202500191

(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 202500191 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：113107936 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 09 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/68 (2017.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61K38/05 (2006.01) *C07K16/28 (2006.01)*
C07K5/02 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/08/09 美國 62/372,455

(71)申請人：美商思進公司 (美國) SEAGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：默奎斯特 菲利浦 MOQUIST, PHILIP (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；張雅雯

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：135 項 圖式數：2 共 437 頁

(54)名稱

具有改善之生理化學性質之具自我穩定連接子之藥物結合物

(57)摘要

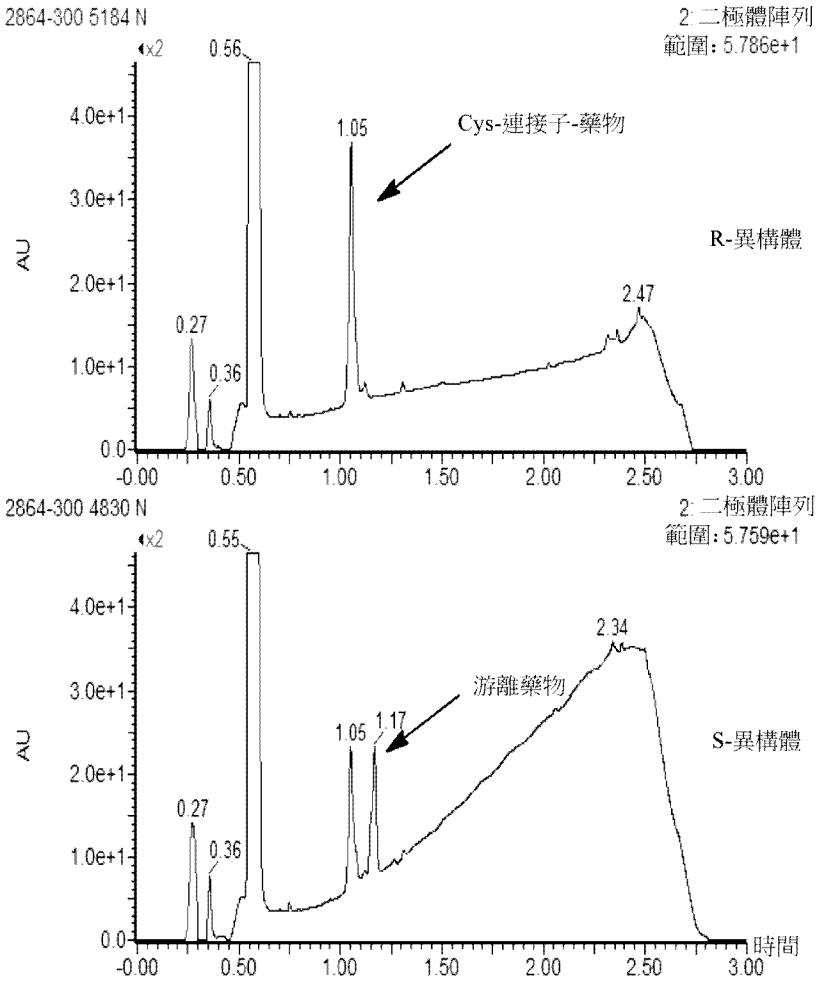
本發明揭示藥物單元經由自我穩定連接子單元連接至靶向配體單元之化合物及組合物，藥物化合物或活性藥物部分在靶向作用位點處自該化合物及組合物釋放。

亦揭示使用本發明之該等化合物及組合物來治療特徵在於靶向異常細胞之疾病(例如癌症或自體免疫疾病)之方法。

Compounds and compositions are disclosed in which a Drug Unit is linked to a targeting Ligand Unit through a self-stabilizing Linker Unit from which a drug compound or active drug moiety is released at the targeted site of action.

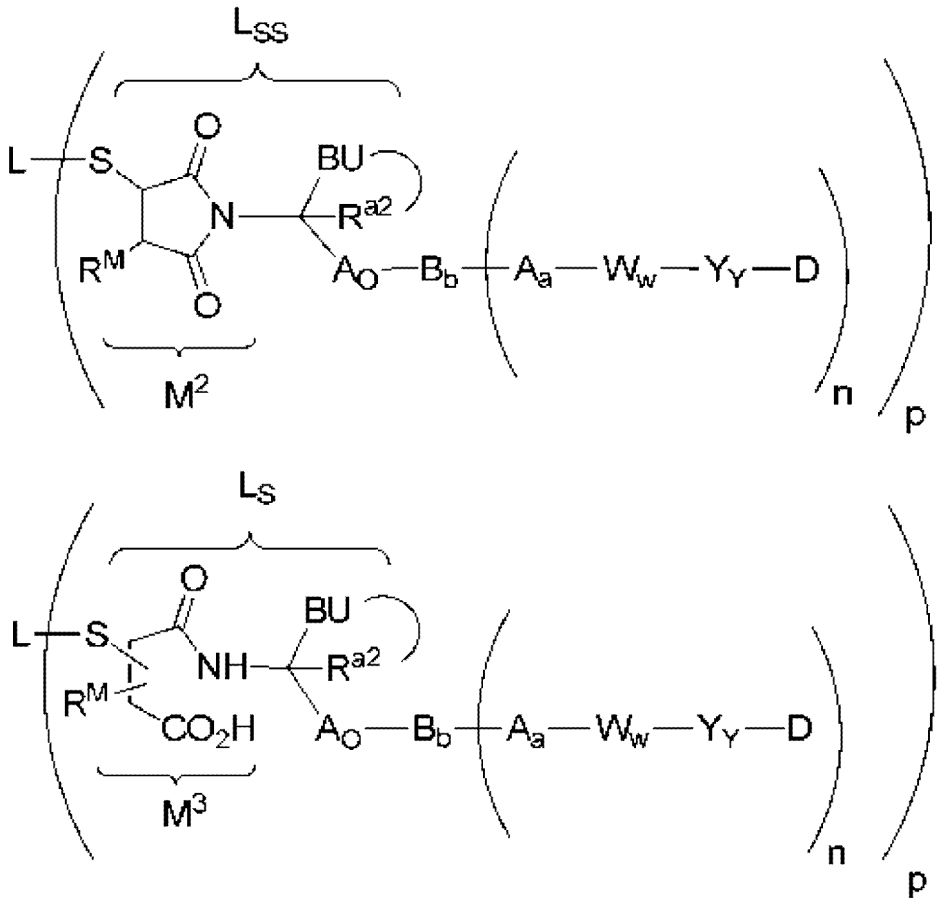
Methods for treating diseases characterized by the targeted abnormal cells, such as cancer or an autoimmune disease using the compounds and compositions of the invention are also disclosed.

指定代表圖：


2864-300 5184 N
2: 二極體陣列
範圍: 5.786e+1
x2
0.56
1.05
Cys-連接子-藥物
R-異構體
2.47
0.27
0.36
AU
4.0e+1
3.0e+1
2.0e+1
1.0e+1
0.0
-0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
2864-300 4830 N
2: 二極體陣列
範圍: 5.759e+1
x2
0.55
2.34
游離藥物
1.05
1.17
S-異構體
0.27
0.36
AU
時間

【圖 1】

特徵化學式：


LSS
L
S
O
N
BU
Ra2
RM
O
O
AO
Bb
Aa
Ww
YY
D
M2
n
p

LS
L
S
O
NH
BU
Ra2
RM
CO2H
AO
Bb
Aa
Ww
YY
D
M3
n
p

20250710
2025/07/01
專利案號：113107936
原申請案號：106126961

【發明摘要】

【中文發明名稱】

具有改善之生理化學性質之具自我穩定連接子之藥物結合物

【英文發明名稱】

DRUG CONJUGATES WITH SELF-STABILIZING LINKERS HAVING IMPROVED PHYSIOCHEMICAL PROPERTIES

【中文】

本發明揭示藥物單元經由自我穩定連接子單元連接至靶向配體單元之化合物及組合物，藥物化合物或活性藥物部分在靶向作用位點處自該化合物及組合物釋放。

亦揭示使用本發明之該等化合物及組合物來治療特徵在於靶向異常細胞之疾病(例如癌症或自體免疫疾病)之方法。

【英文】

Compounds and compositions are disclosed in which a Drug Unit is linked to a targeting Ligand Unit through a self-stabilizing Linker Unit from which a drug compound or active drug moiety is released at the targeted site of action.

Methods for treating diseases characterized by the targeted abnormal cells, such as cancer or an autoimmune disease using the compounds and compositions of the invention are also disclosed.

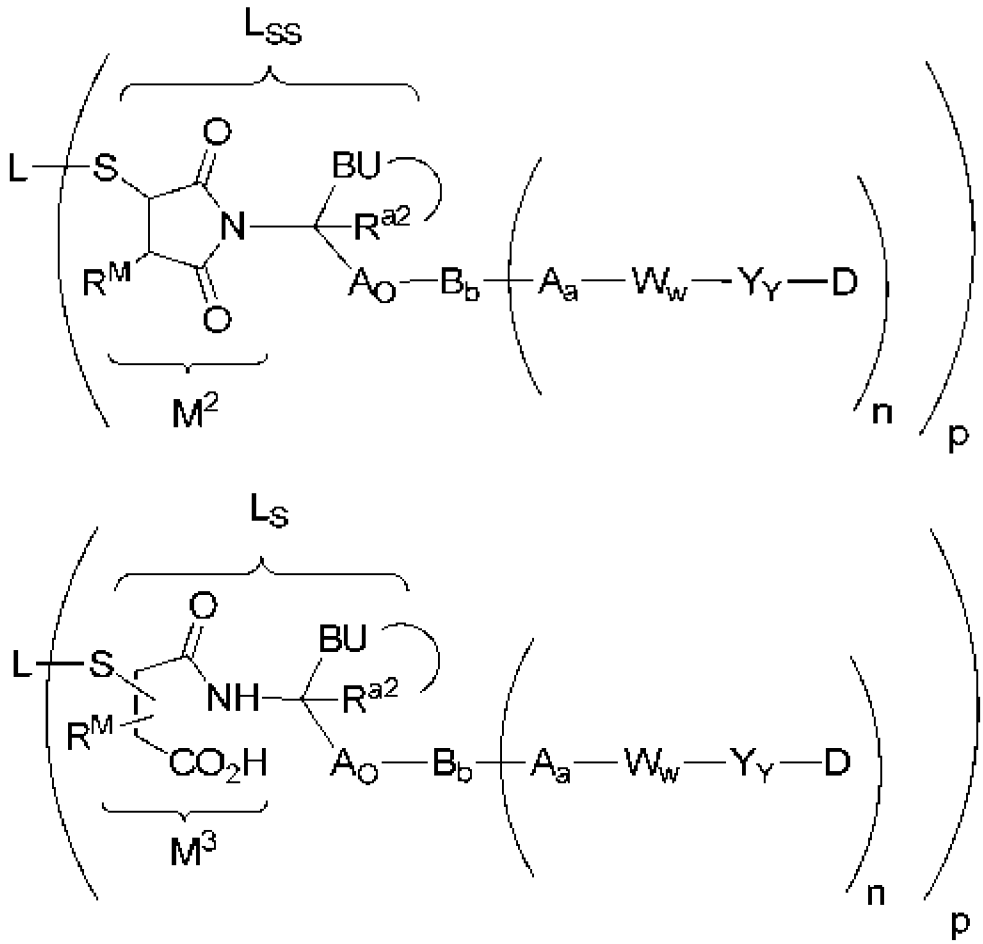
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

具有改善之生理化學性質之具自我穩定連接子之藥物結合物

【英文發明名稱】

DRUG CONJUGATES WITH SELF-STABILIZING LINKERS HAVING IMPROVED PHYSIOCHEMICAL PROPERTIES

【技術領域】

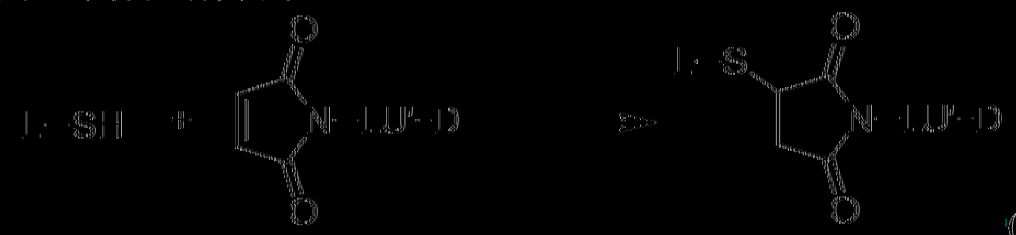
【先前技術】

本發明係關於用於將生物活性化合物或其衍生物靶向遞送至與給定疾病狀態有關之異常細胞處或該等細胞內或該等細胞附近之配體-藥物結合物。與遠離異常細胞之正常細胞相比，此一結合物之靶向部分(在本文中稱為其配體單元(L))使異常細胞選擇性暴露於生物活性化合物或其衍生物以施加治療效應。藉由將化合物或其衍生物引導至期望作用位點處來達成該選擇性暴露，該引導係源於配體單元選擇性結合至異常細胞或結合至該等細胞附近之其他靶向位點。因此，遠端正常細胞至生物活性化合物或其衍生物之暴露有所減少，由此減少不期望副效應，同時減小所靶向異常細胞對疾病狀態之貢獻。

一般而言，配體藥物結合物(LDC)之設計涉及考慮各種因素，包含以下需求：為使生物活性化合物或其衍生物變為LDC之藥物單元，化合物或其前體需要用於附接至連接子(在本文中稱為連接子單元(LU))之適宜位點以使藥物單元接合至呈藥物連接子部分形式之配體單元，且能夠將藥物單元以生物活性化合物或其衍生物形式釋放於靶向位點處。LDC之連接子單元係一重要特徵，其用於改善以治療有效量將生物活性化合物或其衍生物

遞送至異常細胞處或該等細胞附近，從而靶向化合物之耐受性優於在以末結合形式投與化合物時。藥物連接子化合物之連接子單元中之親電性馬來醯亞胺部分(其可用於製備LDC)已證實極為有用，此乃因其對使用硫醇官能基之反應具有高度特異性(方程式1)。舉例而言，抗體之天然或引入之游離半胱胺酸殘基通常展現關於其硫醇官能基至馬來醯亞胺部分之共軛加成(邁克爾加成(Michael addition))之極快動力學。該加成發生於與抗體及其他基於肽之靶向劑針對變性及/或降解之敏感性一致之足夠溫和條件下。抗體藉由該方式或任一其他方式變成配體單元之結合物稱為抗體藥物結合物(ADC)。

在方程式1及2中，L係配體單元，LU'係連接子單元之其餘部分，D係納入生物活性化合物或其衍生物之藥物單元。在該化合物具有三級胺作為結合位點時，來自該化合物之藥物單元發生四級銨化，如在彼等方程式中由D'代替D所表示。

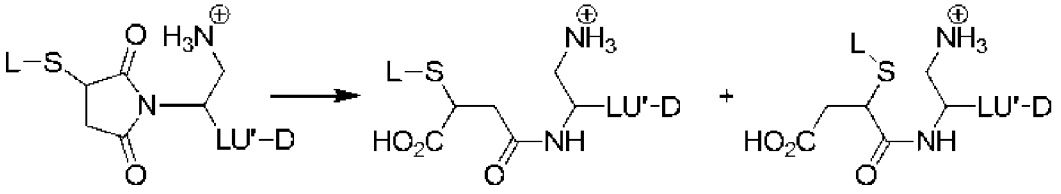


(方程式1)

如由生物結合物領域中之探究者所述，親電性馬來醯亞胺部分與抗體之游離硫醇官能基之間之反應的硫基取代產物經受緩慢消除，由此逆轉上述反應。在此類可逆反應發生於ADC或以類似方式製得之其他LDC之純化製劑中時，反應不可檢測，此乃因經由消除過程再生之馬來醯亞胺及硫醇官能基可再次簡單反應，由此在一定程度上再形成完整結合物。然而，在存在其他硫醇官能基時，淨效應可為自LDC如此釋放之含有馬來醯亞胺之藥物連接子部分轉移至任一其他可用硫醇官能基上。因此，該藥物

連接子部分永久性失去，從而減小LDC之有效性且可能其藥物單元未結合而產生脫靶效應。已記載由逆邁克爾加成(retro-Michael addition)導致之該未結合發生於血漿中，其中ADC之藥物連接子部分 轉移至血清白蛋白之半胱胺酸34處(Alley等人，*Bioconjugate Chem.* 2008, 19, 759-765)。在過量半胱胺酸或麩胱甘肽存在下培育ADC時，亦報告該未結合(Shen等人，*Nature Biotech.*, 30(2): 184-9, 2012)。

關於因逆邁克爾加成而自配體藥物結合物過早損失藥物連接子部分之問題之先前解決方案闡述於WO 2013/17337中。該解決方案採用非環狀鹼性取代基作為連接子單元之組分(在下文中稱為非環狀基礎單元(aBU))。在一種該解決方案中，將環狀基礎單元置於附接至藥物連接子化合物中之馬來醯亞胺部分之醯亞胺氮之伸烷基部分之碳原子上，從而在發生靶向劑之硫醇官能基至馬來醯亞胺部分之共軛加成以提供配體藥物結合物所，所得經硫基取代之琥珀醯亞胺環系統發生足夠快速之水解以得到開環形式。不受限於理論，據信，經硫基取代之琥珀醯亞胺部分之快速水解經由逆邁克爾加成來阻止或減小藥物連接子損失，此與不具有非環狀基礎單元之相應配體藥物結合物相比將導致結合物之藥物單元去結合。不受限於理論，據信，彼等開環形式(稱為琥珀酸醯胺，例如方程式2)因其增加之構形撓性而抵抗逆邁克爾加成。因該潛在抗性，配體藥物結合物化合物中具有快速水解特性之連接子單元稱為具有自我穩定性，而配體藥物結合物化合物中已水解成開環形式之連接子單元稱為經自我穩定。



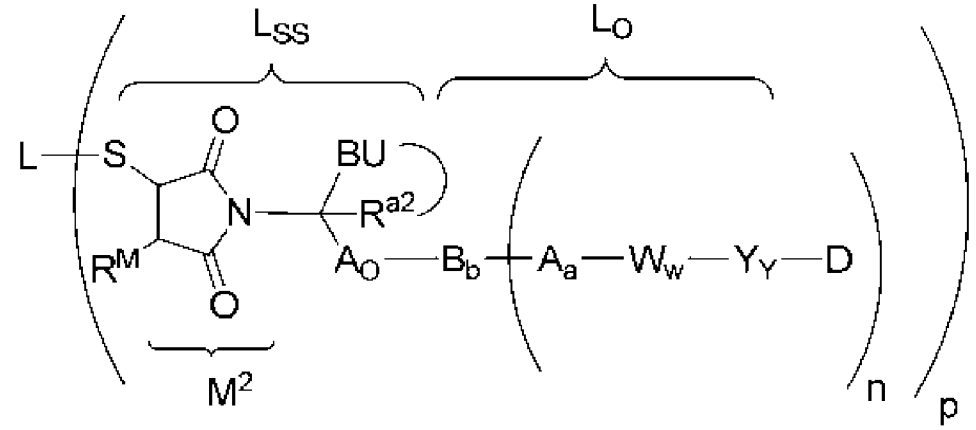
(方程式2)

已出人意料地發現，非環狀基礎單元所附接之碳之立體化學可對結

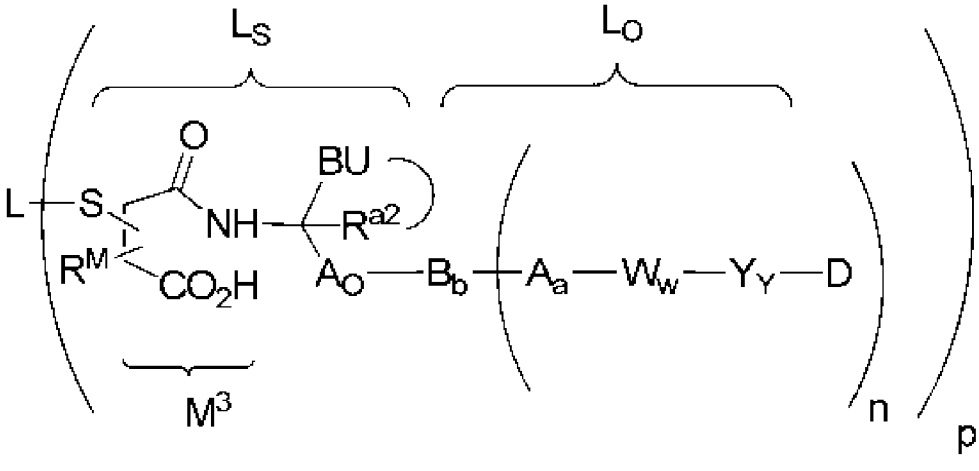
合生物活性化合物或其衍生物之釋放動力學具有有害影響。亦已出人意料地發現，藥物連接子化合物中之非環狀基礎單元之附接位點處立體化學完整性之損失可發生於其結合至連接子單元之前及/或之後。除可對生物活性化合物或其衍生物在期望作用位點處自使用藥物連接子化合物製得之配體藥物結合物之條件性釋放具有任何負效應外，立體化學控制之損失會在製造中呈現可歸因於配體藥物結合物之所得藥物連接子部分之異質性之問題。本發明尤其使用自我穩定連接子單元來解決該兩種先前未知問題。

【發明內容】

本發明之主要實施例係由式1及/或式2代表之配體藥物結合物(LDC)組合物。



(式1)



(式2)

或其醫藥上可接受之鹽，其中L係配體單元，S係配體單元之硫原

子，其在式2中鍵結至其琥珀酸醯胺(M^3)部分之所展示羧酸官能基之碳α或β；R^M係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，其在式2中鍵結至毗鄰經L-S-取代之碳之飽和碳，下標a及b獨立地為0或1，從而指示分別不存在或存在A或B；下標n為1、2、3或4；A係第一可選延伸體；A_O係第二可選延伸體單元；在下標b為1且下標n為2、3或4時，B係支鏈單元，或在下標n為1時，B不存在，從而下標b為0；其中A、A_O及B中之每一者係獨立選擇之單一單元或視情況包括兩個、三個或四個獨立選擇之亞單元或由其組成；下標w為0或1，從而指示分別不存在或存在W；下標y為0、1或2，從而指示分別不存在或存在一個或兩個Y，其中Y在下標y為2時係獨立選擇之間隔體單元或視情況經取代之雜原子或官能基，從而Y_y係-Y-Y'-，其中Y'係第二視情況經取代之雜原子或官能基或第二間隔體單元；且

在下標w為1時，W係肽可裂解單元或式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元，其中W'代表經由視情況經取代之雜原子醣苷鍵結至Y之碳水化合物部分，條件係鍵結至W'之Y需要係第一自消性間隔體單元；下標y為0、1或2，條件係在D係四級銨化藥物單元(D^+)且W係肽可裂解單元時下標y為1且Y係鍵結至D及W之自消性間隔體單元，且條件係在W係葡萄糖醛酸苷單元時下標y為1或2，在該情形下下標y包含所需自消性間隔體單元，條件係在D係四級銨化藥物單元(D^+)時下標y為1且Y係鍵結至D之自消性間隔體單元；

BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，此二者與其所附接之碳原子一起，如由實曲線所表示，定義具有以下部分之環狀基礎單元：含有鹼性骨架二級或三級氮原子之視情況經取代之螺C_3-C_{20}雜環基；藉由二級或三級胺之視情況經取代之鹼性氮進行環外取代之視情況經取代

之螺C_3-C_{20}碳環基；或藉由視情況經取代之C_1-C_{12}胺基烷基進行環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基，其中胺基烷基之胺基部分之視情況經取代之氮原子係鹼性一級、二級或三級胺之氮原子，其中環外胺或胺基烷基之視情況經取代之鹼性氮原子以及其視情況經取代之烷基部分可歸屬於BU；且

其中鹼性骨架二級胺氮或環外一級或二級胺或胺基烷基之鹼性氮視情況經質子化或適宜地由氮保護基團保護，且其中鹼性骨架三級胺氮或環外三級胺或胺基烷基之鹼性氮視情況經質子化，或

BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，該烷基在形式上環化至在BU與R^{a2}之間不存在實曲線之式1及/或式2之相應結構中非環狀基礎單元的鹼性氮原子，或環化至具有該鹼性氮原子之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基之碳原子，二者皆包括非環狀基礎單元，由此形成納入鹼性氮作為骨架雜原子之視情況經取代之螺C_3-C_{20}雜環基或視情況經取代之C_3-C_{20}碳環基，該碳環基經鹼性氮原子直接取代或經由自該形式環化保留且結構取決於環化位點之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基經鹼性氮原子間接取代，從而在任一情況下環狀基礎單元(cBU)如由實曲線所指示來定義；且其中鹼性胺氮視情況經質子化或適宜地由氮保護基團保護，此取決於鹼性氮在形式環化時之取代程度；且

D係藥物單元或表示為D^+之四級銨化藥物單元，從而在式1及式2中D^+代替D；在下標n不為1時下標p係平均藥物連接子部分載量，或在下標n為1時下標p係平均藥物載量，其中下標p在任一情況下係介於1至24之間之數量；其中在下標w為1 (此指示存在可裂解單元時)，該單元之酶促或非酶促裂解引發自組合物之配體藥物結合物化合物釋放生物活性化合物或

其衍生物，或在下標w為0 (其指示不存在可裂解單元時)，式1中所指示L_{ss}及L_o部分間之鍵或式2中所指示L_s及L_o部分間之鍵(在L_o存在時，其中L_{ss}係自我穩定連接子，L_s係經自我穩定連接子且L_o係可選二級連接子)或L_{ss}或L_s及D間之鍵(在L_o不存在時)之酶促或非酶促裂解引發自組合物的配體藥物結合物化合物以生物活性化合物或其衍生物形式釋放D或D^+，其中配體藥物結合物化合物之結構對應於式1或式2，其中p由p'代替，其中p'係介於1至24之間之整數。

在一些態樣中，A_o存在且包括水解增強[HE]單元或由其組成，且W係肽可裂解單元且下標y為0、1或2，或W係結構-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元，從而下標y在式1、式2中為1或2，其中Y係自消性間隔體單元且W'係藉由醣苷鍵結經由視情況經取代之雜原子(E')附接至Y之碳水化合物部分(Su)，其中D/D^+在下標y為1時直接附接至Y或D在下標y為2時經由鍵結至第二間隔體單元(稱為Y')而間接附接至Y。

在下標y為2之一些該態樣中，Y及Y'皆係自消性間隔體單元，其酶促處理肽可裂解單元或葡萄糖醛酸苷單元時發生自消，如例如在一個自消性間隔體單元(Y)能夠進行1,4-消除或1,6-消除且另一自消性間隔體單元(Y')係如本文所闡述之亞甲基胺基甲酸酯單元或胺基甲酸酯官能基時。

在其他態樣中，Y_y中僅一個Y在條件性酶促處理肽或葡萄糖醛酸苷單元時發生自消以便以生物活性化合物或其衍生物形式(其有時分別稱為藥物化合物或活性藥物部分)釋放D (在下標y為1時)或釋放Y'-D (在下標y為2時)。在一些該態樣中，-Y'-D之Y'亦可發生自消以便以生物活性化合物或其衍生物形式釋放D。在其他態樣中，W係可裂解單元，其不依賴於酶促裂解來釋放生物活性化合物或其衍生物且在一些情況下 以非酶促方式

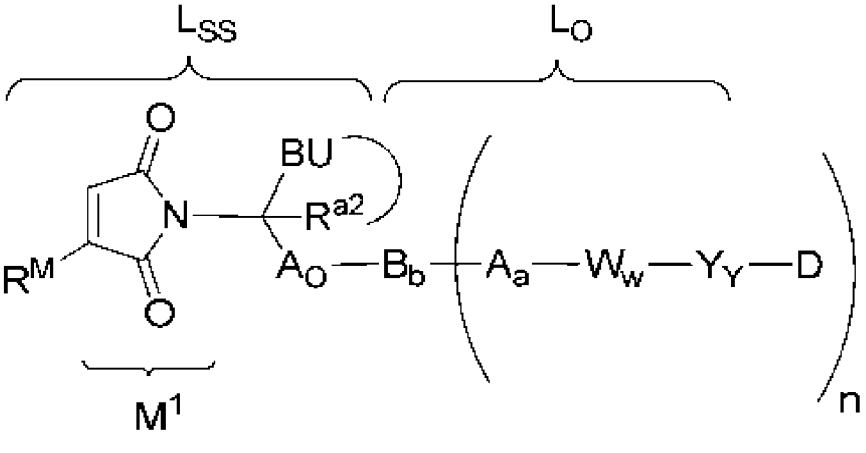
發揮作用以達成該釋放。

在較佳態樣中，在存在彎曲虛線之式1之LDC組合物中之大部分化合物中，藉由cBU來實質上保留非環狀形式之BU藉由將式1轉化成式2 (其中不存在彎曲虛線)來自我穩定相應配體藥物結合物組合物之功能性。

在其他較佳態樣中，配體藥物結合物之靶向部分係抗體之部分，有時稱為抗體配體單元，由此定義抗體藥物結合物(ADC)組合物，且由抗體配體單元識別之經靶向部分係經靶向異常細胞之細胞表面抗原，其中自該識別如此結合之抗原能夠細胞內化ADC組合物之結合物化合物，其中與正常細胞相比抗原優先存在於異常細胞上。

在該等較佳態樣中之任一者中，所釋放生物活性化合物或其衍生物因其在期望作用位點處之生物活性而施加治療效應。

本發明之其他主要實施例提供具有式I結構之化合物：



(式I)，

其中如所指示之L_{SS}係自我穩定一級連接子，如所指示之L_O係可選二級連接子且其中式I之可變基團係如針對式1所定義。

在BU經由其鹼性胺氮環化至R^{a2}以便定義具有骨架二級氮原子之環化基礎單元(cBU)之上文任一態樣中，其中來自至該雜原子之環化之二級官能基可經適宜地保護或可呈質子化形式。在BU經由其鹼性氮原子環化至

R^{a2}以便定義具有三級胺官能基之cBU之上文任一態樣中，該胺官能基可呈質子化形式。

在非環狀基礎單元(aBU)經由視情況經取代之C_1-C_{12}烷基部分在形式上環化至R^{a2}之上文任一態樣中，伸烷基部分整體或部分納入視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基中，該碳環基經可歸屬於aBU之鹼性胺官能基經由其鹼性氮原子直接或間接經由自該納入剩餘之任一插入性視情況經取代之非環狀伸烷基部分取代，其中鹼性胺氮原子係一級、二級或三級胺官能基之氮原子，由此定義環狀基礎單元(cBU)，其中該官能基之鹼性胺氮在該形式環化之前之取代程度得以保留，其中該鹼性胺官能基可呈經保護或質子化形式，此取決於其鹼性氮原子之取代程度。

在其他態樣中，本發明提供藉由以下方式製得之配體藥物結合物組合物：使式I化合物與具有反應性硫氫基之靶向部分在適宜條件下接觸以使用其馬來醯亞胺部分實現縮合，從而提供由式1結構代表之組合物，該組合物完全或部分轉化成式2。

【圖式簡單說明】

圖1.奧裡斯他汀(auristatin) T藥物單元自用作式2之代用配體藥物結合物之半胱胺酸藥物結合物之釋放的差異性活體外動力學，其中藉由暴露於蛋白酶細胞自溶酶B來引發釋放，且其中該等結合物具有可由蛋白酶裂解之glu-dpr-肽可裂解單元及包括非環狀基礎單元及琥珀酸醯胺(M^3)部分(後者係源自其式1前體之琥珀醯亞胺(M^2)部分之先前水解)之經自我穩定連接子單元，其中該等結合物之不同之處在於非環狀基礎單元所附接之碳之立體化學構形。

圖2. cAC10抗體藥物結合物(其具有經由具有自我穩定連接子單元之

蛋白酶可裂解val-cit二肽連接之MMAE藥物單元(8載量)，該等自我穩定連接子單元包括在4員(結合物B)或6員(結合物C)雜環內環化為二級胺之二級基礎單元)與具有母體、非環狀基礎單元之cAC10抗體藥物結合物(結合物A)或不具有自我穩定配體單元之相關抗體藥物結合物(結合物M))相比之離體血漿穩定性。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2017年8月9日提出申請之待決美國臨時申請案第62/372,455號之權益。

定義

如本文中所使用且除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語具有下文所定義之含義。除非在該等定義及本說明書通篇中另外禁忌或暗示(例如藉由包含相互排斥之要素或選項)，否則在上下文允許之情形下，術語「一個(a及an)」意指一或多個且術語「或(or)」意指及/或。因此，除非上下文另外明確指示，否則本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一個(a、an)」及「該(the)」包含複數個指示物。

在本發明中之各個位置(例如在任一所揭示實施例中或在申請專利範圍中)，提及「包括」一或多種指定組分、要素或步驟之化合物、組合物或方法。本發明實施例亦具體包含係彼等指定組分、要素或步驟或由其組成或基本上由其組成之彼等化合物、組合物、組合物或方法。術語「包括(comprised of)」可與術語「包括(comprising)」互換使用且陳述為等效術語。舉例而言，「包括」一定組分或步驟之所揭示組合物、器件、製品或方法係開放性且其包含彼等組合物或方法以及其他組分或步驟或基於其來

理解。然而，彼等術語不涵蓋將破壞所揭示組合物、器件、製品或方法之功能性(出於預期目的)之未列舉要素。類似地，「由一定組分或步驟組成」之所揭示組合物、器件、製品或方法係閉合性且其不包含具有明顯量之其他組分或其他步驟之彼等組合物或方法或基於其來理解。另外，術語「包含(including)」以及其他形式(例如「(include)、(includes)及(included)」)之使用不具有限制意義。最後，術語「基本上由……組成」容許包含出於預期目的對所揭示組合物、器件、製品或方法之功能性並無實質性影響之未列舉要素且進一步定義於本文中。本文所用之部分標題僅出於組織目的且不應解釋為限制所闡述標的物。除非另外指示，否則採用質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習用方法。

本文所用之「約」在結合經提供以闡述化合物或組合物之特定性質之數值或值範圍使用時指示，該值或值範圍可偏離至熟習此項技術者認為適當之程度，同時仍闡述該特定性質。適當偏差包含在用於量測、測定或衍生特定性質之儀器之準確度或精確度內者。具體而言，在此上下文中使用時，術語「約」指示，數值或值範圍可變化列舉值或值範圍之10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或0.01%、通常變化10%至0.5%、更通常變化5%至1%，同時仍闡述該特定性質。

本文所用之「基本上保留(essentially retains、essentially retaining)」及類似術語係指化合物或組合物或其部分之性質、特性或活性未可檢測地改變或在另一化合物或組合物或其衍生部分之相同活性、特性或性質的測定實驗誤差內。

本文所用之「實質上保留(Substantially retains、substantially retaining)」及類似術語係指，化合物或組合物或其部分之物理性質或特性之量測值在統計學上不同於相關結構之另一化合物或組合物或部分之相同物理性質的測定值，但該差異並不轉變成用於評估生物活性或藥理學性質之適宜生物測試系統中之該活性或性質之統計學顯著性或明顯差異，從而生物活性或性質得以基本上保留。因此，片語「實質上保留」提及化合物或組合物之物理性質或特性對生理化學或藥理學性質或生物活性之與該物理性質或特性明確有關之效應。在一些態樣中，藉由展現結合物化合物之連接子單元之琥珀醯亞胺部分轉化成相應琥珀酸醯胺之水解動力學(該水解提供經自我穩定連接子單元)且藉由展現與經由逆邁克爾加成達成之藥物連接子損失有效競爭之水解速率，具有環狀基礎單元之配體藥物結合物組合物中大部分化合物中之連接子單元在適宜測試系統中實質上保留具有相應非環狀基礎單元之配體藥物結合物組合物中大部分化合物內的自我穩定性質。

本文所用之「可忽略地」或「可忽略」係雜質之量低於HPLC分析之量化含量且在存在時其佔其所污染組合物之約0.5 w/w %至約0.1 w/w%。端視上下文，彼等術語亦可意指，在所量測值或結果之間或在用於獲得彼等值之儀器之實驗誤差內未觀察到統計學顯著差異。根據實驗測得之參數值之可忽略差異並不暗示，由該參數表徵之雜質係以可忽略量存在。

本文所用之「主要含有」、「主要具有」及類似術語係指混合物之主組分。在混合物具有兩種組分時，則主組分佔混合物之大於50重量%。對於具有三種或更多種組分之混合物而言，主要組分係以最大量存在於混合物中者且可或可不佔混合物質量之大部分。

本文所用之術語「拉電子基團」係指遠離所鍵結原子以誘導方式及/或經由共振(更佔優勢者，亦即，官能基或原子可經由共振為推電子性，但可在整體上以誘導方式為拉電子性)吸取電子密度之官能基或負電性原子且往往會穩定陰離子或富電子部分。儘管呈衰減形式，但拉電子效應通常以誘導方式傳遞至附接至因拉電子基團(EWG)而變為缺電子性之鍵結原子之其他原子，由此影響較遠程反應性中心之親電性。

實例性拉電子基團包含(但不限於) -C(=O)、-CN、$-NO_2$、$-CX_3$、-X、-C(=O)OR'、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)N(R')R^{op}$、-C(=O)R'、-C(=O)X、$-S(=O)_2R^{op}$、$-S(=O)_2OR'$、$-SO_3H_2$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2N(R')R^{op}$、$-PO_3H_2$、$-P(=O)(OR')(OR^{op})_2$、-NO、$-NH_2$、$-N(R')(R^{op})$、$-N(R^{op})_3^+$及其鹽，其中X係-F-、Br、-Cl或-I，且R^{op}在每次出現時獨立地選自先前針對可選取代基所闡述之基團且在一些態樣中獨立地選自由C_1-C_6烷基及苯基組成之群，且其中R'係氫或選自如在其他處針對可選取代基所闡述之基團之R^{op}且在一些態樣中係C_1-C_{12}烷基或C_1-C_6烷基。實例性EWG亦可包含芳基(例如苯基) (端視取代)及某些雜芳基(例如吡啶)。因此，術語「拉電子基團」亦包含進一步經拉電子基團取代之芳基或雜芳基。通常，拉電子基團係-C(=O)、-CN、$-NO_2$、$-CX_3$及-X，其中X係鹵素。端視取代基，視情況經取代之烷基部分亦可為拉電子基團。在一些態樣中，拉電子基團係葡萄糖醛酸苷單元之取代基，在適宜活體外酶分析中量測時，與不存在作為葡萄糖醛酸苷單元取代基之EWG之相應藥物連接子化合物或結合物相比，該拉電子基團增加了該單元在藥物連接子化合物或配體藥物結合物中之醣苷酶裂解速率。

本文所用之術語「推電子基團」係指以誘導方式及/或經由共振(更佔

優勢者，亦即，官能基或原子可以誘導方式為拉電子性，但可在整體上經由共振為推電子性)增加鍵結原子之電子密度之官能基或正電性原子，且往往會穩定陽離子或缺電子系統。推電子效應通常經由共振傳遞至附接至因推電子基團(EDG)而變為富電子性之鍵結原子之其他原子，由此影響較遠程反應性中心之親核性。實例性推電子基團包含(但不限於) -OH、-OR’、-NH_2、-NHR’及$N(R')_2$，其中每一R’獨立地選自C_1-C_{12}烷基、通常C_1-C_6烷基。端視取代基，芳基、雜芳基或不飽和烷基部分亦可為推電子基團。

本文所用之「部分」意指分子或化合物之指定區段、片段或官能基。化學部分有時指示為嵌入分子、化合物或化學式中或附加於其上之化學實體(亦即取代基或可變基團)。

對於本文中由給定碳原子範圍所闡述之任一取代基或部分而言，指定範圍意指，闡述碳原子之任一個別數量。因此，舉例而言，所提及之「視情況經取代之C_1-C_4烷基」、「視情況經取代之烯基C_2-C_6烯基」具體而言意指，存在如本文所定義之視情況經取代之1、2、3或4碳烷基部分，或存在如本文所定義之視情況經取代之2、3、4、5或6碳烯基或3、4、5、6、7或8碳烯基部分。所有該等數字標號明確意欲揭示所有個別碳原子基團；且由此「視情況經取代之C_1-C_4烷基」包含甲基、乙基、3碳烷基及4碳烷基(包含所有其位置異構體，不論經取代抑或未經取代)。因此，在烷基部分經取代時，數字標號係指未經取代之基本部分且並不意欲包含可存在於基本部分之取代基中之碳原子。對於如本文所定義由給定範圍之碳原子鑑別之酯、碳酸酯、胺基甲酸酯及脲而言，指定範圍包含各別官能基之羰基碳。因此，C_1酯係指甲酸酯且C_2酯係指乙酸酯。

本文所闡述之有機取代基、部分及基團及本文所闡述之任一其他部分通常將排除不穩定部分，該等不穩定部分係可用於製備用於本文所闡述一或多種應用之具有足夠化學穩定性之化合物之瞬時物質的情形除外。具體而言，排除藉由所本文提供定義之操作產生具有五價碳者之取代基、部分或基團。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「烷基」(自身或作為另一術語之一部分)係指甲基或鄰接碳原子(其中之一者係單價)之集合體，其中一或多個碳原子係飽和的(亦即包括一或多個sp^3碳)且以共價方式以正常、二級、三級或環狀配置(亦即以直鏈、具支鏈、環狀配置或其一些組合)連接至一起。在鄰接飽和碳原子呈環狀配置時，該等烷基部分稱為碳環基，如本文所定義。

在提及烷基部分或基團作為烷基取代基時，締合至馬庫西(Markush)結構或另一有機部分之該烷基取代基係甲基或經由烷基取代基之sp^3碳共價附接至該結構或部分之鄰接碳原子鍵。本文所用之烷基取代基由此含有至少一個飽和部分且亦可視情況經環烷基、烯基、炔基芳香族或雜芳香族部分或基團取代。因此，視情況經取代之烷基取代基可另外含有一個、兩個、三個或更多個獨立選擇之雙鍵、三鍵或可經烯基或炔基部分或其一些組合取代以定義不飽和烷基取代基，該不飽和烷基取代基可經包含如本文所闡述之可選取代基之其他部分取代。未經取代之飽和烷基取代基含有飽和碳原子(亦即sp^3碳)且不含sp^2或sp碳原子。

除非另外由上下文指示或暗示，否則術語「烷基」指示飽和、非環狀烴基團，其中烴基團具有指示數量之共價連接之飽和碳原子(舉例而言，「C_1-C_6烷基」或「C1-C6烷基」意指含有1個飽和碳原子(亦即甲基)

或2、3、4、5或6個鄰接、非環狀飽和碳原子之烷基部分或基團且「C_1-C_8烷基」係指具有1個飽和碳原子或2、3、4、5、6、7或8個鄰接飽和、非環狀碳原子之烷基部分或基團)。烷基部分或基團中之飽和碳原子數可有所變化且通常為1-50、1-30或1-20，且更通常為1-8或1-6。通常，烷基係指飽和C_1-C_8烷基部分，或更通常係C_1-C_6或C_1-C_4烷基部分，其中後者有時稱為低碳烷基。在未指示碳原子數時，烷基部分或基團具有1至8個碳原子。

在指定烷基取代基、部分或基團時，其種類包含藉由自母體烷烴(亦即單價)去除氫原子所衍生者且可包含甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(異丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(正丁基)、2-甲基-1-丙基(異丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(第二丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(第三丁基、-$C(CH_3)_3$)、戊基、異戊基、第二戊基及其他直鏈及具支鏈烷基部分。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「伸烷基」(自身或作為另一術語之一部分)係指經取代或未經取代之飽和、具支鏈、環狀或直鏈烴雙基團，其中在所述碳原子數、通常1-10個碳原子中之一或多個碳原子係不飽和的(亦即包括一或多個sp^3碳)，且具有兩個自由基中心(亦即二價，藉由自母體烷烴之相同或兩個不同飽和(亦即sp^3)碳原子去除兩個氫原子所衍生)。伸烷基部分進一步包含如本文所闡述之自其飽和碳之另一者或自烷基之自由基碳去除氫原子以形成雙基團之烷基。通常，伸烷基部分包含(但不限於)藉由自母體烷基部分之飽和碳原子去除氫原子而衍生之二價部分且其例示為亞甲基(-CH_2-)、1,2-伸乙基(-CH_2CH_2-)、1,3-伸丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-伸丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及類似雙基團。通常，伸

烷基係通常僅含有sp^3碳(亦即完全飽和，儘管具有自由基碳原子)之具支鏈或直鏈烴。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「環烷基」(自身或作為另一術語之一部分)係指單環、雙環或三環系統之基團，其中形成環系統之每一原子(亦即骨架原子)係碳原子且其中環狀環系統之每一環中之該等碳原子中之一或多者係飽和的(亦即包括一或多個sp^3碳)。因此，碳環基係飽和碳之環狀配置，但亦可含有不飽和碳原子且由此其碳環可為飽和或部分地不飽和或可與芳香族部分稠合，其中環烷基及芳香族環之稠合點係碳環基部分之毗鄰不飽和碳及芳香族部分之毗鄰芳香族碳。

除非另外指定，否則碳環基可經針對烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基及諸如此類所闡述之部分取代(亦即視情況經取代)或可經另一環烷基部分取代。環烷基部分、基團或取代基包含環丙基、環戊基、環己基、金剛烷基或其他在環狀環系統中僅具有碳原子之環狀部分。

在使用碳環基作為馬庫西基團(Markush group) (亦即取代基)時，碳環基經由涉及碳環基部分之碳環系統之碳(條件係該碳並非芳香族碳)附接至其所締合之馬庫西式或另一有機部分。在包括碳環基取代基之烯烴部分之不飽和碳附接至其所附接之馬庫西式時，碳環基有時稱為環烯基取代基。碳環基取代基中之碳原子數係由其碳環系統之骨架原子之總數量來定義。除非另外指定，否則該數量可有所變化且通常介於3至50、1-30或1-20之間，且更通常為3-8或3-6，舉例而言，C_{3-8}碳環基意指含有3、4、5、6、7或8個碳環碳原子之碳環基取代基、部分或基團且C_{3-6}碳環基意指含有3、4、5或6個碳環碳原子之碳環基取代基、部分或基團。可藉由自母體環烷烴或環烯烴之環原子去除一個氫原子來衍生碳環基。代表性C_{3-}

C_8碳環基包含(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、1,3-環己二烯基、1,4-環己二烯基、環庚基、1,3-環庚二烯基、1,3,5-環庚三烯基、環辛基及環辛二烯基。

因此，碳環基取代基、部分或基團通常在其碳環系統中具有3、4、5、6、7、8個碳原子且可含有外-或內環雙鍵或內環三鍵或二者之組合，其中內環雙鍵或三鍵或二者之組合不會形成4n + 2個電子之環狀結合系統。雙環系統可共用一個(亦即螺環系統)或兩個碳原子且三環系統可共用總共2、3或4個碳原子(通常2或3個)。

除非上下文另外陳述或暗示，否則「碳環基(carbocyclo)」(自身或作為另一術語之一部分)係指如上文所定義之碳環基(carbocyclyl)，其中其環烷基環之另一氫原子經鍵代替(亦即，其係二價)且通常係C_3-C_{10}碳環或C_3-C_8碳環基。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「烯基」(自身或作為另一術語之一部分)係指包括一或多個雙鍵官能基(例如-CH=CH-部分)或1、2、3、4、5或6個或更多個、通常1、2或3個該等官能基之有機部分、取代基或基團，且可經芳基部分或基團(例如苯基)取代(亦即視情況經取代)，或包括連接之正常、二級、三級或環狀碳原子，亦即直鏈、具支鏈、環狀或其任一組合，除非烯基取代基、部分或基團係乙烯基部分(例如-CH=CH_2部分)。具有多個雙鍵之烯基部分、基團或取代基可具有連續(亦即1,3丁二烯基部分)或非連續(具有一或多個插入飽和碳原子)或以其組合形式配置之雙鍵，條件係雙鍵之環狀、鄰接配置不形成4n + 2個電子之環狀結合系統(亦即非芳香族)。

在指定烯基部分、基團或取代基時，其種類包含(舉例而言且並不加

以限制)具有一或多個內雙鍵之本文所闡述視情況經取代之烷基或碳環基、基團部分或取代基中之任一者及藉由自母體烯烴化合物之sp^2碳去除氫原子來所衍生之單價部分。該等單價部分通常包含乙烯基(-CH=CH_2)、烯丙基、1-甲基乙烯基、丁烯基、異丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、環戊烯基、1-甲基-環戊烯基、1-己烯基、3-己烯基、環己烯基及含有至少一個雙鍵官能基之其他直鏈、環狀及具支鏈、全含碳部分。在使用烯基作為馬庫西基團(亦即取代基)時，烯基經由其烯烴官能基之雙鍵碳(亦即sp^2碳)附接至其所締合之馬庫西式或另一有機部分。烯基取代基中之碳原子數係藉由烯烴官能基之sp^2碳原子數(其將該取代基定義為烯基取代基)及附加至該等sp^2碳中之每一者之鄰接非芳香族碳原子的總數量(不包含烯基部分針對其係可變基團之較大部分或馬庫西結構之任一碳原子)來定義。在雙鍵官能基雙鍵結至馬庫西結構時(例如=CH_2)，該數量可有所變化且(除非另外指定)介於1至50之間(例如通常1至30或1至20、更通常1至8或1至6)，或在雙鍵官能基單鍵結至馬庫西結構時(例如-CH=CH_2)，該數量可有所變化且(除非另外指定)介於2至50之間(通常2至30或2至20、更通常2至8或2至6)。舉例而言，C_2-C_8烯基或C2-C8烯基意指含有2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烯基部分，其中至少兩個碳原子係sp^2碳並彼此共軛，且C_2-C_6烯基或C2-C6烯基意指含有2、3、4、5或6個碳原子之烯基部分，其中至少兩個碳原子係sp^2碳且彼此共軛。通常，烯基取代基係兩個sp^2碳彼此共軛之C_2-C_6或C_2-C_4烯基部分。

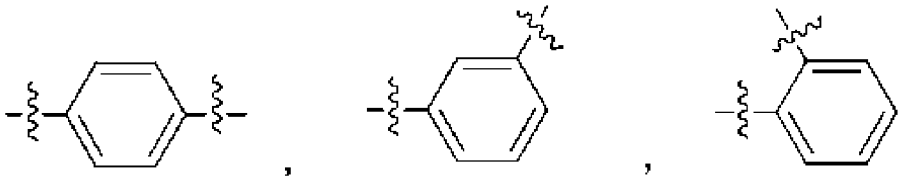
除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「伸烯基」(自身或作為另一術語之一部分)係指如下有機部分、取代基或基團：其如先前針對烯基所闡述包括一或多個雙鍵部分，具有所陳述數量之碳原子(在伸烯基

之雙鍵官能基雙鍵結至較大有機部分時，通常具有1至10個碳原子；或在伸烯基之雙鍵官能基單鍵結至較大有機部分時，具有2至10個碳原子)且具有兩個自由基中心(其係藉由自母體烯烴中之烯烴官能基之相同或兩個不同sp^2碳原子去除兩個氫原子來衍生)。伸烯基部分亦包含如本文所闡述之如下烯基：其中自烯基之雙鍵官能基之相同或不同sp^2碳原子去除氫原子以形成雙基團，或自來自不同雙鍵部分之sp^2碳去除氫原子以提供另一自由基碳。通常，伸烯基部分包含具有-C=C-或-C=C-X^1-C=C-之結構之雙基團，其中X^1不存在或係如本文所定義之伸烷基。伸烯基部分中之碳原子數係藉由其烯烴官能基之sp^2碳原子數(其將該部分定義為伸烯基部分)及附加至其sp^2碳中之每一者之鄰接非芳香族碳原子之總數量(不包含烯基部分作為可變基團存在於其中之較大部分或馬庫西結構之任一碳原子)來定義。該數量可有所變化且(除非另外指定)介於2至50之間、通常2-30或2-20、更通常2至8或2-6。舉例而言，C_2-C_8伸烯基或C2-C8伸烯基意指含有2、3、4、5、6、7或8個碳原子之伸烯基部分，其中至少兩個碳係彼此共軛之sp^2碳，且C_2-C_6伸烯基或C2-C6伸烯基意指含有2、3、4、5或6個碳原子之烯基部分，其中至少兩個碳係彼此共軛之sp^2碳。通常，伸烯基取代基係兩個sp^2碳彼此共軛之C_2-C_6或C_2-C_4伸烯基。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「芳基」(自身或作為另一術語之一部分)係指藉由不含環雜原子且包括1、2、3或4至6個芳香族環、通常1至3個芳香族環之芳香族環系統或稠合環系統定義之有機部分、取代基或基團，其中該等環僅由參與4n + 2個電子(休克爾法則(Hückel rule))、通常6、10或14個電子環狀共軛系統之碳原子(其中之一些可另外參與雜原子之環外共軛(交叉共軛，例如醌))構成。芳基取代

基、部分或基團通常由6個、8個、10個或更多個芳香族碳原子形成。芳基取代基、部分或基團視情況經取代。實例性芳基包含C_6-C_{10}芳基，例如苯基及萘基及菲基。因中性芳基部分中之芳香性需要偶數個電子，故應理解，關於該部分之給定範圍不涵蓋具有奇數個芳香族碳之物質。在使用芳基作為馬庫西基團(亦即取代基)時，芳基經由芳基之芳香族碳附接至其所締合之馬庫西式或另一有機部分。端視結構，芳基可為單基團(亦即單價)或雙基團(亦即如本文所闡述之二價伸芳基)。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「伸芳基」或「伸雜芳基」(自身或作為另一術語之一部分)係在較大部分內形成兩個共價鍵(亦即，其係二價)之芳香族雙基團部分，該兩個共價鍵可呈鄰位、間位或對位構形或伸芳基及伸雜芳基包含藉由自如本文所定義之母體芳基部分或基團去除氫原子所形成之二價物質。伸雜芳基另外包含雜原子代替母體伸芳基之一或多個但非所有芳香族碳原子者。實例性伸芳基包含(但不限於)苯基-1,2-烯、苯基-1,3-烯及苯基-1,4-烯，如下列結構中所展示：



本文所用之術語「芳基烷基」或「雜芳基烷基」(自身或作為另一術語之一部分)係指鍵結至烷基部分之芳基或雜芳基部分，亦即(芳基)-烷基-，其中烷基及芳基係如上文所闡述，例如C_6H_5-CH_2-、C_6H_5-$CH(CH_3)CH_2$-或C_6H_5-CH_2-$CH(CH_2CH_2CH_3)$-。在使用(雜)芳基烷基作為馬庫西基團(亦即取代基)時，(雜)芳基烷基之烷基部分經由烷基部分之sp^3碳附接至其所締合之馬庫西式。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「烷基芳基」或

「烷基雜芳基」(自身或作為另一術語之一部分)係指鍵結至芳基或雜芳基部分之烷基部分，亦即-(雜)芳基-烷基，其中(雜)芳基及烷基係如上文所闡述，例如-C_6H_4-CH_3或-C_6H_4-$CH_2CH(CH_3)$。在使用烷基(雜)芳基作為馬庫西基團(亦即取代基)時，烷基(雜)芳基之(雜)芳基部分經由芳基或雜芳基部分之sp^2碳附接至其所締合之馬庫西式。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「雜環基」(自身或作為另一術語之一部分)係指碳環系統內之一或多個、但非所有骨架碳原子以及其所附接氫原子由獨立選擇之雜原子(在允許時視情況經取代，包含N/NH、O、S、Se、B、Si、P)代替之碳環基，其中兩個或更多個雜原子可彼此毗鄰或由同一環系統內之一或多個碳原子、通常由1至3個原子間隔。彼等雜原子通常包含N、O或S且進一步包含視情況經取代之NH。雜環基通常在雜環系統中含有總共1至10個雜原子，條件係並非雜環系統中之任一環之所有骨架原子皆係雜原子，其中環中之每一雜原子在允許時視情況經取代且獨立地選自由O、S及N/NH組成之群，條件係任一環不含兩個毗鄰O或S原子。實例性雜環基及雜芳基(其定義於下文中且與雜環基一起統稱為雜環)提供於以下文獻中：Paquette, Leo A.；「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968)、尤其第1、3、4、6、7及9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950至今)、尤其第13、14、16、19及28卷；及*J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82:5545-5473、尤其5566-5573)。

在使用雜環基作為馬庫西基團(亦即取代基)時，雜環基之飽和或不飽和雜環系統經由該雜環之碳或雜原子附接至其所締合之馬庫西式或較大部

分，其中該附接並不產生該碳或雜原子之不穩定或不允許形式氧化態。該背景中之雜環基係將其定義為雜環基之雜環環系統係非芳香族之單價部分，但可與碳環、芳基或雜芳基環稠合且包含苯基-(亦即苯并)稠合之雜環烷基部分。

通常，雜環基係環烷基環之1、2或3個碳以及其附接氫經選自由氮(N/NH，視情況經取代)、氧及硫組成之群之雜原子代替之碳環基，且係C_3-C_{24}雜環烷基、更通常C_3-C_{12}或 C_5-C_{12}雜環烷基，其中下標指示雜環基之雜環環系統之骨架原子(包含其碳原子及雜原子)之總數量。非限制性雜環基可含有0至2個N原子、0至2個O原子或0至1個S原子或其一些組合，條件係該等雜原子中之至少一者存在於可經一或兩個側氧基(=O)部分取代(如在吡咯啶-2-酮中)之環狀環系統中。更通常而言，雜環烷基包含吡咯啶基、六氫吡啶基、嗎啉基及六氫吡嗪基。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「雜芳基」(自身或作為另一術語之一部分)係指芳基之芳香族環之一或多個但非所有芳香族碳由雜原子代替之如本文所定義的芳基部分、基團或取代基。雜芳基通常在雜芳基環系統之環中含有總共一至四個雜原子，條件係雜芳基中之任一環系統之骨架原子並非皆為雜原子，其在允許時視情況經取代，且具有0-3個N原子、1-3個N原子或0-3個N原子與通常0-1個O原子及/或0-1個S原子，條件係存在至少一個雜原子。雜芳基可為單環、雙環或多環。單環雜芳基包含C_5-C_{24}雜芳基、通常C_5-C_{12}或C_5-C_6雜芳基，其中下標指示雜芳基之芳香族環系統之骨架原子(包含其碳原子及雜原子)之總數量。在一些態樣中，雜芳基係母體芳基部分之芳香族環之1、2或3個碳原子及其所附接氫原子由雜原子(其在允許時視情況經取代，包含N/NH、O及S)代替之

芳基部分，條件係芳基部分中之任一芳香族環系統之骨架原子並非皆由雜原子代替及更通常由氧(-O-)、硫(-S-)、氮(=N-)或-NR-代替，其中R係-H、保護基團或C_1-C_{20}烷基、C_6-C_{24}芳基或經另一有機部分以保留環狀共軛系統之方式發生氮取代，其中氮、硫或氧雜原子經由與環系統中之毗鄰原子進行π鍵結或經由雜原子上電子之孤對來參與共軛系統。在其他態樣中，雜芳基係芳香族化之如本文所定義之雜環基。

通常，雜芳基係在一些態樣中具有5員或6員雜芳香族環系統之單環。5員雜芳基係在雜芳香族環系統內含有1至4個芳香族碳原子及所需數量之芳香族雜原子之單環C_5-雜芳基。6員雜芳基係在雜芳香族環系統內含有1至5個芳香族碳原子及所需數量之芳香族雜原子之單環C_6雜芳基。5員雜芳基具有4、3、2或1個芳香族雜原子，且6員雜芳基包含具有5、4、3、2或1個芳香族雜原子之雜芳基。C_5-雜芳基係藉由在允許時自芳香族碳去除氫原子或自芳香族雜原子去除電子自母體雜環化合物(包含吡咯、呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、吡唑、三唑及四唑)所衍生之單價部分。6員C_6雜芳基例示為藉由在允許時自芳香族碳去除氫原子或自芳香族雜原子去除電子自母體雜環化合物(包含吡啶、噠嗪、嘧啶及三嗪)所衍生之單價部分。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「5員氮雜芳基」(自身或作為另一術語之一部分)係指在芳香族環系統中含有至少一個氮原子之單價5員雜芳香族部分且通常係單環雜芳基或稠合至芳基或另一雜芳基環系統，其中5員雜芳香族部分可含有一或多個其他獨立選擇之雜原子(例如N/NH、O或S)。實例性5員雜芳基包含噻唑、咪唑、噁唑及三唑且通常係噻唑或噁唑、更通常噻唑。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「雜環基(heterocyclo)」(自身或作為另一術語之一部分)係指如上文所定義在允許時來自不同碳原子之氫原子或電子或來自氮環原子(若存在)之電子經鍵代替(亦即，其係二價)之雜環基(heterocyclyl)部分、基團或取代基。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「伸雜芳基」(自身或作為另一術語之一部分)係指如上文所定義在允許時來自不同芳香族碳原子之氫原子或電子或來自芳香族氮環原子(若存在)之電子經鍵代替(亦即，其係二價)之雜芳基部分、基團或取代基。「5員氮伸雜芳基」係二價且其結構與如上文所闡述之5員氮雜芳基類似相關。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「雜烷基」(自身或與另一術語組合)係指完全飽和或含有1至3個不飽和度、由1至20個碳原子及1至10、較佳地1至5個選自由O、N、Si及S (通常O、N及S)組成之群之雜原子組成之視情況經取代之直鏈或具支鏈鏈烴，且其中每一氮及硫原子視情況分別氧化成N-氧化物或亞碸，或其中一個氮原子視情況經四級銨化。雜原子O、N、S及/或Si可置於雜烷基之任一內部位置或置於烷基附接至其所締合分子之其餘部分之位置。非限制性實例包含$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$、$-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-O-CH_3$及$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$。最多兩個雜原子可係連續的，例如$-CH_2-NH-OCH_3$及$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。在一些態樣中，雜烷基完全飽和。除非另外或由上下文指示，否則雜烷基通常係藉由其鄰接雜原子及非芳香族碳原子之數量來表示。因此，$-CH_2-CH_2-O-CH_3$及$-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$皆係C_4-雜烷基且-

CH_2-CH=N-O-CH_3及-CH=CH-N(CH_3)-CH_3皆係C_5雜烷基。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「伸雜烷基」(自身或與另一術語組合意指藉由自母體雜烷基去除氫原子或電子而衍生自雜烷基(如上文所論述)之二價基團且例示為-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-及-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-。對於伸雜烷基而言，雜原子可位於鏈內部或可佔據一個或兩個鏈末端。在伸雜烷基係連接子單元之組分時，除非由上下文指示或暗示，否則該組分在連接子單元內之兩種定向皆允許。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「胺基烷基」(自身或與另一術語組合)係指具有鍵結至如上文所定義伸烷基部分之一個自由基末端之鹼性氮之部分、基團或取代基，該鍵結可提供鹼性氮未經進一步取代之一級胺，或提供鹼性胺分別經一或兩個烷基部分進一步取代之二級或三級胺，如上文所闡述，在一些態樣中，兩個部分與其所附接之氮一起定義含有鹼性氮作為骨架原子之C_3-C_8雜環基、通常C_3-C_6雜環基。在使用胺基烷基作為馬庫西基團(亦即取代基)時，胺基烷基之伸烷基部分經由該部分之sp^3碳(亦即上文所提及之伸烷基之另一自由基末端)附接至其所締合之馬庫西式。在一些態樣中，在作為自我穩定連接子單元(L_{SS})或經自我穩定連接子單元(L_S)之一部分時，胺基烷基係實例性非環狀基礎單元。胺基烷基通常係由其伸烷基部分之鄰接碳原子數來表示。因此，C_1胺基烷基包含-CH_2NH_2、-CH_2NHCH_3及-$CH_2N(CH_3)_2$且C_2胺基烷基包含-$CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2NHCH_3$及-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

「視情況經取代之烷基」、「視情況經取代之烯基」、「視情況經取代之炔基」、「視情況經取代之烷基芳基」、「視情況經取代之芳基烷基」、「視情況經取代之雜環」、「視情況經取代之芳基」、「視情況經

取代之雜芳基」、「視情況經取代之烷基雜芳基」、「視情況經取代之雜芳基烷基」及類似術語係指如本文所定義或揭示之如下烷基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳基烷基或其他取代基、部分或基團：其中該取代基、部分或基團之氫原子視情況經不同部分或基團代替，或其中包括該等取代基、部分或基團中之一者之脂環族碳鏈因使用不同部分或基團代替該鏈之碳原子而中斷。在一些態樣中，烯烴官能基代替烷基取代基之兩個鄰接sp3碳原子，條件係烷基部分之自由基碳不被代替，從而視情況經取代之烷基係不飽和烷基取代基。

代替前述取代基、部分或基團中之任一者中之氫之可選取代基獨立地選自由以下組成之群：芳基、雜芳基、羥基、烷氧基、芳基氧基、氰基、鹵素、硝基、氟烷氧基及胺基(包含單-、二-及三取代胺基)及其經保護衍生物，或係選自由以下組成之群：-X、-OR’、-SR’、-NH_2、-N(R’)(R^{op})、-N(R^{op})$_3$、=NR^{op}、-CX_3、-CN、-NO_2、-NR’C(=O)H、-NR’C(=O)R^{op}、-NR^{op}C(=O)R^{op}、-C(=O)R’、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(R’)R^{op}、-S(=O)$_2$$R^{op}$、-S(=O)$_2$$NH_2$、-S(=O)$_2$N(R’)$R^{op}$、-S(=O)$_2$$NH_2$、-S(=O)$_2$N(R’)$R^{op}$、-S(=O)$_2$OR’、-S(=O)$R^{op}$、-OP(=O)(OR’)(O$R^{op}$)、-OP(OH)$_3$、-P(=O)(OR’)(O$R^{op}$)、-$PO_3H_2$、-C(=O)R’、-C(=S)$R^{op}$、-$CO_2$R’、-C(=S)O$R^{op}$、-C(=O)SR’、-C(=S)SR’、-C(=S)NH_2、-C(=S)N(R’)(R^{op})$_2$、-C(=NR’)NH_2、-C(=NR’)N(R’)R^{op}及其鹽，其中每一X獨立地選自由以下組成之群：鹵素：-F、-Cl、-Br及-I；且其中每一R^{op}獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_{20}烷基、C_2-C_{20}烯基、C_2-C_{20}炔基、C_6-C_{24}芳基、C_3-C_{24}雜環基(包含C_5-C_{24}雜芳基)、保護基團及前藥部分或兩個R^{op}與其所附接之雜原子一起定義雜環基；且R’係氫或

R^{op}，其中R^{op}係選自由以下組成之群：C_1-C_{20}烷基、C_6-C_{24}芳基、C_3-C_{24}雜環基(包含C_5-C_{24}雜芳基)及保護基團。

通常，可選取代基係選自由以下組成之群：-X、-OH、-OR^{op}、-SH、-SR^{op}、-NH_2、-NH(R^{op})、-NR'(R^{op})$_2$、-N(R^{op})$_3$、=NH、=NR^{op}、-CX_3、-CN、-NO_2、-NR'C(=O)H、NR'C(=O)R^{op}、-CO_2H、-C(=O)H、-C(=O)R^{op}、-C(=O)NH_2、-C(=O)NR'R^{op}、-S(=O)$_2R^{op}$、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$N(R')R^{op}、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$N(R')(R^{op})、-S(=O)$_2$OR'、-S(=O)R^{op}、-C(=S)R^{op}、-C(=S)NH_2、-C(=S)N(R')R^{op}、-C(=NR')N(R^{op})$_2$及其鹽，其中每一X獨立地選自由-F及-Cl組成之群，R^{op}通常選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_{10}雜環基(包含C_5-C_{10}雜芳基)及保護基團；且R'獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_{10}雜環基(包含C_5-C_{10}雜芳基)及保護基團(獨立地選自R^{op})。更通常而言，取代基係選自由以下組成之群：-X、-R^{op}、-OH、-OR^{op}、-NH_2、-NH(R^{op})、-N(R^{op})$_2$、-N(R^{op})$_3$、-CX_3、-NO_2、-NHC(=O)H、-NHC(=O)R^{op}、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHR^{op}、-C(=O)N(R^{op})$_2$、-CO_2H、-CO_2R^{op}、-C(=O)H、-C(=O)R^{op}、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(R^{op})、-C(=O)N(R^{op})$_2$、-C(=NR')NH_2、-C(=NR')NH(R^{op})、-C(=NR')N(R^{op})$_2$、保護基團及其鹽，其中每一X係-F，R^{op}獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、C_5-C_{10}雜芳基及保護基團；且R'係選自由以下組成之群：氫、C_1-C_6烷基及保護基團(獨立地選自R^{op})。

在一些態樣中，烷基取代基係選自由以下組成之群：-NH_2、-NH(R^{op})、-N(R^{op})$_2$、-N(R^{op})$_3$、-C(=N$R^{'}$)NH_2、-C(=N$R^{'}$)NH(R^{op})及-C(=N$R^{'}$)N(R^{op})$_2$，其中R'及R^{op}係如針對上文之R'或R^{op}基團中之任一者所

定義。在一些該態樣中，R’及/或R^{op}取代基提供基礎單元(BU) (亦即BU之鹼性官能基)，如在R^{op}獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群時。如上文所闡述之伸烷基、碳環基、碳環基、伸芳基、雜烷基、伸雜烷基、雜環基、雜環、雜芳基及伸雜芳基亦可類似地經取代。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「視情況經取代之雜原子」係指官能基或其他有機部分內之雜原子(其中雜原子並不進一步經取代)及/或係指官能基或其他有機部分內之-NH- (其中氫得以保留或由適宜地保留氮原子上之弧對電子之局部化之取代基代替)。因此，該等取代基包含視情況經取代之烷基、芳基烷基及雜芳基烷基，且可進一步包含視情況經取代之烯基、炔基、芳基、烷基芳基及芳基雜烷基，該等術語係如本文所定義，但其納入取決於氮弧對電子在該等取代基中之離域量，且在一些態樣中排除含羰基取代基(其中該取代基之羰基官能基鍵結至氮原子)。在一些態樣中，在PAB或PAB型部分之可變基團J’ (如由本發明實施例所闡述)係視情況經取代之-NH-時，如此取代之氮原子在裂解連接子單元以釋放J’從而自消PAB或PAB型部分時適宜地保留其氮弧對電子之局部化。在其他態樣中，在葡萄糖醛酸苷單元中W’與Y之間之醣苷鍵之可變基團E’ (如由本發明實施例所闡述)係視情況經取代之-NH-部分時，如此取代之氮原子在其參與Y與W間之醣苷鍵以提供與該鍵之自發性水解有效競爭之醣苷酶識別位點時適宜地保留其氮弧對電子的局部化。

通常，提供雜烷基或伸雜烷基之代替非環狀碳鏈中之碳之可選取代基係選自由以下組成之群：-O-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、$S(=O)_2$NH-、-$NHS(=O)_2$-、-OC(=O)NH-及-NHC(=O)O。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「O連接之部分」、「O連接之取代基」及類似術語係指直接經由基團或取代基之氧原子附接至一定部分之基團或取代基。O連接之基團可包含諸如以下等單價基團：-OH、乙醯氧基(亦即-OC(=O)CH_3)、醯基氧基(亦即-OC(=O)R^b，其中R^b係-H、視情況經取代之C_1-C_{20}烷基、視情況經取代之C_3-C_{20}環烷基、視情況經取代之C_3-C_{20}烯基、視情況經取代之C_2-C_{20}炔基、視情況經取代之C_6-C_{24}芳基、視情況經取代之C_5-C_{24}雜芳基或視情況經取代之C_3-C_{24}雜環)，且進一步包含諸如以下等單價基團：C_1-C_{20}烷基氧基(亦稱為C_1-C_{20}脂肪族醚，其視情況經取代，其中烷基部分係飽和或不飽和的)及其他醚(包含C_6-C_{24}芳基氧基(芳基-O-)、苯氧基(Ph-O-)、C_5-C_{20}雜芳基氧基(雜芳基-O-)，其視情況經取代)及式R_3SiO-之矽基氧基(其中每一R獨立地係C_1-C_{20}烷基或C_6-C_{24}芳基，且視情況經取代)及-OR^{PR} (其中R^{PR}係如先前所定義之保護基團)，或O連接之基團可為二價，亦即=O或-X-$(CH_2)_n$-Y-，其中X及Y獨立地係S及O且下標n為2至3以與X及Y所附接之碳形成螺環系統。

通常，O連接之取代基係選自由以下組成之群之單價部分：-OH、-OC(=O)CH_3、-OC(=O)R^b、C_1-C_6飽和烷基醚及C_3-C_6不飽和醚，其中R^a係C_1-C_6飽和烷基或C_3-C_6不飽和烷基或C_2-C_6烯基，或係選自排除-OH之基團。其他實例性O連接之取代基係藉由如本文所揭示之胺基甲酸酯、醚及碳酸酯之定義來提供，其中胺基甲酸酯、醚及碳酸酯官能基之單價氧原子鍵結至其所締合之馬庫西結構或較大有機部分。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「鹵素」係指氟、氯、溴或碘且通常係-F或-Cl。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「保護基團」係指防止或實質上減小其所連接之原子或官能基參與不期望反應之能力之部分。用於原子或官能基之典型保護基團係在Greene (1999), 「Protective groups in organic synthesis，第3版」，Wiley Interscience中給出。用於雜原子(例如氧、硫及氮)之保護基團有時用於最小化或避免其與親電性化合物之不期望反應。另外，使用保護基團減小或消除未保護雜原子之親核性及/或鹼性。經保護氧之非限制性實例由-OR^{PR}給出，其中R^{PR}係用於羥基之保護基團，其中通常將羥基保護為酯(例如乙酸酯、丙酸酯或苯甲酸酯)。用於羥基之其他保護基團可避免干擾有機金屬試劑或其他高度鹼性試劑之親核性，其中通常將羥基保護為醚，包含烷基或雜環烷基醚(例如甲基或四氫吡喃基醚)、烷氧基甲基醚(例如甲氧基甲基或乙氧基甲基醚)、視情況經取代之芳基醚及矽基醚(例如三甲基矽基(TMS)、三乙基矽基(TES)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)、第三丁基二甲基矽基(TBS/TBDMS)、三異丙基矽基(TIPS)及[2-(三甲基矽基)乙氧基]-甲基矽基(SEM))。氮保護基團包含用於一級或二級胺者，如在-NHR^{PR}或-$N(R^{PR})_2$-中，其中至少一個R^{PR}係氮原子保護基團或兩個R^{PR}一起定義保護基團。

保護基團在其能夠在實現分子中之期望化學轉變所需之反應條件下及在視需要純化新形成分子期間防止或實質上避免不期望副反應或保護基團之過早損失時具有適宜保護性，且可在不會不利地影響新形成分子之結構或立體化學完整性之條件下去除。舉例而言且並不加以限制，適宜保護基團可包含先前針對保護性官能基所闡述者。在一些態樣中，適宜保護基團通常係用於肽偶合反應中之保護基團。舉例而言，用於氮之適宜保護基

團係酸不穩定胺基甲酸酯保護基團，例如第三丁基氧基羰基(BOC)。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「酯」係指含有-C(=O)-O-結構(亦即酯官能基)之取代基、部分或基團，其中該結構之碳原子並不直接連結至另一雜原子且直接連結至-H或有機部分之另一碳原子，且單價氧原子附接至同一有機部分以提供內酯或附接至一定其他有機部分。通常，酯包括含有1至50個碳原子、通常1至20個碳原子或更通常1至8個碳原子及0至10個獨立選擇之雜原子(例如O、S、N、P、Si，但通常係O、S及N，通常0至2個)之有機部分或由其組成，其中該等有機部分係經由-C(=O)-O-結構(亦即經由酯官能基)鍵結。在酯係具有馬庫西結構之取代基或可變基團時，該取代基經由酯官能基之單價氧原子鍵結至其所締合之結構。在該等情況下，附接至酯官能基之羰基碳之有機部分包括本文所闡述之任一有機基團，例如C_1-C_{20}烷基、C_2-C_{20}烯基、C_2-C_{20}炔基、C_6-C_{24}芳基、C_5-C_{24}雜芳基、C_3-C_{24}雜環基或該等基團中之任一者之經取代衍生物(例如包括1、2、3、4或更多個取代基，其中如本文針對可選取代基所定義之每一取代基獨立選擇)。實例性酯包含(舉例而言且並不加以限制)乙酸酯、丙酸酯、異丙酸酯、異丁酸酯、丁酸酯、戊酸酯、異戊酸酯、己酸酯(caproate)、異己酸酯、己酸酯(hexanoate)、庚酸酯、辛酸酯、苯基乙酸酯或苯甲酸酯或具有-OC(=O)R^b之結構(其中R^b係醯基氧基O連接之取代基所定義且通常選自由以下組成之群：甲基、乙基、丙基、異丙基、3-甲基-丙-1-基、3,3-二甲基-丙-1-基及乙烯基)。如本文所揭示之酯取代基係實例性單價O連接之取代基。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之"醚"係指包括1、2、3、4或更多個不鍵結至羰基部分之-O-（亦即氧基)部分(通常1或2個)之有

機部分、基團或取代基，其中並無兩個-O-部分彼此直接毗鄰(亦即直接附接)。通常，醚結構包括式-O-有機部分或由其組成，其中有機部分係如針對鍵結至酯官能基之有機部分所闡述。更通常而言，醚部分、基團或取代基具有式-O-有機部分，其中有機部分係如本文針對視情況經取代之烷基所闡述。在使用醚作為馬庫西基團(亦即醚取代基)時，醚官能基之氧附接至其所締合之馬庫西式。在使用醚作為馬庫西基團中之取代基時，其有時稱為「烷氧基」，其係實例性O連接之取代基。C_1-C_{20}烷氧基包含C_1-C_4醚取代基，例如(且不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基及烯丙基氧基(亦即-$OCH_2CH=CH_2$)。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「醯胺」或「羧醯胺」係指含有R-C(=O)N(R^c)-或-C(=O)N(R^c)$_2$結構(亦即分別係醯胺或羧醯胺官能基)之部分，其中並無其他雜原子直接附接至該結構之羰基碳且其中R^c獨立地選自氫、保護基團或有機部分(其中係有機部分如本文針對鍵結至酯官能基之有機部分所闡述且通常係視情況經取代之C_1-C_{20}烷基)。通常，獨立地選自R^c之氫或有機部分鍵結至羧醯胺或醯胺官能基，其中該有機部分亦係如本文針對鍵結至酯官能基之有機部分所闡述。在鍵結至有機部分時，所得結構係由有機部分-C(=O)N(R^c)$_2$或R^c-C(=O)N(R^c)-有機部分代表。在將醯胺列舉為馬庫西結構之可變基團時，醯胺氮鍵結至該結構。對於甲醯胺取代基而言，醯胺官能基之羰基碳鍵結至馬庫西結構。通常藉由使醯鹵(例如醯氯)與含有一級或二級胺之分子縮合來製備醯胺及羧醯胺。或者，使用肽合成技術中所熟知之醯胺偶合反應，其通常經由含羧酸分子之活化酯進行。經由肽偶合方法進行之醯胺鍵之實例性製備提供於以下文獻中：Benoiton (2006)「Chemistry of peptide

synthesis」, CRC Press, Bodansky (1988)「Peptide synthesis: A practical textbook」Springer-Verlag；Frinkin, M.等人，「Peptide Synthesis」*Ann. Rev. Biochem.*(1974) 43: 419-443。用於製備活化羧酸之試劑提供於Han等人，「Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis」*Tet.* (2004) 60: 2447-2476中。

本文所用之「碳酸酯」意指含有-O-C(=O)-O-結構(亦即碳酸酯官能基)之取代基、部分或基團。通常，本文所用之碳酸酯基團包括如下有機部分或由其組成：其中有機部分係如本文針對鍵結至酯官能基之有機部分所闡述經由-O-C(=O)-O-結構進行鍵結，例如有機部分-O-C(=O)-O-。在使用碳酸酯作為馬庫西基團(亦即取代基)時，碳酸酯官能基之一個單價氧原子附接至其所締合之馬庫西式，且另一單價氧原子鍵結至如先前針對鍵結至酯官能基之有機部分所闡述之有機部分之碳原子。在該等情況下，碳酸酯係實例性O連接之取代基。

本文所用之「胺基甲酸酯(carbamate或urethane)」意指含有由-O-C(=O)N(R^c)-(亦即胺基甲酸酯官能基)或-O-C(=O)N(R^c)$_2$、-O-C(=O)NH(視情況經取代之烷基)或-O-C(=O)N(視情況經取代之烷基)$_2$(亦即實例性胺基甲酸酯取代基)代表之結構之取代基、部分或基團，其中R^c及視情況經取代之烷基係獨立選擇，其中獨立選擇之R^c係氫、保護基團或有機部分，其中有機部分係如本文針對鍵結至酯官能基之有機部分所闡述且通常係視情況經取代之烷基。通常，本文所用之胺基甲酸酯基團包括獨立地選自R^c之有機部分或由其組成，其中該有機部分係如本文針對鍵結至酯官能基之有機部分所闡述經由-O-C(=O)-N(R^c)-結構進行鍵結，其中所得結構具有有機部分-O-C(=O)-N(R^c)-或-O-C(=O)-N(R^c)-有機部分之式。

在使用胺基甲酸酯作為馬庫西基團(亦即取代基)時，胺基甲酸酯官能基之單價氧(O連接)或氮(N連接)附接至其所締合之馬庫西式。胺基甲酸酯取代基之鍵聯明確陳述(N-或O連接)或暗示於提及此取代基之背景中。本文所闡述之O連接之胺基甲酸酯係實例性單價O連接之取代基。在一些態樣中，胺基甲酸酯官能基使藥物單元與自消性間隔體單元之PAB或PAB型自消性部分互連，且藉由在自消第一間隔體單元後發生自發性分解以釋放CO_2及D (作為藥物化合物)而用作第二自消性間隔體單元。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「抗體」係以最廣泛意義使用且具體而言涵蓋完整單株抗體、多珠抗體、單特異性抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及展現期望生物活性之抗體片段(條件係抗體片段具有所需數量之用於共價附接至所需數量之藥物-連接子部分之位點)。抗體之自然形式係四聚體且係由免疫球蛋白鏈之兩個相同對組成，每一對具有一條輕鏈及一條重鏈。在每一對中，輕鏈及重鏈可變區(VL及VH)一起主要負責結合至抗原。輕鏈及重鏈可變結構域係由間雜有三個超變區(亦稱為「互補決定區」或「CDR」之框架區組成。恆定區可由免疫系統識別且與其相互作用(例如參見Janeway等人，(2001), 「Immunol. Biology，第5版」，Garland Publishing, New York)。抗體可為任一類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)、種類(例如IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及IgA_2)或亞類。抗體可源自任何適宜物種。在一些實施例中，抗體係人類或鼠類起源。抗體可為(例如)人類、人類化或嵌合抗體。抗體或其抗體片段係作為配體單元納入本發明LDC中之實例性靶向劑且在該等情況下有時稱為抗體配體單元。

在一些態樣中，抗體選擇性且特異性結合至過度增殖性或過度刺激

性哺乳動物細胞(亦即異常細胞)上之表位，其中與正常細胞相比該表位由異常細胞優先顯示或更為異常細胞所特有，或與未局部化至異常細胞之正常細胞相比由異常細胞附近之正常細胞優先顯示或更為其所特有。在該等態樣中，哺乳動物細胞通常係人類細胞。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「單株抗體」係指自實質上同源抗體之群體獲得之抗體，亦即，除可少量存在之可能天然突變或醣基化模式之差異外，構成該群體之個別抗體均相同。單株抗體(mAb)具有高度特異性，其針對單一抗原位點。修飾詞「單株」指示抗體之特徵在於自實質上同源之抗體群體獲得，且不應解釋為需要藉由任一特定方法來產生該抗體。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「抗體片段」係指完整抗體中包括完整抗體之抗原結合位點或可變區且仍能夠結合至完整抗體之同族抗原之一部分。抗體片段之實例包含Fab、Fab'、$F(ab')_2$及Fv片段、二價抗體、三價片段、四價片段、線性抗體、單鏈抗體分子、scFv、scFv-Fc、自抗體片段形成之多特異性抗體片段、藉由Fab表現庫產生之片段或免疫特異性結合至靶抗原(例如癌細胞抗原、免疫細胞抗原、病毒抗原或微生物抗原)之上文任一表位結合片段。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「細胞毒性活性」係指藥物、配體-藥物結合物或配體-藥物結合物之細胞內代謝物之細胞殺死效應。細胞毒性活性可表示為IC_{50}值，其係一半細胞存活之每單位體積之濃度(莫耳或質量)。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「細胞生長抑制活性」係指藥物、配體-藥物結合物或配體-藥物結合物之細胞內代謝物之抗

增殖效應，其並不依賴於細胞殺死，但該效應係源於抑制過度增殖性細胞、過度刺激性免疫細胞或其他異常或不期望細胞之細胞分裂。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「特異性結合(specific binding及specifically binds)」係指，抗體、其片段或LDC中作為靶向部分之抗體配體單元能夠以高度選擇性方式與其相應靶向抗原結合且不與多種其他抗原結合。通常，抗體或其片段以至少約1×10^{-7} M及較佳地10^{-8} M至10^{-9} M、10^{-10} M、10^{-11} M或10^{-12} M之親和力結合其靶向抗原，且以大於其結合至除密切相關抗原外之非特異性抗原(例如BSA、酪蛋白)之親和力至少兩倍之親和力結合至預定抗原，其中在作為抗體配體單元納入配體藥物結合物中時該等親和力得以實質上保留。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「配體-藥物結合物」或「LDC」係指包括來自靶向劑之配體單元及藥物單元(D) (其納入生物活性化合物或其衍生物且包含納入三級胺藥物之結構之四級銨化藥物單元(D^+)) (彼此經由連接子單元鍵結)的構築體，其中LDC之靶向配體單元選擇性結合至其同族靶向部分。在一些情況下，術語LDC係複數個個別LDC化合物(亦即組合物)，該等個別LDC化合物之不同之處主要在於鍵結至每一配體單元之D (或D^+)單元之數量或D (或D^+)單元結合於配體單元上之位置。在其他情況下，術語LDC適用於組合物之個別成員。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「靶向部分」、「靶向劑」或類似術語經納入作為LDC中之配體單元之部分，該配體單元選擇性結合至通常存在於過度增殖性細胞、過度刺激性免疫細胞或其他異常或不期望細胞上、位於其內或其附近之靶向部分(與存在於正常細胞上、其內或其附近(其中通常不存在該等異常或不期望細胞)之其他部分相

比)。有時，靶向部分以較大豐度存在於異常細胞上、其內或其附近(與正常細胞或通常不存在異常細胞之正常細胞環境相比)。在一些情況下，靶向劑係特異性結合至異常細胞之特徵性可及抗原或發現該等細胞之周圍環境之特定可及抗原之抗體。在其他情況下，靶向劑係特異性結合至異常細胞或其他不期望細胞之特徵性或較大豐度可及受體或發現異常細胞之周圍環境細胞之特定可及受體的受體配體。通常，靶向劑係如本文所定義選擇性結合至異常或不期望哺乳動物細胞之靶向部分、更通常異常或不期望人類細胞之靶向部分之抗體。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「靶細胞」、「靶向細胞」或類似術語係LDC經設計以發生相互作用以抑制預期細胞之增殖或其他不期望活性之預期細胞(亦即異常細胞或其他不期望細胞)。在一些情況下，靶向細胞係過度增殖性細胞或過度活化性免疫細胞，其係實例性異常細胞。通常，彼等異常細胞係哺乳動物細胞且更通常係人類細胞。在其他情況下，靶向細胞位於異常或不期望細胞附近內，從而附近細胞上之LDC之作用對異常或不期望細胞具有預期效應。舉例而言，附近細胞可為腫瘤之異常血管系統之特徵性上皮細胞。藉由LDC靶向彼等血管細胞將對該等細胞具有細胞毒性或細胞生長抑制效應，此抑制至腫瘤異常細胞之營養遞送以間接地對附近異常細胞具有細胞毒性或細胞生長抑制效應，及/或該靶向藉由將生物活性化合物或衍生物釋放於該等細胞附近而對附近異常細胞具有直接細胞毒性或細胞生長抑制效應。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「靶向部分」係由靶向劑或配體-藥物結合物中納入靶向劑之配體單元優先識別之部分(亦即由配體單元選擇性結合)且存在於靶向細胞上、其內或其附近。有時，

靶向部分係易於由抗體選擇性結合之抗原，抗體係納入LDC中作為抗體配體單元之實例性靶向劑。在彼等情況下，此一抗原係存在於異常細胞或其他不期望細胞上之細胞表面蛋白，或存在於發現異常或不期望細胞之周圍環境之特定細胞(例如腫瘤中之過度增殖性細胞之環境之特徵性血管細胞)上。更通常而言，抗原係異常細胞或其他不期望細胞中能夠在與同族靶向部分結合後內化之細胞表面蛋白，其中該部分係由配體藥物結合物之配體單元提供。在其他情況下，靶向部分係細胞外可及細胞膜受體之配體靶向部分，該受體可在結合由納入該配體之配體藥物結合物之配體單元提供之同族靶向部分後發生內化，或能夠被動或促進性傳輸靶向細胞表面受體之LDC。在一些態樣中，靶向部分存在於異常哺乳動物細胞或該等異常之細胞環境之特徵性哺乳動物細胞上。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「抗原」係能夠選擇性結合至未結合抗體或其片段或結合至包括抗體配體單元之ADC之部分。在一些態樣中，抗原係與正常細胞相比由異常細胞或其他不期望細胞優先顯示之細胞外可及細胞表面蛋白、醣蛋白或碳水化合物。在一些情況下，具有抗原之不期望細胞係哺乳動物中之過度增殖性細胞。在其他情況下，具有抗原之不期望細胞係哺乳動物中之過度活化性免疫細胞。在其他態樣中，與通常在不存在異常細胞下由正常細胞經歷之環境相比，特異性結合抗原存在於哺乳動物中過度增殖性細胞或過度活化性免疫細胞之特定環境中。在其他態樣中，細胞表面抗原能夠在由ADC組合物之結合物化合物選擇性結合後發生內化且與在不存在異常細胞下發現過度增殖性或過度刺激性免疫細胞之環境之特定細胞締合。抗原係LDC之實例性靶向部分，其中其配體單元係經由選擇性結合優先識別該抗原之抗體之配體單

元。

與過度增殖性細胞締合之ADC細胞表面可及抗原包含(舉例而言且並不加以限制) CD19、CD70、CD30、CD33、NTB-A、αvβ6及CD123。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「抗體-藥物結合物」或「ADC」係指LDC，其中結合物之靶向部分係抗體，其中抗體通常經由插入連接子單元與藥物單元D (或D^+)共價締合。通常，該術語係指具有相同抗體配體單元、藥物單元及連接子單元但針對每一抗體之連接子-藥物部分之載量或分佈可變(如例如在複數種該等構築體中之任兩種ADC之D (D^+)之數量相同但其附接至靶向部分之位點位置不同時)之結合物化合物之集合體(亦即群體或複合體)。在該等情況下，端視在連接子單元內分別存在或不存在支鏈，藉由ADC組合物之結合物化合物之平均藥物連接子或藥物載量來闡述ADC。自本文所闡述方法獲得之ADC具有通式Ab-$(L_R\text{-}L_O\text{-}D)_p$或Ab-$(L_R\text{-}L_O\text{-}D^+)_p$，其中Ab係抗體配體單元，下標p係連結至抗體配體單元之藥物單元之藥物連接子部分之平均數量且L_R-L_O定義連接子單元，其中L_R係一級連接子(L_R)，其含有琥珀醯亞胺(M^2)或琥珀酸醯胺(M^3)部分及非環狀或環狀基礎單元，如該等術語在其他處所闡述，且如此命名係由於該組分需要存在於ADC之連接子單元中，且其中L_O係可選二級連接子，其在存在時易於發生酶促(例如蛋白酶或醣苷酶)或非酶促(例如還原或水解)裂解以將藥物單元以生物活性化合物或其衍生物形式釋放。在一些情況下，該裂解在異常環境中有所增強或發生於在靶向抗體配體單元結合至其同族抗原時ADC化合物發生細胞內內化後。在本文所揭示之一般化ADC結構中，D係藥物單元，除非另外由上下文指示或暗示，，否則該藥物單元包含四級銨化藥物單元(D^+)，其中D^+納入含三級胺

生物活性化合物或其衍生物且在一些態樣中係自該化合物之三級胺官能基之四級銨化所獲得，其中藥物單元在Lo上之酶促或非酶促作用後以含三級胺生物活性化合物或其衍生物形式釋放。

將ADC組合物中抗體配體單元之平均數量(亦即組合物內主要因結合藥物單元(D或D^+)之數量而不同之抗體藥物結合物化合物群體的平均數量)指定為p，或在連接子具支鏈時，p係藥物-連接子部分之平均數量。在該背景下，p係介於約2至約20之間之數值且通常為約2、約4或約8。在其他背景下，p代表共價鍵結至抗體藥物結合物化合物之抗體配體單元之藥物單元(在連接子單元無支鏈時)或藥物連接子部分(在連接子單元具支鏈時)之數量(此係在ADC組合物中主要因每一結合物化合物中所附接連接子-藥物部分之數量及/或位置而不同之該等化合物之群體內)，且指定為p’。在該背景下，p’係介於1至20之間之整數，通常為1至12、1至10或1至8且更通常為2、4或8。

可藉由習用方式(例如質譜、ELISA分析、HIC及/或HPLC)來表徵來自結合反應之製劑中每一配體單元之藥物單元或藥物連接子部分之平均數量。在一些情況下，可藉由諸如反相HPLC或電泳等方式來達成均質配體-藥物結合物之分離、純化及表徵(其中p係來自具有其他藥物載量之配體藥物結合物化合物之某一值(亦即，p變為p'))。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「配體單元」係指配體藥物結合物(LDC)中選擇性結合至其同族靶向部分且納入靶向劑結構之靶向部分。配體單元(L)包含(但不限於)彼等受體配體、細胞表面抗原抗體及運輸蛋白受質。有時，與正常細胞相比，擬由LDC化合物結合之受體、抗原或運輸蛋白以較大豐度存在於異常細胞上。另外，與遠離異常

細胞位點之正常細胞相比，擬由LDC化合物結合之受體、抗原或運輸蛋白以較大豐度存在於異常細胞附近之正常細胞上。配體單元之各個態樣(包含抗體配體單元)進一步由本發明實施例闡述。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「連接子單元」係指配體藥物結合物(LDC)中插入藥物單元D (或D^+)與配體單元(L) (彼等術語係如本文所定義)之間且與其共價附接之有機部分。連接子單元(LU)包括一級連接子(L_R) (其係該單元之必需組分)及可選二級連接子(L_O) (其在一些情況下亦存在於LDC之藥物連接子部分或藥物連接子化合物內)。在一些態樣中，L_R包括琥珀醯亞胺(M^2)或琥珀酸醯胺(M^3)部分及LDC之連接子單元中之非環狀或環狀基礎單元，且在其他態樣中其包括馬來醯亞胺(M^1)部分及藥物連接子化合物之連接子單元內之非環狀或環狀基礎單元。對於如本文所闡述包括馬來醯亞胺(M^1)部分之藥物連接子化合物而言，此一藥物連接子化合物經由靶向劑之反應性硫醇官能基藉由硫醇官能基至M^1之馬來醯亞胺環系統之邁克爾加成附接至產生配體單元之靶向劑。在靶向劑係抗體時，一些態樣中之反應性硫醇係藉由抗體之半胱胺酸硫醇基團所提供。因該加成，LDC之連接子單元含有具有經硫基取代之琥珀醯亞胺環系統之琥珀醯亞胺(M^2)部分。該環系統在受控條件下因存在基礎單元作為自我穩定連接子(L_{SS}) 之一部分(亦即，LDC內之L_R係L_{SS})而發生之後續水解產生琥珀酸-醯胺(M^3)部分，該部分係經自我穩定(L_S)部分之組分，如本文進一步所闡述(LDC中之L_{SS}發生水解，從而呈L_{SS}形式之L_R此時係L_S)。該水解因基礎單元(BU)適當鄰近琥珀醯亞胺環系統而可控。

如本文所闡述之，呈環化形式之BU通常經由視情況經取代之C_1-C_{12}

伸烷基部分連結至L_{SS}之M^1或M^2或L_S之M^3，其中該部分納入環化基礎單元且分別鍵結至M^1或M^2之馬來醯亞胺或琥珀醯亞胺氮或M^3之醯胺氮。在一些態樣中，納入環狀基礎單元之C_1-C_{12}伸烷基部共價鍵結至L_O (在該連接子單元組分存在時)且通常經由醚、酯、碳酸酯、脲、二硫化物、醯胺胺基甲酸酯或其他官能基之中間體、更通常經由醚、醯胺或胺基甲酸酯官能基發生連結。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之術語「一級連接子」係指連接子單元(LU)之必需組分，且對於本發明之配體藥物結合物及藥物連接子化合物而言係本文進一步所闡述之自我穩定連接子(L_{SS})或經自我穩定連接子(L_S)。藥物結合物化合物或配體藥物結合物(LDC)中之L_{SS}部分之特徵分別在於馬來醯亞胺(M^1)或琥珀醯亞胺(M^2)部分，而LDC中之L_S部分之特徵在於琥珀酸醯胺(M^3)部分。本發明之L_{SS}或L_S部分之特徵亦在於鍵結至M^1或M^2中馬來醯亞胺或琥珀醯亞胺環系統之醯亞胺氮或M^3之醯胺氮的C_1-C_{12}伸烷基部分，其中伸烷基部分經非環狀基礎單元取代且可進一步經可選取代基取代或納入環狀基礎單元且視情況經取代。具有L_{SS}作為一級連接子之連接子藥物化合物通常表示為L_{SS}-L_O-D (或L_{SS}-L_O-D^+)，而具有L_{SS}作為一級連接子之配體藥物結合物通常表示為L-(L_{SS}-L_O-D)$_p$或L-(L_{SS}-L_O-D^+)$_p$，其中可變基團係如本文先前所定義。

藥物連接子化合物中L_{SS}之馬來醯亞胺(M^1)部分能夠與靶向劑之硫醇官能基反應形成配體藥物結合物之L_{SS}一級連接子中的經硫基取代之琥珀醯亞胺部分(M^2)，其中硫基取代基係納入靶向劑之結構之配體單元，其中配體單元經由來自靶向劑之一個硫醇官能基鍵之硫原子結至M^2。因該反應，靶向劑變得作為配體單元共價鍵結至一級連接子(L_R)。M^2之後續水解

產生L_S作為M^2係琥珀酸醯胺部分(M^3)之一級連接子。端視琥珀醯亞胺環系統之兩個羰基相對於水解之反應性，該連接子部分可以兩種區域異構體(M^{3A}及M^{3B})之混合物形式存在。具有L_S作為一級連接子之LDC通常表示為$L-(L_S-L_O-D)_p$或 $L-(L_S-L_O-D^+)_p$，其中可變基團係如本文先前所闡述。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「二級連接子」係指連接子單元(LU)中之有機部分，其中二級連接子(L_O)係該單元中使藥物單元互連至一級連接子(L_R)之可選組分，其中L_R係藥物連接子化合物中或配體藥物結合物(LDC)內之自我穩定連接子(L_{SS})或在水解L_{SS}後係LDC內之經自我穩定連接子(L_S)。通常，L_R與L_O (在存在時)經由該兩種連接子單元組分之間共用之雜原子或官能基附接。對於LDC或藥物連接子化合物之一些態樣而言，存在二級連接子且共價附接至L_R及藥物單元(D)，D可四級銨化，從而D由D^+代表，其中D^+共價附接至自消性間隔體單元之PAB或PAB型自消性部分之苄基位置。對於一些該態樣而言，除具有PAB或PAB型部分之自消性間隔體單元(Y)外，二級連接子包括肽可裂解單元(W)。在該等態樣中，W、Y及D (或D^+)係以線性構形配置，如由$-W-Y_y-D$所代表，其中下標y為1或2，或由$-W-Y_y-D^+$所代表，其中下標y為1，其中鍵結至W之Y係PAB或PAB型自消性間隔體單元。在涉及PAB或PAB型部分之其他態樣中，W係葡萄糖醛酸苷單元，其中具有PAB或PAB型自消性部分之自消性間隔體單元經由醣苷可裂解鍵附接至碳水化合物部分(Su)，其中碳水化合物部分及將Su附接至Y之醣苷雜原子(E')有時稱為W'，從而W'、Y及D (或D^+)係以正交構形配置，如由$-Y_y(W')-D$所代表，其中下標y為1或2，或由$Y_y(W')-D^+$所代表，其中下標y為1，其中鍵結至W'之Y係自消性間隔體單元。

在該等態樣中之任一者中，二級連接子進一步包括第一可選延伸體單元(A)及/或支鏈單元(B) (在LU附接至一個以上藥物單元時)。在存在時，第一可選延伸體單元(A)視情況經由B之中間體(端視其存在或不存在)使L_{SS}或自其衍生之L_S與二級連接子之其餘部分互連，或視情況藉由作為L_{SS}或L_S之組分之A_O (端視其存在或不存在)經由-W-Y_y-或-Y_y(W')-使L_{SS}或L_S與D (或D^+)互連，其中共價附接至W或W'之Y_y之Y係具有PAB或PAB型部分之自消性間隔體單元。

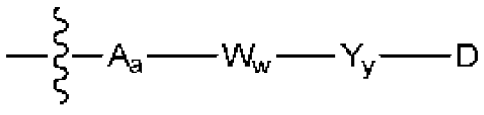
在其他態樣中，不存在PAB或PAB型自消性間隔體單元，例如在D直接附接至W時，其中W係肽可裂解單元，從而LU具有-A_a-W-Y_y-D之結構，其中下標y為0或下標y為1且Y係視情況經取代之雜原子或官能基，其中後者可能能夠自消且由此視為自消性間隔體單元，或LU具有A_a-W-Y_y-D^+之結構，其中下標y為1，其中Y共價附接至W且D^+能夠自消。在W係肽可裂解單元或葡萄糖醛酸苷單元(亦即，W係-Y(W')-) (其中Y係PAB型自消性間隔體單元)之其他態樣中，第二間隔體單元(Y')不存在或可存在，其隨後在一些情況下可為官能基，其可能能夠自消且由此視為自消性間隔體單元或具有PAB或PAB型自消性部分之第二自消性間隔體單元，從而LU (例如)具有結構-A_a-W-Y-Y'-D/D^+或-A_a-Y(W')-Y'-D/D^+，其中W係可藉由蛋白酶裂解之肽可裂解單元且W'係經由可藉由葡醣苷酶裂解之醣苷鍵之雜原子(E')鍵結至Y之碳水化合物部分(Su)。有時，該第二自消性間隔體單元(Y')不為PAB或PAB型自消性間隔體單元，例如如其他處所闡述之胺基甲酸酯官能基或亞甲基胺基甲酸酯單元，二者皆能夠自消。在其他態樣中，第二間隔體單元(Y')不發生自消，從而釋放結構Y'-D之生物活性化合物或其衍生物，其可進一步發生酶促或非酶促處理以釋放呈生物活性

化合物形式之D。在所有該等態樣中，LU通常由-A_a-W-Y_y-D(D^+)代表，其中W係肽可裂解單元且下標y為0、1或2或W係式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元且下標y為1或2，其中Y_y之一個Y存在於-Y(W')-中。

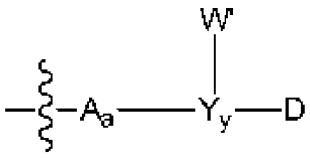
在一些態樣中，LDC或藥物連接子化合物內之L_O包括經由共用視情況經取代雜原子直接或經由用作第二間隔體單元之官能基間接共價附接至藥物單元之自消性間隔體單元，其中該間隔體單元可或可不亦發生自消，從而與遠離異常細胞之正常細胞相比，呈肽可裂解單元形式之W或葡萄糖醛酸苷單元之W'在異常細胞內或其附近或該等細胞之環境中(在任一情形下皆附接至第一自消性間隔體單元)更可能經歷的條件下發生裂解，從而使第一自消性間隔體單元分段，隨後使第二間隔體單元(若該單元亦能夠自消)分段，且同時以生物活性化合物或其衍生物形式釋放D。

在其他態樣中，LDC或藥物連接子化合物之L_O包括共價附接至第一自消性間隔體單元之第二自消性間隔體單元，從而肽可裂解單元之W或葡萄糖醛酸苷單元之W'在遠離異常細胞之異常細胞內更可能經歷的條件下發生裂解以使第一及第二自消性間隔體單元依序分段，進而釋放D。或者，與遠離異常細胞位點之正常細胞之環境相比，該裂解可發生於該等異常細胞附近。通常，第一自消性間隔體單元經由如本文所闡述其PAB或PAB型部分之1,6-消除發生該分段且隨後如本文所闡述使胺基甲酸酯官能基或亞甲基胺基甲酸酯(MAC)單元分段，其中該官能基或MAC單元用作第二自消性間隔體單元。

附接至僅一個藥物單元且並無第二可選延伸體單元之連接子單元中鍵結至D (或D^+)之二級連接子(L_O)通常係由(1)或(2)之結構代表：



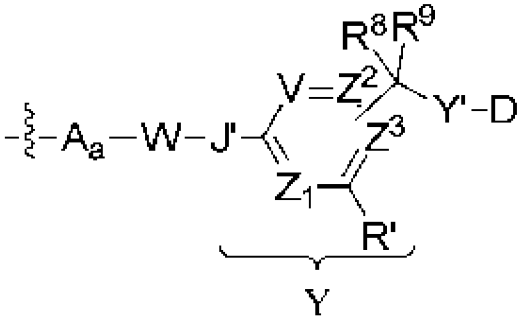
(1)



(2)，

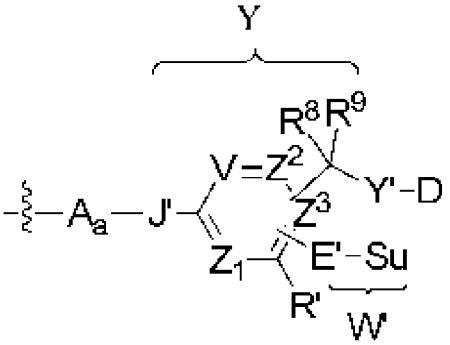
其中可變基團係如本文所定義。在本發明之一些態樣中，結構(1)中之Y_y包括如本文所闡述之PAB或PAB型自消性間隔體單元(Y)或由其組成，其中其PAB或PAB型部分經W及D (或D^+)取代。在本發明之其他態樣中，結構(2)中之Y_y包括如本文所闡述之PAB或PAB型部分自消性間隔體單元或由其組成，其中其PAB或PAB型部分經W’及D (或D^+)取代，且在配體藥物結合物或藥物連接子化合物中，該部分進一步分別經L-L_{SS}-A_a-或L_{SS}-A_a-取代。

通常，具有結構(1)之二級連接子(其中下標a為0或1，且下標y及w各自為1且下標y為1或2)由下式代表：



，

且具有結構(2)之二級連接子(其中下標a為0或1且下標y為1或2)由下式代表：



，

其中Y’係Y與D之間共用之視情況經取代之雜原子或官能基或第二自

消性部分，如在共用官能基係胺基甲酸酯時或在Y’係MAC單元時，或Y’不存在且D係藥物單元，其在一些實施例中納入含三級胺化合物，從而D係四級銨化藥物單元(D^+)，且其中J’、V、Z^1、Z^2、Z^3、R’、R^8及R^9係如在實施例中針對PAB或PAB型自消性間隔體單元所定義，且E’及Su係如在實施例中針對-Y(W’)-之葡萄糖醛酸苷單元式所定義，其中位於結構(1)之二級連接子中之中心伸(雜)芳基上之A_a-W-J’-及-C(R^8)(R^9)-Y’-D取代基彼此處於鄰位或對位，或結構(2)之二級連接子中之中心伸(雜)芳基上之-E’-Su (亦即W’)及-C(R^8)(R^9)-Y’-D取代基彼此處於鄰位或對位。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「馬來醯亞胺部分」係指在一級連接子(L_R)係自我穩定連接子(L_{SS})時L_R之組分。馬來醯亞胺部分(M^1)能夠藉由靶向劑之反應性硫醇官能基參與邁克爾加成(亦即1,4-共軛加成)以提供經硫基取代之琥珀醯亞胺(M^2)部分，其中硫基取代基係如本文在LDC中所闡述納入靶向劑之結構之配體單元。藥物連接子化合物之M^1部分經由其醯亞胺氮附接至一級連接子(L_R)之其餘部分。除醯亞胺氮外，M^1部分通常未經取代，但可在其馬來醯亞胺環系統之環狀雙鍵處發生不對稱取代。該取代可使得在區域化學上較佳地將靶向劑之反應性硫醇共軛加成至馬來醯亞胺環系統之較小阻礙或較大缺電子雙鍵碳上(取決於更佔優勢之貢獻者)。通常，該共軛加成產生琥珀醯亞胺(M^2)部分，該部分經由來自靶向劑之硫醇官能基之硫原子經配體單元硫基取代。

在存在於自我穩定連接子(L_{SS})中時，因硫基取代基之不對稱取代，經硫基取代之琥珀醯亞胺(M^2)部分之琥珀醯亞胺環系統之受控水解可在經自我穩定連接子(L_S)中提供琥珀酸-醯胺(M^3)部分的區域化學異構體。該等異構體之相對量至少部分地源於M^2之兩個羰基碳之反應性差異，此可

部分地歸因於存在於M^1前體中之任何取代基。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「琥珀醯亞胺部分」係指自我穩定連接子(L_{SS})之組分，其繼而係配體藥物結合物之連接子單元之組分且源自靶向劑之硫醇官能基至藥物連接子化合物中馬來醯亞胺部分(M^1)之馬來醯亞胺環系統的邁克爾加成。琥珀醯亞胺(M^2)部分由此包括經硫基取代之琥珀醯亞胺環系統，該系統之醯亞胺氮經由其視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基部分經一級連接子之其餘部分取代，其中該部分納入環狀基礎單元或經如其他處所闡述之非環狀基礎單元取代，且視情況經可存在於M^1前體上之取代基取代。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「琥珀酸-醯胺部分」係指配體藥物結合物內之連接子單元之經自我穩定連接子(L_S)之組分且具有琥珀酸醯胺半酸(其醯胺氮已經L_S之另一組分取代)之結構，其中該組分係視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基部分，其納入環狀基礎單元或經非環狀基礎單元取代，且進一步經L-S-取代，其中L係納入靶向劑之配體單元且S係來自該靶向劑之硫原子。因此，琥珀酸-醯胺部分具有游離羧酸官能基及醯胺官能基(其氮雜原子附接至一級連接子之其餘部分)，且在羧酸或醯胺官能基之α碳處經L-S-取代。琥珀酸-醯胺(M^3)部分係源自自我穩定一級連接子中之琥珀醯亞胺(M^2)部分之經硫基取代之琥珀醯亞胺環系統，該系統之一個羰基-氮鍵已藉助基礎單元且藉由水解發生破裂。不受限於理論，據信，產生琥珀酸-醯胺(M^3)部分之上文所提及之水解在配體藥物結合物中提供較不可能經由消除硫基取代基自其靶向配體單元之結合物過早損失的連接子單元。

經硫基取代之琥珀醯亞胺(M^2)部分中琥珀醯亞胺環系統之自我穩定

連接子之受控水解可以可變量提供琥珀酸醯胺(M^3)部分的區域化學異構體(個別地稱為M^{3A}及M^{3B})，該等可變量係由於M^2之兩個羰基碳之反應性之假定差異所致，該等差異可歸因於L-S-部分之硫基取代及可存在於M^2之M^1前體中之任何其他取代基。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「自我穩定連接子」係指配體藥物結合物(LDC)中之連接子單元之一級連接子之含M^2組分，或係藥物結合物化合物中之連接子單元之含M^1組分，其中該組分係經自我穩定連接子(L_S)之含M^2組分之前體(藉由在受控水解條件下且在由其基礎單元促進下轉化)，從而最初包括自我穩定連接子(L_{SS})之LDC藉助此時包括L_S之其連接子單元(LU)變得更加抵抗其配體單元之過早損失。除M^1或M^2部分外，L_{SS}部分亦包括A_R，A_R係必需延伸體單元且視情況與A_O組合以通常包括視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基部分，該伸烷基部分納入環狀基礎單元或經M^1或M^2及LU之其餘部分所共價附接之非環狀基礎單元取代，其中該基礎單元有助於上文所提及之受控水解。

在本發明背景中，在作為藥物連接子部分納入LDC中之前藥物連接子化合物之L_{SS}含有馬來醯亞胺(M^1)部分(經由其附接靶向劑)及A_R，該A_R視情況與A_O組合以通常包括納入環狀基礎單元或經如其他處所定義之非環狀基礎單元取代之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基部分。該伸烷基部分附接至藥物連接子化合物中M^1之馬來醯亞胺環系統之醯亞胺氮且附接至連接子單元之其餘部分，後一附接視情況係經由L_{SS}之A_O，A_O在一些態樣中由視情況經取代之拉電子雜原子或官能基組成或包括其且在本文中稱為水解增強(HE)單元，除BU外，A_O在一些態樣中亦可增強LDC之相應L_{SS}中之M^2部分之水解速率。在將藥物連接子化合物納入LDC中後，L_{SS}現含有

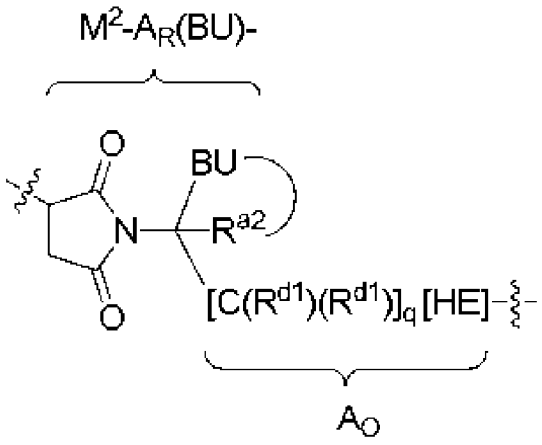
經配體單元硫基取代之馬來醯亞胺(M^2)部分(亦即，經由靶向劑之反應性硫醇至M^1之馬來醯亞胺環系統之邁克爾加成發生配體單元附接)。

在一些態樣中，經由形式環化至鹼性氮，環化基礎單元(cBU)之結構對應於非環狀基礎單元，從而環狀基礎單元以螺C_4-C_{12}雜環形式納入A_R中。在該等構築體中，螺碳附接至M^1之馬來醯亞胺醯亞胺氮，且由此附接至M^2中之該氮，且視情況經由A_O (其在一些態樣中係HE)進一步附接至連接子單元之其餘部分。在其他態樣中，將環化基礎單元(cBU) (其中形式環化至具有相應非環狀基礎單元之鹼性胺之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基部分)以視情況經取代之螺C_3-C_{12}碳環基形式納入A_R中，其中其螺碳鍵結至M^1/M^2醯亞胺氮，其中A_R亦視情況經由A_O (其在一些態樣中係HE)鍵結至連接子單元之其餘部分。因後續環化，鹼性胺氮直接作為取代基附接至螺碳環基或經由一或多個插入非環狀碳原子(其視情況經取代且可歸屬於自相應非環狀基礎單元之該形式環化保留之伸烷基部分)間接附接，且取決於環化至該伸烷基部分之位點。在該等態樣中之任一者中，BU有助於M^2之琥珀醯亞胺部分水解至由M^3代表之其相應開環形式，此可由HE增強，在BU係環狀基礎單元(cBU)時，在該轉化之前或期間，可防止過度損失鍵結至M^2前體中之醯亞胺氮之碳原子(亦即α碳) (其現鍵結至水解產物M^3之醯胺氮)之立體化學完整性。該過度損失出人意料地發生於彼等基礎單元呈非環狀形式之連接子單元(亦即包括aBU者)中。立體化學完整性之該不受控損失在藥物連接子化合物之製造中具有負面影響(如本文進一步所闡述)且可不良地影響自該等化合物製得之連接子藥物結合物之藥物釋放動力學。

在一些態樣中，本發明之藥物連接子化合物或配體藥物結合物中之

L_{SS}部分可分別由通式M^1-A_R(cBU)-A_O-或-M^2-A_R(cBU)-A_O-代表，其中A_R(cBU)係納入環狀基礎單元(cBU)之必需延伸體單元(A_R)，M^1及M^2分別係馬來醯亞胺及琥珀醯亞胺部分，且A_O係第二可選延伸體單元，其在一些態樣中由HE組成或包括HE，其中HE係可選水解增強單元。

實例性L_{SS}結構係具有通式1A者，其中該等結構存在於實例性配體藥物結合物化合物中且由下式代表：



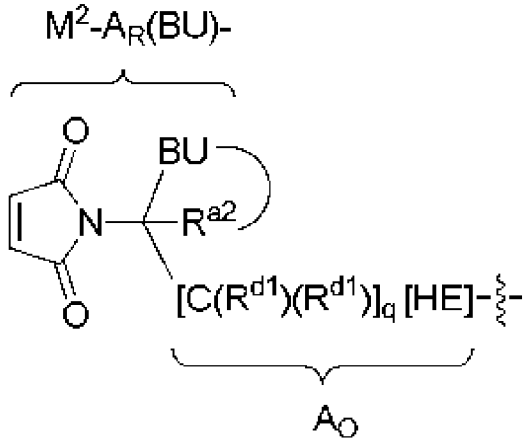
(式1A)，

其中$[C(R^{d1})R^{d1})]_q$-[HE]部分係存在A_O之式1中之A_O，其中HE係可選水解增強單元，下標q為0或介於1至6之間之整數；每一R^{d1}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或兩個R^{d1}與其所附接之碳原子及任何插入碳原子一起定義視情況經取代之C_3-C_8碳環基，且剩餘R^{d1} (若存在)獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_6；BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，其與其所附接之碳原子一起，如由實曲線所表示，定義環狀基礎單元，該環狀基礎單元係呈具有骨架二級或三級鹼性氮原子之視情況經取代之螺C_4-C_{12}雜環基形式或呈視情況經取代之螺C_3-C_{12}碳環基形式，其中R^{a2}整體或部分納入螺碳環基中，其中螺碳環基經直接取代或經由自該納入剩餘之R^{a2}之任一插入碳經間接取代，從而與R^{a2}係氫且不存在虛曲線之相應結合物相比，環狀基礎單元能夠增加所展示琥珀醯亞胺

部分之水解速率以在適宜pH下提供琥珀酸醯胺部分，或

BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基，該伸烷基環化至BU之鹼性氮原子(如由彎曲虛線所指示)，從而定義環狀基礎單元(cBU)，其中非環狀形式BU藉由將式1轉化成式2 (其中彎曲虛線不存在)來實現自我穩定之功能性由具有式1 (其中存在彎曲虛線)之LDC組合物中大部分化合物中之cBU實質上保留。

其他實例性L_{SS}結構係具有通式IB者，其存在於由式I代表之通常用作製備LDC組合物之中間體之藥物連接子化合物中：



(式IB)

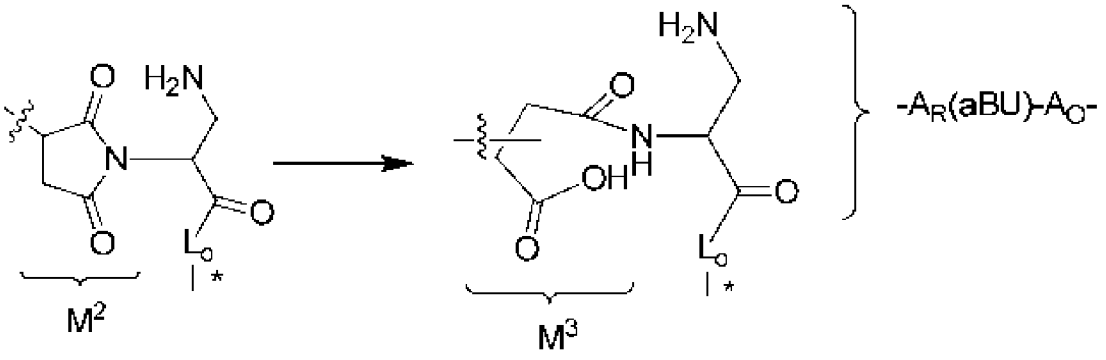
其中BU係如針對式1A結構所定義且其他可變基團係如針對式1A及在實施例中針對此及其他實例性L_{SS}結構所定義。在使用具有式IB之藥物連接子化合物來製備LDC時，式IB轉化成式IA。

「經自我穩定連接子」係衍生自LDC中已在受控條件下發生水解以提供經自我穩定連接子(L_S)之相應M^3部分之自我穩定連接子(L_{SS})之含M^2部分的有機部分，其中該LU組分較不可能逆轉靶向部分與提供原始含M^2 L_{SS}部分之含M^1部分之縮合反應。除M^3部分外，經自我穩定連接子(L_S)亦包括納入環狀基礎單元或經非環狀基礎單元取代之A_R，其中A_R共價附接至M^3及連接子單元(其中L_S係一組分)之其餘部分。M^3部分係自配體藥物結合物中L_{SS}之琥珀醯亞胺部分(M^2)之轉化所獲得，其中M^2部分具有經硫

基取代之琥珀醯亞胺環系統，該環系統係源自靶向部分之硫氫基至藥物連接子化合物中LSS部分之M^1之馬來醯亞胺環系統的邁克爾加成，其中該M^2源部分與M^2中之相應取代基相比減小關於消除其硫基取代基之反應性。在該等態樣中，M^2源部分具有對應於M^2之琥珀酸-醯胺(M^3)部分之結構，其中M^2之琥珀醯亞胺環系統之一個羰基-氮鍵已發生水解，BU之鹼性官能基因其適當鄰近性(應該附接)而輔助該水解。該水解之產物由此具有羧酸官能基及取代於醯胺氮處之醯胺官能基，該醯胺官能基對應於含M^2 L_{SS}前體中之醯亞胺氮。通常，該鹼性官能基係針對鹼催化水解之反應性由pH控制之胺基。

因此，經自我穩定連接子(L_S)通常具有共價鍵結至納入環狀基礎單元或經非環狀基礎單元取代之A_R之M^3部分之結構，其中A_R繼而共價鍵結至二級連接子L_O。M^3、A_R、A_O及BU組分以及L_O係以所指示方式配置之L_S係由式M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-或M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-代表，其中BU代表任一類型之基礎單元(環狀或非環狀)。

M^2或M^3及A_R(BU)、A_O以及L_O以上文所指示方式配置之L_{SS}及L_S部分(其中BU係非環狀)之實例性結構以實例方式(但不限於)展示如下：

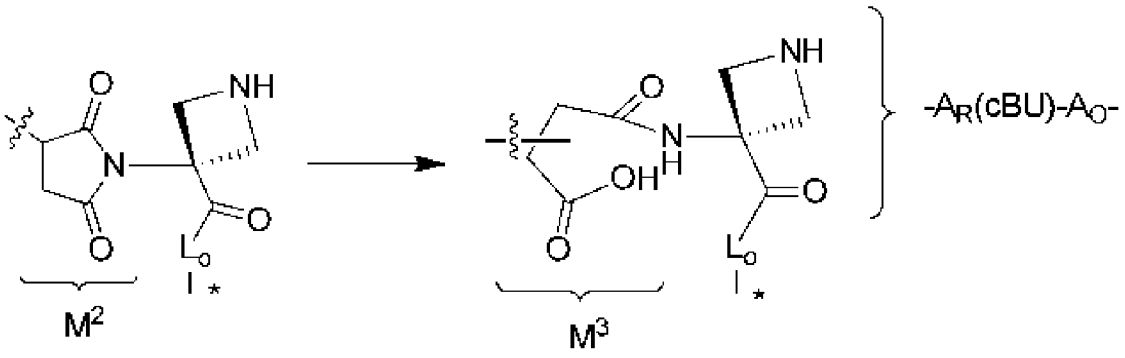


。

其中所指示$CH(CH_2NH_2)C(=O)$部分係A_R(aBU)-A_O-，其中A_R共價分別鍵結至M^2或M^3之醯亞胺或醯胺氮，且經非環狀基礎單元(aBU) -CH_2NH_2取代，且其中A_O係[HE]，其鍵結至L_O，其中[HE]係-C(=O)-。該

等實例性結構含有琥珀醯亞胺(M^2)部分或琥珀酸-醯胺(M^3)部分，後者係來自在將L_{SS}轉化成L_S時M^2之琥珀醯亞胺環水解。

M^2或M^3及A_R(BU)以及鍵結至L_O之A_O組分呈上文所指示方式之L_{SS}及L_S部分(其中將BU以環狀基礎單元(cBU)形式納入A_R中)之實例性結構以實例方式(但不限於)展示如下：



。

在上述A_R(cBU)-A_O部分中，雜環基cBU結構對應於A_R(aBU)部分中之aBU之胺基烷基，其中aBU之鹼性氮已在形式上經由R^{a2}環化回aBU所附接之M^2之琥珀醯亞胺氮之α碳。上述L_{SS}及L_S部分中之每一者之波浪線指示衍生自靶向劑之硫醇官能基之配體單元之硫原子(在該硫醇基團邁克爾加成至相應藥物連接子化合物中之M^1部分之馬來醯亞胺環系統後)的共價附接位點。上文每一結構中之星號指示藥物單元至M^2/M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-之-L_{SS}-L_O-及L_S-L_O-結構之共價附接位點，其中BU係環狀或非環狀。因M^2之琥珀醯亞胺環系統因其硫基取代基而不對稱地取代，故可在M^2水解後產生如本文所定義之琥珀酸-醯胺(M^3)部分之區域化學異構體，該等區域化學異構體之不同之處在於相對於所釋放羧酸基團之位置。在上述結構中，附接至L_O之羰基官能基例示如本文所定義之水解增強子[HE]，其中[HE]係L_{SS}或L_S中共價附接至-A_R(BU)及L_O之所指示A_O組分。

-M^3-A_R(aBU)-及-M^3-A_R(cBU)-部分代表經自我穩定連接子(L_S)部分之實例性結構，此乃因與式M^2-A_R(aBU)及M^2-A_R(cBU)之相應L_{SS}部分相

比，該等結構較不可能消除配體單元之硫基取代基且由此導致損失靶向部分。不受限於理論，據信，增加之穩定性係源自M^3相比於M^2之較大構形撓性，其不再以有益於E2消除之構形限制硫基取代基。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「基礎單元」係指如本文所闡述之自我穩定連接子(L_{ss})部分內之有機部分，該自我穩定連接子(L_{ss})部分藉由BU參與構成L_{ss}之M^2部分內之琥珀醯亞胺環系統之鹼催化水解(亦即催化水分子水加成至一個琥珀醯亞胺羰基-氮鍵)變成相應L_s部分。鹼催化水解通常係在可由附接至L_{ss}之靶向配體單元耐受之受控條件下引發。在一態樣中，選擇非環狀基礎單元(aBU)之鹼性官能基及其在L_{ss}中關於其M^2組分之相對位置以能夠氫鍵結至M^2之羰基，此有效增加其親電性及由此其水攻擊易感性。在另一態樣中，作出該等選擇，從而將水分子(其親核性藉由氫鍵結至BU之鹼性官能基而增加)引導至M^2羰基上。在第三態樣中，作出該等選擇，從而質子化之鹼性氮藉由誘導性拉電子來增加琥珀醯亞胺羰基之親電性。在最終態樣中，該等機制之一些組合有助於催化L_{ss}至L_s之水解。

通常，經由上文任一機制態樣作用之非環狀基礎單元(aBU)包括1個碳原子或2至6個鄰接碳原子、更通常1個碳原子或2或3個鄰接碳原子，該等原子將其鹼性胺基官能基連結至其所附接之L_{ss}部分之其餘部分。為使鹼性胺處於所需鄰近位置以幫助將琥珀醯亞胺(M^2)部分水解成其相應開環羧酸醯胺(M^3)部分，通常使aBU之具胺碳鏈在該部分中相對於A_R至M^2之琥珀醯亞胺氮(及由此至其相應前體M^1-A_R結構之馬來醯亞胺氮)之附接點之α碳處附接至L_{ss}之A_R。通常，非環狀基礎單元中之α碳具有(S)立體化學構形或對應於**L**-胺基酸之α碳之構形。

通常，環狀基礎單元(cBU)藉由在形式上使aBU環化至與aBU鍵結至同一α碳之視情況經取代之C_1-C_{12}烷基(R^{a2})來納入非環狀BU之結構，由此形成螺環環系統，從而在BU係非環狀時將cBU納入A_R結構中而非作為A_R之取代基。在一些態樣中，形式環化係針對aBU之鹼性胺氮，由此提供呈視情況經取代之對稱或不對稱螺C_4-C_{12}雜環基形式之cBU，此取決於兩個α碳取代基中之相對碳鏈長度，其中鹼性氮現為鹼性骨架雜原子。為使該環化至實質上保留cBU中之aBU氮之鹼性性質，aBU氮應為一級或二級胺且不為三級胺，此乃因三級胺將在cBU雜環中產生四級銨化骨架氮。在其他態樣中，形式環化係針對aBU之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基部分，其插入A_R之α碳與BU之鹼性官能基之間。該形式環化至亦鍵結至α碳之R^{a2}使得產生視情況經取代之C_3-C_{12}螺碳環基，其中鹼性官能基現為其取代基且可端視R^{a2}至aBU之C_1-C_{12}伸烷基之形式環化位點在其與碳環環系統之間具有一或多個插入碳。源自該形式環化之cBU之鹼性胺可為一級、二級或三級胺，此乃因與R^{a2}至aBU之鹼性氮原子之形式環化相比，鹼性氮原子之取代程度在形式環化後並不增加。

在aBU至cBU之形式環化之任一態樣中，為實質上保留在將L_{SS}轉化成L_S時鹼性氮輔助M^2水解成M^3之能力，該等一級連接子中之所得cBU結構之其鹼性氮位置通常使得不超過三個及通常一或兩個插入碳原子位於鹼性氮雜原子與A_R組分之螺α碳之間。納入A_R及具有彼等組分之L_{SS}及L_S部分中之環狀基礎單元進一步由本發明實施例予以闡述。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「水解增強子單元」係指作為L_{SS}部分及其水解產物L_S之可選取代基之拉電子基團或部分。在存在時，水解增強子單元(HE)係附接至L_{SS}之A_R之第二延伸體單元(其中

A_R鍵結至M^2部分之醯亞胺氮且係L_{SS}之另一組分)，從而其拉電子效應可增加該部分中之琥珀醯亞胺羰基之親電性於將其轉化成L_S之M^3部分。對於分別納入cBU或aBU部分或經其取代之A_R而言，HE對M^2中羰基之藉由誘導增加至M^3之水解速率之潛在效應及任一類型BU之上文所提及效應得以調節，從而在自具有結構M^1-A_R(BU)-[HE]-之藥物連接子化合物製備配體藥物結合期間M^1並不發生顯著程度之過早水解。而是，BU及[HE]在可由結合物之靶向配體單元耐受之受控條件下(如在有意增加pH時)促進水解(亦即LDC之-M^2-A_R(BU)-[HE]-部分轉化成其相應-M^3-A_R(BU)-[HE]-部分)之組合效應使得無需過度莫耳過量藥物連接子化合物來補償其M^1部分之水解。因此，通常以與M^1水解有效競爭之速率發生靶向劑之反應性硫醇至M^1之馬來醯亞胺環系統的邁克爾加成，該邁克爾加成提供附接至M^2之琥珀醯亞胺環系統之靶向配體單元。不受限於理論，據信，在低pH下(如例如在BU之鹼性胺係呈TFA鹽形式時)，藥物連接子產物中M^1之過早水解遠慢於在pH升至適於使用適當緩衝劑進行鹼催化之值時，且使用可接受莫耳過量之藥物連接子化合物可補償由過早M^1水解(發生於完成靶向劑之反應性硫醇官能基至藥物連接子化合物之M^1部分之邁克爾加成的時程期間)所致之任何損失。

如先前所論述，藉由任一類型之基礎單元來增強羰基水解係取決於其官能基之鹼性及該鹼性官能基相對於M^1/M^2羰基之距離。通常，HE單元係羰基部分(亦即酮或-C(=O)-)或位於遠離A_R中鍵結至M^2或自其衍生之M^3之一端之其他含羰基官能基，且亦提供L_{SS}或L_S至二級連接子(L_O)之共價附接。含羰基官能基除酮外亦包含酯胺、基甲酸酯、碳酸酯及脲。在HE係除酮外之含羰基官能基時，該官能基之羰基部分通常鍵結至A_R之其

餘部分。在一些態樣中，HE單元可在A_R內足夠遠離A_R之其餘部分所共價鍵結之醯亞胺氮，從而觀察不到對含M^2部分之琥珀醯亞胺羰基-氮鍵之水解敏感性之可辨別效應，而該效應係主要自BU驅使。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「延伸體單元」係指連接子單元之一級或二級連接子中之有機部分，其在物理上使靶向配體單元與連接子單元中遠離特定延伸體單元之其他插入組分隔開。A_R延伸體單元係L_{SS}或L_S一級連接子中之必需組分，此乃因其提供基礎單元。在不具有第一可選延伸體單元(A)及/或第二可選延伸體單元(A_O)中之一者或二者之L_{SS}一級連接子提供之配體單元之空間救濟不足時，可能需要存在彼等可選延伸體單元，以容許有效處理配體藥物結合物之藥物連接子部分中之連接子單元，從而以生物活性化合物或其衍生物形式釋放其藥物單元。或者，或除空間救濟外，可包含彼等可選組分以便於在製備藥物連接子化合物時之合成。第一或第二可選延伸體單元(A或A_O)可為單一單元或可含有多個亞單元。通常，A或A_O係一個獨特單元或具有2至4個其他不同亞單元。在一些態樣中，A或A_O或該等延伸體單元中之任一者之亞單元具有式$-L^P(PEG)-$。

在一些態樣中，除共價附接至藥物連接子化合物之M^1或配體藥物結合物化合物之M^2/M^3外，A_R亦視情況經由A_O鍵結至二級連接子，其中作為L_{SS}/L_S之組分之A_O係含羰基官能基，其可用作水解增強(HE)單元來改善L_{SS}至L_S之轉化速率，該轉化藉由納入A_R中之cBU或藉由作為A_R之取代基之aBU予以催化。在一些該態樣中，A_R經由二級連接子(L_O)之支鏈單元鍵結至L_O，若在式1、式2或式I中下標b為1且下標n為2或更大值或若在該等式中下標n為1以便下標b為0，則A_R經由L_{SS}或L_S之可選第二延伸體單元

(A_O)鍵結至二級連接子，或A_R或A_O經由二級連接子(L_O)之第一可選延伸體單元(A)(在下標a為1時)或經由W (在下標a為0且組分W、Y及D/D^+以線性方式配置時，其中下標w為1且W係肽可裂解單元(亦即配置為-W-Y_y-D/D^+，其中下標y為0、1或2))鍵結至L_O，或A_R或A_O (在下標a為0時)或A(在下標a為1時)以及W'鍵結至Y_y,之Y (在葡萄糖醛酸苷單元之式-Y(W')-中)，從而W、Y_y及D/D^+以正交方式配置(亦即配置為-Y_y(W')-D/D^+，其中下標y為1或2)。最後，在式1式、2或式I中，在下標a為0且下標w為0時，A_R或A_O鍵結至Y_y-D/D^+。

LDC或藥物連接子化合物中之一些連接子單元含有式-L^P(PEG)-W_w-Y_y-，其中下標a為1且A或其亞單元在式1、式2或式I中係-L^P(PEG)-，且其中下標w為1且W係肽可裂解單元；或含有式-L^P(PEG)-Y_y(W')-，其中下標a為1且A或其亞單元在式1、式2或式I中係-L^P(PEG)-，其中Y_y(W')-中之-Y(W')-係葡萄糖醛酸苷單元且下標y為1或2。

通常，第一可選延伸體單元(A)具有一個碳原子或2至6個鄰接碳原子，該(等)碳原子經由一個官能基使A連結至A_R或在下標b為0時連結至一級連接子之第二可選延伸體單元(A_O) (端視A_O之存在或不存在)或在下標b為1時連結至B，且經由另一官能基使A連結至W、Y或D/D^+ (端視W及/或Y之存在或不存在及A、W及Y在二級連接子內之構形)。在式1、式2或式I之一些態樣中，下標a為0，從而不存在第一延伸體單元，或下標a為1 (其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或其他含胺酸殘基)，從而A經由醯胺官能基鍵結至A_R、A_O或B及鍵結至W、Y或D/D^+。在其他態樣中，A鍵結至A_O (在A_O存在時)且由水解增強單元(HE)組成或包括該單元。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「支鏈單元」係指作

為連接子單元(LU)之可選組分之三官能有機部分。在一個以上藥物單元(D或D^+) (通常2、3或4個)附接至配體藥物結合物或藥物連接子化合物之連接子單元(LU)時，存在支鏈單元(B)。在式1或或式2之配體藥物結合物或式I之藥物連接子化合物中，在B_b之下標b為1時指示存在支鏈單元，其在下標n大於1時出現於該等結構式中之任一者中。支鏈單元係三官能以納入二級連接子單元(L_O)中。在n為1之態樣中，支鏈單元不存在，如在下標b為0時所指示。具有支鏈單元(因每一LU具有多個D/D^+單元)之藥物連接子或配體藥物結合物具有含有式-B-A_a-W_w-Y_y-之連接子單元，其中下標a及w獨立地為0或1且下標y為0、1或2，只是在D係四級銨化藥物單元(D^+)且W係肽可裂解單元時下標y為1，或具有含有式-B-A_a-Y_y(W')- 之連接子單元，其中下標a為0或1且下標y為1或2，只是在D係四級銨化藥物單元(D^+)時下標y為1，其中該式內之-Y(W')係葡萄糖醛酸苷單元。因A可含有式-L^P(PEG)-，故在該等情況下，在下標b為0時，連接子單元可含有式-L_P(PEG)-W_w-Y_y-或-L_P(PEG)-Y_y(W')-。

