



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201420119 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：102141753

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl.：

*A61K47/48 (2006.01)*

*A61K38/07 (2006.01)*

*A61P13/10 (2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/11/15 美國

61/726,991

2013/03/15 美國

61/788,382

2013/09/10 美國

61/875,971

(71)申請人：安德賽特公司 (美國) ENDOCYTE, INC. (US)

美國

(72)發明人：福拉和夫 湯丘 英度斯拉夫 VLAHOV, IONTCHO RADOSLAVOV (US)；雷迪

約瑟夫 安南 REDDY, JOSEPH ANAND (IN)；布魯佛德 艾莉西雅

BLOOMFIELD, ALICIA (US)；多頓 萊恩 DORTON, RYAN (US)；奈爾森 瑪

麗莎 NELSON, MELISSA (US)；唯佐 瑪莉琳 VETZEL, MARILYNN (US)；利蒙

克里斯多佛 保羅 LEAMON, CHRISTOPHER PAUL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：12 共 113 頁

(54)名稱

藥物傳送結合物、治療由表現 P S M A 之細胞所引起疾病之方法

DRUG DELIVERY CONJUGATES, AND METHODS FOR TREATING DISEASES CAUSED BY  
PSMA EXPRESSING CELLS

(57)摘要

本發明係關於致病細胞群體之診斷、成像及/或處理。詳言之，本發明係關於使用能夠靶向表現 PSMA 之細胞(諸如前列腺癌細胞)之化合物診斷由表現 PSMA 之細胞所引起之疾病、使該等疾病成像及/或治療該等疾病。

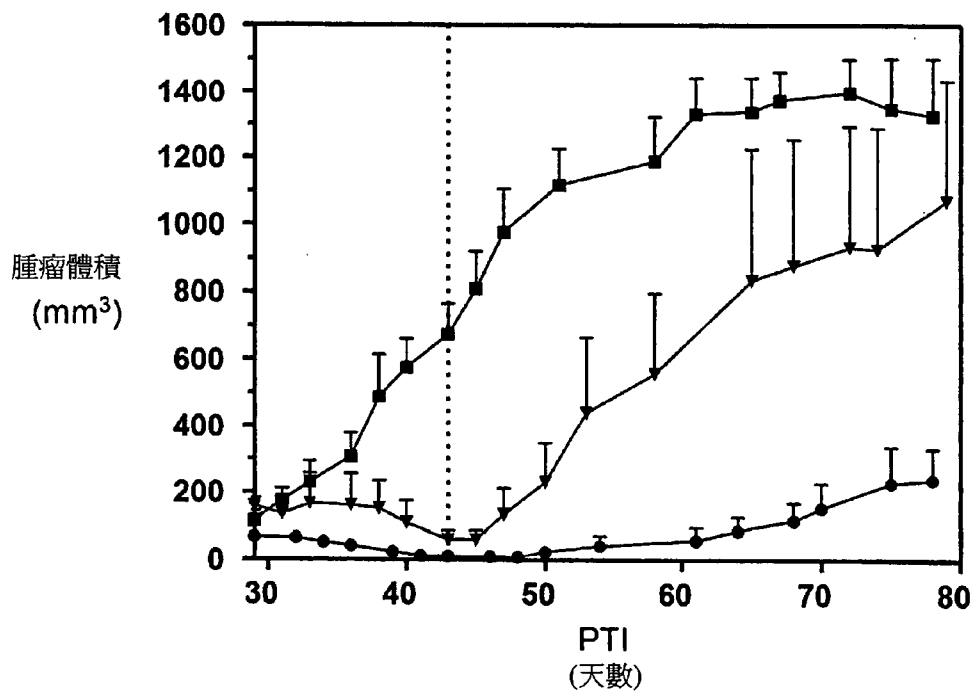


圖9



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201420119 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：102141753

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl.：

*A61K47/48 (2006.01)*

*A61K38/07 (2006.01)*

*A61P13/10 (2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/11/15 美國

61/726,991

2013/03/15 美國

61/788,382

2013/09/10 美國

61/875,971

(71)申請人：安德賽特公司 (美國) ENDOCYTE, INC. (US)

美國

(72)發明人：福拉和夫 湯丘 英度斯拉夫 VLAHOV, IONTCHO RADOSLAVOV (US)；雷迪

約瑟夫 安南 REDDY, JOSEPH ANAND (IN)；布魯佛德 艾莉西雅

BLOOMFIELD, ALICIA (US)；多頓 萊恩 DORTON, RYAN (US)；奈爾森 瑪

麗莎 NELSON, MELISSA (US)；唯佐 瑪莉琳 VETZEL, MARILYNN (US)；利蒙

克里斯多佛 保羅 LEAMON, CHRISTOPHER PAUL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：12 共 113 頁

(54)名稱

藥物傳送結合物、治療由表現 P S M A 之細胞所引起疾病之方法

DRUG DELIVERY CONJUGATES, AND METHODS FOR TREATING DISEASES CAUSED BY  
PSMA EXPRESSING CELLS

(57)摘要

本發明係關於致病細胞群體之診斷、成像及/或處理。詳言之，本發明係關於使用能夠靶向表現 PSMA 之細胞(諸如前列腺癌細胞)之化合物診斷由表現 PSMA 之細胞所引起之疾病、使該等疾病成像及/或治療該等疾病。

## 發明摘要

※ 申請案號：102141753

※ 申請日：102.11.15

A61K47/48 (2006.01)

※IPC 分類：A61K38/07 (2006.01)

A61P13/10 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

### 【發明名稱】

藥物傳送結合物、治療由表現PSMA之細胞所引起疾病之方法  
DRUG DELIVERY CONJUGATES, AND METHODS FOR  
TREATING DISEASES CAUSED BY PSMA EXPRESSING CELLS

### ○ 【中文】

本發明係關於致病細胞群體之診斷、成像及/或處理。詳言之，本發明係關於使用能夠靶向表現PSMA之細胞(諸如前列腺癌細胞)之化合物診斷由表現PSMA之細胞所引起之疾病、使該等疾病成像及/或治療該等疾病。

### 【英文】

The invention described herein pertains to the diagnosis, imaging, and/or treatment of pathogenic cell populations. In particular, the invention described herein pertains to the diagnosis, imaging, and/or treatment of diseases caused by PSMA expressing cells, such as prostate cancer cells, using compounds capable of targeting PSMA expressing cells.



**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（9）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】**：

（無）

# 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】

藥物傳送結合物、治療由表現PSMA之細胞所引起疾病之方法  
DRUG DELIVERY CONJUGATES, AND METHODS FOR  
TREATING DISEASES CAUSED BY PSMA EXPRESSING CELLS

## 【技術領域】

本發明係關於致病細胞群體之診斷、成像及/或處理。詳言之，本發明係關於使用能夠靶向表現PSMA之細胞(諸如前列腺癌細胞)之化合物診斷由表現PSMA之細胞所引起之疾病、使該等疾病成像及/或治療該等疾病。

## 【先前技術】

前列腺為一種雄性生殖器官且其功能在於產生及儲存精液，精液向在繁殖期間引入陰道中之精子存活提供養分及流體。類似其他組織，前列腺可發展惡性(癌性)或良性(非癌性)腫瘤。實際上，前列腺癌為西方社會最常見的男性癌症之一，且為美國男性中第二主要形式之惡性病。前列腺癌之目前治療方法包括激素療法、放射療法、手術、化學療法、光動力療法及組合療法。然而，許多此等治療影響患者之生活品質，尤其影響診斷患有前列腺癌且超過50歲之男性的生活品質。舉例而言，使用激素藥物通常伴有諸如骨質疏鬆症及肝損傷之副作用。該等副作用可藉由使用對造成疾病病況之組織更具選擇性或特異性且避開非標靶組織(如骨骼或肝臟)之治療來減輕。

前列腺特異性膜抗原(PSMA)為一種在前列腺癌中過表現之生物標記物。相較於人體內之其他器官(諸如腎臟、近端小腸及唾液腺)，PSMA在惡性前列腺組織中過表現。PSMA亦在許多非前列腺實體腫

瘤(包括肺癌、結腸癌、乳癌、腎癌、肝癌及胰臟癌)內之新生血管結構而非正常血管結構上表現。PSMA亦在腦中極微量地表現。PSMA為II型細胞表面膜結合之醣蛋白，分子量為約110 kD，包括胞內區段(胺基酸1-18)、跨膜域(胺基酸19-43)及大範圍胞外域(胺基酸44-750)。儘管目前咸信胞內區段及跨膜域之功能無關緊要，但胞外域與若干種獨特活性有關。舉例而言，PSMA在中樞神經系統中起作用，其中PSMA使N-乙醯基-天冬胺醯基麩胺酸(NAAG)代謝產生麩胺酸及N-乙醯基天冬胺酸。PSMA亦在近端小腸中起作用，其中PSMA自聚- $\gamma$ -麩胺酸化葉酸酯移除 $\gamma$ -連接之麩胺酸且自肽及小分子移除 $\alpha$ -連接之麩胺酸。然而，PSMA對前列腺癌細胞之特定功能仍未解決。

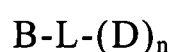
與許多其他膜結合蛋白質不同，PSMA經歷以與細胞表面結合受體(如維生素受體)類似之方式快速內化至細胞中。PSMA經由披網格蛋白小窩內化且隨後可再循環至細胞表面或去往溶酶體。因此，可使診斷劑、顯影劑及治療劑靶向PSMA，從而傳送至表現PSMA之細胞(諸如前列腺癌細胞)中。

### 【發明內容】

本文描述能夠結合於PSMA之化合物。本文亦描述能夠靶向PSMA以傳送診斷劑、顯影劑及治療劑之化合物。本文亦描述用於診斷表現或過表現PSMA之致病細胞群體所引起之疾病、使該等疾病成像及治療該等疾病的化合物及組合物，以及其方法及用途。

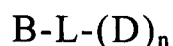
已出乎意料地發現，本文所述之結合物對PSMA展現高度親和力。亦已發現，本文所述之化合物對治療表現PSMA之致病細胞(諸如前列腺癌細胞)所引起之疾病有效。

在本發明之一個說明性實施例中，本文描述傳送下式之結合物：



或其醫藥學上可接受之鹽的PSMA結合藥物，其中B包含離胺酸及胺基酸或其一或多種羧酸衍生物之脲或硫脲，其中該脲或硫脲能夠結合於PSMA，L為多價連接基團，D為藥物之基團，且n為選自1、2、3及4之整數。應理解，如本文所用，該等藥物及術語藥物包括治療劑、診斷劑、顯影劑，及合意地傳送至或靶向PSMA及/或表現PSMA之細胞的其他化合物。

在另一說明性實施例中，本文描述傳送下式之結合物：



或其醫藥學上可接受之鹽的PSMA結合藥物，其中B為PSMA結合或靶向配位體之基團，L為包含胺基甲基苯基乙酸雙基或胺基苯基乙酸雙基或其兩者之多價連接基團，D為藥物之基團，且n為選自1、2、3及4之整數。

應理解，本文所述之B、L、D及n中每一者之各種實施例的每一組合形成本發明結合物之說明性實施例，而不管B、L、D中每一者之彼等各種實施例為種類、亞屬類還是屬類。另外應理解，化合物之彼等其他說明性實施例中之每一者可用於本文所述之組合物、單位劑量、方法及/或用途中之任一者。

在另一實施例中，本文亦描述含有一或多種化合物之醫藥組合物。在一個態樣中，該等組合物為散裝形式且適於製備本文所述之用途及/或方法中可包括的單位劑量、單位劑型及其類似物。在另一態樣中，組合物包括治療有效量之一或多種化合物用於診斷患者中由表現PSMA之細胞所引起之疾病、使該等疾病成像及/或治療該等疾病。說明性組合物包括單位劑量、單位劑型及其類似物。應理解，組合物可包括其他組分及/或成分，包括(但不限於)其他治療活性化合物，及/或一或多種載劑，及/或一或多種稀釋劑，及/或一或多種賦形劑，及其類似物。在另一實施例中，本文亦描述使用化合物及醫藥組合物診

斷患者中由表現PSMA之細胞所引起之疾病、使該等疾病成像及/或治療該等疾病的方法。在一個態樣中，該等方法包括向患者投與一或多種本文所述之化合物及/或組合物的步驟。在另一實施例中，本文亦描述化合物及組合物之用途，其用於製造用以診斷患者中由表現PSMA之細胞所引起之疾病、使該等疾病成像及/或治療該等疾病的藥劑。在一個態樣中，該等藥劑包括治療有效量之一或多種本文所述之化合物及/或組合物。

此處應瞭解，本文所述之化合物可單獨使用或與適用於診斷患者中由表現PSMA之細胞所引起之疾病、使該等疾病成像及/或治療該等疾病的其他化合物(包括可藉由相同或不同作用模式而治療上有效之彼等化合物)組合使用。此外，此處應瞭解，本文所述之化合物可與投與用來治療其他疾病症狀之其他化合物(諸如投與用來減輕疼痛及其類似症狀之化合物)組合使用。

#### 【圖式簡單說明】

圖1展示10%血清/FDRPMI中之以下各物對PSMA之相對親和力：(■) PMPA，1.0 (經校正)；(●) DUPA，0.05 (低19倍)；(○) EC1067，30X；(□) EC1069，22X；及(▼) EC1080，6X。

圖2展示10%血清/FDRPMI中之以下各物對PSMA之相對親和力：(■) PMPA，1.0 (經校正)；(●) EC1100，20X；(▼) EC1168，17X；(▲) EC1169，7X；及(□) EC1170，7X。

圖3展示如藉由活體外<sup>3</sup>H-胸苷併入細胞所測定，EC1169針對LNCaP細胞之劑量反應及IC<sub>50</sub> (2小時- 72小時)。

圖4展示如藉由活體外<sup>3</sup>H-胸苷併入細胞所測定，(▼) EC1718、(◆) EC1677、(▲) EC1719、(●) EC1720及(■) EC1721針對LNCaP細胞之劑量反應及IC<sub>50</sub> (2小時- 72小時)。

圖5展示EC1169 (c)、EC1550 (●)及EC1551 (■) (各為2 μmol/kg，

TIW (每週三次), 2週)相較於媒劑處理之對照組(◆)的處理LNCaP腫瘤異種移植植物之活體內功效。

圖6展示EC1169 (c)、EC1550 (●)及EC1551 (■) (各為2  $\mu\text{mol/kg}$ , TIW, 2週)相較於媒劑處理之對照組(◆)不展現總體動物毒性。

圖7展示EC1584 (▼)及EC1588 (▲) (各為2  $\mu\text{mol/kg}$ , TIW, 2週)相較於媒劑處理之對照組(●)的處理LNCaP腫瘤異種移植植物之活體內功效。

圖8展示EC1584 (▼)及EC1588 (▲) (各為2  $\mu\text{mol/kg}$ , TIW, 2週)相較於媒劑處理之對照組(●)不展現總體動物毒性。

圖9展示EC1169 (●) (2  $\mu\text{mol/kg}$ , TIW, 2週)相較於多西他賽(docetaxel) (10 mg/kg, BIW, 2週, MTD) (▼)及各自相較於媒劑處理之對照組(■)的處理LNCaP腫瘤異種移植植物之活體內功效。

圖10展示以2  $\mu\text{mol/kg}$ , TIW, 2週投與之EC1169 (●)相較於以10 mg/kg, BIW, 2週, MTD投與之多西他賽(▼)展示實質上較低總體動物毒性。

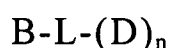
圖11展示以下各物相較於(●)媒劑處理之對照組的處理LNCaP腫瘤異種移植植物之活體內功效：(■) EC1718；(▲) EC1720；(▼) EC1721；(◆) EC1719；及(○) EC1677, 各自以2  $\mu\text{mol/kg}$ , TIW, 2週投與。

圖12展示以下各物相較於(●)媒劑處理之對照組不展現總體動物毒性：(■) EC1718；(▲) EC1720；(▼) EC1721；(◆) EC1719；及(○) EC1677。

### 【實施方式】

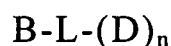
本發明之若干說明性實施例由以下列舉條項描述：

1. 一種下式之結合物：

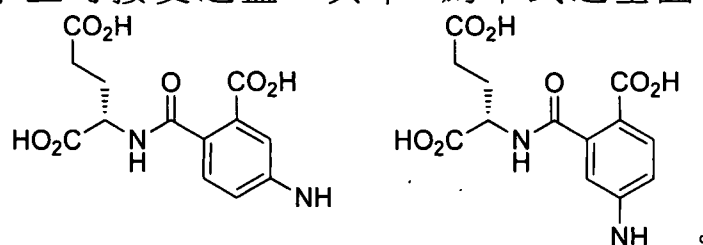


或其醫藥學上可接受之鹽，其中B包含離胺酸及胺基酸或其一或多種羧酸衍生物之脲或硫脲，包括(但不限於)離胺酸及天冬胺酸或麩胺酸或高麩胺酸之脲或硫脲，其中該脲或硫脲能夠結合於PSMA，L為多價連接基團，D為藥物之基團，且n為選自1、2、3及4之整數。

2. 一種下式之結合物：



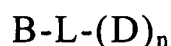
或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為下式之基團：



L為多價連接基團，D為藥物之基團，且n為選自1、2、3及4之整數。

3. 如條項1或2之結合物，其中L為包含胺基甲基苯基乙酸雙基或胺基苯基乙酸雙基或其兩者之多價連接基團。

4. 一種下式之結合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為PSMA結合配位體之基團，L為包含胺基甲基苯基乙酸雙基或胺基苯基乙酸雙基或其兩者之多價連接基團，D為藥物之基團，且n為選自1、2、3及4之整數。

5. 如條項3之結合物，其中B包含離胺酸及胺基酸或其一或多種羧酸衍生物之脲或硫脲，包括(但不限於)離胺酸及天冬胺酸或麩胺酸或高麩胺酸之脲或硫脲。

6. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B包含離胺酸及麩胺酸或其一或多種羧酸衍生物之脲或硫脲。

7. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B包含離胺酸及麩胺酸

之脲。

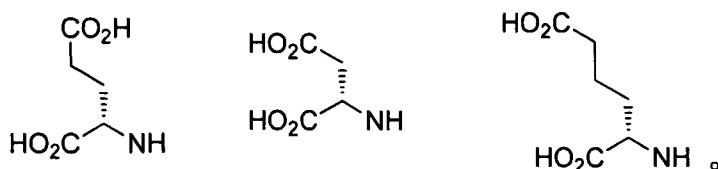
8. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B包含L-離胺酸及L-麩胺酸或其一或多種羧酸衍生物之脲或硫脲。

9. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B包含L-離胺酸及L-麩胺酸之脲。

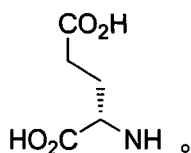
10. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B包含離胺酸及麩胺酸之脲或硫脲。

11. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B包含D-離胺酸及D-麩胺酸之脲或硫脲。

12. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B包含D-離胺酸及以下中之一者的脲或硫脲：

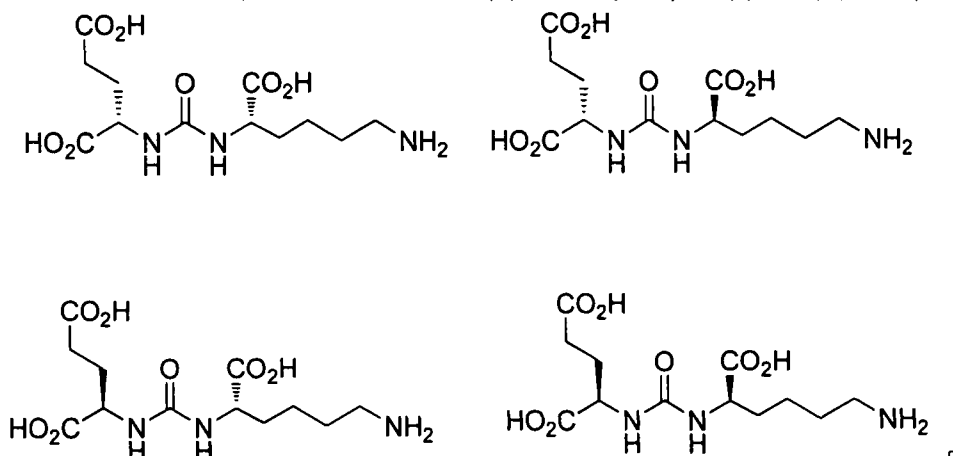


13. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B包含D-離胺酸及以下之脲或硫脲：

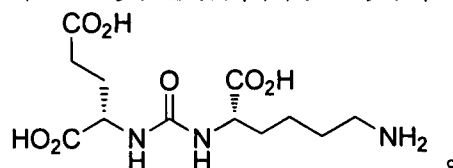


14. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B為脲。

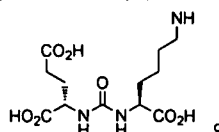
15. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B係選自以下：



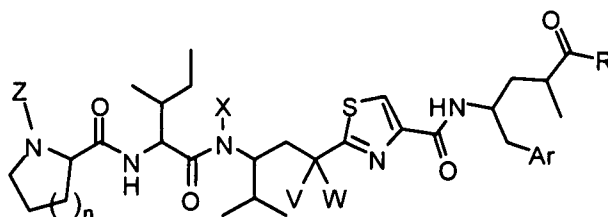
16. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B係選自以下：



17. 如條項1至5中任一項之結合物，其中B具有下式：



- 如前述條項中任一項之結合物，其中n爲1、2或3。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中n爲1或2。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中n爲1。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一種藥物爲顯影劑。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一種藥物爲診斷劑。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一種藥物爲治療劑。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一種藥物爲細胞毒性劑。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一種藥物爲妥布力辛(tubulysin)。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一種藥物爲天然存在之妥布力辛。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一種藥物爲妥布力辛B。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一種藥物爲下式之妥布力辛：



及其醫藥鹽，其中

n爲1-3；

V爲氫、OR<sup>2</sup>或鹵基，且W爲氫、OR<sup>2</sup>或烷基，其中R<sup>2</sup>在各情況下獨立地選自氫、烷基及C(O)R<sup>3</sup>，其中R<sup>3</sup>爲烷基、環烷基、烯基、芳基或芳基烷基，其各自視情況經取代；其限制條件爲當V與W皆爲OR<sup>2</sup>時R<sup>2</sup>不爲H；或V及W與所連接之碳一起形成羰基；

X爲氫；烷基，諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>2-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>2-4</sub>烷基；或烯基，諸如C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-4</sub>烯基，其各自視情況經取代；

Z爲烷基或C(O)R<sup>4</sup>，其中R<sup>4</sup>爲烷基、CF<sub>3</sub>或芳基；

Ar爲芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；及

R爲OH或R，且其所連接之羰基爲羧酸衍生物。

· 如前述條項中任一項之結合物，其中Ar爲視情況經取代之苯基。

· 如前述條項中任一項之結合物，其中Ar爲經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代之苯基：鹵基、羥基、胺基、硫基、羧酸酯基或其衍生物、亞磺醯基或其衍生物、磺醯基或其衍生物、氧磷基或其衍生物、或磷醯基或其衍生物、或烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜烷基、雜烯基、環雜烷基、環雜烯基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其各自視情況經取代。

· 如前述條項中任一項之結合物，其中Ar爲苯基。

· 如前述條項中任一項之結合物，其中Ar爲4-羥基苯基。

· 如前述條項中任一項之結合物，其中X爲CH<sub>2</sub>QR<sup>9</sup>，其中Q爲-N-、-O-或-S-；R<sup>9</sup>爲氫或各自視情況經取代之烷基、烯基、環烷基、芳基或芳基烷基、或C(O)R<sup>10</sup>。

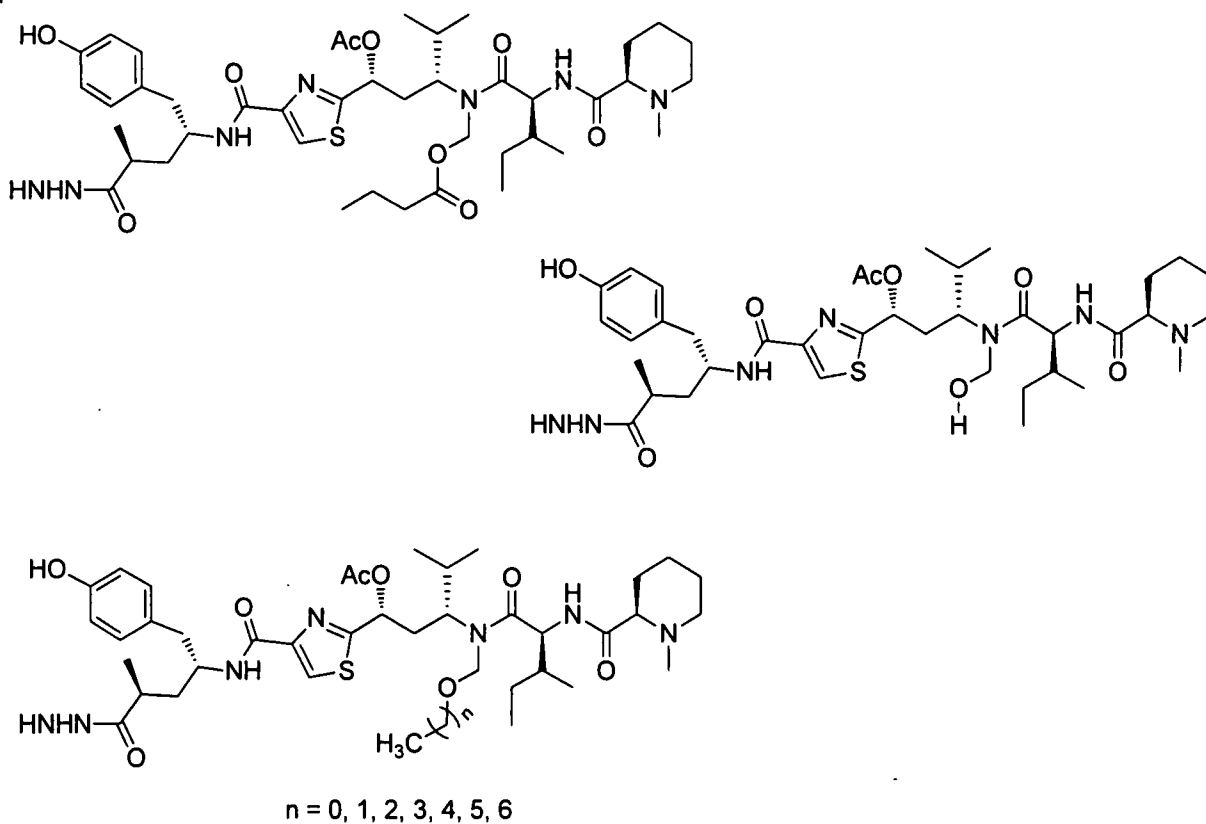
· 如前述條項中任一項之結合物，其中Q爲O。

· 如前述條項中任一項之結合物，其中R<sup>9</sup>爲視情況經取代之烷

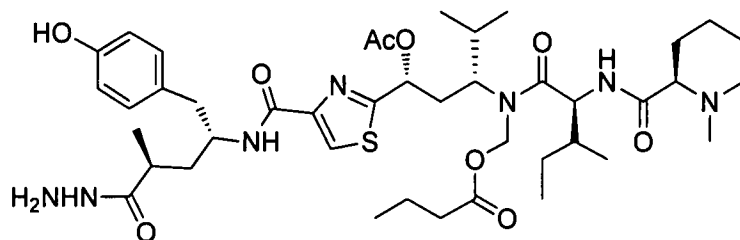
基。

- 如前述條項中任一項之結合物，其中 $R^9$ 為烷基。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中 $R^{10}$ 為視情況經取代之烷基。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中 $R^{10}$ 為烷基。
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一種藥物係選自以下：

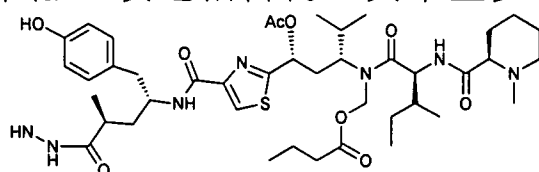
下：



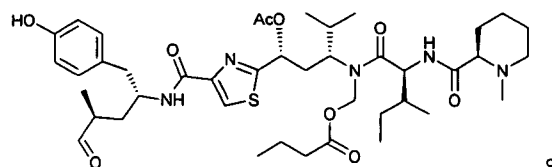
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一種藥物為：



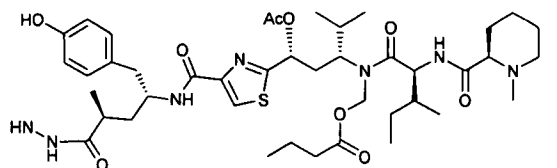
- 如前述條項中任一項之結合物，其中至少一個D為下式之基團：



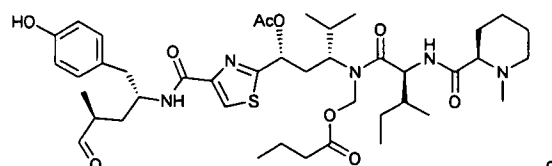
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中至少一個D為下式之基團：



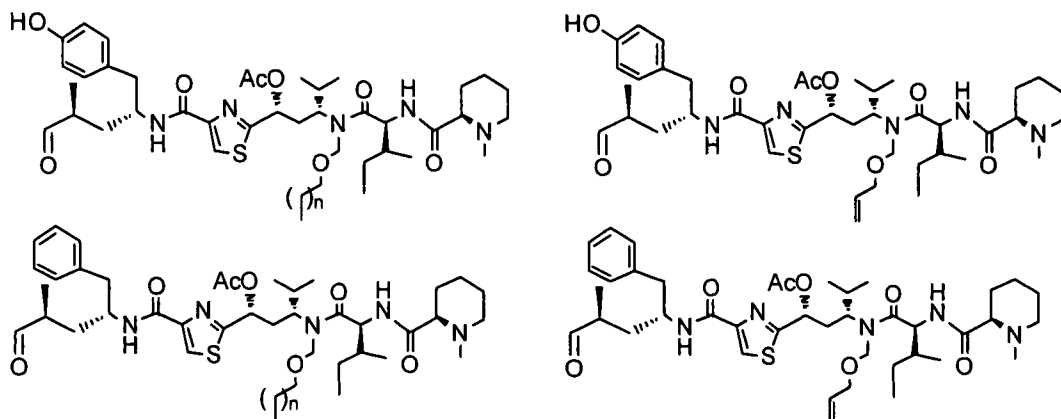
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中至少一個D為下式之基團：



- ．如前述條項中任一項之結合物，其中至少一個D為下式之基團：



- ．如前述條項中任一項之結合物，其中至少一個D為下式之基團：



其中  $n = 1、2、3、4、5$  或  $6$ 。

- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含胺基甲基苯基乙酸雙基。

- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含胺基苯基乙酸雙基。

- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L與離胺酸形成脲或硫脲。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L與離胺酸形成脲。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L與離胺酸形成醯胺或硫代醯胺。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L與離胺酸形成醯胺。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含一或多個天冬胺酸雙基。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含兩個或兩個以上天冬胺酸雙基。
- ．如前述條項之結合物，其中該天冬胺酸雙基為L-天冬胺酸雙基。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含半胱胺酸雙基。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含L-半胱胺酸雙基。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含L-Asp-L-Asp-L-Cys。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L為可釋放連接基團，諸如在表現、優先表現或過表現PSMA之致病細胞處或附近或內部遭遇之條件下裂解的可釋放連接基團。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含二硫鍵。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含二硫鍵雙基。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含L-半胱胺酸二硫鍵雙基。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含L-Asp-L-Asp-L-Cys(S-S)。
- ．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含式O-C(O)-N之雙

基。

．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含式O-C(O)-NH之雙基。

．如前述條項中任一項之結合物，其中L與至少一個D一起包含式O-C(O)-N之雙基。

．如前述條項中任一項之結合物，其中L與至少一個D一起包含式O-C(O)-NH之雙基。

．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含式S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O之雙基，其中m為2、3或4。

．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含式S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C(O)-N之雙基，其中m為2、3或4。

．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含式S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C(O)-NH之雙基，其中m為2、3或4。

．如前述條項中任一項之結合物，其中L與至少一個D一起包含式S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C(O)-N之雙基，其中m為2、3或4。

．如前述條項中任一項之結合物，其中L與至少一個D一起包含式S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C(O)-NH之雙基，其中m為2、3或4。

．如前述條項中任一項之結合物，其中末端硫原子形成二硫鍵。

．如前述條項中任一項之結合物，其中m為2。

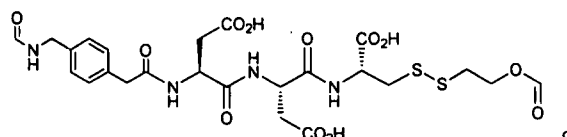
．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含具有至少約7個原子、至少約8個原子、至少約9個原子、至少約10個原子、至少約11個原子、至少約12個原子、至少約13個原子、至少約14個原子或至少約15個原子之鏈。

．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含具有至少約16個原子、至少約17個原子、至少約18個原子、至少約19個原子、至少約20個原子、至少約21個原子、至少約22個原子、至少約23個原子、至少

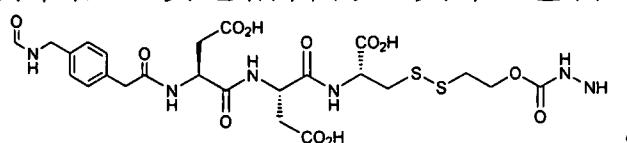
約24個原子、至少約25個原子或至少約26個原子之鏈。

．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含具有介於約7與約35個原子之間、介於約7與約30個原子之間或介於約7與約26個原子之間的鏈。

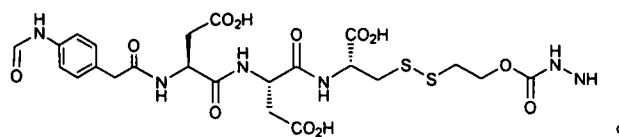
．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



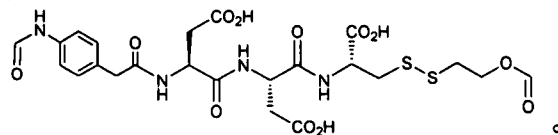
．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



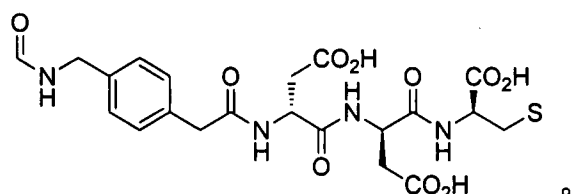
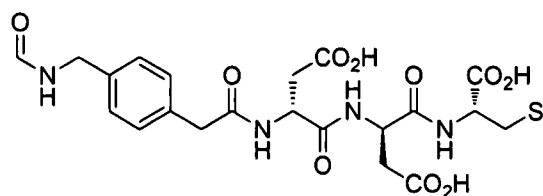
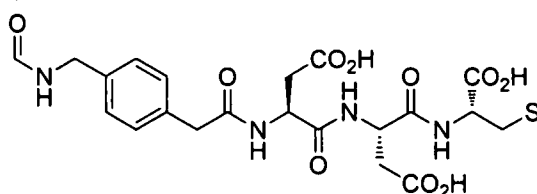
．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



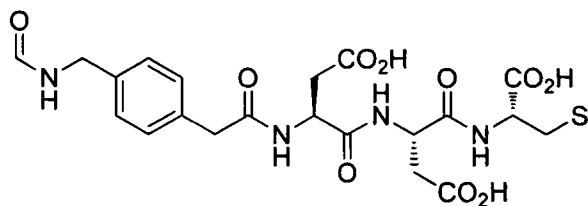
．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



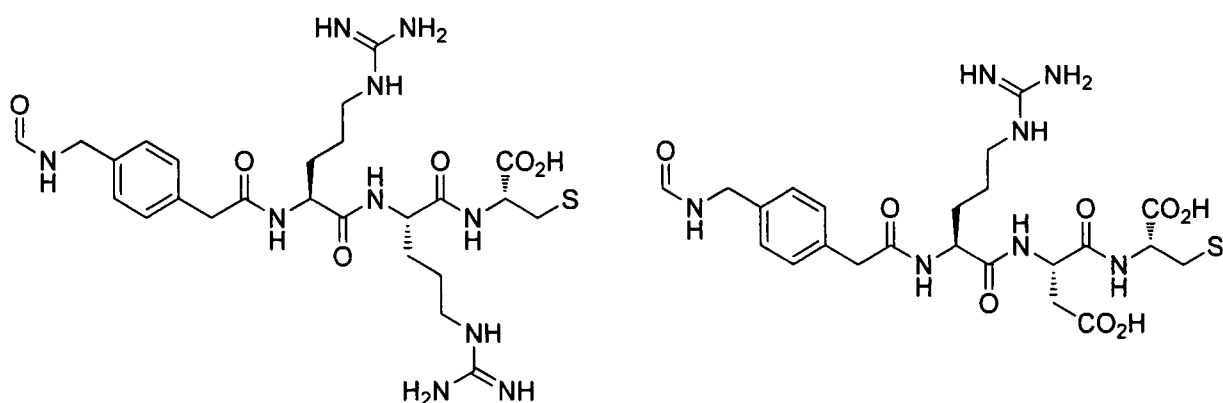
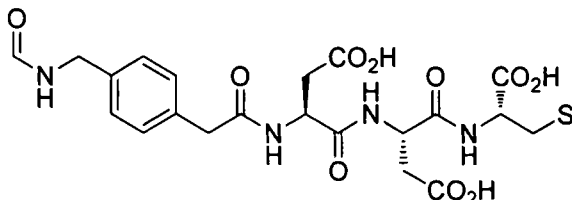
．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



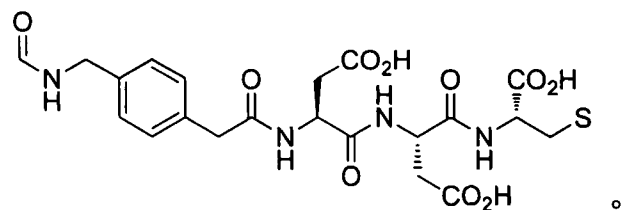
．如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



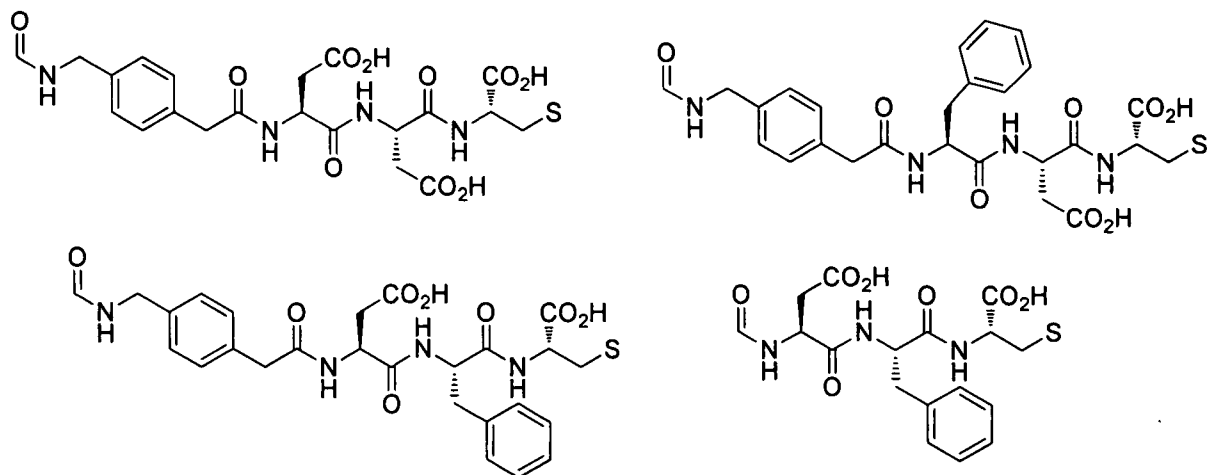
。如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



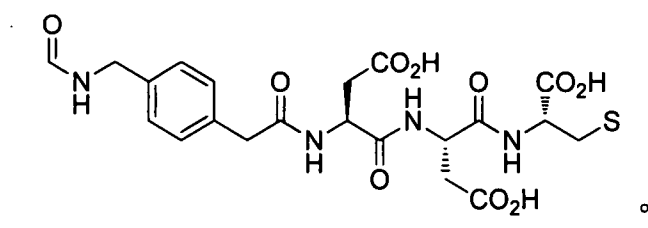
。如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



