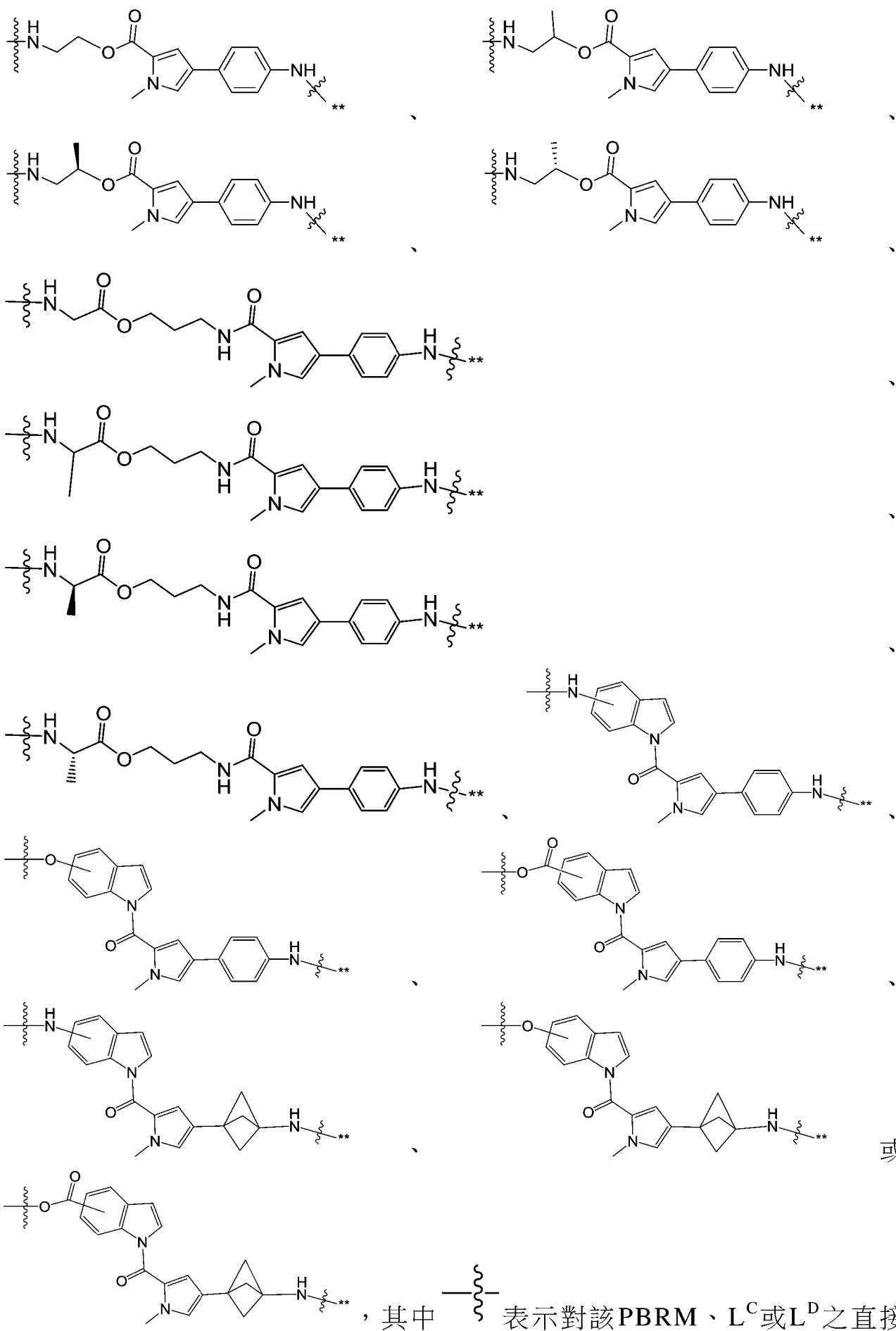
【第93項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中在 $E-\text{---}$ 中，該 --- 表示經由 R_8 或其一部分對 L^D 之直接或間接鍵聯。

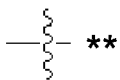
【第94項】





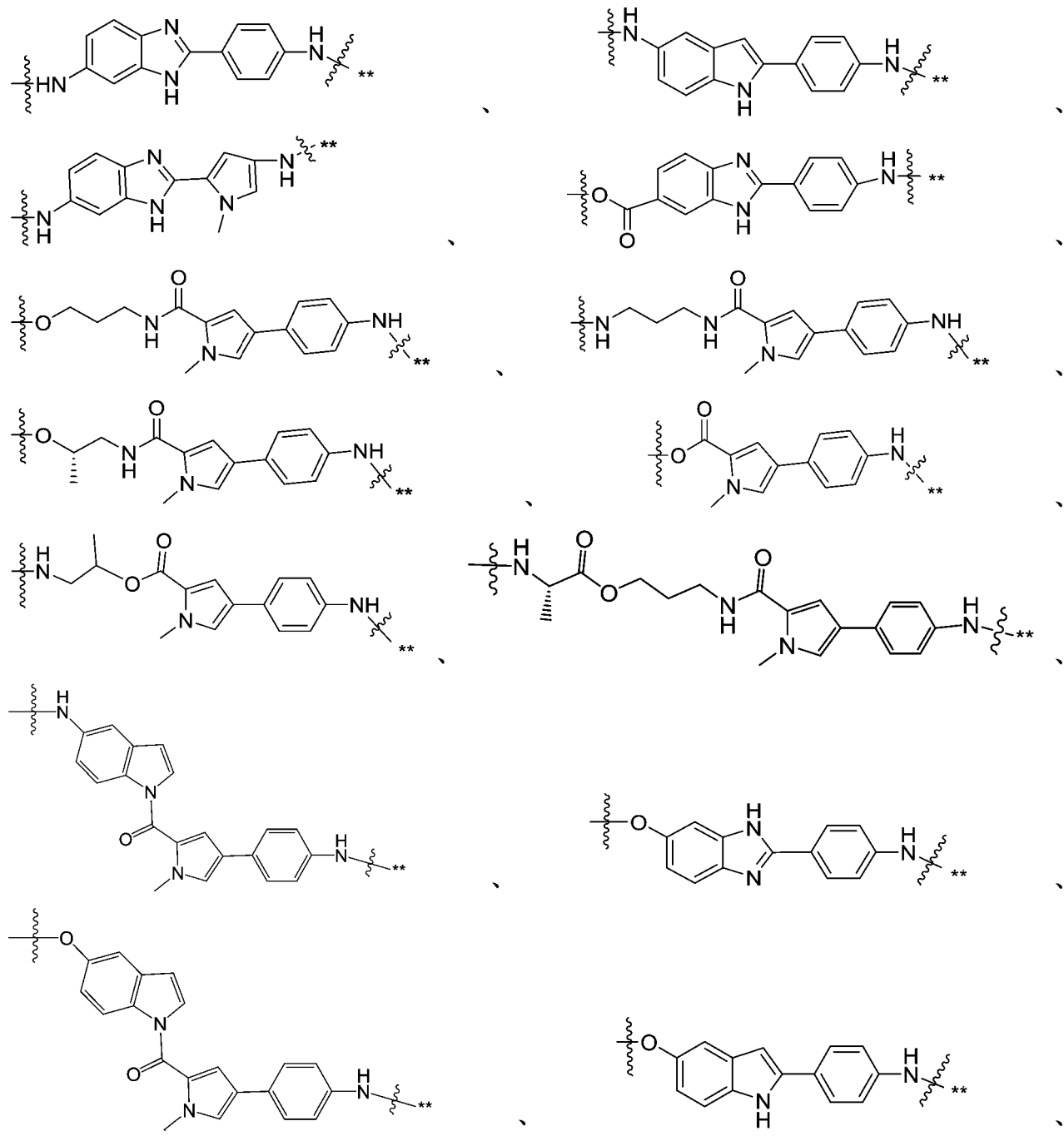


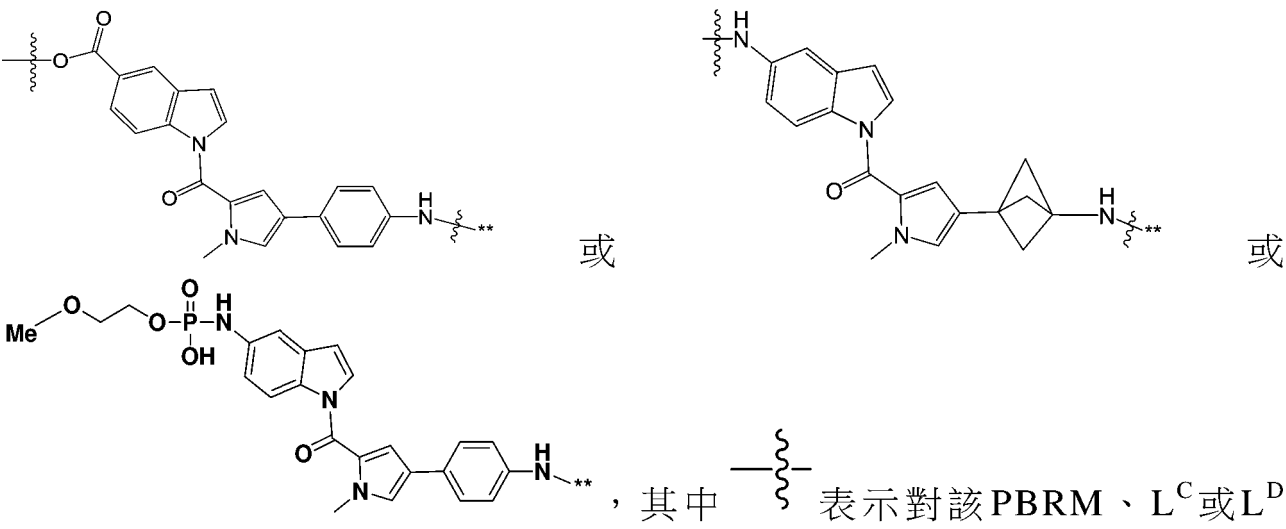
第 37 頁(發明申請專利範圍)

