



(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 I691338 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：104100853

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 09 日

(51)Int. Cl. : *A61K47/50 (2017.01)**A61K31/4375(2006.01)**A61K31/4745(2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/01/10 中國大陸

201410011324.5

2014/01/10 中國大陸

201410011262.8

2014/01/10 中國大陸

201410011362.0

(71)申請人：英屬開曼群島商博笛生物科技有限公司 (開曼群島) BIRDIE
BIOPHARMACEUTICALS, INC. (KY)

開曼群島

(72)發明人：李 立新 LI, LIXIN (AU)

(74)代理人：鄭志玲

(56)參考文獻：

CN 101312748A

WO 2006/091720A2

WO 2008/079924A1

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：4 共 109 頁

(54)名稱

靶向HER2陽性腫瘤的化合物及組合物

(57)摘要

本發明係關於用於靶向免疫療法的化合物以及含有該化合物的組合物。本發明亦關於所述化合物在治療HER2陽性腫瘤/癌症中的應用。

指定代表圖：

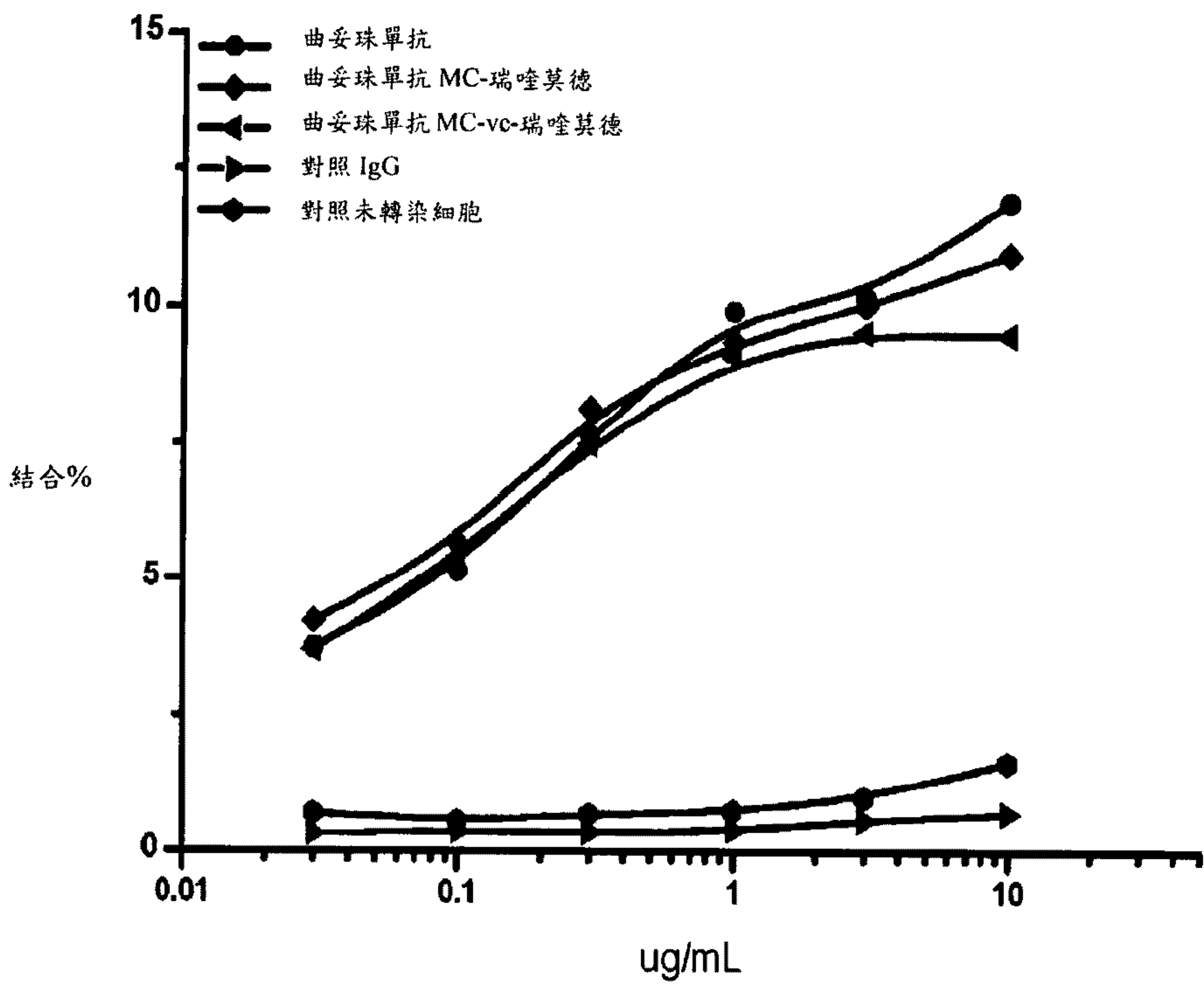
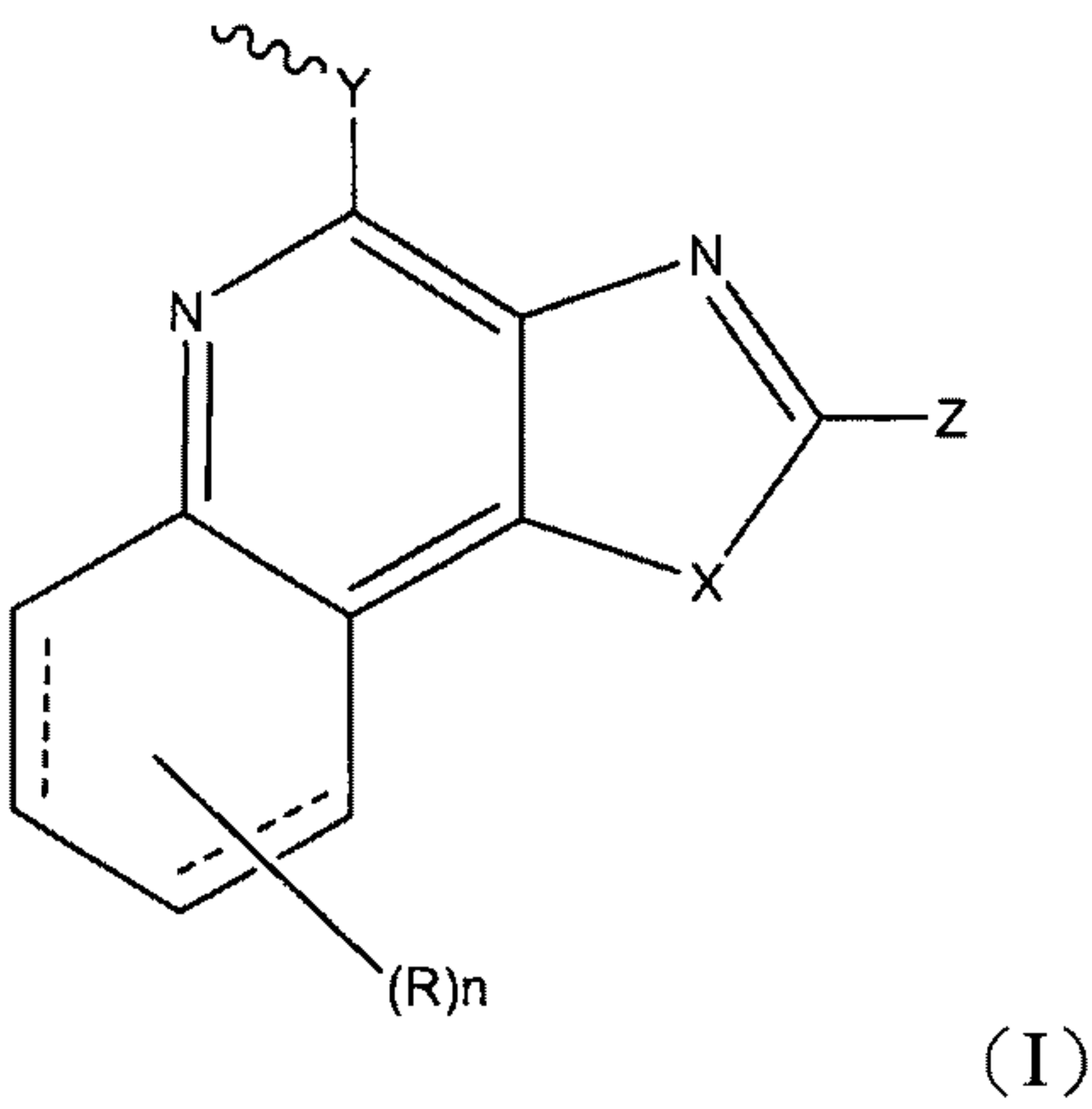


圖 1

特徵化學式：

TM-L-AM (Ia)，

其中，TM 係與 Her2/Neu 特異性結合的抗體或其功能片段，AM 為由下述通式 (I) 的結構表示的活化部分：



I691338

發明摘要

※ 申請案號：104100853

※ 申請日：104年1月9日

※IPC 分類：**A61K 47/50** (2017.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

靶向HER2陽性腫瘤的化合物及組合物

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING HER2
POSITIVE TUMORS

【中文】

本發明係關於用於靶向免疫療法的化合物以及含有該化合物的組合物。本發明亦關於所述化合物在治療HER2陽性腫瘤/癌症中的應用。

【英文】

【代表圖】

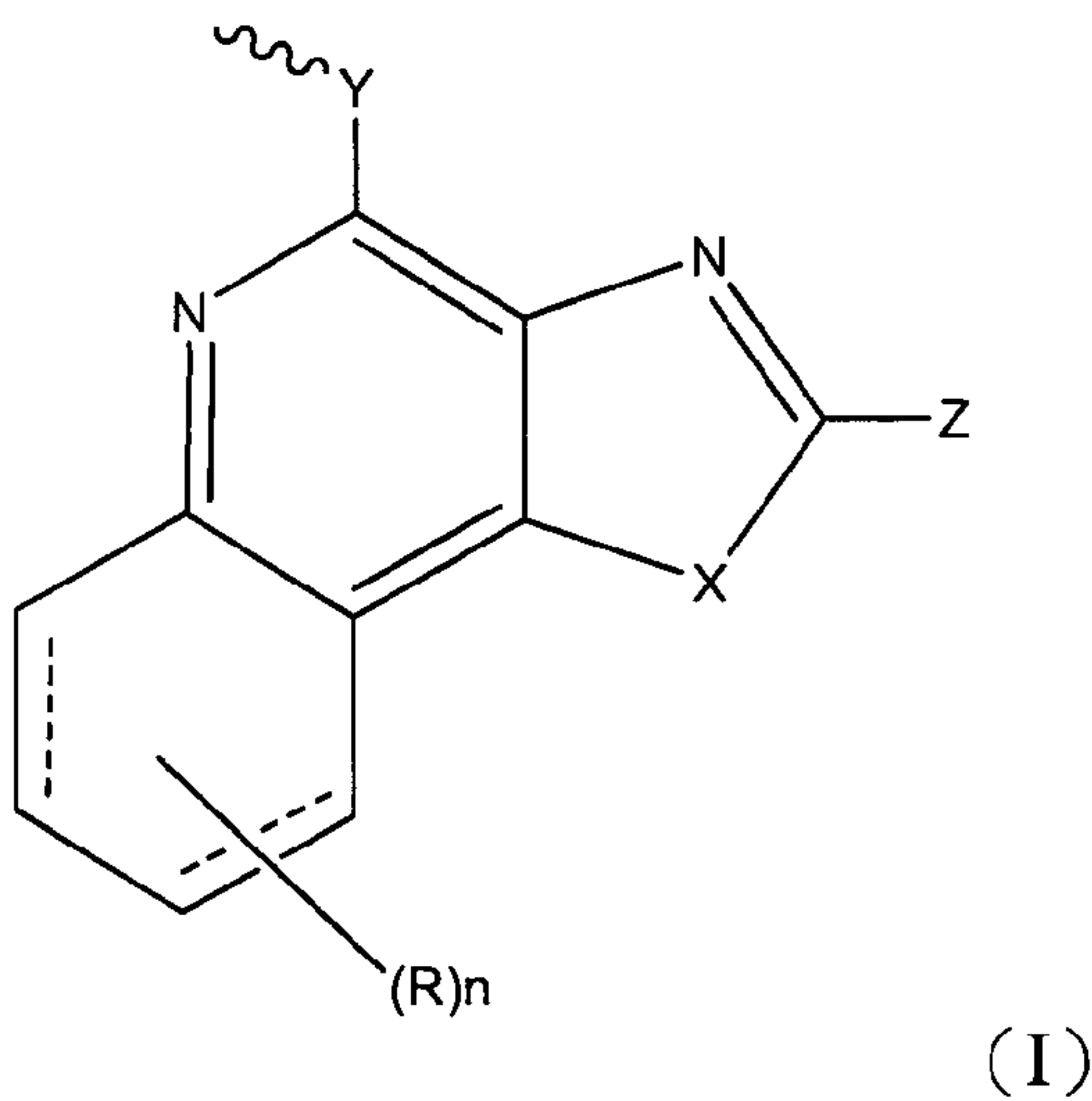
【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

TM-L-AM （Ia），

其中，TM 係與 Her2/Neu 特異性結合的抗體或其功能片段，AM 為由下述通式（I）的結構表示的活化部分：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

靶向HER2陽性腫瘤的化合物及組合物

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING HER2 POSITIVE TUMORS

【相關申請案】

【0001】 本案主張2014年1月10日提出申請的中國專利申請第201410011324.5號、第201410011262.8號及第201410011362.0號的權益及優先權，上述中國專利申請案的全部內容以引用的方式併入本文。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於用於靶向免疫療法的化合物以及含有該化合物的組合物。本發明亦關於所述化合物在治療諸如癌症之類的疾病中的應用。

【先前技術】

【0003】 治療性抗體已用於臨床應用二十多年。目前已有十五種抗腫瘤抗體藥物用於臨床，這些藥物包括：Rituxan (1997), Herceptin (1998), Mylotarg (2000), Campath (2001), Zevalin (2002), Bexxer (2003), Avastin (2004), Erbitux (2004), Vectibix (2006); Arzerra (2009); Benlysta (2011); Yervoy (2011); Adcetris (2011); Perjeta (2012); 及Kadcyla (2013)。這些抗體主要靶定四種分子：EGFR、Her2、CD20及VEGF。

【0004】 一般而言，治療性抗體通過三種機制 (Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer. (2012), 12 :278-87) 殺傷腫瘤細胞：(1) 抗體直接作用，亦即阻斷或激動配體/受體訊號傳導活性，誘導細胞凋亡並遞送藥物或細胞毒素劑。抗體受體活化活性可產生直接殺傷腫瘤細胞的作用。例如，一些抗體可與腫瘤細胞表面的受體結合，活化受體，導致細胞凋亡 (例如，在粒線體中)。抗體還可通過受體拮抗活性介導腫瘤細胞殺傷。例如，一些抗體可與細胞表面受體結合並阻斷二聚化作用、激酶活化以及下游訊號傳導，從而抑制增殖並促進細胞凋亡。抗體與酶的結合可導致中和作用、訊號阻斷以及細胞死亡。(2) 免疫介導的細胞

殺傷機制，該機制包括補體依賴性細胞毒性（CDC）、抗體依賴性細胞介導的細胞毒性（ADCC）、T細胞功能調節，等等。免疫介導的腫瘤細胞殺傷可通過如下方式完成：誘導吞噬作用、活化補體、抗體依賴性細胞介導的細胞毒性、通過單鏈可變片段（scFv）使基因修飾的T細胞靶定腫瘤，通過樹突細胞的抗體介導的抗原交叉呈現活化T細胞、抑制T細胞抑制性受體（例如，細胞毒性T淋巴細胞相關抗原4（CTLA4））。其中，抗體的Fc部分的特性對於CDC及ADCC介導的腫瘤細胞殺傷作用特別重要。（3）抗體對腫瘤血管系統及基質的特異性效應，通過捕獲血管受體拮抗劑或配體誘導血管及基質細胞消融，包括：抑制基質細胞、將毒素遞送至基質細胞以及將毒素遞送至血管系統（Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer. 2012, 12 (4) :278-87）。

【0005】 治療性單株抗體藥物推進了抗癌藥物的研究及開發。然而，仍然存在一些問題需要進一步研究解決，例如，抗體的免疫原性、長期使用腫瘤靶標的耐受性以及單純地單一阻斷訊號傳導路徑的長期作用。簡言之，大多數抗體難以實現對腫瘤細胞長期有效的抑制及殺傷作用。

【0006】 1964年，「自然（Nature）」雜誌發表了抗體-藥物偶聯（ADC）技術此一新觀點，該觀點近年來得到突破性發展。ADC使抗體與高毒性藥物（毒素）通過化學連接體（連接體）共價連接。抗體識別癌細胞表面抗原分子，內吞作用將ADC帶入細胞質內，具體而言，連接體水解之後釋放的細胞內環境毒素殺傷細胞。

【0007】 Seattle Genetics已研發了Brentuximab Vedotin（商品名為Adcetris）這種藥物，其已被FDA核准上市。其為單甲基auristatin E（MMAE），一種合成的毒性抗癌藥物，其與靶向淋巴瘤細胞特異性CD30分子的抗體連接，具有增進的殺傷腫瘤細胞的效用。

【0008】 目前，已對幾十種這樣的ADC藥物開展了臨床試驗。其中，Genentech及Immunogen聯合開發了用於治療乳腺癌的與美登素（maytansine）偶聯的曲妥珠單抗，一種名為ado-曲妥珠單抗emtansine的藥物（Kadcyla），其亦被稱為T-DM1。2013年2月，FDA已核准T-DM1用於人類表皮生長因子受體2（Her2）-陽性轉移性乳腺癌。美登素為一種小分子毒素，其可與微管蛋白結合並可通過形成非還原性雙-馬來醯亞胺-丙二醇複合

物防止微管形成。曲妥珠單抗通過靶向人類Her2對乳腺癌及胃癌產生作用。曲妥珠單抗已被核准用於Her2-陽性癌症。然而，曲妥珠單抗無法促進所有的Her2-陽性細胞的細胞凋亡。T-DM1使選擇性靶向Her2受體的曲妥珠單抗與有效的細胞毒性劑美登素結合，從而殺傷腫瘤細胞。T-DM1抗體結合Her2受體，導致從偶聯物中釋放的美登素產生細胞內化作用，從而殺傷腫瘤細胞。T-DM1具有更好的整體療效、藥物動力學性質以及較低的毒性。

【0009】 傳統的小分子化療藥物具有很強的毒性及藥物動力學優勢，但是在治療腫瘤的過程中傳統的小分子化療藥物可影響其他生理靶標，產生嚴重的副作用。抗體-藥物偶聯物使靶向作用與具有特定的藥物動力學的小分子藥物結合。抗體-藥物偶聯物的結構為具有靶向功能的單株抗體與具有特定的藥理學性質的化合物的連接。此種技術需要治療性抗體與靶標特異性結合，與諸如細胞毒素之類的具有治療作用或其他功能的分子偶聯。諸如偶聯的抗體的內吞作用、偶聯的穩定性以及毒素的釋放及殺傷活性等許多因素影響此種類型的抗體的作用。

【0010】 目前正在使用的毒素分子包括微管蛋白抑制劑Auristatin類似物單甲基auristatin E、單甲基auristatin F及美登素。單甲基auristatin E為合成的微管聚合物抑制劑，其可抑制微管聚集，干擾腫瘤細胞有絲分裂並且可誘導細胞凋亡（Naumovski L and Junutula JR. Glembatumumab vedotin, a conjugate of an anti-glycoprotein non-metastatic melanoma protein B mAb and monomethyl auristatin E for treatment of melanoma and breast cancer. Curr Opin Mol Ther 2003; 12 (2): 248-57. Francisco JA, Cervený CG等人，cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. Blood 102 (4): 1458-65）。單甲基auristatin F為抗有絲分裂Auristatin衍生物，在C端具有帶電荷的苯丙氨酸殘基。與不帶電荷的MMAE相比，單甲基auristatin F最小化對細胞訊號路徑的破壞並且使細胞毒性最小化。大量CD30細胞測試發現mAb-馬來醯亞胺己醯基-纈氨酸-瓜氨酸-p-氨基苄氧基羰基-MMAF（mAb-L1-MMAF）的毒性比單獨的MMAF的毒性強2,200倍（Doronina SO等人, Enhanced activity of monomethylauristatin F through monoclonal antibody delivery: effects of linker technology on efficacy and toxicity. Bioconjug Chem, 2006; 17 (1): p114-24）。

美登素是一種抗有絲分裂劑，其可作為微管蛋白聚合的抑制劑，干擾細胞核內的微管的形成。美登素亦可抑制DNA、RNA及蛋白質合成，已經發現美登素對於DNA合成的影響最大。

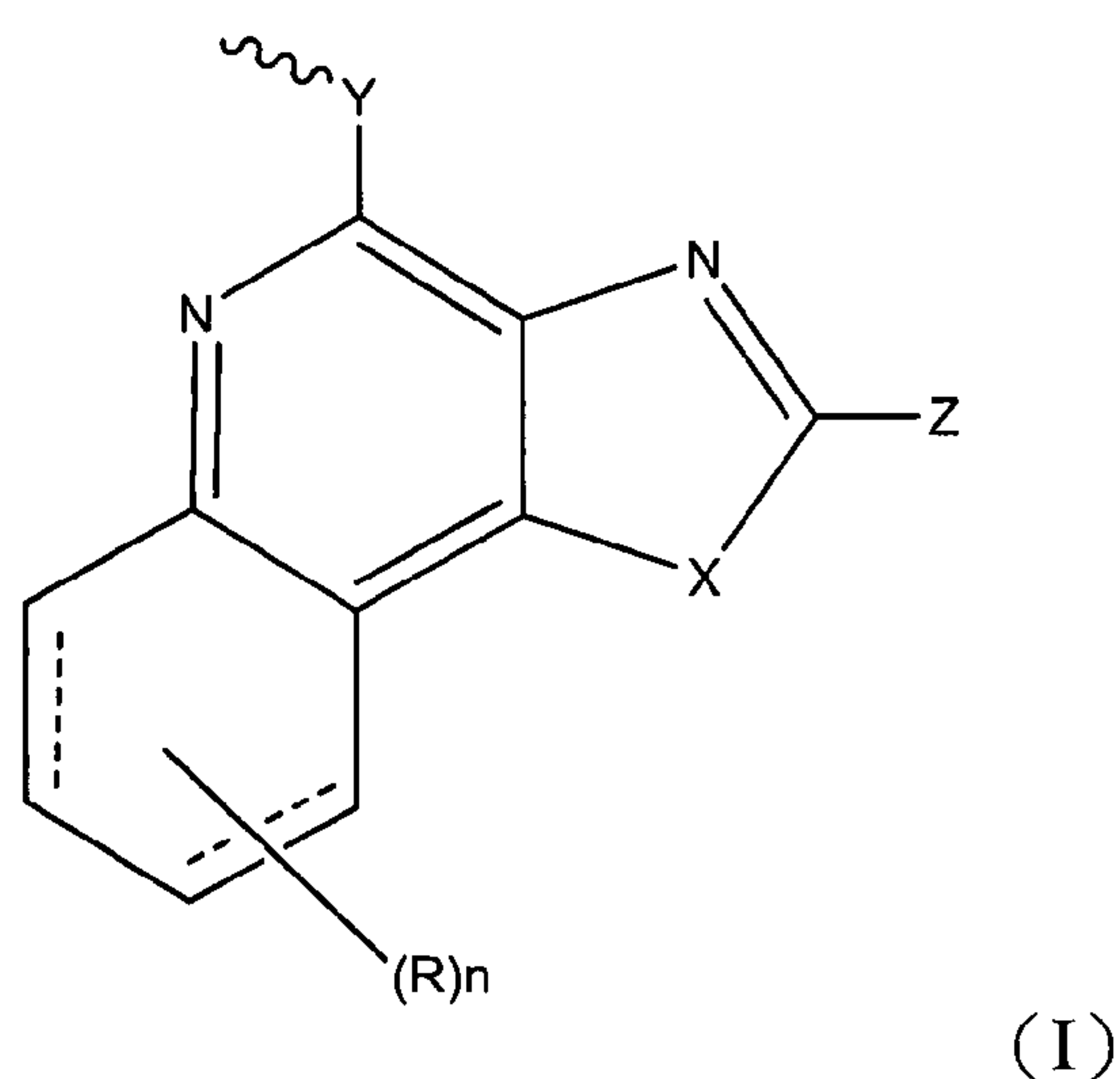
【0011】 抗體-藥物偶聯物具有直接及間接抗癌作用。抗體阻斷或活化配體/受體訊號傳導，誘導細胞凋亡，並且同時抗體可直接或間接地向腫瘤細胞呈現或遞送有效負載藥物（例如，藥物、毒素、小干擾RNA或放射性同位素）。治療性抗體藥物偶聯物使用抗體及偶聯的藥物的雙重特性，第一為與靶標分子特異性結合的結合功能，第二為抗體本身的腫瘤細胞殺傷功能，以及第三為偶聯的藥物的特定作用。目前使用的抗體-藥物偶聯藥物限於如何直接殺傷腫瘤細胞。然而，由於在抗體、連接體分子、毒素分子、偶聯方面的嚴格的技術要求以及能夠將毒素帶入腫瘤微環境內的分子有限，在實際的臨床研究中仍然存在一些難題。

【發明內容】

【0012】 在一方面，本發明提供一種具有通式（Ia）的結構的化合物或其醫藥上可接受的鹽類或其溶劑化物：



其中，TM 係與 Her2/Neu 特異性結合的抗體或其功能片段（例如，抗-Her2 的抗體），AM 為由下述通式（I）的結構表示的活化部分：



其中，虛線表示存在化學鍵或不存在化學鍵， $\sim$ 為待與連接體連接的點；

X 為 S 或 -NR_1 ， R_1 是 $\text{-W}_0\text{—W}_1\text{—W}_2\text{—W}_3\text{—W}_4$ ；

W_0 為化學鍵，烷基，烯基，炔基，烷氧基或-烷基-S-烷基--，

W_1 為化學鍵， --O-- ，或 $\text{--NR}_2\text{--}$ ，其中， R_2 是氫，烷基或烯基，

W_2 為化學鍵， --O-- ， --C(O)-- ， --C(S)-- 或 $\text{--S(O)}_2\text{--}$ ，

W_3 為化學鍵， $\text{--NR}_3\text{--}$ ，其中， R_3 是氫，烷基或烯基，

W_4 為氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，芳基，芳氧基，雜芳基或雜環基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基， --NH_2 ，硝基， --烷基-羥基 ， --烷基-芳基 ， --烷基-雜芳基 ， --烷基-雜環基 ， --O-R_4 ， --O-烷基-R_4 ， --烷基-O-R_4 ， --C(O)-R_4 ， --烷基-C(O)-R_4 ， --烷基-C(O)-O-R_4 ， --C(O)-O-R_4 ， --S-R_4 ， $\text{--S(O)}_2\text{-R}_4$ ， $\text{--NH-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， --烷基-S-R_4 ， $\text{--烷基-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， --NHR_4 ， $\text{--NR}_4\text{R}_4$ ， --NH-烷基-R_4 ，鹵素， --CN ， --NO_2 及 --SH ，其中， R_4 獨立地為氫，烷基，烯基， --烷基-羥基 ，芳基，雜芳基，雜環基或鹵代烷基；

Z 是氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，芳基，鹵代烷基，雜芳基，雜環基，它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，雜環基，鹵素，氨基，硝基， $\text{--N(R}_5)_2$ ， --烷氧基-烷基 ， --烷氧基-烯基 ， --C(O)-烷基 ， --C(O)-O-烷基 ， --O-C(O)-烷基 ， $\text{--C(O)-N(R}_5)_2$ ，芳基，雜芳基， --CO-芳基 及 --CO-雜芳基 ，其中， R_5 分別獨立地為氫，烷基，鹵代烷基， --烷基-芳基 或 --烷基-雜芳基 ；

R 為氫，烷基，烷氧基，鹵代烷基，鹵素，芳基，雜芳基，雜環基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基， --NH_2 ，硝基， --烷基-羥基 ， --烷基-芳基 ， --烷基-雜芳基 ， --烷基-雜環基 ， --O-R_4 ， --O-烷基-R_4 ， --烷基-O-R_4 ， --C(O)-R_4 ， --C(O)-NH-R_4 ， $\text{--C(O)-NR}_4\text{R}_4$ ， --烷基-C(O)-R_4 ， --烷基-C(O)-O-R_4 ， --C(O)-O-R_4 ， --O-C(O)-R_4 ， --S-R_4 ， --C(O)-S-R_4 ， --S-C(O)-R_4 ， $\text{--S(O)}_2\text{-R}_4$ ， $\text{--NH-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， --烷基-S-R_4 ， $\text{--烷基-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， --NHR_4 ，

--NR₄R₄, --NH-烷基-R₄, 鹵素, --CN 及-SH, 其中, R₄ 獨立地為氫, 烷基, 烯基, 烷氧基, --烷基-經基, 芳基, 雜芳基, 雜環基, 或鹵代烷基;

n 為 0, 1, 2, 3 或 4;

Y 為-NR₆R₇, -CR₆R₇R₈ 或-烷基-NH₂, 它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代: 經基, 烷氧基, 烷基, 烯基, 炔基, --NH₂, 鹵素, --N(R₅)₂, --烷氧基-烷基, --烷氧基-烯基, --C(O)-烷基, --C(O)-O-烷基, --C(O)-N(R₅)₂, 芳基, 雜芳基, --CO-芳基及-CO-雜芳基,

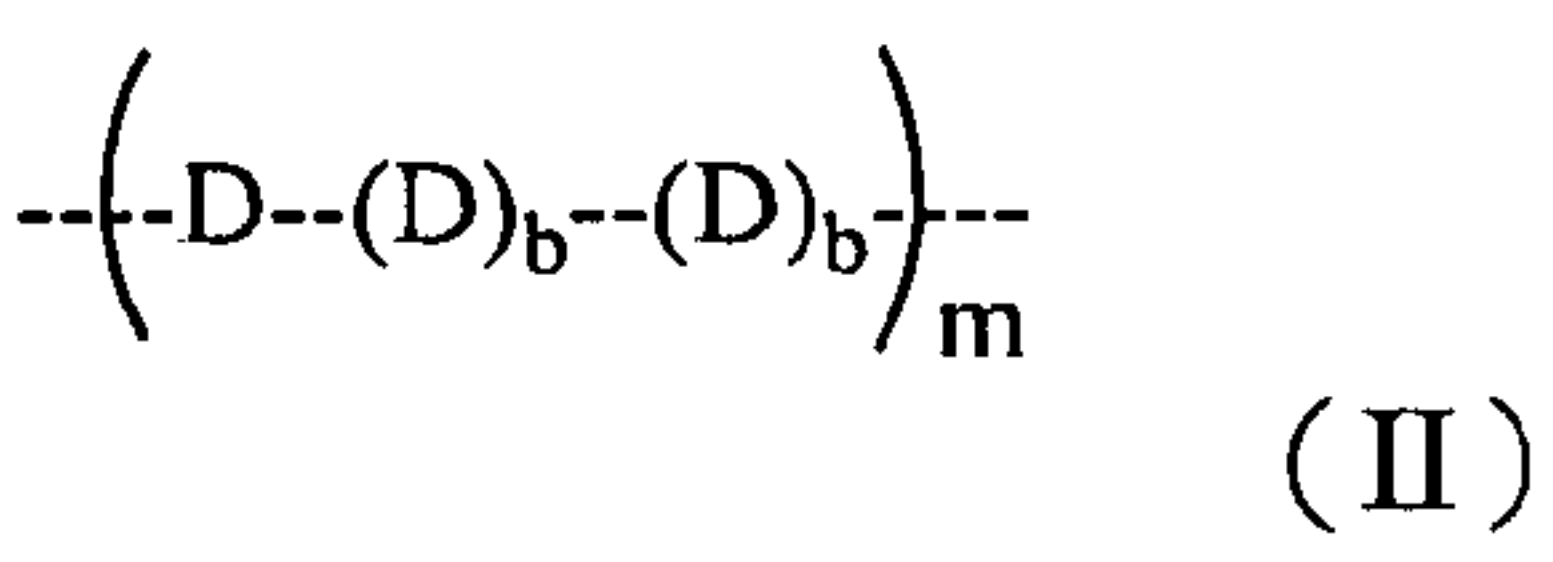
其中, R₆, R₇ 及 R₈ 獨立地為氫, 烷基, 烯基, 烷氧基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 烷硫基, 芳硫基, --烷基-經基, --烷基-C(O)-O-R₉, --烷基-C(O)-R₉ 或-烷基-O-C(O)-R₉, 其中, R₅ 分別獨立地為氫, 烷基, 鹵代烷基, --烷基-芳基或-烷基-雜芳基, 其中, R₉ 為氫, 烷基, 烯基, 鹵素或鹵代烷基;

任選地, X及Z可共同形成5至9元環。

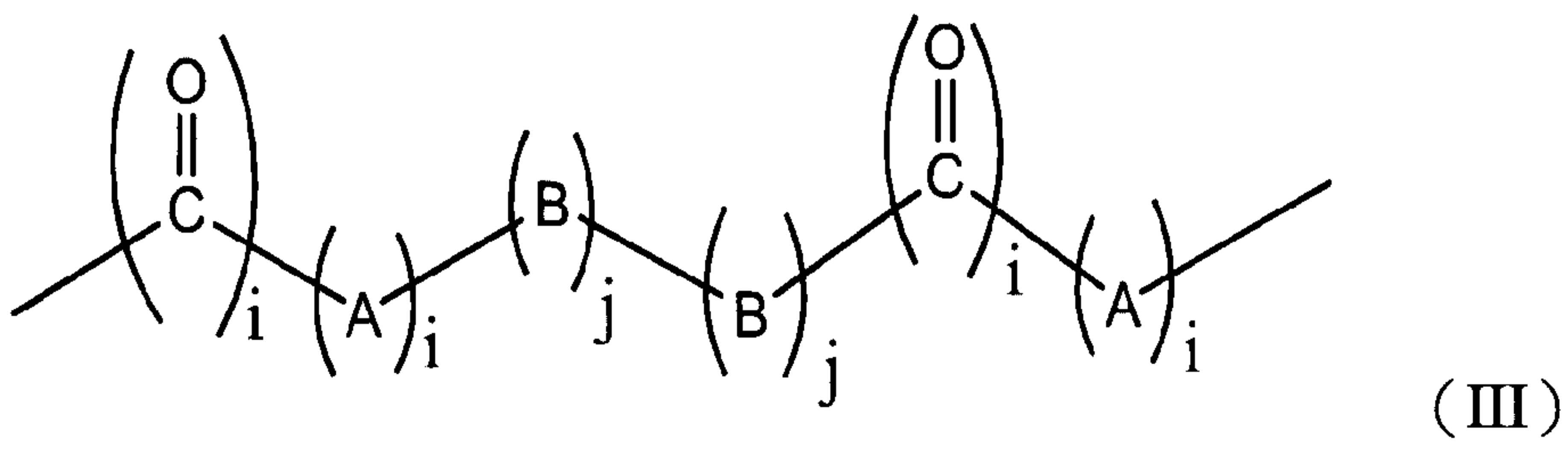
【0013】 在部分實施方式中, AM為通式(I)的化合物, 其選自: 2-丙基噻唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 4-氨基-2-(乙氧基甲基)-a,a-二-甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇, 1-(4-氨基-2-乙基氨基甲基咪唑並-[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇, N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基-]甲磺酰胺, 4-氨基-2-乙氧基甲基-aa-二甲基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇, 4-氨基-aa-二甲基-2-甲氧基乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇, 1-{2-[3-(苄氧基)丙氧基]乙基}-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-丁基脲, N1-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)乙基]-2-氨基-4-甲基戊酰胺, N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-苯基脲, 1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 1-{4-[(3,5-二氯苯基)磺酰基]丁基}-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, N-(2-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-環己基脲, N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-n'-(3-氰基苯基)硫脲, N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基]苯甲醯胺, 2-丁基-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}-2-乙氧基乙

醯胺, 1-[4-氨基-2-乙氧基甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-
甲基丙-2-醇, 1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉
-1-基]-2-甲基丙-2-醇, N-{3-[4-氨基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(甲氧基乙
基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺, 1-[4-氨基-7-(5-羥基甲基吡
啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇, 3-[4-
氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]丙-1,2-二醇,
1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-
丙基脲, 1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基
乙基]-3-環戊基脲, 1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基]-2-(乙氧基甲
基)-7-(4-羥基甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 4-[4-氨基-2-乙氧基甲
基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-7-基]-N-甲氧基-N-甲基苯
甲醯胺, 2-乙氧基甲基-N1-異丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1,4-二
胺, 1-[4-氨基-2-乙基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-
醇, N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺, 或
N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-環己基脲。

【0014】 在部分實施方式中，L由下述通式（II）的結構表示：



m 為 1，2，3，4，5 或 6，b 分別獨立地為 0 或 1，並且 D 由下述
通式（III）的結構獨立地表示：

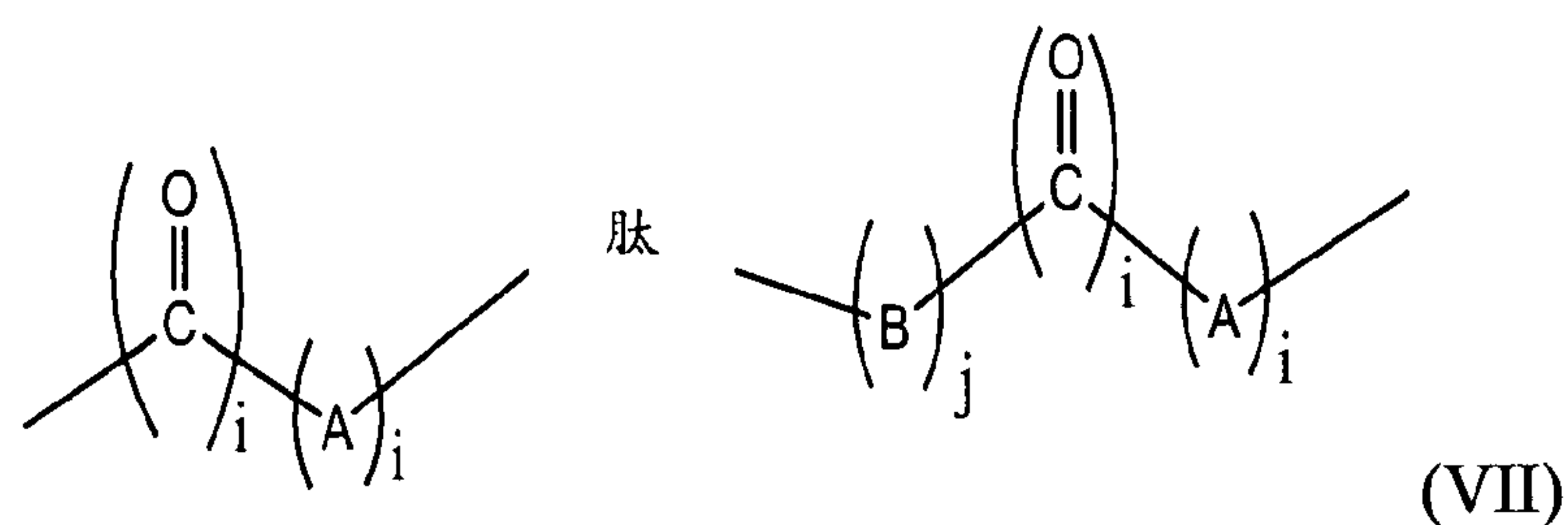
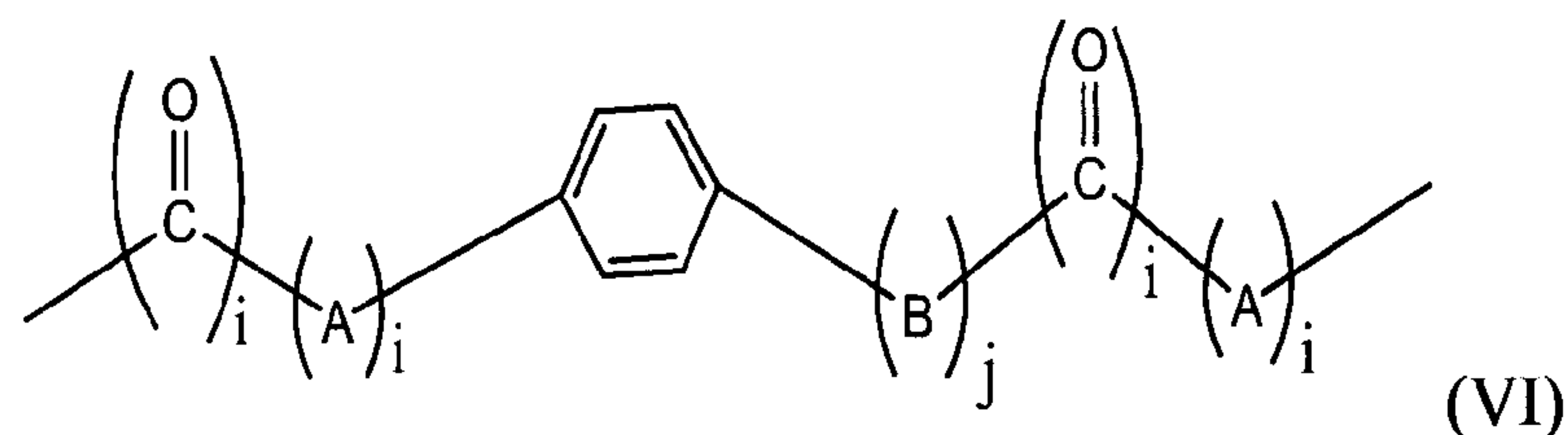
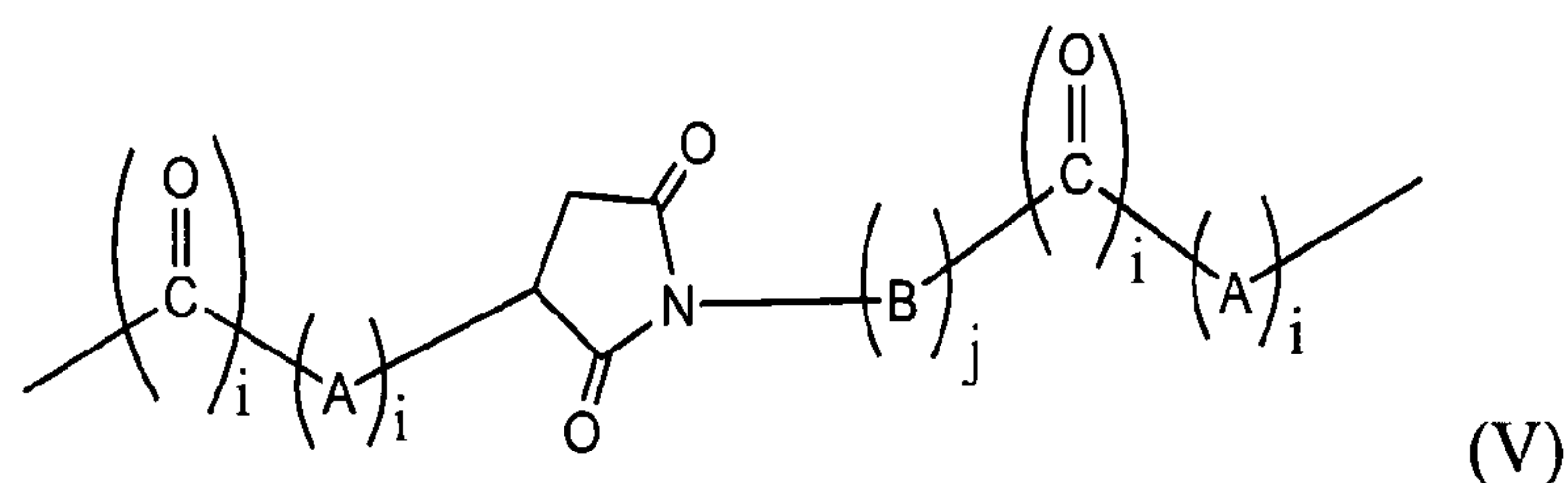


其中，i 分別獨立地為 0 或 1；
j 分別獨立地為 0，1，2，3，4，5 或 6；
A 分別獨立地為 S，O 或 N-Ra，其中，Ra 為氫，烷基，烯基或烷

氧基；

B 分別獨立地為烷基，烯基，--O-烷基--，--烷基-O--，--S-烷基--，--烷基-S--，芳基，雜芳基，雜環基或肽，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，--烷基-芳基，--烷基-雜芳基，--烷基-雜環基，--O-R₄，--O-烷基-R₄，--C(O)-R₄，--C(O)-O-R₄，--S-R₄，--S(O)₂-R₄，--NHR₄，--NH-烷基-R₄，鹵素，--CN，--NO₂，及-SH，其中，R₄為烷基，烯基，--烷基-羥基，芳基，雜芳基，雜環基或鹵代烷基。

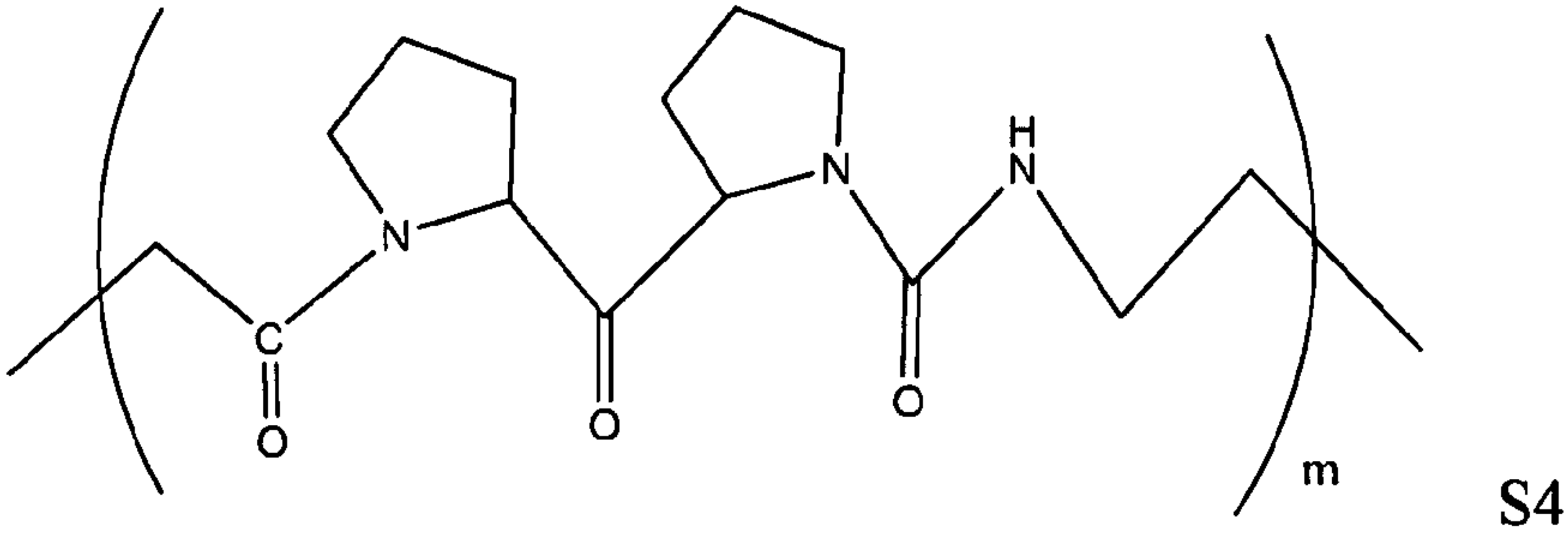
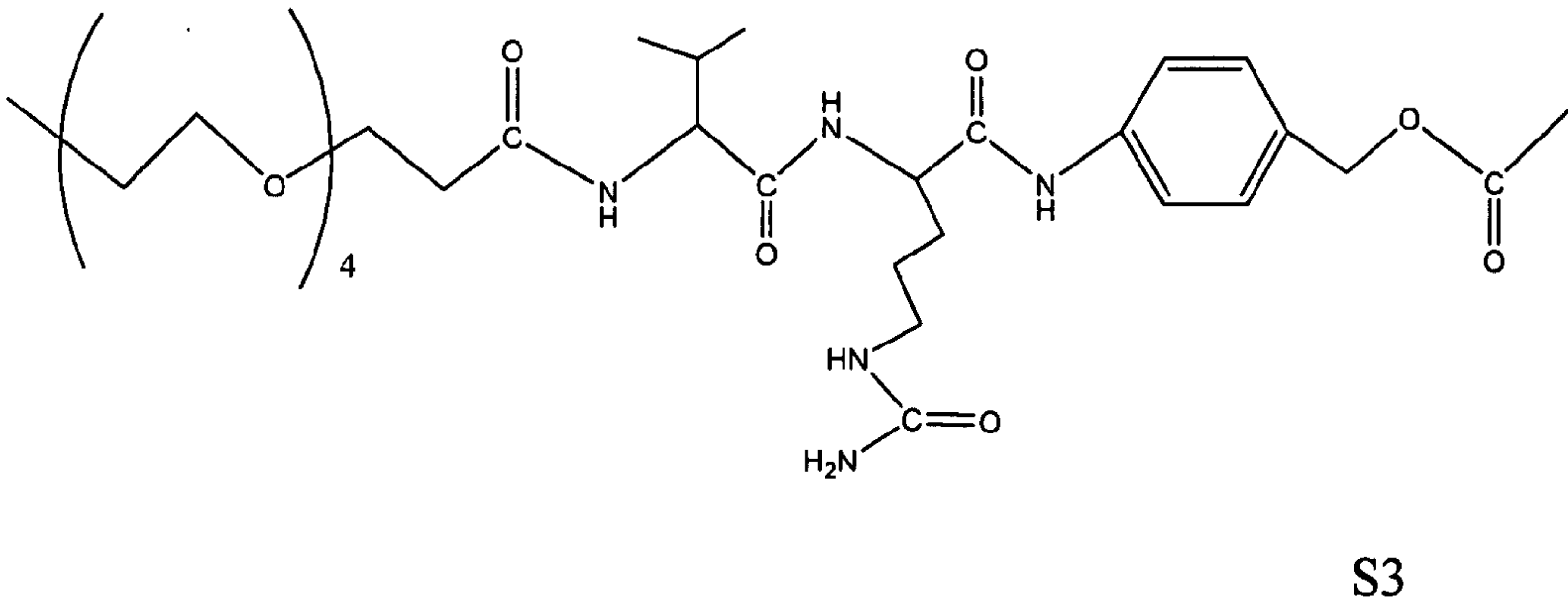
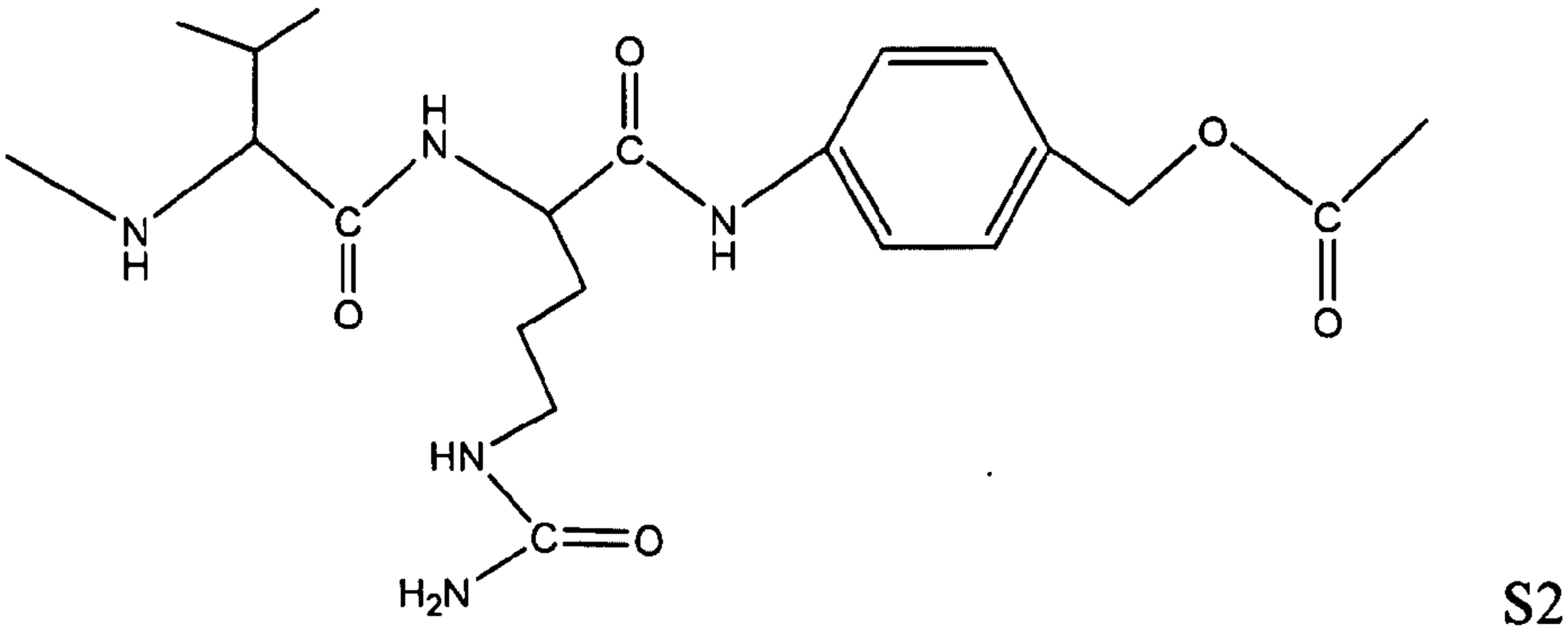
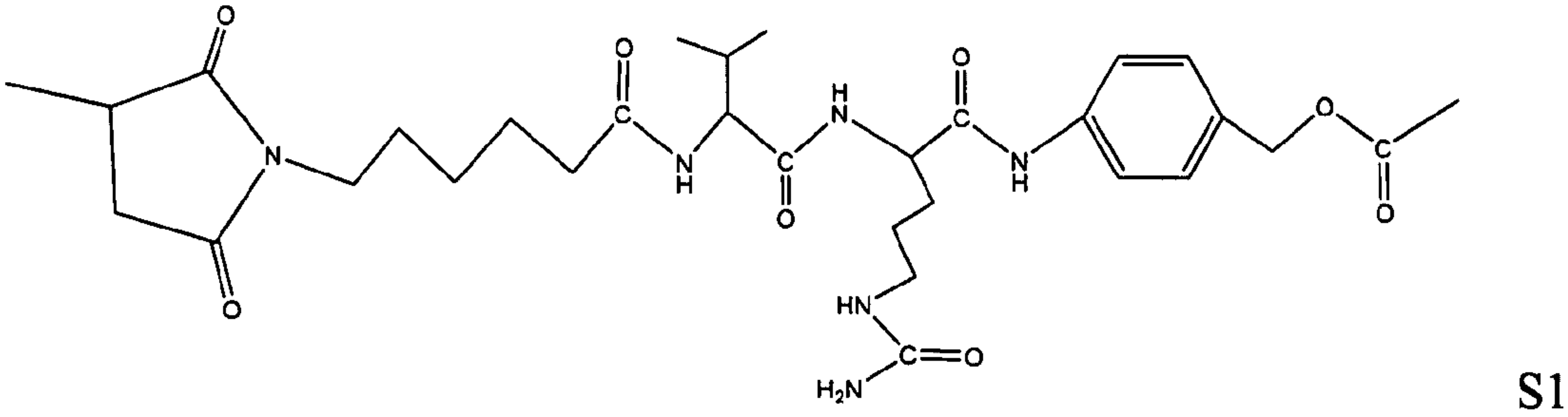
【0015】 在部分實施方式中，連接體由下述通式（V）至通式（VII）的結構表示：