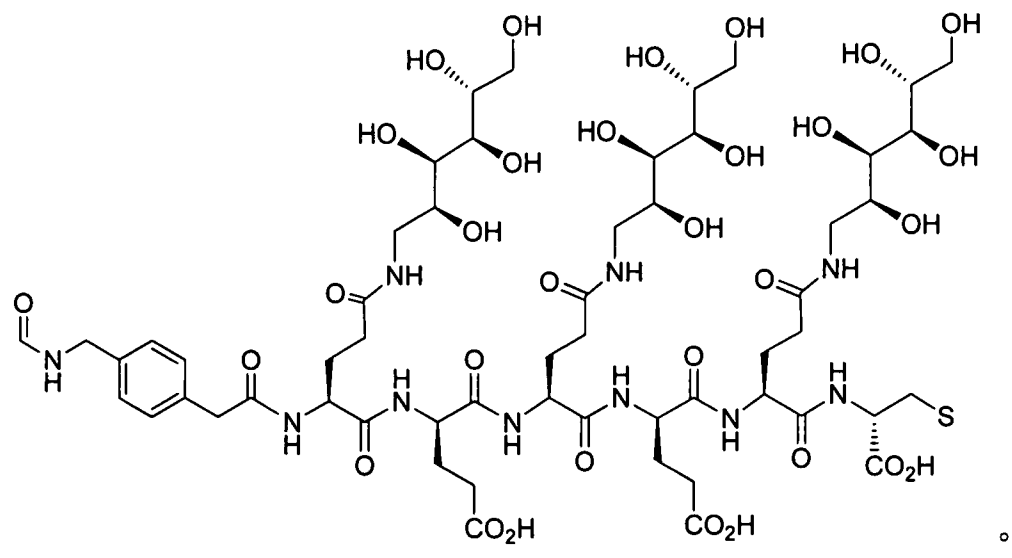
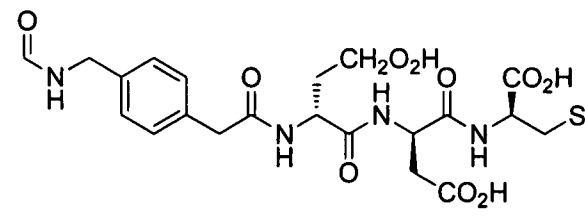
。如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



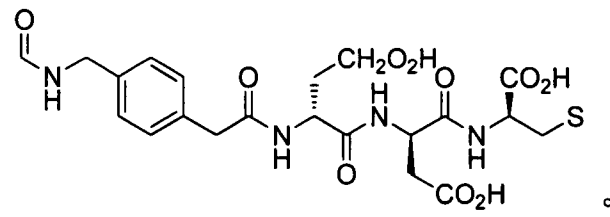
。如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



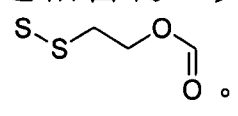
如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



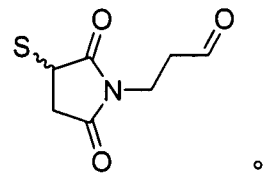
如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



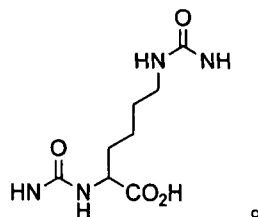
如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



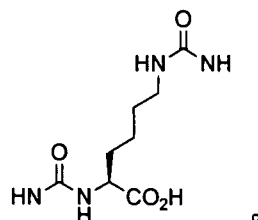
如前述條項中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



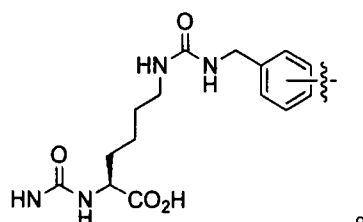
如前述條項中任一項之結合物，其中B-L包含下式之雙基：



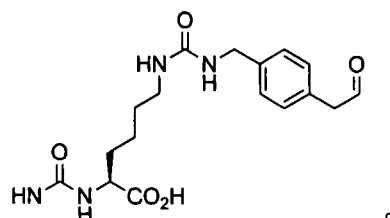
．如前述條項中任一項之結合物，其中B-L包含下式之雙基：



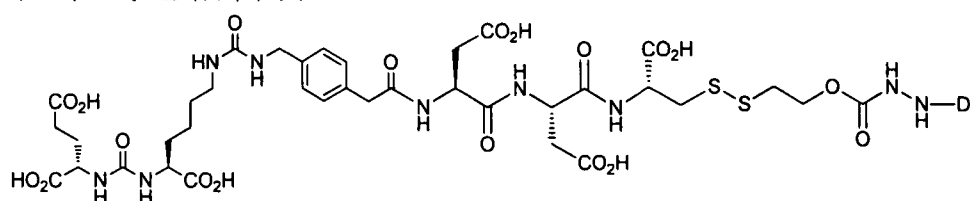
．如前述條項中任一項之結合物，其中B-L包含下式之雙基：



．如前述條項中任一項之結合物，其中B-L包含下式之雙基：

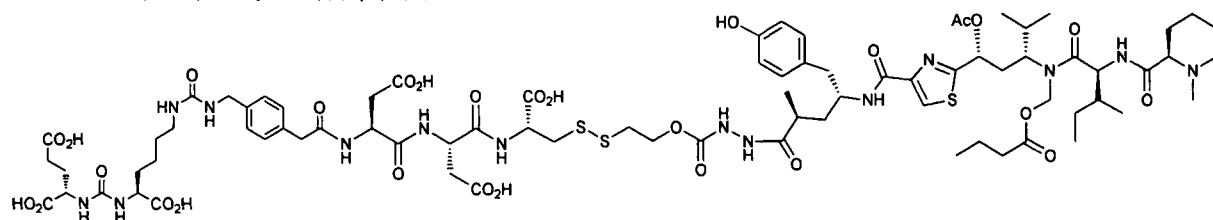


．一種下式之結合物：



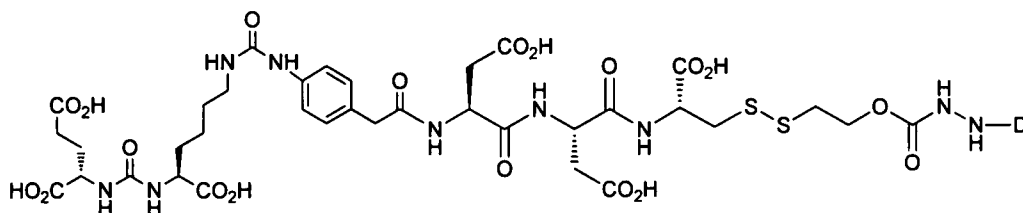
或其醫藥學上可接受之鹽及/或前述之水合物及/或溶劑合物及/或共晶體；其中D為藥物之基團。

．一種下式之結合物：



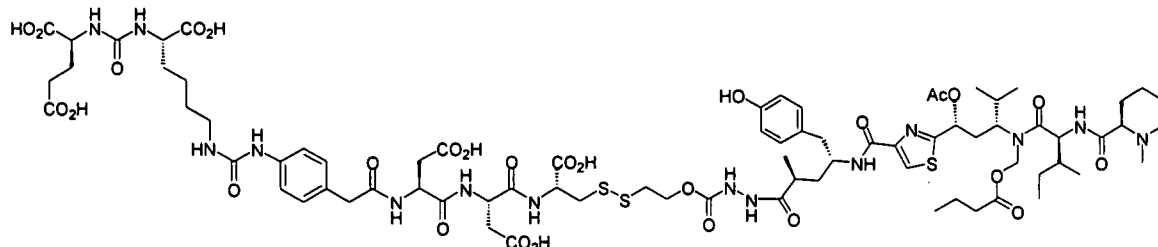
或其醫藥學上可接受之鹽及/或前述之水合物及/或溶劑合物及/或共晶體；其中D為藥物之基團。

．一種下式之結合物：



或其醫藥學上可接受之鹽及/或前述之水合物及/或溶劑合物及/或共晶體；其中D為藥物之基團。

．一種下式之結合物：



或其醫藥學上可接受之鹽及/或前述之水合物及/或溶劑合物及/或共晶體；其中D為藥物之基團。

．一種醫藥組合物，其包含前述條項中任一項之化合物或結合物中之一或多者。

．一種醫藥組合物，其包含前述條項中任一項之化合物或結合物中之一或多者用於治療宿主動物中由致病細胞群體所引起之疾病，該等細胞表現PSMA。

．一種單次或分次形式之單位劑量或單位劑型，該單位劑量或單位劑型包含治療有效量之如前述條項中任一項之化合物或結合物中之一或多者用於治療宿主動物中由致病細胞群體所引起之疾病，該等細胞表現PSMA。

．如前述條項中任一項之組合物或單位劑量或單位劑型，其進一步包含一或多種載劑、稀釋劑或賦形劑或其組合。

．一種治療宿主動物中由致病細胞群體所引起之疾病的方法，該等細胞表現PSMA，該方法包含以下步驟：向患者投與包含治療有效量之如條項1至73中任一項之化合物或結合物中之一或多者或組合物或單位劑量或單位劑型中之一或多者的組合物。

．一種如前述條項中任一項之化合物或結合物、組合物、單位劑量或單位劑型中之一或多者的用途，其用於製造用以治療宿主動物中由致病細胞群體所引起之疾病的藥劑，該等細胞表現PSMA。

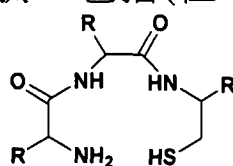
．如前述條項中任一項之組合物、單位劑量或單位劑型、方法或用途，其中該等細胞為前列腺癌細胞。

．如前述條項中任一項之組合物、單位劑量或單位劑型、方法或用途，其中該疾病為前列腺癌。

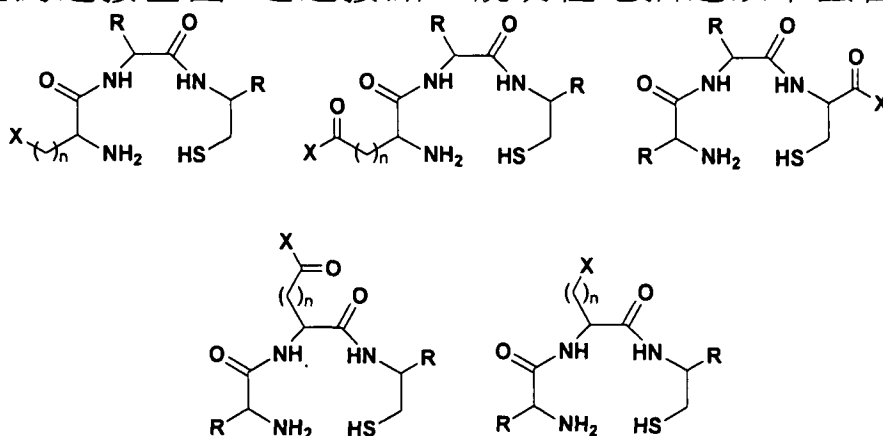
．如前述條項中任一項之組合物、單位劑量或單位劑型、方法或用途，其中該宿主動物為人類。

在敘述以上及以下實施例及條項之集合時，應理解為描述特徵之所有可能組合以及所有可能亞屬類及子組合。舉例而言，應理解，當B限於包含L-離胺酸及L-麩胺酸之脈的結合配位體時，L可限於包含一或多個天冬胺酸雙基，或者包含半胱胺酸雙基，或者包含L-Asp-L-Asp-L-Cys(S-S)等之連接基團。類似地，當D限於天然存在之妥布力辛時，L可限於包含式 $S-(CH_2)_m-O-C(O)-N$ 之雙基，或者包含半胱胺酸二硫鍵雙基，或者包含胺基苯基乙酸雙基等之連接基團。類似地，當B限於包含離胺酸及麩胺酸或其一或多種羧酸衍生物之脈或硫脈的結合配位體時，L可限於包含一或多個D-天冬胺酸雙基之連接基團，且D可限於妥布力辛，或者L可限於包含式 $O-C(O)-N$ 之雙基的連接基團，且D可限於顯影劑，或者L可限於包含式 $S-(CH_2)_m-O-C(O)-NH$ 之雙基的連接基團，且D可限於治療劑等。條項之集合亦描述其他組合、亞屬類及子組合。

在另一實施例中，至少一種藥物為顯影劑。用於本文所述化合物之說明性顯影劑包括(但不限於)放射性同位素，諸如與螯合基配位之金屬的放射性同位素。說明性放射性金屬同位素包括銨、銻、銻、釷、錒、銅及其類似物，包括同位素  $^{111}\text{In}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 及其類似物。放射性核種顯影劑之其他說明性實例描述於美國專利第7,128,893號中，其揭示內容以引用的方式併入本文中。其他說明性螯合基為三肽或四肽，包括(但不限於)具有下式之三肽：



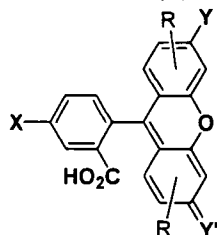
其中R在各情況下獨立地選自H、烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基及其類似基團，其各自視情況經取代。應理解，一個R包括雜原子，諸如硝基、氧或硫，且為連接基團L之連接點。說明性地描述以下螯合基：



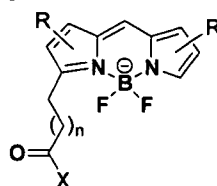
其中X為氧、氮或硫，且其中X連接於連接基團L，且n為1至約5之整數。

說明性顯影劑亦包括(但不限於)螢光劑，諸如俄勒岡綠(Oregon Green)螢光劑，包括(但不限於)俄勒岡綠488、俄勒岡綠514及其類似螢光劑；AlexaFluor螢光劑，包括(但不限於) AlexaFluor 488、AlexaFluor 647及其類似螢光劑；螢光素及相關類似物；BODIPY螢光劑，包括(但不限於) BODIPY F1、BODIPY 505及其類似螢光劑；若

丹明(rhodamine)螢光劑，包括(但不限於)四甲基若丹明及其類似螢光劑；DyLight螢光劑，包括(但不限於)DyLight 680、DyLight 800及其類似螢光劑；CW 800；IRdye 800CW；德克薩斯紅(Texas Red)；藻紅素等。其他說明性螢光劑包括下式化合物：



其中X為氧、氮或硫，且其中X連接於連接基團L；Y為 $OR^a$ 、 $NR^{a_2}$ 或 $NR^{a_3+}$ ；且Y'為O、 $NR^a$ 或 $NR^{a_2+}$ ；其中各R在各情況下獨立地選自H、氟、磺酸、磺酸酯及其鹽及其類似物；且 $R^a$ 為氫或烷基。其他說明性螢光劑包括下式化合物：



其中X為氧、氮或硫，且其中X連接於連接基團L；且各R在各情況下獨立地選自H、烷基、雜烷基及其類似物；且n為0至約4之整數。

說明性顯影劑亦包括(但不限於)PET顯影劑及FRET顯影劑。說明性PET顯影劑包括 $^{18}F$ 、 $^{11}C$ 、 $^{64}Cu$ 、 $^{65}Cu$ 及其類似物。說明性FRET顯影劑包括 $^{64}Cu$ 、 $^{65}Cu$ 及其類似物。應理解，在 $^{18}F$ 及 $^{11}C$ 之情況下，顯影同位素可直接連接於連接基團，或者可存在於與連接基團連接之結構上。舉例而言，在 $^{18}F$ 之情況下，描述氟芳基，諸如氟苯基、二氟苯基、氟硝基苯基及其類似基團。舉例而言，在 $^{11}C$ 之情況下，描述烷基及烷基芳基。

在另一實施例中，藥物可為能夠調節或以其他方式改變細胞功能之任何分子，包括醫藥活性化合物。說明性藥物包括(但不限於)

肽、寡肽、逆反寡肽、蛋白質、至少一個非肽鍵置換肽鍵之蛋白質類似物、缺輔基蛋白、醣蛋白、酶、輔酶、酶抑制劑、胺基酸及其衍生物、受體及其他膜蛋白；抗原及其抗體；半抗原及其抗體；激素、脂質、磷脂、脂質體；毒素；抗生素；鎮痛藥；支氣管擴張藥； $\beta$ -阻斷劑；抗微生物劑；抗高血壓藥劑；心血管藥劑，包括抗心律不整藥、強心苷、抗心絞痛藥及血管舒張劑；中樞神經系統藥劑，包括興奮劑、精神藥物、抗躁狂藥及鎮定劑；抗病毒劑；抗組織胺；癌症藥物，包括化學治療劑；安神劑；抗抑鬱劑；H<sub>2</sub>拮抗劑；抗驚厥藥；止嘔心藥；前列腺素及前列腺素類似物；肌肉鬆弛劑；消炎物質；免疫抑制劑、興奮劑；解充血劑；止吐藥；利尿劑；鎮痙劑；平喘藥；抗帕金森劑(anti-Parkinson agent)；祛痰藥；鎮咳劑；黏痰溶解藥；及礦物及營養添加劑。

說明性化學治療劑亦包括(但不限於)具有如下性質之化合物：具有細胞毒性，增強腫瘤滲透性，抑制腫瘤細胞增殖，促進細胞凋亡，降低標靶細胞中之抗細胞凋亡活性，用於治療由傳染媒介物所引起之疾病，增強針對致病細胞之內源免疫反應，或適用於治療由致病細胞所引起之疾病病況。該等化學治療劑可藉由多種作用機制中之任一者操作。舉例而言，細胞毒性化合物可擾亂對細胞存活及/或細胞增殖及/或引起細胞死亡或細胞凋亡重要的多種細胞機制中之任一者。

說明性化學治療劑亦包括(但不限於)腎上腺皮質素及皮質類固醇；烷基化劑；抗雄激素；抗雌激素；雄激素；阿卡拉黴素(aclamycin)及阿卡拉黴素衍生物；雌激素；抗代謝物，諸如胞嘧啶阿拉伯糖、嘌呤類似物、嘧啶類似物及甲胺喋呤(methotrexate)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、瘤可寧(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)及其他鉑化合物、他莫西芬(tamoxiphen)、紫杉醇(taxol)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、太平洋紫杉醇衍生物、Taxotere<sup>®</sup>、環磷醯胺、道諾

黴素(daunomycin)、根黴素(rhizoxin)、T2毒素、植物鹼、強的松(prednisone)、羥基尿素、替尼泊甙(teniposide)、絲裂黴素(mitomycin)、迪斯德莫來(discodermolide)、微管抑制劑、埃坡黴素(epothilone)、妥布力辛、環丙基苯并[e]吲哚酮、第二環丙基苯并[e]吲哚酮、O-Ac-第二環丙基苯并[e]吲哚酮、博萊黴素(bleomycin)及任何其他抗生素、氮芥劑(nitrogen mustard)、亞硝基脲、長春花屬生物鹼(vinca alkaloid) (諸如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)及其類似物及衍生物, 諸如去乙醯長春鹼單肼(DAVLBH))、秋水仙鹼(colchicine)、秋水仙鹼衍生物、別秋水仙鹼(allocolchicine)、硫代秋水仙鹼、三苯甲基半胱氨酸、軟海綿素B (halicondrin B)、海兔毒素(dolastatin) (諸如海兔毒素10)、瓢菌素(諸如 $\alpha$ -瓢菌素)、喜樹鹼(camptothecin)、伊立替康(irinotecan)及其其他喜樹鹼衍生物、格爾德黴素(geldanamycin)及格爾德黴素衍生物、雌氮芥(estramustine)、諾考達唑(nocodazole)、MAP4、秋水仙胺(colcemid)、致炎因子及促炎因子、肽及肽模擬物信號轉導抑制劑、雷帕黴素(rapamycin) (諸如西羅莫司(sirolimus)及依維莫司(everolimus))及任何其他藥物或毒素。

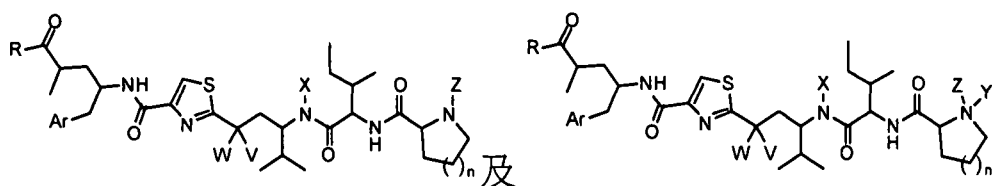
在另一實施例中, 至少一種藥物係選自念珠藻素(cryptophycin)、硼替佐米(bortezomib)、硫代硼替佐米(thiobortezomib)、妥布力辛、胺基喋呤(aminopterin)、雷帕黴素(諸如依維莫司及西羅莫司)、太平洋紫杉醇、多西他賽、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、 $\alpha$ -鵝膏蕈鹼( $\alpha$ -amanatin)、黏液黴素(verucarin)、海鞘素B (didemnin B)、格爾德黴素、普伐拉諾A(purvalanol A)、伊斯平斯(ispinesib)、布地奈德(budesonide)、達沙替尼(dasatinib)、埃坡黴素、美登素(maytansine)及酪胺酸激酶抑制劑, 包括前述每一者之類似物及衍生物。

本文所述結合物中可包括之其他藥物包括兩性黴素B (amphotericin B)、阿昔洛韋(acyclovir)、三氟尿苷、更昔洛韋(ganciclovir)、齊多夫定(zidovudine)、金剛胺、病毒唑及其類似物。

在另一實施例中，至少一種藥物為妥布力辛。如本文所用，術語「妥布力辛」一般係指本文所述之化合物及其類似物及衍生物。亦應理解，本文所述之說明性實施例中亦包括任何相應醫藥學上可接受之鹽。妥布力辛之說明性衍生物包括(但不限於)可由本文所述化合物以合成方式製備之化合物。應理解，該等衍生物可包括本文所述化合物之前藥，包括一或多個保護基之本文所述化合物，包括用於製備其他本文所述化合物之化合物。

如本文所述，妥布力辛化合物可為微管蛋白聚合之抑制劑，且亦可為DNA-烷基化試劑。

說明性妥布力辛包括(但不限於)下式化合物：



及其醫藥鹽，其中

n 爲 1-3 ；

V為氫、OR<sup>2</sup>或鹵基，且W為氫、OR<sup>2</sup>或烷基，其中R<sup>2</sup>在各情況下獨立地選自氫、烷基及C(O)R<sup>3</sup>，其中R<sup>3</sup>為烷基、環烷基、烯基、芳基或芳基烷基，其各自視情況經取代；其限制條件為當V與W皆為OR<sup>2</sup>時R<sup>2</sup>不為H；或V及W與所連接之碳一起形成羰基；

X為氫、烷基(諸如C<sub>1-4</sub>烷基)或烯基(諸如C<sub>2-4</sub>烯基)，其各自視情況經取代；

Z爲烷基或C(O)R<sup>4</sup>，其中R<sup>4</sup>爲烷基、CF<sub>3</sub>或芳基；或當存在Y時，Z爲烷基；且Y爲O；

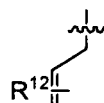
Ar爲芳基(諸如苯基)或雜芳基，其各自視情況經取代；及

R爲OH或R，且其所連接之羰基爲羧酸衍生物，諸如醯基醯肼。

在另一實施例中，X爲 $\text{CH}_2\text{QR}^9$ ，其中Q爲-N-、-O-或-S-； $\text{R}^9$ 爲氫或烷基、烯基、環烷基、芳基或芳基烷基，其各自視情況經取代，或 $\text{C(O)R}^{10}$ ，其中 $\text{R}^{10}$ 爲氫或烷基、烯基、環烷基、芳基或芳基烷基。在另一實施例中， $\text{R}^9$ 與Q一起形成 $\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{P(O)(OR}^{10a})_2$ ，其中 $\text{R}^{10}$ 及 $\text{OR}^{10a}$ 在各情況下獨立地選自由以下組成之群：氫，及烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基及芳基烷基，其各自視情況經取代，或 $\text{R}^{10a}$ 爲金屬陽離子。

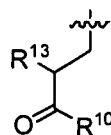
在另一實施例中，X爲H。該等化合物之說明性實例及其製備描述於J. Med. Chem. 10.1021/jm701321p (2008)中，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

在另一實施例中，X爲下式之基團：



其中 $\text{R}^{12}$ 表示一或多個選自以下之取代基：烷基、烯基、環烷基、芳基及芳基烷基，其各自視情況經取代。應理解，視反應條件及 $\text{R}^{12}$ 之身分而定，可藉由異構化形成其他烯烴。舉例而言，當 $\text{R}^{12}$ 爲烷基時，應瞭解在反應條件下，雙鍵可沿烯基鏈遷移至其他碳原子，包括形成末端或 $\omega$ -烯烴。

在另一實施例中，X爲下式之基團：

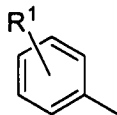


其中 $\text{R}^{13}$ 爲 $\text{C(O)R}^{10}$ 、 $\text{C(O)OR}^{10}$ 或CN，其中 $\text{R}^{10}$ 在各情況下獨立地選擇。

在另一實施例中，X爲 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 。

在另一實施例中，X為 $\text{CH}_2\text{-X}^{\text{A}}$ ，其中 $\text{X}^{\text{A}}$ 為鹵素、 $\text{OS(O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{OP(O)}(\text{OR}^{10\text{a}})\text{R}^{10}$ 或 $\text{OP(O)}(\text{OR}^{10\text{a}})_2$ ；其中 $\text{R}^{10}$ 及 $\text{R}^{10\text{a}}$ 在各情況下獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基、環烷基、芳基及芳基烷基，其各自視情況經取代，或 $\text{R}^{10\text{a}}$ 為金屬陽離子。

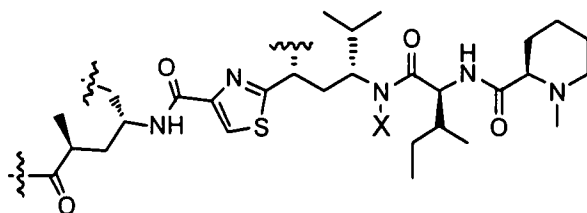
在任一前述實施例之另一實施例中，Ar為視情況經取代之芳基。在任一前述實施例之另一實施例中，Ar為下式之基團：



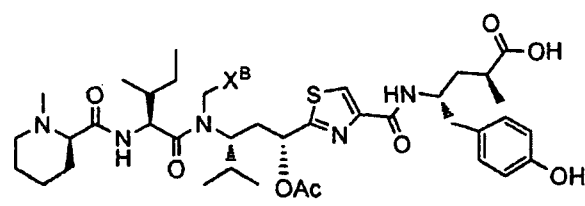
其中R<sup>1</sup>為氫，或R<sup>1</sup>表示1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基：鹵基、硝基、羧酸酯基或其衍生物、氰基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基及OR<sup>6</sup>，其中R<sup>6</sup>為氫或視情況經取代之烷基、雜烷基、芳基、酚保護基、前藥部分、C(O)R<sup>7</sup>、P(O)(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub>或SO<sub>3</sub>R<sup>8</sup>，其中R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>在各情況下獨立地選自氫，或烷基、烯基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及芳基烷基，其各自視情況經取代，或R<sup>8</sup>為金屬陽離子。

在任一前述實施例之另一實施例中，Z爲甲基。在任一前述實施例之另一實施例中，R<sup>1</sup>爲H。在任一前述實施例之另一實施例中，C(4)處之R<sup>1</sup>爲OR<sup>6</sup>，其中R<sup>6</sup>爲氫、烷基或COR<sup>7</sup>。在任一前述實施例之另一實施例中，V爲氫，且W爲OC(O)R<sup>3</sup>。在任一前述實施例之另一實施例中，V爲氫，且W爲乙醯氧基。

在任一前述實施例之另一實施例中，各種化學式之化合物在每一所指示之不對稱碳原子處具有以下絕對組態：



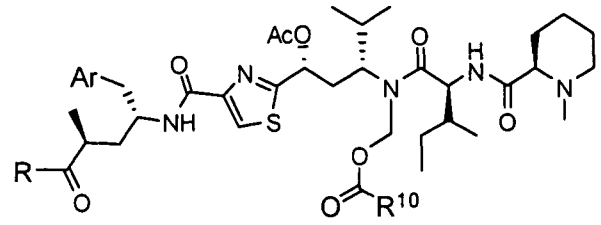
適用於本文所述結合物中之其他說明性妥布力辛包括以下：



| 妥布力辛   | X <sup>B</sup>                                                       |
|--------|----------------------------------------------------------------------|
| EC0313 | -O-CH <sub>3</sub>                                                   |
| EC0346 | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH                               |
| EC0356 | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| EC0374 | -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SH                               |
| EC0386 | -OH                                                                  |
| EC0550 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                 |
| EC0560 | -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH                               |
| EC0575 | -O-C(O)-(CH=CH)-CH <sub>2</sub> -Cl                                  |
| EC0585 | -NH-C(O)-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>           |
| EC0611 | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   |
| EC0623 | -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   |

及其醫藥鹽。

在另一實施例中，妥布力辛為天然存在之妥布力辛。天然妥布力辛一般為由以下組成之線性四肽：N-甲基哌啶甲酸(Mep)、異白胺酸(Ile)、稱為纈胺酸微管蛋白(Tuv)之非天然胺基酸、及稱為酪胺酸微管蛋白(Tut，酪胺酸之類似物)之非天然胺基酸或稱為苯丙胺酸微管蛋白(Tup，苯丙胺酸之類似物)之非天然胺基酸。在另一實施例中，描述具有以下通式之天然存在之妥布力辛及其類似物及衍生物：



及其醫藥鹽，其中Ar、R及R<sup>10</sup>如本文各種實施例中所述。

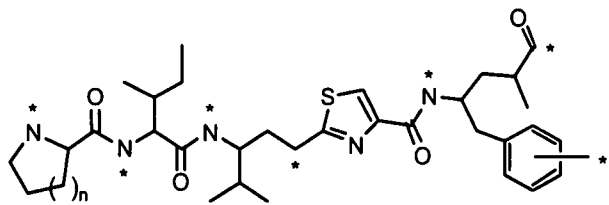
在另一實施例中，描述具有以下通式之天然存在之妥布力辛：

| 因子 | R <sup>10</sup>                                   | R <sup>1</sup> |
|----|---------------------------------------------------|----------------|
| A  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | OH             |
| B  | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>   | OH             |

|   |                                                   |    |
|---|---------------------------------------------------|----|
| C | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                   | OH |
| D | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> | H  |
| E | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>   | H  |
| F | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   | H  |
| G | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH              | OH |
| H | CH <sub>3</sub>                                   | H  |
| I | CH <sub>3</sub>                                   | OH |

及其醫藥鹽。

應理解，可在任何位置形成妥布力辛或其類似物或衍生物之結合物。說明性地描述妥布力辛之結合物，其中連接基團(L)連接於以下位置中之任一者：

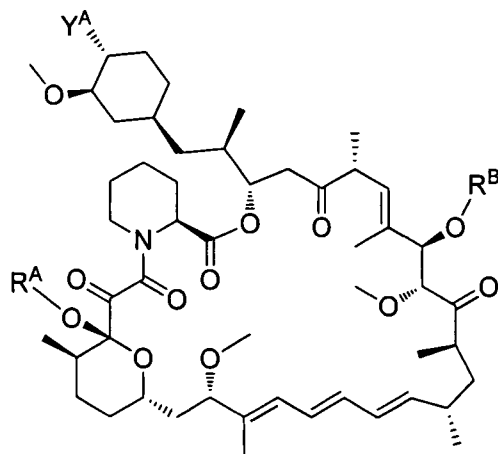


其中(\*)符號表示視情況存在之連接位置。

在另一實施例中，本文描述化合物，其中在本文所述之各離胺酸微管蛋白之末端羧酸基或末端醯基醯肼衍生物基團處形成結合物。

適用於製備本文所述結合物之其他妥布力辛描述於美國專利申請公開案第2006/0128754號及第2005/0239713號中，其揭示內容以引用的方式併入本文中。適用於製備本文所述結合物之其他妥布力辛描述於同在申請中之美國專利申請公開案第2010/0240701號中，其揭示內容以引用的方式併入本文中。亦可如Peltier等人，「The Total Synthesis of Tubulysin D,」 J. Am. Chem. Soc. 128:16018-19 (2006)中所述製備妥布力辛，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

在另一實施例中，至少一種藥物為雷帕黴素。如本文所用，術語「雷帕黴素」應理解為包括西羅莫司(雷帕黴素)、坦羅莫司(temsirolimus)、依維莫司及地磷莫司(ridaforolimus)，及相關化合物，及下式化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽，其中

$Y^A$  為  $OR^C$  或  $OCH_2CH_2OR^C$ ；

$R^A$ 、 $R^B$  或  $R^C$  中之一者為連接於 L 之鍵；及

$R^A$ 、 $R^B$  及  $R^C$  之另外兩者在各情況下獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之雜烷基、前藥形成基團及  $C(O)R^D$ ，其中  $R^D$  在各情況下獨立地選自由以下組成之群：氫，及烷基、烯基、雜烷基、環烷基、環雜烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，其各自視情況經取代。

在另一實施例中，至少一種藥物為長春花屬生物鹼，諸如長春新鹼、長春鹼、長春地辛、長春瑞濱及其類似物及衍生物，諸如去乙酰長春鹼單肼(DAVLBH)。

在另一實施例中，至少一種藥物為絲裂黴素或其類似物或衍生物。

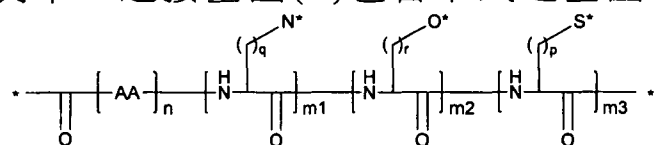
在另一實施例中，本文所述結合物包括至少兩種藥物，包括本文所述者。在一個變化形式中，藥物相同。在另一變化形式中，藥物中至少兩者不同。在另一變化形式中，兩種或兩種以上藥物係選自長春花屬生物鹼、念珠藻素、硼替佐米、硫代硼替佐米、妥布力辛、胺基喋呤、雷帕黴素(諸如依維莫司及西羅莫司)、太平洋紫杉醇、多西他賽、小紅莓、道諾黴素、 $\alpha$ -鵝膏蕈鹼、黏液黴素、海鞘素B、格爾

德黴素、普伐拉諾A、伊斯平斯、布地奈德、達沙替尼、埃坡黴素、美登素及酪胺酸激酶抑制劑，包括前述每一者之類似物及衍生物。

如本文所用，術語「連接基團」包括連接分子之兩個或兩個以上官能部分形成結合物之原子鏈。說明性地，原子鏈係選自C、N、O、S、Si及P，或C、N、O、S及P，或C、N、O及S。原子鏈共價連接結合物之不同官能基(functional capability)，諸如結合配位體、藥物、診斷劑、顯影劑及其類似物。連接基團可具有多種長度，諸如在連續主鏈中之約2至約100個原子範圍內。用於形成連接基團之原子可以所有化學相關方式組合，諸如形成伸烷基、伸烯基及伸炔基及其類似物之碳原子鏈；形成醚、聚氧伸烷基或當與羰基組合時形成酯及碳酸酯及其類似物之碳及氧原子鏈；形成胺、亞胺、多元胺、胍、脲或當與羰基組合時形成醯胺、脲、半卡胍、卡胍及其類似物之碳及氮原子鏈；形成烷氧基胺(alkoxyamine)、烷氧基胺(alkoxylamine)或當與羰基組合時形成胺基甲酸酯、胺基酸、醯氧基胺、異羧胺及其類似物之碳、氮及氧原子鏈；及許多其他鏈。此外，應理解，在前述各說明性實施例中形成鏈之原子可為飽和或不飽和，因此形成單鍵、雙鍵或參鍵，使得例如烷烴、烯烴、炔烴、亞胺及其類似物可為連接基團中包括之基團。此外，應理解，形成連接基團之原子亦可彼此環化或為環狀結構之一部分來形成連接基團之二價環狀結構，包括連接基團中之環烷烴、環醚、環胺及其他雜環、伸芳基、伸雜芳基及其類似物。在此後一排列中，應理解，連接基團長度可由穿過一或多個環狀結構之任何路徑來界定。說明性地，連接基團長度由穿過每一個環狀結構之最短路徑來界定。應理解，連接基團可在沿原子鏈之任何一或多個開放價處視情況經取代，諸如碳、氮、矽或磷原子中任一者上的視情況存在之取代基。亦應理解，連接基團可在任何開放價處連接分子之兩個或兩個以上官能部分來形成結合物，且形成結合物之分子的

兩個或兩個以上官能部分中之任一者不一定在連接基團之任何表觀末端處連接。

在另一實施例中，連接基團(L)包含下式之基團：



其中m1、m2、m3、n、p、q及r為各自獨立地選自0至約8範圍內之整數，其限制條件為m1、m2、m3、n、p、q及r中之至少一者不為0；AA為胺基酸；且藥物視情況在一或多個(\*)原子處連接。應理解，藥物可直接連接或經連接基團(L)之其他部分連接。在另一實施例中，AA為具有天然或非天然組態的天然存在之胺基酸。在另一實施例中，一或多個AA為親水性胺基酸。在另一實施例中，一或多個AA為Asp及/或Arg。在另一實施例中，整數n為1或1以上。在另一實施例中，整數n為2或2以上。在另一實施例中，整數n為3或3以上。在另一實施例中，整數n為4或4以上。在另一實施例中，整數n為5或5以上。在另一態樣中，整數q為1或1以上。在另一實施例中，整數m1為1或1以上。在另一實施例中，整數m1為1。在另一實施例中，整數m2為1或1以上。在另一實施例中，整數m2為1。在另一實施例中，整數m3為1或1以上。在另一實施例中，整數m3為1。在另一實施例中，整數p為1或1以上。在另一實施例中，整數p為1。在另一實施例中，整數p為2。在另一實施例中，整數q為1或1以上。在另一實施例中，整數q為1。在另一實施例中，整數q為2。在另一實施例中，整數r為1或1以上。在另一實施例中，整數r為1。在另一實施例中，整數r為2。

應理解，本文描述前述實施例之所有組合。舉例而言，在另一實施例中，n為1或1以上，且m1為1或1以上；或n為1或1以上，m1為1，且q為1；等。舉例而言，在另一實施例中，n為1或1以上，且m2為1或1以上；或n為2或2以上，m2為1，且q為1；或n為2或2以上，m3

為1， $q$ 為1，且 $p$ 為1；等。舉例而言，在另一實施例中， $n$ 為1或1以上，且 $m_1$ 為1或1以上；或 $n$ 為2或2以上， $m_3$ 為1，且 $q$ 為1；或 $n$ 為2或2以上， $m_2$ 為1， $q$ 為1，且 $p$ 為1；或 $n$ 為2或2以上， $m_1$ 為1， $q$ 為1，且 $r$ 為1；或 $n$ 為2或2以上， $m_3$ 為1， $q$ 為1， $p$ 為1，且 $r$ 為1；等。

在另一實施例中，多價連接基團包括一或多個如本文所述之二價親水性基團，其亦可稱為間隔連接基團。應瞭解，多種親水性連接基團之排列及/或定向可為線性或分支方式，或其兩者。舉例而言，親水性連接基團可形成連接基團之主鏈，在配位體與一或多種藥物之間形成結合物。或者，連接基團之親水性部分可側接於或連接於原子鏈之主鏈，該原子鏈使結合配位體B與一或多種藥物D連接。在此後一排列中，親水性部分可在原子鏈主鏈之近端或遠端。

在另一實施例中，連接基團一般為直鏈，且親水性基團一般在結合物中串聯排列形成鏈狀連接基團。該另一方式，親水性基團在該直鏈連接基團實施例中形成連接基團之主鏈的一些或全部。

在另一實施例中，連接基團以親水性基團形成分支鏈。在此分支鏈實施例中，親水性基團可在主鏈近端或在主鏈遠端。在此等排列中之每一者中，連接基團之形狀一般更接近球形或圓柱形。在另一實施例中，連接基團為瓶刷樣形狀。在另一實施例中，連接基團之主鏈由線性串聯之醯胺形成，且連接基團之親水性部分由平行排列之分支側鏈形成，諸如藉由連接單醣、磷酸酯及其類似物，及其衍生物及類似物。

應理解，連接基團(L)可呈中性或在某些條件(諸如活體內遭遇之生理學條件)下可離子化。對於可離子化連接基團，在所選條件下，連接基團可去質子化以形成負離子，或者經質子化以形成正離子。應瞭解，可發生一個以上去質子或質子化事件。此外，應理解，同一連接基團可去質子化及質子化以形成內鹽或兩性離子化合物。

在另一實施例中，親水性間隔連接基團呈中性，詳言之在生理學條件下呈中性，該等連接基團不會顯著質子化或去質子化。在另一實施例中，親水性間隔連接基團可經質子化以攜帶一或多個正電荷。應理解，質子化能力為條件依賴性的。在一個態樣中，條件為生理學條件，且連接基團在活體內質子化。在另一實施例中，間隔基包括呈中性之區域與可經質子化以攜帶一或多個正電荷之區域兩者。在另一實施例中，間隔基包括可經去質子化以攜帶一或多個負電荷之區域與可經質子化以攜帶一或多個正電荷之區域兩者。應理解，在此後一實施例中，可形成兩性離子或內鹽。