或間接鍵聯，及  表示對D之剩餘部分之直接或間接鍵聯(例如，對A之直接或間接鍵聯)。

【第95項】

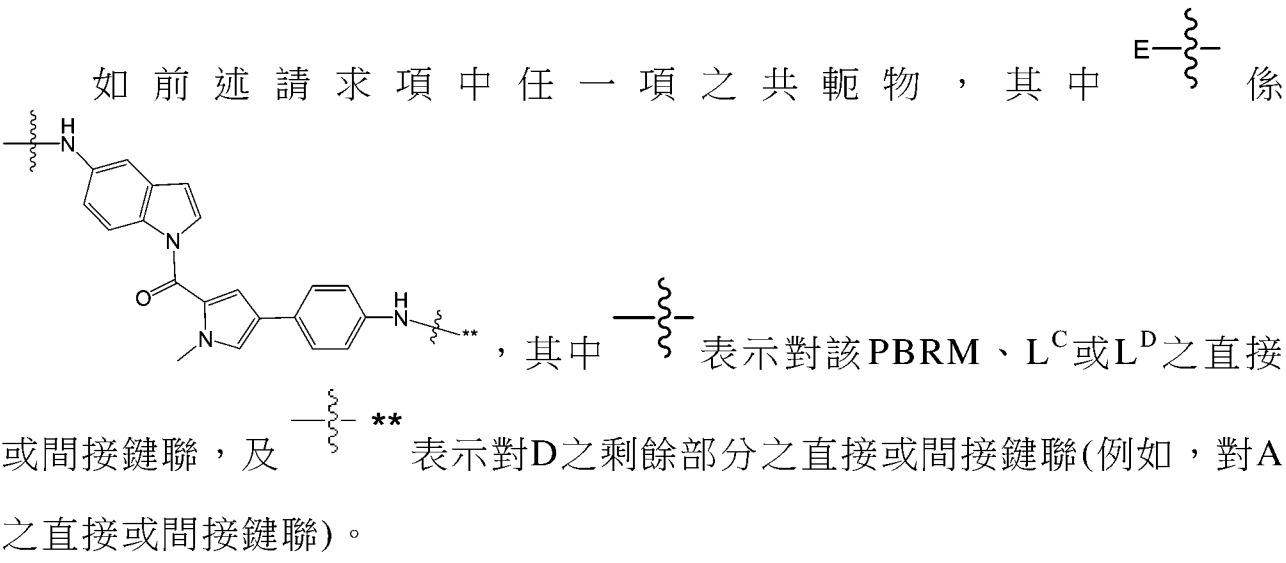
如前述請求項中任一項之共軛物，其中  係



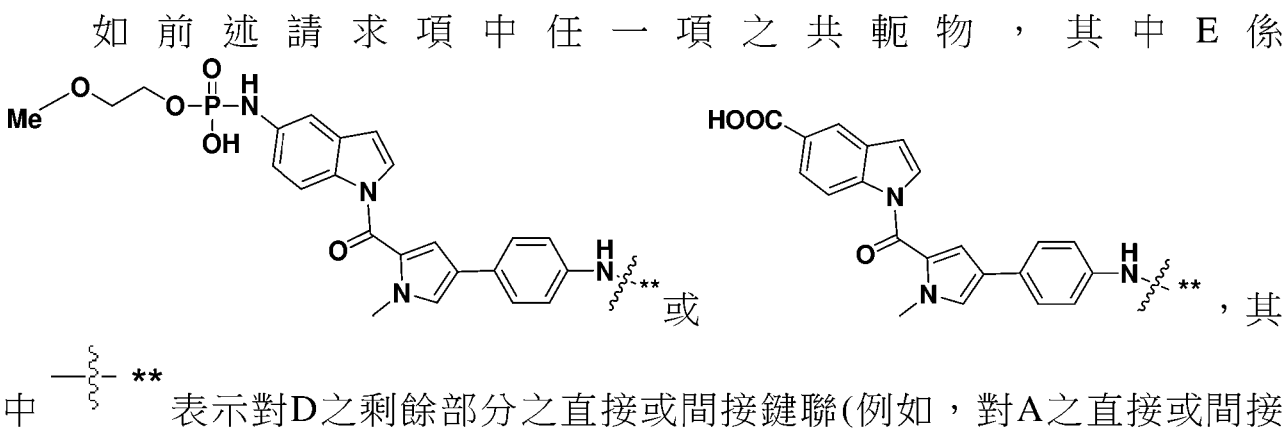


之直接或間接鍵聯，及 ** 表示對D之剩餘部分之直接或間接鍵聯(例如，對A之直接或間接鍵聯)。

【第96項】



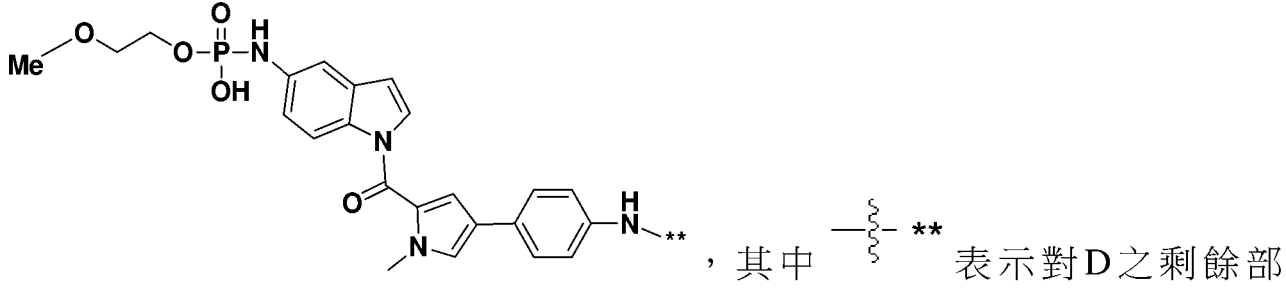
【第97項】



鍵聯)。

【第98項】

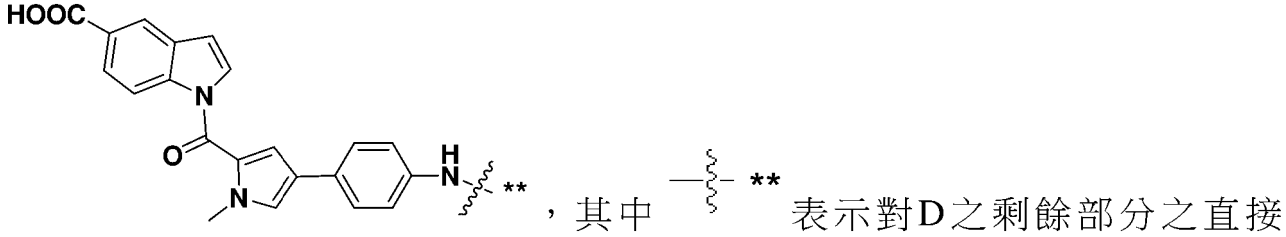
如前述請求項中任一項之共軛物，其中 E 係



分之直接或間接鍵聯(例如，對A之直接或間接鍵聯)。

【第99項】

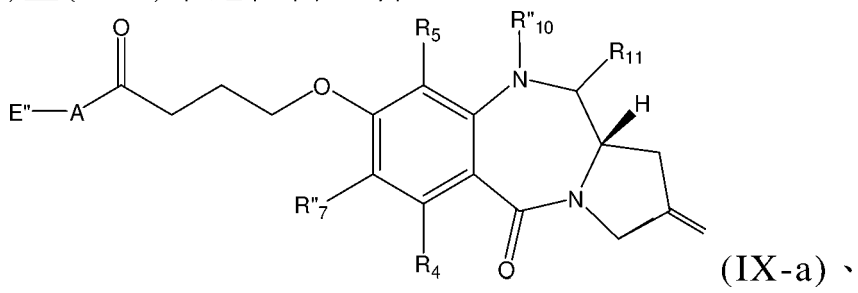
如前述請求項中任一項之共軛物，其中 E 係

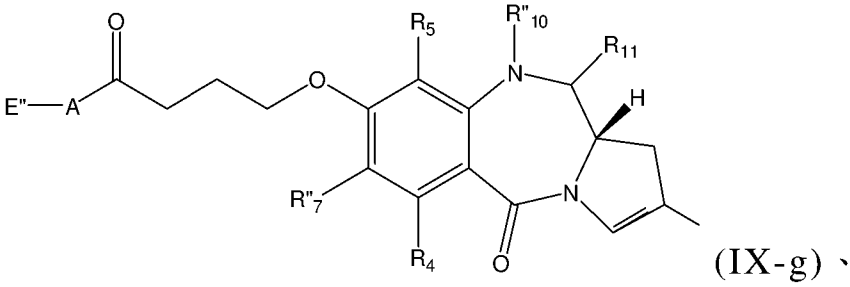
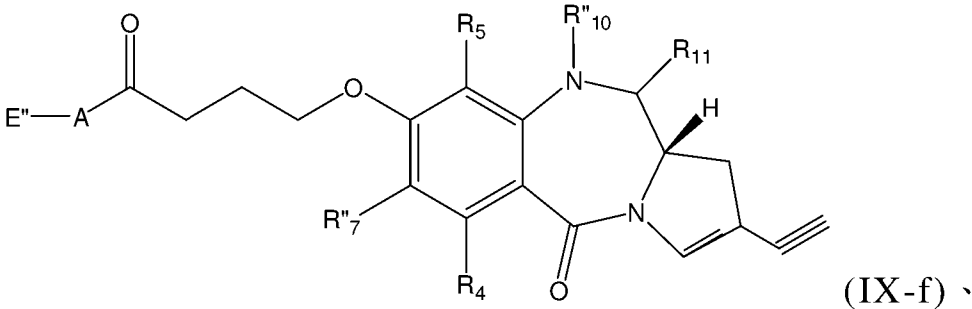
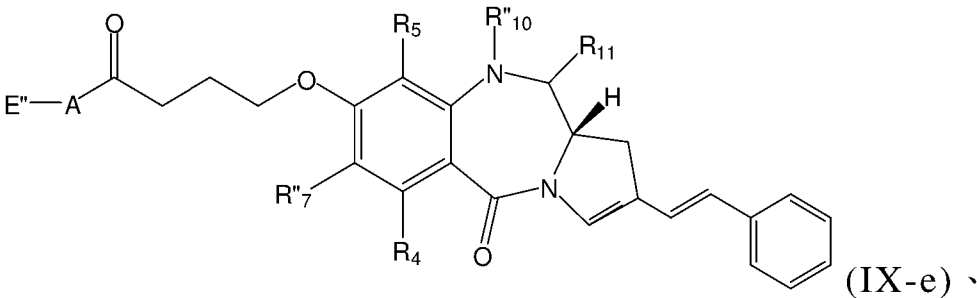
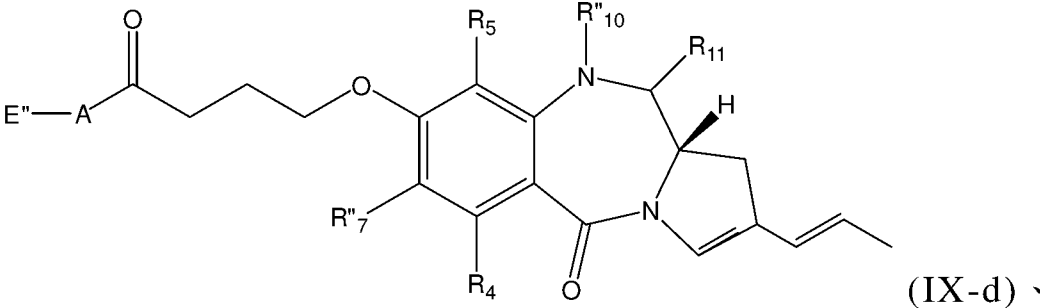
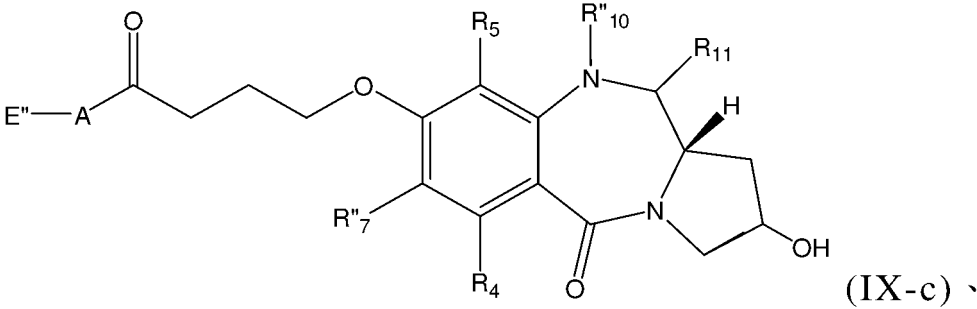
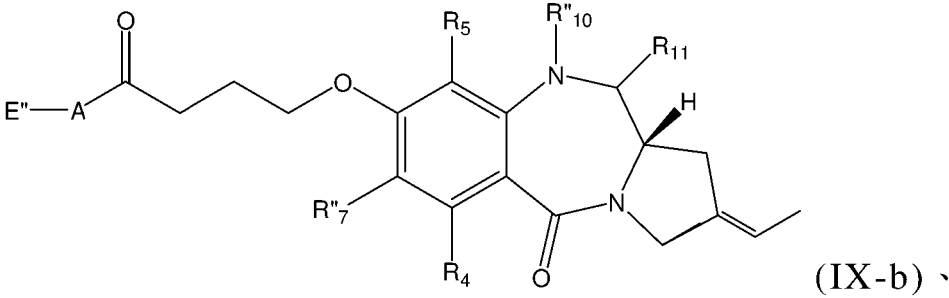