在一些態樣中，具有官能化側鏈之天然或非天然胺基酸或其他含胺酸化合物用作支鏈單元。在一些態樣中，B係呈**L**-或**D**-構形之離胺酸、麩胺酸或天門冬胺酸部分，其中ε-胺基、γ-甲酸或β-甲酸官能基分別使B與LU之其餘部分互連。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「可裂解單元」係指提供連接子單元內之反應性位點之有機部分，其中針對該位點之反應性在異常細胞(例如過度增殖性細胞或過度刺激性免疫細胞)內或其周圍大於通常不存在於異常細胞位點或遠離該位點之正常細胞，從而對連接子單元之反應性位點之作用使得將異常細胞優先暴露於自具有該連接子單元之配體

藥物結合物(LDC)化合物釋放之生物活性化合物或其衍生物。藉由對具有該可裂解單元之連接子單元之酶促或非酶促作用來引發暴露所釋放之生物活性化合物或其衍生物。在本發明之一些態樣中，可裂解單元或其組分(W或W')含有可由活性或豐度在過度增殖性、免疫刺激性或其他異常細胞內或其周圍大於遠離異常細胞位點之正常細胞或正常細胞附近之酶裂解之反應性位點(亦即，W或W'提供酶受質)。在本發明之一些該態樣中，可裂解單元係蛋白酶(其在一些態樣中係調控蛋白酶或水解酶或醣苷酶)之受質，其中蛋白酶、水解酶或醣苷酶位於靶向細胞之細胞內(亦即，可裂解單元之反應性位點分別係可由蛋白酶、水解酶或醣苷酶裂解之肽鍵或醣苷鍵)。在該等態樣中，與血清蛋白酶、水解酶或醣苷酶相比，可裂解單元之肽或醣苷鍵能夠由細胞內調控蛋白酶、水解酶或醣苷酶選擇性裂解。

在其他態樣中，可裂解單元包括可藉由其他機制(亦即非酶促)裂解之反應性位點，與異常細胞通常不存在或遠離靶向細胞位點之正常細胞環境相比，該等其他機制更可能在由配體藥物結合物之配體單元靶向之異常細胞之環境內或其周圍發揮作用。在一些該態樣中，反應性位點更可能在LDC化合物細胞內化至靶向異常細胞中後以酶促或非酶促方式發揮作用。

或者，W提供在納入配體藥物結合物組合物中時易受溶菌酶之酸性環境(在該組合物之化合物優先內化至異常細胞中時)或該等細胞中或其周圍之較大還原性環境(與通常不存在異常細胞之正常細胞之環境相比)影響之官能基，從而與正常細胞相比，以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D/D^+會將異常細胞優先暴露於該所釋放化合物。

提供可裂解鍵之官能基包含(舉例而言且並不加以限制)：(a)形成二

硫鍵之硫氫基，其易受異常細胞之較大還原性條件(與正常細胞相比)或在由異常細胞經歷之缺氧條件下產生之過量麩胱甘肽影響，(b)形成希夫鹼(Schiff base)或腙官能基之醛、酮或肼基團，其在將具有含有該可裂解鍵之連接子單元之LDC化合物選擇性內化至異常細胞中後與其內化至正常細胞中相比易受溶菌酶之酸性條件影響，(c)形成醯胺鍵(如在肽鍵中)之羧酸基團或胺基，其易由異常細胞(與正常細胞相比)優先產生或分泌之蛋白酶或由靶向細胞內之調控蛋白酶酶促裂解，及(d)形成某些脲或胺基甲酸酯基團之胺基或羥基或形成酯或碳酸酯基團之羧酸基團或羥基，其易由異常細胞(與正常細胞相比)優先產生或分泌之水解酶或酯酶酶促裂解。

提供可裂解鍵之其他官能基發現於具有醣苷鍵聯之醣或碳水化合物中，該等醣或碳水化合物係與正常細胞相比有時可由異常細胞優先產生之醣苷之受質。或者，處理連接子單元以釋放生物活性化合物或其衍生物所需之蛋白酶、水解酶或醣苷酶無需與正常細胞相比由異常細胞優先產生，條件係正常細胞並不以因過早釋放生物活性化合物或其衍生物而引起不期望副效應之程度來分泌處理酶。在其他情況下，可分泌所需蛋白酶、水解酶或醣苷酶，但應避免藥物之不期望過早釋放，本發明之一些態樣通常需要將處理酶分泌於異常細胞附近且保持於該環境之局部中，不論由異常細胞產生抑或由附近正常細胞因應於由異常細胞引起之異常環境所產生。就此而言，選擇作為肽可裂解單元之W或葡萄糖醛酸苷單元之W’(其中W具有式-Y(W’)-)以在異常細胞環境中或其內與自由循環酶相比由蛋白酶、水解酶或醣苷酶優先作用。在該等情況下，LDC較不可能將生物活性化合物或其衍生物釋放於在細胞內產生但不分泌意欲由內化配體藥物結合物化合物作用之酶之正常細胞附近，且其亦不會以任一顯著程度內化至該等正常

細胞中，此乃因該等細胞較不可能顯示該化合物進入所需之靶向部分或具有足夠複本數之靶向部分。

在一些態樣中，W係包括胺基酸或包括一或多個胺基酸序列或由其組成之肽可裂解單元，該等胺基酸提供存在於異常細胞內之蛋白酶或局部化至該等異常細胞之環境中之蛋白酶之受質。因此，W可包括經由至自消性間隔體單元Y之自消性部分之醯胺鍵納入連接子單元中之二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽部分或由其組成，其中該肽係用於該蛋白酶之識別序列。在其他態樣中，W係式-Y(W')之葡萄糖醛酸苷單元-其中W'係藉由醣苷鍵經由可由醣苷酶(由異常細胞優先產生)裂解之視情況經取代之雜原子(E')附接至葡萄糖醛酸苷自消性間隔體單元(Y)之自消性部分的碳水化合物部分(Su)，或發現於具有該間隔體單元及碳水化合物部分之LDC化合物因在異常細胞上存在靶向部分而選擇性進入之該等細胞中。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「間隔體單元」係指配體藥物結合物或藥物連接子化合物之連接子單元內之二級連接子(L_O)中共價鍵結至D/D^+或鍵結至共價鍵結至D之另一該部分(Y')的部分，且在一些態樣中間隔體單元(Y)亦共價鍵結至第一可選延伸體單元(A) (若在式1、式2或式I中下標b為0)，或鍵結至支鏈單元(B) (若在該等式中之任一者中下標b為1)，或鍵結至第二可選延伸體單元(A_O) (若A及B不存在，亦即下標a及b皆為0)，或鍵結至A_R (若該等其他連接子單元組分皆不存在)。在其他態樣中，Y共價鍵結至W及D/D^+或另一間隔體單元(Y')。式1、式2或式I中之Y_y之每一Y獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之雜原子、視情況經取代之官能基(其可能能夠自消)、非自消性間隔體單元及自

消性間隔體單元。在彼等式中之任一者中之W係肽可裂解單元時，鍵結至W之Y可為自消性間隔體單元，且在W係式-Y(W')之葡萄糖醛酸苷單元時，則需要鍵結至W'之Y為自消性間隔體單元以使D或D^+釋放於W'中之醣苷鍵發生裂解後。

通常，在一種構形中，W、Y_y及D以線性方式配置且D/D^+鍵結至Y_y，其中W係肽可裂解單元且下標y為1或2，條件係在D係四級銨化藥物單元(D^+)時下標y為1且鍵結至D^+之間隔體單元Y能夠自消，從而對W之蛋白酶作用引發釋放D/D^+，在D^+之情形下，引發以含三級胺生物活性化合物形式釋放。在下標y為2時，則W之蛋白酶裂解會釋放-Y-Y'-D，該部分可自身具有生物活性，或該釋放部分中之Y係自消性間隔體單元，從而隨後以生物活性化合物之衍生物形式釋放Y'-D以施加治療效應。最後，兩種間隔體單元(Y及Y')皆能夠自消，從而W之蛋白酶裂解會釋放 -Y-Y'-D，隨後依序發生自消性事件以釋放呈生物活性化合物形式之D。

通常，在配體藥物結合物在二級連接子(L_O)內含有式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元之另一構形中，式1、式2或式I中之下標y為1或2且葡萄糖醛酸苷單元之W'及D、D^+或-Y'-D共價鍵結至Y，其中Y係自消性間隔體單元或Y及Y'各自能夠葡萄糖醛酸苷單元上之醣苷酶作用後自消，且端視A、B及A_O之存在或不存在，Y繼而亦鍵結至A、B、A_O或L_R，從而W'與L_O之其餘部分正交。如先前所述，在D係四級銨化藥物單元(D^+)時，式1、式2或式I中之下標y為1，且在下標y為2時，在Y自消後發生醣苷酶作用以釋放D或-Y'-D，在後一情形下，在Y'能夠自消時，D最終釋放為生物活性化合物或D釋放為生物活性化合物之衍生物，其中保留Y'之片段以施加治療效應。在任一構形中，Y_y可用於分隔肽可裂解單元或葡萄糖醛酸

苷之裂解位點與D/D+以避免自該單元發生空間相互作用，該等空間相互作用將干擾W/W'之裂解(每當經由酶促作用實施該裂解時)。

通常，鍵結至D/D+之間隔體單元包括如本文所定義之自消性部分或由其組成，其中該部分共價鍵結至裂解單元，從而酶促處理可裂解單元可活化自消性部分以用於自我破壞，由此引發以生物活性化合物或其衍生物形式釋放D/D+。在一些態樣中，Y之該自消性部分經由醯胺(或苯胺)官能基鍵結至W (在W係肽可裂解單元時)，其中Y亦經由共用雜原子或官能基(例如胺基甲酸酯)共價鍵結至D，或Y經由其自消性部分直接共價鍵結至D+之四級胺氮。在任一情況下，Y鍵結至D/D+，從而藉由醯胺或苯胺官能基上之酶促作用引發之其自消性部分之自發性自我破壞使得釋放藥物化合物或活性藥物部分(在D+之情形下係游離含三級胺藥物)。在其他態樣中，Y之自消性部分經由醣苷鍵附接至葡萄糖醛酸苷單元之W’，從而裂解該鍵會引發以藥物化合物或活性藥物部分形式釋放D/D+。

本文所用之「自消性部分」係指間隔體單元(Y)內之雙功能部分，其中自消性部分經由在允許時視情況經取代之共用雜原子或官能基共價附接至D，或直接附接至D+之四級銨化氮且亦經由另一在允許時視情況經取代之雜原子(J’)共價附接至W之肽(在W係肽可裂解單元時)，或在W係式-Y(W’)-之葡萄糖醛酸苷單元時附接至鍵結至W’之碳水化合物部分(Su)之醣苷雜原子(E’)，從而自消性部分將該等藥物連接子組分納入正常穩定三聯分子中(除非活化)。在活化時，至肽可裂解單元W之共價鍵或葡萄糖醛酸苷單元中之W’之醣苷鍵發生裂解，從而D/D+或-Y’-D (其中Y’係鍵結至Y之第二間隔體單元)藉由自我破壞其自消性部分自三聯分子以生物活性化合物或其衍生物形式自發性分離。在一些態樣中，該自我破壞發生於包括

D/D^+及連接子單元(具有含有鍵結至Y-D、D或D^+之自消性部分之間隔體單元)之LDC化合物發生細胞內化之後。

在一些態樣中，Y'-D、D或D^+與視情況經取代之雜原子J' (鍵結至W，其中W係肽可裂解單元)間或Y'-D、D或D^+與視情況經取代之雜原子E' (在式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元之W'中)間之自消性間隔體單元的插入有機部分係視情況經取代之C_6-C_{24}伸芳基-C(R^8)(R^9)-、C_5-C_{24}伸雜芳基-C(R^8)(R^9)-、C_6-C_{24}伸芳基-C(R^8)=C(R^9)-或C_5-C_{24}伸雜芳基-C(R^8)=C(R^9)-，其中R^8及R^9係如由本發明實施例所闡述，且通常係C_6-C_{10}伸芳基-CH_2-或C_5-C_{10}伸雜芳基-CH_2-，其中伸(雜)芳基視情況經取代，其中插入有機部分能夠發生分段以藉由1,4或1,6-消除形成亞胺基-醌甲基化物或相關結構，且同時在裂解J'與W之間之蛋白酶可裂解鍵後或在裂解W'之醣苷酶可裂解鍵後釋放D或Y'-D。在一些態樣中，具有上文所提及之插入有機部分之自消性部分可例示為視情況經取代之對胺基苄基醇(PAB)部分、鄰-或對胺基苄基縮醛或在電子上類似於PAB基團之其他芳香族化合物(亦即PAB型，例如2-胺基咪唑-5-甲醇衍生物) (例如參見Hay等人，1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237)或對胺基苄基醇(PAB)部分之苯基由其他伸雜芳基代替者。

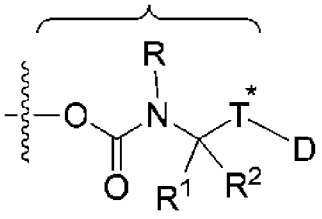
在一態樣中，納入連接子單元中之PAB或PAB型自消性部分之伸芳基或伸雜芳基之芳香族碳經附接至W之可裂解位點的官能化推電子雜原子取代，其中如此官能化之該雜原子之推電子能力有所衰減(亦即，藉由將自消性間隔體單元之自消性部分納入連接子單元中來遮蔽EDG能力)。雜(伸芳基)之另一取代基係附接至鍵結至D之第二官能基、雜原子或第二間隔體單元(Y')或直接鍵結至D^+之苄基碳，其中苄基碳附接至中心伸芳基或

伸雜芳基之另一芳香族碳原子，其中具有經衰減電子推雜原子之芳香族碳與苄基碳原子毗鄰(亦即1,2-關係)或相隔兩個其他位置(亦即1,4-關係)。選擇官能化 EDG雜原子，從而處理W之裂解位點會恢復經遮蔽雜原子之推電子能力，由此觸發1,4-消除或1,6-消除以自苄基取代基以生物活性化合物或其衍生物形式驅除D^+、-D或-Y'-D，在D^+係含三級胺生物活性化合物之情形下或在釋放Y'-D時，該化合物可能夠以生物活性化合物之衍生物形式施加治療效應，或可需要隨後自消Y'以提供生物活性化合物，從而誘發治療效應。實例性自消性部分及具有該等自消性部分之自消性間隔體單元係由本發明實施例例示。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「亞甲基胺基甲酸酯單元」係指能夠自消之有機部分且插入配體藥物結合物或藥物連接子化合物之連接子單元內之第一自消性間隔體單元與藥物單元之間，且由此係實例性第二間隔體單元。

鍵結至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯(MAC)單元由式III代表：

亞甲基胺基
甲酸酯單元



(III)

或其醫藥上可接受之鹽，其中波浪線指示亞甲基胺基甲酸酯單元至第一自消性間隔體單元(Y)之共價附接；D係具有納入亞甲基胺基甲酸酯單元中之官能基(例如羥基、硫醇、醯胺或胺官能基)之藥物單元；T*係來自該官能基之雜原子，其包含變得納入亞甲基胺基甲酸酯單元中之氧、硫

或氮(亦即視情況經取代之-NH-)；且R、R^1及R^2係由本發明實施例例示。在裂解包括MAC單元之連接子單元時，作為第二自消性間隔體單元(Y')鍵結至該MAC單元之第一自消性間隔體單元(Y)發生分段以釋放式III之-Y'-D。MAC單元然後自發性分解以釋放呈生物活性化合物或其衍生物形式之D，其假設機制由本發明實施例指示。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「生物活性化合物」係指能夠在以未結合形式遞送時施加治療效應之化合物，但其可因不能將化合物靶向期望作用位點以誘發該治療效應而展現不耐受副效應。在一些態樣中，生物活性化合物具有用於附接至連接子單元之適宜官能基，該附接容許其以作為藥物單元結合至配體單元，由此提供能夠進行該靶向之LDC藥物結合物。在其他態樣中，生物活性化合物經衍生以容許附接至連接子單元，從而以生物化合物之衍生物形式自配體藥物結合物化合物釋放D/D^+。在其他態樣中，因自配體藥物結合物化合物釋放Y'-D部分，故將所衍生生物活性化合物選擇性遞送至期望作用位點，在D隨後自-Y'-D釋放時(如例如在Y'係第二自消性間隔體單元時)，該遞送將單獨或組合施加期望治療效應(D)。適於實踐本發明之生物活性化合物之非限制性實例包含細胞毒性藥物、細胞生長抑制藥物、免疫阻抑藥物及抗發炎性藥物。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「細胞毒性藥物」係指衍生自LDC之對過度增殖性細胞、過度活化性免疫細胞或其他異常細胞施加抗存活效應之化合物或代謝物。在一些態樣中，細胞毒性藥物直接作用於彼等細胞上或藉由作用於支持過度增殖性或其他異常或不期望細胞之存活及/或生長之異常血管系統上來間接發揮作用，或細胞毒性藥物作用於浸潤過度活化性免疫細胞之位點內。通常，細胞毒性藥物所作用之異常

或不期望細胞係哺乳動物細胞、更通常人類細胞。細胞毒性藥物之細胞毒性活性可表示為IC_{50}值，其係活體外細胞模型系統中之一半癌細胞在暴露於細胞毒性劑後存活之有效濃度(通常以莫耳量/單元體積形式)。因此，IC_{50}值具有模型依賴性。通常，納入LDC中之細胞毒性劑在包括過度增殖性細胞之活體外細胞模型中之IC_{50}值介於100 nM至0.1 pM或更通常約10 nM至1 pM之間。高度毒性細胞毒性藥物通常在該等模型中具有約100 pM或更低之IC_{50}值。儘管逆轉細胞毒性藥物抗性之多藥物抗性抑制劑本身並無細胞毒性，但有時包含其作為細胞毒性藥物。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「細胞生長抑制藥物」係指衍生自LDC之對過度增殖性細胞、過度活化性免疫細胞或其他異常或不期望細胞之生長及增殖施加抑制效應之化合物或代謝物。在一些態樣中，細胞生長抑制藥物直接作用於彼等細胞上或藉由作用於支持過度增殖性或其他異常細胞之存活及/或生長之異常血管系統上來間接發揮作用，或細胞毒性藥物作用於浸潤過度活化性免疫細胞之位點內。通常，細胞毒性藥物所作用之異常細胞係哺乳動物細胞、更通常人類細胞。儘管逆轉細胞生長抑制藥物抗性之多藥物抗性抑制劑本身並無細胞生長抑制性，但有時包含其作為細胞生長抑制藥物。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「血液學惡性腫瘤」係指源自淋巴樣或骨髓樣起源之細胞之血細胞腫瘤且與術語「液體腫瘤」同義。血液學惡性腫瘤可分類為無痛性、中度攻擊性或高度攻擊性。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「淋巴瘤」係指通常自淋巴樣起源之過度增殖性細胞發生之血液學惡性腫瘤。淋巴瘤有時分類成兩種主要類型：何傑金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma，HL)及非何傑金

氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma，NHL)。亦可根據最類似於癌細胞之正常細胞類型(根據表型、分子或細胞發生標記物)來對淋巴瘤進行分類。該分類下之淋巴瘤亞型包含(但不限於)成熟B細胞贅瘤、成熟T細胞及天然殺手(NK)細胞贅瘤、何傑金氏淋巴瘤及免疫缺陷相關性淋巴增殖性病症。淋巴瘤亞型包含前體T細胞淋巴母細胞性淋巴瘤(有時稱為淋巴母細胞性白血病，此乃因T細胞淋巴母細胞係產生於骨髓中)、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、B細胞慢性淋巴球性淋巴瘤(有時稱為白血病，因涉及末梢血)、MALT淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、蕈樣肉芽腫病及其更具攻擊性變體賽塞利氏病(Sézary's disease)、周邊T細胞淋巴瘤(未另外指定)、何傑金氏淋巴瘤之結節性硬化及何傑金氏淋巴瘤之混合細胞性亞型。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「白血病」係指通常自骨髓樣起源之過度增殖性細胞發生之血液學惡性腫瘤，且包含(但不限於)急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)及急性單核球白血病(AMoL)。其他白血病包含毛細胞白血病(HCL)、T細胞淋巴白血病(T-PLL)、巨粒淋巴球性白血病及成人T細胞白血病。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「四級銨化藥物單元」係指通常針對哺乳動物細胞具有細胞毒性、細胞生長抑制、免疫阻抑性或抗發炎性性質之含三級胺化合物(D)，其以其相應四級胺鹽(D^+)形式納入配體藥物結合物或藥物連接子化合物中。在一些態樣中，藉由使含三級胺化合物之三級胺氮與具有適宜離去基團之二級連接子L_o前體進行縮合來獲得四級銨化藥物單元。在一些態樣中，在納入藥物連接子化合物中

後，含三級胺化合物轉化成其四級銨化形式。在其他態樣中，首先使用所附加化合物之其餘部分將化合物之含三級胺組分四級銨化以完成D^+單元。因此，諸如L-L_{SS}-L_O-D^+、L-L_S-L_O-D^+等結構暗示並無以相應藥物連接子化合物形成D^+且無需其形成中所使用之反應物為含三級胺藥物之特定方法。自具有本發明四級銨化藥物單元之LDC釋放之含三級胺藥物之種類包含(但不限於)如本文所闡述之某些微管溶素(tubulysin)及奧裡斯他汀化合物。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「過度增殖性細胞」係指特徵在於不期望細胞增殖或細胞分裂或其他細胞活性之與周圍正常組織不相關或不協調之異常高速率或持久性狀態的異常細胞。通常，過度增殖性細胞係哺乳動物細胞。在一些態樣中，過度增殖性細胞係如本文所定義之過度刺激性免疫細胞，在停止可最初引發其細胞分裂變化之刺激之後出現細胞分裂或活化之持久性狀態。在其他態樣中，過度增殖性細胞係經轉變正常細胞或癌細胞且其細胞增殖之不受控及進展狀態可產生良性、潛在惡性(惡變前)或真正惡性之腫瘤。源自經轉變正常細胞或癌細胞之過度增殖病狀包含(但不限於)描述為以下者：初癌、增生、發育不良、腺瘤、肉瘤、母細胞瘤、癌、淋巴瘤、白血病或乳頭狀瘤。初癌通常定義為展現與增加之癌症發生風險有關之組織學變化之病灶，且有時具有一些(但非全部)描述癌症之分子及表現型性質。激素相關或激素敏感性初癌包含前列腺上皮內贅瘤形成(PIN)、尤其高級PIN (HGPIN)、非典型小腺泡狀增殖(ASAP)、子宮頸發育不良及原位導管癌。增生通常係指器官或組織內超過通常所看到可引起顯著器官增大或形成良性腫瘤或生長之細胞增殖的細胞增殖。增生包含(但不限於)子宮內膜增生(子宮內膜異位症)、良性前

列腺增生及導管增生。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「正常細胞」係指經受經協調細胞分裂之細胞，該經協調細胞分裂與正常組織之細胞完整性之維持或循環淋巴或血液細胞之補充(其係經調控細胞更新或損傷所需之組織修復所需的)或經調控免疫或發炎性反應(其源自病原體暴露或其他細胞損害)相關，其中所引起之細胞分裂或免疫反應於完成所需維持、補充或病原體清除時結束。正常細胞包含正常增殖性細胞、正常靜止細胞及正常活化免疫細胞。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「正常靜止細胞」係處於靜止G_0狀態且尚未由應力或分裂原刺激之非癌性細胞或係正常惰性或尚未由促發炎性細胞介素暴露活化之免疫細胞。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「過度刺激性免疫細胞」係指涉及特徵在於刺激之異常持久性增殖或不適當狀態(發生於停止可最初引發增殖或刺激變化之刺激之後，或發生於在不存在任一外部損傷下)之先天性或適應性免疫性的細胞。通常，刺激之持久性增殖或不適當狀態會產生疾病狀態或病狀之特徵性發炎之慢性狀態。在一些情況下，可最初引發增殖或刺激變化之刺激並不歸因於外部損傷，但係內部衍生(如在自體免疫疾病中)。在一些態樣中，過度刺激性免疫細胞係已經由慢性促發炎性細胞介素暴露過度活化之促發炎性免疫細胞。

在本發明之一些態樣中，LDC組合物之配體藥物結合物化合物結合至由異常增殖性或經不適當或持續活化之促發炎性免疫細胞優先顯示之抗原。該等免疫細胞包含經典活化之巨噬球或1型T輔助(Th1)細胞，其產生干擾素-γ (INF-γ)、介白素-2 (IL-2)、介白素-10 (IL-10)及腫瘤壞死因子-

β (TNF-β)，該等物質係涉及巨噬球及$CD8^+$ T細胞活化之細胞介素。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「醣苷酶」係指能夠使得醣苷鍵進行酶促裂解之蛋白質。通常，擬裂解醣苷鍵存在於作為配體藥物結合物或藥物連接子化合物之可裂解單元之葡萄糖醛酸苷單元中。有時，作用於配體藥物單元上之醣苷酶存在於LDC與正常細胞相比優先到達(此可歸因於其配體單元之靶向能力)之過度增殖性細胞、過度活化性免疫細胞或其他異常細胞之細胞內。有時，醣苷酶對異常或不期望細胞更具特異性或由異常或不期望細胞優先分泌(與正常細胞相比)或以較大量存在於異常細胞附近(與通常發現於擬投與LDC之預期個體之血清中之醣苷酶的量相比)。通常，具有式-W'(Y)-之葡萄糖醛酸苷單元內由醣苷酶作用之醣苷鍵經由視情況經取代之雜原子(E')將碳水化合物部分(Su)的變旋異構碳連結至自消性延伸體單元(Y)，從而W'係Su-E'-。在一些態樣中，E'（其形成至碳水化合物部分(Su)之醣苷鍵)係自消性延伸體單元Y中之自消性部分之酚系氧原子，從而該鍵之醣苷裂解觸發D或Y'-D (以生物活性化合物或其衍生物形式)或D^+ (以含三級胺藥物形式，其中四級銨化形成中之該胺直接鍵結至PAB或PAB型自消性部分之視情況經取代之芳基碳)之1,4-消除或1,6-消除。

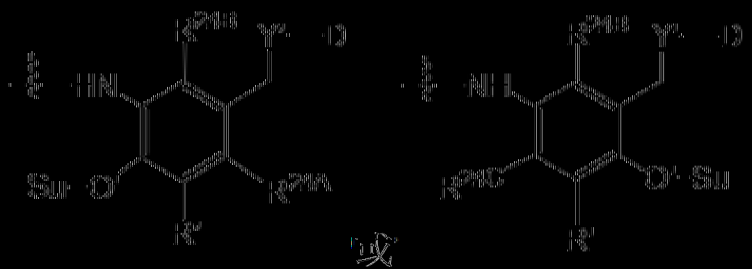
在一些態樣中，藥物連接子化合物或配體藥物結合物係由式L_{SS}-B_b-(A_a-Y_y(W')-D/D^+)$_n$或L-(L_S-B_b-(A_a-Y_y(W')-D/D^+)$_n$)$_p$代表，其中L_{SS}係M^1-A_R(BU)-A_O-且L_S係M^2-A_R(BU)-A_O或M^3-A_R(BU)-A_O-，其中A_O係第二可選延伸體單元，其在一些態樣中用作水解增強(HE)單元且A係第一可選延伸體單元，其中在一些態樣中，A或其亞單元具有式-L^P(PEG)-，其中-L^P及PEG係如本文分別針對平行連結體單元及PEG單元所定義；BU代表非

環狀或環狀基礎單元，且下標a及b獨立地為0或1，且下標n為1、2 、3或4，其中B係支鏈單元，且在下標n為2、3或4以便下標b為1時存在且其中A係第一延伸體單元(在下標a為1時)，且下標y為1或2，除非D係四級銨化藥物單元(D^+)，在該情形下下標y為1。

在該等態樣中，-Y(W')-通常具有式Su-O'-Y，其中Su係碳水化合物部分，Y係具有醣苷鍵結至Su之PAB或PAB型自消性部分之自消性間隔體單元，其中O'代表可藉由醣苷酶裂解之醣苷鍵之氧原子且D/D^+直接鍵結至Y之自消性部分，從而下標y為1，或D經由Y'鍵結至該自消性部分，從而下標y為2，其中Y'係第二間隔體單元，其可或可不能夠自消，或後者之視情況經取代之雜原子或官能基亦可能夠在釋放Y'-D後自消以提供呈生物活性化合物或其衍生物形式之D，或Y'係亞甲基胺基甲酸酯單元，其中Su-O'-附接至自消性部分之視情況經取代之伸(雜)芳基且D/D^+或-Y'-D經由視情況經取代之苄基碳附接至該伸(雜)芳基，從而引發自消性釋放D/D^+或-Y'-D，由此提供生物活性化合物或其衍生物(在D^+情形下釋放為含三級胺化合物)。儘管該等-Y(W')-部分稱為葡萄糖醛酸苷單元，但W'之Su並不限於於葡萄糖醛酸殘基。

通常，Su-O'-SI-部分(其中-O'-代表醣苷鍵之氧且Su係碳水化合物部分)具有針對自消性部分所闡述之結構，其中鍵結至PAB或PAB型部分之中心伸(雜)芳基部分之E'係氧原子且該雜原子經由該部分之變旋異構碳原子鍵結至碳水化合物部分(Su)。

附接至D之該等部分包含具有式Su-O'-Y-Y'-D者，該式具有以下結構：



或

，

且附接至D'之該等部分包含具有式Su-O'-Y-D'者，該式具有以下結構：

或

；

其中Y'不存在，或係視情況經取代之雜原子或官能基，其可能能夠自消(如在Y係胺基甲酸酯官能基時)，或Y'係第二間隔體單元，其亦可能能夠自消(如在Y'係胺甲基胺基甲酸酯單元時)；R^{24A}、R^{24B}及R^{24C}獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、其他EDG、鹵素、硝基及其他EWG，或R^{24A}及R' (若左側結構)或R^{24C}及R' (在右側結構中)與其所附接之芳香族碳一起定義苯并稠合C_5-C_6碳環，且經選擇以便藉由離苷酶酶促作用自離苷鍵所釋放酚系-OH之推電子能力、由離苷酶選擇性裂解之敏感性及藉由1,4-消除或1,6-消除源自分段之胺基-醌甲基化物中間體之穩定性與D/D'或-Y'D之離去能力得以平衡，從而有效釋放生物活性化合物或其衍生物。上述-Y_y(W')-D/D'結構中之Su-O'-Y'-部分係代表性葡萄糖醛酸苷單元。在離苷鍵係針對葡萄糖醛酸時，能夠酶促裂解該離苷鍵之離苷酶係葡萄糖醛酸苷酶。本發明實施例提供葡萄糖醛酸苷單元之其他闡述。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「碳水化合物部分」

係指具有經驗式$C_m(H_2O)_n$ (其中n等於m)之單醣之單價基團，其在其半縮醛形式或其衍生物中含有醛部分，其中該式內之-CH_2OH部分已氧化成羧酸(例如來自葡萄糖中之CH_2OH基團之氧化之葡萄糖醛酸)。通常，碳水化合物部分(Su)係環狀己醣(例如吡喃糖)或環狀戊醣(例如呋喃糖)之單價基團。通常，吡喃糖係呈β-D構形之葡萄糖醛酸苷或己醣。在一些情況下，吡喃糖係β-D-葡萄糖醛酸苷部分(亦即經由可藉由β-葡萄糖醛酸苷酶裂解之醣苷鍵連接至自消性部分-SI-之β-**D**-葡萄糖醛酸)。有時，碳水化合物部分未經取代(例如係天然環狀己醣或環狀戊醣)。另外，碳水化合物部分可為β-**D**-葡萄糖醛酸苷衍生物(例如葡萄糖醛酸)，其中一或多個、通常1或2個其羥基部分獨立地經選自由鹵素及C_1-C_4烷氧基組成之群之部分代替。

除非由上下文另外陳述或暗示，否則本文用之「蛋白酶」係指能夠酶促裂解羰基-氮鍵(例如通常發現於肽中之醯胺鍵)之蛋白質。將蛋白酶分類成六大種類：絲胺酸蛋白酶、蘇胺酸蛋白酶、半胱胺酸蛋白酶、麩胺酸蛋白酶、天門冬胺酸蛋白酶及金屬蛋白酶，其係針對活性位點中主要負責裂解其受質之羰基-氮鍵之催化殘基來進行命名。蛋白酶之特徵在於不同特異性，該等特異性取決於羰基-氮鍵之N-末端及/或C-末端側之殘基之身份。

在W在式1、式2或式I中係經由可由蛋白酶裂解之醯胺或其他含羰基-氮官能基鍵結至自消性間隔體Y (在下標y為1或2時)或藥物單元(在下標y為0時)之肽可裂解單元時，該裂解位點通常於由發現於異常細胞(包含過度增殖性細胞及過度刺激性免疫細胞)中或存在該等異常細胞之環境之特定細胞內之蛋白酶所識別者。在該等情況下，蛋白酶可或可不以較大豐度

優先存在或發現於由具有該肽可裂解單元之配體藥物結合物靶向之細胞內，此乃因配體藥物結合物對不具有其配體單元所指向之靶向部分或具有不充分複本數之靶向部分之細胞具有較差易達性以因結合物的免疫學特異性攝取而具有不良效應。另外，與正常細胞相比或與在不存在異常細胞下發現該等正常細胞之典型環境相比，蛋白酶由異常細胞或由發現該等異常細胞之環境中之細胞優先分泌。因此，在分泌蛋白酶之彼等情況下，與正常細胞相比，蛋白酶需要以較大豐度優先存在或發現於由配體藥物結合物靶向之細胞附近。

在納入配體藥物結合物組合物中時，構成W且經由碳-氮鍵鍵結至Y或D (端視Y之存在或不存在)之肽向裂解該鍵之蛋白酶呈遞識別序列，從而將連接子單元分段，藉此自組合物之化合物釋放生物活性化合物或其衍生物。有時，識別序列由存在於與正常細胞相比配體藥物結合物較佳可及之異常細胞中之細胞內蛋白酶選擇性識別(因其配體單元靶向異常細胞)，或與正常細胞相比由異常細胞優先產生，從而用於將生物活性化合物或其衍生物適當遞送至期望作用位點。通常，肽抵抗循環蛋白酶以最小化生物活性化合物或其衍生物之過早釋放且由此最小化對所釋放化合物之不期望整體暴露。在一些態樣中，肽在其序列中具有一或多種非天然或非經典胺基酸以具有該抗性。在該態樣及其他態樣中，由藉由異常細胞產生或存在於異常細胞內之蛋白酶特異性裂解之醯胺鍵有時係苯胺，其中該苯胺之氮係具有先前針對該等部分所定義結構之自消性部分之初生推電子雜原子(亦即J')。因此，W中之此一肽序列上之蛋白酶作用使得自連接子單元分段以生物活性化合物或其衍生物形式來釋放藥物單元，該連接子單元分段係藉由1,4-消除或1,6-消除經由PAB或PAB型自消性間隔體單元之中心伸

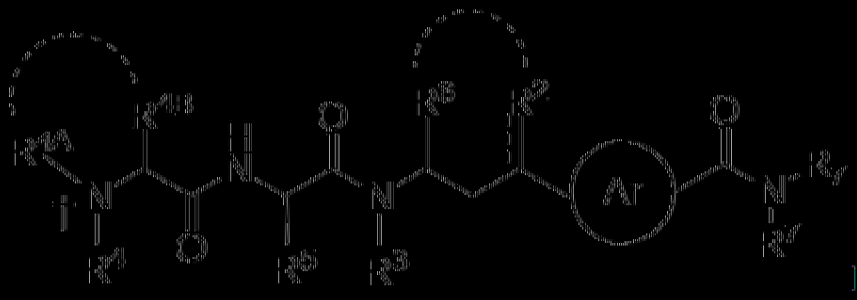
(雜)芳基部分來發生。

調控蛋白酶通常位於細胞內且需要其來調控異常細胞中有時變得異常或失調之細胞活性(包含細胞維持、增殖或其他細胞內活性)。在一些情況下，在W係針對優先存在於細胞內(與其細胞外存在相比)之蛋白酶時，該蛋白酶通常係調控蛋白酶。在一些情況下，該等蛋白酶包含細胞自溶酶。細胞自溶酶包含絲胺酸蛋白酶、細胞自溶酶A、細胞自溶酶G、天門冬胺酸蛋白酶、細胞自溶酶D、細胞自溶酶E及半胱胺酸蛋白酶、細胞自溶酶B、細胞自溶酶C、細胞自溶酶F、細胞自溶酶H、細胞自溶酶K、細胞自溶酶L1、細胞自溶酶L2、細胞自溶酶O、細胞自溶酶S、細胞自溶酶W及細胞自溶酶Z。

在其他情況下，在W係針對在細胞外優先分佈於異常細胞(例如過度增殖性或過度刺激性免疫細胞)附近(與正常細胞相比)，該分佈係源於由該等細胞或由蛋白酶分泌對於過度增殖性或過度刺激性免疫細胞之環境較為獨特之鄰近細胞進行之優先分泌。在一些該情況下，蛋白酶係金屬蛋白酶。通常，該等蛋白酶涉及組織再建模，此有助於過度增殖性細胞之侵襲性或源自過度活化性免疫細胞之不期望累積(其通常引起該等細胞之進一步募集)。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「微管溶素藥物」、「微管溶素化合物」或諸如此類係指具有細胞毒性、細胞生長抑制或抗發炎性活性之基於肽之微管蛋白破壞劑且包括一種天然或非天然胺基酸組分及三種其他非天然胺基酸組分，其中該等組分中之一者之特徵在於視情況經取代之中心5員或6員伸雜芳基部分或6員伸芳基(亦即伸苯基)部分，且N-末端處之另一組分具有納入四級銨化藥物單元中之三級胺官能基。

微管溶素化合物包含具有D_6或D_{11}之結構者：



ID_6

ID_{11}；

其中線性虛線指示可選雙鍵，彎曲虛線指示可選環化，加圓圈之Ar指示在微管溶素碳骨架內經1,3-取代且視情況在剩餘位置經取代之伸芳基或伸雜芳基，其中伸芳基或伸雜芳基及其他可變基團係如本發明實施例中所定義。

天然微管溶素化合物具有D_{G-6}結構。

D_{G-6}

且便利地分成4個胺基酸單元，如由虛垂直線所指示且命名為N-甲基-六氫吡啶甲酸(Mep)、異白胺酸(Ile)、纈胺酸微管蛋白(Tuv)及苯內胺酸微管蛋白(Tup，在R^{7A}係氫時)或酪胺酸微管蛋白(Tut，在R^{7A}係-OH時)。當前已知大約十二種天然微管溶素，其命名為微管溶素A-I、微管溶素O、微管溶素V及微管溶素Z，其結構由其於微管溶素之四級銨化藥物單

元之實施例中所定義之結構D_{G-6}的可變基團來指示。

前微管溶素具有結構D_G或D_H，其中R^3係-CH_3且R^2係氫，且去甲基微管溶素具有D_G、D_{G-1}、D_{G-6}、D_H、D_{H-1}之結構，或具有由基於微管溶素之四級銨化藥物單元之實施例給出之其他微管溶素結構(其中R^3係氫)，且其中其他可變基團係如針對其他處所闡述之微管溶素化合物所闡述。在一些態樣中，前微管溶素及去甲基微管溶素視情況包含於微管溶素之定義中。在其他態樣中，前微管溶素及去甲基微管溶素包含於微管溶素之定義中。在其他態樣中，自微管溶素之定義排除前微管溶素及去甲基微管溶素。

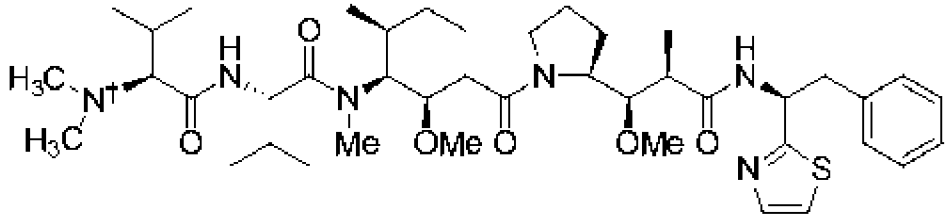
在結構D_G、D_{G-1}、D_{G-6}、D_H、D_{H-1}及本文在基於微管溶素之四級銨化藥物單元之實施例中所闡述之其他微管溶素結構中，在該等結構納入LDC或其前體中作為四級銨化藥物單元(D^+)時，所指示(†)氮係四級銨化位點。在納入配體藥物結合物中時，藥物連接子化合物或該氮所指向之中間體通常藉由共價結合至二級連接子(L_O)組分來四級銨化。通常，四級銨化藥物單元(D^+)藉由以下方式來納入微管溶素化合物：將三級胺部分共價附接至二級連接子中之自消性間隔體單元之PAB或PAB型部分之芳基碳，由此形成四級銨化氮原子。其他實例性含三級胺微管溶素之結構及其納入LDC中之方式提供於四級銨化微管溶素結合物之實施例中。

製備微管溶素藥物之實例性方法及結構-活性關係提供於以下文獻中：Friestad等人，「Stereoselective access to tubuphenylalanine and tubuvaline: improved Mn-mediated radical additions and assembly of a tubulysin tetrapeptide analog」 *J. Antibiotics (Jpn)* (2016) 2016: 1-5；Nicolaou等人，「Total synthesis and biological evaluation of natural and designed tubulysins」 *J. Am. Chem. Soc.* (2016): 138: 1698-1708；

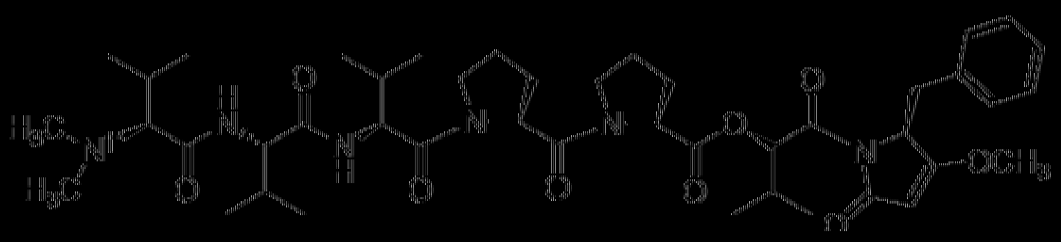
Murray 等人，「Chemistry and biology of tubulysins: antimitotic tetrapeptides with activity against drug resistant cancers」 *Nat. Prod. Rep.* (2015) 32: 654-662: Park等人，「Synthesis of stereochemically diverse cyclic analogs of tubulysins」 *Bioorg. Med. Chem.* (2015) 23: 6827-6483 ; Shankar 等人，「Synthesis and structure-activity relationship studies of novel tubulysin U analogs-effect on cytotoxicity of structural variations in the tubuvaline fragment」 *Org. Biomol. Chem.* (2013) 11: 2273-2287；Yang等人，「Design, synthesis, and biological activities of triazole tubulysin V analogue」 *Tet. Lett.* (2013) 54: 2986-2988 ; Xiangming 等人，「Recent advances in the synthesis of tubulysins」 *Mini-Rev. Med. Chem.* (2013) 13: 1572-8；Rath等人，「Anti-angiogenic effects of the tubulysin precursor pretubulysin and of simplified pretubulysin derivatives」 *Br. J. Pharmacol.* (2012) 167: 1048-1061 ; Pando等人，「The multicomponent approach to natural product mimics: Tubugis, N-substituted anticancer peptides with picomolar activity」 *J. Am. Chem. Soc.* (2011) 133: 7692-7695；Shibue 等人，「Synthesis and biological evaluation of tubulysin D analogs related to stereoisomers of tubuvaline」 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2011) 21: 431-434 ; Shankar 等人，「Synthesis and cytotoxic evaluation of diastereomers and N-terminal analogs of Tubulysin-U」 *Tet. Lett.* (2013) 54: 6137-6141 ; Burkhart 等人，「Syntheses and evaluation of simplified pretubulysin analogues」 *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 2011: 3050-3059 ; Shankar 等人，「Total synthesis and

cytotoxicity evaluation of an oxazole analogue of Tubulysin U」 *Synlett* (2011) 2011(12): 1673-6；Patterson等人，「Expedient synthesis of N-methyl tubulysin analogs with high cytotoxicity」 *J. Org. Chem.* (2008) 73: 4362-4369；Raghavan等人，「Cytotoxic simplified tubulysin analogues」 *J. Med. Chem.* (2008) 51: 1530-3；Balasubramanian, R.等人，「Tubulysin analogs incorporating desmethyl and dimethyl tubuphenylalanine derivatives」 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2008) 18: 2996-9；Raghavan等人，「Cytotoxic simplified tubulysin analogues」 *J. Med. Chem.* (2008) 51: 1530-3；及Wang等人，「Structure-activity and high-content imaging analysis of novel tubulysins」 *Chem. Biol. Drug Des.* (2007) 70: 75-86。上文所引用參考文獻中之微管溶素類似物之結構明確併入本文中且由微管溶素藥物之定義所涵蓋。

除非上下文另外陳述或暗示，否則本文所用之「奧裡斯他汀藥物」、「奧裡斯他汀化合物」及類似術語係指具有細胞毒性、細胞生長抑制或抗發炎性活性且包括多拉脯胺酸(dolaproline)及多拉異白胺酸(dolaisoleucine)殘基或其相關胺基酸殘基之基於肽之微管蛋白破壞劑。自海洋來源分離之多拉斯他汀(dolastatin)係結構相關於奧裡斯他汀之五肽且在一些態樣中由奧裡斯他汀之定義所涵蓋。非限制性、代表性多拉斯他汀係多拉斯他汀10及多拉斯他汀15，其具有下列結構：



多拉斯他汀10

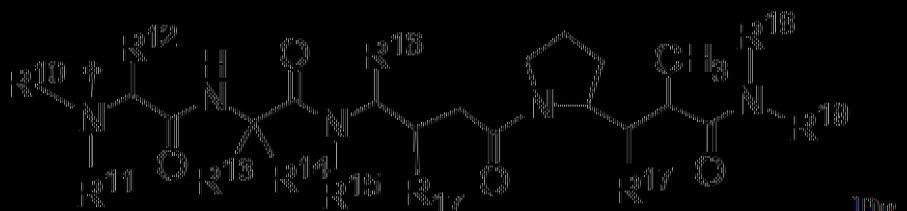


。

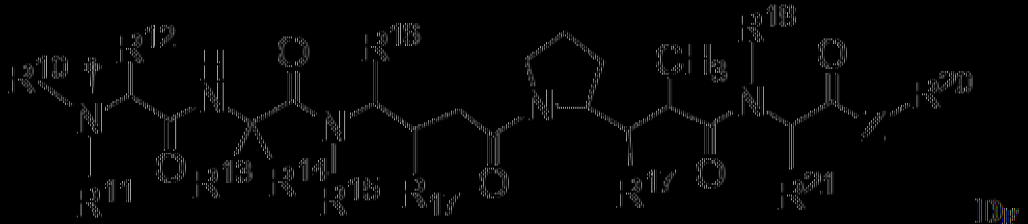
多拉斯他汀15

其他實例性多拉斯他汀係與多拉斯他汀10相關者，其中苯其及噻唑取代其經獨立選擇之C_6-C_{24}芳其或C_5-C_{24}雜芳其部分代替。其他實例性多拉斯他汀與多拉斯他汀15相關，其中C-末端酯部分由醯胺代替，其中醯胺氮經(C_6-C_{24}芳其)-C_1-C_{12}烷其-或(C_5-C_{24}雜芳其)-C_1-C_{12}烷其-部分取代。在納入配體藥物結合物或藥物連接子化合物中時，上文及下列奧裡斯他汀化合物之所指示(↟)一級胺氮經四級銨化。

一典實例性奧裡斯他汀具有D_E或D_F之結構：



D_E



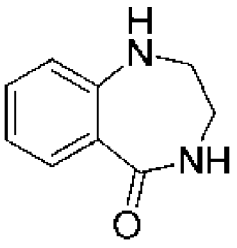
D_F

其中Z係-O-、-S-或-N(R^{19})-，且其中R^{10}-R^{21}係如在實施例中針對奧裡斯他汀藥物單元所定義。在所指示氮(↟)係一級或二級胺之氮時(亦即，R^{10}、R^{11}中之一者或二者係氫)，奧裡斯他汀通常經由包括該氮原子之胺基甲酸酯官能基納入藥物單元中。該胺基甲酸酯官能基係實例性第二間隔體單元(Y')且能夠發生自消，其繼而附接至PAB或PAB型間隔體單元(Y)，從而式1、式2或式II中之下標y為2。在所指示氮(↟)係二級胺時(亦

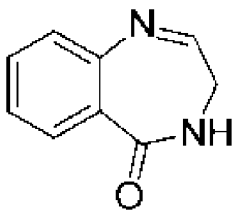
即，R^{10}或R^{11}皆不為氫)，奧裡斯他汀經由四級銨化藉由PAB或PAB型間隔體單元之苄基碳納入四級銨化藥物單元(D^+)中，從而式1、式2或式I中之下標y為1。其他實例性一級、二級及含三級胺奧裡斯他汀之結構及其作為D或D^+納入配體藥物結合物或藥物連接子化合物中之方式提供於基於奧裡斯他汀之藥物單元中之實施例中。

其他實例性奧裡斯他汀包含(但不限於) AE、AFP、AEB、AEVB、MMAF及MMAE。奧裡斯他汀之合成及結構闡述於美國專利申請案公開案第2003-0083263號、第2005-0238649號、第2005-0009751號、第2009-0111756號及第2011-0020343號、國際專利公開案第WO 04/010957號、國際專利公開案第WO 02/088172號及美國專利第7,659,241號及第8,343,928號中。其中所揭示之其結構及其合成方法以引用方式明確併入本文中。

除非上下文另外陳述或暗示，否則「PBD化合物」係指細胞毒性或細胞生長抑制化合物，或係具有抗發炎性活性、包括一或兩個獨立選擇之苯并二氮呯核心結構之化合物，其中兩個核心結構可經由系鏈互連以形成PBD二聚體。通常發現於該等化合物中之實例性苯并二氮呯核心結構如下：



3,4-二氫-1*H*-苯并[*e*][1,4]二氮呯-5(2*H*)-酮

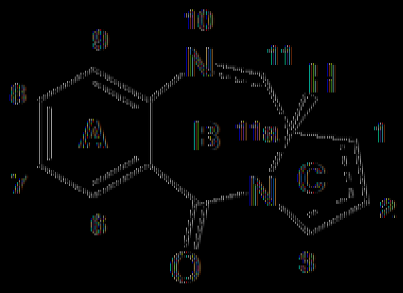


3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮呯-5(4*H*)-酮

苯并二氮呯核心結構在不同之處可在於苯并二氮呯之每一環上之取代基之數量、類型及位置及二氮呯環系統之飽和程度。其不同之處亦可在

於稠合至其苯及/或二氮呯環之其他環之數量。苯并二氮呯核心結構可另外使其苯或二氮呯環稠合至一或多個芳香族或非芳香族碳環或雜環、通常一或兩個其他芳香族或雜芳香族環。苯并二氮呯二聚體係藉由經由附接至各別苯并二氮呯環系統之系鏈將兩個苯并二氮呯核心結構接合至一起所形成之化合物。

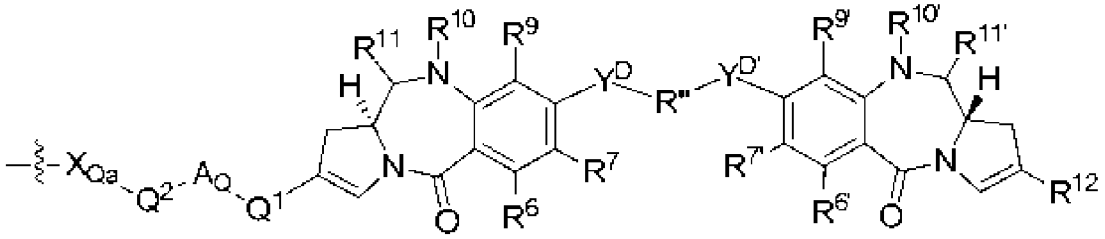
在一態樣中，PBD化合物包括一或兩個獨立選擇之吡咯并苯并二氮呯核心結構。通常發現於該等化合物中之實例性吡咯并苯并二氮呯核心結構如下：



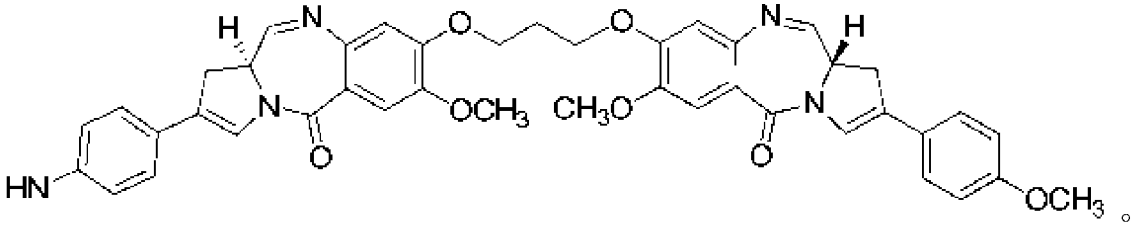
化其取代基之數量、類型及位置、其芳香族A環及吡咯并C環二者及C環之飽和程度可有所不同。在B環中，存在亞胺(N=C)或甲醇胺(NH-CH(OH))或甲醇胺甲基醚(NH-CH(OMe))官能基或其他甲醇胺官能基，其中另一醚代替N^{10}-C^{11}位置(其係亞胺官能基之代謝前體)之甲氧基。不受限於理論，據信，N^{10}-C^{11}亞胺係負責烷基化DNA之親電性中心。所有基於吡咯并苯并二氮呯結構之已知天然產物皆在對掌性C^{11a}位置具有(S)-立體構形，此在自C環朝向A環察看時為其提供右旋。據信，此構形賦予其適當三維形狀以與B型DNA之小溝具有等螺旋形，從而在結合位點處獲得滑動配合。據信，PBD在小溝中形成加合物之能力使得其能夠干擾DNA處理，由此有助於其在靶向癌細胞或其附近時用作抗腫瘤劑，或經由靶向過度刺激性免疫細胞而有助於其抗發炎性效應。可藉由(例如)經由C8/C'8-羥基取代基經由撓性伸烷基或伸雜烷基連接子將兩個PBD單元接合至一起

以形成PBD二聚體來強化該等分子之生物活性。PBD二聚體可視為形成序列選擇性DNA損壞，例如回文5'-Pu-GATC-Py-3'鏈間交聯。不受限於理論，據信，形成鏈間交聯之能力可視為主要負責PBD二聚體之生物活性。

作為藥物單元之PBD化合物通稱為PBD藥物單元。所納入PBD化合物係二聚體之實例性PBD藥物單元具有以下結構：



其中波浪線指示PBD藥物單元至配體藥物結合物或藥物連接子化合物之連接子單元之共價附接且可變基團X_{Qa}、Q^2、A_Q、Q^1、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}、$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{9'}$、$R^{10'}$、$R^{11'}$、Y^D、$Y^{D'}$及R''係如由本發明實施例所定義。在一態樣中，PBD藥物單元具有以下結構：



本文所用之「以細胞內方式裂解」、「細胞內裂解」及類似術語係指在靶向細胞內針對配體藥物結合物或諸如此類發生之代謝過程或反應，其中經由結合物之藥物單元或四級銨化藥物單元與配體單元之間之其連接子單元所達成的共價附接發生破裂，從而使得在靶向細胞內釋放結合物之藥物化合物、活性藥物部分或其他代謝物。來自該裂解之部分由此係配體藥物結合物之細胞內代謝物。

除非上下文另外陳述或暗示，否則術語「生物可用性」係指給定量之投與患者之藥物之全身性可用性(亦即血液/血漿濃度)。生物可用性係指

示自投與劑型達成一般循環之藥物之時間(速率)及總量(程度)之量度的絕對術語。

除非上下文另外陳述或暗示，否則「個體」係指患有可歸因於異常細胞之過度增殖、發炎性或免疫病症或其他病症或易感將受益於投與有效量之配體藥物結合物之此一病症的人類、非人類靈長類動物或哺乳動物。個體之非限制性實例包含人類、大鼠、小鼠、天竺鼠、猴、豬、山羊、牛、馬、狗、貓、鳥及雞。通常，個體係人類、非人類靈長類動物、大鼠、小鼠或狗。

除非上下文另外陳述或暗示，否則術語「抑制(inhibit或inhibition of)」意指減小可量測量之不期望活性或結果或完全預防該不期望活性或結果。在一些態樣中，不期望結果或活性與異常細胞相關且包含過度增殖或過度刺激或暗含於疾病狀態中之其他失調細胞活性。通常相對於未處理細胞(使用媒劑假處理)在適宜測試系統中(如在細胞培養物中(在活體外)或在異種移植物模型中(在活體內))來測定配體藥物結合物對此一失調細胞活性之抑制。通常，使用靶向不存在於所關注異常細胞上或具有低複本數之抗原或經基因改造以並不識別任一已知抗原之配體藥物結合物作為陰性對照。

除非上下文另外陳述或暗示，否則術語「治療有效量」係指有效治療哺乳動物之疾病或病症之藥物量。在癌症情形下，治療有效量之藥物可減少癌細胞數；減小腫瘤大小；抑制(亦即在一定程度上減慢且較佳終止)癌細胞浸潤至周圍器官中；抑制(亦即在一定程度上減慢且較佳終止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕與癌症相關之一或多種症狀。就藥物可抑制現有癌細胞之生長及/或殺死現有癌細胞

而言，其可具有細胞生長抑制性或細胞毒性。對於癌症療法而言，可藉由(例如)評價疾病進展時間(TTP)、測定反應率(RR)及/或總存活率(OS)來量測效能。

在源自過度刺激性免疫細胞之免疫病症之情形下，治療有效量之藥物可減小過度刺激性免疫細胞之數量、其刺激程度及/或另外在正常組織中之浸潤及/或在一定程度上減輕一或多種與失調免疫系統有關之症狀(因過度刺激性免疫細胞)。對於由過度刺激性免疫細胞所致之免疫病症而言，可(例如)藉由評價一或多種發炎性替代者(包含一或多種細胞介素含量，例如IL-1β、TNFα、INFγ及MCP-1之含量)或經典活化巨噬球之數量來量測效能。

在本發明之一些態樣中，配體藥物結合物化合物與靶細胞(亦即異常細胞，例如過度增殖性細胞或過度刺激性免疫細胞)之表面上之抗原締合，且然後經由受體介導之胞吞作用將結合物化合物吸收於靶細胞內部。在位於細胞內部時，結合物之連接子單元內之一或多個裂解單元發生裂解，從而使得以生物活性化合物或其衍生物形式釋放D/D^+，在D^+情形下則釋放含三級胺生物活性化合物。所釋放化合物然後在胞質溶膠內自由遷移且誘導細胞毒性或細胞生長抑制活性，或在過度刺激性免疫細胞之情形下可替代地抑制促發炎性信號轉導。在本發明之另一態樣中，藥物單元(D)或四級銨化藥物單元(D^+)自配體藥物結合物化合物釋放於靶向細胞外部，但係釋放於靶向細胞附近，從而所釋放化合物能夠隨後滲透細胞而非過早釋放於遠端位點。

除非上下文另外陳述或暗示，否則「載劑」係指與化合物一起投與之稀釋劑、佐劑或賦形劑。該等醫藥載劑可為液體，例如水及油，包含彼

等石油、動物、植物或合成起源，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油。載劑可為鹽水、阿拉伯樹膠、明膠、澱粉糊劑、滑石、角蛋白、膠質二氧化矽、尿素。另外，可使用輔助劑、穩定劑、增稠劑、潤滑劑及著色劑。在一實施例中，在投與個體時，化合物或組合物及醫藥上可接受之載劑係無菌的。在經靜脈內投與化合物時，水係實例性載劑。亦可採用鹽水溶液及水性右旋糖及甘油溶液作為液體載劑、特定而言用於可注射溶液。適宜醫藥載劑亦包含賦形劑，例如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、水稻、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、*脫脂奶粉*、甘油、丙二醇、水及乙醇。本發明組合物(若期望)亦可含有極少量之潤濕劑或乳化劑或pH緩衝劑。

除非另外由上下文指示，否則「治療(treat、treatment)」及類似術語係指治療性治療或預防復發之預防性措施，其中目標係抑制或減緩(減弱)不期望生理學變化或病症(例如癌症或來自慢性發炎之組織損害之發生或擴散)。通常，該等治療性治療之有益或期望臨床結果包含(但不限於)可檢測或不可檢測地緩解症狀、降低疾病程度、穩定疾病狀態(亦即不惡化)、延遲或減慢疾病進展、改善或緩和疾病狀態，及緩解病情(部分或全部)。該術語亦可意指與未接受治療時個體之預期存活或生活品質相比延長個體之存活或生活品質。需要治療者包含已患有該病狀或病症者以及易於患有該病狀或病症者。

在癌症或與慢性發炎相關之疾病狀態之背景中，該術語包含以下情形中之任一者或全部：抑制腫瘤細胞、癌細胞或腫瘤之生長；抑制腫瘤細胞或癌細胞之複製；抑制腫瘤細胞或癌細胞之擴散；減弱整體腫瘤負荷或降低癌細胞之數量；抑制促發炎性免疫細胞之複製或刺激；抑制或降低失

調免疫系統之慢性發炎性狀態或降低患有自體免疫病狀或疾病之個體所經歷之熱紅之頻率及/或強度，或改善一或多種與癌症或過度免疫性刺激疾病或病狀有關之症狀。

除非另外由上下文指示，否則本文所用之「鹽形式」係指與相對陽離子及/或相對陰離子離子締合以形成整體中性物質之帶電化合物。因此，鹽形式包含與相對陰離子離子締合之化合物之質子化形式。此一鹽形式可源自同一化合物內之鹼性官能基及酸性官能基之相互作用或涉及納入帶負電分子(例如乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他相對陰離子)。在一些態樣中，化合物之鹽形式係經由母體化合物之鹼性官能基或酸性官能基分別與外部酸或鹼之相互作用而出現。在其他態樣中，在不改變母體化合物之結構完整性便不能自發性解離成中性物質之意義下，化合物中與相對陰離子締合之帶電原子係永久性的。四級胺氮(包含四級銨化藥物單元之彼等)係該等永久性帶電原子之非限制性實例。相對離子可為穩定母體化合物上之相反電荷之任一帶電有機或無機部分。另外，呈鹽形式之化合物可在其結構中具有一個以上之帶電原子。倘若母體化合物之多個帶電原子係鹽形式之一部分，則化合物之該鹽形式可具有多個相對離子。因此，化合物之鹽形式可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。

在化合物之鹼性官能基(例如一級、二級或三級胺或其他鹼性胺官能基)與具有適宜pKa之有機或無機酸相互作用以使鹼性官能基質子化時，或在化合物中具有適宜pK_a之酸性官能基(例如羧酸)與氫氧化物鹽(例如NaOH或KOH)或適宜強度之有機鹼(例如三乙胺)相互作用以使酸性官能基去質子化時，通常獲得不涉及四級銨化氮原子之化合物之鹽形式。在一些態樣中，呈鹽形式之化合物含有至少一種鹼性胺官能基，且因此可使用包

含環狀或非環狀基礎單元之鹼性胺官能基之此胺基團形成酸式加成鹽。

除非另外由上下文指示，否則本文所用之「醫藥上可接受之鹽」係指相對離子可接受地用於將鹽形式投與預期個體之化合物的鹽形式且包含無機及有機相對陽離子及相對陰離子。用於鹼性胺官能基(例如環狀或非環狀基礎單元中之彼等)之實例性醫藥上可接受之相對離子包含(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、醣二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸鹽))。

通常，醫藥上可接受之鹽係選自闡述於P. H. Stahl及C. G. Wermuth編輯，*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002中者。鹽選擇取決於藥物產物必須展現之性質(包含在不同pH值下之適當水溶性)、預期投與途徑、適於處置之結晶性以及流動特性及低吸濕性(亦即水吸收與相對濕度)及所需儲放壽命(藉由如在凍乾調配物中於加速條件下測定化學及固態穩定性(亦即在儲存於40℃及75%相對濕度下時測定降解或固態變化))。

除非另外由上下文指示，否則本文所用之「載量」、「藥物載量」、「酬載載量」或類似術語係指在LDC組合物之配體藥物結合物化合物之群體中酬載(「酬載」及「藥物」在本文中可與「生物活性化合物或其衍生物」互換使用)之平均數量。藉由每一配體單元之附接D/D^+單元或

藥物連接子部分之分佈來表徵該組合物(其亦可包含缺乏結合藥物之物質)之藥物載量。其他物質可包含彼等如下結合物化合物：其每一配體單元具有相同數量之D/D$^+$單元或藥物連接子部分，但其各別藥物連接子部分至連接子單元之附接位點有所不同，且另外關於配體單元具有實質上容許肽序列中之醣基化變化及突變差異之結構。藥物載量可介於1至24個藥物單元(D)或四級銨化藥物單元(D$^+$)或包括D/D$^+$之藥物連接子部分/配體單元且有時稱為DAR或藥物對靶向部分比率，其中配體藥物結合物之靶向部分係其配體單元。本文所闡述之配體藥物結合物組合物之DAR值通常介於1至24之間，且在一些態樣中介於1至約8、約2至約8、約2至約6、約2至約5或約2至約4之間。通常，DAR值為約2、約4、約6及約8。可藉由習用方式(例如UV/可見光譜、質譜、ELISA分析及HPLC)來表徵配體藥物結合物組合物中每一配體單元之結合藥物平均數量或DAR值。亦可測定定量DAR值。在一些情況下，可藉由使用反相HPLC或電泳之方法來分離、純化及表徵具有特定DAR值之均質配體藥物結合物化合物。DAR可受限於擬作為配體單元納入配體藥物結合物中之靶向劑上之附接位點數。

舉例而言，在靶向劑係抗體且附接位點係半胱胺酸硫醇官能基時，抗體可具有僅一個或若干個針對含M^1-A_R(BU)部分(例如藥物連接子化合物)之馬來醯亞胺環系統具有足夠反應性以發生邁克爾加成之基團。有時，半胱胺酸硫醇官能基係來自參與抗體之鏈間二硫鍵之半胱胺酸殘基。另外，半胱胺酸硫醇官能基係來自不參與鏈間二硫鍵、但經由基因改造引入之半胱胺酸殘基。有時，在結合反應期間，小於理論最大值之D/D$^+$單元或具有該等單元之藥物連接子部分結合至抗體。

I.實施例

本文提供配體藥物結合物(LDC)組合物及化合物及其藥物連接子化合物前體及其中間體，其中LDC能夠將細胞毒性或細胞生長抑制藥物優先遞送至過度增殖性細胞或過度活化性免疫細胞或能夠優先遞送至該等異常細胞附近(與正常細胞或其中該等異常細胞通常不存在之其環境相比)且由此可用於治療特徵在於該等異常細胞之疾病及病狀。

1.1概述：

LDC具有三種主要組分：(1)配體單元，其納入選擇性結合至存在於異常細胞或其他不期望細胞上、其內或其附近之靶向部分(與存在於正常細胞上、其內或其附近(其中該等異常或不期望細胞通常不存在)之其他部分相比)之靶向劑，或靶向部分以較大豐度存在於異常或其他不期望細胞上、其內或其附近(與正常細胞或異常或不期望細胞通常不存在之正常細胞環境相比)；(2)藥物單元(D)，其納入藥物化合物之結構，在含三級胺藥物化合物之情形下，D係四級銨化藥物單元(D^+)，此乃因連接子單元附接至三級胺氮；及(3)連接子單元，其使D/D^+及配體單元互連且能夠以生物活性化合物或其衍生物形式條件性釋放D/D^+ (在D^+之情形下係含三級胺生物活性化合物)，其中與遠離異常細胞位點之正常細胞相比，該釋放較佳地位於異常細胞內或其附近或異常細胞環境之獨特靶向正常細胞內或其附近。

擬用於本發明中之生物活性化合物或其衍生物係與原核細胞相比主要或選擇性向哺乳動物細胞施加其生物效應(例如細胞毒性、細胞生長抑制效應)者。在一些態樣中，由靶向配體單元識別之靶向部分係細胞外顯示之膜蛋白之表位且與正常細胞相比優先發現於異常或不期望細胞上。針對異常細胞(亦即靶向細胞)之特異性係源自LDC之配體單元(L)。在一些

實施例中，配體單元係抗體之配體單元，其係實例性靶向劑，其中配體單元實質上保留抗體識別異常哺乳動物細胞之能力，且有時稱為抗體配體單元。

在一些實施例中，較佳地，由配體單元靶向之膜蛋白具有足夠複本數且在經由配體單元結合配體藥物結合物化合物時發生內化以在細胞內將有效量之生物活性化合物或其衍生物(其較佳係細胞毒性、細胞生長抑制、免疫阻抑性或抗發炎性化合物)遞送至異常細胞。

在以未結合形式投與時，用於納入藥物單元或四級銨化藥物單元中之生物活性化合物或其衍生物可展現不良周邊效應。因以LDC中之D/D^+形式發生選擇性遞送，故該等化合物(其包含奧裡斯他汀、微管溶素及PBD化合物)現可投與。出於該目的，LDC之連接子單元不僅係用作靶向配體單元與D/D^+之間之橋之被動結構，但必須小心改造以自LDC之投與位點具有足夠穩定性直至其遞送至靶向位點為止以預防過早釋放藥物單元且然後必須以游離生物活性化合物或其衍生物形式有效釋放活其。為達成該任務，通常使靶向劑與藥物連接子化合物中包括式M_1-A_R(BU)-A_O-之含L_{SS}部分進行反應以在配體藥物結合物內形成包括式M^2-A_R(BU)-A_O-之含L_{SS}部分，該所形成部分在受控水解條件下可轉化成包括式M^3-A_R(BU)-A_O-之含L_S部分，其中BU係環狀或非環狀基礎單元，M^1、M^2及M^3分別係馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺及琥珀酸醯胺部分，且A_R係必需延伸體單元且A_O係第二可選延伸體單元。所得配體藥物結合物通常包括靶向配體單元、藥物單元或四級銨化藥物單元及具有L_{SS}或L_S作為一級連接子(L_R)之插入連接子單元，其中L_R鍵結至配體單元且直接或經由二級連接子(L_O)鍵結至D/D^+，從而L_O之一種組分附接至L_R且L_O之相同或不同組分附接至

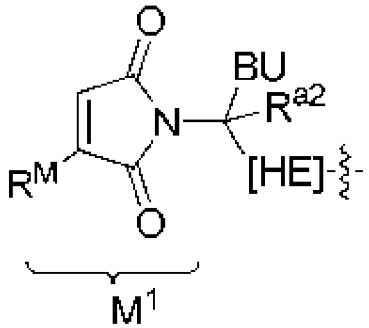
D/D^+。

1.1具有基礎單元(BU)之一級連接子(L_R)：

一級連接子(L_R)係配體藥物結合物、藥物連接子化合物或其他具有環狀或非環狀基礎單元之中間體之連接子單元之組分，由此將L_R定義為自我穩定連接子(L_{SS})或經自我穩定連接子(L_S)。在配體藥物結合物中，L_R經由琥珀醯亞胺(M^2)部分(在L_R係L_{SS}時)或經由琥珀酸醯胺(M^3)部分(在L_R係L_S時)附接至配體單元，其中琥珀酸醯胺部分係源自由基礎單元(BU)調介之M^2部分之水解，或L_R能夠經由靶向劑之反應性硫醇官能基與藥物連接子化合物或其他中間體中L_{SS} (作為L_R)之馬來醯亞胺(M^1)部分之相互作用進行該附接。

1.1.1非環狀基礎單元

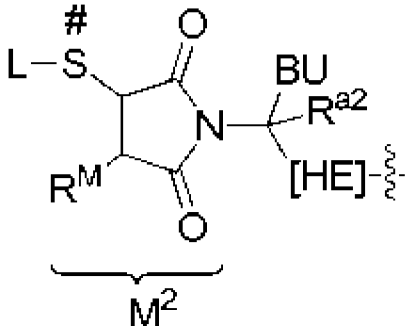
在一些實施例中，L_R-係藥物連接子化合物中之L_{SS}部分且具有式M^1-A_R(BU)-A_O-，其中BU係非環狀基礎單元(aBU)。A_O係水解增強(HE)單元之該式之實例性L_{SS}部分係由式I之子結構代表：



其中所指示M^1部分係馬來醯亞胺部分，BU係aBU，波浪線指示共價結合至-D (若L_O不存在)或-L_O-D或-L_O-D^+ (若L_O存在)，R^M係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，HE係可選水解增強子單元，且R^{a2}係氫或視情況經取代之C_1-C_8烷基。非環狀基礎單元通常包括視情況經取代之C_1-C_6伸烷基，其中其自由基中心中之一者與R^{a2}鍵結至同一碳，其中該碳相對於M^1

部分之醯亞胺氮處於α位置，且另一自由基中心鍵結至BU之鹼性胺官能基。為避免馬來醯亞胺環系統藉由鹼催化過早水解，鹼性胺官能基之鹼性氮通常質子化為鹽形式，或使用酸不穩定保護基團保護鹼性胺官能基之鹼性胺，從而去保護可產生質子化BU。對於阻止過早水解之前一策略而言，鹼性官能基之鹼性胺可為一級、二級或三級胺，而對於後一策略而言，鹼性官能基之鹼性胺可為一級或二級胺。

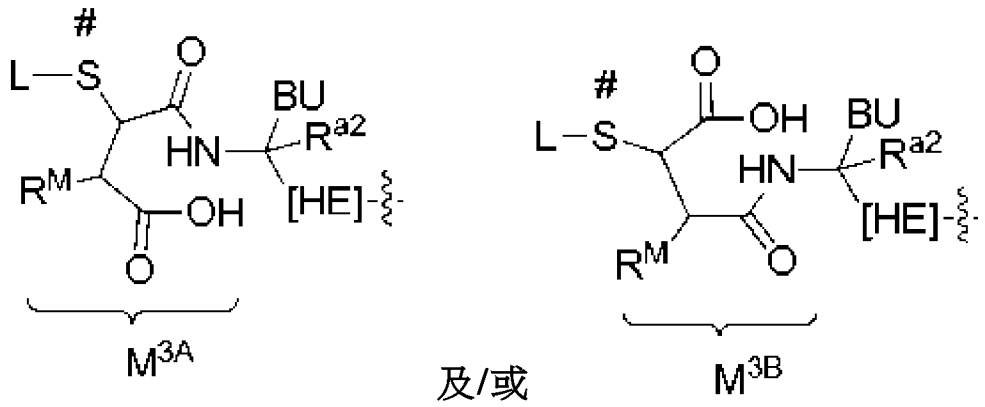
在與靶向劑之反應性硫醇官能基相互作用時，式M^1-A_R(BU)-之L_{SS}部分轉化成如由以下所例示之式L-M^2-A_R(BU)-A_O -之L-L_{SS}-子結構：



，

在下標p為1且A_O係HE之式1中，其中所指示M^2部分係琥珀醯亞胺部分，其中該部分經L-S-硫基取代，其中L係配體單元且所指示(#)硫原子係衍生自靶向劑之反應性硫醇官能基，BU係非環狀基礎單元(aBU)，且剩餘可變基團係如針對上述相應M^1-A_R(BU)-子結構(其中BU係非環狀基礎單元)所定義，

在由aBU調介之琥珀醯亞胺環系統之受控水解時，具有上述L-M^2-A_R(BU)-A_O-子結構之L-L_{SS}-部分轉化成具有如由以下子結構例示之含L_S部分者：



在下標p為1且A_O係HE之式2中，其中該式之配體藥物結合物化合物可表示為具有單一上述含L_S部分或表示為具有兩個部分之混合物(通稱為L-M^3-A_R(BU)-A_O-)，其中BU係aBU且剩餘可變基團係如先前針對其含M^2前體所定義，其中所指示M^{3A}及M^{3B}部分係經L-S-硫基取代之琥珀酸醯胺(M^3)部分，且其中上述L-M^{3A}-A_R(BU)-A_O-及L-M^{3B}-A_R(BU)-A_O-組分對結合物化合物混合物之貢獻取決於L-M^2-A_R(BU)-A_O-前體之琥珀酸(M^2)部分中琥珀醯亞胺環系統之兩個羰基碳對鹼催化水解的相對反應性。

在較佳實施例中，上述M^1-A_R(BU)-A_O-、L-M^2-A_R(BU)-A_O-及L-M^3-A_R(BU)-A_O子結構中之任一者中之R^{a2}係-H、-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH_2CH_2CH_3$。在其他較佳實施例中，該等結構中之任一者中作為A_O之[HE]係-C(=O)-。在該等實施例中之任一者中，BU較佳地具有式-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]$_x$-N(R^{a3})(R^{a3})，其中下標x為0、1、2或3，每一R^{a1}獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_4烷基、C_6-C_{10}芳基、C_5-C_{10}雜芳基、(C_6-C_{10}芳基)-C_1-C_4烷基-或(C_5-C_{10}雜芳基)-C_1-C_4烷基-,或兩個R^{a1}與其所附接之碳及任一插入碳一起定義視情況經取代之C_3-C_6環烷基；R^{a3}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基或氮保護基團，或與其所附接之氮原子一起定義C_3-C_6雜環烷基或兩個R^{a3}一起定義氮保護基團。

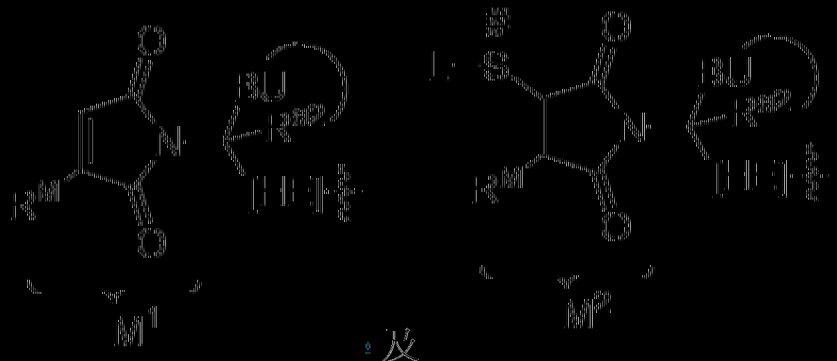
在更佳實施例中，非環狀BU具有式-$(CH_2)_xNH_2$、-$(CH_2)_xNHR^{a3}$或-

$(CH_2)_xN(R^{a3})_2$，其中下標x係介於1至4之間之整數，其中1或2尤佳；且R^{a3}在每一情況下獨立地係氫、CH_3或CH_2CH_3，或兩個R^{a3}與其所附接之氮一起定義氮雜環丁基、吡咯啶基或六氫吡啶基雜環烷基，其中如此定義之鹼性一級、二級或三級胺視情況經質子化或呈醫藥上可接受之鹽形式。

在該等更佳實施例中之一典中，R^{a2}係氫且在此實施例及上文任一實施例中，具有結構CH_2NH_2或$CH_2CH_2NH_2$之非環狀BU尤佳。可使用R^{a2}係氫且aBU係CH_2NH_2之式2之配體藥物結合物作為BU係環狀基礎單元(cBU)之相應結合物之對比物，環狀基礎單元之結構係納入A_R中且在形式上藉由將非環狀BU環化至上文任一Lss或Ls結構中之R^{A2}進行衍生，其中R^{a2}不為氫，如本文所闡述。在彼等更佳實施例中之任一者中，R^M較佳係氫或C_1-C_4烷基、更佳地氫。

1.1.2環狀基礎單元

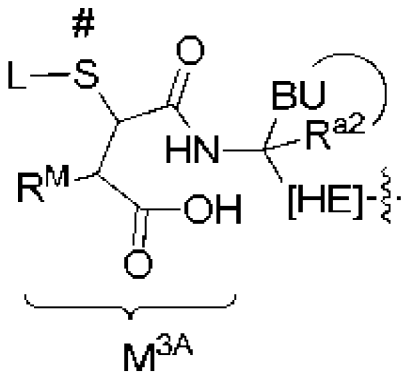
如上文所提及，在一典實施例中，具有環狀基礎單元(cBU)之Lss部分或L-Lss或L-Ls子結構對應於上述M^1-A_R(BU)-A_O、L-M^2-A_R(BU)-A_O及L-M^3-A_R(BU)-A_O式中之任一者，其中R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_6烷基，如分別藉由下標p為1之式I及式1內之以下子結構所例示：



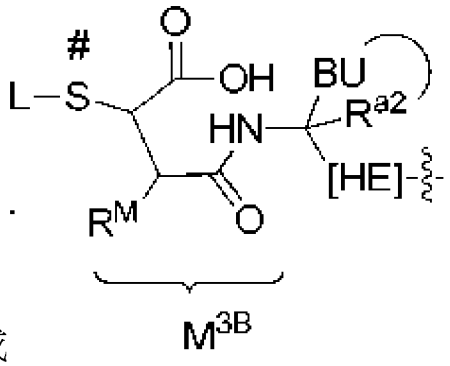
及

，

且如由下標p為1之式2內的以下子結構所例示：



及/或



，

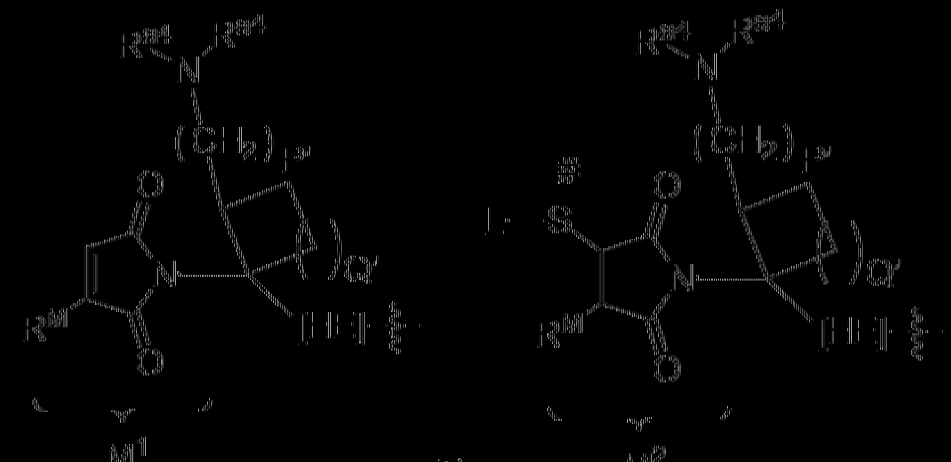
其中BU環化至R^{a2}，如由實曲線所指示，且剩餘可變基團係如BU係非環狀之相應L_{SS}及L_S部分中所定義，從而提供環狀基礎單元。

較佳地，與R^{a2}係氫且BU不存在之相應結合物相比，環狀BU之鹼性氮能夠在適宜pH下增加式1之所展示琥珀醯亞胺(M^2)部分之水解速率以提供式2之所展示琥珀酸醯胺(M^3)部分。

在形式上，在一組實施例中，環狀基礎單元包含藉由以下方式所衍生者：自非環狀基礎單元之C_1-C_6伸烷基鏈中之碳原子(鹼性胺官能基所鍵結)去除氫原子，且自R^{a2}之視情況經取代之C_1-C_6烷基碳鏈中之碳原子去除氫原子以形成另一伸烷基部分且然後在其自由基中心組合兩個伸烷基部分以形成相應螺碳環基，該螺碳環基至少經鹼性胺官能基取代，或至少經由如此環化之非環狀基礎單元之鹼性胺官能基官能化之視情況經取代之烷基取代，且在任一情況下另外視情況經取代，其中烷基之碳鏈歸屬於BU伸烷基部分中不參與碳環基系統之部分。因此，在R^{a2}烷基環化至經鹼性胺官能基取代之非環狀BU伸烷基碳鏈之碳原子時，得到具有經該鹼性胺官能基直接取代之螺碳環基之環狀基礎單元，而經藉由鹼性胺官能基官能化之視情況經取代之烷基取代之螺碳環基源自環化至該碳鏈中的不同碳原子。

BU係具有經鹼性胺官能基直接取代之螺碳環基或具有經由插入烷基

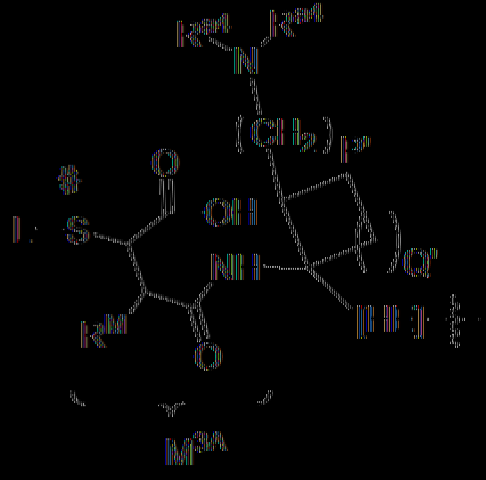
經鹼性胺官能基間接取代之螺碳環基(例如至少經胺基烷基部分取代之碳環基)之環狀基礎單元之Lss或含Lss部分可分別由下標p為1之式I及式1內的以下子結構例示：



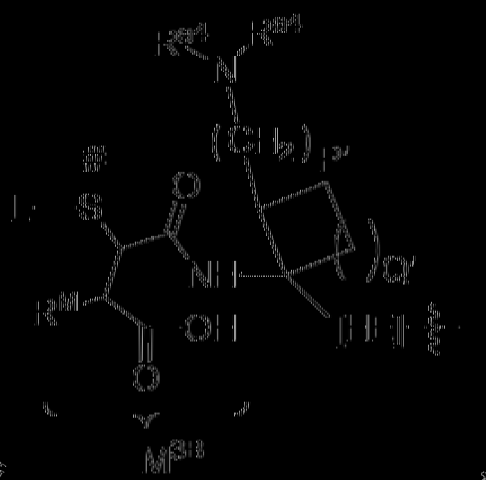
及

，

且BU係具有經鹼性胺官能基直接取代之螺環烷基之環狀基礎單元之實例性含Ls部分可由下標p為1之式2內的以下子結構例示：



及/或



，

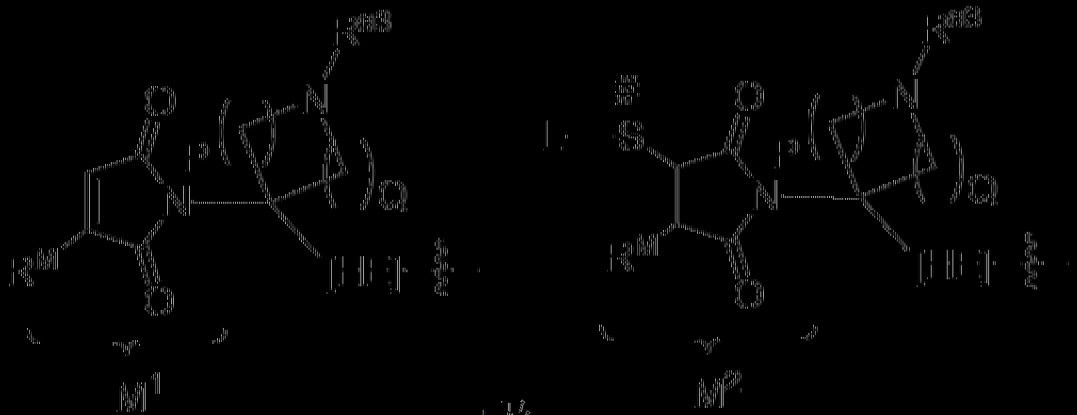
其中R^M係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；[DE]係可選水解增強子單元；下標P'為0或1；下標Q'為0，或Q'介於1至6之間；且每一R^{a1}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或兩個R^{a1}與其所附接之鹼性氮原子一起定義視情況經取代之含鹼性氮C_3-C_8雜環基，其中任一情況中之鹼性氮皆視情況經質子化，且剩餘可變基團係如先前針對具有相應非環狀基礎單元之Lss及Ls部分所定義。在較佳實施例中，下標P'為0且

下標Q為1、2或3。在其他較佳實施例中，每一R^{a1}獨立地選自由以下組成之群：氫、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$且其所附接之鹼性氮視情況經質子化或呈醫藥上可接受之鹽形式，或一個R^{a1}係氫且另一R^{a1}係適宜氮保護基團(例如適宜酸不穩定保護基團)。

在形式上，在另一組實施例中，環狀基礎單元包含藉由以下方式所衍生者：自非環狀基礎單元之一級或二級鹼性胺官能基之鹼性氮原子去除氫原子，且自R^{a2}之視情況經取代之C_1-C_{12}烷基鏈碳中之碳去除氫原子以形成伸烷基部分，且然後在其自由基中心組合鹼性胺基及伸烷基部分以形成相應螺C_4-C_{12}雜環基，其中自由基氮原子變為雜環基之鹼性骨架雜原子，由此產生鹼性二級或三級胺。

較佳地，螺C_4-C_{12}雜環基之鹼性骨架氮原子或直接或間接附接至螺C_3-C_{12}碳環基之鹼性氮原子係自M^1/M^2之醯胺胺氮去除一或兩個碳原子，且由此較佳地係在M^2受控水解後自M^3之相應醯胺胺氮去除相同數目的碳原子。

BU係具有鹼性胺官能基之鹼性氮原子係骨架原子之螺雜環基之環狀基礎單元之Lss或含Lss部分可分別由下標p為1之式I及式1內的下列子結構例示：

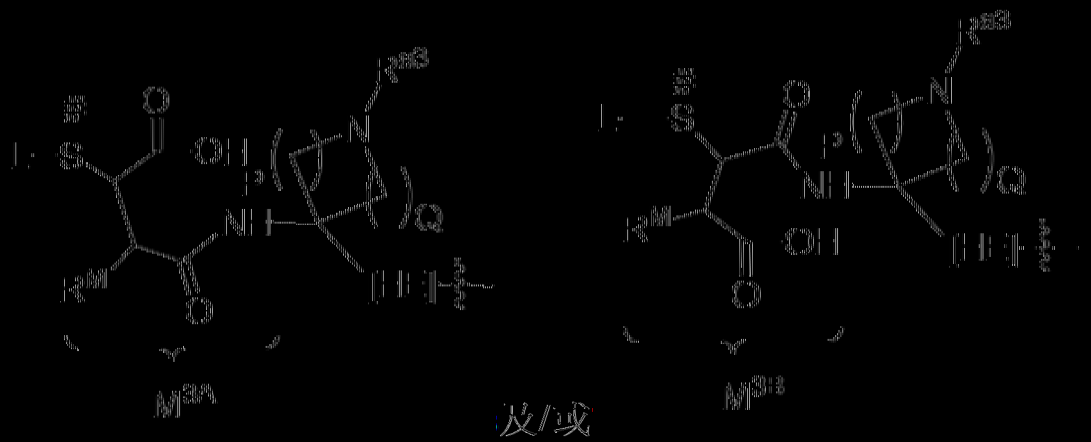


及

，

且BU係具有鹼性胺官能基之鹼性氮係骨架原子之螺雜環之環狀基礎

單元之含Ls部分可由下標p為1之式2內的以下子結構例示：

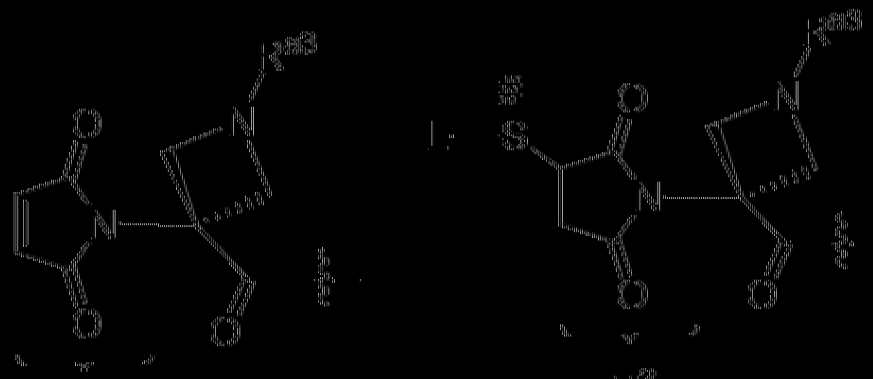


及/或

，其中R^M係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；下標P為1或2；下標Q介於1至6之間；且其中R^{a3}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)、或R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_n$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係H或C_1-C_4伸烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化或呈醫藥上可接受之鹽形式，或R^{a3}係氮保護基團(例如適宜酸不穩定保護基團)，且剩餘可變基團係如先前針對具有相應非環狀基礎單元之Lss及Ls部分所定義。在較佳實施例中，下標P為1且下標Q為1、2或3或下標P為2且下標Q為1或2。

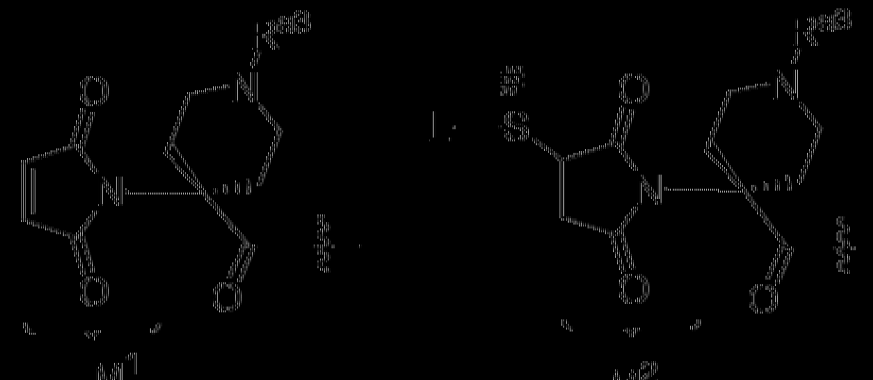
用於一級或二級胺之鹼性胺氮之適宜酸不穩定保護基團包含-C(=O)O-tBu (BOC)。在BU係環狀基礎單元之上文任一結構中，DE較佳係-C(=O)-。在彼等較佳實施例中之任一者中，R^M較佳係氫或C_1-C_4烷基、更佳地氫。

在更佳實施例中，具有環狀基礎單元之Lss及含Lss部分可分別由下標p為1之式I及式1中之子結構例示：



及

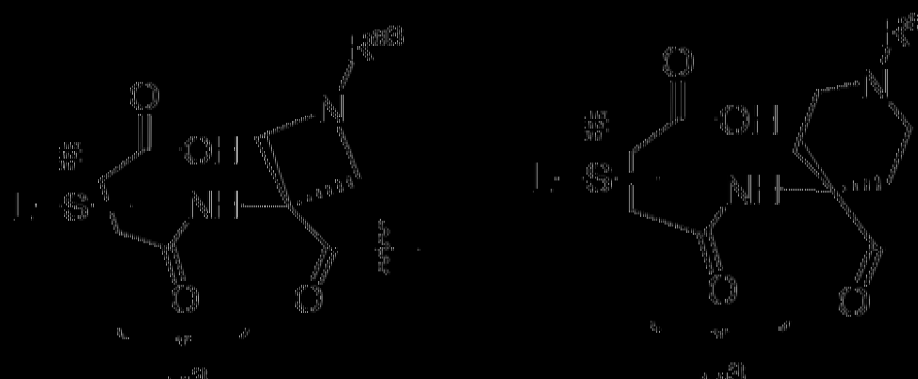
，或由以下子結構例示：



及

。

衍生自在受控條件下彼等含Lss部分之水解(藉由環狀其健單元)之含Ls部分可藉由下標p為1之式2的以下子結構代表：



及/或

，

其中硫其取代其L-S-鍵結至巰酸(M³)醯胺部分之羧酸官能其或醯胺官能其之α碳或係兩種區域異構體之混合物。在尤佳實施例中，R^{a3}係氫，其中如此定義之二級胺視情況經質子化或呈醫藥上可接受之鹽形式，或R^{a3}係-C(=O)O-t-Bu (BOC)。

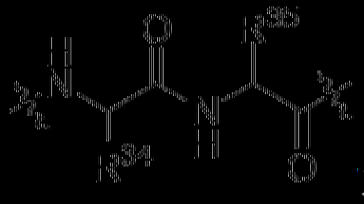
1.2二級連接子(L_O)：

配體藥物結合物或藥物連接子化合物或其中間體之連接子單元中之二級連接子係位於一級連接子(L_R)與藥物單元(D/D^+) (在存在時)之間的可選有機部分，其經受酶促或非酶促處理以釋放呈藥物化合物或活性藥物部分形式之D/D^+。在一些實施例中，在L_O中存在可裂解單元以容許該處理。在較佳實施例中，在式1、式2或式I中之下標w為1時，W係肽可裂解單元，從而L_O呈現用於藉由蛋白酶進行酶促處理以引發釋放D/D^+之裂解位點。在該等實施例中之一些中，間隔體單元插入W與藥物單元之間，從而下標y為1或2，只是在藥物單元經四級銨化時(在該情形下，$-L_O-D^+$將包括結構-W-Y-D^+)，式1、式2或式I中之下標y為1，其中Y係PAB或PAB型自消性間隔體單元。在其他較佳實施例中，在式1、式2或式I中之下標w為1時，W係式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元，其中W'係經由醣苷鍵鍵結至自消性間隔體單元(Y)之碳水化合物部分，其中該鍵容許藉由醣苷酶酶促處理L_O以引發釋放D/D^+。在具有四級銨化藥物單元之該等實施例中，D^+釋放為含三級胺化合物。

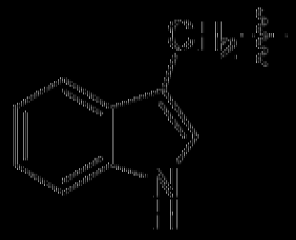
在一些實施例中，W係向存在於過度增殖性細胞、過度活化性免疫細胞或其他異常細胞內或其附近之蛋白酶提供受質之肽可裂解單元。較佳者係並不由藉由遠離靶向異常細胞位點之正常細胞分泌之蛋白酶識別或識別較差之肽可裂解單元。其他較佳者係並不由具有全身性循環之蛋白酶識別或識別較差之肽可裂解單元以最小化藥物單元自其配體藥物結合物之非靶向釋放，該非靶向釋放將全身性暴露結合為藥物單元之生物活性化合物或其衍生物。更佳者係彼等由作為調控蛋白酶或溶酶體中所發現之蛋白酶之蛋白酶識別為受質之肽可裂解單元，溶酶體係在內化配體藥物結合物化

合物之配體單元已特異性結合之膜表面受體時配體藥物結合物有時所遞送至之細胞胞室。調控蛋白酶及溶酶體蛋白酶係實例性細胞內蛋白酶。

在一實施例中，二級連接子內之肽可裂解單元(W)包括具有結構



之二肽部分或由其組成，其中波浪線指示包括該二級連接子之連接子單元內之共價附接位點且R^{34}係下述、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、-CH(OH)CH$_3$或

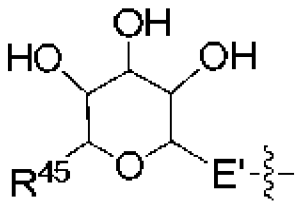


R^{34}具有結構 ，其中波浪線指示共價附接至二肽主鏈之位點，且R^{35}係甲基、-(CH$_2$)$_4$NH$_2$、-(CH$_2$)$_3$NH(C=O)NH$_2$、-(CH$_2$)$_3$NH(C=NH)NH$_2$或-(CH$_2$)$_2$CO$_2$H，其中二肽部分提供蛋白酶、較佳地調控蛋白酶或溶酶體蛋白酶之識別位點。

在較佳實施例中，二肽係纈胺酸-丙胺酸(val-ala)。在另一實施例中，W包括二肽纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)或由其組成。在另一實施例中，W包括二肽蘇胺酸-麩胺酸(thr-glu)或由其組成。在該等實施例中之任一者中，二肽部分經由醯胺鍵(亦即羰基-氮鍵)共價附接至自消性間隔體單元(Y)之自消性部分。在該等實施例中之一典中，該醯胺鍵位於丙胺酸或瓜胺酸中羧酸官能基之羰基碳與自消性間隔體單元(Y)中PAB或PAB型自消性部分之中心伸(雜)芳基之芳基或雜芳基胺基取代基的氮原子之間。在其他較佳實施例中，該醯胺鍵位於麩胺酸鹽之α羧酸官能基之羰基碳與中心伸(雜)芳基氮原子之間。因此，在該等實施例中，自消性部分包括上文所提及二肽部分之羧酸官能基經由與(雜)芳基胺部分之胺基氮之苯胺鍵所附

接至之芳基胺或雜芳基胺部分。

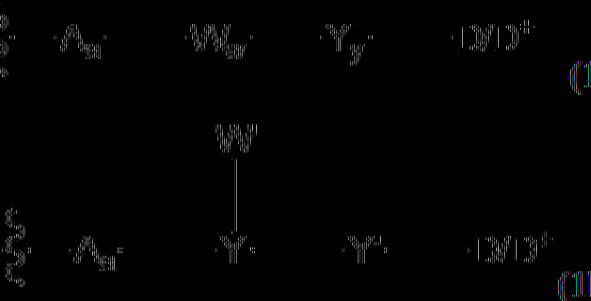
在另一實施例中，可裂解單元係二級連接子內具有式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元且包括具有醣苷酶之識別位點之醣苷鍵結的碳水化合物部分(W')。在較佳實施例中，醣苷酶以細胞內方式位於由包括該葡萄糖醛酸苷單元之配體藥物結合物靶向之細胞內。在該等實施例中，W'係鍵結至醣苷雜原子(E')之碳水化合物部分(Su)，其中Su與E'之間之鍵係醣苷鍵，其中Su-E'提供該鍵裂解之識別位點。在該等實施例中，W'通常具有以下結構：



其中R^{45}係$-CH_2OH$或$-CO_2H$且E'係雜原子部分(例如-O-、-S-或視情況經取代之-NH-)，該雜原子部分鍵結至碳水化合物部分(Su)且鍵結至自消性間隔體單元Y之自消性部分(如由波浪線所指示)，其中至碳水化合物部分之鍵提供醣苷酶之識別位點。較佳地，該位點由溶酶體醣苷酶識別。在一些實施例中，醣苷酶係葡萄糖醛酸苷酶，從而R^{45}係$-CO_2H$。

在一些較佳實施例中，除肽可裂解單元(如W)外，二級連接子(L_O)亦包括一或兩個間隔體單元(Y或Y-Y')及第一延伸體單元(A)。在其他較佳實施例中，除肽可裂解單元(如W)外，L_O亦包括第一延伸體單元(A)，但並無間隔體單元。在該等實施例中之任一者中，A或其亞單元係-L^P(PEG)-。在其他較佳實施例中，除作為可裂解單元之葡萄糖醛酸苷單元外，L_O亦包括第一延伸體單元(A)且可另外包括另一間隔體單元(Y')。在W係肽可裂解單元時，A、W及Y以線性關係配置，如在(1a)之-L_O-

D/D'結構內所表示。在W係具有式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元時，A、W'及Y/Y'以正交關係配置，如在(1b)之-Lo-D/D'結構內所表示。



(1a)

(1b)

其中在一結構中之波浪線指示共價鍵結至配體藥物結合物或藥物連接子化合物中之L_R之位點，下標a為0或1，下標w為1，下標y為0、1或2，且Y'係可選第二間隔體單元，其可或可不自消，條件係在藥物單元係四級銨化藥物單元(D+)時，式1a中之下標y為1且式1b中之Y'不存在，其中在兩個式中Y皆係自消性間隔體單元。在a為1時，A之前之波浪線指示該Lo單元共價鍵結至作為L_R之Lss或Ls。在下標a為0時，該波浪線指示式1a中之肽可裂解單元或式1b中葡萄糖醛酸苷單元之Y共價結合至作為L_R之Lss或Ls。

在較佳實施例中，式(1a)或(1b)中之下標a為1。在該等實施例中之一些中，-Ao存在，其共價附接至A。在該等較佳實施例中之一些中，A或其單元係-L^P(PEG)-。在式(1a)之其他較佳實施例中，下標y為2，其中附接至D (Y')之間隔體單元係能夠自消之單甲基胺基甲酸酯(MAC)單元，且附接至Y' (Y)之間隔體單元亦能夠自消。在式(1a)之其他較佳實施例中，在下標y為2時，鍵結至D之間隔體單元係能夠自消之胺基甲酸酯官能基且由此係第二自消性間隔體單元(Y')，且鍵結至Y'之間隔體單元亦能夠自消且由此係第一自消性間隔體單元。在其他較佳實施例中，-Lo-D具有式(1b)結構，其中Y'存在，其中Y'係胺基甲酸酯官能基或單甲基胺基甲酸酯

單元，二者皆能夠自消。在式(1a)或式(1b)之該等較佳實施例中之任一者中，鍵結至W或W’之間隔體單元(Y)係包括PAB或PAB型自消性部分之自消性間隔體單元。

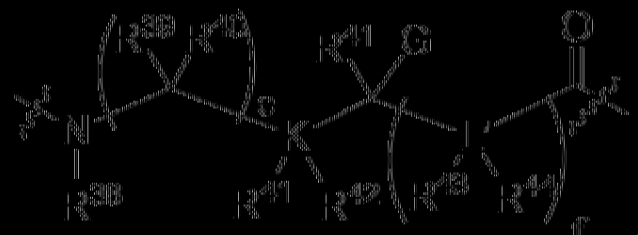
在式(1a)之L_O中之下標w為1之一些實施例中，下標y為0，從而D直接附接至W。在該等實施例中，W-D鍵可由蛋白酶裂解以釋放呈生物活性化合物或其衍生物形式之D。在式(1a)之L_O中之下標w為1之其他實施例中，下標y為1，從而D經由Y鍵結至L_O，其中鍵結至D之Y係不發生自消或係視情況經取代之雜原子或官能基之間隔體單元，其在一些實施例中以生物活性化合物或其衍生物形式釋放D後與其一起保留。在該等實施例中，W-Y鍵可由蛋白酶裂解以釋放Y-D，該部分可自身為生物活性化合物或可進一步發生酶促或非酶促處理以釋放呈生物活性化合物或其衍生物形式之D。在式(1a)之L_O中之下標w為1之其他實施例中，下標y為2，從而D經由Y及Y’鍵結至L_O，其中鍵結至D之Y’係不發生自消或係視情況經取代之雜原子或官能基之間隔體單元，其在一些實施例中以生物活性化合物或其衍生物形式釋放D後與其一起保留。在該等實施例中，W-Y鍵可由蛋白酶裂解以釋放Y-‘Y-D，該部分可自身為生物活性化合物或可進一步發生酶促或非酶促處理以釋放呈生物活性化合物或其衍生物形式之Y’-D或D。

在式(1b)之L_O中之下標w為1之一些實施例中，下標y為1，從而D直接附接至Y。在該等實施例中，W’-Y鍵可由葡醣苷酶裂解以釋放呈生物活性化合物或其衍生物形式之D。在式(1b)之L_O中之下標w為1之其他實施例中，下標y為2，從而D經由Y及Y’鍵結至L_O，其中鍵結至D之Y’係不發生自消或係視情況經取代之雜原子或官能基之間隔體單元，其在一些實施例中在以生物活性化合物或其衍生物形式釋放D後與其一起保留。在該等

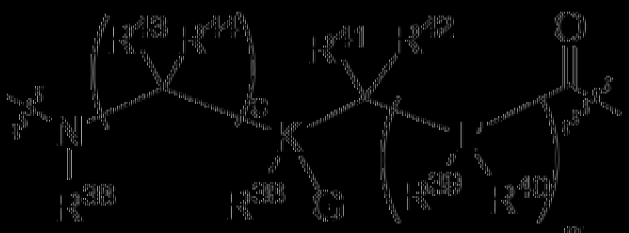
實施例中，W’-Y鍵可由蛋白酶裂解以釋放Y’-D，該部分可自身為生物活性化合物或可進一步發生酶促或非酶促處理以釋放呈生物活性化合物或其衍生物形式之D。

L_O中之一典實例性A/Ao、W及Y部分及其取代基之結構闡述於WO 2004/010957、WO 2007/038658、US Pat. No. 6,214,345、7,498,298、7,968,687 及 8,163,888 及 US Pat. Publ. No. 2009-0111756、2009-0018086及2009-0274713中，且該等揭示內容以引用方式明確併入本文中。

在一典實施例中，A或其單元具有以下結構：



(3)，



(4)

其中波浪線指示配體單元之其餘部分內之共價附接，且其中對於A而言，至任一結構之羧基部分之波浪線代表至構成W之二肽部分之胺基末端(在關於Y及D/D’Y線性配置時)或至本文所闡述自消性間隔體單元之自消性部分(W’鍵結至Y之處且關於D/D’正交配置)的共價附接點，且其中至任一結構之胺基部分之波浪線代表至L_O組分或L_R之合羧基官能基的共價附接位點；且

其中K及L’獨立地係C、N、O或S，條件係在K或L’係O或S時，至K之R^{41}及R^{42}或至L’之R^{43}及R^{44}不存在，且在K或L係N時，至K之R^{41}、R^{42}

中之一者或至L’之R^{42}、R^{43}中之一者不存在，且條件係並無兩個毗鄰L’獨立地選擇為N、O或S；

其中下標e及f係獨立選擇之介於0至12之間之整數，且下標g係介於1至12之間之整數；

其中G係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、-OH、-OR^{PR}、-CO_2H；CO_2R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團；-N(R^{PR})(R^{PR})，其中R^{PR}獨立地係保護基團，或R^{PR}一起形成適宜保護基團；或-N(R^{45})(R^{46})，其中R^{45}、R^{46}中之一者係氫或R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，且另一者係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

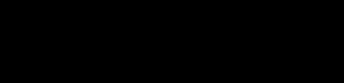
其中R^{38}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；R^{39}-R^{44}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，或R^{39}、R^{40}與其所附接之碳一起構成C_3-C_6環烷基，或R^{41}、R^{42}與其所附接之K一起(在K係C時)或R^{43}、R^{44}與其所附接之L’一起(在L’係C時)構成C_3-C_6環烷基，或R^{40}及R^{41}、或R^{40}及R^{43}、或R^{41}及R^{43}與其所附接之碳或雜原子一起及插入該等碳及/或雜原子之間之原子構成5員或6員碳環基或雜環基，條件係在K係O或S時，R^{41}及R^{42}不存在，在K係N時，R^{41}、R^{42}中之一者不存在，在L’係O或S時，R^{43}及R^{44}不存在，且在L’係N時，R^{43}、R^{44}中之一者不存在。

在一些實施例中，式(3)或式(4)之R^{38}係氫。在其他實施例中，-K(R^{41})(R^{42})係-(CH_2)-。在其他實施例中，在下標e不為0時，R^{39}及R^{40}在每次出現時係氫。在其他實施例中，在下標f不為0時，-L(R^{43})(R^{44})-在每次出現時係-CH_2-。

在較佳實施例中，G係-CO_2H。在其他較佳實施例中，K及/或L係

C。在其他較佳實施例中，下標c或f為0。在其他較佳實施例中，下標c + f係介於1至4之間之整數。

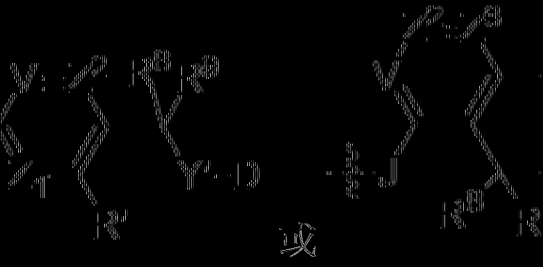
在一些實施例中，A_O、A或其單元具有以下結構：NH-C_1-C_{10}伸烷基-C(=O)-、NH-C_1-C_{10}伸烷基-NH-C(=O)-C_1-C_{10}伸烷基-C(=O)-、NH-C_1-C_{10}伸烷基-C(=O)-NH-C_1-C_{10}伸烷基(C=O)-、NH-$(CH_2CH_2O)_s$-CH_2(C=O)-、NH-(C_3-C_8碳環基)(C=O)-、NH-(C_6-C_{10}伸芳基-)C(=O)-及NH-(C_3-C_8雜環基-)C(=O)-。

在其他實施例中，A或其單元具有結構  ，其中R^{13}係C_1-C_{10}伸烷基-、C_3-C_8碳環基-、C_6-C_{10}伸芳基-、C_1-C_{30}伸雜烷基-、C_3-C_8雜環基-、C_1-C_{10}伸烷基-C_6-C_{10}伸芳基-、C_6-C_{10}伸芳基-C_1-C_{10}伸烷基-、C_1-C_{10}伸烷基-(C_3-C_8碳環基)-、(C_3-C_8碳環基)-C_1-C_{10}伸烷基-、C_1-C_{10}伸烷基-(C_3-C_8雜環基)-、(C_3-C_8雜環基)-C_1-C_{10}伸烷基-、$(CH_2CH_2O)_{1-10}$-$(CH_2)_{1-3}$-或$(CH_2CH_2NH)_{1-10}$-$(CH_2)_{1-3}$-。在一些實施例中，R^{13}係C_1-C_{10}伸烷基-或C_1-C_{30}伸雜烷基-。在一些實施例中，R^{13}係C_1-C_{10}伸烷基-、$(CH_2CH_2O)_{1-10}$-$(CH_2)_{1-3}$-或$(CH_2CH_2NH)_{1-10}$-$(CH_2)_{1-3}$-。在一些實施例中，R^{13}係C_1-C_{10}伸烷基-聚乙二醇或-聚乙烯胺基-。

在更佳實施例中，A或其單元在結構上對應於α-胺基酸、β-胺基酸部分或其他含胺酸。作為單一單元或具有A之單元A_{1-4}之A之其他實施例闡述於具有式$-L_R-L_O-$之連接子單元的實施例中。

在一些實施例中，自消性間隔體單元能夠在酶促處理W/W'後發生1,4-消除或1,6-消除反應，其中W/W'共價鍵結至自消性間隔體單元Y之PAB或PAB型自消性部分。在一些實施例中，在W係肽可裂解單元時，L_O

中關於W線性酯官之-Y-D或-Y-Y'-D具有以下結構：



或

其中Y'不存在或係O、S或視情況經取代之-NH-，或Y'係胺基甲酸酯官能基或Y'係血甲基胺基甲酸酯單元；且V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係C(R^{24})或N；

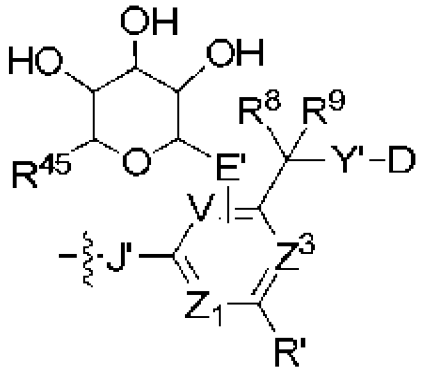
R^{24}獨立地係氫、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{25}$、$-SR^{26}$、$-N(R^{27})(R^{28})$、視情況經取代之C_1-C_6烷基或$-C(R^{29})=C(R^{30})-R^{31}$，其中$R^{25}$係氫、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_6$-$C_{10}$芳基或視情況經取代之$C_6$-$C_{10}$雜芳基，$R^{26}$係視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_6$-$C_{10}$芳基或視情況經取代之$C_5$-$C_{10}$雜芳基，$R^{27}$及$R^{28}$獨立地係氫、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_6$-$C_{10}$芳基或視情況經取代之$C_5$-$C_{10}$雜芳基或$R^{27}$及$R^{28}$與其所附接之氮一起定義5員或6員雜環基，$R^{29}$及$R^{30}$獨立地係氫或視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基，且$R^{31}$係氫、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_6$-$C_{10}$芳基、視情況經取代之$C_5$-$C_{10}$雜芳基、$-C(=O)OR^{32}$或$-C(=O)NR^{32}$，其中$R^{32}$係氫、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_6$-$C_{24}$芳基或視情況經取代之$C_5$-$C_{24}$雜芳基，$R^8$及$R^9$獨立地係氫、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基，或與其所附接之下基碳一起定義視情況經取代之$C_3$-$C_6$碳環基或$R^8$、$R^9$中之一者係氫或視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基且另一者係視情況經取代之$C_5$-$C_{10}$芳基或$C_5$-$C_{10}$雜芳基；且R'係氫或鹵素、$-NO_2$、-CN或其他拉電子基團或係$-CH_3$或其他推電子基團；且

J係-O-、S-或視情況經取代之NH (包含-N(R^{33})-)，其中R^{33}係如針對R^{32}所定義，且較佳係氫或甲基，

其中至J之波浪線代表該視情況經取代之雜原子共價鍵結至W之官能基以抑制J'之推電子能力，從而足以穩定自消性間隔體單元之中心伸(雜)芳基，且其中藉由蛋白酶酶促處理W使得去抑制該能力(例如在J鍵結至W之含羰基官能基之羰基部分時)。因該處理，引發釋放上文所提及之芐基取代基D/D^+或-Y'-D以提供生物活性化合物或其衍生物，在D^+之情形下則引發釋放含三級胺生物活性化合物。

在較佳實施例中，不超過兩個R^{24}不為氫。在其他較佳實施例中，R'係氫。在其他較佳實施例中，R^8及R^9中之一者或二者係氫或J'係-NH-。在其他較佳實施例中，V、Z^1、Z^2及Z^3各自係=CH-。在更佳實施例中，V、Z^1、Z^2及Z^3各自係=CH-且R'係氫或R^8及R^9各自係氫。在更佳實施例中，V、Z^1、Z^2及Z^3各自係=CH-，R'係氫或R^8及R^9各自係氫且J'係-NH-。

在其他實施例中，W係式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元，其中W'及Y在連接子單元之L_O內關於-Y'-D或-D/D^+正交配置，其中Y係自消性間隔體單元Y，其具有經由視情況經取代之雜原子(E')鍵結至醣苷鍵結之碳水化合物(Su)部分之自消性部分以顯示用於醣苷酶的識別位點。在該等實施例中，Y及W'關於-Y'-D或-D/D^+之正交配置可由以下結構代表：



其中Y’不存在或係O、S或視情況經取代之-NH-，或Y’係胺基甲酸酯官能基或Y’係亞甲基胺基甲酸酯單元，二者皆能夠自消；J’及E’獨立地選自由以下組成之群：-O-、S-及視情況經取代之NH (包含-N(R^{33})-)，其中R^{33}係如針對R^{32}所定義，較佳係氫或甲基；

V、Z^1及Z^3獨立地係-C(R^{24})=或-N=；R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、-NO_2、-CN、-OR^{25}、-SR^{26}、-N(R^{27})(R^{28})、-C(R^{29})=C(R^{30})-R^{31}、W’及視情況經取代之C_1-C_6烷基；

條件係W’之E’鍵結至V、Z^1、Z^3中之一者，其中該可變基團定義為=C(R^{24})- (亦即，一個R^{24}係式Su-E’-之W’-)，條件係V、Z^1、Z^2中之其他者由=N-或=C(R^{24})-定義，其中R^{24}不為W’；且R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H；且

其中R^{25}係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基；R^{26}係視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基，且R^{27}及R^{28}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基或R^{27}及R^{28}與其所附接之氮一起定義5員或6員雜環基，R^{29}及R^{30}獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，且R^{31}係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基、-CN、-C(=O)OR^{32}或-C(=O)NR^{32}；其中R^{32}係氫、視情

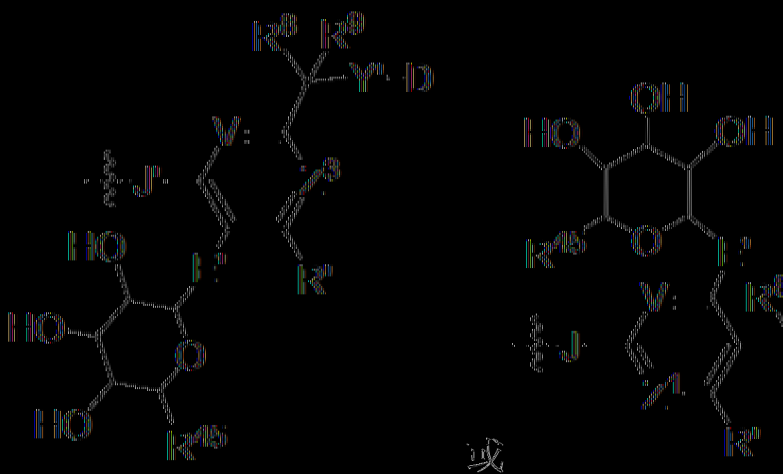
況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_6-C_{10}雜芳基；

R^8及R^9獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或與二者所附接之苄基碳一起定義視情況經取代之C_3-C_6碳環基或R^8、R^9中之一者係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基且另一者係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基；R’係氫或係鹵素、-NO_2、-CN或其他拉電子基團或係推電子基團；R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H；E’係-O-或視情況經取代之-NH-；J係-NH-；且Y’係可選間隔體單元，其在D係四級銨化藥物單元(D^+)時不存在，或另外係視情況經取代之雜原子、胺基甲酸酯官能基或亞甲基胺基甲酸酯單元；且其中

至J’之波浪線代表J’共價鍵結至A (若下標a為1)或共價鍵結至A_O (若下標a為0且A_O存在，例如在J’鍵結至L_O之A或L_R之A_O之含羰基官能基的羰基部分時)或共價鍵結至A_R (若A及A_O二者皆不存在)之官能基；

且其中藉由醣苷酶酶促處理W’-E’所得去抑制E’作為推電子基團觸發自PAB或PAB型自消性間隔體單元Y之中心伸(雜)芳基1,4-或1,6 -消除苄基取代基之能力。因該處理之釋放，故引發以生物活性化合物或其衍生物形式釋放D/D^+或-Y’-D，在D^+之情形下則引發釋放含三級胺生物活性化合物。

在較佳實施例中，涉及直接或間接經由Y’及W’鍵結至D/D^+之Y之自消性部分之正交配置可由以下結構代表：

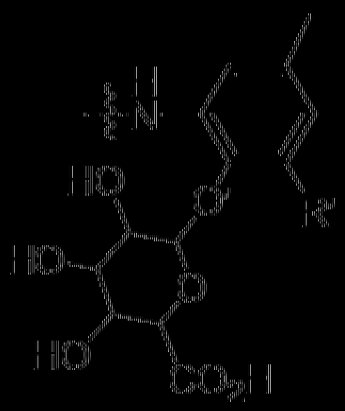


或

。

在上述正交配置之更佳實施例中，E’係O或NH，其中作為離苷鍵結雜原子之氧由O’代表，且V或Z^3係C(R^{24})，其中R^{24}係氫或拉電子基團。在其他較佳實施例中，R^8及R^9係氫且V、Z^1或Z^2係CH。在其他較佳實施例中，J係NH，V、Z^1或Z^2係CH且R’係氫或拉電子基團、較佳地NO_2。

在尤佳實施例中，下標y為1或2之$Y_y(W')$-D/D’具有以下結構：



，

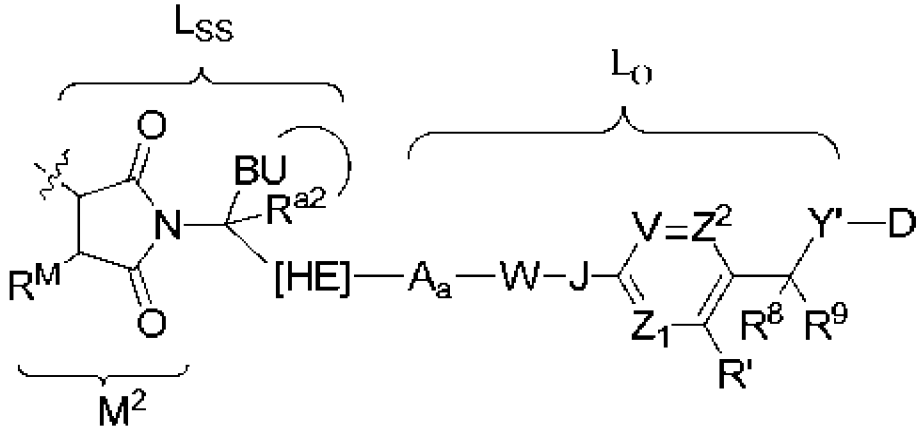
其中R’係氫或NO_2且Y’係胺基甲酸酯官能基或經甲基胺基甲酸酯基團或D係四級銨化藥物單元(D’)，從而Y’不存在。

1.3作為連接子單元之L_R-L_0

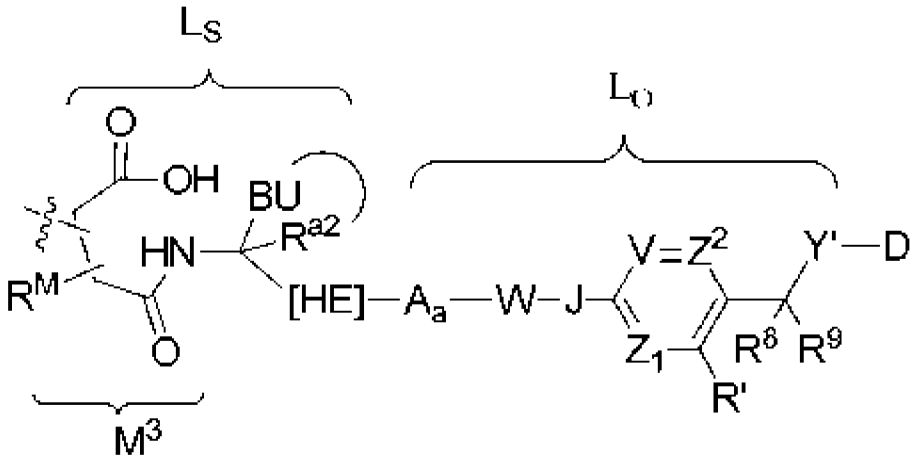
在一組實施例中，本文所揭示在-W-Y_y-D或-Y_y(W’)-D結構中之藥物單元(D/D’)代表生物活性化合物或其衍生物，其中該化合物之雜原子或官能基附接至自消性間隔單元中之PAB或PAB裂部分之下基位置，在

D^+之情形下該雜原子或官能基係三級胺之四級銨化氮(亦即，D^+係含四級銨化三級胺藥物化合物)，在該情形下四級銨化氮附接至該苄基位置。

在該等實施例中之一些中，配體藥物結合物化合物內之藥物連接子部分之-L_{SS}-L_O-D/D^+及其水解產物-L_S-L_O-D/D^+ (其形成係藉由環狀基礎單元催化)分別具有以下結構：



及

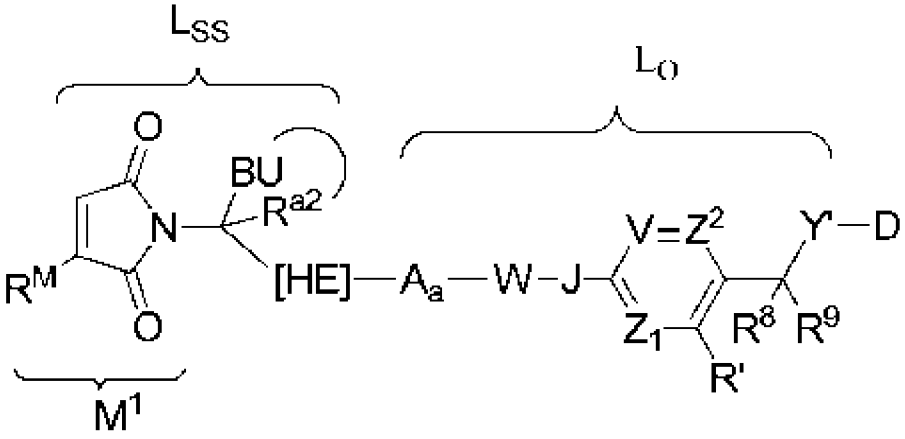


，

其中[HE]係可選水解增強子單元；R^M係氫或C_1-C_4烷基；V、Z^1及Z^2獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中R^{24}係獨立選擇之氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基或推電子基團；R^8及R^9獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或與其所附接之苄基碳一起定義視情況經取代之C_3-C_6碳環基，或R^8、R^9中之一者係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基且另一者係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基；J係視情況經取代之雜原子，例如-O-或視情況經取代之-NH- (其包含-N(R^{33}))，其中R^{33}係氫或視情況經

取代之C_1-C_6烷基；Y’係可選第二間隔體單元，其可為視情況經取代之雜原子或官能基，其中後者亦可能能夠自消，如在Y’係共價鍵結至D之雜原子之-OC(=O)-時，或Y’係另一自消性部分(例如亞甲基胺基甲酸酯單元)，或Y’在D係四級銨化藥物單元(D^+)時不存在；且波浪線指示配體單元之共價鍵結，對於L_S中之M^3部分而言係共價鍵結至毗鄰其酸或醯胺官能基之碳原子且R^M鍵結至毗鄰剩餘官能基之碳。在較佳實施例中，V、Z^1、Z^2中之兩者係=CH-且另一者係=N-或=CH-或R^8及R^9獨立地係氫或C_1-C_4烷基。在其他較佳實施例中，J係-NH-。在更佳實施例中，V、Z^1、Z^2各自係=CH-且R^8及R^9獨立地選自由氫、-CH_3及-CH_2CH_3組成之群；且J係-NH-。在該等實施例中，所指示M^2及M^3殘基分別代表琥珀醯亞胺部分及琥珀酸醯胺部分。

在其他實施例中，具有式(1a) L_O (其中下標y為1或2)且具有環狀基礎單元之式L_{SS}-L_O-D/D^+之藥物連接子化合物可由以下結構例示：

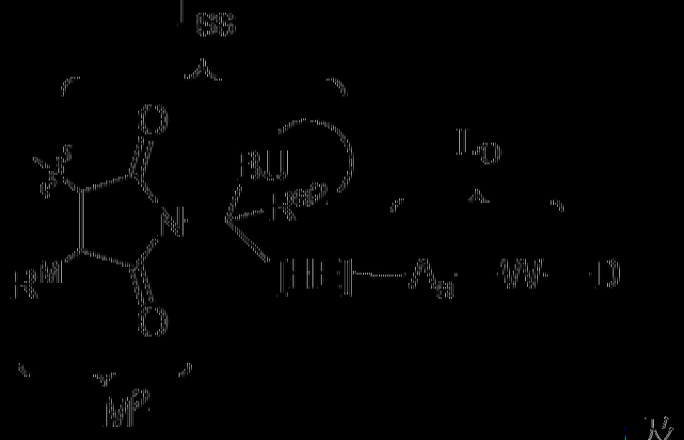


，

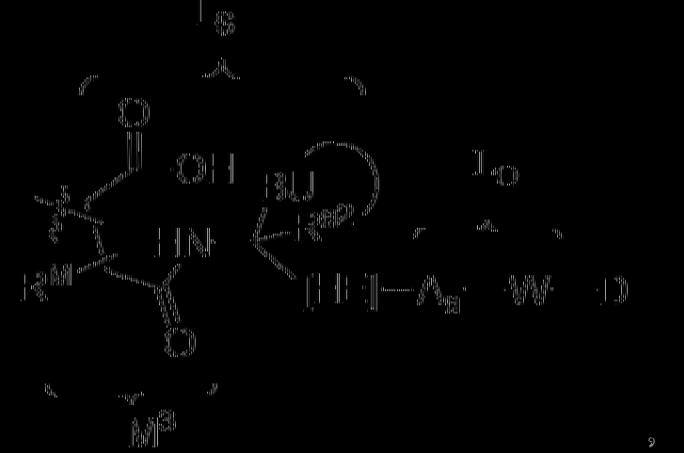
其中可變基團係如先前針對配體藥物結合物中之藥物連接子部分所闡述。在該等實施例中，所指示M^1殘基代表馬來醯亞胺部分。

在另一組實施例中，L_{SS}-L_O-D及其水解產物-L_S-L_O-D中之L_O具有W係肽可裂解單元且下標y為0之式(1a)，從而D直接鍵結至W，或具有W係肽可裂解單元且下標y為1之式(1a)，其中Y係視情況經取代之雜原子或官

能基。在該等實施例中，W-D或W-Y鍵可藉由蛋白酶裂解以釋放最生物活性化合物或其衍生物形式之Y-D或D。在該等實施例中，配體藥物結合物化合物中之式-Lss-Lo-D及-Ls-Lo-之藥物連接子部分(其中下標y為0或下標y為1，其中Y係視情況經取代之雜原子或官能基)分別具有以下結構：

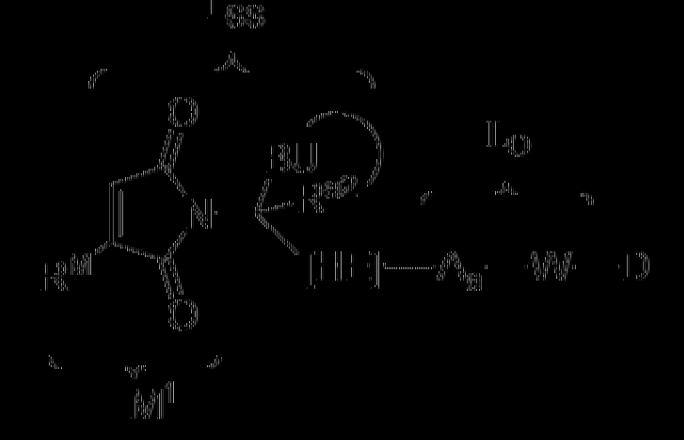


及

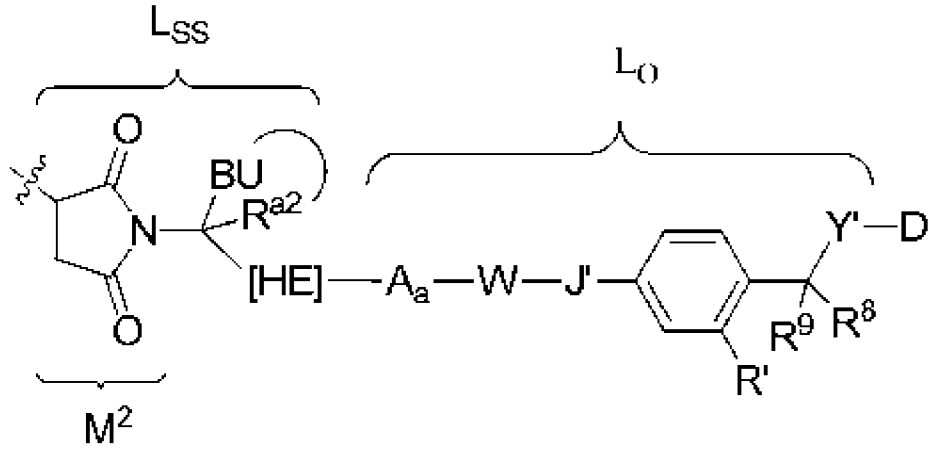


，

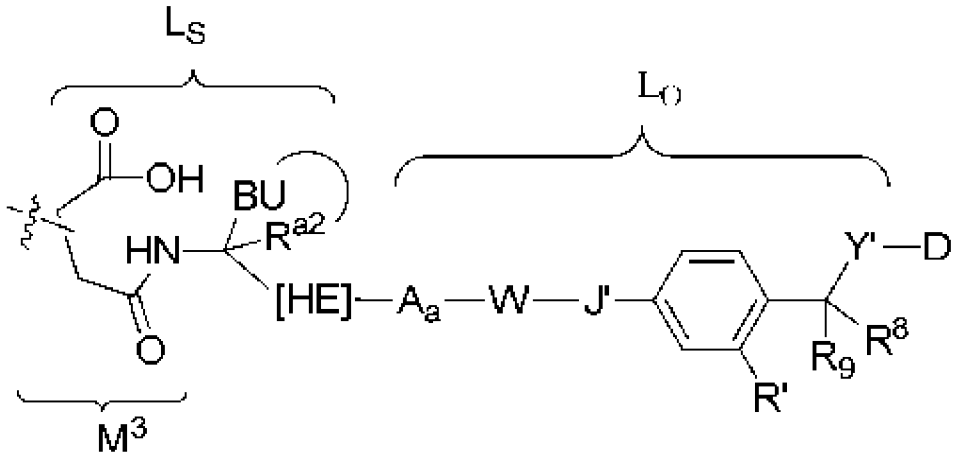
且相應藥物連接子化合物具有以下結構：



在較佳實施例中，-L_{SS}-L_O-D/D^+及其水解產物-L_S-L_O-D/D^+ (其中L_O具有式(1a)，其中W係肽可裂解單元且下標y為1或2，從而A、W及Y/Y’關於D/D^+呈線性構形)可分別由以下結構代表：

