



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118240003 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 25

(21) 申请号 202410334103.5

(22) 申请日 2020.03.23

(30) 优先权数据

62/826393 2019.03.29 US

62/964177 2020.01.22 US

(62) 分案原申请数据

202080025199.7 2020.03.23

(71) 申请人 免疫医疗有限公司

地址 英国剑桥郡

(72) 发明人 P·W·霍华德 N·迪金森

T·卡约 L·马斯特森

W·冈德里

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 郭慧 彭昶

(51) Int.Cl.

C07K 5/062 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61K 47/54 (2017.01)

A61K 47/65 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书95页

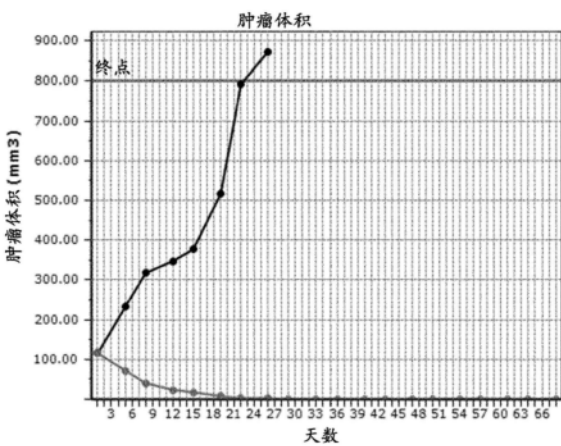
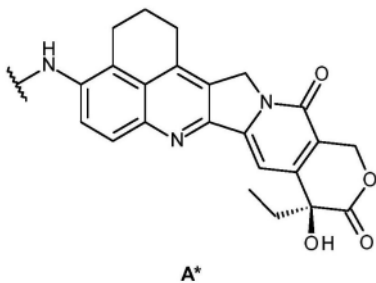
序列表(电子公布) 附图1页

(54) 发明名称

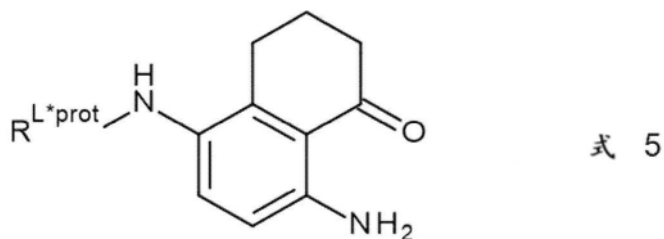
化合物及其缀合物

(57) 摘要

本发明涉及化合物及其缀合物。一种缀合物,该缀合物包含以下拓扑异构酶抑制剂衍生物(A*):具有用于连接配体单元的接头,其中该接头以可切割的方式附接至氨基残基。该配体单元优选是抗体。还提供了具有附接的连接单元的A*、和用于其合成的中间体以及释放的弹头。



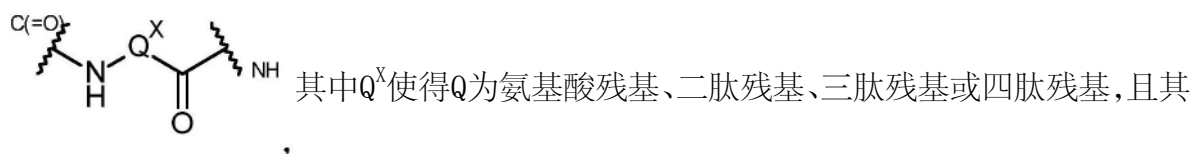
1. 一种具有式5的化合物:



其中

R^{L*prot} 是 $-Q-Prot^N$, 其中 $Prot^N$ 是胺保护基团, 且

Q 是:



中上标 $C(=O)$ 和 NH 表示原子所键合的基团。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 Q 是:

(a) 选自以下的氨基酸残基: Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg 和 Trp; 或

(b) 选自以下的二肽残基:

$NH-Phe-Lys-C(=O)$ 、
 $NH-Val-Ala-C(=O)$ 、
 $NH-Val-Lys-C(=O)$ 、
 $NH-Ala-Lys-C(=O)$ 、
 $NH-Val-Cit-C(=O)$ 、
 $NH-Phe-Cit-C(=O)$ 、
 $NH-Leu-Cit-C(=O)$ 、
 $NH-Ile-Cit-C(=O)$ 、
 $NH-Phe-Arg-C(=O)$ 、
 $NH-Trp-Cit-C(=O)$ 、和
 $NH-Gly-Val-C(=O)$; 或

(c) 选自以下的三肽残基:

$NH-Glu-Val-Ala-C(=O)$ 、
 $NH-Glu-Val-Cit-C(=O)$ 、
 $NH-\alpha Glu-Val-Ala-C(=O)$ 、和
 $NH-\alpha Glu-Val-Cit-C(=O)$; 或

(d) 选自以下的四肽残基:

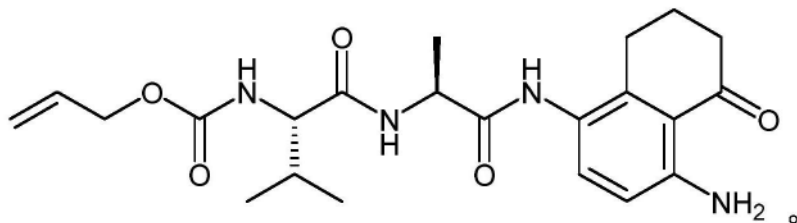
$NH-Gly-Gly-Phe-Gly-C(=O)$; 以及
 $NH-Gly-Phe-Gly-Gly-C(=O)$ 、

其中 NH -表示残基的 N 末端, 并且 $-C(=O)$ 表示残基的 C 末端。

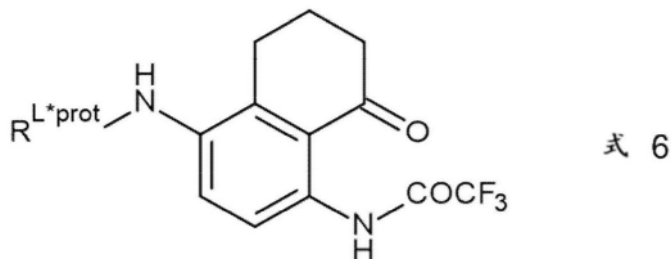
3. 根据权利要求2所述的化合物, 其中 Q 是 $NH-Phe-Lys-C(=O)$ 、 $NH-Val-Cit-C(=O)$ 或 $NH-Val-Ala-C(=O)$ 。

4. 根据权利要求2所述的化合物, 其中Q是 $\text{NH}-\text{Val}-\text{Ala}-\text{C}=\text{O}$ 。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其为烯丙基((S)-1-(((S)-1-((4-氨基-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯

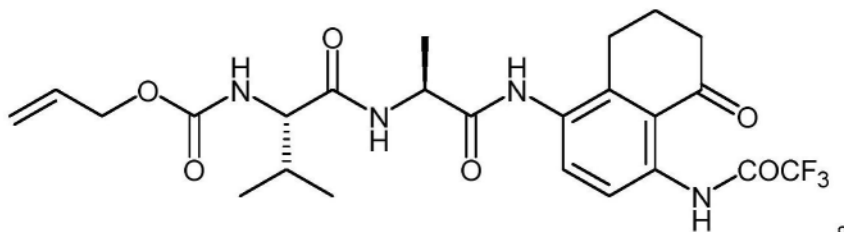


6. 一种具有式6的化合物:

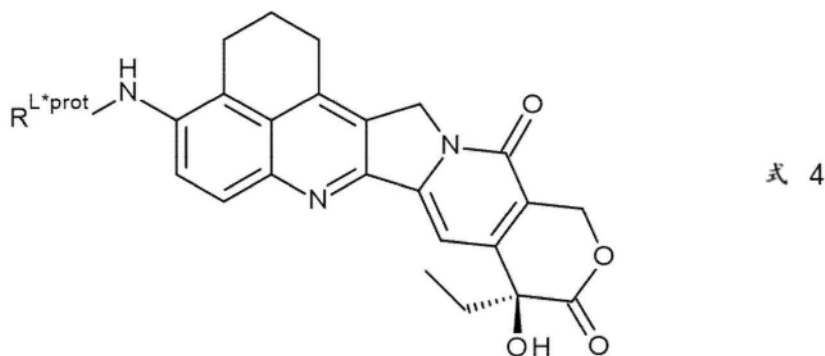


其中 $\text{R}^{\text{L*prot}}$ 如权利要求1至4中任一项所定义。

7. 根据权利要求6所述的化合物, 其为烯丙基((S)-3-甲基-1-氧代-1-(((S)-1-氧代-1-((5-氧代-4-(2,2,2-三氟乙酰胺基)-5,6,7,8-四氢萘-1-基)氨基)丙-2-基)氨基)丁-2-基)氨基甲酸酯

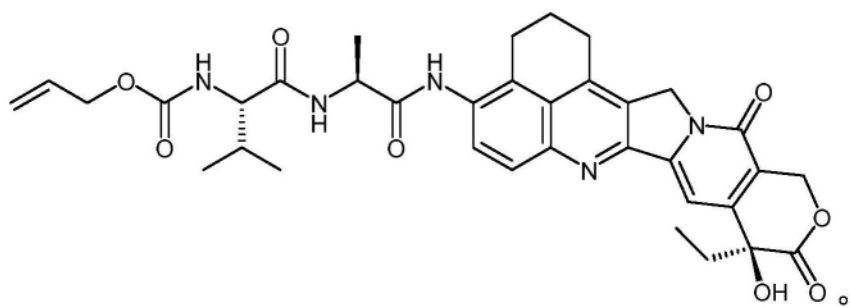


8. 一种具有式4的化合物:



其中 $\text{R}^{\text{L*prot}}$ 如权利要求1至4中任一项所定义。

9. 根据权利要求8所述的化合物, 其为



化合物及其缀合物

[0001] 本申请是申请日为2020年3月23日、申请号为202080025199.7、发明名称为“化合物及其缀合物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

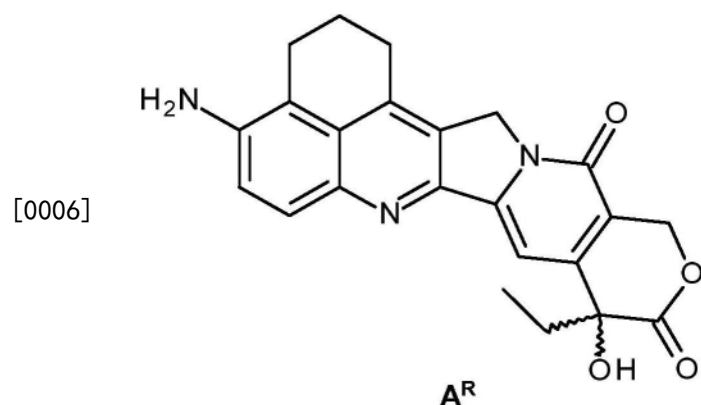
[0002] 本发明涉及包含特异性拓扑异构酶抑制剂和可用于其合成的化合物的靶向缀合物,以及释放的弹头 (warhead)。

背景技术

[0003] 拓扑异构酶抑制剂

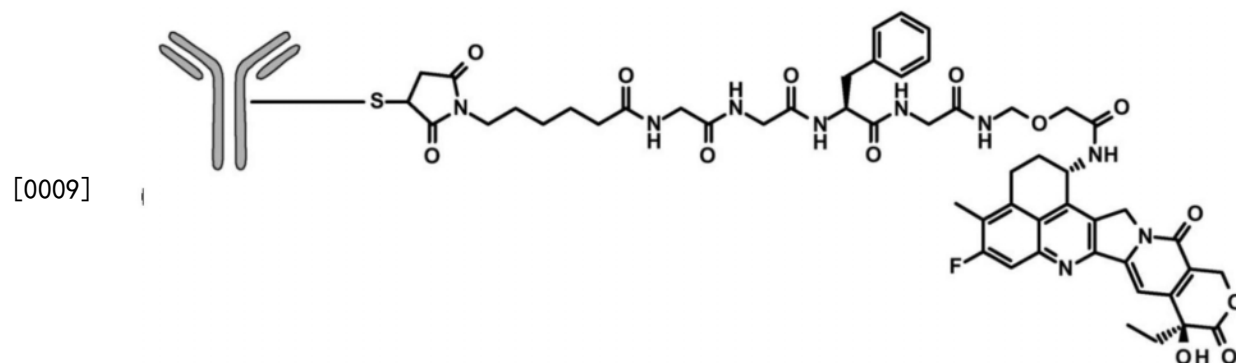
[0004] 拓扑异构酶抑制剂是阻断拓扑异构酶 (拓扑异构酶I和II) 作用的化学化合物,拓扑异构酶是在正常细胞周期中通过催化DNA链的磷酸二酯骨架的断裂和重新连接来控制DNA结构变化的一种类型的酶。

[0005] 以下化合物:

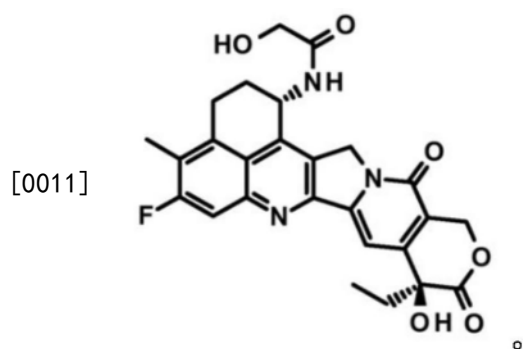


[0007] (以外消旋形式) 披露于EP 0296597 (实例63) 中。还在Sugimori, M., 等人, J Med Chem [药物化学杂志], 1998, 41, 2308-2318 (DOI:10.1021/jm970765q) 中披露 (以外消旋形式的化合物34), 其中讨论了其生物学活性以及一些相关的化合物的生物学活性。

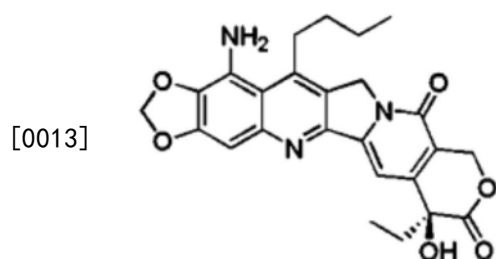
[0008] 各种拓扑异构酶抑制剂, 例如伊立替康和依沙替康衍生物和阿霉素, 已包括在抗体药物缀合物中。例如, 第一三共株式会社 (Daiichi Sankyo) 在临床试验中使用了DS-8201a:



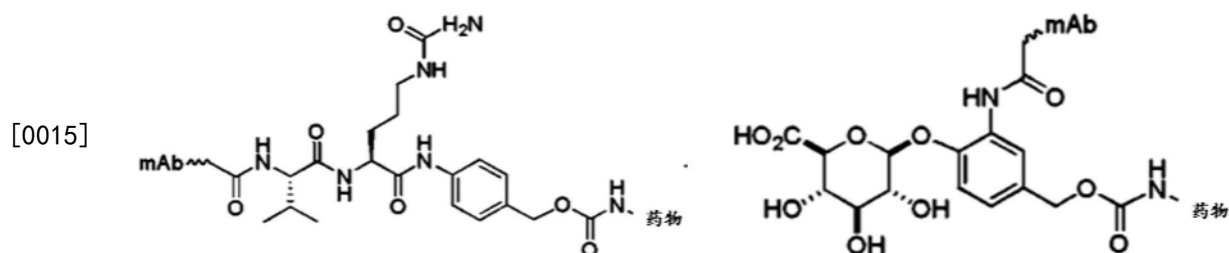
[0010] 其中抗体是Her2 (Takegawa, N., 等人, IntJCancer [国际癌症杂志], 2017, 141, 1682-1689 (DOI:10.1002/ijc.30870))。该ADC释放依沙替康衍生物:



[0012] Burke, P.J., 等人, Bioconjugate Chem. [生物缀合化学], 2009, 20, 1242-1250, 披露了以下的缀合物:

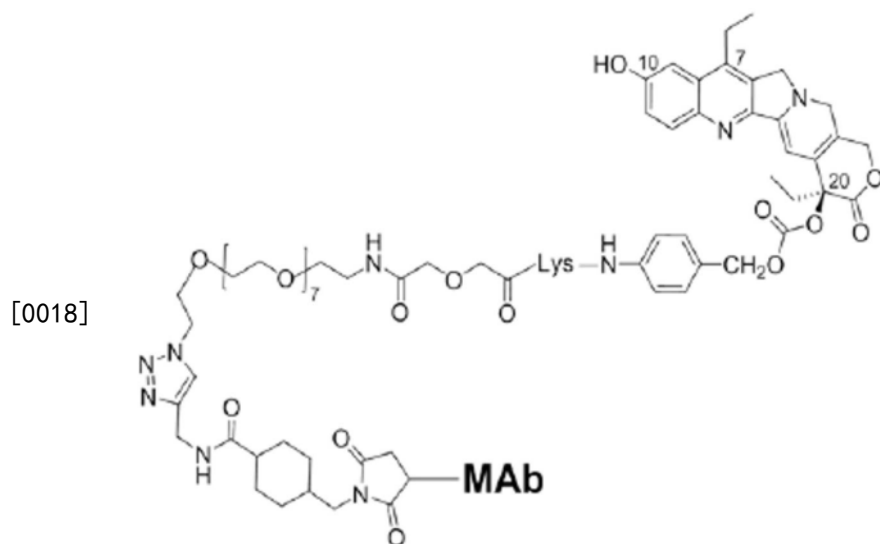


[0014] 它们经由氨基基团与以下结构连接:



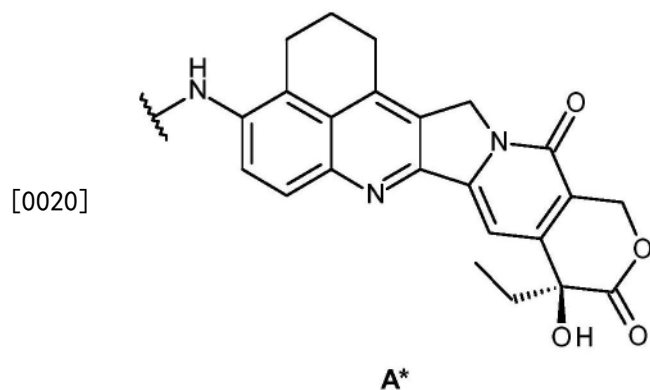
[0016] 它们包括PABC(对氨基苄氧羰基)基团。

[0017] 免疫组学人员在临床试验中使用了戈维替康-沙西妥珠单抗 (IMMU-132) (Cardillo, T.M., 等人, Bioconjugate Chem [生物缀合化学], 2015, 26 (5), 919-931, DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00223)



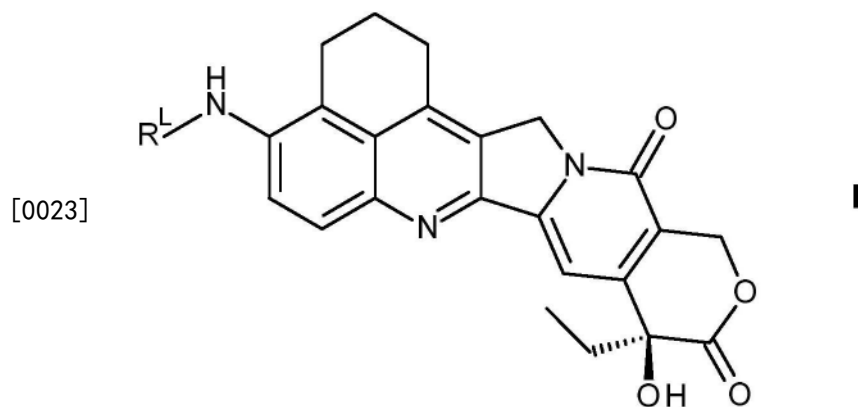
发明内容

[0019] 在一般方面,本发明提供了包含以下拓扑异构酶抑制剂衍生物 (A*, 药物单元) 的缀合物:



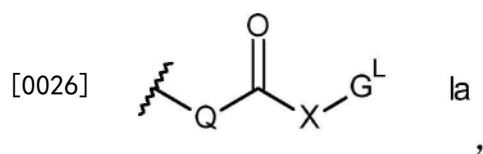
[0021] 具有用于连接配体单元的接头,其中该接头以可切割的方式附接至氨基残基。该配体单元优选是抗体。本发明还提供了具有附接的连接单元的A*、和用于其合成的中间体以及释放的弹头。

[0022] 本发明的第一方面包含具有式I的化合物:



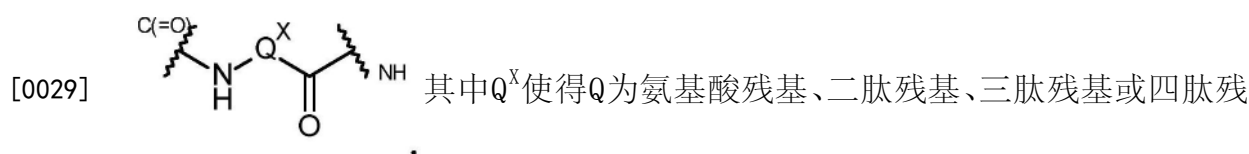
[0024] 及其盐和溶剂化物,其中 R^L 是用于连接至配体单元的接头,该接头选自:

[0025] (ia):



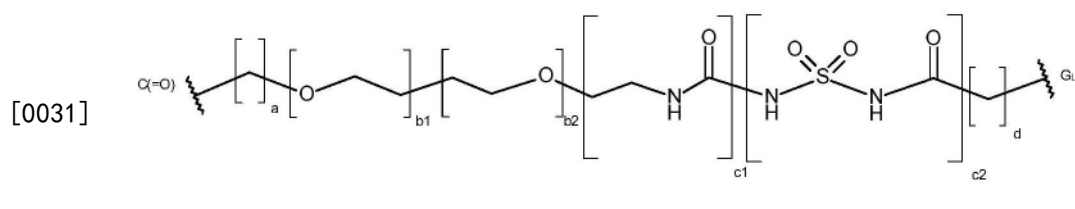
[0027] 其中

[0028] Q是:



基;

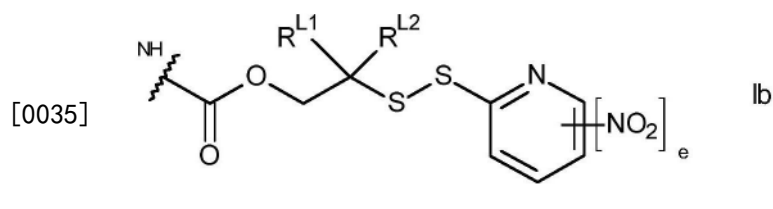
[0030] X是:



[0032] 其中 $a=0$ 至 5 , $b1=0$ 至 16 , $b2=0$ 至 16 , $c1=0$ 或 1 , $c2=0$ 或 1 , $d=0$ 至 5 , 其中至少 $b1$ 或 $b2=0$ (即 $b1$ 和 $b2$ 中只有一个可以不是 0) 并且至少 $c1$ 或 $c2=0$ (即 $c1$ 和 $c2$ 中只有一个可以不是 0);

[0033] G^L 是用于连接至配体单元的接头;

[0034] (ib):



[0036] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 独立地选自H和甲基,或与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯或环丁烯基团;并且

[0037] e 是 0 或 1 。

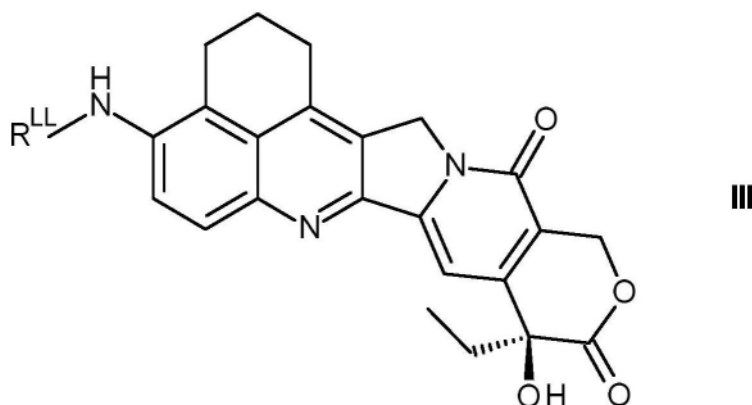
[0038] 本发明的第二方面提供了制备本发明的第一方面的化合物的方法,该方法包括以下列出的方法步骤中的至少一个。

[0039] 在第三方面,本发明提供了具有式IV的缀合物:

[0040] $L-(D^L)_p$ (IV)

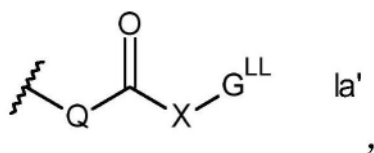
[0041] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是配体单元(即,靶向剂), D^L 是具有式III的药物接头单元:

[0042]

[0043] R^{LL} 是连接至配体单元的接头,该接头选自

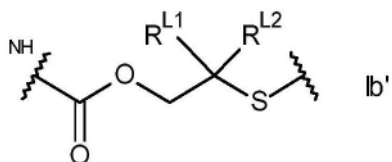
[0044] (ia'):

[0045]

[0046] 其中Q和X是如第一方面中所定义的且 G^{LL} 是连接至配体单元的接头;和

[0047] (ib'):

[0048]

[0049] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 是如第一方面中所定义的;并且

[0050] p是从1至20的整数。

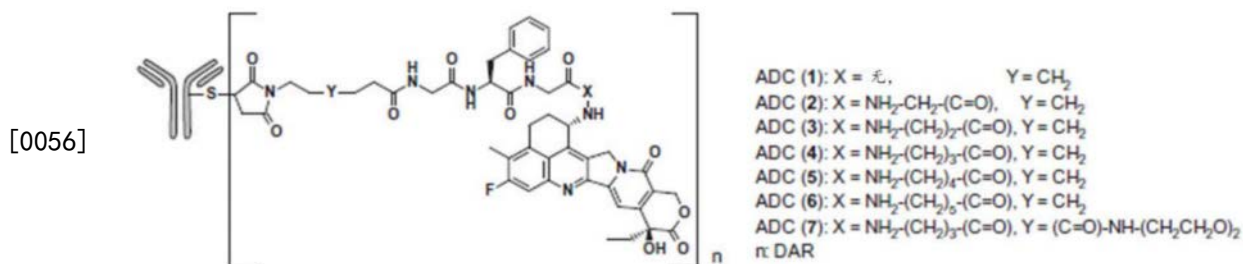
[0051] 因此,缀合物包含通过接头单元(即,附接有一个或多个药物接头单元的配体单元)与至少一个药物单元(A*)共价连接的配体单元。在下面更全面地描述的配体单元是与靶部分结合的靶向剂。配体单元可以例如特异性结合细胞组分(细胞结合剂)或其他目的靶分子。因此,本发明还提供了用于治疗例如各种癌症和自身免疫性疾病的方法。这些方法涵盖缀合物的用途,其中配体单元是特异性结合至靶分子的靶向剂。配体单元可以是例如蛋白质、多肽或肽,例如抗体、抗体的抗原结合片段、或其他结合剂,例如Fc融合蛋白。

[0052] 药物负载由p(每个配体单元(例如抗体)的药物单元的数量)表示。每个配体单元(例如Ab或mAb)的药物负载范围可能是从1至20个药物单元(D)。对于组合物,p表示组合物中缀合物的平均药物负载,并且p的范围为从1至20。

[0053] 本发明的第四方面提供了本发明的第三方面的缀合物在制造用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。第四方面还提供了本发明的第三方面的缀合物用于治疗增殖性疾病中使用。

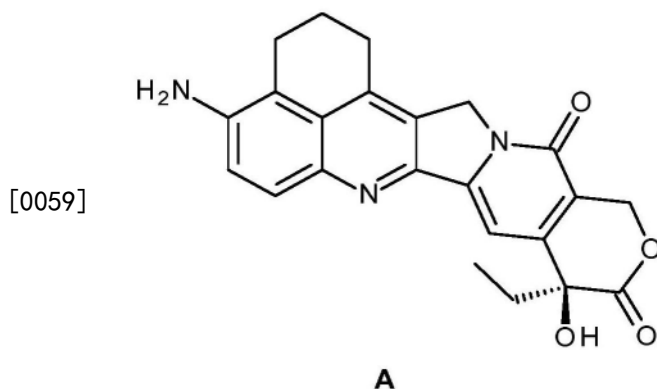
[0054] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否治疗任何特定细胞类型的增殖性病症。例如,在以下实例中描述了可方便地用于评估特定化合物提供的活性的测定。

[0055] 在Nakada,等人,Bioorg Med Chem Lett[生物有机化学与医药化学快报],26(2016),1542-1545(DOI:10.1016/j.bmcl.2016.02.020)中讨论了一系列ADC:



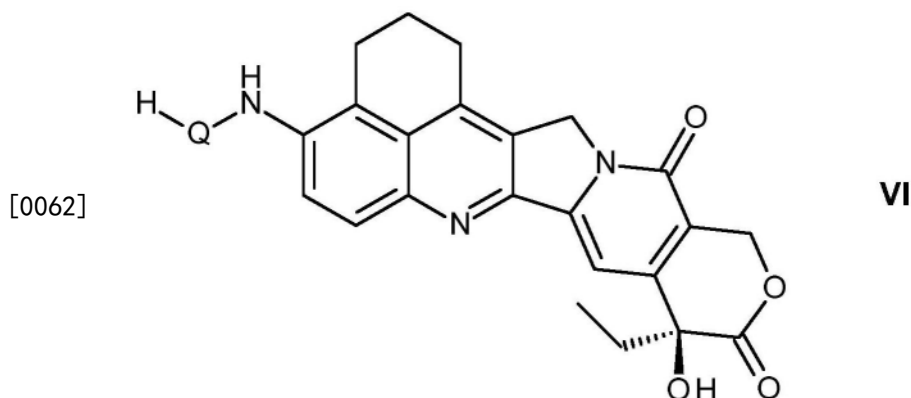
[0057] 并得出结论,ADC (1) 和 (2) 的细胞毒性下降可能是由于肿瘤细胞中降解酶作用的位点上释放的药物部分的空间位阻所致。该文件教导了将肽基基团 (peptidic group) 与大量释放的药物部分隔开的重要性。相反,在本发明中,肽基基团直接连接至大量释放的药物部分。

[0058] 本发明的第五方面是化合物A:



[0060] 呈单个对映异构体或以对映异构体富集的形式。

[0061] 本发明的第六方面是具有式VI的化合物:



[0063] 其中Q是如第一方面中所定义的。

[0064] 定义

[0065] C₅₋₆亚芳基:如本文所使用的,术语“C₅₋₆亚芳基”涉及通过从芳香族化合物的芳香族环原子上除去两个氢原子而获得的二价部分。

[0066] 在本文中,前缀(例如C₅₋₆)表示环原子的数量或环原子数量的范围,无论是碳原子还是杂原子。

[0067] 环原子可以都是碳原子,如“碳亚芳基基团”中那样,在这种情况下,该基团是亚苯基(C₆)。

[0068] 可替代地,环原子可以包括一个或多个杂原子,如“杂亚芳基基团”中那样。杂亚芳

基基团的实例包括但不限于衍生自如下的那些:

[0069] N_1 : 吡咯(氮杂茂(azole)) (C_5)、吡啶(吡嗪(azine)) (C_6);

[0070] O_1 : 呋喃(氧杂环戊二烯(oxole)) (C_5);

[0071] S_1 : 噻吩(硫杂环戊二烯(thiole)) (C_5);

[0072] N_1O_1 : 噁唑(C_5)、异噁唑(C_5)、异噁嗪(isoxazine) (C_6);

[0073] N_2O_1 : 噁二唑(呋咱) (C_5);

[0074] N_3O_1 : 噁三唑(C_5);

[0075] N_1S_1 : 噻唑(C_5)、异噻唑(C_5);

[0076] N_2 : 咪唑(1,3-二唑) (C_5)、吡唑(1,2-二唑) (C_5)、哒嗪(1,2-二嗪) (C_6)、嘧啶(1,3-二嗪) (C_6) (例如, 胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶)、吡嗪(1,4-二嗪) (C_6); 以及

[0077] N_3 : 三唑(C_5), 三嗪(C_6)。

[0078] C_{1-4} 烷基: 如本文所使用的, 术语“ C_{1-4} 烷基”涉及通过从具有从1至4个碳原子的烃基化合物的碳原子上除去氢原子而获得的单价部分, 所述烃基化合物可以是脂肪族或脂环族, 并且可以是饱和或不饱和的 (例如部分不饱和、完全不饱和)。如本文所使用的, 术语“ C_{1-n} 烷基”涉及通过从具有从1至n个碳原子的烃基化合物的碳原子上除去氢原子而获得的单价部分, 该烃基化合物可以是脂肪族或脂环族, 并且可以是饱和或不饱和的 (例如部分不饱和、完全不饱和)。因此, 术语“烷基”包括以下讨论的亚类: 烯基、炔基、环烷基等。

[0079] 饱和烷基基团的实例包括但不限于甲基(C_1)、乙基(C_2)、丙基(C_3)和丁基(C_4)。

[0080] 饱和直链烷基基团的实例包括但不限于甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)和正丁基(C_4)。

[0081] 饱和支链烷基基团的实例包括异丙基(C_3)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)和叔丁基(C_4)。

[0082] C_{2-4} 烯基: 如本文所使用的, 术语“ C_{2-4} 烯基”涉及具有一个或多个碳-碳双键的烷基基团。

[0083] 不饱和烯基基团的实例包括但不限于乙烯基(ethenyl, vinyl) ($-CH=CH_2$)、1-丙烯基($-CH=CH-CH_3$)、2-丙烯基(烯丙基, $-CH-CH=CH_2$)、异丙烯基(1-甲基乙烯基, $-C(CH_3)=CH_2$)和丁烯基(C_4)。

[0084] C_{2-4} 炔基: 如本文所使用的, 术语“ C_{2-4} 炔基”涉及具有一个或多个碳-碳三键的烷基基团。

[0085] 不饱和炔基基团的实例包括但不限于乙炔基($-C\equiv CH$)和2-丙炔基(炔丙基, $-CH_2-C\equiv CH$)。

[0086] C_{3-4} 环烷基: 如本文所使用的, 术语“ C_{3-4} 环烷基”涉及还是一个环基基团的烷基基团; 即, 通过从环状烃基(碳环)化合物的脂环族环原子上除去氢原子而获得的一价部分, 该部分具有从3至7个碳原子, 包括从3至7个环原子。

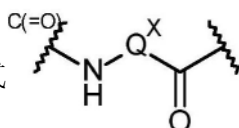
[0087] 环烷基基团的实例包括但不限于衍生自如下的那些:

[0088] 饱和单环烃基化合物:

[0089] 环丙烷(C_3)和环丁烷(C_4); 以及

[0090] 不饱和单环烃基化合物:

[0091] 环丙烯(C_3)和环丁烯(C_4)。

[0092] 连接标签:在式  中,上标C(=O)和NH表示原子所键合的基团。

例如,NH基团显示与羰基(其不是所示部分的一部分)结合,并且羰基显示与NH基团(其不是所示部分的一部分)结合。

[0093] 盐

[0094] 可以方便地或令人希望地制备、纯化、和/或处理活性化合物的对应的盐,例如药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的实例在Berge,等人,J.Pharm.Sci.[药物科学杂志],66,1-19(1977)中讨论。

[0095] 例如,如果化合物是阴离子的、或具有可以是阴离子的官能团(例如-COOH可以是-COO⁻),则可以与适当的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子例如Na⁺和K⁺、碱土金属阳离子例如Ca²⁺和Mg²⁺、以及其他阳离子例如Al³⁺。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即NH₄⁺)和经取代的铵离子(例如NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺)。一些合适的经取代铵离子的实例是衍生自如下的那些:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇、以及氨基酸(如赖氨酸和精氨酸)。常见的季铵离子的实例是N(CH₃)₄⁺。

[0096] 如果化合物是阳离子的、或具有可以是阳离子的官能团(例如-NH₂可以是-NH₃⁺),则可以与适当的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[0097] 合适的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸(glucelonic)、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘液酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟基萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、甲苯磺酸、三氟乙酸和戊酸。合适的聚合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合酸的那些:单宁酸、羧甲基纤维素。

[0098] 溶剂化物

[0099] 可以方便地或令人希望地制备、纯化、和/或处理活性化合物的对应的溶剂化物。术语“溶剂化物”在本文中以常规意义使用,是指溶质(例如活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂是水,则溶剂化物可以方便地称为水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。

[0100] 异构体

[0101] 本发明的某些化合物能以一种或多种特定的几何、光学、对映异构、非对映异构、差向异构、阻转异构、立体异构、互变异构、构象或异头形式(anomeric form)存在,包括但不限于顺式和反式形式;E-和Z-形式;c-、t-、和r-形式;内-和外-形式;R-、S-、和内消旋-形式;D-和L-形式;d-和l-形式;(+)和(-)形式;酮-、烯醇-、和烯醇化物-形式;顺式-和反式-形式;向斜-和背斜-形式;α-和β-形式;轴向和赤道形式;船型-、椅型-、扭曲-、信封型-、和半椅型-形式;及其组合,在下文中统称为“异构体”(或“异构形式”)。

[0102] 术语“手性”是指具有镜像配偶体的不可重叠性的分子,而术语“非手性”是指可叠

加在其镜像配偶体上的分子。

[0103] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成、但关于原子或基团在空间中的排列上不同的化合物。

[0104] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心并且其分子不是彼此镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理特性,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序(例如电泳和色谱)下分离。

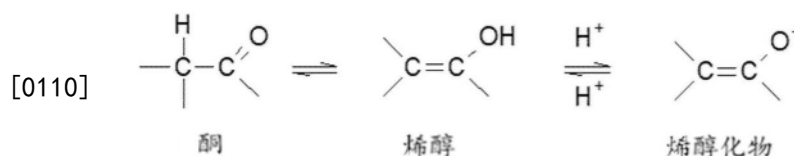
[0105] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。

