



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I790996 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：106110181

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 27 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/40 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61K47/54 (2017.01)**A61K47/58 (2017.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/03/25 美國

62/313,460

(71)申請人：美商西雅圖遺傳學公司(美國) SEATTLE GENETICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：毛韻聿 MAO, YUNYU (CN)；默奎斯特 菲利浦 MOQUIST, PHILIP (US)；裘德

哈瑞 安紐書亞 CHOUDHURY, ANUSUYA (US)；杜柏利德 溫戴爾

DOUBLEDAY, WENDEL (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201515662A

TW 201532616A

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：45 項 圖式數：0 共 234 頁

(54)名稱

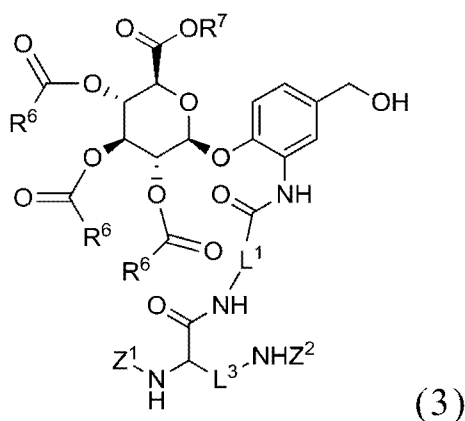
用於製備聚乙二醇化的藥物—連接劑及其中間體之方法

(57)摘要

本發明提供用於製備具有 PEG 單元之阿裡他汀(auristatin)藥物-連接劑及其中間體之改良方法。

The present invention provides improved processes for the preparation of auristatin drug-linkers with a PEG unit, as well as intermediates thereof.

特徵化學式：





公告本

申請日: 106/03/27

I790996

【發明摘要】

IPC分類: **A61K 31/40** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01)
A61K 47/58 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

用於製備聚乙二醇化的藥物－連接劑及其中間體之方法

【英文發明名稱】

PROCESS FOR THE PREPARATION OF PEGYLATED DRUG-LINKERS AND INTERMEDIATES THEREOF

【中文】

本發明提供用於製備具有PEG單元之阿裡他汀(auristatin)藥物-連接劑及其中間體之改良方法。

【英文】

The present invention provides improved processes for the preparation of auristatin drug-linkers with a PEG unit, as well as intermediates thereof.

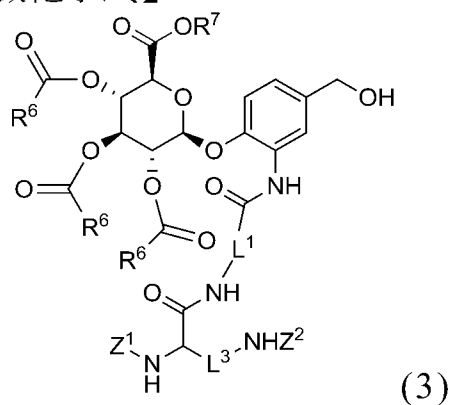
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於製備聚乙二醇化的藥物－連接劑及其中間體之方法

【英文發明名稱】

PROCESS FOR THE PREPARATION OF PEGYLATED DRUG-LINKERS AND INTERMEDIATES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於用於製備聚乙二醇化的藥物-連接劑及其中間體之方法。

【先前技術】

使用單株抗體(mAb)以將細胞毒性劑靶向遞送至癌細胞已頗受關注。藉由通常經由連接劑將細胞毒性劑結合至抗體之抗體藥物結合物之設計涉及對各種因素之考慮。此等因素包括用於結合該細胞毒性劑之化學基團之同一性及位置；藥劑釋放之機制；(視需要)提供該細胞毒性劑之釋放之結構元件；及經釋放之游離藥劑(視需要)之結構修飾。另外，若該細胞毒性劑欲在抗體內化後釋放，則藥劑釋放之結構元件及機制必須與該結合物之細胞內轉運一致。

儘管已評估許多不同藥物類別之經由抗體之遞送，但僅少數藥物類別已證實作為抗體藥物結合物具有足夠活性且具有適宜毒性狀況，以保證臨床研發。一種此類別係阿裡他汀(auristatin)，其係與天然產物朵拉司他汀10 (dolastatin 10)相關聯。代表性阿裡他汀包括MMAE (N-甲基纈胺酸-纈胺酸-朵拉異白胺酸(dolaisoleuine)-朵拉脯胺酸(dolaproine)-降麻黃鹼)及MMAF (N-甲基纈胺酸-纈胺酸-海兔毒素(dolaisoleuine)-海兔毒素

(dolaproine)-苯丙胺酸)。

MMAE係作為游離藥物具有活性之細胞毒性劑之實例，且當結合至單株抗體(mAb)時係高度有效的及係在內化至細胞內後釋放。MMAE已於MMAE之N-端胺基酸處經由基於細胞自溶酶B可裂解肽之連接劑(其含有馬來醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸(mc-vc-)及自切除基團對胺基苄基-胺甲醯基(PABC))成功結合至mAb，以產生具有下列結構之抗體藥物結合物： $\text{mAb}-(\text{mc-vc-PABC-MMAE})_p$ ，其中p係指每個抗體中(mc-vc-PABC-MMAE)單元之數量。vc肽與自切除PABC基團之間之鍵一經裂解，則該PABC基團自MMAE中釋放自身，從而釋放游離MMAE。

另一阿裡他汀(MMAF)作為游離藥物具有相對較小活性(相較於MMAE)，但當結合至單株抗體並內化至細胞內時仍係高度有效的。MMAF已於MMAF之N-端胺基酸處經由基於細胞自溶酶B可裂解肽之連接劑(其含有馬來醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸(mc-vc-)及自切除基團對胺基苄基-胺甲醯基(PABC))成功結合至單株抗體(mAb)，以產生具有 $\text{mAb}-(\text{mc-vc-PABC-MMAF})_p$ 結構之抗體-藥物結合物，其中p係指每個抗體中(mc-vc-PABC-MMAF)單元之數量。該肽連接劑一經裂解，則該自切除PABC基團自MMAF中釋放自身，從而釋放游離MMAF。

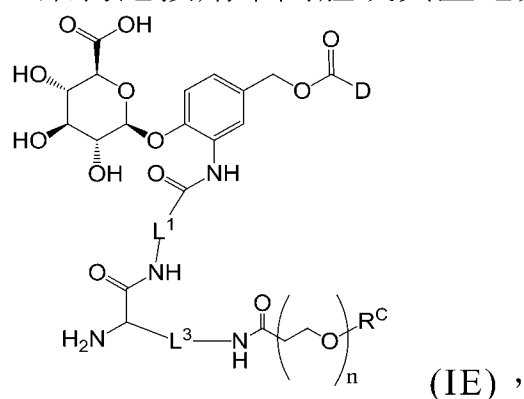
亦發現MMAF作為非可裂解結合物(其含有藥物-連接劑馬來醯亞胺基己醯基MMAF (mcMMAF))具有活性。當此結合物($\text{mAb}-(\text{mcMMAF})_p$)內化至細胞內時，所釋放之活性物質係cys-mcMMAF。因為該連接劑係非可裂解的，所以該抗體之馬來醯亞胺基己醯基及半胱胺酸殘基仍結合至MMAF之N-端。亦報導MMAF作為C-端結合物具有活性，MMAF以其C-端胺基酸苯丙胺酸結合至肽-馬來醯亞胺基己醯基連接劑。當此結合物

((MMAF-peptide-mc)_p-mAb) 內化至細胞內時，活性物質 MMAF 係在 MMAF(苯丙胺酸)-肽鍵裂解後釋放。

WO 2015/057699 描述具有 PEG 單元之 mDPR-(馬來醯亞胺基-二胺基丙酸)葡萄糖醛酸苷-MMAE 藥物連接劑化合物之製法，該等化合物係例示性聚乙二醇化的阿裡他汀藥物連接劑化合物，及描述自此等化合物製備之 ADC 之經改善之藥物動力學。用於產生此等化合物之先前方法可導致在葡萄糖醛酸苷單元之去保護期間損失材料，及來自該損失之該等雜質在產率不進一步減小之情況下可難以移除。因此，需要經改善以用於製備具有減少量之污染雜質之此等藥物連接劑化合物以便於改善純度及產率之方法。

【發明內容】

本發明提供(尤其)有關產生含有葡萄糖醛酸苷單元之聚乙二醇化的藥物連接劑化合物及其中間體之改良方法。本發明之主要實施例包括用於製備式 IE 藥物連接劑中間體或其鹽之方法：



其中 D 係阿裡他汀藥物單元；L¹ 及 L² 之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C₁-C₂₀ 伸烷基、視需要經取代之 C₄-C₂₀ 伸雜烷基、視需要經取代之 C₃-C₈ 碳環基、視需要經取代之 C₆-C₁₀ 伸芳基、視需要經取代之 C₅-C₁₀ 伸雜芳基及視需要經取代之 C₃-C₈ 雜環基；R⁷ 係視需要經取

【實施方式】

綜述

本發明係(部分)基於以下之意外發現：在某些聚乙二醇化的阿裡他汀藥物連接劑化合物之合成中，葡萄糖醛酸苷單元之去保護之方法可對所需產物之純度及產率具有深遠影響。具體言之，本發明已發現：在包含醇之溶劑中使用烷氧基鹵化鎂代替常用試劑(諸如LiOH)以移除葡萄糖醛酸苷單元之糖部分中之醯基保護基，會導致經非所需 β 消除之雜質之顯著減少(自約20%顯著減少至低於約5%)。在一些態樣中，該烷氧基鹵化鎂試劑係藉由使格任亞試劑與含醇溶劑接觸而當場製備。因此，本發明提供用於製備某些聚乙二醇化的阿裡他汀藥物連接劑之改良方法。

定義

如本文使用及除非內文另有說明或暗示，否則本文使用之術語具有下文定義之含義。除非(例如)藉由包括相互排他性元件或選擇顯示矛盾或暗示，否則，在彼等定義及整個本說明書中，術語「一」及「一個」意謂一個或更多個及術語「或」意謂其中經內文允許之及/或。因此，如用於本說明書及隨附申請專利範圍中，除非內文另有明確指示，否則單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數個參考物。

在本發明中之各種位置處，例如，在任何本文揭示之實施例中或在申請專利範圍中，參考化合物、組合物或「包含」一或更多個指定組件、元件或步驟之方法。發明實施例亦特別包括彼等化合物；組合物；其等係彼等指定組件、元件或步驟或由彼等指定組件、元件或步驟組成或大體上由彼等指定組件、元件或步驟組成之組合物或方法。術語「由……組成(comprised of)」可與術語「包含(comprising)」互換使用及被闡述為相等

術語。例如，本文揭示之「包含」組件或步驟之組合物、裝置、製造物件或方法係開放的及其等包括或解讀為彼等組合物或方法加額外之組件或步驟。然而，彼等術語出於其預期目的不包含將破壞本文揭示之組合物、裝置、製造物件或方法之功能性之未詳述元件。類似地，本文揭示之「由」組件或步驟「組成」之組合物、裝置、製造物件或方法係封閉的及其等將不包括或解讀為彼等組合物或方法具有可評估量之額外組件或額外步驟。此外，術語「大體上由……組成」出於其預期目的允許包括如本文進一步定義之對本文揭示之組合物、裝置、製造物件或方法之功能無實質性影響之未詳述元件。本文使用之章節標題係僅出於組織目的及不應視為對本文描述之標的物之限制。除非本文另有指示，否則採用質譜法、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習知方法。

如本文使用之「約」在結合經提供以描述化合物或組合物之特定性質之數值或值範圍一起使用時指示該值或值範圍可偏離一般技術者認為合理之程度，同時仍描述該特定性質。合理偏差包括彼等位於量測、測定或推導特定性質中所使用之儀器之精確度或精密度內者。具體言之，術語「約」在用於此內文中時指示該數值或值範圍可改變該詳述值或值範圍之10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或0.01%，通常改變10%至0.5%，更通常改變5%至1%，同時仍描述該特定性質。

如本文使用之「基本上保留 (Essentially retains、essentially retaining)」及類似術語係指化合物或組合物或其部分之性質、特徵、功能或活性未經可偵測變化或位於具有相關聯結構之化合物或組合物或部分之相同活性、特徵或性質之測定之實驗誤差內。

如本文使用之「大體上保留(substantially retains、substantially retaining)」及類似術語係指化合物或組合物或其部分之物理性質或特徵之量測值可統計學上不同於具有相關聯之結構之另一化合物或組合物或部分之相同物理性質之測定，但其中此差異在用於評估該活性或性質之合適之生物測試系統中不轉化為生物活性或藥理學性質之統計學顯著或有意義差異(即，生物活性或性質係基本上經保留)。因此片語「大體上保留」係關於化合物或組合物之物理性質或特徵對與該物理性質或特徵明確相關聯之生理化學或藥理學性質或生物活性之影響。

如本文使用之「微不足道」或「可忽略」係雜質之量低於藉由HPLC分析之定量水平及若存在則表示其污染的組合物之約0.5%至約0.1 w/w%。取決於內文，彼等術語可或者意謂在量測值或結果之間未觀察到統計學顯著差異或位於用以獲得彼等值之儀器法之實驗誤差內。實驗測定之參數值之可忽略差異不暗示藉由該參數表徵之雜質係以可忽略量存在。

如本文使用之「主要含有」、「主要具有」及類似術語係指混合物之主要組分。當該混合物係具有兩種組分時，則主要組分表示混合物之超過50重量%。就具有三種或更多種組分之混合物而言，主要組分係以最大量存在於該混合物中之一種組分及可表示或可不表示該混合物之質量之大部分。

如本文使用之術語「吸電子基」係指以下之官能基或帶負電原子：以電感及/或通過共振方式(無論何者更佔優勢(即，官能基或原子可通過共振推電子但可整體係電感吸電子的))自其所鍵聯之原子吸離電子密度並趨於穩定富陰離子或電子部分。吸電子效應係通常電感傳輸(雖然以逐漸衰減之形式)至結合至因吸電子基(EWG)而已變得缺電子之所結合原子之其

他原子，因此影響更遠反應性中心之親電性。

吸電子基(EWG)係通常選自由以下組成之群： $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{X}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}^{\text{op}})_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')(\text{R}^{\text{op}})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_3^+$ 及其鹽，其中X係-F、-Br、-Cl或-I，及 R^{op} 係(在每次出現時)獨立地選自如先前針對可選取代基描述之分組及在一些態樣中係獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基及苯基，及其中 R' 係氫及 R^{op} 係選自如本文別處針對可選取代基描述之分組及在一些態樣中係 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基。EWG亦可為芳基(例如，苯基)或雜芳基，此取決於其取代及某些缺電子雜芳基(例如，吡啶)。因此，在一些態樣中，「吸電子基」進一步包含缺電子 C_5 - C_{24} 雜芳基及 C_6 - C_{24} 芳基，其等係經吸電子取代基進一步取代。更通常，吸電子基係選自由以下組成之群： $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CX}_3$ 及 $-\text{X}$ ，其中X係鹵素，通常獨立地選自由-F及-Cl組成之群。取決於其取代基，視需要經取代之烷基部分可亦為吸電子基及因此在此等情況下態樣將為用於吸電子基之術語所涵蓋。

如本文使用之術語「推電子基」係指以下之官能基或帶正電原子：以電感及/或通過共振方式(無論何者更佔優勢(即，官能基或原子可通過電感吸電子但可整體係通過共振推電子))增加其所鍵聯之原子之電子密度並趨於穩定缺乏陽離子或電子之系統。推電子效應係通常通過共振傳輸至因推電子基(EDG)而變得富電子之所結合原子之其他原子，因此影響更遠反應性中心之親核性。通常，推電子基係選自由以下組成之群： $-\text{OH}$ 、-

OR'、-NH₂、-NHR'及N(R')₂，其中各R'係獨立地係選自C₁-C₁₂烷基，通常C₁-C₆烷基。取決於其等取代基，C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄雜芳基或不飽和C₁-C₁₂烷基部分亦可為推電子基，及在一些態樣中，此等部分為用於推電子基之術語所涵蓋。

如本文使用之術語「部分」意謂分子或化合物之指定區段、片段或官能基。化學部分係有時表示為嵌入於或附加至分子、化合物或化學式之化學實體(即，取代基或可變基)。

除非本文另有指示，否則就本文藉由碳原子之給定範圍描述之任何取代基或部分而言，該指定範圍意謂碳原子之任何個別數量係經描述。因此，(例如)「視需要經取代之C₁-C₄烷基」或「視需要經取代之C₂-C₆烯基」之提及特別分別意謂存在如本文定義之視需要經取代之1、2、3或4個碳烷基部分，或存在如本文定義之視需要經取代之2、3、4、5或6個碳烯基部分。所有此等數值命名係明確意欲揭示該等個別碳原子基團之所有；及因此「視需要經取代之C₁-C₄烷基」包括甲基、乙基、3-碳烷基及4-碳烷基，包括其等位置異構物中之所有，無論係經取代或未經取代。因此，當烷基部分係經取代時，數值命名係指未經取代之鹼基部分及非意欲包括可存在於該鹼基部分之取代基中之碳原子。就如本文定義藉由碳原子之給定範圍界定之酯、碳酸酯、胺甲酸酯及脲而言，指定範圍包括個別官能基之羰基碳。因此，C₁酯係指甲酸酯及C₂酯係指乙酸酯。

本文描述之有機取代基、部分及基團及就本文描述之其他任何其他部分而言，通常將排除不穩定部分，除其中此等不穩定部分係瞬態物質之情況外，吾人可針對本文描述之用途之一者或更多者使用該等瞬態物質製造具有足夠化學穩定性之化合物。特別排除藉由對本文提供之定義之操作

導致彼等具有五價碳者之取代基、部分或基團。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「烷基」(其本身或作為另一術語之部分)係指甲基或連續碳原子之集合，其等中之一者係單價的，其中該等碳原子中之一或更多者係飽和的(即，係由一或更多個 sp^3 碳組成)及係以正常、二級、三級或環形配置(即，以線性、分支、環形配置或其一些組合)共價連接在一起。當該等連續飽和碳原子係呈環形配置時，此等烷基部分在一些態樣中係稱為如本文定義之碳環基。

當涉及烷基部分或基團作為烷基取代基時，對與其相結合之馬庫西結構或另一有機部分之該烷基取代基係甲基或通過該烷基取代基之 sp^3 碳原共價結合至該結構或部分之連續碳原子鏈。因此，如本文使用之烷基取代基含有至少一個飽和部分及亦可含有一或更多個不飽和部分或基團。因此，烷基取代基可額外含有一、二、三或更多個獨立選定之雙鍵及/或三鍵以定義不飽和烷基取代基，及可經包括如本文描述之可選取代基之其他部分取代(即，視需要經取代)。未經取代之飽和烷基取代基含有飽和碳原子(即， sp^3 碳)及無 sp^2 或 sp 碳原子。不飽和烷基取代基含有至少一個針對其結合至與其相結合之馬庫西結構或其他有機部分之結合位點呈單價之飽和碳原子及至少兩個互相共軛之 sp^2 或 sp 碳原子。

除非內文另有指示或暗示，否則術語「烷基」將指示飽和、非環形烴自由基，其中該烴自由基係甲基或具有指定數量之共價連接之飽和碳原子，例如，「 C_1 - C_6 烷基」或「 $C1$ - $C6$ 烷基」意謂含有1個飽和碳原子(即，係甲基)或2、3、4、5或6個連續、非環形飽和碳原子之飽和烷基部分或基團及「 C_1 - C_8 烷基」係指具有1個飽和碳原子或2、3、4、5、6、7或8連續、飽和、非環形碳原子之飽和烷基部分或基團。烷基部分或基團

中飽和碳原子之數量可改變及通常係1至50、1至30或1至20或1至12，及更通常係1至8、1至6或1至4。在一些態樣中，烷基係指飽和C₁-C₁₂或C₁-C₈烷基部分及更通常係飽和C₁-C₆或C₁-C₄烷基部分及後者有時被稱為低碳數烷基。當碳原子之數量未經指示時，烷基部分、基團或取代基具有1至8個飽和碳原子。在一些態樣中，烷基部分、基團或取代基係未經取代的。當烷基取代基係不飽和時，此等部分通常係不飽和C₃-C₁₂烷基或C₃-C₈部分，更通常不飽和C₁-C₆烷基部分。

在一些態樣中，當烷基取代基、部分或基團係經指定時，物質係彼等自親代烷烴(即，係單價的)移除氫原子所衍生者及係藉由以下例示：甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(異丙基，-CH(CH₃)₂)、1-丁基(正丁基)、2-甲基-1-丙基(異丁基，-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(第二丁基，-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(第三丁基，-C(CH₃)₃)、戊基、異戊基及第二戊基及在其他態樣中，烷基取代基、部分或基團係其他直鏈及支鏈烷基部分或係藉由其他直鏈及支鏈烷基部分額外例示。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「伸烷基」(其本身或作為另一術語之部分)係指具有規定數量之碳原子(通常1至10個碳原子)且具有兩個自親代烷烴之相同或兩個不同飽和(即，sp³)碳原子移除兩個氫原子所衍生之自由基中心(即，係二價的)之飽和、支鏈或直鏈烴雙自由基，其係經取代或未經取代，其中該等碳原子中之一或更多個係飽和的(即，係由一或更多個sp³碳組成)。在一些態樣中，伸烷基部分係如本文描述之烷基自由基，其中氫原子已經自其飽和碳之另一者或自烷基自由基之自由基碳移除以形成雙自由基。在其他態樣中，伸烷基部分係自親代烷基部分之飽和碳原子移除氫原子所衍生之二價部分或係進一步為該二價部分所涵

蓋，且舉例為但不限於：亞甲基(-CH₂-)、1,2-伸乙基(-CH₂CH₂-)、1,3-伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)及類似雙自由基。通常，伸烷基係含有僅sp³碳(即，儘管存在自由基碳原子，但係完全飽和的)之支鏈或直鏈烴，及在一些態樣中，其係未經取代的。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「碳環基」(其本身或作為另一術語之部分)係指單環、雙環或三環形環系統之自由基，其中形成該環系統之原子(即，骨架原子)中之各者係碳原子及其中此等碳原子中之一或更多者在該環形環系統之各環中係飽和的(即，係由一或更多個sp³碳組成)。因此，碳環基係飽和碳之環形配置，但亦可含有不飽和碳原子及因此其碳環可為飽和或部分不飽和的或可與芳族環系統耦合，其中耦合至該等碳環形及芳族環系統之耦合點係耦合至此等環系統中之各者之相鄰碳。

當碳環基係用作馬庫西基團(即，取代基)時，只要碳原子係非芳族的，則該碳環基係結合至通過涉及碳環基部分之碳環系統之碳原子與該碳環基相結合之馬庫西式或其他有機部分。當包含碳環基取代基之烯烴部分之不飽和碳係結合至與其相結合之馬庫西式時，該碳環基有時被稱為環烯基取代基。碳環基部分基團或取代基中碳原子之數量係由其碳環系統之骨架原子之總量定義。除非另有規定，否則該數量可改變及通常介於3至50、3至30、3至20或3至12個骨架碳原子之間，及更通常介於3至8或3至6個骨架碳原子之間，例如，C₃-C₈碳環基意謂含有3、4、5、6、7或8個碳環形碳原子之碳環基取代基、部分或基團及C₃-C₆碳環基意謂含有3、4、5或6個碳環形碳原子之碳環基取代基、部分或基團。在一些態樣中，碳環基係未經取代及在其他態樣中，係藉由自親代環烷烴或環烯烴之骨架環原

子移除一個氫原子衍生。代表性C₃-C₈碳環基係環丙基、環丁基、環戊基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、1,3-環己二烯基、1,4-環己二烯基、環庚基、1,3-環庚二烯基、1,3,5-環庚三烯基、環辛基及環辛二烯基。

因此，碳環基取代基、部分或基團在其碳環系統中通常具有3、4、5、6、7、8個碳原子及可含有外環或內環形雙鍵或內環形三鍵或兩者之組合，其中該內環形雙鍵或三鍵或兩者之組合不形成具有 $4n + 2$ 個電子之環形共軛系統。雙環形環系統可共用一個(即，係螺環系統)或兩個碳原子及三環形環系統可共用總計2、3或4個碳原子，通常2或3個。因此，除非另有規定，否則碳環基係通常C₃-C₈碳環基，其可經本文描述之部分取代(即，視需要經取代)為烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基及烷基芳基，及在一些態樣中其係未經取代。在其他態樣中，C₃-C₈環烷基部分、基團或取代基係選自由以下組成之群：環丙基、環戊基及環己基，或為在其等環形環系統中具有不超過8個碳原子之其他環形部分涵蓋或進一步涵蓋。當未指定碳原子之數量時，碳環基部分、基團或取代基在其碳環系統中具有3至8個碳原子。

除非內文另有說明或暗示，否則「碳環基」(其本身或作為另一術語之部分)係指如上文定義之視需要經取代之碳環基，其中其環烷基環系統之另一氫原子已經移除(即，其係二價的)及通常係C₃-C₂₀或C₃-C₁₂碳環基，更通常C₃-C₈或C₃-C₆碳環基及在一些態樣中其係未經取代。當未指定碳原子之數量時，碳環基部分、基團或取代基在其碳環系統中具有3至8個碳原子。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之術語「烯基」(其本身

或作為另一術語之部分)係指包含一或更多個雙鍵官能基(例如， $-\text{CH}=\text{CH}-$ 部分)或1、2、3、4、5或6或更多個(通常1、2或3個)此等官能基(更通常一個此官能基)及在一些態樣中可經芳基部分或基團(諸如苯基)或除非烯基取代基、部分或基團係乙烯基部分(例如， $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 部分)，否則經正常、二級、三級或環形連接之碳原子(即，直鏈、支鏈、環形或其任何組合)取代(即，係視需要經取代)之有機部分、取代基或基團。具有多個雙鍵之烯基部分、基團或取代基可具有連續配置(即，1,3-丁間二烯基)或具有一或更多個介入飽和碳原子或其組合之非連續配置之雙鍵，只要雙鍵之環形、連續配置不形成具有 $4n + 2$ 個電子之環形共軛系統(即，係非芳族的)即可。

烯基部分、基團或取代基含有至少一個 sp^2 碳原子(其中該碳原子係雙重的)或含有至少兩個互相共軛之 sp^2 碳原子(其中該等 sp^2 碳原子中之一者係經單鍵結合至與其相結合之其他有機部分或馬庫西結構)。通常，當烯基係用作馬庫西基團(即，係取代基)時，該烯基係通過其烯烴官能基中之一者之雙鍵碳(即， sp^2 碳)單鍵結合至與其相結合之馬庫西式或另一有機部分。在一些態樣中，當烯基部分、基團或取代基係經指定時，物質包含以下中之任何一者：本文描述之具有一或更多個自親代烯烴化合物之 sp^2 碳移除氫原子所衍生之內雙鍵及單價部分之視需要經取代之烷基或碳環基、基團部分或取代基。此等單價部分係舉例為但不限於：乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基、1-甲基乙烯基、丁烯基、異丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、環戊烯基、1-甲基-環戊烯基、1-己烯基、3-己烯基及環己烯基。在一些態樣中，術語烯基包含彼等及/或其他直鏈、環形及支鏈，所有含碳部分含有至少一個雙鍵官能基。烯基取代基中之碳原子之數量係

由將其定義為烯基取代基之烯烴官能基之 sp^2 碳原子之數量及附加至此等 sp^2 碳之各者之連續非芳族碳原子之總量定義，該總量不包括其中該烯基部分係可變基之其他部分或馬庫西結構之任何碳原子。當雙鍵官能基係雙鍵結合至馬庫西結構(例如， $=CH_2$)時，該數量可自1至50 (例如，通常1至30、1至20或1至12，更通常，1至8、1至6或1至4)個碳原子之範圍內改變，或當雙鍵官能基係單鍵結合至該馬庫西結構(例如， $-CH=CH_2$)時可自2至50 (通常2至30，2至20或2至12，更通常2至8，2至6或2至4)個碳原子之範圍內改變。例如， C_2-C_8 烯基或 $C2-C8$ 烯基意謂含有2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烯基部分，其中至少兩個係互相共軛之 sp^2 碳原子，此等碳原子中之一者係單價，及 C_2-C_6 烯基或 $C2-C6$ 烯基意謂含有2、3、4、5或6個碳原子之烯基部分，其中至少兩個係互相共軛之 sp^2 碳，此等碳原子中之一者係單價。在一些態樣中，烯基取代基或基團係具有兩個 sp^2 碳之 C_2-C_6 或 C_2-C_4 烯基部分，兩個 sp^2 碳係互相共軛，此等碳原子中之一者係單價，及在其他態樣中，該烯基部分係未經取代。當碳原子之數量係未經指示時，烯基部分、基團或取代基具有2至8個碳原子。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「伸烯基」(其本身或作為另一術語之部分)係指以下之有機部分、取代基或基團：包含一或更多個具有規定數量碳原子之雙鍵部分(如先前針對烯基描述)且具有兩個藉由自親代烯烴中烯烴官能基之相同或兩個不同 sp^2 碳原子移除兩個氫原子所衍生之自由基中心。在一些態樣中，伸烯基部分係如本文描述之烯基自由基之該部分，其中氫原子已經移除自烯基自由基之雙鍵官能基之相同或不同 sp^2 碳原子，或移除自來自不同雙鍵部分之 sp^2 碳以提供雙自由基。通常，伸烯基部分包含含有 $-C=C-$ 或 $-C=C-X^1-C=C-$ 結構之雙自由基，其中

X^1 係不存在或係如本文定義之視需要經取代之飽和伸烷基，其係通常 C_1 - C_6 伸烷基，其係更通常未經取代。伸烯基部分中碳原子之數量係由將其定義為伸烯基部分之烯烴官能基之 sp^2 碳原子之數量及附加至其 sp^2 碳中之各者之連續非芳族碳原子之總量定義，該總量不包括其中該烯基部分係作為可變基存在之其他部分或馬庫西結構之任何碳原子。該數量可改變及除非另有規定否則其自2至50，通常2至30，2至20或2至12，更通常2至8、2至6、或2至4變化。例如， C_2 - C_8 伸烯基或 C_2 - C_8 伸烯基意謂含有2、3、4、5、6、7或8個碳原子之伸烯基部分，其中至少兩個係互相共軛之 sp^2 碳及 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸烯基意謂含有2、3、4、5或6個碳原子之烯基部分，其中至少兩個係互相共軛之 sp^2 碳。通常，伸烯基取代基係具有兩個互相共軛之 sp^2 碳之 C_2 - C_6 或 C_2 - C_4 伸烯基，在一些態樣中其係未經取代。當碳原子之數量係未經指示時，伸烯基部分、基團或取代基具有2至8個碳原子。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之術語「炔基」(其本身或作為另一術語之部分)係指包含一或更多個三鍵官能基(例如， $-C \equiv C$ -部分)或1、2、3、4、5或6或更多個，通常1、2或3個此等官能基，更通常一個此官能基，及在一些態樣中可經芳基部分(諸如苯基)或除非炔基取代基、部分或基團係 $-C \equiv CH$ ，否則經正常、二級、三級或環形連接之碳原子(即，直鏈、支鏈、環形或其任何組合)取代(即，係視需要經取代)之有機部分、取代基或基團。具有多個三鍵之炔基部分、基團或取代基可具有連續配置或具有一或更多個介入飽和或不飽和碳原子或其組合之非連續配置之三鍵，只要三鍵之環形、連續配置不形成具有 $4n + 2$ 個電子之環形共軛系統(即，係非芳族的)即可。

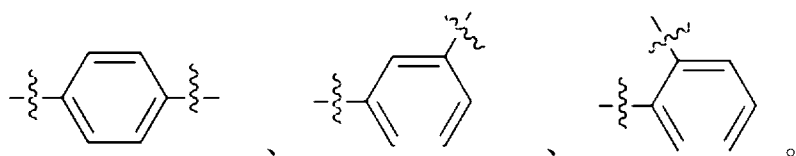
炔基部分、基團或取代基含有至少兩個sp碳原子，其中該等碳原子互相共軛及其中該等sp碳原子中之一者係單鍵結合至與其相結合之其他有機部分或馬庫西結構。當炔基係用作馬庫西基團(即，係取代基)時，該炔基係通過其炔烴官能基之一者之三鍵碳(即，sp碳)單鍵結合至與其相結合之馬庫西式或另一有機部分。在一些態樣中，當炔基部分、基團或取代基係經指定時，物質包含本文描述之視需要經取代之烷基或碳環基、基團部分或取代基中之任何一者，其具有一或更多個內三鍵及衍生自自親代炔烴化合物之sp碳移除氫原子之單價部分。此等單價部分係舉例為但不限於：
 $-C\equiv CH$ 及 $-C\equiv C-CH_3$ 及 $-C\equiv C-Ph$ 。

烯基取代基中碳原子之數量係由將其定義為烯基取代基之烯烴官能基之sp²碳原子之數量及附加至此等sp²碳之各者之連續非芳族碳原子之總量定義，該總量不包括其中該烯基部分係可變基之其他部分或馬庫西結構之任何碳原子。當三鍵官能基係單鍵結合至馬庫西結構(例如， $-CH\equiv CH$)時，該數量可自2至50，通常2至30，2至20或2至12，更通常2至8，2至6或2至4碳原子之範圍內改變。例如，C₂-C₈炔基或C₂-C₈炔基意謂含有2、3、4、5、6、7或8個碳原子之炔基部分，其中至少兩個係互相共軛之sp碳原子，及此等碳原子中之一者係單價的，及C₂-C₆炔基或C₂-C₆炔基意謂含有2、3、4、5或6個碳原子之炔基部分，其中至少兩個係互相共軛之sp碳，及此等碳原子中之一者係單價的。在一些態樣中，炔基取代基或基團係具有兩個互相共軛之sp碳之C₂-C₆或C₂-C₄炔基部分，及此等碳原子之一者係單價的，及在其他態樣中，該炔基部分係未經取代。當碳原子之數量係未經指示時，炔基部分、基團或取代基具有2至8個碳原子。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之術語「芳基」(其本身

或作為另一術語之部分)係指具有無環雜原子之芳族或稠合芳族環系統之有機部分、取代基或基團，其包含1、2、3或4至6個芳環，通常1至3個芳環，更通常1或2個芳環，其中該等環係由僅參與具有 $4n + 2$ 個電子(Hückel規則)，通常6、10或14個電子之環形共軛系統之碳原子組成，其等中之一些可額外參與與雜原子一起之環外結合(交叉共軛，例如，醌)。芳基取代基、部分或基團係通常藉由六、八、十或更多個芳族碳原子(多達24個)形成以包括C₆-C₂₄芳基。芳基取代基、部分或基團係視需要經取代及在一些態樣中係未經取代或係經1或2個如本文針對可選取代基定義之獨立選定之取代基取代。例示性芳基係C₆-C₁₀芳基，諸如苯基及萘基及菲基。由於中性芳基部分中之芳香性需要偶數個電子，因此將瞭解用於該部分之給定範圍將不包含具有奇數個芳族碳之物質。當芳基係用作馬庫西基團(即，取代基)時，該芳基係通過該芳基之芳族碳結合至與其相結合之馬庫西式或另一有機部分。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「伸芳基」或「伸雜芳基」(其本身或作為另一術語之部分)係於另一部分內形成兩個共價鍵(即，其係二價的)之芳族或雜芳族雙自由基部分，其可呈鄰、間或對位構形。伸芳基及伸雜芳基包括藉由自如本文定義之親代芳基或雜芳基部分、基團或取代基移除氫原子而得到之二價物質。伸雜芳基進一步包括彼等其中雜原子置換親代伸芳基之芳族碳原子之一或更多者但非所有者。例示性伸芳基係(但不限於)伸苯-1,2-基、伸苯-1,3-基及伸苯-1,4-基，如下列結構中顯示：



如本文使用之術語「芳基烷基」或「雜芳基烷基」(其本身或作為另一術語之部分)係指結合至烷基部分之芳基或雜芳基，即，(芳基)-烷基-，其中烷基及芳基係如上文描述。通常，芳基烷基係(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₁₂烷基部分、基團或取代基及雜芳基烷基係(C₅-C₂₄雜芳基)-C₁-C₁₂烷基部分、基團或取代基。當(雜)芳基烷基係用作馬庫西基團(即，取代基)時，該(雜)芳基烷基之烷基部分係通過其烷基部分之sp³碳結合至與其相結合之馬庫西式。在一些態樣中，芳基烷基係(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₁₂烷基，更通常(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₆，舉例為但不限於：C₆H₅-CH₂-、C₆H₅-CH(CH₃)CH₂-及C₆H₅-CH₂-CH(CH₂CH₂CH₃)-。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之術語「烷基芳基」或「烷基雜芳基」(其本身或作為另一術語之部分)係指結合至芳基或雜芳基部分之烷基部分，即，-(雜)芳基-烷基，其中(雜)芳基及烷基係如上文描述。通常，烷基芳基係(C₁-C₁₂烷基)-C₆-C₂₄芳基-部分、基團或取代基，及烷基雜芳基係(C₁-C₁₂烷基)-C₅-C₂₄雜芳基-部分、基團或取代基。當烷基(雜)芳基係用作馬庫西基團(即，取代基)時，該烷基(雜)芳基之(雜)芳基部分係通過其芳基或雜芳基部分之芳族碳原子或雜原子結合至與其相結合之馬庫西式。在一些態樣中，烷基芳基係(C₁-C₁₂烷基)-C₆-C₁₀芳基-或(C₁-C₆烷基)-C₆-C₁₀芳基-，舉例為但不限於(例如)-C₆H₄-CH₃或-C₆H₄-CH₂CH(CH₃)₂。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之術語「雜環基」(其本身或作為另一術語之部分)係指其中碳環系統內之骨架碳原子之一或更多者但非所有及其等結合之氫原子經獨立選定之雜原子(在允許之情況下視需要經取代)置換之碳環基，該等雜原子包括(但不限於) N/NH、O、S、

Se、B、Si及P，其中兩個或更多個雜原子可互相毗連或藉由相同環系統內之一或更多個(通常1至3個原子)碳原子隔開。彼等雜原子通常係N/NH、O及S。雜環基在雜環形環系統中通常含有總計一至十個雜原子，只要該雜環形環系統中之任何一個環之骨架原子之非所有係雜原子即可，其中該(等)環中之各雜原子(在經允許之情況下視需要經取代)係獨立地選自由以下組成之群：N/NH、O及S，限制條件為任何一個環不含有兩個相鄰O或S原子。例示性雜環基及雜芳基係被共同稱為雜環，其等係藉由以下提供：Paquette, Leo A.; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968)，特定言之，第1、3、4、6、7及9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950至今)，特定言之，第13、14、16、19及28卷；及J. Am. Chem. Soc. 1960, 82:5545-5473，特定言之5566-5573)。

當雜環基係用作馬庫西基團(即，取代基)時，該雜環基之飽和或部分不飽和雜環形環係通過該雜環形環之碳原子或雜原子結合至與其相結合之馬庫西結構或其他部分，其中此結合不導致該碳原子或雜原子之不穩定或不允許之正規氧化態。該內文中之雜環基係單價部分，其中將其定義為雜環基之雜環形環系統之雜環形環係非芳族的，但可與碳環形芳基或雜芳基環稠合及包括苯基-(即，苯并)稠合雜環形部分。

通常，雜環基係C₃-C₂₀碳環基，其中其環烷基環系統之1、2或3個碳連同其結合之氫一起經選自由以下組成之群之雜原子置換：視需要經取代之N/NH、O及S，及因此係C₃-C₂₀雜環基，更通常C₃-C₁₂雜環基或C₅-C₁₂、C₃-C₆或C₅-C₆雜環基，其中下標指示該雜環基之雜環形環系統之骨

架原子(包括其碳原子及雜原子)之總量。在一些態樣中，雜環基含有0至2個N原子、0至2個O原子或0至1個S原子或一些其組合，只要該等雜原子中之至少一者係存在於該環形環系統中即可，其可於碳原子處經側氧基(=O)部分取代，如於吡咯啉-2-酮中，或於雜原子處經一或兩個側氧基部分取代以便於含有如例示之氧化的雜原子，但不限於-N(=O)、-S(=O)-或-S(=O)₂-。更通常，雜環基係選自由以下組成之群：吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基及哌嗪基。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之術語「雜芳基」(其本身或作為另一術語之部分)係指如本文定義之芳基部分、基團或取代基，其中該芳基之芳環系統之芳族碳之一或更多者但非全部係經雜原子置換。雜芳基在該雜芳基環系統之環中通常含有總計一至四個雜原子，只要該雜芳基中之任何一個環系統之骨架原子之非所有原子係雜原子即可，該等雜原子在其中經允許之情況下視需要經取代，及具有0至3個N原子、1至3個N原子或0至3個N原子，通常0至1個O原子及/或0至1個S原子，只要存在至少一個雜原子即可。雜芳基可為單環、雙環或多環的。單環雜芳基通常係C₅-C₂₄雜芳基，更通常C₅-C₁₂或C₅-C₆雜芳基，其中下標指示該雜芳基之芳環系統之骨架原子(包括其碳原子及雜原子)之總量。在一些態樣中，雜芳基係芳基部分，其中親代芳基部分之芳環之碳原子之1、2或3個及其等結合之氫原子係經雜原子(在其中經允許之情況下視需要經取代)置換，雜原子包括N/NH、O及S，只要該芳基部分中之任何一個芳環系統之骨架原子之非所有原子係經雜原子置換及更通常係經氧(-O-)、硫(-S-)、氮(=N-)或-NR-置換，使得該氮雜原子係視需要經取代，其中R係-H，氮保護基或視需要經取代之C₁-C₂₀烷基或係視需要經取代之C₆-C₂₄芳基或C₅-

C₂₄雜芳基以形成聯芳基。在其他態樣中，親代芳基部分之芳環之碳原子之1、2或3個及其等結合之氫原子係以保留環形共軛系統之方式經由另一有機部分取代之氮置換。在態樣中，氮、硫或氧雜原子通過在該環系統中與相鄰原子 π 鍵結合或通過該雜原子上之孤對電子參與該共軛系統中。在又其他態樣中，雜芳基具有如本文定義之其中其環系統已經芳化之雜環基之結構。

通常，雜芳基係單環的，在一些態樣中其具有5員或6員雜芳環系統。5員雜芳基係在其雜芳環系統內含有1至4個芳族碳原子及必要數量之芳族雜原子之單環C₅-雜芳基。6員雜芳基係在其雜芳環系統內含有1至5個芳族碳原子及必要數量之芳族雜原子之單環C₆雜芳基。5員雜芳基具有四、三、二或一個芳族雜原子，及6員雜芳基包括具有五、四、三、二或一個芳族雜原子之雜芳基。C₅-雜芳基係自骨架芳族碳移除氫原子或自骨架芳族雜原子移除電子所衍生之單價部分，該骨架芳族雜原子在其中經允許之情況下衍生自親代芳族雜環化合物，該親代芳族雜環化合物在一些態樣中係選自由以下組成之群：吡咯、呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、吡唑、三唑及四唑。6員C₆雜芳基係自芳族碳移除氫原子或自芳族雜原子移除電子所衍生之單價部分，該芳族雜原子在其中經允許之情況下衍生自親代芳族雜環化合物，該親代芳族雜環化合物在一些態樣中係選自由以下組成之群：吡啶、噻嗪、嘧啶及三嗪。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之術語「5員含氮雜芳基」(其本身或作為另一術語之部分)係指視需要經取代之雜芳基，其係單價的且在5員雜芳環中含有骨架芳族氮原子及係通常單環雜芳基或係稠合至芳基或另一雜芳基環系統以通常形成6,5-稠合環系統，其中該5員雜芳

環在一些態樣中含有一或更多個其他獨立選定之雜原子，該等雜原子選自由以下組成之群：N/NH、O及S，其等在其中經允許之情況下視需要經取代。例示性5員含氮雜芳基不限於噻唑、吡咯、咪唑、噁唑及三唑。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之術語「6員含氮雜芳基」(其本身或作為另一術語之部分)係指含有視需要經取代之6員雜芳環之雜芳基，其係單價的且含有骨架芳族氮原子。在一些態樣中，6員含氮雜芳基係單環雜芳基及在其他態樣中，係稠合至芳基或另一雜芳基環以通常形成6,5-或6,6-稠合環系統，其中該6員雜芳環可含有一或更多個其他獨立選定之雜原子，該等雜原子選自由以下組成之群：N/NH、O及S，其等在其中經允許之情況下視需要經取代。例示性6員含氮雜芳基不限於吡啶、嘧啶及吡嗪。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之術語「雜環基」(其本身或作為另一術語之部分)係指如上文定義之雜環基部分、基團或取代基，其中氫原子或在其中經允許之情況下來自不同碳原子之電子或來自氮環原子之電子(若存在)係經移除以提供二價部分。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之術語「伸雜芳基」(其本身或作為另一術語之部分)係指如上文定義之雜芳基部分、基團或取代基，其中氫原子或在其中經允許之情況下來自不同芳族碳原子之電子或來自芳族氮環原子之電子(若存在)係經移除以提供二價部分。「5員含氮伸雜芳基在其雜芳環系統內含有至少一個芳族氮原子及係二價的及其結構與如上文描述之5員含氮雜芳基類似相關。同樣地，「6員含氮伸雜芳基係二價的及其結構與如上文描述之6員氮雜芳基類似相關。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「雜烷基」(其本身或

與另一術語組合)係指視需要經取代之直鏈或支鏈烴，其完全飽和或含有自1至3個不飽和度及由1至12個碳原子及1至6個選自由以下組成之群之雜原子(通常1至5個雜原子，更通常一或兩個)組成：O、N、Si及S，在其中經允許之情況下視需要經取代，及包括獨立地視需要經氧化為N-氧化物、亞磺或磺之各氮及硫原子，或其中該等氮原子中之一者係視需要經季銨化。該(等)雜原子O、N、S及/或Si可放置於該雜烷基之任何內部位置處或放置於該雜烷基之視需要經取代之烷基之末端位置處。在一些態樣中，該雜烷基係完全飽和或含有1個不飽和度及由1至6個碳原子及1至2個雜原子組成，及在其他態樣中，該雜烷基係未經取代的。非限制性實例係-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-O-CH₃及-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。多達兩個雜原子可為連續的，舉例為-CH₂-NH-OCH₃及-CH₂-O-Si(CH₃)₃。除非內文另有說明或暗示，否則雜烷基係通常藉由其烷基部分之其連續雜原子及非芳族碳原子之數量指示。因此，-CH₂-CH₂-O-CH₃及-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃兩者均係C₄-雜烷基及-CH₂-CH=N-O-CH₃及-CH=CH-N(CH₃)-CH₃兩者均係C₅雜烷基。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「伸雜烷基」(其本身或與另一術語組合)意謂衍生自雜烷基(如上文討論)之二價基團，衍生方式為藉由自親代雜烷基移除氫原子或雜原子電子以提供舉例為但不限於以下之二價部分：-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-及-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-。就伸雜烷基而言，其雜原子可於其視需要經取代之伸烷基鏈內部或可佔據其視需要經取代之伸烷基鏈之任一端或兩端。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「胺基烷基」(其本身或與另一術語組合)係指具有結合至如上文定義之伸烷基部分之一個自由基末端之鹼性氮以提供一級胺(其中該鹼性氮係未經進一步取代)，或提供二級或三級胺(其中該鹼性胺係分別經一或兩個獨立選定之視需要經取代之C₁-C₁₂烷基部分進一步取代)之部分、基團或取代基。在一些態樣中，該視需要經取代之烷基係C₁-C₈烷基或C₁-C₆烷基及在其他態樣中，該烷基係未經取代。在又其他態樣中，該鹼性氮連同其取代基一起界定含有鹼性氮作為骨架原子之C₃-C₈雜環基，通常以含氮C₃-C₆或C₅-C₆雜環基之形式。當胺基烷基係用作馬庫西結構之可變基時，該胺基烷基之伸烷基部分係通過該部分之sp³碳結合至與其相結合之馬庫西式，sp³碳在一些態樣中係該前述伸烷基之其他自由基末端。胺基烷基係通常藉由其伸烷基部分之連續碳原子之數量表示。因此，C₁胺基烷基舉例為但不限於：-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃及-CH₂N(CH₃)₂，及C₂胺基烷基舉例為但不限於：-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃及-CH₂CH₂N(CH₃)₂。

「視需要經取代之烷基」、「視需要經取代之烯基」、「視需要經取代之炔基」、「視需要經取代之烷基芳基」、「視需要經取代之芳基烷基」、「視需要經取代之雜環」、「視需要經取代之芳基」、「視需要經取代之雜芳基」、「視需要經取代之烷基雜芳基」、「視需要經取代之雜芳基烷基」及類似術語係指如本文定義或揭示之烷基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基雜環、芳基、雜芳基、烷基雜芳基、雜芳基烷基或其他取代基、部分或基團，其中該取代基、部分或基團之氮原子已視需要經不同部分或基團置換，或其中包含彼等取代基、部分或基團中之一者之脂環族碳鏈係藉由用不同部分或基團置換該鏈之碳原子中斷。在一些態樣中，烯

烴官能基置換烷基取代基之兩個連續 sp^3 碳原子，只要該烷基部分之自由基碳未經置換即可，使得該視需要經取代之烷基變為不飽和烷基取代基。

置換前述取代基、部分或基團之任何一者中之氫之可選取代基係獨立地選自由以下組成之群： C_6-C_{24} 芳基、 C_5-C_{24} 雜芳基、羥基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_6-C_{24} 芳氧基、氰基、鹵素、硝基、 C_1-C_{20} 氟烷氧基及胺基，其包含 $-NH_2$ 及經單-、二-及三-取代之胺基，及其受保護之衍生物，或係選自由以下組成之群： $-X$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R')(R^{op})$ 、 $-N(R^{op})_3$ 、 $=NR'$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'C(=O)H$ 、 $-NR'C(=O)R^{op}$ 、 $-NR'C(=O)R^{op}$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(R')R^{op}$ 、 $-S(=O)_2R^{op}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{op}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{op}$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)R^{op}$ 、 $-OP(=O)(OR')(OR^{op})$ 、 $-OP(OH)_3$ 、 $-P(=O)(OR')(OR^{op})$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=S)R^{op}$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(=S)OR^{op}$ 、 $-C(=O)SR'$ 、 $-C(=S)SR'$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)N(R')(R^{op})_2$ 、 $-C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')N(R')R^{op}$ 及其鹽，其中各 X 係獨立地選自由以下組成之群：鹵素： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及 $-I$ ；及其中各 R^{op} 係獨立地選自由以下組成之群： C_1-C_{20} 烷基、 C_2-C_{20} 烯基、 C_2-C_{20} 炔基、 C_6-C_{24} 芳基、 C_3-C_{24} 雜環基、 C_5-C_{24} 雜芳基、保護基，及前藥部分或 R^{op} 之兩者連同其等結合之雜原子一起定義 C_3-C_{24} 雜環基；及 R' 係氫或 R^{op} ，其中 R^{op} 係選自由以下組成之群： C_1-C_{20} 烷基、 C_6-C_{24} 芳基、 C_3-C_{24} 雜環基、 C_5-C_{24} 雜芳基及保護基。

通常，存在之可選取代基係選自由以下組成之群： $-X$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{op}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{op}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^{op})$ 、 $-NR'(R^{op})_2$ 、 $-N(R^{op})_3$ 、 $=NH$ 、 $=NR^{op}$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'C(=O)H$ 、 $-NR'C(=O)R^{op}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-$

$C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^{op}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NR'R^{op}$ 、 $-S(=O)_2R^{op}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{op}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')(R^{op})$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)R^{op}$ 、 $-C(=S)R^{op}$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)N(R')R^{op}$ 、 $-C(=NR')N(R^{op})_2$ 及其鹽，其中各X係獨立地選自由-F及-Cl組成之群， R^{op} 係通常選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 雜環基、 C_5 - C_{10} 雜芳基及保護基；及 R' 係獨立地選自由通常由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 雜環基、 C_5 - C_{10} 雜芳基及保護基，獨立地選自 R^{op} 。

更通常，存在之可選取代基係選自由以下組成之群： $-X$ 、 $-R^{op}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{op}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^{op})$ 、 $-N(R^{op})_2$ 、 $-N(R^{op})_3$ 、 $-CX_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)R^{op}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{op}$ 、 $-C(=O)N(R^{op})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{op}$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^{op}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(R^{op})$ 、 $-C(=O)N(R^{op})_2$ 、 $-C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')NH(R^{op})$ 、 $-C(=NR')N(R^{op})_2$ 、保護基及其鹽，其中各X係-F； R^{op} 係獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{10} 雜芳基及保護基；及 R' 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基及保護基，獨立地選自 R^{op} 。

在一些態樣中，存在之可選烷基取代基係選自由以下組成之群： $-NH_2$ 、 $-NH(R^{op})$ 、 $-N(R^{op})_2$ 、 $-N(R^{op})_3$ 、 $-C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')NH(R^{op})$ 及 $-C(=NR')N(R^{op})_2$ ，其中 R' 及 R^{op} 係如針對上文之 R' 或 R^{op} 基團之任何一者定義。在彼等態樣之一些中，在當 R^{op} 係獨立地選自由氫及 C_1 - C_6 烷基組成之群時，該 R' 及/或 R^{op} 取代基連同其等結合之氮原子一起提供鹼性單元(BU)之鹼性官能基。如上文描述之伸烷基、碳環基、碳環基、芳基、伸芳基、雜烷基、伸雜烷基、雜環基、雜環基、雜芳基及伸雜芳基係經類似

取代或係未經取代。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「視需要經取代之雜原子」係指官能基或其他有機部分內之雜原子，其中該雜原子係未經進一步取代或係經具有單價碳原子之前述部分(包括(但不限於)烷基、環烷基、烯基、芳基、雜環基、雜芳基、雜烷基及(雜)芳基烷基-)之任何一者取代或係藉由經一或兩個=O取代基取代而經氧化，或係指官能基或其他有機部分內之-NH-部分，其中其氫原子係視需要經具有單價碳原子之前述部分(包括(但不限於)烷基、環烷基、烯基、芳基、雜環基、雜芳基、雜烷基及(雜)芳基烷基-)之任何一者置換或係經=O部分置換以形成N-氧化物。

因此，在一些態樣中，存在之氮原子之可選取代基係選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、C₂-C₂₀炔基、C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄雜芳基、(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₂₀烷基-及(C₅-C₂₄雜芳基)-C₁-C₂₀烷基-，如本文定義之彼等術語。在其他態樣中，存在之氮原子之可選取代基係選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄雜芳基、(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₁₂烷基-及(C₅-C₂₄雜芳基)-C₁-C₁₂烷基-，選自由以下組成之群：C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₈烷基-及(C₅-C₁₀雜芳基)-C₁-C₈烷基-，或選自由以下組成之群：C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₆烷基-及(C₅-C₁₀雜芳基)-C₁-C₆烷基-。

在一些態樣中，存在之可選取代基置換具有烷基或伸烷基部分、基團或取代基之非環碳鏈中之碳原子以提供C₃-C₁₂雜烷基或C₃-C₁₂伸雜烷基

及出於此目的其係通常選自由以下組成之群： $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 及 $-NHC(=O)O$ ，其中 $-NH-$ 係藉由以來自先前針對 $-NH-$ 可選取代基描述之基團之獨立選定之取代基置換其氫原子而得到之視需要經取代之雜原子。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「O-連接部分」、「O-連接取代基」及類似術語係指直接通過該O-連接部分或取代基之氧原子結合至與其結合之馬庫西結構或其他有機部分之部分、基團或取代基。單價O-連接部分或取代基係通常 $-OH$ 、 $-OC(=O)R^b$ (醯氧基)，其中 R^b 係 $-H$ 、視需要經取代之 C_1-C_{20} 烷基、視需要經取代之 C_3-C_{20} 環烷基、視需要經取代之 C_3-C_{20} 烯基、視需要經取代之 C_2-C_{20} 炔基、視需要經取代之 C_6-C_{24} 芳基、視需要經取代之 C_5-C_{24} 雜芳基或視需要經取代之 C_3-C_{24} 雜環基，或 R^b 係視需要經取代之 C_1-C_{12} 烷基、視需要經取代之 C_3-C_{12} 環烷基、視需要經取代之 C_3-C_{12} 烯基或視需要經取代之 C_2-C_{12} 炔基，及其中單價O-連接部分進一步包含醚基，其等係視需要經取代之 C_1-C_{12} 烷氧基(即， C_1-C_{12} 脂族醚)，其中該烷基部分係飽和或不飽和的。

在其他態樣中，單價O-連接之部分、基團或取代基係選自由以下組成之群：視需要經取代之苯氧基、視需要經取代之 C_1-C_8 烷氧基(即， C_1-C_8 脂族醚)及 $-OC(=O)R^b$ ，其中 R^b 係視需要經取代之 C_1-C_8 烷基，其係通常飽和或係不飽和 C_3-C_8 烷基。

在其他態樣中，O-連接取代基係選自由以下組成之群之單價部分： $-OH$ 、飽和 C_1-C_6 烷基醚、不飽和 C_3-C_6 烷基醚、苯氧基及 $-OC(=O)R^b$ ，其中 R^b 係通常 C_1-C_6 飽和烷基、 C_3-C_6 不飽和烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_2-C_6 烯基

或苯基，其等視需要經取代，或係選自排除-OH之群及/或其中飽和C₁-C₆烷基醚及苯氧基係未經取代及R^b係飽和C₁-C₆烷基或不飽和C₃-C₆烷基。

其他例示性O-連接取代基係藉由用於如本文揭示之胺甲酸酯、醚及碳酸酯之定義提供，其中該胺甲酸酯、醚及碳酸酯官能基之單價氧原子係結合至與其相結合之馬庫西結構或其他有機部分。

在其他態樣中，碳之O-連接部分係二價的及包含=O及-X-(CH₂)_n-Y-，其中X及Y獨立地係S及O，及下標n係2或3，以與X及Y兩者皆結合之碳形成螺環系統。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「鹵素」係指氟、氯、溴或碘及係通常-F或-Cl。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「保護基」係指防止或大體上減小其所連接之原子或官能基參與非所需反應之能力之部分。用於原子或官能基之典型保護基係給定於Greene (1999)，「Protective groups in organic synthesis，第3版」，Wiley Interscience中。用於雜原子(諸如氧、硫及氮)之保護基係有時用以最小化或避免其等與親電子化合物之非所需反應。其他時候，該保護基係用以減小或消除未受保護之雜原子之親核性及/或鹼性。受保護之氧之非限制性實例係藉由-OR^{PR}給定，其中R^{PR}係用於羥基之保護基，其中羥基係通常作為酯(例如，乙酸酯、丙酸酯或苯甲酸酯)加以保護。用於羥基之其他保護基避免羥基干擾有機金屬試劑或其他高度鹼性試劑之親核性，出於此目的，羥基係通常作為醚受保護，其包括(但不限於)烷基醚或雜環基醚(例如，甲基醚或四氫吡喃醚)、烷氧基甲基醚(例如，甲氧基甲基醚或乙氧基甲基醚)、視需要經取代之芳基醚及矽基醚(例如，三甲基矽基(TMS)、三乙基矽基(TES)、第三丁基二

苯基矽基(TBDPS)、第三丁基二甲基矽基(TBS/TBDMS)、三異丙基矽基(TIPS)及[2-(三甲基矽基)乙氧基]-甲基矽基(SEM))。氮保護基包括彼等用於如在 -NHR^{PR} 或 $\text{-N(R}^{\text{PR}}\text{)}_2$ 中之一級或二級胺者，其中 R^{PR} 之至少一者係氮原子保護基或兩個 R^{PR} 一起定義氮原子保護基。

保護基係適用於在分子中別處進行所需化學轉化時所需之反應條件下及視需要在純化新形成分子之期間加以保護，可防止或大體上避免非所需副反應及/或提早損失該保護基，且可在不會不利影響該新形成分子之結構或立體化學完整性之條件下移除。在一些態樣中，合適之保護基係彼等先前描述用於保護官能基者。在其他態樣中，合適之保護基係用於肽偶合反應中之保護基。例如，適用於無環或環形鹼性基團之鹼性氮原子之保護基係對酸敏感之胺甲酸酯保護基(諸如第三丁氧基羰基(BOC))。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「酯」係指具有 -C(=O)-O- 之結構以定義酯官能基之取代基、部分或基團，其中該結構之羰基碳原子係非直接連接至另一雜原子，但係直接連接至與其相結合之有機部分之氮或另一碳原子，及其中該單價氧原子係結合至該相同有機部分之不同碳原子以提供內酯或結合至一些其他有機部分。通常，除酯官能基外之酯包含有機部分或由有機部分組成，該有機部分含有1至50個碳原子，通常1至20個碳原子或更通常1至8、1至6或1至4個碳原子及0至10個獨立選定之雜原子(例如，O、S、N、P、Si，但通常O、S及N)，通常0至2個雜原子，其中該等有機部分係通過 -C(=O)-O- 結構(即，通過該酯官能基)結合。

當酯係與其相結合之馬庫西結構或其他有機部分之取代基或可變基時，該取代基係通過該酯官能基之單價氧原子結合至該結構或其他有機部

分使得其係單價O-連接取代基，其有時被稱為醯氧基。在此等實例中，結合至該酯官能基之羰基碳之有機部分通常係C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、C₂-C₂₀炔基、C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄雜芳基、C₃-C₂₄雜環基或係此等之任何一者之經取代之衍生物(例如，具有1、2、3或4個取代基)，更通常係C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₃-C₁₀雜環基或此等之任何一者之經取代之衍生物(例如，具有1、2或3個取代基)或係C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基或苯基或此等之任何一者之經取代之衍生物(例如，具有1或2個取代基)，其中各獨立選定之取代基係如本文針對可選烷基取代基定義，或係未經取代之C₁-C₆烷基或未經取代之C₂-C₆烯基。

例示性酯(舉例為但不限於)係乙酸酯、丙酸酯、異丙酸酯、異丁酸酯、丁酸酯、戊酸酯、異戊酸酯、己酸酯(caproate)、異己酸酯、己酸酯(hexanoate)、庚酸酯、辛酸酯、苯乙酸酯及苯甲酸酯或具有-OC(=O)R^b之結構，其中R^b係如針對醯氧基O-連接取代基定義及係通常選自由以下組成之群：甲基、乙基、丙基、異丙基、3-甲基-丙-1-基、3,3-二甲基-丙-1-基、丙-2-烯-1-基及乙烯基。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「醚」係指包含1、2、3、4或更多個非結合至羰基部分之-O- (即，氧基)部分(通常1或2個)之有機部分、基團或取代基，其中沒有兩個-O-部分係互相直接相鄰的(即，直接結合)。通常，醚含有式-O-有機部分，其中有機部分係如針對結合至酯官能基之有機部分描述或係如本文針對視需要經取代之烷基描述。當將醚詳述為與其相結合之馬庫西結構或其他有機部分之取代基或可變基時，該醚官能基之氧係結合至與其相結合之馬庫西式及係有時被命名為「烷氧

基」，其係例示性O-連接取代基。在一些態樣中，醚O-連接取代基係C₁-C₂₀烷氧基或C₁-C₁₂烷氧基，視需要經1、2、3或4，通常1、2或3個取代基取代，及在其他態樣中，其係C₁-C₈烷氧基或C₁-C₆烷氧基，視需要經1或2個取代基取代，其中各獨立選定之取代基係如本文針對可選烷基取代基定義，及在又其他態樣中，醚O-連接取代基係未經取代、飽和或不飽和C₁-C₄烷氧基，諸如舉例為但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基及烯丙氧基(即，-OCH₂CH=CH₂)。

除非內文另有說明或暗示，否則如本文使用之「醯胺」係指具有視需要經取代之官能基之部分，其具有R-C(=O)N(R^c)-或-C(=O)N(R^c)₂之結構，其中無其他雜原子係直接結合至羰基碳及其中各R^c獨立地係氫、保護基或有機部分及R係氫或有機部分，其中獨立選定之有機部分係如本文針對結合至酯官能基之有機部分描述或係如本文針對視需要經取代之烷基描述。當將醯胺詳述為與其相結合之馬庫西結構或其他有機部分之取代基或可變基時，該醯胺官能基之醯胺氮原子或羰基碳原子係結合至該結構或其他有機部分。醯胺係通常藉由縮合酸鹵化物(諸如酸氯化物)與含有一級胺或二級胺之分子來製備。或者，使用肽合成領域中熟知的醯胺偶合反應，其常常通過具有含有羧酸之分子之活化酯進行。通過肽偶合方法之醯胺鍵之例示性製法係提供於 Benoiton (2006) 「Chemistry of peptide synthesis」，CRC Press; Bodansky (1988) 「Peptide synthesis: A practical textbook」 Springer-Verlag; Frinkin, M. 等人 「Peptide Synthesis」 Ann. Rev. Biochem. (1974) 43: 419-443中。用於製備經活化之羧酸之試劑係提供於 Han 等人 「Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis」 Tet. (2004) 60: 2447-2476中。

如本文使用之「碳酸酯」意謂含有具有定義碳酸酯官能基之結構-O-C(=O)-O-之官能基之取代基、部分或基團。通常，如本文使用之碳酸酯基團係由結合至-O-C(=O)-O-結構之有機部分組成，其中該有機部分係如本文針對結合至酯官能基之有機部分(例如，有機部分-O-C(=O)-O-)描述。當將碳酸酯詳述為與其相結合之馬庫西結構或其他有機部分之取代基或可變基時，該碳酸酯官能基之單價氧原子之一者係結合至該結構或有機部分及其他單價氧原子係結合至另一如先前針對結合至酯官能基之有機部分描述或係如本文針對視需要經取代之烷基描述之有機部分之碳原子。在此等實例中，碳酸酯係例示性O-連接取代基。

如本文使用之「胺甲酸酯」意謂含有藉由-O-C(=O)N(R^c)-或-O-C(=O)N(R^c)₂或-O-C(=O)NH(視需要經取代之烷基)或-O-C(=O)N(視需要經取代之烷基)₂表示之視需要經取代之胺甲酸酯官能基結構之取代基、部分或基團，其中該(等)視需要經取代之烷基係例示性胺甲酸酯官能基取代基，其中R^c及視需要經取代之烷基係獨立選定，其中獨立選定之R^c係氫、保護基或有機部分，其中該有機部分係如本文針對結合至酯官能基之有機部分描述或係如本文針對視需要經取代之烷基描述。通常，胺甲酸酯基團係另外由有機部分(獨立選自R^c)組成，其中該有機部分係如本文針對通過-O-C(=O)-N(R^c)-結構結合至酯官能基之有機部分描述，其中所得結構具有式有機部分-O-C(=O)-N(R^c)-或-O-C(=O)-N(R^c)-有機部分。當將胺甲酸酯詳述為與其相結合之馬庫西結構或其他有機部分之取代基或可變基時，該胺甲酸酯官能基之單價氧(O-連接)或氮(N-連接)係結合至與其相結合之馬庫西式。該胺甲酸酯取代基之連接係經明確規定(N-或O-連接)或暗示於涉及此取代基之內文中。本文描述之O-連接胺甲酸酯係例示性單價O-連

接取代基。

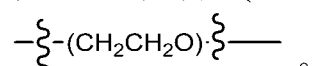
如本文使用之「醫藥上可接受之鹽」係指化合物之醫藥上可接受之有機或無機鹽。該化合物通常含有至少一個胺基，及因此酸加成鹽可用此胺基形成。例示性鹽包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酸式酒石酸鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽(gentisinate)、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))鹽。

醫藥上可接受之鹽可涉及包括另一分子，諸如乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他相對離子。該相對離子可為穩定親代化合物上之電荷之任何有機或無機部分。此外，醫藥上可接受之鹽在其結構內可具有超過一個帶電原子。在其中帶多電荷原子係該醫藥上可接受之鹽之部分之實例中，其等可具有多個相對離子。因此，醫藥上可接受之鹽可具有一或更多個帶電原子及/或一或更多個相對離子。通常，季銨化妥布賴森(tubulysin)藥物單元係呈醫藥上可接受之鹽形式。

通常，醫藥上可接受之鹽係選自彼等描述於以下中者：P. H. Stahl及C. G. Wermuth 編，Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002。鹽選擇係取決於藥物產品必須顯示之性質，其等包括在各種pH值下之足夠水溶性，取決於預期投與途徑，適用於處理之以流動特徵及低吸濕性(即，水

吸收相對於相對濕度)之結晶性及藉由在加速條件下測定化學及固態穩定性(即，用於當儲存於40℃及75%相對濕度下時，用於測定降解作用或固態變化)之所需保質期。

如本文使用之「PEG單元」係指包含具有下式之乙二醇子單元之重複之聚乙二醇部分(PEG)之基團：



PEG單元可包含至少2個子單元、至少3個子單元、至少4個子單元、至少5個子單元、至少6個子單元、至少7個子單元、至少8個子單元、至少9個子單元、至少10個子單元、至少11個子單元、至少12個子單元、至少13個子單元、至少14個子單元、至少15個子單元、至少16個子單元、至少17個子單元、至少18個子單元、至少19個子單元、至少20個子單元、至少21個子單元、至少22個子單元、至少23個子單元或至少24個子單元。一些PEG單元包含多達72個子單元。

如本文使用之「PEG封端單元」係終止PEG單元之游離及非鏈端且係除氫外之有機部分或官能基，及在一些態樣中係甲氧基、乙氧基或其他C₁-C₆醚，或係-CH₂-CO₂H或其他合適之部分。該醚、-CH₂-CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H或其他合適之有機部分因此充當用於該PEG單元之末端PEG子單元之蓋帽。

PEG包括多分散性PEG、單分散性PEG及離散性PEG。多分散性PEG係大小及分子量之非均質混合物，而單分散性PEG係通常純化自非均質混合物及係因此提供單鏈長度及分子量。離散性PEG係以步進式方式及非經由聚合方法合成之化合物。離散性PEG提供具有經定義及指定鏈長度之單分子。

如本文使用之「抗體」係以最廣泛意義使用且特別涵蓋完整單株抗體、多株抗體、單特異性抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)及顯示所需生物活性之抗體片段，只要該抗體片段具有用於藥物-連接劑之必需數量之結合位點即可。抗體之天然形式係四聚物及係由兩對相同免疫球蛋白鏈組成，各對具有一條輕鏈及一條重鏈。在各對中，輕鏈及重鏈可變區(VL及VH)係一起主要負責結合至抗原。輕鏈及重鏈可變域由藉由三個高度可變區(亦稱為「互補決定區」或「CDR」)中斷之框架區組成。恆定區可藉由免疫系統識別並與免疫系統相互作用(參見，例如，Janeway等人，2001, Immunol. Biology，第5版，Garland Publishing, New York)。抗體可具有任何類型(例如，IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)、類別(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類別。該抗體可衍生自任何合適之物種。在一些實施例中，該抗體係具有人類或鼠科起源。抗體可為(例如)人類、人類化或嵌合抗體。抗體或其抗體片段係對應於或係作為抗體配體單元併入本發明之LDC內之例示性靶向劑。

在一些態樣中，抗體選擇性及特異性結合至過度增殖細胞或經過度刺激之哺乳動物細胞(即，異常細胞)上之抗原決定基，其中該抗原決定基係異常細胞比正常細胞優先呈現或更具特徵或在異常細胞附近之正常細胞比非定位至該等異常細胞之正常細胞優先呈現或係更具特徵。在彼等態樣中，該等哺乳動物細胞係通常人類細胞。併入配體單元內之抗體之其他態樣係藉由針對配體-藥物結合物之實施例進行描述。

如本文使用之「單株抗體」係指自大體上均質抗體之群體獲得之抗體，即，組成該群體之個別抗體除可少量存在之可能天然生成之突變外係相同的。單株抗體係高度特異性的(針對單一抗原位點)。修飾詞「單株」

指示抗體之特徵為獲得自抗體之大體上均質群體，及不應視為需藉由任何特定方法產生該抗體。

「抗原」係可選擇性結合至未經結合之抗體或其片段或結合至包含對應於或併入該抗體或其片段之抗體配體單元之ADC之實體。在一些態樣中，該抗原係異常或其他非所需細胞比正常細胞優先呈現之細胞外可達細胞表面蛋白、醣蛋白或醣。在一些實例中，具有該抗原之非所需細胞係哺乳動物中之過度增殖細胞。在其他實例中，具有該抗原之非所需細胞係哺乳動物中之經高度活化之免疫細胞。在其他態樣中，與在缺乏此等異常細胞之情況下正常細胞通常所經受之環境相比，特異性結合之抗原係存在於哺乳動物中過度增殖細胞或經高度活化之免疫細胞之特別環境中。在又其他態樣中，細胞表面抗原一經ADC化合物之選擇性結合即可內化及係與其中在缺乏此等異常細胞之情況下發現過度增殖或經過度刺激之免疫細胞之環境所特有之細胞相關聯。抗原係抗體藥物結合物之例示性靶向部分，其中其靶向抗體配體單元對應於或將抗體合併至靶向抗原內及可通過選擇性結合優先識別。

