



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105189507 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201380073613. 1

(22) 申请日 2013. 12. 20

(30) 优先权数据

61/740, 592 2012. 12. 21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 08. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/077705 2013. 12. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/096368 EN 2014. 06. 26

(71) 申请人 斯皮罗根有限公司

地址 瑞士洛桑

(72) 发明人 菲利普·威尔逊·霍华德

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 张英 宫传芝

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

A61K 47/48(2006. 01)

(续)

权利要求书8页 说明书135页

(54) 发明名称

吡咯并苯并二氮杂卓及其结合物

(57) 摘要

一种式 (I) 的化合物及其盐和溶剂化物, 其中: 当 C2 和 C3 之间存在双键时, R^2 选自由以下组成的组: (ia) C_{5-10} 芳基基团, 可选地被选自包含以下的组中的一个或多个取代基取代: 卤素、硝基、氰基、醚、 C_1-7 烷基、 C_{3-7} 杂环基和双-氧基- C_{1-3} 亚烷基; (ib) C_{1-5} 饱和脂肪族烷基; (ic) C_{3-6} 饱和环烷基; (id) (式 (S)), 其中, R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的每个独立地选自 H、 C_{1-3} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基和环丙基, 其中, R^2 基团中碳原子的总数不大于 5; (ie) (式 (T)), 其中, R^{15a} 和 R^{15b} 中的一个为 H, 并且另一个选自: 苯基, 该苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基; 和 (if) (式 (U)), 其中, R^{14} 选自: H; C_{1-3} 饱和烷基; C_{2-3} 烯基; C_{2-3} 炔基; 环丙基; 苯基, 该苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基; 当 C2 和 C3 之间存在单键时, R^2 是 (式 (V)), 其中, R^{16a} 和 R^{16b} 独立地选自 H、F、 C_{1-4} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基, 该烷基和烯基基团可选地被选自 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 烷基酯的基团取代; 或当 R^{16a} 和 R^{16b} 中的一个为 H 时, 另一个选自腈和 C_{1-4} 烷基酯; 当 C2' 和 C3' 之间存在双键时, R^{12} 选自由以下组成的组: (ia) C_{5-10} 芳基基团, 可选地被选自包含以下的组中的一个或多个取代基取代: 卤素、硝基、氰基、醚、羧基、酯、 C_1-7 烷基、 C_{3-7} 杂环基和双-氧基- C_{1-3} 亚烷基; (ib) C_{1-5} 饱和脂肪族烷基;

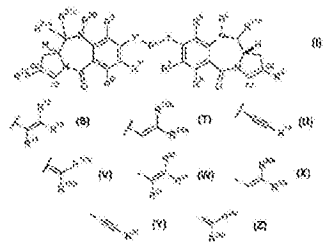
(ic) C_{3-6} 饱和环烷基; (id) (式 (W)), 其中, R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的每个独立地选自 H、 C_{1-3} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基和环丙基, 其中, R^{12} 基团中碳原子的总数不大于 5; (ie) (式 (X)), 其中, R^{25a} 和 R^{25b} 中的一个为 H, 并且另一个选自: 苯基, 该苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基; 和 (if) (式 (Y)), 其中, R^{24} 选自: H; C_{1-3} 饱和烷基; C_{2-3} 烯基; C_{2-3} 炔基; 环丙基; 苯基, 该苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基; 当 C2' 和 C3' 之间存在单键时, R^{12} 是 (式 (Z)), 其中, R^{26a} 和 R^{26b} 独立地选自 H、F、 C_{1-4} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基, 该烷基和烯基基团可选地被选自 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 烷基酯的基团取代; 或, 当 R^{26a} 和 R^{26b} 中的一个为 H 时, 另一个选自腈和 C_{1-4} 烷基酯; R^6 和 R^9 独立地选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、硝基、 Me_3Sn 和卤素; 其中, R 和 R' 独立地选自可取代的 C_{1-12} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基基团; R^7 选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、硝基、 Me_3Sn 和卤素; R'' 是 C_{3-12} 亚烷基基团, 该链可以被一个或多个以下项所中断: 杂原子, 例如 O、S、 NR^{N2} (其中, R^{N2} 是 H 或 C_{1-4} 烷基), 和 / 或芳环, 例如苯或吡啶; Y 和 Y' 选自 O、S 或 NH; $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 选自分别与 R^6 、 R^7 和 R^9 相同的基团; R^{20} 是 H 或 Me 且 R^{21a} 和 R^{21b} 都是 H 或一起形成 $=O$; R^1 是用于连接至细胞结合剂的接头; R^{11b} 选自 OH、OR^A, 其中, R^A 是 C_{1-4} 烷基和 SO_2M , 其中, z 是 2 或 3 并且 M 是单价药用阳离子。

[接上页]

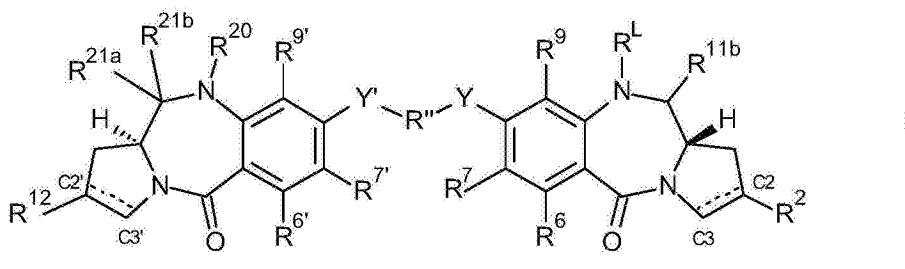
(51) Int. Cl.

A61P 35/00(2006. 01)

(57) 摘要



1. 一种以下式 I 的化合物：



及其盐和溶剂化物,其中:

当 C2 和 C3 之间存在双键时, R²选自由以下组成的组:

(ia) C₅₋₁₀芳基基团,可选地被选自包括以下的组中的一个或多个取代基取代:卤素、硝基、氰基、醚、C₁₋₇烷基、C₃₋₇杂环基和双-氧基-C₁₋₃亚烷基;

(ib) C₁₋₅饱和脂肪族烷基;

(ic) C₃₋₆饱和环烷基;

(id) 其中, R¹¹、R¹²和 R¹³中的每个独立地选自 H、C₁₋₃饱和烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基和环丙基,其中, R²基团中碳原子的总数不大于 5;

(ie) 其中, R^{15a}和 R^{15b}中的一个为 H,并且另一个选自:苯基,所述苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;和苯硫基;和

基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;和苯硫基;和

(if) 其中, R¹⁴选自: H; C₁₋₃饱和烷基; C₂₋₃烯基; C₂₋₃炔基; 环丙基; 苯基,所述苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;和苯硫基;

基,所述苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;和苯硫基;

当 C2 和 C3 之间存在单键时,

R²是 其中, R^{16a}和 R^{16b}独立地选自 H、F、C₁₋₄饱和烷基、C₂₋₃烯基,所述烷基

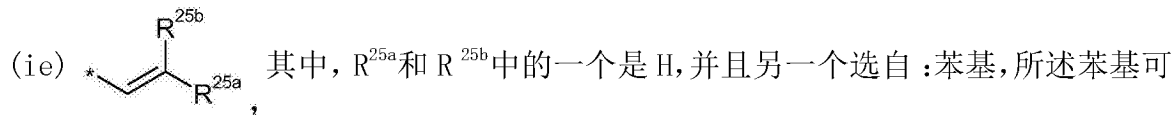
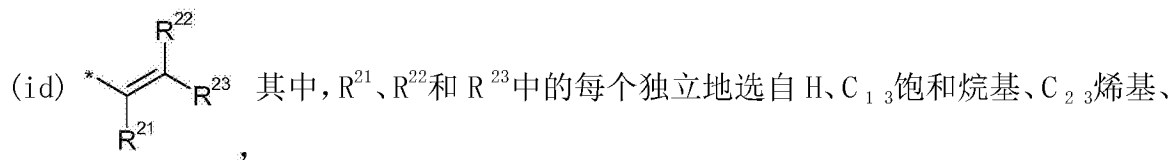
和烯基基团可选地被选自 C₁₋₄烷基氨基和 C₁₋₄烷基酯的基团取代;或当 R^{16a}和 R^{16b}中的一个为 H 时,另一个选自腈和 C₁₋₄烷基酯;

当 C2' 和 C3' 之间存在双键时, R¹²选自由以下组成的组:

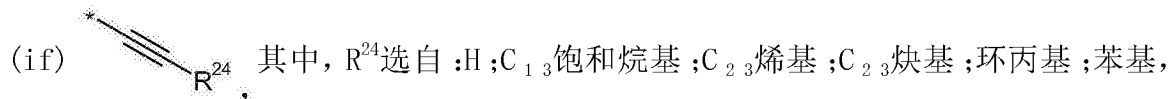
(ia) C₅₋₁₀芳基基团,可选地被选自包括以下的组中的一个或多个取代基取代:卤素、硝基、氰基、醚、羧基、酯、C₁₋₇烷基、C₃₋₇杂环基和双-氧基-C₁₋₃亚烷基;

(ib) C₁₋₅饱和脂肪族烷基;

(ic) C₃₋₆饱和环烷基;

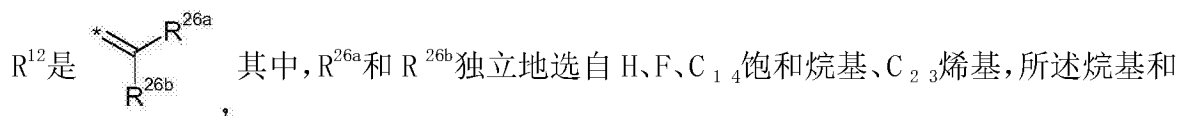


选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基; 和



所述苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基;