[0106] 本文所用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker,编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms[麦格劳-希尔化学术语词典](1984)麦格劳希尔出版社,纽约;以及Eliel, E.和Wilken, S., “Stereochemistry of Organic Compound”[有机化合物的立体化学], 约翰威利父子公司(John Wiley & Sons, Inc.), 纽约, 1994。本发明的化合物可以含有不对称或手性中心,因此以不同的立体异构形式存在。意图是本发明化合物的所有立体异构形式(包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体及其混合物,例如外消旋混合物)均构成本发明的一部分。许多有机化合物以旋光活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L、或R和S用于表示分子围绕其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用来表示该化合物使平面偏振光旋转的符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些立体异构体是相同的,只是它们是彼此的镜像。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且这种异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,它们可以发生在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性的地方。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种对映异构体种类的等摩尔混合物,没有旋光活性。

[0107] “对映异构体富集形式”是指手性物质的样品,其对映体比率大于50:50但小于100:0。

[0108] 注意,除下文关于互变异构形式的讨论外,本文所使用的术语“异构体”特别排除的是结构(或构成)异构体(即,在原子之间的连接而不仅仅是在原子在空间上的位置不同的异构体)。例如,对甲氧基基团(-OCH₃)的引用不应被解释为对其结构异构体羟甲基-CH₂OH的引用。类似地,对邻氯苯基的引用不应被解释为对其结构异构体间氯苯基的引用。但是,对一类结构的引用很可能包括属于该类的结构异构形式(例如C₁₋₇烷基包括正丙基和异丙基;丁基包括正、异、仲和叔丁基;甲氧基苯基包括邻、间和对甲氧基苯基)。

[0109] 上面的排除不涉及互变异构体形式,例如酮、烯醇和烯醇酸酯形式,例如像以下互变异构体对:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚胺醇(imino alcohol)、脘/烯二胺(enediamine)、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇(enethiol)、N-亚硝基/羟基偶氮(hydroxyazo)和硝基/酸硝基(acid-nitro)。



[0111] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指经由低能障可相互转化的不同能量的

结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子异变互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。效价互变异构体包括通过一些价电子的重组而进行的相互转化。

[0112] 注意,术语“异构体”中具体包括的是具有一个或多个同位素取代的化合物。例如,H可以是任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)、和 ^3H (T);C可以是任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 、和 ^{14}C ;O可以是任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O ;等。

[0113] 可以掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,例如但不限于 ^2H (氘,D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、和 ^{125}I 。本发明的各种同位素标记的化合物,例如其中掺入了放射性同位素如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的那些。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术(例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或基质组织分布测定),或用于患者的放射治疗。与分布、代谢和排泄(ADME)有关,本发明的氘标记的或经取代的治疗性化合物可以具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性。用较重同位素(如氘)取代可能会提供某些治疗优势(由于更高的代谢稳定性),例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求。 ^{18}F 标记的化合物可用于PET或SPECT研究。本发明的同位素标记的化合物及其前药通常可以通过进行以下描述的方案中或实例和制备中披露的方法来制备,该方法是用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂。此外,用较重的同位素(尤其是氘(即 2H 或D))取代可以提供某些治疗优势(由于更高的代谢稳定性而),例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求或治疗指数的改善。应当理解,在本文中氘被视为取代基。这样的较重同位素(特别是氘)的浓度可以由同位素富集因子定义。在本发明的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子均表示该原子的任何稳定同位素。

[0114] 除非另有说明,否则对特定化合物的引用包括所有此类异构体形式,包括(全部或部分)外消旋体及其其他混合物。此类异构体形式的制备(例如,不对称合成)和分离(例如,分级结晶和色谱方式)的方法在本领域中是已知的,或者通过以已知方式采用本文教导的方法或已知方法是容易地获得的。

[0115] 配体单元

[0116] 配体单元可以是任何种类,并且包括特异性结合至靶分子的蛋白质、多肽、肽和非肽试剂。在一些实施例中,该配体单元可以是蛋白质、多肽或肽。在一些实施例中,该配体单元可以是环状多肽。这些配体单元可以包括抗体或抗体片段,该抗体或抗体片段含有至少一个靶分子结合位点、淋巴因子、激素、生长因子、或可以特异性结合至靶标的任何其他细胞结合分子或物质。

[0117] 术语“特异性结合(specifically binds和specific binding)”是指抗体或其他蛋白质、多肽或肽与预定分子(例如,抗原)的结合。通常,抗体或其他分子以至少约 $1 \times 10^7 \text{M}^{-1}$ 的亲和力结合,并以比其与非特异性分子(例如,BSA、酪蛋白)(而不是预定分子或紧密相关的分子)结合的亲和力大至少两倍的亲和力与预定分子结合。

[0118] 配体单元的实例包括描述用于WO 2007/085930(将其并入本文)中使用的那些试剂。

[0119] 在一些实施例中,该配体单元与细胞上的细胞外靶标结合的细胞结合剂。这种细胞结合剂可以是蛋白质、多肽、肽或非肽试剂。在一些实施例中,该细胞结合剂可以是蛋白

质、多肽或肽。在一些实施例中,该细胞结合剂可以是环状多肽。该细胞结合剂也可以是抗体或抗体的抗原结合片段。因此,在一个实施例中,本发明提供了抗体-药物缀合物(ADC)。

[0120] 细胞结合剂

[0121] 细胞结合剂可以是任何种类,并且包括肽和非肽。这些可以包括抗体或抗体片段,该抗体或抗体片段含有至少一个结合位点、淋巴因子、激素、激素模拟物、维生素、生长因子、营养转运分子、或任何其他细胞结合分子或物质。

[0122] 肽

[0123] 在一个实施例中,细胞结合剂是包含4-30个、优选6-20个连续的氨基酸残基的线性肽或环状肽。

[0124] 在一个实施例中,细胞结合剂包含结合整合素 $\alpha_v\beta_6$ 的肽。该肽对 $\alpha_v\beta_6$ 的选择性可以超过XYS。

[0125] 在一个实施例中,细胞结合剂包含A20FMDV-Cys多肽。A20FMDV-Cys具有以下序列: NAVPNLRGDLQVLAQKVARTC。可替代地,可以使用A20FMDV-Cys序列的变体,其中一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸残基被另一个氨基酸残基取代。此外,该多肽可以具有序列NAVXXXXXXXXXXXXXXXXXRTC。

[0126] 抗体

[0127] 本文中的术语“抗体”以最广义使用,并且特别涵盖单克隆抗体、多克隆抗体、二聚体、多聚体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、多价抗体和抗体片段,只要它们表现出所希望的生物学活性即可(Miller等人(2003) Jour. of Immunology[免疫学杂志]170:4854-4861)。抗体可以是鼠、人、人源化、嵌合或衍生自其他物种的抗体。抗体是由免疫系统产生的能够识别并结合特定抗原的蛋白质。(Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology[免疫生物学],第5版,加兰出版社(Garland Publishing),纽约)。靶抗原通常具有被多个抗体上的CDR识别的许多结合位点,也称为表位。特异性结合不同表位的每种抗体具有不同的结构。因此,一种抗原可以具有超过一种的对应的抗体。抗体包括全长免疫球蛋白分子或全长免疫球蛋白分子的免疫学活性部分(即含有免疫特异性结合目的靶标抗原或其部分的抗原结合位点的分子),此类靶标包括但不限于癌细胞或产生与自身免疫性疾病相关的自身免疫抗体的细胞。免疫球蛋白可以是免疫球蛋白分子的任何类型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、和IgA)、类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或子类。免疫球蛋白可衍生自任何物种,包括人、鼠或兔来源。

[0128] “抗体片段”包括全长抗体的一部分,通常是其抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')₂、以及scFv片段;双抗体;线性抗体;由Fab表达文库产生的片段、抗独特型(抗Id)抗体、CDR(互补决定区)和上述任何一项的表位结合片段(这些片段与癌细胞抗原、病毒抗原或微生物抗原免疫特异性结合)、单链抗体分子;以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0129] 如本文所使用的术语“单克隆抗体”是指从基本上均质抗体的群体中获得的抗体,即单个抗体,这些抗体包括除了可能自然发生的突变(可能少量存在)之外其他均相同的群体。单克隆抗体是高特异性的,针对单个抗原位点的。此外,与多克隆抗体制剂(其包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体)形成对比,每种单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。除了它们的特异性之外,单克隆抗体的有利之处在于它们可以在不被其他抗体污染的情况下被

合成。修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得的,并且不应解释为要求通过任何特定方法来生产抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过首先由Kohler等人(1975)Nature[自然]256:495描述的杂交瘤方法来制备,或者可以通过重组DNA方法来制备(参见US 4816567)。可以从噬菌体抗体文库(使用描述于以下的技术:Clackson等人(1991)Nature[自然],352:624-628;Marks等人(1991)J.Mol.Biol.,[分子生物学杂志]222:581-597)或从携带完全人免疫球蛋白系统的转基因小鼠(Lonberg(2008)Curr.Opinion[最新观点]20(4):450-459)中分离单克隆抗体。

[0130] 本文的单克隆抗体具体包括嵌合抗体、人源化抗体和人抗体。

[0131] 细胞结合剂的实例包括描述用于W0 2007/085930(将其并入本文)中使用的那些试剂。

[0132] 下面列出了用于本发明的实施例的肿瘤相关抗原和同族抗体,并在W0 2017/186894的第14至86页(将其并入本文)上进行了更详细的描述。

[0133] (1) BMPR1B(骨形态发生蛋白受体-IB型)

[0134] (2) E16(LAT1、SLC7A5)

[0135] (3) STEAP1(前列腺六次跨膜上皮抗原)

[0136] (4) 0772P(CA125、MUC16)

[0137] (5) MPF(MPF、MSLN、SMR、巨核细胞促进因子、间皮素)

[0138] (6) Napi3b(NAPI-3B、NPTIIb、SLC34A2、溶质载体家族34(磷酸钠),成员2、II型钠依赖性磷酸转运蛋白3b)

[0139] (7) Sema 5b(FLJ10372、KIAA1445、Mm.42015、SEMA5B、SEMAG、脑信号蛋白(Semaphorin)5b Hlog、sema域、七次血小板反应蛋白重复序列(1型和1型样)、跨膜域(TM)和短胞质域、(脑信号蛋白)5B)

[0140] (8) PSCA hlg(2700050C12Rik、C530008016Rik、RIKEN cDNA 2700050C12、RIKEN cDNA 2700050C12基因)

[0141] (9) ETBR(内皮素B型受体)

[0142] (10) MSG783(RNF124、假想蛋白质FLJ20315)

[0143] (11) STEAP2(HGNC_8639、IPCA-1、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前列腺癌相关基因1、前列腺癌相关蛋白1、前列腺六次跨膜上皮抗原2、六次跨膜前列腺蛋白)

[0144] (12) TrpM4(BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、瞬时受体电位阳离子5通道亚家族M成员4)

[0145] (13) CRIPTO(CR、CR1、CRGF、CRIPTO、TDGF1、畸胎瘤衍生生长因子)

[0146] (14) CD21(CR2(补体受体2)或C3DR(C3d/爱泼斯坦-巴尔二氏(Epstein Barr)病毒受体)或Hs.73792)

[0147] (15) CD79b(CD79B、CD79 β 、Ig β (免疫球蛋白相关 β)、B29)

[0148] (16) FcRH2(IFGP4、IRTA4、SPAP1A(含有SH2域的磷酸酶锚定蛋白1a)、SPAP1B、SPAP1C)

[0149] (17) HER2(ErbB2)

[0150] (18) NCA(CEACAM6)

[0151] (19) MDP(DPEP1)

- [0152] (20) IL20R- α (IL20Ra、ZCYTOR7)
- [0153] (21) 短缩素 (Brevican) (BCAN、BEHAB)
- [0154] (22) EphB2R (DRT、ERK、Hek5、EPHT3、Tyro5)
- [0155] (23) ASLG659 (B7h)
- [0156] (24) PSCA (前列腺干细胞抗原前体)
- [0157] (25) GEDA
- [0158] (26) BAFF-R (B细胞活化因子受体、BLyS受体3、BR3)
- [0159] (27) CD22 (B细胞受体CD22-B同种型、BL-CAM、Lyb-8、Lyb8、SIGLEC-2、FLJ22814)
- [0160] (27a) CD22 (CD22分子)
- [0161] (28) CD79a (CD79A、CD79 α), 免疫球蛋白相关 α , 与Ig β (CD79B) 共价相互作用并在表面上与Ig M分子形成复合物、转导涉及B细胞分化的信号的B细胞特异性蛋白), pI:4.84, MW:25028TM:2[P]基因染色体:19q13.2)。
- [0162] (29) CXCR5 (伯基特 (Burkitt) 淋巴瘤受体1, 由CXCL13趋化因子激活、在淋巴细胞迁移和体液防御中发挥功能、在HIV-2感染以及可能AIDS、淋巴瘤、骨髓瘤和白血病的发展中发挥作用的G蛋白偶联受体); 372aa, pI:8.54MW:41959TM:7[P]基因染色体:11q23.3,
- [0163] (30) HLA-DOB (结合肽并将它们呈递给CD4+T淋巴细胞的MHC II类分子 (Ia抗原) 的 β 亚基); 273aa, pI:6.56, MW:30820.TM:1[P]基因染色体:6p21.3)
- [0164] (31) P2X5 (嘌呤受体P2X配体门控离子通道5 (由胞外ATP门控的离子通道) 可能涉及突触传递和神经发生, 缺陷可能导致特发性逼尿肌不稳定的病理生理学); 422aa, pI:7.63, MW:47206TM:1[P]基因染色体:17p13.3)。
- [0165] (32) CD72 (B细胞分化抗原CD72、Lyb-2); 359aa, pI:8.66, MW:40225, TM:15[P]基因染色体:9p13.3)。
- [0166] (33) LY64 (淋巴细胞抗原64 (RP105), 富含亮氨酸的重复序列 (LRR) 家族的I型膜蛋白, 调控B细胞活化和细胞凋亡, 功能丧失与系统性红斑狼疮患者的疾病活动度增加相关联); 661aa, pI:6.20, MW:74147TM:1[P]基因染色体:5q12)。
- [0167] (34) FcRH1 (Fc受体样蛋白1 (免疫球蛋白Fc域的推定受体, 含有C2型Ig样域和ITAM域) 可能在B淋巴细胞分化中发挥作用); 429aa, pI:5.28, MW:46925TM:1[P]基因染色体:1q21-1q22)
- [0168] (35) IRTA2 (免疫球蛋白超家族受体易位相关2, 可能在B细胞发育和淋巴瘤发生中发挥作用的推定免疫受体; 在一些B细胞恶性肿瘤中发生由易位导致的基因失调); 977aa, pI:6.88, MW:106468, TM:1[P]基因染色体:1q21)
- [0169] (36) TENB2 (TMEFF2、脑肿瘤抑癌蛋白 (tomoregulin)、TPEF、HPP1、TR、推定的跨膜蛋白聚糖, 与EGF/调蛋白 (heregulin) 家族生长因子和卵泡抑素有关); 374aa)
- [0170] (37) PSMA-FOLH1 (叶酸水解酶 (前列腺特异性膜抗原) 1)
- [0171] (38) SST (生长抑素受体; 注意有5种亚型)
- [0172] (38.1) SSTR2 (生长抑素受体2)
- [0173] (38.2) SSTR5 (生长抑素受体5)
- [0174] (38.3) SSTR1
- [0175] (38.4) SSTR3

- [0176] (38.5) SSTR4
- [0177] AvB6-两个亚基(39+40)
- [0178] (39) ITGAV(整联蛋白, α V)
- [0179] (40) ITGB6(整联蛋白, β 6)
- [0180] (41) CEACAM5(癌胚抗原相关细胞粘附分子5)
- [0181] (42) MET(met原癌基因;肝细胞生长因子受体)
- [0182] (43) MUC1(粘蛋白1,细胞表面相关)
- [0183] (44) CA9(碳酸酐酶IX)
- [0184] (45) EGFRvIII(表皮生长因子受体(EGFR),转录变体3,
- [0185] (46) CD33(CD33分子)
- [0186] (47) CD19(CD19分子)
- [0187] (48) IL2RA(白介素2受体, α);NCBI参考序列:NM_000417.2);
- [0188] (49) AXL(AXL受体酪氨酸激酶)
- [0189] (50) CD30-TNFRSF8(肿瘤坏死因子受体超家族成员8)
- [0190] (51) BCMA(B细胞成熟抗原)-TNFRSF17(肿瘤坏死因子受体超家族成员17)
- [0191] (52) CT Ags-CTA(癌睾丸抗原)
- [0192] (53) CD174(Lewis Y)-FUT3(岩藻糖基转移酶3(半乳糖苷3(4)-L-岩藻糖基转移酶,Lewis血型)
- [0193] (54) CLEC14A(C型凝集素域家族14成员A;Genbank登录号NM175060)
- [0194] (55) GRP78-HSPA5(热休克70kDa蛋白5(葡萄糖调控蛋白,78kDa)
- [0195] (56) CD70(CD70分子)L08096
- [0196] (57) 干细胞特异性抗原。例如:
- [0197] • 5T4(参见下文条目(63))
- [0198] • CD25(参见上文条目(48))
- [0199] • CD32
- [0200] • LGR5/GPR49
- [0201] • Prominin/CD133
- [0202] (58) ASG-5
- [0203] (59) ENPP3(外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3)
- [0204] (60) PRR4(富含脯氨酸4(眼泪))
- [0205] (61) GCC-GUCY2C(鸟苷酸环化酶2C(热稳定的肠毒素受体)
- [0206] (62) Liv-1-SLC39A6(溶质载体家族39(锌转运蛋白)成员6)
- [0207] (63) 5T4、滋养层细胞糖蛋白、TPBG-TPBG(滋养层细胞糖蛋白)
- [0208] (64) CD56-NCMA1(神经细胞粘附分子1)
- [0209] (65) CanAg(肿瘤相关抗原CA242)
- [0210] (66) FOLR1(叶酸受体1)
- [0211] (67) GPNMB(糖蛋白(跨膜)nmb)
- [0212] (68) TIM-1-HAVCR1(甲肝病毒细胞受体1)
- [0213] (69) RG-1/前列腺肿瘤靶标Mindin-Mindin/RG-1

- [0214] (70) B7-H4-VTCN1 (含V-set域的T细胞激活抑制剂1)
- [0215] (71) PTK7 (PTK7蛋白酪氨酸激酶7)
- [0216] (72) CD37 (CD37分子)
- [0217] (73) CD138-SDC1 (多配体聚糖1)
- [0218] (74) CD74 (CD74分子, 主要组织相容性复合物, II类不变链)
- [0219] (75) 紧密连接蛋白-CL (紧密连接蛋白)
- [0220] (76) EGFR (表皮生长因子受体)
- [0221] (77) Her3 (ErbB3) -ERBB3 (v-erb-b2成红细胞白血病病毒癌基因同源物3 (鸟类))
- [0222] (78) RON-MST1R (巨噬细胞刺激1受体 (c-met相关酪氨酸激酶))
- [0223] (79) EPHA2 (EPH受体A2)
- [0224] (80) CD20-MS4A1 (跨膜4域亚家族A成员1)
- [0225] (81) 腱生蛋白C (Tenascin C) -TNC (腱生蛋白C)
- [0226] (82) FAP (成纤维细胞激活蛋白 α)
- [0227] (83) DKK-1 (Dickkopf 1同源物 (非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*)))
- [0228] (84) CD52 (CD52分子)
- [0229] (85) CS1-SLAMF7 (SLAM家族成员7)
- [0230] (86) 内皮糖蛋白 (Endoglin) -ENG (内皮糖蛋白)
- [0231] (87) 膜联蛋白A1-ANXA1 (膜联蛋白A1)
- [0232] (88) V-CAM (CD106) -VCAM1 (血管细胞粘附分子1)
- [0233] 另外的感兴趣的肿瘤相关抗原和同族抗体是:
- [0234] (89) ASCT2 (ASC转运蛋白2, 也称为SLC1A5)。
- [0235] ASCT2抗体在WO 2018/089393 (将其通过引用并入本文) 中描述。
- [0236] 可以标记细胞结合剂, 例如在掺入作为缀合物之前或作为缀合物的一部分来辅助检测或纯化该试剂。标记可以是生物素标记。在另一个实施例中, 细胞结合剂可以用放射性同位素标记。
- [0237] 治疗方法
- [0238] 本发明的缀合物可以用于治疗的方法中。还提供了治疗的方法, 该方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的具有式IV的缀合物。术语“治疗有效量”是足够向患者显示益处的量。这种益处可以是至少减轻至少一种症状。施用的实际量以及施用的速率和时程将取决于正治疗的疾病的性质和严重程度。治疗处方 (例如剂量的确定) 属于全科医生和其他医生的职责。
- [0239] 取决于待治疗的病症, 缀合物可单独或与其他治疗组合, 同时或顺序地施用。治疗和疗法的实例包括但不限于化学疗法 (包括例如药物的活性剂的施用); 手术; 和放射疗法。
- [0240] 因此, 根据本发明并且用于根据本发明使用的药物组合物除了活性成分 (即具有式IV的缀合物) 以外, 还可以包含药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲液、稳定剂或本领域技术人员熟知的其他材料。这些材料应无毒并且不应干扰活性成分的功效。载体或其他材料的确切性质将取决于施用途径, 该途径可以是口服、或通过注射, 例如皮肤、皮下或静脉内。
- [0241] 用于口服施用的药物组合物可以是片剂、胶囊、粉末或液体形式。片剂可包含固体载体或佐剂。液体药物组合物总体上包含液体载体, 例如水、石油、动物油或植物油、矿物油

或合成油。可包括生理盐水溶液、右旋糖或其他糖类溶液或二醇,例如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。胶囊剂可包含固体载体,例如明胶。

[0242] 对于静脉内、皮肤或皮下注射,或病痛部位的注射,活性成分将处于肠胃外可接受的水性溶液形式,该水性溶液为无热原的并且具有合适pH、等渗性以及稳定性。本领域技术人员完全能够使用例如等渗媒介物,例如氯化钠注射液、林格氏注射液、乳酸盐林格氏注射液来制备合适溶液。需要时,可以包括防腐剂、稳定剂、缓冲液、抗氧化剂和/或其他添加剂。

[0243] 缀合物可用于治疗增殖性疾病和自身免疫性疾病。术语“增殖性疾病”涉及过量或异常细胞的不想要的或不受控制的细胞增殖,无论是体外还是体内,其都是不希望的,例如赘生性或增生性生长。

[0244] 增殖性病症的实例包括但不限于良性、癌前和恶性细胞增殖,包括但不限于赘生物和肿瘤(例如组织细胞瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、骨瘤)、癌症(例如肺癌、小细胞肺癌、胃肠癌、肠癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、脑癌、肉瘤、骨肉瘤、卡波济氏肉瘤、黑色素瘤)、白血病、银屑病、骨骼疾病、纤维增殖性障碍(例如结缔组织的障碍)和动脉粥样硬化。其他所关注的癌症包括但不限于血液恶性肿瘤,如白血病和淋巴瘤,如非霍奇金淋巴瘤及亚型(如DLBCL、边缘区淋巴瘤、套区淋巴瘤和滤泡淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤、AML以及其他B或T细胞来源的癌症。可以治疗任何类型的细胞,这些细胞包括但不限于肺、胃肠道(例如包括肠、结肠)、乳腺(breast或mammary)、卵巢、前列腺、肝(liver或hepatic)、肾(kidney或renal)、膀胱、胰腺、脑和皮肤。

[0245] 自身免疫性疾病的实例包括以下:类风湿性关节炎、自身免疫性脱髓鞘疾病(例如多发性硬化症、过敏性脑脊髓炎)、银屑病关节炎、内分泌性眼病、葡萄膜视网膜炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力、格雷夫斯病(Graves' disease)、肾小球性肾炎、自身免疫性肝脏障碍、炎症性肠病(例如克罗恩病)、过敏症、过敏反应、干燥综合征(Sjögren's syndrome)、I型糖尿病、原发性胆汁性肝硬化、韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)、纤维肌痛、多肌炎、皮肌炎、多发性内分泌衰竭、施密特氏综合征(Schmidt's syndrome)、自身免疫性葡萄膜炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、肾上腺炎、甲状腺炎、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、自身免疫性甲状腺疾病、恶性贫血、胃萎缩、慢性肝炎、狼疮性肝炎、动脉粥样硬化、亚急性皮肤性红斑狼疮、甲状旁腺功能减退症、德雷斯勒综合征(Dressler's syndrome)、自身免疫性血小板减少症、特发性血小板减少性紫癜、溶血性贫血、寻常型天疱疮、天疱疮、疱疹样皮炎、斑秃、类天疱疮、硬皮病、进行性全身性硬化症、CREST综合征(钙质沉着、雷诺氏现象(Raynaud's phenomenon)、食道运动障碍、指端硬化和毛细血管扩张)、男性和女性自身免疫性不育症、强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎、混合性结缔组织病、结节性多动脉炎、系统性坏死性血管炎、特应性皮炎、特应性鼻炎、肺出血肾炎综合征(Goodpasture's syndrome)、恰加斯病(Chagas' disease)、结节病、风湿热、哮喘、反复流产、抗磷脂综合征、农民肺、多形性红斑、心脏切开术后综合征、库欣综合征(Cushing's syndrome)、自身免疫性慢性活动性肝炎、养鸟人肺、中毒性表皮坏死松解症、Alport综合征、肺泡炎(alveolitis)、过敏性肺泡炎、纤维化性肺泡炎、间质性肺病、结节性红斑、坏疽性脓皮病、输血反应、大动脉炎(Takayasu's arteritis)、风湿性多肌痛、颞动脉炎、血吸虫病、巨细胞性动脉炎、蛔虫病、曲霉病、Sampter氏综合征、湿疹、淋巴瘤样肉芽肿病、白塞病(Behcet's disease)、卡普兰综合征(Caplan's syndrome)、川崎病(Kawasaki's

disease)、登革热、脑脊髓炎、心内膜炎、心内膜心肌纤维化症、眼内炎、持久性隆起性红斑(erythema elevatum et diutinum)、银屑病、胎儿成红细胞增多病、嗜酸性筋膜炎、舒尔曼综合征(Shulman's syndrome)、费尔蒂综合征(Felty's syndrome)、丝虫病、睫状体炎、慢性睫状体炎、异时性睫状体炎、Fuch睫状体炎、IgA肾病、过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、移植物抗宿主病、移植排斥、心肌病、肌无力综合征(Eaton-Lambert syndrome)、复发性多软骨炎、冷沉球蛋白血症、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulemia)、伊文氏综合征(Evan's syndrome)和自身免疫性腺功能衰竭。

[0246] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是以下细胞的障碍:B淋巴细胞(例如系统性红斑狼疮、肺出血肾炎综合征、类风湿性关节炎和I型糖尿病)、Th1-淋巴细胞(例如类风湿性关节炎、多发性硬化症、银屑病、干燥综合征、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、原发性胆汁性肝硬化、韦格纳肉芽肿病、结核病或移植物抗宿主病)、或Th2淋巴细胞(例如特应性皮炎、系统性红斑狼疮、特应性哮喘、鼻结膜炎(rhinoconjunctivitis)、过敏性鼻炎、欧门氏综合征(Omenn's syndrome)、或慢性移植物抗宿主病)。通常,涉及树突状细胞的障碍涉及Th1淋巴细胞或Th2淋巴细胞的障碍。在一些实施例中,自身免疫性障碍是T细胞介导的免疫学障碍。

[0247] “化学治疗剂”是可用于治疗癌症的化学化合物,无论其作用机理如何。化学治疗剂的类别包括但不限于:烷化剂、抗代谢药、纺锤体毒植物生物碱(spindle poison plant alkaloid)、细胞毒性/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、抗体、光敏剂和激酶抑制剂。化学治疗剂包括在“靶向疗法”和常规化学疗法中使用的化合物。

[0248] 化学治疗剂的实例包括:厄洛替尼(**TARCEVA®**,基因技术公司(Genentech)/OSI制药公司(OSI Pharm.))、多西他赛(**TAXOTERE®**,赛诺菲-安万特集团(Sanofi-Aventis))、5-FU(氟尿嘧啶,5-氟尿嘧啶,CAS号51-21-8)、吉西他滨(**GEMZAR®**,礼来公司(Lilly))、PD-0325901(CAS号391210-10-9,辉瑞公司(Pfizer))、顺铂(顺二胺,二氯铂(II),CAS号15663-27-1)、卡铂(CAS号41575-94-4)、紫杉醇(**TAXOL®**,百时美施贵宝肿瘤公司(Bristol-Myers Squibb Oncology),普林斯顿,新泽西州)、曲妥珠单抗(**HERCEPTIN®**,基因技术公司(Genentech))、替莫唑胺(4-甲基-5-氧代-2,3,4,6,8-五氮杂二环[4.3.0]壬-2,7,9-三烯-9-甲酰胺,CAS号85622-93-1,**TEMODAR®**、**TEMODAL®**,先灵葆雅公司(Schering Plough))、三苯氧胺((Z)-2-[4-(1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺、**NOLVADEX®**、**ISTUBAL®**、**VALODEX®**)、和阿霉素(**ADRIAMYCIN®**)、Akti-1/2、HPPD、和雷帕霉素。

[0249] 化学治疗剂的更多实例包括:奥沙利铂(oxaliplatin)(**ELOXATIN®**,赛诺菲集团)、保特佐米(bortezomib)(**VELCADE®**,千禧制药公司(Millennium Pharm.))、索坦(sutent)(**SUNITINIB®**,SU11248,辉瑞公司)、来曲唑(letrozole)(**FEMARA®**,诺华公司(Novartis))、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)(**GLEEVEC®**,诺华公司)、XL-518(Mek抑制剂,伊克力西斯(Exelixis),WO 2007/044515)、ARRY-886(Mek抑制剂,AZD6244,艾瑞生物制药公司(Array BioPharma),阿斯利康公司(AstraZeneca))、SF-1126(PI3K抑制剂,Semafore制药公司(Semafore Pharmaceuticals))、BEZ-235(PI3K抑制剂,诺华公司)、XL-147(PI3K抑制剂,伊克力西斯)、PTK787/ZK 222584(诺华公司)、氟维司群

(fulvestrant) (**FASLODEX®**, 阿斯利康)、亚叶酸(leucovorin或folinic acid)、雷帕霉素(rapamycin) (西罗莫司(sirolimus), **RAPAMUNE®**, 惠氏公司(Wyeth))、拉帕替尼(lapatinib) (**TYKERB®**, GSK572016, 葛兰素史克公司(Glaxo Smith Kline))、洛那法尼(lonafarnib) (**SARASAR™**, SCH 66336, 先灵葆雅公司)、索拉非尼(sorafenib) (**NEXAVAR®**, BAY43-9006, 拜耳实验室(Bayer Labs))、吉非替尼(gefitinib) (**IRESSA®**, 阿斯利康公司)、伊立替康(irinotecan) (**CAMPTOSAR®**, CPT-11, 辉瑞公司)、替匹法尼(tipifarnib) (**ZARNESTRA™**, 强生公司(Johnson&Johnson))、ABRAXANE™(不含克列莫佛(Cremophor))、紫杉醇的白蛋白工程化的纳米颗粒配制品(美国制药合作伙伴(American Pharmaceutical Partners), 斯康堡, 伊利诺伊州)、万迪他尼(vandetanib) (rINN, ZD6474, **ZACTIMA®**, 阿斯利康公司)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、AG1478、AG1571(SU 5271; 苏根(Sugen))、特罗莫司(temsirolimus) (**TORISEL®**, 惠氏公司)、帕佐帕尼(pazopanib) (葛兰素史克公司)、坎磷酰胺(canfosfamide) (**TELCYTA®**, Telik)、噻替派(thiotepa)和环磷酰胺(cyclophosphamide) (**CYTOXAN®**, **NEOSAR®**); 烷基磺酸盐, 例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan); 氮杂环丙烷(aziridines), 例如苯佐替哌(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)、和乌瑞替哌(uredopa); 乙烯亚胺(ethylenimine)和甲基三聚氰胺(methylamelamine), 包括六甲蜜胺(al tretamine)、三乙烯三聚氰胺(triethylenemelamine)、三乙烯磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三乙烯硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三甲基三聚氰胺(trimethylomelamine); 多聚乙酰(acetogenin) (特别是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone)); 喜树碱(camptothecin) (包括合成类似物拓扑替康(topotecan)); 藓苔抑制素(bryostatin); callystatin; CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物); 念珠藻素(cryptophycin) (特别是念珠藻素1和念珠藻素8); 尾海兔素(dolastatin); 倍癌霉素(duocarmycin) (包括合成类似物, KW-2189和CB1-TM1); 软珊瑚醇(eleutherobin); 水鬼蕉碱(pancratistatin); 匍枝珊瑚醇(sarcodictyin); 海绵抑制素(spongistatin); 氮芥(nitrogen mustard), 例如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷酰胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑(melphalan)、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofوسفamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard); 亚硝脲类(nitrosourea), 例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、和雷莫司汀(ranimustine); 抗生素, 例如烯二炔抗生素(例如加利车霉素(calicheamicin)、加利车霉素 γ 1I (calicheamicin gamma1I)、加利车霉素 ω 1I (calicheamicin omega1I) (Angew Chem.Intl.Ed.Engl.[应用化学-英文国际版] (1994) 33:183-186); 代尼霉素(dynemicin)、代尼霉素A(dynemicin A); 二膦酸盐, 例如氯膦酸盐; 埃斯佩拉霉素(esperamicin); 以及新抑癌蛋白发色团和相关有色蛋白质烯二炔抗生素发

色团)、阿克拉霉素(aclacinomysins)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycins)、放线菌素C(cactinomycin)、卡拉霉素(carabycin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、吗啉代-阿霉素(morpholino-doxorubicin)、氰基吗啉代-阿霉素(cyanomorpholino-doxorubicin)、2-吡咯并-阿霉素及脱氧阿霉素)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycins)(例如丝裂霉素C)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素类(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、紫菜霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链脲菌素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,例如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷;雄激素,例如卡普睾酮、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺素,例如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,例如叶酸(frolinic acid);醋葡萄糖内酯;醛磷酸胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吡啶;百垂布西(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defosfamide);地美可辛(demecolcine);地吡醌(diaziquone);依氟鸟氨酸(elfornithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多醣;洛尼达宁(lonidainine);美登素类(maytansinoids),例如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍脘(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidanmol);根瘤菌剂(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);苯来美特(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼;甲基苄肼(procarbazine);**PSK®**多糖复合物(JHS自然产品公司(JHS Natural Products),尤金,俄勒冈州);丙亚胺(razoxane);根霉素(rhizoxin);西佐喃(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯族毒素类(trichothecenes)(特别是T-2毒素、疣孢霉素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);加西托辛(gacytosine);阿糖胞苷(arabinoside)("Ara-C");环磷酰胺(cyclophosphamide);塞替派(thiotepa);6-硫鸟嘌呤(6-thioguanine);硫嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,例如顺铂和卡铂;长春花碱;依托泊甙(VP-16);异环磷酰胺(ifosfamide);米托蒽醌(mitoxantrone);长春新碱;长春瑞滨(**NAVELBINE®**);米托蒽醌(novantrone);替尼泊苷(teniposide);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨喋呤;卡培他滨(**XELODA®**, 罗氏公司

(Roche)); 伊班膦酸钠 (ibandronate); CPT-11; 拓扑异构酶抑制 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine) (DMFO); 维甲酸, 例如视黄酸; 以及任何上述的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0250] “化学治疗剂”的定义中还包括: (i) 作用以调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素药, 例如抗雌激素药和选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 包括, 例如, 三苯氧胺 (tamoxifen) (包括 **NOLVADEX®**; 枸橼酸它莫西芬)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、4-羟基他莫昔芬 (4-hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬 (trioxifene)、雷洛西芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮 (onapristone)、和 **FARESTON®** (枸橼酸托米芬 (toremifine citrate)); (ii) 抑制酶芳香化酶的芳香化酶抑制剂, 该酶可调节肾上腺的雌激素产生, 例如 4(5)-咪唑类、氨鲁米特 (aminoglutethimide)、**MEGASE®** (醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、**AROMASIN®** (依西美坦 (exemestane); 辉瑞公司)、福美司坦 (formestane)、法偈唑 (fadrozole)、**RIVISOR®** (伏氯唑 (vorozole))、**FEMARA®** (来曲唑 (letrozole); 诺华公司), 和 **ARIMIDEX®** (阿那曲唑 (anastrozole); 阿斯利康公司); (iii) 抗雄激素, 例如氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide)、和戈舍瑞林 (goserelin); 以及曲沙他滨 (troxacitabine) (1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂, 例如 MEK 抑制剂 (WO 2007/044515); (v) 脂质激酶抑制剂; (vi) 反义寡核苷酸, 特别是抑制与异常细胞增殖有关的信号传导途径中的基因表达的寡核苷酸, 例如, PKC- α 、Raf 和 H-Ras, 例如奥利默森 (oblimersen) (**GENASENSE®**, Genta 公司 (Genta Inc.)); (vii) 核酶, 例如 VEGF 表达抑制剂 (例如 **ANGIOZYME®**) 和 HER2 表达抑制剂; (viii) 疫苗, 例如基因疗法疫苗, 例如 **ALLOVECTIN®**、**LEUVECTIN®**、和 **VAXID®**; **PROLEUKIN®** rIL-2; 拓扑异构酶 1 抑制剂, 例如 **LURTOTECAN®**; **ABARELIX®** rmRH; (ix) 抗血管生成剂, 例如贝伐单抗 (bevacizumab) (**AVASTIN®**, 基因技术公司); 以及任何上述的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0251] 在“化学治疗剂”的定义中还包括治疗性抗体, 例如阿仑妥珠单抗 (alemtuzumab) (坎帕斯 (Campath))、贝伐单抗 (bevacizumab) (**AVASTIN®**, 基因技术公司); 塞妥昔单抗 (cetuximab) (**ERBITUX®**, 英克隆公司 (Imclone)); 帕尼妥木单抗 (panitumumab) (**VECTIBIX®**, 美商安进公司 (Amgen))、瑞妥昔单抗 (rituximab) (**RITUXAN®**, 基因技术公司/百健艾迪公司 (Biogen Idec))、珀妥珠单抗 (pertuzumab) (**OMNITARG™**, 2C4, 基因技术公司)、曲妥珠单抗 (trastuzumab) (**HERCEPTIN®**, 基因技术公司)、托司妥莫单抗 (tositumomab) (Bexxar, Corixa)、和抗体药物缀合物、奥-吉妥珠单抗 (gemtuzumab ozogamicin) (**MYLOTARG®**, 惠氏公司)。

