



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I856997 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：109100146 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 03 日

(51)Int. Cl. : A61K47/60 (2017.01) A61K47/64 (2017.01)
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/01/04 歐洲專利局 19150384.6
2019/06/21 歐洲專利局 19181817.8
2019/10/31 歐洲專利局 19206474.9

(71)申請人：丹麥商阿仙帝斯製藥公司 (丹麥) ASCENDIS PHARMA A/S (DK)
丹麥

(72)發明人：斯普羅多 肯尼特 SPROGOE, KENNETT (DK)；揚 馬騰 楊 YANG-MALTEN,
YANG (CN)；萊斯曼 托爾本 LESSMANN, TORBEN (DE)；畢謝 尼可拉 BISEK,
NICOLA (DE)；韋斯布羅德 山謬 WEISBROD, SAMUEL (DE)；史塔克 賽巴斯
蒂安 STARK, SEBASTIAN (DE)；佛吉特 托拜斯 VOIGT, TOBIAS (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
US 2010/0303850A1 WO 2011/012715A1

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 267 頁

(54)名稱
模式辨別受體(PATTERN RECOGNITION RECEPTOR)促效劑的共軛物

(57)摘要

本發明係關於一種共軛物，其中該共軛物不溶於水且包含與一或多個部分-L²-L¹-D 共軛之載體部分 Z，其中各-L²-獨立地為化學鍵或間隔基團部分；各-L¹-獨立地為以可逆及共價方式與-D 共軛之連接基團部分；且各-D 獨立地為模式辨別受體(pattern recognition receptor)促效劑。本發明進一步係關於包含此類共軛物之醫藥組合物及該等醫藥組合物在治療細胞增殖病症中之用途。

The present invention relates to a conjugate, wherein said conjugate is water-insoluble and comprises a carrier moiety Z to which one or more moieties -L²-L¹-D are conjugated, wherein each -L²- is individually a chemical bond or a spacer moiety; each -L¹- is individually a linker moiety to which -D is reversibly and covalently conjugated; and each -D is individually a pattern recognition receptor agonist. It further relates to pharmaceutical compositions comprising such conjugate and to their use in the treatment of cell-proliferation disorders.



I856997

【發明摘要】

【中文發明名稱】

模式辨別受體(PATTERN RECOGNITION RECEPTOR)促效劑的共軛物

【英文發明名稱】

CONJUGATES OF PATTERN RECOGNITION RECEPTOR
AGONISTS

【中文】

本發明係關於一種共軛物，其中該共軛物不溶於水且包含與一或多個部分-L²-L¹-D共軛之載體部分Z，其中各-L²-獨立地為化學鍵或間隔基團部分；各-L¹-獨立地為以可逆及共價方式與-D共軛之連接基團部分；且各-D獨立地為模式辨別受體(pattern recognition receptor)促效劑。本發明進一步係關於包含此類共軛物之醫藥組合物及該等醫藥組合物在治療細胞增殖病症中之用途。

【英文】

The present invention relates to a conjugate, wherein said conjugate is water-insoluble and comprises a carrier moiety Z to which one or more moieties -L²-L¹-D are conjugated, wherein each -L²- is individually a chemical bond or a spacer moiety; each -L¹- is individually a linker moiety to which -D is reversibly and covalently conjugated; and each -D is individually a pattern recognition receptor agonist. It further relates to pharmaceutical compositions comprising such conjugate and to their use in the treatment of cell-proliferation

disorders.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

模式辨別受體(PATTERN RECOGNITION RECEPTOR)促效劑的共軛物

【英文發明名稱】

CONJUGATES OF PATTERN RECOGNITION RECEPTOR
AGONISTS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種共軛物，其中該共軛物不溶於水且包含與一或多個部分- L^2 - L^1 -D共軛之載體部分Z，其中各- L^2 -獨立地為化學鍵或間隔基團部分；各- L^1 -獨立地為以可逆及共價方式與-D共軛之連接基團部分；且各-D獨立地為模式辨別受體促效劑。本發明進一步係關於包含此類共軛物之醫藥組合物及該等醫藥組合物在治療細胞增殖病症中之用途；且係關於相關態樣。

【先前技術】

【0002】 鐸樣受體(TLR)為進化上保守的病原體辨別受體之家族，其在活化先天免疫及後天免疫兩者中起重要作用。迄今已在哺乳動物中鑑定出至少13種不同的TLR。TLR-1、TLR-2、TLR-4、TLR-5及TLR-6位於細胞表面上，而TLR-3、TLR-7、TLR-8及TLR-9位於內體小室中且其配位體結合域面向囊泡之內腔。

【0003】 TLR結合病原體及惡性細胞衍生之被稱為病原體相關分子模式(PAMP)之配位體，該等配位體在結合之後觸發NF-KB及干擾素反應因子(IRF)路徑，從而引起促炎性細胞介素(例如，IFN- α 、IFN- β 、IL-

1 β 、IL-6、TNF α)、趨化激素(例如，RANTES、MIP1 α 、MIP1 β)之產生以及樹突狀細胞(DC)及其他抗原呈遞細胞(諸如巨噬細胞)對免疫刺激分子(例如，CD80、CD86、CD40)之表現。TLR對於DC成熟之刺激、抗原攝取及表現、免疫細胞募集及CD4⁺ T細胞之分化以及調節性T (Treg)細胞之控制係關鍵的。(Iwasaki及Medzhitov, Nat Immunol. 2004年10月; 5(10): 987-995)。

【0004】 各TLR存在多種已知配位體，尤其可激活TLR之小合成分子經主動產生且廣泛用於治療目的。舉例而言，已在臨床前及臨床研究中充分評估可分別活化TLR-7及TLR-7/8之咪喹莫特(imiquimod)及瑞喹莫德(resiquimod)之抗病毒及抗癌效應。

【0005】 取決於治療目的，TLR配位體經由不同途徑投與，例如經由口服或靜脈內投與而進行全身投與，或藉由體表乳膏塗抹、藉由皮下注射或藉由瘤內注射而進行局部投與。功效、毒性、生物可用性及其他藥物動力學參數取決於投藥途徑而顯著變化(Engel等人, Expert Rev Clin Pharmacol. 2011年3月; 4(2): 275-289)。

【0006】 在全身投與TLR促效劑之後臨床抗腫瘤功效及以腫瘤為中心之免疫效應之缺乏可能與無法使藥物靶向所提出之作用部位有關。由於此等藥物旨在正面地影響腫瘤部位處之免疫反應，因此全身分佈可僅由於全身暴露於活性藥物而加重整體副作用同時限制活性化合物在腫瘤環境中之生物可用性，由此妨礙了穩定的抗腫瘤益處(Engel等人, Expert Rev Clin Pharmacol. 2011年3月; 4(2): 275-289)。

【0007】 已嘗試使用脂質化或不同調配方法來進行TLR促效劑之瘤內注射，該等調配方法包括使活性藥物懸浮於油性介質中、與生物材料混

合或與聚合物共軛，以延長腫瘤組織對於給定TLR藥物之暴露。此等可溶TLR促效劑擴散出腫瘤會引起實質上全身暴露。此外，腫瘤組織對於TLR藥物之長期連續暴露需要此等化合物之頻繁腫瘤內給藥，從而使得有效的TLR促效劑療法對於患者而言不切實際或不可行。

【0008】 儘管已在研發克服上述缺點中之一或多者之新穎及經改良TLR促效劑方面進行了大量工作，但仍需要鑑定更有效的TLR促效劑。此外，仍然需要修改TLR促效劑治療療程，使得該等治療方案克服先前技術化合物及其相關治療方法之缺點，同時亦提供有利的抗腫瘤反應且減少與全身暴露有關的不良事件。

【0009】 總體而言，需要更有效的治療。

【發明內容】

【0010】 本發明的一個目標係至少部分地克服上述缺點。

【0011】 此目標藉由一種共軛物達成，其中該共軛物不溶於水且包含與一或多個部分-L²-L¹-D共軛之載體部分Z，其中

各-L²-獨立地為化學鍵或間隔基團部分；

各-L¹-獨立地為以可逆及共價方式與-D共軛之連接基團部分；且

各-D獨立地為模式辨別受體促效劑。

【0012】 出人意料地發現，本發明之共軛物可用作獨立的免疫治療劑(亦即，用作單免疫治療劑)，或在另一態樣中可與提供有效TLR促效劑治療方案之其他治療劑組合使用。

【實施方式】

【0013】 在本發明內，使用具有如下含義之術語。

【0014】 如本文所使用，術語「模式辨別受體促效劑」(「PRRA」)

係指結合並活化辨別病原體相關分子模式(PAMP)或損傷相關分子模式(DAMP)之一或多個免疫細胞相關受體，從而引起免疫細胞活化及/或病原體或損傷誘導之發炎反應的分子。PRR通常由先天免疫系統之細胞(諸如單核細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞(DC)、嗜中性白細胞及上皮細胞)以及後天免疫系統之細胞表現。

【0015】如本文所使用，術語「細胞毒性劑」及「化學治療劑」作為同義詞使用，且係指對細胞具有毒性之化合物，其阻止細胞複製或生長，從而導致細胞破壞/死亡。細胞毒性劑之實例包括化學治療劑及毒素，諸如小分子毒素或源自細菌、真菌、植物或動物之酶促活性毒素，包括其合成類似物及衍生物。

【0016】如本文所使用，術語「免疫檢查點抑制劑」及「免疫檢查點拮抗劑」作為同義詞使用，且係指干擾在受體活化後抑制發炎免疫細胞功能的細胞膜表現之受體之功能或抑制經由該等受體誘導信號傳導之配位體之結合的化合物。此類化合物可例如為生物製劑，諸如抗體、奈米抗體、蛋白水解活化性抗體(probody)、抗運載蛋白或環肽，或小分子抑制劑。

【0017】如本文所使用，術語「免疫檢查點促效劑」係指直接或間接地活化在受體活化後刺激發炎免疫細胞功能的細胞膜表現之受體的化合物。

【0018】如本文所使用，術語「多特異性」及「多特異性藥物」係指同時與兩個或更多個不同抗原結合且可以標靶依賴性方式介導拮抗性、促效性或特異性抗原結合活性的化合物。

【0019】如本文所使用，術語「抗體-藥物共軛物」(ADC)係指通常

由與生物學活性細胞毒性酬載、放射線療法或其他經設計以將細胞毒性劑遞送至腫瘤環境中之藥物連接的抗體組成的化合物。ADC尤其能夠有效地在沒有明顯全身毒性的情況下減少腫瘤負荷，且可用於改良由檢查點抑制劑抗體誘導之免疫反應之效力。

【0020】如本文所使用，術語「放射核種」係指發射導致細胞破壞/死亡之電離輻射的放射性同位素。與靶向腫瘤之載體共軛的放射核種被稱為「靶向性放射核種治療劑」。

【0021】如本文所使用，術語「DNA損傷修復抑制劑」係指靶向DNA損傷修復元件(諸如CHK1、CHK2、ATM、ATR及PARP)之藥物。特定癌症由於現有突變而更易受靶向此等路徑影響，諸如BRCA1突變之患者由於合成致死概念而更易受PARP抑制劑影響。

【0022】如本文所使用，術語「腫瘤代謝抑制劑」係指干擾在腫瘤環境中表現的產生可抑制免疫細胞功能之代謝中間物的一或多種酶之功能的化合物。

【0023】如本文所使用，術語「蛋白激酶抑制劑」係指抑制一或多種蛋白激酶之活性的化合物。蛋白激酶係使蛋白質磷酸化之酶，該等經磷酸化蛋白質繼而可調節蛋白質功能。應理解，蛋白激酶抑制劑可靶向超過一種激酶，且本文所使用之蛋白激酶抑制劑之任何分類係指主要或大部分表徵之標靶。

【0024】如本文所使用，術語「趨化激素受體及化學引誘劑受體促效劑」係指活化趨化激素受體或化學引誘劑受體之化合物，該等受體係表現於各種細胞上且主要與控制細胞運動性(趨化性或化學增活現象)有關的G蛋白偶聯受體或G蛋白偶聯樣受體之亞群。此等受體亦可參與非細胞遷

移過程，諸如血管生成、細胞成熟或發炎。

【0025】如本文所使用，術語「細胞介素受體促效劑」係指控制免疫細胞活化及增殖之可溶性蛋白。細胞介素包括例如干擾素、介白素、淋巴介質及腫瘤壞死因子。

【0026】如本文所使用，術語「死亡受體促效劑」係指能夠經由死亡受體(諸如DR4 (TRAIL-R1)或DR5 (TRAIL-R2))中之一或多者誘導促細胞凋亡信號傳導的分子。死亡受體促效劑可選自由以下組成之群：抗體、死亡配位體、細胞介素、表現死亡受體促效劑之載體、肽、小分子促效劑、表現死亡受體促效劑之細胞(諸如，幹細胞)及誘導死亡配位體之表現的藥物。

【0027】如本文所使用，術語「抗原呈遞細胞」或「APC」係指經由II類MHC分子將經加工之抗原肽呈遞至CD4 T細胞上之T細胞受體的細胞，諸如巨噬細胞、B細胞或樹突狀細胞。熟習此項技術者可藉由使用諸如流動式細胞測量術之表型技術來鑑定APC。用於鑑定APC之表型標記物根據物種且根據組織而變化，但可包括骨髓細胞或樹突狀細胞表面標記物(例如，CD11b、CD11c、CD14、CD16、CD33、CD34、Ly6C、Ly6G、GR-1、F4/80)或B細胞表面標記物(例如，CD19、CD20、B220)。

【0028】如本文所使用，術語「MHCII」係指通常僅存在於諸如骨髓細胞、樹突狀細胞及B細胞之抗原呈遞細胞上的一類主要組織相容複合體(MHC)分子。MHCII將經加工之抗原肽呈遞至CD4 T細胞上之T細胞受體。熟習此項技術者可使用諸如流動式細胞測量術之蛋白質表現分析技術來量測MHCII表現。可藉由分析相關特定細胞亞群中MHCII之中值螢光強度信號之改變或MHCII呈陽性之細胞之百分比來判定MHCII表現之改

變。

【0029】如本文所使用，術語「T細胞」係指在後天免疫反應中起主要作用的一種免疫細胞。T細胞與其他免疫細胞係藉由其細胞表面上存在 $\alpha\beta$ T細胞受體(TCR)抑或 $\gamma\delta$ TCR來進行區別。T細胞亦表現CD3，一種對於TCR信號傳導至關重要的蛋白複合物。 $\alpha\beta$ T細胞可劃分成CD4、CD8或CD4/CD8雙陰性亞群。在經由TCR辨別MHC分子所呈遞之同源抗原而活化之後，T細胞可成熟且分化以產生效應或記憶T細胞。記憶T細胞係先前已遇到其同源抗原且對該抗原作出反應的T細胞亞群。此類T細胞可辨別病原性抗原，諸如源自細菌或病毒之抗原以及癌症相關抗原。熟習此項技術者可藉由使用諸如流動式細胞測量術之表型技術來鑑定T細胞。用於鑑定T細胞之表型標記物在哺乳動物中通常係保守的，且包括CD3、TCR α 、TCR β 、TCR δ 、CD4及CD8。用於鑑定記憶T細胞之表型標記物可根據物種且根據組織變化，但可包括諸如CD45RO、LY6C、CD44或CD95之細胞表面標記物。

【0030】如本文所使用，術語「組織內投與」係指藥物至相關組織中的一種投與方式，例如局部注射，諸如腫瘤內、肌肉內、真皮下或皮下注射，或注射至正常或病變組織或器官中或附近。

【0031】如本文所使用，術語「腫瘤內投與」係指其中藥物直接投與至腫瘤組織中之投與模式。在某些實施例中，術語「腫瘤內投與」亦可指在切除前或切除後投與至腫瘤床中或腫瘤床上。亦應理解，當腫瘤邊界未明確界定时，腫瘤內投與包括投與至腫瘤細胞附近之組織(「瘤周投與」)。腫瘤內投與之例示性腫瘤為實體腫瘤及淋巴瘤。投與可經由注射進行，且包括肌肉內及皮下注射。

【0032】如本文所使用，術語「基線組織」係指在治療之前自待治療之區域或區域附近獲得之組織樣本。舉例而言，可在即將治療前獲期待治療之組織之切片。應理解，可能並非總是有可能在治療前自各別區域獲得參考樣品，因此術語「基線組織」亦可指可自同一動物之類似位置獲得或可自同一物種之另一動物之類似位置獲得的未經治療之對照組織。應理解，術語「動物」亦涵蓋人類，且在某些實施例中意謂小鼠、大鼠、非人類靈長類動物或人類。

【0033】如本文所使用，術語「抗腫瘤活性」意謂抑制腫瘤長大(亦即腫瘤生長抑制或腫瘤停滯)的能力，或使得腫瘤之大小減小(亦即腫瘤消退)的能力。在某些實施例中，該術語亦係指使腫瘤生長之速度降低至少20%，諸如至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%或至少50%之能力。可藉由比較對照條件與治療條件之間的平均相對腫瘤體積來判定抗腫瘤活性。可藉由以下方式計算第「x」天的個別腫瘤之相對體積(個別RTV)：用治療開始後第「x」天的絕對個別腫瘤體積(T_x)除以治療開始當天的同一腫瘤之絕對個別腫瘤體積(T_0)，再乘以100：

$$RTV_x [\%] = \frac{T_x}{T_0} \times 100$$

【0034】在某些實施例中，可在治療開始後第7至21天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第7天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第8天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第9天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第10天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第11天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第12天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第13天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例

中，在治療開始後第14天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第15天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第16天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第17天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第18天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第19天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第20天觀測到抗腫瘤活性。在某些實施例中，在治療開始後第21天觀測到抗腫瘤活性。

【0035】 可藉由量測腫瘤之長度(L) (以mm為單位量測)及寬度(W) (以mm為單位量測)而以物理方式量測腫瘤大小(以 mm^3 為單位報導)，該腫瘤可包括經注射腫瘤及未經注射腫瘤。可藉由諸如超音波成像、磁共振成像、電腦斷層攝影術掃描或近似之方法，藉由使用方程式 $V = \frac{1}{2} \times (L \times W^2)$ 來判定腫瘤體積，其中V為腫瘤體積。在表現諸如螢光素酶或螢光蛋白質或者另一可量測蛋白質或酶之報導基因之實驗性腫瘤模型的情形下，亦可藉由量測報導基因要素(亦即發光或螢光)或所表現之報導蛋白或酶產物作為所存在的腫瘤細胞之總數目及總腫瘤大小之量測值來量測腫瘤負荷，亦即個體中癌細胞之總數目。後一報導基因模型可適用於在動物表面上不容易量測的腫瘤(亦即，原位腫瘤)。應理解，通常術語「動物」亦涵蓋人類，且在某些實施例中意謂小鼠、大鼠、非人類靈長類動物及人類。

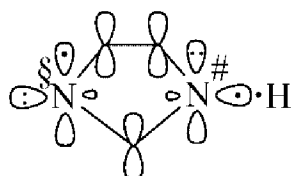
【0036】 如本文所使用，術語「局部發炎」係指限於本發明共軛物之投與部位附近之區域的發炎。發炎區域之特定大小將取決於所投與的促效劑之量、在組織內之擴散率、在注射後量測信號之時間、相鄰細胞之藥物攝取速率以及經治療部位處及周圍之模式辨別受體反應細胞之出現率，但通常將能夠在任何方向上距注射部位2倍半徑(r)之距離內偵測到，其中

r 為根據球形方程式 $V = \left(\frac{4}{3}\right) \times \pi r^3$ 由所注射共軛物之體積(V) (以立方厘米(cm^3)為單位)計算的距離(以厘米(cm)為單位)。舉例而言，若將 0.5 cm^3 共軛物注射至給定組織中，則在注射部位任何方向上 0.98 cm 內獲取的重至少 0.025 g 之組織樣本顯示可量測的發炎信號。在2倍 r 之體積內獲取組織樣本以判定發炎標記物之特定集合之存在。然而，此並不意謂著該等發炎標記物在2倍 r 之體積外不能上調至少1.5倍。一般而言，發炎強度隨著距投與部位之距離增加而降低。然而，熟習此項技術者應理解，設置此類局部發炎之外邊界係不可行的，因為發炎之擴展取決於各種因素，諸如腫瘤類型。以任何方式，熟習此項技術者將容易能夠區分局部發炎與全身發炎。

【0037】如本文所使用，術語「不溶於水」係指少於 1 g 可在 20°C 下溶解於一公升水中以形成均勻溶液的化合物。因此，術語「水可溶」係指 1 g 或更多可在 20°C 下溶解於一公升水中以形成均勻溶液的化合物。

【0038】應理解，本發明之共軛物為前藥。

【0039】如本文所使用，術語「供應 π 電子對之雜芳族含 N 部分」係指在 $-D$ 與 $-L^1$ -之間的鍵聯裂解之後產生藥物 $D-H$ 且其中藥物部分 $-D$ 且類似地對應的 $D-H$ 包含至少一個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)向芳族 π 系統供應 π 電子對的雜芳族氮原子的部分。包含向芳族 π 系統供應 π 電子對的此類雜芳族氮的化學結構之實例包括(但不限於)吡咯、吡唑、咪唑、異吡唑、吡啶、吡啶、嘌呤、四唑、三唑及呋唑。舉例而言，在下方咪唑環中，向芳族 π 系統供應 π 電子對的雜芳族氮用「#」標記：



【0040】 供應 π 電子對的雜芳族氮原子不包含僅向芳族 π 系統供應一個電子(亦即，並非一對 π 電子)的雜芳族氮原子，諸如在上述咪唑環結構中用「§」標記的氮。藥物D-H可以一或多種互變異構形式存在，諸如其中一個氫原子在至少兩個雜芳族氮原子之間移動。在所有此等情形下，連接基團部分以共價及可逆方式連接在向芳族 π 系統供應 π 電子對的雜芳族氮處。

【0041】 如本文所使用，術語「藥物」係指用於治療、治癒、預防或診斷疾病或另外用於加強患者之身體或精神健康的物質。若藥物與另一部分共軛，則所得產物中源自藥物之部分被稱為「藥物部分」。

【0042】 如本文所使用，術語「前藥」係指經由可逆前藥連接基團部分以可逆及共價方式連接至特定保護基之藥物部分，該可逆前藥連接基團部分為包含與藥物部分之可逆鍵聯的連接基團部分，且其中該特定保護基改變或消除母體分子中之非所需性質。此亦包括增強藥物中之所需性質且抑制非所需性質。特定無毒保護基亦可被稱為「載體」。前藥以其對應藥物形式釋放以可逆及共價方式鍵結之藥物部分。換言之，前藥為包含藥物部分之共軛物，該藥物部分經由可逆連接基團部分以共價及可逆方式與載體部分共軛，載體與可逆連接基團部分之該共價及可逆共軛係直接進行或經由間隔基團進行。可逆連接基團亦可被稱為「可逆前藥連接基團」。此類共軛物可以游離藥物形式釋放先前共軛之藥物部分，在此情況下，可逆連接基團或可逆前藥連接基團為無痕連接基團。

【0043】 如本文所使用，術語藥物之「游離形式」意謂呈其未經改

質之活性形式的藥物。

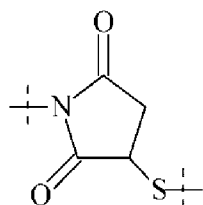
【0044】如本文所使用，術語「間隔基團」係指將至少兩個其他部分彼此連接的部分。

【0045】如本文所使用，關於第一部分與第二部分之連接的術語「可逆」、「以可逆方式」、「可降解」或「以可降解方式」意謂連接該第一及第二部分之鍵聯可在生理條件下裂解，該等生理條件為pH 7.4及37°C下之水性緩衝液，該鍵之半衰期介於一天至三個月，諸如一天至兩個月，諸如一天至一個月之範圍內。此裂解係非酶促裂解。因此，關於第一部分與第二部分之連接的術語「穩定」意謂連接該第一及第二部分之鍵聯在生理條件下展現超過三個月之半衰期。

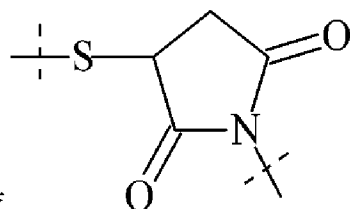
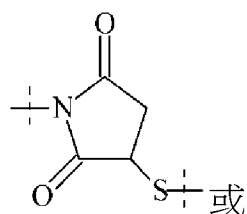
【0046】如本文所使用，術語「試劑」意謂包含至少一個用於與另一化合物或藥物之官能基進行反應之官能基的化合物。應理解，包含官能基之藥物亦為試劑。

【0047】如本文所使用，術語「部分(moiety)」意謂相比於對應的試劑缺少一或多個原子的分子之部分。舉例而言，若式「H-X-H」之試劑與另一試劑反應且變成反應產物之部分，則反應產物之對應部分具有結構「H-X-」或「-X-」，而各「-」表示與另一部分之連接。因此，藥物部分(諸如抗生素部分)自可逆鍵聯釋放而作為藥物(諸如抗生素藥物)。

【0048】應理解，若提供一組原子之化學結構，且若此組原子與兩個部分連接或中斷一部分，則除非另外明確陳述，否則該序列或化學結構可以任一定向與該兩個部分連接。舉例而言，部分「-C(O)N(R¹)-」可以「-C(O)N(R¹)-」或「-N(R¹)C(O)-」之形式與兩個部分連接或中斷一部分。類似地，部分



可以



之形式與兩個部分連接或中斷一

分。

【0049】如本文所使用，術語「經取代」意謂分子或部分之一或多個-H原子由被稱為「取代基」的另一原子或另外一組原子置換。

【0050】如本文所使用，在某些實施例中，術語「取代基」係指選自由以下組成之群之部分：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{x1}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{x1}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{x1}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x1a}})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x1a}})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x1a}})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{x1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{x1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x1}})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{x1a}}\text{R}^{\text{x1b}})$ 、 $-\text{SR}^{\text{x1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x1a}})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{x1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x1}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{x1a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x1}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{x1a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x1}})\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{x1a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x1}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{x1a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x1}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{x1a}}\text{R}^{\text{x1b}})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x1a}})$ 、 $-\text{T}^0$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基；其中 $-\text{T}^0$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基視情況經一或多個相同或不同的 $-\text{R}^{\text{x2}}$ 取代，且其中 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團： $-\text{T}^0-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{x3}})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{x3}})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{x3}})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x3}})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{x3a}})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x3}})-$ 、 $-\text{OC}(\text{OR}^{\text{x3}})(\text{R}^{\text{x3a}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x3}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{x3a}})-$ 及 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{x3}})-$ ；

$-\text{R}^{\text{x1}}$ 、 $-\text{R}^{\text{x1a}}$ 、 $-\text{R}^{\text{x1b}}$ 彼此獨立地選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{T}^0$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基；其中 $-\text{T}^0$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基

視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{x2}$ 取代，且其中 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團： $-T^0-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{x3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{x3})-$ 、 $-S(O)N(R^{x3})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{x3})-$ 、 $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})-$ 、 $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-$ 及 $-OC(O)N(R^{x3})-$ ；

各 T^0 獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、茚烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基；其中各 T^0 獨立地視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{x2}$ 取代；

各 $-R^{x2}$ 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-CN$ 、側氧基($=O$)、 $-COOR^{x4}$ 、 $-OR^{x4}$ 、 $-C(O)R^{x4}$ 、 $-C(O)N(R^{x4}R^{x4a})$ 、 $-S(O)_2N(R^{x4}R^{x4a})$ 、 $-S(O)N(R^{x4}R^{x4a})$ 、 $-S(O)_2R^{x4}$ 、 $-S(O)R^{x4}$ 、 $-N(R^{x4})S(O)_2N(R^{x4a}R^{x4b})$ 、 $-SR^{x4}$ 、 $-N(R^{x4}R^{x4a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{x4}$ 、 $-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}$ 、 $-N(R^{x4})S(O)_2R^{x4a}$ 、 $-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}$ 、 $-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}$ 、 $-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})$ 、 $-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})$ 及 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；

各 $-R^{x3}$ 、 $-R^{x3a}$ 、 $-R^{x4}$ 、 $-R^{x4a}$ 、 $-R^{x4b}$ 獨立地選自由 $-H$ 及 C_{1-6} 烷基組成之群；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代。

【0051】 在某些實施例中，視情況經取代之分子中最多6個 $-H$ 原子獨立地經取代基置換，例如5個 $-H$ 原子獨立地經取代基置換，4個 $-H$ 原子獨立地經取代基置換，3個 $-H$ 原子獨立地經取代基置換，2個 $-H$ 原子獨立地經取代基置換，或1個 $-H$ 原子經取代基置換。

【0052】 如本文所使用，術語「交聯基團」係指作為水凝膠之不同要素之間的連接，諸如兩個或更多個主鏈部分之間或兩個或更多個玻尿酸

股之間的連接的部分。

【0053】如本文所使用，術語「水凝膠」意謂由均聚物或共聚物構成之親水性或兩親媒性聚合網狀物，其由於存在疏水相互作用、氫鍵、離子相互作用及/或共價化學交聯而不可溶。交聯提供網狀結構及物理完整性。

【0054】如本文所使用，與數值組合之術語「約」用於指示介於該數值加減不超過25%該數值，諸如不超過加減20%該數值或諸如不超過加減10%該數值之範圍內且包括該數值的範圍。舉例而言，片語「約200」用於意謂介於 $200 \pm 25\%$ 之範圍內且包括 $200 \pm 25\%$ 之範圍，亦即介於150至250之範圍內且包括150及250之範圍；諸如介於 $200 \pm 20\%$ 之範圍內且包括 $200 \pm 20\%$ 之範圍，亦即介於160至240之範圍內且包括160及240之範圍；諸如介於 $200 \pm 10\%$ 之範圍內且包括 $200 \pm 10\%$ 之範圍，亦即介於180至220之範圍內且包括180及220之範圍。應理解，以「約50%」之形式給出的百分比並不意謂「 $50\% \pm 25\%$ 」，亦即介於25%至75%之範圍內且包括25%及75%，而是「約50%」意謂介於37.5%至62.5%之範圍內且包括37.5%及62.5%，亦即加減為50之數值的25%。

【0055】如本文所使用，術語「聚合物」意謂包含藉由化學鍵以線性、環狀、分支鏈、交聯或樹狀方式或其組合連接之重複結構單元(亦即，單體)的分子，其可為合成或生物學起點或兩者之組合。單體在聚合物為均聚物的情況下可相同，或在聚合物為雜聚物的情況下可不同。雜聚物亦可被稱為「共聚物」，且例如包括交替共聚物，其中具有不同類型之單體交替；週期共聚物，其中具有不同類型之單體以重複序列排列；統計共聚物，其中具有不同類型之單體隨機排列；嵌段共聚物，其中僅由一種

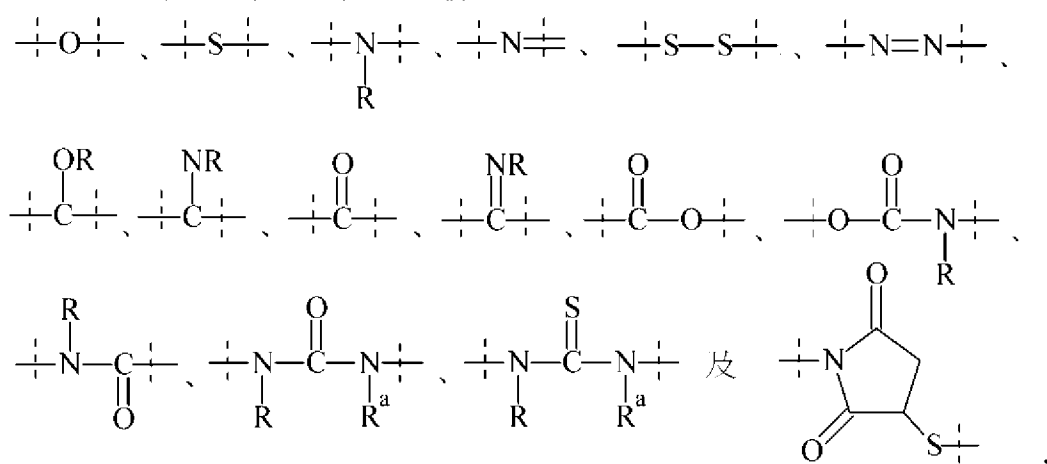
單體組成之不同均聚物之嵌段藉由共價鍵鍵聯；及梯度共聚物，其中不同單體之組合物沿聚合物鏈逐漸改變。應理解，聚合物亦可包含一或多個其他部分，諸如一或多個官能基。術語「聚合物」亦係關於肽或蛋白質，但個別胺基酸殘基之側鏈可不同。應理解，針對共價交聯之聚合物，無法提供有意義的分子量範圍。

【0056】如本文所使用，術語「聚合物」係指包含一或多種聚合物或聚合物部分之試劑或部分。聚合物試劑或部分亦可視情況包含一或多個其他部分，該一或多個其他部分在某些實施例中選自由以下組成之群：

- C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基、C₂₋₅₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、苯基、萘基、茛基、茛烷基及萘滿基；

- 分支點，諸如-CR<、>C<或-N<；及

- 選自包含以下之群之鍵聯



其中

虛線指示與部分或試劑之其餘部分之連接，且

-R及-R^a彼此獨立地選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁

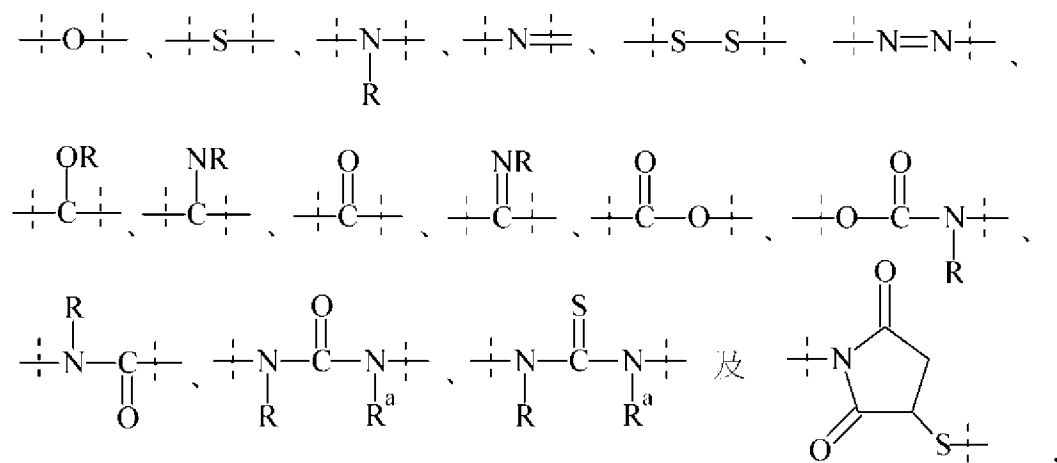
基、2,3-二甲基丁基及3,3-二甲基丙基；且

該等部分及鍵聯視情況進一步經取代。

【0057】 在某些實施例中，聚合物試劑或部分亦可視情況包含一或多個其他部分，該一或多個其他部分在某些實施例中選自由以下組成之群：

● C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基、C₂₋₅₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、苯基、萘基、茛基、茛烷基及萘滿基；及

● 選自包含以下之群之鍵聯



其中

虛線指示與部分或試劑之其餘部分之連接，且

-R及-R^a彼此獨立地選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基及3,3-二甲基丙基；且

該等部分及鍵聯視情況進一步經取代。

【0058】 熟習此項技術者應理解，由聚合反應獲得之聚合產物並非皆具有相同分子量，而是呈現分子量分佈。因此，如本文所使用，分子量

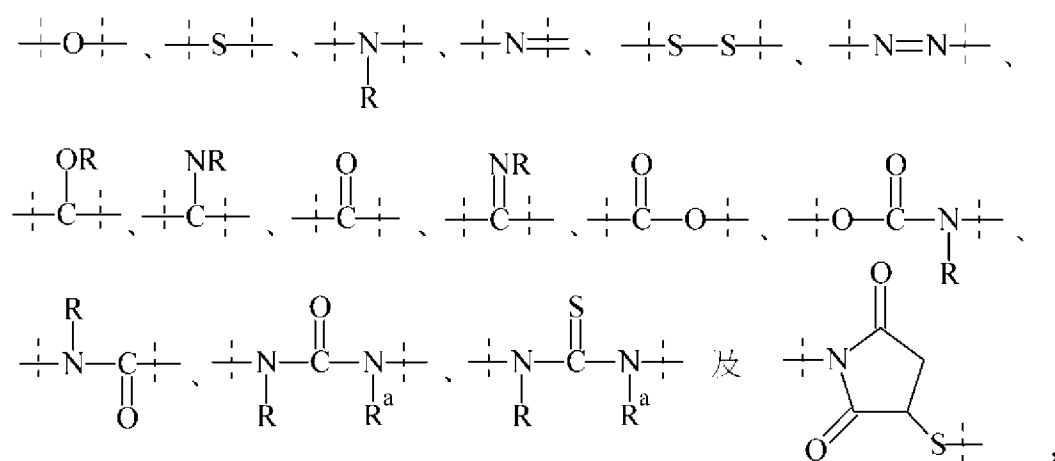
範圍、分子量、聚合物中單體之數目範圍及聚合物中單體之數目係指數目平均分子量及平均單體數目，亦即係指聚合物或聚合物部分之分子量的算術平均值及聚合物或聚合物部分之單體數目的算術平均值。

【0059】 因此，在包含「 x 」個單體單元之聚合物部分中，針對「 x 」給出之任何整數由此對應於單體數目之算術平均值。針對「 x 」給出之任何整數範圍提供單體數目算術平均值所在之整數範圍。以「約 x 」之形式給出的「 x 」之整數意謂單體數目算術平均值在 $x \pm 25\%$ 之整數範圍內，諸如 $x \pm 20\%$ 之整數範圍內，或諸如 $x \pm 10\%$ 之整數範圍內。

【0060】 如本文所使用，術語「數目平均分子量」意謂個別聚合物之分子量之一般算術平均值。

【0061】 如本文所使用，與部分或試劑有關之術語「基於PEG之」意謂該部分或試劑包含PEG。此類基於PEG之部分或試劑包含至少10% (w/w) PEG，諸如至少20% (w/w) PEG，諸如至少30% (w/w) PEG，諸如至少40% (w/w) PEG，諸如至少50% (w/w) PEG，諸如至少60% (w/w) PEG，諸如至少70% (w/w) PEG，諸如至少80% (w/w) PEG，諸如至少90% (w/w) PEG，或諸如至少95% (w/w) PEG。基於PEG之部分或試劑之其餘重量百分比可為其他部分，諸如選自由以下組成之群之彼等者：

- C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基、 C_{2-50} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、苯基、萘基、茛基、茛烷基及萘滿基；及
- 選自由以下組成之群之鍵聯



其中

虛線指示與部分或試劑之其餘部分之連接，且

-R及-R^a彼此獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群；且

該等部分及鍵聯視情況進一步經取代。

【0062】 相應地使用術語「基於聚(烷二醇)之」、「基於聚(丙二醇)之」及「基於玻尿酸之」。

【0063】 術語「間雜」意謂一部分插入在兩個碳原子之間，或(在插入位於部分中之一者之末端處時)插入在碳或雜原子與氫原子之間。

【0064】 如本文所使用，單獨或呈組合形式之術語「C₁₋₄烷基」意謂具有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基部分。若存在於分子之末端，則直鏈或分支鏈C₁₋₄烷基之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。當分子之兩個部分由C₁₋₄烷基鍵聯時，則此類C₁₋₄烷基之實例為-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(C₂H₅)-、-C(CH₃)₂-。C₁₋₄烷基碳之各氫可視情況由如上文所定義之取代基置換。視情況，C₁₋₄烷基可間雜有一或多個如下文所定義之部分。

【0065】 如本文所使用，單獨或呈組合形式之術語「C₁₋₆烷基」意

謂具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基部分。若存在於分子之末端，則直鏈及分支鏈C₁₋₆烷基之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基及3,3-二甲基丙基。當分子之兩個部分由C₁₋₆烷基鍵聯時，則此類C₁₋₆烷基之實例為-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(C₂H₅)-及-C(CH₃)₂-。C₁₋₆碳之各氫原子可視情況由如上文所定義之取代基置換。視情況，C₁₋₆烷基可間雜有一或多個如下文所定義之部分。

【0066】 因此，「C₁₋₁₀烷基」、「C₁₋₂₀烷基」或「C₁₋₅₀烷基」分別意謂具有1至10個、1至20個或1至50個碳原子之烷基鏈，其中C₁₋₁₀、C₁₋₂₀或C₁₋₅₀碳之各氫原子可視情況由如上文所定義之取代基置換。視情況，C₁₋₁₀或C₁₋₅₀烷基可間雜有一或多個如下文所定義之部分。

【0067】 如本文所使用，單獨或呈組合形式之術語「C₂₋₆烯基」意謂具有2至6個碳原子之包含至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴部分。若存在於分子之末端，則實例為-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH=CH₂、-CH=CHCH₂-CH₃及-CH=CH-CH=CH₂。當分子之兩個部分由C₂₋₆烯基鍵聯時，則此類C₂₋₆烯基之實例為-CH=CH-。C₂₋₆烯基部分之各氫原子可視情況由如上文所定義之取代基置換。視情況，C₂₋₆烯基可間雜有一或多個如下文所定義之部分。

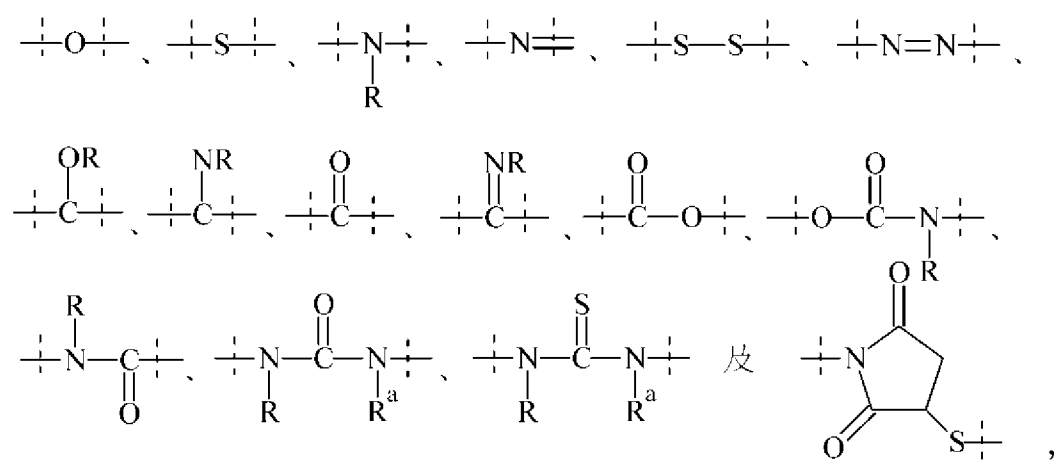
【0068】 因此，單獨或呈組合形式之術語「C₂₋₁₀烯基」、「C₂₋₂₀烯基」或「C₂₋₅₀烯基」分別意謂具有2至10個、2至20個或2至50個碳原子之包含至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴部分。C₂₋₁₀烯基、C₂₋₂₀烯基或C₂₋₅₀烯基之各氫原子可視情況由如上文所定義之取代基置換。視情況，

C₂₋₁₀烯基、C₂₋₂₀烯基或C₂₋₅₀烯基可間雜有一或多個如下文所定義之部分。

【0069】如本文所使用，單獨或呈組合形式之術語「C₂₋₆炔基」意謂具有2至6個碳原子之包含至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈烴部分。若存在於分子之末端，則實例為-C≡CH、-CH₂-C≡CH、CH₂-CH₂-C≡CH及CH₂-C≡C-CH₃。當分子之兩個部分由炔基鍵聯時，則實例為-C≡C-。C₂₋₆炔基之各氫原子可視情況由如上文所定義之取代基置換。視情況，可存在一或多個雙鍵。視情況，C₂₋₆炔基可間雜有一或多個如下文所定義之部分。

【0070】因此，如本文所使用，單獨或呈組合形式之術語「C₂₋₁₀炔基」、「C₂₋₂₀炔基」及「C₂₋₅₀炔基」分別意謂具有2至10個、2至20個或2至50個碳原子之包含至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈烴部分。C₂₋₁₀炔基、C₂₋₂₀炔基或C₂₋₅₀炔基之各氫原子可視情況由如上文所定義之取代基置換。視情況，可存在一或多個雙鍵。視情況，C₂₋₁₀炔基、C₂₋₂₀炔基或C₂₋₅₀炔基可間雜有一或多個如下文所定義之部分。

【0071】如上文所提及，C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₅₀烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₅₀烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₁₀炔基、C₂₋₂₀炔基或C₂₋₅₀炔基可視情況間雜有一或多個部分，其可選自由以下組成之群



其中

虛線指示與部分或試劑之其餘部分之連接；且

-R及-R^a彼此獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群。

【0072】 如本文所使用，術語「C₃₋₁₀環烷基」意謂具有3至10個碳原子之環狀烷基鏈，其可為飽和或不飽和的，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基。C₃₋₁₀環烷基之各氫原子可由如上文所定義之取代基置換。術語「C₃₋₁₀環烷基」亦包括橋連雙環，例如降萜烷或降萜烯。

【0073】 術語「8員至30員碳多環基(carbopolycyclyl)」或「8員至30員碳多環」意謂具有8至30個環原子之兩個或更多個環之環狀部分，其中兩個相鄰環共有至少一個環原子且可含有至多最大數目之雙鍵(完全飽和、部分飽和或不飽和之芳族或非芳族環)。在一個實施例中，8員至30員碳多環基意謂兩個、三個、四個或五個環之環狀部分。在另一實施例中，8員至30員碳多環基意謂兩個、三個或四個環之環狀部分。

【0074】 如本文所使用，術語「3員至10員雜環基」或「3員至10員雜環」意謂具有3、4、5、6、7、8、9或10個環原子之環，其可含有至多最大數目之雙鍵(完全飽和、部分飽和或不飽和之芳族或非芳族環)，其中

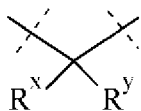
至少一個環原子至至多4個環原子經選自由硫(包括-S(O)-、-S(O)₂-)、氧及氮(包括=N(O)-)組成之群之雜原子置換，且其中環經由碳或氮原子鍵聯至分子之其餘部分。3員至10員雜環之實例包括(但不限於)氮丙啶、環氧乙烷、環硫乙烷、氮雜環丙烯、環氧乙烯、硫雜丙烯環、氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、呋喃、噻吩、吡咯、吡咯啉、咪唑、咪唑啉、吡唑、吡唑啉、噁唑、噁唑啉、異噁唑、異噁唑啉、噻唑、噻唑啉、異噻唑、異噻唑啉、噻二唑、噻二唑啉、四氫呋喃、四氫噻吩、吡咯啶、咪唑啶、吡唑啶、噁唑啶、異噁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、噻二唑啶、環丁砜、哌喃、二氫哌喃、四氫哌喃、咪唑啶、吡啶、噻嗪、吡嗪、嘧啶、哌嗪、哌啶、嗎啉、四唑、三唑、三唑啶、四唑啶、二氮雜環庚烷、氮呋及高哌嗪。3員至10員雜環基(heterocyclyl)或3員至10員雜環基(heterocyclic group)之各氮原子可由如下文所定義之取代基置換。

【0075】如本文所使用，術語「8員至11員雜雙環基」或「8員至11員雜雙環」意謂具有8至11個環原子之兩個環之雜環部分，其中至少一個環原子由兩個環共有且可含有至多最大數目之雙鍵(完全飽和、部分飽和或不飽和之芳族或非芳族環)，其中至少一個環原子至至多6個環原子由選自由硫(包括-S(O)-、-S(O)₂-)、氧及氮(包括=N(O)-)組成之群之雜原子置換，且其中環經由碳或氮原子鍵聯至分子之其餘部分。8員至11員雜雙環之實例為吲哚、吲哚啉、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并咪唑、苯并咪唑啉、喹啉、喹啉啉、二氫喹啉啉、喹啉、二氫喹啉、四氫喹啉、十氫喹啉、異喹啉、十氫異喹啉、四氫異喹啉、二氫異喹啉、苯并氮呋、嘌呤及喋啶。術語8員至11員雜雙環亦包括兩個環之螺結構，例如1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷，或橋連雜

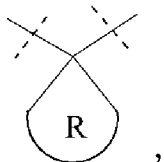
環，例如8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷。8員至11員雜雙環基或8員至11員雜雙環碳之各氫原子可由取代基置換。

【0076】 類似地，術語「8員至30員雜多環基」或「8員至30員雜多環」意謂具有8至30個環原子之超過兩個環(諸如三個、四個或五個環)之雜環部分，其中兩個相鄰環共有至少一個環原子且可含有至多最大數目之雙鍵(完全飽和、部分飽和或不飽和之芳族或非芳族環)，其中至少一個環原子至至多10個環原子由選自硫(包括-S(O)-、-S(O)₂-)、氧及氮(包括=N(O)-)之群之雜原子置換，且其中環經由碳或氮原子鍵聯至分子之其餘部分。

【0077】 應理解，關於具有以下結構之部分的片語「配對R^x/R^y與其所連接的原子接合在一起以形成C₃₋₁₀環烷基或3員至10員雜環基」

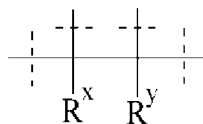


意謂R^x及R^y形成以下結構：

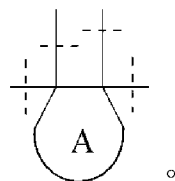


其中R為C₃₋₁₀環烷基或3員至10員雜環基。

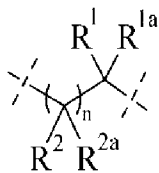
【0078】 亦應理解，關於具有以下結構之部分的片語「配對R^x/R^y與其所連接的原子接合在一起形成環A」



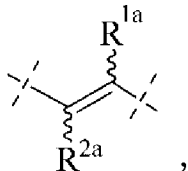
意謂R^x及R^y形成以下結構：



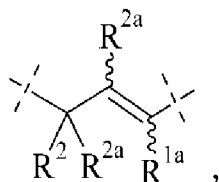
【0079】亦應理解，關於具有以下結構之部分的片語「 $-R^1$ 與鄰近- R^2 形成碳-碳雙鍵，其限制條件為 n 選自由1、2、3及4組成之群」：



意謂例如當 n 為1時， $-R^1$ 與鄰近- R^2 形成以下結構：

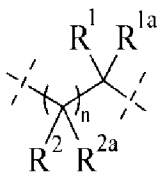


且例如若 n 為2，則 R^1 與鄰近- R^2 形成以下結構：

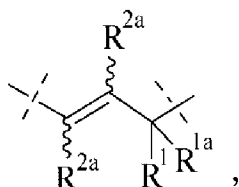


其中波浪鍵意謂 $-R^{1a}$ 及 $-R^{2a}$ 可位於雙鍵之同一側(亦即呈順式組態)或在雙鍵之相反側(亦即呈反式組態)，且其中術語「鄰近」意謂 $-R^1$ 及 $-R^2$ 連接至彼此靠近的碳原子。

【0080】亦應理解，關於具有以下結構之部分的片語「兩個鄰近- R^2 形成碳-碳雙鍵，其限制條件為 n 選自由2、3及4組成之群」：



意謂例如當 n 為2時，兩個鄰近- R^2 形成以下結構：



其中波浪鍵意謂各 $-R^{2a}$ 可位於雙鍵之同一側(亦即呈順式組態)或在雙鍵之相反側(亦即呈反式組態)，且其中術語「鄰近」意謂兩個 $-R^2$ 連接至

彼此靠近的碳原子。

【0081】應理解，片語「供應 π 電子對之雜芳族N」中之「N」係指氮。

【0082】應理解，片語「供應電子之雜芳族含 N^+ 部分」及「與 $-D^+$ 之 N^+ 之連接」中之「 N^+ 」係指帶正電的氮原子。

【0083】如本文所使用，「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘。在某些實施例中，鹵素為氟或氯。

【0084】如本文所使用，術語「鹼金屬離子」係指 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Rb^+ 及 Cs^+ 。在某些實施例中，「鹼金屬離子」係指 Na^+ 、 K^+ 及 Li^+ 。

【0085】如本文所使用，術語「鹼土金屬離子」係指 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 及 Ba^{2+} 。在某些實施例中，鹼土金屬離子為 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 。

【0086】如本文所使用，術語「官能基」意謂可與其他組原子反應的一組原子。例示性官能基為羧酸、一級胺、二級胺、三級胺、順丁烯二醯亞胺、硫醇、磺酸、碳酸酯、胺基甲酸酯、羥基、醛、酮、肼、異氰酸酯、異硫氰酸酯、磷酸、膦酸、鹵乙醯基、烷基鹵化物、丙烯醯基、芳基氟化物、羥胺、二硫化物、磺醯胺、硫酸、乙烯基砜、乙烯基酮、重氮烷烴、環氧乙烷及氮丙啶。

【0087】倘若本發明共軛物包含一或多個酸性基團或鹼性基團，則本發明亦包含其對應醫藥學上或毒理學上可接受之鹽，尤其其醫藥學上可利用之鹽。由此，包含酸性基團之本發明共軛物可根據本發明例如以鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽之形式使用。此類鹽之更確切實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽，或用氨或有機胺形成之鹽，諸如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺、胺基酸，及四級銨鹽，例如四丁銨或十六烷基三甲銨。包含一或多個

鹼性基團(亦即可質子化之基團)之本發明共軛物可存在，且可根據本發明以其與無機酸或有機酸之加成鹽之形式使用。適合酸之實例包括鹽酸、溴化氫、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、柳酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、特戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、丁二酸、庚二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、胺基硫酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、異菸鹼酸、檸檬酸、己二酸、三氟乙酸及熟習此項技術者已知之其他酸。熟習此項技術者已知用於將鹼性基團轉化成陽離子(例如使胺基烷基化)，從而產生帶正電之銨基及鹽之適當抗衡離子的其他方法。若本發明共軛物同時包含酸性及鹼性基團，則除所提及之鹽形式以外，本發明亦包括內鹽或甜菜鹼(兩性離子)。可藉由熟習此項技術者已知之慣用方法獲得各別鹽，該等方法例如使此等前藥與有機或無機酸或鹼在溶劑或分散劑中接觸，或藉由與其他鹽進行陰離子交換或陽離子交換。本發明亦包括本發明共軛物之所有鹽，該等鹽由於低生理相容性而並不適合直接用於藥劑中，但其可例如用作化學反應之中間物或用於製備醫藥學上可接受之鹽。

【0088】 術語「醫藥學上可接受」意謂在向患者投與時不會造成損害的物質，且在某些實施例中意謂經監管機構(諸如EMA (歐洲)及/或FDA (US)及/或任何其他國家監管機構)批准用於動物，諸如用於人類。

【0089】 如本文所使用，術語「賦形劑」係指與治療劑(諸如藥物或前藥)一起投與之稀釋劑、佐劑或媒劑。此類醫藥賦形劑可為無菌液體，諸如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源之油，包括(但不限於)花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及其類似物。當醫藥組合物經口投與時，水為較佳賦形劑。當醫藥組合物經靜脈內投與時，鹽水及右旋糖水溶液為

較佳賦形劑。鹽水溶液及右旋糖水溶液及甘油溶液較佳用作可注射溶液之液體賦形劑。適合的醫藥賦形劑包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、海藻糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、丙三醇單硬脂酸酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、玻尿酸、丙二醇、水、乙醇及其類似者。視需要，醫藥組合物亦可含有少量濕潤劑或乳化劑，pH緩衝劑，例如乙酸鹽、丁二酸鹽、tris、碳酸鹽、磷酸鹽、HEPES (4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸)、MES (2-(N-(N-嗎啉基))乙磺酸)；或可含有清潔劑，例如 Tween、泊洛沙姆(poloxamer)、泊洛沙胺(poloxamine)、CHAPS、Igepal 或胺基酸(例如甘胺酸、離胺酸或組胺酸)。此等醫藥組合物可呈溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊、散劑、持續釋放型調配物及其類似物形式。醫藥組合物可用傳統黏合劑及賦形劑(諸如三酸甘油酯)調配為栓劑。口服調配物可包括標準賦形劑，諸如醫藥級甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。此類組合物將含有治療有效量之藥物或藥物部分以及適合量之賦形劑，以便提供恰當投與給患者之形式。調配物應適合投藥模式。

【0090】 如本文所使用，術語「肽」係指至少2個至至多(並包括) 50個藉由肽(醯胺)鍵聯進行鍵聯之胺基酸單體部分(亦可被稱為「胺基酸殘基」)之鏈。胺基酸單體可選自由蛋白型胺基酸及非蛋白型胺基酸組成之群，且可為D-胺基酸或L-胺基酸。術語「肽」亦包括肽模擬物，諸如類肽、β肽、環肽及縮肽，且涵蓋具有至多(並包括) 50個單體部分之此類肽模擬物鏈。

【0091】 如本文所使用，術語「蛋白質」係指超過50個藉由肽鍵聯進行鍵聯之胺基酸單體部分(亦可被稱為「胺基酸殘基」)之鏈，其中較佳

不超過12000個胺基酸單體藉由肽鍵聯進行鍵聯，諸如不超過10000個胺基酸單體部分、不超過8000個胺基酸單體部分、不超過5000個胺基酸單體部分或不超過2000個胺基酸單體部分。

【0092】一般而言，術語「包含(comprise/comprising)」亦涵蓋「由...組成(consist of/consisting of)」。

【0093】一或多個部分-L²-L¹-D以共價方式與Z共軛。在某些實施例中，一或多個部分-L²-L¹-D與Z穩定共軛。應理解，若Z為水凝膠，則與此類水凝膠載體共軛之部分-L²-L¹-D之數目太大而無法指定。

【0094】-D可選自由以下組成之群：鐸樣受體(TLR)促效劑、NOD樣受體(NLR)、RIG-I樣受體、胞溶質DNA感測蛋白、STING及芳基烴受體(AhR)。

【0095】在某些實施例中，-D為鐸樣受體促效劑。在某些實施例中，-D為NOD樣受體。在某些實施例中，-D為RIG-I樣受體。在某些實施例中，-D為胞溶質DNA感測蛋白。在某些實施例中，-D為STING。在某些實施例中，-D為芳基烴受體。

【0096】若-D為鐸樣受體促效劑，則此類鐸樣受體促效劑可選自由以下組成之群：TLR1/2之促效劑，諸如肽聚糖、脂蛋白、Pam3CSK4、Amplivant、SLP-AMPLIVANT、HESPECTA、ISA101及ISA201；TLR2之促效劑，諸如LAM-MS、LPS-PG、LTA-BS、LTA-SA、PGN-BS、PGN-EB、PGN-EK、PGN-SA、CL429、FSL-1、Pam2CSK4、Pam3CSK4、酵母聚糖、CBLB612、SV-283、ISA204、SMP105、熱滅活之單核球增多性李氏菌(*Listeria monocytogenes*)；TLR3之促效劑，諸如聚(A:U)、聚(I:C)（聚ICLC）、瑞他立德(rintatolimod)、阿伯辛

(apoxxim)、IPH3102、聚ICR、PRV300、RGCL2、RGIC.1、瑞伯辛(Riboxxim) (RGC100、RGIC100)、瑞伯索(Riboxsol) (RGIC50)及瑞伯森(Riboxxon)；TLR4之促效劑，諸如脂多醣(LPS)、新賽普汀-3(neoceptin-3)、葡萄哌喃糖基脂質佐劑(GLA)、GLA-SE、G100、GLA-AF、臨床中心參考內毒素(CCRE)、單磷醯基脂質A、grass MATA MPL、PEPA10、ONT-10 (PET 脂質A，oncothyreon)、G-305、ALD046、CRX527、CRX675 (RC527、RC590)、GSK1795091、OM197MPAC、OM294DP及SAR439794；TLR2/4之促效劑，諸如脂質A、OM174及PGN007；TLR5之促效劑，諸如鞭毛蛋白、恩托莫德(entolimod)、莫碧藍(mobilan)、保泰特(protectan) CBLB501；TLR6/2之促效劑，諸如二醯化脂蛋白、二醯化脂肽、FSL-1、MALP-2及CBLB613；TLR7之促效劑，諸如CL264、CL307、咪喹莫特(imiquimod) (R837)、TMX-101、TMX-201、TMX-202、TMX302、嘎德莫特(gardiquimod)、S-27609、851、UC-IV150、852A (3M-001、PF-04878691)、洛索立賓(loxoribine)、聚尿苷酸、GSK2245035、GS-9620、RO6864018 (ANA773、RG7795)、RO7020531、艾沙托立賓(isatoribine)、AN0331、ANA245、ANA971、ANA975、DSP0509、DSP3025 (AZD8848)、GS986、MBS2、MBS5、RG7863 (RO6870868)、索替莫特(sotirimod)、SZU101及TQA3334；TLR8之促效劑，諸如ssPolyUridine、ssRNA40、TL8-506、XG-1-236、VTX-2337 (莫托莫特(motolimod))、VTX-1463、VTX378、VTX763、DN1508052及GS9688；TLR7/8之促效劑，諸如CL075、CL097、聚(dT)、瑞喹莫德(R-848、VML600、S28463)、MEDI9197 (3M-052)、NKTR262、