当 C2' 和 C3' 之间存在单键时,



烯基基团可选地被选自 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 烷基酯的基团取代; 或者, 当 R^{26a} 和 R^{26b} 中的一个为 H 时, 另一个选自腈和 C_{1-4} 烷基酯;

R^6 和 R^9 独立地选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、 NRR' 、硝基、 Me_3Sn 和卤素;

其中, R 和 R' 独立地选自可取代的 C_{1-12} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基基团;

R^7 选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、 $NHRR'$ 、硝基、 Me_3Sn 和卤素;

R'' 是 C_{3-12} 亚烷基基团, 链可以被一个或多个以下项所中断: 杂原子, 例如 O、S、 NR^{N2} (其中, R^{N2} 是 H 或 C_{1-4} 烷基), 和 / 或芳环, 例如苯或吡啶;

Y 和 Y' 选自 O、S 或 NH;

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 选自分别与 R^6 、 R^7 和 R^9 相同的基团;

R^{20} 是 H 或 Me 且 R^{21a} 和 R^{21b} 都是 H 或一起形成 = O;

R^L 是用于连接至细胞结合剂的接头;

R^{11b} 选自 OH、 OR^A , 其中, R^A 是 C_{1-4} 烷基和 SO_zM , 其中, z 是 2 或 3 并且 M 是单价药用阳离子。

2. 根据权利要求 1 中任一项所述的化合物, 其中, R^7 选自 H、OH 和 OR。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中, R^7 是 C_{1-4} 烷氧基基团。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物, 其中, Y 是 O。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中, R'' 是 C_{3-7} 亚烷基。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物, 其中, R^9 是 H。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物, 其中, R^6 选自 H 和卤素。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物, 其中, C2' 和 C3' 之间存在双键, 并且 R^{12} 是 C_{5-7} 芳基基团。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物, 其中, R^{12} 是苯基。

10. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物, 其中, C2' 和 C3' 之间存在双键, 并且

R^{12} 是 C_{8-10} 芳基基团。

11. 根据权利要求 8 至 10 中任一项所述的化合物,其中, R^{12} 带有 1 至 3 个取代基基团。

12. 根据权利要求 8 至 11 中任一项所述的化合物,其中,取代基选自甲氧基、乙氧基、氟、氯、氰基、双-氧基-亚甲基、甲基-哌嗪基、吗啉基和甲基-苯硫基。

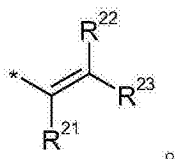
13. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中, $C2'$ 和 $C3'$ 之间存在双键,并且 R^{12} 是 C_{1-5} 饱和脂肪族烷基基团。

14. 根据权利要求 13 所述的化合物,其中, R^{12} 是甲基、乙基或丙基。

15. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中, $C2'$ 和 $C3'$ 之间存在双键,并且 R^{12} 是 C_{3-6} 饱和环烷基基团。

16. 根据权利要求 15 所述的化合物,其中, R^{12} 是环丙基。

17. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中, $C2'$ 和 $C3'$ 之间存在双键,并且 R^{12} 是下式的基团:



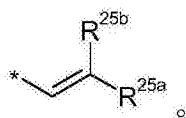
18. 根据权利要求 17 所述的化合物,其中,所述 R^{12} 基团中碳原子的总数不大于 4。

19. 根据权利要求 18 所述的化合物,其中,所述 R^{12} 基团中碳原子的总数不大于 3。

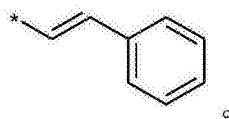
20. 根据权利要求 17 至 19 中任一项所述的化合物,其中, R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的一个为 H,而另外两个基团选自 H、 C_{1-3} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基和环丙基。

21. 根据权利要求 17 至 19 中任一项所述的化合物,其中, R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的两个为 H,而另外一个基团选自 H、 C_{1-3} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基和环丙基。

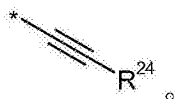
22. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中, $C2'$ 和 $C3'$ 之间存在双键,并且 R^{12} 是下式的基团:



23. 根据权利要求 22 所述的化合物,其中, R^{12} 是以下基团:



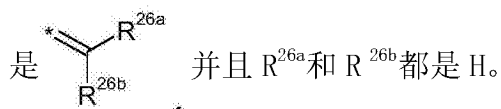
24. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中, $C2'$ 和 $C3'$ 之间存在双键,并且 R^{12} 是下式的基团:



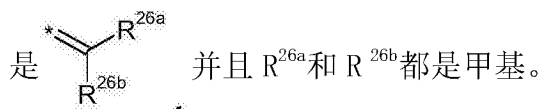
25. 根据权利要求 24 所述的化合物,其中, R^{24} 选自 H、甲基、乙基、乙烯基和乙炔基。

26. 根据权利要求 25 所述的化合物,其中, R^{24} 选自 H 和甲基。

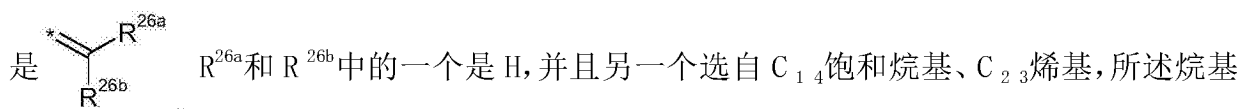
27. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中, $C2'$ 和 $C3'$ 之间存在单键, R^{12}



28. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物, 其中, C2' 和 C3' 之间存在单键, R¹²



29. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物, 其中, C2' 和 C3' 之间存在单键, R¹²



和烯基基团是可取代的。

30. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的化合物, 其中, C2 和 C3 之间存在双键, 并且 R² 是 C₅₋₇ 芳基基团。

31. 根据权利要求 30 所述的化合物, 其中, R² 是苯基。

32. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的化合物, 其中, C2 和 C3 之间存在双键并且 R¹ 是 C₈₋₁₀ 芳基基团。

33. 根据权利要求 30 至 32 中任一项所述的化合物, 其中, R² 带有 1 至 3 个取代基基团。

34. 根据权利要求 30 至 33 中任一项所述的化合物, 其中, 所述取代基选自甲氧基、乙氧基、氟、氯、氰基、双 - 氧基 - 亚甲基、甲基 - 哌嗪基、吗啉基和甲基 - 苯硫基。

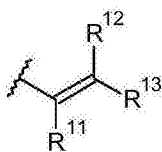
35. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的化合物, 其中, C2 和 C3 之间存在双键, 并且 R² 是 C₁₋₅ 饱和脂肪族烷基基团。

36. 根据权利要求 35 所述的化合物, 其中, R² 是甲基、乙基或丙基。

37. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的化合物, 其中, C2 和 C3 之间存在双键, 并且 R² 是 C₃₋₆ 饱和环烷基基团。

38. 根据权利要求 37 所述的化合物, 其中, R² 是环丙基。

39. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的化合物, 其中, C2 和 C3 之间存在双键, 并且 R² 是下式的基团:



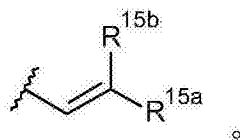
40. 根据权利要求 39 所述的化合物, 其中, 所述 R² 基团中碳原子的总数不大于 4。

41. 根据权利要求 40 所述的化合物, 其中, 所述 R² 基团中碳原子的总数不大于 3。

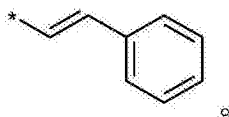
42. 根据权利要求 39 至 41 中任一项所述的化合物, 其中, R¹¹、R¹² 和 R¹³ 中的一个为 H, 而另外两个基团选自 H、C₁₋₃ 饱和烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基和环丙基。

43. 根据权利要求 39 至 41 中任一项所述的化合物, 其中, R¹¹、R¹² 和 R¹³ 中的两个为 H, 而另外一个基团选自 H、C₁₋₃ 饱和烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基和环丙基。

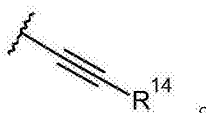
44. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的化合物, 其中, C2 和 C3 之间存在双键, 并且 R² 是下式的基团:



45. 根据权利要求 44 所述的化合物,其中, R² 是以下基团:



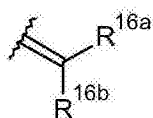
46. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的化合物,其中, C2 和 C3 之间存在双键,并且 R² 是下式的基团:



47. 根据权利要求 46 所述的化合物,其中, R¹⁴ 选自 H、甲基、乙基、乙烯基和乙炔基。

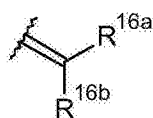
48. 根据权利要求 47 所述的化合物,其中, R¹⁴ 选自 H 和甲基。

49. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的化合物,其中, C2 和 C3 之间存在单键, R² 是



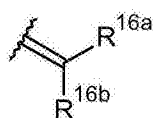
并且 R^{16a} 和 R^{16b} 都是 H。

50. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的化合物,其中, C2 和 C3 之间存在单键, R² 是



并且 R^{16a} 和 R^{16b} 都是甲基。

51. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的化合物,其中, C2 和 C3 之间存在单键, R² 是



R^{16a} 和 R^{16b} 中的一个 H, 并且另一个选自 C₁₋₄ 饱和烷基、C₂₋₃ 烯基, 所述烷基

和烯基基团是可选取代的。

52. 根据权利要求 1 至 51 中任一项所述的化合物,其中, R²⁰ 是 H 或 Me 并且 R^{21a} 和 R^{21b} 都是 H。

53. 根据权利要求 1 至 51 中任一项所述的化合物,其中, R²⁰ 是 H 或 Me 并且 R^{21a} 和 R^{21b} 一起形成 =O。

54. 根据权利要求 52 或者权利要求 53 所述的化合物,其中, R²⁰ 是 H。

55. 根据权利要求 1 至 54 中任一项所述的化合物,其中, R^{11b} 是 OH。

56. 根据权利要求 1 至 54 中任一项所述的化合物,其中, R^{11b} 是 OR^A。

57. 根据权利要求 1 至 54 中任一项所述的化合物,其中, R^{11b} 是 SO_zM。

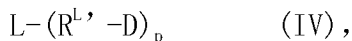
58. 根据权利要求 57 所述的化合物,其中, M 是 Na⁺ 并且 z 是 3。