[0252] 与本发明的缀合物组合的具有作为化学治疗剂的治疗潜力的人源化单克隆抗体包括: 阿仑妥珠单抗 (alemtuzumab)、阿珀利珠单抗 (apolizumab)、阿瑟利珠单抗 (aselizumab)、那他珠单抗 (atlizumab)、巴匹奈珠单抗 (bapineuzumab)、贝伐单抗 (bevacizumab)、莫星-比伐珠单抗 (bivatuzumab mertansine)、莫星-坎妥珠单抗

(cantuzumab mertansine)、西利珠单抗(cedelizumab)、培戈-瑟托利珠单抗(certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达克利珠单抗(daclizumab)、依库利珠单抗(eculizumab)、依法利珠单抗(efalizumab)、依普妥珠单抗(epratuzumab)、厄利珠单抗(erlizumab)、泛维珠单抗(felvizumab)、芳托利珠单抗(fontolizumab)、奥-吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin)、奥-艾诺妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、艾匹利木单抗(ipilimumab)、拉贝妥珠单抗(labetuzumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、美珀利珠单抗(mepolizumab)、莫他韦珠单抗(motavizumab)、motovizumab、那他利珠单抗(natalizumab)、尼莫妥珠单抗(nimotuzumab)、诺洛维珠单抗(nolovizumab)、努马维珠单抗(numavizumab)、奥瑞利珠单抗(ocrelizumab)、奥玛利珠单抗(omalizumab)、帕利韦珠单抗(palivizumab)、帕考利珠单抗(pascolizumab)、pecfusituzumab、帕妥珠单抗(pectuzumab)、珀妥珠单抗(pertuzumab)、培塞利珠单抗(pexelizumab)、ralivizumab、雷尼比珠单抗(ranibizumab)、瑞利珠单抗(reslivizumab)、瑞司利珠单抗(reslizumab)、resyvizumab、洛维利珠单抗(rovelizumab)、卢普利珠单抗(ruplizumab)、西洛珠单抗(sibrotuzumab)、西普利珠单抗(siplizumab)、索土珠单抗(sontuzumab)、泰坦-他珠单抗(tacatuzumab tetraxetan)、他多赛珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗(talizumab)、特非巴珠单抗(tefibazumab)、托西利珠单抗(tocilizumab)、托雷利珠单抗(toralizumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、塞莫白介素-2-妥考妥珠单抗(tucotuzumab celmoleukin)、tucusituzumab、umavizumab、厄托萨珠单抗(urtoxazumab)、和威司利珠单抗(visilizumab)。

[0253] 配制品

[0254] 尽管可以单独使用(例如施用)缀合物,但是通常优选将其以组合物或配制品形式存在。

[0255] 在一个实施例中,该组合物是药物组合物(例如,配制品、制剂、药剂),该组合物包含本文所述的缀合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0256] 在一个实施例中,该组合物是药物组合物,该药物组合物包含至少一种本文所述的缀合物以及本领域技术人员熟知的一种或多种其他药学上可接受的成分,这些成分包括但不限于药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂、填充剂、缓冲液、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如湿润剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0257] 在一个实施例中,该组合物进一步包含其他活性剂,例如其他治疗剂或预防剂。

[0258] 合适的载体、稀释剂、赋形剂等可以在标准药物文献中找到。参见,例如,Handbook of Pharmaceutical Additives[药物添加剂手册],第2版(M.Ash和I.Ash编辑),2001(Synapse信息资源公司(Synapse Information Resources, Inc.),恩迪科特(Endicott),纽约,美国),Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第20版,出版商利平科特、威廉姆斯和威尔金斯出版公司(Lippincott, Williams & Wilkins),2000;和Handbook of Pharmaceutical Excipients[药物赋形剂手册],第2版,1994。

[0259] 本发明的另一个方面涉及制备药物组合物的方法,该方法包括将至少一种如本文定义的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的缀合物或缀合物样的化合物与本领域技术人员熟知的一种或多种其他药学上可接受的成分(例如载体、稀释剂、赋形剂等)混合。如果配制为离散的单位(例如,片剂等),则每个单位含有预定量(剂量)的活性化合物。

[0260] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的”涉及化合物、成分、材料、组合物、剂型等,其在合理的医学判断范围内适于与讨论的受试者(例如人)的组织接触,没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的获益/风险比相当。在与配制品的其他成分相容的意义上,每种载体、稀释剂、赋形剂等也必须是“可接受的”。

[0261] 可以通过药学领域中熟知的任何方法来制备配制品。这样的方法包括使活性化合物与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。通常,通过将活性化合物与载体(例如液体载体、细分的固体载体等)均匀且紧密地缔合在一起,然后根据需要使产品成型来制备配制品。

[0262] 该配制品可以被制备为提供快速或缓慢释放;立即、延迟、定时或持续释放;或其组合。

[0263] 适用于肠胃外施用(例如通过注射)的配制品包括水性或非水性、等渗、无热原的无菌液体(例如溶液、悬浮液),其中活性成分被溶解、悬浮或以其他方式提供(例如,在脂质体或其他微粒物中)。此类液体可另外含有其他药学上可接受的成分,例如抗氧化剂、缓冲液、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、助悬剂、增稠剂和溶质,这些可使配制品与预期接受者的血液(或其他相关体液)等渗。赋形剂的实例包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。用于此类配制品的合适的等渗载体的实例包括氯化钠注射液、林格氏溶液或乳酸林格氏注射液。通常,液体中活性成分的浓度为从约1ng/ml至约10 μ g/ml,例如从约10ng/ml至约1 μ g/ml。该配制品可以存在于单位剂量或多剂量密封的容器(例如安瓿和小瓶)中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前(即刻)添加无菌液体载体(例如水)用于注射。临时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0264] 剂量

[0265] 本领域技术人员将认识到,缀合物、以及包含缀合物的组合物的适当剂量可因患者而异。测定最佳剂量通常将涉及治疗有益效果水平与任何风险或有害副作用的平衡。所选剂量水平将取决于多种因素,这些因素包括但不限于特定化合物的活性,施用途径,施用时间,化合物的排泄速率,治疗持续时间,其他组合使用的药物、化合物和/或材料,病状的严重性,以及患者的人种、性别、年龄、体重、病状、总体健康和先前病史。化合物的量和施用途径最终将由医师、兽医或临床医生决定,尽管通常将选择剂量以达到作用部位的局部浓度,以达到所需的作用而不会引起实质性的有害或有毒副作用。

[0266] 可以在整个治疗过程中以一剂量连续或间歇地(例如,在适当的间隔分次给药)进行施用。确定最有效的施用方式和剂量的方法是本领域技术人员熟知的,并且将根据用于治疗的配制品、治疗的目的、所治疗的一种或多种靶细胞和所治疗的受试者而变化。可以通过治疗医师、兽医或临床医生选择的剂量水平和模式进行单次或多次施用。

[0267] 通常,活性化合物的合适剂量为每天每千克受试者体重约100ng至约25mg的范围内(更通常为约1 μ g至约10mg)。当活性化合物是盐、酯、酰胺、前药等时,其施用量是基于亲本化合物计算的,因此要使用的实际重量成比例地增加。

[0268] 上述剂量可以应用于缀合物,或者应用于在切割接头后可释放的有效量的化合物。

[0269] 为了预防或治疗疾病,本发明ADC的合适剂量将取决于如上文所定义的待治疗的疾病类型、疾病的严重程度和病程、分子是出于预防或治疗目的而施用、先前的疗法、患者

的临床病史和对抗体的反应以及主治医师的判断力。该分子可以一次或通过一系列治疗适当地施用于患者。取决于疾病的类型和严重程度,约1 μ g/kg至100mg/kg或更多的分子是用于向患者施用的初始候选剂量,例如通过一次或多次单独施用或连续输注。对于几天或更长的重复施用,取决于病症,持续进行治疗直至出现疾病症状的所希望的遏制。其他剂量方案可以是有用的。通过常规技术和测定容易监测该疗法的进展。

[0270] 药物负载

[0271] 药物负载(p)是每配体单元的平均药物数量,该配体单元可以是细胞结合剂,例如抗体。

[0272] 来自缀合反应的ADC制剂中每个抗体的平均药物数量可以通过常规方式进行表征,这些方式例如UV、反相HPLC、HIC、质谱、ELISA测定和电泳。也可以确定依据p的ADC的定量分布。通过ELISA,可以确定特定ADC制剂中p的平均值(Hamblett等人(2004)Clin.Cancer Res.[临床癌症研究]10:7063-7070;Sanderson等人(2005)Clin.Cancer Res.[临床癌症研究]11:843-852)。然而,通过ELISA的抗体-抗原结合和检测限制不能辨别p(药物)值的分布。而且,用于检测抗体-药物缀合物的ELISA测定不能确定药物部分在何处附接至抗体,例如重链或轻链片段或特定的氨基酸残基。在一些情况下,均质ADC的分离、纯化和表征可通过例如反相HPLC或电泳的方法实现,其中p是来自其他药物负载的ADC的某个值。此类技术也适用于其他类型的缀合物。

[0273] 对于一些抗体-药物缀合物,p可能受到抗体上附接位点数量的限制。例如,抗体可以仅具有一个或几个半胱氨酸硫醇基团,或者可以仅具有一个或几个足够反应性的硫醇基团,可以通过所述基团附接接头。较高的药物负载可能导致某些抗体-药物缀合物的聚集、不溶性、毒性或细胞通透性的丧失。

[0274] 通常,在缀合反应期间,与抗体缀合的药物部分少于理论最大值。抗体可以含有例如许多不与药物接头反应的赖氨酸残基。仅最具反应性的赖氨酸基团可与胺反应性接头试剂反应。而且,仅最具反应性的半胱氨酸硫醇基团可以与硫醇反应性接头试剂反应。通常,抗体不含有许多(如果有的话)可与药物部分连接的游离和反应性半胱氨酸硫醇基团。化合物的抗体中的大多数半胱氨酸硫醇残基以二硫桥形式存在,必须在部分或全部还原条件下用还原剂(如二硫苏糖醇(DTT)或TCEP)还原。ADC的负载(药物/抗体比)可以通过几种不同的方式进行控制,包括:(i)限制药物接头相对于抗体的摩尔过量;(ii)限制缀合反应时间或温度;以及(iii)半胱氨酸硫醇修饰的部分或限制性还原条件。

[0275] 某些抗体具有可还原的链间二硫键,即半胱氨酸桥。通过用还原剂例如DTT(二硫苏糖醇)处理,可使抗体具有反应性以与接头试剂进行缀合。因此,每个半胱氨酸桥理论上将形成两个反应性硫醇亲核体。通过赖氨酸与2-亚氨基硫烷(尤特奇试剂(Traut's reagent))反应,可以将另外的亲核基团引入抗体,从而导致胺转化为硫醇。可通过对一个、两个、三个、四个或更多个半胱氨酸残基进行工程化(例如,制备包含一个或多个非天然半胱氨酸氨基酸残基的突变抗体),将反应性硫醇基团引入抗体(或其片段)。US 7521541教导了通过引入反应性半胱氨酸氨基酸对抗体进行工程化。

[0276] 半胱氨酸氨基酸可在抗体的反应位点被工程化,并且不形成链内或分子间二硫键(Junutula,等人,2008b Nature Biotech.[自然生物技术],26(8):925-932;Dornan等人(2009)Blood[血液]114(13):2721-2729;US 7521541;US 7723485;WO 2009/052249)。工程

化的半胱氨酸硫醇可以与具有硫醇反应性的亲电基团例如马来酰亚胺或 α -卤代酰胺的本发明的药物接头(即具有式I的化合物)反应,以形成具有半胱氨酸工程化的抗体的ADC。因此,可以设计、控制和知道药物单元的位置。由于工程化的半胱氨酸硫醇基团通常以高产率与药物接头试剂反应,因此可以控制药物负载。通过在重链或轻链上的单个位点进行取代,对IgG抗体进行工程化以引入半胱氨酸氨基酸,在对称抗体上给出两个新的半胱氨酸。可以达到药物负载接近2,其中缀合物产物ADC接近均质性。

[0277] 如果抗体的一个以上亲核或亲电子基团与药物接头反应,则所得产物可以是ADC化合物的混合物,其中附接在抗体上的药物单元分布为例如1、2、3等。液相色谱法例如聚合物反相(PLRP)和疏水相互作用(HIC)可以通过药物负载值来分离混合物中的化合物。可以分离具有单个药物负载值(p)的ADC的制剂,但是,这些单个负载值ADC仍可能是异质混合物,因为药物单元可以经由接头附接到抗体上的不同位点。

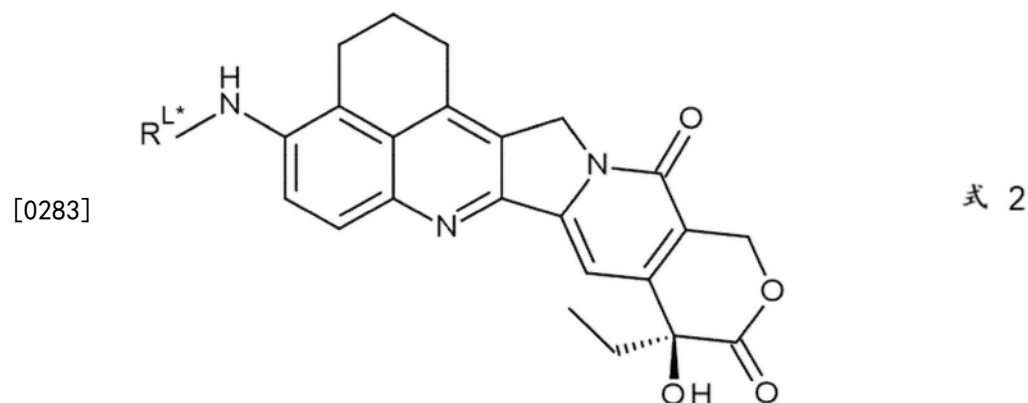
[0278] 因此,本发明的抗体-药物缀合物组合物可以包括抗体-药物缀合物的混合物,其中抗体具有一个或多个药物部分,并且其中药物部分可以在各种氨基酸残基处附接至抗体。

[0279] 在一个实施例中,每种细胞结合剂的平均药物数量在1至20的范围内。在一些实施例中,该范围选自1至10、2至10、2至8、2至6、以及4至10。

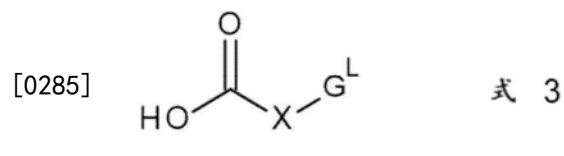
[0280] 在一些实施例中,每种细胞结合剂有一种药物。

[0281] 一般合成途径

[0282] 具有式I的化合物(其中 R^L 具有式Ia)可以



[0284] 通过连接具有式3的化合物:

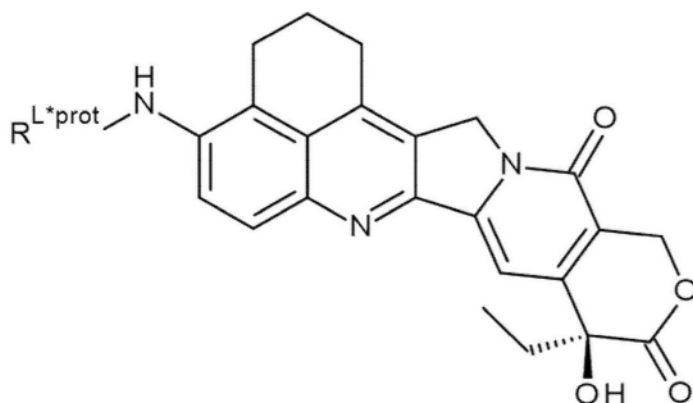


[0286] 或其活化版本,从具有式2的化合物(其中 R^{L*} 是-QH)合成。

[0287] 这样的反应可以在酰胺偶联条件下进行。

[0288] 具有式2的化合物可以通过具有式4的化合物:

[0289]

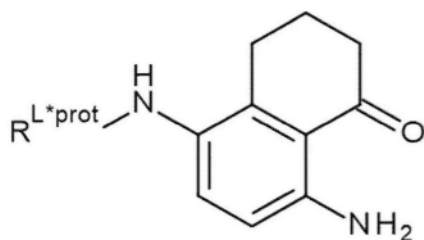


式 4

[0290] (其中 R^{L*prot} 是 $-Q-Prot^N$,其中 $Prot^N$ 是胺保护基团)的脱保护合成。

[0291] 具有式4的化合物可以通过具有式5的化合物:

[0292]

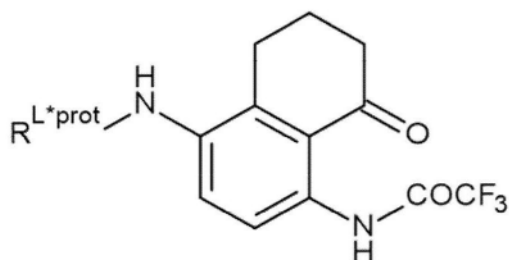


式 5

[0293] 与化合物A3的偶联,使用弗里德兰德反应(Friedlander reaction)合成。

[0294] 具有式5的化合物可以从具有式6的化合物:

[0295]



式 6

[0296] 通过除去三氟乙酰胺保护基团合成。

[0297] 具有式6的化合物可以通过以下偶联合成: $R^{L*prot}-OH$ 至化合物I7。

[0298] 具有式I的化合物(其中 R^L 具有式Ia或Ib)可以从化合物I11通过化合物 R^L-OH 、或其活化形式的偶联合成。

[0299] 胺保护基团

[0300] 胺保护基团是本领域技术人员熟知的。特别参考以下文献中的合适的保护基团的披露:Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis[有机合成中的格林氏保护基团],第四版,约翰威利父子公司(John Wiley&Sons),2007(ISBN 978-0-471-69754-1),第696-871页。

[0301] 进一步的偏好

[0302] 以下偏好可以应用于如上所述的本发明的所有方面,或者可以涉及单个方面。这些偏好能以任何组合被组合在一起。

[0303] Q^x

[0304] 在一个实施例中, Q 是氨基酸残基。氨基酸可以是天然氨基酸或非天然氨基酸。

[0305] 在一个实施例中, Q 选自:Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、和Trp,其中Cit是

瓜氨酸。

[0306] 在一个实施例中,Q包含二肽残基。二肽中的氨基酸可以是天然氨基酸和非天然氨基酸的任何组合。在一些实施例中,二肽包含天然氨基酸。当接头是组织蛋白酶不稳定接头时,二肽是组织蛋白酶介导的切割的作用位点。然后,二肽是组织蛋白酶的识别位点。

[0307] 在一个实施例中,Q选自:

[0308] NH-Phe-Lys-C=O 、

[0309] NH-Val-Ala-C=O 、

[0310] NH-Val-Lys-C=O 、

[0311] NH-Ala-Lys-C=O 、

[0312] NH-Val-Cit-C=O 、

[0313] NH-Phe-Cit-C=O 、

[0314] NH-Leu-Cit-C=O 、

[0315] NH-Ile-Cit-C=O 、

[0316] NH-Phe-Arg-C=O 、

[0317] NH-Trp-Cit-C=O 、和

[0318] NH-Gly-Val-C=O ;

[0319] 其中Cit是瓜氨酸。

[0320] 优选地,Q选自:

[0321] NH-Phe-Lys-C=O 、

[0322] NH-Val-Ala-C=O 、

[0323] NH-Val-Lys-C=O 、

[0324] NH-Ala-Lys-C=O 、和

[0325] NH-Val-Cit-C=O 。

[0326] 最优选地,Q选自 NH-Phe-Lys-C=O 、 NH-Val-Cit-C=O 或 NH-Val-Ala-C=O 。

[0327] 其他感兴趣的二肽组合包括:

[0328] NH-Gly-Gly-C=O 、

[0329] NH-Gly-Val-C=O

[0330] NH-Pro-Pro-C=O 、和

[0331] NH-Val-Glu-C=O 。

[0332] 可以使用其他二肽组合,包括由Dubowchik等人,Bioconjugate Chemistry[生物缀合化学],2002,13,855-869描述的那些,将其通过引用并入本文。

[0333] 在一些实施例中,Q是三肽残基。三肽中的氨基酸可以是天然氨基酸和非天然氨基酸的任何组合。在一些实施例中,三肽包含天然氨基酸。当接头是组织蛋白酶不稳定接头时,三肽是组织蛋白酶介导的切割的作用位点。然后,三肽是组织蛋白酶的识别位点。特别感兴趣的三肽接头是:

[0334] $\text{NH-Glu-Val-Ala-C=O}$

[0335] $\text{NH-Glu-Val-Cit-C=O}$

[0336] $\text{NH-}\alpha\text{Glu-Val-Ala-C=O}$

[0337] $\text{NH-}\alpha\text{Glu-Val-Cit-C=O}$

[0338] 在一些实施例中,Q是四肽残基。四肽中的氨基酸可以是天然氨基酸和非天然氨基酸的任何组合。在一些实施例中,四肽包含天然氨基酸。当接头是组织蛋白酶不稳定接头时,四肽是组织蛋白酶介导的切割的作用位点。然后,四肽是组织蛋白酶的识别位点。特别感兴趣的四肽接头是:

[0339] $\text{NH-Gly-Gly-Phe-Gly}^{\text{C=O}}$;和

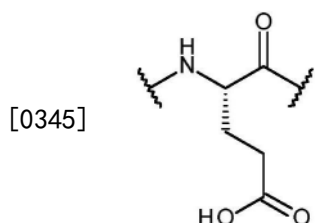
[0340] $\text{NH-Gly-Phe-Gly-Gly}^{\text{C=O}}$ 。

[0341] 在一些实施例中,四肽是:

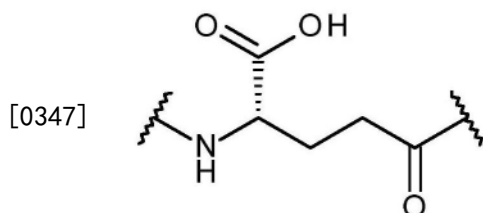
[0342] $\text{NH-Gly-Gly-Phe-Gly}^{\text{C=O}}$ 。

[0343] 在上述肽残基的表示中, NH- 表示残基的N末端,并且 $^{\text{C=O}}$ 表示残基的C末端。C末端结合至A*的NH。

[0344] Glu表示谷氨酸的残基,即:



[0346] αGlu 表示当经由 α 链结合时的谷氨酸的残基,即:



[0348] 在一个实施例中,在适当的情况下,氨基酸侧链被化学保护。侧链保护基团可以是如上所讨论的基团。被保护的氨基酸序列可被酶切割。例如,包含Boc侧链保护的Lys残基的二肽序列可被组织蛋白酶切割。

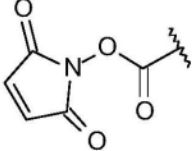
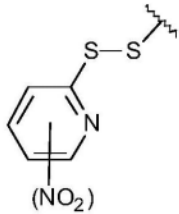
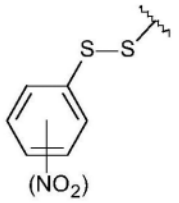
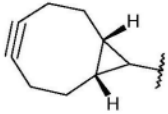
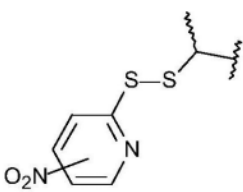
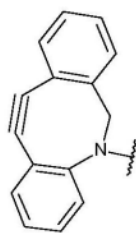
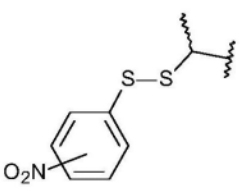
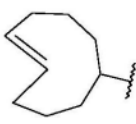
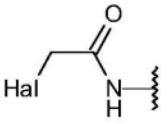
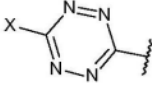
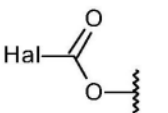
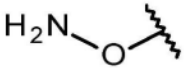
[0349] 氨基酸侧链的保护基团是本领域熟知的,并且描述于Novabiochem公司目录中,并且如上所述。

[0350] G^{L}

[0351] G^{L} 可以选自

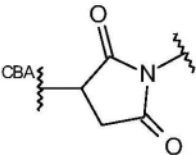
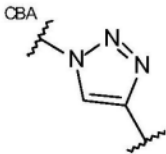
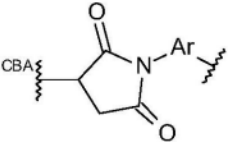
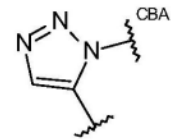
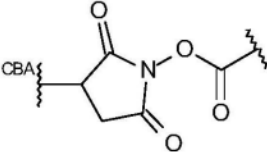
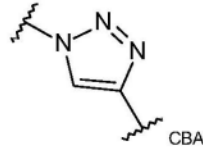
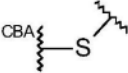
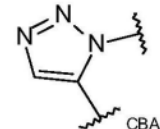
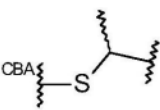
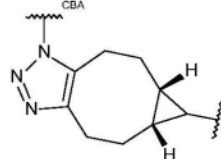
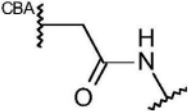
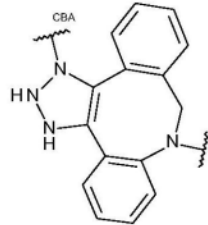
[0352] $(\text{G}^{\text{L1-1}})$		(G^{L6})	
$(\text{G}^{\text{L1-2}})$		(G^{L7})	

[0353]

(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 其中 NO₂ 基团是任选的	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 其中 NO₂ 基团是任选的	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 其中 NO₂ 基团是任选的	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 其中 NO₂ 基团是任选的	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 其中 Hal = I、Br、Cl	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

[0354] 其中Ar表示C₅₋₆亚芳基基团,例如亚苯基,且X表示C₁₋₄烷基。[0355] 在一些实施例中,G^L选自G^{L1-1}和G^{L1-2}。在这些实施例的一些中,G^L是G^{L1-1}。

[0356] G^{LL} [0357] G^{LL} 可以选自:

(G ^{LL1-1})		(G ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
[0358] (G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	

[0359]

(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

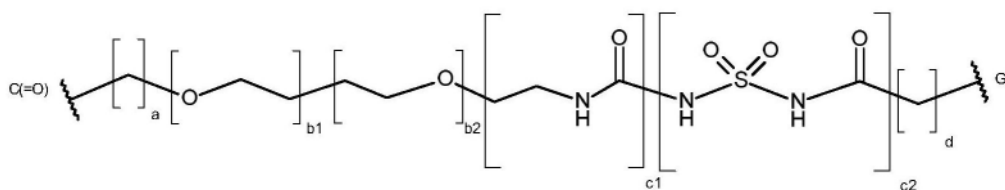
[0360] 其中Ar表示C₅₋₆亚芳基基团,例如亚苯基,且X表示C₁₋₄烷基。

[0361] 在一些实施例中,G^{LL}选自G^{LL1-1}和G^{LL1-2}。在这些实施例的一些中,G^{LL}是G^{LL1-1}。

[0362] X

[0363] X是:

[0364]



[0365] 其中a=0至5,b1=0至16,b2=0至16,c=0或1,d=0至5,其中至少b1或b2=0并且至少c1或c2=0。

[0366] a可以是0、1、2、3、4或5。在一些实施例中,a是0至3。在这些实施例的一些中,a是0或1。在另外的实施例中,a是0。

[0367] b1可以是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。在一些实施例中,b1是0至12。在这些实施例的一些中,b1是0至8,并且可以是0、2、3、4、5或8。

[0368] b2可以是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。在一些实施例中,b2是0至12。在这些实施例的一些中,b2是0至8,并且可以是0、2、3、4、5或8。

[0369] b1和b2中只有一个可以不是0。

[0370] c1可以是0或1。

[0371] c2可以是0或1。

[0372] c1和c2中只有一个可以不是0。

[0373] d可以是0、1、2、3、4或5。在一些实施例中,d是0至3。在这些实施例的一些中,d是1或2。在另外的实施例中,d是2。在另外的实施例中,d是5。

[0374] 在X的一些实施例中,a是0,b1是0,c1是1,c2是0并且d是2,并且b2可以是0至8。在这些实施例的一些中,b2是0、2、3、4、5或8。

[0375] 在X的一些实施例中,a是1,b2是0,c1是0,c2是0并且d是0,并且b1可以是0至8。

在这些实施例的一些中,b1是0、2、3、4、5或8。

[0376] 在X的一些实施例中,a是0,b1是0,c1是0,c2是0并且d是1,并且b2可以是0至8。在这些实施例的一些中,b2是0、2、3、4、5或8。

[0377] 在X的一些实施例中,b1是0,b2是0,c1是0,c2是0并且a和d之一是0。a和d中另一个是从1至5。在这些实施例的一些中,a和d中另一个是1。在另一些这些实施例中,a和d中另一个是5。

[0378] 在X的一些实施例中,a是1,b2是0,c1是0,c2是1,d是2,并且b1可以是0至8。在这些实施例的一些中,b2是0、2、3、4、5或8。

[0379] 在一些实施例中, R^L 具有式Ib。

[0380] 在一些实施例中, R^{LL} 具有式Ib'。

[0381] R^{L1} 和 R^{L2} 独立地选自H和甲基,或与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯基团或环丁烯基团。

[0382] 在一些实施例中, R^{L1} 和 R^{L2} 两者均为H。

[0383] 在一些实施例中, R^{L1} 是H并且 R^{L2} 是甲基。

[0384] 在一些实施例中, R^{L1} 和 R^{L2} 两者均为甲基。

[0385] 在一些实施例中, R^{L1} 和 R^{L2} 与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯基团。

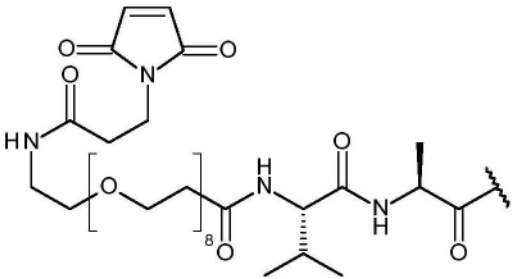
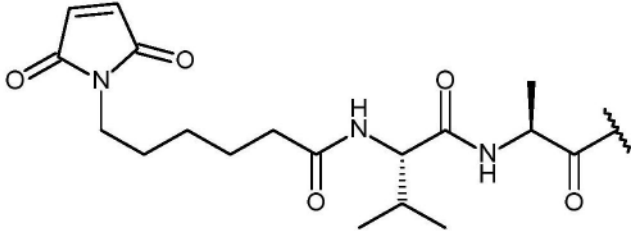
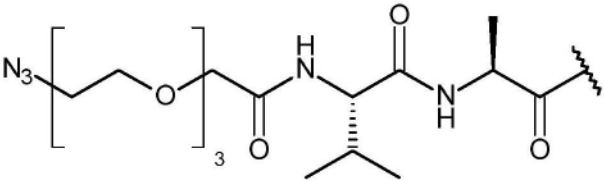
[0386] 在一些实施例中, R^{L1} 和 R^{L2} 与它们所键合的碳原子一起形成环丁烯基团。

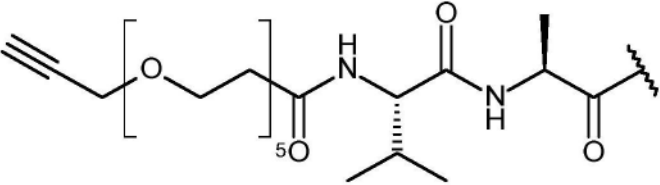
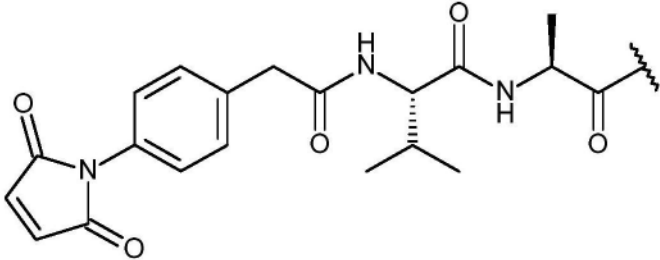
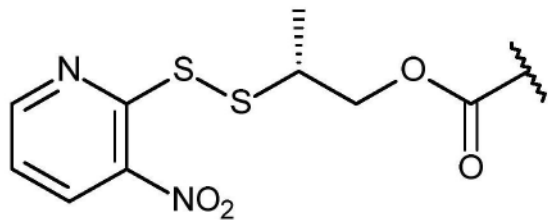
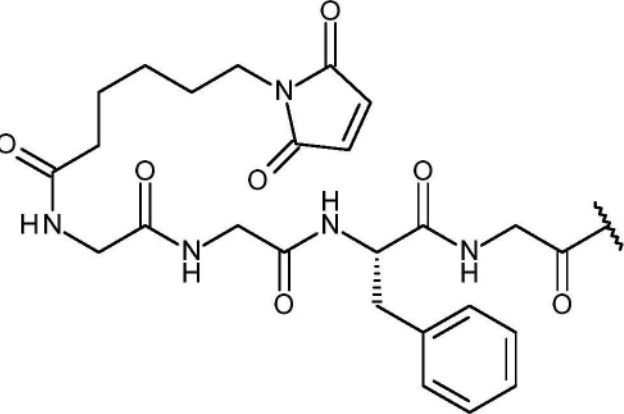
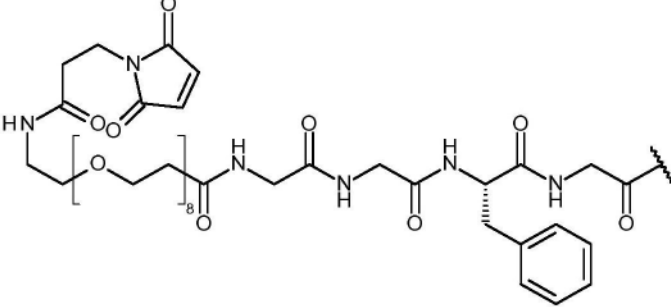
[0387] 在基团Ib中,在一些实施例中,e是0。在其他实施例中,e是1并且硝基基团可以在环的任何可用位置上。在这些实施例的一些中,它位于邻位。在这些实施例的另一些中,它位于对位。

[0388] 在本发明的第五方面的一些实施例中,对映异构体富集形式的对映异构体比率大于60:40、70:30、80:20或90:10。在另外的实施例中,对映异构体比率大于95:5、97:3或99:1。

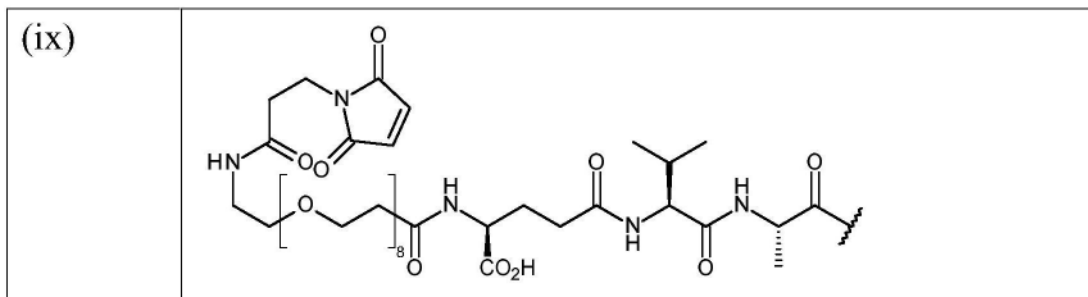
[0389] 在一些实施例中, R^L 选自:

[0390]

(i)	
(ii)	
(iii)	

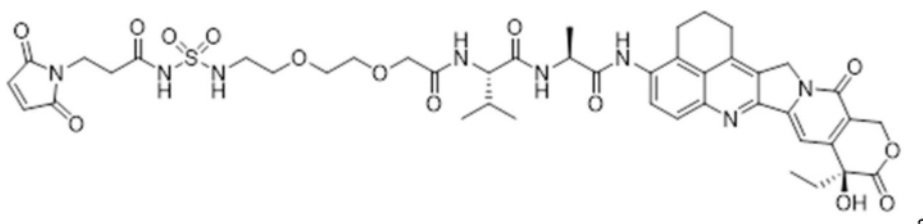
(iv)	
(v)	
(vi)	
[0391] (vii)	
(viii)	

[0392]

[0393] 在一些实施例中, R^{LL} 是衍生自上述 R^L 基团的基团。

[0394] 在本发明的第一方面的一个实施例中, 具有式 I 的化合物是:

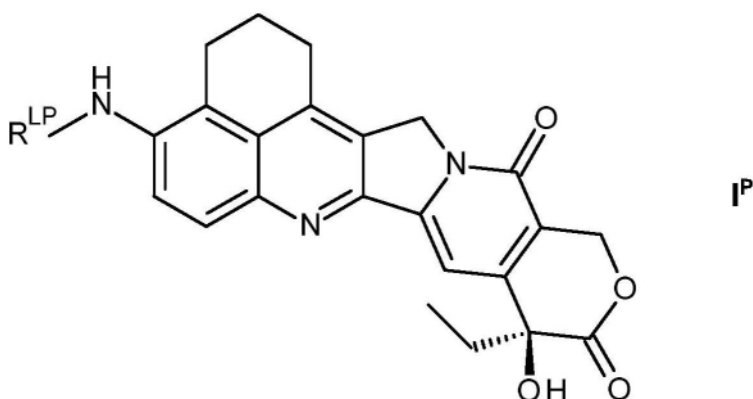
[0395]