細胞表面可達ADC之與癌細胞相關聯之抗原舉例為但不限於CD19、CD70、CD30、CD33、CD48、NTB-A、 $\alpha v\beta 6$ 及CD123。

如本文使用之術語「抗體-藥物結合物」或「ADC」係指抗體殘餘物，在一些態樣中被稱為抗體配體單元，其通過介入連接劑單元共價結合至藥物單元。該術語常常係指具有相同抗體配體單元、藥物單元及連接劑單元之結合物化合物之集合(即，群體或複數)，及在一些態樣中具有結合至各抗體之連接劑-藥物部分之可變載荷及/或分佈(因為，例如，當在複數個此等化合物中，任何兩個ADC化合物之藥物單元(D)之數量相同但其等

結合至靶向部分之結合位點之位置不同)。在彼等實例中，ADC係藉由結合物化合物之平均藥物載荷進行描述。ADC組合物中每個抗體配體單元(或其片段)中之平均數量藥物單元(即，在一些態樣中，針對ADC結合物化合物之群體之平均數量主要不同在於存在於該群體中之該等ADC化合物之各者中之抗體配體單元上之結合藥物單元之數量及/或其等位置)。在該內文中， p 係自約2至約24或約2至約20及係通常約2、約4或約8變化之數。在其他內文中， p 表示共價結合至於抗體-藥物結合物化合物之群體內之ADC之單一抗體配體單元之藥物單元之數量，其中在一些態樣中，該群體之化合物主要不同在於該等結合藥物單元之數量及/或位置。在該內文中， p 被稱為 p' 及係自1至24或自1至20，通常自1至12或1至10，及更通常自1至8變化之整數。

來自結合反應之製劑中每個抗體配體單元之藥物單元之平均數量可藉由諸如以下之習知方式表徵：質譜法、ELISA分析、HIC及/或HPLC。就 p' 而言，結合化合物之定量分佈亦可經測定。在一些實例中，均質配體-藥物結合物化合物(其中 p' 係來自彼等具有其他藥物載荷之配體-藥物結合物組合物之某一值)之分離、純化及表徵可藉由諸如逆相HPLC或電泳之方式達成。

術語「治療有效量」係指藥物或該藥物之抗體結合物有效治療哺乳動物之疾病或失調症之量。在癌症之情況下，該藥物之治療有效量可減少癌細胞之數量；減小腫瘤大小；抑制(即，減緩至某種程度及較佳停止)癌細胞浸潤至外周器官內；抑制(即，減緩至某種程度及較佳停止)腫瘤轉移；抑制腫瘤生長至某種程度；及/或減輕與該癌症相關聯之症狀中之一或更多者至某種程度。至該藥物可抑制癌細胞生長及/或殺滅現存癌細胞

之程度，其可為抑制細胞生長及/或細胞毒性的。就癌症治療而言，效用可(例如)藉由評估疾病進展(TTP)之時間及/或測定反應速率(RR)進行量測。

除非內文另有指示，否則「治療(Treat、treatment)」及類似術語係指預防復發之治療性治療及預防性措施，其中目的係抑制或減緩(減少)非所需生理學變化或失調症，諸如癌症之發展或蔓延或來自慢性炎症之組織損傷。通常，此等治療性治療之有利或所需臨床結果包括(但不限於)症狀之緩解、疾病之減輕程度、疾病之穩定(即，不惡化)情況、疾病進展之延遲或減緩；疾病狀態之改善或緩和及緩解(無論局部或整體)，無論可偵測或不可偵測。「治療」亦可意謂諸如相較於若不接受治療之預期存活或生活品質延長存活或品質。彼等需要治療者包括彼等已患有該病症或失調症及易於患有該病症或失調症者。

在癌症之內文中，術語「治療」包括以下之任何一者或所有：抑制腫瘤細胞、癌細胞、或腫瘤之生長；抑制腫瘤細胞或癌細胞之複製；抑制腫瘤細胞或癌細胞之擴散；減小整體腫瘤負荷或減少癌細胞之數量，或改善與癌症相關聯之一或更多個症狀。

如本文使用之「醫藥上可接受之鹽」係指化合物之醫藥上可接受之有機或無機鹽。該化合物通常含有至少一個胺基，及因此可與此胺基形成酸加成鹽。例示性鹽包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸

鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))鹽。

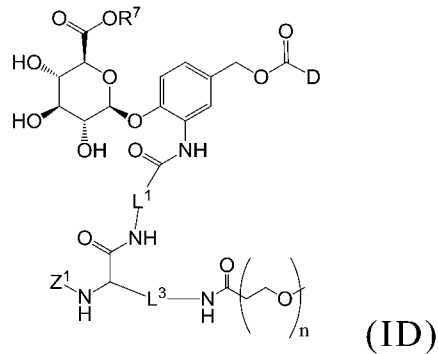
醫藥上可接受之鹽可涉及包括另一分子，諸如乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他相對離子。該相對離子可為穩定母化合物上之電荷之任何有機或無機部分基團。此外，醫藥上可接受之鹽在其結構內可具有超過一個帶電荷原子。在其中帶多電荷原子係該醫藥上可接受之鹽之一部分的實例中，其等可具有多個相對離子。因此，醫藥上可接受之鹽可具有一或更多個帶電荷原子及/或一或更多個相對離子。通常，抗體藥物結合物係呈醫藥上可接受之鹽形式。

通常，醫藥上可接受之鹽係選自彼等描述於P. H. Stahl及C. G. Wermuth編，Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002中者。鹽之選擇係取決於藥物產品必須展現之性質，其等包括在各種pH值下之足夠水溶性，取決於計畫投藥途徑，具有適用於操作之流動特徵及低吸濕性(即，水吸收相對於相對濕度)之結晶性，及藉由在加速條件下測定化學及固態穩定性(即，當儲存於40°C及75%相對濕度下時，用於測定降解作用或固態變化)之所需保質期。

實施例

下文描述本發明之許多實施例，接著描述對組件例如適用於本發明方法中之基團、試劑及步驟之更詳細討論。針對該等方法之該等組件之所選實施例之任何一者可應用至如本文描述之實施例之各態樣及每個態樣或其等可與單一態樣相關聯。所選實施例可以任何適用於製備藥物連接劑化合物或其中間體之任何組合而組合在一起。

在一組實施例中，本文提供用於製備式ID藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



其中

D係阿裡他汀藥物單元；

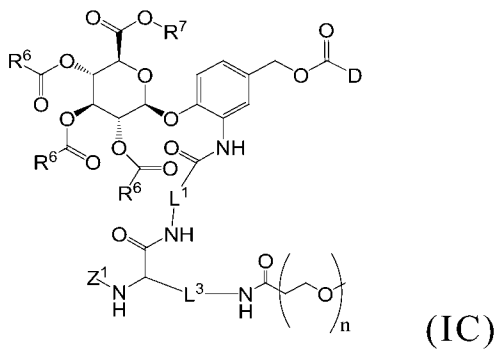
Z¹係第一合適之胺保護基；

R⁷係C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基，

L¹及L³之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；及下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

使式IC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，其中該式IC藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：

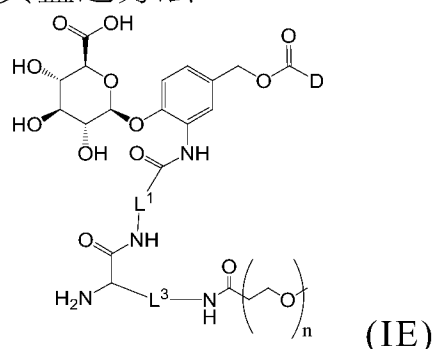


或其鹽，其中

各 R^6 係獨立地 C_1 - C_8 烷基或視需要經取代之苯基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基；及殘餘可變基係如先前定義，

其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等羥基保護基，藉此獲得式ID化合物或其鹽。

在另一組實施例中，本文提供用於製備式IE藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



其中

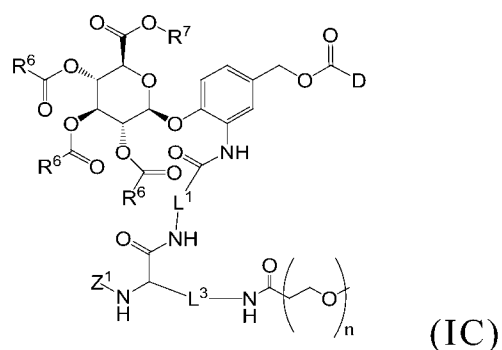
D係阿裡他汀藥物單元；

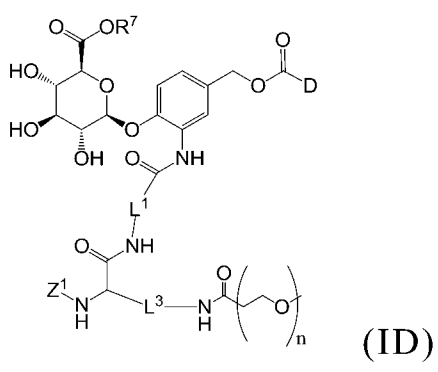
L^1 及 L^3 之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數；

該方法包括以下之步驟：

(c)使式IC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，其中該式IC藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：





其中

D係阿裡他汀藥物單元；

Z^1 係第一合適之胺保護基；

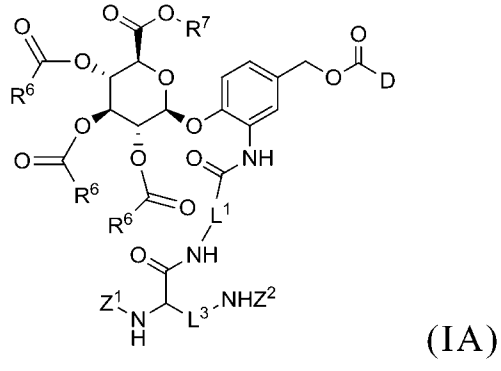
L^1 及 L^3 之各者係獨立地選自以下之基團：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基；

R^7 係 C_1 - C_8 烷基或視需要經取代之苯基，使得 $-\text{OR}^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

(a)使式IA藥物連接劑中間體化合物與第二個保護基脫除劑接觸，其中該式IA化合物具有以下之結構：

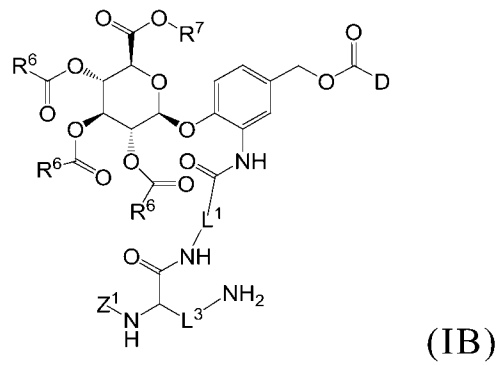


或其鹽，其中

Z^2 係第二合適之胺基保護基；

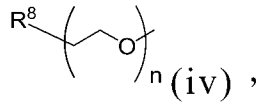
各R⁶係獨立地C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基；

其中該第二個保護基脫除劑之接觸選擇性移除Z²胺基保護基以提供式IB藥物連接劑中間體化合物：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；

(b)使該式IB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



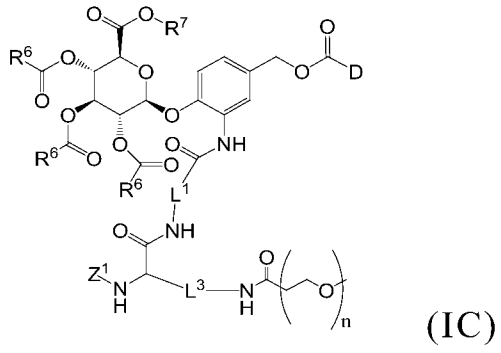
其中R⁸係經活化之酯；及

下標n係自2至24變化之整數，或

(b')使式IB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中R⁸係-COOH；及

n自2至24變化或係自2至24變化之整數，

其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式IC藥物連接劑中間體化合物：

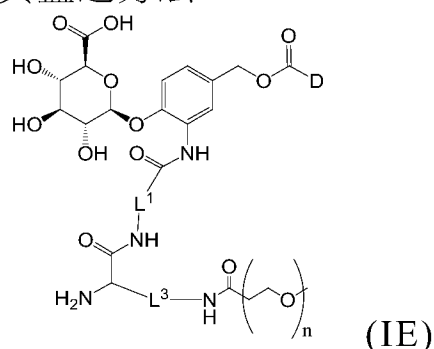


或其鹽，其中可變基係如先前定義；及

(c)使該式IC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，

其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等羟基保護基以提供式ID藥物連接劑中間體化合物或其鹽。

在另一組實施例中，本文提供用於製備式IE藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



其中

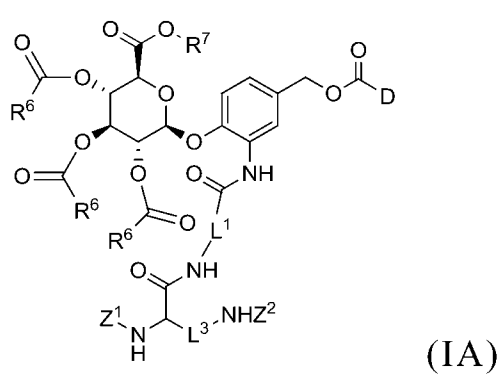
D係阿裡他汀藥物單元；

L^1 及 L^3 之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數；

該方法包括以下之步驟：

(a)使式IA藥物連接劑中間體化合物與第二個保護基脫除劑接觸，其中該式IA藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：

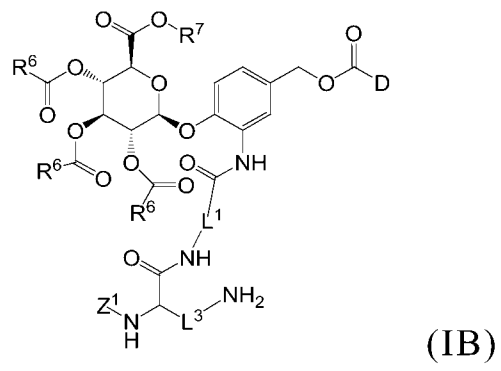


或其鹽，其中

各R⁶係獨立地C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基；

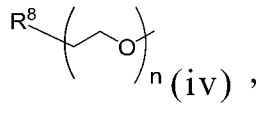
Z¹及Z²之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基；及殘餘可變基係如先前定義，

其中該第二個保護基脫除劑之接觸選擇性移除Z²胺基保護基以提供式IB藥物連接劑中間體化合物：



或其鹽，其中可變基係如先前描述；

(b)使該式IB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



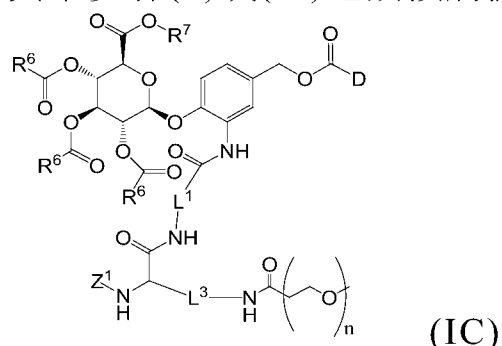
其中R⁸係經活化之酯；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，或

(b')在第一個活化劑之存在下於合適之溶劑中使該式IB藥物連接劑中

間體化合物與式iv化合物接觸，其中 R^8 係-COOH及下標n係自2至24變化之整數；及

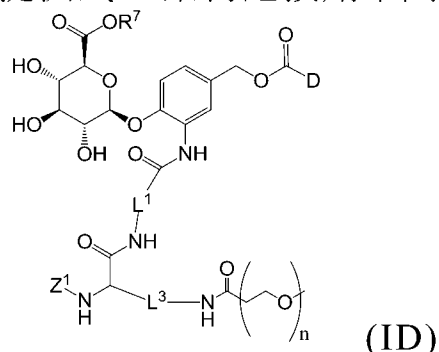
其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式IC藥物連接劑中間體化合物：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；

(c)使該式IC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，

其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等羥基保護基以提供式ID藥物連接劑中間體化合物：

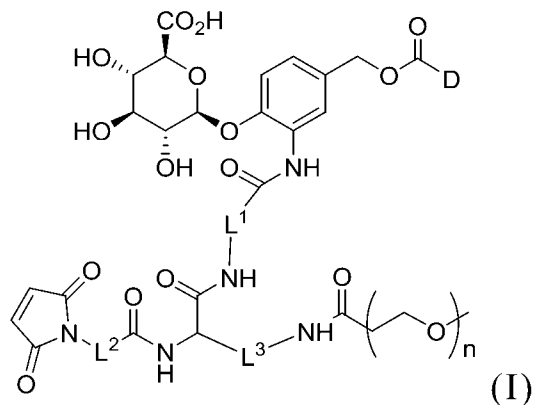


或其鹽，其中可變基係如先前定義；及

(d)使該式ID藥物連接劑中間體化合物與第一個保護基脫除劑接觸，

其中該第一個保護基脫除劑之接觸移除 Z^1 胺基及羧酸保護基，藉此獲得式IE藥物連接劑中間體化合物或其鹽。

在另一組實施例中，本文提供用於製備式I藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物或其鹽之方法：



其中

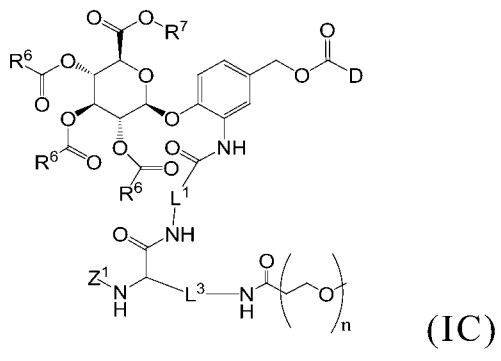
D係阿裡他汀藥物單元；

L¹、L²及L³之各者係獨立地選自以下之基團：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

(c)使式IC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，其中該式IC化合物具有以下之結構：

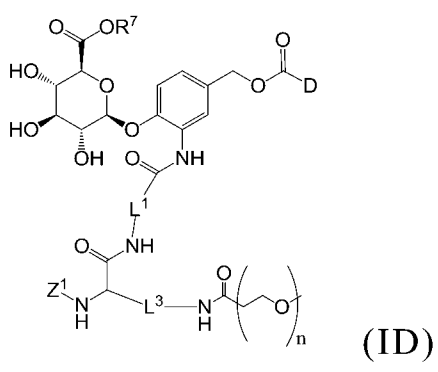


或其鹽，其中

Z¹係第一個合適之胺基保護基；及

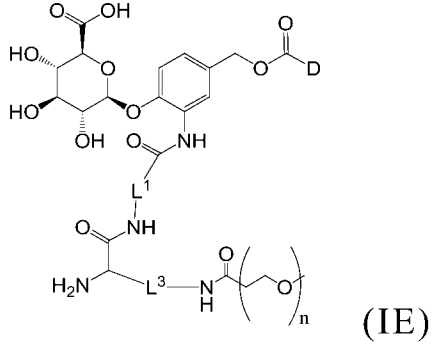
殘餘可變基係如先前定義，

其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等經基保護基以提供式ID藥物連接劑中間體化合物：



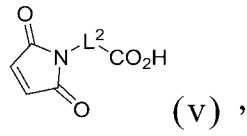
或其鹽，其中可變基係如先前定義；

(d)使該式ID藥物連接劑中間體化合物與第一個保護基脫除劑接觸，其中該去保護劑之接觸移除Z¹胺基及羧酸保護基以提供式IE藥物連接劑中間體化合物：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；

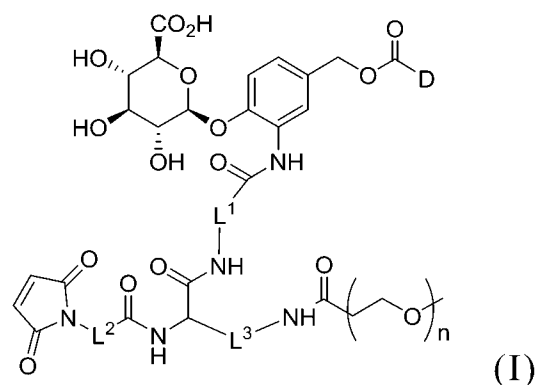
(e)使該式IE藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第二個活化劑之存在下與式v化合物或其鹽接觸：



其中L²係如先前定義，

其中接觸該式v，提供式I藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物。

在另一組實施例中，本文提供用於製備式I藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物或其鹽之方法：



其中

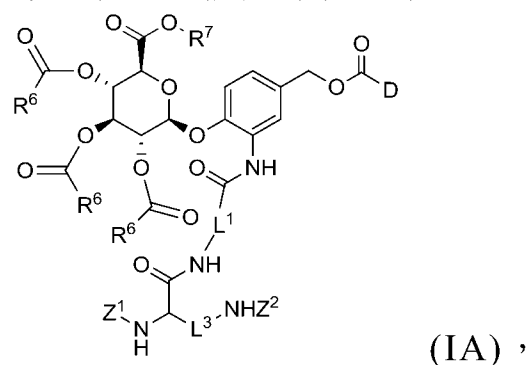
D係阿裡他汀藥物單元；

L^1 、 L^2 及 L^3 之各者係獨立地選自以下之基團：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

(a)使式IA藥物連接劑中間體化合物與第二個保護基脫除劑接觸，其中該式IA藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：

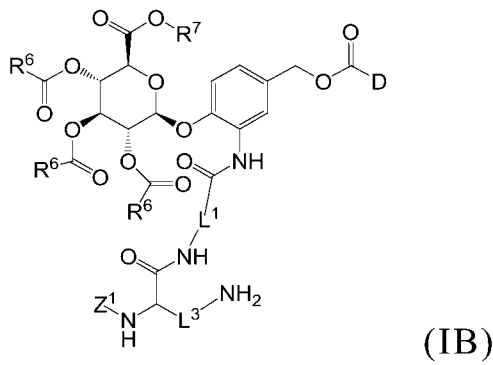


或其鹽，其中

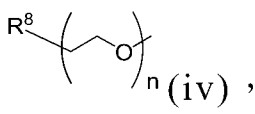
R^6 及 R^7 之各者係獨立地 C_1 - C_8 烷基或視需要經取代之苯基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基，

Z^1 及 Z^2 之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基；

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數；及
殘餘可變基係如先前定義，
其中該第二個保護基脫除劑之接觸選擇性移除Z²胺基保護基以提供
式IB藥物連接劑中間體化合物：

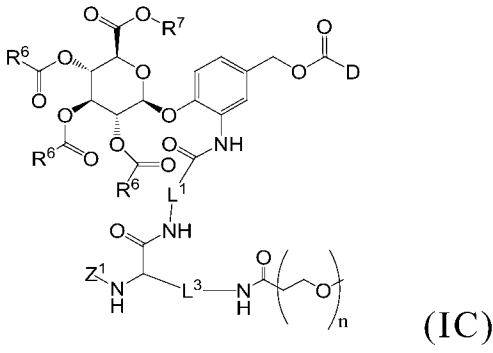


或其鹽，其中可變基係如先前定義；
(b)使該式IB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與式iv化合物
接觸：



其中R⁸係經活化之酯；及
下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，或
(b')使該式IB藥物連接劑中間體化合物在第一個活化劑之存在下與式
iv化合物接觸，其中R⁸係-COOH，及n自2至24變化或係自2至24變化之整
數，

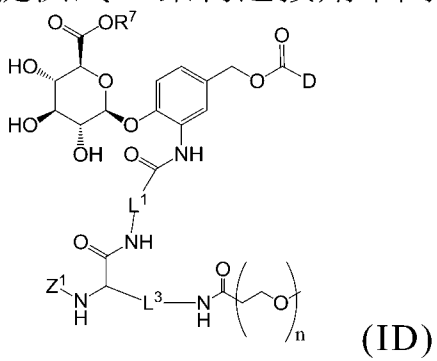
其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式IC藥物連接劑中間體化合物：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；

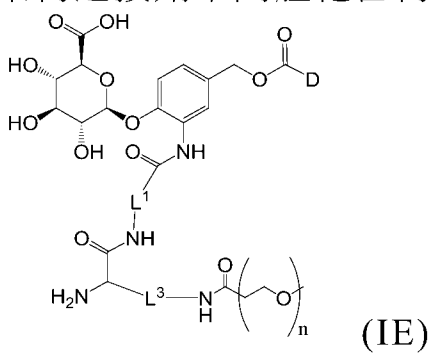
(c)使該式IC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，

其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等羥基保護基以提供式ID藥物連接劑中間體化合物：



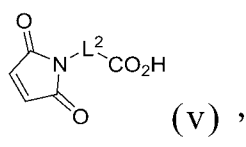
或其鹽，其中可變基係如先前定義；

(d)使該式ID藥物連接劑中間體化合物與第一個保護基脫除劑接觸，其中該第一個保護基脫除劑之接觸移除Z¹胺基及羧酸保護基以提供式IE藥物連接劑中間體化合物：



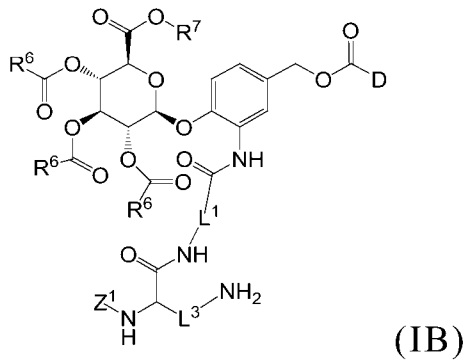
或其鹽，其中可變基係如先前定義；及

(e)使該式IE藥物連接劑中間體化合物在第二個活化劑之存在下與式v化合物或其鹽接觸：



其中L²係如先前定義，

其中該式IB藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中

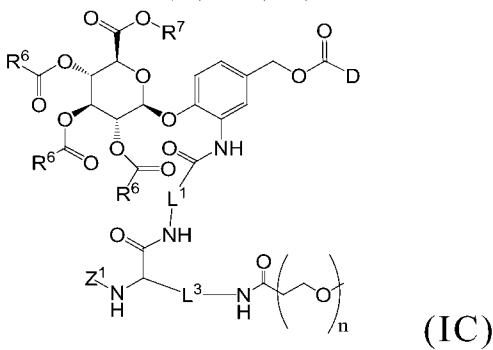
Z¹係第一個合適之胺基保護基；

R⁶及R⁷之各者係獨立地C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基及-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數；及

殘餘可變基係如先前定義，

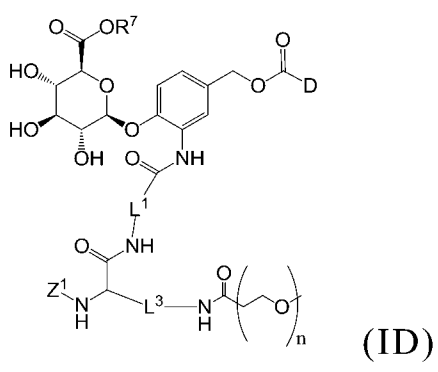
其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式IC藥物連接劑中間體化合物：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；

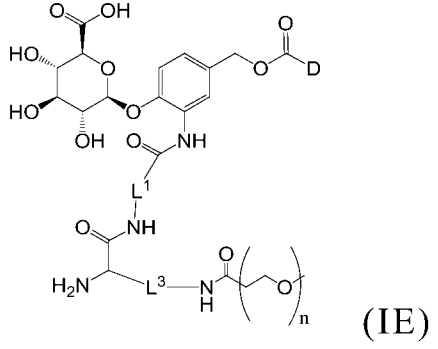
(c)使該式IC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，

其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等羥基保護基以提供式ID藥物連接劑中間體化合物：



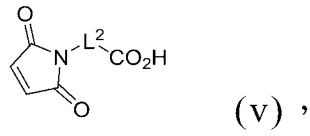
或其鹽，其中可變基係如先前定義；

(d)使該式ID藥物連接劑中間體化合物與第一個保護基脫除劑接觸，其中該第二個保護基脫除劑之接觸移除Z¹胺基及羧酸保護基以提供式IE藥物連接劑中間體化合物：



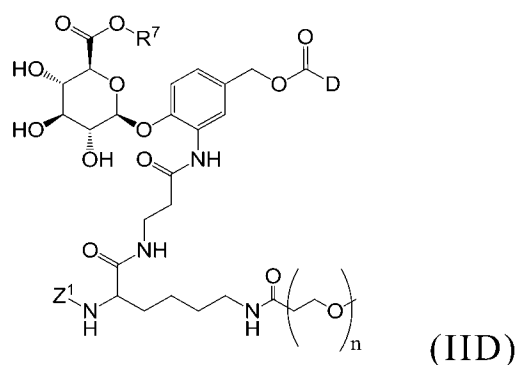
或其鹽，其中可變基係如先前定義；及

(e)使該式IE藥物連接劑中間體化合物在第二個活化劑之存在下與式v化合物或其鹽接觸：



其中L²係如先前定義，其中接觸該式v，提供式I藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物或其鹽。

在其他實施例中，本文提供用於製備式IID藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



其中

D係阿裡他汀藥物單元；

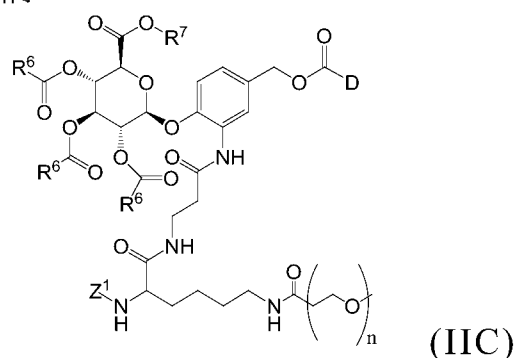
Z¹係第一個合適之胺基保護基；

R⁷係C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

(c)使式IIC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，其中該式IIC藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



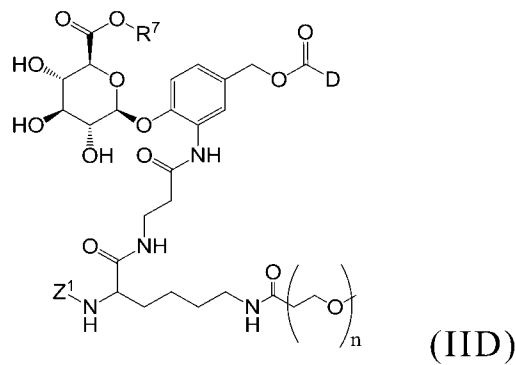
或其鹽，其中

各R⁶係獨立地C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基；

及殘餘可變基係如先前定義，

其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸提供藥物連接劑中間體式 IIC 化合物或其鹽。

在其他實施例中，本文提供用於製備式 IID 藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



其中

D 係阿裡他汀藥物單元；

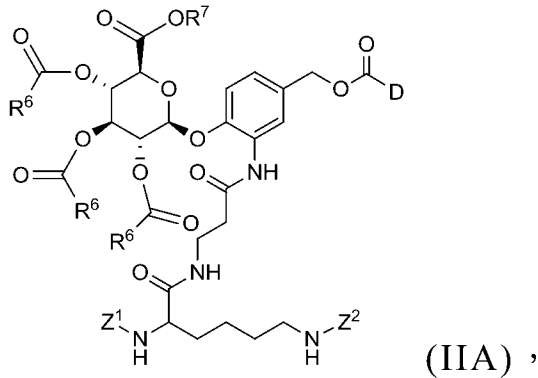
Z¹ 係第一個合適之胺基保護基；

R⁷ 係 C₁-C₈ 烷基或視需要經取代之苯基，使得 -OR⁷ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及

下標 n 為 2 至 24 之範圍或係自 2 至 24 變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

a) 使式 IIA 藥物連接劑中間體化合物與第二個保護基脫除劑接觸，其中該式 IIA 藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：

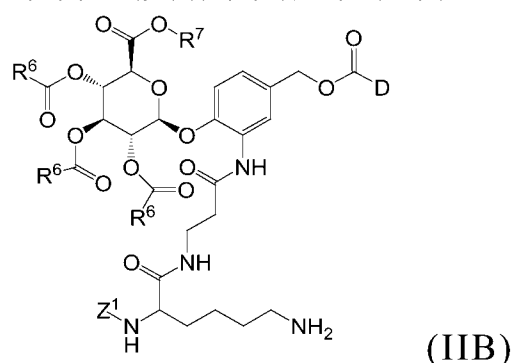


或其鹽，其中

Z^2 係第二合適之胺基保護基，

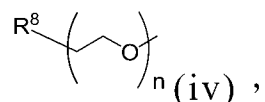
各 R_6 係獨立地 C_1 - C_8 烷基或視需要經取代之苯基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，

其中該第二個保護基脫除劑之接觸選擇性移除 Z^2 胺基保護基以提供式IIB藥物連接劑中間體化合物：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；

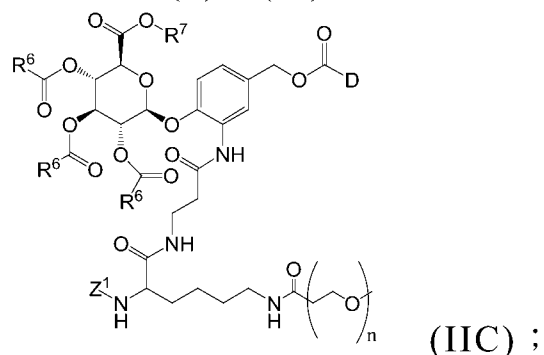
(b)使該式IIB藥物連接劑中間體於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



其中 R^8 係經活化之酯；及 n 自2至24變化或係自2至24變化之整數，或

(b')使該式IB藥物連接劑中間體化合物在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中 R^8 係 $-COOH$ 及 n 自2至24變化或係自2至24變化之整數；及

其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式IIC藥物連接劑中間體化合物：

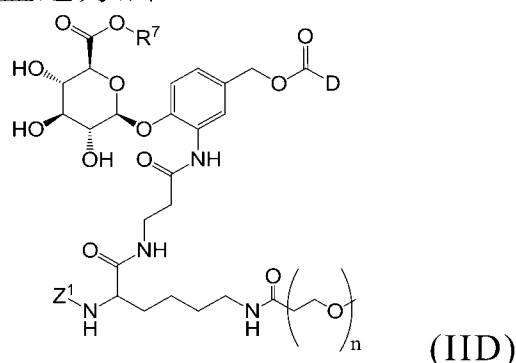


(c)使該式IIC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂

於合適之含醇溶劑中接觸，

其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸提供式IID藥物連接劑中間體化合物或其鹽。

在其他實施例中，本文提供用於製備式IID藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



其中

D係阿裡他汀藥物單元；

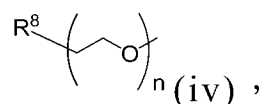
Z¹係第一個合適之胺基保護基；

R⁷係C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

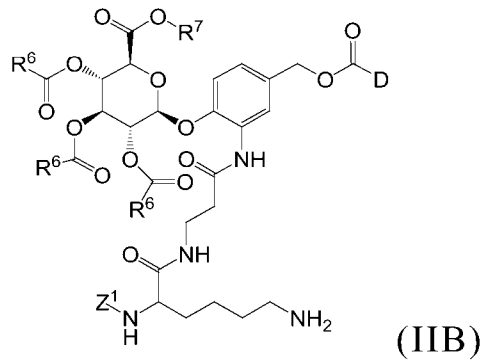
(b)使式IIB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



其中R⁸係經活化之酯；及n自2至24變化或係自2至24變化之整數，或

(b')使式IB藥物連接劑中間體化合物在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中R⁸係-COOH及n自2至24變化或係自2至24變化之整數，

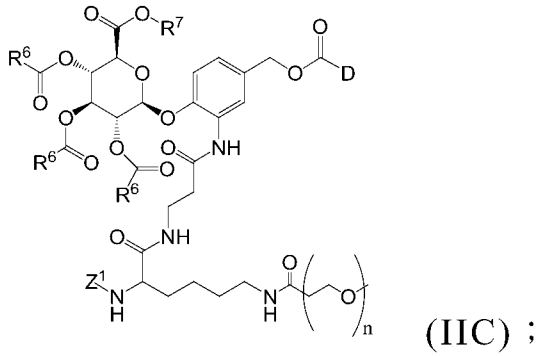
其中該式IIB藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中

各R₆係獨立地C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基；及殘餘可變基係如先前定義；及

其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式IIC藥物連接劑中間體化合物：

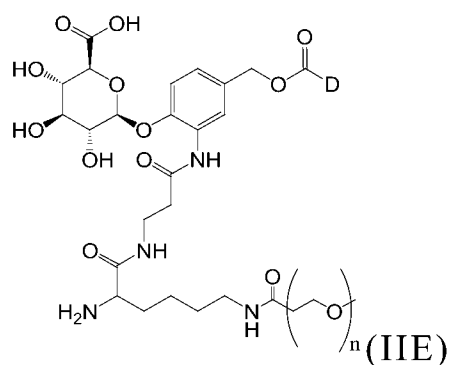


或其鹽，其中可變基係如先前定義；及

(c)使該式IIC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，

其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸提供式IID藥物連接劑中間體化合物或其鹽。

在其他實施例中，本文提供用於製備式IIE藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



其中

D係阿裡他汀藥物單元；及

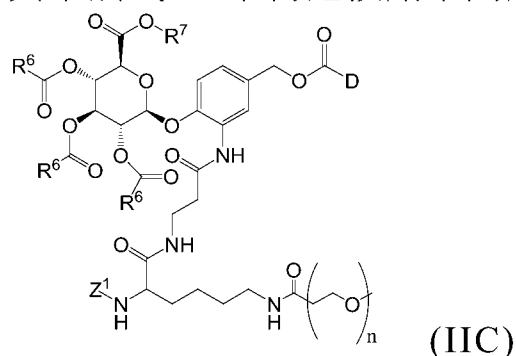
下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數；

該方法包括以下之步驟：

(c)使式IIC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸；及

(d)使步驟(c)之產物與去保護劑接觸，其中該去保護劑係合適之鹼之水溶液(aqueous-containing solution)，

其中該式IIC藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中

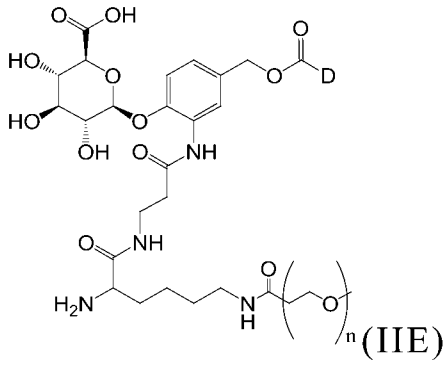
Z^1 係第一個合適之胺基保護基；

R^6 及 R^7 之各者係獨立地 C_1 - C_8 烷基或視需要經取代之苯基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及

殘餘可變基係如先前定義，及

其中步驟(c)及(d)之該接觸提供式IIE藥物連接劑中間體化合物。

在其他實施例中，本文提供用於製備式IIE藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



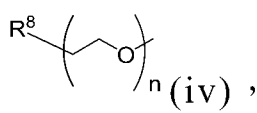
其中

D係阿裡他汀藥物單元；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

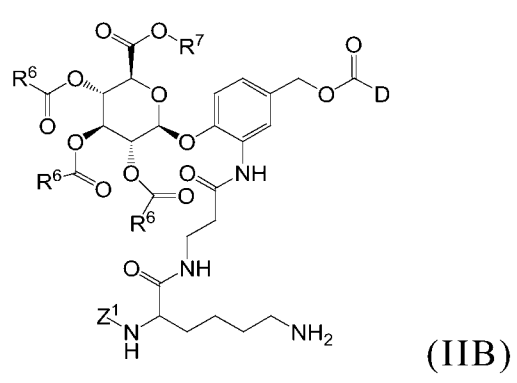
(b)使式IIB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



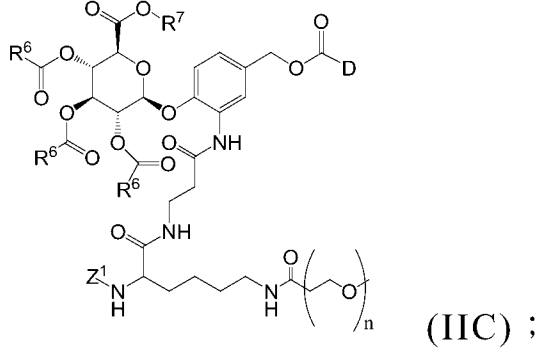
其中R⁸係經活化之酯；及n自2至24變化或係自2至24變化之整數，或

(b')使式IB藥物連接劑中間體化合物在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中R⁸係-COOH及n係自2至24變化之整數，

其中該式IIB藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



步驟(b)或(b')之該接觸提供式IC藥物連接劑中間體化合物：

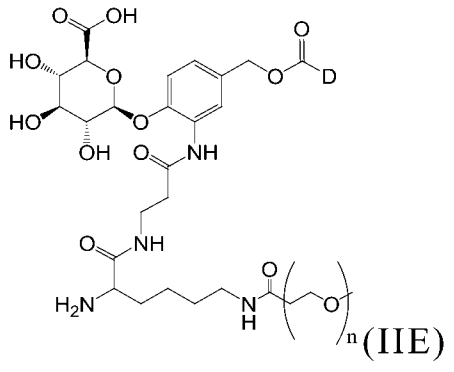


(c)使該式IIC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸；及

(d)使步驟(c)之產物與第二個保護基脫除劑接觸，其中該第二個保護基脫除劑係合適之鹼之水溶液，

其中步驟(c)及(d)之該接觸提供式IIE藥物連接劑中間體化合物。

在其他實施例中，本文提供用於製備式IIE藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



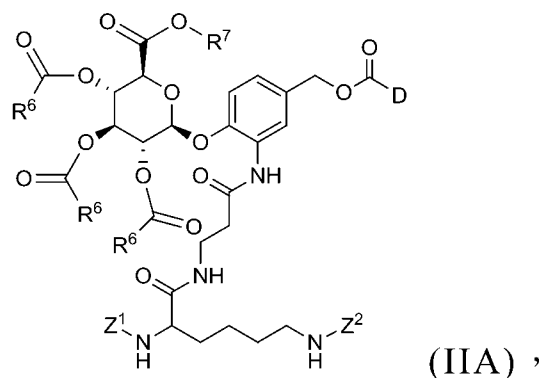
其中

D係阿裡他汀藥物單元；及

下標 n 為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

(a)使式IIA藥物連接劑中間體化合物與第二個保護基脫除劑接觸，其中該式IIA藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：

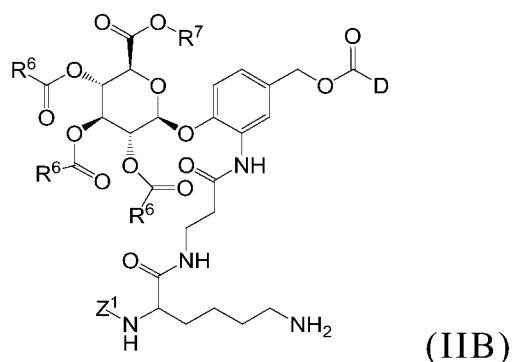


或其鹽，其中

Z^1 及 Z^2 之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基；

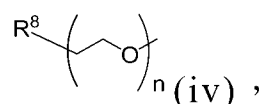
R^6 及 R^7 之各者係獨立地 C_1 - C_8 烷基或視需要經取代之苯基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及

其中該第二個保護基脫除劑之接觸選擇性移除 Z^2 胺基保護基以提供式IIB藥物連接劑中間體化合物：



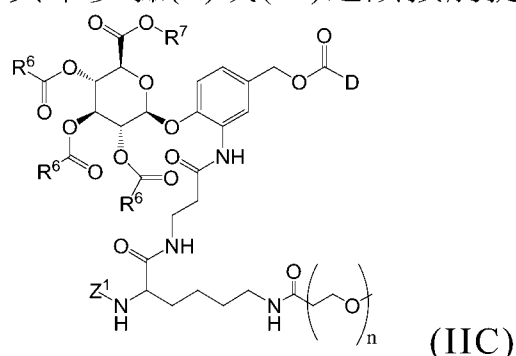
或其鹽，其中可變基係如先前定義；

(b)使該式IIB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



其中 R^8 係經活化之酯；及 n 自2至24變化或係自2至24變化之整數，或
(b')使該式IB藥物連接劑中間體化合物在第一個活化劑之存在下與式
iv化合物接觸，其中 R^8 係 -COOH 及 n 自2至24變化或係自2至24變化之整
數；及

其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式IIC藥物連接劑中間體化合物：



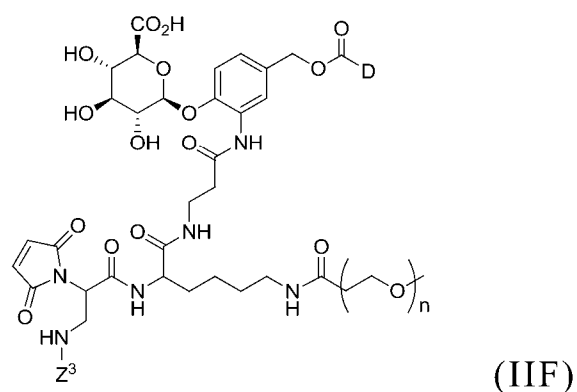
或其鹽，其中可變基係如先前定義；

(c)使該式IIC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂
於合適之含醇溶劑中接觸；及

(d)使步驟(c)之產物與第一個保護基脫除劑接觸，其中該第一個保護
基脫除劑係合適之鹼之水溶液，

其中步驟(c)及(d)之該接觸提供式IIE藥物連接劑中間體化合物或其
鹽。

在其他實施例中，本文提供用於製備式IIF藥物連接劑中間體化合物
或其鹽之方法：



其中

D係阿裡他汀藥物單元；

Z³係對酸敏感之第三個合適之胺基保護基；及

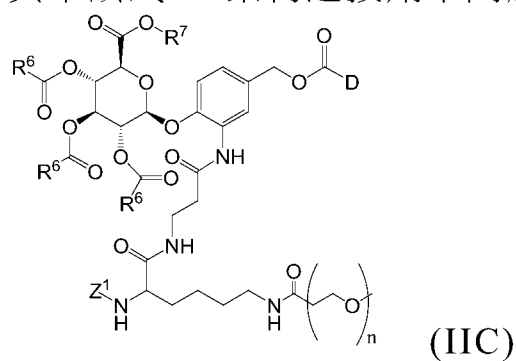
下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

(c)使式IIC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸；及

(d)使步驟(c)之產物與第一個保護基脫除劑接觸，該第一個保護基脫除劑係合適之鹼之水溶液，

其中該式IIC藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



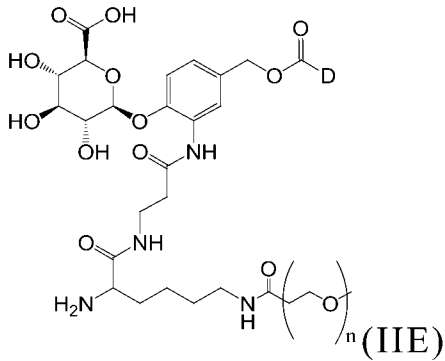
或其鹽，其中

Z¹係第一個合適之胺基保護基；

R⁶及R⁷之各者係獨立地C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基及-OR⁷提供酯官能基，

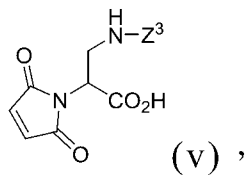
其係合適之羧酸保護基；及
及殘餘可變基係如先前定義，

其中步驟(c)及(d)之該接觸提供式IIE藥物連接劑中間體化合物，
其中該式IIE藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



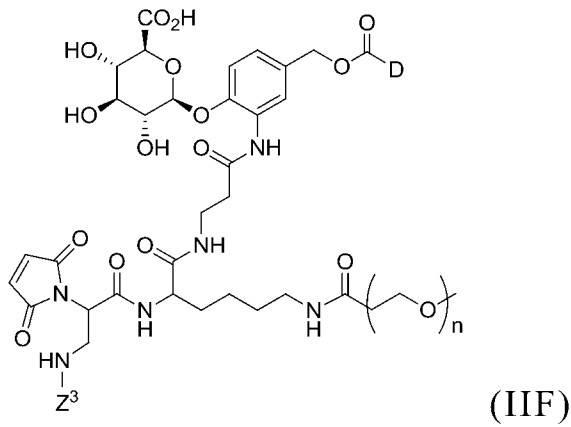
或其鹽，其中可變基係如先前定義；及

使該式IIE藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第一個活化劑之存在下與式v化合物或其鹽接觸：



其中接觸該式v，提供式IIF藥物連接劑中間體化合物或其鹽。

在其他實施例中，本文提供用於製備式IIF藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



其中

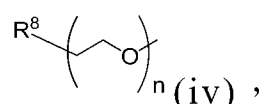
D係阿裡他汀藥物單元；

Z³係對酸敏感之第三個合適之胺基保護基；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

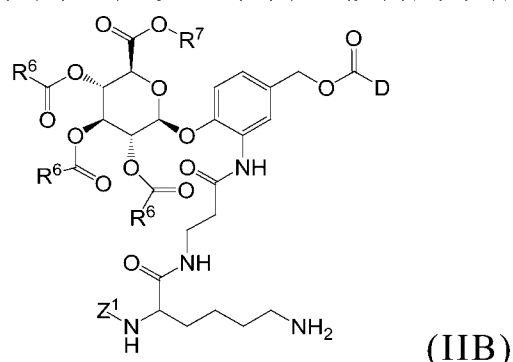
(b)使式IIB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



其中R⁸係經活化之酯；及n自2至24變化或係自2至24變化之整數，或

(b')使式IB藥物連接劑中間體化合物在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中R⁸係-COOH及n自2至24變化或係自2至24變化之整數；

其中該式IIB藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：

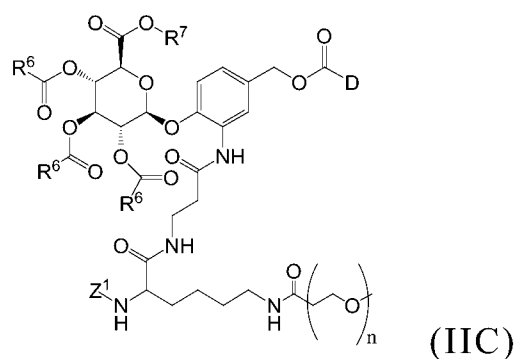


其中Z¹係第一個合適之胺基保護基；

R⁶及R⁷之各者係獨立地C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基及-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及

殘餘可變基係如先前定義，

其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式IIC藥物連接劑中間體化合物：



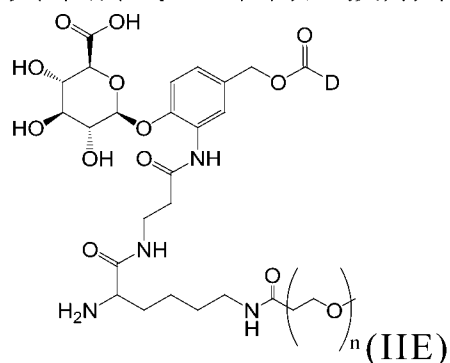
或其鹽，其中可變基係如先前定義；

(c)使該式IIC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸；及

(d)使步驟(c)之產物與第一個保護基脫除劑接觸，其中該第一個保護基脫除劑係合適之鹼之水溶液，

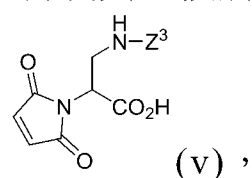
其中步驟(c)及(d)之該接觸提供式IIE藥物連接劑中間體化合物：

其中該式IIE藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；及

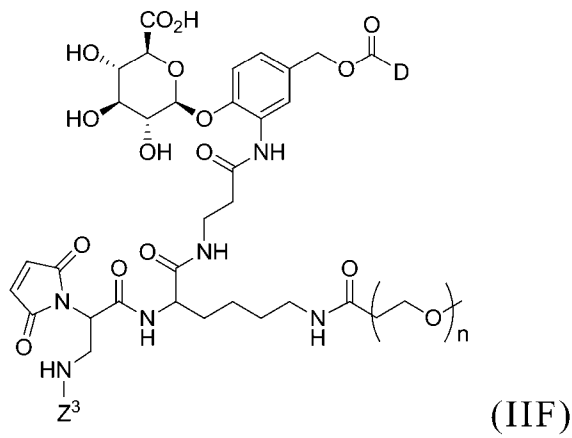
(e)使該式IIE藥物連接劑中間體化合物在第二個活化劑之存在下與式v化合物或其鹽接觸：



其中接觸該式v，提供式IIF藥物連接劑中間體化合物或其鹽。

在其他實施例中，本文提供用於製備式IIF藥物連接劑中間體化合物

或其鹽之方法：



其中

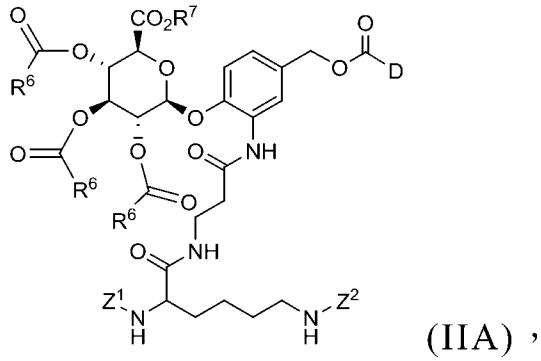
D係阿裡他汀藥物部分；

Z³係對酸敏感之第三個合適之胺基保護基；及

下標n為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

(a)使式IIA藥物連接劑中間體化合物與第二個保護基脫除劑接觸，其中該式IIA藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中

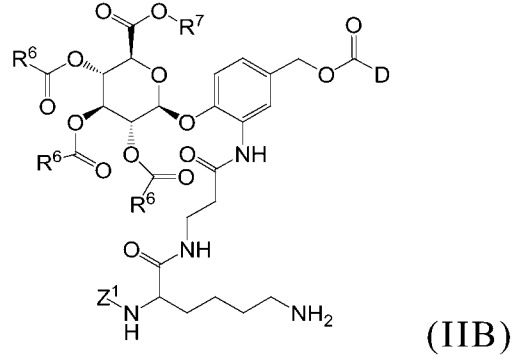
Z¹係第一個合適之胺基保護基；

Z²係第二合適之胺基保護基；

R⁶及R⁷之各者係獨立地C₁-C₈烷基或視需要經取代之苯基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及-OR⁷提供酯官能

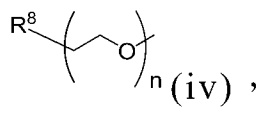
基，其係合適之羧酸保護基；

其中該第二個保護基脫除劑之接觸選擇性移除 Z^2 胺基保護基以提供式IIB化合物或其鹽：



其中可變基係如先前定義；

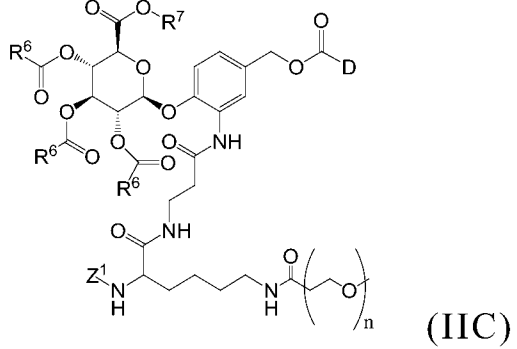
(b)使該式IIB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



其中 R^8 係經活化之酯；及n自2至24變化或係自2至24變化之整數，或

(b')使該式IIB藥物連接劑中間體化合物在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中 R^8 係-COOH及n自2至24變化或係自2至24變化之整數；

其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式IIC藥物連接劑中間體化合物：



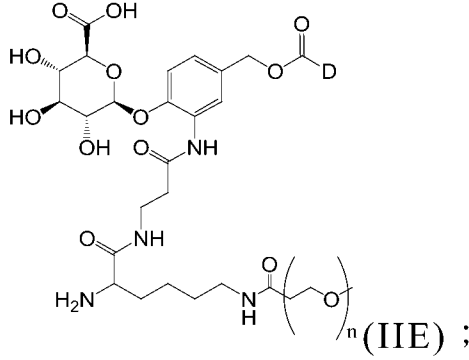
或其鹽，其中可變基係如先前定義；

(c)使該式IIC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂

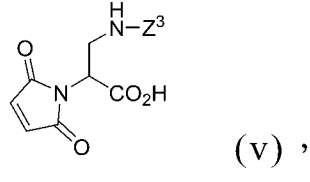
於合適之含醇溶劑中接觸；及

(d)使步驟(c)之產物與第一個保護基脫除劑接觸，該第一個保護基脫除劑係合適之鹼之水溶液，

其中步驟(c)及(d)之該接觸提供式IIE藥物連接劑中間體化合物：

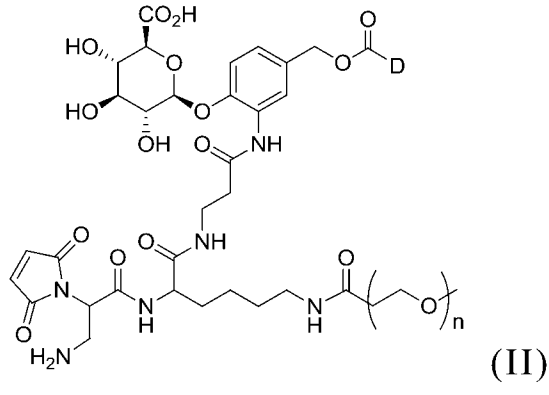


(e)使該式IIE藥物連接劑中間體在第二個活化劑之存在下與式v化合物接觸：



其中Z³係如先前定義，以形成式IIF藥物連接劑中間體化合物或其鹽。

在其他實施例中，本文提供用於製備式II藥物連接劑化合物或其鹽之方法：



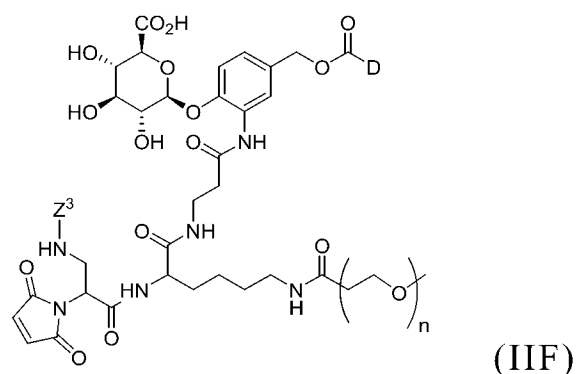
其中

D係阿裡他汀藥物部分；及

下標 n 為2至24之範圍或係自2至24變化之整數，

該方法包括以下之步驟：

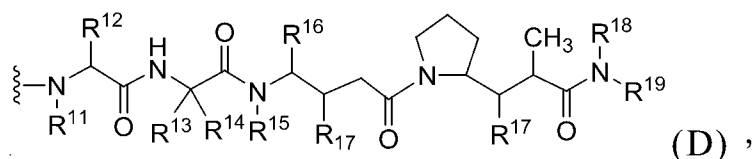
使式IIF藥物連接劑中間體化合物與第三個保護基脫除劑接觸，該第三個保護基脫除劑係酸性含水溶劑，其中該式IIF化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中 Z^3 係對酸敏感之第三個胺基保護基及其餘可變基係如先前定義；及

其中該式IIF藥物連接劑中間體化合物係根據提供該化合物之前述方法之任何一者製備。

在前述方法之任何一者之經選擇之實施例中，式I、式IA、式IB、式IC、式ID、式IE、式II、式IIA、式IIB、式IIC、式IID、式IIE及/或式IIF之化合物中之阿裡他汀藥物單元(D)具有以下之結構：



其中波浪線指示D對具有藥物連接劑化合物結構之藥物連接劑中間體之其餘部份之共價結合，其中

R^{11} 係選自由以下組成之群：H及 C_1 - C_8 烷基；

R^{12} 係選自由以下組成之群：H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 碳環、芳基、 C_1 - C_8 烷基-芳基、 C_1 - C_8 烷基- $(C_3$ - C_8 碳環)、 C_3 - C_8 雜環及 C_1 - C_8 烷基- $(C_3$ - C_8 雜

環)；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 碳環、芳基、 C_1 - C_8 烷基-芳基、 C_1 - C_8 烷基- $(C_3$ - C_8 碳環)、 C_3 - C_8 雜環及 C_1 - C_8 烷基- $(C_3$ - C_8 雜環)；

R^{14} 係選自由以下組成之群：H及甲基，

或 R^{13} 及 R^{14} 共同形成碳環及具有式 $-(CR^aR^b)_n-$ ，其中 R^a 及 R^b 係獨立地選自由以下組成之群：H、 C_1 - C_8 烷基及 C_3 - C_8 碳環，及n係選自由以下組成之群：2、3、4、5及6；

R^{15} 係選自由以下組成之群：H及 C_1 - C_8 烷基；

R^{16} 係選自由以下組成之群：H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 碳環、芳基、 C_1 - C_8 烷基-芳基、 C_1 - C_8 烷基- $(C_3$ - C_8 碳環)、 C_3 - C_8 雜環及 C_1 - C_8 烷基- $(C_3$ - C_8 雜環)；

各 R^{17} 係獨立地選自由以下組成之群：H、OH、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 碳環及O- $(C_1$ - C_8 烷基)；

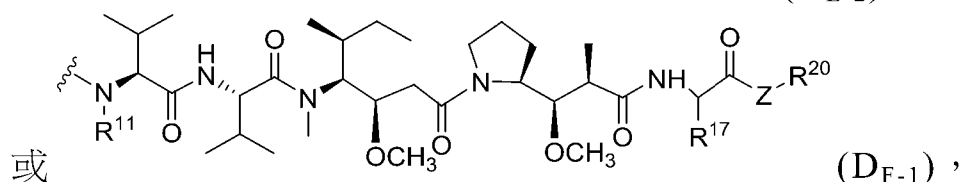
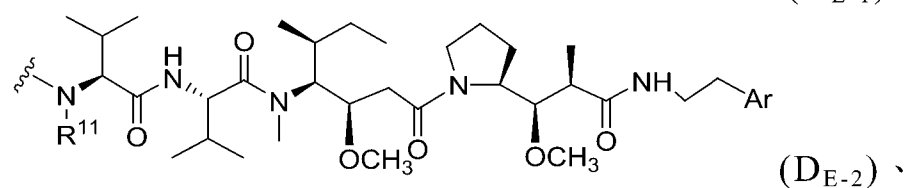
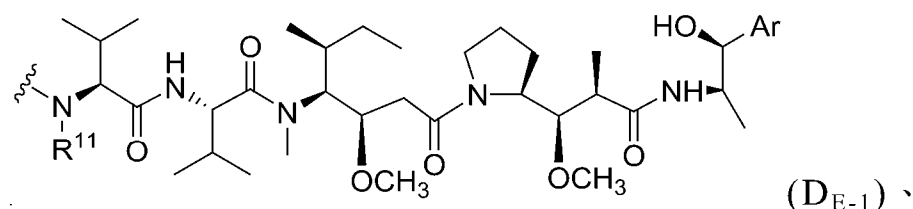
R^{18} 係選自由以下組成之群：H及 C_1 - C_8 烷基；

R^{19} 係選自由以下組成之群： $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2$ -芳基、 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3$ - C_8 雜環)、 $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$ 及 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3$ - C_8 碳環)；

Z係-O-或-NH-；及

R^{20} 係選自由以下組成之群：H、 C_1 - C_8 烷基、芳基及 C_3 - C_8 雜環基。

在彼等實施例之一些中，阿裡他汀藥物單元係由式 D_{E-1} 、 D_{E-2} 或 D_{F-1} 之結構表示：



其中Ar係視需要經取代之苯基或C₃-C₈雜環基。

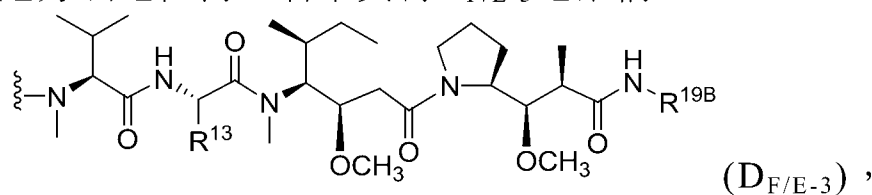
在一些實施例中，式I、式IA、式IB、式IC、式ID、式IE、式II、式IIA、式IIB、式IIC、式IID、式IIE及/或式IIF化合物之阿裡他汀藥物單元在前述方法之任何一者中係具有式D_{E-1}、D_{E-2}或D_{F-1}，其中R¹¹係較佳甲基。

在其他實施例中，式I、式IA、式IB、式IC、式ID、式IE、式II、式IIA、式IIB、式IIC、式IID、式IIE及/或式IIF化合物之阿裡他汀藥物單元在前述方法之任何一者中具有式D_{E-1}或D_{E-2}之結構，其中Ar係較佳視需要經取代之苯基或視需要經取代之2-吡啶基。

在其他實施例中，式I、式IA、式IB、式IC、式ID、式IE、式II、式IIA、式IIB、式IIC、式IID、式IIE及/或式IIF化合物之阿裡他汀藥物單元在前述方法之任何一者中係由式D_{F-1}表示，較佳-Z-係-O-及R²⁰係低碳數烷基。或者，較佳地，Z係-NH-及R²⁰係視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳基。

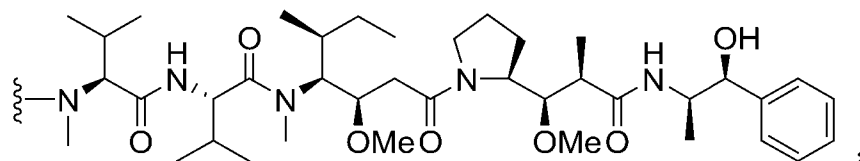
在更佳實施例中，式I、式IA、式IB、式IC、式ID、式IE、式II、式IIA、式IIB、式IIC、式IID、式IIE及/或式IIF化合物之阿裡他汀藥物單元

在前述方法之任何一者中具有 $D_{F/E-3}$ 之結構：



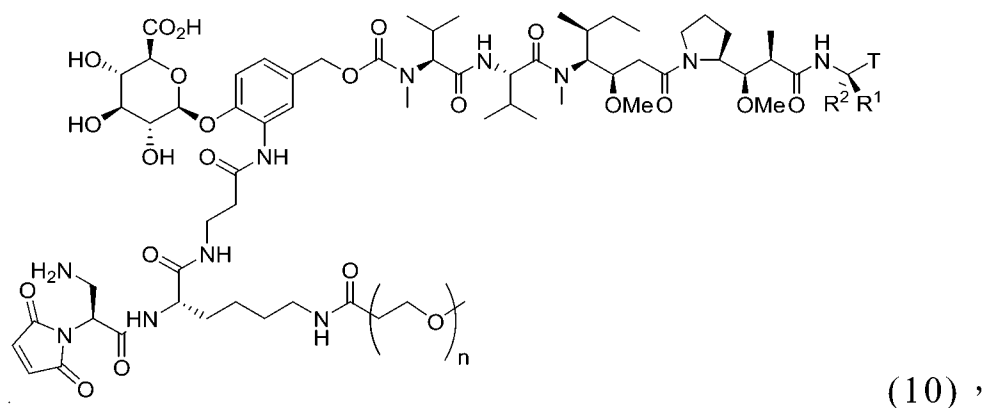
其中 R^{13} 係異丙基或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 R^{19B} 係 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -噻唑、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_2-p\text{-Cl-Ph})$ 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}-3$ -喹啉基或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{C}(=\text{O})\text{NH}-p\text{-Cl-Ph}$ ；及波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

在特別佳實施例中，式I、式IA、式IB、式IC、式ID、式IE、式II、式IIA、式IIB、式IIC、式IID、式IIE及/或式IIF化合物之阿裡他汀藥物單元在前述方法之任何一者中具有以下之結構：



其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

在另一組實施例中，本文提供用於製備式10藥物連接劑化合物或其鹽之方法：



其中

n 自2至24變化或係自2至24變化之整數；

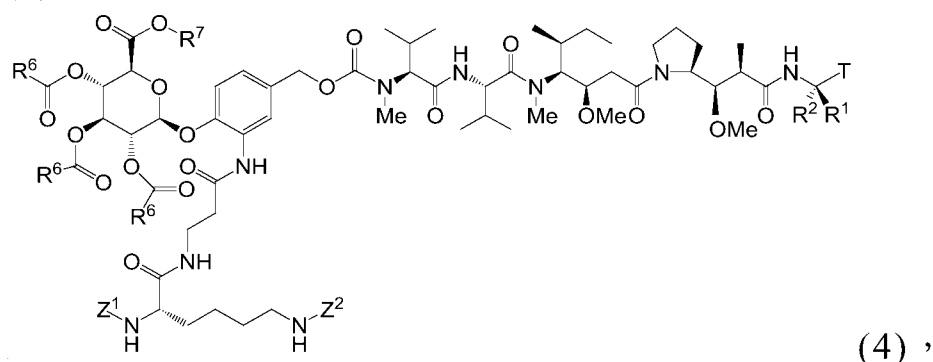
R^1 係 H 或 C_1 - C_4 烷基；

R^2 係 H、 C_1 - C_4 烷基或 $-\text{CH}_2-\text{R}^3$ ；

R^3 係 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{10} 雜芳基或 C_3 - C_8 雜環基；及 T 係選自由以下組成之群： $-\text{CH}(\text{OR}^4)-\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ ，其中 R^4 係 H、 C_1 - C_4 烷基及 R^5 係 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_6 雜芳基；

其中該方法包括以下之步驟：

(a) 使式 4 藥物連接劑中間體化合物與第二個保護基脫除劑接觸：

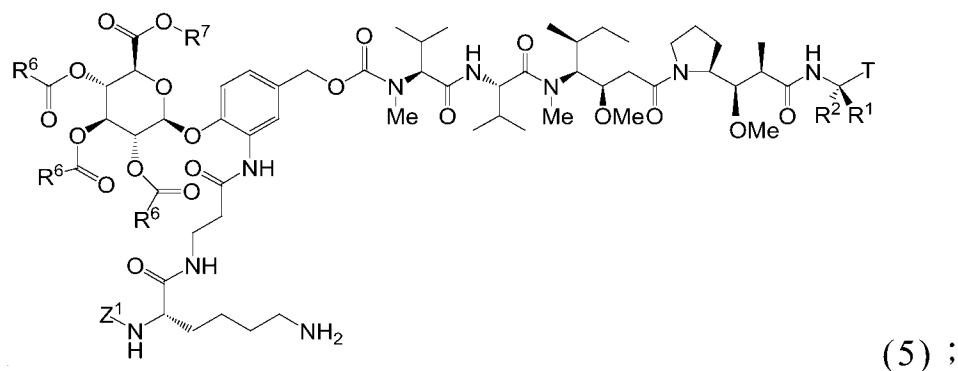


其中

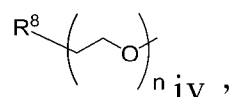
R^6 及 R^7 之各者係獨立地 C_1 - C_8 烷基或視需要經取代之苯基，使得 $R^6\text{C}(=\text{O})$ - 提供醯基官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-\text{OR}^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基，及

Z^1 及 Z^2 之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺保護基，

其中該第二個保護基脫除劑之接觸選擇性移除 Z^2 胺基保護基以提供式 5 藥物連接劑中間體化合物：



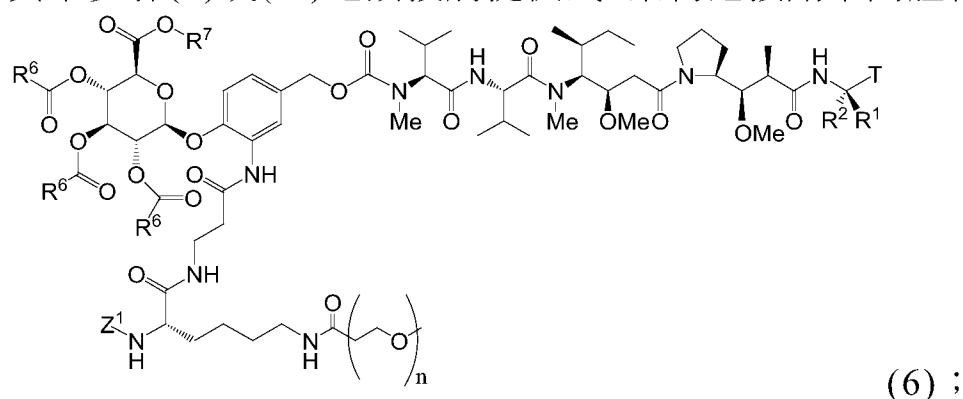
(b)使該式5藥物連接劑中間體於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