59. 根据权利要求 1 至 58 中任一项所述的化合物在制备用于治疗增殖性疾病的药剂中的用途。

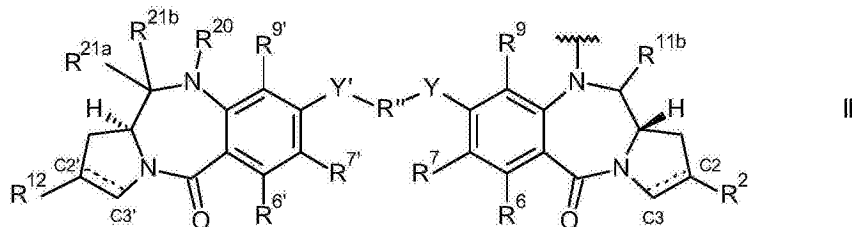
60. 根据权利要求 1 至 58 中任一项所述的化合物,用于在增殖性疾病的治疗中使用。

61. 一种结合物, 包含连接至靶试剂的根据权利要求 1 至 58 中任一项所述的式 I 的化合物或其药用盐或溶剂化物。

62. 一种式 IV 的结合物:

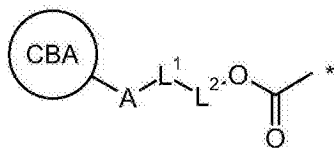


或其药用盐或溶剂化物, 其中, L 是配体单元 (, $R^{L'}$ 是接头单元并且 D 是以下式 II:



其中, 波浪线表示 $R^{L'}$ 的附接点, 并且剩余基团为权利要求 1 至 58 中任一项所定义。

63. 根据权利要求 62 所述的结合物, 其中, $L-R^{L'}$ 是以下基团:



其中, 星号表示附接至 N10 位置的点, CBA 是细胞结合剂, L^1 是可切割的接头, A 是将 L^1 连接至所述细胞结合剂的连接基团, L^2 是共价键或与 $-OC(=O)-$ 一起形成自分解的接头。

64. 根据权利要求 63 所述的结合物, 其中, L^1 是酶可切割的。

65. 根据权利要求 63 或权利要求 64 所述的结合物, 其中, L^1 包含氨基酸的连续序列。

66. 根据权利要求 65 所述的结合物, 其中, L^1 包含二肽, 并且二肽 $-NH-X_1-X_2-CO-$ 中的基团 $-X_1-X_2-$ 选自:

-Phe-Lys-,

-Val-Ala-,

-Val-Lys-,

-Ala-Lys-,

-Val-Cit-,

-Phe-Cit-,

-Leu-Cit-,

-Ile-Cit-,

-Phe-Arg-,

-Trp-Cit-。

67. 根据权利要求 66 所述的结合物, 其中, 二肽 $-NH-X_1-X_2-CO-$ 中的基团 $-X_1-X_2-$ 选自:

-Phe-Lys-,

-Val-Ala-,

-Val-Lys-,

-Ala-Lys-,

-Val-Cit-。

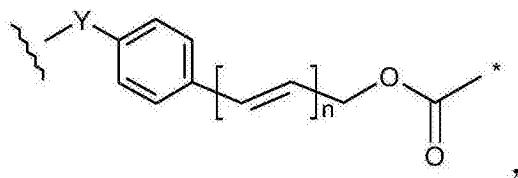
68. 根据权利要求 67 所述的结合物, 其中, 二肽 $\text{-NH-X}_1\text{-X}_2\text{-CO-}$ 中的基团 $\text{-X}_1\text{-X}_2\text{-}$ 是 -Phe-Lys- 、 -Val-Ala- 或 -Val-Cit- 。

69. 根据权利要求 66 至 68 中任一项所述的结合物, 其中, 基团 $\text{X}_2\text{-CO-}$ 连接至 L^2 。

70. 根据权利要求 66 至 69 中任一项所述的结合物, 其中, 基团 $\text{NH-X}_1\text{-}$ 连接至 A。

71. 根据权利要求 66 至 70 中任一项所述的结合物, 其中, L^2 与 OC(=O)- 一起形成自分解的接头。

72. 根据权利要求 71 所述的结合物, 其中, C(=O)O 和 L^2 一起形成以下基团:

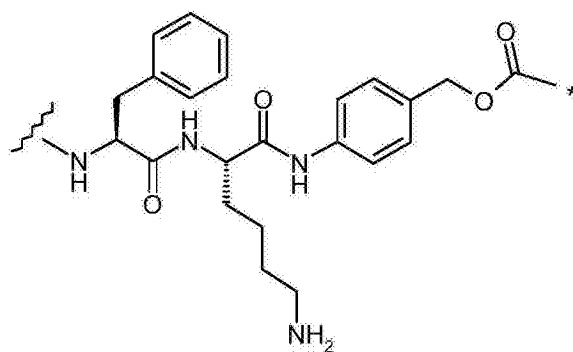


其中, 星号表示附接至所述 N10 位置的点, 波浪线表示附接至所述接头 L^1 的点, Y 是 NH 、 O 、 C(=O)NH 或 C(=O)O , 并且 n 是 0 至 3。

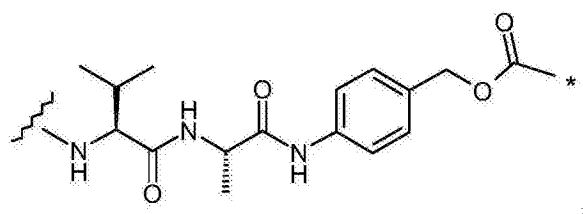
73. 根据权利要求 72 所述的结合物, 其中, Y 是 NH 。

74. 根据权利要求 72 或权利要求 73 所述的结合物, 其中, n 是 0。

75. 根据权利要求 63 所述的结合物, 其中, L^1 和 L^2 与 -OC(=O)- 一起包含选自以下的基团:



或

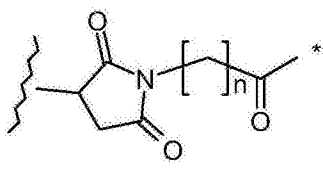


其中, 星号表示附接至所述 N10 位置的点, 并且波浪线表示附接至所述接头 L^1 的剩余部分的点或附接至 A 的点。

76. 根据权利要求 75 所述的结合物, 其中, 波浪线表示附接至 A 的点。

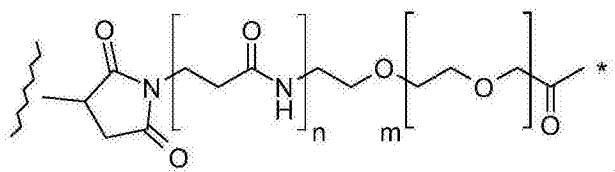
77. 根据权利要求 63 至 76 中任一项所述的结合物, 其中, A 是:

(i)



其中,星号表示附接至 L^1 的点,波浪线表示附接至所述细胞结合剂的点,并且 n 是 0 至 6;或

(ii)



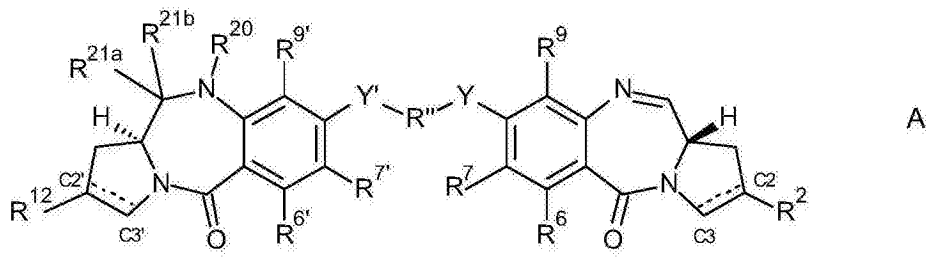
其中,星号表示附接至 L^1 的点,波浪线表示附接至所述细胞结合剂的点, n 是 0 或 1,并且 m 是 0 至 30。

78. 根据权利要求 63 至 77 中任一项所述的结合物,其中,所述细胞结合剂通过硫醚键连接至 A,所述硫醚键由所述细胞结合剂的半胱氨酸硫醇残基和 A 的马来酰亚胺基团形成。

79. 根据权利要求 61 至 78 中任一项所述的结合物,其中, R^{10} 的所述细胞结合剂是抗体或其活性片段。

80. 根据权利要求 79 所述的结合物,其中,所述抗体或抗体片段是针对肿瘤相关抗原的抗体或抗体片段。

81. 一种式 A 的化合物:



及其盐和溶剂化物,其中,所有取代基为权利要求 1 至 58 中任一项所定义。

吡咯并苯并二氮杂卓及其结合物

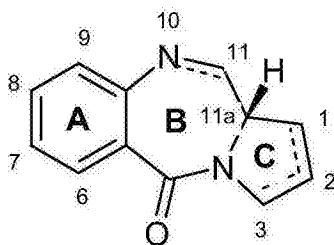
[0001] 本发明涉及吡咯并苯并二氮杂卓(吡咯并苯并二氮杂卓, PBD)及包含在靶向结合物中的吡咯并苯并二氮杂卓。本发明的PBD是以混合的二聚物形式,其中,一个PBD部分包含具有用于连接至细胞结合剂的不稳定N10基团的亚胺以及另一部分包含胺或氨基基团。