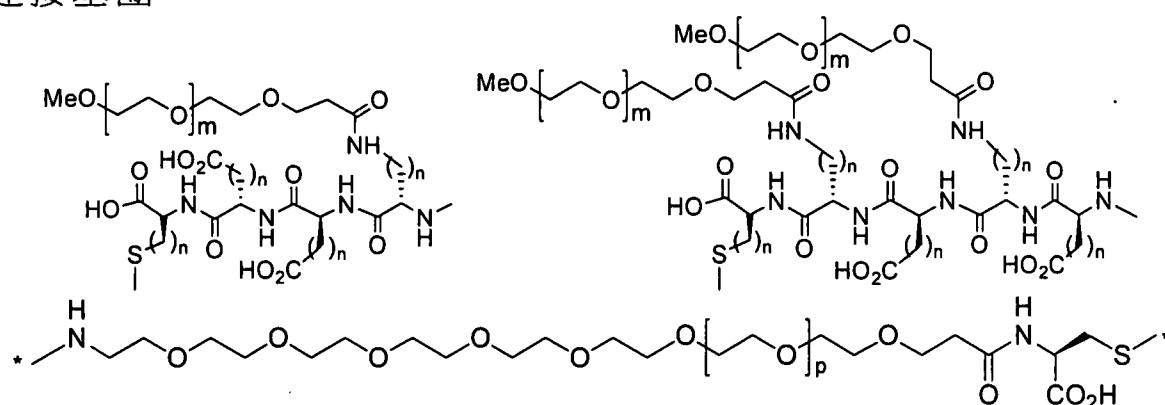
在另一實施例中，可經去質子化以攜帶負電荷之連接基團區域包括羧酸(諸如天冬胺酸、麩胺酸及較長鏈羧酸基)及硫酸酯(諸如硫酸之烷基酯)。在另一實施例中，可經質子化以攜帶正電荷之連接基團區域包括胺基，諸如聚胺基伸烷基，包括乙二胺、丙二胺、丁二胺及其類似物；及/或雜環，包括吡咯啉、哌啉、哌嗪及其他胺基，其各自視情況經取代。在另一實施例中，呈中性之連接基團區域包括聚羥基，諸如糖、碳水化合物、醣、肌醇及其類似物；及/或聚醚基，諸如聚氧伸烷基，包括聚氧伸乙基、聚氧伸丙基及其類似物。

在另一實施例中，本文所述之親水性間隔連接基團主要由碳、氫及氧形成，且具有約3:1或更小或約2:1或更小之碳/氧比率。在另一實施例中，本文所述之親水性連接基團包括複數個醚官能基。在另一實施例中，本文所述之親水性連接基團包括複數個羥基官能基。可用於形成該等連接基團之說明性片段及基團包括聚羥基化合物(諸如碳水化合物)、聚醚化合物(諸如聚乙二醇單元)及酸基團(諸如羧基及烷基硫酸)。在一個變化形式中，連接基團中亦可包括寡醯胺間隔基及其類似物。

說明性二價親水性連接基團包括碳水化合物，諸如包括肽特徵

與糖特徵兩者之如本文所述之醣肽(saccharopeptide)；葡萄糖苷酸，其可經由[2+3]休斯根環化(Huisgen cyclization)，亦稱為點擊化學(click chemistry)而併入； $\beta$ -烷基醣苷，諸如2-去氧哌喃己糖(2-去氧葡萄糖、2-去氧葡萄糖苷酸及其類似物)及 $\beta$ -烷基甘露哌喃糖苷。說明性PEG基團包括特定長度在約4至約20個PEG基團範圍內之基團。亦可使用點擊化學將說明性硫酸烷基酯直接引入主鏈中。說明性寡醯胺間隔基包括EDTA及DTPA間隔基、 $\beta$ -胺基酸及其類似物。

在另一實施例中，多價連接基團L包含一或多個聚醚，諸如下式之連接基團：

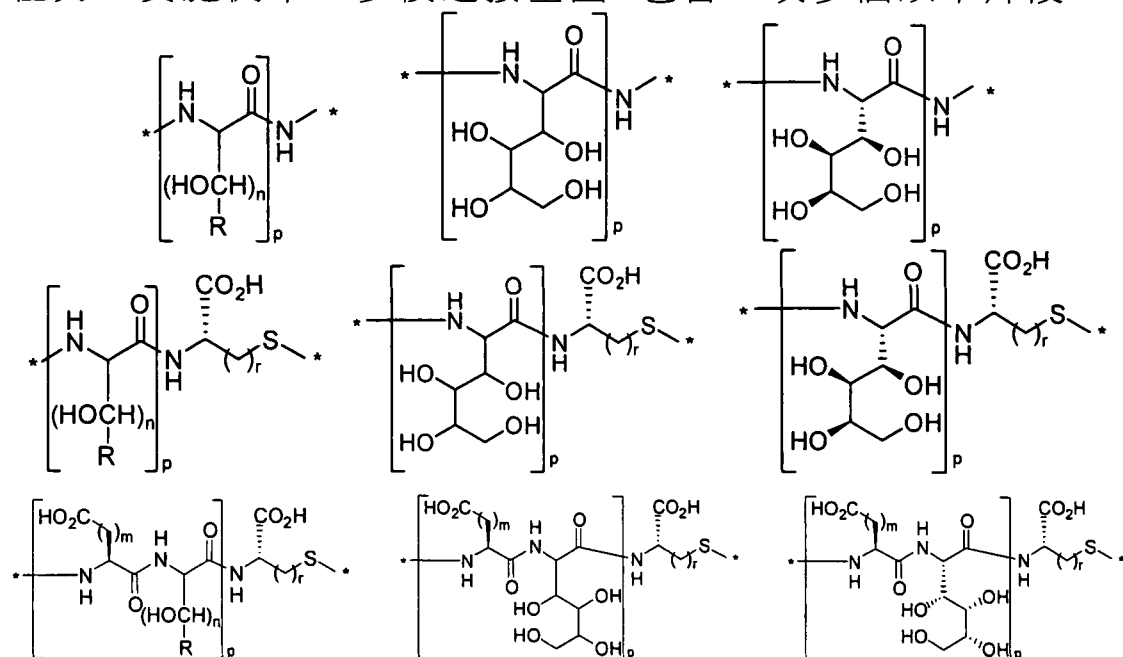


其中 $m$ 為在各情況下獨立地選自1至約8之整數； $p$ 為選自1至約10之整數；且 $n$ 為在各情況下獨立地選自1至約3之整數。在一個態樣中， $m$ 在各情況下獨立地為1至約3。在另一態樣中， $n$ 在各情況下為1。在另一態樣中， $p$ 在各情況下獨立地為約4至約6。說明性地，對應於前述之相應聚丙稀聚醚涵蓋於本文中且可作為親水性間隔連接基團包括於結合物中。此外，應瞭解，混合之聚乙稀與聚丙稀聚醚可作為親水性間隔連接基團包括於結合物中。此外，本文涵蓋前述聚醚化合物之環狀變化形式，諸如包括四氫呋喃基、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷及其類似物者。

在另一實施例中，多價連接基團L包含複數個羥基官能基，諸如併有單醣、寡醣、多醣及其類似物之連接基團。應理解，含有聚羥基

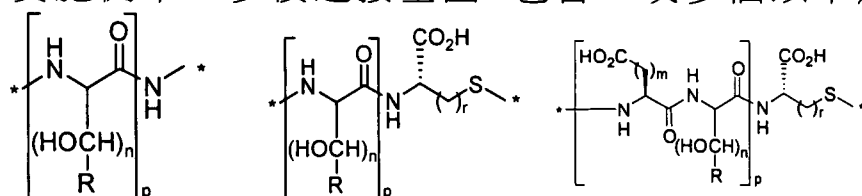
之間隔連接基團包含複數個-(CROH)-基團，其中R為氫或烷基。

在另一實施例中，多價連接基團L包含一或多個以下片段：



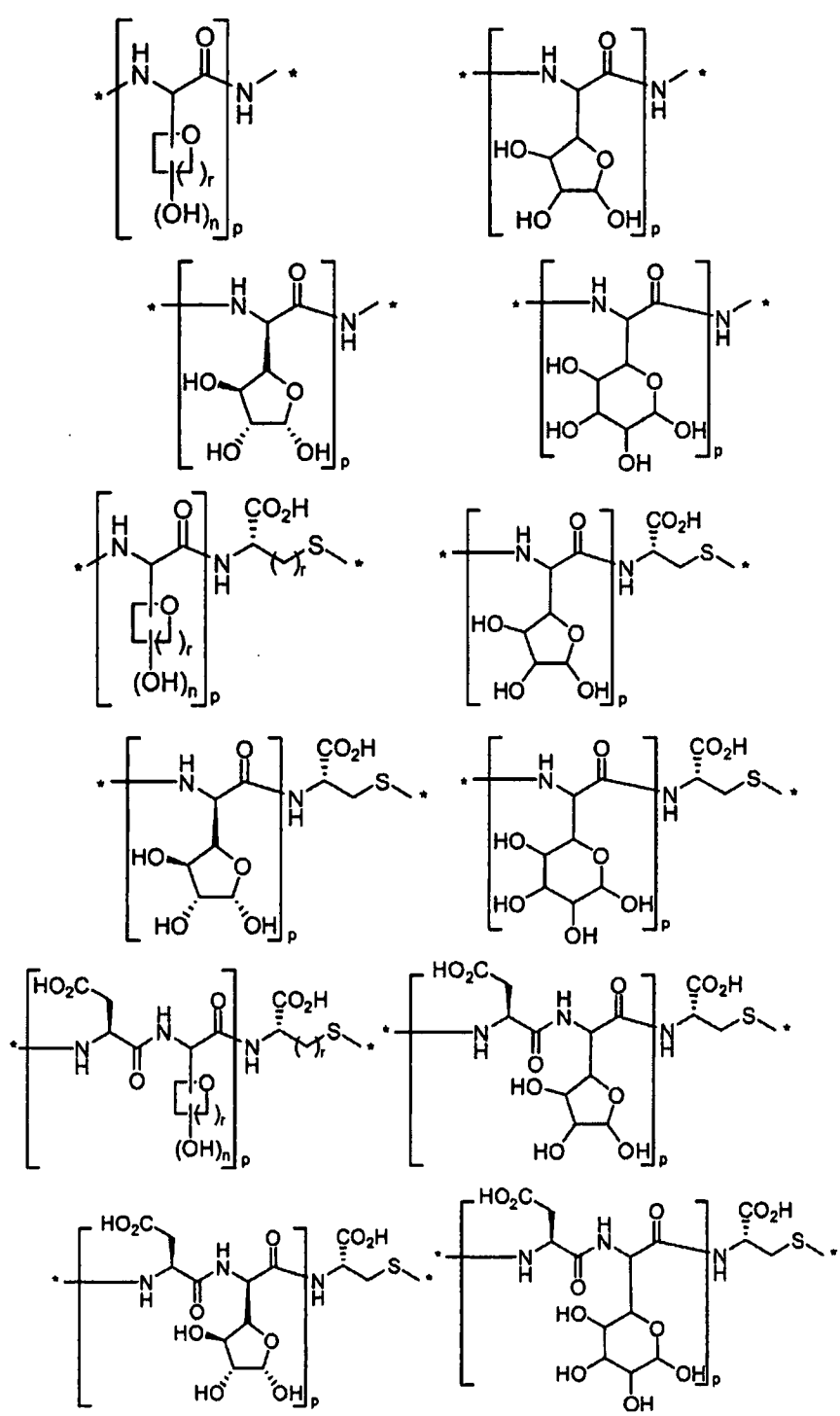
其中R為H、烷基、環烷基或芳基烷基；m為1至約3之整數；n為1至約5之整數，或2至約5之整數，p為1至約5之整數，且r為選自1至約3之整數。在一個態樣中，整數n為3或4。在另一態樣中，整數p為3或4。在另一態樣中，整數r為1。

在另一實施例中，多價連接基團L包含一或多個以下片段：

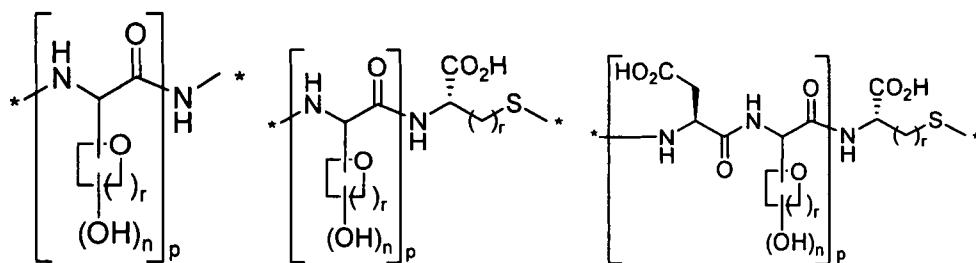


其中R為H、烷基、環烷基或芳基烷基；m為1至約3之整數；n為1至約5之整數，或2至約5之整數，p為1至約5之整數，且r為選自1至約3之整數。在一個態樣中，整數n為3或4。在另一態樣中，整數p為3或4。在另一態樣中，整數r為1。

在另一實施例中，多價連接基團L包含一或多個以下環狀聚羥基：

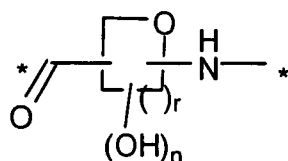


其中n為2至約5之整數，p為1至約5之整數，且r為1至約4之整數。在一個態樣中，整數n為3或4。在另一態樣中，整數p為3或4。在另一態樣中，整數r為2或3。應理解，連接基團之該等區段之所有立體化學形式均涵蓋於本文中。舉例而言，在上述化學式中，該區段可衍生自核糖、木糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖或其他糖且保留彼等分子上存在之側位羥基及烷基的立體化學排列。此外，應理解，前述化學式中亦涵蓋多種去氧化合物。說明性地，涵蓋下式化合物：

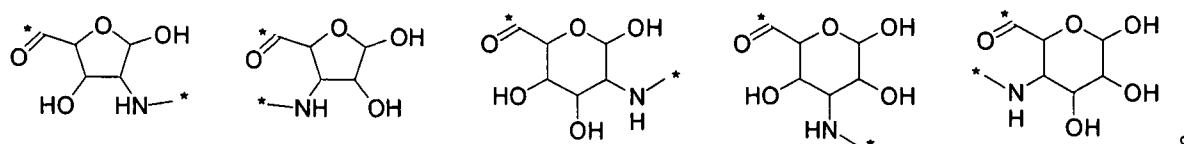


其中n等於或小於r，諸如當r為2或3時，n分別為1或2，或1、2或3。

在另一實施例中，多價連接基團L包含一或多個下式之聚羟基：

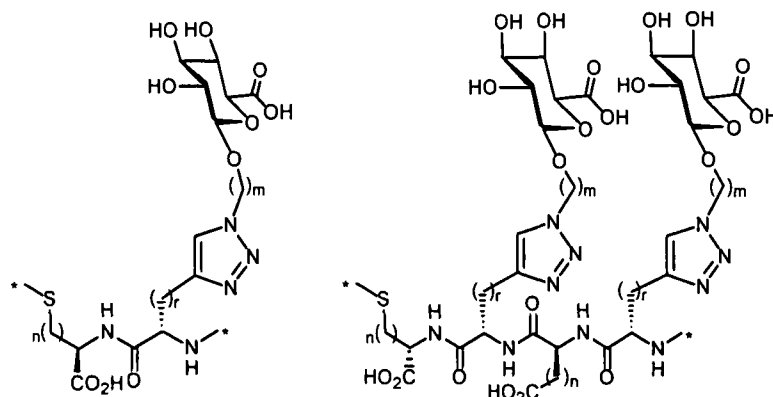


其中n及r各自為選自1至約3之整數。在一個態樣中，連接基團包括一或多個下式之聚羟基化合物：

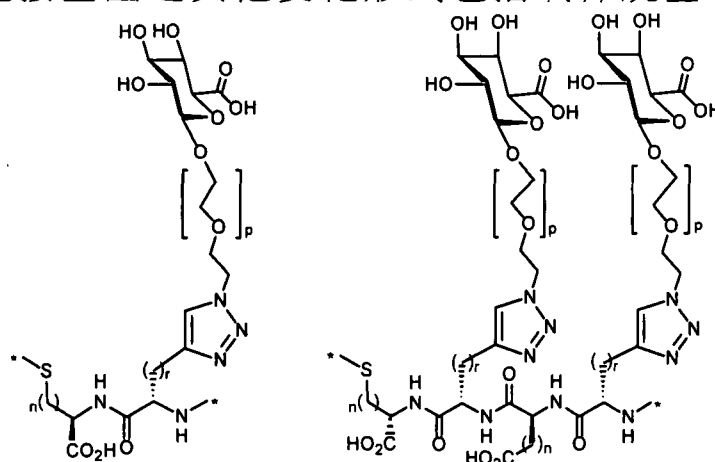


應理解，連接基團之該等區段之所有立體化學形式均涵蓋於本文中。舉例而言，在上述化學式中，該區段可衍生自核糖、木糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖或其他糖且保留彼等分子上存在之側位羟基及烷基的立體化學排列。

在另一實施例中，多價連接基團L包含與連接基團之主鏈間隔開之一或多個聚羟基。在一個實施例中，該等碳水化合物基團或聚羟基藉由三唑基連接於主鏈，形成三唑連接之親水性間隔連接基團。說明性地，連接基團包括下式之片段：

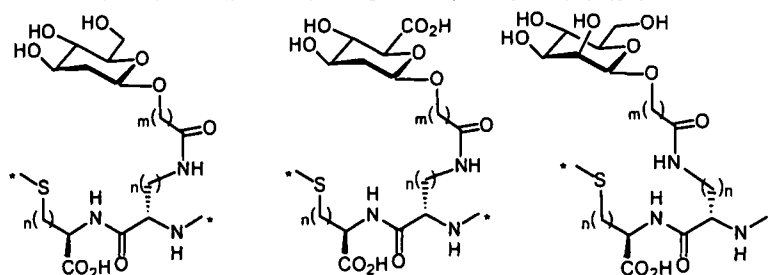


其中 $n$ 、 $m$ 及 $r$ 為整數且在各情況下各自獨立地選自1至約5。在一個說明性態樣中， $m$ 在各情況下獨立地為2或3。在另一態樣中， $r$ 在各情況下為1。在另一態樣中， $n$ 在各情況下為1。在一個變化形式中，使聚羥基與連接基團主鏈連接之基團為不同雜芳基，包括(但不限於)吡咯、吡啶、1,2,4-三唑、呋喃、噁唑、異噁唑、噻吩、噻唑、異噻唑、噁二唑及其類似物。類似地，涵蓋二價6員環雜芳基。前述說明性親水性間隔連接基團之其他變化形式包括氧伸烷基，諸如下式：



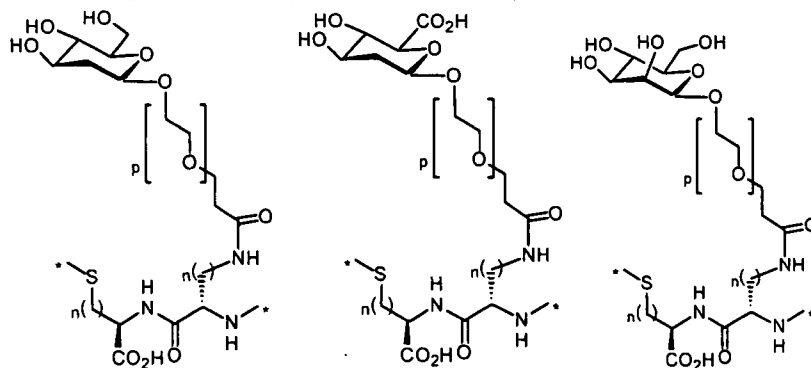
其中 $n$ 及 $r$ 為整數且在各情況下各自獨立地選自1至約5；且 $p$ 為選自1至約4之整數。

在另一實施例中，多價連接基團 $L$ 包含藉由醯胺基連接於主鏈之一或多個碳水化合物基團或聚羥基，形成醯胺連接之親水性間隔連接基團。說明性地，該等連接基團包括下式之片段：



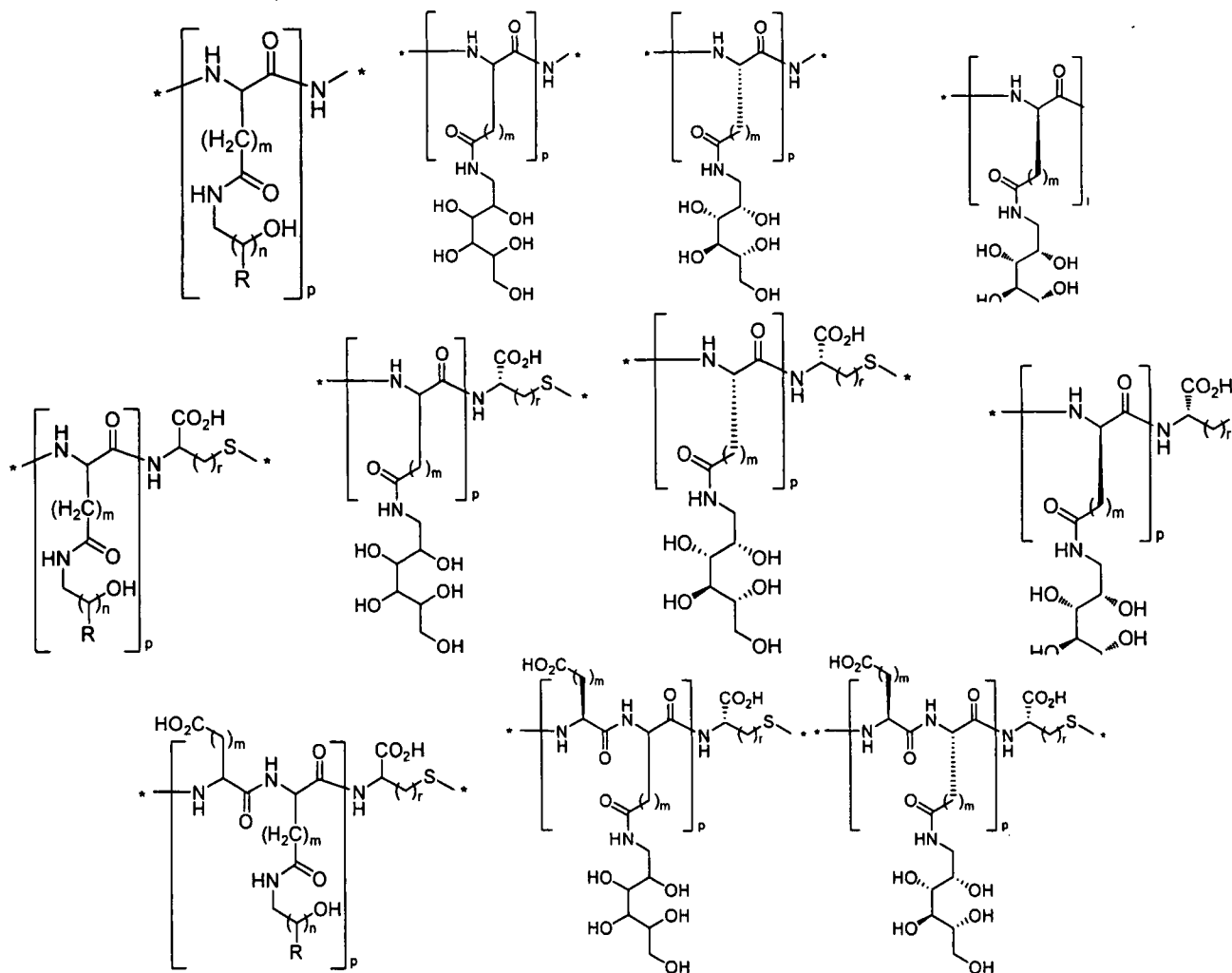
其中 $n$ 為選自1至約3之整數，且 $m$ 為選自1至約22之整數。在一個說明性態樣中， $n$ 為1或2。在另一說明性態樣中， $m$ 係選自約6至約10，例如8。在一個變化形式中，使聚羥基與連接基團主鏈連接之基團為不同官能基，包括(但不限於)酯、脲、胺基甲酸酯、醯基脲及其

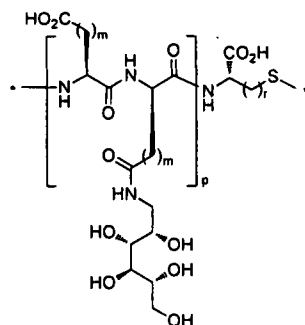
類似物。類似地，涵蓋環狀變化形式。前述說明性親水性間隔連接基團之其他變化形式包括氧伸烷基，諸如下式：



其中 $n$ 及 $r$ 為整數且在各情況下各自獨立地選自1至約5；且 $p$ 為選自1至約4之整數。

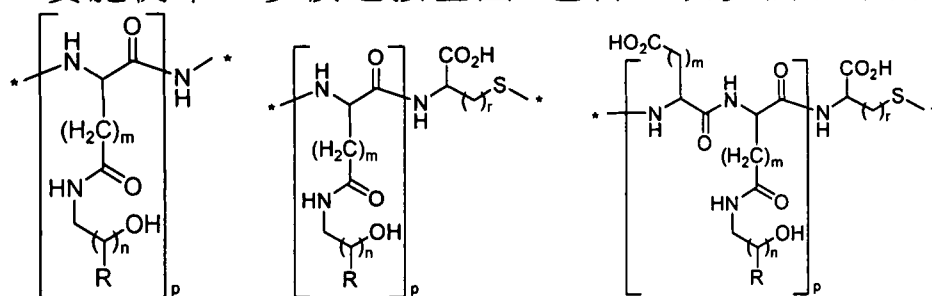
在另一實施例中，多價連接基團 $L$ 包含一或多個以下片段：





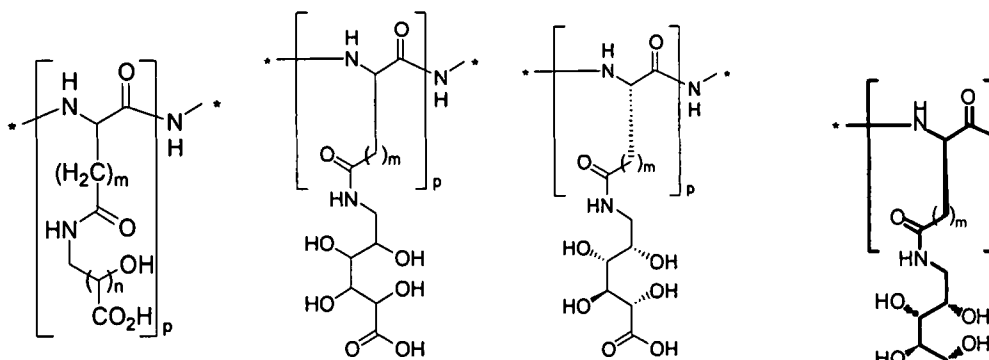
其中R為H、烷基、環烷基或芳基烷基；m為獨立地選自1至約3之整數；n為1至約6之整數，p為1至約5之整數，且r為選自1至約3之整數。在一個變化形式中，整數n為3或4。在另一變化形式中，整數p為3或4。在另一變化形式中，整數r為1。

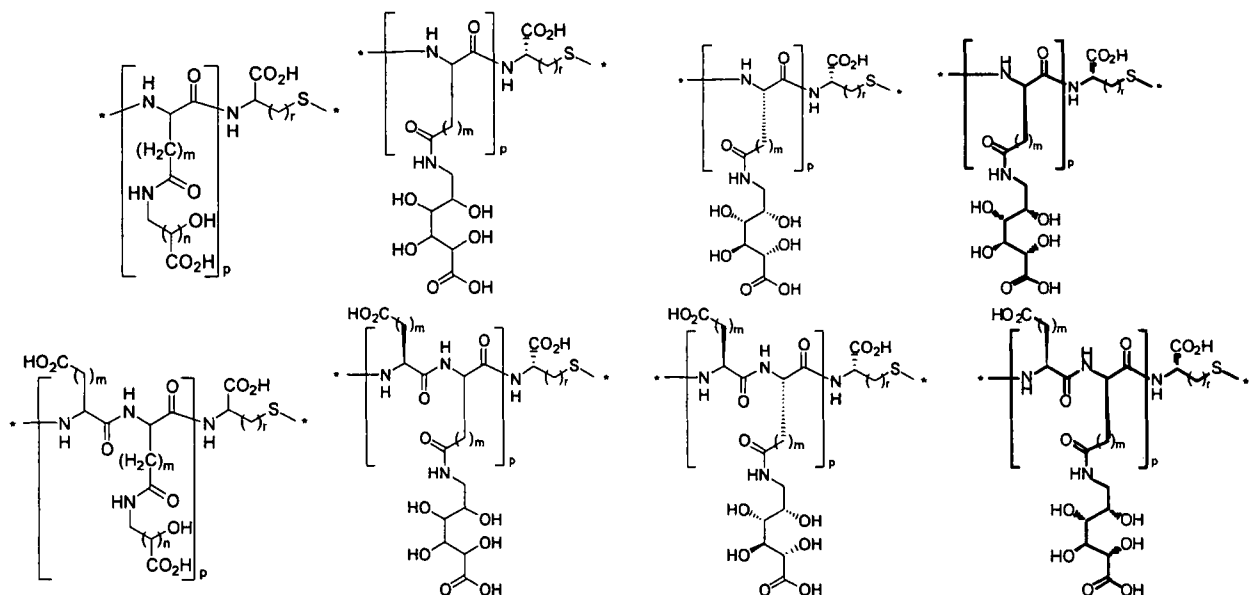
在另一實施例中，多價連接基團L包含一或多個以下片段：



其中R為H、烷基、環烷基或芳基烷基；m為獨立地選自1至約3之整數；n為2至約6之整數，p為1至約5之整數，且r為選自1至約3之整數。在一個變化形式中，整數n為3或4。在另一變化形式中，整數p為3或4。在另一變化形式中，整數r為1。

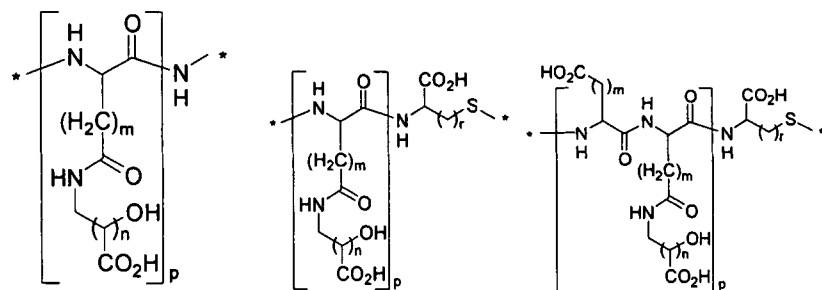
在另一實施例中，多價連接基團L包含一或多個以下片段：





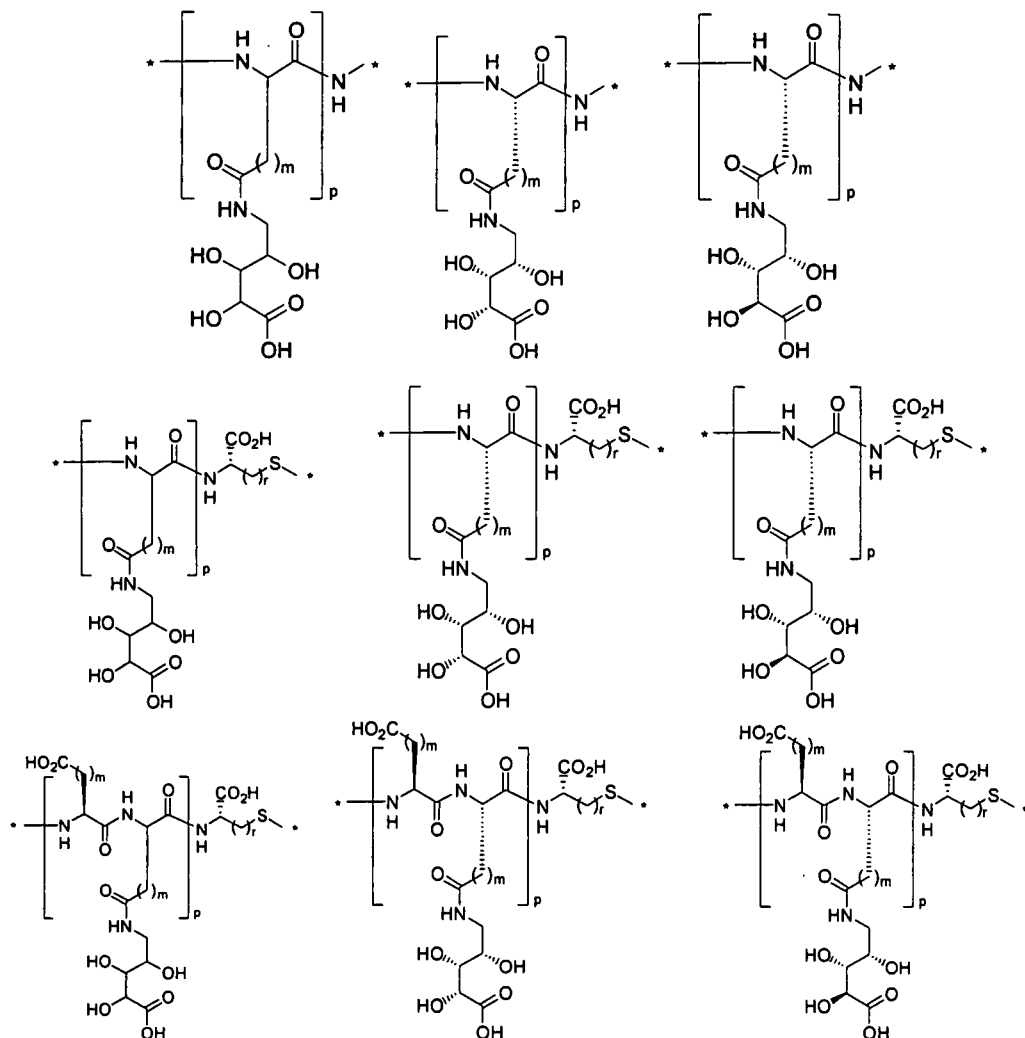
其中 $m$ 為獨立地選自1至約3之整數； $n$ 為1至約6之整數， $p$ 為1至約5之整數，且 $r$ 為選自1至約3之整數。在一個變化形式中，整數 $n$ 為3或4。在另一變化形式中，整數 $p$ 為3或4。在另一變化形式中，整數 $r$ 為1。

在另一實施例中，多價連接基團 $L$ 包含一或多個以下片段：



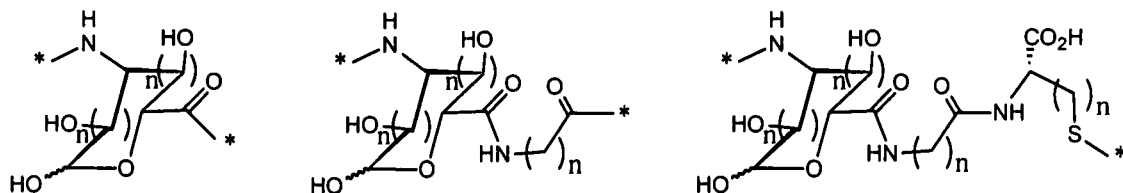
其中 $m$ 為獨立地選自1至約3之整數； $n$ 為2至約6之整數， $p$ 為1至約5之整數，且 $r$ 為選自1至約3之整數。在一個變化形式中，整數 $n$ 為3或4。在另一變化形式中，整數 $p$ 為3或4。在另一變化形式中，整數 $r$ 為1。

在另一實施例中，多價連接基團 $L$ 包含一或多個以下片段：



其中 $m$ 為獨立地選自1至約3之整數； $n$ 為1至約6之整數， $p$ 為1至約5之整數，且 $r$ 為選自1至約3之整數。在一個變化形式中，整數 $n$ 為3或4。在另一變化形式中，整數 $p$ 為3或4。在另一變化形式中，整數 $r$ 為1。

在另一實施例中，多價連接基團 $L$ 包含主鏈與分支側基元之組合，諸如由下式說明：

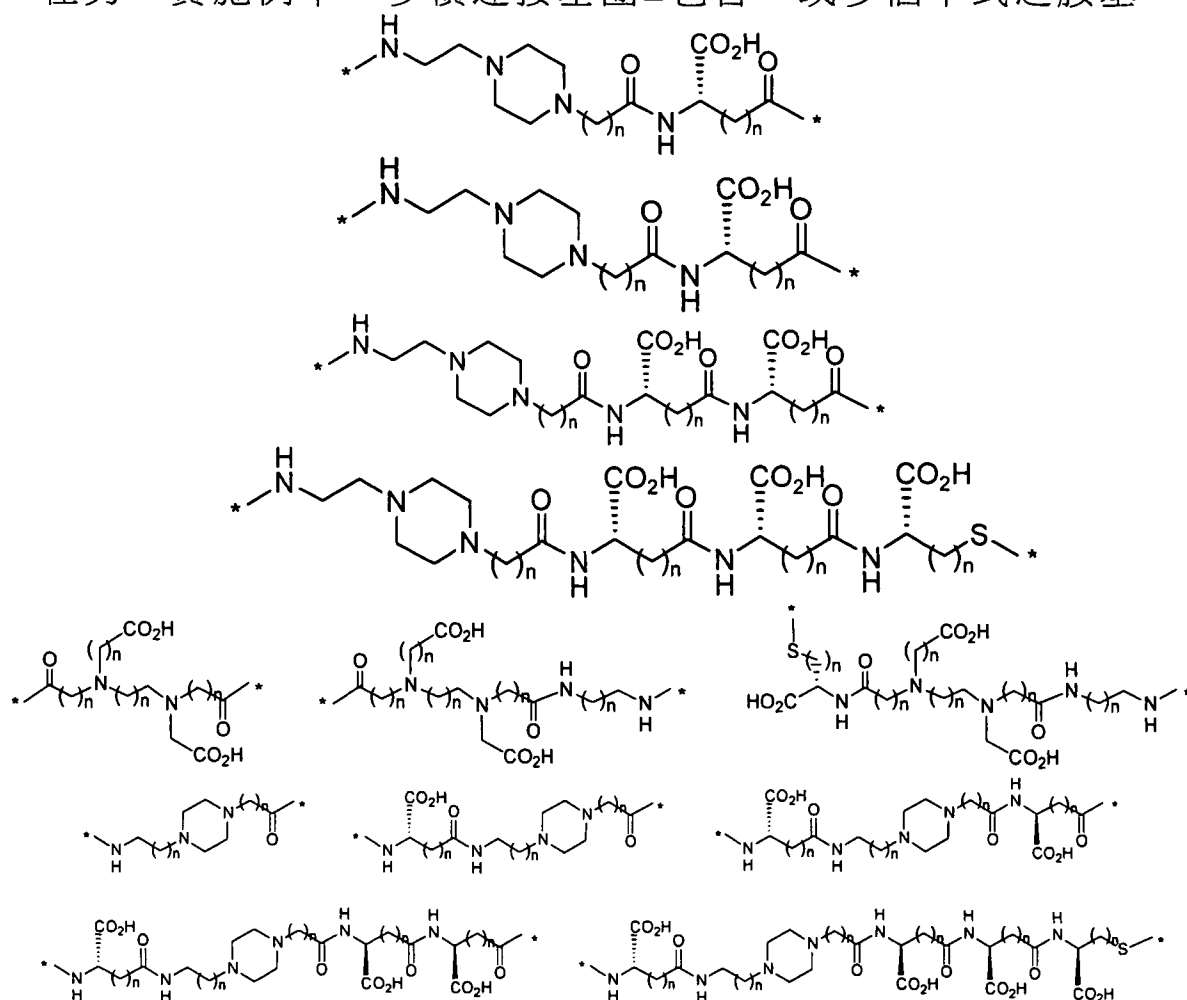


其中 $n$ 為在各情況下獨立地選自0至約3之整數。上式欲表示4、5、6員及甚至更多員之環狀糖。此外，應理解，上式可經改質以表示去氧糖，其中化學式中存在之一或多個羥基經氫、烷基或胺基置換。

此外，應理解，上式涵蓋相應羰基化合物，其中一或多個羥基經氧化成相應羰基。此外，在此說明性實施例中，哌喃糖包括羧基與胺基官能基兩者且(a)可插入主鏈中且(b)可在此實施例之變化形式中提供使側鏈分支之合成柄。可使用任一側位羥基連接其他化學片段(包括其他糖)以製備相應寡糖。亦涵蓋此實施例之其他變化形式，包括在主鏈中在單個碳處(亦即螺排列)、在一對偕位碳處及其類似排列插入哌喃糖或其他糖。舉例而言，連接基團或藥物D或結合配位體B之一端或兩端可連接於待插入主鏈中在1,1、1,2、1,3、1,4、2,3或其他排列處插入主鏈中之糖。