DV1001、IMO4200、IPH3201及VTX1463；TLR9之促效劑，諸如CpG DNA、CpG ODN、勒菲妥莫特(lefitolimod) (MGN1703)、SD-101、QbG10、CYT003、CYT003-QbG10、DUK-CpG-001、CpG-7909 (PF-3512676)、GNKG168、EMD 1201081、IMO-2125、IMO-2055、CpG10104、AZD1419、AST008、IMO2134、MGN1706、IRS 954、1018 ISS、阿迪隆(actilon) (CPG10101)、ATP00001、AVE0675、AVE7279、CMP001、DIMS0001、DIMS9022、DIMS9054、DIMS9059、DV230、DV281、EnanDIM、黑普立沙(heplisav) (V270)、卡帕若特(kappaproct) (DIMS0150)、NJP834、NPI503、SAR21609及托拉姆巴(tolamba)；及TLR7/9之促效劑，諸如DV1179。

【0097】 在某些實施例中，-D為TLR1/2之促效劑。在某些實施例中，-D為TLR2之促效劑。在某些實施例中，-D為TLR3之促效劑。在某些實施例中，-D為TLR4之促效劑。在某些實施例中，-D為TLR2/4之促效劑。在某些實施例中，-D為TLR5之促效劑。在某一實施例中，-D為TLR6/2之促效劑。在某些實施例中，-D為TLR7之促效劑。在某些實施例中，-D為TLR8之促效劑。在某些實施例中，-D為TLR7/8之促效劑。在某些實施例中，-D為TLR9之促效劑。

【0098】 CpG ODN之實例為ODN 1585、ODN 2216、ODN 2336、ODN 1668、ODN 1826、ODN 2006、ODN 2007、ODN BW006、ODN D-SL01、ODN 2395、ODN M362及ODN D-SL03。

【0099】 在某些實施例中，共軛物之至少一些-D部分為咪喹莫特，諸如共軛物中所存在的所有-D部分之約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或100%。在某些實施例中，共

軛物之至少一些-D部分為瑞喹莫德，諸如共軛物中所存在的所有-D部分之約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或100%。在某些實施例中，共軛物之至少一些-D部分為SD-101，諸如共軛物中所存在的所有-D部分之約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或100%。在某些實施例中，共軛物之至少一些-D部分為CMP001，諸如共軛物中所存在的所有-D部分之約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或100%。

【0100】 若-D為NOD樣受體，則此NOD樣受體可選自由以下組成之群：NOD1之促效劑，諸如C12-iE-DAP、C14-Tri-LAN-Gly、iE-DAP、iE-Lys及Tri-DAP；及NOD2之促效劑，諸如L18-MDP、MDP、M-TriLYS、莫拉布胺(murabutide)及N-羥乙醯基-MDP。

【0101】 在某些實施例中，-D為NOD1之促效劑。在某些實施例中，-D為NOD2之促效劑。

【0102】 若-D為RIG-I樣受體，則此RIG-I樣受體可選自由以下組成之群：3p-hpRNA、5'ppp-dsRNA、5'ppp RNA (M8)、具有扭結之5'OH RNA (CBS-13-BPS)、5'PPP SLR、KIN100、KIN 101、KIN1000、KIN1400、KIN1408、KIN1409、KIN1148、KIN131A、聚(dA:dT)、SB9200、RGT100及希托洛(hiltonol)。

【0103】 若-D為胞溶質DNA感測蛋白，則此胞溶質DNA感測蛋白可選自由以下組成之群：cGAS促效劑、dsDNA-EC、G3-YSD、HSV-60、ISD、ODN TTAGGG (A151)、聚(dG:dC)及VACV-70。

【0104】 若-D為STING，則此STING可選自由以下組成之群：MK-

1454、ADU-S100 (MIW815)、2'3'-cGAMP、3'3'-cGAMP、c-二-AMP、c-二-GMP、cAIMP (CL592)、二氟cAIMP (CL614)、二氟cAIM(PS)2 (Rp/Sp) (CL656)、2'2'-cGAMP、2'3'-cGAM(PS)2 (Rp/Sp)、氟化3'3'-cGAM、氟化c-二-AMP、2'3'-c-二-AMP、2'3'-c-二-AM(PS)2 (Rp,Rp)、氟化c-二-GMP、2'3'-c-二-GMP、c-二-IMP、c-二-UMP及DMXAA (瓦迪美占(vadimezan)、ASA404)。

【0105】 在某些實施例中，-D為MK-1454。在某些實施例中，-D為ADU-S100 (MIW815)。在某些實施例中，-D為2'3'-cGAMP。

【0106】 若-D為芳基烴受體(AhR)，則此AhR可選自由FICZ、ITE及L-犬尿胺酸組成之群。

【0107】 在某些實施例中，共軛物僅包含一種-D部分，亦即共軛物之所有-D部分皆相同。在某些實施例中，共軛物包含超過一種類型之-D，諸如2、3、4、5、6、7、8、9或10種不同類型之-D。若共軛物包含超過一種類型之-D，則所有-D部分可與同一類型之-L¹-共軛或可與不同類型之-L¹-共軛，亦即第一類型之-D可與第一類型之-L¹-共軛，第二類型之-D可與第二類型之-L¹-共軛，等等。替代地，同一類型之個別-D部分可與不同類型之部分-L¹-共軛。使用不同部分-L¹-允許釋放具有不同釋放動力學之經共軛藥物部分。舉例而言，第一連接基團部分-L¹-可具有較短半衰期，且由此與可具有較長半衰期之第二連接基團部分-L¹-相比，在投與給患者之後在較短時間內提供藥物釋放。使用具有不同釋放半衰期之不同部分-L¹-允許一或多種藥物之最佳化給藥方案。

【0108】 部分-L¹-經由-D之官能基與-D共軛，該官能基在某些實施例中係選自由以下組成之群：羧酸、一級胺、二級胺、硫醇、磺酸、碳酸

酯、胺基甲酸酯、羥基、醛、酮、肼、異硫氰酸酯、磷酸、膦酸、丙烯醯基、羥胺、硫酸酯、乙烯基砜、乙烯基酮、重氮烷烴、胍、氮丙啶、醯胺、醯亞胺、亞胺、脲、脛、胍、磺醯胺、膦醯胺、磷醯胺、醯肼及硒醇。在某些實施例中，-L¹-經由-D之官能基與-D共軛，該官能基選自由以下組成之群：羧酸、一級胺、二級胺、硫醇、磺酸、碳酸酯、胺基甲酸酯、羥基、醛、酮、肼、異硫氰酸酯、磷酸、膦酸、丙烯醯基、羥胺、硫酸酯、乙烯基砜、乙烯基酮、重氮烷烴、胍、脛及氮丙啶。在某些實施例中，-L¹-經由-D之官能基與-D共軛，該官能基選自由羥基、一級胺、二級胺、脛及羧酸組成之群。

【0109】 在某些實施例中，-L¹-經由-D之羥基與-D共軛。

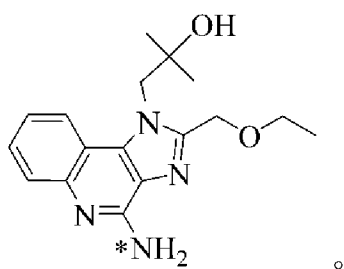
【0110】 在某些實施例中，-L¹-經由-D之一級胺基與-D共軛。

【0111】 在某些實施例中，-L¹-經由-D之二級胺基與-D共軛。

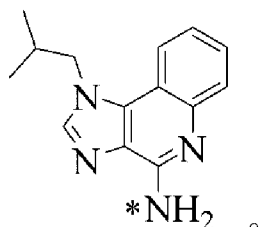
【0112】 在某些實施例中，-L¹-經由-D之羧酸基與-D共軛。

【0113】 在某些實施例中，-L¹-經由-D之脛基與-D共軛。

【0114】 若-D為瑞喹莫德，則在某些實施例中-L¹-經由-D之芳胺(亦即，用星號標記之胺官能基)與-D共軛



【0115】 若-D為咪喹莫特，則在某些實施例中-L¹-經由-D之芳胺(亦即，用星號標記之胺官能基)與-D共軛



【0117】在某些實施例中，-L¹-經由酯鍵聯連接至-D。

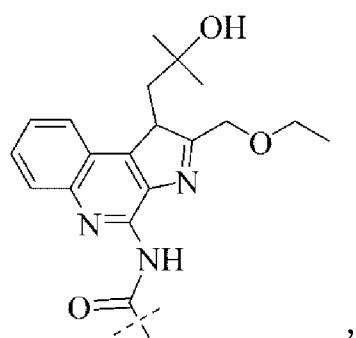
【0118】 在某些實施例中，-L¹-經由碳酸酯鍵聯連接至-D。

【0119】在某些實施例中，-L¹-經由醯基脒鍵聯連接至-D。

【0120】 在某些實施例中，-L¹-經由胺基甲酸酯鍵聯連接至-D。

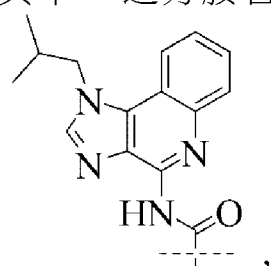
【0121】在某些實施例中，-L¹-經由醯胺鍵聯連接至-D。

【0122】 若-D為瑞喹莫德，則-D與-L¹-之間的鍵聯係經由醯胺鍵聯，其中-D之芳胺官能基與-L¹-之羰基(-(C=O)-)形成醯胺鍵聯



其中虛線指示與-L¹-之其餘部分之連接。

【0123】 若-D為咪嗪莫特，則-D與-L¹-之間的鍵聯係經由醯胺鍵聯，其中-D之芳胺官能基與-L¹-之羰基(-(C=O)-)形成醯胺鍵聯



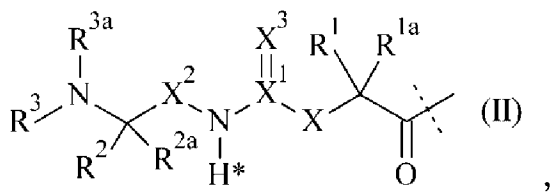
其中虛線指示與-L¹-之其餘部分之連接。

【0124】 在某些實施例中，-D與-L¹-之間的鍵聯之裂解在生理條件(水性緩衝液，pH 7.4 37℃)下發生，其具有至少3天，諸如至少4天、至少5天或至少6天之釋放半衰期。

【0125】 部分-L¹-為連接基團部分，-D以其游離形式，亦即通常以D-H或D-OH之形式自該連接基團部分釋放。此類部分亦被稱為「前藥連接基團」或「可逆前藥連接基團」且為此項技術中已知的，諸如WO 2005/099768 A2、WO 2006/136586 A2、WO 2011/089216 A1、WO 2013/024053 A1、WO 2011/012722 A1、WO 2011/089214 A1、WO 2011/089215 A1、WO 2013/024052 A1及WO 2013/160340 A1中所揭示之可逆連接基團部分，該等文獻特此以引用之方式併入。

【0126】 在一個實施例中，-L¹-具有如WO 2009/095479 A2中所揭示之結構。因此，在一個實施例中，部分-L¹-具有式(II)：

第 36 頁(發明說明書)



其中虛線指示在形成醯胺鍵時與-D之氮之連接；

-X-為-C(R⁴R^{4a})-；-N(R⁴)-；-O-；-C(R⁴R^{4a})-C(R⁵R^{5a})-；-C(R⁵R^{5a})-C(R⁴R^{4a})-；-C(R⁴R^{4a})-N(R⁶)-；-N(R⁶)-C(R⁴R^{4a})-；-C(R⁴R^{4a})-O-；-O-C(R⁴R^{4a})-；或-C(R⁷R^{7a})-；

X¹為C；或S(O)；

-X²-為-C(R⁸R^{8a})-；或-C(R⁸R^{8a})-C(R⁹R^{9a})-；

=X³為=O；=S；或=N-CN；

-R¹、-R^{1a}、-R²、-R^{2a}、-R⁴、-R^{4a}、-R⁵、-R^{5a}、-R⁶、-R⁸、-R^{8a}、-R⁹、-R^{9a}獨立地選自由以下組成之群：-H；及C₁₋₆烷基；

-R³、-R^{3a}獨立地選自由以下組成之群：-H；及C₁₋₆烷基，其限制條件為在-R³、-R^{3a}中之一者或兩者不為-H之情況下，其連接至其經由sp³混成碳原子所連接的N；

-R⁷為-N(R¹⁰R^{10a})；或-NR¹⁰-(C=O)-R¹¹；

-R^{7a}、-R¹⁰、-R^{10a}、-R¹¹彼此獨立地為-H；或C₁₋₆烷基；

視情況，配對-R^{1a}/-R^{4a}、-R^{1a}/-R^{5a}、-R^{1a}/-R^{7a}、-R^{4a}/-R^{5a}、-R^{8a}/-R^{9a}中之一或多者形成化學鍵；

視情況，配對-R¹/-R^{1a}、-R²/-R^{2a}、-R⁴/-R^{4a}、-R⁵/-R^{5a}、-R⁸/-R^{8a}、-R⁹/-R^{9a}中之一或多者與其所連接的原子接合在一起以形成C₃₋₁₀環烷基；或3員至10員雜環基；

視情況，配對-R¹/-R⁴、-R¹/-R⁵、-R¹/-R⁶、-R¹/-R^{7a}、-R⁴/-R⁵、-R⁴/-R⁶、-R⁸/-R⁹、-R²/-R³中之一或多者與其所連接的原子接合在一起以形成

環A；

視情況， R^3/R^{3a} 與其所連接的氮原子接合在一起以形成3員至10員雜環；

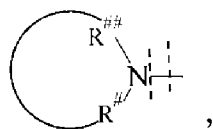
A選自由以下組成之群：苯基；萘基；茛基；茛烷基；萘滿基； C_{3-10} 環烷基；3員至10員雜環基；及8員至11員雜雙環基；且

其中 $-L^1$ -經至少一個 $-L^2$ -取代，且其中 $-L^1$ -視情況進一步經取代，其限制條件為式(II)中用星號標記之氮未經 $-L^2$ -或取代基置換。

【0127】 較佳地，式(II)之 $-L^1$ -經一個部分 $-L^2$ -取代。

【0128】 在一個實施例中，式(II)之 $-L^1$ -不進一步經取代。

【0129】 應理解，若式(II)之 $-R^3/-R^{3a}$ 與其所連接的氮原子接合在一起以形成3員至10員雜環，則僅可形成其中與氮直接連接之原子為 sp^3 混成碳原子的此類3員至10員雜環。換言之，由 $-R^3/-R^{3a}$ 與其所連接的氮原子一起形成之此類3員至10員雜環具有以下結構：



其中

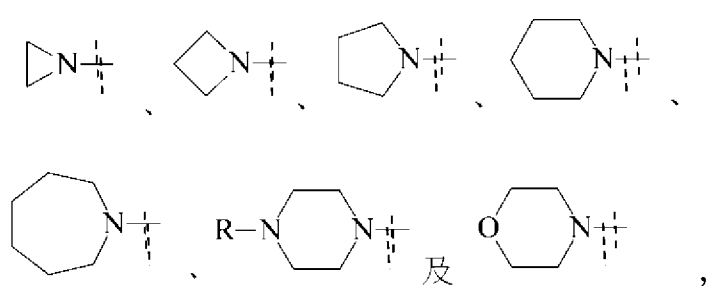
虛線指示與 $-L^1$ -之其餘部分之連接；

環包含3至10個原子，包含至少一個氮；且

$R^{\#}$ 及 $R^{\#\#}$ 表示 sp^3 混成碳原子。

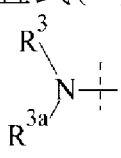
【0130】 亦應理解，3員至10員雜環可進一步經取代。

【0131】 由式(II)之 $-R^3/-R^{3a}$ 與其所連接的氮原子一起形成之適合的3員至10員雜環之例示性實施例如下：



其中
虛線指示與分子之其餘部分之連接；且
-R選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群。

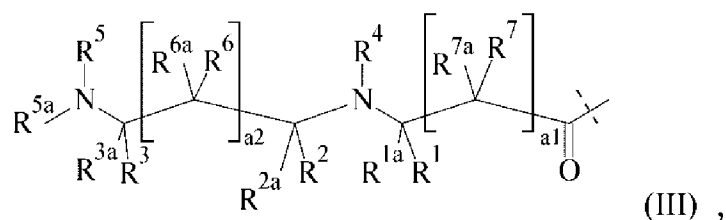
【0132】 式(II)之-L¹-可視情況進一步經取代。一般而言，可使用任何取代基，只要裂解原理不受影響，亦即式(II)中用星號標記之氫未經置換，且式(II)之部分



之氮仍為一級、二級或三級胺之部分，亦即-R³及-R^{3a}彼此獨立地為-H或經由sp³混成碳原子連接至-N<。

【0133】 在一個實施例中，式(II)之-R¹或-R^{1a}經-L²-取代。在另一實施例中，式(II)之-R²或-R^{2a}經-L²-取代。在另一實施例中，式(II)之-R³或-R^{3a}經-L²-取代。在另一實施例中，式(II)之-R⁴經-L²-取代。在另一實施例中，式(II)之-R⁵或-R^{5a}經-L²-取代。在另一實施例中，式(II)之-R⁶經-L²-取代。在另一實施例中，式(II)之-R⁷或-R^{7a}經-L²-取代。在另一實施例中，式(II)之-R⁸或-R^{8a}經-L²-取代。在另一實施例中，式(II)之-R⁹或-R^{9a}經-L²-取代。

【0134】 在另一實施例中，-L¹-具有如WO2016/020373A1中所揭示之結構。因此，在另一實施例中，部分-L¹-具有式(III)：



其中

虛線指示分別在形成醯胺或酯鍵聯時與-D之一級或二級胺或羥基之連接；

$-R^1$ 、 $-R^{1a}$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 及 $-R^{3a}$ 彼此獨立地選自由以下組成之群：
 $-H$ 、 $-C(R^8R^{8a}R^{8b})$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-C(=NR^8)R^{8a}$ 、 $-CR^8(=CR^{8a}R^{8b})$ 、
 $-C\equiv CR^8$ 及-T；

$-R^4$ 、 $-R^5$ 及 $-R^{5a}$ 彼此獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(R^9R^{9a}R^{9b})$
 及-T；

a1及a2彼此獨立地為0或1；

各 $-R^6$ 、 $-R^{6a}$ 、 $-R^7$ 、 $-R^{7a}$ 、 $-R^8$ 、 $-R^{8a}$ 、 $-R^{8b}$ 、 $-R^9$ 、 $-R^{9a}$ 、 $-R^{9b}$ 彼此獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10}R^{10a})$ 、 $-S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$ 、 $-S(O)N(R^{10}R^{10a})$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a}R^{10b})$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{10}R^{10a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{10})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{10})S(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{10})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$ 、 $-OC(O)N(R^{10}R^{10a})$ 、-T、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基及 C_{2-20} 炔基；其中-T、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基及 C_{2-20} 炔基視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{11}$ 取代，且其中 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基及 C_{2-20} 炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團： $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{12})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})-$ 、 $-S(O)N(R^{12})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a})-$ 、

-S- 、 -N(R¹²)- 、 -OC(OR¹²)(R^{12a})- 、 -N(R¹²)C(O)N(R^{12a})- 及 -OC(O)N(R¹²)- ；

各-R¹⁰、-R^{10a}、-R^{10b}獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基及C₂₋₂₀炔基；其中-T、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基及C₂₋₂₀炔基視情況經一或多個相同或不同的-R¹¹取代，且其中C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基及C₂₋₂₀炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R¹²)-、-S(O)₂N(R¹²)-、-S(O)N(R¹²)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R¹²)S(O)₂N(R^{12a})-、-S-、-N(R¹²)-、-OC(OR¹²)(R^{12a})-、-N(R¹²)C(O)N(R^{12a})-及-OC(O)N(R¹²)-；

各T彼此獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基；其中各T獨立地視情況經一或多個相同或不同的-R¹¹取代；

各-R¹¹彼此獨立地選自：鹵素、-CN、側氧基(=O)、-COOR¹³、-OR¹³、-C(O)R¹³、-C(O)N(R¹³R^{13a})、-S(O)₂N(R¹³R^{13a})、-S(O)N(R¹³R^{13a})、-S(O)₂R¹³、-S(O)R¹³、-N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b})、-SR¹³、-N(R¹³R^{13a})、-NO₂、-OC(O)R¹³、-N(R¹³)C(O)R^{13a}、-N(R¹³)S(O)₂R^{13a}、-N(R¹³)S(O)R^{13a}、-N(R¹³)C(O)OR^{13a}、-N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b})、-OC(O)N(R¹³R^{13a})及C₁₋₆烷基；其中C₁₋₆烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；

各-R¹²、-R^{12a}、-R¹³、-R^{13a}、-R^{13b}獨立地選自由以下組成之群：-H及C₁₋₆烷基；其中C₁₋₆烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；

視情況，配對-R¹/-R^{1a}、-R²/-R^{2a}、-R³/-R^{3a}、-R⁶/-R^{6a}、-R⁷/-R^{7a}中之一或多者與其所連接的原子接合在一起以形成C₃₋₁₀環烷基或3員至10員雜

環基；

視情況，配對 $-R^1/-R^2$ 、 $-R^1/-R^3$ 、 $-R^1/-R^4$ 、 $-R^1/-R^5$ 、 $-R^1/-R^6$ 、 $-R^1/-R^7$ 、 $-R^2/-R^3$ 、 $-R^2/-R^4$ 、 $-R^2/-R^5$ 、 $-R^2/-R^6$ 、 $-R^2/-R^7$ 、 $-R^3/-R^4$ 、 $-R^3/-R^5$ 、 $-R^3/-R^6$ 、 $-R^3/-R^7$ 、 $-R^4/-R^5$ 、 $-R^4/-R^6$ 、 $-R^4/-R^7$ 、 $-R^5/-R^6$ 、 $-R^5/-R^7$ 、 $-R^6/-R^7$ 中之一或多者與其所連接的原子接合在一起以形成環A；

A選自由以下組成之群：苯基；萘基；茛基；茛烷基；萘滿基； C_{3-10} 環烷基；3員至10員雜環基；及8員至11員雜雙環基；

其中 $-L^1$ -經至少一個 $-L^2$ -取代，且其中 $-L^1$ -視情況進一步經取代。

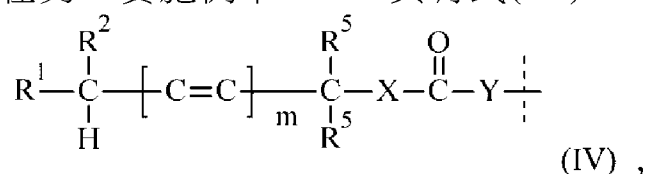
【0135】 式(III)之 $-L^1$ -之視情況存在之其他取代基較佳如上文所描述。

【0136】 較佳地，式(III)之 $-L^1$ -經一個部分 $-L^2$ -取代。

【0137】 在一個實施例中，式(III)之 $-L^1$ -不進一步經取代。

【0138】 在另一實施例中， $-L^1$ -具有如 EP1536334B1、WO2009/009712A1、WO2008/034122A1、WO2009/143412A2、WO2011/082368A2及US8618124B2中所揭示之結構，該等文獻特此以引用之方式併入。

【0139】 在另一實施例中， $-L^1$ -具有如 US8946405B2 及 US8754190B2中所揭示之結構，該等文獻特此以引用之方式併入。因此，在另一實施例中， $-L^1$ -具有式(IV)：



其中

虛線指示經由-D之官能基與-D之連接，該官能基選自由-OH、-SH及

-NH₂組成之群；

m為0或1；

-R¹及-R²中之至少一者或兩者彼此獨立地選自由以下組成之群：-CN、-NO₂、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、-C(O)R³、-S(O)R³、-S(O)₂R³及-SR⁴，

-R¹及-R²中有且只有一者係選自由以下組成之群：-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基烷基及視情況經取代之雜芳基烷基；

-R³選自由以下組成之群：-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、-OR⁹及-N(R⁹)₂；

-R⁴選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；

各-R⁵獨立地選自由以下組成之群：-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基烷基、視情況經取代之炔基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；

-R⁹選自由以下組成之群：-H及視情況經取代之烷基；

-Y-不存在，且-X-為-O-或-S-；或

-Y-為-N(Q)CH₂-，且-X-為-O-；

Q選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；

視情況， $-R^1$ 及 $-R^2$ 可接合以形成3員至8員環；且

視情況，兩個 $-R^9$ 與其所連接的氮一起形成雜環；

其中 $-L^1$ -經至少一個 $-L^2$ -取代，且其中 $-L^1$ -視情況進一步經取代。

【0140】 僅在式(IV)之上下文中，所用術語具有以下含義：

【0141】 如本文所使用，術語「烷基」包括具有1至8個碳原子，或在一些實施例中具有1至6個或1至4個碳原子之直鏈、分支鏈或環狀飽和烴基。

【0142】 術語「烷氧基」包括與氧鍵結之烷基，包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環丁氧基及類似基團。

【0143】 術語「烯基」包括具有碳-碳雙鍵之非芳族不飽和烴。

【0144】 術語「炔基」包括具有碳-碳參鍵之非芳族不飽和烴。

【0145】 術語「芳基」包括具有6至18個碳，較佳具有6至10個碳之芳族烴基，包括諸如苯基、萘基及蒽基之基團。術語「雜芳基」包括包含含有至少一個N、O或S原子之3至15個碳，較佳包含含有至少一個N、O或S原子之3至7個碳的芳族環，包括諸如吡咯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、喹啉基、吲哚基、茚基及類似基團之基團。

【0146】 在一些實例中，烯基、炔基、芳基或雜芳基部分可經由伸烷基鍵聯與分子之其餘部分偶聯。在彼等情形下，取代基將被稱作烯基烷基、炔基烷基、芳基烷基或雜芳基烷基，此表明伸烷基部分在烯基、炔基、芳基或雜芳基部分與烯基、炔基、芳基或雜芳基所偶聯之分子之間。

【0147】 術語「鹵素」包括溴、氟、氯及碘。

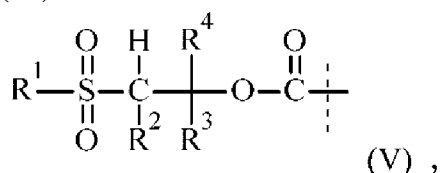
【0148】 術語「雜環」係指包含3至7個碳原子及至少一個N、O或S

原子之4員至8員芳族或非芳族環。實例為哌啶基、哌嗪基、四氫哌喃基、吡咯啉及四氫呋喃基，以及上文針對術語「雜芳基」所提供之例示性基團。

【0149】當環系統視情況經取代時，適合的取代基選自由烷基、烯基、炔基或另一環組成之群，其各自視情況進一步經取代。任何基團(包括上述基團)上視情況存在之取代基包括鹵基、硝基、氰基、-OR、-SR、-NR₂、-OCOR、-NRCOR、-COOR、-CONR₂、-SOR、-SO₂R、-SONR₂、-SO₂NR₂，其中各R獨立地為烷基、烯基、炔基、芳基或雜芳基，或兩個R基團與其所連接的原子一起形成環。

【0150】較佳地，式(IV)之-L¹-經一個部分-L²-取代。

【0151】在另一實施例中，-L¹-具有如WO2013/036857A1中所揭示之結構，該文獻特此以引用之方式併入。因此，在另一實施例中，-L¹-具有式(V)：



其中

虛線指示經由-D之胺官能基與-D之連接；

-R¹選自由以下組成之群：視情況經取代之C₁-C₆直鏈、分支鏈或環狀烷基；視情況經取代之芳基；視情況經取代之雜芳基；烷氧基；及-NR⁵₂；

-R²選自由以下組成之群：-H；視情況經取代之C₁-C₆烷基；視情況經取代之芳基；及視情況經取代之雜芳基；

-R³選自由以下組成之群：-H；視情況經取代之C₁-C₆烷基；視情況

經取代之芳基；及視情況經取代之雜芳基；

-R⁴選自由以下組成之群：-H；視情況經取代之C₁-C₆烷基；視情況經取代之芳基；及視情況經取代之雜芳基；

各-R⁵彼此獨立地選自由以下組成之群：-H；視情況經取代之C₁-C₆烷基；視情況經取代之芳基；及視情況經取代之雜芳基；或當兩個-R⁵連在一起時可為環烷基或環雜烷基；

其中-L¹-經至少一個-L²-取代，且其中-L¹-視情況進一步經取代。

【0152】 僅在式(V)之上下文中，所用術語具有以下含義：

【0153】 「烷基」、「烯基」及「炔基」包括具有1至8個碳或1至6個碳或1至4個碳之直鏈、分支鏈或環狀烴基，其中烷基為飽和烴，烯基包括一或多個碳-碳雙鍵，且炔基包括一或多個碳-碳參鍵。除非另外指定，否則此等基團含有1至6個C。

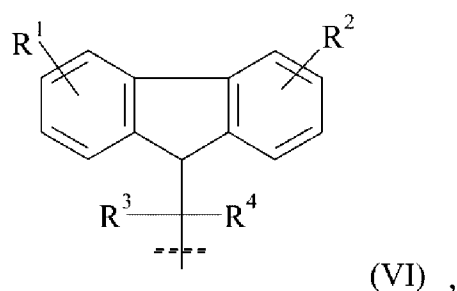
【0154】 「芳基」包括具有6至18個碳，較佳具有6至10個碳之芳族烴基，包括諸如苯基、萘基及蒽之基團。「雜芳基」包括包含含有至少一個N、O或S原子之3至15個碳，較佳包含含有至少一個N、O或S原子之3至7個碳的芳族環，包括諸如吡咯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、喹啉基、吲哚基、茛基及類似基團之基團。

【0155】 術語「經取代」意謂烷基、烯基、炔基、芳基或雜芳基包含代替一或多個氫原子的一或多個取代基。取代基通常可選自：鹵素，包括F、Cl、Br及I；低碳數烷基，包括直鏈、分支鏈及環狀低碳數烷基；低碳數鹵烷基，包括氟烷基、氯烷基、溴烷基及碘烷基；OH；低碳數烷氧基，包括直鏈、分支鏈及環狀低碳數烷氧基；SH；低碳數烷基硫基，包

括直鏈、分支鏈及環狀低碳數烷基硫基；胺基，烷基胺基，二烷基胺基；矽烷基，包括烷基矽烷基、烷氧基矽烷基及芳基矽烷基；硝基；氰基；羰基；羧酸，羧酸酯，羧酸醯胺，胺基羰基；胺基醯基；胺基甲酸酯；脲；硫胺基甲酸酯；硫脲；酮；磺；磺醯胺；芳基，包括苯基、萘基及蒽基；雜芳基，包括5員雜芳基，包括吡咯、咪唑、呋喃、噻吩、噁唑、噻唑、異噁唑、異噻唑、噻二唑、三唑、噁二唑及四唑，6員雜芳基，包括吡啶、嘧啶、吡嗪，及稠合雜芳基，包括苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并咪唑、吲哚、苯并噻唑、苯并異噁唑及苯并異噻唑。

【0156】較佳地，式(V)之 $-L^1$ -經一個部分 $-L^2$ -取代。

【0157】在另一實施例中， $-L^1$ -具有如US7585837B2中所揭示之結構，該文獻特此以引用之方式併入。因此，在另一實施例中， $-L^1$ -具有式(VI)：



其中

虛線指示經由-D之胺官能基與-D之連接；

R^1 及 R^2 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、烷芳基、芳烷基、鹵素、硝基、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NHR^5$ 、胺基、銨、羧基、 PO_3H_2 及 OPO_3H_2 ；

R^3 、 R^4 及 R^5 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基及芳基；

其中 $-L^1$ -經至少一個 $-L^2$ -取代，且其中 $-L^1$ -視情況進一步經取代。

【0158】式(VI)之適合取代基為烷基(諸如， C_{1-6} 烷基)、烯基(諸

第 47 頁(發明說明書)

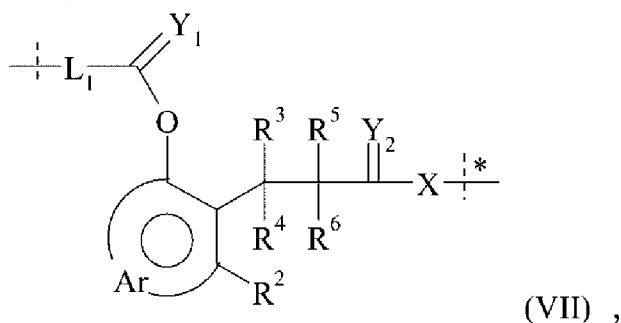
如， C_{2-6} 烯基)、炔基(諸如， C_{2-6} 炔基)、芳基(諸如，苯基)、雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜芳基(諸如，芳族4員至7員雜環)或鹵素部分。

【0159】 僅在式(VI)之上下文中，所用術語具有以下含義：

【0160】 術語「烷基」、「烷氧基」、「烷氧基烷基」、「芳基」、「烷芳基」及「芳烷基」意謂具有1至8個，較佳具有1至4個碳原子之烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基及丁基；及具有6至10個碳原子之芳基，例如苯基及萘基。術語「鹵素」包括溴、氟、氯及碘。

【0161】 較佳地，式(VI)之 $-L^1$ -經一個部分 $-L^2$ -取代。

【0162】 在另一實施例中， $-L^1$ -具有如WO2002/089789A1中所揭示之結構，該文獻特此以引用之方式併入。因此，在另一實施例中， $-L^1$ -具有式(VII)：



其中

虛線指示經由-D之胺官能基與-D之連接；

L_1 為雙官能性連接基團，

Y_1 及 Y_2 獨立地為O、S或 NR^7 ；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 分支鏈烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 經取代之烷基、 C_{3-8} 經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、 C_{1-6} 雜烷基、經取代之 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯氧基及 C_{1-6} 雜烷氧基；

Ar係當包括於式(VII)中時形成經多取代之芳族烴或經多取代之雜環基的部分；

X為化學鍵或主動轉運至標靶細胞中之部分、疏水性部分或其組合，
y為0或1；

其中-L¹-經至少一個-L²-取代，且其中-L¹-視情況進一步經取代。

【0163】 僅在式(VII)之上下文中，所用術語具有以下含義：

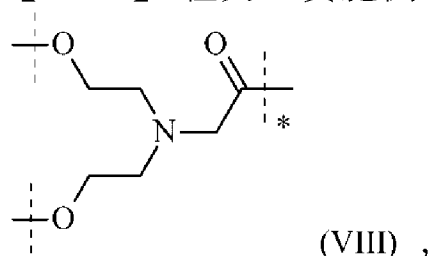
【0164】 術語「烷基」應理解為包括例如直鏈、分支鏈、經取代之C₁₋₁₂烷基，包括烷氧基、C₃₋₈環烷基或經取代之環烷基等，

【0165】 術語「經取代」應理解為包括添加一或多個不同原子或用一或多個不同原子置換官能基或化合物內含有的一或多個原子。

【0166】 經取代之烷基包括羧基烷基、胺基烷基、二烷基胺基、羧烷基及巯基烷基；經取代之環烷基包括諸如4-氯環己基之部分；芳基包括諸如萘基之部分；經取代之芳基包括諸如3-溴-苯基之部分；芳烷基包括諸如甲苯甲醯基之部分；雜烷基包括諸如乙基噻吩之部分；經取代之雜烷基包括諸如3-甲氧基噻吩之部分；烷氧基包括諸如甲氧基之部分；且苯氧基包括諸如3-硝基苯氧基之部分。鹵基-應理解為包括氟、氯、碘及溴。

【0167】 較佳地，式(VII)之-L¹-經一個部分-L²-取代。

【0168】 在另一實施例中，-L¹-包含具有式(VIII)之子結構



其中

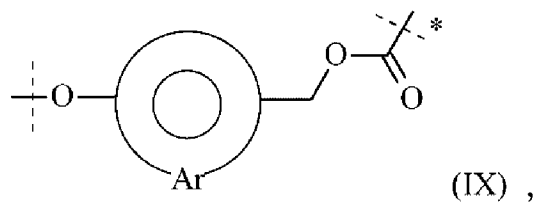
用星號標記之虛線指示形成醯胺鍵時與-D之氮之連接；

未標記之虛線指示與-L¹-之其餘部分之連接；且
其中-L¹-經至少一個-L²-取代，且其中-L¹-視情況進一步經取代。

【0169】較佳地，式(VIII)之-L¹-經一個部分-L²-取代。

【0170】在一個實施例中，式(VIII)之-L¹-不進一步經取代。

【0171】在另一實施例中，-L¹-包含具有式(IX)之次結構

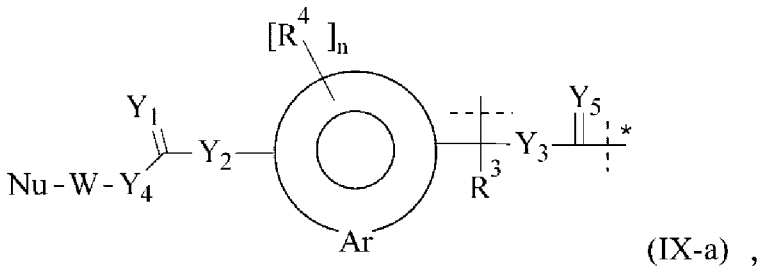


其中
用星號標記之虛線指示形成胺基甲酸酯鍵時與-D-之氮之連接；
未標記之虛線指示與-L¹-之其餘部分之連接；且
其中-L¹-經至少一個-L²-取代，且其中-L¹-視情況進一步經取代。

【0172】較佳地，式(IX)之-L¹-經一個部分-L²-取代。

【0173】在一個實施例中，式(IX)之-L¹-不進一步經取代。

【0174】在一個實施例中，-L¹-具有式(IX-a)：



其中
用星號標記之虛線指示在形成醯胺鍵時與-D-之氮之連接，且未標記
之虛線指示與-L²-之連接；
n為0、1、2、3或4；
=Y₁選自由=O及=S組成之群；

-Y₂-選自由-O-及-S-組成之群；

-Y₃-、-Y₅-彼此獨立地選自由-O-及-S-組成之群；

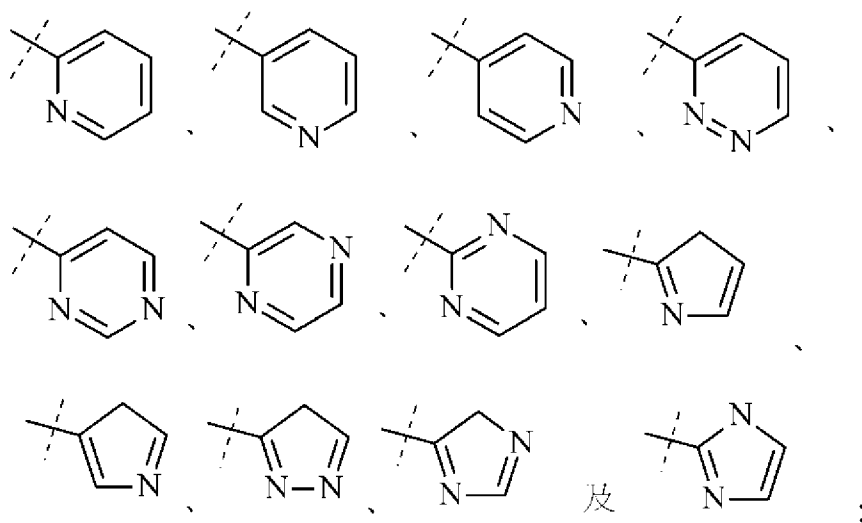
-Y₄-選自由以下組成之群：-O-、-NR⁵-及-C(R⁶R^{6a})-；

-R³、-R⁵、-R⁶、-R^{6a}彼此獨立地選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基及3,3-二甲基丙基；

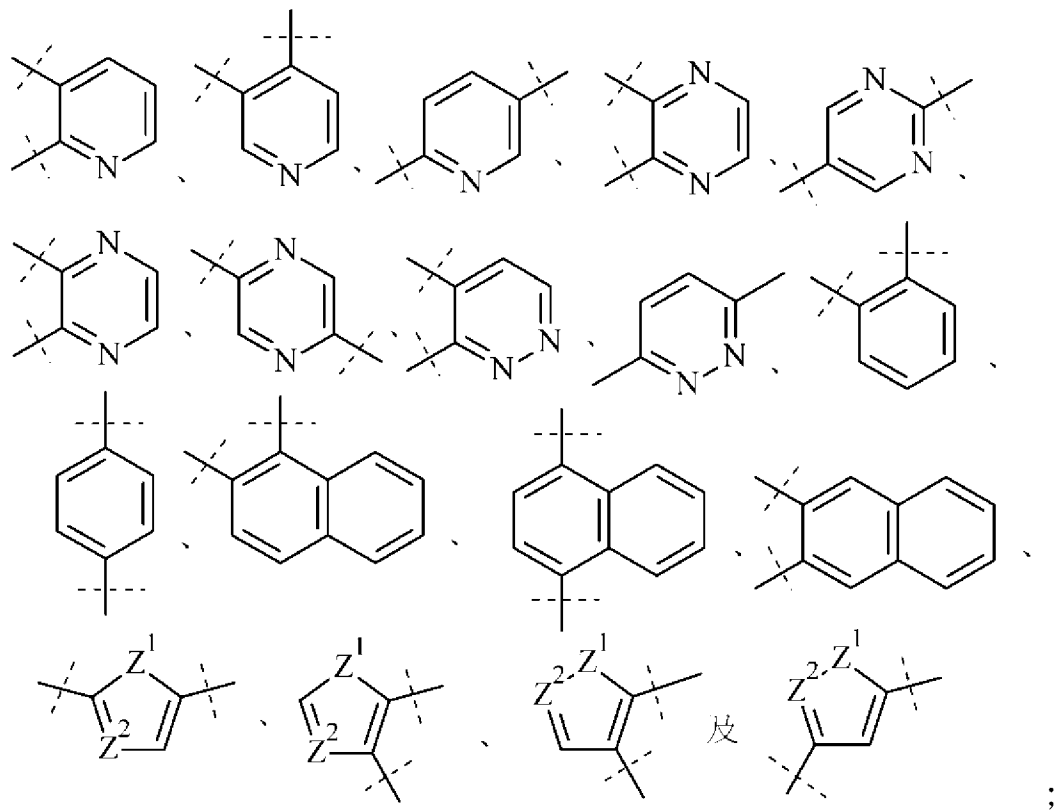
-R⁴選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基及3,3-二甲基丙基；

-W-選自由以下組成之群：C₁₋₂₀烷基，其視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：C₃₋₁₀環烷基、8員至30員碳多環基、3員至10員雜環基、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-O-、-S-及-N(R⁷)-；

-Nu為選自由以下組成之群之親核試劑：-N(R⁷R^{7a})、-N(R⁷OH)、-N(R⁷)-N(R^{7a}R^{7b})、-S(R⁷)、-COOH、



-Ar-選自由以下組成之群



其中

虛線指示與-L¹-之其餘部分之連接，

-Z¹-選自由以下組成之群：-O-、-S-及-N(R⁷)-，且

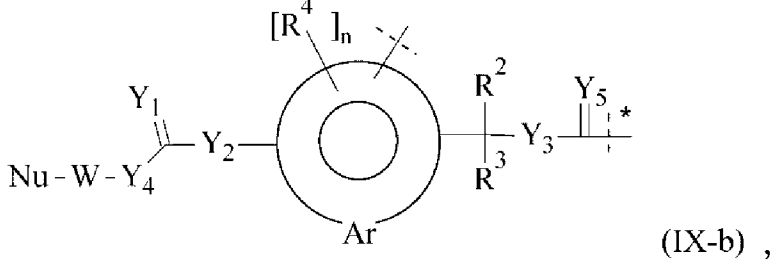
-Z²-為-N(R⁷)-；且

-R⁷、-R^{7a}、-R^{7b}彼此獨立地選自由以下組成之群：-H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；

其中-L¹-視情況進一步經取代。

【0175】 在一個實施例中，式(IX-a)之-L¹-不進一步經取代。

【0176】 在另一實施例中，-L¹-具有式(IX-b)：



其中

用星號標記之虛線指示在形成醯胺鍵時與-D之氮之連接，且未標記之虛線指示與-L²-之連接；

n為0、1、2、3或4；

=Y₁選自由=O及=S組成之群；

-Y₂-選自由-O-及-S-組成之群；

-Y₃-、-Y₅-彼此獨立地選自由-O-及-S-組成之群；

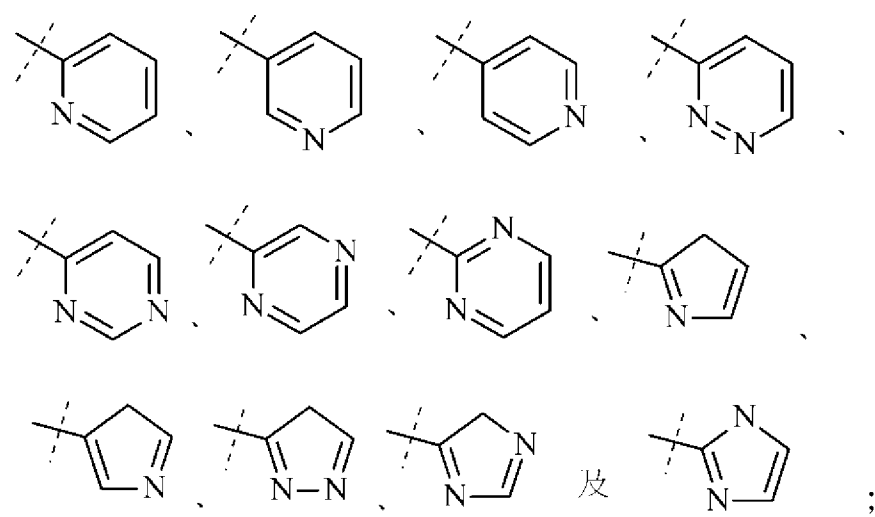
-Y₄-選自由以下組成之群：-O-、-NR⁵-及-C(R⁶R^{6a})-；

-R²、-R³、-R⁵、-R⁶、-R^{6a}彼此獨立地選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基及3,3-二甲基丙基；

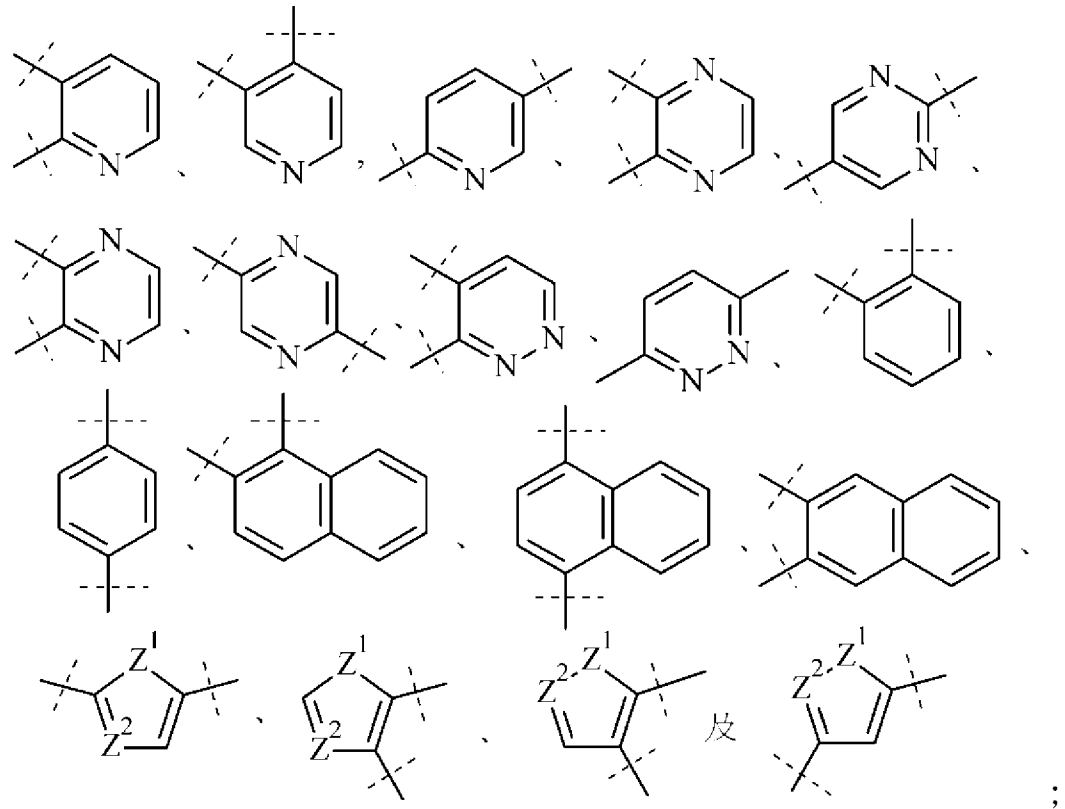
-R⁴選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基及3,3-二甲基丙基；

-W-選自由以下組成之群：C₁₋₂₀烷基，其視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：C₃₋₁₀環烷基、8員至30員碳多環基、3員至10員雜環基、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-O-、-S-及-N(R⁷)-；

-Nu為選自由以下組成之群之親核試劑：-N(R⁷R^{7a})、-N(R⁷OH)、-N(R⁷)-N(R^{7a}R^{7b})、-S(R⁷)、-COOH、



-Ar-選自由以下組成之群



其中

虛線指示與-L¹-之其餘部分之連接，

-Z¹-選自由以下組成之群：-O-、-S-及-N(R⁷)-，且

-Z²-為-N(R⁷)-；且

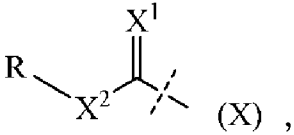
-R⁷、-R^{7a}、-R^{7b}彼此獨立地選自由以下組成之群：-H、C₁₋₆烷基、

C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；

其中-L¹-視情況進一步經取代。

【0177】 在一個實施例中，式(IX-b)之-L¹-不進一步經取代。

【0178】 在某些實施例中，-L¹-具有式(X)



其中

虛線指示與-D之胺官能基之氮的連接，該氮與-(C=O)-一起形成醯胺鍵；

=X¹選自由以下組成之群：=O、=S及=N；

-X²-選自由以下組成之群：-O-、-S-及-N-；

-R為C₁₋₅₀烷基，該C₁₋₅₀烷基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{z1})-、-S(O)₂N(R^{z1})-、-S(O)N(R^{z1})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{z1})S(O)₂N(R^{z1a})-、-S-、-N(R^{z1})-、-OC(OR^{z1})(R^{z1a})-、-N(R^{z1})C(O)N(R^{z1a})-及-OC(O)N(R^{z1})-；且該C₁₋₅₀烷基視情況經一或多個-R^{z2}取代；

各T獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、茚烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、8員至30員碳多環基及8員至30員雜多環基；其中各T獨立地視情況經一或多個相同或不同的-R^{z2}取代；

各-R^{z2}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、側氧基(=O)、-COOR^{z3}、-OR^{z3}、-C(O)R^{z3}、-C(O)N(R^{z3}R^{z3a})、-S(O)₂N(R^{z3}R^{z3a})、-S(O)N(R^{z3}R^{z3a})、-S(O)₂R^{z3}、-S(O)R^{z3}、-N(R^{z3})S(O)₂N(R^{z3a}R^{z3b})、-SR^{z3}、-N(R^{z3}R^{z3a})、-NO₂、-OC(O)R^{z3}、-N(R^{z3})C(O)R^{z3a}、-

$N(R^{z3})S(O)_2R^{z3a}$ 、 $-N(R^{z3})S(O)R^{z3a}$ 、 $-N(R^{z3})C(O)OR^{z3a}$ 、 $-N(R^{z3})C(O)N(R^{z3a}R^{z3b})$ 、 $-OC(O)N(R^{z3}R^{z3a})$ 及 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；且

各 $-R^{z1}$ 、 $-R^{z1a}$ 、 $-R^{z3}$ 、 $-R^{z3a}$ 及 $-R^{z3b}$ 獨立地選自由-H及 C_{1-6} 烷基組成之群，其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；

其中 $-L^1$ -經至少一個 $-L^2$ -取代，且其中 $-L^1$ -視情況進一步經取代。

【0179】 在某些實施例中， $-L^1$ -經一個 $-L^2$ -取代。

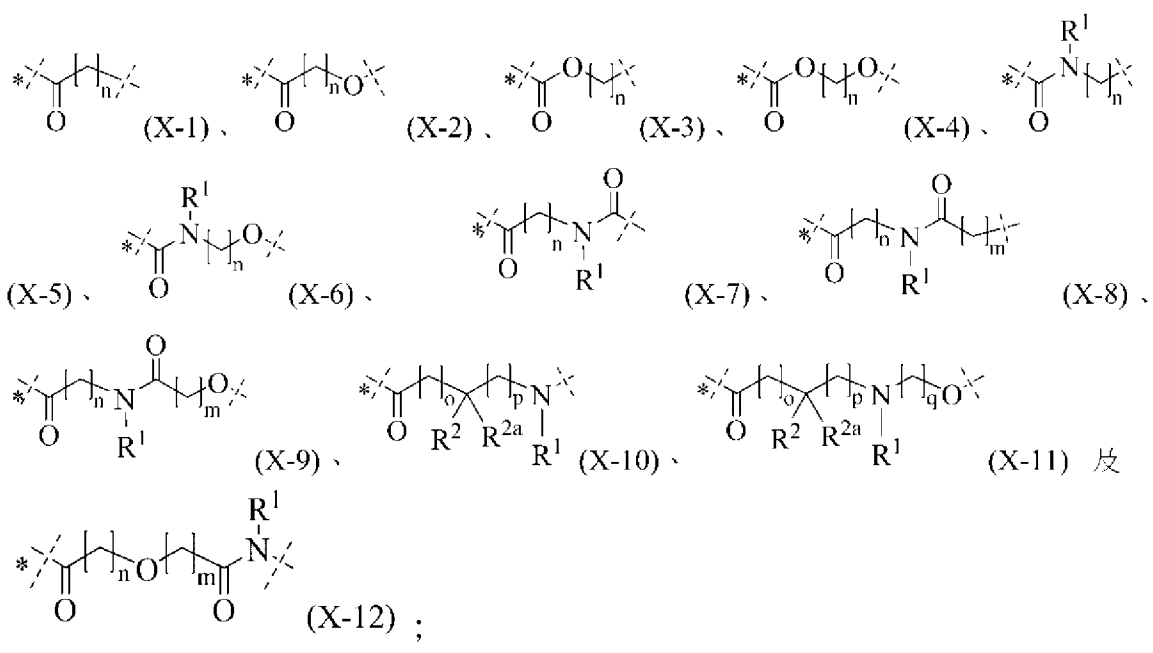
【0180】 在一個實施例中，式(X)之 $-L^1$ -不進一步經取代。

【0181】 在某些實施例中，式(X)之 $=X^1$ 選自由 $=N$ 及 $=O$ 組成之群。
在某些實施例中，式(X)之 $=X^1$ 為 $=N$ 。在某些實施例中，式(X)之 $=X^1$ 為 $=O$ 。

【0182】 在某些實施例中，式(X)之 $-X^2$ -選自由 $-N$ -及 $-O$ -組成之群。
在某些實施例中，式(X)之 $-X^2$ -為 $-N$ -。在某些實施例中，式(X)之 $-X^2$ -為 $-O$ -。

【0183】 在某些實施例中，式(X)之 $=X^1$ 為 $=N$ ，且式(X)之 $-X^2$ -為 $-O$ -。
在某些實施例中，式(X)之 $=X^1$ 為 $=O$ ，且式(X)之 $-X^2$ -為 $-N$ -。在某一實施例中，式(X)之 $=X^1$ 為 $=N$ ，且式(X)之 $-X^2$ -為 $-N$ -。在某些實施例中，式(X)之 $=X^1$ 為 $=O$ ，且式(X)之 $-X^2$ -為 $-O$ -。

【0184】 在某些實施例中，式(X)之部分選自由以下組成之群：式(X-1)、式(X-2)、式(X-3)、式(X-4)、式(X-5)、式(X-6)、式(X-7)、式(X-8)、式(X-9)、式(X-10)及式(X-11)



其中

用星號標記之虛線指示與-D之胺官能基之氮的連接，該氮與-(C=O)-一起形成醯胺鍵；

未標記之虛線指示與-L²-之連接；

-R¹選自由以下組成之群：-H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烯基及C₁₋₁₀炔基；

-R²及-R^{2a}獨立地選自由以下組成之群：-H、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烯基及C₁₋₁₀炔基；

n為選自由以下組成之群之整數：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24及25；

m為選自由以下組成之群之整數：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24及25；

o為選自由以下組成之群之整數：0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10；

p為選自由以下組成之群之整數：0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10；且

q為選自由以下組成之群之整數：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24及25。

【0185】 在某些實施例中，式(X-10)及式(X-11)之 $-R^2$ 及 $-R^{2a}$ 中之至少一者不為-H。

【0186】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-1)。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-1)，其中 $n = 1$ 。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-1)，其中 $n = 2$ 。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-1)，其中 $n = 3$ 。

【0187】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-2)。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-2)，其中 $n = 1$ 。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-2)，其中 $n = 2$ 。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-2)，其中 $n = 3$ 。

【0188】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-3)。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-3)，其中 $n = 1$ 。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-3)，其中 $n = 2$ 。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-3)，其中 $n = 3$ 。

【0189】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-4)。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-4)，其中 $n = 1$ 。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-4)，其中 $n = 2$ 。在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-4)，其中 $n = 3$ 。

【0190】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-5)。在某些實施例中，式(X-5)之 $-R^1$ 為-H。在某些實施例中，式(X-5)之 n 為1。在某些實施例中，式(X-5)之 n 為2。在某些實施例中，式(X-5)之 n 為3。

【0191】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-6)。在某些實施例中，式

(X-6)之 $-R^1$ 為-H。在某些實施例中，式(X-6)之 n 為1。在某些實施例中，式(X-6)之 n 為2。在某些實施例中，式(X-6)之 n 為3。

【0192】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-7)。在某些實施例中，式(X-7)之 $-R^1$ 為-H。在某些實施例中，式(X-7)之 n 為1。在某些實施例中，式(X-7)之 n 為2。在某些實施例中，式(X-7)之 n 為3。

【0193】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-8)。在某些實施例中，式(X-8)之 $-R^1$ 為-H。在某些實施例中，式(X-8)之 n 為1。在某些實施例中，式(X-8)之 n 為2。在某些實施例中，式(X-8)之 n 為3。在某些實施例中，式(X-8)之 m 為1。在某些實施例中，式(X-8)之 m 為2。在某些實施例中，式(X-8)之 m 為3。

【0194】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-9)。在某些實施例中，式(X-9)之 $-R^1$ 為-H。在某些實施例中，式(X-9)之 n 為1。在某些實施例中，式(X-9)之 n 為2。在某些實施例中，式(X-9)之 n 為3。在某些實施例中，式(X-9)之 m 為1。在某些實施例中，式(X-9)之 m 為2。在某些實施例中，式(X-9)之 m 為3。

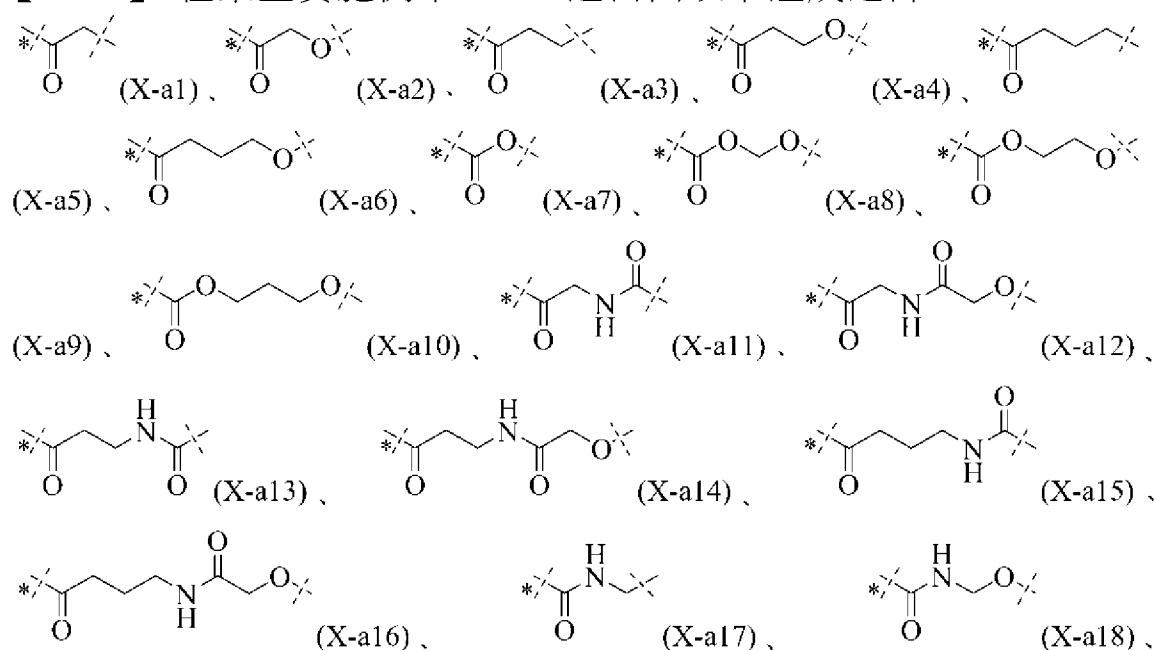
【0195】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-10)。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^1$ 為-H。在某些實施例中，式(X-10)之 o 為0。在某些實施例中，式(X-10)之 o 為1。在某些實施例中，式(X-10)之 o 為2。在某些實施例中，式(X-10)之 p 為0。在某些實施例中，式(X-10)之 p 為1。在某些實施例中，式(X-10)之 p 為2。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為-H。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為鹵素，諸如氟。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為甲基。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為乙基。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為正丙基。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為異丙基。在