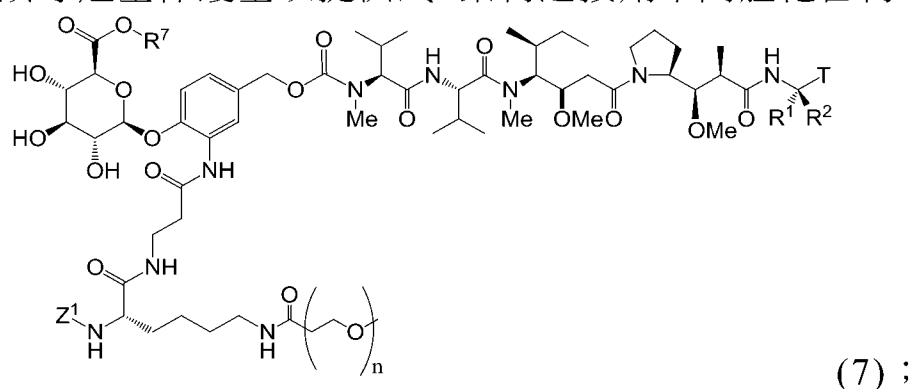
其中 R^8 係經活化之酯；及n自2至24變化或係自2至24變化之整數，或

(b')使該式5藥物連接劑中間體化合物在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中 R^8 係-COOH及n自2至24變化或係自2至24變化之整數；

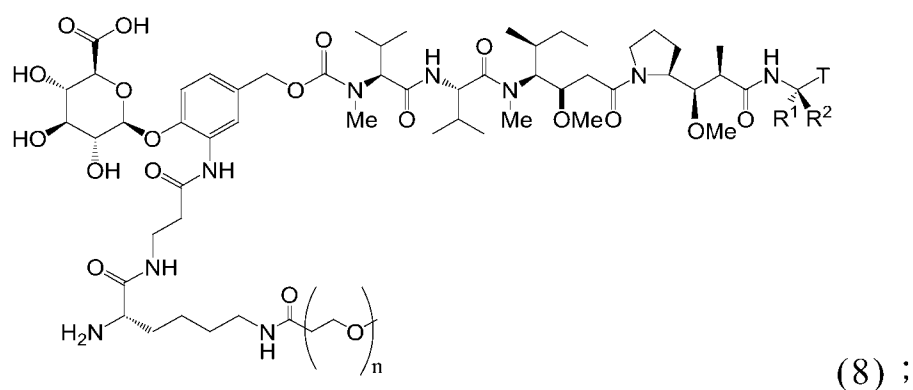
其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式6藥物連接劑中間體化合物：



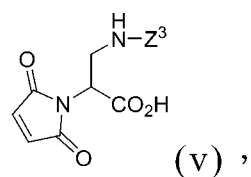
(c)使該式6藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等羥基保護基以提供式7藥物連接劑中間體化合物：



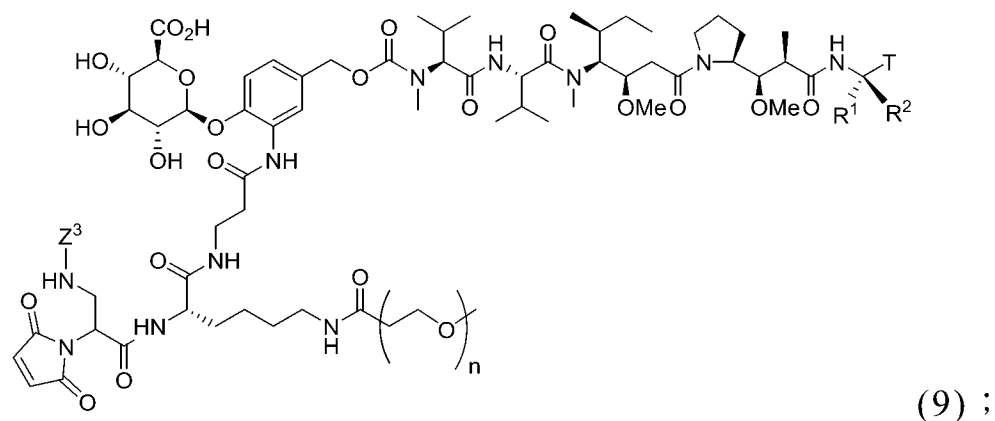
(d)使該式7化合物與合適之鹼之水溶液接觸，其中該接觸移除 Z^1 胺基及該等羧酸保護基以提供式8藥物連接劑中間體化合物：



(e)使該式8藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第二個活化劑之存在下與式v化合物接觸：



其中 Z^3 係第三個合適之胺基保護基，其中接觸該式v，提供式9藥物連接劑中間體化合物：

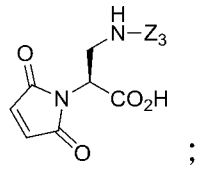


及

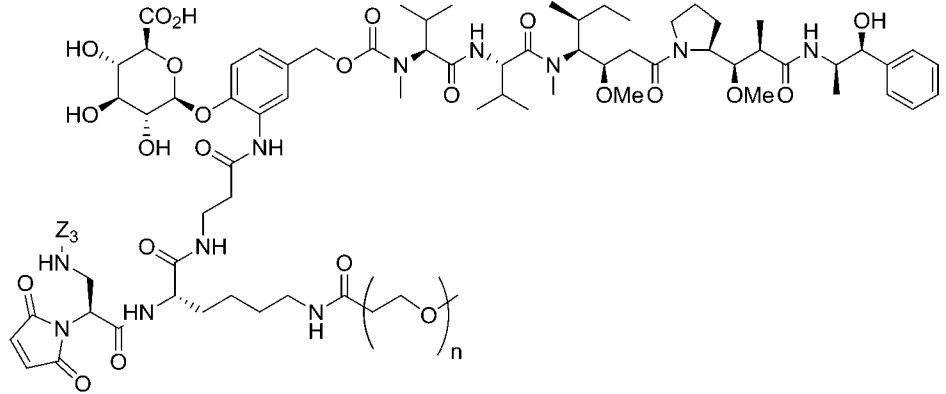
(f)使該式9藥物連接劑中間體化合物與第三個保護基脫除劑接觸，其中該接觸移除 Z^3 胺基保護基以提供式10藥物連接劑化合物。

在一些較佳實施例中，式10藥物連接劑化合物之可變基係如下： R_1 係氫或甲基， R_2 係氫，及T係-CH(OR₄)-R₅，其中R₄係氫或甲基及R₅係C₆-C₁₀芳基，例如，視需要經取代之苯基。更較佳地， R_1 係甲基， R_2 係氫，及T係CH(OH)Ph。

在用於製備式10藥物連接劑化合物之方法之一些實施例中，該式v化合物具有下列化學結構：

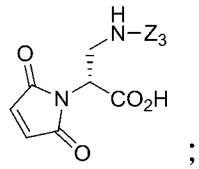


及該式9藥物連接劑中間體化合物具有下列化學結構：

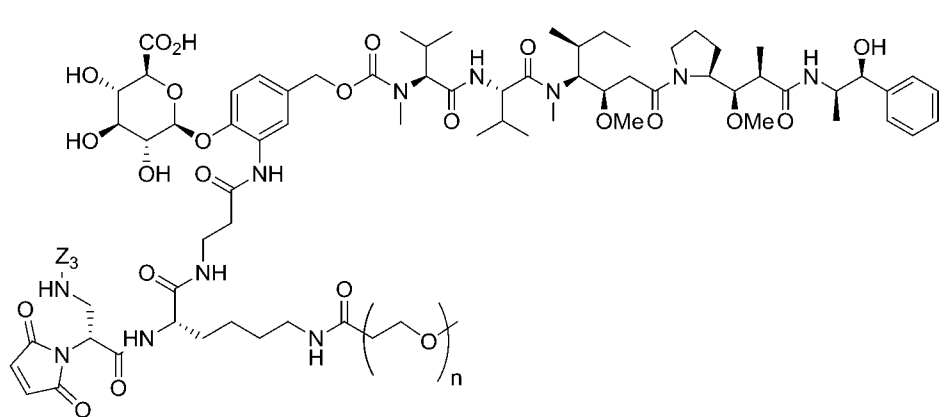


其中殘餘可變基係如先前定義。

在用於製備式10藥物連接劑化合物之方法之一些實施例中，該式v化合物具有下列化學結構：

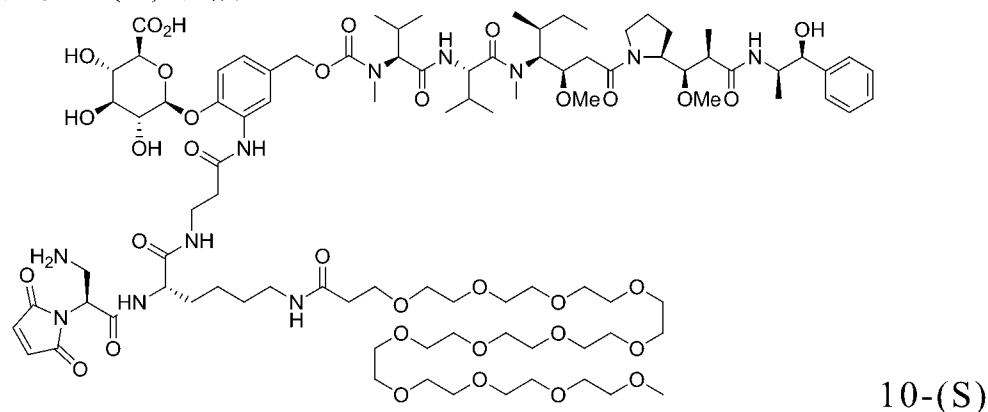


及該式9藥物連接劑中間體具有下列化學結構：

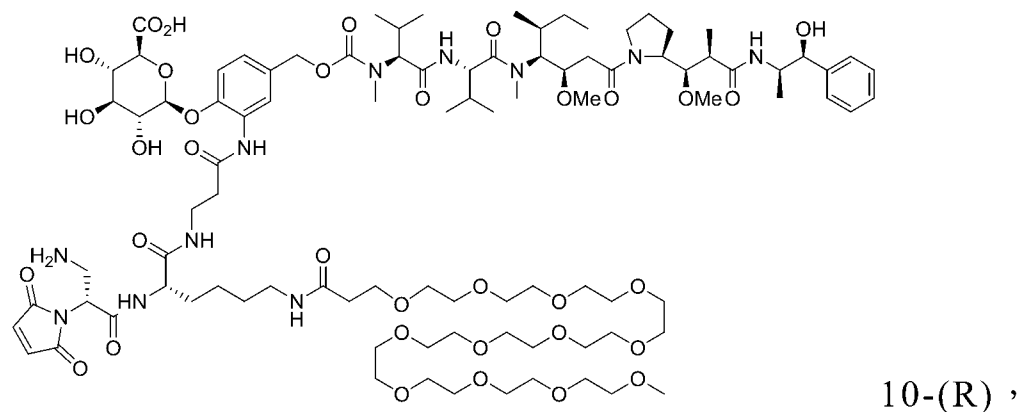


其中殘餘可變基係如先前定義。

在本發明之方法之某些實施例中，式10藥物連接劑化合物具有式10-(S)或式10-(R)結構：



或



或其等鹽。

在前述方法之任何一者之某些實施例中，式IA、式IB、式IC、式IIA、式IIB、式IIC、式4、式5及/或式6藥物連接劑中間體化合物之各 R^6 係 C_1 - C_4 烷基。更較佳地，各 R^6 係甲基。

在前述方法之任何一者之某些實施例中，式IA、式IB、式IC、式ID、式IIA、式IIB、式IIC、式IID、式4、式5、式6及/或式7藥物連接劑中間體化合物之 R^7 係 C_1 - C_4 烷基。更較佳地， R^7 係甲基。

在特別佳實施例中，式IA、式IB、式IC、式IIA、式IIB、式IIC、式4、式5及/或式6藥物連接劑中間體化合物之 R^6 及 R^7 之各者係 C_1 - C_4 烷基。彼等其中 R^6 及 R^7 之各者係甲基之實施例係尤其較佳。

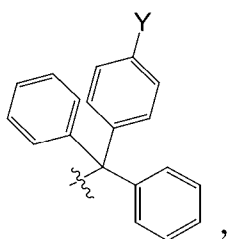
在本發明之方法之經選擇之實施例中，式IA、式IB、式IC、式ID、式IE及/或式I化合物之 L^1 係視需要經取代之 C_1 - C_6 伸烷基或視需要經取代之 C_4 - C_{10} 伸雜烷基，較佳地， L^1 係 C_1 - C_6 伸烷基，及更較佳地， L^1 係未經取代之 C_2 伸烷基。

在本發明之方法之其他經選擇之實施例中，式I及/或式v化合物之 L^2 係視需要經取代之 C_1 - C_6 伸烷基或視需要經取代之 C_4 - C_{10} 伸雜烷基。較佳地， L^2 係經取代之 C_1 - C_6 伸烷基，及更較佳地， L^2 係經 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 CH_2NHZ^3 取代之亞甲基，其中 Z^3 係胺基保護基。在一些較佳實施例中， L^2 係 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHBoc})-$ 。

在本發明之方法之某些實施例中，式IA、式IB、式IC、式ID、式IE及/或式I化合物中之 L^3 係視需要經取代之 C_1 - C_6 伸烷基或視需要經取代之 C_4 - C_{10} 伸雜烷基。較佳地， L^3 係 C_1 - C_6 伸烷基，及更較佳地， L^3 係未經取代之 C_4 伸烷基，及甚至更較佳地， L^3 係正伸丁基。

在本發明之方法之一些實施例中，式IA、式IB、式IC、式ID、式IIA、式IIB、式IIC、式IID、式4、式6及/或式7藥物連接劑中間體化合物之第一胺基保護基 Z^1 係胺基保護基，其可藉由使該化合物與鹼接觸來加以選擇性移除。在一些較佳實施例中， Z^1 係Fmoc。各種鹼可用於移除 Z^1 。較佳鹼包括NaOH、KOH、 NaHCO_3 及LiOH。最佳地，該鹼係LiOH。

在本發明之方法之經選擇之實施例中，式IIA及式4化合物中之第二胺基保護基 Z^2 係對酸敏感之胺保護基。在此等方法之某些較佳實施例中， Z^2 具有下式：

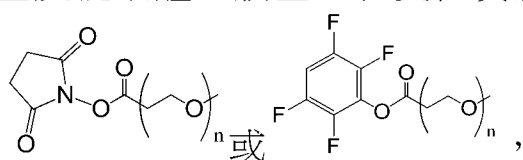


其中Y係H或-OMe；及波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。最佳地， Z^2 係MMTr ($Y = -OMe$)。

保護基 Z^2 之移除可以任何合適之方式進行。在本發明方法之一些實施例中， Z^2 之移除係藉由與酸接觸達成。可使用任何合適之酸，較佳具有在約0與約3之間之pKa。更較佳地，該酸係三氯乙酸或三氟乙酸。

在本發明之方法之經選擇之實施例中，式iv化合物之 R^8 係經活化之酯基。

如本文使用之經活化之酯基係可與胺基自發反應以形成醯胺之酯基。在一些實施例中，該經活化之酯基係選自對硝基苯基、五氟苯基、四氟苯基及琥珀醯亞胺基。在更佳實施例中，該式iv化合物具有以下結構：



其中n自2至24變化或係自2至24變化之整數，較佳自8至16變化。最佳地，n係12。

在本發明主張之方法之一些實施例中，當式iv化合物之 R^8 係-COOH時，該式iv與式IB或式IIB藥物連接劑中間體化合物之接觸係在合適之第一個活化劑之存在下進行。較佳地，該第一個活化劑係選自以下之溶液：N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-嗎啉基-碳鎘六氟磷酸鹽 (COMU)、N-(3-二甲基胺基

丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽/N-羥基琥珀醯亞胺、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽(HATU)、疊氮磷酸二苯酯(DPPA)、氯-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎘四氟硼酸鹽、氟-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎘六氟磷酸鹽、N,N'-二環己基碳二亞胺、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、2-氯-1,3-二甲基咪唑鎘四氟硼酸鹽、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉基鎘六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽、2-氯-1-甲基吡啶鎘碘化物或丙基膦酸酐。

任何合適之溶劑或溶劑之混合物可用於使式iv化合物與式IB或式IIB藥物連接劑中間體化合物接觸。在一些實施例中，該溶劑係質子惰性溶劑，其包括彼等選自由以下組成之群者：乙腈、THF、2-甲基-THF、乙腈、二氯甲烷、二噁烷、DMF、NMP及其混合物。較佳地，該溶劑包含二氯甲烷。

在前述方法之任何一者之經選擇之實施例中，格任亞試劑具有式 R^gMgX ，其中 R^g 係 C_1 - C_5 烷基或苯基及X係I、Br或Cl。在較佳實施例中，該格任亞試劑係 $MeMgI$ 。

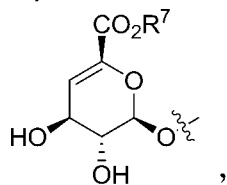
在前述方法之任何一者之某些實施例中，烷氧基鹵化鎂具有式 R^gOMgX ，其中 R^g 係 C_1 - C_5 烷基或苯基及X係I、Br或Cl。在較佳實施例中，該烷氧基鹵化鎂係 $MeOMgCl$ 。

在前述方法之某些實施例中，該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂與式IC、式IIC或式6藥物連接劑中間體化合物之接觸係於合適之含醇溶劑中進行。較佳地，該含醇溶劑係由 C_1 - C_4 醇組成，更較佳地，甲醇或乙醇，及最佳地，甲醇。在一些實施例中，該合適之含醇溶劑係 C_1 - C_4 醇及一或更

多個其他除醇外之溶劑之混合物。較佳地，該其他溶劑係THF或2-甲基-THF。

在一些實施例中，該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂與式IC、式IIC或式6藥物連接劑中間體化合物接觸係於甲醇及2-甲基-THF之1:1 (V/V)混合物中進行。在一些實施例中，式IC、式IIC或式6藥物連接劑中間體化合物係溶解於甲醇及2-甲基-THF之1:1 (v/v)混合物或甲醇及THF之1:1 (v/v)混合物中，及該式IC、式IIC或式6藥物連接劑中間體化合物溶液係藉由格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂接觸。在較佳實施例中，含醇烷氧基鹵化鎂溶液係藉由在含醇溶劑中接觸格任亞試劑而當場形成，其係與式IC、式IIC或式6藥物連接劑中間體化合物溶液接觸。

在詳述步驟(c)之方法實施例中，式IC、式IIC或式6藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之含醇溶液接觸產生式ID、式IID或式7去保護藥物連接劑中間體產物，其中 $R^6C(=O)$ -羥基保護基係藉由轉酯作用移除，該式ID、式IID或式7去保護藥物連接劑中間體產物含有如藉由HPLC測定之小於約10%、小於約7重量%、小於約6重量%、小於約5重量%、小於約4重量%或小於約3重量%之雜質，該雜質包含具有以下之結構之 β 消除葡萄糖醛酸部分：



其中波浪線指示結合至式ID、式IID或式7藥物連接劑中間體化合物之PAB (對氨基苄基)自切除間隔單元之苯基部分之結合位點。在前述方法之某些實施例中，式IC、式IIC或式6藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸之產物係大於約90%純、大於

約93%純、大於約94%純、大於約95%純、大於約96%純或大於約97%純，如藉由HPLC測定。

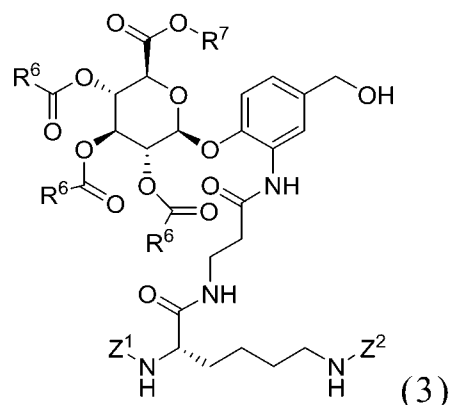
在前述方法之一些實施例中，式IC、式IIC或式6藥物連接劑中間體化合物與含醇格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂溶液接觸之產物係與第二個保護基脫除劑接觸，其中該第二個保護基脫除劑移除 Z^1 胺基及羧酸保護基，其中 Z^1 及 R^7 係如先前定義以提供式IE、式IIE或式8藥物連接劑中間體化合物。較佳地，該第二個保護基脫除劑接觸係在該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂接觸之式ID、式IID或式7藥物連接劑中間體產物未經分離之情況下進行。在一些較佳實施例中，該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂接觸及該第二個保護基脫除劑接觸係在一個鍋中順序進行。在一些較佳實施例中，該第二個保護基脫除劑係鹼之水溶液。較佳地，該鹼係LiOH。

在前述方法之經選擇之實施例中，該式v與式IE、式IIE及/或式8藥物中間體化合物接觸以提供式IIF或式9藥物連接劑中間體化合物或式II藥物連接劑化合物係在第二個活化劑之存在下進行。較佳地，該第二個活化劑係以下之溶液：N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-嗎啉基-碳鎢六氟磷酸鹽(COMU)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽/N-羥基琥珀醯亞胺、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎢六氟磷酸鹽(HATU)、疊氮磷酸二苯酯(DPPA)、氯-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎢四氟硼酸鹽、氟-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎢六氟磷酸鹽、N,N'-二環己基碳二亞胺、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎢四氟硼酸鹽、(苯并三唑-1-基氧基)

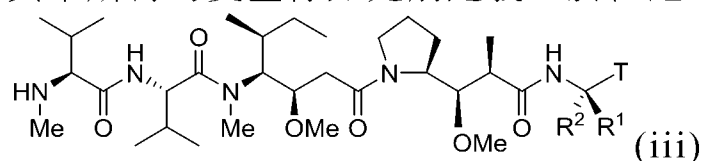
三吡咯啉基磷六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽、2-氯-1-甲基吡啶鎢碘化物或丙基膦酸酐。較佳地，該第二個活化劑係選自EDC·HCl、EEDQ及COMU之溶液。最佳地，該活化劑係COMU之溶液。

在前述方法之一些實施例中，式IE、式IIE或式8化合物與式v化合物之接觸係亦在鹼之存在下進行。任何合適之鹼可用以進行此步驟。較佳地，該鹼係具有式 $(\text{CH}_3)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$ ，更較佳地，該鹼係2,6-二甲基吡啶。

在前述方法之某些實施例中，式4化合物係藉由包括以下步驟之方法來製備：使式3化合物：



其中所有可變基係如先前定義，於合適之溶劑中與式iii化合物：

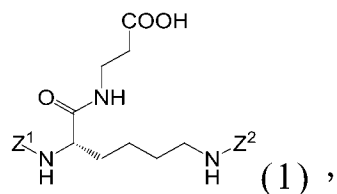


其中式iii化合物之所有可變基係如先前藉由詳述該式之實施例之任何一者定義，及胺甲酸酯偶合劑接觸，其中該接觸產生式4藥物連接劑中間體化合物。

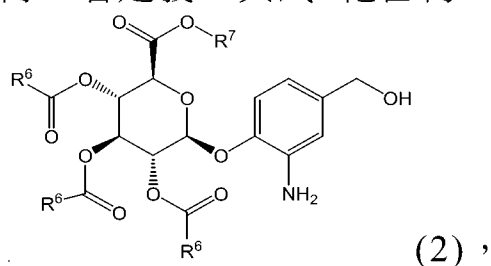
在某些實施例中，該胺甲酸酯偶合劑係光氣、氯甲酸三氯甲酯(雙光氣)、雙(三氯甲基)碳酸酯(三光氣)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)或1,1'-羰基-2,2-(1,2,4-三唑) (CDT)之溶液。較佳地，該胺甲酸酯偶合劑係1,1'-羰基-2,2-

(1,2,4-三唑) (CDT)溶液。

在前述方法之某些實施例中，式3藥物連接劑中間體化合物係藉由包括以下之步驟之方法來製備：使式1化合物：



其中式1化合物中之所有可變基係如先前藉由詳述該化合物之實施例之任何一者定義，與式2化合物：



其中式2中之所有可變基係如先前藉由詳述該式之實施例之任何一者定義，及第三活化劑接觸，其中該第三活化劑之接觸提供式3藥物連接劑中間體化合物。較佳地，該第三活化劑係以下之溶液：N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-嗎啉基-碳鎗六氟磷酸鹽(COMU)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽/N-羥基琥珀醯亞胺、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N' ,N四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU)、疊氮磷酸二苯酯(DPPA)、氯-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脲鎗四氟硼酸鹽、氟-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脲鎗六氟磷酸鹽、N,N'-二環己基碳二亞胺、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎗四氟硼酸鹽、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉基鎗六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗

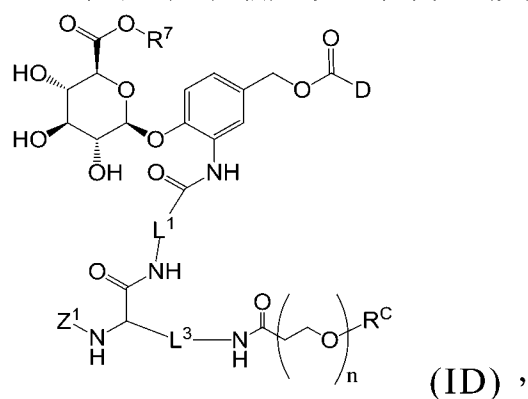
六氟磷酸鹽、2-氯-1-甲基吡啶鎢碘化物或丙基膦酸酐。更較佳地，該活化劑係以下之溶液：EDC·HCl、EEDQ或COMU，及最佳地，該活化劑係COMU之溶液。

本發明之彼等及其他態樣可藉由參考下列非限制有編號實施例而更充分瞭解。所有特定材料、方案及條件係意欲進一步闡述本發明，且不應視為對其合理範圍之限制。

有編號實施例。

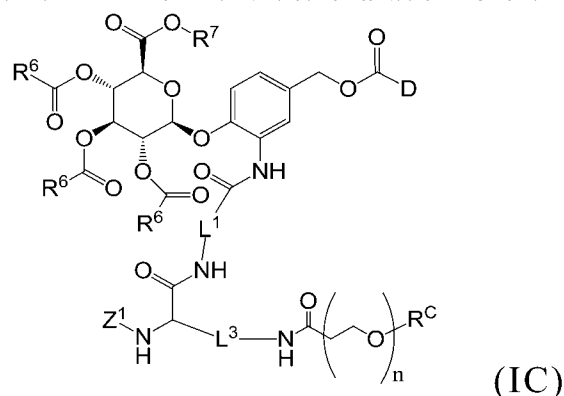
下列有編號實施例例示本發明之各種態樣且無意以任何方式限制本發明。

1.一種用於製備式ID藥物連接劑中間體或其鹽之方法：



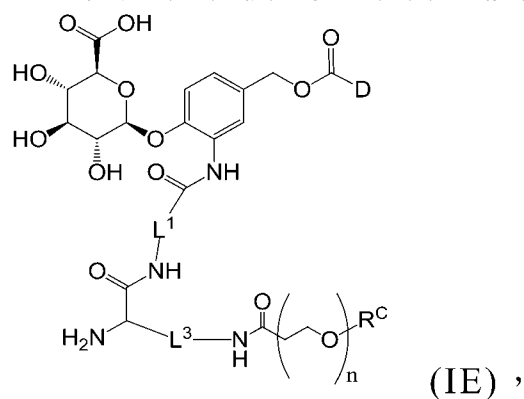
其中D係阿裡他汀藥物單元；L¹及L²之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；R⁷係視需要經取代之C₁-C₈烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基或視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基，所以-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；Z¹係第一個合適之胺基保護基；R^C係氫或PEG封端單元；及下標n為2至24之範圍，

該方法包括以下之步驟：(c)使式IC化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，其中該式IC化合物具有以下之結構：

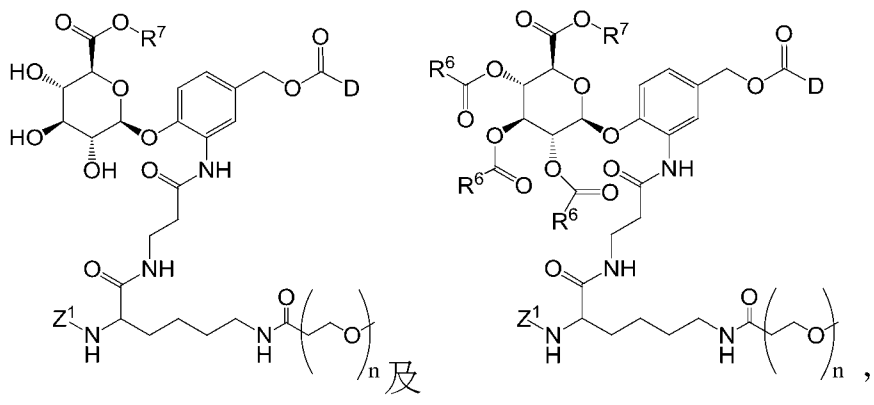


其中各 R^6 係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $\text{R}^6\text{C}(=\text{O})$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基；及殘餘可變基係如先前描述；及其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等羥基保護基以提供該式IC化合物。

2.一種用於製備式IE藥物連接劑中間體或其鹽之方法：

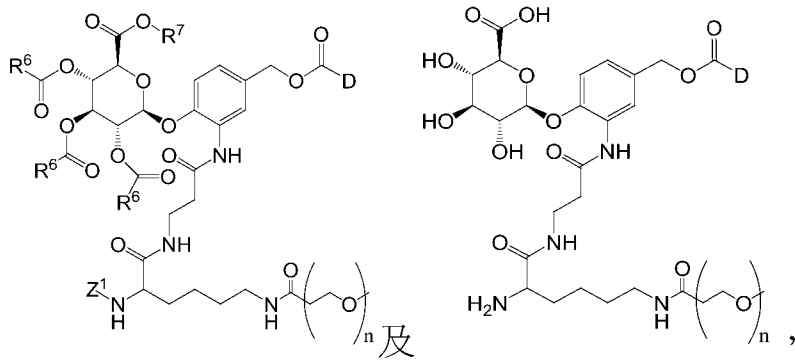


其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 及 L^2 之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^7 係視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10}



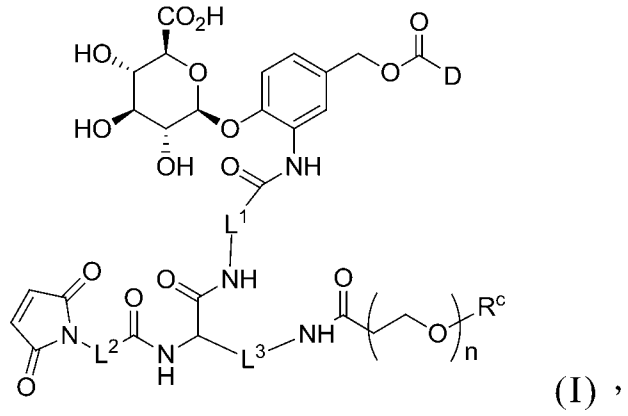
或其鹽。

5.如實施例2之方法，其中式IC及式IE藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



或其鹽。

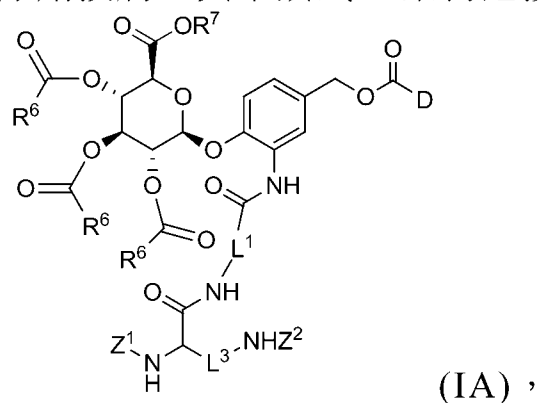
6.一種用於製備式I藥物連接劑化合物或其鹽之方法：



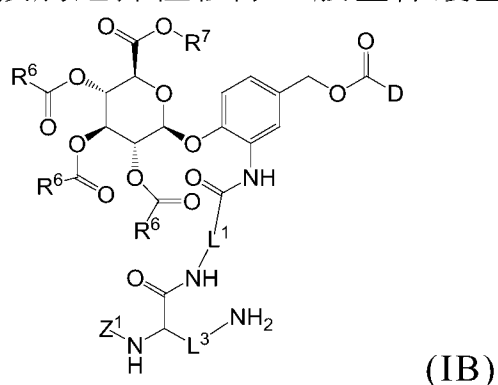
其中D係阿裡他汀藥物單元；L¹、L²及L³之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；R^C係氫或

PEG封端單元；及下標 n 為2至24之範圍，

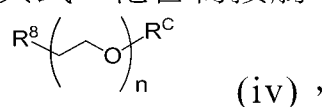
該方法包括以下之步驟：(a)使式IA藥物連接劑中間體與第二個保護基脫除劑接觸，其中該式IA藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中 R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)-$ 提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； Z^1 及 Z^2 之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基；及殘餘可變基如先前定義，其中該第二個保護基脫除劑之接觸選擇性移除 Z^2 胺基保護基以提供式IB藥物連接劑中間體化合物：

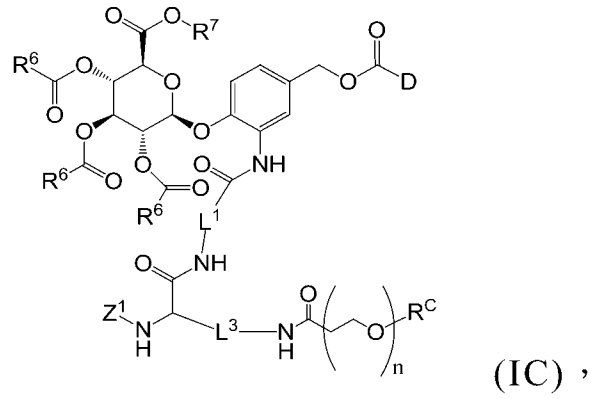


或其鹽，其中可變基係如先前定義；(b)使該式IB化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：

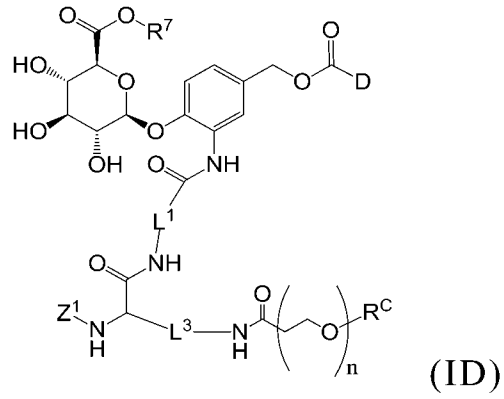


其中 R^8 係經活化之酯基；及殘餘可變基係如先前定義，或(b')使該式

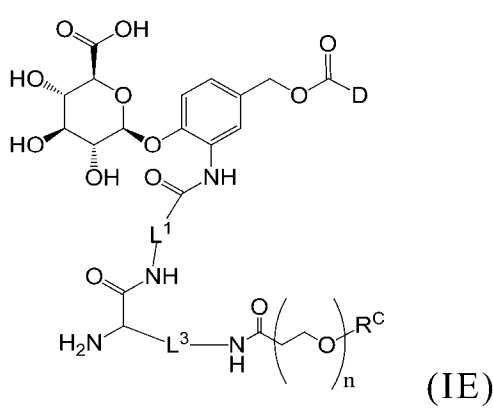
IB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中R⁸係-COOH及殘餘可變基係如先前定義，其中該接觸步驟(b)或(b')提供式IC藥物連接劑中間體化合物：



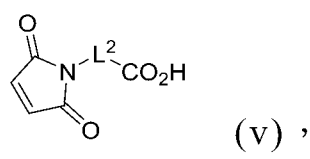
或其鹽，其中可變基係如先前定義；(c)使該式IC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等經基保護基以提供式ID藥物連接劑中間體化合物：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；(d)使該式ID藥物連接劑中間體化合物與第一個保護基脫除劑接觸，其中該第一個保護基脫除劑之接觸移除Z¹胺基及羧酸保護基以提供式IE藥物連接劑中間體化合物：



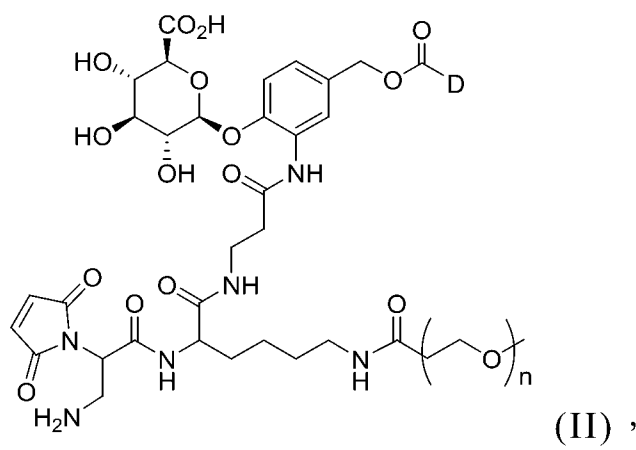
或其鹽，其中可變基係如先前定義；及(e)使該式IE藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第二個活化劑之存在下與式v化合物：



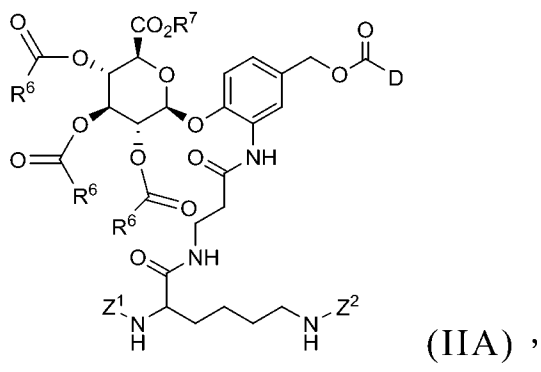
或其鹽接觸，其中L²係如先前定義；及其中接觸該式v，提供該式I藥物連接劑化合物或其鹽。

7.如實施例6之方法，其中L¹及L³之各者係獨立地C₁-C₄伸烷基及L²係獨立地視需要經取代之C₁-C₄伸烷基。

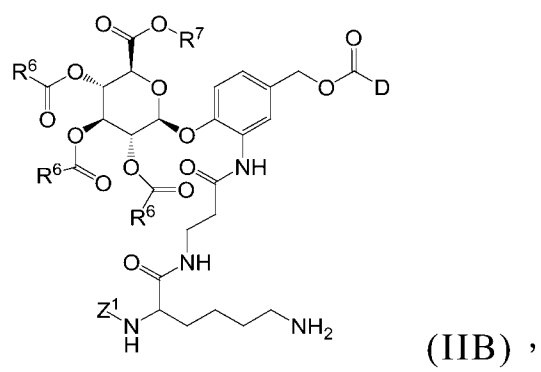
8.一種用於製備式II藥物連接劑化合物或其鹽之方法：



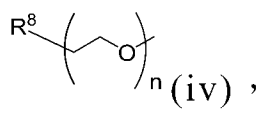
其中D係阿裡他汀藥物單元；及下標n為2至24之範圍，該方法包括以下之步驟：(a)使式IIA藥物連接劑中間體化合物與第二個保護基脫除劑接觸，其中該式IIA藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



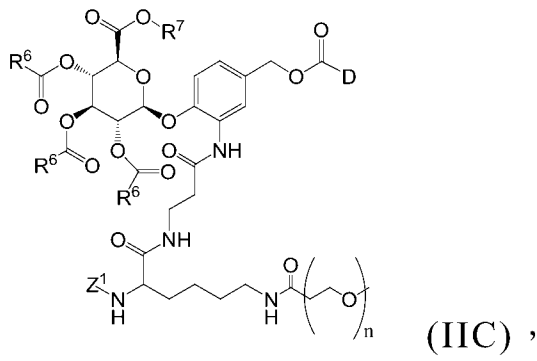
或其鹽，其中 R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； Z^1 及 Z^2 之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基，其中該第一個保護基脫除劑之接觸提供式IIB藥物連接劑中間體化合物：



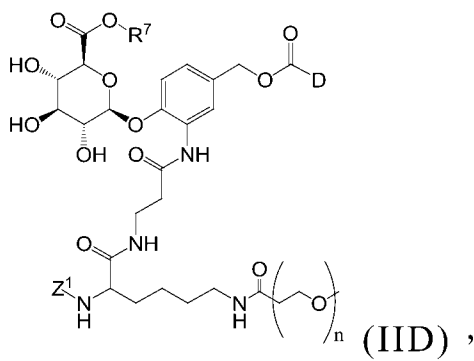
或其鹽，其中可變基係如先前定義；(b)使該式IIB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



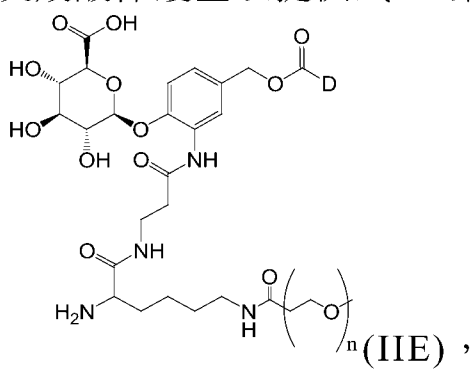
其中 R^8 係經活化之酯；及下標 n 係如先前定義，或(b')使該式IIB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中 R^8 係 $-COOH$ 及下標 n 係如先前定義；其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式IIC藥物連接劑中間體化合物：



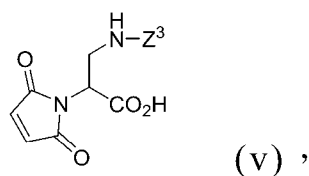
或其鹽，其中可變基係如先前定義；(c)使該式IIC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等羥基保護基以提供式IID藥物連接劑中間體化合物：



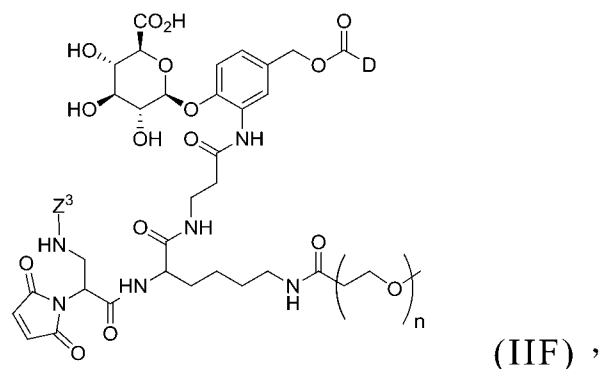
或其鹽，其中可變基係如先前定義；(d)使該式IID藥物連接劑中間體化合物與第二個保護基脫除劑接觸，其中該第二個保護基脫除劑之接觸移除胺及羧酸保護基以提供式IIE藥物連接劑中間體化合物：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；(e)使該式IIE藥物連接劑中間體化合物在第二個活化劑之存在下與式v化合物接觸：



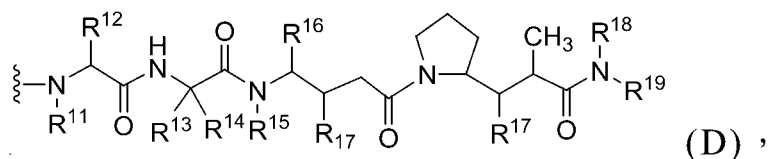
其中 Z^3 係第三個合適之胺基保護基，以形成式IIF藥物連接劑中間體化合物：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；及(d)使該式IIF藥物連接劑中間體化合物與第三個保護基脫除劑接觸，其中該第三個保護基脫除劑之接觸移除 Z^3 胺基保護基，藉此提供該式II藥物連接劑化合物或其鹽。

9.如實施例8之方法，其中 Z^3 係對酸敏感之第三個胺基保護基，特定言之， $-C(=O)O-t-Bu$ 。

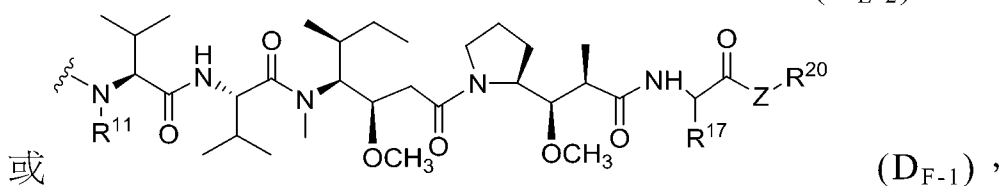
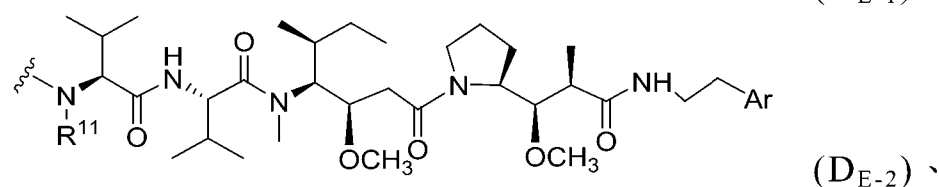
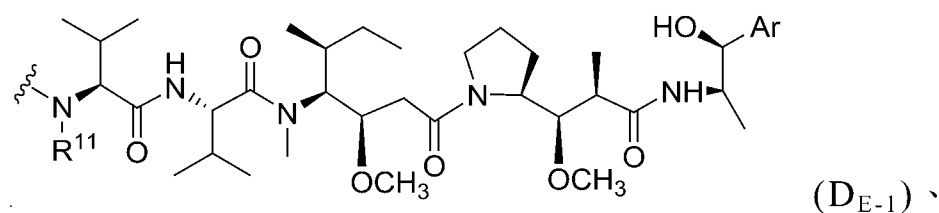
10.如實施例1至9中任一項之方法，其中阿裡他汀藥物單元(D)具有以下之結構：



其中波浪線指示D對式II藥物連接劑化合物之其餘部份之共價結合； R^{11} 係選自由以下組成之群：H及 C_1-C_8 烷基； R^{12} 係選自由以下組成之群：H、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 碳環、芳基、 C_1-C_8 烷基-芳基、 C_1-C_8 烷基- $(C_3-C_8$ 碳環)， C_3-C_8 雜環及 C_1-C_8 烷基- $(C_3-C_8$ 雜環)； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 碳環、芳基、 C_1-C_8 烷基-芳基、 C_1-C_8 烷基-

(C₃-C₈碳環)、C₃-C₈雜環及C₁-C₈烷基-(C₃-C₈雜環)；R¹⁴係選自由以下組成之群：H及甲基，或R¹³及R¹⁴共同形成碳環及具有式-(CR^aR^b)_n-，其中R^a及R^b係獨立地選自由以下組成之群：H、C₁-C₈烷基及C₃-C₈碳環，及n係選自由以下組成之群：2、3、4、5及6；R¹⁵係選自由以下組成之群：H及C₁-C₈烷基；R¹⁶係選自由以下組成之群：H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈碳環、芳基、C₁-C₈烷基-芳基、C₁-C₈烷基-(C₃-C₈碳環)、C₃-C₈雜環及C₁-C₈烷基-(C₃-C₈雜環)；各R¹⁷係獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C₁-C₈烷基、C₃-C₈碳環及O-(C₁-C₈烷基)；R¹⁸係選自由以下組成之群：H及C₁-C₈烷基；R¹⁹係選自由以下組成之群：-C(R¹⁷)₂-C(R¹⁷)₂-芳基、-C(R¹⁷)₂-C(R¹⁷)₂-(C₃-C₈雜環)、-C(R¹⁷)₂-C(O)-ZR²⁰及-C(R¹⁷)₂-C(R¹⁷)₂-(C₃-C₈碳環)；Z係-O-或-NH-；及R²⁰係選自由以下組成之群：H、C₁-C₈烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀雜芳基及C₃-C₈雜環基。

11.如實施例10之方法，其中阿裡他汀藥物單元(D)具有式D_{E-1}、D_{E-2}或D_{F-1}之結構：



其中Ar係視需要經取代之C₆-C₁₀芳基或視需要經取代之C₃-C₈雜環

基。

12.如實施例11之方法，其中D具有式D_{E-1}之結構。

13.如實施例11之方法，其中D具有式D_{E-2}之結構。

14.如實施例11之方法，其中D具有式D_{F-1}之結構。

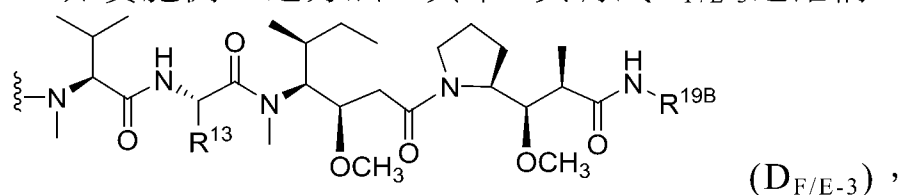
15.如實施例12或13之方法，其中Ar係視需要經取代之苯基或視需要經取代之2-吡啶基。

16.如實施例14之方法，其中-Z-係-O-及R²⁰係C₁-C₄烷基。

17.如實施例14之方法，其中Z係-NH-及R²⁰係視需要經取代之苯基或視需要經取代之C₅-C₆雜芳基。

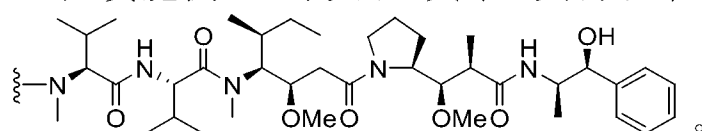
18.如實施例10至17之任何一者之方法，其中R¹¹係甲基。

19.如實施例10之方法，其中D具有式D_{F/E-3}之結構：

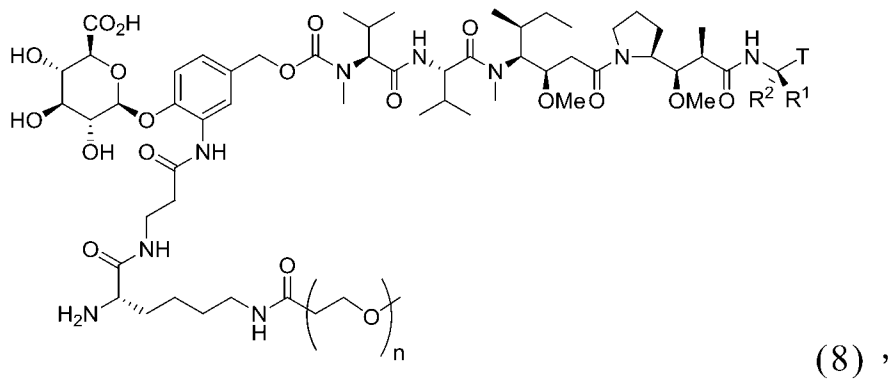


其中 R¹³ 係 異 丙 基 或 -CH₂-CH(CH₃)₂；及 R^{19B} 係 -CH(CH₃)-CH(OH)Ph、-CH(CO₂H)CH₂Ph、-CH(CH₂Ph)-2-噻唑、-CH(CH₂Ph)-2-吡啶基、-CH(CH₂-p-Cl-Ph)、-CH(CO₂Me)-CH₂Ph、-CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃、CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-喹啉基或 -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph。

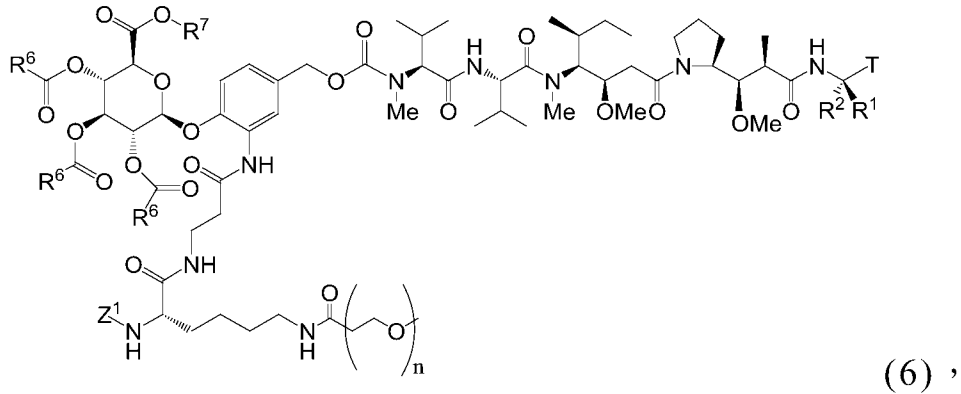
20.如實施例10之方法，其中D具有以下之結構：



21.一種用於製備具有以下結構之式8藥物連接劑中間體或其鹽之方法：



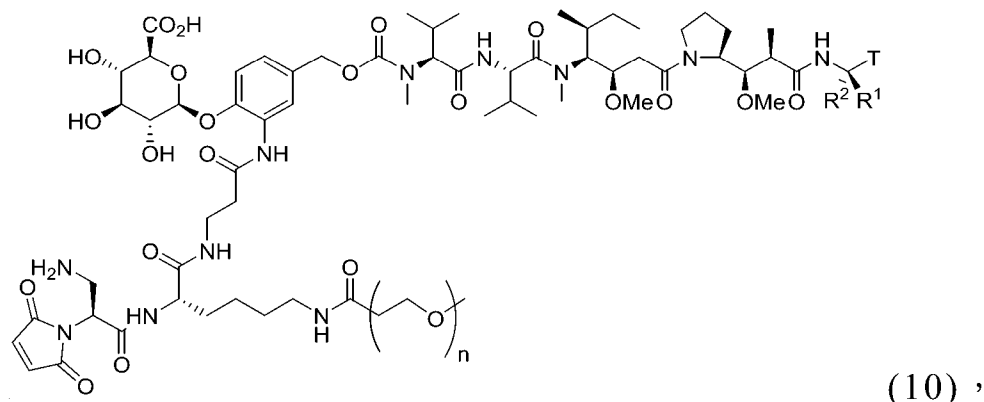
其中下標n為2至24之範圍；R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H或C₁-C₄烷基；及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基，該方法包括以下之步驟：(c)使式6藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，其中該式6藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



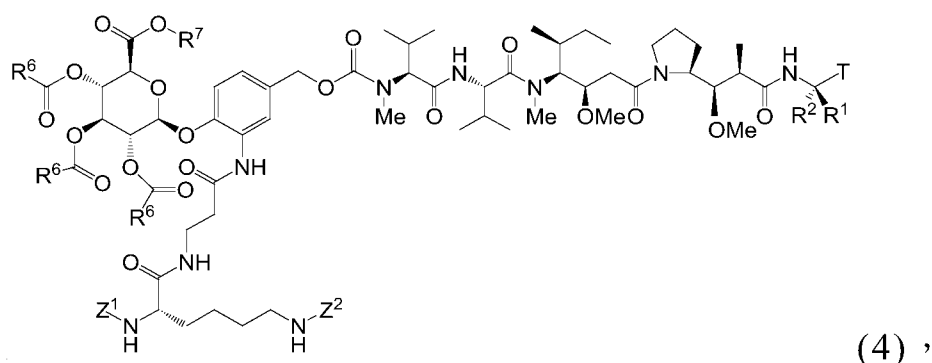
其中R⁶及R⁷之各者係獨立地視需要經取代之C₁-C₈烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基或視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；Z¹係第一個合適之胺基保護基；及殘餘可變基係如先前定義；及(d)使步驟(c)之產物與第一個保護基脫除劑接觸，其中該第一個保護基脫除劑係鹼之水溶液，其中步驟(c)及(d)提供該式8藥物連接劑中間體化合物。

22.一種用於製備式10藥物連接劑化合物之方法，該式10藥物連接劑

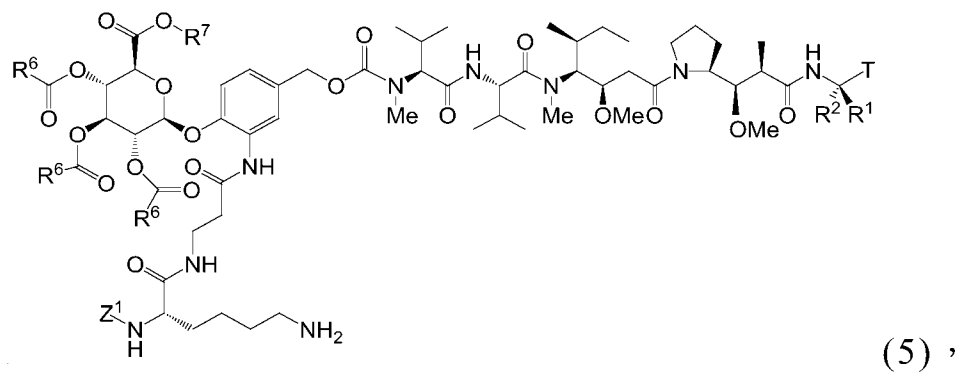
化合物具有以下之結構：



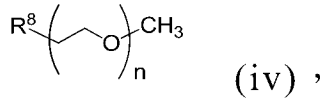
或其鹽，其中下標 n 為2至24之範圍； R^1 係H或 C_1 - C_4 烷基； R^2 係H、 C_1 - C_4 烷基或 $-CH_2-R^3$ ； R^3 係 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_8 雜環基；及T係選自由以下組成之群： $-CH(OR^4)-R^5$ 及 $-C(=O)-OR^4$ ，其中 R^4 係H或 C_1 - C_4 烷基；及 R^5 係 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_6 雜芳基，該方法包括以下之步驟：(a)使式4藥物連接劑中間體化合物與第二個保護基脫除劑接觸，其中該式4藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



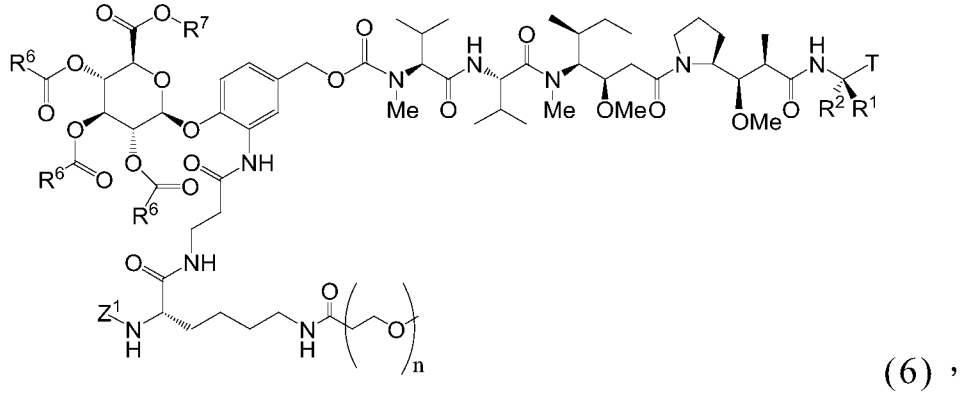
或其鹽，其中 R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)-$ 提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； Z^1 及 Z^2 之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基；及殘餘可變基係如先前定義，其中該第二個保護基脫除劑之接觸選擇性移除 Z^2 胺基保護基以提供式5藥物連接劑中間體化合物：



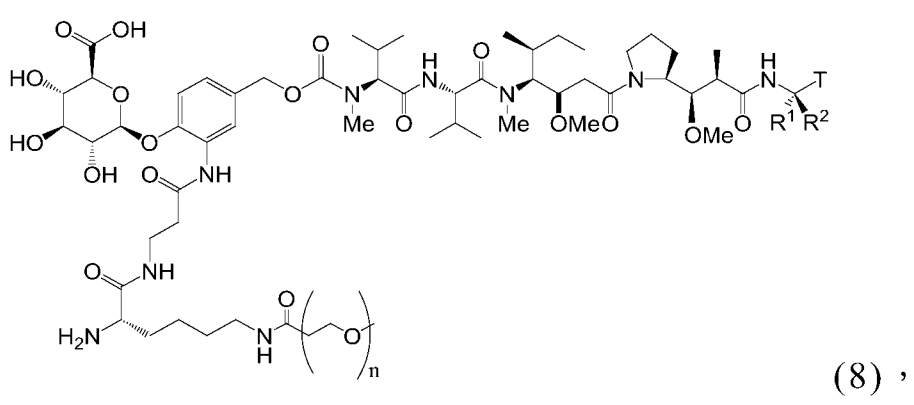
或其鹽，其中可變基係如先前定義；(b)使該式5藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



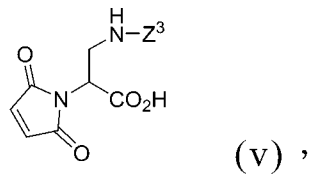
其中R⁸係經活化之酯；及下標n係如先前定義，或(b')使式IB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中R⁸係-COOH及下標n係如先前定義，其中步驟(b)或(b')之該接觸提供式6藥物連接劑中間體化合物：



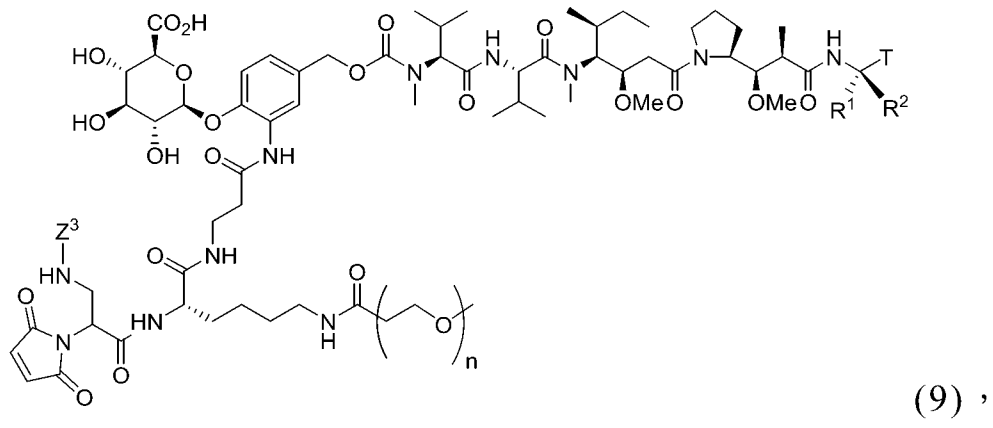
或其鹽，其中可變基係如先前定義；(c)使該式6藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸；(d)使步驟(c)之產物與第一個保護基脫除劑接觸，其中該第一個保護基脫除劑係鹼之水溶液，其中步驟(b)及(c)提供式8藥物連接劑中間體化合物，其中該式8藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中可變基係如先前定義；(c)使該式8藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第二個活化劑之存在下與式v化合物：



或其鹽接觸，其中Z³係第三個合適之胺基保護基，其中接觸該式v，提供式9藥物連接劑中間體化合物：

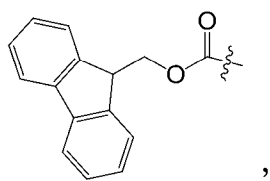


或其鹽，其中可變基係如先前定義；及(f)使該式9藥物連接劑中間體化合物與第三個保護基脫除劑接觸，其中該第三個保護基脫除劑之接觸移除Z³胺基保護基，藉此提供該式10藥物連接劑化合物或其鹽。

23.如實施例21或22之方法，其中R¹係H或甲基，R²係H，及T係-CH(OR⁴)-R⁵，其中R⁴係H或甲基及R⁵係C₆-C₁₀芳基。

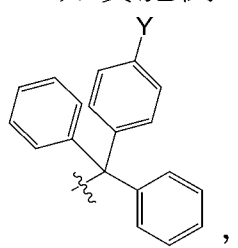
24.如實施例21或22之方法，其中R¹係甲基，R²係H，及T係-CH(OH)Ph。

25. 如實施例1至24之任何一者之方法，其中Z¹具有下式：



其中波浪線指示結合至具有該化合物結構之其餘部份之結合位點。

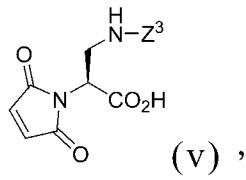
26.如實施例6至25中任一項之方法，其中Z²具有下式：



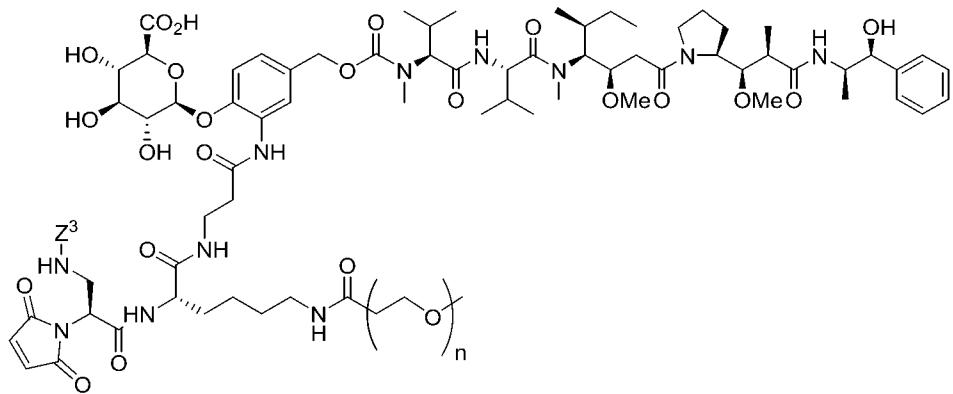
其中Y係H或OMe；及波浪線指示結合至具有該化合物結構之其餘部份之結合位點。

27.如實施例26之方法，其中Y係-OMe。

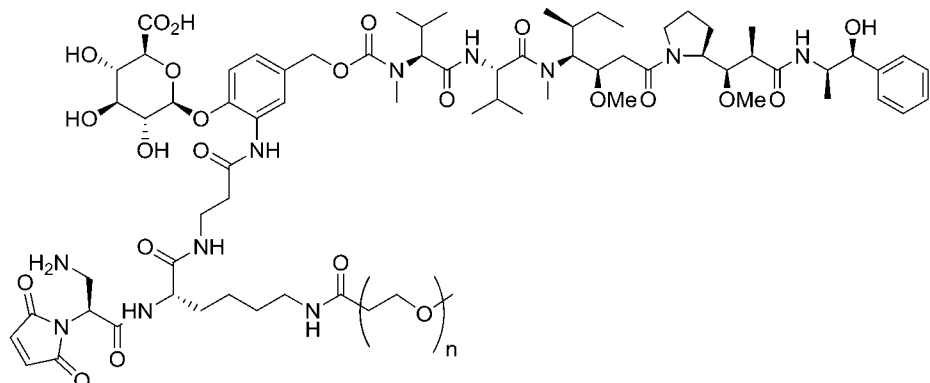
28.如實施例22之方法，其中式v化合物具有以下之結構：



或其鹽，式9藥物連接劑中間體具有以下之結構：

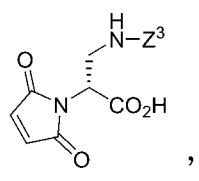


或其鹽；及式10藥物連接劑化合物具有以下之結構：

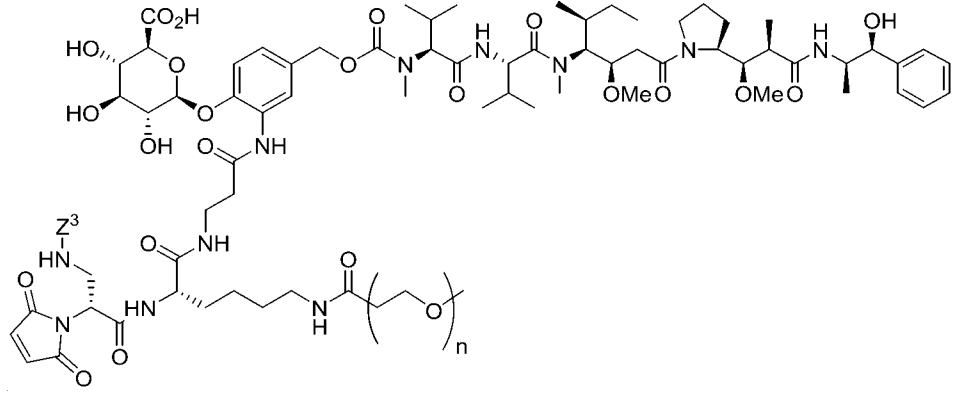


或其鹽。

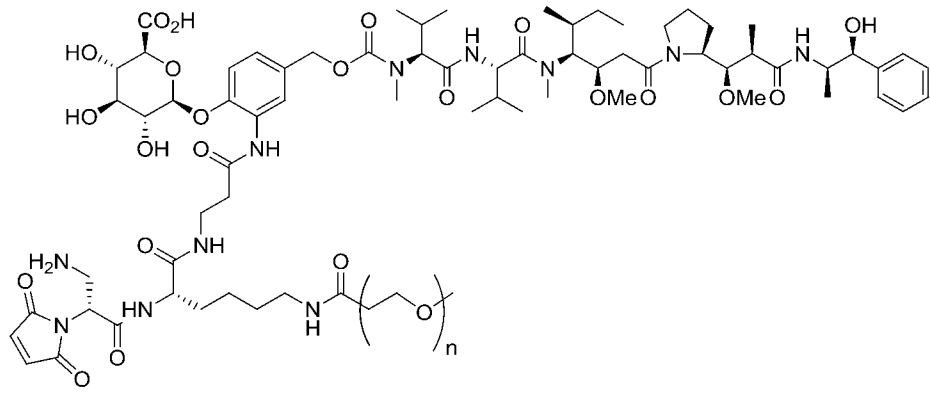
29.如實施例22之方法，其中式v化合物具有以下之結構：



或其鹽；式9藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



及式10藥物連接劑化合物或其鹽具有以下之結構：



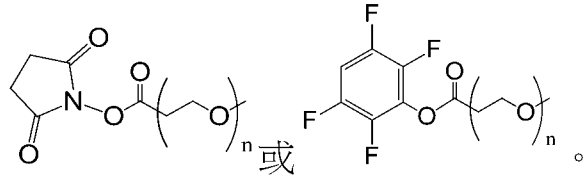
30.如實施例22至29任一項之方法，其中Z³係-C(=O)O-t-Bu。

31.如實施例1至30任一項之方法，其中R⁶及R⁷之各者係獨立地C₁-C₄

烷基。

32.如實施例31之方法，其中 R^6 及 R^7 之各者係甲基或乙基，特定言之，兩者均係甲基。

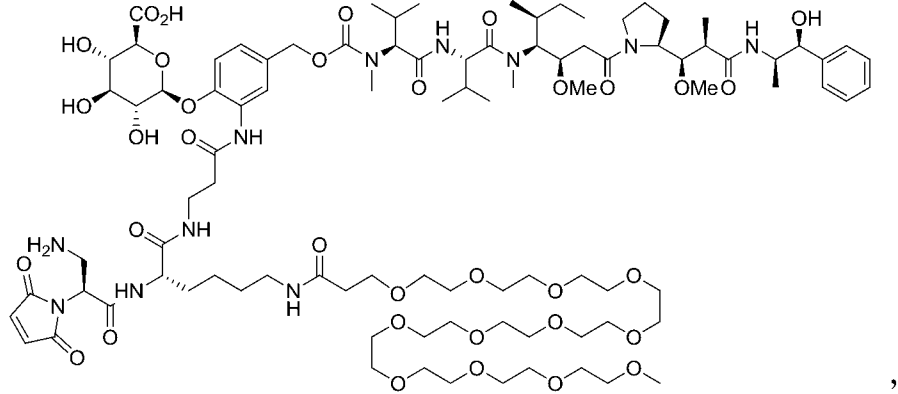
33.如實施例6至32任一項之方法，其中式iv化合物具有以下之結構：



34.如實施例1至33任一項之方法，其中下標 n 為8至16之範圍。

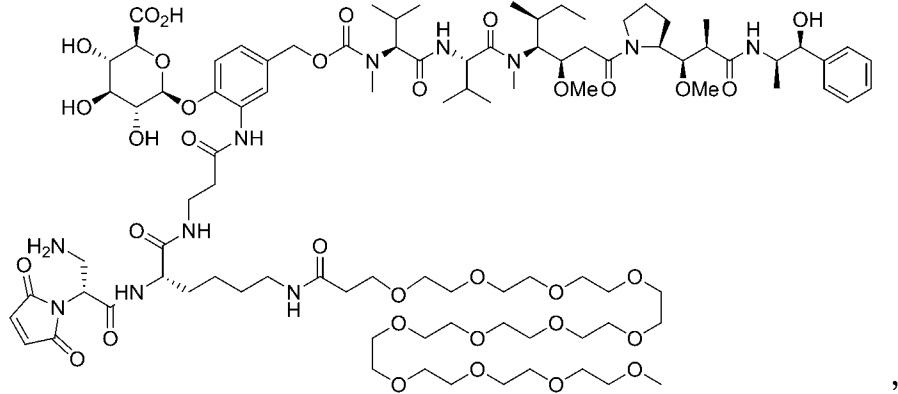
35.如實施例34之方法，其中下標 n 係12。

36.如實施例26之方法，其中式10化合物具有以下之結構：



或其鹽。

37.如實施例27之方法，其中式10化合物具有以下之結構：



或其鹽。

38.如實施例6至35中任一項之方法，其中式v化合物之 Z^3 係BOC (-

C(=O)-O-t-Bu)。

39.如實施例6至38中任一項之方法，其中用於移除 Z^2 或 Z^3 之第二或第三個保護基脫除劑係 pK_a 在0至3範圍內之酸之水溶液。

40.如實施例39之方法，其中酸之水溶液之酸係三氟乙酸或三氯乙酸。

41.如實施例1至40中任一項之方法，其中格任亞試劑具有式 R^gMgX 及烷氧基鹵化鎂具有式 R^gOMgX ，其中 R^g 係 C_1 - C_5 烷基或苯基及 X 係I、Br或Cl。