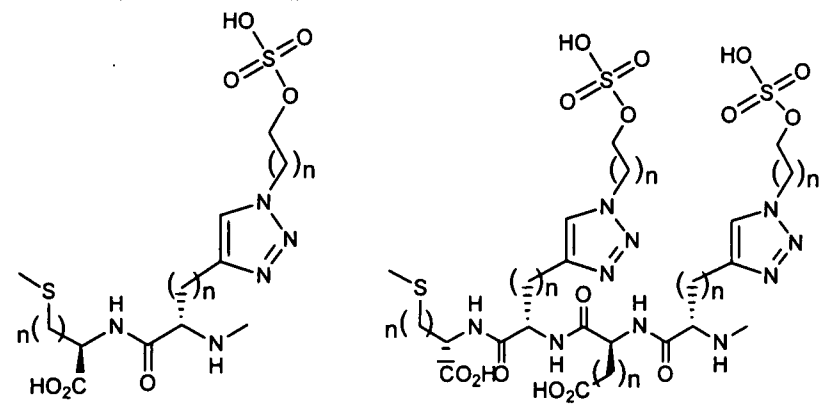
在另一實施例中，本文所述之親水性間隔連接基團主要由碳、氫及氮形成，且具有約3:1或更小或約2:1或更小之碳/氮比率。在一個態樣中，本文所述之親水性連接基團包括複數個胺基官能基。

在另一實施例中，多價連接基團L包含一或多個下式之胺基：



其中n為在各情況下獨立地選自1至約3之整數。在一個態樣中，整數n在各情況下獨立地為1或2。在另一態樣中，整數n在各情況下為1。

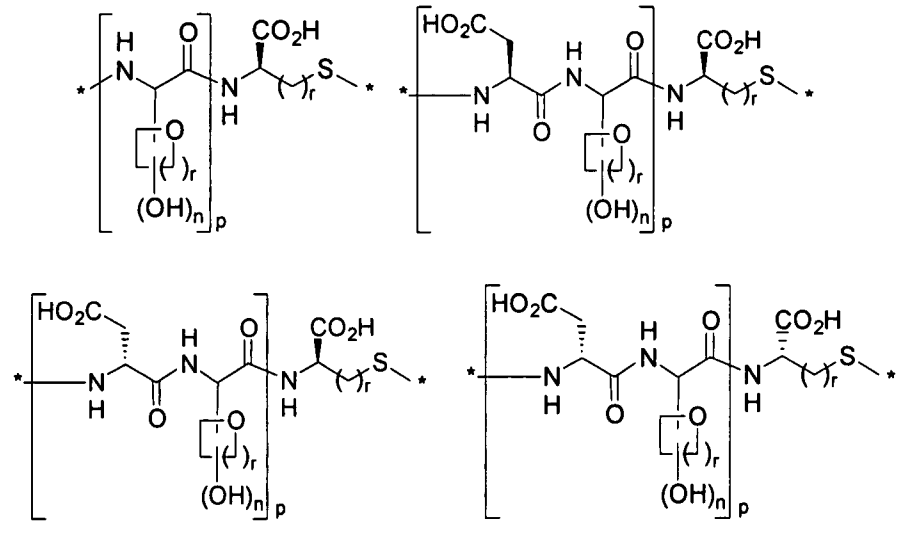
在另一實施例中，多價連接基團L包含一或多個硫酸酯，諸如硫酸之烷基酯。說明性地，連接基團包括下式：



其中n為在各情況下獨立地選自1至約3之整數。說明性地，n在各情況下獨立地為1或2。

應理解，在該聚羥基、聚胺基、羧酸、硫酸及包括結合於雜原子之游離氫的類似連接基團中，一或多個彼等游離氫原子可分別經適當羥基、胺基或酸保護基保護，或者可阻斷為相應前藥，後者針對特定用途進行選擇，諸如在一般或特定生理學條件下釋放母體藥物之前藥。

在另一實施例中，多價連接基團包含一或多個以下二價基團：



其中如上文所述， $n$ 為2至約5之整數， $p$ 為1至約5之整數，且 $r$ 為1至約4之整數。

另外應理解，在前述實施例中，開放位置(諸如(\*)原子)為連接結合配位體(B)或任何待傳送藥物(D)之位置。此外，應理解，B及任何D中之任一者或兩者之該連接可為直接連接或經由包含一或多個本文所述基團之介入連接基團連接。此外，(\*)原子可與任何藥物D或連接基團L之另一位置形成可釋放連接基團。

在另一實施例中，親水性間隔連接基團包含一或多個含有碳水化合物或含有聚羥基之連接基團。在另一實施例中，親水性間隔連接基團包含至少三個含有碳水化合物或含有聚羥基之連接基團。在另一實施例中，親水性間隔連接基團包含一或多個含有碳水化合物或含有聚羥基之連接基團及一或多個天冬胺酸。在另一實施例中，親水性間隔連接基團包含一或多個含有碳水化合物或含有聚羥基之連接基團及一或多個麩胺酸。在另一實施例中，親水性間隔連接基團包含一或多個含有碳水化合物或含有聚羥基之連接基團、一或多個天冬胺酸及一或多個 $\beta$ 胺基丙胺酸。在一系列變化形式中，在每一前述實施例中，親水性間隔連接基團亦包括一或多個半胱胺酸。在另一系列變化形式中，在每一前述實施例中，親水性間隔連接基團亦包括至少一個精胺酸。

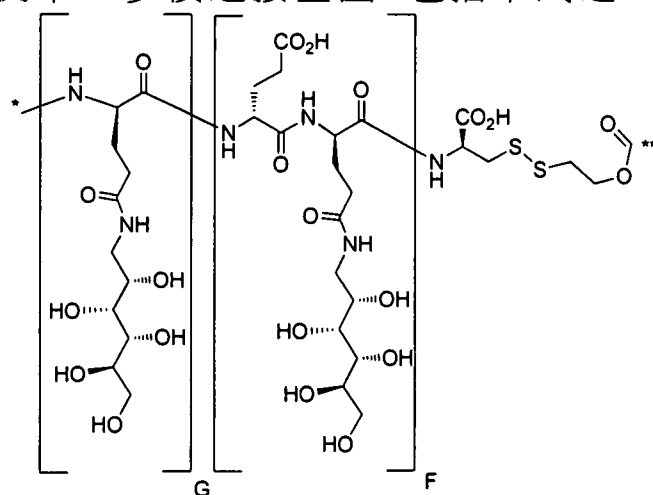
在另一實施例中，多價連接基團L包括包含一或多個二價1,4-呋嗪之親水性間隔連接基團，該等二價1,4-呋嗪包括於連接至少一個結合配位體(L)與至少一個藥物(D)之原子鏈中。在一個變化形式中，親水性間隔連接基團包括一或多個含有碳水化合物或含有聚羥基之連接基團。在另一變化形式中，親水性間隔連接基團包括一或多個含有碳水化合物或含有聚羥基之連接基團及一或多個天冬胺酸。在另一變化形式中，親水性間隔連接基團包括一或多個含有碳水化合物或含有聚

經基之連接基團及一或多個麩胺酸。在一系列變化形式中，在每一前述實施例中，親水性間隔連接基團亦包括一或多個半胱胺酸。在另一系列變化形式中，在每一前述實施例中，親水性間隔連接基團亦包括至少一個精胺酸。

在另一實施例中，親水性間隔連接基團包含一或多個寡醯胺親水性間隔基，諸如(但不限於)胺基乙基哌嗪基乙醯胺。

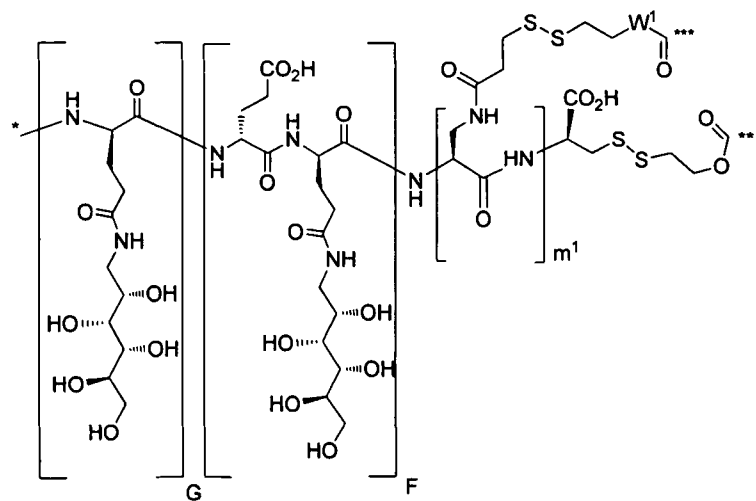
在另一實施例中，多價連接基團L包括親水性間隔連接基團，包含一或多個含有三唑連接之碳水化合物或含有聚經基之連接基團。在另一實施例中，親水性間隔連接基團包含一或多個含有醯胺連接之碳水化合物或含有聚經基之連接基團。在另一實施例中，親水性間隔連接基團包含一或多個PEG基團及一或多個半胱胺酸。在另一實施例中，親水性間隔連接基團包含一或多個EDTE衍生物。

在另一實施例中，多價連接基團L包括下式之二價基團：



其中\*表示與葉酸酯之連接點且\*\*表示與藥物之連接點；且F及G各自獨立地為1、2、3或4。

在另一實施例中，多價連接基團L包括下式之三價基團：



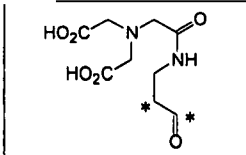
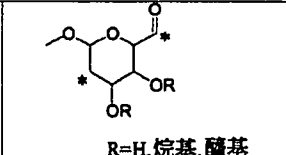
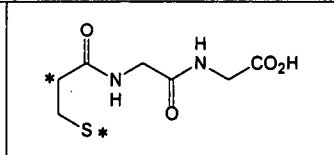
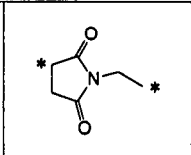
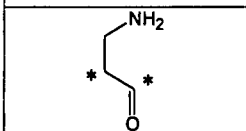
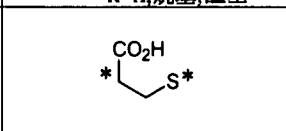
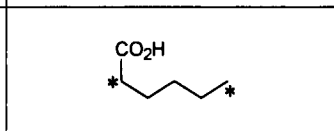
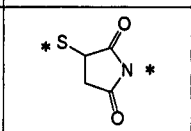
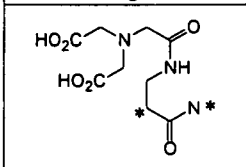
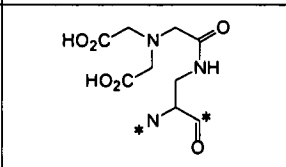
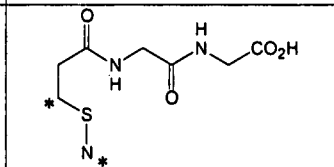
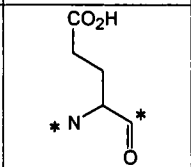
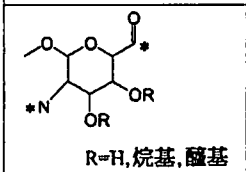
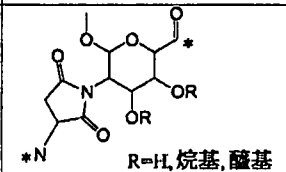
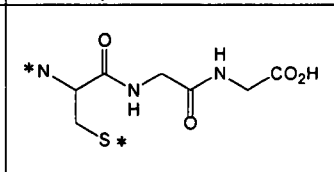
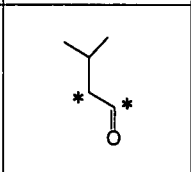
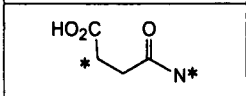
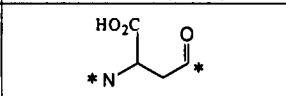
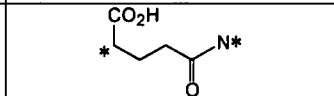
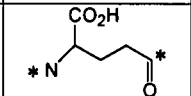
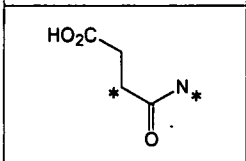
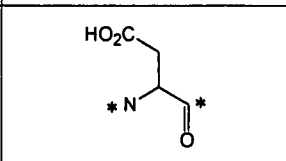
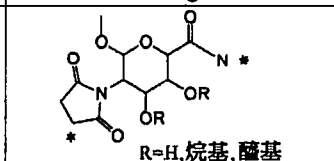
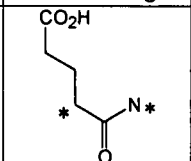
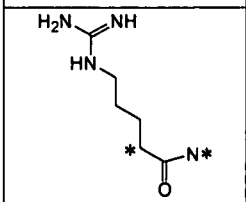
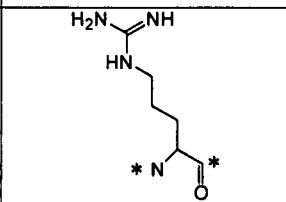
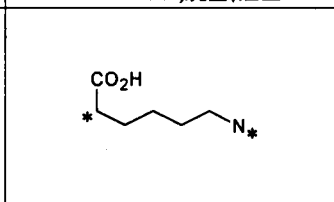
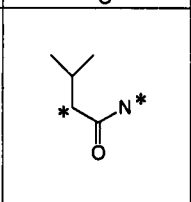
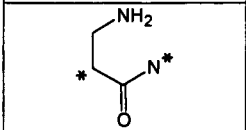
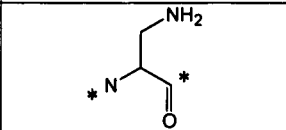
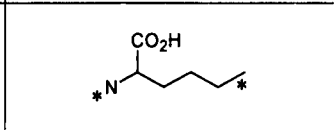
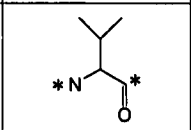
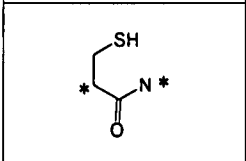
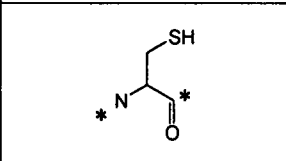
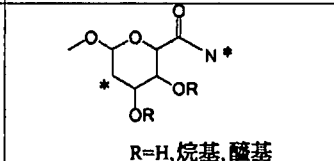
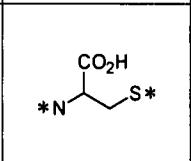
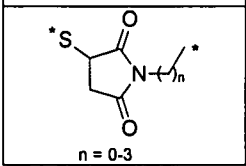
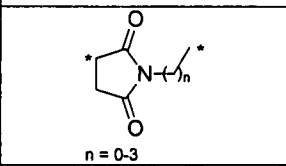
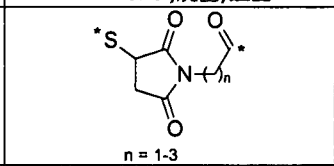
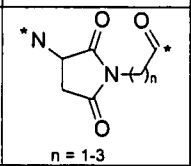
其中\*、\*\*、\*\*\*各自表示與葉酸酯受體結合部分B及一或多種藥物D之連接點。應理解，當存在較少藥物時，\*、\*\*、\*\*\*經氫或雜原子取代。F及G各自獨立地為1、2、3或4；且W<sup>1</sup>為NH或O。在另一態樣中，m<sup>1</sup>為0或1。

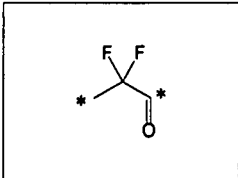
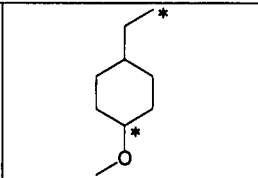
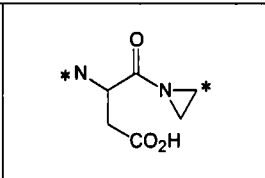
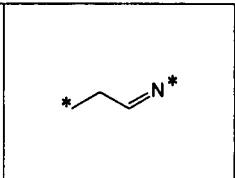
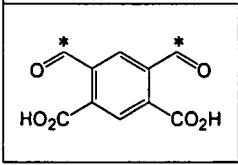
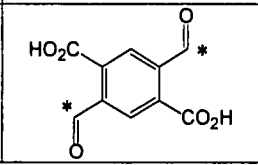
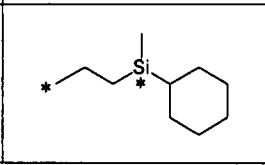
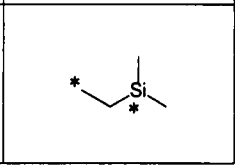
在本文所述之任一實施例中，多價連接基團L中亦可包括雜原子連接基團，諸如-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-、氧、硫及式-(NHR<sup>1</sup>NHR<sup>2</sup>)-、-SO-、-(SO<sub>2</sub>)-及-N(R<sup>3</sup>)O-，其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>各自獨立地選自氫、烷基、芳基、芳基烷基、經取代之芳基、經取代之芳基烷基、雜芳基、經取代雜芳基及烷氧基烷基。應理解，雜原子連接基團可用於共價連接本文所述之任一基團，包括將藥物基團D共價連接於多價連接基團，將配位體基團B共價連接於多價連接基團，或共價連接形成多價連接基團L之各種二價及多價基團。

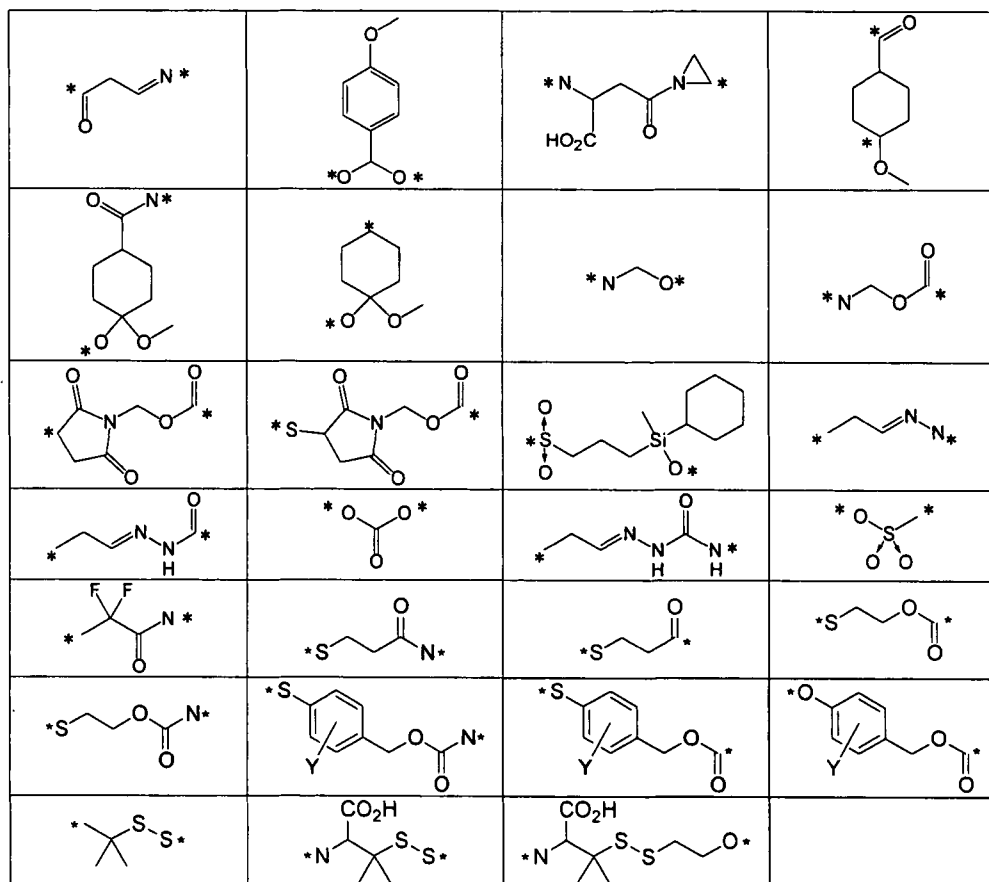
可用於形成連接基團之部分的說明性其他二價基團如下。

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

R=H, 烷基, 鹽基

|                                                                                                  |                                                                                                  |                                                                                                     |                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <br>R=H, 烷基, 醚基 |                   |               |
|                 |                 |                   |               |
|                 |                 |                   |               |
| <br>R=H, 烷基, 醚基 | <br>R=H, 烷基, 醚基 |                   |               |
|                 |                 |                   |               |
|                 |                 | <br>R=H, 烷基, 醚基   |               |
|                |                |                  |              |
|               |               |                 |             |
|               |               | <br>R=H, 烷基, 醚基 |             |
| <br>n = 0-3   | <br>n = 0-3   | <br>n = 1-3     | <br>n = 1-3 |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |



在另一實施例中，多價連接基團L為可釋放連接基團。

如本文所用，術語「可釋放連接基團」係指包括至少一個當本文所述之化合物傳送至標靶細胞或標靶細胞內部時在生理學條件下可斷裂之鍵的連接基團。連接基團本身可包括一或多個可裂解、易截斷或可斷裂之鍵，或與PSMA結合配位體(B)及/或與一或多種藥物(D)形成一或多個可裂解、易截斷或可斷裂之鍵。然而，應瞭解，本文所述之可釋放連接基團宜在含有可釋放連接基團之結合物在預期標靶部位或預期標靶部分附近之前不可裂解、不易截斷或不可斷裂。因此，本文所述之可釋放連接基團一般不包括具有在非目標條件下或在非標靶組織中實質上可裂解、易截斷或可斷裂之鍵的連接基團。類似地，本文所述之可釋放連接基團不包括如下連接基團，其包括僅在非生理學條件下實質上可裂解、易截斷或可斷裂之鍵。

術語可釋放連接基團一般並非簡單地指活體內(諸如在血清、血漿、胃腸道或肝臟中)不穩定之鍵，除非彼等系統為細胞表面受體結

合配位體之標靶。然而，在傳送及/或選擇性靶向後，可釋放連接基團可藉由任何過程裂解，包括至少一個鍵在連接基團中或連接基團與B或任何D共價連接處在生理學條件下斷裂，諸如藉由具有一或多個pH值不穩定、酸不穩定、鹼不穩定、氧化不穩定、代謝不穩定、生物化學不穩定及/或酶不穩定鍵。應瞭解，該等導致鍵斷裂之生理學條件不必包括生物學或代謝過程，而是可包括標準化學反應，諸如水解反應，例如在生理學pH值下，或由區室化為細胞器(諸如pH值低於胞溶質pH值之內體)而引起。

應理解，可裂解鍵可連接可釋放連接基團內之兩個相鄰原子，及/或在可釋放連接基團之任一端連接其他連接基團與如本文所述之B及/或任何D。在可裂解鍵連接可釋放連接基團內之兩個相鄰原子之情況下，在鍵斷裂後，可釋放連接基團斷裂成兩個或兩個以上片段。或者，在可裂解鍵位於可釋放連接基團與另一部分(諸如另一雜原子、間隔連接基團、連接基團之另一可釋放部分、任何D或B)之間的情況下，在鍵斷裂後，可釋放連接基團與另一部分分離。應理解，連接基團為可釋放連接基團，當與一或多種藥物(D)形成可裂解、易截斷或可斷裂之鍵時能夠以無痕跡方式傳送一或多種藥物(D)，其中一或多種藥物(D)不包括結合物之任何殘基部分。

說明性基團本身包括可裂解鍵或與B及/或任何D半縮醛及其硫變體、縮醛及其硫變體、半縮醛胺、縮醛胺及其類似物形成可裂解鍵，或可由經至少一個雜原子取代之亞甲基片段形成，諸如1-烷氧基伸烷基、1-烷氧基伸環烷基、1-烷氧基伸烷基羰基、1-烷氧基伸環烷基羰基及其類似物形成。本文所述之說明性可釋放連接基團包括多價連接基團，其包括羰基芳基羰基、羰基(羧基芳基)羰基、羰基(雙羧基芳基)羰基、鹵伸烷基羰基及其類似基團。本文所述之說明性可釋放連接基團包括多價連接基團，其包括伸烷基(二烷基矽烷基)、伸烷基(烷

基芳基矽烷基)、伸烷基(二芳基矽烷基)、(二烷基矽烷基)芳基、(烷基芳基矽烷基)芳基、(二芳基矽烷基)芳基及其類似基團。本文所述之說明性可釋放連接基團包括氧基羰氧基、氧基羰氧基烷基、磺醯氧基、氧基磺醯基烷基及其類似基團。本文所述之說明性可釋放連接基團包括多價連接基團，其包括亞胺基亞烷基、羰基亞烷基亞胺基、亞胺基亞環烷基、羰基亞環烷基亞胺基及其類似基團。本文所述之說明性可釋放連接基團包括多價連接基團，其包括伸烷基硫基、伸烷基芳基硫基及羰基烷基硫基及其類似基團。各前述片段視情況經如本文所定義之取代基 $X^2$ 取代。

取代基 $X^2$ 可為烷基、烷氧基、烷氧基烷基、羥基、羥基烷基、胺基、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、鹵基、鹵烷基、巯基烷基、烷基硫基烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、羧基、羧基烷基、烷基羧酸酯基、烷基烷酸酯基、胍基烷基、 $R^4$ -羰基、 $R^5$ -羰基烷基、 $R^6$ -醯基胺基及 $R^7$ -醯基胺基烷基，其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自胺基酸、胺基酸衍生物及肽，且其中 $R^6$ 及 $R^7$ 各自獨立地選自胺基酸、胺基酸衍生物及肽。在此實施例中，雜原子連接基團可為氮，且取代基 $X^2$ 及雜原子連接基團可與其所結合之可釋放連接基團一起形成雜環。

雜環可為吡咯啉、哌啉、噁唑啉、異噁唑啉、噻唑啉、異噻唑啉、吡咯啉酮、哌啉酮、噁唑啉酮、異噁唑啉酮、噻唑啉酮、異噻唑啉酮及丁二醯亞胺。

說明性可釋放連接基團包括由亞甲基、1-烷氧基伸烷基、1-烷氧基伸環烷基、1-烷氧基伸烷基羰基及1-烷氧基伸環烷基羰基形成之縮醛、乙縮醛、半縮醛胺及縮醛胺；由羰基芳基羰基、羰基(羧基芳基)羰基、羰基(雙羧基芳基)羰基及伸鹵烷基羰基形成之酯及醯胺；由伸烷基(二烷基矽烷基)、伸烷基(烷基芳基矽烷基)、伸烷基(二芳基矽烷

基)、(二烷基矽烷基)芳基、(烷基芳基矽烷基)芳基及(二芳基矽烷基)芳基形成之氧基矽烷及胺基矽烷；氧基羰氧基、氧基羰氧基烷基、磺醯氧基、氧基磺醯基烷基、亞胺基亞烷基、羰基亞烷基亞胺基、亞胺基亞環烷基、羰基亞環烷基亞胺基、伸烷基硫基、伸烷基芳基硫基及羰基烷基硫基，其各自視情況經取代。

其他說明性可釋放連接基團包括脞、醯基脞原甲酸酯及胺甲醯基衍生物。

其他說明性可釋放連接基團包括二硫鍵及經活化硫醚。

在本文所述之任一實施例中，可釋放連接基團可包括氧與亞甲基、1-烷氧基伸烷基、1-烷氧基伸環烷基、1-烷氧基伸烷基羰基及1-烷氧基伸環烷基羰基結合形成乙縮醛或縮醛，其中各片段視情況經如本文所定義之取代基 $X^2$ 取代。或者，亞甲基或伸烷基經視情況經取代之芳基取代。

在本文所述之任一實施例中，可釋放連接基團可包括氮與亞甲基、1-烷氧基伸烷基、1-烷氧基伸環烷基、1-烷氧基伸烷基羰基及1-烷氧基伸環烷基羰基結合形成半縮醛胺或縮醛胺，其中各片段視情況經如本文所定義之取代基 $X^2$ 取代。或者，亞甲基或伸烷基經視情況經取代之芳基取代。

在本文所述之任一實施例中，可釋放連接基團可包括氧與磺醯基烷基結合形成烷基磺酸酯。

在本文所述之任一實施例中，可釋放連接基團可包括氮與亞胺基亞烷基、羰基亞烷基亞胺基、亞胺基亞環烷基及羰基亞環烷基亞胺基結合形成脞，其各自視情況經如本文所定義之取代基 $X^2$ 取代。在一替代組態中，脞可與羧酸衍生物、原甲酸酯衍生物或胺甲醯基衍生物醯化形成含有多種醯基脞之可釋放連接基團。

在本文所述之任一實施例中，可釋放連接基團可包括氧與伸烷

基(二烷基矽烷基)、伸烷基(烷基芳基矽烷基)、伸烷基(二芳基矽烷基)、(二烷基矽烷基)芳基、(烷基芳基矽烷基)芳基及(二芳基矽烷基)芳基結合形成矽烷醇，其各自視情況經如本文所定義之取代基 $X^2$ 取代。

在本文所述之任一實施例中，可釋放連接基團可包括氮與羰基芳基羰基、羰基(羧基芳基)羰基、羰基(雙羧基芳基)羰基結合形成醯胺，或者與藥物氮形成醯胺。

在本文所述之任一實施例中，可釋放連接基團可包括氧與羰基芳基羰基、羰基(羧基芳基)羰基、羰基(雙羧基芳基)羰基結合形成酯，或者與藥物氧形成酯。

應理解，二價間隔連接基團可以任何化學相關方式直接或經由介入雜原子組合，建構本文所述之可釋放連接基團。另外應理解，間隔基與雜原子連接基團之排列性質限定可釋放連接基團在活體內將在何處裂解。舉例而言，兩個間隔連接基團當組合形成二硫鍵時以硫原子封端，其為藉此形成之可釋放連接基團中之可裂解鍵。

舉例而言，在另一實施例中，多價連接基團包含3-硫基丁二醯亞胺-1-基烷氧基甲氧基部分，其中甲基視情況經烷基或經取代之芳基取代。

在另一實施例中，多價連接基團包含3-硫基丁二醯亞胺-1-基烷基羰基，其中羰基與藥物形成醯基氮丙啶。

在另一實施例中，多價連接基團包含1-烷氧基伸環烷氧基部分。

在另一實施例中，多價連接基團包含伸烷基胺基羰基(二羧基伸芳基)甲酸酯。

在另一實施例中，多價連接基團包含二硫基烷基羰基醯肼，其中醯肼與藥物形成脰。

在另一實施例中，多價連接基團包含3-硫基丁二醯亞胺-1-基烷

基羰基醯肼，其中醯肼與藥物形成脞。

在另一實施例中，多價連接基團包含3-硫基烷基磺醯基烷基(二取代之矽烷基)氧基，其中二取代之矽烷基經烷基或視情況經取代之芳基取代。

在另一實施例中，多價連接基團包含複數個選自由天然存在之胺基酸及其立體異構體組成之群の間隔連接基團。

在另一實施例中，多價連接基團包含2-二硫基烷氧基羰基，其中羰基與藥物形成碳酸酯。

在另一實施例中，多價連接基團包含2-二硫基芳基烷氧基羰基，其中羰基與藥物形成碳酸酯且芳基視情況經取代。

在另一實施例中，多價連接基團包含4-二硫基芳基烷氧基羰基，其中羰基與藥物形成碳酸酯且芳基視情況經取代。

在另一實施例中，多價連接基團包含3-硫基丁二醯亞胺-1-基烷氧基烷氧基亞烷基，其中亞烷基與藥物形成脞，各烷基經獨立地選擇，且氧基烷氧基視情況經烷基或視情況經取代之芳基取代。

在另一實施例中，多價連接基團包含2-二硫基烷氧基羰基醯肼。

在另一實施例中，多價連接基團包含2-或3-二硫基烷基胺基，其中胺基與藥物形成插烯醯胺。

在另一實施例中，多價連接基團包含2-二硫基烷基胺基，其中胺基與藥物形成插烯醯胺，且烷基為乙基。

在另一實施例中，多價連接基團包含2-或3-二硫基烷基胺基羰基，其中羰基與藥物形成胺基甲酸酯。

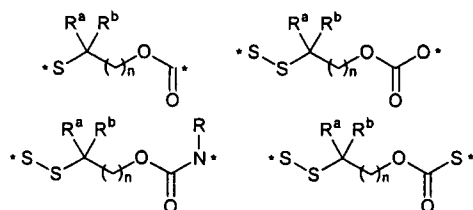
在另一實施例中，多價連接基團包含2-二硫基烷基胺基羰基，其中羰基與藥物形成胺基甲酸酯。在另一態樣中，烷基為乙基。

在另一實施例中，多價連接基團包含2-二硫基烷氧基羰基，其中羰基與藥物形成胺基甲酸酯。在另一態樣中，烷基為乙基。

在另一實施例中，多價連接基團包含2-二硫基芳基烷氧基羰基，其中羰基與藥物形成胺基甲酸酯或胺甲醯基氮丙啶。

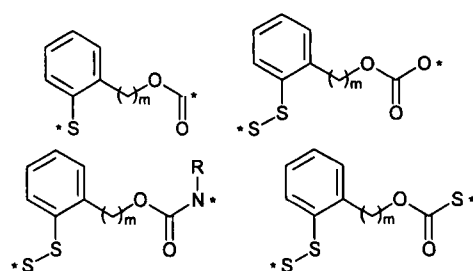
在另一實施例中，多價連接基團包含4-二硫基芳基烷氧基羰基，其中羰基與藥物形成胺基甲酸酯或胺甲醯基氮丙啶。

在另一實施例中，本文所述之多價連接基團包含下式之二價基團：



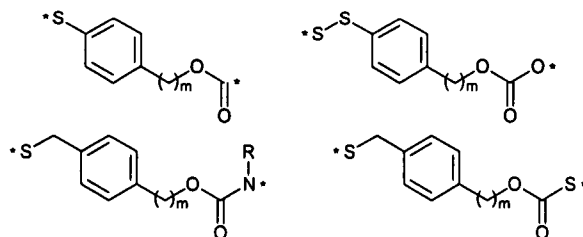
其中n為選自1至約4之整數； $R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地選自由以下組成之群：氫及烷基，包括低碳烷基，諸如視情況分支之 $C_1$ - $C_4$ 烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與所連接之碳原子一起形成碳環；R為視情況經取代之烷基、視情況經取代之醯基或經適當選擇之氮保護基；且(\*)表示藥物、維生素、顯影劑、診斷劑、其他二價連接基團或結合物之其他部分的連接點。

在另一實施例中，本文所述之多價連接基團包含下式之二價基團：



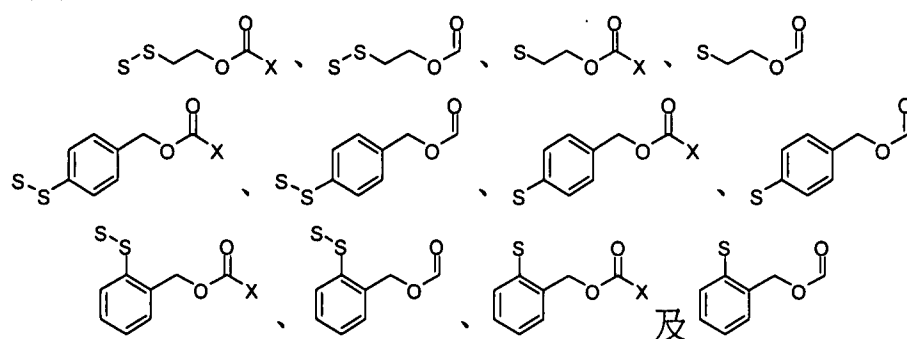
其中m為選自1至約4之整數；R為視情況經取代之烷基、視情況經取代之醯基或經適當選擇之氮保護基；且(\*)表示藥物、維生素、顯影劑、診斷劑、其他二價連接基團或結合物之其他部分的連接點。

在另一實施例中，本文所述之多價連接基團包含下式之二價基團：



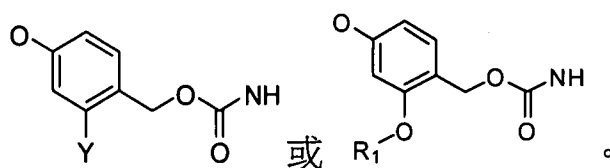
其中 $m$ 為選自1至約4之整數； $R$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之醯基或經適當選擇之氮保護基；且 $(*)$ 表示藥物、維生素、顯影劑、診斷劑、其他二價連接基團或結合物之其他部分的連接點。

在另一實施例中，本文所述之化合物包含一或多個選自下式之基團連接基團：

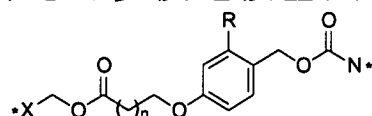


其中 $X$ 為 $NH$ 、 $O$ 或 $S$ 。

在另一實施例中，本文所述之多價連接基團包含具有下式之基團：



另一實施例，本文所述之多價連接基團包含具有下式之基團：



其中 $X$ 為雜原子，諸如氮、氧或硫， $n$ 為選自0、1、2及3之整數， $R$ 為氫或取代基，包括能夠以感應方式或藉由在芳基環上共振使正電荷穩定之取代基，諸如烷氧基及其類似基團，且符號 $(*)$ 表示連接點。應瞭解，在芳基環、苯甲基碳、烷酸或亞甲基橋上可存在其他取代基，包括(但不限於)羟基、烷基、烷氧基、烷基硫基、鹵基及其

類似基團。

在另一實施例中，本文所述之多價連接基團包含選自以下之基團：羰基、硫基羰基、伸烷基、伸環烷基、伸烷基環烷基、伸烷基羰基、伸環烷基羰基、羰基烷基羰基、1-伸烷基丁二醯亞胺-3-基、1-(羰基烷基)丁二醯亞胺-3-基、伸烷基硫氧基、磺醯基烷基、伸烷基硫氧基烷基、伸烷基磺醯基烷基、羰基四氫-2H-呋喃基、羰基四氫呋喃基、1-(羰基四氫-2H-呋喃基)丁二醯亞胺-3-基及1-(羰基四氫呋喃基)丁二醯亞胺-3-基，其中該等間隔連接基團中之每一者視情況經一或多個取代基 $X^1$ 取代；

其中各取代基 $X^1$ 係獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、羥基、羥基烷基、胺基、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、鹵基、鹵烷基、巯基烷基、烷基硫基烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、羧基、羧基烷基、烷基羧酸酯基、烷基烷酸酯基、胍基烷基、 $R^4$ -羰基、 $R^5$ -羰基烷基、 $R^6$ -醯基胺基及 $R^7$ -醯基胺基烷基，其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自由胺基酸、胺基酸衍生物及肽組成之群，且其中 $R^6$ 及 $R^7$ 各自獨立地選自由胺基酸、胺基酸衍生物及肽組成之群。

應理解，本文所述之化合物可含有一或多個對掌性中心，或另外能夠以多種立體異構體形式存在。應理解，在一個實施例中，本文所述之本發明不限於任何特定立體化學要求，且化合物及組合物、方法、用途及包括其之藥劑可為光學純形式，或可為多種立體異構混合物中之任一者，包括對映異構體之外消旋混合物及其他混合物，非對映異構體之其他混合物及其類似物。亦應理解，立體異構體之該等混合物在一或多個對掌性中心處可包括單一立體化學組態，同時在一或多個其他對掌性中心處包括立體化學組態之混合物。

類似地，本文所述之化合物可包括幾何中心，諸如順式、反

式、E及Z雙鍵。應理解，在另一實施例中，本文所述之本發明不限於任何特定幾何異構體要求，且化合物及組合物、方法、用途及包括其之藥劑可為純形式，或可為多種幾何異構體混合物中之任一者。亦應理解，該等幾何異構體之混合物在一或多個雙鍵處可包括單一組態，同時在一或多個其他雙鍵處包括幾何結構之混合物。

在每一前述實施例及每一下述實施例中，亦應理解，化學式不僅包括及表示化合物的所有醫藥學上可接受之鹽，而且亦包括化合物化學式之任何及所有水合物及/或溶劑合物。應瞭解，在化合物之多種物理形式中，某些官能基(諸如羥基、胺基及類似基團)與水及/或多種溶劑形成複合物及/或配位化合物。因此，上述化學式應理解為對該等水合物及/或溶劑合物(包括醫藥學上可接受之溶劑合物)的描述。

在每一前述實施例及每一下述實施例中，亦應理解，化學式包括及表示每一可能異構體，諸如立體異構體及幾何異構體，其呈個別形式與任何及所有可能混合物形式。在每一前述實施例及每一下述實施例中，亦應理解，化學式包括及表示化合物之任何及所有結晶形式、部分結晶形式及非結晶及/或非晶形形式及共晶體。