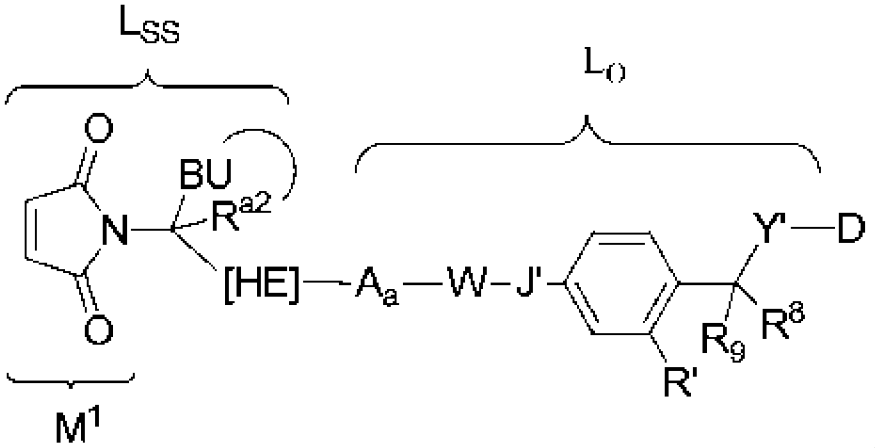


及



，

且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：



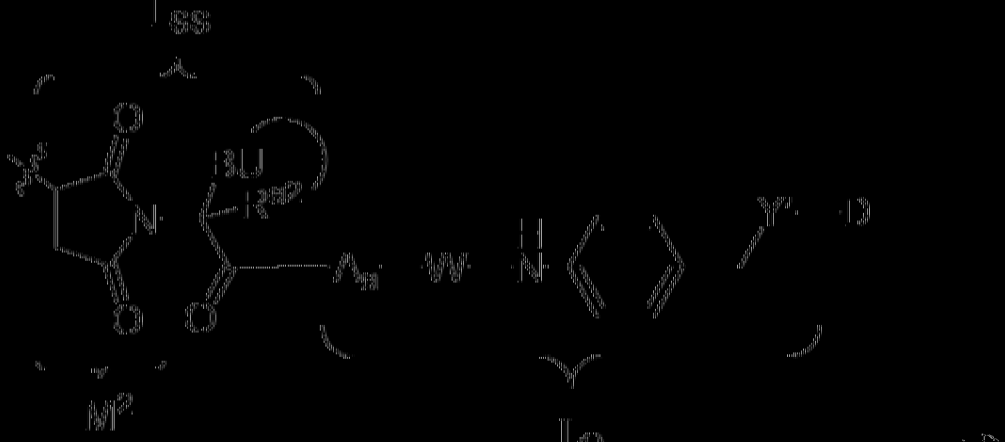
，

其中可變基團係如先前針對肽可裂解配體藥物結合物中之上述藥物

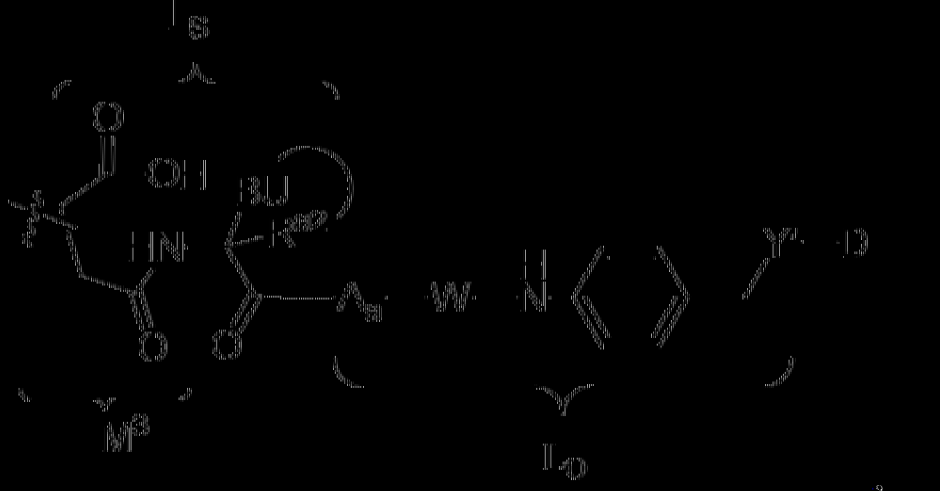
連接子部分及藥物連接子化合物所闡述。

在該等藥物連接子部分及藥物連接子化合物中，較佳地，J’係NH。在其他該等實施例中，較佳地，V、Z^1及Z^2各自係CH，或R^8、R^9中之一者係氫且另一者係氫、C_1-C_4烷基或視情況經取代之苯基。在其他該等實施例中，較佳地，[HE]係C(=O)，R’係氫或R^8及R^9皆係氫。

在A、W及Y呈線性構形之更佳實施例中，式-Lss-Lo-D/D’之靶標藥物結合物之藥物連接子部分及式-Lss-Lo-D/D’之其水解產物分別具有以下結構：

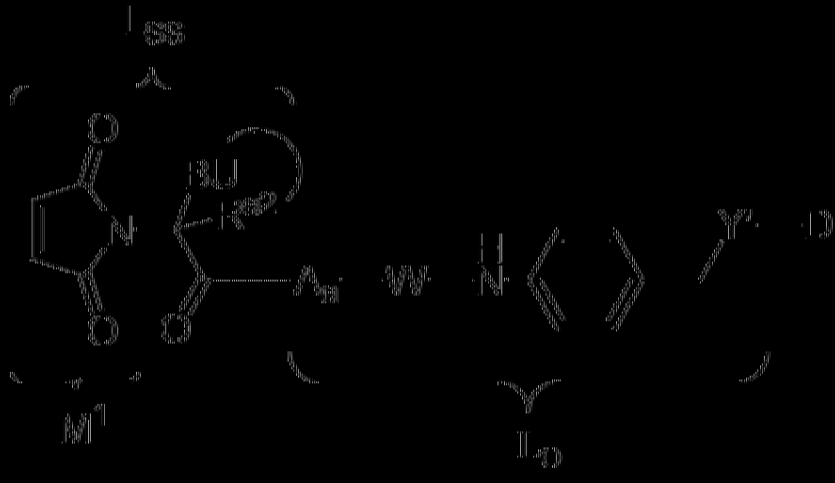


或

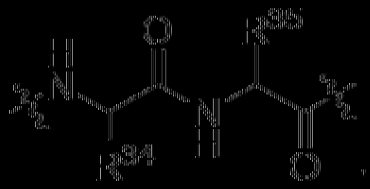
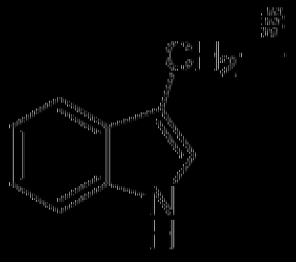


，

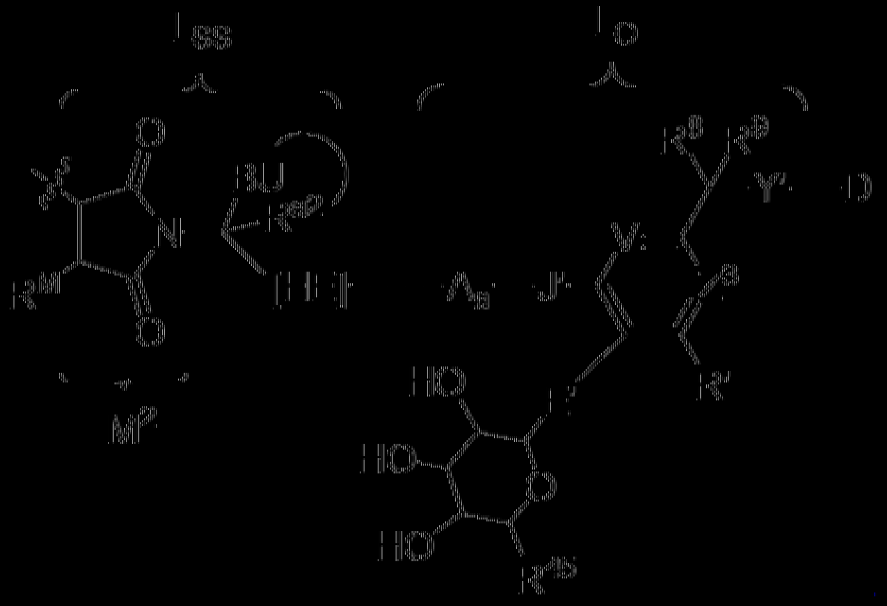
且式Lss-Lo-D/D’之相應藥物連接子化合物具有以下結構：



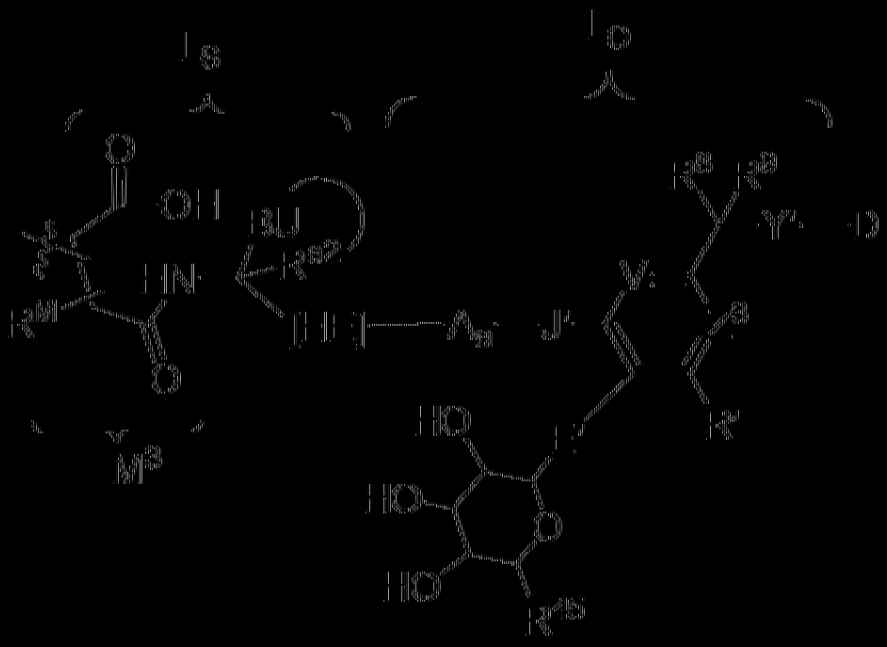
其中W由二肽組成或包括二肽，其中二肽亞單元位於W之遠端且所指示鍵係與自由循環之血清蛋白酶相比可由細胞內蛋白酶特異性裂解之醯胺鍵且其中剩餘可變基團係如先前針對配體藥物結合物中之藥物連接子部分及針對藥物連接子化合物所定義。

在W包括二肽之上文任一實施例中，該二肽由細胞內蛋白酶識別。較佳地，該蛋白酶係細胞自溶酶蛋白酶，其中由細胞自溶酶蛋白酶識別之較佳二肽具有結構  ，其中R^{34}係下基、甲基、異內基、異丁基、第二丁基、$-CH(OH)CH_3$，或具有結構  ，其中井號標籤指示至二肽主鏈之共價附接位點且R^{35}係甲基、$-(CH_2)_4-NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$、$(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或$-(CH_2)_2CO_2H$，其中二肽N-末端之波浪線指示至A或A_O或至L_{ss}或L_s之共價結合位點(端視A及A_O之存在或不存在)，且二肽C-末端之波浪線指示至J'或-NH-之共價結合位點。

在W係式-Y(W')之葡萄糖醛酸苷單元以便Lo具有式1b（該式中之A、W'及Y/Y'關於D/D'呈正交構形）之其他實施例中，配藥藥物結合物化合物內之藥物連接子部分之-Lss-Lo-D/D'及其水解產物-Ls-Lo-D/D'（其形成II環狀基礎單元催化）分別具有以下結構：



及

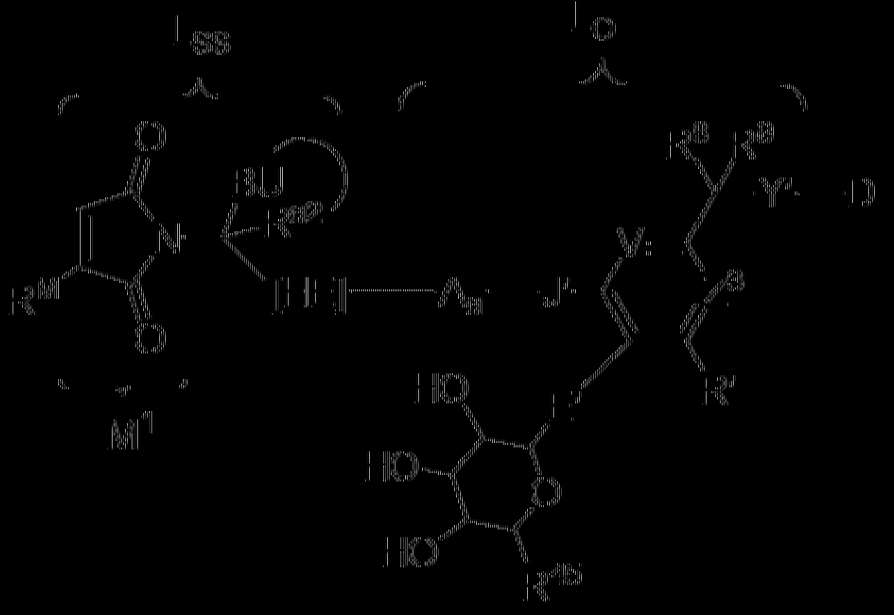


，

其中[III]係可選水解增強子單元；R^M係氫或C_1-C_4烷基；V及Z^3獨立地係N或C(R^{24})，其中R^{24}係獨立選擇之氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基或拉電子基團；R^8及R^9獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或與

者所附接之芳基碳一起定義視情況經取代之C_3-C_6碳環基，或R^8、R^9中之一者係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基且另一者係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基；J’及E’係獨立選擇之視情況經取代之雜原子，例如-O-或視情況經取代之-NH- (其包含-N(R^{33}))，其中每一R^{33}獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；Y’係可選第二間隔體單元，其可為視情況經取代之雜原子或官能基，其中後者亦可能能夠自消，如在Y’係共價鍵結至D之雜原子之-OC(=O)-時，或Y’係另一自消性部分(例如亞甲基胺基甲酸酯單元)，或Y’在D係四級銨化藥物單元(D^+)時不存在；R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H；且波浪線指示配體單元之共價鍵結，對於L_S中之M^3部分而言共價鍵結酸或醯胺官能基之α碳原子 且R^M鍵結至剩餘β碳。在較佳實施例中，V及Z^2係=CH-或R^8及R^9獨立地係氫或C_1-C_4烷基。在其他較佳實施例中，J’係-NH-。在更佳實施例中，R^8及R^9獨立地選自由以下組成之群：氫、-CH_3及-CH_2CH_3；且J’係-NH-。在該等實施例中，所指示M^2及M^3殘基分別代表琥珀醯亞胺部分及琥珀酸醯胺部分。

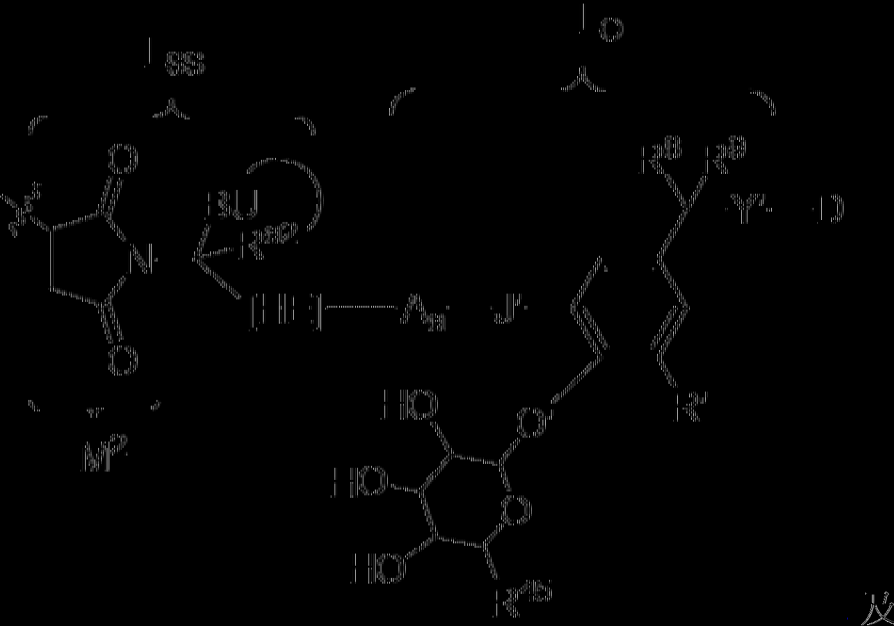
在其他實施例中，具有環狀基礎單元及葡萄糖醛酸苷單元之式L_{SS}-L_O-D/D^+之藥物連接子化合物可藉由以下結構例示：



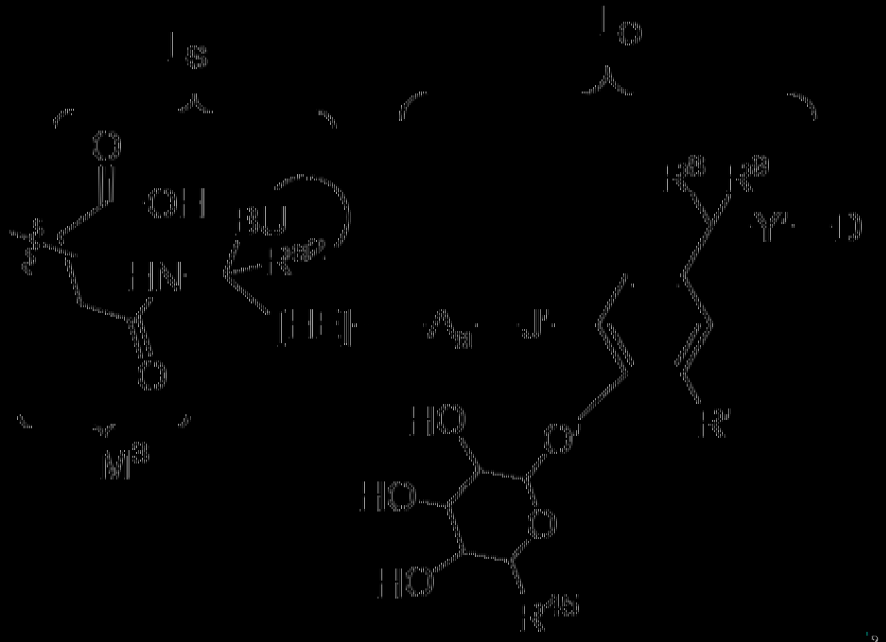
，

其中可變基團係如先前針對抗體藥物結合物中之其於葡萄糖醛酸苷之藥物連接子部分及藥物連接子化合物所闡述。

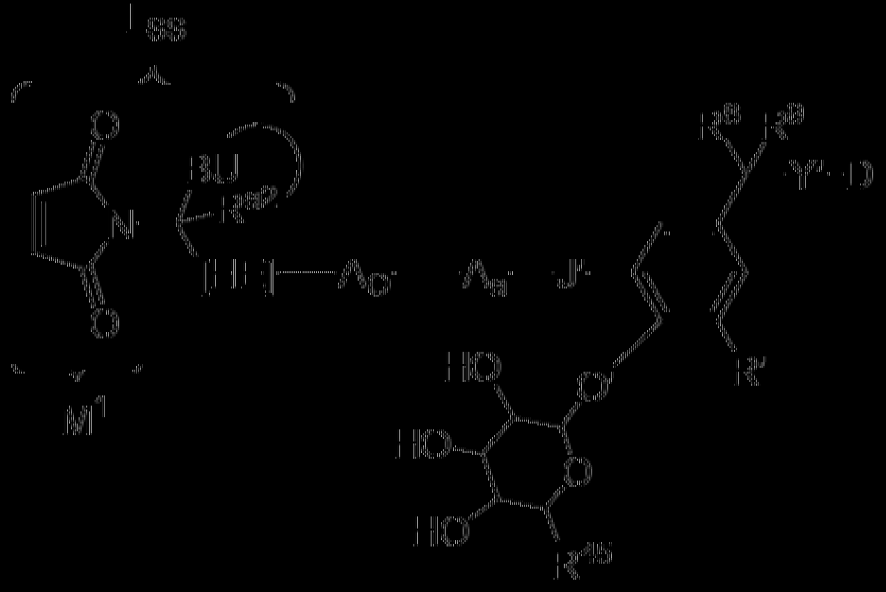
在較佳實施例中，-Lss-Lo-D/D'及其水解產物-Ls-Lo-D/D'（其中W係式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元）具有式(1b)之Lo，從而A、W'及Y關於D/D'呈正交構形且分別由以下結構代表：



及



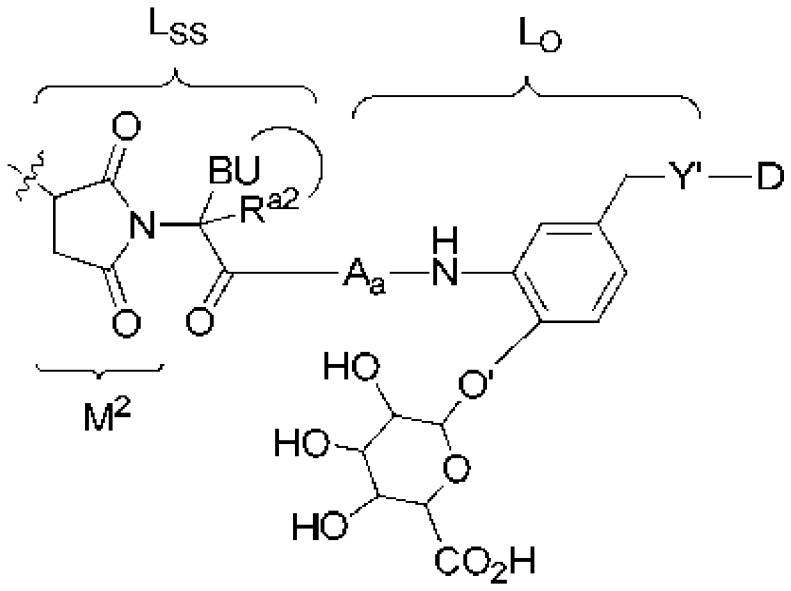
且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：



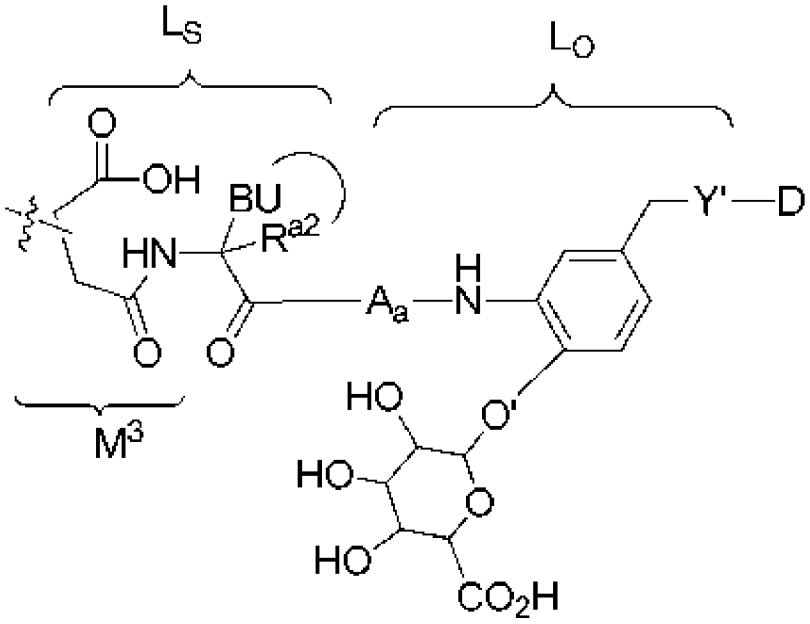
其中O’代表醣苷鍵結之氧，至其之鍵可由醣苷酶裂解。在彼等藥物連接子部分及藥物連接子化合物中，較佳地，R^8、R^9中之一者係氫且另一者係氫、C_1-C_4烷基或視情況經取代之苯基。在其他該等實施例中，較佳地，J’係O或N(R^{33})，其中R^{33}係氫或C_1-C_4烷基或R’係氫或拉電子基團。在更佳實施例中，J係NH且R’係氫或NO_2。

在A、W’及Y呈正交構形之更佳實施例中，式-Lss-Lo-D/D’之配藥

物結合物化合物之藥物連接子部分及式-L_{SS}-L_O-D/D^+之其水解產物分別具有以下結構：

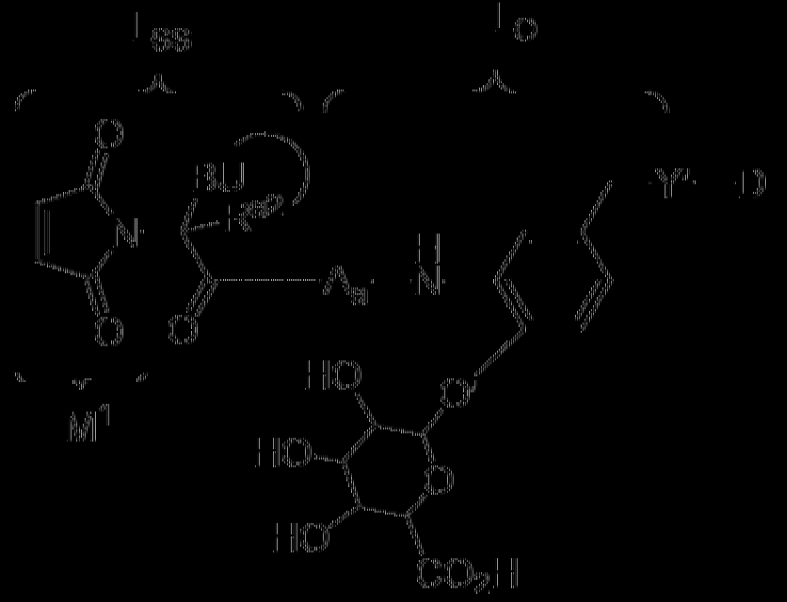


及

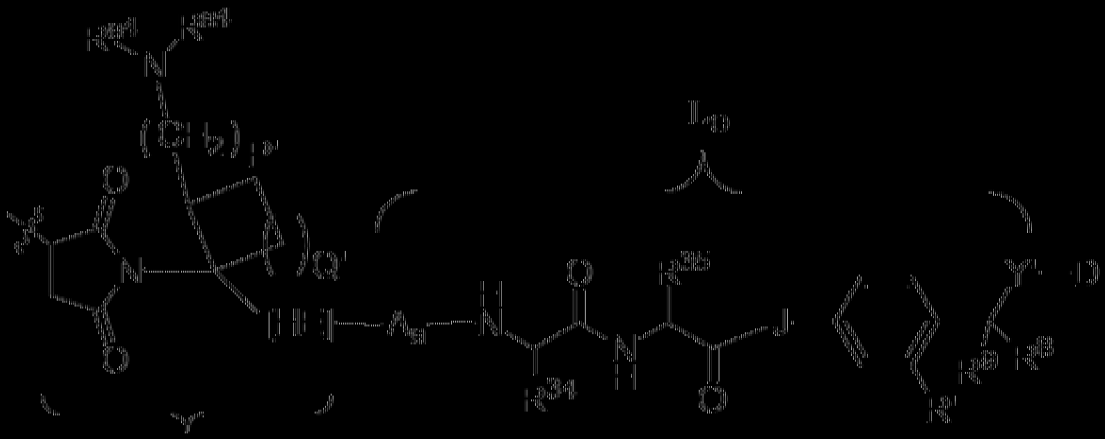


，

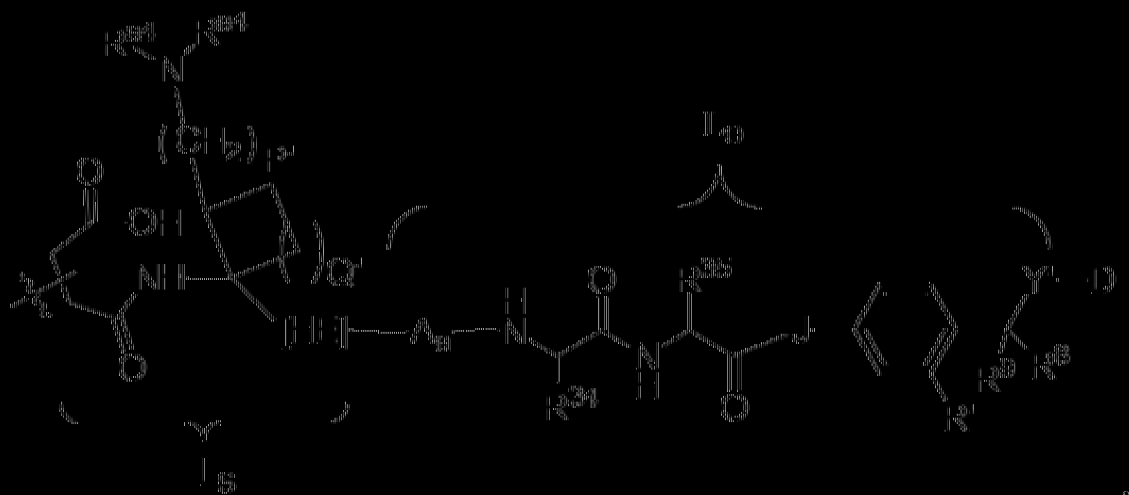
且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：



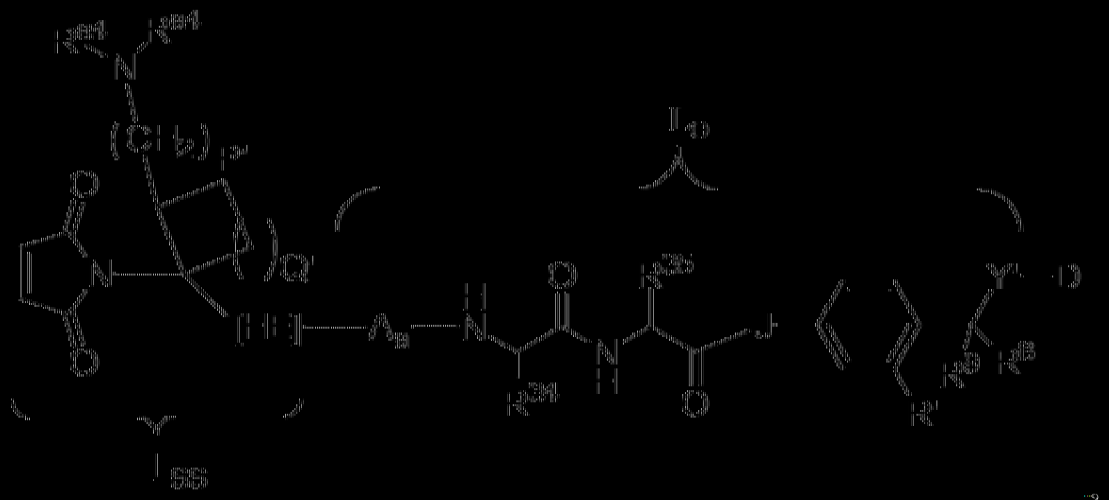
在上文任一實施例中，具有式1a之L_o (其中下標y為1或2)且具有碳環或雜環狀基團單元(具有肽可裂解單元)之抗體藥物結合物化合物之含有L_{ss}及L_s的藥物連接子部分較佳地具有以下結構：



及

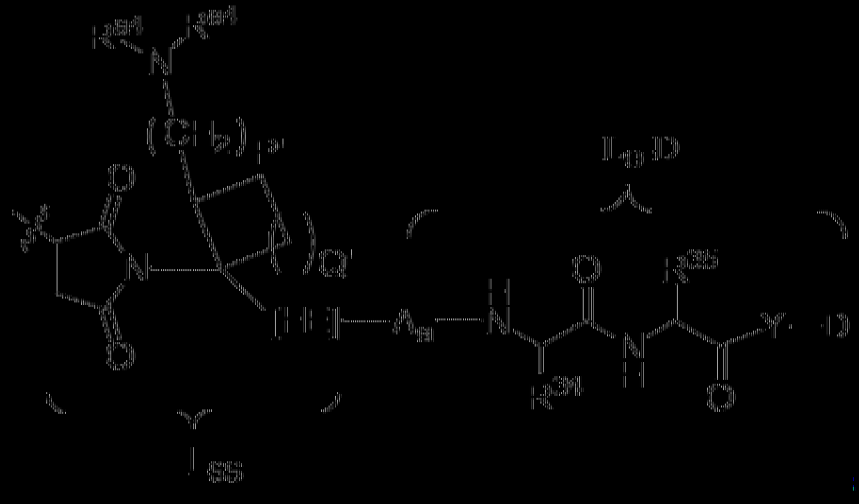


且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：

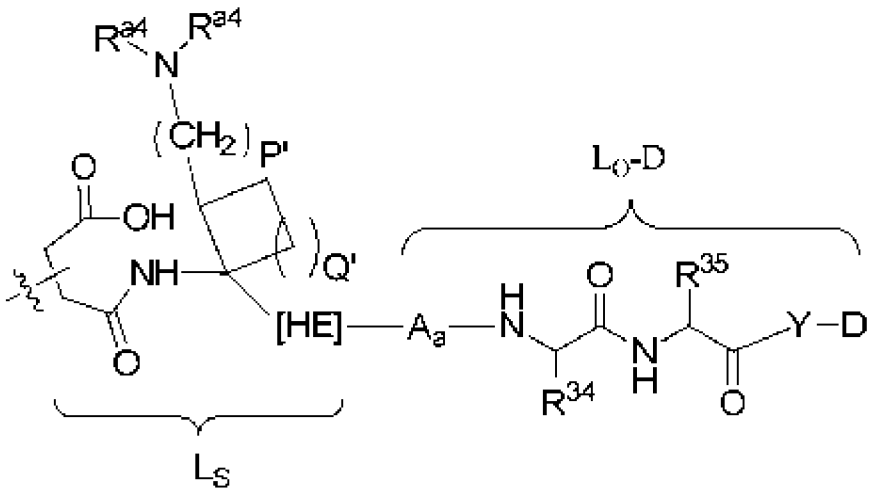


其中R^{a4}及下標P’及Q’係如先前針對碳環其環狀其碳單元所定義，R^{34}及R^{35}係如先前針對肽可裂解單元所定義且剩餘可變其團係如先前針對包括該等肽可裂解單元之藥物連接子部分及藥物連接子化合物所定義。

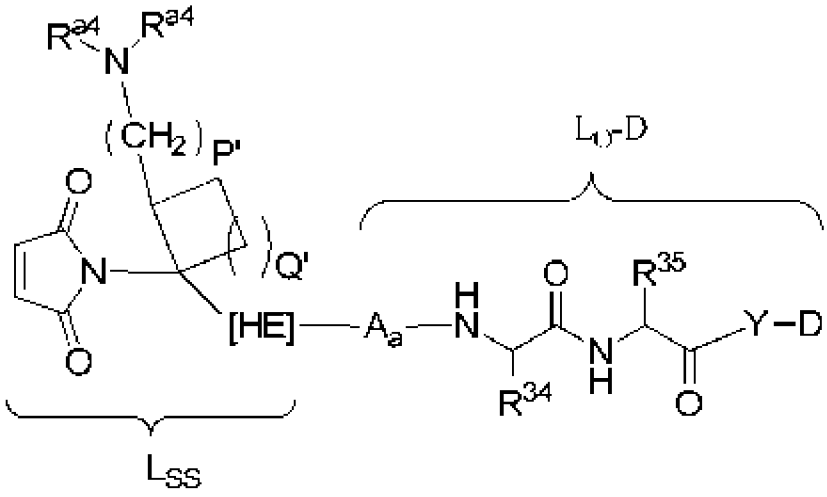
在上文任一實施例中，具有式1a之L_o (其中W係肽可裂解單元且下標y為0或1)且具有碳環其環狀其碳單元之配體藥物結合物化合物之合有L_{ss}及L_s的藥物連接子部分較佳地分別具有以下結構：



及

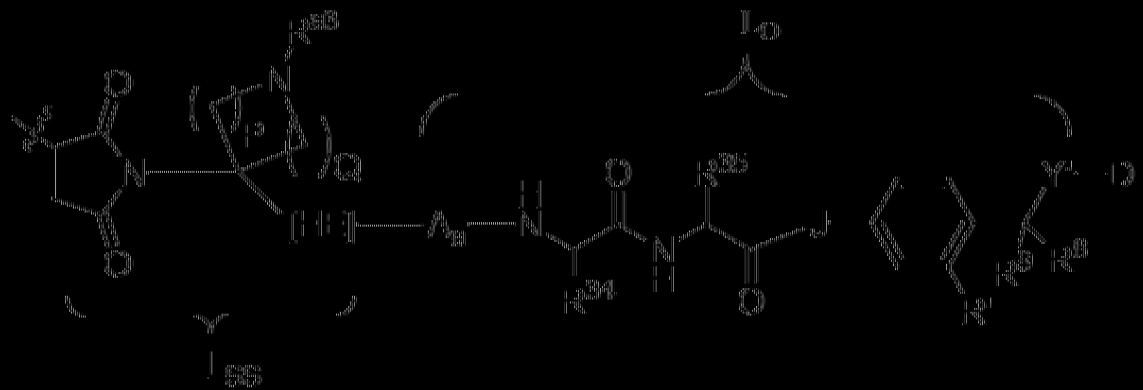


且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：

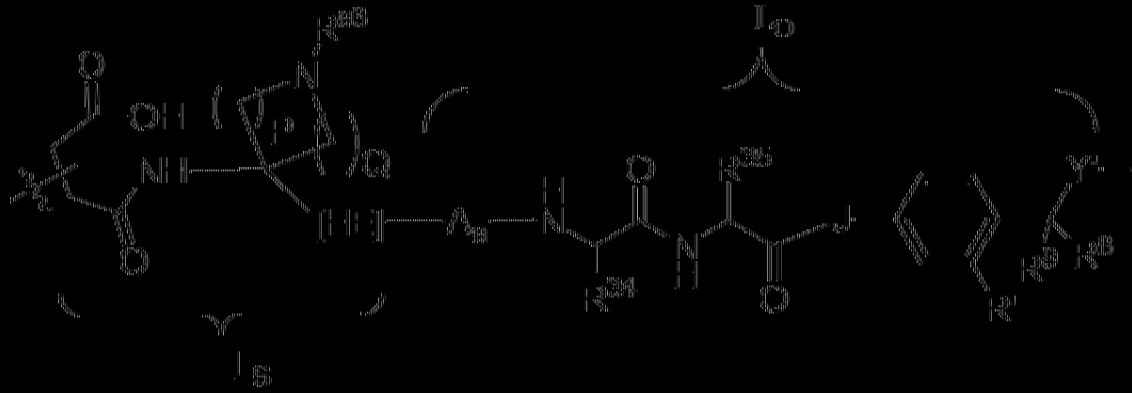


其中Y不存在或係視情況經取代之雜原子或通常不能能夠自消之視情況經取代之官能基且蛋白酶裂解L_O內之W-Y鍵會釋放式D-H或 D-Y-H之生物活性化合物或其衍生物。

在其他較佳實施例中，具有式(1a)之L_O (其中W係肽可裂解單元且下標y為1或2)且具有雜環基環狀基礎單元之配體藥物結合物化合物之含有-L_{SS}及-L_S的藥物連接子部分可分別由以下結構代表：

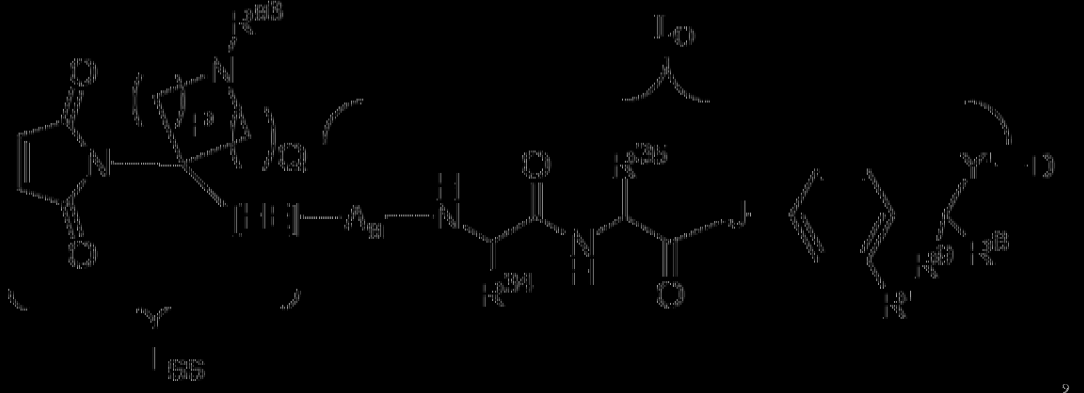


及



，

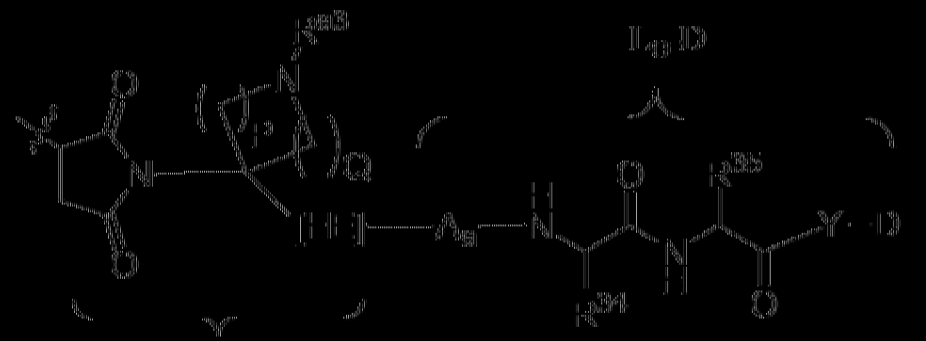
且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：



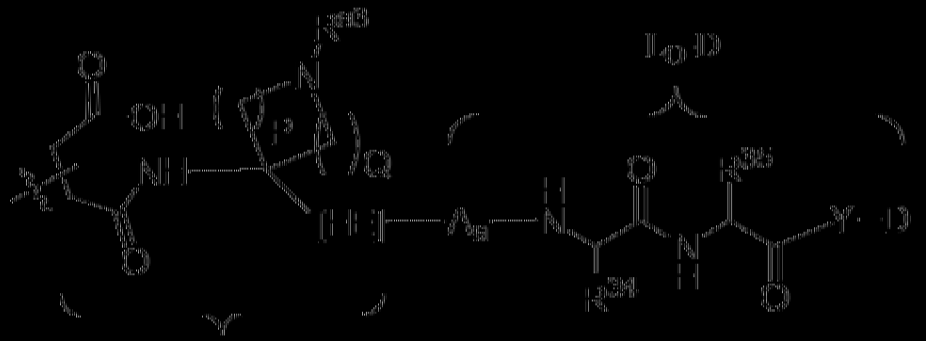
，

其中R^{a3}及下標P及Q係如先前針對雜環基環狀基礎單元所定義，R^{34}及R^{35}係如先前針對肽可裂解單元所定義且剩餘可變基團係如先前針對包括該等肽可裂解單元之藥物連接子部分及藥物連接子化合物所定義。

在其他較佳實施例中，具有式(1a)之L_o（其中W係肽可裂解單元且下標y為0或1，其中Y在存在時係視情況經取代之雜原子或通常不能能夠自消之官能基）且具有雜環基環狀基礎單元之配體藥物結合物化合物之含有Lss及Ls的藥物連接子部分可分別由以下結構代表：

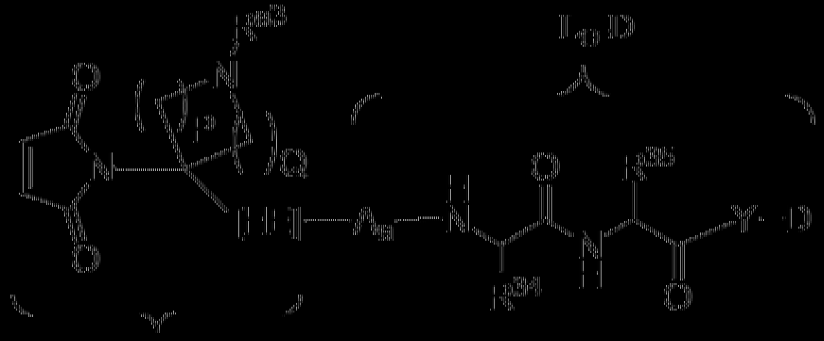


及



，

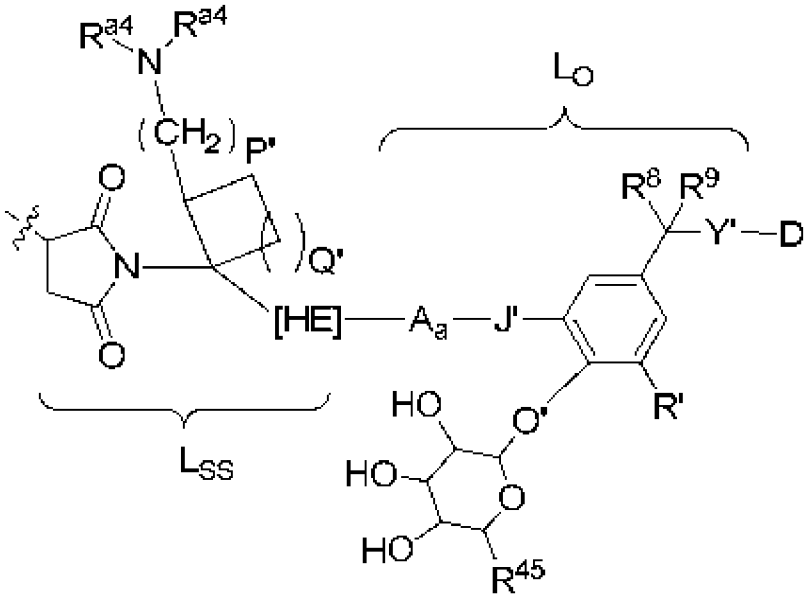
且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：



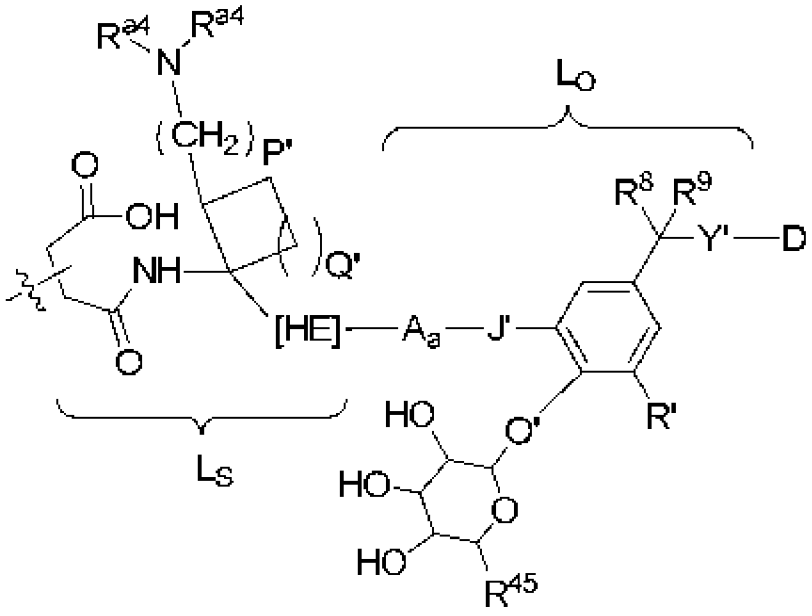
，

其中蛋白酶裂解Lo內之W-Y鍵會釋放式D-II或D-Y-II之生物活性化合物或其衍生物。

在上文任一實施例中，具有葡萄糖醛酸苷單元(其中Lo具有式(1b))且具有碳環或環狀雜環基團之配體藥物結合物化合物之含有Lss及Ls的藥物連接子部分較佳地分別具有以下結構：

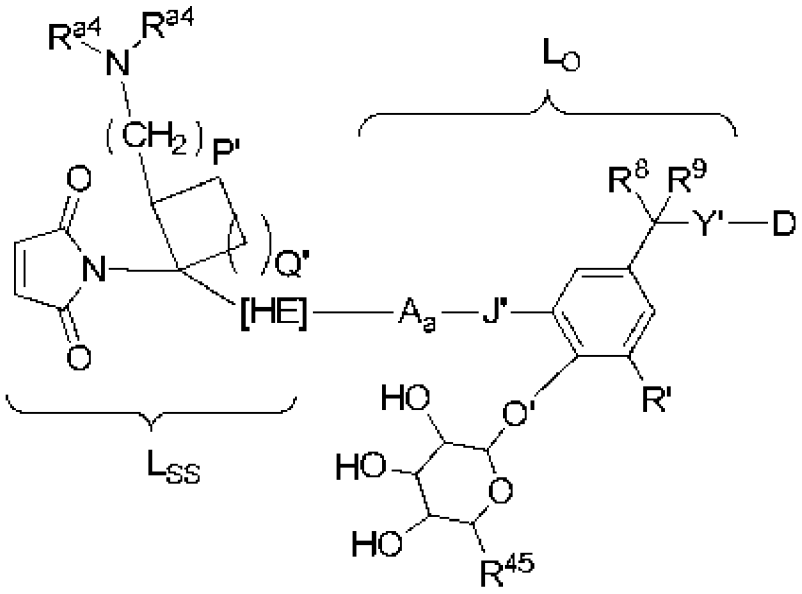


及



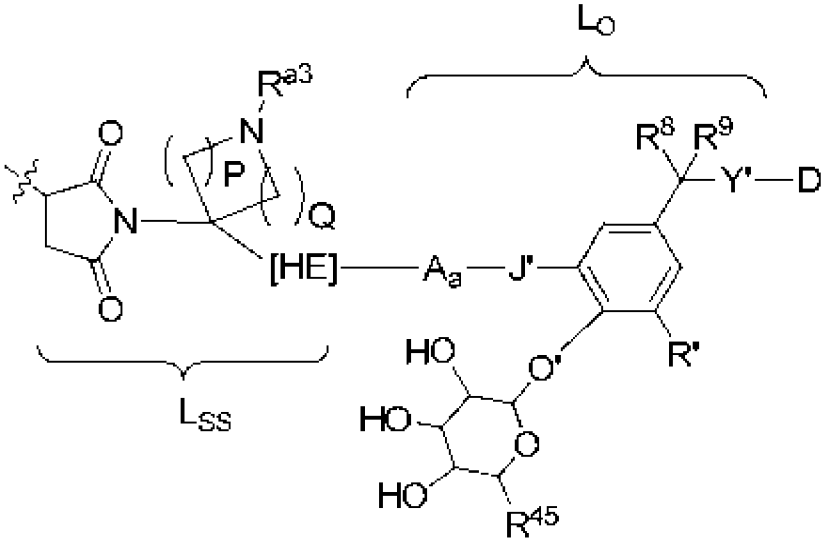
，

且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：

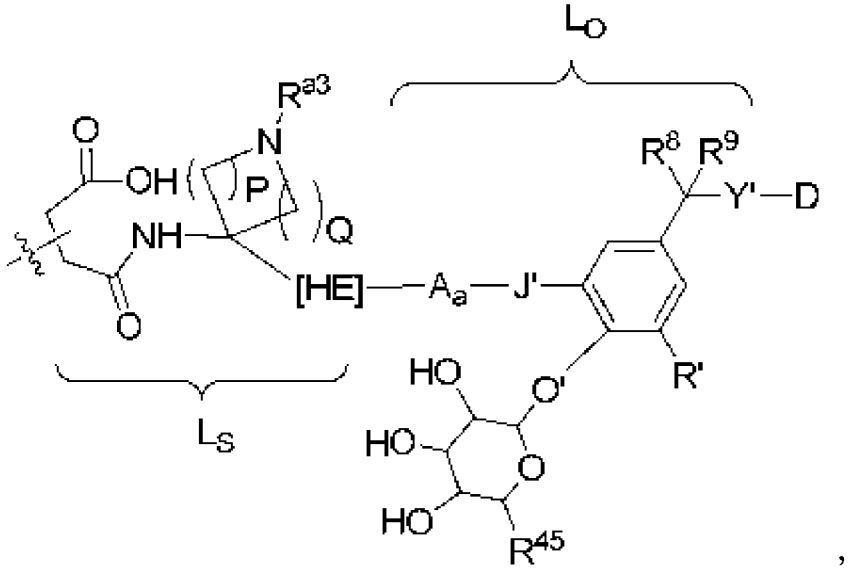


其中O’代表醣苷鍵結之氧，至其之鍵可由醣苷酶裂解。

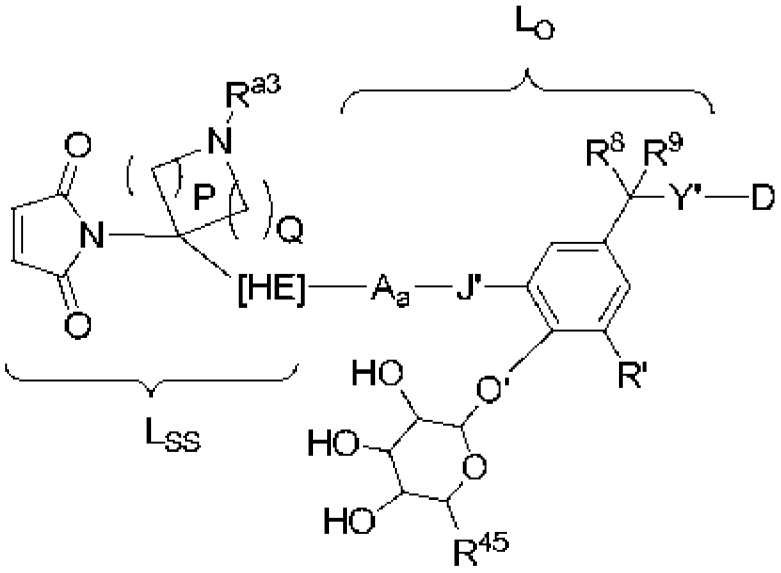
在其他較佳實施例中，配體藥物結合物化合物內具有葡萄糖醛酸苷單元(其中L_O具有式1b)及雜環基環狀基礎單元之含有L_{SS}-及L_S-的藥物連接子部分分別具有以下結構：



及

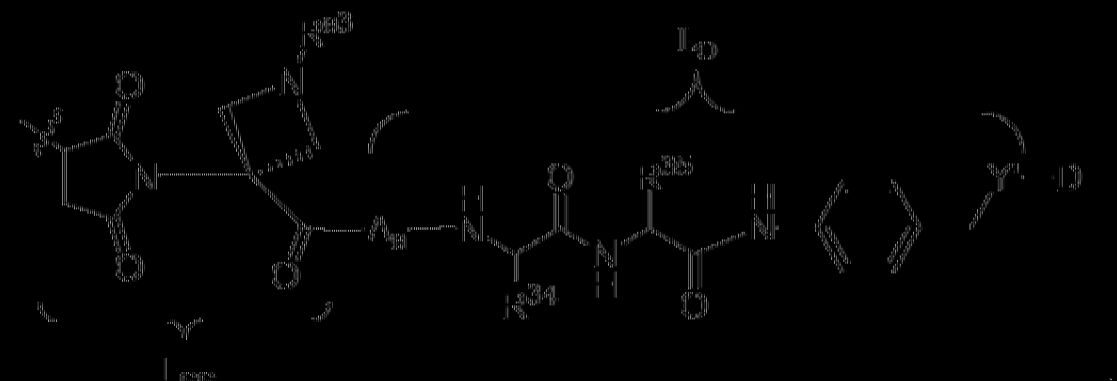


且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：

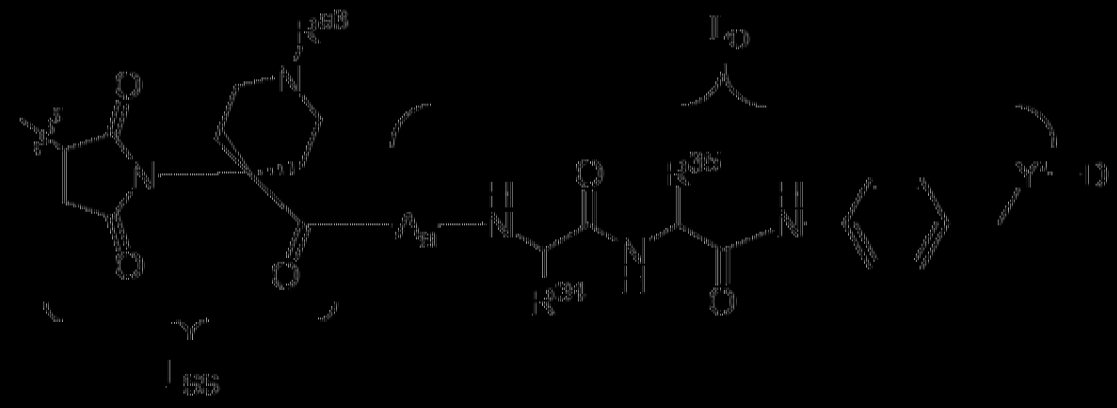


其中O’代表醣苷鍵結之氧，至其之鍵可由醣苷酶裂解。

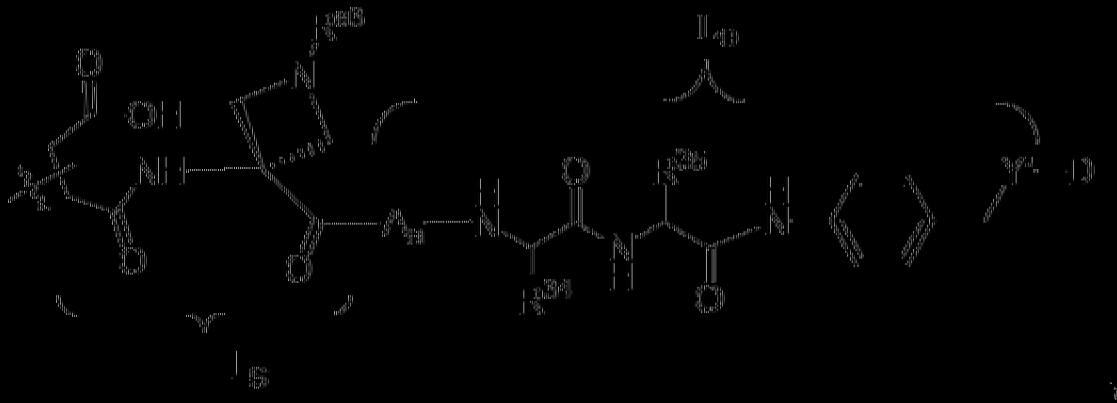
在更佳實施例中，具有式1a之L_O (其中W係肽可裂解單元且下標y為1或2)且具有雜環基環狀基礎單元之配體藥物結合物化合物內之含-L_{SS}藥物連接子部分可由以下結構代表：



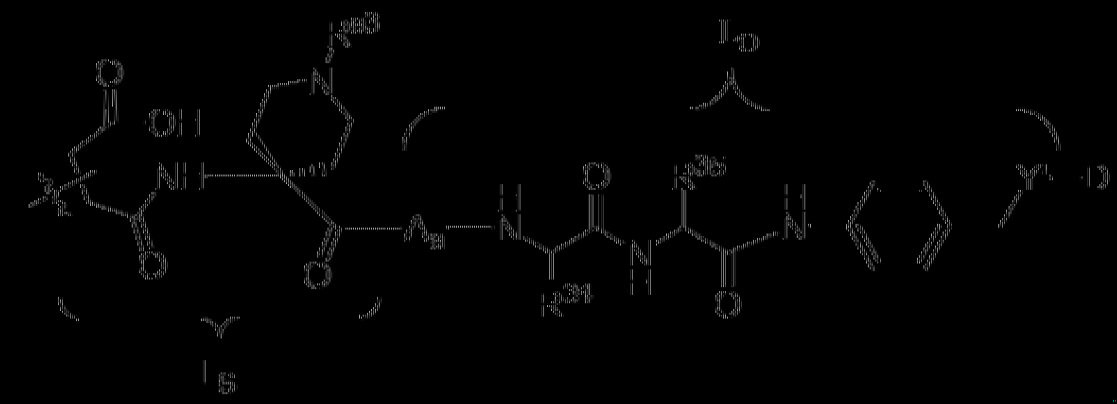
或



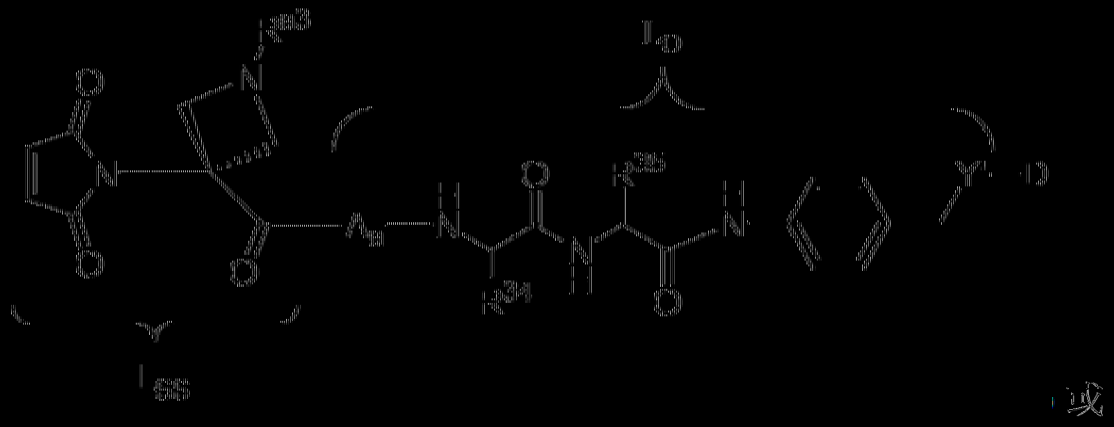
在更佳實施例中，來自上述藥物連接子部分之受控水解之含L_s藥物連接子部分可由以下結構代表：



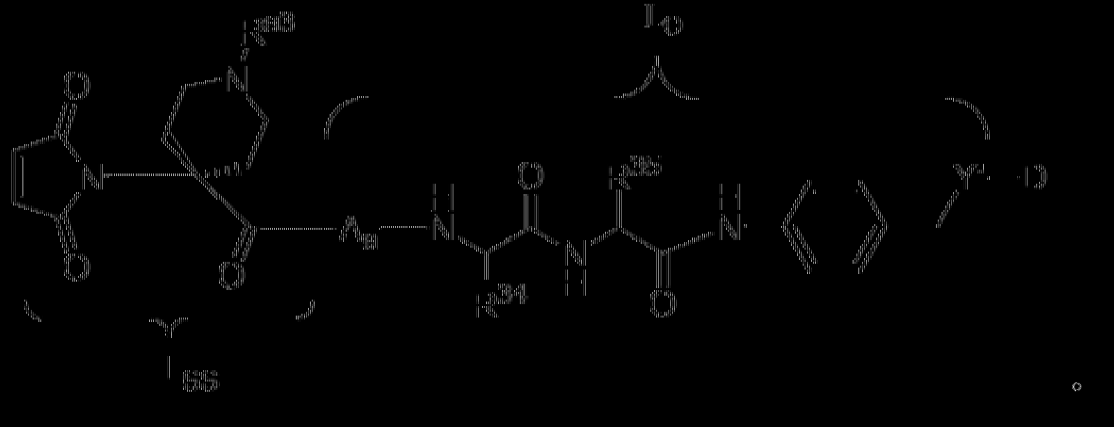
或



且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：

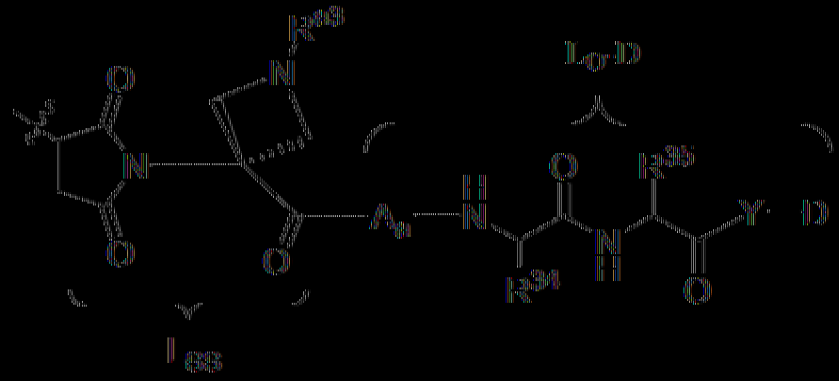


或

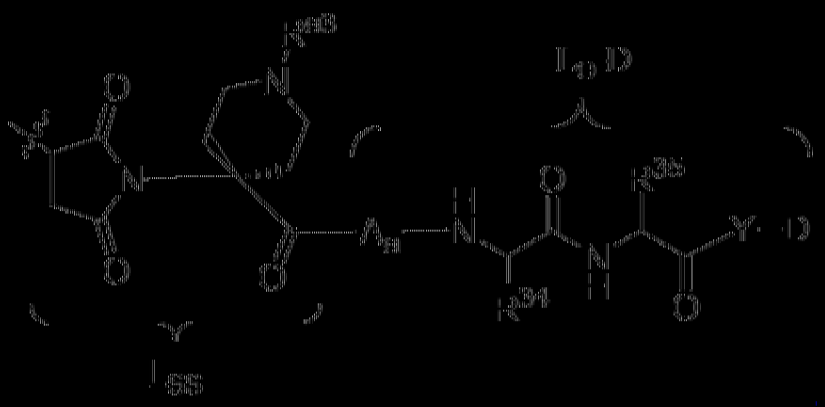


。

在其他更佳實施例中，具有式1a之L_D（其中W係肽可裂解單元且下標y為0或1，其中Y係視情況經取代之雜原子或通常不能能夠自消之視情況經取代之官能基）且具有雜環基環狀基團單元之配體藥物結合物化合物之含L_{ss}藥物連接子部分可由以下結構代表：

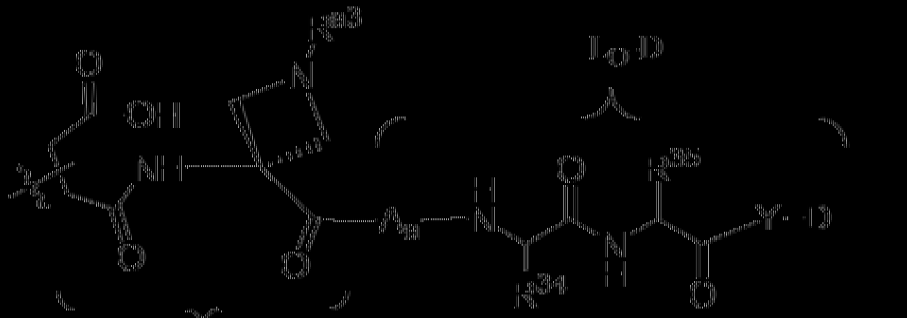


或

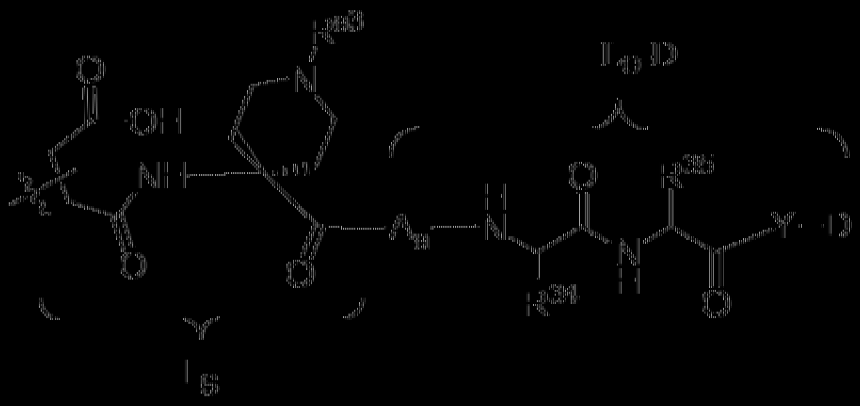


，

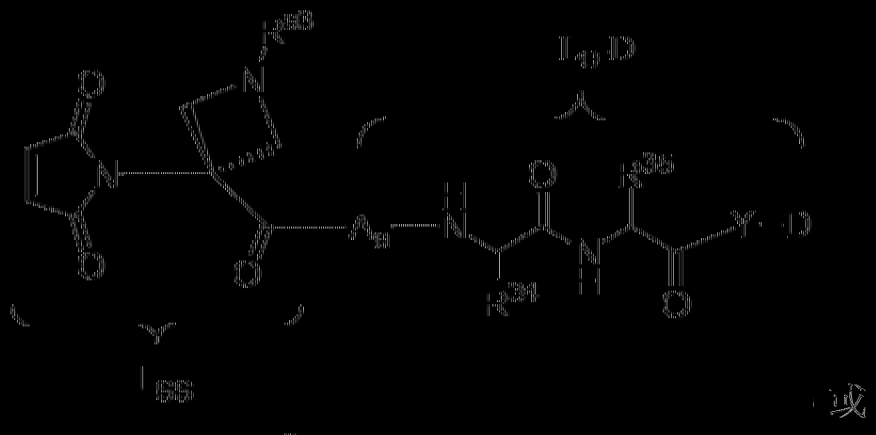
且來自上述藥物連接子部分之受控水解之含Ls藥物連接子部分可由以下結構代表：



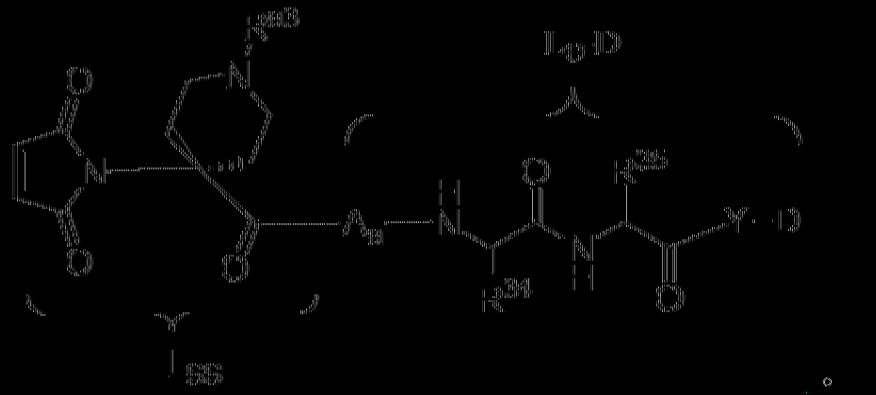
或



且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：



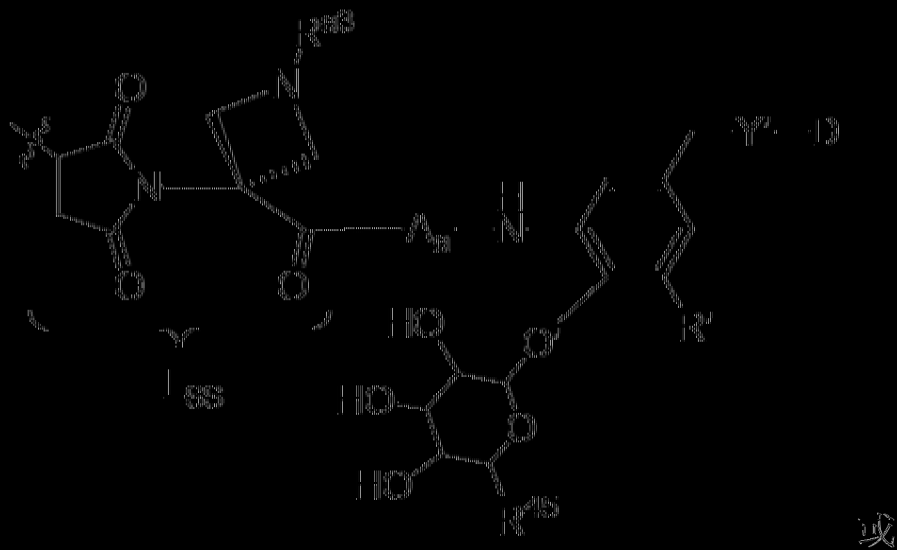
或



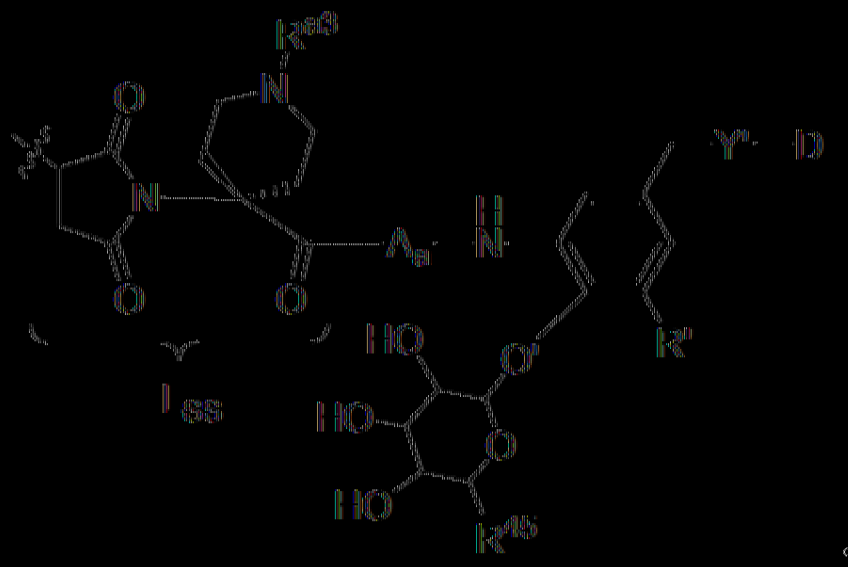
。

其中蛋白酶裂解Lo內之W-Y會釋放式D-H或D-Y-H之生物活性化合物或其衍生物。

在其他更佳實施例中，配體藥物結合物內具有葡萄糖醛酸苷單元(其中Lo具有式1b)且具有雜環異環狀異環單元之含-Lss藥物連接子部分可由以下結構代表：

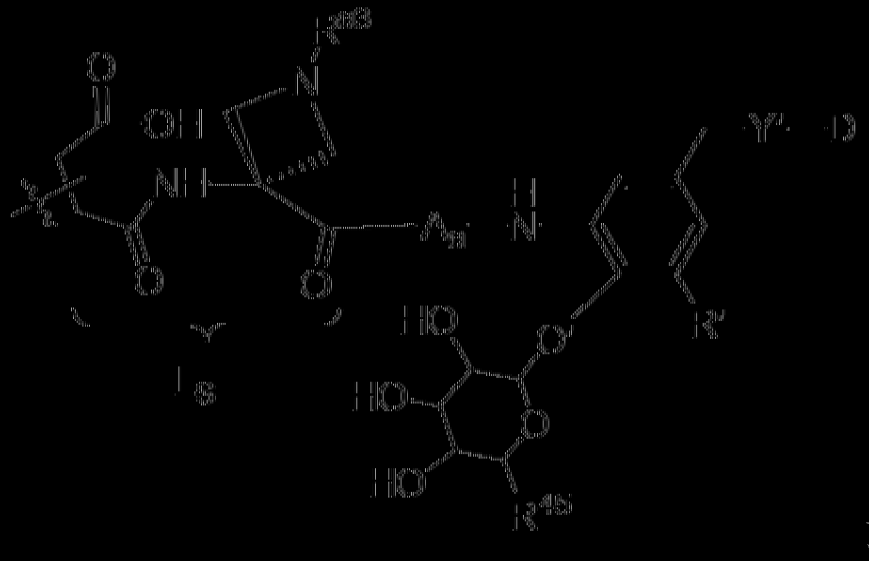


或

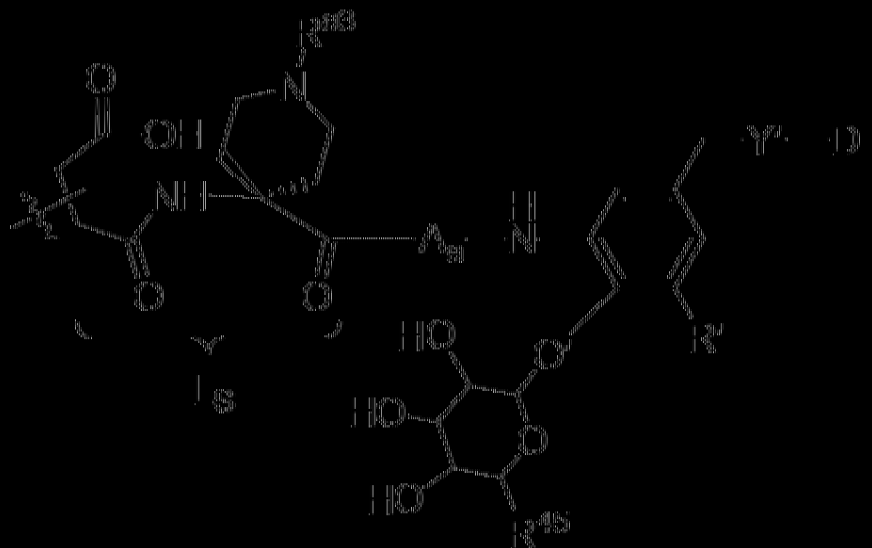


。

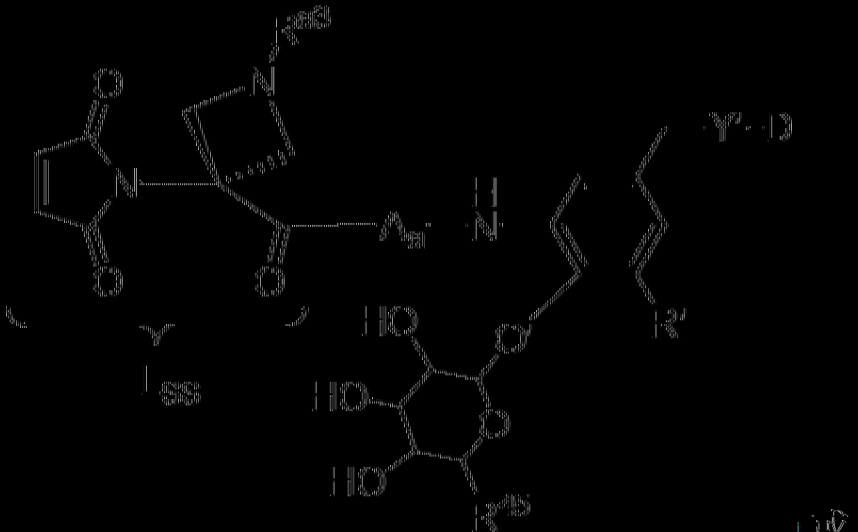
在更佳實施例中，配藥藥物結合物化合物內具有葡萄糖醛酸苷單元(其中Lo具有式1b)且具有雜環基環狀基礎單元之含Ls藥物連接子部分具有以下結構：



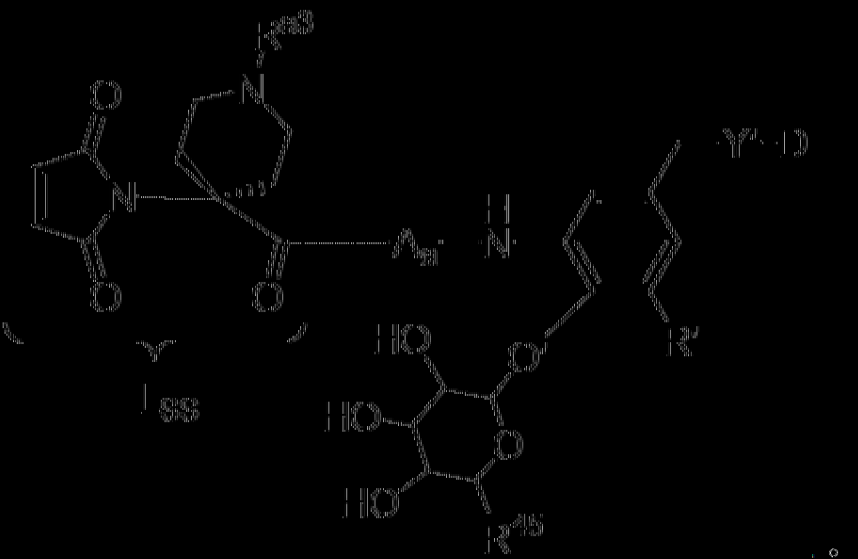
或



且相應藥物連接子化合物可由以下結構代表：



或



。

在上述較佳實施例中，配製藥物結合物之藥物連接子部分內之Lss及

L_S組分分別例示為通式M^2-A_R(cBU)-A_O-及M^3-A_R(cBU)-A_O-，其中作為A_O之[HE]係-C(=O)-，其中M^2係琥珀醯亞胺部分且M^3係琥珀酸醯胺部分，且藥物連接子化合物之L_{SS}例示為通式M^1-A_R(cBU)-A_O-，其係包括環狀基礎單元之配體藥物結合物之代表性L_{SS}部分之前體，其中M^1係馬來醯亞胺部分且作為A_O之[HE]係-C(=O)-。

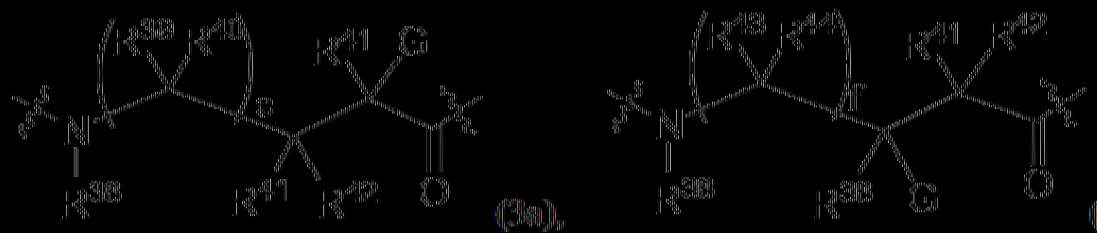
在上文實施例中之一些中，在下標a為1且鍵結至任一上述L_R-L_o-D/D^+結構(其中L_R係L_{SS}或L_S)中之A_O時，A或其亞單元較佳地具有對應於獨立選擇之含胺酸(例如胺基酸殘基)之結構，其中含胺酸之羧酸末端以酯或醯胺形式、較佳地以醯胺形式鍵結至W，且其N-末端經由含羰基官能基鍵結至式M^1-A_R(cBU)-A_O-或M^2-A_R(cBU)-A_O-之L_{SS}或式M^3-A_R(cBU)-A_O-之L_S。在該等實施例中之若干中，A_O係[HE]或包括[HE]，其中HE係含羰基官能基，從而其羰基碳鍵結至W之N-末端。

在其他實施例中，A或其亞單元具有式-L^P(PEG)-，其中L^P係平行連結體單元且PEG係PEG單元。在該等實施例中，PEG單元含有總共2至36個伸乙基氧基單體單元且L^P包括共價附接至W之含胺酸殘基、較佳地胺基酸殘基。在更佳實施例中，藥物配體藥物結合物之連接子部分或藥物連接子化合物之連接子單元內之L^P經由醯胺官能基進行共價附接。在其他更佳實施例中，PEG單元含有總共4至24個鄰接伸乙基氧基單體單元。

在上述-L_{SS}-L_O-D/D^+及-L_S-L_O-D/D^+配體藥物結合物子結構及具有碳環基或雜環基環狀基礎單元及蛋白酶可裂解肽可裂解單元之L_{SS}-L_O-D/D^+藥物連接子化合物結構中之任一者中，較佳地，R^{34}係甲基、異丙基或-$CH(OH)CH_3$且R^{35}係甲基、-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$或-$(CH_2)_2CO_2H$。在上述-L_{SS}-L_O-D/D^+及-L_S-L_O-D/D^+配體藥物結合物子結構及具有碳環基或雜環

其環狀其磷單元及酯酶可裂解葡萄糖醛酸苷單元之Lss-Lo-D/D'藥物連接子化合物結構中之任一者中，較佳地，R^{45}係CO_2H。在上述Lss-Lo-D/D'及Ls-Lo-D/D'配體藥物結合子結構及具有碳環其環狀其磷單元之Lss-Lo-D/D'藥物連接子化合物結構中之任一者中，較佳地，下標P'為0或1且下標Q為2或3。在其他該等實施例中，較佳地，每一R^{a4}獨立地選自由氫及C_1-C_4烷其組成之群或兩個R^{a4}與其所附接之鹼性氮原子一起定義吡咯啶或六氫吡啶雜環基。在更佳實施例中，每一R^{a4}係氫、甲其或乙其且鹼性氮視情況經質子化。在其他更佳實施例中，尤其對於藥物連接子化合物而言，一個R^{a4}係氫或C_1-C_4烷其且另一R^{a4}係適宜氮保護其團(包含酸不穩定保護其團，例如C(=O)-tBu (BOC))。

在W'、Y及D/D'呈正交構形之較佳實施例中，第一延伸體單元(A)存在且具有先前針對式(3)或式(4)所定義之結構或具有式(3a)或式(4a)之結構：



(3a), (4a),

其中下標e或f為0或1且G及R^{39}-R^{44}係如先前所定義且在式(3)、(3a)、(4)及(4a)結構中之任一者之羰其部分之波浪線代表A至J'較佳地經由醯胺官能其的附接點，且其中至該等結構中之任一者之胺其部分之波浪線代表至第二延伸體單元Ao之含羰其官能其或至[III] (作為Ao)之羰其碳的附接點。在式(3)或式(4)之較佳實施例中，L'不存在(亦即，下標q為0)且G係氫、$-CO_2H$或$-NH_2$或天然胺其酸(例如天門冬胺酸、麩胺酸或離胺酸)之側鏈。在其他較佳實施例中，L'及K係碳且R^{41}、R^{42}、R^{43}及R^{44}在每

次出現時係氫。在其他較佳實施例中，R^{38}-R^{44}在每次出現時係氫。其他較佳實施例具有K係氮且R^{41}、R^{42}中之一者不存在且另一者係氫之式(3)。其他較佳實施例具有下標r為1、K係氮且R^{41}、R^{42}中之一者不存在且另一者係氫之式(4)。在其他較佳實施例中，結構(3)之下標p及q皆為0或結構(4)之下標q及r皆為0。其他較佳實施例具有下標p及q皆為0且K以及R^{41}及R^{42}係-C(=O)-之結構(3)。其他較佳實施例具有下標q為1且L'以及R^{43}及R^{44}係-C(=O)-之結構(4)。

在W、Y及D/D^+呈線性構形之較佳實施例中，存在與上文針對W'、Y及D/D^+呈正交構形之較佳實施例所闡述具有相同可變基團優選者之第一延伸體單元(A)。在該等較佳實施例中，至式(3)、(3a)、(4)及(4a)結構中之任一者之羰基部分之波浪線代表A至肽可裂解單元(W)之N-末端的附接點，且至該等結構中之任一者之胺基部分之波浪線代表至第二延伸體單元A_O之含羰基官能基或至[HE] (作為A_O)之羰基碳的附接點。

在其他較佳實施例中，A及A_O皆存在，A係選自式(3)、(3a)、(4)及(4a)。在更佳實施例中，A係α-胺基酸、β-胺基酸或其他含胺酸殘基。在更佳實施例中，A係α-胺基酸、β-胺基酸或其他含胺酸殘基。

在上述-L_{SS}-L_O-D/D^+及-L_S-L_O-D/D^+配體藥物結合子結構及具有碳環基或雜環基環狀基礎單元之L_{SS}-L_O-D/D^+藥物連接子化合物結構(其中A存在)中之任一者中，對應於A之尤佳含胺酸具有結構NH_2-X^1-CO_2H，其中X^1係視情況經取代之C_1-C_6-伸烷基。

尤佳配體藥物結合物可由抗體配體單元鍵結至L_{SS}或L_S部分之上述-L_{SS}-L_O-D/D^+及-L_S-L_O-D/D^+配體藥物結合子結構中之任一者代表。

1.3.1配體單元

在本發明之一些實施例中，存在配體單元。配體單元(L)係配體藥物結合物中特異性結合至經靶向部分之靶向部分。配體單元可特異性結合至用作靶向部分之細胞組分(細胞結合劑)或靶向其他所關注靶分子。配體單元用於將配體藥物結合物之藥物單元靶向且呈遞至配體單元所相互作用之特定靶細胞群體，從而以生物活性化合物或其衍生物形式選擇性釋放D/D^+。提供配體單元之靶向劑包含(但不限於)蛋白質、多肽及肽。實例性配體單元包含(但不限於)由蛋白質、多肽及肽(例如抗體(例如全長抗體及其抗原結合片段)、干擾素、淋巴介質、激素、生長因子及群落刺激因子)所提供者。其他適宜配體單元係來自維他命、營養物傳輸分子或任一其他細胞結合分子或物質者。在一些實施例中，配體單元係來自非抗體蛋白質靶向劑。在其他實施例中，配體單元係來自蛋白質靶向劑(例如抗體)。較佳靶向劑係較大分子量蛋白質，例如分子量至少約為80 Kd之細胞結合劑。

靶向劑與藥物連接子化合物之L_{ss}部分反應形成共價附接至藥物-連接子部分之配體單元，其中藥物-連接子部分具有式-L_{ss}-D。靶向劑具有或經修飾以必須具有適當附接位點數，從而容納所需數量之藥物-連接子部分(由下標p定義)，不論其係天然抑或非天然(例如改造)形式。舉例而言，為使下標p之值為6至14，靶向劑必須能夠形成至6至14個藥物-連接子部分之鍵。附接位點可為天然位點或改造至靶向劑中。靶向劑可經由靶向劑之反應性或可活化雜原子或含雜原子官能基形成至藥物連接子化合物中連接子單元之L_{ss}部分之鍵。可存在於靶向劑上之反應性或可活化雜原子或含雜原子官能基包含硫(在一實施例中，來自靶向劑之硫醇官能基)、C=O或(在一實施例中，來自靶向劑之羰基、羧基或羥基)及氮(在一實施例中，

來自靶向劑之一級或二級胺基)。該等雜原子可存在於呈靶向劑之天然狀態(例如天然抗體)之靶向劑上，或可經由化學修飾或生物改造引入靶向劑中。

在一實施例中，靶向劑具有硫醇官能基且經由硫醇官能基之硫原子將來自其之配體單元附接至配體藥物結合物化合物之藥物連接子部分。

在另一實施例中，靶向劑具有可與藥物連接子化合物之連接子單元之L_{ss}之活化酯(包含(但不限於) *N*-羥基琥珀醯亞胺五、氟苯基及對硝基苯基酯)反應的離胺酸殘基，且由此在來自配體單元之氮原子與來自藥物連接子化合物之連接子單元之C=O官能基之間產生醯胺鍵。

在又一實施例中，靶向劑具有一或多個可經化學修飾以引入一或多個硫醇官能基之離胺酸殘基。來自該靶向劑之配體單元經由所引入硫醇官能基之硫原子附接至連接子單元。可用於改質離胺酸之試劑包含(但不限於) S-乙醯基硫代乙酸N-琥珀醯亞胺基酯(SATA)及2-亞胺基硫雜環戊烷鹽酸鹽(喬特試劑(Traut's Reagent))。

在另一實施例中，靶向劑可具有一或多個可經化學改質以具有一或多個硫醇官能基之碳水化合物基團。來自該靶向劑之配體單元經由所引入硫醇官能基之硫原子附接至連接子單元，或靶向劑可具有一或多個可經氧化以提供醛(-CHO)基團之碳水化合物基團(例如參見Laguzza等人，1989, *J. Med. Chem.* 32(3):548-55)。相應醛可然後與具有親核性氮之藥物連接子化合物之L_{ss}部分進行反應。可與靶向劑上之羰基反應之L_{ss}上之其他反應性位點包含(但不限於)肼及羥基胺。用於修飾蛋白質以用於附接藥物連接子部分之其他方案闡述於Coligan等人，*Current Protocols in Protein Science*，第2卷，John Wiley & Sons (2002)中(以引用方式併入本文

中)。

在較佳實施例中，藥物連接子化合物之L_{ss}之反應性基團係馬來醯亞胺(M^1)部分且經由靶向劑之硫醇官能基來使L共價附接至L_{ss}，從而經由邁克爾加成形成經硫基取代之琥珀醯亞胺(M^2)部分。硫醇官能基可存在於呈靶向劑之天然狀態(例如天然殘基)之靶向劑中，或可經由化學修飾引入靶向劑中。

針對生物結合物已觀察到，藥物結合位點可影響諸多參數，包含結合便利性、藥物-連接子穩定性、對所得生物結合物之生物物理學性質之效應及活體外細胞毒性。對於藥物-連接子穩定性而言，藥物-連接子至配體之結合位點可影響所結合藥物-連接子部分發生消除反應之能力，且藥物連接子部分擬自生物結合物之配體單元轉移至存在於生物結合物環境中之替代反應性硫醇(例如白蛋白、游離半胱胺酸或麩胱甘肽(在處於血漿中時)中之反應性硫醇)。該等位點包含(例如)鏈間二硫化物以及所選半胱胺酸改造位點。本文所闡述之配體-藥物結合物可結合至在較不易於發生消除反應之位點(例如根據如Kabat中所陳述之EU索引之位置239) (除其他位點外)處之硫醇殘基。

因此，在更佳實施例中，靶向劑係抗體且藉由還原鏈間二硫化物來生成硫醇官能基。因此，在一些實施例中，連接子單元結合至配體單元之經還原鏈間二硫化物之半胱胺酸殘基。

在又一實施例中，靶向劑係抗體且將硫醇官能基以化學方式引入抗體中(例如藉由引入半胱胺酸殘基)。因此，在一些實施例中，配體藥物結合物化合物之連接子單元經由所引入半胱胺酸殘基結合至藥物連接子部分。

在結合物包括非免疫反應性蛋白質、多肽或肽配體代替抗體時，有用非免疫反應性蛋白質、多肽或肽配體包含(但不限於)轉鐵蛋白、表皮生長因子(「EGF」)、鈴蟾肽、胃泌素、胃泌素釋放肽、血小板源生長因子、IL-2、IL-6、轉變生長因子(「TGF」) (例如TGF-α及TGF-β)、牛痘生長因子(「VGF」)、胰島素及胰島素樣生長因子I及II、生長抑素、凝集素及來自低密度脂蛋白之缺輔基蛋白。

尤佳靶向劑係抗體，包含完整抗體。實際上，在本文所闡述之任一實施例中，配體單元可為抗體。有用多珠抗體係衍生自免疫化動物之血清之抗體分子之異質群體。有用單株抗體係特定抗原性決定子(例如癌細胞抗原、病毒抗原、微生物抗原、蛋白質、肽、碳水化合物、化學物質、核酸或其片段)之抗體之均質群體。可藉由使用業內已知之任一技術來製備所關注抗原之單株抗體(mAb)，該技術藉由培養物中之連續細胞系來產生抗體分子。

有用單株抗體包含(但不限於)人類單株抗體、人類化單株抗體或嵌合人類-小鼠(或其他物種)單株抗體。抗體包含全長抗體及其抗原結合片段。可藉由業內已知之諸多技術中之任一者來製備人類單株抗體(例如Teng等人，1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 80:7308-7312；Kozbor等人，1983, *Immunology Today* 4:72-79；及Olsson等人，1982, *Meth. Enzymol*. 92:3-16)。

抗體可為抗體中免疫特異性結合至靶細胞(例如癌細胞抗原、病毒抗原或微生物抗原)之功能活性片段、衍生物或類似物或結合至腫瘤細胞或基質之其他抗體。就此而言，「功能活性」意指，片段、衍生物或類似物能夠免疫特異性結合至靶細胞。為測定何種CDR序列結合抗原，可將含有

CDR序列之合成肽與抗原一起用於結合分析中(藉由業內已知之任一結合分析方法，例如BIA核心分析) (例如參見Kabat等人，1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，National Institute of Health, Bethesda, Md；Kabat E等人，1980, *J. Immunology* 125(3):961-969)。

其他有用抗體包含抗體片段，例如(但不限於) $F(ab')_2$片段、Fab片段、Fvs、單鏈抗體、雙價抗體、三價抗體、四價抗體、scFv、scFv-FV或任一與抗體具有相同特異性之其他分子。

另外，重組抗體(例如嵌合及人類化單株抗體，其包括二者人類及非人類部分且可使用標準重組DNA技術製得)係有用抗體。嵌合抗體係不同部分源自不同動物物種之分子，例如具有衍生自鼠類單株及人類免疫球蛋白恆定區之可變區者。(例如參見美國專利第4,816,567號；及美國專利第4,816,397號，其全部內容以引用方式併入本文中)。人類化抗體係來自非人類物種之抗體分子，其具有一或多個來自非人類物種之互補決定區(CDR)及來自人類免疫球蛋白分子之框架區。(例如參見美國專利第5,585,089號，其全部內容以引用方式併入本文中)。該等嵌合及人類化單株抗體可藉由業內已知之重組DNA技術產生，例如使用如闡述於以下文獻中之方法：國際公開案第WO 87/02671號；歐洲專利公開案第0 184 187號；歐洲專利公開案第0 171 496號；歐洲專利公開案第0 173 494號；國際公開案第WO 86/01533號；美國專利第4,816,567號；歐洲專利公開案第012 023號；Berter等人，*Science* (1988) 240:1041-1043；Liu等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* (1987) 84:3439-3443；Liu等人，*J. Immunol.* (1987) 139:3521-3526；Sun等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.*

(*USA*) (1987) 84:214-218；Nishimura等人，*Cancer. Res.* (1987) 47:999-1005；Wood等人，*Nature* (1985) 314:446-449；Shaw等人，*J. Natl. Cancer Inst.* (1988) 80:1553-1559；Morrison, *Science* (1985) 229:1202-1207；Oi等人，*BioTechniques* (1986) 4:214；美國專利第5,225,539號；Jones等人，*Nature* 1986) (321:552-525；Verhoeyan等人，*Science* (1988) 239:1534；及Beidler等人，*J. Immunol.* (1988)141:4053-4060；每一者以引用方式明確併入本文中。

完整人類抗體尤其較佳且可使用不能表現內源性免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因但可表現人類重鏈及輕鏈基因之轉基因小鼠產生。

抗體包含經修飾(亦即藉由共價附接任一類型分子，只要該共價附接允許抗體保留其抗原結合免疫特異性即可)之類似物及衍生物。舉例而言但不加以限制，抗體之衍生物及類似物包含進一步經修飾(例如藉由醣基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護/封阻基團衍生、蛋白水解裂解、鍵聯至細胞抗體單元或其他蛋白質等)者。可藉由已知技術(包含(但不限於)特異性化學裂解、乙醯化、甲醯化、在衣黴素(tunicamycin)存在下之代謝合成等)來實施諸多化學修飾中之任一者。另外，類似物或衍生物可含有一或多種非天然胺基酸。

抗體可在與Fc受體相互作用之胺基酸殘基中具有修飾(例如取代、缺失或添加)。特定而言，抗體可在鑑別為涉及抗Fc結構域與FcRn受體之間之相互作用之胺基酸殘基中具有修飾(例如參見國際公開案第WO 97/34631號，其全部內容以引用方式併入本文中)。

癌細胞抗原之免疫特異性抗體可以商業方式獲得或藉由熟習此項技術者已知之任一方法(例如化學合成或重組表現技術)產生。可(例如)自基

因庫資料庫或其類似資料庫、文獻公開案或藉由常規選殖及測序來獲得編碼癌細胞抗原之免疫特異性抗體之核苷酸序列。

在一具體實施例中，可使用用於治療癌症之已知抗體。癌細胞抗原之免疫特異性抗體可以商業方式獲得或藉由熟習此項技術者已知之任一方法(例如重組表現技術)產生。可(例如)自基因庫資料庫或其類似資料庫、文獻公開案或藉由常規選殖及測序來獲得編碼癌細胞抗原之免疫特異性抗體之核苷酸序列。

在另一具體實施例中，根據本發明之組合物及方法使用用於治療自體免疫疾病之抗體。細胞中負責產生自體免疫抗體之抗原之免疫特異性抗體可自任一組織(例如大學科學家或公司)獲得或藉由熟習此項技術者已知之任一方法(例如化學合成或重組表現技術)產生。

在某些實施例中，有用抗體可結合至表現於活化淋巴球上之受體或受體複合物。受體或受體複合物可包括免疫球蛋白基因超家族成員、TNF受體超家族成員、整聯蛋白、細胞介素受體、趨化介素受體、主要組織相容蛋白、凝集素或補體控制蛋白。

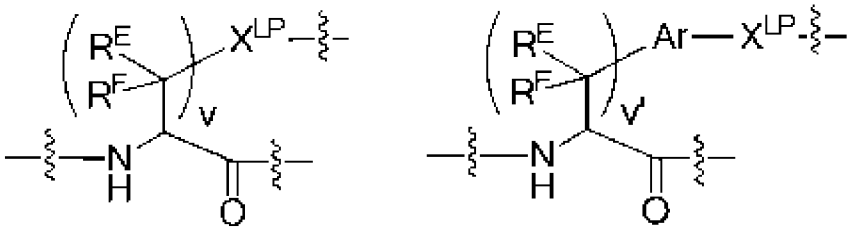
在一些實施例中，抗體將特異性結合CD19、CD20、CD30、CD33、CD70、αv-β6或Lewis Y抗原。

抗體可為人類化抗CD33抗體(US 2013/0309223，其全部內容出於所有目的以引用方式併入本文中)、人類化抗β6抗體(例如參見WO 2013/123152，其全部內容出於所有目的以引用方式併入本文中)、人類化抗Liv-1抗體(例如參見US 2013/0259860，其全部內容出於所有目的以引用方式併入本文中)或人類化AC10抗體(例如參見US 8,257,706，其全部內容出於所有目的以引用方式併入本文中)。連接子單元至抗體配體單元

之實例性附接係經由硫醚鍵聯進行。硫醚鍵聯可經由鏈間二硫鍵、所引入半胱胺酸殘基及其組合。

1.3.2平行連結體單元

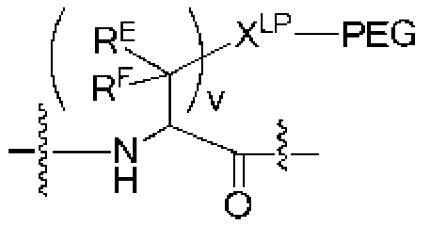
在一些實施例中，A或A_O係具有式A或式B之結構之平行連結體單元(L^P)：

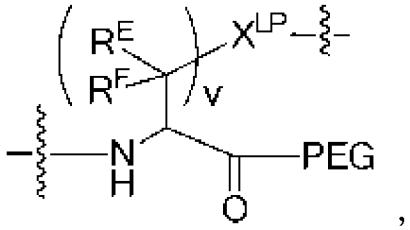


(式A)　　(式B)

其中下標v係介於1至4之間之整數；下標v'係介於0至4之間之整數；X^{LP}係由天然或非天然胺基酸側鏈提供或係選自由以下組成之群：-O-、-NR^{LP}-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{LP})-、-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-及-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-或雜環基，其中每一R^{LP}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之烷基或兩個R^{LP}與其插入原子一起定義雜環烷基且任一剩餘R^{LP}係如先前所定義；Ar係視情況經取代之伸芳基或伸雜芳基；R^E及R^F各自獨立地選自由以下組成之群：-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基，或R^E及R^F與其所附接之同一碳一起或來自毗鄰碳之R^E及R^F與該等碳一起定義視情況經取代之環烷基，且任一剩餘R^E及R^F取代基係如先前所定義；且其中波浪線指示配體藥物結合物或藥物連接子化合物結構內之式A或式B結構之共價附接。

在一些實施例中，-L^P(PEG)-具有式A1或A2之結構：





(式A1)　　(式A2)

其中可變基團係如式A中所定義。

在較佳實施例中，L_P具有A1式結構，其中X^{LP}係由天然或非天然胺基酸側鏈提供。

在式A、式A1、式A2或式B之較佳實施例中，R^E及R^F獨立地選自由-H及-C_1-C_4烷基組成之群。在式A、式A1或式A2之較佳實施例中，X^{LP}係選自由以下組成之群：-O-、-NH、-S-及-C(=O)-。

在一些實施例中，L^P係選自由以下組成之群：呈**D**-或**L**立體化學構形之離胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、青黴胺、絲胺酸或蘇胺酸。

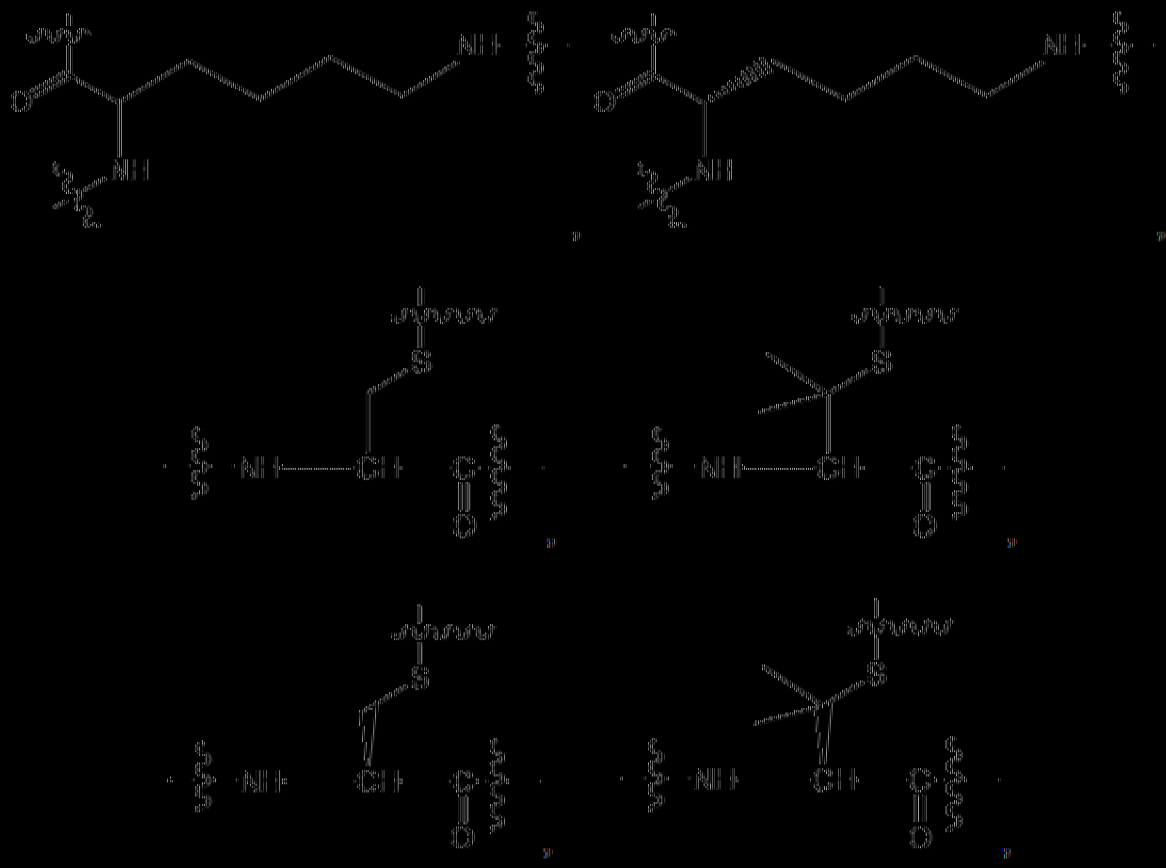
在其他實施例中，L^P係選自由以下組成之群：呈**D**-或**L**立體化學構形之離胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸或青黴胺。

在其他實施例中，L^P係呈**D**-或**L**立體化學構形之含硫醇胺基酸殘基。含硫醇胺基酸較佳係半胱胺酸、高半胱胺酸或青黴胺。

在其他實施例中，L^P係胺基烷二酸殘基。闡釋性胺基烷二酸包含(但不限於)：N-烷基胺基烷二酸、2-胺基己二酸、2-胺基庚二酸及2-胺基辛二酸(H-Asu-OH)。

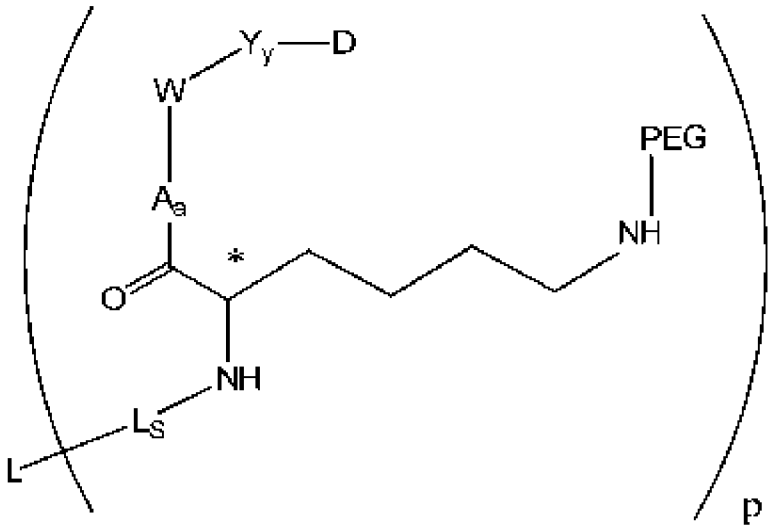
在其他實施例中，L^P係二胺基烷酸殘基。二胺基烷酸之闡釋性實例包含(但不限於)：N-烷基-二胺基-烷酸、N,N-二烷基胺基-烷酸、α,γ-二胺基丁酸(H-Dab-OH)及α,β-二胺基丙酸。

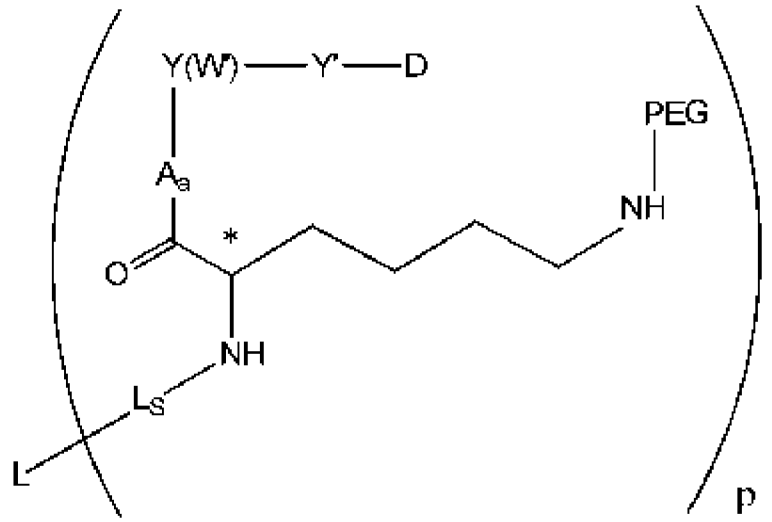
用於L^P之實例性離胺酸半、胱胺酸或青黴胺胺基酸殘基展示如下：



其中波浪線指示至藥物連接子部分或藥物連接子化合物之連接子單元內之LP(PEG)之PEG及LP之共價附接點。

具有離胺酸作為LP單元之實例性配體-藥物結合物展示於下文在，其中L、Ls、A、Ao、W、W’、Y、Y’、D、PEG、下標y(為0、1或2)及下標a及p係如本文所闡述。指示(*)位置之(R)及(S)立體異構體適用於本文中。





1.3.3 PEG單元

對如本文所教示之PEG單元進行設計以賦予適當程度之疏水性藥物單元及配體藥物結合物內藥物-連接子部分之其他疏水性組分之疏水性遮蔽。出於該原因，納入如本文所教示之PEG單元尤其適用於疏水性藥物單元，與納入配體單元中之未結合靶向劑相比，疏水性藥物單元不利地影響所得配體藥物結合物之藥物動力學。該等較差藥物動力學包含較大血漿清除，其可引起納入配體藥物結合物中之藥物單元中之疏水性藥物之疏水性。因此，具有相對於未結合靶向劑顯示顯著較大血漿清除及相應地較低血漿暴露之疏水性藥物單元之配體藥物結合物將受益於疏水性藥物單元所

附接且具有式-L^P(PEG)-之延伸體單元的連接子單元。因疏水性藥物單元之疏水性藥物-連接子部分及PEG單元內之平行定向，連接子單元包括延伸體單元之配體-藥物結合物具有彼等較有利藥物動力學性質，藉此疏水性藥物單元之疏水性對血漿清除之不利影響(其可進一步由藥物-連接子部分之其他疏水性組分加劇)得以充分減小或消除(亦即，藥物-連接子部分之疏水性得以遮蔽)。

PEG單元在平行連結體單元處直接附接至配體-藥物結合物(或其中間體)。PEG單元之其他末端係自由的且未結合並可採用甲氧基、羧酸、醇或其他適宜官能基之形式。甲氧基、羧酸、醇或其他適宜官能基用作PEG單元之末端PEG亞單元之封端物。熟習此項技術者應理解，除包括重複聚乙二醇亞單元外，PEG單元亦可含有非PEG材料(例如用以促進多條PEG鏈彼此之偶合或用於促進至平行連結體單元之偶合)。非PEG材料係指PEG單元中並非重複-CH_2CH_2O-亞單元之一部分之原子。在本文所提供之實施例中，PEG單元可包括兩條彼此經由非PEG要素連接之單體PEG鏈。

舉例而言，PEG可經由反應性基團以共價方式結合至胺基酸殘基。反應性基團係活化PEG分子可結合者(例如游離胺基或羧基)。舉例而言，N-末端胺基酸殘基及離胺酸(K)殘基具有游離胺基；且C-末端胺基酸殘基具有游離羧基。硫氫基(例如如發現於半胱胺酸殘基上者)亦可用作用於附接PEG之反應性基團。另外，已闡述在多肽之C-末端特異性引入活化基團(例如醛肼、醛及芳香族-胺基)之酶輔助方法(參見Schwarz等人(1990) *Methods Enzymol.* **184**:160；Rose等人(1991) *Bioconjugate Chem.* **2**:154；及Gaertner等人(1994) *J. Biol. Chem.* **269**:7224]。

添加PEG單元可對所得配體-藥物結合物之藥物動力學具有兩個潛在

影響。期望影響係降低源於由藥物-連接子之所暴露疏水性要素所誘導非特異性相互作用之減小之清除(及隨後之暴露增加)。第二影響係不期望影響且係可源自配體-藥物結合物之分子量增加之分佈之體積及速率的降低。增加PEG單元數量會增加結合物之流體動力學半徑，從而降低擴散性。繼而，降低之擴散性可減弱配體-藥物結合物滲透至腫瘤中之能力(Schmidt及Wittrup, *Mol. Cancer Ther.* (2009);8:2861-2871)。因該兩種競爭藥物動力學效應，期望使用足夠大之PEG以降低LDC清除，由此增加血漿暴露，但不應大至大大減弱其擴散性，此可減小配體-藥物結合物到達預期靶細胞群體之能力。

在較佳實施例中，PEG單元係具有2至72、2至60、2至48、2至36或2至24個單元、2至72、2至60、2至48、2至36或2至24個單元、3至72、3至60、3至48、3至36或3至24個單元、3至72、3至60、3至48、3至36或3至24個單元、4至72、4至60、4至48、4至36或4至24個單元、5至72、5至60、5至48、5至36或5至24個單元之衍生線性單-PEG鏈。

可用於本文所提供任一實施例中之實例性較佳線性PEG單元如下：

，

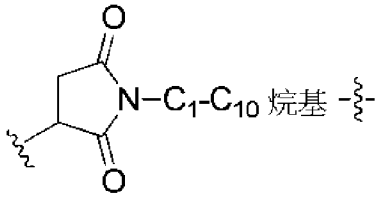
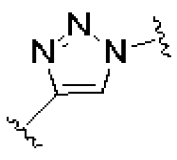
及

其中波浪線指示平行連結體單元至L^P之附接位點，R^{PEG1}係PEG附接單元，R^{PEG2}係PEG封端單元；R^{PEG3}係PEG偶合單元(亦即用於將多條PEG單元鏈偶合至一起)，下標n係選自2至72（較佳地4至72、更佳地6至

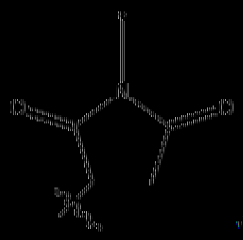
72、8至72、10至72、12至72或6至24)；下標e為2至5，且每一下標n'獨立地選自1至72。

在更佳實施例中，在PEG單元中存在不超過72或36個PEG亞單元。在其他更佳實施例中，下標n為8或約8、12或約12或24或約24。

PEG附接單元(R^{PEG1})係PEG單元之一部分且用於經由PEG單元之官能基將PEG單元連結至平行連結體單元(L^P)。用於將PEG單元附接至L^P之官能基包含形成二硫鍵或硫醚鍵之硫氫基、形成腙鍵之醛、酮或肼基團、形成肟鍵之羥基胺、形成肽鍵之羧酸基團或胺基、形成酯鍵之羧酸基團或羥基、形成磺醯胺鍵之磺酸、形成胺基甲酸酯鍵之醇及形成磺醯胺鍵或胺基甲酸酯鍵或醯胺鍵之胺。因此，PEG單元可(例如)經由二硫化物、硫醚、腙、肟、酯、磺醯胺、胺基甲酸酯或醯胺鍵附接至L^P。

在實例性實施例中，R^{PEG1}係-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-NH-、-C(O)O-、-C(O)C_1-C_{10}烷基、-C(O)C_1-C_{10}烷基-O-、-C(O)C_1-C_{10}烷基-CO_2-、-C(O)C_1-C_{10}烷基-NH-、-C(O)C_1-C_{10}烷基-S-、-C(O)C_1-C_{10}烷基-C(O)-NH-、-C(O)C_1-C_{10}烷基-NH-C(O)-、-C_1-C_{10}烷基、-C_1-C_{10}烷基-O-、-C_1-C_{10}烷基-CO_2-、-C_1-C_{10}烷基-NH-、-C_1-C_{10}烷基-S-、-C_1-C_{10}烷基-C(O)-NH-、-C_1-C_{10}烷基-NH-C(O)-、-$CH_2CH_2SO_2$-C_1-C_{10}烷基-、-CH_2C(O)-C_1-C_{10}烷基-、=N-(O或NH)-C_1-C_{10}烷基-O-、=N-(O或NH)-C_1-C_{10}烷基-NH-、=N-(O或NH)-C_1-C_{10}烷基-CO_2-、=N-(O或NH)-C_1-C_{10}烷基-S-、  或  。

在較佳實施例中，R^{PEG1}係-NH-、-C(=O)-、三唑連接基團或-S-或馬



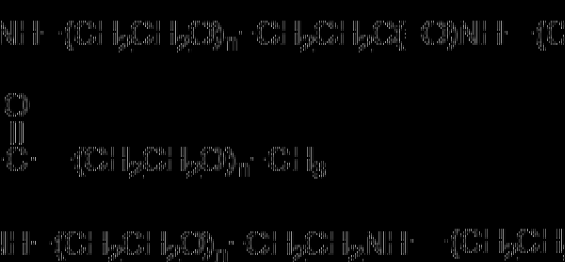
來醯胺基連接基團(例如 ），其中波浪線指示附接至L^P之位點且星號指示附接於PEG單元內之位點。

PEG封端單元(R^{PEG2})係PEG單元之一部分且用於在其位於PEG單元結合端遠端之未結合端封端PEG單元。

在實例性實施例中，R^{PEG2}獨立地係C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烷基-CO_2H、C_2-C_{10}烷基-OH、C_2-C_{10}烷基-NH_2、C_2-C_{10}烷基-NH(C_1-C_3烷基)或C_2-C_{10}烷基-N(C_1-C_3烷基)$_2$，其中每一C_1-C_3烷基係獨立選擇。

在存在兩個線性序列之含於PEG單元內之鄰接PEG亞單元時，R^{PEG3}係PEG單元之一部分且用於將該等序列一起連接合成單一線性鏈。在實例性實施例中，R^{PEG3}係C_1-C_{10}烷基-C(O)-NH-、C_1-C_{10}烷基-NH-C(O)-、C_2-C_{10}烷基-NH-、C_2-C_{10}烷基-O-、C_1-C_{10}烷基-S-或C_2-C_{10}烷基-NH-。

可用於本文所提供之任一實施例中之開釋性線性PEG單元如下：



其中波浪線指示至L^P之共價附接位點，且每一下標n獨立地選自4至12、6至12、8至12、10至12、12至12、6至24或8至24。在一典型態樣中，下標n為約8、約12或約24。

應瞭解，在提及PEG亞單元時且端視背景，亞單元之數量可代表平

均數量，例如在提及配體-藥物結合物或中間體化合物(例如藥物連接子化合物)群體時及/或在使用多分散性PEG時。

1.3.4可裂解單元

可裂解單元(W)係配體藥物結合物之藥物連接子部分內之二級連接子之組分或係藥物連接子化合物中連接子單元的組分，其中W提供在以酶促方式或非酶促方式發生作用時使得斷裂二級連接子內之共價鍵以引發釋放藥物化合物或活性藥物部分之反應性位點。在一些實施例中，在過度增殖性細胞或過度刺激性免疫細胞(亦即異常細胞)內或其周圍對該位點之反應性大於正常細胞，從而對該位點之作用使得優先將所釋放藥物化合物或活性藥物部分暴露於異常細胞。在該等實施例中之一些中，可裂解單元或其組分(W或W')含有可由酶裂解之反應性位點(亦即，W或W'提供酶受質)，該酶在過度增殖性、免疫刺激性或其他異常或不期望細胞內或其周圍之活性或豐度大於遠離異常或不期望細胞位點之正常細胞或正常細胞附近。在其他實施例中，可裂解單元包括可藉由其他機制(亦即非酶促)裂解之反應性位點，與異常細胞通常不存在或遠離靶向細胞位點之正常細胞環境相比，該等其他機制更可能在由配體藥物結合物之配體單元靶向之異常細胞內或其環繞環境中發揮作用。在該等實施例中之一些中，反應性位點更可能在將配體藥物結合物化合物細胞內化至所靶向異常細胞中後以酶促方式或非酶促方式發揮作用。因由配體藥物結合物化合物之靶向部分(亦即配體單元)識別之靶向部分在所靶向異常或不期望細胞之細胞膜上之較大呈遞，該內化較正常細胞更可能發生於該等細胞上。因此，靶向細胞更可能在細胞內暴露於在釋放藥物單元時自配體藥物結合物化合物釋放之藥物化合物或活性藥物部分。可裂解單元可包括一或多個易於在靶向位點或靶向

細胞內之條件下裂解之位點，但通常僅具有一個該位點。

在一些實施例中，可裂解單元係蛋白酶、通常調控蛋白酶或水解酶或醣苷酶之受質，其中蛋白酶、水解酶或醣苷酶位於靶向細胞之細胞內(亦即，可裂解單元之反應性位點係可分別由蛋白酶、水解酶或醣苷酶裂解之肽鍵或醣苷鍵)。在該等態樣中，與血清蛋白酶、水解酶或醣苷酶相比，可裂解單元之肽或醣苷鍵能夠由細胞內調控蛋白酶、水解酶或醣苷酶選擇性裂解。與遠離異常或不期望細胞之位點之正常細胞相比，該等細胞內調控蛋白酶、水解酶或醣苷酶可對所靶向異常或其他不期望細胞更具特異性。在其他實施例中，可裂解單元係與遠離異常或不期望細胞位點之正常細胞相比由所靶向異常或其他不期望細胞以較大量分泌之蛋白酶、水解酶或醣苷酶之受質，從而W或W'能夠由分泌蛋白酶、水解酶或醣苷酶選擇性裂解。在其他態樣中，可裂解單元係存在於異常或不期望細胞環境之獨特正常細胞內或由其優先分泌(與周邊之其他正常細胞相比)之蛋白酶、水解酶或醣苷酶之受質。

或者，W提供在納入配體藥物結合物組合物中時在將該組合物之化合物優先內化至異常細胞中後易感溶菌酶之酸性環境或在該等細胞中或其周圍易感較大還原性環境(與異常細胞通常不存在之正常細胞環境相比)之官能基，從而最終自該配體藥物結合物化合物以藥物化合物或活性藥物部分形式釋放D/D^+ (此係藉由易感官能基上之作用來引發)以與正常細胞相比將異常細胞優先暴露於該藥物化合物或部分。在其他實施例中，配體藥物結合物化合物優先內化至異常細胞環境之獨特靶向正常細胞(與周邊之正常細胞相比)，從而對結合物化合物之W或W'之酶促或非酶促作用將釋放藥物化合物或活性藥物部分，由此優先將附近異常細胞暴露於藥物化合

物或活性藥物部分。

在一些實施例中，藥物連接子或配體藥物結合物化合物中之可裂解單元共價附接至包括自消性部分或由其組成之間隔體單元(Y)，從而對可裂解單元或其組分(W或W')之酶促作用會觸發自我破壞該藥物連接子或配體藥物結合物化合物中-W-Y-D或-Y(W')-D之Y-D內之該單元以釋放呈藥物化合物或活性藥物部分形式的D，其中W代表肽可裂解單元且-Y(W')-係葡萄糖醛酸苷單元。在其他態樣中，藉由共價附接至自消性間隔體單元(Y)來將含三級胺化合物以四級銨化藥物單元(D^+)形式納入配體藥物結合物組合物中(如-W-Y-D^+或-Y(W')-D^+之Y-D^+)，從而對W或W'之酶促作用會釋放含三級胺藥物化合物。在一些實施例中，具有四級銨化藥物單元(D^+)之藥物連接子化合物或配體藥物結合物化合物之可裂解單元提供在由存在於過度增殖性細胞或過度活化性免疫細胞內之酶作用時引發以含三級胺藥物形式釋放D^+的可裂解鍵(亦即反應性位點)。

提供可裂解鍵之官能基包含(舉例而言且並不加以限制)：(a)形成二硫鍵之硫氫基，易感異常細胞之較大還原性條件(與正常細胞相比)或在由異常細胞經歷之缺氧條件下產生之過量麩胱甘肽，(b)形成希夫鹼或腙官能基之醛、酮或肼基團，其在將具有含有可裂解鍵之連接子單元之LDC化合物選擇性內化至異常細胞中後與其內化至正常細胞中相比易感溶菌酶之酸性條件，(c)形成醯胺鍵(如在肽鍵中)之羧酸基團或胺基，其易感由異常細胞(與正常細胞相比)優先產生或分泌之蛋白酶或靶向細胞內之調控蛋白酶的酶促裂解，(d)形成某些脲或胺基甲酸酯基團之胺基或羥基或形成酯或碳酸酯基團之羧酸基團或羥基，其易感由異常細胞(與正常細胞相比)優先產生或分泌之水解酶或酯酶之酶促裂解。

提供可裂解鍵之其他官能基發現於具有醣苷鍵聯之醣或碳水化合物中，該等醣或碳水化合物係與正常細胞相比有時可由異常細胞優先產生之醣苷之受質。或者，處理連接子單元以釋放藥物化合物或活性藥物部分所需之蛋白酶、水解酶或醣苷酶無需與正常細胞相比由異常細胞優先產生，條件係正常細胞並不以因過早釋放藥物化合物或部分而引起不期望副效應之程度來分泌處理酶。在其他情況下，可分泌所需蛋白酶、水解酶或醣苷酶，但應避免藥物之不期望過早釋放，較佳地，將處理酶分泌於異常細胞附近且保持於該環境之局部中，不論由異常細胞產生抑或由附近正常細胞因應於由異常細胞引起之異常環境所產生。就此而言，選擇W (作為肽可裂解單元)或葡萄糖醛酸苷單元之W’ (其中W係-Y(W’))以與自由循環酶相比優先由異常細胞環境中或其內之蛋白酶、水解酶或醣苷酶施加作用。在該等情況下，配體藥物結合物化合物較不可能將其藥物單元以藥物化合物或活性藥物部分釋放於正常細胞附近，且不會內化至在細胞內產生但不分泌意欲由配體藥物結合物化合物作用之酶之正常細胞中，此乃因該等細胞較不可能顯示配體藥物結合物化合物進入所需之靶向部分。

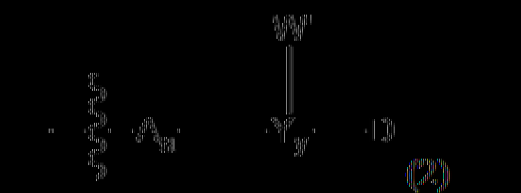
在一些實施例中，W係包括胺基酸之肽可裂解單元或包括一或多個胺基酸序列或由其組成，該等胺基酸提供存在於異常細胞內之部分之蛋白酶或局部化至該等異常細胞之環境中之蛋白酶之受質。因此，W可包括經由至自消性Y之自消性部分之醯胺鍵納入連接子單元中之二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽部分或由其組成，其中該部分係用於該蛋白酶之識別序列。在其他態樣中，W係式-Y(W’)-之葡萄糖醛酸苷單元，其中W’係具有至附接至葡萄糖醛酸苷之自消性間隔體單元(Y)中自消性部分之雜原子(E’)之醣苷鍵的碳水化合物部

分(Su)，其中醣苷鍵可由藉由異常細胞優先產生或發現於具有該間隔體單元及碳水化合物部分之LDC選擇性進入(內在異常細胞上存在靶向部分)之該等細胞中之醣苷酶裂解。

1.3.4間隔體單元

附接至值一個藥物單元且視無第二可選延伸體單元且具有PAB或PAB相關自消性間隔體單元之連接子單元中鍵結至D (或D')之二級連接子(Lo)通常可由(1)或(2)之結構代表：

(1)

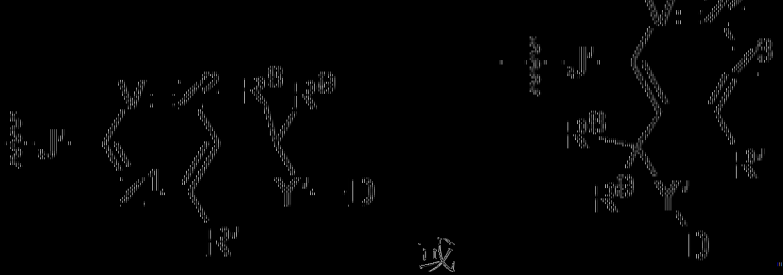


(2)

其中下標w為1，下標y為1或2且下標a為0或1，A係可選第一延伸體單元，W係肽可裂解單元，W'係醣苷鍵結之碳水化合物，且其中W與Y之間之肽鍵可由蛋白酶裂解且W'與Y之間之醣苷鍵可由醣苷酶裂解。二級連接子中鍵結至D或Y'-D (其中下標y分別為1或2)或鍵結至D' (其中下標y為1)之實例性PAB或PAB相關自消性部分(在存在時)具有經遮蔽推電子基團(EDG)取代之中心伸芳基或伸雜芳基及直接鍵結至D'或經由共用雜原子或官能基鍵結至D或經由插入第二間隔體單元(Y')間接鍵結至D之下基碳，其中遮蔽EDG及下基碳取代基彼此處於鄰位或對位(亦即1,2或1,4取代模式)。在該等實施例中之一些中，第二間隔體單元(Y')能夠自消或不存在。

具有PAB或PAB相關自消性部分(其中中心伸(雜)芳基具有所需1,2或1,4取代模式以容許進行1,4-或1,6-分段，從而以生物活性化合物或其衍生

物或其前體形式釋放D/D'或Y'-D，如在所釋放Y'-D之Y'能夠自消時)之自消性間隔體單元之實例性結構可由以下結構代表：

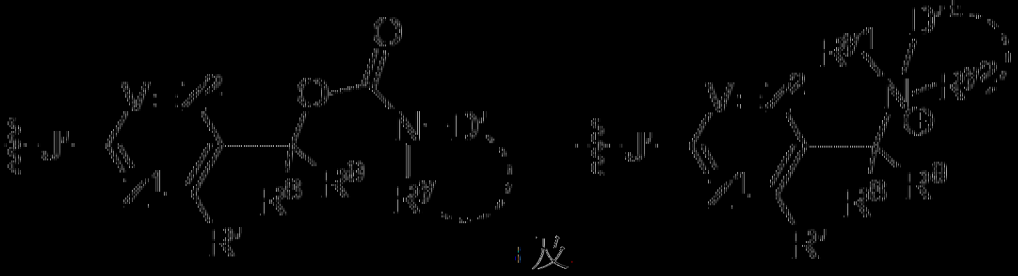


或

其中至J'之波浪線指示至L_R(亦即L_{ss}或L_s)或二級連接子之其餘部分(經由J'或經由包括J'之官能基)之共價附接點，其中J'係在允許時視情況經取代之雜原子(亦即視情況經取代之-NH-)，Y'係在允許時視情況經取代之雜原子、官能基、第二自消性部分(例如胺基甲酸酯或MAC單元)，或Y'不存在且D係藥物單元，D可納入二級胺含有化合物，從而D係四級銨化藥物單元(D')(需要Y'不存在)，且其中V、Z^1、Z^2、Z^3獨立地係-N或-C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、C_6-C_{20}芳基、(C_6-C_{20}芳基)-C_1-C_6烷基-、C_5-C_{20}雜芳基及(C_5-C_{20}雜芳基)-C_1-C_6烷基-及鹵素及拉電子基團；R'係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、C_6-C_{20}芳基、(C_6-C_{20}芳基)-C_1-C_6烷基-、C_5-C_{20}雜芳基或C_5-C_{20}雜芳基)-C_1-C_6烷基-或拉電子基團；且R^8及R^9獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、C_6-C_{20}芳基及C_5-C_{20}雜芳基，或R^8及R^9與其所附接之碳原子一起定義C_3-C_8碳環基。在較佳實施例中，V、Z^1、Z^2中之一或多者或V、Z^2、Z^3中之一或多者係-CH-。在其他較佳實施例中，R'係氫或拉電子基團(包含C_1-C_6醯，例如-OCH_3及-OCH_2CH_3)，或R^8、R^9中之一者係氫且另一者係氫或C_1-C_4烷基。在更佳實施例中，V、Z^1及Z^2中之兩者或更多者係-CH-或V、Z^2及Z^3中之兩者或

更多者-CH₂-。在其他更佳實施例中，R^8、R^9及R’各自係氫。

在一典實施例中，如結構(1)中所展示之-W-Y_y-D (其中下標y為2)及-W-Y_y-D' (其中下標y為1；且其中W係蛋白酶可裂解之肽可裂解單元)分別具有以下結構：



及

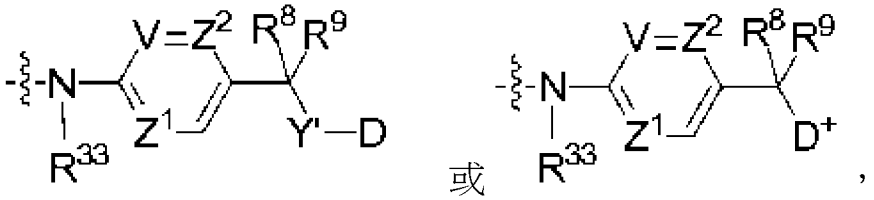
，

其中-N(R^y)D’及-N(R^{y1})(R^{y2})D’’部分分別代表D及D'，其中D’及D’’係D及D'之其餘部分，且其中虛線指示R^y或R^{y2}至D’或D’’之可選環化，其中R^y係氫或R^y係視情況經取代之C_1-C_6烷基(在不存在環化至D’下)或視情況經取代之C_1-C_6伸烷基(在環化至D’時)；R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6烷基且R^{y2}係視情況經取代之C_1-C_6烷基(在不存在環化至D’’下)或R^{y2}係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基(在環化至D’’時)；-J’-係視情況經取代之雜原子(在允許時，包含O、S及視情況經取代之-NH-)，其中J’或包括J’之官能基鍵結至W，如由毗鄰波浪線所指示，其中該鍵之裂解會引發以含一級或二級胺生物活性化合物形式釋放D或引發自配體藥物結合物組合物之化合物以含二級胺生物活性化合物形式釋放D'，且其中剩餘可變基團係如本文所定義。選擇該等變量，從而平衡J’在藉由處理肽可裂解單元W於靶向位點處釋放時之反應性以及自PAB或PAB型自消性部分所消除Y’-D、D或二級胺藥物D'之反應性及源自該消除之酯中間體的穩定性。

在該等實施例中，D及與間隔體單元Y中PAB或PAB相關自消性部分之下游碳之間之插入部分代表-C(R^8)(R^9)-Y’-D中的Y’，從而Y與D之間共用胺基甲酸酯官能基。在該等實施例中，將間隔體單元Y分段以驅除Y’-

D後會損失CO_2以釋放呈生物活性化合物或其衍生物形式且具有一級或二級胺(其氮原子鍵結至包括PAB或PAB相關自消性部分之二級連接子)之D。

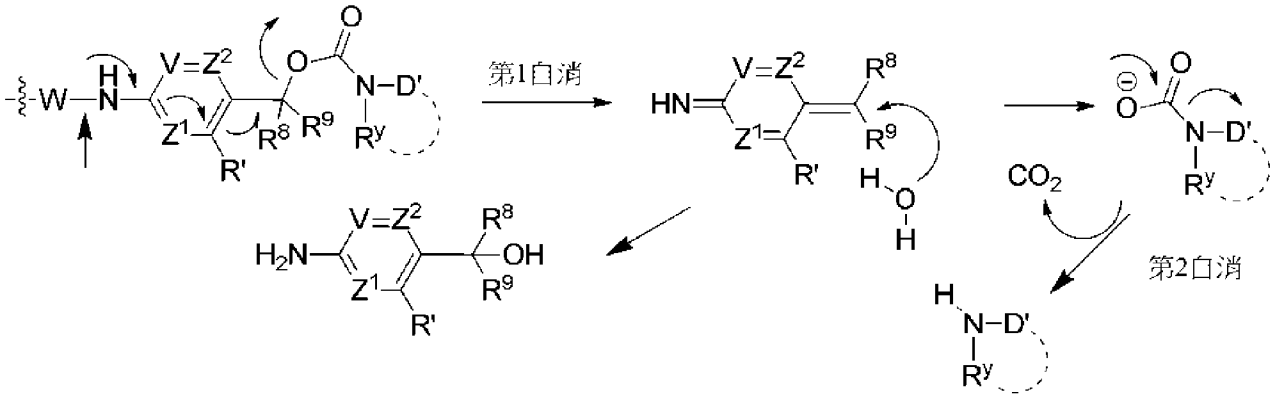
在一些實施例中，具有結合至-Y'-D或-D^+之PAB或PAB型部分之自消性間隔體單元具有以下結構：