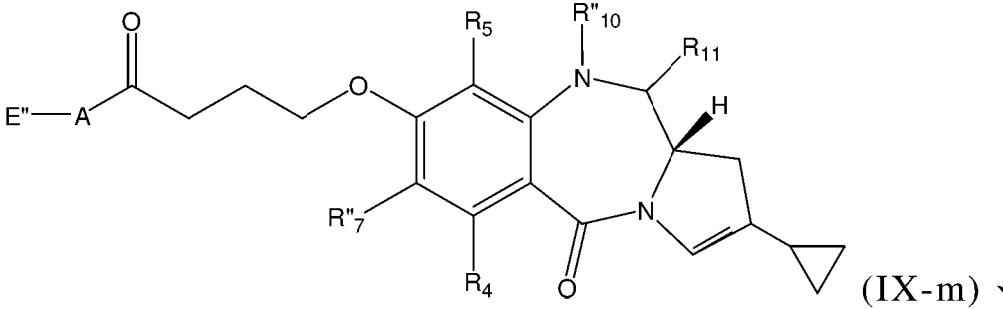
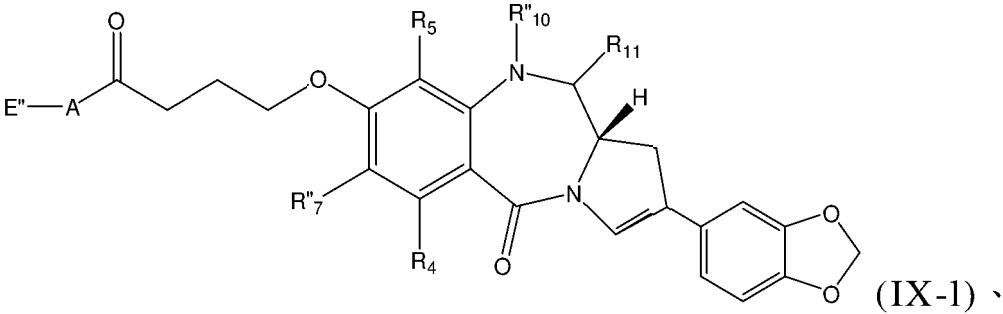
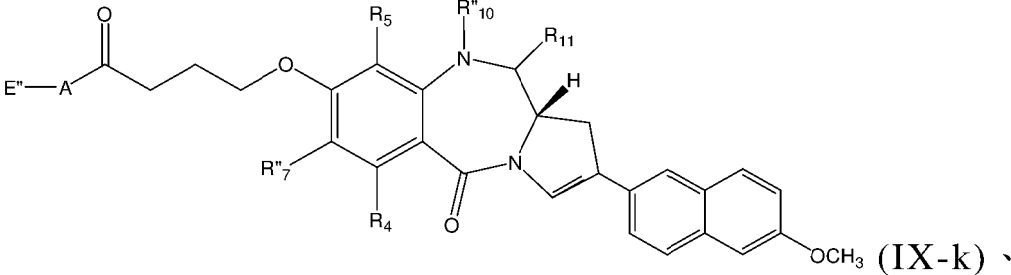
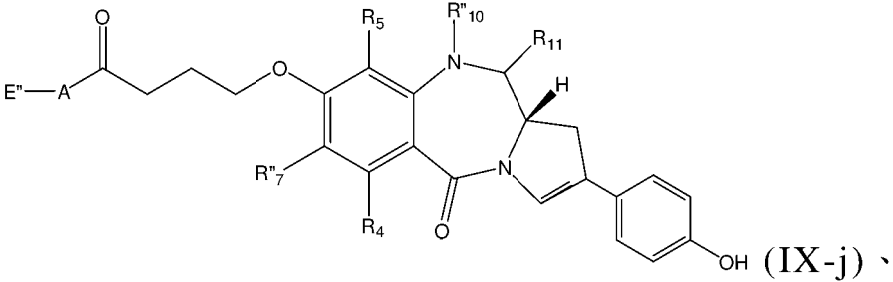
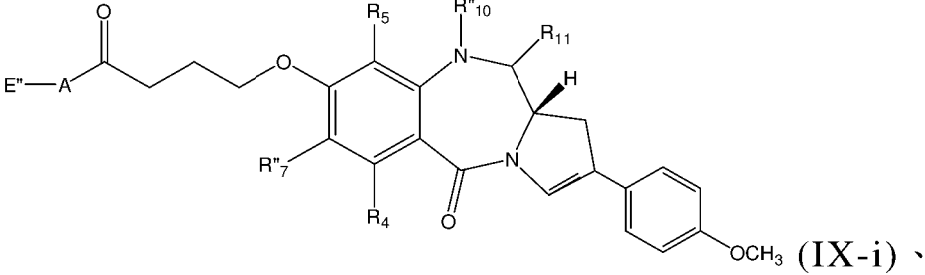
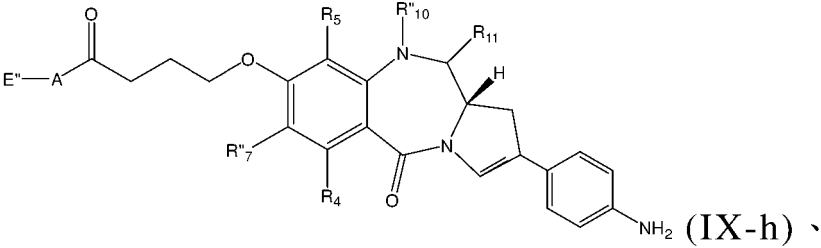
或間接鍵聯(例如，對A之直接或間接鍵聯)。

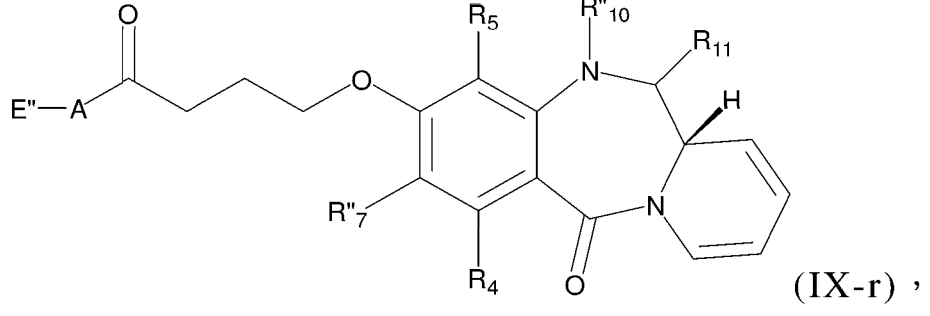
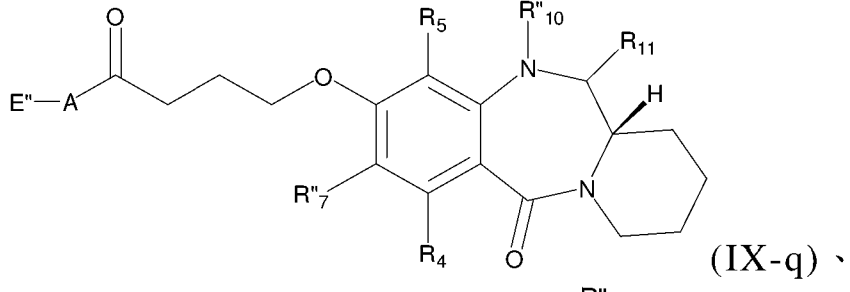
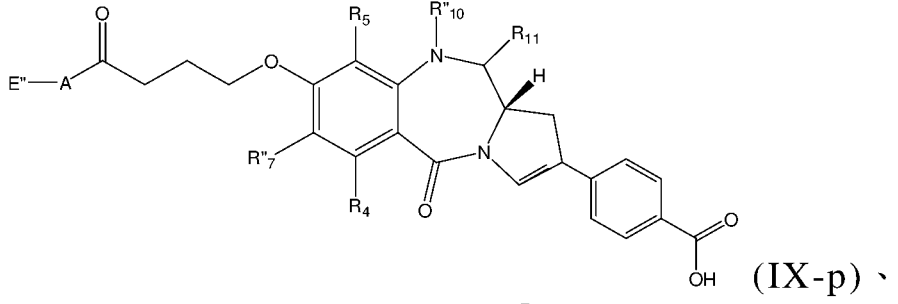
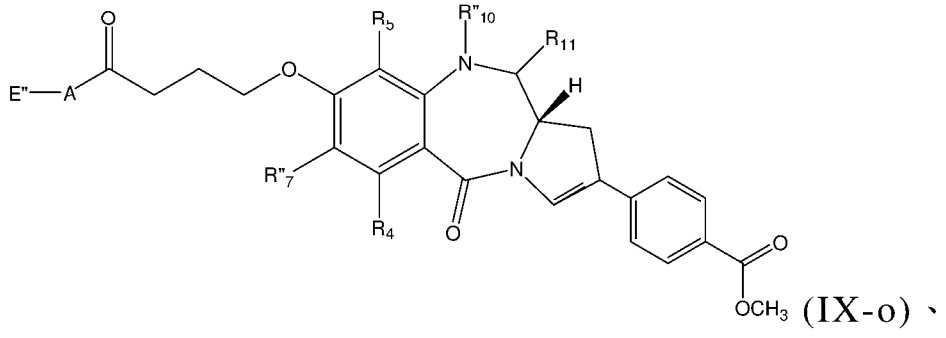
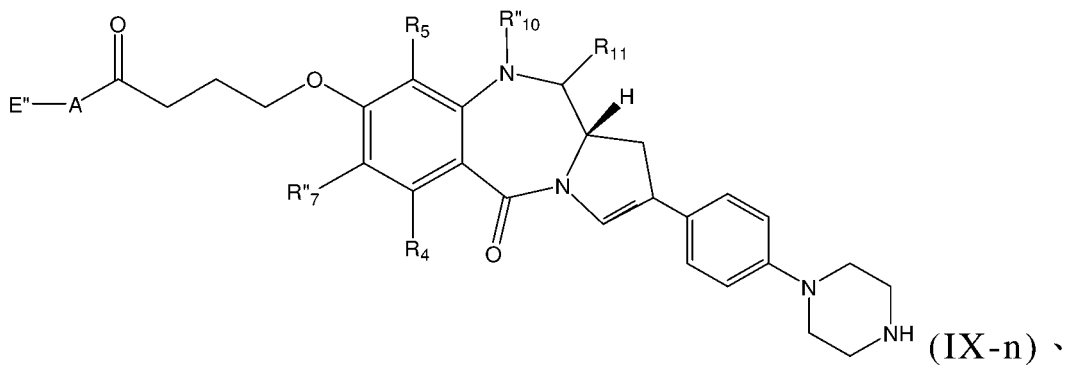
【第100項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中該PBD藥物部分(D)係具有式 (IX-a)至(IX-r)中之任何一者：