在另一實施例中，本文所述之化合物可藉由與PSMA結合而內化至靶向致病細胞中。詳言之，PSMA選擇性及/或特異性地結合結合物，且可例如藉由PSMA介導之內飲作用發生內化。內化後，含有可釋放連接基團之結合物可將藥物完全傳送至標靶細胞內部。不受理論束縛，本文咸信在藥物對正常細胞或組織具有毒性之彼等情況下，該傳送系統可降低對彼等非標靶細胞及組織之毒性，因為可釋放連接基團在本文所述之化合物傳送至標靶細胞之前仍實質上或完全完整。因此，本文所述之化合物藉由將藥物傳送至胞內生物化學過程而在細胞內起作用，此又降低未結合之藥物曝露於宿主動物健康細胞及組織之量。

本文所述之結合物可用於人類臨床醫學及獸醫應用。因此，帶有致病細胞群體且使用本文所述化合物治療之宿主動物可為人類，或在獸醫應用之情況下，可為實驗動物、農業動物、家畜或野生動物。本發明可應用於宿主動物，包括(但不限於)人類；實驗動物，諸如嚙齒動物(例如小鼠、大鼠、倉鼠等)、家兔、猴、黑猩猩；家畜，諸如狗、貓及家兔；農業動物，諸如牛、馬、豬、綿羊、山羊；及圈養之野生動物，諸如熊、熊貓、獅子、老虎、豹、大象、斑馬、長頸鹿、大猩猩、海豚及鯨魚。

本文所述之藥物傳送結合化合物可與任何其他已知藥物以組合療法投與，不管該其他藥物是否靶向。說明性其他藥物包括(但不限於)肽、寡肽、逆反寡肽、蛋白質、至少一個非肽鍵置換肽鍵之蛋白質類似物、缺輔基蛋白、醣蛋白、酶、輔酶、酶抑制劑、胺基酸及其衍生物、受體及其他膜蛋白、抗原及其抗體、半抗原及其抗體、激素、脂質、磷脂、脂質體、毒素、抗生素、鎮痛藥、支氣管擴張藥、 $\beta$ -阻斷劑、抗微生物劑、抗高血壓藥劑、心血管藥劑(包括抗心律不整藥、強心苷、抗心絞痛藥、血管舒張劑)、中樞神經系統藥劑(包括興奮劑、精神藥物、抗躁狂藥及鎮定劑)、抗病毒劑、抗組織胺、癌症藥物(包括化學治療劑)、安神劑、抗抑鬱劑、H-2拮抗劑、抗驚厥藥、止噁心藥、前列腺素及前列腺素類似物、肌肉鬆弛劑、消炎物質、興奮劑、解充血劑、止吐藥、利尿劑、鎮痙劑、平喘藥、抗帕金森劑、祛痰藥、鎮咳劑、黏痰溶解藥、及礦物及營養添加劑。

如本文所用，術語「烷基」包括視情況分支之碳原子鏈。如本文所用，術語「烯基」及「炔基」包括視情況分支且分別包括至少一個雙鍵或參鍵之碳原子鏈。應理解，炔基亦可包括一或多個雙鍵。另外應理解，在某些實施例中，烷基宜具有有限長度，包括 $C_1-C_{24}$ 、 $C_1-C_{12}$ 、 $C_1-C_8$ 、 $C_1-C_6$ 及 $C_1-C_4$ ，以及 $C_2-C_{24}$ 、 $C_2-C_{12}$ 、 $C_2-C_8$ 、 $C_2-C_6$ 及 $C_2-$

C<sub>4</sub>及其類似物。說明性地，該等特定有限長度之烷基(包括C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>，以及C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>及其類似物)可稱為低碳烷基。另外應理解，在某些實施例中，烯基及/或炔基宜各自具有有限長度，包括C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>，以及C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>及其類似物。說明性地，該等特定有限長度之烯基及/或炔基(包括C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>，以及C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>及其類似物)可稱為低碳烯基及/或炔基。本文應瞭解，較短烷基、烯基及/或炔基可向化合物添加較低親脂性且因此將具有不同藥物動力學行為。在本文所述之本發明之實施例中，應理解，在各情況下，烷基之敘述係指如本文定義之烷基且視情況係指低碳烷基。在本文所述之本發明之實施例中，應理解，在各情況下，烯基之敘述係指如本文定義之烯基且視情況係指低碳烯基。在本文所述之本發明之實施例中，應理解，在各情況下，炔基之敘述係指如本文定義之炔基且視情況係指低碳炔基。說明性烷基、烯基及炔基為(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、己基、庚基、辛基及其類似基團，及含有一或多個雙鍵及/或參鍵之相應基團，或其組合。

如本文所用，術語「伸烷基」包括視情況分支之二價碳原子鏈。如本文所用，術語「伸烯基」及「伸炔基」包括視情況分支且分別包括至少一個雙鍵或參鍵之二價碳原子鏈。應理解，伸炔基亦可包括一或多個雙鍵。另外應理解，在某些實施例中，伸烷基宜具有有限長度，包括C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>，以及C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>及其類似物。說明性地，該等特定有限長度之伸烷基(包括C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>，以及C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>及其類似物)可稱為低碳伸烷基。另外應理解，在某些實施例中，伸烯基及/或伸炔基宜各自具有有限長度，包括C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>，以及C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>及其類似物。說明性地，該等特定有限長度之伸烯基及/或伸炔基(包括C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>，以及C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>及其類似物)可稱為低碳伸烯基及/或伸炔基。本文應瞭解，較短伸烷基、伸烯基及/或伸炔基可向化合物添加較低親脂性且因此將具有不同藥物動力學行為。在本文所述之本發明之實施例中，應理解，在各情況下，伸烷基、伸烯基及伸炔基之敘述係指如本文定義之伸烷基、伸烯基及伸炔基，且視情況係指低碳伸烷基、伸烯基及伸炔基。說明性烷基為(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸戊基、1,2-伸戊基、1,3-伸戊基、伸己基、伸庚基、伸辛基及其類似基團。

如本文所用，術語「環烷基」包括視情況分支之碳原子鏈，其中至少一部分鏈為環狀。應理解，環烷基為環烷基之子集。應理解，環烷基可為多環。說明性環烷基包括(但不限於)環丙基、環戊基、環己基、2-甲基環丙基、環戊基乙-2-基、金剛烷基及其類似基團。如本文所用，術語「環烯基」包括視情況分支且包括至少一個雙鍵之碳原子鏈，其中至少一部分鏈為環狀。應理解，一或多個雙鍵可在環烯基之環狀部分及/或環烯基之非環狀部分中。應理解，環烯基為環烯基之子集。應理解，環烯基可為多環。說明性環烯基包括(但不限於)環戊烯基、環己基乙烯-2-基、環庚烯基、環丙基及其類似基團。另外應理解，形成環烷基及/或環烯基之鏈宜具有有限長度，包括C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>及C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>。本文應瞭解，形成環烷基及/或環烯基之較短烷基及/或烯基鏈可分別向化合物添加較低親脂性且因此將具有不同藥物動力學行為。

如本文所用，術語「雜烷基」包括包含碳與至少一個雜原子且視情況分支之原子鏈。說明性雜原子包括氮、氧及硫。在某些變化形

式中，說明性雜原子亦包括磷及硒。如本文所用，術語包括雜環基及雜環之「環雜烷基」包括包含碳與至少一個雜原子(諸如雜烷基)且視情況分支之原子鏈，其中至少一部分鏈為環狀。說明性雜原子包括氮、氧及硫。在某些變化形式中，說明性雜原子亦包括磷及硒。說明性環雜烷基包括(但不限於)四氫呋喃基、吡咯啉基、四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、高哌嗪基、吡啶基及其類似基團。

如本文所用，術語「芳基」包括單環及多環芳族碳環基，其各自可視情況經取代。本文所述之說明性芳族碳環基包括(但不限於)苯基、萘基及其類似基團。如本文所用，術語「雜芳基」包括芳族雜環基，其各自可視情況經取代。說明性芳族雜環基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹諾啉基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基及其類似基團。

如本文所用，術語「胺基」包括基團 $\text{NH}_2$ 、烷基胺基及二烷基胺基，其中二烷基胺基中之兩個烷基可相同或不同，亦即烷基烷基胺基。說明性地，胺基包括甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、甲基乙基胺基及其類似基團。此外，應理解，當胺基修飾另一術語或被另一術語修飾時(諸如胺基烷基或鹽基胺基)，其中包括術語胺基之上述變化形式。說明性地，胺基烷基包括 $\text{H}_2\text{N}$ -烷基、甲基胺基烷基、乙基胺基烷基、二甲基胺基烷基、甲基乙基胺基烷基及其類似基團。說明性地，鹽基胺基包括鹽基甲基胺基、鹽基乙基胺基及其類似基團。

如本文所用，術語「胺基及其衍生物」包括如本文所述之胺基，及烷基胺基、烯基胺基、炔基胺基、雜烷基胺基、雜烯基胺基、雜炔基胺基、環烷基胺基、環烯基胺基、環雜烷基胺基、環雜烯基胺基、芳基胺基、芳基烷基胺基、芳基烯基胺基、芳基炔基胺基、雜芳

基胺基、雜芳基烷基胺基、雜芳基烯基胺基、雜芳基炔基胺基、醯基胺基及其類似基團，其各自視情況經取代。術語「胺基衍生物」亦包括脛、胺基甲酸酯及其類似物。

如本文所用，術語「胺基酸」一般係指 $\beta$ 、 $\gamma$ 及較長胺基酸，諸如下式之胺基酸：



其中R為氫、烷基、醯基或適合之氮保護基，R'及R''為氫或取代基，其在每次出現時各自經獨立地選擇，且q為諸如1、2、3、4或5之整數。說明性地，R'及/或R''獨立地對應於(但不限於)天然存在之胺基酸上存在之氫或側鏈，諸如甲基、苯甲基、羥基甲基、硫基甲基、羧基、羧基甲基、胍基丙基及其類似基團，及其衍生物及經保護之衍生物。上述化學式包括所有立體異構變化形式。舉例而言，胺基酸可選自天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、離胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、絲胺酸、鳥胺酸、蘇胺酸及其類似胺基酸。

如本文所用，術語「胺基酸衍生物」一般係指如本文所定義之胺基酸，其中胺基及/或側鏈中之任一者或兩者經取代。說明性胺基酸衍生物包括胺基及/或側鏈之前藥及保護基，諸如胺、醯胺、羥基、羧酸及硫基前藥及保護基。其他說明性胺基酸衍生物包括如本文所述之胺基酸的經取代變化形式，諸如(但不限於)羥基、醯胺、胺基甲酸酯之醚及酯，以及胺基、酯、醯胺之脛，以及羧酸基之氰基衍生物，及其類似物。

如本文所用，術語「羥基及其衍生物」包括OH，及烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、雜烷氧基、雜烯基氧基、雜炔基氧基、環烷氧基、環烯基氧基、環雜烷氧基、環雜烯基氧基、芳基氧基、芳基烷氧基、芳基烯基氧基、芳基炔基氧基、雜芳基氧基、雜芳基烷氧基、雜芳基烯基氧基、雜芳基炔基氧基、醯氧基及其類似基團，其各自視情

況經取代。術語「羥基衍生物」亦包括胺基甲酸酯及其類似物。

如本文所用，術語「硫基及其衍生物」包括SH，及烷基硫基、烯基硫基、炔基硫基、雜烷基硫基、雜烯基硫基、雜炔基硫基、環烷基硫基、環烯基硫基、環雜烷基硫基、環雜烯基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基烯基硫基、芳基炔基硫基、雜芳基硫基、雜芳基烷基硫基、雜芳基烯基硫基、雜芳基炔基硫基、醯基硫基及其類似基團，其各自視情況經取代。術語「硫基衍生物」亦包括硫基胺基甲酸酯及其類似物。

如本文所用，術語「醯基」包括甲醯基，及烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、雜烷基羰基、雜烯基羰基、雜炔基羰基、環烷基羰基、環烯基羰基、環雜烷基羰基、環雜烯基羰基、芳基羰基、芳基烷基羰基、芳基烯基羰基、芳基炔基羰基、雜芳基羰基、雜芳基烷基羰基、雜芳基烯基羰基、雜芳基炔基羰基、醯基羰基及其類似基團，其各自視情況經取代。

如本文所用，術語「羰基及其衍生物」包括基團C(O)、C(S)、C(NH)及其經取代之胺基衍生物。

如本文所用，術語「羧酸及其衍生物」包括基團CO<sub>2</sub>H及其鹽，及其酯及醯胺，及CN。

如本文所用，術語「亞磺酸或其衍生物」包括SO<sub>2</sub>H及其鹽，及其酯及醯胺。

如本文所用，術語「磺酸或其衍生物」包括SO<sub>3</sub>H及其鹽，及其酯及醯胺。

如本文所用，術語「磺醯基」包括烷基磺醯基、烯基磺醯基、炔基磺醯基、雜烷基磺醯基、雜烯基磺醯基、雜炔基磺醯基、環烷基磺醯基、環烯基磺醯基、環雜烷基磺醯基、環雜烯基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基、芳基烯基磺醯基、芳基炔基磺醯基、雜芳基

磺醯基、雜芳基烷基磺醯基、雜芳基烯基磺醯基、雜芳基炔基磺醯基、醯基磺醯基及其類似基團，其各自視情況經取代。

如本文所用，術語「次膦酸或其衍生物」包括 $P(R)O_2H$ 及其鹽，及其酯及醯胺，其中R為烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜烷基、雜烯基、環雜烷基、環雜烯基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜芳基烷基，其各自視情況經取代。

如本文所用，術語「膦酸或其衍生物」包括 $PO_3H_2$ 及其鹽，及其酯及醯胺。

如本文所用，術語「羥基胺基及其衍生物」包括 $NHOH$ ，及烷基氧基 $NH$ 、烯基氧基 $NH$ 、炔基氧基 $NH$ 、雜烷基氧基 $NH$ 、雜烯基氧基 $NH$ 、雜炔基氧基 $NH$ 、環烷基氧基 $NH$ 、環烯基氧基 $NH$ 、環雜烷基氧基 $NH$ 、環雜烯基氧基 $NH$ 、芳基氧基 $NH$ 、芳基烷基氧基 $NH$ 、芳基烯基氧基 $NH$ 、芳基炔基氧基 $NH$ 、雜芳基氧基 $NH$ 、雜芳基烷基氧基 $NH$ 、雜芳基烯基氧基 $NH$ 、雜芳基炔基氧基 $NH$ 、醯氧基及其類似基團，其各自視情況經取代。

如本文所用，術語「肼基及其衍生物」包括烷基 $NHNH$ 、烯基 $NHNH$ 、炔基 $NHNH$ 、雜烷基 $NHNH$ 、雜烯基 $NHNH$ 、雜炔基 $NHNH$ 、環烷基 $NHNH$ 、環烯基 $NHNH$ 、環雜烷基 $NHNH$ 、環雜烯基 $NHNH$ 、芳基 $NHNH$ 、芳基烷基 $NHNH$ 、芳基烯基 $NHNH$ 、芳基炔基 $NHNH$ 、雜芳基 $NHNH$ 、雜芳基烷基 $NHNH$ 、雜芳基烯基 $NHNH$ 、雜芳基炔基 $NHNH$ 、醯基 $NHNH$ 及其類似基團，其各自視情況經取代。

如本文所用之術語「視情況經取代」包括在視情況經取代之基團上用其他官能基置換氫原子。該等其他官能基說明性地包括(但不限於)胺基、羥基、鹵基、硫氫基、烷基、鹵基烷基、雜烷基、芳基、芳基烷基、芳基雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基雜烷基、硝基、磺酸及其衍生物、羧酸及其衍生物及其類似基團。說明性地，

胺基、羥基、硫氫基、烷基、鹵基烷基、雜烷基、芳基、芳基烷基、芳基雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基雜烷基及/或磺酸中之任一者亦視情況經取代。

如本文所用，術語「視情況經取代之芳基」及「視情況經取代之雜芳基」包括在視情況經取代之芳基或雜芳基上用其他官能基置換氫原子。該等其他官能基說明性地包括(但不限於)胺基、羥基、鹵基、硫基、烷基、鹵基烷基、雜烷基、芳基、芳基烷基、芳基雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基雜烷基、硝基、磺酸及其衍生物、羧酸及其衍生物及其類似基團。說明性地，胺基、羥基、硫基、烷基、鹵基烷基、雜烷基、芳基、芳基烷基、芳基雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基雜烷基及/或磺酸中之任一者視情況經取代。

說明性取代基包括(但不限於)基團 $-(CH_2)_xZ^X$ ，其中 $x$ 為0-6之整數且 $Z^X$ 係選自鹵素、羥基、烷醯氧基(包括 $C_1$ - $C_6$ 烷醯氧基)、視情況經取代之芳醯氧基、烷基(包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基)、烷氧基(包括 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基)、環烷基(包括 $C_3$ - $C_8$ 環烷基)、環烷氧基(包括 $C_3$ - $C_8$ 環烷氧基)、烯基(包括 $C_2$ - $C_6$ 烯基)、炔基(包括 $C_2$ - $C_6$ 炔基)、鹵基烷基(包括 $C_1$ - $C_6$ 鹵基烷基)、鹵基烷氧基(包括 $C_1$ - $C_6$ 鹵基烷氧基)、鹵基環烷基(包括 $C_3$ - $C_8$ 鹵基環烷基)、鹵基環烷氧基(包括 $C_3$ - $C_8$ 鹵基環烷氧基)、胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基胺基、 $(C_1$ - $C_6$ 烷基) $(C_1$ - $C_6$ 烷基)胺基、烷基羰基胺基、 $N$ -( $C_1$ - $C_6$ 烷基)烷基羰基胺基、胺基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基胺基烷基、 $(C_1$ - $C_6$ 烷基) $(C_1$ - $C_6$ 烷基)胺基烷基、烷基羰基胺基烷基、 $N$ -( $C_1$ - $C_6$ 烷基)烷基羰基胺基烷基、氰基及硝基；或 $Z^X$ 係選自 $-CO_2R^4$ 及 $-CONR^5R^6$ ，其中 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 在各情況下各自獨立地選自氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$ 烷基及雜芳基- $C_1$ - $C_6$ 烷基。

如本文所用，術語「離去基」係指反應性官能基，其在其所連接之原子上產生親電子部位，使得親核試劑可與原子上之親電子部位

加成。說明性離去基包括(但不限於)鹵素、視情況經取代之酚、醯氧基、磺醯氧基及其類似基團。應理解，該等離去基可在烷基、醯基及其類似基團上。該等離去基在本文中亦可稱為活化基團，諸如當離去基存在於醯基上時。此外，諸如(但不限於)PyBop、BOP-Cl、BOP、五氟酚、異丁基氯甲酸酯及其類似物之習知肽、醯胺及酯偶合劑形成在羰基上包括如本文所定義之離去基的多種中間物。

如本文所用，關於例如PSMA結合或靶向配位體及/或獨立地選擇之藥物的術語「基團」係指如本文所述之PSMA結合或靶向配位體及/或獨立地選擇之藥物，其中移除一或多個原子或基團(諸如氫原子，或雜原子上之烷基，及其類似物)以提供用於結合於多價連接基團L之基團。

如本文所用之術語「前藥」一般係指當投與生物系統時由於一或多種自發化學反應、酶催化之化學反應及/或代謝化學反應或其組合產生生物學活性化合物之任何化合物。在活體內，通常由酶(諸如酯酶、醯胺酶、磷酸酶及其類似酶)、簡單生物化學過程或其他活體內過程作用於前藥，以釋放或再生更具藥理學活性之藥物。可藉由在投與前藥之前、之後或期間投與宿主之內源宿主酶或非內源酶之作用進行此活化。前藥使用之其他細節描述於美國專利第5,627,165號；及 Pathalk等人, *Enzymic protecting group techniques in organic synthesis*, *Stereosel. Biocatal.* 775-797 (2000)中。應瞭解，前藥宜一達到目的(諸如靶向傳送、安全性、穩定性及其類似物)就轉化為初始藥物，繼之以隨後快速消除所釋放之形成前藥之基團的其餘部分。

可藉由將最終活體內裂解之基團連接於化合物上存在之一或多個官能基(諸如-OH-、-SH、-CO<sub>2</sub>H、-NR<sub>2</sub>)而由本文所述之化合物製備前藥。說明性前藥包括(但不限於)羧酸酯，其中基團為烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、醯氧基烷基、烷氧基羰氧基烷

基以及羥基、硫氫基及胺之酯，其中所連接之基團為醯基、烷氧基羰基、胺基羰基、磷酸酯基或硫酸酯基。說明性酯亦稱為活性酯，包括(但不限於)1-茚滿基、N-氧基丁二醯亞胺；醯氧基烷基，諸如乙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基、 $\beta$ -乙醯氧基乙基、 $\beta$ -特戊醯氧基乙基、1-(環己基羰氧基)丙-1-基、(1-胺基乙基)羰氧基甲基及其類似基團；烷氧基羰氧基烷基，諸如乙氧基羰氧基甲基、 $\alpha$ -乙氧基羰氧基乙基、 $\beta$ -乙氧基羰氧基乙基及其類似基團；二烷基胺基烷基，包括二低碳烷基胺基烷基，諸如二甲基胺基甲基、二甲基胺基乙基、二乙基胺基甲基、二乙基胺基乙基及其類似基團；2-(烷氧基羰基)-2-烯基，諸如2-(異丁氧基羰基)戊-2-烯基、2-(乙氧基羰基)丁-2-烯基及其類似基團；及內酯基，諸如酞基、二甲氧基酞基及其類似基團。

其他說明性前藥含有用於提高本文所述之化合物的溶解度及/或穩定性之化學部分，諸如醯胺基或磷基。胺基之其他說明性前藥包括(但不限於)(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)烷醯基；鹵基-(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)烷醯基；(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)烷醯基；(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)環烷醯基；(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基(C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>)烷醯基；視情況經取代之芳醯基，諸如未經取代之芳醯基或經1至3個選自由以下組成之群的取代基取代之芳醯基：鹵素、氰基、三氟甲烷磺醯氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基，其各視情況另外經1至3個鹵素原子中之一或多者取代；視情況經取代之芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>)烷醯基及視情況經取代之雜芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>)烷醯基，諸如未經取代或經1至3個選自由以下組成之群的取代基取代之芳基或雜芳基：鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基，其各自視情況另外經1至3個鹵素原子取代；及視情況經取代之雜芳基烷醯基，其在雜芳基部分中具有1至3個選自O、S及N之雜原子且在烷醯基部分中具有2至10個碳原子，諸如未經取代或經1至3個選自由以下組成之群的取代基取代之雜芳基：鹵素、氰基、三氟甲烷磺醯氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基，其各自視情況另外經1至3個鹵素原子取代。所

說明之基團爲例示性的而非詳盡的，且可藉由習知方法製備。

應理解，前藥本身可能不具有顯著生物學活性，而是在活體內投與後經歷一或多種自發化學反應、酶催化之化學反應及/或代謝化學反應或其組合，以產生具有生物學活性或成爲生物學活性化合物之前驅物的本文所述之化合物。然而，應瞭解，在一些情況下，前藥具有生物學活性。亦應瞭解，前藥通常可用於藉由改良之口服生物可用性、藥效半衰期及其類似物來改良藥物功效或安全性。前藥亦係指包括簡單掩蓋非所要藥物特性或改良藥物傳送之基團的本文所述化合物之衍生物。舉例而言，一或多種本文所述之化合物可展現宜阻斷或最小化且在臨床藥物應用中可能成爲藥理學、醫藥學或藥物動力學障礙之非所要特性，諸如低口服藥物吸收、缺乏部位特異性、化學不穩定性、毒性及患者接受度差(味道差、臭味、注射部位疼痛及其類似情況)等。本文中應瞭解，前藥或使用可逆衍生物之其他策略可適用於使藥物之臨床應用最佳。

應理解，在本文揭示之每一種情況下，任何變數之整數範圍之敘述描述所敘述之範圍、範圍中之每一個別成員及彼變數之每一可能子範圍。舉例而言， $n$ 爲0至8之整數的敘述描述個別及可選擇值0、1、2、3、4、5、6、7及8之範圍，諸如 $n$ 爲0，或 $n$ 爲1，或 $n$ 爲2等。此外， $n$ 爲0至8之整數的敘述亦描述各子範圍及每一子範圍，其各自可爲另一實施例之基礎，諸如 $n$ 爲1至8、1至7、1至6、2至8、2至7、1至3、2至4等之整數。

如本文所用，術語「組合物」一般係指包含規定量之規定成分的任何產品，以及直接或間接源於規定量之規定成分之組合的任何產品。應理解，本文所述之組合物可由本文所述之經分離化合物製備，或由本文所述之化合物的鹽、溶液、水合物、溶劑合物及其他形式製備。亦應理解，可由本文所述化合物之多種非晶形、非非晶形、部分

結晶、結晶及/或其他形態學形式製備組合物。亦應理解，可由本文所述化合物之多種水合物及/或溶劑合物製備組合物。因此，敘述本文所述之化合物的該等醫藥組合物應理解為包括本文所述化合物之多種形態學形式及/或溶劑合物或水合物形式之每一者或任何組合。此外，應理解，可由本文所述化合物之共晶體製備組合物。

說明性地，組合物可包括一或多種載劑、稀釋劑及/或賦形劑。本文所述化合物或含有其之組合物可在適於本文所述方法之任何習知劑型中以治療有效量調配。本文所述化合物或含有其之組合物(包括該等調配物)可利用已知程序(一般參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (第21版, 2005))藉由用於本文所述方法之多種習知途徑且以多種劑型(dosage format)投與。

如本文所用之術語「治療有效量」係指在研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所探討之組織系統、動物或人類中引起生物學或醫學反應(包括緩解所治療疾病或病症之症狀)的活性化合物或醫藥劑之量。在一個態樣中，治療有效量為可在適用於任何醫學治療之合理益處/風險比下治療或緩解疾病或疾病之症狀之量。然而，應理解，本文所述化合物及組合物之總每日用量將由主治醫師在正確醫學判斷範疇內來決定。針對任何特定患者之特定治療有效劑量將視多種因素而定，該等因素包括所治療之病症及該病症之嚴重程度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投藥時間、投藥途徑及所採用特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所用特定化合物組合使用或同時使用之藥物；研究人員、獸醫、醫生或一般技術之其他臨床醫師熟知之類似因素。

亦應瞭解，涉及單一療法或組合療法之治療有效量適宜參考在投與一或多種本文所述化合物期間可能出現的任何毒性或其他非所要副作用進行選擇。此外，應瞭解，本文所述之輔助療法可能允許投與

較低劑量的顯示該毒性或其他非所要副作用之化合物，其中彼等較低劑量低於毒性臨限值或其治療窗低於將在無輔助療法存在下另外投與之劑量。

除了本文所述之說明性劑量及給藥方案外，應理解，主治診斷醫生或醫師藉由使用已知技術及/或藉由觀察類似情況下獲得之結果容易判斷本文所述化合物中之任一者或混合物之有效量。在確定有效量或劑量時，主治診斷醫生或醫師會考慮許多因素，包括(但不限於)哺乳動物物種(包括人類)、其體型、年齡及一般健康狀況、所涉及之特定疾病或病症、受累程度或疾病或病症之嚴重程度、個別患者之反應、所投與之特定化合物、投藥模式、所投與製劑之生物可用性特徵、所選劑量方案、合併用藥之使用及其他相關情況。

所主張組合之各化合物之劑量視若干因素而定，包括：投藥方法、待治療病狀、病狀嚴重程度、治療病狀或預防病狀及待治療個體之年齡、體重及健康狀況。此外，關於特定患者之藥物基因組學(基因型對治療之藥物動力學、藥效學或功效概況之作用)資訊會影響所用劑量。

應理解，在本文所述方法中，共投藥或組合之個別組分可藉由任何適合之方式共同、同時、依序、分開投與或以單一醫藥調配物形式投與。當共投與之化合物或組合物以各別劑型投與時，各化合物每天投與之劑量數可相同或不同。化合物或組合物可經由相同或不同投藥途徑投與。化合物或組合物可根據同時或替代方案，在治療過程中之相同或不同時間，以分次或單次形式共同投與。

如本文所用之術語「投與」包括將本文所述化合物及組合物引入患者之所有方式，包括(但不限於)口服(po)、靜脈內(iv)、肌肉內(im)、皮下(sc)、經皮、吸入、經頰、經眼、舌下、經陰道、經直腸及其類似方式。本文所述之化合物及組合物可以含有習知無毒醫藥學

上可接受之載劑、佐劑及/或媒劑之單位劑型及/或調配物形式投與。

用於經口投藥之說明性型式包括錠劑、膠囊、酏劑、糖漿及其類似型式。

說明性非經腸投藥途徑包括靜脈內、動脈內、腹膜內、硬膜外、尿道內、胸骨內、肌肉內及皮下，以及此項技術中公認之任何其他非經腸投藥途徑。

說明性地，投藥包括局部使用，諸如當局部投與疾病、損傷或缺陷部位或特定器官或組織系統時。說明性局部投藥可在開腹手術或其他程序期間當疾病、損傷或缺陷部位易接近時進行。或者，可使用非經腸傳送進行局部投藥，其中使本文所述化合物或組合物局部沈積於所治療患者體內之該部位而未一般分佈於多個其他非標靶部位。另外應瞭解，局部投藥可在損傷部位直接進行，或在周圍組織局部進行。本文亦描述關於局部傳送至特定組織類型(諸如器官及其類似物)之類似變化形式。說明性地，化合物可直接投與神經系統，包括(但不限於)藉由經由具有或不具有泵裝置之顱內或椎骨內針及/或導管傳送的大腦內、心室內、腦室內、鞘內、腦池內、脊椎內及/或脊椎周圍投藥途徑。

視如本文所述之疾病、投藥途徑及/或化合物及/或組合物局部投與抑或全身投與而定，本文涵蓋多種可允許劑量，包括在約1  $\mu\text{g/kg}$  至約1  $\text{g/kg}$ 範圍內之劑量。劑量可為單次劑量或分次劑量，且可根據多種方案投與，包括每天四次、每天兩次、每天三次或甚至每隔一天、每週一次、每月一次、每季度一次及其類似方案。在此等情況下之每一者中，應理解，本文所述之治療有效量對應於投藥情況，或者對應於如給藥方案所決定之每日、每週、每月或每季度總劑量。

在製備本文所述化合物之醫藥組合物時，治療有效量之呈本文所述之多種形式中任一者的一或多種化合物可與一或多種賦形劑混

合，由一或多種賦形劑稀釋，或封閉於可呈膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之載劑中。賦形劑可用作稀釋劑，且可為固體、半固體或液體材料，其用作活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，調配組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉末、口含錠、藥囊、扁膠劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或於液體介質中)、軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌封裝粉末。視所選劑量及劑型而定，組合物在任何情況下均可含有約0.1%至約99.9%活性成分。

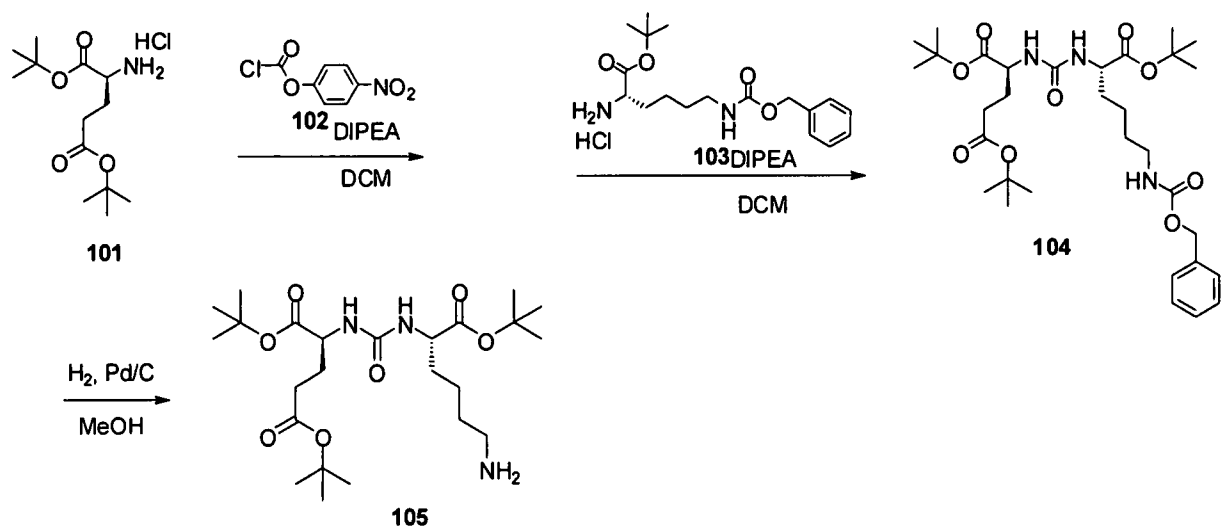
本文所述之化合物、組合物及方法用於治療或改善由表現PSMA之致病細胞所引起之疾病的有效用途可基於動物模型，諸如疾病之鼠類、犬類、豬類及非人類靈長類動物模型。舉例而言，應理解，人類之前列腺癌特徵可在於功能損失及/或症狀產生，其各自可在諸如小鼠及其他代替測試動物之動物中引起。特定言之，本文所述之皮下植入癌細胞(諸如LNCaP細胞)的小鼠模型可用於評估本文所述之化合物、治療方法及醫藥組合物，以測定本文所述之治療有效量。

本文所述之化合物、連接基團、中間物及結合物可使用習知方法製備，包括國際專利公開案第WO 2009/002993號、第WO 2004/069159號、第WO 2007/022494號及第WO 2006/012527號，以及美國專利申請案第13/837539號(2013年3月15日申請)中所述之方法。前述每一者之揭示內容均以全文引用的方式併入本文中。

本文所引用之各公開案均以引用的方式併入本文中。

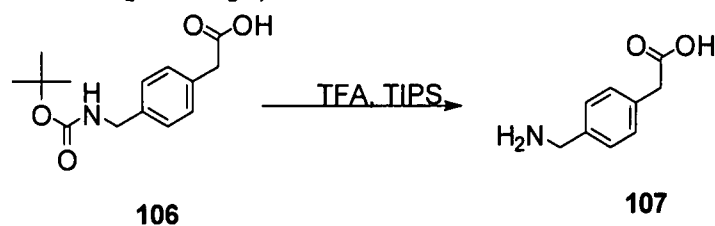
以下實例進一步說明本發明之特定實施例；然而，以下說明性實例不應以任何方式解釋為限制本發明。

實例

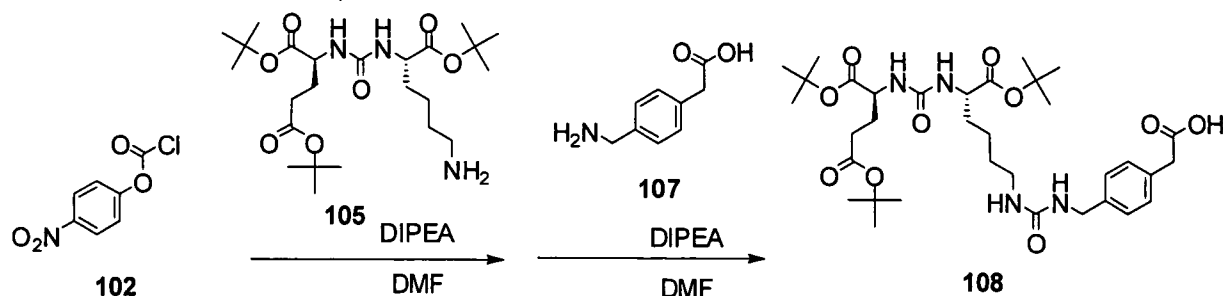


實例. 化合物104。在250 mL圓底燒瓶中，將H-Glu(OtBu)-OtBu·HCl (1) (4.83 g, 16.3 mmol)及羰基甲酸4-硝基苯基酯(102) (3.47 g, 17.2 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)中，且在氬氣下在冰浴中攪拌。緩慢逐滴添加二異丙基乙胺(6.28 mL, 36.1 mmol)，且在冰浴中攪拌反應混合物5分鐘，接著升溫至室溫且攪拌30分鐘。逐份添加H-Lys(Z)-OtBu·HCl (103) (7.01 g, 18.8 mmol)，隨後逐滴添加二異丙基乙胺(6.54 mL, 37.5 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物，接著藉由矽膠層析法以10-100%乙酸乙酯/石油醚純化，獲得104 (8.76 g, 86%, ESI  $m/z = 622.54 [M+H]^+$ )。

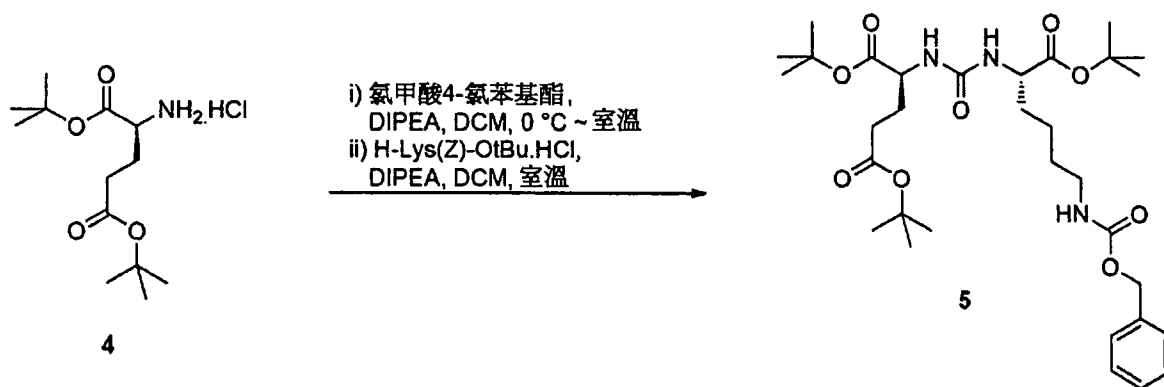
實例. 化合物105。將104 (8.76 g, 14.1 mmol)溶解於無水甲醇(100 mL)中且沿含有鈀/碳(10重量%, 100 mg)之250 mL圓底燒瓶之壁緩慢添加。使用三通活栓轉接器將含有氬氣之氣球連接於燒瓶，且在減壓下將燒瓶氛圍抽真空，接著替換為氬氣(3次)，接著在室溫下在氬氣下攪拌1小時。向反應混合物中添加未經處理之無水矽藻土(約20 g)且攪拌5分鐘。過濾反應混合物且在減壓下濃縮獲得105 (6.86 g, 定量, ESI  $m/z = 488.46 [M+H]^+$ )。

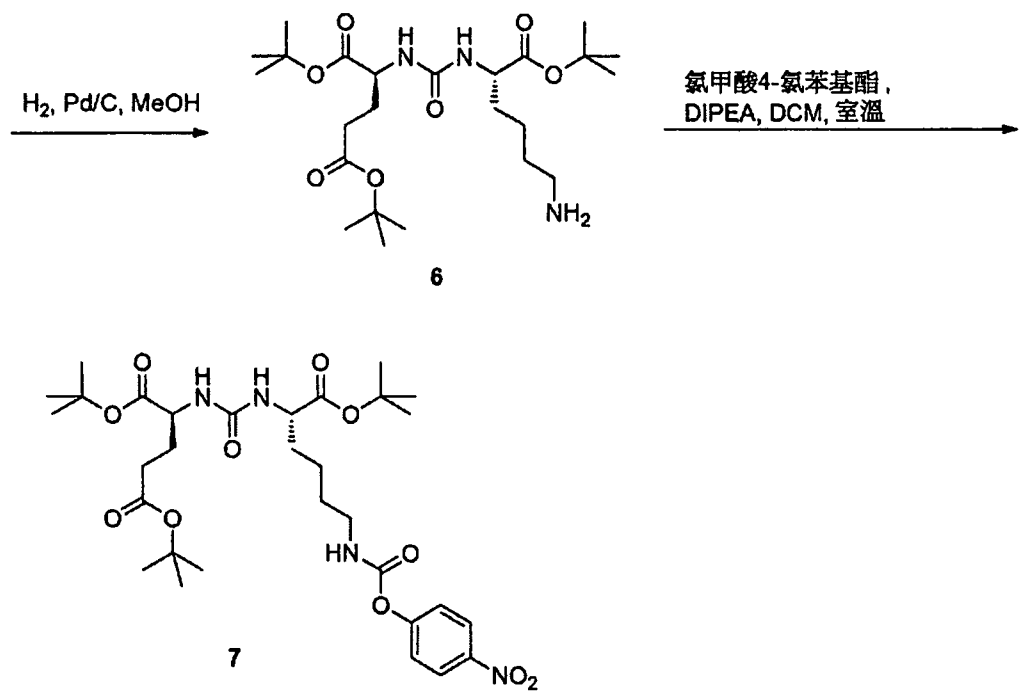


實例. 化合物107。將Boc-4-胺基甲基苯基乙酸(106) (2.00 g, 7.5 mmol)溶解於三氟乙酸(9.75 mL)及三異丙基矽烷(0.25 mL)之溶液中且在室溫下攪拌30分鐘, 接著在減壓下濃縮且與二氯甲烷(3次)共蒸發, 接著置於真空下, 獲得4-胺基甲基苯基乙酸(107) (定量)。