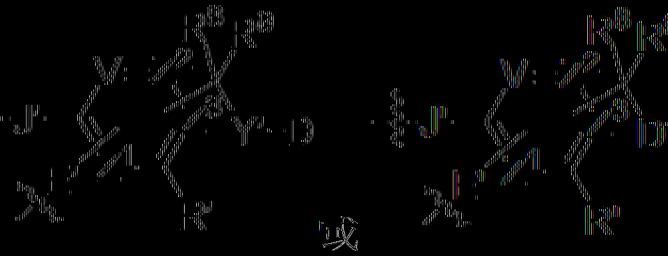
或

其中毗鄰氮原子之波浪線指示至W之共價附接點，其中至W之該鍵可由蛋白酶裂解，且R^{33}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基、較佳地氫或C_1-C_4烷基、更佳地氫、-CH_3或-CH_2CH_3。在更佳實施例中，V、Z^1及Z^2各自係=CH-且R^{33}係氫。

不受限於理論，對於具有肽可裂解單元之配體藥物結合物及藥物連接子化合物而言，將Y (其中R^{33}係-H)及Y' (其係胺基甲酸酯官能基)之依序自消圖式說明為：



在一些實施例中，如結構(2)中所展示之-Y_y(W')-D (其中下標y為2)或-Y_y(W')-D^+ (其中下標y為1，且W係式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元)具有以下結構：



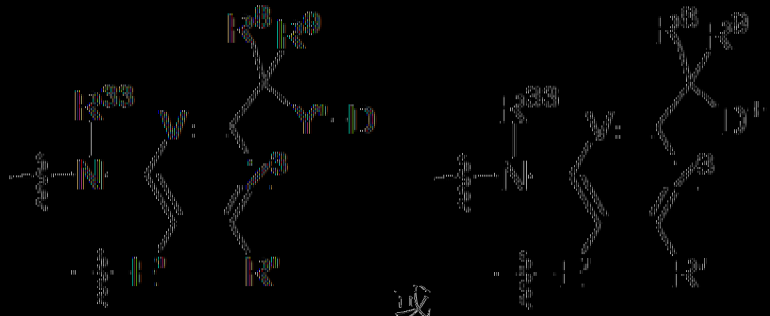
或

，

其中J’係視情況經取代之雜原子(在允許時，包含O、S及視情況經取代之NH)，且全J’之波浪線指示全L_R (亦即L_{ss}或L_s)或二級連接子之其餘部分(經由該雜原子或包括該雜原子之官能基)之穩定共價鍵結點(亦即在靶向位點處未處理)；E’ (獨立地選自J’)係推電子部分，例如O、S或$N(R^{33})$，其中R^{33}係如上文所定義，其中E’之推電子能力藉由其鍵結全W’之碳水化合物部分(Su)而減弱，其中W’係E’-Su，如由毗鄰E’之波浪線所指示，其中鍵結全E’之Su提供用於酶之裂解位點，且E’及$C(R^8)(R^9)$-Y’-D或$C(R^8)(R^9)$-D’部分之下基碳在由V、Z^1、Z^2或Z^3定義之位置鍵結全中心伸(雜)芳基，此需要V、Z^1、Z^2、Z^3中之至少兩者為$C(R^{24})$，其中一個R^{24}取代基係$C(R^8)(R^9)$-Y’-D或$C(R^8)(R^9)$-D’部分且另一者係W’，從而W’及$C(R^8)(R^9)$-D’部分呈1,2或1,4關係以允許在裂解時發生1,4-或1,6-分段，從而釋放D或Y’-D或其前體、生物活性化合物或其衍生物或D’ (作為含二級胺生物活性化合物)；且剩餘可變基團係如先前針對鍵結全成可裂解單元之PAB或PAB相關自消性間隔體單元所定義。在較佳實施例中，J’係O、$N(R^{33})$，其中R^{33}較佳係氫或C_1-C_4烷基。在其他較佳實施例中，剩餘V、Z^1、Z^2、Z^3可變基團中不鍵結全W’及$C(R^8)(R^9)$-Y’-D或$C(R^8)(R^9)$-D’之一或二者係CH。在其他較佳實施例中，R’係氫或拉電子基團(包含CN、NO_2或鹵素)，或R^8、R^9中之一者係氫且另一者係氫或C_1-C_4烷基。在更佳實施例中，來自V、Z^1、Z^2、Z^3之兩個剩餘可變基團係CH。不受限於理論，據信，在R’係葡萄糖醛酸苷

單元中之拉電子基團時，該基團遮蔽W’中更易感酯酶裂解之酯鍵，由此輔助自依賴於該裂解之配體藥物結合物化合物釋放D/D’。

在一些實施例中，對於結構(2)之二級連接子-D或-D’部分而言，其有結合至Y’-D或D’之PAB或PAB型部分之自消性間隔體單元具有以下結構：



或

，

其中可變基團係如先前所定義。在較佳實施例中，V、Z^3皆係-CH-。在其他較佳實施例中，R^{33}係氫。在其他更佳實施例中，R^8及R^9各自係氫且R’係氫或-NO_2。

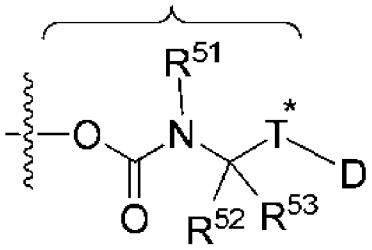
自消性部分之中心(雜)伸芳基可進一步經取代以影響1,2-消除或1,4-消除之動力學，從而調節D/D’形式之釋放、改善納入其之配體藥物結合物之生理化學性質(例如減小之疏水性)及/或增加鍵對蛋白酶或酯酶之敏感性。舉例而言，為增加對酯酶裂解之敏感性，R’係拉電子基團(例如氫、氟、-CN或-NO_2)，如在W’之E’係葡萄糖醛酸苷單元內可由酯酶裂解之酯鍵之氧原子時。

亦可經改質以容納下其四級胺取代基(在D係四級銨化藥物單元)之自消性結構之實例性及非限制性實例提供於以下文獻中：Alouane等人，「Self-immolative spacers: Kinetic aspects, structure-property relationships, and applications」*Angew. Chem. Int. Ed.* (2015): 54: 7492-7509；Blencowe等人，「Self-immolative linkers in polymeric

delivery systems」 *Polym. Chem.* (2011) 2: 773-790；Greenwald等人，「 Drug delivery systems employing 1,4- or 1,6-elimination: poly(ethylene glycol) prodrugs of amine-containing compounds」 *J. Med. Chem.* (1999) 42: 3657-3667 ；及 US Pat. No. 7,091,186 、7,754,681、7,553,816及7,989,434，關於其中所提供結構及可變基團之全部內容皆以引用方式明確併入本文中。

在較佳實施例中，Y’代表與D共用之胺基甲酸酯官能基，從而Y’係第二自消性間隔體單元，其以如上文所展示方式自發性分解成CO_2及D(以生物活性化合物或其衍生物形式)，且該分解發生於第一自消性間隔體單元之PAB或PAB型部分之1,6-分段之後。在其他較佳實施例中，Y’係在鍵結至D時具有以下結構之亞甲基胺基甲酸酯單元：

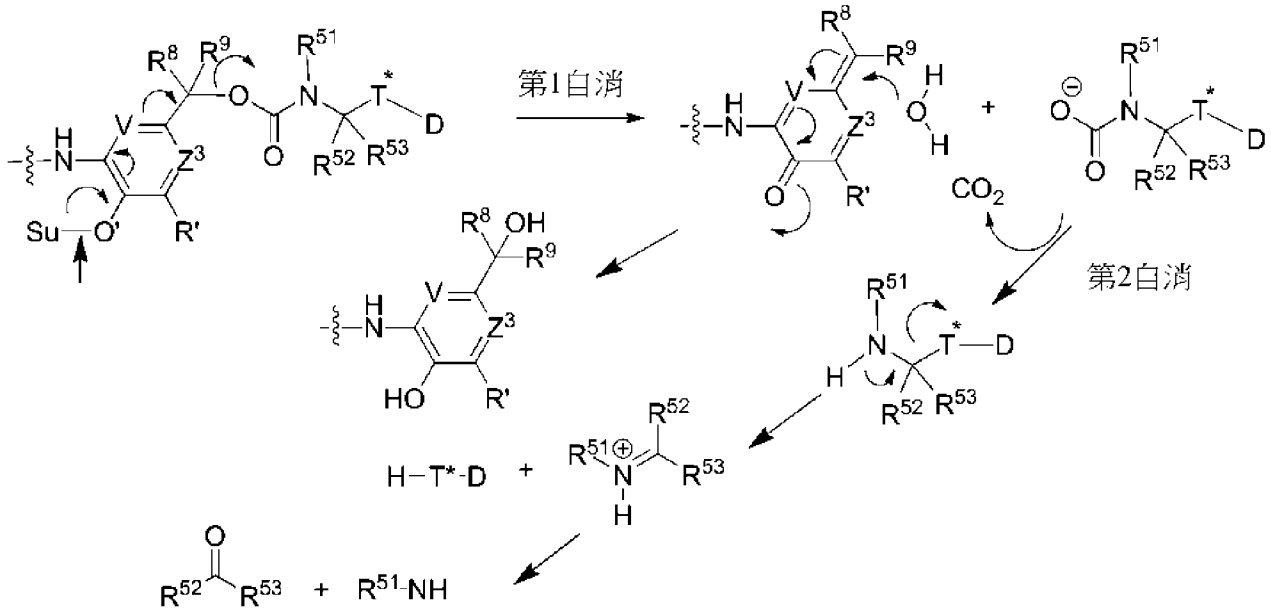
亞甲基胺基甲酸酯單元



或其醫藥上可接受之鹽，其中波浪線指示亞甲基胺基甲酸酯單元共價附接至第一自消性間隔體單元(Y)；D係具有納入亞甲基胺基甲酸酯單元中之官能基(例如羥基、硫醇、醯胺或胺官能基)之生物活性化合物或其衍生物之藥物單元；T*係來自納入亞甲基胺基甲酸酯單元中之該官能基之雜原子(例如氧、硫、視情況經取代之NH)；R^{51}、R^{52}及R^{53}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、視情況經取代之C_6-C_{24}芳基或視情況經取代之C連接C_5-C_{24}雜芳基，或R^{51}及R^{52}與其所附接之氮及碳原子一起定

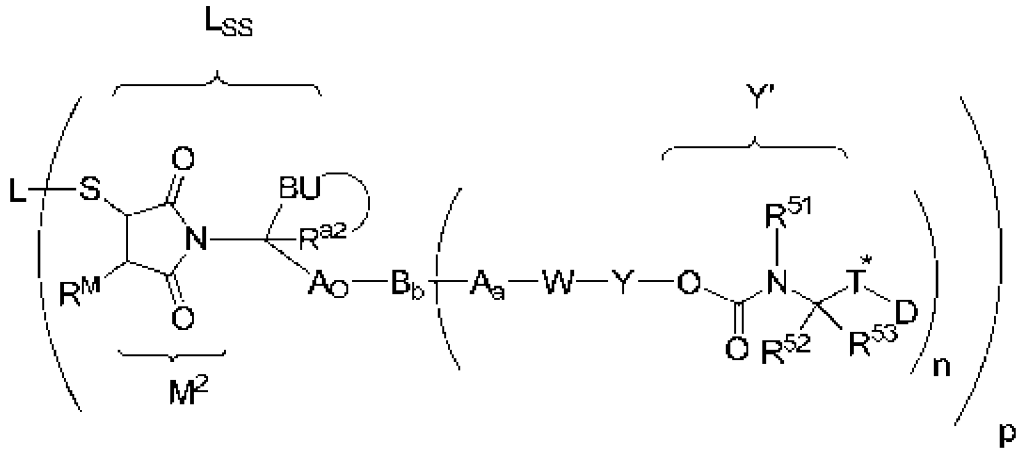
義視情況經取代之C_3-C_{20}雜環基且R^{53}係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基。

不受限於理論，對於具有葡萄糖醛酸苷單元之配體藥物結合物及藥物連接子化合物(其中R^{33}係-H且W'之E'係醣苷鍵之氧原子(O'))而言，Y及Y'之依序自消圖解說明如下：

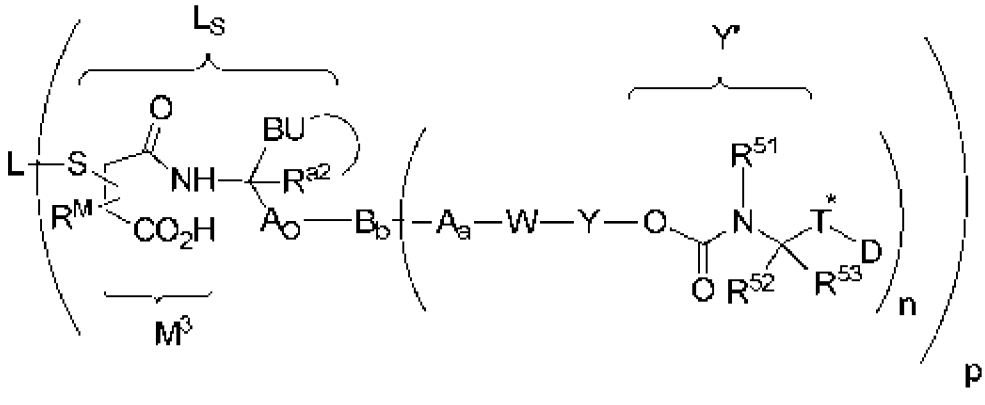


在較佳實施例中，R^{51}、R^{52}及R^{53}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C連接C_5-C_{10}雜芳基，或R^{51}及R^{52}與其所附接之氮及碳原子一起定義視情況經取代之氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基或高六氫吡啶基部分。在更佳實施例中，R^{51}、R^{52}及R^{53}各自係氫或R^{51}及R^{52}與其所附接之氮及碳原子一起定義視情況經取代之吡咯啶基或六氫吡啶基部分且R^{53}係氫。

具有肽可裂解單元且納入MAC單元作為第二自消性部分之式1及/或式2之配體藥物結合物之實例可由式3及/或式4的結構代表：

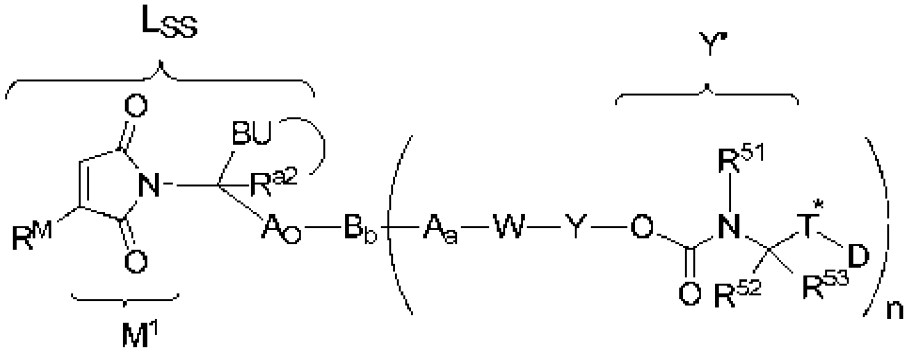


(式3)



(式4)

或其醫藥上可接受之鹽，且藥物連接子化合物之相應實施例可由式III代表：



(式III)

或其醫藥上可接受之鹽之方法，

其中W係肽可裂解單元且Y係第一自消性間隔體單元且所指示第二自消性間隔體單元係MAC單元，從而式1及式2中之下標y為2；且剩餘可變基團係如先前所定義。

具有葡萄糖醛酸苷單元且納入MAC單元作為第二自消性部分之式1及

/或式2之配體藥物結合物及式I之藥物連接子化合物之實施例具有類似於式3、式4及式III的結構，其中該等式中之-W-Y-由-Y(W')-代替，其中Y係經由醣苷鍵(如藉由葡萄糖醛酸苷單元之實施例所闡述)附接至W'之第一自消性間隔體。

1.3.5四級銨化藥物單元

在一組實施例中，式1、式2或式III中之D由四級銨化藥物單元(指定為D+)代替，其中在W係肽可裂解單元時或在W葡萄糖醛酸苷單元(其具有式-Y(W')-)時，下標y為1。在較佳實施例中，D+係微管溶素，其在其N-末端具有三級胺，其中該三級胺之氮原子經四級銨化以納入D+中。

在一典實施例中，四級銨化微管溶素藥物單元係由式D_G或D_H之結構代表之微管溶素，其中所指示氮(+)係在將該等化合物作為四級銨化藥物單元(D+)納入LDC或藥物連接子化合物中時之四級銨化位點：

D_G

D_H

其中所指示氮(+)係在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D+)納入LDC或藥物連接子化合物中時之四級銨化位點；圈代表5員或6員含氮雜芳基，其中至該雜芳基之所需指示取代基彼此呈1,3-或間位關係且在剩餘位置具有可選取代；曲虛線代表可選環化；至R^2之線性虛線代表可

選雙鍵或視情況兩種情況之獨立選擇之R^2，或代表二價O連接部分；R^{2A}係氫、視情況經取代之飽和或不飽和烷基或-C(=O)R^B，其中R^B係氫、視情況經取代之飽和或不飽和C_1-C_{12}烷基、視情況經取代之C_2-C_{12}烯基或視情況經取代之C_6-C_{24}芳基；X^A係-O-、-S-、-N(R^{2C})-、-CH_2-、-C(=O)-、-(C=O)N(R^{2C})-或-O(C=O)N(R^{2C})-，其中R^{2C}係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或R^2係單價O連接之取代基，且至R^2之雙鍵不存在，或R^2係O且至R^2之雙鍵存在；R^3係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基；R^4、R^{4A}、R^{4B}、R^5及R^6係獨立選擇之視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或R^{4A}及R^{4B}與其所附接之原子一起定義視情況經取代之C_3-C_8雜環烷基，如由R^{4A}與R^{4B}之間之彎曲虛線所指示且R^4、R^5及R^6係如先前所定義；一個R^7係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基且另一R^7係視情況經取代之(C_6-C_{24}芳基)-C_1-C_{12}烷基-或視情況經取代之(C_5-C_{24}雜芳基)-C_1-C_{12}烷基-。

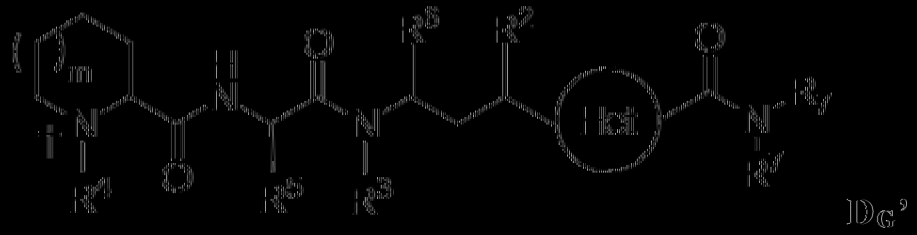
在較佳實施例中，四級銨化藥物係由式D_G結構代表之微管溶素，其中一個R^7係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基、較佳地氫或 C_1-C_4烷基，且另一R^7係獨立選擇之視情況經取代之C_1-C_6烷基、較佳地經-CO_2H取代之C_1-C_6烷基或其酯前藥或視情況經取代之苯基；R^{4A}及R^{4B}與其所附接之原子一起定義視情況經取代之C_5-C_6雜環基；且其他可變基團係如先前所定義。

在式D_G之一些實施例中，R^2係X^A-R^{2A}，其中X^A係-O-且R^{2A}係-C(=O)R^C，其中R^C係氫、視情況經取代之飽和或不飽和C_1-C_6烷基、較佳地甲基、乙基、乙烯基或具支鏈C_1-C_6烷基或R^2係選自由酯組成之群之單價O連接之取代基。

在式D_G之其他實施例中，R^2係X^A-R^{2A}，其中X^A係-O-；且R^{2A}係氫或

視情況經取代之飽和或不飽和烷基，或R^2係選自由醚組成之群之單價O連接之取代基。

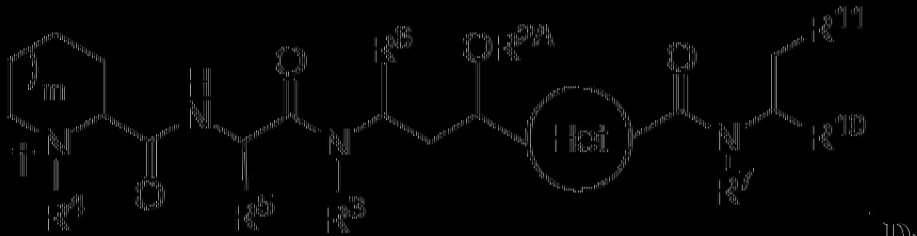
在較佳實施例中，四級銨化藥物單元係由式D_G'之結構代表之微管溶素：



D_G'

其中下標m為0或1，一個R'係氫且另一R'係視情況經取代之(C_6-C_{10}芳基)-C_1-C_4烷基，其中烷基部分經CO_2H或其酯取代且剩餘可變基團係如針對式D_G所定義。

在其他較佳實施例中，式D_G之$-N(R')(R')$由$-N(R')-CH(R^{10})(CH_2R^{11})$代替以定義式$D_H'$之四級銨化微管溶素藥物單元：



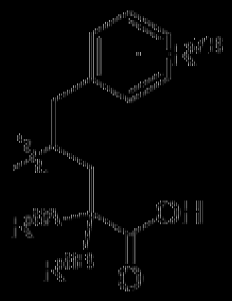
D_H'

其中R^{10}係經CO_2H或其酯取代之C_1-C_6烷基，且R'係氫或獨立地選自R^{10}之C_1-C_6烷基，或R'及R^{10}與其所附接之原子一起定義5或6員雜環；且R^{11}係視情況經取代之5員或6員雜芳基或苯基，其中雜芳基或苯基未經取代或經一或多個、較佳地1或2個、更佳地1個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、-OH及-O-C_1-C_6烷基(亦即C_1-C_6醚)、較佳地-F、$-CH_3$及$-OCH_3$；且剩餘可變基團係如針對D_H所定義。

在其他實施例中，式D_G或式D_H中之$-N(R')(R')$中之一個R'係氫或C_1-C_6烷基，且另一R'係獨立選擇之視情況經CO_2H或其酯或視情況經取代之

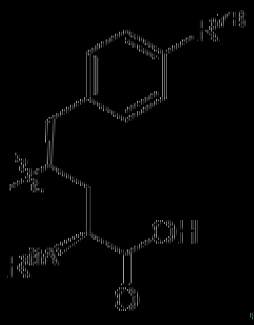
苯基取代之C_1-C_6烷基。

在式D_G、D_G'或D_H之一典實施例中，一個R'係氫且另一個R'係具有以下結構之視情況經取代之芳基烷基：



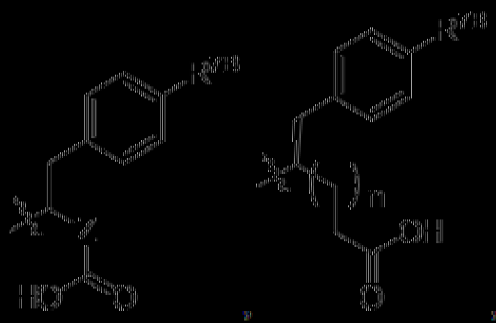
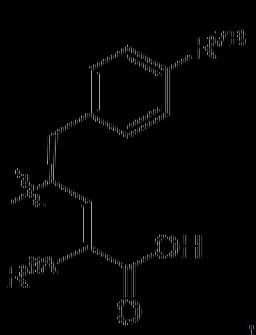
，其中R'^B不存在(亦即，芳基未經取代)或R'^B係O連接之取代基、較佳地位於對位位置之-OH，且R^{8A}及R^{8B}獨立地選自由氫及C_1-C_4烷基組成之群，較佳地，R^{8A}及R^{8B}中之一者係氫且另一者係甲基或R^{8A}及R^{8B}與其所附接之碳原子一起定義C_3-C_6碳環基、較佳地C_3碳環基(亦即螺環內基)；且其中波浪線指示至D_G或D_G'之其餘部分之附接點。

在式D_G、D_G'或D_H之較佳實施例中，一個R'係氫，且另一個R'係具有以下結構之視情況經取代之芳基烷基：



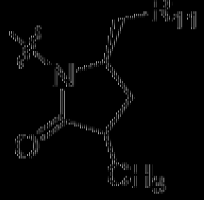
，其中R'^B係-H或-OH；且其中波浪線指示至式D_G、D_G'或D_H之其餘部分之附接點。

在式D_G、D_G'或D_H之其他實施例中，一個R'係氫或C_1-C_4烷基、較佳地氫或甲基、更佳地氫，且另一個R'係具有以下結構中之一者之視情況經取代之芳基烷基：

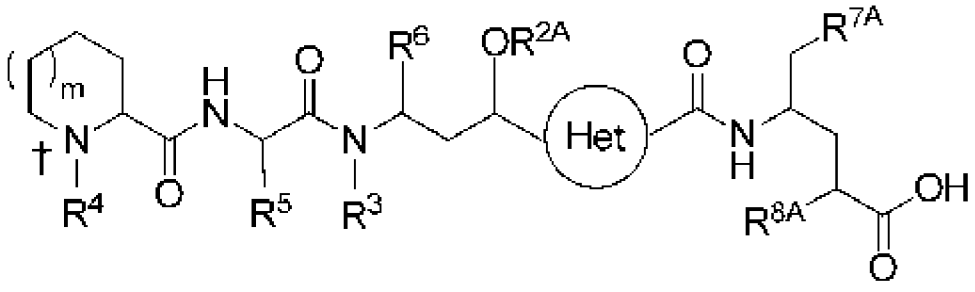

、

及

，其中Z係視情況經取代之C1-C4伸烷基或視情況經取代之C2-C4伸烯基，R7B係氫或O連接之取代基、較佳地氫或處於對位位置之-OH，R8A係氫或C1-C4烷基、較佳地甲基，且下標n為0、1或2、較佳地0或1；且其中波浪線指示至式DG、DG'或DII之其餘部分之附接點。

在式DG、DG'或DII之其他實施例中，-N(R')(R')係-NH(C1-C6烷基)，其中C1-C6烷基視情況經-CO2H或其酯或經視情況經取代之苯基取代，其中-N(R')(R')係選自由以下組成之群：-NH(CH3)、-CH2CH2Ph及-CH2-CO2H、-CH2CH2CO2H且-CH2CH2CH2CO2H較佳。

在結構DII'之一些實施例中，R7及R10與其所附接之原子一起定義視情況經取代之5或6員雜環，其中-N(R')-CH(R10)(CH2R11)具有結構：

，其中波浪線指示至DII'之其餘部分之附接點。

一些較佳四級銨化藥物單元係由式DII-1代表之微管溶素，其中所指示氫(*)係在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D')納入LDC或藥物連接子化合物中時之四級銨化位點：



D_{H-1}

其中圓代表5員或6員氮-雜芳基，其中該雜芳基之所需指示取代基彼此呈1,3-或間位關係且在剩餘位置具有可選取代；R^{2A}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或R^{2A}與其所附接之氧原子一起定義O連接之取代基(除-OH外)；R^3係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；R^4、R^{4A}、R^{4B}、R^5及R^6係獨立選擇之視情況經取代之C_1-C_6烷基；R^{7A}係視情況經取代之C_6-C_{24}芳基、較佳地視情況經取代之C_6-C_{10}芳基，或R^{7A}係視情況經取代之C_5-C_{24}雜芳基、較佳地視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基；R^{8A}係氫或視情況經取代之烷基且下標m為0或1。

在式D_G、D_G'、D_H'或D_{H-1}之一些較佳實施例中，R^4係甲基或乙基，R^3係視情況經取代之C_1-C_4烷基、較佳地甲基或乙基，且R^5及R^6係獨立選擇之天然疏水性胺基酸之側鏈殘基且剩餘可變基團係如針對式D_H所定義。

在式D_{H-1}之其他較佳實施例中，R^{7A}係視情況經取代之苯基。在其他較佳實施例中，R^{8A}係呈(S)-構形之甲基。在D_G、D_G'、D_H'或D_{H-1}之其他較佳實施例中，R^{2A}與其所附接之氧原子一起定義O連接之取代基(除-OH外)、更佳地酯、醚或O連接之胺基甲酸酯。在更佳實施例中，圓代表5員含氮伸雜芳基且二價噁唑或噻唑部分尤佳。在其他較佳實施例中，R^4係甲基或R^{4A}及R^{4B}係甲基。在其他較佳實施例中，R^7係視情況經取代之芳基烷基，其中芳基係苯基且R^{7A}係視情況經取代之苯基。

在式D_G、D_G'、D_H、D_H'或D_{H-1}之其他實施例中，$\overset{\ast}{\underset{\ast}{\text{環}}}$代表較佳地由結構 代表之5員氮伸雜芳基，其中$X^B$係O、S或$N-R^B$，其中$R^B$係氫或低碳烷基。較佳地，四級銨化藥物係由結構式$D_G'$、$D_H$、$D_H'$或$D_{H-1}$代表之微管溶素之藥物，其中m為1。更佳者係由結構式D_G、D_G'、D_H、D_H'或D_{H-1}代表之微管溶素，其中m為1且$\overset{\ast}{\underset{\ast}{\text{環}}}$代表視情況經取代之二價喹唑部分。

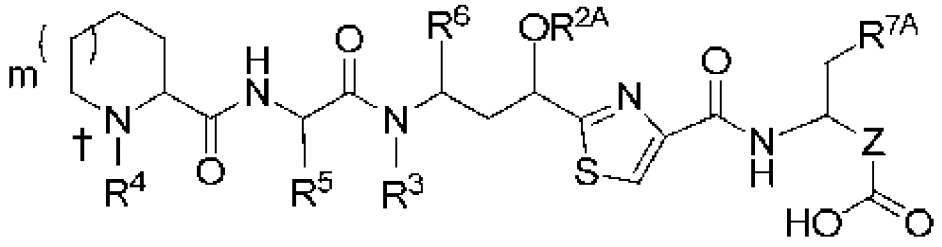
其他四級銨化藥物單元係由式D_I結構代表之微管溶素之單元：

D_I，

其中所指示氮(+)係在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D^+)納入LDC或藥物連接子化合物中時之四級銨化位點，其中R^{2A}係氫或視情況經取代之烷基，或R^{2A}與其所附接之氧原子一起定義O連接之取代基(除-OH外)，或在R^6鍵結至該氧原子(如由R^6與氧原子之間之彎曲虛線所指示)以定義含氧雜環烷基時，R^{2A}不存在；加圈圈之Ar代表5員氮-雜伸芳基，其中所指示至該伸雜芳基之所需取代基彼此呈1,3-關係且在剩餘位置具有可選取代；R^3係氫或視情況經取代之烷基；R^4、R^5及R^6係獨立選擇之視情況經取代之烷基，或R^6鍵結至$-OR^{2A}$部分之氧原子，其中R^{2A}不存在且R^4及R^5係如先前所定義；R^{4a}係氫或視情況經取代之烷基且R^{4B}係視情況經取代之烷基，或二者與其所附接之氮一起如由R^{4A}與R^{4B}之間之彎曲虛線所指示定義視情況經取代之四級銨化氮雜環烷基；一個R^7係氫或視情況經取代之烷基且另一R^7係視情況經取代之芳烷基或雜芳烷基；其中波浪

線指示D^+結構共價鍵結至LDC結構之其餘部分。

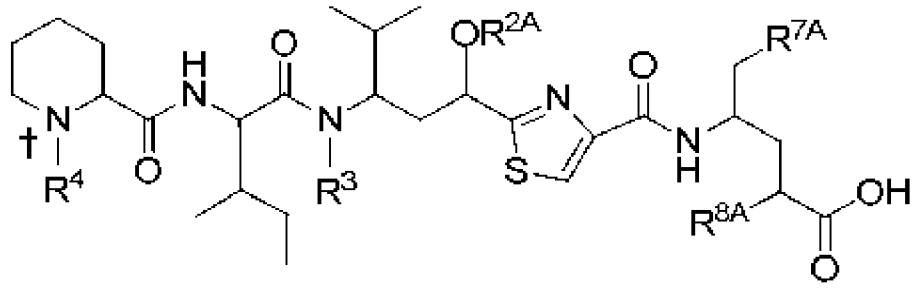
在該等實施例中，微管溶素化合物較佳地具有式D_{I-1}結構：



D_{I-1}，

其中下標m為0或1；Z係視情況經取代之伸烷基或視情況經取代之伸烯基；R^{7A}係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；且其他可變基團係如先前針對式D_I所定義。

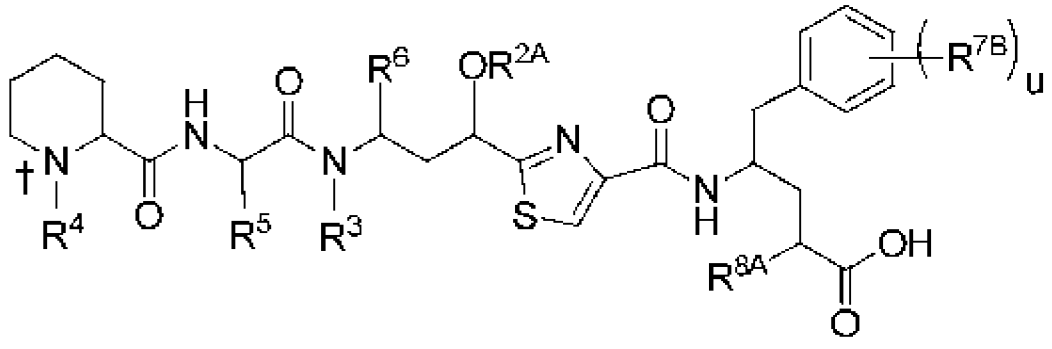
在式D_I之較佳實施例中，微管溶素化合物具有式D_{I-2}結構：



D_{I-2}，

其中R^{7A}係視情況經取代之苯基；R^{8A}係氫或甲基；且其他可變基團係如先前針對式D_I所定義。

在式D_I之其他較佳實施例中，微管溶素化合物具有式D_{I-3}結構 ：

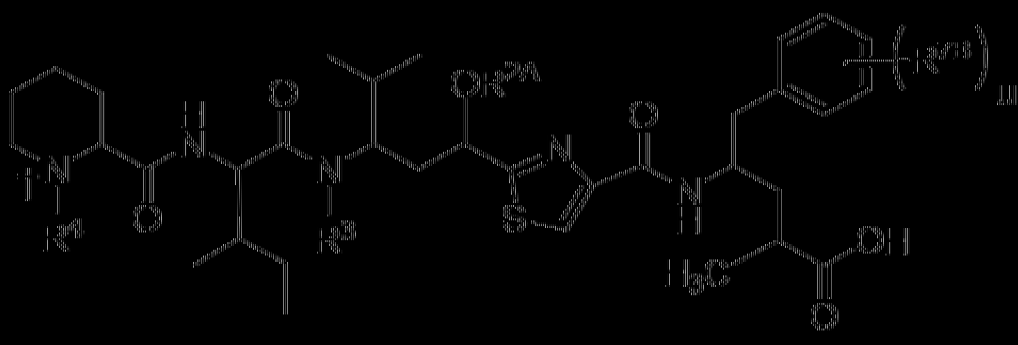


D_{I-3}，

其中R^5及R^6係獨立選擇之天然疏水性胺基酸之烷基側鏈殘基；指示R^{7B}取代基之數量之下標u為0、1、2或3；每一R^{7B}在存在時係獨立選擇之

O連接之取代基；R^{8A}係氫或視情況經取代之烷基；且其他可變基團係如先前針對式D_1所定義。

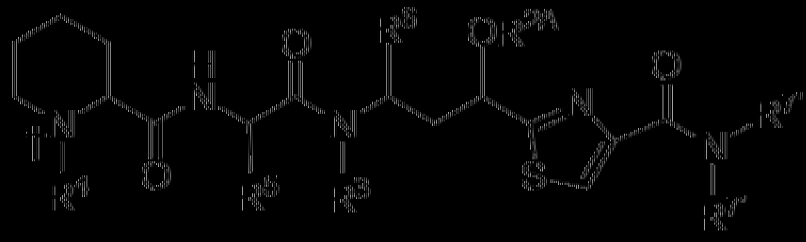
在式D_1之更佳實施例中，微管溶素化合物具有式$D_{1.4}$結構：



$D_{1.4}$，

其中在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D^1)納入LDC或藥物連接子化合物中時，所指示氮(+)係四級銨化位點；R^4係甲基；下標u為0、1或2；R^3係H、甲基、乙基、丙基、$-CH_2OC(O)R^{3A}$、$-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$或$-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$，其中$R^{3A}$係$C_1$-$C_6$烷基且$R^{3B}$係H或獨立地選自$R^{3A}$之$C_1$-$C_6$烷基；$R^{2A}$與其所附接之氧原子一起係選自由以下組成之群之O連接之取代基：$-OCH_2OCH_2R^{2B}$、$-OCH_2R^{2B}$、$-OC(O)R^{2B}$、$-CH_2OC(O)R^{2B}$、$-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$及$-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$，其中$R^{2B}$及$R^{2C}$獨立地選自由以下組成之群：H、$C_1$-$C_6$烷基及$C_2$-$C_6$烯基；且每一$R^{2B}$在存在時獨立地係-OH或$-OCH_3$。

在式D_1之其他更佳實施例中，微管溶素化合物具有式$D_{1.5}$結構：



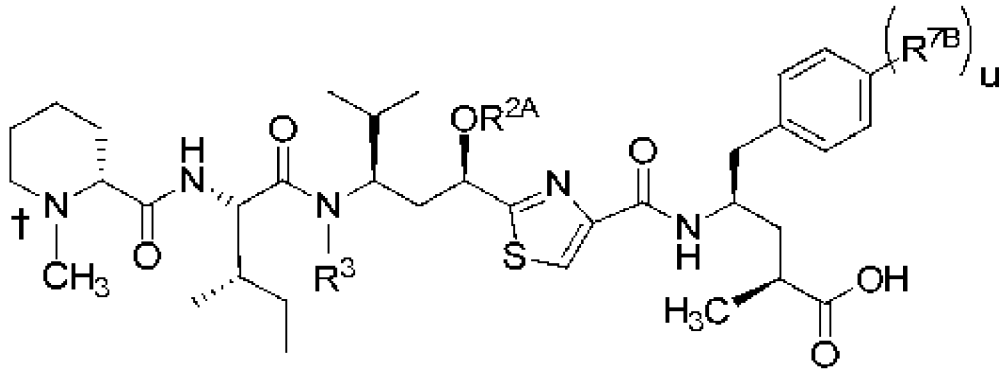
$D_{1.5}$，

其中在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D^1)納入LDC或藥物連接子化合物中時，所指示氮(+)係四級銨化位點；R^{2A}係氫、視情

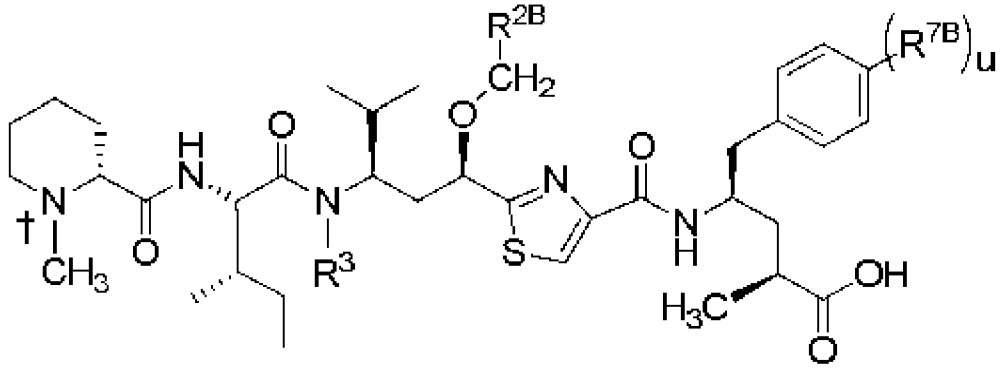
況經取代之飽和或不飽和烷基，或R^2與其所附接之氧原子一起定義O連接之取代基(除-OH外)；R^3係視情況經取代之C_1-C_6烷基；R^4係甲基；R^5及R^6係天然疏水性胺基酸之烷基側鏈殘基；且-N($R^{7'}$)($R^{7'}$)部分係-NH(C_1-C_6烷基)或-NH-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中一個且僅一個C_1-C_6烷基視情況經-CO_2H或其酯或經視情況經取代之苯基取代，其中-N($R^{7'}$)($R^{7'}$)部分較佳地選自由以下組成之群：-NH(CH_3)、-NHCH$_2$CH$_2$Ph及-NHCH$_2$-CO$_2$H、-NHCH$_2$CH$_2$CO$_2$H及-NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CO$_2$H。

在式D_H、$D_{H'}$、D_{H-1}、D_I、D_{I-1}、D_{I-2}、D_{I-3}、D_{I-4}及D_{I-5}中之任一者中，較佳地，R^{2A}係-CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$-CH=CH$_2$或-CH$_2$-C(CH$_3$)=CH$_2$。

在式D_I之其他更佳實施例中，微管溶素化合物具有式D_{I-6}或$D_{I-6'}$之結構：



D_{I-6}

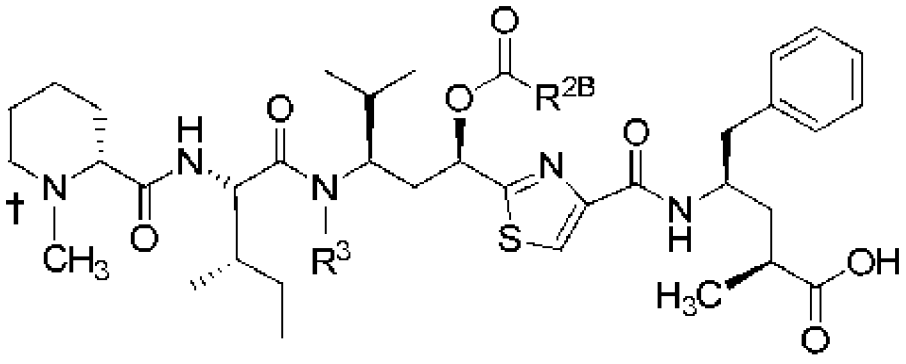


$D_{I-6'}$，

其中所指示氮(†)係在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D^+)納入LDC或藥物連接子化合物中時之四級銨化位點；下標u為0或1；

R^{2A}係-C(O)R^{2B}、-C(O)NHR^{2D}或-CH_2C(O)R^{2D}；R^{2B}係H、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基；R^{2D}係-H、C_1-C_4烷基或C_2-C_4烷基；R^3係甲基、乙基或丙基；且R^{7B}在存在時係-OH。

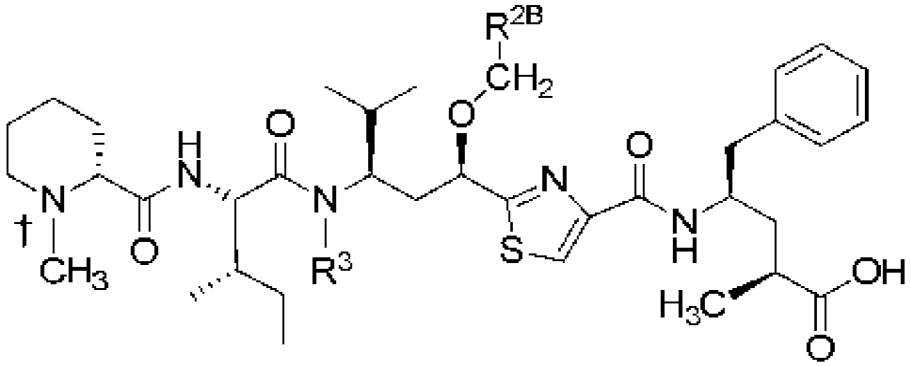
在式D_I之尤佳實施例中，微管溶素化合物具有式D_{I-7}結構：



D_{I-7},

其中所指示氮(†)係在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D^+)納入LDC或藥物連接子化合物中時之四級銨化位點；R^{2B}係甲基、乙基、丙基、異丙基、3-甲基-丙-1-基、3,3-二甲基-丙-1-基或乙烯基；且R^3係甲基、乙基或丙基、較佳地甲基。

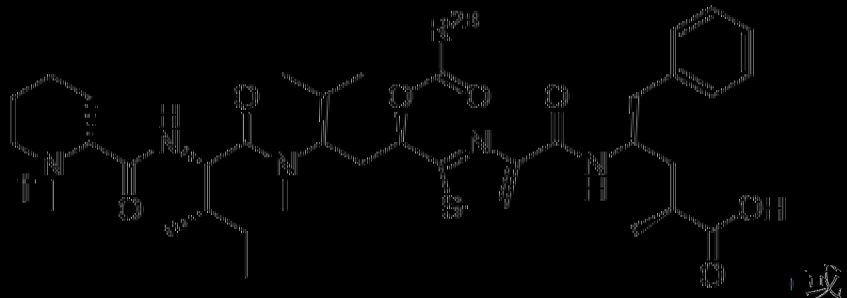
在式D_I之其他尤佳實施例中，微管溶素化合物具有式D_{I-7}'結構：



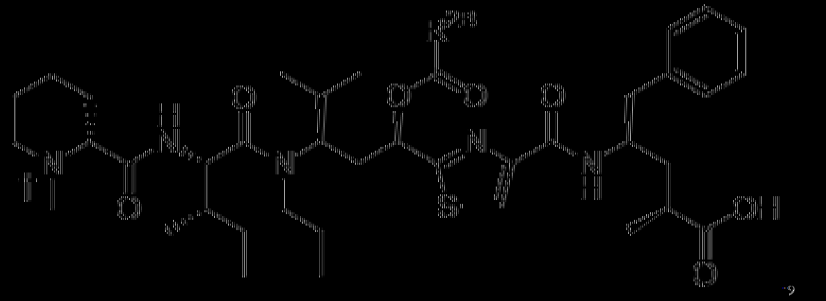
D_{I-7}',

其中所指示氮(†)係在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D^+)納入LDC或藥物連接子化合物中時之四級銨化位點；R^{2B}係-H、甲基、乙基、乙烯基或-C(=CH_2)CH_3；且R^3係甲基、乙基或丙基、較佳地甲基。

在式D_I之更尤佳實施例中，微管溶素化合物具有以下結構：



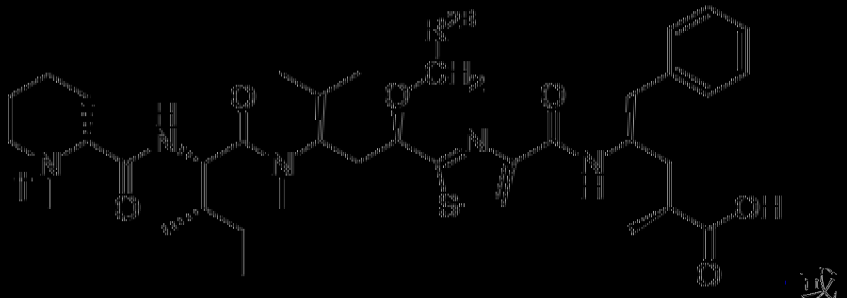
或



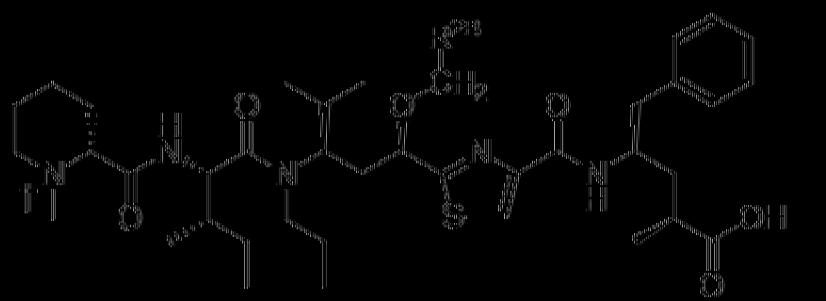
，

其中 R^{2B} 係 $-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2C(CH_3)_3$；且所指示氫(*)係在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D^+)納入ADC或藥物連接子化合物中時之四級銨化位點。

在式D_1之其他更尤佳實施例中，微管溶素化合物具有以下結構：



或

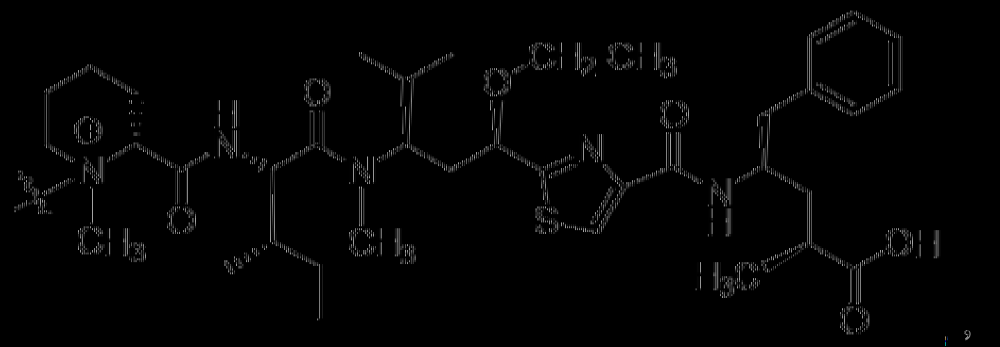


，

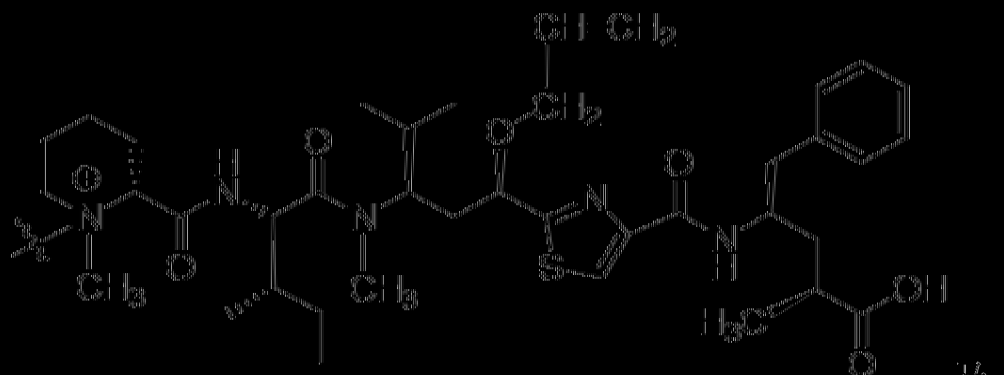
其中R^{2B}係氫、甲基或$-OCH_3$(亦即，$-OCH_2R^{2B}$係甲基、乙基或甲氧基甲基醚取代基)，或$-OCH_2R^{2B}$係$-OCH_2CH=CH_2$或$-OCH_2C(CH_3)=CH_2$；

且所指示氮(*)係在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D')納入LDC或藥物連接子化合物中時之四級銨化位點。

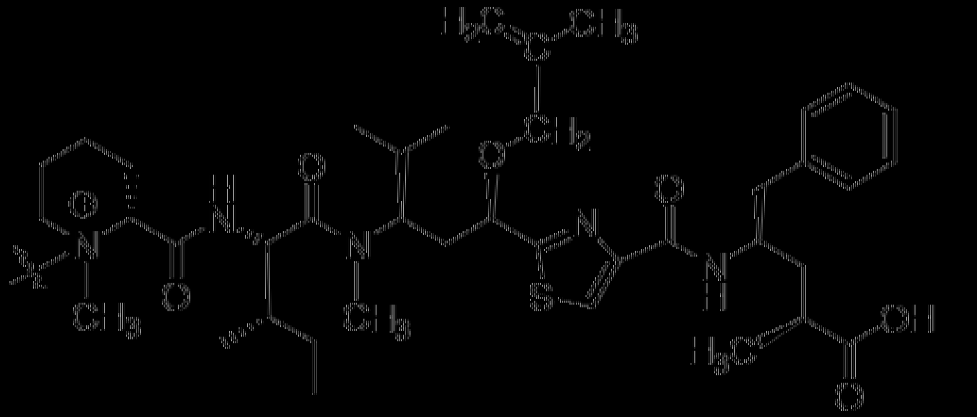
在式D_L之尤佳實施例中，微管溶素化合物具有以下結構中之一者：



，



及

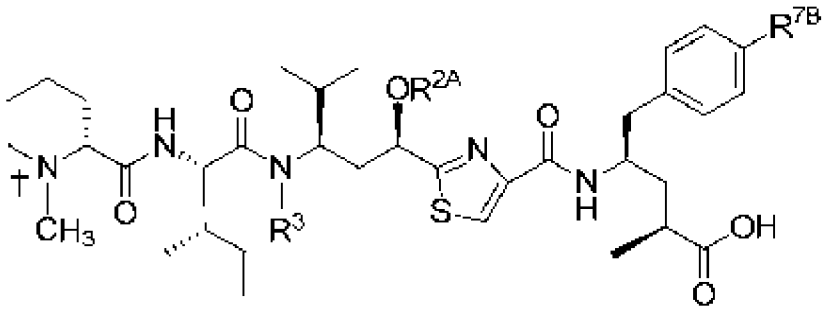


其中所指示氮(*)係在將此一微管溶素化合物作為四級銨化藥物單元(D')納入LDC或藥物連接子化合物中時之四級銨化位點。

在式D_{L-1}、D_{L-2}、D_{L-2}、D_{L-4}、D_{L-5}、D_{L-6}、$D_{L-6'}$、D_{L-7}及$D_{L-7'}$中之任一者之其他較佳實施例中，稠合核心雜環 經 或 代替。

在式D_H、D_H'、D_{H-1}、D_I、D_{I-1}、D_{I-2}、D_{I-3}、D_{I-4}及D_{I-5}中之任一者之一些較佳實施例中，R^3係甲基或係-$CH_2OC(=O)R^{3A}$，其中R^{3A}係視情況經取代之烷基。在該等結構中之任一者之其他較佳實施例中，R^3係-$C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)$-X^C，其中X^C係-OR^{3B}或-$N(R^{3C})(R^{3C})$，其中R^{3A}、R^{3B}及R^{3C}各自獨立地係氫、視情況經取代之烷基或視情況經取代之環烷基。較佳地，R^3係-$C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)$-$N(R^{3C})(R^{3C})$，其中更佳地，每一R^{3A}係氫、一個R^{3C}係氫且另一R^{3C}係正丁基或異丙基。

在其他較佳實施例中，作為D^+納入LDC中之微管溶素係天然微管溶素，包含微管溶素A、微管溶素B、微管溶素C、微管溶素D、微管溶素E、微管溶素F、微管溶素G、微管溶素H、微管溶素I、微管溶素U、微管溶素V、微管溶素W、微管溶素X或微管溶素Z，其結構係由下列結構及可變基團定義給出，其中在作為四級銨化藥物單元(D^+)將該等化合物納入LDC中時，所指示氮(†)係四級銨化位點：



D_{G-6}

表1.一些天然微管溶素

微管溶素	R^{7B}	R^{2A}	R^3
A	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC=O)i$-Bu
B	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC=O)n$-Pr
C	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC=O)Et$
D	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC=O)i$-Bu
E	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC=O)n$-Pr
F	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC=O)Et$

G	OH	C(=O)CH_3	CH_2OC=O)CH=CH_2
H	H	C(=O)CH_3	CH_2OC=O)Me
I	OH	C(=O)CH_3	CH_2OC=O)Me
U	H	C(=O)CH_3	H
V	H	OH	H
Z	OH	OH	H

在尤佳實施例中，四級銨化微管溶素係微管溶素M。

1.5過度增殖性病狀之治療

配體-藥物結合物可用於抑制腫瘤細胞或癌細胞繁殖，引起腫瘤細胞或癌細胞中之細胞凋亡，或用於治療患者之癌症。因此，配體-藥物結合物可用於治療癌症之各種場景中。可使用配體-藥物結合物將藥物遞送至腫瘤細胞或癌細胞。不受限於理論，在一實施例中，配體-藥物結合物之配體單元結合至細胞表面癌細胞或腫瘤細胞相關抗原或受體或與其締合，且配體-藥物結合物在結合後可經由抗原-或受體介導之胞吞作用或其他內化機制吸收(內化)於腫瘤細胞或癌細胞內部。抗原可附接至腫瘤細胞或癌細胞或可為與腫瘤細胞或癌細胞締合之細胞外基質蛋白。在位於細胞內部時，經由酶促或非酶促可裂解機制，端視連接子系統之組分，將藥物釋放於細胞內。在一替代實施例中，藥物或藥物單元在腫瘤細胞或癌細胞附近自配體-藥物結合物裂解，且藥物或藥物單元隨後滲透細胞。

配體-藥物結合物可提供結合特異性腫瘤或癌症藥物靶向，由此減小藥物之一般毒性。

在一些實施例中，連接子單元使配體-藥物結合物穩定於血液中，但能夠在細胞內部釋放藥物。

在一實施例中，配體單元結合至腫瘤細胞或癌細胞。

在另一實施例中，配體單元結合至腫瘤細胞或癌細胞表面上之腫瘤細胞或癌細胞抗原。

在另一實施例中，配體單元結合至與腫瘤細胞或癌細胞締合之細胞外基質蛋白之腫瘤細胞或癌細胞抗原。

配體單元對特定腫瘤細胞或癌細胞之特異性對於決定彼等最有效受到治療之腫瘤或癌症會是重要的。舉例而言，具有BR96配體單元之配體藥物結合物可用於治療抗原陽性癌瘤，包含肺、乳房、結腸、卵巢及胰臟之彼等癌瘤。具有抗CD30或抗CD70結合配體單元之配體-藥物結合物可用於治療血液學惡性腫瘤。

可使用配體藥物結合物治療之其他特定類型癌症包含(但不限於)下列實體腫瘤、血源性癌症、急性及慢性白血病及淋巴瘤。

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、尤恩氏腫瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、結腸直腸癌、腎癌、胰臟癌、骨癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、食管癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、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、髓樣癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽管癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚性癌、維爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)、子宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、小細胞肺癌、膀胱癌瘤、肺癌、上皮癌瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤、星細胞瘤、髓母細胞瘤、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母細胞瘤。

血源癌症包含(但不限於)急性淋巴母細胞性白血病「ALL」、急性淋巴母細胞性B細胞白血病、急性淋巴母細胞性T細胞白血病、急性骨髓母細胞性白血病「AML」、急性前髓細胞性白血病「APL」、急性單核母細胞性白血病、急性紅白血病、急性成巨核細胞白血病、急性骨髓單核細胞性白血病、急性非淋巴細胞性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髓細胞性白血病「CML」、慢性淋巴球性白血病「CLL」、毛細胞白血病及多發性骨髓瘤。

急性及慢性白血病包含(但不限於)淋巴母細胞性、骨髓性、淋巴球性及骨髓細胞性白血病。

淋巴瘤包含(但不限於)何傑金氏病(Hodgkin's disease)、非何傑金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma)、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、重鏈病及真性多血症。

可藉由投與ADC組合物來治療癌症(包含(但不限於)腫瘤、轉移或其他特徵在於過度增殖性細胞之疾病或病症)或抑制其進展。

在其他實施例中，提供治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之LDC組合物及化學治療劑。在一實施例中，尚未發現擬使用化學治療劑與LDC之組合治療之癌症對化學治療劑具有難治性。在另一實施例中，擬使用化學治療劑與ADC之組合治療之癌症對化學治療劑具有難治性。可將LDC組合物投與亦經受手術以用於治療癌症之患者。

在一些實施例中，患者亦接受其他治療，例如輻射療法。在一具體實施例中，將配體-藥物結合物與化學治療劑或輻射療法同時投與。在另一具體實施例中，在投與配體藥物結合物之前或之後投與化學治療劑或輻射療法。

可經一系列時段投與化學治療劑。可投與任一化學治療劑或其組合，例如標準護理化學治療劑。

另外，提供使用配體-藥物結合物治療癌症之方法作為化學療法或輻射療法之替代方式，其中化學療法或輻射療法已證實或可證實對所治療個體具有過大毒性，例如產生不可接受或不可忍受之副效應。端視發現可接受或可忍受之治療，可視情況使用另一癌症治療方式(例如手術、輻射療法或化學療法)治療所治療患者。

1.6包括LDC之醫藥組合物

本發明提供包括本文所闡述之LDC組合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。醫藥組合物可呈容許LDC投與患者以用於治療與ADC之抗體所結合抗原之表現有關之病症的任一形式。舉例而言，醫藥組合物可呈液體或凍乾固體之形式。較佳投與途徑係非經腸途徑。非經腸投與包含皮下注射、靜脈內、肌內、胸骨內注射或輸注技術。在較佳實施例中，以液體溶液形式經靜脈內投與包括ADC之醫藥組合物。

可調配醫藥組合物以容許化合物在將組合物投與患者後生物可用。該等組合物可採用一或多個劑量單元之形式，其中舉例而言，在添加適宜液體載劑後還原為溶液或懸浮液時，凍乾固體可提供單一劑量單元。

用於製備醫藥組合物之材料之所用量較佳為非毒性。熟習此項技術者將明瞭，醫藥組合物中之活性成分之最佳劑量將取決於多個要素。相關因素包含(但不限於)動物類型(例如人類)、醫藥組合物之特定形式、投與方式及所採用LDC組合物。

醫藥組合物可(例如)呈液體形式。液體可用於藉由注射來遞送。在藉由注射投與之組合物中，亦可包括表面活性劑、防腐劑、潤濕劑、分散

劑、懸浮劑、緩衝劑、穩定劑及等滲劑中之一或多者。

不論呈溶液、懸浮液抑或其他類似形式，液體組合物亦可包含下列中之一或多者：無菌稀釋劑，例如注射用水、鹽水溶液(較佳地生理鹽水)、林格氏溶液(Ringer's solution)、等滲氯化鈉；不揮發性油，例如可用作溶劑或懸浮介質之合成單-或二甘油酯、聚乙二醇、甘油、環糊精、丙二醇或其他溶劑；抗細菌劑，例如苄基醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，例如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，例如乙二胺四乙酸；緩衝劑，例如胺基酸、乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；洗滌劑，例如非離子型表面活性劑、多元醇；及用於調節張力之試劑(例如氯化鈉或右旋糖)。非經腸組合物可封閉於安瓿(ampoule) (由玻璃、塑膠或其他材料製得之可棄式注射器或多劑量小瓶)中。生理學鹽水係實例性佐劑。可注射醫藥組合物較佳係無菌的。

有效治療特定病症或病狀之結合物之量將取決於該病症或病狀之性質，且可藉由標準臨床技術測定。另外，可視情況採用活體外或活體內分析來幫助鑑別最佳劑量範圍。組合物中所採用之確切劑量亦將取決於投與途徑及疾病或病症之嚴重性，且應根據從業醫師之判斷及各患者之情況來決定。

醫藥組合物包括有效量之LDC組合物，從而獲得適宜劑量以用於投與有需要之個體。通常，此量至少為醫藥組合物之約0.01重量%。

對於靜脈內投與而言，醫藥組合物可包括約0.01 mg至約100 mg LDC組合物/kg動物體重。在一態樣中，醫藥組合物可包含約1 mg至約100 mg ADC組合物/kg動物體重。在另一態樣中，投與量介於約0.1 mg至約25 mg ADC組合物/kg體重之間。

通常，擬投與患者之LDC組合物之劑量通常為約0.01 mg/kg至約100 mg/kg個體體重。在一些實施例中，投與患者之劑量介於約0.01 mg/kg至約15 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，投與患者之劑量介於約0.1 mg/kg與約15 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，投與患者之劑量介於約0.1 mg/kg與約20 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，所投與劑量介於約0.1 mg/kg至約5 mg/kg個體體重或約0.1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，所投與劑量介於約1 mg/kg至約15 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，所投與劑量介於約1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重之間。在一些實施例中，在治療循環中，所投與劑量介於約0.1 mg/kg至4 mg/kg、較佳地0.1 mg/kg至3.2 mg/kg或更佳地0.1 mg/kg至2.7 mg/kg個體體重之間。

可藉由任一便利途徑投與LDC，例如藉由輸注或濃注注射、藉由經由上皮或黏膜皮膚襯裡(例如口腔黏膜、直腸及腸黏膜)吸收。投與可為全身性或局部。已知各種遞送系統(例如囊封於脂質體、微粒、微膠囊、膠囊中)，且可用於投與化合物。在某些實施例中，將一種以上化合物或組合物投與患者。

在一實施例中，根據常規程序將結合物調配為適於靜脈內投與動物、尤其人類之醫藥組合物。通常，用於靜脈內投與之載劑或媒劑係無菌等滲緩衝劑水溶液。在需要之情形下，組合物亦可包含增溶劑。用於靜脈內投與之組合物可視情況包括局部麻醉劑，例如減輕注射位點處之疼痛之利多卡因(lignocaine)。通常，各成分可分開供應或以單位劑型混合至一起，例如作為於指示活性劑之量之氣密性密封容器(例如安瓿或小藥囊)中之乾燥凍乾粉劑或無水濃縮物。在結合物擬藉由輸注來投與之情形下，可

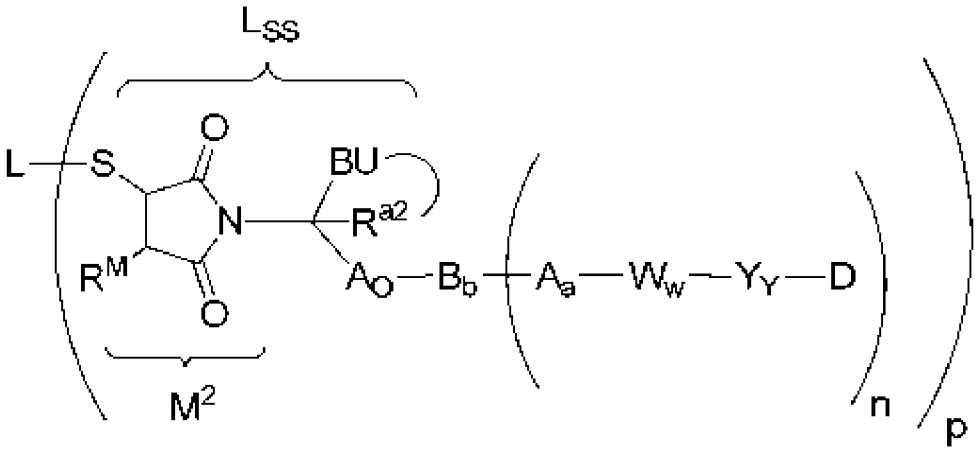
(例如)使用含有無菌醫藥級水或鹽水之輸注瓶來分配該結合物。在結合物藉由注射來投與之情形下，可提供含有注射用無菌水或鹽水之安瓿，從而可在投與之前混合各成分。

通常將醫藥組合物調配為無菌、實質上等滲且完全符合美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)之所有良好製造實踐(Good Manufacturing Practice，GMP)規範。

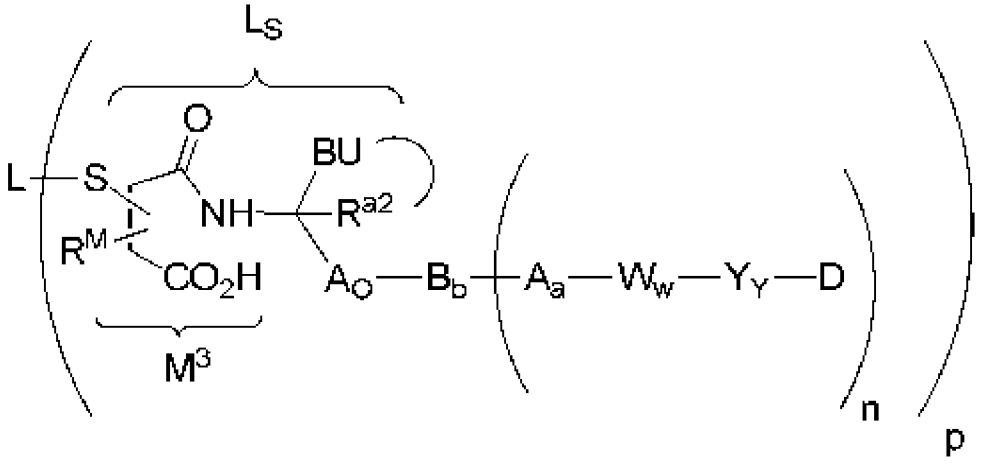
1.7編號實施例

提供下列實施例以闡釋本發明之各個態樣且並不意欲以任一方式限制其。

1. 一種配體藥物結合物(LDC)組合物，其中該組合物係由式1及/或式2之結構代表：



(式1)



(式2)

或其醫藥上可接受之鹽，其中L係配體單元；S係配體單元之硫原子，其在式2中鍵結至所指示琥珀酸醯胺(M^3)部分之羧酸官能基之α或β碳原子；R^M係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，其在式2中鍵結至毗鄰經L-S-取代之碳之飽和碳原子；下標w為0或1；下標n為1、2、3或 4；下標a為0或1；下標b為0或1，條件係在下標n為2、3或4時下標b為1且在下標n為1時下標b為0；A係第一可選延伸體單元；A_O係第二可選延伸體單元；B係可選支鏈單元；且其中A、A_O及B中之每一者係獨立選擇之單一單元或視情況包括兩個、三個或四個獨立選擇之亞單元或由其組成；

Y在下標y為2時視情況作為獨立選擇之視情況經取代之雜原子、視情況經取代之官能基或間隔體單元存在，從而Y_y係-Y-Y'-，其中Y及Y'分別係第一及第二視情況經取代之雜原子、視情況經取代之官能基或間隔體單元；下標w為0或1，其中在下標w為0時W不存在，或在下標w為1時，則W係肽可裂解單元，或W係式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元，其中W'代表經由視情況經取代之雜原子醣苷鍵結至Y之碳水化合物部分，條件係鍵結至W'之Y係自消性間隔體單元；下標y為0、1或2，條件係在W係葡萄糖醛酸苷單元時下標y為1或2，其中情況下標y包含鍵結至W'之自消性間隔體單元，只是在D係四級銨化藥物單元(D^+)時下標y為1且葡萄糖醛酸苷單元之Y鍵結至D，且條件係在W係肽可裂解單元且D係四級銨化藥物單元(D^+)時下標y為1且Y係鍵結至D及W之自消性間隔體單元；

BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，此二者與其所附接之碳原子一起，如由實曲線所表示，定義具有以下部分之環狀基礎單元：含有二級或三級胺官能基之骨架鹼性氮原子之視情況經取代之螺C_3-C_{20}雜環基；藉由鹼性二級或三級胺官能基之視情況經取代之鹼性氮原子

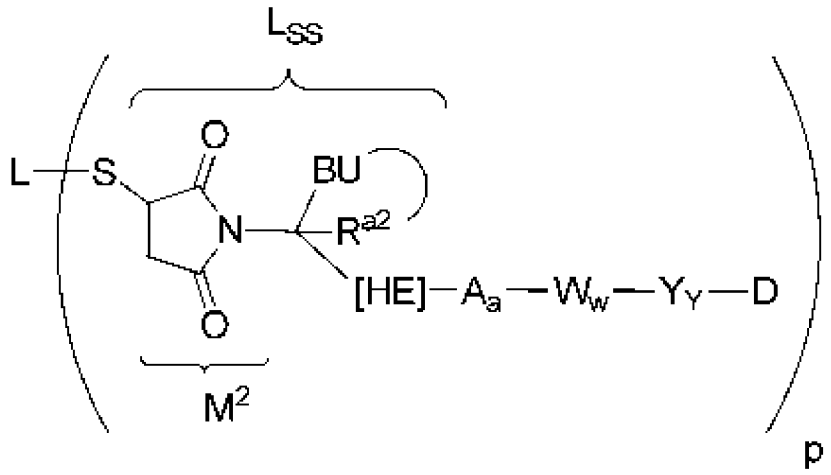
進行環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基；或藉由視情況經取代之C_1-C_{12}胺基烷基進行環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基，其中胺基烷基之胺基部分之視情況經取代之鹼性氮原子係一級、二級或三級胺官能基之氮原子，其中環外胺或胺基烷基之視情況經取代之鹼性氮原子以及其視情況經取代之烷基部分可歸屬於BU，或

BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，該烷基在形式上環化至在BU與R^{a2}之間不存在實曲線之式1及/或式2之相應結構中非環狀基礎單元的鹼性氮原子，或環化至具有該鹼性氮原子之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基之碳原子，二者皆包括非環狀基礎單元，由此形成納入鹼性氮原子作為骨架雜原子之視情況經取代之螺C_3-C_{20}雜環基或視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基，該碳環基經鹼性氮原子直接取代或經由自該形式環化保留且結構取決於環化位點之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基部分經鹼性氮原子間接取代，從而在任一情況下環狀基礎單元(cBU)如由實曲線所指示來定義；且其中環狀基礎單元之鹼性氮原子視情況適宜地由氮保護基團保護(此取決於鹼性氮原子之取代程度)，或視情況經質子化；

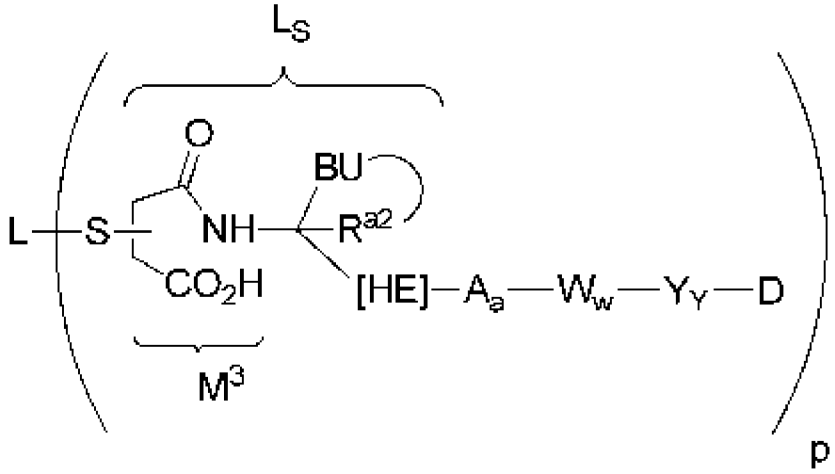
下標p介於1至24之間；D係藥物單元，或D係表示為D^+之四級銨化藥物單元，從而在式1及式2中D^+代替D，條件係下標w為1；其中若下標w為1，則在配體藥物結合物組合物之化合物內藉由醣苷酶活化葡萄糖醛酸苷單元或藉由蛋白酶活化肽可裂解單元會引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放藥物單元或四級銨化藥物單元，或若下標w為0，則在酶促或非酶促裂解結合物化合物之藥物連接子部分內將Y_y-D附接至該藥物連接子部分之所指示L_{ss}或L_s結構之鍵時，自該組合物之配體藥物結合物化合物釋放生物活性化合物或其衍生物；且其中配體藥

物結合物化合物之結構對應於p由p’代替之式1或式2，其中p’係介於1至24之間之整數。

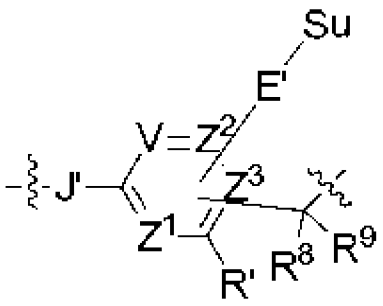
2. 如實施例1之配體藥物結合物(LDC)組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



其中作為A_O之[HE]係可選水解增強單元；下標w為1；W係肽可裂解單元，或W係具有以下結構之式-Y(W’)-之葡萄糖醛酸苷單元：

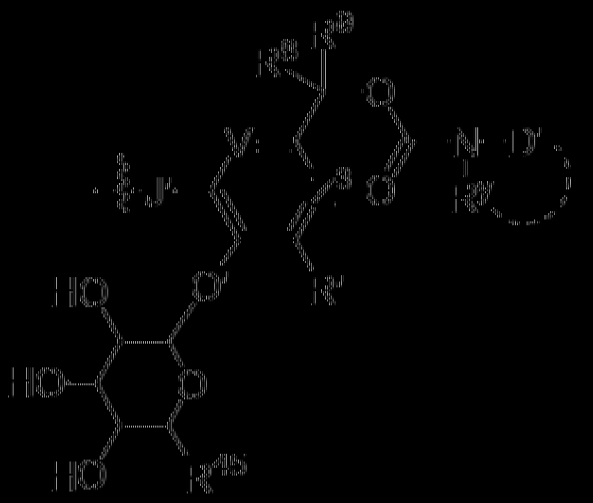


其中Su係碳水化合物部分且-E'-代表可由醣苷酶裂解之醣苷鍵之視情況經取代之雜原子，從而Su-E'係W'且葡萄糖醛酸苷單元結構之其餘部分係鍵結至W'之自消性間隔體單元；J'係獨立選擇之視情況經取代之雜原子；V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基及C_2-C_{12}炔基及鹵素、拉電子基團、推電子基團、-E'-Su及-C(R^8)(R^9)-，條件係存在一個且僅一個-C(R^8)(R^9)-部分及一個且僅一個-E'-Su部分，其中V、Z^1、Z^2及Z^3中之一者係R^{24}係-C(R^8)(R^9)之-=C(R^{24})-且V、Z^1、Z^2及Z^3中之另一者係R^{24}係-E'-Su之=C(R^{24})-，條件係-C(R^8)(R^9)-及-E'-Su部分彼此處於鄰位或對位；

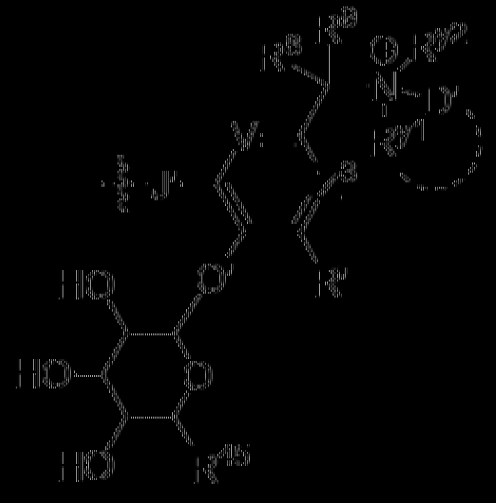
R^8及R^9獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基或C_2-C_{12}炔基或視情況經取代之C_6-C_{20}芳基或C_5-C_{20}雜芳基，或R^8及R^9與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之C_5-C_{20}碳環基；且R'係氫或-NO_2或其他拉電子基團或-OC_1-C_6烷基或其他推電子基團；且

其中配體藥物結合物組合物之化合物內醣苷鍵之醣苷酶裂解引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放藥物單元或四級銨化藥物單元；其中毗鄰J'之波浪線指示葡萄糖醛酸苷單元至A(在下標a為1時)或至所指示L_{SS}或L_S一級連接子(在下標a為0時)之共價附接點；且毗鄰-C(R^8)(R^9)-部分之波浪線指示葡萄糖醛酸苷單元至Y' (在下標y為2時)或至D/D^+ (在下標y為1時)之共價附接點。

3. 如實施例2之配體-藥物結合物組合物，其中W係葡萄糖醛酸苷單元，其中-W-Y_y-D及-W-D^+分別具有以下結構：



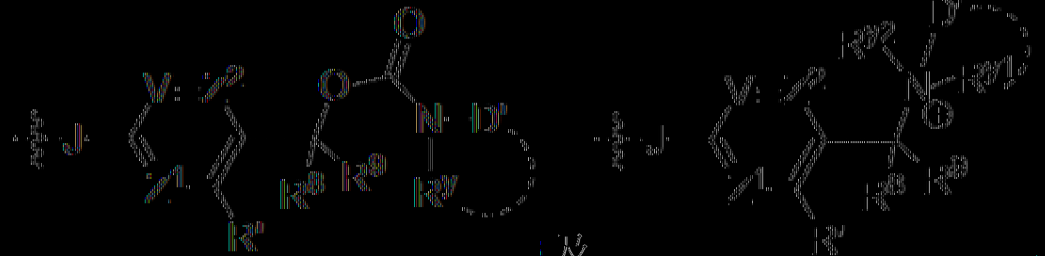
及



，

其中虛曲線指示R^y或R^{y1}至D'之可選環化；R^{45}係CH_2OH或CO_2H；環化或未環化之$N(R^Y)D'$及$N^+(R^{y1})(R^{y2})D'$部分分別代表D及D$^+$，其中D'係D或D$^+$之其餘部分；其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；在不存在D$^+$內之環化時R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在D$^+$內發生環化時R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；R^{y2}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；且其中作為E'之O'代表可由酯酶裂解之O-酯鍵之氧雜原子，其中配體藥物結合物組合物之化合物內之該裂解引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D，或引發以含二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D$^+$。

4. 如實施例2之配體-藥物結合物組合物，其中W係肽可裂解單元且Y_y-D-及Y_y-D$^+$分別具有以下結構：

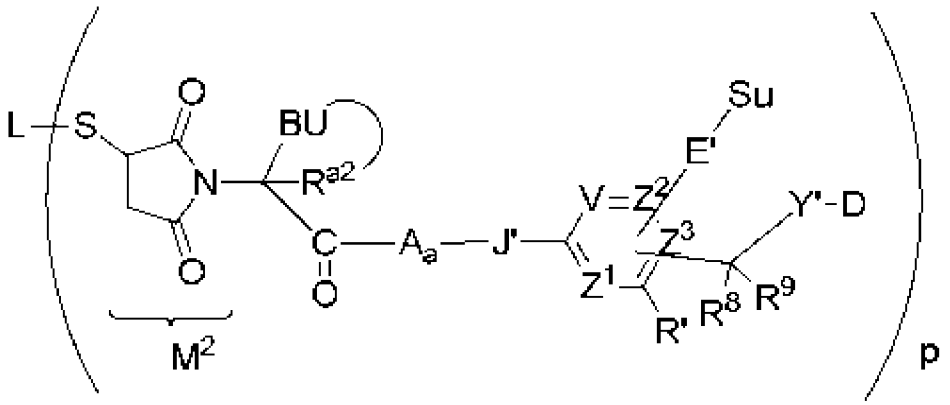


及

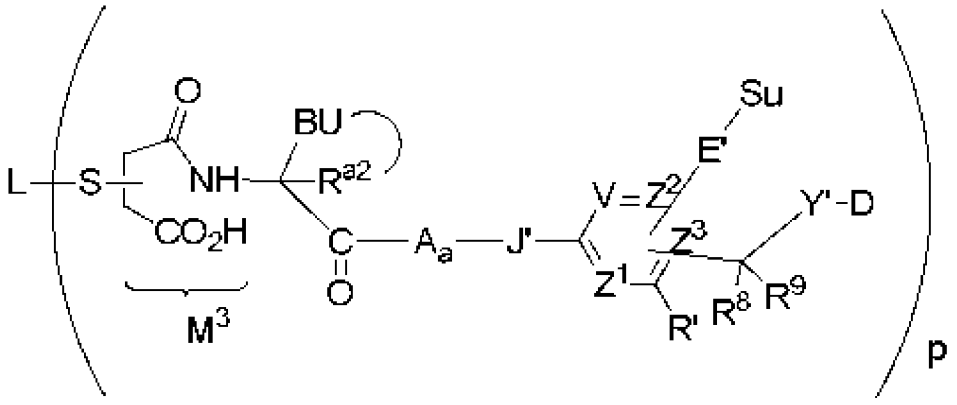
，

其中-N(R^Y)D'及-N^+(R^{y1})(R^{y2})D'部分分別代表D及D^+，其中D'係D或D^+之其餘部分，且其中虛線指示R^y或R^{y1}至D'之可選環化；其中R^y係氫或R^y係視情況經取代之C_1-C_6烷基(在不存在環化至D'時)或視情況經取代之C_1-C_6伸烷基(在環化至D'時)；在不存在環化至D^+時R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6烷基或在環化至D^+時R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；R^{y2}係視情況經取代之C_1-C_6烷基；J係鍵結至W之視情況經取代之雜原子，如由波浪線所指示，其中配體藥物結合物組合物之化合物內之該鍵之裂解引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式釋放D或引發以含三級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D^+。

5. 如實施例2之配體藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



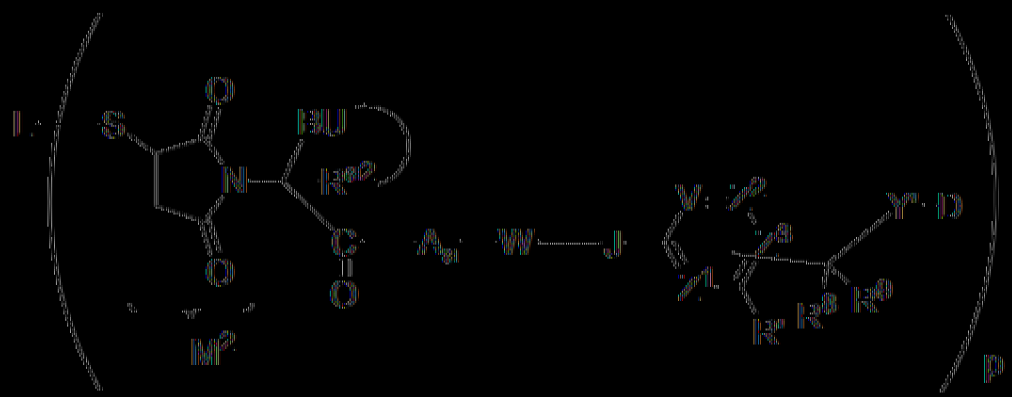
及/或



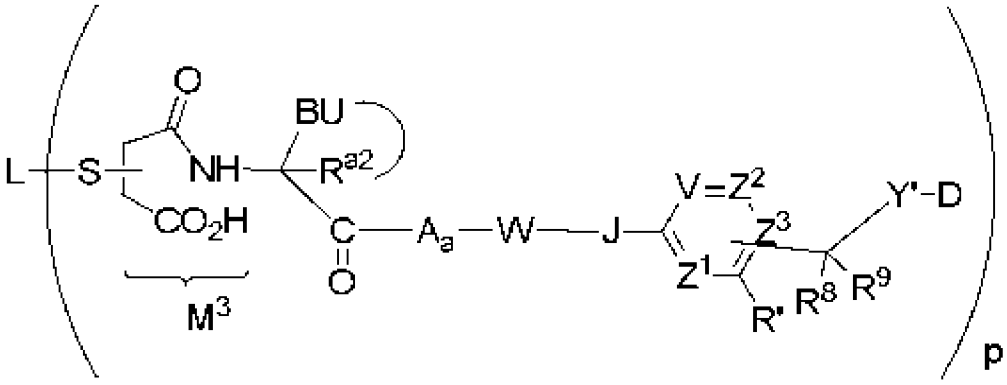
其中Su係碳水化合物部分；E'代表可由醣苷酶裂解之醣苷鍵之獨立

選擇之視情況經取代之雜原子，；J’代表獨立選擇之視情況經取代之雜原子；Y’不存在或Y’係O、S、NH或O-C(=O)，條件係Y’在D係四級銨化藥物單元(D+)時不存在；V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係N或$C(R^{24})$，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基、鹵素、拉電子基團、推電子基團、O’-Su、$C(R^8)(R^9)$-Y’-D及$C(R^8)(R^9)$-D+，條件係$C(R^8)(R^9)$-Y’-D及$C(R^8)(R^9)$-D+部分中之一者且僅一者及一個且僅一個O’-Su部分存在；其中V、Z^1、Z^2及Z^3中之一者係$C(R^{24})$，其中R^{24}係$C(R^8)(R^9)$-Y’-D或$C(R^8)(R^9)$-D+且V、Z^1、Z^2及Z^3中之另一者係$C(R^{24})$，其中R^{24}係O’-Su，條件係O’-Su及$C(R^8)(R^9)$-Y’-D或$C(R^8)(R^9)$-D+部分彼此處於鄰位或對位；R^8及R^9獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基或視情況經取代之C_5-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基或R^8及R^9與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺C_5-C_6碳環基；且其中抗體藥物結合物組合物之化合物內之醣苷鍵之醣苷酶裂解引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該抗體藥物結合物化合物釋放D/D+。

6. 如實施例2之抗體藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

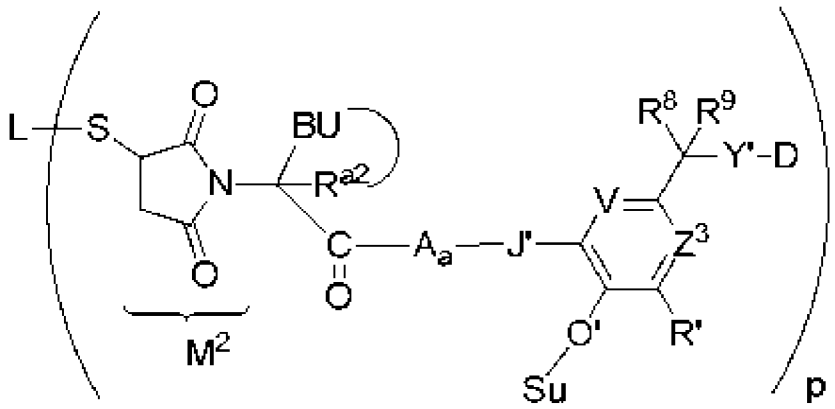


及/或

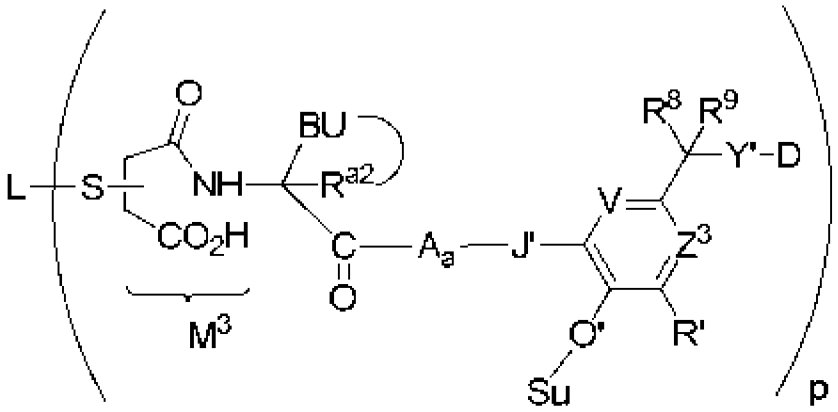


其中J代表獨立選擇之視情況經取代之雜原子；Y’不存在或Y’係-O-、-S-、-NH-或-O-C(=O)-，條件係-Y’-在D係四級銨化藥物單元(D^+)時不存在；W係肽可裂解單元；V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基、鹵素、拉電子基團、推電子基團、-C(R^8)(R^9)-Y’-D及-C(R^8)(R^9)-D^+，條件係-C(R^8)(R^9)-Y’-D及-C(R^8)(R^9)-D^+部分中之一者且僅一者存在，其中V、Z^1、Z^2及Z^3中之一者係=C(R^{24})-，其中R^{24}係-C(R^8)(R^9)-Y’-D或-C(R^8)(R^9)-D^+，條件係-C(R^8)(R^9)-Y’-D或-C(R^8)(R^9)-D^+部分處於J’之鄰位或對位；R^8及R^9獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基或視情況經取代之C_5-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基，或R^8及R^9與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺C_5-C_6碳環基；其中對W之蛋白酶作用使得裂解配體藥物結合物組合物之化合物內之W-J鍵以引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D/D^+。

7. 如實施例5之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

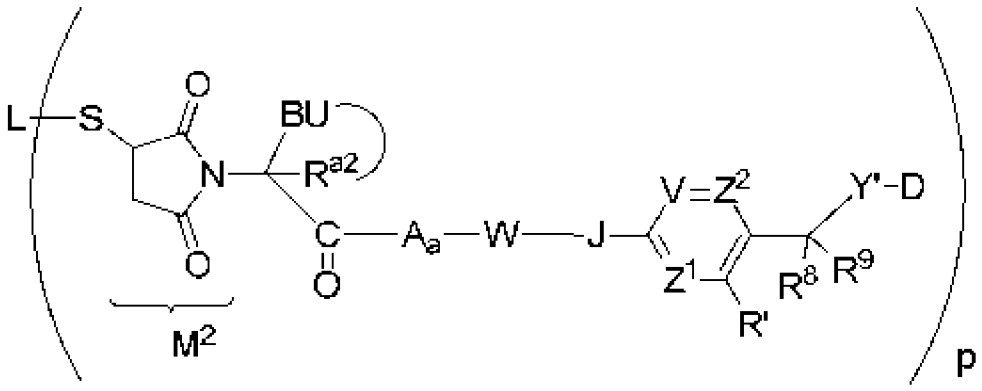


及/或

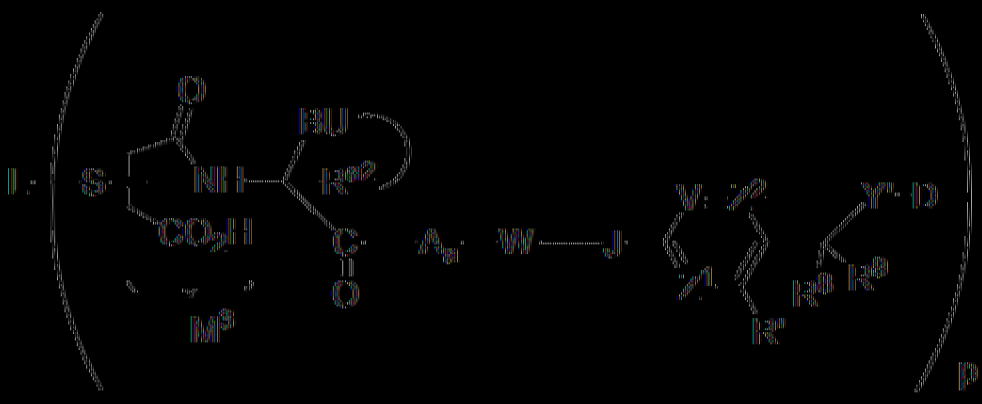


其中-O'-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子。

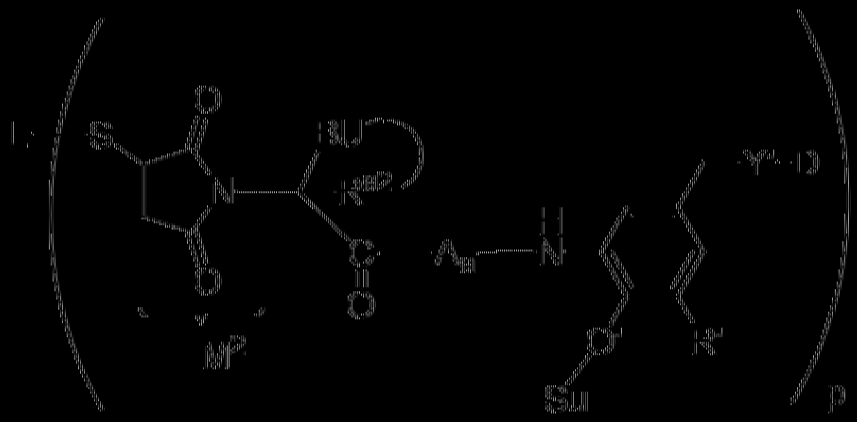
8. 如實施例6之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



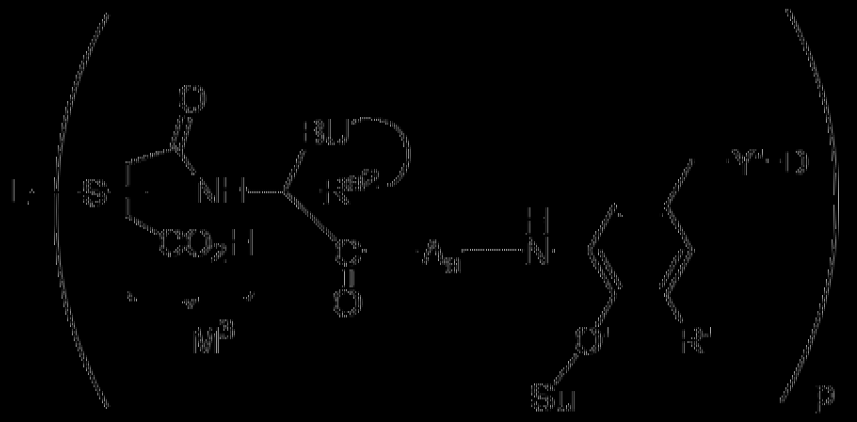
及/或



9. 如實施例7之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

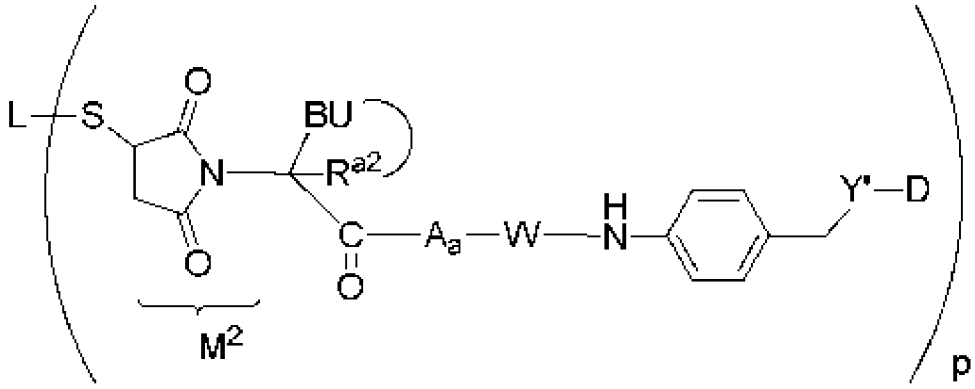


及/或

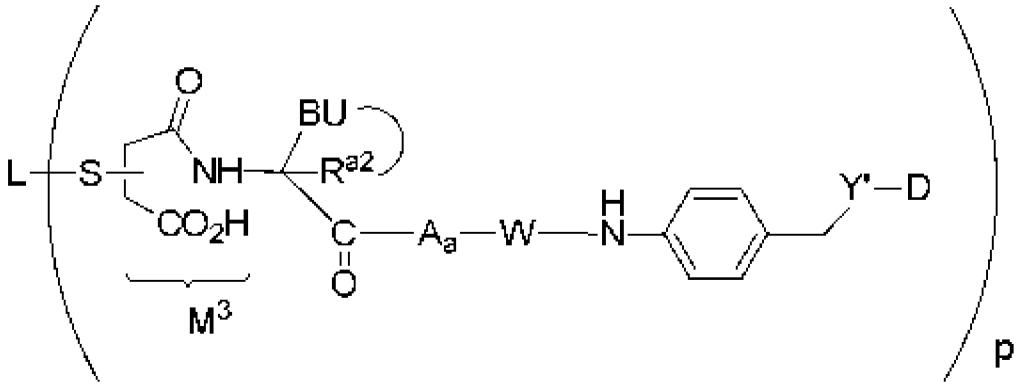


其中R’係氫或NO_2。

10. 如實施例8之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

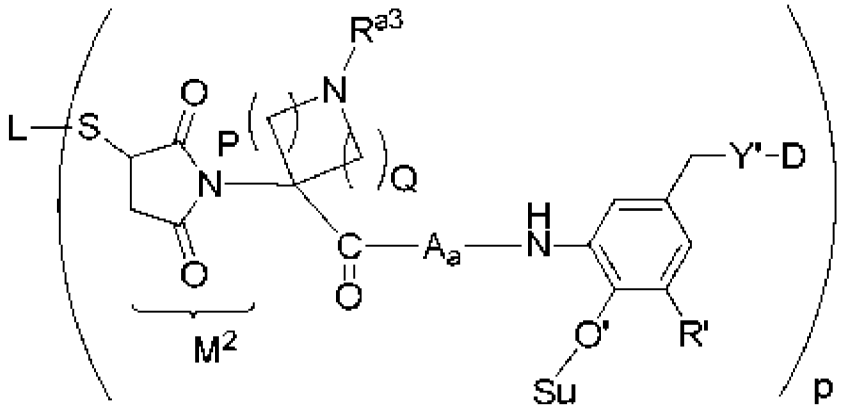


及/或

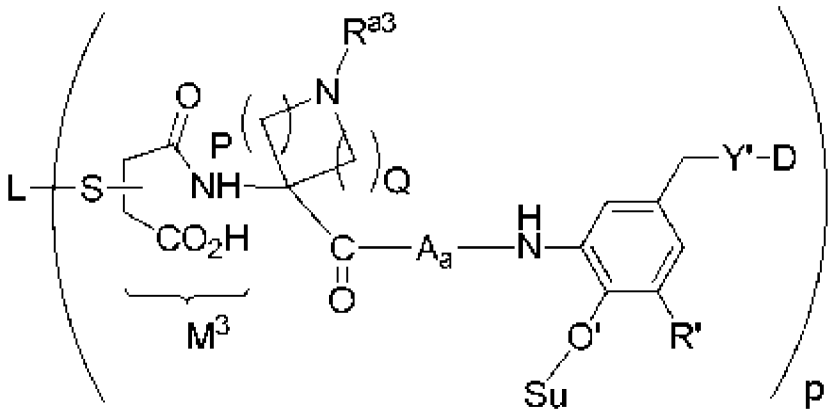


11. 如實施例1至10中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中BU及R^{a2}與其所附接之碳原子一起定義具有骨架二級或三級鹼性氮原子之視情況經取代之螺C_3-C_8雜環基，其中該骨架鹼性氮原子可歸屬於BU。

12. 如實施例9之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

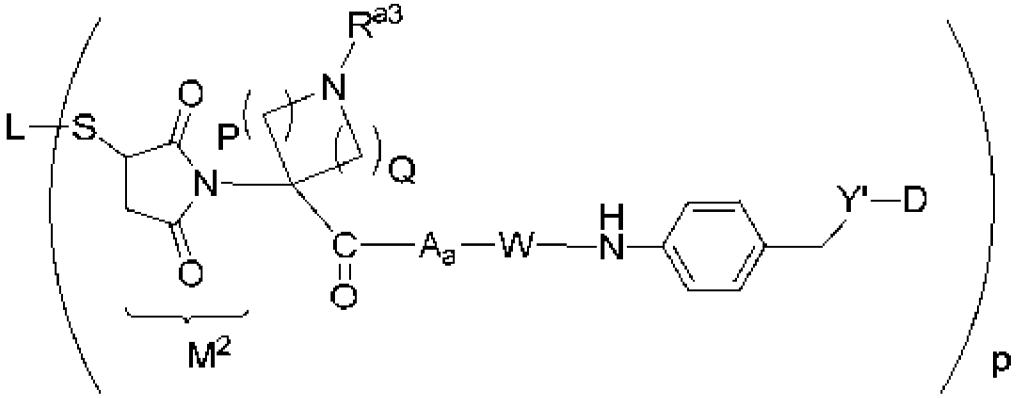


及/或

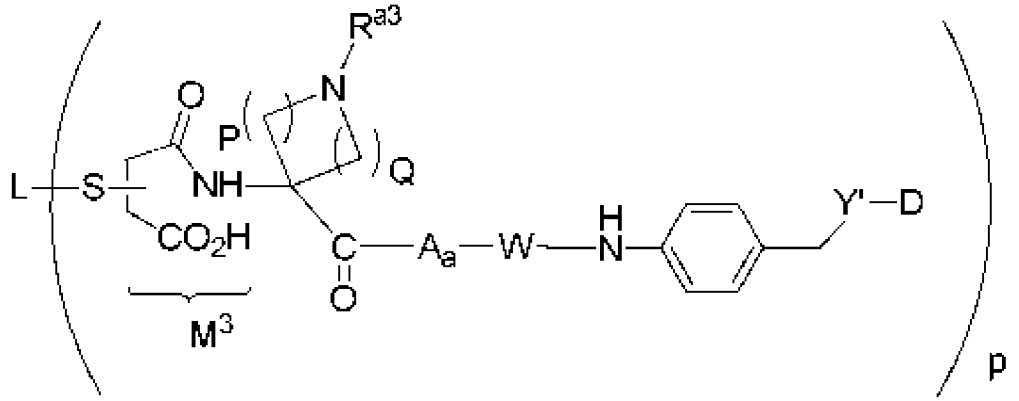


其中下標P為1或2；下標Q介於1至6之間；且其中R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化。

13. 如實施例10之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



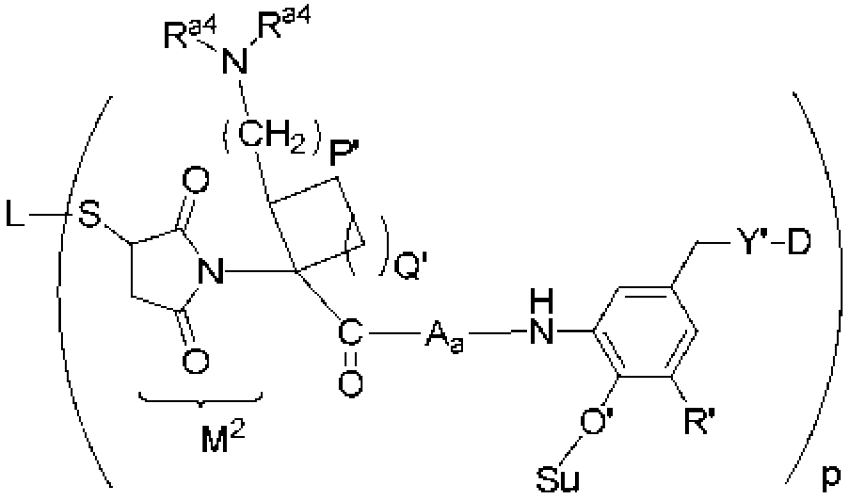
其中下標P為1或2；下標Q介於1至6之間；且R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化。

14. 如實施例12或13之配體-藥物結合物組合物，其中下標P為1且下標Q為1、2或3或下標P為2且Q為1或2。

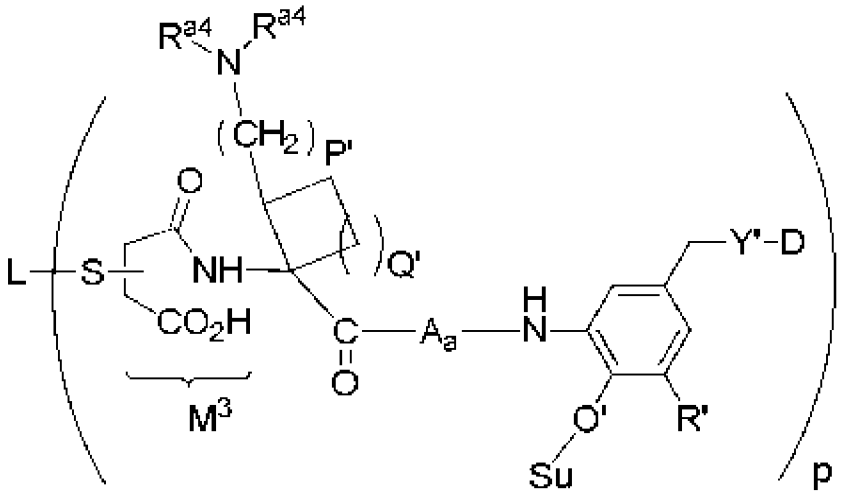
15. 如實施例14之配體-藥物結合物組合物，其中下標P為1，下標Q為1。

16. 如實施例1至10中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中BU及R^{a2}與其所附接之碳原子一起定義具有一級、二級或三級胺或視情況經取代之C_1-C_6-胺基烷基之環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_8碳環基，其中胺或胺基烷基之鹼性氮原子可歸屬於BU且視情況經質子化。

17. 如實施例16之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

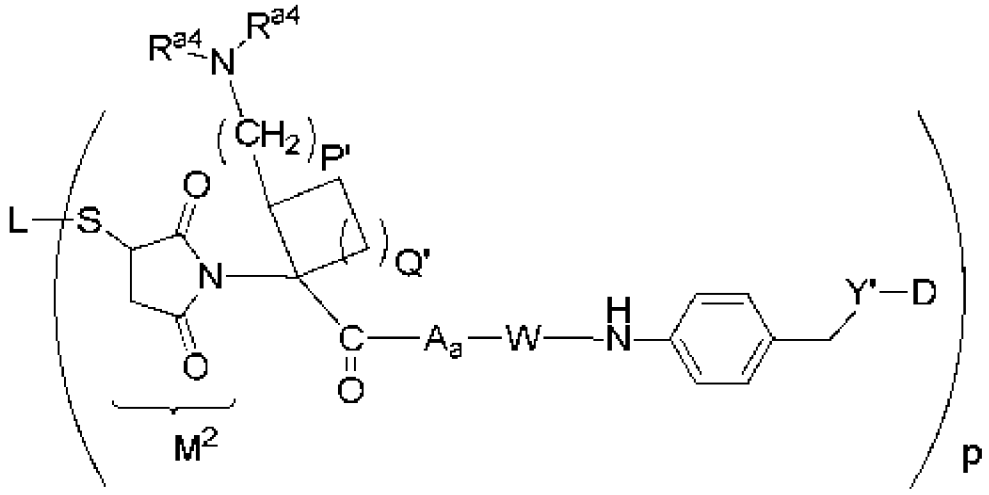


及/或

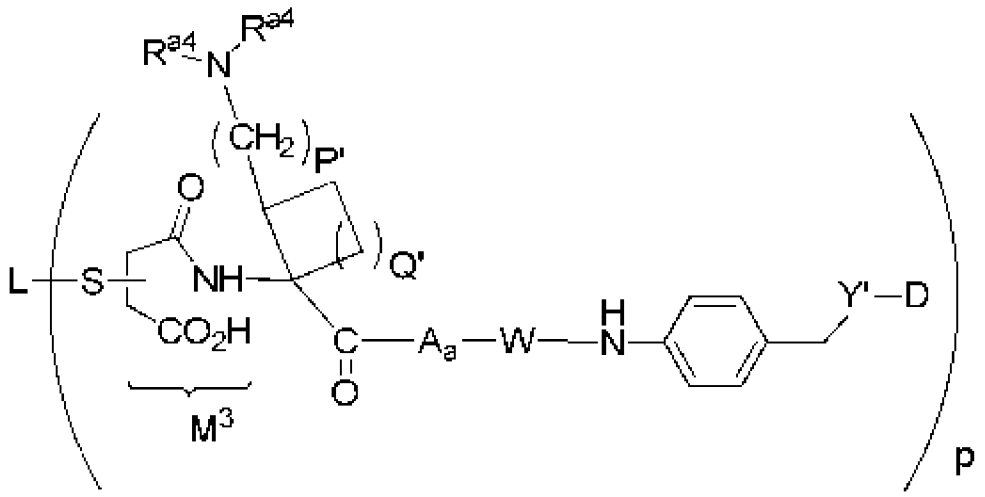


其中下標P’為0或1；下標Q’為0，或Q’介於1至6之間；每一R^{a4}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或兩個R^{a4}與其所附接之鹼性氮原子一起定義視情況經取代之含鹼性氮C_3-C_8雜環基，其中任一情況中之鹼性氮原子皆視情況經質子化。

18. 如實施例16之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

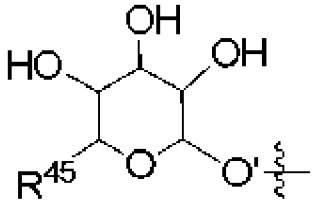


及/或



其中下標P’為0或1；下標Q’為0，或Q’介於1至6之間；每一R^{a4}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或兩個R^{a4}與其所附接之鹼性氮原子一起定義視情況經取代之含鹼性氮C_3-C_8雜環基，其中任一情況中之鹼性氮皆視情況經質子化。

19. 如實施例7、9、12或17之配體-藥物結合物組合物，其中-O’-Su具有以下結構：

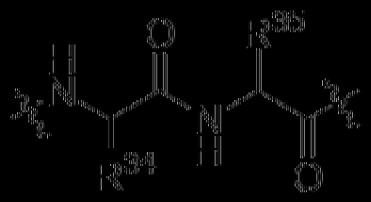


其中波浪線代表O’至代表配體-藥物結合物組合物之結構之其餘部分的共價鍵結；且R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H。

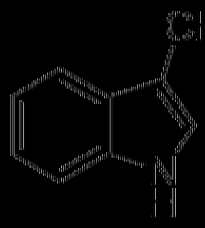
20. 如實施例6、8、10、13或18之配體-藥物結合物組合物，其中W係包括二肽之肽可裂解單元，其中二肽之C-末端共價鍵結至J’，其中二肽提供調控蛋白酶或溶酶體蛋白酶之識別位點用於由該蛋白酶裂解配體藥物結合物組合物之化合物內之W-J’鍵以引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D或D^+。

21. 如實施例20之配體-藥物結合物組合物，其中W之二肽具有以下

結構：



其中R^{34}係下述、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、$-CH(OH)CH_3$

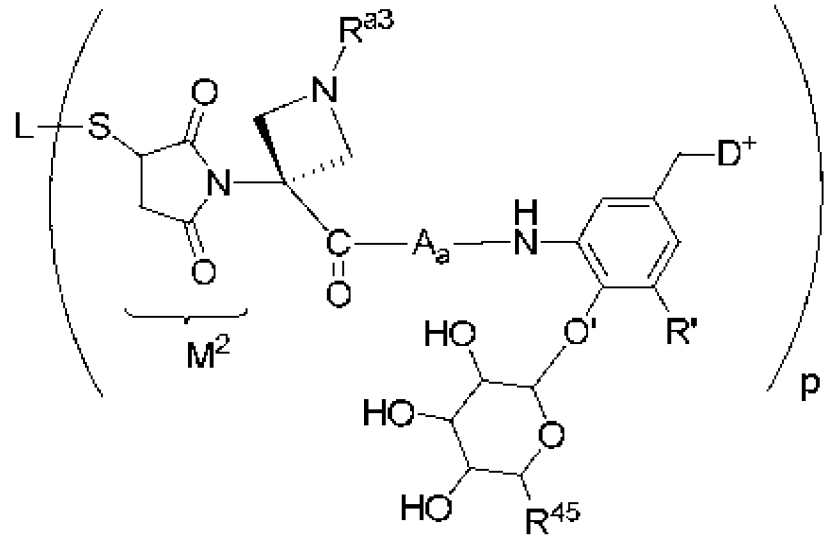


或具有結構 ，其中星號指示至二肽主鏈之共價附接點；且R^{35}係甲基、$-(CH_2)_4-NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或$-(CH_2)_2CO_2H$；且其中波浪線指示二肽至代表配體-藥物結合物組合物之結構之共價附接點。

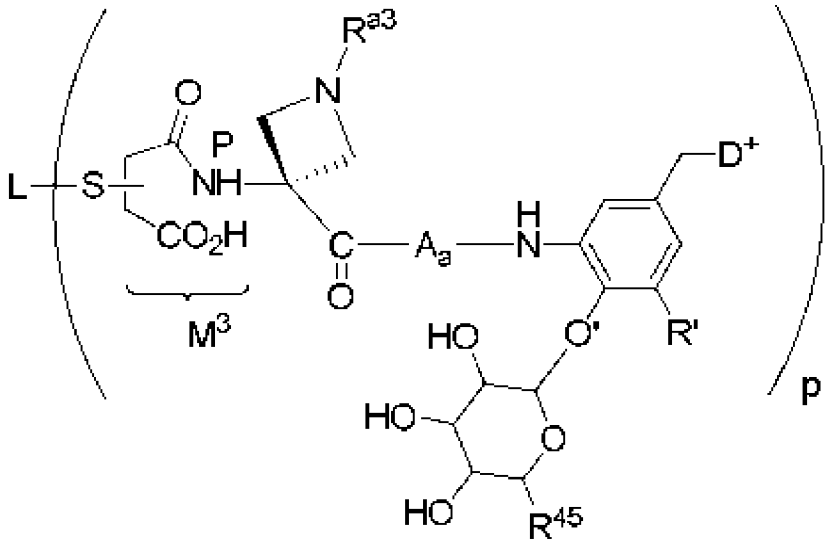
22. 如實施例20之配體-藥物結合物組合物，其中W之二肽係選自由以下組成之群：-Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-及-Trp-Cit-，其中Cit係瓜胺酸。

23. 如實施例5至22中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中D係四級銨化藥物單元(D^+)，Y'不存在且下標y為1，其中鍵結至D^+之Y係自消性間隔體單元。

24. 如實施例23之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

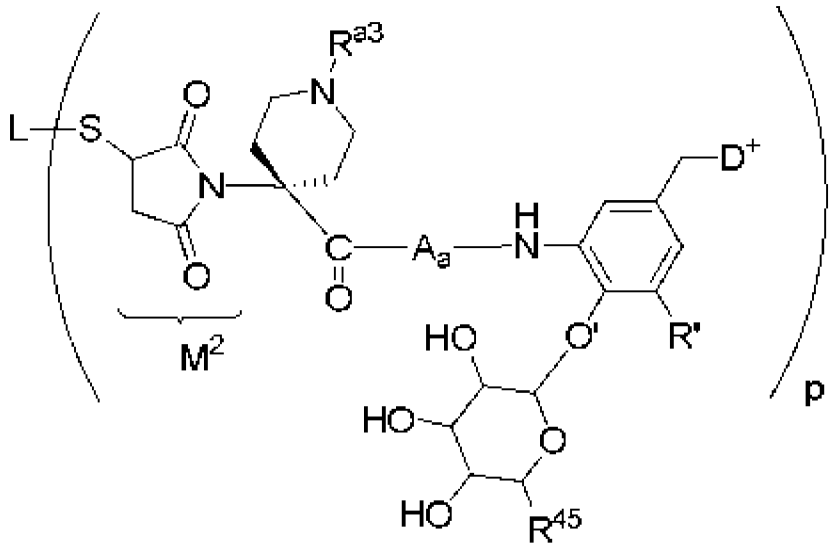


及/或

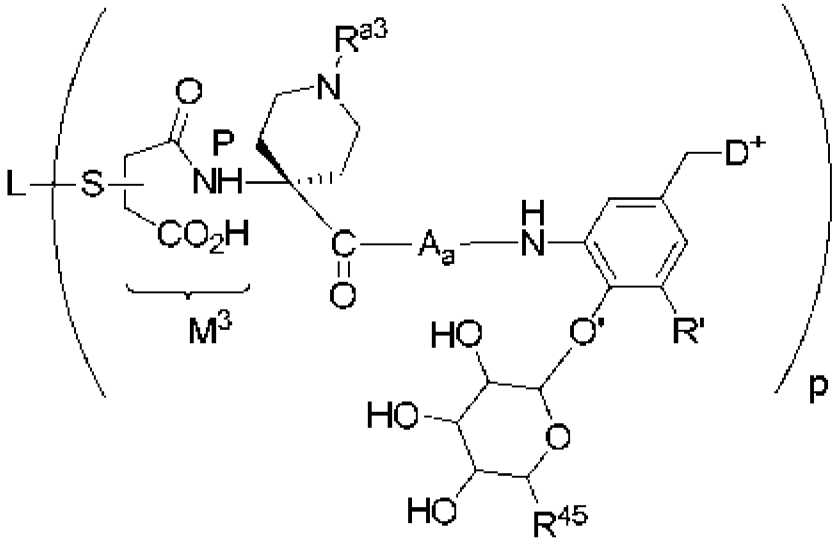


其中R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化；R'係氫或-NO_2；且R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H。

25. 如實施例24之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

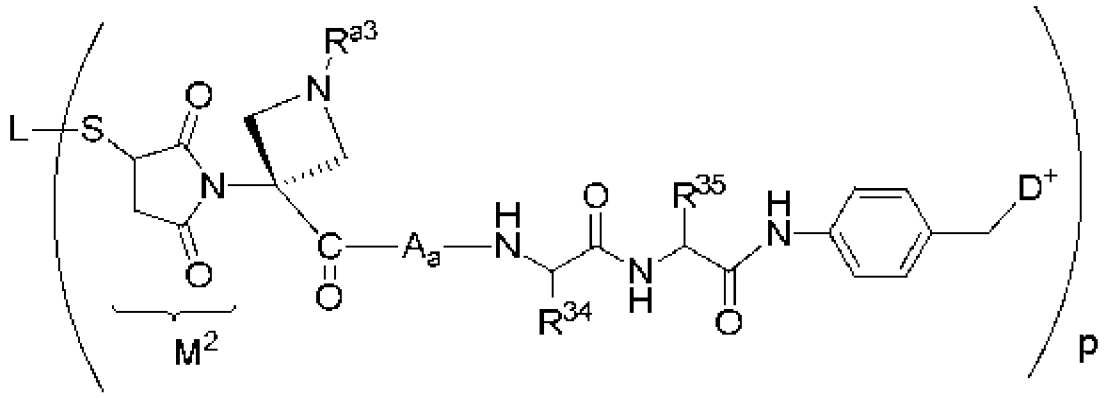


及/或

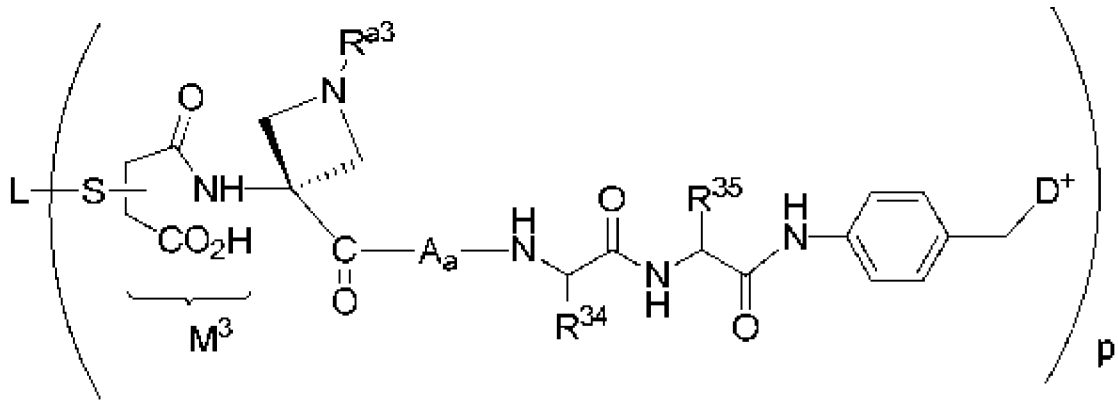


其中R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或R'係氫或-NO_2；且R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H。

26. 如實施例23之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

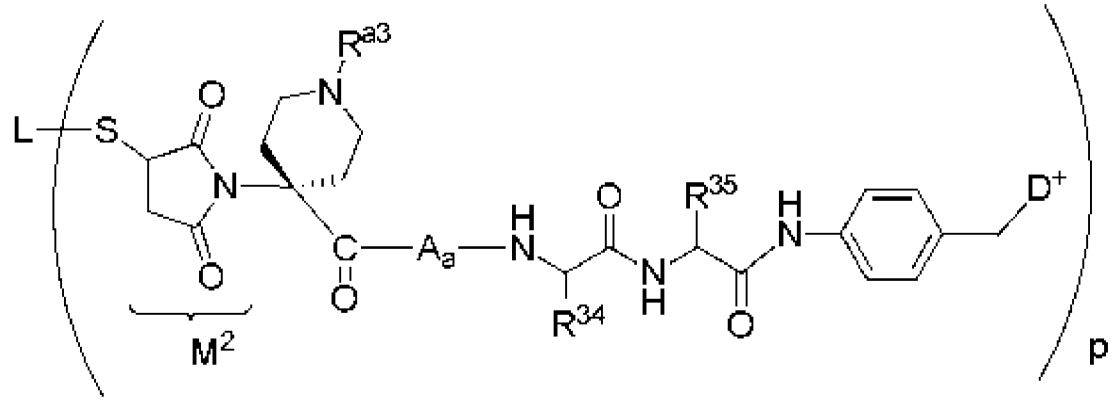


及/或

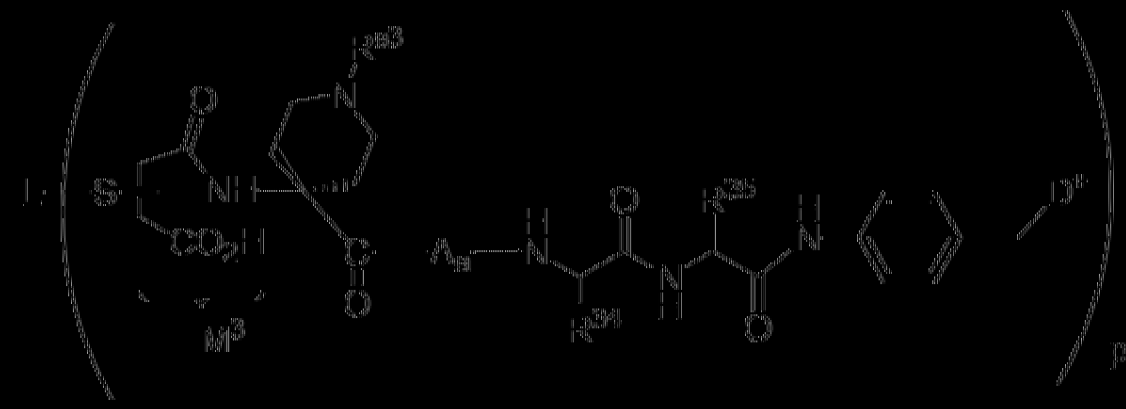


其中R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化。

27. 如實施例23之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



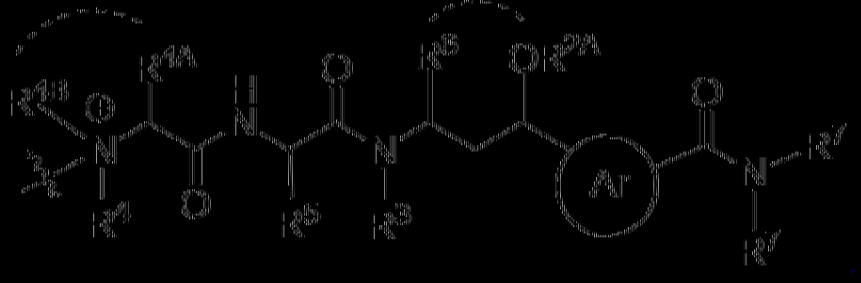
及/或



其中R^{a3}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_n$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化；R^{34}係甲基或異丙基；且R^{35}係甲基、-$(CH_2)_4NH_2$、-$(CH_2)_3NH(C{=}O)NH_2$、-$(CH_2)_3NH(C{=}NH)NH_2$或-$(CH_2)_2CO_2H$。

28. 如實施例23至27中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中所釋放含三級胺生物活性化合物或其衍生物係微管溶素化合物，由此將D'定義為四級銨化微管溶素藥物單元。

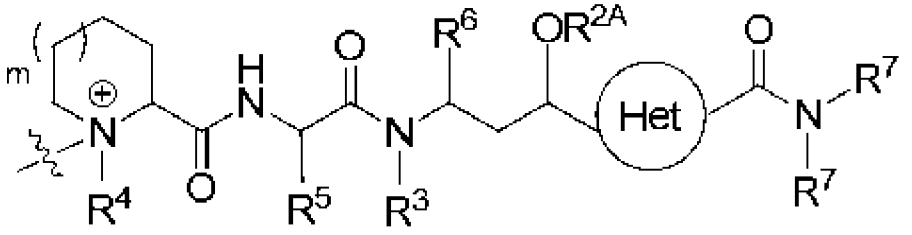
29. 如實施例1至28中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化藥物單元-D'係具有以下結構之四級銨化微管溶素藥物單元：



R^{2A}係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或R^{2A}與其所附接之氧原子一起定義O連接之取代基(除-OH外)，或在R^6鍵結至該氧原子時(如藉由R^6與氧原子之間之彎曲虛線所指示)R^{2A}不存在，由此定義含氧C_5-C_6雜環基；加圓圈之Ar部分代表5員氮-伸雜芳基，其中所指示至該伸雜芳基之所

需取代基彼此呈1,3-關係且在剩餘位置具有可選取代；R^3係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基；R^4、R^5及R^6係獨立選擇之視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或R^6鍵結至-OR^{2A}部分之氧原子，其中R^{2A}不存在且R^4及R^5係如先前所定義；R^{4a}係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基且R^{4B}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或二者與其所附接之氮一起(如由R^{4A}與R^{4B}之間之彎曲虛線所指示)定義視情況經取代之含四級銨化氮C_3-C_8雜環基；一個R^7係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基且另一R^7係視情況經取代之(C_6-C_{20}芳基)-C_1-C_{12}烷基-或(C_5-C_{20}雜芳基)-C_1-C_{12}烷基-；其中波浪線指示D^+至結合物結構之其餘部分之共價鍵結。

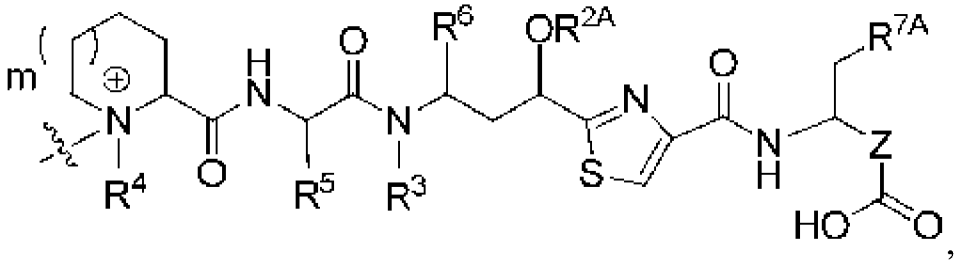
30. 如實施例29之配體-藥物結合物組合物，其中D^+具有以下結構：



，

其中下標m為0或1。

31. 如實施例30之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：

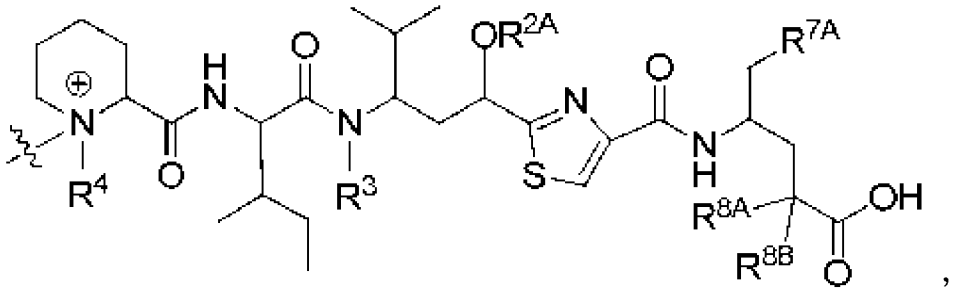


，

其中

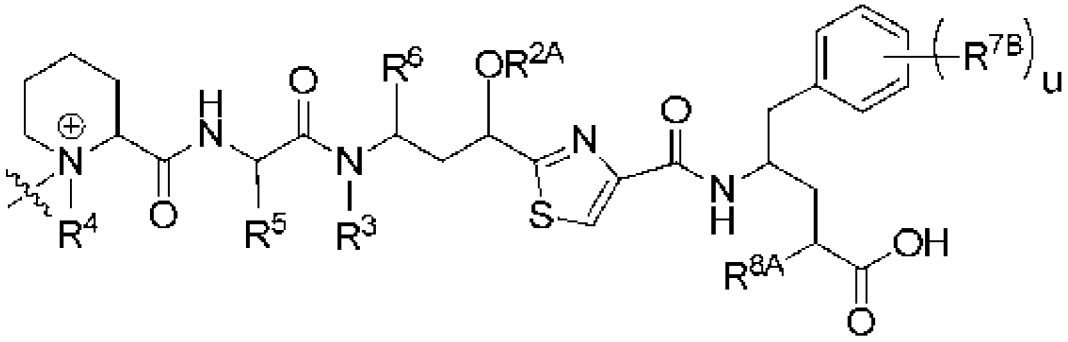
Z係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基或視情況經取代之C_2-C_6伸烯基；且R^{7A}係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基。

32. 如實施例31之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



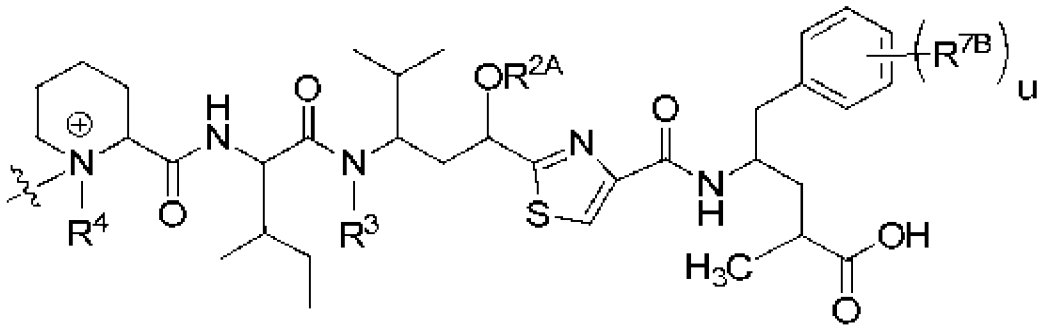
其中R^{7A}係視情況經取代之苯基且R^{8A}及R^{8B}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或R^{8A}及R^{8B}與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺C_3-C_6碳環基。

33. 如實施例32之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



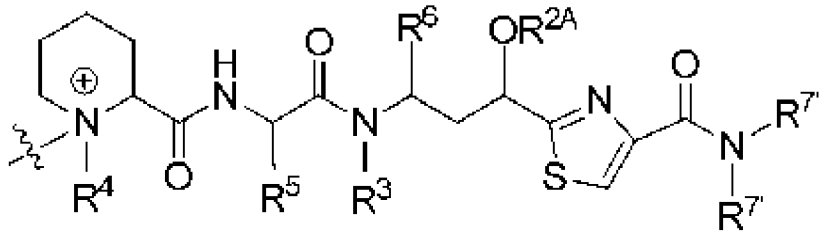
其中R^5及R^6係獨立選擇之天然疏水性胺基酸之烷基側鏈殘基；下標u指示R^{7B}取代基之數量且為0、1、2或3；每一R^{7B}在存在時係獨立選擇之O連接之取代基；且R^{8A}係氫或視情況經取代之C_1-C_4烷基。

34. 如實施例33之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



其中R^4係甲基；下標u為0、1或2；R^3係H、甲基、乙基、丙基、-CH_2-OC(O)R^{3A}、-$CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$或-$CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$，其中R^{3A}係C_1-C_6烷基且R^{3B}係H或獨立地選自R^{3A}之C_1-C_6烷基；R^{2A}與其所附接之氧原子一起係選自由以下組成之群之O連接之取代基：-$OCH_2OCH_2R^{2B}$、-OCH_2R^{2B}、-$OC(O)R^{2B}$、-$OCH_2OC(O)R^{2B}$、-$OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$及-$OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$，其中$R^{2B}$及$R^{2C}$獨立地選自由以下組成之群：H、$C_1$-$C_6$烷基及$C_2$-$C_6$烯基；且每一$R^{7B}$在存在時獨立地係-OH或-$OCH_3$。

35. 如實施例29之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



其中R^{2A}係氫、飽和C_1-C_6烷基或不飽和C_3-C_6烷基，或R^2與其所附接之氧原子一起定義O連接之取代基(除-OH外)；R^3係視情況經取代之C_1-C_6烷基；R^4係甲基；R^5及R^6係天然疏水性胺基酸之烷基側鏈殘基；且-$N(R^{7'})(R^{7'})$部分係-$NH(C_1$-C_6烷基)，其中C_1-C_6烷基未經取代或經一個且僅一個-CO_2H或其酯取代或經一個且僅一個視情況經取代之苯基取代，且另外視情況經取代，或-$N(R^{7'})(R^{7'})$部分係-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$，其中一個且

僅一個C_1-C_6烷基經一個且僅一個-CO_2H或其酯或經一個且僅一個視情況經取代之苯基取代，且每一C_1-C_6烷基另外視情況經取代。

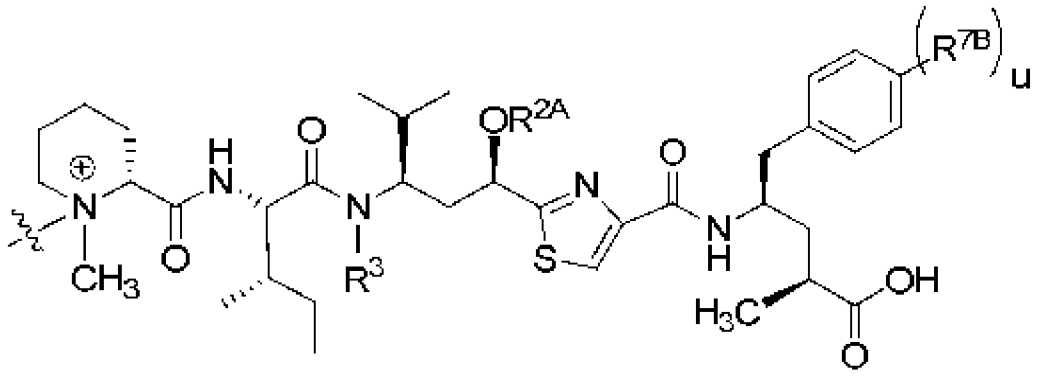
36. 如實施例35之配體-藥物結合物組合物，其中-N($R^{7'}$)($R^{7'}$)部分係選自由以下組成之群：-NH(CH_3)、-NHCH_2CH_2Ph及-NHCH_2-CO_2H、-NHCH_2C$H_2$$CO_2H$及-NHC$H_2CH_2CH_2$$CO_2H$。

37. 如實施例29至36中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中R^{2A}係-C$H_2$$CH_3$。

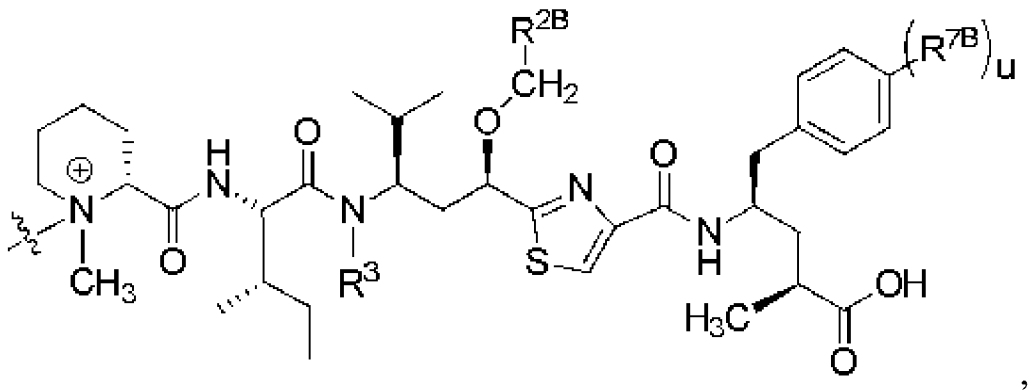
38. 如實施例29至36中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中R^{2A}係-CH_2-CH=CH_2。