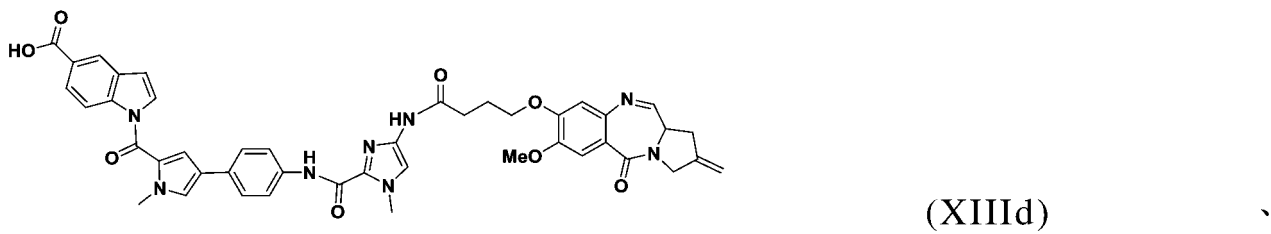
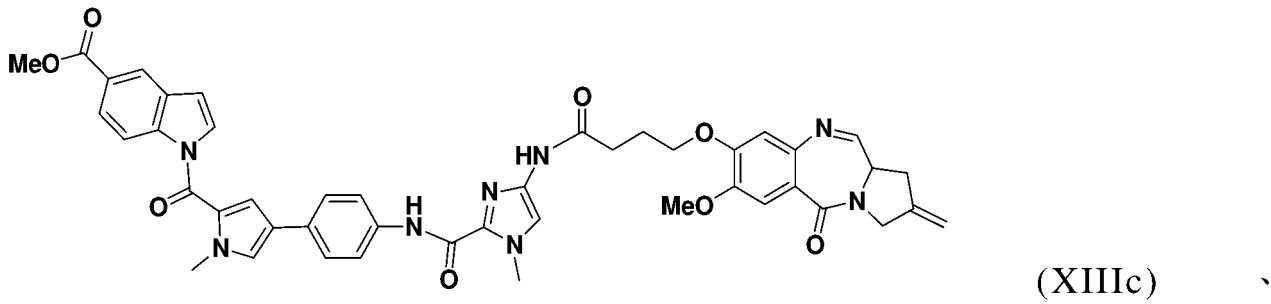
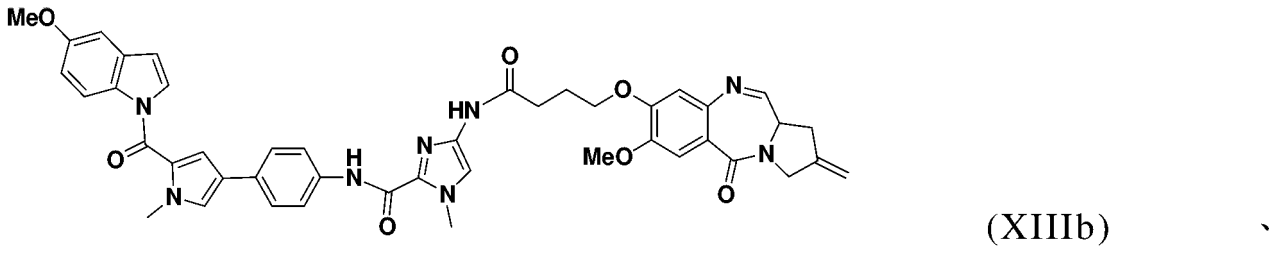
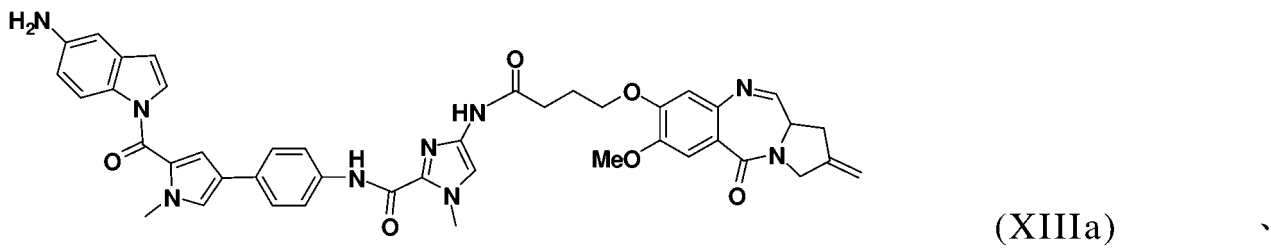
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

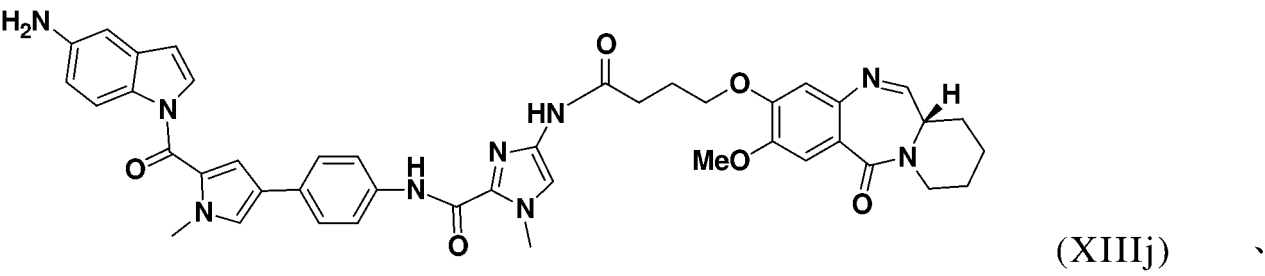
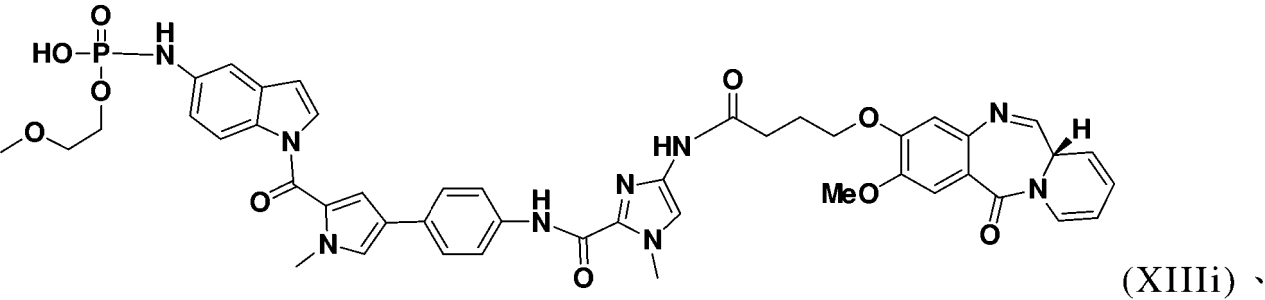
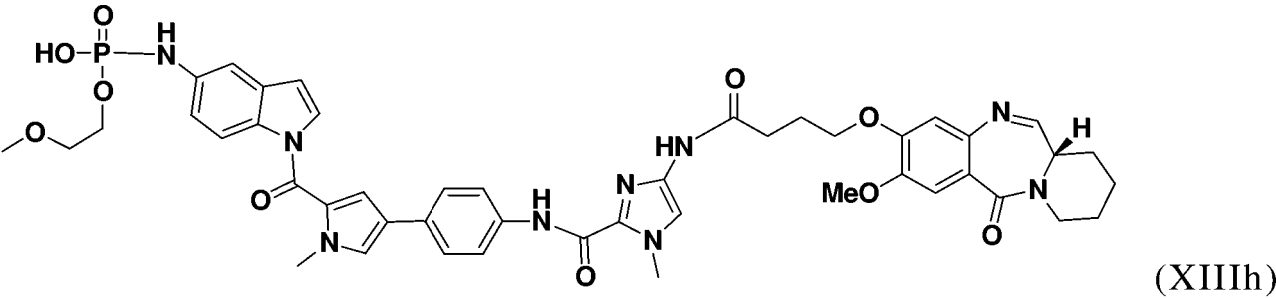
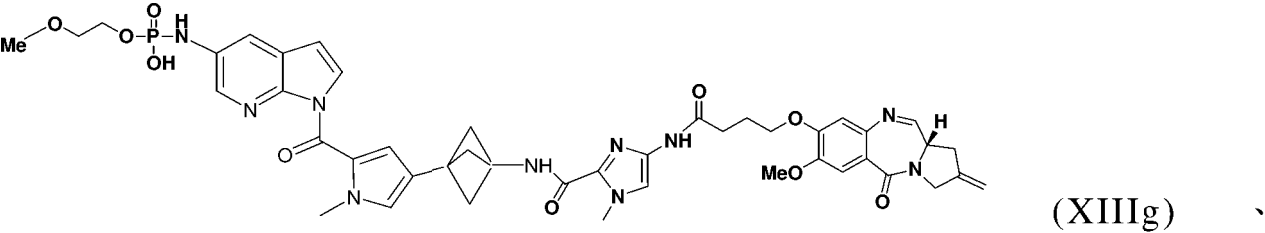
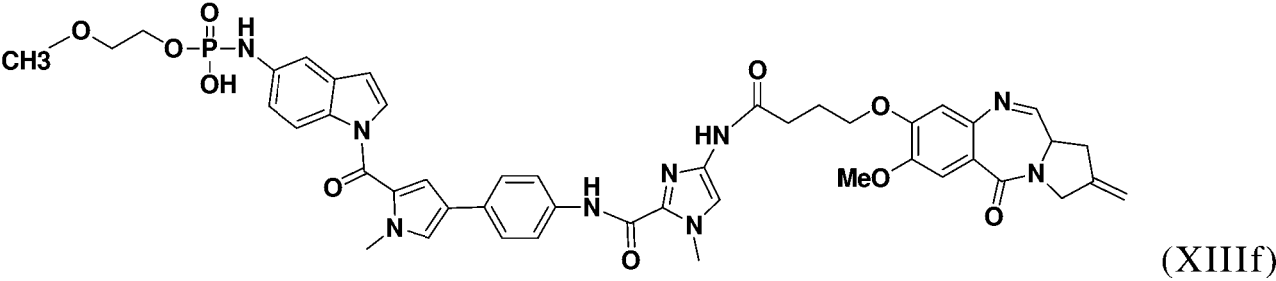
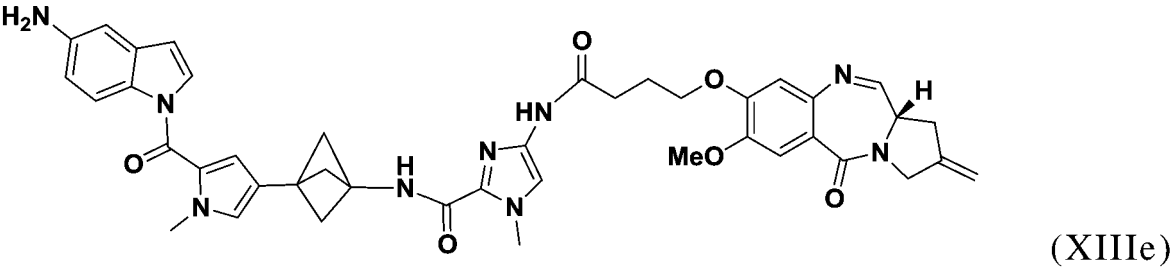
【第101項】