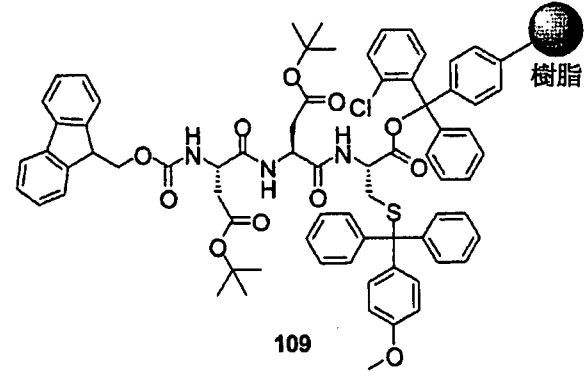


實例. 化合物108。向氯甲酸4-硝基苯基酯(102) (1.01 g, 5.0 mmol)於無水二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中緩慢逐滴添加105 (2.45 g, 5.0 mmol)及二異丙基乙胺(0.88 mL, 5.0 mmol)於無水二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液, 且在室溫下在氬氣下攪拌反應混合物30分鐘。在冰浴中冷卻反應混合物, 且將7 (約1.25 g, 約7.5 mmol)及二異丙基乙胺(1.76 mL, 10.1 mmol)於無水二甲基甲醯胺(10 mL)中之懸浮液緩慢逐滴添加至反應容器中, 接著使反應混合物升溫至室溫且在氬氣下攪拌30分鐘。藉由製備型HPLC以10-100%乙腈/0.1%甲酸純化反應混合物, 獲得8 (0.56 g, 16%,  $^1\text{H}$  NMR與108之結構一致; ESI  $m/z$  = 679.50  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。





實例. 製備經保護配位體 7，包括偶合基。



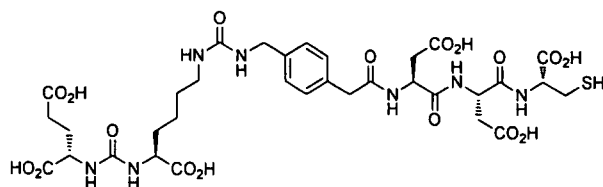
實例. 肽 109。

表 1：用於肽 109 合成之試劑

| 試劑                          | mmol   | 當量    | 分子量(g/mol)                 | 量                 |
|-----------------------------|--------|-------|----------------------------|-------------------|
| H-Cys(4-甲氧基三苯甲基)-2-氯三苯甲基-樹脂 | 0.87   | 1.0   |                            |                   |
| Fmoc-Asp(OtBu)-OH           | 2×1.74 | 2×2.0 | 411.5                      | 716 mg            |
| PyBOP                       | 2×1.73 | 2×2.0 | 520.39                     | 900 mg            |
| 二異丙基乙胺                      | 2×3.48 | 2×4.0 | 129.25<br>(d = 0.742 g/mL) | 606 $\mu\text{L}$ |

在肽合成容器中，裝載H-Cys(4-甲氧基三苯甲基)-2-氯三苯甲基-樹脂(0.87 mmol)且相繼用異丙醇(3×10 mL)及二甲基甲醯胺(3×10 mL)洗滌。接著向容器中引入含Fmoc-Asp(OtBu)-OH (2.0當量)之二甲基甲醯胺、二異丙基乙胺(4.0當量)及PyBOP (2.0當量)。鼓入氬氣1小時，排出偶合溶液，且用二甲基甲醯胺(3×10 mL)及異丙醇(3×10 mL)洗滌

樹脂。進行凱撒測試(Kaiser test)來評定反應完成。使用含20%哌啶之二甲基甲醯胺(3×10 mL)脫除Fmoc，隨後進行各胺基酸偶合。重複上述工序以完成2個偶合步驟。在氬氣下乾燥樹脂30分鐘。



110

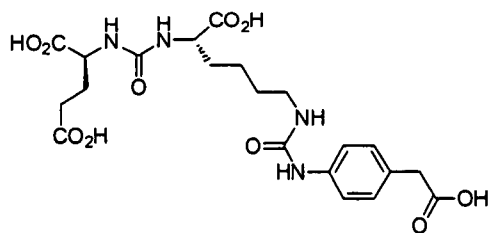
實例. 肽110。

表2：用於肽110合成之試劑

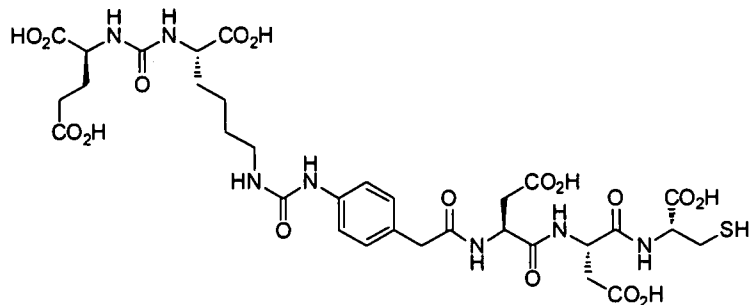
| 試劑                                           | mmol | 當量  | 分子量(g/mol)                 | 量           |
|----------------------------------------------|------|-----|----------------------------|-------------|
| Fmoc-Asp(OtBu)-Asp(OtBu)-Cys(Mmt)-2-ClTrt-樹脂 | 0.18 | 1.0 |                            |             |
| <b>108</b>                                   | 0.22 | 1.2 | 678.81                     | 150 mg      |
| PyBOP                                        | 0.37 | 2.0 | 520.39                     | 191 mg      |
| 二異丙基乙胺                                       | 0.74 | 4.0 | 129.25<br>(d = 0.742 g/mL) | 128 $\mu$ L |

在肽合成容器中，裝載**109** (0.18 mmol)且相繼用異丙醇(3×10 mL)及二甲基甲醯胺(3×10 mL)洗滌。使用含20%哌啶之二甲基甲醯胺(3×10 mL)脫除Fmoc。進行凱撒測試來評定反應完成。接著向容器中引入含**108** (1.2當量)之二甲基甲醯胺、二異丙基乙胺(4.0當量)及PyBOP (2.0當量)。鼓入氬氣1小時，排出偶合溶液，且用二甲基甲醯胺(3×10 mL)及異丙醇(3×10 mL)洗滌樹脂。進行凱撒測試來評定反應完成。使用由溶解於三氟乙酸(19 mL)、H<sub>2</sub>O (0.5 mL)、三異丙基矽烷(0.5 mL)溶液中之二硫蘇糖醇(114 mg, 0.74 mmol)組成之裂解混合物使肽自樹脂裂解。引入1/3裂解混合物且鼓入氬氣30分鐘。將裂解混合物排至乾淨燒瓶中。向樹脂中再鼓入兩次裂解混合物，各持續30分鐘，且排至乾淨燒瓶中。接著濃縮排出之裂解混合物，且藉由製備型HPLC以0-30%乙腈/0.1%甲酸純化，獲得**110** (66.9 mg, 43%, <sup>1</sup>H NMR與110之結構一致；ESI m/z = 844.57 [M+H]<sup>+</sup>)。

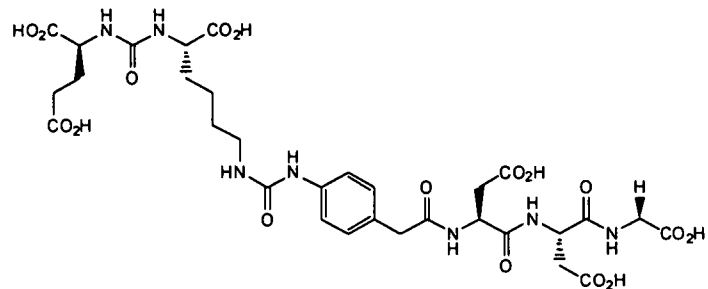
實例. 類似地，如本文所述製備以下化合物：



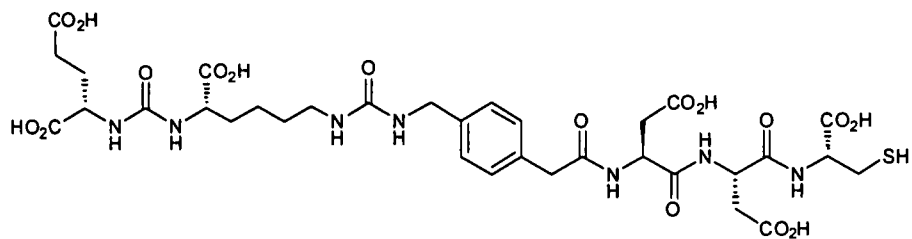
EC1080



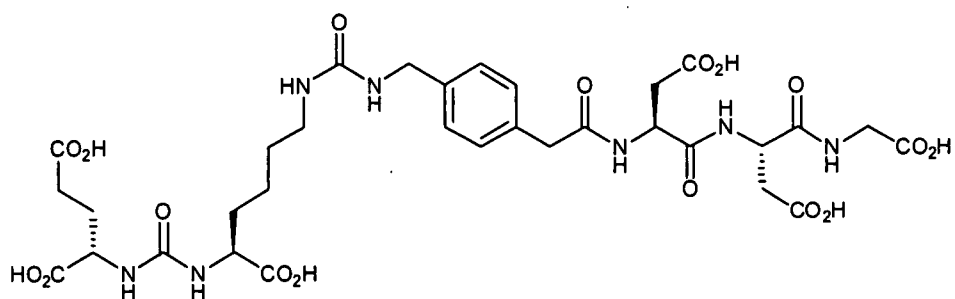
EC1067



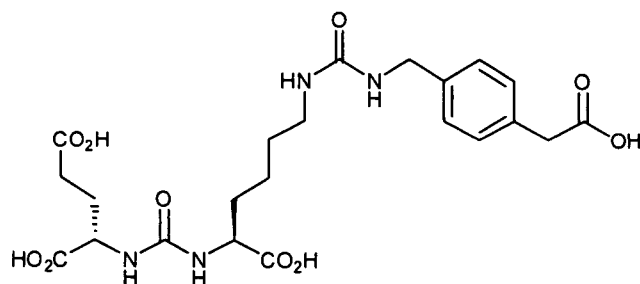
EC1100



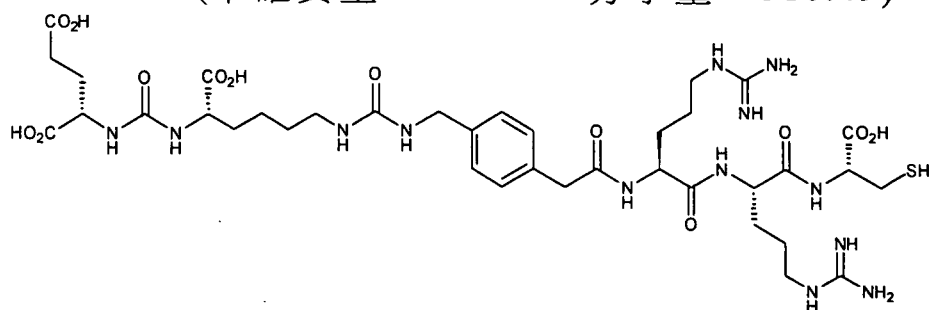
EC1167



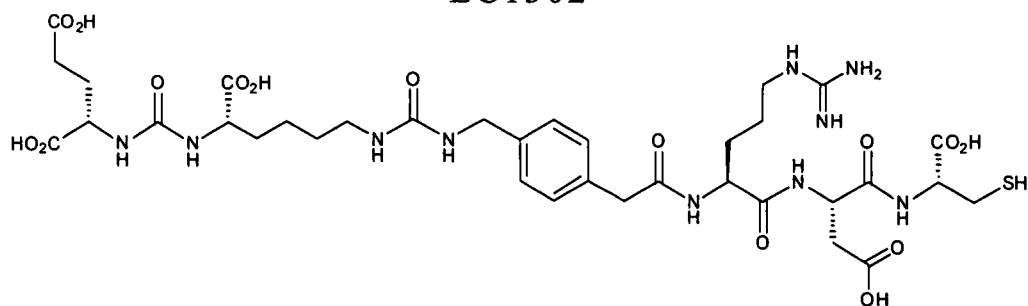
EC1168 (準確質量：797.27；分子量：797.72)



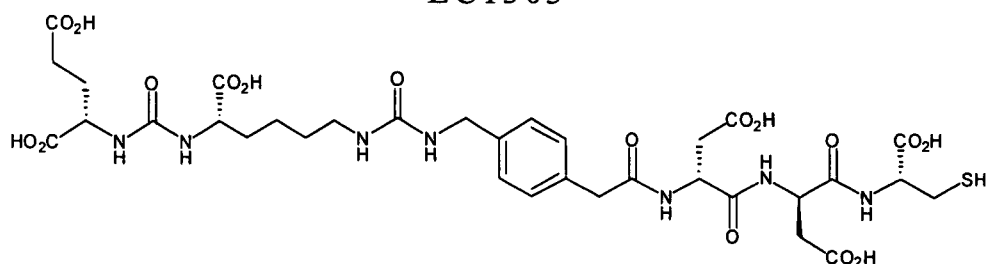
EC1170 (準確質量：510.20；分子量：510.49)



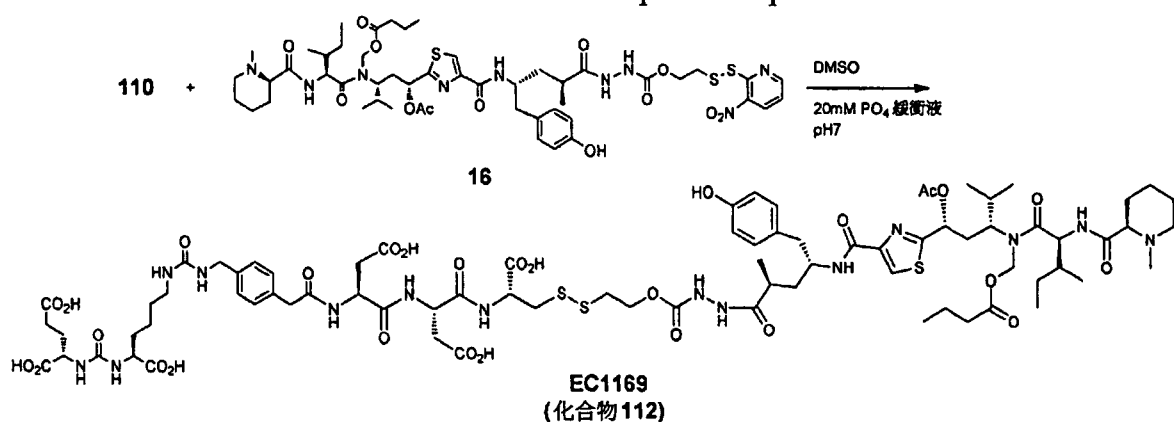
EC1302



EC1303



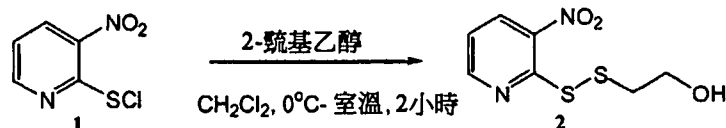
EC1307 D-Asp-D-Asp



實例. EC1169 (化合物112)。在25 mL圓底燒瓶中，將16 (47

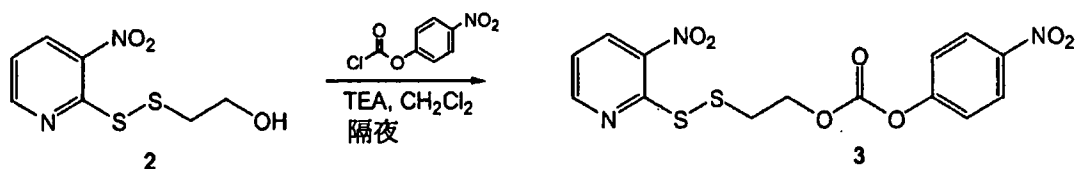
mg, 0.04 mmol)溶解於二甲亞砜(2 mL)中。逐滴添加**110** (36 mg, 0.04 mmol)於20 mM pH 7磷酸鈉緩衝液(2 mL)中之溶液，在室溫下在鼓入氬氣下攪拌30分鐘。藉由製備型HPLC以10-100%乙腈/50 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 7)純化反應混合物，獲得**112** (56.6 mg, 74%,  $^1\text{H}$  NMR與EC1169之結構一致；ESI  $m/z = 895.58 [M+2H]^{2+}$ )。

實例. 合成3-硝基-2-二次磺基乙醇**2**。



乾燥三頸500 mL燒瓶且用氬氣淨化，接著裝配加料漏斗。向燒瓶中添加3-硝基-2-次磺基氨基吡啶**1** (5.44 g, 27.11 mmol, 1.4當量)且溶解於200 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中。使溶液冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 。用50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀釋巰基乙醇(1.33 mL, 18.98 mmol)且置於加料漏斗中。接著經15分鐘之時程緩慢逐滴添加2-巰基乙醇溶液。藉由TLC ( $R_f$  0.4, 於5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中)監測反應進程。在減壓下移除溶劑且乾燥。經矽膠(5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )純化粗產物。收集溶離份且藉由在旋轉蒸發器上蒸發來移除溶劑並乾燥。獲得3.4 g 3-硝基-2-二次磺基乙醇**2** (77%產率)。

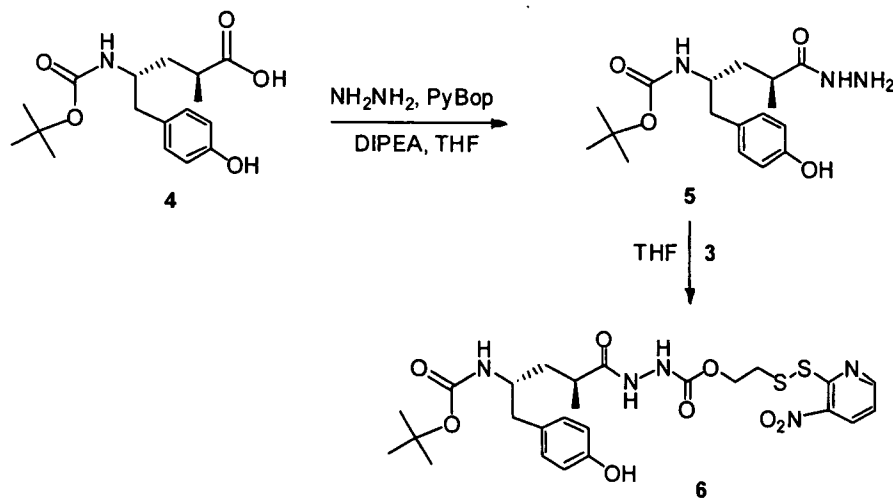
實例. 合成碳酸4-硝基苯基-(3'-硝基吡啶-2'-基)二次磺基乙醇**3**。



乾燥250 mL圓底燒瓶且用氬氣淨化。添加3-硝基-2-二次磺基乙醇**2** (3.413 g, 14.69 mmol)且溶解於45 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中。與三乙胺(2.9 mL, 20.57 mmol, 1.4當量)一起添加氯甲酸4-硝基苯基酯(3.663 g, 17.63 mmol, 1.2當量)，且在氬氣下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮

混合物且乾燥。藉由二氧化矽(30% EtOAc/石油醚)純化殘餘物且收集溶離份，在減壓下蒸發溶劑，且乾燥。獲得2.7 g 碳酸4-硝基苯基-(3'-硝基吡啶-2'-基)二次磺醯基乙酯**3** (47%產率)。

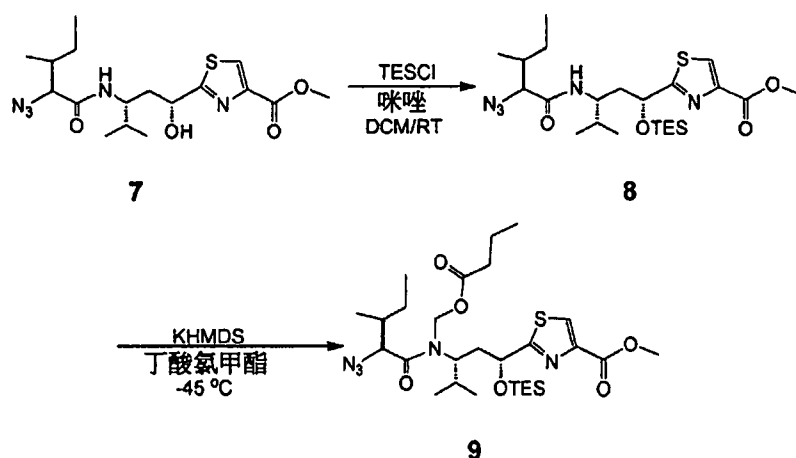
實例. 合成2-(Boc-酪胺酸微管蛋白(Tut))肼甲酸(3'硝基吡啶基-2'-基)二次磺醯基乙酯**6**。



將10.67 g (33 mmol) Boc-Tut-酸**4**溶解於100 mL無水THF中，添加17.24 g (33 mmol) PyBop及17.50 mL (99 mmol，3.0當量) DIPEA。攪拌反應混合物幾分鐘，添加1.0 mL (31.68 mmol，0.96當量)肼且攪拌15分鐘。LC-MS分析(X-Bridge shield RP18，3.5  $\mu$ m管柱；6分鐘內梯度10%至100%乙腈，pH 7.4緩衝液)確認形成醯肼**5**。添加14.47 g (36.3 mmol，1.1當量)碳酸4-硝基苯基-(3'-硝基吡啶-2'-基)二次磺醯基乙酯**2**。在室溫下攪拌所得澄清溶液24小時。LC-MS分析(X-Bridge shield RP18，3.5  $\mu$ m管柱；9分鐘內梯度30%至100%乙腈，pH 7.4緩衝液)指示>98%轉化。用EtOAc (約1.0 L)稀釋反應混合物，用飽和NH<sub>4</sub>Cl (400 mL)、NaHCO<sub>3</sub>飽和溶液(3×300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100 g)乾燥有機層且在減壓下濃縮。將粗產物裝載至Teledyne Redisep金二氧化矽管柱上且使用CombiFlash層析系統用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (330 g管柱；0至10%梯度)溶離。收集溶離份且在減壓下移除溶劑，且乾燥。獲得16.10 g 2-(Boc-Tut)肼甲酸(3'硝基吡啶基-

2'-基)二次磺醯基乙酯**6** (82% 產率)。

實例. 合成疊氮基丁酸甲酯二肽**9**。

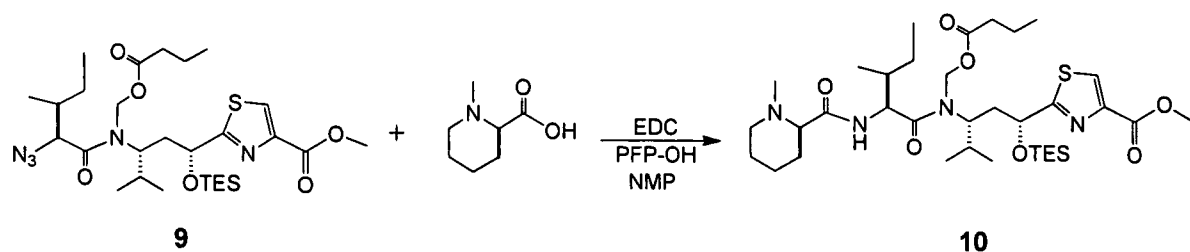


將二肽**7** (10.83 g, 27.25 mmol)溶解於100 mL二氯甲烷中且添加咪唑(2.05 g, 1.1當量)。在室溫下攪拌反應混合物以溶解所有固體且在冰浴中冷卻10分鐘。在0°C下逐滴添加TESCl (4.8 mL, 1.05當量)，在氬氣下攪拌，且經1.5小時升溫至室溫。TLC (3:1己烷/EtOAc)顯示完全轉化。過濾反應物以移除咪唑鹽酸鹽。向濾液中添加125 mL二氯甲烷，且用250 mL鹽水萃取所得溶液。用125 mL二氯甲烷萃取鹽水層。用250 mL鹽水洗滌合併之有機相，分離，經45.2 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且過濾。在減壓下濃縮所得溶液，與甲苯(2×5 mL)共蒸發且在高度真空上乾燥隔夜，獲得14.96 g粗產物**8**。

粗產物**8**未經進一步純化即使用。將TES保護之二肽溶解於100 mL THF (無水、無抑制劑)中，冷卻至-45°C，且在-45°C下攪拌15分鐘，隨後逐滴添加KHMDS (0.5 M於甲苯中，61 mL, 1.05當量)。完成KHMDS添加後，在-45°C下攪拌反應物20分鐘，且添加丁酸氮甲酯(4.4 mL, 1.1當量)。在-45°C下再攪拌反應混合物20分鐘。以25 mL MeOH淬滅反應物且升溫至室溫。向反應混合物中添加250 mL EtOAc及250 mL鹽水，且分離有機相。蒸發溶劑以減小溶液體積。使溶液通過350 mL燒結玻璃漏斗中之76.5 g二氧化矽。用500 mL EtOAc/石油

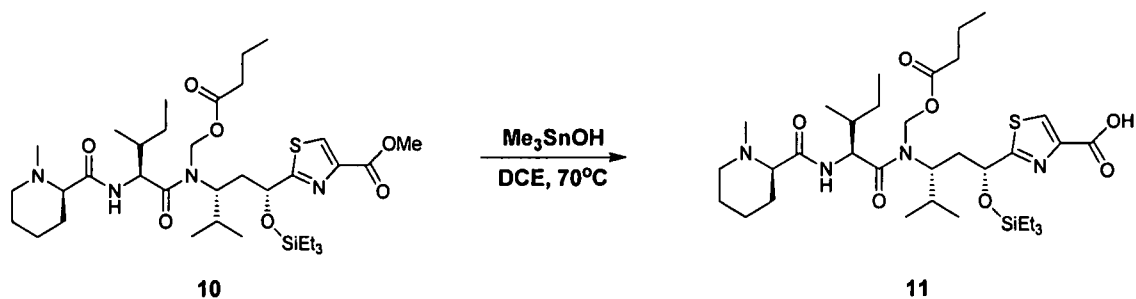
醚(1:4)洗滌二氧化矽塞。將濾液及洗滌液濃縮成油性殘餘物，且在高度真空下乾燥，獲得16.5 g呈淡黃色蠟狀之產物**9**。

實例. 合成三肽甲酯**10**。



基於16.5 g 烷基化二肽**9** (26.97 mmol.)，向300 mL 氫化燒瓶中添加*N*-哌啶甲酸甲酯(MEP) (5.51 g, 1.4當量)及五氟苯酚(7.63 g, 1.5當量)。接著相繼添加NMP (115 mL)及EDC (7.78 g, 1.5當量)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將16.5 g 烷基化二肽**9**溶解於16.5 mL NMP中，將溶液轉移至氫化燒瓶中，用8 mL NMP洗滌殘餘物**9**，且轉移至氫化燒瓶中。添加無水10% Pd/C (1.45, 0.05當量)。將反應混合物抽真空/用氫氣回填3次，且在氫氣(約35 psi)下振盪燒瓶3.5小時。藉由HPLC分析反應混合物。經350 mL 燒結玻璃漏斗中之40 g 矽藻土過濾反應混合物，且用250 mL EtOAc洗滌。將濾液及洗滌液轉移至分液漏斗且用1% NaHCO<sub>3</sub>/10% NaCl溶液(200 mL×3)洗滌。分離有機層且經45.2 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。過濾溶液且在減壓下旋轉蒸發。獲得黏性琥珀色殘餘物且在高度真空下乾燥隔夜，獲得19.3 g 粗產物。將粗產物溶解於10 mL 二氯甲烷中，分成兩部分，且用330 g Teledyne Redisep 二氧化矽金管柱純化。蒸發兩次純化的合併之溶離份且在高度真空下乾燥，獲得7.64 g 呈淺黃色固體狀之**10** (總產率：39%，自化合物**7**起3個步驟)。

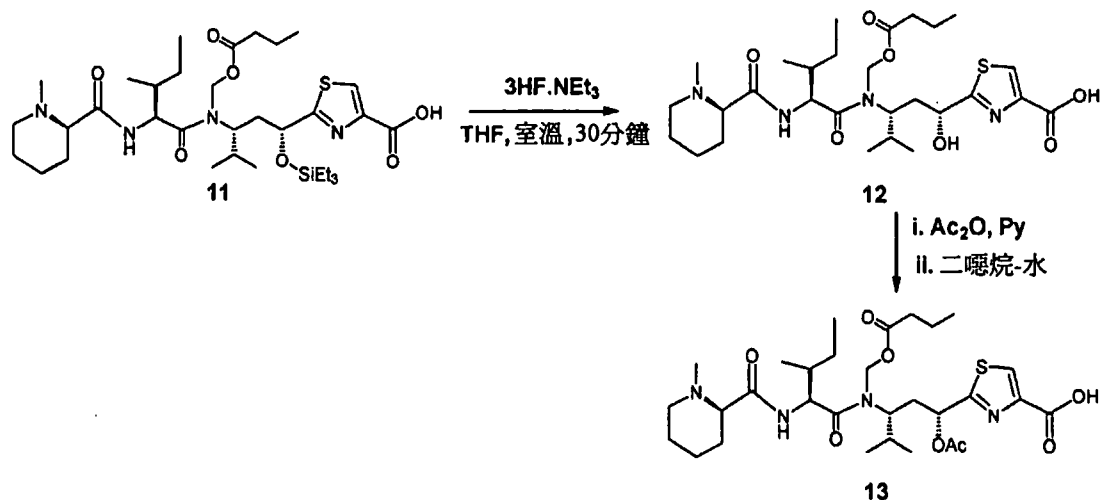
實例. 合成三肽酸11。



將甲酯**10** (6.9 g, 9.7 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(193 mL)中且添加至裝備有攪拌棒及冷凝器之圓底燒瓶中。向此溶液中添加氫氧化三甲基錫(24.6 g, 14當量)。在70℃下加熱混合物5小時。LC-MS分析指示已形成所要產物且仍有< 15%起始甲酯**10**。在冰浴中冷卻反應物30分鐘。接著藉由過濾移除所得沈澱物。在-20℃下儲存濾液隔夜。接著將濾液分成兩份且各自進行後續之層析程序。

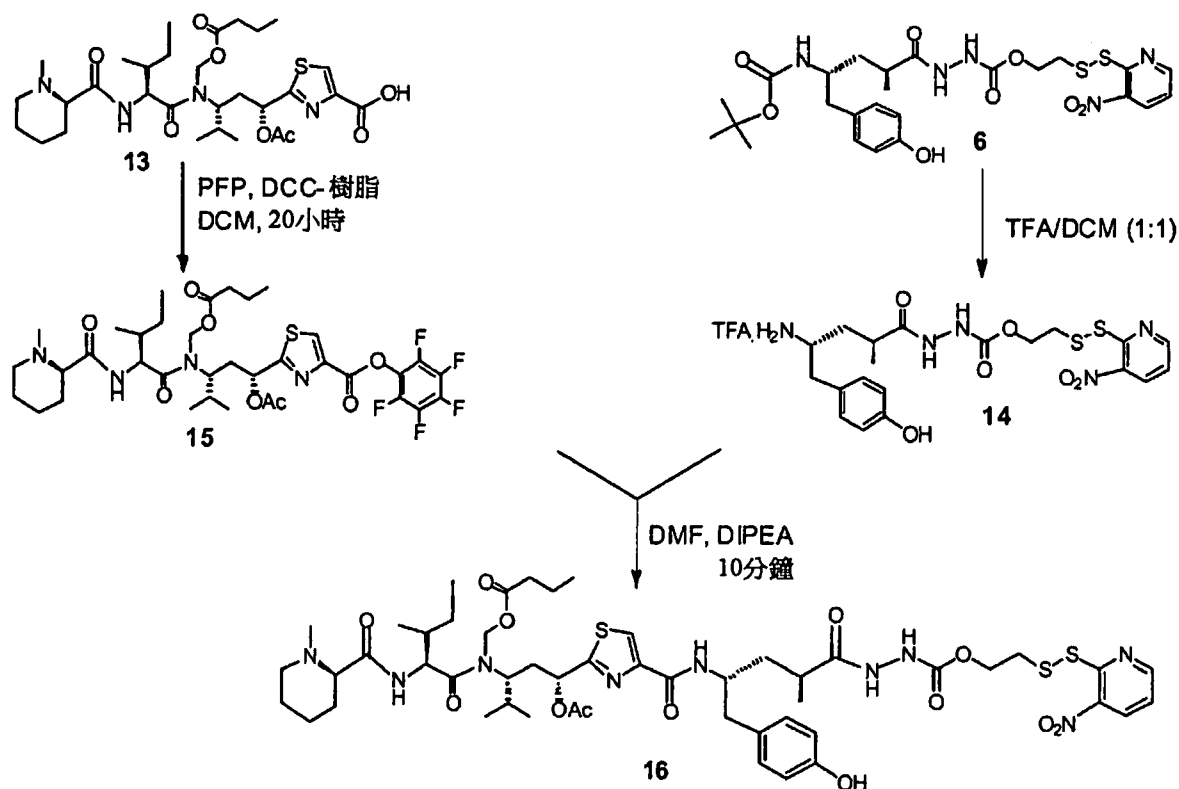
在減壓下濃縮各部分，接著置於高度真空下持續30分鐘。接著立即將濃縮物溶解於乙腈(95 mL)中。接著向此溶液中添加碳酸氫銨溶液(95 mL; 50 mM, pH = 7)。將此溶液裝載至Biotage SNAP C18逆相濾筒(400g, KP-C18-HS)上且使用Biotage層析系統用50 mM碳酸氫銨及乙腈(1:1至100% ACN)溶離。藉由LC-MS分析溶離份。合併純溶離份且在減壓下移除ACN。用EtOAc (3次)萃取所得水性懸浮液。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在減壓下濃縮。純化兩個部分，回收澄清**11** (4.6 g, 65%)。

實例. 合成乙醯基三肽酸**13**。



在圓底燒瓶中，將三肽酸**11** (3.9 g, 5.6 mmol)溶解於無水THF (23 mL)中。向此溶液中添加3 HF·TEA複合物(1.8 mL, 2當量)。在室溫下攪拌反應物1小時。LC-MS分析指示完全轉化成所要des-TES產物**12**。在減壓下移除溶劑且將殘餘物置於高度真空上持續40分鐘。接著將所得殘餘物溶解於吡啶(26 mL)中，且添加乙酸酐(7.9 mL, 15當量)及DMAP (25 mg)。在室溫下攪拌反應物1小時。LC-MS分析指示完全轉化成所要乙醯基三肽酸**13**。接著向反應混合物中添加1,4-二噁烷/水之1:1溶液(150 mL)。攪拌反應物1小時，此時在高度真空旋轉蒸發下移除溶劑。向殘餘物中添加甲苯且在真空下移除溶劑(80 mL, 3次)。在高度真空下乾燥所得粗產物**13**隔夜。接著將粗材料溶解於ACN (72 mL)中。接著添加磷酸鈉緩衝液(50 mM, pH = 7.8, 288 mL)，且使用碳酸氫鈉飽和溶液將所得懸浮液之pH值調整至中性。將此溶液裝載至Biotage SNAP C18逆相濾筒(400 g, KP-C18-HS)上且使用Biotage層析系統用水及乙腈(20% ACN至65% ACN)溶離。藉由LC-MS分析溶離份。合併澄清溶離份，移除ACN，且將水溶液置於冷凍乾燥機上，產生經純化乙醯基三肽**13** (2.5 g, 71%)。

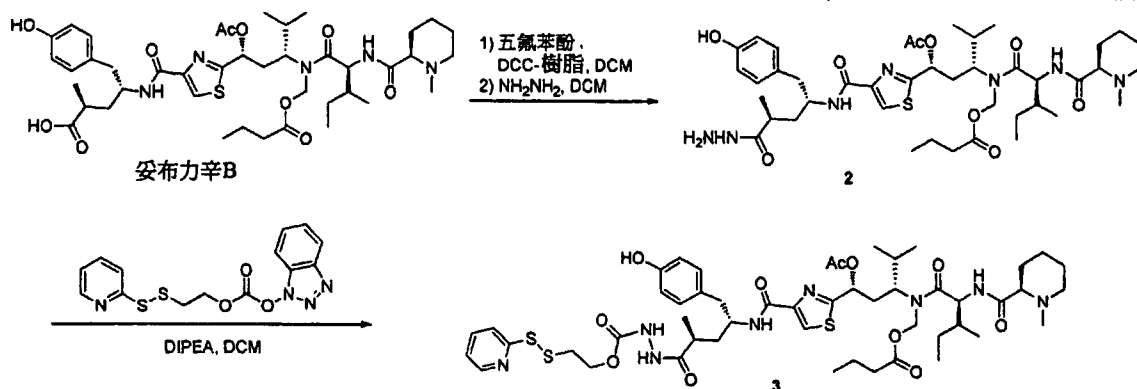
實例. 合成2-(妥布力辛B)胍甲酸(3'硝基吡啶基-2'-基)二次磺醯基乙酯**16**。



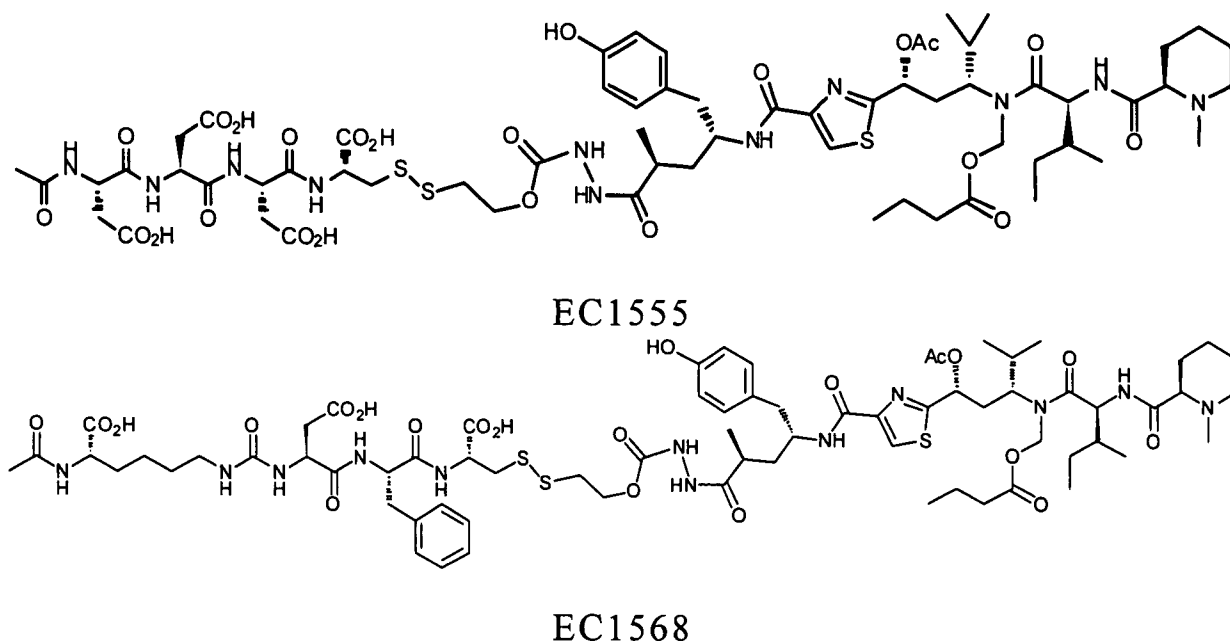
用TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42 mL ; 1:1)處理經活化Boc-Tut-片段**6** (2.63 g , 4.42 mmol , 1.1當量)且攪拌30分鐘。LC-MS分析(X-Bridge shield RP18 , 3.5 μm管柱 ; 6分鐘內梯度10%至100%乙腈 , pH 7.4緩衝液)確認形成產物。在減壓下移除TFA , 與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 mL)共蒸發 , 且在高度真空下乾燥經活化Tut衍生物**14**持續18小時。在另一燒瓶中 , 將三肽酸**13** (2.51 g , 4.02 mmol)溶解於70 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (無水)中且相繼添加含1.48 g (8.04 mmol , 2.0當量)五氟苯酚之5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>以及8.74 g (20.1 mmol , 5.0當量) DCC-樹脂。在室溫下攪拌所得反應混合物20小時。LC-MS分析(X-Bridge shield RP18 , 3.5 μm管柱 ; 6分鐘內梯度10%至100%乙腈 , pH 7.4緩衝液)指示>99%轉化。濾出DCC-樹脂 , 在減壓下移除CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> , 且在高度真空下乾燥五氟苯酚活化之產物**15**持續10分鐘。將殘餘物溶解於16.7 mL DMF中 , 且添加DIPEA (12.6 mL , 72.36 mmol , 18.0當量)。經5分鐘緩慢添加含Tut-片段三氟乙酸鹽**14**之DMF (8.5 mL)。在室溫下攪拌所得澄清溶液1小時。LC-MS分析(X-Bridge shield RP18 , 3.5 μm管柱 ; 6分鐘內梯度10%至100%乙腈 , pH