背景技术

[0002] 吡咯并苯并二氮杂卓

[0003] 一些吡咯并苯并二氮杂卓(PBD)具有识别并结合特定DNA序列的能力;优选的序列是PuGpu。于1965年发现了第一种PBD抗肿瘤抗生素,安曲霉素(Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795(1965); Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793(1965))。此后,已经报道了大量天然存在的PBD,并且针对各种类似物已经开发了超过10种合成途径(Thurston, et al., Chem. Rev. 1994, 433-465(1994))。家族成员包括赤霉素(abbeymycin)(Hochlowski, et al., J. Antibiotics, 40, 145-148(1987))、契卡霉素(chicamycin)(Konishi, et al., J. Antibiotics, 37, 200-206(1984))、DC-81(日本专利 58-180487; Thurston, et al., Chem. Brit., 26, 767-772(1990); Bose, et al., Tetrahedron, 48, 751-758(1992))、甲基氨基霉素(Kuminoto, et al., J. Antibiotics, 33, 665-667(1980))、新茴霉素(neothramycin)A和B(Takeuchi, et al., J. Antibiotics, 29, 93-96(1976))、普罗茴霉素(poro-thramycin)(Tsunakawa, et al., J. Antibiotics, 41, 1366-1373(1988))、普拉斯卡素(prothracarcin)(Shimizu, et al., J. Antibiotics, 29, 2492-2503(1982); Langley and Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97(1987))、西班米星(sibanomicin)(DC-102)(Hara, et al., J. Antibiotics, 41, 702-704(1988); Itoh, et al., J. Antibiotics, 41, 1281-1284(1988))、西伯利亚霉素(sibiromycin)(Leber, et al., J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993(1988))和托马霉素(tomamycin)(Arima, et al., J. Antibiotics, 25, 437-444(1972))。PBD是以下一般结构:

[0004]

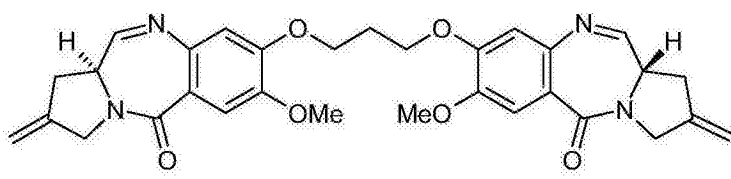


[0005] 它们的区别在于取代基的数量、类型和位置,在于它们的芳香族A环和吡咯并C环两者,以及在于C环的饱和度。在B环中,在N10-C11位置(其是负责使DNA烷基化的亲电中心)处存在亚胺(N=C)、甲醇胺(NH-CH(OH))或甲醇胺甲醚(NH-CH(OMe))。所有已知的天然产物都在手性C11a位置处具有(S)-构型,当从C环向A环观察时,该构型为它们提供右手扭转。这给予它们用于与B型DNA的小沟的等螺旋性(isohelicity)

的适当的三维形状,获得在结合位点处的滑动配合 (Kohn, In Antibiotics III. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11 (1975); Hurley and Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986))。它们在小沟中形成加合物的能力使它们能够干扰 DNA 的加工,因此它们可用作抗肿瘤剂。

[0006] 之前公开了经由灵活的亚烷基接头通过它们的 C8/C' - 羟基官能团将两个 PBD 单元结合在一起可以加强这些分子的生物活性 (Bose, D. S., et al., J. Am. Chem. Soc., 114, 4939-4941 (1992); Thurston, D. E., et al., J. Org. Chem., 61, 8141-8147 (1996))。认为 PBD 二聚物形成序列选择性的 DNA 损伤,如回文结构 5'-Pu-GATC-Py-3' 链间交联 (Smellie, M., et al., Biochemistry, 42, 8232-8239 (2003); Martin, C., et al., Biochemistry, 44, 4135-4147), 认为这是它们的生物活性的主要原因。PBD 二聚物的一个实例, SG2000 (SJG-136) :

[0007]

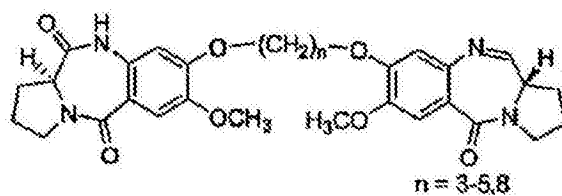


[0008] 近年来已经进入肿瘤学领域的 II 期临床试验 (Gregson, S., et al., J. Med. Chem., 44, 737-748 (2001); Alley, M. C., et al., Cancer Research, 64, 6700-6706 (2004); Hartley, J. A., et al., Cancer Research, 64, 6693-6699 (2004))。

[0009] WO 2011/130598 公开了结合物,以及具体地公开了包含 PBD 二聚物的抗体结合物,该 PBD 二聚物通过一个 PBD 部分上的 N10 位置经由接头连接至细胞结合剂。2012 年 10 月 12 日提交的共同未决国际申请 PCT/US2012/59864 公开了通过一个 PBD 部分上的 N10 位置经由含硫接头连接至细胞结合剂的 PBD 二聚物。

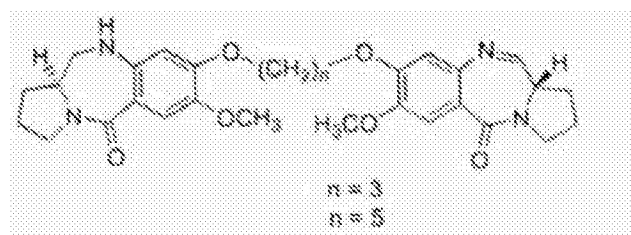
[0010] 在 2002 年, Kamal 描述了在一个 PBD 中具有亚胺键且在另一 PBD 中具有酰胺基团的 PBD 二聚物的合成和评估 (Kamal, A, et al., J. Med. Chem., 2002, 4679-4688), 如:

[0011]



[0012] 在 2004 年,它描述了在一个 PBD 中具有亚胺键且在另一 PBD 中具有胺键的 PBD 二聚物的合成和评估 (Kamal, A, et al., Bioorg. Med. Chem., 12 (2004) 5427-5436), 如:

[0013]

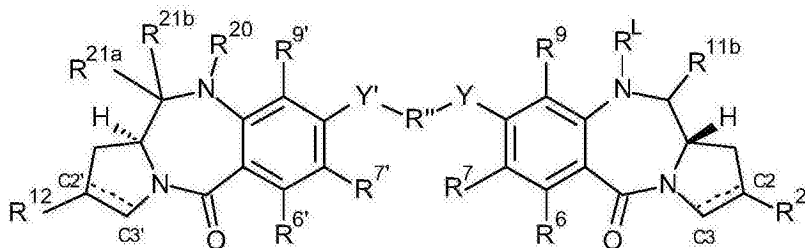


[0014] 这些化合物不能交联 DNA,但是示出具有有一些细胞毒性。

发明内容

[0015] 本发明的一个方面包括具有式 I 的化合物：

[0016]



[0017] 及其盐和溶剂化物,其中：

[0018] 当 C2 和 C3 之间存在双键时, R²选自由以下组成的组：

[0019] (ia) C₅₋₁₀芳基基团,可选地被选自包括以下的组中的一个或多个取代基取代：卤素、硝基、氰基、醚、羧基、酯、C₁₋₇烷基、C₃₋₇杂环基和双-氧基 -C₁₋₃亚烷基；

[0020] (ib) C₁₋₅饱和脂肪族烷基；

[0021] (ic) C₃₋₆饱和环烷基；

[0022] (id) 其中, R¹¹、R¹²和 R¹³中的每个独立地选自 H、C₁₋₃饱和烷基、C₂₋₃

烯基、C₂₋₃炔基和环丙基,其中, R²基团中碳原子的总数不大于 5；

[0023] (ie) 其中, R^{15a}和 R^{15b}中的一个为 H,并且另一个选自：苯基,该苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代；吡啶基；和苯硫基；和

[0024] (if) 其中, R¹⁴选自：H；C₁₋₃饱和烷基；C₂₋₃烯基；C₂₋₃炔基；环丙基；苯基,该苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代；吡啶基；和苯硫基；

[0025] 当 C2 和 C3 之间存在单键时,

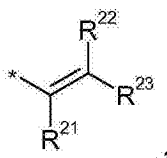
[0026] R²是 其中, R^{16a}和 R^{16b}独立地选自 H、F、C₁₋₄饱和烷基、C₂₋₃烯基,该烷基和烯基基团可选地被选自 C₁₋₄烷基氨基和 C₁₋₄烷基酯的基团取代；或当 R^{16a}和 R^{16b}中的一个为 H 时,另一个选自腈和 C₁₋₄烷基酯；

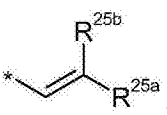
[0027] 当 C2' 和 C3' 之间存在双键时, R¹²选自由以下组成的组：

[0028] (ia) C₅₋₁₀芳基基团,可选地被选自包括以下的组中的一个或多个取代基取代：卤素、硝基、氰基、醚、羧基、酯、C₁₋₇烷基、C₃₋₇杂环基和双-氧基 -C₁₋₃亚烷基；

[0029] (ib) C_{15} 饱和脂肪族烷基；

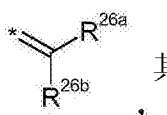
[0030] (ic) C_{36} 饱和环烷基；

[0031] (id)  其中, R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的每个独立地选自 H、 C_{13} 饱和烷基、 C_{23} 烯基、 C_{23} 炔基和环丙基, 其中, R^{12} 基团中碳原子的总数不大于 5；

[0032] (ie)  其中, R^{25a} 和 R^{25b} 中的一个为 H, 并且另一个选自: 苯基, 该苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基; 和