[0396] 进一步的偏好

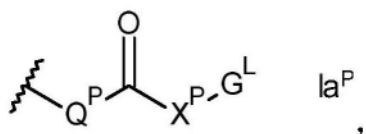
[0397] 在一些实施例中, 具有式 I 的化合物是具有式 I^P 的化合物:

[0398]

[0399] 及其盐和溶剂化物, 其中 R^{LP} 是用于连接至细胞结合剂的接头, 该接头选自:

[0400] (ia):

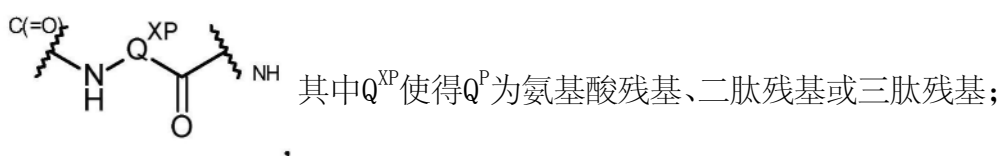
[0401]

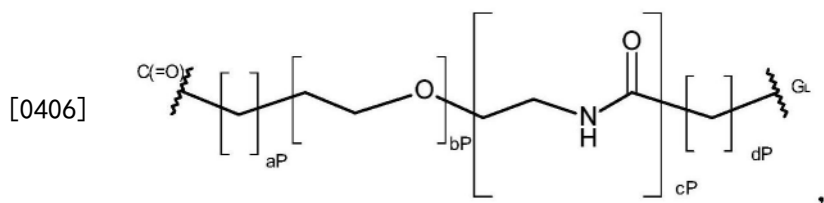


[0402] 其中

[0403] Q^P 是:

[0404]

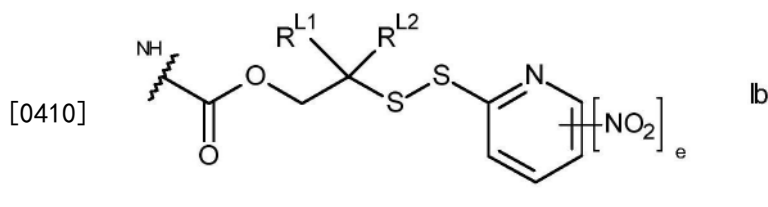
[0405] X^P 是:



[0407] 其中aP=0至5, bP=0至16, cP=0或1, dP=0至5;

[0408] G^L 是用于连接至配体单元的接头;

[0409] (ib):



[0411] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 独立地选自H和甲基,或与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯或环丁烯基团;并且

[0412] e是0或1。

[0413] aP可以是0、1、2、3、4或5。在一些实施例中, aP是0至3。在这些实施例的一些中, aP是0或1。在另外的实施例中, aP是0。

[0414] bP可以是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。在一些实施例中, b是0至12。在这些实施例的一些中, bP是0至8, 并且可以是0、2、4或8。

[0415] cP可以是0或1。

[0416] dP可以是0、1、2、3、4或5。在一些实施例中, dP是0至3。在这些实施例的一些中, dP是1或2。在另外的实施例中, dP是2。

[0417] 在 X^P 的一些实施例中, aP是0, cP是1并且dP是2, 并且bP可以是0至8。在这些实施例的一些中, bP是0、4或8。

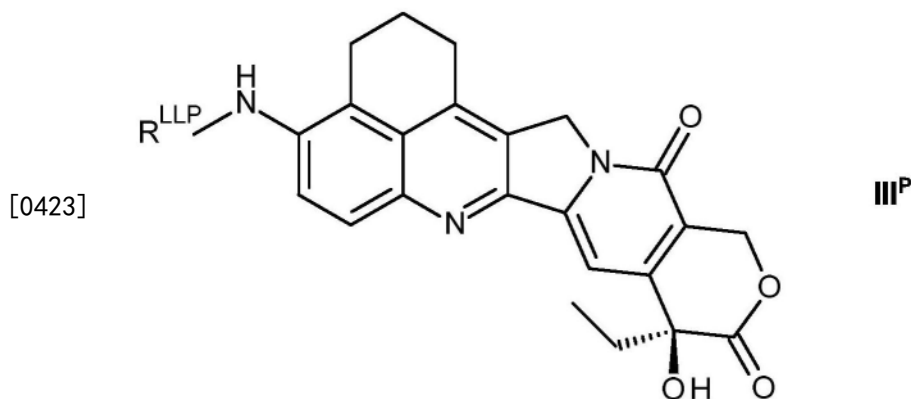
[0418] 在适当的情况下, 上述对于具有式I的化合物的 Q^X 的偏好可以适用于 Q^{XP} 。

[0419] 上述对于具有式I的化合物的 G^L 、 R^{L1} 、 R^{L2} 和e的偏好可以适用于具有式 I^P 的化合物。

[0420] 在一些实施例中, 具有式IV的缀合物是具有式 IV^P 的缀合物:

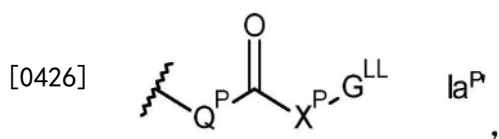
[0421] $L-(D^{LP})_p$ (IV^P)

[0422] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中L是配体单元(即, 靶向剂), D^{LP} 是具有式 III^P 的药物接头单元:



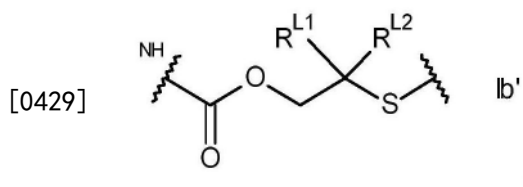
[0424] R^{LP} 是连接至配体单元的接头,该接头选自

[0425] (ia'):



[0427] 其中 Q^P 和 X^P 是如上所定义的且 G^{LL} 是连接至配体单元的接头;和

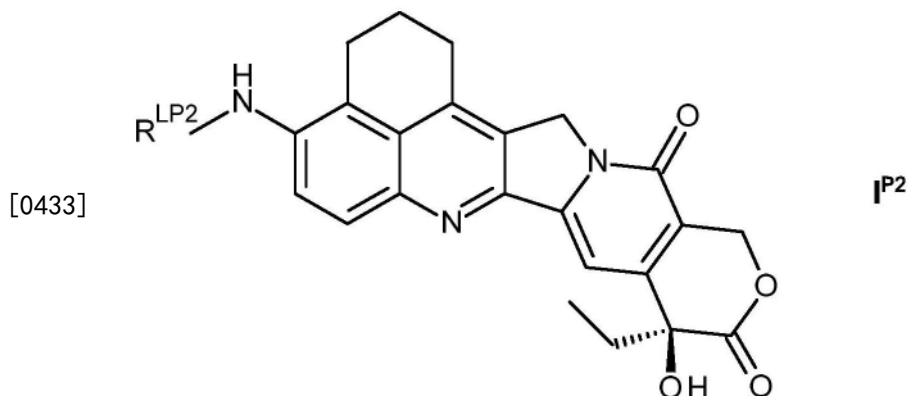
[0428] (ib'):



[0430] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 是如上文定义的;并且

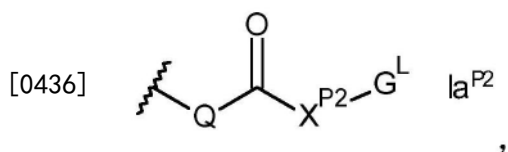
[0431] p是从1至20的整数。

[0432] 在一些实施例中,具有式I的化合物是具有式 I^{P2} 的化合物:



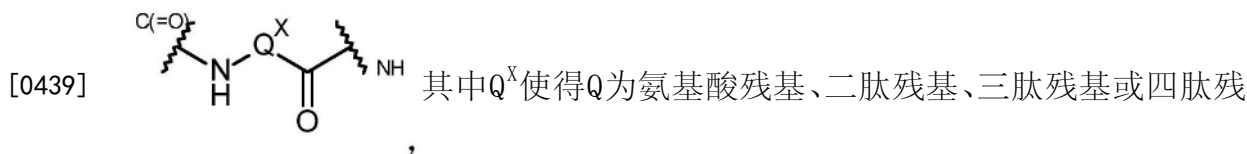
[0434] 及其盐和溶剂化物,其中 R^{LP2} 是用于连接至细胞结合剂的接头,该接头选自:

[0435] (ia):



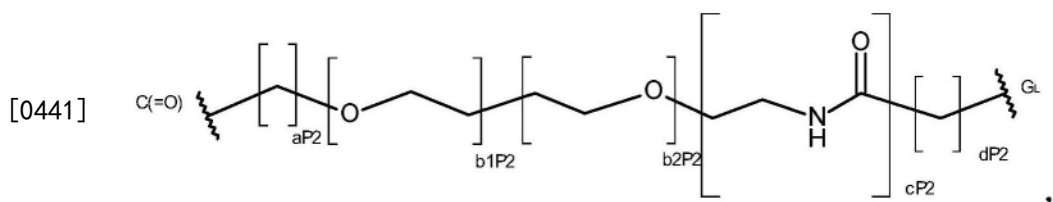
[0437] 其中

[0438] Q是:



基;

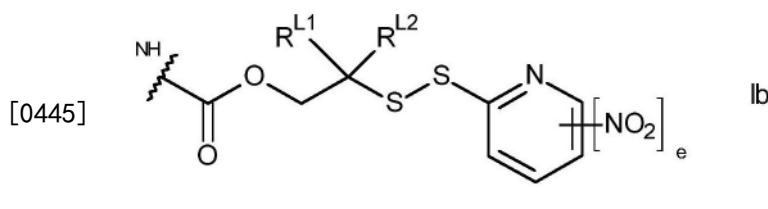
[0440] X^{P2} 是:



[0442] 其中 $aP2=0$ 至 5 , $b1P2=0$ 至 16 , $b2P2=0$ 至 16 , $cP2=0$ 或 1 , $dP2=0$ 至 5 , 其中至少 $b1P2$ 或 $b2P2=0$ (即 $b1$ 和 $b2$ 中只有一个可以不是 0) ;

[0443] G^L 是用于连接至配体单元的接头;

[0444] (ib) :



[0446] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 独立地选自H和甲基, 或与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯或环丁烯基团; 并且

[0447] e 是 0 或 1 。

[0448] $aP2$ 可以是 0 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 。在一些实施例中, $aP2$ 是 0 至 3 。在这些实施例的一些中, $aP2$ 是 0 或 1 。在另外的实施例中, $aP2$ 是 0 。

[0449] $b1P2$ 可以是 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 、 12 、 13 、 14 、 15 或 16 。在一些实施例中, $b1P2$ 是 0 至 12 。在这些实施例的一些中, $b1P2$ 是 0 至 8 , 并且可以是 0 、 2 、 3 、 4 、 5 或 8 。

[0450] $b2P2$ 可以是 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 、 12 、 13 、 14 、 15 或 16 。在一些实施例中, $b2P2$ 是 0 至 12 。在这些实施例的一些中, $b2P2$ 是 0 至 8 , 并且可以是 0 、 2 、 3 、 4 、 5 或 8 。

[0451] $b1P2$ 和 $b2P2$ 中只有一个可以不是 0 。

[0452] $cP2$ 可以是 0 或 1 。

[0453] $dP2$ 可以是 0 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 。在一些实施例中, $dP2$ 是 0 至 3 。在这些实施例的一些中, $dP2$ 是 1 或 2 。在另外的实施例中, $dP2$ 是 2 。在另外的实施例中, $dP2$ 是 5 。

[0454] 在 X^{P2} 的一些实施例中, $aP2$ 是 0 , $b1P2$ 是 0 , $cP2$ 是 1 并且 $dP2$ 是 2 , 并且 $b2P2$ 可以是 0 至 8 。在这些实施例的一些中, $b2P2$ 是 0 、 2 、 3 、 4 、 5 或 8 。

[0455] 在 X^{P2} 的一些实施例中, $aP2$ 是 1 , $b2P2$ 是 0 , $cP2$ 是 0 并且 $dP2$ 是 0 , 并且 $b1P2$ 可以是 0 至 8 。在这些实施例的一些中, $b1P2$ 是 0 、 2 、 3 、 4 、 5 或 8 。

[0456] 在 X^{P2} 的一些实施例中, $aP2$ 是 0 , $b1P2$ 是 0 , $cP2$ 是 0 并且 $dP2$ 是 1 , 并且 $b2P2$ 可以是 0 至 8 。在这些实施例的一些中, $b2P2$ 是 0 、 2 、 3 、 4 、 5 或 8 。

[0457] 在 X^{P2} 的一些实施例中, $b1P2$ 是 0 , $b2P2$ 是 0 , $cP2$ 是 0 并且 $aP2$ 和 $dP2$ 之一是 0 。 $aP2$ 和 d 中另一个是从 1 至 5 。在这些实施例的一些中, $aP2$ 和 d 中另一个是 1 。在另一些这些实施例中, $aP2$ 和 $dP2$ 中另一个是 5 。

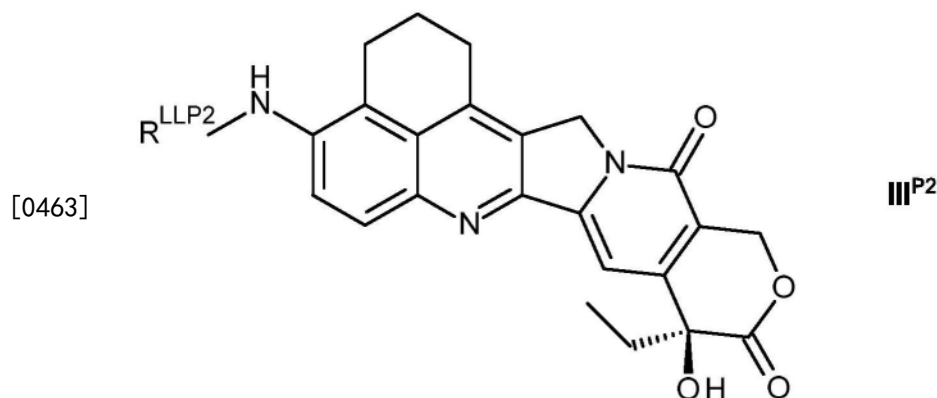
[0458] 在适当的情况下, 上述对于具有式I的化合物的 Q^X 的偏好可以适用于式Ia ^{P2} 中的 Q^X 。

[0459] 上述对于具有式I的化合物的 G^L 、 R^{L1} 、 R^{L2} 和 e 的偏好可以适用于具有式I ^{P2} 的化合物。

[0460] 在一些实施例中,具有式IV的缀合物是具有式IV^{P2}的缀合物:

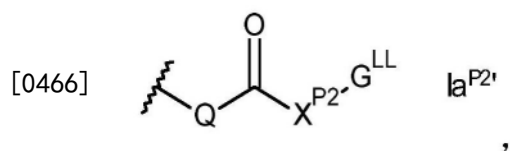
[0461] $L-(D^{LP2})_p$ (IV^{P2})

[0462] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是配体单元(即,靶向剂),D^{LP2}是具有式III^{P2}的药物接头单元:



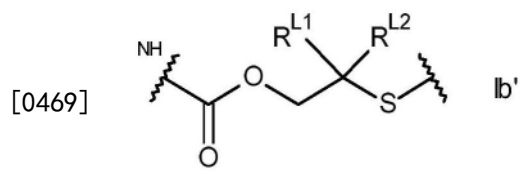
[0464] R^{LLP2}是连接至配体单元的接头,该接头选自

[0465] (ia'):



[0467] 其中Q和X^{P2}是如上所定义的且G^{LL}是连接至配体单元的接头;和

[0468] (ib'):



[0470] 其中R^{L1}和R^{L2}是如上文定义的;并且

[0471] p是从1至20的整数。

[0472] 实例

[0473] 一般信息

[0474] 使用Biotage® Isolera™进行快速色谱,并使用薄层色谱(TLC)检查级分的纯度。使用在默克(Merck)Kieselgel 60 F254硅胶(铝板上带有荧光指示剂)进行TLC。用UV光实现TLC的可视化。

[0475] 从英国VWR购买了萃取和色谱溶剂,其无需进一步纯化即可使用。

[0476] 除非另有说明,否则所有精细化学品均购自西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)。

[0477] 聚乙二醇化试剂是经由英国Stratech从美国Quanta biodesign获得的。

[0478] LC/MS条件

[0479] 方法A

[0480] 使用Waters Aquity H级SQD2进行正模式电喷雾质谱分析。

[0481] 使用的流动相是溶剂A(含0.1%甲酸的水)和溶剂B(含0.1%甲酸的乙腈)。初始组分5%B经25秒保持不变,然后经1分钟35秒的时间从5%B增加到100%B。该组分在100%B保持50秒,然后在5秒内恢复到5%B,并这样保持5秒。梯度运行的总持续时间为3.0分钟。流速是0.8mL/分钟。在254nm处进行检测。柱:Waters AcquityUPLC®BEH Shield RP18 1.7 μ m 2.1x50mm,在50°C下,装有Waters AcquityUPLC®BEH Shield RP18 VanGuard前置柱,130A,1.7 μ m,2.1mm x 5mm。

[0482] 方法B

[0483] 使用水(A)(甲酸0.1%)和乙腈(B)(甲酸0.1%)的流动相运行HPLC(Waters Alliance 2695)。

[0484] 初始组分5%B经25秒保持不变,然后经1分钟35秒的时间从5%B增加到100%B。该组分在100%B保持50秒,然后在5秒内恢复到5%B,并这样保持5秒。梯度运行的总持续时间为3.0分钟。流速是0.8mL/分钟。波长检测范围:190至800nm。柱:Waters AcquityUPLC®BEH Shield RP18 1.7 μ m 2.1x50mm,在50°C下,装有Waters AcquityUPLC®BEH Shield RP18 VanGuard前置柱,130A,1.7 μ m,2.1mm x 5mm。

[0485] 方法C

[0486] 使用水(A)(甲酸0.1%)和乙腈(B)(甲酸0.1%)的流动相运行HPLC(Waters Alliance 2695)。

[0487] 初始组分5%B经1分钟保持不变,然后经9分钟的时间从5%B增加到100%B。该组分在100%B保持2分钟,然后在0.10分钟恢复到5%B,并这样保持3min。总梯度运行时间等于15min。流速0.6mL/min。波长检测范围:190至800nm。烘箱温度:50°C。柱:ACE Excel 2 C18-AR,2 μ ,3.0x100mm。

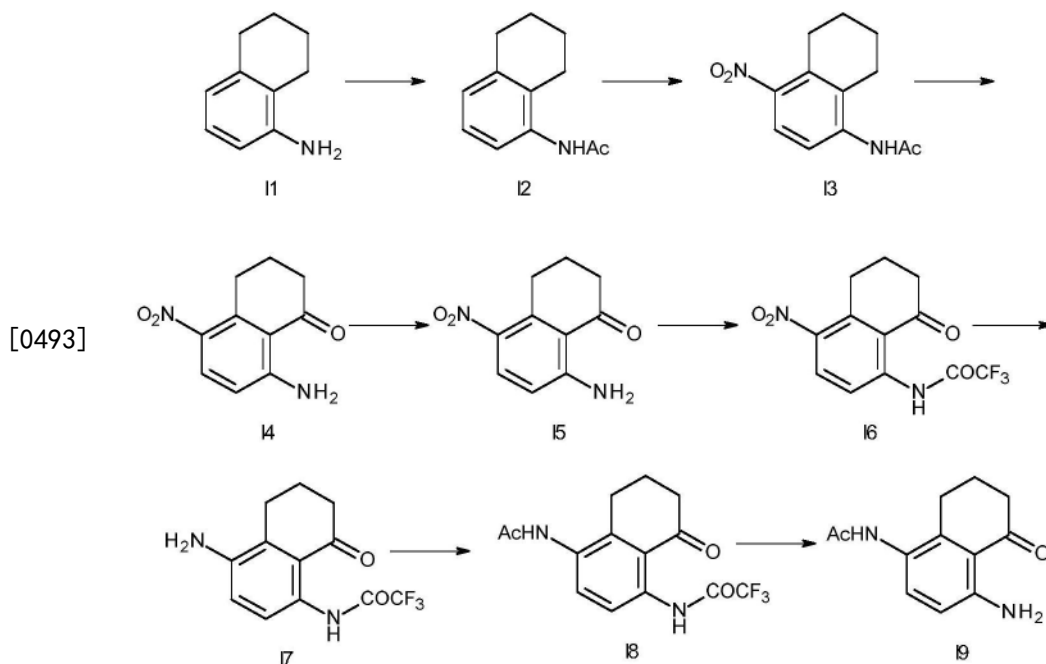
[0488] HPLC条件

[0489] 反相超快速高效液相色谱(UFLC)在岛津公司(Shimadzu)Prominence™机器上使用Phenomenex™ Gemini NX 5 μ C18柱(在50°C下)尺寸:150x21.2mm进行。使用的洗脱液是溶剂A(含0.1%甲酸的H₂O)和溶剂B(含0.1%甲酸的CH₃CN)。所有UFLC实验均在以下梯度条件下进行:初始组分13%B经3分钟的时间增加到30%B,然后经8分钟增加到45%B并且再经6分钟到100%,然后经2min恢复到13%并维持1min。梯度运行的总持续时间为20.0分钟。流速为20.0mL/分钟,并在254和223nm处检测。

[0490] NMR方法

[0491] 使用Bruker AV400在400MHz的 δ 级上测量质子NMR化学位移值。已使用以下缩写:s,单峰;d,二重峰;t,三重峰;q,四重峰;quin,五重峰;m,多重峰;br,宽峰。耦合常数以Hz为单位。

[0492] 关键中间体的合成



[0494] a) N-(5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺 (I2)

[0495] 将5,6,7,8-四氢萘-1-胺I1 (8.54g, 58.0mmol) 溶解于二氯甲烷 (80mL) 中。添加三乙胺 (18mL, 129mmol) 并将混合物冷却至0℃。逐滴添加乙酸酐 (11.5mL, 122mmol), 添加完成后, 将反应混合物升温至rt并搅拌45min, 随后LCMS表明反应完成。将混合物用CH₂Cl₂稀释, 用H₂O、饱和NaHCO₃、10%柠檬酸洗涤, 将有机相经MgSO₄干燥并在真空中浓缩。将灰白色固体与1:3Et₂O/异己烷一起研磨, 以得到呈白色固体的I2 (10.8g, 57.1mmol, 98%产率), 无需进一步纯化即使用。LC/MS (方法A): 保留时间1.44min (ES+) m/z 190 [M+H]⁺

[0496] b) N-(4-硝基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺 (I3)

[0497] 在-5℃下, 将N-(5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺I2 (1.00g, 5.2840mmol) 分批添加至硫酸 (15mL, 281mmol) 中。将硝酸钠 (450mg, 5.2945mmol) 分批添加至反应混合物中, 并在-5℃下搅拌30min, 随后LCMS表明无另外的反应进展。将反应混合物在外部冷却下倒入冰中, 将水性混合物用CH₂Cl₂萃取, 将有机相经MgSO₄干燥并通过Isolera (10%-80% EtOAc于异己烷中) 纯化, 以得到呈白色/黄色固体的N-(4-硝基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺I3和N-(2-硝基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺的混合物 (956mg, 4.0811mmol, 77%产率)。LC/MS (方法A): 保留时间1.53min (ES+) m/z 235 [M+H]⁺。

[0498] c) N-(4-硝基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺 (I4)

[0499] 将N-(4-硝基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺I3 (1.01g, 4.31mmol) 溶解于丙酮 (30mL) 中。添加于水中的硫酸镁 (3.9mL, 5.9mmol, 1.5mol/L), 并将混合物冷却至0℃。将高锰酸钾 (2.07g, 13.0mmol) 分批添加至反应混合物并将混合物升温至rt并搅拌50min, 随后TLC表明反应完成。将反应混合物通过硅藻土过滤, 将固体用CHCl₃洗涤并将所得有机混合物用H₂O、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并通过isolera (20%-50% EtOAc于异己烷中) 纯化, 以得到呈白色/黄色固体的N-(4-硝基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺I4和N-(2-硝基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺的混合物 (709mg, 2.86mmol, 66%)。LC/MS (方法A): 保留时间1.44min (ES+) m/z 190 [M+H]⁺

[0500] d) 8-氨基-5-硝基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (I5)

[0501] 将N-(4-硝基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺I4和N-(2-硝基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺的混合物(709mg, 2.8561mmol)和6N盐酸(7mL)在80℃下搅拌2.5h,随后LCMS表明反应完成。将反应混合物在冰浴中冷却,并添加6NNaOH溶液直至pH为碱性。将水性混合物用CH₂Cl₂萃取,将有机相经MgSO₄干燥并在真空中浓缩。Isolera(0%-50% EtOAc于异己烷中)得到呈黄色/橙色固体的8-氨基-5-硝基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮I5(320mg, 1.552mmol, 54%产率)。LC/MS(方法A):保留时间1.54min(ES+)m/z 207[M+H]⁺

[0502] e) 2,2,2-三氟-N-(4-硝基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺(I6)

[0503] 将8-氨基-5-硝基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮I5(430mg, 2.0854mmol)溶解于二氯甲烷(20mL)中。添加吡啶(340μL, 4.20mmol)并将混合物冷却至0℃。添加三氟乙酸酐(590μL, 4.197mmol)并搅拌30min,随后LCMS表明反应完成。将混合物用CH₂Cl₂稀释,用H₂O洗涤,将有机相经MgSO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的2,2,2-三氟-N-(4-硝基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺I6(630mg, 2.0846mmol, >99%产率),将其无需进一步纯化即使用。LC/MS(方法A):保留时间1.86分钟(ES+)m/z 301X[M-H]⁻

[0504] f) N-(4-氨基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(I7)

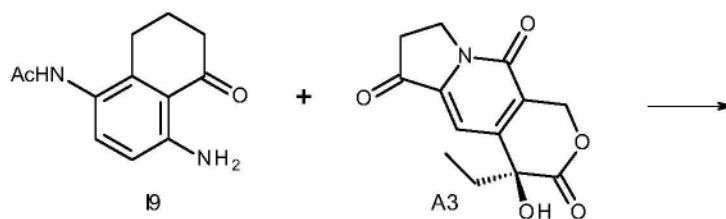
[0505] 将锌(2.73g, 41.7mmol)悬浮于甲醇(80mL)、甲酸(4mL)和水(4mL)中,并将混合物冷却至0℃。分批添加2,2,2-三氟-N-(4-硝基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺I6(568mg, 2.0865mmol)并将混合物在0℃下搅拌30分钟,随后LCMS表明反应完成。将反应混合物过滤,将滤液用EtOAc稀释并用饱和NaHCO₃洗涤。将有机相经MgSO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(4-氨基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺I7(568mg, 2.0865mmol, >99%产率),将其无需进一步纯化即使用。LC/MS(方法A):保留时间1.65分钟(ES+)m/z 273[M+H]⁺

[0506] g) N-(4-乙酰胺基-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(I8)

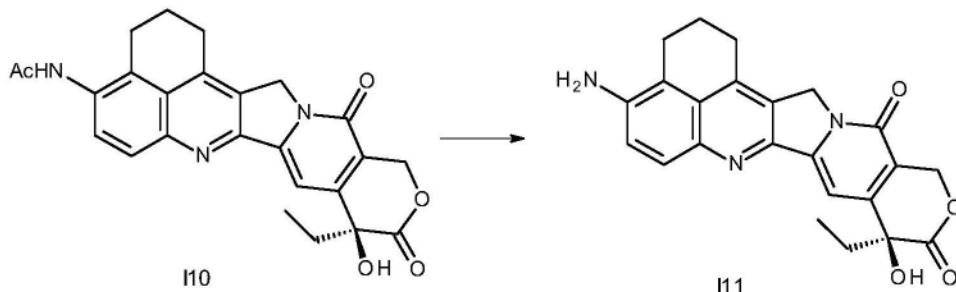
[0507] 将N-(8-氨基-4-氧代-四氢化萘-5-基)-2,2,2-三氟-乙酰胺I7(568mg, 2.0865mmol)溶解于二氯甲烷(20mL)中。添加三乙胺(580μL, 4.16mmol)然后添加乙酰氯(297μL, 4.173mmol),并将混合物搅拌30min,随后LCMS表明反应完成。将反应混合物用CH₂Cl₂稀释,用H₂O洗涤,将有机相经MgSO₄干燥并在真空中浓缩以得到呈黄色固体的N-(8-乙酰胺基-4-氧代-四氢化萘-5-基)-2,2,2-三氟-乙酰胺I8(655mg, 2.084mmol, >99%产率),将其无需进一步纯化即使用。LC/MS(方法A):保留时间1.55分钟(ES+)m/z 315[M+H]⁺

[0508] h) N-(4-氨基-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)乙酰胺(I9)

[0509] 将N-(8-乙酰胺基-4-氧代-四氢化萘-5-基)-2,2,2-三氟-乙酰胺I8(2.77g, 8.81mmol)溶解于甲醇(240mL)和水(17mL)中。添加碳酸钾(4.88g, 35.3mmol)并将混合物在50℃下搅拌1.5h,随后LCMS表明反应完成。将反应混合物冷却,在真空中浓缩,溶解于在CH₂Cl₂中的10%MeOH中,并用H₂O洗涤。将有机相经MgSO₄干燥并通过isolera色谱(2%-15% MeOH于CH₂Cl₂中的溶液)纯化,以得到呈黄色固体的N-(8-氨基-1-氧代-四氢化萘-5-基)乙酰胺I9(1.20g, 5.50mmol, 62.3%产率)。LC/MS(方法A):保留时间0.98分钟(ES+)m/z 219[M+H]⁺



[0510]



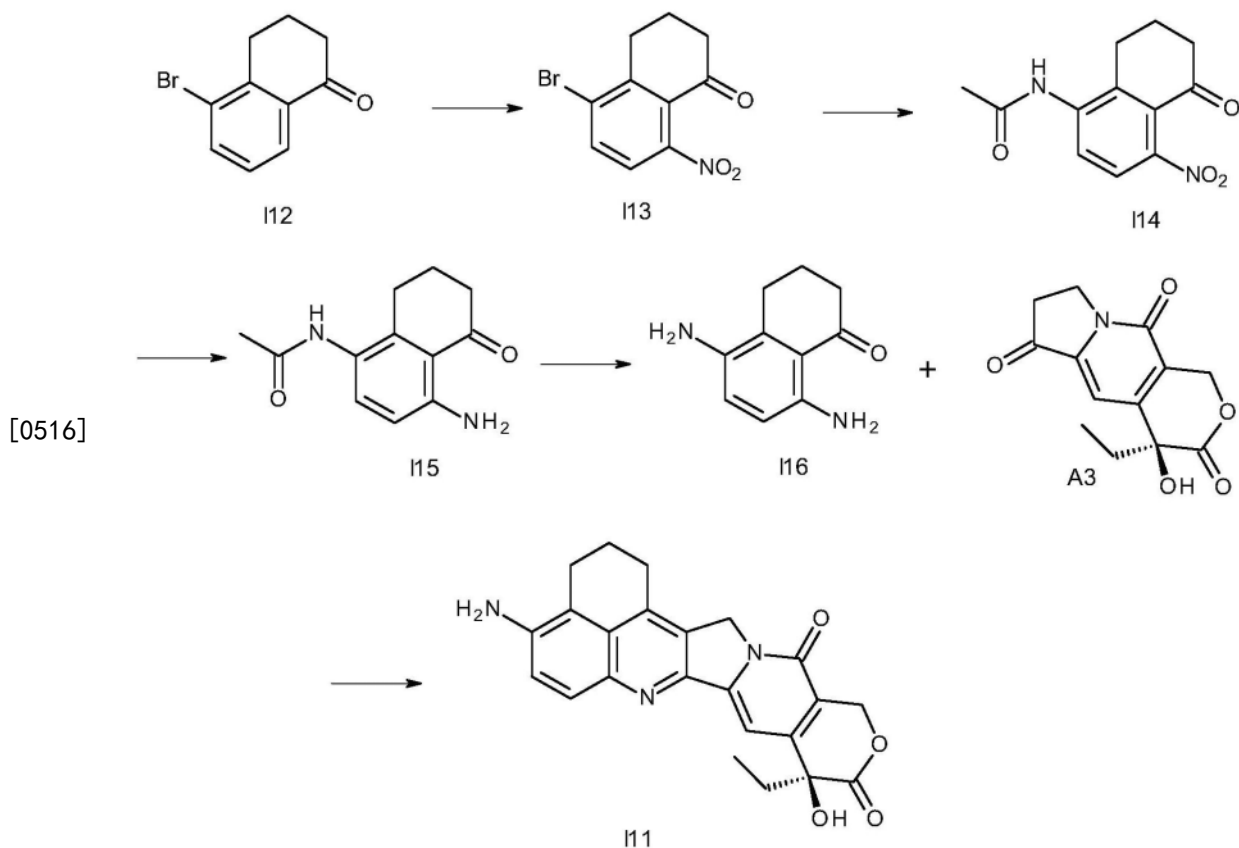
[0511] i) (S)-N-(9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚啉并(indolizino)[1,2-b]喹啉-4-基)乙酰胺(I10)

[0512] 将N-(8-氨基-1-氧代-四氢化萘-5-基)乙酰胺I9(641mg,2.94mmol,1.0当量)、(S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮A3(840mg,3.19mmol,1.1当量)和PPTS(740mg,2.95mmol,1.0当量)溶解于甲苯(60mL)中并在回流下搅拌3h,随后LCMS表明I9已经被消耗。将反应混合物冷却并且在真空中浓缩。将所得固体与乙腈、然后与丙酮一起研磨,以得到呈棕色固体的I10,伴随轻微的TsOH污染(1.26g,96%)。LC/MS(方法A):保留时间1.32min(ES+)m/z 447[M+H]⁺

[0513] j) (S)-4-氨基-9-乙基-9-羟基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮(I11)

[0514] 将(S)-N-(9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-4-基)乙酰胺(I10)(1.26g,2.83mmol,1.0当量)溶解于在H₂O(12mL)中的盐酸(6mol/L)中,并将混合物在80℃下搅拌5h,随后LCMS表明I10已经被消耗。将反应混合物用H₂O稀释并在真空中浓缩,以得到呈红色结晶固体的(S)-4-氨基-9-乙基-9-羟基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮I11(1.51g,2.85mmol,90质量%,101%产率)。LC/MS(方法A):保留时间1.36min(ES+)m/z 405[M+H]⁺。

[0515] I11的可替代合成



[0517] 该合成的IPC、纯度和测定方法

[0518]

仪器	Thermo U-3000		
柱	ACE Excel 3 C18- PFP (3.0 mm × 150 mm)		
烘箱	40°C		
流动相	A: 10 mM 甲酸铵于水中 pH = 3.5		
	B: CAN		
梯度程序	时间 (min)	A%	B%
	0.0	90	10
	20.0	10	90
	23.0	10	90
	24.0	90	10
	30.0	90	10
	再平衡时间: 6 min		
流速	1.0 ml/min		
检测器	UV 220 nm		
稀释剂	ACN		

[0519] a) 5-溴-8-硝基-四氢化萘-1-酮 (I13)

[0520] 在氮气下, 将溶解于硫酸 (浓缩的, 5.0 相对体积, 160 mL) 中的硝酸钾 (1.15 当量, 13.83 g) 的溶液添加 (添加时间 4-12 h, 保持温度低于 10°C) 至 5-溴四氢化萘-1-酮 (I12) (1.0

当量, 26.77g) 于硫酸 (浓缩的, 5.0 相对体积, 160mL) 中的溶液中。当反应完成时, 将反应混合物转移至含有水 (36 相对体积, 1.15L) 的烧瓶中, 调节转移速率以保持温度低于 10°C。将所得固体过滤, 用水 (4.0 相对体积, 128mL) 洗涤三次然后在约 40°C 下干燥 24h。将干燥的滤饼溶解于丙酮 (2.5 相对体积, 80mL) 和水 (0.38 相对体积, 12.2mL) 的混合物 (加热至约 75°C) 中, 并且然后冷却至约 20°C。通过过滤除去所得固体。通过蒸馏将溶剂交换为乙醇, 并将溶液体积减少至 2.0 相对体积 (64mL)。将溶液冷却至约 25°C 并将所得固体通过过滤收集。将固体用乙醇 (1.0 相对体积, 32mL) 洗涤然后在真空下在 40°C 下干燥以给出呈棕色固体的 5-溴-8-硝基-四氢化萘-1-酮 I13 (15.36g, 40%); RT 14.0min

[0521] 方法 1 溴-8-硝基-四氢化萘-1-酮的 IPC、纯度和测定方法。

[0522]	仪器	Thermo U-3000		
	柱	ACE Excel 3 C18- PFP (3.0 mm × 150 mm)		
	烘箱	40°C		
	流动相	A: 10 mM 甲酸铵于水中 pH = 3.5		
		B: ACN		
	梯度程序	时间 (min)	A%	B%
		0.0	90	10
		20.0	10	90
		23.0	10	90
		24.0	90	10
		30.0	90	10
		再平衡时间: 6 min		
	流速	1.0 ml/min		
	检测器	UV 220 nm		
	稀释剂	ACN		

[0523] b) N- (8-硝基-1-氧代-四氢化萘-5-基) 乙酰胺 (I14)