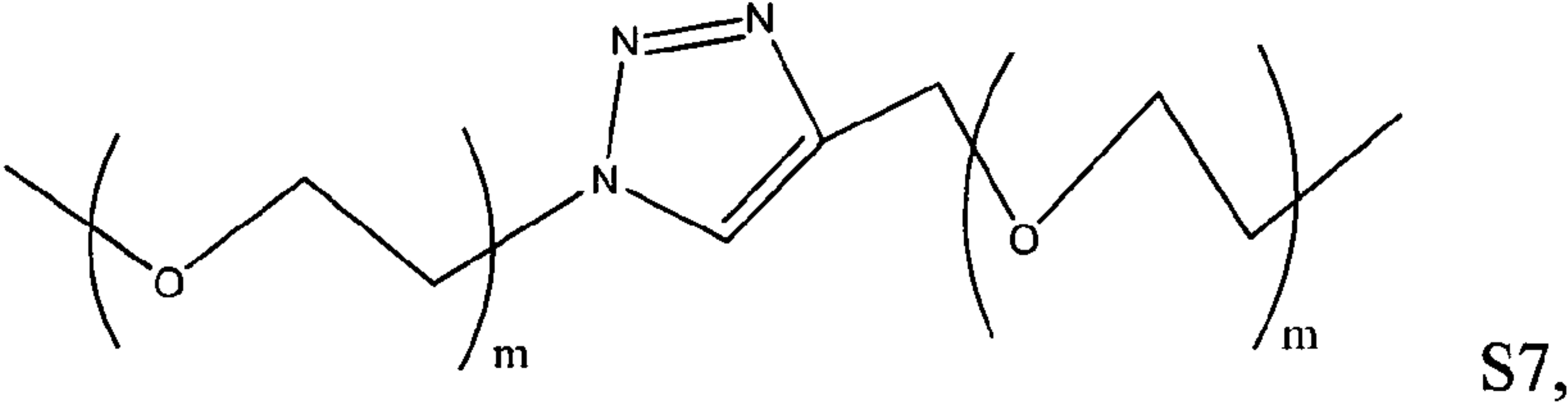
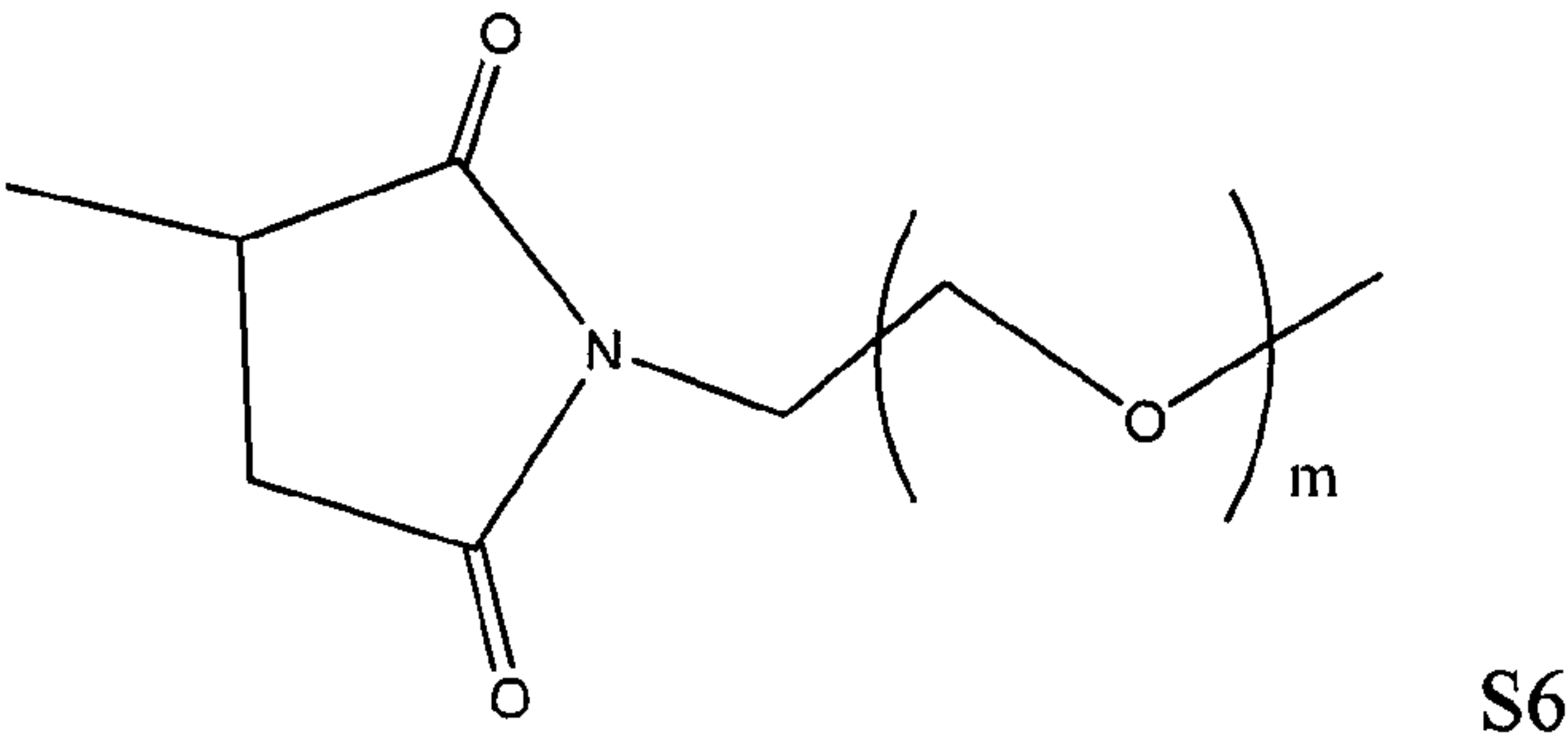
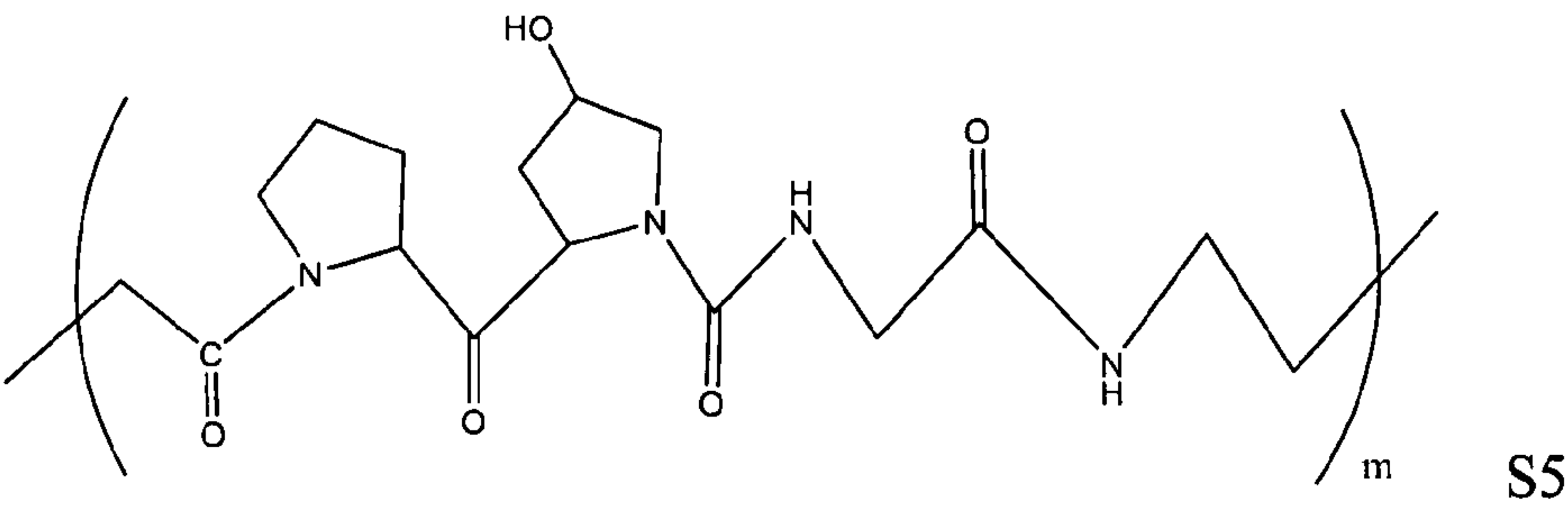


A、B、i 及 j 為上文中所界定的。

【0016】 在部分實施方式中，所述連接體選自：S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, -Gly-Phe-Leu-Gly-, -Ala-Leu-Ala-Leu-, -Phe-Arg-, -Phe-Lys-, -Val-Lys-,

-Val-Ala-, 或Val-Cit-, 其中，S1至S7由下述結構表示：





其中，m分別獨立地為1至20。

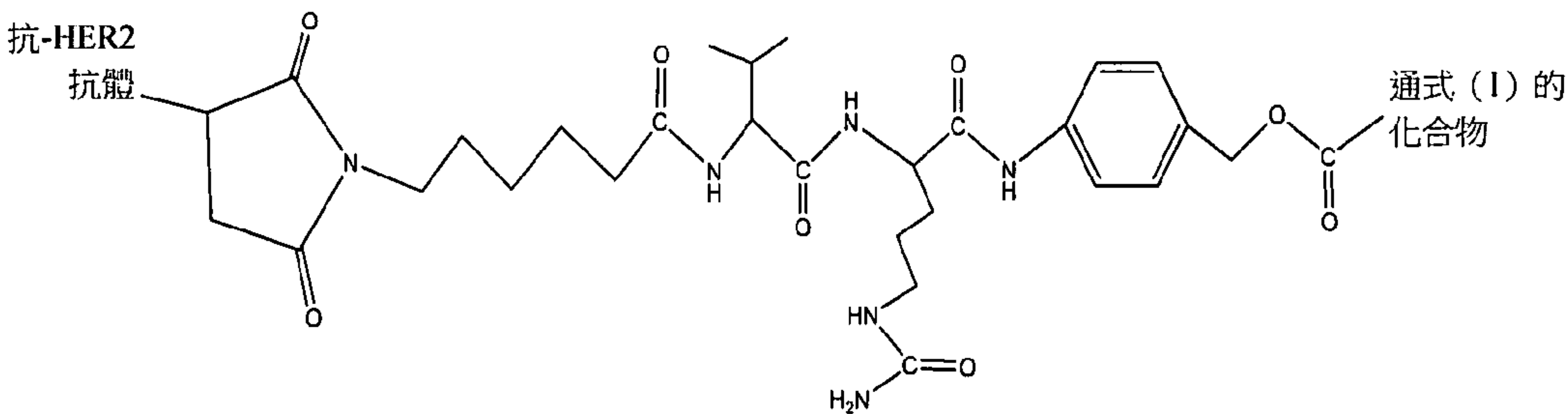
【0017】 在部分實施方式中，抗體為曲妥珠單抗（赫賽汀），帕妥珠單抗或margetuximab（MGAH22）。

【0018】 在部分實施方式中，TM為抗-HER2抗體，L選自：S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, -Gly-Phe-Leu-Gly-, -Ala-Leu-Ala-Leu-, -Phe-Arg-, -Phe-Lys-, -Val-Lys-, -Val-Ala-, 或Val-Cit-；AM為通式（I）的化合物，其選自：2-丙基噻唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 4-氨基-2-(乙氧基甲基)-a,a-二-甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇, 1-(4-氨基-2-乙基氨基甲基咪唑並-[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇, N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基-]甲磺酰胺, 4-氨基-2-乙氧基甲基-aa-二甲基

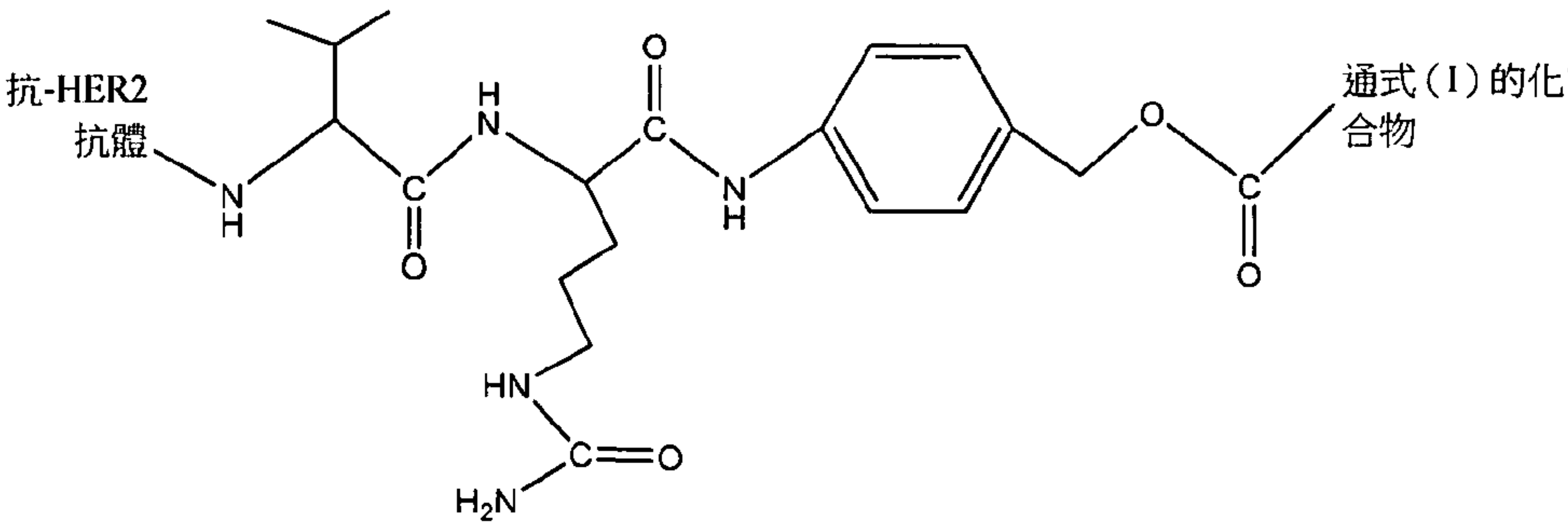
-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇, 4-氨基-aa-二甲基-2-甲氧基乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇, 1-{2-[3-(苄氧基)丙氧基]乙基}-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-丁基脲, N1-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)乙基]-2-氨基-4-甲基戊酰胺, N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-苯基脲, 1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 1-{4-[(3,5-二氯苯基)磺酰基]丁基}-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, N-(2-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-環己基脲, N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-n'-(3-氰基苯基)硫脲, N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基]苯甲醯胺, 2-丁基-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}-2-乙氧基乙醯胺, 1-[4-氨基-2-乙氧基甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇, 1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇, N-{3-[4-氨基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺, 1-[4-氨基-7-(5-羥基甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇, 3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]丙-1,2-二醇, 1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-丙基脲, 1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-環戊基脲, 1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)-7-(4-羥基甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 4-[4-氨基-2-乙氧基甲基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-7-基]-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺, 2-乙氧基甲基-N1-異丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1,4-二胺, 1-[4-氨基-2-乙基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇, N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺, 或 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-環己基脲, 其中, 喹啉環上的胺基團係與連接體連接的點。較佳地抗-HER2抗體為曲妥珠單抗(赫賽汀)、帕妥珠單抗或margetuximab(MGAH22); L為S1, S2或S3。同樣較佳地, 抗

-HER2抗體為曲妥珠單抗（赫賽汀）；AM為瑞喹莫德或咪喹莫特，其中，喹啉環上的胺基團係與連接體連接的點。

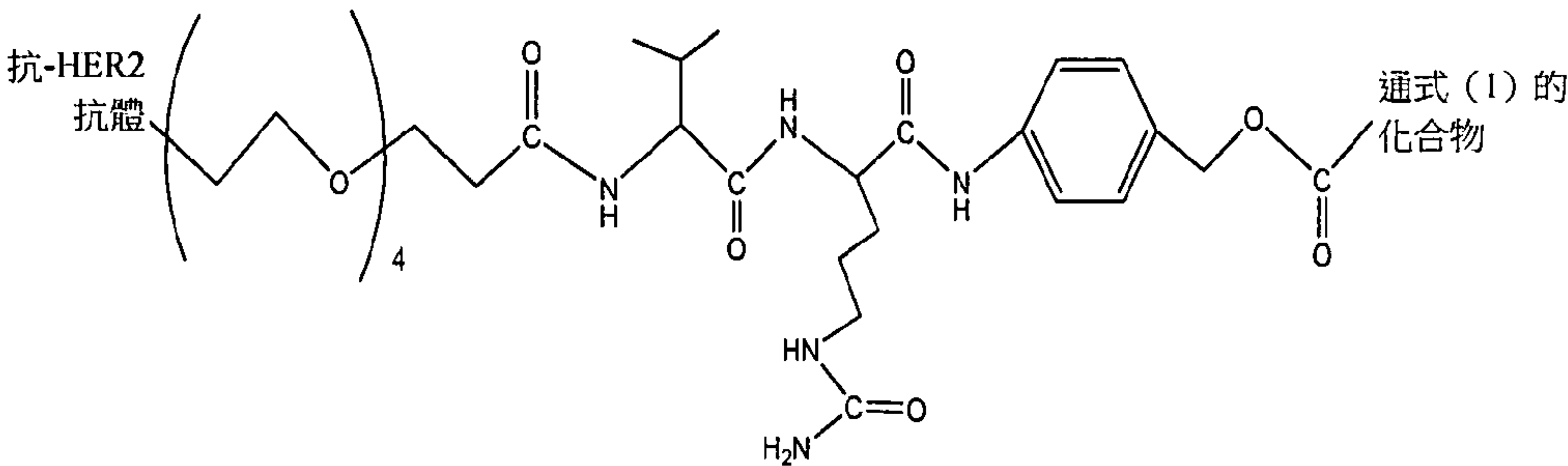
【0019】 另一方面，本發明提供具有下述通式A至通式C的結構的化合物或其醫藥上可接受的鹽類或其溶劑化物：



通式 A，



通式 B，



通式 C。

【0020】 在通式A至通式C的一具體實施例中，抗-HER2抗體為曲妥珠單抗（赫賽汀），帕妥珠單抗或margetuximab（MGAH22）；通式（I）的化合物選自：2-丙基噻唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 4-氨基-2-(乙氧基甲基)-a,a-二-甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇, 1-(4-氨基-2-乙基氨基甲基咪唑並-[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇, N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基-]甲磺酰胺, 4-氨基-2-乙氧基甲基-aa-二甲基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇, 4-氨基

-aa-二甲基-2-甲氧基乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇, 1-{2-[3-(苄氧基)丙氧基]乙基}-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]蔡啶-1-基)丁基]-n'-丁基脲, N1-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]蔡啶-1-基)乙基]-2-氨基-4-甲基戊酰胺, N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-苯基脲, 1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 1-{4-[(3,5-二氯苯基)磺酰基]丁基}-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, N-(2-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-環己基脲, N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-n'-(3-氰基苯基)硫脲, N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基]苯甲醯胺, 2-丁基-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}-2-乙氧基乙醯胺, 1-[4-氨基-2-乙氧基甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇, 1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇, N-{3-[4-氨基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺, 1-[4-氨基-7-(5-羥基甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇, 3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]丙-1,2-二醇, 1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-丙基脲, 1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-環戊基脲, 1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)-7-(4-羥基甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺, 4-[4-氨基-2-乙氧基甲基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-7-基]-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺, 2-乙氧基甲基-N1-異丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1,4-二胺, 1-[4-氨基-2-乙基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇, N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺, 或 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]蔡啶-1-基)丁基]-n'-環己基脲, 其中, 喹啉環上的胺基團係與連接體連接的點。在通式A至通式C的另具體實施例中, 抗-HER2抗體為曲妥珠單抗(赫賽汀), 帕妥珠單抗或margetuximab(MGAH22); 通式(I)的化

合物為瑞喹莫德或咪喹莫特，其中，喹啉環上的胺基團係與連接體連接的點。在通式A至通式C的另一具體實施例中，抗-HER2抗體為曲妥珠單抗（赫賽汀）；AM為瑞喹莫德或咪喹莫特，其中，喹啉環上的胺基團係與連接體連接的點。

【0021】 在部分實施方式中，本發明提供一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽類，及/或一或多醫藥上可接受的載體。

【0022】 在部分實施方式中，所述醫藥組合物進一步包含其他治療劑。在部分實施方式中，所述其他治療劑為抗癌藥劑。在部分實施方式中，所述其他治療劑為抗代謝藥物、拓撲異構酶I及拓撲異構酶II的抑制劑、烷基化劑、微管抑制劑、抗雄性激素劑、GNRh調節劑或其混合物。在部分實施方式中，所述其他治療劑選自：它莫西芬（tamoxifen）、雷洛昔芬（raloxifene）、阿那曲唑（anastrozole）、依西美坦（exemestane）、來曲唑（letrozole）、imatinib、紫杉醇、環磷醯胺、洛伐他汀（lovastatin）、minosine、吉西他濱（gemcitabine）、阿糖胞苷（cytarabine）、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、多西他賽（docetaxel）、戈舍瑞林（goserelin）、長春新鹼、長春鹼、噻氨酯噻唑（nocodazole）、替尼泊苷（teniposide）、依託泊苷（etoposide）、吉西他濱、埃博黴素、長春瑞濱（vinorelbine）、喜樹鹼、道諾黴素（daunorubicin）、放線菌素D、米托蒽醌、吡啶、阿黴素、表柔比星或去甲氧基柔紅黴素。

【0023】 又一方面，本發明提供一種抑制HER2陽性腫瘤細胞增殖的方法，所述方法包括將本發明的化合物投予所述腫瘤細胞。

【0024】 在部分實施方式中，本發明提供一種治療個體體內的HER2陽性腫瘤/癌症的方法，所述方法包括將本發明的化合物投予所述個體。在部分實施方式中，所述腫瘤/癌症選自：食管癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、子宮頸癌、子宮體癌、卵巢癌、膀胱癌、頭頸癌、子宮內膜癌、骨肉瘤、前列腺癌、神經母細胞瘤。

【0025】 本文所提及的所有公開出版物、專利及專利申請在此以引用的方式併入本文，如同具體地且單獨地說明以引用的方式將每個單獨的公開出版物、專利或專利申請併入本文一樣。

【圖式簡單說明】

【0026】 本發明之新穎特徵在所附的申請專利範圍中具體說明。通過參考後面列舉的針對示例性的實施方式之詳細描述可更佳地理解本發明的特點和優勢，其中，使用了本發明的原理，並且具有如下附圖：

【0027】 圖1顯示偶聯的化合物的特性。如通過FACS分析所確定的，將曲妥珠單抗MC-vc-瑞喹莫德及曲妥珠單抗-瑞喹莫德偶聯物與表現Her2的L細胞的結合與未偶聯的曲妥珠單抗（作為參比）、對照人類IgG及不相關之人類IgG1抗體比較。

【0028】 圖2顯示曲妥珠單抗、曲妥珠單抗MC-vc-類Toll受體的配體（TLRL）及曲妥珠單抗MC-類Toll受體的配體（TLRL）偶聯物的體外抗體依賴性細胞毒性（ADCC）分析。PBMC（效應細胞）與SKBR3細胞（靶細胞）一同加至含有不同濃度的對照人類IgG1、曲妥珠單抗或曲妥珠單抗MC-vc-TLRL及曲妥珠單抗MC-TLRL偶聯物的96孔培養盤（靶標/效應物比例為1/60）中持續17小時。所有實驗進行二重複。分析基於陰性SKBR3群測定。用LDH對死細胞進行染色。

【0029】 圖3A顯示富集前後的DC百分數。上部的兩個圖中的數字表示譜系消滅前後總細胞中的DC（HLA-DR+Lin-）百分數。下部圖中的數字表示譜系消滅前後總DC中的mDC（CD11C+CD123-）及pDC

（CD123+CD11C-）的百分數。圖3B至圖3C顯示純化的人類DC的細胞激素產量分析。純化的人類DC被接種在96孔培養盤中並且與異基因的未處理的（培養基）或經處理的不同濃度的TLRL或曲妥珠單抗MC-vc-TLRL及曲妥珠單抗MC-TLRL在37°C下的培養箱中直接培養20小時至22小時。收集上清液，通過ELISA分析人類IFN- α ，IL-6，IL-12（p70）及TNF- α 。資料表示為三重複之培養物的平均值 $\pm$ SD並且資料代表來自三個健康供體中兩個的獨立實驗。

【0030】 圖4A至圖4C顯示PDX胃腫瘤模型中曲妥珠單抗MC-vc-TLRL及曲妥珠單抗MC-TLRL的治療效果。皮下帶有源於患者的胃腫瘤的6至8周齡雌性BALB/c裸鼠（nu/nu）通過靜脈注射10 mg/kg曲妥珠單抗MC-vc-TLRL，曲妥珠單抗MC-TLRL或未偶聯的曲妥珠單抗或鹽水進行治療（每組12隻小鼠）。每週進行治療持續45天的週期。當腫瘤達到平均尺寸為170mm³時開始治療。圖4A：資料表示平均腫瘤體積（平均值 $\pm$ SD）。

當腫瘤達到尺寸為2000 mm³時腫瘤生長曲線停止。圖4B：治療過程中和治療後小鼠體重的變化。未觀察到可檢測的失重。圖4C：治療組及對照組的存活曲線；接受曲妥珠單抗MC-vc-TLRL或未偶聯的曲妥珠單抗的小鼠的壽命大幅度延長。

【實施方式】

【0031】 配合用於舉例說明的示例性應用，描述本發明的多個方面如下。應當理解的是，列舉出許多具體的細節、關係以及方法來全面理解本發明。然而，本領域中具通常知識者可輕易地理解本發明可不按照具體細節中的一或多者來實施或可以其他方法來實施。本發明不受舉例說明的操作順序或事件的限制，因為，部分操作可以不同的順序進行及/或可同時與其他操作或事件一同進行。

【0032】 此外，並非所有舉例說明的操作或事件都需要根據本發明的方法來實施。

【0033】 本文使用的術語是僅僅是為了說明具體實施方式，而無意限定本發明。除非另有明確說明，本文所使用的不指明具體數目的冠詞（「a」，「an」和「the」）意在包括複數形式。此外，在具體實施方式部分及/或申請專利範圍中使用的術語「包括」（「including」，「include」）、「具有」（「having」，「has」，「with」）或其變體意在包括與術語「包含（comprising）」類似的涵義。

【0034】 用語「約」或「大約」係指由本領域中具通常知識者測定的特定值在可接受的誤差範圍內，該誤差範圍部分取決於該值如何測量或確定，即，測量系統的限制。例如，「約」可意味著在本領域中每一操作在1個標準差範圍內或超過一個標準差。可選地，「約」可意味著達給定值的20%的範圍，較佳地達給定值的10%的範圍，更佳地達給定值的5%的範圍，又更佳地達給定值的1%的範圍。可選地，尤其對於生物系統或過程而言，該用語可意味著在某個值的某個數量級範圍內，較佳地在某個值的5倍範圍內，更佳地在某個值的2倍範圍內。在本文及申請專利範圍中描述特定值的條件下，除非另有說明，應當假定用語「約」係指在特定值的可接受的誤差範圍內。

【符號說明】

【0035】 除非另有說明，本文使用的所有技術術語及科學術語通常具有與本發明所屬領域的中具通常知識者一般理解的涵義相同的涵義。一般而言，本文使用的命名系統及細胞培養、分子遺傳學、有機化學及核酸化學以及雜交中的實驗操作是本領域熟知的且普遍使用的命名系統及實驗操作。標準技術用於核酸及肽的合成。所述技術及操作通常根據本領域的常規方法與各種不同的常規參考文獻進行，本領域的常規方法及各種不同的常規參考文獻在本文中提供。本文使用的命名系統及下面描述的分析化學及有機合成中的實驗操作為本領域熟知的且普遍使用的命名系統及實驗操作。化學合成及化學分析使用標準技術或其改良用。

【0036】 除非另有說明，術語「烷基」其自身或作為另一取代基的一部分係指含有指定數目的碳原子（即， C_1 - C_{10} 係指1至10個碳原子）的直鏈或支鏈或環狀烴自由基或者其組合，所述直鏈或支鏈或環狀烴自由基或者其組合可為完全飽和的、單不飽和的或多不飽和的並且可包括二價及多價自由基。飽和的烴自由基的實例包括但不限於如下基團，例如，甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、叔丁基、異丁基、仲丁基、環己基、(環己基)甲基、環丙基甲基、其同系物或異構體，例如，*n*-戊基、*n*-己基、*n*-庚基、*n*-辛基等等。不飽和烷基為具有一或多雙鍵或三鍵的烷基。不飽和烷基的實例包括但不限於：乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基以及高級同系物及異構體。除非另有說明，術語「烷基」尚意在包括下面更加詳細定義的該等烷基衍生物，例如，「雜烷基」。限定為烴基的烷基基團被稱為「均烷基 (homoalkyl)」。

【0037】 術語「烯烴基」其自身或作為另一取代基的一部分係指從烴烴衍生得到的二價自由基，例如，但不限於： $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ，並且亦包括下面如「雜烯烴基」所描述的該等基團。通常，烷基（或烯烴基）基團可具有1至24個碳原子，本發明中優選地為具有10個或更少的碳原子的那些基團。「低級烷基」或「低級烯烴基」為較短鏈烷基或烯烴基基團，通常具有8個或更少的碳原子。

【0038】 術語「烷氧基」、「烷基氨基」和「烷硫基」（或硫代烷氧基）以其常規含義使用，並且分別指通過氧原子、氨基基團或硫原子與分子的

剩餘部分連接的該等烷基基團。

【0039】 除非另有說明，術語「雜烷基」其自身或與另一術語結合係指由規定數目的碳原子及至少一個選自O、N、Si及S的雜原子構成的、穩定的直鏈或支鏈或環狀烴自由基或者其組合，並且，其中，氮及硫原子可被任選地氧化並且氮雜原子可被任選地季銨化。雜原子O、N及S以及Si可位於雜烷基的任何內部位置或者位於烷基與分子的剩餘部分連接的位置。實例包括但不限於： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ， $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ，及 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。最多兩個雜原子可以連續，例如， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。類似地，術語「雜烯烴基」其自身或作為另一取代基的一部分係指從雜烷基衍生得到的二價自由基，例如但不限於： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。對於雜烯烴基基團而言，雜原子亦可佔據鏈端中的一端或者鏈端的兩端（例如，烯烴基氧、烯烴基二氧、烯烴基氨基、烯烴基二氨基，等等）。而且，對於烯烴基及雜烯烴基的連接基團而言，所寫的連接基團的分子式中的方向並不暗示連接基團的方向。例如，分子式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ -代表 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ -及 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 。

【0040】 一般而言，「醯基取代基」亦選自上面列舉的基團。本文所使用的術語「醯基取代基」係指連接至本發明的化合物的多環核心的基團且該基團滿足直接或間接地連接至本發明的化合物的多環核心的羰基碳的化合價。

【0041】 除非另有說明，術語「環烷基」及「雜環烷基」其自身或者與其他術語的組合分別表示「烷基」及「雜烷基」的環狀形式。此外，對於雜環烷基而言，雜原子可佔據雜環與分子的剩餘部分連接的位置。環烷基的實例包括但不限於：環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基，等等。雜環烷基的實例包括但不限於：1-(1,2,5,6-四氫吡啶基)、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、1-呋嗪基、2-呋嗪基，等等。

【0042】 除非另有說明，術語「鹵代」或「鹵素」其自身或作為另一取代基的一部分係指氟、氯、溴或碘原子。此外，諸如「鹵代烷基」之類

的術語意在包括單鹵代烷基及多鹵代烷基。例如，術語「鹵代(C₁-C₄)烷基」意在包括但不限於：三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯代丁基、3-溴代丙基，等等。

【0043】 本文使用的術語「鹵代烷基」係指被一或多本文所定義的鹵素基團取代的本文定義的烷基。鹵代烷基較佳可為單鹵代烷基、二鹵代烷基或多鹵代烷基（包括全鹵代烷基）。單鹵代烷基在烷基基團中可具有一個碘、溴、氯或氟。二鹵代烷基及多鹵代烷基在烷基基團中可具有兩個或兩個以上相同的鹵素原子或不同的鹵素基團的組合。較佳地，多鹵代烷基包含多達12個，10個或8個，或6個，或4個，或3個，或2個鹵素基團。鹵代烷基的非限定性實例包括氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、氯代甲基、二氯代甲基、三氯代甲基、五氟代乙基、七氟代丙基、二氟代氯代甲基、二氯代氟代甲基、二氟代乙基、二氟代丙基、二氯代乙基及二氯代丙基。全鹵代烷基係指所有的氫原子均被鹵素原子取代的烷基。

【0044】 本文使用的術語「雜芳基」係指具有1至8個選自N、O、S或Se的雜原子的5元至14元單環或雙環或稠合的多環系統。較佳地，雜芳基為5元至10元環系統。典型的雜芳基基團包括2-噻吩基或3-噻吩基，2-呋喃基或3-呋喃基，2-吡咯基或3-吡咯基，2-咪唑基、4-咪唑基或5-咪唑基，3-吡唑基、4-吡唑基或5-吡唑基，2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基，3-異噻唑基、4-異噻唑基或5-異噻唑基，2-噁唑基、4-噁唑基或5-噁唑基，3-異噁唑基、4-異噁唑基或5-異噁唑基，3-1,2,4-三唑基或5-1,2,4-三唑基，4-1,2,3-三唑基或5-1,2,3-三唑基，四唑基，2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，3-嘧啶基或4-嘧啶基，3-吡嗪基、4-吡嗪基或5-吡嗪基，2-吡嗪基，2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基。

【0045】 術語「雜芳基」亦指雜芳香族環與一或多芳基環、環狀脂肪族環或雜環烷基環稠合的基團，其中，自由基或連接點位於雜芳香族環上。非限定性實例包括但不限於：1-中氮茛基（indoliziny），2-中氮茛基，3-中氮茛基，5-中氮茛基，6-中氮茛基，7-中氮茛基或8-中氮茛基，1-異吲哚基，3-異吲哚基，4-異吲哚基，5-異吲哚基，6-異吲哚基或7-異吲哚基，2-吲哚基，3-吲哚基，4-吲哚基，5-吲哚基，6-吲哚基或7-吲哚基，2-吲唑基，3-吲唑基，4-吲唑基，5-吲唑基，6-吲唑基或7-吲唑基，2-嘌呤基，4-嘌呤基，5-嘌呤基，6-嘌呤基，

7-嘌呤基或8-嘌呤基，1-喹嗪基，2-喹嗪基，3-喹嗪基，4-喹嗪基，6-喹嗪基，7-喹嗪基，8-喹嗪基或9-喹嗪基，2-喹啉基，3-喹啉基，4-喹啉基，5-喹啉基，6-喹啉基，7-喹啉基或8-喹啉基，1-異喹啉基，3-異喹啉基，4-異喹啉基，5-異喹啉基，6-異喹啉基，7-異喹啉基或8-異喹啉基，1-2,3-二氮雜萘基，4-2,3-二氮雜萘基，5-2,3-二氮雜萘基，6-2,3-二氮雜萘基，7-2,3-二氮雜萘基或8-2,3-二氮雜萘基，2-1,5-二氮雜萘基，3-1,5-二氮雜萘基，4-1,5-二氮雜萘基，5-1,5-二氮雜萘基或6-1,5-二氮雜萘基，2-喹唑啉基，3-喹唑啉基，5-喹唑啉基，6-喹唑啉基，7-喹唑啉基或8-喹唑啉基，3-噌啉基，4-噌啉基，5-噌啉基，6-噌啉基，7-噌啉基或8-噌啉基，2-蝶啶基，4-蝶啶基，6-蝶啶基或7-蝶啶基，1-4aH 嘧啶基，2-4aH 嘧啶基，3-4aH 嘧啶基，4-4aH 嘧啶基，5-4aH 嘧啶基，6-4aH 嘧啶基，7-4aH 嘧啶基或8-4aH 嘧啶基，1-嘧啶基，2-嘧啶基，3-嘧啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，6-嘧啶基，7-嘧啶基或8-嘧啶基，1-嘧啉基，3-嘧啉基，4-嘧啉基，5-嘧啉基，6-嘧啉基，7-嘧啉基，8-嘧啉基或9-嘧啉基，1-菲啶基，2-菲啶基，3-菲啶基，4-菲啶基，6-菲啶基，7-菲啶基，8-菲啶基，9-菲啶基或10-菲啶基，1-吡啶基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，5-吡啶基，6-吡啶基，7-吡啶基，8-吡啶基或9-吡啶基，1-萘嵌二氮雜苯基，2-萘嵌二氮雜苯基，4-萘嵌二氮雜苯基，5-萘嵌二氮雜苯基，6-萘嵌二氮雜苯基，7-萘嵌二氮雜苯基，8-萘嵌二氮雜苯基或9-萘嵌二氮雜苯基(perimidinyl)，2-菲咯啉基，3-菲咯啉基，4-菲咯啉基，5-菲咯啉基，6-菲咯啉基，8-菲咯啉基，9-菲咯啉基或10-菲咯啉基，1-吩嗪基，2-吩嗪基，3-吩嗪基，4-吩嗪基，6-吩嗪基，7-吩嗪基，8-吩嗪基或9-吩嗪基，1-噻吩嗪基，2-噻吩嗪基，3-噻吩嗪基，4-噻吩嗪基，6-噻吩嗪基，7-噻吩嗪基，8-噻吩嗪基，9-噻吩嗪基或10-噻吩嗪基，1-吩噁嗪基，2-吩噁嗪基，3-吩噁嗪基，4-吩噁嗪基，6-吩噁嗪基，7-吩噁嗪基，8-吩噁嗪基，9-吩噁嗪基或10-吩噁嗪基，1-苯並異喹啉基，3-苯並異喹啉基，4-苯並異喹啉基，5-苯並異喹啉基，6-苯並異喹啉基，7-苯並異喹啉基，8-苯並異喹啉基，9-苯並異喹啉基或10-苯並異喹啉基，2-噻吩並[2,3-b]呋喃基，3-噻吩並[2,3-b]呋喃基，4-噻吩並[2,3-b]呋喃基或5-噻吩並[2,3-b]呋喃基，2-7H-吡嗪並[2,3-c]嘧啶基，3-7H-吡嗪並[2,3-c]嘧啶基，5-7H-吡嗪並[2,3-c]嘧啶基，6-7H-吡嗪並[2,3-c]嘧啶基，7-7H-吡嗪並[2,3-c]嘧啶基，8-7H-吡嗪並[2,3-c]嘧啶基，9-7H-吡嗪並[2,3-c]嘧啶基，10-7H-吡嗪並[2,3-c]嘧啶基或11-7H-吡嗪並[2,3-c]嘧啶基，2-2H-呋喃並[3,2-b]-吡喃基，

3-2H-呋喃並[3,2-b]-吡喃基, 5-2H-呋喃並[3,2-b]-吡喃基, 6-2H-呋喃並[3,2-b]-吡喃基或7-2H-呋喃並[3,2-b]-吡喃基, 2-5H-吡啶並[2,3-d]-o-噁嗪基, 3-5H-吡啶並[2,3-d]-o-噁嗪基, 4-5H-吡啶並[2,3-d]-o-噁嗪基, 5-5H-吡啶並[2,3-d]-o-噁嗪基, 7-5H-吡啶並[2,3-d]-o-噁嗪基或8-5H-吡啶並[2,3-d]-o-噁嗪基, 1-1H-吡唑並[4,3-d]-噁唑基, 3-1H-吡唑並[4,3-d]-噁唑基或5-1H-吡唑並[4,3-d]-噁唑基, 2-4H-咪唑並[4,5-d]噻唑基, 4-4H-咪唑並[4,5-d]噻唑基或5-4H-咪唑並[4,5-d]噻唑基, 3-吡嗪並[2,3-d]噻嗪基, 5-吡嗪並[2,3-d]噻嗪基或8-吡嗪並[2,3-d]噻嗪基, 2-咪唑並[2,1-b]噻唑基, 3-咪唑並[2,1-b]噻唑基, 5-咪唑並[2,1-b]噻唑基或6-咪唑並[2,1-b]噻唑基, 1-呋喃並[3,4-c]噌啉基, 3-呋喃並[3,4-c]噌啉基, 6-呋喃並[3,4-c]噌啉基, 7-呋喃並[3,4-c]噌啉基, 8-呋喃並[3,4-c]噌啉基或9-呋喃並[3,4-c]噌啉基, 1-4H-吡啶並[2,3-c]嘧啶基, 2-4H-吡啶並[2,3-c]嘧啶基, 3-4H-吡啶並[2,3-c]嘧啶基, 4-4H-吡啶並[2,3-c]嘧啶基, 5-4H-吡啶並[2,3-c]嘧啶基, 6-4H-吡啶並[2,3-c]嘧啶基, 8-4H-吡啶並[2,3-c]嘧啶基, 9-4H-吡啶並[2,3-c]嘧啶基, 10-4H-吡啶並[2,3-c]嘧啶基或11-4H-吡啶並[2,3-c]嘧啶基, 2-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三嗪基, 3-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三嗪基, 6-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三嗪基或7-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三嗪基, 7-苯並[b]噻吩基, 2-苯並噁唑基, 4-苯並噁唑基, 5-苯並噁唑基, 6-苯並噁唑基或7-苯並噁唑基, 2-苯並咪唑基, 4-苯並咪唑基, 5-苯並咪唑基, 6-苯並咪唑基或7-苯並咪唑基, 2-苯並噻唑基, 4-苯並噻唑基, 4-苯並噻唑基, 5-苯並噻唑基, 6-苯並噻唑基或7-苯並噻唑基, 1-苯並氧雜革基, 2-苯並氧雜革基, 4-苯並氧雜革基, 5-苯並氧雜革基, 6-苯並氧雜革基, 7-苯並氧雜革基, 8-苯並氧雜革基或9-苯並氧雜革基 (benzoxapiny), 2-苯並噁嗪基, 4-苯並噁嗪基, 5-苯並噁嗪基, 6-苯並噁嗪基, 7-苯並噁嗪基或8-苯並噁嗪基, 1-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基, 2-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基, 3-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基, 5-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基, 6-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基, 7-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基, 8-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基, 9-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基, 10-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基或11-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基 (benzazapiny)。典型的稠合雜芳基基團包括但不限於：2-喹啉基, 3-喹啉基, 4-喹啉基, 5-喹啉基, 6-喹啉基, 7-喹啉基或8-喹啉基, 1-異喹啉基, 3-異喹啉基, 4-異喹啉基, 5-異喹啉基, 6-

異喹啉基, 7-異喹啉基或8-異喹啉基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 5-吡啶基, 6-吡啶基或7-吡啶基, 2-苯並[b]噻吩基, 3-苯並[b]噻吩基, 4-苯並[b]噻吩基, 5-苯並[b]噻吩基, 6-苯並[b]噻吩基或7-苯並[b]噻吩基, 2-苯並噁唑基, 4-苯並噁唑基, 5-苯並噁唑基, 6-苯並噁唑基或7-苯並噁唑基, 2-苯並咪唑基, 4-苯並咪唑基, 5-苯並咪唑基, 6-苯並咪唑基或7-苯並咪唑基, 2-苯並噻唑基, 4-苯並噻唑基, 5-苯並噻唑基, 6-苯並噻唑基或7-苯並噻唑基。

【0046】 本文所使用的術語「雜環基」或「雜環」係指被任選地取代的完全飽和的或不飽和的、芳香族的或非芳香族的環基團，例如，其為4元至7元單環系統，7元至12元雙環系統或者10元至15元三環系統，其在至少一個含有碳原子的環中具有至少一個雜原子。含有雜原子的雜環基團中的每一個環可具有選自氮原子、氧原子及硫原子的1個，2個或3個雜原子，其中，氮原子及硫原子還可被任選地氧化。雜環基團可在雜原子或碳原子處連接。

【0047】 例示性的單環雜環基團包括：吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧雜環丁烷基、吡啶基、咪唑基、咪唑基、咪唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、噁唑基、異噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑基、異噻唑基、異噻唑基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、惡二唑基、呋啶基、呋嗪基、2-氧代呋嗪基、2-氧代呋啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮雜卓基（2-oxoazepinyl）、氮雜卓基（azepinyl）、4-呋啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、四氫吡喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砷、噻嗎啉基砷、1,3-二氧戊環及四氫-1,1-二氧代噻吩基、1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基，等等。

【0048】 例示性的雙環雜環基團包括：吡啶基、二氫吡啶基、苯並噻唑基、苯並噁嗪基、苯並噁唑基、苯並噻吩基、苯並噻嗪基、奎寧環基、喹啉基、四氫喹啉基、十氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、十氫異喹啉基、苯並咪唑基、苯並吡喃基、中氮茛基、苯並呋喃基、色酮基（chromonyl）、香豆素基、苯並吡喃基、噌啉基、喹啉基、吡啶基、吡咯並吡啶基、呋喃並吡啶基（例如，呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,2-b]吡啶基或呋喃並[2,3-b]吡啶基）、二氫異吡啶基、1,3-二氧-1,3-二氫異吡啶-2-基、二氫噻唑基（例如，3,4-二氫-4-氧代-噻唑基）、2,3-二氮雜萘基，等等。

【0049】 例示性的三環雜環基團包括：噁唑基、二苯並氮雜卓基、二噻吩並氮雜卓基、苯並吡啶基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、咕噸基、哌啶基，等等。

【0050】 術語「雜環基」進一步係指被1個、2個或3個選自下列基團的取代基取代的如上所定義的雜環基團：

- (a) 烷基；
- (b) 羥基（或者被保護的羥基）；
- (c) 鹵素；
- (d) 氧，即，=O；
- (e) 氨基，烷基氨基或二烷基氨基；
- (f) 烷氧基；
- (g) 環烷基；
- (h) 羧基；
- (i) 雜環氧基，其中，雜環氧基係指通過氧橋鍵連接的雜環基團；
- (j) 烷基-O-C(O)--；
- (k) 巯基；
- (l) 硝基；
- (m) 氰基；
- (n) 氨磺醯基或亞磺醯氨基；
- (o) 芳基；
- (p) 烷基-C(O)-O--；
- (q) 芳基-C(O)-O--；
- (r) 芳基-S--；
- (s) 芳氧基；
- (t) 烷基-S--；
- (u) 甲醯基，即，HC(O)--；
- (v) 氨基甲醯基；
- (w) 芳基-烷基--；以及
- (x) 被烷基、環烷基、烷氧基、羥基、氨基、烷基-C(O)-NH--、烷基氨基、二烷基氨基或鹵素取代的芳基。

【0051】 本文使用的術語「烯基」係指具有2個至20個碳原子且含有至少一個雙鍵的直鏈或支鏈烴基。所述烯基較佳地具有約2個至8個碳原子。

【0052】 除非另有說明，術語「芳基」係指多不飽和芳香族烴取代基，其可為單環或多環（較佳地為1個環至3個環），其可為稠合的或共價連接的。術語「雜芳基」係指含有1個至4個選自N、O及S的雜原子的芳基基團（或芳環），其中，氮原子及硫原子可被任選地氧化並且氮原子可被任選地季銨化。雜芳基基團可通過雜原子連接至分子的剩餘部分。芳基及雜芳基的非限定性實例包括：苯基、1-萘基、2-萘基、4-聯苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯並噻唑基、嘌呤基、2-苯並咪唑基、5-吡咯基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基及6-喹啉基。上述芳基及雜芳基環系統的每一個的取代基選自下述可接受的取代基基團。

【0053】 為了簡潔起見，當與其他術語（例如，芳氧基、芳硫氧基、芳基烷基）組合使用時，術語「芳基」包括上述芳環及雜芳環。因此，術語「芳基烷基」意在包括其中芳基連接至烷基的該等自由基（例如，苄基、苯乙基、吡啶甲基，等等），所述烷基包括碳原子（例如，亞甲基）被例如氧原子取代的該等烷基（例如，苯氧基甲基、2-吡啶基氧甲基、3-(1-萘基氧)丙基，等等）。

【0054】 上述每一術語（例如「烷基」、「雜烷基」、「芳基」及「雜芳基」）包括所指定的自由基的取代形式及未取代形式兩者。每種類型的自由基的較佳的取代基在下文提供。

【0055】 烷基及雜烷基自由基（包括通常稱為烯烴基、烯基、雜烯烴基、雜烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基和雜環烯基的該等基團）的取代基通常分別被稱為「烷基取代基」及「雜烷基取代基」，且其可為選自下列多種基團中的一或多基團，包括但不限於： $-OR'$ ， $=O$ ， $=NR'$ ， $=N-OR'$ ， $-NR'R''$ ， $-SR'$ ，-鹵素， $-SiR'R''R'''$ ， $-OC(O)R'$ ， $-C(O)R'$ ， $-CO_2R'$ ， $-CONR'R''$ ， $-OC(O)NR'R''$ ， $-NR''C(O)R'$ ， $-NR'-C(O)NR''R'''$ ，

$-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}'''$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{NR}'''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ 及 $-\text{NO}_2$, 數量為0至 $(2m'+1)$, 其中, m' 為該自由基的碳原子總數。 R' , R'' , R''' 及 R'''' 較佳地分別獨立地指氫、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的芳基(例如, 被1個至3個鹵素取代的芳基), 取代或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基, 或者芳基烷基基團。例如, 當本發明的化合物包括一個以上R基團時, R基團中的每一個獨立地選自各 R' , R'' , R''' 及 R'''' 基團(當存在這些基團中的一個以上時)。當 R' 及 R'' 連接至相同的氮原子時, 它們可與氮原子結合形成5元環、6元環或7元環。例如, $-\text{NR}'\text{R}''$ 意在包括但不限於: 1-吡咯烷基及4-嗎啉基。通過以上對取代基的討論, 本領域中具通常知識者會理解的是, 術語「烷基」意在包括如下基團: 該基團包括連接至除了氫基團以外的基團的碳原子, 例如, 鹵代烷基(例如, $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$)及醯基(例如, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 等等)。

【0056】 類似於對於烷基自由基的取代基的描述, 芳基取代基及雜芳基取代基通常被分別稱為「芳基取代基」及「雜芳基取代基」, 並且為不同的, 選自例如, 鹵素, $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, 鹵素, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{NR}'''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ 及 $-\text{NO}_2$, $-\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, 氟代(C_1 - C_4)烷氧基及氟代(C_1 - C_4)烷基, 數量為0至芳香族環系統上開放的化合價的總數, 並且其中, R' , R'' , R''' 及 R'''' 較佳地係獨立地選自: 氫、(C_1 - C_8)烷基及雜烷基、未取代的芳基及雜芳基, (未取代的芳基)-(C_1 - C_4)烷基以及(未取代的芳基)氧-(C_1 - C_4)烷基。例如, 當本發明的化合物包含一個以上R基團時, R基團中的每一個獨立地選自各 R' , R'' , R''' 及 R'''' 基團(當存在這些基團中的一個以上時)。

【0057】 芳環或雜芳環的相鄰原子上的芳基取代基中的兩個可任選地被通式 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$ 的取代基取代, 其中, T及U獨立地為 $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CRR}'-$ 或單個化學鍵, 並且q為0至3的整數。可選地, 芳環或雜芳環的相鄰原子上的取代基中的兩個可任選地被通式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 的取代基取代, 其中, A及B獨立地為 $-\text{CRR}'-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 或單個

化學鍵，並且 r 為1至4的整數。由此形成的新環中的單鍵其中之一可被雙鍵任選地取代。可選地，芳基環或雜芳基環的相鄰原子上的取代基其中之二可任選地被通式 $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$ 的取代基取代，其中， s 及 d 獨立地為0至3的整數，並且 X 為 $-O-$ ， $-NR'-$ ， $-S-$ ， $-S(O)-$ ， $-S(O)_2-$ ，或 $-S(O)_2NR'-$ 。取代基 R ， R' ， R'' 及 R''' 較佳地係獨立地選自氫或者取代或未取代的 (C_1-C_6) 烷基。

【0058】 本文使用的術語「雜原子」包括氧（O）、氮（N）、硫（S）、磷（P）及矽（Si）。

【0059】 本文使用的術語「芳氧基」係指 $-O-$ 芳基及 $-O-$ 雜芳基這兩者，其中，芳基及雜芳基為如本文所定義者。

【0060】 本文使用的術語「醫藥上可接受的鹽類」係指保持本發明的化合物的生物功效及性質的鹽類，其非生物學上不理想的亦非其他不理想的。在許多情況下，本發明的化合物能夠通過存在的氨基及/或羧基或類似基團（例如，苯酚或異脛脲酸（hydroxyamic acid））形成酸式鹽類及/或鹼式鹽類。醫藥上可接受的酸加成鹽可通過無機酸及有機酸形成。可衍生形成鹽類的無機酸包括，例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，等等。可衍生形成鹽類的有機酸包括，例如，醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸，等等。醫藥上可接受的鹼加成鹽可通過無機鹼及有機鹼形成。可衍生形成鹽類的無機鹼包括，例如，鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽，等等，最佳為銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。可衍生形成鹽類的有機鹼包括，例如，伯胺、仲胺及叔胺、取代的胺（包括天然生成的取代的胺）、環胺、鹼性離子交換樹脂，等等，尤其例如，異丙基胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。本發明的醫藥上可接受的鹽類可通過常規化學方法由母體化合物，鹼性基團或酸性基團合成。一般而言，這種鹽可通過這些化合物的游離酸形式與化學計量量的合適的鹼（例如，氫氧化鈉，氫氧化鈣，氫氧化鎂或氫氧化鉀，碳酸鹽，碳酸氫鹽，等等）的反應來製備或者可通過這些化合物的游離鹼形式與化學計量量的合適的酸的反應來製備。這些反應通常在水或有機溶劑中進行，或者在水及有機溶劑的混合物中進行。通常，在實際應用中，非水性介質（例如，醚、乙

酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)為較佳的。其他合適的鹽的列表可在例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第20版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) 中找到，該參考文獻以引用的方式併入本文。

【0061】 本文使用的術語「醫藥上可接受的載體/賦形劑」包括本領域中具通常知識者已知的任何及所有溶劑、分散介質、包衣、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如，抗菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽類、藥物、藥物穩定劑、結合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料，等等，以及其組合(參見，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329，該參考文獻以引用的方式併入本文)。除了迄今已知的與活性成分不相容的任何常規載體之外，上述醫藥上可接受的載體/賦形劑可用於治療組合物或醫藥組合物。

【0062】 本文使用的術語「個體」係指動物。較佳地，所述動物為哺乳動物。個體進一步係指，例如，靈長類動物(例如，人類)，牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔子、大鼠、小鼠、魚、鳥，等等。在較佳的實施方式中，所述個體為人類。

化合物及組合物

【0063】 在一方面，本發明提供一種具有通式(Ia)的結構的化合物：



其中，TM 為與 Her2/Neu 特異性結合的靶向部分，例如，抗體或其片段(例如，抗-Her2 抗體)，AM 為活化樹突細胞、自然殺手細胞或腫瘤細胞或者其組合的活化部分，L 為連接體。

【0064】 本文中的「活化部分」係指能夠刺激或增強個體的免疫系統或腫瘤細胞的分子或藥劑。一般而言，活化部分直接或間接地作用於類Toll受體、類核苷酸-寡聚結構域受體、類RIG-I受體、C型植物凝集素受體或細胞質DNA傳感器，或其組合。

【0065】 在部分實施方式中，所述活化部分活化人類免疫細胞或腫瘤細胞，或其組合，所述人類免疫細胞包括但不限於：樹突細胞、巨噬細胞、

單核細胞、骨髓衍生的抑制細胞、NK細胞、B細胞、T細胞。

【0066】 樹突細胞為最強的抗原呈現細胞。樹突細胞在啟動先天性免疫反應及後天性免疫反應中發揮主要作用。樹突細胞亦在誘導及維持免疫耐受方面發揮關鍵作用。

【0067】 本文中的「樹突細胞 (DC)」係指異質細胞群，其包括兩個主要的亞型，即類髓DC (mDC) 及類漿細胞DC (pDC) (Steinman等人, 1979, *J. Exp. Med.*, 149, 1-16)。這兩種血液DC亞群最初通過其CD11c (整合素補體受體) 及CD123 (IL-3R α) 的表現來區分。pDC及mDC群中的每一種構成人體內PBMC群的約0.2%至約0.6%。

【0068】 本文中的「pDC」係指類漿細胞樹突細胞，而其為在血液及周圍淋巴器官中發現的樹突細胞的亞型。這些細胞表現表面標記物CD123、BDCA-2(CD303)與BDCA-4(CD304)及HLA-DR，但不表現CD11c, CD14, CD3, CD20或CD56，這使pDC與一般樹突細胞、單核細胞、T細胞、B細胞及NK細胞得以區分。作為先天性免疫系統的成員，這些細胞表現細胞內類Toll受體7與9，其可偵測病毒及細菌核酸，所述病毒及細菌核酸例如，ssRNA或CpG DNA基序。在刺激及隨後的活化之後，這些細胞產生大量I型干擾素（主要為IFN- α 及IFN- β ）與III型干擾素（例如，IFN- λ ），這兩種干擾素為介導多種作用的重要的多效性抗病毒化合物。通過產生大量I型干擾素、細胞激素及趨化激素，類漿細胞樹突細胞廣泛參與人體先天性免疫反應及後天性免疫反應。它們可調節NK細胞、T細胞、B細胞及其他涉及免疫反應強度、持續期及反應模式的細胞，因此，它們在腫瘤、感染及自體免疫疾病中發揮非常重要的作用 (Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol.* 2005; 23:275-306. Gilliet M, Cao W, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2008 Aug; 8 (8) :594-606)。

【0069】 本文中的「mDC」係指類髓樹突細胞，而其為血液及周圍淋巴器官中發現的循環樹突細胞的亞型。這些細胞表現表面標記物CD11c, CD1a, HLA-DR以及BDCA-1 (CD1c)及BDCA-3 (CD141)中的任一種。其不表現BDCA-2或CD123，這使mDC與pDC得以區分。mDC亦不表現CD3, CD20

或CD56。作為先天性免疫系統的成員，mDC表現類Toll受體（TLR），該受體包括TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6及TLR8，其可偵測細菌及病毒成分。在刺激及隨後的活化之後，這些細胞為最有效的抗原呈現細胞，從而活化抗原特異性CD4及CD8 T細胞。此外，mDC具有產生大量IL-12及IL23的能力，這種能力對於誘導Th1介導的或Th17細胞介導的免疫非常重要。

【0070】 研究發現許多固態腫瘤（例如，乳腺癌及頭頸癌，卵巢癌）具有pDC浸潤（Treilleux I, Blay JY, Bendriss-Vermare N等人，Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10:7466-7474, Hartmann E, Wollenberg B, Rothenfusser S等人，Identification and functional analysis of tumor-infiltrating plasmacytoid dendritic cells in head and neck cancer. Cancer Res 2003; 63:6478-6487. Zou WP, Machelon V, Coulomb-L'Hermin A, 等人，Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells. Nat Med 2001; 7:1339-1346）及由腫瘤細胞分泌的因子抑制DC成熟（Gabrilovich DI, Corak J, Ciernik IF等人，Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer. Clin Cancer Res 1997; 3:483-490. Bell D, Chomarat P, Broyles D等人，In breast carcinoma tissue, immature dendritic cells reside within the tumor, whereas mature dendritic cells are located in peritumoral areas. J Exp Med 1999; 190:1417-1425. Menetrier-Caux C, Montmain G, Dieu MC等人，Inhibition of the differentiation of dendritic cells from CD34 (+) progenitors by tumor cells: role of interleukin-6 and macrophage colony-stimulating factor. Blood 1998; 92:4778-4791）。這些未成熟的DC細胞無法在提高抗腫瘤免疫方面發揮作用。相比之下，腫瘤微環境中的DC通過抑制抗腫瘤免疫及促進血管生成而促進腫瘤生長。證據顯示類Toll受體7促效劑咪喹莫特及類Toll受體9促效劑CpG藥物可刺激腫瘤微環境中的pDC，從而抑制腫瘤發展（Dummer R, Urosevic M, Kempf W等人，Imiquimod in basal cell carcinoma: how does it work? Br J Dermatol 2003; 149:57-58. Miller RL, Gerster JF, Owens ML等人，Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. Int J Immunopharmacol 1999; 21:1-14. Hofmann MA, Kors C, Audring H等人，Phase 1 evaluation of

intralesionally injected TLR9-agonist PF-3512676 in patients with basal cell carcinoma or metastatic melanoma. *J Immunother* 2008; 31:520-527)。

【0071】 自然殺手（NK）細胞為一類細胞毒性淋巴細胞，其在免疫系統中佔重要地位。NK細胞係藉由CD56或CD16的表現及T細胞受體（CD3）的缺乏來界定的周圍血液淋巴細胞的一個亞型。所述自然殺手細胞在不引發MHC非限制性方式的條件下識別並殺傷轉化的細胞系。NK細胞在抑制腫瘤及防止細胞受到病毒感染方面發揮重要作用。NK細胞識別靶細胞並遞送足夠的訊號以觸發靶標溶解的過程由細胞表面上的大量抑制性受體及活化受體確定。將NK自身與改變的NK自身區分開涉及抑制性受體對MHC-1分子及諸如CD48及Clr-1b之類的非MHC配體的識別。感染的或損傷的細胞（改變的自身）的NK識別通過由各種活化受體（包括，NKG2D，Ly49H及NKp46/Ncr1）識別的壓力誘導的配體（例如，MICA，MICB，Rael，H60，Mult1）或病毒編碼的配體（例如，m157，血凝素）調節。

【0072】 NK細胞為異體或自體幹細胞移植之後數月周圍血液中的主要淋巴樣細胞，且在此期間對病原體免疫發揮主要作用（Reittie等人（1989）*Blood* 73: 1351-1358; Lowdell等人(1998) *Bone Marrow Transplant* 21: 679-686)。NK細胞在移植、移植物抗宿主疾病、抗白血病活性及移植後感染方面的作用之回顧見Lowdell (2003) *Transfusion Medicine* 13:399-404。

【0073】 人類NK細胞通過天然細胞毒性及抗體依賴性細胞毒性（ADCC）介導腫瘤細胞的溶解及病毒感染的細胞的溶解。

【0074】 人類NK細胞由正向及負向細胞溶解訊號控制。負向（抑制性）訊號通過包含受體CD94/NKG2A的C-植物凝集素結構域及部分類殺傷免疫球蛋白受體（KIR）傳導。通過抑制性訊號對NK溶解的調節被稱為「自我缺失」假說，其中，特異性HLA（在靶細胞表面表現的I類等位基因）與NK細胞上的抑制性受體結合。腫瘤細胞及部分病毒感染的細胞（例如，CMV）上的HLA分子的向下調控使這種抑制降低至目標閾值以下並且如果靶細胞尚攜帶NK引發及活化分子，那麼靶細胞可變得易受NK細胞介導的溶解影響。TLR7、TLR8或TLR9促效劑可活化mDC及pDC兩者，從而生成I型IFN並表現諸如GITR配體之類的共同刺激分子，隨後活化NK細胞，從而生成IFN-g並有效促進NK細胞殺傷功能。

【0075】 抑制性受體歸為兩群，一群為稱為類殺傷免疫球蛋白受體 (KIR) 的Ig-超家族，另一群為植物凝集素家族(NKG2，在細胞表面與CD94形成二聚體)。KIR具有2個結構域的細胞外結構或3個結構域的細胞外結構並且與HLA-A、HLA-B或HLA-C結合。NKG2/CD94複合物結合HLA-E。

【0076】 抑制性KIR具有多達4個細胞內結構域，所述結構域包含ITIM，而被特徵化得最好的抑制性KIR為已知與HLA-C分子結合的KIR2DL1、KIR2DL2及KIR2DL3。KIR2DL2及KIR2DL3結合第一組HLA-C等位基因，而KIR2DL1結合第二組等位基因。部分白血病/淋巴瘤細胞表現第一組HLA-C等位基因及第二組HLA-C等位基因這兩者並且已知這些白血病/淋巴瘤細胞為抗NK介導的細胞溶解的。

【0077】 關於正向活化訊號，ADCC被認為是通過CD16介導的，並且已識別了大量導致天然細胞毒性的觸發受體，包括CD2, CD38, CD69, NKRP-I, CD40, B7-2, NK-TR, NKp46, NKp30及NKp44。此外，帶有短細胞質尾的幾種KIR分子亦為活化性的。已知此等KIR (KIR2DS1, KIR2DS2及KIR2DS4) 與HLA-C結合，其細胞外結構域與其相關抑制性KIR相同。活化性KIR缺乏ITIM，反而與導致NK細胞活化的DAP12結合。控制抑制性KIR及活化KIR的表現的機制仍不清楚。

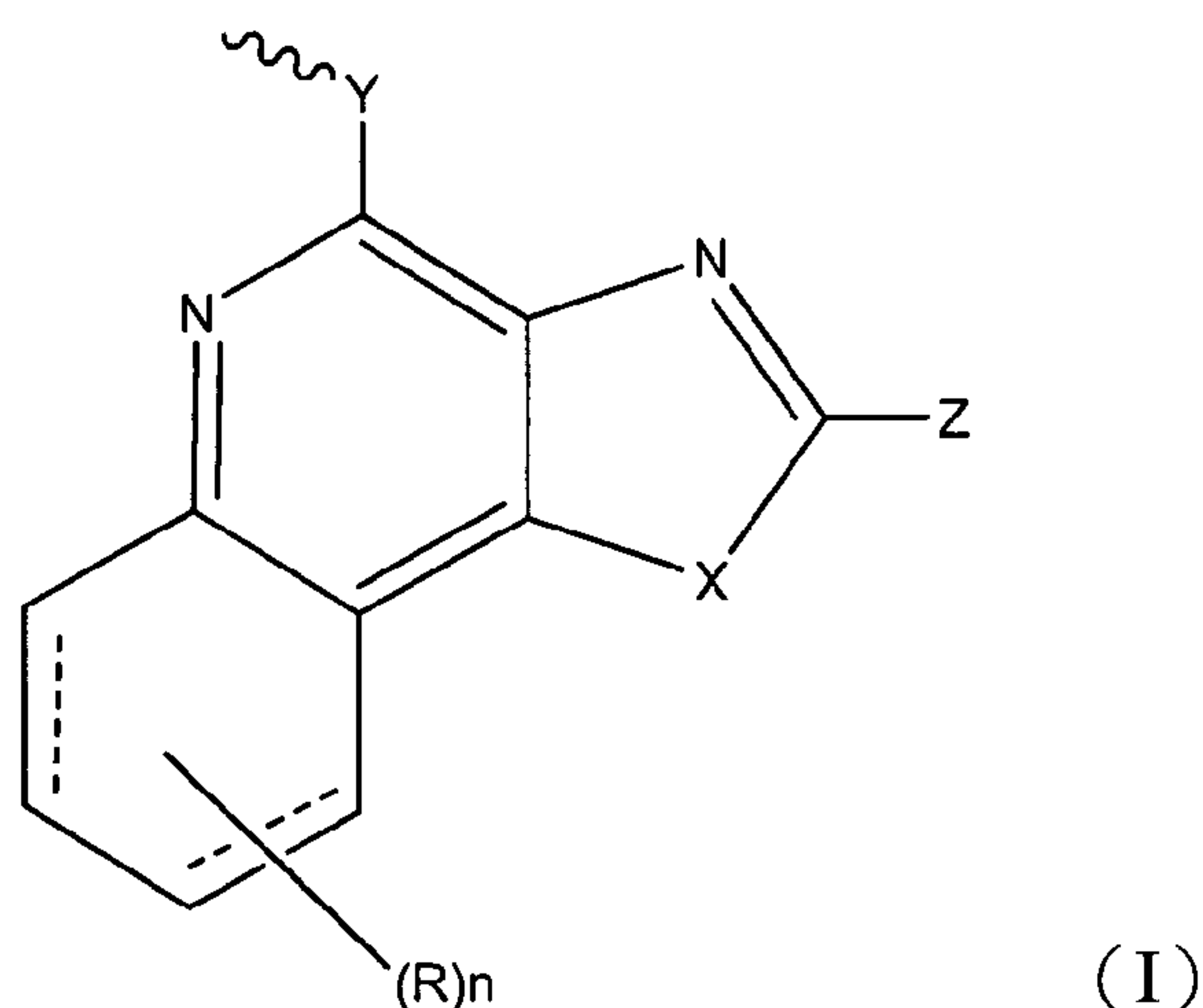
【0078】 部分報導已描述了TLR在小鼠或人類癌症或癌症細胞系中的表現。例如，TLR1至TLR6通過結腸、肺、前列腺及黑色素瘤小鼠腫瘤細胞系表現 (Huang B等人, Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance. *Cancer Res.* 2005;65(12):5009–5014)，TLR3在人類乳腺癌細胞中表現 (Salaun B, Coste I, Rissoan MC, Lebecque SJ, Renno T. TLR3 can directly trigger apoptosis in human cancer cells. *J Immunol.* 2006;176(8):4894–4901)，肝癌及胃癌細胞表現TLR2及TLR4 (Huang B等人, *Listeria monocytogenes promotes tumor growth via tumor cell toll-like receptor 2 signaling. Cancer Res.* 2007;67(9):4346–4352)，並且TLR9 (Droemann D等人, Human lung cancer cells express functionally active Toll-like receptor 9. *Respir Res.* 2005;6:1) 及TLR4 (He W, Liu Q, Wang L, Chen W, Li N, Cao X. TLR4 signaling promotes immune escape of human lung cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance.

Mol Immunol. 2007;44(11):2850–2859) 通過人類肺癌細胞表現。在人類肺癌腫瘤細胞中發現TLR7及TLR8 (Cherfils-Vicini J, Platonova S, Gillard M, Laurans L, Validire P, Caliandro R, Magdeleinat P, Mami-Chouaib F, Dieu-Nosjean MC, Fridman WH, Damotte D, Sautès-Fridman C, Cremer I. J. Clin Invest. 2010;120(4):1285–1297)。

【0079】 TLR為感應微生物產物及/或啟動後天性免疫反應的蛋白質家族。TLR活化樹突細胞(DC)。TLR為含有富含亮氨酸的重複單元胞外結構域、跨膜結構域及細胞內TIR(Toll/白介素受體)結構域的保留跨膜分子。TLR識別微生物中的不同結構，通常稱為「PAMP」(病原體相關分子模式)。與TLR結合的配體引起細胞內訊號路徑的級聯反應，該級聯反應誘導參與炎症及免疫的因子(激素)的生成。

【0080】 在部分實施方式中，所述活化部分為TLR7及/或TLR8促效劑。TLR7及TLR8在系統發育及結構上相關。TLR7由人類pDC及B細胞選擇性表現。TLR8主要由mDC、單核細胞、巨噬細胞及骨髓抑制細胞表現。TLR7特異性促效劑活化類漿細胞DC(pDC)，從而生成大量1型IFN並且表現高量的共同刺激分子，所述共同刺激分子促進T細胞、NK細胞、B細胞及mDC的活化。TLR8特異性促效劑活化類髓DC、單核細胞、巨噬細胞或骨髓衍生的抑制細胞，從而生成大量1型IFN、IL-12及IL-23，並且表現高量的MHC I類分子、MHC II類分子及共同刺激分子，所述MHC I類分子、MHC II類分子及共同刺激分子促進抗原特異性CD4及CD8+T細胞的活化。

【0081】 在部分實施方式中，活化部分為TLR7及/或TLR8促效劑或其醫藥上接受的鹽類或其溶劑化物，其由下述通式(I)的結構表示：



其中，虛線表示存在化學鍵或不存在化學鍵， $\sim$ 為待與連接體連接的點；

X 為 S 或 -NR_1 ， R_1 是 $\text{-W}_0\text{—W}_1\text{—W}_2\text{—W}_3\text{—W}_4$ ；

W_0 為化學鍵，烷基，烯基，炔基，烷氧基或-烷基-S-烷基--，

W_1 為化學鍵， --O-- ，或 $\text{-NR}_2\text{--}$ ，其中， R_2 是氫，烷基或烯基，

W_2 為化學鍵， --O-- ， --C(O)-- ， --C(S)-- 或 $\text{-S(O)}_2\text{—}$ ，

W_3 為化學鍵， $\text{--NR}_3\text{--}$ ，其中， R_3 是氫，烷基或烯基，

W_4 為氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，芳基，芳氧基，雜芳基或雜環基，它們中的每一個被一或多個選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基， --NH_2 ，硝基， --烷基-羥基 ， --烷基-芳基 ， --烷基-雜芳基 ， --烷基-雜環基 ， --O-R_4 ， --O-烷基-R_4 ， --烷基-O-R_4 ， --C(O)-R_4 ， --烷基-C(O)-R_4 ， --烷基-C(O)-O-R_4 ， --C(O)-O-R_4 ， --S-R_4 ， $\text{--S(O)}_2\text{-R}_4$ ， $\text{--NH-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， --烷基-S-R_4 ， $\text{--烷基-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， --NHR_4 ， $\text{--NR}_4\text{R}_4$ ， --NH-烷基-R_4 ，鹵素， --CN ， --NO_2 及 -SH ，其中， R_4 獨立地為氫，烷基，烯基， --烷基-羥基 ，芳基，雜芳基，雜環基或鹵代烷基；

Z 為氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，芳基，鹵代烷基，雜芳基，雜環基，它們中的每一個可被一或多個選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，雜環基，鹵素，氰基，硝基， $\text{--N(R}_5)_2$ ， --烷氧基-烷基 ， --烷氧基-烯基 ， --C(O)-烷基 ， --C(O)-O-烷基 ， --O-C(O)-烷基 ， $\text{--C(O)-N(R}_5)_2$ ，芳基，雜芳基， --CO-芳基 及 -CO-雜芳基 ，其中， R_5 分別獨立地為氫，烷基，鹵代烷基， --烷基-芳基 或 --烷基-雜芳基 ；

R 為氫，烷基，烷氧基，鹵代烷基，鹵素，芳基，雜芳基，雜環基，它們中的每一個被一或多個選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基， --NH_2 ，硝基， --烷基-羥基 ， --烷基-芳基 ， --烷基-雜芳基 ， --烷基-雜環基 ， --O-R_4 ， --O-烷基-R_4 ， --烷基-O-R_4 ， --C(O)-R_4 ， --C(O)-NH-R_4 ， $\text{--C(O)-NR}_4\text{R}_4$ ， --烷基-C(O)-R_4 ， --烷基-C(O)-O-R_4 ， --C(O)-O-R_4 ， --O-C(O)-R_4 ， --S-R_4 ， --C(O)-S-R_4 ， --S-C(O)-R_4 ， $\text{--S(O)}_2\text{-R}_4$ ， $\text{--NH-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， --烷基-S-R_4 ， $\text{--烷基-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， --NHR_4 ，

--NR₄R₄, --NH-烷基-R₄, 鹵素, --CN 及-SH, 其中, R₄ 獨立地為氫, 烷基, 烯基, 烷氧基, --烷基-羥基, 芳基, 雜芳基, 雜環基, 或鹵代烷基;

n 為 0, 1, 2, 3 或 4;

Y 為-NR₆R₇, -CR₆R₇R₈ 或-烷基-NH₂, 它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代: 羥基, 烷氧基, 烷基, 烯基, 炔基, --NH₂, 鹵素, --N(R₅)₂, --烷氧基-烷基, --烷氧基-烯基, --C(O)-烷基, --C(O)-O-烷基, --C(O)-N(R₅)₂, 芳基, 雜芳基, --CO-芳基及-CO-雜芳基,

其中, R₆, R₇ 及 R₈ 獨立地為氫, 烷基, 烯基, 烷氧基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 烷硫基, 芳硫基, --烷基-羥基, --烷基-C(O)-O-R₉, --烷基-C(O)-R₉ 或-烷基-O-C(O)-R₉, 其中, R₅ 分別獨立地為氫, 烷基, 鹵代烷基, --烷基-芳基或-烷基-雜芳基, 其中, R₉ 為氫, 烷基, 烯基, 鹵素或鹵代烷基;

任選地, X及Z可共同形成5至9元環。

【0082】 在部分實施方式中, 通式(I)中的X為S。

【0083】 在部分實施方式中, 通式(I)中的X為-NR₁, R₁為烷基, --烷基-W₄, --烷基-O-W₄, --烷基-NH-C(O)-W₄, --烷氧基-NH-C(O)-W₄, --烷基-NH-C(O)-NH-W₄, --烷氧基-NH-C(O)-NH-W₄, --烷基-S(O)₂-W₄, 或--烷基-NH-C(S)-W₄, 其中, W₄為上面所定義的。

【0084】 在部分實施方式中, 通式(I)中的Z為氫、烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、鹵代烷基, 它們中的每一個被一個至三個選自下列基團的取代基任選地取代: 羥基、烷基、芳基、雜芳基、雜環基、氰基、--烷氧基-烷基、硝基及-N(R₅)₂, 其中, R₅分別獨立地為氫、烷基、鹵代烷基、--烷基-芳基或-烷基-雜芳基。

【0085】 在部分實施方式中, 通式(I)中的Y為-NH₂, --烷基-NH₂, 它們中的每一個被一個至三個選自烷基、烷氧基、烯基及炔基的取代基任選地取代。

【0086】 在部分實施方式中, 通式(I)中的n為1或2。

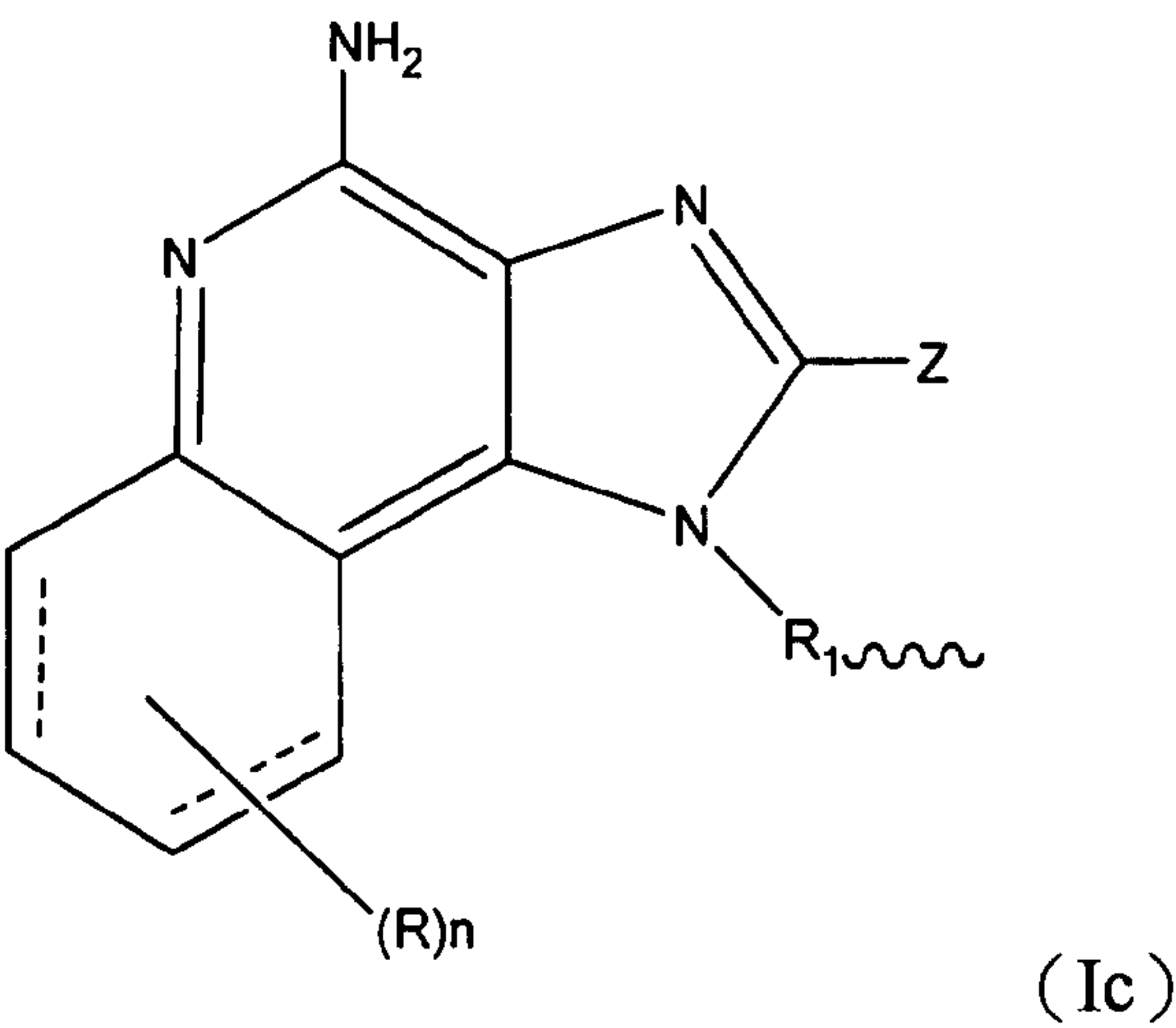
【0087】 在部分實施方式中, 通式(I)中的R為芳基或雜芳基, 它們中的每一個被一個至三個選自下列基團的取代基任選地取代: 羥基, 烷氧基, --烷基-羥基, --O-R₄, --O-烷基-R₄, --烷基-O-R₄, --C(O)-R₄, --C(O)-NH-R₄, --C(O)-NR₄R₄, --烷基-C(O)-R₄, --烷基-C(O)-O-R₄, --C(O)-O-R₄, --O-C(O)-R₄,

--S-R₄, --C(O)-S-R₄, --S-C(O)-R₄, --S(O)₂-R₄, --NH-S(O)₂-R₄, --烷基-S-R₄, --烷基-S(O)₂-R₄, --NHR₄, --NR₄R₄, --NH-烷基-R₄, 鹵素, --CN及-SH, 其中, R₄獨立地為氫, 烷基, 烯基, 烷氧基, --烷基-羥基, 芳基, 雜芳基, 雜環基或鹵代烷基。

【0088】 另一方面, 本發明提供一種具有下述通式 (Ib) 的結構的化合物或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑化物:



其中, TM 為靶向部分, L 為連接體, AM 為由通式 (Ic) 的結構表示的活化部分:



其中, 虛線表示存在化學鍵或不存在化學鍵, ~ 為待與連接體連接的點;

R₁ 為-W₀-W₁-W₂-W₃-W₄;

W₀ 為化學鍵, 烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基或-烷基-S-烷基--,

W₁ 為化學鍵, --O--, 或-NR₂--, 其中, R₂ 為是氫, 烷基或烯基,

W₂ 為化學鍵, --O--, --C(O)--, --C(S)--或-S(O)₂--,

W₃ 為化學鍵, --NR₃--, 其中, R₃ 為氫, 烷基或烯基,

W₄ 為氫, 烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 環烷基, 芳基, 芳氧基, 雜

芳基或雜環基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基， $--NH_2$ ，硝基， $--R_4$ -羥基， $--R_4$ -芳基， $--R_4$ -雜芳基， $--R_4$ -雜環基， $--O-R_4$ ， $--O$ -烷基- R_4 ， $--R_4$ -O- R_4 ， $--C(O)-R_4$ ， $--R_4$ -C(O)- R_4 ， $--R_4$ -C(O)-O- R_4 ， $--C(O)-O-R_4$ ， $--S-R_4$ ， $--S(O)_2-R_4$ ， $--NH-S(O)_2-R_4$ ， $--R_4$ -S- R_4 ， $--R_4$ -S(O) $_2$ - R_4 ， $--NHR_4$ ， $--NR_4R_4$ ， $--NH$ -烷基- R_4 ，鹵素， $--CN$ ， $--NO_2$ 及 $--SH$ ，其中， R_4 獨立地為氫，烷基，烯基， $--R_4$ -羥基，芳基，雜芳基，雜環基或鹵代烷基；

Z 為氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，芳基，鹵代烷基，雜芳基，雜環基，它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，雜環基，鹵素，氰基，硝基， $--N(R_5)_2$ ， $--R_5$ -烷氧基-烷基， $--R_5$ -烷氧基-烯基， $--C(O)$ -烷基， $--C(O)$ -O-烷基， $--O-C(O)$ -烷基， $--C(O)-N(R_5)_2$ ，芳基，雜芳基， $--CO$ -芳基及 $--CO$ -雜芳基，其中， R_5 分別獨立地為氫，烷基，鹵代烷基， $--R_5$ -芳基或-烷基-雜芳基；

R 為氫，烷基，烷氧基，鹵代烷基，鹵素，芳基，雜芳基，雜環基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基， $--NH_2$ ，硝基， $--R_4$ -羥基， $--R_4$ -芳基， $--R_4$ -雜芳基， $--R_4$ -雜環基， $--O-R_4$ ， $--O$ -烷基- R_4 ， $--R_4$ -O- R_4 ， $--C(O)-R_4$ ， $--C(O)-NH-R_4$ ， $--C(O)-NR_4R_4$ ， $--R_4$ -C(O)- R_4 ， $--R_4$ -C(O)-O- R_4 ， $--C(O)-O-R_4$ ， $--O-C(O)-R_4$ ， $--S-R_4$ ， $--C(O)-S-R_4$ ， $--S-C(O)-R_4$ ， $--S(O)_2-R_4$ ， $--NH-S(O)_2-R_4$ ， $--R_4$ -S- R_4 ， $--R_4$ -S(O) $_2$ - R_4 ， $--NHR_4$ ， $--NR_4R_4$ ， $--NH$ -烷基- R_4 ，鹵素， $--CN$ 及 $--SH$ ，其中， R_4 獨立地為氫，烷基，烯基，烷氧基， $--R_4$ -羥基，芳基，雜芳基，雜環基，或鹵代烷基；

n 為 0，1，2，3 或 4；

Y 為 $--NR_6R_7$ ， $--CR_6R_7R_8$ 或 $--R_6$ - NH_2 ，它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基， $--NH_2$ ，鹵素， $--N(R_5)_2$ ， $--R_5$ -烷氧基-烷基， $--R_5$ -烷氧基-烯基， $--C(O)$ -烷基， $--C(O)$ -O-烷基， $--C(O)-N(R_5)_2$ ，芳基，雜芳基， $--CO$ -芳基及 $--CO$ -雜芳基，

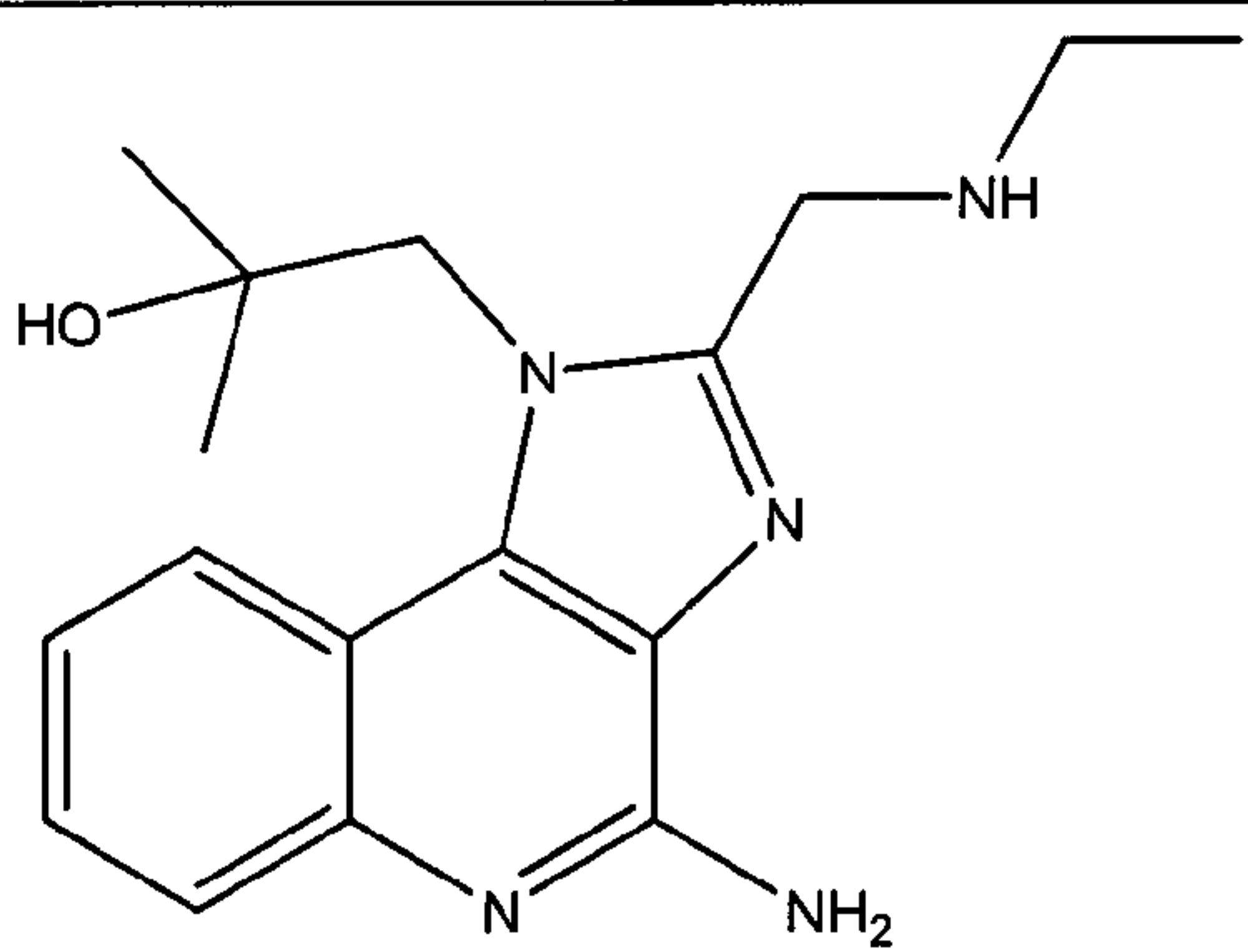
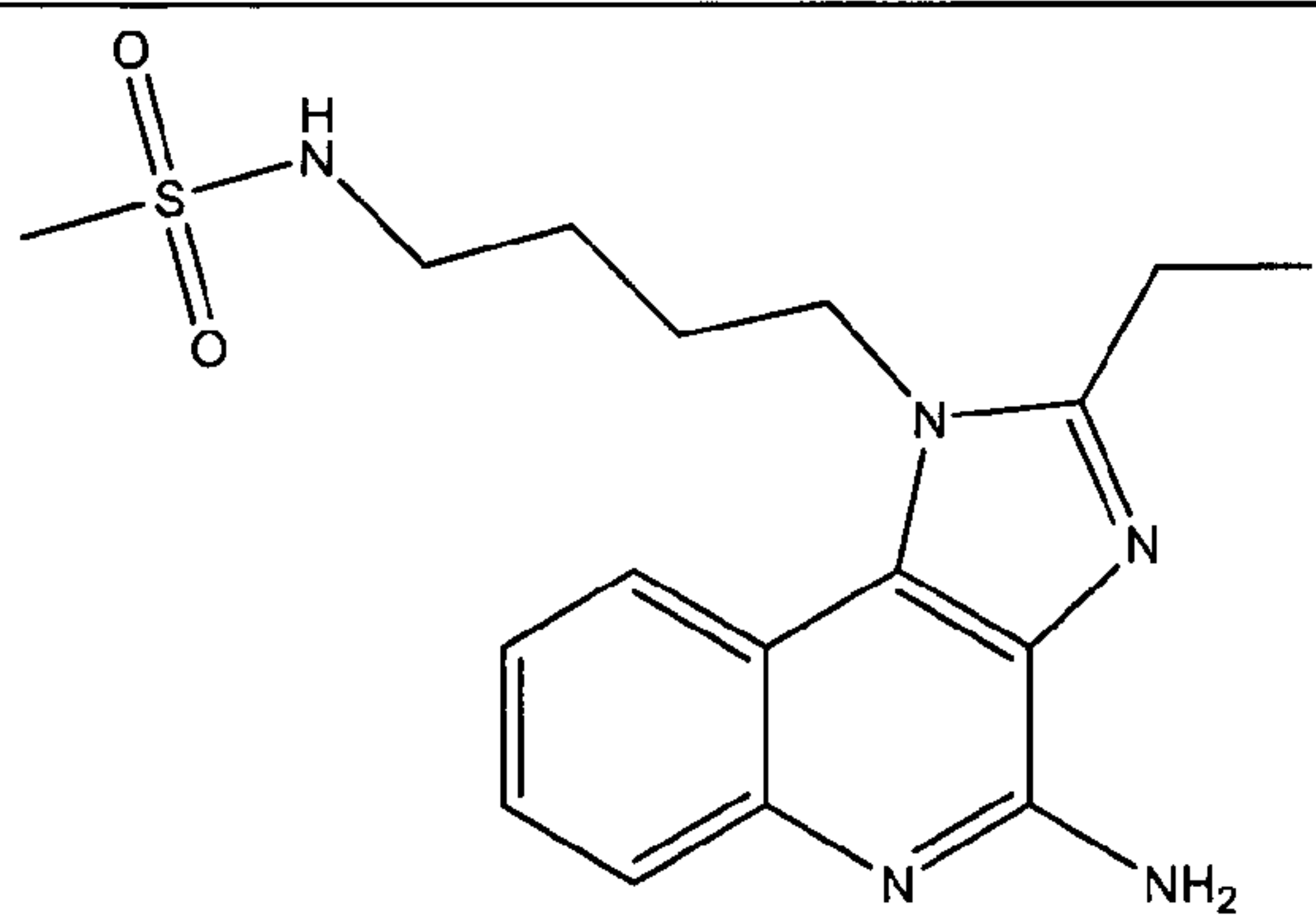
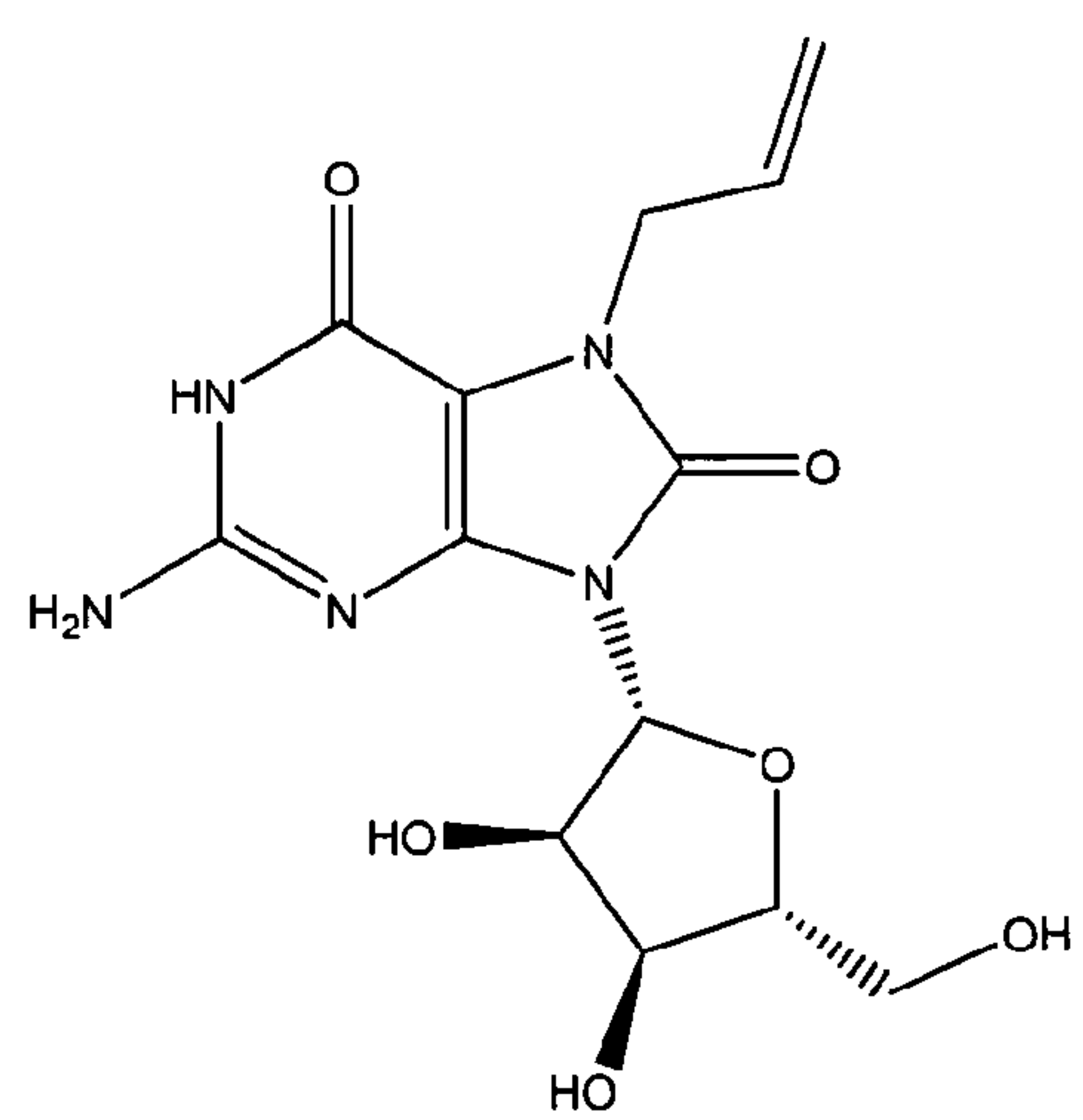
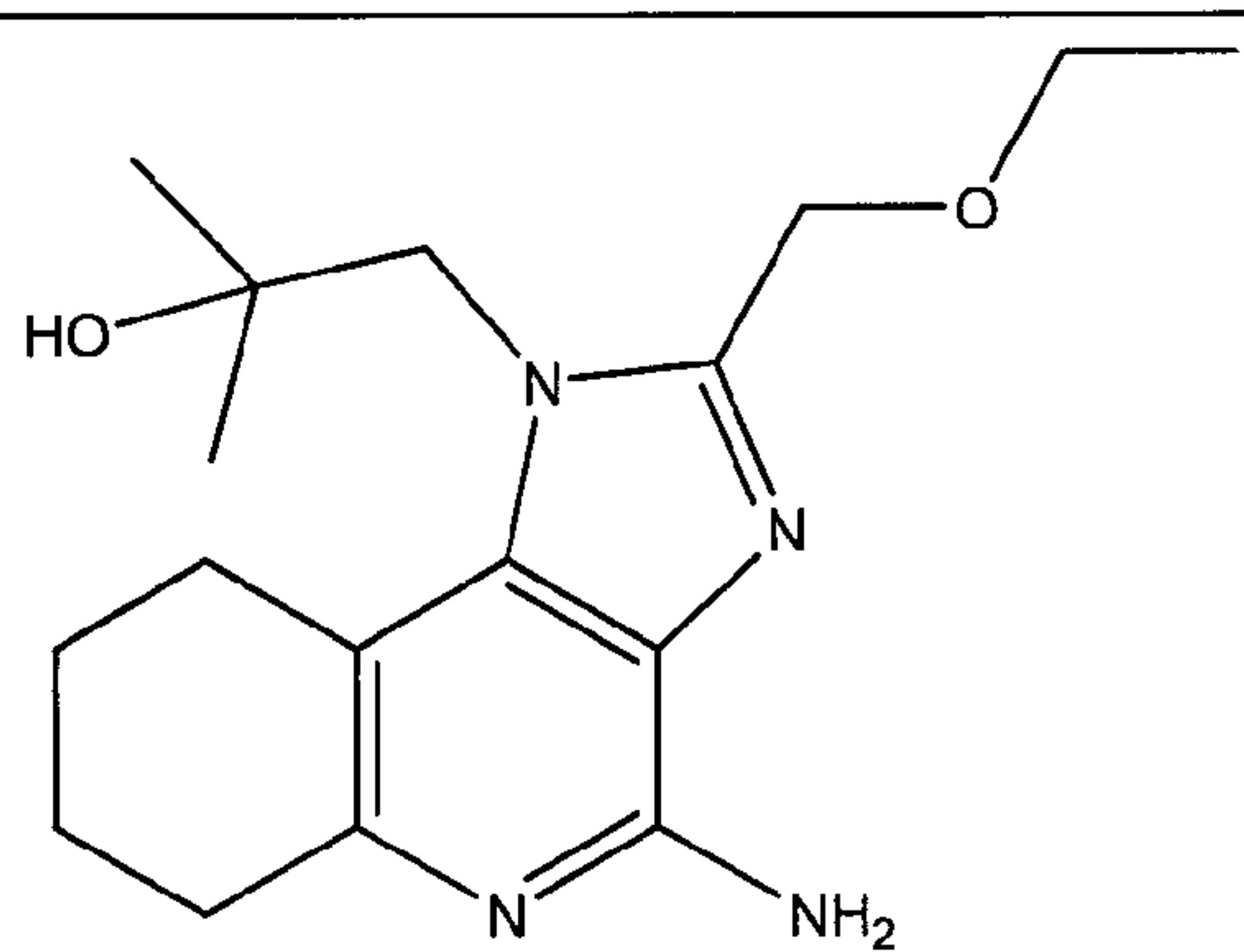
其中， R_6 ， R_7 及 R_8 獨立地為氫，烷基，烯基，烷氧基，烷基氨基，