[0033] (if)  其中, R^{24} 选自: H; C_{13} 饱和烷基; C_{23} 烯基; C_{23} 炔基; 环丙基; 苯基, 所述苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基;

[0034] 当 C2' 和 C3' 之间存在单键时,

[0035] R^{12} 是  其中, R^{26a} 和 R^{26b} 独立地选自 H、F、 C_{14} 饱和烷基、 C_{23} 烯基, 该烷基

和烯基基团可选地被选自 C_{14} 烷基氨基和 C_{14} 烷基酯的基团取代; 或, 当 R^{26a} 和 R^{26b} 中的一个为 H 时, 另一个选自腈和 C_{14} 烷基酯; R^6 和 R^9 独立地选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、 NRR' 、硝基、 Me_3Sn 和卤素;

[0036] 其中, R 和 R' 独立地选自可选取代的 C_{112} 烷基、 C_{320} 杂环基和 C_{520} 芳基基团;

[0037] R^7 选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、 $NHRR'$ 、硝基、 Me_3Sn 和卤素;

[0038] R'' 是 C_{312} 亚烷基基团, 该链可以被一个或多个以下项所中断: 杂原子, 例如 O、S、 NR^{N2} (其中, R^{N2} 是 H 或 C_{14} 烷基), 和 / 或芳环, 例如苯或吡啶;

[0039] Y 和 Y' 选自 O、S 或 NH;

[0040] $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 分别选自与 R^6 、 R^7 和 R^9 相同的基团;

[0041] R^{20} 是 H 或 Me 且 R^{21a} 和 R^{21b} 都是 H 或一起形成 = O;

[0042] R^L 是用于连接至细胞结合剂的接头;

[0043] R^{11b} 选自 OH、 OR^A , 其中, R^A 是 C_{14} 烷基和 SO_zM , 其中, z 是 2 或 3 并且 M 是单价药用阳离子。

[0044] 本发明的第二方面提供了本发明的第一方面的化合物在制造用于治疗增殖性疾病的药剂中的用途。第二方面还提供了在增殖性疾病的治疗中使用的本发明的第一方面的化合物。

[0045] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否治疗任何特定细胞类型的增殖性疾病。例如, 在以下的实例中描述了测定法, 它们可以方便地用于评价特定化合物所提供的活性。

[0046] 本发明的第三方面提供了制作本发明的第一方面的化合物的方法, 包括以下列出的方法步骤中的至少一个。

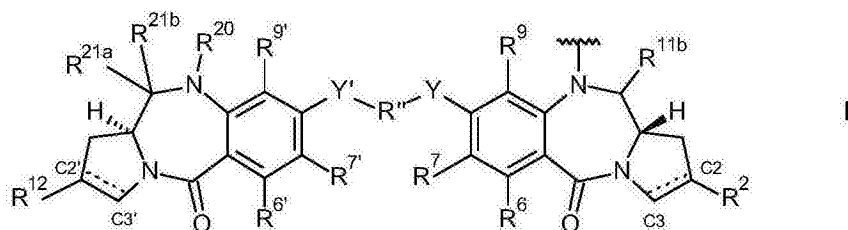
[0047] 在第四方面,本发明涉及包含连接至靶向剂的 PBD 的二聚物的结合物或其药用盐或溶剂化物(同上),其中,PBD 二聚物是式 I 的衍生物。

[0048] 在一些实施方式中,结合物具有以下式 IV:

[0049] $L-(R^{L'}-D)_p$ (IV),

[0050] 或其药用盐或溶剂化物,其中,L 是配体单元(即,靶向剂), $R^{L'}$ 是接头单元以及 D 是药物单元,该药物单元是式 I 的 PBD 二聚物,除了 $R^{L'}$ 取代了 R^L 。因此,D 是式 II:

[0051]



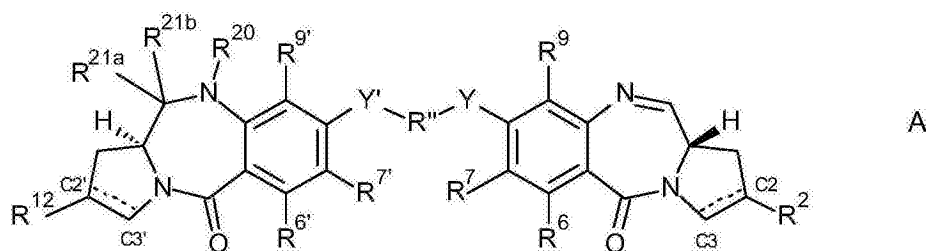
[0052] 其中,波浪线表示 $R^{L'}$ 的附接点。

[0053] 式 IV 中的下标 p 是 1 至 20 的整数。因此,结合物包含通过接头单元共价连接至至少一个药物单元的配体单元。配体单元是结合至靶向部分的靶向剂,下文进行了更全面的描述。例如,配体单元可以确切结合至细胞组分(细胞结合剂)或结合至其他感兴趣的靶分子。因此,本发明还提供了用于治疗例如各种癌症和自身免疫性疾病的方法。这些方法包括结合物的使用,其中,配体单元是确切结合至靶分子的靶向剂。配体单元可以是例如蛋白质、多肽或肽如抗体、抗体的抗原结合片段或其他结合剂,如 Fc 融合蛋白。

[0054] 载药量(drug loading)由 p 代表,每配体单元(例如,抗体)药物分子的数目。载药量可以在每配体单元(例如,Ab 或 mAb)1 至 20 个药物单元(D)的范围内。对于组合物,p 代表该组合物中结合物的平均载药量,并且 p 在 1 至 20 的范围内。

[0055] 本发明的一个进一步方面提供了式 A 的化合物:

[0056]



[0057] 及其盐和溶剂化物,其中,所有取代基如以上所定义。

具体实施方式

[0058] 定义

[0059] 药用阳离子

[0060] 在 Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) 中讨论了药用单价和二价阳离子的实例,通过引用将其结合于此。

[0061] 药用阳离子可以是无机阳离子或有机阳离子。

[0062] 药用单价无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子如 Na^+ 和 K^+ 。药用二价无机阳离子的实例包括但不限于碱土金属阳离子如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 。药用有机阳离子的实例包括但不限于铵离子（即， NH_4^+ ）和取代的铵离子（例如， NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+ ）。一些合适的取代的铵离子的实例是源自以下的那些：乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇以及氨基酸，如赖氨酸和精氨酸。常见的季铵离子的实例是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[0063] 取代基

[0064] 如本文所使用的，短语“可选取代的”涉及其可以是未取代的或其可以是取代的母基团。

[0065] 除非另外指定，否则本文所用的术语“取代的”涉及带有一个或多个取代基的母基团。术语“取代基”在本文中是在常规意义上使用并且是指这样的化学部分，其共价连接于，或者如果合适的话，稠合于母基团。各种取代基是众所周知的，并且用于它们的形成和引入至各种母基团的方法也是众所周知的。

[0066] 下文中更详细地描述取代基的实例。

[0067] C_{1-12} 烷基：如本文所使用的，术语“ C_{1-12} 烷基”涉及通过从具有 1 至 12 个碳原子的烃化合物的碳原子除去氢原子所得到的单价部分，其可以是脂肪族或脂环族，并且其可以是饱和或不饱和的（例如部分不饱和的、完全不饱和的）。如本文所使用的，术语“ C_1-4 烷基”涉及通过从具有 1 至 4 个碳原子的烃化合物的碳原子除去氢原子所得到的单价部分，其可以是脂肪族或脂环族，并且其可以是饱和或不饱和的（例如部分不饱和的、完全不饱和的）。因此，术语“烷基”包括以下讨论的亚类：烯基、炔基、环烷基等。

[0068] 饱和烷基基团的实例包括但不限于甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、丙基 (C_3)、丁基 (C_4)、戊基 (C_5)、己基 (C_6) 和庚基 (C_7)。

[0069] 饱和线性烷基基团的实例包括但不限于甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、正戊基（戊基）(C_5)、正己基 (C_6) 和正庚基 (C_7)。

[0070] 饱和支链烷基基团的实例包括异丙基 (C_3)、异丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、异戊基 (C_5) 和新戊基 (C_5)。

[0071] C_{2-12} 烯基：本文所使用的，术语“ C_{2-12} 烯基”涉及具有一个或多个碳-碳双键的烷基基团。

[0072] 不饱和烯基基团的实例包括但不限于乙烯基 (ethenyl) (乙烯基 (vinyl), $-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$)、2-丙烯基（烯丙基, $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$)、异丙烯基 (1-甲基乙烯基, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、丁烯基 (C_4)、戊烯基 (C_5) 和己烯基 (C_6)。

[0073] C_{2-12} 炔基：如本文所使用的，术语“ C_{2-12} 炔基”涉及具有一个或多个碳-碳三键的烷基基团。

[0074] 不饱和炔基基团的实例包括但不限于乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) 和 2-丙炔基（炔丙基, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$)。

[0075] C_{3-12} 环烷基：如本文所使用的，术语“ C_{3-12} 环烷基”涉及烷基基团，其也是环基基团；即，通过从环烃（碳环）化合物的脂环原子除去氢原子得到的单价部分，该单价部分具有 3 至 7 个碳原子，包括 3 至 7 个环原子。

[0076] 环烷基基团的实例包括但不限于源自以下的那些：

[0077] 饱和单环烃化合物：

[0078] 环丙烷 (C_3)、环丁烷 (C_4)、环戊烷 (C_5)、环己烷 (C_6)、环庚烷 (C_7)、甲基环丙烷 (C_4)、二甲基环丙烷 (C_5)、甲基环丁烷 (C_5)、二甲基环丁烷 (C_6)、甲基环戊烷 (C_6)、二甲基环戊烷 (C_7)、和甲基环己烷 (C_7)；不饱和单环烃化合物：