42.如實施例41之方法，其中格任亞試劑係 $MeMgI$ 或 $MeMgCl$ 。

43.如實施例41之方法，其中烷氧基鹵化鎂係 $MeOMgI$ 或 $MeOMgCl$ 。

44.如實施例1至43中任一項之方法，其中該含醇溶劑包含 C_1 - C_4 醇。

45.如實施例44之方法，其中該含醇溶劑進一步包含THF。

46.如實施例45之方法，其中該溶劑係甲醇及THF之1:1 (v/v)混合物。

47.如實施例1至39中任一項之方法，其中用於移除 Z^1 之第一個保護基脫除劑係LiOH水溶液。

48.如實施例6至47中任一項之方法，其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂接觸及移除 Z^1 之該第一個保護基脫除劑接觸係在一個鍋中進行。

49.如實施例6至44中任一項之方法，其中用於接觸該式iv之活化劑係以下之溶液：N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-嗎啉基-碳鎢六氟磷酸鹽

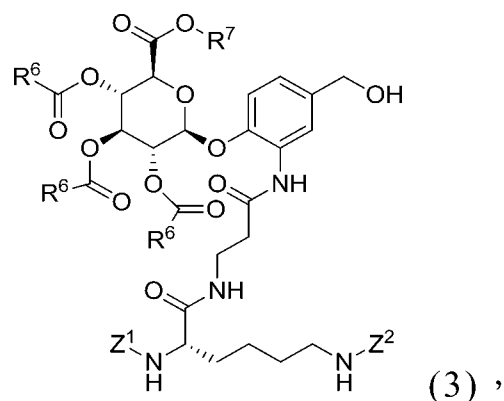
(COMU)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽/N-羥基琥珀醯亞胺、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽(HATU)、疊氮磷酸二苯酯(DPPA)、氯-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎘四氟硼酸鹽、氟-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎘六氟磷酸鹽、N,N'-二環己基碳二亞胺、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎘四氟硼酸鹽、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉鎘六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽、2-氯-1-甲基吡啶鎘碘化物或丙基膦酸酐。

50.如實施例49之方法，其中用於接觸該式iv之活化劑係EDC·HCl、EEDQ或COMU之溶液。

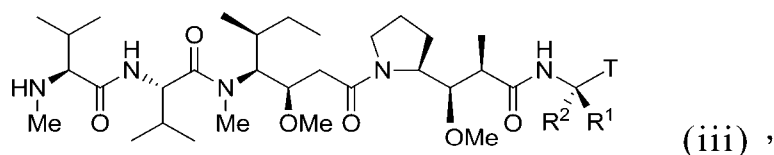
51.如實施例50之方法，其中用於接觸該式iv之活化劑係COMU之溶液。

52.如實施例22之方法，其中式4藥物連接劑中間體化合物或其鹽係藉由包括以下之步驟之方法製備：

使具有以下結構之式3化合物或其鹽：



於合適之溶劑中在胺甲酸酯偶合劑之存在下與具有以下結構之式iii阿裡他汀化合物接觸：

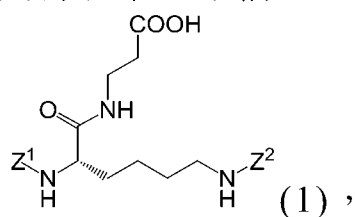


其中接觸該式3，提供該式4藥物連接劑中間體化合物或其鹽。

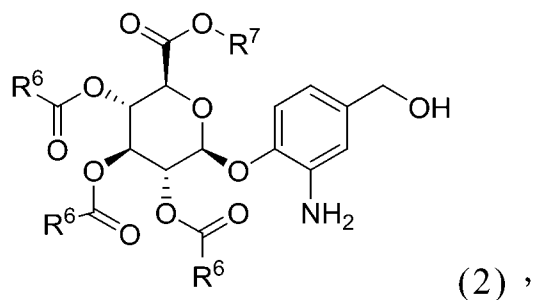
54.如實施例53之方法，其中該胺甲酸酯偶合劑係以下之溶液：光氣、氯甲酸三氯甲酯(雙光氣)及雙(三氯甲基)碳酸酯(三光氣)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)或1,1'-羰基-二-(1,2,4-三唑) (CDT)。

55.如實施例54之方法，其中該胺甲酸酯偶合劑係1,1'-羰基-二-(1,2,4-三唑) (CDT)之溶液。

56.如實施例52至55中任一項之方法，其中式3化合物係藉由包括以下步驟之方法製備：使式1並聯連接器單元前驅物(L_P')或其鹽及式2化合物或其鹽於合適之溶劑中在第三偶合劑之存在下接觸，其中該式1 L_P'化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中Z¹及Z²之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基；及該式2化合物具有以下之結構：



其中該之接觸提供該式3化合物或其鹽。

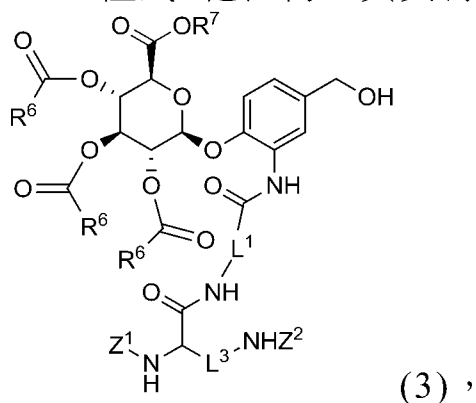
57.如實施例51之方法，其中胺偶合劑係以下之溶液：N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-

1,2-二氫喹啉(EEDQ)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-嗎啉基-碳鎗六氟磷酸鹽(COMU)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽/N-羥基琥珀醯亞胺、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N'三唑N',N四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU)、疊氮磷酸二苯酯(DPPA)、氯-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脲鎗四氟硼酸鹽、氟-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脲鎗六氟磷酸鹽、N,N'-二環己基碳二亞胺、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎗四氟硼酸鹽、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉基鎗六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽、2-氯-1-甲基吡啶鎗碘化物或丙基膦酸酐。

58.如實施例56之方法，其中該肽偶合劑係EDC·HCl、EEDQ或COMU之溶液。

59.如實施例58之方法，其中該肽偶合劑係COMU之溶液。

60.一種式3化合物，其具有以下之結構：



或其鹽，其中 L^1 及 L^3 係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代

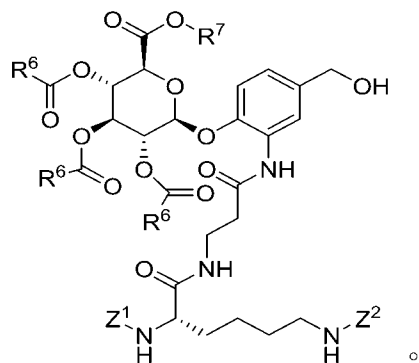
之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及 Z^1 及 Z^2 之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基。

61.如實施例60之化合物，其中 L^1 及 L^3 獨立地係 C_1 - C_4 伸烷基。

62.如實施例60或61之化合物，其中各 R^6 係 C_1 - C_4 烷基或視需要經取代之苯基。

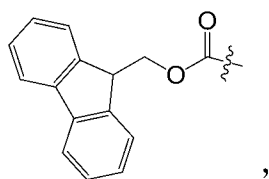
63.如實施例60、61或62之化合物，其中 R^7 係甲基或乙基。

64.如實施例60之化合物，其中式3化合物具有以下之結構：



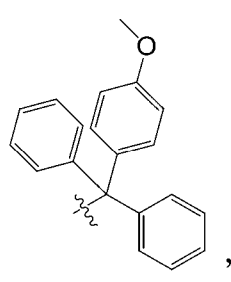
65.如實施例60至64之任何一者之化合物，其中 R^6 及 R^7 之各者係甲基。

66.如實施例60至65之任何一者之化合物，其中 Z^1 具有以下之結構：



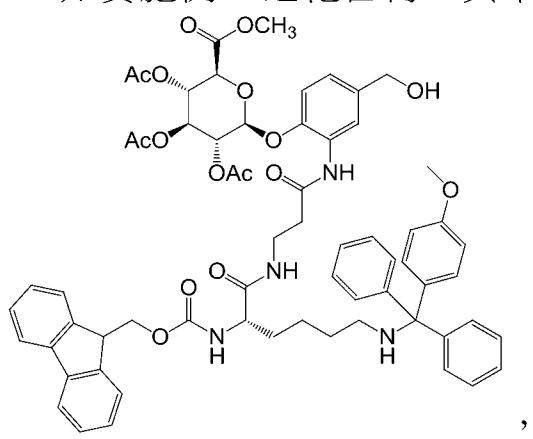
其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

67.如實施例60至66中任一項之化合物，其中 Z^2 具有以下之結構：



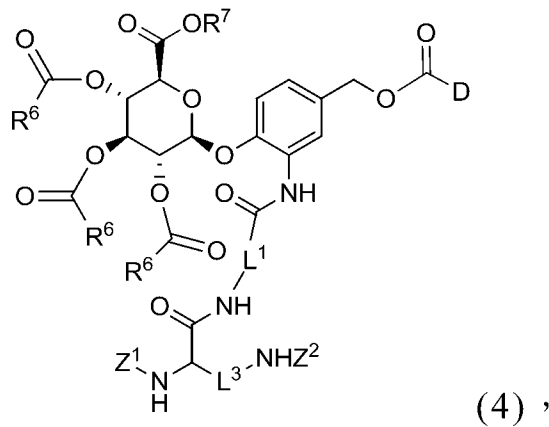
其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

68.如實施例60之化合物，其中式3化合物具有以下之結構：



或其鹽。

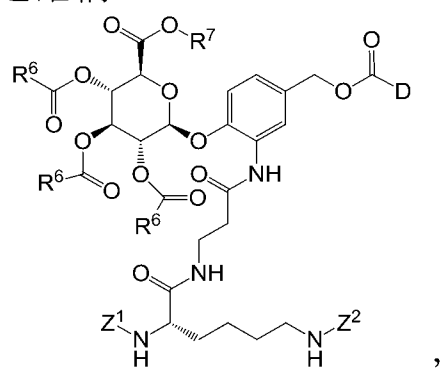
69.一種藥物連接劑中間體化合物，其具有以下之式4結構：



或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元；L¹及L³係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；R⁶及R⁷之各者係獨立地視需要經取代之C₁-C₈烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基或

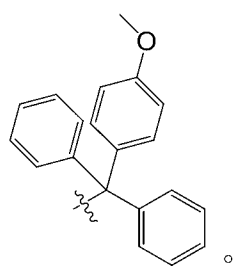
視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及Z¹及Z²之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基。

70.如技術方案69之藥物連接劑中間體化合物，其中式4化合物具有以下之結構：

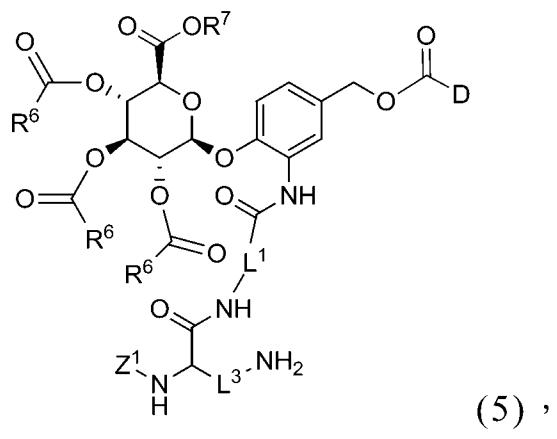


或其鹽。

71.如實施例69或70之藥物連接劑中間體化合物，其中Z²具有以下之結構：

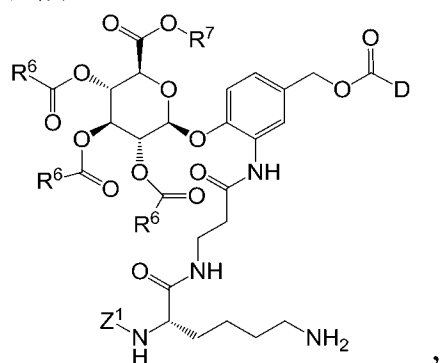


72.一種藥物連接劑中間體化合物，其中該藥物連接劑中間體化合物具有以下之式5結構：



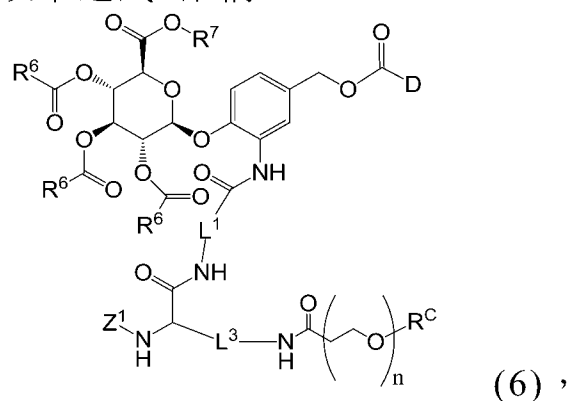
或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 及 L^3 係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及 Z^1 係第一個合適之胺基保護基。

73.如實施例68之藥物連接劑中間體化合物，其中式5化合物具有以下之結構：



或其鹽。

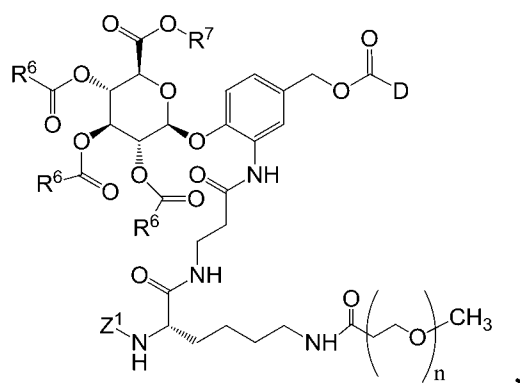
74.一種藥物連接劑中間體化合物，其中該藥物連接劑中間體化合物具有以下之式6結構：



或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 及 L^3 係獨立地選自由以下組

成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； Z^1 係第一個合適之胺基保護基； R^c 係氫或PEG封端單元；及下標 n 為1至24之範圍。

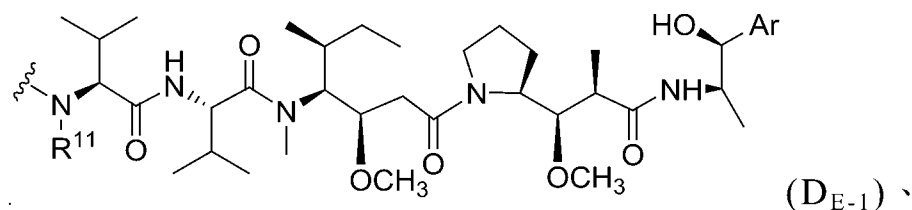
75.如技術方案74之藥物連接劑中間體化合物，其中式6化合物具有以下之結構：

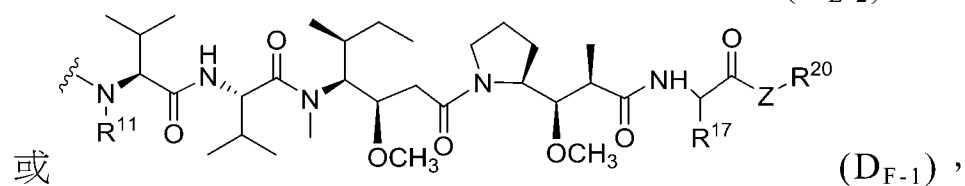
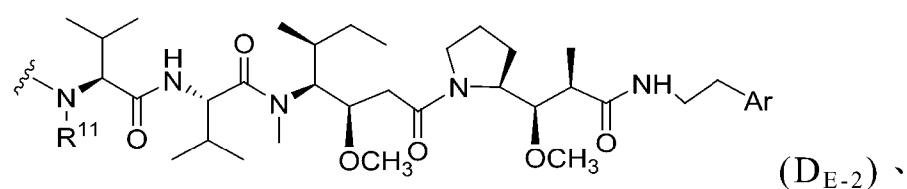


或其鹽。

76.如實施例74或75之化合物，其中下標 n 係8或12。

77.如實施例69至76中任一項之化合物，其中阿裡他汀藥物單元(D)具有式 D_{E-1} 、 D_{E-2} 或 D_{F-1} 之結構：





其中Ar係視需要經取代之C₆-C₁₀芳基或視需要經取代之C₃-C₈雜環基。

78.如實施例77之化合物，其中D具有式D_{E-1}之結構。

79.如實施例77之化合物，其中D具有式D_{E-2}之結構。

80.如實施例77之化合物，其中D具有式D_{F-1}之結構。

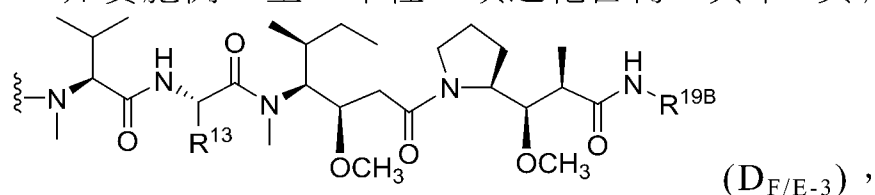
81.如實施例78或79之化合物，其中Ar係視需要經取代之苯基或視需要經取代之2-吡啶基。

82.如實施例80之化合物，其中-Z-係-O-及R²⁰係C₁-C₄烷基。

83.如實施例80之化合物，其中Z係-NH-及R²⁰係視需要經取代之苯基或視需要經取代之C₅-C₆雜芳基。

84.如實施例77至83中任一項之化合物，其中R¹¹係甲基。

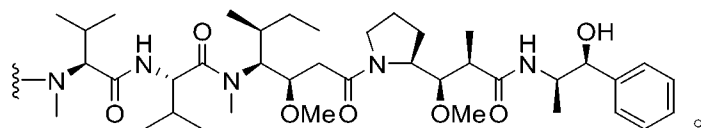
85.如實施例69至77中任一項之化合物，其中D具有式D_{F/E-3}之結構：



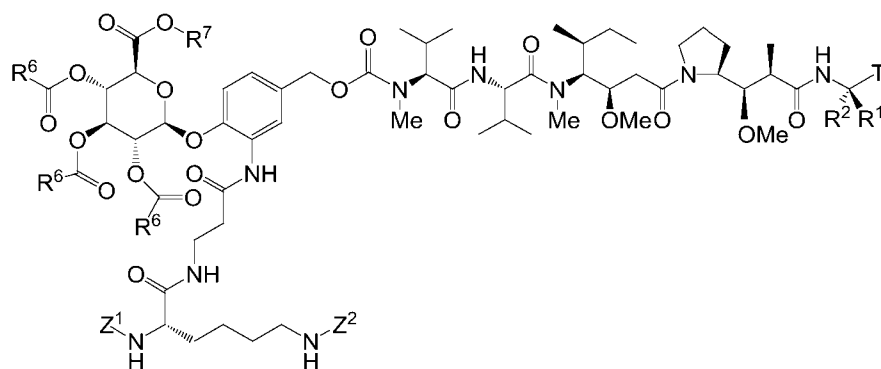
其中R¹³係異丙基或-CH₂-CH(CH₃)₂；及R^{19B}係-CH(CH₃)-CH(OH)Ph、-CH(CO₂H)CH₂Ph、-CH(CH₂Ph)-2-噻唑、-CH(CH₂Ph)-2-吡啶基、-CH(CH₂-p-Cl-Ph)、-CH(CO₂Me)-CH₂Ph、-CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃、CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-喹啉基或-

CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph。

86.如實施例69至77中任一項之化合物，其中D具有以下之結構：

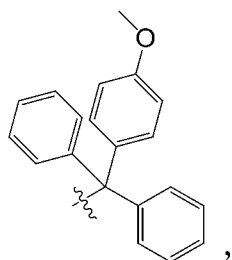


87.如實施例69之化合物，其中式4藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



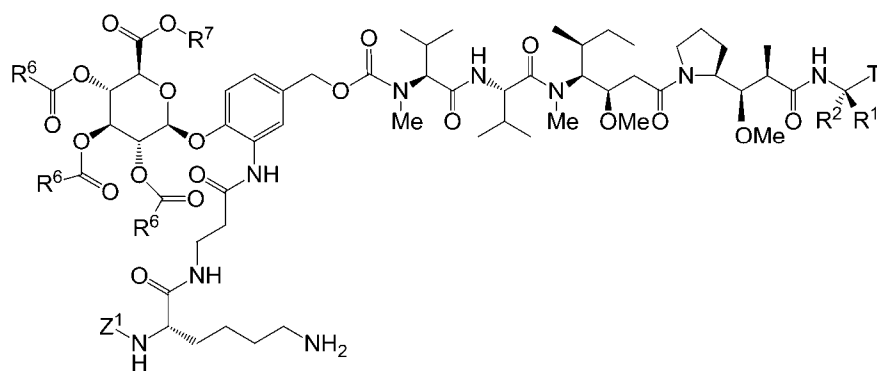
或其鹽，其中R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基。

88.如實施例87之藥物連接劑中間體化合物，其中Z²具有以下之結構：



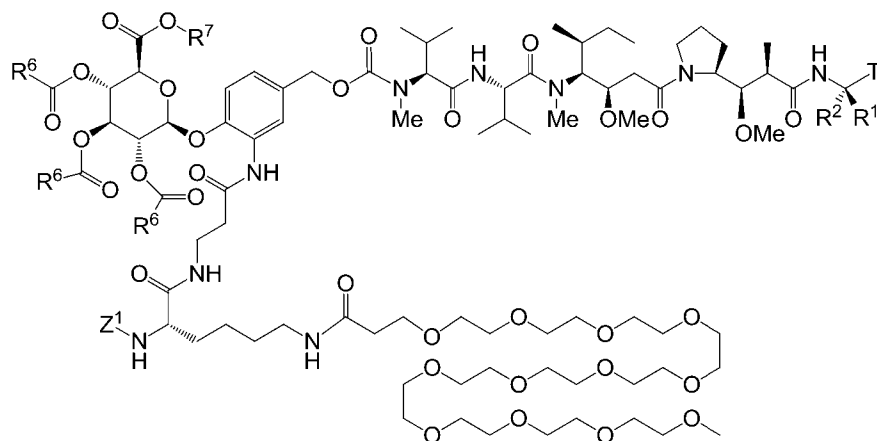
其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

89.如實施例72之藥物連接劑中間體化合物，其中式5化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜環基。

90.如實施例74之藥物連接劑中間體化合物，其中式6化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基。

91.如實施例69至90中任一項之藥物連接劑中間體化合物，其中 R^6 及 R^7 之各者係獨立地 C_1 - C_4 烷基。

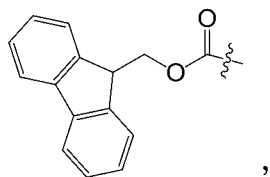
92.如實施例91之藥物連接劑中間體化合物，其中 R^6 及 R^7 之各者係甲

基或 R^6 及 R^7 之各者係乙基。

93.如實施例89至92中任一項之藥物連接劑中間體化合物，其中 R^1 係氫或甲基； R^2 係氫；及T係 $-\text{CH}(\text{OR}^4)-\text{R}^5$ ；其中 R^4 係氫或甲基及 R^5 係 C_6 - C_{10} 芳基。

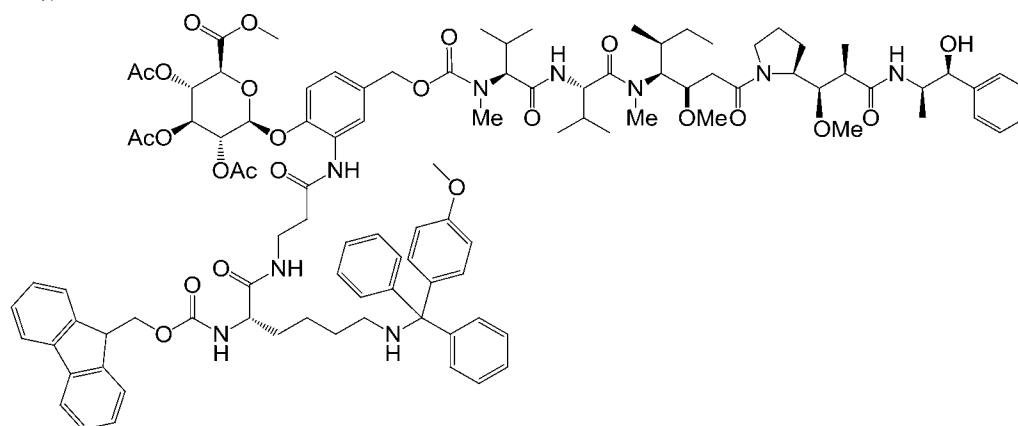
94.如實施例93之藥物連接劑中間體化合物，其中 R^1 係甲基， R^2 係H，及T係 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{Ph}$ 。

95.如實施例69至94中任一項之藥物連接劑中間體化合物，其中 Z^1 具有以下之結構：

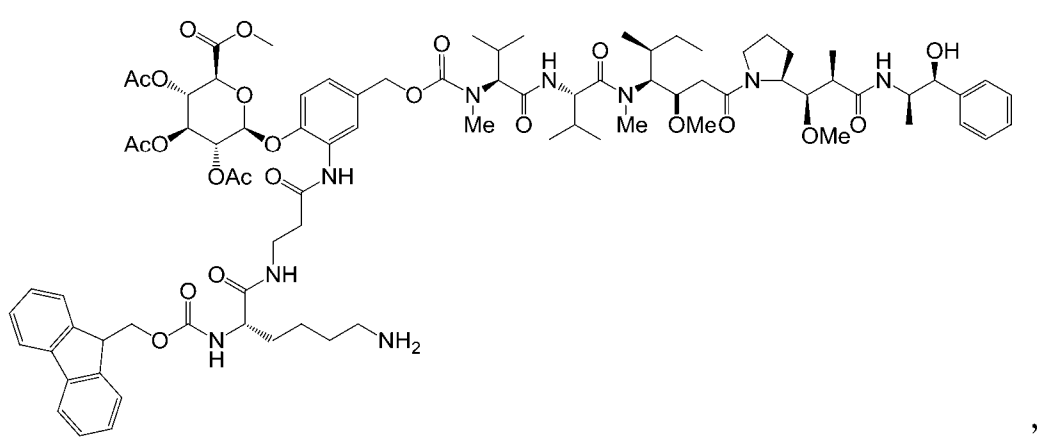


其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

96.如實施例69之藥物連接劑中間體化合物，其中式4化合物具有以下之結構：

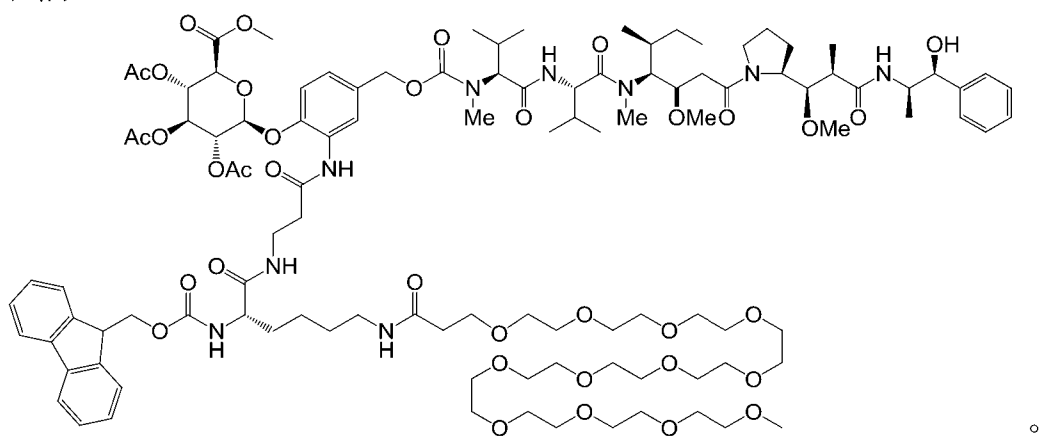


97.如實施例72之藥物連接劑中間體化合物，其中式5化合物具有以下之結構：

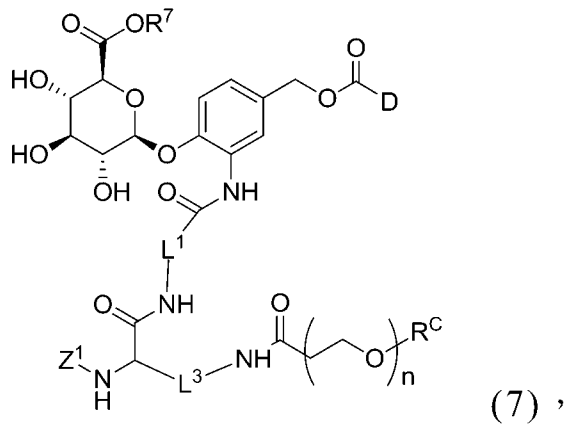


或其鹽。

98.如實施例74之藥物連接劑中間體化合物，其中式6化合物具有以下之結構：

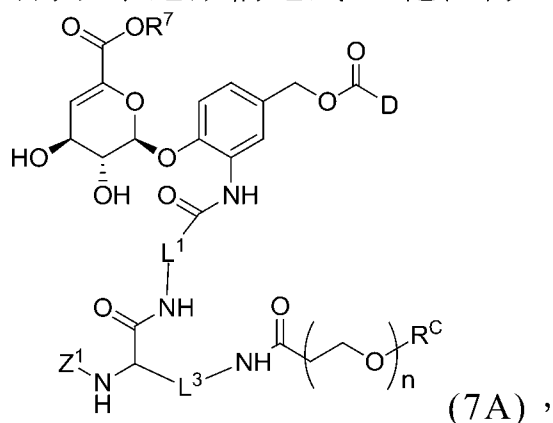


99.一種組合物，其包含具有以下之結構之式7藥物連接劑中間體：



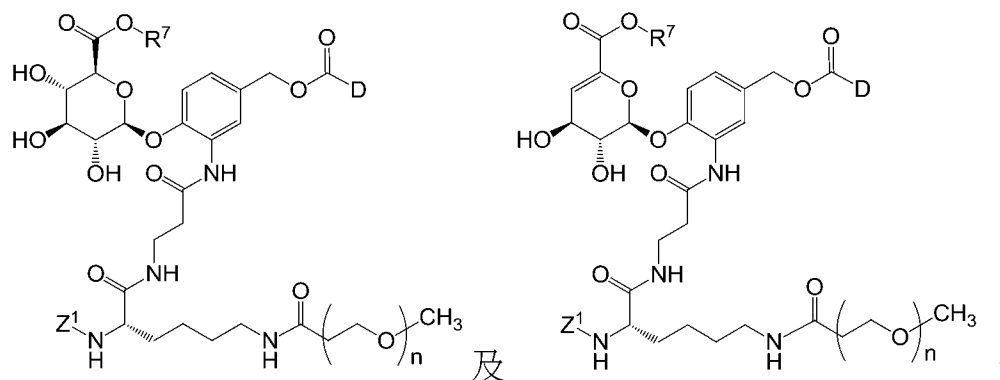
或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 及 L^3 之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、

視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^7 係視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，所以 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； Z^1 係合適之胺基保護基； R^C 係氫或PEG封端單元；及下標 n 為2至24之範圍，該組合物進一步包含不超過約10重量%，特定言之，不超過約5重量%之具有以下之結構之式7A化合物：



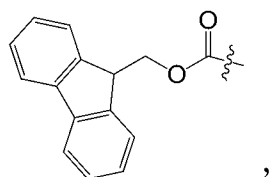
或其鹽，其中該等可變基係如先前定義。

100.如實施例99之組合物，其中式7及式7A化合物具有以下之結構：



或其鹽。

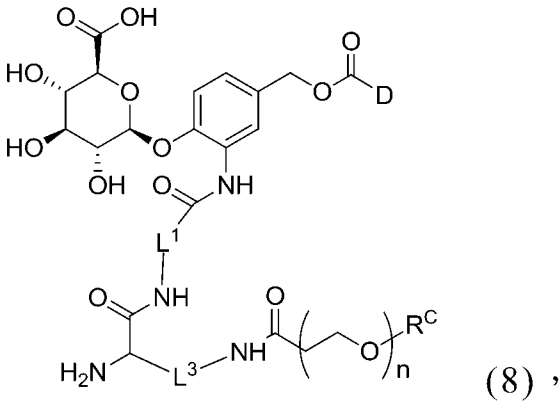
101.如實施例99或100之組合物，其中 Z^1 具有以下之結構：



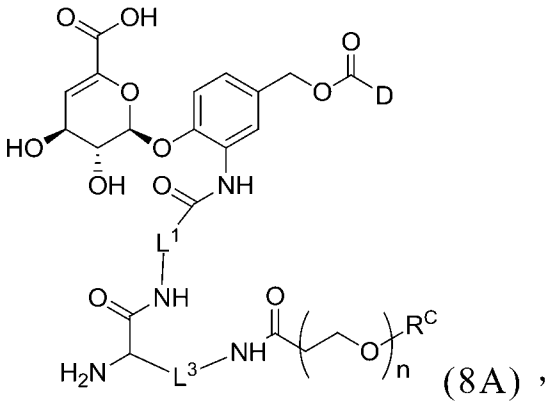
其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

102.如實施例99、100或101之組合物，其中 R^7 係甲基。

103.一種組合物，其包含具有以下結構之式8藥物連接劑中間體：

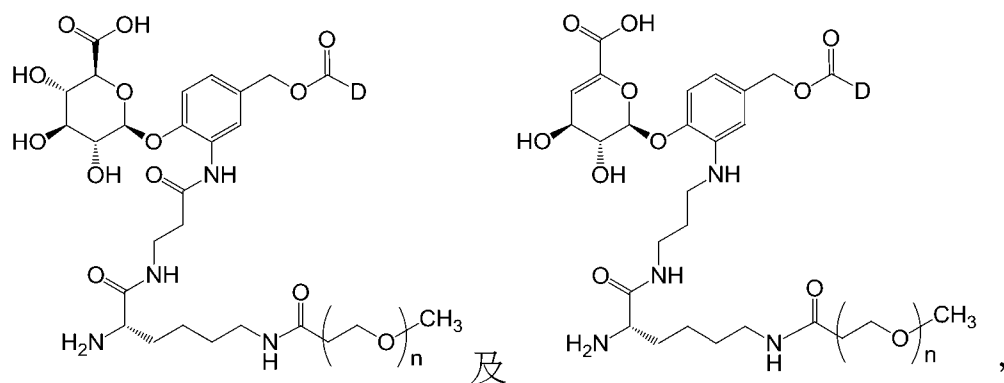


或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 及 L^3 之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^C 係PEG封端單元；及下標n為2至24之範圍，該組合物進一步包含不超過約10重量%，特定言之，不超過約5重量%之具有以下結構之式8A化合物：

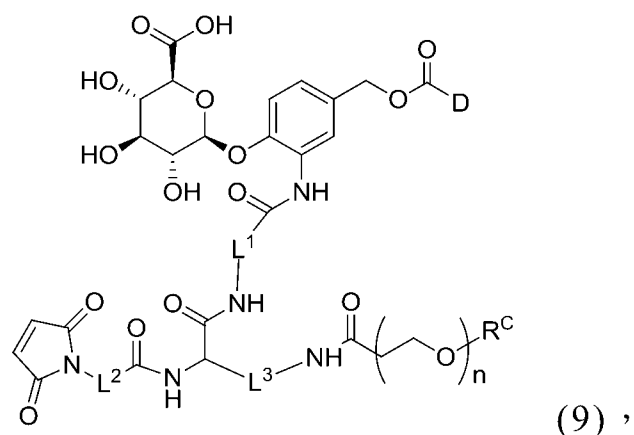


或其鹽，其中該等可變基係如先前定義。

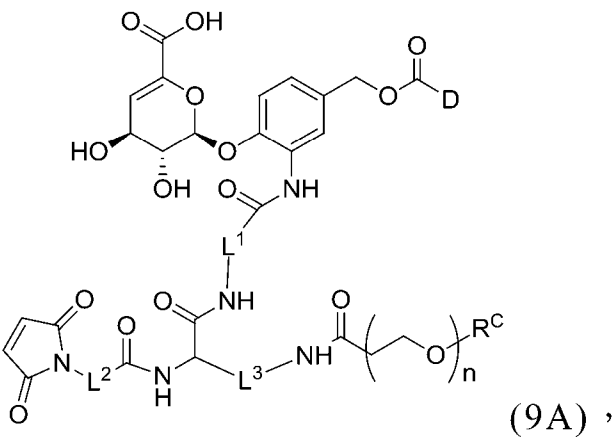
104.如實施例103之組合物，其中式8及式8A化合物具有以下之結構：



105. 一種組合物，其包含具有以下之結構之式9藥物連接劑中間體：

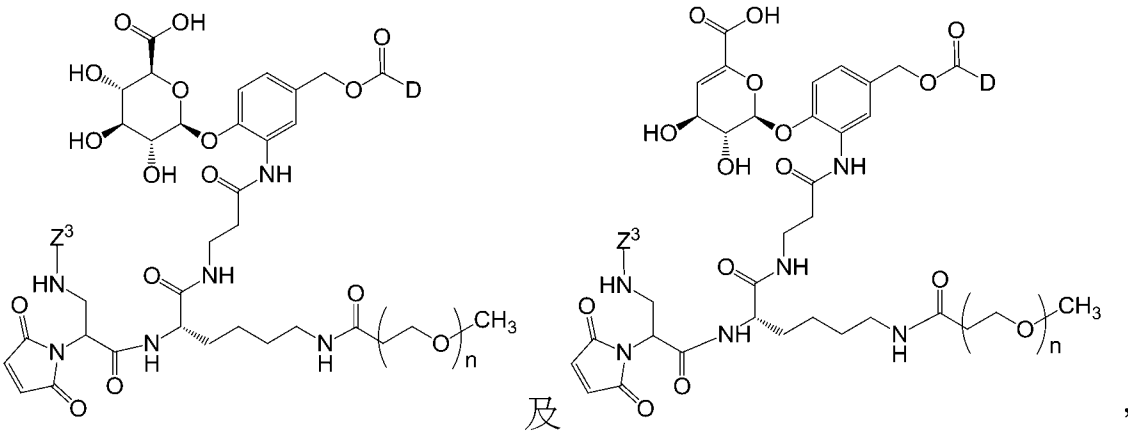


或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 、 L^2 及 L^3 之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^C 係氫或PEG封端單元；及下標n為2至24之範圍，該組合物進一步包含不超過約10重量%，特定言之，不超過5重量%之具有以下之結構之式9A化合物：



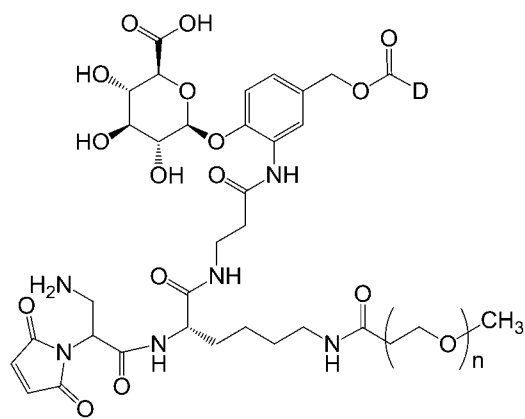
或其鹽，其中該等可變基係如先前定義。

106.如實施例105之組合物，其中式9及式9A化合物具有以下之結構：



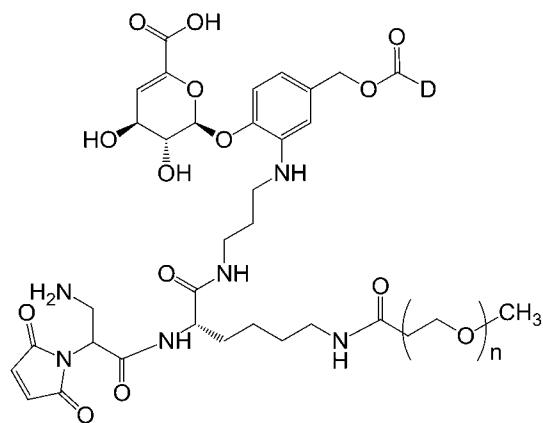
或其鹽，其中Z³係對酸敏感之第三個合適之胺基保護基，特定言之，具有式-C(=O)O-R⁸之胺甲酸酯，其中R⁸係C₁-C₄烷基或視需要經取代之苯基。

107.一種組合物，其包含具有以下之結構之式10藥物連接劑化合物：



(10) ,

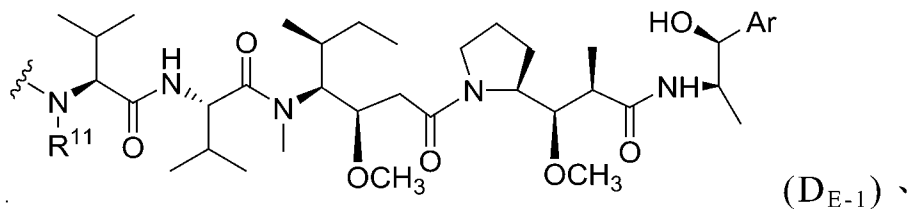
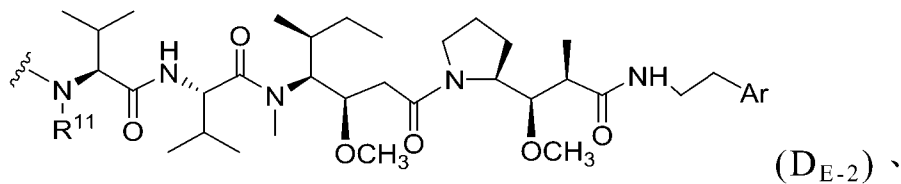
或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元；及下標n為2至24之範圍，該組合物進一步包含不超過約10重量%，特定言之，不超過約5重量%之具有以下之結構之式10A化合物：

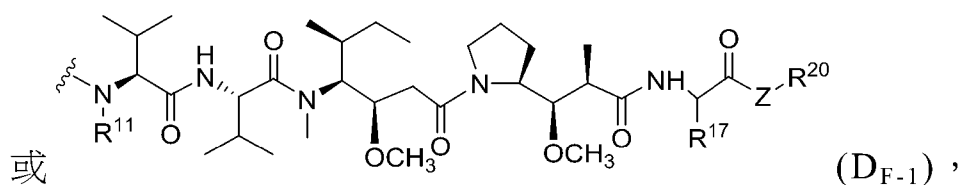


(10A) ,

或其鹽，其中該等可變基係如先前定義。

108.如實施例99至107之任何一者之組合物，其中阿裡他汀藥物單元(D)具有式D_{E-1}、D_{E-2}或D_{F-1}之結構：

(D_{E-1}) ,(D_{E-2}) ,



其中Ar係視需要經取代之C₆-C₁₀芳基或視需要經取代之C₃-C₈雜環基，其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

110.如實施例109之組合物，其中D具有式D_{E-1}之結構。

111.如實施例109之組合物，其中D具有式D_{E-2}之結構。

112.如實施例109之組合物，其中D具有式D_{F-1}之結構。

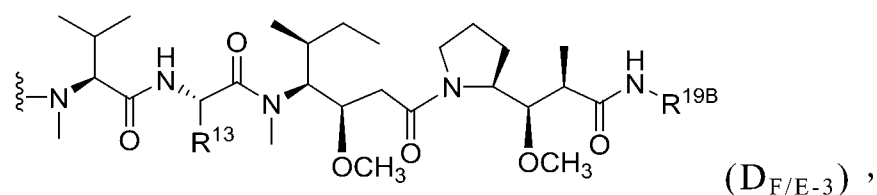
113.如實施例110或111之組合物，其中Ar係視需要經取代之苯基或視需要經取代之2-吡啶基。

114.如實施例112之組合物，其中-Z-係-O-及R²⁰係C₁-C₄烷基。

115.如實施例112之組合物，其中Z係-NH-及R²⁰係視需要經取代之苯基或視需要經取代之C₅-C₆雜芳基。

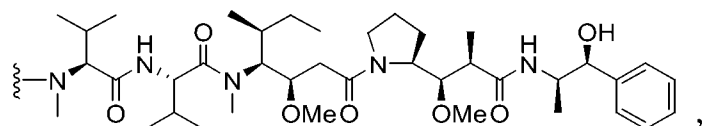
116.如實施例108至116中任一項之組合物，其中R¹¹係甲基。

117.如實施例99至107中任一項之組合物，其中D具有式D_{F/E-3}之結構：



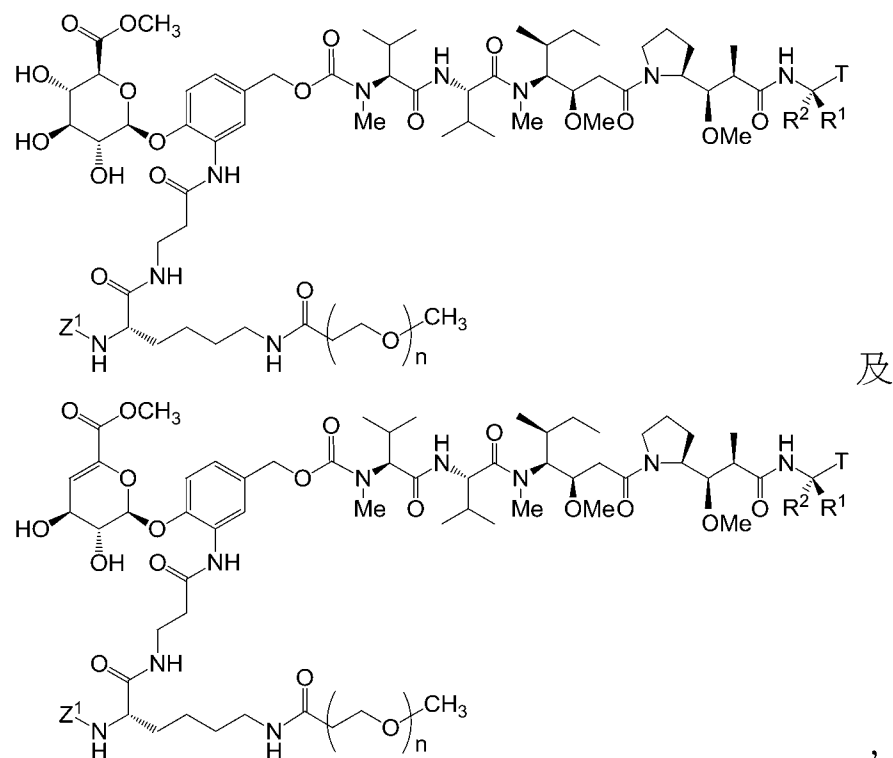
其中 R¹³ 係 異 丙 基 或 -CH₂-CH(CH₃)₂ ； 及 R^{19B} 係 -CH(CH₃)-CH(OH)Ph、-CH(CO₂H)CH₂Ph、-CH(CH₂Ph)-2-噻唑、-CH(CH₂Ph)-2-吡啶基、-CH(CH₂-p-Cl-Ph)、-CH(CO₂Me)-CH₂Ph、-CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃、CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-噁啉基或-CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph；及其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

118.如實施例99至107中任一項之組合物，其中D具有以下之結構：

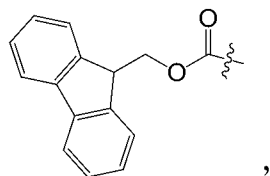


其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

119.如實施例99之組合物，其中式7及式7A化合物具有以下之結構：



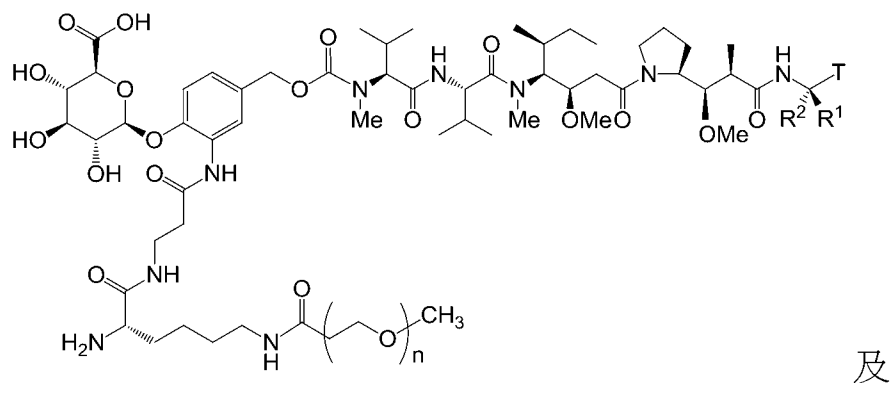
或其鹽，其中R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基；及Z¹具有以下之結構：



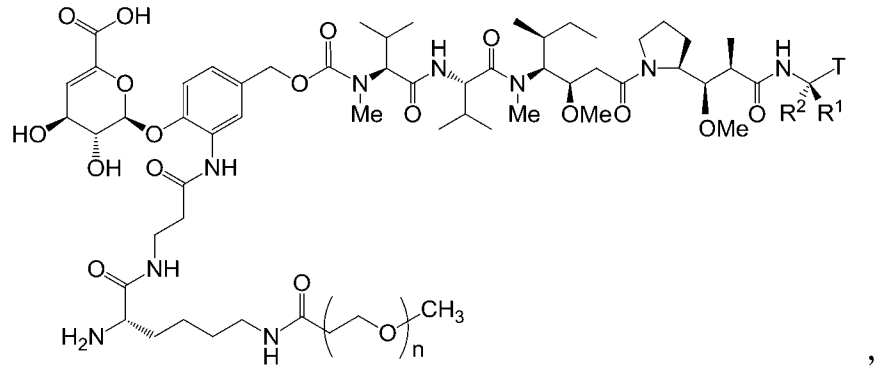
其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點。

120.如實施例103之組合物，其中式8及式8A化合物具有以下之結

構：



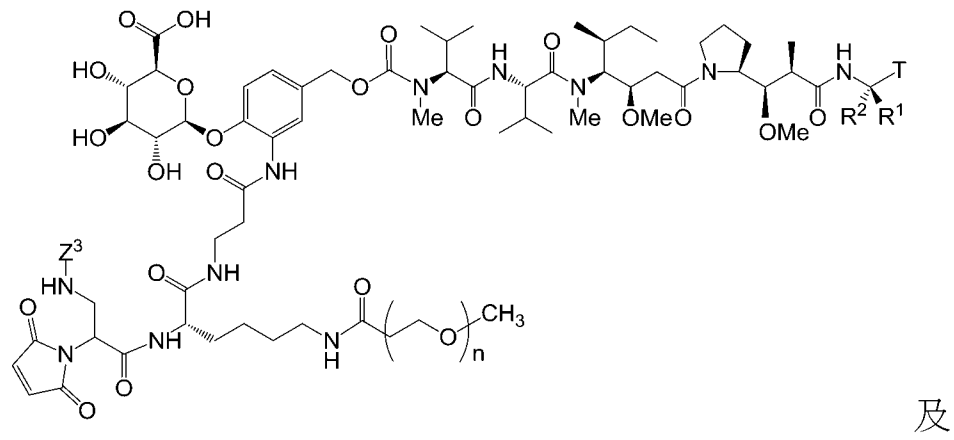
及



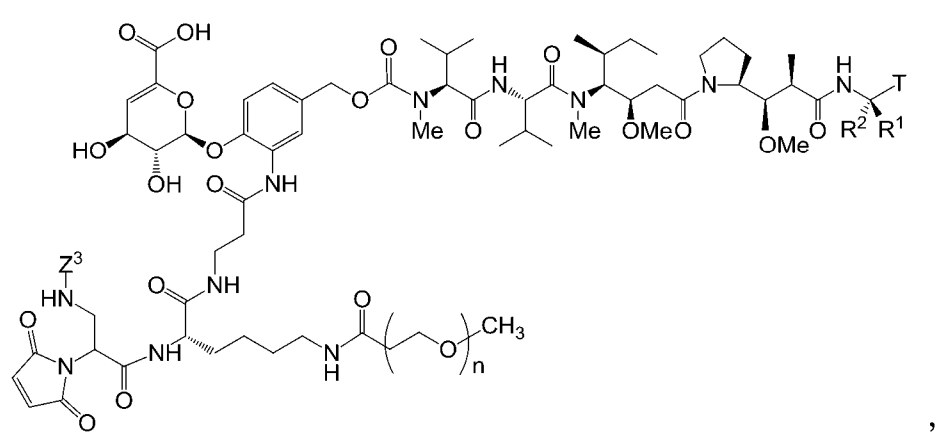
,

或其鹽，其中R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基。

121.如實施例105之組合物，其中式9及式9A化合物具有以下之結構：

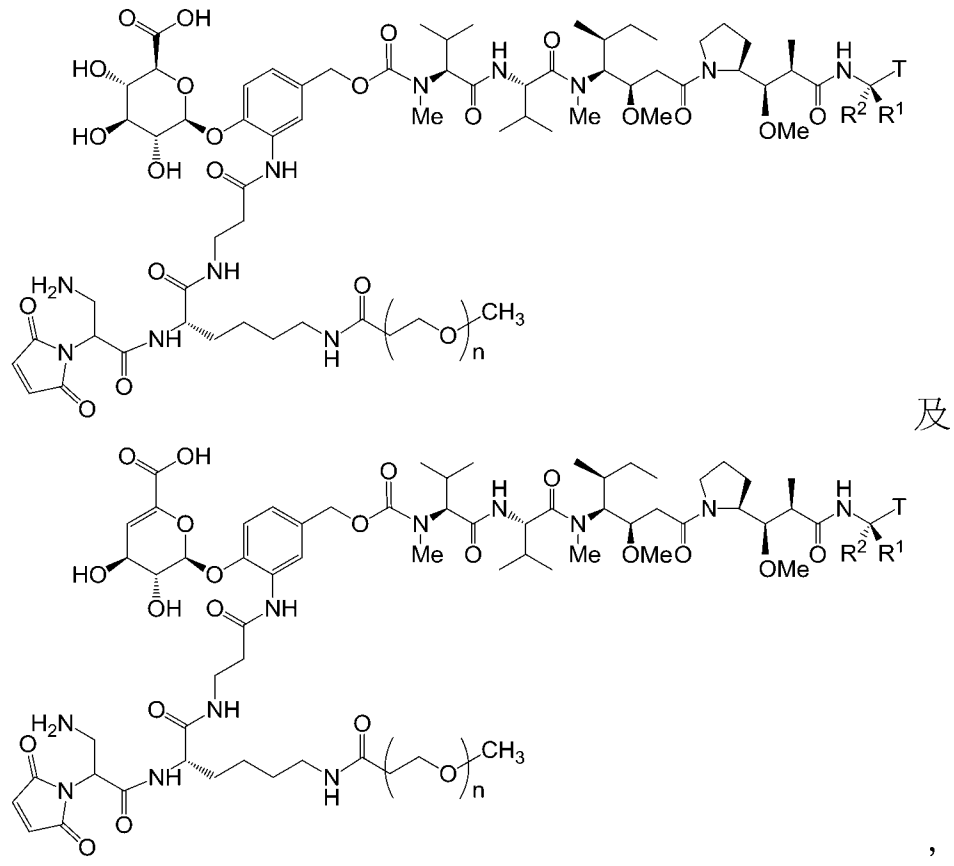


及



或其鹽，其中Z³係-C(=O)O-t-Bu；R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基。

122.如實施例107之組合物，其中式10及式10A化合物具有以下之結構：



或其鹽，其中R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；

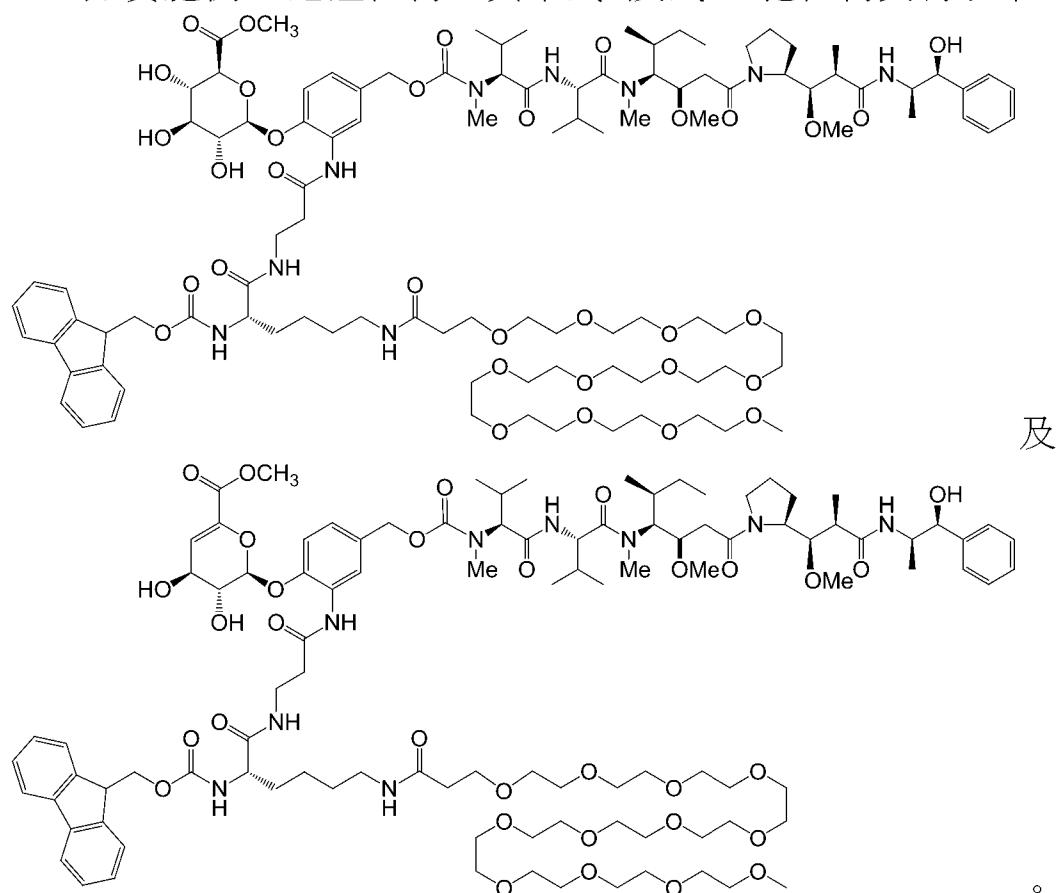
R^3 係 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_8 雜環基；及 T 係選自由以下組成之群： $-\text{CH}(\text{OR}^4)-$ 、 R^5 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ ，其中 R^4 係 H 、 C_1 - C_4 烷基及 R^5 係 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_6 雜芳基。

123. 如實施例 120、121 或 122 之組合物，其中 R^1 係氫或甲基； R^2 係氫；及 T 係 $-\text{CH}(\text{OR}^4)-R^5$ ；其中 R^4 係氫或甲基及 R^5 係 C_6 - C_{10} 芳基。

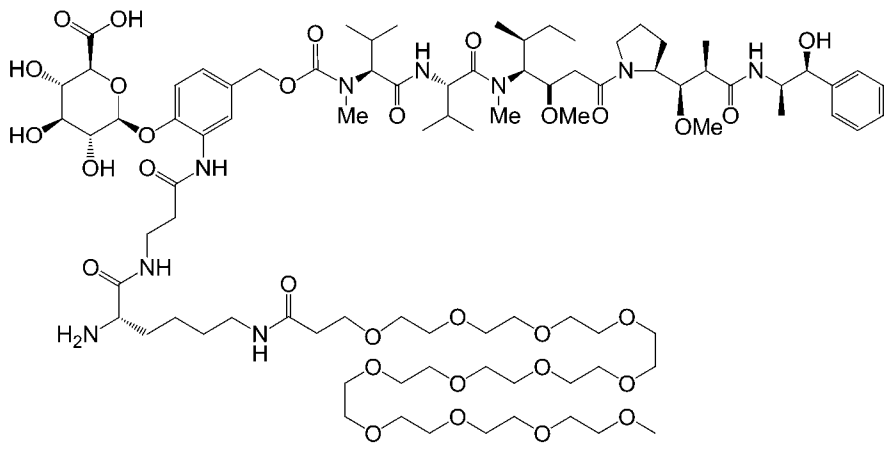
124. 如實施例 123 之組合物，其中 R^1 係甲基， R^2 係 H ，及 T 係 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{Ph}$ 。

125. 如實施例 99 至 124 中任一項之組合物，其中下標 n 係 8 或 12。

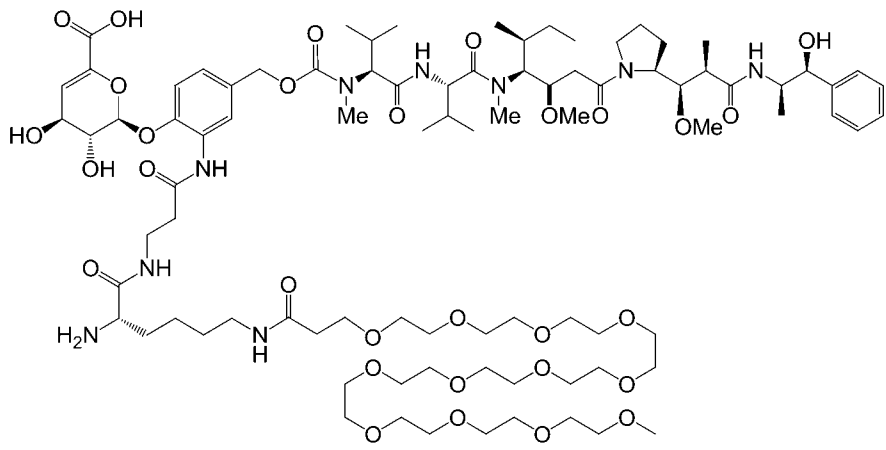
126. 如實施例 99 之組合物，其中式 7 及式 7A 化合物具有以下之結構：



127. 如實施例 103 之組合物，其中式 8 及式 8A 化合物具有以下之結構：



及



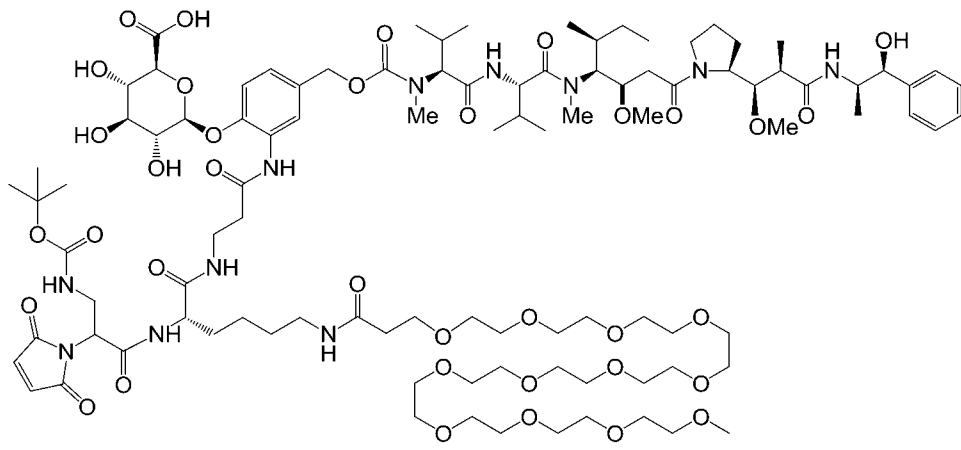
,

或其鹽。

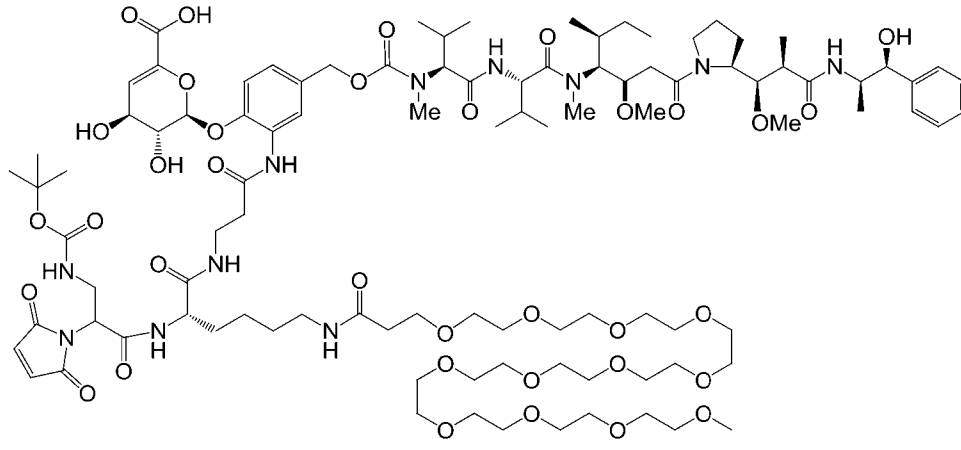
128.如實施例119之組合物，其中該組合物係由不超過約5重量%之式8A化合物組成。

129.如實施例119之組合物，其中該組合物係由在約3重量%至約4重量%之間之式8A化合物組成。

130.如實施例105之組合物，其中式9及式9A化合物具有以下之結構：



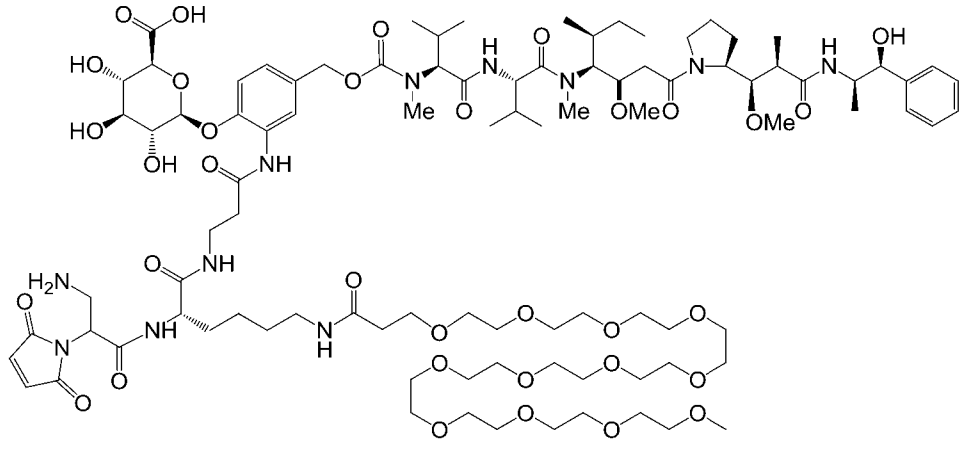
及



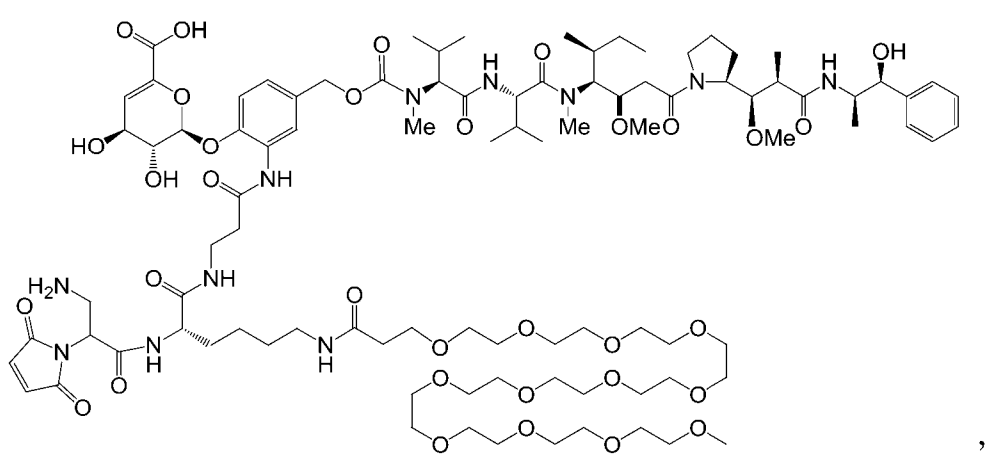
,

或其鹽。

131.如實施例107之組合物，其中式10及式10A化合物具有以下之結構：

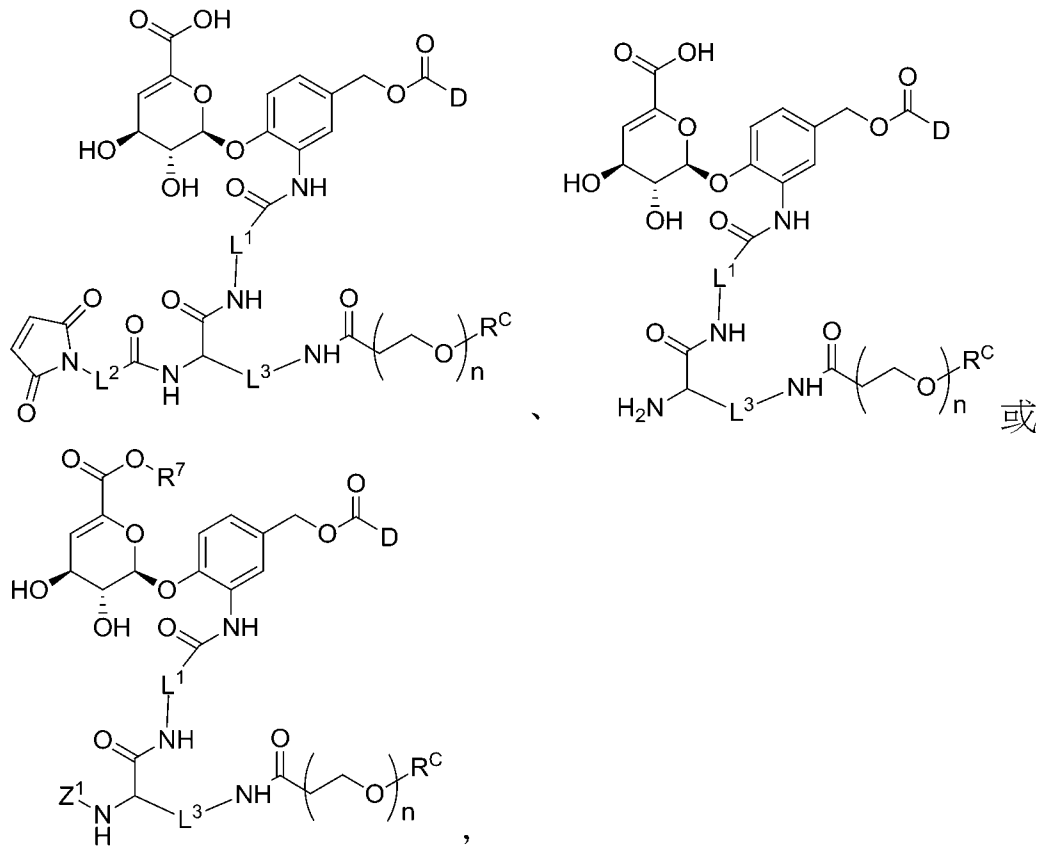


及



或其鹽。

132.一種化合物，其中該化合物具有以下之結構：

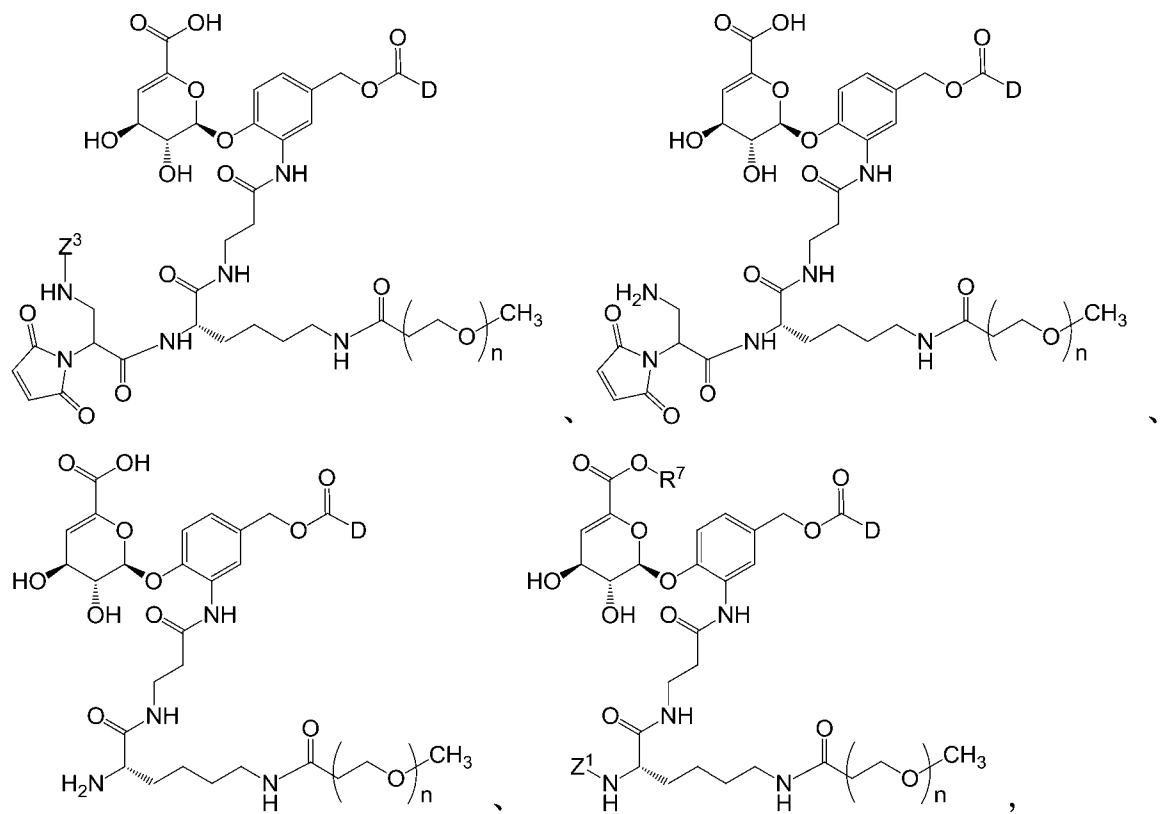


或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 、 L^2 及 L^3 ，獨立地係選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； Z^1 係第一個合適之胺基保護基； R^7 係視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代