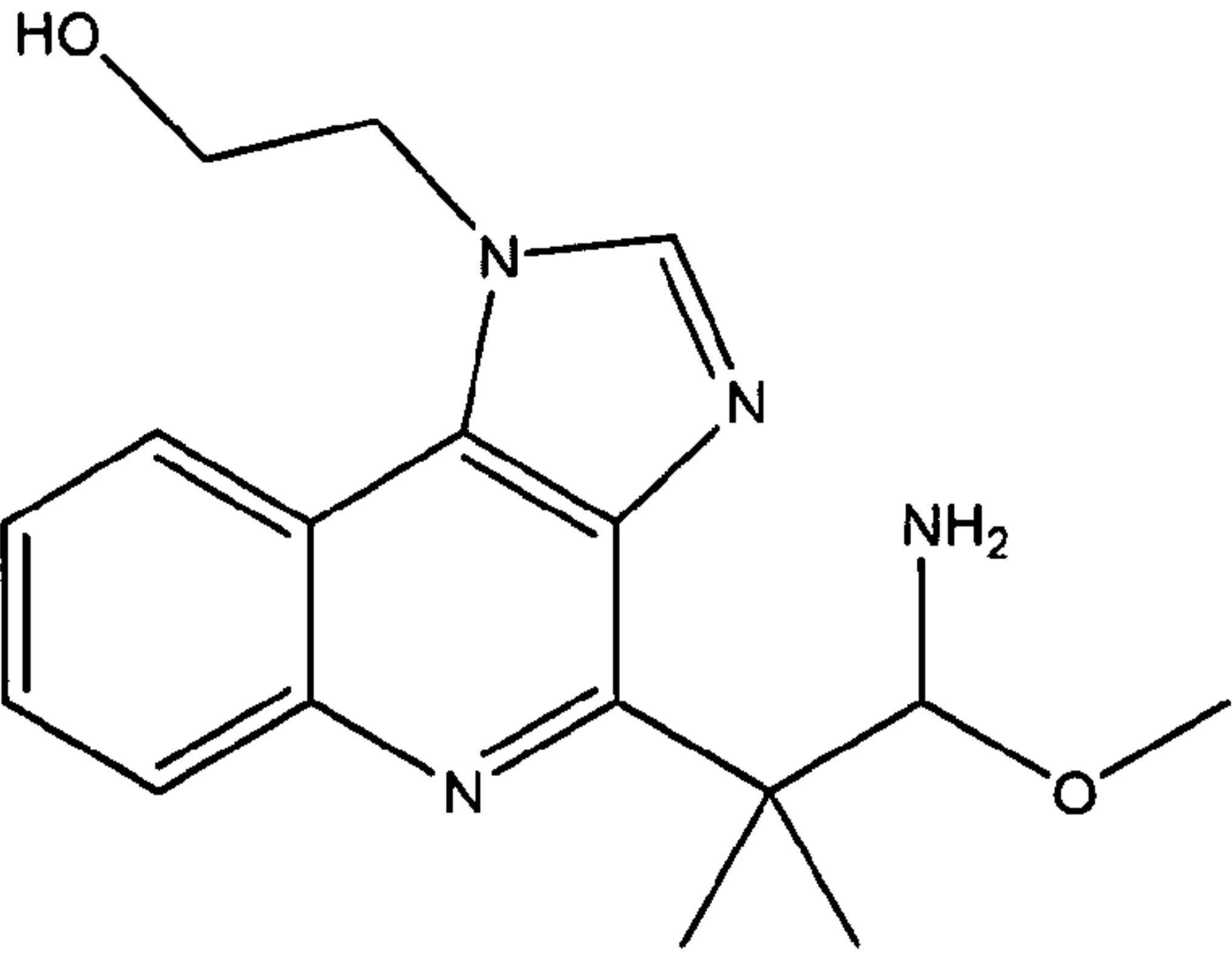
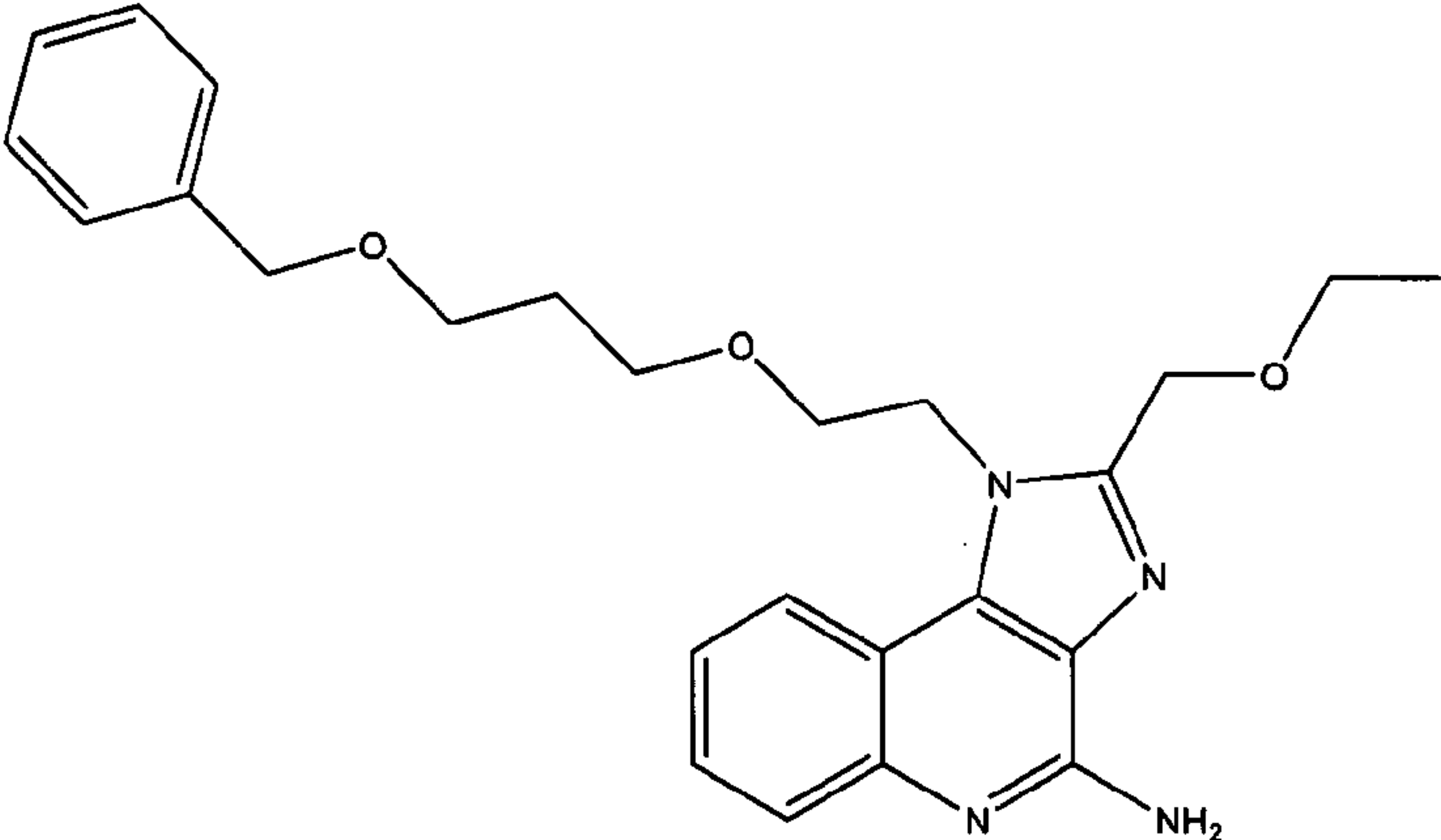
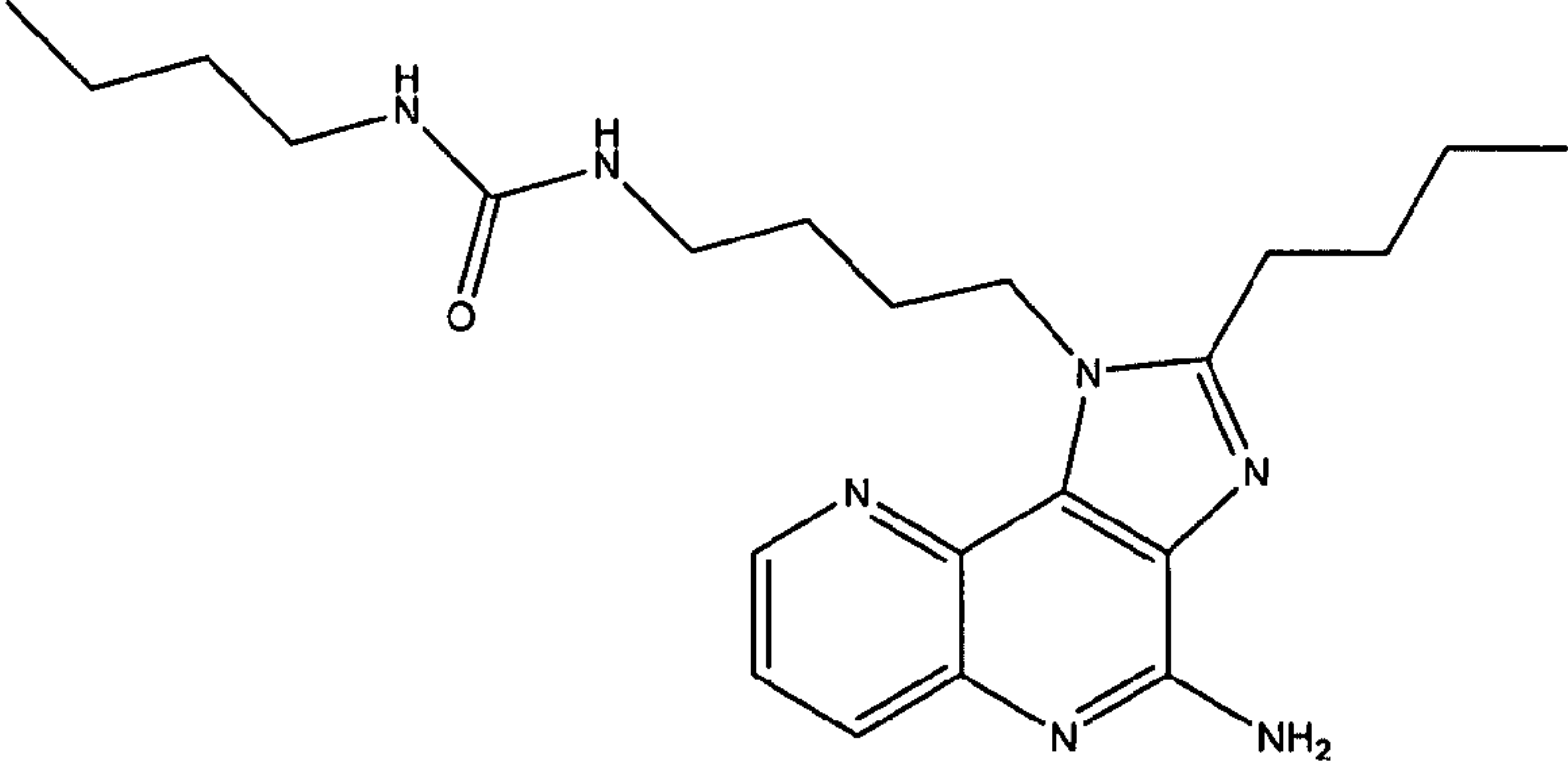
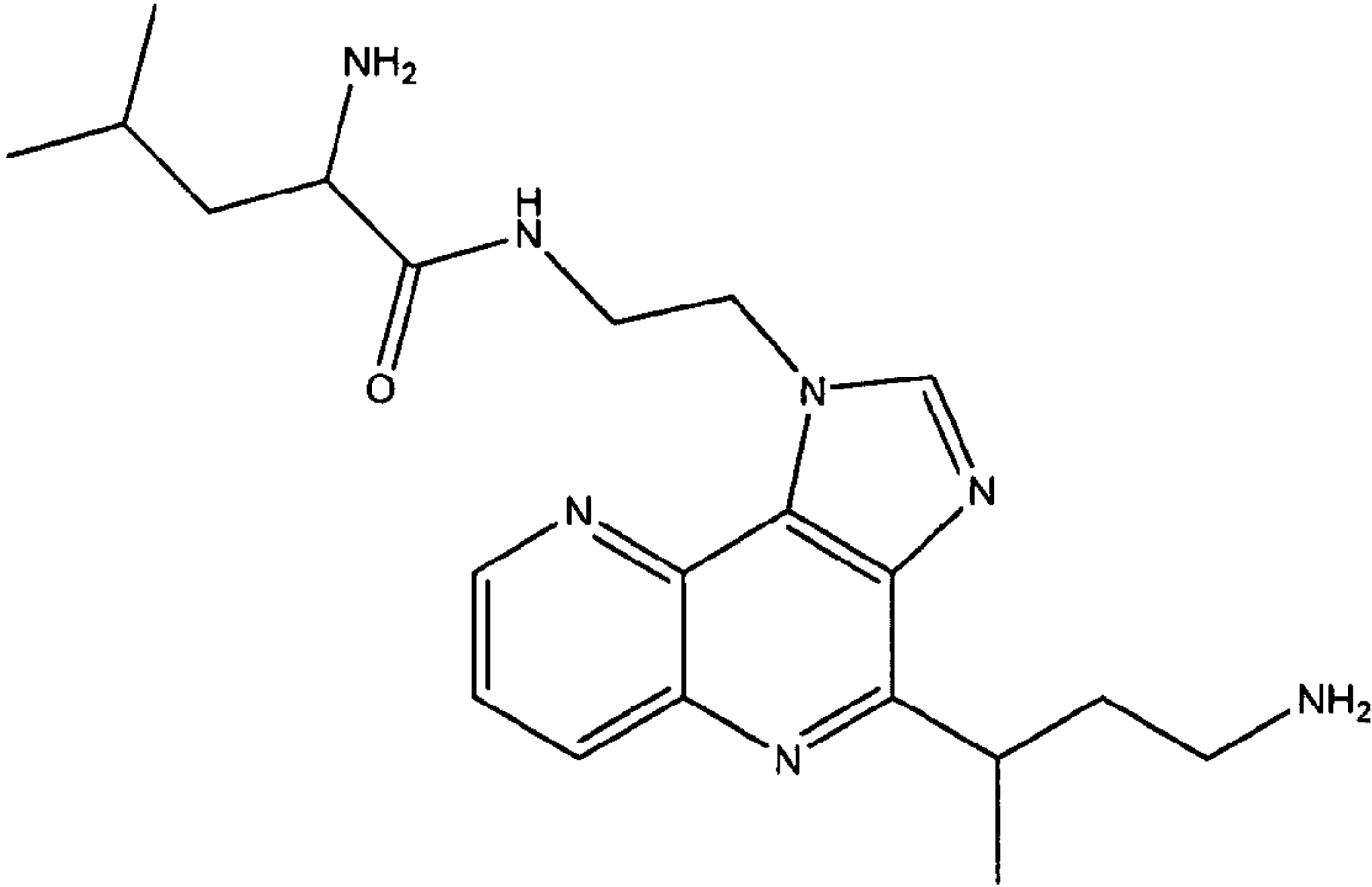
二烷基氨基，烷硫基，芳硫基，--烷基-羥基，--烷基-C(O)-O-R₉，--烷基-C(O)-R₉或-烷基-O-C(O)-R₉，其中，R₅分別獨立地為氫，烷基，鹵代烷基，--烷基-芳基或一烷基-雜芳基，其中，R₉為氫，烷基，烯基，鹵素或鹵代烷基；
任選地，X及Z可共同形成5至9元環。

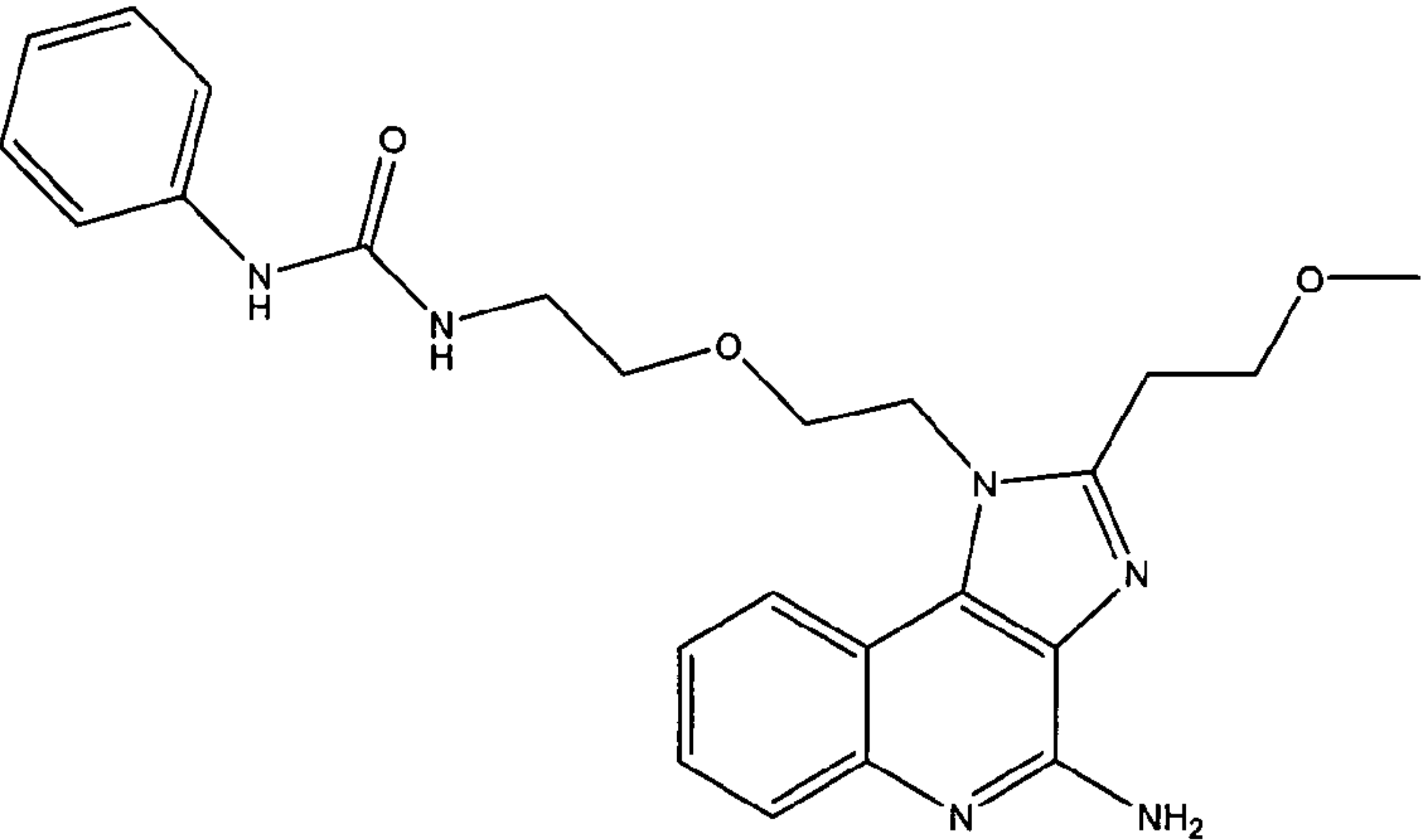
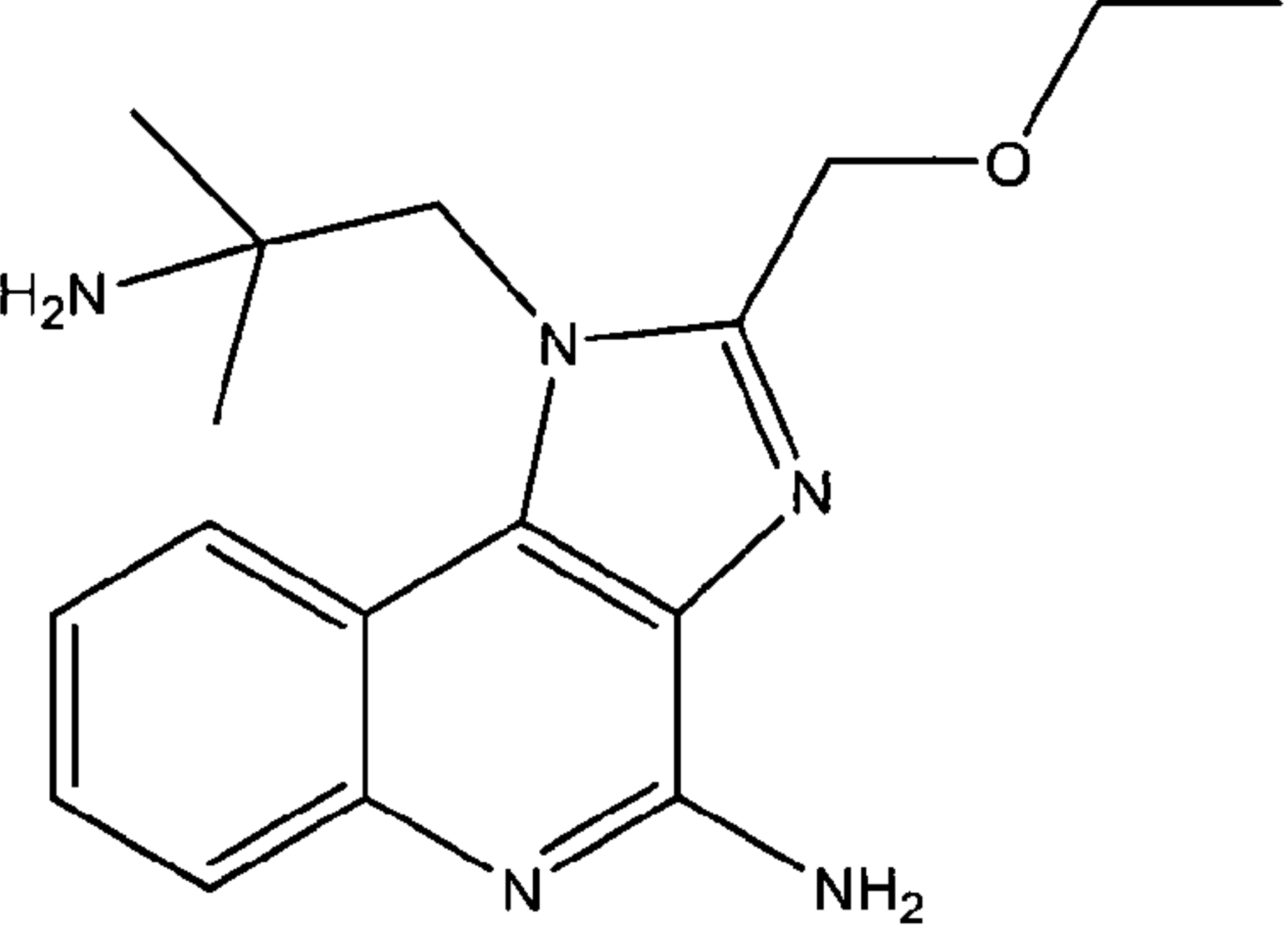
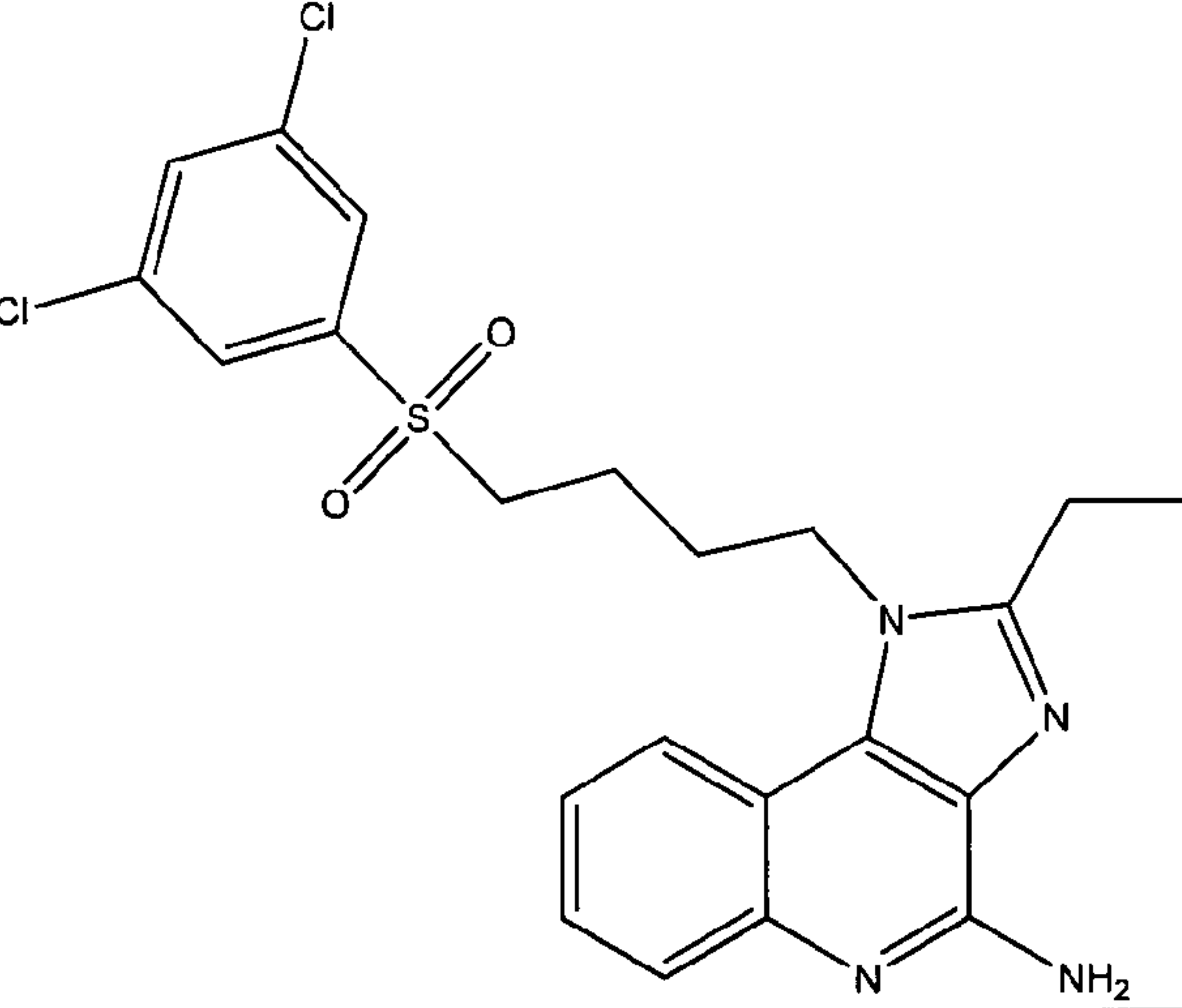
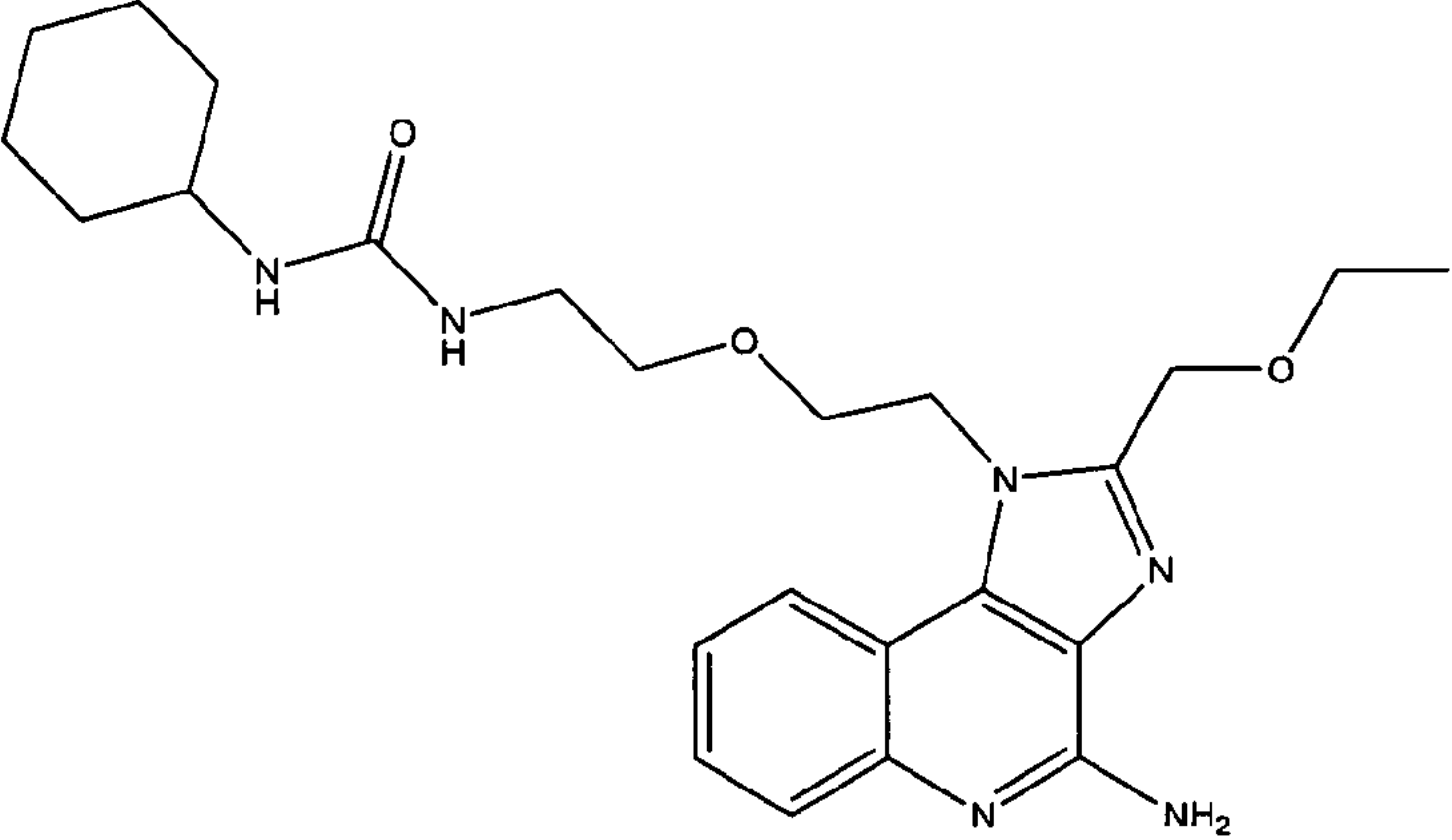
【0089】 在部分實施方式中，活化部分是選自表1的TLR7及/或TLR8促效劑。表1中的化合物在下列專利文獻中更加詳細地描述及特徵化：
US4,689,338, US5,389,640, US5,226,575, US6,110,929, US6,194,425, US5,352,784, US6,331,539, US5,482,936, US6,451,810, WO2002/46192, WO2002/46193, WO2002/46194, US2004/0014779 以及 US2004/0162309。

表 1：代表性的 TLR7 及/或 TLR8 促效劑

名稱	結構
2-丙基噻唑並[4,5-c]喹啉-4-胺 (CL075)	
1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺 (咪喹莫特)	
4-氨基-2-(乙氧基甲基)-a,a-二-甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇 (瑞喹莫德)	

1-(4-氨基-2-乙基氨基甲基咪唑並-[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇 (噶德莫特)	
N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基-]甲磺醯胺 (CM001)	
7-烯丙基-7,8-二氫-8-氧-鳥嘌呤核苷 (洛索立賓)	
4-氨基-2-乙氧基甲基-aa-二甲基-6,7,8,9-四氫-1h-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇	

4-氨基-aa-二甲基-2-甲 氧基乙基-1h-咪唑並 [4,5-c]喹啉-1-乙醇	
1-(2-(3-(苄氧基)丙氧基) 乙基)-2-(乙氧基甲 基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹 啉-4-胺	
N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H- 咪唑並[4,5- c][1,5]萘啶 -1-基)丁基]-n'-丁基脲	
N1-[2-(4-氨基-2-丁基 -1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘 啶-1-基)乙基]-2-氨基-4- 甲基戊醯胺	

N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲 氧基乙基)-1H-咪唑並 [4,5-c]喹啉-1-基]乙氧 基}乙基)-n'-苯基脲	
1-(2-氨基-2-甲基丙 基)-2-(乙氧基甲基)-1H- 咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺	
1-{4-[(3,5-二氯苯基)磺 酰基]丁基}-2-乙基-1H- 咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺	
N-(2-{2-[4-氨基-2-(乙氧 基甲基)-1H-咪唑並 [4,5-c]喹啉-1-基]乙氧 基}乙基)-n'-環己基脲	

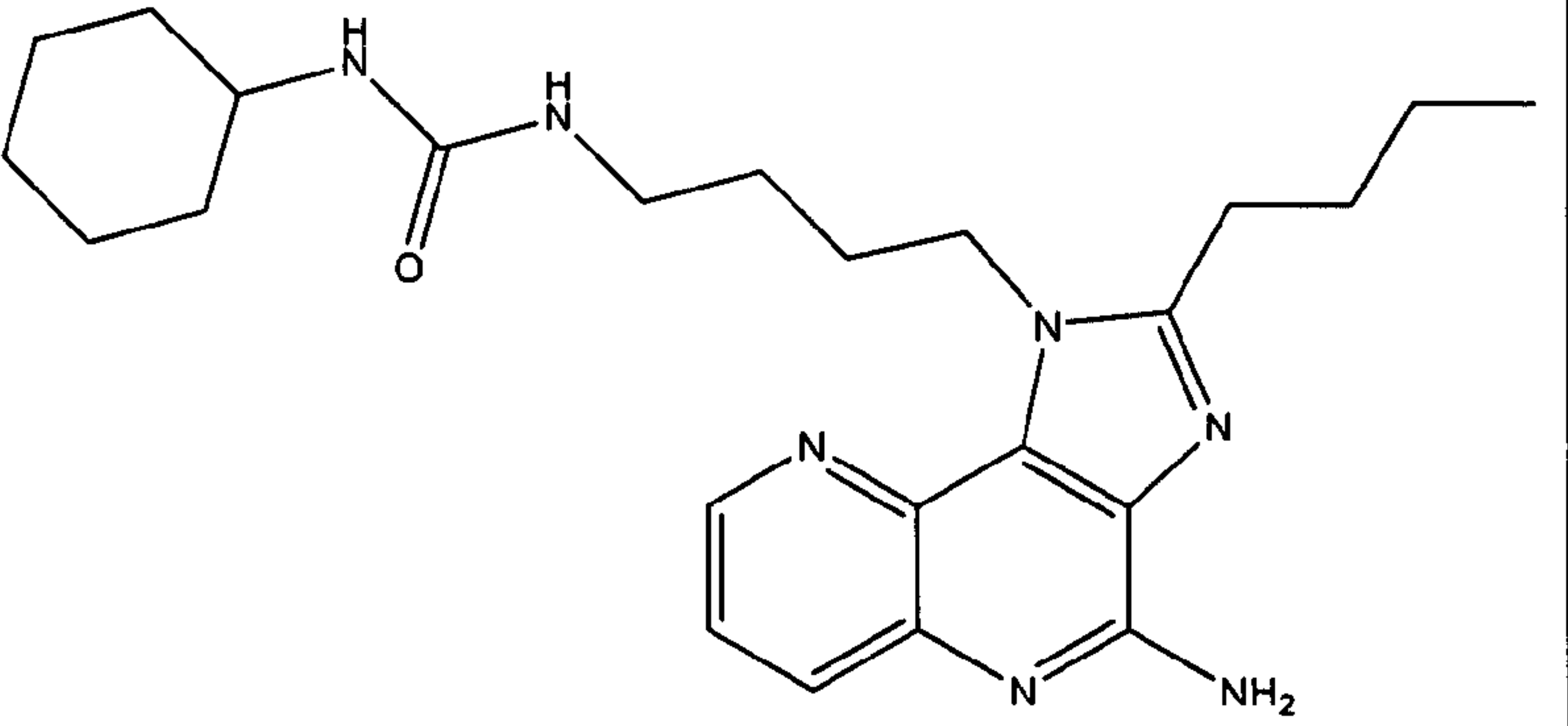
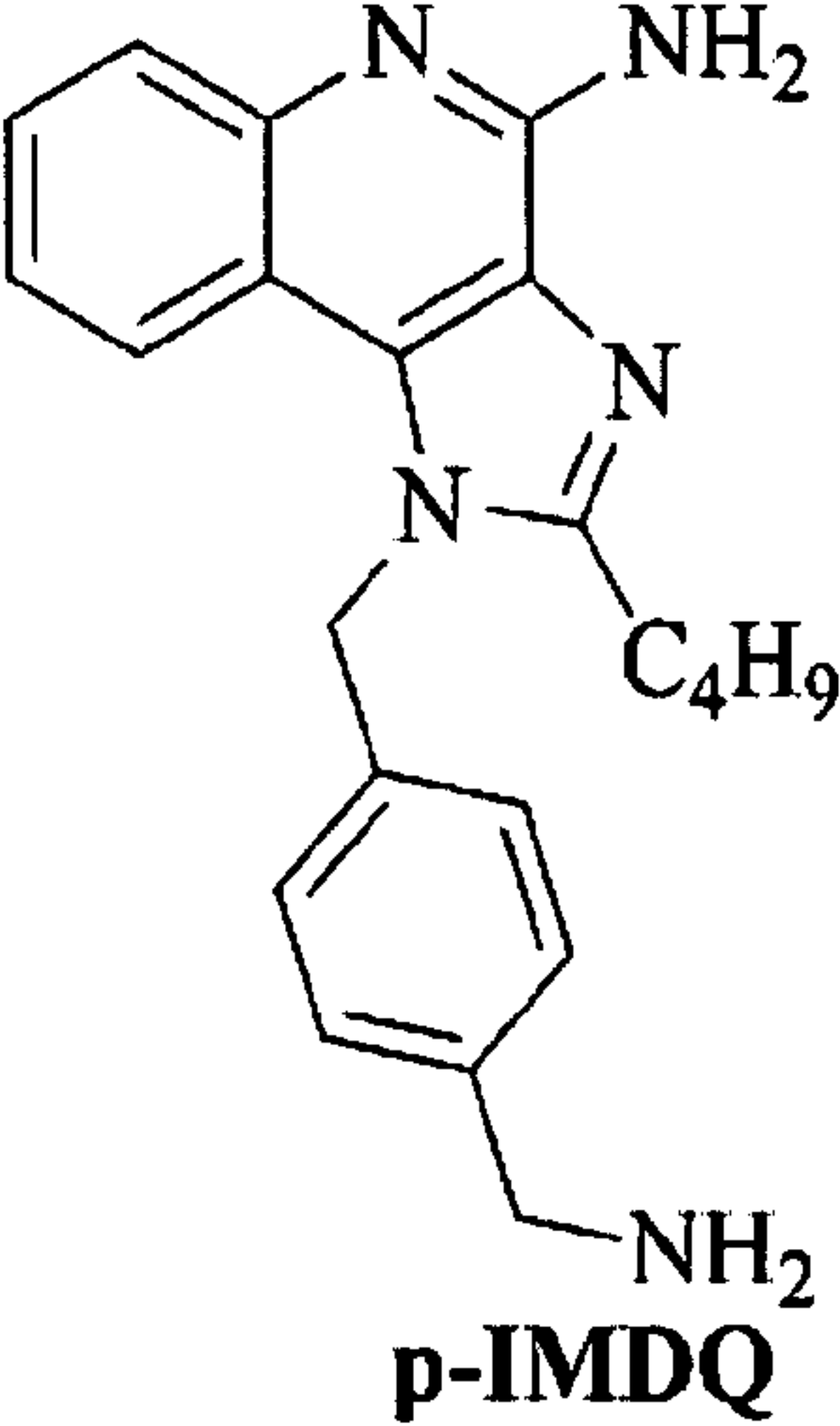
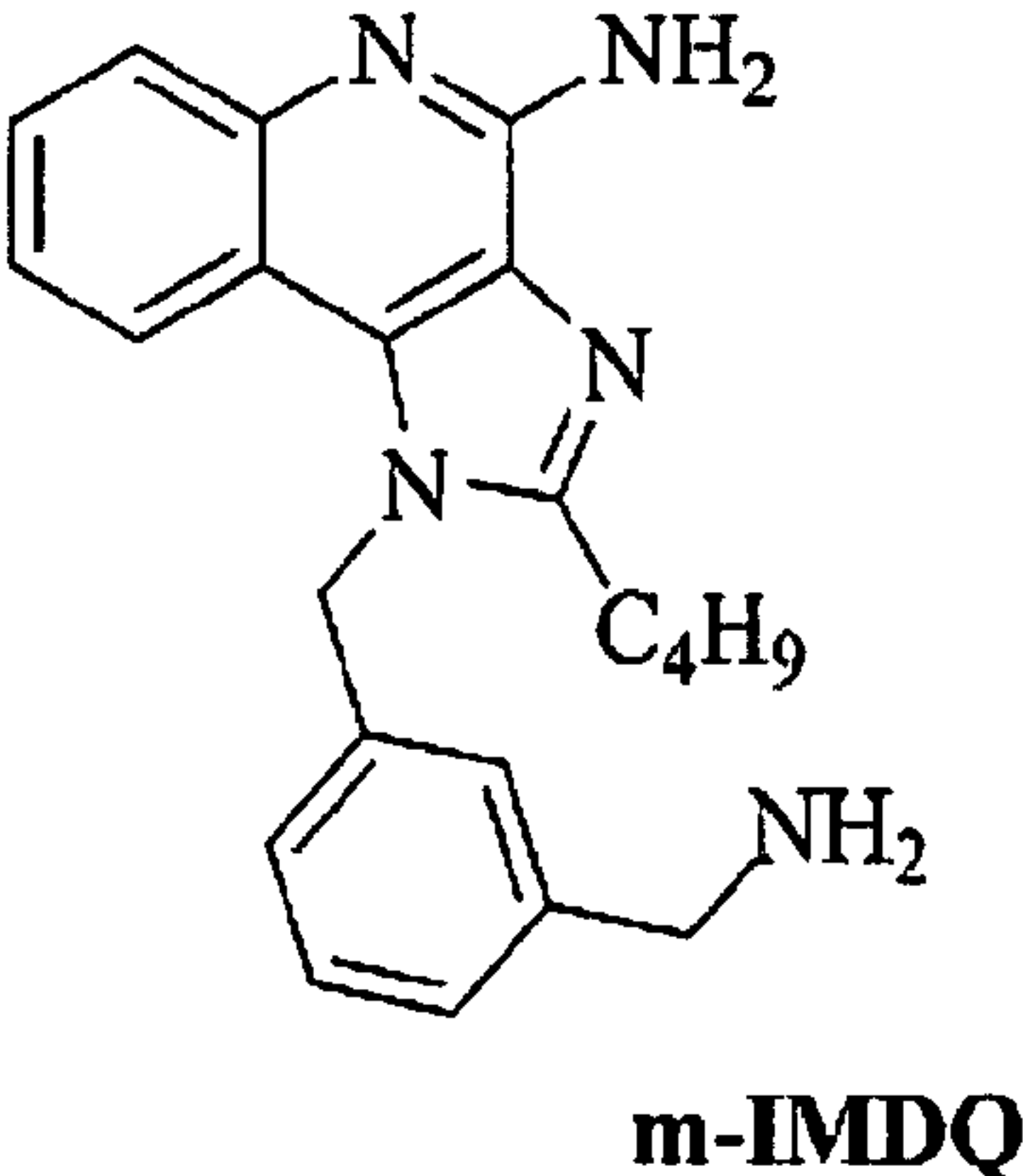
N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-n'-(3-氰基苯基)硫脲	
N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基]苯甲醯胺	
2-丁基-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺	
N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}-2-乙氧基乙醯胺	

1-[4-氨基-2-乙氧基甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	
1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	
N-{3-[4-氨基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺	
1-[4-氨基-7-(5-羟甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	



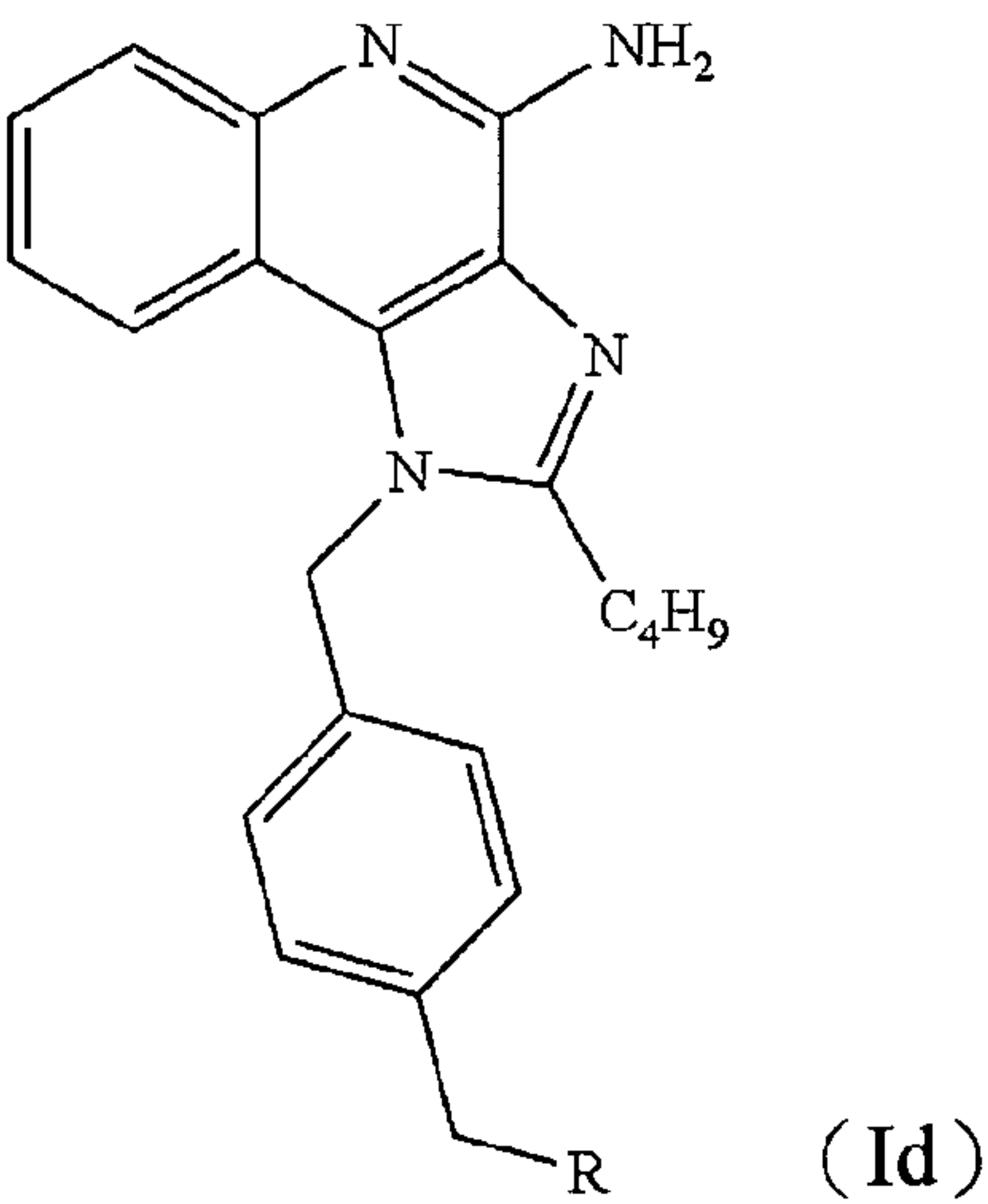
3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]丙烷-1,2-二醇	
1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-丙基脲	
1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-環戊基脲	
1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)-7-(4-羥甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺	

4-[4-氨基-2-乙氧基甲基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺	
2-乙氧基甲基-N1-異丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1,4-二胺	
1-[4-氨基-2-乙基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	
N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺	

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]蔡啶-1-基)丁基]-n'-環己基脲	
	 p-IMDQ
	 m-IMDQ

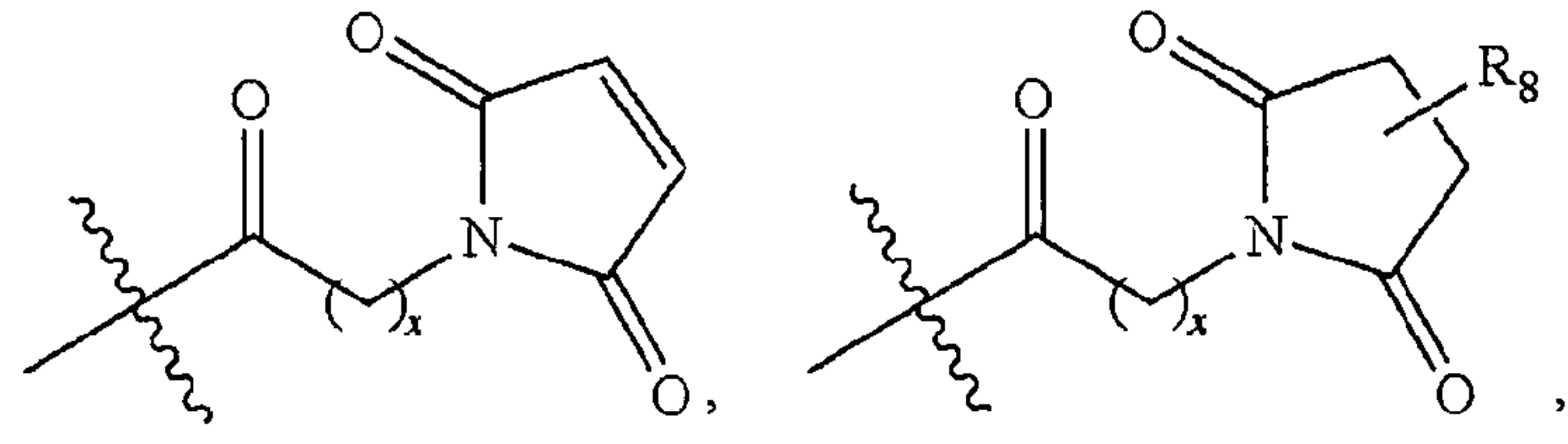
【0090】 較佳地，AM為瑞喹莫德或咪喹莫特。

【0091】 在部分實施方式中，AM包括具有下述通式（Id）的結構的咪唑並喹啉衍生物：



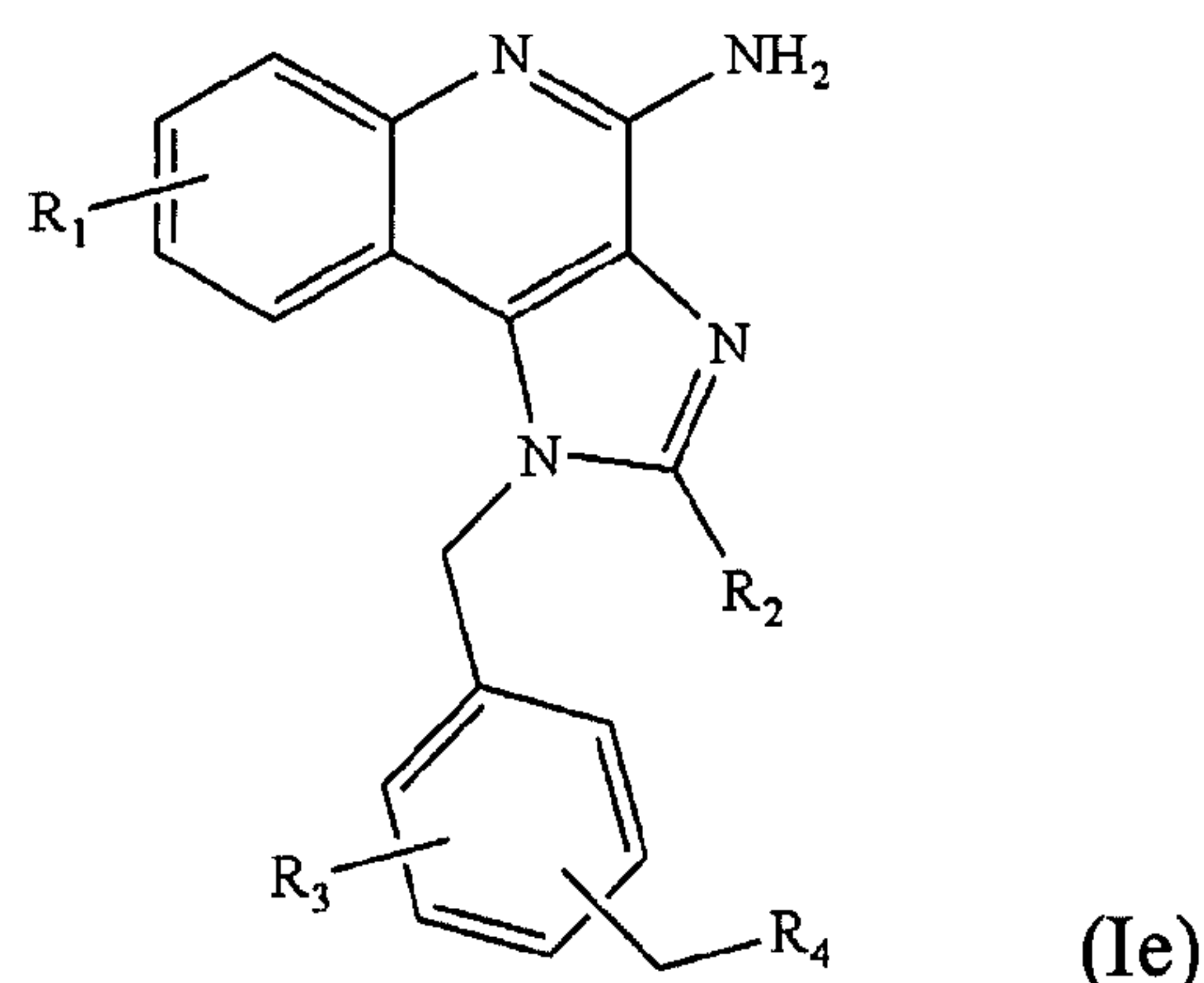
其中，R 選自：—NH(R₅) 及異硫代氰酸酯 (—NCS)；

R₅ 選自：氫 (—H), 乙醯基, —CO-tert-Bu (-Boc), —CO—(CH₂)_x—R₆, C₁-C₁₆ 烷基, —CO-4-(苯硼酸), —C(S)—NH—(CH₂)_x—NH—(CH₂)_x—NH—(CH₂)_x—NH₂ ,



R₆ 選自：氫, 炔烴, 疊氮基, 羧酸及—CONH—(CH₂)_x—O—(CH₂)_x—O—(CH₂)_x—O—(CH₂)_x—R₇；
R₇ 選自：氨基、異硫代氰酸酯及—NH—CO—(CH₂)_x—CO₂H；
R₈ 選自：肽抗原基團或蛋白質抗原基團；並且
x 是 1 至 10 的任意整數。

【0092】 在部分實施方式中，AM包括具有下述通式 (Ie) 的結構的咪唑並喹啉衍生物：

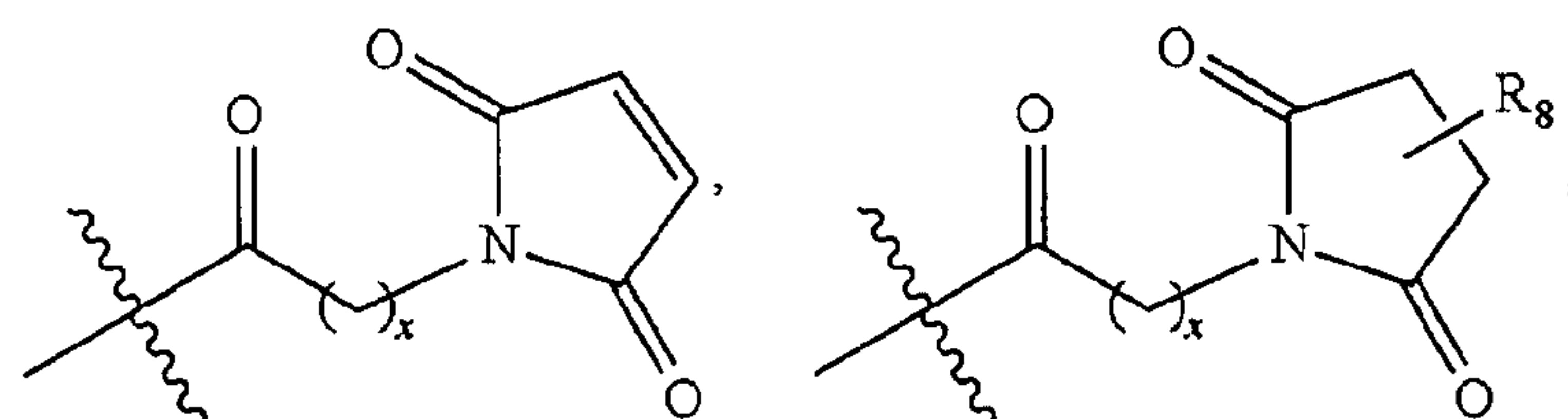


其中， R_1 及 R_3 分別獨立地選自：氫，鹵素，硝基， $-\text{NH}_2$ ，疊氮基，
羥基， $-\text{CF}_3$ ，羧酸及 $-\text{CO}_2\text{R}_2$ ；

R_2 是 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烷基，並且

R_4 選自： $-\text{NH}(\text{R}_5)$ 及異硫代氰酸酯；

R_5 選自：氫，乙醯基， $-\text{CO-tert-Bu}$ ($-\text{Boc}$)， $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-\text{R}_6$ ， $\text{C}_1\text{-C}_{16}$
烷基， $-\text{CO-4-}$ (苯硼
酸)， $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}_2$ ，



R_6 選自：氫，炔烴，疊氮基，羧酸

及 $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-(\text{CH}_2)_x-\text{R}_7$ ；

R_7 選自：氨基，異硫代氰酸酯及 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}_2\text{H}$ ；

R_8 選自：肽抗原基團或蛋白質抗原基團；並且

x 為1至10的任意整數。

【0093】 一般而言，當AM包括具有通式 (Id) 或通式 (Ie) 的結構
的咪唑並喹啉衍生物時，AM在諸如通式 (Id) 的 NH_2 或R的位置或通式 (Ie)
的 NH_2 或 R_4 的位置連接至連接體。

靶向部分

【0094】 一般而言，本發明的化合物包含靶向部分。

【0095】 本文中的「靶向部分 (TM)」或「靶向劑」係指特異性地或選擇性地與目標分子、細胞、粒子、組織或聚集體結合的分子、複合物或聚集物，所述目標分子、細胞、粒子、組織或聚集體通常稱為「靶標」或「標記物」並且本文將進一步詳細討論這些目標分子、細胞、粒子、組織或聚集體。

【0096】 在部分實施方式中，靶向部分包含免疫球蛋白、蛋白質、肽、小分子、奈米粒子或核酸。

【0097】 諸如抗體（例如，嵌合抗體、人源化抗體及人類抗體）、受體的配體、植物凝集素及醣類以及部分酶的受質之類的例示性的靶向劑為本領域中所理解者，並且不受限制地用於實施本發明。其他靶向劑包括如下化合物：該化合物不包括特異性分子識別基序，該化合物包括將分子量加至活化部分的奈米粒子、諸如聚(乙二醇)之類的大分子、多醣，以及聚氨基酸。額外的分子量影響活化部分的藥物動力學，例如血清半衰期。

【0098】 在部分實施方式中，靶向部分為抗體，抗體片段，雙特異性抗體或其他基於抗體的分子或化合物。然而，靶向部分的其他實例為本領域已知的並且可使用靶向部分的其他實例，例如，適體、*avimer*、受體結合配體、核酸、生物素-抗生物素結合對、結合肽或蛋白質，等等。術語「靶向部分」及「結合部分」在本文中同義使用。

【0099】 本文中的「靶標」或「標記物」係指能夠特異性結合特定的靶向部分的任何物質，例如，*Her2/Neu*。

【0100】 在部分實施方式中，靶向部分能夠特異性結合*Her2/Neu*或者相對於非靶向部分能夠優先結合*Her2/Neu*。

【0101】 本文中的「特異性結合」或「優先結合」係指在兩個結合搭檔之間（例如，在靶向部分及其結合搭檔之間）的結合對兩個結合搭檔具有選擇性並且可從不想要的或非特異性相互作用中區分出來。例如，抗原結合部分結合特異性抗原決定部位的能力可通過酵素免疫吸附分析法

（*ELISA*）或其他本領域中具通常知識者熟悉的技術（例如，表面等離子共振技術（在*BIAcore*儀器上分析）（*Liljeblad*等人, *Glyco J* 17, 323-329 (2000)）及傳統的結合分析（*Heeley, Endocr Res* 28, 217-229 (2002)））測量。術語「抗-[抗原]抗體」及「與[抗原]結合的抗體」係指能夠通過足夠的親合力結合各

自的抗原的抗體，據此，所述抗體用作靶向抗原的診斷劑及/或治療劑。在部分實施方式中，抗-[抗原]抗體結合不相關的蛋白質的程度小於所測量（例如，通過放射性免疫分析（RIA））的抗體抗原結合程度的約10%。在部分實施方式中，結合[抗原]的抗體的解離常數（KD）小於1 μ M、小於100 nM、小於10 nM、小於1 nM、小於0.1 nM、小於0.01 nM或小於0.001 nM（例如， 10^{-8} M或更小，例如， 10^{-8} M至 10^{-13} M，例如， 10^{-9} M至 10^{-13} M）。應當理解的是，上述定義亦可應用於與抗原結合的抗原結合部分。