[0079] 环丙烯 (C_3)、环丁烯 (C_4)、环戊烯 (C_5)、环己烯 (C_6)、甲基环丙烯 (C_4)、二甲基环丙烯 (C_5)、甲基环丁烯 (C_5)、二甲基环丁烯 (C_6)、甲基环戊烯 (C_6)、二甲基环戊烯 (C_7) 和甲基环己烯 (C_7)；以及

[0080] 饱和多环烃化合物：

[0081] 降萘烷 (C_7)、降蒾烷 (C_7)、降蒾烷 (C_7)。

[0082] C_{3-20} 杂环基：如本文所使用的，术语“ C_{3-20} 杂环基”涉及通过从杂环化合物的环原子上除去氢原子得到的单价部分，该部分具有 3 至 20 个环原子，其中 1 至 10 个是环杂原子。优选地，每个环具有 3 至 7 个环原子，其中 1 至 4 个是环杂原子。

[0083] 在该上下文中，前缀（例如 C_{3-20} 、 C_{3-7} 、 C_{5-6} 等）表示环原子的数目或环原子的数目范围，而不管是碳原子或杂原子。例如，如本文所使用的，术语“ C_{5-6} 杂环基”涉及具有 5 或 6 个环原子的杂环基基团。

[0084] 单环杂环基基团的实例包括但不限于源自以下的那些：

[0085] N_1 ：氮杂环丙烷 (C_3)、氮杂环丁烷 (C_4)、吡咯烷（四氢化吡咯）(C_5)、吡咯啉（例如，3-吡咯啉、2,5-二氢吡咯）(C_5)、2H-吡咯或 3H-吡咯（异吡咯、异噁唑）(C_5)、哌啶 (C_6)、二氢吡啶 (C_6)、四氢吡啶 (C_6)、氮杂卓 (C_7)；

[0086] O_1 ：氧杂环丙烷 (C_3)、氧杂环丁烷 (C_4)、氧杂环戊烷（四氢呋喃）(C_5)、氧杂环戊二烯（二氢呋喃）(C_5)、环氧己烷（四氢吡喃）(C_6)、二氢吡喃 (C_6)、吡喃 (C_6)、氧杂卓 (C_7)；

[0087] S_1 ：硫杂环丙烷 (C_3)、硫杂环丁烷 (C_4)、硫杂环戊烷（四氢噻吩）(C_5)、硫杂环己烷（四氢噻喃）(C_6)、硫杂环庚烷（thiepane）(C_7)；

[0088] O_2 ：二氧杂环戊烷 (C_5)、二氧杂环己烷 (C_6) 和二氧杂环庚烷 (C_7)；

[0089] O_3 ：三氧杂环己烷 (C_6)；

[0090] N_2 ：咪唑烷 (C_5)、吡唑烷（二偶氮烷）(C_5)、咪唑啉 (C_5)、吡唑啉（二氢吡唑）(C_5)、哌嗪 (C_6)；

[0091] N_1O_1 ：四氢噁唑 (C_5)、二氢噁唑 (C_5)、四氢异噁唑 (C_5)、二氢异噁唑 (C_5)、吗啉 (C_6)、四氢噁嗪 (C_6)、二氢噁嗪 (C_6)、噁嗪 (C_6)；

[0092] N_1S_1 ：噻唑啉 (C_5)、噻唑烷 (C_5)、硫代吗啉 (C_6)；

[0093] N_2O_1 ：噁二嗪 (C_6)；

[0094] O_1S_1 ：氧硫杂环戊二烯（oxathiole）(C_5) 和氧硫杂环己烷 (C_6)；和

[0095] $N_1O_1S_1$ ：噁噻嗪 (C_6)。

[0096] 取代的单环杂环基基团的实例包括源自环形式的糖类的那些，例如，呋喃糖 (C_5) 如阿拉伯呋喃糖、来苏呋喃糖、呋喃核糖和呋喃木糖，和吡喃糖 (C_6) 如吡喃阿洛糖、吡喃阿卓糖、吡喃葡萄糖、吡喃甘露糖、吡喃古洛糖、吡喃艾杜糖（idopyranose）、吡喃半乳糖和吡喃塔罗糖（talopyranose）。

[0097] C_{5-20} 芳基：如本文所使用的，术语“ C_{5-20} 芳基”涉及通过从芳香族化合物的芳环原子上除去氢原子得到的单价部分，该部分具有 3 至 20 个环原子。如本文所用的，术语“ C_{5-7}

芳基”涉及从芳香族化合物的芳环原子除去氢原子得到的单价部分,该部分具有 5 至 7 个环原子,以及如本文使用的,术语“C₅₋₁₀芳基”涉及从芳香族化合物的芳环原子除去氢原子得到的单价部分,该部分具有 5 至 10 个环原子。优选地,每个环具有 5 至 7 个环原子。

[0098] 在该上下文中,前缀(例如 C₃₋₂₀、C₅₋₇、C₅₋₆、C₅₋₁₀等)表示环原子(碳原子或杂原子)的数目或环原子的数目范围。例如,如本文所使用的,术语“C₅₋₆芳基”涉及具有 5 或 6 个环原子的芳基基团。

[0099] 如在“碳芳基基团”中,环原子可以全部是碳原子。

[0100] 碳芳基基团的实例包括但不限于源自以下的那些:苯(即,苯基)(C₆)、萘(C₁₀)、蒽(C₁₀)、蒽(C₁₄)、菲(C₁₄)、并四苯(C₁₈)和芘(C₁₆)。

[0101] 包含稠环(其中的至少一个是芳环)的芳基基团的实例包括但不限于源自以下的基团:茚满(例如,2,3-二氢-1H-茚)(C₉)、茚(C₉)、异茚(C₉)、四氢化萘(1,2,3,4-四氢化萘)(C₁₀)、茚(C₁₂)、茚(C₁₃)、非那烯(C₁₃)、醋菲(C₁₅)和醋蒽(C₁₆)。

[0102] 可替代地,如在“杂芳基基团”中,环原子可以包括一个或多个杂原子。单环杂芳基基团的实例包括但不限于源自以下的那些:

[0103] N₁:吡咯(唑)(C₅)、吡啶(吡嗪)(C₆);

[0104] O₁:呋喃(氧杂茂,oxole)(C₅);

[0105] S₁:噻吩(thiophene)(噻吩,thiole)(C₅);

[0106] N₁O₁:噁唑(C₅)、异噁唑(C₅)、异噁嗪(C₆);

[0107] N₂O₁:噁二唑(呋咱)(C₅);

[0108] N₃O₁:噁三唑(C₅);

[0109] N₁S₁:噻唑(C₅)、异噻唑(C₅);

[0110] N₂:咪唑(1,3-二唑)(C₅)、吡唑(1,2-二唑)(C₅)、哒嗪(1,2-二嗪)(C₆)、嘧啶(1,3-二嗪)(C₆)(例如,胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶)、吡嗪(1,4-二嗪)(C₆);

[0111] N₃:三唑(C₅)、三嗪(C₆);和

[0112] N₄:四唑(C₅)。

[0113] 包含稠环的杂芳基的实例包括但不限于:

[0114] 源自苯并呋喃(O₁)、异苯并呋喃(O₁)、吡啶(N₁)、异吡啶(N₁)、氮茚(N₁)、吡啶啉(N₁)、异吡啶啉(N₁)、嘌呤(N₄)(例如,腺嘌呤、鸟嘌呤)、苯并咪唑(N₂)、吡啶(N₂)、苯并噁唑(N₁O₁)、苯并异噁唑(N₁O₁)、苯并二噁烷(O₂)、苯并呋咱(N₂O₁)、苯并三唑(N₃)、苯并噻吩(S₁)、苯并噻唑(N₁S₁)、苯并噻二唑((N₂S)的C₉(具有2个稠环));

[0115] 源自色烯(O₁)、异色烯(O₁)、色满(O₁)、异色满(O₁)、苯并二噁烷(O₂)、喹啉(N₁)、异喹啉(N₁)、喹啉(N₁)、苯并噁唑(N₁O₁)、苯并二嗪(N₂)、吡啶并吡啶(N₂)、喹啉啉(N₂)、喹啉啉(N₂)、噻啉(N₂)、酞嗪(N₂)、茶啉(N₂)、蝶啉(N₄)的C₁₀(具有2个稠环);

[0116] 源自苯并二氮杂卓(N₂)的C₁₁(具有2个稠环);

[0117] 源自吡唑(N₁)、二苯并呋喃(O₁)、二苯并噻吩(S₁)、吡啶(N₂)、呋啶(N₂)、吡啶并吡啶(N₂)的C₁₃(具有3个稠环);和

[0118] 源自吡啶(N₁)、咕吨(O₁)、噻吨(S₁)、氧杂咕吨(O₂)、吩噻嗪(O₁S₁)、吩嗪(N₂)、吩噻嗪(N₁O₁)、吩噻嗪(N₁S₁)、噻蒽(S₂)、菲啶(N₁)、菲绕啉(N₂)、吩嗪(N₂)的C₁₄(具有3个稠环)。

[0119] 以上基团,无论单独或作为另一取代基的一部分,其自身可以可选地被选自自身和一个或多个以下所列的另外的取代基所取代。

[0120] 卤素: -F、-Cl、-Br 和 -I。

[0121] 羟基: -OH。

[0122] 醚: -OR, 其中, R 是醚取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团 (也称为 C_{1-7} 烷氧基基团, 在以下讨论)、 C_{3-20} 杂环基基团 (也称为 C_{3-20} 杂环氧基基团) 或 C_{5-20} 芳基基团 (也称为 C_{5-20} 芳氧基基团), 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。