之C₆-C₁₀伸芳基或視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基；R^C係PEG封端單元；及下標n為2至24之範圍。

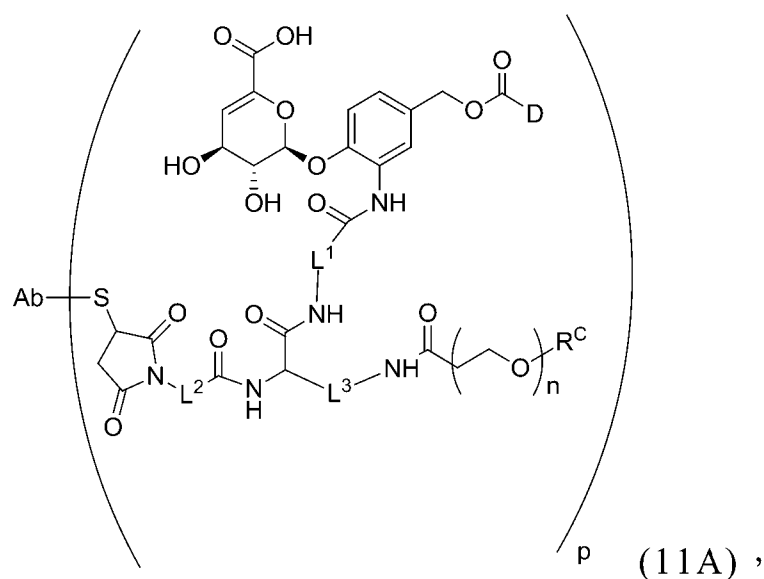
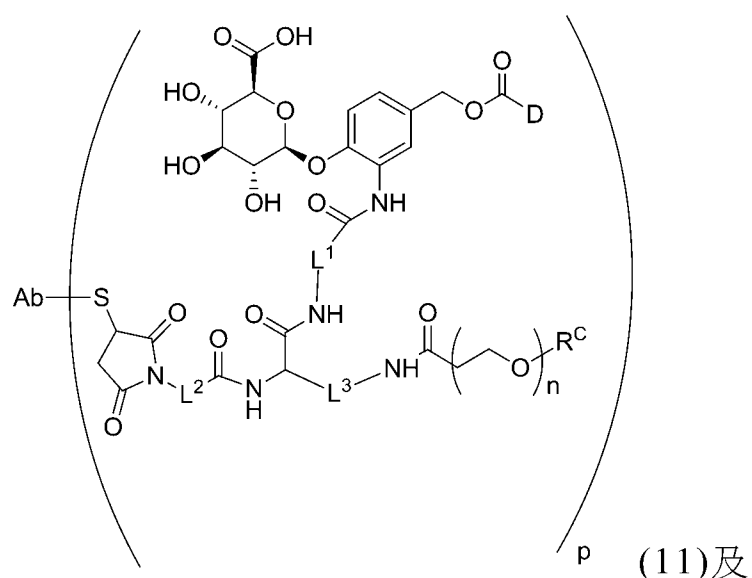
133.如實施例132之化合物，其中L¹及L³係獨立地C₁-C₄烷基及L²係獨立地視需要經取代之C₁-C₄烷基。

134.如實施例133之化合物，其中該化合物具有選自由以下組成之群之結構：



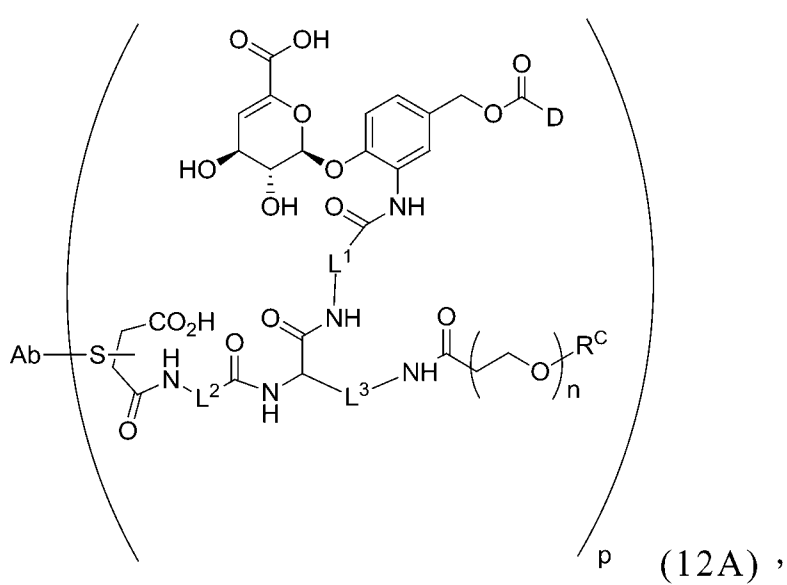
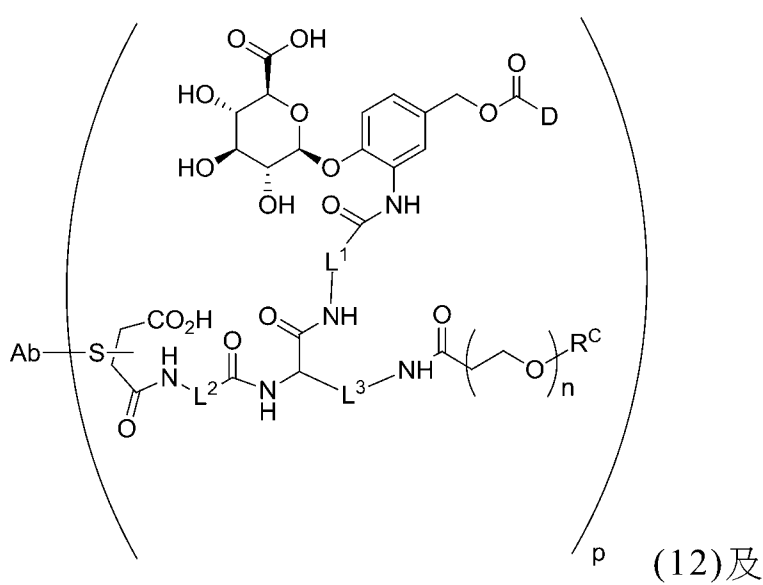
及其鹽，其中Z³係對酸敏感之第三個合適之胺基保護基，特定言之，具有-C(=O)O-R⁸之結構之胺甲酸酯，其中R⁸係C₁-C₄烷基或視需要經取代之苯基；及R₇係C₁-C₄烷基，特定言之，甲基或乙基。

135.一種組合物，其包含由具有以下結構或其醫藥上可接受之鹽之式11及式11A表示之抗體藥物結合物：



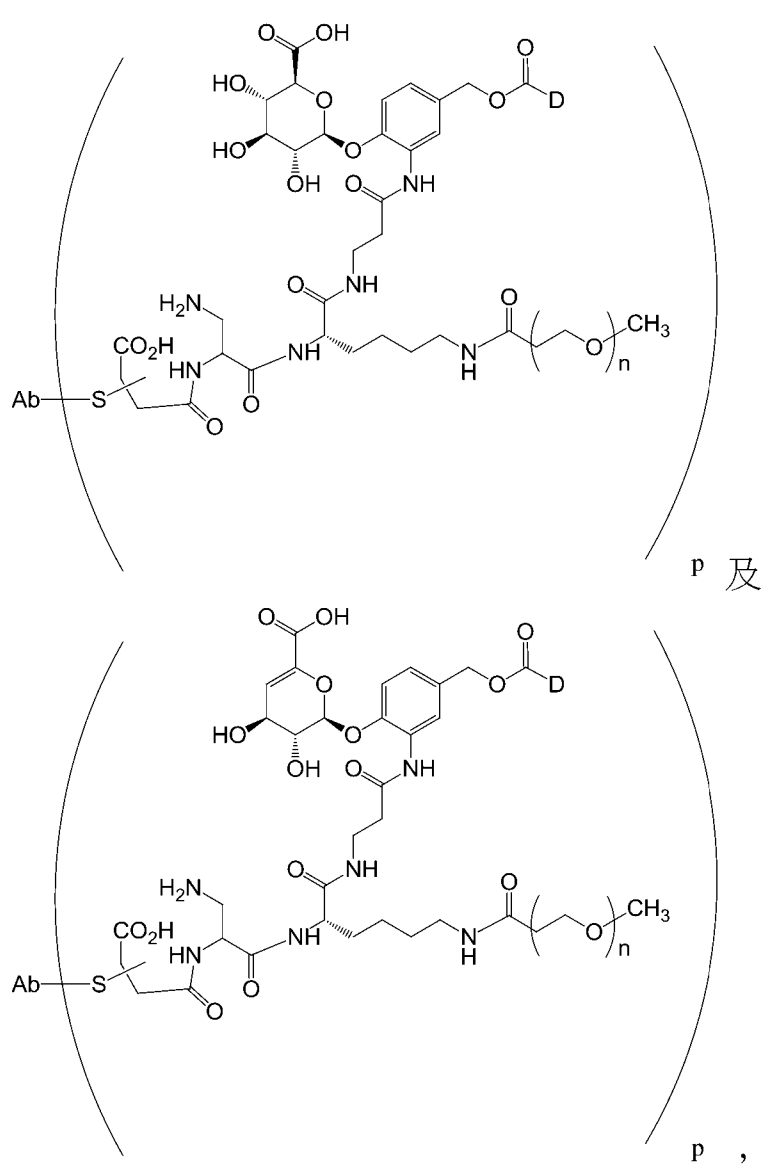
其中Ab係抗體；S係來自該抗體之硫原子；D係阿裡他汀藥物單元；
 L^1 、 L^2 及 L^3 獨立地係選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^C 係氫或PEG封端單元；下標n為2至24之範圍；及下標p為約1至約16之範圍，其中該組合物含有不超過10重量%，特定言之，不超過5重量%之式11A抗體藥物結合物。

136.一種組合物，其包含由具有以下之結構或其醫藥上可接受之鹽之式12及式12A表示之抗體藥物結合物：



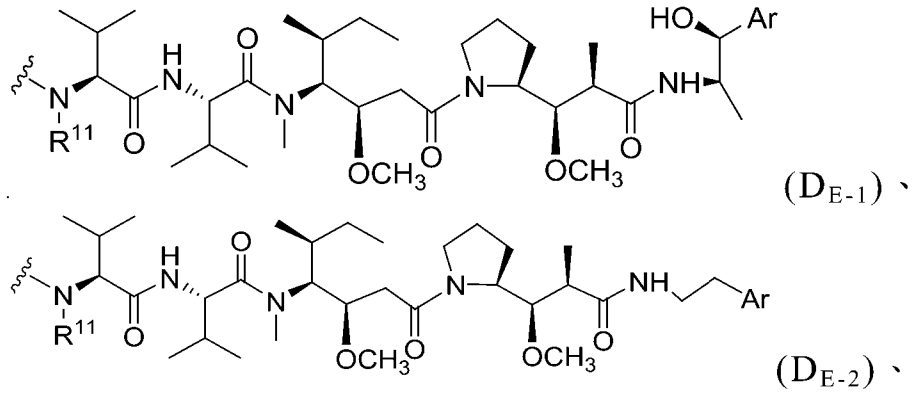
其中Ab係抗體；S係來自該抗體之硫原子；Ab-S-部分基團係結合至羧酸官能基之碳原子 α 或 β ；D係阿裡他汀藥物單元； L^1 、 L^2 及 L^3 獨立地係選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^C 係氫或PEG封端單元；下標n為2至24之範圍；及下標p為約1至約16之範圍，其中該組合物含有不超過10重量%式12A抗體藥物結合物。

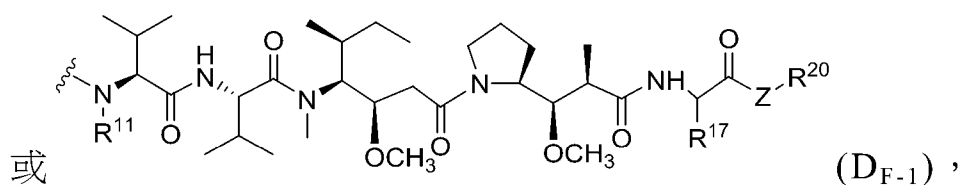
137.如實施例136之組合物，其中式12及式12A抗體藥物結合物具有以下之結構：



或其醫藥上可接受之鹽。

138.如實施例132至137中任一項之組合物或化合物，其中阿裡他汀藥物單元具有式D_{E-1}、D_{E-2}或D_{F-1}之結構：





其中Ar係視需要經取代之C₆-C₁₀芳基或視需要經取代之C₃-C₈雜環基及波浪線指示結合至結合物結構之其餘部份之結合位點；及波浪線指示結合至該結合物結構之其餘部份之結合位點。

139.如實施例138之組合物或化合物，其中D具有式D_{E-1}之結構。

140.如實施例138之組合物或化合物，其中D具有式D_{E-2}之結構。

141.如實施例138之組合物或化合物，其中D具有式D_{F-1}之結構。

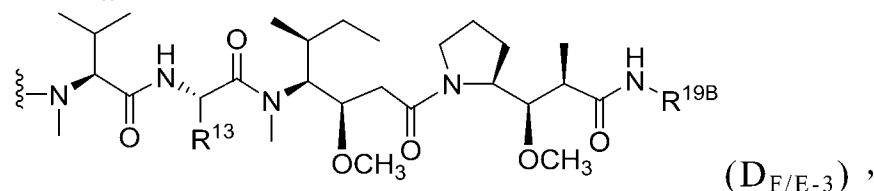
142.如實施例139或140之組合物或化合物，其中Ar係視需要經取代之苯基或視需要經取代之2-吡啶基。

143.如實施例141之組合物或化合物，其中-Z-係-O-及R²⁰係C₁-C₄烷基。

144.如實施例141之組合物或化合物，其中Z係-NH-及R²⁰係視需要經取代之苯基或視需要經取代之C₅-C₆雜芳基。

145.如實施例138至144之任何一者之組合物或化合物，其中R¹¹係甲基。

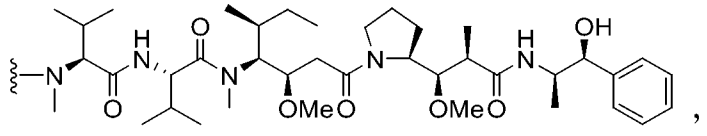
146.如實施例132至137中任一項之組合物或化合物，其中D具有式D_{F/E-3}之結構：



其中R¹³係異丙基或-CH₂-CH(CH₃)₂；及R^{19B}係-CH(CH₃)-CH(OH)Ph、-CH(CO₂H)CH₂Ph、-CH(CH₂Ph)-2-噻唑、-CH(CH₂Ph)-2-吡啶基、-CH(CH₂-p-Cl-Ph)、-CH(CO₂Me)-CH₂Ph、-CH(CO₂Me)-

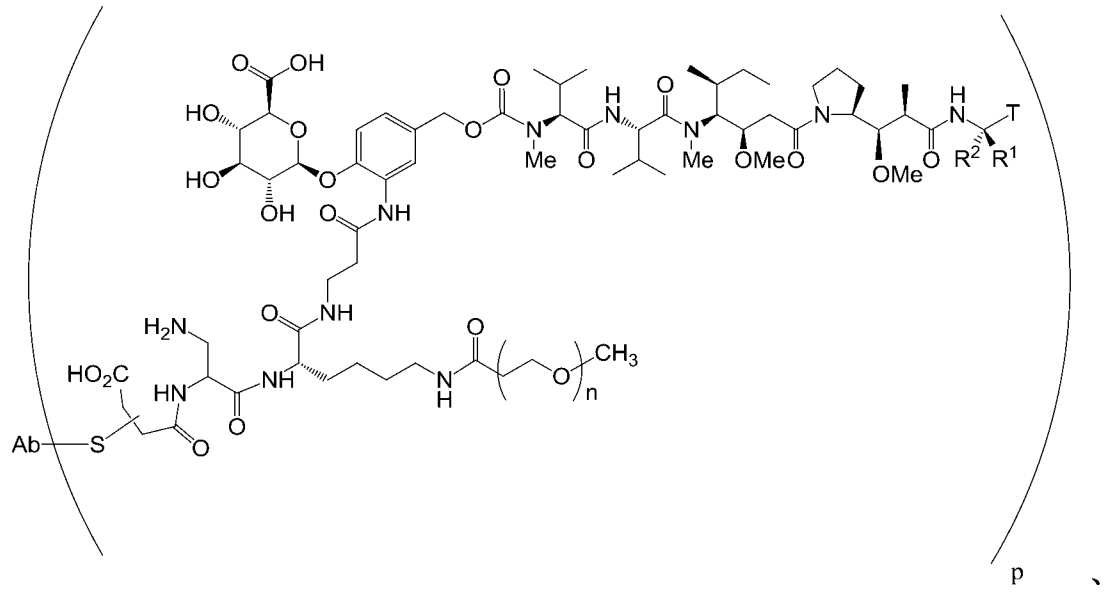
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -3- 喹 啉 基 或 -
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -p-Cl-Ph；及波浪線指示結合至結合物結構之其餘
部份之結合位點。

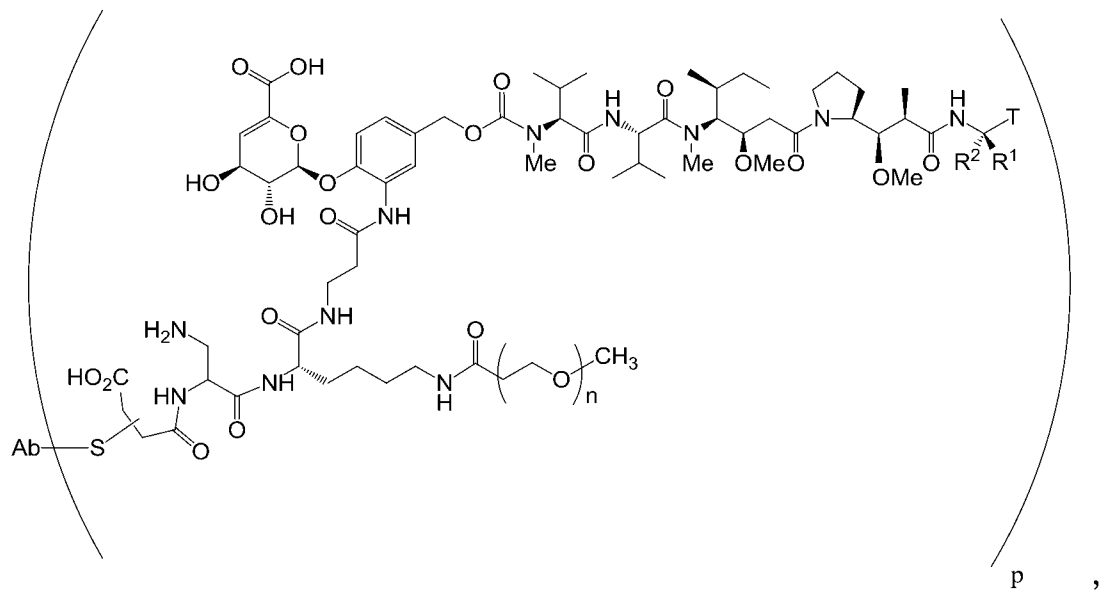
147.如實施例132至137中任一項之組合物或化合物，其中D具有以下
之結構：



其中波浪線指示結合至結合物結構之其餘部份之結合位點。

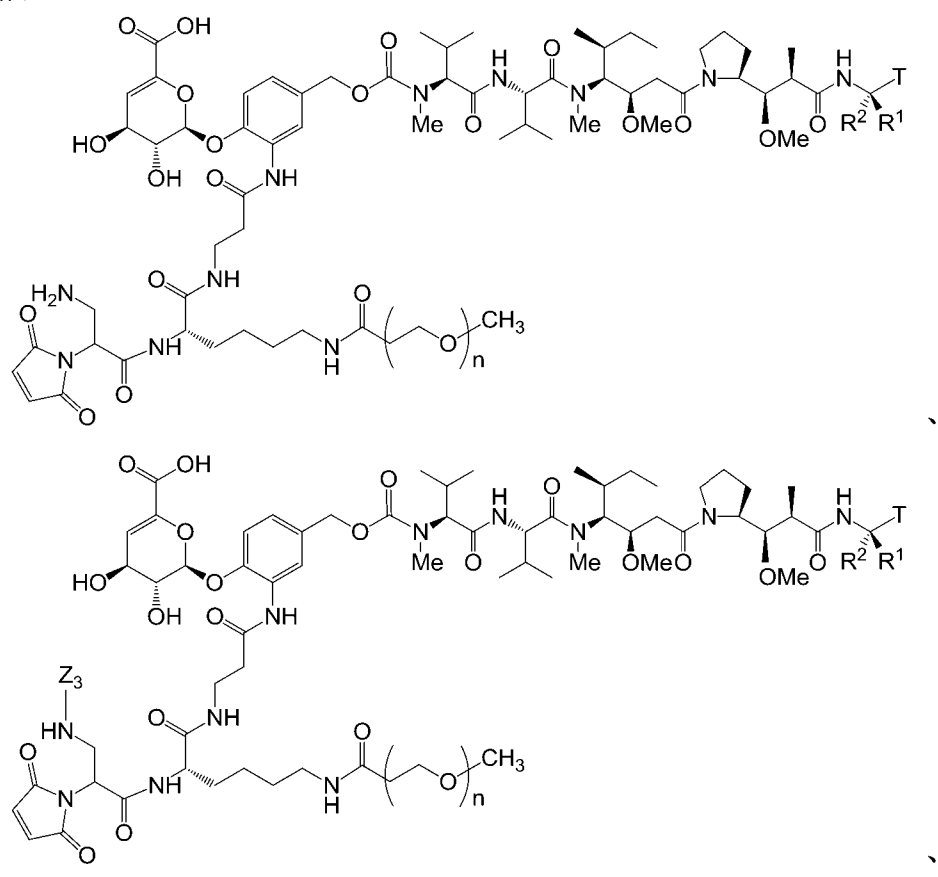
148.如實施例136之組合物，其中式12及式12A具有以下之結構：

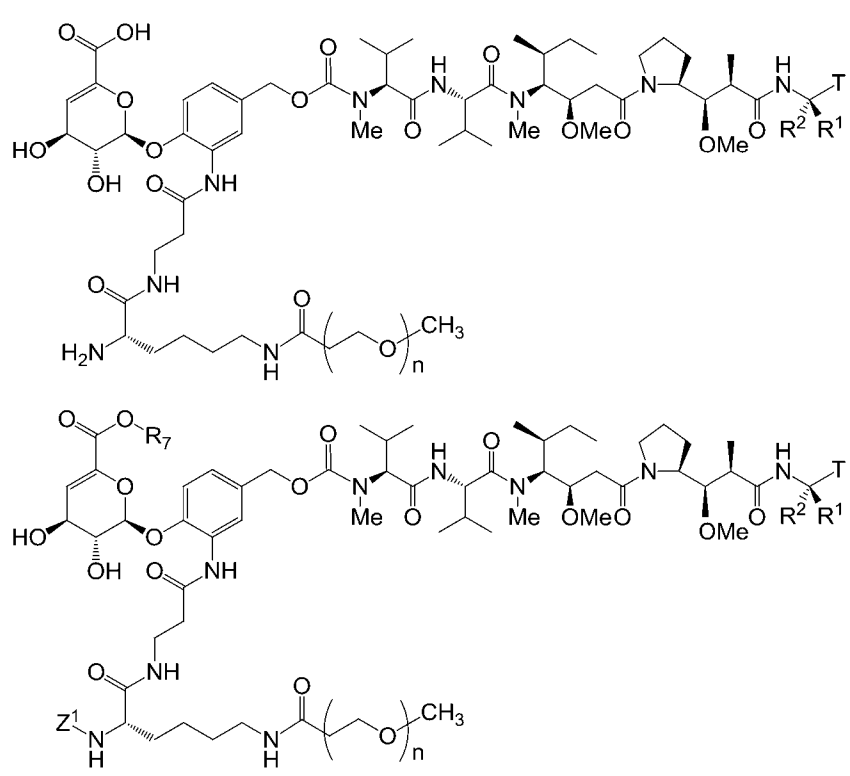




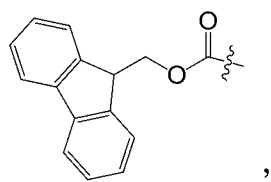
或其醫藥上可接受之鹽。

149.如實施例132之化合物，其中該化合物具有選自由以下組成之群之結構：





及其鹽，其中R⁷係甲基；Z¹具有以下之結構：



其中波浪線指示結合至該化合物結構之其餘部份之結合位點；Z³係-C(=O)O-t-Bu；R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基。

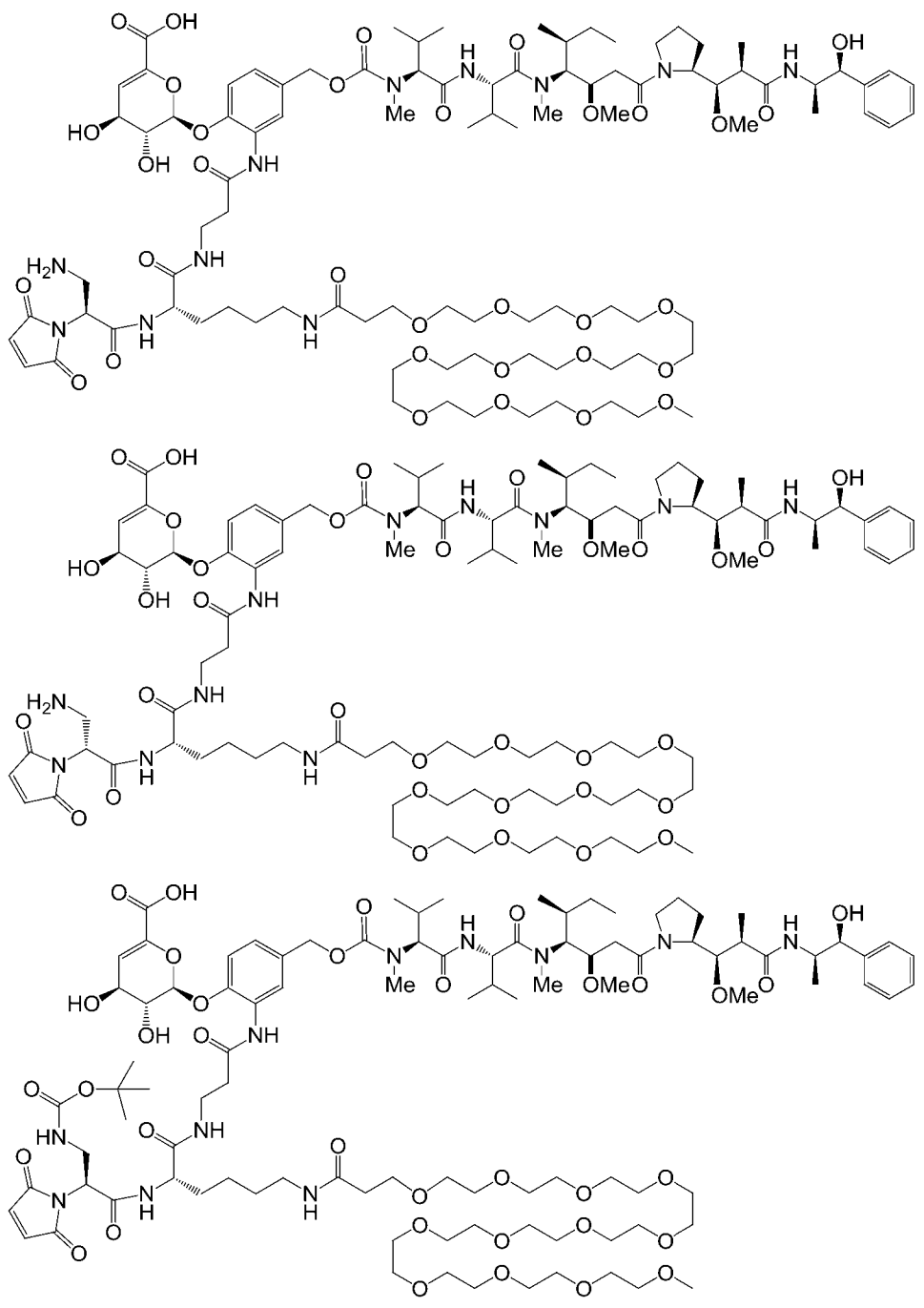
150.如實施例148或149之化合物或組合物，其中R¹係氫或甲基；R²係氫；及T係-CH(OR⁴)-R⁵；其中R⁴係氫或甲基及R⁵係C₆-C₁₀芳基。

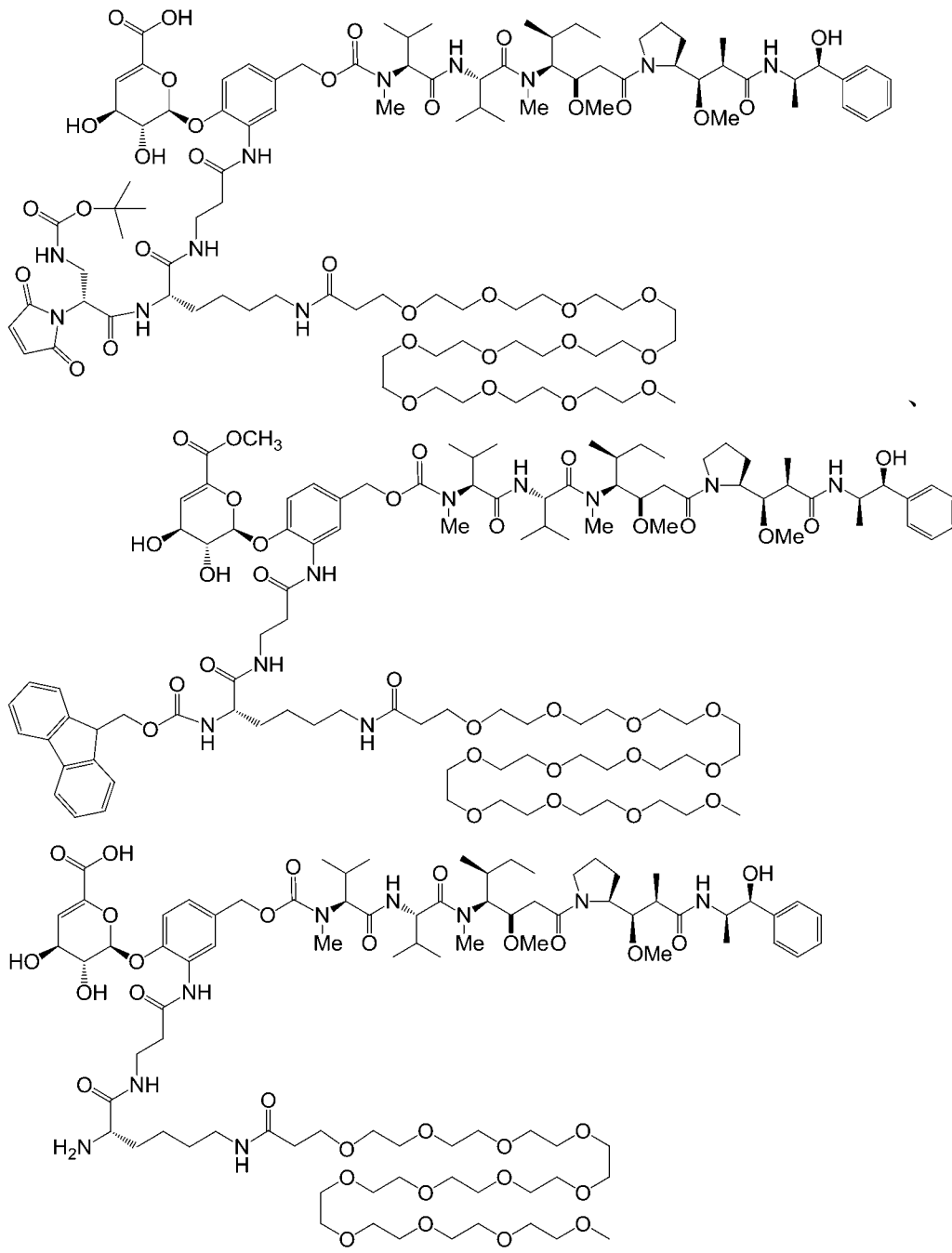
151.如實施例150之化合物或組合物，其中R¹係甲基，R²係H，及T係-CH(OH)-Ph。

152.如技術方案132至151中任一項之化合物或組合物，其中下標n係

8或12。

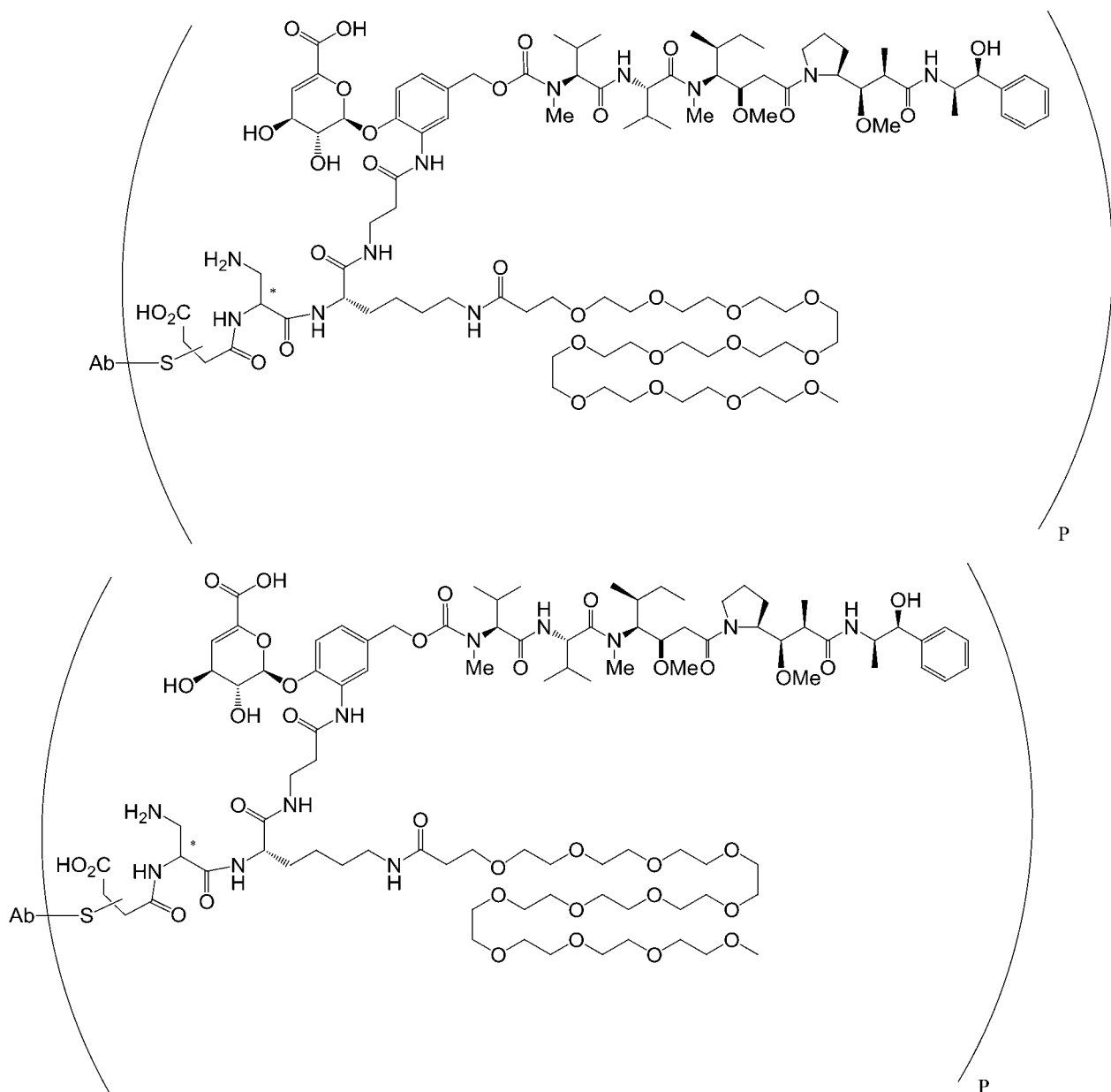
153.如實施例132之化合物，其中該化合物具有選自由以下組成之群之結構：





及其鹽。

154.如實施例137之組合物，其中式12及式12A抗體藥物結合物具有以下之結構：



或其醫藥上可接受之鹽。

155.如實施例154之組合物，其中經指示之碳原子(*)係主要呈S-構形。

156.如實施例135至148及150至155中任一項之組合物，其中抗體可選擇性結合至腫瘤相關抗原。

157.如實施例156之組合物，其中該腫瘤相關抗原係該抗體可結合之細胞表面蛋白或醣蛋白之細胞外域組成。

158.如實施例157之組合物，其中該細胞表面蛋白或醣蛋白係異常細

胞之細胞表面蛋白或醣蛋白。

159.如實施例158之組合物，其中該異常細胞之細胞表面蛋白或醣蛋白係一經藉由該組合物之抗體藥物結合物化合物結合即可內化。

160.如實施例135至148及150至159中任一項之組合物，其中下標p係約8。

161.一種治療癌症或接觸癌細胞之方法，其包括以下之步驟：向患有該癌症或接觸該等癌細胞之個體投與如實施例135至148及154至160中任一項之抗體藥物結合物組合物。

162.一種用於治療個體之癌症之組合物，其中該組合物係如實施例135至148及154至160中任一項之組合物。

163.一種組合物用於製備用於治療個體之癌症之藥劑之用途，其中該組合物係如實施例135至148及154至160中任一項之組合物。

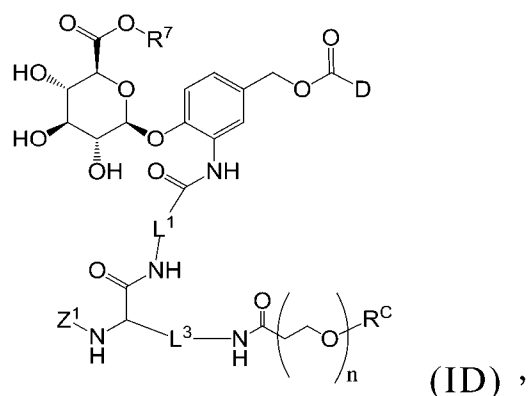
164.如實施例161、162或163之方法、組合物或用途，其中個體係哺乳動物。

165.如實施例164之方法、組合物或用途，其中哺乳動物係人類或非人類靈長類動物。

166.如實施例161至165中任一項之方法、組合物或用途，其中該癌症或其癌細胞係白血病或淋巴瘤之癌症或其癌細胞。

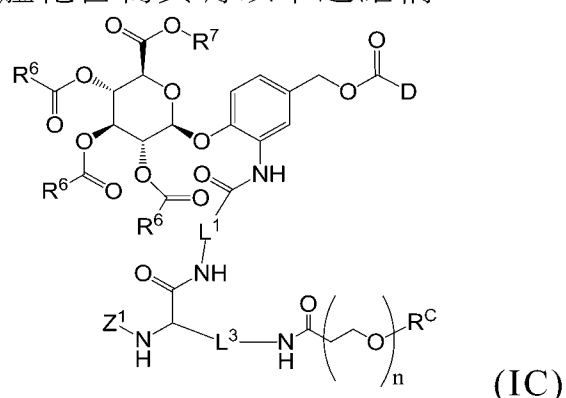
167.如實施例161至165之實施例之方法、組合物或用途，其中該癌症或其癌細胞係B細胞惡性腫瘤。

1A.一種用於製備式ID藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 及 L^2 之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^7 係視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，所以-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； Z^1 係第一個合適之胺基保護基； R^C 係氫或PEG封端單元；及下標n為2至24之範圍，

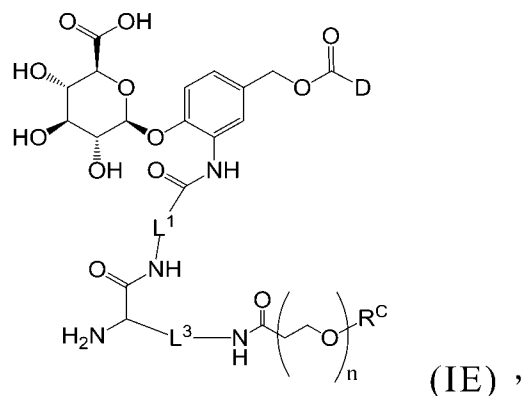
該方法包括以下之步驟：(c)使式IC藥物連接劑中間體化合物與格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於合適之含醇溶劑中接觸，其中該式IC藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



其中各 R^6 係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能

基，其係合適之羥基保護基；及殘餘可變基係如先前描述；及其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等羥基保護基以提供該式IC化合物。

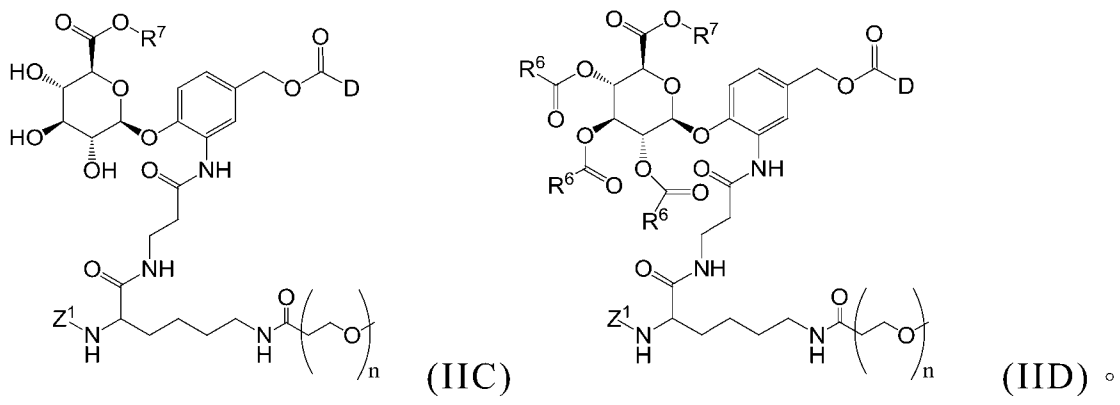
2A.一種用於製備式IE藥物連接劑中間體或其鹽之方法：



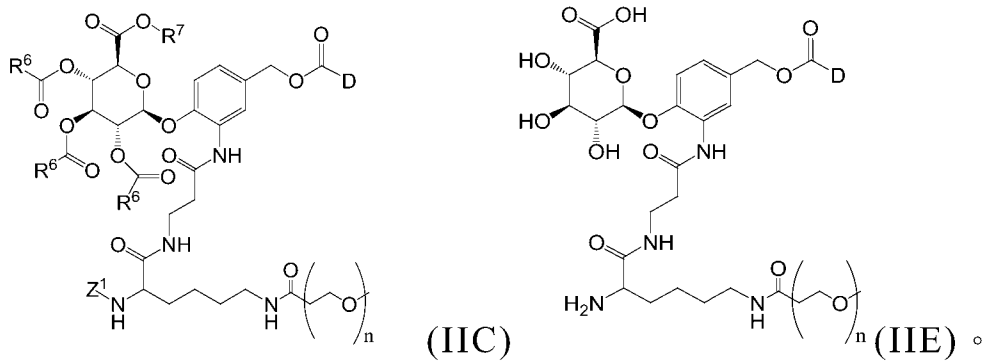
其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 及 L^2 之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^7 係視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，所以 $-\text{OR}^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； R^C 係氫或PEG封端單元；及下標 n 為2至24之範圍，

該方法包括如技術方案1之步驟(c)，進一步包括以下之後續步驟：(d)使步驟(c)之產物與第一個保護基脫除劑接觸，其中該第一個保護基脫除劑之接觸移除 Z^1 胺基及羧酸保護基以提供該式IE藥物連接劑中間體化合物。

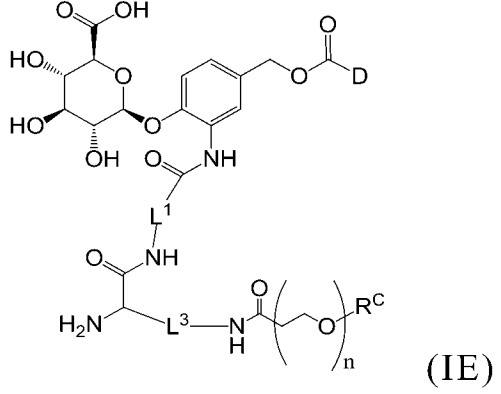
3A.如實施例1A之方法，其中式IC及式ID藥物連接劑中間體化合物具有式IIC及式IID之結構：



4A.如實施例2A之方法，其中式IC及式IE藥物連接劑中間體化合物或其鹽具有式IIC及式IIE之結構：



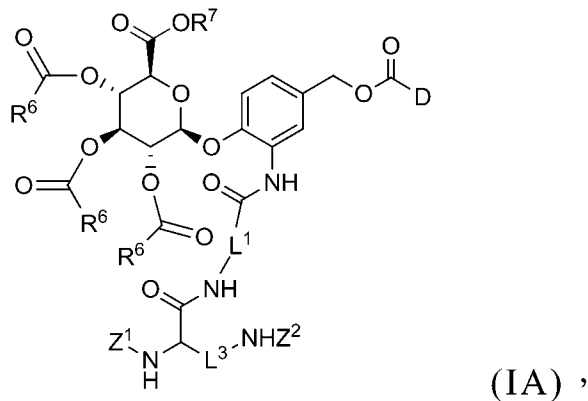
5A.一種用於製備式IE藥物連接劑中間體化合物或其鹽之方法：



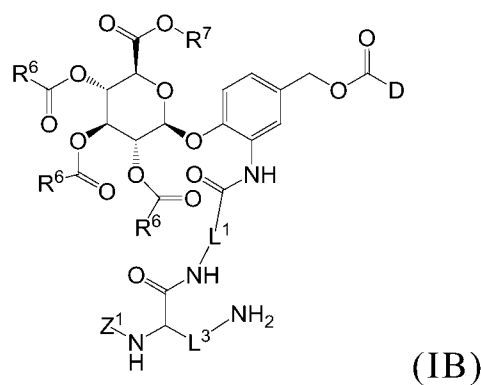
其中D係阿裡他汀藥物單元；L¹及L³之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；R^C係氫或PEG封端單元；及下標n為2至24之範圍，

該方法包括如技術方案2之步驟，該方法在步驟(c)及(d)之前進一步

包括以下之步驟：(a)使式IA藥物連接劑中間體與第二個保護基脫除劑接觸，其中該式IA藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：

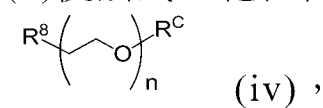


或其鹽，其中 R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1-C_8 烷基、視需要經取代之 C_6-C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5-C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)-$ 提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； Z^1 及 Z^2 之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基；及殘餘可變基如先前定義，其中該第二個保護基脫除劑之接觸選擇性移除移除 Z^2 胺基保護基以提供式IB藥物連接劑中間體化合物：



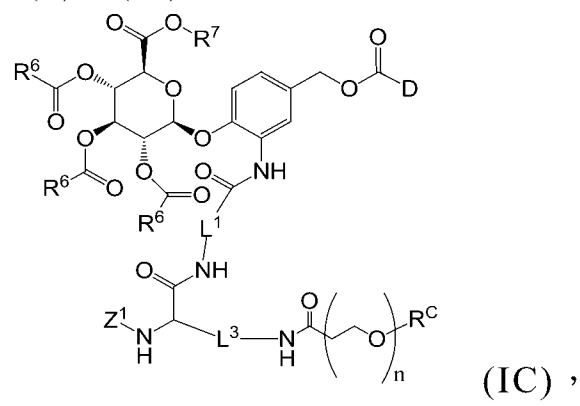
或其鹽，其中可變基係如先前定義；

(b)使該式IB化合物於合適之溶劑中與式iv化合物接觸：



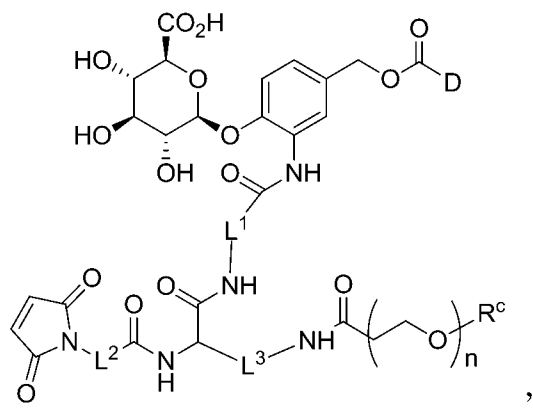
其中 R^8 係經活化之酯基；及殘餘可變基係如先前定義，或(b')使該式

IB藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第一個活化劑之存在下與式iv化合物接觸，其中R⁸係-COOH及殘餘可變基係如先前定義，其中該接觸步驟(b)或(b')提供以下之式IC藥物連接劑中間體化合物：



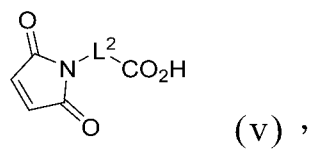
或其鹽，其中該等可變基係如先前定義。

6A.一種用於製備式I藥物連接劑化合物或其中間體或其鹽之方法：



其中D係阿裡他汀藥物單元；L¹、L²及L³之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；R^C係PEG封端單元；及下標n為2至24之範圍，

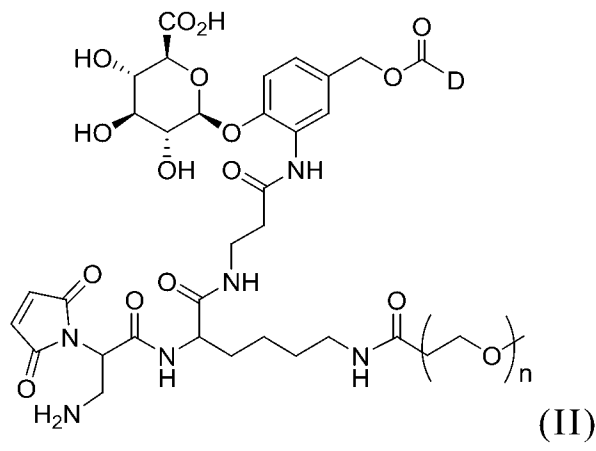
該方法包括如技術方案6之步驟(a)至(d)，接著包括以下之步驟：(e)使該式IE藥物連接劑中間體化合物於合適之溶劑中在第二個活化劑之存在下與式v化合物或其鹽接觸：



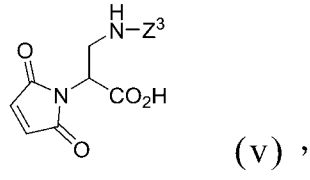
其中L²係如先前定義；及其中接觸該式v，提供該式I藥物連接劑或藥物連接劑中間體化合物或其鹽。

7A.如實施例1A至7A之任何一者之方法，其中L¹及L³之各者係獨立地C₁-C₄伸烷基及L²係獨立地視需要經取代之C₁-C₄伸烷基。

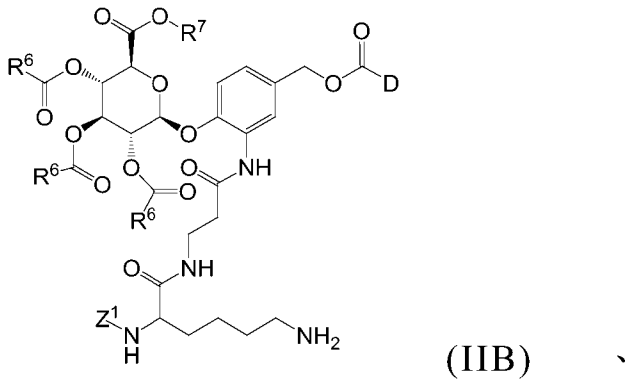
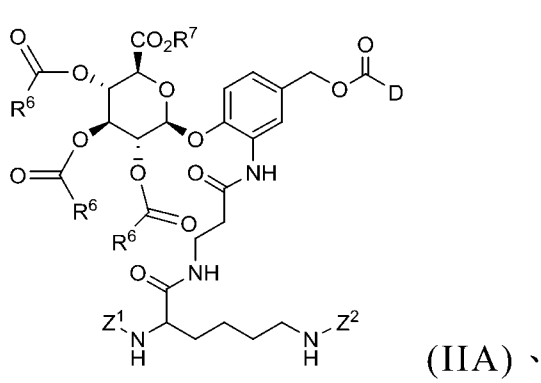
8A.一種用於製備式II藥物連接劑化合物或其鹽之方法：

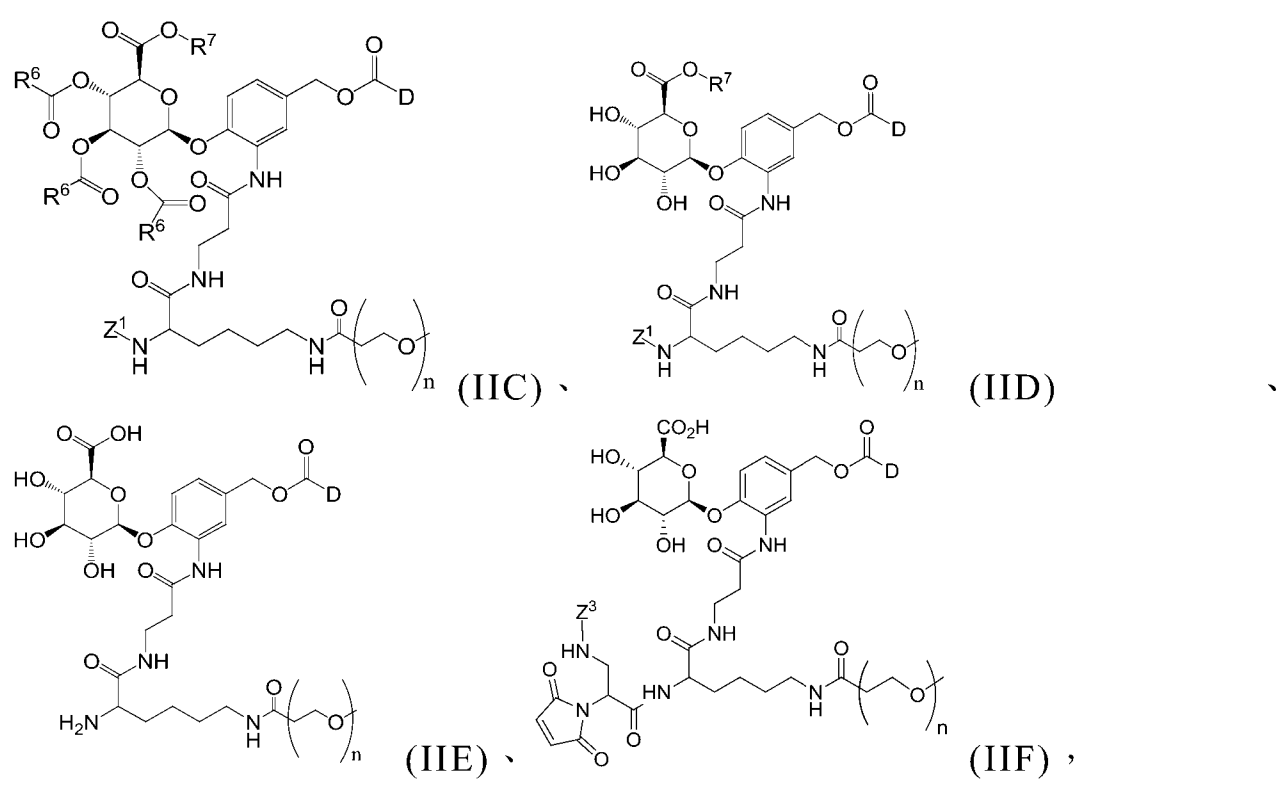


其中D係阿裡他汀藥物單元；及下標n為2至24之範圍，該方法包括如技術方案7之步驟(a)至(e)，其中式v化合物具有以下之結構：



及其中式IA、式IB、式IC、式ID及式IE藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有式IIA、式IIB、式IIC、式IID、式IIE、式IIF之結構：

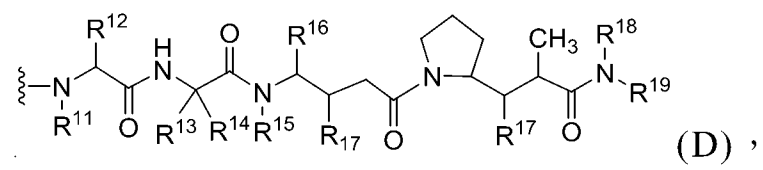




其中 R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； Z^1 、 Z^2 及 Z^3 之各者分別係獨立地第一個、第二個及第三個合適之胺基保護基，特定言之， Z^3 係對酸敏感之胺基保護基，更特定言之， $-C(=O)O-t-Bu$ ，

該方法進一步包括以下之步驟：(f)使該式IF藥物連接劑中間體化合物與第三個保護基脫除劑接觸，其中該第三個保護基脫除劑之接觸移除 Z^3 胺基保護基，藉此提供該式II藥物連接劑化合物或其鹽。

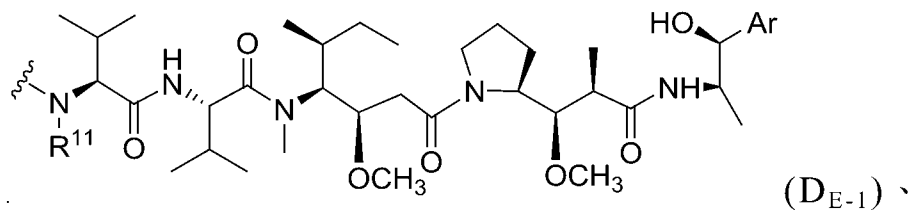
9A.如實施例1至8之任何一者之方法，其中阿裡他汀藥物單元(D)具有以下之結構：

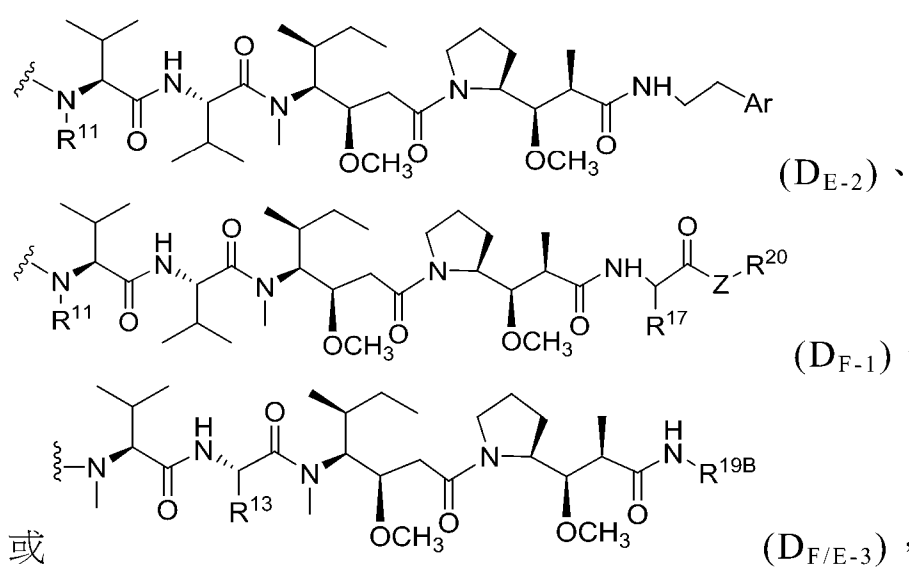


其中波浪線指示D對藥物連接劑或藥物連接劑中間體化合物之其餘部

份之共價結合； R^{11} 係選自由以下組成之群：H及 C_1-C_8 烷基，特定言之，甲基； R^{12} 係選自由以下組成之群：H、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 碳環、芳基、 C_1-C_8 烷基-芳基、 C_1-C_8 烷基- $(C_3-C_8$ 碳環)、 C_3-C_8 雜環及 C_1-C_8 烷基- $(C_3-C_8$ 雜環)； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 碳環、芳基、 C_1-C_8 烷基-芳基、 C_1-C_8 烷基- $(C_3-C_8$ 碳環)、 C_3-C_8 雜環及 C_1-C_8 烷基- $(C_3-C_8$ 雜環)； R^{14} 係選自由以下組成之群：H及甲基，或 R^{13} 及 R^{14} 共同形成碳環及具有式 $-(CR^aR^b)_n-$ ，其中 R^a 及 R^b 係獨立地選自由以下組成之群：H、 C_1-C_8 烷基及 C_3-C_8 碳環，及n係選自由以下組成之群：2、3、4、5及6； R^{15} 係選自由以下組成之群：H及 C_1-C_8 烷基； R^{16} 係選自由以下組成之群：H、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 碳環、芳基、 C_1-C_8 烷基-芳基、 C_1-C_8 烷基- $(C_3-C_8$ 碳環)、 C_3-C_8 雜環及 C_1-C_8 烷基- $(C_3-C_8$ 雜環)；各 R^{17} 係獨立地選自由以下組成之群：H、OH、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 碳環及O- $(C_1-C_8$ 烷基)； R^{18} 係選自由以下組成之群：H及 C_1-C_8 烷基； R^{19} 係選自由以下組成之群： $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$ 芳基、 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ 雜環)、 $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$ 及 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ 碳環)； R^{20} 係選自由以下組成之群：H、 C_1-C_8 烷基、視需要經取代之 C_6-C_{10} 芳基、視需要經取代之 C_5-C_{10} 雜芳基及 C_3-C_8 雜環基；Z係-O-或-NH-，或Z係-O-及 R^{20} 係 C_1-C_4 烷基或Z係-NH-，及 R^{20} 係視需要經取代之苯基或視需要經取代之 C_5-C_6 雜芳基，

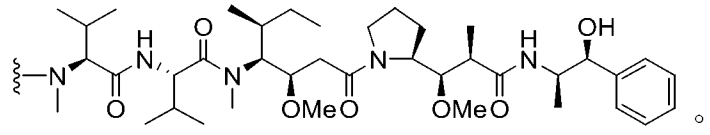
特定言之，阿裡他汀藥物單元(D)具有式 D_{E-1} 、 D_{E-2} 、 D_{F-1} 或 $D_{F/E-3}$ 之結構：



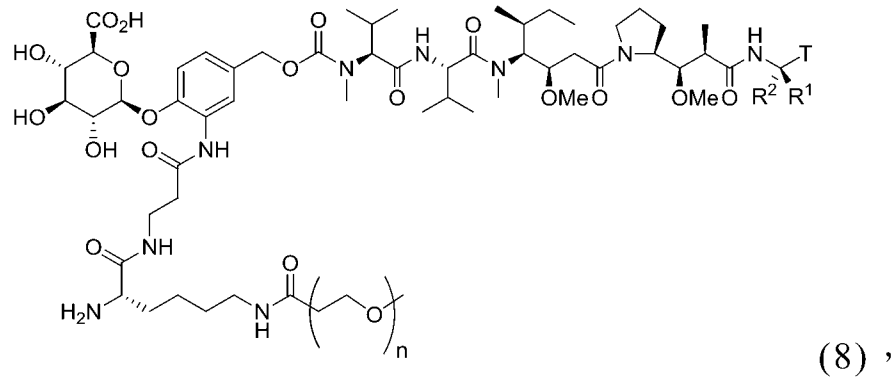


其中 R¹³ 係 異 丙 基 或 -CH₂-CH(CH₃)₂ ； 及 R^{19B} 係 -CH(CH₃)-CH(OH)Ph、-CH(CO₂H)CH₂Ph、-CH(CH₂Ph)-2-噻唑、-CH(CH₂Ph)-2-吡啶基、-CH(CH₂-p-Cl-Ph)、-CH(CO₂Me)-CH₂Ph、-CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃、CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-喹啉基或-CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph；Ar係視需要經取代之C₆-C₁₀芳基或視需要經取代之C₃-C₈雜環基，特定言之，視需要經取代之苯基或視需要經取代之2-吡啶基；

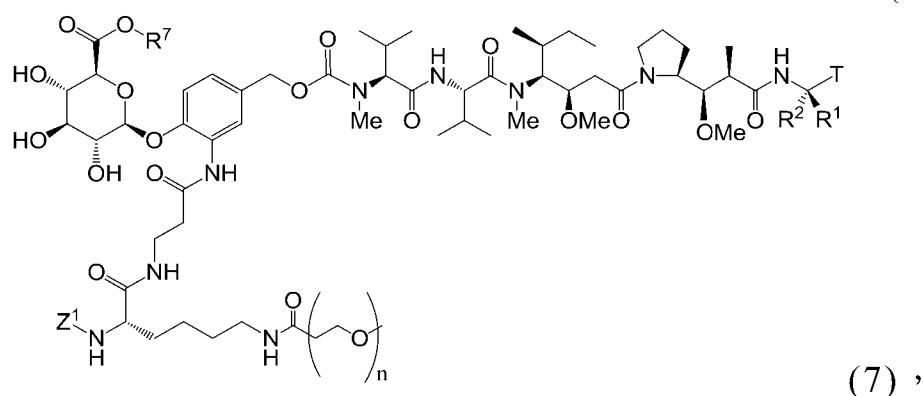
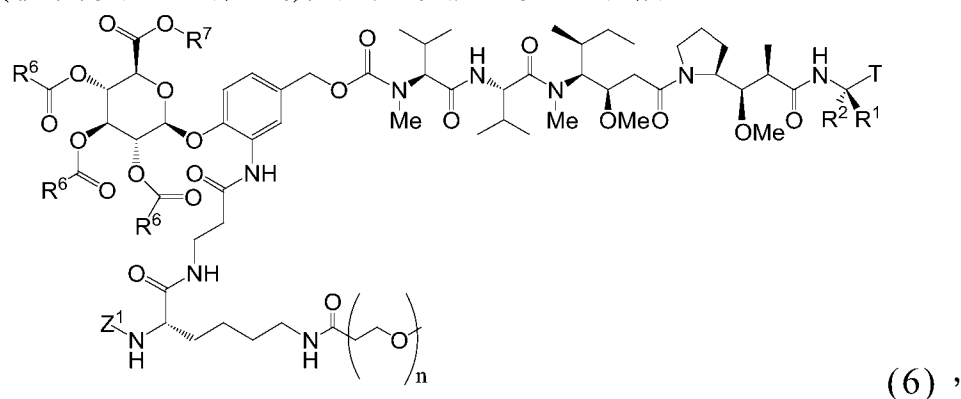
更特定言之，D具有以下之結構：



10A.如實施例5A之方法，其中式IE藥物連接劑中間體具有式8之結構：



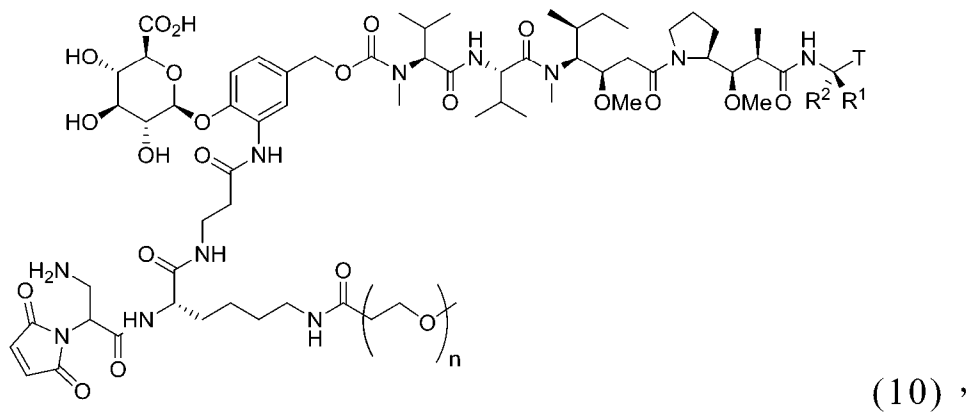
或其鹽，其中下標 n 為2至24之範圍； R^1 係H或 C_1 - C_4 烷基； R^2 係H、 C_1 - C_4 烷基或 $-CH_2-R^3$ ； R^3 係 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_8 雜環基；及T係選自由以下組成之群： $-CH(OR^4)-R^5$ 及 $-C(=O)-OR^4$ ，其中 R^4 係H或 C_1 - C_4 烷基；及 R^5 係 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_6 雜芳基，其中該式IC及式ID藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有式6及式7之結構：



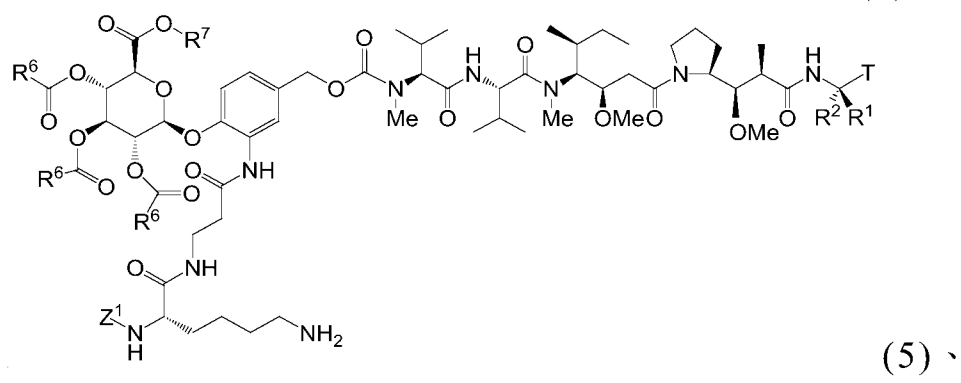
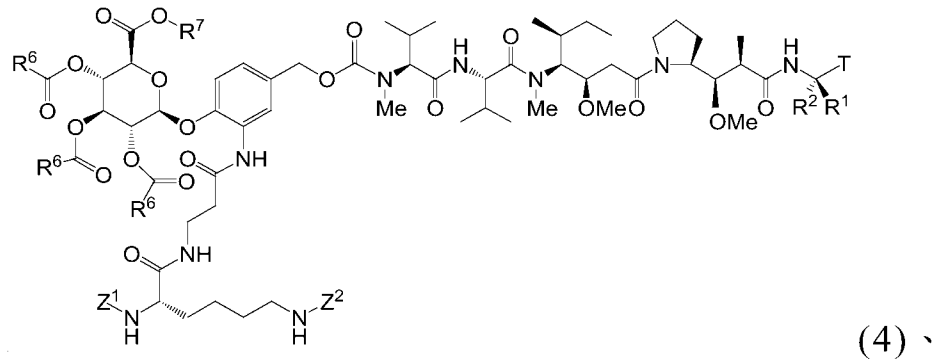
其中 R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)-$ 提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； Z^1 係第一個合適之胺基保護基；及殘餘可變基係如先前定義，特定言之， R^1 係H或甲基， R^2 係H，及T係 $-CH(OR^4)-R^5$ ，其中 R^4 係H或甲基及 R^5 係 C_6 - C_{10} 芳基，更特定言之， R^1 係甲基， R^2 係H，及T係 $-CH(OH)Ph$ 。