【0102】 在部分實施方式中，靶向部分包含抗體或其功能片段。

【0103】 本文使用的「免疫球蛋白」或「抗體」係指全長（即，天然生成的或通過正常免疫球蛋白基因片段重組過程形成的）免疫球蛋白分子（例如，IgG抗體）或免疫球蛋白分子的免疫活性（即，特異性結合）部分，例如抗體片段。在本發明的申請專利範圍內，抗體或抗體片段可被偶聯或衍生。這些抗體包括IgG1, IgG2a, IgG3, IgG4（以及IgG4亞型）及IgA同種型（isotype）。

【0104】 本文的術語「抗體」以其廣義使用並包含各種不同的抗體結構，包括但不限於：單株抗體、多株抗體、多特異性抗體（例如，雙特異性抗體）及抗體片段，只要它們表現出期望的抗原結合活性並且包含免疫球蛋白的Fc區域或等同於該Fc區域的區域。本文中可互換使用的術語「全長抗體」、「完整抗體」及「整個抗體」係指具有與天然抗體結構基本類似的結構的抗體或者具有含本文定義的Fc區域的重鏈的抗體。

【0105】 本文的「天然抗體」係指具有不同結構的天然生成的免疫球蛋白分子。例如，天然IgG抗體為約150,000道爾頓的異源四聚體醣蛋白，其由被二硫鍵連接的兩個相同的輕鏈及兩個相同的重鏈構成。從N端至C端，每一重鏈具有可變區（VH），亦稱為可變重鏈結構域或重鏈可變結構域，重鏈之後為三個恆定結構域（CH1、CH2及CH3），亦稱為重鏈恆定區。類似地，從N端至C端，每一輕鏈具有可變區（VL），亦稱為可變輕鏈結構域或輕鏈可變結構域，輕鏈之後為恆定輕鏈結構域（CL），亦稱為輕鏈恆定區。基於抗體恆定結構域的氨基酸序列，抗體的輕鏈可指定為兩種類型（稱為 κ 及 λ ）中的一種。

【0106】 本文中的「抗體片段」係指不同於完整抗體的分子，所述分

子包含結合抗原的完整抗體的一部分，所述抗原與完整抗體結合。抗體片段的實例包括但不限於：Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, 雙體抗體, 線性抗體, 單鏈抗體分子（例如，scFv），單結構域抗體及由抗體片段形成的多特异性抗體。關於部分抗體片段的綜述請參見，Hudson等人, Nat Med 9, 129-134 (2003)。關於scFv片段的綜述請參見例如，Plickthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg及Moore編輯, Springer- Verlag, New York, pp. 269-315 (1994); 以及WO 93/16185; 及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於含有挽救受體結合表位殘基且具有提高的體內半衰期的Fab及F(ab')₂片段的討論，請參見美國專利第5,869,046號。雙體抗體為可為二價的或雙特异性的具有兩個抗原結合位點的抗體片段。請參見例如，EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson等人, Nat Med 9, 129- 134 (2003); 及Hollinger等人, Proc Natl Acad Sci USA 90, 6444-6448 (1993)。三體抗體及四體抗體亦在Hudson等人, Nat Med 9, 129-134 (2003)中描述。單結構域抗體為含有抗體的所有或一部分重鏈可變結構域或者含有抗體的所有或一部分輕鏈可變結構域的抗體片段。在部分實施方式中，單結構域抗體為人類單結構域抗體（Domantis, Inc., Waltham, MA; 參見例如，美國專利No. 6,248,516 B1）。抗體片段可通過各種不同的技術製備，所述技術包括但不限於：如本文描述的，完整抗體的蛋白水解消化以及通過重組宿主細胞（例如，大腸桿菌或噬菌體）生成。

【0107】 本文中的「抗原結合結構域」係指包含與抗原的全部或部分特异性結合且互補的區域的抗體的一部分。抗原結合結構域可通過例如，一或多抗體可變結構域（亦稱為抗體可變區）來提供。具體而言，抗原結合結構域包含抗體輕鏈可變區（VL）及抗體重鏈可變區（VH）。

【0108】 本文中的「可變區」或「可變結構域」係指涉及使抗體與抗原結合的抗體重鏈結構域或輕鏈結構域。天然抗體的重鏈及輕鏈的可變結構域（分別為VH及VL）通常具有類似的結構，其中，每一結構域包含四個保留之框架區（FR）及三個高變區（HVR）。參見例如，Kindt等人, Kuby Immunology, 第六版, W.H. Freeman and Co., 第91頁 (2007)。單個VH或VL結構域足以賦予抗原結合特异性。

【0109】 本文中的「高變區」或「HVR」係指序列高度可變及/或形

成結構限定的環（「高變環」）的抗體可變結構域的各個區域。一般而言，天然四鏈抗體包含六個HVR，三個在VH（H1、H2、H3）中，三個在VL（L1、L2、L3）中。HVR通常包含來自高變環的氨基酸殘基及/或來自互補決定區（CDR）的氨基酸殘基，後者具有最高的序列可變性及/或涉及抗原識別。除了VH中的CDR1，CDR通常包含形成高變環的氨基酸殘基。高變區（HVR）亦被稱為「互補決定區（CDR）」並且與形成抗原結合區的可變區部分有關的這些術語在本文中互換使用。該特定區域已由Kabat 等人, U.S. Dept. of Health and Human Services, Sequences of Proteins of Immunological Interest (1983)及Chothia等人, J Mol Biol 196:901-917 (1987)描述，其中，當彼此比較時，定義包括氨基酸殘基的重疊或子集。然而，關於抗體的CDR或其變體的任何定義的應用意在本文定義的及本文使用的術語的範圍內。包含特定CDR的確切的殘基數目隨CDR的序列及尺寸的不同而不同。在提供抗體的可變區氨基酸序列的條件下，本領域中具通常知識者可常規確定哪些殘基包含特定CDR。

【0110】 本發明的抗體可為嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體或抗體融合蛋白。

【0111】 本文中的「嵌合抗體」係指包含抗體重鏈及輕鏈這兩者的可變結構域的重組蛋白質，所述可變結構域包括來源於一個物種的抗體（較佳地為齧齒動物抗體，更佳地為鼠科動物抗體）的互補決定區（CDR），而抗體分子的恆定結構域來源於人類抗體的恆定結構域。對於獸醫應用而言，嵌合抗體的恆定結構域可來源於其它物種的恆定結構域，所述其它物種例如，類人類靈長類動物、貓或狗。

【0112】 本文中的「人源化抗體」係指如下重組蛋白：在該重組蛋白中，來自於一個物種的抗體（例如，齧齒動物抗體）的CDR從齧齒動物抗體的可變重鏈及可變輕鏈轉移至人類重鏈可變結構域及人類輕鏈可變結構域中。抗體分子的恆定結構域來源於人類抗體的恆定結構域。在部分實施方式中，人源化抗體的框架區的特定殘基，尤其是接觸或靠近CDR序列的該等特定殘基，可被修飾，例如可被來自於原始齧齒動物、類人類靈長類動物的相應殘基或其他抗體代替。

【0113】 本文中的「人類抗體」係指例如從轉基因小鼠中獲得的抗

體，所述轉基因小鼠已被「改造」為響應抗原刺激生成特定的人類抗體。在該技術中，人類重鏈基因位點及人類輕鏈基因位點的元件被引入來源於胚胎幹細胞系的小鼠品系中，所述胚胎幹細胞系包含內源性重鏈基因位點及輕鏈基因位點的靶向斷裂。轉基因小鼠可合成對人類抗原具有特異性的人類抗體，並且小鼠可用于生成分泌人類抗體的雜交瘤。從轉基因小鼠中獲得人類抗體的方法由Green等人, *Nature Genet.* 7: 13 (1994)，Lonberg等人, *Nature* 368:856 (1994)，Taylor等人, *Int. Immun.* 6:579 (1994) 描述。完全人類抗體亦可通過基因轉染法或染色體轉染法以及噬菌體表現技術來構築，所有這些方法為本領域已知的。請參見例如，McCafferty等人, *Nature* 348:552-553 (1990)，其中描述了通過來自於未免疫的供體的免疫球蛋白可變結構域基因譜系體外生成人類抗體及其片段。在該技術中，抗體可變結構域基因框內選殖（clone）至絲狀噬菌體的主要或次要外殼蛋白基因中，並且在噬菌體粒子的表面上表現為功能抗體片段。因為絲狀粒子包含噬菌體基因組的單鏈DNA複製本，基於抗體的功能性質的選擇還導致對編碼表現出該等性質的抗體的基因的選擇。通過該方式，噬菌體模仿B細胞的部分性質。噬菌體表現可以多種形式進行，關於噬菌體表現的綜述請參見例如，Johnson及Chiswell, *Current Opinion in Structural Biology* 3:5564-571 (1993)。人類抗體亦可通過體外活化B細胞產生。請參見美國專利第5,567,610號及第5,229,275號，該美國專利的全部內容以引用的方式併入本文。

【0114】 本文中的「抗體融合蛋白」係指通過重組產生的抗原結合分子，其中，連接相同或不同的天然抗體、具有相同或不同特異性的單鏈抗體或抗體片段中的兩個或兩個以上。融合蛋白包含至少一個特異性結合位點。融合蛋白的化合價表示融合蛋白具有的與抗原或表位結合的結合臂或結合位點的總數，即，單價的、二價的、三價的或多價的。多價的抗體融合蛋白係指該抗體融合蛋白可利用多種與抗原結合的相互作用，因而增加與抗原或不同抗原結合的親合力。特異性表示抗體融合蛋白能夠與多少種不同類型的抗原或表位結合，即，單特異性、雙特異性、三特異性、多特異性。使用這些定義，天然抗體（例如，IgG）為二價的，因為其具有兩個結合臂，但是其為單特異性的，因為其結合一種類型的抗原或表位。單特異性多價融合蛋白具有一個以上用於相同抗原或表位的結合位點。例如，

單特異性雙體抗體為具有兩個與相同的抗原反應的結合位點的融合蛋白。融合蛋白可包含不同抗體成分的多價或多特異性組合或同一抗體成分的多個複製本。融合蛋白亦可包含治療劑。

【0115】 在部分實施方式中，靶向部分包括probody，例如美國專利第8,518,404號、第8,513,390號以及美國專利申請公開US 20120237977A1，US 20120149061A1，US20130150558A1中公開的該等probody，上述美國專利及美國專利申請公開的全部內容以引用的方式併入本文。

【0116】 Probody是在癌症微環境中被選擇性地活化的單株抗體，其使治療性抗體的活性作用於腫瘤並且不影響健康組織。

【0117】 一般而言，probody包括至少能夠特異性結合靶標的抗體或其抗體片段（統稱為「AB」），其中，AB被遮蓋部分（MM）修飾。當AB被MM修飾並且存在有靶標時，AB與其靶標的特異性結合相對於未被MM修飾的AB與靶標的特異性結合或親本AB與靶標的特異性結合而言被降低或抑制。MM相對於AB的解離常數（Kd）通常大於AB相對於靶標的Kd。當AB被MM修飾並且存在有靶標時，AB與其靶標的特異性結合相對於未被MM修飾的AB與靶標的特異性結合或親本AB與靶標的特異性結合而被降低或抑制。當AB連接至MM或被MM修飾時，MM可「遮蓋」或降低或抑制AB與其靶標的特異性結合。當AB連接至MM或被MM修飾時，所述連接或修飾可產生結構改變，所述結構改變降低或抑制AB特異性結合其靶標的能力。

【0118】 在部分實施方式中，probody為可活化的抗體（AA），在該可活化的抗體中，被MM修飾的AB尚可包括一或多可裂解的部分（CM）。這種AA表現出可活化地/可轉換地與AB的靶標結合。AA通常包括被遮蓋部分（MM）修飾或連接至MM的抗體或抗體片段（AB）以及可修飾的或可裂解的部分（CM）。在部分實施方式中，CM包括用作目標蛋白酶的受質的氨基酸序列。在其他實施方式中，CM提供通過還原作用可裂解的半胱氨酸-半胱氨酸二硫鍵。在其他實施方式中，CM提供通過光解作用可活化的光解受質。

【0119】 AA的CM及AB可如下進行選擇：AB代表目標靶標的結合部分，CM代表與靶標共同定位於個體體內的治療位點的蛋白酶的受質。可選

地或此外，CM為半胱氨酸-半胱氨酸二硫鍵，該二硫鍵的還原作用可導致該二硫鍵裂解。AA包括蛋白酶-可裂解CM或半胱氨酸-半胱氨酸二硫鍵中的至少一種，並且在部分實施方式中，AA包括兩種類型的CM。可選地或進一步地，AA可包括由光源活化的、光致不穩定的受質。例如，在能夠裂解CM中的某個位點的蛋白酶在治療位點的含靶標的組織（例如，患病組織，例如，接受治療的或診斷出的患病組織）中的量相對於非治療位點的組織（例如，健康組織）中的量相對較高的情況下，本文公開的AA具有特定的用途。例如，在能夠還原CM中的某個位點的還原劑在治療或診斷位點的含靶標的組織中的量相對於非治療或非診斷位點的組織中的量相對較高的情況下，本文公開的AA亦具有特定的用途。例如，在能夠光解CM中的某個位點的光源（例如，鐳射的方式）被引入治療或診斷位點的含靶標的組織中的情況下，本文揭露的AA亦具有特定的用途。

【0120】 在部分實施方式中，AA可提供降低的毒性及/或降低的不良副作用，如果AB沒有被遮蓋或抑制其與靶標的結合，則在非治療位點處AB的結合會產生毒性及/或不良副作用。在AA包含通過促進二硫鍵還原的還原劑可裂解的CM的情況下，當目標靶標存在於理想治療位點時，這些AA中的AB可選擇用於進行AB的活化，所述理想治療位點的特徵為還原劑的量升高，據此，治療位點的環境的還原電位高於例如非治療位點的環境的還原電位。

【0121】 一般而言，AA可通過選擇目標AB並且構築AA的剩餘部分來設計，據此，當構形受到限制時，MM提供對AB的遮蓋或降低AB與其靶標的結合。結構設計標準須考慮到提供此功能特性。

【0122】 在部分實施方式中，TM為單株抗-HER2抗體。HER2係由neu原癌基因編碼的跨膜酪氨酸激酶受體。HER2與HER1、HER3或HER4發生雜合二聚化（heterodimerize），並且傳導導致細胞增殖及存活的訊號。細胞表面HER2的過量表現與腫瘤或癌症相關。因此，針對HER2的治療對於患有HER2陽性癌症或腫瘤的患者而言是有用的。這些治療性抗-HER2抗體通過下列作用機制的組合介導這些抗體對HER2陽性腫瘤/癌症的抗腫瘤/抗癌活性，所述作用機制包括：促進受體的調節（內在化及/或「脫落」）、誘導細胞凋亡、抗體介導的細胞毒性（ADCC）以及調理的細胞的抗原決定部位

呈現至抗原呈現細胞。

【0123】 在部分實施方式中，抗-HER2抗體為曲妥珠單抗（赫賽汀），帕妥珠單抗或margetuximab（MGAH22）。曲妥珠單抗及帕妥珠單抗均為單株抗體，它們對HER2陽性腫瘤細胞或HER2陽性癌細胞具有抗腫瘤活性。margetuximab（或MGAH22）為新一代Fc-優化的單株抗體（mAb），其靶向HER2。臨床試驗已說明margetuximab對表現中量HER2的腫瘤細胞或癌細胞有效。

【0124】 赫賽汀（曲妥珠單抗）為作用於Her2人類表皮生長因子受體細胞外結構域的人源化單株抗體，Her2在25%至30%的乳腺癌中表現。曲妥珠單抗被認為具有以下三方面的抗腫瘤作用：（1）向下調控Her2受體，抑制Her2細胞內訊號傳導路徑以及誘導細胞凋亡；（2）使抗體依賴性ADCC及CDC與殺傷腫瘤細胞相關聯的免疫機制；（3）提高化療效果。

【0125】 在部分實施方式中，靶向部分包含Fab，Fab'，F(ab')₂，單結構域抗體，T及Abs二聚物，Fv，scFv，dsFv，ds-scFv，Fd，線性抗體，微小抗體、雙體抗體、雙特異性抗體片段、bibody、tribody、sc-雙體抗體、κ(λ)body，BiTE，DVD-Ig，SIP，SMIP，DART，或者含有一或多CDR的抗體類似物。

【0126】 在部分實施方式中，靶向部分包含細胞外結構域（ECD）或PD-1, CTLA4, CD47, BTLA, KIR, TIM3, 4-1BB及LAG3的可溶形式，全長的部分表面配體雙調蛋白，β動物纖維素，EGF，肝配蛋白，Epigen，上皮調節蛋白，IGF，神經調節蛋白，TGF，TRAIL或VEGF。

【0127】 在部分實施方式中，靶向部分包含粒子（靶向粒子），較佳為奈米粒子，任選地，為連接至靶向分子的靶向奈米粒子，所述靶向分子可特異性結合或優先結合靶標。在部分實施方式中，靶向粒子其自身引導本發明的化合物（例如，通過在腫瘤細胞或腫瘤組織中的富集），而無需與其連接額外的靶向分子。

【0128】 本文中的「奈米粒子」係指直徑小於1000 nm的任何粒子。在部分實施方式中，治療劑及/或靶向分子可與聚合物基質結合。在部分實施方式中，靶向分子可與聚合物基質的表面共價結合。在部分實施方式中，共價結合由連接體介導。在部分實施方式中，治療劑可與聚合物基質表面

結合，封裝在聚合物基質內，被聚合物基質包圍，及/或分散於整個聚合物基質。美國專利第8,246,968號，該美國專利的全部內容在此以引用的方式併入本文。

【0129】 一般而言，本發明的奈米粒子包含任何類型的粒子。根據本發明可使用任何粒子。在部分實施方式中，粒子為可生物降解的且生物相容的。一般而言，生物相容性物質對細胞無毒。在部分實施方式中，如果將某種物質加至細胞中產生小於細胞死亡的某一閾值的結果，則認為該物質為生物相容的。在部分實施方式中，如果將某種物質加至細胞中不誘導副作用，則認為該物質為生物相容的。一般而言，可生物降解的物質為經過治療相關時間段（例如，數周、數月或者數年）在生理學條件下發生分解的物質。在部分實施方式中，可生物降解的物質為可通過細胞機制進行分解的物質。在部分實施方式中，可生物降解的物質為可通過化學過程分解的物質。在部分實施方式中，粒子為生物相容且可生物降解的物質。在部分實施方式中，粒子為生物相容物質，但不為可生物降解的物質。在部分實施方式中，粒子為可生物降解的物質，但不為生物相容物質。

【0130】 在部分實施方式中，粒子的細微性大於腎排泄極限（例如，直徑大於6 nm的粒子）。在部分實施方式中，粒子尺寸為足以避免通過肝臟從血流中清除的大小（例如，直徑小於1000 nm的粒子）。一般而言，粒子的生理化學特性應當允許靶向粒子通過降低腎排泄及肝臟清除而在血漿中長期循環。

【0131】 通常，理想的是使用尺寸、形狀及/或組成相對均勻的粒子群，這樣，每一粒子具有類似的性質。例如，至少80%的粒子，至少90%的粒子或至少95%的粒子的直徑或最大尺寸為平均直徑或最大尺寸加減5%，10%或20%。在部分實施方式中，粒子群的尺寸、形狀及/或組成可為不均一的。

【0132】 根據本發明可使用多種不同的粒子。在部分實施方式中，粒子為球形或類球形。在部分實施方式中，粒子為球形或類球形。在部分實施方式中，粒子為扁平的或板狀的。在部分實施方式中，粒子為立方體或類立方體。在部分實施方式中，粒子為卵形或橢圓形。在部分實施方式中，粒子為圓柱形、圓錐形或金字塔形。

【0133】 在部分實施方式中，粒子為微粒子（例如，微球）。一般而言，「微粒子」係指直徑小於1000 μm 的任何粒子。在部分實施方式中，粒子為微微型粒子（picoparticle）（例如，微微球體）。一般而言，「微微型粒子」係指直徑小於1 nm的任何粒子。在部分實施方式中，粒子為脂質體。在部分實施方式中，粒子為微胞。

【0134】 粒子可為實心的或中空的並且可包含一或多層（例如，奈米殼，奈米環）。在部分實施方式中，每層相對於其他各層具有獨特的組成及獨特的性質。例如，粒子可具有核/殼結構，其中，核為一層，殼為另一層。粒子可包含多個不同的層。在部分實施方式中，一層可為充分交聯的，另一層不充分交聯，等等。在部分實施方式中，不同層中的一層，幾層或所有層可包含一或多待遞送的治療劑或診斷劑。在部分實施方式中，一層包含待遞送的藥劑，另一層不含待遞送的藥劑，等等。在部分實施方式中，每個單獨的層包含不同的待遞送的藥劑或藥劑的集合。

【0135】 在部分實施方式中，粒子為多孔的，其係指粒子包含孔或通道，所述孔或通道通常比粒子的尺寸小。例如，粒子可為多孔二氧化矽粒子，例如，介孔二氧化矽奈米粒子，或者粒子可具有介孔二氧化矽塗層（Lin 等人, 2005, J. Am. Chem. Soc., 17:4570）。粒子可具有直徑為約1 nm至約50 nm的孔，例如，直徑為約1 nm至20 nm的孔。粒子體積的約10%至95%可由孔或通道內的空隙構成。

【0136】 粒子可具有塗層。例如，如果粒子包含對細胞具有毒性的物質，則生物相容性塗層的使用可為有優勢的。合適的塗層物質包括但不限於：諸如牛血清白蛋白（BSA）之類的天然蛋白質、諸如聚乙二醇（PEG）或PEG衍生物之類的生物相容性親水聚合物、磷脂-(PEG)、二氧化矽、脂質、聚合物、諸如葡萄聚糖之類的碳水化合物、可與本發明的奈米粒子結合的其他奈米粒子，等等。塗層可通過諸如浸蘸、使用層-層技術、自組裝、共軛作用等的多種方式塗佈或組裝。自組裝係指自發地組裝成高級結構的過程，該過程依賴於高級結構的成分（例如，分子）彼此之間的自然吸引作用。該過程通常基於尺寸、形狀、組成或化學性質通過分子的隨機運動及鍵的形成而發生。

【0137】 聚合物的實例包括聚烯烴基（例如，聚乙烯），聚碳酸酯（例

如，聚(1,3-二氧雜環己烷-2酮))，聚酐(例如，聚(癸二酸酐))，聚羧基酸(例如，聚(β -羧基鏈烷酸酯))，聚延胡索酸酯，聚己酸內酯，聚醯胺(例如，聚己內醯胺)，聚縮醛樹脂，聚醚，聚酯(例如，聚乳酸，聚乙醇酸交酯)，聚(原酸酯)，聚乙烯醇，聚氨酯，聚磷腓，聚丙烯酸酯，聚甲基丙烯酸酯，聚氰基丙烯酸酯，聚脲，聚苯乙烯及聚胺。在部分實施方式中，根據本發明的聚合物包括已由美國食品藥品管理局(FDA)根據21 C.F.R. §177.2600核准用於人體的聚合物，包括但不限於：聚酯(例如，聚乳酸，聚乙醇酸，聚(乳酸-co-乙醇酸))，聚己酸內酯，聚戊內酯，聚(1,3-二氧雜環己烷-2酮))，聚酐(例如，聚(癸二酸酐))，聚醚(例如，聚乙二醇)，聚氨酯，聚甲基丙烯酸酯，聚丙烯酸酯及聚氰基丙烯酸酯。

【0138】 在部分實施方式中，粒子可為非聚合粒子(例如，金屬粒子，量子點，陶瓷粒子，含有無機材料的聚合物，骨衍生的材料，骨代用品，病毒粒子，等等)。在部分實施方式中，待遞送的治療劑或診斷劑可與這樣的非聚合粒子的表面結合。在部分實施方式中，非聚合粒子為非聚合成分的聚集體，例如，金屬原子(例如，金原子)的聚集體。在部分實施方式中，待遞送的治療劑或診斷劑可與非聚合成分的聚集體的表面結合及/或封裝在非聚合成分的聚集體內、被非聚合成分的聚集體圍繞及/或分散於整個非聚合成分的聚集體。

【0139】 粒子(例如，奈米粒子，微粒子)可使用本領域已知的任何方法製備。例如，粒子劑型可通過下列方法以及本領域具通常技術者熟知的其他方法形成：例如奈米沉澱，流動聚焦流體通道，噴霧乾燥，單乳液及雙乳液溶劑蒸發，溶劑萃取，相分離，研磨，微乳液操作，微製造，奈米製造，犧牲層，簡單及複合凝聚。可選地或額外地，已經描述了用於單分散半導體奈米粒子，導電性奈米粒子，磁性奈米粒子，有機奈米粒子及其他奈米粒子的水性及有機溶劑合成方法(Pellegrino等人, 2005, Small, 1:48; Murray等人, 2000, Ann. Rev. Mat. Sci., 30:545;以及Trindade等人, 2001, Chem. Mat., 13:3843)。

【0140】 製備用於遞送封裝的藥劑的微粒子的方法在文獻中描述(參見，例如，Doubrow, 編輯, “Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy,” CRC Press, Boca Raton, 1992; Mathiowitz等人, 1987, J. Control.

Release, 5:13; Mathiowitz等人, 1987, Reactive Polymers, 8: 275;以及 Mathiowitz等人, 1988, J. Appl. Polymer Sci., 35:755)。

【0141】 在部分實施方式中，靶向部分包含核酸靶向部分。

【0142】 一般而言，核酸靶向部分為結合與器官、組織、細胞、細胞外基質成分及/或細胞內腔室有關的成分（靶標）的任何多核苷酸。

【0143】 在部分實施方式中，核酸靶向部分為適體。

【0144】 適體通常為與特定目標結構結合的多核苷酸，所述特定目標結構與特定器官、組織、細胞、細胞外基質成分及/或細胞內腔室有關。一般而言，適體的靶向功能基於適體的三維結構。在部分實施方式中，適體與靶標的結合通常由適體及靶標這兩者的二維及/或三維結構之間的相互作用介導。在部分實施方式中，適體與靶標的結合不僅僅基於適體的基本序列，尚取決於適體及/或靶標的三維結構。在部分實施方式中，適體通過 Watson-Crick 互補鹼基配對與其靶標結合，所述 Watson-Crick 鹼基配對被破壞鹼基配對的結構（例如，髮夾環）阻礙。

【0145】 在部分實施方式中，核酸靶向部分為spiegelmers（PCT公佈 WO 98/08856, WO 02/100442及WO 06/117217）。一般而言，spiegelmers為合成的鏡像核酸，其可特異性結合靶標（即，鏡像適體）。spiegelmers通過如下結構特徵進行特徵化：所述結構特徵使得它們不易受外切-核酸酶及內切-核酸酶的影響。

【0146】 本領域具通常技術者會意識到的是，根據本發明可使用任何能夠特異性結合靶標的核酸靶向部分（例如，適體或spiegelmers）。在部分實施方式中，根據本發明待使用的核酸靶向部分可靶定與疾病、失調及/或病症有關的標記物。在部分實施方式中，根據本發明待使用的核酸靶向部分可靶定癌相關靶標。在部分實施方式中，根據本發明待使用的核酸靶向部分可靶定腫瘤標記物。使用根據本發明的核酸靶向部分可靶定任何類型的癌症標記物及/或任何腫瘤標記物。舉例而言，核酸靶向部分可靶定與前列腺癌、肺癌、乳腺癌、大腸直腸癌、膀胱癌、胰腺癌、子宮內膜癌、卵巢癌、骨癌、食管癌、肝癌、胃癌、腦腫瘤、皮膚黑色素瘤及/或白血病有關的標記物。

【0147】 本發明的核酸（包括核酸靶向部分及/或待遞送的功能性

RNA，例如，RNAi-誘導物質，核酶，tRNA，等等，下面進一步詳細描述）可根據任何可獲得的技術製備，包括但不限於：化學合成、酶合成、較長的前體的酶裂解或化學裂解，等等。合成RNA的方法為本領域已知的（參見例如，Gait, M. J. (編輯) *Oligonucleotide synthesis: a practical approach*, Oxford [Oxfordshire], Washington, D.C.: IRL Press, 1984; 及 Herdewijn, P. (編輯) *Oligonucleotide synthesis: methods and applications*, *Methods in molecular biology*, v. 288 (Clifton, N.J.) Totowa, N.J.: Humana Press, 2005)。

【0148】 形成核酸靶向部分的核酸可包含天然生成的核苷，修飾的核苷，具有在一或多核苷之間插入的烴連接體（例如，烯烴基）或聚醚連接體（例如，PEG連接體）的天然生成的核苷，具有在一或多核苷之間插入的烴連接體或PEG連接體的修飾的核苷，或其組合。在部分實施方式中，核酸靶向部分的核苷酸或修飾的核苷酸可被烴連接體或聚醚連接體取代，只要核酸靶向部分的結合親合力及選擇性基本不會由於取代（例如，核酸靶向部分對靶標的解離常數不應大於約 $1 \times 10^{-3} \text{M}$ ）而降低。

【0149】 本領域具通常技術者已知，根據本發明的核酸可包含天然生成的核酸中發現的全部類型的核苷酸或者可包括一或多核苷酸類似物或具有與天然生成的核酸的結構不同的結構。美國專利第6,403,779號、第6,399,754號、第6,225,460號、第6,127,533號、第6,031,086號、第6,005,087號、第5,977,089號，這些美國專利中的參考文獻公開了多種不同的具體核苷類似物及可使用的修飾。參見Crooke, S. (編輯) *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications* (第一版), Marcel Dekker; ISBN: 0824705661; 第一版(2001)以及其中的參考文獻。例如，2'-修飾包括鹵代、烷氧基及烯丙氧基。在部分實施方式中，2'-OH基團被選自下列的基團取代：H，OR，R，鹵素，SH，SR，NH₂，NHR，NR₂或CN，其中，R為C1-C6烷基，烯基，或炔基，並且鹵素為F，Cl，Br或I。修飾的鍵結的實例包括硫代磷酸酯及5'-N-亞磷醯胺鍵結。

【0150】 本發明可使用包含多種不同的核苷酸類似物、修飾的骨架或非天然生成的核苷間鍵結的核酸。本發明的核酸可包括天然核苷（即，腺苷、胸苷、鳥苷、胞苷、尿苷、脫氧腺苷、脫氧胸苷、脫氧鳥苷、脫氧胞苷）或修飾的核苷。修飾的核苷酸的實例包括鹼基修飾的核苷（例如，阿

糖胞苷 (aracytidine)、肌核苷、異鳥苷、水粉蕈素 (nebularine)、假尿苷、2,6-二氨基嘌呤、2-氨基嘌呤、2-硫代胸苷、3-脫氮-5-氮雜胞苷、2'-脫氧尿苷、3-硝基吡咯、4-甲基吡咯、4-硫代尿苷、4-硫代胸苷、2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、2-硫代尿苷、5-溴代胞苷、5-碘代尿苷、肌核苷、6-氮尿苷、6-氯代嘌呤、7-脫氮腺苷、7-脫氮鳥苷、8-氮雜腺苷、8-疊氮腺苷、苯並咪唑、M1-甲基腺苷、吡咯並嘧啶、2-氨基-6-氯代嘌呤、3-甲基腺苷、5-丙炔基胞苷、5-丙炔基尿苷、5-溴代尿苷、5-氯代尿苷、5-甲基胞苷、7-脫氮腺苷、7-脫氮鳥苷、8-氧腺苷、8-氧鳥苷、O(6)-甲基鳥嘌呤及2-硫代胞苷)，化學或生物修飾的鹼基（例如，甲基化的鹼基），修飾的糖類（例如，2'-氟代核糖、2'-氨基核糖、2'-疊氮核糖、2'-O-甲基核糖、L-對映異構體核苷阿糖及己糖），修飾的磷酸酯基團（例如，硫代磷酸酯及5'-N-亞磷醯胺鍵結）以及其組合。用於核酸的化學合成的天然核苷酸單體及修飾的核苷酸單體易於獲得。在部分情況下，含有這些修飾的核酸相對於僅由天然生成的核苷酸構成的核酸表現出改善的性質。在部分實施方式中，本文所述的核酸修飾被用於降低及/或防止核酸酶（例如，核酸外切酶，核酸內切酶，等等）消化。例如，核酸的結構可通過在一條鏈或兩條鏈的3'端包括核苷酸類似物以降低消化來穩定。

【0151】 修飾的核酸不需要沿著分子的全長進行一致性修飾。不同的核苷酸修飾及/或骨架結構可存在於核酸的各個不同位置。本領域具通常技術者可理解的是，核苷酸類似物或其他修飾可位於使核酸的功能基本不受影響的核酸的任何位置。舉例而言，修飾可位於使核酸靶向部分特異性結合靶標的能力基本不受影響的核酸靶向部分的任何位置。修飾的區域可位於一條鏈或兩條鏈的5'端及/或3'端。例如，已使用如下修飾的核酸靶向部分：位於該修飾的核酸靶向部分中的兩條鏈中的任一條鏈的5'端及/或3'端處的大約1至5個殘基為核苷酸類似物及/或具有骨架修飾。所述修飾可為5'或3'端修飾。一條或兩條核酸鏈可包含至少50%未修飾的核苷酸，至少80%未修飾的核苷酸，至少90%未修飾的核苷酸或100%未修飾的核苷酸。

【0152】 例如，根據本發明的核酸可包含對醣類、核苷或核苷間鍵結的修飾，例如，美國專利申請公開第2003/0175950號，第2004/0192626號，第2004/0092470號，第2005/0020525號以及第2005/0032733號中所描述者。本

發明包括具有本文所述的修飾中的任何一或多的任何核酸的應用。例如，已報導了多種末端偶聯物（例如，脂質（例如，膽固醇）、石膽酸、月桂酸（aluric acid）、長支鏈烷基）改善細胞攝取。例如，可使用本領域已知的任何合適的測試方法檢測類似物及修飾，從而選擇使治療劑或診斷劑的遞送得以改善、使核酸的靶向部分與靶標的特異性結合得以改善等之該等類似物及修飾。在部分實施方式中，根據本發明的核酸可包括一或多非天然核苷鍵結。在部分實施方式中，一或多位於核酸靶向部分的3'端、5'端或3'端及5'端這兩端的內在核苷酸被倒轉生成諸如3'-3'鍵結或5'-5'鍵結之類的鍵結。

【0153】 在部分實施方式中，根據本發明的核酸不是合成的，其為已從其天然環境中分離出來的天然生成的物質。

【0154】 可使用任何方法來設計新的核酸靶向部分（請參見例如下列美國專利：6,716,583; 6,465,189; 6,482,594; 6,458,543; 6,458,539; 6,376,190; 6,344,318; 6,242,246; 6,184,364; 6,001,577; 5,958,691; 5,874,218; 5,853,984; 5,843,732; 5,843,653; 5,817,785; 5,789,163; 5,763,177; 5,696,249; 5,660,985; 5,595,877; 5,567,588及5,270,163以及下列美國專利申請公開：2005/0069910, 2004/0072234, 2004/0043923, 2003/0087301, 2003/0054360及2002/0064780）。本發明提供一種用於設計新的核酸靶向部分的方法。本發明尚提供一種用於從候選核酸靶向部分的混合物中分離或識別新的核酸靶向部分的方法。

【0155】 可設計及/或識別與蛋白質、碳水化合物、脂質及/或核酸結合的核酸靶向部分。在部分實施方式中，核酸靶向部分可被設計及/或識別為在與蛋白質及/或其特徵部分結合的本發明的複合物中使用，所述蛋白質及/或其特徵部分例如，腫瘤標記物、整合素、細胞表面受體、跨膜蛋白、細胞間蛋白質、離子通道、膜轉運蛋白、酶、抗體、嵌合蛋白，等等。在部分實施方式中，核酸靶向部分可被設計及/或識別為在與碳水化合物及/或其特徵部分結合的本發明的複合物中使用，所述碳水化合物及/或其特徵部分例如，醣蛋白、醣類（例如，單醣、二醣及多醣）、多醣包被（即，大多數真核細胞的外表面上的碳水化合物富集的周圍區域），等等。在部分實施方式中，核酸靶向部分可被設計及/或識別為在與脂質及/或其特徵部分結

合的本發明的複合物中使用，所述脂質及/或其特徵部分例如，油、飽及脂肪酸、不飽及脂肪酸、甘油酯、激素、類固醇（例如，膽固醇、膽汁酸）、維生素（例如，維生素E）、磷脂、神經鞘脂、脂蛋白，等等。在部分實施方式中，核酸靶向部分可被設計及/或識別為在與核酸及/或其特徵部分結合的本發明的複合物中使用，所述核酸及/或其特徵部分例如，DNA核酸、RNA核酸、修飾的DNA核酸、修飾的RNA核酸及包括DNA、RNA、修飾的DNA及修飾的RNA的任何組合的核酸，等等。

【0156】 可使用任何可獲得的方法設計及/或識別核酸靶向部分（例如，適體或spiegelmer）。在部分實施方式中，核酸靶向部分通過從候選的核酸混合物中識別核酸靶向部分來設計及/或識別。系統性配位子指數增益演繹程序（SELEX）或其改良方法為從候選的核酸混合物中識別與靶標結合的核酸靶向部分的常用方法。

【0157】 選擇性結合任何靶標的核酸靶向部分可通過SELEX方法或其改良方法分離，條件為所述靶標可用作SELEX方法中的靶標。

連接體

【0158】 一般而言，本發明的化合物包含連接體，所述連接體將靶向部分及活化部分連接。然而，部分化合物不含連接體，活化部分與靶向部分直接連接。

【0159】 本文中的「連接體」係指使第一分子與第二分子通過化學鍵連接的部分。在本發明的連接體中，可割斷連接，從而釋放第一及/或第二分子的生物活性形式。連接體較佳的實例為包含在中性pH條件下穩定但在較低pH條件下易於發生裂解的化學鍵的部分。具體而言，較佳的連接體的實例為包含在pH為7至8的條件下穩定但在pH為4至6的條件下易於裂解的化學鍵的部分。連接體的另一實例為包含在存在酶的條件下易於裂解的化學鍵的部分。這些對酶敏感的連接體的較佳實例為肽，所述肽包含內涵體肽酶的識別序列。連接體的另一實例為對氧化還原電位敏感的連接體，該連接體在低還原電位（例如，低濃度的硫醇或谷胱甘肽）條件下穩定但在高還原電位（例如，高濃度的硫醇或谷胱甘肽）條件下裂解。這些對氧化還原電位敏感的連接體的較佳實例包括二硫化物及次磺醯胺。具體而言，

較佳的實例包括取代的芳基-烷基二硫化物，其中，芳基被有空間需求的且吸電子或給電子的取代基取代，從而控制趨於與硫醇反應的二硫鍵的敏感性。連接體的另一實例為包含在暴露於輻射之後易於裂解的化學鍵的部分。這些對輻射敏感的連接體的較佳實例為2-硝基苄基醚，其在暴露於光之後裂解。具體而言，這些連接體的較佳實例為如下部分：在鍵結被割斷之前該部分掩蓋兩個連接的分子中的一個的生物活性。

【0160】 在部分實施方式中，本發明的化合物包含選自如下基團的連接體：胍基團、多肽、二硫化物基團及硫醚基團。

【0161】 本文中的「胍基團」或「胍連接體」或「自環化胍連接體」係指在改變條件（例如，pH改變）之後可發生環化反應並形成一或多環的連接體部分。當連接時，胍基團被轉化為脞。這種連接可通過例如在L4部分與酮基團反應而發生。因此，胍連接體之術語亦可用于描述本發明的連接體，因為這種向脞的轉化發生在連接之後。

【0162】 本文中的「五元胍連接體」係指含有胍的分子部分，該部分在條件發生改變（例如，pH發生改變）之後會進行環化反應並形成一或多五元環。可選地，該五元連接體可被類似地描述為五元胍連接體。

【0163】 本文中的「六元胍連接體」係指含有胍的分子部分，該部分在條件發生改變（例如，pH發生改變）之後會進行環化反應並形成一或多六元環。該六元連接體可被類似地描述為六元胍連接體。

【0164】 本文中的「環化反應」係指肽、胍或二硫化物連接體的環化，該「環化反應」表示連接體環化形成環並且啟動藥物配體複合物的分離。環化速率可異地測量並且當至少90%、95%或100%的產物形成時完成環化。

【0165】 在部分實施方式中，本發明的化合物包含位於靶向部分及活化部分之間的連接體區域，並且所述連接體可被存在於細胞內環境（例如，溶酶體或內涵體或小凹內）中的裂解劑裂解。連接體可為例如，肽基連接體，該肽基連接體由細胞內肽酶或蛋白酶（包括但不限於：溶酶體蛋白酶或內涵體蛋白酶）裂解。通常，肽基連接體的長度為至少兩個氨基酸的長度或至少三個氨基酸的長度。裂解劑可包括組織蛋白酶B、組織蛋白酶D及纖溶酶，已知組織蛋白酶B、組織蛋白酶D及纖溶酶均可水解二肽藥物衍生物，導致靶細胞內部的活性藥物釋放（參見例如，Dubowchik and Walker,

1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123)。最典型的連接體為肽基連接體，其可由存在於靶細胞或組織中的酶裂解。例如，可使用可由硫醇依賴性蛋白酶組織蛋白酶-B裂解的肽基連接體（例如，Phe-Leu或(Gly-Phe-Leu-Gly)連接體），所述硫醇依賴性蛋白酶組織蛋白酶-B在癌組織中高度表現。其他此類連接體在，例如，美國專利第6,214,345號中描述。在部分實施方式中，可由細胞內蛋白酶裂解的肽基連接體為Val-Cit連接體或Phe-Lys連接體（參見例如，美國專利第6,214,345號，該美國專利描述了帶有val-cit連接體的阿黴素的合成）。使用細胞內蛋白水解釋放治療劑的一個優勢為所述治療劑通常在偶聯時被弱化並且偶聯物的血清穩定性通常較高。

【0166】 在部分實施方式中，可裂解的連接體為pH敏感的，即對某一pH值條件敏感而發生水解。通常，pH敏感的連接體在酸性條件下可水解。例如，可使用在溶酶體中可水解的酸不穩定連接體（例如，脞、縮氨基脲、硫代縮氨基脲、順式烏頭醯胺、原酸酯、縮醛、縮酮，等等），參見例如，美國專利第5,122,368號，第5,824,805號，第5,622,929號，Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville等人, 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661。這些連接體在中性pH條件下相對穩定，例如，在血液中的那些連接體，但是在低於5.5或5.0的pH條件（大約為溶酶體的pH）下不穩定。在部分實施方式中，可水解的連接體為硫醚連接體（例如，通過醯基脞化學鍵與治療劑連接的硫醚，參見例如，美國專利第5,622,929號）。

【0167】 在其他實施方式中，連接體為在還原性條件下可裂解的（例如，二硫化物連接體）。本領域已知多種二硫化物連接體，包括例如，可使用SATA（N-琥珀醯亞胺基-5-乙醯基硫代乙酸酯），SPDP（N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯），SPDB（N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丁酸酯）及SMPT（N-琥珀醯亞胺基-氧羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基二硫代)甲苯），SPDB及SMPT（參見例如，Thorpe等人, 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak等人, In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimager and Therapy of Cancer (C. W. Vogel編輯), Oxford U. 出版, 1987.，亦參見美國專利第4,880,935號）形成的該等連接體。

【0168】 在其他具體實施方式中，連接體為丙二酸酯連接體（Johnson等人, 1995, Anticancer Res. 15:1387-93），馬來醯亞胺苯甲醯基連接體（Lau

等人, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304)或3'-N-醯胺類似物(Lau 等人, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12)。

【0169】 通常，連接體對細胞外環境實質上不敏感。本文在連接體的部分使用的「對細胞外環境實質上不敏感」係指在本發明的化合物樣品中，當本發明的化合物存在於細胞外環境（例如，血漿中）時，不超過約20%的連接體裂解，典型地不超過約15%的連接體裂解，更加典型地不超過約10%連接體裂解，又更加典型地不超過約5%的連接體裂解，不超過約3%的連接體裂解，或者不超過約1%的連接體裂解。例如，可通過將（a）本發明的化合物（「化合物樣品」）及（b）等摩爾量的未偶聯的抗體或治療劑（「對照樣品」）獨立地與血漿共同反應一段預定的時間（例如，2小時、4小時、8小時、16小時或24小時）並隨後比較存在於化合物樣品中的未偶聯的抗體或治療劑的量及存在於對照樣品中的未偶聯的抗體或治療劑的量（例如通過高效液相層析測量）來測定連接體是否對細胞外環境實質上不敏感。

【0170】 在其他不相互排斥的實施方式中，連接體促進細胞內在化。在部分實施方式中，當連接體偶聯于活化部分時，連接體促進細胞內在化。在其他實施方式中，當連接體偶聯于靶向部分及活化部分這兩者時，連接體促進細胞內在化。

【0171】 可在本發明的組合物及方法中使用的多種連接體在WO2004010957（名稱為“Drug Conjugates and Their Use for Treating Cancer, An Autoimmune Disease or an Infectious Disease”）以及US20120141509A1及US20120288512A1（其公開的內容以引用的方式併入本文）中描述。

【0172】 在部分實施方式中，連接體單元具有如下通式：



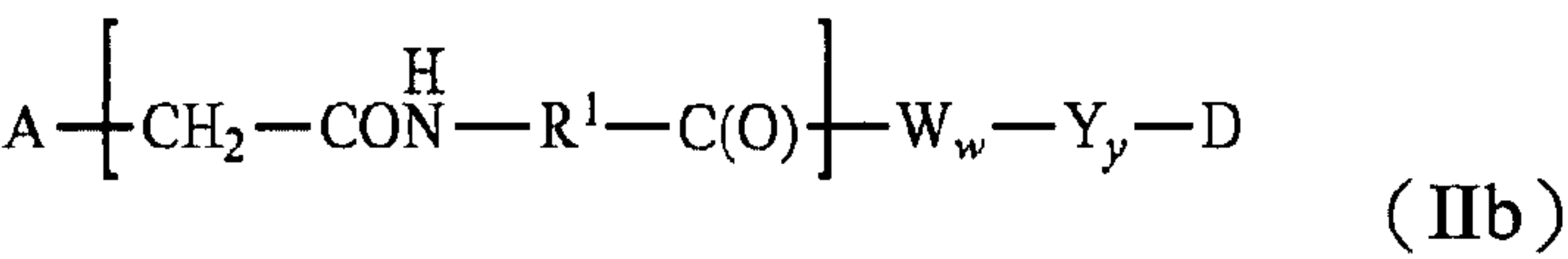
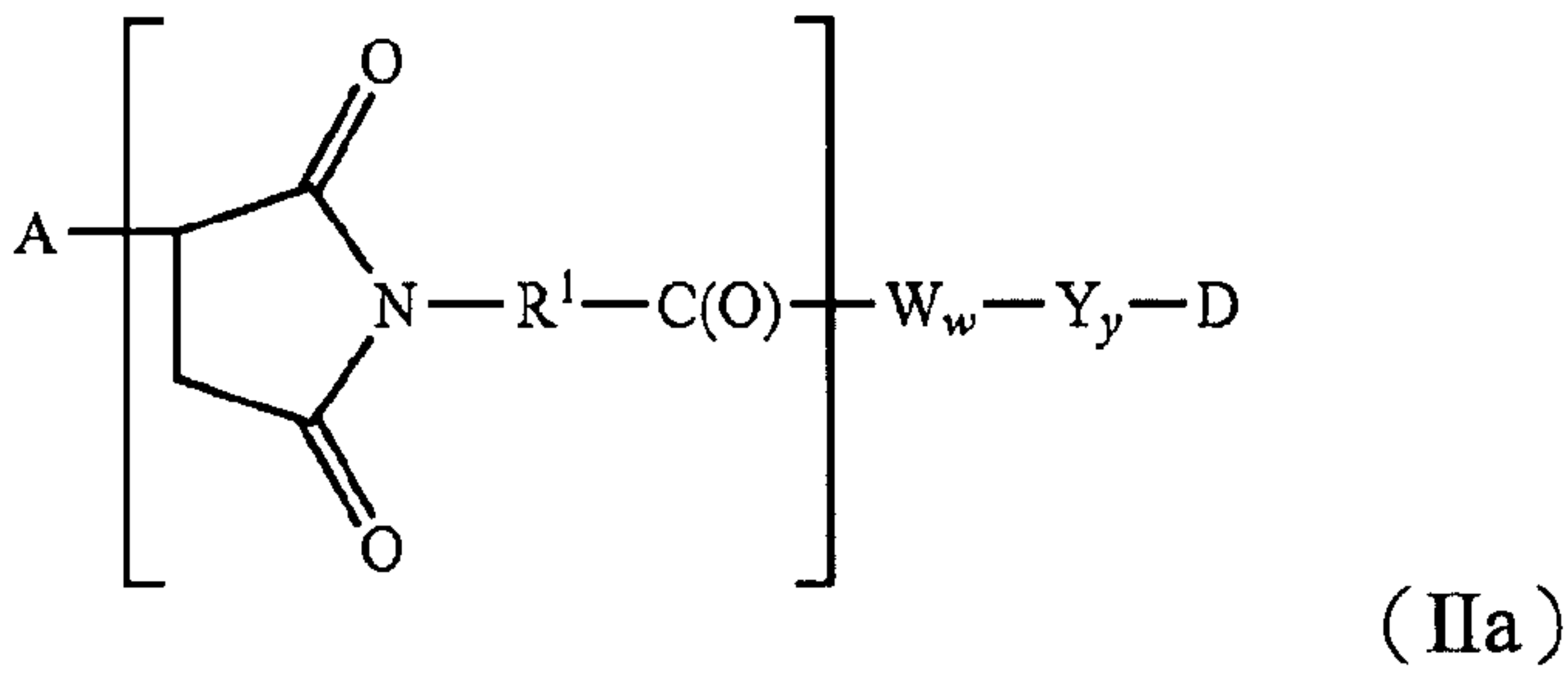
其中，-T-為支架單元，a 為 0 或 1，-W-分別獨立地為氨基酸單元，w 獨立地為 2 至 12 的整數，-Y-為間隔單元，y 為 0、1 或 2。

支架單元

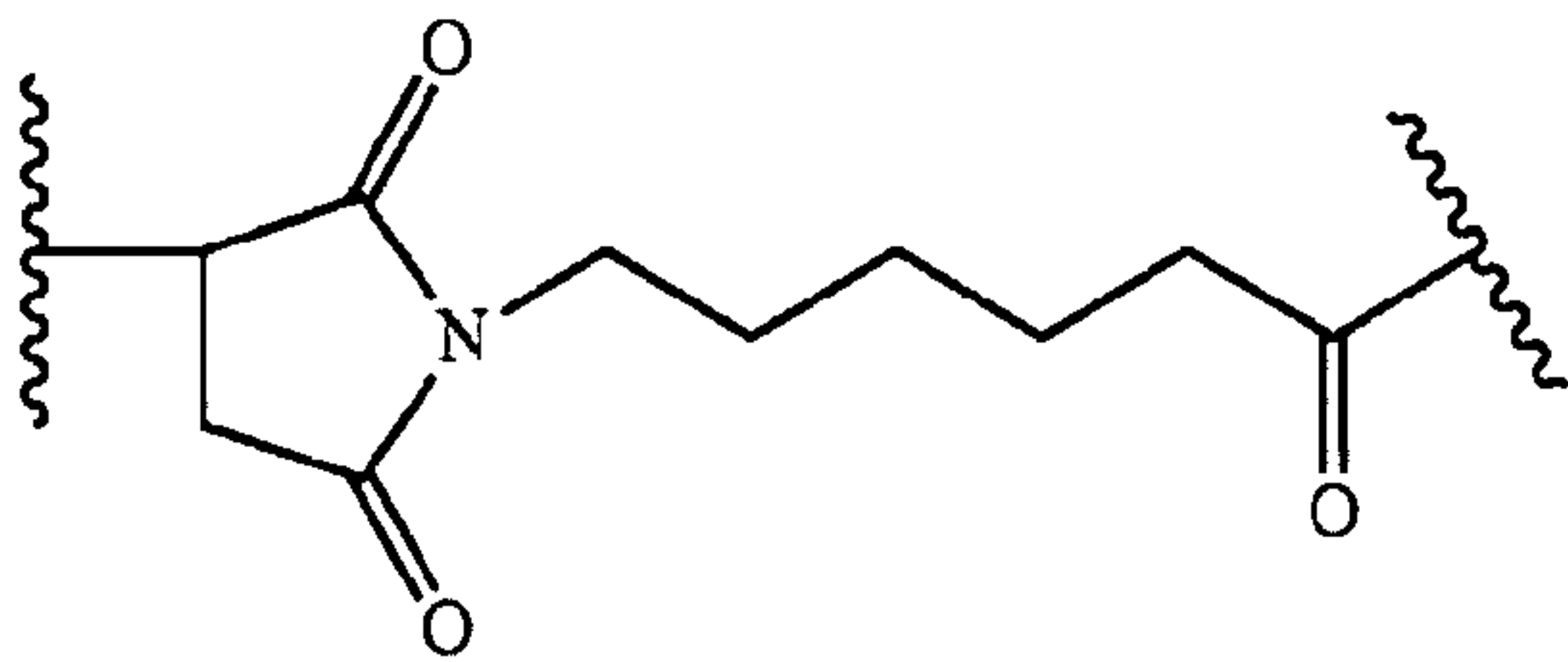
【0173】 當存在支架單元（-T-）時，該支架單元將靶向部分連接至

氨基酸單元 (-W-)。可天然地或通過化學操作存在于靶向部分（例如，抗體）上的有用的官能團，包括但不限於：巯基、氨基、羥基、碳水化合物的異頭羥基及羧基。合適的官能團為巯基及氨基。巯基可通過還原抗體分子內二硫鍵生成。可選地，巯基可通過抗體的賴氨酸基團的氨基與2-亞氨基硫雜環戊烷（Traut試劑）或其他巯基生成試劑的反應生成。在部分實施方式中，抗體為重組抗體並且設計為帶有一或多賴氨酸。在其他實施方式中，重組抗體被設計為帶有額外的巯基基團，例如，額外的半胱氨酸。