[0123] 烷基基团: -OR, 其中, R 是烷基基团, 例如, C_{1-7} 烷基基团。 C_{1-7} 烷基基团的实例包括但不限于 -OMe (甲氧基)、-OEt (乙氧基)、-O(nPr) (正丙氧基)、-O(iPr) (异丙氧基)、-O(nBu) (正丁氧基)、-O(sBu) (仲丁氧基)、-O(iBu) (异丁氧基) 和 -O(tBu) (叔-丁氧基)。

[0124] 缩醛: $-\text{CH}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, 其中, R^1 和 R^2 独立地是缩醛取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团, 或在“环”缩醛基团的情况中, R^1 和 R^2 与它们附接的两个氧原子和它们附接的碳原子一起形成具有 4 至 8 个环原子的杂环。缩醛基团的实例包括但不限于 $-\text{CH}(\text{OMe})_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OEt})_2$ 和 $-\text{CH}(\text{OMe})(\text{OEt})$ 。

[0125] 半缩醛: $-\text{CH}(\text{OH})(\text{OR}^1)$, 其中, R^1 是半缩醛取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。半缩醛基团的实例包括但不限于 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{OMe})$ 和 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{OEt})$ 。

[0126] 缩酮: $-\text{CR}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, 其中, R^1 和 R^2 如缩醛定义的, 并且 R 是除氢之外的缩酮取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。缩酮基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(\text{Me})(\text{OMe})_2$ 、 $-\text{C}(\text{Me})(\text{OEt})_2$ 、 $-\text{C}(\text{Me})(\text{OMe})(\text{OEt})$ 、 $-\text{C}(\text{Et})(\text{OMe})_2$ 、 $-\text{C}(\text{Et})(\text{OEt})_2$ 和 $-\text{C}(\text{Et})(\text{OMe})(\text{OEt})$ 。

[0127] 半缩酮: $-\text{CR}(\text{OH})(\text{OR}^1)$, 其中, R^1 如半缩醛定义的, 并且 R 是除氢之外的半缩酮取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。半缩酮基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(\text{Me})(\text{OH})(\text{OMe})$ 、 $-\text{C}(\text{Et})(\text{OH})(\text{OMe})$ 、 $-\text{C}(\text{Me})(\text{OH})(\text{OEt})$ 和 $-\text{C}(\text{Et})(\text{OH})(\text{OEt})$ 。

[0128] 氧代 (酮基、-酮): $=\text{O}$ 。

[0129] 硫酮 (Thione) (硫代酮 (thioketone)): $=\text{S}$ 。

[0130] 亚氨基 (亚胺): $=\text{NR}$, 其中, R 是亚氨基取代基, 例如, 氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是氢或 C_{1-7} 烷基基团。酯基团的实例包括但不限于 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NMe}$ 、 $=\text{NEt}$ 和 $=\text{NPh}$ 。

[0131] 甲酰基 (甲醛基 (carbaldehyde), 甲醛 (carboxaldehyde)): $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 。

[0132] 酰基 (酮基): $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, 其中, R 是酰基取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团 (也称为 C_{1-7} 烷酰基基团或 C_{1-7} 烷酰基 (alkanoyl))、 C_{3-20} 杂环基基团 (也称为 C_{3-20} 杂环酰基基团) 或 C_{5-20} 芳基基团 (也称为 C_{5-20} 芳酰基基团), 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。酰基基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ (乙酰基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ (丙酰基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (叔-丁酰基) 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$ (苯甲酰基, 酰苯)。

[0133] 羧基 (羧酸): $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

[0134] 硫代羧基 (硫代羧酸): $-\text{C}(=\text{S})\text{SH}$ 。

[0135] 一硫代羧基 (一硫代羧酸): $-\text{C}(=\text{O})\text{SH}$ 。

[0136] 硫羰羧基（硫羰羧酸）： $-\text{C}(=\text{S})\text{OH}$ 。

[0137] 亚胺酸： $-\text{C}(=\text{NH})\text{OH}$ 。

[0138] 异羟肟酸： $-\text{C}(=\text{NOH})\text{OH}$ 。

[0139] 酯（羧酸酯基（carboxylate），羧酸酯（carboxylic acid ester），氧羰基）： $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ，其中，R 是酯取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 C_{1-7} 烷基基团。酯基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$ 。

[0140] 酰氧基（反向酯）： $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ，其中，R 是酰氧基取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 C_{1-7} 烷基基团。酰氧基基团的实例包括但不限于 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ （乙酰氧基）、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0141] 氧基羰氧基（oxycarboxyloxy）： $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}$ ，其中，R 是酯取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 C_{1-7} 烷基基团。酯基团的实例包括但不限于 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OPh}$ 。

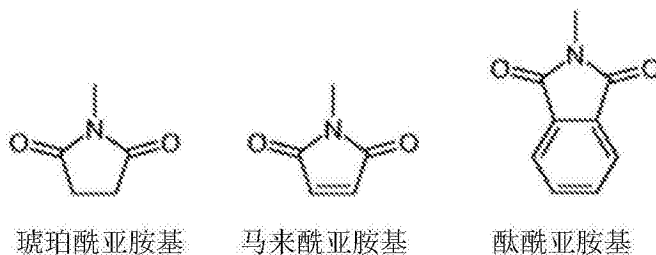
[0142] 氨基： $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中， R^1 和 R^2 独立地是氨基取代基，例如，氢、 C_{1-7} 烷基基团（也称为 C_{1-7} 烷基氨基或二- C_{1-7} 烷基氨基）、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 H 或 C_{1-7} 烷基基团，或在“环”氨基基团的情况下， R^1 和 R^2 与它们附接的氮原子一起形成具有 4 至 8 个环原子的杂环。氨基基团可以是伯氨基（ $-\text{NH}_2$ ）、仲氨基（ $-\text{NHR}^1$ ）、或叔氨基（ $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ ），以及以阳离子形式，可以是季氨基（ $-\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ ）。氨基基团的实例包括但不限于 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{NPh}$ 。环氨基基团的实例包括但不限于氮杂环丙基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代和硫代吗啉代。

[0143] 酰氨基（氨基甲酰基，氨甲酰基，氨基羰基，甲酰胺）： $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中， R^1 和 R^2 独立地是如对氨基基团定义的氨基取代基。酰氨基基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、以及氨基基团，其中， R^1 和 R^2 与它们附接的氮原子一起形成杂环结构，例如，哌啶羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基和哌嗪羰基。

[0144] 硫代酰氨基（硫代氨基甲酰基）： $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中， R^1 和 R^2 独立地是如对氨基基团定义的氨基取代基。酰氨基基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0145] 酰基酰氨基（酰氨基）： $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ ，其中， R^1 是酰胺取代基，例如，氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是氢或 C_{1-7} 烷基基团，以及 R^2 是酰基取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是氢或 C_{1-7} 烷基基团。酰胺基团的实例包括但不限于 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ 。 R^1 和 R^2 可以一起形成环结构，例如，在琥珀酰亚胺基、马来酰亚胺基和酞酰亚胺基中：

[0146]



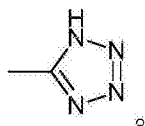
[0147] 氨基羰氧基： $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中， R^1 和 R^2 独立地是如对氨基基团定义的氨基取代基。氨基羰氧基基团的实例包括但不限于 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NMe}_2$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NEt}_2$ 。

[0148] 脲基： $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$ ，其中， R^2 和 R^3 独立地是如对氨基基团定义的氨基取代基，并且 R^1 是脲基取代基，例如，氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是氢或 C_{1-7} 烷基基团。脲基基团的实例包括但不限于 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONHMe}$ 、 $-\text{NHCONHEt}$ 、 $-\text{NHCONMe}_2$ 、 $-\text{NHCONEt}_2$ 、 $-\text{NMeCONH}_2$ 、 $-\text{NMeCONHMe}$ 、 $-\text{NMeCONHEt}$ 、 $-\text{NMeCONMe}_2$ 和 $-\text{NMeCONEt}_2$ 。

[0149] 胍基： $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 。

[0150] 四唑基：具有4个氮原子和1个碳原子的五元芳环，

[0151]



[0152] 亚氨基： $=\text{NR}$ ，其中， R 是亚氨基取代基，例如，氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 H 或 C_{1-7} 烷基基团。亚氨基基团的实例包括但不限于 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NMe}$ 和 $=\text{NEt}$ 。

[0153] 脼基（脼基）： $-\text{C}(=\text{NR})\text{NR}_2$ ，其中，每个 R 是脼基取代基，例如，氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 H 或 C_{1-7} 烷基基团。脼基基团的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NMe}_2$ 和 $-\text{C}(=\text{NMe})\text{NMe}_2$ 。

[0154] 硝基： $-\text{NO}_2$ 。

[0155] 亚硝基： $-\text{NO}$ 。

[0156] 叠氮基： $-\text{N}_3$ 。

[0157] 氰基（腈（nitrile），腈（carbonitrile））： $-\text{CN}$ 。

[0158] 异氰基： $-\text{NC}$ 。

[0159] 氰酰基： $-\text{OCN}$ 。

[0160] 异氰酰基： $-\text{NCO}$ 。

[0161] 硫代氰基（硫氰酰基）： $-\text{SCN}$ 。

[0162] 异硫代氰基（异硫氰基）： $-\text{NCS}$ 。

[0163] 巯基（sulfhydryl）（硫醇（thiol），巯基（mercapto））： $-\text{SH}$ 。

[0164] 硫醚（硫化物）： $-\text{SR}$ ，其中， R 是硫醚取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团（也称为 C_{1-7} 烷硫基基团）、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 C_{1-7} 烷基基团。 C_{1-7} 烷硫基基团的实例包括但不限于 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0165] 二硫化物： $-\text{SS}-\text{R}$ ，其中， R 是二硫化物取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基