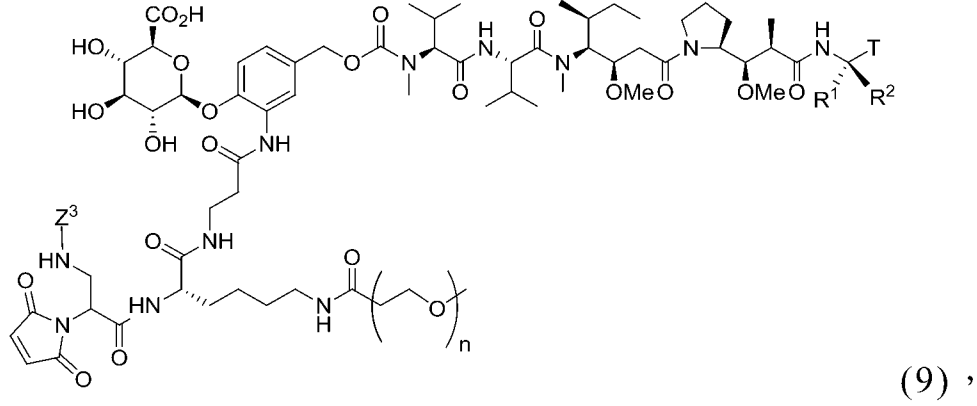
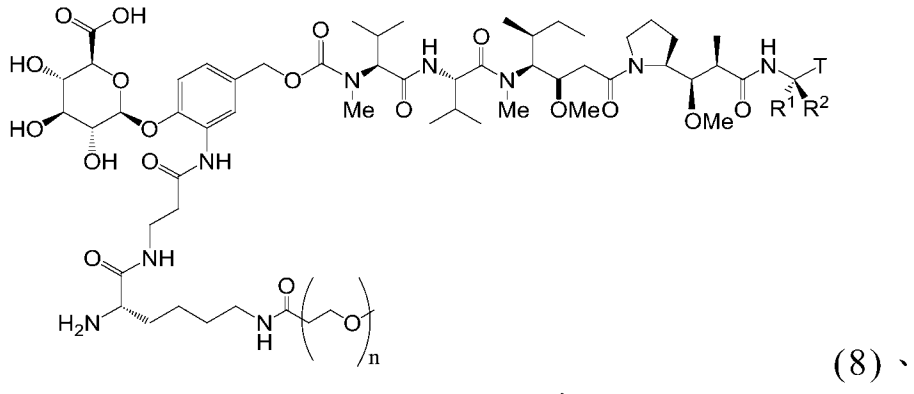
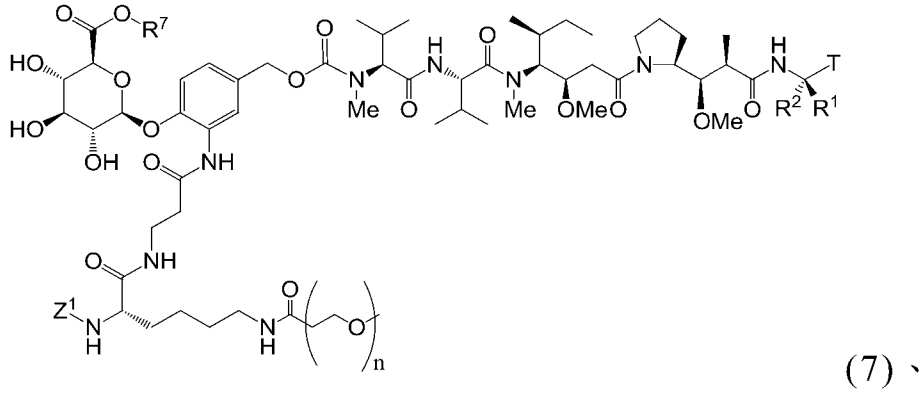
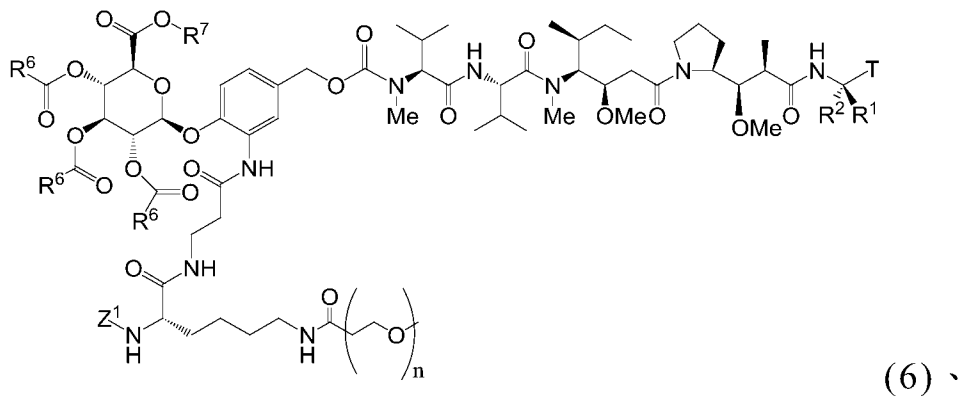
11A.如實施例8A之方法，其中式II藥物連接劑化合物具有式10之結

構：

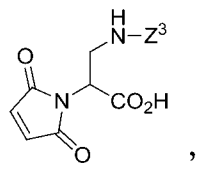


或其鹽，其中下標n為2至24之範圍；R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H或C₁-C₄烷基；及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基；及其中式IA、式IB、式IC、式ID、式IE及式IF藥物連接劑中間體化合物或其鹽(視需要呈鹽形式)分別具有式4、式5、式6、式7、式8及式9之結構：





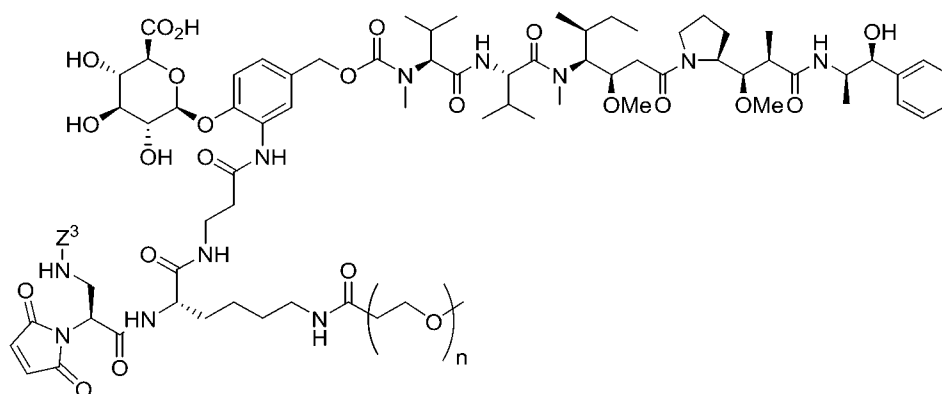
及該式v化合物具有以下之結構：



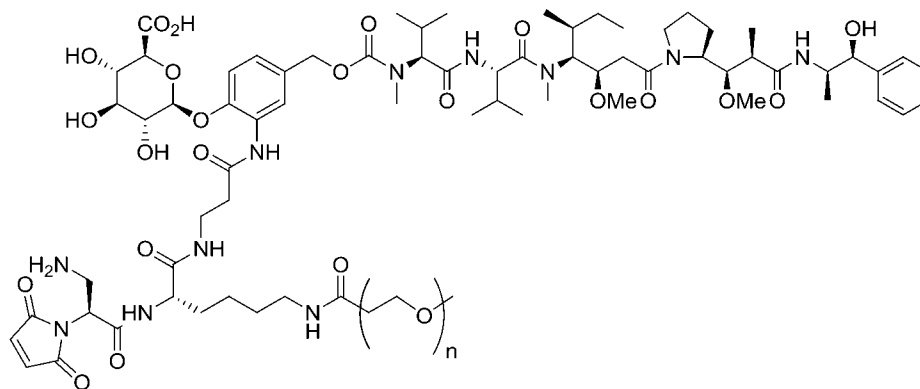
或其鹽，其中 R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及 Z^1 、 Z^2 及 Z^3 分別係獨立地第一個、第二個及第三個合適之胺基保護基，特定言之， R^1 係H或甲基， R^2 係H，及T係 $-CH(OR^4)-R^5$ ，其中 R^4 係H或甲基及 R^5 係 C_6 - C_{10} 芳基，更特定言之， R^1 係甲基， R^2 係H，及T係 $-CH(OH)Ph$ 。

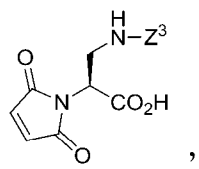
12A.如實施例1A至11A中任一項之方法，其中 Z^1 係FMOC，或如實施例6A至11A中任一項之方法，其中 Z^1 係FMOC及/或 Z^2 係視需要經取代之三苯甲基，特定言之，4-甲氧基-三苯甲基(MMT)。

13A.如實施例11A之方法，其中式10藥物連接劑化合物具有以下之結構：

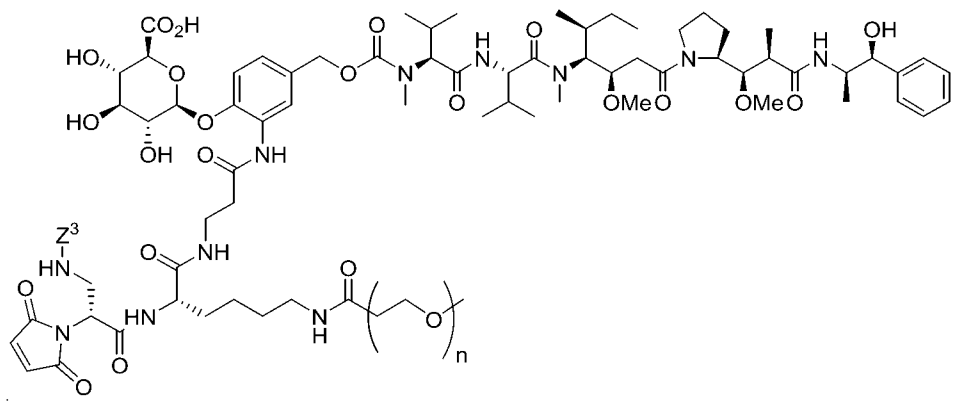


式9藥物連接劑中間體及式v化合物或其鹽具有以下之結構：

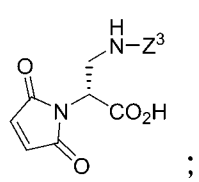
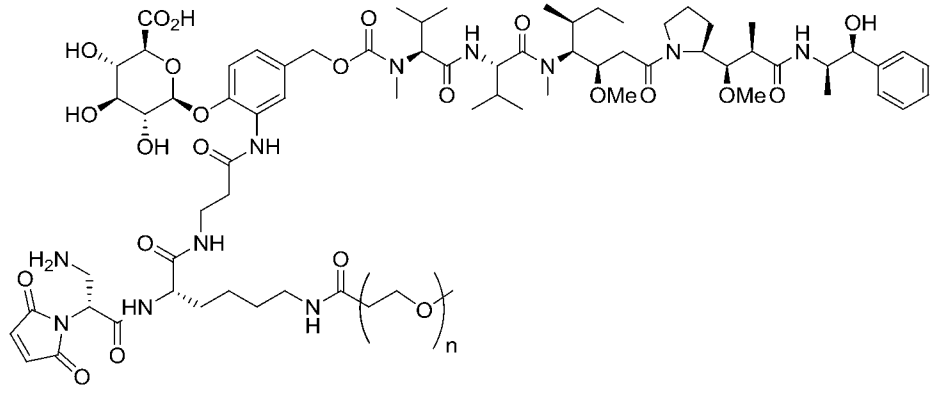




或該式9藥物連接劑中間體及式v化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：

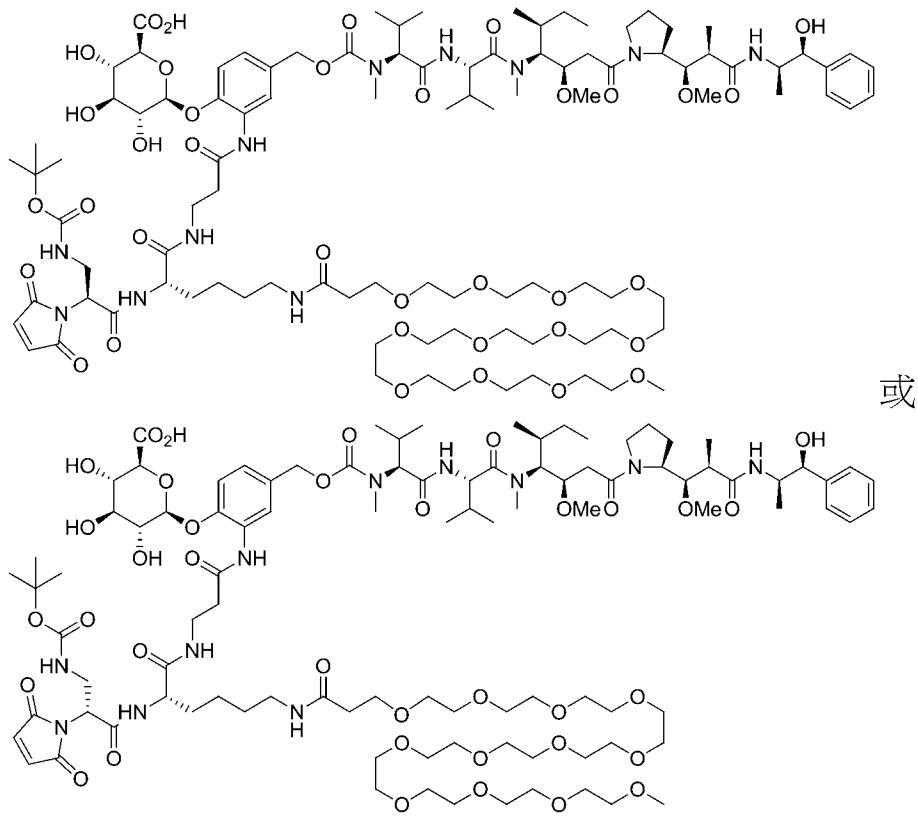


及該式10藥物連接劑化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：

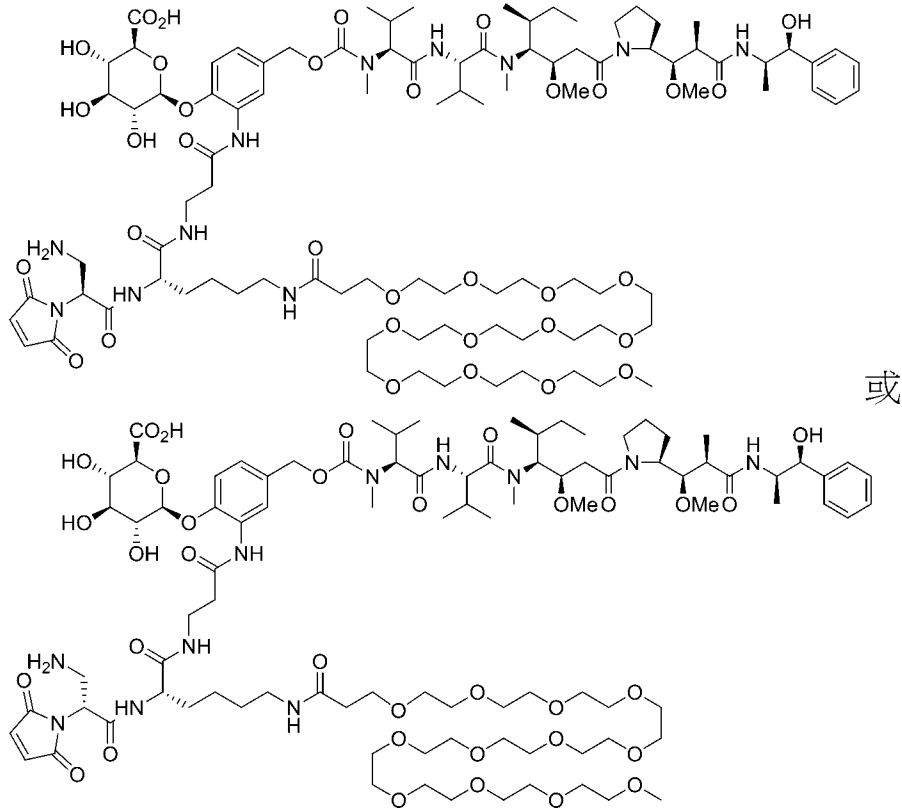


及其中式4、式5、式6、式7及式8之其他藥物連接劑中間體化合物係彼等如技術方案22者，及

特定言之，該式9藥物連接劑中間體化合物具有以下之結構：



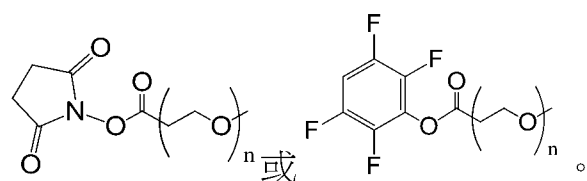
及式10藥物連接劑化合物具有以下之結構：



14A.如實施例13A之方法，其中Z³係-C(=O)O-t-Bu及/或R⁶及R⁷之各者係獨立地C₁-C₄烷基，特定言之，R⁶及R⁷係甲基或乙基，更特定言之，

兩者皆係甲基。

15A.如實施例6A至14A中任一項之方法，其中式iv化合物具有以下之結構：



16A.如實施例1A至14A中任一項之方法，其中下標n為8至16之範圍，特定言之，其中下標n係12。

17A.如實施例6A至16A中任一項之方法，其中用於移除 Z^2 或 Z^3 之第二或第三個保護基脫除劑係pKa在0至3範圍內之酸之水溶液，特定言之，該酸之水溶液係含有三氟乙酸或三氯乙酸。

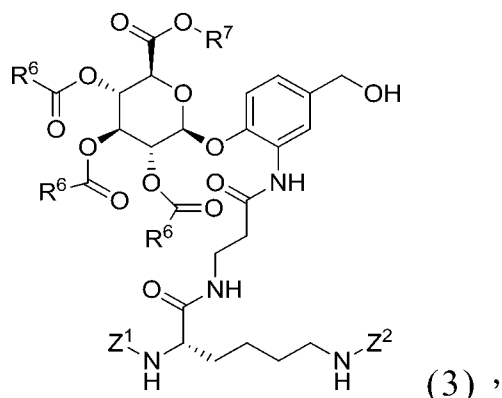
18A.如實施例1A至17A中任一項之方法，其中於合適之含醇溶劑中之格任亞試劑具有式 R^gMgX 及於合適之含醇溶劑中之烷氧基鹵化鎂具有式 R^gOMgX ，其中 R^g 係 C_1 - C_4 烷基或苯基；及X係I、Br或Cl，特定言之，該格任亞試劑係MeMgI或MeMgCl，該烷氧基鹵化鎂係MeOMgI或MeOMgCl，及該含醇溶劑包含 C_1 - C_4 醇，更特定言之，該含醇溶劑係甲醇及THF之1:1 (v/v)混合物。

19A.如實施例1A至18A中任一項之方法，其中用於移除 Z^1 之第一個保護基脫除劑係LiOH水溶液。

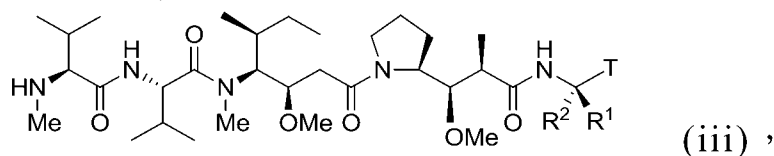
20A.如實施例6A至19A中任一項之方法，其中用於接觸該式iv之第一個活化劑係以下之溶液：N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-嗎啉基-碳鎢六氟磷酸鹽(COMU)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽/N-羥基琥珀

醯亞胺、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽 (HATU)、疊氮磷酸二苯酯(DPPA)、氯-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎘四氟硼酸鹽、氯-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎘六氟磷酸鹽、N,N'-二環己基碳二亞胺、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎘四氟硼酸鹽、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉基鎘六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽、2-氯-1-甲基吡啶鎘碘化物或丙基膦酸酐，特定言之，EDC·HCl、EEDQ或COMU之溶液，更特定言之，COMU之溶液。

21A.如實施例11A之方法，其中式4藥物連接劑中間體化合物或其鹽係藉由包括以下之步驟之方法製備：使具有以下之結構之式3化合物：



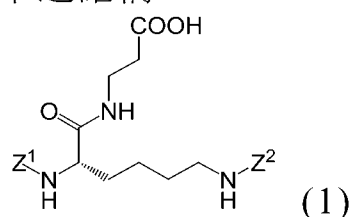
或其鹽，於合適之溶劑中在胺甲酸酯偶合劑之存在下與具有以下結構之式iii阿裡他汀化合物接觸：



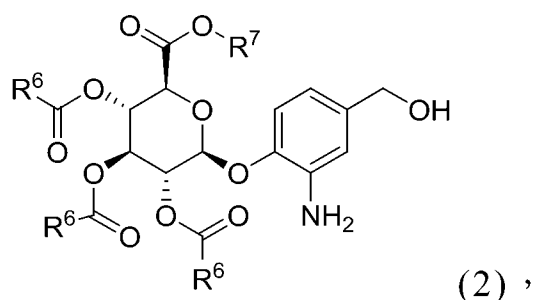
特定言之，該胺甲酸酯偶合劑係以下之溶液：光氣、氯甲酸三氯甲酯(雙光氣)及雙(三氯甲基)碳酸酯(三光氣)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)或1,1'-羰基-二-(1,2,4-三唑) (CDT)，更特定言之，1,1'-羰基-二-(1,2,4-三唑)

(CDT)之溶液，其中接觸該式3，提供該式4藥物連接劑中間體化合物或其鹽。

22A.如技術方案21之方法，其中式3化合物係藉由包含以下之步驟之方法製備：使式1並聯連接器單元前驅物(L_P')或其鹽及式2化合物於合適之溶劑中在如技術方案32活化劑之存在下接觸，其中該式1 L_P' 化合物具有以下之結構：

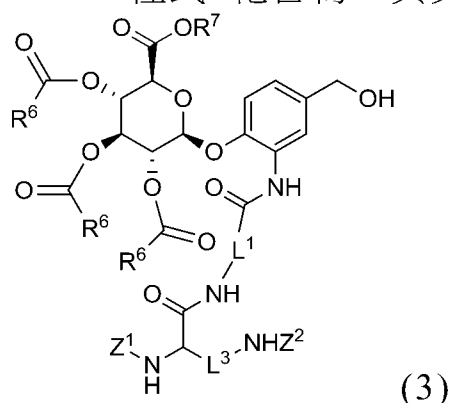


或其鹽，其中 Z^1 及 Z^2 之各者分別係獨立地第一個及第二個合適之胺基保護基；及該式2化合物具有以下之結構：



其中該接觸提供該式3化合物或其鹽。

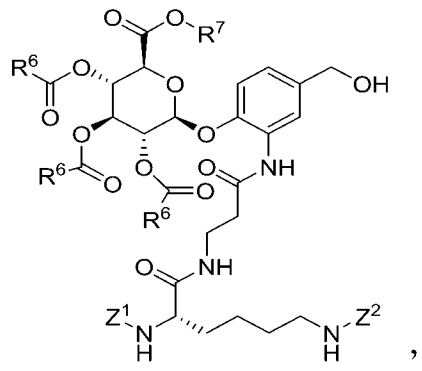
23A.一種式3化合物，其具有以下之結構：



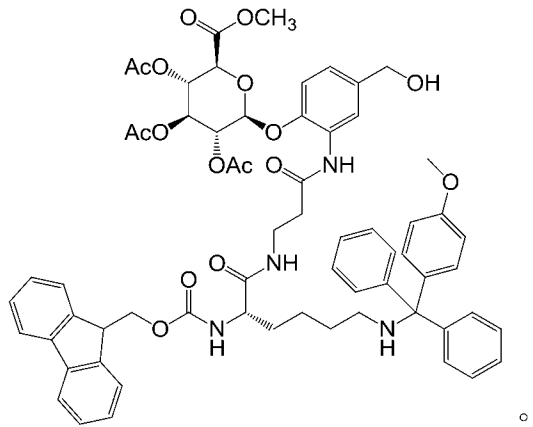
或其鹽，其中 L^1 及 L^3 係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 -

C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基，特定言之，L¹及L³獨立地係C₁-C₄伸烷基；R⁶及R⁷之各者係獨立地視需要經取代之C₁-C₈烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基或視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基，

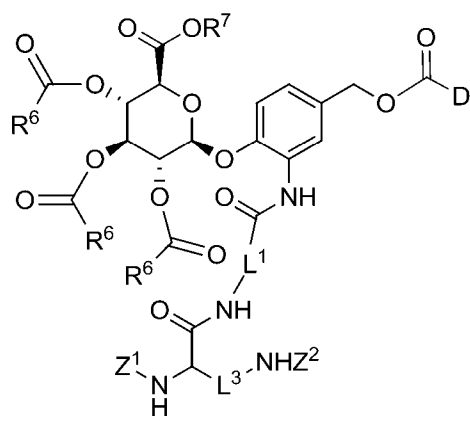
特定言之，各R⁶係C₁-C₄烷基或視需要經取代之苯基及/或R⁷係甲基或乙基，更特定言之，R⁶及R⁷係各甲基，或式3具有以下之結構：



其中Z¹及Z²獨立地分別係第一個及第二個合適之胺基保護基，特定言之，Z¹及/或Z²係苄基甲氧基羰基(FMOC)及/或4-甲氧基三苯甲基(MMTr)，更特定言之，該式3化合物具有以下之結構：

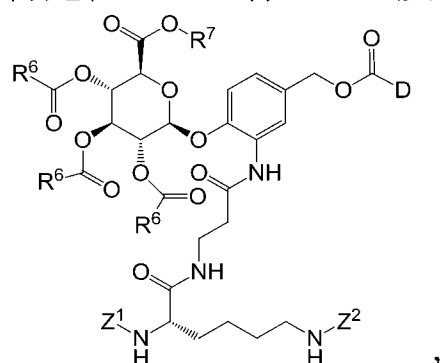


24A.一種藥物連接劑中間體化合物，其具有以下之式4結構：

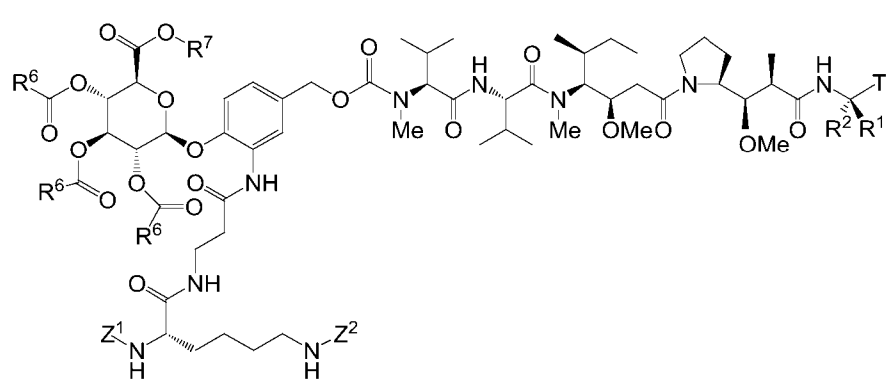


或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 及 L^3 係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及 Z^1 及 Z^2 獨立地分別係第一個及第二個合適之胺基保護基，

特定言之， Z^2 係MMTr及/或式4化合物或其鹽具有以下之結構：

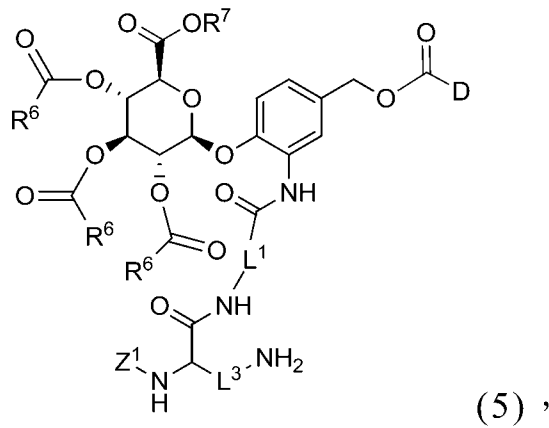


更特定言之，該式4藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



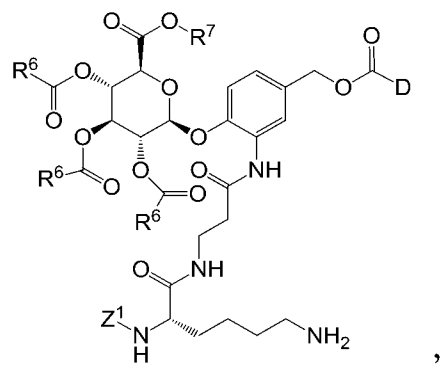
其中R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基。

25A.一種藥物連接劑中間體化合物，其中該藥物連接劑中間體化合物具有以下之式5結構：

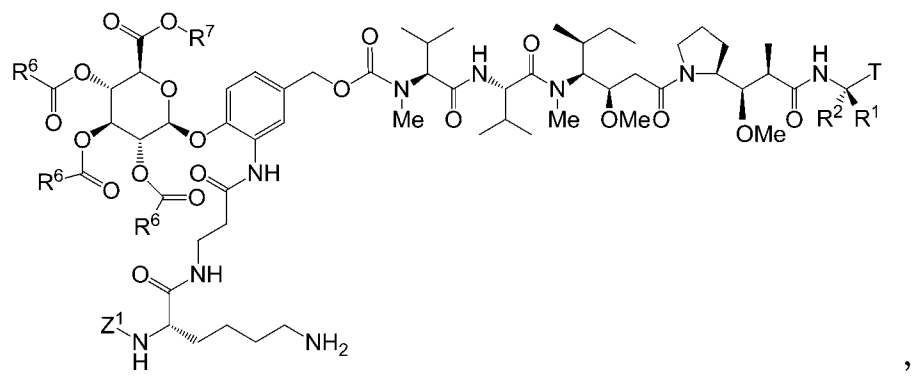


或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元；L¹及L³係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；R⁶及R⁷之各者係獨立地視需要經取代之C₁-C₈烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基或視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及Z¹係第一個合適之胺基保護基，

特定言之，該式5藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：

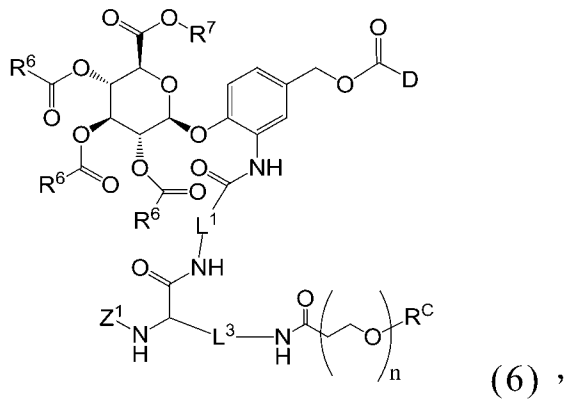


更特定言之，該式5藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



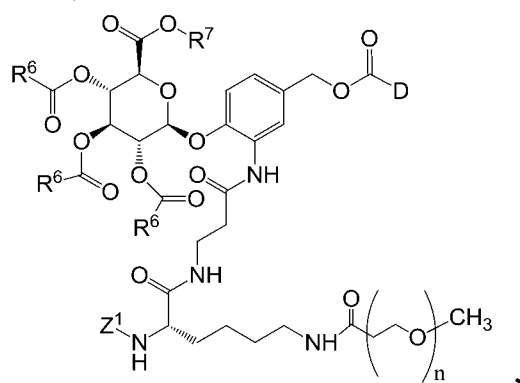
其中R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基。

26.一種藥物連接劑中間體化合物，其中該藥物連接劑中間體化合物具有以下之式6結構：

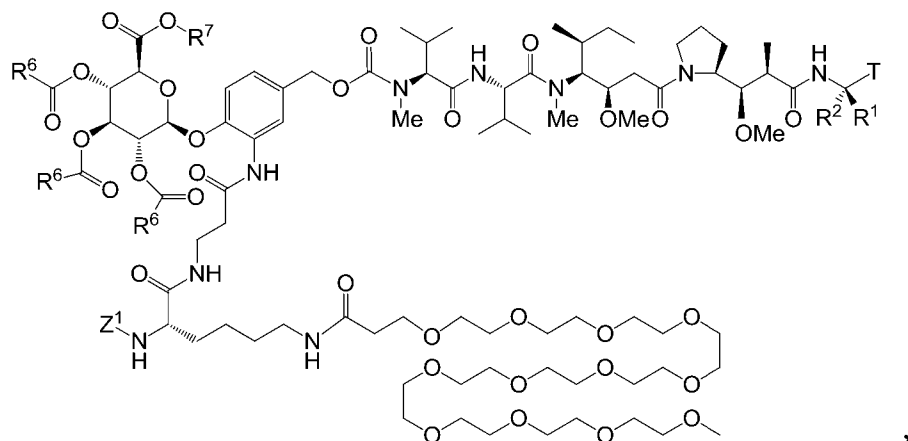


或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 及 L^3 係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^6 及 R^7 之各者係獨立地視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基； Z^1 係第一個合適之胺基保護基； R^C 係PEG封端單元；及下標n為1至24之範圍，

特定言之，下標n係8或12及/或式6藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



更特定言之，該式6藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



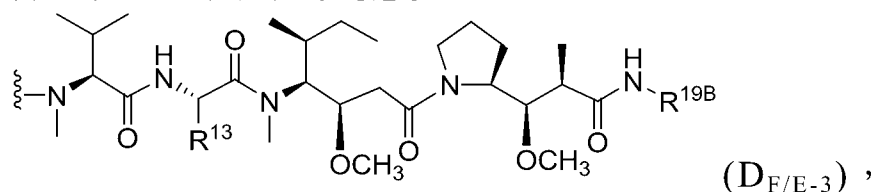
其中 R^1 係H或 C_1 - C_4 烷基； R^2 係H、 C_1 - C_4 烷基或 $-CH_2-R^3$ ； R^3 係 C_6 -

第 172 頁(發明說明書)

C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群： $-\text{CH}(\text{OR}^4)-\text{R}^5$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ ，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基。

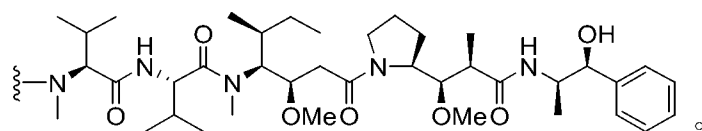
27A.如實施例23A至26A中任一項之化合物，其中阿裡他汀藥物單元(D)具有如技術方案9之結構之任何一者：

特定言之，具有式D_{F/E-3}：



其中R¹³係異丙基或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；及R^{19B}係 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -噻唑、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-p-Cl-Ph})$ 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}-3$ -喹啉基或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{C}(=\text{O})\text{NH-p-Cl-Ph}$ ，

更特定言之，

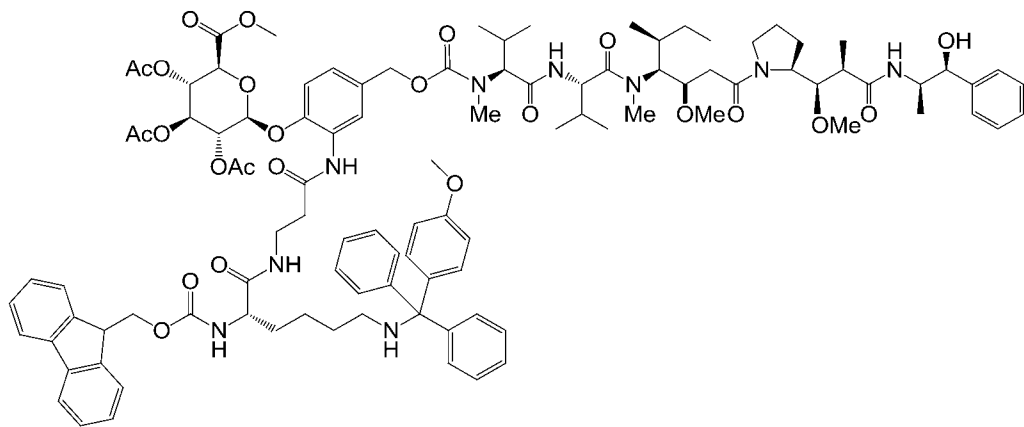


28A.如實施例24A至27A中任一項之藥物連接劑中間體化合物，其中R⁶及R⁷之各者係獨立地C₁-C₄烷基，特定言之，R⁶及R⁷之各者係甲基或R⁶及R⁷之各者係乙基。

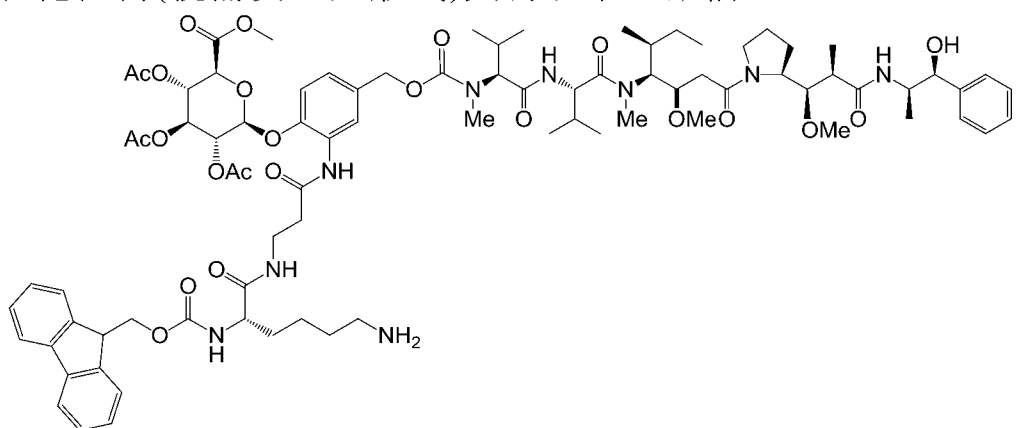
29A.如實施例24A、25A或26A之藥物連接劑中間體化合物，其中R¹係氫或甲基；R²係氫；及T係 $-\text{CH}(\text{OR}^4)-\text{R}^5$ ；其中R⁴係氫或甲基及R⁵係C₆-C₁₀芳基，特定言之，R¹係甲基，R²係H，及T係 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{Ph}$ 及/或Z¹係Fmoc。

30A.如實施例24A之藥物連接劑中間體化合物，其中式4藥物連接劑

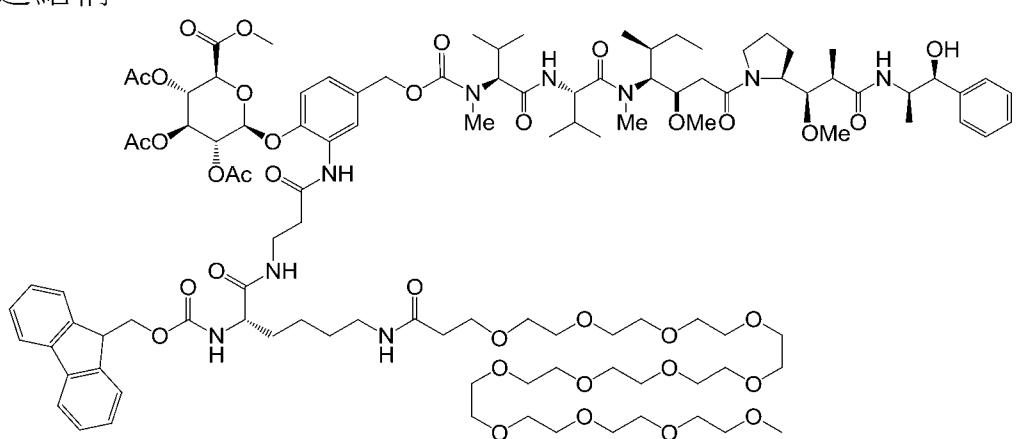
中間體化合物具有以下之結構：



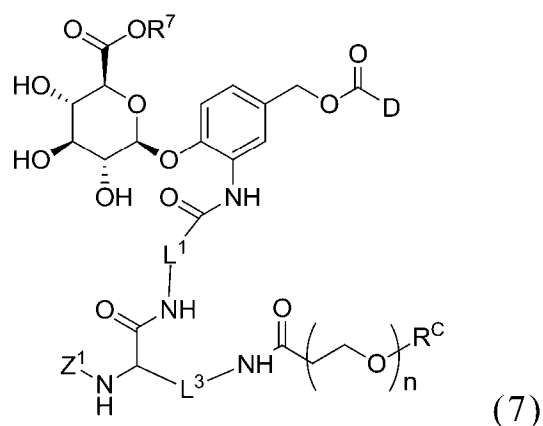
31A.如實施例25A之藥物連接劑中間體化合物，其中式5藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



32A.如實施例26A之藥物連接劑中間體化合物，其中式6化合物具有以下之結構：

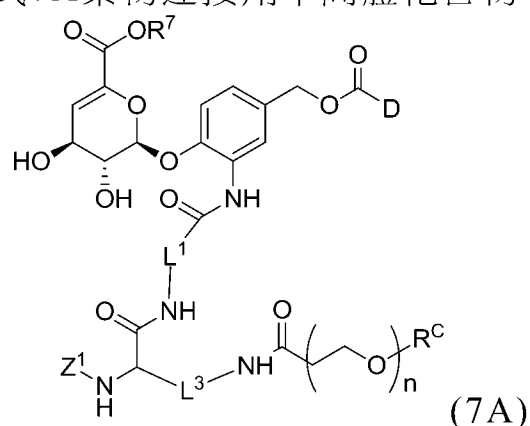


33A.一種組合物，其包含式7藥物連接劑中間體(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：

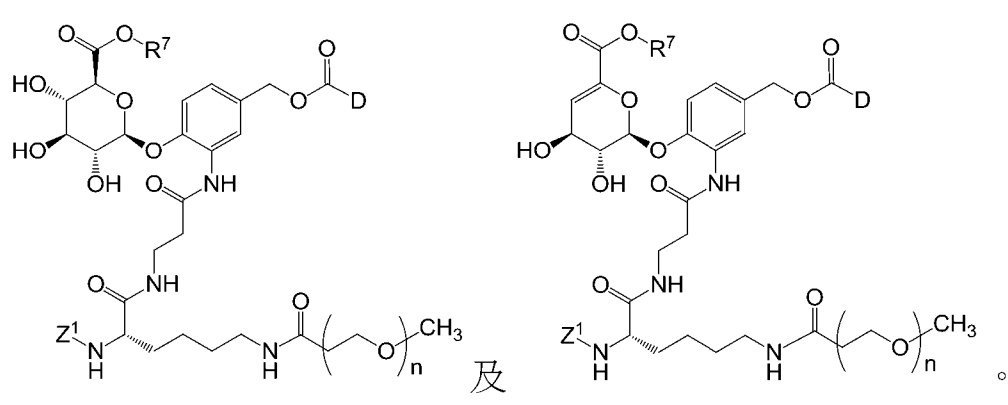


其中D係阿裡他汀藥物單元； L^1 及 L^3 之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^7 係視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，所以 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基，特定言之， R^7 係甲基； Z^1 係第一個合適之胺基保護基； R^C 係氫或PEG封端單元；及下標n為2至24之範圍，

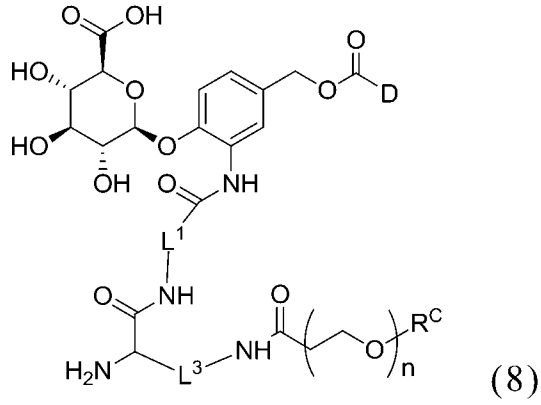
該組合物進一步包含不超過約10重量%，特定言之，不超過約5重量%之式7A藥物連接劑中間體化合物，其具有以下之結構：



或其鹽，其中可變基係如先前定義，特定言之， Z^1 係Fmoc及/或該式7及式7A藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：

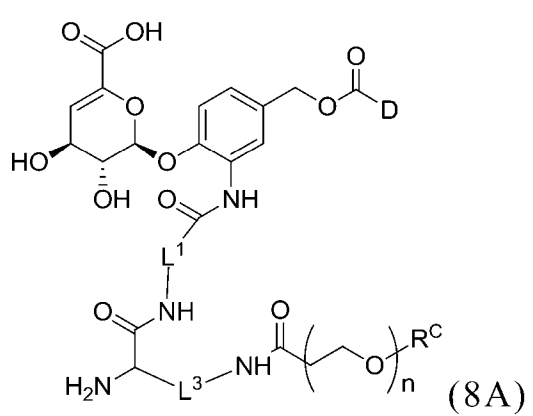


34A.一種組合物，其包含具有以下之結構之式8藥物連接劑中間體：



或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元；L¹及L³之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；R^C係氫或PEG封端單元；及下標n為2至24之範圍，

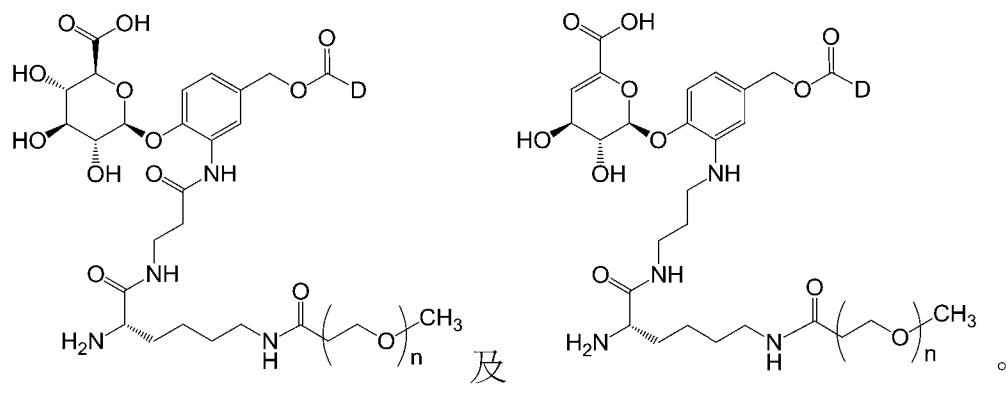
該組合物進一步包含不超過約10重量%，特定言之，不超過約5重量%，更特定言之，不超過在約3重量%與約4重量%之間之式8A藥物連接劑中間體化合物，其具有以下之結構：



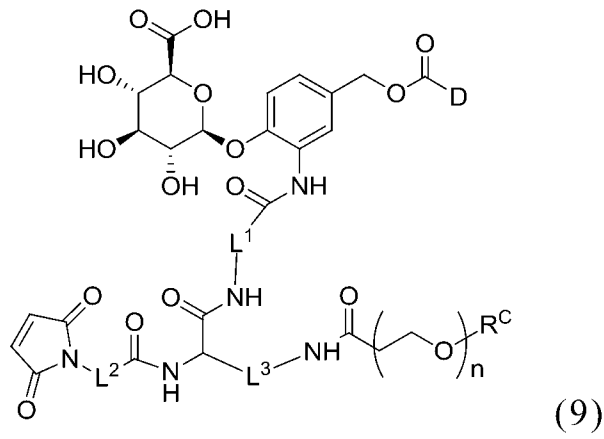
或其鹽，其中可變基係如先前定義，

特定言之，該式8及式8A藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)

具有以下之結構：



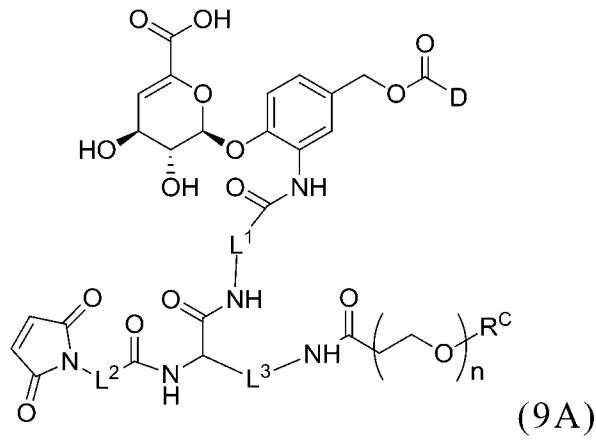
35A.一種組合物，其包含具有以下之結構之式9藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物：



或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元；L¹、L²及L³之各者係獨立地選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳

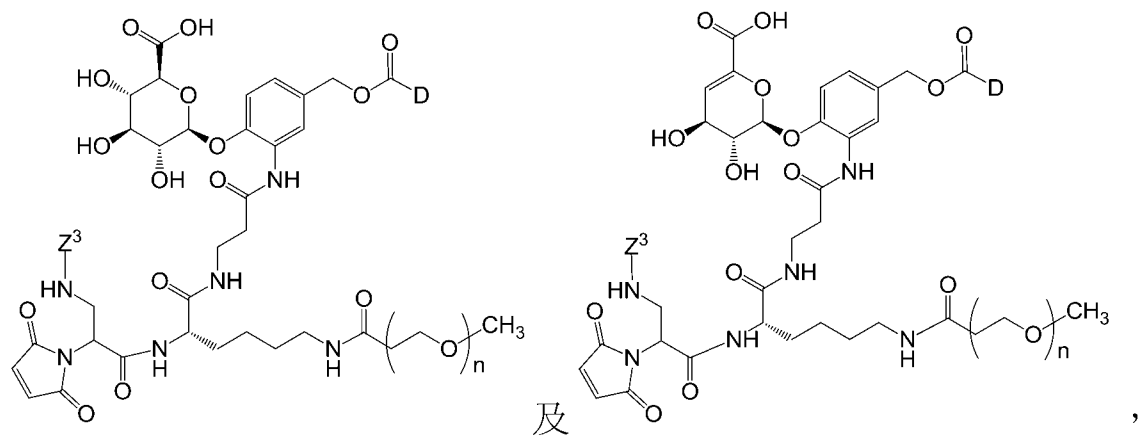
基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；R^C係氫或PEG封端單元；及下標n為2至24之範圍，

該組合物進一步包含不超過約10重量%，特定言之，不超過5重量%之具有以下之結構之式9A藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物：



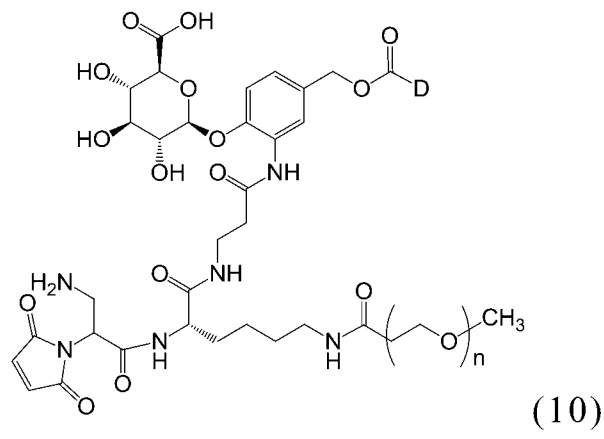
或其鹽，其中可變基係如先前定義，

特定言之，該式9及式9A藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



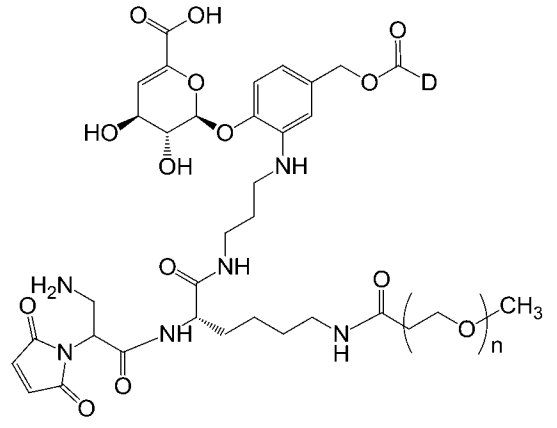
其中Z³係對酸敏感之第三個合適之胺基保護基，特定言之，具有式-C(=O)O-R⁸之胺甲酸酯，其中R⁸係C₁-C₄烷基或視需要經取代之苯基。

36A.一種組合物，其包含具有以下之結構之式10藥物連接劑化合物：



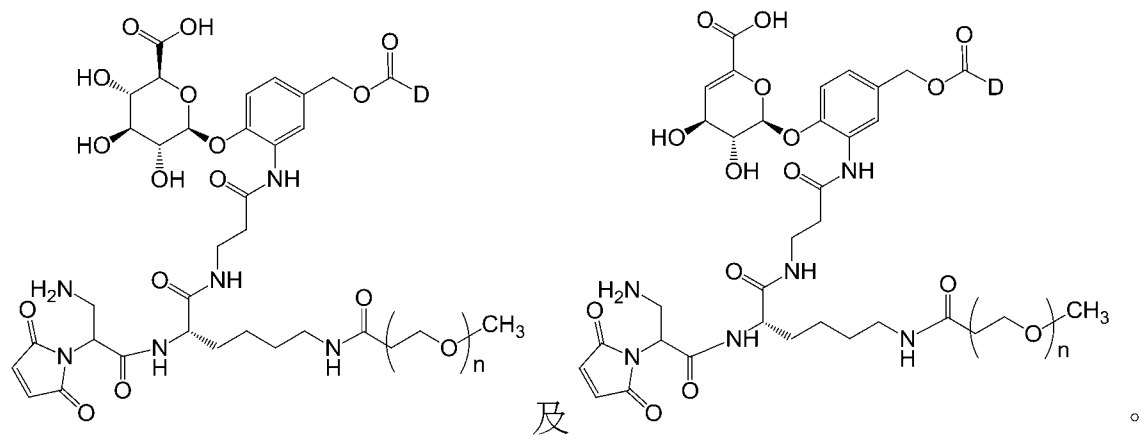
或其鹽，其中D係阿裡他汀藥物單元；及下標n為2至24之範圍，

該組合物進一步包含不超過約10重量%，特定言之，不超過約5重量%之具有以下之結構之式10A藥物連接劑化合物：



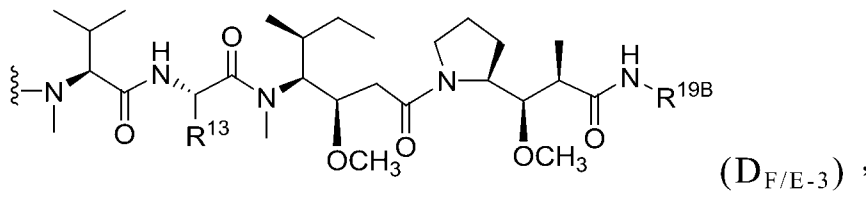
或其鹽，其中可變基係如先前定義，

特定言之，該式10及式10A藥物連接劑化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



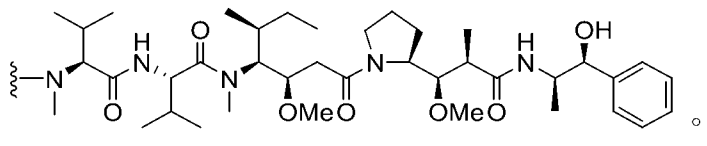
37A.如實施例33A至36A中任一項之組合物，其中阿裡他汀藥物單元

(D)具有如技術方案9之結構之任何一者，特定言之，具有式D_{F/E-3}：

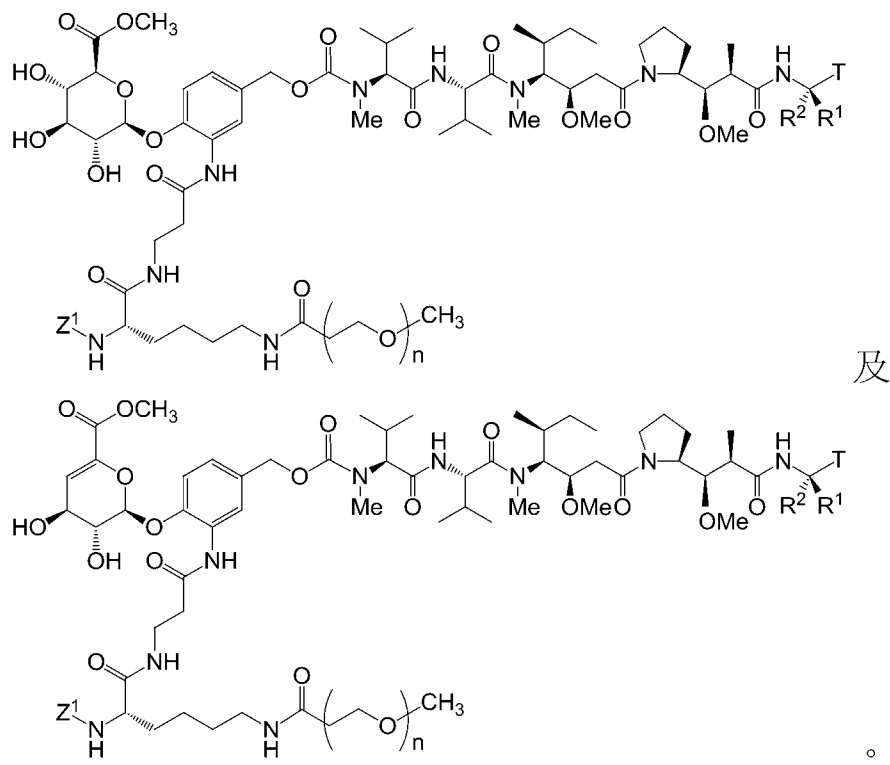


其中 R¹³ 係 異 丙 基 或 -CH₂-CH(CH₃)₂；及 R^{19B} 係 -CH(CH₃)-CH(OH)Ph、-CH(CO₂H)CH₂Ph、-CH(CH₂Ph)-2-噻唑、-CH(CH₂Ph)-2-吡啶基、-CH(CH₂-p-Cl-Ph)、-CH(CO₂Me)-CH₂Ph、-CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃、CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-噁啉基或 -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph，

更特定言之，

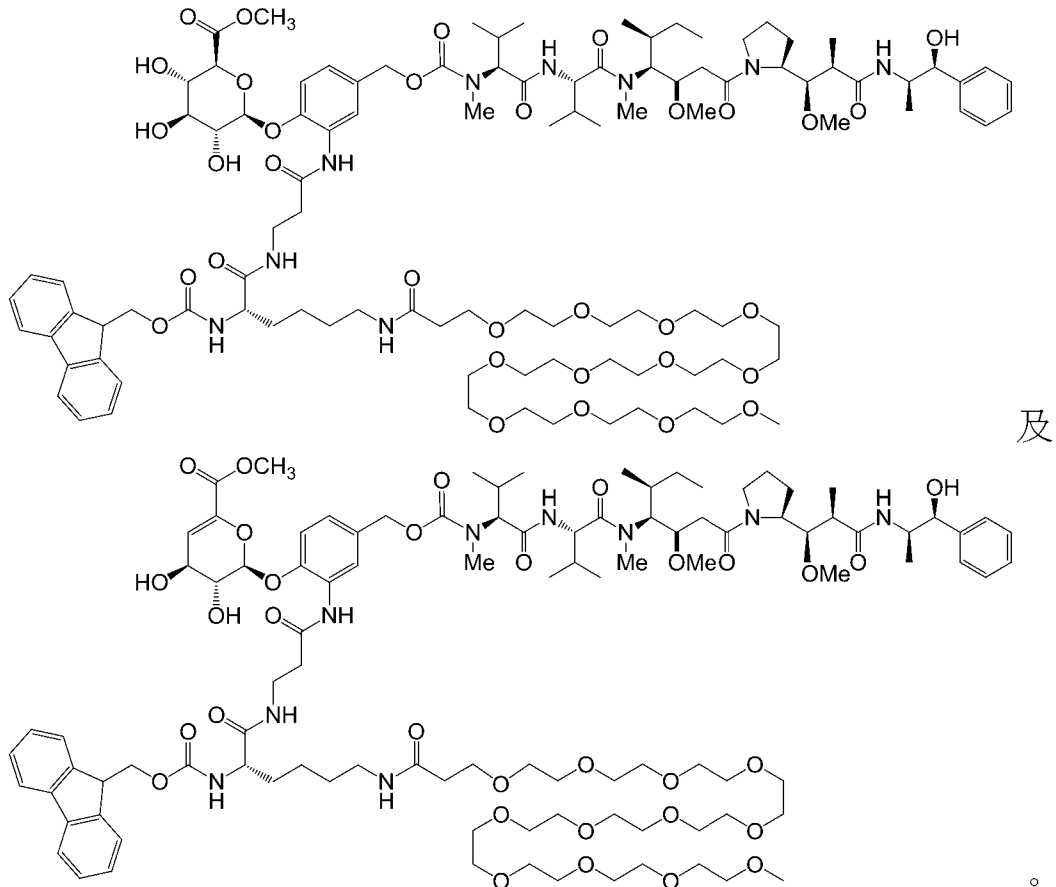


38A.如實施例33A之組合物，其中式7及式7A藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：

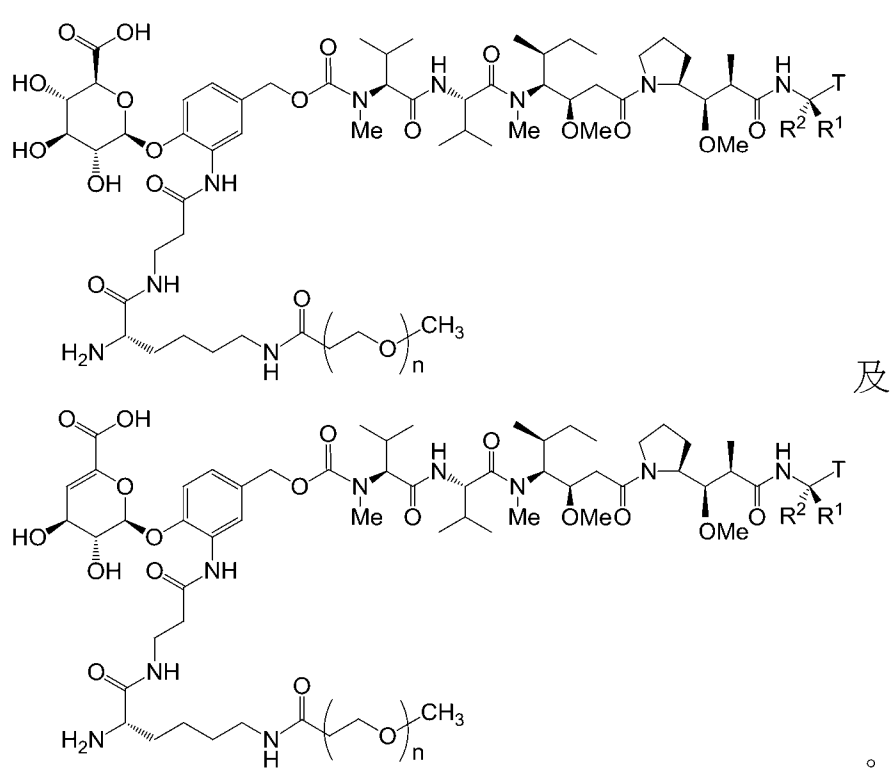


其中Z¹係Fmoc；R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基，特定言之，R²係氫；及T係-CH(OR⁴)-R⁵；其中R⁴係氫或甲基及R⁵係C₆-C₁₀芳基，更特定言之，R²係H，及T係-CH(OH)-Ph及/或下標n係8或12；及

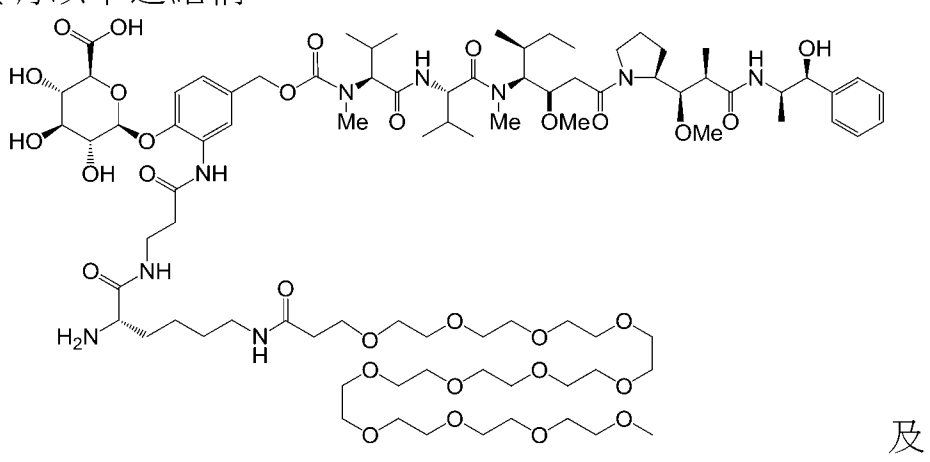
更特定言之，該式7及式7A藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：

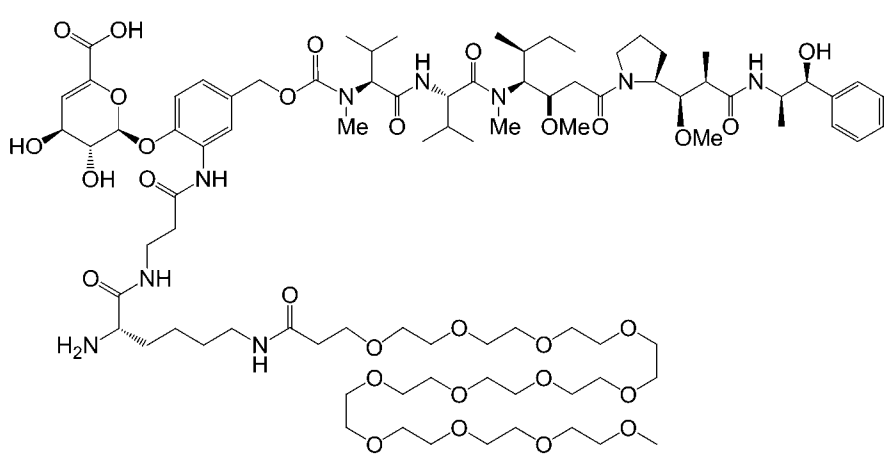


39A.如實施例34A之組合物，其中式8及式8A藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：

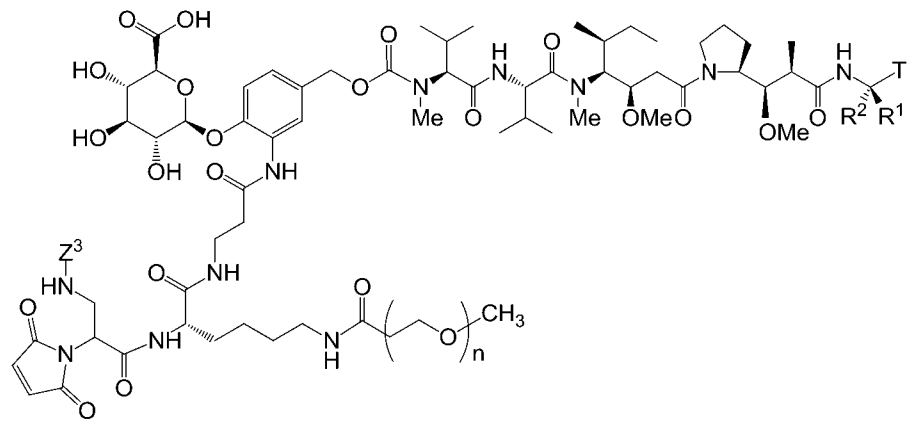


其中 R^1 係H或 C_1 - C_4 烷基； R^2 係H、 C_1 - C_4 烷基或 $-CH_2-R^3$ ； R^3 係 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_8 雜環基； T 係選自由以下組成之群： $-CH(OR^4)-R^5$ 及 $-C(=O)-OR^4$ ，其中 R^4 係H、 C_1 - C_4 烷基及 R^5 係 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_6 雜芳基，特定言之， R^2 係氫；及 T 係 $-CH(OR^4)-R^5$ ；其中 R^4 係氫或甲基及 R^5 係 C_6 - C_{10} 芳基，更特定言之， R^2 係H，及 T 係 $-CH(OH)-Ph$ 及/或下標 n 係8或12，更特定言之，該式8及式8A藥物連接劑中間體化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：

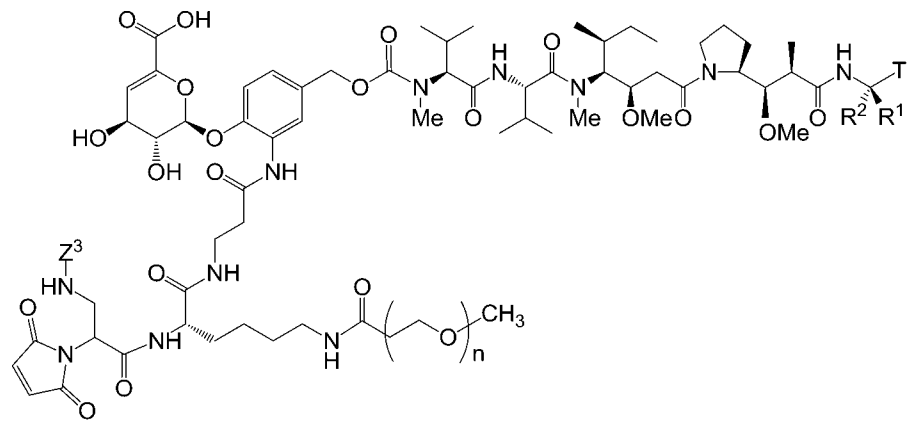




40A.如實施例35A之組合物，其中式9及式9A藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



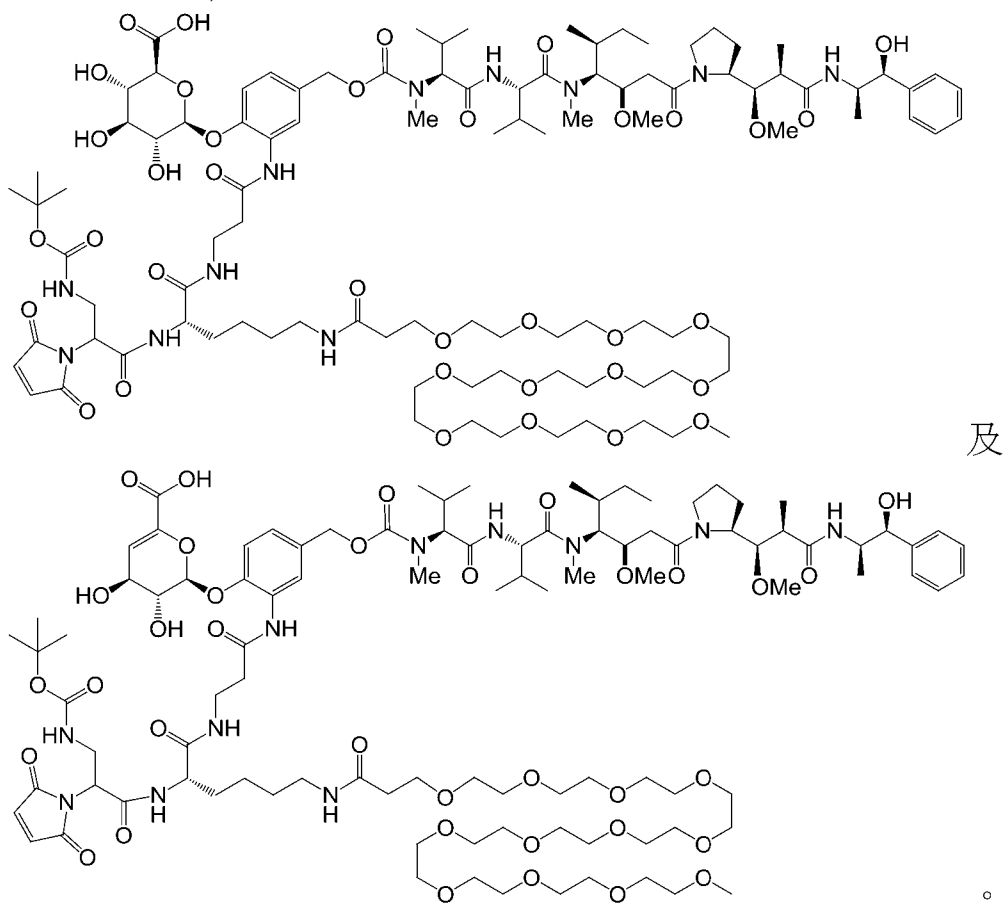
及



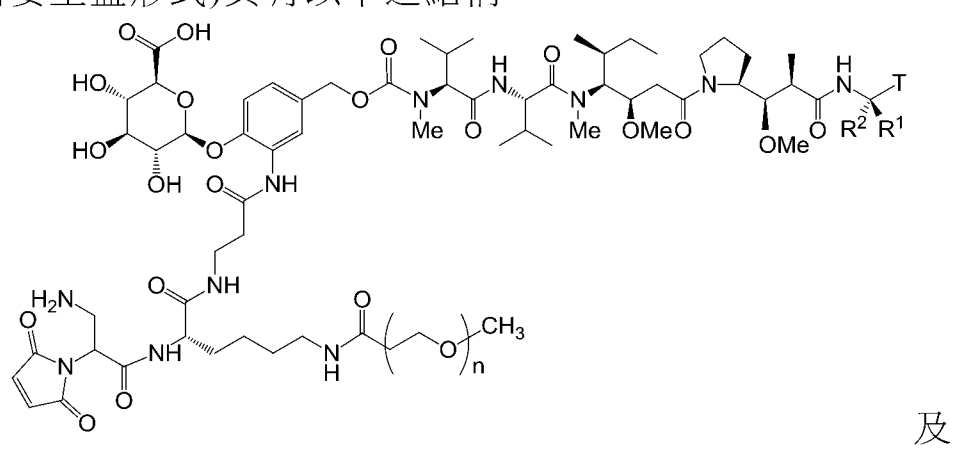
其中Z³係-C(=O)O-t-Bu；R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基，特定言之，R²係氫；及T係-CH(OR⁴)-R⁵；其中R⁴係氫或甲基及R⁵係C₆-C₁₀芳基，更特定言之，R²係H，及T係-CH(OH)-Ph，及/或