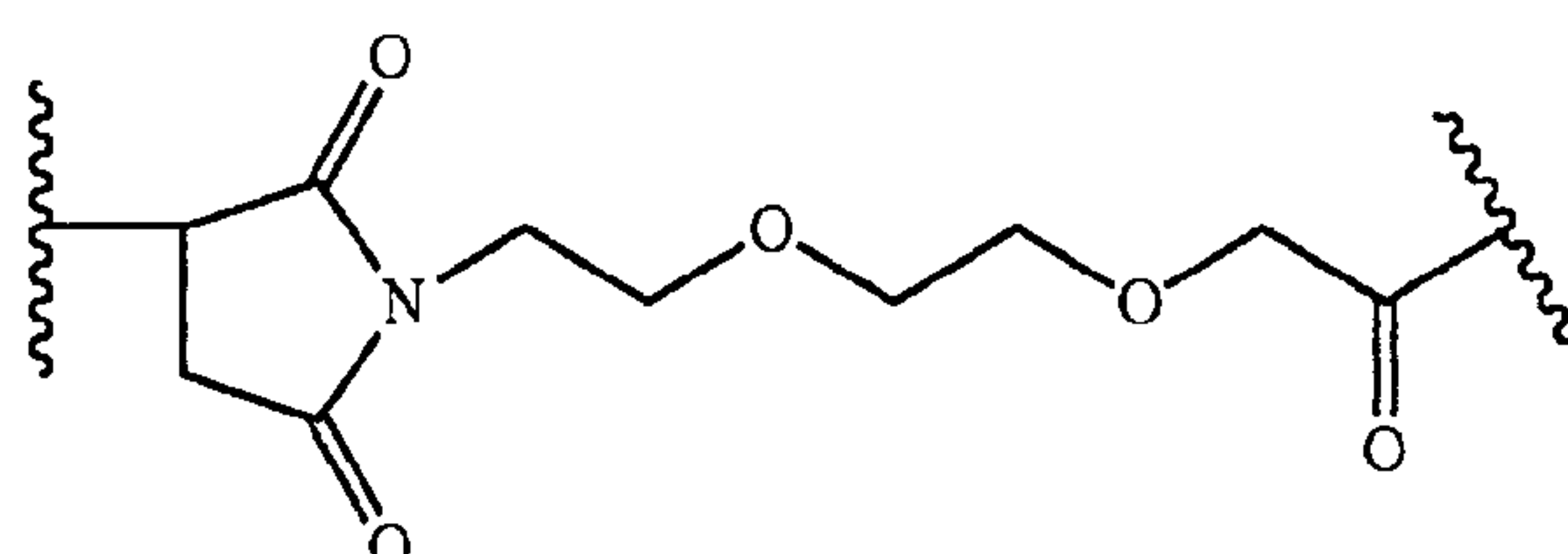
【0174】 在部分實施方式中，支架單元與抗體的硫原子形成化學鍵。所述硫原子可源自還原的抗體 (A) 的巯基基團 (-SH)。這些實施方式的代表性的支架單元在通式 (IIa) 及 (IIb) 的方括號中描述，其中，A-、-W-、-Y-、-D、w及y為如上所定義的，且R¹選自：-C₁-C₁₀烯烴基-、-C₃-C₈-碳環-、-O-(C₁-C₈烷基)-、-亞芳基-、-C₁-C₁₀烯烴基-亞芳基-、-亞芳基-C₁-C₁₀-烯烴基-、-C₁-C₁₀-烯烴基-(C₃-C₈碳環)-、-(C₃-C₈碳環)-C₁-C₁₀烯烴基-、-C₃-C₈-雜環-、-C₁-C₁₀-烯烴基-(C₃-C₈雜環)-、-(C₃-C₈雜環)-C₁-C₁₀烯烴基-、-(CH₂CH₂O)_r-及-(CH₂CH₂O)_r-CH₂-，並且r為1至10的整數。



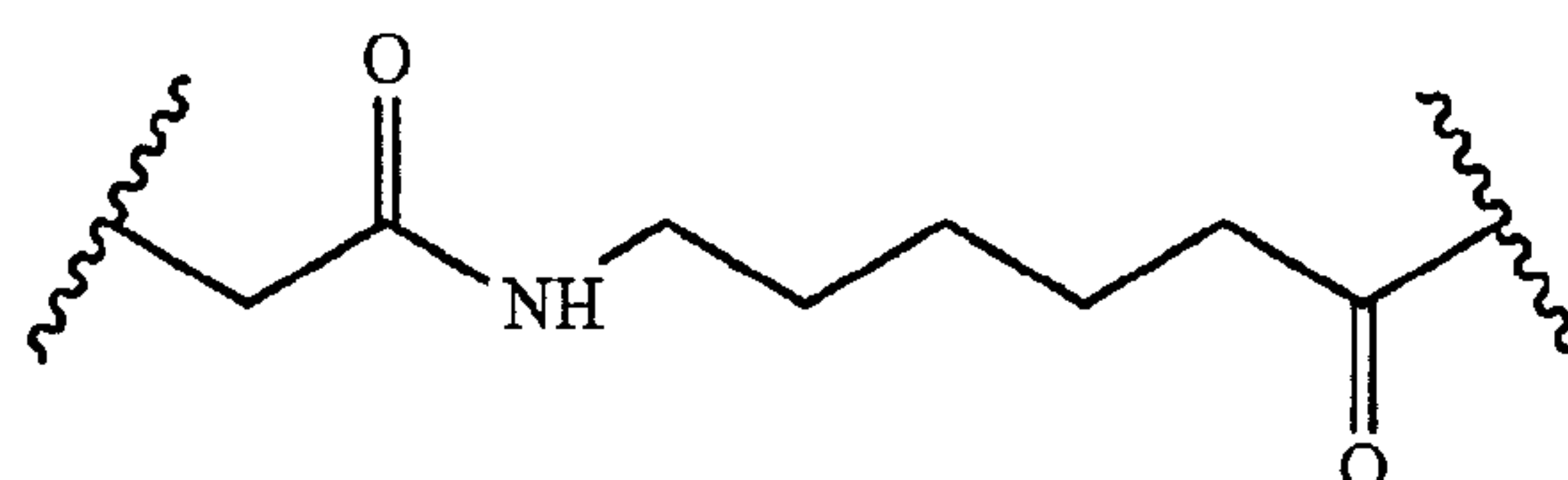
【0175】 例示性的支架單元為R¹為-(CH₂)₅-時的通式 (IIa) 的支架單元：



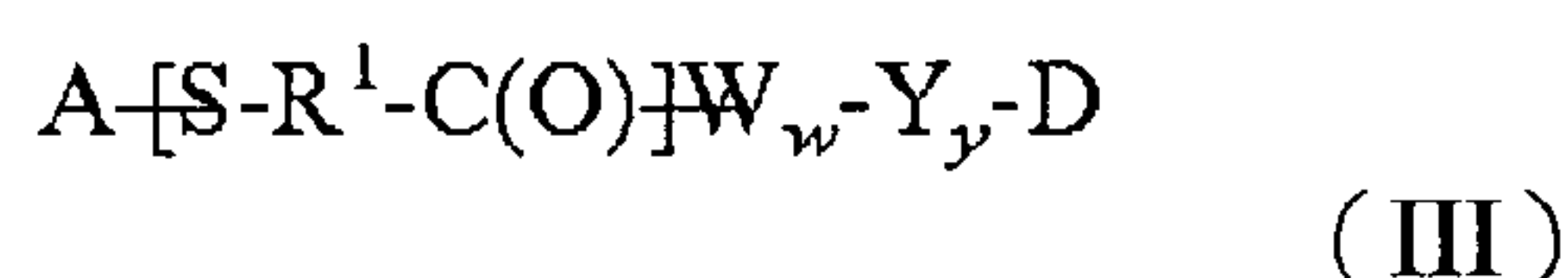
【0176】 另一例示性的支架單元為 R^1 為 $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ 並且 r 為2時的通式 (IIa) 的支架單元：



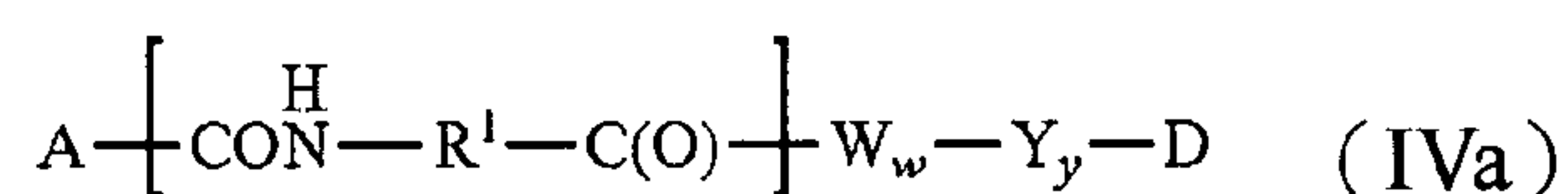
【0177】 另一例示性的支架單元為 R^1 為 $-(CH_2)_5-$ 時的通式 (IIb) 的支架單元：

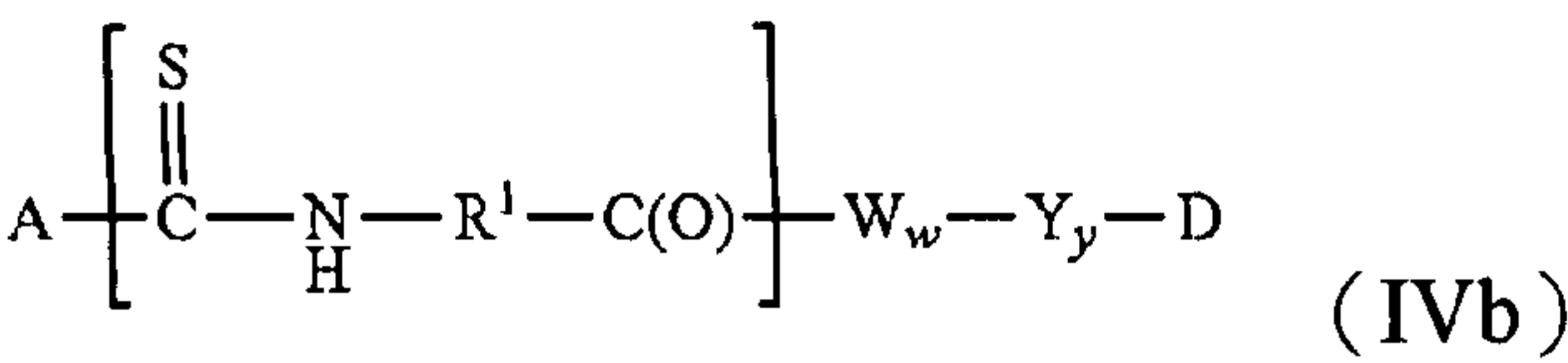


【0178】 在部分其他具體實施方式中，支架單元通過抗體單元的硫原子及支架單元的硫原子之間的二硫鍵連接至抗體單元 (A)。本實施方式的代表性的支架單元在通式 (III) 的方括號中描述，其中， R^1 、A-、-W-、-Y-、-D、w及y為如上所定義的。

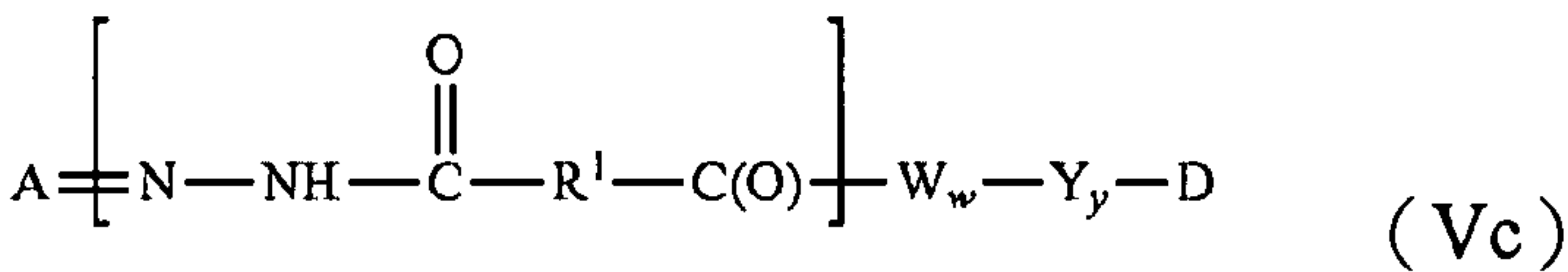
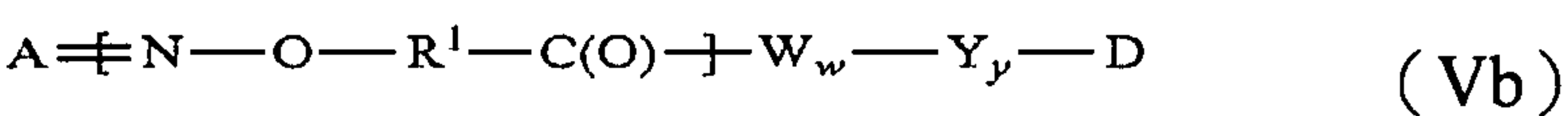
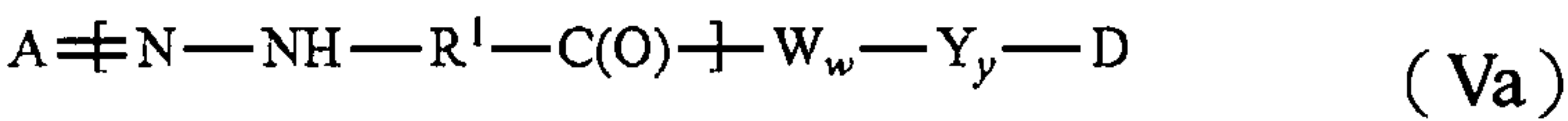


【0179】 在其他具體實施方式中，支架的反應性基團包含可與抗體的氨基基團反應的反應位點。氨基基團可為精氨酸或賴氨酸。合適的胺反應位點包括但不限於：活化的酯（例如，琥珀醯亞胺酯、4-硝基苯基酯、五氟代苯基酯），酸酐、醯氯、磺醯氯、異氰酸酯及異硫氰酸酯。此等實施方式的代表性的支架單元在通式 (IVa) 及 (IVb) 的方括號中描述，其中， R^1 、A-、-W-、-Y-、-D、w及y為如上所述的。



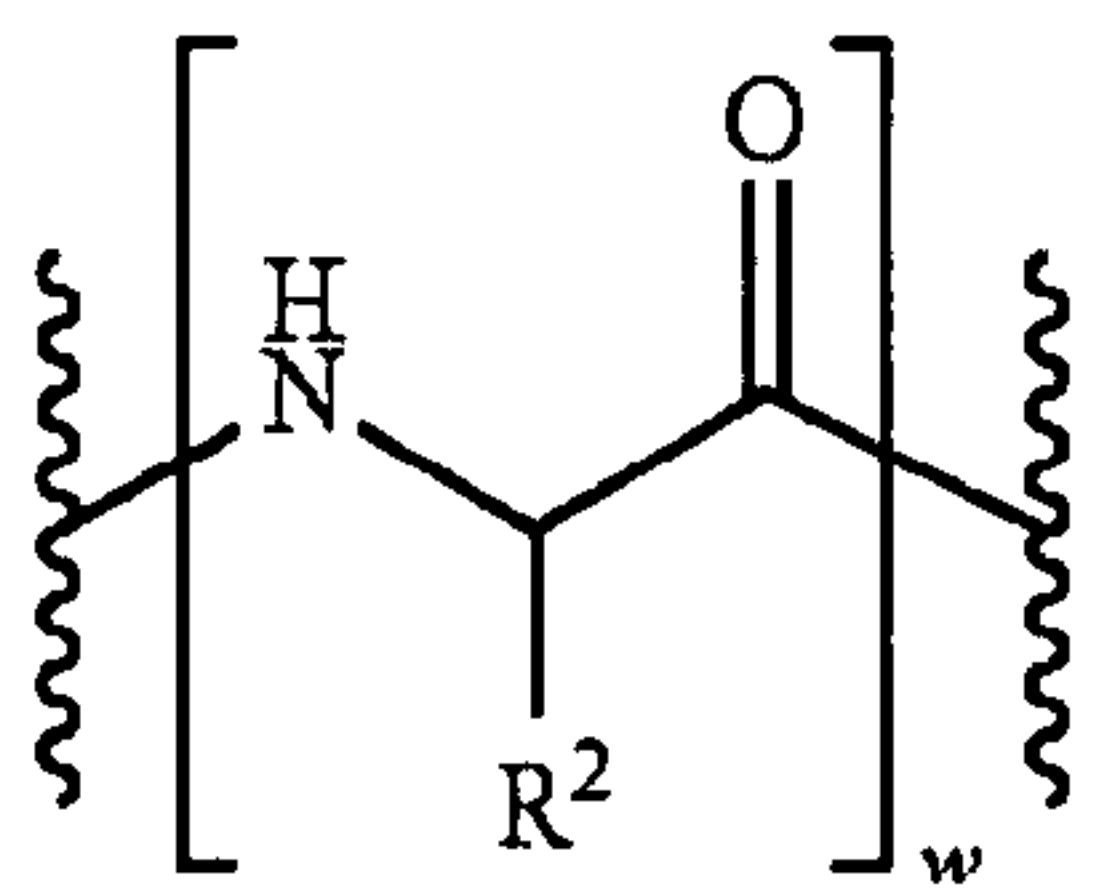


【0180】 在另一方面，支架的反應性官能團包含與可存在於抗體上的修飾的碳水化合物基團反應的反應位點。在部分實施方式中，抗體通過酶的方式被醯基化，從而生成碳水化合物基團。碳水化合物可被諸如高碘酸鈉之類的試劑溫及地氧化，得到的氧化的碳水化合物的羰基單元可與含有諸如醯肼、肼、反應性胺、肼、硫代氨基脲、肼羧酸酯及芳基醯肼（例如 Kaneko等人, 1991, Bioconjugate Chem 2:133-41中所描述者）之類的官能團的支架縮合。本實施方式的代表性的支架單元在通式（Va）至（Vc）的方括號中描述，其中，R¹、A-、-W-、-Y-、-D、w及y如上所述。

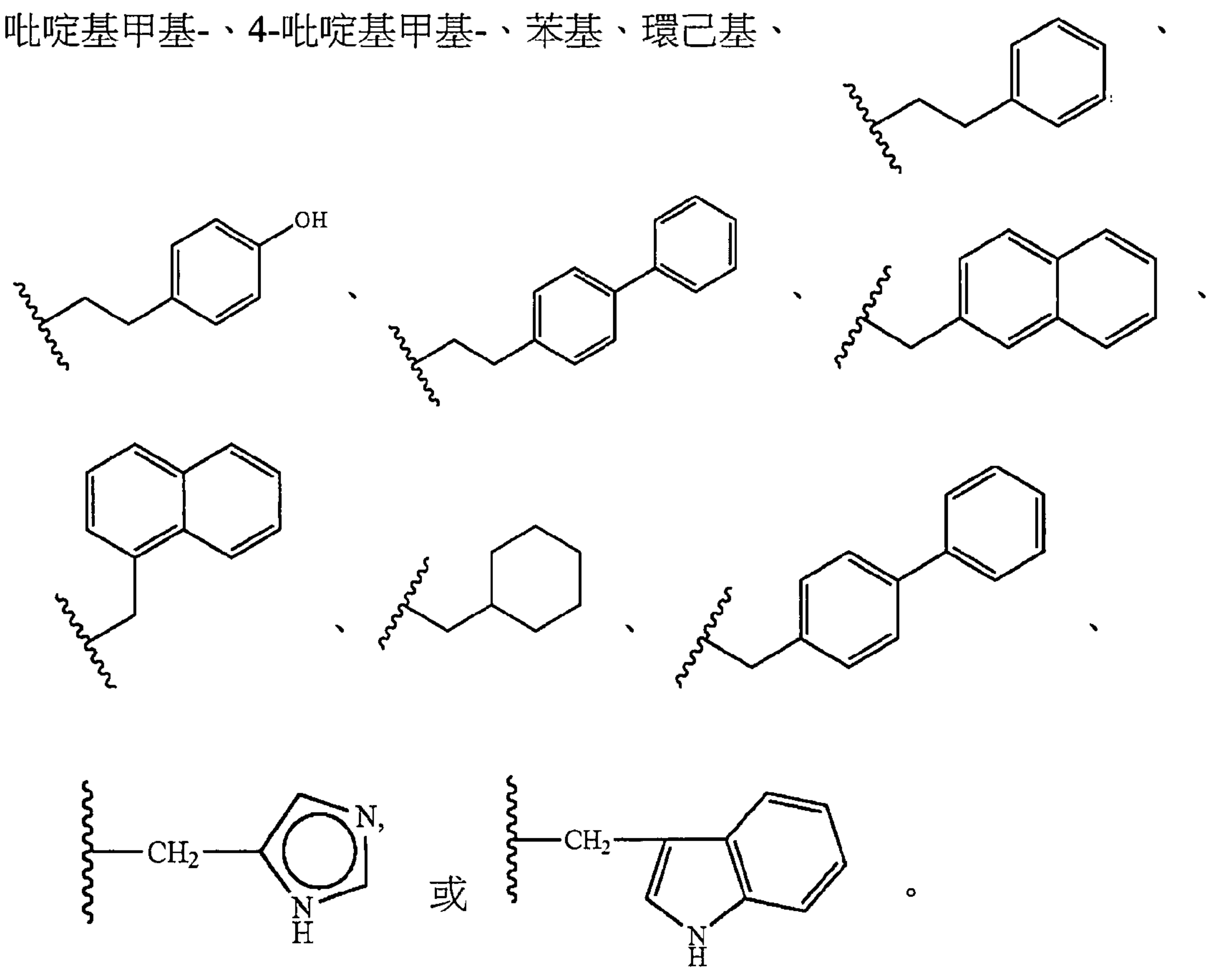


氨基酸單元

【0181】 若存在間隔單元，氨基酸單元（-W-）將支架單元（-T-）連接至間隔單元（-Y-），若不存在間隔單元，氨基酸單元將支架單元連接至細胞毒性劑或細胞抑制劑（活化部分，D）。-Ww-為二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽單元。每個-W-單元獨立地具有如下方括號中所述的通式，並且w為2至12的整數。

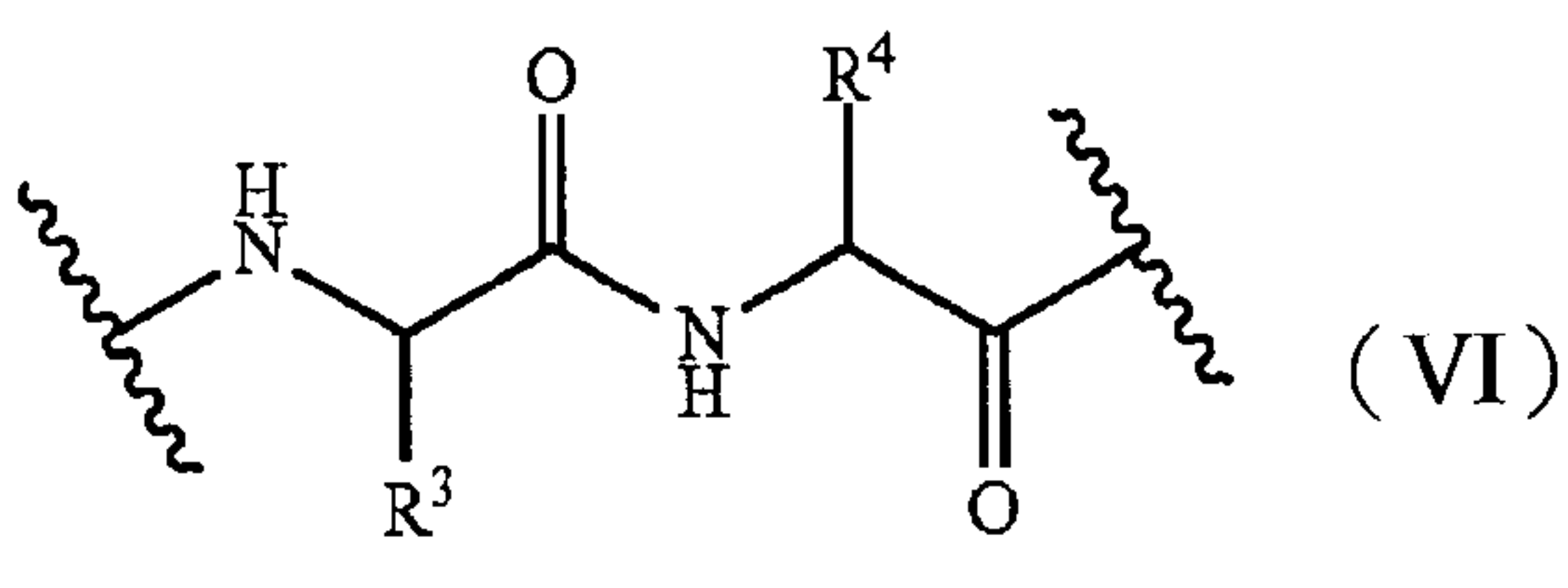


其中，R² 為氫、甲基、異丙基、異丁基、仲丁基、苄基、對羥基苄基、—CH₂OH、—CH(OH)CH₃、—CH₂CH₂SCH₃、—CH₂CONH₂、—CH₂COOH、—CH₂CH₂CONH₂、—CH₂CH₂COOH、—(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂、—(CH₂)₃NH₂、—(CH₂)₃NHCOCH₃、—(CH₂)₃NHCHO、—(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂、—(CH₂)₄NH₂、—(CH₂)₄NHCOCH₃、—(CH₂)₄NHCHO、—(CH₂)₃NHCONH₂、—(CH₂)₄NHCONH₂、—CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂、2-吡啶基甲基-、3-吡啶基甲基-、4-吡啶基甲基-、苯基、環己基、

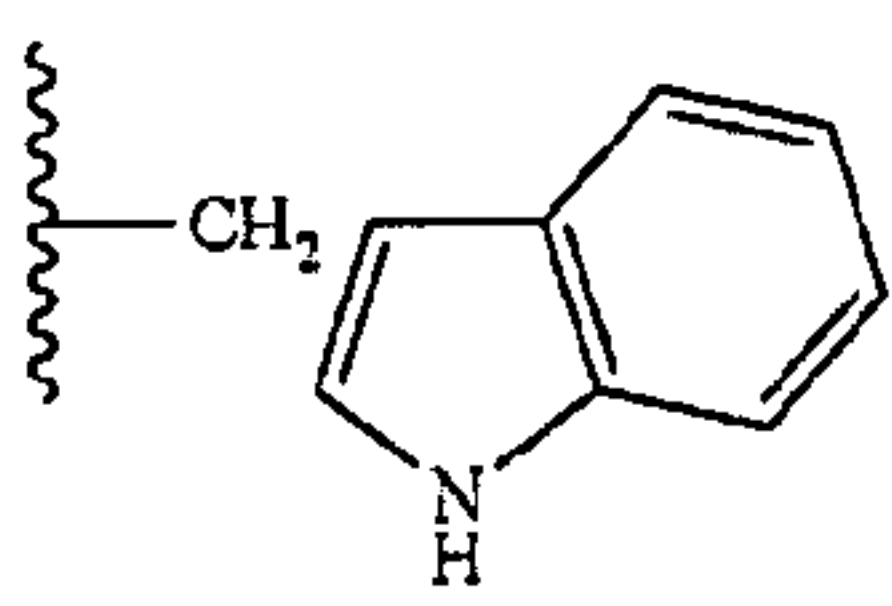


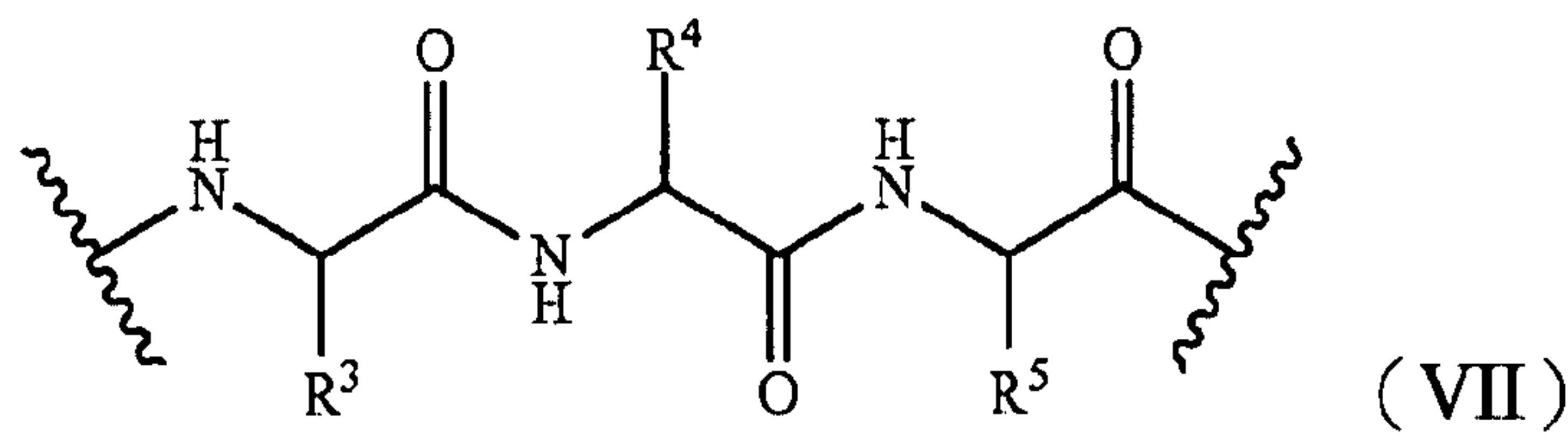
【0182】 連接體單元的氨基酸單元可通過酶（包括但不限於：腫瘤相關蛋白酶）的方式被酶裂解，從而釋放出活化部分（-D），釋放後該活化部分在體內被質子化，從而產生活化分子（D）。

【0183】 示例性的W_w單元由通式（VI）至（VIII）表示：



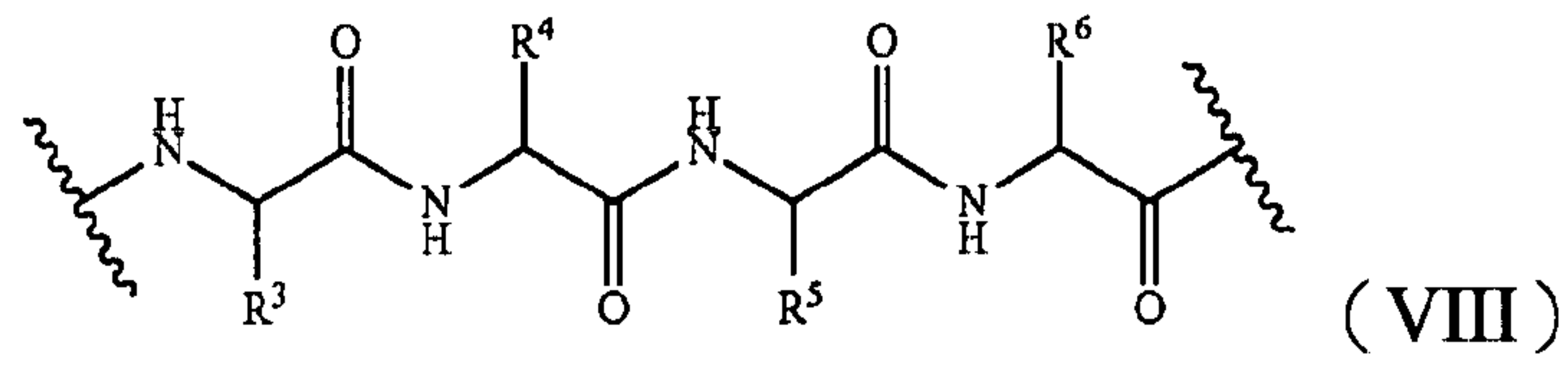
其中，R³ 及 R⁴ 如下表所示：

R ³	R ⁴
苄基	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;
甲基	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;
異丙基	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;
異丙基	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂ ;
苄基	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂ ;
異丁基	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂ ;
仲丁基	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂ ;
	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂ ;
苄基	甲基；及
苄基	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂ ;



其中，R³、R⁴ 及 R⁵ 如下表所示：

R ³	R ⁴	R ⁵
苄基	苄基	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;
異丙基	苄基	(CH ₂) ₄ NH ₂ ；及
H	苄基	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;



其中，R³、R⁴、R⁵及 R⁶如下表所示：

R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	苄基	異丁基	H
甲基	異丁基	甲基	異丁基

【0184】 合適的氨基酸單元包括但不限於：通式（VI）單元，其中，R³為苄基，R⁴為-(CH₂)₄NH₂，R³為異丙基並且R⁴為-(CH₂)₄NH₂，或者R³為異丙基並且R⁴為-(CH₂)₃NHCONH₂。另一合適的氨基酸單元為通式（VII）單元，其中，R³為苄基、R⁴為苄基並且R⁵為-(CH₂)₄NH₂。-Ww-單元可在其選擇性方面被設計並優化為通過特定的腫瘤相關蛋白酶進行酶裂解。合適的-Ww-單元為那些通過蛋白酶（組織蛋白酶B、組織蛋白酶C及組織蛋白酶D）以及纖溶酶催化其裂解的單元。

【0185】 部分實施方式中，-Ww-為二肽、三肽或四肽單元。

【0186】 在R²、R³、R⁴、R⁵或R⁶不為氫的條件下，R²、R³、R⁴、R⁵或R⁶所連接的碳原子為對掌性的。與R²、R³、R⁴、R⁵或R⁶連接的每個碳原子獨立地為（S）構型或（R）構型。

【0187】 在部分實施方式中，氨基酸單元為苯基丙氨酸-賴氨酸二肽（Phe-Lys或FK連接體）。在部分實施方式中，氨基酸單元為纈氨酸-瓜氨酸二肽（Val-Cit或VC連接體）。在部分實施方式中，氨基酸單元為5-氨基戊酸、均苯基丙氨酸賴氨酸、四異喹啉羧酸酯賴氨酸、環己基丙氨酸賴氨酸、異呱啶酸（isonepecotic acid）賴氨酸、β-丙氨酸賴氨酸、甘氨酸絲氨酸纈氨酸穀醯胺或異呱啶酸。

【0188】 氨基酸單元可包含天然氨基酸。在其他實施方式中，氨基酸單元可包含非天然氨基酸。

間隔單元

【0189】 當存在間隔單元（-Y-）時，該間隔單元將氨基酸單元連接至藥物單元。間隔單元可分為兩個大類：自切除的（self-immolative）及非



自切除的。非自切除的間隔單元為在TM-連接體-AM偶聯物或藥物連接體化合物中的氨基酸單元酶裂解之後間隔單元的一部分或全部仍然連接於活化部分單元的間隔單元。非自切除間隔單元的實例包括但不限於：(甘氨酸-甘氨酸)間隔單元及甘氨酸間隔單元。當含有甘氨酸-甘氨酸間隔單元或甘氨酸間隔單元的TM-連接體-AM偶聯物通過腫瘤細胞相關蛋白酶、癌細胞相關蛋白酶或淋巴細胞相關蛋白酶發生酶裂解時，甘氨酸-甘氨酸-藥物部分或甘氨酸-藥物部分從A-T-Ww-中裂解出來。為了釋放出AM，應當在靶細胞中進行獨立的水解反應，從而使甘氨酸-藥物單元化學鍵裂解。

【0190】 在典型的實施方式中，-Yy-為可被Qm取代的對氨基苄基醚，其中，Q為-C₁-C₈烷基，-C₁-C₈烷氧基、-鹵素、-硝基或-氨基，並且m為0至4的整數。

【0191】 在部分實施方式中，非自切除間隔單元(-Y-)為-Gly-Gly-。

【0192】 在部分實施方式中，非自切除間隔單元(-Y-)為-Gly-。

【0193】 在一種實施方式中，AM-連接體化合物或TM-連接體-AM偶聯物缺乏間隔單元(y=0)。

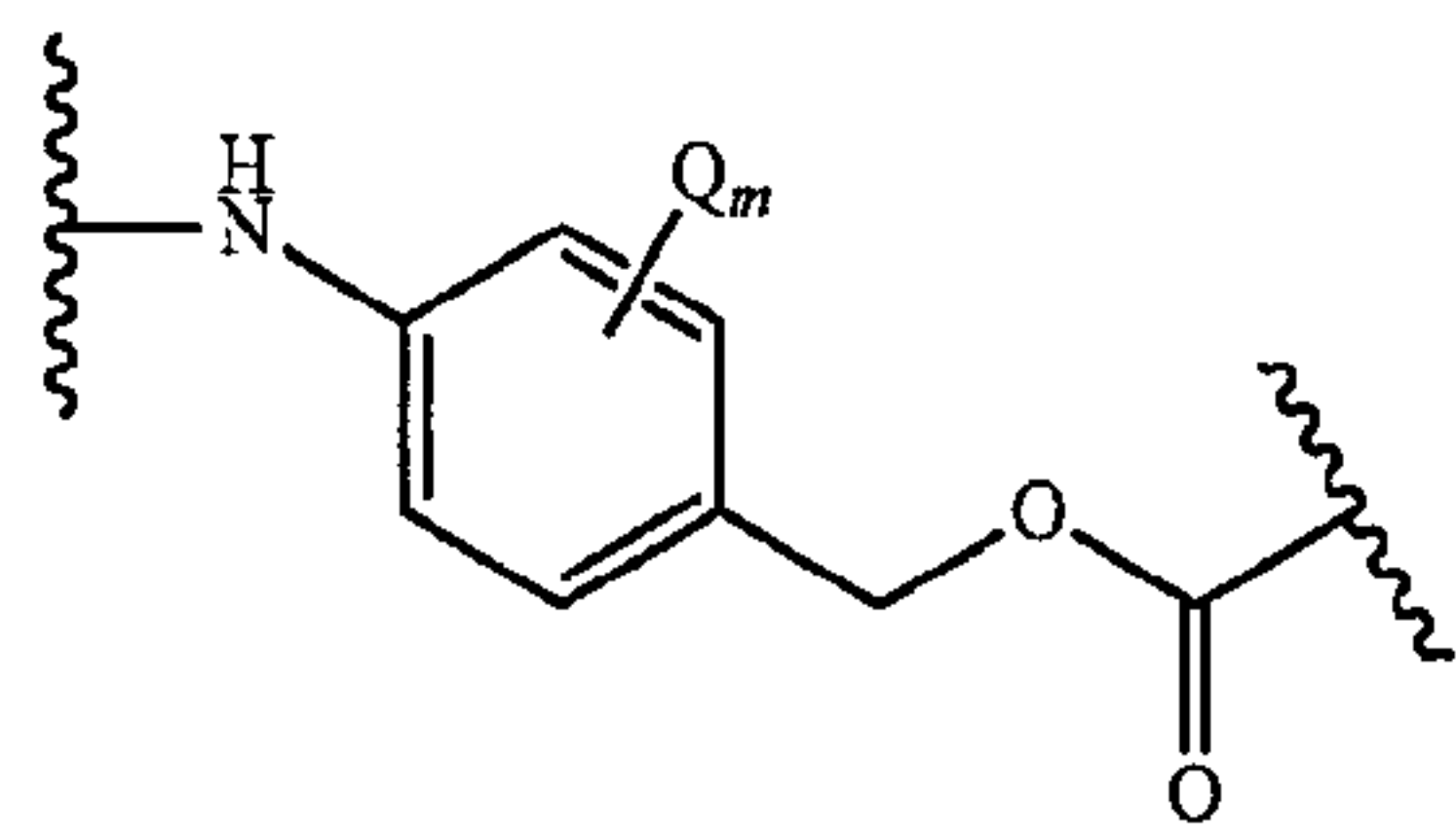
【0194】 可選地，含有自切除間隔單元的TM-連接體-AM偶聯物可釋放AM(D)，無需單獨的水解步驟。在這些實施方式中，-Y-為對氨基苄基醇(PAB)單元，該對氨基苄基醇(PAB)單元通過PAB基團的氮原子與-Ww-連接並且通過碳酸酯基團、氨基甲酸酯基團或醚基團直接連接於-D。

【0195】 自切除間隔單元的其他實例包括但不限於：與PAB基團電子等價的芳香族化合物，例如，2-氨基咪唑基-5-甲醇衍生物（參見例如，Hay等人, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett.9:2237）及鄰位或對位-氨基苄基縮醛。可使用醯胺鍵水解後易於發生環化的間隔單元，例如，取代及未取代的4-氨基丁酸醯胺（Rodrigues等人, 1995, Chemistry Biology 2:223），適當取代的雙環[2.2.1]及雙環[2.2.2]環系統（Storm等人, 1972, J. Amer. Chem. Soc. 94:5815）以及2-氨基苯基丙酸醯胺（Amsberry等人, 1990, J. Org. Chem. 55:5867）。甘氨酸的 α -位被取代的含胺藥物的消除（Kingsbury等人, 1984, J. Med. Chem. 27:1447）亦為自切除間隔單元的策略的實例，該策略可用於TM-連接體-AM偶聯物。

【0196】 在可選的實施方式中，間隔單元為支鏈雙(羥甲基)苯乙烯

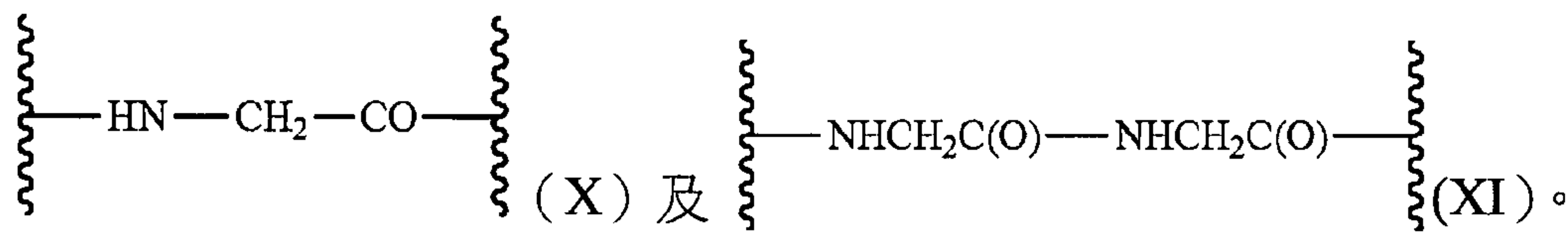
(BHMS) 單元，其可用於合併多個部分。

【0197】 典型的間隔單元 (-Yy-) 由通式 (IX) - (XI) 表示：



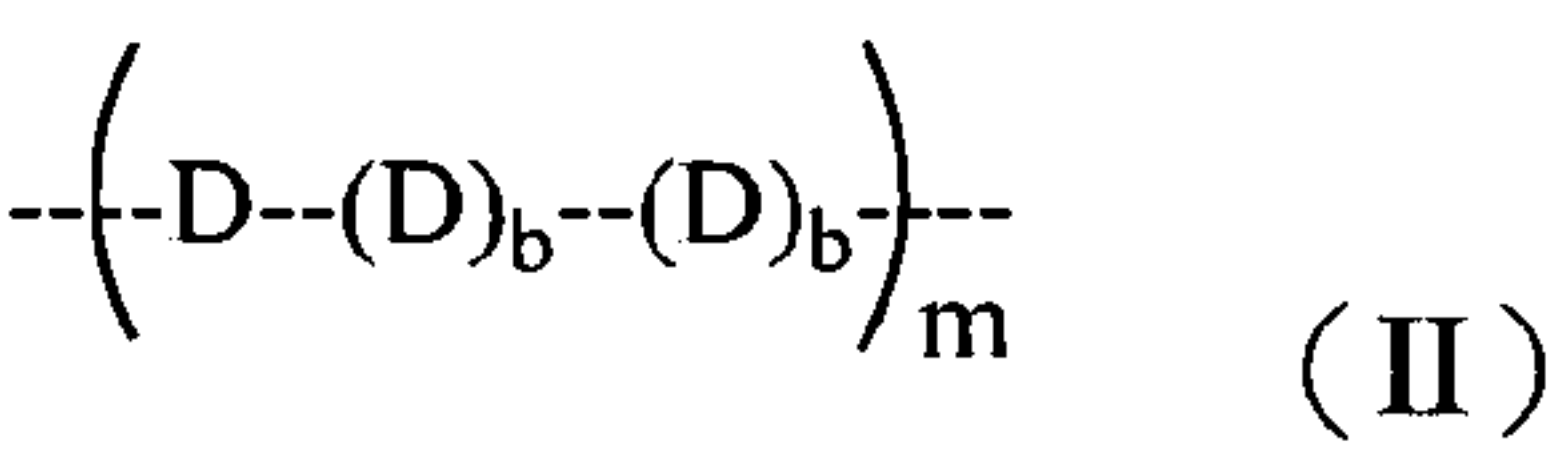
(IX)

其中，Q 為 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、鹵素、硝基或氰基，
並且 m 為 0 至 4 的整數。

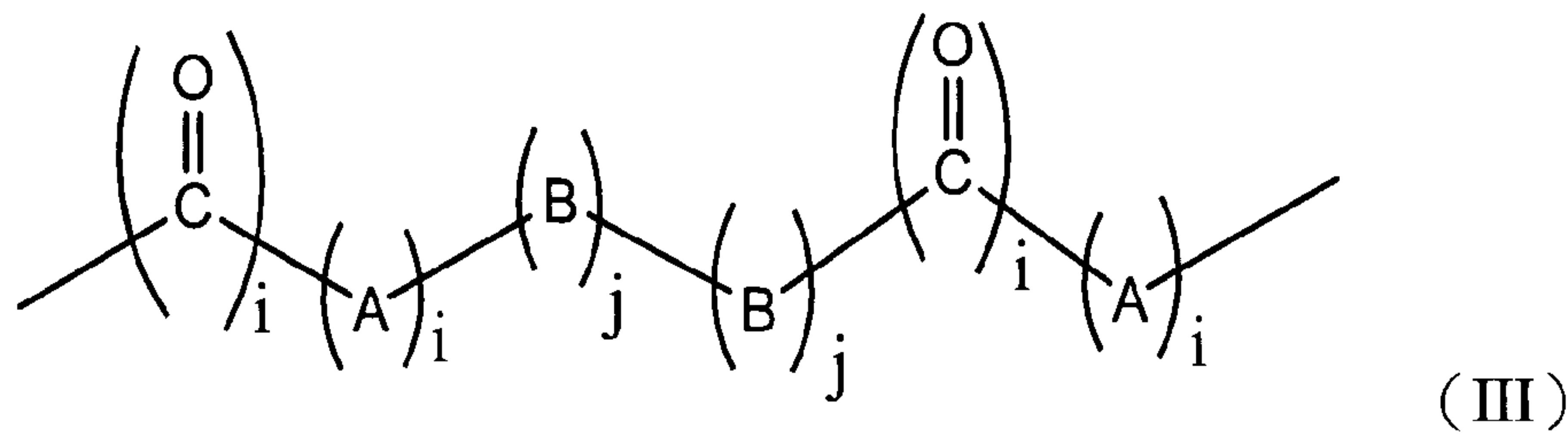


【0198】 在部分實施方式中，連接體為酶可裂解的。在部分實施方式中，連接體不為酶可裂解的。

【0199】 在部分實施方式中，所述連接體由下述通式 (II) 的結構表示：



m 為 1，2，3，4，5 或 6，b 分別獨立地為 0 或 1，並且 D 由下述通式 (III) 的結構獨立地表示：



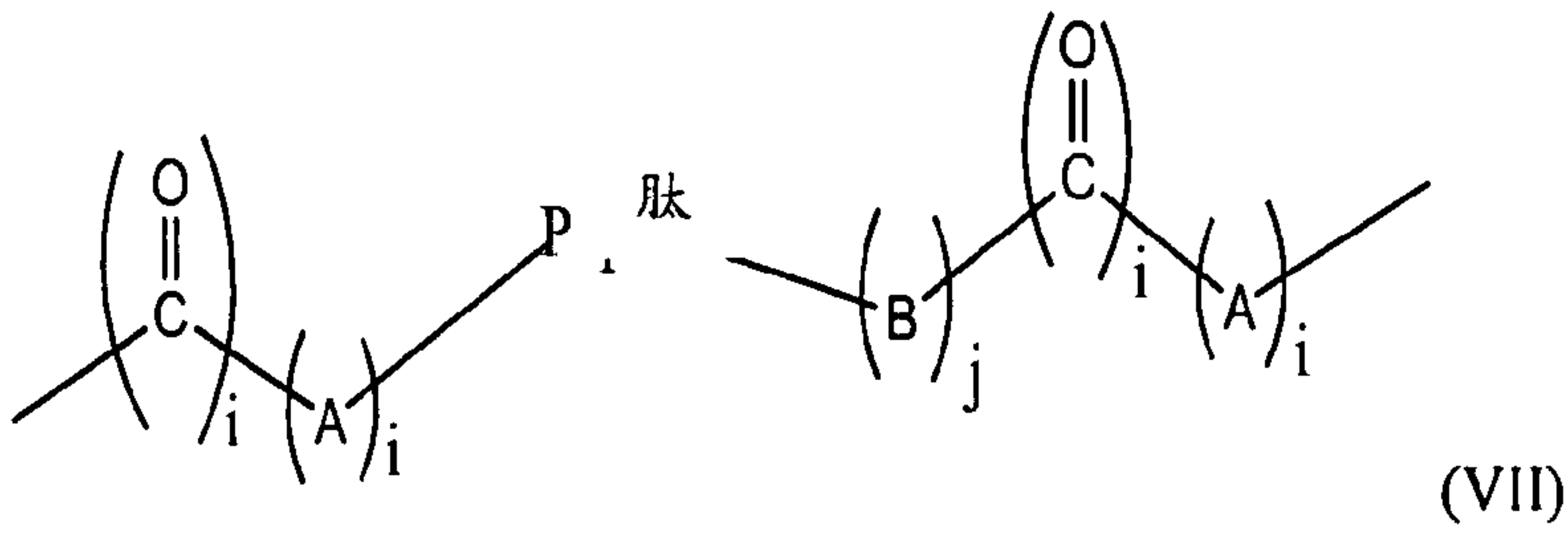
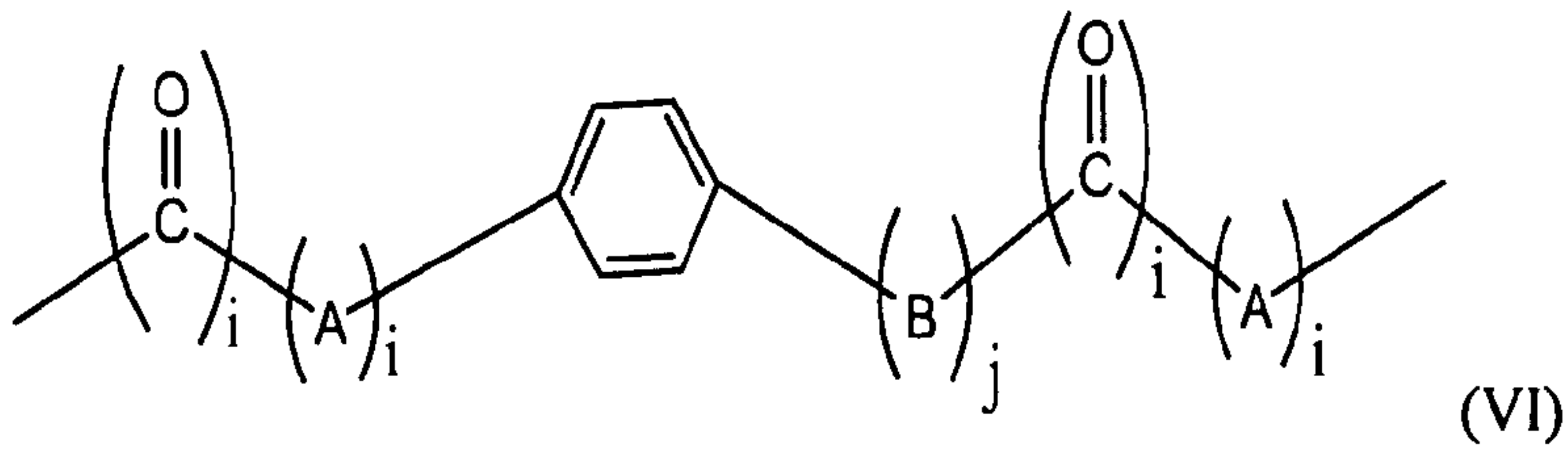
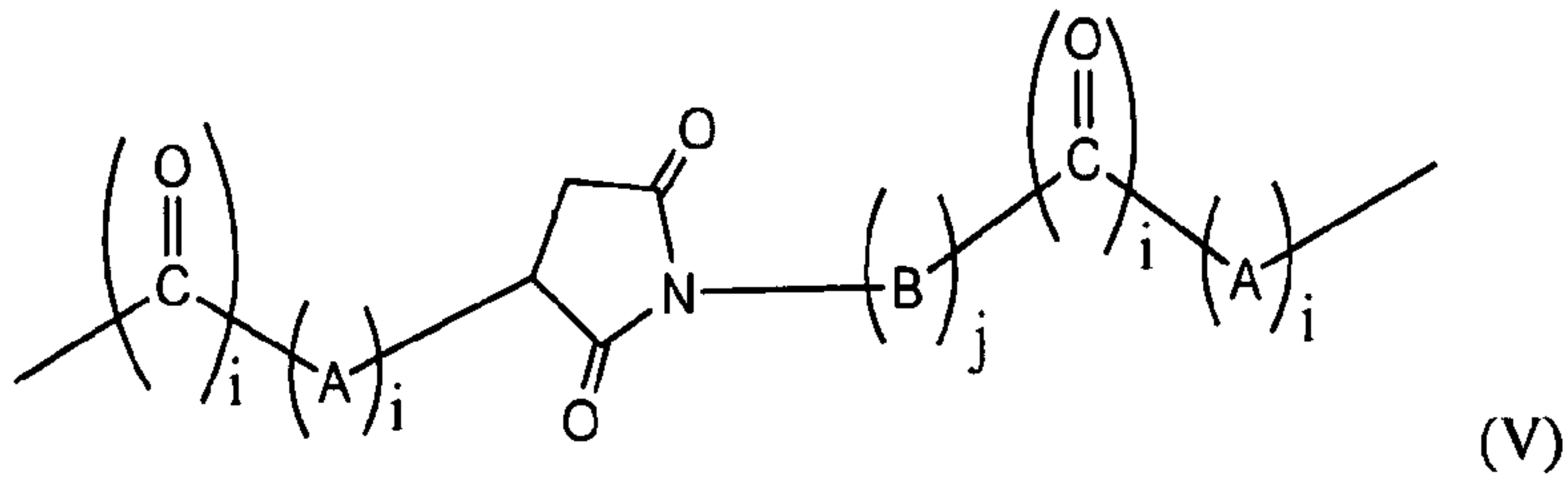
其中，i 分別獨立地為 0 或 1；