39. 如實施例34之配體-藥物結合物組合物，其中-OR^{2A}係-OC$H_2$$CH_3$、-OC$H_2$-CH=C$H_2$、-OC$H_2$C($CH_3$)=C$H_2$或-OC(O)$R^{2B}$，其中-$R^{2B}$係-$CH_3$；$R^3$係-$CH_3$；且$R^{7B}$係-OH或不存在；下標u為0或1，其中$R^{7B}$在下標u為1時係-OH，且$R^{7B}$在下標u為0時不存在。

40. 如實施例34之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



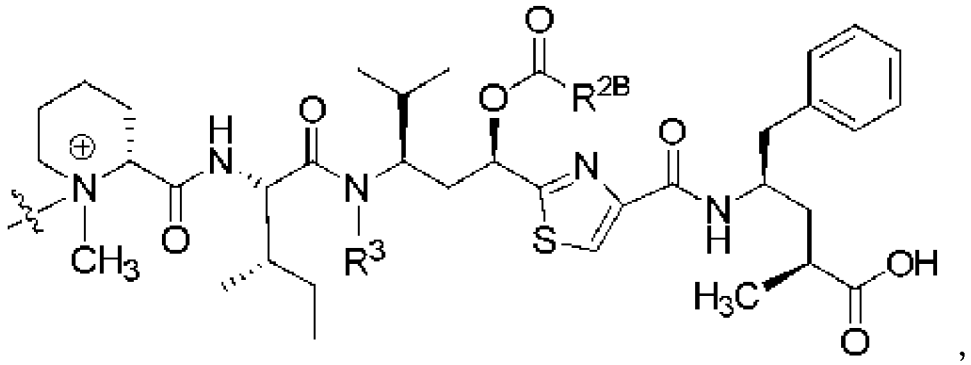
或



，

其中R^{2A}係-C(O)R^{2B}、-C(O)NHR^{2D}或-CH_2C(O)R^{2D}；R^{2B}係H、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基；R^{2D}係-H、C_1-C_4烷基或C_2-C_4烯基；R^3係甲基、乙基或丙基；R^{7B}係-OH或不存在；且下標u為0或1，其中R^{7B}在下標u為1時係-OH，且R^{7B}在下標u為0時不存在。

41. 如實施例40之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：

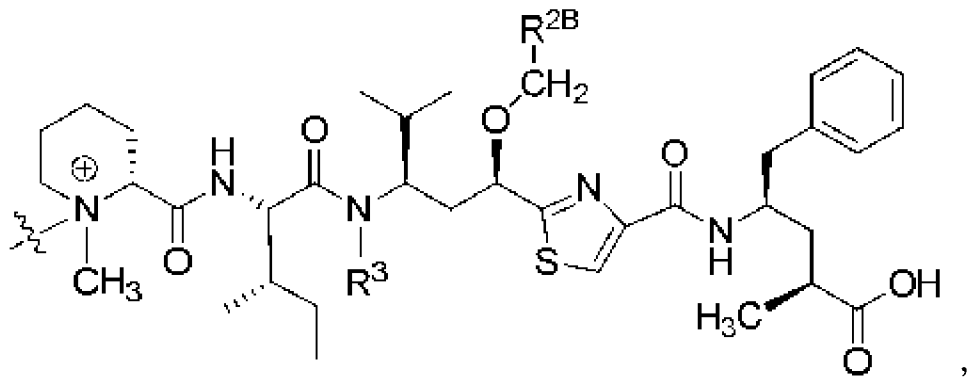


，

其中R^{2B}係甲基、乙基、丙基或具支鏈C_3-C_6烷基或係甲基、乙基、丙基、異丙基、3-甲基-丙-1-基、3,3-二甲基-丙-1-基或乙烯基。

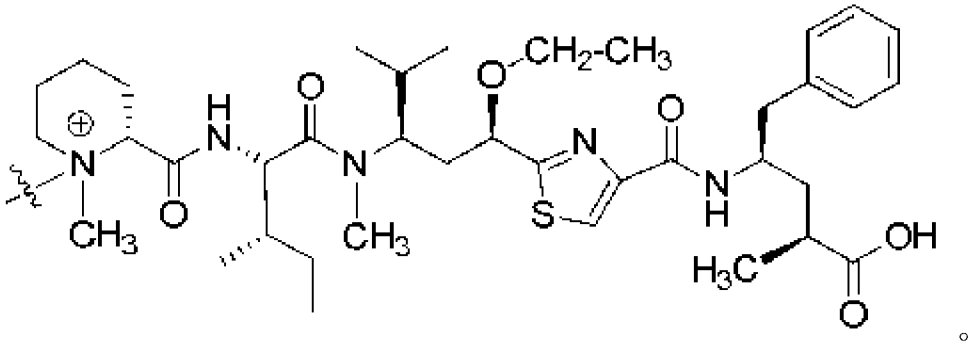
42. 如實施例41之配體-藥物結合物組合物，其中R^{2B}係-CH_3且R^3係-CH_3。

43. 如實施例40之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



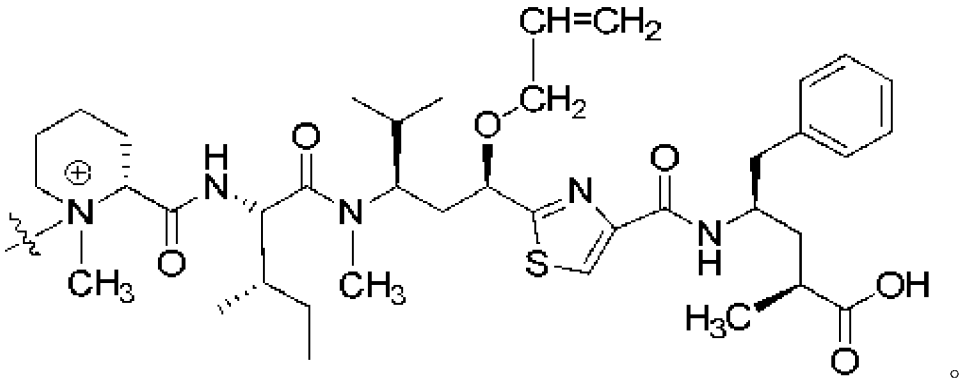
其中R^{2B}係-H、甲基、乙基、乙烯基或-C(=CH_2)CH_3。

44. 如實施例43之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



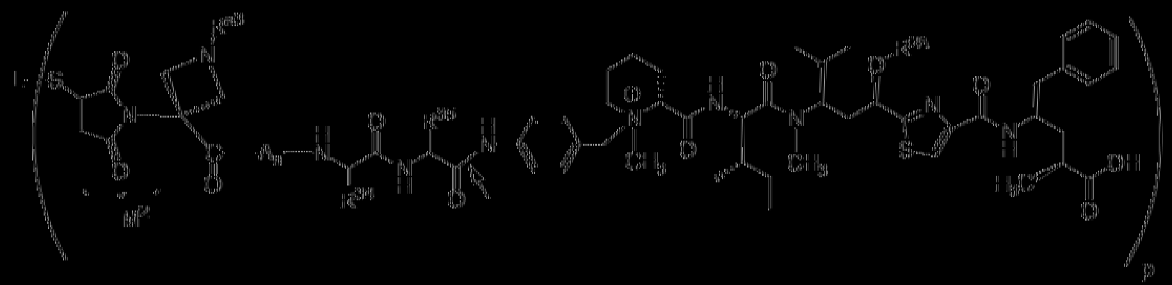
。

45. 如實施例43之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：

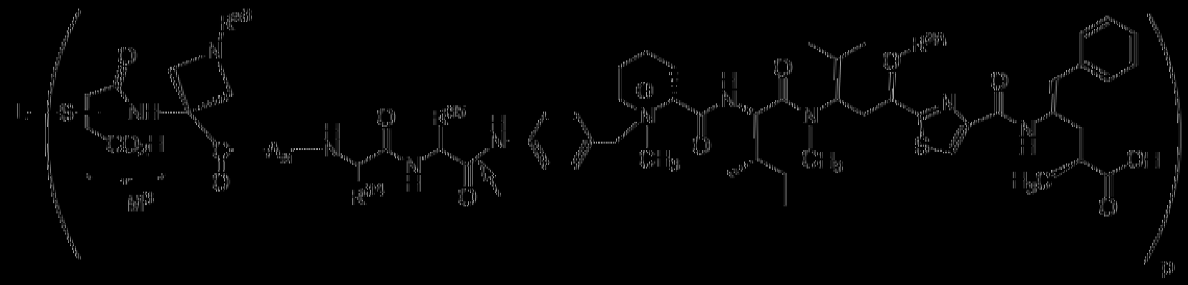


。

46. 如實施例40之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

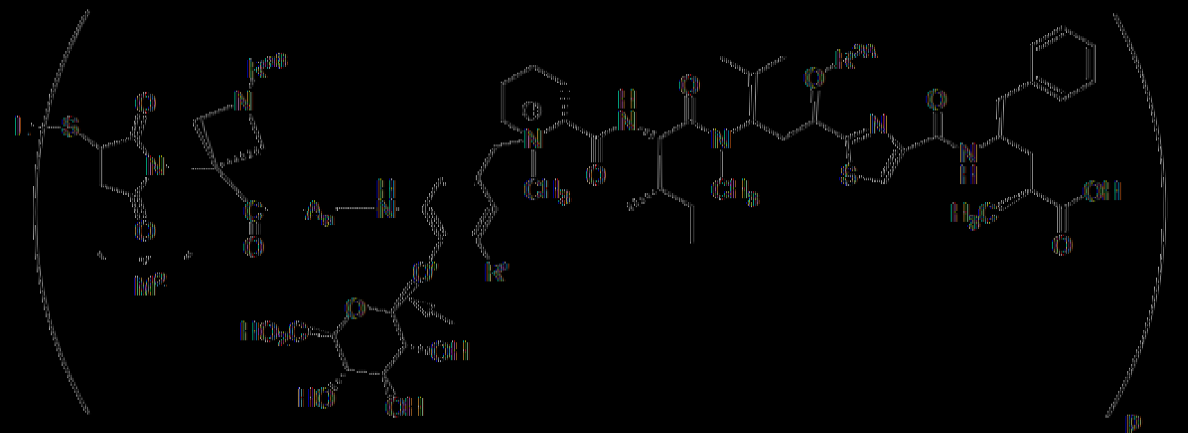


及/或

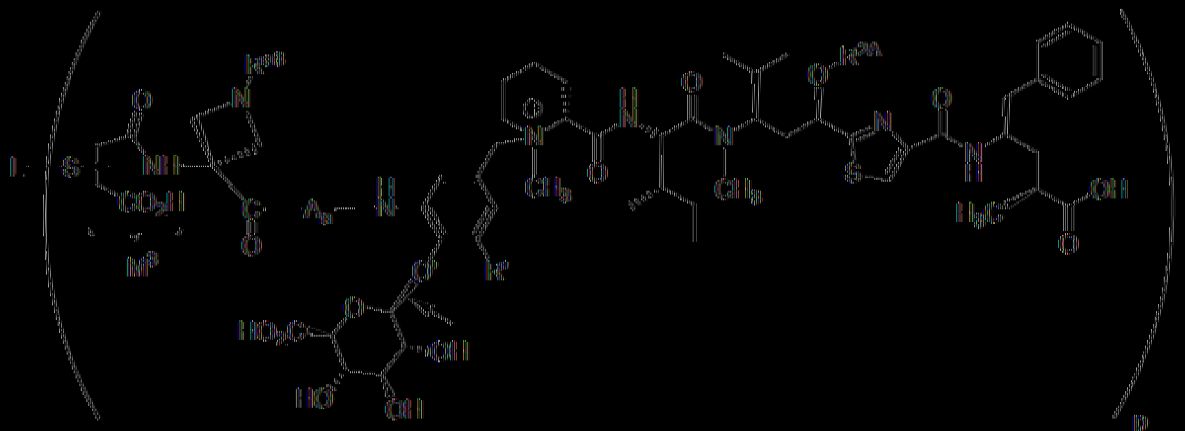


其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；R^{a3}係-H或C_1-C_4烷基；R^{2A}係-C(=O)CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2CH=CH_2或-CH_2C(=CH_2)CH_3；R^{34}係異內基；R^{35}係甲基或-$(CH_2)_3NH(C$=$O)$NH_2$；且其中鍵結至$R^{a3}$之雜性氫原子視情況經質子化。

47. 如實施例40之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

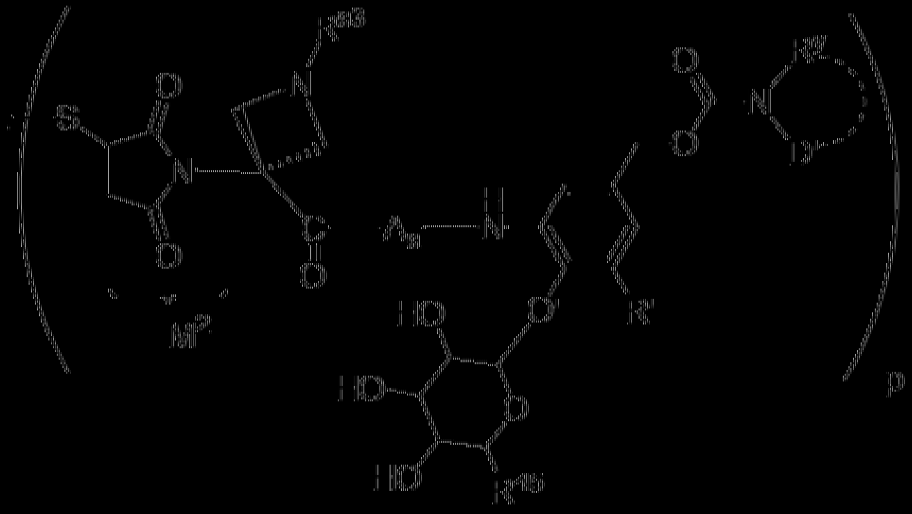


及/或

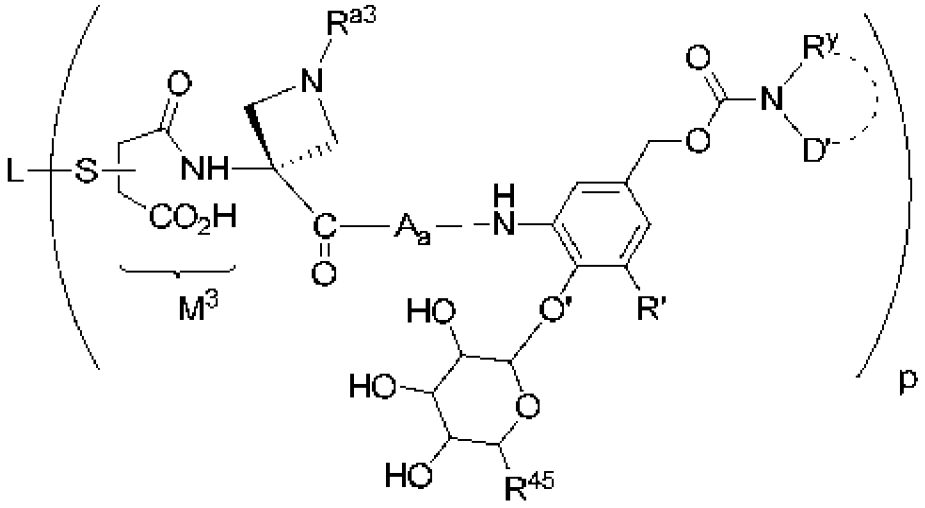


其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；R^{a3}係-H或C_1-C_4烷基；R^{2A}係-C(=O)CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH(CH_3)_2$或-$CH_2C(=CH_2)CH_3$；且其中鍵結至R^{a3}之胺性氮原子視情況經質子化。

48. 如實施例12之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

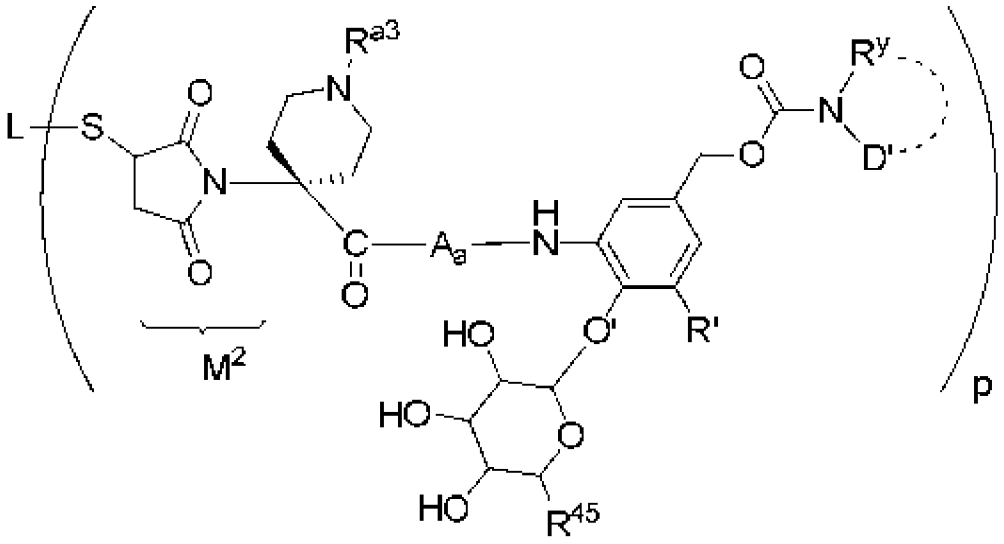


及/或

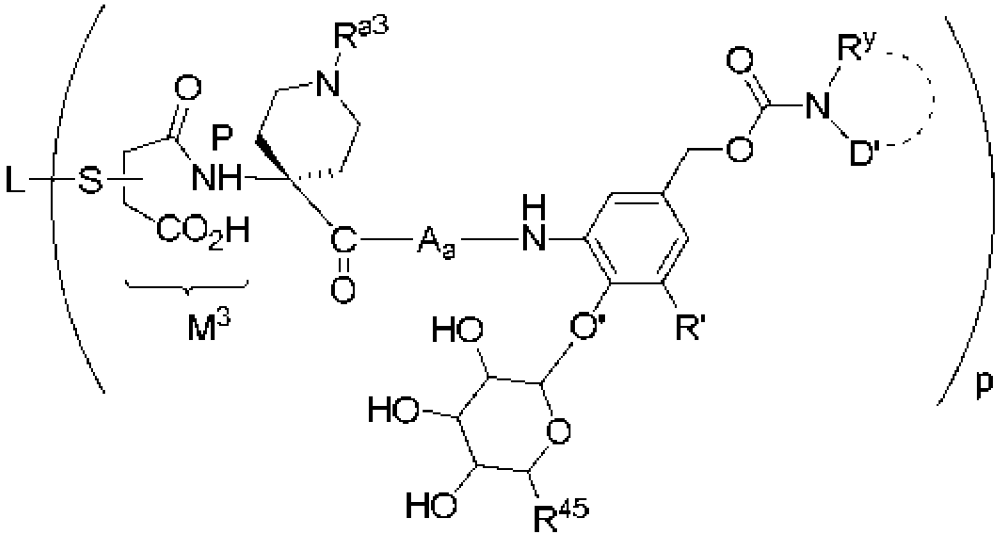


其中R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化；R'係氫或-NO_2；R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H；-N(R^y)D'代表D，其中D'係D之其餘部分，且其中虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；其中-O'-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，其中配體藥物結合物組合物之化合物內之該裂解引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D。

49. 如實施例12之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



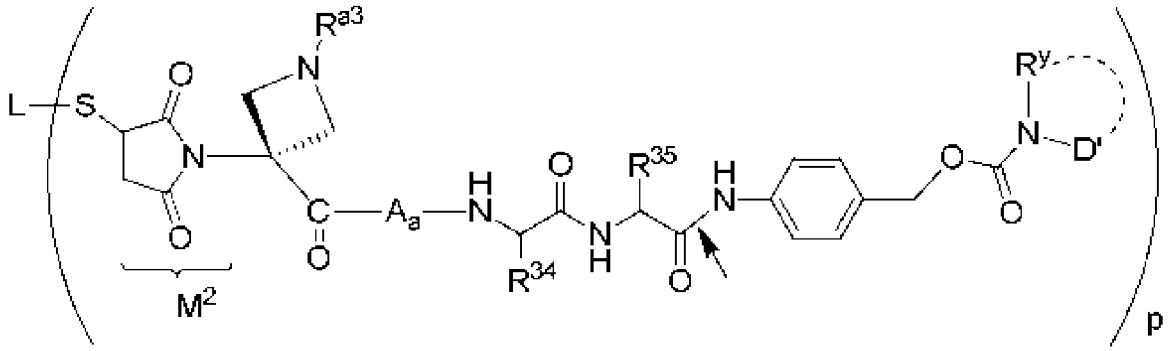
及/或



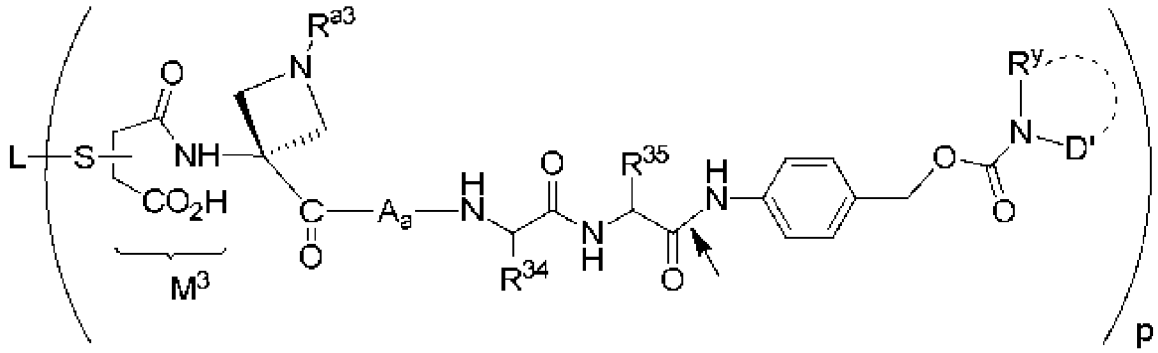
其中R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化；R'係氫或-NO_2；R^{45}係-OH或-CO_2H；-N(R^y)D'代表共價附接至組合物結構之其餘部分之D，其中D'係D之其餘部分，且其中虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；其中-O'-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，其中配體藥物結合物組合物之化合物

內之該裂解引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D。

50. 如實施例13之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



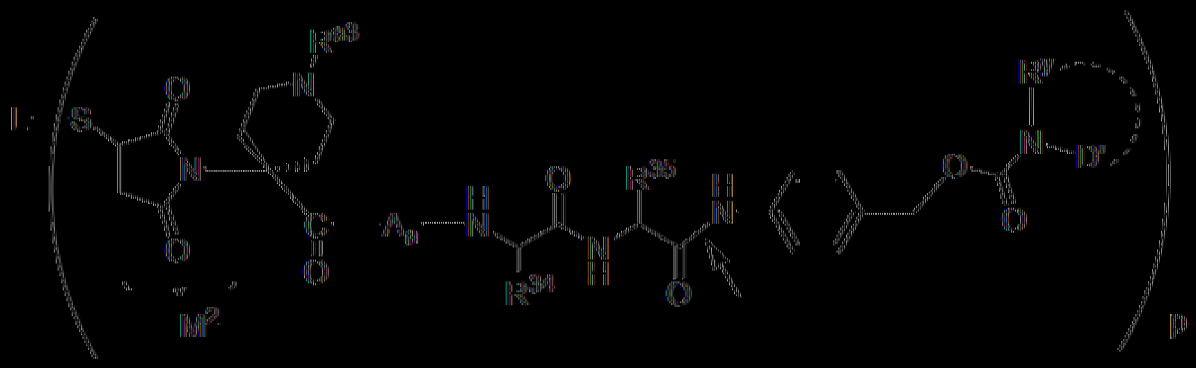
及/或



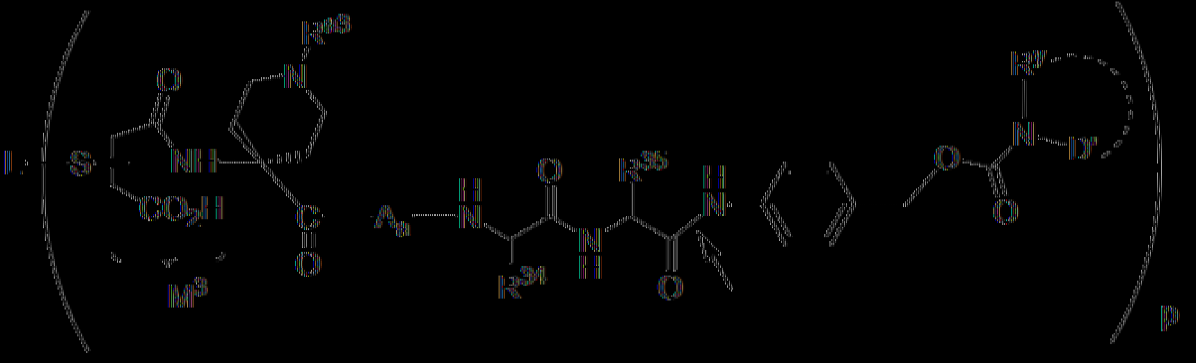
其中R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化；R^{34}係甲基或異丙基；R^{35}係甲基、-$(CH_2)_4$-NH_2、-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$、-$(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或-$(CH_2)_2CO_2H$；-$N(R^y)$D'代表共價附接至組合物結構之其餘部分之-D，其中D'係D之其餘部分，且其中虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；且其中配體藥物結合物組合物之化合物內之指示鍵之蛋白酶裂解引

發以合一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D。

51. 如實施例13之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或

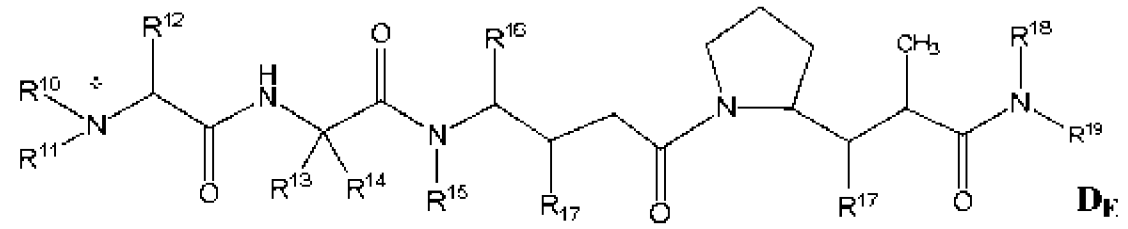


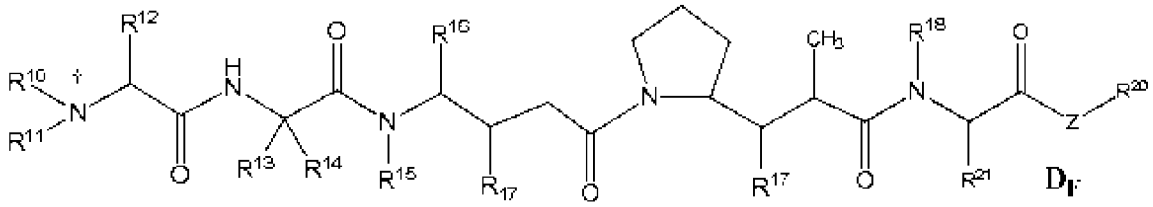
其中R^{a3}係H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或$-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{n'}-R^{PEG2}$，其中$R^{PEG1}$係$C_1$-$C_4$伸烷基，$R^{PEG2}$係H或$C_1$-$C_4$烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至$R^{a3}$之雜性氫原子視情況經質子化；$R^{34}$係甲基或異丙基；$R^{35}$係甲基、$-(CH_2)_4NH_2$、$-(CH_2)_3NHC(=O)NH_2$、$-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$或$-(CH_2)_2CO_2H$；$-N(R^y)D'$代表共價附接至組合物結構之其餘部分之-D，其中D'係D之其餘部分，且其中虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；且其中配體藥物結合物組合物之化合物內之指示鍵之蛋白酶裂解引

發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D。

52. 如實施例24至27中任一項或如實施例48-51中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中自D^+釋放之含三級胺生物活性化合物或其衍生物及其中自D釋放之含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物係奧裡斯他汀藥物化合物，由此將D定義為奧裡斯他汀藥物單元或將D^+定義為四級銨化奧裡斯他汀藥物單元。

53. 如實施例52之配體-藥物結合物組合物，其中自-D或-D^+釋放之該奧裡斯他汀藥物化合物具有以下結構：



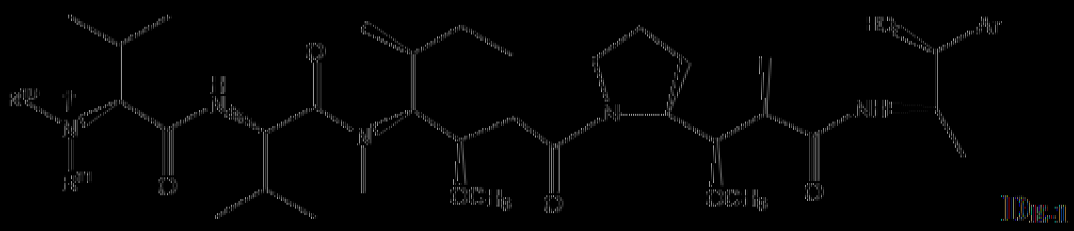


其中劍號指示氮原子之共價附接位點，該氮原子在將奧裡斯他汀藥物化合物作為-D納入組合物之配體藥物結合物化合物中(其中下標y為2)時提供胺基甲酸酯官能基(其中該官能基之-OC(=O)-係Y')，或在將奧裡斯他汀藥物化合物作為-D^+納入組合物之配體藥物結合物化合物中(其中下標y為1)時產生四級胺氮；

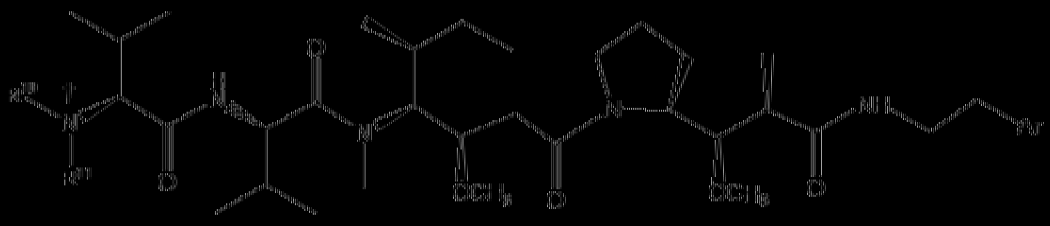
R^{10}及R^{11}獨立地選自由氫及C_1-C_8烷基組成之群，條件係在將奧裡斯他汀藥物化合物作為-D納入時R^{10}、R^{11}中之一者係氫，且在將奧裡斯他汀藥物化合物作為-D^+納入時R^{10}、R^{11}皆不為氫:R^{12}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8

碳環基、C_6-C_{24}芳基、-X^1-C_6-C_{24}芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基或-X^1-(C_3-C_8雜環基)；R^{13}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-X^1- C_6-C_{24}芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基及-X^1-(C_3-C_8雜環基)；R^{14}係氫或甲基，或R^{13}及R^{14}與其所附接之碳一起構成螺C_3-C_8碳環基；R^{15}係氫或C_1-C_8烷基；R^{16}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-C_6-C_{24}-X^1-芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基及-X^1-(C_3-C_8雜環基)；R^{17}獨立地係氫、-OH、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基及O-(C_1-C_8烷基)；R^{18}係氫或視情況經取代之C_1-C_8烷基；R^{19}係-$C(R^{19A})_2$-$C(R^{19A})_2$-C_6-C_{24}芳基、-$C(R^{19A})_2$-$C(R^{19A})_2$-(C_3-C_8雜環基)或-$C(R^{19A})_2$-$C(R^{19A})_2$-(C_3-C_8碳環基)，其中C_6-C_{24}芳基及C_3-C_8雜環基視情況經取代；R^{19A}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、-OH或視情況經取代之-O-C_1-C_8烷基；R^{20}係氫或視情況經取代之C_1-C_{20}烷基、C_6-C_{24}芳基或C_3-C_8雜環基或-$(R^{47}O)_m$-R^{48}或-$(R^{47}O)_m$-$CH(R^{49})_2$；R^{21}係視情況經取代之-C_1-C_8伸烷基-(C_6-C_{24}芳基)或-C_1-C_8伸烷基-(C_5-C_{24}雜芳基)或C_1-C_8羥基烷基或視情況經取代之C_3-C_8雜環基；Z係O、S、NH或NR^{46}；R^{46}係視情況經取代之C_1-C_8烷基；下標m係介於1-1000之間之整數；R^{47}係C_2-C_8烷基；R^{48}係氫或C_1-C_8烷基；R^{49}獨立地係-COOH、-$(CH_2)_n$-$N(R^{50})_2$、-$(CH_2)_n$-SO_3H或-$(CH_2)_n$-SO_3-C_1-C_8烷基；R^{50}獨立地係C_1-C_8烷基或-$(CH_2)_n$-COOH；下標n係介於0至6之間之整數；且X^1係C_1-C_{10}伸烷基。

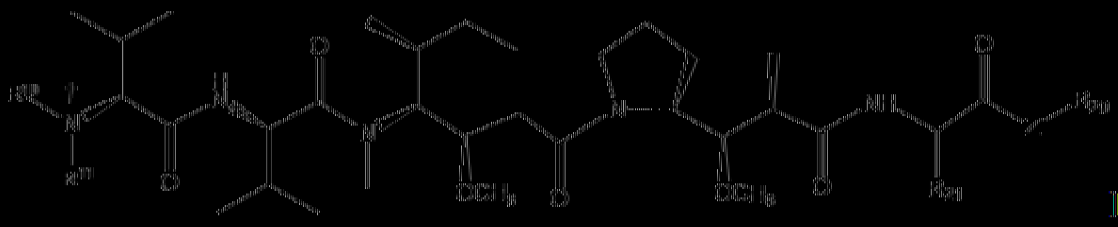
54. 如實施例53之配體-藥物結合物組合物，其中該奧裡斯他汀藥物化合物具有式D_{E-1}、式D_{E-2}或式D_{F-1}之結構：



10B-1



10B-2



10B-3

其中式D_{E-1}或式D_{E-2}中之Ar係C_6-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基，且在式D_{E-1}中，Z係O或NH；R^{20}係氫或C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基；且R^{21}係視情況經取代之C_1-C_6烷基、C_1-C_6伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或C_1-C_6伸烷基-(C_5-C_{10}雜芳基)。

55. 如實施例54之配體-藥物結合物組合物，其中R^{10}及R^{11}中之一者係氫或甲基且另一者係甲基。

56. 如實施例54之配體-藥物結合物組合物，其中在式D_{E-1}或D_{E-2}中，Ar係苯基或2-吡啶基。

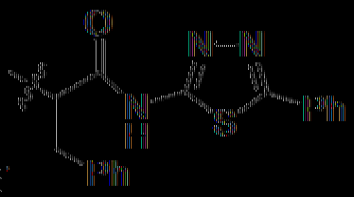
57. 如實施例54之配體-藥物結合物組合物，其中在式D_{E-1}中，R^{21}係X^1-S-R^{21a}或X^1-Ar，其中X^1係C_1-C_6伸烷基，R^{21a}係C_1-C_4烷基且Ar係苯基或C_5-C_6雜芳基。

58. 如實施例54之配體-藥物結合物組合物，其中在式D_{E-1}中，Z係

O-]-[R^{20}係C$_1$-C$_4$烷基。

59. 如實施例54之配體-藥物結合物組合物，其中在式D$_{E-1}$中，Z係-NH-]-[R^{20}係苯基或C$_5$-C$_6$雜芳基。

60. 如實施例53之配體-藥物結合物組合物，其中奧裡斯他汀藥物化合物具有式D$_{PHE-3}$結構：

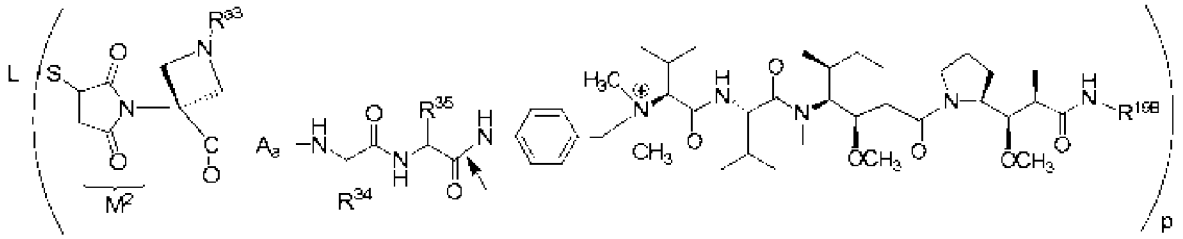
其中R^{10}及R^{11}中之一者係氫或甲基且另一者係甲基；R^{13}係異丙基或CH$_2$-CH(CH$_3$)$_2$；-]-[R^{19B}係-CH(CH$_3$)-CH(OH)-Ph、-CH(CO$_2$H)-CH(OH)-CH$_3$、-CH(CO$_2$H)-CH$_2$Ph、-CH(CH$_2$Ph)-2-噻唑基、-CH(CH$_2$Ph)-2-吡啶基、-CH(CH$_2$-p-Cl-Ph)、-CH(CO$_2$Me)-CH$_2$Ph、-CH(CO$_2$Me)-CH$_2$CH$_2$SCH$_3$、-CH(CH$_2$CH$_2$SCH$_3$)C(=O)NH-對苯二酚-3-基、-CH(CH$_2$Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph，或R^{19B}具有結構  ，其中波浪線指示共價附接至奧裡斯他汀化合物之其餘部分。

61. 如實施例53之配體-藥物結合物組合物，其中以奧裡斯他汀四級銨化藥物單元(D')形式納入之所釋放奧裡斯他汀藥物化合物係奧裡斯他汀E、奧裡斯他汀PE、奧裡斯他汀PHE、奧裡斯他汀PYE、奧裡斯他汀EFP、奧裡斯他汀EB及奧裡斯他汀EVB。

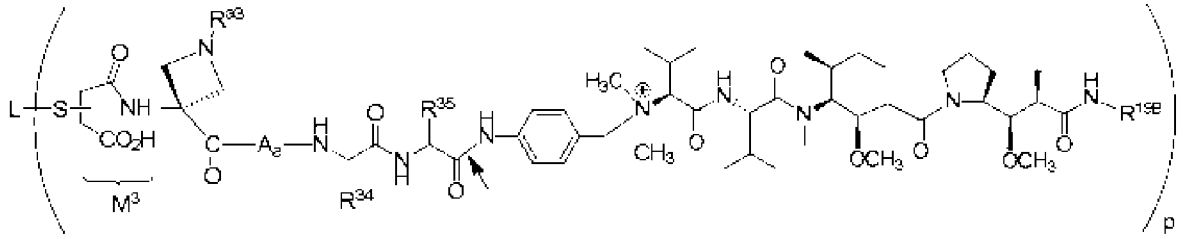
62. 如實施例53之配體-藥物結合物組合物，其中納入該組合物之配體藥物結合物化合物之-D中之所釋放奧裡斯他汀藥物化合物係甲基奧裡

斯他汀E (MMAE)或單甲基奧裡斯他汀F (MMAF)，其中D經由胺基甲酸酯官能基進行共價附接，從而該官能基之-OC(=O)-係Y’，其中下標y為2。

63. 如實施例53之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

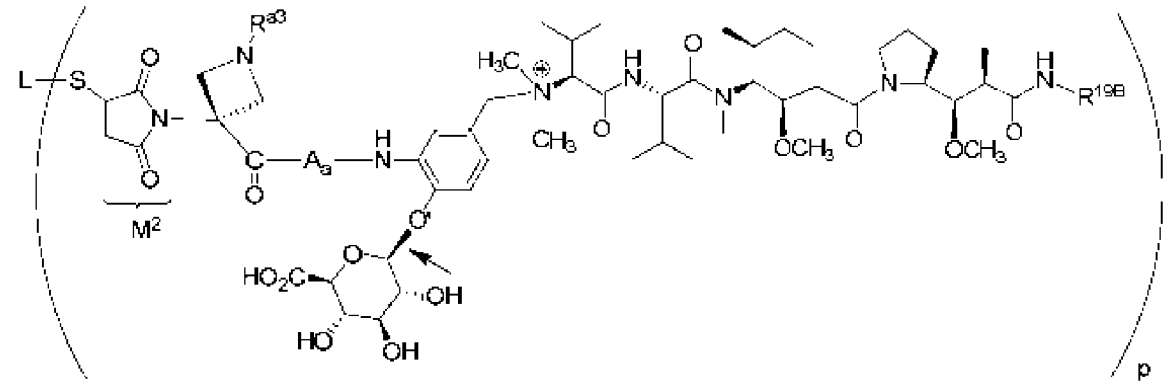


及/或

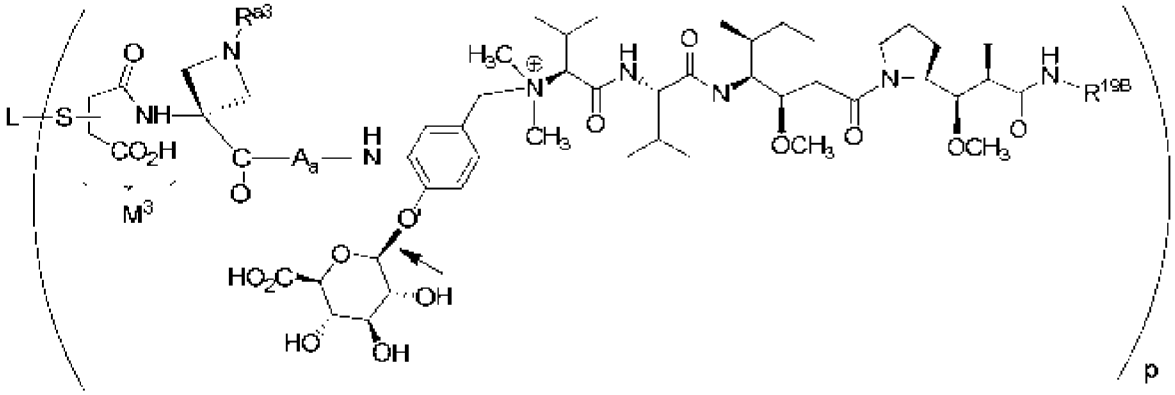


其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)、-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n’介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化；R^{19B}係-$CH(CH_3)$-CH(OH)-Ph、-$CH(CO_2H)$-CH(OH)-CH_3或-$CH(CO_2H)$-CH_2Ph；R^{34}係異丙基且R^{35}係甲基或-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$。

64. 如實施例53之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

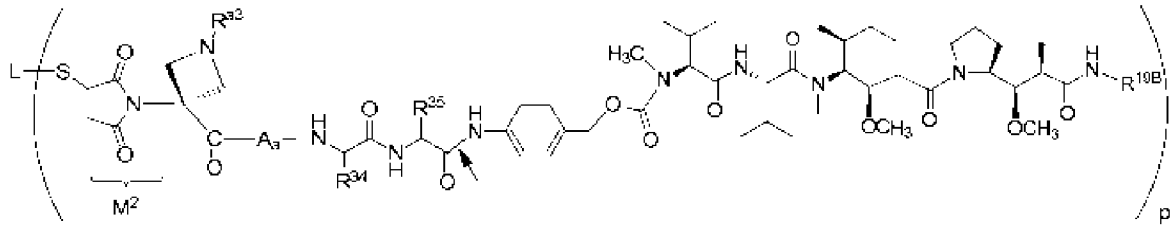


及/或

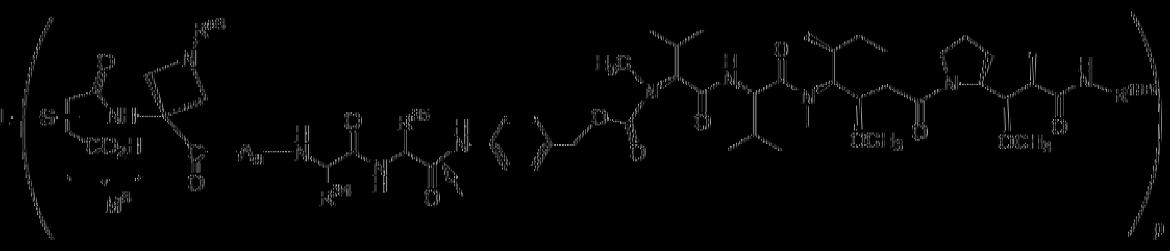


其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；且R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)、-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化。

65. 如實施例53之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



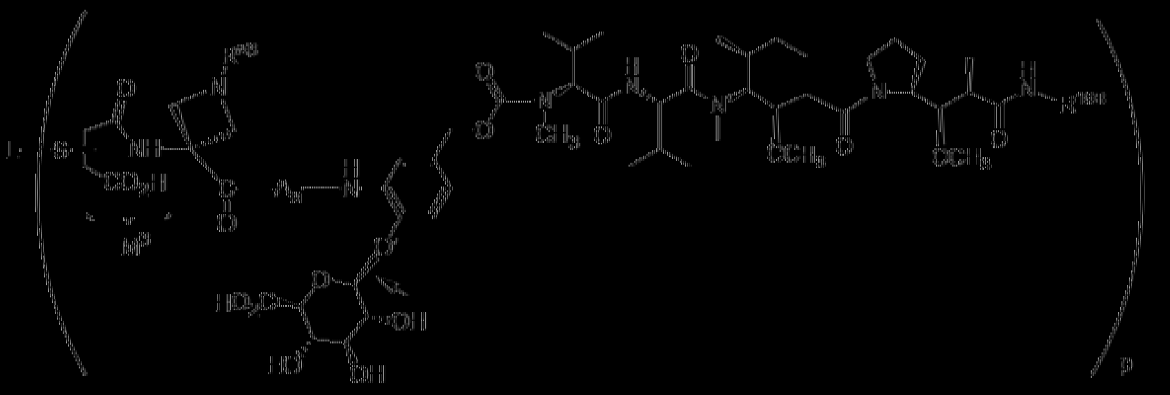
及/或



其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；R^{a3}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)、-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_n$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之雜性氮原子視情況經質子化；R^{19B}係-CH(CH_3)-CH(OH)-Ph、-CH(CO_2H)-CH(OH)-CH_3或-CH(CO_2H)-CH_2Ph；R^{34}係異丙基；且R^{35}係甲基或-$(CH_2)_3$NH(C=O)NH_2。

66. 如實施例53之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

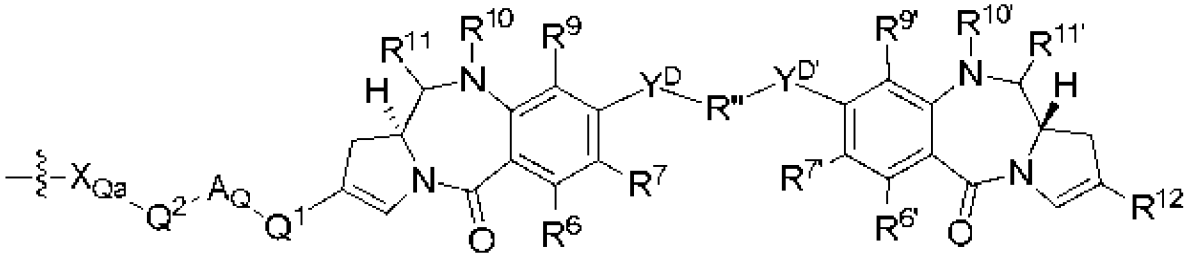
及/或



其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)、-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化；且R^{19B}係-$CH(CH_3)$-CH(OH)-Ph、-$CH(CO_2H)$-CH(OH)-CH_3或-$CH(CO_2H)$-CH_2Ph。

67. 如實施例1之配體-藥物結合物組合物，其中下標w為1；下標y為1或2，其中附接至W之Y係自消性間隔體單元；且D係PBD二聚體之D，由此定義PBD藥物單元。

68. 如實施例67之配體-藥物結合物組合物，其中該PBD藥物單元具有以下結構：



其中波浪線指示PBD藥物單元至組合物結構之其餘部分之共價附接點；A_Q係視情況經取代之伸苯基或C_5-C_7伸雜芳基；X_{Qa}係選自由以下組成之群：-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-NH(C=O)-及-N(R^N)-，其中R^N係選自由以下組成之群：H、C_1-C_4烷基及$(C_2H_4O)_{n'}$-CH_3，其中下標n'介於1至36之間，且以下中之任一者：

(i) Q^1係單鍵，且Q^2係選自由單鍵及-Z-$(CH_2)_n$-組成之群，其中Z係選自由以下組成之群：單鍵、O、S及NH，且下標n介於1至3之間；或(ii) Q^1係-CH=CH-，且Q^2係單鍵；且

R^{12}係C_6-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基；R^6及R^9獨立地選自由以下組成之

群：H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR'、硝基及鹵基；R^7係選自由以下組成之群：H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR'、硝基及鹵基；R及R'獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_3-C_{20}雜環基、C_6-C_{24}芳基及C_5-C_{24}雜芳基；且

以下中之任一者：(a) R^{10}係H，且R^{11}係OH或OR^A，其中R^A係C_1-C_4烷基，(b) R^{10}及R^{11}在氮與其所附接之碳原子之間形成氮-碳雙鍵，或(c) R^{10}係H且R^{11}係SO_zM，其中下標z為2或3且M係單價陽離子；且

R''係C_3-C_{12}伸烷基，其碳鏈視情況間雜有一個、兩個或三個選自由以下組成之群之雜原子：O、S及NH，及/或間雜有芳香族環；Y^D係選自由以下組成之群：O、S及NH；$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{9'}$及$Y^{D'}$獨立地選自分別與R^6、R^7、R^9及Y^D相同之基團，且$R^{10'}$及$R^{11'}$獨立地選自分別與R^{10}及R^{11}相同之基團，條件係若R^{11}及$R^{11'}$各自係SO_zM，則每一M係獨立選擇之單價陽離子或一起代表二價陽離子；且其中可選取代係藉由一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群之取代基進行：鹵基、硝基、氰基、-OR、C_1-C_7烷基、C_3-C_7雜環基、二甲基-胺基丙基氧基、六氫吡嗪基及雙-氧基-C_1-C_3伸烷基，其中R係如先前所定義。

69. 如實施例68之配體-藥物結合物組合物，其中R^7係選自由以下組成之群：H、OH及OR。

70. 如實施例69之配體-藥物結合物組合物，其中R^7係C_1-C_4烷基氧基。

71. 如實施例68、69或70之配體-藥物結合物組合物，其中Y^D係O。

72. 如實施例68至71中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中R''係C_3-C_7伸烷基。

73. 如實施例68至72中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中R^9係H。

74. 如實施例68至73中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中R^6係選自由H及鹵基組成之群。

75. 如實施例68至74中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中A_Q係苯基。

76. 如實施例68至75中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中X_{QA}係選自由以下組成之群：-O-、-S-及-NH-。

77. 如實施例68至76中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中Q^1係單鍵。

78. 如實施例68至76中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中Q^1係-CH=CH-。

79. 如實施例68至78中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中Q^2係單鍵。

80. 如實施例68至78中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中Q^2係-Z-$(CH_2)_n$-，Z係O或S且下標n為1或2。

81. 如實施例68至80中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中R^{12}係視情況經取代之苯基或C_5-C_6雜芳基。

82. 如實施例81之配體-藥物結合物組合物，其中R^{12}係視情況經取代之苯基。

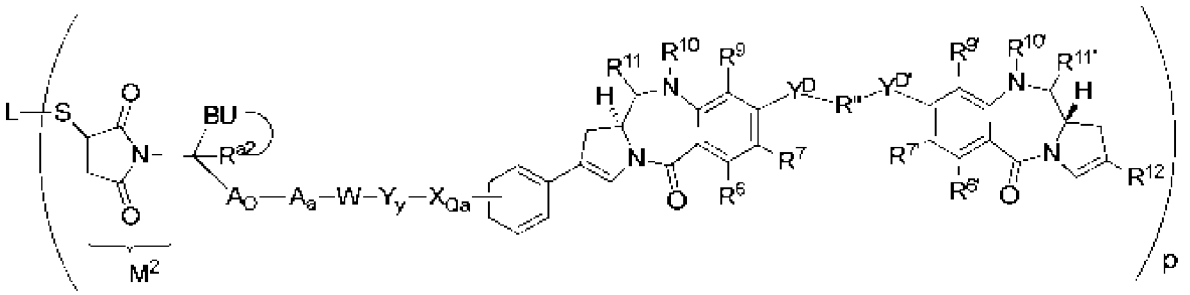
83. 如實施例82之配體-藥物結合物組合物，其中R^{12}係對甲氧基苯基。

84. 如實施例68至83中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中R^{10}及

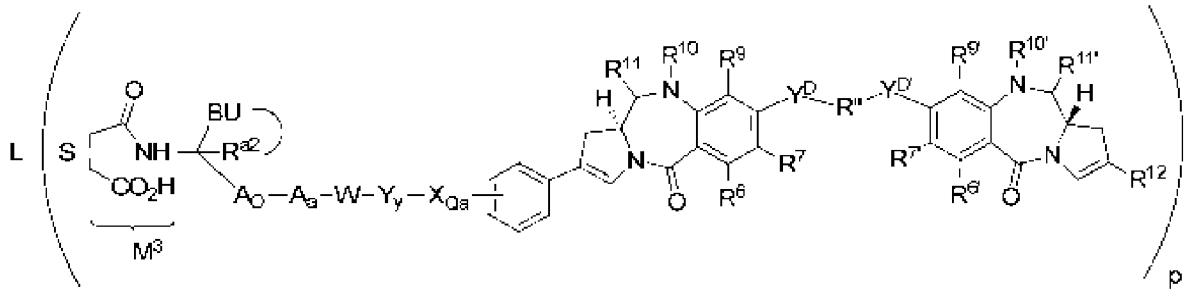
R^{11}形成氮-碳雙鍵。

85. 如實施例68至84中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{9'}$、$R^{10'}$、$R^{11'}$及$Y^{D'}$分別與R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}及Y^D相同。

86. 如實施例68之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

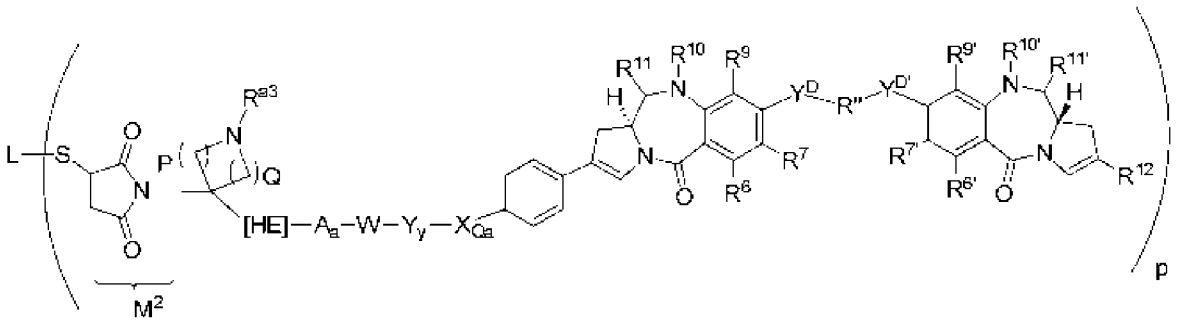


及/或

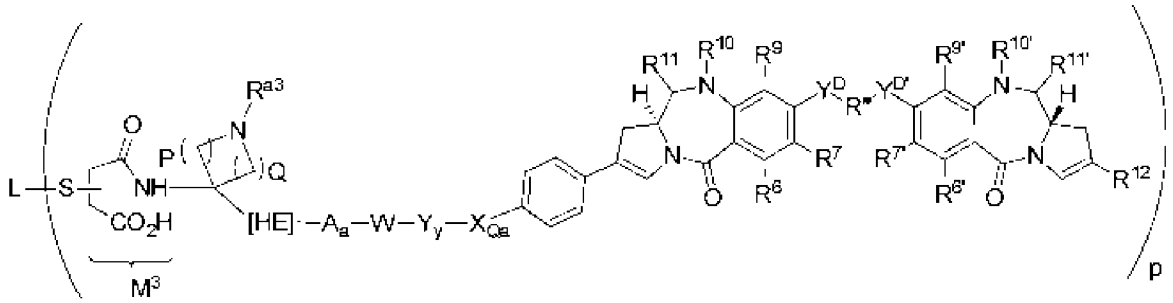


W係肽可裂解單元；且下標y為1或2，其中鍵結至W之Y係自消性間隔體單元，其中配體藥物結合物組合物之化合物中W與該自消性間隔體單元之間之鍵可由蛋白酶裂解以引發作為PBD二聚體自該配體藥物結合物化合物釋放PBD藥物單元，或下標y為0，其中W鍵結至X_{QA}，其中配體藥物結合物組合物之化合物中W及X_{QA}之間之鍵可由蛋白酶裂解以引發作為PBD二聚體自該配體藥物結合物化合物釋放PBD藥物單元。

87. 如實施例86之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



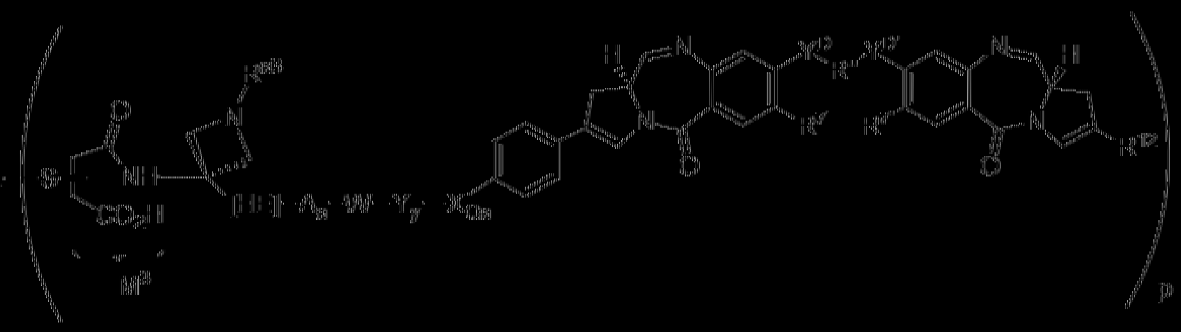
其中下標P為1或2；下標Q介於1至6之間；且X_{Qa}係-NH；R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化。

88. 如實施例87之配體-藥物結合物組合物，其中下標P為1且下標Q為1、2或3或下標P為2且Q為1或2。

89. 如實施例88之配體-藥物結合物組合物，其中下標P為1，下標Q為1。

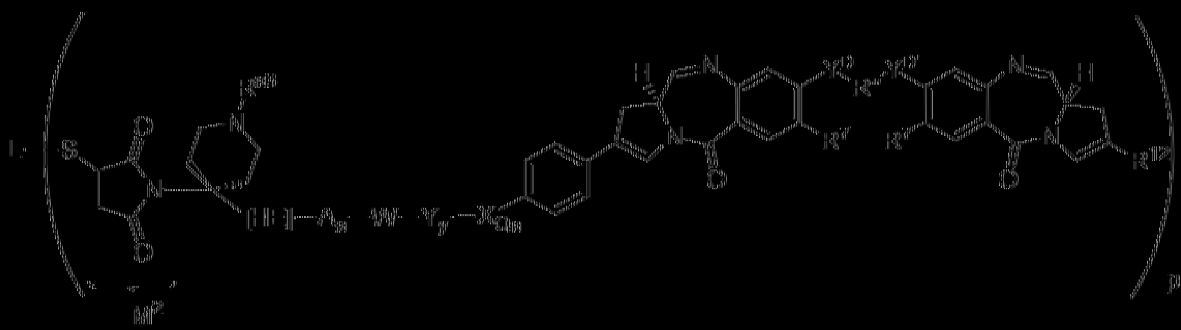
90. 如實施例89之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：

及/或



其中X_{Qa}係-NH-；R^{a3}係-H、C_1-C_4烷基或R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係CH_2或CH_2CH_2；R^{PEG2}係-H、CH_3或CH_2CH_3；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之雜性氮原子視情況經質子化。

91. 如實施例89之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



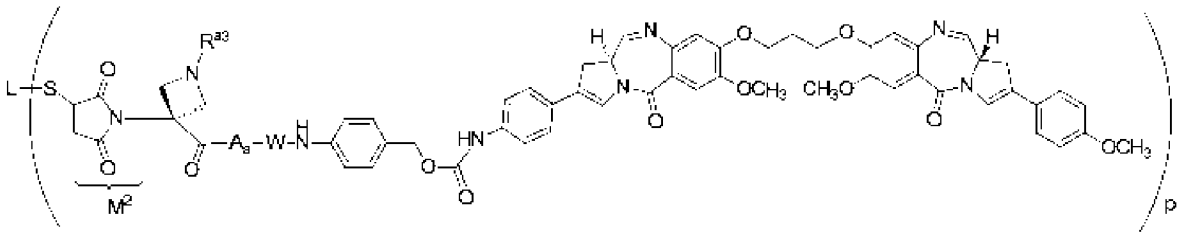
及/或

其中X_{Qa}係-NH-；R^{a3}係-H、C_1-C_4烷基或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係-CH_2-或-CH_2CH_2-；R^{PEG2}係-H、-CH_3或-CH_2CH_3；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化。

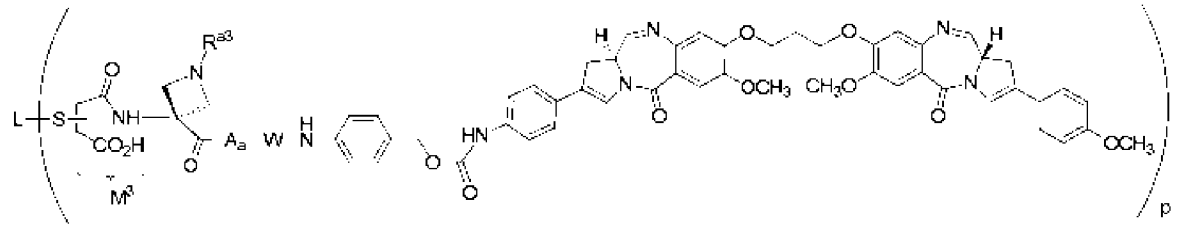
92. 如實施例86至91中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中Y^D及$Y^{D'}$係O；R^7係-OR且$R^{7'}$係-OR'，其中R及R'係相同C_1-C_6烷基；且R^{12}係視情況經取代之苯基。

93. 如實施例86至92中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中R''係C_3-C_5伸烷基；R^7及$R^{7'}$係-OCH_3；下標a為0，從而A不存在，或下標a為1，從而A存在，其中在HE係-C(=O)時A係胺基酸殘基-NH-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG3}-C(=O)-或其他含胺酸部分，或在HE不存在時A係C_1-C_6伸烷基-C(=O)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG3}-C(=O)；R^{PEG1}及R^{PEG3}獨立地選自由-CH_2-及-CH_2CH_2-組成之群；R^{PEG2}獨立地選自由以下組成之群：-H、-CH_3及-CH_2CH_3；且下標n'獨立地介於1至36之間。

94. 如實施例90之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



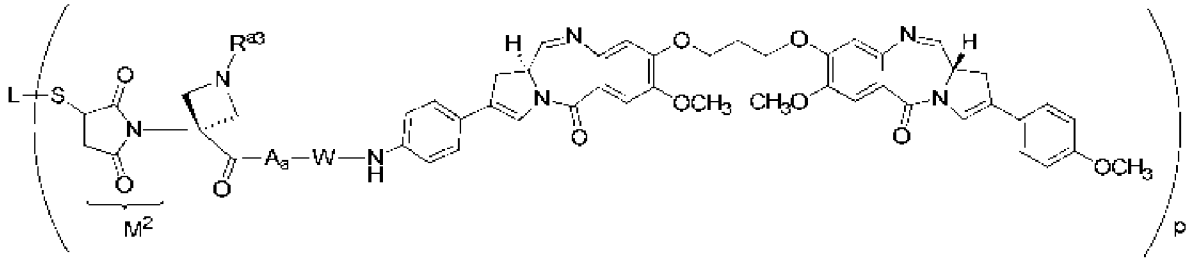
及/或



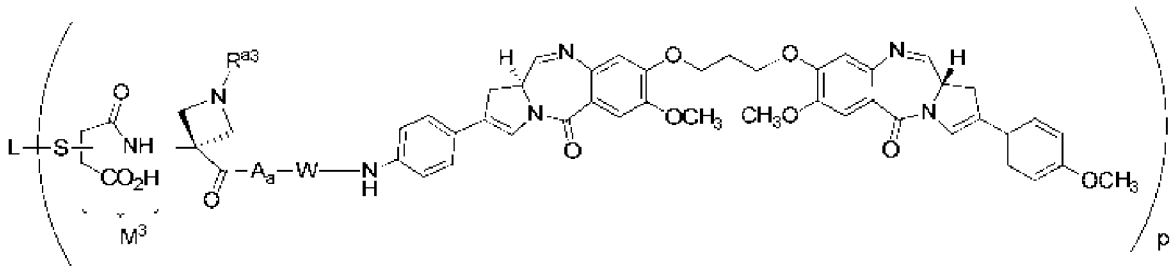
其中A在存在時係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；且R^{a3}係-H，其中鍵結

至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化。

95. 如實施例90之配體-藥物結合物組合物，其中 該組合物係由以下結構代表：



及/或



其中A在存在時係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；且R^{a3}係-H，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化。

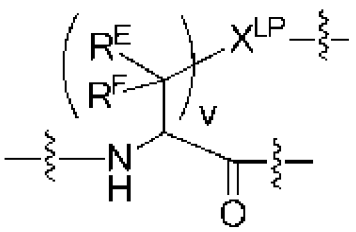
96. 如實施例1至95中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中若D/D^+係生物活性化合物或其衍生物，其中該化合物或其衍生物係疏水性或SlogP < 0，則A或其亞單元係-L^P(PEG)-。

97. 如實施例96之配體-藥物結合物組合物，其中-L^P-或其亞單元係視情況經取代之胺基烷二酸、二胺基烷酸、硫取代之烷二酸、硫取代之胺基烷酸、二胺基烷醇、胺基烷二醇、羥基取代之烷二酸、羥基取代之胺基烷酸或硫取代之胺基烷醇殘基，其中經取代硫係呈還原或氧化形式。

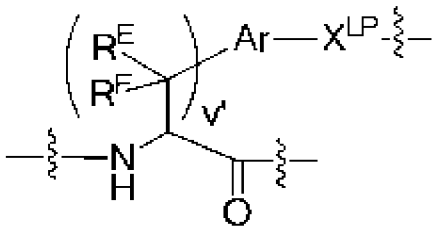
98. 如實施例96之配體-藥物結合物組合物，其中-L^P-或其亞單元係離胺酸、精胺酸、天門冬醯胺、麩醯胺酸、鳥胺酸、瓜胺酸、半胱胺酸、高半胱胺酸、青黴胺、蘇胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、酪胺酸、組胺酸或色胺酸之胺基酸殘基，其中該胺基酸係呈**D**-或**L**-構形。

99. 如實施例96之配體-藥物結合物組合物，其中L_P或其亞單元係選自由以下組成之群：呈**D**-或**L**-立體化學構形之離胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、青黴胺、絲胺酸或蘇胺酸。

100. 如實施例96之配體-藥物結合物組合物，其中-L^P-或其亞單元具有式L^P-1或L^P-2之結構：



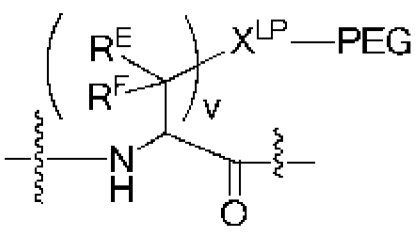
(式L^P-1)



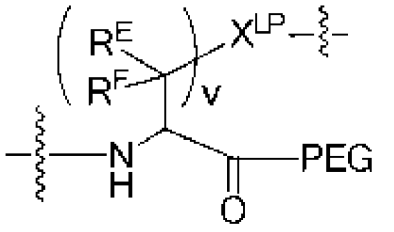
(式L^P-2)

其中下標v係介於1至4之間之整數；下標v'係介於0至4之間之整數；X^{LP}係由天然或非天然胺基酸側鏈提供或係選自由以下組成之群：-O-、-NR^{LP}-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{LP})-、-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-及-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-或C_3-C_8雜環基；其中每一R^{LP}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或兩個R^{LP}與其所附接之碳原子及其插入原子一起定義C_5-C_6雜環基且任一剩餘R^{LP}係如先前所定義；Ar係視情況經取代之C_6-C_{10}伸芳基或C_5-C_{10}伸雜芳基；每一R^E及R^F獨立地選自由以下組成之群：-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_2-C_6伸烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}伸芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}伸雜芳基，或R^E及R^F與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺C_3-C_6碳環基，或來自毗鄰碳原子之R^E及R^F與該等原子及任何插入碳原子一起定義視情況經取代之C_5-C_6碳環基且任一剩餘R^E及R^F係如先前所定義；其中波浪線中之一者指示PEG單元之共價附接點且其他波浪線指示代表配體藥物結合物組合物之結構內之式L^P-1或式L^P-2之共價附接。

101. 如實施例96之配體-藥物結合物組合物，其中-L^P(PEG)-具有式L^P-3或式L^P-4之結構：



(式L^P-3)



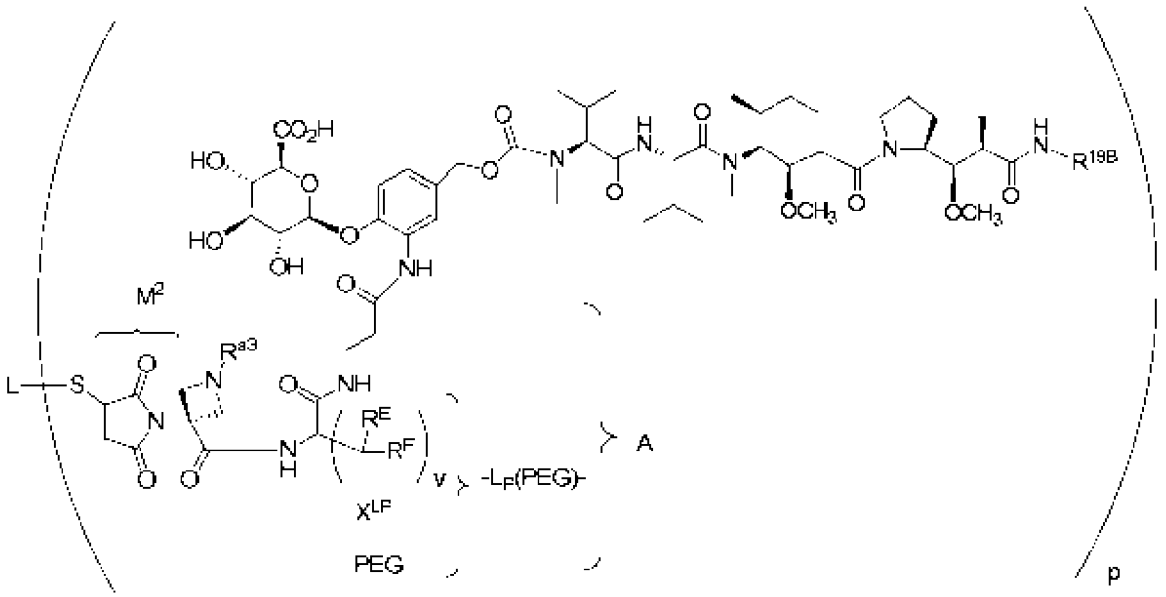
(式L^P-4)

102. 如實施例100或101之配體-藥物結合物組合物，其中-$C(R^E)(R^F)$-X^{LP}之側鏈係由天然或非天然胺基酸側鏈提供。

103. 如實施例100或101之配體-藥物結合物組合物,其中R^E及R^F獨立地選自由-H及-C_1-C_4烷基組成之群。

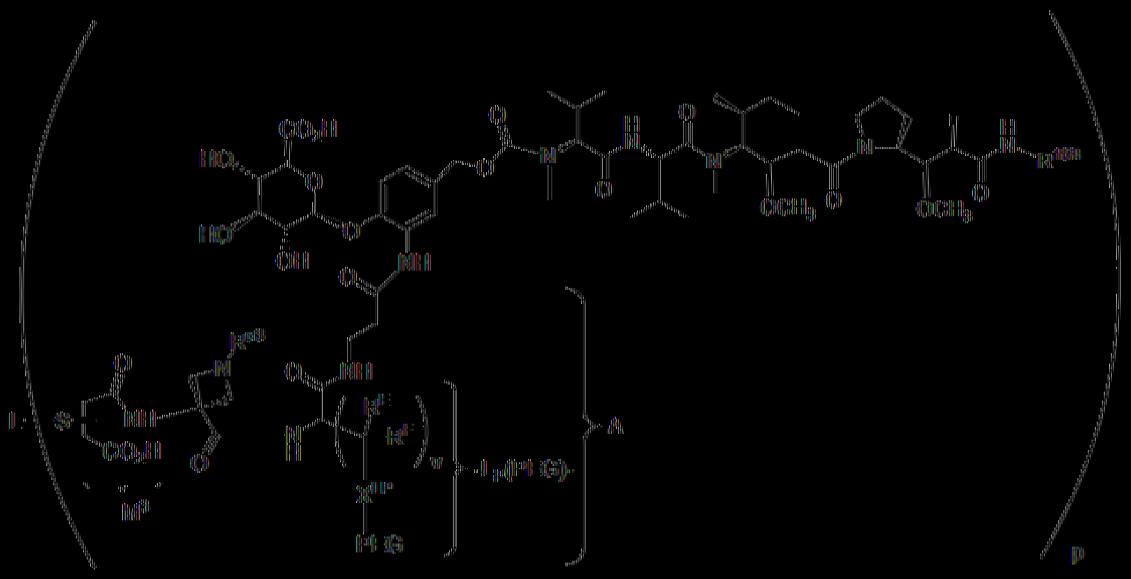
104. 如實施例100至103中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中X^{LP}係選自由以下組成之群：-O-、-NH、-S-及-C(=O)-。

105. 如實施例101之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由式1a或式2a之結構代表：



(式1a)

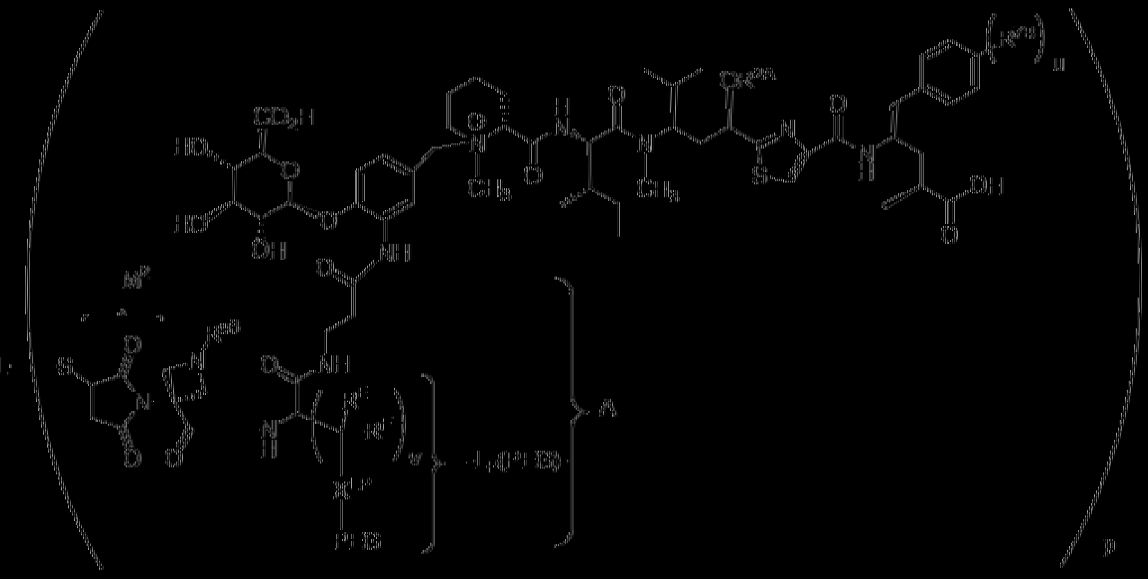
及/或



(式2a)

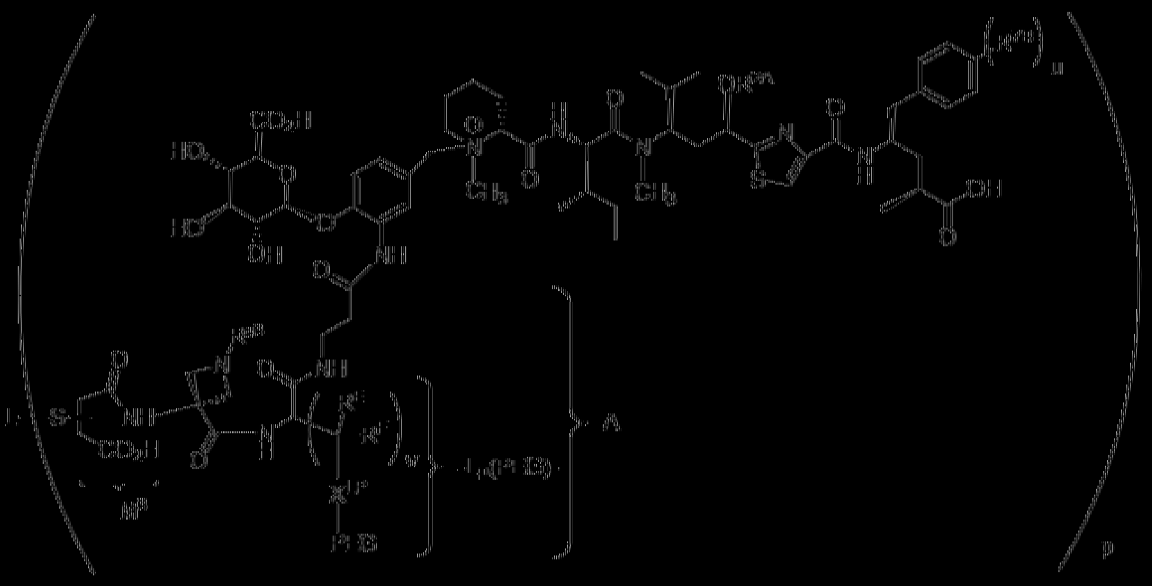
其中R^{a3}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化；R^{19B}係$CH(CH_3)$-$CH(OH)$-Ph、$CH(CO_2H)$-$CH(OH)$-CH_3或$CH(CO_2H)$-CH_2Ph；S係配體單元之硫原子，其中式2a中之該硫原子鍵結至所指示琥珀酸醯胺(M^3)部分之羧酸官能基之α或β碳。

106. 如實施例101之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由式1b或式2b之結構代表：



(式1b)

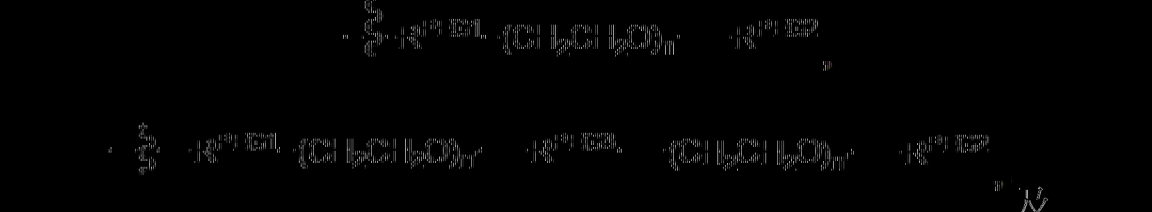
及/或



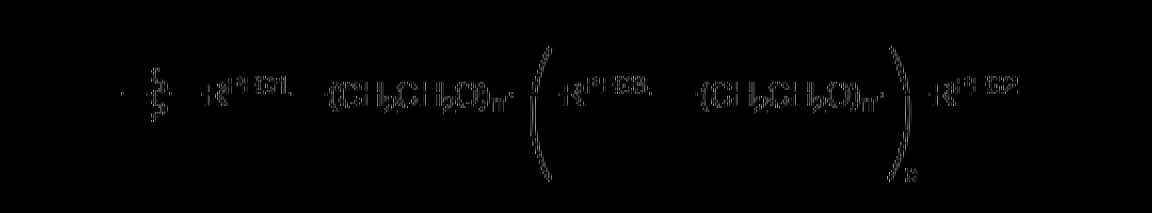
(式2b)

其中R^{2A}係-C(=O)CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2CH=CH_2或-CH_2C(=CH_2)CH_3；R^{a3}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)，其中鍵結至R^{a3}之雜性氮原子視情況經質子化；下標u為0或1；且R^{7B}在下標u為1時係-OH或在下標u為0時不存在。

10%. 如實施例96至106中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中PEG具有選自由以下組成之群之結構：



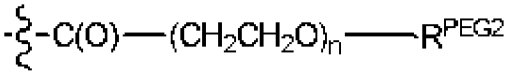
及



其中波浪線指示至平行連結體單元(L_P)之X^{LP}之附接位點；R^{PEG1}係可

選PEG附接單元；R^{PEG2}係PEG封端單元；R^{PEG3}係PEG偶合單元；下標n介於2至72之間；每一下標n'獨立地選自1至72；且下標e介於2至5之間。

108. 如實施例101至106中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中-X^{LP}-PEG具有以下結構：

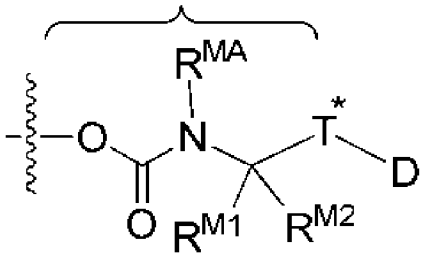


。

109. 如實施例107或108之配體-藥物結合物組合物，其中下標n為12且R^{PEG2}係氫或-CH_3。

110. 如實施例5至22中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中-Y'-D具有以下結構：

亞甲基胺基甲酸酯單元

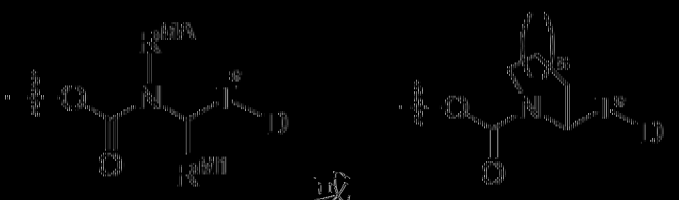


，

其中Y'係亞甲基胺基甲酸酯單元；波浪線指示亞甲基胺基甲酸酯單元至配體藥物結合物組合物結構之其餘部分之共價附接點；D係具有納入亞甲基胺基甲酸酯單元中之視情況經取代之官能基之藥物單元；T*係該藥物單元官能基之雜原子；R^{MA}、R^{M1}及R^{M2}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{14}芳基或視情況經取代之C連接之C_3-C_8雜芳基，或R^{MA}及R^{M1}與二者所附接之氮及碳原子一起定義氮雜環丁烷、吡咯啶、六氫吡啶或高六氫吡啶雜環基，且R^{M2}係氫；其中活化配體藥物結合物組合物之化合物內之葡萄糖醛酸苷單元或肽可裂解單元會引發自該

化合物以具有包括-T*-H之官能基之生物活性化合物或其衍生物形式釋放D。

111. 如實施例110之配體-藥物結合物組合物，其中共價附接至D之部分胺基甲酸酯單元具有以下結構：

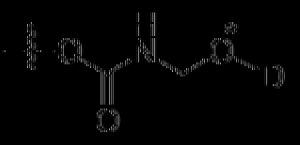


或

，

其中下標s為0、1或2。

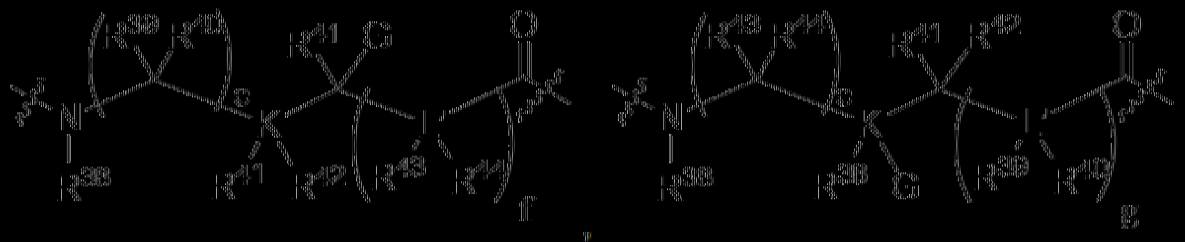
112. 如實施例111之配體-藥物結合物組合物，其中共價附接至D之部分胺基甲酸酯單元具有以下結構：



，

其中活化配體藥物結合物組合物之化合物內之葡萄糖醛酸苷單元或肽可裂解單元會引發自該化合物以具有經基官能基(其氧原子對應於O*)的生物活性化合物或其衍生物形式釋放D。

113. 如實施例1-104中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中A或其部分單元具有式(3)或式(4)之結構：



(3)　　(4)

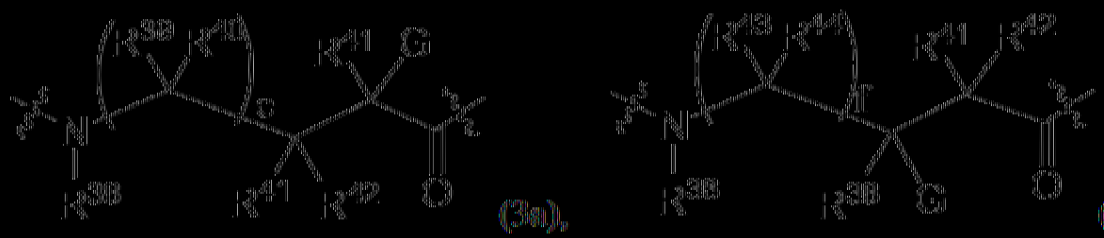
其中波浪線指示組合物結構內之共價附接；其中K及L'獨立地係C、N、O或S，條件係在K或L'係O或S時，至K之R^{41}及R^{42}或至L'之R^{43}及R^{44}不存在，且在K或L'係N時，至K之R^{41}、R^{42}中之一者或至L'之R^{42}、R^{43}中

之一者不存在，且條件係並無兩個毗鄰L’獨立選擇為N、O或S；其中下標e及f係介於0至12之間之獨立選擇之整數，且下標g係介於1至12之間之整數；其中G係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、-OH、-OR^{PR}、-CO_2H、CO_2R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，或G係-N(R^{PR})(R^{PR})，其中R^{PR}獨立地係保護基團或R^{PR}一起形成適宜保護基團，或G係-N(R^{45})(R^{46})，其中R^{45}、R^{46}中之一者係氫或R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，且另一者係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；其中R^{38}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

R^{39}-R^{44}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基，或R^{39}、R^{40}與其所附接之碳原子一起或R^{41}、R^{42}與二者所附接之K一起(在K係碳原子時)定義C_3-C_6碳環基，且R^{41}-R^{44}係如本文所定義，或R^{43}、R^{44}與二者所附接之L’一起(在L’係碳原子時)定義C_3-C_6碳環基，且R^{39}-R^{42}係如本文所定義，或R^{40}及R^{41}、或R^{40}及R^{43}、或R^{41}及R^{43}與二者所附接之碳原子或雜原子及插入彼等碳原子及/或雜原子之間之原子一起定義C_5-C_6碳環基或C_5-C_6雜環基，且R^{39}、R^{44}及R^{40}-R^{43}之其餘部分係如本文所定義，條件係在K係O或S時，R^{41}及R^{42}不存在，且在K係N時，R^{41}、R^{42}中之一者不存在，且在L’係O或S時，R^{43}及R^{44}不存在，且在L’係N時，R^{43}、R^{44}中之一者不存在，或

A或其亞單元係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基。

114. 如實施例113之配體-藥物結合物組合物，其中式(3)或式(4)具有式(3a)或式(4a)之結構：



其中下標c及f獨立地係0或1。

115. 如實施例1至114中任一項之配體-藥物結合物組合物，其中配體單元係抗體配體單元，由此定義抗體藥物結合物(ADC)，其中由抗體配體單元靶向之部分係異常細胞之可及細胞表面抗原，其中靶向抗原能夠細胞內化所結合ADC且與遠離異常細胞位點之正常細胞相比以較大複本數存在於異常細胞上。

116. 如實施例115之配體藥物結合物組合物，其中該靶向劑係可及細胞表面受體之同族配體且該靶向部分係該細胞表面受體，其中異常細胞或其他不期望細胞上之靶向受體能夠細胞內化所結合LDC，且其中與正常細胞相比受體以較大複本數存在於異常細胞上。

117. 如實施例115之配體-藥物結合物組合物，其中該靶向劑係抗體，由此定義抗體藥物結合物(ADC)，其中抗體配體單元之靶向部分係異常細胞附近之血管上皮細胞之可及細胞表面抗原，其中該抗原能夠細胞內化所結合ADC且與遠離異常細胞位點之正常上皮細胞相比以較大複本數存在於該等細胞上。

118. 如實施例1至117中任一項之配體藥物結合物組合物，其中下標p為約2、約4或約8。

119. 如實施例118之配體藥物結合物組合物，其中該配體單元係抗體或其抗原結合片段之配體單元，由此定義抗體配體單元，其中鍵結至琥珀酸(M^2)部分或琥珀酸醯胺(M^3)部分之抗體配體單元之硫原子係抗體或其抗

原結合片段之半胱胺酸殘基的硫原子。

120。　如實施例119之配體藥物結合物組合物，其中半胱胺酸殘基係抗體或其抗原結合片段之重鏈或輕鏈中之所引入半胱胺酸殘基。

121. 一種調配物，其包括如實施例1至120中任一項之配體藥物結合物組合物及一種、兩種、三個或更多種賦形劑。

122. 如實施例121之調配物，其中該調配物係醫藥上可接受之調配物或其前體。

123. 如實施例122之調配物，其中該醫藥上可接受之調配物前體係適於還原為用於經靜脈內注射至個體之溶液之固體。

124. 如實施例122之調配物，其中該醫藥上可接受之調配物係適於經靜脈內注射至個體之液體。

125. 如實施例122、123或124之調配物，其中該配體藥物結合物組合物以治療過度增殖性疾病或病狀之有效量存在於調配物中。

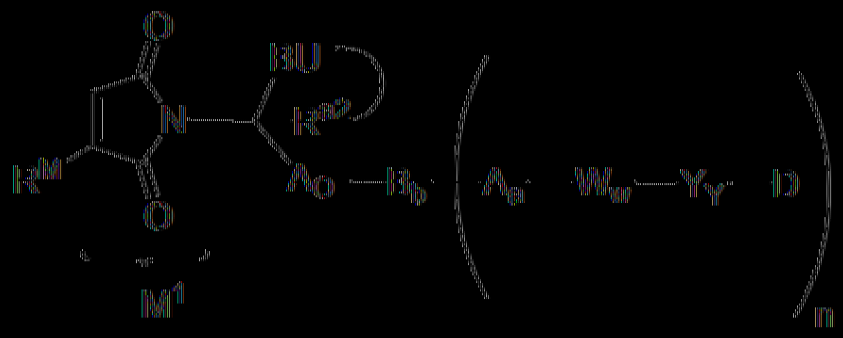
126. 一種治療過度增殖性疾病或病狀之方法，其包括向患有該疾病或病狀之患者投與有效量之如實施例1至120中任一項之配體藥物結合物組合物的步驟。

127. 如實施例126之方法，其中該過度增殖性疾病或病狀係癌症。

128. 如實施例127之方法，其中該癌症係白血病或淋巴瘤。

129. 一種抑制腫瘤細胞或癌細胞繁殖或引起腫瘤或癌細胞中之細胞凋亡之方法，其係藉由將該細胞暴露於有效量之如實施例1至120中任一項之配體藥物結合物組合物來達成。

130. 一種藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中R^M係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；下標w為0或1；下標n為1、2、3或 4；下標a為0或1；下標b為0或1，條件係在下標n為2、3或4時下標b為1且在下標n為1時下標b為0；A係第一可選延伸體單元；Ao係第二可選延伸體單元；B係可選支鏈單元；且其中A、Ao及B中之每一者係獨立選擇之單一單元或視情況包括兩個、三個或四個獨立選擇之單元或由其組成；Y在下標y為2時視情況作為獨立選擇之視情況經取代之雜原子、視情況經取代之官能基或間隔體單元存在，從而Y_y係-Y-Y'-，其中Y及Y'分別係第一及第二視情況經取代之雜原子、視情況經取代之官能基或間隔體單元；

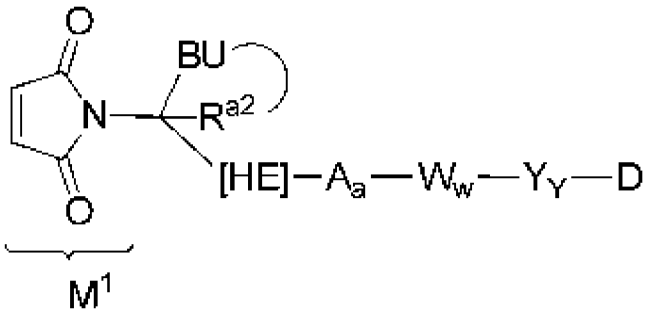
下標w為0或1，其中W在下標w為0時不存在，或在下標w為1時，則W係肽可裂解單元，或W係式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元，其中W'代表經由視情況經取代之雜原子醣苷鍵結至Y之碳水化合物部分，條件係鍵結至W'之Y係自消性間隔體單元；下標y為0、1或2，條件係在W係葡萄糖醛酸苷單元時下標y為1或2，在該情況下下標y包含鍵結至W'之自消性間隔體單元，其中在D係四級銨化藥物單元(D+)時下標y為1且葡萄糖醛酸苷單元之Y鍵結至D，且條件係在W係肽可裂解單元且D係四級銨化藥物單元(D+)時，下標y為1且Y係鍵結至D及W之自消性間隔體單元；D係藥物單元，或D係表示為D+之四級銨化藥物單元，從而在式1及式2中D+代替D，條件係下標w為1；

BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，此二者與其所附接之碳原子一起，如由實曲線所表示，定義具有以下部分之環狀基礎單元：含有二級或三級胺官能基之骨架鹼性氮原子之視情況經取代之螺C_3-C_{20}雜環基；藉由鹼性二級或三級胺官能基之視情況經取代之鹼性氮進行環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基；或藉由視情況經取代之C_1-C_{12}胺基烷基進行環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基，其中胺基烷基之胺基部分之視情況經取代之鹼性氮原子係一級、二級或三級胺官能基之氮原子，其中環外胺或胺基烷基之視情況經取代之鹼性氮原子以及其視情況經取代之烷基部分可歸屬於BU，或BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，該烷基在形式上環化至在BU與R^{a2}之間不存在實曲線之式1及/或式2之相應結構中非環狀基礎單元的鹼性氮原子，或環化至具有該鹼性氮原子之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基之碳原子，二者皆包括非環狀基礎單元，由此形成納入鹼性氮原子作為骨架雜原子之視情況經取代之C_3-C_{20}雜環基或視情況經取代之C_3-C_{20}碳環基，該碳環基經鹼性氮原子直接取代或經由自該形式環化保留且結構取決於環化位點之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基部分經鹼性氮原子間接取代，從而在任一情況下環狀基礎單元(cBU)如由實曲線所指示來定義；且其中環狀基礎單元之鹼性氮原子視情況適宜地由氮保護基團保護(此取決於鹼性氮原子之取代程度)，或視情況經質子化；

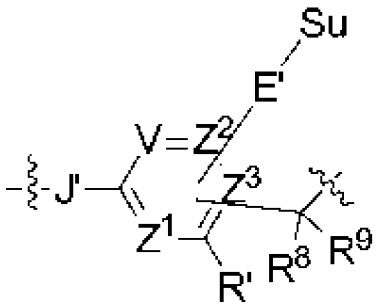
其中若下標w為1，則藉由醣苷酶活化葡萄糖醛酸苷單元或藉由蛋白酶活化肽可裂解單元會引發以生物活性化合物或其衍生物形式自藥物連接子化合物或自製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物組合物之配體藥物結合物化合物釋放藥物單元或四級銨化藥物單元，或若下標w為0，則

在酶促或非酶促裂解-Y_y-D與藥物連接子化合物或配體藥物結合物化合物之其餘部分之間之鍵後，自藥物連接子化合物或自製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物組合物之配體藥物結合物化合物釋放生物活性化合物或其衍生物。

131. 如實施例130之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中作為A_O之[HE]係可選水解增強單元；下標w為1；W係肽可裂解單元，或W係具有以下結構之式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元：



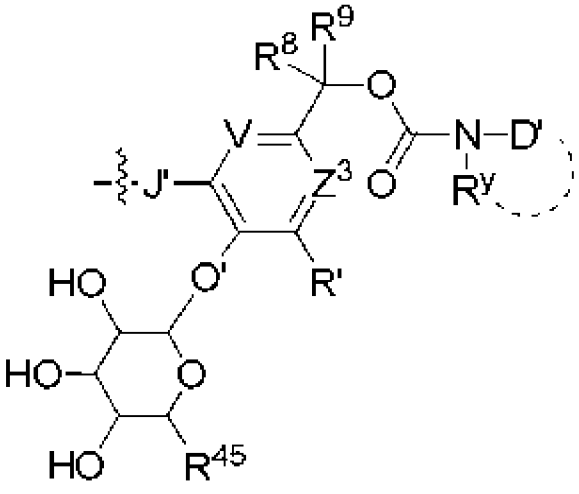
其中Su係碳水化合物部分且-E'-代表可由醣苷酶裂解之醣苷鍵之視情況經取代之雜原子，從而Su-E'係W'且葡萄糖醛酸苷單元結構之其餘部分係自消性間隔體單元；-J'-係視情況經取代之雜原子；V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基及C_2-C_{12}炔基、鹵素、拉電子基團、推電子基團、-E'-Su及-C(R^8)(R^9)-，條件係存在一個且僅一個-C(R^8)(R^9)-部分及一個且僅一個-E'-Su部分，其中V、Z^1、Z^2及Z^3中之一

者係R^{24}係-C(R^8)(R^9)之-=C(R^{24})-且V、Z^1、Z^2及Z^3中之另一者係R^{24}係-E'-Su之=C(R^{24})-，條件係-C(R^8)(R^9)-及-E'-Su部分彼此處於鄰位或對位；

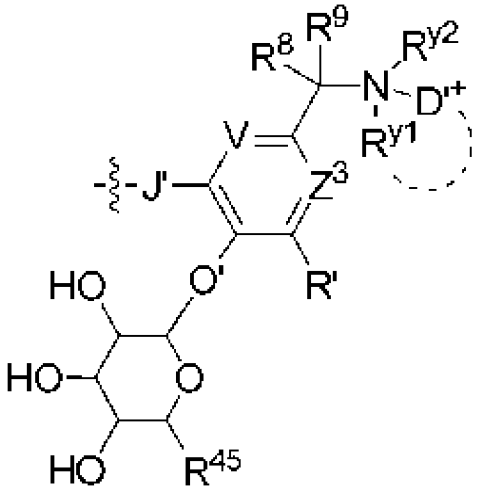
R^8及R^9獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基或C_2-C_{12}炔基或視情況經取代之C_6-C_{20}芳基或C_5-C_{20}雜芳基，或R^8及R^9與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之C_5-C_{20}碳環基；R'係氫或-NO_2或其他拉電子基團或-OC_1-C_6烷基或其他推電子基團；且

其中醣苷鍵之醣苷酶裂解引發以生物活性化合物或其衍生物形式自藥物連接子化合物或自製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放藥物單元或四級銨化藥物單元；其中毗鄰J'之波浪線指示 葡萄糖醛酸苷單元至A (在下標a為1時)或至所指示L_{SS}或L_S一級連接子(在下標a為0時)之附接點；且毗鄰-C(R^8)(R^9)-部分之波浪線指示葡萄糖醛酸苷單元至Y' (在時，下標y為2)或至D/D^+ (在下標y為1時)之共價附接點。

132. 如實施例131之藥物連接子化合物，其中-W-Y_y-D及-W-D^+ (其中W係葡萄糖醛酸苷單元)分別具有以下結構：



及

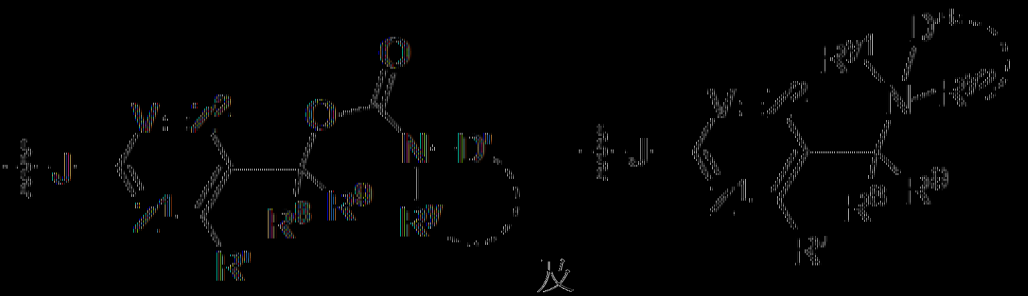


，

其中虛曲線指示R^y或R^{y1}至D'之可選環化；R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H；環化或未環化之-N(R^Y)D'及-N^+(R^{y1})(R^{y2})D'部分分別代表D及D^+，其中

D’係D或D’’之其餘部分；其中在不存在環化至D’時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或在環化至D’時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；在不存在D’’內之環化時R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在D’’內發生環化時R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；R^{y2}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；且其中作為E’之-O’-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，其中該裂解引發以介-級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自藥物連接子化合物或製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D，或引發以介二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自藥物連接子化合物或製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D’。

133. 如實施例131之藥物連接子化合物，其中W係肽可裂解單元且-Y_y-D-及-Y_y-D’’分別具有以下結構：



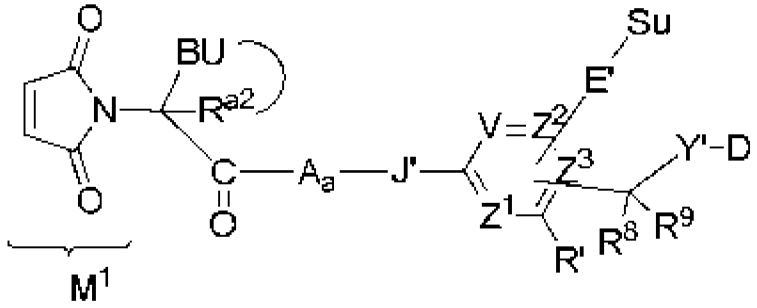
及

，

其中-N(R^Y)D’及-N(R^{y1})(R^{y2})D’’部分分別代表D及D’’，其中D’及D’’係D及D’’之其餘部分，且其中虛線指示R^y或R^{y1}視情況環化至D’或D’’；其中R^y係氫或R^y係視情況經取代之C_1-C_6烷基(在不存在環化至D’時)或視情況經取代之C_1-C_6伸烷基(在環化至D’時)；R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6烷基，且在不存在環化至D’’時R^{y2}係視情況經取代之C_1-C_6烷基或在環化至D’’時R^{y2}係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；且-J-係鍵結至W之視情況經取代之雜原子，如由毗鄰波浪線所指示，其中裂解該鍵會引發以介-級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式釋放D或引發以介二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自藥物連接子化合物或自製備自藥物連接子化合物之

配體藥物結合物化合物釋放D^+。

134. 如實施例131之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



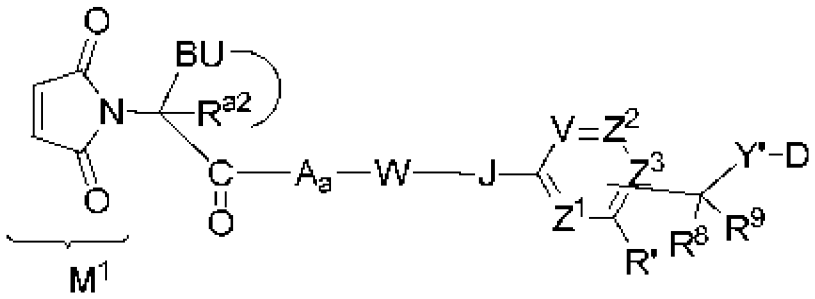
其中Su之碳水化合物部分；-E'-代表可由醣苷酶裂解之醣苷鍵之獨立選擇之視情況經取代之雜原子；-J'-代表獨立選擇之視情況經取代之雜原子；Y'不存在或Y'係-O-、-S-、-NH-或-O-C(=O)-，條件係在D係四級銨化藥物單元(D^+)時Y'不存在；R^8及R^9獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基或視情況經取代之C_5-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基；

V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基、鹵素、拉電子基團、推電子基團、-O'-Su、-C(R^8)(R^9)-Y'-D及-C(R^8)(R^9)-D^+，條件係-C(R^8)(R^9)-Y'-D及-C(R^8)(R^9)-D^+部分中之一者且僅一者及一個且僅一個-O'-Su部分存在；其中V、Z^1、Z^2及Z^3中之一者係=C(R^{24})-，其中R^{24}係-C(R^8)(R^9)-Y'-D或-C(R^8)(R^9)-D^+，且V、Z^1、Z^2及Z^3中之另一者係=C(R^{24})-，其中R^{24}係-O'-Su，條件係-O'-Su及-C(R^8)(R^9)-Y'-D或-C(R^8)(R^9)-D^+部分彼此處於鄰位或對位；

且其中醣苷酶裂解藥物連接子化合物或製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物之醣苷鍵會引發以生物活性化合物或其衍生物形

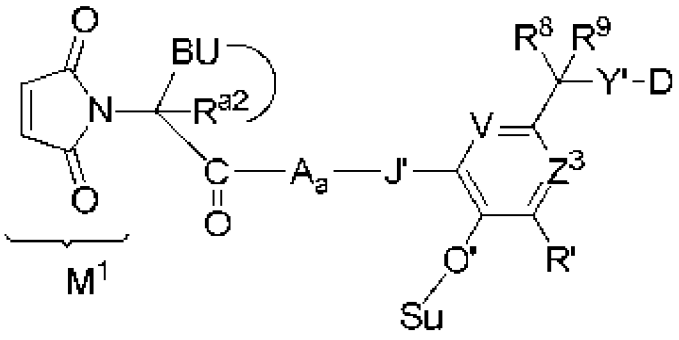
式自該配體藥物結合物化合物釋放D/D+。

135. 如實施例131之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



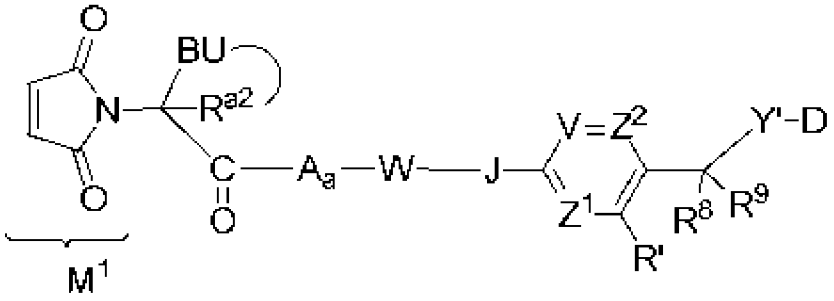
其中J代表獨立選擇之視情況經取代之雜原子；Y’不存在或Y’係-O-、-S-、-NH-或-O-C(=O)-，條件係在D係四級銨化藥物單元(D^+)時Y’不存在；W係肽可裂解單元；V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基、鹵素、拉電子基團、推電子基團及-C(R^8)(R^9)-Y’-D，條件係存在一個且僅一個-C(R^8)(R^9)-Y’-D部分，其中V、Z^1、Z^2及Z^3中之一者係=C(R^{24})-，其中R^{24}係-C(R^8)(R^9)-Y’-D，條件係-C(R^8)(R^9)-Y’-D部分處於J’之鄰位或對位；R^8及R^9獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基或視情況經取代之C_5-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基；且其中對W之蛋白酶作用使得裂解藥物連接子化合物或製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物內之W-J’鍵以引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D/D+。

136. 如實施例134之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



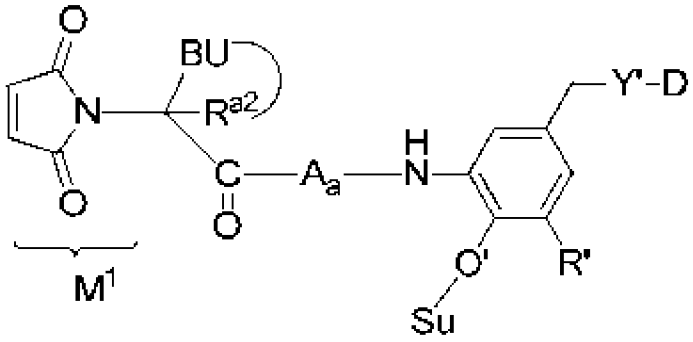
其中-O’-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子。

137. 如實施例134之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



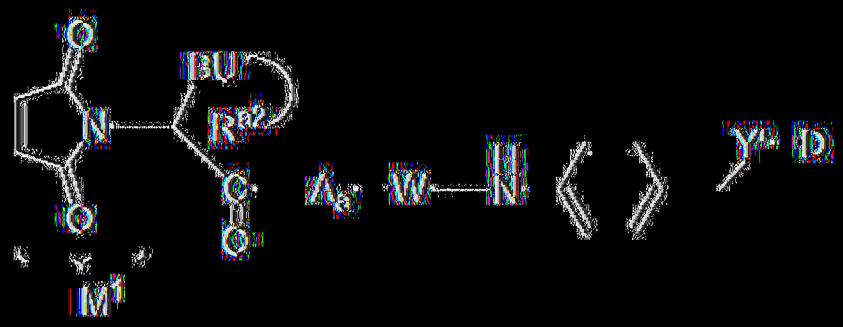
。

138. 如實施例136之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中R’係氫或-NO_2。

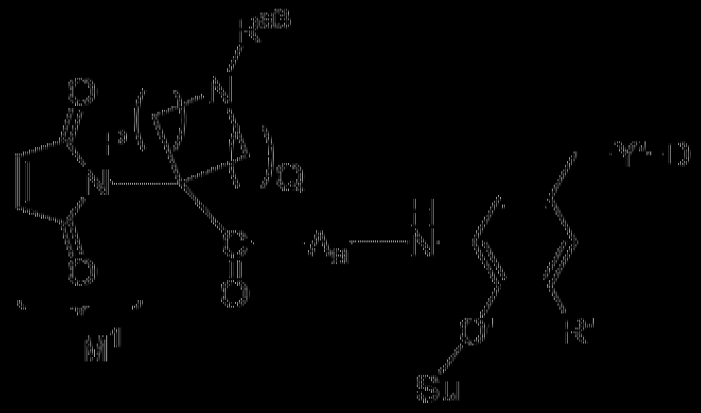
139. 如實施例137之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



。

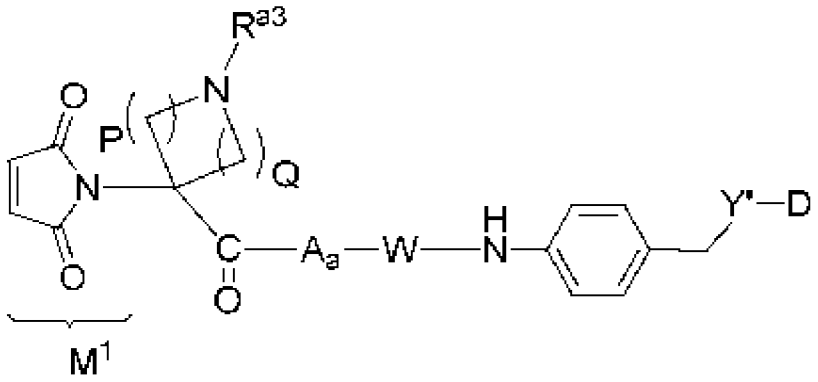
140. 如實施例130至139中任一項之藥物連接子化合物，其中BU及R^{a2}與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之具有骨架一級或二級鹼性氮原子之C_3-C_8雜環基，其中骨架鹼性氮原子可鄰插於BU。

141. 如實施例138之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中下標P為1或2；下標Q介於1至6之間；且R^{a3}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或$-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{n'}-R^{PEG2}$；$R^{PEG1}$係$C_1$-$C_4$伸烷基；$R^{PEG2}$係H或$C_1$-$C_4$烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至$R^{a3}$之鹼性氮原子視情況經質子化，或$R^{a3}$係適宜氮保護基團。

142. 如實施例139之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



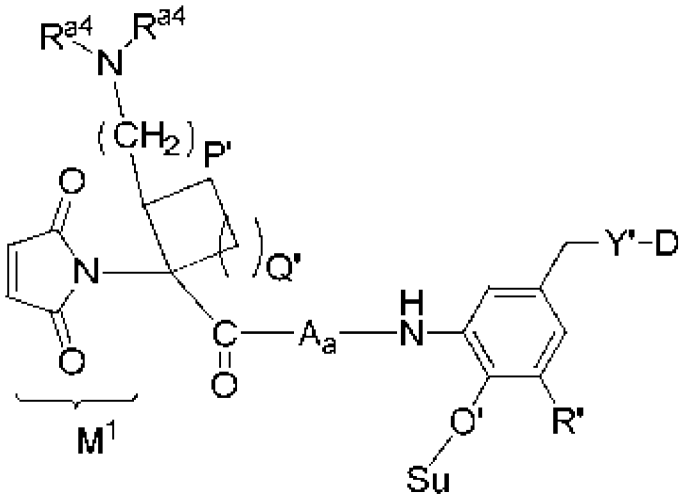
其中下標P為1或2；下標Q介於1至6之間；且R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；且R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或 R^{a3}係適宜氮保護基團。

143. 如實施例141或142之藥物連接子化合物，其中下標P為1且下標Q為1、2或3或下標P為2且Q為1或2。

144. 如實施例143之藥物連接子化合物，其中下標P為1，下標Q為1。

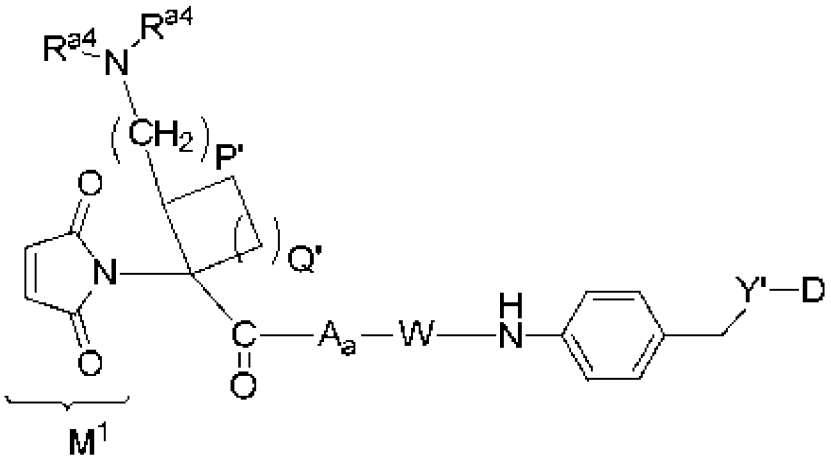
145. 如實施例130至139中任一項之藥物連接子化合物，其中BU及R^{a2}與其所附接之碳原子一起定義藉由一級、二級或三級胺官能基或視情況經取代之C_1-C_6-胺基烷基進行環外取代之視情況經取代之C_3-C_8碳環基，其中胺或胺基烷基之鹼性氮原子可歸屬於BU且視情況由適宜氮保護基團保護(取決於鹼性氮原子之取代程度)，或視情況經質子化。

146. 如實施例145之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中下標P’為0或1；下標Q’為0，或Q’介於1至6之間；每一R^{a4}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或兩個R^{a4}與其所附接之鹼性氮原子一起定義視情況經取代之含鹼性氮C_3-C_8雜環基，其中在任一情況下，鹼性氮原子視情況經質子化，或一個R^{a4}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基且另一R^{a4}係適宜氮保護基團，或兩個R^{a4}一起形成適宜氮保護基團。

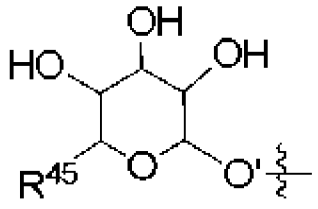
147. 如實施例145之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中下標P’為0或1；下標Q’為0，或Q’介於1至6之間；每一R^{a4}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或兩個R^{a4}與其所附接之鹼性氮原子一起定義視情況經取代之含鹼性氮C_3-C_8雜環基，其中在任

一情況下，鹼性氮原子視情況經質子化，或一個R^{a4}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基且另一R^{a4}係適宜氮保護基團，或兩個R^{a4}一起形成適宜氮保護基團。

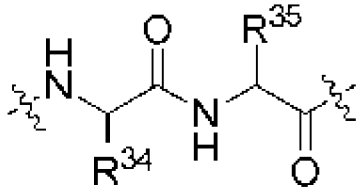
148. 如實施例131、138、141或146之藥物連接子化合物，其中-O'-Su具有以下結構：



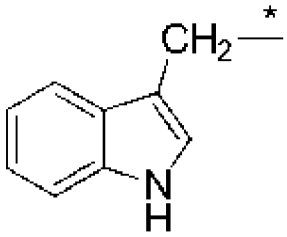
其中波浪線代表O'至代表藥物連接子化合物之結構之其餘部分之共價鍵結；且R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H。

149. 如實施例135、137、139、142或147之藥物連接子化合物，其中W係包括二肽之肽可裂解單元，其中二肽之C-末端共價鍵結至J'，其中二肽提供調控蛋白酶或溶酶體蛋白酶之識別位點以用於藉由該蛋白酶裂解W-J'鍵，由此引發以生物活性化合物或其衍生物形式自藥物連接子化合物或自製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D或D^+。

150. 如實施例149之藥物連接子化合物，其中W之該二肽具有以下結構：



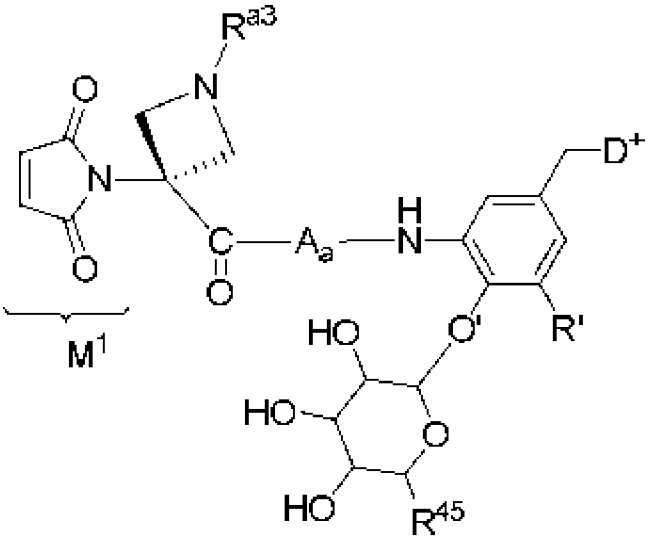
其中R^{34}係苄基、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、-$CH(OH)CH_3$

或具有結構  ，其中星號指示至二肽主鏈之共價附接點；且 R^{35} 係甲基、$-(CH_2)_4-NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或$-(CH_2)_2CO_2H$；且其中波浪線指示二肽至藥物連接子化合物之共價附接點。

151. 如實施例149之藥物連接子化合物，其中W之二肽係選自由以下組成之群：-Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-及-Trp-Cit-，其中Cit係瓜胺酸。

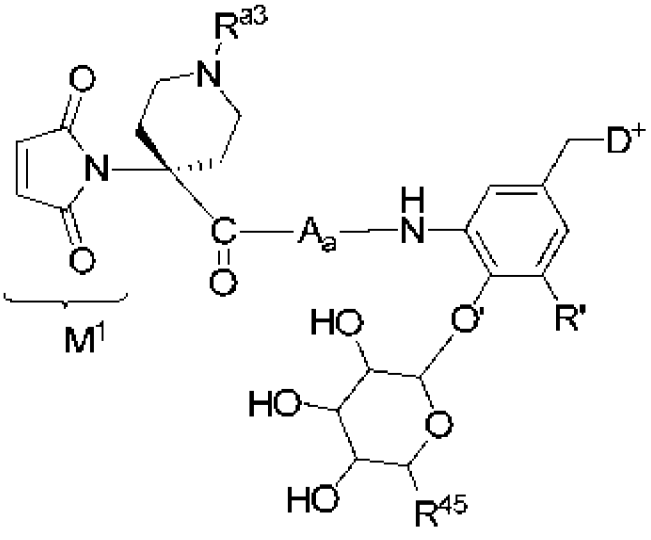
152. 如實施例134至151中任一項之藥物連接子化合物，其中D係四級銨化藥物單元($-D^+$)，下標y為1且Y'不存在，其中肽可裂解單元或葡萄糖醛酸苷單元之該裂解引發以含三級胺生物活性化合物或其衍生物形式自藥物連接子化合物或自製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D^+。

153. 如實施例152之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；R'係氫或-NO_2；且R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H。

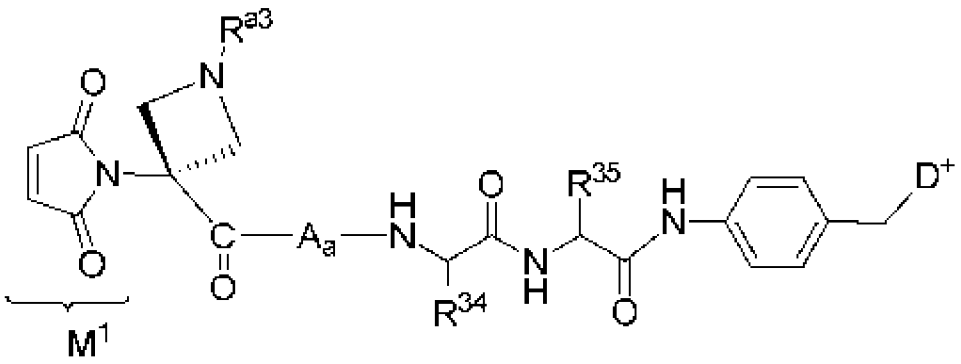
154. 如實施例153之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至

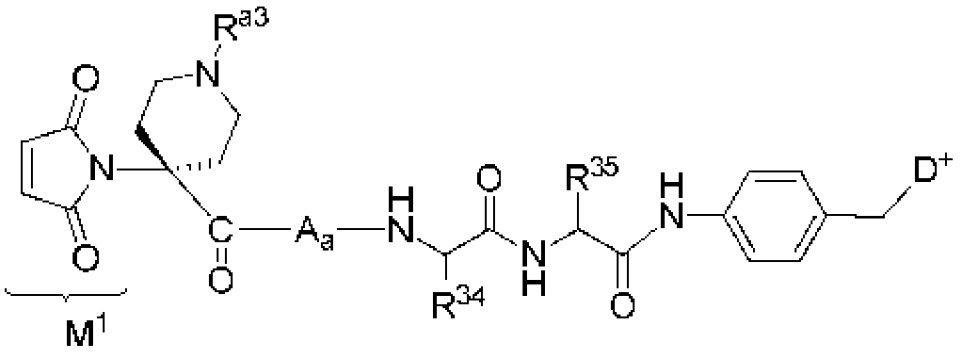
R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；且R’係氫或$-NO_2$；且R^{45}係$-CH_2OH$或$-CO_2H$。

155. 如實施例152之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或$-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{n'}-R^{PEG2}$，其中$R^{PEG1}$係$C_1$-$C_4$伸烷基，$R^{PEG2}$係-H或$C_1$-$C_4$烷基，且下標n’介於1至36之間，其中鍵結至$R^{a3}$之鹼性氮原子視情況經質子化，或$R^{a3}$係適宜氮保護基團。

156. 如實施例152之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：

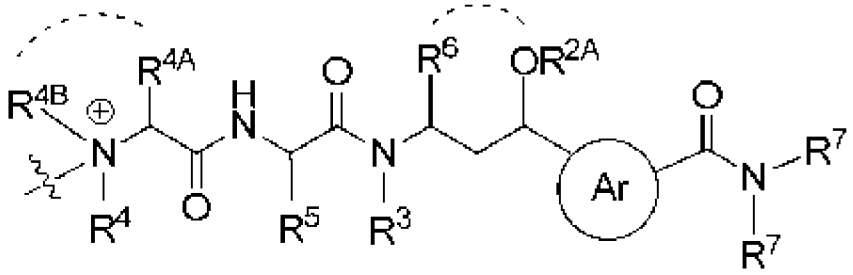


其中R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或$-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{n'}-R^{PEG2}$，其中$R^{PEG1}$係$C_1$-$C_4$伸烷基，$R^{PEG2}$係-H或$C_1$-$C_4$伸烷基，且下標n’介於1至36之間，其中鍵結至$R^{a3}$之鹼性氮視情況經質子化，或$R^{a3}$係適宜氮保護基團;$R^{34}$係甲基或異

丙基；且R^{35}係甲基、$-(CH_2)_4-NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或$-(CH_2)_2CO_2H$。

157. 如實施例152至156中任一項之藥物連接子化合物，其中所釋放含三級胺生物活性化合物或其衍生物係微管溶素化合物，由此將D^+定義為四級銨化微管溶素藥物單元。

158. 如實施例130至157中任一項之藥物連接子化合物，其中四級銨化藥物單元-D^+係具有以下結構之四級銨化微管溶素藥物單元：



，

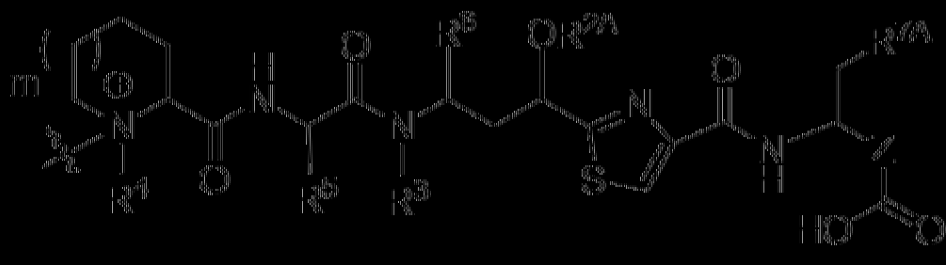
R^{2A}係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或R^{2A}與其所附接之氧原子一起定義O連接之取代基(除-OH外)，或在R^6鍵結至該氧原子時(如藉由R^6與氧原子之間之彎曲虛線所指示) R^{2A}不存在，由此定義含氧C_5-C_6-雜環基；加圓圈之Ar部分代表5員氮-伸雜芳基，其中所指示至該伸雜芳基之所需取代基彼此呈1,3-關係且在剩餘位置具有可選取代；R^3係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基；R^4、R^5及R^6係獨立選擇之視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或R^6鍵結至-OR^{2A}部分之氧原子，其中R^{2A}不存在且R^4及R^5係如先前所定義；R^{4a}係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基且R^{4B}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或二者與其所附接之氮一起(如由R^{4A}與R^{4B}之間之彎曲虛線所指示)定義視情況經取代之含四級銨化氮C_3-C_8雜環基；一個R^7係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基且另一R^7係視情況經取代之(C_6-C_{20}芳基)-C_1-C_{12}烷基-或(C_5-C_{20}雜芳基)-C_1-C_{12}烷基-；其中波浪線指示D^+至化合物結構之

其餘部分之共價鍵結。

159. 如實施例158之藥物連接子化合物，其中D'具有以下結構：

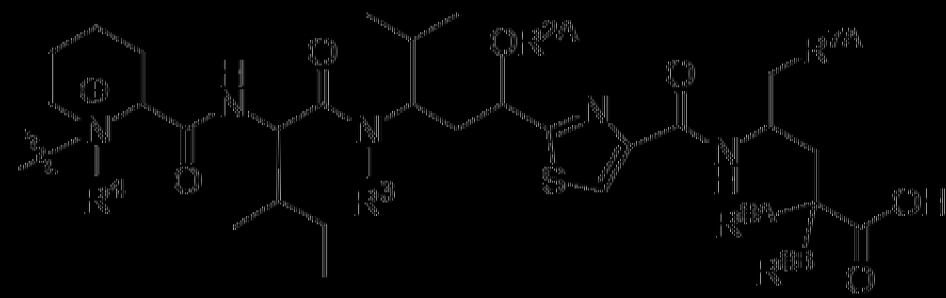
其中下標m為0或1。

160. 如實施例159之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D'具有以下結構：



其中Y係視情況經取代之C1-C6伸烷基或視情況經取代之C2-C6伸烯基；且R7^係視情況經取代之C6-C10芳基或視情況經取代之C5-C10雜芳基。

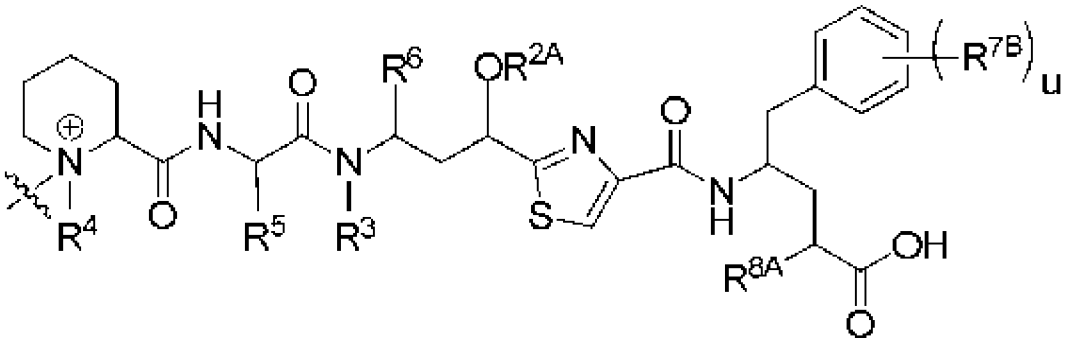
161. 如實施例160之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D'具有以下結構：



其中R7^係視情況經取代之苯基；且R8^及R8B獨立地選自由氫及視情況經取代之C1-C6烷基組成之群，或R8^及R8B與其所附接之碳原子一起定義

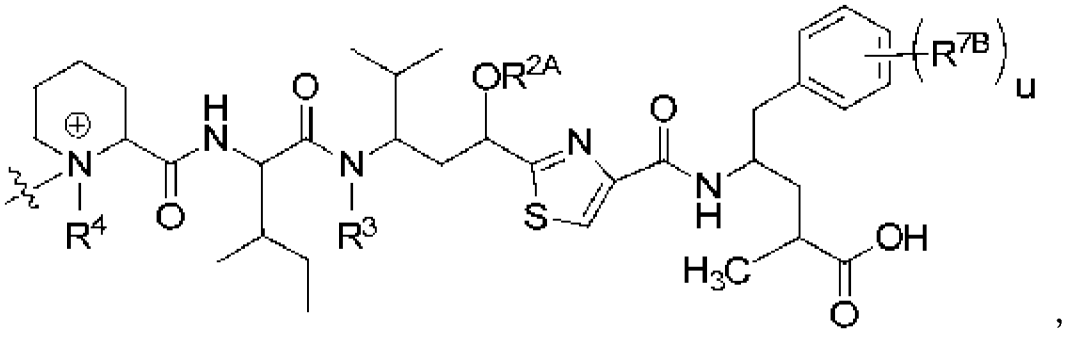
視情況經取代之螺C_3-C_6碳環基。

162. 如實施例161之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



其中R^5及R^6係獨立選擇之天然疏水性胺基酸之烷基側鏈殘基；下標u指示R^{7B}取代基之數量且為0、1、2或3；每一R^{7B}在存在時係獨立選擇之O連接之取代基；且R^{8A}係氫或視情況經取代之C_1-C_4烷基。

163. 如實施例162之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：

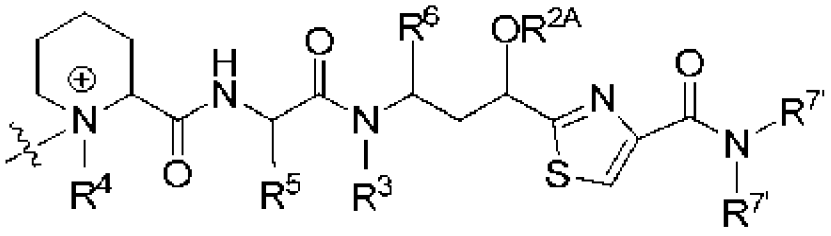


，

其中R^4係甲基；下標u為0、1或2；R^3係H、甲基、乙基、丙基、-CH_2-$OC(O)R^{3A}$、-$CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$或-$CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$，其中R^{3A}係C_1-C_6烷基且R^{3B}係H或獨立地選自R^{3A}之C_1-C_6烷基；R^{2A}與其所附接之氧原子一起係選自由以下組成之群之O連接之取代基：-$OCH_2OCH_2R^{2B}$、-OCH_2R^{2B}、-$OC(O)R^{2B}$、-$OCH_2OC(O)R^{2B}$、-$OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$及-$OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$，其中$R^{2B}$及$R^{2C}$獨立地選自

由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及C_2-C_6烯基；且每一R^{7B}在存在時獨立地係-OH或-OCH_3。

164. 如實施例158之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



，

其中R^{2A}係氫、飽和C_1-C_6烷基或不飽和C_3-C_6烷基，或R^2與其所附接之氧原子一起定義O連接之取代基(除-OH外)；R^3係視情況經取代之C_1-C_6烷基；R^4係甲基；R^5及R^6係天然疏水性胺基酸之烷基側鏈殘基；且-$N(R^{7'})(R^{7'})$部分係-$NH(C_1$-C_6烷基)，其中C_1-C_6烷基未經取代或經一個且僅一個-CO_2H或其酯取代或經一個且僅一個視情況經取代之苯基取代，且另外視情況經取代，或-$N(R^{7'})(R^{7'})$部分係-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$，其中一個且僅一個C_1-C_6烷基經一個且僅一個-CO_2H或其酯或經一個且僅一個視情況經取代之苯基取代，且每一C_1-C_6烷基另外視情況經取代，或每一C_1-C_6烷基未經取代。

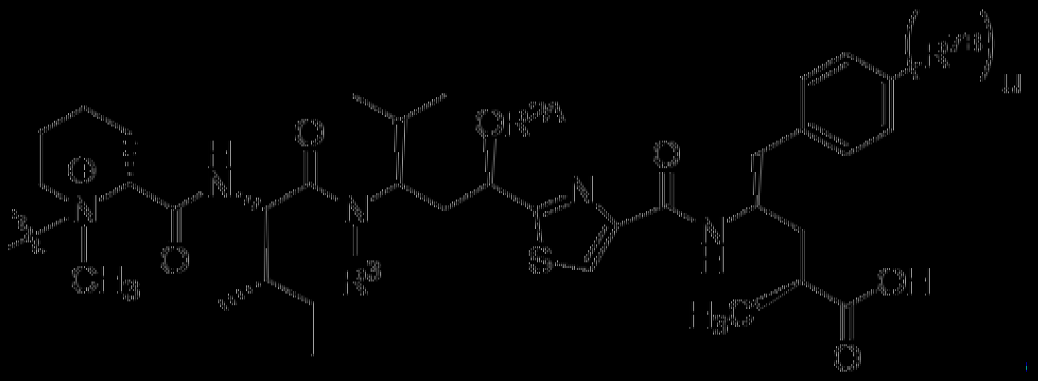
165. 如實施例164之藥物連接子化合物，其中-$N(R^{7'})(R^{7'})$部分係選自由以下組成之群：-$NH(CH_3)$、-$NHCH_2CH_2Ph$及-$NHCH_2$-CO_2H、-$NHCH_2CH_2CO_2H$及-$NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$。

166. 如實施例158至165中任一項之藥物連接子化合物，其中R^{2A}係-CH_2CH_3。

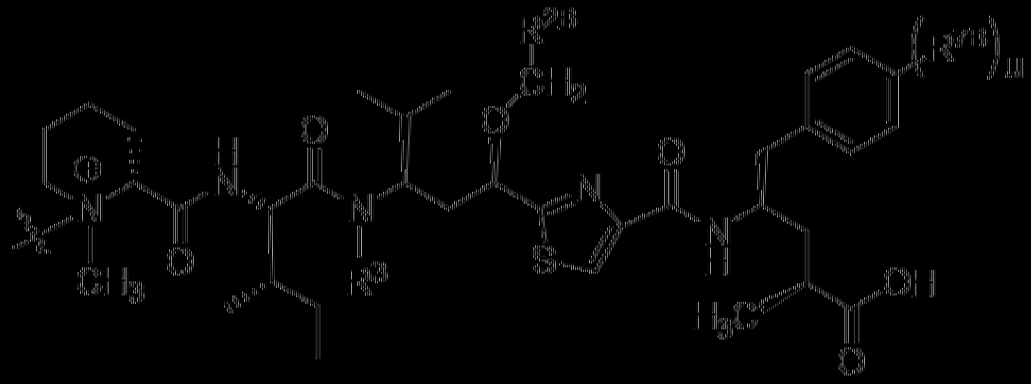
167. 如實施例158至165中任一項之藥物連接子化合物，其中R^{2A}係-CH_2-$CH=CH_2$。