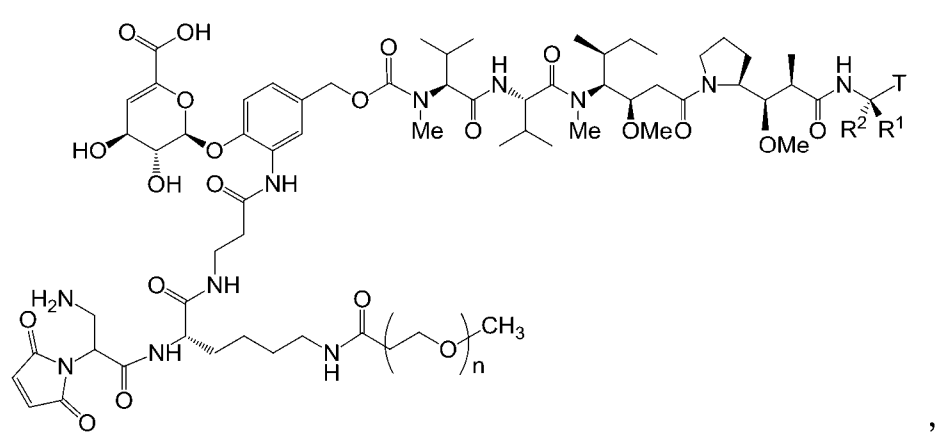
下標n係8或12，

更特定言之，該式9及式9A藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物
(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



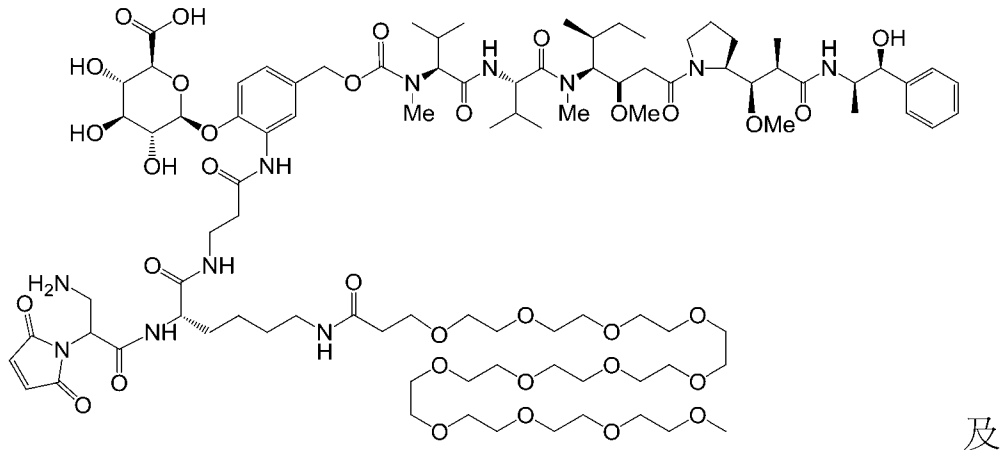
41A.如實施例36A之組合物，其中式10及式10A藥物連接劑化合物
(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



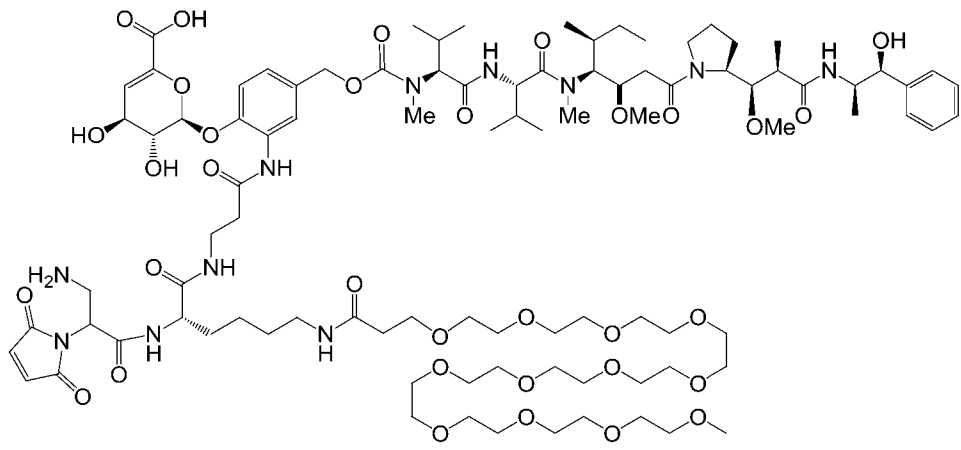


其中R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基，特定言之，R²係氫；及T係-CH(OR⁴)-R⁵；其中R⁴係氫或甲基及R⁵係C₆-C₁₀芳基，更特定言之，R²係H，及T係-CH(OH)-Ph及/或下標n係8或12，

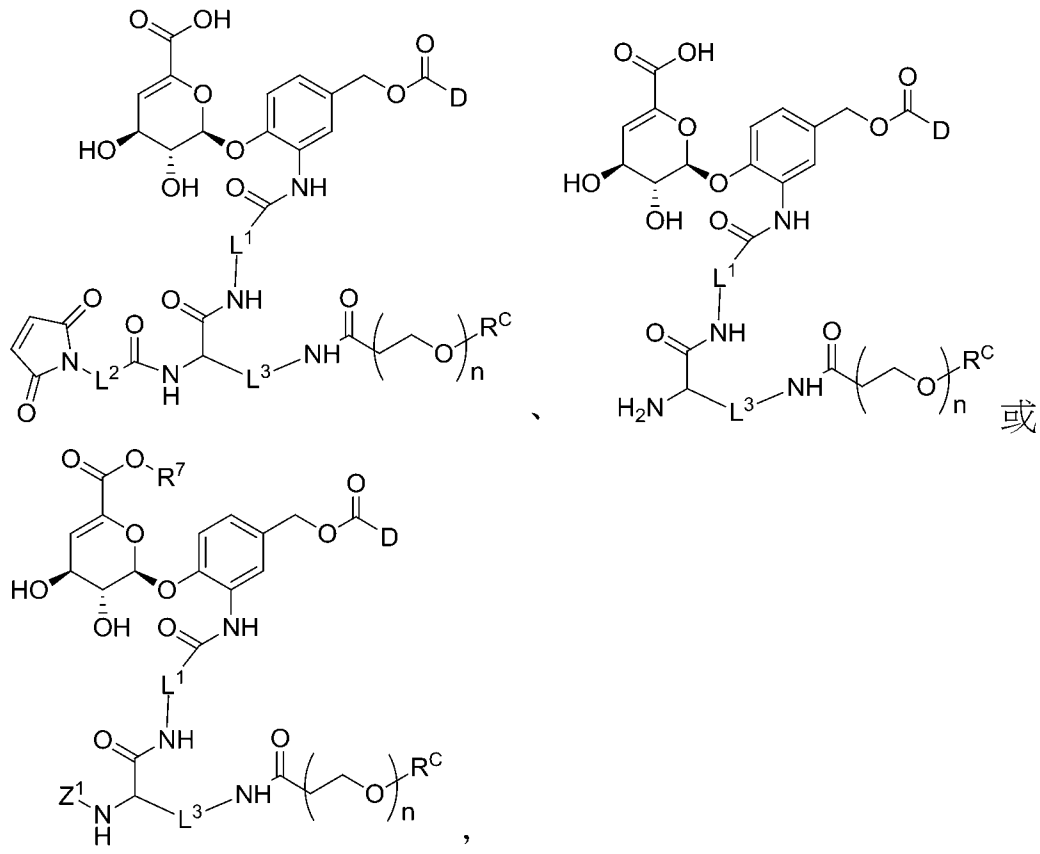
更特定言之，該式10及式10A藥物連接劑化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



及

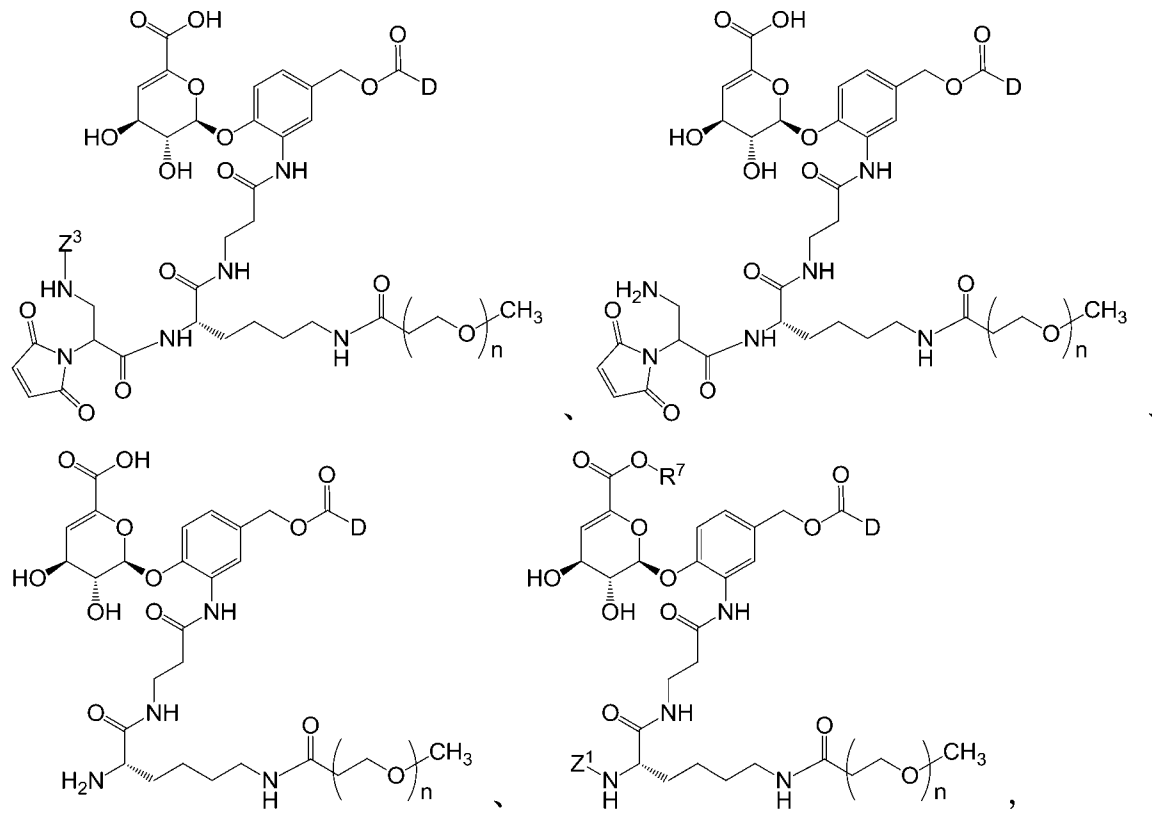


42A.一種藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物，其中該藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物(視需要呈鹽形式)具有以下之結構：



其中D係阿裡他汀藥物單元；L¹、L²及L³獨立地係選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基，特定言之，L¹、L²及L³係獨立地C₁-C₄烷基及L²係獨立地視需要經取代之C₁-C₄烷基；Z¹係第

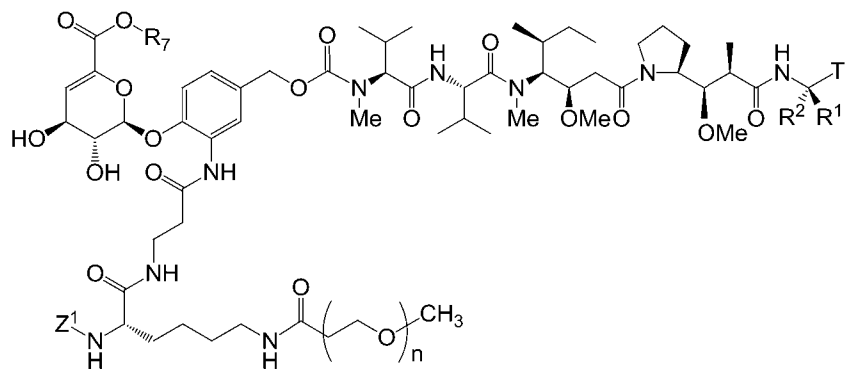
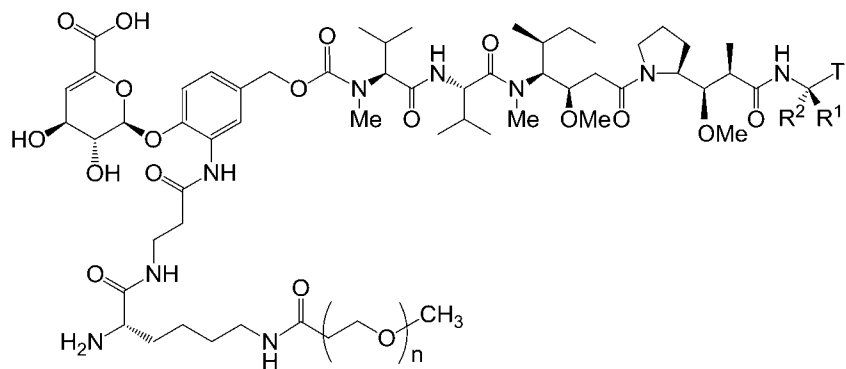
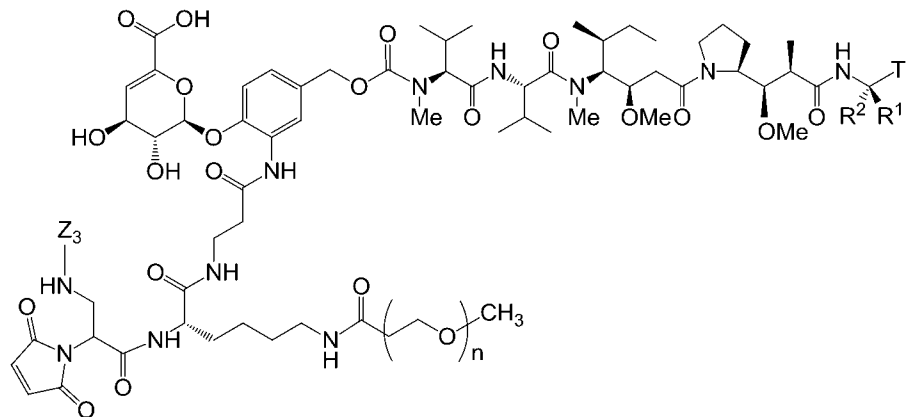
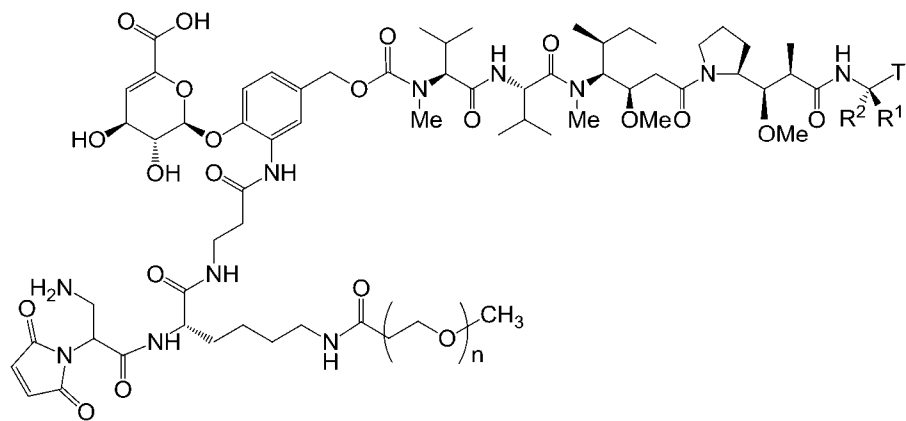
一個合適之胺基保護基； R^7 係視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基； R^C 係氫或PEG封端單元；及下標 n 為2至24之範圍，特定言之，下標 n 係8或12及/或該藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物具有選自由以下組成之群之結構：



及其鹽，其中

Z^3 係對酸敏感之第三個合適之胺基保護基，特定言之，具有 $-C(=O)O-R^8$ 之結構之胺甲酸酯，其中 R^8 係 C_1 - C_4 烷基或視需要經取代之苯基；及 R^7 係 C_1 - C_4 烷基，特定言之，甲基或乙基。

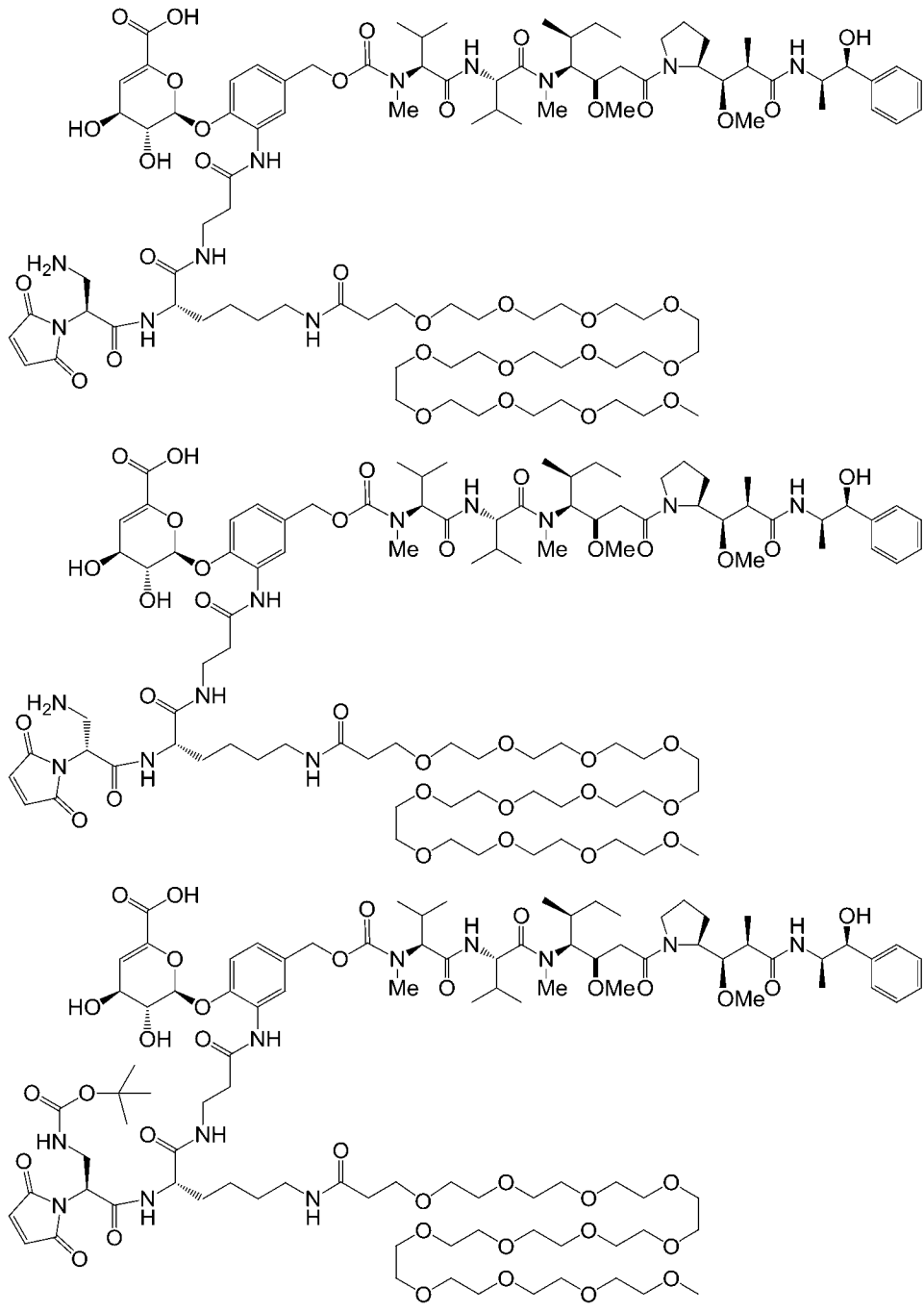
43A.如實施例42A之化合物，其中該化合物具有選自由以下組成之群之結構：

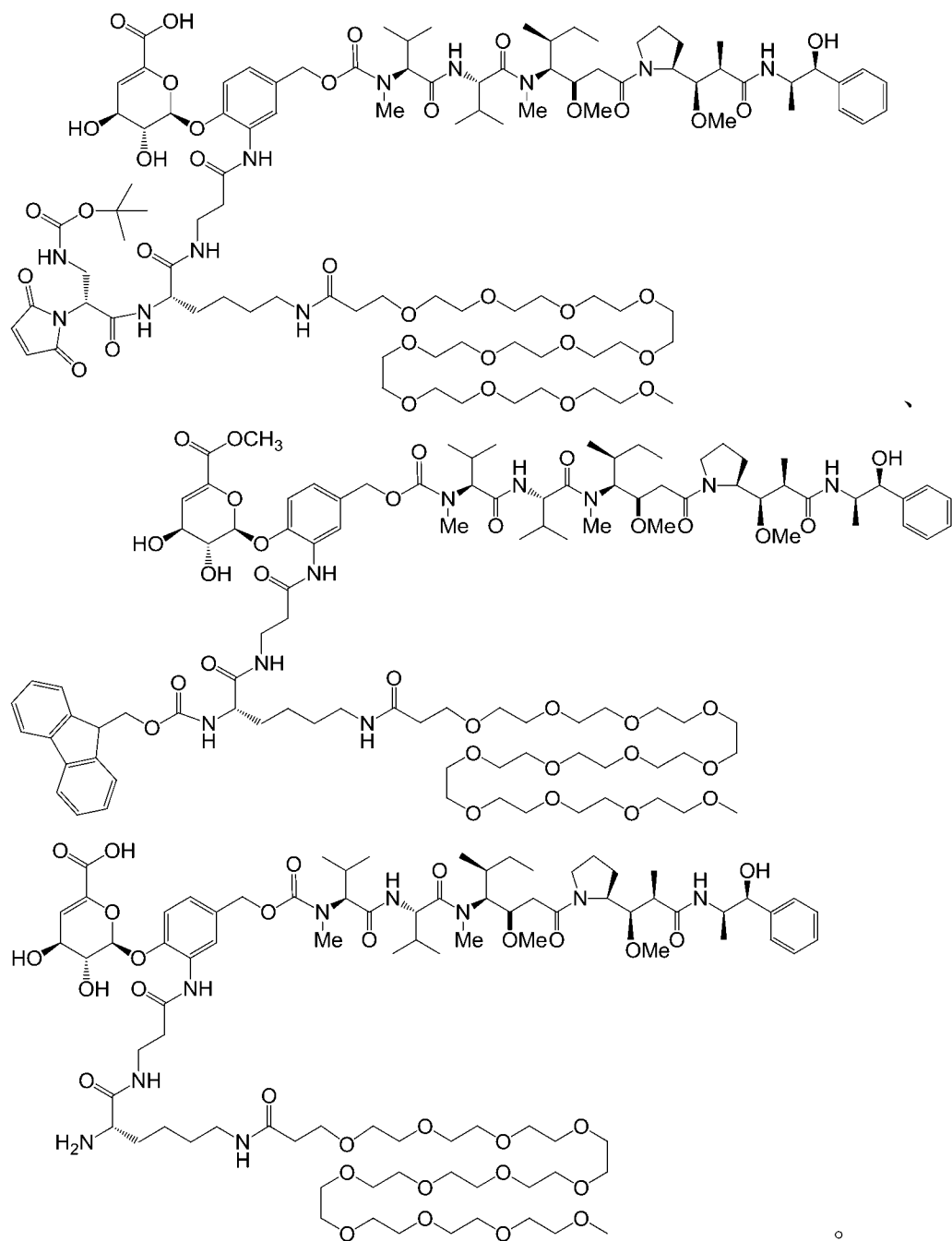


及其鹽，其中R⁷係甲基；Z¹係Fmoc；Z³係-C(=O)O-t-Bu；R¹係H或C₁-C₄烷基；R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴

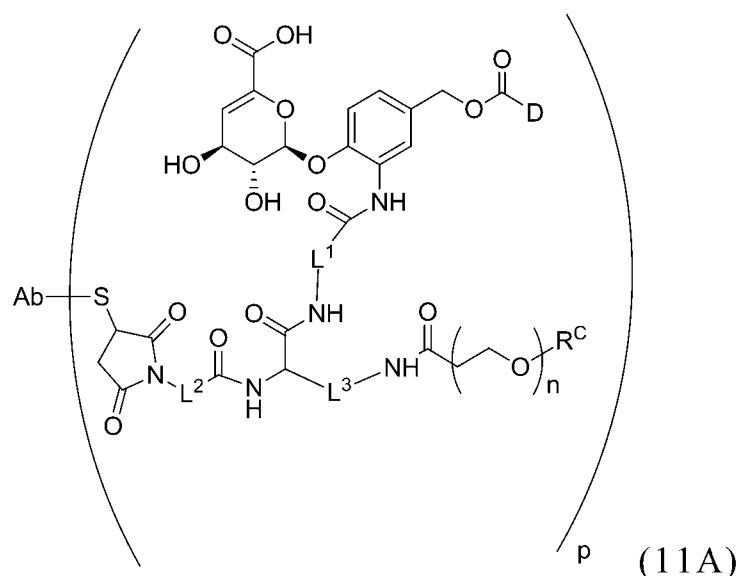
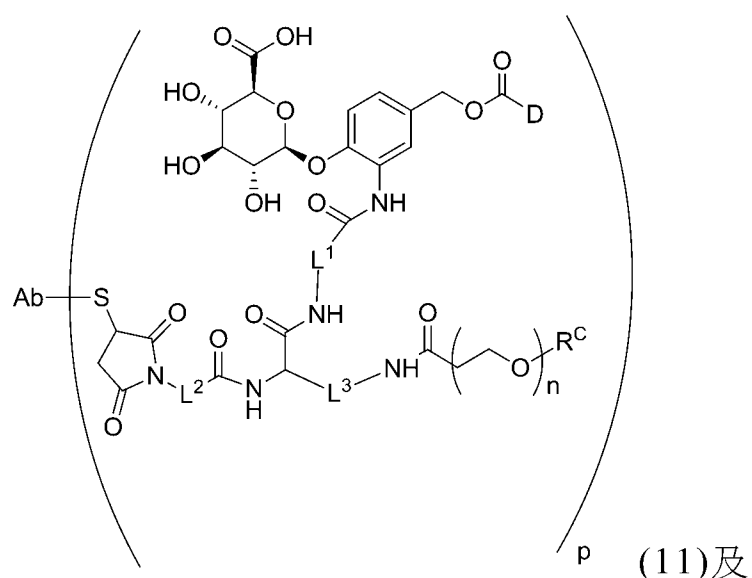
係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基，特定言之，下標n係8或12及/或R¹係甲基，R²係H，及T係-CH(OH)-Ph，

更特定言之，該藥物連接劑中間體或藥物連接劑化合物(視需要呈鹽形式)具有選自由以下組成之群之結構：



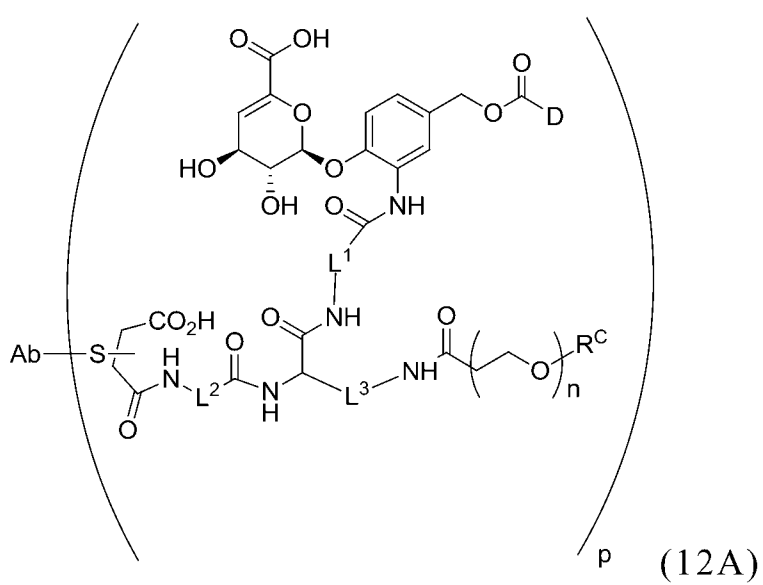
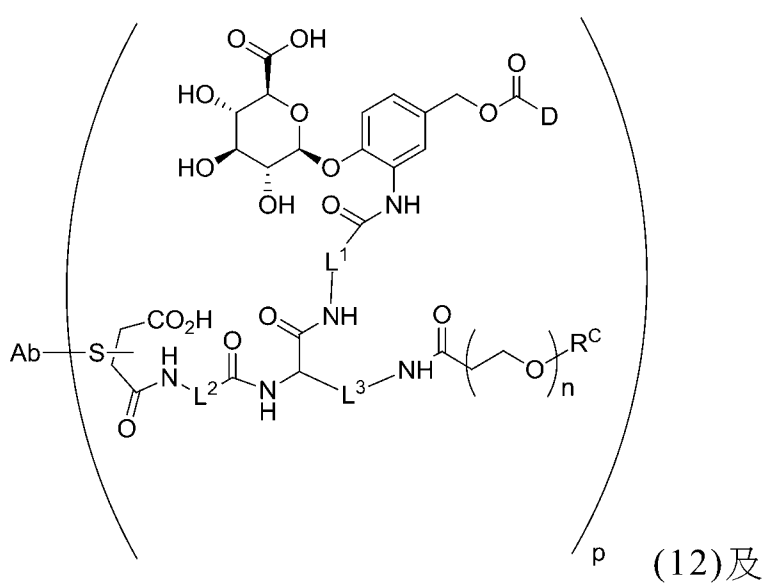


44A.一種組合物，其包含由具有以下之結構或其醫藥上可接受之鹽
之式11及式11A表示之抗體藥物結合物：



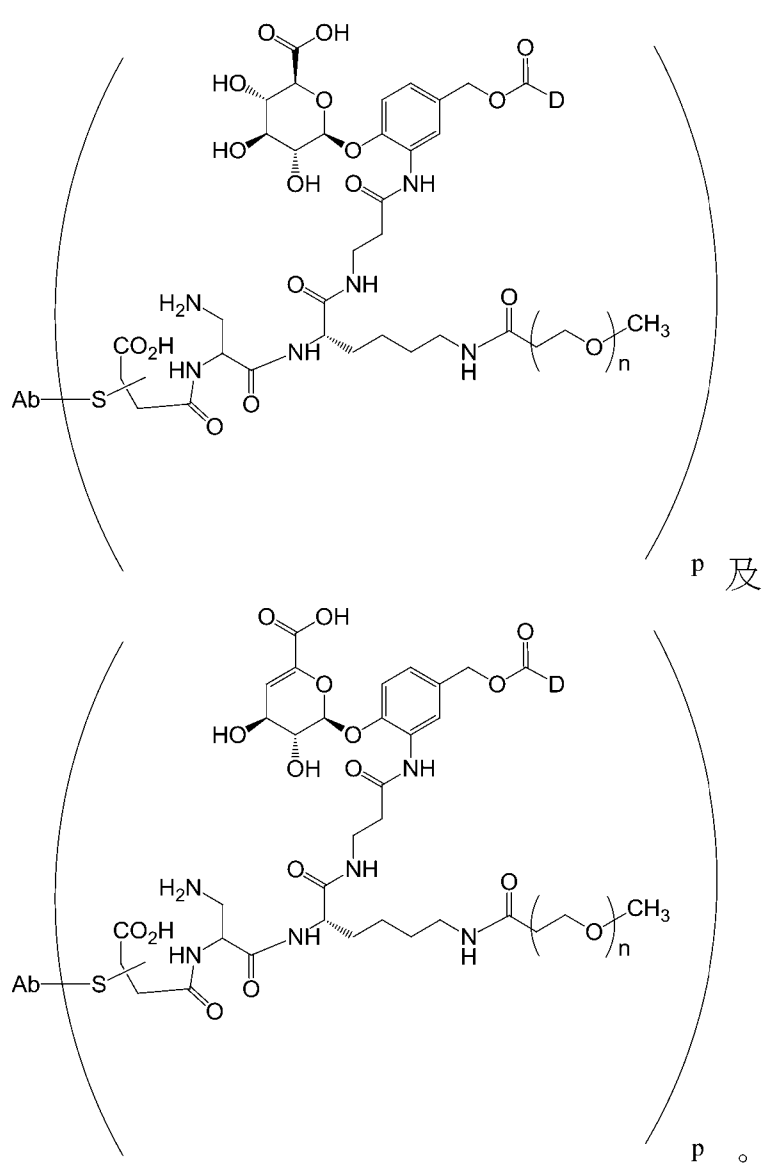
其中Ab係抗體；S係來自該抗體之硫原子；D係阿裡他汀藥物單元；
 L^1 、 L^2 及 L^3 獨立地係選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^C 係氫或PEG封端單元；下標n為2至24之範圍；及下標p為約1至約16之範圍，其中該組合物含有不超過10重量%，特定言之，不超過5重量%之式11A抗體藥物結合物。

45A.一種組合物，其包含由式12及式12A表示之抗體藥物結合物，其等視需要呈醫藥上可接受之鹽形式，其等具有以下之結構：

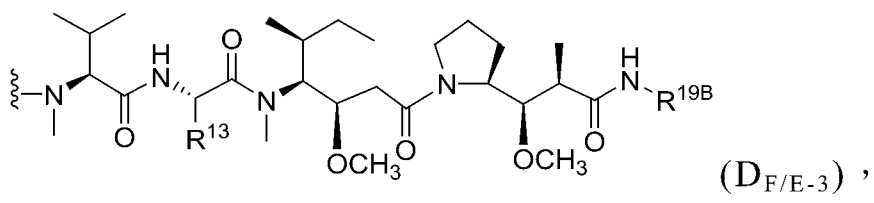


其中Ab係抗體；S係來自該抗體之硫原子；Ab-S-部分基團係結合至羧酸官能基之碳原子 α 或 β ；D係阿裡他汀藥物單元； L^1 、 L^2 及 L^3 獨立地係選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基； R^C 係氫或PEG封端單元；下標n為2至24之範圍；及下標p為約1至約16之範圍，其中該組合物含有不超過10重量%式12A抗體藥物結合物，

特定言之，該等式12及式12A抗體藥物結合物(視需要呈醫藥上可接受之鹽形式)具有以下之結構：



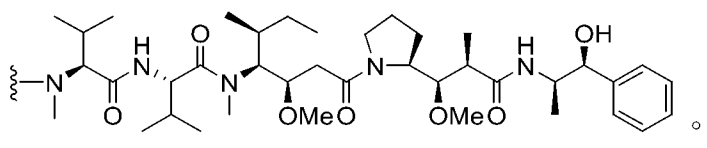
46A.如實施例44A或45A之組合物或化合物，其中阿裡他汀藥物單元具有如技術方案9之結構之任何一者，特定言之，D具有式D_{F/E-3}之結構：



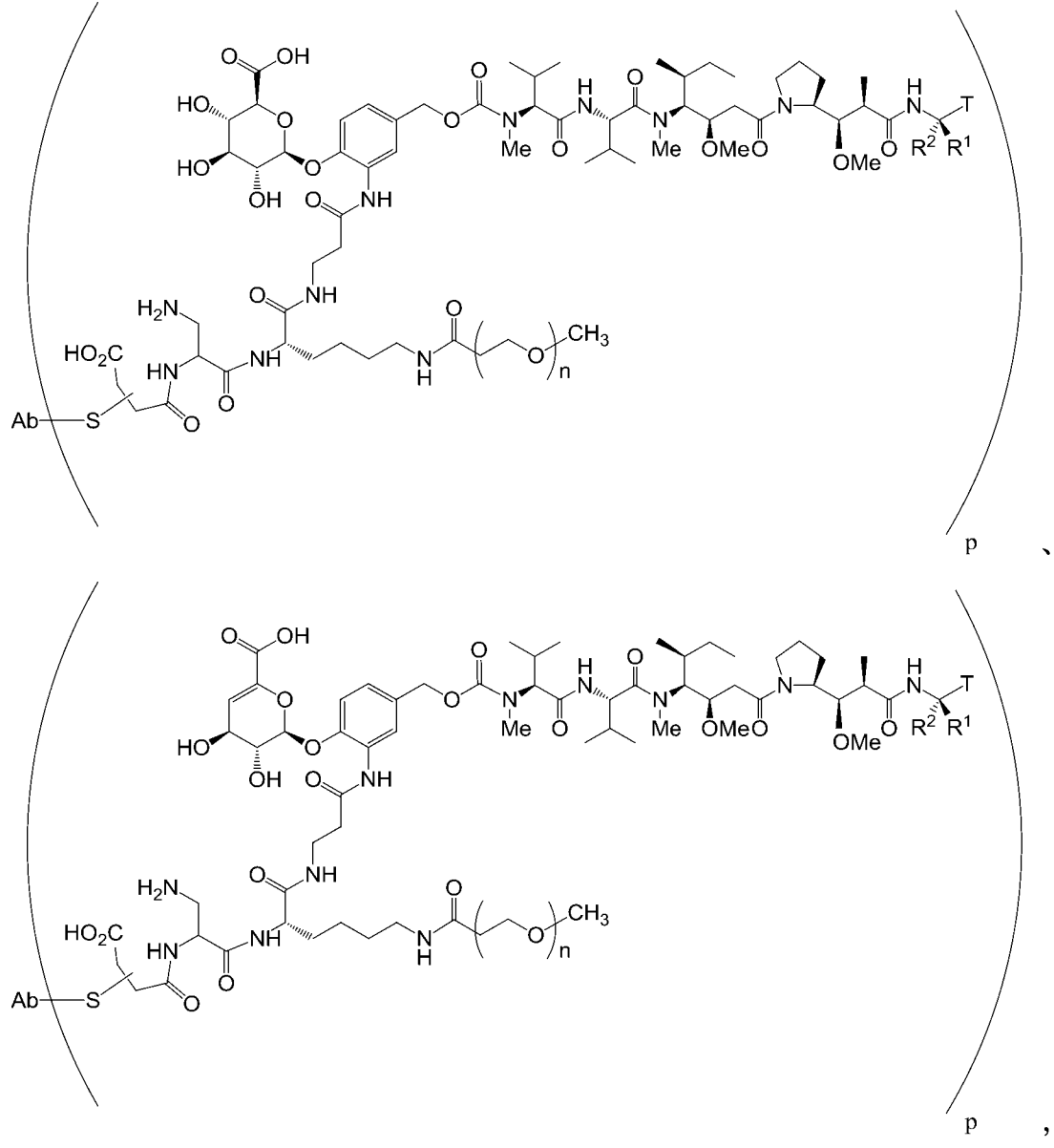
其中 R¹³ 係 異 丙 基 或 -CH₂-CH(CH₃)₂ ； 及 R^{19B} 係 -CH(CH₃)-CH(OH)Ph、-CH(CO₂H)CH₂Ph、-CH(CH₂Ph)-2-噻唑、-CH(CH₂Ph)-2-吡啶基、-CH(CH₂-p-Cl-Ph)、-CH(CO₂Me)-CH₂Ph、-CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃、CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-噁啉基或 -

CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph，

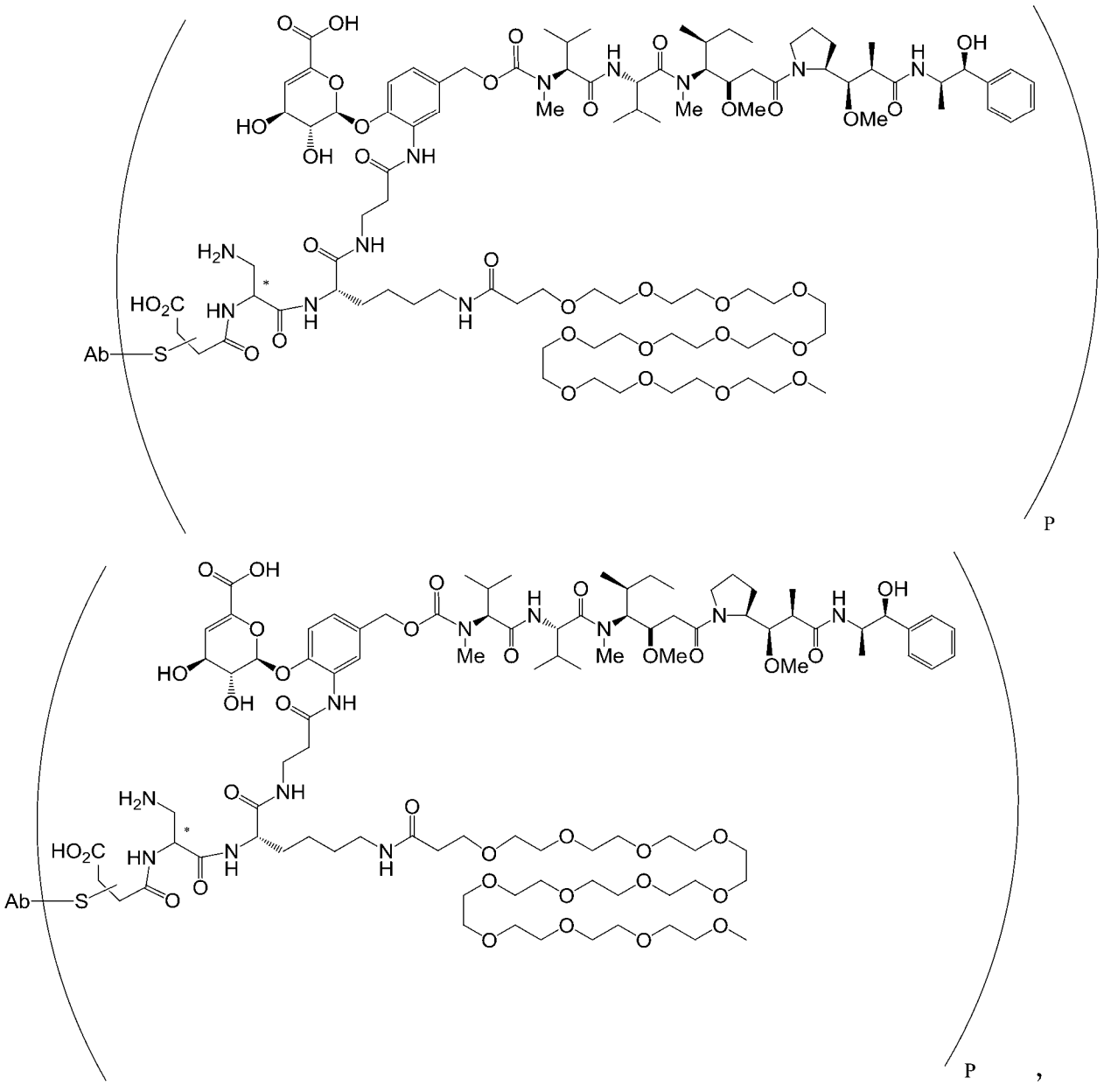
更特定言之，D具有以下之結構：



47A.如實施例45A之組合物，其中式12及式12A抗體藥物結合物(視需要呈醫藥上可接受之鹽形式)具有以下之結構：



特定言之，該等式12及式12A抗體藥物結合物(視需要呈醫藥上可接受之鹽形式)具有以下之結構：



更特定言之，使經指示之碳原子(*)係主要呈S構形，及/或其中下標p係約8。

48A.如實施例44A至47A中任一項之組合物，其中該抗體可選擇性結合至腫瘤相關抗原。

49A.如實施例48A之組合物，其中該腫瘤相關抗原係由該抗體可結合之細胞表面蛋白或醣蛋白之細胞外域組成，特定言之，其中該細胞表面蛋白或醣蛋白係異常細胞之細胞表面蛋白或醣蛋白，更特定言之，其可一經藉由該組合物之抗體藥物結合物化合物結合即內化。

50A.一種治療患有血液惡性腫瘤(特定言之，白血病或淋巴瘤，更特定言之，B細胞惡性腫瘤)之個體之方法，其包括投與有效量之如實施例44A至49A中任一項之組合物。

實例

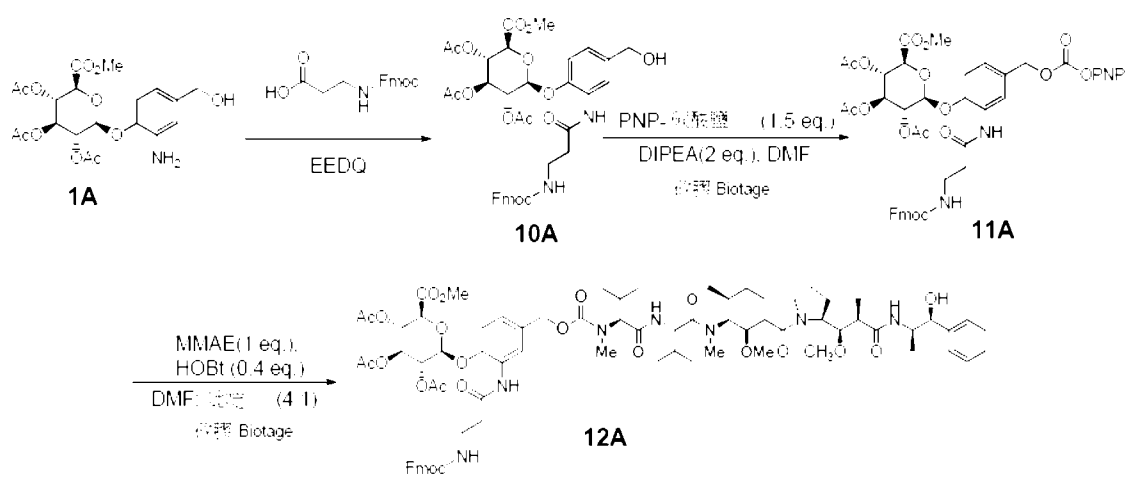
一般資訊。所有市售無水溶劑係直接使用而無需進一步純化。分析型薄層層析術係於矽膠MF254 (Agela Technologies)上進行。管柱層析術係於Biotage SNAPTM超340 g HP-球體25 μm 上進行。分析型HPLC係於與Varian ProStar 330TM PDA偵測器一起組態之Varian ProStar 210TM溶劑遞送系統上進行。樣品係於C12 Phenomenex SynergiTM 2.0 x 150 mm, 4 μm , 80 Å 逆相管柱上經溶析。酸性流動相係由乙腈及水組成，其等均含有0.05%三氟乙酸或0.1%甲酸(針對各化合物經指示)。化合物係經自於注射後1 min時之5%至11 min時之95%之酸性乙腈之線性梯度溶析且接著15 min時之等度95%乙腈溶析(流動速率= 1.0 mL/min)。LC-MS係於兩個不同之系統上進行。LC-MS系統1由連接至配備C12 Phenomenex Synergi 2.0 x 150 mm, 4 μm , 80 Å 逆相管柱之HP Agilent 1100TM HPLC儀器之ZMD MicromassTM質譜儀組成。該酸性溶析液係由以下組成：自於0.1%甲酸水溶液中之5%至95%乙腈之線性梯度溶析歷時10 min，接著等度95%乙腈溶析5 min (流動速率= 0.4 mL/min)。LC-MS系統2由連接至具有Waters 2996光電二極體陣列偵測器TM之Waters 2695分離模組TM之Waters Xevo G2TM ToF質譜儀組成；該管柱、流動相、梯度及流動速率係與用於LC-MS系統1者相同。UPLC-MS係藉由連接至配備Acquity UPLC BEHTM C18 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 逆相管柱(Milford, MA)之Waters Acquity H-Class Ultra Performance LCTM之Waters Xevo G2 ToF質譜儀

進行。該酸性流動相(0.1%甲酸)係由3%乙腈/97%水至100%乙腈(流動速率= 0.7 mL/min)之梯度組成。製備HPLC係於具有Waters 2998光電二極體陣列偵測器之Waters 2545二元梯度模組上進行。產物係於C12 Phenomenex Synergi 250 x 10.0 mm, 4 μm, 80 Å逆相管柱(管柱1)或C12 Phenomenex Synergi 250 x 50 mm, 10 μm, 80 Å逆相管柱(管柱2)上以0.1%三氟乙酸之水溶液(溶劑A)及0.1%三氟乙酸之乙腈溶液(溶劑B)溶析進行純化。該等純化方法通常由溶劑A至溶劑B之線性梯度(自90%水性溶劑A至10%溶劑A逐漸變化)組成。流動速率係4.6 mL/min及於254 nm下監測。

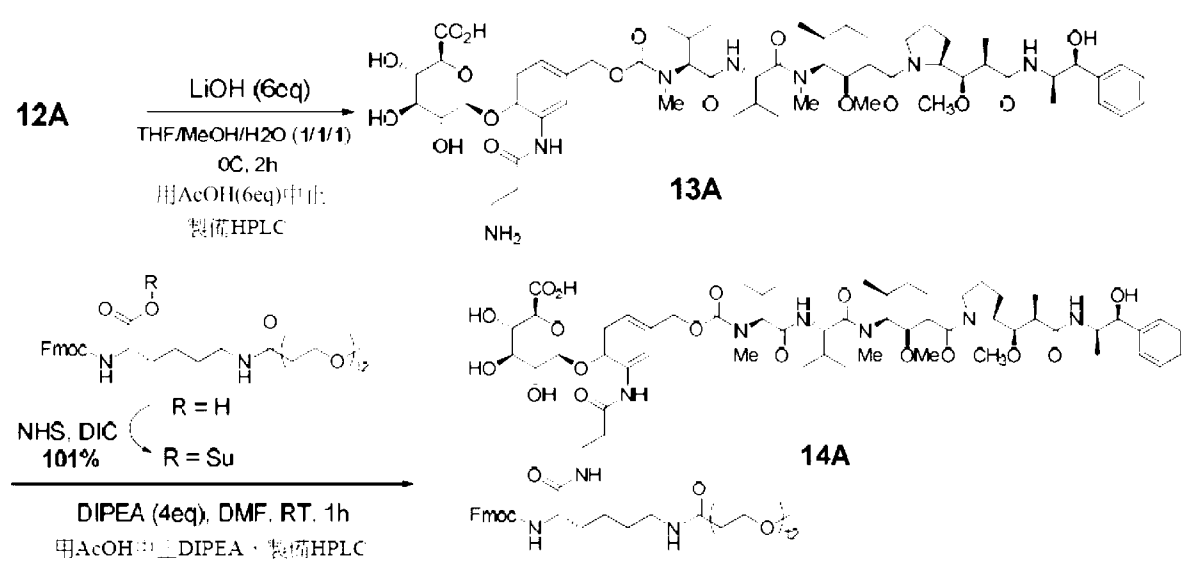
方法1：聚乙二醇化的阿裡他汀藥物連接劑化合物之製法：MDPr-PEG₁₂-GlucC-MMAE之非會聚合成及葡萄糖醛酸苷單元之整體去保護。

聚乙二醇化的葡萄糖醛酸苷-阿裡他汀藥物-連接劑化合物及其中間體之合成(具有15-20重量%或以上之雜質，該等雜質來自葡萄糖醛酸苷單元內之β-消除)係藉由下列反應方案例示，其具有作為模型阿裡他汀藥物單元之MMAE。

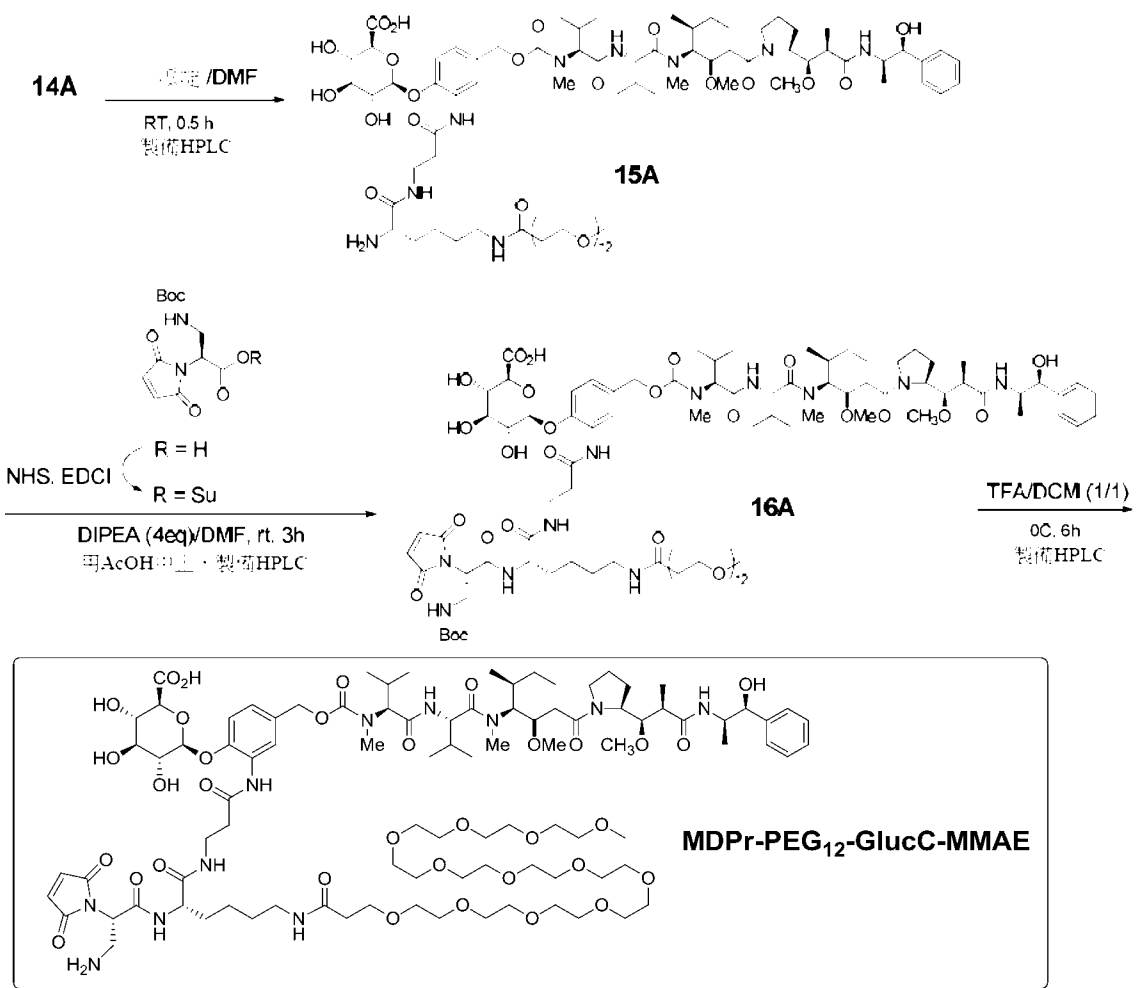
方案1



方案2



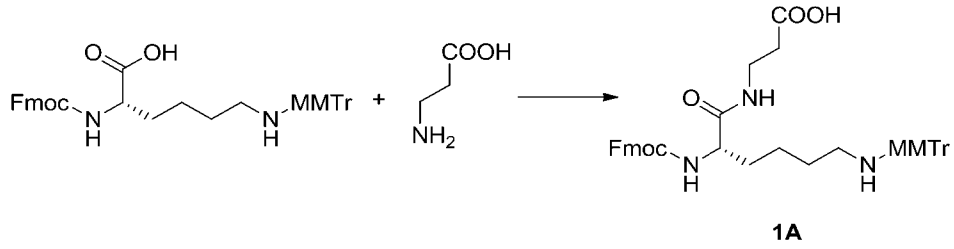
方案3



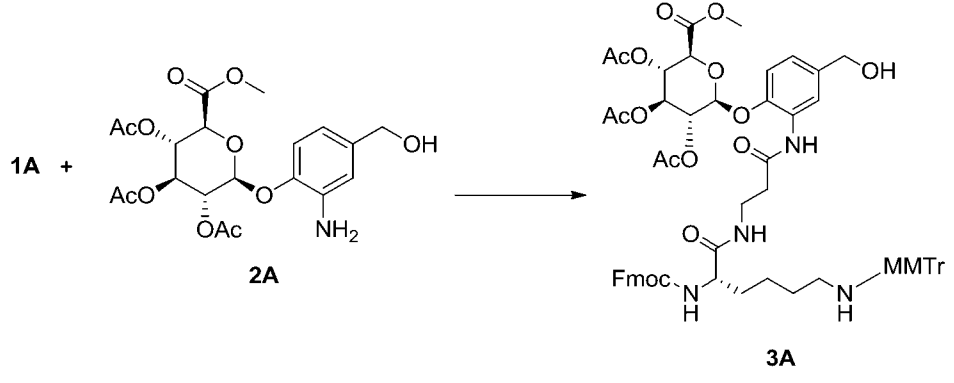
方法2：聚乙二醇化的阿裡他汀藥物連接劑化合物之製法：MDPr-PEG₁₂-GlucC-MMAE之會聚合成及葡萄糖醛酸苷單元之兩步驟去保護。

大體上減少β-消除雜質之聚乙二醇化的葡萄糖醛酸苷-阿裡他汀藥物-
連接劑化合物及其中間體之合成係根據本發明藉由下列反應方案進行例
示，其具有作為模型阿裡他汀藥物單元(化合物10A，式10、式I及/或式
IIF之代表性化合物)之MMAE。

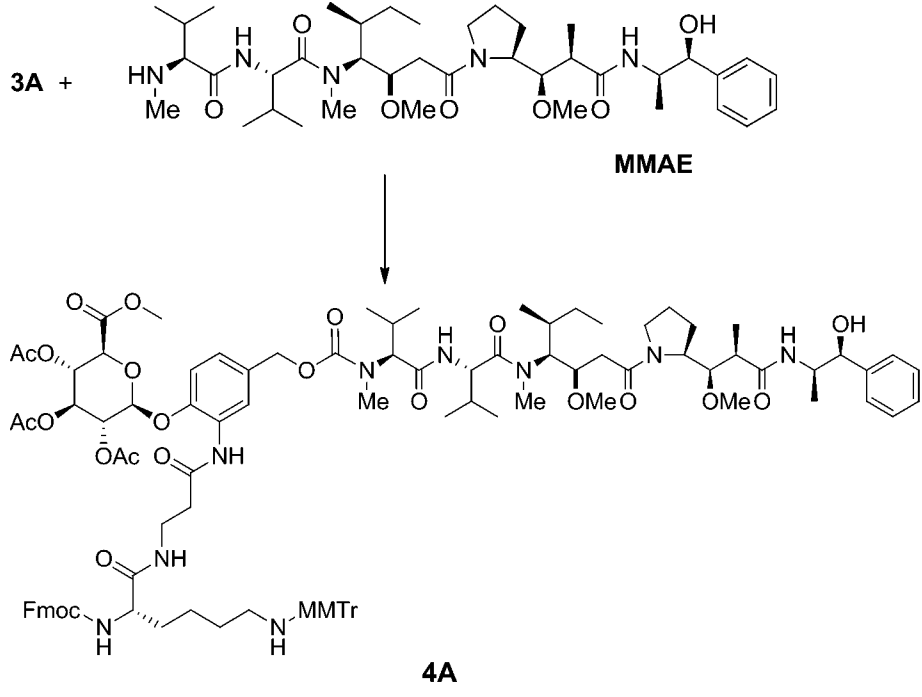
方案1



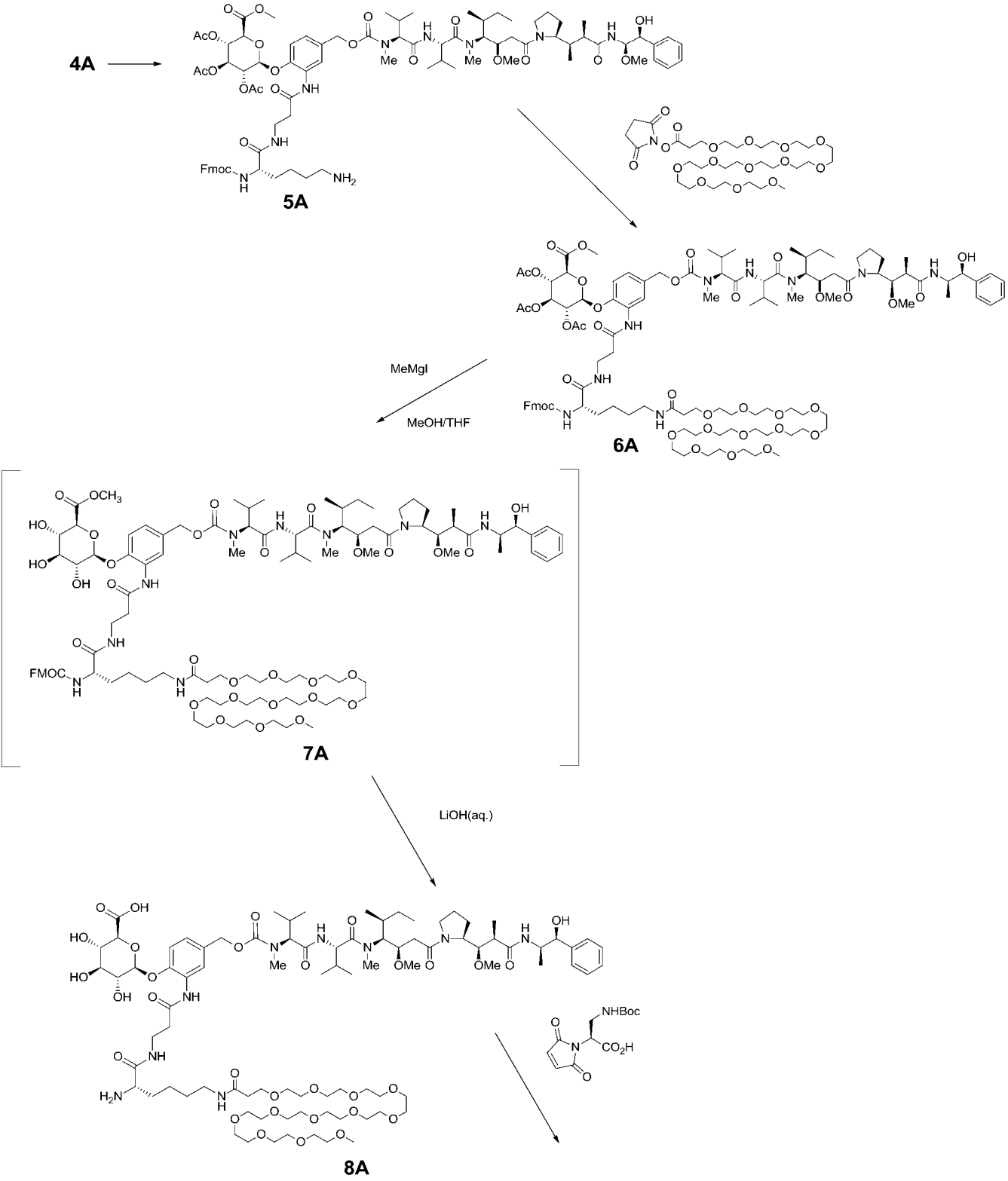
方案2

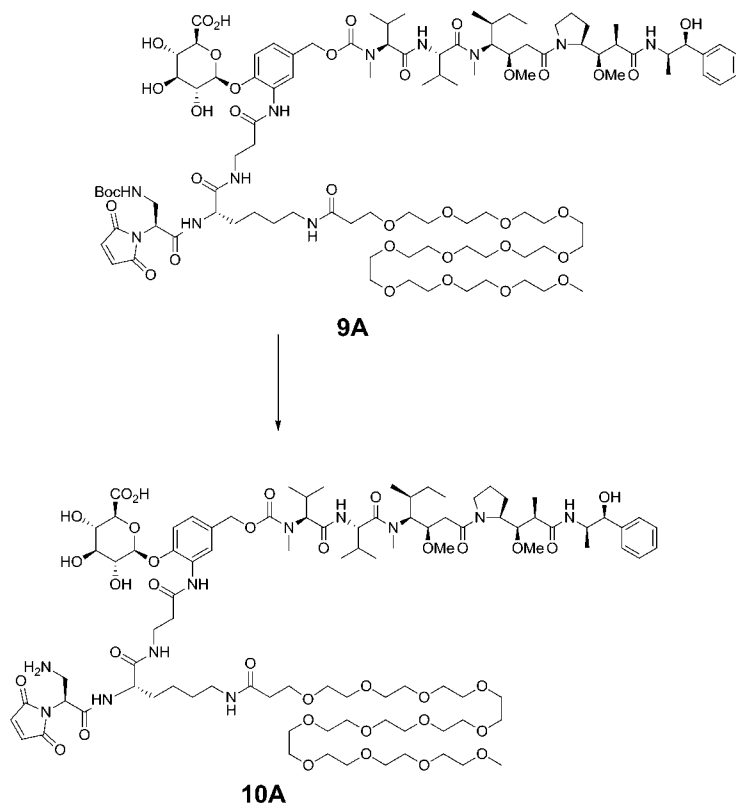


方案3



方案4





實例1：化合物1A之製法(方案1)

在室溫(rt)下將受苄基甲氧基羰基(FMOC)及單甲氧基三苯甲基(MMTr)保護之L-離胺酸(15 g)、N-羥基琥珀醯亞胺(3.23 g, 1.2 當量)(Sigma-Aldrich, Cat#130672)及水合1-羥基苯并三唑(HOBt) (~0.19g, 0.05當量)(Sigma-Aldrich, Cat#711489)添加至DCM (75 mL)中。然後於冰浴中將該反應混合物冷卻至~5°C，接著添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA) (0.30 mL, 0.075當量)(Sigma-Aldrich, Cat#387649)及N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(5.83 g, 1.3 當量)(Sigma-Aldrich, Cat#03450)，然後在室溫下將所得反應混合物攪拌整夜。該反應混合物然後用水(45 mL x 2)清洗，於無水硫酸鈉上乾燥及在真空中乾燥。然後將二噁烷(45 mL)、β-丙胺酸(2.29 g, 1.1 當量)(Sigma-Aldrich, Cat#146064)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA) (4.5 mL, 1.1 當量)(Sigma-Aldrich, Cat#387649)及去離子水(22.5 mL)添加至所得殘餘物中。在室溫

下攪拌整夜後，添加DCM (225 mL)及然後用HCl/水(0.4%, 225 mL)及然後水(225 mL)清洗。有機溶液係於無水硫酸鈉上乾燥及經濃縮以提供粗化合物1A。分析型LC-MS: $t_R = 1.93$ min, m/z (ES+)實測值712.5。

實例2：化合物3A之製法(方案2)

基於葡萄糖醛酸苷之前藥之合成(包括化合物2A之合成)係揭示(例如)於Anticancer Drug Design (1998), 13(8), 955-68中，用於此合成之方法係以引用之方式特別併入本文中。

在室溫下，將粗化合物1A (1.05當量)溶解於DCM (75 mL)中，然後向其中添加2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)(Sigma-Aldrich, Cat#149837) (2.84 g, 1.30當量)。攪拌10 min後，將化合物2A (10.15 g, 1.0當量)添加至該反應混合物中，反應混合物在室溫下攪拌整夜。在反應完成後，將該反應混合物裝載於在過濾漏斗中之150 g矽膠上。使用EtOAc/庚烷=1/1以溶析少量極性雜質及使用純EtOAc以收集所需產物。白色固體係在濃縮及溶劑交換至庚烷後獲得。該固體係藉由真空過濾收集及在真空中在室溫下乾燥1天以獲得21.68 g化合物3A (來自離胺酸之84.6%整體產率)。分析型LC-MS: $t_R = 1.95$ min, m/z (ES+)實測值1149.3。

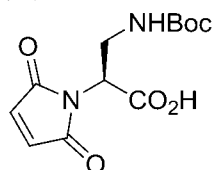
實例3：化合物4A之製法(方案3)。

向於2-MeTHF (194 mL)中之化合物3A (4.86 g)中添加1,1'-羰基-二-(1,2,4-三唑) (CDT) (Sigma-Aldrich, Cat# 21861) 2.084 g (3當量)。在室溫下將反應混合物攪拌5小時及LC-MS顯示該反應完成。該反應混合物然後用水(49 mL x3) (需少量NaCl用於相分離)清洗，(注意：濕溶液係整夜穩定)於無水硫酸鈉上乾燥。溶劑之蒸發產生固體(5.833 g)，將該固體及

MMAE 3.646 g (1.3 當量)溶解於2-MeTHF (29 mL)中。蒸發於4 mL 2-MeTHF 中之水合1-羥基苯并三唑(HOBt) (0.15 g, 0.2 當量) (Sigma-Aldrich, Cat#711489)以減小體積約1/2。經濃縮之HOBt溶液係然後添加至該反應混合物中，其在55°C 下攪拌60小時。該反應用水(29 mLx4)清洗以移除過量之MMAE及HOBt。MMAE亦可藉由與於2-MeTHF溶液中之經聚合物-結合之靛紅衍酸酐(Aldrich產品#514373)在室溫下形成漿液整夜移除。MMAE與經聚合物-結合之靛紅衍酸酐反應，其係然後經濾除。

反應混合物係於無水硫酸鈉上乾燥及溶劑係與EtOAc交換及所得溶液係裝載於Biotage管柱上。使用於EtOAc中之5% MeOH以溶析產物以提供4.914 g (62%產率)之化合物4A。分析型LC-MS: tr = 2.22 min, m/z (ES+)實測值1894.1。

實例4：化合物5A之製法(方案4)。



受Boc保護之馬來亞醯胺(上文)係如於PCT公開案第WO2015057699號中之描述製備，該案之方法係以引用之方式特別併入本文中。

將化合物4A (4.40 g)溶解於DCM 44 mL中；及將三氯乙酸(TCA)(8.8 g) (Sigma-Aldrich, Cat# T6399)溶解於440 mL DCM中。該TCA溶液係於冰浴中冷卻至~5°C 及然後在5分鐘內添加該化合物4A溶液。一經添加，該反應混合物立即變為橙色。移除該冰浴及該溫度緩慢增加至15°C。該反應係在1 h內完成，及然後再次於冰浴中冷卻至~10°C，屆時在5 min內添加於100 mL水中之6.0 g KHCO₃以中止該反應混合物，其導致顏色消失。有機相係經分離及用鹽水清洗及於無水硫酸鈉上乾燥。該溶劑

係憑藉添加庚烷而蒸發以形成白色固體。該白色固體係藉由真空過濾收集以獲得粗化合物5A。分析型LC-MS: $t_R = 1.94 \text{ min}$, m/z (ES+) 實測值 1621.0。

實例5：化合物6A之製法(方案4)。

使粗化合物5A然後溶解於DCM (17.6 mL)中及接著添加PEG₁₂-OSu (1.756 g, 1.1當量) (Quanta BioDesign, cat# 10262)及然後添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA) (0.24 mL, 0.60當量) (Sigma-Aldrich, Cat#387649)。在室溫下將該反應混合物攪拌4 h，然後裝載於矽膠(88 g)上及用以下溶析：1)用5% MeOH/EtOAc溶析以移除過量之PEG-OSu、與MMTr相關聯之副產物及N-羥基琥珀醯亞胺，接著用2) 5% MeOH/DCM溶析以獲得化合物6A (3.335 g, 66%產率)。分析型UPLC-MS: $t_R = 1.53 \text{ min}$, m/z (ES+)實測值2191.3。