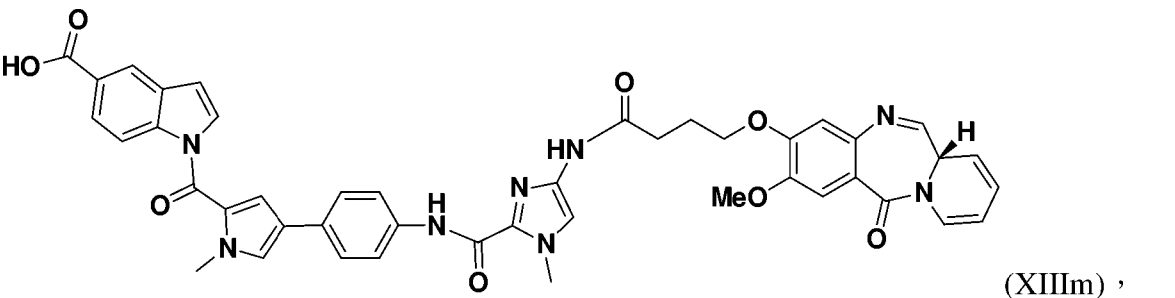
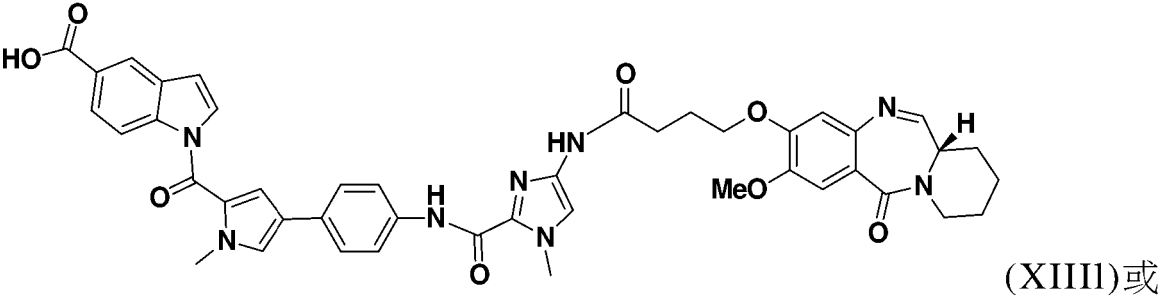
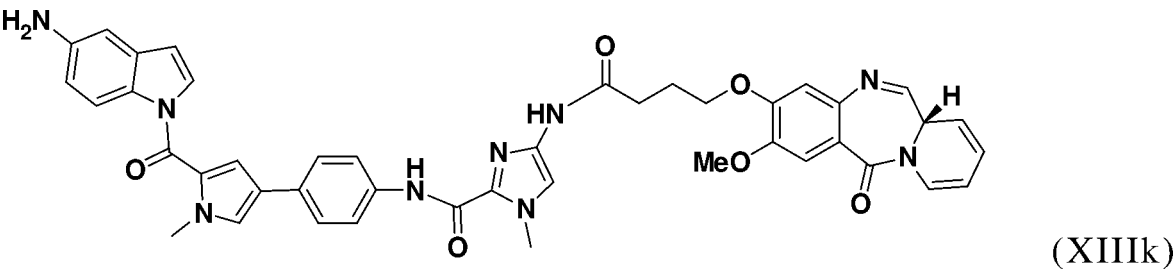
如前述請求項中任一項之共軛物，其中該PBD藥物部分(D)在連接至該共軛物之另一部分之前對應於選自以下之化合物：表1中列舉之化合物、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該等變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第102項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其中該PBD藥物部分(D)在連接至該共軛物之另一部分之前對應於式(XIIIa)至(XIIIm)中之任何一者之化合物：







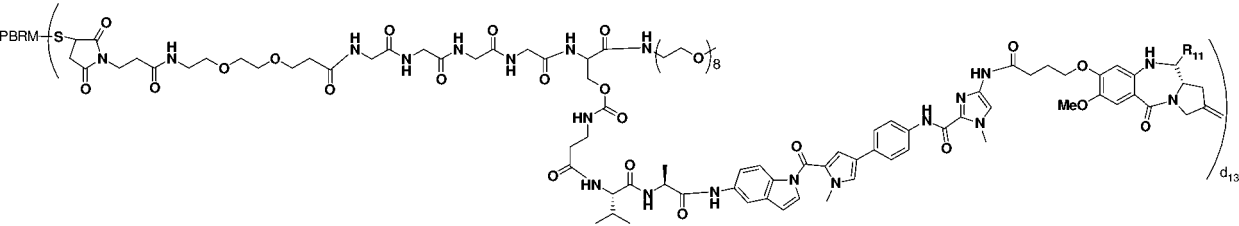
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、或該互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

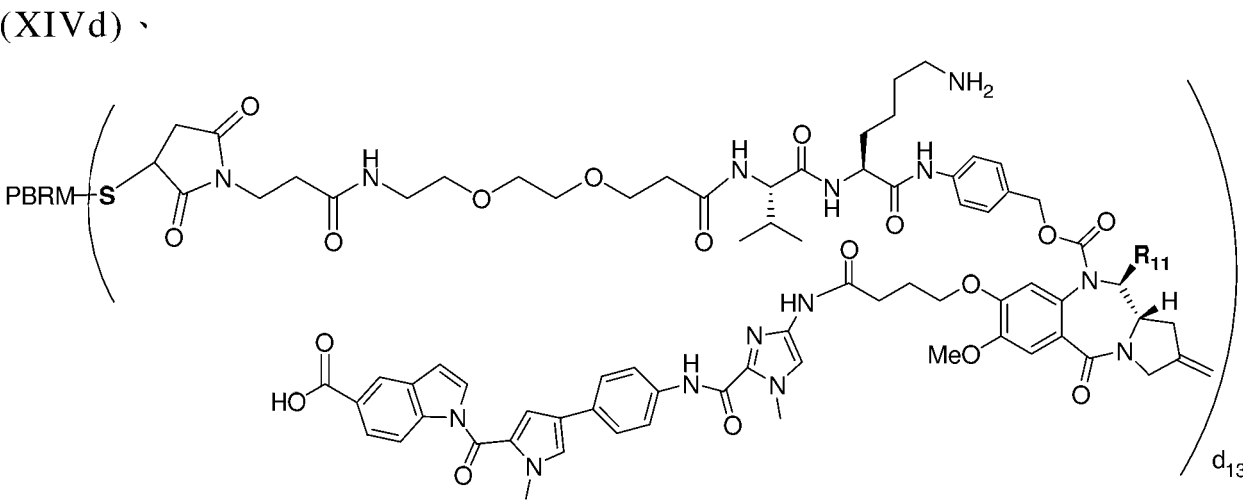
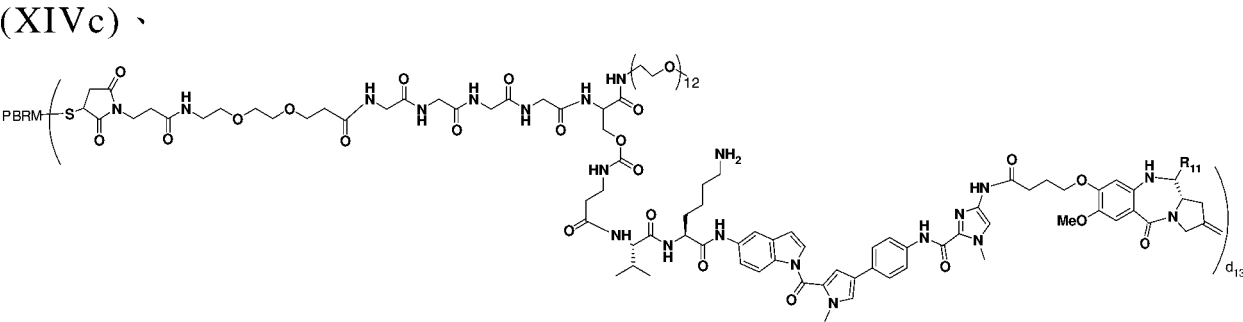
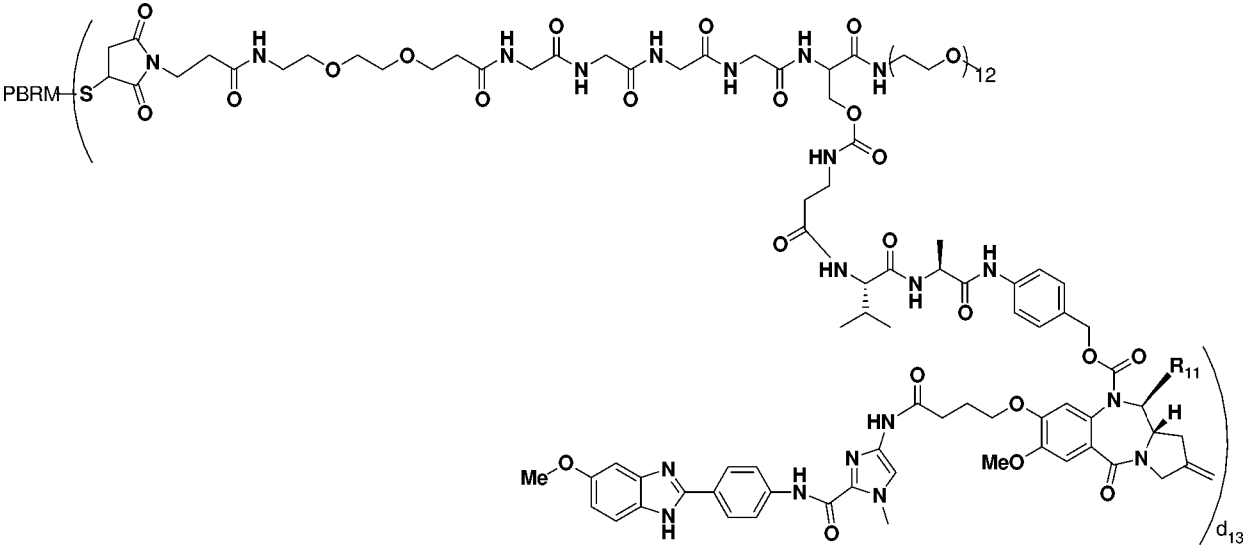
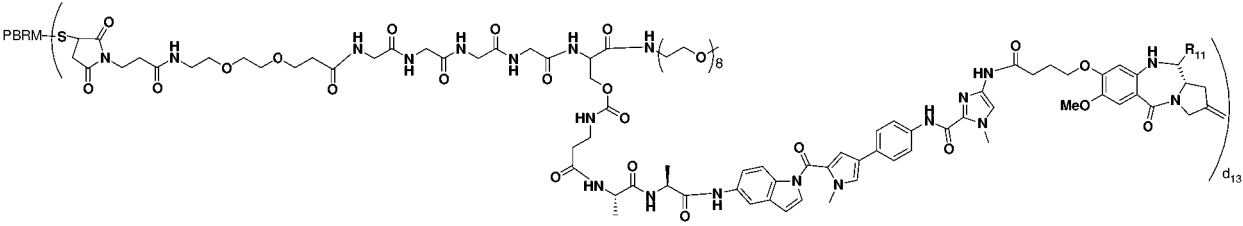
【第103項】

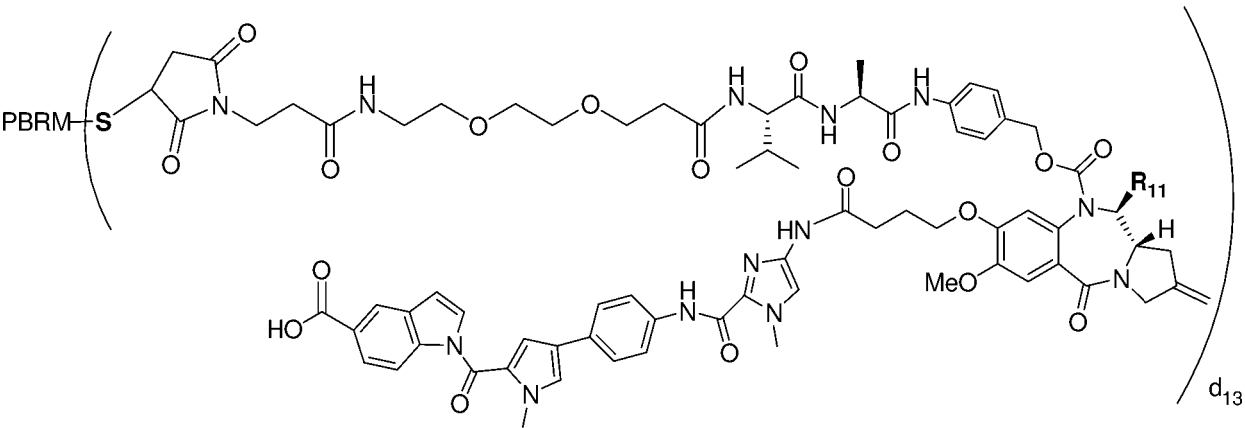
如前述請求項中任一項之共軛物，其中該PBD藥物部分(D)係選自表1A中列舉之共軛物、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、及該等互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第104項】