7.4緩衝液)確認形成產物。用EtOAc(700 mL)稀釋反應混合物，用鹽水(300 mL，2×100 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (75 g)乾燥，濃縮且乾燥15小時。將粗產物溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL)中，且裝載至Teledyne Redisep金二氧化矽管柱上且使用Combiflash層析系統用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (330 g管柱；0至5%梯度)溶離。收集溶離份且藉由在旋轉蒸發器上蒸發來移除溶劑並乾燥。獲得3.91 g 2-(妥布力辛B)肼甲酸(3'硝基吡啶基-2'-基)二次磺醯基乙酯**16** (89%產率)。

實例. 製備2-(妥布力辛B)肼甲酸(吡啶-2'-基)二次磺醯基乙酯**3**。



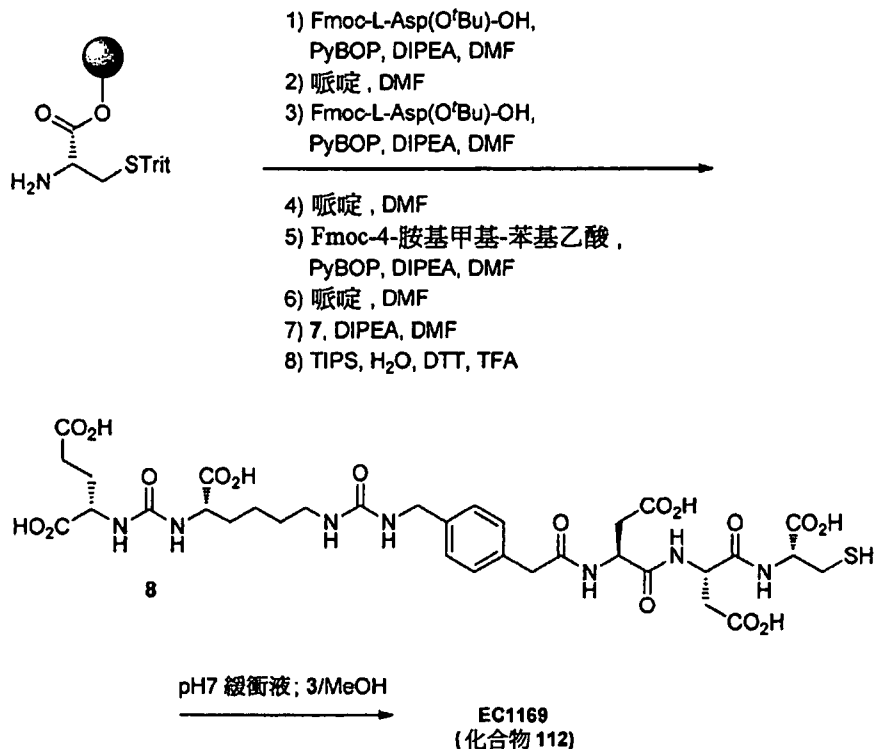
實例. 類似地，如本文所述製備以下化合物：



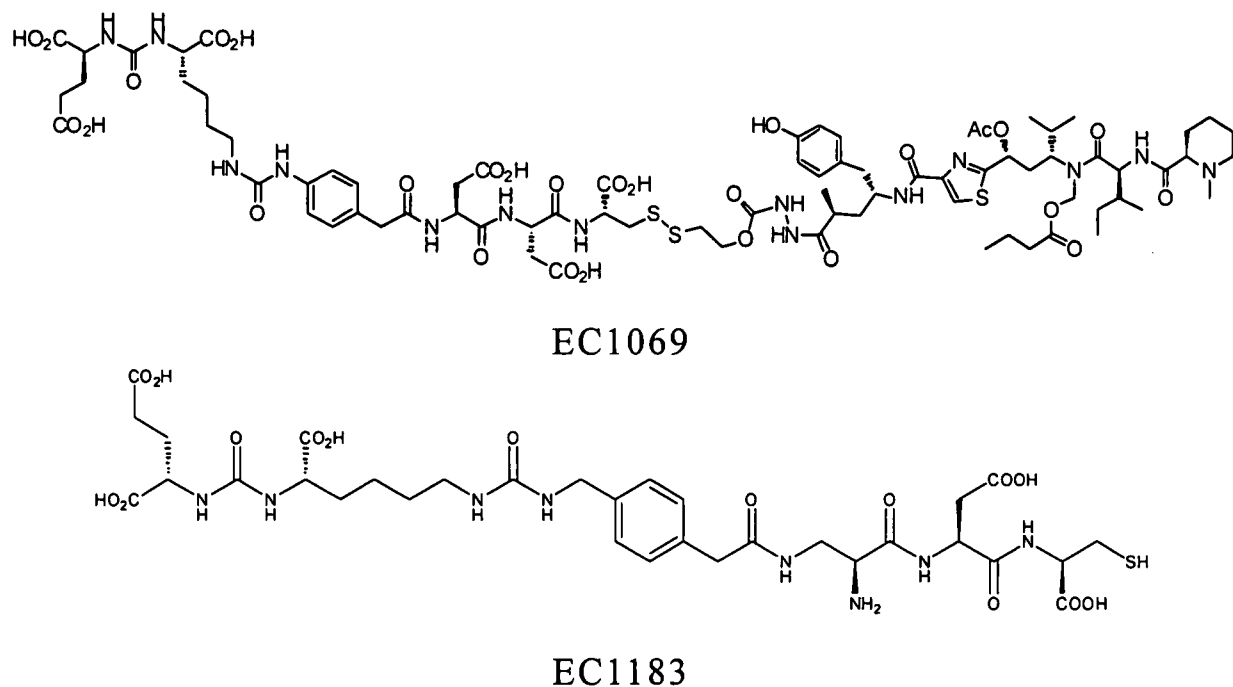
實例. 本文所述之其他妥布力辛可自天然來源分離，包括(但不限於)細菌及其他醱酵作用。或者，本文所述之妥布力辛可根據習知方法製備，包括(但不限於) PCT國際公開案第WO 2009/055562號、第

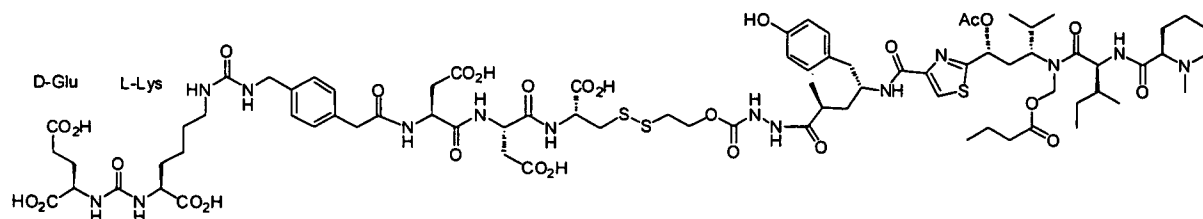
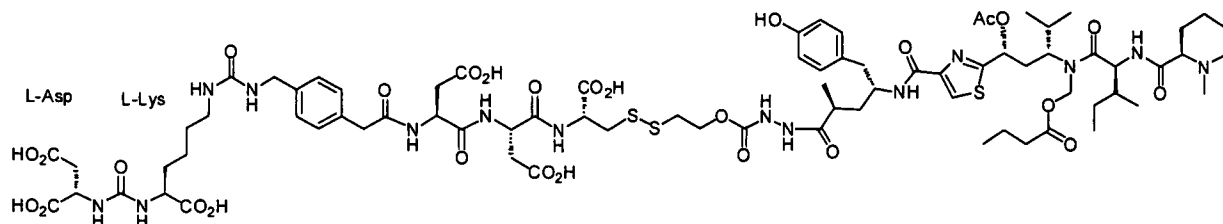
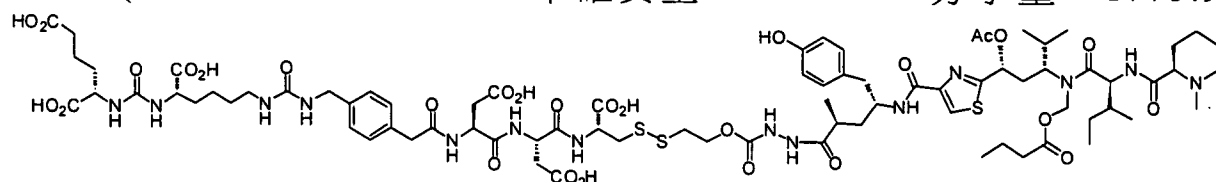
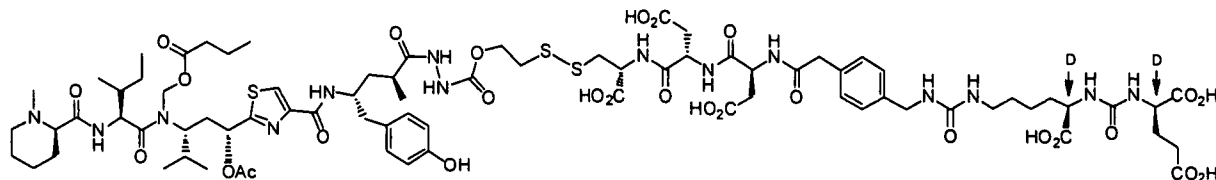
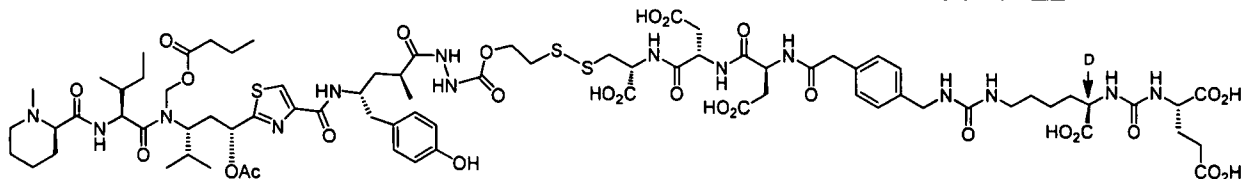
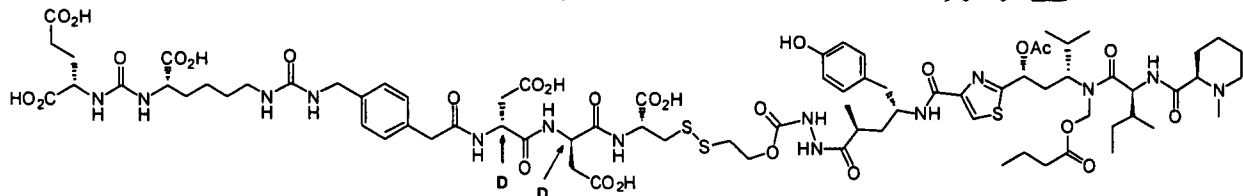
WO 2012/019123號及第WO 2013/149185號以及同在申請中之美國申請案第13/841078號中所述之方法，其各自之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

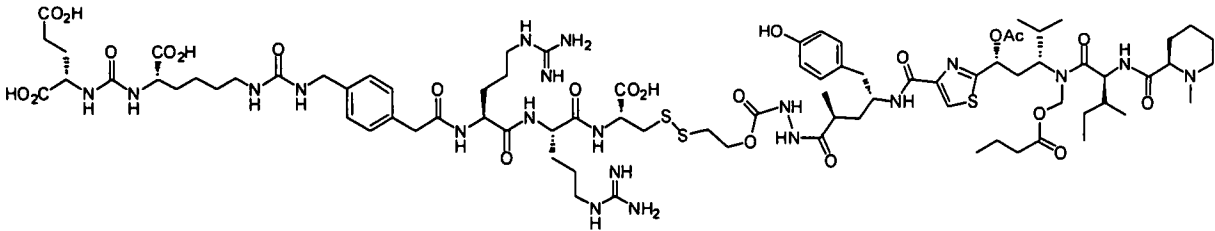
實例. EC1169 (化合物**112**)之替代製備。



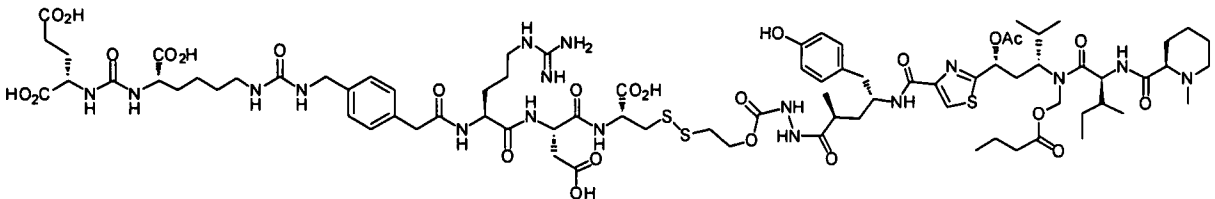
實例. 描述以下代表性實例化合物以較好地說明本文所述之本發明，且可根據針對上文實例所述之合成方法及/或使用習知方法製備。



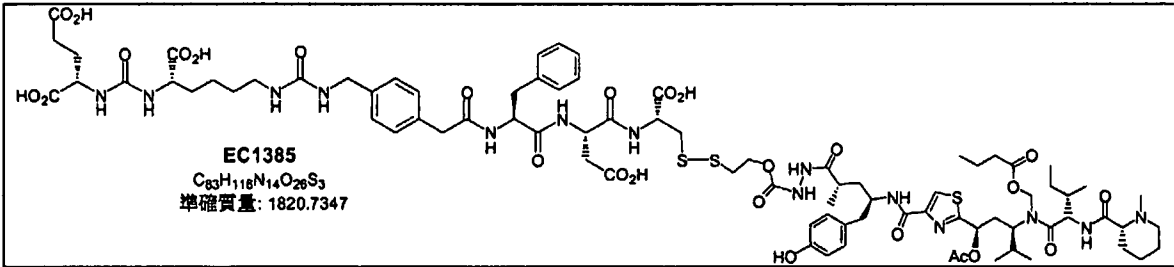
EC1192 (C<sub>78</sub>H<sub>112</sub>N<sub>14</sub>O<sub>28</sub>S<sub>3</sub>, 準確質量：1788.69, 分子量：1790.00)EC1197 (C<sub>77</sub>H<sub>110</sub>N<sub>14</sub>O<sub>28</sub>S<sub>3</sub>; 準確質量：1774.68; 分子量：1775.97)EC1241 (C<sub>79</sub>H<sub>114</sub>N<sub>14</sub>O<sub>28</sub>S<sub>3</sub>, 準確質量：1802.71, 分子量：1804.03)EC1268 (C<sub>78</sub>H<sub>112</sub>N<sub>14</sub>O<sub>28</sub>S<sub>3</sub>, 準確質量：1788.69, 分子量：1790.00)EC1269 (C<sub>78</sub>H<sub>112</sub>N<sub>14</sub>O<sub>28</sub>S<sub>3</sub>, 準確質量：1788.69, 分子量：1790.00)EC1308 (C<sub>78</sub>H<sub>112</sub>N<sub>14</sub>O<sub>28</sub>S<sub>3</sub>, 質量：1788.6933, MW: 1789.9959)



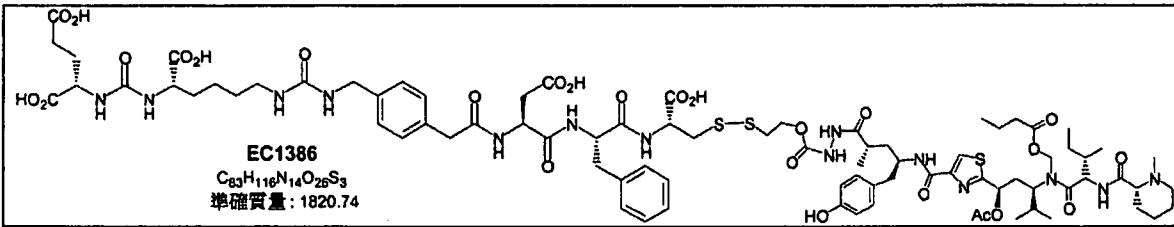
EC1309



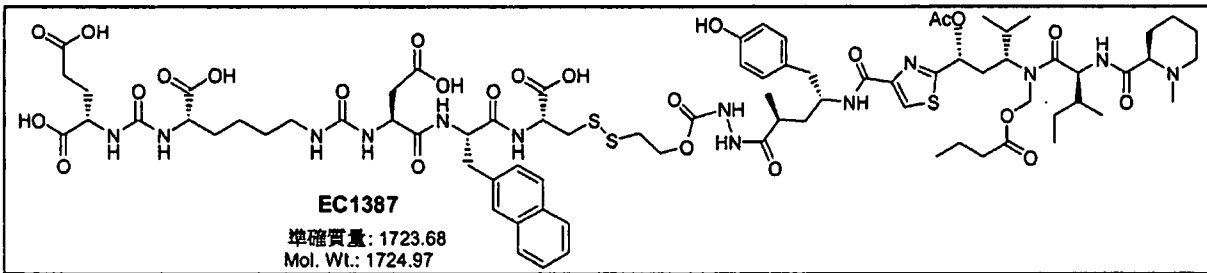
EC1310



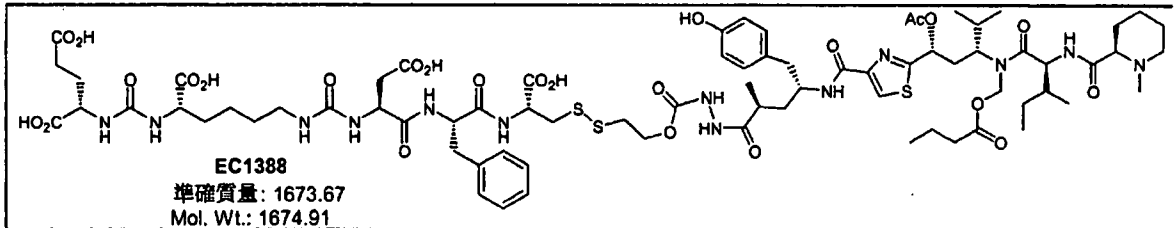
EC1385



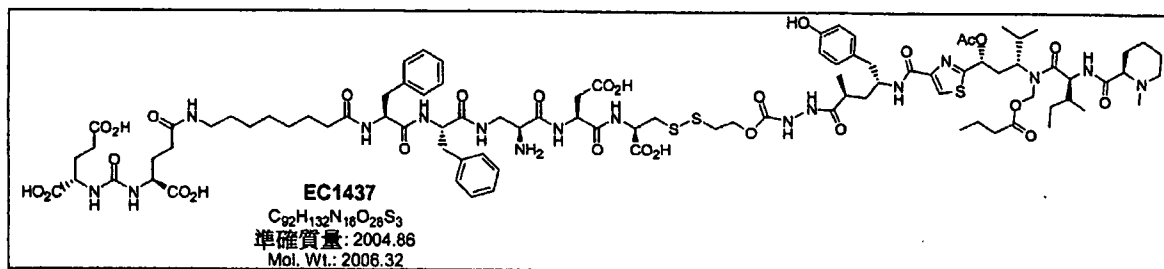
EC1386



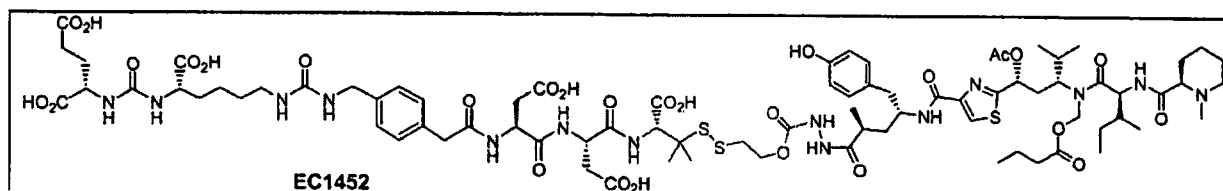
EC1387



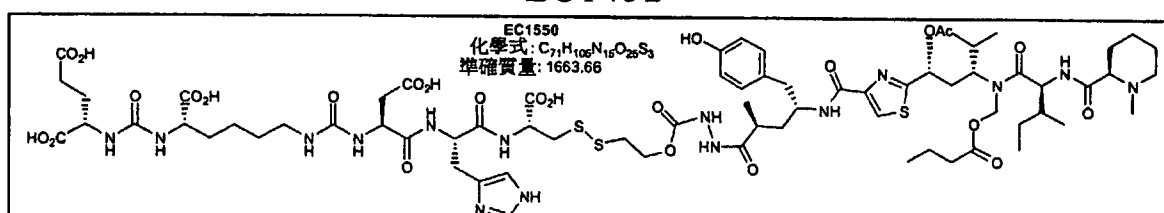
EC1388



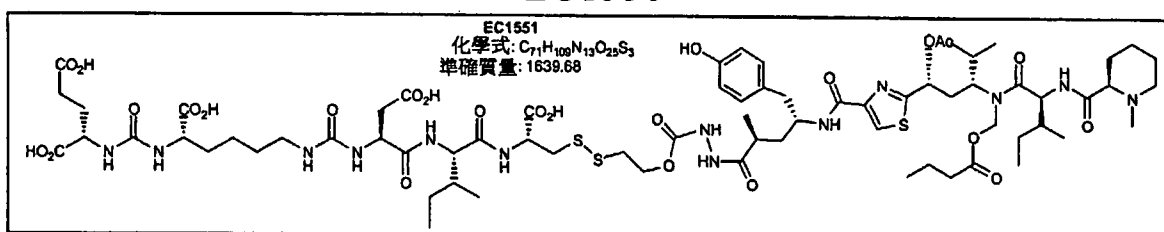
EC1437



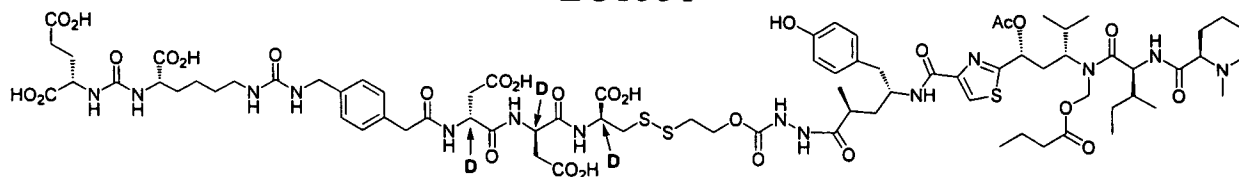
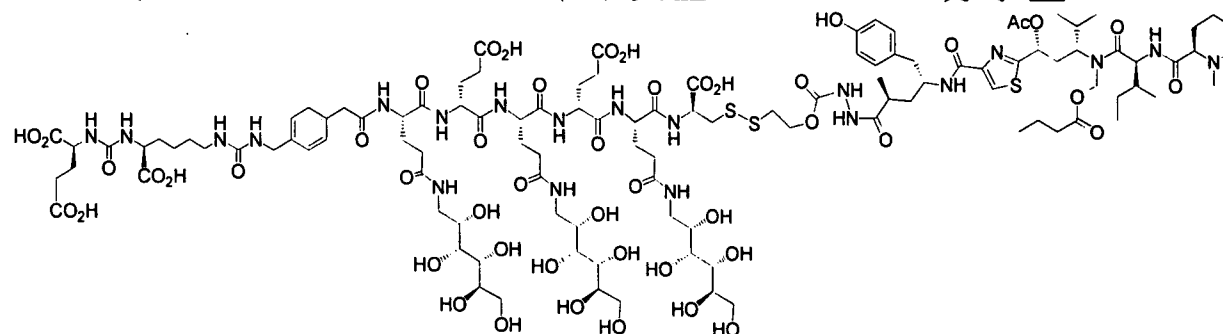
EC1452



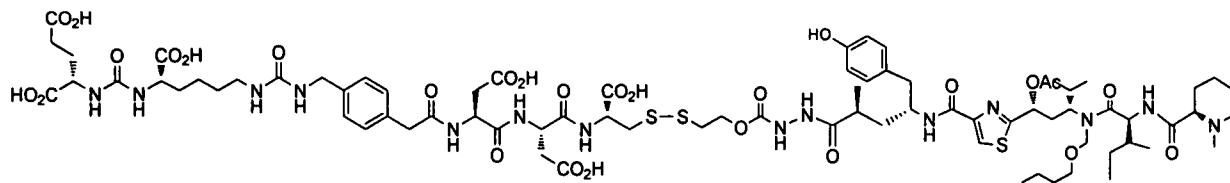
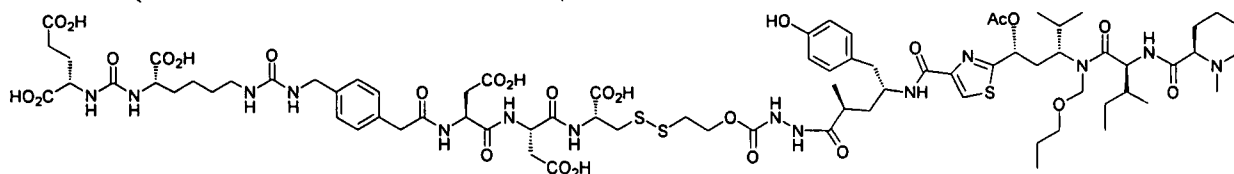
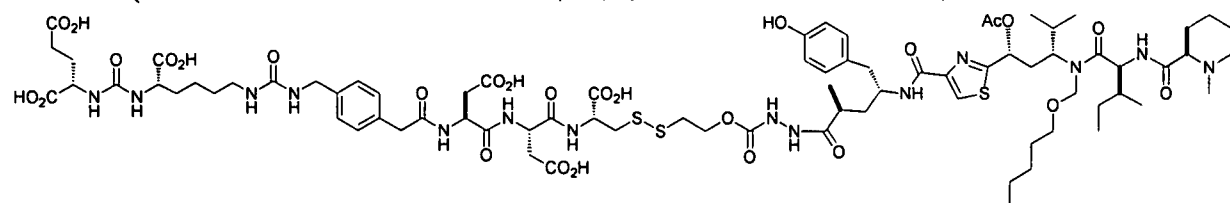
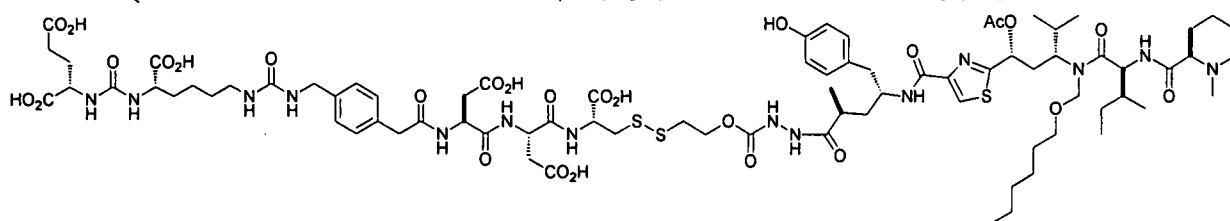
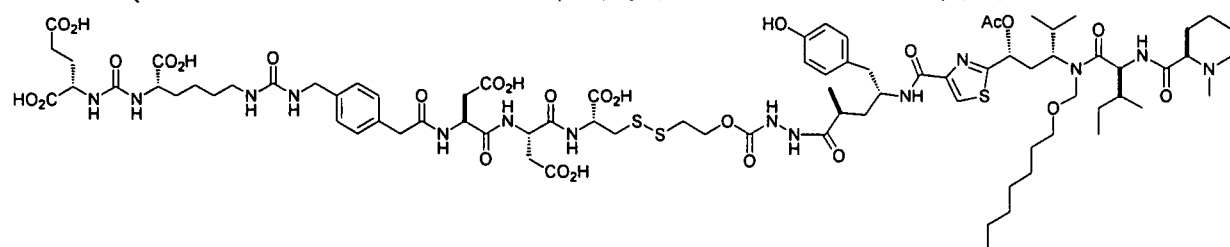
EC1550



EC1551

EC1584 ( $C_{78}H_{112}N_{14}O_{28}S_3$ , 準確質量: 1788.69, 分子量: 1790.00)

EC1588

EC1677 (C<sub>78</sub>H<sub>114</sub>N<sub>14</sub>O<sub>27</sub>S<sub>3</sub>, 準確質量: 1774.71, 分子量: 1776.01)EC1718 (C<sub>77</sub>H<sub>112</sub>N<sub>14</sub>O<sub>27</sub>S<sub>3</sub>, 準確質量: 1760.70, 分子量: 1761.99)EC1719 (C<sub>79</sub>H<sub>116</sub>N<sub>14</sub>O<sub>27</sub>S<sub>3</sub>, 準確質量: 1788.73, 分子量: 1790.04)EC1720 (C<sub>80</sub>H<sub>118</sub>N<sub>14</sub>O<sub>27</sub>S<sub>3</sub>, 準確質量: 1802.75, 分子量: 1804.07)EC1721 (C<sub>81</sub>H<sub>120</sub>N<sub>14</sub>O<sub>27</sub>S<sub>3</sub>, 準確質量: 1816.76, 分子量: 1818.09)

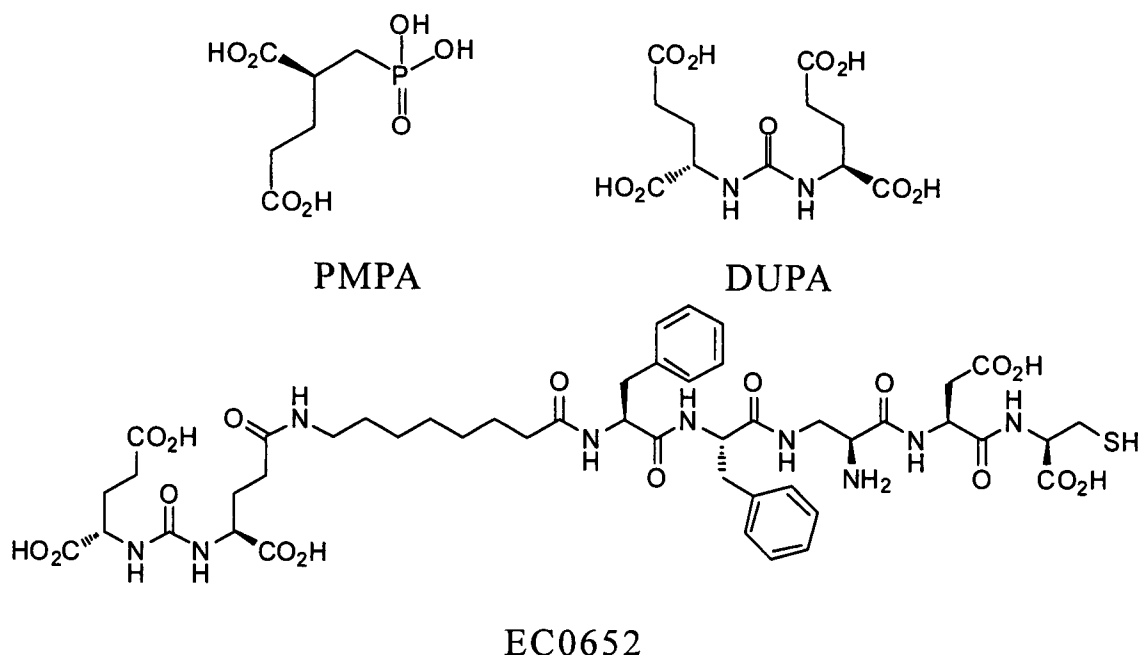
方法實例. PSMA相對親和力分析。將LNCaP細胞接種於12孔Corning Cell-BIND板中且在RPMI/HIFCS中形成黏著單層隔夜。在遞增濃度之測試化合物(諸如未標記PMPA)或本文所述之化合物(諸如EC1169或EC1568)、用作陰性對照組之缺乏PSMA結合配位體之陰性對照中間物的不存在及存在下將廢培育培養基替換為補充有10% HIFCS且含有標準PSMA結合配位體(諸如100 nM 3H-PMPA或競爭化合物, 諸如EC0652、Re-EC652或<sup>99m</sup>Tc-EC0652)之RPMI。在37°C下培

育細胞1小時，接著用0.5 mL PBS沖洗3次。向各孔添加500  $\mu$ l含1%十二烷基硫酸鈉之PBS；5分鐘後，收集細胞溶解物，轉移至含有5 mL 閃爍混合液之個別試管或小瓶中，接著計數放射性。將僅曝露於含標準PSMA結合配位體(諸如 $^3\text{H}$ -PMPA)或競爭化合物(諸如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC0652)之FFRPMI (無競爭物)的細胞指定為陰性對照組，而將曝露於標準PSMA結合配位體(諸如 $^3\text{H}$ -PMPA加1 mM未標記PMPA)或競爭化合物(諸如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC0652加Re-EC0652)之細胞用作陽性對照組。自所有樣品之DPM值減去在後者樣品(表示非特異性結合標記)中量測之每分鐘衰變數(DPM)。相對親和力定義為展現50%標準PSMA結合配位體(諸如 $^3\text{H}$ -PMPA)或競爭化合物(諸如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC0652)結合於LNCaP細胞上之PSMA所需化合物之莫耳比的倒數，且標準PSMA結合配位體(諸如PMPA)或競爭化合物(諸如Re-EC0652)對PSMA之相對親和力設為1。

方法實例. 針對PSMA+LNCaP細胞之劑量反應分析。將LNCaP細胞接種於24孔Corning Cell-BIND板中且在RPMI/HIFCS中形成幾乎匯合之單層隔夜。在添加測試化合物(諸如本文所述之化合物)之前30分鐘，自所有孔吸出廢培養基且替換為新鮮RPMI。用1 mL新鮮RPMI/HIFCS沖洗一次後，各孔接收1 mL含有遞增濃度之測試化合物的培養基(每種樣品4個孔)。在37°C下脈衝測試化合物處理之細胞2小時，用0.5 mL培養基沖洗4次，接著在1 mL新鮮培養基中追蹤高達70小時。自所有孔吸出廢培養基且替換為含有5  $\mu\text{Ci/mL}$   $^3\text{H}$ -胸苷之新鮮培養基。在37°C下再培育4小時後，用0.5 mL PBS洗滌細胞3次，接著每孔用0.5 mL冰冷之5%三氯乙酸處理。15分鐘後，吸出三氯乙酸且藉由添加0.5 mL 0.25 N氫氧化鈉溶解細胞15分鐘。將450  $\mu$ l各溶解之樣品轉移至含有3 mL Ecolume閃爍混合液之閃爍小瓶中，接著在液體閃爍計數器中計數。最終製成表之結果表示為相對於未經處理之對照組的 $^3\text{H}$ -胸苷併入百分比。

方法實例. 針對植入小鼠中之表現PSMA+之腫瘤的活體內活性。在實驗持續期間，將4至7週齡雄性nu/nu小鼠(Harlan Sprague Dawley, Inc., Indianapolis, IN)維持於標準12小時光-暗循環且以第2918號啮齒動物飲食(Harlan Teklad, Madison, WI)讓其隨意取食。在37°C下，在5% CO<sub>2</sub>/95%空氣-含濕氣氛圍中，在含10% HIFCS之RPMI中生長LNCaP細胞，採集且在冰上再懸浮於基質膠溶液(50% RPMI + 50%基質膠高濃度，BD#354248)中直至最終濃度為 $1 \times 10^6$ 個細胞/50  $\mu$ L。在注射之前，使細胞溶液及注射針(28號)保持於冰上，且將50  $\mu$ L細胞溶液注射於背內側區域之皮下組織中。將小鼠分成5隻、7隻或9隻之組，且在無菌條件下，在200  $\mu$ L體積之磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)中，經側尾靜脈注射新鮮製備之測試化合物溶液。靜脈內(i.v.)處理通常在LNCaP腫瘤體積為約100-150 mm<sup>3</sup>時開始。對照組中之小鼠不接收任何處理。在各皮下腫瘤生長後，在處理期間每週量測腫瘤三次，且此後每週量測兩次，直至達到1500 mm<sup>3</sup>之體積。使用游標測徑規在兩個垂直方向上量測腫瘤，且根據 $0.5 \times L \times W^2$ 計算其體積，其中L = 以mm為單位之最長軸量測值且W = 以mm為單位的與L垂直之軸的量測值。作為總體毒性之一般量度，以與腫瘤體積量測相同之時間表測定體重變化。針對各小鼠測定任何指定日由處理引起之重量損失最大值%。每日監測動物存活。藉由CO<sub>2</sub>窒息對垂死(或不能夠到食物或水)之動物實施安樂死。

實例. 本文所述化合物相較於PSMA抑制劑DUPA及PMPA之相對親和力。據報導PMPA為針對PSMA之最高親和力配位體中之一者或最高親和力配位體。圖1及圖2中之資料展示本文所述之化合物對PSMA展現比PMPA高的親和力。



出乎意料地發現，本文所述之配位體對PSMA之親和力高於據報導最高親和力配位體PMPA。此外，本文中出乎意料地發現，本文所述配位體之結合物對PSMA具有甚至更高之親和力。

本文所述之其他說明性化合物之結合資料展示於下表中。

| 實例                | 相對PSMA結合親和力<br>(超過PMPA=1.0之倍數) |
|-------------------|--------------------------------|
| EC1080            | 6                              |
| EC1067            | 30                             |
| EC1100            | 20                             |
| EC1167            | 11                             |
| EC1168            | 17                             |
| EC1170            | 7                              |
| EC1069            | 22                             |
| EC1183            | 9                              |
| EC1241            | 1.1                            |
| EC1303            | 7                              |
| EC1307            | 28                             |
| EC1308            | 20                             |
| EC1310            | 10                             |
| EC1584            | 6                              |
| EC1568<br>(陰性對照組) | 0                              |

實例. 本文所述化合物對PSMA+LNCaP細胞之劑量反應。使用標準<sup>3</sup>H-胸苷併入分析作為細胞毒性之量測，圖3中之資料展示EC1169對活體外細胞展現劑量反應性細胞毒性，其IC<sub>50</sub>為13 nM。以下各物之

相應劑量反應性細胞毒性及IC<sub>50</sub>值展示於圖4中：(▼) EC1718，IC<sub>50</sub> 17.9 nM；(◆) EC1677，IC<sub>50</sub> 20.9 nM；(▲) EC1719，IC<sub>50</sub> 37.5 nM；(●) EC1720，IC<sub>50</sub> 54.2 nM；(■) EC1721，IC<sub>50</sub> 65.6 nM。

實例. 如藉由活體外<sup>3</sup>H-胸苷併入細胞所測定之針對LNCaP細胞(2小時- 72小時)的本文所述之其他化合物展示於下表中。

| 實例     | <sup>3</sup> H-胸苷併入% |
|--------|----------------------|
| EC1069 | 13 nM                |
| EC1268 | 59.1                 |
| EC1385 | 184                  |
| EC1386 | 57                   |
| EC1387 | 24                   |
| EC1388 | 12                   |
| EC1437 | 30                   |
| EC1550 | 22                   |
| EC1551 | 20                   |
| EC1452 | 22                   |
| EC1584 | 33                   |
| EC1588 | 42                   |

實例. 活體內本文所述化合物針對PSMA+腫瘤之活性。如圖5中所示，用EC1169 (c)、EC1550 (●)及EC1551 (■) (各為2 μmol/kg，TIW，2週)處理攜帶PSMA陽性LNCaP人類異種移植物之裸小鼠導致所有測試動物均完全反應。將各化合物與媒劑處理之對照組(◆)比較。當腫瘤在14天處理期期間看似未具有任何淨生長時，觀察到完全反應(垂直虛線表示最後處理日)。如本文所述，應理解，植入物包含基質中之癌細胞(100-150 mm<sup>3</sup>總體積)。因為在整個觀察期期間保留基質，所以外部量測不能總是測得腫瘤尺寸之減小。亦令人驚奇地發現，用本文所述化合物處理可導致痊癒。舉例而言，EC1169導致2/7測試動物痊癒。當腫瘤在整個85天之觀察期期間看似不生長時，觀察到痊癒。圖5中所示之資料為各組量測之平均值。因此，應理解，在約第40天-第45天開始之腫瘤體積增加表示在其餘測試動物中再生長。

實例. 本文所述化合物之總體毒性。如圖6中所示，在無重量損

失或主要器官組織退化存在之情況下出現的EC1169 (c)、EC1550 (●) 及EC1551 (■)之所觀察到的功效。

實例. 活體內本文所述化合物針對PSMA+腫瘤之活性。類似地，如圖7中所示，用EC1584 (▼)及EC1588 (▲) (各為2  $\mu\text{mol/kg}$ ，TIW，2週)處理攜帶PSMA陽性LNCaP人類異種移植物之裸小鼠導致所有測試動物均完全反應。將各化合物與媒劑處理之對照組(●)比較。亦令人驚奇地發現，用EC1588處理導致3/7測試動物痊癒。