實例6：化合物8A之製法(方案4)。

將化合物6A (2.73 g)添加至圓底燒瓶中及然後添加9 mL THF及9mL MeOH。該固體溶解及如此獲得之溶液係於冰浴中冷卻。滴加甲基碘化鎂溶液(3 M，溶於Et₂O中)(2.08 mL, 5當量)(Sigma-Aldrich, cat#254363)及控制內部溫度低於5°C。然後，在室溫下將該反應混合物攪拌整夜以實現轉酯作用反應以藉由當場形成之(MeO)MgI選擇性移除乙酸鹽保護基，其導致中間體化合物7A，其係然後如下用LiOH (aq.)進一步去保護，無需其純化。

該反應混合物係再次於冰浴中冷卻及緩慢添加於水(9 mL)中之氫氧化鋰(358 mg, 12當量)(Sigma-Aldrich, cat#545856)。溫度逐漸上升至室溫。3小時後，該FMOC保護基之移除係完成。使該反應混合物然後濾過

矽藻土以移除與Fmoc相關聯之副產物。含有所需產物之濾液之pH係藉由乙酸調整至7。經純化之化合物8A (~1.8 g, 78%產率)(如藉由分析HPLC評估)係藉由該濾液之逆向層析術獲得。分析型LC-MS: $t_R = 1.53$ min, m/z (ES+)實測值1828.8。

實例7：化合物9A之製法(方案4)。

在4 mL小瓶中裝載受Boc保護之馬來亞醯胺(46.6 mg, 0.16 mmol)、COMU (46.8 mg, 0.11 mmol)(Sigma-Aldrich, cat#712191)及DMF (0.5 mL)。將混合物冷卻至0℃及緩慢添加2,6-二甲基吡啶(38.2 μ L, 0.33 mmol)(Sigma-Aldrich, cat#336106)及將該反應攪拌30 min。在不同之小瓶中，將化合物7A (100.0 mg, 0.06 mmol)溶解於DMF (1.0 mL)中及冷卻至0℃。將受Boc保護之馬來亞醯胺之溶液添加至化合物7A之溶液中及攪拌30 min。

將DMSO (0.5 mL)添加至反應中，然後將於水(2.0 mL)中之0.1% TFA緩慢添加至該反應中以保持溫度處於0℃。粗材料係藉由製備HPLC純化及溶離份係經凍乾以提供化合物8A (28.0 mg, 24%產率)。分析型UPLC-MS: $t_R = 1.32$ min, m/z (ES+)實測值2096.44。

實例8：化合物10A之製法(方案4)。

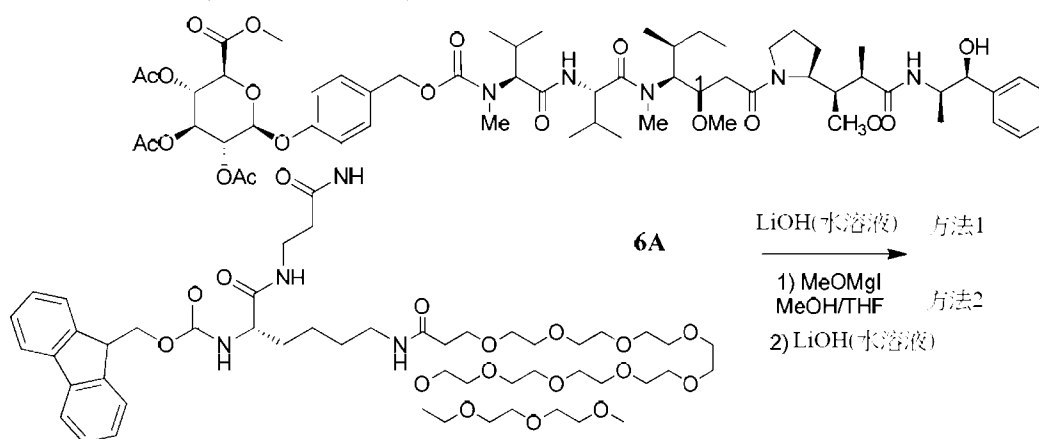
向4 mL小瓶中裝載化合物9A (28 mg, 0.013 mmol)及於DCM (1.5 mL)中之20%三氟乙酸(TFA)(Sigma-Aldrich, cat#T6508)之溶液。將該反應攪拌30 min，然後於真空中移除溶劑。使粗產物溶於水(3 mL)中之DMSO (1.0 mL)及0.1% TFA。使該材料靜置3 h，然後產物係藉由HPLC純化。收集產物溶離份並凍乾以提供化合物9A (24 mg, 90%產率)。分析型UPLC-MS: $t_R = 1.17$ min, m/z (ES+)實測值1996.42。

實例9：用於化合物6A之去保護之各種條件之比較

如表1中顯示，自醣部分移除醯基保護基之習知方法(如在受乙酸鹽保護之葡萄糖醛酸苷單元中，使用水性鹼(方法1)以整體去保護阿裡他汀藥物連接劑中間體)會導致含有15至20%重量%或以上之雜質之去保護產物，其係藉由去氫-7A之結構例示(參見下文方案5)：

雜質去氫-7A源自葡萄糖醛酸苷單元內之競爭 β -消除過程之結果，其顯著減少所需產物化合物7A之產率。該問題係藉由使化合物6A於甲醇及THF之1:1 (v/v)混合物與MeMgI溶液接觸(方法2)而被出乎意料地解決，該化合物6A係化合物7A之前驅物。當場形成之試劑MeOMgI藉由轉酯作用意外移除乙酸酯保護基而不干擾另一鹼敏感保護基Fmoc。甲基酯保護基係亦未經變化，因為藉由甲醇溶劑之任何轉酯作用再生該酯基。如在方法1中，方法2之該Fmoc及甲基酯基係用水性LiOH移除。來自可在單一鍋中便利進行之兩步驟方法之雜質去氫-7A之量顯著減少至小於約4%。

方案5：葡萄糖醛酸苷去保護方法



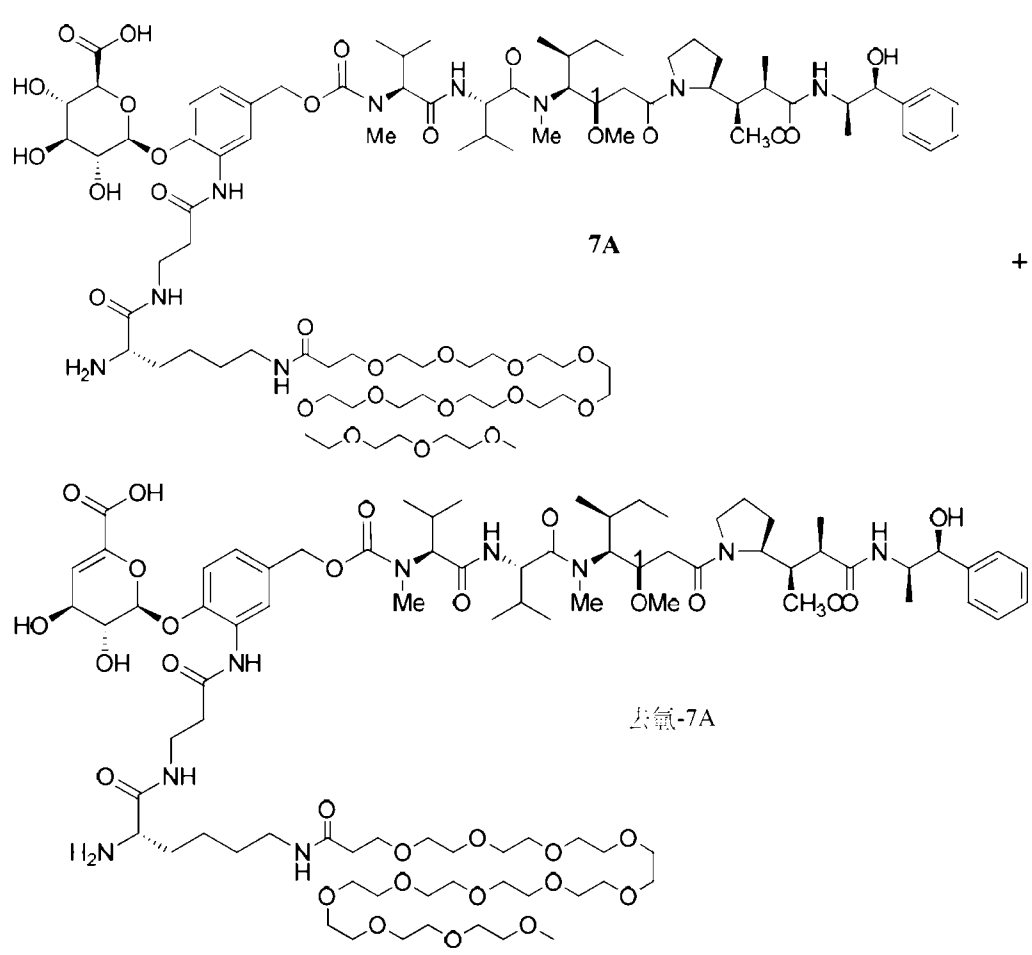


表1：使用習知鹼方法之化合物6A之去保護(5 mg，溶於300 μL溶劑中，在室溫下攪拌2小時)。

鹼	溶劑	產物/雜質
LiOH	THF/MeOH/水=1/1/1	3.5/1
CsOH	THF/MeOH/水=1/1/1	3.5/1
Li ₂ CO ₃	THF/MeOH/水=1/1/1	3.2/1
K ₂ CO ₃	THF/MeOH/水=1/1/1	2.7/1
Cs ₂ CO ₃	THF/MeOH/水=1/1/1	2.6/1
LiOH	THF/水=1/1	4.9/1
KOH	THF/水=1/1	1.8/1
CsOH	THF/水=1/1	4.3/1
KHCO ₃	THF/水=1/1	不反應
CsHCO ₃	THF/水=1/1	不反應

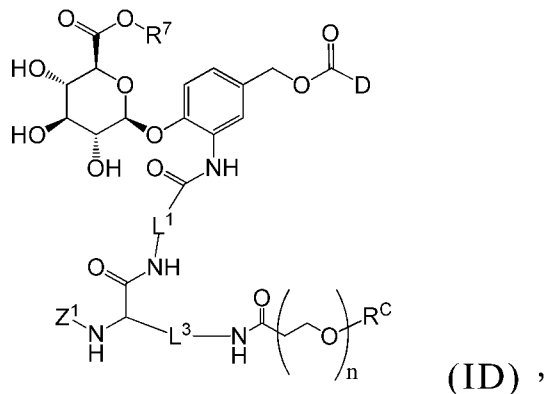
表2：使用格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂於含醇溶劑中去保護化合物6A
(總反應時間2.5小時)。

鹼	溶劑	產物/雜質(在用LiOH水溶液處理後)
LiOMe	THF/MeOH=1/1	3.2/1
NaOMe	THF/MeOH=1/1	1.6/1
Mg(OMe)2	THF/MeOH=1/1	2.9/1
MeMgI	THF/MeOH=1/1	21/1
MeMgCl	THF/MeOH=1/1	21/1
MeMgI	THF/EtOH=1/1	7.9/1 (與乙醇發生轉酯作用)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種製備式ID化合物或其鹽之方法：



其中D係阿裡他汀(auristatin)藥物單元，

L¹及L³之各者獨立地係選自由以下組成之群：視需要經取代之C₁-C₂₀伸烷基、視需要經取代之C₄-C₂₀伸雜烷基、視需要經取代之C₃-C₈碳環基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基、視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基及視需要經取代之C₃-C₈雜環基；

R⁷係視需要經取代之C₁-C₈烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基或視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基，所以-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；

Z¹係第一個合適之胺基保護基；

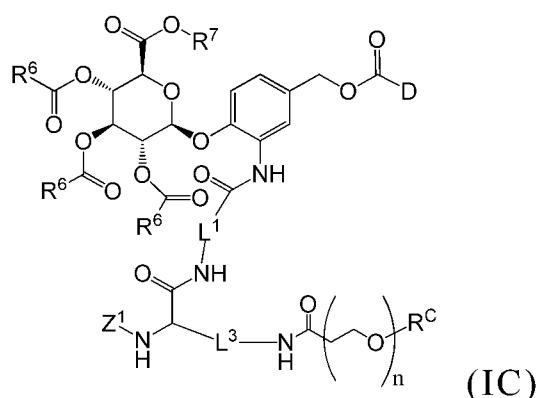
R^C係PEG封端單元；及

下標n為2至24之範圍，

該方法包括以下之步驟：

(c)使式IC化合物於合適之含醇溶劑中與格任亞試劑(Grignard reagent)或烷氧基鹵化鎂接觸，

其中該式IC化合物具有以下之結構：

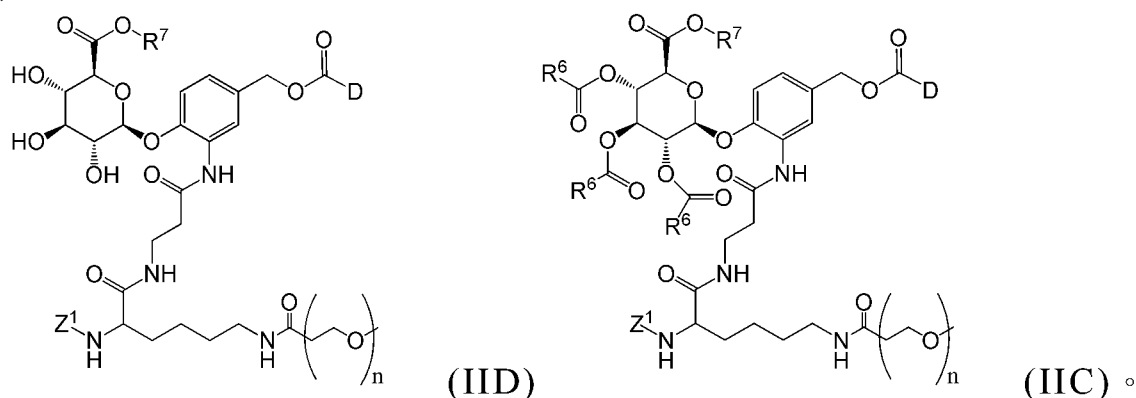


其中各 R^6 獨立地係視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)-$ 提供酯官能基，其係合適之羥基保護基；及其餘可變基係如先前描述；及

其中該格任亞試劑或烷氧基鹵化鎂之接觸選擇性移除該等羥基保護基以提供該式ID化合物。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該等式IC及式ID化合物分別具有式IIC及式IID結構：

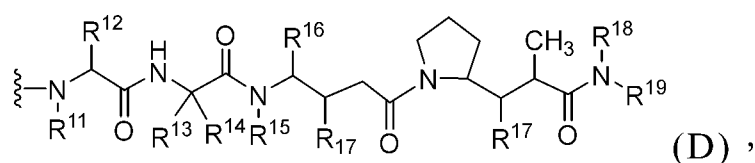


【請求項3】

如請求項1之方法，其中 L^1 及 L^3 之各者獨立地係 C_1 - C_4 伸烷基。

【請求項4】

如請求項1之方法，其中該阿裡他汀藥物單元(D)具有以下之結構：



其中該波浪線指示D對該式IC或式ID化合物之其餘部份之共價結合；

R^{11} 係選自由以下組成之群：H及C₁-C₈烷基；

R^{12} 係選自由以下組成之群：H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈碳環、芳基、C₁-C₈烷基-芳基、C₁-C₈烷基-(C₃-C₈碳環)、C₃-C₈雜環及C₁-C₈烷基-(C₃-C₈雜環)；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈碳環、芳基、C₁-C₈烷基-芳基、C₁-C₈烷基-(C₃-C₈碳環)、C₃-C₈雜環及C₁-C₈烷基-(C₃-C₈雜環)；

R^{14} 係選自由以下組成之群：H及甲基；

或 R^{13} 及 R^{14} 共同形成碳環且具有式-(CR^aR^b)_n-，其中R^a及R^b獨立地係選自由以下組成之群：H、C₁-C₈烷基及C₃-C₈碳環，及n係選自由以下組成之群：2、3、4、5及6；

R^{15} 係選自由以下組成之群：H及C₁-C₈烷基；

R^{16} 係選自由以下組成之群：H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈碳環、芳基、C₁-C₈烷基-芳基、C₁-C₈烷基-(C₃-C₈碳環)、C₃-C₈雜環及C₁-C₈烷基-(C₃-C₈雜環)；

各 R^{17} 獨立地係選自由以下組成之群：H、OH、C₁-C₈烷基、C₃-C₈碳環及O-(C₁-C₈烷基)；

R^{18} 係選自由以下組成之群：H及C₁-C₈烷基；

R^{19} 係選自由以下組成之群：-C(R¹⁷)₂-C(R¹⁷)₂-芳基、-C(R¹⁷)₂-

$C(R^{17})_2-$ (C_3 - C_8 雜環)、 $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$ 及 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$ (C_3 - C_8 碳環)；

R^{20} 係選自由以下組成之群： H 、 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 雜芳基及 C_3 - C_8 雜環基；

Z 係-O-或-NH-，或

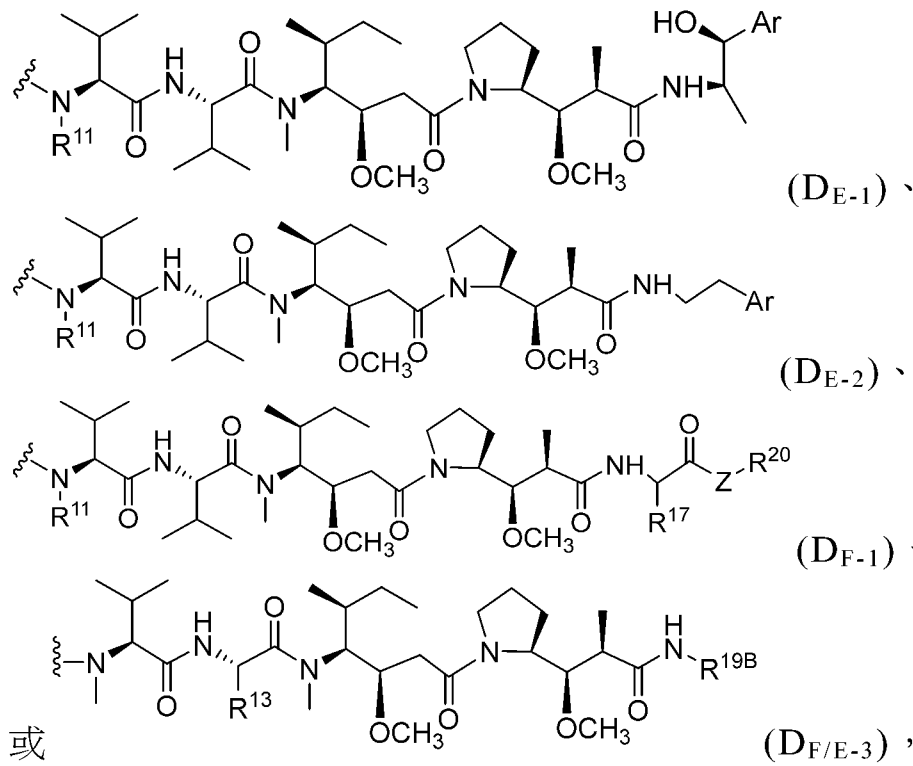
Z -係-O-及 R^{20} 係 C_1 - C_4 烷基或 Z 係-NH-及 R^{20} 係視需要經取代之苯基或視需要經取代之 C_5 - C_6 雜芳基。

【請求項5】

如請求項4之方法，其中 R^{11} 係甲基。

【請求項6】

如請求項4之方法，其中該阿裡他汀藥物單元(D)具有式 D_{E-1} 、 D_{E-2} 、 D_{F-1} 或 $D_{F/E-3}$ 結構：



其中 R^{13} 係異丙基或 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ ；及

R^{19B} 係 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$ 、 $-CH(CO_2H)CH_2Ph$ 、 -

CH(CH₂Ph)-2-噻唑、-CH(CH₂Ph)-2-吡啶基、-CH₂(CH₂-p-Cl-Ph)、-CH(CO₂Me)-CH₂Ph、-CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃、CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-噻啉基或-CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph；

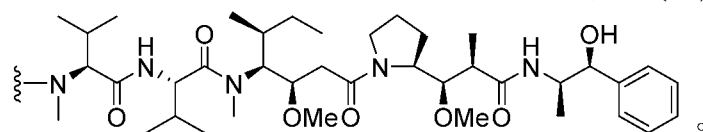
Ar係視需要經取代之C₆-C₁₀芳基或視需要經取代之C₃-C₈雜環基。

【請求項7】

如請求項6之方法，其中Ar係視需要經取代之苯基或視需要經取代之2-吡啶基。

【請求項8】

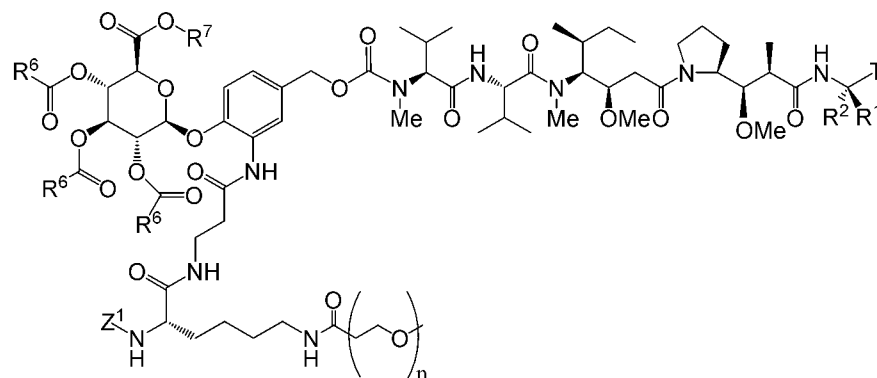
如請求項7之方法，其中該阿裡他汀藥物單元(D)具有以下之結構：



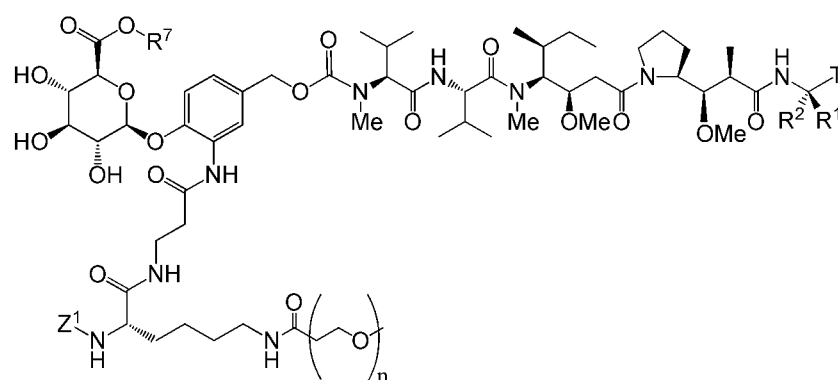
【請求項9】

如請求項4之方法，

其中該等式IC及式ID化合物，視需要呈鹽形式，分別具有式6及式7之結構：



(6)、



(7) ,

或其鹽，其中

下標n為2至24之範圍；

R¹係H或C₁-C₄烷基；

R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；

R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及

T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H或C₁-C₄烷基；及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基，

R⁶及R⁷之各者獨立地係視需要經取代之C₁-C₈烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀伸芳基或視需要經取代之C₅-C₁₀伸雜芳基，使得R⁶C(=O)-提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；及

Z¹係第一個合適之胺基保護基；及其餘可變基係如先前定義。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中R¹係H或甲基，R²係H，及T係-CH(OR⁴)-R⁵，其中R⁴係H或甲基及R⁵係C₆-C₁₀芳基，或R¹係甲基，R²係H，及T係-CH(OH)Ph。

【請求項11】

如請求項4之方法，其中 Z^1 係苄基甲氧基羰基(FMOC)。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中於合適之含醇溶劑中之該格任亞試劑具有式 R^gMgX ，及於合適之含醇溶劑中之該烷氧基鹵化鎂具有式 R^gOMgX ，其中 R^g 係 C_1 - C_4 烷基或苯基；及 X 係I、Br或Cl。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該格任亞試劑係 $MeMgI$ 或 $MeMgCl$ ，該烷氧基鹵化鎂係 $MeOMgI$ 或 $MeOMgCl$ 及該含醇溶劑包含 C_1 - C_4 醇。

【請求項14】

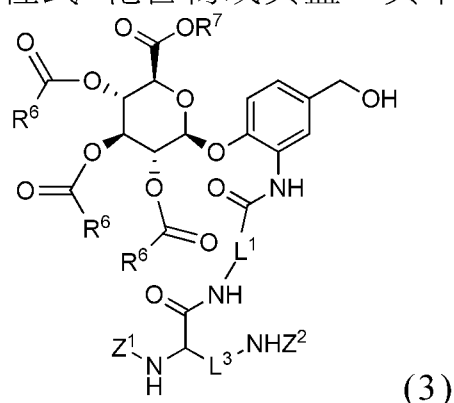
如請求項12之方法，其中該含醇溶劑係甲醇及THF之1:1 (v/v)混合物。

【請求項15】

如請求項12之方法，其中用於移除 Z^1 之該第一個保護基脫除劑係LiOH水溶液。

【請求項16】

一種式3化合物或其鹽，其中該化合物具有以下之結構：



其中

L^1 及 L^3 獨立地係選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20}

伸烷基、視需要經取代之 C_4-C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3-C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6-C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5-C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3-C_8 雜環基；

其中 Z^1 及 Z^2 獨立地係第一個及第二個合適之胺基保護基；及

R^6 及 R^7 之各者獨立地係視需要經取代之 C_1-C_8 烷基、視需要經取代之 C_6-C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5-C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)-$ 提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基。

【請求項17】

如請求項16之化合物或其鹽，其中 L^1 及 L^3 獨立地係 C_1-C_4 伸烷基。

【請求項18】

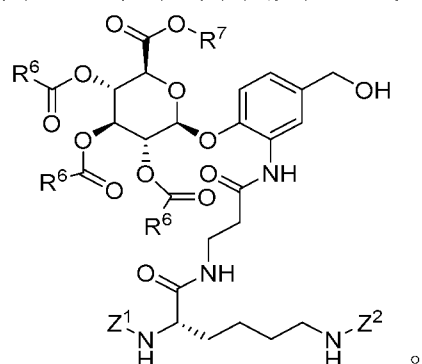
如請求項16之化合物或其鹽，其中各 R^6 係 C_1-C_4 烷基或視需要經取代之苯基及 R^7 係甲基或乙基。

【請求項19】

如請求項18之化合物或其鹽，其中 R^6 及 R^7 各係甲基。

【請求項20】

如請求項16之化合物或其鹽，其中該式3化合物具有以下之結構：



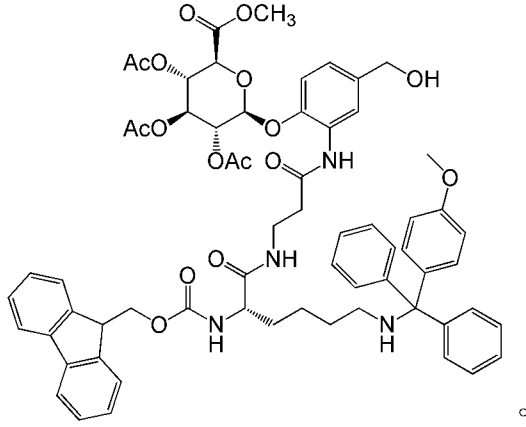
【請求項21】

如請求項16之化合物或其鹽，其中 Z^1 係芴基甲氧基羰基(FMOC)及 Z^2

係4-甲氧基三苯甲基(MMTr)。

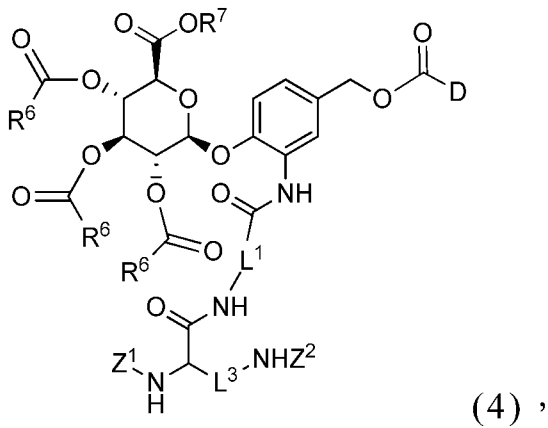
【請求項22】

如請求項18之化合物或其鹽，其中該式3化合物具有以下之結構：

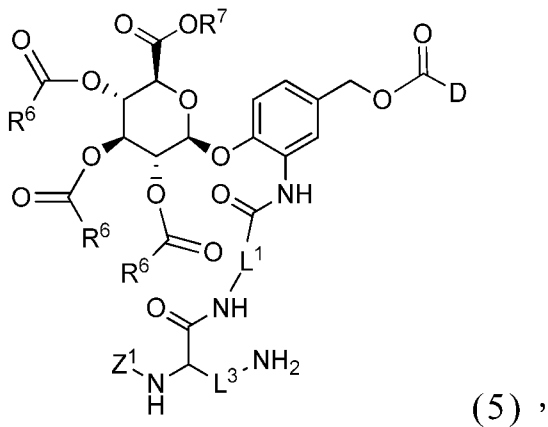


【請求項23】

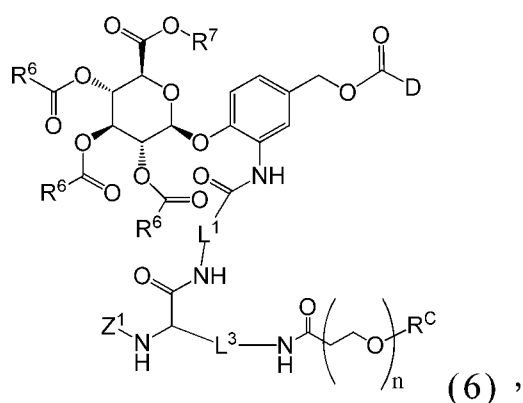
一種化合物或其鹽，其中該化合物具有以下之式4、式5或式6結構：



(4) ,



(5) ,



其中

D係阿裡他汀藥物單元；

L^1 及 L^3 獨立地係選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基；

R^6 及 R^7 之各者獨立地係視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，使得 $R^6C(=O)$ -提供酯官能基，其係合適之羥基保護基，及 $-OR^7$ 提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；

R^C 係PEG封端單元；

下標n為1至24之範圍；及

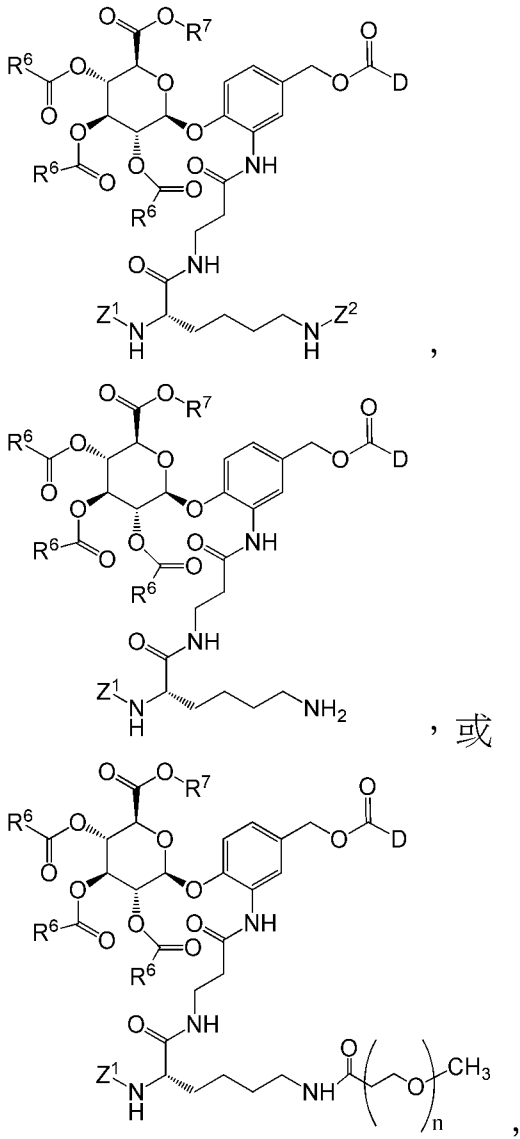
Z^1 及 Z^2 獨立地係第一個及第二個合適之胺基保護基。

【請求項24】

如請求項23之化合物或其鹽，其中 Z^2 係MMTr。

【請求項25】

如請求項23之化合物或其鹽，其中該式4、式5或式6化合物分別具有以下之結構：



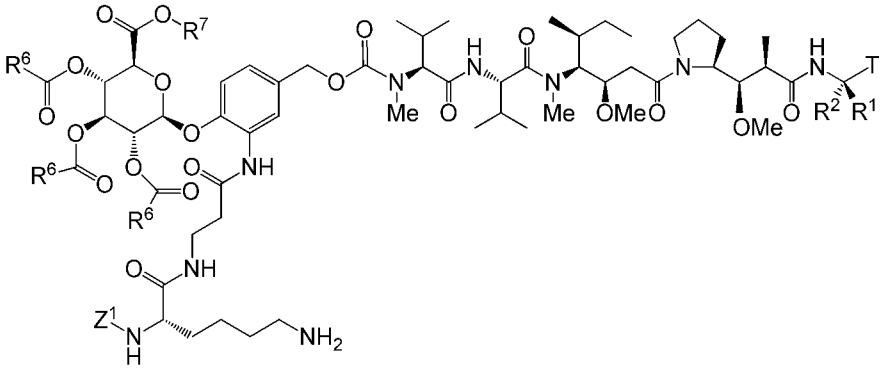
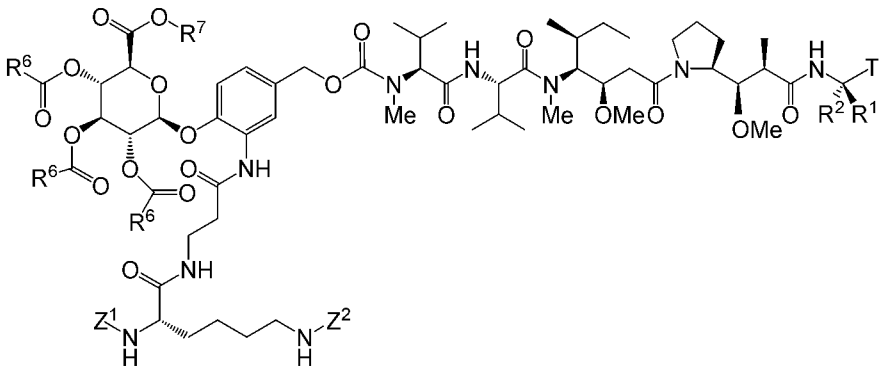
或其鹽。

【請求項26】

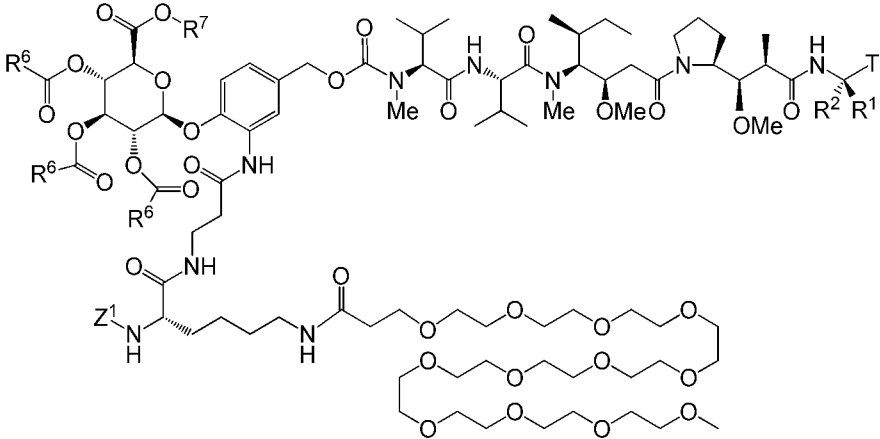
如請求項25之化合物或其鹽，其中下標n係8或12。

【請求項27】

如請求項26之化合物或其鹽，其中該式4、式5或式6化合物分別具有以下之結構：



或



其中

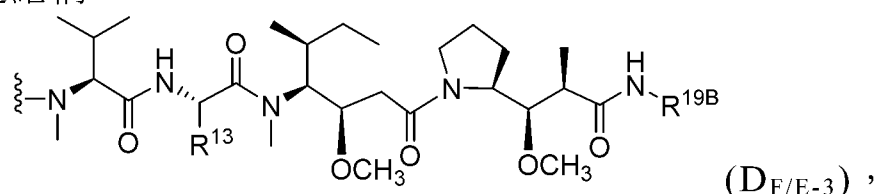
- R¹係H或C₁-C₄烷基；
- R²係H、C₁-C₄烷基或-CH₂-R³；
- R³係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₈雜環基；及
- T係選自由以下組成之群：-CH(OR⁴)-R⁵及-C(=O)-OR⁴，其中R⁴係H、C₁-C₄烷基及R⁵係C₆-C₁₀芳基或C₃-C₆雜芳基。

【請求項28】

如請求項25之化合物或其鹽，其中該阿裡他汀藥物單元(D)具有如請求項4之結構。

【請求項29】

如請求項25之化合物或其鹽，其中該阿裡他汀藥物單元(D)具有式D_{F/E-3}之結構：



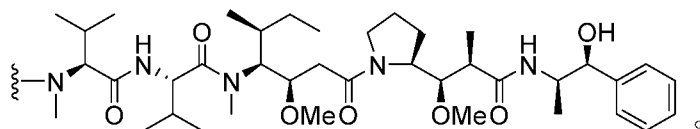
其中

R¹³係異丙基或-CH₂-CH(CH₃)₂；及

R^{19B} 係 -CH(CH₃)-CH(OH)Ph、-CH(CO₂H)CH₂Ph、-CH(CH₂Ph)-2-噻唑、-CH(CH₂Ph)-2-吡啶基、-CH₂(CH₂-p-Cl-Ph)、-CH(CO₂Me)-CH₂Ph、-CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃、CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-喹啉基或-CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph。

【請求項30】

如請求項29之化合物或其鹽，其中該阿裡他汀藥物單元(D)具有以下之結構：



【請求項31】

如請求項25之化合物或其鹽，其中R⁶及R⁷之各者獨立地係C₁-C₄烷基、R⁶及R⁷之各者係甲基或R⁶及R⁷之各者係乙基。

【請求項32】

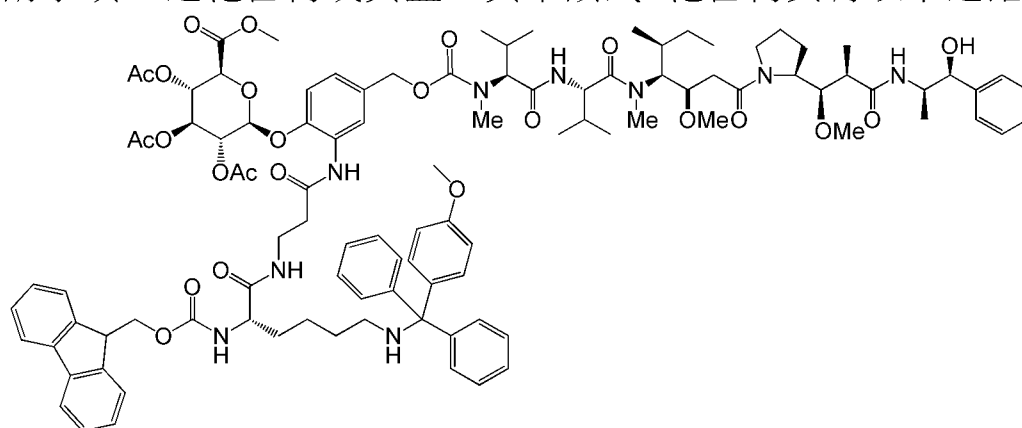
如請求項27之化合物或其鹽，其中 R^1 係氫或甲基； R^2 係氫；及T係-CH(OR⁴)-R⁵；其中 R^4 係氫或甲基及 R^5 係C₆-C₁₀芳基。

【請求項33】

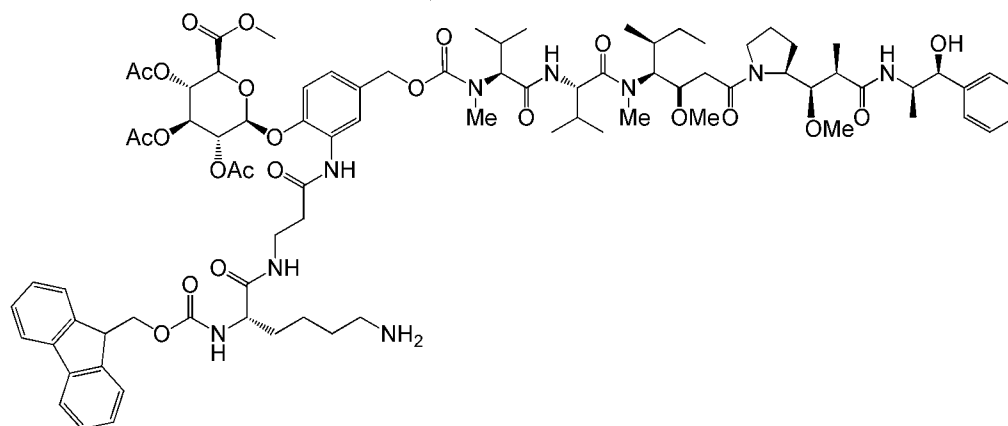
如請求項32之化合物或其鹽，其中 R^1 係甲基， R^2 係H，T係-CH(OH)-Ph及Z¹係Fmoc。

【請求項34】

如請求項27之化合物或其鹽，其中該式4化合物具有以下之結構：

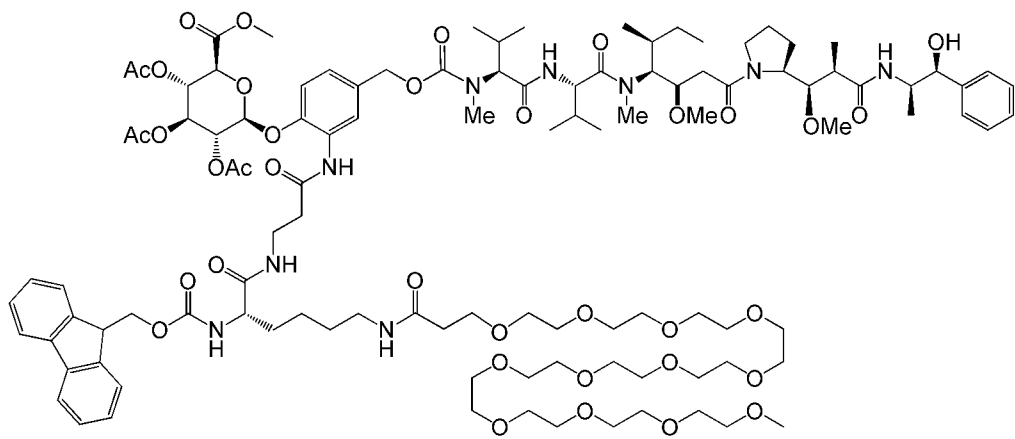


該式5化合物具有以下之結構：



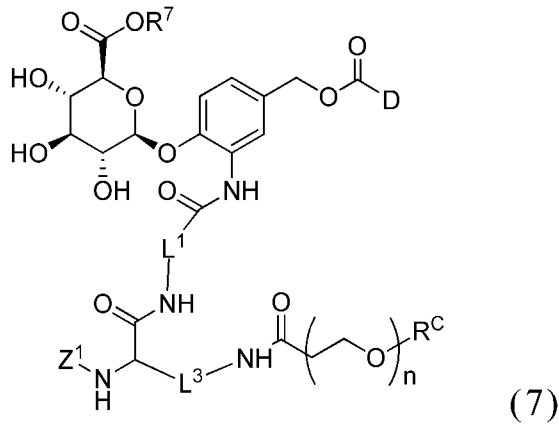
及

該式6化合物具有以下之結構：



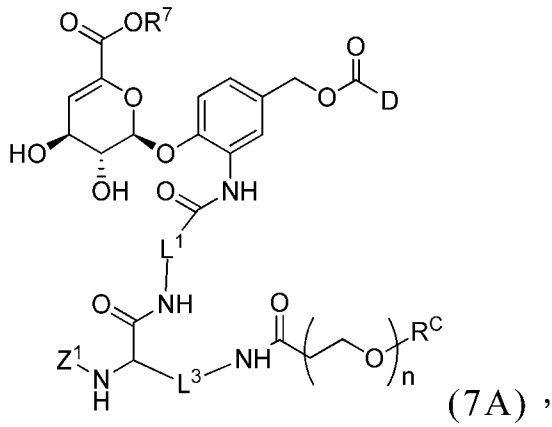
【請求項35】

一種組合物，其包含具有以下之結構之式7化合物：



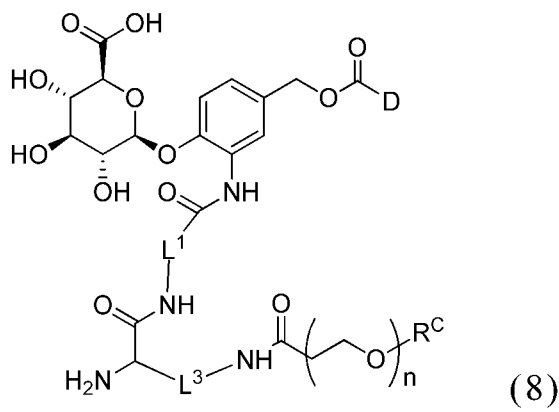
或其鹽，及

具有以下之結構之式7A化合物：



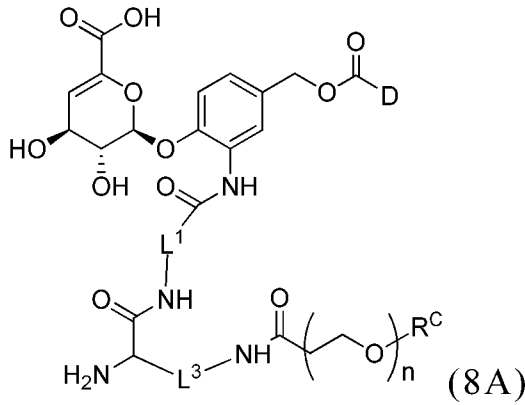
或其鹽，

或包含具有以下之結構之式8化合物：



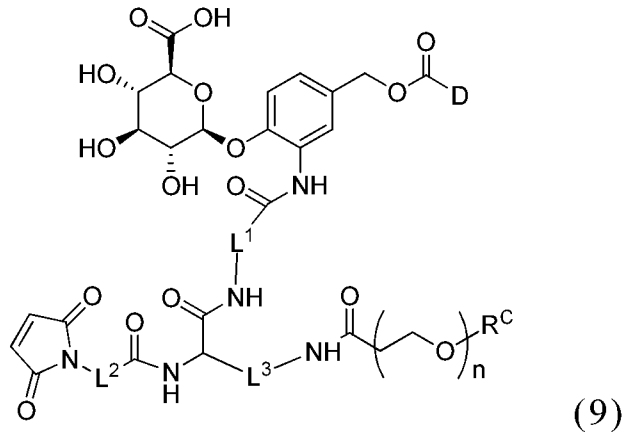
或其鹽，及

具有以下之結構之式8A化合物：



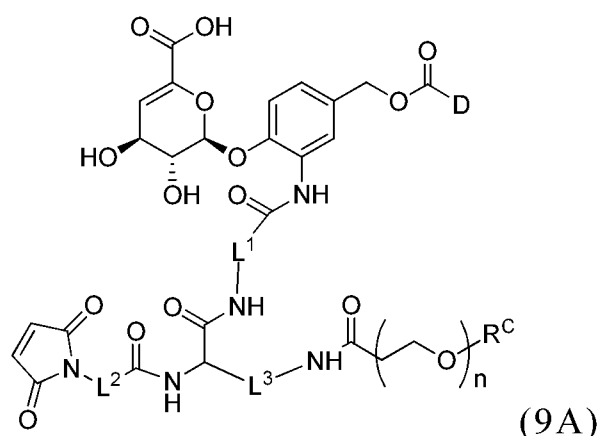
或其鹽，

或包含具有以下之結構之式9化合物：



或其鹽，及

具有以下之結構之式9A化合物：



或其鹽，

其中D係阿裡他汀藥物單元，

L^1 、 L^2 及 L^3 之各者獨立地係選自由以下組成之群：視需要經取代之 C_1 - C_{20} 伸烷基、視需要經取代之 C_4 - C_{20} 伸雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_8 碳環基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基、視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基及視需要經取代之 C_3 - C_8 雜環基；

R^7 係視需要經取代之 C_1 - C_8 烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 伸芳基或視需要經取代之 C_5 - C_{10} 伸雜芳基，所以-OR⁷提供酯官能基，其係合適之羧酸保護基；

Z^1 係第一個合適之胺基保護基；

R^C 係PEG封端單元；及

下標n為2至24之範圍，

其中該組合物包含不超過10重量%之該式7A、式8A或式9A化合物。

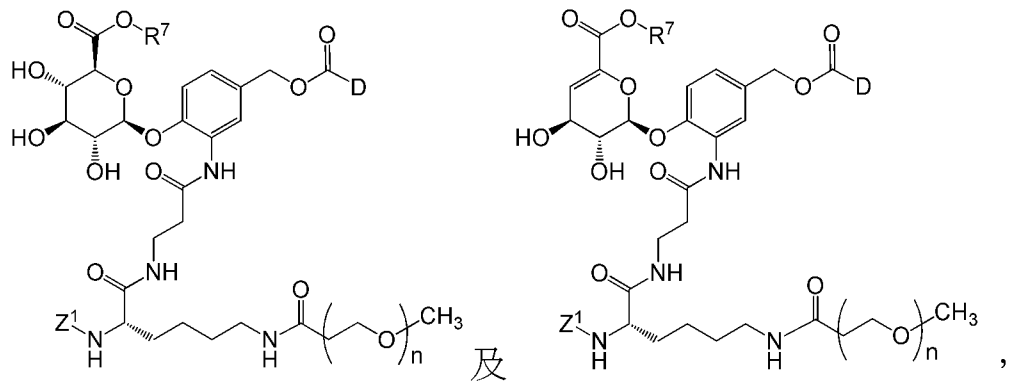
【請求項36】

如請求項35之組合物，其中 R^7 係甲基。

【請求項37】

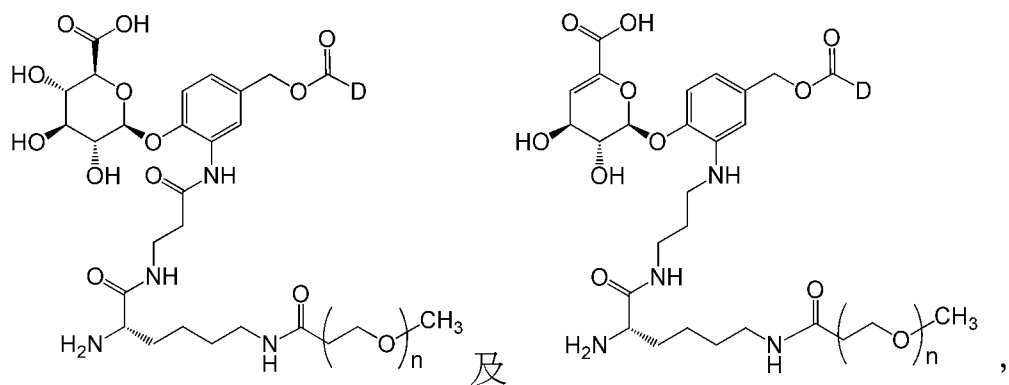
如請求項35之組合物，其中該式7及式7A化合物，視需要呈鹽形

式，具有以下之結構：

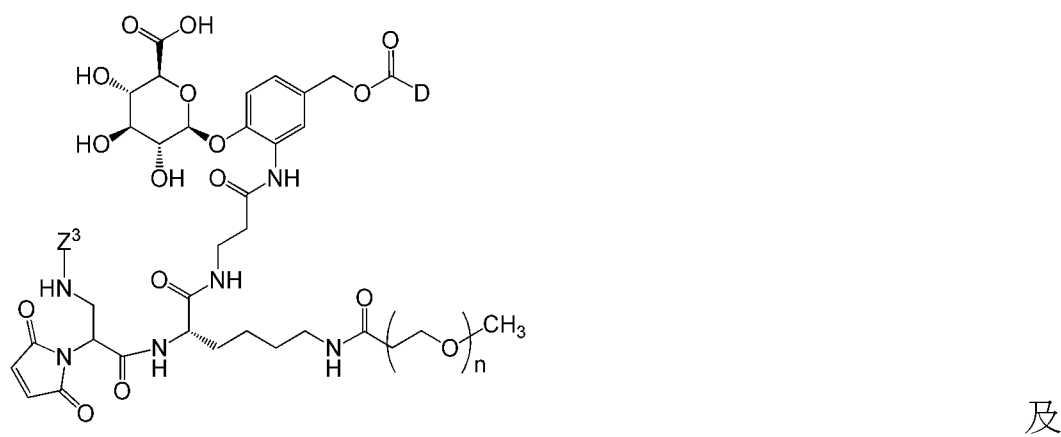


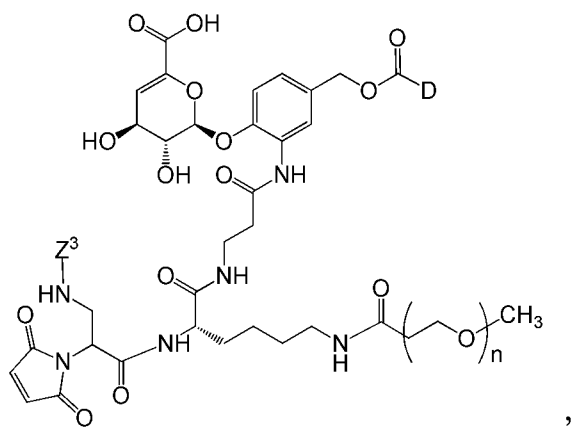
其中Z¹係FMOC，或

其中該式8及式8A化合物，視需要呈鹽形式，具有以下之結構：



或其中該式9及式9A化合物，視需要呈鹽形式，具有以下之結構：





其中

Z^3 在該兩式中係氫，或在該兩式中係第三個胺基保護基，其係對酸敏感。

【請求項38】

如請求項37之組合物，其中該組合物包含不超過5重量%之該式7A、式8A或式9A化合物；及

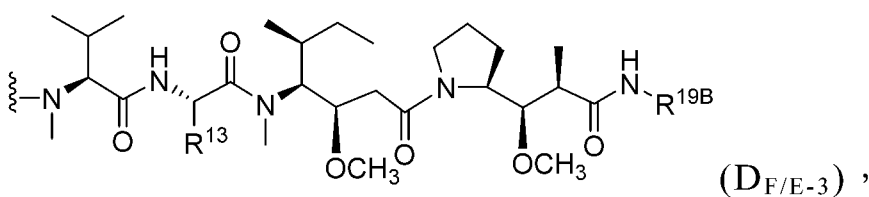
Z^3 係氫或第三個胺基保護基，其係對酸敏感之具有式-C(=O)O- R^8 之胺甲酸酯，其中 R^8 係C₁-C₄烷基或視需要經取代之苯基。

【請求項39】

如請求項35至38中任一項之組合物，其中該阿裡他汀藥物單元(D)具有如請求項4之結構。

【請求項40】

如請求項39之組合物，其中該阿裡他汀藥物單元(D)具有式D_{F/E-3}之結構：



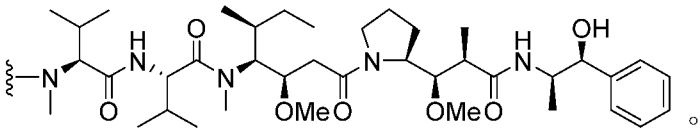
其中

R¹³係異丙基或-CH₂-CH(CH₃)₂；及

R^{19B} 係 -CH(CH₃)-CH(OH)Ph 、 -CH(CO₂H)CH₂Ph 、 -CH(CH₂Ph)-2-噻唑、-CH(CH₂Ph)-2-吡啶基、-CH₂(CH₂-p-Cl-Ph)、-CH(CO₂Me)-CH₂Ph 、 -CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃ 、 CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3- 喹 啉 基 或 -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph 。

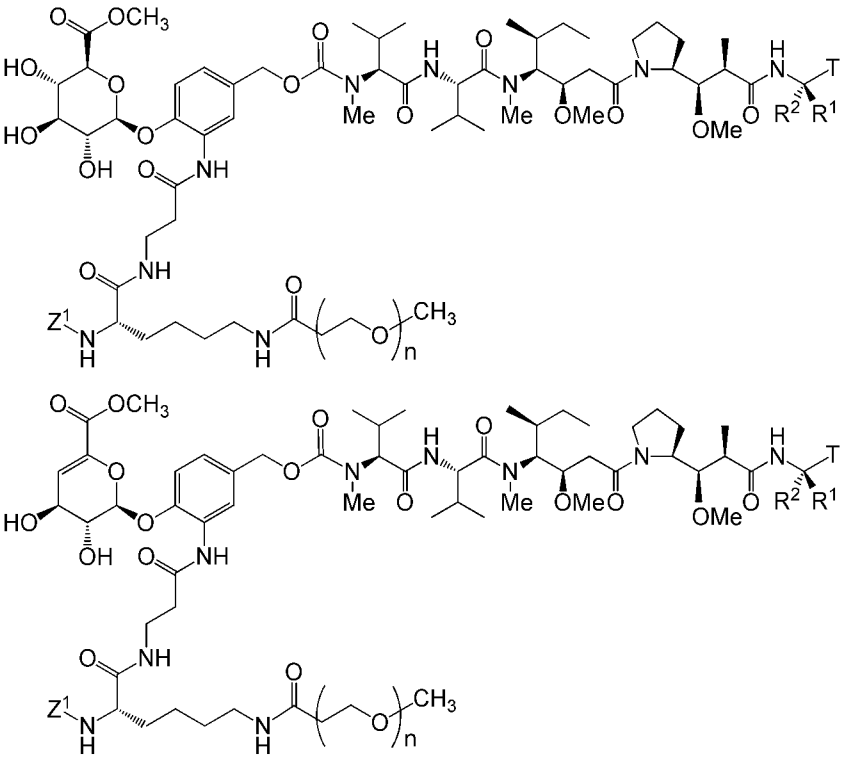
【請求項41】

如請求項40之組合物，其中該阿裡他汀藥物單元(D)具有以下之結構：



【請求項42】

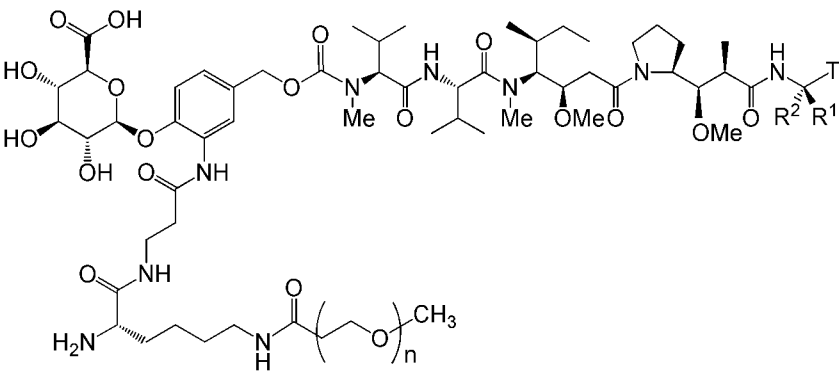
如請求項35之組合物，其中該式7及式7A化合物，視需要呈鹽形式，分別具有以下之結構：



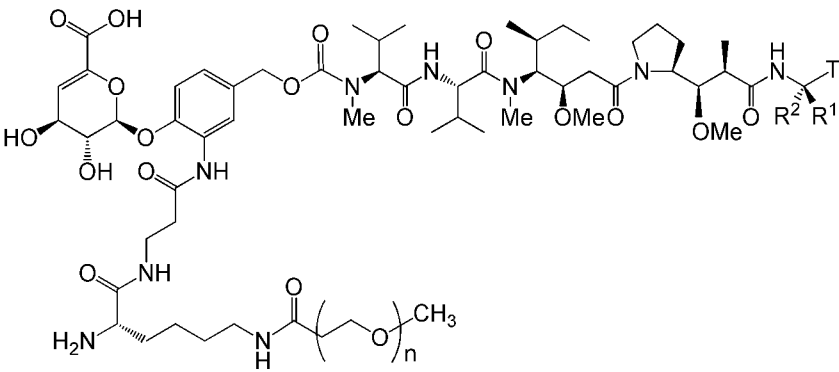
及

,

或其中該式8及式8A化合物，視需要呈鹽形式，分別具有以下之結構：

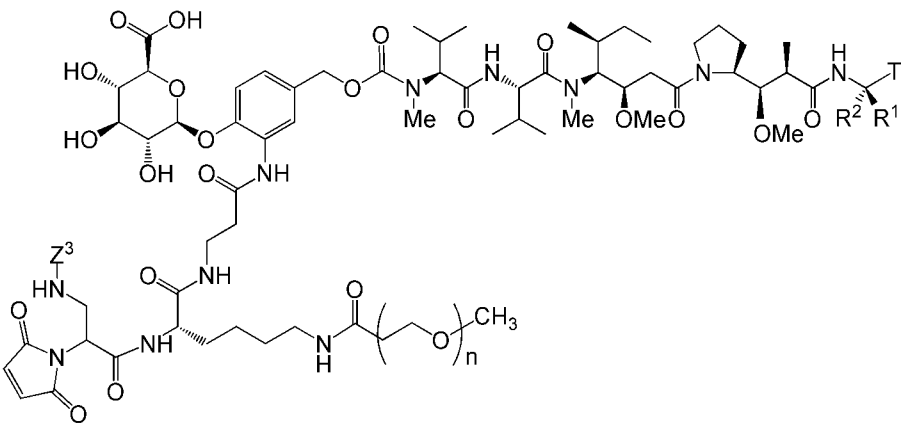


及

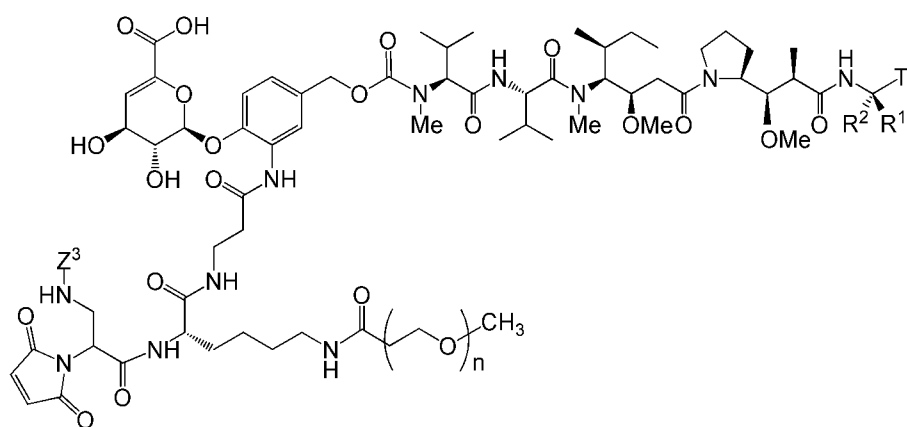


,

或其中該式9及式9A化合物，視需要呈鹽形式，分別具有以下之結構：



及



其中

Z^1 係Fmoc；

Z^3 係氫或 $-C(=O)O-t-Bu$ ；

R^1 係H或 C_1-C_4 烷基；

R^2 係H、 C_1-C_4 烷基或 $-CH_2-R^3$ ；

R^3 係 C_6-C_{10} 芳基或 C_3-C_8 雜環基；及

T係選自由以下組成之群： $-CH(OR^4)-R^5$ 及 $-C(=O)-OR^4$ ，其中

R^4 係H、 C_1-C_4 烷基及 R^5 係 C_6-C_{10} 芳基或 C_3-C_6 雜芳基。

【請求項43】

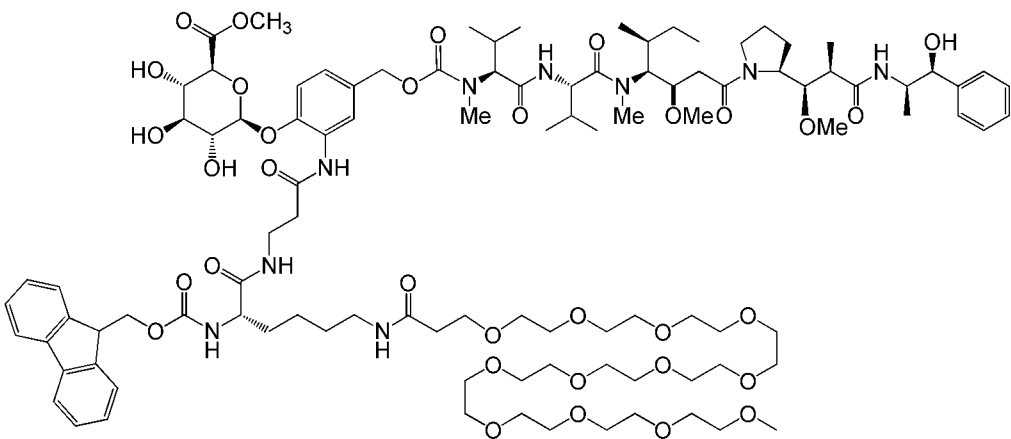
如請求項42之組合物，其中 R^2 係氫；及T係 $-CH(OR^4)-R^5$ ；其中 R^4 係氫或甲基及 R^5 係 C_6-C_{10} 芳基。

【請求項44】

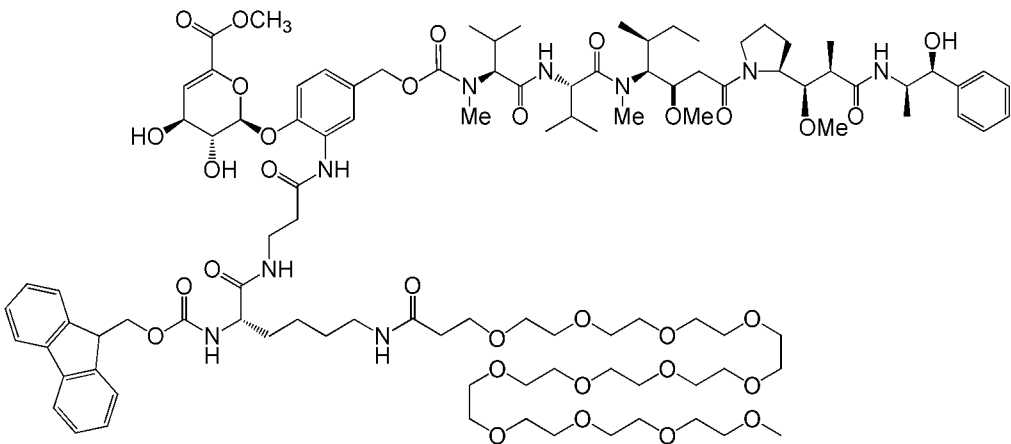
如請求項42之組合物，其中 R^2 係H，及T係 $-CH(OH)-Ph$ 及下標n係8或12。

【請求項45】

如請求項42之組合物，其中該式7及式7A化合物，視需要呈鹽形式，具有以下之結構：



及

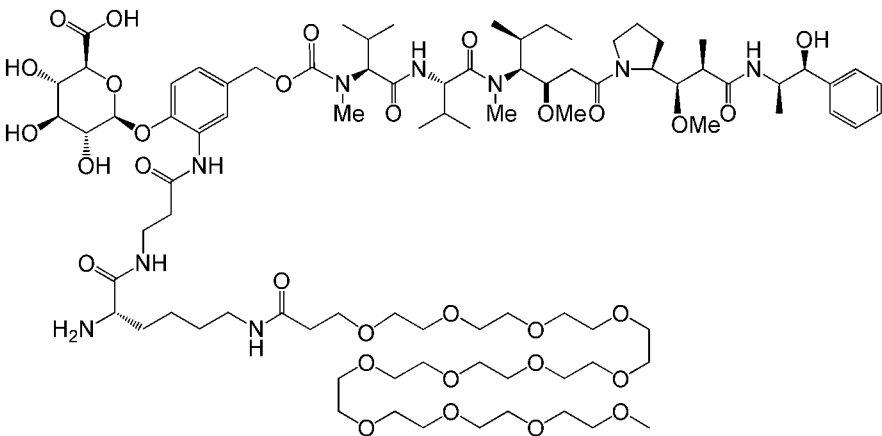


；

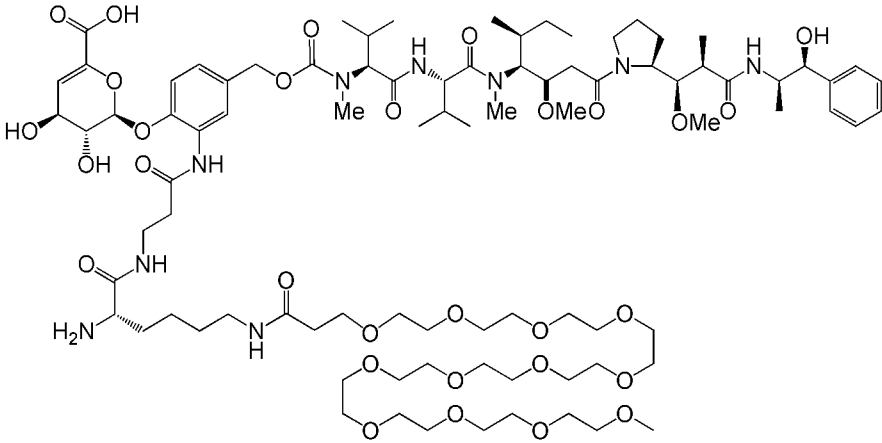
或

其中該式8及式8A化合物，視需要呈鹽形式，具有以下之結構：

構：

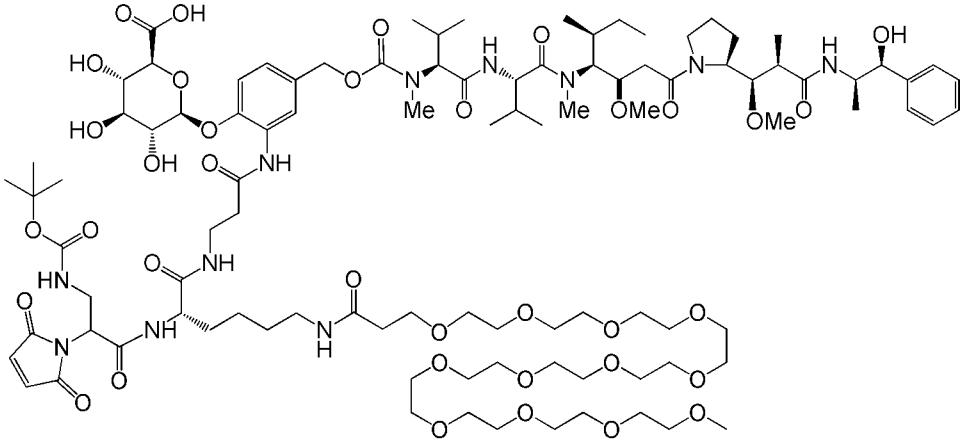


及

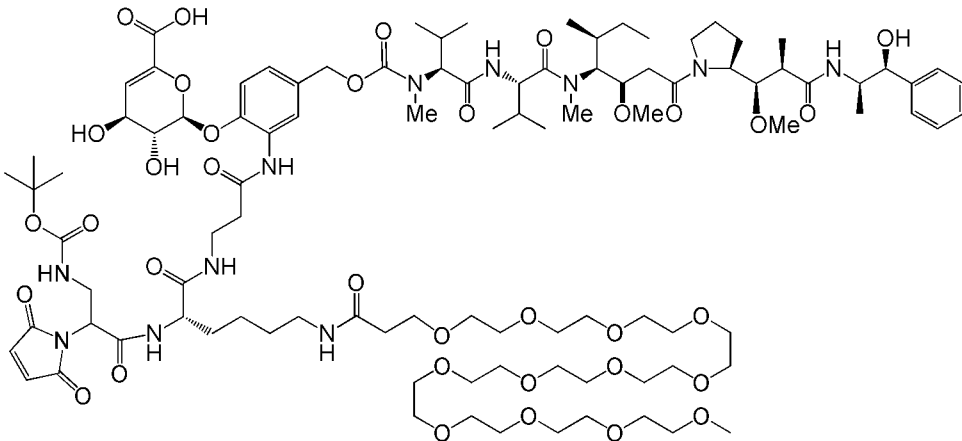


；或

其中該式9及式9A化合物，視需要呈鹽形式，分別具有以下之結構：



及



；或

其中該式9及式9A化合物，視需要呈鹽形式，分別具有以下之結構：