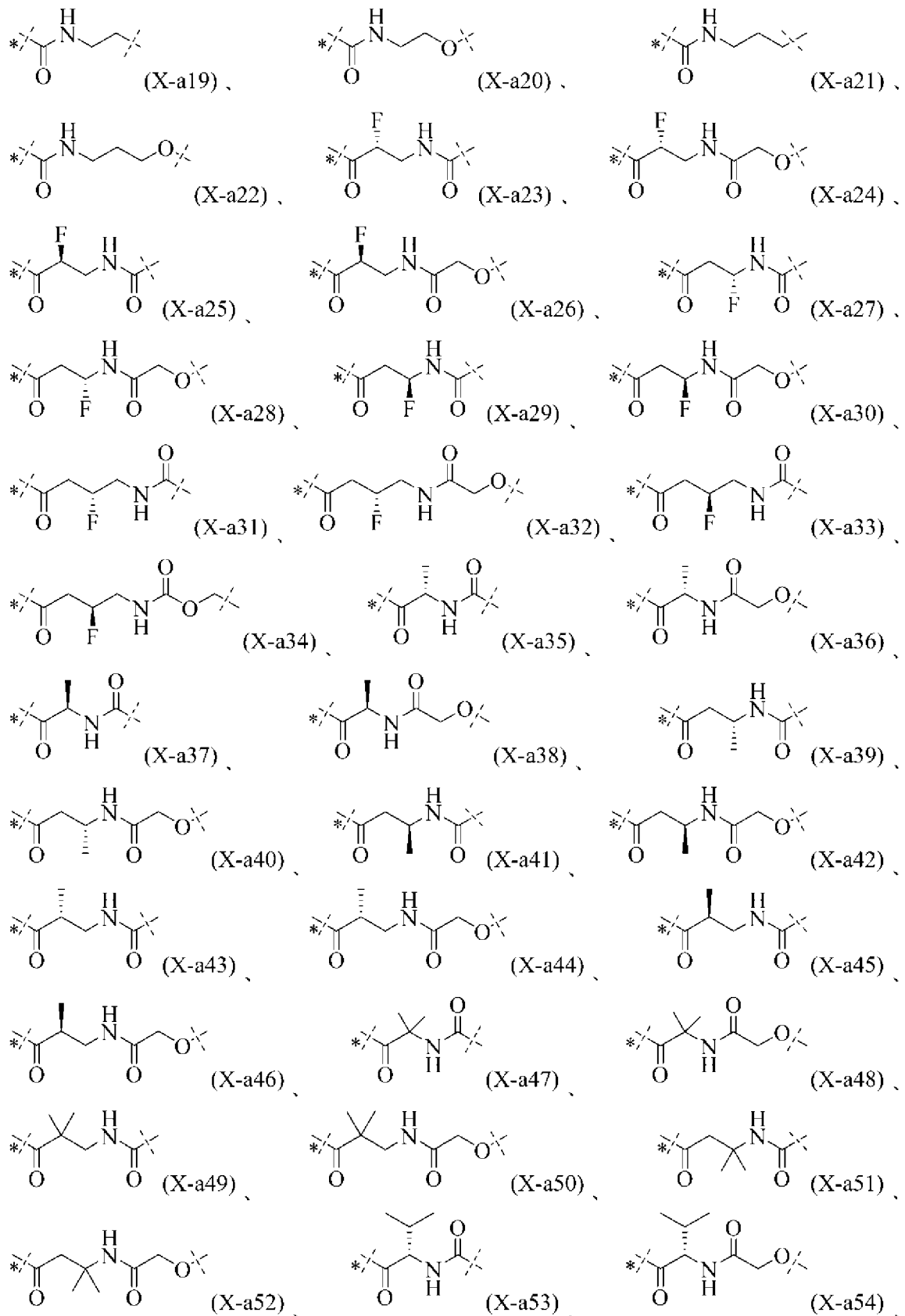
某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為2-甲基丙基。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為2-甲基丙基。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為1-甲基丙基。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^{2a}$ 為-H。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 及 $-R^{2a}$ 兩者均為甲基。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為氟，且式(X-10)之 $-R^{2a}$ 為-H。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為異丙基，且式(X-10)之 $-R^{2a}$ 為-H。在某些實施例中，式(X-10)之 $-R^2$ 為2-甲基丙基，且式(X-10)之 $-R^{2a}$ 為-H。

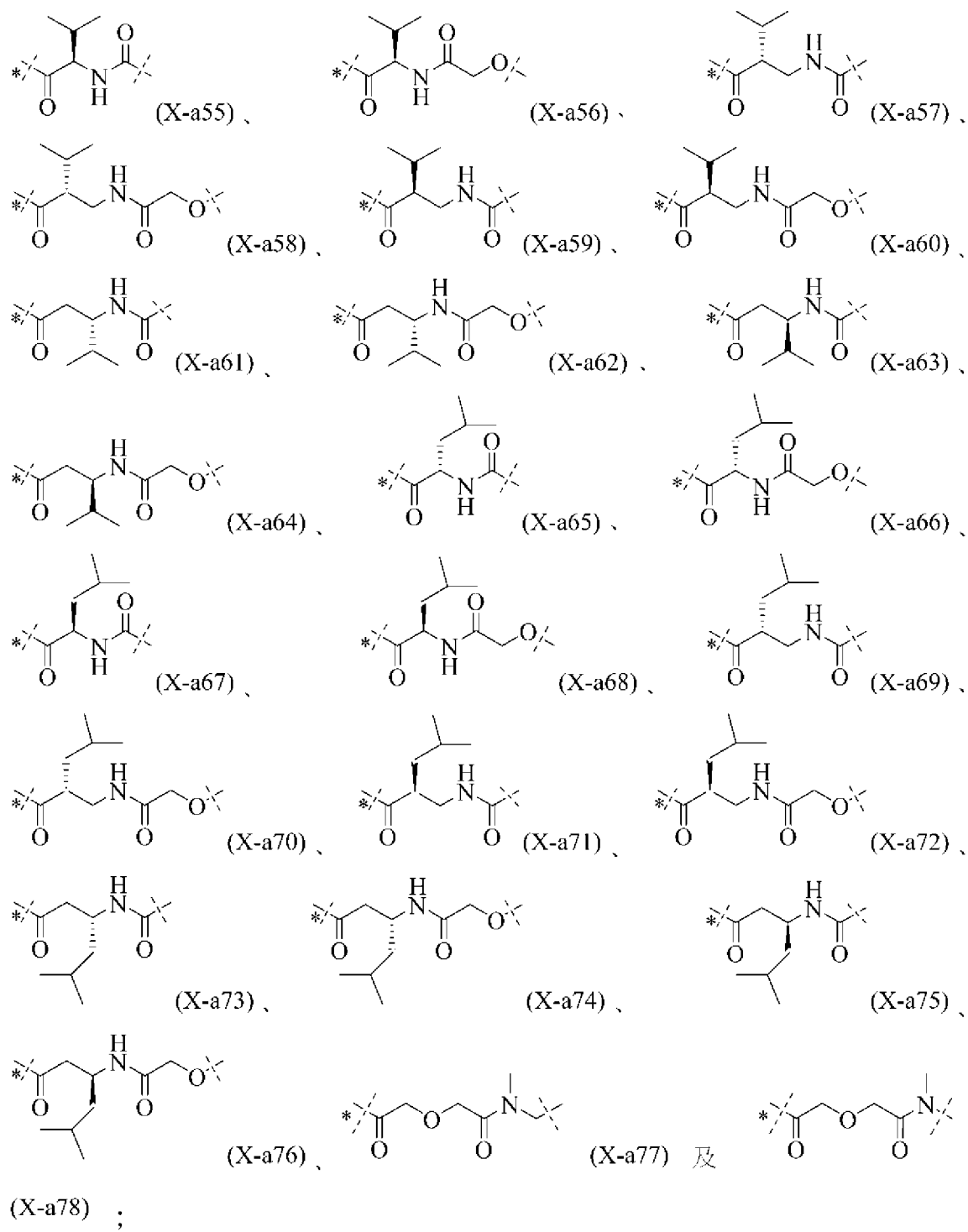
【0196】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-11)。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^1$ 為-H。在某些實施例中，式(X-11)之 o 為0。在某些實施例中，式(X-11)之 o 為1。在某些實施例中，式(X-11)之 o 為2。在某些實施例中，式(X-11)之 p 為0。在某些實施例中，式(X-11)之 p 為1。在某些實施例中，式(X-11)之 p 為2。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為-H。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為鹵素，諸如氟。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為甲基。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為乙基。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為正丙基。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為異丙基。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為2-甲基丙基。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為2-甲基丙基。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為1-甲基丙基。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^{2a}$ 為-H。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 及 $-R^{2a}$ 兩者均為甲基。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為氟，且式(X-11)之 $-R^{2a}$ 為-H。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為異丙基，且式(X-11)之 $-R^{2a}$ 為-H。在某些實施例中，式(X-11)之 $-R^2$ 為2-甲基丙基，且式(X-11)之 $-R^{2a}$ 為-H。在某些實施例中，式(X-11)之 q 為1。在某些實施例中，式(X-11)之 q 為2。在某些實施例中，式(X-11)之 q 為3。

【0197】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(X-12)。在某些實施例中，式(X-12)之 n 為1。在某一實施例中，式(X-12)之 n 為2。在某些實施例中，式(X-12)之 n 為3。在某些實施例中，式(X-12)之 m 為1。在某一實施例中，式(X-12)之 m 為2。在某些實施例中，式(X-12)之 m 為3。在某些實施例中，式(X-12)之 n 及 m 兩者均為1。在某些實施例中，式(X-12)之 $-R^1$ 為-H。在某些實施例中，式(X-12)之 $-R^1$ 為甲基。

【0198】 在某些實施例中， $-L^1$ -選自由以下組成之群：







其中

用星號標記之虛線指示與-D之胺官能基之氮的連接，該氮與-(C=O)-一起形成醯胺鍵；且
未標記之虛線指示與-L²-之連接。

【0199】 在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a1)。在某些實施例中，-

L¹-具有式(X-a2)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a3)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a4)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a5)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a6)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a7)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a8)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a9)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a10)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a11)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a12)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a13)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a14)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a15)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a16)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a17)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a18)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a19)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a20)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a21)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a22)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a23)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a24)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a25)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a26)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a27)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a28)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a29)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a30)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a31)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a32)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a33)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a34)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a35)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a36)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a37)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a38)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a39)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a40)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a41)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a42)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a43)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-

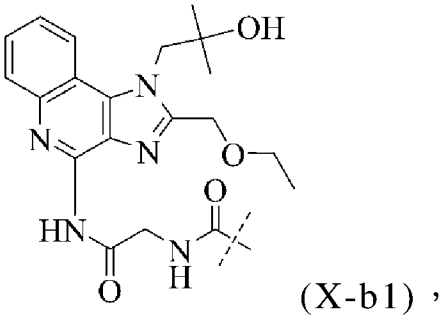
a44)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a45)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a46)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a47)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a48)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a49)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a50)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a51)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a52)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a53)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a54)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a55)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a56)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a57)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a58)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a59)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a60)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a61)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a62)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a63)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a64)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a65)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a66)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a67)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a68)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a69)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a70)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a71)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a72)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a73)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a74)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a75)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a76)。在某些實施例中，-L¹-具有式(X-a77)。

【0200】 在某些實施例中，釋放半衰期(亦即所有-D部分中之一半自-L¹-釋放之時間)係pH非依賴性的，特定言之針對介於約6.8至約7.4範圍內之pH係非依賴性的。此pH非依賴性釋放係有利的，此係由於腫瘤組織中之pH可變化，且此pH非依賴性允許更均一且由此允許更加可預測的藥

物釋放。

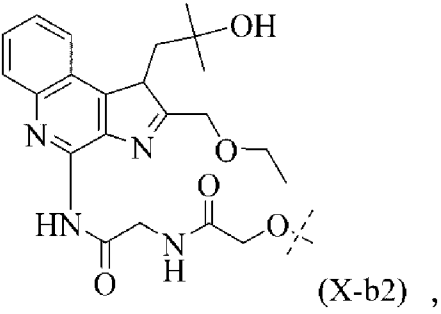
【0201】 出人意料地發現，式(X-a11)及式(X-a12)之部分-L¹-具有針對介於6.8至7.4範圍內之pH係pH非依賴性的釋放半衰期。

【0202】 在某些實施例中，部分-L¹-D具有式(X-b1)



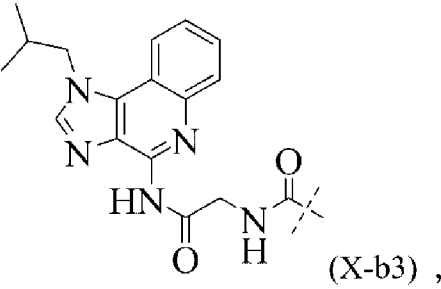
其中虛線指示與-L²-之連接。

【0203】 在某些實施例中，部分-L¹-D具有式(X-b2)



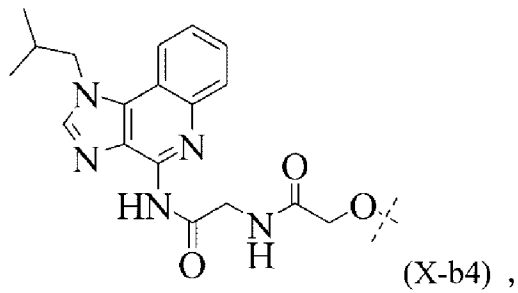
其中虛線指示與-L²-之連接。

【0204】 在某些實施例中，部分-L¹-D具有式(X-b3)



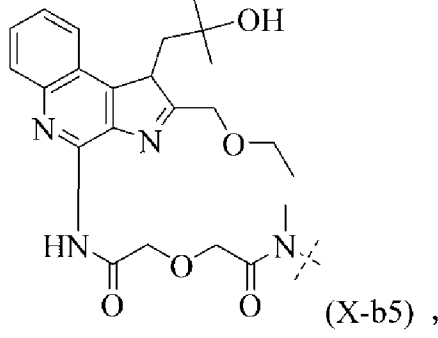
其中虛線指示與-L²-之連接。

【0205】 在某些實施例中，部分-L¹-D具有以下結構



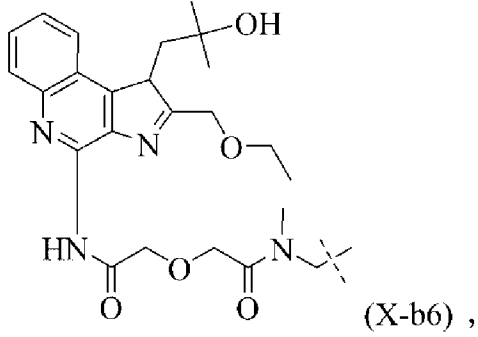
其中虛線指示與-L²-之連接。

【0206】 在某些實施例中，部分-L¹-D具有式(X-b5)



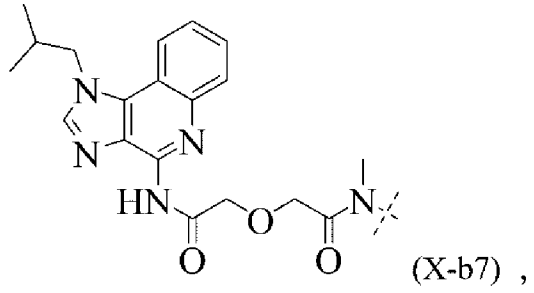
其中虛線指示與-L²-之連接。

【0207】 在某些實施例中，部分-L¹-D具有式(X-b6)



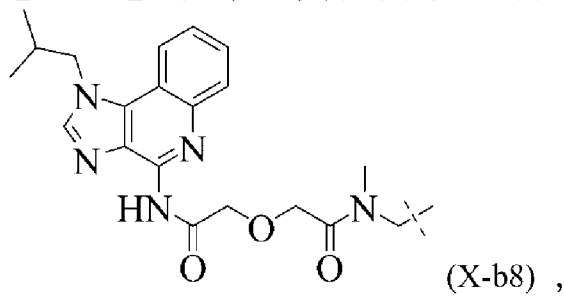
其中虛線指示與-L²-之連接。

【0208】 在某些實施例中，部分-L¹-D具有式(X-b7)



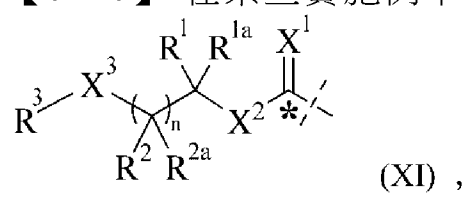
其中虛線指示與-L²-之連接。

【0209】 在某些實施例中，部分-L¹-D具有式(X-b8)



其中虛線指示與-L²-之連接。

【0210】 在某些實施例中，-L¹-具有式(XI)



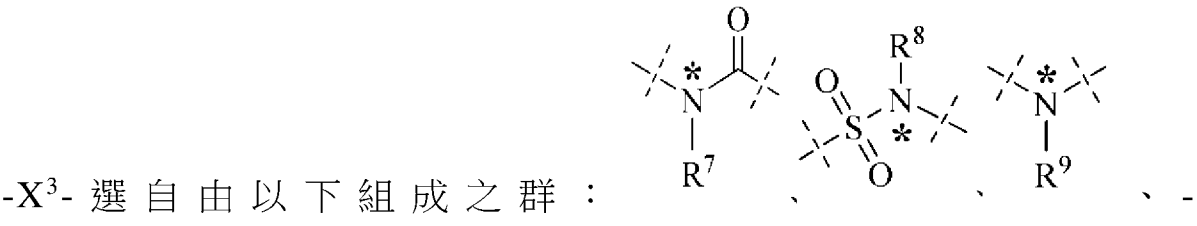
其中

虛線指示與-D之供應π電子對之雜芳族N之連接；

n為選自由以下組成之群之整數：0、1、2、3及4；

=X¹選自由以下組成之群：=O、=S及=N(R⁴)；

-X²-選自由以下組成之群：-O-、-S-、-N(R⁵)-及-C(R⁶)(R^{6a})-；



C(R¹⁰)(R^{10a})-、-C(R¹¹)(R^{11a})-C(R¹²)(R^{12a})-、-O-及-C(O)-；

-R¹、-R^{1a}、-R⁶、-R^{6a}、-R¹⁰、-R^{10a}、-R¹¹、-R^{11a}、-R¹²、-R^{12a}以及-R²及-R^{2a}中之每一者獨立地選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基視情況經一或多個相同或不同的-R¹³取代；且其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T-、

-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R¹⁴)-、-S(O)₂N(R¹⁴)-、-S(O)N(R¹⁴)-、
-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R¹⁴)S(O)₂N(R^{14a})-、-S-、-N(R¹⁴)-、-
OC(OR¹⁴)(R^{14a})-、-N(R¹⁴)C(O)N(R^{14a})-及-OC(O)N(R¹⁴)-；

-R³、-R⁴、-R⁵、-R⁷、-R⁸及-R⁹獨立地選自由以下組成之群：-H、-
T、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆
炔基視情況經一或多個相同或不同的-R¹³取代；且其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯
基及C₂₋₆炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T-、-
C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R¹⁴)-、-S(O)₂N(R¹⁴)-、-S(O)N(R¹⁴)-、-
S(O)₂-、-S(O)-、-N(R¹⁴)S(O)₂N(R^{14a})-、-S-、-N(R¹⁴)-、-
OC(OR¹⁴)(R^{14a})-、-N(R¹⁴)C(O)N(R^{14a})-及-OC(O)N(R¹⁴)-；

各T獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿
基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基；其中各T獨立
地視情況經一或多個相同或不同的-R¹³取代；

其中-R¹³選自由以下組成之群：-H、-NO₂、-OCH₃、-CN、-
N(R¹⁴)(R^{14a})、-OH、-C(O)OH及C₁₋₆烷基；其中C₁₋₆烷基視情況經一或多
個相同或不同的鹵素取代；

其中-R¹⁴及-R^{14a}獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群；其中C₁₋₆烷基
視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；

視情況，配對-R¹/R^{1a}、-R²/R^{2a}、兩個鄰近R²、-R⁶/R^{6a}、-R¹⁰/R^{10a}、
-R¹¹/R^{11a}及-R¹²/R^{12a}中之一或多者與其所連接的原子接合在一起
以形成C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基或8員至11員雜雙環基；

視情況，配對-R¹/R²、-R¹/R⁵、-R¹/R⁶、-R¹/R⁹、-R¹/R¹⁰、-R³/R^{6a}、
-R⁴/R⁵、-R^{4a}/R⁵、-R⁴/R⁶、-R⁵/R¹⁰、-R⁶/R¹⁰及-R^{4a}/R⁶中之一或

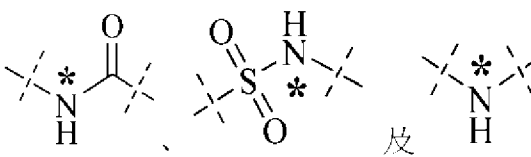
多者與其所連接的原子接合在一起以形成環-A-；

其中-A-選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基；

視情況，-R¹及鄰近-R²形成碳-碳雙鍵，其限制條件為n選自由1、2、3及4組成之群；

視情況，兩個鄰近-R²形成碳-碳雙鍵，其限制條件為n選自由2、3及4組成之群；

其限制條件為若-X²-為-N(R⁵)-，則-X³-選自由

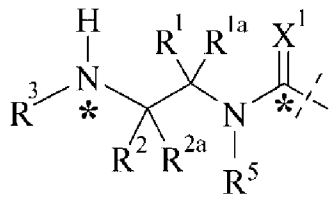


組成之群，且式(XI)中用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離為5、6或7個原子，且形成於-R¹與-R²之間或兩個鄰近-R²之間的碳-碳雙鍵(若存在)呈順式組態；且

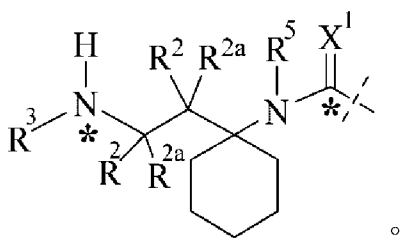
其中-L¹-經-L²-取代，且其中-L¹-視情況進一步經取代。

【0211】應理解，僅在n至少為2時，式(XI)中才可存在兩個鄰近-R²。

【0212】應理解，表述「用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離」係指用星號標記之氮原子與碳原子之間的最短距離中之原子總數目，且亦包括用星號標記之氮原子及碳原子。舉例而言，在下方結構中，n為1，且用星號標記之氮與用星號標記之碳之間的距離為5：



且在下方結構中，n為2，-R¹及-R^{1a}形成環六邊，且用星號標記之氮與用星號標記之碳之間的距離為6：

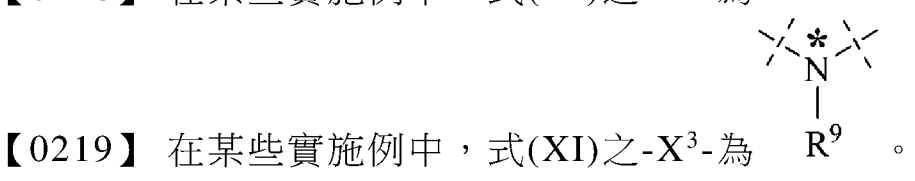
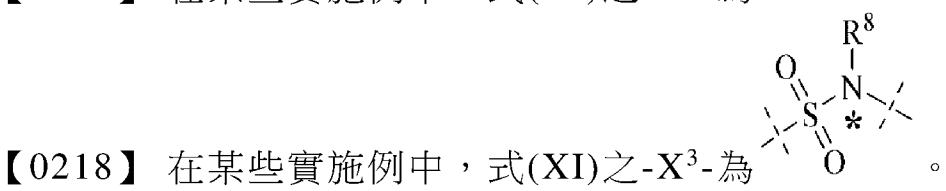
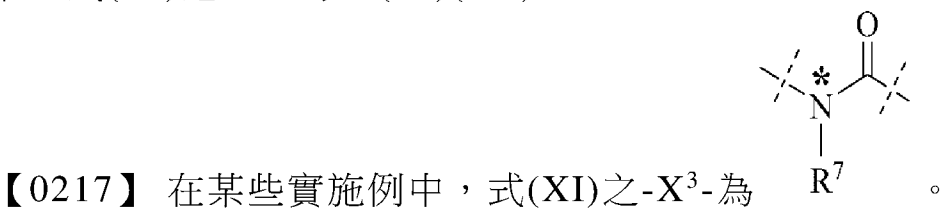


【0213】 式(XI)之-L¹-的視情況存在之其他取代基如本文中其他處所描述。

【0214】 在某些實施例中，式(XI)之-L¹-不進一步經取代。

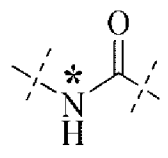
【0215】 在某些實施例中，式(XI)之=X¹為=O。在某些實施例中，式(XI)之=X¹為=S。在某些實施例中，式(XI)之=X¹為=N(R⁴)。

【0216】 在某些實施例中，式(XI)之-X²-為-O-。在某些實施例中，式(XI)之-X²-為-S-。在某些實施例中，式(XI)之-X²-為-N(R⁵)-。在某些實施例中，式(XI)之-X²-為-C(R⁶)(R^{6a})-。



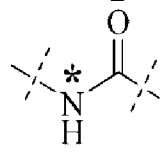
【0220】 在某些實施例中，式(XI)之-X³-為-C(R¹⁰)(R^{10a})-。在某些實施例中，式(XI)之-X³-為-C(R¹¹)(R^{11a})-C(R¹²)(R^{12a})-。在某些實施例中，式(XI)之-X³-為-O-。在某些實施例中，式(XI)之-X³-為-C(O)-。

【0221】 在某些實施例中，式(XI)之-X²-為-N(R⁵)-，-X³-為



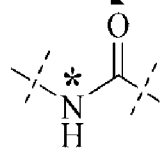
，且式(XI)中用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離為5個原子。

【0222】 在某些實施例中，式(XI)之 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ ， $-X^3-$ 為



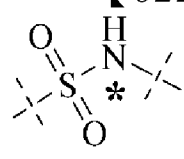
，且式(XI)中用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離為6個原子。

【0223】 在某些實施例中，式(XI)之 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ ， $-X^3-$ 為



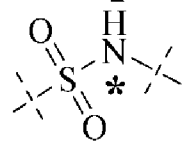
，且式(XI)中用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離為7個原子。

【0224】 在某些實施例中，式(XI)之 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ ， $-X^3-$ 為



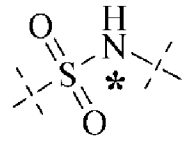
，且式(XI)中用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離為5個原子。

【0225】 在某些實施例中，式(XI)之 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ ， $-X^3-$ 為



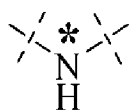
，且式(XI)中用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離為6個原子。

【0226】 在某些實施例中，式(XI)之 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ ， $-X^3-$ 為



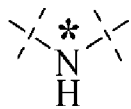
，且式(XI)中用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離為7個原子。

【0227】 在某些實施例中，式(XI)之 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ ， $-X^3-$ 為



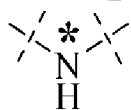
，且式(XI)中用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離為5個原子。

【0228】在某些實施例中，式(XI)之 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ ， $-X^3-$ 為



，且式(XI)中用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離為6個原子。

【0229】在某些實施例中，式(XI)之 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ ， $-X^3-$ 為



，且式(XI)中用星號標記之氮原子與用星號標記之碳原子之間的距離為7個原子。

【0230】在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 、 $-R^{1a}$ 、 $-R^6$ 、 $-R^{6a}$ 、 $-R^{10}$ 、 $-R^{10a}$ 、 $-R^{11}$ 、 $-R^{11a}$ 、 $-R^{12}$ 、 $-R^{12a}$ 以及 $-R^2$ 及 $-R^{2a}$ 中之每一者獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0231】在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OH$ 及 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 為 $-C(O)OH$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 為 $-F$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 為 $-CN$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^1$ 為 $-OH$ 。在某些實施例中，式(XI)

之- R^1 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XI)之- R^1 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XI)之- R^1 為 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之- R^1 選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0232】 在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-OH及 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 為-H。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 為-F。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 為-CN。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 為-OH。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 為 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之- R^{1a} 選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0233】 在某些實施例中，式(XI)之- R^6 選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之- R^6 選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-CN、-

OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-OH及C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶為-F。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶為-OH。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶為C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁶選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0234】 在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-OH及C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}為-F。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}為-OH。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{6a}為C₂₋₆烯基。在某

些實施例中，式(XI)之 $-R^{6a}$ 為 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{6a}$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0235】 在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OH$ 及 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 為 $-C(O)OH$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 為 $-F$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 為 $-CN$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 為 $-OH$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 為 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10}$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0236】 在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10a}$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10a}$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{10a}$ 選

自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-OH及C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}為-F。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}為-OH。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}為C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{10a}選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0237】 在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹為-F。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹為-OH。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹為C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹¹選

自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0238】 在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 選自由以下組成之群：-H、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 選自由以下組成之群：-H、 $-C(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 選自由以下組成之群：-H、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 選自由以下組成之群：-H、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-OH$ 及 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 為-H。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 為 $-C(O)OH$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 為-F。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 為 $-CN$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 為 $-OH$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 為 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{11a}$ 選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0239】 在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{12}$ 選自由以下組成之群：-H、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{12}$ 選自由以下組成之群：-H、 $-C(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{12}$ 選自由以下組成之群：-H、 $-C(O)OH$ 、鹵素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及

C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-OH及C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²為-F。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²為-OH。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²為C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R¹²選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0240】 在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-OH及C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}為-F。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}為-OH。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}為C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{12a}選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正

丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0241】 在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 獨立地選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 獨立地選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 獨立地選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 獨立地選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-OH及 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 為-H。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 為-F。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 為-CN。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 為-OH。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 為 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之各- R^2 選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0242】 在某些實施例中，式(XI)之各- R^{2a} 獨立地選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之各- R^{2a} 獨立地選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之各- R^{2a} 獨立地選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、鹵素、

-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}獨立地選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-OH及C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}為-H。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}為鹵素。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}為-F。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}為-CN。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}為-OH。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}為C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之各-R^{2a}選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、1-甲基丁基及1-乙基丙基。

【0243】 在某些實施例中，式(XI)之-R³、-R⁴、-R⁵、-R⁷、-R⁸及-R⁹獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R³、-R⁴、-R⁵、-R⁷、-R⁸及-R⁹獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、-CN、C₁₋₆烷基及C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R³、-R⁴、-R⁵、-R⁷、-R⁸及-R⁹獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、-CN及C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R³、-R⁴、-R⁵、-R⁷、-R⁸及-R⁹獨立地選自由以下組成之群：-H、-T及C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R³、-R⁴、-R⁵、-R⁷、-R⁸及-R⁹獨立地選自由以下組成之群：-H及C₁₋₆烷基。

【0244】 在某些實施例中，式(XI)之-R³選自由以下組成之群：-H、-T、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R³為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R³為-T。在某些實施例中，式(XI)

之-R³為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R³為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R³為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R³為C₂₋₆炔基。

【0245】 在某些實施例中，式(XI)之-R⁴選自由以下組成之群：-H、-T、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁴為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R⁴為-T。在某些實施例中，式(XI)之-R⁴為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R⁴為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁴為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁴為C₂₋₆炔基。

【0246】 在某些實施例中，式(XI)之-R⁵選自由以下組成之群：-H、-T、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁵為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R⁵為-T。在某些實施例中，式(XI)之-R⁵為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R⁵為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁵為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁵為C₂₋₆炔基。

【0247】 在某些實施例中，式(XI)之-R⁷選自由以下組成之群：-H、-T、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁷為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R⁷為-T。在某些實施例中，式(XI)之-R⁷為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R⁷為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁷為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁷為C₂₋₆炔基。

【0248】 在某些實施例中，式(XI)之-R⁸選自由以下組成之群：-H、-T、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁸為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R⁸為-T。在某些實施例中，式(XI)之-R⁸為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R⁸為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁸為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁸為C₂₋₆炔基。

【0249】 在某些實施例中，式(XI)之-R⁹選自由以下組成之群：-H、

-T、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁹為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R⁹為-T。在某些實施例中，式(XI)之-R⁹為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R⁹為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁹為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XI)之-R⁹為C₂₋₆炔基。

【0250】 在某些實施例中，式(XI)之T選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XI)之T為苯基。在某些實施例中，式(XI)之T為萘基。在某些實施例中，式(XI)之T為茛基。在某些實施例中，式(XI)之T為茛烷基。在某些實施例中，式(XI)之T為萘滿基。在某些實施例中，式(XI)之T為C₃₋₁₀環烷基。在某些實施例中，式(XI)之T為3員至10員雜環基。在某些實施例中，式(XI)之T為8員至11員雜雙環基。

【0251】 在某些實施例中，式(XI)之T經一或多個相同或不同的-R¹³取代。

【0252】 在某些實施例中，式(XI)之T經一個-R¹³取代。

【0253】 在某些實施例中，式(XI)之T不經-R¹³取代。

【0254】 在某些實施例中，式(XI)之-R¹³選自由以下組成之群：-H、-NO₂、-OCH₃、-CN、-N(R¹⁴)(R^{14a})、-OH、-C(O)OH及C₁₋₆烷基。

【0255】 在某些實施例中，式(XI)之-R¹³為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R¹³為-NO₂。在某些實施例中，式(XI)之-R¹³為-OCH₃。在某些實施例中，式(XI)之-R¹³為-CN。在某些實施例中，式(XI)之-R¹³為-N(R¹⁴)(R^{14a})。在某些實施例中，式(XI)之-R¹³為-OH。在某些實施例中，式(XI)之-R¹³為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XI)之-R¹³為C₁₋₆烷基。

【0256】 在某些實施例中，式(XI)之-R¹⁴及-R^{14a}獨立地選自由-H及

C₁₋₆烷基組成之群。在某些實施例中，式(XI)之-R¹⁴為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R¹⁴為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XI)之-R^{14a}為-H。在某些實施例中，式(XI)之-R^{14a}為C₁₋₆烷基。

【0257】 在某些實施例中，式(XI)之n選自由0、1、2及3組成之群。在某些實施例中，式(XI)之n選自由0、1及2組成之群。在某些實施例中，式(XI)之n選自由0及1組成之群。在某些實施例中，式(XI)之n為0。在某些實施例中，式(I)之n為1。在某些實施例中，式(XI)之n為2。在某些實施例中，式(I)之n為3。在某些實施例中，式(XI)之n為4。

【0258】 在某些實施例中，式(XI)之-L¹-經由選自由以下組成之群之鍵聯連接至-D：醯胺、胺基甲酸酯、二硫胺基甲酸酯、O-硫胺基甲酸酯、S-硫胺基甲酸酯、脲、硫脲、硫醯胺、脛及胍。應理解，此等鍵聯中之一些本身可並非可逆的，但在本發明中，-L¹-中存在之相鄰基團(諸如醯胺、一級胺、二級胺及三級胺)使得此等鍵聯可逆。

【0259】 在某些實施例中，式(XI)之-L¹-經由醯胺鍵聯與-D共軛，亦即=X¹為=O且-X²-為-C(R⁶)(R^{6a})-。

【0260】 在某些實施例中，式(XI)之-L¹-經由胺基甲酸酯鍵聯與-D共軛，亦即=X¹為=O且-X²-為-O-。

【0261】 在某些實施例中，式(XI)之-L¹-經由二硫胺基甲酸酯鍵聯與-D共軛，亦即=X¹為=S且-X²-為-S-。

【0262】 在某些實施例中，式(XI)之-L¹-經由O-硫胺基甲酸酯鍵聯與-D共軛，亦即=X¹為=S且-X²-為-O-。

【0263】 在某些實施例中，式(XI)之-L¹-經由S-硫胺基甲酸酯鍵聯與-D共軛，亦即=X¹為=O且-X²-為-S-。

【0264】 在某些實施例中，式(XI)之 $-L^1$ -經由脲鍵聯與 $-D$ 共軛，亦即 $=X^1$ 為 $=O$ 且 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ 。

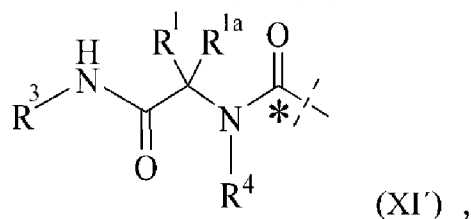
【0265】 在某些實施例中，式(XI)之 $-L^1$ -經由硫脲鍵聯與 $-D$ 共軛，亦即 $=X^1$ 為 $=S$ 且 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ 。

【0266】 在某些實施例中，式(XI)之 $-L^1$ -經由硫醯胺鍵聯與 $-D$ 共軛，亦即 $=X^1$ 為 $=S$ 且 $-X^2-$ 為 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。

【0267】 在某些實施例中，式(XI)之 $-L^1$ -經由脛鍵聯與 $-D$ 共軛，亦即 $=X^1$ 為 $=N(R^4)$ 且 $-X^2-$ 為 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。

【0268】 在某些實施例中，式(XI)之 $-L^1$ -經由胍鍵聯與 $-D$ 共軛，亦即 $=X^1$ 為 $=N(R^4)$ 且 $-X^2-$ 為 $-N(R^5)-$ 。

【0269】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(XI')：



其中虛線指示與 $-D$ 之供應 π 電子對之雜芳族 N 之連接；且

$-R^1$ 、 $-R^{1a}$ 、 $-R^3$ 及 $-R^4$ 如式(XI)中所定義使用。

【0270】 在某些實施例中，式(XI')之 $-R^1$ 及 $-R^{1a}$ 兩者均為 $-H$ 。

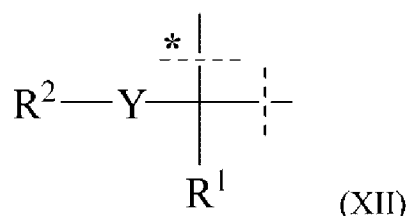
【0271】 在某些實施例中，式(XI')之 $-R^1$ 為 $-H$ 且式(XI')之 $-R^{1a}$ 為 C_{1-6} 烷基。

【0272】 在某些實施例中，式(XI')之 $-R^3$ 為 C_{1-6} 烷基。

【0273】 在某些實施例中，式(XI')之 $-R^4$ 為甲基。

【0274】 在某些實施例中，式(XI')之 $-R^4$ 為乙基。

【0275】 在某些實施例中， $-L^1$ -具有式(XII)



其中

用星號標記之虛線指示與-L²-之連接；

未標記之虛線指示與-D之供應π電子對之雜芳族N之連接；

-Y-選自由以下組成之群：-N(R³)-、-O-及-S-；

-R¹、-R²及-R³獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基視情況經一或多個相同或不同的-R⁴取代；且其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R⁵)-、-S(O)₂N(R⁵)-、-S(O)N(R⁵)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R⁵)S(O)₂N(R^{5a})-、-S-、-N(R⁵)、-OC(OR⁵)(R^{5a})-、-N(R⁵)C(O)N(R^{5a})-及-OC(O)N(R⁵)-；

各T獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、茚烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基，其中各T獨立地視情況經一或多個相同或不同的-R⁴取代；

其中-R⁴、-R⁵及-R^{5a}獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群；其中C₁₋₆烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；且

其中-L¹-經-L²-取代，且其中-L¹-視情況進一步經取代。

【0276】 式(XII)之-L¹-的視情況存在之其他取代基如本文中其他處所描述。

【0277】 在某些實施例中，式(XII)之-L¹-不進一步經取代。

【0278】 在某些實施例中，式(XII)之-Y-為-N(R³)-。

【0279】 在某些實施例中，式(XII)之-Y-為-O-。

【0280】 在某些實施例中，式(XII)之-Y-為-S-。

【0281】 在某些實施例中，式(XII)之-R¹、-R²及-R³獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。

【0282】 在某些實施例中，式(XII)之-R¹獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XII)之-R¹為-H。在某些實施例中，式(XII)之-R¹為-T。在某些實施例中，式(XII)之-R¹為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XII)之-R¹為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XII)之-R¹為C₂₋₆炔基。

【0283】 在某些實施例中，式(XII)之-R²獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XII)之-R²為-H。在某些實施例中，式(XII)之-R²為-T。在某些實施例中，式(XII)之-R²為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XII)之-R²為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XII)之-R²為C₂₋₆炔基。

【0284】 在某些實施例中，式(XII)之-R³獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。在某些實施例中，式(XII)之-R³為-H。在某些實施例中，式(XII)之-R³為-T。在某些實施例中，式(XII)之-R³為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XII)之-R³為C₂₋₆烯基。在某些實施例中，式(XII)之-R³為C₂₋₆炔基。

【0285】 在某些實施例中，式(XII)之T選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XII)之T為苯基。在某些實施例中，式(XII)之T為萘基。在某些實施例中，式(XII)之T為茛基。在某些實

施例中，式(XII)之T為茛烷基。在某些實施例中，式(XII)之T為蔡滿基。在某些實施例中，式(XII)之T為C₃₋₁₀環烷基。在某些實施例中，式(XII)之T為3員至10員雜環基。在某些實施例中，式(XII)之T為8員至11員雜雙環基。

【0286】 在某些實施例中，式(XII)之T經一或多個-R⁴取代。

【0287】 在某些實施例中，式(XII)之T經一個-R⁴取代。

【0288】 在某些實施例中，式(XII)之T不經-R⁴取代。

【0289】 在某些實施例中，式(XII)之-R⁴、-R⁵及-R^{5a}獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群。

【0290】 在某些實施例中，式(XII)之-R⁴選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群。在某些實施例中，式(XII)之-R⁴為-H。在某些實施例中，式(XII)之-R⁴為C₁₋₆烷基。

【0291】 在某些實施例中，式(XII)之-R⁵選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群。在某些實施例中，式(XII)之-R⁵為-H。在某些實施例中，式(XII)之-R⁵為C₁₋₆烷基。

【0292】 在某些實施例中，式(XII)之-R^{5a}選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群。在某些實施例中，式(XII)之-R^{5a}為-H。在某些實施例中，式(XII)之-R^{5a}為C₁₋₆烷基。

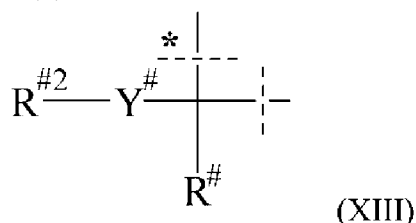
【0293】 在某些實施例中，式(XII)之-L¹-經由氯原血紅素鍵聯連接至-D。

【0294】 在某些實施例中，式(XII)之-L¹-經由縮醛胺鍵聯連接至-D。

【0295】 在某些實施例中，式(XII)之-L¹-經由半硫代縮醛胺鍵聯連

接至-D。

【0296】 適合於藥物D之部分-L¹-具有式(XIII)，該等藥物在結合至-L¹-時包含供應電子之雜芳族N⁺部分或四級銨陽離子且在與-L¹-鍵聯後變成-D⁺部分



其中

用星號標記之虛線指示與-L²-之連接，且未標記之虛線指示與-D⁺之N⁺之連接；

-Y[#]-選自由以下組成之群：-N(R^{#3})-、-O-及-S-；

-R^{#1}、-R^{#2}及-R^{#3}獨立地選自由以下組成之群：-H、-T[#]、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基視情況經一或多個相同或不同的-R^{#4}取代；且其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T[#]-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{#5})-、-S(O)₂N(R^{#5})-、-S(O)N(R^{#5})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{#5})S(O)₂N(R^{#5a})-、-S-、-N(R^{#5})、-OC(OR^{#5})(R^{#5a})-、-N(R^{#5})C(O)N(R^{#5a})-及-OC(O)N(R^{#5})-；

各T[#]獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、茚烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基，其中各T[#]獨立地視情況經一或多個相同或不同的-R^{#4}取代；且

其中-R^{#4}、-R^{#5}及-R^{#5a}獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群；其中C₁₋₆烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；且

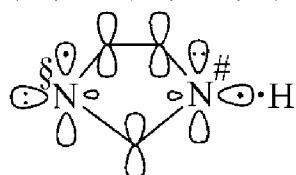
各-L¹-經-L²-取代且視情況進一步經取代。

第 89 頁(發明說明書)

C226181PBX20240401C.docx

【0297】應理解，在某些實施例中， $-D^+$ 可包含供應電子之雜芳族 N^+ 及四級銨陽離子兩者，且類似地，對應的 D 可包含供應電子之雜芳族 N 及三級胺兩者。亦應理解，若 D 與 $-L^1$ -共軛，則 $-D^+$ 及 $-L^1$ -形成四級銨陽離子，其中可存在抗衡陰離子。抗衡陰離子之實例包括(但不限於)氯離子、溴離子、乙酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫酸氫根、硝酸根、碳酸根、烷基磺酸根、芳基磺酸根及磷酸根。

【0298】此類藥物 $-D^+$ 部分包含至少一個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)供應電子之雜芳族 N^+ 或四級銨陽離子，且類似地，對應的所釋放藥物 D 包含至少一個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)供應電子之雜芳族 N 或三級胺。包括向芳族 π 系統供應電子之雜芳族氮(亦即 N^+ 或 N)的化學結構之實例包括(但不限於)吡啶、噻嗪、嘧啶、喹啉、喹啉、喹啉、吡啶、咪唑、異吡啶、吡啶、嘌呤、四唑、三唑及三嗪。舉例而言，在下方咪唑環中，向芳族 π 系統供應一個電子的雜芳族氮用「§」標記：



【0299】此類供應電子的雜芳族氮原子不包含向芳族 π 系統供應一對電子(亦即，並非一個電子)的雜芳族氮原子，諸如在上述咪唑環結構中用「#」標記的氮。藥物 D 可呈一或多種互變異構形式存在，諸如其中一個氮原子在至少兩個雜芳族氮原子之間移動。在所有此等情形下，連接基團部分以共價及可逆方式連接在提供電子給芳族 π 系統的雜芳族氮處。

【0300】在某些實施例中，式(XIII)之 $-Y^\#$ -為 $-N(R^{\#3})-$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-Y^\#$ -為 $-O-$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-Y^\#$ -為 $-S-$ 。

【0301】 在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#1}$ 、 $-R^{#2}$ 及 $-R^{#3}$ 獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-T^{\#}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0302】 在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#1}$ 獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-T^{\#}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#1}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#1}$ 為 $-T^{\#}$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{#1}$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#1}$ 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#1}$ 為 C_{2-6} 炔基。

【0303】 在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#2}$ 獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-T^{\#}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{#2}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#2}$ 為 $-T^{\#}$ 。在某些實施例中，式(XI)之 $-R^{#2}$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#2}$ 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#2}$ 為 C_{2-6} 炔基。

【0304】 在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#3}$ 獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-T^{\#}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#3}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#3}$ 為 $-T^{\#}$ 。在某些實施例中， $-R^{#3}$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#3}$ 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{#3}$ 為 C_{2-6} 炔基。

【0305】 在某些實施例中，式(XIII)之 $T^{\#}$ 選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIII)之 $T^{\#}$ 為苯基。在某些實施例中，式(XIII)之 $T^{\#}$ 為萘基。在某些實施例中，式(XIII)之 $T^{\#}$ 為茛基。在某些實施例中，式(XIII)之 $T^{\#}$ 為茛烷基。在某些實施例中，式(XIII)之 $T^{\#}$ 為萘滿基。在某些實施例中，式(XIII)之 $T^{\#}$ 為 C_{3-10} 環烷基。在某些實施例

中，式(XIII)之 $T^\#$ 為3員至10員雜環基。在某些實施例中，式(XIII)之 $T^\#$ 為8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIII)之 $T^\#$ 經一或多個 $-R^4$ 取代。

【0306】 在某些實施例中，式(XIII)之 $T^\#$ 經一個 $-R^4$ 取代。

【0307】 在某些實施例中，式(XIII)之 $T^\#$ 不經 $-R^4$ 取代。

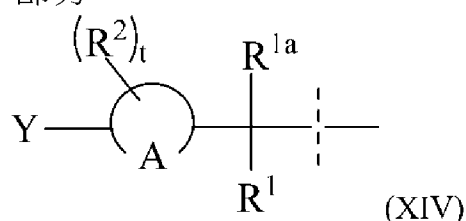
【0308】 在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{\#4}$ 、 $-R^{\#5}$ 及 $-R^{\#5a}$ 獨立地選自由-H及 C_{1-6} 烷基組成之群。

【0309】 在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{\#4}$ 選自由-H及 C_{1-6} 烷基組成之群。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{\#4}$ 為-H。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{\#4}$ 為 C_{1-6} 烷基。

【0310】 在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{\#5}$ 選自由-H及 C_{1-6} 烷基組成之群。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{\#5}$ 為-H。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{\#5}$ 為 C_{1-6} 烷基。

【0311】 在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{\#5a}$ 選自由-H及 C_{1-6} 烷基組成之群。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{\#5a}$ 為-H。在某些實施例中，式(XIII)之 $-R^{\#5a}$ 為 C_{1-6} 烷基。

【0312】 適合於藥物D之部分- L^1 -具有式(XIV)，該等藥物在結合至- L^1 -時包含供應電子之雜芳族 N^+ 部分或四級銨陽離子且在與- L^1 -鍵聯後變成- D^+ 部分



其中

虛線指示與- D^+ 之 N^+ 之連接；

t選自由以下組成之群：0、1、2、3、4、5及6；

-A-為選自由單環或雙環芳基及雜芳基組成之群之環，其限制條件為-A-經由碳原子連接至-Y及-C(R¹)(R^{1a})-；其中該單環或雙環芳基及雜芳基視情況經一或多個相同或不同的-R²取代；

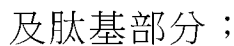
-R¹、-R^{1a}及各-R²獨立地選自由以下組成之群：-H、-C(O)OH、-鹵素、-NO₂、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基視情況經一或多個相同或不同的-R³取代；且其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R⁴)-、-S(O)₂N(R⁴)-、-S(O)N(R⁴)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a})-、-S-、-N(R⁴)-、-OC(OR⁴)(R^{4a})-、-N(R⁴)C(O)N(R^{4a})-及-OC(O)N(R⁴)-；

各-T-獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、茚烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基，其中各-T-獨立地視情況經一或多個相同或不同的-R³取代；

其中-R³選自由以下組成之群：-H、-NO₂、-OCH₃、-CN、-N(R⁴)(R^{4a})、-OH、-C(O)OH及C₁₋₆烷基；其中C₁₋₆烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；

其中-R⁴及-R^{4a}獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群；其中C₁₋₆烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；

-Y選自由以下組成之群：



用星號標記之虛線指示與-A-之連接；

-Y¹-選自由以下組成之群：-O-、-C(R¹⁰)(R^{10a})-、-N(R¹¹)-及-S-；

-Y³-選自由以下組成之群：-O-、-S-及-N(R¹³)；

中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基視情況經一或多個相同或不同的-R¹⁴取代；

-R⁵、-R⁶、各-R⁷、-R⁸、-R⁹、-R¹⁰、-R^{10a}、-R¹¹、-R¹²及-R¹³獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基及-Q；其中C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基及C₂₋₂₀炔基視情況經一或多個相同或不同的-R¹⁴取代；且其中C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基視情況間雜有一或多個選自由以下

組成之群之基團：Q、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15a})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})-$ 、 $-\text{OC}(\text{OR}^{15})\text{R}^{15a}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15a})-$ 及 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})-$ ；

各Q獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基，其中各Q獨立地視情況經一或多個相同或不同的 $-\text{R}^{14}$ 取代；

其中 $-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^{15}$ 及 $-\text{R}^{15a}$ 獨立地選自由 $-\text{H}$ 及 C_{1-6} 烷基組成之群；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；且

各 $-\text{L}^1$ -經 $-\text{L}^2$ -取代且視情況進一步經取代。

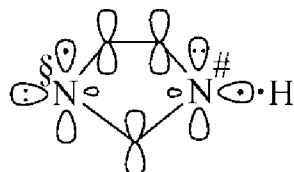
【0313】應理解，在某些實施例中， $-\text{D}^+$ 可包含供應電子之雜芳族 N^+ 及四級銨陽離子兩者，且類似地，對應的D可包含供應電子之雜芳族N及三級胺兩者。亦應理解，若D與 $-\text{L}^1$ -共軛，則 $-\text{D}^+$ 及 $-\text{L}^1$ -形成四級銨陽離子，其中可存在抗衡陰離子。抗衡陰離子之實例包括(但不限於)氯離子、溴離子、乙酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫酸氫根、硝酸根、碳酸根、烷基磺酸根、芳基磺酸根及磷酸根。

【0314】式(XIV)之 $-\text{L}^1$ -的視情況存在之其他取代基如本文中其他處所描述。

【0315】在某些實施例中，式(XIV)之 $-\text{L}^1$ -不進一步經取代。

【0316】此類藥物 $-\text{D}^+$ 部分包含至少一個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)供應電子之雜芳族 N^+ 或四級銨陽離子，且類似地，對應的所釋放藥物D包含至少一個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)供應電子之雜

芳族N或三級胺。包括向芳族 π 系統供應電子之雜芳族氮(亦即N⁺或N)的化學結構之實例包括(但不限於)吡啶、噻嗪、嘧啶、喹啉、喹啉、喹啉、吡啶、咪唑、異吡啶、吡啶、嘌呤、四唑、三唑及三嗪。舉例而言，在下方咪唑環中，向芳族 π 系統供應一個電子的雜芳族氮用「§」標記：



【0317】 此類供應電子的雜芳族氮原子不包含向芳族 π 系統供應一個電子對(亦即，並非一個電子)的雜芳族氮原子，諸如在上述咪唑環結構中用「#」標記的氮。藥物D可以一或多種互變異構形式存在，諸如其中一個氮原子在至少兩個雜芳族氮原子之間移動。在所有此等情形下，連接基團部分以共價及可逆方式連接在向芳族 π 系統供應電子的雜芳族氮處。

【0318】 如本文所使用，術語「單環或雙環芳基」意謂可為單環或雙環之芳族烴環系統，其中單環芳族環由至少5個環碳原子組成且可包含至多10個環碳原子，且其中雙環芳族環由至少8個環碳原子組成且可包含至多12個環碳原子。單環或雙環芳基之各氮原子可由如下文所定義之取代基置換。

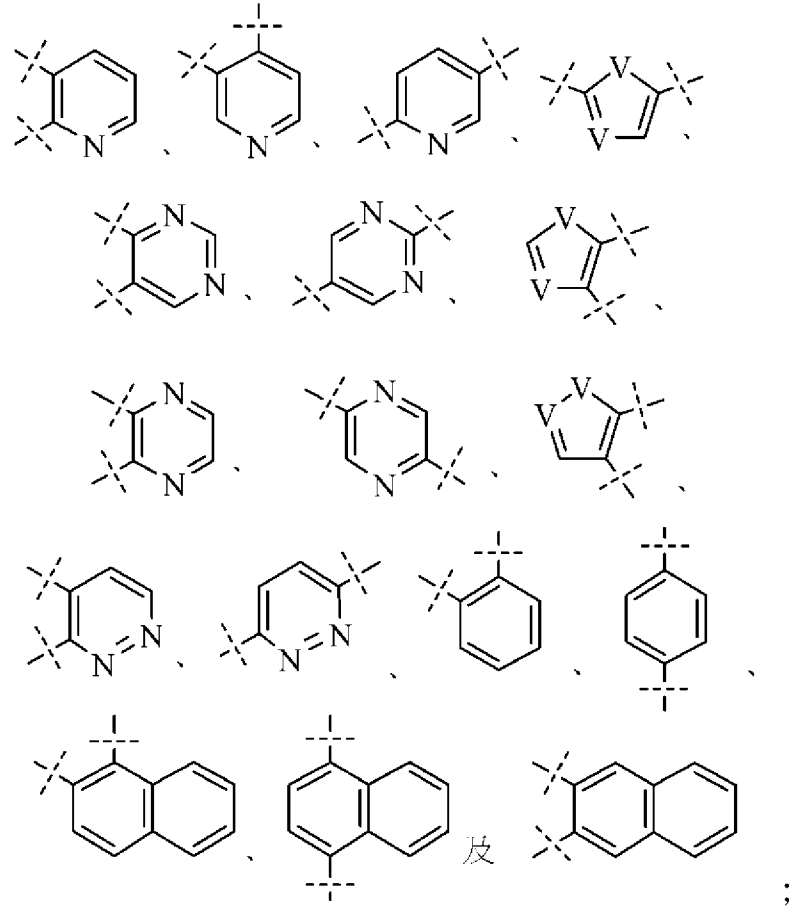
【0319】 如本文所使用，術語「單環或雙環雜芳基」意謂可包含2至6個環碳原子及1至3個環雜原子之單環芳族環系統或可包含3至9個環碳原子及1至5個環雜原子之雙環芳族環系統，該等環雜原子諸如氮、氧及硫。單環或雙環雜芳基之實例包括(但不限於)苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、氮雜吡啶基、氮雜苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、四嗪基、四唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡嗪基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡咯基、喹

啉基、喹啉基、喹啶基、三唑基、噻唑基及噻吩基。單環或雙環雜芳基之各氫原子可由如下文所定義之取代基置換。

【0320】如本文所使用，術語「親核試劑」係指藉由供應兩個鍵結電子而與其反應搭配物(亦即親電試劑)形成鍵的試劑或官能基。

【0321】在某些實施例中，式(XIV)之t為0。在某些實施例中，式(XIV)之t為1。在某些實施例中，式(XIV)之t為2。在某些實施例中，式(XIV)之t為3。在某些實施例中，式(XIV)之t為4。在某些實施例中，式(XIV)之t為5。在某些實施例中，式(XIV)之t為6。

【0322】在某些實施例中，式(XIV)之-A-為選自由單環或雙環芳基及雜芳基組成之群之環。在某些實施例中，式(XIV)之-A-經一或多個相同或不同的-R²取代。在某些實施例中，式(XIV)之-A-不經-R²取代。在某些實施例中，式(XIV)之-A-選自由以下組成之群：



其中各V獨立地選自由O、S及N組成之群。

【0323】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^1$ 、 $-R^{1a}$ 及各 $-R^2$ 獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、-鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^1$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^1$ 為 $-C(O)OH$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^1$ 為-鹵素。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^1$ 為 $-F$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^1$ 為 $-CN$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^1$ 為 $-NO_2$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^1$ 為 $-OH$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^1$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^1$ 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中， $-R^1$ 為 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{1a}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{1a}$ 為 $-C(O)OH$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{1a}$ 為-鹵素。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{1a}$ 為 $-F$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{1a}$ 為 $-CN$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{1a}$ 為 $-NO_2$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{1a}$ 為 $-OH$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{1a}$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{1a}$ 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{1a}$ 為 C_{2-6} 炔基。

【0324】 在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^2$ 獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-C(O)OH$ 、-鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^2$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^2$ 為 $-C(O)OH$ 。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^2$ 為-鹵素。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^2$ 為 $-F$ 。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^2$ 為 $-CN$ 。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^2$ 為 $-NO_2$ 。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^2$ 為 $-OH$ 。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^2$ 為 C_{1-6} 烷

基。在某些實施例中，式(XIV)之各- R^2 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之各- R^2 為 C_{2-6} 炔基。

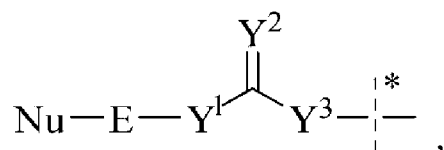
【0325】 在某些實施例中，式(XIV)之T選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIV)之T為苯基。在某些實施例中，式(XIV)之T為萘基。在某些實施例中，式(XIV)之T為茛基。在某些實施例中，式(XIV)之T為茛烷基。在某些實施例中，式(XIV)之T為萘滿基。在某些實施例中，式(XIV)之T為 C_{3-10} 環烷基。在某些實施例中，式(XIV)之T為3員至10員雜環基。在某些實施例中，式(XIV)之T為8員至11員雜雙環基。

【0326】 在某些實施例中，式(XIV)之T經一或多個相同或不同的- R^3 取代。在某些實施例中，式(XIV)之T經一個- R^3 取代。在某些實施例中，式(XIV)之T不經- R^3 取代。

【0327】 在某些實施例中，式(XIV)之- R^3 選自由以下組成之群：-H、- NO_2 、- OCH_3 、-CN、- $N(R^4)(R^{4a})$ 、-OH、-C(O)OH及 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之- R^3 為-H。在某些實施例中，式(XIV)之- R^3 為- NO_2 。在某些實施例中，式(XIV)之- R^3 為- OCH_3 。在某些實施例中，式(XIV)之- R^3 為-CN。在某些實施例中，式(XIV)之- R^3 為- $N(R^4)(R^{4a})$ 。在某些實施例中，式(XIV)之- R^3 為-OH。在某些實施例中，式(XIV)之- R^3 為-C(O)OH。在某些實施例中，式(XIV)之- R^3 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之- R^4 及- R^{4a} 獨立地選自由-H及 C_{1-6} 烷基組成之群。在某些實施例中，式(XIV)之- R^4 為-H。在某些實施例中，- R^4 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之- R^{4a} 為-H。在某些實施例中，式(XIV)之- R^{4a} 為 C_{1-6}

烷基。

【0328】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為



其中-Nu、-E、-Y¹-、=Y²及-Y³-如本文中其他處所定義，且用星號標記之虛線指示與式(XIV)之-A-之連接。

【0329】 在某些實施例中，式(XIV)之-Nu為選自由以下組成之群之親核試劑：一級胺、二級胺、三級胺及醯胺。在某些實施例中，式(XIV)之-Nu為一級胺。在某些實施例中，式(XIV)之-Nu為二級胺。在某些實施例中，式(XIV)之-Nu為三級胺。在某些實施例中，式(XIV)之-Nu為醯胺。