168. 如實施例158至165中任一項之藥物連接子組合物，其中$-OR^{2A}$係$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH(CH_3)CH_2$、$-OCH_2C(CH_3)=CH_2$或$-OC(O)R^{2B}$，其中R^{2B}係CH_3；R^3係CH_3；且R^{7B}係OH或不存在；下標u為0或1，其中R^{7B}在下標u為1時係OH，且R^{7B}在下標u為0時不存在。

169. 如實施例163之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元D'具有以下結構：



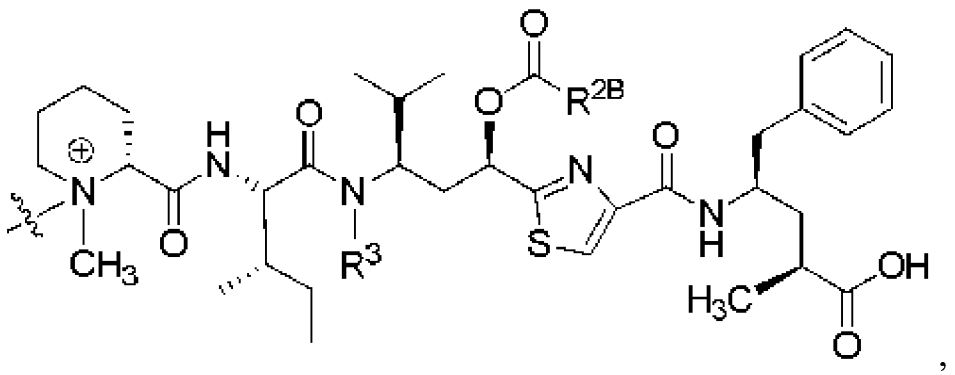
或



，

其中R^{2A}係$-C(O)R^{2B}$、$-C(O)NHR^{2D}$或$-CH_2C(O)R^{2D}$；R^{2B}係H、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基；R^{2D}係H、C_1-C_4烷基或C_2-C_4烯基；R^3係甲基、乙基或丙基；R^{7B}係OH或不存在；下標u為0或1，其中R^{7B}在下標u為1時係OH，且R^{7B}在下標u為0時不存在。

170. 如實施例169之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元D'具有以下結構：

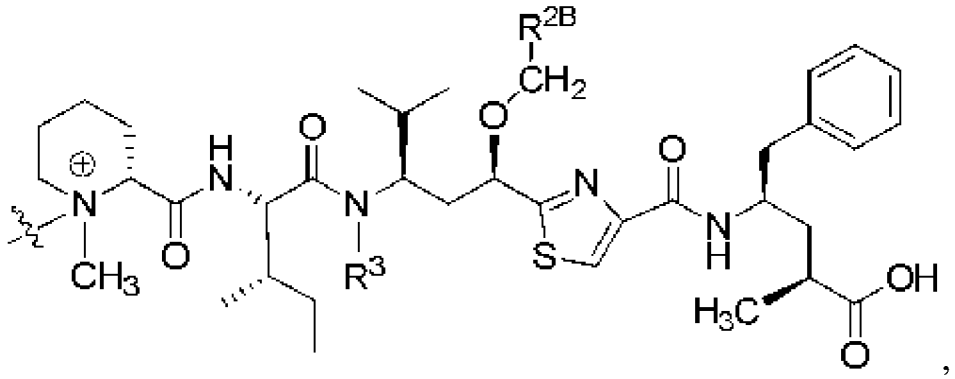


，

其中R^{2B}係甲基、乙基、丙基或具支鏈C_3-C_6烷基或係甲基、乙基、丙基、異丙基、3-甲基-丙-1-基、3,3-二甲基-丙-1-基或乙烯基。

171. 如實施例170之藥物連接子化合物，其中R^{2B}係-CH_3且R^3係-CH_3。

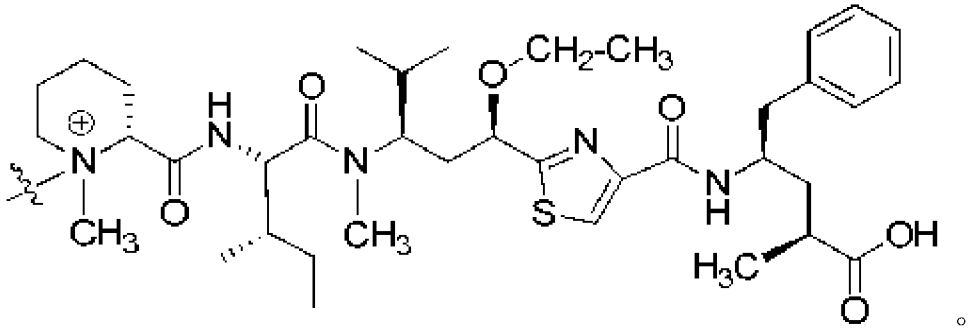
172. 如實施例169之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



，

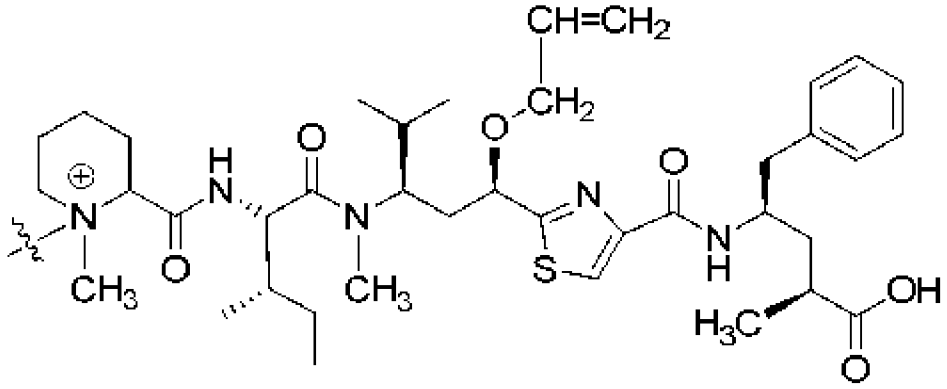
其中R^{2B}係-H、甲基、乙基、乙烯基或-C(=CH_2)CH_3。

173. 如實施例172之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



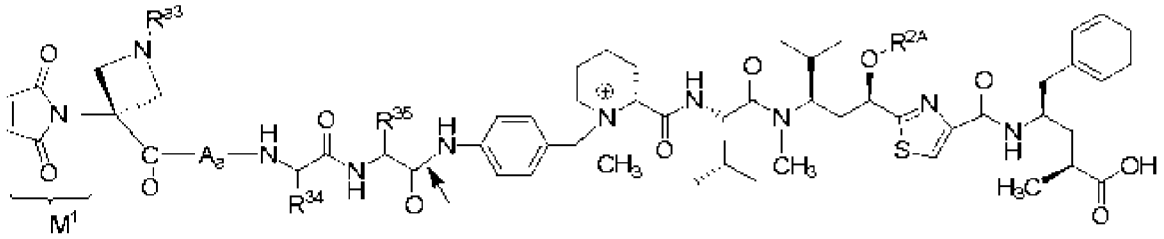
。

174. 如實施例172之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



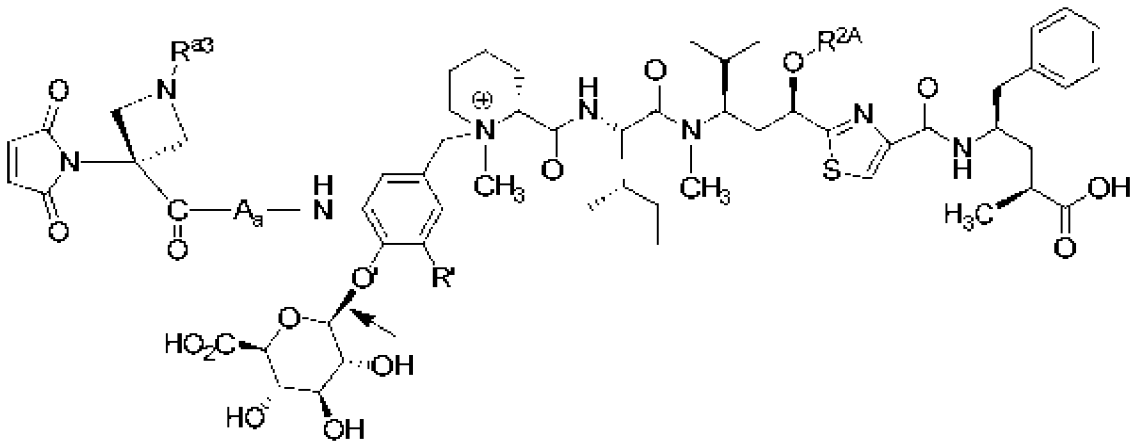
。

175. 如實施例169之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



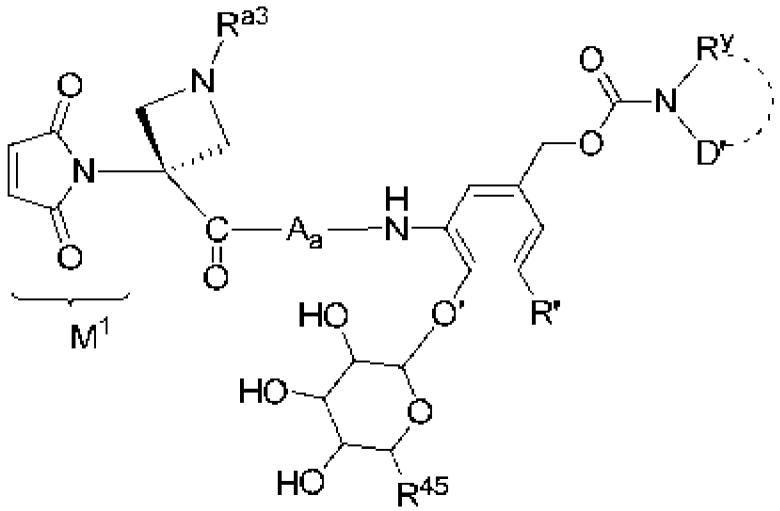
其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；R^{a3}係-H、C_1-C_4烷基或$-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{n'}-R^{PEG2}$；$R^{PEG1}$係$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$；$R^{PEG2}$係-H或$-CH_3$或$-CH_2CH_3$；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至$R^{a3}$之鹼性氮視情況經質子化，或$R^{a3}$係適宜氮保護基團；$R^{2A}$係$-C(=O)CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH=CH_2$或$-CH_2C(=CH_2)CH_3$；且$R^{34}$係異丙基，且$R^{35}$係甲基或$-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$。

176. 如實施例169之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；R^{a3}係-H、C_1-C_4烷基，或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係-CH_2-或-CH_2CH_2-；R^{PEG2}係-H、-CH_3或-CH_2CH_3；且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；且R^{2A}係-C(=O)CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2CH=CH_2或-CH_2C(=CH_2)CH_3。

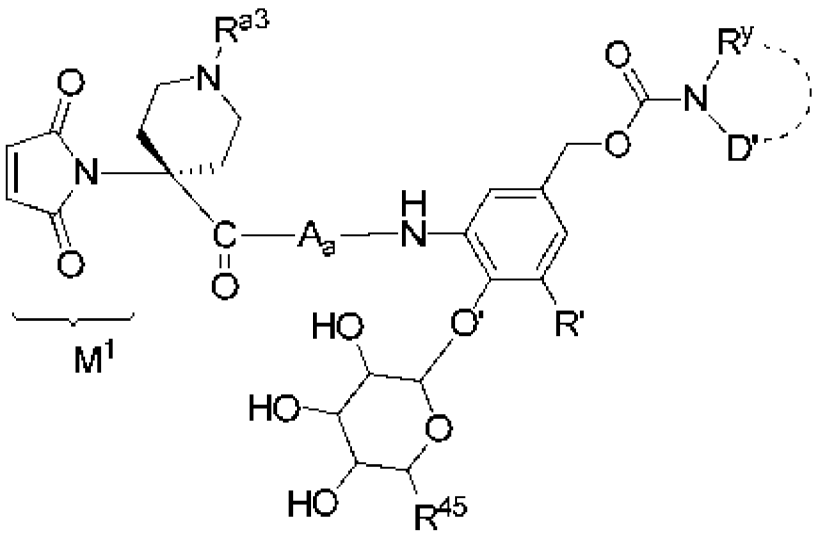
177. 如實施例132之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；R'係氫或-

NO_2；R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H；-$N(R^y)D'$代表D，其中D'係D之其餘部分，且其中虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；其中-O'-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，其中該裂解引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自藥物連接子化合物或自製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D。

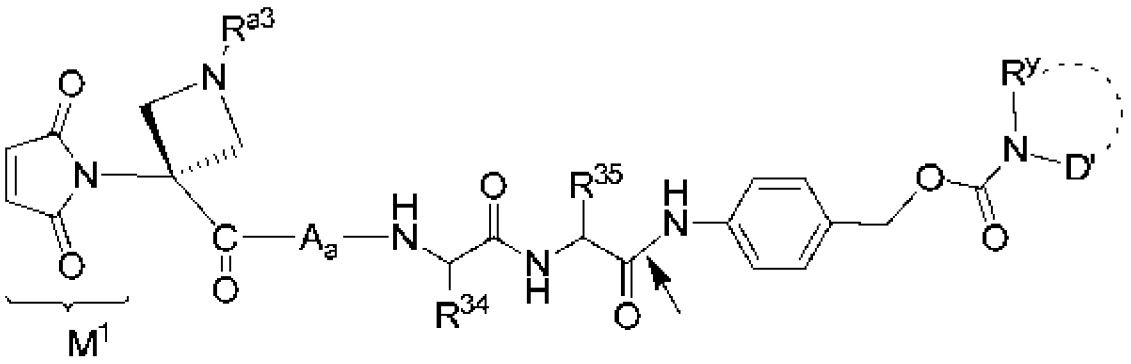
178. 如實施例132之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；R'係氫或-NO_2；R^{45}係-OH或-CO_2H；-$N(R^y)D'$代表D，其中D'係D之其餘部分，且其中虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；其中-O'-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，其中該裂解引發以含

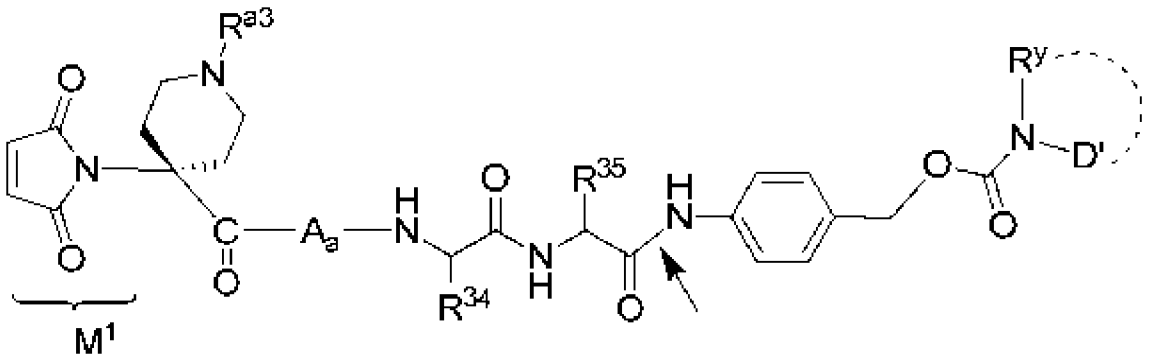
一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物自藥物連接子化合物或自製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D。

179. 如實施例133之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；R^{34}係甲基或異丙基；R^{35}係甲基、-$(CH_2)_4$-NH_2、-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$、-$(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或-$(CH_2)_2CO_2H$；-$N(R^y)$D'代表共價附接至組合物結構之其餘部分之-D，其中D'係D之其餘部分，且其中虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；且其中蛋白酶裂解所指示鍵引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物自藥物連接子化合物或自製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D。

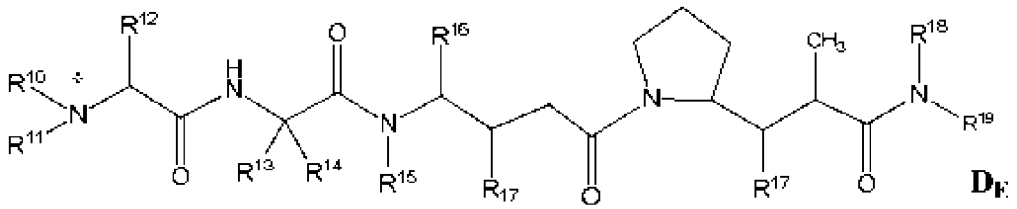
180. 如實施例133之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：

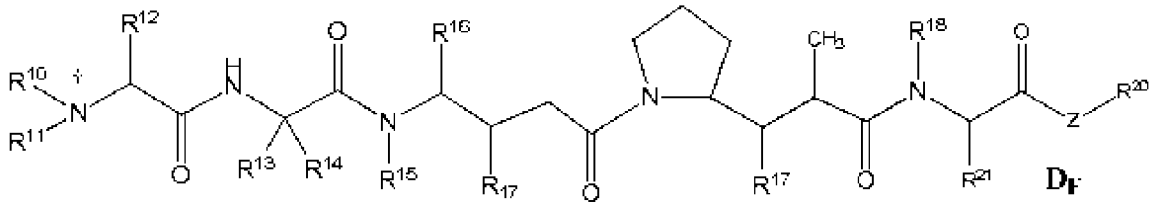


其中R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4伸烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；R^{34}係甲基或異丙基；R^{35}係甲基、-$(CH_2)_4$-NH_2、-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$、-$(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或-$(CH_2)_2CO_2H$；-$N(R^y)$D'代表共價附接至組合物結構之其餘部分之-D，其中D'係D之其餘部分，且其中虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；且其中蛋白酶裂解所指示鍵引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自藥物連接子化合物或自製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D。

181. 如實施例153至156中任一項或如實施例177至180中任一項之藥物連接子化合物，其中自D^+釋放之含三級胺藥物化合物或其中自D釋放之含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物係奧裡斯他汀藥物化合物，由此將D定義為奧裡斯他汀藥物單元或將D^+定義為四級銨化奧裡斯他汀藥物單元。

182. 如實施例181之藥物連接子化合物，其中自-D或-D^+釋放之奧裡斯他汀藥物化合物具有以下結構：



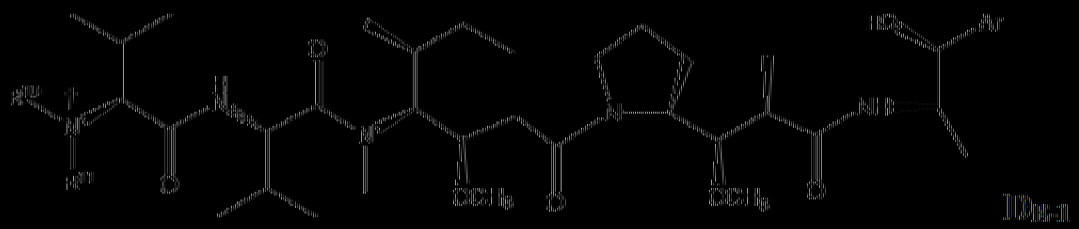


其中劍號指示氮原子之共價附接位點，該氮原子在將奧裡斯他汀藥物化合物作為-D納入藥物連接子中(其中下標y為2)時提供胺基甲酸酯官能基(其中該官能基之-OC(=O)-係Y')，或在將奧裡斯他汀藥物化合物作為-D$^+$納入藥物連接子中(其中下標y為1)時產生四級胺氮；

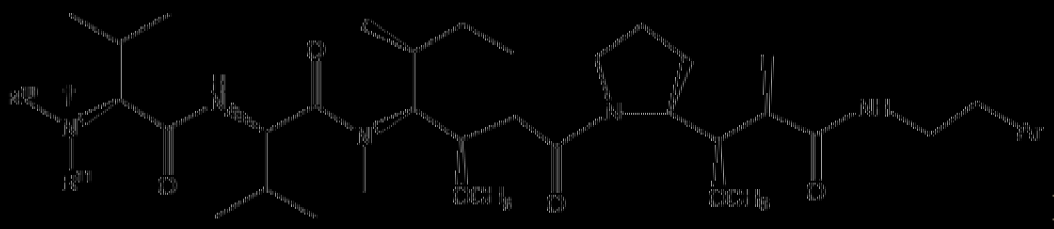
R^{10}及R^{11}獨立地選自由氫及C_1-C_8烷基組成之群，條件係在將奧裡斯他汀藥物化合物作為-D納入時R^{10}、R^{11}中之一者係氫，且在將奧裡斯他汀藥物化合物作為-D$^+$納入時R^{10}、R^{11}皆不為氫；R^{12}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-X^1-C_6-C_{24}芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基或-X^1-(C_3-C_8雜環基)；R^{13}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-X^1- C_6-C_{24}芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基及-X^1-(C_3-C_8雜環基)；R^{14}係氫或甲基，或R^{13}及R^{14}與其所附接之碳一起構成螺C_3-C_8碳環基；R^{15}係氫或C_1-C_8烷基；R^{16}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-C_6-C_{24}-X^1-芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基及-X^1-(C_3-C_8雜環基)；R^{17}獨立地係氫、-OH、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基及O-(C_1-C_8烷基)；R^{18}係氫或視情況經取代之C_1-C_8烷基；R^{19}係-C(R^{19A})$_2$-C(R^{19A})$_2$-C_6-C_{24}芳基、-C(R^{19A})$_2$-C(R^{19A})$_2$-(C_3-C_8雜環基)或-C(R^{19A})$_2$-C(R^{19A})$_2$-(C_3-C_8碳環基)，其中C_6-C_{24}芳基及C_3-C_8雜環基視情況經取代；R^{19A}獨立地係

氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、-OH或視情況經取代之-O-C_1-C_8烷基；R^{20}係氫或視情況經取代之C_1-C_{20}烷基、C_6-C_{24}芳基或C_3-C_8雜環基或$(R^{47}O)_m$-R^{48}或$(R^{47}O)_m$-$CH(R^{49})_2$；R^{21}係視情況經取代之C_1-C_8伸烷基、C_6-C_{24}芳基)或C_1-C_8伸烷基-(C_5-C_{24}雜芳基)或C_1-C_8烴基烷基或視情況經取代之C_3-C_8雜環基；Z係O、S、NH或NR^{46}；R^{46}係視情況經取代之C_1-C_8烷基；下標m係介於1-1000之間之整數；R^{47}係C_2-C_8烷基；R^{48}係氫或C_1-C_8烷基；R^{49}獨立地係-COOH、$-(CH_2)_n-N(R^{50})_2$、$-(CH_2)_n-SO_3H$或$-(CH_2)_n-SO_3$-C_1-C_8烷基；R^{50}獨立地係C_1-C_8烷基或$-(CH_2)_n-COOH$；下標n係介於0至6之間之整數；且X^1係C_1-C_{10}伸烷基。

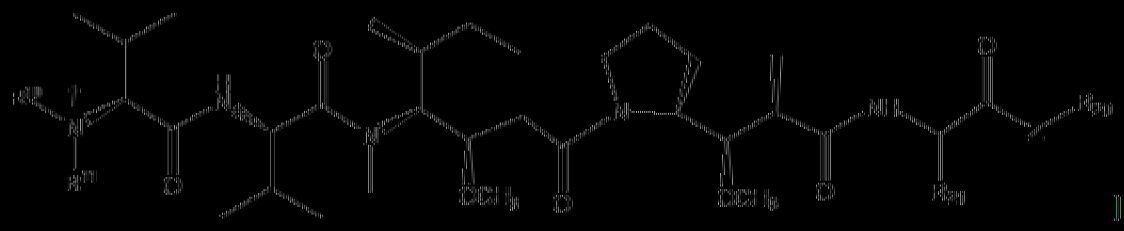
183. 如實施例182之藥物連接子化合物，其中該奧裡斯他汀藥物化合物具有式D_{E-1}、式D_{E-2}或式D_{E-1}之結構：



D_{E-1}



D_{E-2}



D_{E-1}

其中式D_{E-1}或式D_{E-2}中之Ar係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基，且在式D_{E-1}中，Z係-O-或-NH-；R^{20}係氫、C_1-C_6烷

基、視情況經取代之C6-C10芳基或視情況經取代之C5-C10雜芳基；且R21係視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6伸烷基-(C6-C10芳基)或視情況經取代之C1-C6伸烷基-(C5-C10雜芳基)。

184. 如實施例183之藥物連接子化合物，其中R10、R11中之一者係氫或甲基且另一者係甲基。

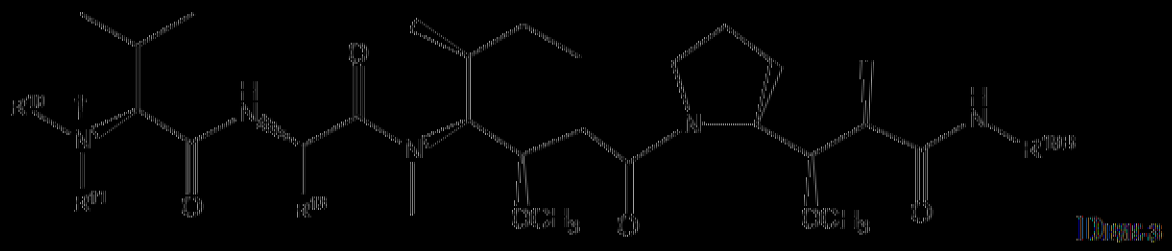
185. 如實施例183之藥物連接子化合物，其中在式DE-1或DE-2中，Ar係視情況經取代之苯基或視情況經取代之2-吡啶基。

186. 如實施例183之藥物連接子化合物，其中在式DE-1中，R21係X1-S-R21a或X1-Ar，其中X1係C1-C6伸烷基，R21a係C1-C4烷基且Ar係視情況經取代之苯基或C5-C10雜芳基。

187. 如實施例183之藥物連接子化合物，其中在式DE-1中，Z係O且R20係C1-C4烷基。

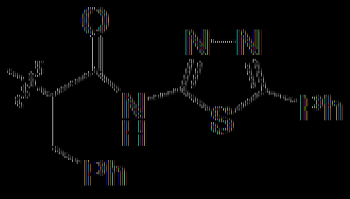
188. 如實施例183之藥物連接子化合物，其中在式DE-1中，Z係NH且R20係視情況經取代之苯基或視情況經取代之C5-C20雜芳基。

189. 如實施例182之藥物連接子化合物，其中該奧裡斯他汀藥物化合物具有式DF/E-3之結構：



其中R10、R11中之一者係氫或甲基且R10、R11中之另一者係甲基；R13係異丙基或-CH2-CH(CH3)2；且R19B係-CH(CH3)-CH(OH)-Ph、-CH(CO2H)-CH(OH)-CH3、-CH(CO2H)-CH2Ph、-CH(CH2Ph)-2-嘧啶基、-CH(CH2Ph)-2-吡啶基、-CH(CH2-p-Cl-Ph)、-CH(CO2Me)-CH2Ph、-

$CH(CO_2Me)CH_2CH_2SCH_3$、$CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$對苯二酚-3-基、$CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph，或R^{19B}具有結構

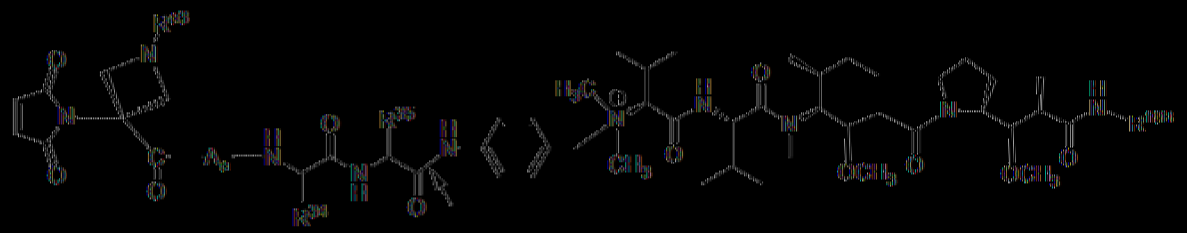


，其中波浪線指示共價附接至奧裡斯他汀化合物之其餘部分。

190. 如實施例182之藥物連接子化合物，其中作為奧裡斯他汀四級銨化藥物單元(D')納入之所釋放奧裡斯他汀藥物化合物係奧裡斯他汀E、奧裡斯他汀PE、奧裡斯他汀PHE、奧裡斯他汀PYE、奧裡斯他汀EFP、奧裡斯他汀EB及奧裡斯他汀EVB。

191. 如實施例182之藥物連接子化合物，其中納入D且經由胺基甲酸酯官能基共價附接之所釋放奧裡斯他汀藥物化合物係單甲基奧裡斯他汀E (MMAE)或單甲基奧裡斯他汀F (MMAF)。

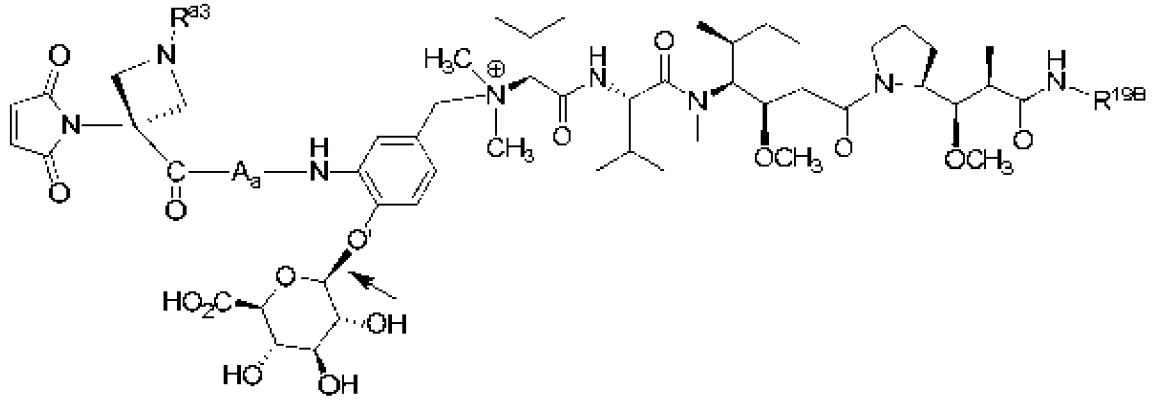
192. 如實施例182之藥物連接子化合物，其中該化合物係由以下結構代表：



其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；R^{a3}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或$-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{n'}-R^{PEG2}$；$R^{PEG1}$係$C_1$-$C_4$伸烷基；$R^{PEG2}$係H或$C_1$-$C_4$伸烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至$R^{a3}$之雜性氫原子視情況經質子化，或$R^{a3}$係適宜氮保護基團；$R^{19B}$係$CH(CH_3)-CH(OH)-Ph$、$CH(CO_2H)-CH(OH)-CH_3$或$CH(CO_2H)-CH_2Ph$；$R^{34}$係異丙基；且

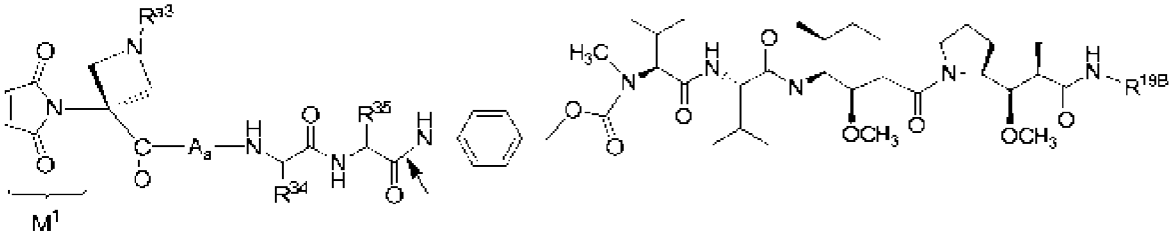
R^{35}係甲基或-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$。

193. 如實施例182之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；且R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團。

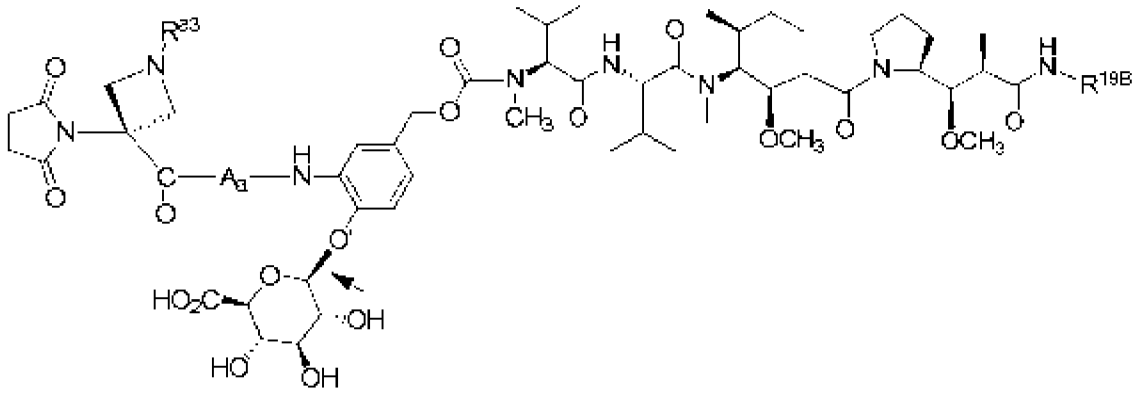
194. 如實施例182之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中下標a為1且A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；R^{19B}係-$CH(CH_3)$-CH(OH)-Ph、-$CH(CO_2H)$-

$CH(OH)\text{-}CH_3$或$\text{-}CH(CO_2H)\text{-}CH_2Ph$；且$R^{34}$係異丙基且$R^{35}$係甲基或$\text{-}(CH_2)_3NH(C{=}O)NH_2$。

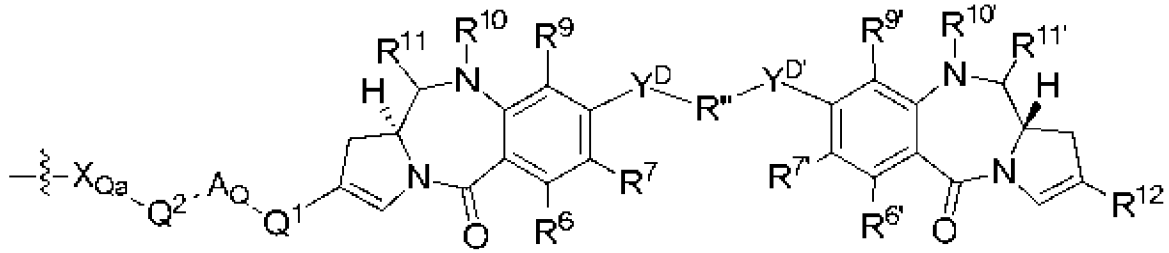
195. 如實施例182之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；R^{a3}係-H、視情況經取代之$C_1\text{-}C_6$烷基、視情況經取代之$\text{-}C_1\text{-}C_4$伸烷基-($C_6\text{-}C_{10}$芳基)或$\text{-}R^{PEG1}\text{-}O\text{-}(CH_2CH_2O)_{n'}\text{-}R^{PEG2}$；$R^{PEG1}$係$C_1\text{-}C_4$伸烷基；$R^{PEG2}$係-H或$C_1\text{-}C_4$烷基；且下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至$R^{a3}$之鹼性氮視情況經質子化，或$R^{a3}$係適宜氮保護基團；且$R^{19B}$係$\text{-}CH(CH_3)\text{-}CH(OH)\text{-}Ph$、$\text{-}CH(CO_2H)\text{-}CH(OH)\text{-}CH_3$或$\text{-}CH(CO_2H)\text{-}CH_2Ph$。

196. 如實施例130之藥物連接子化合物，其中下標w為1；下標y為1或2，其中附接至W之Y係自消性間隔體單元；且D係PBD化合物之D，由此定義PBD藥物單元。

197. 如實施例196之藥物連接子化合物，其中該PBD藥物單元具有以下結構：



其中波浪線指示PBD藥物單元共價附接至組合物結構之其餘部分；A_Q係視情況經取代之伸苯基或C_5-C_7伸雜芳基；X_{Qa}係選自由以下組成之群：-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-NH(C=O)-及-N(R^N)-，其中R^N係選自由以下組成之群：H、C_1-C_4烷基及$(C_2H_4O)_{n'}$-CH_3，其中下標n'介於1至36之間，且以下中之任一者：

(i) Q^1係單鍵，且Q^2係選自由單鍵及-Z-$(CH_2)_n$-組成之群，其中Z係選自由以下組成之群：單鍵、O、S及NH，且下標n介於1至3之間；或(ii) Q^1係-CH=CH-，且Q^2係單鍵；

R^{12}係C_6-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基；R^6及R^9獨立地選自由以下組成之群：H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR'、硝基及鹵基；R^7係選自由以下組成之群：H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR'、硝基及鹵基；R及R'獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_3-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基及C_5-C_{20}雜芳基；且以下中之任一者：

(a) R^{10}係H，且R^{11}係OH或OR^A，其中R^A係C_1-C_4烷基，(b) R^{10}及R^{11}在氮與其所附接之碳原子之間形成氮-碳雙鍵，或(c) R^{10}係H且R^{11}係SO_zM，其中下標z為2或3且M係單價陽離子；

R''係C_3-C_{12}伸烷基，其碳鏈視情況間雜有一個、兩個或三個選自由以下組成之群之雜原子：O、S及NH，及/或間雜有芳香族環；Y^D係選自由以下組成之群：O、S及NH；$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{9'}$及$Y^{D'}$獨立地選自分別與R^6、R^7、R^9及Y^D相同之基團，且$R^{10'}$及$R^{11'}$獨立地選自分別與R^{10}及R^{11}相同之基團，條件係若R^{11}及$R^{11'}$各自係SO_zM，則每一M係獨立選擇之單價陽離子或一起代表二價陽離子；且其中可選取代係藉由一個、兩個或三個

獨立地選自由以下組成之群之取代基進行：鹵基、硝基、氰基、-OR、C_1-C_7烷基、C_3-C_7雜環基、二甲基-胺基丙基氧基、六氫吡嗪基及雙-氧基-C_1-C_3伸烷基，其中R係如先前所定義。

198. 如實施例197之藥物連接子化合物，其中R^7係選自由以下組成之群：H、OH及OR。

199. 如實施例198之藥物連接子化合物，其中R^7係C_1-C_4烷基氧基。

200. 如實施例197、198或199之藥物連接子化合物，其中Y^D係O。

201. 如實施例197至200中任一項之藥物連接子化合物，其中R''係C_3-C_7伸烷基。

202. 如實施例197至201中任一項之藥物連接子化合物，其中R^9係H。

203. 如實施例197至202中任一項之藥物連接子化合物，其中R^6係選自由H及鹵基組成之群。

204. 如實施例197至203中任一項之藥物連接子化合物，其中A_Q係苯基。

205. 如實施例197至204中任一項之藥物連接子化合物，其中X_{QA}係選自由以下組成之群：-O-、-S-及-NH-。

206. 如實施例197至205中任一項之藥物連接子化合物，其中Q^1係單鍵。

207. 如實施例197至205中任一項之藥物連接子化合物，其中Q^1係-CH=CH-。

208. 如實施例197至207中任一項之藥物連接子化合物，其中Q^2係單鍵。

209. 如實施例197至207中任一項之藥物連接子化合物，其中Q^2係-Z-$(CH_2)_n$-，Z係O或S且下標n為1或2。

210. 如實施例197至209中任一項之藥物連接子化合物，其中R^{12}係視情況經取代之苯基或C_5-C_6雜芳基。

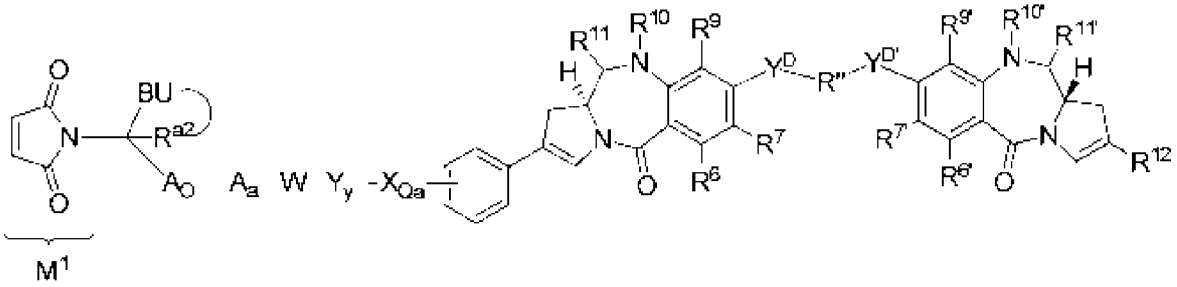
211. 如實施例210之藥物連接子化合物，其中R^{12}係視情況經取代之苯基。

212. 如實施例211之藥物連接子化合物，其中R^{12}係對甲氧基苯基。

213. 如實施例197至212中任一項之藥物連接子化合物，其中R^{10}及R^{11}形成氮-碳雙鍵。

214. 如實施例197至213中任一項之藥物連接子化合物，其中$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{9'}$、$R^{10'}$、$R^{11'}$及$Y^{D'}$分別與R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}及Y^D相同。

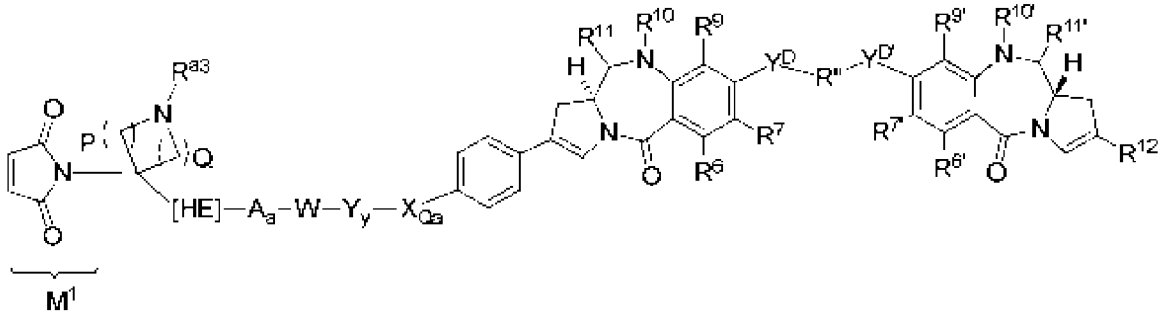
215. 如實施例197之藥物連接子化合物，其中該化合物係由以下結構代表：



其中W係肽可裂解單元；且下標y為1或2，其中鍵結至W之Y係自消性間隔體單元，其中藥物連接子化合物或製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物中W與該自消性間隔體單元之間之鍵可由蛋白酶裂解以引發以PBD二聚體形式自該藥物連接子化合物或配體藥物結合物化合物釋放PBD藥物單元，或下標y為0，從而W鍵結至XQA，其中藥物連接子化合物或製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物中W與XQA之間之鍵可由蛋白酶裂解以引發以PBD二聚體形式自該藥物連接子化合物或

配體藥物結合物化合物釋放PBD藥物單元。

216. 如實施例215之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：

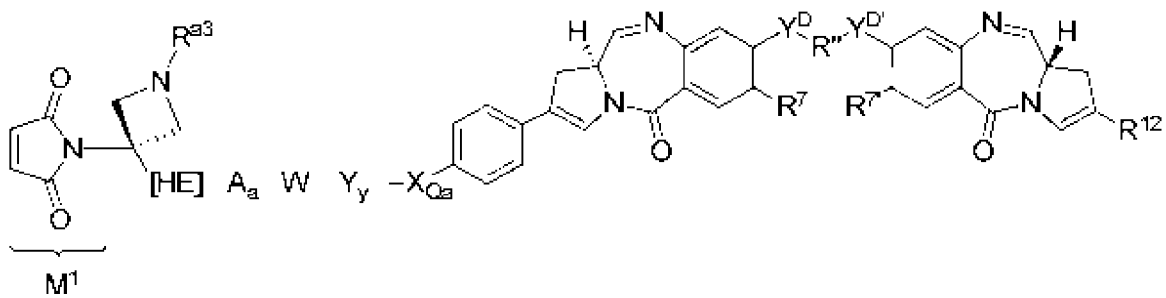


其中下標P為1或2；下標Q介於1至6之間；X_{Qa}係-NH-；且R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；且下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團。

217. 如實施例216之藥物連接子化合物，其中下標P為1且下標Q為1、2或3或下標P為2且Q為1或2。

218. 如實施例217之藥物連接子化合物，其中下標P為1，下標Q為1。

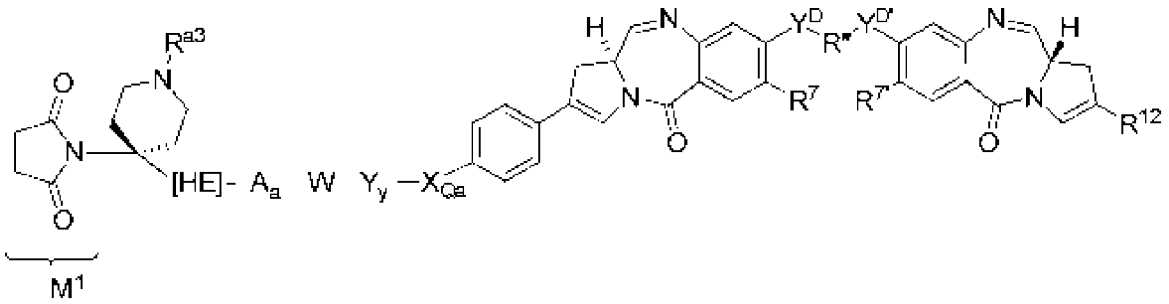
219. 如實施例218之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中X_{Qa}係-NH-；R^{a3}係-H、C_1-C_4烷基或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-

R^{PEG2}；R^{PEG1}係-CH_2-或-CH_2CH_2-；R^{PEG2}係-H、CH_3或-CH_2CH_3；下標n’介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團。

220. 如實施例218之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



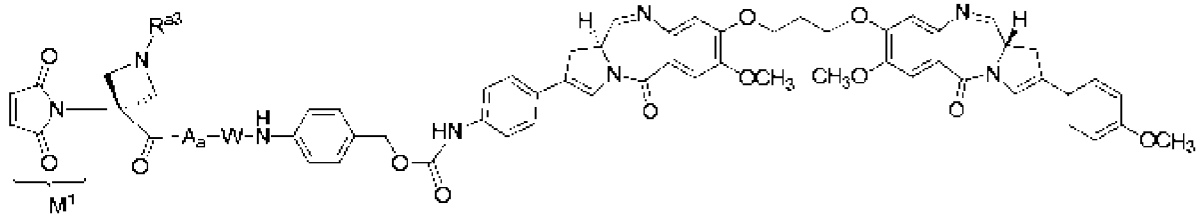
其中X_{Qa}係-NH-；R^{a3}係-H、C_1-C_4烷基或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係-CH_2-或-CH_2CH_2-；R^{PEG2}係-H、CH_3或-CH_2CH_3；且下標n’介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團。

221. 如實施例197至220中任一項之藥物連接子化合物，其中Y^D及$Y^{D'}$係O；R^7係-OR且$R^{7'}$係-OR’，其中R及R’係相同 C_1-C_6烷基；R^{12}係視情況經取代之苯基，且A_Q係視情況經取代之伸苯基。

222. 如實施例197至221中任一項之藥物連接子化合物，其中R"係C_3-C_5伸烷基；R^7及$R^{7'}$係-OCH_3；下標a為0，從而A不存在，或下標a為1，從而A存在，其中在HE係-C(=O)時A係胺基酸殘基-NH-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG3}-C(=O)-或其他含胺酸部分，或在HE不存在時A係C_1-C_6伸烷基-C(=O)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG3}-C(=O)；且R^{PEG1}及R^{PEG3}係獨立選擇之 C_1-C_4伸烷基。

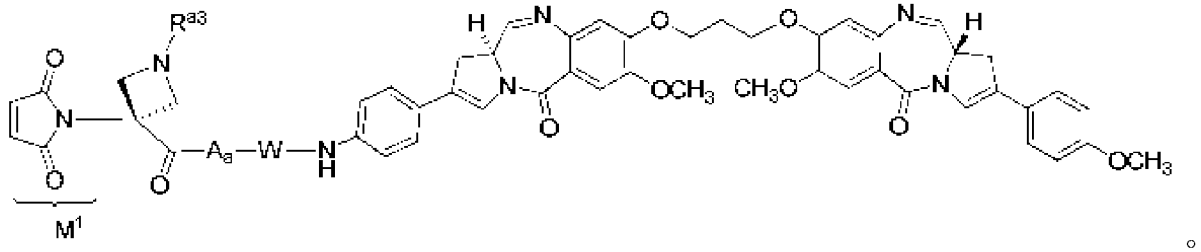
223. 如實施例219之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結

構：



其中A在存在時係α-胺基酸或β-胺基酸殘基；且R^{a3}係-H，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮原子視情況經質子化。

224. 如實施例219之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



。

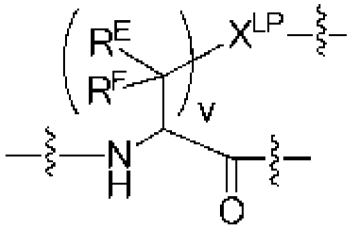
225. 如實施例130至224中任一項之藥物連接子化合物，其中若D或呈形式D^+之D係生物活性化合物或其衍生物之D，其中該化合物或其衍生物係疏水性或SlogP < 0，則A或其亞單元係-L^P(PEG)-，其中L^P係單一單元或具有1、2、3或4個亞單元。

226. 如實施例225之藥物連接子化合物，其中-L^P-或其亞單元係視情況經取代之胺基烷二酸、二胺基烷酸、硫取代之烷二酸、硫取代之胺基烷酸、二胺基烷醇、胺基烷二醇、羥基取代之烷二酸、羥基取代之胺基烷酸或硫取代之胺基烷醇殘基，其中經取代硫係呈還原或氧化形式。

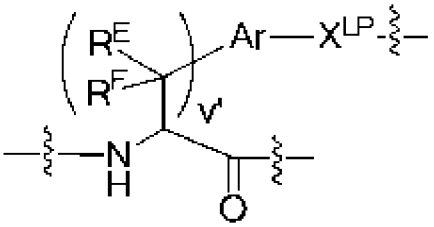
227. 如實施例225之藥物連接子化合物，其中-L^P-或其亞單元係離胺酸、精胺酸、天門冬醯胺、麩醯胺酸、鳥胺酸、瓜胺酸、半胱胺酸、高半胱胺酸、青黴胺、蘇胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、酪胺酸、組胺酸或色胺酸之胺基酸殘基，其中該胺基酸係呈**D**-或**L**-構形。

228. 如實施例225之藥物連接子化合物，其中L_P或其亞單元係選自由以下組成之群：呈**D**-或**L**-立體化學構形之離胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、青黴胺、絲胺酸或蘇胺酸。

229. 如實施例225之藥物連接子化合物，其中-L^P-或其亞單元具有式L^P-1或L^P-2之結構：



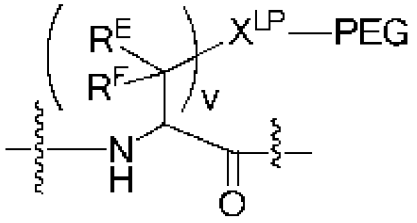
(式L^P-1)



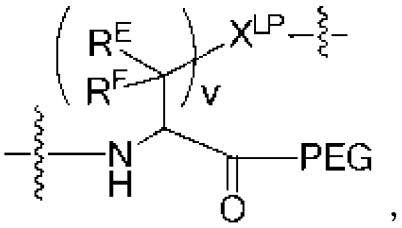
(式L^P-2)

其中下標v係介於1至4之間之整數；下標v'係介於0至4之間之整數；X^{LP}係由天然或非天然胺基酸側鏈提供或係選自由以下組成之群：-O-、-NR^{LP}-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{LP})-、-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-及-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-或雜環；其中每一R^{LP}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群或兩個R^{LP}與其插入原子一起定義C_5-C_6雜環基且任一剩餘 R^{LP}係如先前所定義；Ar係視情況經取代之C_6-C_{10}伸芳基或C_5-C_{10}伸雜芳基；每一R^E及R^F獨立地選自由以下組成之群：-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_2-C_6伸烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}伸芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}伸雜芳基，或R^E及R^F與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺C_3-C_6碳環基，或來自毗鄰碳原子之R^E及R^F與該等原子及任何插入碳原子一起定義視情況經取代之C_5-C_6碳環基且任一剩餘R^E及R^F係如先前所定義；其中波浪線中之一者指示PEG單元之共價附接點且其他波浪線指示代表藥物連接子化合物之結構內之式L^P-1或式L^P-2之共價附接。

230. 如實施例225之藥物連接子化合物，其中-L^P(PEG)-或其含PEG亞單元具有式L^P-3或式L^P-4之結構：



(式L^P-3)



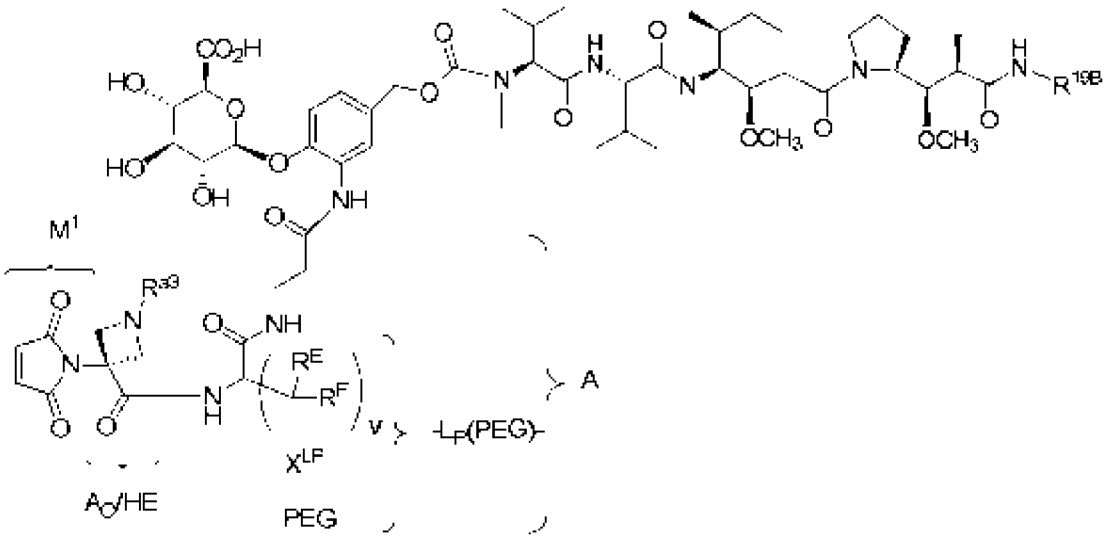
(式L^P-4)

231. 如實施例229或230之藥物連接子化合物，其中-C(R^E)(R^F)-X^{LP}之側鏈係由天然或非天然胺基酸側鏈提供。

232. 如實施例229或230之藥物連接子化合物，其中R^E及R^F獨立地選自由-H及-C_1-C_4烷基組成之群。

232. 如實施例229至232中任一項之藥物連接子化合物，其中X^{LP}係選自由以下組成之群：-O-、-NH、-S-及-C(=O)-。

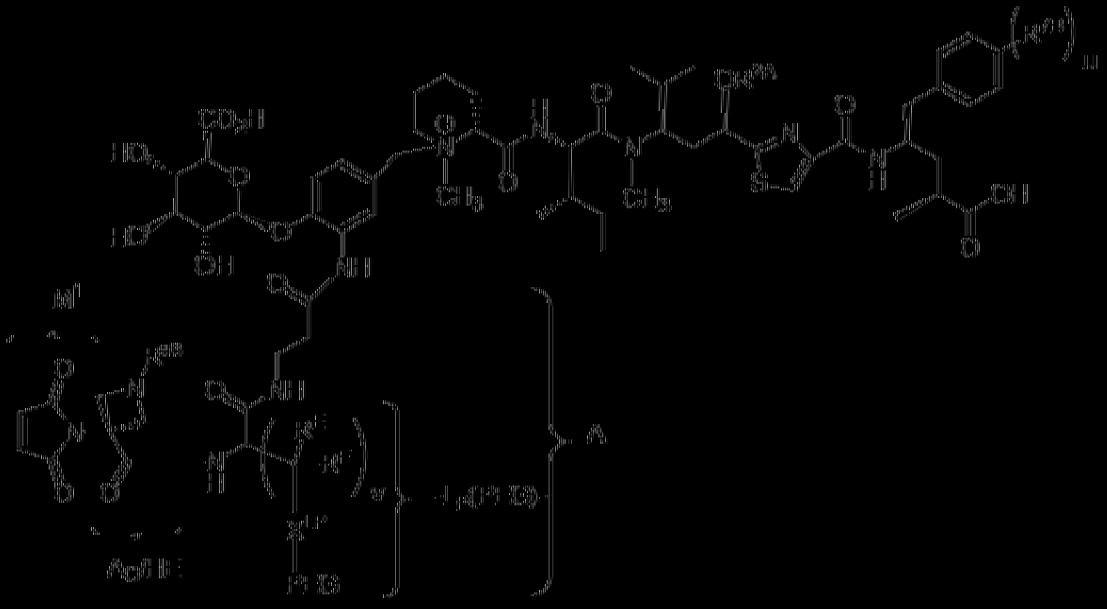
233. 如實施例229之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)，其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化；且R^{19B}

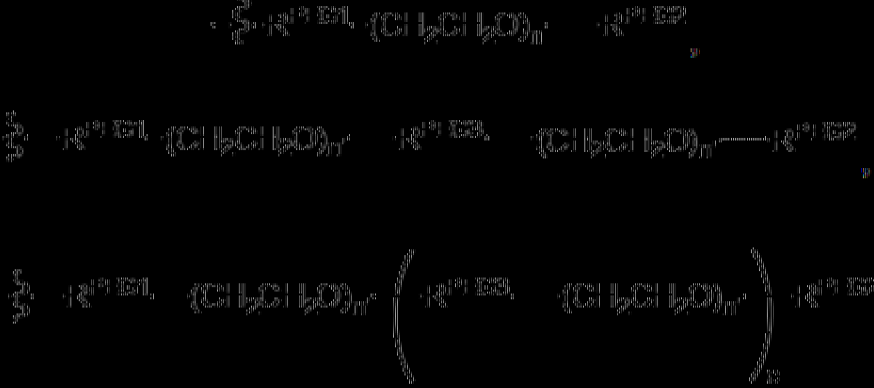
係 -CH(CH$_3$)-CH(OH)-Ph 、 -CH(CO$_2$H)-CH(OH)-CH$_3$ 或 -CH(CO$_2$H)-CH$_2$Ph。

234. 如實施例229之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其中 R^{2A} 係 -C(=O)CH$_3$ 、 -CH$_2$CH$_3$ 、 -CH$_2$CH=CH$_2$ 或 -CH$_2$C(=CH$_2$)CH$_3$；R^{a3}係 H、視情況經取代之C$_1$-C$_6$烷基或視情況經取代之 C$_1$-C$_4$伸烷基-(C$_6$-C$_{10}$芳基)，其中鍵結至R^{a3}之雜性氫原子視情況經質子化；下標u為0或1；且R^{7B}在下標u為1時係 -OH或在下標u為0時不存在。

235. 如實施例229至234中任一項之藥物連接子化合物，其中PEG具有選自由以下組成之群之結構：



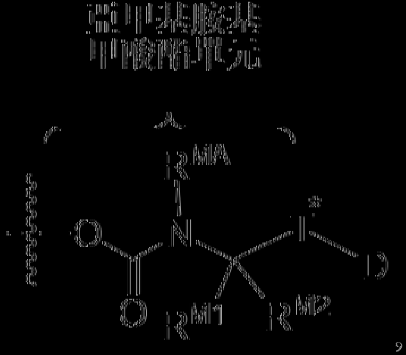
其中波浪線指示至平行連結體單元(L_P)之X^{LP}之附接位點；R^{PEG1}係可選PEG附接單元；R^{PEG2}係PEG封端單元；R^{PEG3}係PEG偶合單元；下標n介於2至72之間；每一下標n'獨立地選自1至72；且下標c介於2至5之間。

236. 如實施例229至234中任一項之藥物連接子化合物，其中$-X^{LP}-PEG$具有以下結構：

。

237. 如實施例235或236之藥物連接子化合物，其中下標n為12且R^{PEG2}係氫或CH_3。

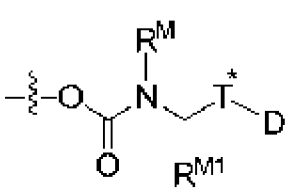
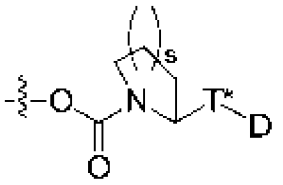
238. 如實施例134至151中任一項之藥物連接子化合物，其中-Y'-D具有以下結構：



其中Y'係胺甲酸酯單元；波浪線指示胺甲酸酯單元至配體藥物結合物組合物結構之其餘部分之共價附接點；D係具有納入胺甲酸酯單元中之視情況經取代之官能基之藥物單元；T*係該藥物單元官能基之雜原子；R^M、R^{M1}及R^{M2}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{14}芳基或視情況經取代之C連接之C_3-C_8雜芳基，或R^M及R^{M1}與其所附接之氮及碳原子一起定義氮雜環丁烷、吡咯啶、六氫吡啶或高六氫吡啶雜環基，且R^{M2}係氫；其中活化藥物連接子化合物或製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物之葡萄糖醛酸苷

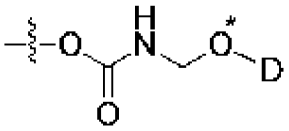
單元或肽可裂解單元會以具有包括-T*-H之官能基的生物活性化合物或其衍生物形式釋放D。

239. 如實施例223=8之藥物連接子化合物，其中共價附接至D之亞甲基胺基甲酸酯單元具有以下結構：


或

，

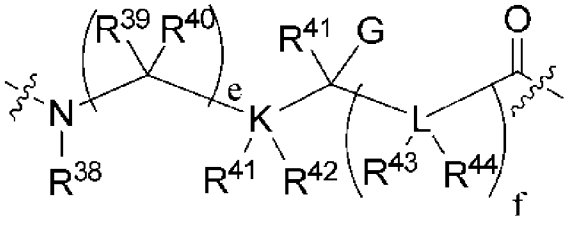
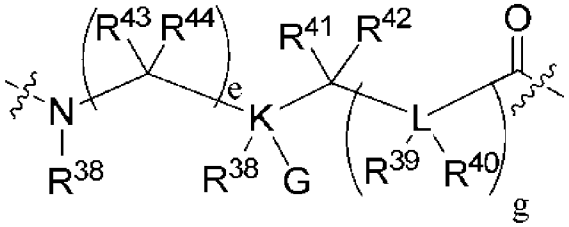
其中下標s為0、1或2。

240. 如實施例239之藥物連接子化合物，其中共價附接至D之亞甲基胺基甲酸酯單元具有以下結構：


，

其中活化藥物連接子化合物或製備自藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物之葡萄糖醛酸苷單元或肽可裂解單元會以具有羥基官能基(其氧雜原子對應於O*)的生物活性化合物或其衍生物形式釋放D。

241. 如實施例130至224中任一項之藥物連接子化合物，其中第一可選延伸體單元(A)或其亞單元具有式(3)或式(4)之結構：


f
，

g

(3)　　(4)

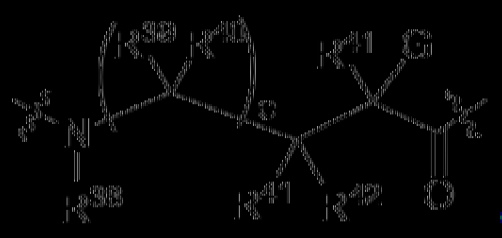
其中波浪線指示組合物結構內之共價附接；其中K及L獨立地係C、N、O或S，條件係在K或L係O或S時，至K之R^{41}及R^{42}或至L之R^{43}及R^{44}不存在，且在K或L係N時，至K之R^{41}、R^{42}中之一者或至L之R^{42}、R^{43}中之

一者不存在，且條件係並無兩個毗鄰L獨立選擇為N、O或S；其中下標e及f係獨立選擇之介於0至12之間之整數，且下標g係介於1至12之間之整數；

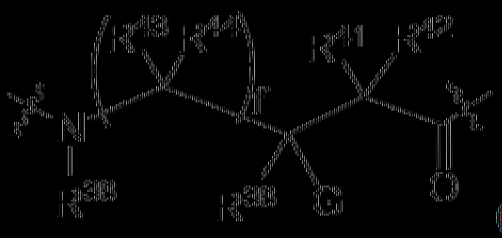
其中G係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、-OH、-OR^{PR}、-CO_2H、CO_2R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，或G係-N(R^{PR})(R^{PR})，其中R^{PR}獨立地係保護基團或R^{PR}一起形成適宜保護基團，或G係-N(R^{45})(R^{46})，其中R^{45}、R^{46}中之一者係氫或R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，且另一者係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

其中R^{38}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；R^{39}-R^{44}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{24}芳基及視情況經取代之C_5-C_{24}雜芳基，或R^{39}、R^{40}與二者所附接之碳或R^{41}、R^{42}與二者所附接之K (在K係碳原子時)一起定義C_3-C_6碳環基，且R^{41}-R^{44}係如本文所定義，或R^{43}、R^{44}與二者所附接之L (在L係碳原子時)一起定義C_3-C_6環烷基，且R^{39}-R^{42}係如本文所定義，或R^{40}及R^{41}、或R^{40}及R^{43}、或R^{41}及R^{43}與其所附接之碳原子或雜原子及插入彼等碳原子及/或雜原子之間之原子一起定義C_5-C_6碳環基或C_5-C_6雜環基，且R^{39}、R^{44}及R^{40}-R^{43}之其餘部分係如本文所定義，條件係在K係O或S時，R^{41}及R^{42}不存在，且在K係N時，R^{41}、R^{42}中之一者不存在，且在L係O或S時，R^{43}及R^{44}不存在，且在L係N時，R^{43}、R^{44}中之一者不存在，或A具有α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基之結構。

242. 如實施例241之藥物連接子化合物，其中式(3)或式(4)具有式(3a)或式(4a)之結構：



(3a),

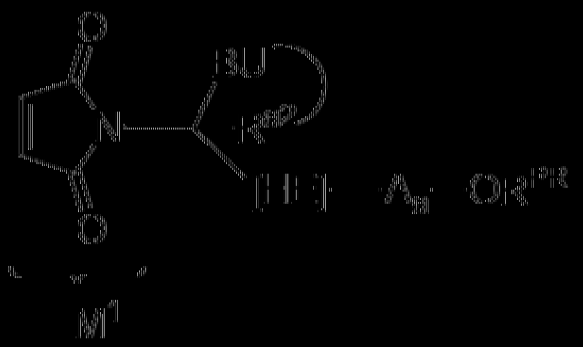


(4a),

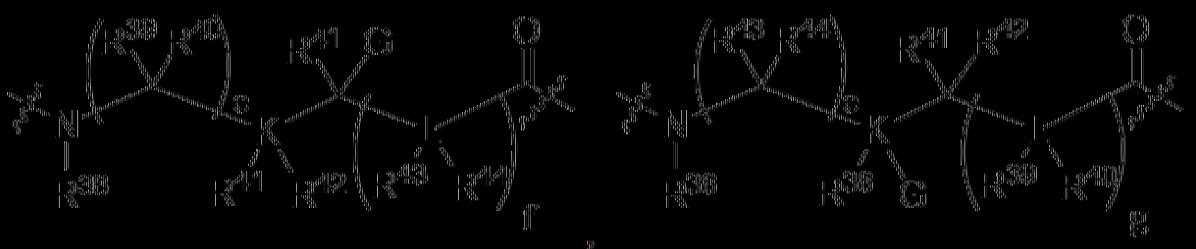
其中下標c及f獨立地係0或1。

243. 一種製備配體藥物結合物組合物之方法，其包括以下步驟：使如實施例130至242中任一項之藥物連接子化合物與具有反應性硫醇官能基之靶向劑在適於實現將硫醇適克爾加成至藥物連接子化合物之所指示馬來醯亞胺(M^1)部分之條件下接觸，用於將靶向劑作為配體單元納入組合物之配體藥物結合物化合物中。

244. 一種化合物，其具有以下結構：



或其鹽，其中DE係-C(=O)-；R^{PR}係H或適宜羧酸保護基團；BU係具體單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，此二者與其所附接之碳原子一起如由曲線所表示定義具有骨架二級或三級鹼性氮原子之視情況經取代之C_3-C_{20}雜環基或由一級、二級或三級胺官能基或視情況經取代之鹼性C_1-C_{12}胺基烷基之鹼性氮原子環外取代之C_3-C_{20}碳環基，其中胺或胺基烷基之鹼性氮原子可鄰插於BU，且視情況經質子化或由適宜氮保護基團保護；下標a為0或1；在下標a為0時A不存在，或在下標a為1時，A具有式(3)或式(4)之結構：



(3)　　(4)

其中波浪線指示化合物結構內之共價附接；其中K及L獨立地係C、N、O或S，條件係在K或L係O或S時，至K之R^{41}及R^{42}或至L之R^{43}及R^{44}不存在，且在K或L係N時，至K之R^{41}、R^{42}中之一者或至L之R^{42}、R^{43}中之一者不存在，且條件係並無兩個毗鄰L獨立選擇為N、O或S；其中下標c及f係獨立選擇之介於0至12之間之整數，且下標g係介於1至12之間之整數；

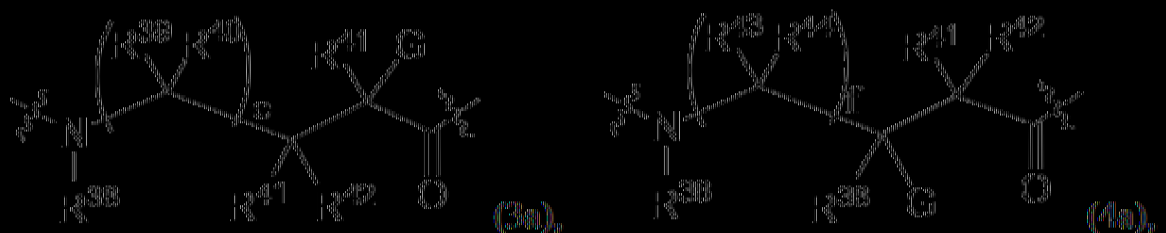
其中G係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、-OH、-OR^{PR}、-CO_2H、-CO_2R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，或G係-$N(R^{PR})(R^{PR})$，其中R^{PR}獨立地係保護基團或R^{PR}一起形成適宜保護基團，或G係-$N(R^{45})(R^{46})$，其中R^{45}、R^{46}中之一者係氫或R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，且另一者係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

其中R^{38}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；R^{39}-R^{44}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基，或R^{39}、R^{40}與其所附接之碳原子一起或R^{41}、R^{42}與其所附接之K一起(在K係碳原子時)定義C_3-C_6碳環基，且R^{41}-R^{44}係如本文所定義，或R^{43}、R^{44}與其所附接之L一起(在L係碳原子時)定義C_3-C_6環烷基，且R^{39}-R^{42}係如本文所定義，或R^{40}及R^{41}、或R^{40}及R^{43}、或R^{41}及R^{43}與其所附接之碳原子或雜原子及插入後等碳原子及/或雜原子之間之原子一起定義C_5-C_6碳環基或C_5-C_6雜環基，且R^{39}、R^{44}及R^{40}-R^{43}之其餘部

分係如本文所定義，條件係在K係O或S時，R^{41}及R^{42}不存在，且在K係N時，R^{41}、R^{42}中之一者不存在，且在L係O或S時，R^{43}及R^{44}不存在，且在L係N時，R^{43}、R^{44}中之一者不存在，或

A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一個胺酸殘基。

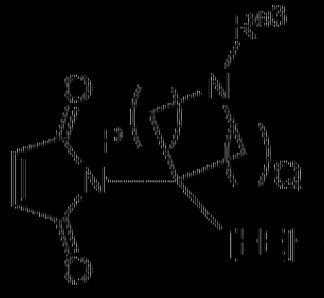
245. 如實施例244之化合物，其中式(3)或式(4)具有式(3a)或式(4a)之結構：



其中下標c及f獨立地係0或1。

246. 如實施例244之化合物，其中BU及R^{a2}與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之具有骨架二級或三級鹼性氮原子之C4-C6雜環基，其中鹼性氮原子可鄰屬於BU且視情況經質子化或由適宜氮保護基團保護。

247. 如實施例246之化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中下標P為1或2；下標Q介於1至6之間；且R^{a3}係H、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C4伸烷基-(C6-C10芳基)或R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C1-C4伸烷基；R^{PEG2}係H或C1-C4伸烷基；且下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化，或R^{a3}係酸不穩定氮保護基團。

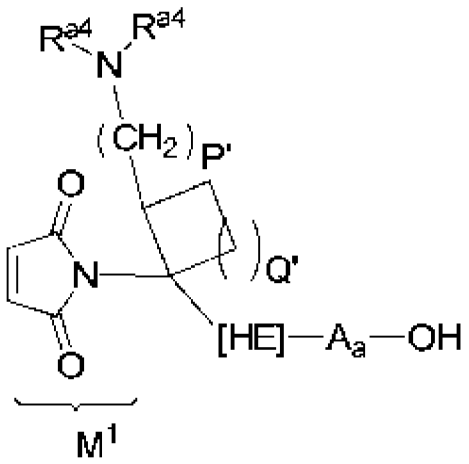
248. 如實施例247之化合物，其中下標P為1且下標Q為1、2或3或下標P為2且Q為1或2。

249. 如實施例248之化合物，其中下標P為1，下標Q為1。

250. 如實施例248之化合物，其中下標P為2，下標Q為2。

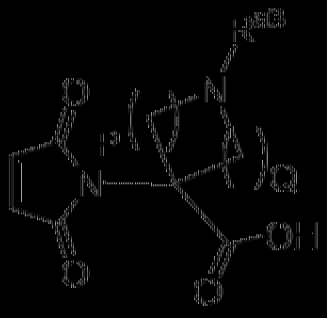
251. 如實施例244之化合物，其中BU及R^{a2}與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之C_5-C_6碳環基，該碳環基一級、二級或三級胺官能基之鹼性氮原子或藉由胺基甲基進行環外取代，其中胺或胺基甲基之鹼性氮原子可歸屬於BU且視情況經質子化或由適宜氮保護基團保護。

252. 如實施例251之化合物，其中該化合物具有以下結構：



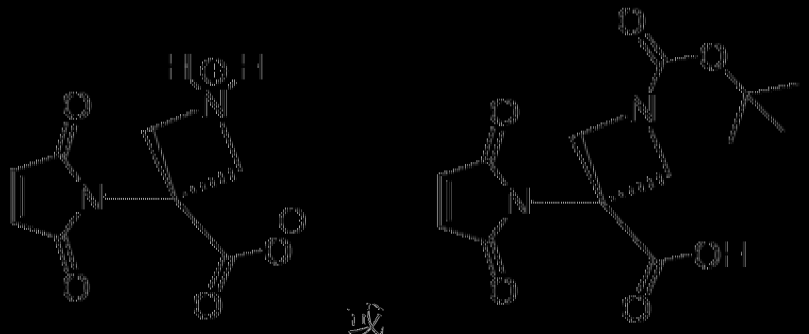
或其鹽，其中下標P’為0或1；下標Q’為0，或Q’介於1至6之間；每一R^{a4}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或兩個R^{a4}與其所附接之鹼性氮原子一起定義視情況經取代之含鹼性氮C_3-C_8雜環基，其中在任一情況下，鹼性氮視情況經質子化，或一個R^{a4}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基且另一R^{a4}係適宜氮保護基團，或兩個R^{a4}一起形成適宜氮保護基團。

253. 如實施例247之化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中下標P為1或2；下標Q為1或2；且R^{a3}係H、C_1-C_4烷基、CH_2Ph、CH_2CH_2Ph或R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係CH_2或CH_2CH_2；R^{PEG2}係H、CH_3或CH_2CH_3；下標n'介於1至36之間；且其中苯基視情況經取代且鍵結至R^{a3}之鹼性氮視情況經質子化，或R^{a3}係C(=O)-O-tBu (BOC)。

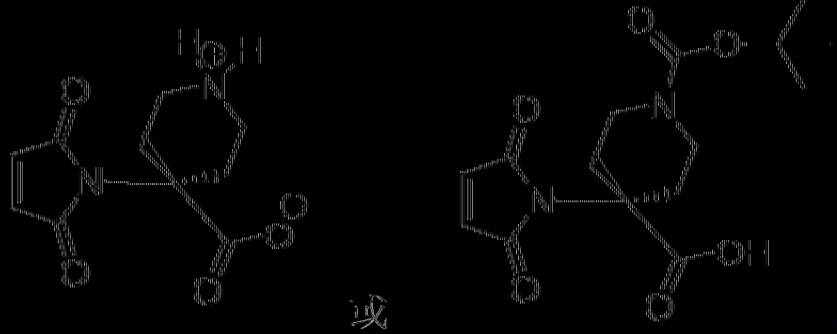
254. 如實施例253之化合物，其中該化合物具有以下結構：



或

。

255. 如實施例253之化合物，其中該化合物具有以下結構：



或

。

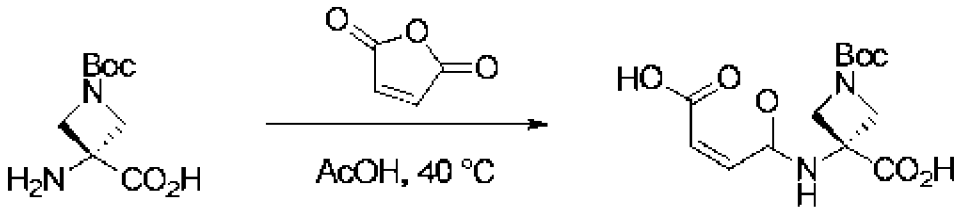
實例

一般資訊。所有市售無水溶劑皆未經進一步純化即使用。在矽膠60 F254鋁片(EMD Chemicals, Gibbstown, NJ)上實施分析型薄層層析。在

Chromatotron裝置(Harris Research, Palo Alto, CA)上實施徑向層析。在Biotage Isolera One™急速純化系統(Charlotte, NC)上實施管柱層析。在使用Varian ProStar 330 PDA檢測器構形之Varian ProStar™ 210溶劑遞送系統上實施分析型HPLC。藉由C12 Phenomenex Synergi™ 2.0 × 150 mm, 4 μm, 80 Å反相管柱洗脫試樣。酸性移動相係由乙腈及水組成，此二者皆含有0.05%三氟乙酸或0.1%甲酸(指定用於每一化合物)。使用酸性乙腈之線性梯度(自注射後1 min之5%至11 min時之95%，隨後等梯度95%乙腈至15 min (流速：1.0 mL/min))洗脫化合物。在兩種不同系統上實施LC-MS。LC-MS系統1係由界接至配備有C12 Phenomenex Synergi 2.0 × 150 mm, 4 μm, 80 Å反相管柱之HP Agilent 1100 HPLC儀器之ZMD Micromass質譜儀組成。酸性洗脫劑係由乙腈之線性梯度(在10 min內於0.1%甲酸水溶液中之5%至95%，隨後等梯度95%乙腈保持5 min (流速：0.4 mL/min))組成。LC-MS系統2係由界接至具有Waters 2996 Photodiode陣列檢測器之Waters 2695 Separations模組之Waters Xevo G2™ ToF質譜儀組成；管柱、移動相、梯度及流速與LC-MS系統1相同。UPLC-MS系統1係由界接至配備有Acquity UPLC BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.7μm反相管柱之Acquity Ultra Performance™液相層析之Waters SQ質量檢測器組成。酸性移動相(0.1%甲酸)係由3%乙腈/97%水至100%乙腈之梯度(流速：0.5 mL/min)組成。UPLC-MS系統2係由界接至配備有Acquity UPLC BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.7μm反相管柱之Waters Acquity H-Class Ultra Performance™液相層析之Waters Xevo G2 ToF質譜儀組成。酸性移動相(0.1%甲酸)係由3%乙腈/97%水至100%乙腈之梯度(流速：0.7 mL/min)組成。在使用Varian ProStar 330 PDA檢測器構形之Varian

ProStar™ 210溶劑遞送系統上實施製備型HPLC。藉由C12 Phenomenex Synergi 10.0 × 250 mm, 4 μm, 80 Å反相管柱(使用0.1%三氟乙酸水溶液(溶劑A)及於乙腈中之0.1%三氟乙酸(溶劑B)洗脫)純化產物 純化方法通常係由溶劑A至溶劑B之線性梯度(自90%溶劑A水溶液斜升至10%溶劑A)組成。流速為4.6 mL/min且在254 nm下進行監測。藉由UPLC-MS使用界接至配備有Agilent Technologies PLRP-S 300Å, 2.1 × 50 × 3 μm反相管柱之Waters H Class UPLC之Waters Xevo G2-S QTOF來監測式1至式2之轉化中的結合物水解。以赫茲形式報告偶合常數(*J*)。在配備有Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 × 50 mm反相管柱之Waters Acquity UPLC-SQ MS系統上分析細胞自溶酶B消解混合物。洗脫劑係由以下線性梯度組成：在2 min內於0.1%甲酸水溶液中之3%至97%乙腈，隨後等梯度97%乙腈保持1 min且流速為0.5 mL/min。在Varian Mercury™ 400 MHz光譜儀上收集NMR光譜數據。

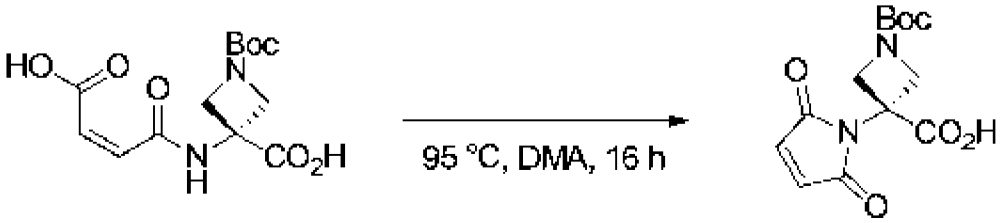
實例1：(*Z*)-1-(第三丁氧基羰基)-3-(3-羧基丙烯醯胺基)-氮雜環丁烷-3-甲酸



向配備有攪拌棒之20 mL小瓶中裝填氮雜環丁烷胺基酸(0.89 g, 4.1 mmol)、馬來酸酐(0.40 g, 4.1 mmol)及AcOH (8 mL)。將混合物在40℃下攪拌10 min，然後在室溫下攪拌3 h。在真空中去除溶劑且將殘餘物吸收於DMSO/於H_2O中之0.1% TFA (1:1, 2.0 mL)中。藉由製備型HPLC純化反應液且凍乾產物部分以提供0.84 g (65%產率)標題化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 0.84 min，*m/z* (ES+)：計算值：315.11 $(M+H)^+$，實驗值：315.13。^{1}H NMR (400 MHz, DMF-d_7): δ 10.2 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.94 (br m, 2H), 4.29 (br m, 2H), 1.59 (s, 9H)。^{13}C NMR (100 MHz, DMF-d_7): δ 171.7, 166.3, 165.7, 133.3, 131.5, 79.5, 53.7, 27.8

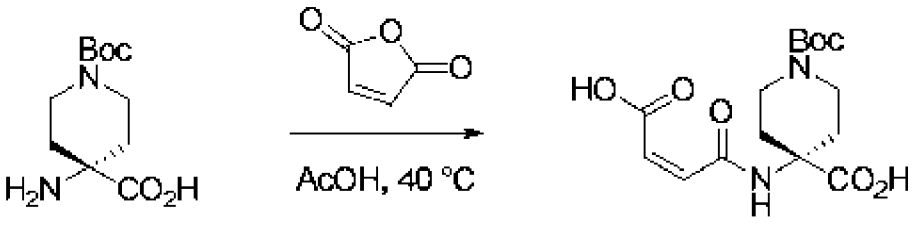
實例2：1-(第三丁氧基羰基)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)氮雜環丁烷-3-甲酸(Boc-mAze)



向100 mL燒瓶中裝填氮雜環丁烷二酸(460 mg, 1.46 mmol), DMA (20 mL)及4Å分子篩(1.4 g)。將反應液在95℃下攪拌16 h。將反應液冷卻至室溫並藉由矽藻土過濾。在真空中去除溶劑。將殘餘物溶於DMSO (4 mL)及水(1 mL)中並藉由製備型HPLC純化。收集產物部分並凍乾以提供120 mg (28%產率)標題化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.04 min，*m/z* (ES+)：計算值：319.09 $(M+Na)^+$，實驗值：319.10。^{1}H NMR (400 MHz, DMF-d_7): δ 7.14 (s, 2H), 4.57 (br m, 2H), 4.39 (br m, 2H), 1.44 (s, 9H)。^{13}C NMR (100 MHz, DMF-d_7): δ 172.6, 172.0, 156.8, 136.4, 80.4, 54.3, 28.7

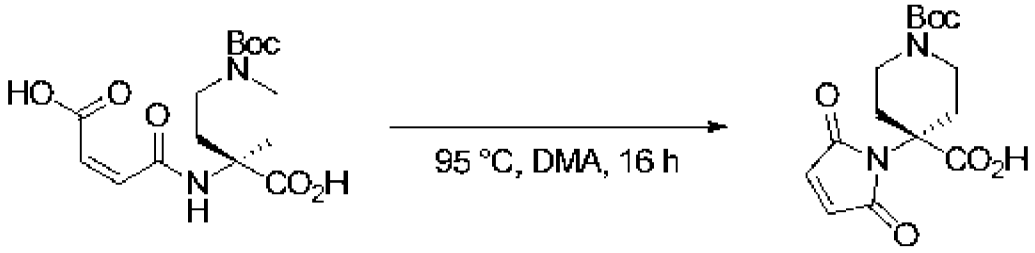
實例3：(*Z*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-(3-羧基丙烯醯胺基)-六氫吡啶-4-甲酸



向50 mL燒瓶中裝填胺基酸(1.0 g, 4.1 mmol)、馬來酸酐(401 mg, 4.1 mmol)及AcOH (15 mL)。將混合物在40℃下加熱15分鐘，然後將反應液在室溫下攪拌2 h。在真空中去除溶劑且將殘餘物溶於10 mL DCM中。逐份(1 mL部分，總共13 mL)添加已烷直至產物開始沉墜出為止。將燒瓶置於-20℃冷凍器中過夜並過濾。在真空乾燥器中乾燥沈澱物以提供800 mg (57%產率)標題化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 0.96 min，*m/z* (ES+)：計算值：365.13 $(M+Na)^+$，實驗值：365.19。

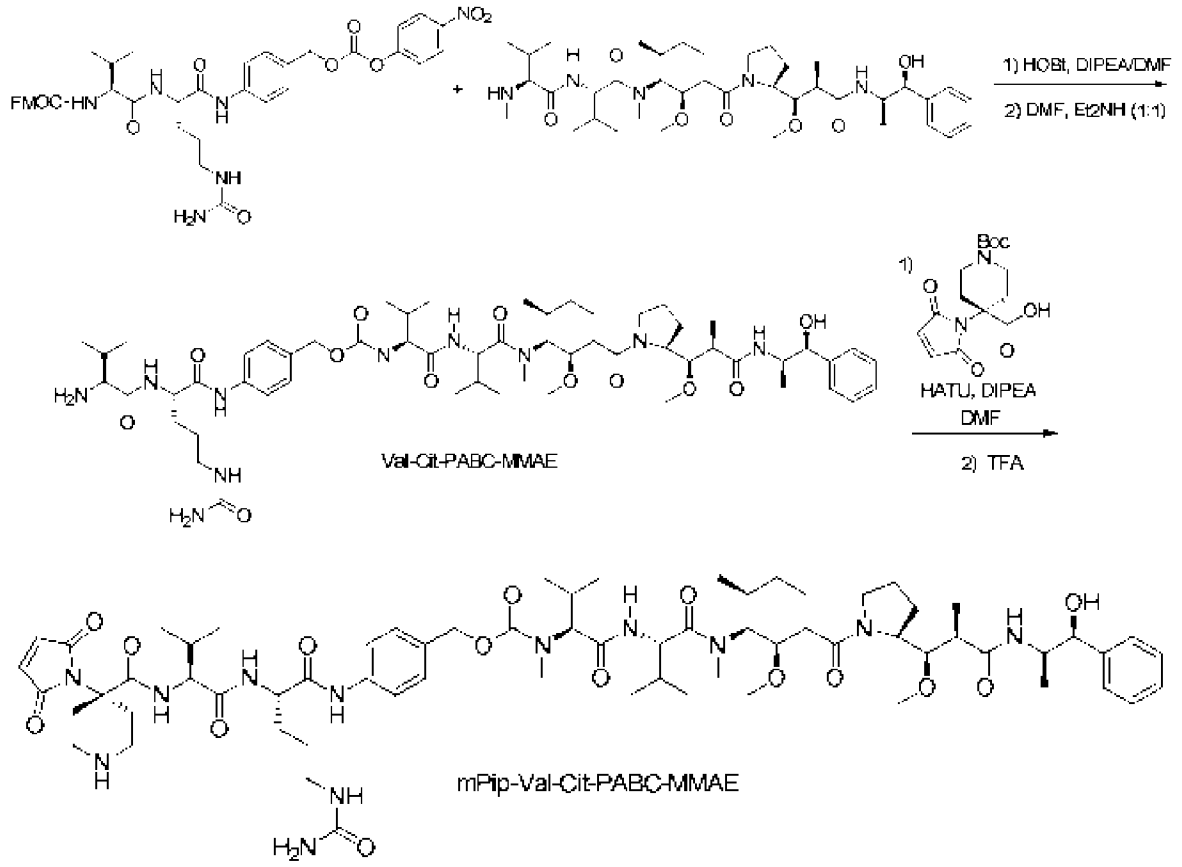
實例4：1-(第三丁氧基羰基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)六氫吡啶-4-甲酸(Boc-mPip)



向20 mL小瓶中裝填六氫吡啶二酸(200 mg, 0.58 mmol)、DMA (5 mL)及4Å分子篩(580 mg)。將反應液加熱至95℃並攪拌16 h。將反應液冷卻至室溫並藉由矽藻土過濾。在真空中去除溶劑。將殘餘物溶於DMSO (2 mL)及水(0.5 mL)中並藉由製備型HPLC純化。收集產物部分並凍乾以提供32 mg (17%產率)標題化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.16 min，*m/z* (ES+)：計算值：347.12 $(M+Na)^+$，實驗值：347.18。

實例5：mPip-Val-Cit-PABC-MMAE



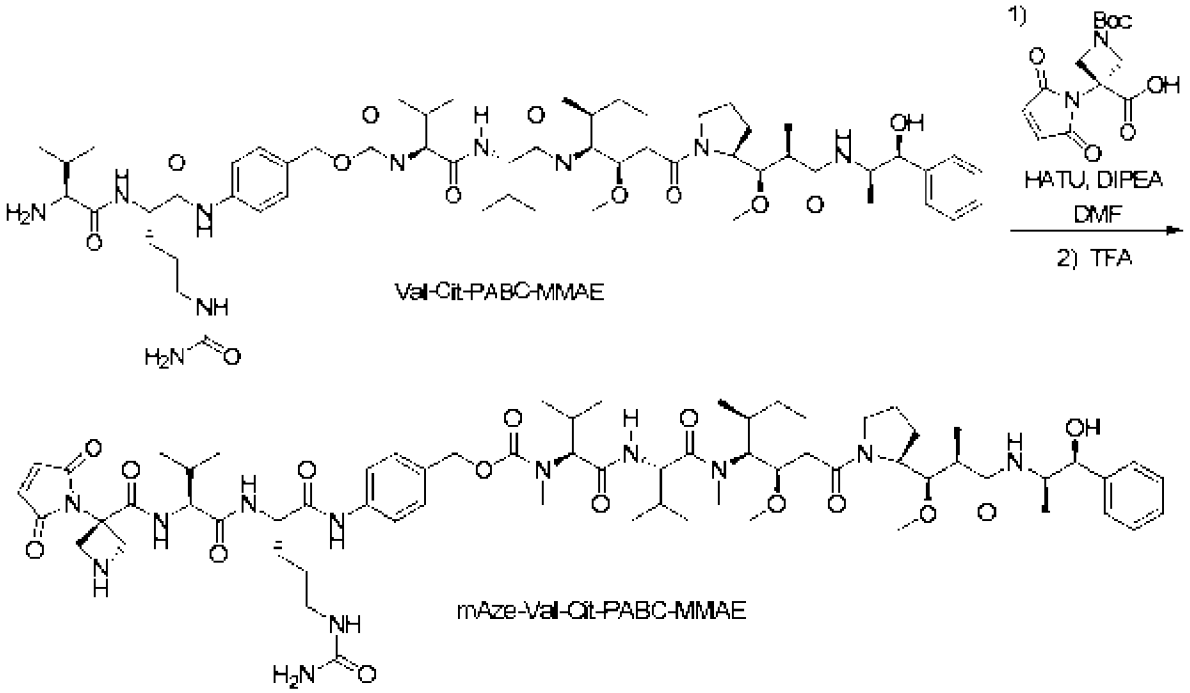
步驟1：向小瓶中裝填BOC保護形式之L_{ss}組分4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)六氫吡啶-4-甲酸(4.0 mg, 0.012 mmol) (其縮寫為Boc-mPip)、HATU (4.7 mg, 0.012 mmol)、DIPEA (6.4 μL, 0.037 mmol)及DCM (0.5 mL)。將反應液攪拌15 min且向反應液中添加Val-Cit-PABC-MMAE。在3 h之後，向反應液中添加DMSO且藉由製備型HPLC純化產物並凍乾以提供8.1 mg (45%產率) BOC保護之藥物連接子化合物。如先前由WO2013173337所闡述來製備BOC保護中間體碳酸4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁烷醯胺基)-5-脲基戊烷醯胺基)苄基酯(4-硝基苯基)酯且使其與val-cit-PABC-MMAE縮合，並以引用方式明確併入本文中。

步驟2：在0℃下，向含有BOC保護之藥物連接子化合物(8.1 mg, 0.006 mmol)之小瓶中裝填TFA (1.5 mL, 20%於DCM中)。將反應液升溫至室溫並攪拌3 h。使用DMSO稀釋反應液並置於真空下保持15 min以去

除DCM。藉由製備型HPLC純化產物並凍乾以提供3.0 mg (40%產率)標題藥物連接子化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.30 min，*m/z* (ES+)：計算值：1329.78 $(M+H)^+$，實驗值：1329.92。

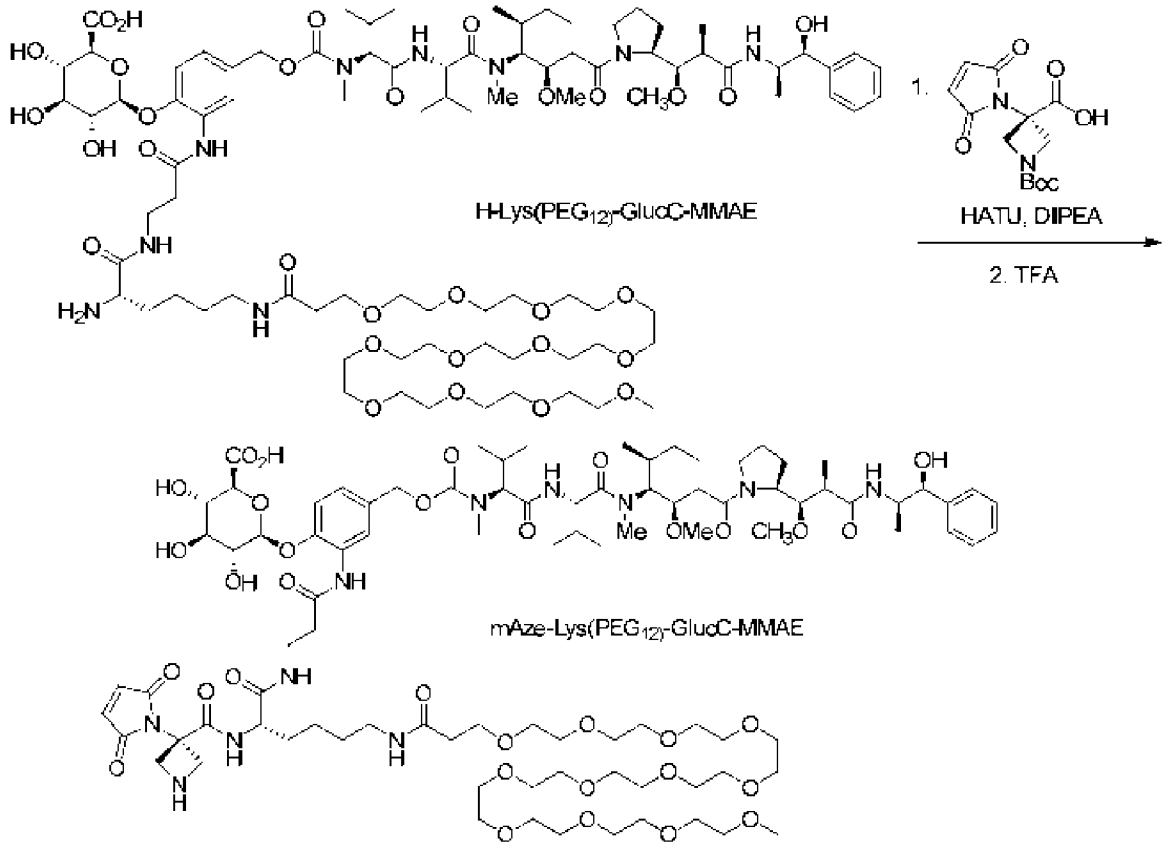
實例6：mAze-Val-Cit-PABC-MMAE



以與實例5之mPip-Val-Cit-PABC-MMAE相同之方式，使如先前所闡述(WO2013173337)製得之中間體val-cit-PABC-MMAE與BOC保護形式之L_{ss}組分3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)氮雜環丁烷-3-甲酸進行肽偶合且隨後實施BOC去保護以提供藥物連接子化合物 mAze-Val-Cit-PABC-MMAE。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.29 min，*m/z* (ES+)：計算值：1301.75 $(M+H)^+$，實驗值：1301.87。

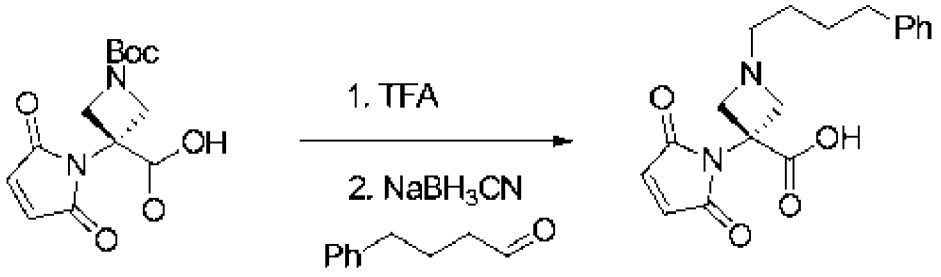
實例7：mAze-Lys-(PEG_{12})-GluC-MMAE



以與實例5之mPip-Val-Cit-PABC-MMAE相同之方式，使中間體H-Lys(PEG_{12})-GlucC MMAE與BOC保護形式之L_{SS}組分3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)氮雜環丁烷-3-甲酸進行偶合且隨後實施BOC去保護以提供mAze-Lys(PEG_{12})-GluC-MMAE。藥物連接子化合物中間體H-Lys(PEG_{12})-GluC-MMAE之製備先前由WO2015057699闡述且以引用方式明確併入本文中。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.22 min，*m/z* (ES+)：計算值：1015.53 $(M+Na+H)^{2+}$，實驗值：1015.76。

實例8：Ph-nBu-mAze

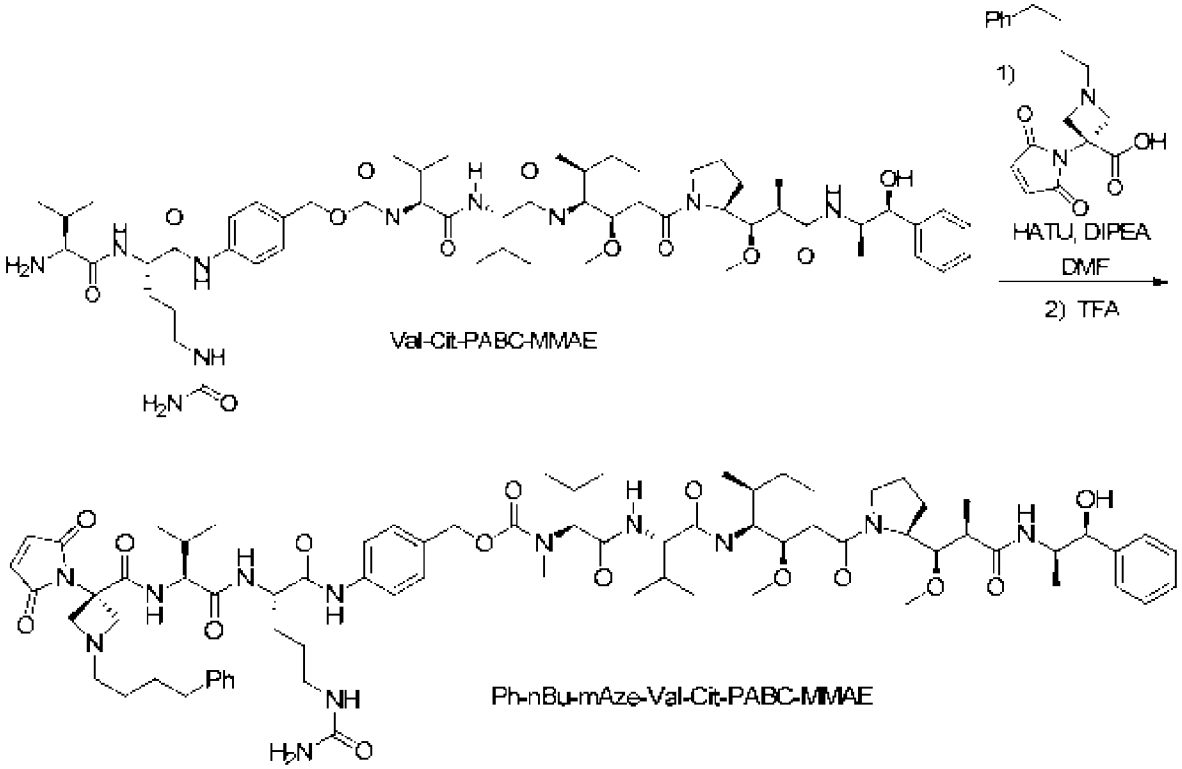


向含有BOC保護之馬來醯亞胺(25 mg, 0.084 mmol)之小瓶中裝填TFA (1 mL, 20%於DCM中)。將反應液在室溫下攪拌2 h，且在真空中去除溶劑。

將去保護馬來醯亞胺(5 mg, 0.025 mmol)轉移至小瓶中且懸浮於1% AcOH於DMF中之溶液(300 μL)中。添加4-苯基丁醛(5 mg, 0.034 mmol)及$NaBH_3CN$ (33 μL, 0.034 mmol, 1.0 M於THF中)且將反應液在室溫下攪拌1 h在HPLC上純化反應液並凍乾以提供4 mg (48%產率)標題化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 0.89 min，*m/z* (ES+)：計算值：329.15 $(M+H)^+$，實驗值：329.21。

實例9：Ph-nBu-mAze-Val-Cit-PABC-MMA

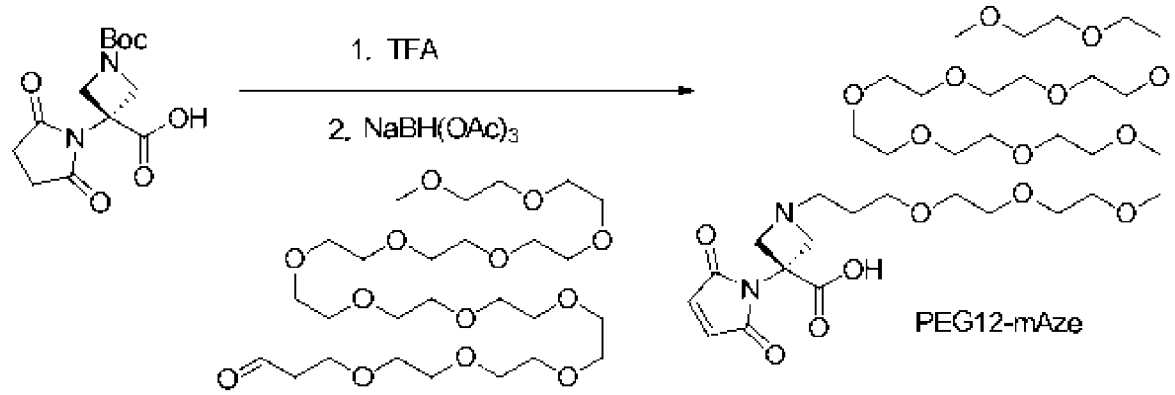


向小瓶中裝填L_{SS}組分3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-1-(4-苯基丁基)氮雜環丁烷-3-甲酸(2.0 mg, 0.006 mmol) (其縮寫為Ph-nBu-mAze)、DIPEA、HATU (2.1 mg, 0.005 mmol)、DIPEA (3.0 μL, 0.017 mmol)及DCM (0.5 mL)。將反應液攪拌15 min並添加Val-Cit-PABC-

MMAE (6.4 mg, 0.006 mmol)且將反應液在室溫下攪拌3 h。向溶液中添加DMSO (0.5 mL)及於H_2O中之0.1% TFA (0.5 mL)。藉由製備型HPLC純化產物並凍乾以提供1.3 mg (17%產率)標題藥物連接子化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.45 min，*m/z* (ES+)：計算值：1433.84 $(M+H)^+$，實驗值：1433.99。

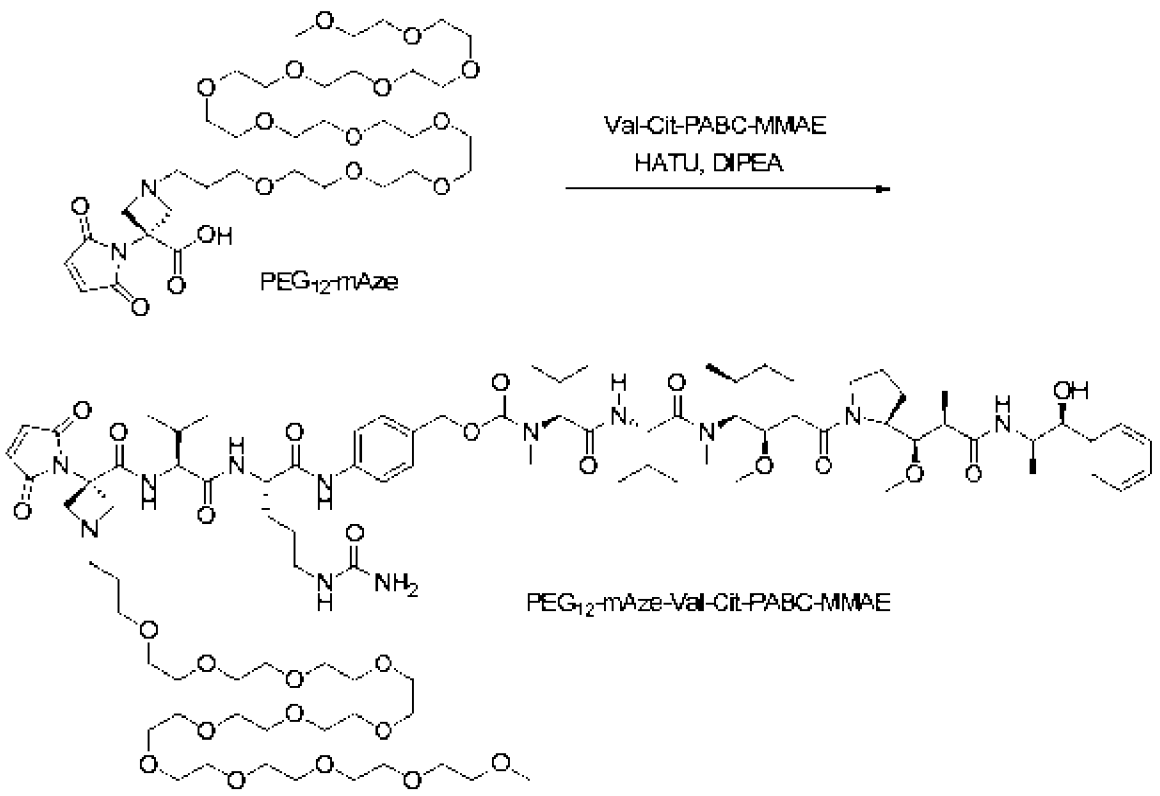
實例10：PEG_{12}-mAze



以與實例8之Ph-nBu-mAze相同之方式來製備L_{SS}組分3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十八烷-38-基)氮雜環丁烷-3-甲酸(其縮寫為PEG_{12}-mAze)。

分析型UPLC-MS：t_R = 0.76 min，*m/z* (ES+)：計算值：753.40 $(M+H)^+$，實驗值：753.58。

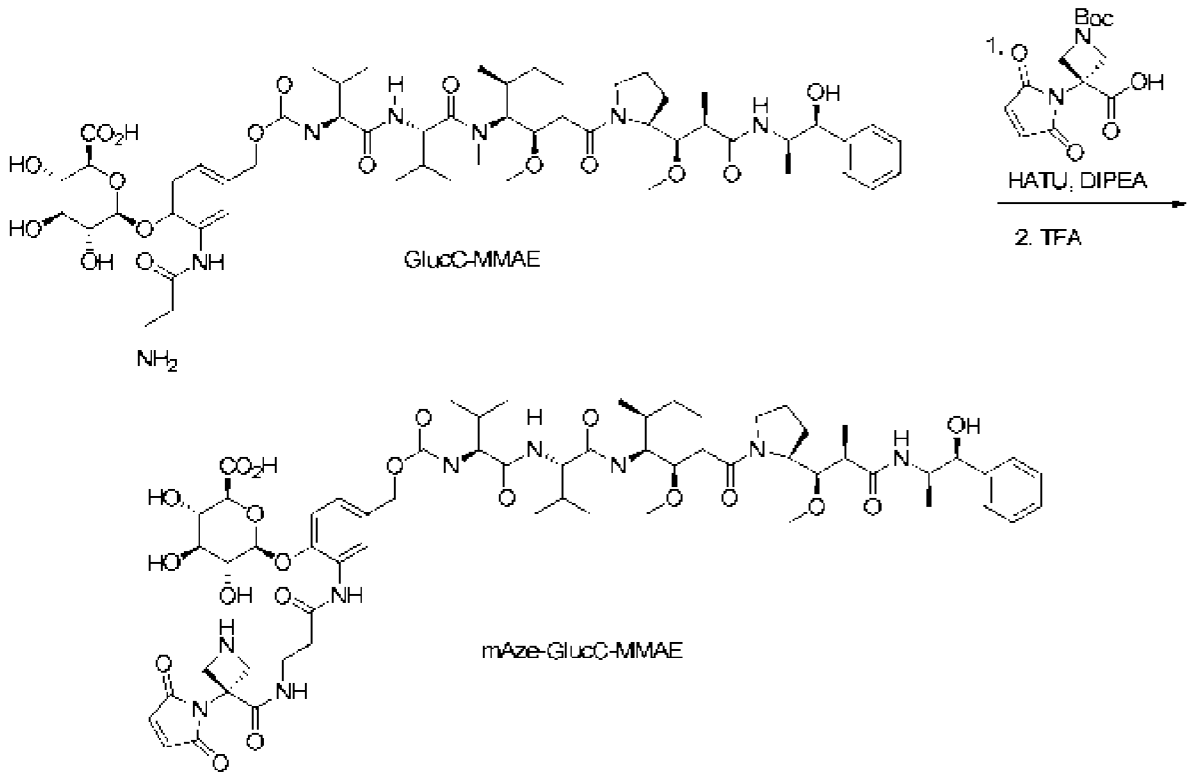
實例11：PEG_{12}-mAze-Val-Cit-PABC-MMAE



以與實例9之Ph-nBu-mAze-val-cit-PABC-MMAE相同之方式，使L_{SS}組分PEG_{12}-mAze與val-cit-PABC-MMAE進行肽偶合以提供標題藥物連接子化合物PEG_{12}-mAze-val-cit-PABC-MMAE。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.38 min，*m/z* (ES+)：計算值：1858.10 $(M+H)^+$，實驗值：1858.54。

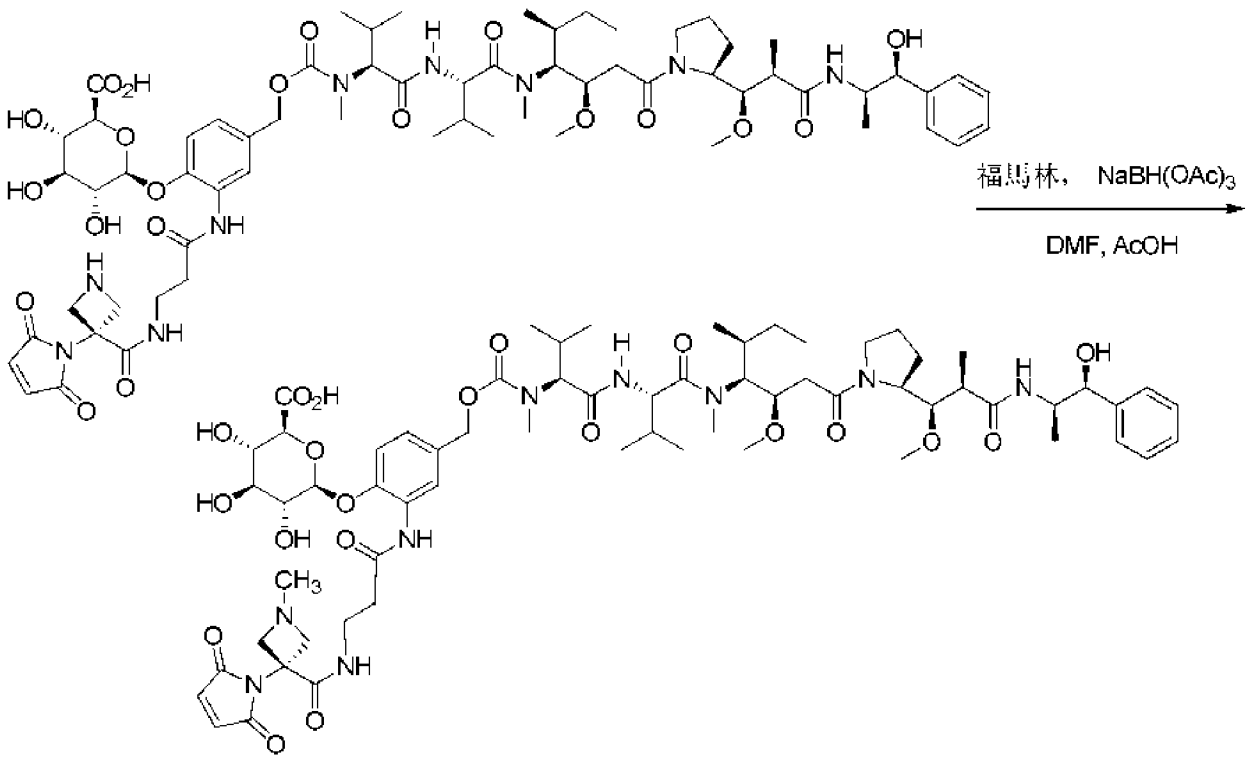
實例12：mAze-GlucC-MMAE



以與實例5之mPip-val-cit-PABC-MMAE相同之方式，使BOC保護形式之L_{ss}組分mAze與連接子中間體GlucC-MMAE進行肽偶合且隨後實施BOC去保護提供標題藥物連接子化合物mAze-GlucC-MMAE。連接子中間體GlucC-MMAE之製備係如先前由WO2007011968所闡述且以引用方式明確併入本文中。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.15 min，*m/z* (ES+)：計算值：1308.66 $(M+H)^+$，實驗值：1308.91。

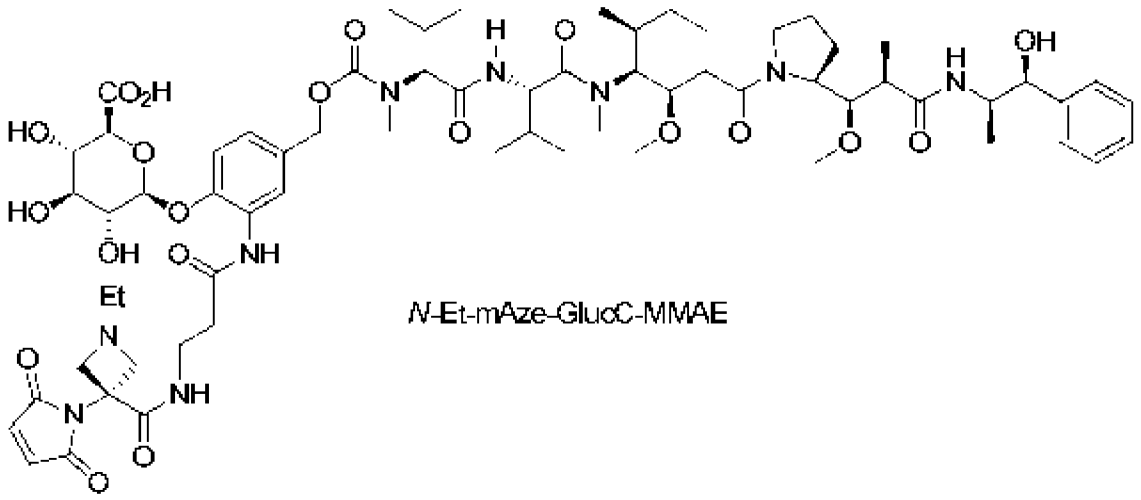
實例13：*N*-Me-mAze-GlucC-MMAE



向小瓶中裝填 mAze-GlucC-MMAE (4 mg, 0.003 mmol)、AcOH (0.2 μL, 0.003 mmol)、福馬林(formalin) (0.3 μL, 0.03 mmol)及DMF (0.3 mL)。將反應液攪拌10 min，然後添加$NaBH(OAc)_3$ (0.6 mg, 0.003 mmol)。將反應液攪拌2 h且添加額外之福馬林(0.9 μL, 0.09 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (1.8 mg, 0.009)。將所得反應混合物攪拌16 h，然後藉由製備型HPLC純化以提供標題藥物連接子化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.15 min，*m/z* (ES+)：計算值：1322.68 $(M+H)^+$，實驗值：1322.95。

實例14：*N*-Et-mAze-GlucC-MMAE

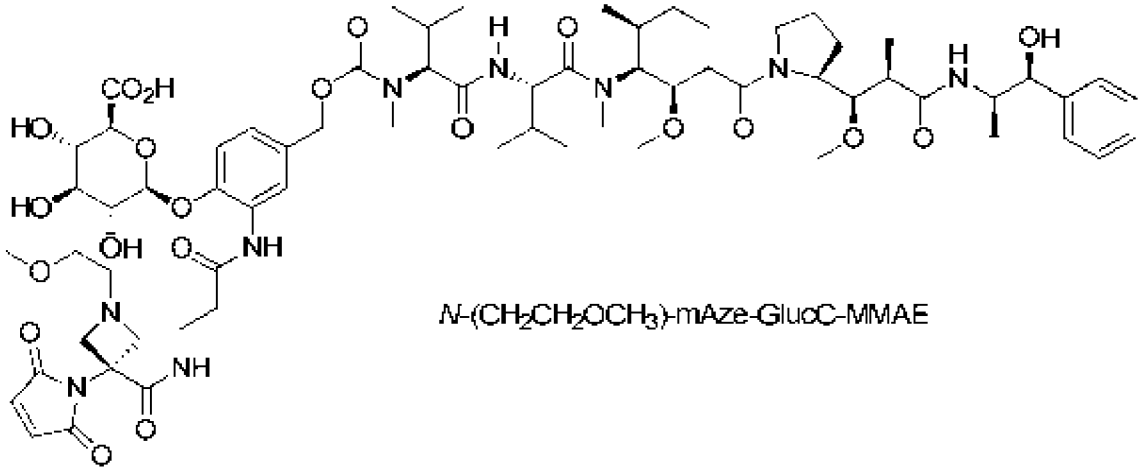


N-Et-mAze-GlucC-MMAE

以與實例13之*N*-Me-mAze-Gluc-MMAE相同之方式來製備標題藥物連接子化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.16 min，*m/z* (ES+)：計算值：1336.98 $(M+H)^+$，實驗值：1336.69。

實例15：*N*-($CH_2CH_2OCH_3$)-mAze-GlucC-MMAE

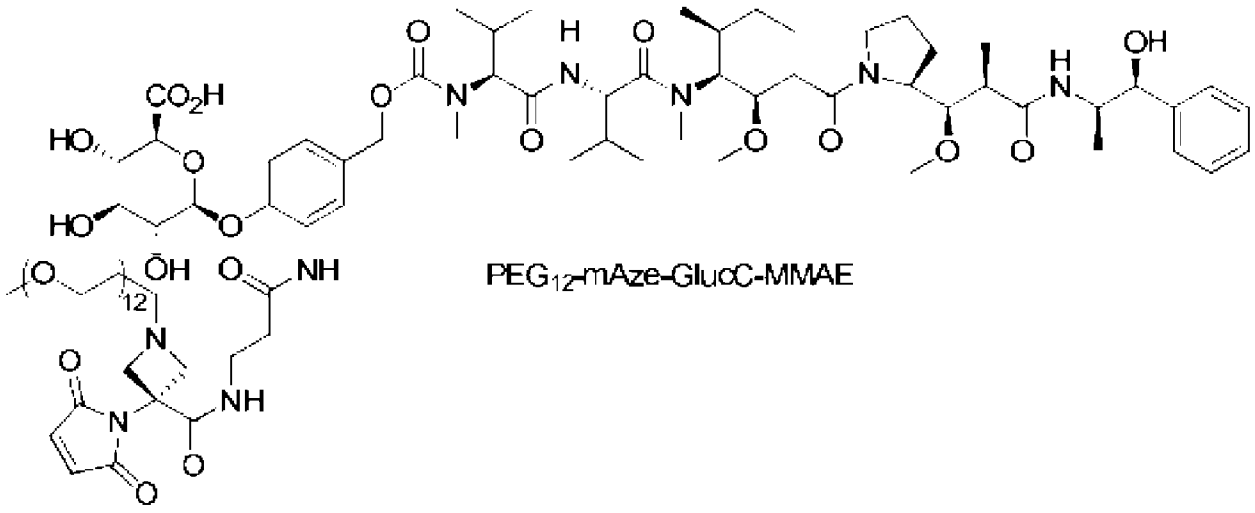


N-($CH_2CH_2OCH_3$)-mAze-GlucC-MMAE

以與實例13之*N*-Me-mAze-GlucC-MMAE相同之方式來製備標題藥物連接子化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.20 min，*m/z* (ES+)：計算值：1366.70 $(M+H)^+$，實驗值：1366.99。

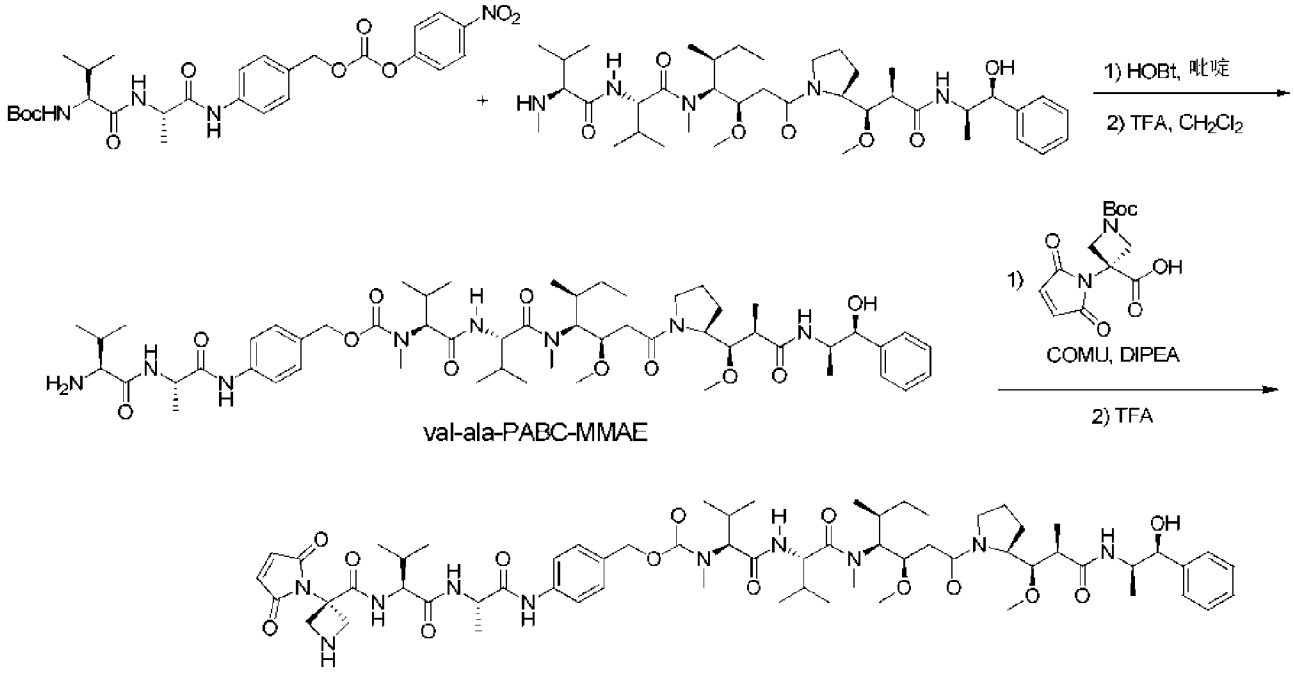
實例16：PEG_{12}-mAze-GlucC-MMAE



以與實例13之*N*-Me-mAze-GlucC-MMAE相同之方式來製備標題藥物連接子化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.22 min，*m/z* (ES+)：計算值：1866.01 $(M+H)^+$，實驗值：1866.37。

實例17：mAze-Val-Ala-PABC-MMAE

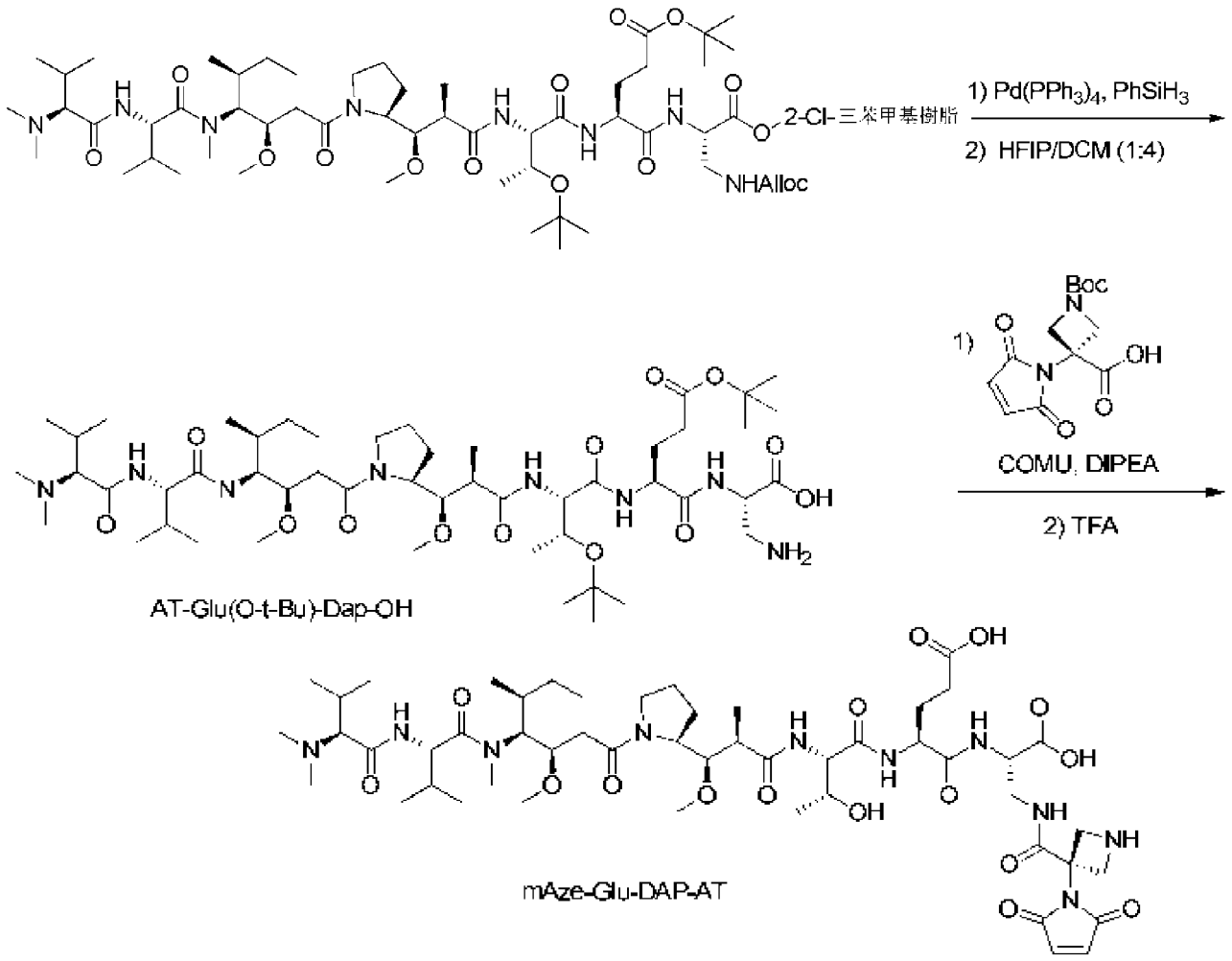


以與如針對製備實例6之mAze-val-cit-PABC-MMAE所闡述相同之方式，使中間體val-ala-PABC-MMAE與BOC保護形式之L_{ss}組分3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)氮雜環丁烷-3-甲酸進行肽偶合且隨後實

施BOC去保護以提供標題藥物連接子化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.41 min，*m/z* (ES+)：計算值：1215.70 $(M+H)^+$，實驗值：1215.96。

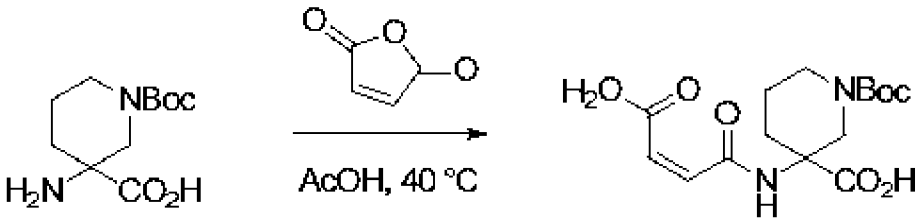
實例19：mAze-Glu-Dap-AT



以與製備實例6之mAze-val-cit-PABC-MMAE相同之方式，使BOC保護形式之L_{ss}組分3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)氮雜環丁烷-3-甲酸與藥物連接子中間體AT-Glu(O-t-Bu)-Dap-OH進行肽偶合且隨後實施BOC去保護以提供標題藥物連接子化合物。藉由將奧裡斯他汀T偶合至經適宜保護之樹脂二肽(S)-4-胺基-5-(((S)-2-胺基-1-羧基乙基)胺基)-5-側氧基戊酸來製備藥物連接子化合物中間體AT-Glu(O-t-Bu)-Dap-OH係如先前所闡述。

分析型UPLC-MS：t_R = 0.86 min，*m/z* (ES+)：計算值：547.31 $(M+2H)^{2+}$，實驗值：547.46。

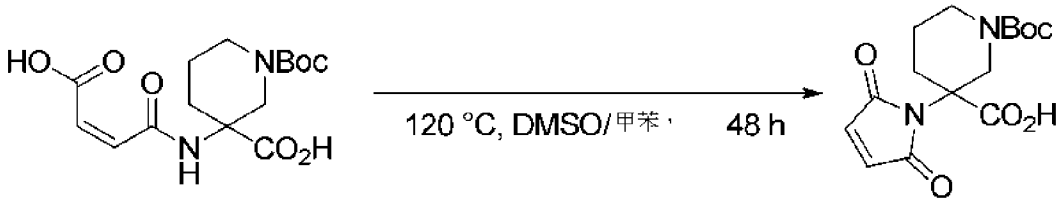
實例20：(Z)-1-(第三丁氧基羰基)-3-(3-羧基丙烯醯胺基)-六氫吡啶-3-甲酸



向50 mL燒瓶中裝填胺基酸(500 mg, 2.0 mmol)、馬來酸酐(201 mg, 2.0 mmol)及AcOH (15 mL)。將混合物在40℃下加熱15分鐘，然後將反應液在室溫下攪拌2 h。在真空中去除溶劑且將殘餘物溶於10 mL DCM中。逐份(1 mL部分，總共13 mL)添加己烷直至產物開始沉墜出為止。將燒瓶置於-20℃冷凍器中過夜並過濾。在真空乾燥器中乾燥沈澱物以提供430 mg (61%產率)標題化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 0.91 min，*m/z* (ES+)：計算值：343.15 $(M+H)^{+}$，實驗值：343.17。

實例21：1-(第三丁氧基羰基)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)六氫吡啶-3-甲酸(Boc-mPipA)

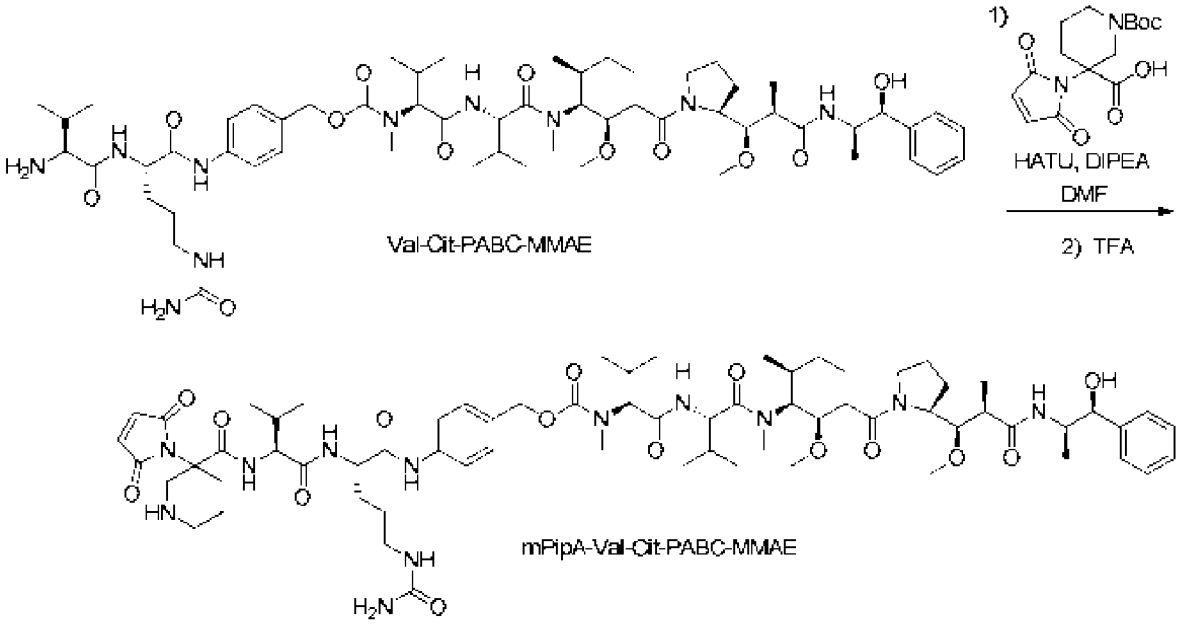


向20 mL小瓶中裝填六氫吡啶二酸(430 mg, 1.25 mmol)、DMSO (5 mL)、甲苯(50 mL)及4Å分子篩(1.25 g)。將反應液加熱至120℃並攪拌48 h。將反應液冷卻至室溫並藉由矽藻土過濾。在真空中去除溶劑。將殘餘物溶於DMSO (2 mL)及水(0.5 mL)中並藉由製備型HPLC純化。收集產物

部分並凍乾以提供23 mg (6%產率)標題化合物。

分析型UPLC-MS：t_R = 1.16 min，*m/z* (ES+)：計算值：347.12 $(M+Na)^+$，實驗值：347.14。

實例22：mPipA-Val-Cit-PAB-MMAE

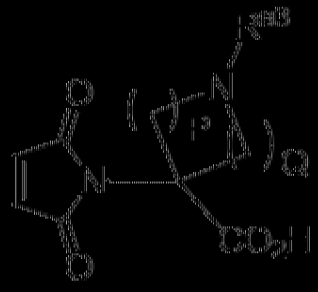


向小瓶中裝填BOC保護形式之L_{ss}組分(3.0 mg, 0.009 mmol) 3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)六氫吡啶-3-甲酸 (其縮寫為Boc-mPipA)、HATU (3.5 mg, 0.009 mmol)、DIPEA (6.4 μL, 0.037 mmol)及DCM (0.5 mL)。將反應液攪拌15 min且向反應液中添加val-cit-PABC-MMAE (10.3, 0.009 mmol)。在3 h之後，在0℃下添加TFA (1.5 mL, 20%於DCM中)。將反應液升溫至室溫並攪拌3 h。使用DMSO稀釋反應液並置於真空下保持15 min以去除DCM。藉由製備型HPLC純化產物並凍乾以提供2.3 mg (17%產率)標題化合物。