[0524] 将溴-8-硝基-四氢化萘-1-酮 (I13) (1.0 当量, 18.0g, 90.6% ww)、乙酰胺 (1.2 当量, 4.72g)、三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (0.01 当量, 0.61g) 磷酸钾 (1.4 当量, 19.8g) 于二噁烷 (15 相对体积, 270mL) 中的溶液在氮气下加热至约 70°C。当反应完成时, 将溶液冷却至约 20°C 并用二噁烷 (5 相对体积, 90.0mL) 稀释并过滤。将溶剂交换为乙醇, 并将体积减少至为 3 相对体积的总反应体积 (54.0mL)。将溶液冷却至约 20°C 并将所得固体通过过滤收集并用 MTBE (甲基叔丁基醚) (1.0 相对体积, 18.0mL) 洗涤。将固体在真空下在 40°C 下干燥以给出呈暗黄色固体的 N- (8-硝基-1-氧代-四氢化萘-5-基) 乙酰胺 I14 (10.0g, 60.6%); RT 8.86min。

[0525] c) N- (8-氨基-1-氧代-四氢化萘-5-基) 乙酰胺 (I15)

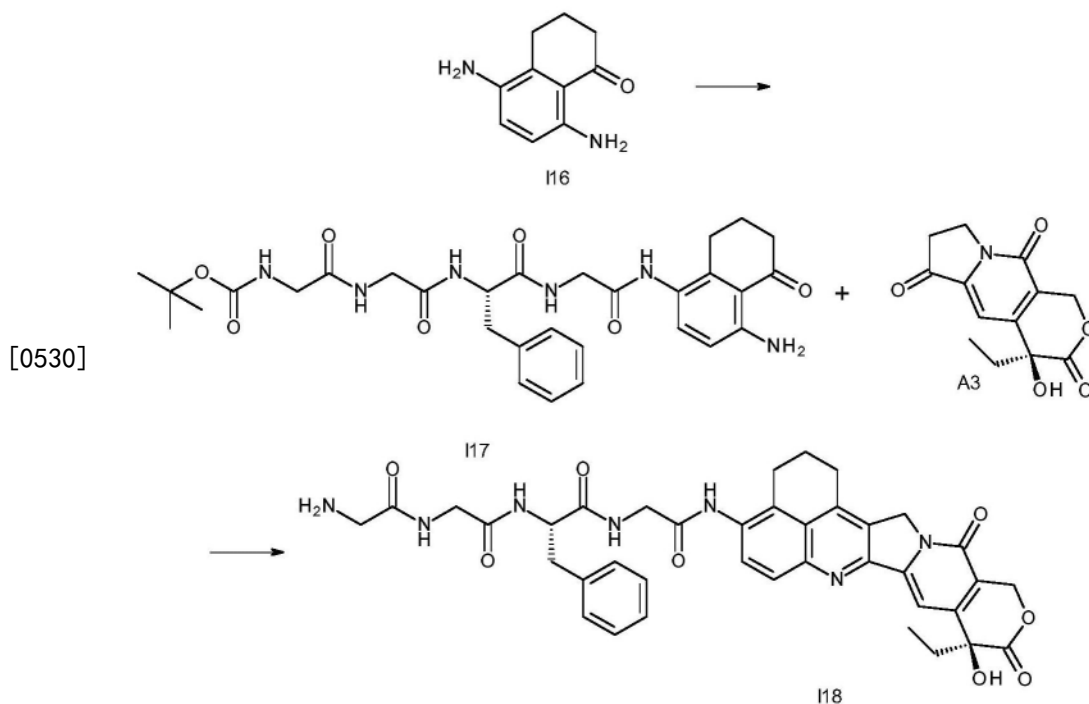
[0526] 将氢氧化钯碳 (20% w/w, 0.15 当量, 5.25g) 添加至 N- (8-硝基-1-氧代-四氢化萘-5-基) 乙酰胺 (I14) (1.0 当量, 32.6g) 于甲醇 (40 相对体积, 1250mL) 中的溶液中。将反应混合物在氢气气氛 (约 40psi) 下在约 40°C 下放置 8h。除去氢气并用氮气置换, 并通过经纤维素过滤除去催化剂, 用甲醇 (4.0 相对体积, 130mL) 洗涤纤维素。通过蒸馏将溶液体积减少至 4.0

相对体积并且然后用MTBE(4相对体积,130mL)稀释。将所得固体通过过滤收集,用MTBE(2相对体积,65mL)洗涤并在真空下在40℃下干燥以给出呈灰绿色固体的N-(8-氨基-1-氧代-四氢化萘-5-基)乙酰胺I15(21.1g,77.8%;RT 5.44min.d)5,8-二氨基四氢化萘-1-酮(I16)

[0527] 将N-(8-氨基-1-氧代-四氢化萘-5-基)乙酰胺(I15)(1.0当量,10.0g)于盐酸(5M,6.0相对体积,60mL)中的溶液保持在约90℃持续3h。将温度减少至25℃并添加氢氧化钠(2M,4.0相对体积,40mL)直至达到pH 10.0,保持温度为25℃。将所得固体通过过滤收集并用水(2.0相对体积,20mL)洗涤。将湿滤饼溶解于四氢呋喃(60相对体积,600mL)中并过滤。将溶液浓缩至5.0相对体积并添加庚烷(20相对体积,200mL)。将溶液浓缩至10.0相对体积并进一步添加庚烷(20相对体积,200mL),并且然后再次将体积减少至10.0相对体积。将所得固体通过过滤收集并用庚烷(5.0相对体积,50mL)洗涤。将固体在真空下在40℃下干燥17h以给出呈黄色固体的5,8-二氨基四氢化萘-1-酮(I16)(6.90g,82.7%);¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δppm 1.82(m,2H),2.38(t,J=2.0Hz,2H),2.47(t,J=2.0Hz,2H),6.34(d,J=2.0Hz,1H),6.68(d,J=2.0Hz,1H);RT 3.90e)(S)-4-氨基-9-乙基-9-羟基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮(I11)

[0528] 将5,8-二氨基四氢化萘-1-酮(I16)(1.0当量,5.0g)、(4S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10-三酮(A3)(1.06当量,7.9g)、和对甲苯磺酸吡啶鎓(1.0当量,7.2g)于甲苯(50.0相对体积,250mL)中的溶液保持在120℃下持续15h。将溶液的体积减少至2.0相对体积,并且然后用乙腈(20相对体积,100mL)和水(20相对体积,100mL)稀释。将所得浆液过滤并将固体用乙腈水溶液(1:1,20相对体积,100mL)洗涤。将固体用甲醇水溶液(水:MeOH 3:1,40相对体积,200mL)浆液化,过滤并用甲醇水溶液(1:1,20相对体积,100mL)洗涤。将固体用水(60相对体积,300mL)在50℃下浆液化,过滤并用水(10相对体积,50mL)洗涤。将固体用乙腈水溶液(水:乙腈,1:3,40相对体积,200mL)在30℃下浆液化,过滤并用乙腈水溶液(水:乙腈,1:3,5相对体积,50mL)洗涤并且然后在真空下在40℃下干燥以给出呈白色固体的(S)-4-氨基-9-乙基-9-羟基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮(I11)(5.0g,43.7%);RT 5.13。

[0529] I18的合成



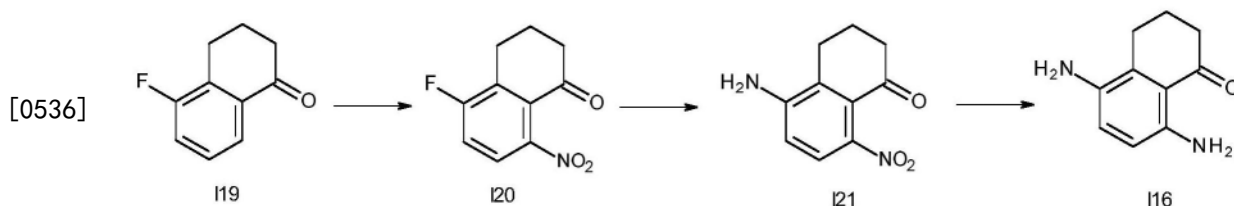
[0531] a) 叔丁基(S)-(2-((2-((1-((2-((4-氨基-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸酯(I17)

[0532] 将Boc-GGFG-OH(227mg,0.52mmol)和EEDQ(157mg,0.634mmol)溶解在CH₂Cl₂(25mL)中并将混合物搅拌15min,直至肽溶解至溶液中。随后添加化合物I16(100mg,0.56747mmol)并将混合物搅拌直至完成。1h后,LVMC显示反应完成了90%。随着产物压出(crashing out),混合物变得更稠。将混合物再放置一个小时,然后抽真空以干燥。将粗品吸收于Et₂O(50mL)中。过滤固体并随后吸收于CH₂Cl₂(50mL)中以进一步纯化。过滤固体并干燥以给出呈灰色固体的产物I17(273mg,0.459mmol,80.9%产率)。分析数据:LCMS 3min:ES⁺=1.46min,m/z 595.7[M+H]⁺。

[0533] b) (S)-2-(2-(2-氨基乙酰胺基)乙酰胺基)-N-(2-(((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-苯基丙酰胺(I18)

[0534] 将苯胺I17(450mg,1.045mMol)、内酯A5(280mg,1.064mMol)和对甲苯磺酸吡啶鎓(273mg,1.086mMol)溶解于甲苯(20mL)中并将混合物加热至150℃(高回流)。添加MeOH(4mL)以帮助溶解混合物。7h,将粗反应物抽真空(vacced down)以干燥。将粗产物通过硅胶色谱(CHCl₃/MeOH,100%至65:35)进行纯化,以给出产物I18(259mg,0.359mMol,78.1%产率)。分析数据:LCMS 3min:ES⁺=1.17min,m/z 722.8[M+H]⁺。

[0535] I16的可替代合成



[0537] a) 5-氟-8-硝基-四氢化萘-1-酮 (I20)

[0538] 在3颈圆底烧瓶中,将5-氟四氢化萘-1-酮I19 (4.7g, 29mmol) 溶解于1/2量的硫酸 (120mL) 中。搅拌混合物直至所有固体溶解并且然后冷却至0°C-5°C。在滴液漏斗中,在0°C-5°C下,溶解硝酸钾 (3g, 29.6730mmol) 至剩余的一半的硫酸 (120mL) 中。缓慢添加至SM混合物,确保保持溶液是冷的 (45min)。在0°C-5°C下搅拌直至完成。随后将反应混合物用水 (250mL) 淬灭,并在0°C-5°C下搅拌。将固体过滤并用水 (50mL) 洗涤。将固体在真空烘箱中在50°C下干燥2h。将粗固体在Et₂O中浆液化过夜,然后冷却至0°C并过滤。将湿滤饼用更多冷的Et₂O (50mL) 洗涤并在真空烘箱中在50°C下干燥以给出呈淡粉色细粉末的纯的产物I20 (5.5g, 26mmol, 92%产率)。LCMS (方法B): ES⁺=1.55min, m/z 210.1 [M+H]⁺。

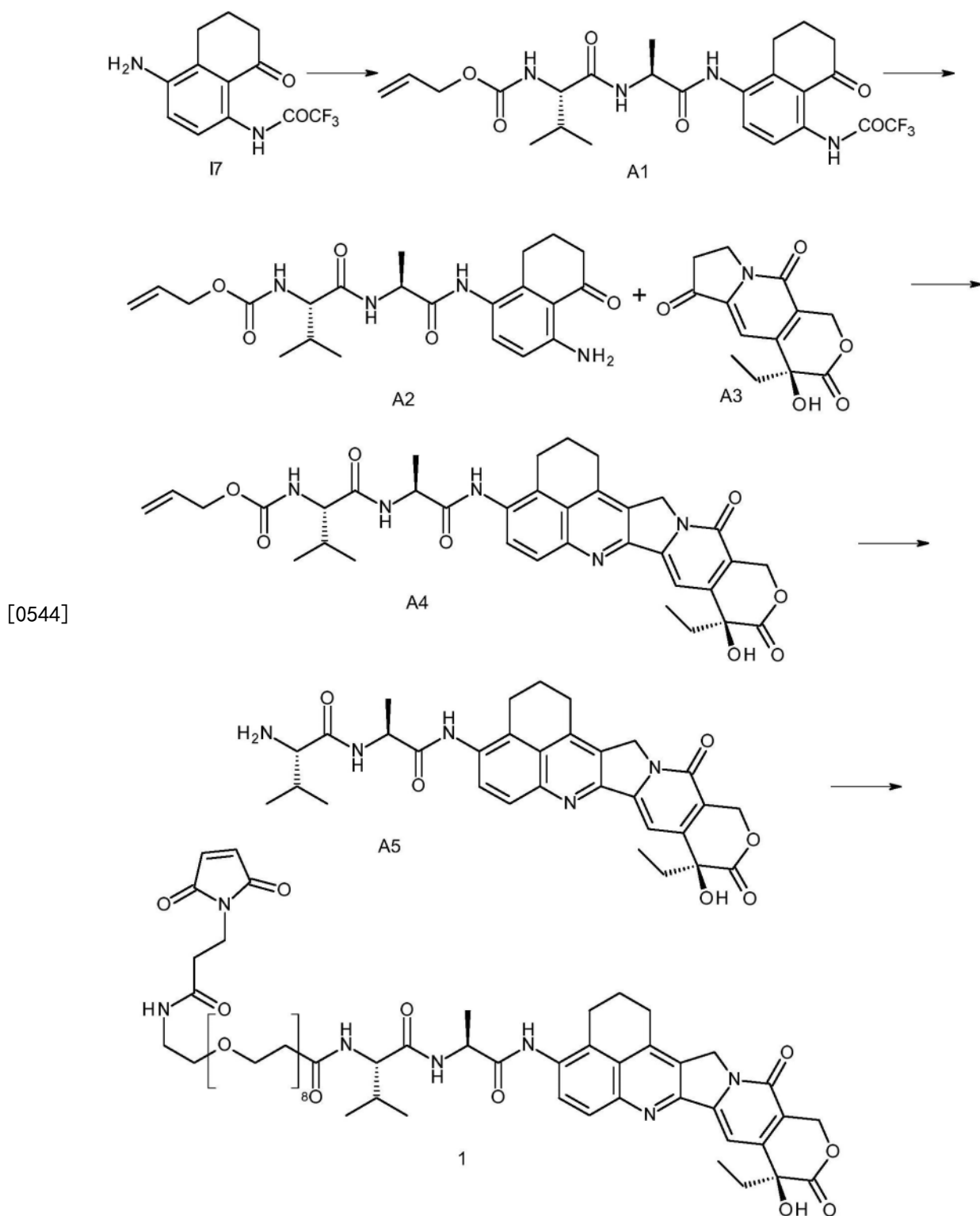
[0539] b) 5-氨基-8-硝基-四氢化萘-1-酮 (I21)

[0540] 将化合物I20 (2.7g, 13mmol) 溶解于CH₃CN (2.5mL) 中,并将在H₂O (8mL, 40mmol) 中的NH₄OH (21质量%) 添加至密封耐压管并加热至185°C。一旦完成,将混合物转移至圆底烧瓶中并抽真空。将粗品通过硅胶柱色谱 (CHCl₃/MeOH; 100至99:1) 进行纯化以给出呈黑色固体的纯的产物I21 (1.1g, 5.3mmol, 41%产率)。LCMS (方法B): ES⁺=1.34min, m/z 207.1 [M+H]⁺。

[0541] c) 5,8-二氨基四氢化萘-1-酮 (I16)

[0542] 在0°C下,将化合物I21 (1.35g, 6.55mmol) 溶解于甲醇 (20mL)、H₂O (1mL) 和甲酸 (1mL) 的混合物中。缓慢添加锌 (8.5g, 130mmol), 确保将温度保持在低于40°C。添加多一些的甲酸/H₂O (0.5mL) 以推动反应完成。将反应混合物过滤,并将滤液用EtOAc和CH₂Cl₂稀释,然后抽真空。将粗品干燥加载到硅胶柱色谱 (CHCl₃/EtOAc; 100至7:3然后CHCl₃/MeOH; 99:1至98:2) 上以给出纯的产物I16 (1.015g, 5.760mmol, 88.0%产率)。LCMS (方法B): ES⁺=0.2min, 未观察到m/z。

[0543] 实例1



[0545] a) 烯丙基((S)-3-甲基-1-氧代-1-(((S)-1-氧代-1-((5-氧代-4-(2,2,2-三氟乙酰胺基)-5,6,7,8-四氢萘-1-基)氨基)丙-2-基)氨基)丁-2-基)氨基甲酸酯(A1)

[0546] 在25℃下,将DCC(6.54g,31.7mmol)和HOP0(3.36g,30.2mmol)添加至烯丙氧羰基-Val-Ala-OH(9.09g,31.7mmol)和I7(7.85g,28.8mmol)于CH₂Cl₂(300mL)中的溶液中。将所得混合物搅拌过夜。滤出反应期间形成的白色固体,并用冷的CH₂Cl₂洗涤。将滤液用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤。将该有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过硅胶色谱(Hex/

EtOAc, 60:40) 进行纯化。分离的产物A1被共洗脱的DCU (21.1g, 140%产率) 污染。LC/MS (方法B): $ES^+ = 1.81\text{min}, m/z\ 527.6 [M+H]^+$ 。

[0547] b) 烯丙基 ((S)-1-(((S)-1-((4-氨基-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯 (A2)

[0548] 将保护的苯胺A1 (18g, 34.19mmol) 溶解于MeOH和H₂O 10:1 (165mL) 的混合物中并添加K₂CO₃ (10g, 72.36mmol)。将混合物在50℃下搅拌直至完成。将混合物抽真空至几乎干燥并将残余物用CH₂Cl₂吸收并用H₂O和盐水洗涤, 然后经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过硅胶色谱 (CHCl₃/MeOH, 100%至7:3) 进行纯化。分离的产物A2被共洗脱的杂质 (10.71g, 73%产率) 污染。LC/MS (方法B): $ES^+ = 1.46\text{min}, m/z\ 431.7 [M+H]^+$ 。

[0549] c) 烯丙基 ((S)-1-(((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)氨基甲酸酯 (A4)

[0550] 将苯胺A2 (450mg, 1.045mmol)、内酯A3 (280mg, 1.064mmol) 和对甲苯磺酸吡啶鎓 (273mg, 1.086mmol) 溶解于甲苯 (20mL) 中并将混合物加热至130℃ (高回流)。时不时地添加几滴MeOH, 以帮助溶解混合物。7h, 将粗反应物抽真空 (vacced down) 以干燥。将粗产物通过硅胶色谱 (CHCl₃/MeOH, 100%至95:5) 进行纯化以给出产物A4 (360mg, 52.3%产率)。LC/MS (方法B): $ES^+ = 1.51\text{min}, m/z\ 658.8 [M+H]^+$ 。

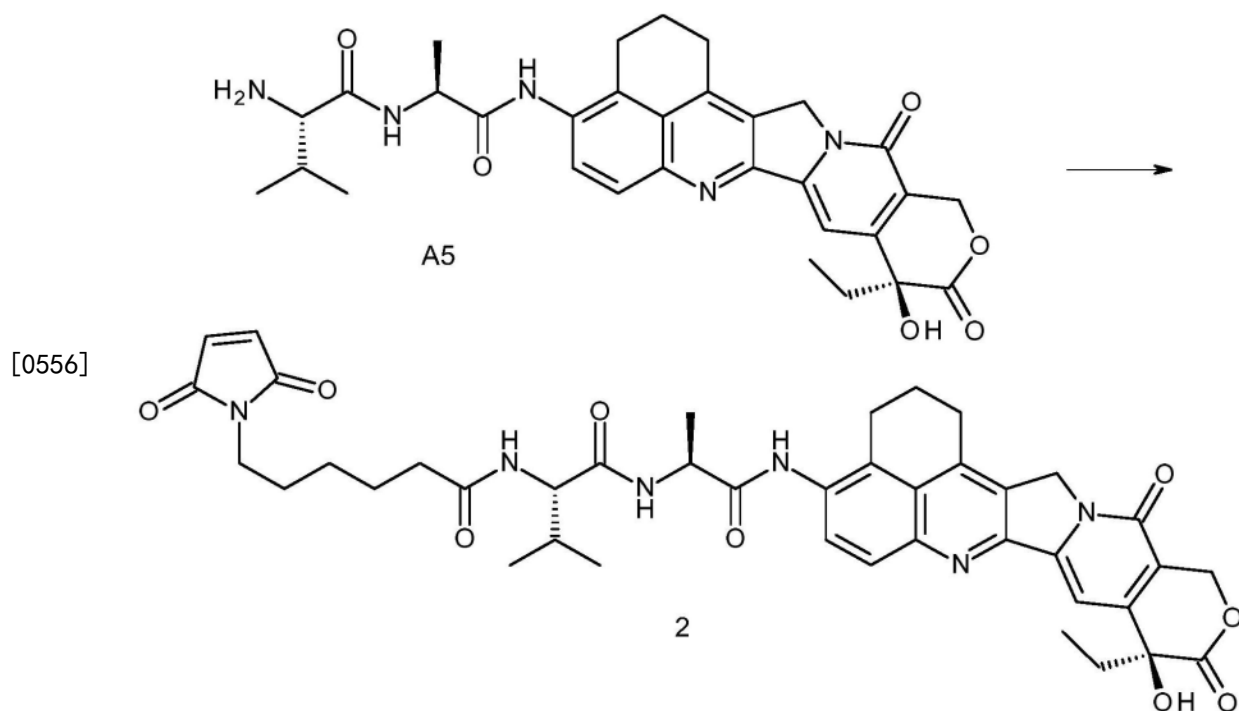
[0551] d) 烯丙基 (S)-2-氨基-N-((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-3-甲基丁酰胺 (A5)

[0552] 将过量的哌啶 (642μL) 添加至A4 (543mg, 0.82mmol) 和PdP(Ph₃)₄ (89mg, 0.08mmol) 于CH₂Cl₂ (15mL) 中的溶液中。允许混合物在室温下搅拌20min, 这时反应已经完成 (如通过LC/MS监测的)。将反应混合物用CH₂Cl₂ (25mL) 稀释并将有机相用H₂O (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤, 并通过在减压下旋转蒸发除去过量的溶剂, 以得到粗产物A5, 其原样用于下一步。LC/MS (方法B): $ES^+ = 1.15\text{min}, m/z\ 574.6 [M+H]^+$ 。

[0553] e) 1-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙氨基)-N-((S)-1-(((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十七烷-27-酰胺 (1)

[0554] 在氩气氛下, 将吡啶 (83μL, 1.03mmol) 和Mal-dPEG₈-OTFP (767mg, 1.03mmol) 添加至粗品A5 (假定为1.03mmol) 于CH₂Cl₂ (50mL) 中的溶液中。将反应搅拌过夜, 并且由于反应不完全, 添加0.5当量的Mal-dPEG₈-OTFP以试图推动反应。将反应物用CH₂Cl₂ (25mL) 稀释并将有机相用H₂O (2x 50mL) 和盐水洗涤, 然后经MgSO₄干燥, 过滤并将过量的溶剂通过在减压下旋转蒸发除去。将粗品通过反相HPLC (H₂O/CH₃CN+0.05%FA的梯度) 进行纯化并冷冻干燥以给出1 (1.189g, 31%产率, 经2个步骤)。LC/MS (方法B): $ES^+ = 1.43\text{min}, m/z\ 1149.3 [M+H]^+$ 。LC/MS (方法C): $ES^+ = 5.37\text{min}, m/z\ 1149.4 [M+H]^+$ 。

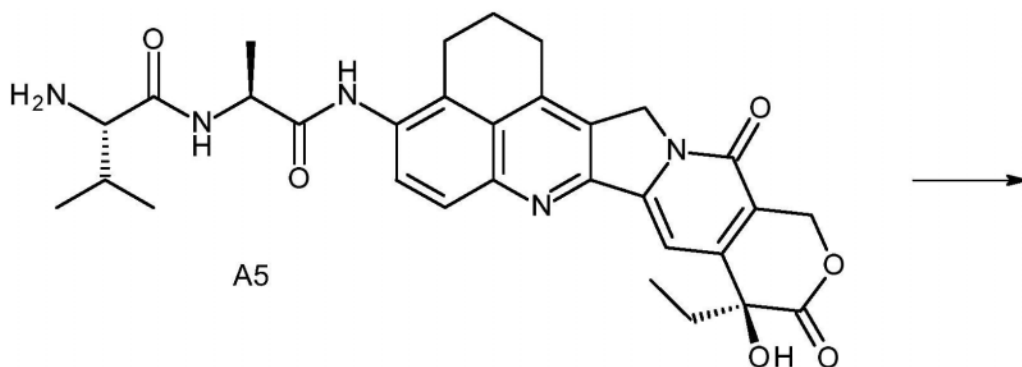
[0555] 实例2



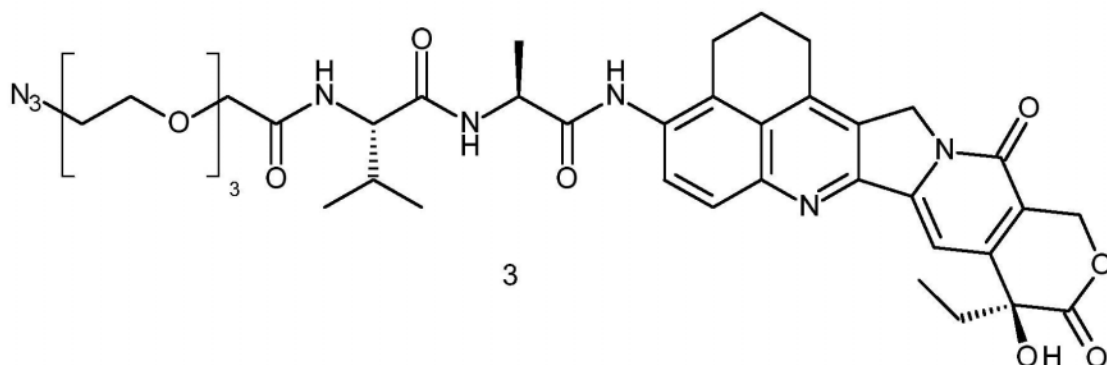
[0557] 6-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-N-((S)-1-(((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧化-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)己酰胺(2)

[0558] 在氩气气氛下,将Ma1-己酸(56mg,0.26mmol)和EDCI.HCl(51mg,0.26mmol)添加至粗品A5(假定为0.26mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中。将反应搅拌过夜,并且由于反应不完全,添加另外0.5当量的Ma1-己酸和EDCI.HCl。将反应物用CH₂Cl₂(25mL)稀释并将有机相用H₂O(2x 50mL)和盐水洗涤,然后经MgSO₄干燥,过滤并将过量的溶剂通过在减压下旋转蒸发除去。将粗品通过硅胶柱色谱(CHCl₃/MeOH 95:5)进行纯化以给出2(31.6mg,20%产率,经2个步骤)。LC/MS(方法B):ES⁺=1.56min,m/z 767.8[M+H]⁺。LC/MS(方法C)15min:ES⁺=6.05min,m/z 767.8[M+H]⁺。

[0559] 实例3



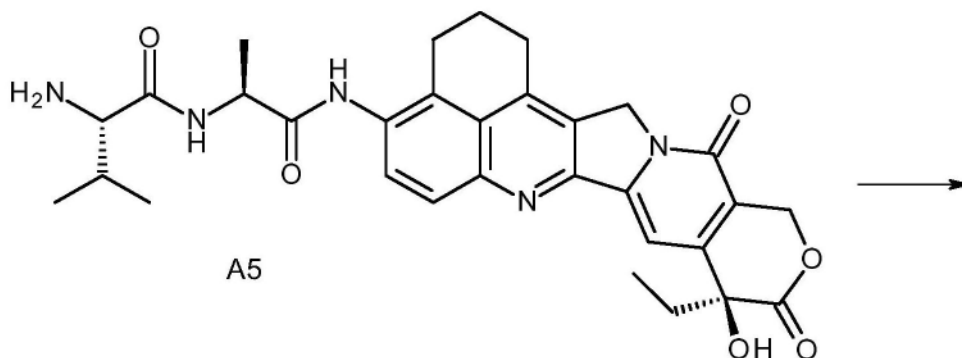
[0560]



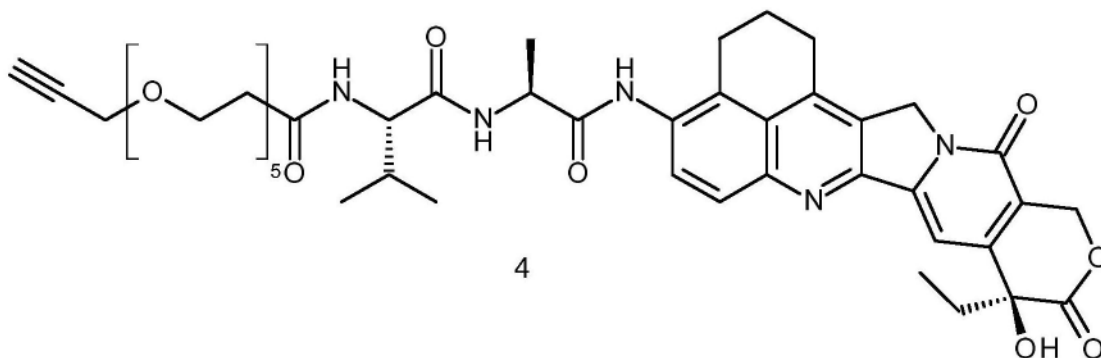
[0561] (S)-2-(2-(2-(2-(2-叠氮乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酰胺基)-N-((S)-1-((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-3-甲基丁酰胺(3)

[0562] 在氩气气氛下,将叠氮-dPEG₃-酸(77.5mg,0.31mmol)和EDCI·HCl(60mg,0.31mmol)添加至粗品A5(假定为0.31mmol)于无水CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中。将反应搅拌过夜,并且由于反应不完全,添加另外0.5当量的叠氮-dPEG₃-OH和EDCI·HCl。将反应物用CH₂Cl₂(25mL)稀释并将有机相用H₂O(2x50mL)和盐水洗涤,然后经MgSO₄干燥,过滤并将过量的溶剂通过在减压下旋转蒸发除去。将粗品通过制备型HPLC进行纯化并将级分冷冻干燥以给出纯的3(92.2mg,24.7%产率,经2个步骤)。LC/MS(方法B):ES⁺=1.69min,m/z 789.9[M+H]⁺。LC/MS(方法C):ES⁺=6.68min,m/z 790.0[M+H]⁺。

[0563] 实例4



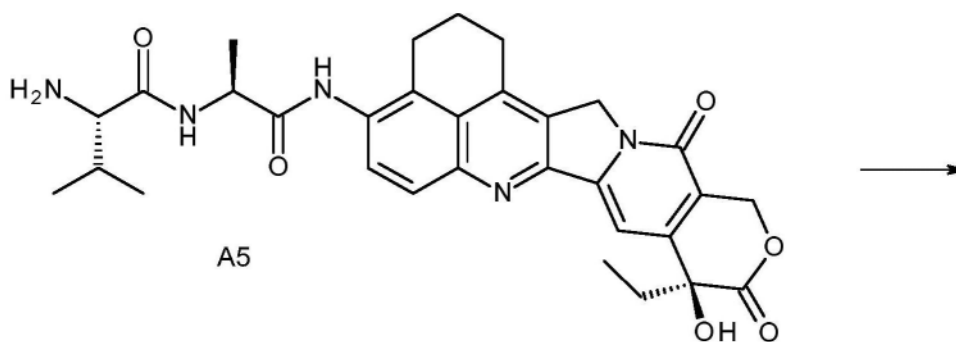
[0564]



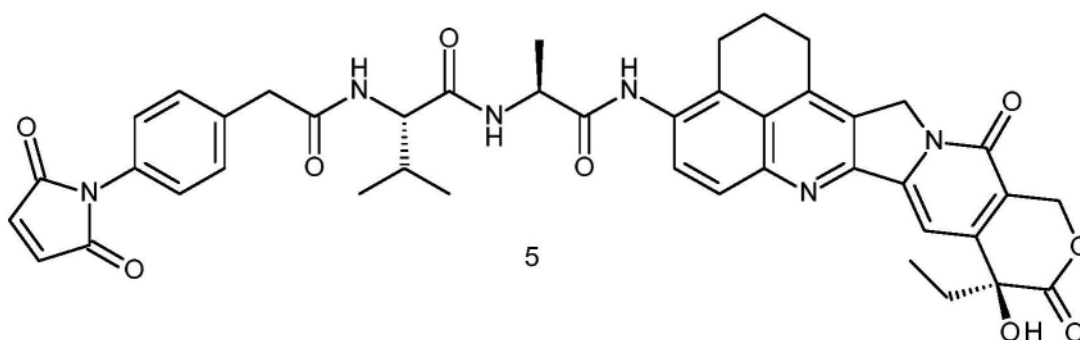
[0565] N-((S)-1-(((S)-1-((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷-18-炔酰胺(4)

[0566] 在氩气气氛下,将炔丙基-dPEG₅-酸(56mg, 0.19mmol)和EDCI.HCl(37mg, 0.19mmol)添加至粗品A5(假定为0.19mmol)于无水CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中。将反应搅拌过夜,并且由于反应不完全,添加另外0.5当量的炔丙基-dPEG₅-OH和EDCI.HCl。将反应物用CH₂Cl₂(25mL)稀释并将有机相用H₂O(2x 50mL)和盐水洗涤,然后经MgSO₄干燥,过滤并将过量的溶剂通过在减压下旋转蒸发除去。将粗品通过制备型HPLC进行纯化并将级分冷冻干燥以给出纯的4(22mg, 16.7%产率,经2个步骤)。LC/MS(方法B):ES⁺=1.54min, m/z 860.9[M+H]⁺。LCMS(方法C):ES⁺=5.57min, m/z 860.9[M+H]⁺。

[0567] 实例5



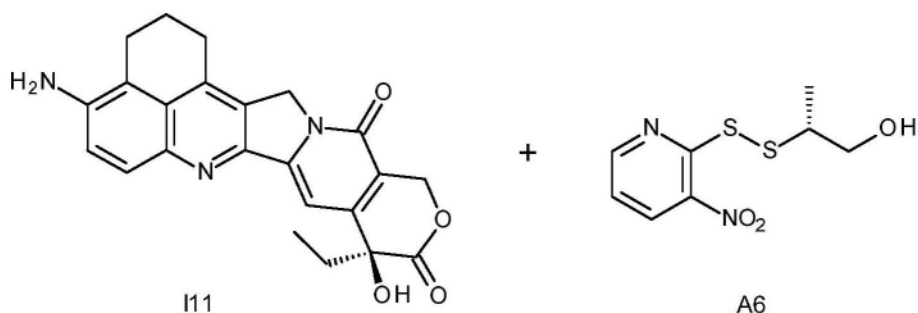
[0568]



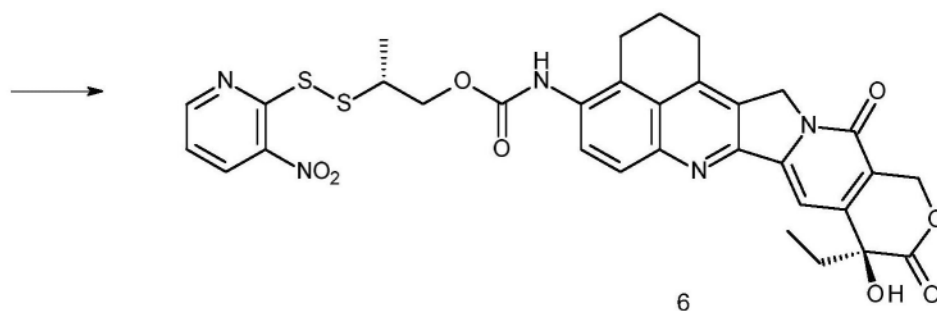
[0569] (S)-2-(2-(4-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)苯基)乙酰胺基)-N-((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-3-甲基丁酰胺 (5)

[0570] 在氩气气氛下,将PM-乙酸-OSu (64mg, 0.19mmol) 添加至粗品A5 (假定为0.19mmol) 于无水CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中。反应没有进行,因此添加DIPEA (51μL, 0.28mmol)。将反应物搅拌直至完成。将混合物用CH₂Cl₂ (25mL) 稀释并将有机相用H₂O (2x50mL) 和盐水洗涤,然后经MgSO₄干燥,过滤并将过量的溶剂通过在减压下旋转蒸发除去。将粗品通过制备型HPLC进行纯化并将级分冷冻干燥以给出纯的5 (2.5mg, 1.6% 产率, 经2个步骤)。LC/MS (方法B): ES⁺=1.54min, m/z 787.7 [M+H]⁺。LC/MS (方法C): ES⁺=5.61min, m/z 787.8 [M+H]⁺。

[0571] 实例6



[0572]