【0330】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y¹-選自由以下組成之群：-O-、-C(R¹⁰)(R^{10a})-、-N(R¹¹)-及-S-。在某些實施例中，式(XIV)之-Y¹-為-O-。在某些實施例中，式(XIV)之-Y¹-為-C(R¹⁰)(R^{10a})-。在某些實施例中，式(XIV)之-Y¹-為-N(R¹¹)-。在某些實施例中，-Y¹-為-S-。

【0331】 在某些實施例中，式(XIV)之=Y²選自由以下組成之群：=O、=S及=N(R¹²)。在某些實施例中，式(XIV)之=Y²為=O。在某些實施例中，式(XIV)之=Y²為=S。在某些實施例中，式(XIV)之=Y²為=N(R¹²)。

【0332】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y³-選自由以下組成之群：-O-、-S-及-N(R¹³)。在某些實施例中，式(XIV)之-Y³-為-O-。在某些實施例中，式(XIV)之-Y³-為-S-。在某些實施例中，式(XIV)之-Y³-為-N(R¹³)。

【0333】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-Y^1-$ 為 $-N(R^{11})-$ ，式(XIV)之 $=Y^2$ 為 $=O$ ，且 $-Y^3-$ 為 $-O-$ 。

【0334】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-Y^1-$ 為 $-N(R^{11})-$ ，式(XIV)之 $=Y^2$ 為 $=O$ ，式(XIV)之 $-Y^3-$ 為 $-O-$ ，且式(XIV)之 $-Nu$ 為 $-N(CH_3)_2$ 。

【0335】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-E-$ 選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 $-Q-$ 。在某些實施例中，式(XIV)之 $-E-$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-E-$ 為 C_{2-6} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-E-$ 為 C_{2-6} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-E-$ 為 $-Q-$ 。

【0336】 在某些實施例中，式(XIV)之 Q 選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIV)之 Q 為苯基。在某些實施例中，式(XIV)之 Q 為萘基。在某些實施例中，式(XIV)之 Q 為茛基。在某些實施例中，式(XIV)之 Q 為茛烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 Q 為萘滿基。在某些實施例中，式(XIV)之 Q 為 C_{3-10} 環烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 Q 為3員至10員雜環基。在某些實施例中，式(XIV)之 Q 為8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIV)之 Q 經一或多個 $-R^{14}$ 取代。在某些實施例中，式(XIV)之 Q 不經 $-R^{14}$ 取代。

【0337】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^5$ 、 $-R^6$ 、各 $-R^7$ 、 $-R^8$ 、 $-R^9$ 、 $-R^{10}$ 、 $-R^{10a}$ 、 $-R^{11}$ 、 $-R^{12}$ 及 $-R^{13}$ 獨立地選自由以下組成之群： C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基及 $-Q$ 。

【0338】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^5$ 為 C_{1-20} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^5$ 為 C_{2-20} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^5$ 為 C_{2-20} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^5$ 為 $-Q$ 。

【0339】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^6$ 為 C_{1-20} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^6$ 為 C_{2-20} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^6$ 為 C_{2-20} 炔基。在某些實施例中， $-R^6$ 為 $-Q$ 。

【0340】 在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^7$ 獨立地選自由以下組成之群： C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基及 $-Q$ 。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^7$ 為 C_{1-20} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^7$ 為 C_{2-20} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^7$ 為 C_{2-20} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之各 $-R^7$ 為 $-Q$ 。

【0341】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^8$ 為 C_{1-20} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^8$ 為 C_{2-20} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^8$ 為 C_{2-20} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^8$ 為 $-Q$ 。

【0342】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^9$ 為 C_{1-20} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^9$ 為 C_{2-20} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^9$ 為 C_{2-20} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^9$ 為 $-Q$ 。

【0343】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{10}$ 為 C_{1-20} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{10}$ 為 C_{2-20} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{10}$ 為 C_{2-20} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{10}$ 為 $-Q$ 。

【0344】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{10a}$ 為 C_{1-20} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{10a}$ 為 C_{2-20} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{10a}$ 為 C_{2-20} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{10a}$ 為 $-Q$ 。

【0345】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{11}$ 為 C_{1-20} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{11}$ 為 C_{2-20} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{11}$ 為 C_{2-20} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{11}$ 為 $-Q$ 。

【0346】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{12}$ 為 C_{1-20} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{12}$ 為 C_{2-20} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{12}$ 為 C_{2-20} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{12}$ 為-Q。

【0347】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{13}$ 為 C_{1-20} 烷基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{13}$ 為 C_{2-20} 烯基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{13}$ 為 C_{2-20} 炔基。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{13}$ 為-Q。

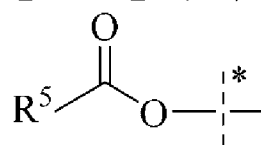
【0348】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{14}$ 、 $-R^{15}$ 及 $-R^{15a}$ 選自由-H及 C_{1-6} 烷基組成之群。

【0349】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{14}$ 為-H。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{14}$ 為 C_{1-6} 烷基。

【0350】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{15}$ 為-H。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{15}$ 為 C_{1-6} 烷基。

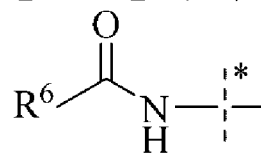
【0351】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{15a}$ 為-H。在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^{15a}$ 為 C_{1-6} 烷基。

【0352】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為



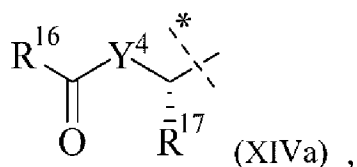
，其中 $-R^5$ 如上文所定義，且用星號標記之虛線指示與-A-之連接。

【0353】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為



，其中 $-R^6$ 如上文所定義，且用星號標記之虛線指示與-A-之連接。

【0354】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^6$ 具有式(XIVa)：



其中-Y⁴-選自由以下組成之群：C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基，其視情況經一或多個相同或不同的-R¹⁸取代；

-R¹⁶及-R¹⁷獨立地選自由以下組成之群：-H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基；其中C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基視情況經一或多個相同或不同的-R¹⁸取代；且其中C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-A'-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R¹⁹)-、-S(O)₂N(R¹⁹)-、-S(O)N(R¹⁹)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R¹⁹)S(O)₂N(R^{19a})-、-S-、-N(R¹⁹)-、-OC(OR¹⁹)R^{19a}-、-N(R¹⁹)C(O)N(R^{19a})-、-OC(O)N(R¹⁹)-及-N(R¹⁹)C(NH)N(R^{19a})-；

各A'獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基，其中各A'獨立地視情況經一或多個相同或不同的-R¹⁸取代；

其中-R¹⁸、-R¹⁹及-R^{19a}獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群；其中C₁₋₆烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；且

其中用星號標記之虛線指示與-Y之其餘部分之連接。

【0355】 在某些實施例中，式(XIVa)之-Y⁴-選自由以下組成之群：C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIVa)之-Y⁴-為C₃₋₁₀環烷基。在某些實施例中，式(XIVa)之-Y⁴-為3員至10員雜環基。在某些實施例中，式(XIVa)之-Y⁴-為8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIVa)之-Y⁴-經一或多個相同或不同的-R¹⁸取代。在某些實施例中，式(XIVa)之-Y⁴-不經-R¹⁸取代。

【0356】 在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{16}$ 及 $-R^{17}$ 選自由以下組成之群： C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{16}$ 為 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{16}$ 為 C_{2-10} 烯基。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{16}$ 為 C_{2-10} 炔基。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{17}$ 為 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{17}$ 為 C_{2-10} 烯基。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{17}$ 為 C_{2-10} 炔基。

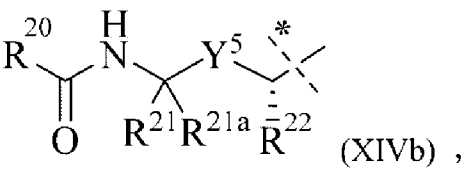
【0357】 在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 為苯基。在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 為萘基。在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 為茛基。在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 為茛烷基。在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 為萘滿基。在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 為 C_{3-10} 環烷基。在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 為3員至10員雜環基。在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 為8員至11員雜雙環基。

【0358】 在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 經一或多個相同或不同的 $-R^{18}$ 取代。在某些實施例中，式(XIVa)之 A' 不經 $-R^{18}$ 取代。

【0359】 在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{18}$ 、 $-R^{19}$ 及 $-R^{19a}$ 選自由-H及 C_{1-6} 烷基組成之群。

【0360】 在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{18}$ 為-H。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{18}$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{19}$ 為-H。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{19}$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{19a}$ 為-H。在某些實施例中，式(XIVa)之 $-R^{19a}$ 為 C_{1-6} 烷基。

【0361】 在某些實施例中，式(XIV)之 $-R^6$ 具有式(XIVb)：



其中-Y⁵-選自由以下組成之群：-Q'-、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基；其中C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基視情況經一或多個相同或不同的-R²³取代；且其中C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-Q'-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R²⁴)-、-S(O)₂N(R²⁴)、-S(O)N(R²⁴)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R²⁴)S(O)₂N(R^{24a})-、-S-、-N(R²⁴)-、-OC(OR²⁴)R^{24a}-、-N(R²⁴)C(O)N(R^{24a})-、-OC(O)N(R²⁴)-及-N(R²⁴)C(NH)N(R^{24a})-；

-R²⁰、-R²¹、-R^{21a}及-R²²獨立地選自由以下組成之群：-H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基；其中C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基視情況經一或多個相同或不同的-R²³取代；且其中C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-Q'-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R²⁴)-、-S(O)₂N(R²⁴)、-S(O)N(R²⁴)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R²⁴)S(O)₂N(R^{24a})-、-S-、-N(R²⁴)-、-OC(OR²⁴)R^{24a}-、-N(R²⁴)C(O)N(R^{24a})-、-OC(O)N(R²⁴)-及-N(R²⁴)C(NH)N(R^{24a})-；

各Q'獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、茚烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基，其中各Q'獨立地視情況經一或多個相同或不同的-R²³取代；

其中-R²³、-R²⁴及-R^{24a}獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群；其中C₁₋₆烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；

視情況，配對-R²¹/-R^{21a}與其所連接的原子接合在一起以形成C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基或8員至11員雜雙環基；且

其中用星號標記之虛線指示與-Y之其餘部分之連接。

【0362】 在某些實施例中，式(XIVb)之-Y⁵-選自由以下組成之群：-Q'-、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基。在某些實施例中，式(XIVb)之-Y⁵-為-Q'-。在某些實施例中，式(XIVb)之-Y⁵-為C₁₋₁₀烷基。在某些實施例中，式(XIVb)之-Y⁵-為C₂₋₁₀烯基。在某些實施例中，式(XIVb)之-Y⁵-為C₂₋₁₀炔基。

【0363】 在某些實施例中，式(XIVb)之Q'選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIVb)之Q'為苯基。在某些實施例中，式(XIVb)之Q'為萘基。在某些實施例中，式(XIVb)之Q'為茛基。在某些實施例中，式(XIVb)之Q'為茛烷基。在某些實施例中，式(XIVb)之Q'為C₃₋₁₀環烷基。在某些實施例中，式(XIVb)之Q'為3員至10員雜環基。在某些實施例中，式(XIVb)之Q'為8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIVb)之Q'經一或多個相同或不同的-R²³取代。在某些實施例中，式(XIVb)之Q'不經-R²³取代。

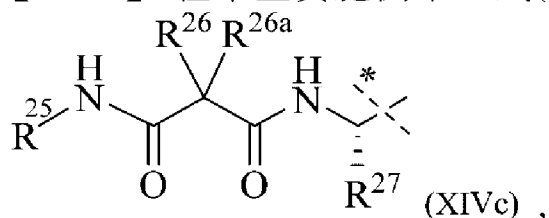
【0364】 在某些實施例中，式(XIVb)之-R²⁰、-R²¹、-R^{21a}及-R²²選自由以下組成之群：-H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基。在某些實施例中，式(XIVb)之-R²⁰為-H。在某些實施例中，式(XIVb)之-R²⁰為C₁₋₁₀烷基。在某些實施例中，式(XIVb)之-R²⁰為C₂₋₁₀烯基。在某些實施例中，式(XIVb)之-R²⁰為C₂₋₁₀炔基。在某些實施例中，式(XIVb)之-R²¹為-H。在某些實施例中，式(XIVb)之-R²¹為C₁₋₁₀烷基。在某些實施例中，式(XIVb)之-R²¹為C₂₋₁₀烯基。在某些實施例中，式(XIVb)之-R²¹為C₂₋₁₀炔基。在某些實施例中，式(XIVb)之-R^{21a}為-H。在某些實施例中，式(XIVb)之-R^{21a}

為 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{21a}$ 為 C_{2-10} 烯基。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{21a}$ 為 C_{2-10} 炔基。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{22}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{22}$ 為 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{22}$ 為 C_{2-10} 烯基。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{22}$ 為 C_{2-10} 炔基。

【0365】 在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{23}$ 、 $-R^{24}$ 及 $-R^{24a}$ 選自由 $-H$ 及 C_{1-6} 烷基組成之群。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{23}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{23}$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{24}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{24}$ 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{24a}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^{24a}$ 為 C_{1-6} 烷基。

【0366】 在某些實施例中，式(XIVb)之配對 $-R^{21}/-R^{21a}$ 與其所連接的原子接合在一起以形成 C_{3-10} 環烷基。

【0367】 在某些實施例中，式(XIVb)之 $-R^6$ 具有式(XIVc)：



其中

$-R^{25}$ 、 $-R^{26}$ 、 $-R^{26a}$ 及 $-R^{27}$ 獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基；其中 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{28}$ 取代；且其中 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團： $-Q^*$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{29})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{29})-$ 、 $-S(O)N(R^{29})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{29})S(O)_2N(R^{29a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{29})-$ 、 $-OC(OR^{29})R^{29a}$ 、 $-$

$N(R^{29})C(O)N(R^{29a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{29})-$ 及 $-N(R^{29})C(NH)N(R^{29a})-$ ；

各 Q^* 獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基，其中各 Q^* 獨立地視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{28}$ 取代；

其中 $-R^{28}$ 、 $-R^{29}$ 及 $-R^{29a}$ 獨立地選自由 $-H$ 及 C_{1-6} 烷基組成之群；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；

視情況，配對 $-R^{26}/-R^{26a}$ 與其所連接的原子接合在一起以形成 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基或8員至11員雜雙環基；且

其中用星號標記之虛線指示與 $-Y$ 之其餘部分之連接。

【0368】 在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{25}$ 、 $-R^{26}$ 、 $-R^{26a}$ 及 $-R^{27}$ 選自由以下組成之群： $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{25}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{25}$ 為 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{25}$ 為 C_{2-10} 烯基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{25}$ 為 C_{2-10} 炔基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{26}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{26}$ 為 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{26}$ 為 C_{2-10} 烯基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{26}$ 為 C_{2-10} 炔基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{26a}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{26a}$ 為 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{26a}$ 為 C_{2-10} 烯基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{26a}$ 為 C_{2-10} 炔基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{27}$ 為 $-H$ 。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{27}$ 為 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{27}$ 為 C_{2-10} 烯基。在某些實施例中，式(XIVc)之 $-R^{27}$ 為 C_{2-10} 炔基。

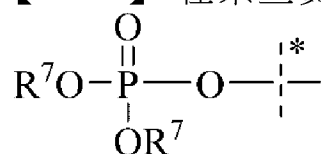
【0369】 在某些實施例中，式(XIVc)之 Q^* 選自由以下組成之群：苯

基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIVc)之Q*為苯基。在某些實施例中，式(XIVc)之Q*為萘基。在某些實施例中，式(XIVc)之Q*為茛基。在某些實施例中，式(XIVc)之Q*為茛烷基。在某些實施例中，式(XIVc)之Q*為萘滿基。在某些實施例中，式(XIVc)之Q*為C₃₋₁₀環烷基。在某些實施例中，式(XIVc)之Q*為3員至10員雜環基。在某些實施例中，式(XIVc)之Q*為8員至11員雜雙環基。在某些實施例中，式(XIVc)之Q*經一或多個相同或不同的-R²⁸取代。在某些實施例中，式(XIVc)之Q*不經-R²⁸取代。

【0370】 在某些實施例中，式(XIVc)之-R²⁸、-R²⁹及-R^{29a}選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群。在某些實施例中，式(XIVc)之-R²⁸為-H。在某些實施例中，式(XIVc)之-R²⁸為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XIVc)之-R²⁹為-H。在某些實施例中，式(XIVc)之-R²⁹為C₁₋₆烷基。在某些實施例中，式(XIVc)之-R^{29a}為-H。在某些實施例中，式(XIVc)之-R^{29a}為C₁₋₆烷基。

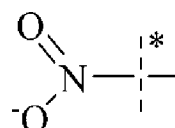
【0371】 在某些實施例中，式(XIVc)之配對-R²⁶/R^{26a}與其所連接的原子接合在一起以形成C₃₋₁₀環烷基。在某些實施例中，式(XIVc)之配對-R²⁶/R^{26a}與其所連接的原子接合在一起以形成環丁基。

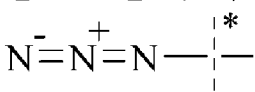
【0372】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為

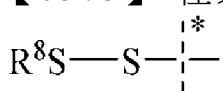


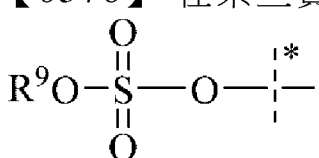
，其中各-R⁷如上文所定義，且用星號標記之虛線指示與-A-之連接。應理解，在此情況下，藥物D之釋放可藉由諸如磷酸酶之酶觸發。

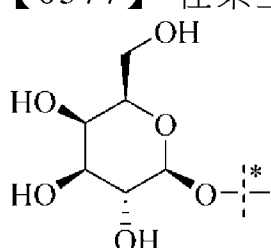
【0373】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為

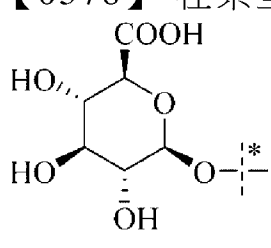
，其中用星號標記之虛線指示與-A-之連接。

【0374】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為
，其中用星號標記之虛線指示與-A-之連接。

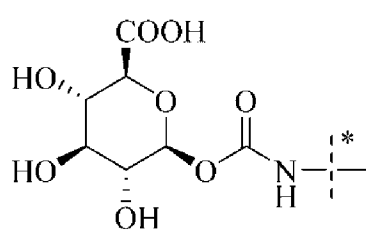
【0375】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為
，其中-R⁸如上文所定義，且用星號標記之虛線指示與-A-之連接。

【0376】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為
，其中-R⁹如上文所定義，且用星號標記之虛線指示與-A-之連接。應理解，在此情況下，藥物D之釋放可藉由諸如硫酸酯酶之酶觸發。

【0377】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為
，其中用星號標記之虛線指示與-A-之連接。應理解，在此情況下，藥物D之釋放可藉由諸如α-半乳糖苷酶之酶觸發。

【0378】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為
，其中用星號標記之虛線指示與-A-之連接。應理解，在此情況下，藥物D之釋放可藉由諸如β-葡萄糖醛酸苷酶之酶觸發。

【0379】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為



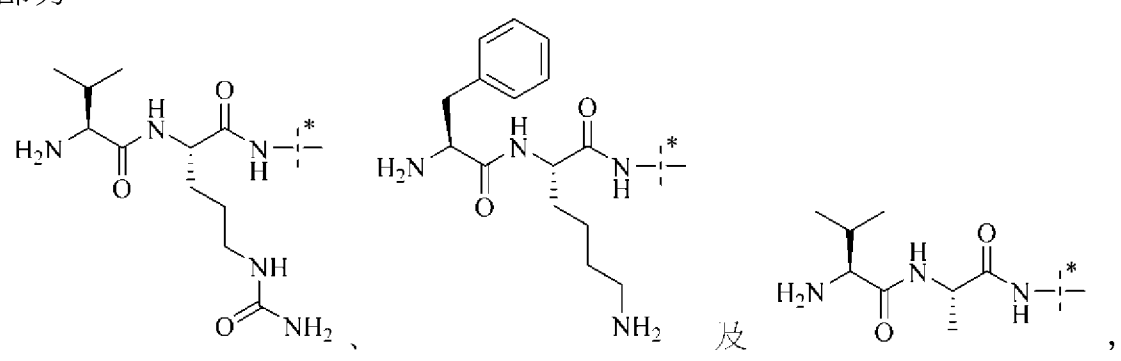
，其中用星號標記之虛線指示與-A-之連接。應理解，在此情況下，藥物D之釋放可藉由諸如β-葡萄糖醛酸苷酶之酶觸發。

【0380】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為肽基部分。

【0381】 應理解，若式(XIV)之-Y為肽基部分，則藥物D之釋放可藉由諸如蛋白酶之酶觸發。在某些實施例中，該蛋白酶選自由組織蛋白酶B及組織蛋白酶K組成之群。在某些實施例中，該蛋白酶為組織蛋白酶B。在某些實施例中，該蛋白酶為組織蛋白酶K。

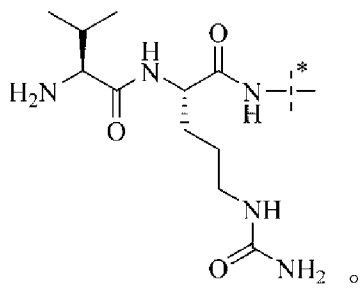
【0382】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為肽基部分，諸如二肽基、三肽基、四肽基、五肽基或六肽基部分。在某些實施例中，式(XIV)之-Y為二肽基部分。在某些實施例中，式(XIV)之-Y為三肽基部分。在某些實施例中，式(XIV)之-Y為四肽基部分。在某些實施例中，式(XIV)之-Y為五肽基部分。在某些實施例中，式(XIV)之-Y為六肽基部分。

【0383】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為選自由以下組成之群之肽基部分：

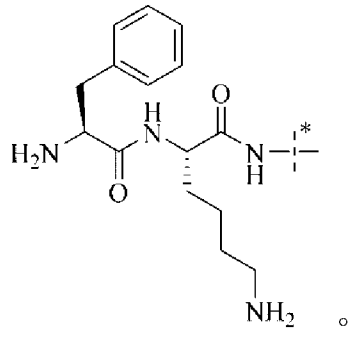


其中用星號標記之虛線指示與-A-之連接。

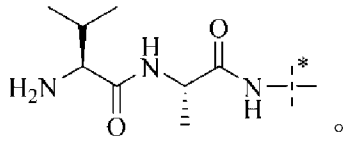
【0384】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為



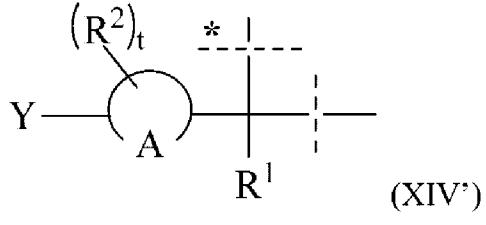
【0385】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為



【0386】 在某些實施例中，式(XIV)之-Y為

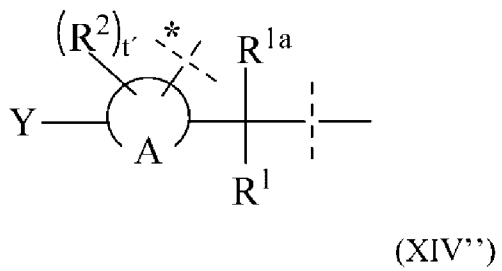


【0387】 在某些實施例中，由式(XIV)之-R^{1a}給出之一個氫由-L²-置換，且-L¹-具有式(XIV')：



其中
未標記之虛線指示與-D⁺之N⁺的连接，用星號標記之虛線指示與-L²-之连接；且
-R¹、-Ar-、-Y、R²及t如式(XIV)中所定義。

【0388】 在某些實施例中，由式(XIV)之-R²給出之一個氫由-L²-置換，且-L¹-具有式(XIV'')：



其中

未標記之虛線指示與-D⁺之N⁺的连接，用星號標記之虛線指示與-L²-之连接；

-R¹、-Ar-、-Y及R²如式(XIV)中所定義；且

t'選自由以下組成之群：0、1、2、3、4及5。

【0389】 在某些實施例中，式(XIV'')之t'為0。在某些實施例中，式(XIV'')之t'為1。在某些實施例中，式(XIV'')之t'為2。在某些實施例中，式(XIV'')之t'為3。在某些實施例中，式(XIV'')之t'為4。在某些實施例中，式(XIV'')之t'為5。

【0390】 在本發明之共軛物中，-L²-為化學鍵或間隔基團部分。在某些實施例中，-L²-不包含可逆鍵聯，亦即-L²-中之所有鍵聯係穩定鍵聯。在某些實施例中，-L¹-經由穩定鍵聯連接至-L²-。在某些實施例中，-L²-經由穩定鍵聯連接至-Z。

【0391】 在某些實施例中，-L²-為化學鍵。

【0392】 在某些實施例中，-L²-為間隔基團部分。

【0393】 在某些實施例中，-L²-為選自由以下組成之群之間隔基團部分：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{y1})-、-S(O)₂N(R^{y1})-、-S(O)N(R^{y1})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{y1})S(O)₂N(R^{y1a})-、-S-、-N(R^{y1})-、-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-、-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-、-OC(O)N(R^{y1})-、C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基及C₂₋₅₀炔基；其中-T-、C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基及C₂₋₅₀炔基視情況

經一或多個相同或不同的 $-R^{y2}$ 取代，且其中 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團： $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{y3})-$ 、 $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$ 、 $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ 及 $-OC(O)N(R^{y3})-$ ；

$-R^{y1}$ 及 $-R^{y1a}$ 彼此獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-T$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基；其中 $-T$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{y2}$ 取代，且其中 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團： $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{y4})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{y4})-$ 、 $-S(O)N(R^{y4})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{y4})-$ 、 $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$ 、 $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$ 及 $-OC(O)N(R^{y4})-$ ；

各 T 獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、茚烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、8員至30員碳多環基及8員至30員雜多環基；其中各 T 獨立地視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{y2}$ 取代；

各 $-R^{y2}$ 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-CN$ 、側氧基($=O$)、 $-COOR^{y5}$ 、 $-OR^{y5}$ 、 $-C(O)R^{y5}$ 、 $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-S(O)_2R^{y5}$ 、 $-S(O)R^{y5}$ 、 $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$ 、 $-SR^{y5}$ 、 $-N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{y5}$ 、 $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$ 、 $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 及 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；且

各- R^{y3} 、- R^{y3a} 、- R^{y4} 、- R^{y4a} 、- R^{y5} 、- R^{y5a} 及- R^{y5b} 獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群，其中C₁₋₆烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代。

【0394】 在某些實施例中，-L²-為選自以下之間隔基團部分：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{y1})-、-S(O)₂N(R^{y1})-、-S(O)N(R^{y1})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{y1})S(O)₂N(R^{y1a})-、-S-、-N(R^{y1})-、-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-、-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-、-OC(O)N(R^{y1})-、C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基及C₂₋₅₀炔基；其中-T-、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基及C₂₋₂₀炔基視情況經一或多個相同或不同的-R^{y2}取代，且其中C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基及C₂₋₂₀炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{y3})-、-S(O)₂N(R^{y3})-、-S(O)N(R^{y3})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{y3})S(O)₂N(R^{y3a})-、-S-、-N(R^{y3})-、-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-、-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-及-OC(O)N(R^{y3})-；

-R^{y1}及-R^{y1a}彼此獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基；其中-T、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基視情況經一或多個相同或不同的-R^{y2}取代，且其中C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{y4})-、-S(O)₂N(R^{y4})-、-S(O)N(R^{y4})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{y4})S(O)₂N(R^{y4a})-、-S-、-N(R^{y4})-、-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-、-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-及-OC(O)N(R^{y4})-；

各T獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、8員至30員碳多環基及8員至30員雜多環基；其中各T獨立地視情況經一或多個相同或

不同的 $-R^{y2}$ 取代；

$-R^{y2}$ 選自由以下組成之群：鹵素、 $-CN$ 、側氧基($=O$)、 $-COOR^{y5}$ 、 $-OR^{y5}$ 、 $-C(O)R^{y5}$ 、 $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-S(O)_2R^{y5}$ 、 $-S(O)R^{y5}$ 、 $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$ 、 $-SR^{y5}$ 、 $-N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{y5}$ 、 $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$ 、 $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 及 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；且

各 $-R^{y3}$ 、 $-R^{y3a}$ 、 $-R^{y4}$ 、 $-R^{y4a}$ 、 $-R^{y5}$ 、 $-R^{y5a}$ 及 $-R^{y5b}$ 彼此獨立地選自由 $-H$ 及 C_{1-6} 烷基組成之群；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代。

【0395】 在某些實施例中， $-L^2$ -為選自由以下組成之群之間隔基團部分： $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{y1})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{y1})-$ 、 $-S(O)N(R^{y1})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{y1})-$ 、 $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$ 、 $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{y1})-$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基；其中 $-T-$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{y2}$ 取代，且其中 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團： $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{y3})-$ 、 $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$ 、 $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ 及 $-OC(O)N(R^{y3})-$ ；

$-R^{y1}$ 及 $-R^{y1a}$ 獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-T$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基；

各T獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、8員至30員碳多環基及8員至30員雜多環基；

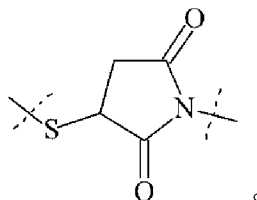
各-R^{y2}獨立地選自由鹵素及C₁₋₆烷基組成之群；且

各-R^{y3}、-R^{y3a}、-R^{y4}、-R^{y4a}、-R^{y5}、-R^{y5a}及-R^{y5b}彼此獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群；其中C₁₋₆烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代。

【0396】 在某些實施例中，-L²-為C₁₋₂₀烷基鏈，其視情況間雜有一或多個獨立地選自以下之基團：-O-、-T-及-C(O)N(R^{y1})-；且該C₁₋₂₀烷基鏈視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：-OH、-T及-C(O)N(R^{y6}R^{y6a})；其中-R^{y1}、-R^{y6}、-R^{y6a}獨立地選自由H及C₁₋₄烷基組成之群，且其中T選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、8員至30員碳多環基及8員至30員雜多環基。

【0397】 在某些實施例中，-L²-之分子量介於14 g/mol至750 g/mol之範圍內。

【0398】 在某些實施例中，-L²-包含選自以下之部分

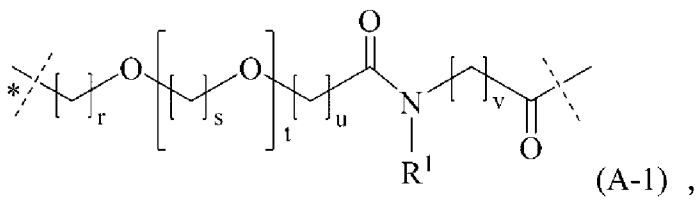


【0399】 在某些實施例中，-L²-具有1至20個原子之鏈長。

【0400】 如本文所使用，關於部分-L²-之術語「鏈長」係指-L¹-與-Z之間的最短連接中存在的-L²-之原子數目。

【0401】 在某些實施例中，-L²-具有式(A-1)

第 118 頁(發明說明書)



其中

用星號標記之虛線指示與-L¹-之連接，

未標記之虛線指示與Z之連接，

r選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9及10；

s選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9及10；

t選自由以下組成之群：0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10；

u選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9及10；且

-R¹選自由以下組成之群：-H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烯基及C₁₋₁₀炔基。

【0402】 在某些實施例中，式(A-1)之r為1。在某些實施例中，式(A-1)之r為2。在某些實施例中，式(A-1)之r為3。在某些實施例中，式(A-1)之s為1。在某些實施例中，式(A-1)之s為2。在某些實施例中，式(A-1)之s為3。在某些實施例中，式(A-1)之t為1。在某些實施例中，式(A-1)之t為2。在某些實施例中，式(A-1)之t為3。在某些實施例中，式(A-1)之t為4。在某些實施例中，式(A-1)之t為5。在某些實施例中，式(A-1)之t為6。在某些實施例中，式(A-1)之u為1。在某些實施例中，式(A-1)之u為2。在某些實施例中，式(A-1)之u為3。在某些實施例中，式(A-1)之-R¹為-H。在某些實施例中，式(A-1)之-R¹為甲基。

【0403】 在某些實施例中，Z包含聚合物。

【0404】 在某些實施例中，Z係不可降解的。在某些實施例中，Z係可降解的。可降解部分Z使得載體部分隨時間推移降解，此在某些應用中可係有利的。

【0405】 在某些實施例中，Z為水凝膠。此水凝膠可係可降解的，或可係不可降解的(亦即穩定的)。在某些實施例中，此水凝膠係可降解的。在某些實施例中，此水凝膠係不可降解的。

【0406】 在某些實施例中，此水凝膠Z包含選自由以下組成之群之聚合物：2-甲基丙烯醯基-氧基乙基磷醯基膽鹼、聚(丙烯酸)、聚(丙烯酸酯)、聚(丙烯醯胺)、聚(烷基氧基)聚合物、聚(醯胺)、聚(醯胺基胺)、聚(胺基酸)、聚(酸酐)、聚(天冬胺酸醯胺)、聚(丁酸)、聚(乙醇酸)、聚對苯二甲酸伸丁酯、聚(己內酯)、聚(碳酸酯)、聚(氰基丙烯酸酯)、聚(二甲基丙烯醯胺)、聚(酯)、聚(乙烯)、聚(烷二醇)(諸如聚(乙二醇)及聚(丙二醇))、聚(氧化乙烯)、聚(磷酸乙酯)、聚(乙基噁唑啉)、聚(乙醇酸)、聚(丙烯酸羥乙酯)、聚(羥乙基噁唑啉)、聚(羥甲基丙烯酸酯)、聚(羥丙基甲基丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸羥丙酯)、聚(羥丙基噁唑啉)、聚(亞胺基碳酸酯)、聚(乳酸)、聚(乳酸-共聚-乙醇酸)、聚(甲基丙烯醯胺)、聚(甲基丙烯酸酯)、聚(甲基噁唑啉)、聚(有機磷氮烯)、聚(原酸酯)、聚(噁唑啉)、聚(丙二醇)、聚(矽氧烷)、聚(胺基甲酸酯)、聚(乙烯醇)、聚(乙烯胺)、聚(乙基基甲基醚)、聚(乙烯吡咯啉酮)、聚矽氧、纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲殼素、聚葡萄糖胺糖、聚葡萄糖、糊精、明膠、玻尿酸及衍生物、經官能化之玻尿酸、甘露聚糖、果膠、鼠李半乳糖醛酸聚糖、澱粉、羥基烷基澱粉、羥乙基澱粉及其他基於碳水化合物之聚合物、木聚糖及其共聚物。

【0407】 在某些實施例中，Z為基於聚(烷二醇)之水凝膠，諸如基於聚(丙二醇)之水凝膠或基於聚(乙二醇)(基於PEG)之水凝膠，或基於玻尿酸之水凝膠。

【0408】在某些實施例中，Z為基於PEG之水凝膠。此基於PEG之水凝膠可係可降解的，或可係不可降解的(亦即穩定的)。在某些實施例中，此基於PEG之水凝膠係可降解的。在某些實施例中，此基於PEG之水凝膠係不可降解的。適合的水凝膠為此項技術中已知的。實例為WO2006/003014、WO2011/012715及WO2014/056926，該等文獻特此以引用之方式併入。

【0409】在某些實施例中，此基於PEG之水凝膠包含複數個主鏈部分，該等主鏈部分經由交聯基團部分-CL^P-交聯。視情況，主鏈部分與交聯基團部分之間存在間隔基團部分-SP¹-。在某些實施例中，此間隔基團-SP¹-如上文針對-L²-描述所定義。

【0410】在某些實施例中，主鏈部分之分子量介於1 kDa至20 kDa之範圍內。

【0411】在某些實施例中，主鏈部分具有式(pA)

B^{*}-(A-Hyp)_x (pA)，

其中

B^{*}為分支鏈核心，

A為基於PEG之聚合物，

Hyp為分支鏈部分，

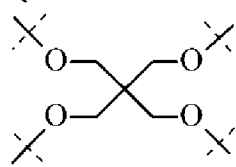
x為3至16之整數；

且其中各主鏈部分連接至一或多個交聯基團部分且連接至一或多個部分-L²-，該等交聯基團部分及部分-L²-直接或經由間隔基團部分連接至Hyp。

【0412】在某些實施例中，式(pA)之B^{*}選自由多元醇部分及多元胺

部分組成之群。在某些實施例中，式(pA)之B*為多元醇部分。在某些實施例中，式(pA)之B*為多元胺部分。

【0413】 在某些實施例中，用於式(pA)之B*的多元醇部分選自由以下組成之群：季戊四醇部分、三季戊四醇部分、三羥甲基丙烷(hexaglycerine)部分、蔗糖部分、山梨糖醇部分、果糖部分、甘露糖醇部分及葡萄糖部分。在某些實施例中，式(pA)之B*為季戊四醇部分，亦即具有式



之部分，其中虛線指示與-A-之連接。

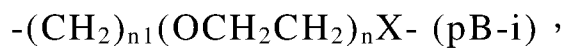
【0414】 在某些實施例中，用於式(pA)之B*的多元胺部分選自由以下組成之群：鳥胺酸部分、二胺基丁酸部分、三離胺酸部分、四離胺酸部分、五離胺酸部分、六離胺酸部分、七離胺酸部分、八離胺酸部分、九離胺酸部分、十離胺酸部分、十一離胺酸部分、十二離胺酸部分、十三離胺酸部分、十四離胺酸部分及十五離胺酸部分。在某些實施例中，式(pA)之B*選自由以下組成之群：鳥胺酸部分、二胺基丁酸部分及三離胺酸部分。

【0415】 式(pA)之主鏈部分可由相同或不同的基於PEG之部分-A-組成，且各部分-A-可獨立地經選擇。在某些實施例中，式(pA)之主鏈部分中存在的所有部分-A-具有相同結構。應理解，關於聚合物部分(諸如關於基於PEG之聚合物-A-)之片語「具有相同結構」意謂聚合物之單體數目(諸如乙二醇單體數目)可由於聚合物之多分散性質而變化。在某些實施例中，在水凝膠之所有部分-A-之間，單體單元數目變化不超過2倍。

【0416】 在某些實施例中，式(pA)之各-A-之分子量介於0.3 kDa至

40 kDa之範圍內；例如介於0.4至30 kDa之範圍內，介於0.4至25 kDa之範圍內，介於0.4至20 kDa之範圍內，介於0.4至15 kDa之範圍內，介於0.4至10 kDa之範圍內，或介於0.4至5 kDa之範圍內。在某些實施例中，各-A-之分子量為0.4至5 kDa。在某些實施例中，-A-之分子量為約0.5 kDa。在某些實施例中，-A-之分子量為約1 kDa。在某些實施例中，-A-之分子量為約2 kDa。在某些實施例中，-A-之分子量為約3 kDa。在某些實施例中，-A-之分子量為約5 kDa。

【0417】 在某些實施例中，式(pA)之-A-具有式(pB-i)



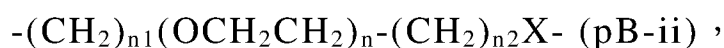
其中

$n1$ 為1或2；

n 為介於3至250之範圍內，諸如介於5至200之範圍內，諸如介於8至150之範圍內或介於10至100之範圍內的整數；且

X為共價連接A與Hyp之化學鍵或鍵聯。

【0418】 在某些實施例中，式(pA)之-A-具有式(pB-ii)



其中

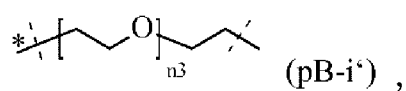
$n1$ 為1或2；

n 為介於3至250之範圍內，諸如介於5至200之範圍內，諸如介於8至150之範圍內或介於10至100之範圍內的整數；

$n2$ 為0或1；且

X為共價連接A與Hyp之化學鍵或鍵聯。

【0419】 在某些實施例中，式(pA)之-A-具有式(pB-i')



其中

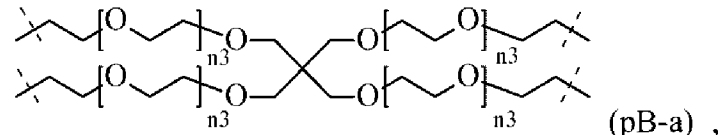
用星號標記之虛線指示與B*之連接，

未標記之虛線指示與-Hyp之連接；且

n3為介於10至50之範圍內的整數。

【0420】 在某些實施例中，式(pB-i')之n3為25。在某些實施例中，式(pB-i')之n3為26。在某些實施例中，式(pB-i')之n3為27。在某些實施例中，式(pB-i')之n3為28。在某些實施例中，式(pB-i')之n3為29。在某些實施例中，式(pB-i')之n3為30。

【0421】 在某些實施例中，部分B*-(A)₄具有式(pB-a)



其中

虛線指示與Hyp之連接；且

各n3獨立地為選自10至50之整數。

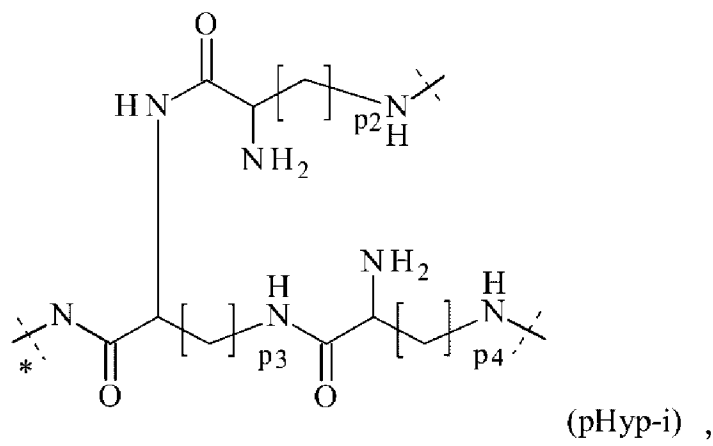
【0422】 在某些實施例中，式(pB-a)之n3為25。在某些實施例中，式(pB-a)之n3為26。在某些實施例中，式(pB-a)之n3為27。在某些實施例中，式(pB-a)之n3為28。在某些實施例中，式(pB-a)之n3為29。在某些實施例中，式(pB-a)之n3為30。

【0423】 式(pA)之主鏈部分可由相同或不同的樹突狀部分-Hyp組成，且各-Hyp可獨立地經選擇。在某些實施例中，式(pA)之主鏈部分中存在的所有部分-Hyp具有相同結構。

【0424】 在某些實施例中，式(pA)之各-Hyp之分子量介於0.3 kDa

至5 kDa之範圍內。

【0425】 在某些實施例中，-Hyp選自由以下組成之群：式(pHyp-i)之部分



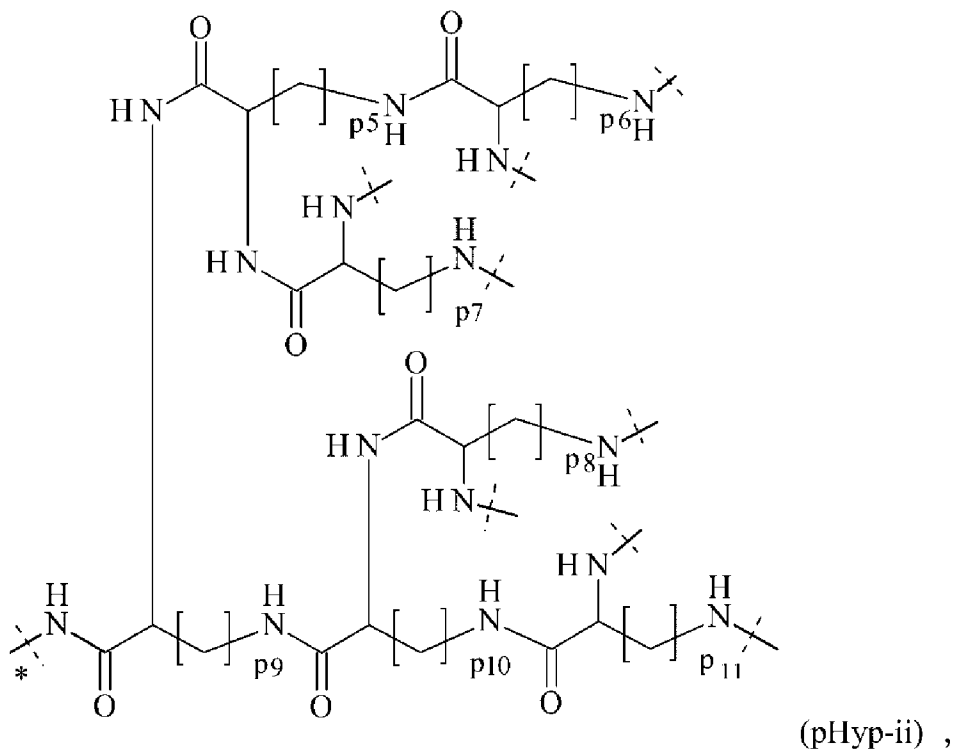
其中

用星號標記之虛線指示與-A-之連接，

未標記之虛線指示與間隔基團部分-SP¹-、交聯基團部分-CL^p-或-L²-之連接；且

p2、p3及p4相同或不同，且各自彼此獨立地為1至5之整數；

式(pHyp-ii)之部分



其中

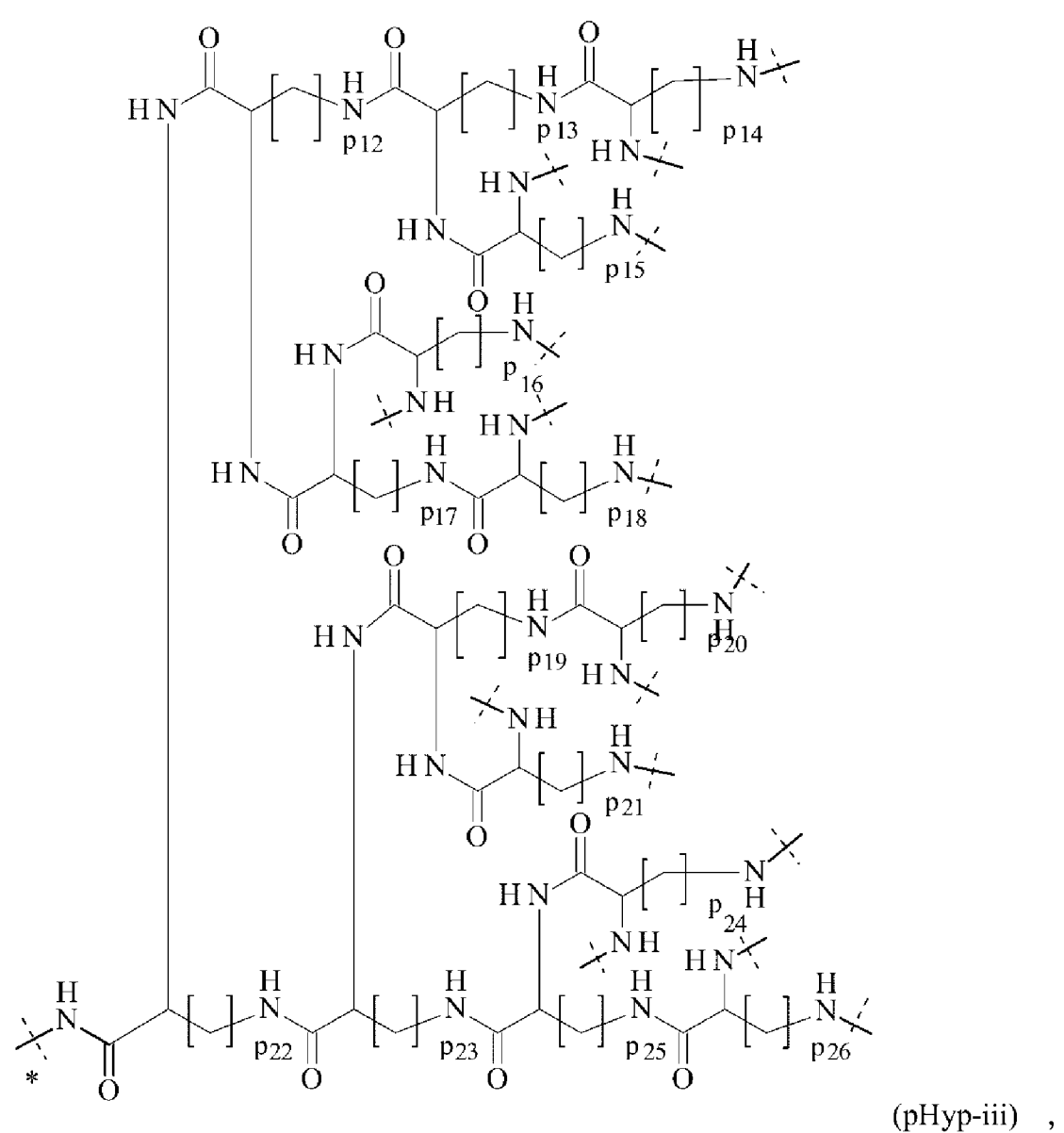
用星號標記之虛線指示與-A-之連接，

未標記之虛線指示與間隔基團部分-SP¹-、交聯基團部分-CL^p-或-L²-

之連接；且

p5至p11相同或不同，且各自彼此獨立地為1至5之整數；

式(pHyp-iii)之部分

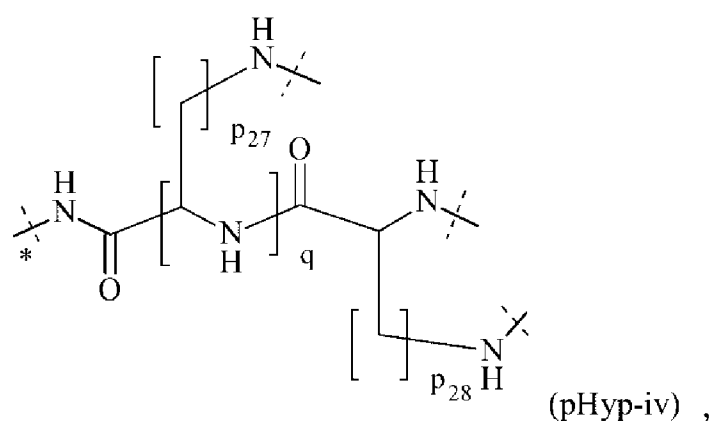


其中

用星號標記之虛線指示與-A-之連接，

未標記之虛線指示與間隔基團部分-SP¹-、交聯基團部分-CL^p-或-L²-
之連接；且

p12至p26相同或不同，且各自彼此獨立地為1至5之整數；及
式(pHyp-iv)之部分



其中

用星號標記之虛線指示與-A-之連接，

未標記之虛線指示與間隔基團部分- SP^1 -、交聯基團部分- CL^p -或- L^2 -之連接；

p_{27} 及 p_{28} 相同或不同，且各自彼此獨立地為1至5之整數；且

q 為1至8之整數；

其中部分(pHyp-i)至(pHyp-iv)可在各對掌性中心處呈R或S組態。

【0426】 在某些實施例中，部分(pHyp-i)、(pHyp-ii)、(pHyp-iii)或(pHyp-iv)之所有對掌性中心呈相同組態。在某些實施例中，部分(pHyp-i)、(pHyp-ii)、(pHyp-iii)或(pHyp-iv)之所有對掌性中心呈R組態。在某些實施例中，部分(pHyp-i)、(pHyp-ii)、(pHyp-iii)或(pHyp-iv)之所有對掌性中心呈S組態。

【0427】 在某些實施例中，式(pHyp-i)之 p_2 、 p_3 及 p_4 為4。

【0428】 在某些實施例中，式(pHyp-ii)之 p_5 至 p_{11} 為4。

【0429】 在某些實施例中，式(pHyp-iii)之 p_{12} 至 p_{26} 為4。

【0430】 在某些實施例中，式(pHyp-iv)之 q 為2或6。在某些實施例中，式(pHyp-iv)之 q 為6。

【0431】 在某些實施例中，式(pHyp-iv)之 p_{27} 及 p_{28} 為4。

【0433】 在某些實施例中，式(pA)之-Hyp包含離胺酸部分。在某些例中，式(pA)之各-Hyp獨立地選自由以下組成之群：三離胺酸部分、四離胺酸部分、五離胺酸部分、六離胺酸部分、七離胺酸部分、八離胺酸部分、九離胺酸部分、十離胺酸部分、十一離胺酸部分、十二離胺酸部分、十三離胺酸部分、十四離胺酸部分、十五離胺酸部分、十六離胺酸部分、十七離胺酸部分、十八離胺酸部分及十九離胺酸部分。

【0434】 在某些實施例中，-Hyp包含3個離胺酸部分。在某些實施例中，-Hyp包含7個離胺酸部分。在某些實施例中，-Hyp包含15個離胺酸部分。在某些實施例中，-Hyp包含七離胺醯基。

【0435】 在某些實施例中，式(pA)之x為3。在某些實施例中，式(pA)之x為4。在某些實施例中，式(pA)之x為6。在某些實施例中，式(pA)之x為8。

[illegible]

其中

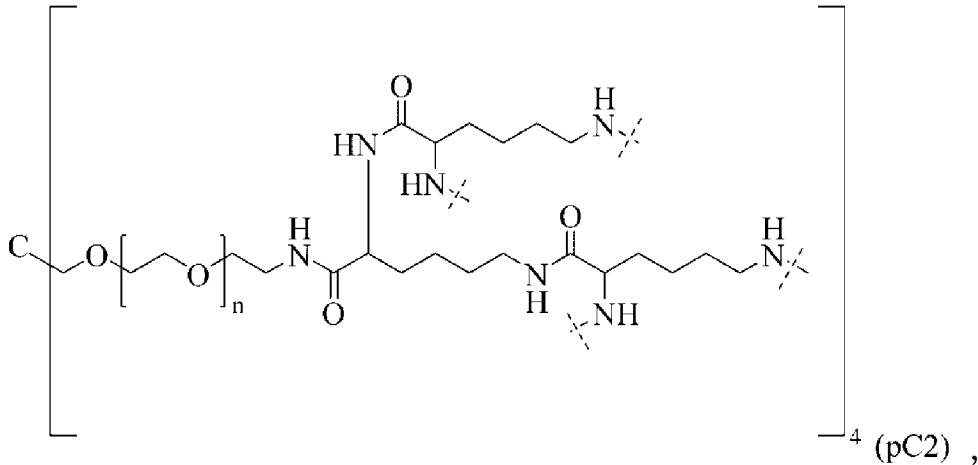
虛線指示與間隔基團部分-SP¹-、交聯基團部分-CL^p-或-L²-之連接；

且

n介於10至40之範圍內。

【0437】 在某些實施例中，式(pC1)之n為約28。

【0438】 在某些實施例中，主鏈部分具有式(pC2)



其中

虛線指示與間隔基團部分-SP¹-、交聯基團部分-CL^p-或-L²-之連接；

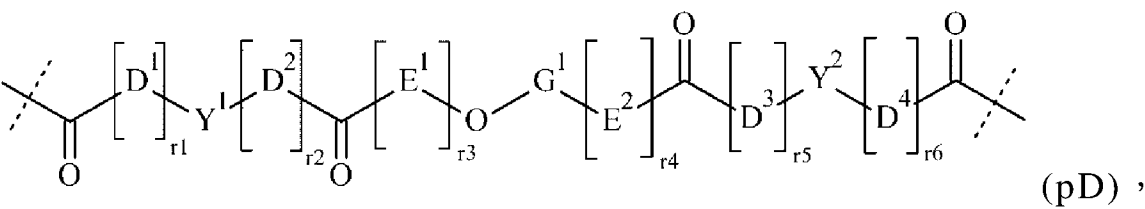
且

n介於10至40之範圍內。

【0439】 在某些實施例中，主鏈部分與交聯基團部分-CL^p-之間不存在間隔基團部分-SP¹-，亦即-CL^p-直接鍵聯至-Hyp。

【0440】 在某些實施例中，基於PEG之水凝膠之交聯基團-CL^p-係基於聚(烷二醇) (PAG)。在某些實施例中，交聯基團係基於聚(丙二醇)。在某些實施例中，交聯基團-CL^p-係基於PEG。

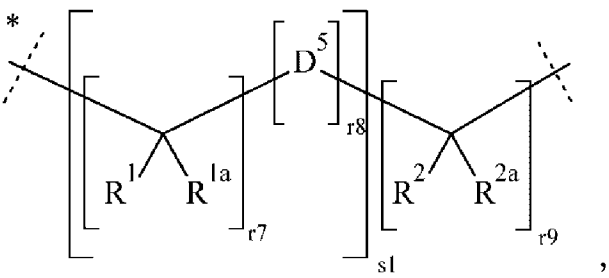
【0441】 在某些實施例中，此基於PAG之交聯基團部分-CL^p-具有式(pD)



其中

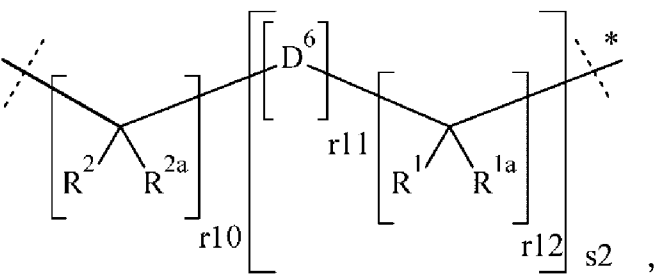
虛線指示與主鏈部分或間隔基團部分-SP¹-之連接；

-Y¹-具有式



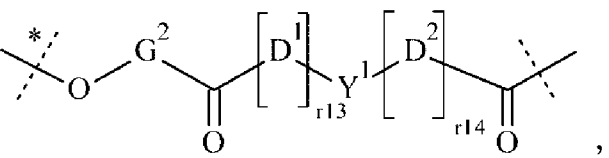
其中用星號標記之虛線指示與-D¹-之連接，且未標記之虛線指示與-D²-之連接；

-Y²-具有式



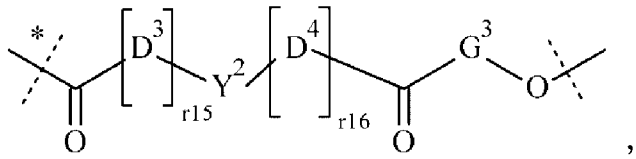
其中用星號標記之虛線指示與-D⁴-之連接，且未標記之虛線指示與-D³-之連接；

-E¹-具有式



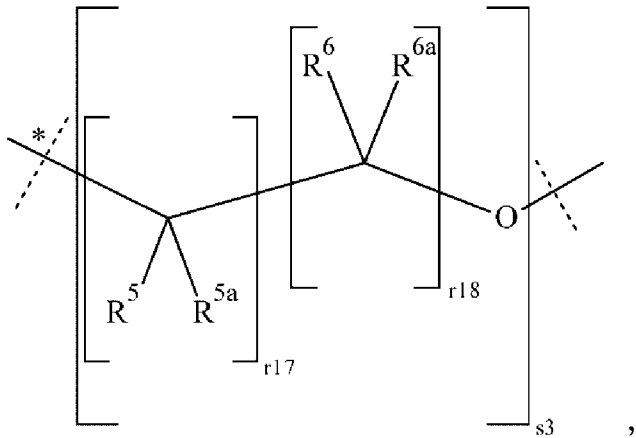
其中用星號標記之虛線指示與-(C=O)-之連接，且未標記之虛線指示與-O-之連接；

-E²-具有式



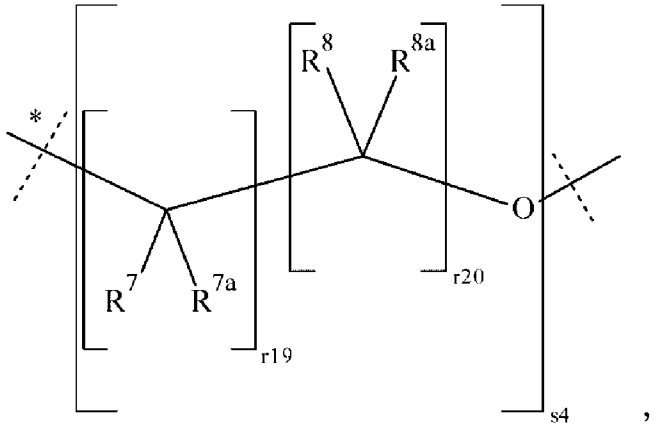
其中用星號標記之虛線指示與-G¹-之連接，且未標記之虛線指示與-(C=O)-之連接；