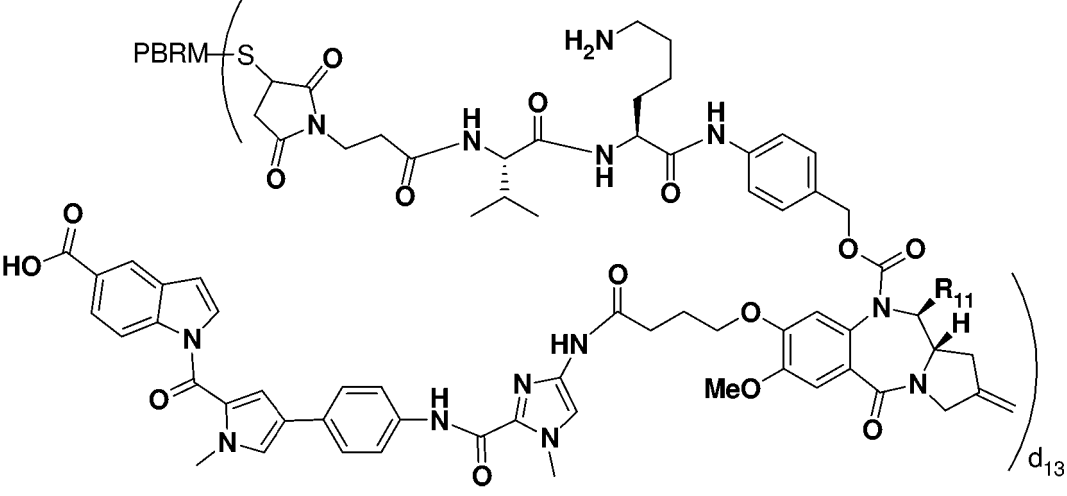
如前述請求項中任一項之共軛物，其係選自式(XIVa)至(XIVx)共軛物：



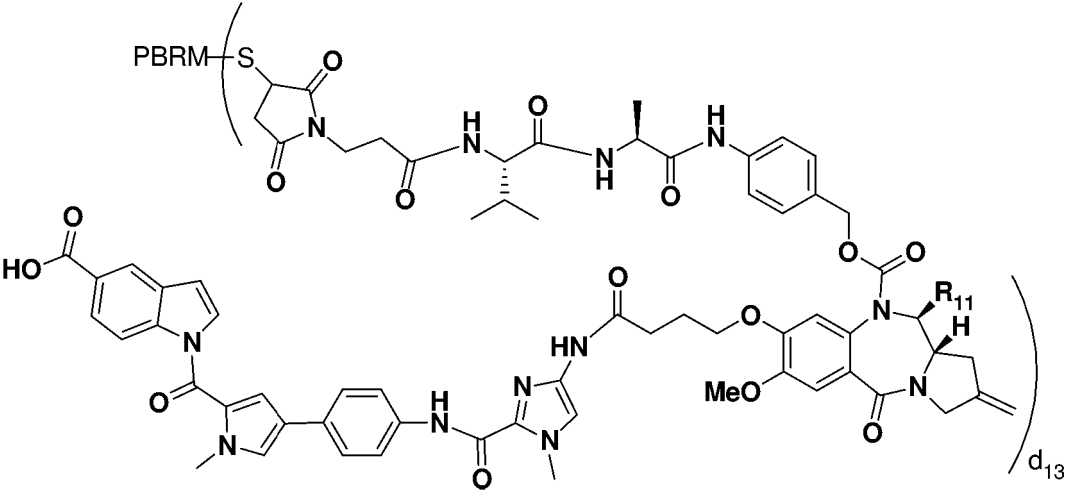




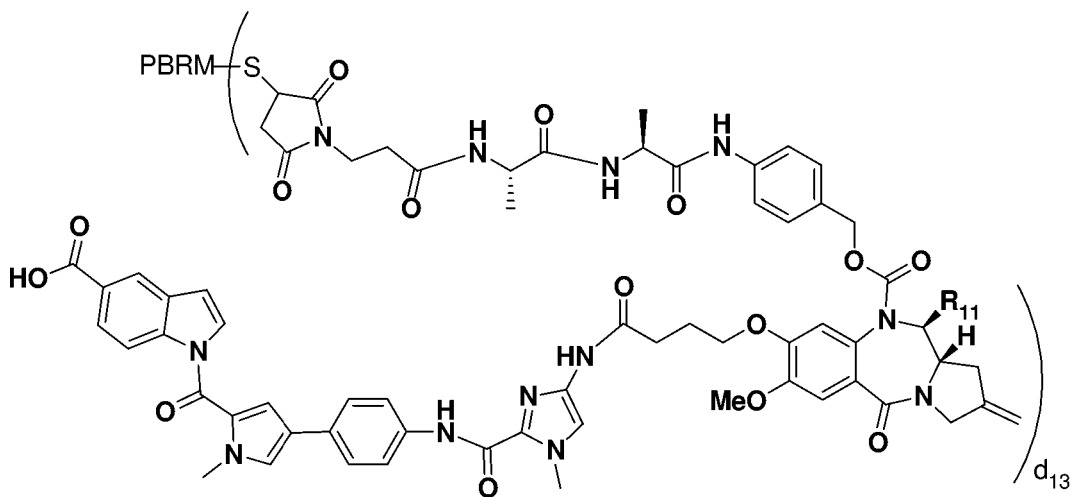
(XIVf) 、



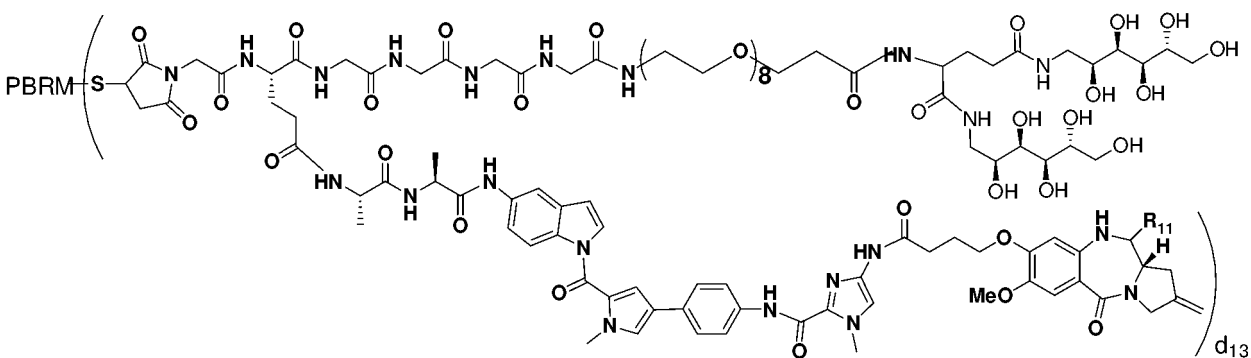
(XIVg) 、



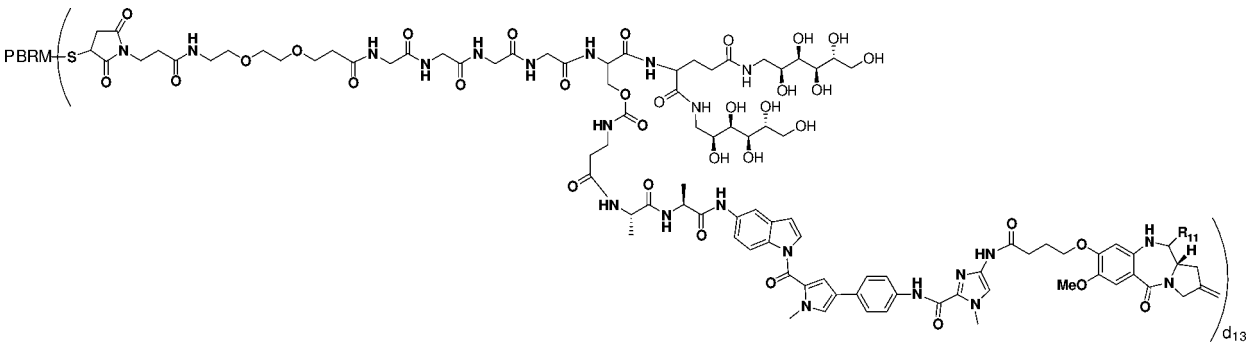
(XIVh) 、



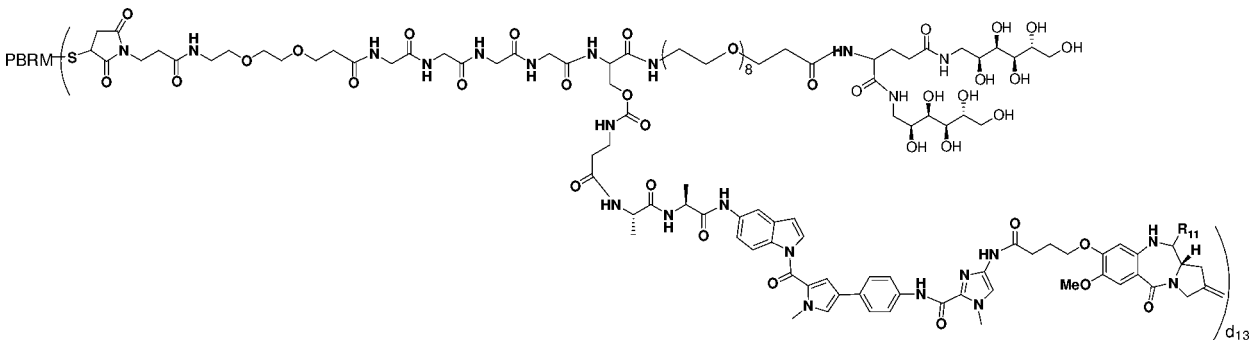
(XIVi) 、



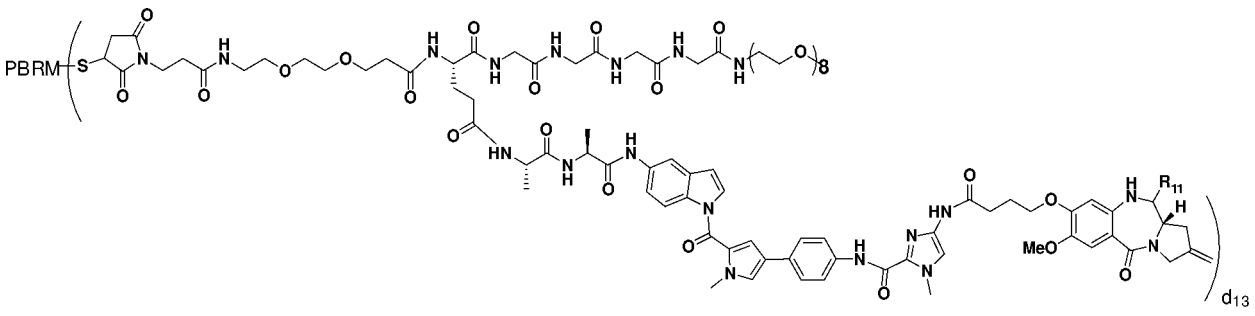
(XIVj) 、



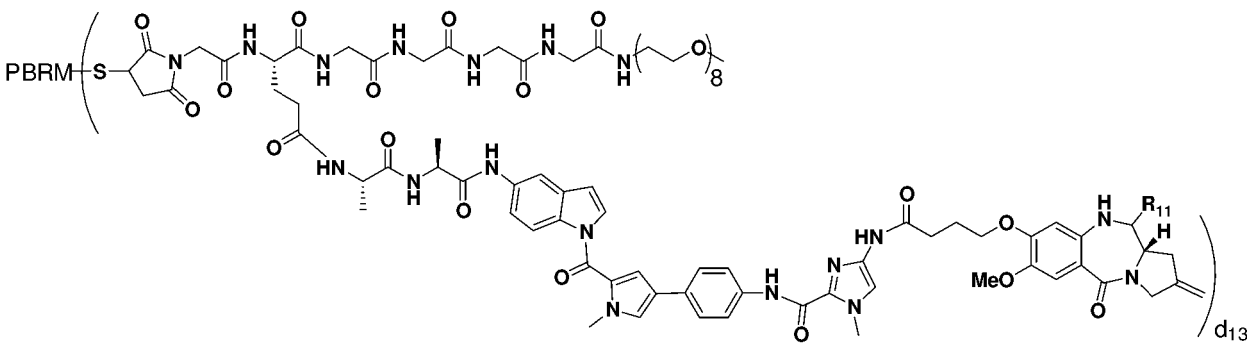
(XIVk) 、



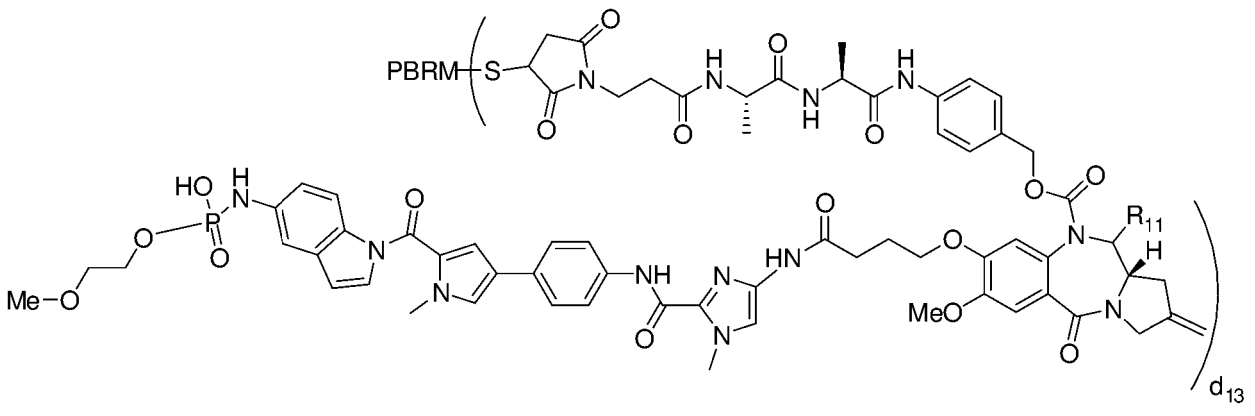
(XIV1) 、



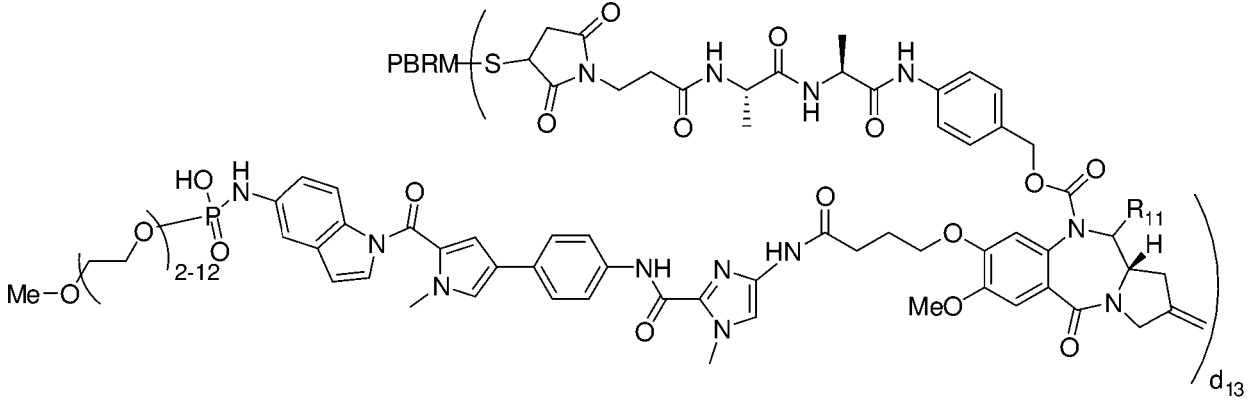
(XIVm) 、



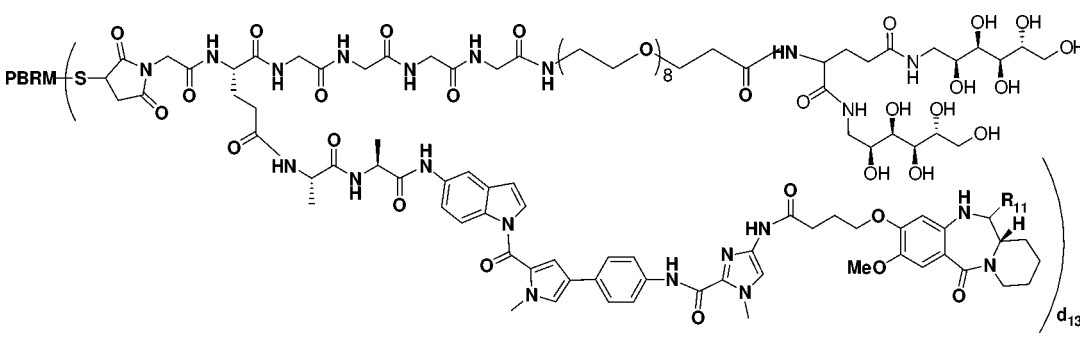
(XIVn) 、



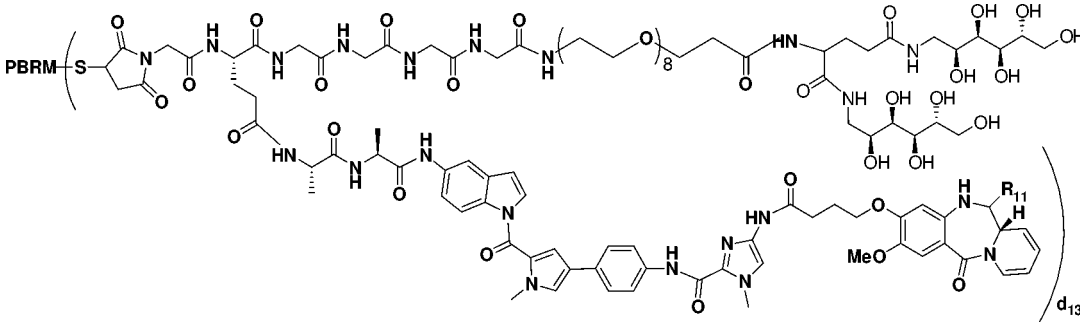
(XIVo) 、



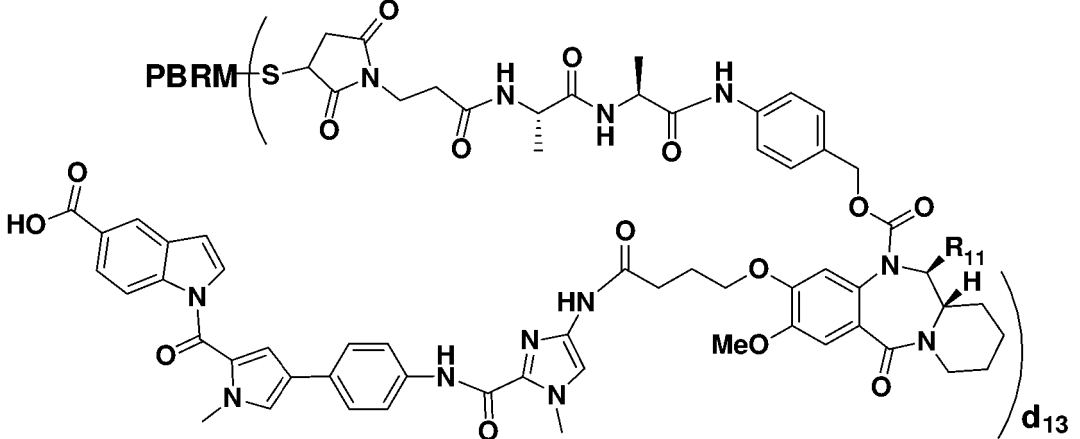
(XIVp) 、