j 分別獨立地為 0，1，2，3，4，5 或 6；

A 分別獨立地為 S，O 或 N-Ra，其中，Ra 為氫，烷基，烯基或烷氧基；

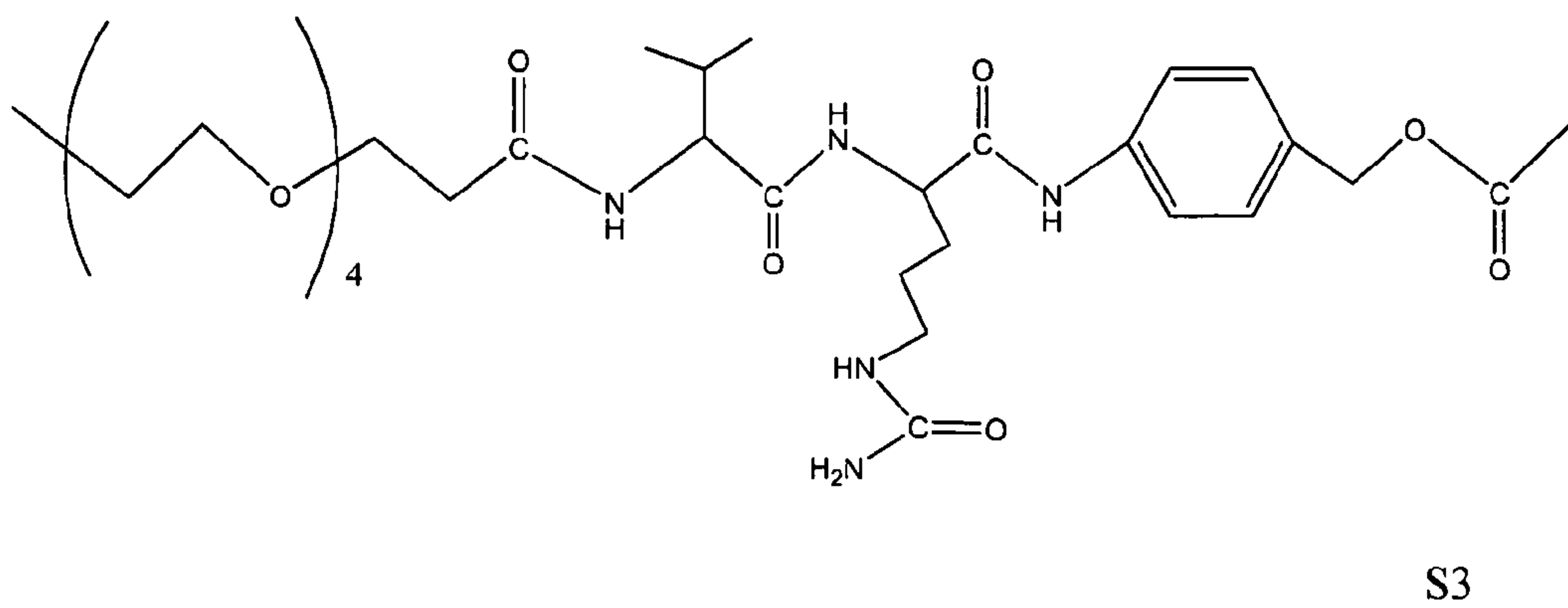
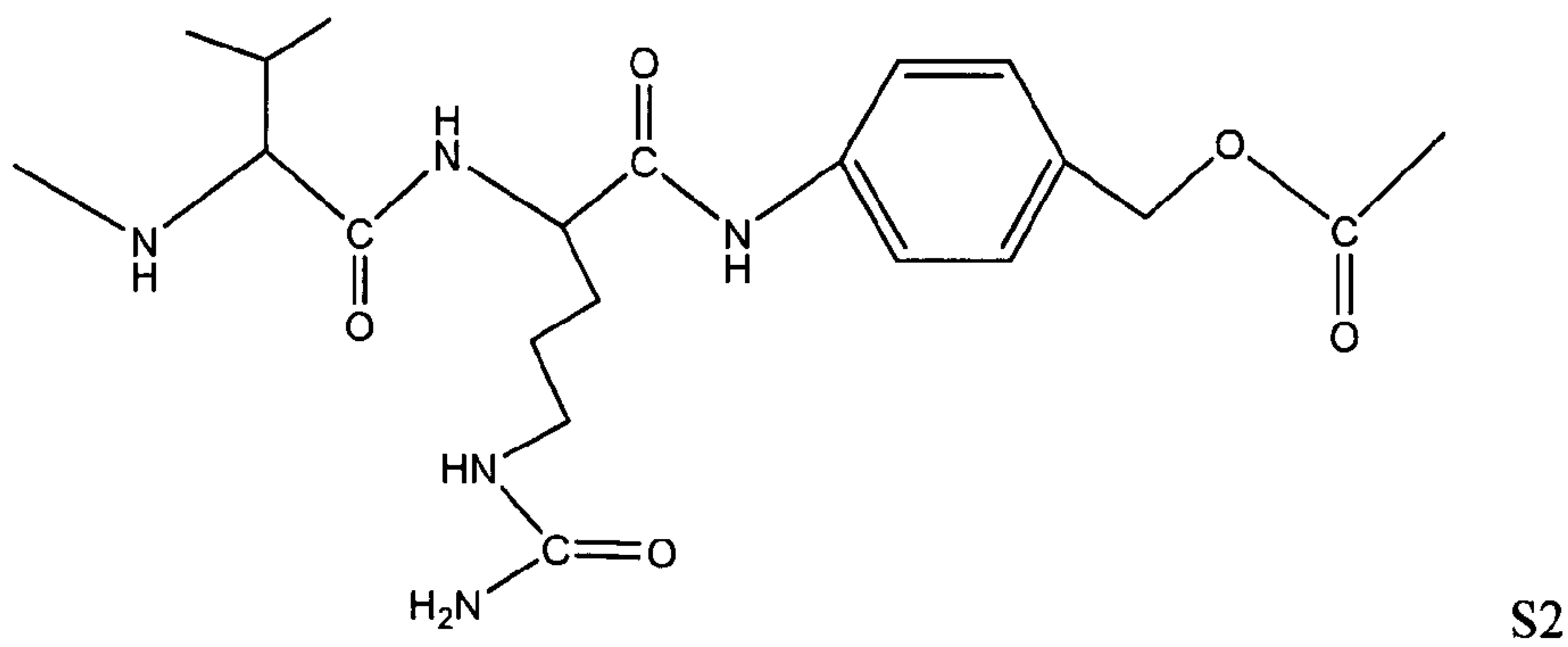
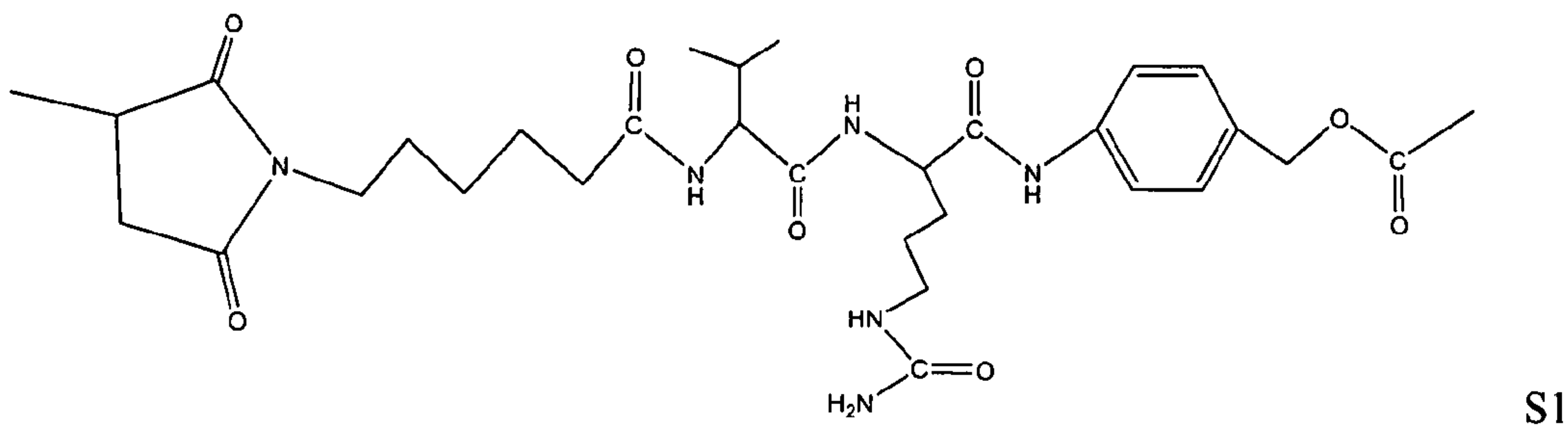
B分別獨立地為烷基，烯基，--O-烷基--，--烷基-O--，--S-烷基--，--烷基-S--，芳基，雜芳基，雜環基或肽，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，--烷基-芳基，--烷基-雜芳基，--烷基-雜環基，--O-R₄，--O-烷基-R₄，--C(O)-R₄，--C(O)-O-R₄，--S-R₄，--S(O)₂-R₄，--NHR₄，--NH-烷基-R₄，鹵素，--CN，--NO₂，及-SH，其中，R₄為烷基，烯基，--烷基-羥基，芳基，雜芳基，雜環基或鹵代烷基。

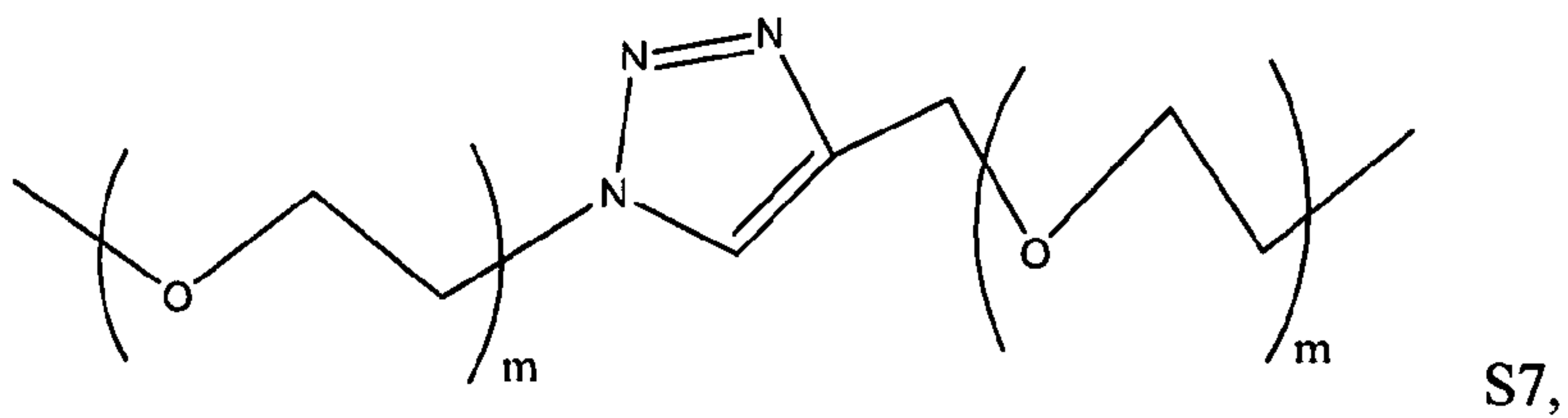
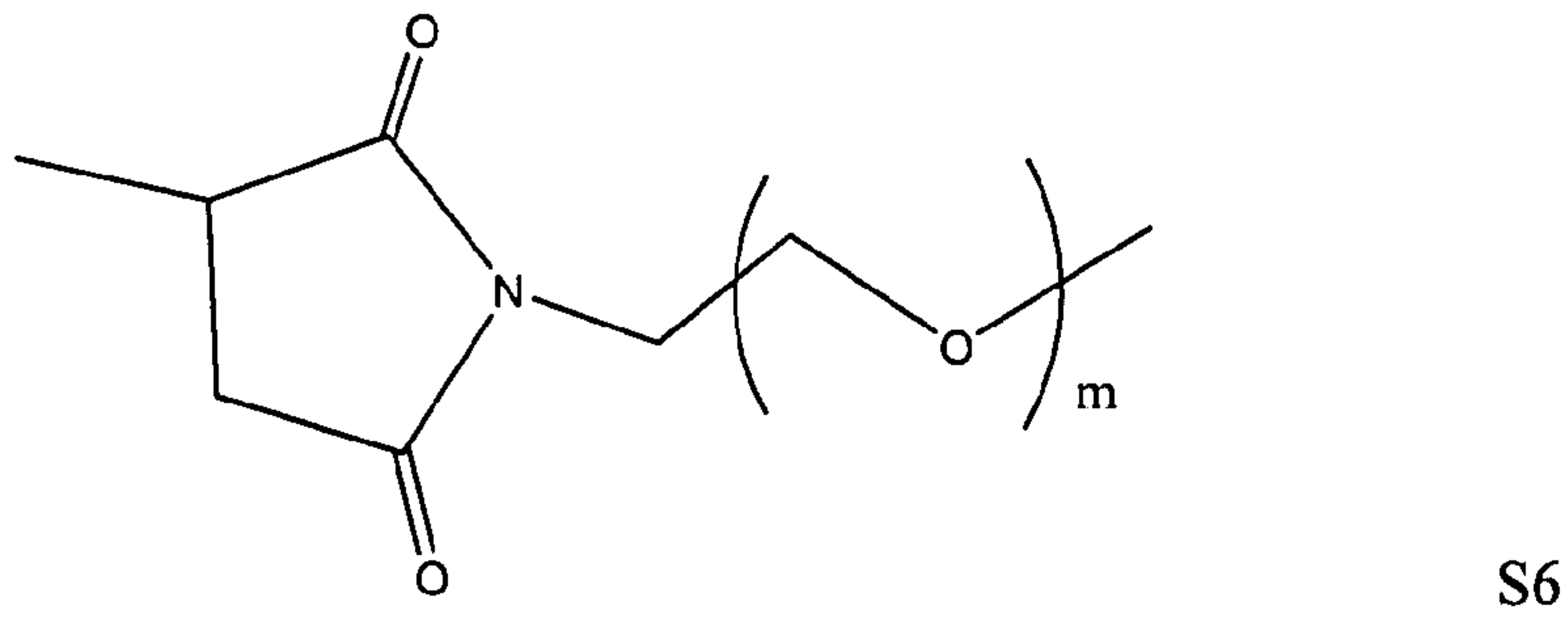
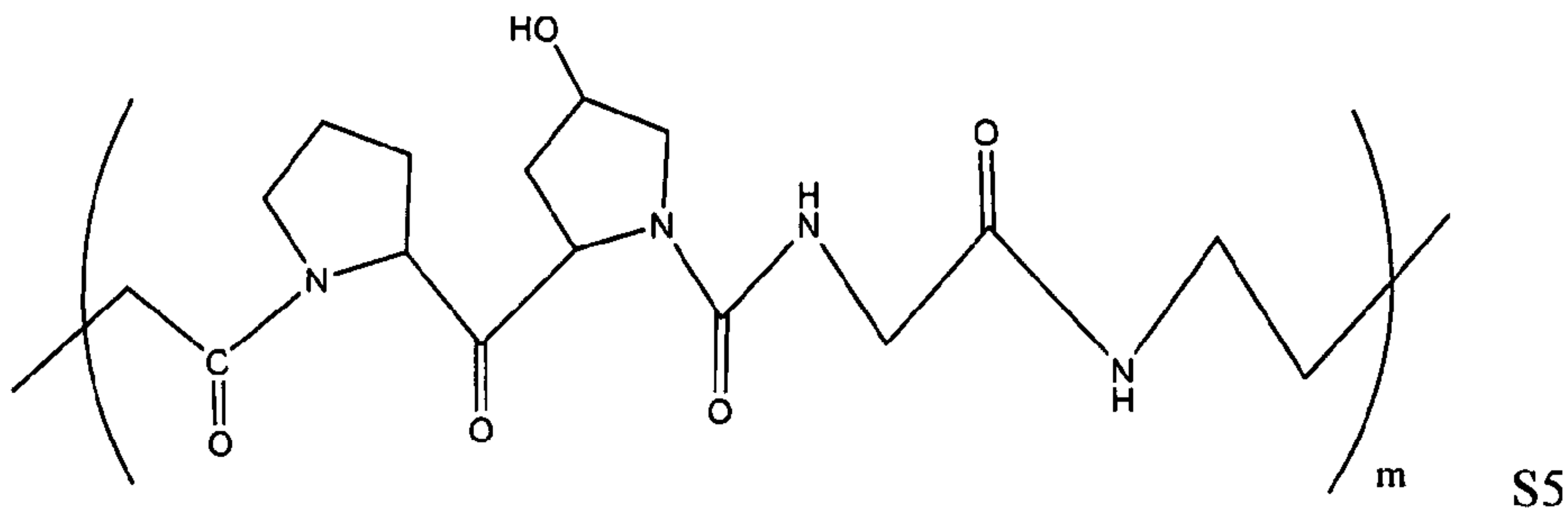
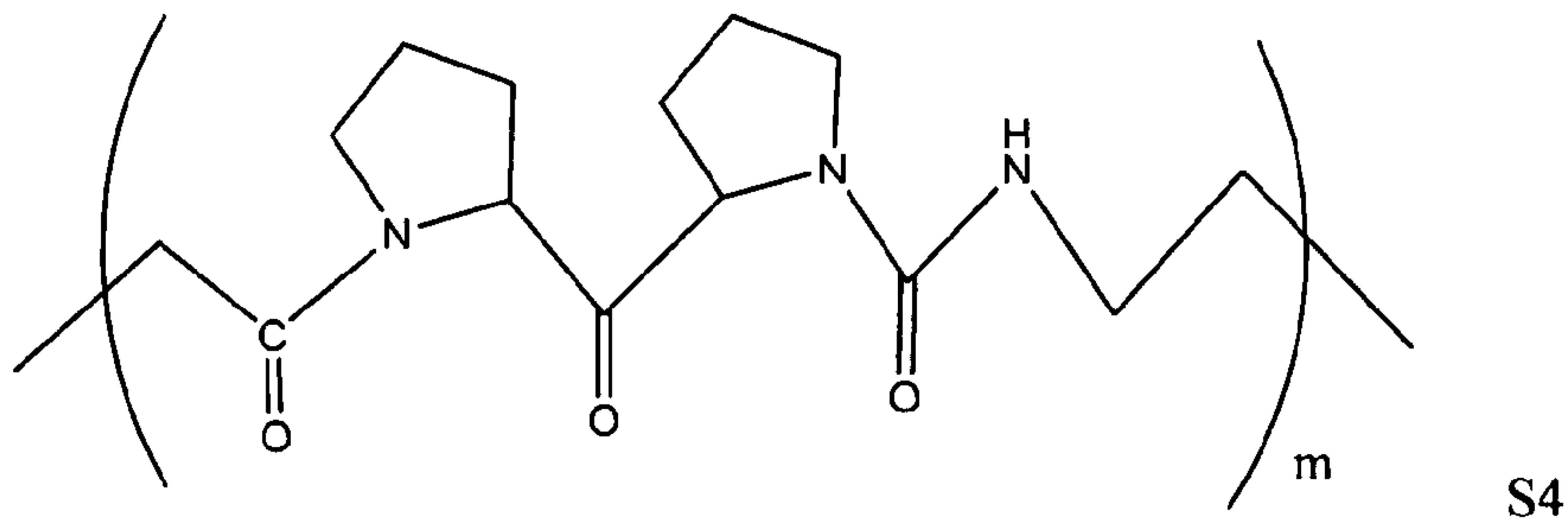
【0200】 在部分實施方式中，所述連接體由下述通式（V）至通式（VII）的結構表示：



A，B，i及j如上所定義的。

【0201】 在部分實施方式中，連接體選自：S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, -Gly-Phe-Leu-Gly-, -Ala-Leu-Ala-Leu-, -Phe-Arg-, -Phe-Lys-, -Val-Lys-, -Val-Ala-, 或Val-Cit-，其中，S1至S7由下列結構表示：



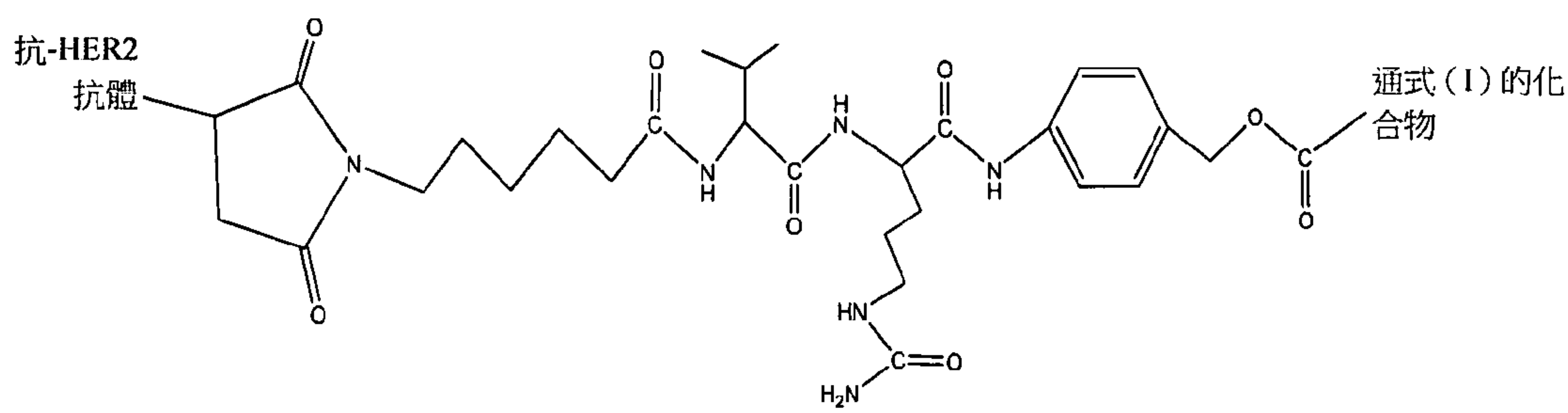


其中，m 分別獨立地為 1 至 20。較佳地，m 為 1 至 3，1 至 5，1 至 10 或 2 至 5。

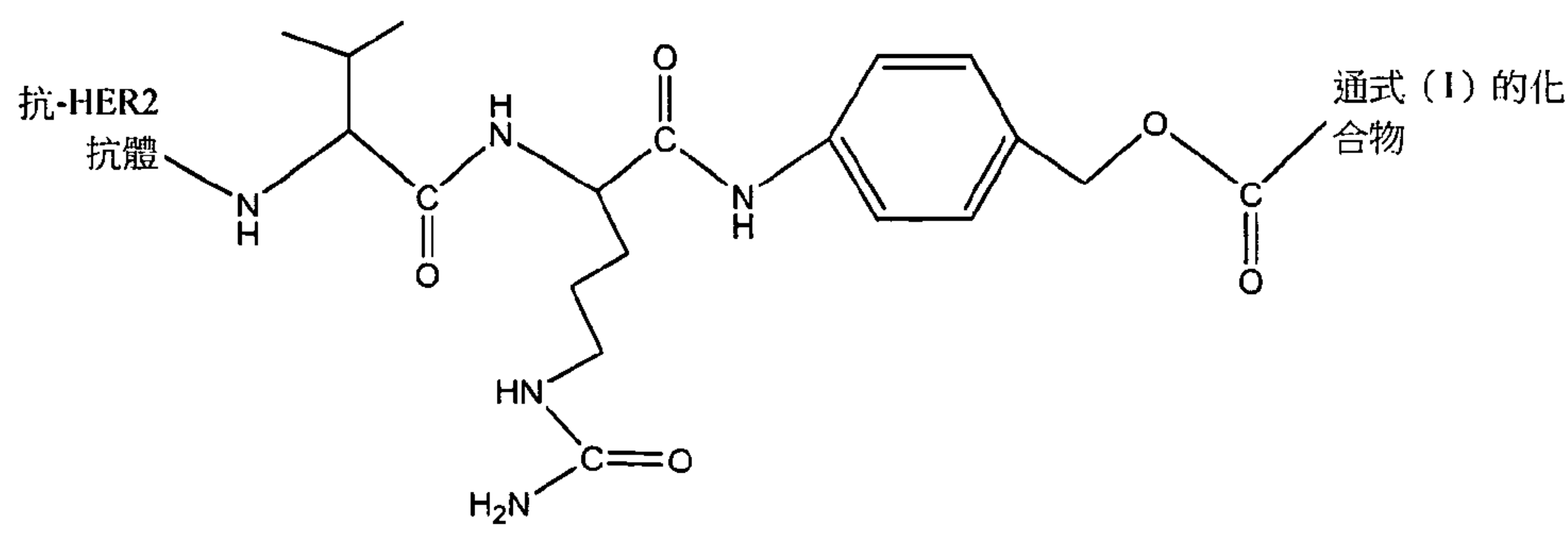
【0202】 因此，本發明提供一種通式 (Ia) 的化合物，其中，TM 為抗-HER2 抗體；L 選自：S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, -Gly-Phe-Leu-Gly-, -Ala-Leu-Ala-Leu-, -Phe-Arg-, -Phe-Lys-, -Val-Lys-, -Val-Ala-, 或 Val-Cit-；AM

為通式 (I) 的化合物。在本發明一具體實施例中，TM為曲妥珠單抗（赫賽汀），帕妥珠單抗或margetuximab（MGAH22）；AM是選自表1的化合物，其中，喹啉環上的胺基團是與連接體連接的點。在另一實施方式中，TM是曲妥珠單抗（赫賽汀），帕妥珠單抗或margetuximab（MGAH22）；L是S1，S2或S3；AM為選自表1的化合物，其中，喹啉環上的胺基團係與連接體連接的點。在本發明另一具體實施例中，TM為曲妥珠單抗（赫賽汀）；L是S1，S2或S3；AM為瑞喹莫德或咪喹莫特，其中，喹啉環上的胺基團是與連接體連接的點。

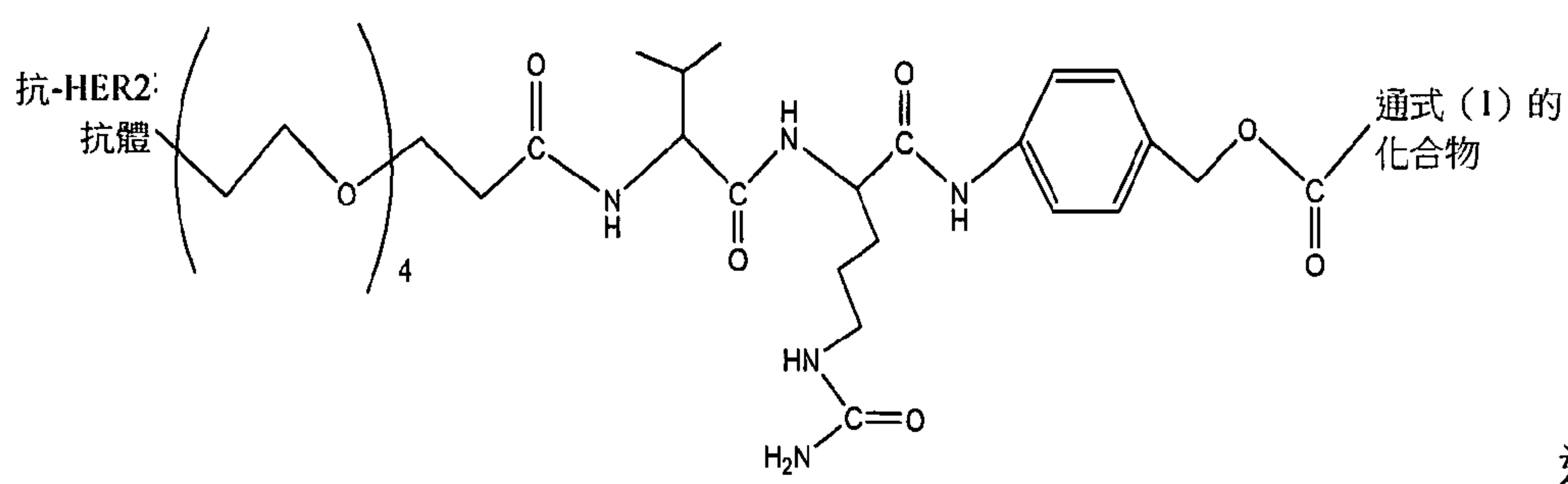
【0203】 在本發明另一具體實施例中，本發明的化合物由下述通式A至通式C的結構表示：



通式 A，



通式 B，

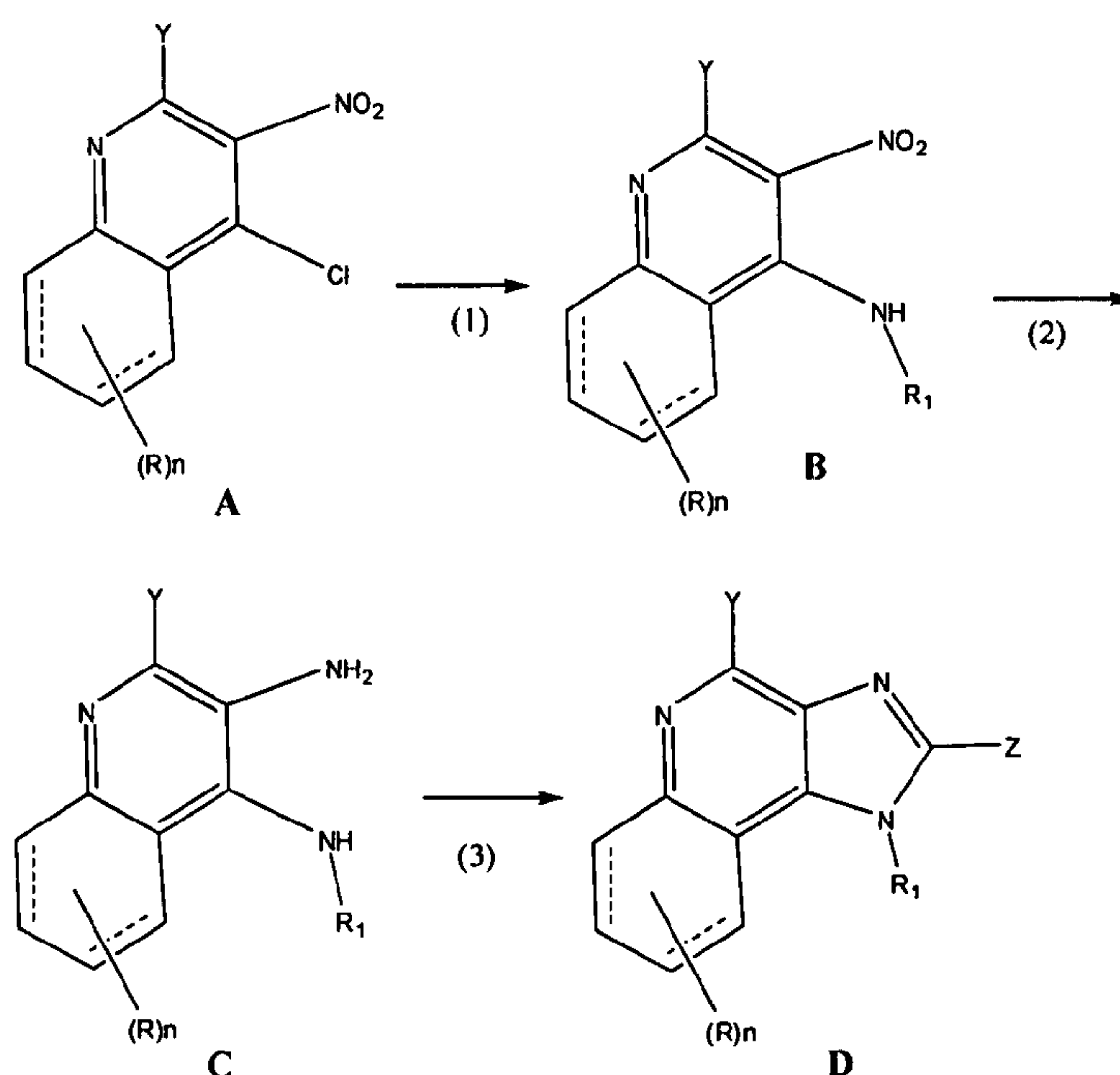


通式 C。

【0204】 在通式A至通式C的一具體實施例中，抗-HER2抗體為曲妥珠單抗（赫賽汀），帕妥珠單抗或margetuximab（MGAH22）；通式（I）的化合物選自表1，其中，喹啉環上的胺基團係與連接體連接的點。在通式A至通式C的另一具體實施例中，抗-HER2抗體為曲妥珠單抗（赫賽汀），帕妥珠單抗或margetuximab（MGAH22）；通式（I）的化合物為瑞喹莫德或咪喹莫特，其中，喹啉環上的胺基團係與連接體連接的點。在通式A至通式C的又一具體實施例中，抗-HER2抗體為曲妥珠單抗（赫賽汀）；AM為瑞喹莫德或咪喹莫特，其中，喹啉環上的胺基團係與連接體連接的點。

化合物的製備

【0205】 一般而言，通式（I）的結構表示的活化部分可使用下列列出的合成步驟製備。在步驟（1）中，通式A的4-氯代-3-硝基喹啉與通式 R_1NH_2 的胺反應生成通式B的3-硝基喹啉-4-胺。在步驟2中，通式B的3-硝基喹啉-4-胺被還原，從而生成通式C的喹啉-3-4-二胺。在步驟3中，通式C的喹啉-3-4-二胺與羧酸或其等同物反應，生成通式D的1H-咪唑並[4,5c]喹啉。



【0206】 可選地，通式(I)的化合物可根據US6,331,539B1, US6,451,810B1、US7,157,452及US7,301,027B2中所述的合成方法製備。

【0207】 另一方面，通式(Ia)的化合物可通過使用連接體以連接靶向部分及活化部分這兩者來製備。所述連接體使用其反應位點與靶向部分及活化部分結合。在部分實施方式中，所述結合通過在連接體與靶向部分及活化部分之間形成共價鍵進行。在部分實施方式中，所述反應位點為親核基團。在部分實施方式中，所述反應位點為親電基團。連接體中可用的親核基團包括但不限於：醯肼基團、肟基團、氨基基團、肼基團、縮氨基硫脲基團、肼羧酸酯基團及芳基醯肼基團。有用的親電基團包括但不限於：馬來醯亞胺基團、碳酸酯基團及鹵代乙醯胺基團。

藥物劑型及投予方式

【0208】 本發明亦關於醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本發明的化合物或其醫藥上可接受的鹽類，以及一或多醫藥上可接受的載體。

【0209】 本文所述的化合物（例如，其加成鹽或水合物）以及醫藥上可接受的載體可使用多種不同的投予模式或途徑遞送至患者。合適的投予途徑包括但不限於：吸入投予、經皮投予、口服投予、直腸投予、透過黏膜投予、腸道投予及腸胃外投予（包括肌肉內、皮下及靜脈注射）。較佳地，包含作為靶向部分的抗體或抗體片段的本發明的化合物以腸胃外的方式投予，更優選地，以靜脈注射方式投予。

【0210】 本文使用的術語「投予」意在包括直接及間接地將化合物遞送至期望的作用位點的所有方式。

【0211】 本文所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽類及/或其水合物可單獨投予，與本發明的其他化合物聯合投予及/或與其他治療劑聯合以混合劑的形式投予。當然，對可與本發明的化合物聯合投予的治療劑的選擇部分取決於治療中的病症。

【0212】 例如，當投予至患有由依賴於自誘導物的生物體引起的疾病病症的患者時，本發明的化合物可以混合劑的形式投予，所述混合劑含有用於治療疼痛、感染及其他症狀以及通常與疾病有關的副作用的藥劑。這些藥劑包括例如，鎮痛劑、抗生素，等等。

【0213】 當投予至正在進行癌症治療的患者時，化合物可以混合劑的形式投予，所述混合劑包含抗癌劑及/或補充增效劑。所述化合物尚可含有治療放射治療的副作用的藥劑的混合劑的形式投予，所述治療放射治療的副作用的藥劑例如，止吐藥，防輻射劑，等等。

【0214】 可與本發明的化合物聯合投予的補充增效劑包括例如，三環類抗抑鬱藥（例如，米帕明（*imipramine*）、地昔帕明（*desipramine*）、阿米替林（*amitriptyline*）、氯米帕明（*clomipramine*）、曲米帕明（*trimipramine*）、多塞平（*doxepin*）、去甲替林（*nortriptyline*）、普羅替林（*protriptyline*）、阿莫沙平（*amoxapine*）及馬普替林（*maprotiline*）），非三環類抗抑鬱藥（例如，舍曲林（*sertraline*）、曲唑酮（*trazodone*）及西酞普蘭（*citalopram*））， Ca^{2+} 拮抗劑（例如，維拉帕米（*verapamil*）、硝苯地平（*nifedipine*）、尼群地平（*nitrendipine*）及卡羅維林（*caroverine*）），兩性黴素，三苯乙醇類似物（例如，它莫昔芬（*tamoxifen*）），抗心律失常藥物（例如，奎尼丁（*quinidine*）），抗高血壓藥物（例如，利血平（*reserpine*）），硫醇消耗物（例如，丁硫氨酸及亞砷亞胺）以及甲醯四氫葉酸鈣。

【0215】 本發明的活性化合物以其自身的形式投予或者以醫藥組合物的形式投予，在所述醫藥組合物中，所述活性化合物與一或多醫藥上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑混合。根據本發明使用的醫藥組合物通常使用一或多生理學可接受的載體以常規方式配製，所述生理學可接受的載體包含賦形劑及佐劑，所述生理學可接受的載體有利於將活性化合物加工成可在醫藥上使用的製劑。合適的劑型取決於所選擇的投予途徑。

【0216】 對於透過黏膜投予而言，在劑型中使用適於待穿透的屏障的滲透劑。這些滲透劑通常為本領域已知的。

【0217】 對於口服投予而言，化合物易於通過將活性化合物與本領域已知的醫藥上可接受的載體結合配製。此等載體能夠使本發明的化合物配製成由待治療的患者口服的片劑、藥丸、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿狀物及懸浮液。口服的藥物製劑可通過如下方式獲得：將固體賦形劑與活性劑化合物混合，任選地研磨得到的混合物，並對粒子混合物進行加工，若想得到片劑或糖衣錠核，需要在該過程之前加入合適的佐劑。具體而言，合適的賦形劑為填充劑（例如，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山

梨醇的糖)，纖維素製劑（例如，玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、土豆澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧乙基纖維素鈉）及/或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。若需要，可加入崩解劑，例如，交聯的聚乙烯吡咯烷酮、瓊脂或海藻酸或其鹽（例如，海藻酸鈉）。

【0218】 向糖衣錠核提供合適的包衣。為了實現此個目的，可使用濃縮的糖溶液，該溶液可任選地含有阿拉伯樹膠、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆用溶液及合適的有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料加至片劑或糖衣藥丸包衣中，用於識別或特徵化不同的活性化合物劑量組合。

【0219】 可口服使用的藥物製劑包括由明膠製成的推合式膠囊及由明膠及增塑劑（例如，丙三醇或山梨糖醇）製成的軟的密封的膠囊。推合式膠囊可含有與諸如乳糖之類的填充劑、諸如澱粉之類的黏合劑及/或諸如滑石粉或硬脂酸鎂之類的潤滑劑及任選地穩定劑混合的活性成分。在軟膠囊中，活性化合物可溶解于或懸浮於合適的液體中，例如，脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。此外，可加入穩定劑。用於口服投予的所有劑型的劑量應當適於這種投予方式。

【0220】 對於口腔投予而言，組合物可以通過常規方式配製的片劑或含片的形式投予。

【0221】 對於吸入投予而言，根據本發明使用的化合物便於通過使用合適的推進劑（例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適的氣體）以由加壓包或噴霧器提供的噴霧的形式遞送。在使用加壓噴霧的情況下，劑量單位可通過提供遞送計量的量的閥來確定。在吸入器或吹入器中使用的膠囊及藥筒（例如，明膠膠囊及藥筒）可被配製為含有化合物及合適粉末基質（例如，乳糖或澱粉）的粉末混合物的劑型。

【0222】 化合物可被配製為通過注射（例如，快速注射或連續輸注）方式腸胃外投予的劑型。注射為本發明的組合物的較佳的投予方法。用於注射的劑型可以帶有添加的防腐劑的單位劑量形式提供，例如，以安瓶或多劑量容器的形式提供。組合物可採用諸如油性載體或水性載體中的懸浮液、溶液或乳液之類的形式並且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之

類的調配劑 (formulatory)，並且可加入例如交聯的聚乙烯吡咯烷酮、瓊脂或海藻酸或其鹽（例如，海藻酸鈉）。

【0223】 用於腸胃外投予的藥物劑型包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。此外，活性化合物的懸浮液可製備成合適的油性注射懸浮液。合適的親脂性溶劑或載體包括脂肪油（例如，芝麻油）或合成的脂肪酸酯（例如，油酸乙酯或甘油三酯）或脂質體。水性注射懸浮液可包含如下物質：該物質增加懸浮液的黏度，例如，羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。任選地，懸浮液可進一步含有合適的穩定劑或藥劑，該穩定劑或藥劑增加化合物的溶解度，從而製備高度濃縮的溶液。對於注射而言，本發明的藥劑可被配製成水性溶液，較佳地配製成生理相容性緩衝液（例如，Hanks 溶液、林格氏溶液或生理鹽水緩衝液）。

【0224】 可選地，活性成分可為使用前溶解於合適的載體中的粉末形式，所述合適的載體例如，無菌無熱原水。

【0225】 化合物亦可被配製成直腸用組合物，例如，栓劑或保留灌腸劑型，例如含有常規栓劑基質（例如，可哥油或其他甘油酯）。

【0226】 除了前述劑型之外，化合物亦可被配製成長效製劑。這種長期起效的劑型可通過植入或經皮遞送（例如，皮下遞送或肌肉內遞送）、肌肉內注射或經皮貼劑投予。因此，例如，化合物可通過合適的聚合材料或疏水性材料（例如，可接受的油中的乳液）或離子交換樹脂配製或可將化合物配製成微溶衍生物，例如，配製成微溶的鹽類。

【0227】 醫藥組合物尚可包含合適的固體或凝膠相載體或賦形劑。這些載體或賦形劑的實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種醣類、澱粉、纖維素衍生物、明膠及諸如聚乙二醇之類的聚合物。

【0228】 較佳的醫藥組合物為配製成注射劑型的組合物，例如，靜脈注射劑型，並且該較佳的醫藥組合物包含基於總的100重量%的醫藥組合物的約0.01重量%至約100重量%的本發明的化合物。藥物-配體偶聯物可為抗體-細胞毒素偶聯物，其中，選擇靶向特定癌症的抗體。

【0229】 在部分實施方式中，本發明的醫藥組合物進一步包含其他治療劑。

【0230】 在部分實施方式中，所述其他治療劑為抗癌劑。

【0231】 在部分實施方式中，其他抗癌劑選自：抗代謝藥物、拓撲異構酶I及拓撲異構酶II的抑制劑、烷基化劑、微管抑制劑、抗雄性激素劑、GnRh調節劑或其混合物。

【0232】 在部分實施方式中，所述其他治療劑為化療劑。

【0233】 本文中的「化療劑」係指在治療癌症中有用的化學化合物。實例包括但不限於：吉西他濱（Gemcitabine），伊立替康（Irinotecan），阿黴素（Doxorubicin），5-氟尿嘧啶（5-Fluorouracil），阿糖胞苷（Cytosine arabinoside, “Ara-C”），環磷醯胺（Cyclophosphamide），塞替派（Thiotepa），白消安（Busulfan），細胞毒素，紫杉酚，甲氨蝶呤（Methotrexate），順鉑（Cisplatin），美法侖（Melphalan），長春鹼（Vinblastine）及卡鉑（Carboplatin）。

【0234】 在部分實施方式中，第二化療劑選自：他莫昔芬（tamoxifen），雷洛昔芬（raloxifene），阿那曲唑（anastrozole），依西美坦（exemestane），來曲唑（letrozole），伊馬替尼（imatinib），紫杉醇（paclitaxel），環磷醯胺（cyclophosphamide），洛伐他汀（lovastatin），含羞草素（minosine），吉西他濱（gemcitabine），阿糖胞苷（cytarabine），5-氟尿嘧啶，甲氨蝶呤，多西他賽（docetaxel），戈舍瑞林（goserelin），長春新鹼（vincristine），長春鹼（vinblastine），諾考達唑（nocodazole），替尼泊苷（teniposide），依託泊苷（etoposide），吉西他濱，埃博黴素（epothilone），長春瑞濱（vinorelbine），喜樹鹼（camptothecin），柔紅黴素（daunorubicin），放線菌素D（actinomycin D），米托蒽醌（mitoxantrone），吡啶（acridine），阿黴素（doxorubicin），表柔比星（epirubicin）或去甲氧基柔紅黴素（idarubicin）。

試劑盒

【0235】 在另一方面，本發明提供一種試劑盒，所述試劑盒包含本發明的化合物或組合物中的一或多者以及使用所述化合物或組合物的說明書。在例示性的具體實施例中，本發明提供用於將本發明的連接體臂與另一分子偶聯的試劑盒。所述試劑盒包括連接體及用於使連接體與特定的官能團連接的說明書。所述試劑盒進一步包括細胞毒性藥物、靶向劑、可檢測的標記、醫藥上可接受的一種或一種以上的鹽類或緩衝劑。所述試劑盒

進一步可包括容器及任選地一或多小瓶、測試管、燒瓶、瓶子或注射器。其他形式的試劑盒對於本領域具通常知識者而言是顯而易見的並且在本發明的範圍內。

醫療用途

【0236】 本發明的化合物包含抗-HER2抗體，連接體以及由通式 (I) 表示的活化部分，例如TLR7/8促效劑。本發明提供了一類新的用於抗體藥物偶聯物的活化部分—TLR7/8促效劑，其調節免疫反應，隨後活化樹突細胞及自然殺手細胞並且促進抗腫瘤活性。本發明的發明人出於意料地發現本發明的化合物表現出非常好的抗腫瘤活性。在用本發明的化合物進行典型治療的過程中，如導彈般產生作用的抗體部分將活化部分遞送至表現HER2的腫瘤細胞/癌細胞，在該腫瘤細胞/癌細胞中，所述活化部分直接或間接地對抗腫瘤細胞/癌細胞。這種治療方法得益於毒性副作用的降低以及藥物動力學特性的改善。而且，活化部分從載體抗體中緩慢釋放使活化部分的腫瘤內濃度維持在較高水準並且使活化部分的血藥濃度維持在較低水準。

【0237】 因此，在另一方面，本發明提供一種抑制HER2陽性腫瘤細胞/癌細胞增殖的方法，所述方法包括將本發明的化合物投予所述腫瘤細胞。在部分實施方式中，腫瘤可以為轉移的或非轉移的。

【0238】 本文中的「癌症」或「腫瘤」係指人體內的病理狀態，其特徵為不受控制的細胞增殖。實例包括但不限於：癌症、淋巴瘤、母細胞瘤及白血病。癌症的更加具體的實例包括但不限於：肺（小細胞及非小細胞）癌、乳腺癌、前列腺癌、類癌性癌症、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肝癌（肝細胞癌）、肝母細胞瘤、大腸直腸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、食管癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、間皮瘤、黑色素瘤、肉瘤、骨肉瘤、脂肪肉瘤、甲狀腺癌、硬纖維瘤、急性髓細胞白血病（AML）及慢性髓細胞白血病（CML）。

【0239】 本文中的「抑制」或「治療」係指降低、治療性及預防性治療，其中，目的是降低或預防指定的病理性失調或病症。在一個實施例中，投予本發明的化合物後，癌症患者可經歷腫瘤尺寸減小。「治療」包括（1）

抑制患有或表現出疾病的病理或症狀的個體體內的疾病；(2) 緩解患有或表現出疾病的病理或症狀的個體體內的疾病；及/或(3) 影響患有或表現出疾病的病理或症狀的個體或患者體內的疾病的任何可測量的降低。本發明的化合物在一定程度上可防止癌細胞生長及/或殺死癌細胞，在該程度上的本發明的化合物可為抑制細胞生長的及/或細胞毒性的。

【0240】 本文中的「治療有效量」係指有效「治療」個體或哺乳動物體內的失調的本文提供的化合物的量。在治療癌症的情況下，治療有效量的藥物可降低癌細胞的數目，使腫瘤尺寸減小，抑制癌細胞浸潤進入周圍器官，抑制腫瘤轉移，抑制腫瘤生長至某一程度，及/或一定程度地減輕與癌症相關的症狀中的一或多者。

【0241】 另一方面，本發明提供一種治療個體體內的HER2陽性腫瘤/癌症的方法，所述方法包括將治療有效量的本發明的化合物投予所述個體。在部分實施方式中，腫瘤或癌症可以是處於任何階段的腫瘤或癌症，例如，早期或晚期腫瘤或癌症，例如，I期、II期、III期、IV期或V期腫瘤或癌症。在部分實施方式中，腫瘤或癌症可為轉移的或非轉移的。在轉移性腫瘤或癌症的情況下，本發明的方法可減緩或抑制原發性腫瘤或癌症向其他位點轉移，或者減緩或抑制在遠離原發性腫瘤或癌症治療的其他位點形成或產生轉移性腫瘤或癌症。因此，本發明的方法還包括：1) 減緩或抑制可能發生轉移或已經發生轉移的腫瘤細胞或癌細胞（例如，播散性腫瘤細胞，DTC）的生長、增殖、遷移或入侵；2) 減緩或抑制原發性腫瘤或癌症向一或多不同於原發性腫瘤或癌症的其他位點、位置或區域形成轉移或建立轉移；3) 在轉移已形成或已建立之後，減緩或抑制一或多不同於原發性腫瘤或癌症的其他位點、位置或區域的轉移的生長或增殖；以及4) 在轉移已形成或已建立之後，減緩或抑制額外的轉移的形成或建立。

【0242】 在部分實施方式中，腫瘤或癌症為實體或液體細胞團塊。「實體」瘤係指通常聚集在一起並形成團塊的癌症、瘤或轉移。具體的非限定性實例包括：乳腺腫瘤/乳腺癌、卵巢腫瘤/卵巢癌、子宮腫瘤/子宮癌、子宮頸腫瘤/子宮頸癌、胃腫瘤/胃癌、肺腫瘤/肺癌、胃腫瘤/胃癌、結腸腫瘤/結腸癌、膀胱腫瘤/膀胱癌、膠質腫瘤/膠質癌及子宮內膜腫瘤/子宮內膜癌等。「液體腫瘤」係指自然分散或擴散的瘤，其通常不會形成實體團塊。具體

的實例包括：網狀內皮系統瘤或造血系統瘤，例如，淋巴瘤、骨髓瘤及白血病。白血病的非限定性實例包括：急性及慢性淋巴母細胞性白血病、骨髓母細胞白血病及多發性骨髓瘤。通常，這些疾病由低分化急性白血病（例如，母紅血球白血病及急性巨核細胞白血病）引起。具體的骨髓性疾病包括，但不限於：急性早幼粒細胞白血病（APML）、急性粒細胞白血病（AML）及慢性粒細胞白血病（CML）。淋巴系統惡性腫瘤包括，但不限於：急性淋巴細胞性白血病（ALL），其包括B細胞系ALL（B-ALL）及T細胞系ALL（T-ALL），慢性淋巴細胞性白血病（CLL），前淋巴球白血病（PLL），多毛細胞白血病（HLL）及Waldenstroem巨球蛋白血症（WM）。具體的惡性淋巴瘤包括：非何杰金氏淋巴瘤及其變體，周圍T細胞淋巴瘤，成人T細胞白血病/淋巴瘤（ATL），皮膚T細胞淋巴瘤（CTCL），大顆粒淋巴細胞白血病（LGF），何杰金氏疾病及Reed-Sternberg疾病。

【0243】 在部分實施方式中，本發明的方法可與其他治療方法或療法（例如，手術切除術、放射治療、離子或化學輻射療法、化療、免疫療法、局部或區域熱療（過高熱）或接種疫苗）一同實施。這些其他治療方法或療法可在本發明的化合物的投予之前、實質同時（分開或以混合物的形式）或之後給予。

【0244】 在部分實施方式中，本發明的方法包括治療有效量的本發明的化合物與其他治療劑聯合投予。在部分實施方式中，所述其他治療劑為抗癌劑/抗腫瘤劑。在部分實施方式中，所述其他治療劑是抗代謝物、拓撲異構酶I及拓撲異構酶II的抑制劑、烷基化劑、微管抑制劑、抗雄性激素劑、GNRh調節劑或其混合物。在部分實施方式中，所述其他治療劑選自：它莫西芬（tamoxifen）、雷洛昔芬（raloxifene）、阿那曲唑（anastrozole）、依西美坦（exemestane）、來曲唑（letrozole）、imatanib、紫杉醇、環磷醯胺、洛伐他汀（lovastatin）、minosine、吉西他濱（gemcitabine）、阿糖胞苷（cytarabine）、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、多西他賽（docetaxel）、戈舍瑞林（goserelin）、長春新鹼、長春鹼、噻氮酯噻唑（nocodazole）、替尼泊苷（teniposide）、依託泊苷（etoposide）、吉西他濱、埃博黴素、長春瑞濱（vinorelbine）、喜樹鹼、道諾黴素（daunorubicin）、放線菌素D、米托蒽醌、吡啶、阿黴素、表柔比星或去甲氧基柔紅黴素。

【0245】 與一或多其他治療劑「聯合」投予包括同時投予及以任何順序連續投予。本文使用的術語「醫藥組合」係指通過混合活性成分或組合活性成分得到的產物，並且包括活性成分的固定組合及非固定組合這兩者。術語「固定組合」係指活性成分（例如通式（1）的化合物）及聯合藥劑以單個物質或劑量同時投予患者。術語「非固定組合」係指活性成分（例如通式（1）的化合物）及聯合藥劑作為分開的物質同時或按順序（沒有特定的時間限制）投予患者，此種投予向患者體內提供治療有效量的活性成分。後者亦可用於混合劑治療，例如，投予三種或三種以上活性成分。

【0246】 在部分實施方式中，所述疾病病症為腫瘤或癌症。在部分實施方式中，癌症或腫瘤選自：胃癌、結腸癌、直腸癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、子宮頸癌、子宮體癌、卵巢癌、睪丸癌、膀胱癌、腎癌、腦癌/中樞神經系統癌症、頭頸癌、咽喉癌、何杰金氏疾病、非何杰金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病、黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、急性淋巴細胞性白血病、急性粒細胞性白血病、尤因氏肉瘤、小細胞肺癌、絨毛膜上皮癌、橫紋肌肉瘤、Wilms腫瘤、神經母細胞瘤、多毛細胞白血病、口咽癌、食道癌、喉癌、腎癌或淋巴瘤。