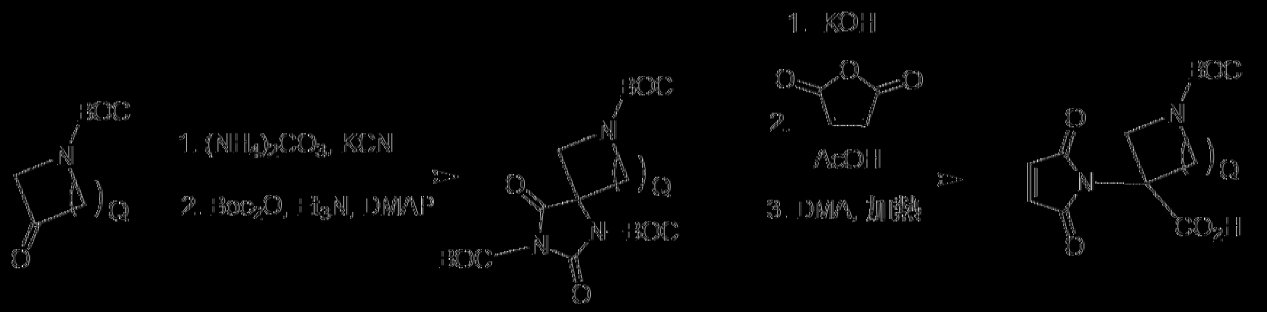
分析型UPLC-MS：t_R = 1.73 min，*m/z* (ES+)：計算值：1329.78 $(M+H)^+$，實驗值：1329.12。

實例23：納入環狀基礎單元之替代自我穩定連接子。

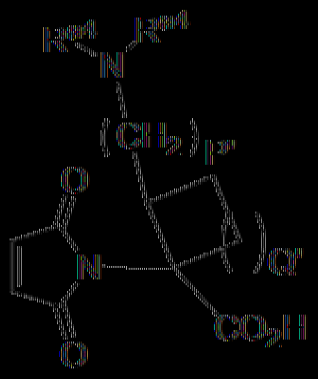
用於製備納入環狀基礎單元(源自形式環化至非環狀基礎單元之鹼性氮)之藥物連接子化合物之其他中間體係具有下式者：



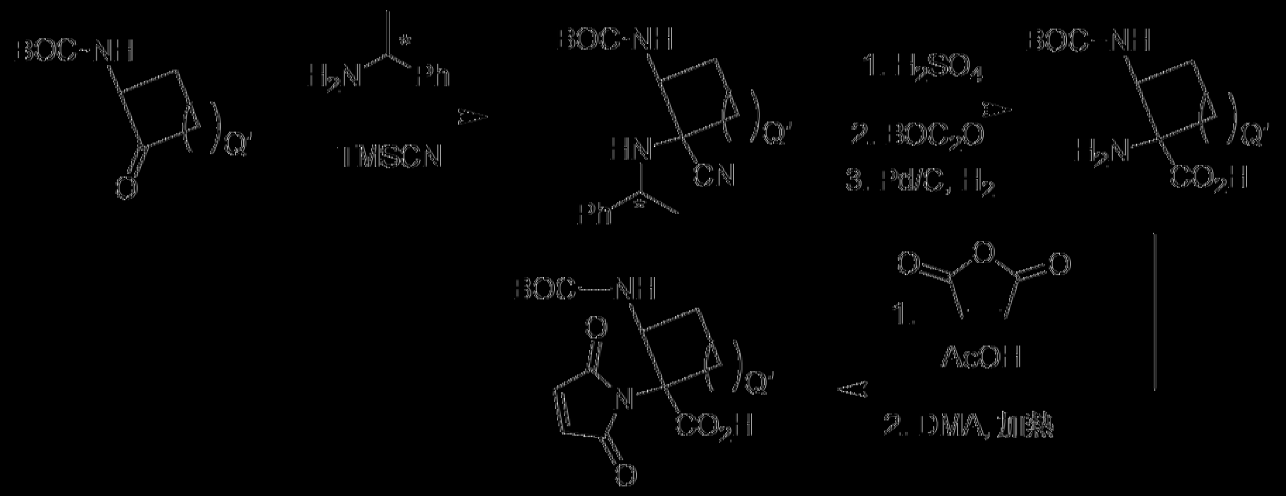
其中下標P為1或2且下標Q為3、4、5或6且R^{a3}係-C(=O)O-tBu (BOC)，且係根據下列反應圖製得：



用於製備納入環狀基礎單元(源自形式環化至具有非環狀基礎單元之鹼性胺氮之烷基部分)之藥物連接子化合物之其他中間體係具有下式者：



其中下標P'為0或1且下標Q'為0，或係介於1至6之間之整數，一個R^{a1}係氫且另一者係-C(=O)O-tBu (BOC)，且係根據下列反應圖製得：



在上述反應圖中，所指示碳(*)可呈*R*或*S*構形以用於非對映異構體選擇性形成BOC保護之中間體(若期望)。

實例24. 將式1之抗體藥物結合物轉化成式2之後等結合物之水解動力學

監測式1之自我穩定結合組合物在其轉化成式2之經自我穩定結合組合物期間之質譜中非水解及水解峰的強度，從而測定式1之L_{ss}一級連接子中之M^2至式2之L_s一級連接子中之M^3的水解動力學。此藉由將在每一時間點已水解之組合物之總群體之百分比對時間繪圖來進行。然後將數據擬合至指數方程式。

$$H = H_{max} \times (1 - e^{-kt})$$

其中H係在時間t之所觀察水解百分比，H_{max}係漸近最大水解%，且k係水解速率常數。水解反應之半衰期定義為

$$t_{1/2} = \ln(2)/k$$

在針對經由經還原IgG1抗體之輕鏈結合之藥物連接子部分實施此程序時，分析極為簡捷，此乃因每一輕鏈僅存在一個結合位點且反應係自L_{ss}之未水解M^2部分至L_s之水解M^3部分之簡單進展(其伴有+18道爾頓之質量變化)。對重鏈實施該分析進一步涉及以下事實：每一重鏈存在總共三個結合位點，從而產生+18、+36及+54道爾頓之峰系列，此乃因結合至該

等位點之每一藥物連接子部分發生水解。重鏈之分析另外因存在多個醣型而變得複雜。然而，儘管具有彼等複雜性，但先前已發現輕鏈及重鏈之所觀察動力學特徵極為類似(WO2013173337)。因此，描述抗體藥物結合物中自我穩定一級連接子轉化成經自我穩定一級連接子之水解速率之數據僅需評估其輕鏈藥物連接子部分之水解。

對於該評估而言，藉由以下方式自自我穩定連接子(L_{ss})組分之屬性有所不同之藥物連接子化合物來製備一系列DAR為8之抗體藥物結合物：使呈TFA鹽形式之相應藥物連接子化合物(其係在藉由RP-HPLC純化後獲得)與經二硫化物還原之全人類IgG_1抗體(cAC10)接觸。在10 mL MabSelect™ SuRe LX管柱以及ÄKTA Start™系統上還原cAC10。使用5管柱體積(CV)之pH 7.4 PBS + 5 mM乙二胺-四乙酸(EDTA)以5 mL/min流速來平衡管柱。將抗體以3 mL/min加載於管柱上15分鐘。在結合之後，使用5 CV之pH 7.4 PBS + 5 mM EDTA以5 mL/min來洗滌管柱。使用10 mM 參(2-羧基乙基)膦(TCEP)、5 mM EDTA、100 mM pH 7.4磷酸鉀經30 min以1 mL/min來還原抗體。使用5 CV之pH 7.4 PBS以5 mL/min來洗滌管柱。使用50 mM pH 3.0甘胺酸在3 mL/min下洗脫經還原抗體。收集洗脫劑且使用800 mM磷酸鉀、500 mM NaCl、50 mM EDTA (pH 7.4，10% (v/v))中和以使最終濃度為80 mM磷酸鉀、50 mM NaCl及5 mM EDTA。藉由超濾(在4,000×g經由Millipore 30 kDa MWCO過濾器離心)濃縮經還原抗體且儲存於-80℃下。藉由分析型反相層析監測還原以確保存在8個游離硫醇/Ab。在配備有Agilent Technologies PLRP-S 300Å, 2.1 × 50 × 3 μm反相管柱(使用於水中之0.05%三氟乙酸(系列A)及於乙腈中之0.01%三氟乙酸(系列B)洗脫)之Waters H Class UPLC上實施分析型

反相層析。

藉由將抗體稀釋至PBS + 50 mM磷酸鉀(pH 7.4)中以達成1.06 mg/mL之最終濃度來製備完全經還原cAC10抗體之工作等分試樣。將經稀釋儲備液在反應小瓶中分成200 μL等分試樣且儲存於-80℃下以用於每一水解實驗。將單一等分試樣在室溫下解凍以用於每一水解時程實驗。將DMSO及30%過量藥物-連接子(呈TFA鹽形式)添加至含有解凍抗體等分試樣之反應小瓶中以達成最終10% (v/v) DMSO濃度及pH 7.4。控制反應小瓶之溫度且在22℃下保持研究之持續時間。攪動結合反應小瓶且立即注入5 μL其混合溶液並藉由反相層析(藉由使用72%至52%梯度經3.5分鐘進行洗脫，使用於水中之0.05%三氟乙酸(系列A)及於乙腈中之0.01%三氟乙酸(系列B))以及質譜儀進行分析。在藉由添加藥物連接子化合物引發結合反應與第一注射(其可視為分析之0時間)之間存在2分鐘延遲。UPLC-MS運行來自同一反應小瓶之30個重複5 μL注入，且後續注射相隔6.2分鐘。使用Unifi™軟體之MaxEnt算法將質譜數據去捲積。使用歸屬於具有未水解及水解藥物連接子部分之抗體輕鏈之峰強度值來測定每一時間點之水解反應程度。將該等值針對時間繪圖且利用單一指數方程式使用Prism 6.0™ (GraphPad軟體，San Diego, CA)擬合以測定反應速率常數，然後藉由t1/2 = ln(2)/k之標準轉變將該等反應速率常數轉化成反應半衰期。

表1提供式1結合物至式2之彼等結合物之轉化水解半衰期($t_{1/2}$)值，其中該結合物具有MMAE藥物單元(具有均勻藥物載量8，亦即，下標p為8)、val-cit肽可裂解單元及自我穩定連接子單元(含有非環狀基礎單元(結合物A)或環狀基礎單元，其中該非環狀基礎單元之鹼性氮在形式上環化至式1之R^{a2})，其中該可變基團係甲基或乙基以分別定義C_4-雜環基(結合物

B)或C_6-雜環基(結合物C)。至結合物B及C之該等形式環化使得二者具有含有鹼性二級胺之環狀基礎單元，從而式1之可變基團R^{a3} (其鍵結至鹼性氮原子)係氫。為測定該氮原子之產生具有三級鹼性胺之環狀基礎單元之額外取代之效應，使結合物B中之Ra3自氫變為-CH2-(CH2)3-Ph及-CH_2-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2O-)_{11}$-CH_3以分別提供結合物D及結合物E。表1亦提供式1至式2之結合物轉化之水解半衰期值，其中與並無PEG單元之類似結合物(結合物H)及另外具有甲基作為式1之R^{a3}可變基團之另一結合物(從而骨架鹼性氮係三級胺之氮，結合物I)相比，該等結合物具有MMAE藥物單元(與PEG單元平行定向)、葡萄糖醛酸苷單元及自我穩定連接子單元，該自我穩定連接子單元含有非環狀基礎單元(結合物F)或呈C_4-雜環基部分形式之環狀基礎單元 (其中骨架鹼性氮係二級胺之氮，結合物G)。表1另外提供式1至式2之結合物轉化之$t_{1/2}$值，其中結合物與結合物G相同，只是將PEG單元重新置於其環狀基礎單元上，由此提供呈C_4-雜環基部分形式之環狀基礎單元，其中骨架鹼性氮因經PEG單元取代而係三級胺之氮(結合物L)。亦出於對比目的，表1提供類似於結合物L之結合物之$t_{1/2}$值，其中附接至環狀基礎單元之鹼性氮之PEG單元已截短(結合物K)或去除(結合物J)，從而在兩種情況下環狀基礎單元之骨架鹼性氮保留為三級胺之氮(亦即，R^{a3}係-$CH_2CH_2OCH_3$或-CH_2CH_3)。

表1之$t_{1/2}$值係在pH 7.4 (22℃)下針對結合物A-L中式1之L_{SS}琥珀醯亞胺(M^2)部分至式2之L_S琥珀酸醯胺(M^3)部分的水解所測得。若M^2至M^3水解之$t_{1/2}$對於式1至式2之結合物轉化而言較低以致水解並不與逆邁克爾加成(此使得自結合物過早損失藥物連接子部分)有效競爭，則可藉由增加水解介質之pH及/或溫度來增加環狀BU輔助之水解速率。例示針對結合物I

pH對$t_{1/2}$之效應，其中$t_{1/2}$自pH 7.4下之3.27 hr.降至pH 8.0下之2.20 h。

表1.在pH 7.4 (22℃)下式1結合物至式2之彼等結合物之轉化之半衰期值

結合物	$t_{1/2}$ (hr.)	結合物	$t_{1/2}$ (hr.)
A	0.50	G	0.68
B	1.15	H	1.78
C	4.48	I	3.27
D	77.6	J	3.25
E	12.5	K	26.7
F	0.42	L	9.62

實例25.抗體藥物結合物之細胞毒性

根據實例28之一般活體外分析程序來評估實例24之結合物A-D針對$CD30^+$癌細胞(其由cAC10抗體配體單元靶向)之細胞毒性。細胞毒性結果由表2提供。作為陽性對照，針對相同組之$CD30^+$癌細胞測試cAC10抗體藥物結合物。該ADC (結合物M)與結合物A-D在二級連接子中具有相同-W-Y_y-D部分，但並無作為其必需延伸體單元A_R之組分之基礎單元。應注意，在活體外分析中之培育時程(96 h)期間，基於來自實例27之穩定性分析之結果可預計，在結合物A-D中並無因過早釋放MMAE藥物連接子所致之奧裡斯他汀藥物單元之可檢測損失，而結合物M之細胞毒性可較為困惑，此乃因在研究時程期間自該結合物最多過早損失50% MMAE。

表2. cAC10 (抗CD30) ADC對一組CD30陽性細胞系之IC_{50}值[ng/mL Ab]

ADC	DAR	L-428 何傑金氏淋巴瘤	L-540cy 何傑金氏淋巴瘤	L-82 間變性大細胞淋巴瘤
B	8.0	>1000 (52)	2.6 (12)[1]	1.3 (9)
C	7.4	>1000 (74)	2.0 (9)	1.5 (9)
D	7.8	>1000 (73)	5.3 (9)	1.9 (10)
A	7.7	>1000 (73)	3.1 (10)	1.4 (10)
E	7.7	3.8 (33)	1.4 (5)	1.4 (10)
F	8.0	3.3 (39)	0.9 (4)	1.5 (10)
M	8.0	>1000 (92)	3.3 (8)	6.3 (10)

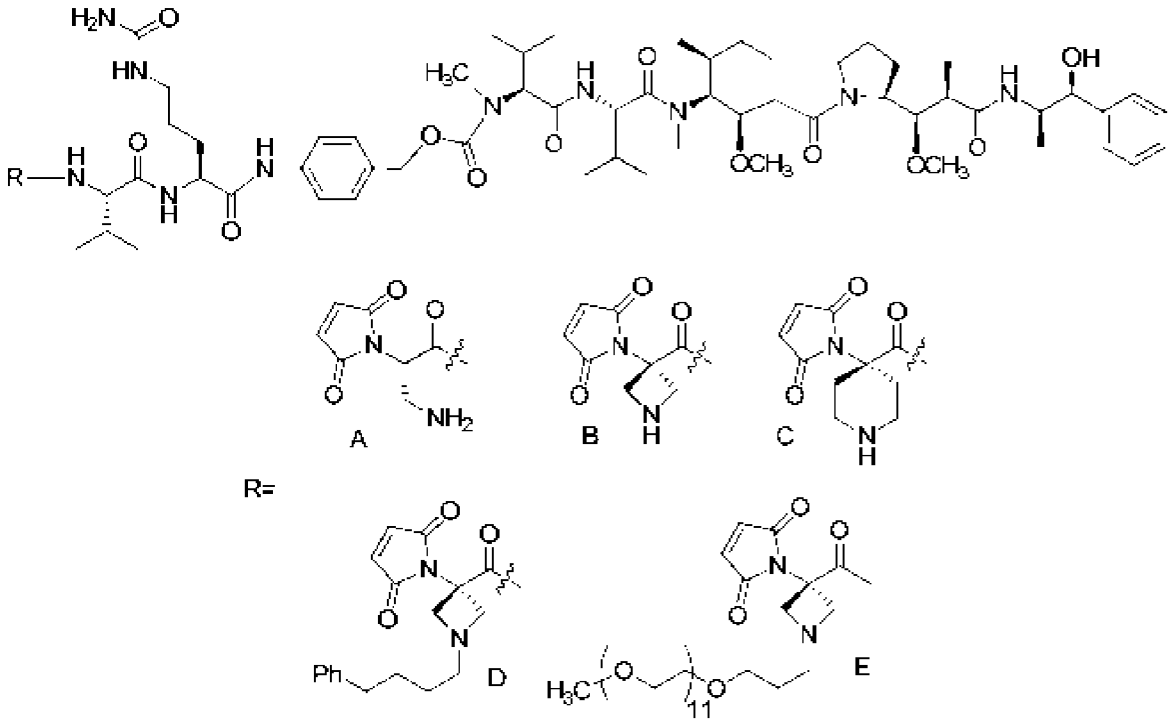
1. 括號內值代表在第7天剩餘之活細胞百分比

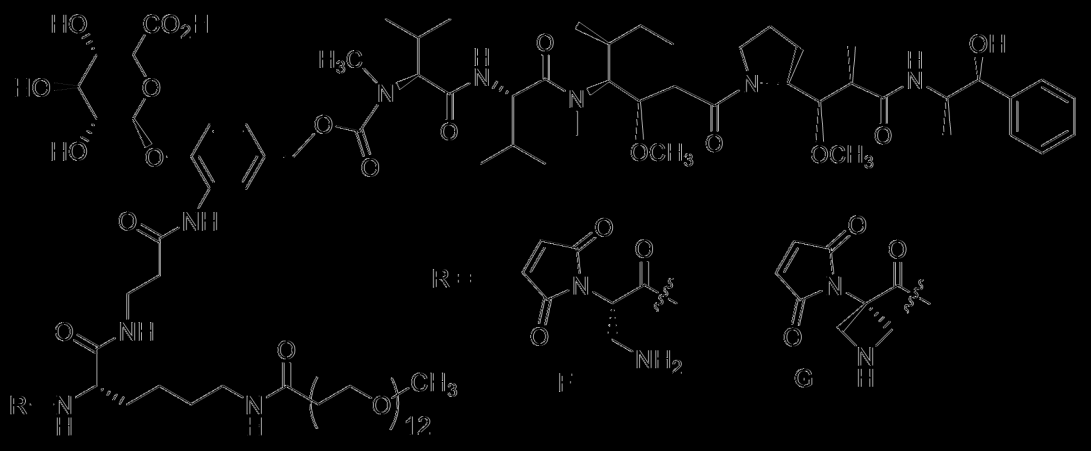
結合物A-D在其二級連接子中具有相同-W-Y_y-D (val-cit-PABC-MMAE)部分，其中D係奧裡斯他汀藥物單元，W係val-cit且Y係附接至鍵結至D之自消性胺基甲酸酯官能基之基於PAB之自消性間隔體單元，但在其一級連接子中具有不同基礎單元。因此，結合物B-D含有不同雜環基環狀基礎單元且結合物A含有非環狀基礎單元。表2之數據證實，具有肽可裂解單元且具有環狀基礎單元之結合物實質上保留具有結構相同、只是存在非環狀基礎單元之結合物之細胞毒性。

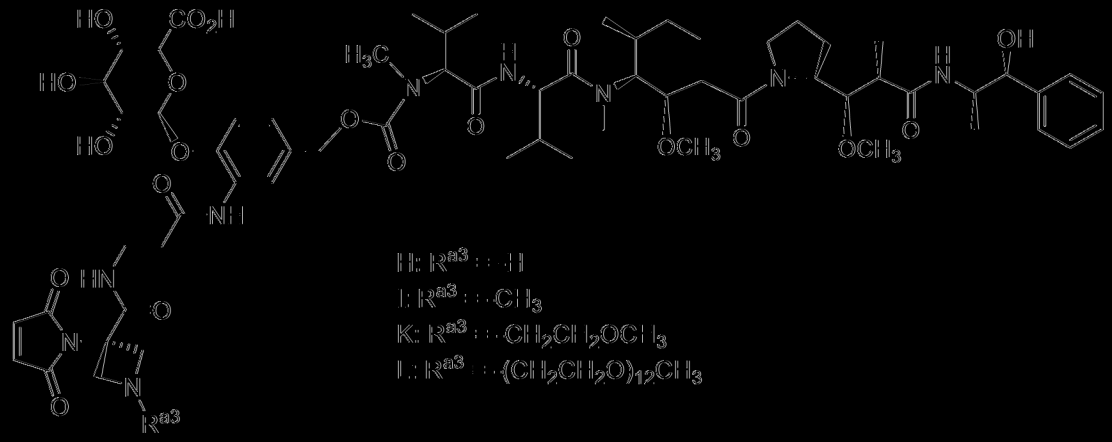
結合物F及G具有式A-W-Y_y-D之相同二級連接子，其中D係與結合物A-D中相同之奧裡斯他汀藥物單元，A係-L^P(PEG)-部分，且W係葡萄糖醛酸苷單元，其具有亦附接至D所結合之自消性胺基甲酸酯官能基之基於PAB之自消性間隔體單元。結合物F相當於結合物G，其具有相同二級連接子，但前者在一級連接子中具有非環狀基礎單元。因此，表2之數據亦證實，在二級連接子中具有葡萄糖醛酸苷單元且在一級連接子中具有環狀基礎單元之結合物實質上保留結構相同、只是一級連接子具有非環狀基礎

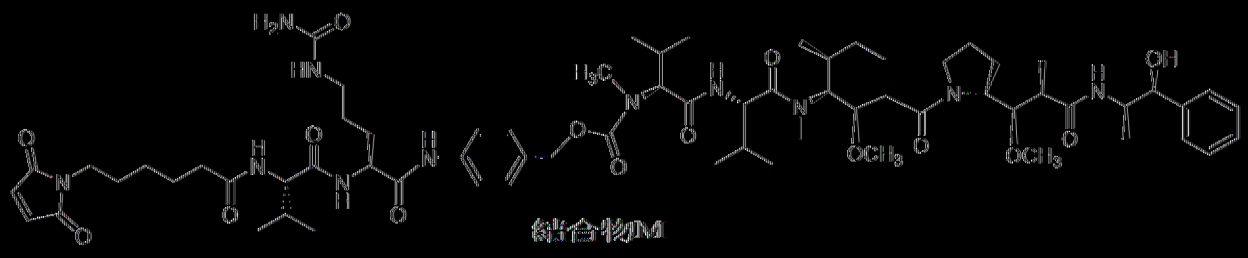
單元之結合物之細胞毒性。

用於製備表1及2之結合物A-M之藥物連接子化合物之結構如下：









結合物M

實例26.藥物單元釋放動力學及其對抗體藥物結合物細胞毒性之效應

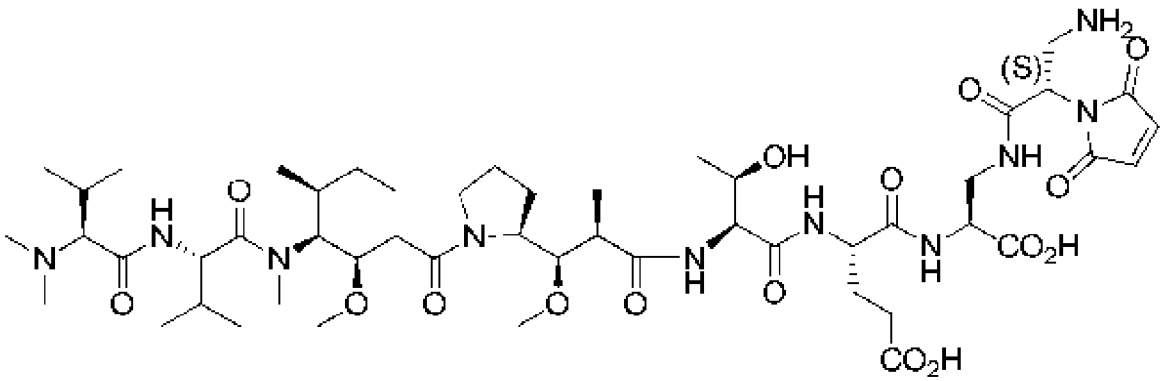
將具有奧裡斯他汀作為藥物單元之藥物連接子化合物溶於PBS中之10% DMSO中且使用120 mol% N-乙醯基-半胱胺酸迅速驟冷以形成相應NAC結合物。然後將溶液在室溫下培育1 h以水解琥珀醯亞胺環。然後將NAC結合物之濃度調節至5 mM。

遵循一般Sigma-Aldrich「Enzymatic Assay of Cathepsin B」方案使用8 mM L-半胱胺酸HCl於352 mM磷酸鉀、48 mM磷酸鈉、4 mM

EDTA (pH 6.0)中之新鮮溶液在40℃下實施酶促消解分析。將人類細胞自溶酶B (Calbiochem, 0.47 mg/mL蛋白質濃度，比活性為324.00 U/mg P)在37℃下於酶(2 μL)、8 mM **L**-半胱胺酸(15 μL)、Brij (18 μL)、水(5 μL)之溶液中活化30 min。自含有非環狀基礎單元且具有曲線不存在之式I結構之藥物連接子化合物來製備NAC結合物(10 μL 5 mM溶液)。

藉由受控水解將結構對應於式1 (其中曲線不存在，下標p為1且L係半胱胺酸殘基)之結合物轉化成式2之相應結合物。用於製備 NAC結合物之藥物連接子化合物之不同之處僅在於非環狀基礎單元所附接之碳處的立體化學構形，其中每一藥物連接子化合物含有約2.5%之不同立體化學。藉由添加至酶活化混合物中且在37℃下培育過夜以釋放奧裡斯他汀藥物單元來酶促消解每一NAC結合物。在配備有Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 × 50 mm反相管柱之Waters Acquity UPLC-SQ MS系統上來分析所得消解混合物。使用在2 min內於0.1%甲酸水溶液中之3%至97%乙腈、隨後等梯度97%乙腈1 min之線性梯度在流速0.5 mL/min下來洗脫管柱。藉由比較出現峰之滯留時間及相應分子離子之質量與藥物參考標準來證實所釋放藥物(奧裡斯他汀T)之屬性。

圖1之圖A展示NAC結合物之酶促消解之HPLC分析，該NAC結合物係自在具有非環狀基礎單元之碳處主要具有*S*構形之藥物連接子化合物製得(NAC-S)。圖B展示自在該同一碳處主要具有*R*構形(NAC-R)之藥物連接子化合物製得之NAC結合物之分析。HPLC分析展示在由細胞自溶酶B酶促消解之後奧裡斯他汀T (AT) NAC-S之顯著釋放，但奧裡斯他汀藥物自NAC-R並無可檢測釋放。用於製備NAC-S之藥物連接子化合物之結構展示於下文中：



研究結果出人意料地展示，配體藥物結合物之含L_S藥物連接子部分內之非環狀基礎單元之立體化學構形可影響藥物單元釋放的效率。

自經還原hBU12抗體(其係以類似於實例24之方式製備)及用於製備NAC-S及NAC-R之相同藥物連接子化合物來製備抗體藥物結合物。藉由活體外分析(其一般程序闡述於下文中)評估結合物針對$C19^+$癌細胞(其由結合物之抗體配體單元靶向)之細胞毒性。結果由表3匯總且展示，藥物單元自模型NAC結合物釋放之減小之效率轉變為相應ADC之減小的細胞毒性。

表3. hBU12 (抗CD19) ADC對CD19陽性細胞系組之IC_{50}值[ng/mL Ab]

ADC (藥物-連接子異構體)	DAR	拉莫斯(Ramos) NHL (伯基特氏)	DoHH2 NHL (濾泡性)
hBU12-AT (S-異構體)	8.0	1.6	5.6
hBU12-AT (R-異構體)	8.0	8	484

即使在具有非環狀基礎單元之碳之立體化學完整性對藥物單元釋放並無可辨別效應或另外對配體藥物結合物之細胞毒性並無不良後果的彼等情況下，損失該完整性會在製造結合物時引起顯著問題。任一藥劑(包含配體藥物結合物之藥劑)之結構組成可變性通常導致對於擬投與該藥劑之個體不可接受。藉由環狀基礎單元作用穩定之配體藥物結合物可去除該可

變性，此乃因由非環狀基礎單元穩定之相應結合物中該基礎單元所附接之碳原子不再具有容許外消旋化之結合氫原子。

實例27.抗體藥物結合物針對藥物連接子損失之穩定性

以下列方式來評估結合物A-D之離體大鼠血漿之穩定性。將每一ADC摻加至大鼠血漿中且在37℃下培育7天。在此培育期間之7個時間點，取出等分試樣且冷凍於-80℃下直至完成時程。然後自每一試樣分離ADC且自所分離ADC使用細胞自溶酶B以蛋白水解方式釋放MMAE，如先前由Sanderson R.J.等人，「In vivo drug-linker stability of an anti-CD30 dipeptide-linked auristatin immunoconjugate」 *Clin. Cancer Res.* (2005) 11: 843-852所闡述，其程序以引用方式明確併入本文中。然後藉由LC-MS/MS量化所釋放MMAE且正規化至各自之初始值。MMAE之過早釋放之時程由圖2繪示，其展示保留(及由此過早損失)奧裡斯他汀藥物單元隨時間而變化之百分比。結合物B、C、及D含有環狀基礎單元且結合物A含有非環狀基礎單元。在所有該等結合物中，在7天研究時程期間皆未過早損失藥物單元。與之相比，陽性對照結合物(結合物M，其結構類似於結合物A-D，但不含基礎單元)損失最多50%之其藥物單元。該等結果展示，環狀基礎單元實質上保留非環狀基礎單元之穩定性益處。

實例28：活體外分析。將以對數期生長培養之細胞在含有150 μL補充有20% FBS之RPMI 1640之96孔板中接種24 h。以4×工作濃度來製備抗體-藥物結合物於細胞培養基中之連續稀釋液；將50 μL每一稀釋液添加至96孔板中。在添加ADC後，將細胞與測試物品一起在37℃下培育4 d。在96 h之後，藉由CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI)評價生長抑制且在讀板儀上量測發光。IC_{50}值(一式三份進行測定)在本文中定義為使得

細胞生長相對於未處理對照減小50%之濃度。

實例29：活體內異種移植物模型。所有實驗皆係根據動物照護及使用委員會(the Animal Care and Use Committee)在由實驗動物管理評價及認證協會(the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)完全認證之設施中來實施。在L540cy何傑金氏淋巴瘤及Karpas:KarpasBVR間變性大細胞淋巴瘤異種移植物模型中實施效能實驗。將腫瘤細胞(呈細胞懸浮液形式)經皮下植入免疫受損之SCID小鼠中。在腫瘤植入後，在平均腫瘤體積達到約100 mm^3時，將小鼠隨機化至研究組。經由腹膜腔內注射投用一次ADC或對照。使用式$(L \times W^2)/2$測定隨時間而變化之腫瘤體積。在腫瘤體積達到1000 mm^3時，對動物實施安樂死。在植入後大約第100天終止治療展示持續消退之小鼠。

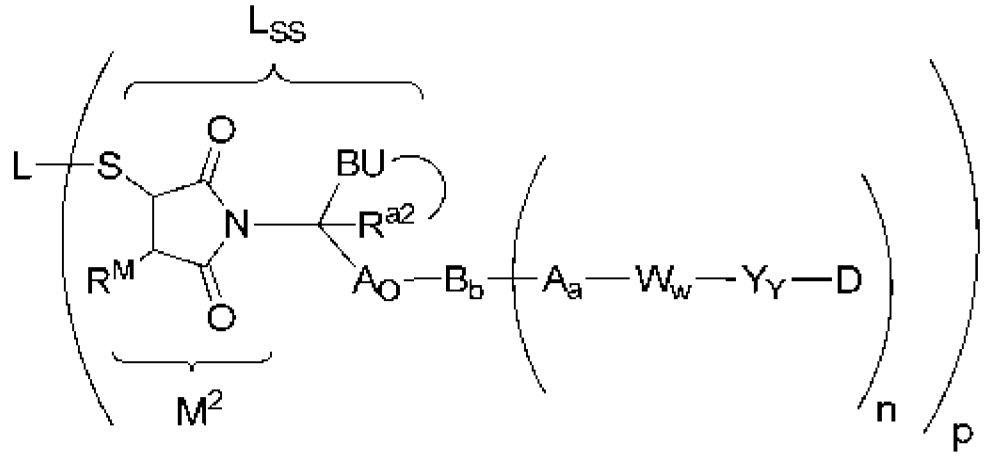
實例30：ADC藥物動力學(PK)實驗。使用經放射性標記之抗體或ADC實施藥物動力學(PK)實驗。使用下列程序對PK測試物品實施放射性標記。向抗體或ADC於PBS (補充有額外50 mM磷酸鉀(pH 8.0)及50 mM氯化鈉)之溶液中添加55 μCi N10丙酸琥珀醯亞胺基酯[丙酸酯-2,3-3H]-(Moravek Biochemicals,目錄編號：MT 919, 80 Ci/mmol, 1 mCi/mL，9:1己烷: 乙酸乙酯溶液)/mg抗體或ADC。渦旋所得混合物且在室溫下放置2小時。將混合物在4,000 × g下離心5分鐘且去除下水層並分離至Amicon Ultra-15離心過濾單元(Millipore，目錄編號：UFC903024, 30 kDa MWCO)中。藉由4輪稀釋去除未結合放射性且在4,000 × g下離心。經由無菌0.22 μm Ultrafree-MC離心過濾單元(Millipore，目錄單元：UFC30GV0S)過濾所得產物且以分光光度計測量方式量測最終抗體或ADC濃度。藉由液體閃爍計數來測定每一產物之比活性(μCi/mg)。

在若干齧齒類動物模型中檢驗未結合抗體或ADC之藥物動力學性質。在每一實驗中，經由尾部靜脈注射1-3 mg經放射性標記之抗體或ADC/kg動物重量。在重複動物中投用一次每一測試物品。在不同時間點，經由隱靜脈或藉由心臟穿刺將血液抽取至K_2EDTA管中以用於尾部放血。藉由在10,000 × g下離心10分鐘來分離血漿。將10-20 μL來自每一時間點之血樣添加至4 mL Ecoscint-A液體閃爍混合劑(National Diagnostics)中且藉由液體閃爍5計數來量測總放射性。將所得每分鐘崩解數之值轉化成μCi且使用經放射性標記之測試物品之比活性來計算在每一時間點保留於血漿中之抗體或ADC之濃度。

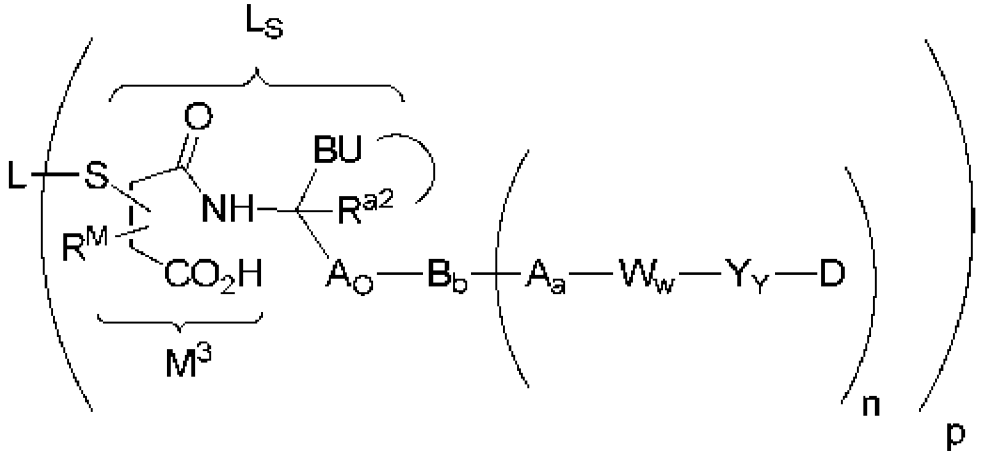
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種配體藥物結合物(LDC)組合物，其中該組合物係由式1及/或式2之結構代表：



(式1)



(式2)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

L係配體單元；

S係該配體單元之硫原子，其在式2中鍵結至所指示琥珀酸醯胺(M^3)部分之羧酸官能基之α或β碳原子；

R^M係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，其在式2中鍵結至毗鄰經L-S-取代之碳之飽和碳原子；

下標w為0或1；

下標n為1、2、3或4；

下標a為0或1；

下標b為0或1，

條件係在下標n為2、3或4時下標b為1且在下標n為1時下標b為0；

A係第一可選延伸體單元；

A_O係第二可選延伸體單元；

B係可選支鏈單元；且

其中A、A_O及B中之每一者係獨立選擇之單一單元或視情況包括兩個、三個或四個獨立選擇之亞單元或由其組成；

Y在下標y為2時視情況作為獨立選擇之視情況經取代之雜原子、視情況經取代之官能基或間隔體單元存在，從而Y_y係-Y-Y'-，其中Y及Y'分別係第一及第二視情況經取代之雜原子、視情況經取代之官能基或間隔體單元；

下標w為0或1，其中在下標w為0時W不存在，或在下標w為1時，則W係肽可裂解單元，或

W係式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元，其中W'代表經由視情況經取代之雜原子醣苷鍵結至Y之碳水化合物部分；

條件係鍵結至W'之Y係自消性間隔體單元；

下標y為0、1或2，

條件係在W係葡萄糖醛酸苷單元時，下標y為1或2，在該情況下下標y包含鍵結至W'之自消性間隔體單元，只是在D係四級銨化藥物單元(D^+)時下標y為1且該葡萄糖醛酸苷單元之Y鍵結至D，且

條件係在W係肽可裂解單元且D係四級銨化藥物單元(D^+)時下標y為1

且Y係鍵結至D及W之自消性間隔體單元；

BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，此二者與其所附接之碳原子一起，如由實曲線所表示，定義具有以下部分之環狀基礎單元：含有二級或三級胺官能基之骨架鹼性氮原子之視情況經取代之螺C_3-C_{20}雜環基；藉由鹼性二級或三級胺官能基之視情況經取代之鹼性氮原子進行環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基；或藉由視情況經取代之C_1-C_{12}胺基烷基進行環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基，其中該胺基烷基之胺基部分之視情況經取代之鹼性氮原子係一級、二級或三級胺官能基之氮原子，其中該環外胺或胺基烷基之該視情況經取代之鹼性氮原子以及其視情況經取代之烷基部分可歸屬於BU，或

BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，該烷基在形式上環化至在BU與R^{a2}之間不存在實曲線之式1及/或式2之相應結構中非環狀基礎單元的鹼性氮原子，或環化至具有該鹼性氮原子之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基之碳原子，二者皆包括非環狀基礎單元，由此形成納入鹼性氮原子作為骨架雜原子之視情況經取代之螺C_3-C_{20}雜環基或視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基，該碳環基經鹼性氮原子直接取代或經由自該形式環化保留且結構取決於環化位點之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基部分經鹼性氮原子間接取代，從而在任一情況下環狀基礎單元(cBU)如由實曲線所指示來定義；

且

其中該環狀基礎單元之該鹼性氮原子視情況端視該鹼性氮原子之取代程度適宜地由氮保護基團保護，或視情況經質子化；

下標p介於1至24之間；

D係藥物單元，或

D係表示為D^+之四級銨化藥物單元，從而在式1及式2中D^+代替D，條件係下標w為1；

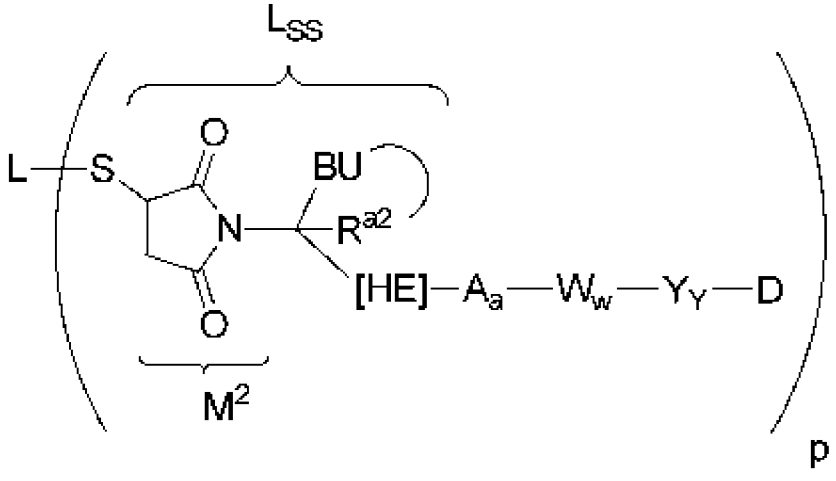
其中若下標w為1，則在該配體藥物結合物組合物之化合物內藉由醣苷酶活化該葡萄糖醛酸苷單元或藉由蛋白酶活化該肽可裂解單元會引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放該藥物單元或四級銨化藥物單元，

或若下標w為0，則在酶促或非酶促裂解該結合物化合物之藥物連接子部分內將Y_y-D附接至該藥物連接子部分之所指示L_{ss}或L_s結構之鍵後，自該組合物之配體藥物結合物化合物釋放生物活性化合物或其衍生物；且

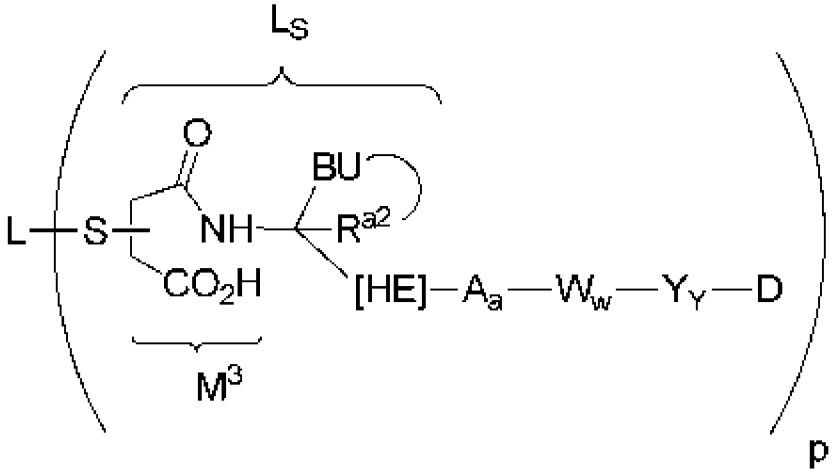
其中該配體藥物結合物化合物之結構對應於式1或式2，其中p由p'代替，其中p'係介於1至24之間之整數。

【請求項2】

如請求項1之配體藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



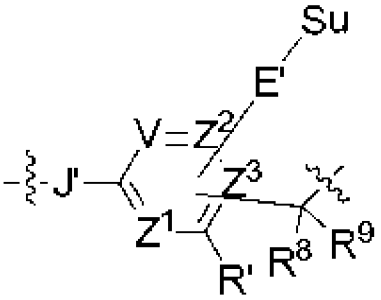
或其醫藥上可接受之鹽，其中

[HE]作為A_O係可選水解增強單元；

下標w為1；

W係肽可裂解單元，或

W係具有以下結構之式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元：



其中Su係碳水化合物部分且-E'-代表可由醣苷酶裂解之醣苷鍵之視情況經取代之雜原子，從而Su-E'係W'且該葡萄糖醛酸苷單元結構之其餘部分係鍵結至W'之自消性間隔體單元；

J'係獨立選擇之視情況經取代之雜原子；

V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基及C_2-C_{12}炔基及鹵素、拉電子基團、推電子基團、-E'-Su及-C(R^8)(R^9)-，

條件係存在一個且僅一個-C(R^8)(R^9)-部分及一個且僅一個-E'-Su部

分，

其中V、Z^1、Z^2及Z^3中之一者係R^{24}係-$C(R^8)(R^9)$-之=$C(R^{24})$-，且V、Z^1、Z^2及Z^3中之另一者係R^{24}係-E'-Su之=$C(R^{24})$-，

條件係該等-$C(R^8)(R^9)$-及-E'-Su部分彼此處於鄰位或對位；

R^8及R^9獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基或C_2-C_{12}炔基或視情況經取代之C_6-C_{20}芳基或C_5-C_{20}雜芳基，或

R^8及R^9與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之C_5-C_{20}碳環基；且

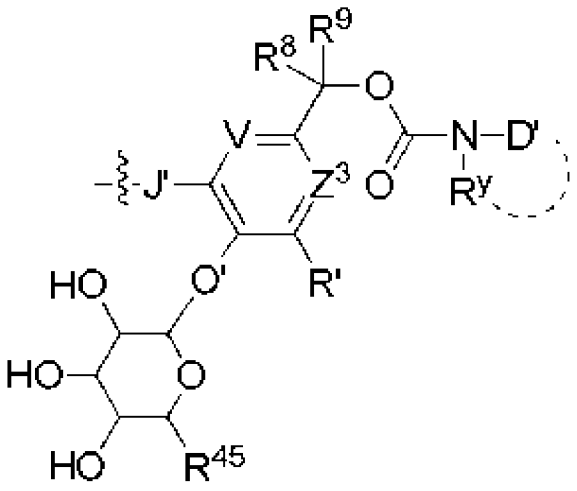
R'係氫或-NO_2或其他拉電子基團或-OC_1-C_6烷基或其他推電子基團；且

其中醣苷酶裂解該配體藥物結合物組合物之化合物內之該醣苷鍵會引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放該藥物單元或四級銨化藥物單元；

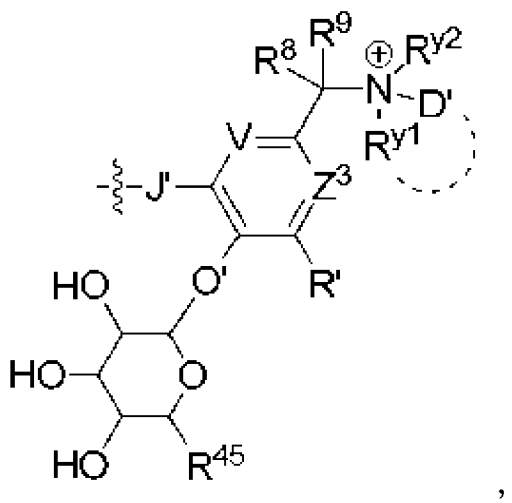
其中在下標a為1時毗鄰J'之波浪線指示該葡萄糖醛酸苷單元至A之共價附接點，或在下標a為0時指示該葡萄糖醛酸苷單元至所指示L_{SS}或L_S一級連接子之共價附接點；且在下標y為2時毗鄰該-$C(R^8)(R^9)$-部分之波浪線指示該葡萄糖醛酸苷單元至Y'之共價附接點，或在下標y為1時指示該葡萄糖醛酸苷單元至D/D^+之共價附接點。

【請求項3】

如請求項2之配體-藥物結合物組合物，其中W係葡萄糖醛酸苷單元，其中-W-Y_y-D及-W-D^+分別具有以下結構：



及



，

或其醫藥上可接受之鹽，

其中虛曲線指示R^y或R^{y1}視情況環化至D’；

R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H；

-$N(R^Y)$D’及-$N^+(R^{y1})(R^{y2})$D’部分在環化或不環化時分別代表D及D^+，其中D’係D或D^+之其餘部分；

其中在不存在環化至D’時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在環化至D’時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；

在不存在D^+內之環化時R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在D^+內環化時R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；

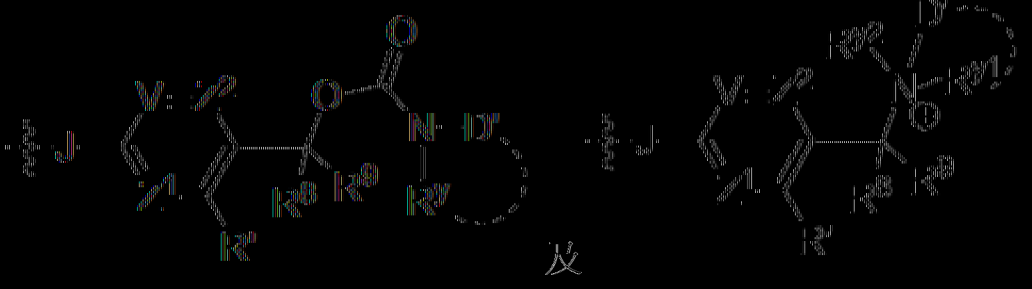
R^{y2}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；且

其中作為E’之-O’-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，其中該配體藥物結合物組合物之化合物內之該裂解會引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D，或引發以含三級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D^+。

【請求項4】

如請求項2之配體-藥物結合物組合物，其中W係肽可裂解單元且-Y_y-

D、及-Yy-D'分別具有以下結構：



及

，

或其醫藥上可接受之鹽，或呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

-N(R^{y})D'及-N^{+}(R^{y1})(R^{y2})D'部分分別代表D及D^{+}，其中D'係D或D^{+}之其餘部分，且其中該虛線指示R^{y}或R^{y1}視情況環化至D'

其中R^{y}係氫，或在不存在環化至D'時R^{y}係視情況經取代之C$_{1}$-C$_{6}$烷基，或在環化至D'時係視情況經取代之C$_{1}$-C$_{6}$伸烷基；

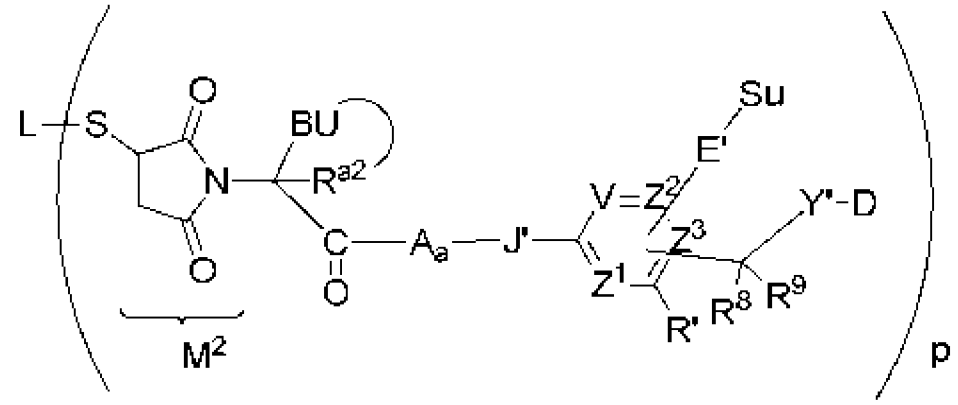
在不存在環化至D^{+}時R^{y1}係視情況經取代之C$_{1}$-C$_{6}$烷基，或在環化至D^{+}時R^{y1}係視情況經取代之C$_{1}$-C$_{6}$伸烷基；

R^{y2}係視情況經取代之C$_{1}$-C$_{6}$烷基；

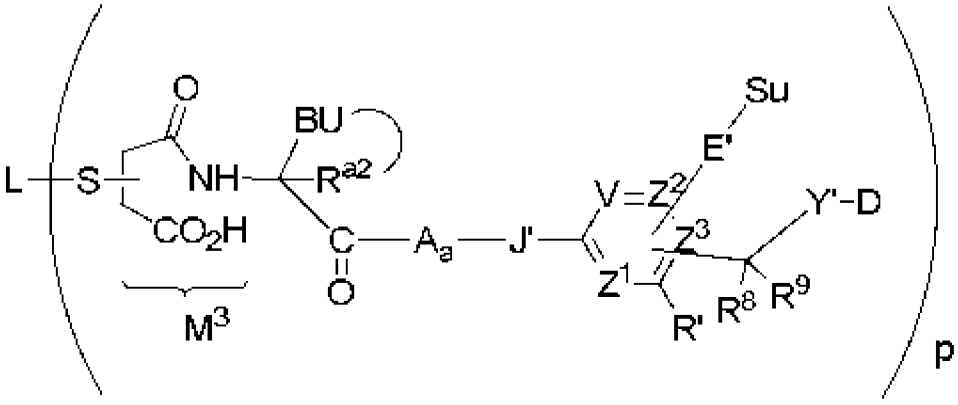
J係鍵結至W之視情況經取代之雜原子，如由波浪線所指示，其中裂解該配體藥物結合物組合物之化合物內之該鍵會引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D，或引發以含二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D^{+}。

[請求項5]

如請求項2之配體藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



，

或其醫藥上可接受之鹽，其中

Su係碳水化合物部分；

E’係可由醣苷酶裂解之醣苷鍵之視情況經取代之獨立選擇之雜原子；

J’代表獨立選擇之視情況經取代之雜原子；

Y’不存在或Y’係-O-、-S-、-NH-或-O-C(=O)-，條件係在D係四級銨化藥物單元(D^+)時Y’不存在；

V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基、鹵素、拉電子基團、推電子基團、-O’-Su、-C(R^8)(R^9)-Y’-D及-C(R^8)(R^9)-D^+，

條件係 $C(R^8)(R^9)-Y'-D$ 及 $C(R^8)(R^9)-D'$ 部分中之一者且僅一者及一個且僅一個 O’-Su 部分存在；

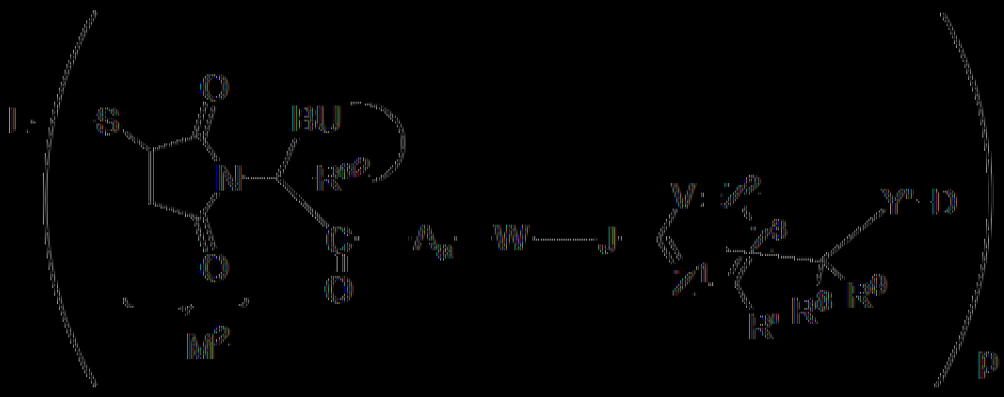
其中 V、Z^1、Z^2 及 Z^3 中之一者係 R^{24} 係 $C(R^8)(R^9)-Y'-D$ 或 $C(R^8)(R^9)-D'$ 之 $C(R^{24})$，且 V、Z^1、Z^2 及 Z^3 中之另一者係 R^{24} 係 O’-Su 之 $C(R^{24})$，條件係該等 O’-Su 及 $C(R^8)(R^9)-Y'-D$ 或 $C(R^8)(R^9)-D'$ 部分彼此處於鄰位或對位；

R^8 及 R^9 獨立地係氫、視情況經取代之 C_1-C_8 烷基、C_2-C_8 烯基及 C_2-C_8 炔基或視情況經取代之 C_5-C_{10} 芳基或 C_5-C_{10} 雜芳基，或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺 C_5-C_6 碳環基；且

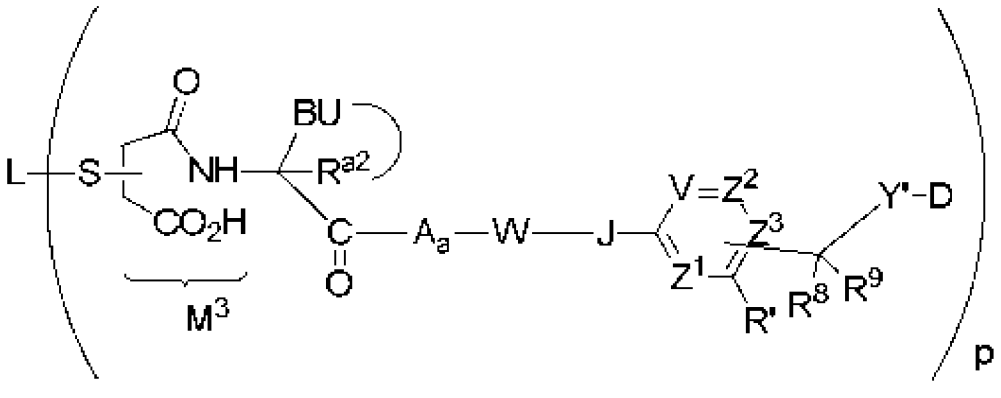
其中酶裂解該配體藥物結合物組合物之化合物內之該酶可裂解鍵會引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放 D/D'，

或

其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



或其醫藥上可接受之鹽，其中

J係視情況經取代之雜原子；

Y’不存在或Y’係-O-、-S-、-NH-或-O-C(=O)-，條件係在D係四級銨化藥物單元(D^+)時-Y’-不存在；

W係肽可裂解單元；

V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基、鹵素、拉電子基團、推電子基團、-C(R^8)(R^9)-Y’-D及-C(R^8)(R^9)-D^+，條件係存在-C(R^8)(R^9)-Y’-D及-C(R^8)(R^9)-D^+部分中之一者且僅一者，

其中V、Z^1、Z^2及Z^3中之一者係=C(R^{24})-，其中R^{24}係-C(R^8)(R^9)-Y’-D或-C(R^8)(R^9)-D^+，條件係該-C(R^8)(R^9)-Y’-D或-C(R^8)(R^9)-D^+部分處於J之鄰位或對位；

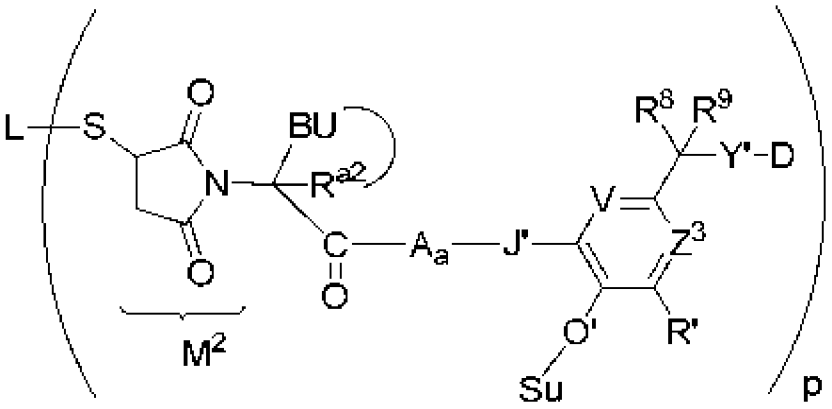
R^8及R^9獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基或視情況經取代之C_5-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基，或R^8及R^9與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺C_5-C_6碳環基；

其中對W之蛋白酶作用使得裂解該配體藥物結合物組合物之化合物內之W-J鍵以引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物

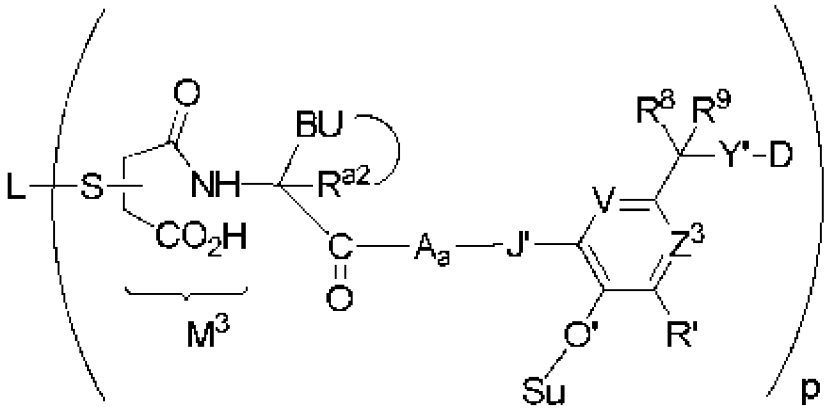
化合物釋放D/D+。

【請求項6】

如請求項5之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或

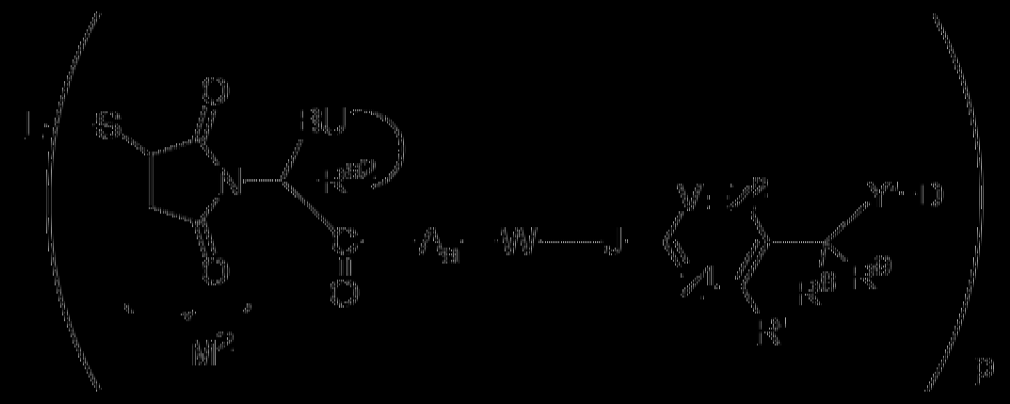


或其醫藥上可接受之鹽，其中

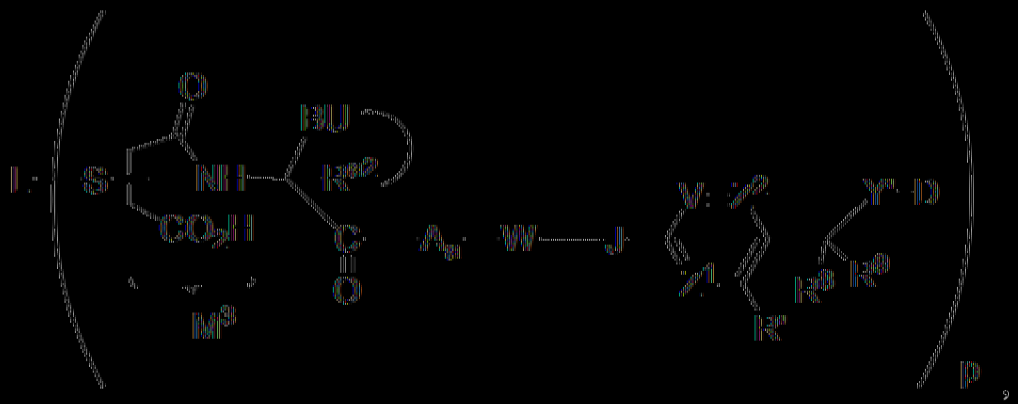
-O’-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，

或

其中該組合物係由以下結構代表：



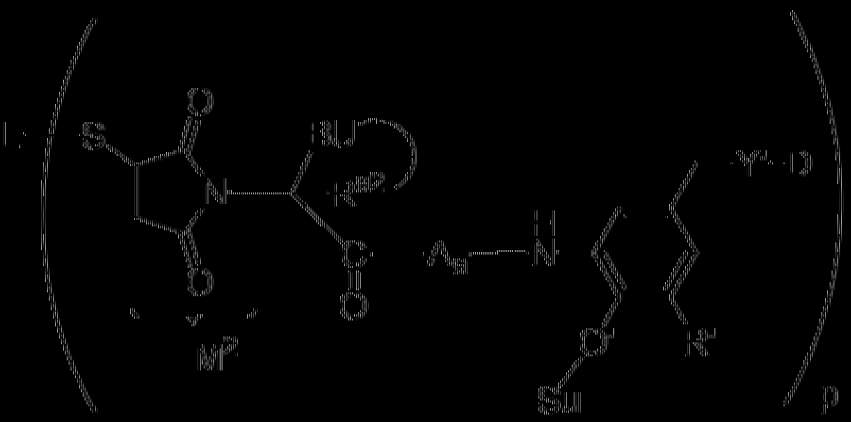
及/或



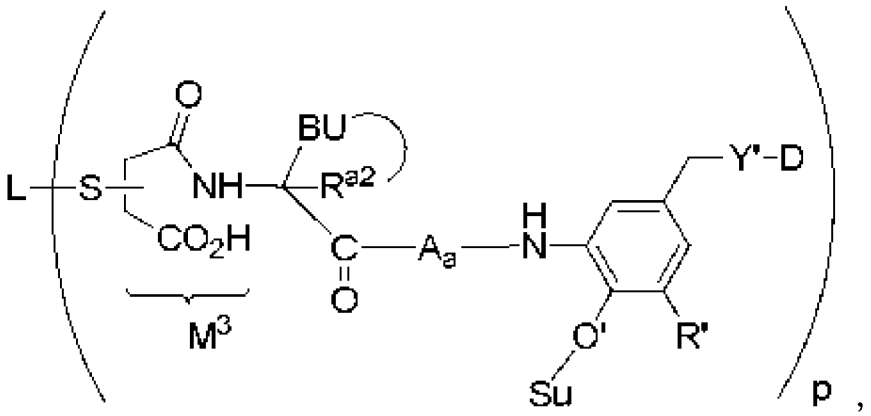
或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項7]

如請求項6之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或

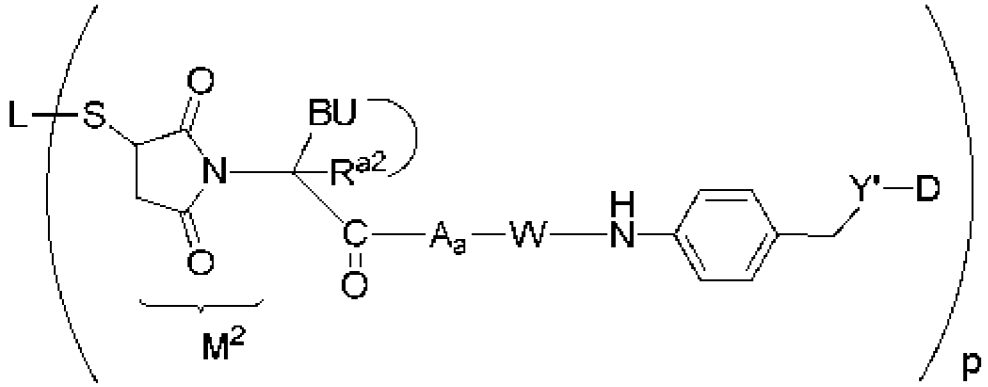


或其醫藥上可接受之鹽，其中

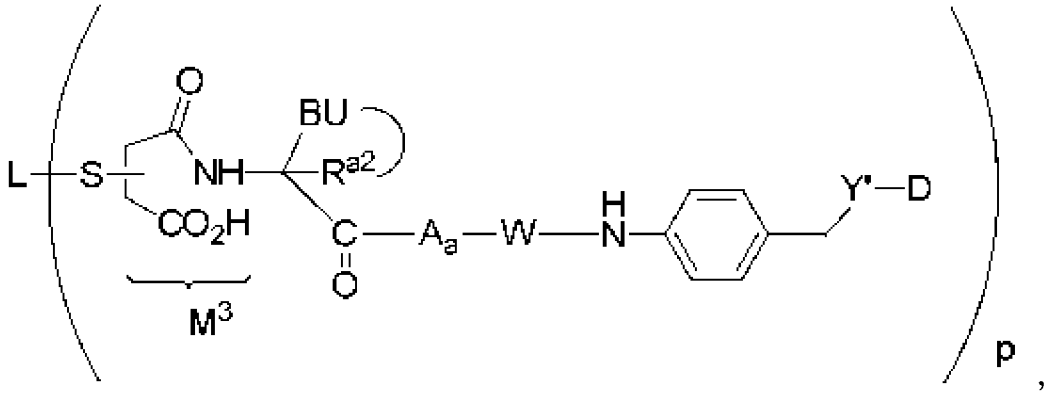
R’係氫或-NO_2，

或

其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



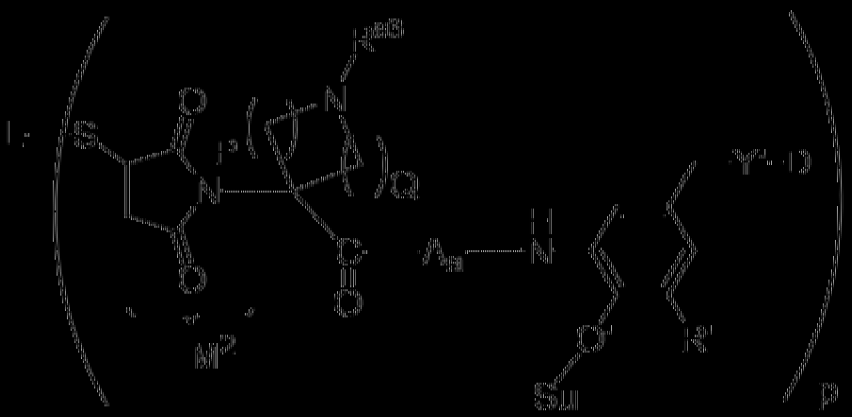
或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項8】

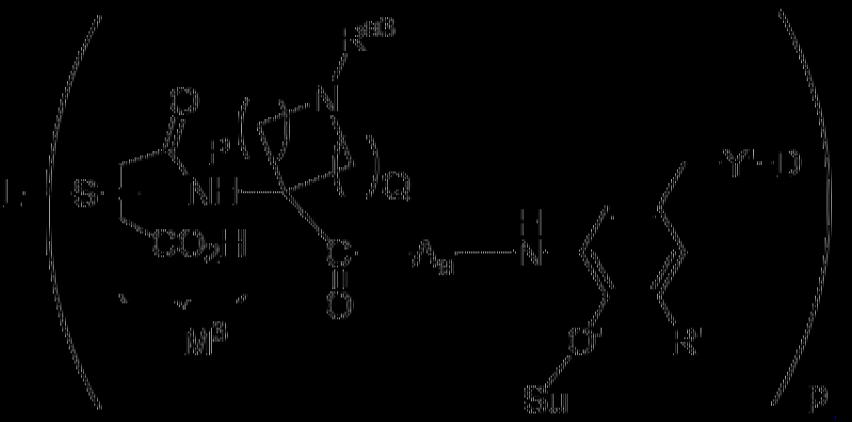
如請求項1之配體-藥物結合物組合物，其中BU及R^{a2}與其所附接之碳原子一起定義具有骨架二級或三級鹼性氮原子之視情況經取代之螺C_3-C_8雜環基，其中該骨架鹼性氮原子可鄰接於BU，其中該鹼性氮原子視情況經質子化。

[請求項9]

如請求項7之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



或其醫藥上可接受之鹽，其中

下標P為1或2；

下標Q介於1至6之間；且

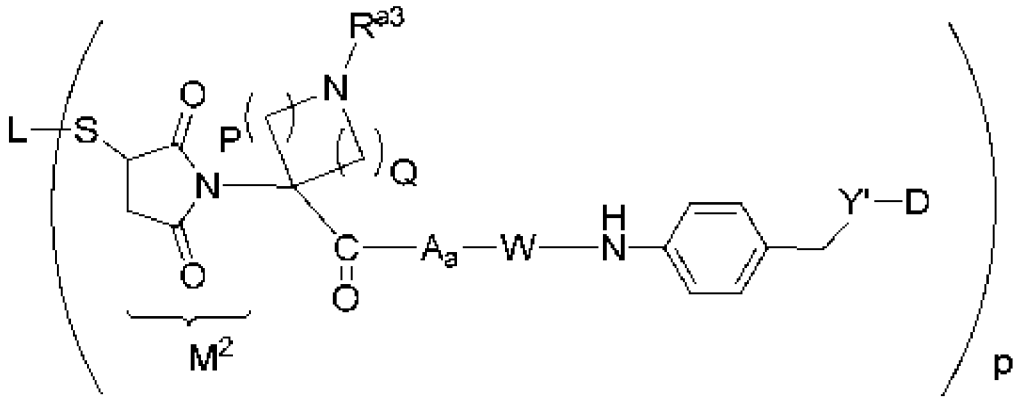
其中R^{a3}係H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-

$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間；且

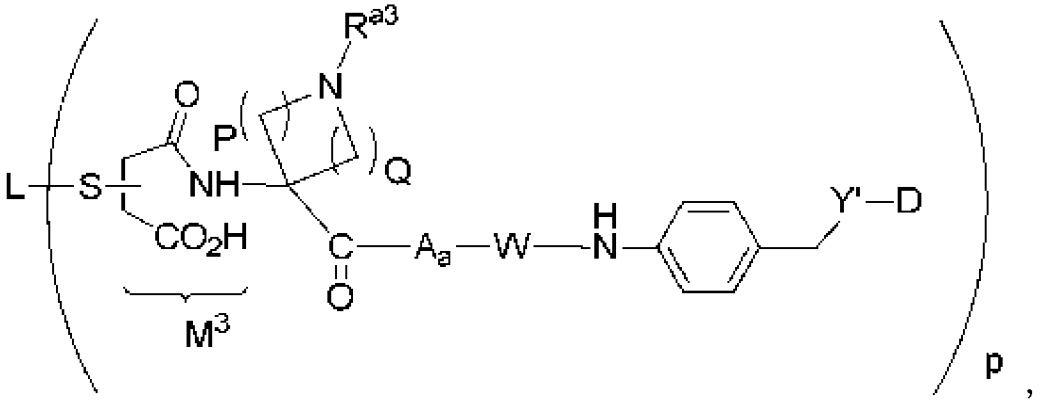
其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮視情況經質子化，

或

其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



或其醫藥上可接受之鹽，其中

下標P為1或2；

下標Q介於1至6之間；且

R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

下標n’介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮視情況經質子化。

【請求項10】

如請求項9之配體-藥物結合物組合物，其中下標P為1且下標Q為1、2或3或下標P為2且Q為1或2。

【請求項11】

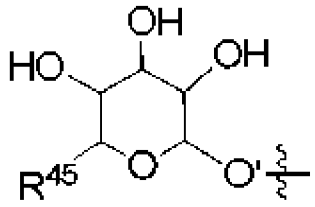
如請求項10之配體-藥物結合物組合物，其中下標P為1，下標Q為1。

【請求項12】

如請求項1之配體-藥物結合物組合物，其中BU及R^{a2}與其所附接之碳原子一起定義具有一級、二級或三級胺或視情況經取代之C_1-C_6-胺基烷基之環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_8碳環基，其中該胺或胺基烷基之該鹼性氮原子可歸屬於BU且視情況經質子化。

【請求項13】

如請求項6之配體-藥物結合物組合物，其中-O’-Su具有以下結構：



，

其中該波浪線代表O’至代表該配體-藥物結合物組合物之結構之其餘部分的共價鍵結；且R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H，或其醫藥上可接受之鹽。

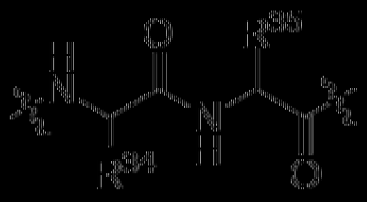
【請求項14】

如請求項6之配體-藥物結合物組合物，其中W係包括二肽之肽可裂解單元，其中該二肽之C-末端共價鍵結至J，其中該二肽提供調控蛋白酶或

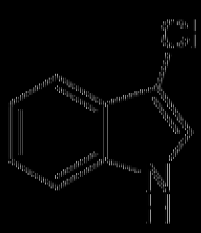
溶酶體蛋白酶之識別位點用於由該蛋白酶裂解該配體藥物結合物組合物之化合物內之W-J鍵以引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D或D'。

[請求項15]

如請求項14之配體-藥物結合物組合物，其中W之該二肽具有以下結構：



其中R^{34}係下基、甲基、異內基、異丁基、第二丁基、-CH(OH)CH_3



或具有結構 ，其中該星號指示至二肽主鏈之共價附接點；且

R^{35}係甲基或$-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$，或

R^{35}係$-(CH_2)_4-NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或$-(CH_2)_2CO_2H$或其醫藥上可接受之鹽；且

其中該等波浪線指示該二肽至代表該配體-藥物結合物組合物之結構之共價附接點。

[請求項16]

如請求項15之配體-藥物結合物組合物，其中W之該二肽係選自由以下組成之群：-Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-、-Trp-Cit-及其醫藥上可

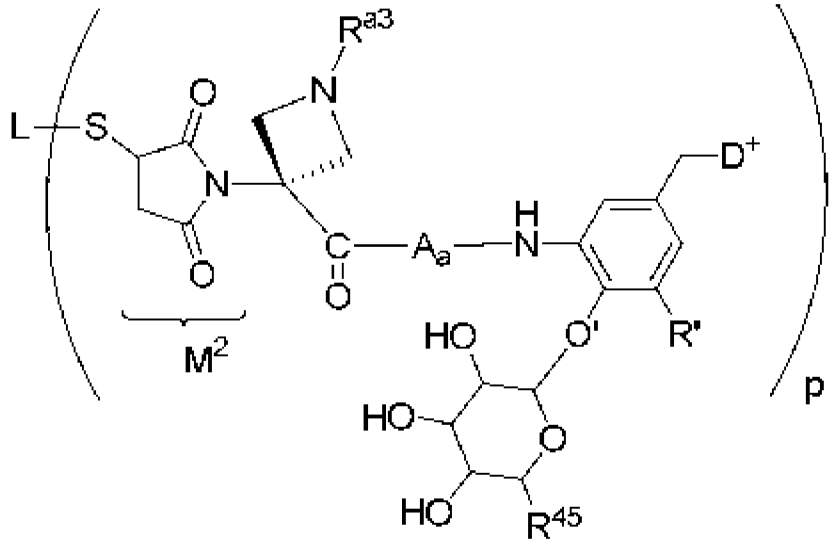
接受之鹽，其中Cit係瓜胺酸。

【請求項17】

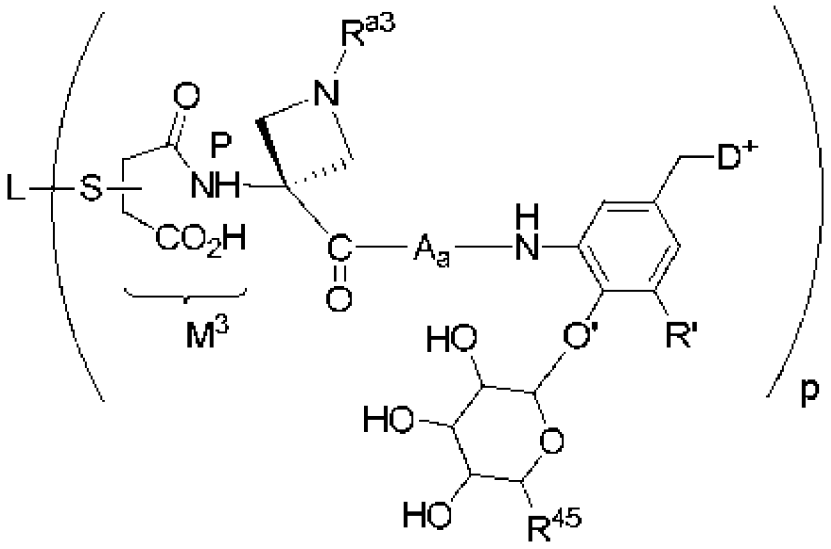
如請求項5之配體-藥物結合物組合物，其中D係四級銨化藥物單元(D^+)，Y'不存在且下標y為1，其中鍵結至D^+之Y係自消性間隔體單元。

【請求項18】

如請求項17之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

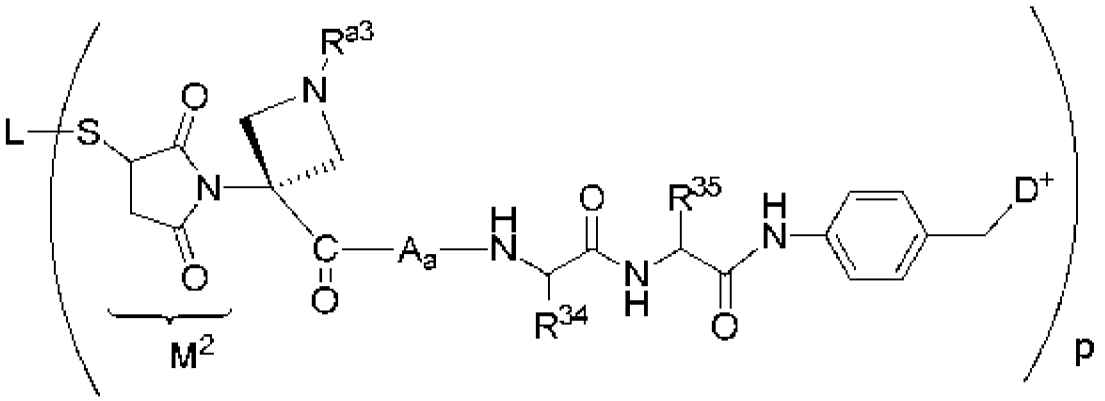
其中R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化；

R'係氫或-NO_2；且

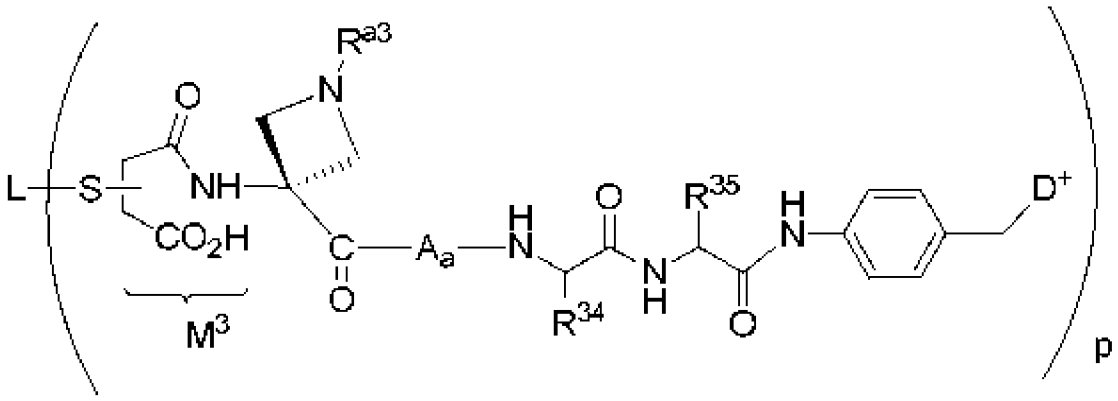
R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H，

或

該組合物係由以下結構代表：



及/或



其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

下標n’介於1至36之間；且

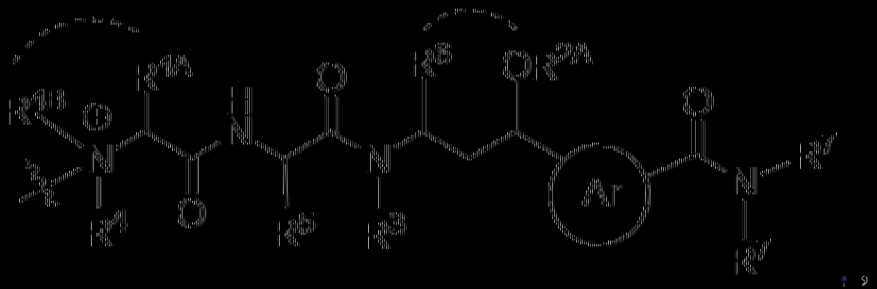
其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化。

[請求項19]

如請求項18之配體-藥物結合物組合物，其中所釋放含三級胺生物活性化合物或其衍生物係微管溶素(tubulysin)化合物，由此將D’定義為四級銨化微管溶素藥物單元。

[請求項20]

如請求項1之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化藥物單元-D’係具有以下結構之四級銨化微管溶素藥物單元：



，

其醫藥上可接受之鹽形式，其中

R^{2A}係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或R^{2A}與其所附接之氧原子一起定義除-OH外之O連接之取代基，或在R^6如R^6與該氧原子之間之彎曲虛線所指示鍵結至該氧原子時，R^{2A}不存在，由此定義含氧C_5-C_6雜環基；

加圓圈之Ar部分代表5員氮-伸雜芳基，其中所指示至該伸雜芳基之所需取代基彼此呈1,3-關係且在剩餘位置具有可選取代；

R^3係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基；

R^4、R^5及R^6係獨立選擇之視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或R^6鍵結至

OR^{2A}部分之氧原子，其中R^{2A}不存在且R^4及R^5係如先前所定義；

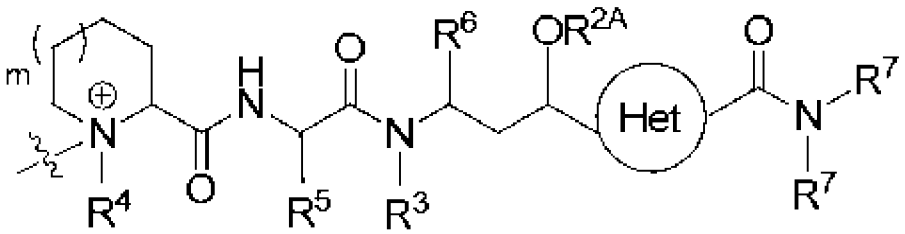
R^{4a}係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基且R^{4B}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或二者與其所附接之氮一起如由R^{4A}及R^{4B}之間之彎曲虛線所指示定義視情況經取代之含四級銨化氮C_3-C_8雜環基；

一個R^7係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基且另一R^7係視情況經取代之(C_6-C_{20}芳基)-C_1-C_{12}烷基-或(C_5-C_{20}雜芳基)-C_1-C_{12}烷基-；

其中該波浪線指示D^+至該組合物結構之其餘部分之共價附接點。

【請求項21】

如請求項20之配體-藥物結合物組合物，其中D^+具有以下結構：



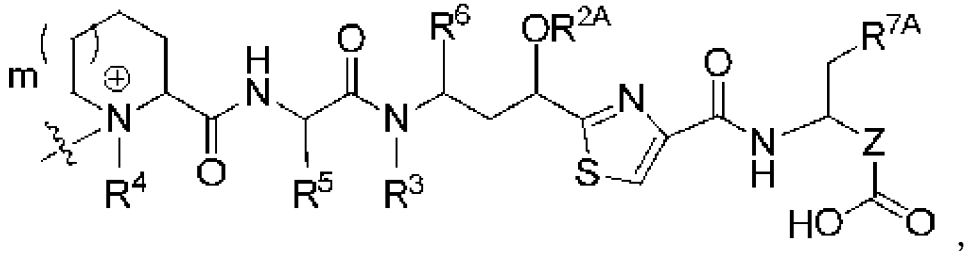
，

其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

下標m為0或1。

【請求項22】

如請求項21之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



，

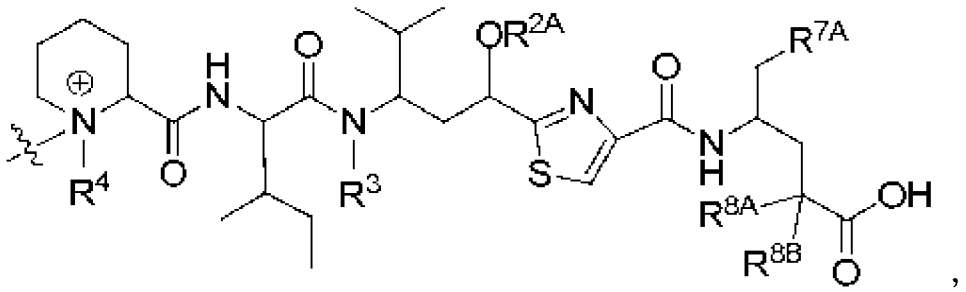
其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

Z係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基或視情況經取代之C_2-C_6伸烯基；且

R^{7A}係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基。

【請求項23】

如請求項22之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：

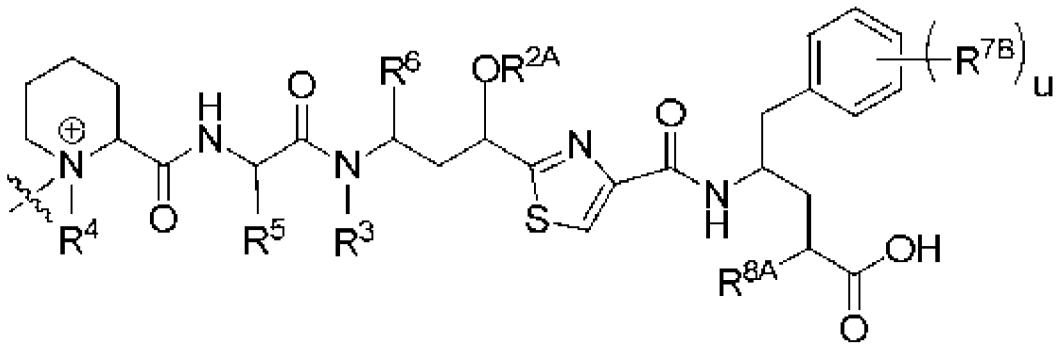


，

其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中R^{7A}係視情況經取代之苯基且R^{8A}及R^{8B}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或R^{8A}及R^{8B}與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺C_3-C_6碳環基。

【請求項24】

如請求項23之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

R^5及R^6係獨立選擇之天然疏水性胺基酸之烷基側鏈殘基；

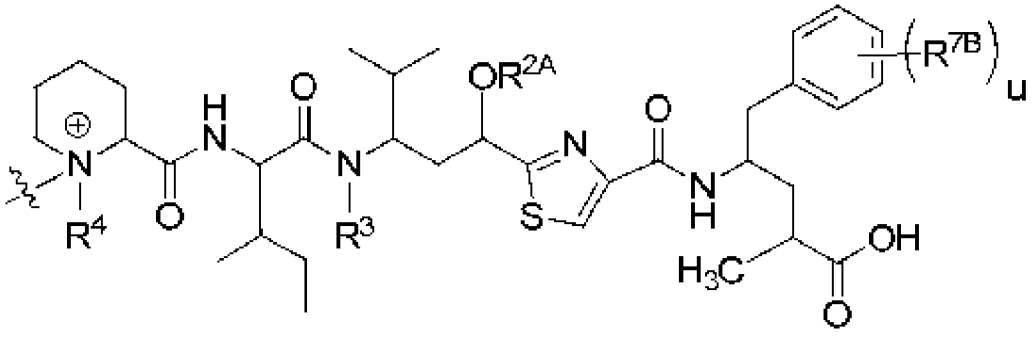
下標u指示R^{7B}取代基數量且為0、1、2或3；

每一R^{7B}在存在時係獨立選擇之O連接之取代基；且

R^{8A}係氫或視情況經取代之C_1-C_4烷基。

【請求項25】

如請求項24之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



，

其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

R^4係甲基；

下標u為0、1或2；

R^3係H、甲基、乙基、丙基、$-CH_2-OC(O)R^{3A}$、$-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$或$-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$，其中$R^{3A}$係$C_1$-$C_6$烷基且$R^{3B}$係H或獨立地選自$R^{3A}$之$C_1$-$C_6$烷基；

R^{2A}與其所附接之氧原子一起係選自由以下組成之群之O連接之取代基：$-OCH_2OCH_2R^{2B}$、$-OCH_2R^{2B}$、$-OC(O)R^{2B}$、$-OCH_2OC(O)R^{2B}$、$-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$及$-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$，其中$R^{2B}$及$R^{2C}$獨立地選自由以下組成之群：H、$C_1$-$C_6$烷基及$C_2$-$C_6$烯基；且

每一R^{7B}在存在時獨立地係-OH或$-OCH_3$。

【請求項26】

如請求項20之配體-藥物結合物組合物，其中R^{2A}係$-CH_2CH_3$或$-CH_2-CH=CH_2$。

【請求項27】

如請求項25之配體-藥物結合物組合物，其中

$-OR^{2A}$ 係 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2-CH=CH_2$ 、 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$ 或 $-OC(O)CH_3$，

R^3係$-CH_3$；且

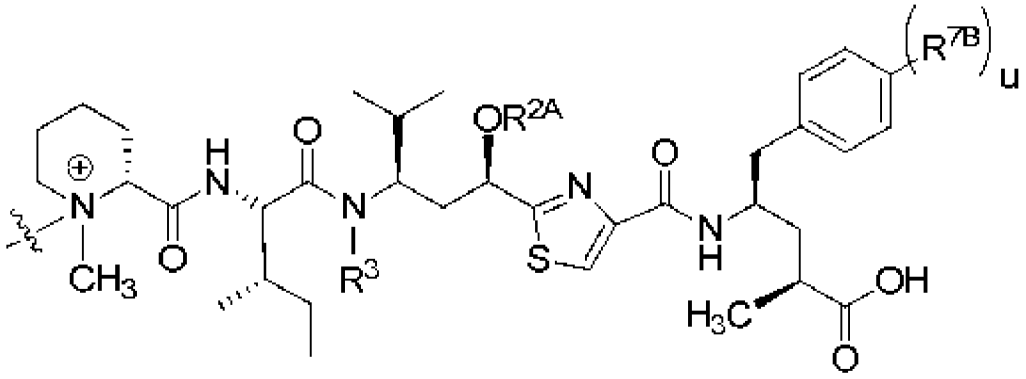
R^{7B}係-OH或不存在；

下標u為0或1，其中

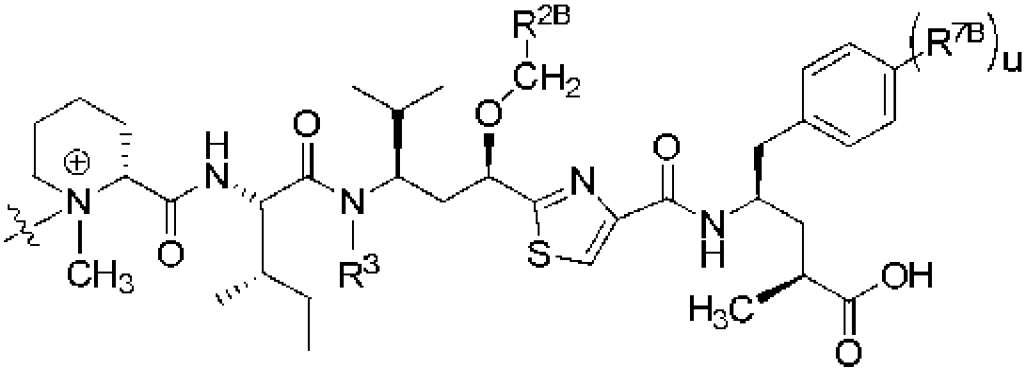
在下標u為1時R^{7B}係-OH，且在下標u為0時R^{7B}不存在。

【請求項28】

如請求項25之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元$-D^+$具有以下結構：



或



，

其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

R^{2A}係$-C(O)R^{2B}$、$-C(O)NHR^{2D}$或$-CH_2C(O)R^{2D}$

R^{2B}係H、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基；

R^{2D}係-H、C_1-C_4烷基或C_2-C_4烯基；

R^3係甲基、乙基或丙基；

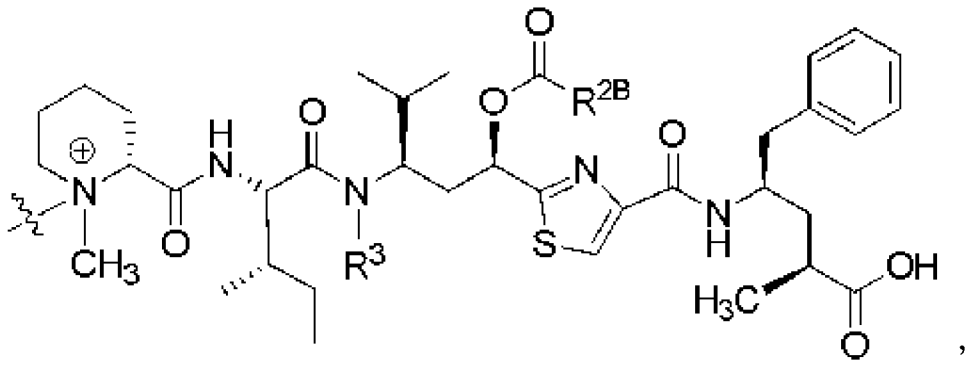
R^{7B}係-OH或不存在；且

下標u為0或1，其中

在下標u為1時R^{7B}係-OH，且在下標u為0時R^{7B}不存在。

【請求項29】

如請求項28之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



，

其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

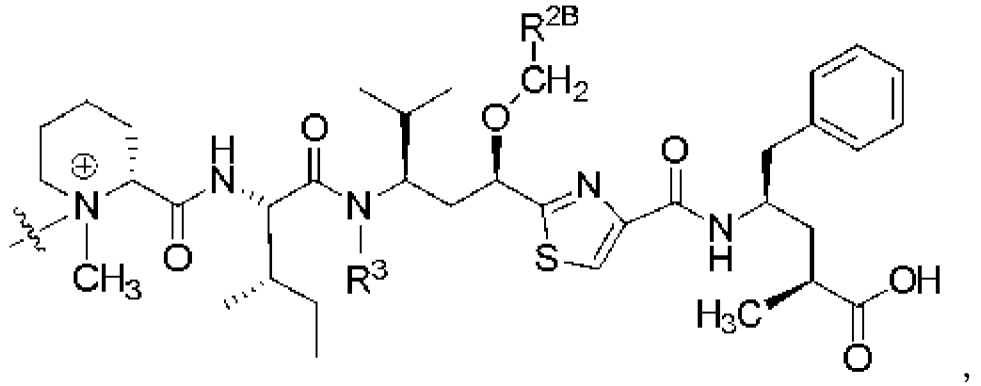
R^{2B}係甲基、乙基、丙基或具支鏈C_3-C_6烷基或係甲基、乙基、丙基、異丙基、3-甲基-丙-1-基、3,3-二甲基-丙-1-基或乙烯基。

【請求項30】

如請求項29之配體-藥物結合物組合物，其中R^{2B}係-CH_3且R^3係-CH_3。

【請求項31】

如請求項28之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：

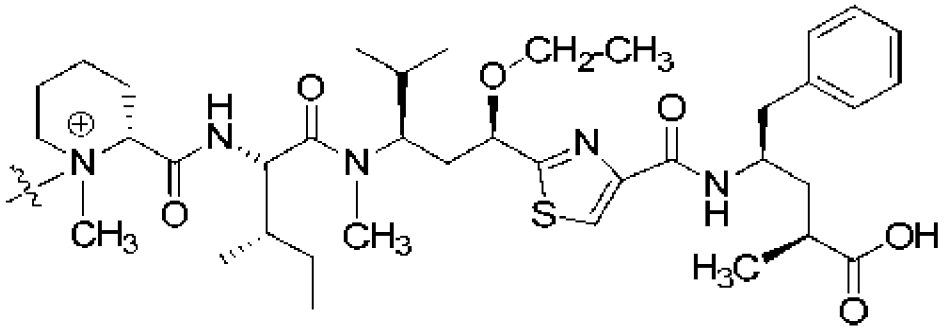


其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

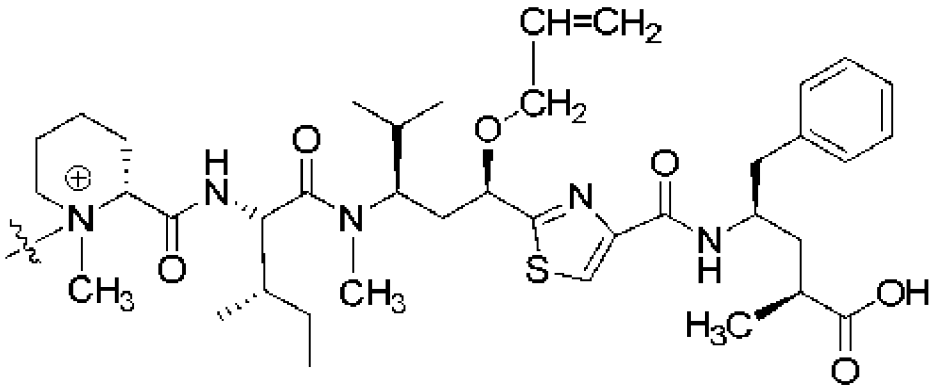
R^{2B}係-H、甲基、乙基、乙烯基或-C(=CH_2)CH_3。

【請求項32】

如請求項31之配體-藥物結合物組合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



或

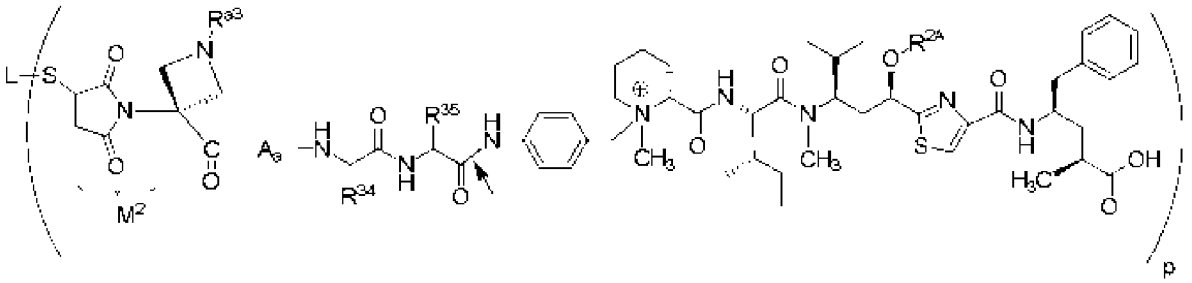


其呈醫藥上可接受之鹽形式。

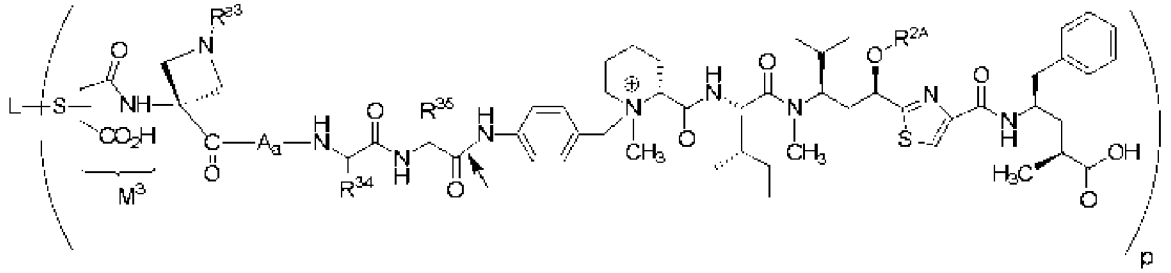
【請求項33】

如請求項23之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構

代表：



及/或



其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

R^{a3}係-H或C_1-C_4烷基；

R^{2A}係-C(=O)CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2CH=CH_2或-CH_2C(=CH_2)CH_3；

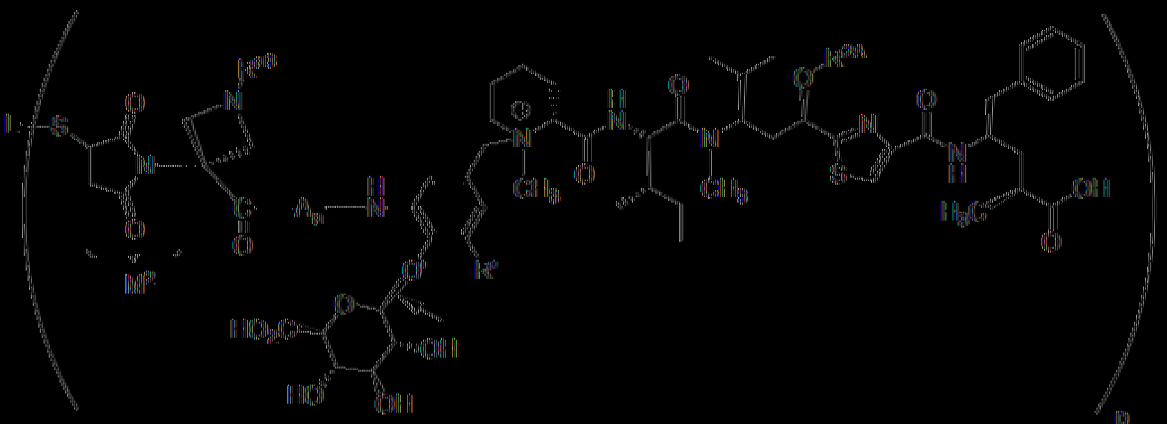
R^{34}係異丙基；

R^{35}係甲基或-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$；且

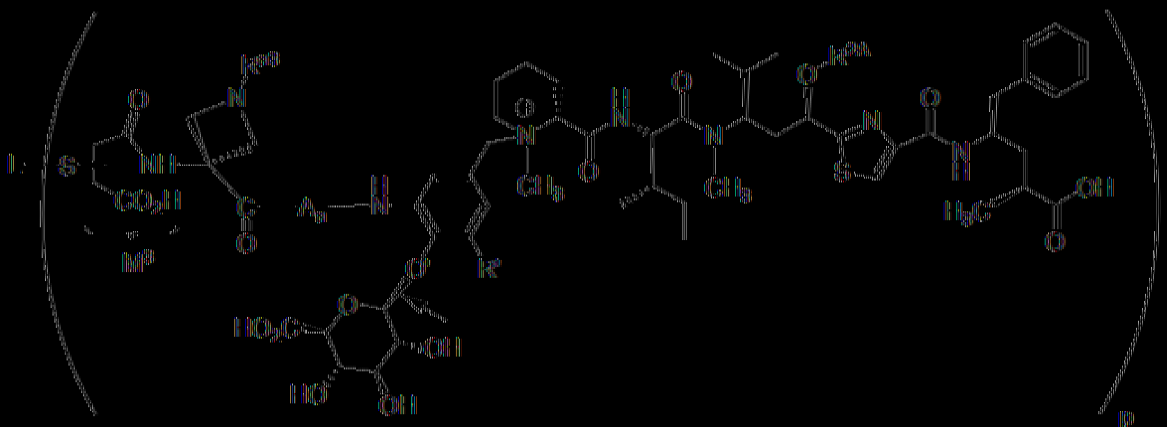
其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，

或

其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



其生醫藥上可接受之鹽形式，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一個胺殘基；

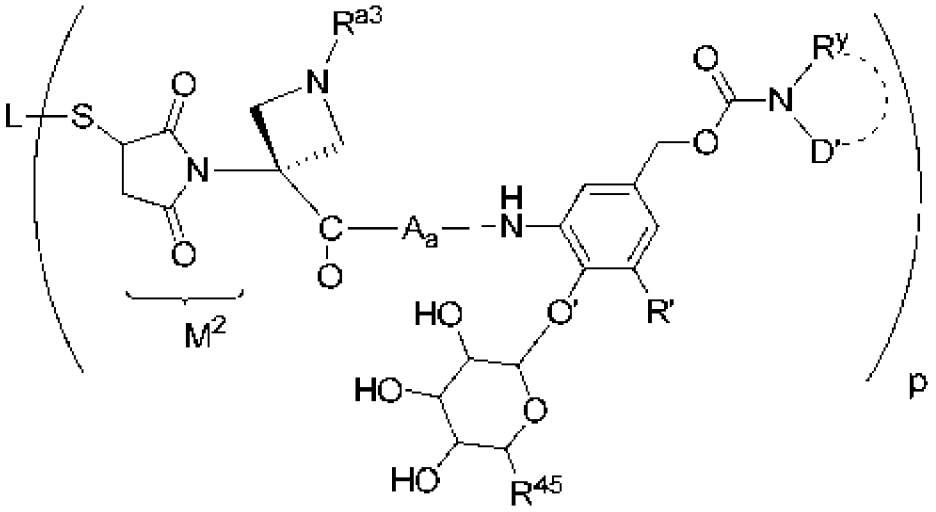
R^{a3}係-H或C_1-C_4烷基；

R^{2A}係$-C(=O)CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH=CH_2$或$-CH_2C(=CH_2)CH_3$；且

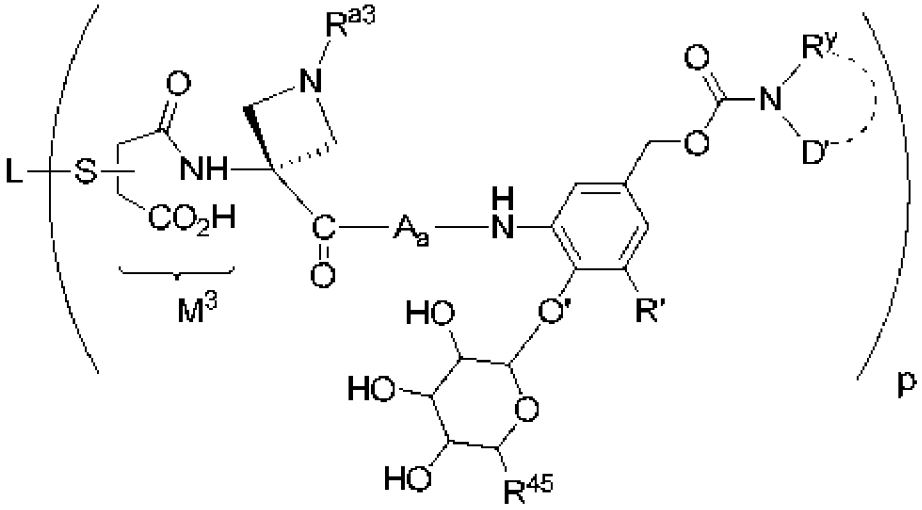
其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化。

[請求項34]

如請求項9之抗體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



或其醫藥上可接受之鹽，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化；

R'係氫或-NO_2；

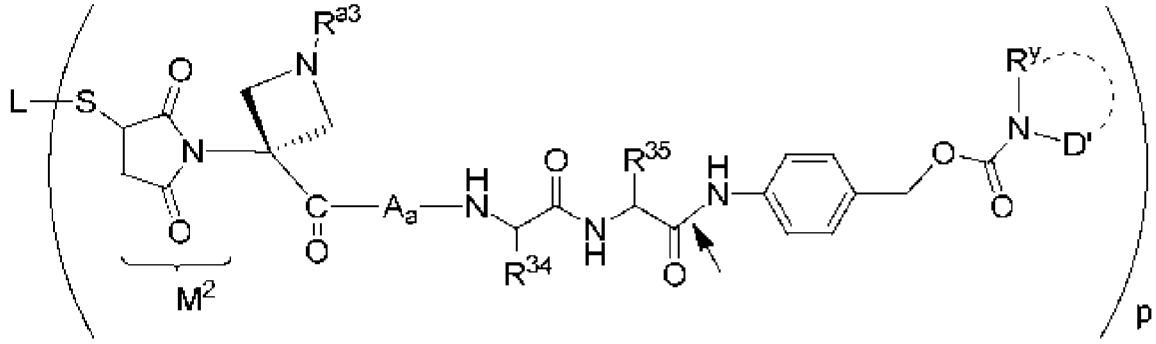
R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H；

-$N(R^y)D'$代表D，其中D'係D之其餘部分，且其中該虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；

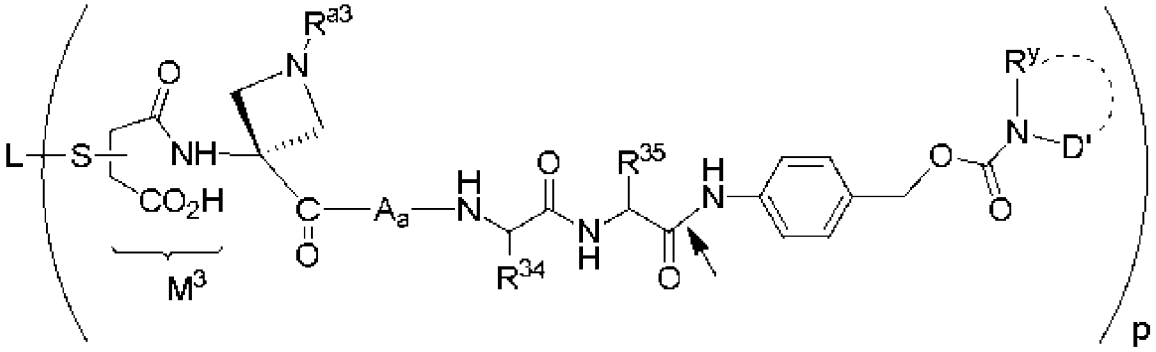
其中-O'-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，其中該配體藥物結合物組合物之化合物內之該裂解會引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D，

或

其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



或其醫藥上可接受之鹽，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

R^{a3}係-H、C_1-C_6烷基、-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-

$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化；

R^{34}係甲基或異丙基；

R^{35}係甲基、$-(CH_2)_4-NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或$-(CH_2)_2CO_2H$；

$-N(R^y)D'$代表共價附接至該組合物結構之其餘部分之-D，其中D'係D之其餘部分，且其中該虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；且

其中蛋白酶裂解該配體藥物結合物組合物之化合物內之所指示鍵會引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D。

【請求項35】

如請求項18之配體-藥物結合物組合物，其中自D釋放之含三級胺生物活性化合物或其衍生物由此將D^+定義為四級銨化奧裡斯他汀(auristatin)藥物單元。

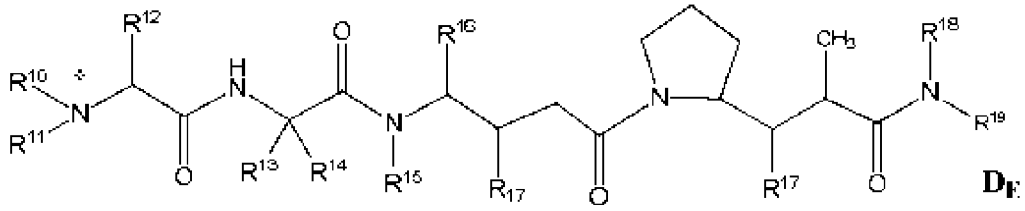
【請求項36】

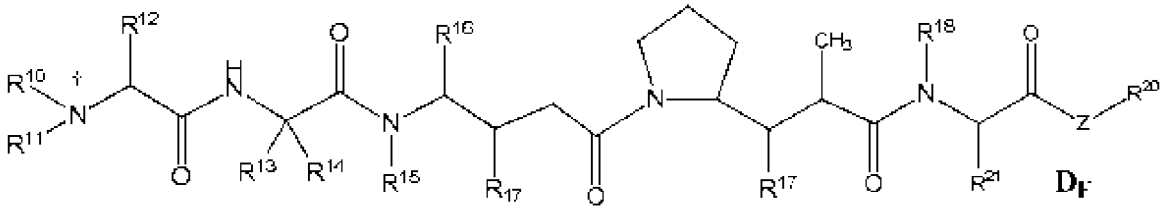
如請求項34之配體-藥物結合物組合物，其中自D釋放之含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物係奧裡斯他汀藥物化合物，由此將D定義為奧裡斯他汀藥物單元。

【請求項37】

如請求項35或36之配體-藥物結合物組合物，其中自-D或$-D^+$釋放之

該奧裡斯他汀藥物化合物具有以下結構：





或其醫藥上可接受之鹽或呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

該劍號指示氮原子之共價附接位點，該氮原子在將該奧裡斯他汀藥物化合物作為-D納入下標y為2之該組合物之配體藥物結合物化合物中時提供胺基甲酸酯官能基，其中該官能基之-OC(=O)-係Y’；或在將該奧裡斯他汀藥物化合物作為-D^+納入下標y為1之該組合物之配體藥物結合物化合物中時產生四級胺氮；

R^{10}及R^{11}獨立地選自由氫及C_1-C_8烷基組成之群，條件係在作為-D納入該奧裡斯他汀藥物化合物時R^{10}、R^{11}中之一者係氫，且在作為-D^+納入該奧裡斯他汀藥物化合物時R^{10}、R^{11}皆不為氫；

R^{12}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-X^1-C_6-C_{24}芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基或-X^1-(C_3-C_8雜環基)；

R^{13}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-X^1- C_6-C_{24}芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基及-X^1-(C_3-C_8雜環基)；

R^{14}係氫或甲基，或

R^{13}及R^{14}與其所附接之碳一起構成螺C_3-C_8碳環基；

R^{15}係氫或C_1-C_8烷基；

R^{16}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-C_6-C_{24}-X^1-芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基及-X^1-(C_3-C_8雜環基)；

R^{17}獨立地係氫、-OH、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基及O-(C_1-C_8烷基)；

R^{18}係氫或視情況經取代之C_1-C_8烷基；

R^{19}係-$C(R^{19A})_2$-$C(R^{19A})_2$-C_6-C_{24}芳基、-$C(R^{19A})_2$-$C(R^{19A})_2$-(C_3-C_8雜環基)或-$C(R^{19A})_2$-$C(R^{19A})_2$-(C_3-C_8碳環基)，其中C_6-C_{24}芳基及C_3-C_8雜環基視情況經取代；

R^{19A}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、-OH或視情況經取代之-O-C_1-C_8烷基；

R^{20}係氫或視情況經取代之C_1-C_{20}烷基、C_6-C_{24}芳基或C_3-C_8雜環基或-$(R^{47}O)_m$-R^{48}或-$(R^{47}O)_m$-$CH(R^{49})_2$；

R^{21}係視情況經取代之-C_1-C_8伸烷基-(C_6-C_{24}芳基)或-C_1-C_8伸烷基-(C_5-C_{24}雜芳基)或C_1-C_8羥基烷基或視情況經取代之C_3-C_8雜環基；

Z係O、S、NH或NR^{46}；

R^{46}係視情況經取代之C_1-C_8烷基；

下標m係介於1至1000之間之整數；

R^{47}係C_2-C_8烷基；

R^{48}係氫或C_1-C_8烷基；

R^{49}獨立地係-COOH、-$(CH_2)_n$-$N(R^{50})_2$、-$(CH_2)_n$-SO_3H或-$(CH_2)_n$-SO_3-C_1-C_8烷基；

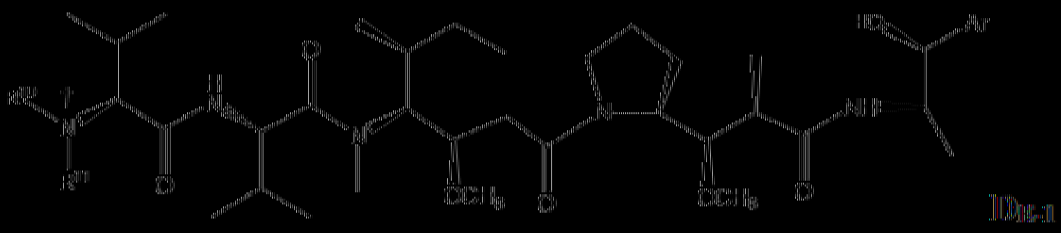
R^{50}獨立地係C_1-C_8烷基或-$(CH_2)_n$-COOH；

下標n係介於0至6之間之整數；且

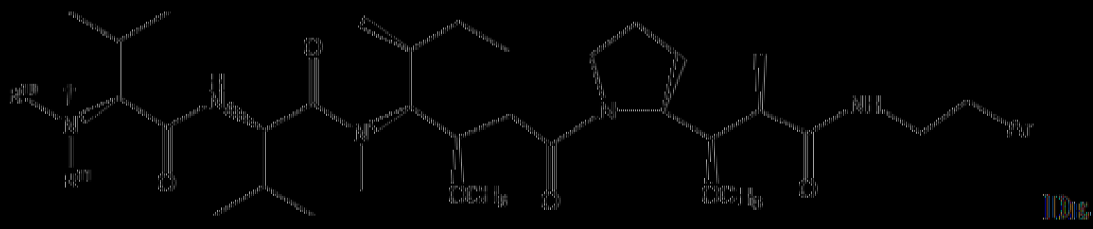
X^1係C_1-C_{10}伸烷基。

|請求項38|

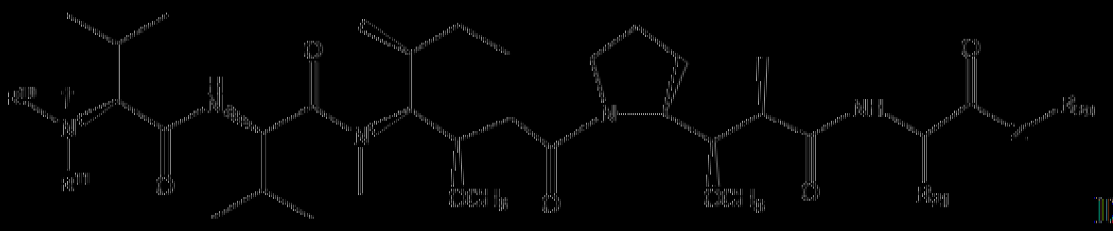
如請求項37之配體-藥物結合物組合物，其中該奧裡斯他汀藥物化合物具有式D_{E-1}、式D_{E-2}或式D_{E-1}之結構：



D_{E-1}



D_{E-2}



D_{E-1}

或其醫藥上可接受之鹽或其醫藥上可接受之鹽形式，其中

式D_{E-1}或式D_{E-2}中之Ar係C_6-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基，且在式D_{E-1}中，Z係O或NH；

R^{20}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基；且

R^{21}係視情況經取代之C_1-C_6烷基、-C_1-C_6伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-C_1-C_6伸烷基-(C_5-C_{10}雜芳基)。

|請求項39|

如請求項35之配體-藥物結合物組合物，其中以奧裡斯他汀四級銨化

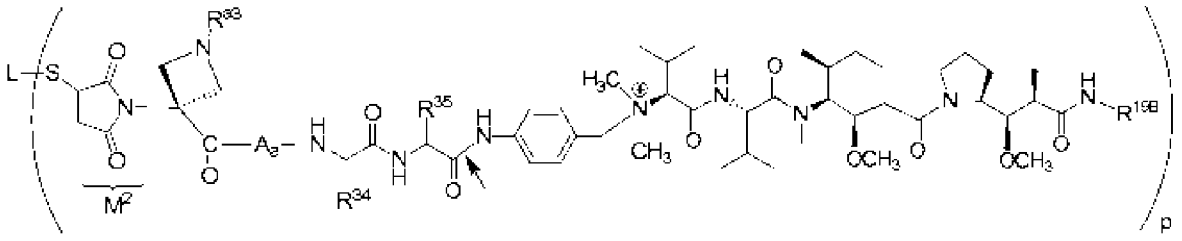
藥物單元(D^+)形式納入之所釋放奧裡斯他汀藥物化合物係奧裡斯他汀E、奧裡斯他汀PE、奧裡斯他汀PHE、奧裡斯他汀PYE、奧裡斯他汀EFP、奧裡斯他汀EB及奧裡斯他汀EVB。

【請求項40】

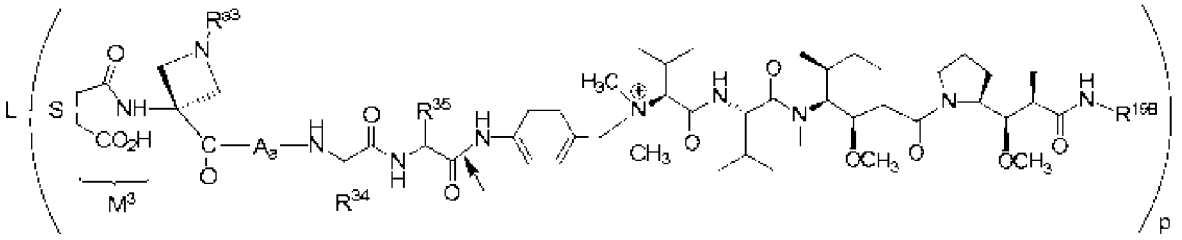
如請求項36之配體-藥物結合物組合物，其中納入該組合物之配體藥物結合物化合物之-D中之所釋放奧裡斯他汀藥物化合物係單甲基奧裡斯他汀E (MMAE)或單甲基奧裡斯他汀F (MMAF)，其中D經由胺基甲酸酯官能基進行共價附接，從而該官能基之-OC(=O)-係Y’，其中下標y為2。

【請求項41】

如請求項35之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)、-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷

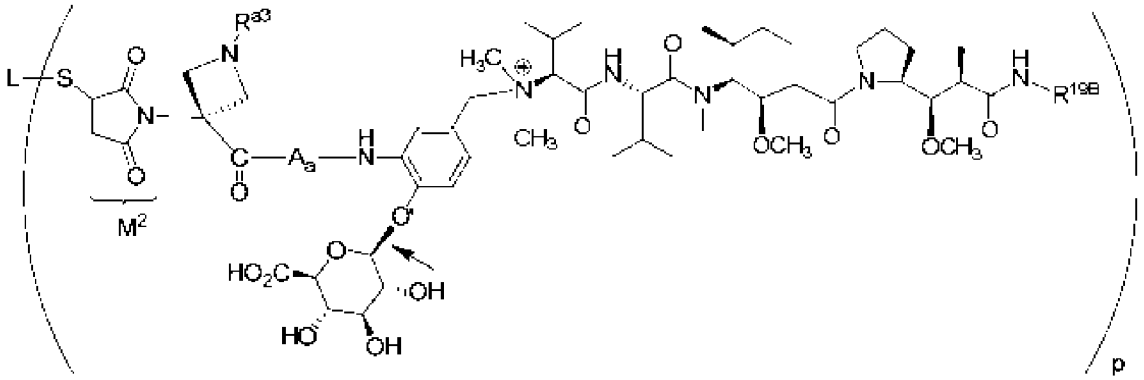
基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n’介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮視情況經質子化；

R^{19B}係-$CH(CH_3)$-CH(OH)-Ph、-$CH(CO_2H)$-CH(OH)-CH_3或-$CH(CO_2H)$-CH_2Ph；

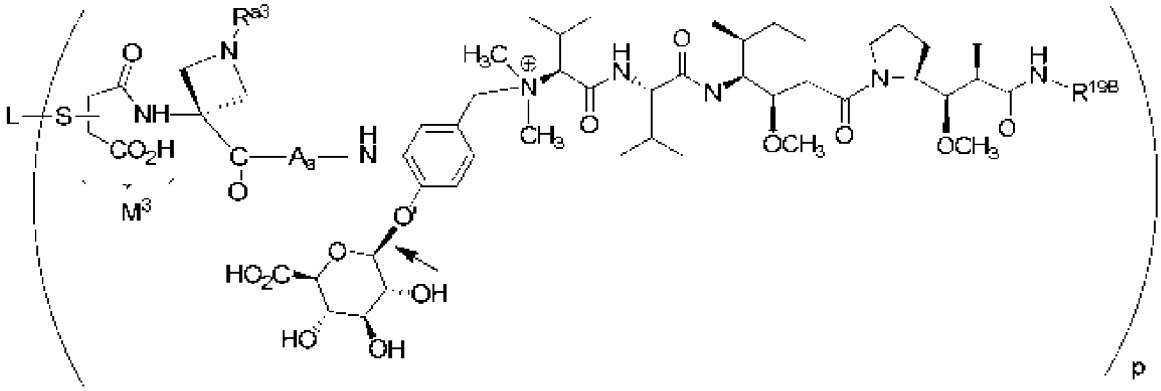
R^{34}係異丙基且R^{35}係甲基或-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$，

或

其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



其呈醫藥上可接受之鹽形式，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；且

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)、-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

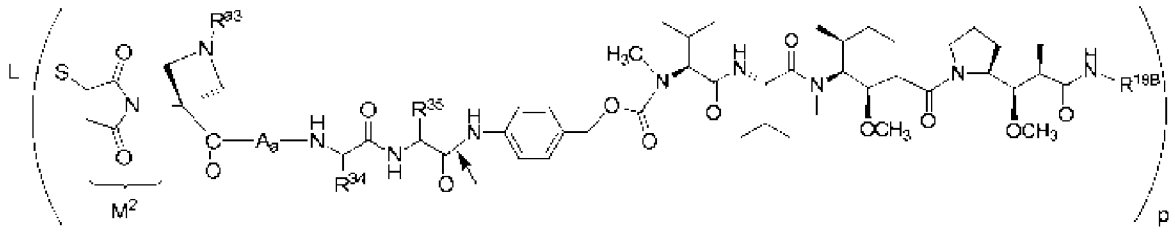
R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

下標n’介於1至36之間；且

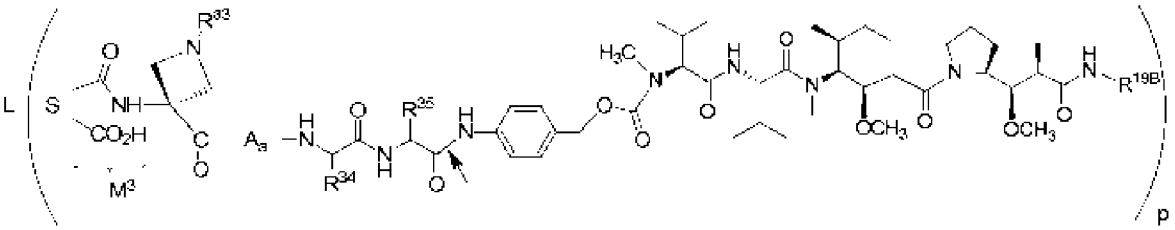
其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化。

【請求項42】

如請求項36之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



或其醫藥上可接受之鹽，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)、-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

下標n’介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化；

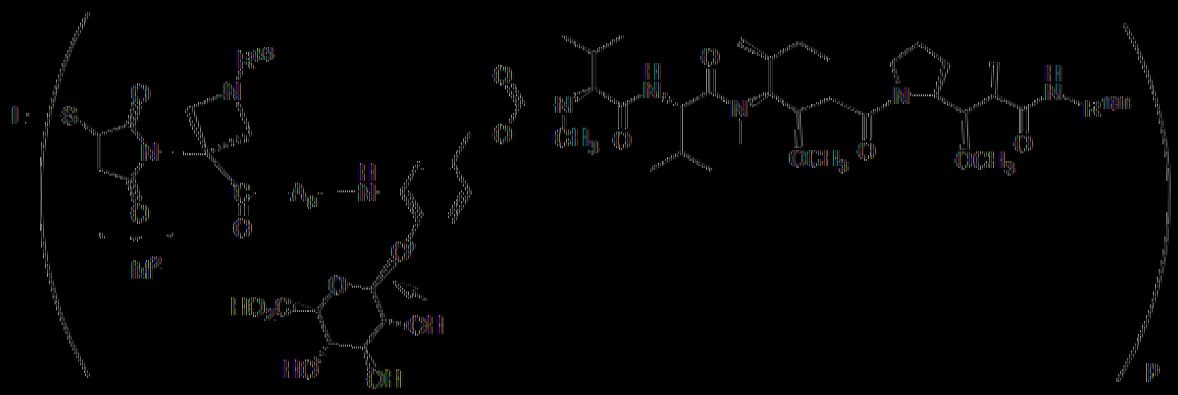
R^{19B} 係 -CH(CH$_3$)-CH(OH)-Ph 、 -CH(CO$_2$H)-CH(OH)-CH$_3$ 或 -CH(CO$_2$H)-CH$_2$Ph；

R^{31}係異丙基；且

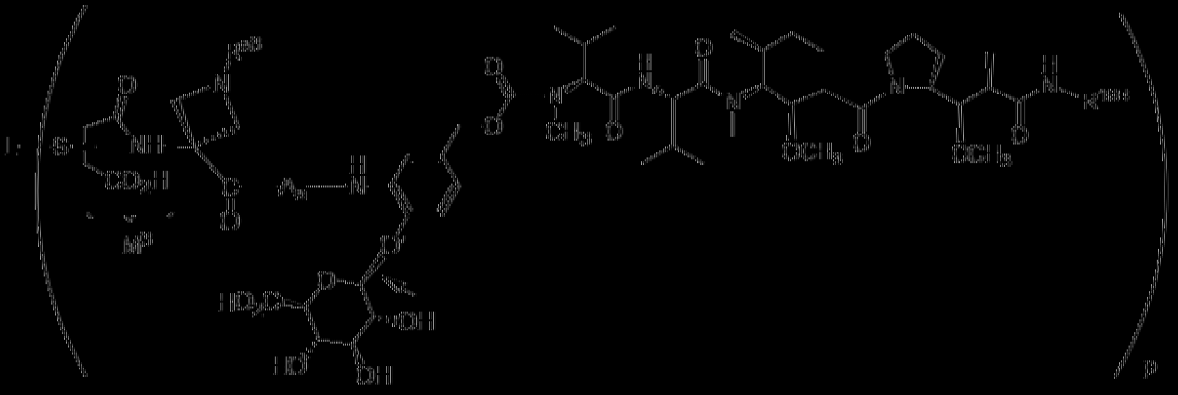
R^{35}係甲基或-(CH$_2$)$_3$NH(C=O)NH$_2$，

或

其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



或其醫藥上可接受之鹽，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一個胺酸殘基；

R^{a3}係H、視情況經取代之C$_1$-C$_6$烷基、視情況經取代之-C$_1$-C$_4$伸烷基-(C$_6$-C$_{10}$芳基)、-R^{PEG1}-O-(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C$_1$-C$_4$伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

下標n'介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮視情況經質子化；且

R^{19B}係 -CH(CH_3)-CH(OH)-Ph 、 -CH(CO_2H)-CH(OH)-CH_3 或 -CH(CO_2H)-CH_2Ph。

【請求項43】

如請求項1之配體-藥物結合物組合物，

其中下標w為1；

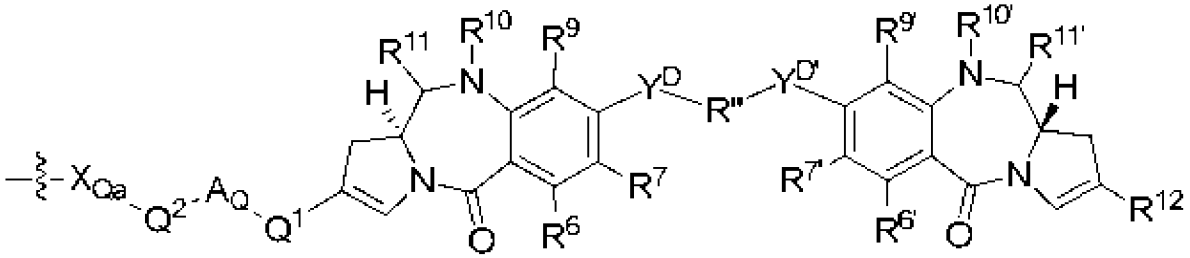
下標y為1或2，其中

附接至W之Y係自消性間隔體單元；且

D係PBD二聚體之D，由此定義PBD藥物單元。

【請求項44】

如請求項43之配體-藥物結合物組合物，其中該PBD藥物單元具有以下結構：



或其醫藥上可接受之鹽，其中

該波浪線指示該PBD藥物單元至組合物結構之其餘部分之共價附接點；

A_Q係視情況經取代之伸苯基或C_5-C_7伸雜芳基；

X_{Qa}係選自由以下組成之群：-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-NH(C=O)-及-N(R^N)-，其中R^N係選自由以下組成之群：H、C_1-C_4烷基及

$(C_2H_4O)_{n'}$-CH_3，其中下標n'介於1至36之間，且以下中之任一者：

(i) Q^1係單鍵，且Q^2係選自由單鍵及-Z-$(CH_2)_n$-組成之群，其中Z係選自由以下組成之群：單鍵、O、S及NH，且下標n介於1至3之間，或

(ii) Q^1係-CH=CH-，且Q^2係單鍵；

R^{12}係C_6-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基；

R^6及R^9獨立地選自由以下組成之群：H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR′、硝基及鹵基；

R^7係選自由以下組成之群：H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR′、硝基及鹵基；

R及R'獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_3-C_{20}雜環基、C_6-C_{24}芳基及C_5-C_{24}雜芳基；且

以下中之任一者：

(a) R^{10}係H，且R^{11}係OH或OR^A，其中R^A係C_1-C_4烷基，

(b) R^{10}及R^{11}在其所附接之氮原子與碳原子之間形成氮-碳雙鍵，或

(c) R^{10}係H且R^{11}係SO_zM，其中下標z為2或3且M係單價陽離子；

R''係C_3-C_{12}伸烷基，其碳鏈視情況間雜有一個、兩個或三個選自由O、S及NH組成之群之雜原子，及/或間雜有芳香族環；

Y^D係選自由以下組成之群：O、S及NH；

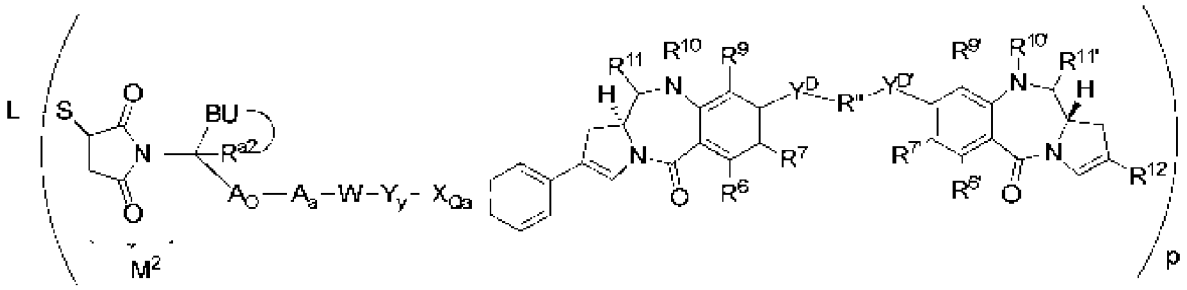
$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{9'}$及$Y^{D'}$獨立地選自分別與R^6、R^7、R^9及Y^D相同之基團，且$R^{10'}$及$R^{11'}$獨立地選自分別與R^{10}及R^{11}相同之基團，條件係若R^{11}及$R^{11'}$各自係SO_zM，則每一M係獨立選擇之單價陽離子或一起代表二價陽離子；且