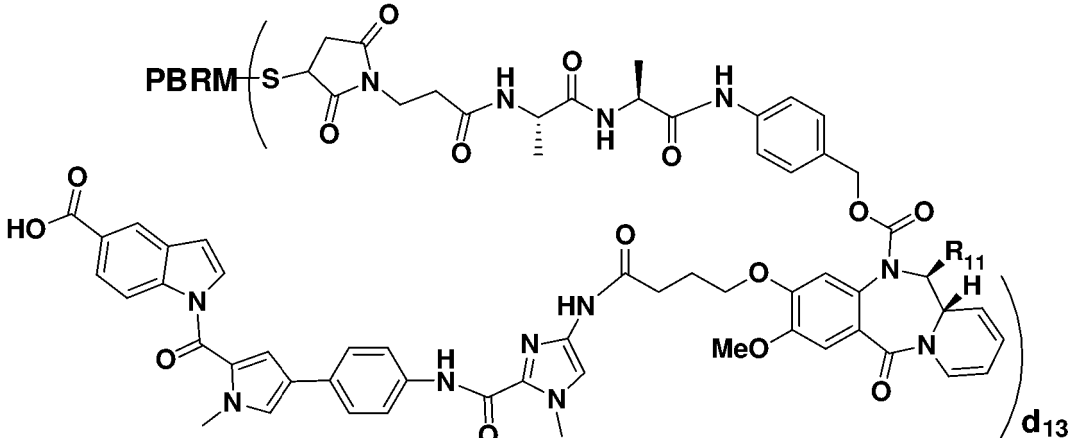
(XIVq) 、



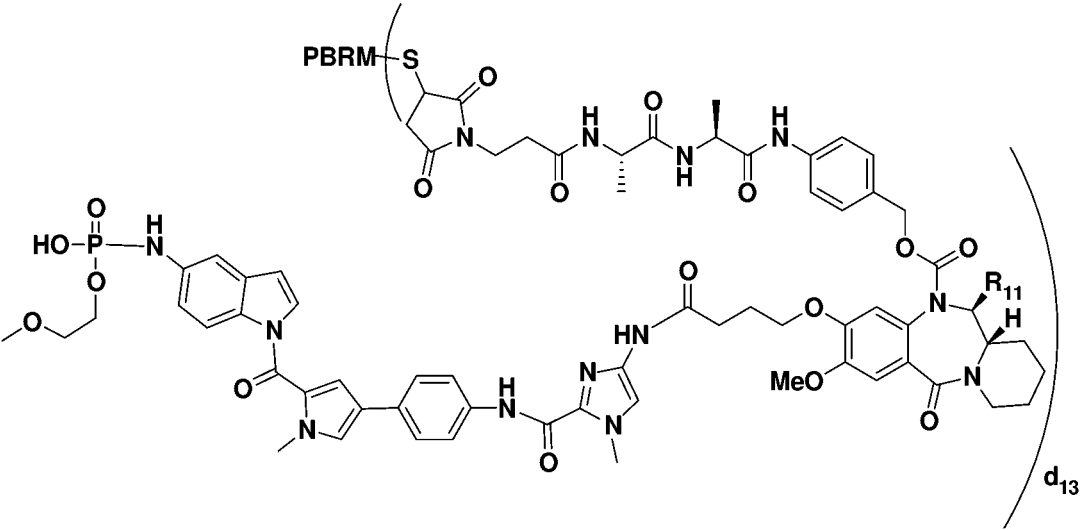
(XIVr) 、



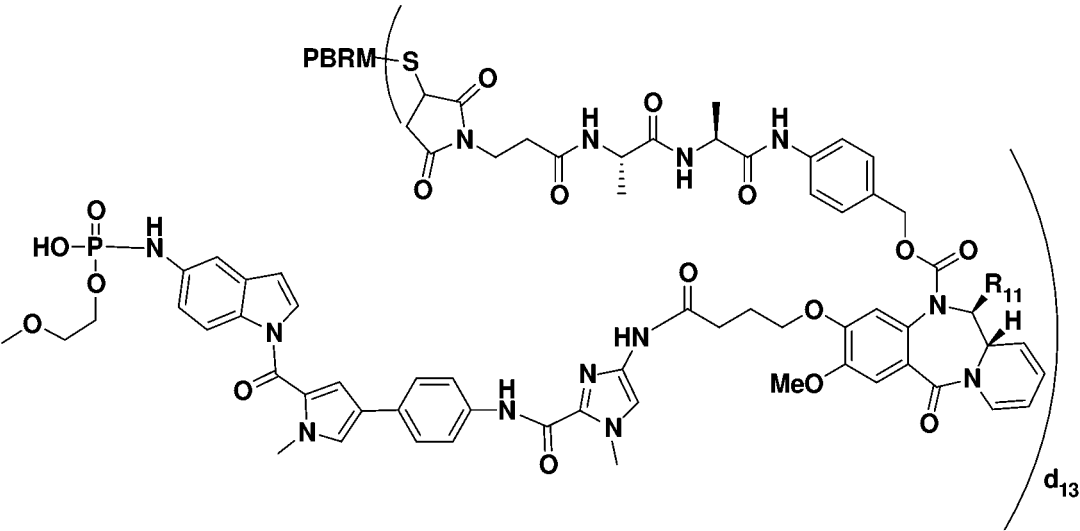
(XIVs) 、



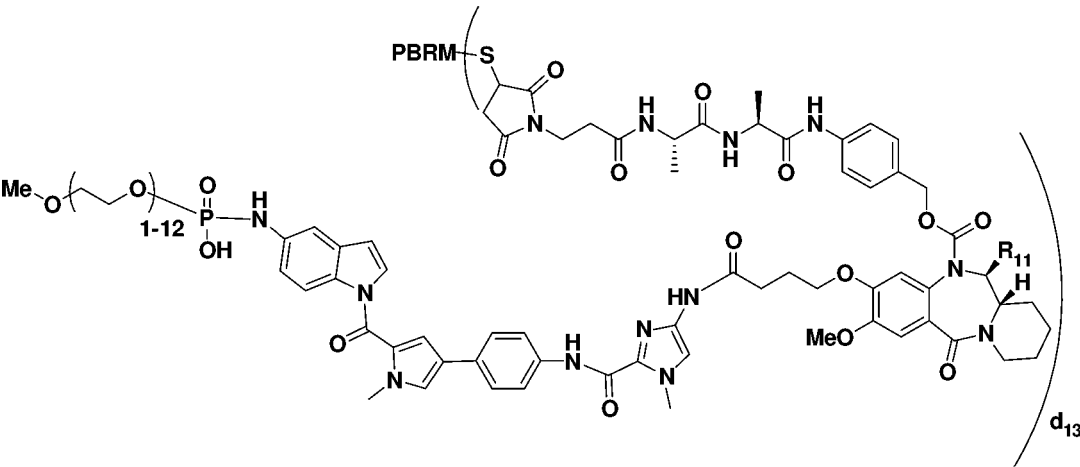
(XIVt) 、



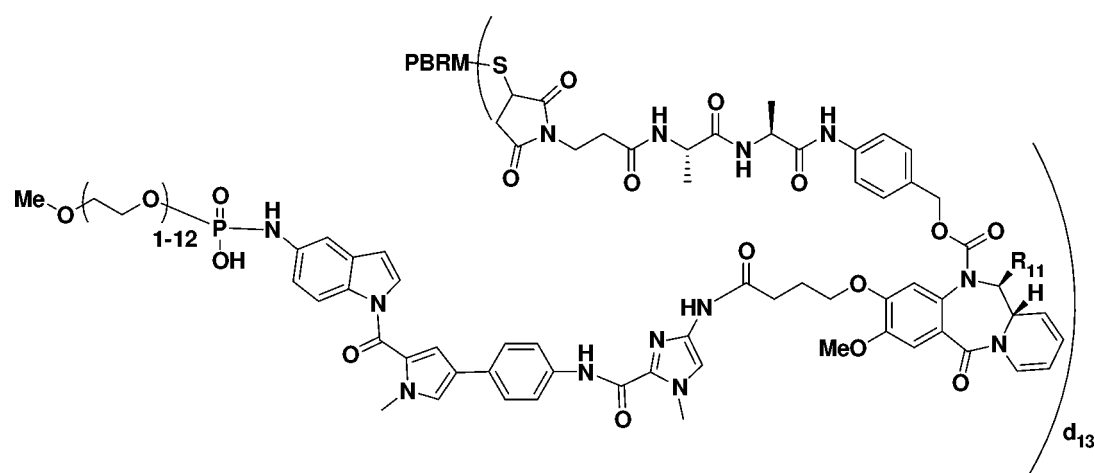
(XIVu) 、



(XIVv) 、



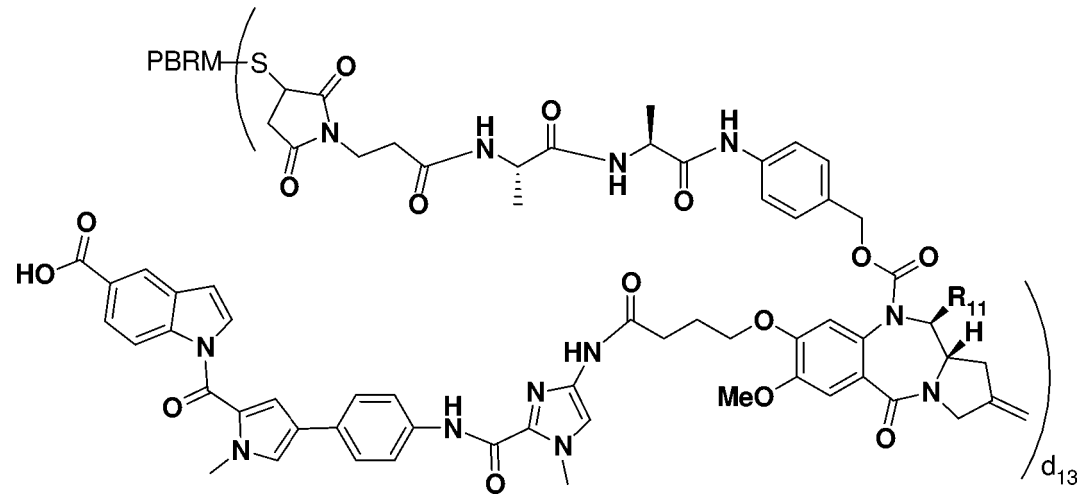
(XIVw) 、



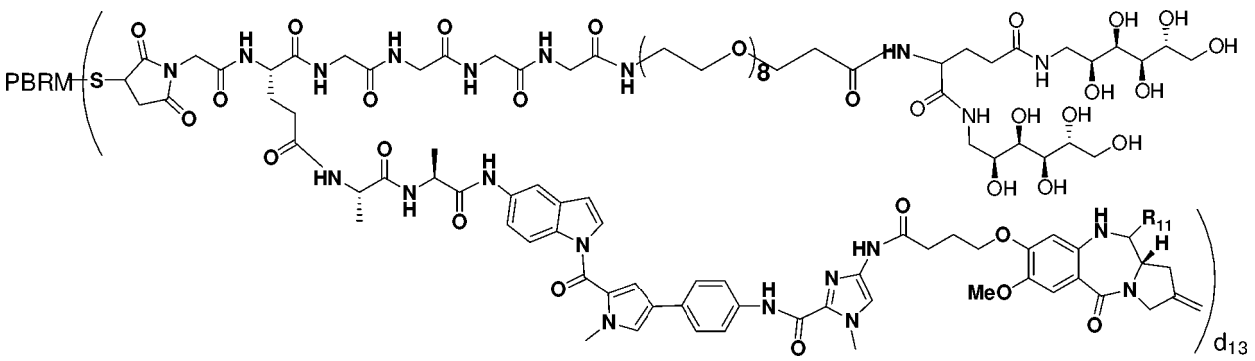
(XIV_x)，
其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、及該等互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，且
其中d₁₃係3至5。

【第105項】

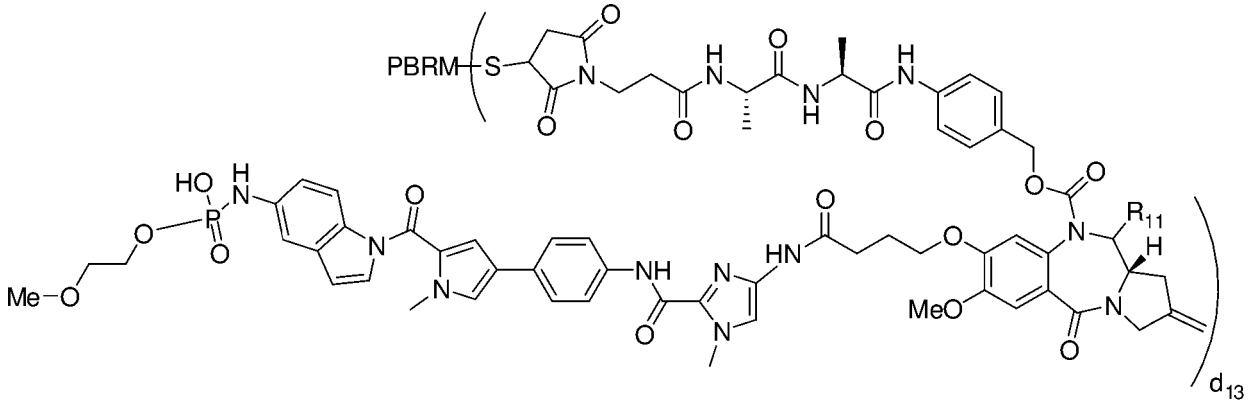
如前述請求項中任一項之共軛物，其係選自式(XIVi)、(XIVj)及(XIVo)共軛物：



(XIVi)、



(XIVj) ,

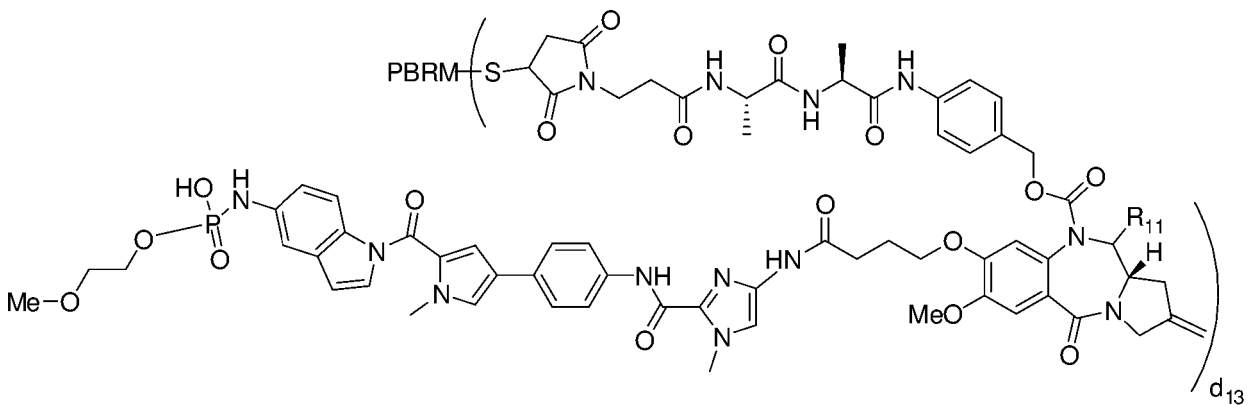


(XIVo) ,

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、及該等互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第106項】

一種式(XIVo)共軛物：



(XIVo) ,

其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、及該等互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第107項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其係選自表2中列舉之共軛物、其互變異構體、其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、及該等互變異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第108項】

一種醫藥組合物，其包含如前述請求項中任一項之共軛物及醫藥上可接受之載劑。

【第109項】

一種治療或預防疾病或失調症之方法，其包括向有需要個體投與醫藥有效量之如前述請求項中任一項之共軛物。

【第110項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該疾病或失調症係癌症。

【第111項】

如前述請求項中任一項之共軛物，其用於治療或預防疾病或失調症。

【第112項】

一種如前述請求項中任一項之共軛物之用途，其用於治療或預防疾病或失調症。

【第113項】

一種如前述請求項中任一項之共軛物之用途，其用於製造用以治療或預防疾病或失調症之藥物。