-G¹-具有式



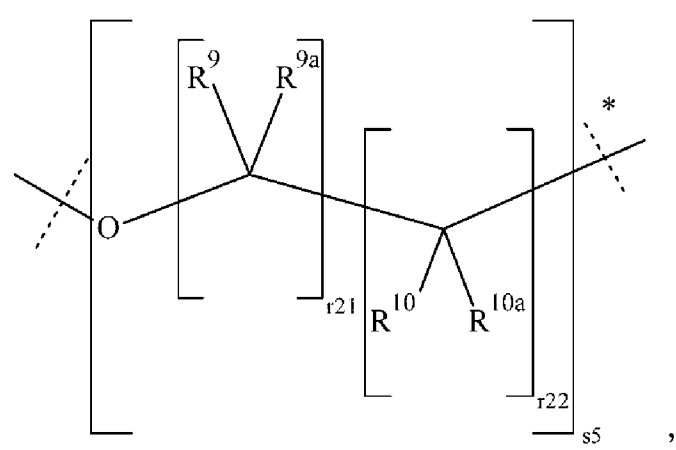
其中用星號標記之虛線指示與-O-之連接，且未標記之虛線指示與-E²-之連接；

-G²-具有式



其中用星號標記之虛線指示與-O-之連接，且未標記之虛線指示與-(C=O)-之連接；

-G³-具有式



其中用星號標記之虛線指示與-O-之連接，且未標記之虛線指示與-(C=O)-之連接；

-D¹-、-D²-、-D³-、-D⁴-、-D⁵-及-D⁶-相同或不同，且各自彼此獨立地選自包含以下之群：-O-、-NR¹¹-、-N⁺R¹²R^{12a}-、-S-、-(S=O)-、-(S(O)₂)-、-C(O)-、-P(O)R¹³-、-P(O)(OR¹³)及-CR¹⁴R^{14a}-；

-R¹、-R^{1a}、-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}、-R⁴、-R^{4a}、-R⁵、-R^{5a}、-R⁶、-R^{6a}、-R⁷、-R^{7a}、-R⁸、-R^{8a}、-R⁹、-R^{9a}、-R¹⁰、-R^{10a}、-R¹¹、-R¹²、-R^{12a}、-R¹³、-R¹⁴及-R^{14a}相同或不同，且各自彼此獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群；

視情況，配對-R¹/-R^{1a}、-R²/-R^{2a}、-R³/-R^{3a}、-R⁴/-R^{4a}、-R¹/-R²、-R³/-R⁴、-R^{1a}/-R^{2a}、-R^{3a}/-R^{4a}、-R¹²/-R^{12a}及-R¹⁴/-R^{14a}中之一或多者形成化學鍵，或與其所連接的原子接合在一起以形成C₃₋₈環烷基或形成環A，或與其所連接的原子接合在一起以形成4員至7員雜環基或8員至11員雜雙環基或金剛烷基；

A選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基及萘滿基；

r1、r2、r5、r6、r13、r14、r15及r16獨立地為0或1；

r3、r4、r7、r8、r9、r10、r11、r12獨立地為0、1、2、3或4；

r17、r18、r19、r20、r21及r22獨立地為1、2、3、4、5、6、7、

8、9或10；

s1、s2、s4、s5獨立地為1、2、3、4、5或6；且

s3介於1至900之範圍內。

【0442】 在某些實施例中，s3介於1至500之範圍內。在某些實施例中，s3介於1至200之範圍內。

【0443】 在某些實施例中，式(pD)之r1為0。在某些實施例中，式(pD)之r1為1。在某些實施例中，式(pD)之r2為0。在某些實施例中，式(pD)之r2為1。在某些實施例中，式(pD)之r5為0。在某些實施例中，式(pD)之r5為1。

【0444】 在某些實施例中，式(pD)之r1、r2、r5及r6為0。

【0445】 在某些實施例中，式(pD)之r6為0。在某些實施例中，式(pD)之r6為1。在某些實施例中，式(pD)之r13為0。在某些實施例中，式(pD)之r13為1。在某些實施例中，式(pD)之r14為0。在某些實施例中，式(pD)之r14為1。在某些實施例中，式(pD)之r15為0。在某些實施例中，式(pD)之r15為1。在某些實施例中，式(pD)之r16為0。在某些實施例中，式(pD)之r16為1。

【0446】 在某些實施例中，式(pD)之r3為1。在某些實施例中，式(pD)之r3為2。在某些實施例中，式(pD)之r4為1。在某些實施例中，式(pD)之r4為2。在某些實施例中，式(pD)之r3及r4兩者均為1。在某些實施例中，式(pD)之r3及r4兩者均為2。在某些實施例中，式(pD)之r3及r4兩者均為3。

【0447】 在某些實施例中，式(pD)之r7為0。在某些實施例中，式(pD)之r7為1。在某些實施例中，式(pD)之r7為2。在某些實施例中，式

(pD)之r8為0。在某些實施例中，式(pD)之r8為1。在某些實施例中，式(pD)之r8為2。在某些實施例中，式(pD)之r9為0。在某些實施例中，式(pD)之r9為1。在某些實施例中，式(pD)之r9為2。在某些實施例中，式(pD)之r10為0。在某些實施例中，式(pD)之r10為1。在某些實施例中，式(pD)之r10為2。在某些實施例中，式(pD)之r11為0。在某些實施例中，式(pD)之r11為1。在某些實施例中，式(pD)之r11為2。在某些實施例中，式(pD)之r12為0。在某些實施例中，式(pD)之r12為1。在某些實施例中，式(pD)之r12為2。

【0448】 在某些實施例中，式(pD)之r17為1。在某些實施例中，式(pD)之r18為1。在某些實施例中，式(pD)之r19為1。在某些實施例中，式(pD)之r20為1。在某些實施例中，式(pD)之r21為1。

【0449】 在某些實施例中，式(pD)之s1為1。在某些實施例中，式(pD)之s1為2。在某些實施例中，式(pD)之s2為1。在某些實施例中，式(pD)之s2為2。在某些實施例中，式(pD)之s4為1。在某些實施例中，式(pD)之s4為2。

【0450】 在某些實施例中，式(pD)之s3介於5至500之範圍內。在某些實施例中，式(pD)之s3介於10至250之範圍內。在某些實施例中，式(pD)之s3介於12至150之範圍內。在某些實施例中，式(pD)之s3介於15至100之範圍內。在某些實施例中，式(pD)之s3介於18至75之範圍內。在某些實施例中，式(pD)之s3介於20至50之範圍內。

【0451】 在某些實施例中，式(pD)之-R¹為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R¹為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R¹為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{1a}為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R^{1a}為甲基。在某些

實施例中，式(pD)之-R^{1a}為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R²為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R²為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R²為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{2a}為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R^{2a}為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{2a}為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R³為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R³為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R³為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{3a}為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R^{3a}為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{3a}為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R⁴為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R⁴為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{4a}為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R^{4a}為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{4a}為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R⁵為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R⁵為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R⁵為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{5a}為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R^{5a}為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{5a}為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R⁶為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R⁶為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R⁶為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{6a}為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R^{6a}為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{6a}為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R⁷為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R⁷為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R⁷為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R⁸為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R⁸為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R⁸為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{8a}為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R^{8a}為甲基。在某些實施例中，式(pD)之-R^{8a}為乙基。在某些實施例中，式(pD)之-R⁹為-H。在某些實施例中，式(pD)之-R⁹為甲基。在某些

實施例中，式(pD)之 $-R^9$ 為乙基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{9a}$ 為-H。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{9a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{9a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{9a}$ 為-H。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{9a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{9a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{10}$ 為-H。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{10}$ 為甲基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{10}$ 為乙基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{10a}$ 為-H。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{10a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{10a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{11}$ 為-H。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{11}$ 為甲基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{11}$ 為乙基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{12}$ 為-H。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{12}$ 為甲基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{12}$ 為乙基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{12a}$ 為-H。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{12a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{12a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{13}$ 為-H。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{13}$ 為甲基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{13}$ 為乙基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{14}$ 為-H。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{14}$ 為甲基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{14}$ 為乙基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{14a}$ 為-H。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{14a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(pD)之 $-R^{14a}$ 為乙基。

【0452】 在某些實施例中，式(pD)之 $-D^1-$ 為-O-。在某些實施例中，式(pD)之 $-D^1-$ 為-NR¹¹-。在某些實施例中，式(pD)之 $-D^1-$ 為-N⁺R¹²R^{12a}-。在某些實施例中，式(pD)之 $-D^1-$ 為-S-。在某些實施例中，式(pD)之 $-D^1-$ 為-(S=O)。在某些實施例中，式(pD)之 $-D^1-$ 為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(pD)之 $-D^1-$ 為-C(O)-。在某些實施例中，式(pD)之 $-D^1-$ 為-P(O)R¹³-。在

某些實施例中，式(pD)之-D¹-為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(pD)之-D¹-為-CR¹⁴R^{14a}-。

【0453】 在某些實施例中，式(pD)之-D²-為-O-。在某些實施例中，式(pD)之-D²-為-NR¹¹-。在某些實施例中，式(pD)之-D²-為-N⁺R¹²R^{12a}-。在某些實施例中，式(pD)之-D²-為-S-。在某些實施例中，式(pD)之-D²-為-(S=O)。在某些實施例中，式(pD)之-D²-為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(pD)之-D²-為-C(O)-。在某些實施例中，式(pD)之-D²-為-P(O)R¹³-。在某些實施例中，式(pD)之-D²-為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(pD)之-D²-為-CR¹⁴R^{14a}-。

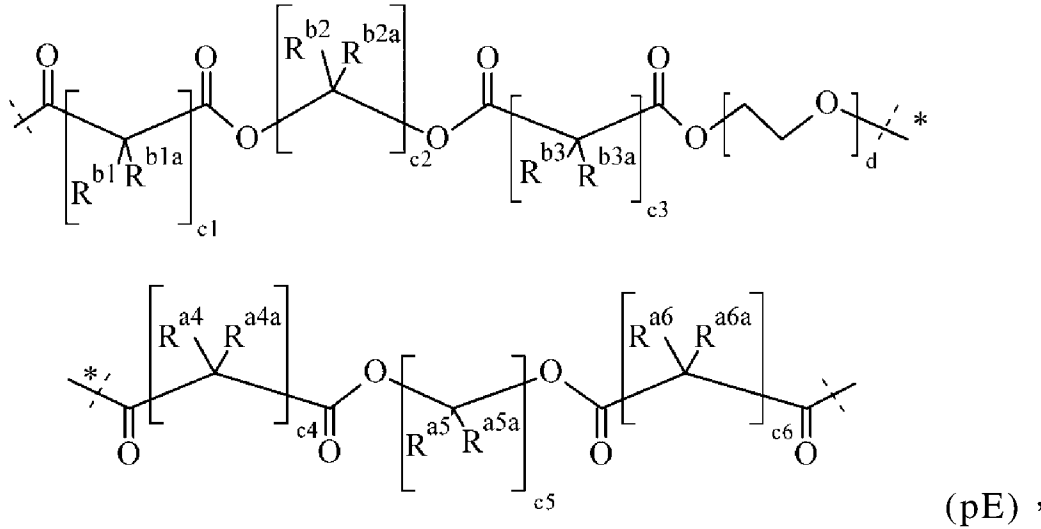
【0454】 在某些實施例中，式(pD)之-D³-為-O-。在某些實施例中，式(pD)之-D³-為-NR¹¹-。在某些實施例中，式(pD)之-D³-為-N⁺R¹²R^{12a}-。在某些實施例中，式(pD)之-D³-為-S-。在某些實施例中，式(pD)之-D³-為-(S=O)。在某些實施例中，式(pD)之-D³-為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(pD)之-D³-為-C(O)-。在某些實施例中，式(pD)之-D³-為-P(O)R¹³-。在某些實施例中，式(pD)之-D³-為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(pD)之-D³-為-CR¹⁴R^{14a}-。

【0455】 在某些實施例中，式(pD)之-D⁴-為-O-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁴-為-NR¹¹-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁴-為-N⁺R¹²R^{12a}-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁴-為-S-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁴-為-(S=O)。在某些實施例中，式(pD)之-D⁴-為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁴-為-C(O)-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁴-為-P(O)R¹³-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁴-為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁴-為-CR¹⁴R^{14a}-。

【0456】 在某些實施例中，式(pD)之-D⁵-為-O-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁵-為-NR¹¹-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁵-為-N⁺R¹²R^{12a}-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁵-為-S-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁵-為-(S=O)-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁵-為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁵-為-C(O)-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁵-為-P(O)R¹³-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁵-為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁵-為-CR¹⁴R^{14a}-。

【0457】 在某些實施例中，式(pD)之-D⁶-為-O-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁶-為-NR¹¹-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁶-為-N⁺R¹²R^{12a}-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁶-為-S-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁶-為-(S=O)。在某些實施例中，式(pD)之-D⁶-為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁶-為-C(O)-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁶-為-P(O)R¹³-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁶-為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(pD)之-D⁶-為-CR¹⁴R^{14a}-。

【0458】 在一個實施例中，-CL^p-具有式(pE)



其中

用星號標記之虛線指示上方子結構與下方子結構之間的連接點，

未標記之虛線指示與主鏈部分或間隔基團部分-SP¹-之連接；

-R^{b1}、-R^{b1a}、-R^{b2}、-R^{b2a}、-R^{b3}、-R^{b3a}、-R^{b4}、-R^{b4a}、-R^{b5}、-R^{b5a}、
-R^{b6}及-R^{b6}獨立地選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群；

c1、c2、c3、c4、c5及c6獨立地選自由以下組成之群：1、2、3、
4、5及6；

d為介於2至250之範圍內的整數。

【0459】 在某些實施例中，式(pE)之d介於3至200之範圍內。在某些實施例中，式(pE)之d介於4至150之範圍內。在某些實施例中，式(pE)之d介於5至100之範圍內。在某些實施例中，式(pE)之d介於10至50之範圍內。在某些實施例中，式(pE)之d介於15至30之範圍內。在某些實施例中，式(pE)之d為約23。

【0460】 在某些實施例中，式(pE)之-R^{b1}及-R^{b1a}為-H。在某些實施例中，式(pE)之-R^{b1}及-R^{b1a}為-H。在某些實施例中，式(pE)之-R^{b2}及-R^{b2a}為-H。在某些實施例中，式(pE)之-R^{b3}及-R^{b3a}為-H。在某些實施例中，式(pE)之-R^{b4}及-R^{b4a}為-H。在某些實施例中，式(pE)之-R^{b5}及-R^{b5a}為-H。在某些實施例中，式(pE)之-R^{b6}及-R^{b6a}為-H。

【0461】 在某些實施例中，式(pE)之-R^{b1}、-R^{b1a}、-R^{b2}、-R^{b2a}、-R^{b3}、-R^{b3a}、-R^{b4}、-R^{b4a}、-R^{b5}、-R^{b5a}、-R^{b6}及-R^{b6}皆為-H。

【0462】 在某些實施例中，式(pE)之c1為1。在某些實施例中，式(pE)之c1為2。在某些實施例中，式(pE)之c1為3。在某些實施例中，式(pE)之c1為4。在某些實施例中，式(pE)之c1為5。在某些實施例中，式(pE)之c1為6。

【0463】 在某些實施例中，式(pE)之c2為1。在某些實施例中，式

(pE)之c2為2。在某些實施例中，式(pE)之c2為3。在某些實施例中，式(pE)之c2為4。在某些實施例中，式(pE)之c2為5。在某些實施例中，式(pE)之c2為6。

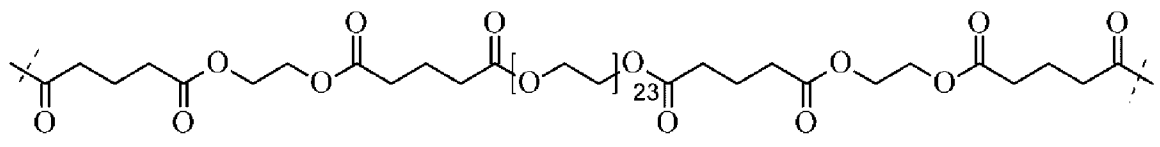
【0464】 在某些實施例中，式(pE)之c3為1。在某些實施例中，式(pE)之c3為2。在某些實施例中，式(pE)之c3為3。在某些實施例中，式(pE)之c3為4。在某些實施例中，式(pE)之c3為5。在某些實施例中，式(pE)之c3為6。

【0465】 在某些實施例中，式(pE)之c4為1。在某些實施例中，式(pE)之c4為2。在某些實施例中，式(pE)之c4為3。在某些實施例中，式(pE)之c4為4。在某些實施例中，式(pE)之c4為5。在某些實施例中，式(pE)之c4為6。

【0466】 在某些實施例中，式(pE)之c5為1。在某些實施例中，式(pE)之c5為2。在某些實施例中，式(pE)之c5為3。在某些實施例中，式(pE)之c5為4。在某些實施例中，式(pE)之c5為5。在某些實施例中，式(pE)之c5為6。

【0467】 在某些實施例中，式(pE)之c6為1。在某些實施例中，式(pE)之c6為2。在某些實施例中，式(pE)之c6為3。在某些實施例中，式(pE)之c6為4。在某些實施例中，式(pE)之c6為5。在某些實施例中，式(pE)之c6為6。

【0468】 在某些實施例中，交聯基團部分-CL^P-具有式(pE-i)



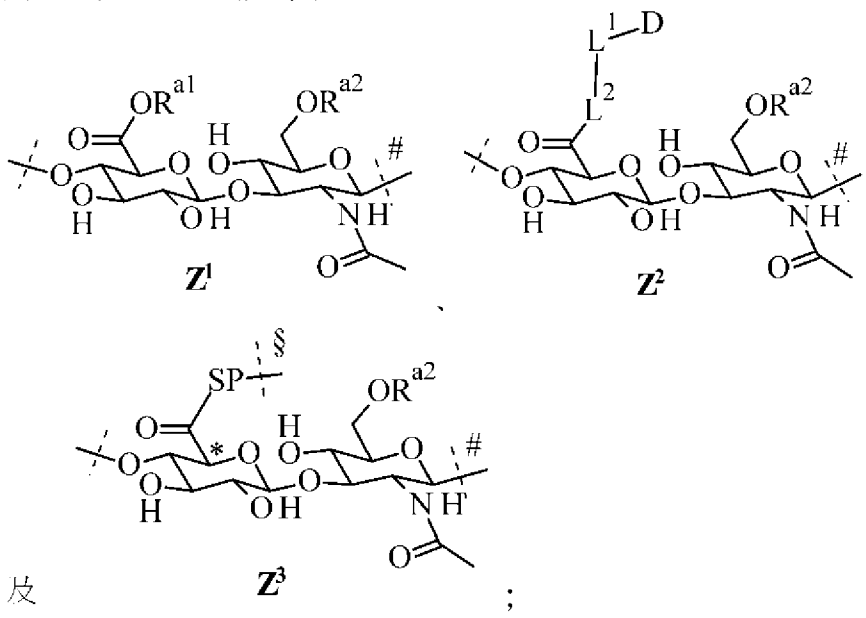
(pE-i)，

其中

虛線指示與主鏈部分或間隔基團部分-SP¹-之連接。

【0469】 在某些實施例中，-Z為基於玻尿酸之水凝膠。此基於玻尿酸之水凝膠為此項技術中已知的，諸如自WO2018/175788已知，該文獻特此以引用之方式併入。

【0470】 若-Z為基於玻尿酸之水凝膠，則在某些實施例中，本發明之共軛物為包含經交聯之玻尿酸股的共軛物，複數個藥物部分以共價及可逆方式與該等經交聯之玻尿酸股共軛，其中該共軛物包含複數個選自由以下組成之群之經連接單元



其中

未標記之虛線指示與用#標記之虛線處之鄰近單元之連接點或與氫之連接點；

用#標記之虛線指示與未標記之虛線處之鄰近單元之連接點或與羥基之連接點；

用§標記之虛線指示至少兩個單元Z³之間經由部分-CL-之連接點；

各-D、-L¹-及-L²如上文所定義使用；

各-CL-獨立地為連接至少兩個單元 Z^3 之部分，且其中由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在至少一個可降解鍵；

各-SP-獨立地不存在或為間隔基團部分；

各- R^{a1} 獨立地選自由以下組成之群：-H、 C_{1-4} 烷基、銨離子、四丁基銨離子、十六基甲基銨離子、鹼金屬離子及鹼土金屬離子；

各- R^{a2} 獨立地選自由-H及 C_{1-10} 烷基組成之群；

其中

共軛物中存在的所有單元 Z^1 可相同或不同；

共軛物中存在的所有單元 Z^2 可相同或不同；

共軛物中存在的所有單元 Z^3 可相同或不同；

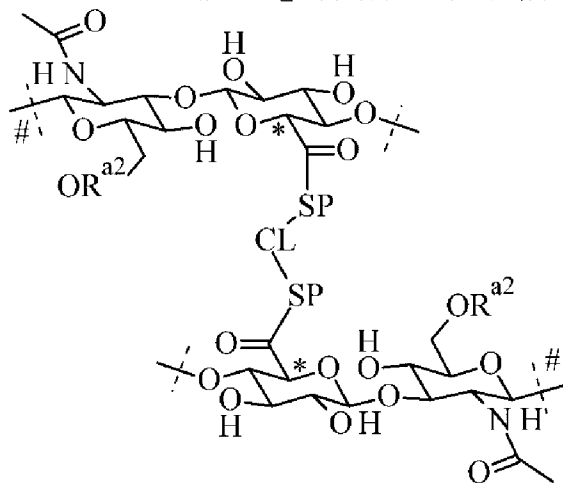
每玻尿酸股存在至少一個單元 Z^3 ，其連接至另一玻尿酸股上之至少一個單元 Z^3 ；且

共軛物包含至少一個部分- L^2 - L^1 -D。

【0471】 第一部分 Z^3 中用*標記之碳原子與第二部分 Z^3 中用*標記之碳原子之直接連接之間存在至少一個可降解鍵，其確保在所有此類可降解鍵裂解之後，該共軛物中存在的玻尿酸股不再交聯，從而允許清除玻尿酸網狀物。

【0472】 應理解，在可降解鍵位於第一部分 Z^3 中用*標記之碳原子與第二部分 Z^3 中用*標記之碳原子之直接連接中所存在的環結構中的情況下，此可降解鍵不足以允許完全裂解，且因此第一部分 Z^3 中用*標記之碳原子與第二部分 Z^3 中用*標記之碳原子之直接連接中存在一或多個額外可降解鍵。

【0473】 應理解，片語「用§標記之虛線指示至少兩個單元 Z^3 之間經由部分-CL-之連接點」係指以下結構



若-CL-例如連接至兩個單元 Z^3 ，則該兩個部分 Z^3 經由部分-CL-連接在用§指示之位置處。

【0474】 應理解，若本發明共軛物之所有玻尿酸股僅包含一個單元 Z^3 ，其僅連接至另一玻尿酸股上之一個單元 Z^3 ，則無法形成三維交聯之水凝膠。然而，若第一單元 Z^3 連接至另一股上之超過一個單元 Z^3 (亦即，若-CL-為分支鏈的)，則此第一單元 Z^3 可交聯至兩個或更多個不同玻尿酸股上之兩個或更多個其他單元 Z^3 。因此，交聯之玻尿酸水凝膠所需的每玻尿酸股之單元 Z^3 數目取決於-CL-之分枝度。在某些實施例中，共軛物中存在的所有玻尿酸股之至少30%連接至至少兩個其他玻尿酸股。應理解，若其餘玻尿酸股僅連接至一個其他玻尿酸股亦係足夠的。

【0475】 應理解，此水凝膠亦包含部分反應或未反應的單元，且無法避免此類部分之存在。在某些實施例中，此類部分反應或未反應的單元之總和不超過共軛物中存在的單元總數目之25%，諸如不超過10%，諸如不超過15%或諸如不超過10%。

【0476】 此外，應理解，除單元 Z^1 、 Z^2 及 Z^3 、部分反應及未反應的

單元以外，共軛物亦可包含由-D與-L¹-之間的可逆鍵之裂解或由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在的可降解鍵中之一或多者之裂解所產生的單元，亦即由共軛物之降解產生的單元。

【0477】 在某些實施例中，本發明共軛物中存在的各股包含至少20個單元，諸如20至2500個單元、25至2200個單元、50至2000個單元、75至100個單元、75至100個單元、80至560個單元、100至250個單元、200至800個單元、20至1000個、60至1000個、60至400個或200至600個單元。

【0478】 在某些實施例中，本發明共軛物中存在的部分-CL-具有不同結構。在某些實施例中，本發明共軛物中存在的部分-CL-具有相同結構。

【0479】 一般而言，連接至少兩個其他部分之任何部分適用作部分-CL-，其亦可被稱為「交聯基團部分」。

【0480】 經由部分-CL-連接的至少兩個單元Z³可位於同一玻尿酸股上或不同玻尿酸股上。

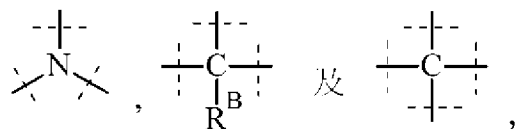
【0481】 部分-CL-可係直鏈或分支鏈的。在某些實施例中，-CL-係直鏈的。在某些實施例中，-CL-係分支鏈的。

【0482】 在某些實施例中，-CL-連接兩個單元Z³。在某些實施例中，-CL-連接三個單元Z³。在某些實施例中，-CL-連接四個單元Z³。在某些實施例中，-CL-連接五個單元Z³。在某些實施例中，-CL-連接六個單元Z³。在某些實施例中，-CL-連接七個單元Z³。在某些實施例中，-CL-連接八個單元Z³。在某些實施例中，-CL-連接九個單元Z³。

【0483】 若-CL-連接兩個單元Z³，則-CL-可係直鏈或分支鏈的。若-

CL-連接多於兩個單元 Z^3 ，則-CL-係分支鏈的。

【0484】 分支鏈部分-CL-包含至少一個分枝點，自該至少一個分枝點延伸出至少三個分枝，該等分枝亦可被稱為「臂」。此分枝點可選自由以下組成之群：



其中

虛線指示與臂之連接；且

- R^B 選自由以下組成之群：-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基視情況經一或多個相同或不同的- R^{B1} 取代，且其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基視情況間雜有-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{B2})-、-S(O)₂N(R^{B2})-、-S(O)N(R^{B2})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{B2})S(O)₂N(R^{B2a})-、-S-、-N(R^{B2})-、-OC(OR^{B2})(R^{B2a})-、-N(R^{B2})C(O)N(R^{B2a})-及-OC(O)N(R^{B2})-；其中- R^{B1} 、- R^{B2} 及- R^{B2a} 係選自-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0485】 在某些實施例中，- R^B 選自由以下組成之群：-H、甲基及乙基。

【0486】 分支鏈部分-CL-可包含複數個分枝點，諸如1、2、3、4、5、6、7或更多個分枝點，該等分枝點可相同或不同。

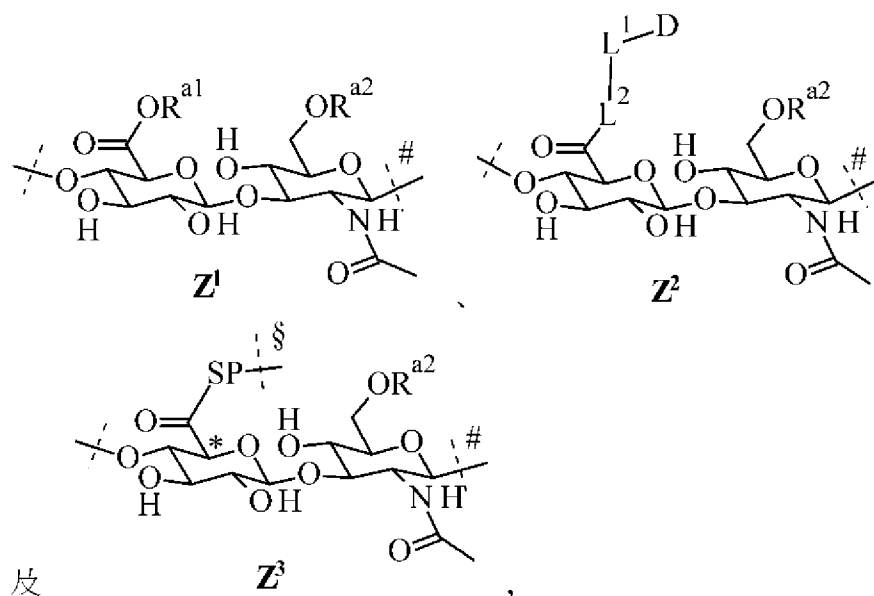
【0487】 若部分-CL-連接三個單元 Z^3 ，則此部分-CL-包含至少一個分枝點，自該至少一個分枝點延伸出至少三個臂。

【0488】 若部分-CL-連接四個單元 Z^3 ，則此部分-CL-可包含一個分枝點，自該分枝點延伸出四個臂。然而，替代幾何形狀係可能的，諸如至

少兩個分枝點，自該至少兩個分枝點各自延伸出至少三個臂。經連接單元 Z^3 之數目愈大，可能的幾何形狀之數目愈大。

【0489】在第一實施例中，本發明共軛物之玻尿酸股數目之至少70%、諸如至少75%、諸如至少80%、諸如至少85%、諸如至少90%或諸如至少95%包含至少一個部分 Z^2 及至少一個部分 Z^3 。在此實施例中，本發明共軛物中存在的基本所有玻尿酸股中可存在單元 Z^2 及 Z^3 。

【0490】因此，此第一實施例之共軛物包含經交聯之玻尿酸股，複數個藥物部分以共價及可逆方式與該等經交聯之玻尿酸股共軛，其中該共軛物包含複數個選自由以下組成之群之經連接單元



其中

未標記之虛線指示與用#標記之虛線處之鄰近單元之連接點或與氫之連接點；

用#標記之虛線指示與未標記之虛線處之鄰近單元之連接點或與羥基之連接點；

用§標記之虛線指示至少兩個單元 Z^3 之間經由部分-CL-之連接點；

-D、-L¹、-L²-如上文所定義使用；

其中

共軛物中存在的所有單元 Z^1 可相同或不同；

共軛物中存在的所有單元 Z^2 可相同或不同；

共軛物中存在的所有單元 Z^3 可相同或不同；

Z^1 單元數目介於共軛物中存在的單元總數目之1%至98%之範圍內；

Z^2 單元數目介於共軛物中存在的單元總數目之1%至98%之範圍內，

其限制條件為共軛物中存在至少一個單元 Z^2 ；

Z^3 單元數目介於共軛物中存在的單元總數目之1%至97%之範圍內，

其限制條件為每股存在至少一個單元 Z^3 ；且

其中所有玻尿酸股之至少70%包含至少一個部分 Z^2 及至少一個部分 Z^3 。

【0491】在根據此第一實施例之共軛物中，單元 Z^2 數目介於共軛物中存在的所有單元之1%至70%之範圍內，諸如共軛物中存在的所有單元之2%至15%之範圍內、2%至10%之範圍內、16%至39%之範圍內、40%至65%之範圍內或50%至60%之範圍內。

【0492】在根據此第一實施例之共軛物中，單元 Z^3 數目介於共軛物中存在的所有單元之1%至30%之範圍內，諸如共軛物中存在的所有單元之2%至5%之範圍內、5%至20%之範圍內、10%至18%之範圍內或14%至18%之範圍內。

【0493】在根據此第一實施例之共軛物中，單元 Z^1 數目介於共軛物中存在的所有單元之10%至97%之範圍內，諸如共軛物中存在的所有單元之20%至40%之範圍內、諸如25%至35%之範圍內、諸如41%至95%之範圍內、諸如45%至90%之範圍內、諸如50%至70%之範圍內。

【0494】 由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在的各可降解鍵可不同，或共軛物中存在的所有此類可降解鍵可相同。

【0495】 由部分-CL-連接的用*標記之兩個碳原子之間的各直接連接可具有相同或不同數目個可降解鍵。

【0496】 在某些實施例中，在由部分-CL-連接的用*標記之兩個碳原子之所有組合之間，本發明共軛物中存在的可降解鍵之數目相同，且所有此類可降解鍵具有相同結構。

【0497】 在第一實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在的至少一個可降解鍵可選自由以下組成之群：酯、碳酸酯、硫酸酯、磷酸酯鍵、胺基甲酸酯及醯胺鍵。應理解，胺基甲酸酯及醯胺本身並非可逆的，且在此上下文中，相鄰基團使得此等鍵可逆。在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在一個選自由以下組成之群之可降解鍵：酯、碳酸酯、硫酸酯、磷酸酯鍵、胺基甲酸酯及醯胺鍵。在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在兩個選自由以下組成之群之可降解鍵：酯、碳酸酯、硫酸酯、磷酸酯鍵、胺基甲酸酯及醯胺鍵，該等可降解鍵可相同或不同。在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在三個選自由以下組成之群之可降解鍵：酯、碳酸酯、硫酸酯、磷酸酯鍵、胺基甲酸酯及醯胺鍵，該等可降解鍵可相同或不同。在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在四個選自由以下組成之群之可降解鍵：酯、碳酸酯、硫酸酯、磷酸酯鍵、胺基甲酸酯及醯胺鍵，該等可

降解鍵可相同或不同。在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在五個選自由以下組成之群之可降解鍵：酯、碳酸酯、硫酸酯、磷酸酯鍵、胺基甲酸酯及醯胺鍵，該等可降解鍵可相同或不同。在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在六個選自由以下組成之群之可降解鍵：酯、碳酸酯、硫酸酯、磷酸酯鍵、胺基甲酸酯及醯胺鍵，該等可降解鍵可相同或不同。應理解，若多於兩個單元Z³由-CL-連接，則存在經連接的用*標記之多於兩個碳，且由此存在其中存在至少一個可降解鍵的多於一個最短連接。各最短連接可具有相同或不同數目個可降解鍵。

【0498】 在某些實施例中，至少一個可降解鍵，諸如一個、兩個、三個、四個、五個、六個可降解鍵位於-CL-內。

【0499】 在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在的至少一個可降解鍵為一個酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為兩個酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為三個酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為四個酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為五個酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為六個酯鍵。

【0500】 在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在的至少一個可降解鍵為一個碳酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為兩個碳酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為三個碳酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為四個碳酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為五個碳酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為六個碳酸酯鍵。

【0501】 在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在的至少一個可降解鍵為一個磷酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為兩個磷酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為三個磷酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為四個磷酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為五個磷酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為六個磷酸酯鍵。

【0502】 在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在的至少一個可降解鍵為一個硫酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為兩個硫酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為三個硫酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為四個硫酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為五個硫酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為六個硫酸酯鍵。

【0503】 在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在的至少一個可降解鍵為一個胺基甲酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為兩個胺基甲酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為三個胺基甲酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為四個胺基甲酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為五個胺基甲酸酯鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為六個胺基甲酸酯鍵。

【0504】 在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之任何兩個碳原子之間的直接連接中存在的至少一個可降解鍵為一個醯胺鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為兩個醯胺鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為三個醯胺鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為四個醯胺

鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為五個醯胺鍵。在其他實施例中，至少一個可降解鍵為六個醯胺鍵。

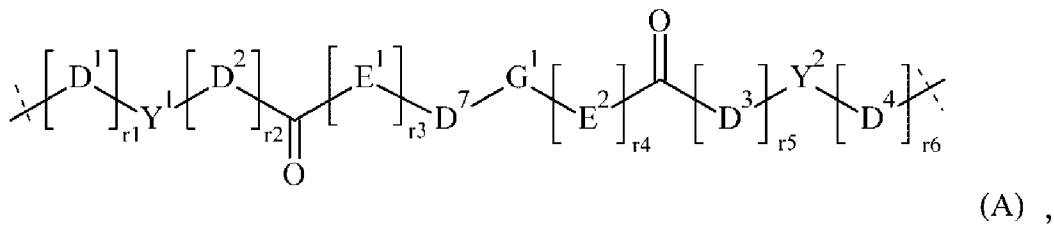
【0505】 已發現，玻尿酸之雙醣單元之高衍生度(意謂單元Z¹之數目小於共軛物中存在的所有單元之80%)藉由特定玻尿酸酶而干擾水凝膠之降解。此情形使得發生由玻尿酸酶引起之較少降解，且可降解鍵之化學裂解變得相關性較高。此使得共軛物之降解更加可預測。其原因係諸如玻尿酸酶之酶的含量展現患者間可變性且可在不同投與部位之間變化，而化學裂解主要取決於作為更穩定參數之溫度及pH，且由此化學裂解往往更加可預測。

【0506】 在一些實施例中，-CL-為C₁₋₅₀烷基，其視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之原子或基團：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{cl})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-S-、-N(R^{cl})-、-OC(OR^{cl})(R^{cla})-及-OC(O)N(R^{cl})-；

其中-T-選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基及8員至11員雜雙環基；且

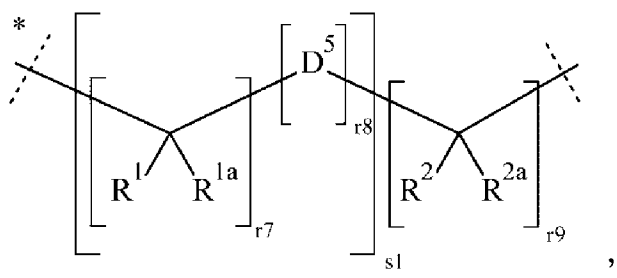
-R^{cl}及-R^{cla}選自由-H及C₁₋₆烷基組成之群。

【0507】 在某些實施例中，-CL-為式(A)之部分

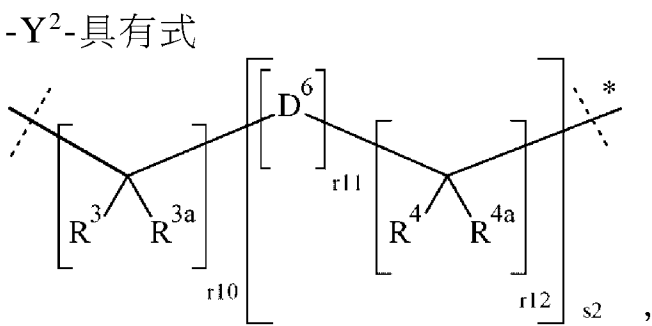


其中

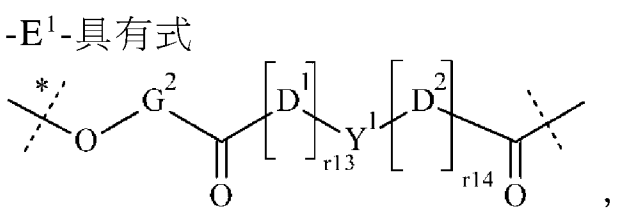
-Y¹-具有式



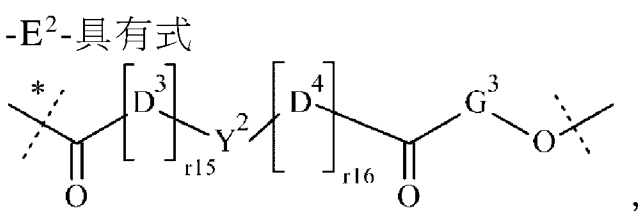
其中用星號標記之虛線指示與-D¹-之連接，且未標記之虛線指示與-D²-之連接；



其中用星號標記之虛線指示與-D⁴-之連接，且未標記之虛線指示與-D³-之連接；

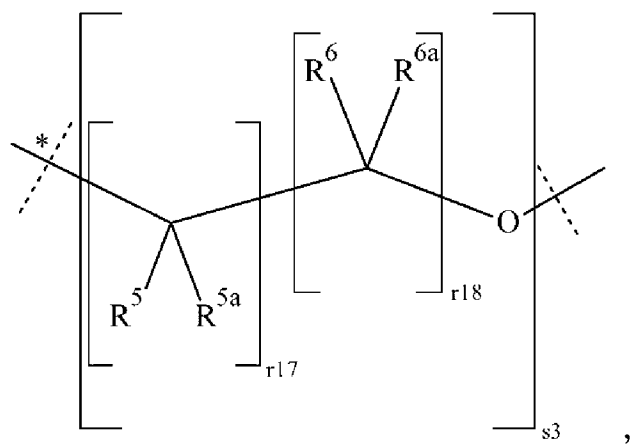


其中用星號標記之虛線指示與-(C=O)-之連接，且未標記之虛線指示與-O-之連接；

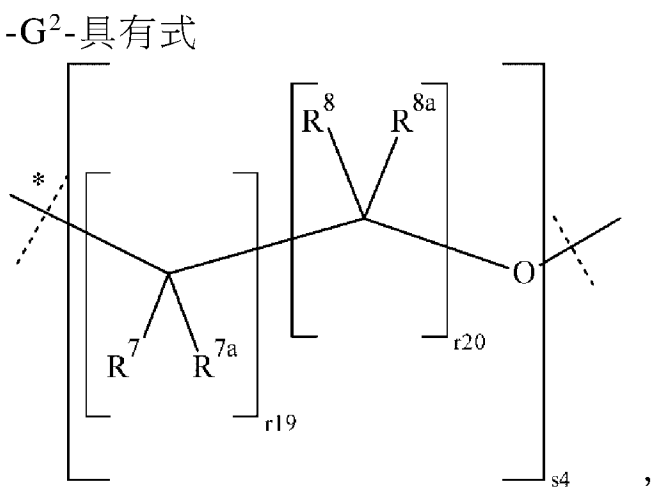


其中用星號標記之虛線指示與-G¹-之連接，且未標記之虛線指示與-(C=O)-之連接；

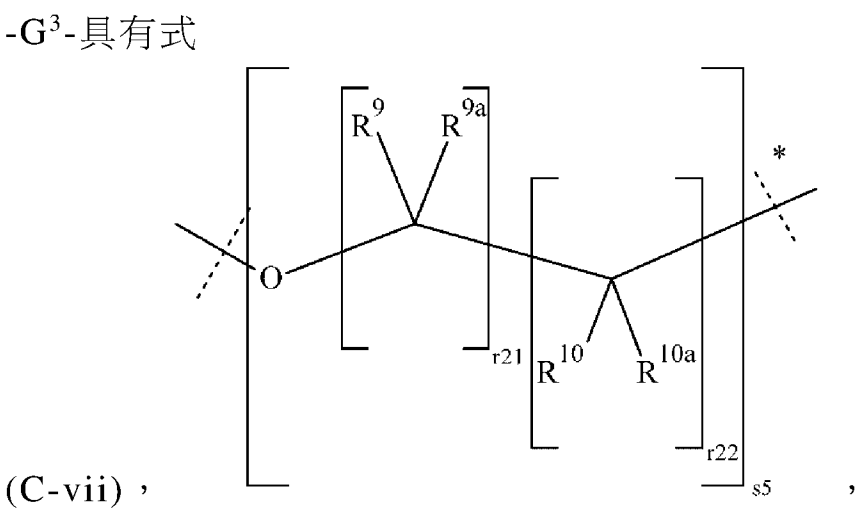
-G¹-具有式



其中用星號標記之虛線指示與-O-之連接，且未標記之虛線指示與-
E²-之連接；



其中用星號標記之虛線指示與-O-之連接，且未標記之虛線指示與-
(C=O)-之連接；



其中用星號標記之虛線指示與-O-之連接，且未標記之虛線指示與-(C=O)-之連接；

-D¹-、-D²-、-D³-、-D⁴-、-D⁵-、-D⁶-及-D⁷-相同或不同，且各自彼此獨立地選自包含以下之群：-O-、-NR¹¹-、-N⁺R¹² R^{12a}-、-S-、-(S=O)-、-(S(O)₂)、-C(O)-、-P(O)R¹³及-CR¹⁴R^{14a}-；

-R¹、-R^{1a}、-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}、-R⁴、-R^{4a}、-R⁵、-R^{5a}、-R⁶、-R^{6a}、-R⁷、-R^{7a}、-R⁸、-R^{8a}、-R⁹、-R^{9a}、-R¹⁰、-R^{10a}、-R¹¹、-R¹²、-R^{12a}、-R¹³、-R¹⁴及-R^{14a}相同或不同，且各自彼此獨立地選自包含-H及C₁₋₆烷基之群；

視情況，配對-R¹/-R^{1a}、-R²/-R^{2a}、-R³/-R^{3a}、-R⁴/-R^{4a}、-R¹/-R²、-R³/-R⁴、-R^{1a}/-R^{2a}、-R^{3a}/-R^{4a}、-R¹²/-R^{12a}及-R¹⁴/-R^{14a}中之一或多者形成化學鍵，或與其所連接的原子接合在一起以形成C₃₋₈環烷基或形成環A，或與其所連接的原子接合在一起以形成4員至7員雜環基或8員至11員雜雙環基或金剛烷基；

A選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、茚烷基及萘滿基；

r₁、r₂、r₅、r₆、r₁₃、r₁₄、r₁₅及r₁₆獨立地為0或1；

r₃、r₄、r₇、r₈、r₉、r₁₀、r₁₁、r₁₂獨立地為0、1、2、3或4；

r₁₇、r₁₈、r₁₉、r₂₀、r₂₁及r₂₂獨立地為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；且

s₁、s₂、s₄、s₅獨立地為1、2、3、4、5或6。

【0508】 s₃介於1至200之範圍內，較佳介於1至100之範圍內，且更佳介於1至50之範圍內。

【0509】 在某些實施例中，式(A)之r₁為0。在某些實施例中，式(A)

之r1為1。在某些實施例中，式(A)之r2為0。在某些實施例中，式(A)之r2為1。在某些實施例中，式(A)之r5為0。在某些實施例中，式(A)之r5為1。在某些實施例中，式(A)之r6為0。在某些實施例中，式(A)之r6為1。在某些實施例中，式(A)之r13為0。在某些實施例中，式(A)之r13為1。在某些實施例中，式(A)之r14為0。在某些實施例中，式(A)之r14為1。在某些實施例中，式(A)之r15為0。在某些實施例中，式(A)之r15為1。在某些實施例中，式(A)之r16為0。在某些實施例中，式(A)之r16為1。

【0510】 在某些實施例中，式(A)之r3為0。在某些實施例中，式(A)之r3為1。在某些實施例中，式(A)之r4為0。在某些實施例中，式(A)之r4為1。在某些實施例中，式(A)之r3及式(A)之r4兩者均為0。

【0511】 在某些實施例中，式(A)之r7為0。在某些實施例中，式(A)之r7為1。在某些實施例中，式(A)之r7為2。在某些實施例中，式(A)之r8為0。在某些實施例中，式(A)之r8為1。在某些實施例中，式(A)之r8為2。在某些實施例中，式(A)之r9為0。在某些實施例中，式(A)之r9為1。在某些實施例中，式(A)之r9為2。在某些實施例中，式(A)之r10為0。在某些實施例中，式(A)之r10為1。在某些實施例中，式(A)之r10為2。在某些實施例中，式(A)之r11為0。在某些實施例中，式(A)之r11為1。在某些實施例中，式(A)之r11為2。在某些實施例中，式(A)之r12為0。在某些實施例中，式(A)之r12為1。在某些實施例中，式(A)之r12為2。

【0512】 在某些實施例中，式(A)之r17為1。在某些實施例中，式(A)之r18為1。在某些實施例中，式(A)之r19為1。在某些實施例中，式(A)之r20為1。在某些實施例中，式(A)之r21為1。

【0513】 在某些實施例中，式(A)之s1為1。在某些實施例中，式(A)

之 s_1 為2。在某些實施例中，式(A)之 s_2 為1。在某些實施例中，式(A)之 s_2 為2。在某些實施例中，式(A)之 s_4 為1。在某些實施例中，式(A)之 s_4 為2。

【0514】 在某些實施例中，式(A)之 s_3 介於1至100之範圍內。在某些實施例中，式(A)之 s_3 介於1至75之範圍內。在某些實施例中，式(A)之 s_3 介於2至50之範圍內。在某些實施例中，式(A)之 s_3 介於2至40之範圍內。在某些實施例中，式(A)之 s_3 介於3至30之範圍內。在某些實施例中，式(A)之 s_3 為約3。

【0515】 在某些實施例中，式(A)之 $-R^1$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^1$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^1$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{1a}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{1a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{1a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^2$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^2$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^2$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{2a}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{2a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{2a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^3$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^3$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^3$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{3a}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{3a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{3a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^4$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^4$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^4$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{4a}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{4a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{4a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^5$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^5$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^5$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之-

R^{5a} 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{5a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{5a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^6$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^6$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^6$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{6a}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{6a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{6a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^7$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^7$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^7$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^8$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^8$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^8$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{8a}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{8a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{8a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^9$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^9$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^9$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{9a}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{9a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{9a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{9a}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{9a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{9a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{10}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{10}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{10}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{10a}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{10a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{10a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{11}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{11}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{11}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{12}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{12}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{12}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{12a}$ 為-H。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{12a}$ 為甲基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{12a}$ 為乙基。在某些實施例中，式(A)之 $-R^{13}$ 為-H。在某些實施例

中，式(A)之- R^{13} 為甲基。在某些實施例中，式(A)之- R^{13} 為乙基。在某些實施例中，式(A)之- R^{14} 為-H。在某些實施例中，式(A)之- R^{14} 為甲基。在某些實施例中，式(A)之- R^{14} 為乙基。在某些實施例中，式(A)之- R^{14a} 為-H。在某些實施例中，式(A)之- R^{14a} 為甲基。在某些實施例中，式(A)之- R^{14a} 為乙基。

【0516】 在某些實施例中，式(A)之- D^1 -為-O-。在某些實施例中，式(A)之- D^1 -為-N R^{11} -。在某些實施例中，式(A)之- D^1 -為-N $^+R^{12}R^{12a}$ -。在某些實施例中，式(A)之- D^1 -為-S-。在某些實施例中，式(A)之- D^1 -為-(S=O)。在某些實施例中，式(A)之- D^1 -為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(A)之- D^1 -為-C(O)-。在某些實施例中，式(A)之- D^1 -為-P(O) R^{13} -。在某些實施例中，式(A)之- D^1 -為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(A)之- D^1 -為-C $R^{14}R^{14a}$ -。

【0517】 在某些實施例中，式(A)之- D^2 -為-O-。在某些實施例中，式(A)之- D^2 -為-N R^{11} -。在某些實施例中，式(A)之- D^2 -為-N $^+R^{12}R^{12a}$ -。在某些實施例中，式(A)之- D^2 -為-S-。在某些實施例中，式(A)之- D^2 -為-(S=O)。在某些實施例中，式(A)之- D^2 -為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(A)之- D^2 -為-C(O)-。在某些實施例中，式(A)之- D^2 -為-P(O) R^{13} -。在某些實施例中，式(A)之- D^2 -為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(A)之- D^2 -為-C $R^{14}R^{14a}$ -。

【0518】 在某些實施例中，式(A)之- D^3 -為-O-。在某些實施例中，式(A)之- D^3 -為-N R^{11} -。在某些實施例中，式(A)之- D^3 -為-N $^+R^{12}R^{12a}$ -。在某些實施例中，式(A)之- D^3 -為-S-。在某些實施例中，式(A)之- D^3 -為-(S=O)。在某些實施例中，式(A)之- D^3 -為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式

(A)之-D³-為-C(O)-。在某些實施例中，式(A)之-D³-為-P(O)R¹³-。在某些實施例中，式(A)之-D³-為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(A)之-D³-為-CR¹⁴R^{14a}-。

【0519】 在某些實施例中，式(A)之-D⁴-為-O-。在某些實施例中，式(A)之-D⁴-為-NR¹¹-。在某些實施例中，式(A)之-D⁴-為-N⁺R¹²R^{12a}-。在某些實施例中，式(A)之-D⁴-為-S-。在某些實施例中，式(A)之-D⁴-為-(S=O)。在某些實施例中，式(A)之-D⁴-為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(A)之-D⁴-為-C(O)-。在某些實施例中，式(A)之-D⁴-為-P(O)R¹³-。在某些實施例中，式(A)之-D⁴-為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(A)之-D⁴-為-CR¹⁴R^{14a}-。

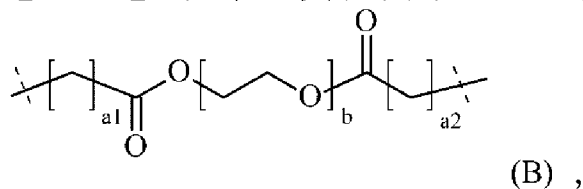
【0520】 在某些實施例中，式(A)之-D⁵-為-O-。在某些實施例中，式(A)之-D⁵-為-NR¹¹-。在某些實施例中，式(A)之-D⁵-為-N⁺R¹²R^{12a}-。在某些實施例中，式(A)之-D⁵-為-S-。在某些實施例中，式(A)之-D⁵-為-(S=O)-。在某些實施例中，式(A)之-D⁵-為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(A)之-D⁵-為-C(O)-。在某些實施例中，式(A)之-D⁵-為-P(O)R¹³-。在某些實施例中，式(A)之-D⁵-為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(A)之-D⁵-為-CR¹⁴R^{14a}-。

【0521】 在某些實施例中，式(A)之-D⁶-為-O-。在某些實施例中，式(A)之-D⁶-為-NR¹¹-。在某些實施例中，式(A)之-D⁶-為-N⁺R¹²R^{12a}-。在某些實施例中，式(A)之-D⁶-為-S-。在某些實施例中，式(A)之-D⁶-為-(S=O)。在某些實施例中，式(A)之-D⁶-為-(S(O)₂)-。在某些實施例中，式(A)之-D⁶-為-C(O)-。在某些實施例中，式(A)之-D⁶-為-P(O)R¹³-。在某些實施例中，式(A)之-D⁶-為-P(O)(OR¹³)-。在某些實施例中，式(A)之-D⁶-

為 $-\text{CR}^{14}\text{R}^{14a}-$ 。

【0522】 在某些實施例中，式(A)之 $-\text{D}^7-$ 為 $-\text{O}-$ 。在某些實施例中，式(A)之 $-\text{D}^7-$ 為 $-\text{NR}^{11}-$ 。在某些實施例中，式(A)之 $-\text{D}^7-$ 為 $-\text{N}^+\text{R}^{12}\text{R}^{12a}-$ 。在某些實施例中，式(A)之 $-\text{D}^7-$ 為 $-\text{S}-$ 。在某些實施例中，式(A)之 $-\text{D}^7-$ 為 $-(\text{S}=\text{O})$ 。在某些實施例中，式(A)之 $-\text{D}^7-$ 為 $-(\text{S}(\text{O})_2)-$ 。在某些實施例中，式(A)之 $-\text{D}^7-$ 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。在某些實施例中，式(A)之 $-\text{D}^7-$ 為 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}-$ 。在某些實施例中，式(A)之 $-\text{D}^7-$ 為 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})-$ 。在某些實施例中，式(A)之 $-\text{D}^7-$ 為 $-\text{CR}^{14}\text{R}^{14a}-$ 。

【0523】 在某些實施例中， $-\text{CL}-$ 具有式(B)



其中

a_1 及 a_2 獨立地選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14；且

b 為介於1至50之範圍內的整數。

【0524】 在某些實施例中，式(B)之 a_1 及 a_2 不同。在某些實施例中，式(B)之 a_1 及 a_2 相同。

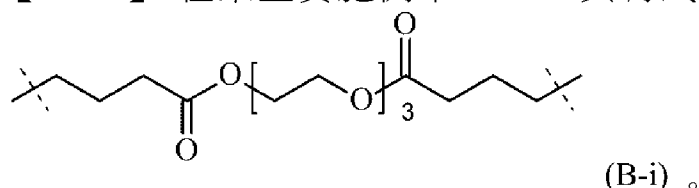
【0525】 在某些實施例中，式(B)之 a_1 為1。在某些實施例中，式(B)之 a_1 為2。在某些實施例中，式(B)之 a_1 為3。在某些實施例中，式(B)之 a_1 為4。在某些實施例中，式(B)之 a_1 為5。在某些實施例中，式(B)之 a_1 為6。在某些實施例中，式(B)之 a_1 為7。在某些實施例中，式(B)之 a_1 為8。在某些實施例中，式(B)之 a_1 為9。在某些實施例中，式(B)之 a_1 為10。

【0526】 在某些實施例中，式(B)之 a_2 為1。在某些實施例中，式(B)

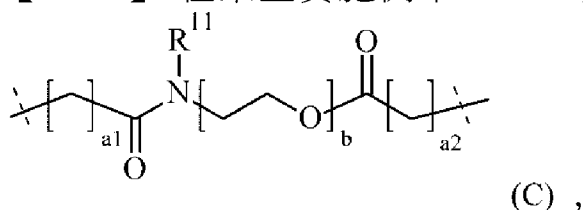
之a2為2。在某些實施例中，式(B)之a2為3。在某些實施例中，式(B)之a2為4。在某些實施例中，式(B)之a2為5。在某些實施例中，式(B)之a2為6。在某些實施例中，式(B)之a2為7。在某些實施例中，式(B)之a2為8。在某些實施例中，式(B)之a2為9。在某些實施例中，式(B)之a2為10。

【0527】 在某些實施例中，式(B)之b介於1至500之範圍內。在某些實施例中，式(B)之b介於2至250之範圍內。在某些實施例中，式(B)之b介於3至100之範圍內。在某些實施例中，式(B)之b介於3至50之範圍內。在某些實施例中，式(B)之b介於3至25之範圍內。在某些實施例中，式(B)之b為3。在某些實施例中，式(B)之b為25。

【0528】 在某些實施例中，-CL-具有式(B-i)



【0529】 在某些實施例中，-CL-具有式(C)



其中

a1及a2獨立地選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及14；

b為介於1至50之範圍內的整數；且

-R¹¹選自包含-H及C₁₋₆烷基之群。

【0530】 在某些實施例中，式(C)之a1及a2不同。在某些實施例中，式(B)之a1及a2相同。

【0531】 在某些實施例中，式(C)之a1為1。在某些實施例中，式(C)之a1為2。在某些實施例中，式(C)之a1為3。在某些實施例中，式(C)之a1為4。在某些實施例中，式(C)之a1為5。在某些實施例中，式(C)之a1為6。在某些實施例中，式(C)之a1為7。在某些實施例中，式(C)之a1為8。在某些實施例中，式(C)之a1為9。在某些實施例中，式(C)之a1為10。

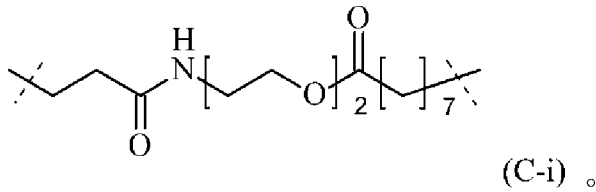
【0532】 在某些實施例中，式(C)之a2為1。在某些實施例中，式(C)之a2為2。在某些實施例中，式(C)之a2為3。在某些實施例中，式(C)之a2為4。在某些實施例中，式(C)之a2為5。在某些實施例中，式(C)之a2為6。在某些實施例中，式(C)之a2為7。在某些實施例中，式(C)之a2為8。在某些實施例中，式(C)之a2為9。在某些實施例中，式(C)之a2為10。

【0533】 在某些實施例中，式(C)之b介於1至500之範圍內。在某些實施例中，式(C)之b介於2至250之範圍內。在某些實施例中，式(C)之b介於3至100之範圍內。在某些實施例中，式(C)之b介於3至50之範圍內。在某些實施例中，式(C)之b介於3至25之範圍內。在某些實施例中，式(C)之b為3。在某些實施例中，式(C)之b為25。

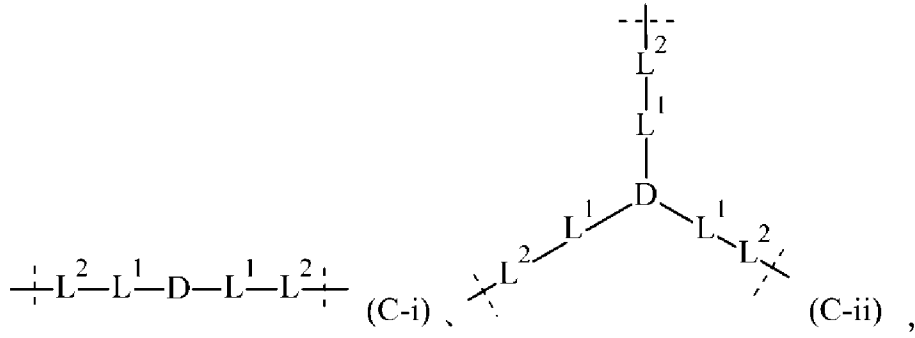
【0534】 在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為-H。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為甲基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為乙基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為正丙基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為異丙基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為正丁基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為異丁基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為第二丁基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為第三丁基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為正戊基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為2-甲基丁基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為2,2-二甲基丙基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為正己基。在某些實施

例中，式(C)之-R¹¹為2-甲基戊基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為3-甲基戊基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為2,2-二甲基丁基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為2,3-二甲基丁基。在某些實施例中，式(C)之-R¹¹為3,3-二甲基丙基。

【0535】 在某些實施例中，-CL-具有式(C-i)



【0536】 在第二實施例中，部分-CL-選自由以下組成之群：

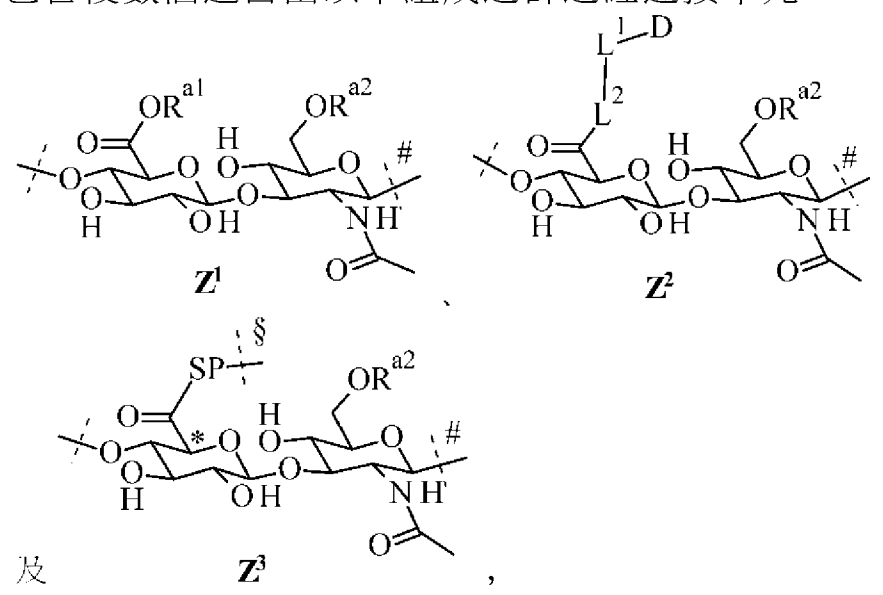


其中
各虛線指示與單元Z³之連接；且
-L¹-、-L²-及-D如針對Z²所定義使用。

【0537】 應理解，在式(C-i)中，藥物之兩個官能基各自與一個部分-L¹-共軛，且在式(C-ii)中，藥物之三個官能基各自與一個部分-L¹-共軛。式(C-i)之部分-CL-連接兩個部分Z³，且式(C-ii)之部分-CL-連接三個部分Z³，該等部分可在同一或不同玻尿酸股上。在此實施例中，-CL-在-CL-具有式(C-i)時包含至少兩個可降解鍵或在-CL-具有式(C-ii)時包含至少三個可降解鍵，亦即連接D與部分-L¹-之可降解鍵。共軛物可僅包含式(C-i)之部分-CL-，可僅包含式(C-ii)之部分-CL-，或可包含式(C-i)及式(C-ii)