其中可選取代係藉由一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群

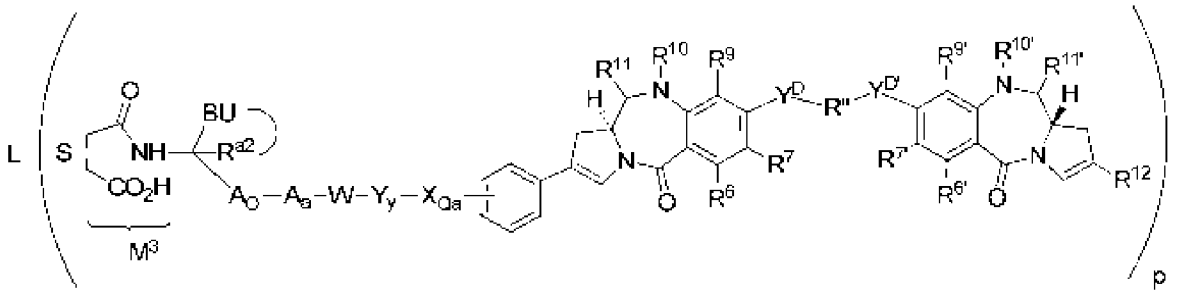
之取代基進行：鹵基、硝基、氰基、-OR、C_1-C_7烷基、C_3-C_7雜環基、二甲基-胺基丙基氧基、六氫吡嗪基及雙-氧基-C_1-C_3伸烷基，其中R係如先前所定義。

【請求項45】

如請求項44之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



或其醫藥上可接受之鹽，其中

A在存在時係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

W係肽可裂解單元；且

下標y為1或2，其中鍵結至W之Y係自消性間隔體單元，

其中該配體藥物結合物組合物之化合物中W與該自消性間隔體單元之間之鍵可由蛋白酶裂解以引發以PBD二聚體形式自該配體藥物結合物化合物釋放該PBD藥物單元，

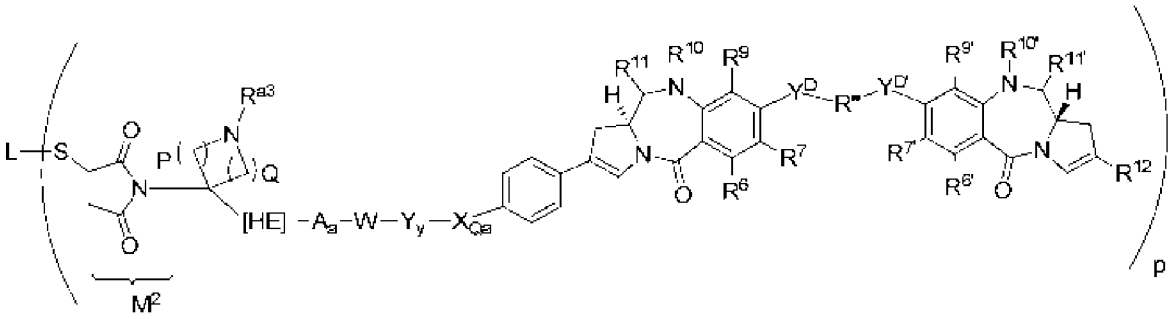
或下標y為0，其中W鍵結至X_{QA}，

其中該配體藥物結合物組合物之化合物中W與X_{QA}之間之鍵可由蛋白

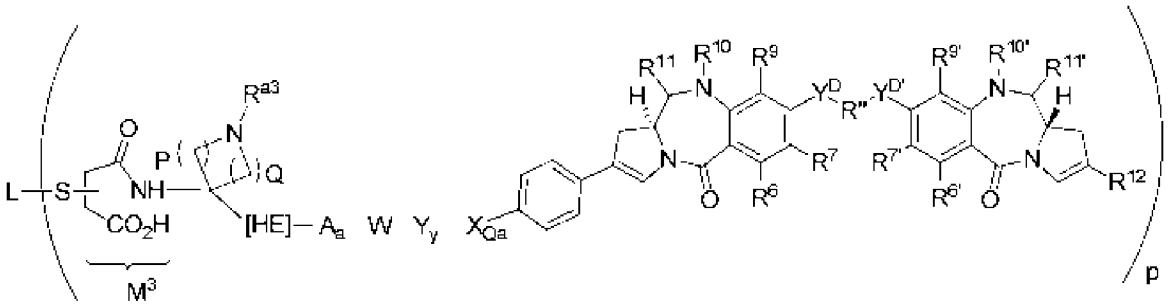
酶裂解以引發以PBD二聚體形式自該配體藥物結合物化合物釋放該PBD藥物單元。

【請求項46】

如請求項45之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



或其醫藥上可接受之鹽，其中

下標P為1或2；

下標Q介於1至6之間；且

X_{Qa}係-NH-；

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

下標n'介於1至36之間；且

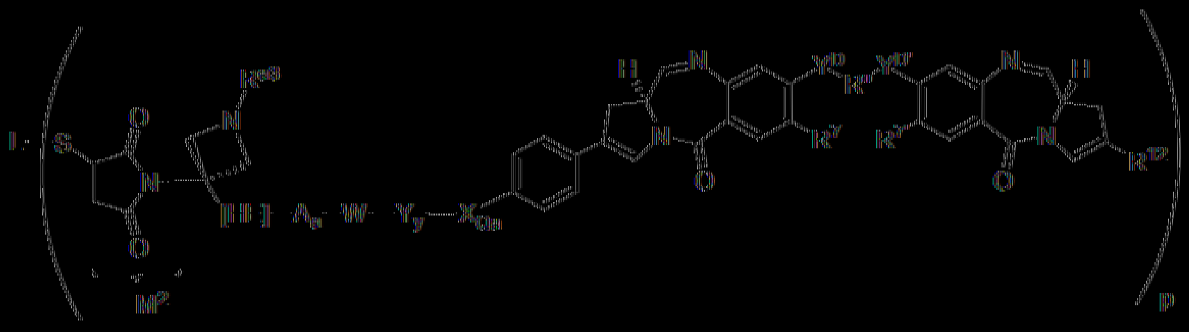
其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化。

[請求項47]

如請求項46之配體-藥物結合物組合物，其中下標P為1，下標Q為1。

[請求項48]

如請求項47之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或

或其醫藥上可接受之鹽，其中

X_{Qa}係-NH-；

R^{a3}係-H、C_1-C_4烷基或$-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_n-R^{PEG2}$；

R^{PEG1}係$-CH_2-$或$-CH_2CH_2-$；

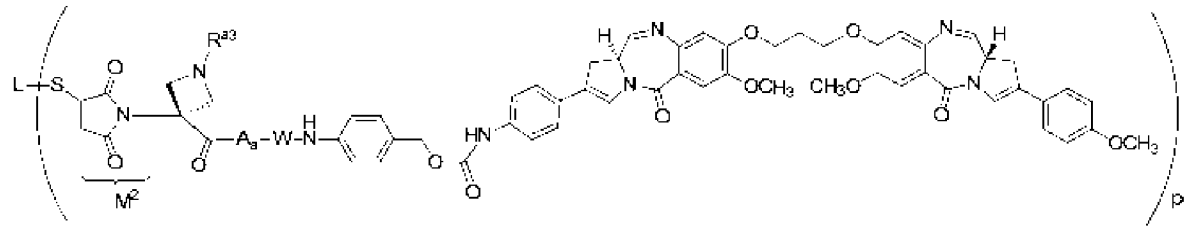
R^{PEG2}係-H、$-CH_3$或$-CH_2CH_3$；

下標n’介於1至36之間；且

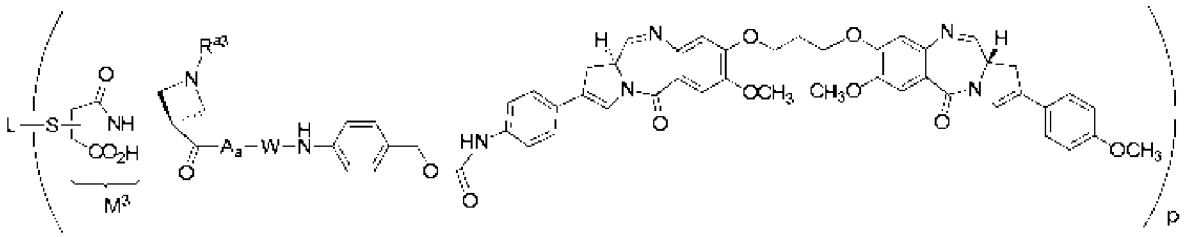
其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化。

[請求項49]

如請求項48之配體－藥物結合物組合物，其中該組合物係由以下結構代表：



及/或

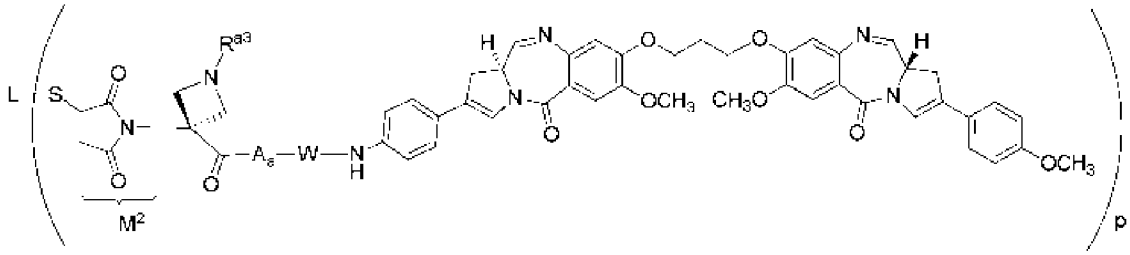


或其醫藥上可接受之鹽，其中

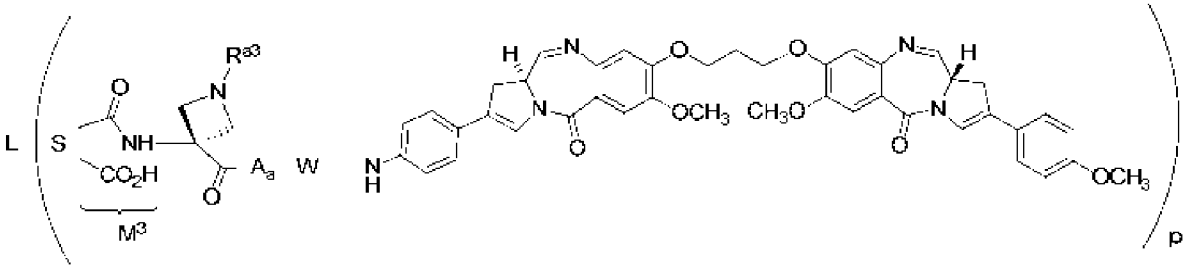
R^{a3}係-H，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，

或

其中該組合物係由以下結構代表：



及/或



或其醫藥上可接受之鹽，其中

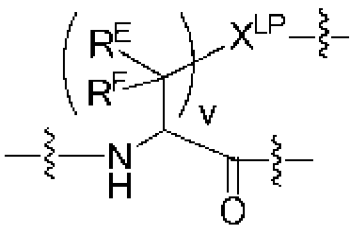
R^{a3}係-H，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化。

【請求項50】

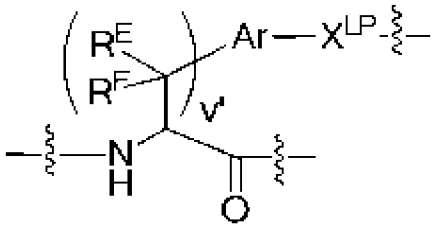
如請求項1之配體-藥物結合物組合物，其中若D/D^+係生物活性化合物或其衍生物之D/D^+，其中該化合物或其衍生物係疏水性或SlogP < 0，則A或其亞單元係-L^P(PEG)-。

【請求項51】

如請求項50之配體-藥物結合物組合物，其中-L^P-或其亞單元具有式L^P-1或L^P-2之結構：



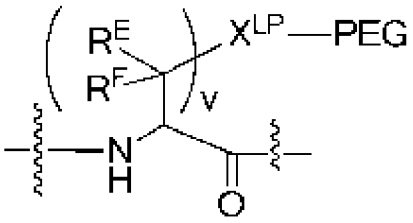
(式L^P-1)



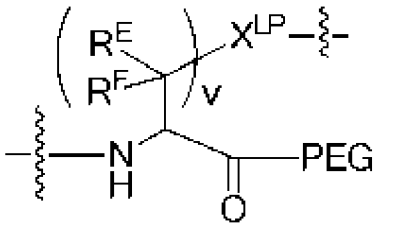
(式L^P-2)

或

其中-L^P(PEG)-或其含PEG亞單元具有式L^P-3或式L^P-4之結構：



(式L^P-3)



(式L^P-4)

，

其中下標v係介於1至4之間之整數；

下標v’係介於0至4之間之整數；

X^{LP}係由天然或非天然胺基酸側鏈提供或係選自由以下組成之群：-O-、-NR^{LP}-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{LP})-、-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-及-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-或C_3-C_8雜環基；

其中每一R^{LP}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之

群，或兩個R^{LP}與其所附接之碳原子及其插入原子一起定義C_5-C_6雜環基且任一剩餘R^{LP}係如先前所定義；

Ar係視情況經取代之C_6-C_{10}伸芳基或C_5-C_{10}伸雜芳基；

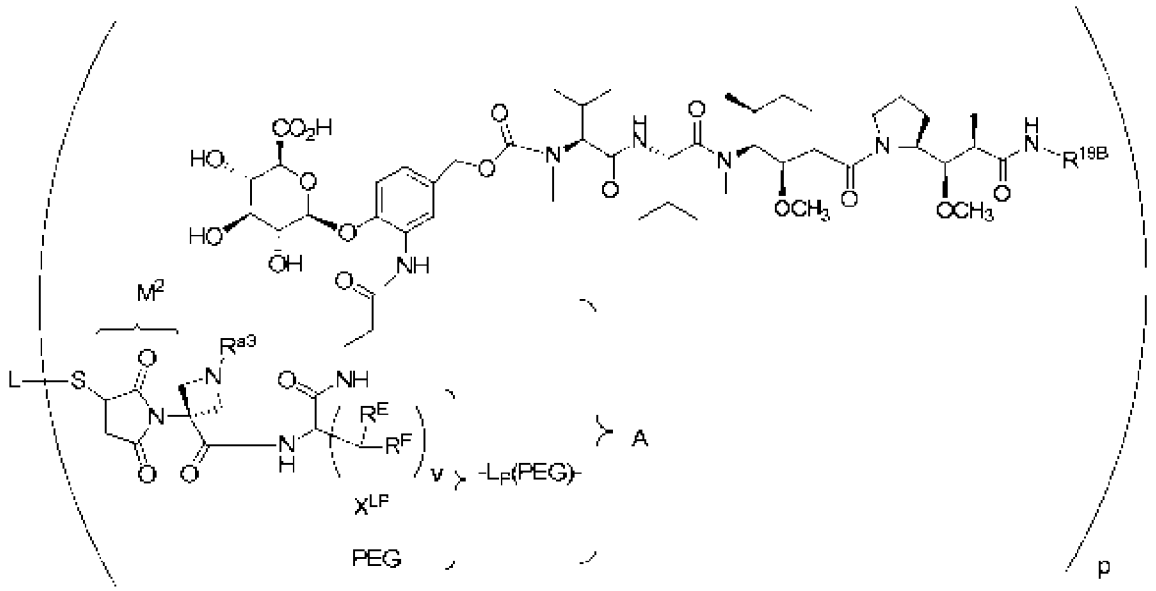
每一R^E及R^F獨立地選自由以下組成之群：-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_2-C_6伸烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}伸芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}伸雜芳基，

或R^E及R^F與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺C_3-C_6碳環基，或來自毗鄰碳原子之R^E及R^F與該等原子及任何插入碳原子一起定義視情況經取代之C_5-C_6碳環基且任一剩餘R^E及R^F係如先前所定義；

其中波浪線中之一者指示PEG單元之共價附接點且其他兩條波浪線指示代表該配體藥物結合物組合物之結構內之式L^P-1或式L^P-2之共價附接。

【請求項52】

如請求項51之配體-藥物結合物組合物，其中該組合物係由式1a或式2a之結構代表：



(式1a)

及/或

(式2a)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

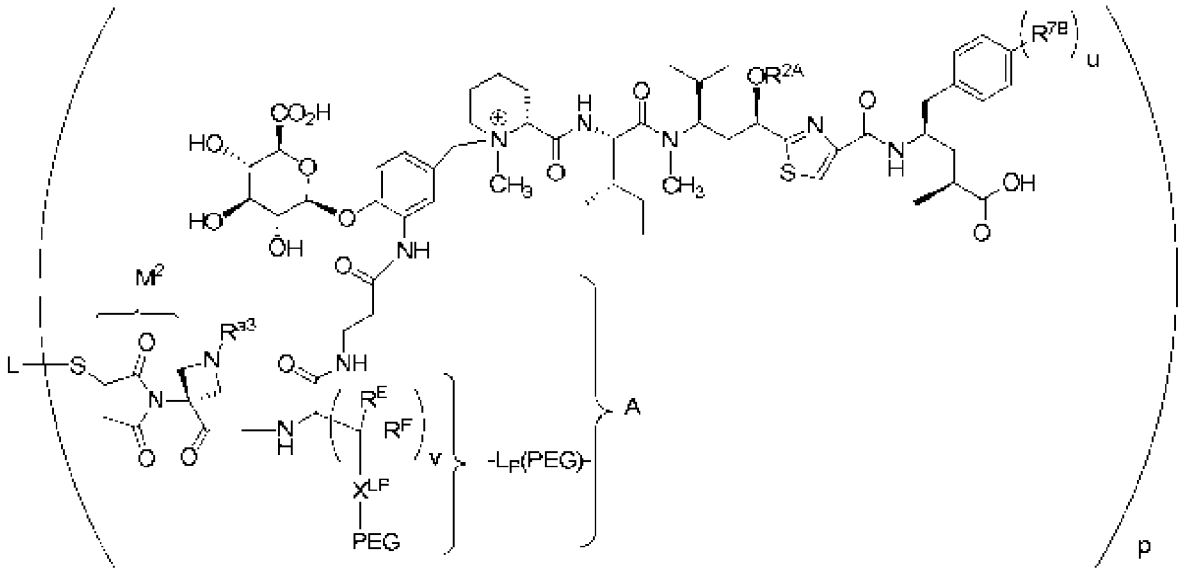
R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)，其中鍵結至R^{a3}之該雜性氮原子視情況經質子化；

R^{19B}係-$CH(CH_3)$-CH(OH)-Ph、-$CH(CO_2H)$-CH(OH)-CH_3或-$CH(CO_2H)$-CH_2Ph；

S係該肽鍵單元之硫原子，其中式2a中之該硫原子鍵結至所指示琥珀酸醯胺(M^3)部分之羧酸官能基之α或β碳，

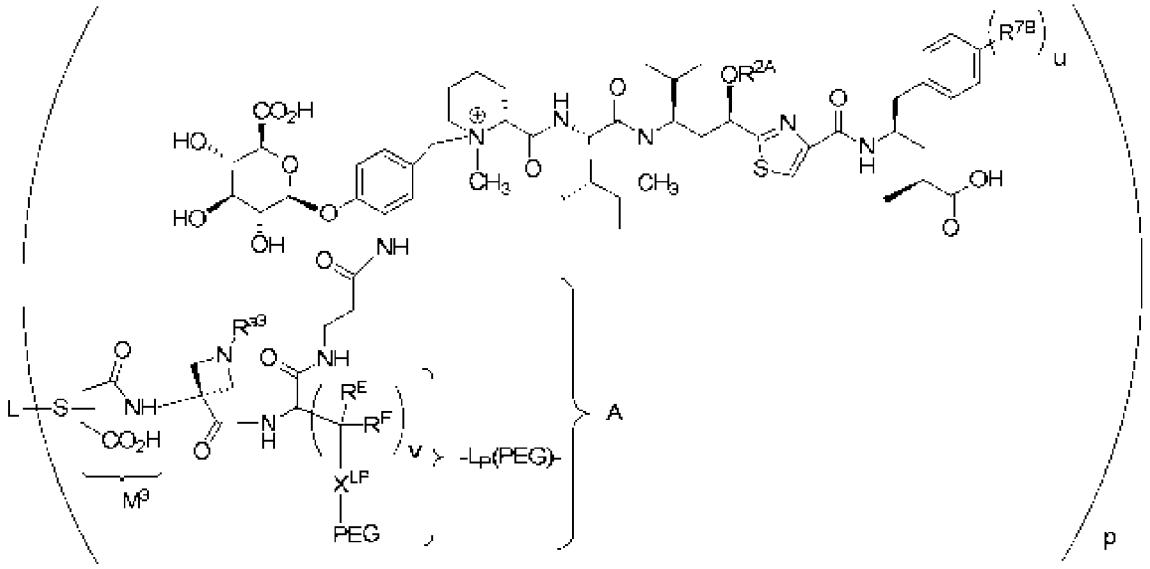
或

其中該組合物係由式1b或式2b之結構代表：



(式1b)

及/或



(式2b)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^{2A}係-C(=O)CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH=CH_2$或-$CH_2C(=CH_2)CH_3$；

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化；

下標u為0或1；且

R^{7B}在下標u為1時係-OH或在下標u為0時不存在。

[請求項53]

如請求項52之配體-藥物結合物組合物，其中-X^{LP}-PEG具有以下結構：

其中R^{PEG2}係PEG封端單元；且

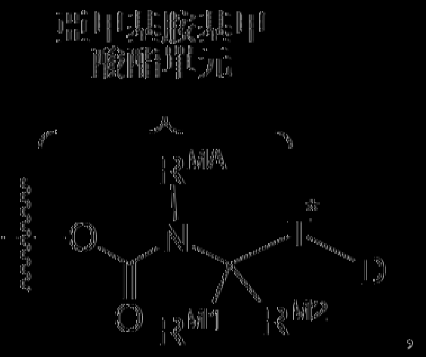
下標n介於2至72之間。

[請求項54]

如請求項53之配體-藥物結合物組合物，其中下標n為12，且R^{PEG2}係氫或CH_3。

[請求項55]

如請求項5之配體-藥物結合物組合物，其中-Y'-D具有以下結構：



其中Y'係胺甲基胺基甲酸酯單元；

該波浪線指示該胺甲基胺基甲酸酯單元至該配體藥物結合物組合物結構之其餘部分之共價附接點；

D係具有納入該胺甲基胺基甲酸酯單元中之視情況經取代之官能基之藥物單元；

T*係該藥物單元官能基之雜原子；

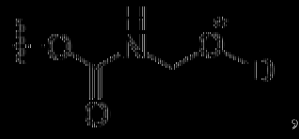
R^{MA}、R^{M1}及R^{M2}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{14}芳基或視情況經取代之C連接之C_3-C_8雜芳基，

或R^{MA}及R^{M1}與二者所附接之氮及碳原子一起定義氮雜環丁烷、吡咯啶、六氫吡啶或高六氫吡啶雜環基，且R^{M2}係氫；

其中活化該配體藥物結合物組合物之化合物內之該葡萄糖醛酸苷單元或肽可裂解單元會引發自該化合物以具有包括T*-H之官能基之生物活性化合物或其衍生物形式釋放D。

[請求項56]

如請求項55之配體-藥物結合物組合物，其中共價附接至D之該T中基按其中酸酯單元具有以下結構：

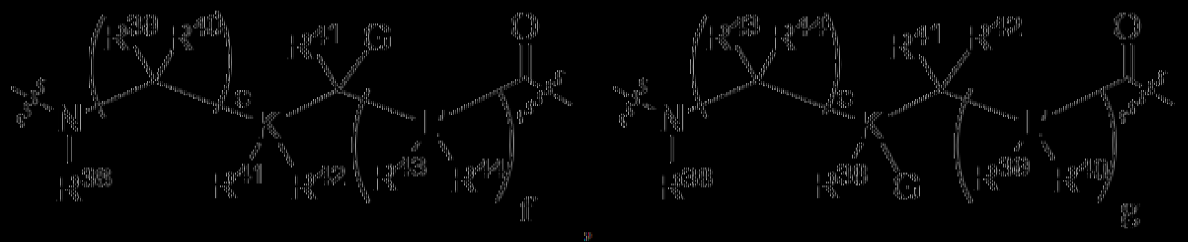


，

其中活化該配體藥物結合物組合物之化合物內之該葡萄糖醛酸苷單元或肽可裂解單元會引發自該化合物以具有氧原子對應於O*之羥基官能基的生物活性化合物或其衍生物形式釋放D。

[請求項57]

如請求項1之配體-藥物結合物組合物，其中A或其亞單元具有式(3)或式(4)之結構：



(3)　　(4)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

該等波浪線指示該組合物結構內之共價附接；

其中K及L'獨立地係C、N、O或S，條件係在K或L'係O或S時，至K之R^{41}及R^{42}或至L'之R^{43}及R^{44}不存在，且在K或L'係N時，至K之R^{41}、R^{42}中之一者或至L'之R^{42}、R^{43}中之一者不存在，且條件係並無兩個毗鄰L'獨立地選擇為N、O或S；

其中下標e及f係獨立選擇之介於0至12之間之整數，且下標g係介於1至12之間之整數；

其中G係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、-OH、-OR^{PR}、-CO_2H、CO_2R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，或

G係-N(R^{PR})(R^{PR})，其中R^{PR}獨立地係保護基團或R^{PR}一起形成適宜保護基團，或

G係-N(R^{45})(R^{46})，其中R^{45}、R^{46}中之一者係氫或R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，且另一者係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

其中R^{38}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

R^{39}至R^{44}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基，或

R^{39}、R^{40}與其所附接之碳原子一起或在K係碳原子時R^{41}、R^{42}與二者所附接之K一起定義C_3-C_6碳環基，且R^{41}-R^{44}係如本文所定義，

或在L'係碳原子時，R^{43}、R^{44}與二者所附接之L'一起定義C_3-C_6碳環基，且R^{39}-R^{42}係如本文所定義，

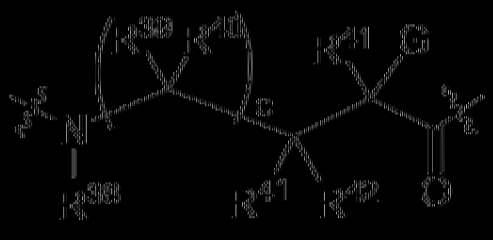
或R^{40}及R^{41}、或R^{40}及R^{43}、或R^{41}及R^{43}與二者所附接之碳原子或雜原子及插入彼等碳原子及/或雜原子之間之原子一起定義C_5-C_6碳環基或C_5-C_6雜環基，且R^{39}、R^{44}及R^{40}至R^{43}之其餘部分係如本文所定義，

條件係在K係O或S時，R^{41}及R^{42}不存在，且在K係N時，R^{41}、R^{42}中之一者不存在，且在L’係O或S時，R^{43}及R^{44}不存在，且在L’係N時，R^{43}、R^{44}中之一者不存在，或

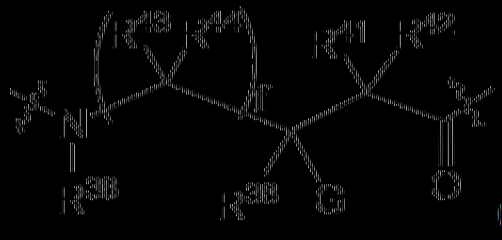
A或其中單元係α-胺基酸、β-胺基酸或另一個胺酸殘基。

[請求項58]

如請求項57之配體-藥物結合物組合物，其中式(3)或式(4)具有式(3a)或式(4a)之結構：



(3a),



(4a),

或其醫藥上可接受之鹽，其中

下標c及f獨立地係0或1，

或

A或其中單元係α-胺基酸或β-胺基酸殘基。

[請求項59]

如請求項1之配體-藥物結合物組合物，其中該配體單元係抗體配體單元，由此定義抗體藥物結合物(ADC)，其中由該抗體配體單元靶向之部分係異常細胞之可及細胞表面抗原，其中該靶向抗原能夠細胞內化所結合ADC且與遠離該等異常細胞之位點之正常細胞相比以較大複本數存在於該等異常細胞上。

[請求項60]

如請求項59之配體-藥物結合物組合物，其中該靶向劑係抗體，由此定義抗體藥物結合物(ADC)，其中該抗體配體單元之靶向部分係異常細胞

附近之血管上皮細胞之可及細胞表面抗原，其中該抗原能夠細胞內化所結合ADC且與遠離該等異常細胞之位點之正常上皮細胞相比以較大複本數存在於該等細胞上。

【請求項61】

如請求項60之配體藥物結合物組合物，其中下標p為約2、約4或約8。

【請求項62】

如請求項61之配體藥物結合物組合物，其中該配體單元係抗體或其抗原結合片段之配體單元，由此定義抗體配體單元，其中鍵結至琥珀酸(M^2)部分或琥珀酸醯胺(M^3)部分之該抗體配體單元之硫原子係該抗體或其抗原結合片段之半胱胺酸殘基的硫原子。

【請求項63】

一種醫藥上可接受之調配物或其前體，其包括如請求項1之配體藥物結合物組合物及一種、兩種、三種或更多種賦形劑。

【請求項64】

如請求項63之醫藥上可接受之調配物，其中該醫藥上可接受之調配物係適於經靜脈內注射至個體之液體，或該醫藥上可接受之調配物前體係適於還原為溶液以用於經靜脈內注射至個體之固體。

【請求項65】

如請求項64之醫藥上可接受之調配物，其中該配體藥物結合物組合物以治療過度增殖性疾病或病狀之有效量存在於該調配物中。

【請求項66】

一種治療過度增殖性疾病或病狀之方法，其包括向患有該疾病或病

狀之患者投與有效量之如請求項1之配體藥物結合物組合物的步驟。

[請求項67]

如請求項66之方法，其中該過度增殖性疾病或病狀係癌症。

[請求項68]

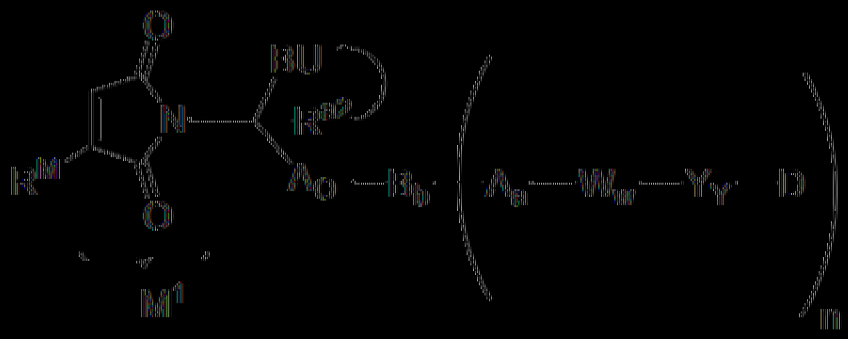
如請求項67之方法，其中該癌症係白血病或淋巴瘤。

[請求項69]

一種抑制腫瘤細胞或癌細胞繁殖或引起腫瘤或癌細胞中之細胞凋亡之方法，其係藉由將該細胞暴露於有效量之如請求項1之配體藥物結合物組合物來達成。

[請求項70]

一種藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

R^M係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，其在式2中鍵結至吡鄰經L-S-取代之碳之飽和碳；

下標w為0或1；

下標n為1、2、3或4；

下標a為0或1；

下標b為0或1，

條件係在下標n為2、3或4時下標b為1且在下標n為1時下標b為0；

A係第一可選延伸體單元；

A_O係第二可選延伸體單元；

B係可選支鏈單元；且

其中A、A_O及B中之每一者係獨立選擇之單一單元或視情況包括兩個、三個或四個獨立選擇之亞單元或由其組成；

Y在下標y為2時視情況作為獨立選擇之視情況經取代之雜原子、視情況經取代之官能基或間隔體單元存在，從而Y_y係-Y-Y'-，其中Y及Y'分別係第一及第二視情況經取代之雜原子、視情況經取代之官能基或間隔體單元；

下標w為0或1，其中在下標w為0時W不存在，或在下標w為1時，則W係肽可裂解單元，或

W係式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元，其中W'代表經由視情況經取代之雜原子醣苷鍵結至Y之碳水化合物部分；

條件係鍵結至W'之Y係自消性間隔體單元；

下標y為0、1或2，

條件係在W係葡萄糖醛酸苷單元時，下標y為1或2，在該情況下下標y包含鍵結至W'之自消性間隔體單元，只是在D係四級銨化藥物單元(D^+)時下標y為1且該葡萄糖醛酸苷單元之Y鍵結至D，且

條件係在W係肽可裂解單元且D係四級銨化藥物單元(D^+)時下標y為1且Y係鍵結至D及W之自消性間隔體單元；

BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，此二者與其所附接之碳原子一起，如由實曲線所表示，定義具有以下部分之環狀基礎單元：含有二級或三級胺官能基之骨架鹼性氮原子之視情況經取代之螺C_3-

C_{20}雜環基；藉由鹼性二級或三級胺官能基之視情況經取代之鹼性氮進行環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基；或藉由視情況經取代之C_1-C_{12}胺基烷基進行環外取代之視情況經取代之螺C_3-C_{20}碳環基，其中該胺基烷基之胺基部分之視情況經取代之鹼性氮原子係一級、二級或三級胺官能基之氮原子，其中該環外胺或胺基烷基之視情況經取代之鹼性氮原子以及其視情況經取代之烷基部分可歸屬於BU，或

BU係基礎單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，該烷基在形式上環化至在BU與R^{a2}之間不存在實曲線之式1及/或式2之相應結構中非環狀基礎單元的鹼性氮原子，或環化至具有該鹼性氮原子之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基之碳原子，二者皆包括非環狀基礎單元，由此形成納入鹼性氮原子作為骨架雜原子之視情況經取代之螺C_3-C_{20}雜環基或視情況經取代之C_3-C_{20}碳環基，該碳環基經鹼性氮原子直接取代或經由自該形式環化保留且結構取決於環化位點之視情況經取代之C_1-C_{12}伸烷基部分經鹼性氮原子間接取代，從而在任一情況下環狀基礎單元(cBU)如由實曲線所指示來定義；

且

其中該環狀基礎單元之該鹼性氮原子視情況端視該鹼性氮原子之取代程度適宜地由氮保護基團保護，或視情況經質子化；

D係藥物單元，或

D係表示為D^+之四級銨化藥物單元，從而在式1及式2中D^+代替D，條件係下標w為1；

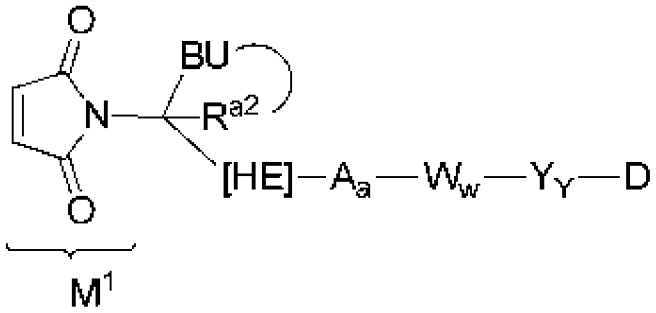
其中若下標w為1，則藉由醣苷酶活化該葡萄糖醛酸苷單元或藉由蛋白酶活化該肽可裂解單元會引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該藥

物連接子化合物或自製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物組合物之配體藥物結合物化合物釋放該藥物單元或四級銨化藥物單元，

或若下標w為0，則在酶促或非酶促裂解-Y_y-D與該藥物連接子化合物或配體藥物結合物化合物之其餘部分之間之鍵後，自該藥物連接子化合物或自製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物組合物之配體藥物結合物化合物釋放生物活性化合物或其衍生物。

【請求項71】

如請求項70之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



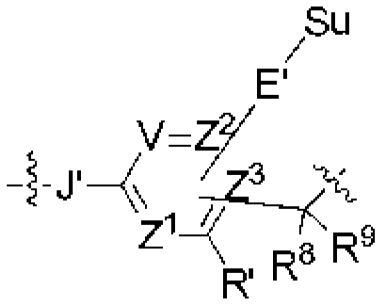
或其鹽，其中

[HE]作為A_O係可選水解增強單元；

下標w為1；

W係肽可裂解單元，或

W係具有以下結構之式-Y(W')-之葡萄糖醛酸苷單元：



其中

其中Su係碳水化合物部分且-E'-代表可由醣苷酶裂解之醣苷鍵之視

情況經取代之雜原子，從而Su-E’係W’且該葡萄糖醛酸苷單元結構之其餘部分係自消性間隔體單元；

-J’-係獨立選擇之視情況經取代之雜原子；

V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基及C_2-C_{12}炔基、鹵素、拉電子基團、推電子基團、-E’-Su及-C(R^8)(R^9)-，條件係存在一個且僅一個-C(R^8)(R^9)-部分及一個且僅一個-E’-Su部分，其中

V、Z^1、Z^2及Z^3中之一者係R^{24}係-C(R^8)(R^9)-之=C(R^{24})-，且V、Z^1、Z^2及Z^3中之另一者係R^{24}係-E’-Su之=C(R^{24})-，

條件係-C(R^8)(R^9)-及-E’-Su部分彼此處於鄰位或對位；

R^8及R^9獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基或C_2-C_{12}炔基或視情況經取代之C_6-C_{20}芳基或C_5-C_{20}雜芳基，或

R^8及R^9與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之C_5-C_{20}碳環基；

R’係氫或-NO_2或其他拉電子基團或-OC_1-C_6烷基或其他推電子基團；且

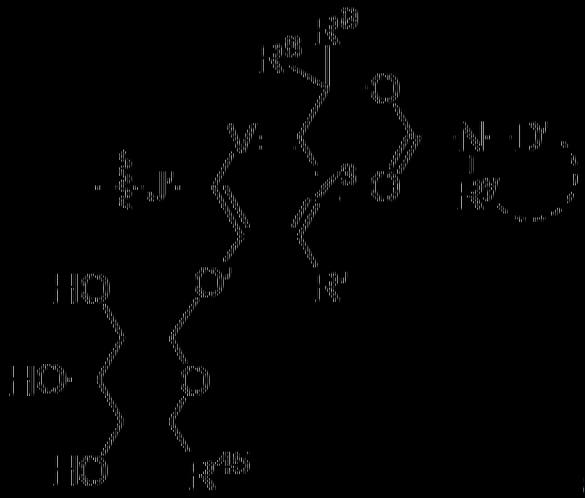
其中醣苷酶裂解該醣苷鍵會引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該藥物連接子化合物或自製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放藥物單元或四級銨化藥物單元；

其中在下標a為1時毗鄰J’之波浪線指示該葡萄糖醛酸苷單元至A之附接點，或在下標a為0時指示該葡萄糖醛酸苷單元至所指示L_{ss}或L_s一級連接子之附接點；且在下標y為2時，毗鄰該-C(R^8)(R^9)-部分之波浪線指示該葡萄糖醛酸苷單元至Y’之共價附接點或在下標y為1時指示該葡萄糖醛

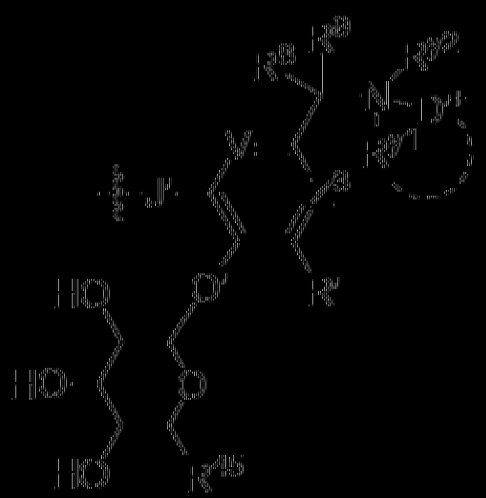
酸苷單元至D/D'之共價附接點。

[請求項12]

如請求項1之藥物連接子化合物，其中W係葡萄糖醛酸苷單元之-W-Y_y-D及-W-D'分別具有以下結構：



及



，

或其鹽，或呈適宜鹽形式，其中

該虛曲線指示R^y或R^{y1}視情況環化至D'；

R^{45}係CH_2OH或CO_2H；

-$N(R^y)$D'及-$N^+(R^{y1})(R^{y2})$D'部分在環化或不環化時分別代表D及D'，其中D'係D或D'之其餘部分；

其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；

在不存在D'內之環化時R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在D'內環化時R^{y1}係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；

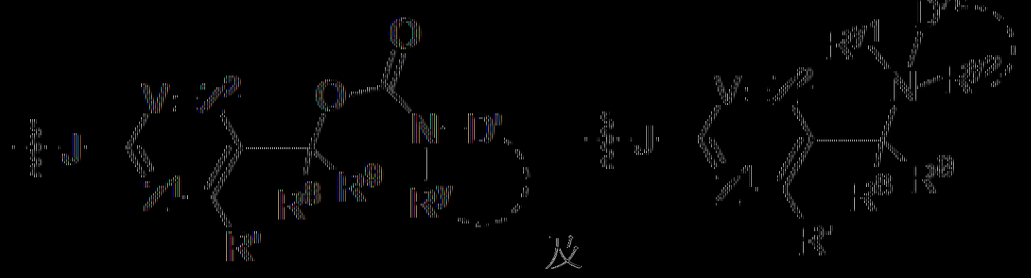
R^{y2}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；且

其中作為E'之-O'-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，其中該裂解引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式釋放D或引發以含二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該藥物連接子化合物或

製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D'，

或

其中W係肽可裂解單元之-W-Y$_y$-D及-W-D'分別具有以下結構：



及

，

或其鹽，或呈適宜鹽形式，其中

-N(R^y)D'及-N(R^{y1})(R^{y2})D''部分分別代表D及D'，其中D'及D''係D及D'之其餘部分，且其中該虛線指示R^{y}或R^{y1}視情況環化至D'或D''；

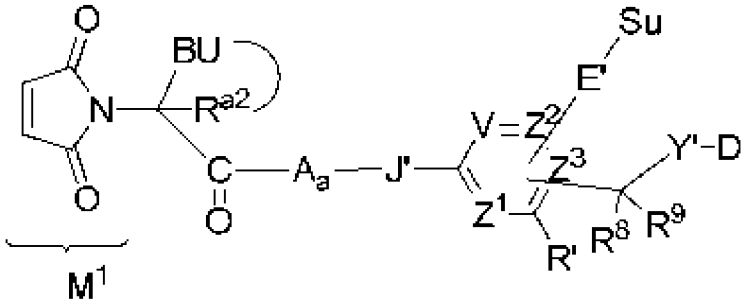
其中R^{y}係氫，或在不存在環化至D'時R^{y}係視情況經取代之C$_1$-C$_6$烷基，或在環化至D'時係視情況經取代之C$_1$-C$_6$伸烷基；

R^{y1}係視情況經取代之C$_1$-C$_6$烷基且在不存在環化至D''時R^{y2}係視情況經取代之C$_1$-C$_6$烷基或在環化至D''時R^{y2}係視情況經取代之C$_1$-C$_6$伸烷基；

-J-係鍵結至W之視情況經取代之雜原子，如由吐鄭波浪線所指示，其中裂解該鍵會引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式釋放D或引發以含二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該藥物連接子化合物或自製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D'。

[請求項/3]

如請求項/1之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

Su係碳水化合物部分；

-E’-係可由醣苷酶裂解之醣苷鍵之視情況經取代之獨立選擇之雜原子；

-J’-代表獨立選擇之視情況經取代之雜原子；

Y’不存在或Y’係-O-、-S-、-NH-或-O-C(=O)-，條件係在D係四級銨化藥物單元(D^+)時Y’不存在；

V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基、鹵素、拉電子基團、推電子基團、-O’-Su、-C(R^8)(R^9)-Y’-D及-C(R^8)(R^9)-D^+，

條件係-C(R^8)(R^9)-Y’-D及-C(R^8)(R^9)-D^+部分中之一者且僅一者及一個且僅一個-O’-Su部分存在；

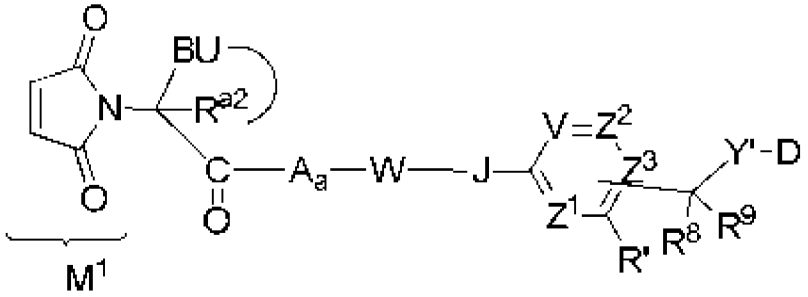
其中V、Z^1、Z^2及Z^3中之一者係R^{24}係-C(R^8)(R^9)-Y’-D或-C(R^8)(R^9)-D^+之=C(R^{24})-，且V、Z^1、Z^2及Z^3中之另一者係R^{24}係-O’-Su之=C(R^{24})-，條件係該等-O’-Su及-C(R^8)(R^9)-Y’-D或-C(R^8)(R^9)-D^+部分彼此處於鄰位或對位；

R^8及R^9獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基或視情況經取代之C_5-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基；且

其中醣苷酶裂解該藥物連接子化合物或製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物之該醣苷鍵會引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D/D+，

或

其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

J代表視情況經取代之雜原子；

Y’不存在或Y’係-O-、-S-、-NH-或-O-C(=O)-，條件係在D係四級銨化藥物單元(D^+)時Y’不存在；

W係肽可裂解單元；

V、Z^1、Z^2及Z^3獨立地係=N-或=C(R^{24})-，其中每一R^{24}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基、鹵素、拉電子基團、推電子基團及-C(R^8)(R^9)-Y’-D，條件係存在一個且僅一個-C(R^8)(R^9)-Y’-D部分，

其中V、Z^1、Z^2及Z^3中之一者係=C(R^{24})-，其中R^{24}係-C(R^8)(R^9)-Y’-D，條件係該-C(R^8)(R^9)-Y’-D部分處於J’之鄰位或對位；

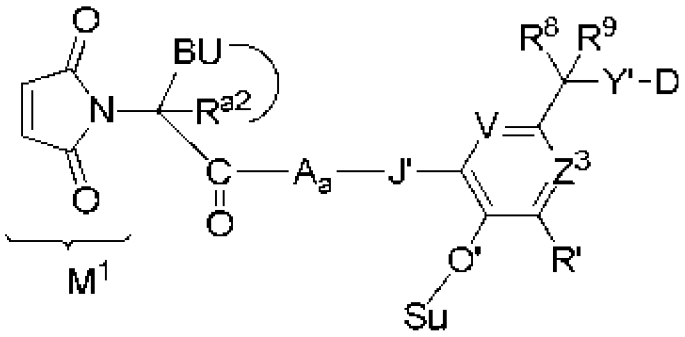
R^8及R^9獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基及C_2-C_8炔基或視情況經取代之C_5-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基；

其中對W之蛋白酶作用使得裂解該藥物連接子化合物或製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物內之W-J’鍵以引發以生物活性

化合物或其衍生物形式自該配體藥物結合物化合物釋放D/D+。

【請求項74】

如請求項73之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：

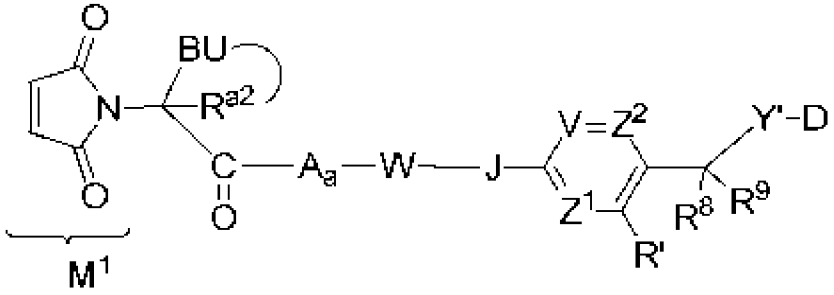


或其鹽，其中

-O’-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，

或

其中該化合物具有以下結構：

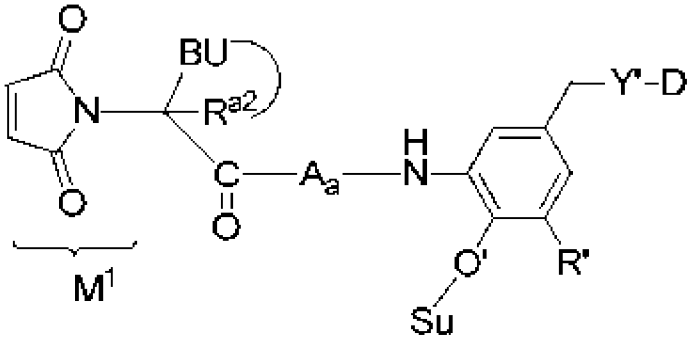


，

或其鹽。

【請求項75】

如請求項74之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：

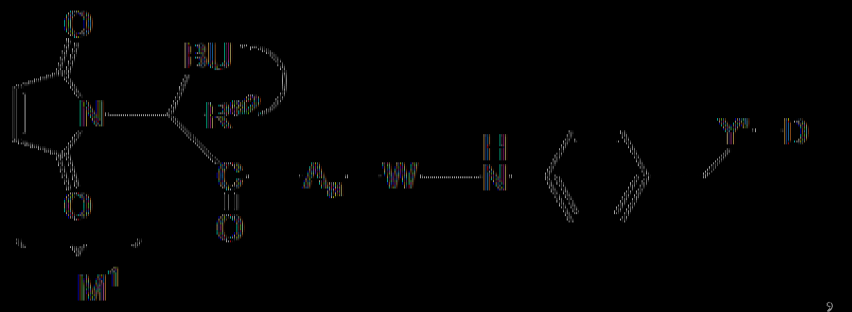


或其鹽，其中

R’係氫或$-NO_2$，

或

其中該化合物具有以下結構：



，

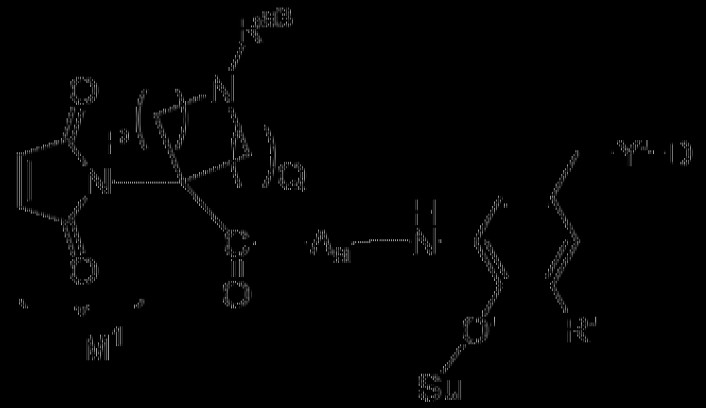
或其鹽。

[請求項16]

如請求項10之藥物連接子化合物，其中BU及R^{a2}與其所附接之碳原子一起定義具有骨架三級或四級鹼性氮原子之視情況經取代之C_3-C_8雜環基，其中該骨架鹼性氮原子可鄰隔於BU，其中該鹼性氮視情況經質子化。

[請求項17]

如請求項14之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

下標P為1或2；

下標Q介於1至6之間；且

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

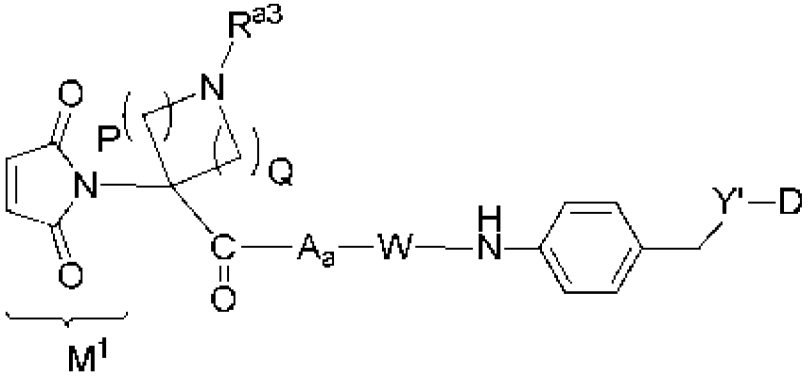
R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

下標n'介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團，

或

其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

下標P為1或2；

下標Q介於1至6之間；且

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

下標n'介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，或 R^{a3}係適宜氮保

護基團。

【請求項78】

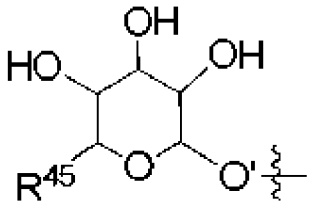
如請求項77之藥物連接子化合物，其中下標P為1且下標Q為1、2或3或下標P為2且Q為1或2。

【請求項79】

如請求項78之藥物連接子化合物，其中下標P為1，下標Q為1。

【請求項80】

如請求項74之藥物連接子化合物，其中-O'-Su具有以下結構：



，

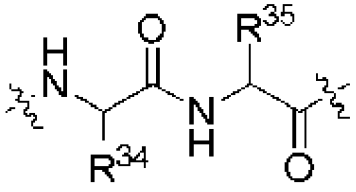
其中該波浪線代表O'至代表該藥物連接子化合物之結構之其餘部分之共價鍵結；且R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H，或其鹽。

【請求項81】

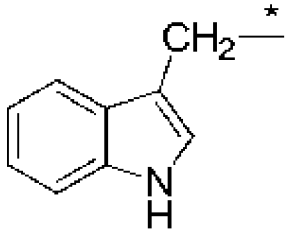
如請求項74之藥物連接子化合物，其中W係包括二肽之肽可裂解單元，其中該二肽之C-末端共價鍵結至J，其中該二肽提供調控蛋白酶或溶酶體蛋白酶之識別位點以用於藉由該蛋白酶裂解W-J鍵，由此引發以生物活性化合物或其衍生物形式自該藥物連接子化合物或自製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D或D^+。

【請求項82】

如請求項81之藥物連接子化合物，其中W之該二肽具有以下結構：



其中R^{34}係苄基、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、-CH(OH)CH_3



或具有結構 ，其中該星號指示至二肽主鏈之共價附接點；且

R^{35}係甲基或-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$，或

R^{35}係甲基、-$(CH_2)_4$-NH_2、-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$、-$(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或-$(CH_2)_2CO_2H$，或其鹽；且

其中該波浪線指示該二肽至該藥物連接子化合物之共價附接點。

【請求項83】

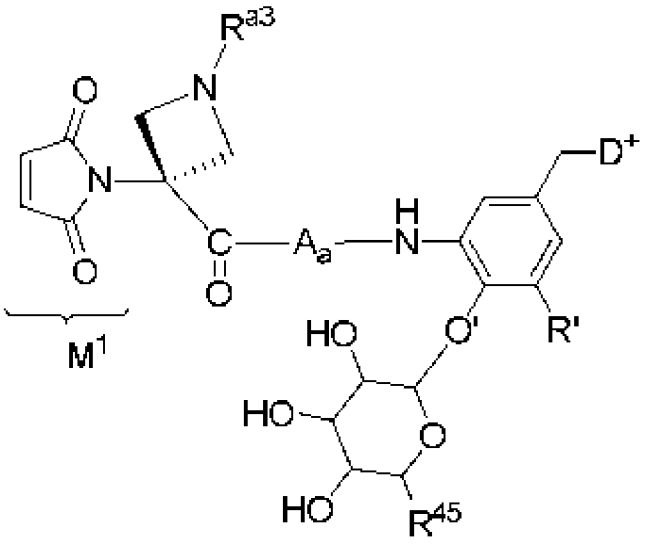
如請求項81之藥物連接子化合物，其中W之該二肽係選自由以下組成之群：-Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-及-Trp-Cit-或其鹽，其中Cit係瓜胺酸。

【請求項84】

如請求項70之藥物連接子化合物，其中D係四級銨化藥物單元(-D^+)，下標y為1且Y'不存在，其中該肽可裂解單元或葡萄糖醛酸苷單元之該裂解引發以含三級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該藥物連接子化合物或自製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D^+。

【請求項85】

如請求項84之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其呈適宜鹽形式，其中

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，或

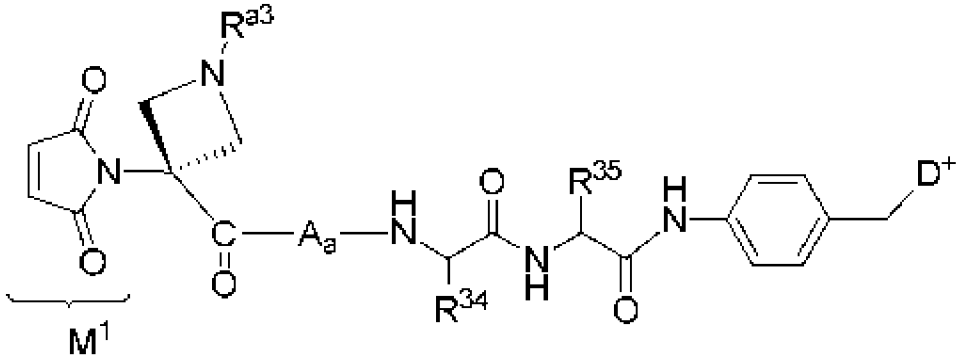
R^{a3}係適宜氮保護基團；

R'係氫或-NO_2；且

R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H，

或

其中該化合物具有以下結構：



其呈適宜鹽形式，其中

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷

基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，或

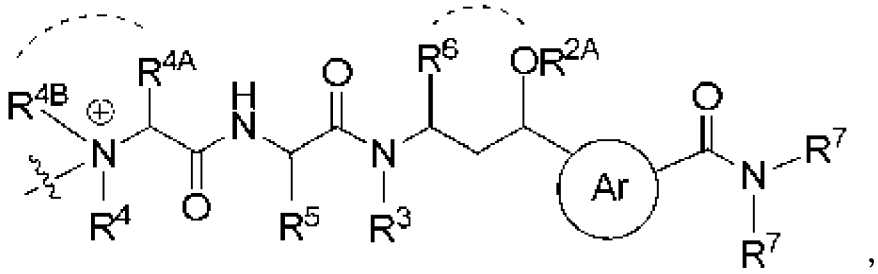
R^{a3}係適宜氮保護基團。

【請求項86】

如請求項84之藥物連接子化合物，其中所釋放含三級胺生物活性化合物或其衍生物係微管溶素化合物，由此將D^+定義為四級銨化微管溶素藥物單元。

【請求項87】

如請求項84之藥物連接子化合物，其中該四級銨化藥物單元-D^+係具有以下結構之四級銨化微管溶素藥物單元：



，

其呈適宜鹽形式，其中

R^{2A}係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或R^{2A}與其所附接之氧原子一起定義除-OH外之O連接之取代基，或在R^6如R^6與該氧原子之間之彎曲虛線所指示鍵結至該氧原子時，R^{2A}不存在，由此定義含氧C_5-C_6-雜環基；

加圓圈之Ar部分代表5員氮-伸雜芳基，其中所指示至該伸雜芳基之所需取代基彼此呈1,3-關係且在剩餘位置具有可選取代；

R^3係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基；

R^4、R^5及R^6係獨立選擇之視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或R^6鍵結至-

OR^{2A}部分之氧原子，其中R^{2A}不存在且R^4及R^5係如先前所定義；

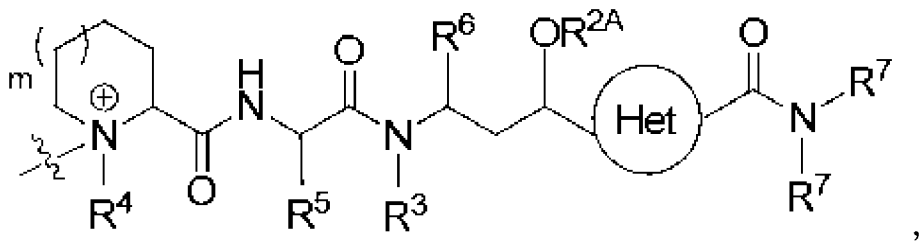
R^{4a}係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基且R^{4B}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，或二者與其所附接之氮一起如由R^{4A}及R^{4B}之間之彎曲虛線所指示定義視情況經取代之含四級銨化氮C_3-C_8雜環基；

一個R^7係氫或視情況經取代之C_1-C_{12}烷基且另一R^7係視情況經取代之(C_6-C_{20}芳基)-C_1-C_{12}烷基-或(C_5-C_{20}雜芳基)-C_1-C_{12}烷基-；

其中該波浪線指示D^+至該化合物結構之其餘部分之共價附接點。

【請求項88】

如請求項87之藥物連接子化合物，其中D^+具有以下結構：



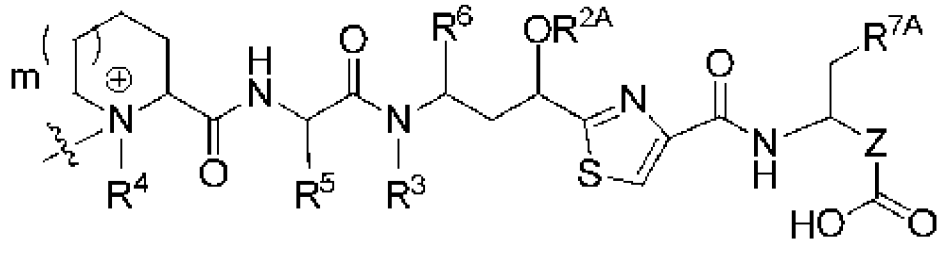
，

其呈適宜鹽形式，其中

下標m為0或1。

【請求項89】

如請求項88之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



，

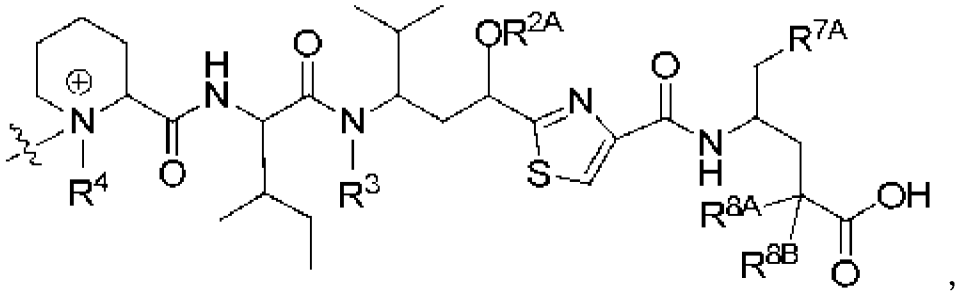
其呈適宜鹽形式，其中

Z係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基或視情況經取代之C_2-C_6伸烯基；且

R^{7A}係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基。

【請求項90】

如請求項89之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：

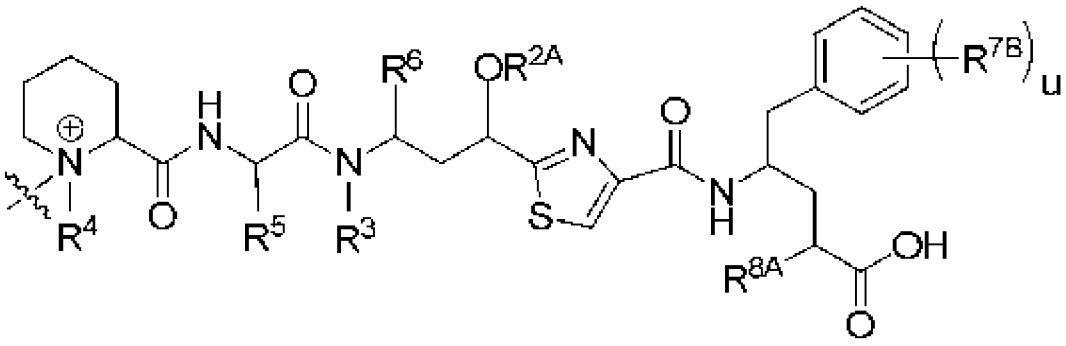


其呈適宜鹽形式，其中

R^{7A}係視情況經取代之苯基且R^{8A}及R^{8B}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或R^{8A}及R^{8B}與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺C_3-C_6碳環基。

【請求項91】

如請求項90之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



其呈適宜鹽形式，其中

R^5及R^6係獨立選擇之天然疏水性胺基酸之烷基側鏈殘基；

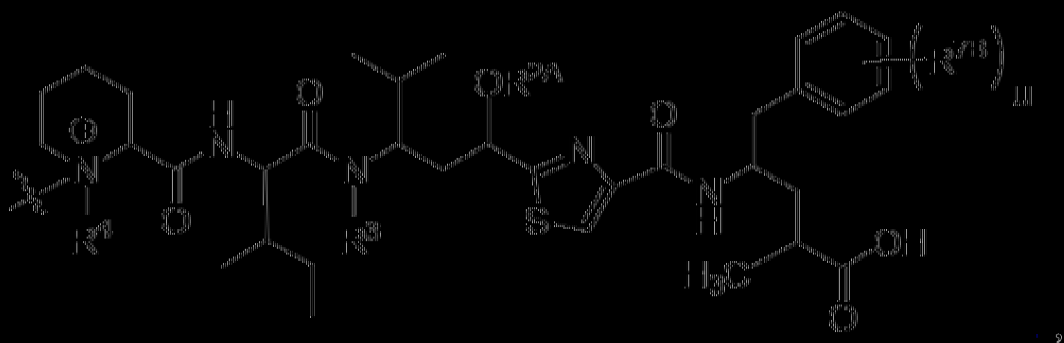
下標u指示R^{7B}取代基數量且為0、1、2或3；

每一R^{7B}在存在時係獨立選擇之O連接之取代基；且

R^{8A}係氫或視情況經取代之C_1-C_4烷基。

[請求項92]

如請求項91之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D-具有以下結構：



，

其呈適宜鹽形式，其中

R^4係甲基；

下標u為0、1或2；

R^3係H、甲基、乙基、丙基、$-CH_2-OC(O)R^{3A}$、$-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$或$-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$，其中$R^{3A}$係$C_1$-$C_6$烷基且$R^{3B}$係H或獨立地選自$R^{3A}$之$C_1$-$C_6$烷基；

R^{2A}與其所附接之氧原子一起係選自由以下組成之群之O連接之取代基：$-OCH_2OCH_2R^{2B}$、$-OCH_2R^{2B}$、$-OC(O)R^{2B}$、$-OCH_2OC(O)R^{2B}$、$-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$及$-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$，其中$R^{2B}$及$R^{2C}$獨立地選自由以下組成之群：H、$C_1$-$C_6$烷基及$C_2$-$C_6$烯基；且

每一R^{7B}在存在時獨立地係-OH或$-OCH_3$。

[請求項93]

如請求項87之藥物連接子化合物，其中R^{2A}係$-CH_2CH_3$，或R^{2A}係$-CH_2-CH=CH_2$。

[請求項94]

如請求項92之藥物連接子化合物，其中

$-OR^{2A}$ 係 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2-CH=CH_2$ 、 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$ 或 $-OC(O)CH_3$；

R^3係$-CH_3$；且

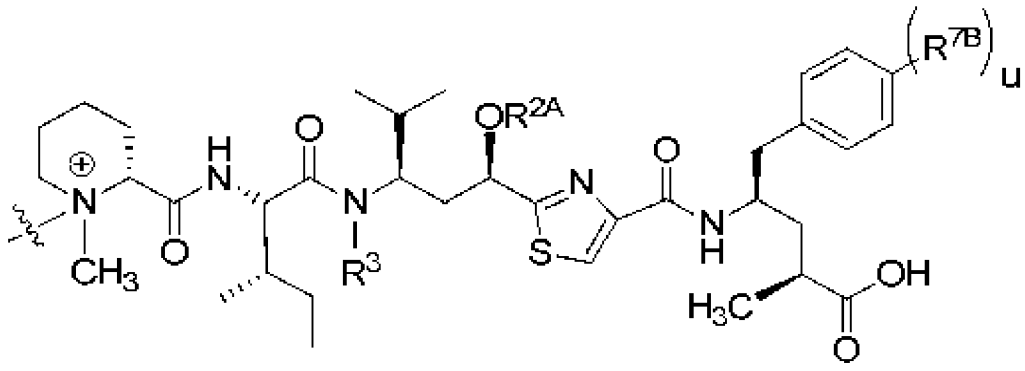
R^{7B}係-OH或不存在；

下標u為0或1，其中

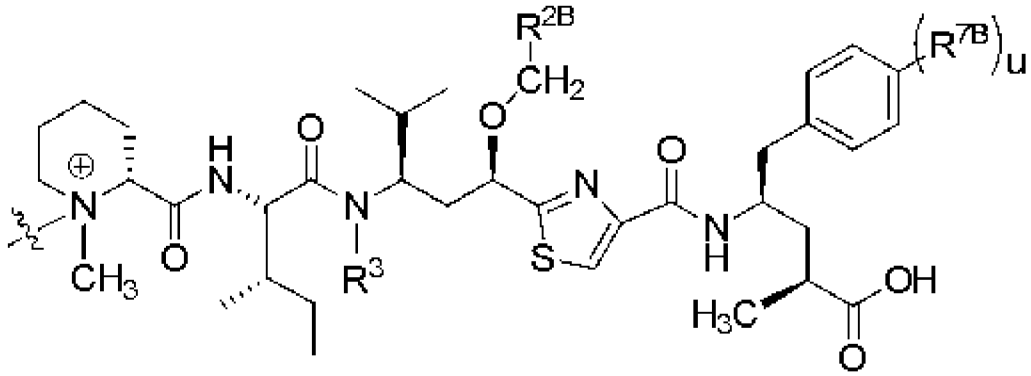
在下標u為1時R^{7B}係-OH，且在下標u為0時R^{7B}不存在。

【請求項95】

如請求項92之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元$-D^+$具有以下結構：



或



其呈適宜鹽形式，其中

R^{2A}係$-C(O)R^{2B}$、$-C(O)NHR^{2D}$或$-CH_2C(O)R^{2D}$

R^{2B}係H、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基；

R^{2D}係-H、C_1-C_4烷基或C_2-C_4烯基；

R^3係甲基、乙基或丙基；

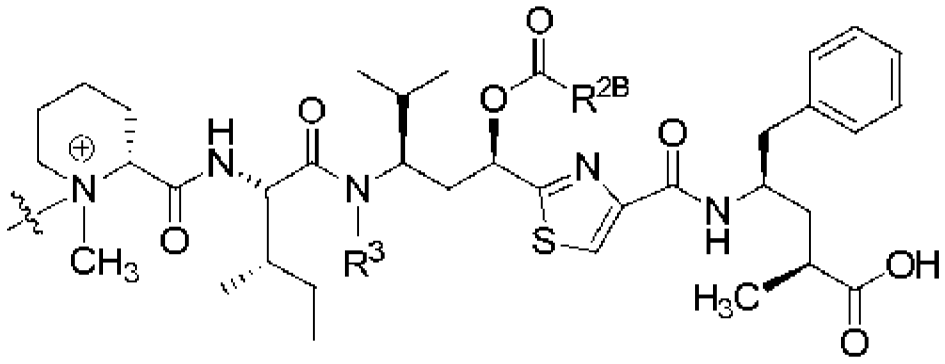
R^{7B}係-OH或不存在；

下標u為0或1，其中

在下標u為1時R^{7B}係-OH，且在下標u為0時R^{7B}不存在。

【請求項96】

如請求項95之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



其呈適宜鹽形式，其中

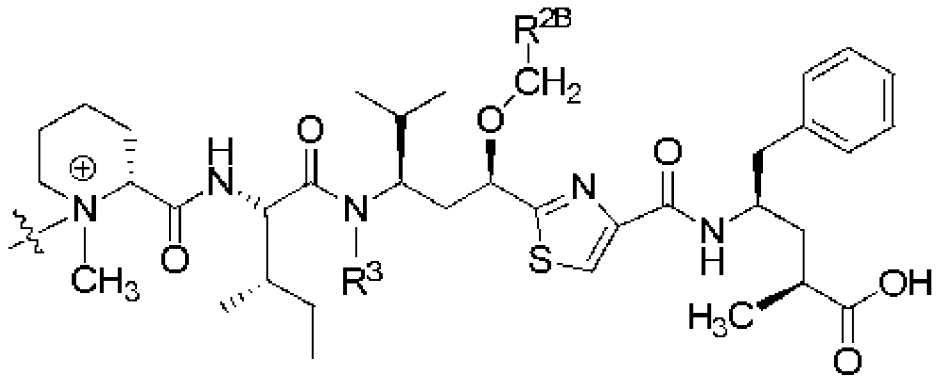
R^{2B}係甲基、乙基、丙基或具支鏈C_3-C_6烷基或係甲基、乙基、丙基、異丙基、3-甲基-丙-1-基、3,3-二甲基-丙-1-基或乙烯基。

【請求項97】

如請求項96之藥物連接子化合物，其中R^{2B}係-CH_3且R^3係-CH_3。

【請求項98】

如請求項95之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：

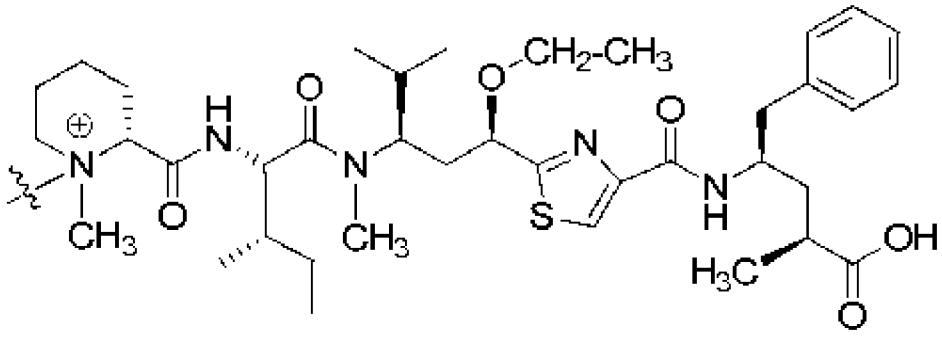


其呈適宜鹽形式，其中

R^{2B}係-H、甲基、乙基、乙烯基或-C(=CH_2)CH_3。

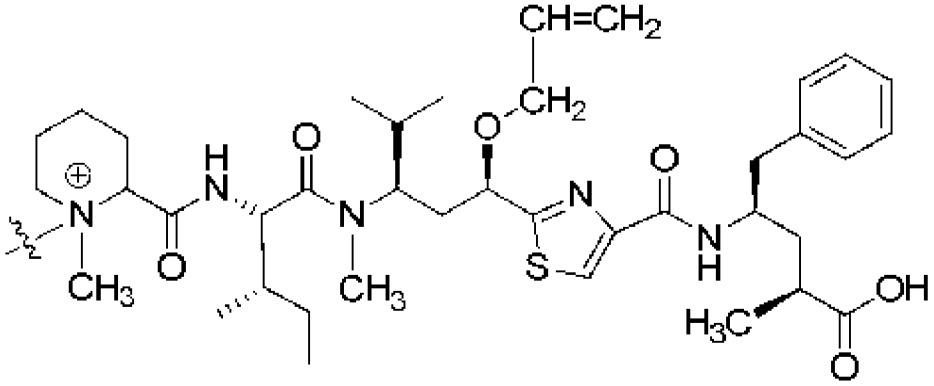
【請求項99】

如請求項98之藥物連接子化合物，其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



其呈適宜鹽形式，或

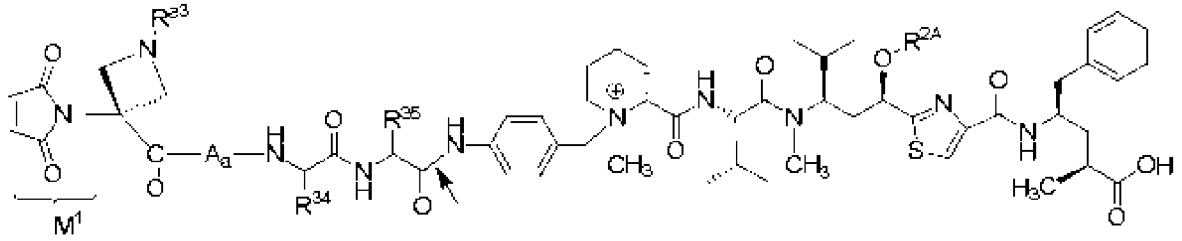
其中該四級銨化微管溶素藥物單元-D^+具有以下結構：



其呈適宜鹽形式。

【請求項100】

如請求項95之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



其呈適宜鹽形式，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

R^{a3}係-H、C_1-C_4烷基或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係-CH_2-、-CH_2CH_2-；

R^{PEG2}係-H或-CH_3或-CH_2CH_3；

下標n'介於1至36之間；且

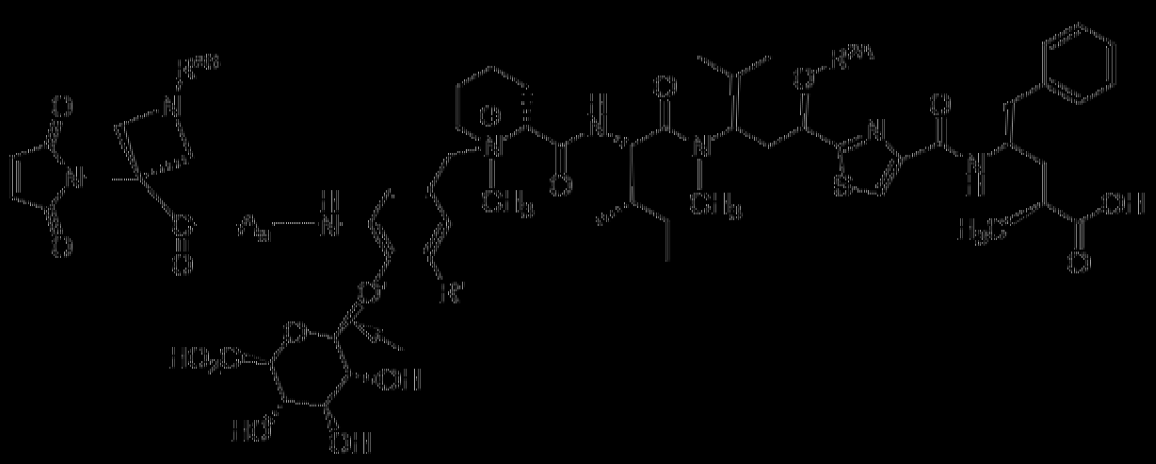
其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；

R^{2A}係-C(=O)CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2CH=CH_2或-CH_2C(=CH_2)CH_3；且

R^{34}係異丙基，且R^{35}係甲基或-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$，

或

其中化合物具有以下結構：



其呈適宜鹽形式，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一個胺酸殘基；

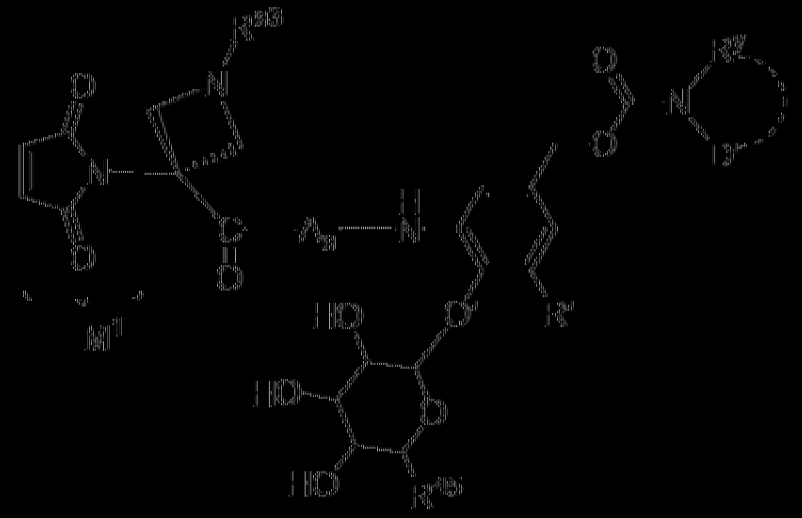
R^{a3}係H、C_1-C_4烷基或R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_n$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係CH_2或CH_2CH_2；R^{PEG2}係H、CH_3或CH_2CH_3；且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，或

R^{a3}係適宜氮保護基團；且

R^{2A}係$C(=O)CH_3$、CH_2CH_3、$CH_2CH=CH_2$或$CH_2C(=CH_2)CH_3$。

[請求項101]

如請求項71之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

A在存在時係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，

或R^{a3}係適宜氮保護基團；

R'係氫或-NO_2；

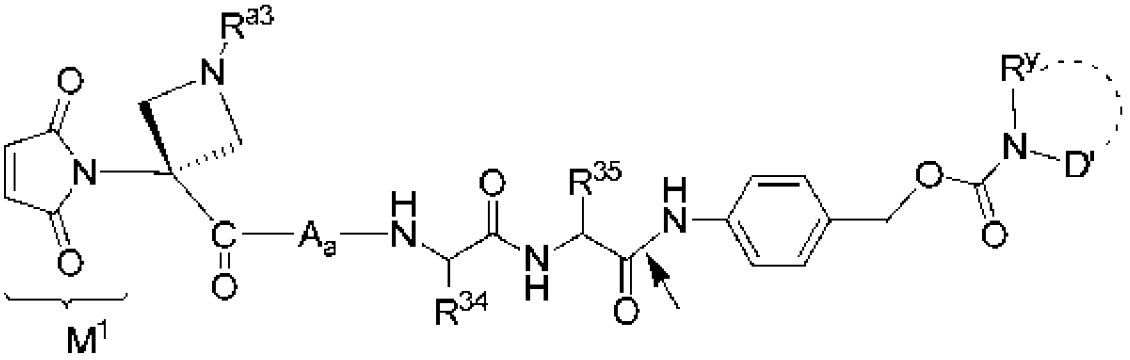
R^{45}係-CH_2OH或-CO_2H；

-N(R^y)D'代表D，其中D'係D之其餘部分，且其中該虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；

其中-O'-代表可由醣苷酶裂解之O-醣苷鍵之氧雜原子，其中該裂解引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該藥物連接子化合物或自製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D，

或

其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

A在存在時係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷

基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}，其中R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基，R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基，且下標n'介於1至36之間，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮視情況經質子化，或

R^{a3}係適宜氮保護基團；

R^{34}係甲基或異丙基；

R^{35}係甲基、$-(CH_2)_4-NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$、$-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$或$-(CH_2)_2CO_2H$；

$-N(R^y)D'$代表共價附接至該組合物結構之其餘部分之-D，其中D'係D之其餘部分，且其中該虛線指示R^y視情況環化至D'，其中在不存在環化至D'時R^y係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基，或在環化至D'時R^y係視情況經取代之C_1-C_6伸烷基；且

其中蛋白酶裂解所指示鍵會引發以含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物形式自該藥物連接子化合物或自製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物釋放D。

【請求項102】

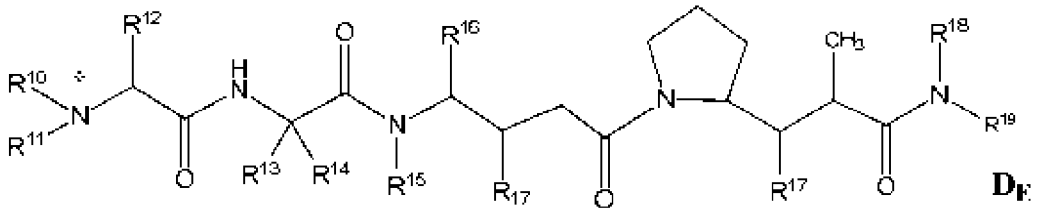
如請求項85之藥物連接子化合物，其中自D^+釋放之含三級胺藥物化合物係奧裡斯他汀藥物化合物，由此將D^+定義為四級銨化奧裡斯他汀藥物單元。

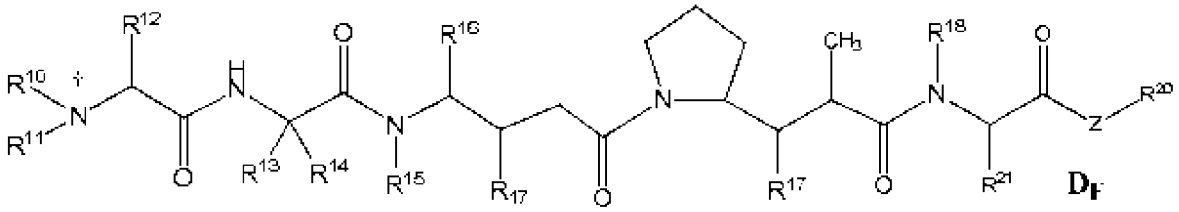
【請求項103】

如請求項101之藥物連接子化合物，其中自D釋放之含一級或二級胺生物活性化合物或其衍生物係奧裡斯他汀藥物化合物，由此將D定義為奧裡斯他汀藥物單元。

【請求項104】

如請求項102或103之藥物連接子化合物，其中自-D或-D$^+$釋放之該奧裡斯他汀藥物化合物具有以下結構：





或其鹽或呈適宜鹽形式，其中

該劍號指示氮原子之共價附接位點，該氮原子在將該奧裡斯他汀藥物化合物作為-D納入下標y為2之該藥物連接子中時提供胺基甲酸酯官能基，其中該官能基之-OC(=O)-係Y'；或在將該奧裡斯他汀藥物化合物作為-D$^+$納入下標y為1之該藥物連接子化合物中時產生四級胺氮；

R^{10}及R^{11}獨立地選自由氫及C_1-C_8烷基組成之群，條件係在作為-D納入該奧裡斯他汀藥物化合物時R^{10}、R^{11}中之一者係氫，且在作為-D$^+$納入該奧裡斯他汀藥物化合物時R^{10}、R^{11}皆不為氫；

R^{12}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-X^1-C_6-C_{24}芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基或-X^1-(C_3-C_8雜環基)；

R^{13}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-X^1- C_6-C_{24}芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基及-X^1-(C_3-C_8雜環基)；

R^{14}係氫或甲基，或

R^{13}及R^{14}與其所附接之碳一起構成螺C_3-C_8碳環基；

R^{15}係氫或C_1-C_8烷基；

R^{16}係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{24}芳基、-C_6-C_{24}-X^1-芳基、-X^1-(C_3-C_8碳環基)、C_3-C_8雜環基及-X^1-(C_3-C_8雜環基)；

R^{17}獨立地係氫、-OH、C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基及O-(C_1-C_8烷基)；

R^{18}係氫或視情況經取代之C_1-C_8烷基；

R^{19}係-$C(R^{19A})_2$-$C(R^{19A})_2$- C_6-C_{24}芳基、-$C(R^{19A})_2$-$C(R^{19A})_2$-(C_3-C_8雜環基)或-$C(R^{19A})_2$-$C(R^{19A})_2$-(C_3-C_8碳環基)，其中C_6-C_{24}芳基及C_3-C_8雜環基視情況經取代；

R^{19A}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_8烷基、-OH或視情況經取代之-O-C_1-C_8烷基；

R^{20}係氫或視情況經取代之C_1-C_{20}烷基、C_6-C_{24}芳基或C_3-C_8雜環基或-$(R^{47}O)_m$-R^{48}或-$(R^{47}O)_m$-$CH(R^{49})_2$；

R^{21}係視情況經取代之-C_1-C_8伸烷基-(C_6-C_{24}芳基)或-C_1-C_8伸烷基-(C_5-C_{24}雜芳基)或C_1-C_8羥基烷基或視情況經取代之C_3-C_8雜環基；

Z係O、S、NH或NR^{46}；

R^{46}係視情況經取代之C_1-C_8烷基；

下標m係介於1至1000之間之整數；

R^{47}係C_2-C_8烷基；

R^{48}係氫或C_1-C_8烷基；

R^{49}獨立地係-COOH、-$(CH_2)_n$-$N(R^{50})_2$、-$(CH_2)_n$-SO_3H或-$(CH_2)_n$-SO_3-C_1-C_8烷基；

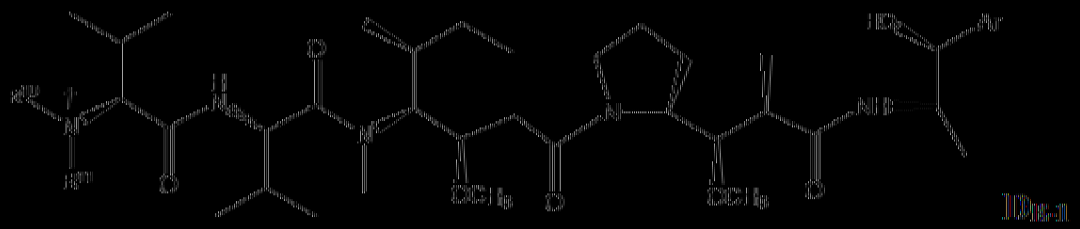
R^{50}獨立地係C_1-C_8烷基或-$(CH_2)_n$-COOH；

下標n係介於0至6之間之整數；且

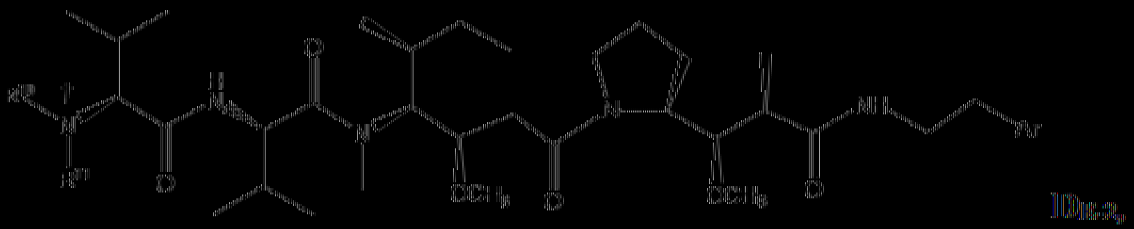
X^1係C_1-C_{10}伸烷基。

【請求項105】

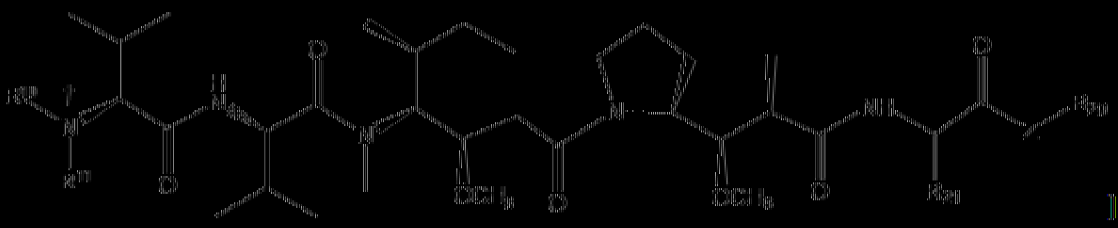
如請求項104之藥物連接子化合物，其中該奧裡斯他汀藥物化合物具有式D_{E-1}、式D_{E-2}或式D_{E-1}之結構：



D_{E-a}



D_{E-a_1}



D_{E-a_2}

或其鹽或呈適宜鹽形式，其中

式D_{E-1}或式D_{E-2}中之Ar係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基，且在式D_{E-1}中，Z係O或NH；

R^{20}係氫、C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}雜芳基；且

R^{21}係視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或視情況經取代之C_1-C_6伸烷基-(C_5-C_{10}雜芳基)。

【請求項106】

如請求項102之藥物連接子化合物，其中作為奧裡斯他汀四級銨化藥

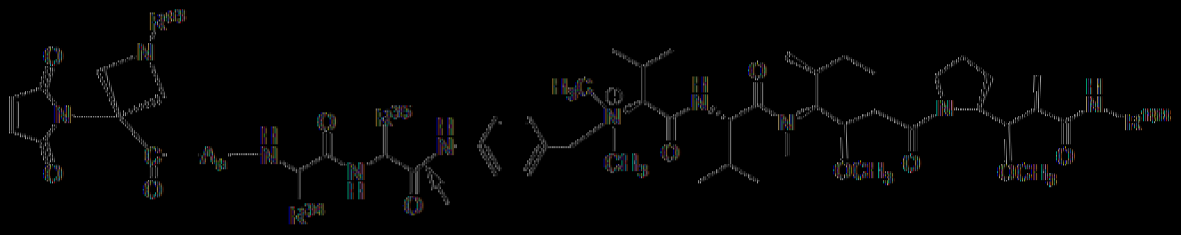
物單元(D')納入之所釋放奧裡斯他汀藥物化合物係奧裡斯他汀E、奧裡斯他汀PE、奧裡斯他汀PHE、奧裡斯他汀PYE、奧裡斯他汀EFP、奧裡斯他汀EB及奧裡斯他汀EVB。

[請求項107]

如請求項103之藥物連接子化合物，其中納入-D-且經由胺基甲酸酯官能基共價附接之所釋放奧裡斯他汀藥物化合物係單甲基奧裡斯他汀E (MMAE)或單甲基奧裡斯他汀F (MMAF)。

[請求項108]

如請求項102之藥物連接子化合物，其中該化合物係由以下結構代表：



其呈適宜鹽形式，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一個胺酸殘基；

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或$-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_n-R^{PEG2}$；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4伸烷基；

下標n'介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；

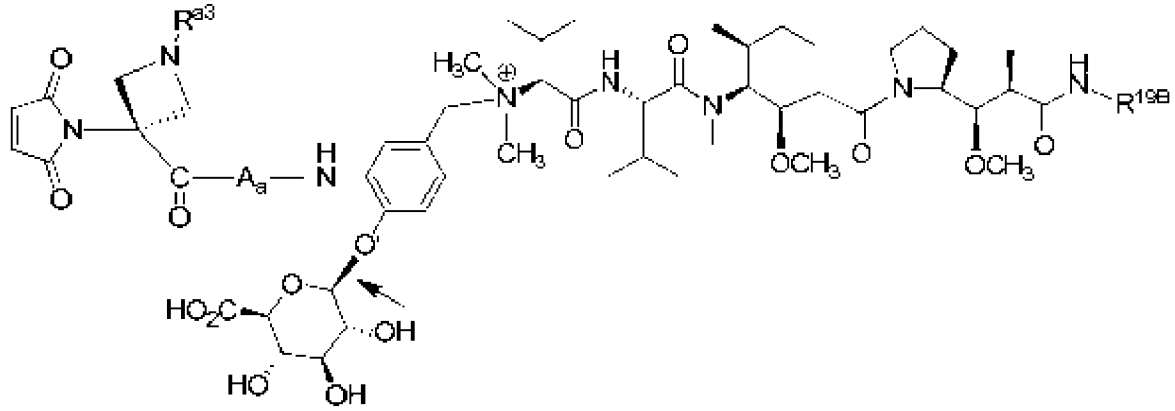
R^{19B} 係 -CH(CH_3)-CH(OH)-Ph 、 -CH(CO_2H)-CH(OH)-CH_3 或 -CH(CO_2H)-CH_2Ph；

R^{34}係異丙基；且

R^{35}係甲基或-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$，

或

其中該化合物具有以下結構：



其呈適宜鹽形式，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；且

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

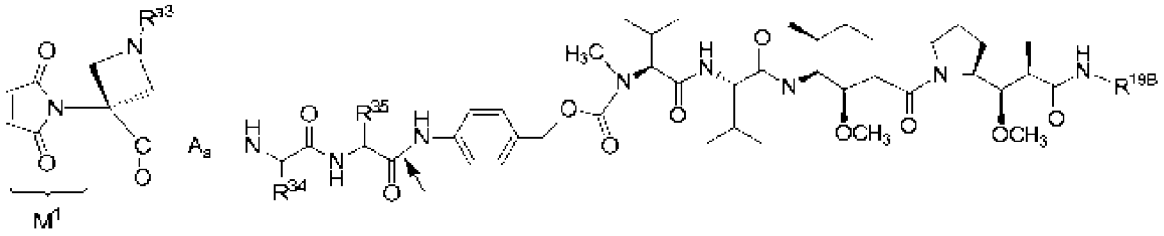
下標n’介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，或

R^{a3}係適宜氮保護基團。

【請求項109】

如請求項103之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

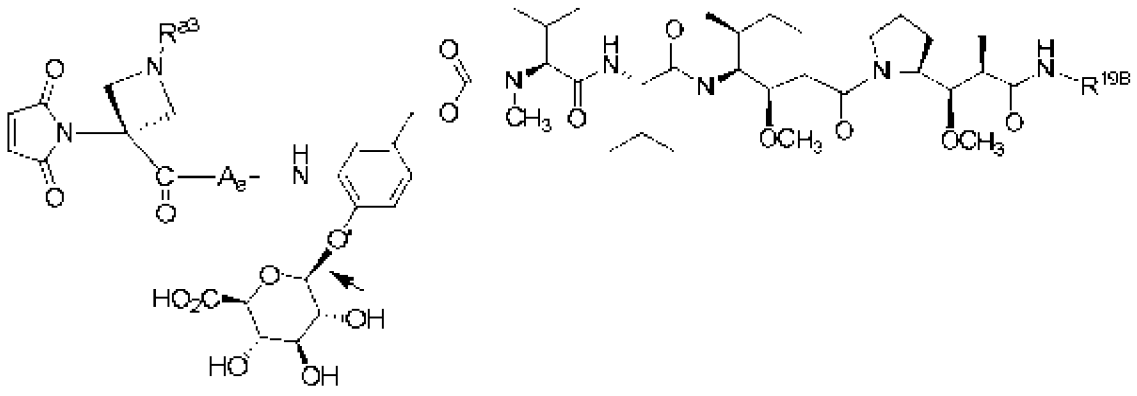
下標n'介於1至36之間；且其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；

R^{19B} 係 -$CH(CH_3)$-CH(OH)-Ph 、 -$CH(CO_2H)$-CH(OH)-CH_3 或 -$CH(CO_2H)$-CH_2Ph；且

R^{34}係異丙基且R^{35}係甲基或-$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$，

或

其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

下標a為1，從而A存在，其中A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；且

下標n'介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團；且

R^{19B} 係 -$CH(CH_3)$-CH(OH)-Ph 、 -$CH(CO_2H)$-CH(OH)-CH_3 或 -$CH(CO_2H)$-CH_2Ph。

【請求項110】

如請求項70之藥物連接子化合物，其中

下標w為1；

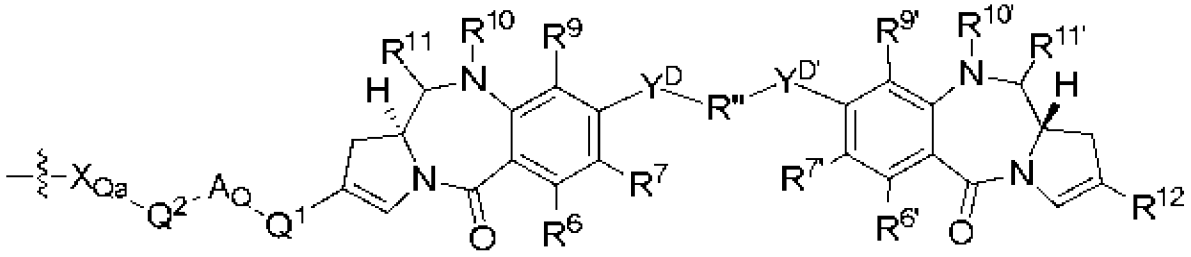
下標y為1或2，其中

附接至W之Y係自消性間隔體單元；且

D係PBD化合物之D，由此定義PBD藥物單元。

【請求項111】

如請求項110之藥物連接子化合物，其中該PBD藥物單元具有以下結構：



或其鹽，其中

該波浪線指示該PBD藥物單元共價附接至組合物結構之其餘部分；

A_Q係視情況經取代之伸苯基或C_5-C_7伸雜芳基；

X_{Qa}係選自由以下組成之群：-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-NH(C=O)-及-N(R^N)-，其中R^N係選自由以下組成之群：H、C_1-C_4烷基及$(C_2H_4O)_{n'}$-CH_3，其中下標n'介於1至36之間，且以下中之任一者：

(i) Q^1係單鍵，且Q^2係選自由單鍵及-Z-$(CH_2)_n$-組成之群，其中Z係選自由以下組成之群：單鍵、O、S及NH，且下標n介於1至3之間，或

(ii) Q^1係-CH=CH-，且Q^2係單鍵；

R^{12}係C_6-C_{10}芳基或C_5-C_{10}雜芳基；

R^6及R^9獨立地選自由以下組成之群：H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR′、硝基及鹵基；

R^7係選自由以下組成之群：H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR′、硝基及鹵基；

R及R'獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之C_1-C_{12}烷基、C_3-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基及C_5-C_{20}雜芳基；且

以下中之任一者：

(a) R^{10}係H，且R^{11}係OH或OR^A，其中R^A係C_1-C_4烷基，

(b) R^{10}及R^{11}在其所附接之氮原子與碳原子之間形成氮-碳雙鍵，或

(c) R^{10}係H且R^{11}係SO_zM，其中下標z為2或3且M係單價陽離子；

R''係C_3-C_{12}伸烷基，其碳鏈視情況間雜有一個、兩個或三個選自由O、S及NH組成之群之雜原子，及/或間雜有芳香族環；

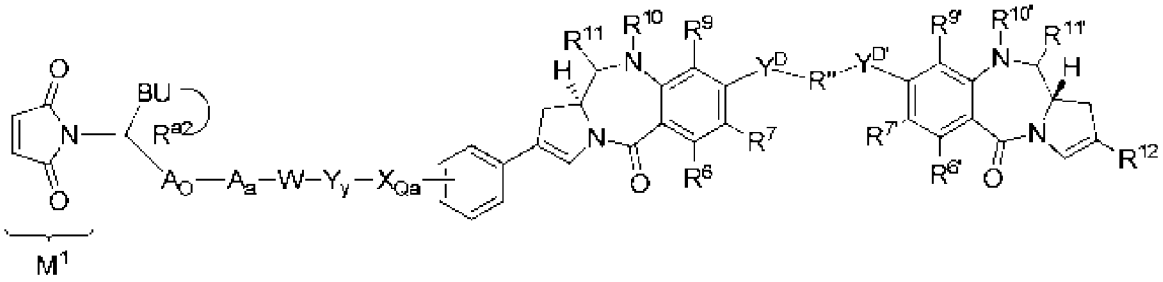
Y^D係選自由以下組成之群：O、S及NH；

$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{9'}$及$Y^{D'}$獨立地選自分別與R^6、R^7、R^9及Y^D相同之基團，且$R^{10'}$及$R^{11'}$獨立地選自分別與R^{10}及R^{11}相同之基團，條件係若R^{11}及$R^{11'}$各自係SO_zM，則每一M係獨立選擇之單價陽離子或一起代表二價陽離子；且

其中可選取代係藉由一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群之取代基進行：鹵基、硝基、氰基、-OR、C_1-C_7烷基、C_3-C_7雜環基、二甲基-胺基丙基氧基、六氫吡嗪基及雙-氧基-C_1-C_3伸烷基，其中R係如先前所定義。

【請求項112】

如請求項111之藥物連接子化合物，其中該化合物係由以下結構代表：



或其鹽，其中

A在存在時係α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基；

W係肽可裂解單元；且

下標y為1或2，其中鍵結至W之Y係自消性間隔體單元，

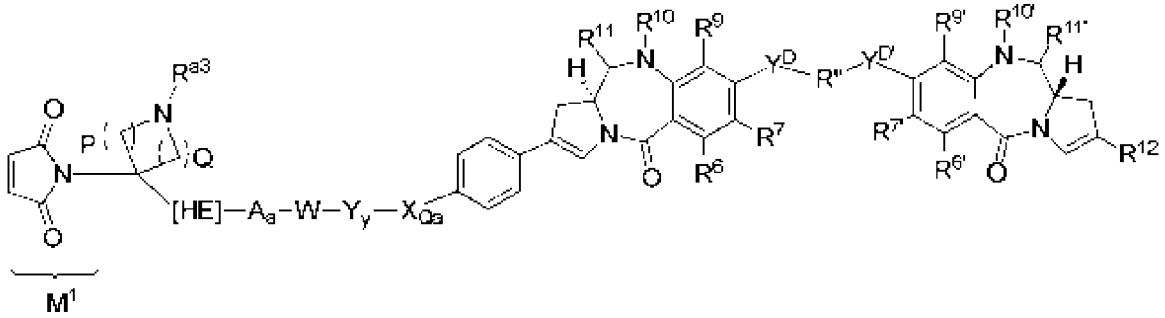
其中該藥物連接子化合物或製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物中W與該自消性間隔體單元之間之鍵可由蛋白酶裂解以引發以PBD二聚體形式自該藥物連接子化合物或配體藥物結合物化合物釋放該PBD藥物單元，或

下標y為0，從而W鍵結至X_{QA}，

其中該藥物連接子化合物或製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物中W及X_{QA}之間之鍵可由蛋白酶裂解以引發以PBD二聚體形式自該藥物連接子化合物或配體藥物結合物化合物釋放該PBD藥物單元。

【請求項113】

如請求項112之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

下標Q介於1至6之間；

X_{Qa}係-NH-；且

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4烷基；

下標n'介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團。

【請求項114】

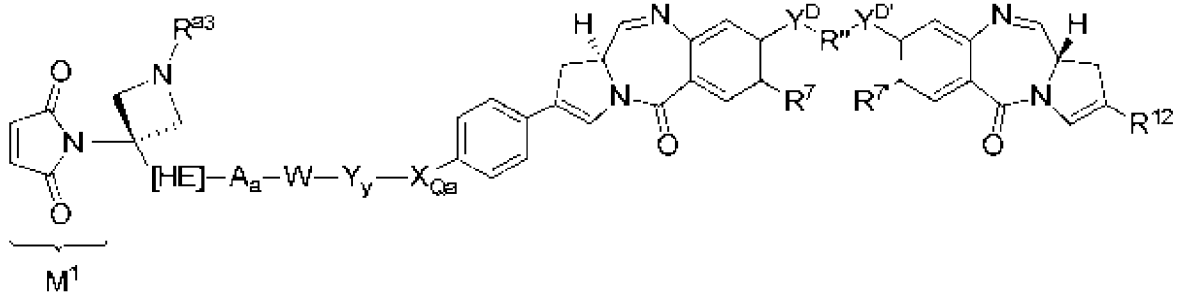
如請求項113之藥物連接子化合物，其中下標P為1且下標Q為1、2或3或下標P為2且Q為1或2。

【請求項115】

如請求項114之藥物連接子化合物，其中下標P為1，下標Q為1。

【請求項116】

如請求項115之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

X_{Qa}係-NH-；

R^{a3}係-H、C_1-C_4烷基或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係-CH_2-或-CH_2CH_2-；

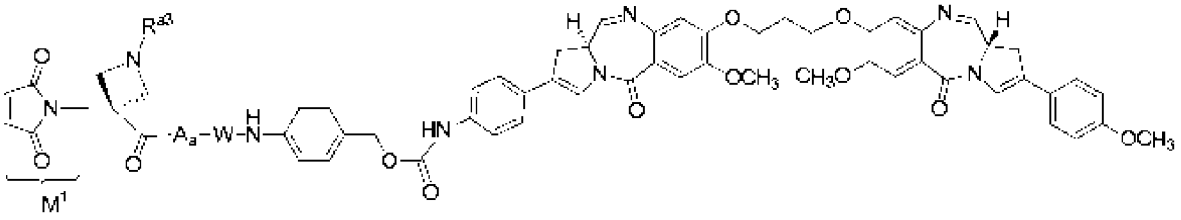
R^{PEG2}係-H、CH_3或-CH_2CH_3；

下標n'介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，或R^{a3}係適宜氮保護基團。

【請求項117】

如請求項116之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：

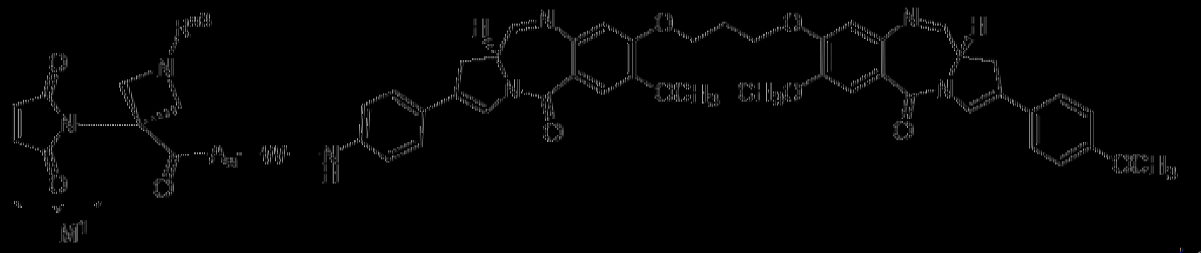


或其鹽，其中

R^{a3}係-H，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化，

或

其中該化合物具有以下結構：



。

或其鹽，其中

R^{a3}係-H，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化。

[請求項118]

如請求項70之藥物連接子化合物，其中若D或呈形式D'之D係生物活性化合物或其衍生物之D，其中該化合物或其衍生物係疏水性或SlogP < 0，則A或其單元係-L^P(PEG)-，其中L^P係單一單元或具有1、2、3或4個單元。

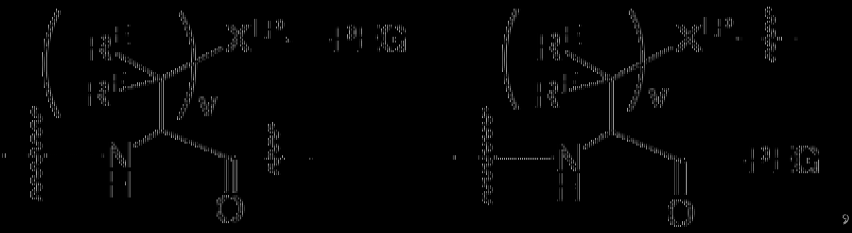
[請求項119]

如請求項118之藥物連接子化合物，其中-L^P-或其單元具有式L^P-1或L^P-2之結構：

(式L^P-1)　　(式L^P-2)，

或

其中-L^P(PEG)-或其含PEG單元具有式L^P-3或式L^P-4之結構：



，

(式L^P-3)　　(式L^P-4)

其中下標v係介於1至4之間之整數；

下標v'係介於0至4之間之整數；

X^{LP}係由天然或非天然胺基酸側鏈提供或係選自由以下組成之群：-O-、-NR^{LP}-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{LP})-、-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-及-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-或雜環基；

其中每一R^{LP}獨立地選自由氫及視情況經取代之C_1-C_6烷基組成之群，或兩個R^{LP}與其插入原子一起定義C_5-C_6雜環基且任一剩餘R^{LP}係如先前所定義；

Ar係視情況經取代之C_6-C_{10}伸芳基或C_5-C_{10}伸雜芳基；

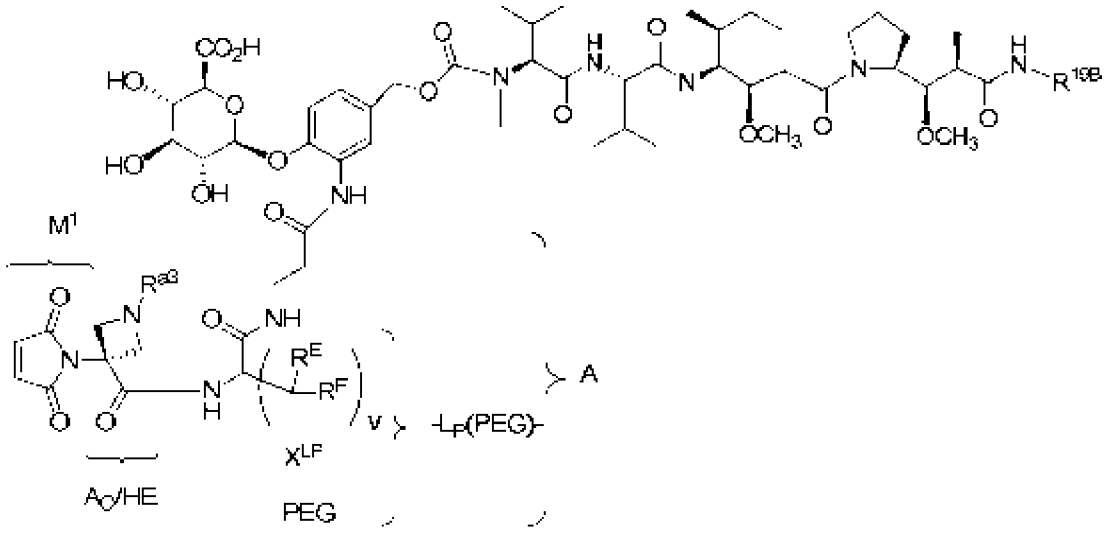
每一R^E及R^F獨立地選自由以下組成之群：-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_2-C_6伸烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}伸芳基或視情況經取代之C_5-C_{10}伸雜芳基，

或R^E及R^F與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之螺C_3-C_6碳環基，或來自毗鄰碳原子之R^E及R^F與該等原子及任何插入碳原子一起定義視情況經取代之C_5-C_6碳環基且任一剩餘R^E及R^F係如先前所定義；

其中該等波浪線中之一者指示PEG單元之共價附接點且其他兩條波浪線指示代表該藥物連接子化合物之結構內之式L^P-1或式L^P-2之共價附接。

【請求項120】

如請求項119之藥物連接子化合物，其中該化合物具有以下結構：



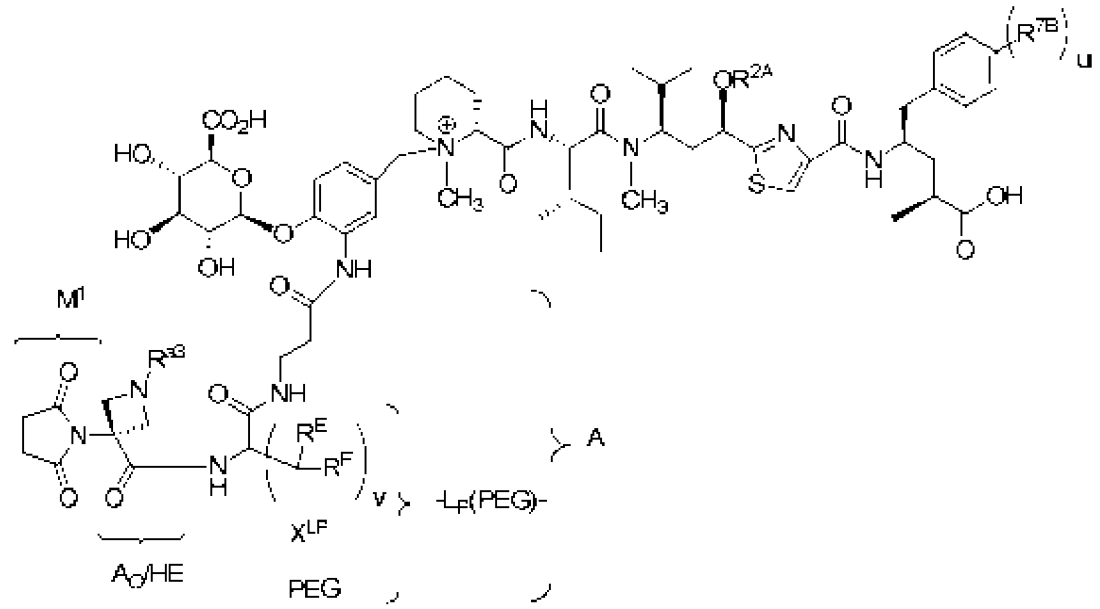
或其鹽，其中

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮視情況經質子化；

R^{19B}係-CH(CH_3)-CH(OH)-Ph、-CH(CO_2H)-CH(OH)-CH_3或-CH(CO_2H)-CH_2Ph，

或

其中該化合物具有以下結構：



或其鹽，其中

R^{2A}係-C(=O)CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2CH=CH_2或-CH_2C(=CH_2)CH_3；

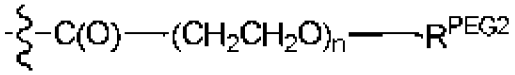
R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)，其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮原子視情況經質子化；

下標u為0或1；且

R^{7B}在下標u為1時係-OH或在下標u為0時不存在。

【請求項121】

如請求項120之藥物連接子化合物，其中-X^{LP}-PEG具有以下結構：



其中R^{PEG2}係PEG封端單元；且

下標n介於2至72之間。

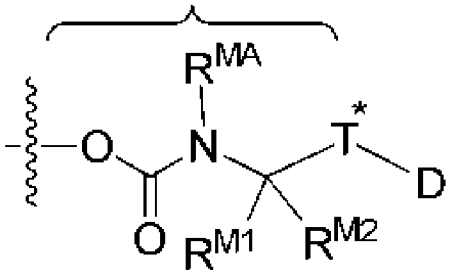
【請求項122】

如請求項121之藥物連接子化合物，其中下標n為12且R^{PEG2}係氫或-CH_3。

【請求項123】

如請求項72之藥物連接子化合物，其中-Y'-D具有以下結構：

亞甲基胺基甲酸酯單元



，

其中Y'係亞甲基胺基甲酸酯單元；

該波浪線指示該亞甲基胺基甲酸酯單元至該配體藥物結合物組合物結構之其餘部分之共價附接點；

D係具有納入該亞甲基胺基甲酸酯單元中之視情況經取代之官能基之

藥物單元，

T*係該藥物單元官能基之雜原子；

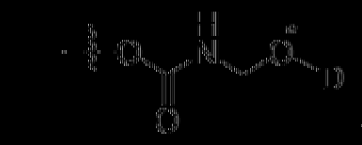
R^M、R^{M1}及R^{M2}獨立地係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{14}芳基或視情況經取代之C連接之C_3-C_8雜芳基，

或R^M及R^{M1}與其所附接之氮及碳原子一起定義氮雜環丁烷、吡咯啶、六氫吡啶或高六氫吡啶雜環基，且R^{M2}係氫；

其中活化該藥物連接子化合物或製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物之該葡萄糖醛酸苷單元或肽可裂解單元會以具有包括T*-H之官能基的生物活性化合物或其衍生物形式釋放D。

[請求項124]

如請求項123之藥物連接子化合物，其中共價附接至D之該胺甲基胺基甲酸酯單元具有以下結構：

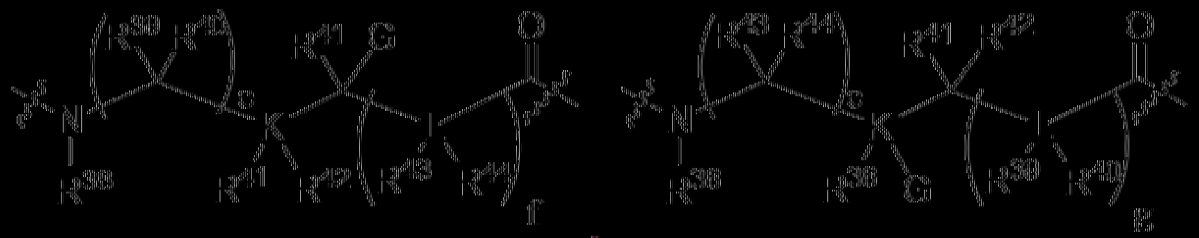


，

其中活化該藥物連接子化合物或製備自該藥物連接子化合物之配體藥物結合物化合物之該葡萄糖醛酸苷單元或肽可裂解單元會以具有氧雜原子對應於O*之羥基官能基的生物活性化合物或其衍生物形式釋放D。

[請求項125]

如請求項70之藥物連接子化合物，其中該第一可選延伸體單元(A)或其單元具有式(3)或式(4)之結構：



，

(3) (4)

或其鹽，其中

該等波浪線指示該組合物結構內之共價附接；

其中K及L獨立地係C、N、O或S，條件係在K或L係O或S時，至K之R^{41}及R^{42}或至L之R^{43}及R^{44}不存在，且在K或L係N時，至K之R^{41}、R^{42}中之一者或至L之R^{42}、R^{43}中之一者不存在，且條件係並無兩個毗鄰L獨立地選擇為N、O或S；

其中下標e及f係獨立選擇之介於0至12之間之整數，且下標g係介於1至12之間之整數；

其中G係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、-OH、-OR^{PR}、-CO_2H、CO_2R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，或

G係-N(R^{PR})(R^{PR})，其中R^{PR}獨立地係保護基團或R^{PR}一起形成適宜保護基團，或

G係-N(R^{45})(R^{46})，其中R^{45}、R^{46}中之一者係氫或R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，且另一者係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

其中R^{38}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

R^{39}至R^{44}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_6-C_{24}芳基及視情況經取代之C_5-C_{24}雜芳基，或

R^{39}、R^{40}與其所附接之碳一起或在K係碳原子時R^{41}、R^{42}與二者所附接之K一起定義C_3-C_6碳環基，且R^{41}至R^{44}係如本文所定義，

或在L係碳原子時，R^{43}、R^{44}與二者所附接之L一起定義C_3-C_6環烷基，且R^{39}-R^{42}係如本文所定義，

或R^{40}及R^{41}、或R^{40}及R^{43}、或R^{41}及R^{43}與其所附接之碳原子或雜原子

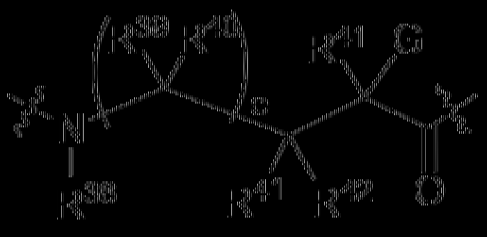
及插入彼等碳原子及/或雜原子之間之原子，進一步定義C_5-C_6碳環基或C_5-C_6雜環基，且R^{39}、R^{44}及R^{40}至R^{43}之其餘部分係如本文所定義，

條件係在K係O或S時，R^{41}及R^{42}不存在，且在K係N時，R^{41}、R^{42}中之一者不存在，且在L係O或S時，R^{43}及R^{44}不存在，且在L係N時，R^{43}、R^{44}中之一者不存在，或

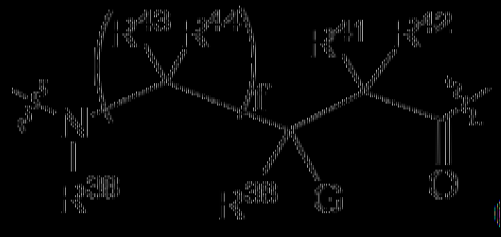
A具有α-胺基酸、β-胺基酸或另一含胺酸殘基之結構。

[請求項126]

如請求項125之藥物連接子化合物，其中式(3)或式(4)具有式(3a)或式(4a)之結構：



(3a),



(4a),

或其鹽，其中

下標c及f獨立地係0或1，

或

A具有α-胺基酸或β-胺基酸殘基之結構。

[請求項127]

一種製備配體藥物結合物組合物之方法，其包括以下步驟：使如請求項70之藥物連接子化合物與具有反應性硫醇官能基之靶向劑在適於實現將該硫醇邁克爾加成(Michael addition)至該藥物連接子化合物之所指示馬來醯亞胺(M1)部分之條件下接觸，用於將該靶向劑作為配體單元納入該組合物之配體藥物結合物化合物中。

[請求項128]

一種化合物，其具有以下結構：

或其鹽，其中

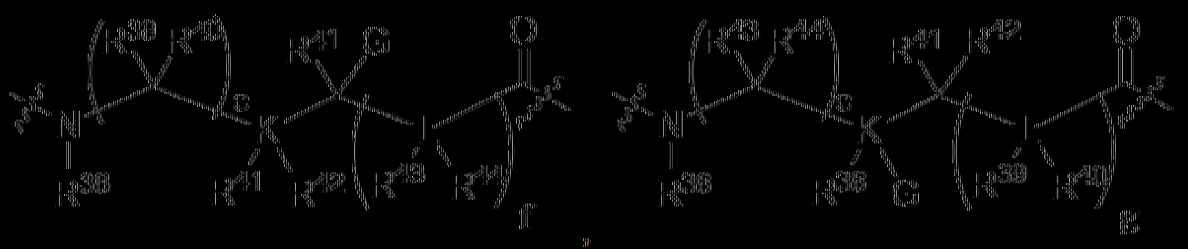
DE係C(=O)；

R^{PR}係H或適宜羧酸保護基團；

BU係其價單元且R^{a2}係視情況經取代之C_1-C_{12}烷基，二者與其所附接之碳原子一起如由曲線所表示定義具有骨架二級或三級鹼性氮原子之視情況經取代之C_3-C_{20}雜環基或由一級、二級或三級胺官能基或視情況經取代之鹼性C_1-C_{12}胺基烷基之鹼性氮原子環外取代之C_3-C_{20}碳環基，其中該胺或胺基烷基之該鹼性氮原子可鄰接於BU，且視情況經質子化或由適宜氮保護基團保護，

下標a為0或1；

在下標a為0時A不存在，或在下標a為1時A具有式(3)或式(4)之結構：



(3)　　(4)

其中該等波浪線指示該化合物結構內之共價附接；

其中K及L獨立地係C、N、O或S，條件係在K或L係O或S時，全K之

R^{41}及R^{42}或至L之R^{43}及R^{44}不存在，且在K或L係N時，至K之R^{41}、R^{42}中之一者或至L之R^{42}、R^{43}中之一者不存在，且條件係並無兩個毗鄰L獨立地選擇為N、O或S；

其中下標e及f係獨立選擇之介於0至12之間之整數，且下標g係介於1至12之間之整數；

其中G係氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、-OH、-OR^{PR}、-CO_2H、CO_2R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，或

G係-N(R^{PR})(R^{PR})，其中R^{PR}獨立地係保護基團或R^{PR}一起形成適宜保護基團，或

G係-N(R^{45})(R^{46})，其中R^{45}、R^{46}中之一者係氫或R^{PR}，其中R^{PR}係適宜保護基團，且另一者係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

其中R^{38}係氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

R^{39}至R^{44}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基，或

R^{39}、R^{40}與其所附接之碳原子一起或在K係碳原子時R^{41}、R^{42}與二者所附接之K一起定義C_3-C_6碳環基，且R^{41}至R^{44}係如本文所定義，

或在L係碳原子時，R^{43}、R^{44}與二者所附接之L一起定義C_3-C_6環烷基，且R^{39}至R^{42}係如本文所定義，

或R^{40}及R^{41}、或R^{40}及R^{43}、或R^{41}及R^{43}與二者所附接之碳原子或雜原子及插入彼等碳原子及/或雜原子之間之原子一起定義C_5-C_6碳環基或C_5-C_6雜環基，且R^{39}、R^{44}及R^{40}至R^{43}之其餘部分係如本文所定義，

條件係在K係O或S時，R^{41}及R^{42}不存在，且在K係N時，R^{41}、R^{42}中之一者不存在，且在L係O或S時，R^{43}及R^{44}不存在，且在L係N時，R^{43}、

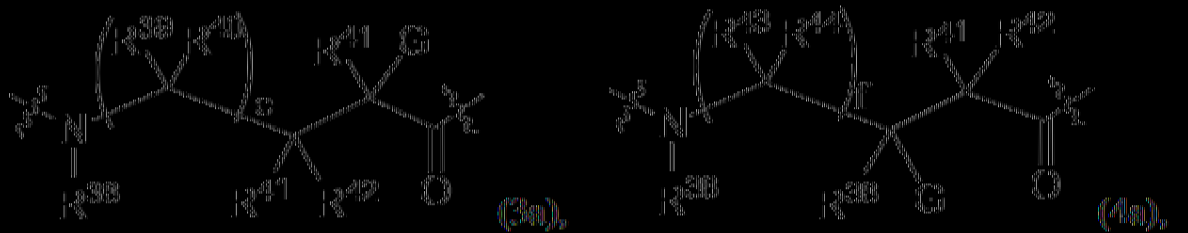
R^{44}中之一者不存在，

或

A係α-胺基酸、β-胺基酸或另一個胺酸殘基。

[請求項129]

如請求項128之化合物，其中式(3)或式(4)具有式(3a)或式(4a)之結構：



其中下標c及f獨立地係0或1，

或

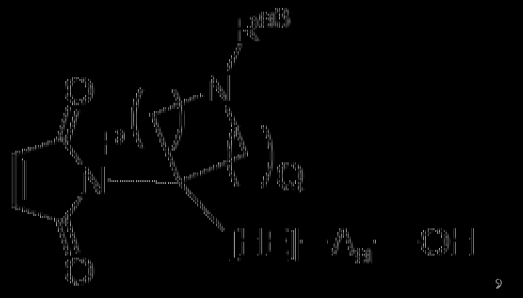
A係α-胺基酸或β-胺基酸殘基。

[請求項130]

如請求項128之化合物，其中BU及R^{a2}與其所附接之碳原子一起定義視情況經取代之具有骨架二級或三級鹼性氮原子之C_4-C_6雜環基，其中該鹼性氮原子可鄰位於BU上視情況經質子化或由適宜氮保護基團保護。

[請求項131]

如請求項128之化合物，其中該化合物具有以下結構：



，

或其鹽，其中

下標P為1或2；

下標Q介於1至6之間；且

R^{a3}係-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之-C_1-C_4伸烷基-(C_6-C_{10}芳基)或-R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係C_1-C_4伸烷基；

R^{PEG2}係-H或C_1-C_4伸烷基；

下標n'介於1至36之間；且

其中鍵結至R^{a3}之該鹼性氮視情況經質子化，或R^{a3}係酸不穩定氮保護基團。

【請求項132】

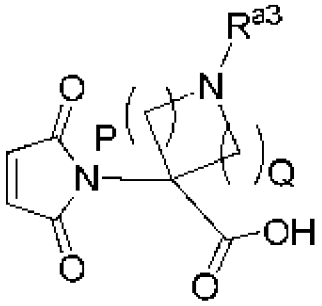
如請求項131之化合物，其中下標P為1且下標Q為1、2或3或下標P為2且Q為1或2。

【請求項133】

如請求項132之化合物，其中下標P為1，下標Q為1。

【請求項134】

如請求項128之化合物，其中該化合物具有以下結構：



或其鹽

其中下標P為1或2且下標Q為1或2；且

R^{a3}係H、C_1-C_4烷基、-CH_2Ph、-CH_2CH_2Ph或-R^{PEG1}-O-

$(CH_2CH_2O)_{n'}$-R^{PEG2}；

R^{PEG1}係-CH_2-或-CH_2CH_2-；

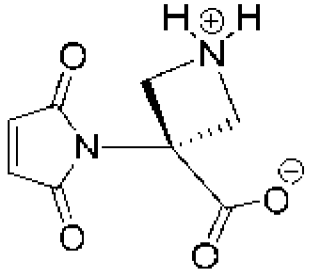
R^{PEG2}係-H、-CH_3或-CH_2CH_3；

下標n’介於1至36之間；且

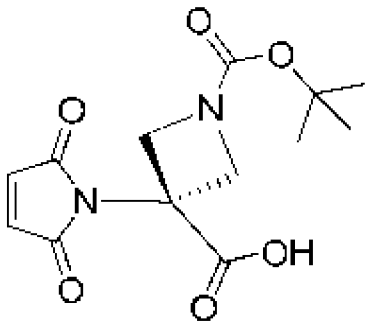
其中苯基視情況經取代且鍵結至R^{a3}之該鹼性氮視情況經質子化，或R^{a3}係-C(=O)-t-Bu (BOC)。

【請求項135】

如請求項134之化合物，其中該化合物具有以下結構：

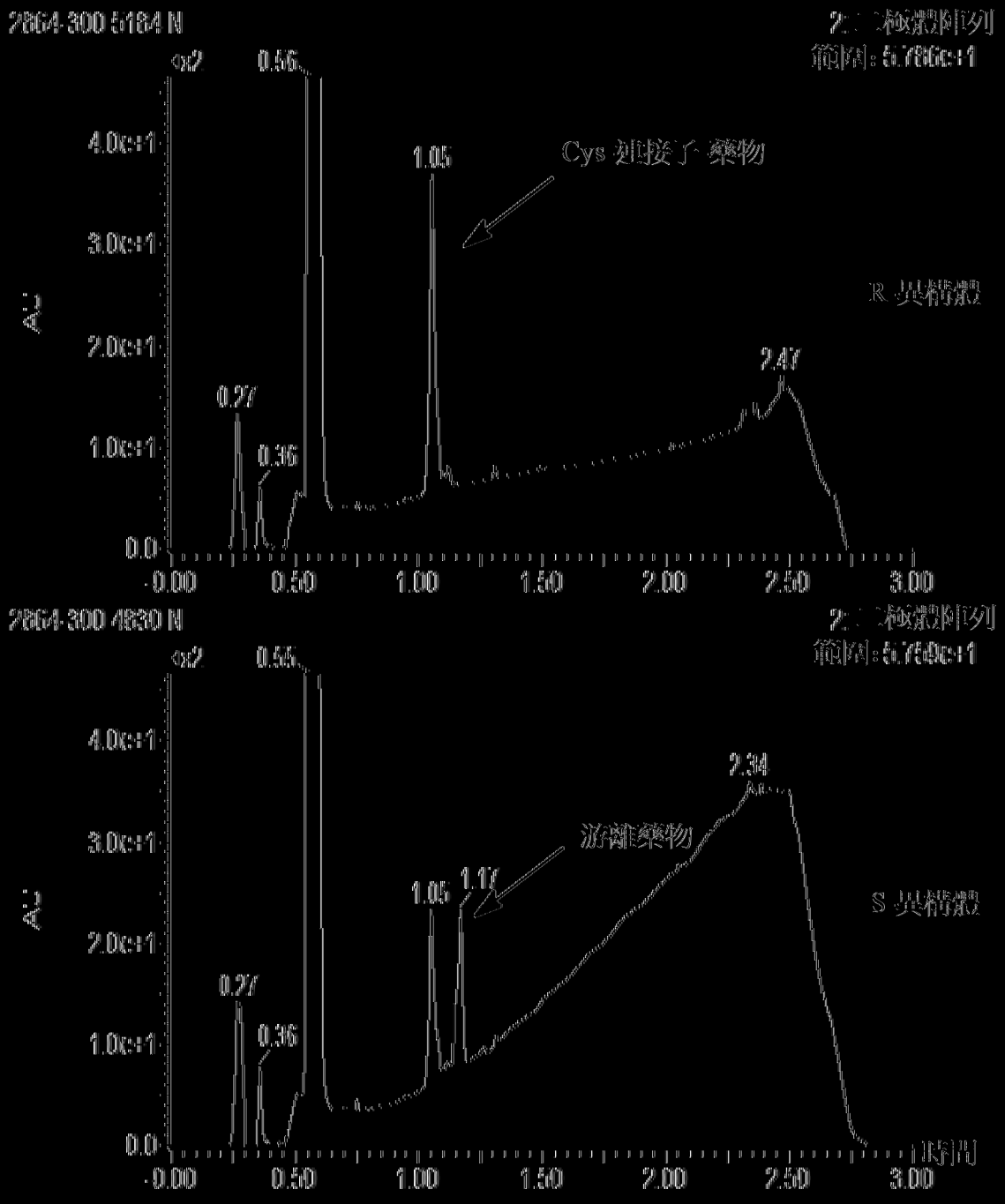


或



。

[(發明圖式)]


2864-300 5184 N
2.二極體陣列
範圍:5.786e+1
<0.2
0.55
4.0e+1
1.05
Cys 連接子-藥物
3.0e+1
R 異構體
AU
2.0e+1
2.47
0.27
1.0e+1
0.36
0.0
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
2864-300 4830 N
2.二極體陣列
範圍:5.754e+1
<0.2
0.55
4.0e+1
2.34
3.0e+1
游離藥物
1.05
1.17
S 異構體
AU
2.0e+1
0.27
1.0e+1
0.36
0.0
時間
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00

[(圖 1)]

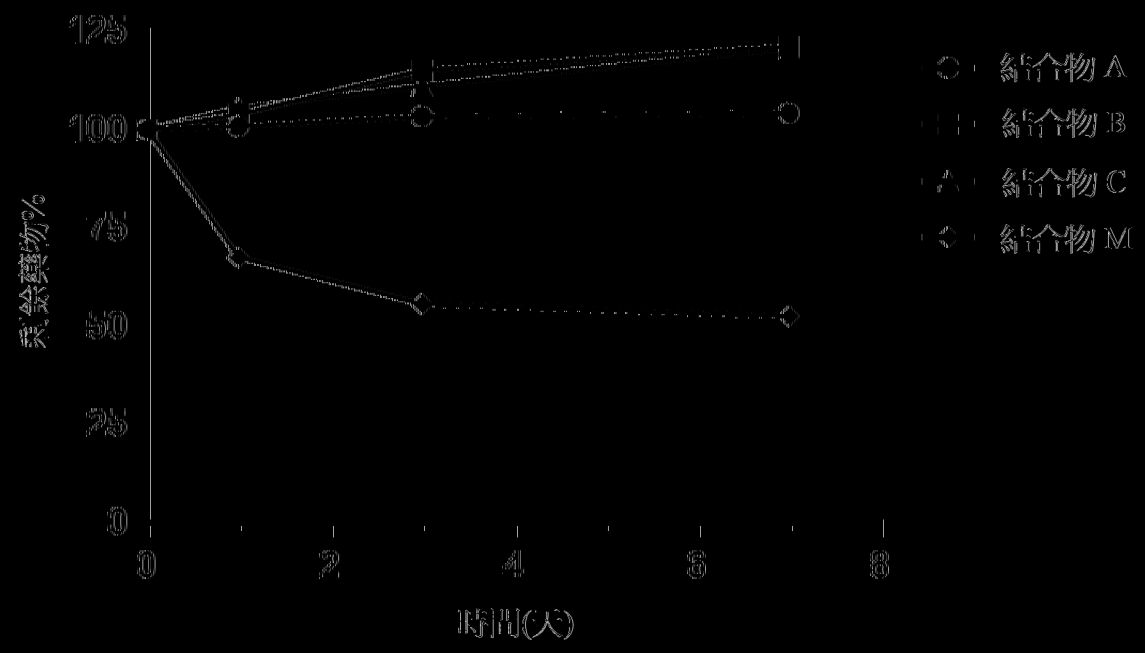


圖2

修正日期:113年09月05日

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種說明書中所揭示的發明。