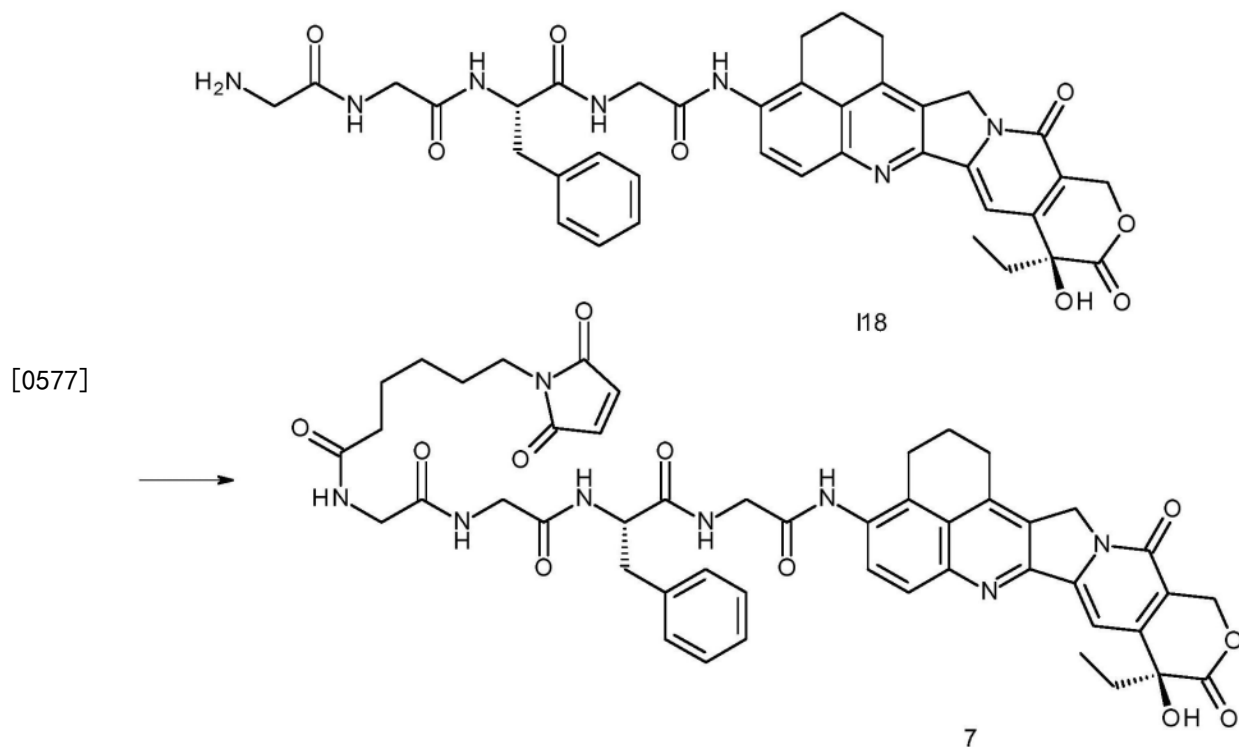


[0573] (R)-2-((3-硝基吡啶-2-基)二硫烷基)丙基((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基甲酸酯(6)

[0574] (i) 将(2R)-2-[(3-硝基-2-吡啶基)二硫烷基]丙-1-醇A6 (25mg, 0.1015mmol, 1.0当量) 溶解于二氯甲烷(1mL)中。添加吡啶(8.5μL, 0.11mmol, 1.0当量), 然后添加三光气(11mg, 0.0370685mmol, 0.33当量) 并将混合物在Ar下搅拌45min, 随后LCMS(Et₂NH淬灭)表明形成对应的氨基甲酸酯。

[0575] (ii) 将(S)-4-氨基-9-乙基-9-羟基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮(I11) (43mg, 0.09026mmol, 1.0当量) 溶解于二氯甲烷(2mL)、N,N-二异丙基乙胺(42μL, 0.241mmol, 2.7当量) 和吡啶(25μL, 0.309mmol, 3.4当量) 中。添加来自步骤(i)的反应混合物并将混合物搅拌30min, 随后LCMS表明反应完成。将反应混合物在真空中浓缩并通过isolera色谱(0%-4%MeOH于CH₂Cl₂中)进行纯化, 以得到呈黄色固体的6(22mg, 0.03256mmol, 36%产率, QC=96.8%)。LC/MS(方法B): RT=1.86min, 676.6[M+H]⁺。

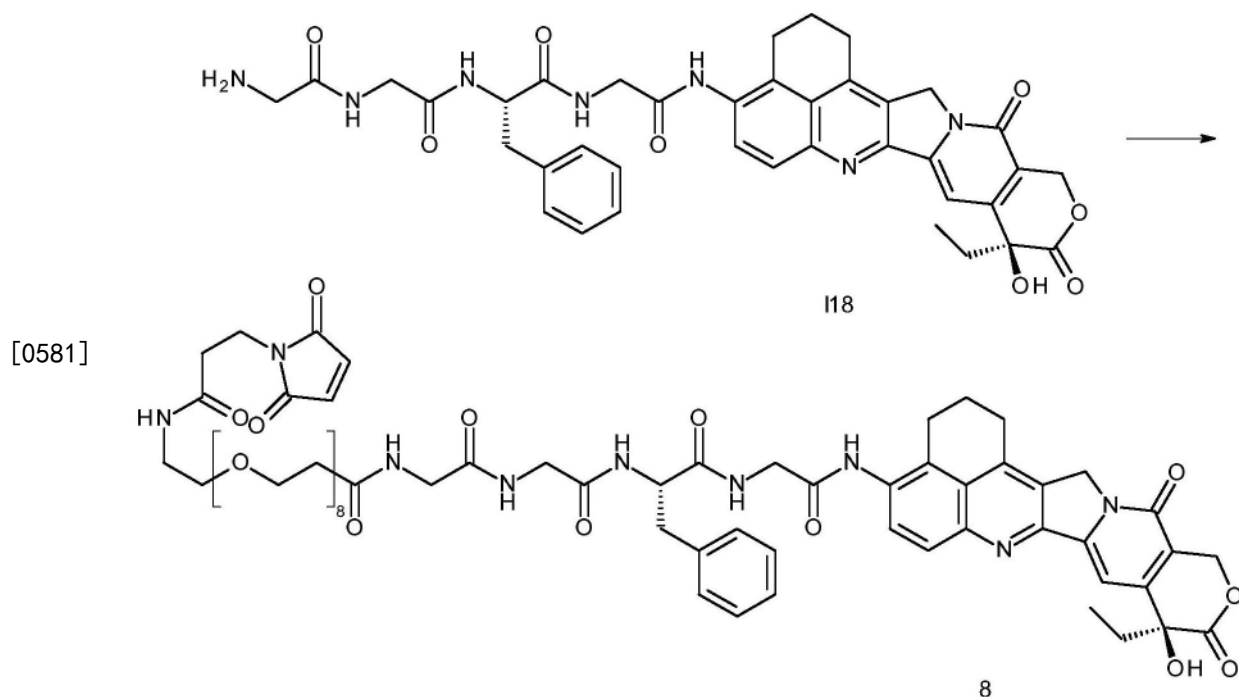
[0576] 实例7



[0578] 6-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-N-(2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧化-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-氧代乙基)己酰胺(7)

[0579] 将化合物I18(259mg,0.3588mmol)溶解于CH₂Cl₂(25mL)中。起始原料完全不溶解,因此添加DMA(1mL)。由于未观察到改善,因此添DIPEA(68μL,0.390mmol),并且所有固体进入溶液中。添加马来酰亚胺己酸(69mg,0.358mmol)并将混合物在r.t.下搅拌过夜,这时LCMS分析表明反应完成。将反应混合物用MeOH(2mL)淬灭,并抽真空至干燥。将粗产物通过制备型HPLC进行纯化并随后冷冻干燥以给出呈赭色固体的化合物7(38.2mg,11%产率)。分析数据:LCMS 3min:ES⁺=1.47min,m/z 916.2[M+H]⁺LCMS15min:ES⁺=5.46min,m/z 916.1[M+H]⁺。

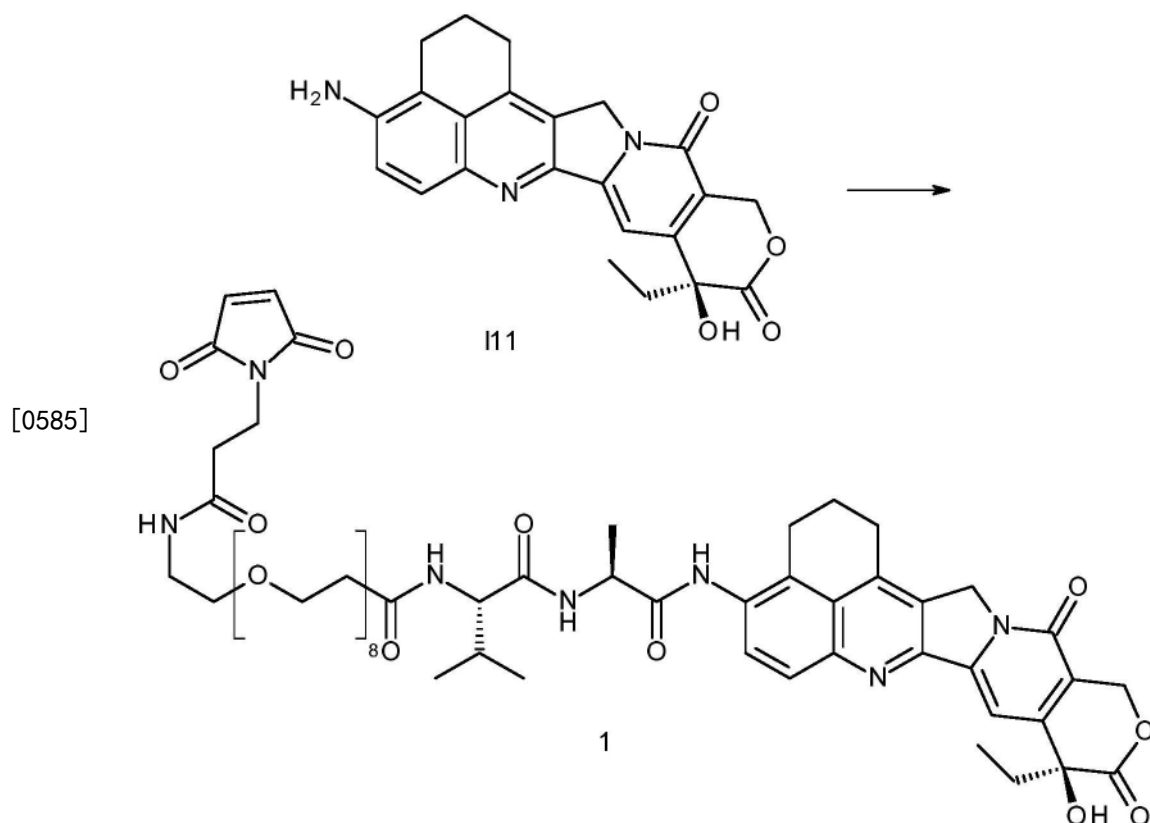
[0580] 实例8



[0582] 1-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙氨基)-N-(2-((2-((S)-1-(2-((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-氧代乙基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十七烷-27-酰胺 (8)

[0583] 将化合物118(70mg,0.096mmol)溶解于CH₂Cl₂(5mL)中。起始原料完全不溶解,因此添加DMA(0.5mL)。由于未观察到改善,因此添DIPEA(19μL,0.106mmol),并且所有固体进入溶液中。添加Ma1-dPEG₈-OH(63mg,0.106mmol)和EDCI.HCl(19mg,0.099mmol)并将混合物在r.t.下搅拌过夜,这时LCMS分析表明反应完成。将反应混合物用MeOH(2mL)淬灭,并抽真空至干燥。将粗产物通过制备型HPLC进行纯化并随后冷冻干燥以给出呈赭色固体的8(30mg,24%产率)。LCMS 3min:ES⁺=1.44min,m/z 1297.6[M+H]⁺。

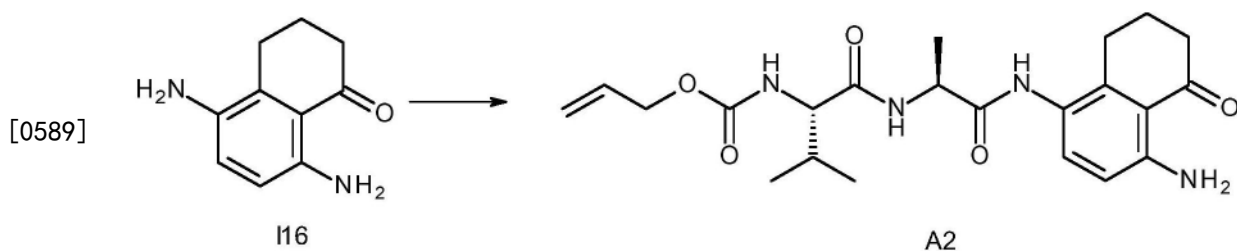
[0584] 实例9-1的可替代合成



[0586] 将(S)-4-氨基-9-乙基-9-羟基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]呋啉并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮I11(371mg,0.779mmol,1.0当量)溶解于二氯甲烷(30mL)中。添加在N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的N,N-二异丙基乙胺(69 μ L,0.396mmol,0.51当量)、和(2S)-2-[[[(2S)-2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(2,5-二氧代吡咯-1-基)丙酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酰基氨基]-3-甲基-丁酰基]氨基]丙酸(664mg,0.871mmol,1.1当量),随后添加EDCI.HCl(226mg,1.18mmol,1.5当量)并将混合物搅拌2h,随后LCMS表明良好的转化,但反应已停滞。将反应混合物温热至30℃并搅拌30min,LCMS表明没有变化,因此在真空中除去CH₂Cl₂并将Et₂O添加至所得DMA溶液中。收集沉淀的油,在真空中除去Et₂O并重复沉淀过程。将合并的沉淀物通过HPLC(10%-60%B于A中经13min)进行纯化,冷冻干燥后得到为黄色残余物的1(200mg,0.174mmol,98%纯度,22%产率)。LC/MS(方法A):保留时间1.44min(ES+) m/z 1149[M+H]⁺

[0587] ¹H NMR(600MHz,氯仿-d) δ 8.81(s,1H),7.83(s,2H),7.48(s,1H),7.18(dd,J=18.7,7.5Hz,2H),6.69(s,2H),6.43(s,1H),5.68(d,J=16.1Hz,1H),5.27(d,J=16.1Hz,1H),5.03(d,J=18.4Hz,1H),4.90(d,J=18.4Hz,1H),4.75(p,J=7.2Hz,1H),4.32(dd,J=7.4,5.8Hz,1H),4.05(s,1H),3.83(t,J=7.2Hz,3H),3.78-3.68(m,3H),3.68-3.57(m,31H),3.53(t,J=5.1Hz,3H),3.40(q,J=5.3Hz,2H),3.06-2.91(m,3H),2.84(dt,J=16.3,6.2Hz,1H),2.63(ddd,J=14.8,8.5,4.2Hz,1H),2.57-2.44(m,4H),2.30(dq,J=13.4,6.7Hz,1H),2.10(p,J=6.4Hz,3H),1.91(ddt,J=16.8,14.3,7.2Hz,3H),1.54(d,J=7.1Hz,3H),1.02(dd,J=15.5,6.9Hz,10H)。

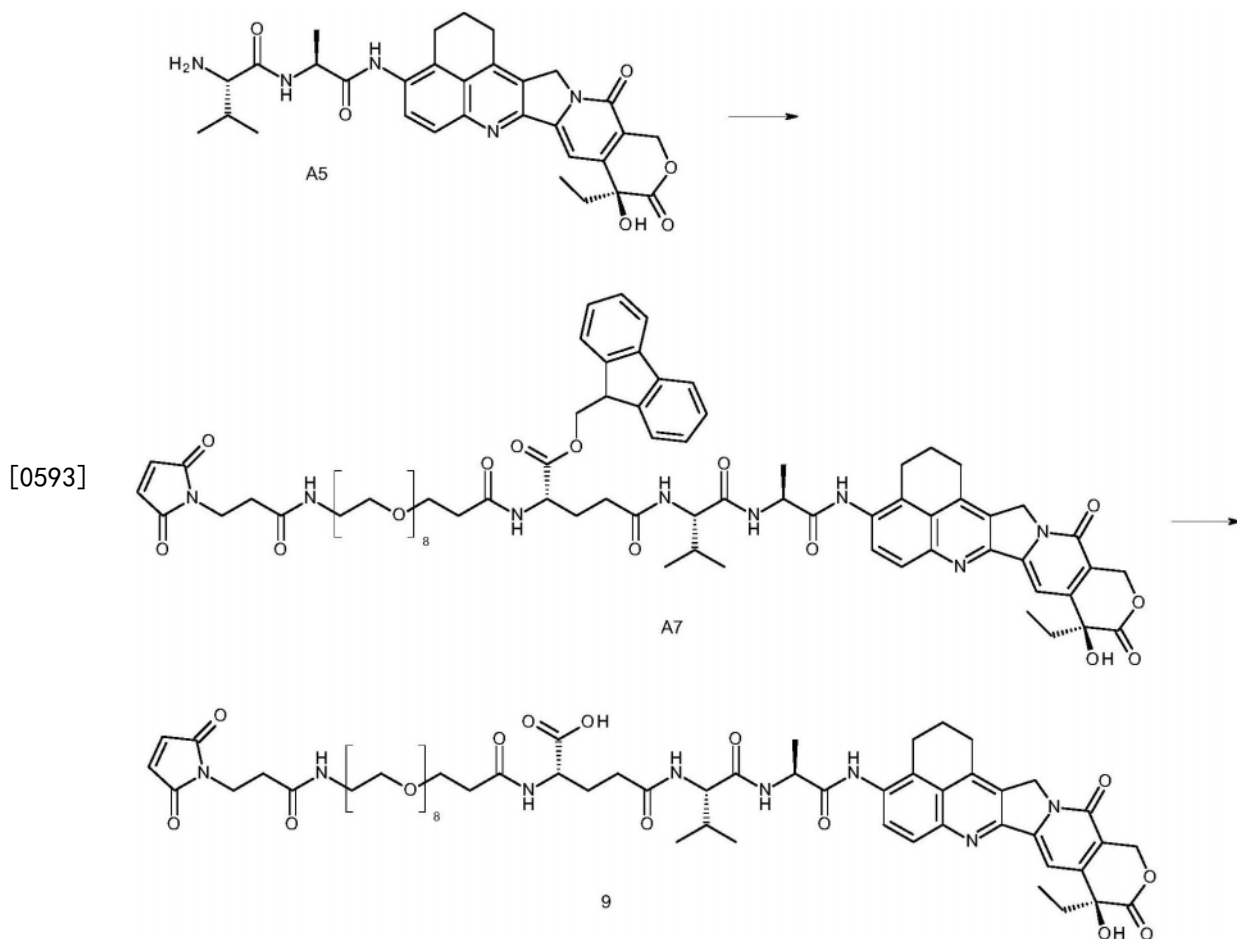
[0588] 实例10-A2的可替代合成



[0590] 烯丙基((S)-1-(((S)-1-((4-氨基-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯(A2)

[0591] 将EDCI.HCl(7.71g, 31.2mmol)添加至烯丙氧羰基-Val-Ala-OH(8.49g, 31.2mmol)于CH₂Cl₂(200mL)中的溶液并搅拌15min或直至溶解。随后添加I16(5g, 28.3mmol)并将所得混合物搅拌直至反应完成。将挥发物在减压下去除。将粗产物吸收于Et₂O(50mL)中并将混合物超声处理3min。将固体过滤并再次吸收于CH₂Cl₂(50mL)中,超声处理3min并再次过滤以给出呈灰色固体的纯的产物A2(12.21g, 79%产率)。LC/MS(方法B):ES⁺=1.47min, m/z 431.5[M+H]⁺。

[0592] 实例11



[0594] a) (9H-芴-9-基)甲基N2-(1-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-3-氧代-7,10,13,16,19,22,25,28-八氧-4-氮杂三十一烷-31-酰基)-N5-((S)-1-(((S)-1-(((S)-9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-L-谷

氨酰胺 (A7)

[0595] 将EDCI.HCl (0.10mmol, 1.2当量) 添加至A5 (0.087mmol, 1.0当量) 和Mal-PEG₈-Glu-OH (0.10mmol, 1.2当量) 于DCM (5mL) 中的溶液中并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物蒸发至干燥, 并通过柱 (8% -12% MeOH/DCM) 进行纯化得到呈白色固体的产物。产率=80mg (63%)。LC/MS (方法B) rt 1.66min m/z (1456.2) M+H。

[0596] b) N2- (1- (2,5- 二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基) -3-氧代-7,10,13,16,19,22,25,28-八氧-4-氮杂三十一烷-31-酰基) -N5- ((S) -1- (((S) -1- (((S) -9-乙基-9-羟基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基) 氨基) -1-氧代丙-2-基) 氨基) -3-甲基-1-氧代丁-2-基) -L-谷氨酰胺 (9)

[0597] 将1-甲基吡咯烷 (200μL) 添加至A7 (0.06mmol) 于DMF (0.8mL) 中的溶液中并在室温下搅拌10min。在真空下除去溶剂, 并将残余物通过制备型HPLC (30% MeCN/水+0.05% 甲酸, 经8.5min) 纯化。将含产物的级分冷冻干燥以给出呈白色固体的产物。产率=23mg (30%)。LC/MS (方法B) rt 1.43min m/z (1278.4) M+H。

[0598] 实例12-缀合

[0599] 赫塞汀 (Herceptin) -C239i抗体

[0600] 将赫塞汀抗体工程化以具有按照以下Dimasi, N., 等人, Molecular Pharmaceutics [分子药剂学], 2017, 14, 1501-1516 (DOI: 510.1021/acs.molpharmaceut.6b00995) 中描述的方法产生在位置239和240之间插入的半胱氨酸。

[0601] ConjA

[0602] 将50mM DL-二硫苏糖醇 (DTT) 于磷酸盐缓冲盐水 (pH 7.4) (PBS) 中的溶液 (150摩尔当量/抗体, 40微摩尔, 800μL) 添加至10mL的赫塞汀-C239i抗体 (40mg, 267纳摩尔) 于还原缓冲液 (含有PBS和1mM 乙二胺四乙酸 (EDTA)) 中的溶液中, 并且最终抗体浓度为4.0mg/mL。使还原混合物在定轨振荡器中于室温轻微 (60rpm) 摇动下反应4小时45分钟 (或直到通过UHPLC观察到完全还原)。经由旋转过滤器离心将还原的抗体缓冲液交换成含有PBS和1mM EDTA的再氧化缓冲液, 以除去所有过量的还原剂。添加50mM 脱氢抗坏血酸 (DHAA, 20摩尔当量/抗体, 5.33微摩尔, 106.7μL) 在DMSO中的溶液, 并且使重氧化混合物在室温下以轻微 (60rpm) 摇动反应16小时, 抗体浓度为4mg/mL (或添加更多DHAA, 反应时间更长, 直到通过UHPLC观察到半胱氨酸硫醇完全再氧化以重新形成链间半胱氨酸二硫化物)。然后将再氧化混合物进行无菌过滤, 并在含有PBS和1mM EDTA的缀合缓冲液中稀释, 使最终抗体浓度为3.6mg/mL。将化合物1作为DMSO溶液 (10摩尔当量/抗体, 1.33微摩尔, 在0.55mL DMSO中) 添加至5.0mL的该再氧化的抗体溶液 (20mg, 133纳摩尔) 中, 最终DMSO浓度为10% (v/v)。将溶液在室温下混合2小时, 然后通过添加N-乙酰基半胱氨酸 (6.67微摩尔, 在100mM下67μL) 淬灭缀合物, 然后使用15mL Amicon Ultracell 30kDa MWC0旋转过滤器通过旋转过滤进PBS中进行纯化, 无菌过滤并分析。

[0603] 使用赛默飞世尔科技公司 (Thermo Scientific) MAbPac 50mm x2.1mm柱在岛津 Prominence系统上进行UHPLC分析, 用水和乙腈进行梯度洗脱, 在ConjA的还原样品 (化合物1特异性) 上在214nm和330nm处显示未缀合的轻链、以及未缀合的重链和重链的混合物与化合物1的单个分子附接, 符合药物/抗体比率 (DAR) 为每个抗体1.89个分子的化合物1。

[0604] 使用东曹生命科学 (Tosoh Bioscience) TSKgel SuperSW mAb HTP 4μm 4.6x

150mm柱(带有4 μ m 3.0x 20mm保护柱)在岛津Prominence系统上进行UHPLC分析,用0.3mL/分钟的无菌过滤的SEC缓冲液(含200mM磷酸钾pH 6.95、250mM氯化钾和10%异丙醇(v/v))洗脱,在ConjA样品上在280nm处显示单体纯度为98%。UHPLC SEC分析得出最终ConjA在6.5mL中的浓度为2.14mg/mL,获得的ConjA质量为13.9mg(70%产率)。

[0605] ConjA*

[0606] 将10mM三(2-羧乙基)膦(TCEP)于磷酸盐缓冲盐水pH 7.4(PBS)中的溶液(10摩尔当量/抗体,400纳摩尔,40 μ L)添加到2.4mL曲妥珠单抗抗体(6mg,40纳摩尔)于还原缓冲液(PBS和1mM乙二胺四乙酸(EDTA))中的溶液中,并且最终抗体浓度为2.5mg/mL。使还原混合物在定轨振荡器中于室温轻微(60rpm)摇动下反应16小时(或直到通过UHPLC观察到完全还原)。经由旋转过滤器离心将还原的抗体溶液缓冲液交换(以除去所有过量的还原剂)成含有PBS和1mM EDTA的缀合缓冲液,最终抗体浓度为2.0mg/mL。将化合物1作为DMSO溶液(20摩尔当量/抗体,400纳摩尔,在0.15mL DMSO中)添加至1.35mL的该还原的抗体溶液(3mg,20纳摩尔)中,最终DMSO浓度为10%(v/v)。将溶液在室温下混合2小时,然后通过添加N-乙酰基半胱氨酸(2微摩尔,在100mM下20 μ L)淬灭缀合物,然后使用15mL Amicon Ultracell 30KDa MWC0旋转过滤器经由旋转过滤器离心进行纯化,无菌过滤并分析。

[0607] 使用赛默飞世尔科技公司MAbPac 50mm x 2.1mm柱在岛津Prominence系统上进行UHPLC分析,用水和乙腈进行梯度洗脱,在ConjA*的还原样品(化合物1特异性)上在214nm和330nm处显示未缀合的轻链、轻链的混合物与化合物1的单个分子附接,未缀合的重链和重链与化合物1的高达三个分子附接,符合药物/抗体比率(DAR)为每个抗体7.89个分子的化合物1。

[0608] 使用东曹生命科学TSKgel SuperSW mAb HTP 4 μ m 4.6x 150mm柱(带有4 μ m 3.0x 20mm保护柱)在岛津Prominence系统上进行UHPLC分析,用0.3mL/分钟的无菌过滤的SEC缓冲液(含200mM磷酸钾pH 6.95、250mM氯化钾和10%异丙醇(v/v))洗脱,在ConjA*样品上在280nm处显示单体纯度为98.5%。UHPLC SEC分析得出最终ConjA*在1.25mL中的浓度为2.02mg/mL,获得的ConjA*质量为2.5mg(84%产率)。

[0609] ConjB

[0610] 将10mM三(2-羧乙基)膦(TCEP)于磷酸盐缓冲盐水pH 7.4(PBS)中的溶液(10摩尔当量/抗体,3.56微摩尔,356 μ L)添加至11.1mL曲妥珠单抗抗体(53.4mg,356纳摩尔)于还原缓冲液(含有PBS,pH 7.4和1mM乙二胺四乙酸(EDTA))中的溶液中,并且最终抗体浓度为4.84mg/mL。使还原混合物在定轨振荡器中于37°C下轻微(60rpm)摇动下反应1小时30分钟(或直到通过UHPLC观察到完全还原)。将化合物2作为DMSO溶液(15摩尔当量/抗体,5.1微摩尔,在1.2mL DMSO中)添加至10.5mL的该还原的抗体溶液(50.8mg,339纳摩尔)中,最终DMSO浓度为10%(v/v)。将溶液在室温下混合1小时30分钟,然后通过添加N-乙酰基半胱氨酸(25.4微摩尔,在100mM下254 μ L)淬灭缀合物,然后使用通用电气医疗集团(GE Healthcare)HiLoad™ 26/600柱(填充有Superdex 200 PG)在AKTA™Start FPLC上进行纯化,用2.6mL/min PBS洗脱。将对应于ConjB单体峰的级分合并,浓缩,并使用15mL Amicon Ultracell 50KDa MWC0旋转过滤器将缓冲液交换到25mM组氨酸205mM蔗糖pH 6.0缓冲液中,无菌过滤并分析。

[0611] 使用赛默飞世尔科技公司MAbPac 50mm x 2.1mm柱在岛津Prominence系统上进行

UHPLC分析,用水和乙腈进行梯度洗脱,在ConjB的还原样品(化合物2特异性)上在214nm和330nm处显示未缀合的轻链、轻链的混合物与化合物2的单个分子附接,未缀合的重链和重链与化合物2的高达三个分子附接,符合药物/抗体比率(DAR)为每个抗体7.93个分子的化合物2。

[0612] 使用东曹生命科学TSKgel SuperSW mAb HTP 4 μ m 4.6x150mm柱(带有4 μ m 3.0x20mm保护柱)在岛津Prominence系统上进行UHPLC分析,用0.3mL/分钟的无菌过滤的SEC缓冲液(含200mM磷酸钾pH 6.95、250mM氯化钾和10%异丙醇(v/v))洗脱,在ConjB样品上在280nm处显示单体纯度为98.9%。UHPLC SEC分析得出最终ConjB在16mL中的浓度为2.4mg/mL,获得的ConjB质量为38.4mg(84%产率)。

[0613] ConjC

[0614] 将10mM三(2-羧乙基)膦(TCEP)于磷酸盐缓冲盐水pH 7.4(PBS)中的溶液(40摩尔当量/抗体,11.2微摩尔,1.12mL)添加至20mL赫塞汀-C239i抗体(42mg,280纳摩尔)于还原缓冲液(含有PBS和1mM乙二胺四乙酸(EDTA))中的溶液中,并且最终抗体浓度为2.1mg/mL。使还原混合物在定轨振荡器中于室温轻微(60rpm)摇动下反应16小时(或直到通过UHPLC观察到完全还原)。经由旋转过滤器离心将还原的抗体缓冲液交换成含有PBS和1mM EDTA的再氧化缓冲液,以除去所有过量的还原剂。将50mM脱氢抗坏血酸(DHAA,30摩尔当量/抗体,7.0微摩尔,141 μ L)在DMSO中的溶液添加到22mL的这种还原缓冲液交换的抗体(35.2mg,235纳摩尔)中,并且使重氧化混合物在室温下以轻微(60rpm)摇动反应2小时30分钟,抗体浓度为1.6mg/mL(或添加更多DHAA,反应时间更长,直到通过UHPLC观察到半胱氨酸硫醇完全再氧化以重新形成链间半胱氨酸二硫化物)。然后将再氧化混合物无菌过滤。将化合物6作为DMSO溶液(20摩尔当量/抗体,2.3微摩尔,在1.36mL DMSO中)添加至11.0mL的该再氧化的抗体溶液(17.6mg,117纳摩尔)中,用1.22mL的1M碳酸氢钠调节pH,最终DMSO浓度为10%(v/v)和10%(v/v)1M碳酸氢钠。在室温下轻微摇动使该溶液反应2小时。然后通过添加N-乙酰基半胱氨酸(12微摩尔,在100mM下117 μ L)淬灭缀合物,然后纯化并使用15mL Amicon Ultracell 50kDa MWC0旋转过滤器将缓冲液交换到25mM组氨酸205mM蔗糖pH 6.0缓冲液中,无菌过滤并分析。

[0615] 使用Sepax Proteomix HIC丁基NP54.6 x 35mm 5 μ m柱在岛津Prominence系统上进行UHPLC分析,用梯度为25mM磷酸钠、1.5M硫酸铵pH 7.4缓冲液和于25mM磷酸钠pH 7.4缓冲液中的20%乙腈(v/v)洗脱,ConjC的完整样品在214nm和330nm处(化合物6特异性)显示未缀合和缀合的抗体与化合物6的一个或两个分子的附接,符合药物/抗体之比(DAR)为每个抗体1.42个分子的化合物6。

[0616] 使用东曹生命科学TSKgel SuperSW mAb HTP 4 μ m 4.6x150mm柱(带有4 μ m 3.0x20mm保护柱)在岛津Prominence系统上进行UHPLC分析,用0.3mL/分钟的无菌过滤的SEC缓冲液(含200mM磷酸钾pH 6.95、250mM氯化钾和10%异丙醇(v/v))洗脱,在ConjC样品上在280nm处显示单体纯度为98%。UHPLC SEC分析得出最终ConjC在10.1mL中的浓度为1.06mg/mL,获得的ConjC质量为10.7mg(61%产率)。

[0617] 实例13-体外测定

[0618] 将固体测试材料溶解在DMSO中成为2mM储备液,从其中以1:10的比例在DMSO中制成八种系列稀释液,并在-20°C下储存直至使用。

[0619] 用D-PBS洗涤粘附的NCI-N87细胞并用胰蛋白酶-EDTA分离,然后使用自动细胞计数器(LUNA-II™)通过台盼蓝排除测定一式两份地确定细胞密度和活力。将细胞悬浮液在生长培养基(含Glutamax+10% (v/v)HyClone™胎牛血清的RPMI 1640)中稀释至 1×10^5 个细胞/ml,并涡旋,然后每孔分配2mL到无菌的3mL聚丙烯板中。然后将弹头稀释液以10μl/孔分配到适当的孔中,并通过重复移液进行混合。对于对照孔,将10μl DMSO分配到2mL细胞悬液中,并充分混合。然后将100μl的样品等分到无菌的96孔微孔板的2个重复孔中,并在37°C CO₂充气(5%)的培养箱中培养。在孵育时间结束时(7天),通过CellTiter 96™ aqueous One (MTS)测定测量细胞活力,将其以20μl/孔分配,并在37°C,5%CO₂下孵育4小时。然后在EnVision™多标记酶标仪(珀金埃尔默(Perkin Elmer))上使用490nm的吸光度读取板。

[0620] 将来自每个样品的2个重复孔的平均吸光度与仅用DMSO处理的两个对照孔的平均吸光度(100%)相比,计算细胞存活率。使用GraphPad Prism软件(圣地亚哥,加利福尼亚州)上的非线性曲线拟合算法,通过将每个数据集拟合到具有可变斜率的S型剂量响应曲线来确定IC₅₀。

[0621] 本报告中的所有实验均在三个独立的实验中进行和测试。数据报告为三个独立重复的平均值。

[0622]		IC ₅₀ (nM)
	I11	0.3854

[0623] 实例14-ADC体外测定

[0624] 通过台盼蓝染色测量来自亚汇合(80%-90%汇合)T75烧瓶中细胞的浓度和活力,并使用LUNA-II™自动细胞计数器进行计数。将细胞稀释至 2×10^5 个/ml,分配(50μl每孔)在96孔平底板中。

[0625] 抗体药物缀合物(ADC)(20μg/ml)的储备液(1ml)是通过将过滤灭菌的ADC稀释到细胞培养基中来制备的。一组的 8×10 倍稀释的储备液ADC是通过将100μl连续转移到900μl细胞培养基中在24孔板中制备的。将ADC稀释液(每孔50μl)分配到96孔板的4个重复孔中,该板含有先前接种的50μl细胞悬液。对照孔接受50μl细胞培养基。将含有细胞和ADC的96孔板在37°C下在CO₂充气的培养箱中孵育暴露时间。

[0626] 在孵育期结束时,通过MTS测定测量细胞活力。将MTS(普洛麦格公司(Promega))分配(20μl每孔)至每个孔,并在CO₂充气的培养箱在37°C下孵育4小时。在490nm处测定孔吸光度。从4个ADC处理的孔的平均吸光度与4个对照未处理孔的平均吸光度(100%)计算细胞存活百分比。使用GraphPad Prism使用非线性曲线拟合算法(斜率可变的S形剂量反应曲线)从剂量反应数据确定IC₅₀。

[0627] MDA-MB-468的ADC孵育时间为4天,NCI-N87的ADC孵育时间为7天。在具有Glutamax+10% (v/v)HyClone™胎牛血清的RPMI1640中培养MDA-MB-468和NCI-N87。NCI-N87是表达的Her2细胞系,而MDA-MB-468是Her2阴性细胞系。

[0628]	EC ₅₀ (μg/ml)	NCI-N87	MDA-MB-468
	ConjA	0.1176	>10
	ConjA*	0.01634	>10
	ConjB	0.01857	>10
	ConjC	0.1452	>10

[0629] 实例15-ADC体内测定

[0630] 方法与材料

[0631] 小鼠

[0632] 雌性重度联合免疫缺陷小鼠 (Fox Chase SCIDTM, CB17/Icr-Prkdcscid/IcoIcrCr1, 查尔斯河) 为八周龄, 在研究的第1天体重 (BW) 范围为14.5至20.0克。动物随意喂食水 (反渗透, 1ppm Cl) 和改性的NIH 31和Irradiated Lab DietTM (由18.0%的粗蛋白、5.0%粗脂肪、和5.0%粗纤维组成)。将小鼠圈养在静态微型隔离器中的辐照的Enrich-o'cobsTM实验动物床上, 在20°C-22°C和40%-60%的湿度下进行12小时的光照循环。CRDiscovery Services特别遵从实验动物护理和使用指南关于束缚、饲养、外科手术、饲料和液体监管和兽医护理的建议进行。CR Discovery Services的动物护理和使用计划已获得国际实验室动物护理评估和鉴定协会 (AAALAC) 的认可, 该协会确保遵守公认的实验室动物护理和使用标准。

[0633] 肿瘤细胞培养

[0634] 在补充有10%胎牛血清、2mM谷氨酰胺、100单位/mL青霉素、100μg/mL硫酸链霉素和25μg/mL庆大霉素的RPMI-1640培养基中培养人NCI-N87胃癌淋巴瘤细胞。使细胞在37°C, 在5%CO₂和95%空气的气氛中的潮湿培养箱中的组织培养瓶中生长。

[0635] 体内植入和肿瘤生长

[0636] 在对数生长期期间收获用于植入的NCI-N87细胞, 并将其重悬于含有50% MatrigelTM (BD生物科学 (BD Biosciences) 的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中。在肿瘤植入当天, 每只测试小鼠的右肋皮下注射1x10⁷个细胞 (0.1mL细胞悬液), 并且当平均大小接近100至150mm³的目标范围时监测肿瘤的生长。12天后 (指定为研究的第1天), 根据计算出的肿瘤大小将小鼠分为14组, 将7组指定用于疗效评估 (n=10), 并且7组指定用于样品收集 (n=3), 每组均由单个肿瘤体积范围从108至172mm³的动物组成并且组平均肿瘤体积为120-124mm³。使用卡尺以二维方式测量肿瘤, 并使用以下公式计算体积:

[0637] 肿瘤体积 (mm³) = (w² x l) / 2

[0638] 其中w=肿瘤的宽度, l=肿瘤的长度, 以mm为单位。可以假设1mg等于1mm³的肿瘤体积来估计肿瘤重量。

[0639] 治疗剂

[0640] ConjA*在4°C下避光保存。无菌PBS用于向媒介物对照组给药。

[0641] 治疗

[0642] 在研究的第1天, 将荷已建立的NCI-N87异种移植物的雌性SCID小鼠分组。用PBS将等分的储备液稀释至适当的浓度。在第1天经一次经由尾静脉注射施用该药剂。剂量体积为每20克体重0.2mL (10mL/千克), 并成比例到每只动物的体重。

[0643] 第1组小鼠接受PBS媒介物, 并作为对照组。第2组接受4mg/kg的ConjA*。

[0644] 每周两次使用卡尺测量肿瘤, 当每只动物的肿瘤达到800mm³的终点体积或研究结束 (第68天) 时 (以先到者为准), 对每只动物实施安乐死。因肿瘤体积终点而退出研究的动物记录为因肿瘤进展 (TP) 的安乐死, 并记录安乐死的日期。

[0645] 消退反应的标准

[0646] 可以根据研究期间观察到的消退反应的发生率和量级确定治疗功效。治疗可能会

导致动物的肿瘤部分消退 (PR) 或完全消退 (CR)。在PR反应中,在研究过程中三次连续测量肿瘤体积为第1天肿瘤体积的50%或更少,而在这三次测量中的一次或多次中,肿瘤体积等于或大于 13.5mm^3 。在CR反应中,在研究过程中三次连续测量肿瘤体积小于 13.5mm^3 。在研究期间仅对动物的PR或CR事件评分一个,并且如果同时满足PR和CR标准,则评分CR。在研究终止时具有CR反应的动物另外被分类为无肿瘤幸存者 (TFS)。监测动物的消退反应。

[0647] 毒性

[0648] 在第1-5天每天称重动物,然后每周两次称重直至研究完成。经常观察小鼠的任何不良的、治疗相关的 (TR) 副作用的明显体征,并且当观察到临床体征时记录。按照方案监测个体体重,将任何一次测量体重减轻超过30%或连续三次测量值体重减轻超过25%的动物安乐死作为TR死亡。还根据CR Discovery Services协议监测组平均体重减轻。可接受的毒性定义为研究期间组平均体重 (BW) 损失少于20%,并且TR死亡不超过10%。

[0649] 结果

[0650] 图1示出了平均肿瘤生长图,其中:

[0651]	媒介物	●
	ConjA*	◆

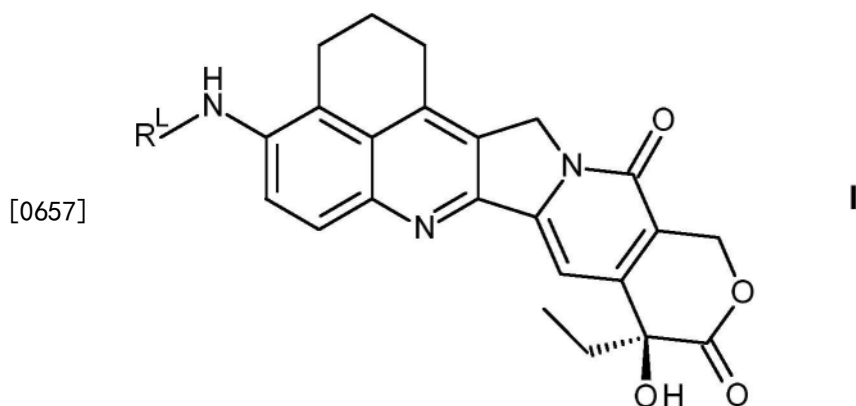
[0652] 第1组小鼠 i.v.qd x 1 接受PBS媒介物,并作为对照组。第1组的中位TTE为24.8天。所有对照肿瘤均达到 800mm^3 终点。

[0653] 第2组以 4mg/kg i.v.qd x 1 接受ConjA*。在研究结束时在所有10只小鼠中均观察到CR,这些小鼠另外被分类为TFS。

[0654] 在研究的第50天,治疗组中体重最低点为-9.5%。没有观察到TR死亡。

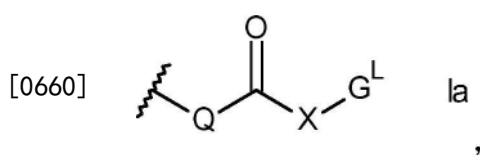
[0655] 发明陈述

[0656] 1.一种具有式I的化合物:



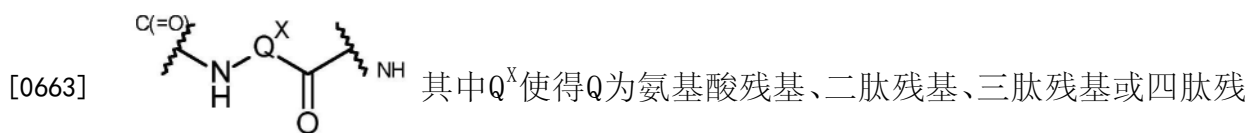
[0658] 及其盐和溶剂化物,其中 R^L 是用于连接至配体单元的接头,该接头选自:

[0659] (ia):



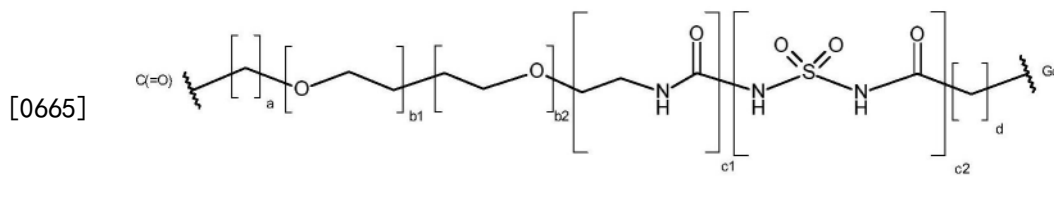
[0661] 其中

[0662] Q是:



基；

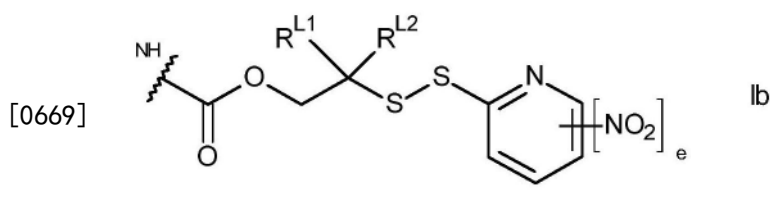
[0664] X是：



[0666] 其中 $a=0$ 至 5 , $b_1=0$ 至 16 , $b_2=0$ 至 16 , $c_1=0$ 或 1 , $c_2=0$ 或 1 , $d=0$ 至 5 , 其中至少 b_1 或 $b_2=0$ 并且至少 c_1 或 $c_2=0$ ；

[0667] G^L 是用于连接至配体单元的接头；

[0668] (ib)：



[0670] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 独立地选自H和甲基, 或与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯或环丁烯基团；并且

[0671] e 是0或1。

[0672] 2. 根据陈述1所述的化合物, 其中 R^L 具有式Ia。

[0673] 3. 根据陈述2所述的化合物, 其中Q是氨基酸残基。

[0674] 4. 根据陈述3所述的化合物, 其中Q选自:Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、和Trp。

[0675] 5. 根据陈述2所述的化合物, 其中Q是二肽残基。

[0676] 6. 根据陈述5所述的化合物, 其中Q选自：

[0677] $NH-Phe-Lys-C(=O)-$ 、

[0678] $NH-Val-Ala-C(=O)-$ 、

[0679] $NH-Val-Lys-C(=O)-$ 、

[0680] $NH-Ala-Lys-C(=O)-$ 、

[0681] $NH-Val-Cit-C(=O)-$ 、

[0682] $NH-Phe-Cit-C(=O)-$ 、

[0683] $NH-Leu-Cit-C(=O)-$ 、

[0684] $NH-Ile-Cit-C(=O)-$ 、

[0685] $NH-Phe-Arg-C(=O)-$ 、

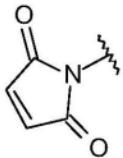
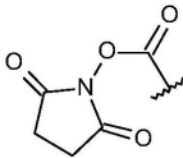
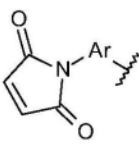
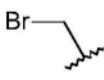
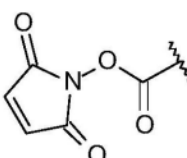
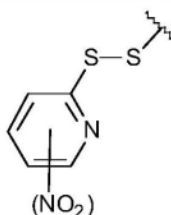
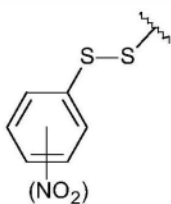
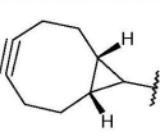
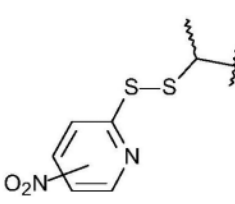
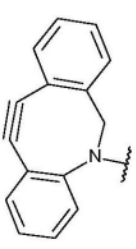
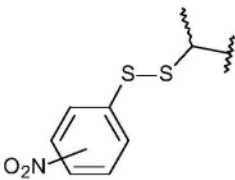
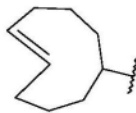
[0686] $NH-Trp-Cit-C(=O)-$ 和

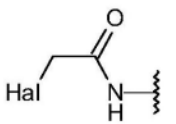
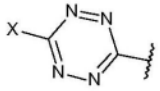
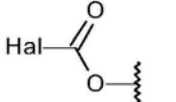
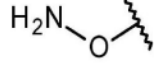
[0687] $NH-Gly-Val-C(=O)-$ 。

- [0688] 7. 根据陈述6所述的化合物,其中Q选自 NH-Phe-Lys-C(=O) 、 NH-Val-Cit-C(=O) 和 NH-Val-Ala-C(=O) 。
- [0689] 8. 根据陈述2所述的化合物,其中Q是三肽残基。
- [0690] 9. 根据陈述8所述的化合物,其中Q选自:
- [0691] $\text{NH-Glu-Val-Ala-C(=O)}$ 、
- [0692] $\text{NH-Glu-Val-Cit-C(=O)}$ 、
- [0693] $\text{NH-}\alpha\text{Glu-Val-Ala-C(=O)}$ 、和
- [0694] $\text{NH-}\alpha\text{Glu-Val-Cit-C(=O)}$ 。
- [0695] 10. 根据陈述2所述的化合物,其中Q是四肽残基。
- [0696] 11. 根据陈述10所述的化合物,其中Q选自:
- [0697] $\text{NH-Gly-Gly-Phe-Gly-C(=O)}$;以及
- [0698] $\text{NH-Gly-Phe-Gly-Gly-C(=O)}$ 。
- [0699] 12. 根据陈述11所述的化合物,其中Q是:
- [0700] $\text{NH-Gly-Gly-Phe-Gly-C(=O)}$ 。
- [0701] 13. 根据陈述2至12中任一项所述的化合物,其中a是0至3。
- [0702] 14. 根据陈述13所述的化合物,其中a是0或1。
- [0703] 15. 根据陈述13所述的化合物,其中a是0。
- [0704] 16. 根据陈述2至15中任一项所述的化合物,其中b1是0至8。
- [0705] 17. 根据陈述16所述的化合物,其中b1是0。
- [0706] 18. 根据陈述16所述的化合物,其中b1是2。
- [0707] 19. 根据陈述16所述的化合物,其中b1是3。
- [0708] 20. 根据陈述16所述的化合物,其中b1是4。
- [0709] 21. 根据陈述16所述的化合物,其中b1是5。
- [0710] 22. 根据陈述16所述的化合物,其中b1是8。
- [0711] 23. 根据陈述2至15和17中任一项所述的化合物,其中b2是0至8。
- [0712] 24. 根据陈述23所述的化合物,其中b2是0。
- [0713] 25. 根据陈述23所述的化合物,其中b2是2。
- [0714] 26. 根据陈述23所述的化合物,其中b2是3。
- [0715] 27. 根据陈述23所述的化合物,其中b2是4。
- [0716] 28. 根据陈述23所述的化合物,其中b2是5。
- [0717] 29. 根据陈述23所述的化合物,其中b2是8。
- [0718] 30. 根据陈述2至29中任一项所述的化合物,其中c1是0。
- [0719] 31. 根据陈述2至29中任一项所述的化合物,其中c1是1。
- [0720] 32. 根据陈述2至31中任一项所述的化合物,其中c2是0。
- [0721] 33. 根据陈述2至30中任一项所述的化合物,其中c2是1。
- [0722] 34. 根据陈述2至33中任一项所述的化合物,其中d是0至3。
- [0723] 35. 根据陈述34所述的化合物,其中d是1或2。
- [0724] 36. 根据陈述34所述的化合物,其中d是2。
- [0725] 37. 根据陈述2至33中任一项所述的化合物,其中d是5。

- [0726] 38. 根据陈述2至12中任一项所述的化合物, 其中a是0, b1是0, c1是1, c2是0并且d是2, 并且b2是从0至8。
- [0727] 39. 根据陈述38所述的化合物, 其中b2是0、2、3、4、5或8。
- [0728] 40. 根据陈述2至12中任一项所述的化合物, 其中a是1, b2是0, c1是0, c2是0并且d是0, 并且b1是从0至8。
- [0729] 41. 根据陈述40所述的化合物, 其中b1是0、2、3、4、5或8。
- [0730] 42. 根据陈述2至12中任一项所述的化合物, 其中a是0, b1是0, c1是0, c2是0并且d是1, 并且b2是从0至8。
- [0731] 43. 根据陈述42所述的化合物, 其中b2是0、2、3、4、5或8。
- [0732] 44. 根据陈述2至12中任一项所述的化合物, 其中b1是0, b2是0, c1是0, c2是0, a和d之一是0, 并且a和d中另一个是从1至5。
- [0733] 45. 根据陈述44所述的化合物, 其中a和d中另一个是1或5。
- [0734] 46. 根据陈述2至12中任一项所述的化合物, 其中a是1, b2是0, c1是0, c2是1, d是2, 并且b1是从0至8。
- [0735] 47. 根据陈述46所述的化合物, 其中b1是0、2、3、4、5或8。
- [0736] 48. 根据陈述2至47中任一项所述的化合物, 其中G^L选自

[0737]

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 其中 NO ₂ 基团是任选的	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 其中 NO ₂ 基团是任选的	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 其中 NO ₂ 基团是任选的	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 其中 NO ₂ 基团是任选的	(G ^{L12})	

[0738]	(G^{L4})  其中 Hal = I、Br、Cl	(G^{L13}) 
	(G^{L5}) 	(G^{L14}) 

[0739] 其中Ar表示C₅₋₆亚芳基基团,且X表示C₁₋₄烷基。

[0740] 49. 根据陈述48所述的化合物,其中G^L选自G^{L1-1}和G^{L1-2}。

[0741] 50. 根据陈述48所述的化合物,其中G^L是G^{L1-1}。

[0742] 51. 根据陈述1所述的化合物,其中R^L具有式Ib。

[0743] 52. 根据陈述51所述的化合物,其中R^{L1}和R^{L2}两者均为H。

[0744] 53. 根据陈述51所述的化合物,其中R^{L1}是H并且R^{L2}是甲基。

[0745] 54. 根据陈述51所述的化合物,其中R^{L1}和R^{L2}两者均为甲基。

[0746] 55. 根据陈述51所述的化合物,其中R^{L1}和R^{L2}与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯基团。

[0747] 56. 根据陈述51所述的化合物,其中R^{L1}和R^{L2}与它们所键合的碳原子一起形成环丁烯基团。

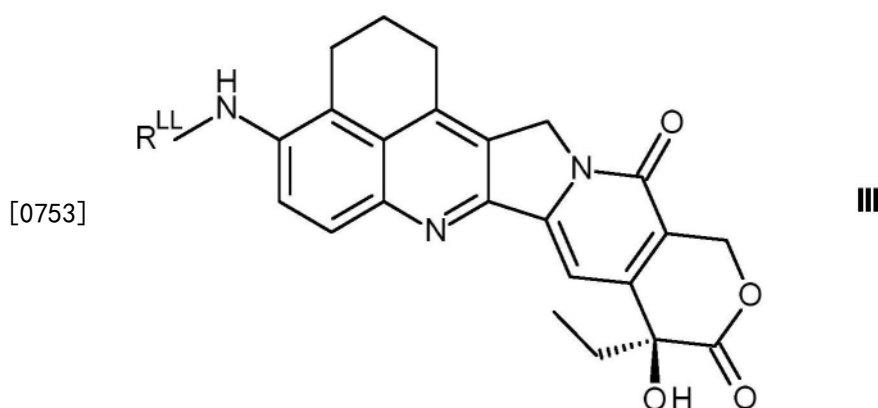
[0748] 57. 根据陈述51至56中任一项所述的化合物,其中e是0。

[0749] 58. 根据陈述51至56中任一项所述的化合物,其中e是1。

[0750] 59. 一种具有式IV的缀合物:

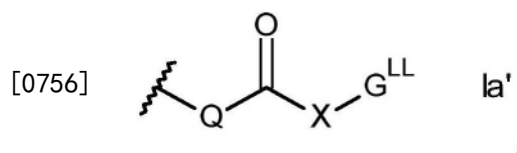
[0751] L-(D^L)_p (IV)

[0752] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是配体单元(即,靶向剂),D^L是具有式III的药物接头单元:

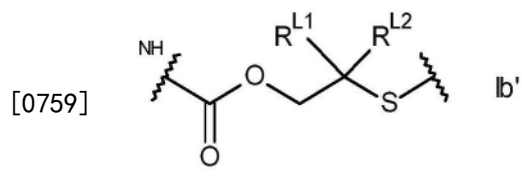


[0754] R^{LL}是连接至配体单元的接头,该接头选自

[0755] (ia'):



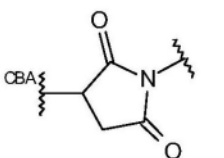
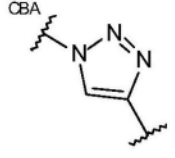
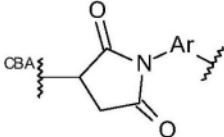
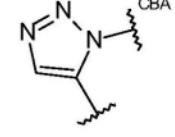
[0757] 其中Q和X是如陈述1至47中任一项所定义的且 G^{LL} 是连接至配体单元的接头；和
 [0758] (ib') :



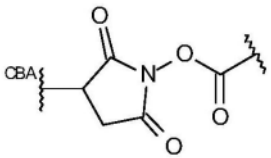
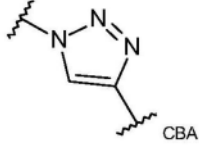
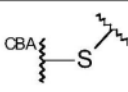
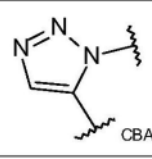
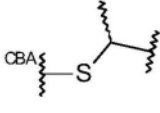
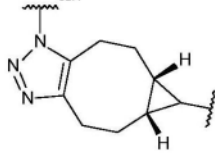
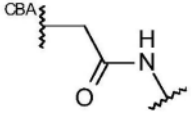
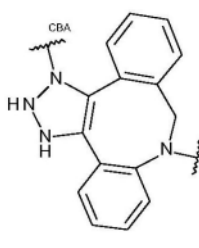
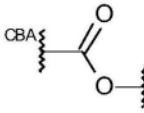
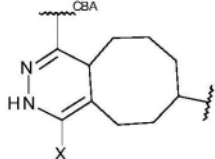
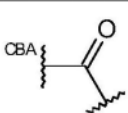
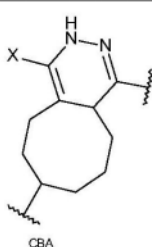
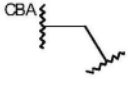
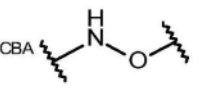
[0760] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 是如陈述1和52至56中任一项所定义的；并且

[0761] p是从1至20的整数。

[0762] 60. 根据陈述59所述的缀合物, 其中 G^{LL} 选自:

[0763] (G^{LL1-1})		(G^{LL8-1}) 
(G^{LL1-2})		(G^{LL8-2}) 

[0764]

(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

[0765] 其中Ar表示C₅₋₆亚芳基基团,且X表示C₁₋₄烷基。

[0766] 61. 根据陈述60所述的缀合物,其中G^{LL}选自G^{LL1-1}和G^{LL1-2}。

[0767] 62. 根据陈述61所述的缀合物,其中G^{LL}是G^{LL1-1}。

[0768] 63. 根据陈述59至62中任一项所述的缀合物,其中该配体单元是细胞结合剂。

[0769] 64. 根据陈述59至62中任一项所述的缀合物,其中该配体单元是抗体或其活性片段。

[0770] 65. 根据陈述64所述的缀合物,其中该抗体或抗体片段是肿瘤相关抗原的抗体或抗体片段。

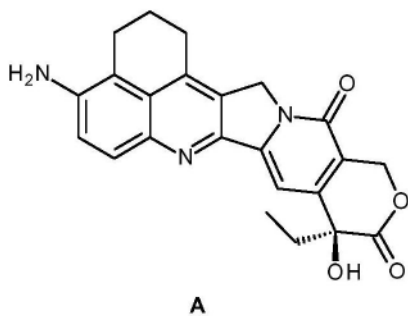
[0771] 66. 根据陈述65所述的缀合物,其中该抗体或抗体片段是与一种或多种选自以下(1) - (89)的肿瘤相关抗原或细胞表面受体结合的抗体:

- [0772] (1) BMPR1B;
- [0773] (2) E16;
- [0774] (3) STEAP1;
- [0775] (4) 0772P;
- [0776] (5) MPF;
- [0777] (6) Napi3b;
- [0778] (7) Sema 5b;
- [0779] (8) PSCA hlg;
- [0780] (9) ETBR;
- [0781] (10) MSG783;
- [0782] (11) STEAP2;
- [0783] (12) TrpM4;
- [0784] (13) CRIPTO;
- [0785] (14) CD21;
- [0786] (15) CD79b;
- [0787] (16) FcRH2;
- [0788] (17) HER2;
- [0789] (18) NCA;
- [0790] (19) MDP;
- [0791] (20) IL20R- α ;
- [0792] (21) 短缩素;
- [0793] (22) EphB2R;
- [0794] (23) ASLG659;
- [0795] (24) PSCA;
- [0796] (25) GEDA;
- [0797] (26) BAFF-R;
- [0798] (27) CD22;
- [0799] (28) CD79a;
- [0800] (29) CXCR5;
- [0801] (30) HLA-DOB;
- [0802] (31) P2X5;
- [0803] (32) CD72;
- [0804] (33) LY64;
- [0805] (34) FcRH1;
- [0806] (35) IRTA2;
- [0807] (36) TENB2;
- [0808] (37) PSMA-FOLH1;
- [0809] (38) SST;
- [0810] (38.1) SSTR2;

- [0811] (38.2) SSTR5;
- [0812] (38.3) SSTR1;
- [0813] (38.4) SSTR3;
- [0814] (38.5) SSTR4;
- [0815] (39) ITGAV;
- [0816] (40) ITGB6;
- [0817] (41) CEACAM5;
- [0818] (42) MET;
- [0819] (43) MUC1;
- [0820] (44) CA9;
- [0821] (45) EGFRvIII;
- [0822] (46) CD33;
- [0823] (47) CD19;
- [0824] (48) IL2RA;
- [0825] (49) AXL;
- [0826] (50) CD30-TNFRSF8;
- [0827] (51) BCMA-TNFRSF17;
- [0828] (52) CT Ags-CTA;
- [0829] (53) CD174 (Lewis Y) -FUT3;
- [0830] (54) CLEC14A;
- [0831] (55) GRP78-HSPA5;
- [0832] (56) CD70;
- [0833] (57) 干细胞特异性抗原;
- [0834] (58) ASG-5;
- [0835] (59) ENPP3;
- [0836] (60) PRR4;
- [0837] (61) GCC-GUCY2C;
- [0838] (62) Liv-1-SLC39A6;
- [0839] (63) 5T4;
- [0840] (64) CD56-NCMA1;
- [0841] (65) CanAg;
- [0842] (66) FOLR1;
- [0843] (67) GPNMB;
- [0844] (68) TIM-1-HAVCR1;
- [0845] (69) RG-1/前列腺肿瘤靶标Mindin-Mindin/RG-1;
- [0846] (70) B7-H4-VTCN1;
- [0847] (71) PTK7;
- [0848] (72) CD37;
- [0849] (73) CD138-SDC1;

- [0850] (74)CD74;
- [0851] (75)紧密连接蛋白-CL;
- [0852] (76)EGFR;
- [0853] (77)Her3;
- [0854] (78)RON-MST1R;
- [0855] (79)EPHA2;
- [0856] (80)CD20-MS4A1;
- [0857] (81)腱生蛋白C-TNC;
- [0858] (82)FAP;
- [0859] (83)DKK-1;
- [0860] (84)CD52;
- [0861] (85)CS1-SLAMF7;
- [0862] (86)内皮糖蛋白-ENG;
- [0863] (87)膜联蛋白A1-ANXA1;
- [0864] (88)V-CAM(CD106)-VCAM1;
- [0865] (89)ASCT2(SLC1A5)。
- [0866] 67.根据陈述64至66中任一项所述的缀合物,其中该抗体或抗体片段是半胱氨酸工程化抗体。
- [0867] 68.根据陈述64至67中任一项所述的缀合物,其中药物(D)与抗体(Ab)的药物负载(p)是从1至约10的整数。
- [0868] 69.根据陈述68所述的缀合物,其中p是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。
- [0869] 70.一种根据陈述64至69中任一项所述的缀合物的混合物,其中在该抗体-药物缀合物的混合物中每个抗体的平均药物负载为约1至约10。
- [0870] 71.根据陈述59至70中任一项所述的缀合物或混合物,用于在疗法中使用。
- [0871] 72.一种药物组合物,该药物组合物包含根据陈述59至70中任一项所述的缀合物或混合物以及药学上可接受的稀释剂、载体、或赋形剂。
- [0872] 73.根据陈述59至70中任一项所述的缀合物或混合物、或根据陈述72所述的药物组合物,用于在受试者的增殖性疾病的治疗中使用。
- [0873] 74.根据陈述73所述的缀合物、混合物或药物组合物,其中该疾病是癌症。
- [0874] 75.根据陈述59至70中任一项所述的缀合物或混合物、或根据陈述72所述的药物组合物在医学治疗的方法中的用途。
- [0875] 76.一种医学治疗的方法,该方法包括向患者施用根据陈述72所述的药物组合物。
- [0876] 77.根据陈述76所述的方法,其中该医学治疗的方法是用于治疗癌症。
- [0877] 78.根据陈述77所述的方法,其中向该患者施用与该缀合物组合的化学治疗剂。
- [0878] 79.根据陈述59至70中任一项所述的缀合物或混合物在制造用于治疗增殖性疾病的药物的方法中的用途。
- [0879] 80.一种治疗患有增殖性疾病的哺乳动物的方法,该方法包括施用有效量的根据陈述59至70中任一项所述的缀合物或混合物、或根据陈述72所述的药物组合物。
- [0880] 81.化合物A:

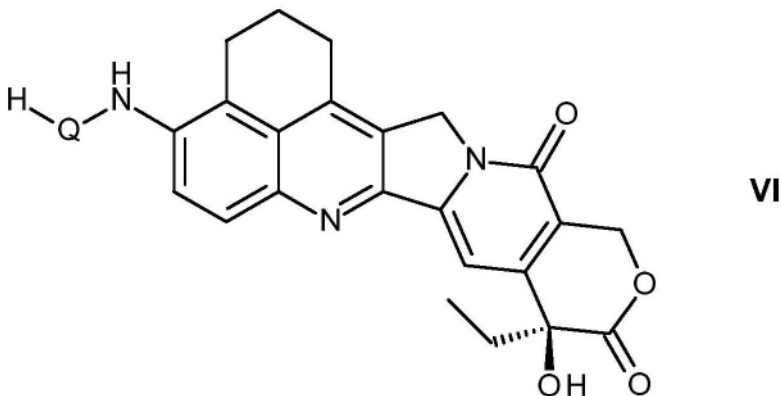
[0881]



[0882] 呈单个对映异构体或以对映异构体富集的形式。

[0883] 82. 一种具有式VI的化合物：

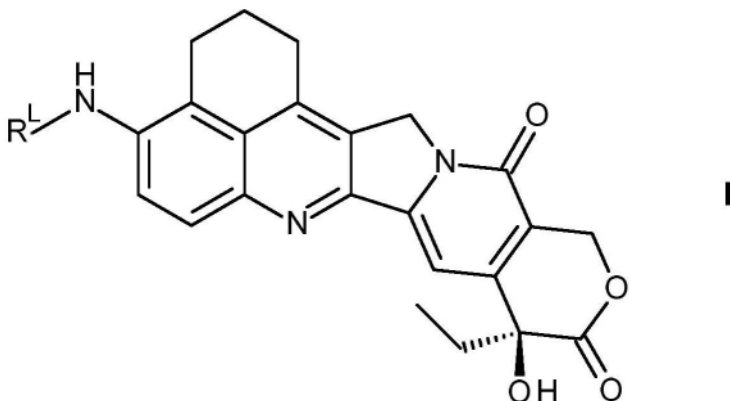
[0884]



[0885] 其中Q是如陈述1和3以及12中任一项所定义的。来自第1优先权申请的发明的陈述(P1)

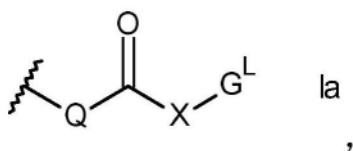
[0886] P1-1. 一种具有式I的化合物：

[0887]

[0888] 及其盐和溶剂化物, 其中R^L是用于连接至细胞结合剂的接头, 该接头选自：

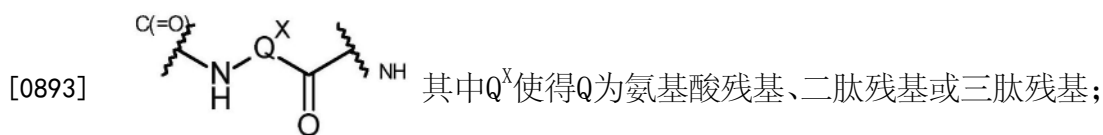
[0889] (ia)：

[0890]

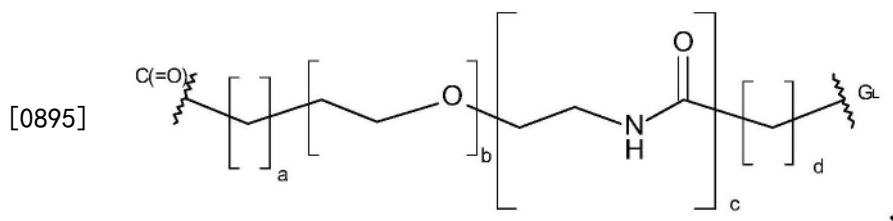


[0891] 其中

[0892] Q是：



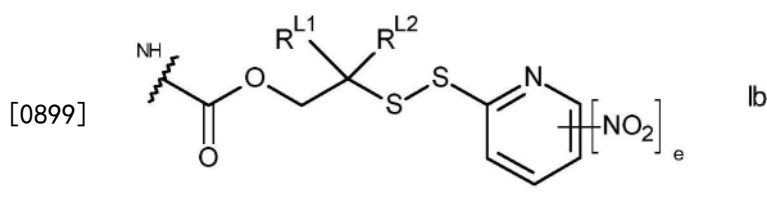
[0894] X是：



[0896] 其中 $a=0$ 至 5 , $b=0$ 至 16 , $c=0$ 或 1 , $d=0$ 至 5 ；

[0897] G^L 是用于连接至配体单元的接头；

[0898] (ib)：



[0900] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 独立地选自H和甲基,或与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯或环丁烯基团；并且

[0901] e是0或1。

[0902] P1-2. 根据陈述P1-1所述的化合物,其中 R^L 具有式Ia。

[0903] P1-3. 根据陈述P1-2所述的化合物,其中Q是氨基酸残基。

[0904] P1-4. 根据陈述P1-3所述的化合物,其中Q选自:Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、和Trp。

[0905] P1-5. 根据陈述P1-2所述的化合物,其中Q是二肽残基。

[0906] P1-6. 根据陈述P1-5所述的化合物,其中Q选自：

[0907] NH -Phe-Lys- $C=O$ 、

[0908] NH -Val-Ala- $C=O$ 、

[0909] NH -Val-Lys- $C=O$ 、

[0910] NH -Ala-Lys- $C=O$ 、

[0911] NH -Val-Cit- $C=O$ 、

[0912] NH -Phe-Cit- $C=O$ 、

[0913] NH -Leu-Cit- $C=O$ 、

[0914] NH -Ile-Cit- $C=O$ 、

[0915] NH -Phe-Arg- $C=O$ 、

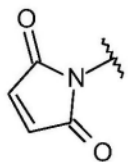
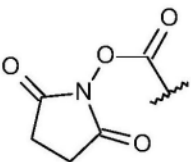
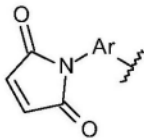
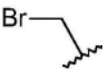
[0916] NH -Trp-Cit- $C=O$ 、和

[0917] NH -Gly-Val- $C=O$ 。

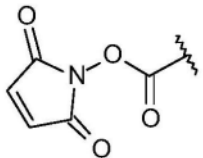
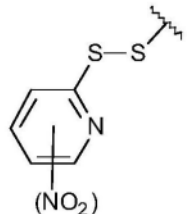
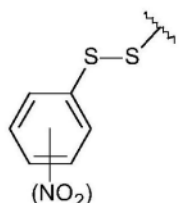
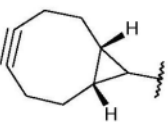
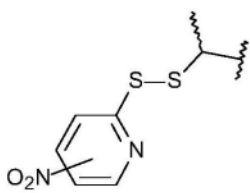
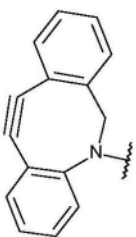
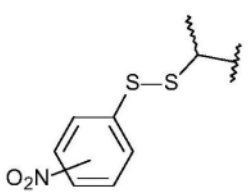
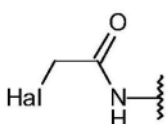
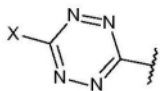
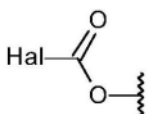
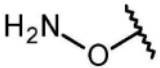
[0918] P1-7. 根据陈述P1-6所述的缀合物,其中Q选自 NH -Phe-Lys- $C=O$ 、 NH -Val-Cit- $C=O$ 和 NH -Val-Ala- $C=O$ 。

- [0919] P1-8. 根据陈述P1-2所述的化合物, 其中Q是三肽残基。
- [0920] P1-9. 根据陈述P1-2至P1-8中任一项所述的化合物, 其中a是0至3。
- [0921] P1-10. 根据陈述P1-9所述的化合物, 其中a是0或1。
- [0922] P1-11. 根据陈述P1-9所述的化合物, 其中a是0。
- [0923] P1-12. 根据陈述P1-2至P1-11中任一项所述的化合物, 其中b是0至8。
- [0924] P1-13. 根据陈述P1-12所述的化合物, 其中b是0。
- [0925] P1-14. 根据陈述P1-12所述的化合物, 其中b是4。
- [0926] P1-15. 根据陈述P1-12所述的化合物, 其中b是8。
- [0927] P1-16. 根据陈述P1-2至P1-15中任一项所述的化合物, 其中c是0。
- [0928] P1-17. 根据陈述P1-2至P1-15中任一项所述的化合物, 其中c是1。
- [0929] P1-18. 根据陈述P1-2至P1-17中任一项所述的化合物, 其中d是0至3。
- [0930] P1-19. 根据陈述P1-18所述的化合物, 其中d是1或2。
- [0931] P1-20. 根据陈述P1-19所述的化合物, 其中d是2。
- [0932] P1-21. 根据陈述P1-2至P1-8中任一项所述的化合物, 其中a是0, c是1并且d是2, 并且b是0、4或8。
- [0933] P1-22. 根据陈述P1-2至P1-21中任一项所述的化合物, 其中G^L选自

[0934]

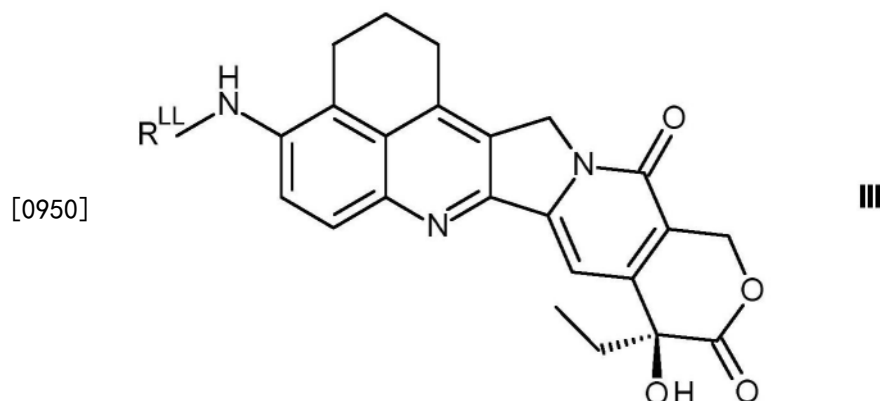
(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	

[0935]

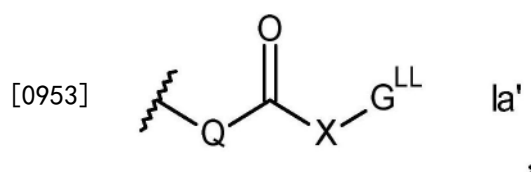
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 其中 NO₂ 基团是任选的	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 其中 NO₂ 基团是任选的	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 其中 NO₂ 基团是任选的	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 其中 NO₂ 基团是任选的	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 其中 Hal = I、Br、Cl	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