之部分-CL-。

【0538】 因此，此第二實施例之共軛物包含經交聯之玻尿酸股，複數個藥物部分以共價及可逆方式與該等經交聯之玻尿酸股共軛，其中該共軛物包含複數個選自由以下組成之群之經連接單元



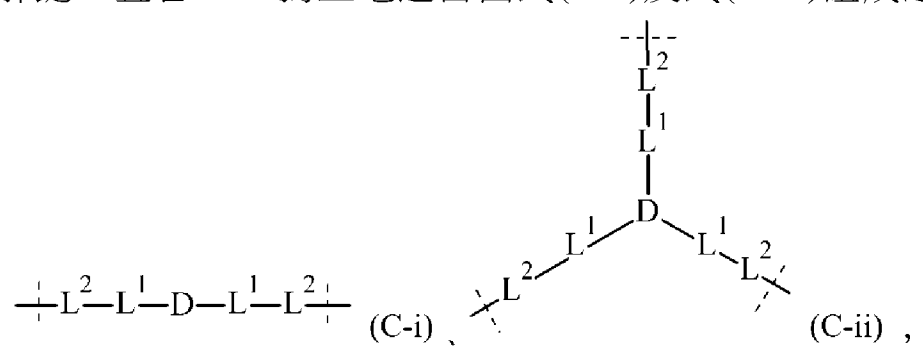
其中

未標記之虛線指示與用#標記之虛線處之鄰近單元之連接點或與氫之連接點；

用#標記之虛線指示與未標記之虛線處之鄰近單元之連接點或與羥基之連接點；

用§標記之虛線指示至少兩個單元Z³之間經由部分-CL-之連接點；

各-CL-包含由部分-CL-連接的用*標記之兩個碳原子之間的至少一個可降解鍵，且各-CL-獨立地選自由式(C-i)及式(C-ii)組成之群



其中

虛線指示與單元 Z^3 之連接；

-D、-L¹-、-L²-、-SP-、-R^{a1}及-R^{a2}如針對 Z^1 、 Z^2 及 Z^3 所定義使用；

其中

共軛物中存在的所有單元 Z^1 可相同或不同；

共軛物中存在的所有單元 Z^2 可相同或不同；

共軛物中存在的所有單元 Z^3 可相同或不同；

Z^1 單元數目介於共軛物中存在的單元總數目之1%至98%之範圍內；

Z^2 單元數目介於共軛物中存在的單元總數目之0%至98%之範圍內；

Z^3 單元數目介於共軛物中存在的單元總數目之1%至97%之範圍內，

其限制條件為每股存在至少一個單元 Z^3 ，其連接至另一玻尿酸股上之至少一個單元 Z^3 。

【0539】應理解，根據第二實施例之此水凝膠亦包含部分反應或未反應的單元，且無法避免此類部分之存在。在某些實施例中，此類部分反應或未反應的單元之總和不超過共軛物中存在的單元總數目之25%，諸如不超過10%，諸如不超過15%或諸如不超過10%。

【0540】在根據此第二實施例之共軛物中，單元 Z^2 數目介於共軛物中存在的所有單元之0至70%之範圍內，諸如共軛物中存在的所有單元之2%至15%之範圍內、2%至10%之範圍內、16%至39%之範圍內、40%至65%之範圍內或50%至60%之範圍內。

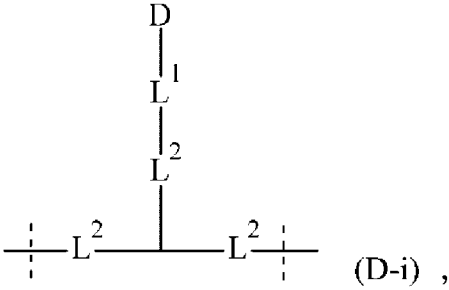
【0541】在根據此第二實施例之共軛物中，單元 Z^3 數目介於共軛物中存在的所有單元之1%至30%之範圍內，諸如共軛物中存在的所有單元之2%至5%之範圍內、5%至20%之範圍內、10%至18%之範圍內或14%至

18%之範圍內。

【0542】 在根據此第二實施例之共軛物中，單元Z¹數目介於共軛物中存在的所有單元之10%至97%之範圍內，諸如共軛物中存在的所有單元之20%至40%之範圍內、諸如25%至35%之範圍內、諸如41%至95%之範圍內、諸如45%至90%之範圍內、諸如50%至70%之範圍內。

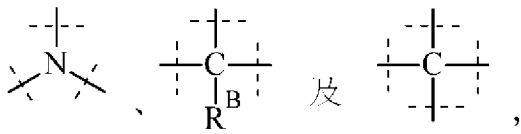
【0543】 第二實施例之-D、-L¹-、-L²-、-SP-、-R^{a1}及-R^{a2}之更特定實施例如本文中其他處所描述。

【0544】 在第三實施例中，部分-CL-為部分



其中
各虛線指示與單元Z³之連接。

【0545】 應理解，式(D-i)之部分-CL-包含至少一個分枝點，該分枝點可選自由以下組成之群：



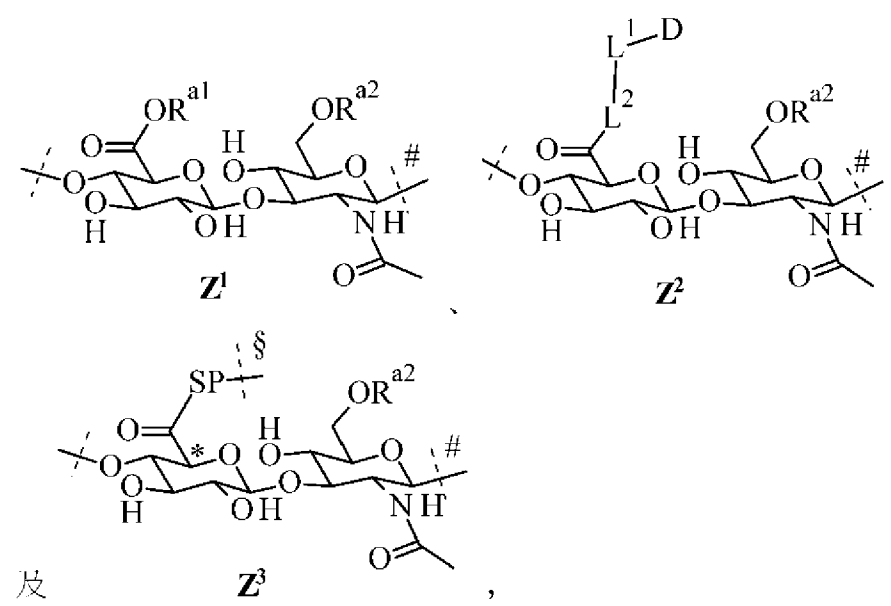
其中
虛線指示與臂之連接；且

-R^B選自由以下組成之群：-H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基視情況經一或多個相同或不同的-R^{B1}取代，且其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基視情況間雜有-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{B2})-、-S(O)₂N(R^{B2})-、-S(O)N(R^{B2})-、-S(O)₂-、-S(O)-

、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}2})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{B}2\text{a}})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}2})-$ 、 $-\text{OC}(\text{OR}^{\text{B}2})(\text{R}^{\text{B}2\text{a}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}2})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{B}2\text{a}})-$ 及 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{B}2})-$ ；其中 $-\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{R}^{\text{B}2}$ 及 $-\text{R}^{\text{B}2\text{a}}$ 係選自 $-\text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

【0546】 在某些實施例中， $-\text{R}^{\text{B}}$ 選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、甲基及乙基。

【0547】 因此，此第三實施例之共軛物包含經交聯之玻尿酸股，複數個藥物部分以共價及可逆方式與該等經交聯之玻尿酸股共軛，其中該共軛物包含複數個選自由以下組成之群之經連接單元



及

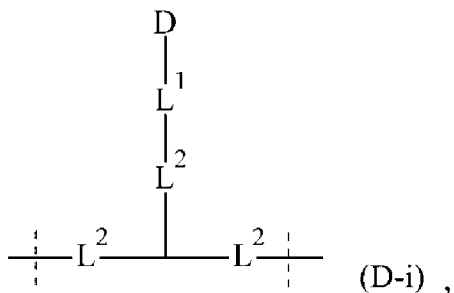
其中

未標記之虛線指示與用#標記之虛線處之鄰近單元之連接點或與氫之連接點；

用#標記之虛線指示與未標記之虛線處之鄰近單元之連接點或與羥基之連接點；

用§標記之虛線指示兩個單元Z³之間經由部分-CL-之連接點；

各-CL-包含由部分-CL-連接的用*標記之兩個碳原子之間的至少一個可降解鍵，且各-CL-獨立地具有式(D-i)



其中

虛線指示與單元 Z^3 之連接；

$-D$ 、 $-L^1$ 、 $-L^2$ 、 $-SP$ 、 $-R^{a1}$ 及 $-R^{a2}$ 如針對 Z^1 、 Z^2 及 Z^3 所定義使用；

其中

共軛物中存在的所有單元 Z^1 可相同或不同；

共軛物中存在的所有單元 Z^2 可相同或不同；

共軛物中存在的所有單元 Z^3 可相同或不同；

單元 Z^1 數目介於共軛物中存在的單元總數目之1%至99%之範圍內；

單元 Z^2 數目介於共軛物中存在的單元總數目之0%至98%之範圍內；

且

單元 Z^3 數目介於共軛物中存在的單元總數目之1%至97%之範圍內，

其限制條件為每股存在至少一個單元 Z^3 。

【0548】 應理解，根據第三實施例之此水凝膠亦包含部分反應或未反應的單元，且無法避免此類部分之存在。在某些實施例中，此類部分反應或未反應的單元之總和不超過共軛物中存在的單元總數目之25%，諸如不超過10%，諸如不超過15%或諸如不超過10%。

【0549】 在根據此第三實施例之共軛物中，單元 Z^2 數目介於共軛物中存在的所有單元之0至70%之範圍內，諸如共軛物中存在的所有單元之2%至15%之範圍內、2%至10%之範圍內、16%至39%之範圍內、40%至

65%之範圍內或50%至60%之範圍內。

【0550】 在根據此第三實施例之共軛物中，單元 Z^3 數目介於共軛物中存在的所有單元之1%至30%之範圍內，諸如共軛物中存在的所有單元之2%至5%之範圍內、5%至20%之範圍內、10%至18%之範圍內或14%至18%之範圍內。

【0551】 在根據此第三實施例之共軛物中，單元 Z^1 數目介於共軛物中存在的所有單元之10%至97%之範圍內，諸如共軛物中存在的所有單元之20%至40%之範圍內、諸如25%至35%之範圍內、諸如41%至95%之範圍內、諸如45%至90%之範圍內、諸如50%至70%之範圍內。

【0552】 在此第三實施例中，-CL-包含部分- L^2 - L^1 -D，因此，此實施例中視情況存在單元 Z^2 。在某一實施例中，第三實施例中不存在單元 Z^2 。在某些實施例中，根據第三實施例之共軛物亦包含單元 Z^2 。存在單元 Z^2 可使得在需要高藥物載量(在此實施例中亦意謂高交聯度)的情況下，可藉由存在單元 Z^2 而避免非所需的高交聯度。

【0553】 第二實施例之-D、- L^1 -、- L^2 -、-SP-、- R^{a1} 及- R^{a2} 之更特定實施例如本文中其他處所描述。

【0554】 -SP-不存在或為間隔基團部分。在某些實施例中，-SP-不包含可逆鍵聯，亦即-SP-中之所有鍵聯為穩定鍵聯。

【0555】 在某些實施例中，-SP-不存在。

【0556】 在某些實施例中，-SP-為間隔基團部分。

【0557】 在某些實施例中，-SP-不包含可降解鍵，亦即-SP-之所有鍵為穩定鍵。在某些實施例中，由部分-CL-連接的用*標記之兩個碳原子之間的直接連接中之至少一個可降解鍵中之至少一者由-SP-提供。

【0558】 在某些實施例中，-SP-為選自由以下組成之群之間隔基團部分：-T-、C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基及C₂₋₅₀炔基；其中-T-、C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基及C₂₋₅₀炔基視情況經一或多個相同或不同的-R^{y2}取代，且其中C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基及C₂₋₅₀炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{y3})-、-S(O)₂N(R^{y3})-、-S(O)N(R^{y3})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{y3})S(O)₂N(R^{y3a})-、-S-、-N(R^{y3})-、-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-、-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-及-OC(O)N(R^{y3})-；

-R^{y1}及-R^{y1a}彼此獨立地選自由以下組成之群：-H、-T、C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基及C₂₋₅₀炔基；其中-T、C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基及C₂₋₅₀炔基視情況經一或多個相同或不同的-R^{y2}取代，且其中C₁₋₅₀烷基、C₂₋₅₀烯基及C₂₋₅₀炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團：-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{y4})-、-S(O)₂N(R^{y4})-、-S(O)N(R^{y4})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{y4})S(O)₂N(R^{y4a})-、-S-、-N(R^{y4})-、-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-、-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-及-OC(O)N(R^{y4})-；

各T獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、茚烷基、萘滿基、C₃₋₁₀環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、8員至30員碳多環基及8員至30員雜多環基；其中各T獨立地視情況經一或多個相同或不同的-R^{y2}取代；

各-R^{y2}獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、側氧基(=O)、-COOR^{y5}、-OR^{y5}、-C(O)R^{y5}、-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})、-S(O)₂N(R^{y5}R^{y5a})、-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})、-S(O)₂R^{y5}、-S(O)R^{y5}、-N(R^{y5})S(O)₂N(R^{y5a}R^{y5b})、-SR^{y5}、-N(R^{y5}R^{y5a})、-NO₂、-OC(O)R^{y5}、-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}、-N(R^{y5})S(O)₂R^{y5a}、-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}、-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}、-

$N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$ 、 $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 及 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；且

各 $-R^{y3}$ 、 $-R^{y3a}$ 、 $-R^{y4}$ 、 $-R^{y4a}$ 、 $-R^{y5}$ 、 $-R^{y5a}$ 及 $-R^{y5b}$ 獨立地選自由-H及 C_{1-6} 烷基組成之群，其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代。

【0559】 在某些實施例中，-SP-為選自由以下組成之群之間隔基團部分： $-T-$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基；其中 $-T-$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基及 C_{2-20} 炔基視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{y2}$ 取代，且其中 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基及 C_{2-20} 炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團： $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{y3})-$ 、 $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$ 、 $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ 及 $-OC(O)N(R^{y3})-$ ；

$-R^{y1}$ 及 $-R^{y1a}$ 彼此獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-T$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基；其中 $-T$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{y2}$ 取代，且其中 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團： $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{y4})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{y4})-$ 、 $-S(O)N(R^{y4})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{y4})-$ 、 $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$ 、 $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$ 及 $-OC(O)N(R^{y4})-$ ；

各T獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、8員至30員碳多環基及8員至30員雜多環基；其中各T獨立地視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{y2}$ 取代；

$-R^{y2}$ 選自由以下組成之群：鹵素、 $-CN$ 、側氧基($=O$)、 $-COOR^{y5}$ 、 $-OR^{y5}$ 、 $-C(O)R^{y5}$ 、 $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-S(O)_2R^{y5}$ 、 $-S(O)R^{y5}$ 、 $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$ 、 $-SR^{y5}$ 、 $-N(R^{y5}R^{y5a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{y5}$ 、 $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$ 、 $-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$ 、 $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 及 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代；且

各 $-R^{y3}$ 、 $-R^{y3a}$ 、 $-R^{y4}$ 、 $-R^{y4a}$ 、 $-R^{y5}$ 、 $-R^{y5a}$ 及 $-R^{y5b}$ 彼此獨立地選自由 $-H$ 及 C_{1-6} 烷基組成之群；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代。

【0560】 在某些實施例中， $-SP-$ 為選自由以下組成之群之間隔基團部分： $-T-$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基；其中 $-T-$ 、 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基視情況經一或多個相同或不同的 $-R^{y2}$ 取代，且其中 C_{1-50} 烷基、 C_{2-50} 烯基及 C_{2-50} 炔基視情況間雜有一或多個選自由以下組成之群之基團： $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)N(R^{y3})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{y3})-$ 、 $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$ 、 $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ 及 $-OC(O)N(R^{y3})-$ ；

$-R^{y1}$ 及 $-R^{y1a}$ 獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 $-T$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基；

各 T 獨立地選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、茚烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、8員至30員碳多環基及8員至30員雜多環基；

各 $-R^{y2}$ 獨立地選自由鹵素及 C_{1-6} 烷基組成之群；且

各- R^{y3} 、- R^{y3a} 、- R^{y4} 、- R^{y4a} 、- R^{y5} 、- R^{y5a} 及- R^{y5b} 彼此獨立地選自由-H及 C_{1-6} 烷基組成之群；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個相同或不同的鹵素取代。

【0561】 在某些實施例中，-SP-為 C_{1-20} 烷基鏈，其視情況間雜有一或多個獨立地選自以下之基團：-O-、-T-、- $N(R^{y3})$ -及- $C(O)N(R^{y1})$ -；且該 C_{1-20} 烷基鏈視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：-OH、-T、- $N(R^{y3})$ -及- $C(O)N(R^{y6}R^{y6a})$ ；其中- R^{y1} 、- R^{y6} 、- R^{y6a} 獨立地選自由H及 C_{1-4} 烷基組成之群，其中T選自由以下組成之群：苯基、萘基、茛基、茛烷基、萘滿基、 C_{3-10} 環烷基、3員至10員雜環基、8員至11員雜雙環基、8員至30員碳多環基及8員至30員雜多環基，其限制條件為-SP-經由-SP-之碳原子連接至- X^{0E} -及- X^{0F} -。

【0562】 在某些實施例中，-SP-之分子量介於14 g/mol至750 g/mol之範圍內。

【0563】 在某些實施例中，-SP-之鏈長介於1至20個原子之範圍內。

【0564】 在某些實施例中，共軛物之所有部分-SP-相同。

【0565】 在某些實施例中，-SP-為 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，-SP-為 C_1 烷基。在某些實施例中，-SP-為 C_2 烷基。在某些實施例中，-SP-為 C_3 烷基。在某些實施例中，-SP-為 C_4 烷基。在某些實施例中，-SP-為 C_5 烷基。在某些實施例中，-SP-為 C_6 烷基。在某些實施例中，-SP-為 C_7 烷基。在某些實施例中，-SP-為 C_8 烷基。在某些實施例中，-SP-為 C_9 烷基。在某些實施例中，-SP-為 C_{10} 烷基。

【0566】 本發明之另一態樣係包含本發明之一或多種共軛物及至少一種賦形劑之醫藥組合物。

【0567】 此類醫藥組合物亦可包含一或多種額外藥物。此類一或多種額外藥物可選自由以下組成之群：細胞毒性/化學治療劑、免疫檢查點抑制劑或拮抗劑、免疫檢查點促效劑、多特異性藥物、抗體-藥物共軛物(ADC)、放射核種或靶向性放射核種治療劑、DNA損傷修復抑制劑、腫瘤代謝抑制劑、模式辨別受體促效劑、蛋白激酶抑制劑、趨化激素及化學引誘劑受體促效劑、趨化激素或趨化激素受體拮抗劑、細胞介素受體促效劑、死亡受體促效劑、CD47或SIRP α 拮抗劑、溶瘤藥物、信號轉換蛋白、表觀遺傳修飾劑、腫瘤肽或腫瘤疫苗、熱休克蛋白(HSP)抑制劑、蛋白水解酶、泛素及蛋白酶體抑制劑、黏附分子拮抗劑以及包括激素肽及合成激素之激素。

【0568】 在某些實施例中，一或多種額外藥物為細胞毒性/化學治療劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為免疫檢查點抑制劑或拮抗劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為多特異性藥物。在某些實施例中，一或多種額外藥物為抗體-藥物共軛物(ADC)。在某些實施例中，一或多種額外藥物為放射核種或靶向性放射核種治療劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為DNA損傷修復抑制劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為腫瘤代謝抑制劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為模式辨別受體促效劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為蛋白激酶抑制劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為趨化激素及化學引誘劑受體促效劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為趨化激素或趨化激素受體拮抗劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為細胞介素受體促效劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為死亡受體促效劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為CD47拮抗劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為SIRP α

拮抗劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為溶瘤藥物。在某些實施例中，一或多種額外藥物為信號轉換蛋白。在某些實施例中，一或多種額外藥物為表觀遺傳修飾劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為腫瘤肽或腫瘤疫苗。在某些實施例中，一或多種額外藥物為熱休克蛋白(HSP)抑制劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為蛋白水解酶。在某些實施例中，一或多種額外藥物為泛素及蛋白酶體抑制劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為黏附分子拮抗劑。在某些實施例中，一或多種額外藥物為包括激素肽及合成激素之激素。

【0569】細胞毒性或化學治療劑可選自由以下組成之群：烷基化劑、抗代謝物、抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑、細胞毒性抗生素、奧瑞他汀(auristatin)、烯二炔、萊克希托普森(lexitropsin)、倍癌黴素、環丙基吡咯并吡咯、嘌呤黴素、海兔毒素(dolastatin)、美登素(maytansine)衍生物、烷基磺酸鹽、三氮烯及哌嗪。

【0570】烷基化劑可選自由以下組成之群：氮芥，諸如二氯甲基二乙胺、環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺及白消安(busulfan)；亞硝基脲，諸如N-亞硝基-N-甲基脲、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、福莫司汀(fotemustine)及鏈佐黴素(streptozotocin)；四嗪，諸如達卡巴嗪(dacarbazine)、米托唑胺(mitozolomide)及替莫唑胺(temozolomide)；乙炔亞胺，諸如六甲蜜胺(altretamine)；氮丙啶，諸如噻替派(thiotepa)、絲裂黴素及地吡醌(diaziquone)；順鉑(cisplatin)及衍生物，諸如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)；及非經典烷基化劑，諸如丙卡巴肼(procarbazine)及六甲三聚氰胺。

【0571】 抗代謝物可選自由以下組成之群：抗葉酸劑，諸如甲胺喋呤(methotrexate)及培美曲塞(pemetrexed)；氟嘧啶，諸如氟尿嘧啶(flourouracil)及卡培他濱(capecitabine)；去氧核苷類似物，諸如阿糖胞苷(cytarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、地西他濱(decitabine)、氮胞苷(azacytidine)、氟達拉濱(fludarabine)、奈拉濱(nelarabine)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)及噴司他汀(pentostatin)；劑硫代嘌呤，諸如硫鳥嘌呤及巯基嘌呤。

【0572】 抗微管劑可選自由以下組成之群：長春花生物鹼(*Vinca* alkaloid)，諸如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)及長春氟寧(vinflunine)；紫杉烷(taxane)，諸如太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多烯紫杉醇(docetaxel)；足葉草毒素(podophyllotoxin)及衍生物，諸如鬼臼毒素(podophyllotoxin)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊甙(teniposide)；芪類苯酚及衍生物，諸如康普瑞汀磷酸二鈉(zybrestat) (CA4P)；及BNC105。

【0573】 拓樸異構酶抑制劑可選自由以下組成之群：拓樸異構酶I抑制劑，諸如伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)及喜樹鹼(camptothecin)；及拓樸異構酶II抑制劑，諸如依託泊苷、阿黴素、米托蒽醌(mitoxantrone)、替尼泊甙、新生黴素(novobiocin)、美巴龍(merbarone)及阿柔比星(aclarubicin)。

【0574】 細胞毒性抗生素可選自由以下組成之群：蒽環黴素(anthracycline)，諸如阿黴素、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)及艾達黴素(idarubicin)；吡柔比星(pirarubicin)、阿柔比星、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素C、米托蒽醌、放線菌素(actinomycin)、

放線菌素d、阿德力黴素(adriamycin)、光神黴素(mithramycin)及替拉紫明(tirapazamine)。

【0575】奧瑞他汀可選自由以下組成之群：單甲基奧瑞他汀E (MMAE)及單甲基奧瑞他汀F (MMAF)。

【0576】烯二炔可選自由以下組成之群：新抑癌蛋白(neocarzinostatin)、力達黴素(lidamycin) (C-1027)、卡奇黴素(calicheamicin)、埃斯波黴素(esperamicin)、達內黴素(dynemicin)及戈佛黴素A (golfomycin A)。

【0577】美登素衍生物可選自由以下組成之群：安絲菌素(ansamitocin)、美坦辛(mertansine) (恩他新(emtansine)，DM1)及拉夫坦辛(ravtansine) (索拉夫坦辛(soravtansine)，DM4)。

【0578】免疫檢查點抑制劑或拮抗劑可選自由以下組成之群：細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA-4)之抑制劑，諸如伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、MK-1308、FPT155、PRS010、BMS-986249、BPI-002、CBT509、JS007、ONC392、TE1254、IBI310、BR02001、CG0161、KN044、PBI5D3H5、BCD145、ADU1604、AGEN1884、AGEN1181、CS1002及CP675206；計劃性死亡1 (PD-1)之抑制劑，諸如派立珠單抗(pembrolizumab)、尼沃魯單抗(nivolumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、BMS-936559、測米匹單抗(cemiplimab)及PDR001；計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-L1)之抑制劑，諸如MDX-1105、MEDI4736、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、BMS-936559及德瓦魯單抗(durvalumab)；計劃性死亡配位體2 (PD-L2)之抑制劑；殺手細胞免疫球

蛋白樣受體(KIR)之抑制劑，諸如利瑞路單抗(lirilumab) (IPH2102)及IPH2101；B7-H3之抑制劑，諸如MGA271；B7-H4之抑制劑，諸如FPA150；B及T淋巴細胞弱化子(BTLA)之抑制劑；淋巴細胞活化基因3(LAG3)之抑制劑，諸如IMP321 (埃替拉莫德 α (eftilagimod alpha))、瑞拉單抗(relatlimab)、MK-4280、AVA017、BI754111、ENUM006、GSK2831781、INCAGN2385、LAG3Ig、LAG525、REGN3767、Sym016、Sym022、TSR033、TSR075及XmAb22841；T細胞免疫球蛋白及含黏蛋白域-3 (TIM-3)之抑制劑，諸如LY3321367、MBG453及TSR-022；T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA)之抑制劑，諸如JNJ-61610588；Ig樣轉錄物2/白血球Ig樣受體1 (ILT2/LILRB1)之抑制劑；Ig樣轉錄物3/白血球Ig樣受體4 (ILT3/LILRB4)之抑制劑；Ig樣轉錄物4/白血球Ig樣受體2 (ILT4/LILRB2)之抑制劑，諸如MK-4830；具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)之抑制劑，諸如MK-7684、PTZ-201、RG6058及COM902；NKG2A之抑制劑，諸如IPH-2201；及PVRIG之抑制劑，諸如COM701。

【0579】免疫檢查點促效劑可選自由以下組成之群：CD27之促效劑，諸如重組CD70 (諸如HERA-CD27L)及瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)；CD28之促效劑，諸如重組CD80、重組CD86、TGN1412及FPT155；CD40之促效劑，諸如重組CD40L、CP-870,893、達西珠單抗(dacetuzumab) (SGN-40)、Chi Lob 7/4、ADC-1013及CDX1140；4-1BB之促效劑(CD137)，諸如重組4-1BBL、優瑞路單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab)及ATOR-1017；OX40之促效劑，諸如重組OX40L、MEDI0562、GSK3174998、MOXR0916及PF-04548600；GITR之促效

劑，諸如重組GITRL、TRX518、MEDI1873、INCAGN01876、MK-1248、MK-4166、GWN323及BMS-986156；及ICOS之促效劑，諸如重組ICOSL、JTX-2011及GSK3359609。

【0580】多特異性藥物可選自由以下組成之群：生物製劑及小分子免疫檢查點抑制劑。生物製劑之實例為多特異性免疫檢查點抑制劑，諸如CD137/HER2 脂質運載蛋白、PD1/LAG3、FS118、XmAb22841及XmAb20717；及多特異性免疫檢查點促效劑。此類多特異性免疫檢查點促效劑可選自由以下組成之群：Ig超家族促效劑，諸如ALPN-202；TNF超家族促效劑，諸如ATOR-1015、ATOR-1144、ALG.APV-527、脂質運載蛋白/PRS-343、PRS344/ONC0055、FAP-CD40 DARPin、MP0310 DARPin、FAP-0X40 DARPin、EGFR-CD40 DARPin、EGFR41BB/CD137 DARPin、EGFR-0X40/DARFPin、HER2-CD40 DARPin、HER2-41BB/CD137 DARPin、HER2-0X40 DARPin、FIBRONECTIN ED-B-CD40 DARPin、FIBRONECTIN ED-B-41BB/CD137及FIBRONECTIN ED-B-0X40 DARPin；CD3多特異性促效劑，諸如博納吐單抗(blinatumomab)、索利托單抗(solitomab)、MEDI-565、鄂托默單抗(ertumaxomab)、抗HER2/CD3 1Fab-免疫球蛋白G TDB、GBR 1302、MGD009、MGD007、EGFRBi、EGFR-CD蛋白水解活化性抗體、RG7802、PF-06863135、PF-06671008、MOR209/ES414、AMG212/BAY2010112及CD3-5T4；及CD16多特異性促效劑，諸如1633 BiKE、161533 TriKE、OXS-3550、OXS-C3550、AFM13及AFM24。

【0581】小分子免疫檢查點抑制劑之實例為CA-327 (TIM3/PD-L1

拮抗劑)。

【0582】 抗體-藥物共軛物可選自由以下組成之群：靶向造血癌症之ADC，諸如吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)、英妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、SAR3419、BT062、SGN-CD19A、IMGN529、MDX-1203、保納珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin) (RG7596)、匹納土珠單抗維多汀(pinatuzumab vedotin) (RG7593)、RG7598、米拉珠單抗-阿黴素(milatumab-doxorubicin)及OXS-1550；及靶向實體腫瘤抗原之ADC，諸如曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)、格巴妥莫單抗維多汀(glembatumomab vedotin)、SAR56658、AMG-172、AMG-595、BAY-94-9343、BIIB015、沃爾希珠單抗馬佛多坦(vorsetuzumab mafodotin) (SGN-75)、ABT-414、ASG-5ME、因福土單抗維多汀(enfortumab vedotin) (ASG-22ME)、ASG-16M8F、IMGN853、因杜薩土單抗維多汀(indusatumab vedotin) (MLN-0264)、伐朵土珠單抗維多汀(vadortuzumab vedotin) (RG7450)、索菲土珠單抗維多汀(sofituzumab vedotin) (RG7458)、立伐土珠單抗維多汀(lifastuzumab vedotin) (RG7599)、RG7600、DEDN6526A (RG7636)、PSMA TTC、來自Progenics Pharmaceuticals之1095、洛瓦土珠單抗美坦辛(lorvotuzumab mertansine)、洛瓦土珠單抗恩他新(lorvotuzumab emtansine)、IMMU-130、薩西土珠單抗戈維特坎(sacituzumab govitecan) (IMMU-132)、PF-06263507及MEDI0641。

【0583】 放射核種可選自由以下組成之群： β 發射體，諸如¹⁷⁷鐳、¹⁶⁶鈦、¹⁸⁶銻、¹⁸⁸銻、⁶⁷銅、¹⁴⁹鉅、¹⁹⁹金、⁷⁷溴、¹⁵³釷、¹⁰⁵銻、⁸⁹鋇、⁹⁰釷、

131 碘； α 發射體，諸如 213 鉍、 223 鐳、 225 銨、 211 砒；及Auger電子發射體，諸如 77 溴、 111 銻、 123 碘及 125 碘。

【0584】 靶向性放射核種治療劑可選自由以下組成之群：澤娃靈(zevalin) (^{90}Y -替伊莫單抗(ibrutumomab tiuxetan))、百克沙(bexxar) (^{131}I -托西莫單抗(tositumomab))、奧科立姆(oncolym) (^{131}I -Lym 1)、殺淋巴劑(lymphocide) (^{90}Y -依帕珠單抗(epratuzumab))、科塔拉(cotara) (^{131}I -chTNT-1/B)、拉貝珠單抗(labetuzumab) (^{90}Y 或 ^{131}I -CEA)、瑟拉金(theragyn) (^{90}Y -潘妥莫單抗(pemtumomab))、利卡汀(licartin) (^{131}I -美妥昔單抗(metuximab))、拉德瑞單抗(radretumab) (^{131}I -L19)、PAM4 (^{90}Y -昔瓦土單抗特特拉克斯坦(clivatuzumab tetraxetan))、西奧弗果(xofigo) (^{223}Ra 二氯化物)、鑷氧奧曲肽(lutathera) (^{177}Lu -DOTA-Tyr³-奧曲肽(Octreotate))及 ^{131}I -MIBG。

【0585】 DNA損傷修復抑制劑可選自由以下組成之群：聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑，諸如奧拉帕尼(olaparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、維利帕尼(veliparib)、CEP 9722及E7016；CHK1/CHK2雙抑制劑，諸如AZD7762、V158411、CBP501及XL844；CHK1選擇性抑制劑，諸如PF477736、MK8776/SCH900776、CCT244747、CCT245737、LY2603618、LY2606368/普瑞替布(prexasertib)、AB-IsoG、ARRY575、AZD7762、CBP93872、ESP01、GDC0425、SAR020106、SRA737、V158411及VER250840；CHK2抑制劑，諸如CCT241533及PV1019；ATM抑制劑，諸如AZD0156、AZD1390、KU55933、M3541及SX-RDS1；ATR抑制劑，諸如AZD6738、BAY1895344、M4344及M6620 (VX-970)；及DNA-PK抑制

劑，諸如M3814。

【0586】 腫瘤代謝抑制劑可選自由以下組成之群：腺苷路徑之抑制劑、色胺酸代謝之抑制劑及精胺酸路徑之抑制劑。

【0587】 腺苷路徑之抑制劑之實例為：腺苷A2A受體(A2AR)之抑制劑，諸如ATL-444、伊曲茶鹼(istradefylline) (KW-6002)、MSX-3、普瑞迪南(preladenant) (SCH-420,814)、SCH-58261、SCH412,348、SCH-442,416、ST-1535、咖啡鹼(caffeine)、VER-6623、VER-6947、VER-7835、維帕迪南(vipadenant) (BIIB-014)、ZM-241,385、PBF-509及V81444；CD73之抑制劑，諸如IPH53及SRF373；及CD39之抑制劑，諸如IPH52。

【0588】 色胺酸代謝之抑制劑之實例為：IDO之抑制劑，諸如英多莫德(indoximod) (NLG8189)、依多司他(epacadostat)、那沃莫德(navoximod)、BMS-986205及MK-7162；TDO之抑制劑，諸如680C91；及IDO/TDO雙抑制劑。

【0589】 精胺酸路徑之抑制劑之實例為精胺酸酶之抑制劑，諸如INCB001158。

【0590】 模式辨別促效劑可選自由以下組成之群：鐳樣受體促效劑、NOD樣受體、RIG-I樣受體、胞溶質DNA感測蛋白、STING及芳基烴受體(AhR)。

【0591】 鐳樣受體促效劑可選自由以下組成之群：TLR1/2之促效劑，諸如肽聚糖、脂蛋白、Pam3CSK4、Amplivant、SLP-AMPLIVANT、HESPECTA、ISA101及ISA201；TLR2之促效劑，諸如LAM-MS、LPS-PG、LTA-BS、LTA-SA、PGN-BS、PGN-EB、PGN-

EK、PGN-SA、CL429、FSL-1、Pam2CSK4、Pam3CSK4、酵母聚糖、CBLB612、SV-283、ISA204、SMP105、熱滅活之單核球增多性李氏菌；TLR3之促效劑，諸如聚(A:U)、聚(I:C) (聚ICLC)、瑞他立德、阿伯辛、IPH3102、聚ICR、PRV300、RGCL2、RGIC.1、瑞伯辛(RGC100、RGIC100)、瑞伯索(RGIC50)及瑞伯森；TLR4之促效劑，諸如脂多醣(LPS)、新賽普汀-3、葡萄哌喃糖基脂質佐劑(GLA)、GLA-SE、G100、GLA-AF、臨床中心參考內毒素(CCRE)、單磷醯基脂質A、grass MATA MPL、PEPA10、ONT-10 (PET 脂質 A，oncothyreon)、G-305、ALD046、CRX527、CRX675 (RC527、RC590)、GSK1795091、OM197MPAC、OM294DP及SAR439794；TLR2/4之促效劑，諸如脂質A、OM174及PGN007；TLR5之促效劑，諸如鞭毛蛋白、恩托莫德、莫碧藍、保泰特CBLB501；TLR6/2之促效劑，諸如二醯化脂蛋白、二醯化脂肽、FSL-1、MALP-2及CBLB613；TLR7之促效劑，諸如CL264、CL307、咪喹莫特(R837)、TMX-101、TMX-201、TMX-202、TMX-302、嘎德莫特、S-27609、851、UC-IV150、852A (3M-001、PF-04878691)、洛索立賓、聚尿苷酸、GSK2245035、GS-9620、RO6864018 (ANA773、RG7795)、RO7020531、艾沙托立賓、AN0331、ANA245、ANA971、ANA975、DSP0509、DSP3025 (AZD8848)、GS986、MBS2、MBS5、RG7863 (RO6870868)、索替莫特、SZU101及TQA3334；TLR8之促效劑，諸如ssPolyUridine、ssRNA40、TL8-506、XG-1-236、VTX-2337 (莫托莫特)、VTX-1463、TMX-302、VTX-763、DN1508052及GS9688；TLR7/8之促效劑，諸如CL075、CL097、聚(dT)、瑞喹莫德(R-848、VML600、S28463)、

MEDI9197 (3M-052)、NKTR262、DV1001、IMO4200、IPH3201及VTX1463；TLR9之促效劑，諸如CpG DNA、CpG ODN、勒菲妥莫特(MGN1703)、SD-101、QbG10、CYT003、CYT003-QbG10、DUK-CpG-001、CpG-7909 (PF-3512676)、GNKG168、EMD 1201081、IMO-2125、IMO-2055、CpG10104、AZD1419、AST008、IMO2134、MGN1706、IRS 954、1018 ISS、阿迪隆(CPG10101)、ATP00001、AVE0675、AVE7279、CMP001、DIMS0001、DIMS9022、DIMS9054、DIMS9059、DV230、DV281、EnanDIM、黑普立沙(V270)、卡帕若特(DIMS0150)、NJP834、NPI503、SAR21609及托拉姆巴；及TLR7/9之促效劑，諸如DV1179。

【0592】 CpG ODN之實例為ODN 1585、ODN 2216、ODN 2336、ODN 1668、ODN 1826、ODN 2006、ODN 2007、ODN BW006、ODN D-SL01、ODN 2395、ODN M362及ODN D-SL03。

【0593】 NOD樣受體可選自由以下組成之群：NOD1之促效劑，諸如C12-iE-DAP、C14-Tri-LAN-Gly、iE-DAP、iE-Lys及Tri-DAP；及NOD2之促效劑，諸如L18-MDP、MDP、M-TriLYS、莫拉布胺及N-羥乙醯基-MDP。

【0594】 RIG-I樣受體可選自由以下組成之群：3p-hpRNA、5'ppp-dsRNA、5'ppp RNA (M8)、具有扭結之5'OH RNA (CBS-13-BPS)、5'PPP SLR、KIN100、KIN 101、KIN1000、KIN1400、KIN1408、KIN1409、KIN1148、KIN131A、聚(dA:dT)、SB9200、RGT100及希托洛。

【0595】 胞溶質DNA感測蛋白可選自由以下組成之群：cGAS促效

劑、dsDNA-EC、G3-YSD、HSV-60、ISD、ODN TTAGGG (A151)、聚(dG:dC)及VACV-70。

【0596】 STING可選自由以下組成之群：MK-1454、ADU-S100 (MIW815)、2'3'-cGAMP、3'3'-cGAMP、c-二-AMP、c-二-GMP、cAIMP (CL592)、二氟cAIMP (CL614)、二氟cAIM(PS)₂ (Rp/Sp) (CL656)、2'2'-cGAMP、2'3'-cGAM(PS)₂ (Rp/Sp)、氟化3'3'-cGAM、氟化c-二-AMP、2'3'-c-二-AMP、2'3'-c-二-AM(PS)₂ (Rp,Rp)、氟化c-二-GMP、2'3'-c-二-GMP、c-二-IMP、c-二-UMP及DMXAA (瓦迪美占、ASA404)。

【0597】 芳基烴受體(AhR)可選自由FICZ、ITE及L-犬尿胺酸組成之群。

【0598】 蛋白激酶抑制劑可選自由以下組成之群：受體酪胺酸激酶抑制劑、細胞內激酶抑制劑、週期素依賴性激酶抑制劑、磷酸肌醇-3-激酶抑制劑、促分裂原活化蛋白激酶抑制劑、核因子 κ - β 激酶抑制劑(IKK)及Wee-1抑制劑。

【0599】 受體酪胺酸激酶抑制劑之實例為：EGF受體抑制劑，諸如阿法替尼(afatinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、帕妥珠單抗(pertuzumab)及瑪格妥昔單抗(margetuximab)；VEGF受體抑制劑，諸如阿西替尼(axitinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、派加替尼(pegaptanib)及利尼法尼(linifanib) (ABT-869)；C-KIT受體抑制劑，諸如CDX0158 (KTN0158)；ERBB2 (HER2)抑制劑，諸如赫賽汀(herceptin) (曲妥珠單抗)；ERBB3受體抑制劑，諸如CDX3379 (MEDI3379、KTN3379)及AZD8931 (沙匹替尼(sapitinib))；

FGF受體抑制劑，諸如厄達替尼(erdafitinib)；AXL受體抑制劑，諸如BGB324 (BGB 324、R 428、R428、貝西替尼(bemcentinib))及SLC391；及MET受體抑制劑，諸如CGEN241。

【0600】細胞內激酶抑制劑之實例為：布魯東氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase) (BTK)抑制劑，諸如依魯替尼(ibrutinib)、阿卡盧替尼(acalabrutinib)、GS-4059、司培盧替尼(spebrutinib)、BGB-3111、HM71224、贊布替尼(zanubrutinib)、ARQ531、BI-BTK1及維卡替尼(vecabrutinib)；脾酪胺酸激酶抑制劑，諸如福他替尼(fostamatinib)；Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib)及尼羅替尼(nilotinib)；Janus激酶抑制劑，諸如盧利替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)及非達替尼(fedratinib)；及多特異性酪胺酸激酶抑制劑，諸如伯舒替尼(bosutinib)、克唑替尼(crizotinib)、卡博替尼(cabozantinib)、達沙替尼(dasatinib)、恩曲替尼(entrectinib)、拉帕替尼(lapatinib)、木利替尼(mubritinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、SU6656及萬迪他尼(vandetanib)。

【0601】週期素依賴性激酶抑制劑之實例為利波西利(ribociclib)、帕柏西利(palbociclib)、阿貝西利(abemaciclib)、曲拉西利(trilaciclib)、帕拉隆A (purvalanol A)、奧洛木辛II (olomucine II)及MK-7965。

【0602】磷酸肌醇-3-激酶抑制劑之實例為IPI549、GDc-0326、匹替利司(pictilisib)、塞雷利司(serabelisib)、IC-87114、AMG319、塞來利司(seletalisib)、依地利司(idealisib)及CUDC907。

【0603】促分裂原活化蛋白激酶抑制劑之實例為：Ras/法呢基轉移酶抑制劑，諸如替匹拉非尼(tipirafinib)及LB42708；Raf抑制劑，諸如瑞

戈非尼(regorafenib)、恩拉非尼(encorafenib)、維羅非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)、索拉非尼(sorafenib)、PLX-4720、GDC-0879、AZ628、利非尼布(lifirafenib)、PLX7904及RO5126766；MEK抑制劑，諸如考比替尼(cobimetinib)、曲美替尼(trametinib)、畢尼替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、匹瑪舍替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)及PD0325901；ERK抑制劑，諸如MK-8353、GDC-0994、優立替尼(ulixertinib)及SCH772984。

【0604】核因子 κ - β 激酶抑制劑(IKK)之實例為BPI-003及AS602868。

【0605】Wee-1抑制劑之實例為阿達色替(adavosertib)。

【0606】趨化激素受體及化學引誘劑受體促效劑可選自由以下組成之群：CXC趨化激素受體、CC趨化激素受體、C趨化激素受體、CX3C趨化激素受體及化學引誘劑受體。

【0607】CXC趨化激素受體可選自由以下組成之群：CXCR1促效劑，諸如重組CXCL8及重組CXCL6；CXCR2促效劑，諸如重組CXCL8、重組CXCL1、重組CXCL2、重組CXCL3、重組CXCL5、重組CXCL6、MGTA 145及SB251353；CXCR3促效劑，諸如重組CXCL9、重組CXCL10、重組CXCL11及重組CXCL4；CXCR4促效劑，諸如重組CXCL12、ATI2341、CTCE0214、CTCE0324及NNZ4921；CXCR5促效劑，諸如重組CXCL13；CXCR6促效劑，諸如重組CXCL16；及CXCL7促效劑，諸如重組CXCL11。

【0608】CC趨化激素受體可選自由以下組成之群：CCR1促效劑，諸如重組CCL3、ECI301、重組CCL4、重組CCL5、重組CCL6、重組

CCL8、重組CCL9/10、重組CCL14、重組CCL15、重組CCL16、重組CCL23、PB103、PB105及MPIF1；CCR2促效劑，諸如重組CCL2、重組CCL8、重組CCL16、PB103及PB105；CCR3促效劑，諸如重組CCL11、重組CCL26、重組CCL7、重組CCL13、重組CCL15、重組CCL24、重組CCL5、重組CCL28及重組CCL18；CCR4促效劑，諸如重組CCL3、ECI301、重組CCL5、重組CCL17及重組CCL22；CCR5促效劑，諸如重組CCL3、ECI301、重組CCL5、重組CCL8、重組CCL11、重組CCL13、重組CCL14、重組CCL16、PB103及PB105；CCR6促效劑，諸如重組CCL20；CCR7促效劑，諸如重組CCL19及重組CCL21；CCR8促效劑，諸如重組CCL1、重組CCL16、PB103及PB105；CCR9促效劑，諸如重組CCL25；CCR10促效劑，諸如重組CCL27及重組CCL28；及CCR11促效劑，諸如重組CCL19、重組CCL21及重組CCL25。

【0609】 C趨化激素受體可為XCR1促效劑，諸如重組XCL1或重組XCL2。

【0610】 CX3C趨化激素受體可為CX3CR1促效劑，諸如重組CX3CL1。

【0611】 化學引誘劑受體可選自由以下組成之群：甲醯基肽受體促效劑，諸如N-甲醯基肽、N-甲醯基甲硫胺酸-白胺醯基-苯丙胺酸、恩夫韋肽(enfuvirtide)、T21/DP107、磷脂結合蛋白A1、Ac2-26及Ac9-25；C5a受體促效劑；及趨化激素樣受體1促效劑，諸如趨化素。

【0612】 趨化激素拮抗劑可選自由以下組成之群：CXCL趨化激素之抑制劑，諸如UNBS5162；CXCL8之抑制劑，諸如BMS986253及PA620；CXCL10之抑制劑，諸如TM110、埃迪魯單抗(eldelumab)及

NI0801；CXCL12之抑制劑，諸如NOX-A12及JVS100；CXCL13之抑制劑，諸如VX5；CCL2之抑制劑，諸如PA508、ABN912、AF2838、BN83250、BN83470、C243、CGEN54、CNT0888、NOXE36、VT224及SSR150106；CCL5之抑制劑，諸如HGS1025及NI0701；CCL2/CCL5之抑制劑，諸如BKTP46；CCL5/FMLP受體之抑制劑，諸如RAP160；CCL11之抑制劑，諸如柏替利木單抗(bertilimumab)及RAP701；CCL5/CXCL4之抑制劑，諸如CT2008及CT2009；CCL20之抑制劑，諸如GSK3050002；及CX3CL1之抑制劑，諸如奎莫利單抗(quetmolimab)。

【0613】趨化激素受體拮抗劑可選自由以下組成之群：CXCR1之抑制劑，諸如瑞派他辛(repertaxin)、CCX832、FX68及KB03；CXCR2之抑制劑，諸如AZD5069、AZD5122、AZD8309、GSK1325756、GSK1325756H、PS291822、SB332235及SB656933；CXCR1/CXCR2之抑制劑，諸如DF1970、DF2156A、DF2162、DF2755A、瑞帕利辛(reparixin)、SX576、SX682、PACG31P、AZD4721及PA401；CXCR3之抑制劑；CXCR4之抑制劑，諸如BL8040；CXCR4/E-選擇素之抑制劑，諸如GMI1359；CXCR6之抑制劑，諸如CCX5224；CCR1之抑制劑，諸如AZD4818、BAY865047、BMS817399、CCX354、CCX634、CCX9588、CP481715、MLN3701、MLN3897、PS031291、PS375179及PS386113；CCR2之抑制劑，諸如AZD2423、BL2030、BMS741672、CCX140、CCX598、CCX872、CCX915、CNTX6970、INCB3284、INCB3344、INCB8696、JNJ17166864、JNJ27141491、MK0812、OPLCCL2LPM、PF4136309、丙帕鎳(serocion)、STIB0201、STIB0211、STIB0221、STIB0232、STIB0234、TAK202、TPI526；

CCR2/CCR5 之抑制劑，諸如 PF04634817、RAP103 及 TBR652；CCR2/CCR5/CCR8 之抑制劑，諸如 RAP310；CCR3 之抑制劑，諸如 ASM8、AXP1275、BMS639623、CM101、DPC168、GW766994、GW824575、MT0814、OPLCCL11LPM 及 QAP642；CCR4 之抑制劑，諸如 AT008、AZD2098、CCX6239、FLX193、FLX475、GBV3019、GSK2239633、IC487892 及 莫加利珠單抗 (poteligeo)；CCR5 之抑制劑，諸如 5P12-RANTES、AZD5672、AZD8566、CMPD167、ESN196、GSK706769、GW873140、HGS004、INCB15050、INCB9471、L872、殺微生物劑 (microbicide)、PF232798、PRO140、RAP101、SAR113244、SCH350634、SCH351125、SCH417690、馬拉韋羅 (selzentry)、TAK779、TBR220、TD0232 及 VX286；CCR5/CXCR4 之抑制劑，諸如 AMD887、ND401 及 SP01A；CCR6 之抑制劑，諸如 CCX507、CCX9664 及 STIB100X；CCR6 之抑制劑，諸如 CCX025、CCX507、CCX807、eut22、MLN3126、POL7085、traficet-EN；CXCR3 之抑制劑，諸如 AMG487、AT010、STIA120X；CXCR4 之抑制劑，諸如 AD114、AD214、ALX0651、ALX40-4C、AMD070、AT007、AT009、BKT170、BMS936564、利沙夫 (celixafor)、CTCE9908、GBV4086、GSK812397、KRH2731、KRH3140、LY2510924、LY2624587、莫唑比 (mozobil)、OPLCXCL12LPM、PF06747143、POL6326、Q122、雷維西 (revixil)、TG0054、USL311、X4P001 及 X4P002；及 CXCR7 之抑制劑，諸如 CCX650 及 CCX662。

【0614】細胞介素受體促效劑可選自由以下組成之群：編碼 IL-2、IL-15、IL-7、IL-10、IL-12、IL-21、IFN α 1 至 IFN α 17、IFN β 、IFN γ 、

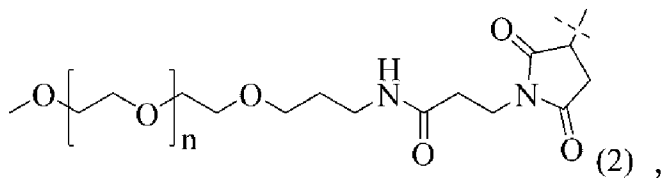
IL-18、IL-27、TNF α 、GM-CSF、FLT3L及TRAIL之基因的mRNA、DNA或質體；及重組蛋白，諸如IL-2/IL-15 β/γ 受體之促效劑、IL-10受體之促效劑、IL-12受體之促效劑、IL-18受體之促效劑、IL-21受體之促效劑、IL-7受體之促效劑、IFN α/β 受體之促效劑、IFN γ 受體之促效劑、FLT3受體之促效劑及TNF α 受體之促效劑。

【0615】 IL-2/IL-15 β/γ 受體之促效劑之實例為重組IL-2、重組IL-15、ALKS4230、ALT803、APN301、MDNA109、NKTR214、RG7461、RG7813、AM0015、NIZ985、NKTR255、RTX-212、SOC101、XmAb24306、L19-IL2、THOR-707及PB101。

【0616】 在某些實施例中，IL-2之促效劑如WO2019/185705A1中所描述，該文獻特此以全文引用的方式併入。特定言之，在某些實施例中，IL-2之促效劑為包含具有SEQ ID NO:1之IL-2蛋白質的共軛物

PTSSSTKKTQ LQLEHLLLDL QMILNGINNY KNPKLTCMLT
FKFYMPKKAT ELKHLQCLEE ELKPLEEVLN LAQSKNFHLR
PRDLISNINV IVLELKGSET TFMCEYADET ATIVEFLNRW
ITFSQSIIST LT，

其中SEQ ID NO:1之位置37處的半胱胺酸之硫與式(2)之部分共軛

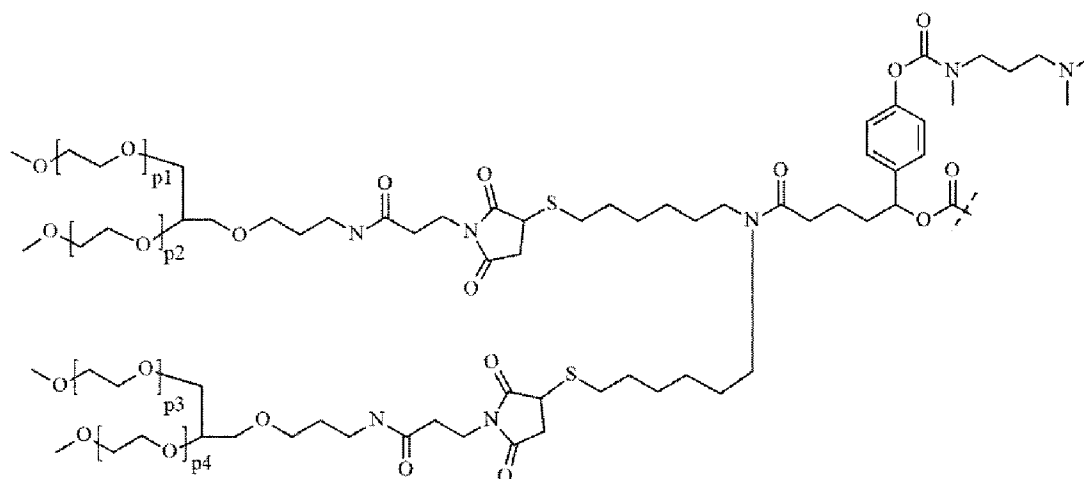


其中虛線指示與該硫之連接，且

n為約113或約226；

且其中離胺酸殘基中之任一者(亦即，選自由以下組成之群之離胺酸殘基中之一者：SEQ ID NO:1之位置7、8、31、34、42、47、48、53、

63、75及96處的離胺酸殘基)之側鏈的胺之氮與式(3)之部分共軛



(3) ,

其中虛線指示與該離胺酸殘基之側鏈的該氮之連接；且

p1、p2、p3及p4獨立地為介於200至250之範圍內的整數。

【0617】 在某些實施例中，式(2)之n為113。在某些實施例中，式(2)之n為226。

【0618】 在某些實施例中，p1、p2、p3及p4獨立地為介於220至240之範圍內的整數。在某些實施例中，p1、p2、p3及p4為相同整數。

【0619】 細胞介素受體促效劑可選自由以下組成之群：編碼IL-2、IL-15、IL-7、IL-10、IL-12、IL-21、IFN α 1至IFN α 17、IFN β 、IFN γ 、IL-18、IL-27、TNF α 、GM-CSF及TRAIL之基因的mRNA、DNA或質體；及重組蛋白，諸如IL-2/IL-15 β/γ 受體之促效劑、IL-10受體之促效劑、IL-12受體之促效劑、IL-18受體之促效劑、IL-21受體之促效劑、IL-7受體之促效劑及TNF α 受體之促效劑。

【0620】 IL-2/IL-15 β/γ 受體之促效劑之實例為重組IL-2、重組IL-15、ALKS4230、ALT803、APN301、MDNA109、NKTR214、RG7461、RG7813、AM0015、NIZ985、NKTR255、RTX-212、SO-C101、XmAb24306、L19-IL2及PB101。

【0621】 IL-10受體之促效劑之實例為AG011、得卡維(dekavil)、EG10、IL10Nanocap、伊洛白介素(Ilodecakin)、AM0010、特羅維(tenovil)及VT310 VIRON。

【0622】 IL-12受體之促效劑之實例為AM0012、AS1409、狄德金(dodekin)、HemaMax、LipoVIL12、MSB0010360N及NHS-IL12。

【0623】 IL-18受體之促效劑之實例為SB485232。

【0624】 IL-21受體之促效劑之實例為BMS982470（德尼白介素(denenicokin)）。

【0625】 IL-7受體之促效劑之實例為CYT107、CYT99007及GX-I7。

【0626】 TNF α 受體之促效劑之實例為L19-TNF α 、奧瑞姆(aurimune)、他索納明(beromun)、BreMel/TNF α 、菲伯免疫蛋白(fibromun)、refnot及TNFPEG20。

【0627】 死亡受體促效劑可選自由以下組成之群：TRAILR1/DR4促效劑，諸如AMG951（度拉納明(dulanermin)）、APG350、APG880、HGSETR1（瑪帕妥木單抗(mapatumumab)）及SL231；及TRAILR2/DR5促效劑，諸如AMG655、DS8273、HGSETR2（樂薩妥木單抗(lexatumumab)）、HGSTR2J、IDD004/GEN1029、INBRX109、LBY135、MEDI3039、PRO95780、RG7386及TAS266。

【0628】 CD47拮抗劑可選自由以下組成之群：ALX148、CC-90002、Hu5F9G4、SRF231、TI061、TTI-621、TTI-622、AO176、IBI188、IMC002及LYN00301。

【0629】 SIRP α 拮抗劑之實例為FSI89。

【0630】溶瘤藥物之實例為CAVATAK、BCG、莫碧藍、TG4010、Pexa-Vec (JX-594)、JX-900、JX-929及JX-970。

【0631】信號轉換蛋白之實例為Fn14-TRAIL (KAHR101)、CTLA4-FasL (KAHR102)、PD1-41BBL (DSP 105)、PD1-CD70 (DSP 106)及SIRP α -41BBL (DSP 107)。

【0632】表觀遺傳修飾劑可選自由以下組成之群：DNA甲基轉移酶抑制劑、離胺酸特異性去甲基酶1抑制劑、Zeste同源物2抑制劑、溴域及額外末端基元(BET)蛋白抑制劑(諸如GSK525762)及組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑(諸如貝林司他(beleodaq)、SNDX275及CKD-M808)。

【0633】腫瘤肽/疫苗之實例為NY-ESO、WT1、MART-1、IO102及PF-06753512。

【0634】熱休克蛋白(HSP)抑制劑之實例為HSP90之抑制劑，諸如PF-04929113 (SNX-5422)。

【0635】蛋白水解酶之實例為重組玻尿酸酶，諸如rHuPH20及PEGPH20。

【0636】泛素及蛋白酶體抑制劑可選自由以下組成之群：泛素特異性蛋白酶(USP)抑制劑，諸如P005091；20S蛋白酶體抑制劑，諸如保特佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、依薩佐米(ixazomib)、奧普洛佐米(oprozomib)、迪蘭佐米(delanzomib)及南蛇藤醇(celastrol)；及免疫蛋白酶體抑制劑，諸如ONX-0914。

【0637】黏附分子拮抗劑可選自由以下組成之群： β 2-整合素拮抗劑，諸如因普拉姆(imprime) PGG；及選擇素拮抗劑。

【0638】激素可選自由以下組成之群：激素受體促效劑；及激素受

體拮抗劑。

【0639】 激素受體促效劑之實例為生長抑素受體促效劑，諸如生長抑素、蘭瑞肽(lanreotide)、奧曲肽(octreotide)、FX125L、FX141L及FX87L。