【0247】 在部分實施方式中，所述疾病病症包括異常細胞增殖，例如癌前病變。

【0248】 本發明尤其對於治療動物體內的癌症及抑制動物體內的腫瘤細胞的繁殖或癌細胞的繁殖有用。癌症或癌前病症包括腫瘤、轉移或任何特徵為不受控制的細胞生長的疾病或失調，癌症或癌前病症可通過投予本發明的藥物-配體複合物來治療或預防。化合物將活化部分遞送至腫瘤細胞或癌細胞。在部分實施方式中，靶向部分與癌細胞或腫瘤細胞相關抗原特異性結合。由於活化部分靠近配體，所以在內在化之後，活化部分可通過例如受體介導的內吞作用被攝入腫瘤細胞或癌細胞的內部。抗原可連接至腫瘤細胞或癌細胞或者可為與腫瘤細胞或癌細胞有關的細胞外基質蛋白質。一旦進入細胞內部，連接體以水解的方式裂解或被腫瘤細胞相關蛋白酶或癌細胞相關蛋白酶以酶的方式裂解，從而釋放活化部分。釋放的活化部分隨後自由擴散並誘導或提高免疫細胞或腫瘤細胞的免疫活性。在可選的實施方式中，活化部分從複合的腫瘤微環境中裂解出來，隨後藥物滲入

細胞。

【0249】 可被本發明的化合物靶定的癌前症狀的代表性的實例包括：化生、增生、異常、大腸直腸息肉、光化性角化病、光化性唇炎、人類乳頭瘤病毒、白斑、扁平苔蘚及博溫氏病。

【0250】 可被本發明的化合物靶定的癌症或腫瘤的代表性實例包括：肺癌、結腸癌、前列腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、睪丸癌、中樞神經系統癌、腎臟癌、腎癌、胰腺癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、子宮頸癌及白血病。對於本領域具通常技術者來說明顯的是，可選擇使活化部分靶定待用藥物治療的腫瘤組織的在化合物中使用的特定靶向部分（即，選擇對腫瘤特異性抗原具有特異性的靶向劑）。這種靶向部分的實例為本領域已知者，實例包括用於治療乳腺癌的抗Her2，用於治療淋巴瘤的抗CD20，用於治療前列腺癌的抗PSMA及用於治療淋巴瘤（包括非何杰金氏淋巴瘤）的抗CD30。

【0251】 在部分實施方式中，異常增殖的細胞為癌細胞。

【0252】 在部分實施方式中，癌症選自：乳腺癌、大腸直腸癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、濾泡性淋巴瘤、胃癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、肝細胞癌、肺癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌及腎細胞癌。

【0253】 在部分實施方式中，本發明提供用於殺傷細胞的化合物。所述化合物以足以殺傷所述細胞的量投予細胞。在例示性的實施方式中，所述化合物投予帶有所述細胞的個體。在另一例示性的實施方式中，所述給藥使腫瘤的生長延遲或停止，所述腫瘤包括所述細胞（例如，所述細胞可為腫瘤細胞）。對於延遲生長的給藥而言，所述細胞的生長速度應當比給藥前的生長速度小至少10%。較佳地，生長速度會延遲至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或完全停止。

【0254】 此外，本發明提供用作藥物的本發明的化合物或醫藥組合物。本發明更提供用於殺傷腫瘤細胞或癌細胞、抑制或延遲腫瘤細胞或癌細胞的增殖或者用於治療涉及TLR7及/或TLR8的疾病的化合物或醫藥組合物。

有效劑量

【0255】 適用於本發明的醫藥組合物包括包含治療有效量的活性成分的組合物，所述治療有效量即為有效實現期望目的的量。對特定應用有效的實際量將（尤其）取決於治療中的病症。有效量的確定恰好在本領域具通常技術者的能力範圍內（尤其是根據本文具體公開的內容）。

【0256】 對於本文所述的任何化合物而言，治療有效量可最先通過細胞培養檢測法確定。目標血藥濃度為能夠抑制細胞生長或分裂的活性化合物的濃度。在較佳的實施方式中，細胞活性的至少25%被抑制。能夠誘導至少約30%、50%、75%或甚至90%或者更高的細胞活性抑制的活性化合物的目標血藥濃度為目前較佳的。可監測患者體內的細胞活性抑制的百分數，從而評估所達到的血藥濃度的適當性，並且可向上調整或向下調整劑量以實現期望的抑制百分數。

【0257】 如本領域中已知的，用於人體的治療有效量亦可通過動物模型來確定。例如，用於人體的劑量可被配製成實現已在動物體內發現的有效循環濃度。如上所述，人體內的劑量可通過監測細胞抑制及向上調整或向下調整劑量來調整。

【0258】 治療有效劑量還可通過已知的表現出類似藥理學活性的化合物的人體數據來確定。所使用的劑量可基於與已知化合物相較於所投予的化合物的相對生物利用度及效力來調整。

【0259】 基於上述方法及本領域熟知的其他方法為實現人體內的最大效力對劑量進行調節恰好在本領域具通常技術者的能力範圍內。

【0260】 在局部投予的情況下，所投予的化合物的全身循環濃度並非特別重要。在此種情況下，投予化合物以達到在局部區域有效實現期望的結果的濃度。

【0261】 對於預防及/或治療與異常細胞增殖有關的疾病方面的應用而言，較佳的是，所投予的化合物的循環濃度為約0.001 μM 至20 μM ，較佳地約0.01 μM 至5 μM 。

【0262】 本文所述的化合物的口服投予的患者劑量典型地為約1 mg/天至約10,000 mg/天，更加典型地為約10 mg/天至約1,000 mg/天，最典型地為約50 mg/天至約500 mg/天。根據患者體重，典型的劑量為約0.01 mg/kg/

天至約150 mg/kg/天，更加典型地為約0.1 mg/kg/天至約15 mg/kg/天，最典型地為約1 mg/kg/天至約10 mg/kg/天，例如，5 mg/kg/天或3 mg/kg/天。

【0263】 在至少部分實施方式中，延遲或抑制腫瘤生長的患者劑量可為1 $\mu\text{mol/kg/天}$ 或更少。例如，患者劑量可為0.9 $\mu\text{mol/kg/天}$ 、0.6 $\mu\text{mol/kg/天}$ 、0.5 $\mu\text{mol/kg/天}$ 、0.45 $\mu\text{mol/kg/天}$ 、0.3 $\mu\text{mol/kg/天}$ 、0.2 $\mu\text{mol/kg/天}$ 、0.15 $\mu\text{mol/kg/天}$ 或0.1 $\mu\text{mol/kg/天}$ 或更少（參考藥物的摩爾數）。較佳地，當以每日劑量投予持續至少五天的時間段時，抗體藥物偶聯物延遲腫瘤生長。

【0264】 對於其他投予模式而言，劑量及間隔可分開調整，從而提供對於治療中的特定臨床適應症有效的投予的化合物的血藥濃度。例如，在本發明一具體實施例中，根據本發明的化合物可以相對高的濃度每天多次投予。可選地，更加理想的是，以最小有效濃度投予本發明的化合物並且使用較低頻率的投予方案。這會提供與個體的疾病的嚴重程度相稱的治療方案。

【0265】 使用本文的教示可安排有效的治療方案，而不導致較大的毒性，並且亦完全有效地治療特定患者表現出的臨床症狀。這種安排應當包括通過考慮多種因素仔細選擇活性化合物，所述多種因素例如，化合物效力、相對生物利用度、患者體重、存在的不良副作用及其嚴重性、較佳的投予模式及所選擇的藥劑的毒性特徵。

【0266】 雖然本文描述並例示了本發明的較佳的實施方式，但是對於本領域具通常技術者而言顯而易見的是，這些實施方式僅為舉例說明。本領域具通常技術者可對此等實施方式作出多種改變、修改及替換，而不背離本發明。應當理解的是，本文所述的本發明的可選實施方式可用於實施本發明。通過所附的申請專利範圍來界定本發明的範圍，並且申請專利範圍內的方法及結構及其等同物亦為所附的申請專利範圍涵蓋。

實施例

【0267】 本發明進一步通過下述實施例舉例說明，但本發明不限於此，下述實施例舉例說明本發明的化合物的製備方法。

實施例 1

her2 轉染的 L 細胞系的生產

【0268】 試劑：來自ATCC (Manassas, VA; Cat No. CRL2648) 的L細胞，購自GeneCopoeia, (Cat No. Z2866)的Her2/pEZ-Lv105 cDNA, 葡萄糖DMEM, L-穀醯胺, Lipofectamine 2000 (Invitrogen; Carlsbad, CA)。

【0269】 為了製備用於篩選偶聯的曲妥珠單抗的細胞系，生產表現標記的Her2的L細胞。Her2/pEZ-Lv105構築體藉由標準Lipofectamine 2000操作程序轉染至L細胞（該細胞在高濃度葡萄糖DMEM+10% FBS+2 mM L-穀醯胺中生長）。

結合分析（FACS 分析）

【0270】 為了確定偶聯的曲妥珠單抗的結合能力，對表現人類her2的L細胞進行FACS分析。簡言之，將100 μ l大約 10^6 個帶有短暫性轉染的her2的L細胞與不同量的曲妥珠單抗偶聯的抗體共同培養，使用PBS或單獨的二抗或不相關huIgG作為陰性對照。洗滌後，將細胞重懸於FACS緩衝液中並在100 μ L反應體積中在室溫下與偶聯至藻紅蛋白（Mu 抗人類PE）二抗的20 μ L小鼠抗人類IgG一共培養30分鐘。洗滌後，將細胞固定在200 μ L 2%多聚甲醛/PBS中，隨後進行流式細胞儀分析。將相同的步驟用於作為同種型對照的不相關人類IgG抗體以設定基線PMT/細胞系。在BD FACSCalibur®上進行流式細胞儀分析並且記錄每個樣品的幾何平均螢光強度。使用FlowJo軟體分析記錄的資料。結果在圖1中顯示。

抗體類 Toll 受體配體偶聯物的生產

【0271】 試劑：曲妥珠單抗（Roche/Genentech Corporation, South San Francisco, CA）、與瑞喹莫德連接的MC-val-cit-PAB（MC-vc-PAB-TLRL）或與瑞喹莫德連接的MC-（MC-TLRL）（在Contract Research Organization, China合成）、硼酸鈉、氯化鈉、二硫蘇糖醇（DTT）、Sephadex G25、DTPA、DTNB及馬來醯亞胺基己醯基-單甲基（Sigma-Aldrich, Milwaukee, Wisconsin）。

【0272】 用於生產抗體TLR配體偶聯物的藥物包括曲妥珠單抗及瑞喹莫德（TLRL）。用於生產TLAC的连接體為可裂解的连接體MC-vc-PAB或

非可裂解的连接體MC。

曲妥珠單抗 MC-TLRL 的製備

【0273】 曲妥珠單抗通過20 mg/mL濃度下的緩衝液交換自HERCEPTIN®中純化，在pH為8.0的條件下溶解於500mM硼酸鈉及500mM氯化鈉的抗體用過量的100 mM二硫蘇糖醇（DTT）處理。在37°C培養約30分鐘之後，通過在Sephadex G25樹脂上的洗提交換緩衝液並用含有1 mM DTPA的PBS進行洗提。硫醇/Ab值通過測定還原的抗體的濃度及硫醇濃度來檢測，所述還原的抗體的濃度通過溶液在280nm的吸光度來檢測，所述硫醇濃度通過與DTNB(Sigma-Aldrich, Milwaukee, Wisconsin)反應以及在412 nm處的吸光度來測定。溶解於PBS中的還原的抗體在冰上冷凍。在已知濃度下在乙腈及水中稀釋溶解於DMSO的藥物連接體試劑（與瑞喹莫德連接的Mc-），並且將其加至PBS中的冷凍的還原抗體中。約1小時後，加入過量的馬來醯亞胺淬滅反應並遮蓋任何未反應的抗體硫醇基團。在一些情況下，通過標準步驟與免疫球蛋白的賴氨酸進行偶聯。反應混合物通過離心超濾濃縮，偶聯的抗體通過PBS中的G25樹脂的洗提進行純化及脫鹽，在無菌條件下通過0.2 μm的過濾器過濾，並冷凍儲存。

曲妥珠單抗 MC-vc-TLRL 的製備

【0274】 抗體通過半胱氨酸由馬來醯亞胺基己醯基-纈氨酸-瓜氨酸(vc)-p-氨基苄氧基羰基（MC-vc-PAB）連接至TLRL。MC-vc-PAB連接體可通過諸如組織蛋白酶B之類的細胞間蛋白酶裂解，當裂解時，釋放游離藥物（Doronina等人, Nat. Biotechnol., 21: 778-784 (2003)），而MC連接體為抗細胞間蛋白酶裂解的。純化的曲妥珠單抗在pH為8.0的條件下溶解於500 mM硼酸鈉及500 mM氯化鈉中，並且進一步用過量的100 mM二硫蘇糖醇(DTT)處理。在37°C下培養約30分鐘後，通過Sephadex G25樹脂上的洗脫交換緩衝液並且用含有1 mM DTPA的PBS洗提。硫醇/Ab值通過測定還原的抗體的濃度及硫醇濃度來檢測，所述還原的抗體的濃度通過溶液在280 nm處的吸光度來檢測，所述硫醇濃度通過與DTNB（Sigma-Aldrich, Milwaukee, Wisconsin）反應以及在412 nm處的吸光度（消光係數=13600 cm⁻¹M⁻¹）來檢測。溶解於PBS中的還原的抗體在冰上冷凍。DMSO中的與瑞喹莫德連接的

MC-val-cit-PAB-PNP溶解於乙腈及水中，並將其加至PBS中的冷凍的還原的抗體中。培養1小時後，加入過量的馬來醯亞胺淬滅反應並阻斷任何未反應的抗體硫醇基團。在部分情況下，通過標準步驟與免疫球蛋白的賴氨酸進行偶聯。通過離心超濾濃縮反應混合物，抗體藥物偶聯物通過PBS中的G25樹脂的洗提進行純化及脫鹽，在無菌條件下通過0.2 μm 的過濾器過濾，並冷凍儲存。

【0275】 通常，抗體與MC-TLRL或MC-vc-TLRL的偶聯反應生成非均一混合物，該混合物包含與不同數量的TLRL藥物連接的、偶聯的抗體，即，藥物分配為1至約8的藥物裝載。因此，抗體MC-TLRL或抗體MC-vc-TLRL包括分離的純化的物種分子及平均藥物裝載為1至8的混合物。通過控制加工過程，藥物裝載為3至5。通過偶聯反應得到的化合物製劑中，每個抗體中TLRL藥物部分的平均數目可由常規方式進行特徵化，例如質譜法、ELISA分析法、電泳分離法及HPLC。亦可確定根據藥物的抗體MC-TLRL或抗體MC-vc-TLRL的量分配。通過ELISA，可確定抗體與TLRL偶聯的特定製劑中的藥物有效裝載數目的平均值（Hamblett等人(2004) *Clinical Cancer Res.* 10:7063-7070; Sanderson等人(2005) *Clinical Cancer Res.* 11:843-852）。然而，藥物的分配值不能通過抗體-抗原結合及ELISA檢測限辨別。而且，用於檢測抗體藥物偶聯物的ELISA分析不能確定藥物部分與抗體在哪個位置連接，例如，重鏈或輕鏈片段或特定的氨基酸殘基。在一些情況下，均一的曲妥珠單抗MC-TLRL或曲妥珠單抗MC-vc-TLRL的分離、純化及特徵化（其中，具有其他藥物裝載的曲妥珠單抗MC-TLRL或曲妥珠單抗MC-vc-TLRL中的藥物為特定值）可通過諸如逆相HPLC或電泳分離之類的方式實現。

抗體依賴性細胞介導的細胞毒性分析（ADCC）

【0276】 試劑：SKBR3細胞（ATCC, Cat No. HTB-30），McCoy's 5A（Invitrogen, Cat No.22400, Lot No.747809），RPMI-1640（Invitrogen, Cat No.11835, Lot No.764956），FCS（Hyclone, Cat No.SH30084.03, Lot No.GRH0054），Ficoll-Hypaque（Amersham Biosciences, Piscataway, NJ; Cat No. 17-1440-02），96孔培養盤（Costar, Cat No. 3599, Cat No. 3916），台盼藍

(Trypan Blue, Invitrogen Cat No 15250-061), LDH試劑盒 (Promega, Cat No.G7891), ELISA測讀儀MD5 (Molecule device)。人源化抗體Herceptin® (Genentech Corporation, South San Francisco, CA; 商品名曲妥珠單抗) 在使用前回溶於水中以製成10 mg/ml原液。

【0277】 為了確定與高效負載的TLRL偶聯的曲妥珠單抗是否仍然具有效應功能，檢測幾種不同偶聯形式的抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (ADCC) 活性並且與已顯示出具有顯著提高的ADCC活性的曲妥珠單抗參比材料相比。使用來自于健康供體的周圍血單核細胞 (PBMC) 作為效應細胞、使用人類SKBR3細胞系作為靶細胞進行ADCC分析。第一天，將 $1 \times 10^4/100 \mu\text{L}$ SKBR3細胞接種于96孔培養盤上，隨後在37°C、5%CO₂條件下，培養48小時。

【0278】 在第三天，由從健康自願供體獲得的人類血液製備新鮮的人類PBMC。人類靜脈血樣品收集在檸檬酸銨 (ACD-A) 管中。將管反轉數次，將全部血液轉移至一個50 ml圓錐管中。用2%FBS中的PBS以1:3稀釋血液。將Ficoll-Hypaque緩慢分配至血液/PBS混合物底部。在室溫下以2400 rpm的速度對樣品進行離心分離持續30分鐘，隨後通過抽吸除去上層 (血漿/PBS)。血沉層 (Buffy coat) 用無菌移液管收集並彙集在50 ml圓錐管中。如果在血沉層下仍然可見WBC塊，則收集所有WBC物質，小心不要除去過多的Ficoll-Hypaque。加入無菌PBS-2% FBS並通過倒置混合。在室溫、250×g的條件下對稀釋的PBMC懸浮液進行離心分離持續20分鐘，收集細胞小粒。PBMC小粒懸浮於具有2%熱滅活的FBS的RPMI-1640培養基，洗滌並通過台盼藍排除法檢查活細胞數。製備 1.2×10^7 細胞/mL的密度待用。同時，在RPMI-1640中製備抗體的最終濃度為從12 $\mu\text{g/mL}$ 、4 $\mu\text{g/mL}$ 、1.2 $\mu\text{g/mL}$ 、0.4 $\mu\text{g/mL}$ 、0.12 $\mu\text{g/mL}$ 、0.04 $\mu\text{g/mL}$ 、0.012 $\mu\text{g/mL}$ 、0.004 $\mu\text{g/mL}$ 至0 $\mu\text{g/mL}$ 。

【0279】 隨後將一系列測試抗體及對照抗體的稀釋液加至含有靶細胞的孔中，將50 μL RPMI-1640培養基中的PBMC效應細胞加至每個孔中 (效應細胞與靶細胞的比例為60:1)，並且再培養17小時。在培養結束時對培養盤進行離心處理並使用LDH測量試劑盒分析上清液中的乳酸鹽脫氫酶 (LDH) 活性。細胞溶解使用酶標儀通過490 nm處的吸光度定量。僅含有靶細胞的孔的吸光度作為背景對照，而含有用Triton-X100溶解的靶細胞的

孔提供最大可獲得訊號。非抗體依賴性細胞毒性在含有靶細胞及效應細胞而未加入抗體的孔中測量。細胞毒性根據下列方程計算：

$$\%細胞毒性 = 100\% \times [A490nm (樣品) - A490 (靶細胞) - A490 (效應細胞)] / [A490nm (溶解的靶細胞) - A490nm (靶細胞)]$$

【0280】 相對於抗體濃度繪製二重複樣品稀釋液中的平均ADCC值，並且通過擬合至Prism 5（GraphPad）得到EC50值及ADCC（%）最大程度。

自 PBMC 富集人類樹突細胞（DC）

【0281】 通過Ficoll離心，由從健康的自願者供體中獲得的膚色血球層製備人類PBMC。通過使用負向消滅，由具有來自人類PBMC的抗CD3抗體、抗CD19抗體、抗CD20抗體、抗CD14抗體及抗CD16抗體的混合物的磁珠（Miltenyi Biotec）富集樹突細胞。用山羊抗小鼠FITC（譜系）、HLA-DR-APCCy7、CD123-BV421及CD11C-APC對富集的DC進行染色。染色的細胞在BD LSR Fortessa上進行分析。抗CD3單株抗體、抗CD4單株抗體、抗CD11C單株抗體、抗CD19單株抗體、抗CD14單株抗體、抗CD16單株抗體、抗CD123單株抗體購自BD Biosciences或Biolgend。

【0282】 圖3（a）顯示富集前後DC的百分數。上部的兩個圖中的數字表示譜系消滅前後總細胞的DC（HLA-DR+Lin-）百分數。下部圖中的數字表示譜系消滅前後總DC的mDC（CD11C+CD123-）及pDC（CD123+CD11C-）的百分數。

對富集的人類 DC 的刺激以及細胞激素表現

【0283】 將 $1-2 \times 10^5$ 富集的DC接種於100 μ l培養基中的96孔培養盤中，將100 μ l稀釋的刺激劑加至培養盤中並在37°C的培養箱中培養20至22小時。收集上清液並通過ELISA（Mabtech AB）分析人類IFN- α 、IL-6、IL-12(p70)及TNF- α 。

統計學分析

【0284】 所有比較的顯著性使用Student雙尾t檢測計算，假設模擬組

及樣品組之間的方差不相等，當 $p < 0.05$ 時認為結果是顯著的。參數之間的相關性使用斯皮爾曼等級相關測試評價， P 值 < 0.05 被認為是統計學上顯著的。

使用曲妥珠單抗 TLRL 偶聯物進行體內腫瘤細胞殺傷試驗

【0285】 針對源自患者的胃癌異種移植物（PDX）小鼠模型的研究，將6至8周齡的雌性Balb/c裸鼠（獲自SLAC, Shanghai, China）用於腫瘤碎片移植。根據動物護理及使用委員會（Institutional Animal Care and Use Committee）的實驗室動物護理及使用指南及程序，用正常裸鼠飲食飼養動物並且將動物養在SPF動物設施中。將尺寸為約 15 mm^3 至 30 mm^3 的患者STO#69胃腫瘤碎片移植（皮下地）到Balb/c裸鼠的右側。

【0286】 通過靜脈注射途徑投予含有 5 mg/kg 至 20 mg/kg 抗體的藥物或對照藥物（QWKx3）。通過游標尺每週測量一次腫瘤以確定其皮下生長。用游標尺每週測量兩次腫瘤的二維尺寸。使用如下方程式計算腫瘤體積：腫瘤體積 $= (\text{長度} \times \text{寬度}^2) \times 0.5$ 。平均腫瘤體積或體重使用繪圖軟體Prism 5 (GraphPad) 繪製。功效研究的終點設置在第一次治療後30天至45天或者當腫瘤尺寸達到 2000 mm^3 以上時（無論何者先達到）。如果小鼠失去超過20%的體重或者病得很重並且無法得到足夠的食物或水，則將其從研究中排除並實施安樂死。在終點收集小鼠的腫瘤，在 LN_2 中半冷凍並在福馬林中半固定，用於製備FFPE組織。

【符號說明】

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】 (請換頁單獨記載)

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】 一種具有下述通式 (Ia) 的結構的化合物或其醫藥上可接受的鹽類：



其中，TM 係抗-人類表皮生長因子受體 2 (HER2) 抗體，AM 為瑞喹莫德，其中，瑞喹莫德上的喹啉環上的胺基團為待與連接體 (L) 連接的點；L 是馬來醯亞胺基己醯基-纈氨酸-瓜氨酸(vc)-p-氨基苄氧基羰基 (MC-vc-PAB) 或馬來醯亞胺基己醯基 (MC)。

【第 2 項】 如請求項 1 所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽類，其中，所述抗體為曲妥珠單抗 (赫賽汀)，帕妥珠單抗或 margetuximab (MGAH22)。

【第 3 項】 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含有效量的請求項 1 或 2 所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽類，以及一或多醫藥上可接受的載體。

【第 4 項】 如請求項 3 所述的醫藥組合物，該醫藥組合物進一步包含有效量的其他治療劑。

【第 5 項】 如請求項 4 所述的醫藥組合物，其中，該其他治療劑是抗癌劑。

【第 6 項】 如請求項 5 所述的醫藥組合物，其中，該抗癌劑為抗代謝藥物、拓撲異構酶 I 及拓撲異構酶 II 的抑制劑、烷基化劑、微管抑制劑、抗雄性激素劑、GNRh 調節劑或其混合物。

【第 7 項】 一種如請求項 1 或 2 所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽類在製備用於抑制 HER2 陽性腫瘤細胞增殖的藥物中的應用。

【第 8 項】一種如請求項 1 或 2 所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽類在製備用於治療個體體內 HER2 陽性腫瘤/癌症的藥物中的應用。

【第 9 項】如請求項 8 所述的應用，其中，所述腫瘤/癌症選自：食管癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、子宮頸癌、子宮體癌、卵巢癌、膀胱癌、頭頸癌、子宮內膜癌、骨肉瘤、前列腺癌、神經母細胞瘤。

圖式

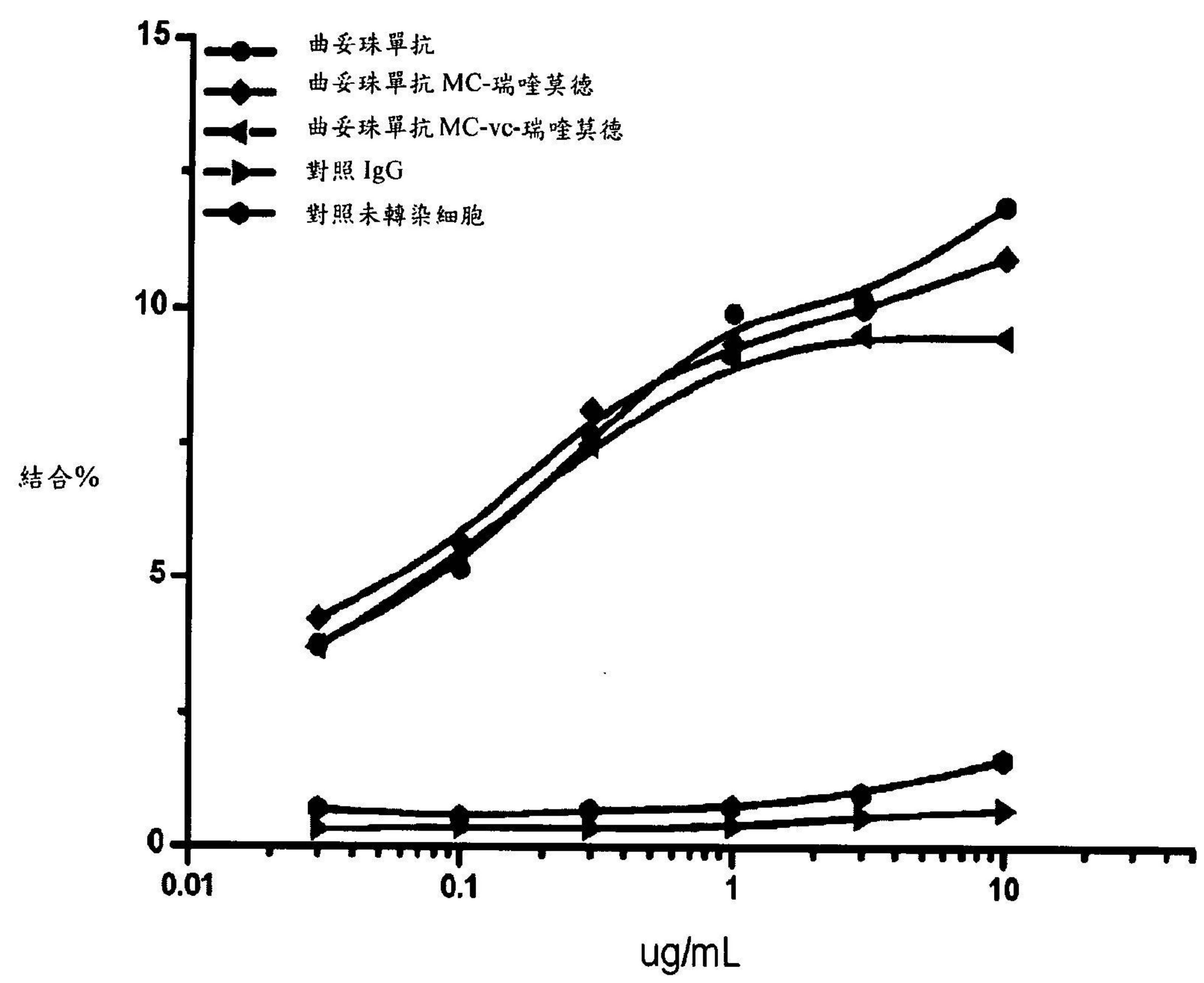


圖 1

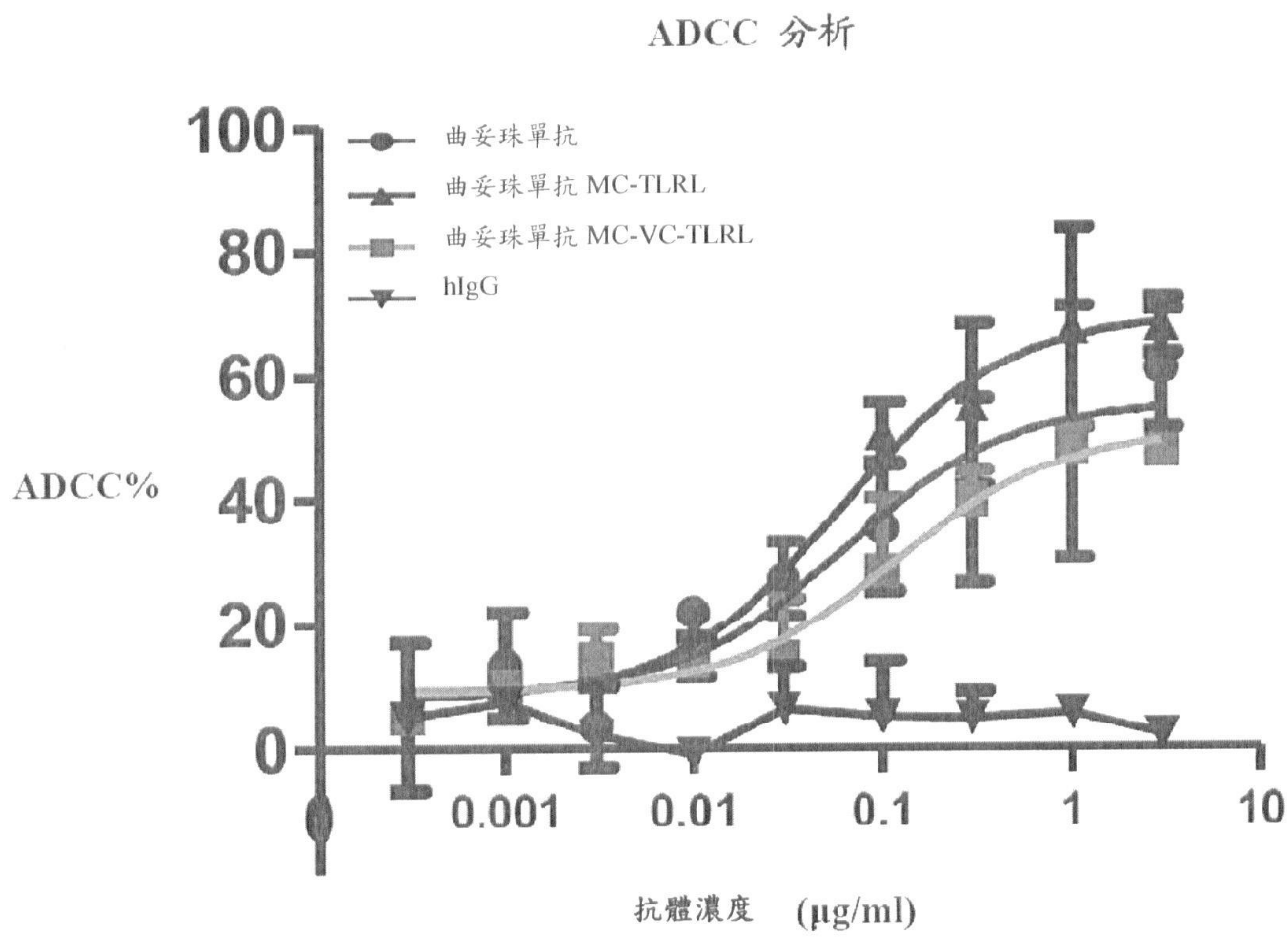


圖 2

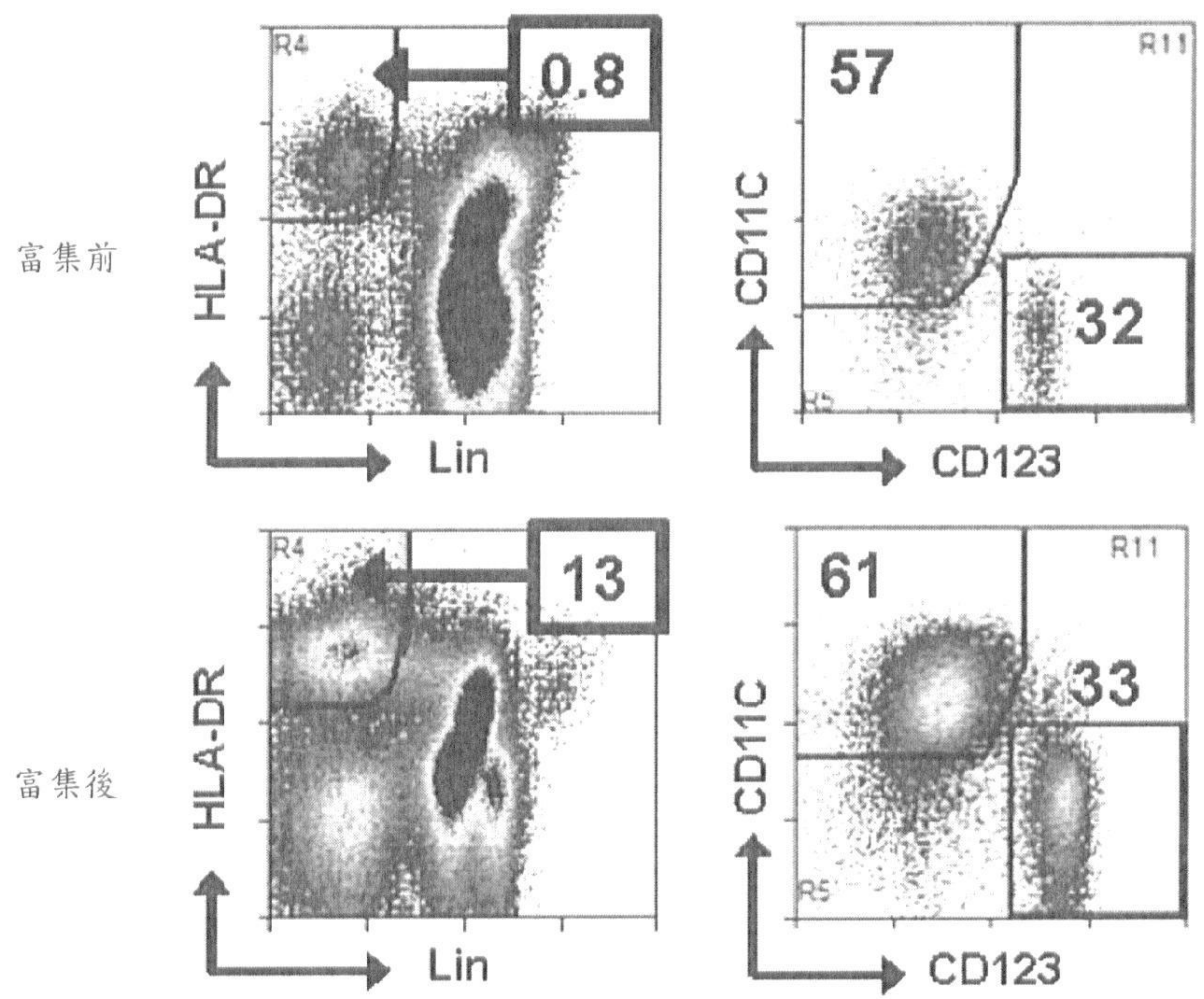


圖 3A

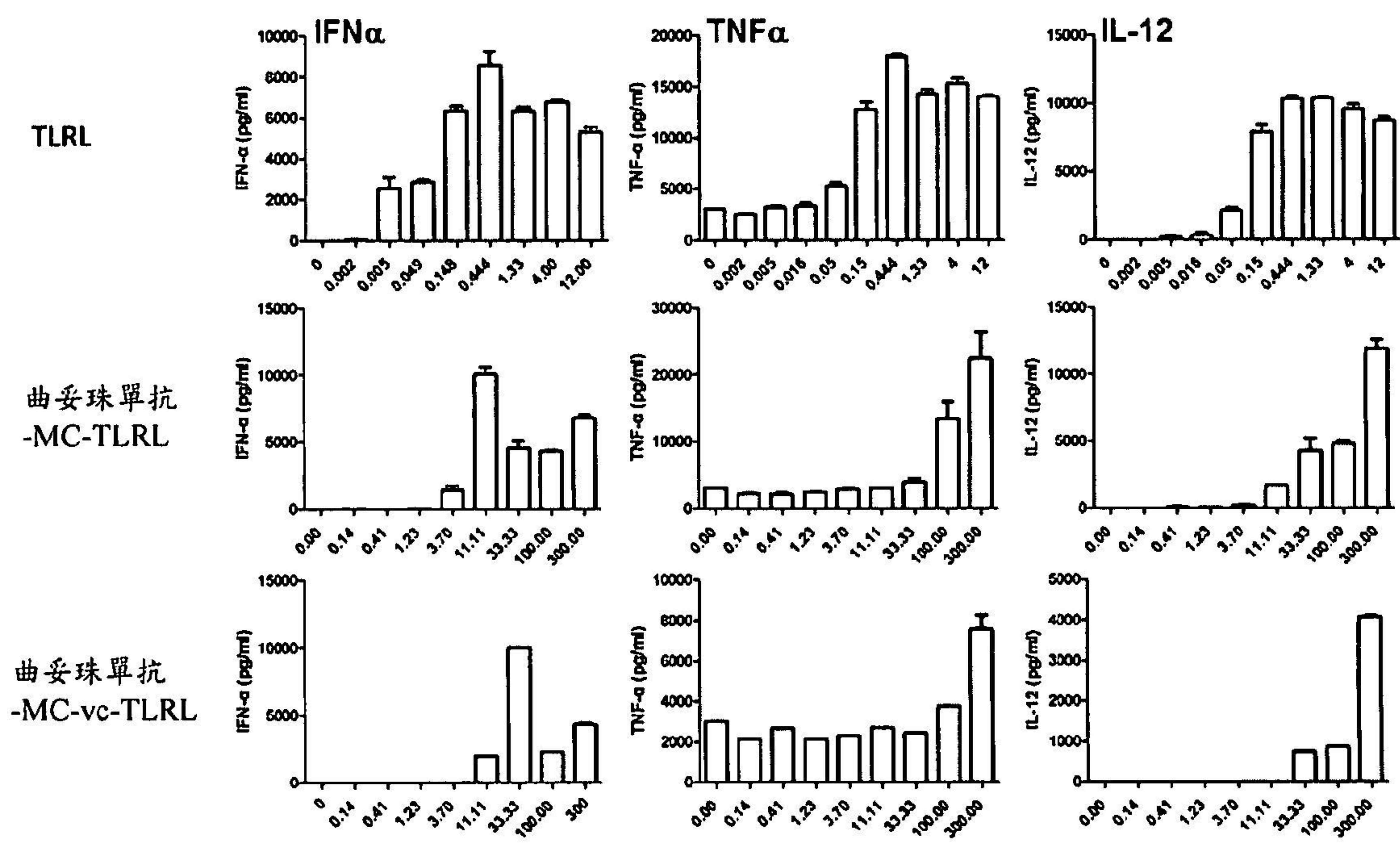


圖 3B

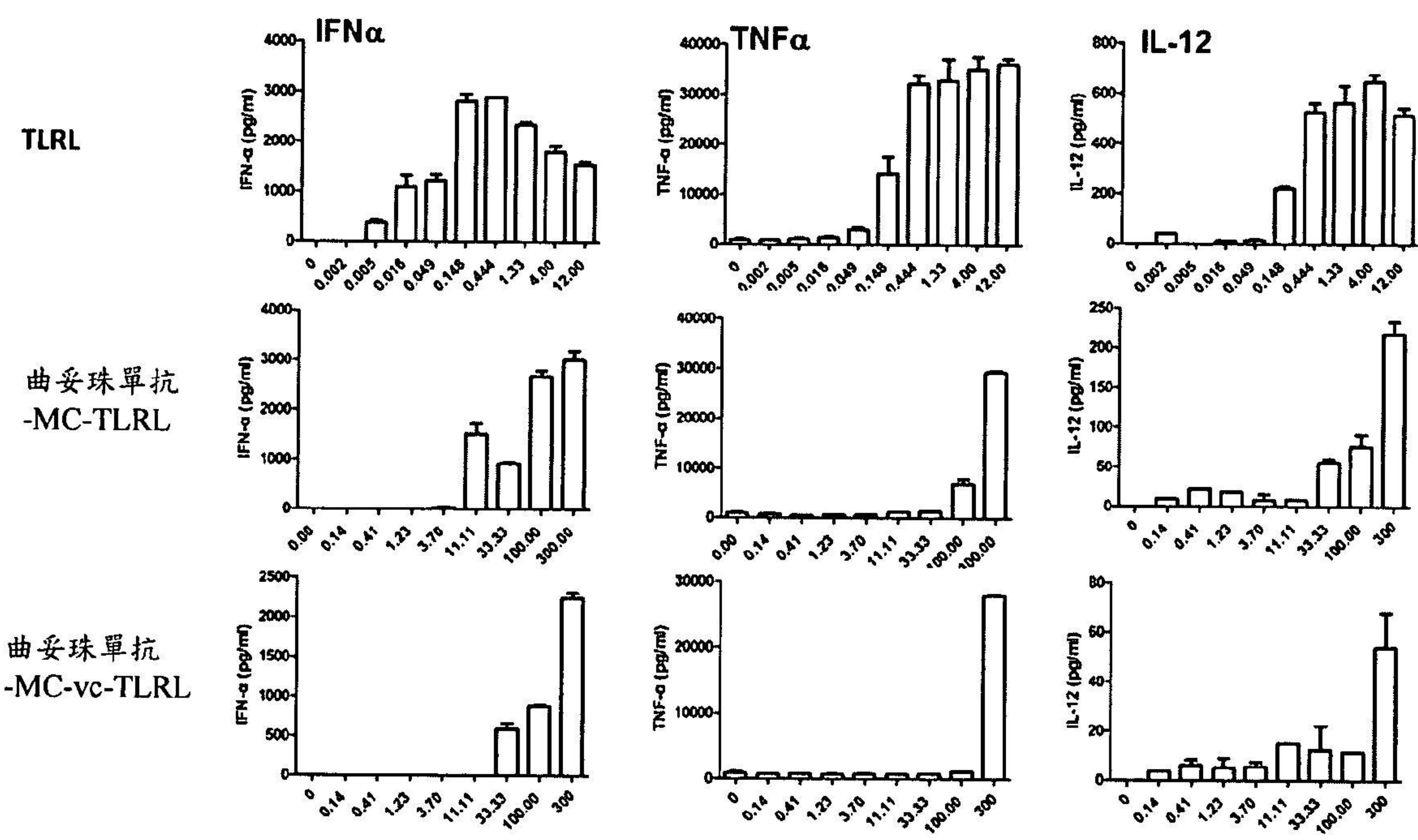


圖 3C



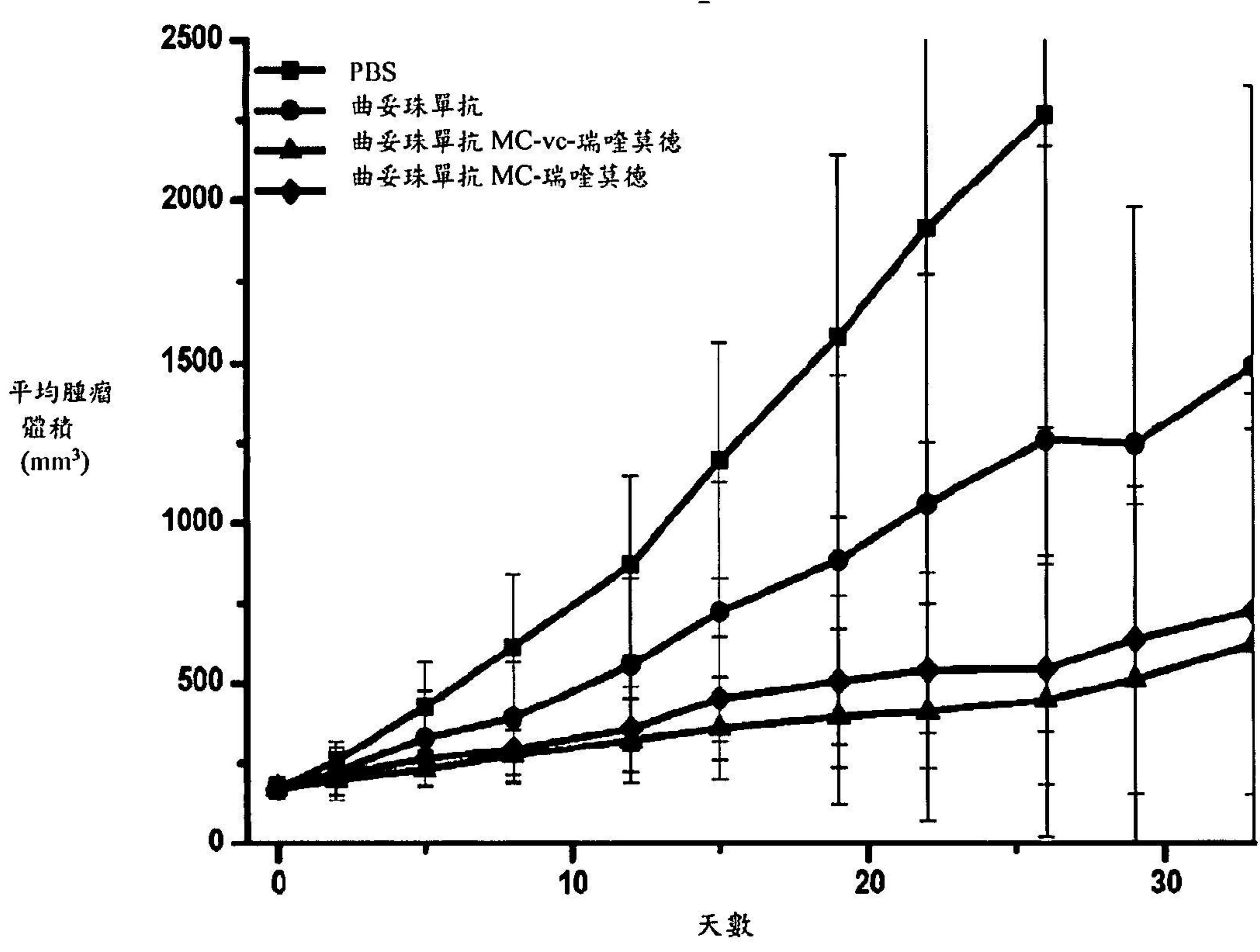


圖 4A

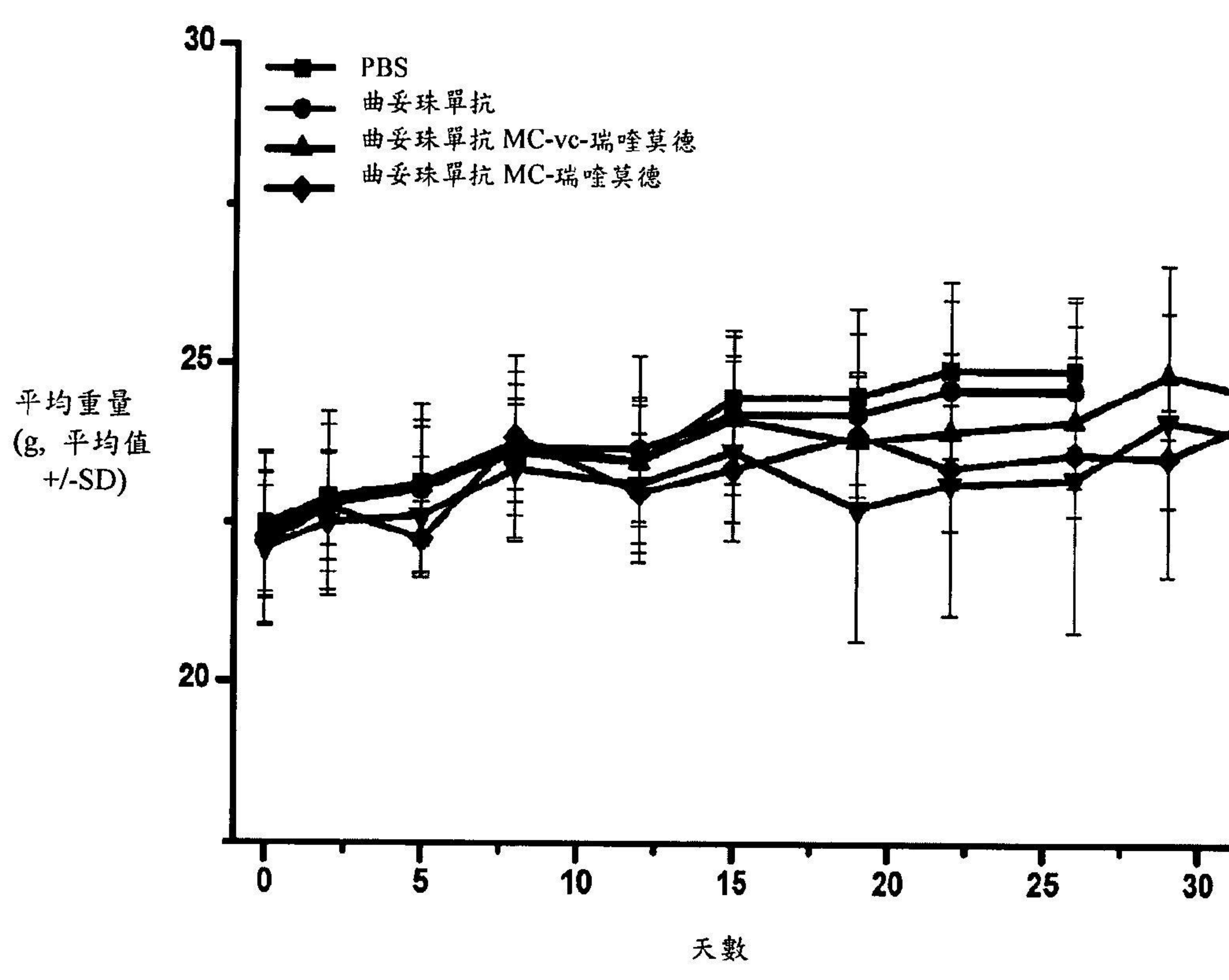


圖 4B

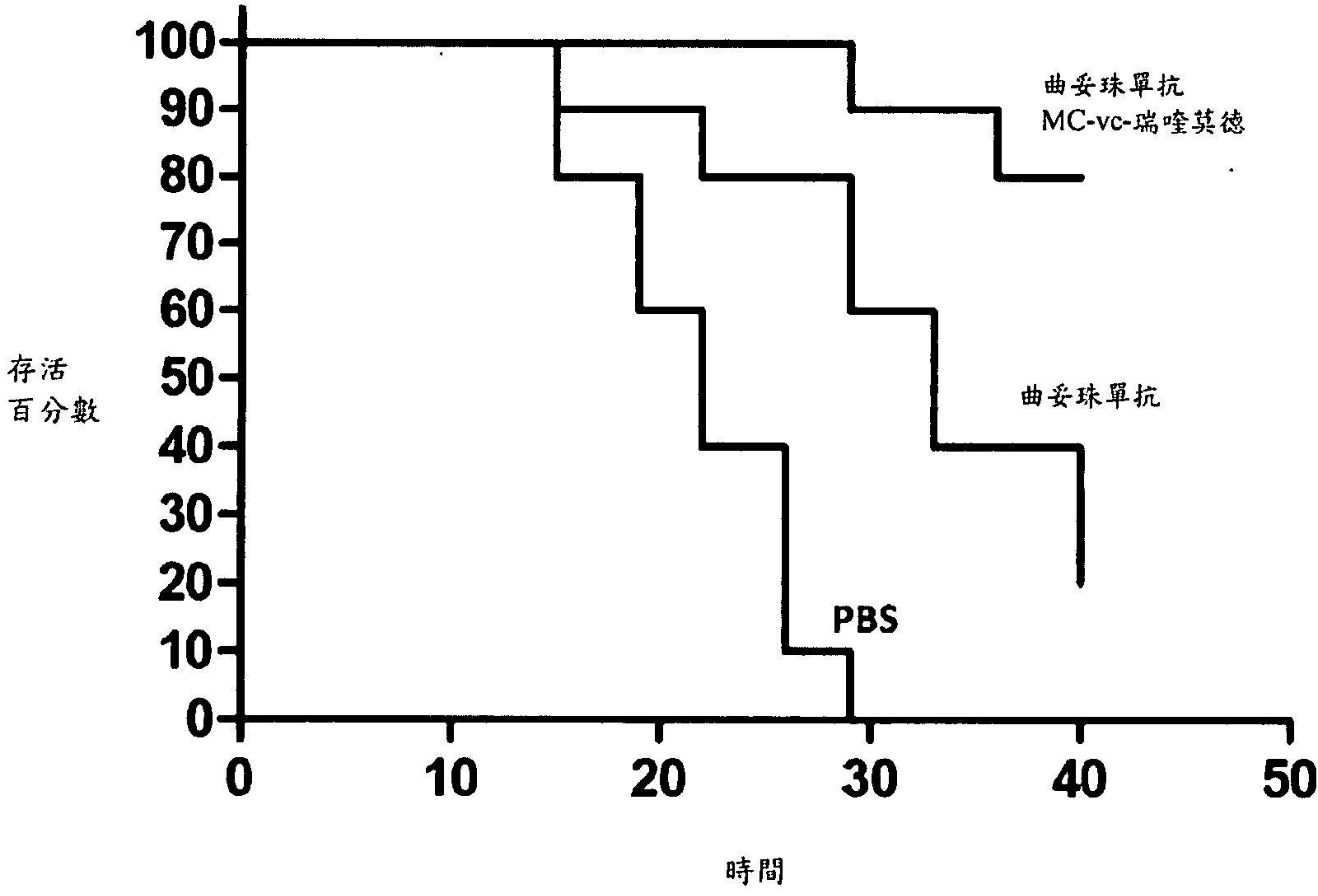


圖 4C