實例. 本文所述化合物之總體毒性。如圖8中所示，在無重量損失或主要器官組織退化存在之情況下出現的EC1584 (▼)及EC1588 (▲)之所觀察到的功效。

實例. 本文所述之化合物相較於習知化學治療劑針對PSMA+腫瘤之活性。如圖9中所示，發現用多西他賽(批准用於前列腺癌的最具活性之化學治療劑) (10  $\text{mg/kg}$ ，BIW，2週，MTD) (▼)處理攜帶LNCaP腫瘤之小鼠僅產生普通抗腫瘤活性，且顯示僅1/4痊癒，即使當在其MTD下投與亦如此。此外，如圖10中所示，如嚴重重量損失(18%)所證實，所觀察到的普通多西他賽功效伴有高總體毒性。以2  $\mu\text{mol/kg}$ ，TIW，2週投與之EC1169 (●)相較於多西他賽針對PSMA+LNCaP腫瘤更具活性且毒性更低。圖9展示用EC1169處理導致所有測試動物均完全反應，且導致2/5痊癒。圖10亦展示EC1169顯示之較高功效並未伴有實質上低於多西他賽之毒性，從而提供顯著較寬之治療窗。將各化合物之功效與媒劑處理之對照組(■)比較。

實例. 圖11中展示以下各物相較於(●)未經處理之對照組的活體內功效：(■) EC1718；(▲) EC1720；(▼) EC1721；(◆) EC1719；及(○) EC1677。所有化合物均以2  $\mu\text{mol/kg}$ ，TIW投與兩週，在腫瘤植入後(PTI)第21天開始。虛線表示最終處理日。資料表明本文所述之化合物相較於未經處理之動物使活體內腫瘤生長有效降低。此外，(■)

EC1718導致1/7痊癒；(▼) EC1721導致1/7痊癒；(◆) EC1719導致2/7痊癒；且(○) EC1677導致4/7痊癒，其中在觀察期期間未觀察到彼等動物中之腫瘤再生長。此外，如圖12中所示，本文所述之化合物對測試動物不顯示總體毒性。不受理論束縛，本文咸信圖12中對於EC1718在約第81天所觀察到的重量變化由腫瘤尺寸之作用引起。

實例。本文所述化合物之特異性。PSMA陰性KB腫瘤對EC1169療法無明顯反應，從而支持本文所述之化合物對表現PSMA之細胞展現標靶特異性的結論。

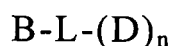
實例。血液學毒性。本文所述之結合物表明顯著改良血液學毒性。以0.33及0.51  $\mu\text{mol/kg}$ ，每週兩次(BIW)向大鼠靜脈內投與EC1169、EC1584及EC1588，持續2週。紅血球及白血球中之血液學毒性顯著低於未經處理之對照組。

#### 【符號說明】

無

## 申請專利範圍

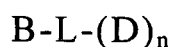
1. 一種下式之結合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中B包含離胺酸及胺基酸或其一或多種羧酸衍生物之脲或硫脲，包括(但不限於)離胺酸及天冬胺酸或麩胺酸或高麩胺酸之脲或硫脲，其中該脲或硫脲能夠結合於PSMA，L為多價連接基團，D為藥物之基團，且n為選自1、2、3及4之整數。

2. 如請求項1之結合物，其中L為包含胺基甲基苯基乙酸雙基或胺基苯基乙酸雙基或其兩者之多價連接基團。

3. 一種下式之結合物，

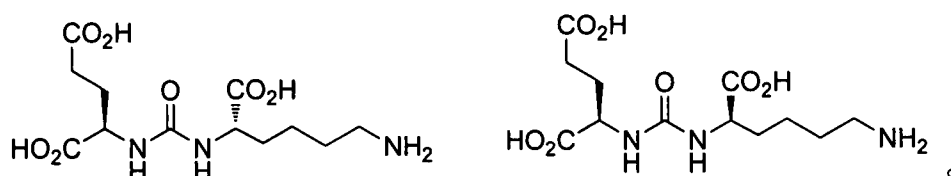
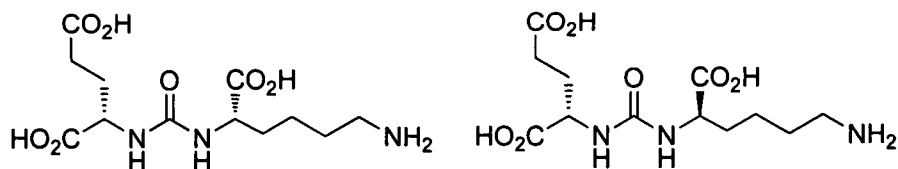


或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為PSMA結合配位體之基團，L為包含胺基甲基苯基乙酸雙基或胺基苯基乙酸雙基或其兩者之多價連接基團，D為藥物之基團，且n為選自1、2、3及4之整數。

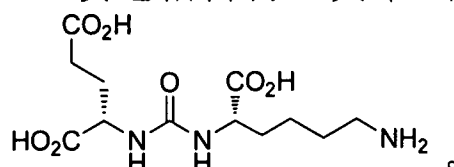
4. 如請求項3之結合物，其中B包含離胺酸及胺基酸或其一或多種羧酸衍生物之脲或硫脲，包括(但不限於)離胺酸及天冬胺酸或麩胺酸或高麩胺酸之脲或硫脲。

5. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中B包含離胺酸及麩胺酸或其一或多種羧酸衍生物之脲或硫脲。

6. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中B係選自以下：

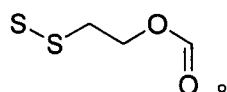


7. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中B係選自以下：

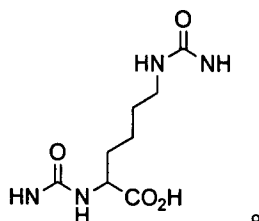


8. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中n為1或2。
9. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中n為1。
10. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中至少一種藥物為顯影劑。
11. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中至少一種藥物為診斷劑。
12. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中至少一種藥物為治療劑。
13. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中至少一種藥物為細胞毒性劑。
14. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中至少一種藥物為妥布力辛(tubulysin)。
15. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中L與離胺酸形成脲或硫脲。
16. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中L包含半胱胺酸雙基。
17. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中L為可釋放連接基團。

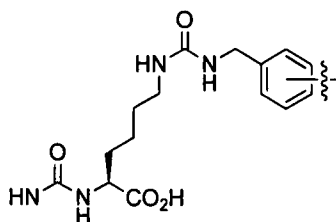
18. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中L包含二硫鍵。
19. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中L包含下式之雙基：



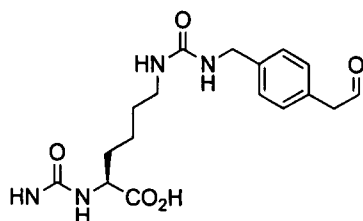
20. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中B-L包含下式之雙基：



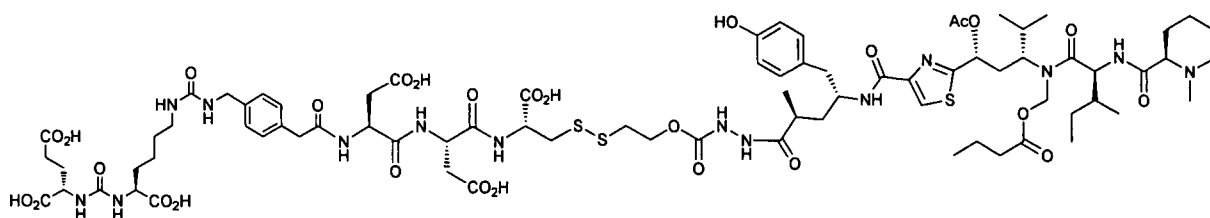
21. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中B-L包含下式之雙基：



22. 如請求項1至4中任一項之結合物，其中B-L包含下式之雙基：



23. 一種下式之結合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中該結合物或其鹽視情況為水合物、溶劑合物或共晶體或其組合。

24. 如請求項23之結合物，其呈醫藥學上可接受之鹽形式。
25. 如請求項23之結合物，其呈水合物形式。
26. 如請求項23之結合物，其呈醫藥學上可接受之溶劑合物形式。
27. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至4或23至26中任一項之結

合物中之一或多者。

28. 一種如請求項1至4或23至26中任一項之結合物中之一或多者或其醫藥組合物的用途，其用於製造用以治療宿主動物中由致病細胞群體所引起之疾病的藥劑，該等細胞表現PSMA。
29. 如請求項28之用途，其中該等細胞為前列腺癌細胞。

圖式

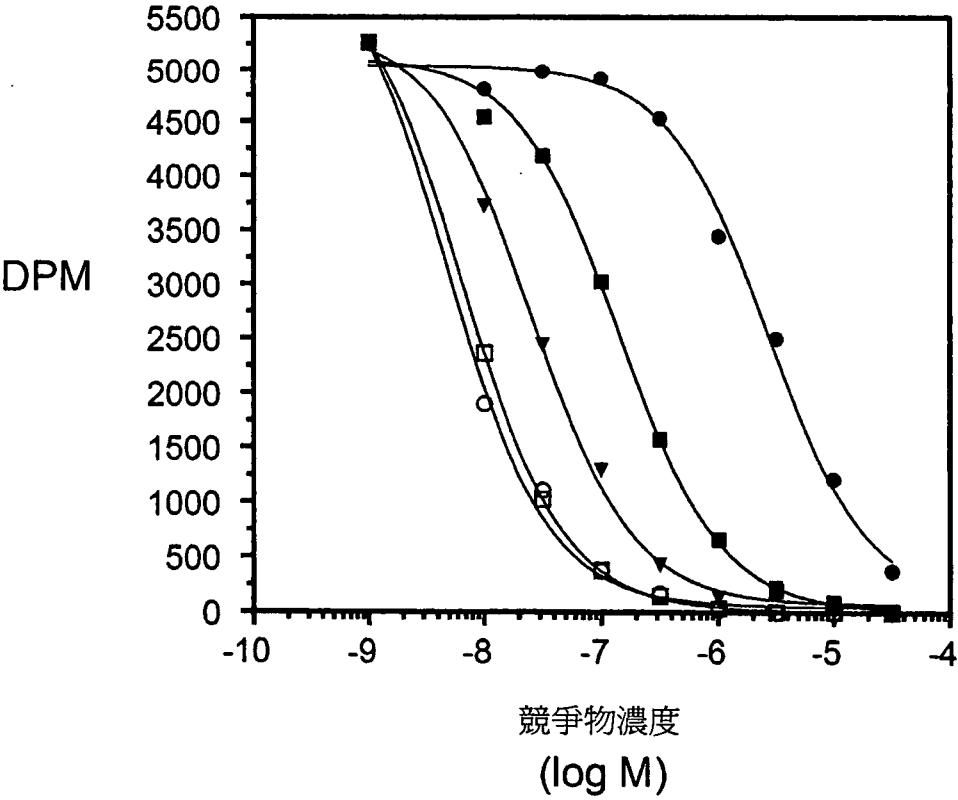


圖1

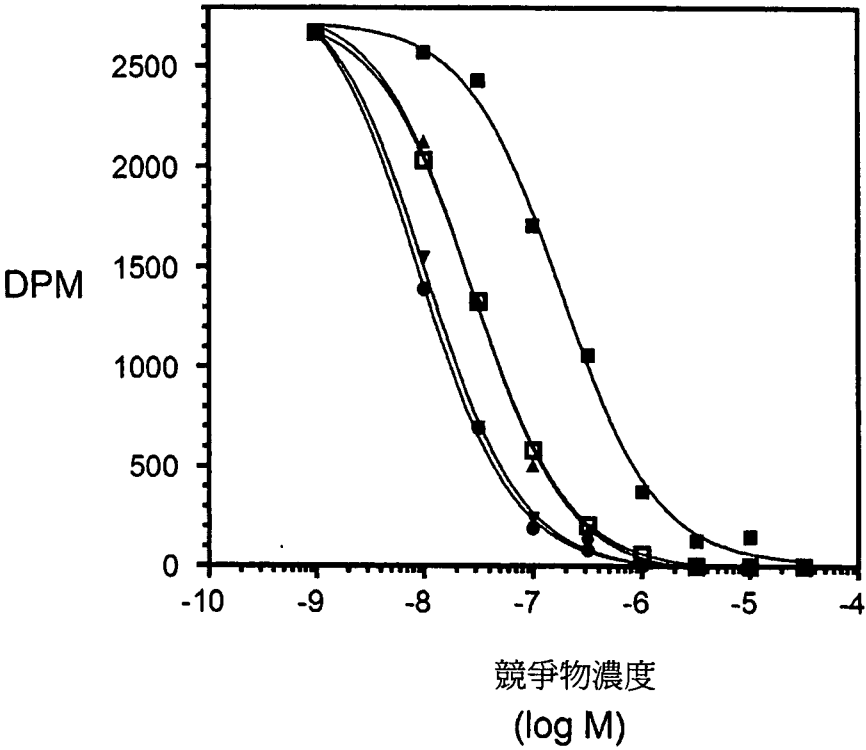


圖2

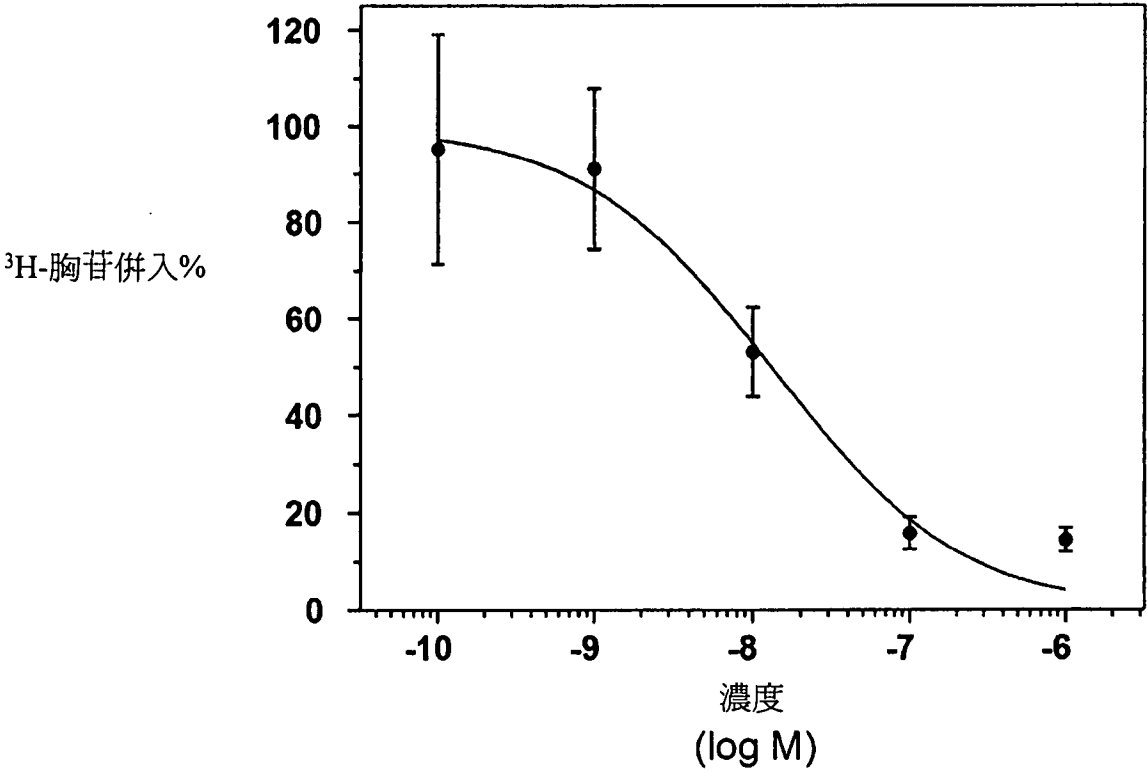


圖3

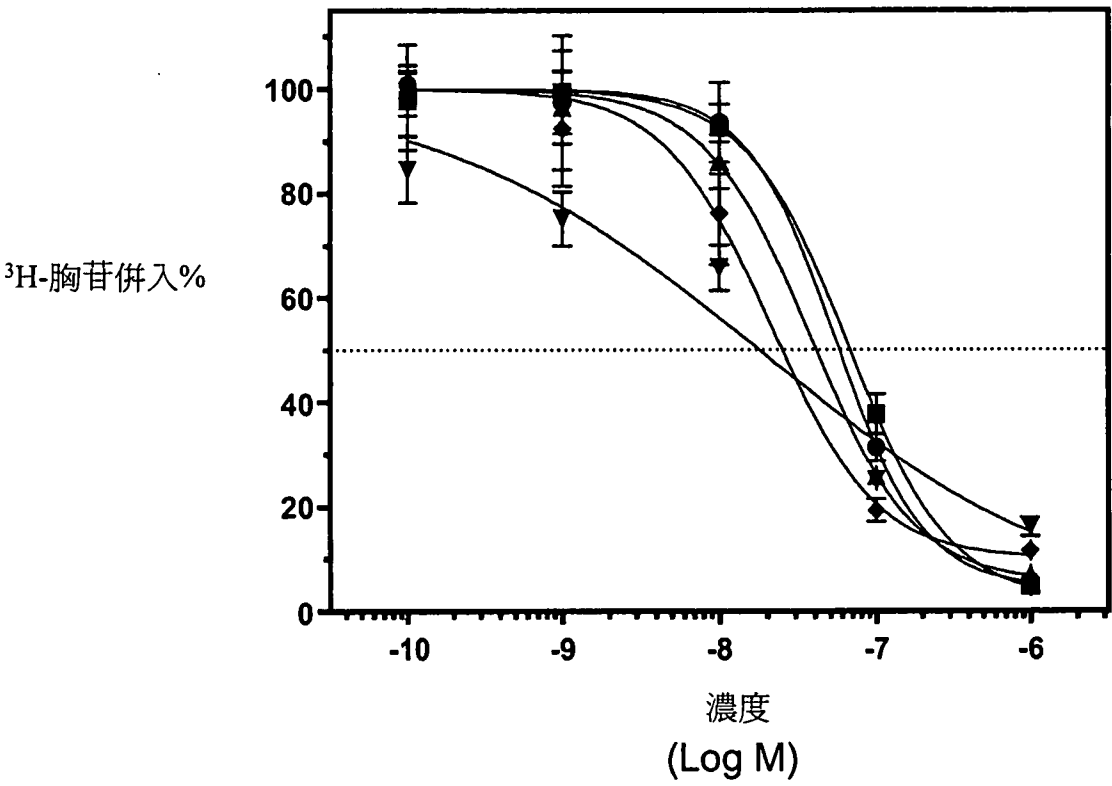


圖4

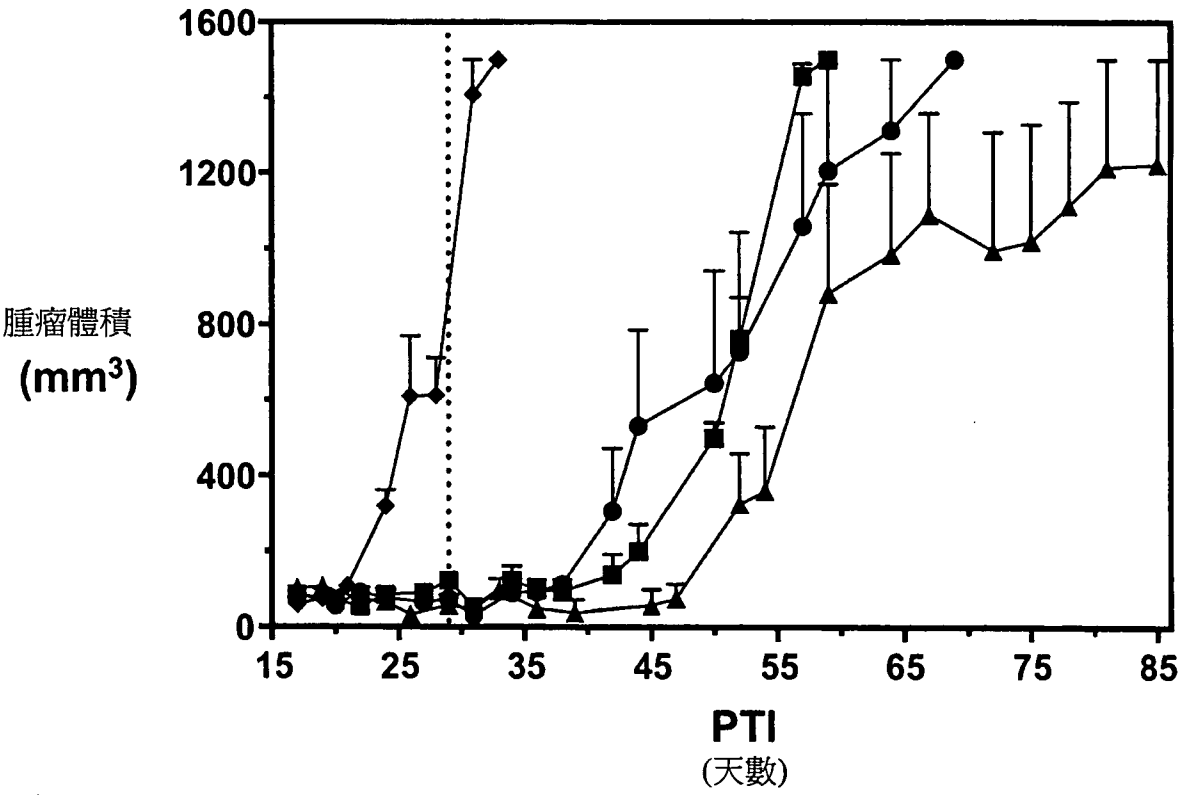


圖5

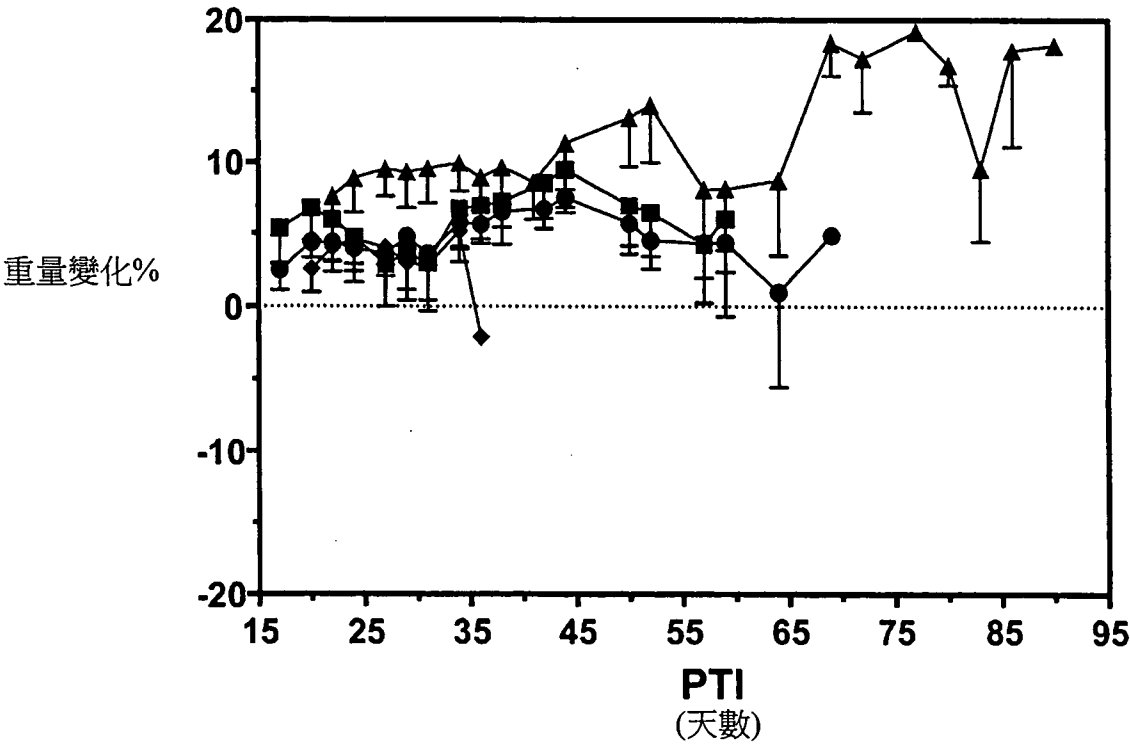


圖6

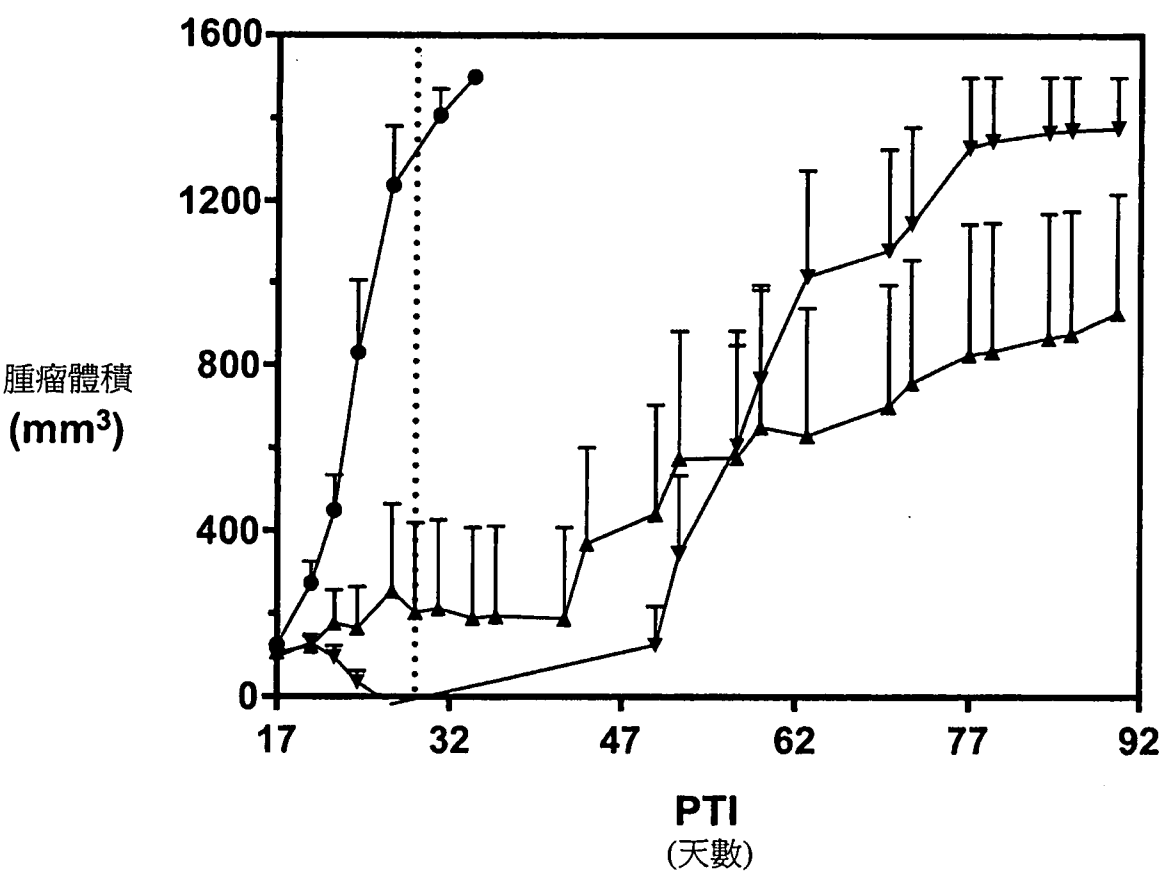


圖7

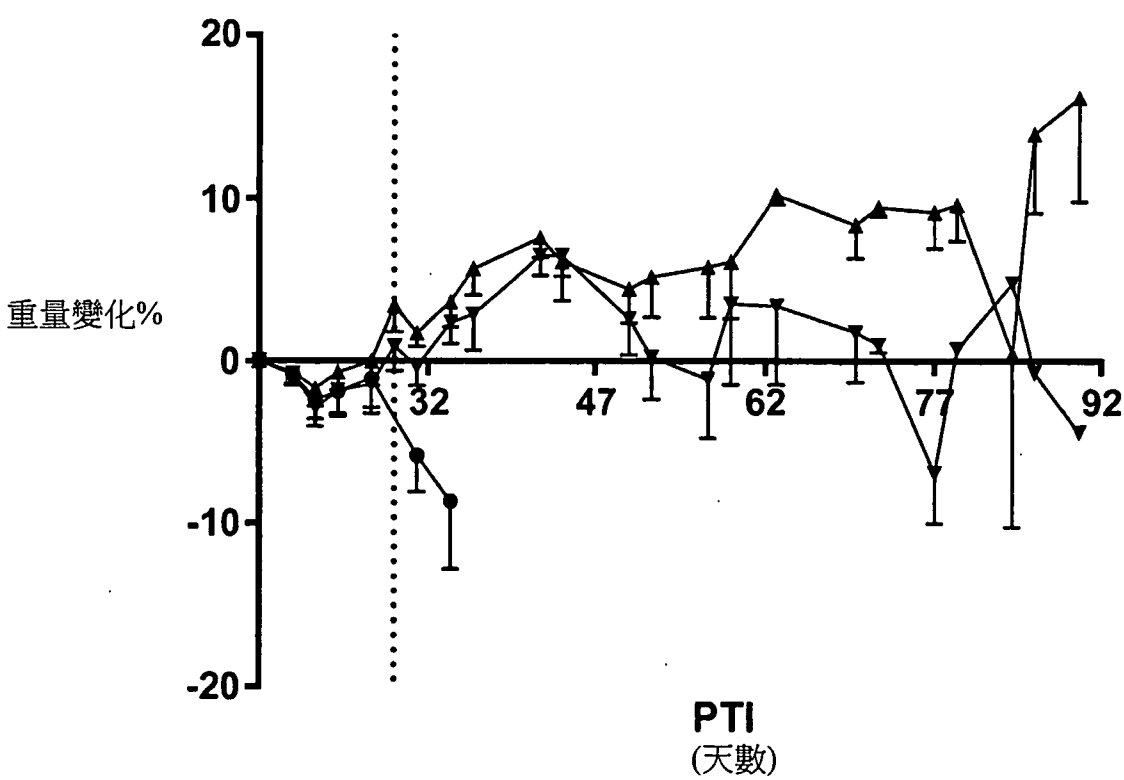


圖8

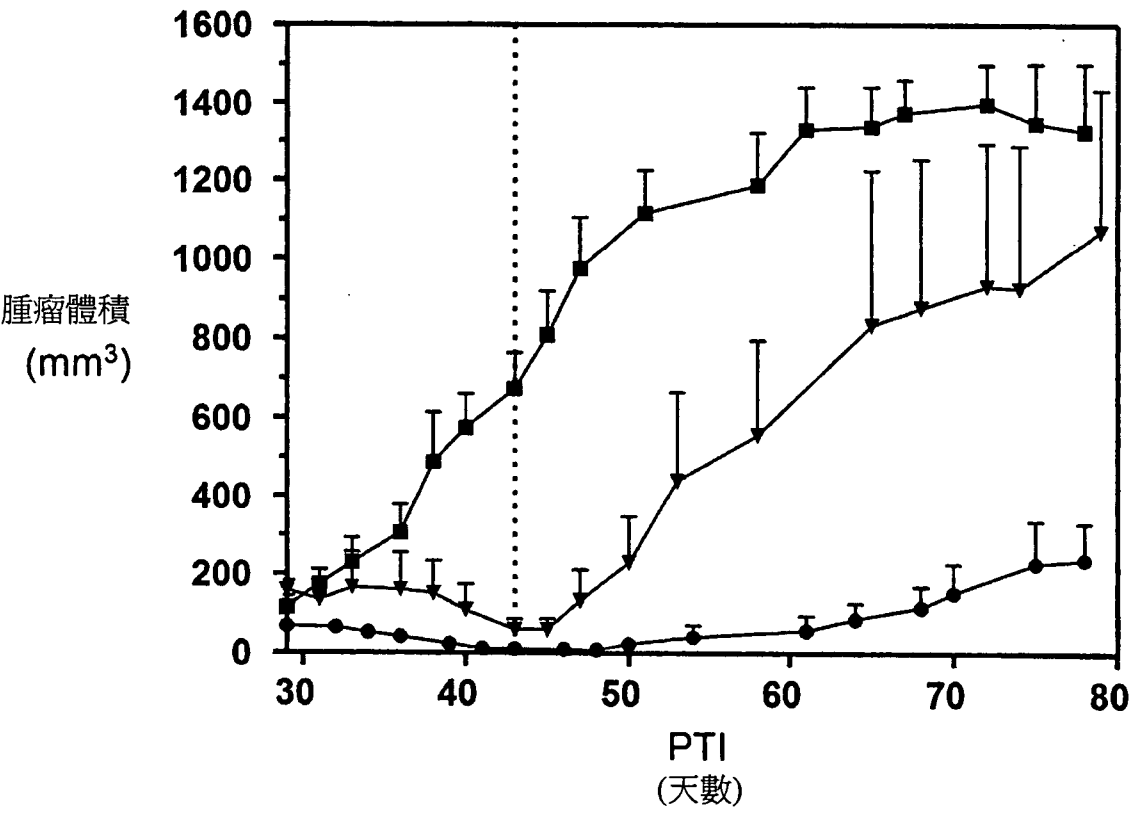


圖9

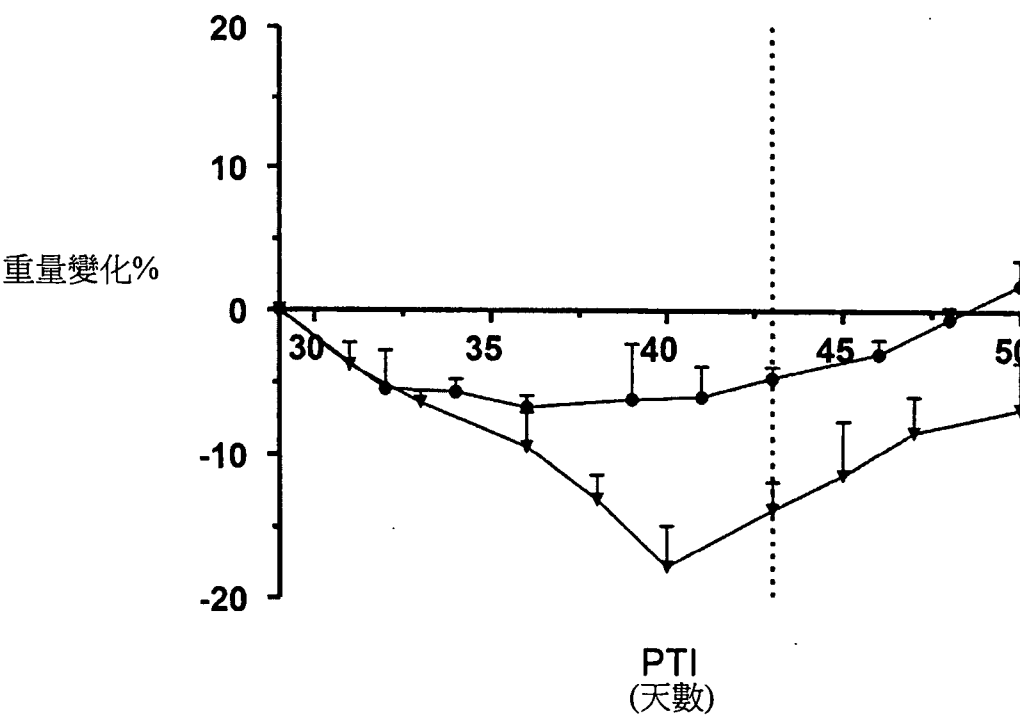


圖10

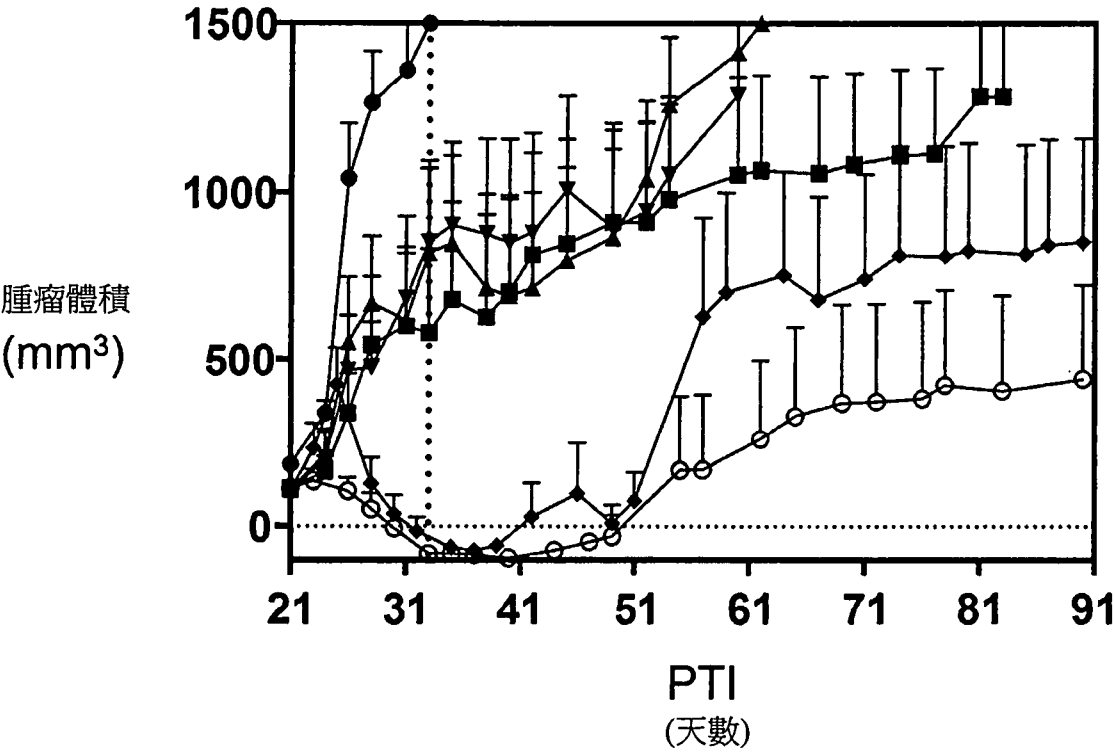


圖11

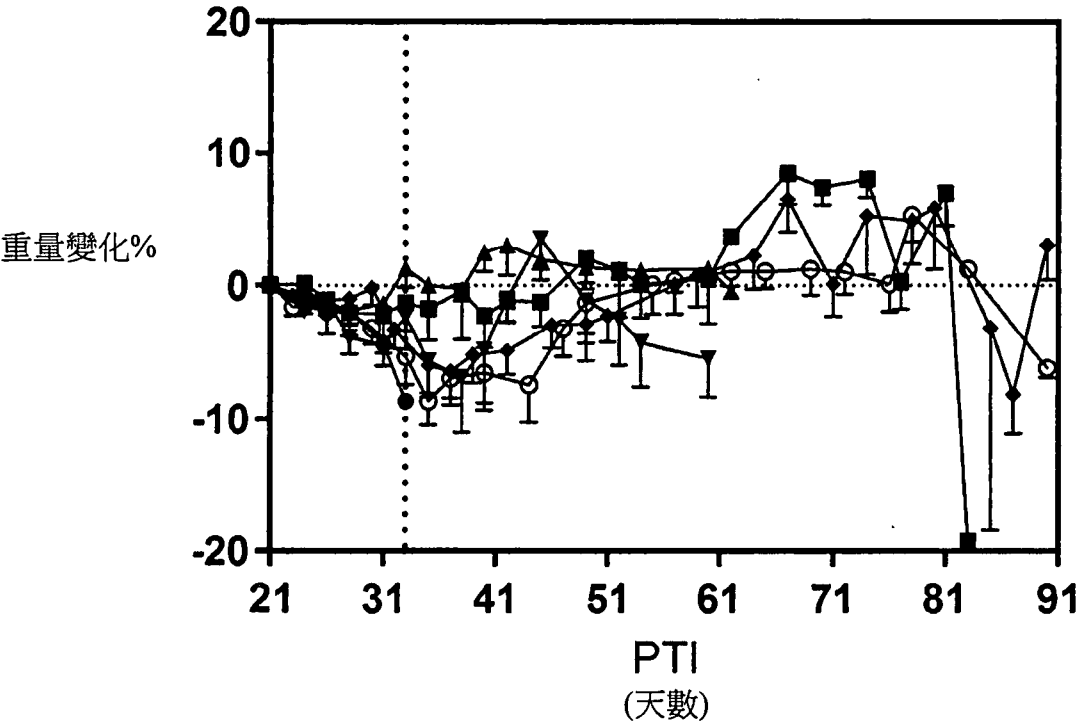


圖12