【0640】 激素受體拮抗劑之實例為抗雄激素、抗雌激素及抗孕激素。抗雄激素之實例為：類固醇抗雄激素，諸如乙酸環丙孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸氯地孕酮、螺內酯、異乙諾酮(oxendolone)及乙酸奧沙特隆(osaterone acetate)；非類固醇抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯米特(nilutamide)、托匹魯胺(topilutamide)、恩雜魯胺(enzalutamide)及阿帕魯胺(apalutamide)；雄激素合成抑制劑，諸如酮康唑(ketoconazole)、乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、司維特奈(seviteronel)、胺魯米特(aminoglutethimide)、非那雄安(finasteride)、度他雄胺(dutasteride)、依立雄胺(epristeride)及阿法雌二醇(alfatradiol)。抗雌激素之實例為：選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，諸如他莫昔芬(tamoxifen)、氯米芬(clomifene)、法樂通(Fareston)及雷洛昔芬(raloxifene)；ER沉默拮抗劑及選擇性雌激素受體降解劑(SERD)，諸如氟維司群(fulvestrant)；芳香酶抑制劑，諸如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane)、伏羅唑(vorozole)、福美司坦(formestane)及法屈唑(fadrozole)；及抗促性腺激素，諸如睪固酮、孕激素及GnRH類似物。抗孕激素之實例為米非司酮(mifepristone)、利洛司酮(lilopristone)及奧那司酮(onapristone)。

【0641】 在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為尼沃魯單抗。在某些實施例中，

以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為派立珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為阿特珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為阿維魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為德瓦魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為伊匹單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為曲美木單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為曲妥珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為西妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為瑪格妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為瑞喹莫德，且一或多種額外藥物為上文所描述的CD47或SIRP α 阻斷劑中之一者。應理解，共軛物可並非僅包含呈瑞喹莫德形式之-D部分，而是亦可包含一或多種其他類型之-D。

【0642】 在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種額外藥物為尼沃魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種額外藥物為派立珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種額外藥物為阿特珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種

額外藥物為阿維魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種額外藥物為德瓦魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種額外藥物為伊匹單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種額外藥物為曲美木單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種額外藥物為曲妥珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種額外藥物為西妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種額外藥物為瑪格妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為咪喹莫德，且一或多種額外藥物為上文所描述的CD47或SIRP α 阻斷劑中之一者。應理解，共軛物可並非僅包含呈咪喹莫德形式之-D部分，而是亦可包含一或多種其他類型之-D。

【0643】 在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為尼沃魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為派立珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為阿特殊單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為阿維魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為德瓦魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為伊匹單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一

種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為曲美木單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為曲妥珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為西妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為瑪格妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為SD-101，且一或多種額外藥物為上文所描述的CD47或SIRP α 阻斷劑中之一者。應理解，共軛物可並非僅包含呈SD-101形式之-D部分，而是亦可包含一或多種其他類型之-D。

【0644】 在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為尼沃魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為派立珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為阿特珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為阿維魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為德瓦魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為伊匹單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為曲美木單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為曲妥珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為西妥昔單抗。在

某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為瑪格妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為CMP001，且一或多種額外藥物為上文所描述的CD47或SIRP α 阻斷劑中之一者。應理解，共軛物可並非僅包含呈CMP001形式之-D部分，而是亦可包含一或多種其他類型之-D。

【0645】 在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為尼沃魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為派立珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為阿特殊單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為阿維魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為德瓦魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為伊匹單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為曲美木單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為曲妥珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為西妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為瑪格妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為MK-1454，且一或多種額外藥物為上文所描述的CD47或SIRP α 阻斷劑中之一者。應理解，共軛

物可並非僅包含呈MK-1454形式之-D部分，而是亦可包含一或多種其他類型之-D。

【0646】 在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為尼沃魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為派立珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為阿特珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為阿維魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為德瓦魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為伊匹單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為曲美木單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為曲妥珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為西妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為瑪格妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為ADU-S100，且一或多種額外藥物為上文所描述的CD47或SIRP α 阻斷劑中之一者。應理解，共軛物可並非僅包含呈ADU-S100形式之-D部分，而是亦可包含一或多種其他類型之-D。

【0647】 在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型

之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為尼沃魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為派立珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為阿特珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為阿維魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為德瓦魯單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為伊匹單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為曲美木單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為曲妥珠單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為西妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為瑪格妥昔單抗。在某些實施例中，以可逆及共價方式與Z共軛的一種類型之-D為2'3'-cGAMP，且一或多種額外藥物為上文所描述的CD47或SIRP α 阻斷劑中之一者。應理解，共軛物可並非僅包含呈2'3'-cGAMP形式之-D部分，而是亦可包含一或多種其他類型之-D。

【0648】本發明之另一態樣係關於一種在需要治療可用PRRA治療的一或多種疾病之哺乳動物患者中進行治療的方法，其包含以下步驟：向有需要之該患者投與治療有效量的本發明之不溶於水的釋放受控PRRA或其醫藥學上可接受之鹽或包含不溶於水的釋放受控PRRA之醫藥組合物。

【0649】在某些實施例中，可用PRRA藥物治療的一或多種疾病為細胞增殖病症。此類細胞增殖病症之實例如本文中其他處所描述。

【0650】在某些實施例中，哺乳動物患者選自由以下組成之群：小鼠、大鼠、非人類靈長類動物及人類。在某些實施例中，哺乳動物患者為人類患者。

【0651】本發明之另一態樣係關於一種在需要治療可用PRRA藥物治療的一或多種疾病之哺乳動物患者中進行治療的方法，其包含以下步驟：向有需要之該患者投與治療有效量的本發明之不溶於水的釋放受控PRRA或其醫藥學上可接受之鹽或包含不溶於水的釋放受控PRRA之醫藥組合物以及一或多種其他藥物分子。應理解，一或多種其他藥物分子可以醫藥學上可接受之鹽之形式或以包含此類一或多種其他藥物分子之醫藥組合物之形式投與。

【0652】在某些實施例中，在經歷用選自由以下組成之群之至少一種其他藥物或療法治療的患者中治療細胞增殖病症：抗PD1及抗PDL1化合物、其他免疫檢查點拮抗劑療法、模式辨別受體促效劑化合物、免疫促效劑療法、溶瘤病毒療法、抗癌疫苗接種、免疫刺激細胞介素、激酶抑制劑、轉錄因子抑制劑、DNA修復抑制劑、細胞療法、化學療法、放射線療法及手術。

【0653】可在投與不溶於水的釋放受控PRRA之前、同時或之後向患者投與此類至少一種其他藥物。在某些實施例中，可在投與不溶於水的釋放受控PRRA之前向患者投與至少一種其他藥物。在某些實施例中，可在投與不溶於水的釋放受控PRRA的同時向患者投與至少一種其他藥物。在某些實施例中，可在投與不溶於水的釋放受控PRRA之後向患者投與至

少一種其他藥物。

【0654】 可在投與本發明之不溶於水的釋放受控PRRA及/或其醫藥學上可接受之鹽或包含不溶於水的釋放受控PRRA之醫藥組合物之前、一起或之後向該患者投與該一或多種其他藥物分子。若一或多種其他藥物分子與本發明之不溶於水的釋放受控PRRA或其醫藥學上可接受之鹽或包含不溶於水的釋放受控PRRA之醫藥組合物一起投與，則該一或多種其他藥物分子可存在於同一製劑(諸如醫藥組合物)中，或可存在於另一製劑中。

【0655】 在某些實施例中，一或多種額外藥物為IL-2。在某些實施例中，該IL-2全身投與。應理解，此類IL-2藥物可以游離或未經修飾之IL-2之形式或以IL-2之釋放受控形式投與。在某些實施例中，此類IL-2藥物以游離或未經修飾之IL-2之形式投與。在某些實施例中，此類IL-2藥物以IL-2之釋放受控形式投與。此類IL-2之實施例如本文中其他處所描述。

【0656】 在某些實施例中，與僅腫瘤內投與等莫耳量的相同不溶於水的釋放受控PRRA或僅腫瘤內投與等莫耳量的相同IL-2相比，在腫瘤內投與不溶於水的釋放受控PRRA及全身投與IL-2 7天後，在腫瘤引流淋巴結中誘導出超過1.5倍，諸如超過2倍、3倍、4倍或5倍的抗原呈遞細胞亞群百分比增加。應理解，IL-2可呈游離或未經修飾之IL-2之形式或呈IL-2之釋放受控形式。PRRA及IL-2之投與可同時發生，或藉由先給與一者接著投與第二者而相繼發生。

【0657】 在某些實施例中，與僅腫瘤內投與等莫耳量的相同不溶於水的釋放受控PRRA相比，在腫瘤內投與不溶於水的釋放受控PRRA及全身投與IL-2 7天後，在腫瘤引流淋巴結中誘導出超過1.5倍，諸如超過2倍、3倍、4倍或5倍的CD8 T細胞百分比增加。應理解，IL-2可呈游離或

未經修飾之IL-2之形式或呈IL-2之釋放受控形式。PRRA及IL-2之投與可同時發生，或藉由先給與一者接著投與第二者而相繼發生。

【0658】在某些實施例中，與僅腫瘤內投與等莫耳量的相同不溶於水的釋放受控PRRA相比，在腫瘤內投與不溶於水的釋放受控PRRA及全身投與IL-2 7天後，在腫瘤引流淋巴結中誘導出超過1.25倍，諸如超過2倍、3倍、4倍或5倍的CD8 T細胞中之記憶標記物表現增加。應理解，IL-2可呈游離或未經修飾之IL-2之形式或呈IL-2之釋放受控形式。PRRA及IL-2之投與可同時發生，或藉由先給與一者接著投與第二者而相繼發生。

【0659】在某些實施例中，與僅腫瘤內投與等莫耳量的相同不溶於水的釋放受控PRRA或僅腫瘤內投與等莫耳量的相同IL-2相比，在腫瘤內投與不溶於水的釋放受控PRRA及全身投與IL-2 7天後，在腫瘤引流淋巴結中誘導出超過1.5倍，諸如超過2倍、3倍、4倍或5倍的CD4 T細胞百分比減少。應理解，IL-2可呈游離或未經修飾之IL-2之形式或呈IL-2之釋放受控形式。PRRA及IL-2之投與可同時發生，或藉由先給與一者接著投與第二者而相繼發生。

【0660】本發明之另一態樣係適用作藥劑，尤其適用作用於治療細胞增殖病症(諸如癌症)之藥劑的本發明共軛物。

【0661】本發明之另一態樣係適用於治療細胞增殖病症(諸如癌症)的本發明之共軛物或醫藥組合物。在某些實施例中，一或多種共軛物經由腫瘤內投與或投與至一或多個癌症組織相關引流淋巴結中而向患者投與。在某些實施例中，經由腫瘤內投與來治療細胞增殖病症(諸如癌症)。在某些實施例中，經由投與至一或多個癌症組織相關引流淋巴結中來治療細胞增殖病症(諸如癌症)。

【0662】 本發明之另一態樣係治療患有細胞增殖病症(諸如癌症)之患者的方法，其係藉由向該患者投與有效量的一或多種本發明共軛物。在某些實施例中，經由腫瘤內投與或投與至一或多個癌症組織相關引流淋巴結中來進行投與。在某些實施例中，經由腫瘤內投與來進行投與。在某些實施例中，投與係投與至一或多個癌症組織相關引流淋巴結中。

【0663】 待用一或多種本發明共軛物治療之癌症可選自由以下組成之群：液體腫瘤、實體腫瘤及淋巴瘤。

【0664】 液體淋巴瘤可為白血病或骨髓贅瘤，諸如慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、毛細胞白血病、淋巴母細胞白血病、骨髓白血病、漿細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性腫瘤(MPN)、後-MPN AML、後-MDS AML、del(5q)相關之高風險MDS或AML、急性轉化期慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、慢性骨髓增生病症、漿細胞贅瘤及瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。

【0665】 實體腫瘤或淋巴瘤可選自由以下組成之群：唇及口腔癌、口部癌、肝癌/肝細胞癌症、原發性肝癌、肺癌、淋巴瘤、惡性間皮瘤、惡性胸腺瘤、皮膚癌、眼內黑素瘤、原發灶隱匿的轉移性鱗狀頸癌、兒童多發性內分泌瘤症候群、蕈樣黴菌病、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺癌、嗜鉻細胞瘤、垂體腫瘤、腎上腺皮質癌、AIDS相關惡性疾病、肛門癌、膽管癌、膀胱癌、大腦及神經系統癌症、乳癌、支氣管腺瘤/類癌、胃腸道類癌瘤、癌瘤、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、

肝外膽管癌、膽囊癌、胃癌(gastric cancer/stomach cancer)、妊娠期滋養細胞腫瘤、頭頸癌、下咽癌、胰島細胞癌(內分泌胰臟)、腎癌/腎細胞癌、喉癌、胸膜肺母細胞瘤、前列腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞紮里症候群(Sezary syndrome)、小腸癌、泌尿生殖系統癌、惡性胸腺瘤、甲狀腺癌、威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)及膽管癌。

【0666】 在某些實施例中，癌症為肝癌/肝細胞癌。在某些實施例中，癌症為肺癌。在某些實施例中，癌症為淋巴瘤。在某些實施例中，癌症為惡性胸腺瘤。在某些實施例中，癌症為皮膚癌。在某些實施例中，癌症為原發灶隱匿的轉移性鱗狀頸癌。在某些實施例中，癌症為神經母細胞瘤。在某些實施例中，癌症為卵巢癌。在某些實施例中，癌症為胰臟癌。在某些實施例中，癌症為膽管癌。在某些實施例中，癌症為膀胱癌。在某些實施例中，癌症為大腦及神經系統癌。在某些實施例中，癌症為乳癌。在某些實施例中，癌症為胃腸道類癌瘤。在某些實施例中，癌症為癌瘤。在某些實施例中，癌症為結腸直腸癌。在某些實施例中，癌症為肝外膽管癌。在某些實施例中，癌症為膽囊癌。在某些實施例中，癌症為胃癌(gastric cancer/stomach cancer)。在某些實施例中，癌症為頭頸癌。在某些實施例中，癌症為腎癌/腎細胞癌。在某些實施例中，癌症為前列腺癌。在某些實施例中，癌症為肉瘤。在某些實施例中，癌症為小腸癌。在某些實施例中，癌症為泌尿生殖系統癌。

【0667】 肺癌之實例為非小細胞肺癌及小細胞肺癌。在某些實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在某一實施例中，癌症為小細胞肺癌。

【0668】 淋巴瘤之實例為AIDS相關淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋

巴瘤、T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、妊娠期霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、妊娠期非霍奇金氏淋巴瘤及血管免疫母細胞淋巴瘤。

【0669】皮膚癌之實例為黑素瘤及梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)。在某些實施例中，癌症為皮膚癌。在某些實施例中，癌症為梅克爾細胞癌。

【0670】卵巢癌可例如為上皮癌、生殖細胞腫瘤或低度惡性潛在腫瘤。在某些實施例中，癌症為上皮癌。在某些實施例中，癌症為生殖細胞腫瘤。在某些實施例中，癌症為低度惡性潛在腫瘤。

【0671】胰臟癌可例如為外分泌腫瘤/腺癌、胰臟內分泌腫瘤(PET)或神經內分泌腫瘤(NET)。在某些實施例中，癌症為外分泌腫瘤/腺癌。在某些實施例中，腫瘤為胰臟內分泌腫瘤。在某些實施例中，癌症為神經內分泌腫瘤。

【0672】大腦及神經系統癌之實例為神經管胚細胞瘤(諸如兒童神經管胚細胞瘤)、星形細胞瘤、室管膜瘤、神經外胚層腫瘤、神經鞘瘤、腦膜瘤、垂體腺瘤及神經膠質瘤。在某一實施例中，癌症為神經管胚細胞瘤。在某些實施例中，癌症為兒童神經管胚細胞瘤。在某些實施例中，癌症為星形細胞瘤。在某些實施例中，癌症為室管膜瘤。在某些實施例中，癌症為神經外胚層腫瘤。在某些實施例中，腫瘤為神經鞘瘤。在某些實施例中，癌症為腦膜瘤。在某些實施例中，癌症為垂體腺瘤。在某些實施例中，癌症為神經膠質瘤。

【0673】星形細胞瘤可選自由以下組成之群：巨細胞神經膠母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、繼發性神經膠母細胞瘤、原發性成人神經膠母細胞

瘤、原發性兒童神經膠母細胞瘤、少突神經膠質細胞腫瘤、少突神經膠質瘤、退行性少突神經膠質瘤、少突星形細胞腫瘤、少突星形細胞瘤、退行性少突神經膠質瘤、少突星形細胞腫瘤、少突星形細胞瘤、退行性少突星形細胞瘤、退行性星形細胞瘤、毛細胞型星形細胞瘤、室管膜下巨細胞星形細胞瘤、彌漫性星形細胞瘤、多形態黃星形細胞瘤及小腦星形細胞瘤。

【0674】神經外胚層腫瘤之實例為松果體原始神經外胚層腫瘤及幕上原始神經外胚層腫瘤。

【0675】室管膜瘤可選自由以下組成之群：室管膜下室管膜瘤、室管膜瘤、黏液乳頭型室管膜瘤及退行性室管膜瘤。

【0676】腦膜瘤可為非典型腦膜瘤或退行性腦膜瘤。

【0677】神經膠質瘤可選自由以下組成之群：多形性膠質母細胞瘤、副神經節瘤、幕上原始神經外胚層腫瘤(sPNET)、腦幹神經膠質瘤、兒童腦幹神經膠質瘤、下丘腦及視覺路徑神經膠質瘤、兒童下丘腦及視覺路徑神經膠質瘤及惡性神經膠質瘤。

【0678】乳癌之實例為妊娠期乳癌、三陰性乳癌、乳腺管原位癌(DCIS)、侵襲性乳腺管癌(IDC)、乳房管狀癌、乳房髓性癌、乳房黏液性癌瘤、乳房乳頭狀癌、乳房篩骨狀癌瘤、侵襲性小葉癌(ILC)、炎性乳癌、小葉原位癌(LCIS)、雄性乳癌、乳頭佩吉特氏病(Paget's disease of the nipple)、乳房葉狀腫瘤及轉移性乳癌。在某些實施例中，癌症為妊娠期乳癌。在某些實施例中，癌症為三陰性乳癌。在某些實施例中，癌症為乳腺管原位癌。在某些實施例中，癌症為侵襲性乳腺管癌。在某些實施例中，癌症為乳房管狀癌。在某些實施例中，癌症為乳房髓性癌。在某些實施例中，癌症為乳房黏液性癌瘤。在某些實施例中，癌症為乳房乳頭狀

癌。在某些實施例中，癌症為乳房篩骨狀癌瘤。在某些實施例中，癌症為侵襲性小葉癌。在某些實施例中，癌症為炎性乳癌。在某些實施例中，癌症為小葉原位癌。在某些實施例中，癌症為雄性乳癌。在某些實施例中，癌症為乳頭佩吉特氏病。在某些實施例中，癌症為乳房葉狀腫瘤。在某些實施例中，癌症為轉移性乳癌。

【0679】 癌瘤之實例為神經內分泌癌、腎上腺皮質癌及胰島細胞癌。在某些實施例中，癌症為神經內分泌癌。在某些實施例中，癌症為腎上腺皮質癌。在某些實施例中，癌症為胰島細胞癌。

【0680】 結腸直腸癌之實例為結腸癌及直腸癌。在某些實施例中，癌症為結腸癌。在某些實施例中，癌症為直腸癌。

【0681】 肉瘤可選自由以下組成之群：卡堡氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、骨肉瘤/骨惡性纖維組織細胞瘤、軟組織肉瘤、尤文氏家族 (Ewing's family) 腫瘤/肉瘤、橫紋肌肉瘤、腱鞘透明細胞肉瘤、中心性軟骨肉瘤、中心性及骨膜軟骨瘤、纖維肉瘤及子宮肉瘤。在某些實施例中，癌症可為卡堡氏肉瘤。在某些實施例中，癌症可為骨肉瘤/骨惡性纖維組織細胞瘤。在某些實施例中，癌症可為軟組織肉瘤。在某些實施例中，癌症可為尤文氏家族腫瘤/肉瘤。在某些實施例中，癌症可為橫紋肌肉瘤。在某些實施例中，癌症可為腱鞘透明細胞肉瘤。在某些實施例中，癌症可為中心性軟骨肉瘤。在某些實施例中，癌症可為中心性及骨膜軟骨瘤。在某些實施例中，癌症可為纖維肉瘤。在某些實施例中，癌症可為子宮肉瘤。

【0682】 泌尿生殖系統癌之實例為睪丸癌、尿道癌、陰道癌、子宮頸癌、陰莖癌及外陰癌。在某些實施例中，癌症可為睪丸癌。在某些實施

例中，癌症可為尿道癌。在某些實施例中，癌症可為陰道癌。在某些實施例中，癌症可為子宮頸癌。在某些實施例中，癌症可為陰莖癌。在某些實施例中，癌症可為陰道癌。

【0683】 若細胞增殖病症為實體腫瘤或淋巴瘤，則本發明之一或多種共軛物之投與可藉由腫瘤內投與進行。

【0684】 在某些實施例中，組織內投與可為將共軛物單次注射至如上文所描述的組織中。在某些實施例中，組織內投與係經由組織內重複投與。在某些實施例中，此組織內重複投與係投與至同一組織中，且可投與在該組織內之相同或不同投與部位。在某些實施例中，組織內重複投與可投與至不同組織中。此類不同組織可例如為不同腫瘤。在組織內重複投與的情況下，兩次組織內投與之間的時間間隔可介於1分鐘至28週之範圍內。

【0685】 在某些實施例中，腫瘤內投與X劑量之不溶於水的釋放受控PRRA與腫瘤內投與0.5至1.5 X劑量之對應游離PRRA相比，在投與7天後，在腫瘤引流淋巴結中誘導出超過1.5倍，諸如超過2倍、3倍、4倍或5倍的抗原呈遞細胞百分比增加。

【0686】 在某些實施例中，腫瘤內投與X劑量之不溶於水的釋放受控PRRA與腫瘤內投與0.5至1.5 X劑量之對應游離PRRA相比，在投與7天後，在腫瘤引流淋巴結中誘導出超過1.5倍，諸如超過2倍、3倍、4倍或5倍的抗原呈遞細胞亞群上之MHCII表現增加。

【0687】 本發明之一個態樣係適用於治療細胞增殖病症(諸如癌症)之本發明共軛物。已意外地發現，組織內投與此類共軛物引起局部發炎。

【0688】 因此，本發明之一個態樣係適用於治療細胞增殖病症(諸如

癌症)之本發明共軛物，其中共軛物藉由組織內投與(諸如腫瘤內投與)進行投與，且其中此類組織內投與引起局部發炎。

【0689】 本發明之一個態樣係治療患有細胞增殖病症(諸如癌症)之患者的方法，其係藉由向該患者投與有效量的一或多種本發明共軛物。如上文所描述，組織內投與此類共軛物引起局部發炎。因此，本發明之一個態樣係治療患有細胞增殖病症(諸如癌症)之患者的方法，其係藉由經由組織內投與(諸如腫瘤內投與)而向該患者投與有效量的一或多種本發明共軛物，從而引起局部發炎。

【0690】 在某些實施例中，此局部發炎係在組織內投與後3天量測的選自由TNF α 、IL-1 β 、IL-10、IL-6、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2 α 、MIP-3 α 、IP-10及KC組成之群之至少四種蛋白質的含量相比於基線組織增加至少1.5倍。

【0691】 在一個實施例中，局部發炎係在組織內投與後3天量測的選自由TNF α 、IL-1 β 、IL-10、IL-6、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2 α 、MIP-3 α 、IP-10及KC組成之群之至少四種蛋白質的含量相比於基線組織增加至少1.5倍，諸如至少2倍、至少2.5倍、至少3倍、至少3.5倍、至少4倍、至少4.5倍、至少5倍或至少5.5倍。此不應解譯為意謂局部發炎僅持續3天。實際上，局部發炎可持續顯著更長時間，諸如持續至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少20天、至少30天或更長時間。因此，選自由TNF α 、IL-1 β 、IL-10、IL-6、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2 α 、MIP-3 α 、IP-10及KC組成之群之蛋白質的量測亦可在稍後時間點進行，諸如在組織內投與後4天、組織內投與後5天、組織內投與後

6天、組織內投與後7天、組織內投與後8天、組織內投與後9天、組織內投與後10天、組織內投與後11天、組織內投與後12天、組織內投與後13天、組織內投與後14天、組織內投與後20天、組織內投與後30天或甚至在比組織內投與後30天更晚的時間點進行。

【0692】 MCP-1亦被稱作CCL2，MIP-1 α 亦被稱作CCL3，MIP-1 β 亦被稱作CCL4，MIP-2 α 亦被稱作MIP-2及CXCL2，MIP-3 α 亦被稱作CCL20，IP-10亦被稱作CXCL10，且KC亦被稱作GRO α 及CXCL1。CCL5亦被稱作RANTES。CSF-2亦被稱作GM-CSF。CCL8亦被稱作MCP-2。

【0693】 應理解，TNF α 、IL-1 β 、IL-10、IL-6、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2 α 、MIP-3 α 、IP-10及KC為人類蛋白質，且在與人類不同的物種中，應量測對應的同源蛋白質之蛋白質含量。

【0694】 可藉由熟習此項技術者已知的方法來量測蛋白質含量。一種方法包含以下步驟：自在任何方向上距注射部位2倍半徑(r)的區域獲取至少0.025 g組織樣本，諸如至少0.025 g、至少0.05 g、至少0.075 g、至少0.1 g組織樣本，其中 r 係根據球形方程式 $V = \left(\frac{4}{3}\right)\pi r^3$ ，由所注射的本發明共軛物之體積(V) (以立方厘米(cm^3)為單位)計算的距離(以厘米(cm)為單位)。可使用熟習此項技術者已知的標準方法，諸如藉由組織樣本均質化/破裂及細胞裂解，而自此類樣本分離蛋白質以供進行蛋白質分析。隨後使用熟習此項技術者已知的標準方法，諸如藉由酶聯結免疫吸附劑分析法(ELISA)，而自此類蛋白質樣本量測選自由TNF α 、IL-1 β 、IL-10、IL-6、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2 α 、MIP-3 α 、IP-10及KC組成之群之至少四種蛋白質的含量。

【0695】 在某些實施例中，局部發炎係在組織內投與後3天量測的選自由*TNF*、*IL1A*、*IL1B*、*IL10*、*IL6*、*IL12B*、*CCL2*、*CCL8*、*CCL3*、*CCL4*、*CXCL2*、*CCL20*、*CSF2*、pan-*IFNA*亞型成員、*IFNB1*、*IL18*、*CCL5*、*CXCL10*、*CXCL1*組成之群之至少四種mRNA之表現量相比於基線組織增加至少1.5倍。

【0696】 在一個實施例中，局部發炎係在組織內投與後3天量測的選自由*TNF*、*IL1A*、*IL1B*、*IL10*、*IL6*、*IL12B*、*CCL2*、*CCL8*、*CCL3*、*CCL4*、*CXCL2*、*CCL20*、*CSF2*、pan-*IFNA*亞型成員、*IFNB1*、*IL18*、*CCL5*、*CXCL10*及*CXCL1*組成之群之至少四種mRNA之表現量相比於基線組織增加至少1.5倍，諸如至少2倍、至少2.5倍、至少3倍、至少3.5倍、至少4倍、至少4.5倍、至少5倍或至少5.5倍。此不應解譯為意謂局部發炎僅持續3天。實際上，局部發炎可持續顯著更長時間，諸如持續至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少20天、至少30天或更長時間。因此，選自由*TNF*、*IL1A*、*IL1B*、*IL10*、*IL6*、*IL12B*、*CCL2*、*CCL8*、*CCL3*、*CCL4*、*CXCL2*、*CCL20*、*CSF2*、pan-*IFNA*亞型成員、*IFNB1*、*IL18*、*CCL5*、*CXCL10*及*CXCL1*組成之群之至少四種mRNA之表現量的量測亦可在稍後時間點進行，諸如在組織內投與後4天、組織內投與後5天、組織內投與後6天、組織內投與後7天、組織內投與後8天、組織內投與後9天、組織內投與後10天、組織內投與後11天、組織內投與後12天、組織內投與後13天、組織內投與後14天、組織內投與後20天、組織內投與後30天或甚至在比組織內投與後30天更晚的時間點進行。

【0697】 應理解，*TNF*、*IL1A*、*IL1B*、*IL10*、*IL6*、*IL12B*、

CCL2、*CCL8*、*CCL3*、*CCL4*、*CXCL2*、*CCL20*、*CSF2*、*pan-IFNA*亞型成員、*IFNB1*、*IL18*、*CCL5*、*CXCL10*及*CXCL1*為人類基因，且在與人類不同的物種中，量測對應同源基因之mRNA表現。小鼠之各別同源物為*Tnf*、*Il1a*、*Il1b*、*Il10*、*Il6*、*Il12b*、*Ccl2*、*Ccl8*、*Ccl3*、*Ccl4*、*Cxcl2*、*Ccl20*、*Csf2*、*Ifna*（多個亞型成員）、*Ifnb1*、*Il18*、*Ccl5*、*Cxcl10*及*Cxcl1*。

【0698】可藉由熟習此項技術者已知的方法來量測局部發炎之mRNA含量。一種方法包含以下步驟：自在任何方向上距注射部位2倍半徑(r)的區域獲取至少0.025 g組織樣本，諸如至少0.025 g、至少0.05 g、至少0.075 g、至少0.1 g組織樣本，其中 r 係根據球形方程式 $V = \left(\frac{4}{3}\right)\pi r^3$ ，由所注射共軛物之體積(V)（以立方厘米(cm^3)為單位)計算的距離(以厘米(cm)為單位)。使用熟習此項技術者已知的標準方法，諸如藉由組織樣本均質化/破裂及細胞裂解，而自此類樣本分離總RNA以供進行RNA分析。隨後使用熟習此項技術者已知的標準方法，諸如藉由定量即時PCR(qPCR)，而自此類RNA樣本量測選自由*TNF*、*IL1A*、*IL1B*、*IL10*、*IL6*、*IL12B*、*CCL2*、*CCL8*、*CCL3*、*CCL4*、*CXCL2*、*CCL20*、*CSF2*、*pan-IFNA*亞型成員、*IFNB1*、*IL18*、*CCL5*、*CXCL10*及*CXCL1*組成之群之至少四種mRNA之表現量。

【0699】在另一態樣中，本發明係關於一種本發明共軛物，其中該共軛物釋放一或多種PRRA，且其中組織內投與該共軛物引起局部發炎。

【0700】在某些實施例中，如上文所描述，該局部發炎係在組織內投與後3天量測的選自由*TNF α* 、*IL-1 β* 、*IL-10*、*IL-6*、*MCP-1*、*MIP-1 α* 、*MIP-1 β* 、*MIP-2 α* 、*MIP-3 α* 、*IP-10*及*KC*組成之群之至少四種蛋白質

的含量相比於基線組織增加至少1.5倍。

【0701】 在某些實施例中，如上文所描述，該局部發炎係在組織內投與後3天量測的選自由TNF α 、IL-1 β 、IL-10、IL-6、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2 α 、MIP-3 α 、IP-10及KC組成之群之至少四種蛋白質的含量相比於基線組織增加至少1.5倍。

【0702】 本發明之另一態樣係適用於治療細胞增殖病症(諸如癌症)之本發明共軛物，其中該共軛物藉由組織內投與(諸如腫瘤內投與)來進行投與，且其中在投與後3天，至少25%之量的PRRA局部保留在此類組織中。

【0703】 在此上下文中，術語「PRRA投與量」係指自共軛物釋放的游離PRRA及仍共價共軛在共軛物中的PRRA兩者之總組含量。

【0704】 如本文所使用，術語「局部」係指限於經注射組織或器官之區域，特定言之在任何方向上距注射部位3倍半徑(r)內共軛物之投與部位周圍的總體積，其中 r 係根據球形方程式 $V = \left(\frac{4}{3}\right) \times \pi r^3$ ，由所注射共軛物之體積(V) (以立方厘米(cm^3)為單位)計算的距離(以厘米(cm)為單位)。舉例而言，若將0.5 cm^3 共軛物注射至給定組織中，則將量測旨在獲取含有在注射部位之任何方向上1.47 cm 內且包括該注射部位之總體積的總注射物質的樣本之藥物含量，亦即所存在的PRRA之量。

【0705】 適合的量測方法係熟習此項技術者已知的。為了獲得自共軛物釋放之游離PRRA之總量且為了量測仍共價共軛之PRRA，首先仍需要釋放PRRA。此可藉由使用適合的程序進行，諸如在釋放加速條件(諸如升高溫度或改變pH)下培育。為了分別量測組織中之游離及經共軛PRRA，可首先稱取組織，且隨後以不會破壞經共軛PRRA且允許自共軛

物PRRA分離游離PRRA之方式解離該組織以進行量測，且隨後可單獨地自共軛物釋放PRRA並量測。

【0706】 3天後PRRA投與總量的至少25%保留在此類組織中，諸如至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。應理解，3天後組織中存在的PRRA總量不會超出100%。在某些實施例中，7天後PRRA投與總量的至少25%保留在此類組織中，諸如至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。在某些實施例中，10天後PRRA投與總量的至少25%保留在此類組織中，諸如至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。在某些實施例中，14天後PRRA投與總量的至少25%保留在此類組織中，諸如至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。在某些實施例中，21天後PRRA投與總量的至少25%保留在此類組織中，諸如至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。在某些實施例中，28天後PRRA投與總量的至少25%保留在此類組織中，諸如至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。在某些實施例中，35天後PRRA投與總量的至少25%保留在此類組織中，諸如至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。在某些實施例中，42天後PRRA投與總量的至少25%保留在此類組織中，諸如至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。在某些實施例中，49天後PRRA投與總量的至少25%保留在此類組織中，諸如至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。在某些實施例中，56天後PRRA投與總量的至少25%保留在此類組織中，諸如至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。

【0707】 本發明之另一態樣係適用於治療細胞增殖病症(諸如癌症)之本發明共軛物，其中該共軛物藉由組織內投與(諸如腫瘤內投與)進行投與，且其中在組織內投與後7天觀測抗腫瘤活性。

【0708】 若組織內投與係腫瘤內投與，則在某些實施例中，在共軛物之此類腫瘤內投與後7天觀測抗腫瘤活性。應理解，僅在未在較早時間收集腫瘤以用於藥物含量量測的動物中可觀測到此抗腫瘤活性，且此需要在組織內投與後7天相同或不同動物中存在至少第二類似腫瘤。在某些實施例中，在腫瘤內投與共軛物後10天觀測到此抗腫瘤活性。在某些實施例中，在腫瘤內投與共軛物後14天觀測到此抗腫瘤活性。在某些實施例中，在腫瘤內投與共軛物後21天觀測到此抗腫瘤活性。

【0709】 在另一態樣中，本發明係關於本發明共軛物，其中該共軛物釋放模式辨別受體之一或多種促效劑，且其中在組織內投與該共軛物之後，諸如投與至癌症組織(諸如實體腫瘤)或一或多個癌症組織相關引流淋巴結中之後，3天後此類組織中剩餘的模式辨別受體促效劑之量為至少25%。

【0710】 在另一態樣中，本發明係關於適用於治療細胞增殖病症(諸如癌症)之本發明共軛物，其中該共軛物藉由組織內投與(諸如腫瘤內投與)來進行投與，且其中與組織內投與等效莫耳劑量之對應游離PRRA相比，血漿中選自由IL-6、CCL2及IL-10組成之群之至少一種細胞介素的蛋白質含量為24小時內最大蛋白質含量的至多1/10。

【0711】 類似地，本發明係關於一種本發明共軛物，其中該共軛物釋放一或多種PRRA，且其中與組織內投與等效莫耳劑量之對應游離PRRA相比，組織內投與該共軛物後，血漿中選自由IL-6、CCL2及IL-10組成之群之至少一種細胞介素為24小時內最大蛋白質含量之至多1/10。

【0712】 舉例而言，若投與給動物的共軛物之量為50 nmol PRRA，如在所有PRRA自載體釋放時可量測，則游離PRRA之等效劑量將亦為50

nmol。使用以下方程式來計算細胞介素含量之倍數差：

$$\frac{\text{血漿細胞介素最大游離PRRA}}{\text{血漿細胞介素最大共軛物}},$$

其中

「血漿細胞介素最大游離PRRA」係在將游離PRRA組織內投與給第一組動物之後，24小時時間段內所量測細胞介素中之一者之最高血漿濃度，且

「血漿細胞介素最大共軛物」係在將本發明共軛物組織內投與給第二組動物之後，24小時時間段內量測的同一細胞介素之最高血漿濃度。

【0713】一般而言，術語「動物」亦涵蓋人類，且在某些實施例中意謂小鼠、大鼠、非人類靈長類動物及人類。

【0714】應理解，在某些實施例中，術語「第一組動物」及「第二組動物」可係關於相同個體，其限制條件為觀測到兩次投藥之間足以完全清除PRRA及共軛物之時間段。

【0715】在一個實施例中，至少一種細胞介素為IL-6。在另一實施例中，至少一種細胞介素為CCL2。在另一實施例中，至少一種細胞介素為IL-10。在另一實施例中，至少一種細胞介素為IL-6及CCL2。在另一實施例中，至少一種細胞介素為CCL2及IL-10。在另一實施例中，至少一種細胞介素為IL-6及IL-10。在另一實施例中，至少一種細胞介素為IL-6、CCL2及IL-10。

【0716】可藉由以下方式量測蛋白質含量：在組織內投與之前以及在組織內投與後24小時時間段內的各個時間點處(諸如在3、4、5、6、7或8個時間點處)獲取血漿樣本，且隨後測定至少一種細胞介素之蛋白質含量。用於量化蛋白質含量之適合方法係熟習此項技術者已知的，諸如藉由

酶聯結免疫吸附劑分析法(ELISA)。將繪製資料點，且將判定24小時時間段內之最大蛋白質含量。

【0717】與組織內投與等效莫耳劑量之對應游離PRRA相比，在組織內投與本發明共軛物之後，血漿中至少一種細胞介素之最大蛋白質含量為至多1/10，諸如至多1/12、至多1/15、至多1/20、至多1/30或至多1/50。

【0718】在另一態樣中，本發明係關於適用於治療細胞增殖病症(諸如癌症)之本發明共軛物，其中該共軛物係藉由組織內投與(諸如腫瘤內投與)來進行投與，且其中在此組織內投與之後24小時內外周血液單核細胞(PBMC)中選自由*TNF*、*IL1A*、*IL1B*、*IL10*、*IL6*、*IL12B*、*CCL2*、*CCL8*、*CCL3*、*CCL4*、*CXCL2*、*CCL20*、*CSF2*、*pan-IFNA*亞型成員、*IFNB1*、*IL18*、*CCL5*、*CXCL10*及*CXCL1*組成之群之至少4種基因之最大mRNA表現量與組織內投與等效莫耳劑量之對應游離PRRA相比為至多1/1.5。

【0719】類似地，本發明係關於一種本發明共軛物，其中該共軛物釋放一或多種PRRA，且其中在組織內投與該共軛物之後，24小時內外周血液單核細胞中選自由*TNF*、*IL1A*、*IL1B*、*IL10*、*IL6*、*IL12B*、*CCL2*、*CCL8*、*CCL3*、*CCL4*、*CXCL2*、*CCL20*、*CSF2*、*pan-IFNA*亞型成員、*IFNB1*、*IL18*、*CCL5*、*CXCL10*及*CXCL1*組成之群之至少4種基因之最大mRNA表現量與組織內投與等效莫耳劑量之對應游離PRRA相比為至多1/1.5。

【0720】舉例而言，若投與給動物的共軛物之量為50 nmol PRRA，如在所有PRRA自載體釋放時可量測，則游離PRRA之等效劑量將亦為50

nmol。使用以下方程式來計算mRNA含量之倍數差：

$$\frac{PBMC E_{\max free PRRA}}{PBMC E_{\max conjugate}},$$

其中

「PBMC $E_{\max free PRRA}$ 」係在將游離PRRA組織內投與給第一組動物之後，24小時時間段內所量測mRNA中之一者之最高PBMC表現量，且

「PBMC $E_{\max conjugate}$ 」係在將本發明共軛物組織內投與給第二組動物之後，24小時時間段內上文所量測之同一mRNA之最高表現量。

【0721】應理解，在某些實施例中，術語「第一組動物」及「第二組動物」可係關於相同個體，其限制條件為觀測到兩次投藥之間足以完全清除PRRA及共軛物之時間段。

【0722】選自由*TNF*、*IL1A*、*IL1B*、*IL10*、*IL6*、*IL12B*、*CCL2*、*CCL8*、*CCL3*、*CCL4*、*CXCL2*、*CCL20*、*CSF2*、*pan-IFNA*亞型成員、*IFNB1*、*IL18*、*CCL5*、*CXCL10*及*CXCL1*組成之群之至少4種基因在外周血液單核細胞中之最大mRNA表現量為至多1/1.5，諸如至多1/2、至多1/5、至多1/10、至多1/15或至多1/30。

【0723】可藉由分離RNA且測定各別mRNA或cDNA含量來量測在組織內PRRA投與後24小時時間段內的各個時間點處(諸如在3、4、5、6、7或8個時間點處)之PBMC樣本之mRNA含量，該等樣本亦可包括組織內投與之前的樣本。適合的方法係熟習此項技術者已知的，諸如藉由使用密度梯度分離技術自血液分離PBMC，使用mRNA分離套組自PBMC提取mRNA，且使用定量即時PCR (qPCR)量測mRNA或對應的cDNA含量。將繪製資料點，且將判定24小時時間段內之最大mRNA表現量。

【0724】在另一態樣中，本發明係關於一種適用於治療細胞增殖病

症之本發明共軛物，其中該共軛物釋放一或多種PRRA，且其中在組織內投與該共軛物後，24小時內游離PRRA之最大血漿含量與在組織內投與等效莫耳劑量之對應游離PRRA後24小時內之最大血漿含量相比為至多1/25。

【0725】 類似地，本發明係關於一種本發明共軛物，其中該共軛物釋放一或多種PRRA，且其中在組織內投與該共軛物後，24小時內游離PRRA之最大血漿含量與在組織內投與等效莫耳劑量之對應游離PRRA後24小時內之最大血漿含量相比為至多1/25。

【0726】 可藉由以下方式量測游離PRRA之最大血漿含量：在組織內投與後24小時時間段內的各個時間點處(諸如在3、4、5、6、7或8個時間點處)獲取適合的血漿樣本，該等樣本亦可包括組織內投與之前的樣本，隨後測定游離PRRA之含量。適合的方法係熟習此項技術者已知的，諸如藉由與串聯質量分光光度法結合之超高效液相層析。將繪製資料點，且將判定24小時時間段內之最大PRRA含量。

【0727】 投與本發明共軛物後游離PRRA之最大含量與組織內投與等效莫耳劑量之對應游離PRRA後24小時內之最大血漿含量相比為至多1/25，諸如至多1/50、至多1/100或至多1/200。

【0728】 在另一態樣中，本發明係關於一種適用於治療細胞增殖病症之本發明共軛物，其中在組織內投與包含10 µg游離PRRA等效物之不溶於水的釋放受控PRRA之後，24小時內游離PRRA之最大血漿濃度小於1.0 ng/ml。

【0729】 類似地，本發明係關於一種本發明共軛物，其中該共軛物釋放一或多種PRRA，且其中在組織內投與一定劑量之包含10 µg游離

PRRA等效物之該共軛物後，24小時內游離PRRA之最大血漿濃度小於1.0 ng/ml。

【0730】 24小時內游離PRRA之最大血漿濃度小於1.0 ng/ml，諸如小於0.75 ng/ml、小於0.5 ng/ml、小於0.25 ng/ml或小於0.1 ng/ml。

【0731】 游離PRRA之最大血漿含量可如上文所描述進行量測。

【0732】

材料及方法

化學物質

除非另外陳述，否則所有材料皆獲自商業供應商。

【0733】

RP-HPLC純化：

使用Waters XBridge BEH300 Prep C18 10 μ m、150 $\times$ 30 mm管柱作為固定相，藉由Waters 600控制器及2487雙波長吸收偵測器(2487 Dual Absorbance Detector)或Agilent Infinity 1260製備型系統來進行製備型RP-HPLC純化。在215 nm或320 nm下偵測產物。

【0734】

急驟層析：

使用Biotage KP-Sil二氧化矽濾筒，在來自Biotage AB, Sweden的Isolera One系統或Isolera Four系統上進行急驟層析純化。在215 nm、254 nm或280 nm下偵測產物。

【0735】

RP-LPLC純化：

使用Biotage SNAP C18濾筒，在來自Biotage AB, Sweden的Isolera

One系統或Isolera Four系統上進行低壓RP層析。在215 nm下偵測產物。

【0736】

分析方法

分析型UPLC-MS分析：

在與Waters Micromass ZQ結合或與Agilent Single Quad MS系統結合的裝備有Waters BEH300 C18管柱(2.1 × 50 mm，1.7 μm粒度或2.1 × 100 mm，1.7 μm粒度)之Waters Acquity系統或Agilent 1290 Infinity II上進行分析型超效能LC (UPLC)-MS；溶劑A：含有0.05% TFA之水(v/v)，溶劑B：含有0.04% TFA之乙腈(v/v)。

【0737】

基於PEG水凝膠珠之胺含量測定：

藉由使Fmoc-胺基酸與水凝膠上之游離胺基共軛且隨後進行Fmoc測定來測定PEG水凝膠之胺基含量，如Gude, M., J. Ryf等人 (2002) *Letters in Peptide Science* 9(4): 203-206中所描述。

【0738】

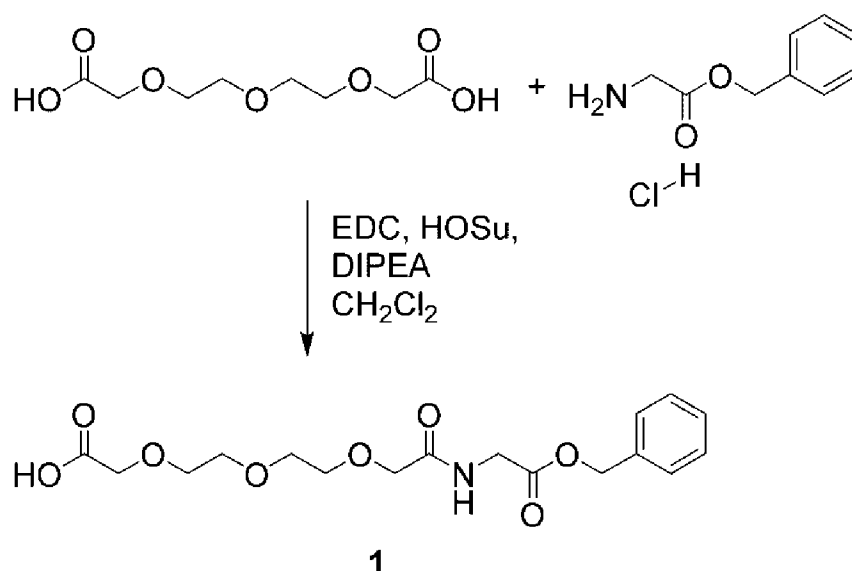
水凝膠懸浮液中經共軛瑞喹莫德之含量測定

藉由將水凝膠懸浮液之樣本與等體積的1M NaOH在37°C下培育16至20小時來測定水凝膠懸浮液之瑞喹莫德含量。在用1M HCl進行pH調整後，針對自至少4種不同校準標準物獲得之校準曲線，藉由HPLC (在320 nm下偵測)測定瑞喹莫德含量。

【0739】

實例1：連接基團試劑6之合成

步驟1：



【0740】 在250 mL圓底燒瓶中，將3,6,9-三氧雜十一烷二酸(9.45 g；29.79 mmol；10.01當量)及鹽酸甘胺酸苯甲酯(600.00 mg；2.98 mmol；1.00當量)溶解於無水二氯甲烷(50.00 mL)中。添加HOSu (858.20 mg；7.46 mmol；2.51當量)及EDC (1.15 g；5.98 mmol；2.01當量)，得到混濁混合物，該混濁混合物在添加DIPEA (4.16 mL；23.80 mmol；8.00當量)後變澄清。將溶液在室溫下攪拌3.5小時。

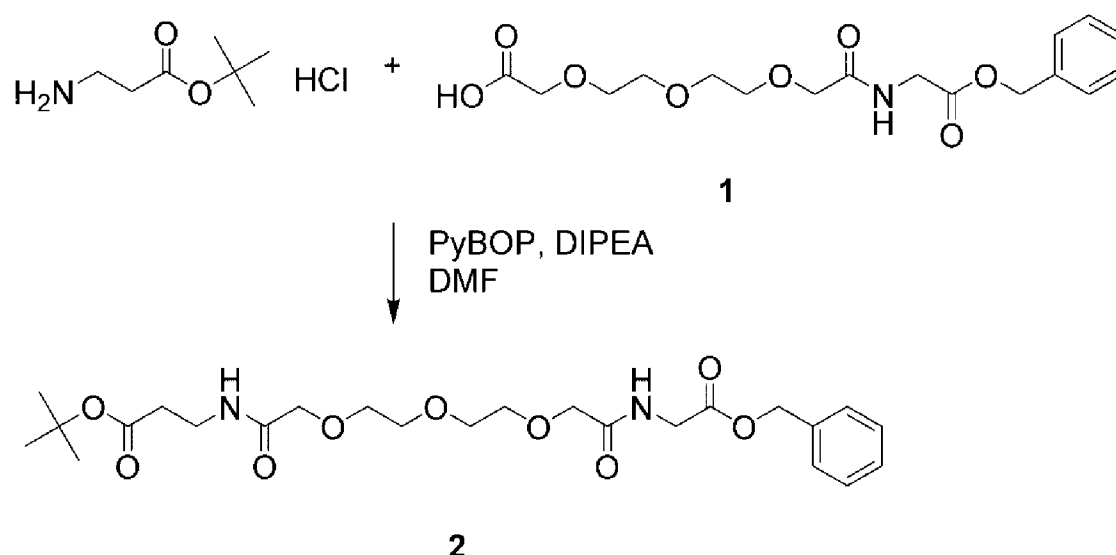
【0741】 蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於1:1之乙腈/水(v/v，0.1% TFA，10 mL)中。使用乙腈(0.1% TFA)/水(0.1% TFA)之梯度(10-35%)，藉由RP-LPLC純化粗產物。將產物溶離份彙集並凍乾。

產量：1.07 g (97.36%)無色油狀物

$m/z = 370.40$ [M+H]⁺

【0742】

步驟2：



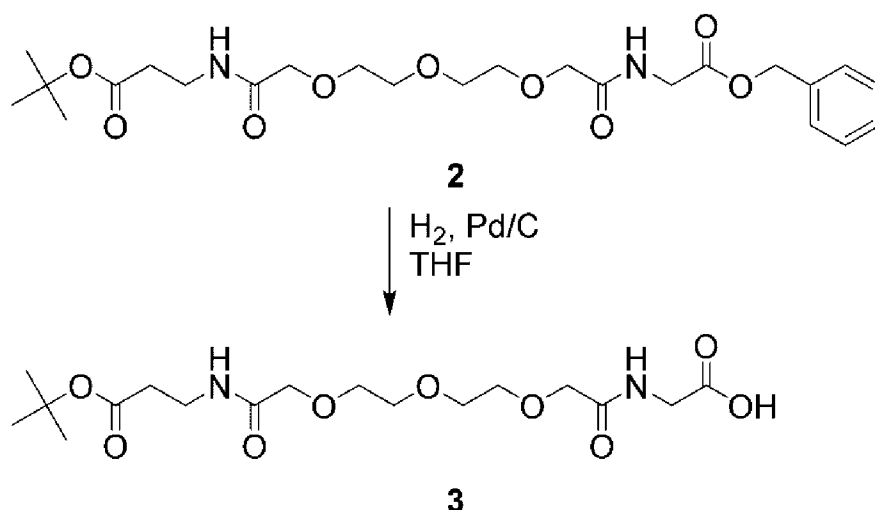
【0743】 將化合物1 (525.30 mg ; 1.42 mmol ; 1.00當量)及PyBOP (740.08 mg ; 1.42 mmol ; 1.00當量)溶解於無水DMF (5.00 mL)中。依次添加鹽酸β-丙胺酸第三丁酯(258.35 mg ; 1.42 mmol ; 1.00當量)及DIPEA (496.77 μL ; 2.84 mmol ; 2.00當量)，且將溶液在室溫下攪拌4.5小時。藉由添加1N HCl (2.2 mL)淬滅反應物。將混合物用DCM (100 mL)稀釋，且用0.1 N HCl (3×50 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(3×50 mL)及鹽水 (50 mL)洗滌。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，且蒸發溶劑。使用乙腈/DCM之梯度(10-100%)，藉由矽膠急驟層析純化以此方式獲得之粗產物。將產物溶離份彙集，減壓濃縮，且真空乾燥。

產量：495.10 mg (70.11%)無色油狀物

$m/z = 497.49$ [M+H]⁺

【0744】

步驟3：



【0745】 將化合物**2** (495.10 mg ; 1.00 mmol ; 1.00當量)溶解於無水THF (10.00 mL)中。向溶液中添加鈀/活性炭(10% wt , 21.22 mg ; 0.20 mmol ; 0.20當量) , 且將反應混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。過濾反應混合物, 減壓蒸發揮發物, 且真空乾燥殘餘物。使用乙腈(0.1% TFA)/水(0.1% TFA)之梯度(0-50%) , 藉由製備型RP-HPLC純化354 mg殘餘物。將產物溶離份彙集並凍乾。

產量 : 307.00 mg無色油狀物

$m/z = 407.44$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0746】

步驟4：瑞喹莫德偶聯

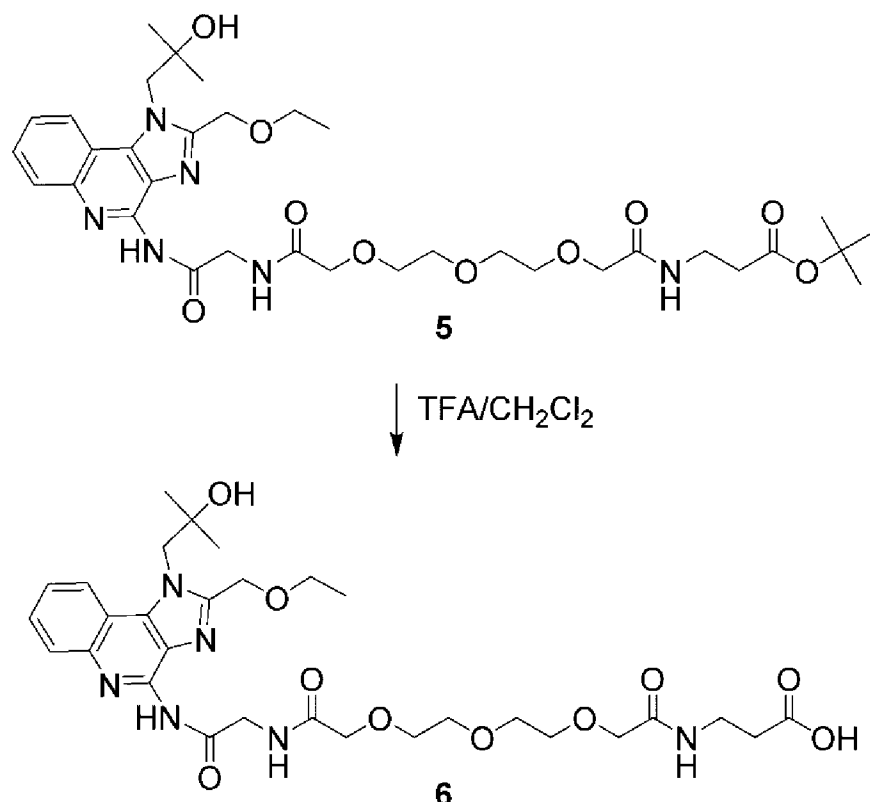


【0748】 將產物溶離份彙集且轉移在分液漏斗中。用乙酸乙酯(60 ml, 30 ml, 30 ml)萃取水相，且將合併之有機相乾燥(MgSO₄)、過濾、減壓濃縮且真空乾燥。

$$m/z = 703.65 \text{ [M+H]}^+$$

【0749】

步驟5：脫除保護



【0750】 將化合物**5** (64.00 mg ; 0.09 mmol ; 1.00當量)溶解於無水二氯甲烷(2.00 mL)及三氟乙酸(2.00 mL)中。2小時後，減壓濃縮反應溶液。向殘餘物中添加1 mL含有20%乙腈之30 mM pH 8.2磷酸鹽緩衝液。使用乙腈/水之梯度(5-50%)，藉由製備型RP-HPLC純化所得乳液。將彙集之溶離份凍乾。將殘餘物(43.7 mg , 74%)溶解於無水DMF (2.18 mL)中，得到具有21.8 mg/ml內容物之溶液。

產量：43.7 mg (74 %)

$m/z = 647.59$ [M+H]⁺

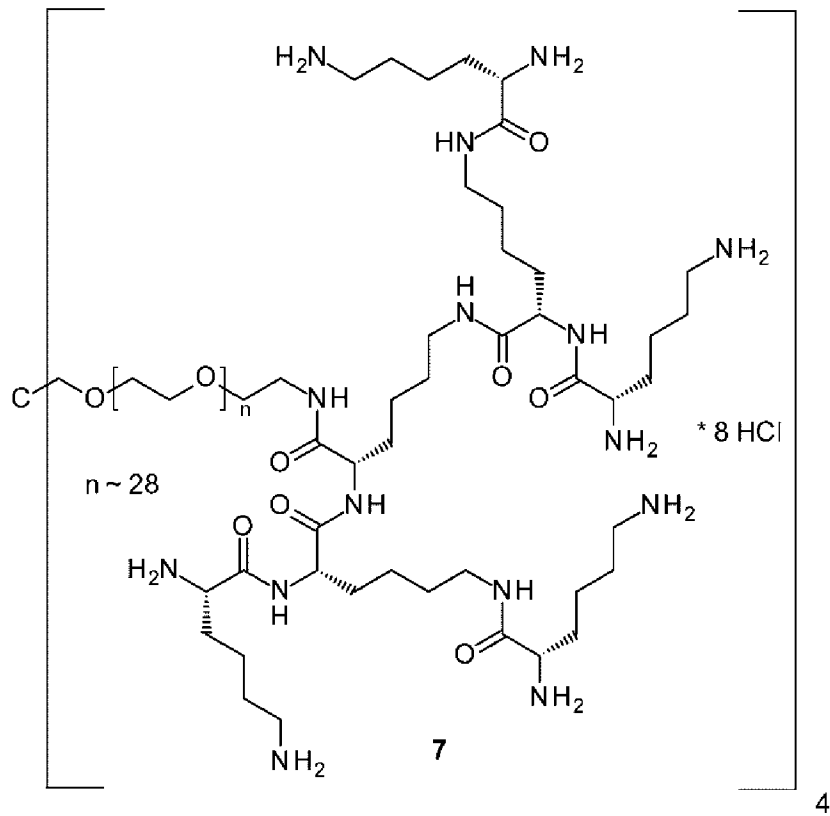
【0751】

實例2：含有游離胺基(0.075 mmol/g)之PEG水凝膠珠之合成

步驟1：主鏈試劑7之合成

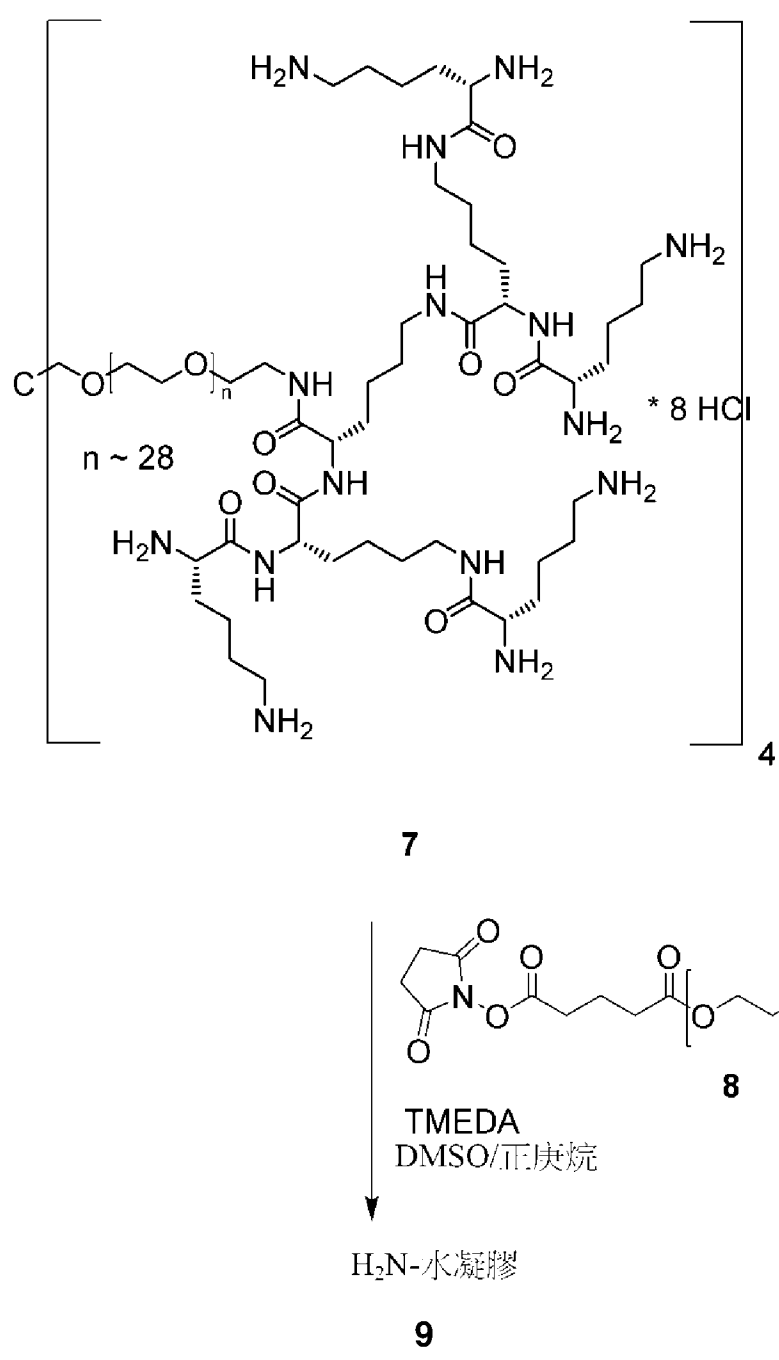
以與先前所描述程序(WO2013/053856，實例1，其中之化合物**1g**)類