[0936] 其中Ar表示C₅₋₆亚芳基基团,且X表示C₁₋₄烷基。[0937] P1-23. 根据陈述P1-22所述的化合物,其中G^L选自G^{L1-1}和G^{L1-2}。

- [0938] P1-24. 根据陈述P1-22所述的化合物, 其中 G^L 是 G^{L-1} 。
- [0939] P1-25. 根据陈述P1-1所述的化合物, 其中 R^L 具有式Ib。
- [0940] P1-26. 根据陈述P1-25所述的化合物, 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 两者均为H。
- [0941] P1-27. 根据陈述P1-25所述的化合物, 其中 R^{L1} 是H并且 R^{L2} 是甲基。
- [0942] P1-28. 根据陈述P1-25所述的化合物, 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 两者均为甲基。
- [0943] P1-29. 根据陈述P1-25所述的化合物, 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯基团。
- [0944] P1-30. 根据陈述P1-25所述的化合物, 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 与它们所键合的碳原子一起形成环丁烯基团。
- [0945] P1-31. 根据陈述P1-25至P1-30中任一项所述的化合物, 其中e是0。
- [0946] P1-32. 根据陈述P1-25至P1-30中任一项所述的化合物, 其中e是1。
- [0947] P1-33. 一种具有式IV的缀合物:
- [0948] $L-(D^L)_p$ (IV)
- [0949] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中L是配体单元 (即, 靶向剂), D^L 是具有式III的药物接头单元:

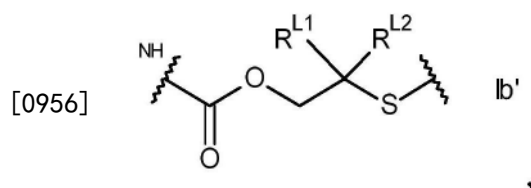


- [0951] R^{LL} 是连接至配体单元的接头, 该接头选自
- [0952] (ia'):



- [0954] 其中Q和X是如陈述P1-1至P1-21中任一项所定义的且 G^{LL} 是连接至配体单元的接头; 和

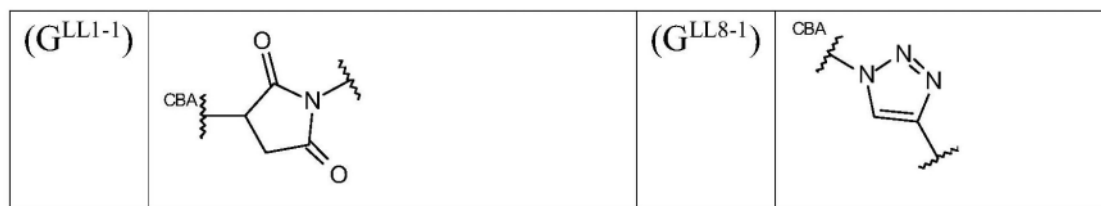
- [0955] (ib'):



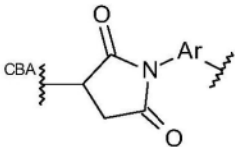
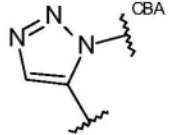
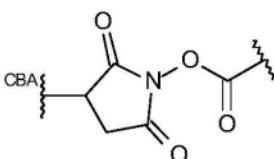
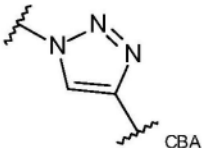
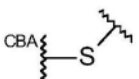
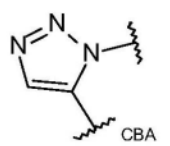
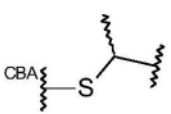
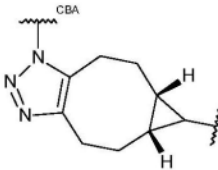
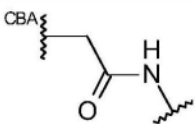
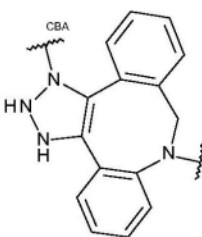
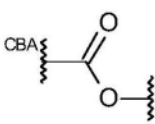
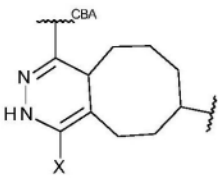
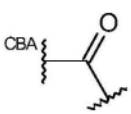
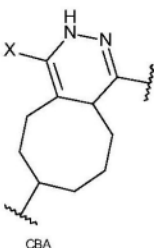
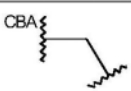
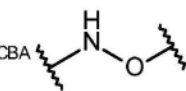
- [0957] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 是如陈述P1-1和P1-25至P1-30中任一项所定义的; 并且
- [0958] p是从1至20的整数。

[0959] P1-34. 根据陈述P1-33所述的缀合物, 其中 G^{LL} 选自:

[0960]



[0961]

(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

[0962] 其中Ar表示C₅₋₆亚芳基基团,且X表示C₁₋₄烷基。

[0963] P1-35.根据陈述P1-34所述的缀合物,其中G^{LL}选自G^{LL1-1}和G^{LL1-2}。

[0964] P1-36.根据陈述P1-35所述的缀合物,其中G^{LL}是G^{LL1-1}。

[0965] P1-37.根据陈述P1-33至P1-36中任一项所述的缀合物,其中该细胞结合剂是抗体或其活性片段。

[0966] P1-38. 根据陈述P1-37所述的缀合物, 其中该抗体或抗体片段是肿瘤相关抗原的抗体或抗体片段。

[0967] P1-39. 根据陈述P1-38所述的缀合物, 其中该抗体或抗体片段是与一种或多种选自以下 (1) - (88) 的肿瘤相关抗原或细胞表面受体结合的抗体:

- [0968] (1) BMPR1B;
- [0969] (2) E16;
- [0970] (3) STEAP1;
- [0971] (4) 0772P;
- [0972] (5) MPF;
- [0973] (6) Napi3b;
- [0974] (7) Sema 5b;
- [0975] (8) PSCA hlg;
- [0976] (9) ETBR;
- [0977] (10) MSG783;
- [0978] (11) STEAP2;
- [0979] (12) TrpM4;
- [0980] (13) CRIPTO;
- [0981] (14) CD21;
- [0982] (15) CD79b;
- [0983] (16) FcRH2;
- [0984] (17) HER2;
- [0985] (18) NCA;
- [0986] (19) MDP;
- [0987] (20) IL20R- α ;
- [0988] (21) 短缩素;
- [0989] (22) EphB2R;
- [0990] (23) ASLG659;
- [0991] (24) PSCA;
- [0992] (25) GEDA;
- [0993] (26) BAFF-R;
- [0994] (27) CD22;
- [0995] (28) CD79a;
- [0996] (29) CXCR5;
- [0997] (30) HLA-DOB;
- [0998] (31) P2X5;
- [0999] (32) CD72;
- [1000] (33) LY64;
- [1001] (34) FcRH1;
- [1002] (35) IRTA2;

- [1003] (36) TENB2;
- [1004] (37) PSMA-FOLH1;
- [1005] (38) SST;
- [1006] (38.1) SSTR2;
- [1007] (38.2) SSTR5;
- [1008] (38.3) SSTR1;
- [1009] (38.4) SSTR3;
- [1010] (38.5) SSTR4;
- [1011] (39) ITGAV;
- [1012] (40) ITGB6;
- [1013] (41) CEACAM5;
- [1014] (42) MET;
- [1015] (43) MUC1;
- [1016] (44) CA9;
- [1017] (45) EGFRvIII;
- [1018] (46) CD33;
- [1019] (47) CD19;
- [1020] (48) IL2RA;
- [1021] (49) AXL;
- [1022] (50) CD30-TNFRSF8;
- [1023] (51) BCMA-TNFRSF17;
- [1024] (52) CT Ags-CTA;
- [1025] (53) CD174(Lewis Y)-FUT3;
- [1026] (54) CLEC14A;
- [1027] (55) GRP78-HSPA5;
- [1028] (56) CD70;
- [1029] (57) 干细胞特异性抗原;
- [1030] (58) ASG-5;
- [1031] (59) ENPP3;
- [1032] (60) PRR4;
- [1033] (61) GCC-GUCY2C;
- [1034] (62) Liv-1-SLC39A6;
- [1035] (63) 5T4;
- [1036] (64) CD56-NCMA1;
- [1037] (65) CanAg;
- [1038] (66) FOLR1;
- [1039] (67) GPNMB;
- [1040] (68) TIM-1-HAVCR1;
- [1041] (69) RG-1/前列腺肿瘤靶标Mindin-Mindin/RG-1;

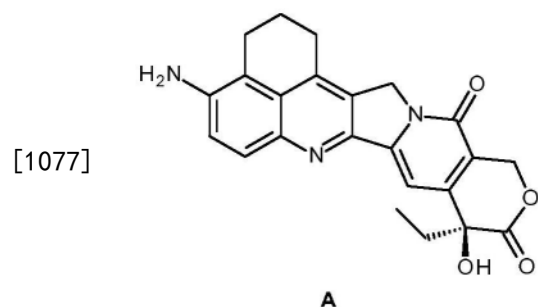
- [1042] (70) B7-H4-VTCN1;
- [1043] (71) PTK7;
- [1044] (72) CD37;
- [1045] (73) CD138-SDC1;
- [1046] (74) CD74;
- [1047] (75) 紧密连接蛋白-CL;
- [1048] (76) EGFR;
- [1049] (77) Her3;
- [1050] (78) RON-MST1R;
- [1051] (79) EPHA2;
- [1052] (80) CD20-MS4A1;
- [1053] (81) 腱生蛋白C-TNC;
- [1054] (82) FAP;
- [1055] (83) DKK-1;
- [1056] (84) CD52;
- [1057] (85) CS1-SLAMF7;
- [1058] (86) 内皮糖蛋白-ENG;
- [1059] (87) 膜联蛋白A1-ANXA1;
- [1060] (88) V-CAM(CD106)-VCAM1;
- [1061] (89) ASCT2(SLC1A5)。
- [1062] P1-40. 根据陈述P1-37至P1-39中任一项所述的缀合物, 其中该抗体或抗体片段是半胱氨酸工程化抗体。
- [1063] P1-41. 根据陈述P1-37至P1-40中任一项所述的缀合物, 其中药物(D)与抗体(Ab)的药物负载(p)是从1至约10的整数。
- [1064] P1-42. 根据陈述P1-41所述的缀合物, 其中p是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。
- [1065] P1-43. 一种根据陈述P1-33至P1-42中任一项所述的缀合物的混合物, 其中在该抗体-药物缀合物化合物的混合物中每个抗体的平均药物负载为约1至约10。
- [1066] P1-44. 根据陈述P1-33至P1-43中任一项所述的缀合物或混合物, 用于在疗法中使用。
- [1067] P1-45. 一种药物组合物, 该药物组合物包含根据陈述P1-33至P1-43中任一项所述的缀合物或混合物以及药学上可接受的稀释剂、载体、或赋形剂。
- [1068] P1-46. 根据陈述P1-33至P1-43中任一项所述的缀合物或混合物、或根据陈述P1-45所述的药物组合物, 用于在受试者的增殖性疾病的治疗中使用。
- [1069] P1-47. 根据陈述P1-46所述的缀合物或混合物, 其中该疾病是癌症。
- [1070] P1-48. 根据陈述P1-33至P1-43中任一项所述的缀合物或混合物、或根据陈述P1-45所述的药物组合物在医学治疗的方法中的用途。
- [1071] P1-49. 一种医学治疗的方法, 该方法包括向患者施用陈述P1-45所述的药物组合物。
- [1072] P1-50. 根据陈述P1-49所述的方法, 其中该医学治疗的方法是用于治疗癌症。

[1073] P1-51. 根据陈述P1-50所述的方法, 其中向该患者施用与该缀合物组合的化学治疗剂。

[1074] P1-52. 根据陈述P1-33至P1-43中任一项所述的缀合物或混合物在制造用于治疗增殖性疾病的药物的方法中的用途。

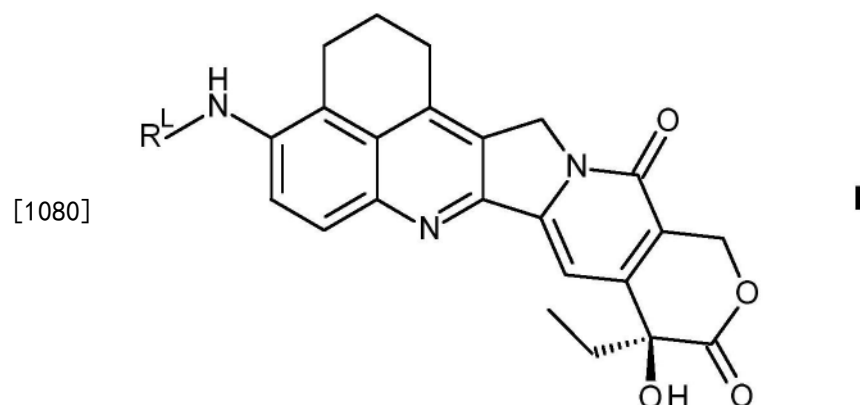
[1075] P1-53. 一种治疗患有增殖性疾病的哺乳动物的方法, 该方法包括施用有效量的根据陈述P1-33至P1-43中任一项所述的缀合物或混合物、或根据陈述P1-45所述的药物组合。

[1076] P1-54. 化合物A:



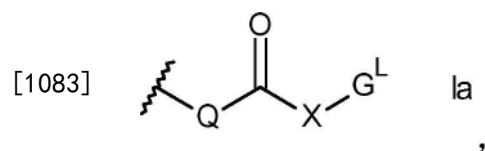
[1078] 呈单个对映异构体或以对映异构体富集的形式。来自第2优先权申请的发明的陈述(P2)

[1079] P2-1. 一种具有式I的化合物:



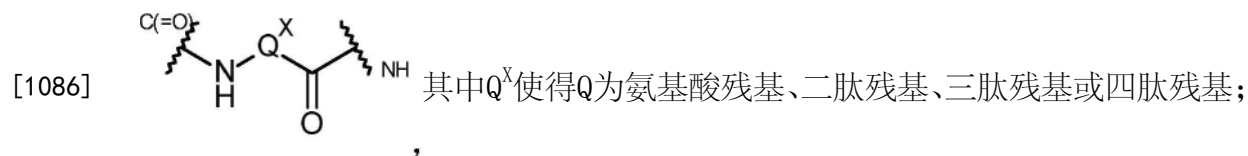
[1081] 及其盐和溶剂化物, 其中 R^L 是用于连接至细胞结合剂的接头, 该接头选自:

[1082] (ia):

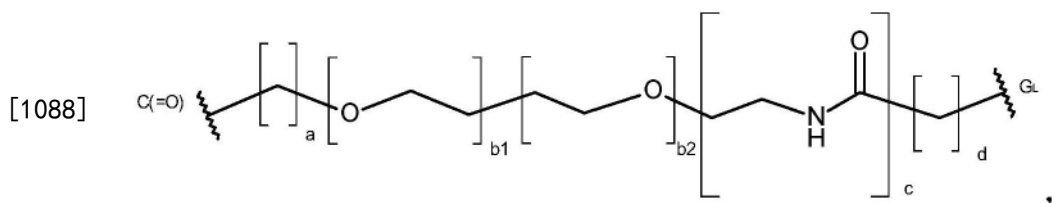


[1084] 其中

[1085] Q是:



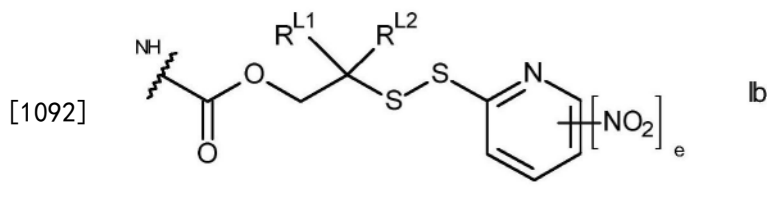
[1087] X是:



[1089] 其中 $a=0$ 至 5 , $b_1=0$ 至 16 , $b_2=0$ 至 16 , $c=0$ 或 1 , $d=0$ 至 5 , 其中至少 b_1 或 $b_2=0$;

[1090] G^L 是用于连接至配体单元的接头;

[1091] (ib):



[1093] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 独立地选自H和甲基, 或与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯或环丁烯基团; 并且

[1094] e 是0或1。

[1095] P2-2. 根据陈述P2-1所述的化合物, 其中 R^L 具有式Ia。

[1096] P2-3. 根据陈述P2-2所述的化合物, 其中Q是氨基酸残基。

[1097] P2-4. 根据陈述P2-3所述的化合物, 其中Q选自: Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、和Trp。

[1098] P2-5. 根据陈述P2-2所述的化合物, 其中Q是二肽残基。

[1099] P2-6. 根据陈述P2-5所述的化合物, 其中Q选自:

[1100] $NH-Phe-Lys-C(=O)-$

[1101] $NH-Val-Ala-C(=O)-$

[1102] $NH-Val-Lys-C(=O)-$

[1103] $NH-Ala-Lys-C(=O)-$

[1104] $NH-Val-Cit-C(=O)-$

[1105] $NH-Phe-Cit-C(=O)-$

[1106] $NH-Leu-Cit-C(=O)-$

[1107] $NH-Ile-Cit-C(=O)-$

[1108] $NH-Phe-Arg-C(=O)-$

[1109] $NH-Trp-Cit-C(=O)-$ 和

[1110] $NH-Gly-Val-C(=O)-$ 。

[1111] P2-7. 根据陈述P2-6所述的化合物, 其中Q选自 $NH-Phe-Lys-C(=O)-$ 、 $NH-Val-Cit-C(=O)-$ 和 $NH-Val-Ala-C(=O)-$ 。

[1112] P2-8. 根据陈述P2-2所述的化合物, 其中Q是三肽残基。

[1113] P2-9. 根据陈述P2-8所述的化合物, 其中Q选自:

[1114] $NH-Glu-Val-Ala-C(=O)-$

[1115] $NH-Glu-Val-Cit-C(=O)-$

[1116] $NH-\alpha Glu-Val-Ala-C(=O)-$ 和

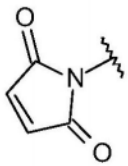
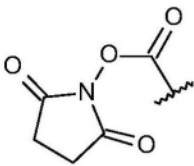
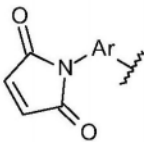
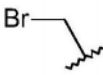
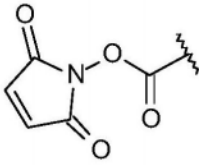
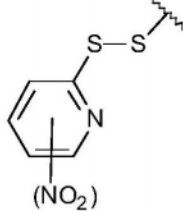
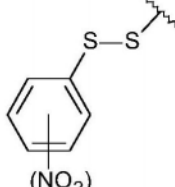
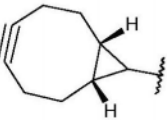
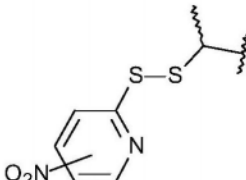
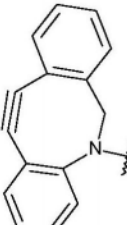
- [1117] $\text{NH}-\alpha\text{Glu-Val-Cit}-\text{C}^{\text{=O}}$ 。
- [1118] P2-10. 根据陈述P2-2所述的化合物,其中Q是四肽残基。
- [1119] P2-11. 根据陈述P2-10所述的化合物,其中Q选自:
- [1120] $\text{NH}-\text{Gly-Gly-Phe-Gly}-\text{C}^{\text{=O}}$;和
- [1121] $\text{NH}-\text{Gly-Phe-Gly-Gly}-\text{C}^{\text{=O}}$ 。
- [1122] P2-12. 根据陈述P2-11所述的化合物,其中Q是:
- [1123] $\text{NH}-\text{Gly-Gly-Phe-Gly}-\text{C}^{\text{=O}}$ 。
- [1124] P2-13. 根据陈述P2-2至P2-12中任一项所述的化合物,其中a是0至3。
- [1125] P2-14. 根据陈述P2-13所述的化合物,其中a是0或1。
- [1126] P2-15. 根据陈述P2-13所述的化合物,其中a是0。
- [1127] P2-16. 根据陈述P2-2至P2-15中任一项所述的化合物,其中b1是0至8。
- [1128] P2-17. 根据陈述P2-16所述的化合物,其中b1是0。
- [1129] P2-18. 根据陈述P2-16所述的化合物,其中b1是2。
- [1130] P2-19. 根据陈述P2-16所述的化合物,其中b1是3。
- [1131] P2-20. 根据陈述P2-16所述的化合物,其中b1是4。
- [1132] P2-21. 根据陈述P2-16所述的化合物,其中b1是5。
- [1133] P2-22. 根据陈述P2-16所述的化合物,其中b1是8。
- [1134] P2-23. 根据陈述P2-2至P2-15和P2-17中任一项所述的化合物,其中b2是0至8。
- [1135] P2-24. 根据陈述P2-23所述的化合物,其中b2是0。
- [1136] P2-25. 根据陈述P2-23所述的化合物,其中b2是2。
- [1137] P2-26. 根据陈述P2-23所述的化合物,其中b2是3。
- [1138] P2-27. 根据陈述P2-23所述的化合物,其中b2是4。
- [1139] P2-28. 根据陈述P2-23所述的化合物,其中b2是5。
- [1140] P2-29. 根据陈述P2-23所述的化合物,其中b2是8。
- [1141] P2-30. 根据陈述P2-2至P2-29中任一项所述的化合物,其中c是0。
- [1142] P2-31. 根据陈述P2-2至P2-29中任一项所述的化合物,其中c是1。
- [1143] P2-32. 根据陈述P2-2至P2-31中任一项所述的化合物,其中d是0至3。
- [1144] P2-33. 根据陈述P2-32所述的化合物,其中d是1或2。
- [1145] P2-34. 根据陈述P2-32所述的化合物,其中d是2。
- [1146] P2-35. 根据陈述P2-2至P2-12中任一项所述的化合物,其中a是0,b1是0,c是1并且d是2,并且b2是从0至8。
- [1147] P2-36. 根据陈述P2-35所述的化合物,其中b2是0、2、3、4、5或8。
- [1148] P2-37. 根据陈述P2-2至P2-12中任一项所述的化合物,其中a是1,b2是0,c是0并且d是0,并且b1是从0至8。
- [1149] P2-38. 根据陈述P2-37所述的化合物,其中b1是0、2、3、4、5或8。
- [1150] P2-39. 根据陈述P2-2至P2-12中任一项所述的化合物,其中a是0,b1是0,c是0并且d是1,并且b2是从0至8。
- [1151] P2-40. 根据陈述P2-39所述的化合物,其中b2是0、2、3、4、5或8。
- [1152] P2-41. 根据陈述P2-2至P2-12中任一项所述的化合物,其中b1是0,b2是0,c是0,a

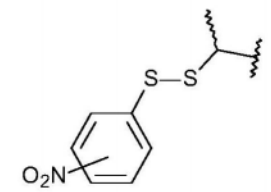
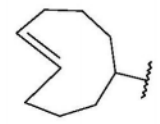
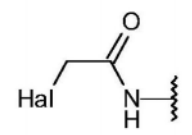
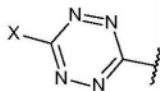
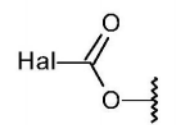
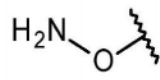
和d之一是0,并且a和d中另一个是从1至5。

[1153] P2-42. 根据陈述P2-41所述的化合物,其中a和d中另一个是1或5。

[1154] P2-43. 根据陈述P2-2至P2-42中任一项所述的化合物,其中 G^L 选自

[1155]

(G^{L1-1})		(G^{L6})	
(G^{L1-2})		(G^{L7})	
(G^{L2})		(G^{L8})	
(G^{L3-1})	 其中 NO ₂ 基团是任选的	(G^{L9})	
(G^{L3-2})	 其中 NO ₂ 基团是任选的	(G^{L10})	
(G^{L3-3})	 其中 NO ₂ 基团是任选的	(G^{L11})	

[1156]	(G ^{L3-4})	 其中 NO₂ 基团是任选的	(G ^{L12})	
	(G ^{L4})	 其中 Hal = I、Br、Cl	(G ^{L13})	
	(G ^{L5})		(G ^{L14})	

[1157] 其中Ar表示C₅₋₆亚芳基基团,且X表示C₁₋₄烷基。

[1158] P2-44.根据陈述P2-43所述的化合物,其中G^L选自G^{L1-1}和G^{L1-2}。

[1159] P2-45.根据陈述P2-43所述的化合物,其中G^L是G^{L1-1}。

[1160] P2-46.根据陈述P2-1所述的化合物,其中R^L具有式Ib。

[1161] P2-47.根据陈述P2-46所述的化合物,其中R^{L1}和R^{L2}两者均为H。

[1162] P2-48.根据陈述P2-46所述的化合物,其中R^{L1}是H并且R^{L2}是甲基。

[1163] P2-49.根据陈述P2-46所述的化合物,其中R^{L1}和R^{L2}两者均为甲基。

[1164] P2-50.根据陈述P2-46所述的化合物,其中R^{L1}和R^{L2}与它们所键合的碳原子一起形成环丙烯基团。

[1165] P2-51.根据陈述P2-46所述的化合物,其中R^{L1}和R^{L2}与它们所键合的碳原子一起形成环丁烯基团。

[1166] P2-52.根据陈述P2-46至P2-51中任一项所述的化合物,其中e是0。

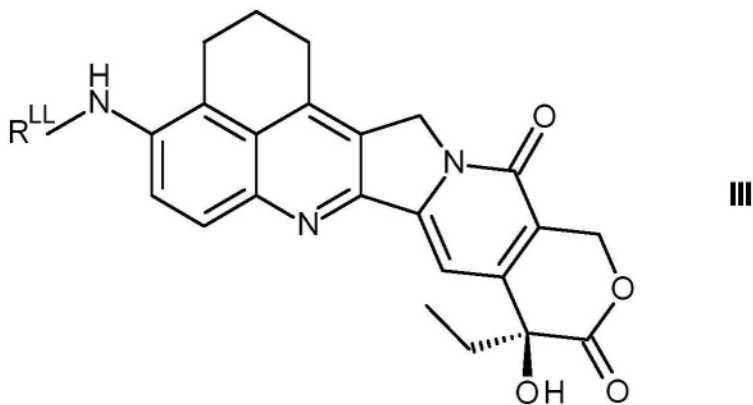
[1167] P2-53.根据陈述P2-46至P2-51中任一项所述的化合物,其中e是1。

[1168] P2-54.一种具有式IV的缀合物:

[1169] L-(D^L)_p (IV)

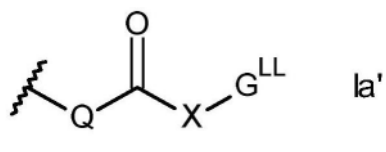
[1170] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是配体单元(即,靶向剂),D^L是具有式III的药物接头单元:

[1171]

[1172] R^{LL} 是连接至配体单元的接头,该接头选自

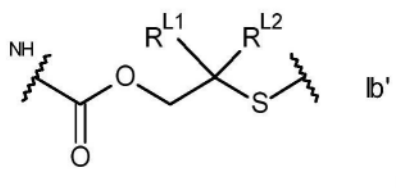
[1173] (ia'):

[1174]

[1175] 其中Q和X是如陈述P2-1至P2-42中任一项所定义的且 G^{LL} 是连接至配体单元的接头;和

[1176] (ib'):

[1177]

[1178] 其中 R^{L1} 和 R^{L2} 是如陈述P2-1和P2-47至P2-51中任一项所定义的;并且

[1179] p是从1至20的整数。

[1180] P2-55. 根据陈述P2-54所述的缀合物,其中 G^{LL} 选自:

[1181]

(G ^{LL1-1})		(G ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

[1182] 其中Ar表示C₅₋₆亚芳基基团,且X表示C₁₋₄烷基。[1183] P2-56. 根据陈述P2-55所述的缀合物,其中G^{LL}选自G^{LL1-1}和G^{LL1-2}。[1184] P2-57. 根据陈述P2-56所述的缀合物,其中G^{LL}是G^{LL1-1}。

[1185] P2-58. 根据陈述P2-54至P2-57中任一项所述的缀合物, 其中该配体单元是抗体或其活性片段。

[1186] P2-59. 根据陈述P2-58所述的缀合物, 其中该抗体或抗体片段是肿瘤相关抗原的抗体或抗体片段。

[1187] P2-60. 根据陈述P2-59所述的缀合物, 其中该抗体或抗体片段是与一种或多种选自以下 (1) - (89) 的肿瘤相关抗原或细胞表面受体结合的抗体:

- [1188] (1) BMPR1B;
- [1189] (2) E16;
- [1190] (3) STEAP1;
- [1191] (4) 0772P;
- [1192] (5) MPF;
- [1193] (6) Napi3b;
- [1194] (7) Sema 5b;
- [1195] (8) PSCA hlg;
- [1196] (9) ETBR;
- [1197] (10) MSG783;
- [1198] (11) STEAP2;
- [1199] (12) TrpM4;
- [1200] (13) CRIPTO;
- [1201] (14) CD21;
- [1202] (15) CD79b;
- [1203] (16) FcRH2;
- [1204] (17) HER2;
- [1205] (18) NCA;
- [1206] (19) MDP;
- [1207] (20) IL20R- α ;
- [1208] (21) 短缩素;
- [1209] (22) EphB2R;
- [1210] (23) ASLG659;
- [1211] (24) PSCA;
- [1212] (25) GEDA;
- [1213] (26) BAFF-R;
- [1214] (27) CD22;
- [1215] (28) CD79a;
- [1216] (29) CXCR5;
- [1217] (30) HLA-DOB;
- [1218] (31) P2X5;
- [1219] (32) CD72;
- [1220] (33) LY64;

- [1221] (34) FcRH1;
- [1222] (35) IRTA2;
- [1223] (36) TENB2;
- [1224] (37) PSMA-FOLH1;
- [1225] (38) SST;
- [1226] (38.1) SSTR2;
- [1227] (38.2) SSTR5;
- [1228] (38.3) SSTR1;
- [1229] (38.4) SSTR3;
- [1230] (38.5) SSTR4;
- [1231] (39) ITGAV;
- [1232] (40) ITGB6;
- [1233] (41) CEACAM5;
- [1234] (42) MET;
- [1235] (43) MUC1;
- [1236] (44) CA9;
- [1237] (45) EGFRvIII;
- [1238] (46) CD33;
- [1239] (47) CD19;
- [1240] (48) IL2RA;
- [1241] (49) AXL;
- [1242] (50) CD30-TNFRSF8;
- [1243] (51) BCMA-TNFRSF17;
- [1244] (52) CT Ags-CTA;
- [1245] (53) CD174 (Lewis Y) -FUT3;
- [1246] (54) CLEC14A;
- [1247] (55) GRP78-HSPA5;
- [1248] (56) CD70;
- [1249] (57) 干细胞特异性抗原;
- [1250] (58) ASG-5;
- [1251] (59) ENPP3;
- [1252] (60) PRR4;
- [1253] (61) GCC-GUCY2C;
- [1254] (62) Liv-1-SLC39A6;
- [1255] (63) 5T4;
- [1256] (64) CD56-NCMA1;
- [1257] (65) CanAg;
- [1258] (66) FOLR1;
- [1259] (67) GPNMB;

- [1260] (68)TIM-1-HAVCR1;
- [1261] (69)RG-1/前列腺肿瘤靶标Mindin-Mindin/RG-1;
- [1262] (70)B7-H4-VTCN1;
- [1263] (71)PTK7;
- [1264] (72)CD37;
- [1265] (73)CD138-SDC1;
- [1266] (74)CD74;
- [1267] (75)紧密连接蛋白-CL;
- [1268] (76)EGFR;
- [1269] (77)Her3;
- [1270] (78)RON-MST1R;
- [1271] (79)EPHA2;
- [1272] (80)CD20-MS4A1;
- [1273] (81)腱生蛋白C-TNC;
- [1274] (82)FAP;
- [1275] (83)DKK-1;
- [1276] (84)CD52;
- [1277] (85)CS1-SLAMF7;
- [1278] (86)内皮糖蛋白-ENG;
- [1279] (87)膜联蛋白A1-ANXA1;
- [1280] (88)V-CAM(CD106)-VCAM1;
- [1281] (89)ASCT2(SLC1A5)。
- [1282] P2-61.根据陈述P2-58至P2-60中任一项所述的缀合物,其中该抗体或抗体片段是半胱氨酸工程化抗体。
- [1283] P2-62.根据陈述P2-58至P2-61中任一项所述的缀合物,其中药物(D)与抗体(Ab)的药物负载(p)是从1至约10的整数。
- [1284] P2-63.根据陈述P2-62所述的缀合物,其中p是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。
- [1285] P2-64.一种根据陈述P2-58至P2-63中任一项所述的缀合物的混合物,其中在该抗体-药物缀合物的混合物中每个抗体的平均药物负载为约1至约10。
- [1286] P2-65.根据陈述P2-54至P2-64中任一项所述的缀合物或混合物,用于在疗法中使用。
- [1287] P2-66.一种药物组合物,该药物组合物包含根据陈述P2-54至P2-64中任一项所述的缀合物或混合物以及药学上可接受的稀释剂、载体、或赋形剂。
- [1288] P2-67.根据陈述P2-54至P2-64中任一项所述的缀合物或混合物、或根据陈述P2-66所述的药物组合物,用于在受试者的增殖性疾病的治疗中使用。
- [1289] P2-68.根据陈述P2-67所述的缀合物、混合物或药物组合物,其中该疾病是癌症。
- [1290] P2-69.根据陈述P2-54至P2-64中任一项所述的缀合物或混合物、或根据陈述P2-66所述的药物组合物在医学治疗的方法中的用途。
- [1291] P2-70.一种医学治疗的方法,该方法包括向患者施用陈述P2-66所述的药物组合

物。

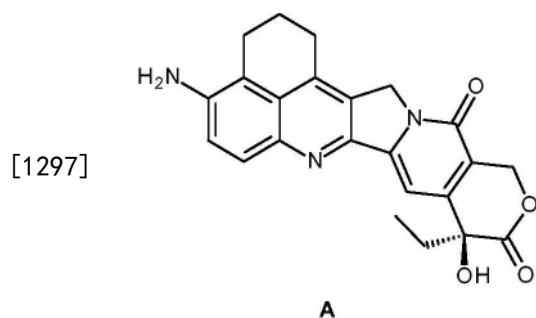
[1292] P2-71. 根据陈述P2-70所述的方法, 其中该医学治疗的方法是用于治疗癌症。

[1293] P2-72. 根据陈述P2-71所述的方法, 其中向该患者施用与该缀合物组合的化学治疗剂。

[1294] P2-73. 根据陈述P2-54至P2-64中任一项所述的缀合物或混合物在制造用于治疗增殖性疾病的药物的方法中的用途。

[1295] P2-74. 一种治疗患有增殖性疾病的哺乳动物的方法, 该方法包括施用有效量的根据陈述P2-54至P2-64中任一项所述的缀合物或混合物、或根据陈述P2-66所述的药物组合物。

[1296] P2-75. 化合物A:



[1298] 呈单个对映异构体或以对映异构体富集的形式。

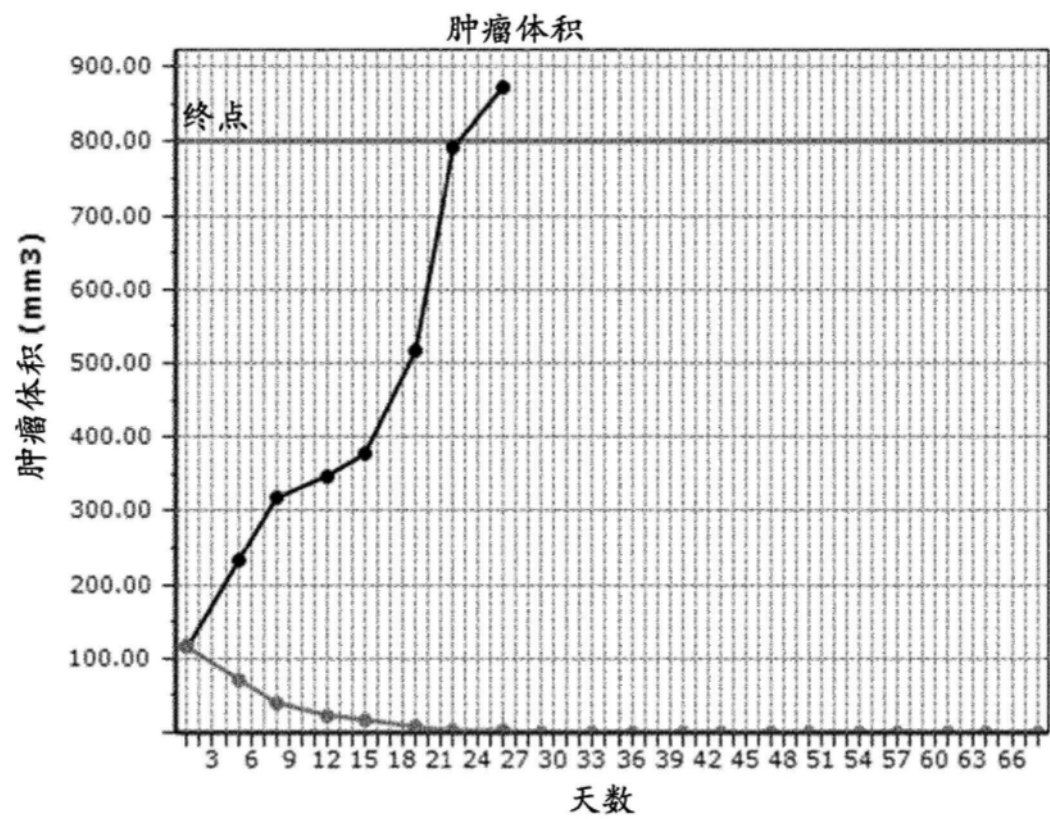


图1