似之方式，使用L-離胺酸構築嵌段來合成呈HCl鹽形式之主鏈試劑**7**：



【0752】

步驟2：聚合



【0753】 向具有底部出口、直徑60 mm、裝備有擋板之圓柱形250 mL反應器中裝入Cithrol™ DPHS (0.4 g)於庚烷(80 mL)中之乳液。在室溫下，用直徑45毫米的螺距翼式攪拌器以460 rpm攪拌反應器內容物。將1 kDa之PEG-二丁二醯亞胺基戊二酸**8** (Innochemie，4290 mg)及主鏈試劑**7** (2000 mg)於DMSO (38.6 g)中之溶液添加至反應器中，且攪拌10分鐘以形成乳液。添加TMEDA (8.9 mL)以實現聚合，且將混合物在室溫下攪拌16小時。在攪拌的同時添加乙酸(13.7 mL)。10分鐘後，在攪拌下添

加氯化鈉溶液(15 wt% , 100 mL)。10分鐘後，停止攪拌器，且分離各相。95分鐘後，排出含有PEG水凝膠珠之水相。

【0754】針對珠大小分級分離，將水-水凝膠懸浮液用乙醇(40 mL)稀釋，且使用篩分機器，在直徑200 mm之125、100、75、63、及50 μm (網孔)不鏽鋼篩上濕篩分15分鐘。篩分振幅為1.5 mm，液體流速為250 mL/min。水(4000 mL)用作用於濕篩分之液體。使用含20%乙醇之水將水凝膠珠自篩收集至50 mL Falcon試管中。在以5000 rpm離心1分鐘之後，記下懸浮液之產率(參見下文)。處理溶離份。藉由以5000 rpm離心1分鐘，用0.1% AcOH洗滌3 $\times$ ，隨後用EtOH洗滌，直至觀測到體積不再縮減。將溶離份轉移至具有PE過濾器之個別注射器中，且在< 1毫巴(mbar)下乾燥3天。自乾燥物質測定水凝膠之胺含量。

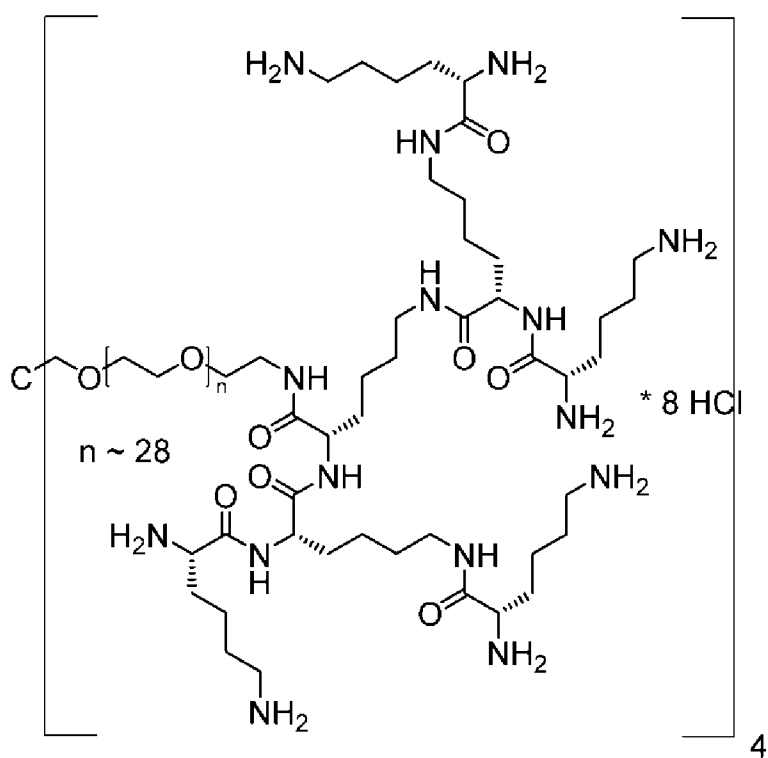
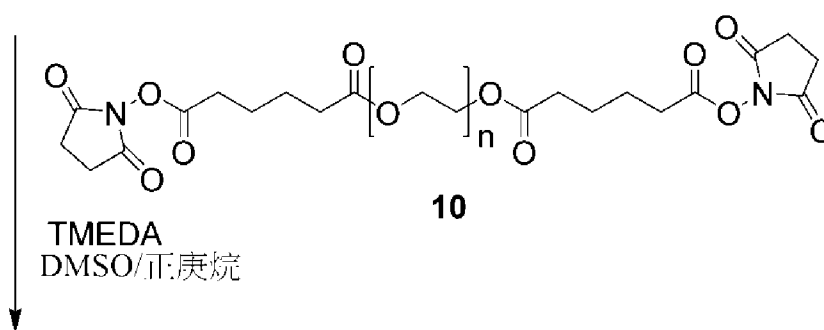
產量： 63 μm 篩溶離份：約15 mL懸浮液，乾燥後1493 mg

75 μm 篩溶離份：約15 mL懸浮液，乾燥後1433 mg

胺含量：0.075 mmol/g

【0755】

實例3：含有游離胺基(0.11-0.5 mmol/g)之PEG水凝膠珠之合成

**7****10**

TMEDA
DMSO/正庚烷

H₂N-水凝膠

11a, 11b

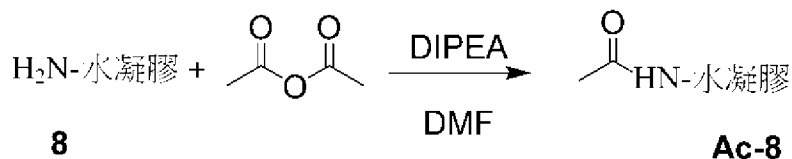
【0756】 根據WO 2011/012715 A1實例3中所描述之程序，由試劑**7**及**10** (參見WO 2011/012715 A1，實例2，化合物**2d**)製備水凝膠。

【0757】 在36.2 g DMSO中由1398 mg試劑**7**及4473 mg試劑**10**合成水凝膠**11a**。所得胺載量為0.151 mmol/g。

【0758】 在75.6 g DMSO中由3.40 g試劑**7**及8.91 g試劑**10**合成水凝膠**11b**。所得胺載量為0.296 mmol/g。

【0759】

實例4：水凝膠之乙醯化



【0760】 將水凝膠**8** (3.184 g, 0.239 mmol)填充至裝備有PE玻璃料之50 mL注射器中，且用DIPEA於無水DMF中之1% (v/v)溶液洗滌3×。將乙酸酐(0.45 mL；4.77 mmol；20.00當量)及DIPEA (0.83 mL；4.77 mmol；20.00當量)於無水DMF (38.18 mL)中之溶液抽吸至注射器中，將注射器用無菌蓋封閉且在室溫下以1000 rpm震盪1小時。排出溶劑，且將注射器用無水DMF洗滌10×並用乙醇洗滌10×。排出乙醇後，膨脹水凝膠之體積為11 mL。真空乾燥所得水凝膠。在無菌條件下，將水凝膠**Ac-8** (2.98 g；1.00當量)轉移至50 ml Falcon試管中。添加調配物緩衝液(30 mL)，且將Falcon試管在震盪器上攪拌30分鐘，直至形成均勻懸浮液。

【0761】 以類似程序，使水凝膠**11a**乙醯化，得到**Ac-11a**，且使水凝膠**11b**乙醯化，得到**Ac-11b**。

【0762】

實例5：將化合物6加載在水凝膠上



第 235 頁(發明說明書)

瓶塞，將懸浮液轉移至50 mL Falcon試管中。移除緩衝液上清液，得到最終體積約6 mL之懸浮液。所得水凝膠**12**之瑞喹莫德含量為每毫升約1.5 mg瑞喹莫德當量。依類似程序，將化合物**6**加載在水凝膠**11a**上，得到瑞喹莫德載量為每毫升約1.9 mg瑞喹莫德當量之水凝膠**12a**。

【0764】 依類似程序，將化合物**6**加載在水凝膠**11b**上，得到瑞喹莫德載量為每毫升約4.9 mg瑞喹莫德當量之水凝膠**12b**。

【0765】

實例6：劑量調整

在無菌條件下，將水凝膠懸浮液**Ac-8** (11.23 mL)與水凝膠懸浮液**12** (每毫升1.52 mg瑞喹莫德當量；4.57 mL)合併於無菌50 mL Falcon試管中。藉由緩慢渦旋Falcon試管5分鐘而使經合併之水凝膠均質化。所得水凝膠懸浮液之含量為每毫升0.376 mg瑞喹莫德當量。

【0766】 依類似程序，由水凝膠之乙醯化且加載瑞喹莫德之組分製備以下水凝膠懸浮液。

化合物	乙醯化水凝膠	瑞喹莫德-水凝膠	水凝膠懸浮液中之瑞喹莫德含量	緩衝液
13a	Ac-8	12	每毫升92 µg當量	PBST
13b	Ac-11a	12a	每毫升119 µg當量	PBST
13c	Ac-8	12	每毫升376 µg當量	PBST
13d	Ac-11b	12b	每毫升103 µg當量	PTP
13e	Ac-11b	12b	每毫升410 µg當量	PTP
13f	Ac-11b	12b	每毫升1649 µg當量	PTP
13g	Ac-11b	12b	每毫升4040 µg當量	PTP
13h	Ac11b	12b	每毫升4321 µg當量	PTP

【0767】

實例7：活體內PK研究

將瑞喹莫德及釋放瑞喹莫德之水凝膠經皮下注射至大鼠中，且在28天之時程內觀測瑞喹莫德之血漿含量。將瑞喹莫德**4**以104 µg/mL之濃度

溶解於pH 5.0之10 mM丁二酸酯、90.0 mg/mL二水合海藻糖中。將水凝膠懸浮於pH 7.4之PBST緩衝液(約6% wt/v)中。雄性WISTAR大鼠(每組n=3)接受瑞喹莫德**4**溶液或者水凝膠**13a**或**13b**之單次皮下注射，各自對應於25 µg當量瑞喹莫德之劑量。在28天之時程內抽取血液樣本且用於血漿產生。藉由LC-MS/MS量化血漿樣本中之瑞喹莫德濃度。用Phoenix WinNonlin軟體(Certara, Princeton, NJ, USA)產生且分析血漿濃度量變曲線。

結果：

下方概述最大血漿濃度、末端消除半衰期及AUC計算值：

化合物	C _{max} [pg/mL]	t _{1/2}	AUC _{Pred-∞} [h*pg/mL]
4	23100	1.5小時及10小時(兩相)	65400
13a	281	13.6天	74700
13b	234	10.5天	65900

【0768】

實例8：活體內抗腫瘤功效

在腫瘤接種當天，在6至11週齡之雌性BALB/C小鼠中進行研究。在左側腹及右側腹中，將3 × 10⁵個CT26腫瘤細胞經皮下植入小鼠中。當經注射之腫瘤生長至約80 mm³之平均腫瘤體積時，將小鼠隨機分為治療組(第0天)。在隨機分組後當天，動物接受20 µg瑞喹莫德**4** (溶解於pH 5.0之10 mM丁二酸酯、90.0 mg/mL二水合海藻糖中)或50 µL注射體積之單次腫瘤內劑量之水凝膠**13c**或50 µL單次腫瘤內注射之**Ac-8**懸浮液。水凝膠以於PBST緩衝液中之懸浮液形式投與。在治療開始之後，藉由根據用測徑規量測之腫瘤大小量測值判定各個時間點處之腫瘤體積來評估抗腫瘤功效。根據下式計算腫瘤體積：

腫瘤體積 = (L × W²) × 0.5

其中L為腫瘤之長度且W為寬度(均以mm為單位)。一旦腫瘤超過1500 mm³，則自研究移除小鼠。

結果：

絕對腫瘤體積

		治療後天數						
組		0	2	4	7	9	11	14
Ac-8	平均值(mm ³)	89.01	125.62	151.98	449.94	792.78	1065.45	1402.37
	SEM (mm ³)	3.65	7.52	11.88	43.28	74.31	91.43	100.91
	N	10	10	10	10	10	10	6
4	平均值(mm ³)	88.82	108.44	128.42	316.07	549.72	957.90	1220.96
	SEM (mm ³)	3.48	5.34	8.69	49.35	56.21	125.30	137.76
	N	10	10	10	10	10	10	8
13c	平均值(mm ³)	88.96	123.60	141.09	215.87†	305.38†,‡	378.04†,‡	609.37†,‡
	SEM (mm ³)	2.15	6.78	9.55	33.39	58.73	75.61	129.13
	N	15	15	15	15	15	15	11

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小；†相對於Ac-8 p<0.05，‡相對於4 p<0.05。藉由雙向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之真實顯著性差異(HSD)事後檢驗進行多重比較。

【0769】

實例9：活體內細胞介素誘導

在腫瘤接種當天，在6至11週齡之雌性BALB/C小鼠中進行研究。在左側腹及右側腹中，將3 × 10⁵個CT26腫瘤細胞經皮下植入小鼠中。當經注射之腫瘤生長至約105 mm³之平均腫瘤體積時，將小鼠隨機分為治療組(第0天)。在隨機分組後當天，動物接受20 µg瑞喹莫德4 (溶解於pH 5.0之10 mM丁二酸酯、90.0 mg/mL二水合海藻糖中)或50 µL注射體積之單次腫瘤內劑量之水凝膠13c或50 µL單次腫瘤內注射之Ac-8懸浮液。水凝膠以於PBST緩衝液中之懸浮液形式投與。在藥物投與之後的各個時間點藉由眼眶後放血收集經K₂ EDTA保存之血液樣本，且在4°C下以2 000 × g離

心5分鐘之後分離血漿並冷凍。將血漿樣本儲存在-80℃下。將血漿解凍，且使用36-Plex小鼠ProcartaPlex™細胞介素面板1A (Procarta)根據製造商之建議評估未經稀釋樣本之細胞介素含量。在Bio-Plex 200 (BioRad)上根據套組說明書量測細胞介素。針對低於或處於分析之定量下限(LLOQ)的樣本值，記錄LLOQ且用於判定平均細胞介素濃度。

血漿細胞介素含量

IFN γ						
		治療後小時數				
組		1	3	6	10	24
Ac-8	平均值(pg/mL)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	SEM (pg/mL)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	N	3	3	3	3	3
4	平均值(pg/mL)	4.04	15.49 $\dagger,\ddagger$	40.72 $\dagger,\ddagger$	28.19 $\dagger,\ddagger$	2.38
	SEM (pg/mL)	0.45	6.64	3.49	4.50	1.21
	N	3	3	3	3	3
13c	平均值(pg/mL)	0.01	0.49	2.76	4.51	2.10
	SEM (pg/mL)	0.00	0.48	1.42	0.87	0.37
	N	3	3	3	3	3

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小； $\dagger$ 相對於Ac-8 $p\leq0.0002$ ， $\ddagger$ 相對於13c $p\leq0.0002$ 。藉由雙向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之真實顯著性差異(HSD)事後檢驗進行多重比較。

IL-6						
		治療後小時數				
組		1	3	6	10	24
Ac-8	平均值(pg/mL)	40.31	25.68	4.86	14.93	57.67
	SEM (pg/mL)	12.13	15.78	4.85	4.55	12.86
	N	3	3	3	3	3
4	平均值(pg/mL)	3618.87 $\dagger,\ddagger$	1739.75 $\dagger,\ddagger$	88.59	154.51	44.71
	SEM (pg/mL)	146.11	360.03	16.66	69.39	28.80
	N	3	3	3	3	3
13c	平均值(pg/mL)	52.18	141.69	80.47	71.58	270.01
	SEM (pg/mL)	18.14	55.52	11.99	22.72	96.47
	N	3	3	3	3	3

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小； $\dagger$ 相對於Ac-8

p<0.0001，‡相對於**13c** p<0.0001。藉由雙向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之真實顯著性差異(HSD)事後檢驗進行多重比較。

CCL2/MCP-1						
		治療後小時數				
組		1	3	6	10	24
Ac-8	平均值(pg/mL)	17.81	38.01	23.18	39.77	50.04
	SEM (pg/mL)	10.94	10.74	1.02	8.97	19.42
	N	3	3	3	3	3
4	平均值(pg/mL)	357.83	4230.35†,‡	1039.17†,‡	847.07†	92.58
	SEM (pg/mL)	80.35	147.36	279.41	182.24	1.59
	N	3	3	3	3	3
13c	平均值(pg/mL)	62.28	282.21	309.21	508.54††	237.05
	SEM (pg/mL)	21.46	114.89	108.22	71.83	6.31
	N	3	3	3	3	3

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小，†相對於**Ac-8** p≤0.0001，‡相對於**13c** p≤0.0001，††相對於**Ac-8** p < 0.02。藉由雙向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之真實顯著性差異(HSD)事後檢驗進行多重比較。

TNFα						
		治療後小時數				
組		1	3	6	10	24
Ac-8	平均值(pg/mL)	2.29	1.93	4.73	1.36	2.11
	SEM (pg/mL)	2.28	1.92	0.25	1.35	2.10
	N	3	3	3	3	3
4	平均值(pg/mL)	830.84	136.25	35.49	43.32	9.74
	SEM (pg/mL)	99.38†,‡	17.86†,‡	1.05	14.06	2.14
	N	3	3	3	3	3
13c	平均值(pg/mL)	7.34	27.00	26.46	13.78	19.70
	SEM (pg/mL)	0.80	4.31	8.56	3.21	0.99
	N	3	3	3	3	3

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小；†相對於**Ac-8** p<0.004，‡相對於**13c** p<0.02。藉由雙向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之真實顯著性差異(HSD)事後檢驗進行多重比較。

【0770】

實例10：活體內劑量遞增及腫瘤功效研究

在腫瘤接種當天，在6至11週齡之雌性BALB/C小鼠中進行研究。將 3×10^5 個CT26腫瘤細胞植入小鼠之右側腹中。當腫瘤生長至約115 mm³ 之平均腫瘤體積時，將小鼠隨機分為治療組(第0天)。在隨機分組後當天，動物接受50 μL注射體積之單次腫瘤內劑量之**13g**、**13f**、**13e**或**13d**或者50 μL單次腫瘤內注射之**Ac-11b**懸浮液。水凝膠以於PTP緩衝液中之懸浮液形式投與。在治療開始之後，藉由根據用測徑規量測之腫瘤大小量測值判定各個時間點處之腫瘤體積來評估抗腫瘤功效。根據下式計算腫瘤體積：

腫瘤體積 = (L × W²) × 0.5

其中L為腫瘤之長度且W為寬度(均以mm為單位)。在腫瘤量測之同一天，稱量小鼠之絕對體重。在經定義時間點(治療開始後6小時、3天及7天)，將每組2至3隻小鼠處死，且在採血後製備血漿。當達到終止準則時，亦產生自研究除去之所有小鼠之血漿。藉由LC-MS/MS量化血漿樣本中之瑞喹莫德濃度。利用使用Phoenix 64 (版本8)之非房室模型(NCA)方法來分析接受13e或13d之動物之血清PK參數。

結果：

絕對腫瘤體積(mm³)

		治療後天數				
組		0	3	6	8	10
Ac-11b	平均值(mm ³)	113.58	354.04	516.60	885.98	852.10
	SEM (mm ³)	6.66	34.52	61.18	101.23	81.08
	N	17	14	11	11	8
13d	平均值(mm ³)	114.19	359.94	497.52	639.44†	795.98
	SEM (mm ³)	6.37	20.55	33.21	50.47	117.89
	N	17	14	11	11	8
13e	平均值(mm ³)	114.03	319.01	367.39	518.55†	587.11†
	SEM (mm ³)	6.17	29.95	48.16	68.48	79.87
	N	17	14	11	11	8

13f	平均值(mm³)	113.93	309.38	352.56	458.16†	585.91†
	SEM (mm³)	6.10	24.91	47.46	60.90	72.34
	N	17	13	9	9	7
13g	平均值(mm³)	114.17	240.09	287.44†,‡	369.03†,‡	411.80†,‡
	SEM (mm³)	5.67	20.63	52.27	73.29	94.97
	N	17	14	10	9	7

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小；†相對於**Ac-11b** p<0.01，‡相對於**13d** p<0.02。藉由雙向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之真實顯著性差異(HSD)事後檢驗進行多重比較。

絕對體重(g)

		治療後天數				
組		0	3	6	8	10
Ac-11b	平均值(g)	17.86	18.25	18.76	19.28	19.10
	SEM (g)	0.29	0.30	0.42	0.46	0.50
	N	17	14	11	11	8
13d	平均值(g)	17.82	18.08	18.73	19.29	19.41
	SEM (g)	0.27	0.26	0.30	0.30	0.42
	N	17	14	11	11	8
13e	平均值(g)	18.23	18.14	18.59	19.06	19.11
	SEM (g)	0.28	0.30	0.35	0.33	0.45
	N	17	14	11	11	8
13f	平均值(g)	17.97	17.85	18.23	18.39	18.57
	SEM (g)	0.30	0.29	0.40	0.41	0.47
	N	17	13	10	9	7
13g	平均值(g)	18.04	17.39	18.34	19.02	18.96
	SEM (g)	0.21	0.27	0.28	0.40	0.40
	N	17	14	11	9	7

血漿樣本中之瑞喹莫德濃度

		時間(天數)						
		0.25	3	7	9	12	14	16
組		瑞喹莫德 (pg/mL)						
13d	平均值	55.6	122	81.5	67.5	19.9	57	ND
	SD	8.1	59	23	NC	NC	8.5	ND
	N	3	3	3	1	1	3	ND
	CV%	14.6	48.2	27.9	NC	NC	14.9	ND
13e	平均值	216	383	319	160	155	ND	127
	SD	75	230	63	NC	39	ND	NC
	N	3	3	3	1	2	ND	1
	CV%	34.9	59.7	19.7	NC	25.5	ND	NC

SD = 標準差，CV% = 變異係數，N = 樣本大小，NC = 不可計算，

ND = 未測定

PK參數計算值

劑量	Cmax平均值(pg/ml)	AUC平均值(ng.h/ml)	MRT (小時)
13d	122 (pg/mL)	35.4	287
13e	383 (pg/ml)	120.4	280

MRT：平均滯留時間估計值；血漿濃度下估計面積-時間量變曲線，

Cmax：最大血漿濃度估計值

【0771】

實例11：活體內WT IL-2組合遠端腫瘤功效及腫瘤再攻擊

在腫瘤接種當天，在6至8週齡之雌性BALB/C小鼠中進行研究。將5×10⁵個CT26腫瘤細胞植入小鼠之左側腹及右側腹中。當右側腹腫瘤生長至約101 mm³之平均腫瘤體積時，將小鼠隨機分為治療組(第0天)。在隨機分組之同一天，動物之右側腹腫瘤中接受50 μL注射體積之單次腫瘤內劑量之**13h**或50 μL單次腫瘤內注射之**Ac-11b**懸浮液。水凝膠以於PTP緩衝液中之懸浮液形式投與。一些組用20 μg人類IL-2 (Peprotech, Rocky Hill, NJ)以腹膜內方式(I.P.)進一步治療，一天兩次，持續5天；接著為3天無劑量日；隨後用20 μg人類IL-2以腹膜內方式進一步治療，一日一次，持續另外5天。在治療開始之後，藉由根據用測徑規量測之腫瘤大小量測值判定各個時間點處之腫瘤體積來評估抗腫瘤功效。根據下式計算腫瘤體積：

腫瘤體積 = (L × W²) × 0.5

其中L為腫瘤之長度且W為寬度(均以mm為單位)。

【0772】 3/7的同時用**13h**及人類IL-2治療之小鼠之經治療及未經治療腫瘤皆完全消退，且在初次治療後約60天，在該等小鼠之右前側腹中再

次植入 5×10^5 個CT26腫瘤細胞。在再次植入之後，監測小鼠之最新植入部位處腫瘤生長之跡象。在與再次植入之小鼠之同一天亦向未經治療之雌性BALB/C小鼠植入相同腫瘤，未經治療之對照小鼠用於正常腫瘤生長對比。藉由根據用測徑規量測之腫瘤大小量測值判定植入後各個時間點處之腫瘤體積來評估腫瘤生長，且根據下式進行計算：

腫瘤體積 = $(L \times W^2) \times 0.5$

其中L為腫瘤之長度且W為寬度(均以mm為單位)。在研究期結束時，在約60天前同時用**13h**及人類IL-2治療之小鼠中未觀測到腫瘤生長。

結果：

經注射右側腹腫瘤之絕對腫瘤體積(mm³)

		治療後天數							
組		0	2	5	7	9	12	14	16
Ac-11b	平均值(mm ³)	101.57	222.96	390.09	676.66	975.86	1460.78	1836.12	2271.84
	SEM(mm ³)	2.86	14.07	36.74	84.40	88.75	106.17	122.25	101.39
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
13h	平均值(mm ³)	101.70	147.86	222.54	359.25†	503.92†	691.12†	864.10†	1354.10†
	SEM(mm ³)	3.09	5.89	18.62	38.62	63.80	101.80	135.92	149.33
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
Ac11b+ 人類IL-2	平均值(mm ³)	101.79	144.70	210.24	311.11†	413.93†	539.45†	659.38†	856.24†, ‡
	SEM(mm ³)	2.94	3.09	14.94	41.16	54.23	68.25	93.21	131.97
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
13h + 人類IL-2	平均值(mm ³)	101.79	135.21	161.22†	183.69†	228.72†, ‡	247.55†, ‡, ††	255.14†, ‡, ††	288.10†, ‡, ††
	SEM(mm ³)	2.99	6.19	12.56	26.42	45.45	59.32	67.52	90.98

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小；†相對於**Ac-11b** p<0.03，‡相對於**13h** p<0.03，††相對於**Ac-11b + 人類IL-2** p<0.02。藉由雙向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之真實顯著性差異(HSD)事後

檢驗進行多重比較。

未經注射之左側腹腫瘤之絕對腫瘤體積(mm³)

		治療後天數							
組		0	2	5	7	9	12	14	16
Ac-11b	平均值 (mm ³)	94.45	192.41	327.64	583.05	769.07	1192.25	1644.95	2223.11
	SEM (mm ³)	4.84	19.38	38.05	89.15	86.70	118.05	137.96	166.70
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
13h	平均值 (mm ³)	98.95	144.19	220.17	432.34	631.58	948.54	1239.77†	1854.24†
	SEM (mm ³)	4.08	5.30	21.21	43.94	63.59	97.86	136.23	187.27
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
Ac-11b + 人類IL-2	平均值 (mm ³)	99.01	136.38	199.08	313.92	420.65†	542.96†, ‡	718.21†, ‡	995.12†, ‡
	SEM (mm ³)	8.07	8.19	17.95	46.42	58.92	86.36	135.03	219.23
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
13h+ 人 類IL-2	平均值 (mm ³)	92.48	121.70	139.10	177.79†	296.62†, ‡	347.49†, ‡	411.71†, ‡	484.22†, ‡, ††
	SEM (mm ³)	4.47	9.59	13.12	34.35	82.23	101.27	139.26	165.58
	N	10	10	10	10	7	7	7	7

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小；†相對於**Ac-11b** p<0.002，‡相對於**13h** p<0.04，††相對於**Ac-11b + 人類IL-2** p<0.0003。

藉由雙向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之真實顯著性差異(HSD)事後檢驗進行多重比較。

再次植入及最新植入小鼠之絕對腫瘤體積(mm³)

		CT26植入後天數							
組		0	3	7	10	14	17	21	24
未經治療 之對照小 鼠	平均值 (mm ³)	0	0	17.94	87.77	444.76	672.99	1622.95	2024.37
	SEM (mm ³)	0	0	4.16	7.81	26.22	59.35	127.86	129.16
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
再次植入 組： 13h + 人類IL-2	平均值 (mm ³)	0	13.61	0	0	0	0	0	0
	SEM (mm ³)	0	13.61	0	0	0	0	0	0
	N	3	3	3	3	3	3	3	3

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小

【0773】

實例12：腫瘤引流免疫細胞之流動式細胞測量剖析

在腫瘤接種當天，在6至8週齡之雌性BALB/C小鼠中進行研究。將 5×10^5 個CT26腫瘤細胞植入小鼠之左側腹及右側腹中。當右側腹腫瘤生長至約 101 mm^3 之平均腫瘤體積時，將小鼠隨機分為治療組(第0天)。在隨機分組之同一天，動物之右側腹腫瘤中接受單次劑量之 $141\text{ }\mu\text{g}$ 瑞喹莫德4 (溶解於pH 5.0之 10 mM 丁二酸酯、 90.0 mg/mL 二水合海藻糖中)、 $50\text{ }\mu\text{L}$ 注射體積之單次腫瘤內劑量之**13h**或 $50\text{ }\mu\text{L}$ 單次腫瘤內注射之**Ac-11b**懸浮液。水凝膠以於PTP緩衝液中之懸浮液形式投與。一些組用 $20\text{ }\mu\text{g}$ 人類IL-2 (Peprotech, Rocky Hill, NJ)以腹膜內方式(I.P.)進一步治療，一天兩次，持續5天。在隨機分組(D0)後7天處死小鼠。在處死後，自兩個側腹分離腫瘤引流淋巴結，且以機械方式解離該等腫瘤引流淋巴結，以產生每樣本細胞濃度為 1×10^6 個細胞之單細胞懸浮液。將細胞懸浮液以 300 g 離心5分鐘。棄去上清液，並且將細胞再懸浮於含 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ Fc-Block之FACS緩衝液中且在暗處在 4°C 下培育10分鐘。將含表面標記物抗體混合物(抗體濃度： $10\text{ }\mu\text{g/mL}$)之FACS緩衝液添加至各樣本中，且將樣本在暗處在 4°C 下培育30分鐘。將細胞以 300 g 離心5分鐘且棄去上清液。細胞經洗滌且隨後用FACS緩衝液再懸浮，之後進行細胞計數收集。

用於FACS剖析之抗體概述

標記物	螢光染料	純系	同型
CD45	BUV661	30-F11	大鼠IgG2b， κ
CD3	BUV395	17A2	大鼠IgG2b， κ
CD4	BV421	GK1.5	大鼠IgG2b， κ
CD8	PE-cFluor610	53-6.7	大鼠IgG2a， κ
CD335	BV605	29A1.4	大鼠IgG2a， κ
I-A/I-E (MHCII)	BB515	2G9	大鼠IgG2a， κ
Ly-6C	APC	HK1.4	大鼠IgG2c， κ
L/D	eFluor780	-	-

【0774】 收集後，使用FlowJo版本10.6.1分析FACS資料。使用單抗體染色之珠粒以數位方式調整代償。自分析排除小於90%存活率之樣本，如藉由LiveDead細胞染色所測定。使用以下設門策略來定義細胞：

- 1) Ly-6C⁺ 抗原呈遞細胞：FSC-H/FSC-A 單重峰 /LiveDead⁻ /CD45⁺/CD3⁻/CD335⁻/Ly-6C⁺
- 2) Ly-6C⁺ MHCII⁺ 抗原呈遞細胞：FSC-H/FSC-A單重峰/LiveDead⁻ /CD45⁺/CD3⁻/CD335⁻/Ly-6C⁺/IA/IE (MHCII)⁺
- 3) CD8⁺ T細胞：FSC-H/FSC-A單重峰/LiveDead⁻/CD45⁺/CD3⁺/CD8單陽性
- 4) Ly-6C⁺ CD8⁺ T 細胞：FSC-H/FSC-A 單重峰 /LiveDead⁻ /CD45⁺/CD3⁺/CD8單陽性/Ly-6C⁺

結果：

非T細胞之Ly-6C⁺抗原呈遞細胞之出現率

組		腫瘤	
		經注射，右側腹	未注射，左側腹
4	平均值(%)	2.5	7.8
	SEM (%)	0.36	2.1
	N	3	2
Ac-11b	平均值(%)	2.27	4.21
	SEM (%)	0.40	0.68
	N	3	2
13h	平均值(%)	15.43 ^{†, ‡}	25.23
	SEM (%)	5.22	7.91
	N	3	3
Ac-11b + 人類IL-2	平均值(%)	3.49 ^{††}	7.69
	SEM (%)	0.27	3.21
	N	3	2
13h+ 人類IL-2	平均值(%)	48.5 ^{†, ‡, ††, ‡‡}	31
	SEM (%)	1	4.34
	N	2	3

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小；經注射腫瘤：[†]相對於Ac-11b p<0.03，[‡]相對於4 p<0.04，^{††}相對於13h p<0.05，^{‡‡}相對於Ac-

11b + 人類IL-2 $p<0.0001$ 。藉由單向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之多重比較事後檢驗進行多重比較。

Ly-6C⁺抗原呈遞細胞之IA-IE (MHCII)⁺抗原呈遞細胞之出現率

組		腫瘤	
		經注射，右側腹	未注射，左側腹
4	平均值(%)	69.63	35.05
	SEM (%)	4.06	6.15
	N	3	2
Ac-11b	平均值(%)	70.5	24.8
	SEM (%)	10.91	1.4
	N	3	2
13h	平均值(%)	94.77	95.6
	SEM (%)	4.48	3.01
	N	3	3
Ac-11b + 人類IL-2	平均值(%)	66.3†	45.25
	SEM (%)	1.47	29.45
	N	3	2
13h+ 人類IL-2	平均值(%)	95.75	77.4
	SEM (%)	2.75	16.69
	N	2	3

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小；經注射腫瘤：†相對於**13h** $p = 0.049$ 。藉由單向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之多重比較事後檢驗進行多重比較。

CD3⁺ T細胞之CD8⁺ T細胞之出現率

組		腫瘤	
		經注射，右側腹	未注射，左側腹
4	平均值(%)	29.23	29
	SEM (%)	1.32	0.2
	N	3	2
Ac-11b	平均值(%)	29	28.55
	SEM (%)	1.10	2.05
	N	3	2
13h	平均值(%)	23.93	26.33
	SEM (%)	1.43	2.04
	N	3	3
Ac-11b + 人類IL-2	平均值(%)	38.83†, ‡, ††	35
	SEM (%)	2.21	1.2
	N	3	2

13h+ 人類IL-2	平均值(%)	41.45†, ‡, ††	48.53†, ‡, ††
	SEM (%)	2.75	3.93
	N	2	3

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小；經注射腫瘤：†相對於**Ac-11b** $p<0.02$ ，‡相對於**4** $p<0.02$ ，††相對於**13h** $p<0.001$ ；未注射腫瘤：†相對於**Ac-11b** $p = 0.0085$ ，‡相對於**4** $p = 0.0096$ ，††相對於**13h** $p = 0.0025$ 。藉由單向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之多重比較事後檢驗進行多重比較。

CD8⁺ T細胞之Ly-6C⁺ T細胞之出現率

組		腫瘤	
		經注射，右側腹	未注射，左側腹
4	平均值(%)	53.7	48
	SEM (%)	2.06	3.3
	N	3	2
Ac-11b	平均值(%)	45.77	35.25
	SEM (%)	3.47	0.75
	N	3	2
13h	平均值(%)	49.1	50.4
	SEM (%)	6.03	5.56
	N	3	3
Ac-11b + 人類IL-2	平均值(%)	56.17	54.8
	SEM (%)	2.03	2.8
	N	3	2
13h+ 人類IL-2	平均值(%)	68.35†	68.17†, ‡, ††
	SEM (%)	3.75	1.57
	N	2	3

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小；經注射腫瘤：†相對於**Ac-11b** $p = 0.024$ ；未注射腫瘤：†相對於**Ac-11b** $p = 0.0029$ ，‡相對於**4** $p = 0.039$ ，††相對於**13h** $p = 0.042$ 。藉由單向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之多重比較事後檢驗進行多重比較。

CD3⁺ T細胞之CD4⁺ T細胞之出現率

		腫瘤	
組		經注射，右側腹	未注射，左側腹
4	平均值(%)	69.1	69.25
	SEM (%)	1.31	0.05
	N	3	2
Ac-11b	平均值(%)	69.57	69.8
	SEM (%)	1.17	2.3
	N	3	2
13h	平均值(%)	73.23	70.27
	SEM (%)	1.09	1.45
	N	3	3
Ac-11b + 人類IL-2	平均值(%)	58.9†, ‡, ††	62.45
	SEM (%)	2.16	1.15
	N	3	2
13h+ 人類IL-2	平均值(%)	54.5†, ‡, ††	48.5†, ‡, ††, ‡‡
	SEM (%)	3	3.27
	N	2	3

SEM = 平均值之標準誤差，N = 樣本大小；經注射腫瘤：†相對於**Ac-11b** $p<0.009$ ，‡相對於**4** $p<0.02$ ，††相對於**13h** $p<0.002$ ；未注射腫瘤：†相對於**Ac-11b** $p = 0.0021$ ，‡相對於**4** $p = 0.0025$ ，††相對於**13h** $p = 0.0009$ ，‡‡相對於**Ac-11b + 人類IL-2** $p = 0.022$ 藉由單向ANOVA判定顯著性，接著使用Tukey之多重比較事後檢驗進行多重比較。

【0775】

縮寫

AcOH	乙酸
AUC	曲線下面積
DCM	二氯甲烷
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMAP	4-(二甲胺基)吡啶
EDC	<i>N</i> -(3-二甲胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
eq.	當量

EtOH	乙醇
Fmoc	苄基甲氧羰基
HOBt	1-羥基苯并三唑
HOSu	<i>N</i> -羥基丁二醯亞胺
HPLC	高效液相層析
IV	靜脈內
LC-MS	與質譜分析結合之液相層析
LPLC	低壓液相層析
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
NHS	<i>N</i> -羥基丁二醯亞胺
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮
PBST	含Tween 20之磷酸鹽緩衝鹽水
PE	聚乙烯
PEG	聚(乙二醇)
PK	藥物動力學
PMM	聚(甲基丙烯酸甲酯)
PTP	pH 7.4之5 mM磷酸鹽、90 g/L二水合海藻糖、0.2% Pluronic F-68
PyBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啉基鎂
RP-HPLC	逆相高效液相層析
RP-LPLC	逆相低壓液相層析
r.t.	室溫

SC	皮下
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基乙二胺
Tween 20	聚乙二醇脫水山梨糖醇單月桂酸酯
UHPLC	超高效液相層析
UPLC	超效能液相層析
UPLC-MS	與質譜分析結合之超效能液相層析

【序列表】

<110> 丹麥商阿仙帝斯製藥公司(Ascendis Pharma A/S)

<120> 模式辨別受體(PATTERN RECOGNITION RECEPTOR)促效劑的共軛物

<130> CPX72191BEP

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 132

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 阿地介白素突變蛋白

<400> 1

Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	His	Leu
1				5					10					15	
Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn
			20					25					30		
Pro	Lys	Leu	Thr	Cys	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys	Lys
			35					40				45			
Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys	Pro
			50			55					60				
Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu	Arg
65					70					75					80
Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Glu	Leu	Lys
				85				90						95	
Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala	Thr
				100				105					110		

Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile
115 120 125

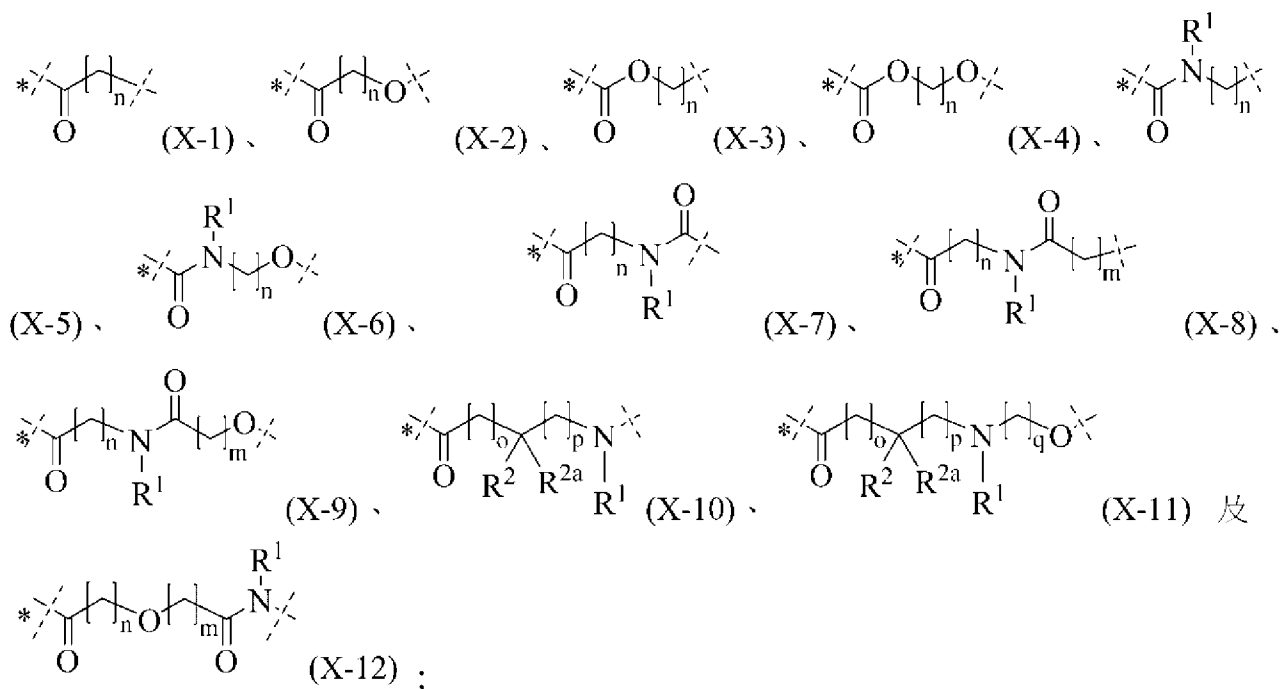
Ser Thr Leu Thr
130

【請求項1】

Z為基於PEG或基於玻尿酸之水凝膠；

各-L²-獨立地為化學鍵或間隔基團部分；

各-L¹-獨立地為以可逆及共價方式與-D共軛之連接基團部分及其中-L¹-係選自由式(X-1)、(X-2)、(X-3)、(X-4)、(X-5)、(X-6)、(X-7)、(X-8)、(X-9)、(X-10)、(X-11)及(X-12)組成之群：



其中

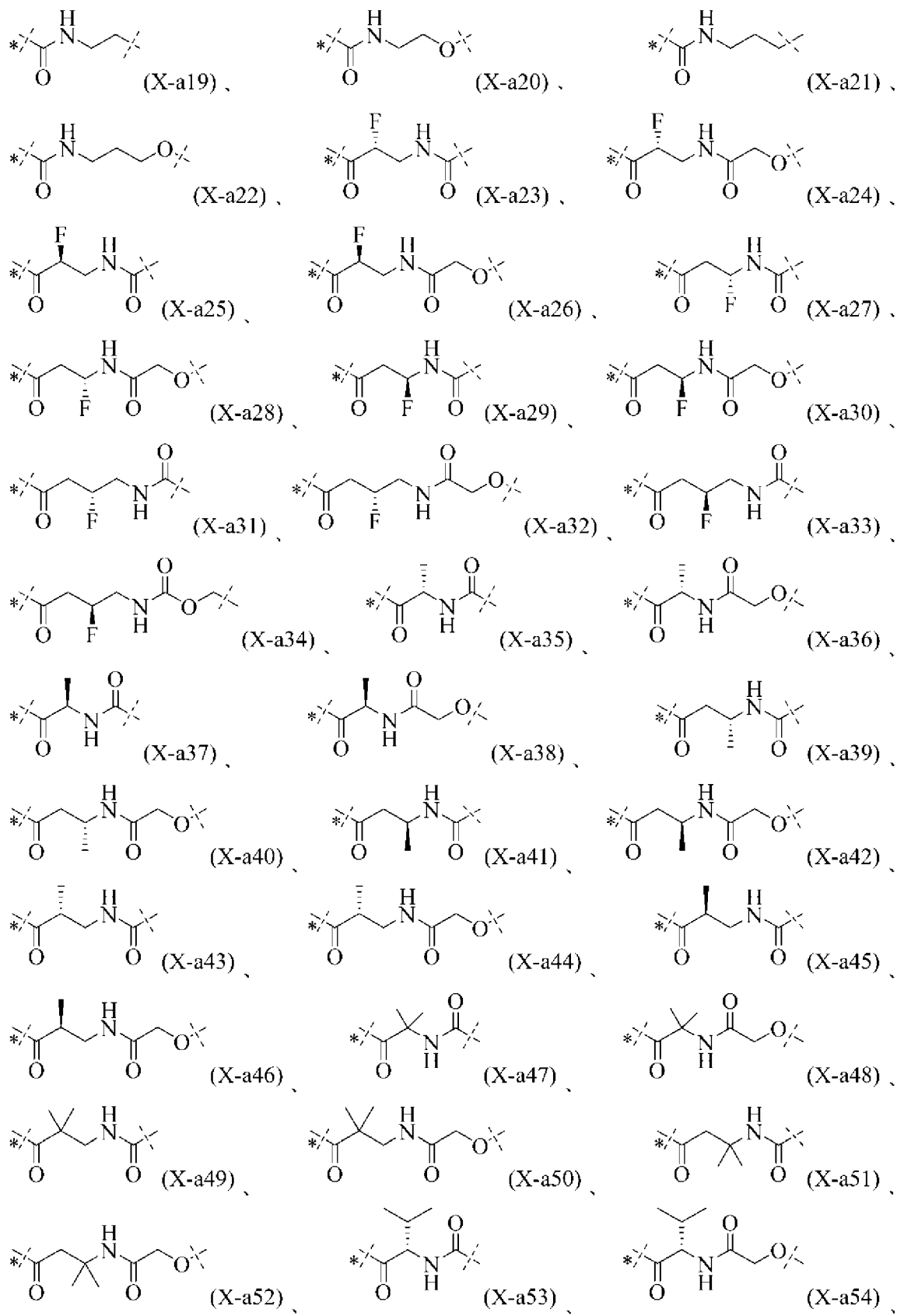
以星號標記之虛線指示與-D之胺官能基之氮的連接；

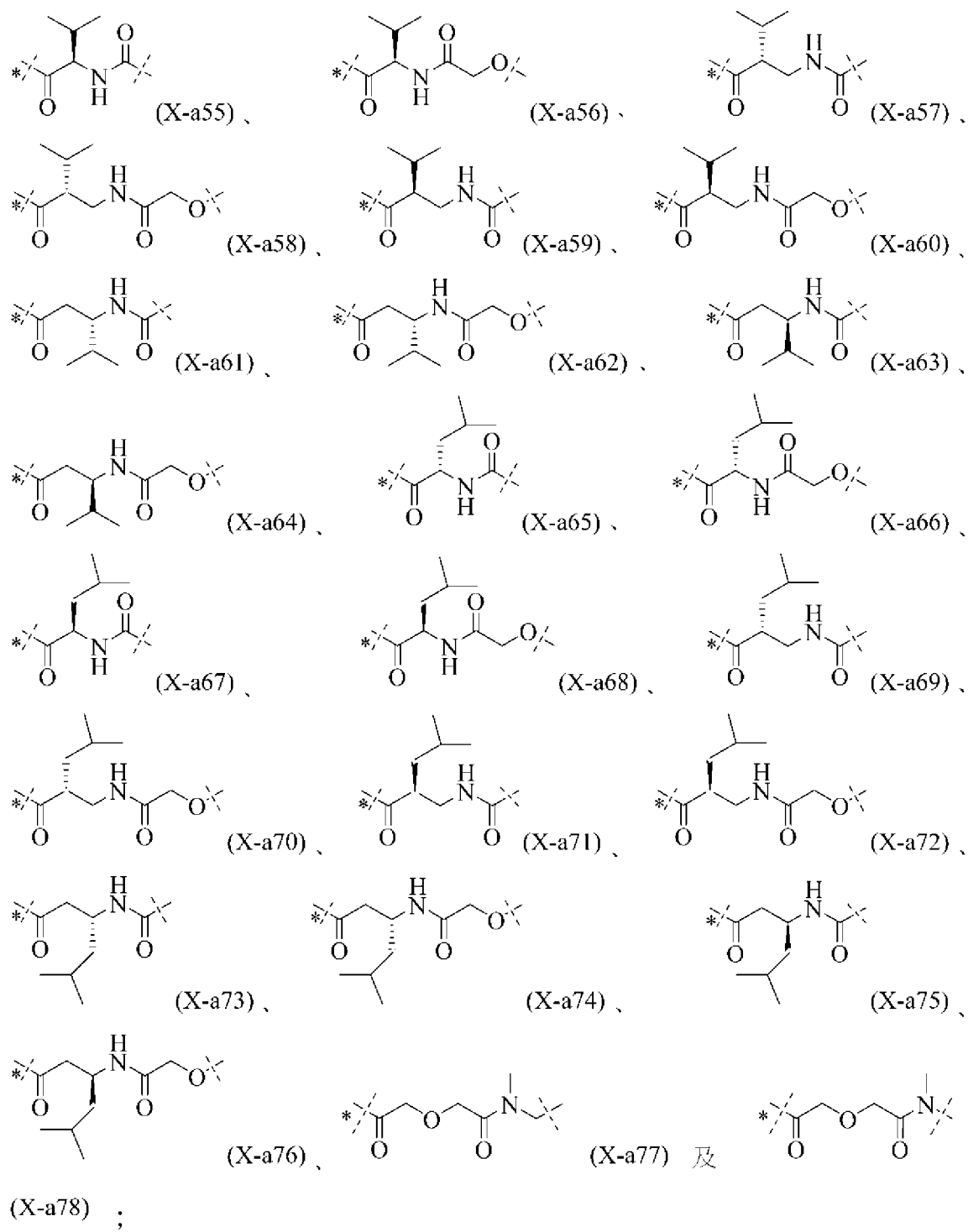
未標記之虛線指示與 $-L^2$ -之連接；

-R¹選自由以下組成之群：-H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基；

-R²及-R^{2a}獨立地選自由以下組成之群：-H、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基；

1133084589-0





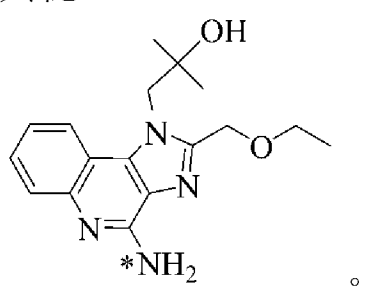
其中

以星號標記之虛線指示與-D之胺官能基之氮的連接，該氮與-(C=O)-一起形成醯胺鍵；且

未標記之虛線指示與-L²-之連接。

【請求項3】

如請求項1或2之共軛物，其中-L¹-經由-D之用星號標記之胺官能基與-D共軛

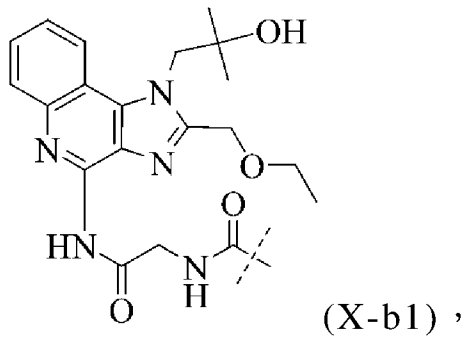


【請求項4】

如請求項2之共軛物，其中-L¹-為式(X-a11)。

【請求項5】

如請求項1或2之共軛物，其中-L¹-D為式(X-b1)



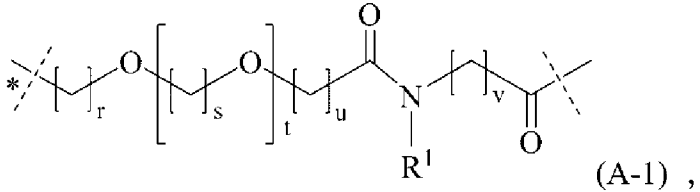
其中虛線指示與-L²-之連接。

【請求項6】

如請求項1或2之共軛物，其中-L²-為間隔基團部分。

【請求項7】

如請求項1或2之共軛物，其中-L²-為式(A-1)



其中

用星號標記之虛線指示與-L¹-之連接，

未標記之虛線指示與Z之連接，

r選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9及10；

s選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9及10；

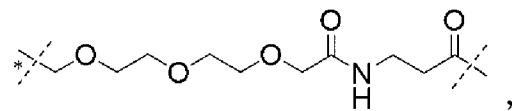
t選自由以下組成之群：0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10；

u選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9及10；且

-R¹選自由以下組成之群：-H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基。

【請求項8】

如請求項1或2之共軛物，其中-L²-具有下式：



其中

以星號標記之虛線指示與-L¹-之連接，且

未標記之虛線指示與Z之連接。

【請求項9】

如請求項1或2之共軛物，其中Z為基於PEG之水凝膠。

【請求項10】

如請求項9之共軛物，其中該基於PEG之水凝膠包含複數個主鏈部分，該等主鏈部分經由交聯基團部分-CL^p-交聯，其中該-CL^p-為基於聚(烷二醇) (PAG) 部分(moiety)。

【請求項11】

如請求項10之共軛物，其中該主鏈部分之分子量介於1 kDa至20 kDa之範圍內。

【請求項12】

如請求項10之共軛物，其中該主鏈部分具有式(pA)

第6頁(發明申請專利範圍)

$B^*-(A-Hyp)_x$ (pA) ,

其中

B^* 為分支鏈核心，

A 為基於PEG之聚合物，

Hyp 為分支鏈部分，

x 為3至16之整數；

且其中各主鏈部分連接至一或多個交聯基團部分且連接至一或多個部分- L^2 -，該等交聯基團部分及部分- L^2 -直接或經由間隔基團部分連接至 Hyp 。

【請求項13】

如請求項12之共軛物，其中

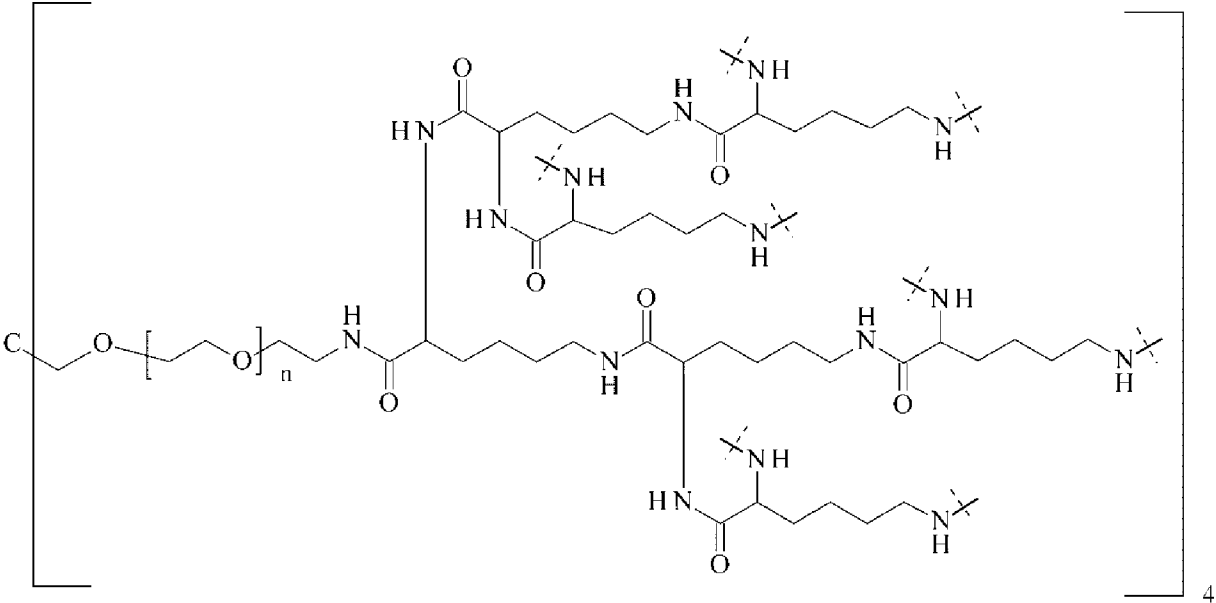
B^* 為季戊四醇部分(pentaerythritol moiety)，

- A -之分子量介於0.3 kDa至40 kDa之範圍內，

- Hyp 之分子量介於0.3 kDa至5 kDa之範圍內。

【請求項14】

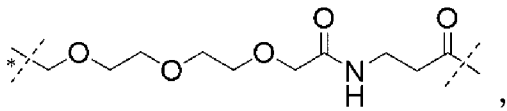
如請求項10之共軛物，其中主鏈部分具有式(pC1)



其中-SP¹-係如-L²-所述之定義；且

n介於10至40之範圍內；

各-L²-為具有下式之部分(moiety)：

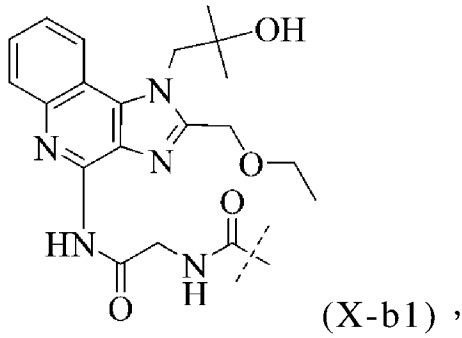


其中

以星號標記之虛線指示與-L¹-之連接，且

未標記之虛線指示與Z之連接；及

-L¹-D具有式(X-b1)



其中虛線指示與-L²-之連接。

【請求項17】

如請求項16之共軛物，其中式(pC1)之n為約28。

【請求項18】

一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至17中任一項之共軛物及至少一種賦形劑。

【請求項19】

如請求項18之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含一或多種其他藥物。

【請求項20】

如請求項19之醫藥組合物，其中該一或多種其他藥物選自由以下組成之群：細胞毒性/化學治療劑、免疫檢查點抑制劑或拮抗劑、免疫檢查點促效劑、多特異性藥物、抗體-藥物共軛物(ADC)、放射核種或靶向性放射核種治療劑、DNA損傷修復抑制劑、腫瘤代謝抑制劑、模式辨別受體促效劑、蛋白激酶抑制劑、趨化激素及化學引誘劑受體促效劑、趨化激素或趨化激素受體拮抗劑、細胞介素受體促效劑、死亡受體促效劑、CD47或SIRP α 拮抗劑、溶瘤藥物、信號轉換蛋白、表觀遺傳修飾劑、腫瘤肽或腫瘤疫苗、熱休克蛋白(HSP)抑制劑、蛋白水解酶、泛素及蛋白酶體抑制劑、黏附分子拮抗劑以及包括激素肽及合成激素之激素。

【請求項21】

一種如請求項1至17中任一項之共軛物或如請求項18至20中任一項之醫藥組合物之用途，其用於製備適用於治療細胞增殖病症之藥劑。

【請求項22】

一種如請求項1至17中任一項之共軛物或如請求項18至20中任一項之醫藥組合物之用途，其用於製備適用於治療癌症之藥劑。

【請求項23】

如請求項22之用途，其中該癌症係選自由液體腫瘤、實體腫瘤及淋巴瘤組成之群。

【請求項24】

如請求項23之用途，其中該癌症係選自由以下所組成之群：慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、毛細胞白血病、淋巴母細胞白血病、骨髓白血病、漿細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生

性腫瘤(MPN)、後-MPN AML、後-MDS AML、del(5q)相關之高風險MDS或AML、急性轉化期慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、慢性骨髓增生病症、漿細胞贅瘤及瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。

【請求項25】

如請求項22之用途，其中該癌症係選自由以下所組成之群：唇及口腔癌、口部癌、肝癌/肝細胞癌症、原發性肝癌、肺癌、淋巴瘤、惡性間皮瘤、惡性胸腺瘤、皮膚癌、眼內黑素瘤、原發灶隱匿的轉移性鱗狀頸癌、兒童多發性內分泌瘤症候群、蕈樣黴菌病、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺癌、嗜鉻細胞瘤、垂體腫瘤、腎上腺皮質癌、AIDS相關惡性疾病、肛門癌、膽管癌、膀胱癌、大腦及神經系統癌症、乳癌、支氣管腺瘤/類癌、胃腸道類癌瘤、癌瘤(carcinoma)、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、膽囊癌、胃癌(gastric (stomach) cancer)、妊娠期滋養細胞腫瘤、頭頸癌、下咽癌、胰島細胞癌(內分泌胰臟)、腎癌/腎細胞癌、喉癌、胸膜肺母細胞瘤、前列腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞紮里症候群(Sezary syndrome)、小腸癌、泌尿生殖系統癌、惡性胸腺瘤、甲狀腺癌、威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)及膽管癌。

【請求項26】

如請求項22至25中任一項之用途，其中該藥劑係經由腫瘤內投與或投與至一或多個癌症組織相關引流淋巴結中。

【請求項27】

如請求項22至25中任一項之用途，其中該藥劑係經由腫瘤內投與。