团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团 (在本文中也称为 C_{1-7} 烷基二硫化物)。 C_{1-7} 烷基二硫化物基团的实例包括但不限于 $-SSCH_3$ 和 $-SSCH_2CH_3$ 。

[0166] 钼化物 (亚硫酸基, 亚砷) : $-S(=O)R$, 其中, R 是钼化物取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。钼化物基团的实例包括但不限于 $-S(=O)CH_3$ 和 $-S(=O)CH_2CH_3$ 。

[0167] 砷 (磺酰基) : $-S(=O)_2R$, 其中, R 是砷取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团, 包括, 例如, 氟化或全氟化 C_{1-7} 烷基基团。砷基团的实例包括但不限于 $-S(=O)_2CH_3$ (甲磺酰基 (methanesulfonyl), 甲磺酰基 (mesyl))、 $-S(=O)_2CF_3$ (三氟甲磺酰基)、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ (乙磺酰基)、 $-S(=O)_2C_4F_9$ (九氟丁磺酰基)、 $-S(=O)_2CH_2CF_3$ (三氟乙磺酰基)、 $-S(=O)_2CH_2CH_2NH_2$ (牛磺酰基)、 $-S(=O)_2Ph$ (苯磺酰基, 苄磺酰基)、4-甲基苯磺酰基 (甲苯磺酰基)、4-氯苯磺酰基 (氯苯磺酰基)、4-溴苯磺酰基 (溴苯磺酰基)、4-硝基苯基 (硝基苯磺酰基)、2-萘磺酸酯 (萘磺酰基) 和 5-二甲基氨基-萘-1-基磺酸酯 (丹磺酰基)。

[0168] 亚磺酸 (亚磺基) : $-S(=O)OH$ 、 $-SO_2H$ 。

[0169] 磺酸 (磺基) : $-S(=O)_2OH$ 、 $-SO_3H$ 。

[0170] 亚磺酸酯基 (sulfinat) (亚磺酸酯, sulfinic acid ester) : $-S(=O)OR$; 其中, R 是亚磺酸酯取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。亚磺酸酯基团的实例包括但不限于 $-S(=O)OCH_3$ (甲氧基亚硫酸基; 亚磺酸甲酯) 和 $-S(=O)OCH_2CH_3$ (乙氧基亚硫酸基; 亚磺酸乙酯)。

[0171] 磺酸酯 (sulfonate) (磺酸酯 (sulfonic acid ester)) : $-S(=O)_2OR$; 其中, R 是磺酸酯取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。磺酸酯基团的实例包括但不限于 $-S(=O)_2OCH_3$ (甲氧基磺酰基; 磺酸甲酯) 和 $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ (乙氧基磺酰基; 磺酸乙酯)。

[0172] 亚磺酰氧基 : $-OS(=O)R$, 其中, R 是亚磺酰氧基取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。亚磺酰氧基基团的实例包括但不限于 $-OS(=O)CH_3$ 和 $-OS(=O)CH_2CH_3$ 。

[0173] 磺酰氧基 : $-OS(=O)_2R$, 其中, R 是磺酰氧基取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。磺酰氧基基团的实例包括但不限于 $-OS(=O)_2CH_3$ (甲磺酸酯) 和 $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ (乙磺酸酯)。

[0174] 硫酸酯 : $-OS(=O)_2OR$; 其中, R 是硫酸酯取代基, 例如, C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团, 优选地是 C_{1-7} 烷基基团。硫酸酯基团的实例包括但不限于 $-OS(=O)_2OCH_3$ 和 $-SO(=O)_2OCH_2CH_3$ 。

[0175] 氨磺酰 (氨磺酰基; 亚磺酸酰胺; 亚磺酰胺) : $-S(=O)NR^1R^2$, 其中, R^1 和 R^2 独立地是如氨基基团定义的氨基取代基。氨磺酰基团的实例包括但不限于 $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 和 $-S(=O)NPh$ 。

[0176] 亚磺酰氨基 (亚氨磺酰基; 磺酸酰胺; 氨磺酰) : $-S(=O)_2NR^1R^2$, 其中, R^1 和 R^2 独立地是如氨基基团定义的氨基取代基。亚磺酰氨基基团的实例包括但不限于 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ 和 $-S(=O)_2NPh$ 。

[0177] 磺氨基： $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ，其中， R^1 是如对氨基基团定义的氨基取代基。磺氨基基团的实例包括但不限于 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 。

[0178] 磺酰氨基： $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ ，其中， R^1 是如对氨基基团定义的氨基取代基，并且 R 是磺酰氨基取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 C_{1-7} 烷基基团。磺酰氨基基团的实例包括但不限于 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0179] 亚磺酰氨基： $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$ ，其中， R^1 是如对氨基基团定义的氨基取代基，并且 R 是亚磺酰氨基取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 C_{1-7} 烷基基团。亚磺酰氨基基团的实例包括但不限于 $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0180] 膦基（膦）： $-\text{PR}_2$ ；其中， R 是膦基取代基，例如， $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。膦基基团的实例包括但不限于 $-\text{PH}_2$ 、 $-\text{P}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{t-Bu})_2$ 和 $-\text{P}(\text{Ph})_2$ 。

[0181] 二氧膦基： $-\text{P}(=\text{O})_2$ 。

[0182] 磷酰基（氧化膦）： $-\text{P}(=\text{O})\text{R}_2$ ；其中， R 是磷酰基取代基，例如， C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。磷酰基基团的实例包括但不限于 $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{t-Bu})_2$ 和 $-\text{P}(=\text{O})(\text{Ph})_2$ 。

[0183] 膦酸（膦酰基）： $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

[0184] 膦酸酯（膦酰基酯）： $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ ；其中， R 是膦酸酯取代基，例如， $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。膦酸酯基团的实例包括但不限于 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$ 和 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ 。

[0185] 磷酸（膦酰氧基）： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

[0186] 磷酸酯（膦酰氧基酯）： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR})_2$ ；其中， R 是磷酸酯取代基，例如， $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。磷酸酯基团的实例包括但不限于 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$ 和 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ 。

[0187] 亚磷酸： $-\text{OP}(\text{OH})_2$ 。

[0188] 亚磷酸酯： $-\text{OP}(\text{OR})_2$ ；其中， R 是亚磷酸酯取代基，例如， $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。亚磷酸酯基团的实例包括但不限于 $-\text{OP}(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O-t-Bu})_2$ 和 $-\text{OP}(\text{OPh})_2$ 。

[0189] 亚磷酰胺： $-\text{OP}(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ ；其中， R^1 和 R^2 是亚磷酰胺取代基，例如， $-\text{H}$ 、（可选取代的） C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。亚磷酰胺基团的实例包括但不限于 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 和 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 。

[0190] 氨基磷酸酯： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ ；其中， R^1 和 R^2 是氨基磷酸酯取代基，例如， $-\text{H}$ 、（可选取代的） C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选地是 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基基团或 C_{5-20} 芳基基团。氨基磷酸酯基团的实例包括但不限于 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 和 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 。

[0191] 亚烷基

[0192] C_{3-12} 亚烷基：如本文所使用的，术语“ C_{3-12} 亚烷基”涉及通过从具有3至12个碳原

子（除非另外指定）的烃化合物的相同碳原子除去两个氢原子或从两个不同碳原子各除去一个氢原子得到的二齿部分，其可以是脂肪族或脂环族的并且可以是饱和、部分不饱和或完全不饱和的。因此，术语“亚烷基”包括以下讨论的亚类：亚烯基、亚炔基、环亚烷基等。

[0193] 直链饱和 C_{3-12} 亚烷基基团的实例包括但不限于 $-(CH_2)_n-$ ，其中， n 是 3 至 12 的整数，例如， $-CH_2CH_2CH_2-$ （亚丙基）、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ （亚丁基）、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ （亚戊基）和 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ （亚庚基）。

[0194] 支链饱和 C_{3-12} 亚烷基基团的实例包括但不限于 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 和 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 。

[0195] 直链部分不饱和 C_{3-12} 亚烷基基团（ C_{3-12} 亚烯基和亚炔基基团）的实例包括但不限于 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$ 和 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 。

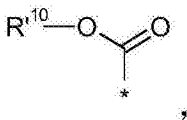
[0196] 支链部分不饱和 C_{3-12} 亚烷基基团（ C_{3-12} 亚烯基和亚炔基基团）的实例包括但不限于 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH(CH_3)-$ 和 $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ 。

[0197] 脂环族饱和 C_{3-12} 亚烷基基团（ C_{3-12} 环亚烷基）的实例包括但不限于亚环戊基（例如，环戊基 -1, 3- 亚基）和亚环己基（例如，环己基 -1, 4- 亚基）。

[0198] 脂环族部分不饱和 C_{3-12} 亚烷基基团（ C_{3-12} 环亚烷基）的实例包括但不限于亚环戊烯基（例如，4- 环戊烯 -1, 3- 亚基）、亚环己烯基（例如，2- 环己烯 -1, 4- 亚基；3- 环己烯 -1, 2- 亚基；2, 5- 环己二烯 -1, 4- 亚基）。

[0199] 氨基甲酸酯氮保护基团：术语“氨基甲酸酯氮保护基团”涉及掩蔽亚胺键中的氮的部分，并且它们在本领域中是众所周知的。这些基团具有以下结构：

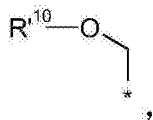
[0200]



[0201] 其中， R'^{10} 是如以上定义的 R 。大量的合适基团描述于 Greene, T. W. 和 Wuts, G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999 的第 503 至 549 页，通过引用将其结合于此。

[0202] 半缩醛胺氮保护基团：术语“半缩醛胺氮保护基团”涉及具有以下结构的基团：

[0203]



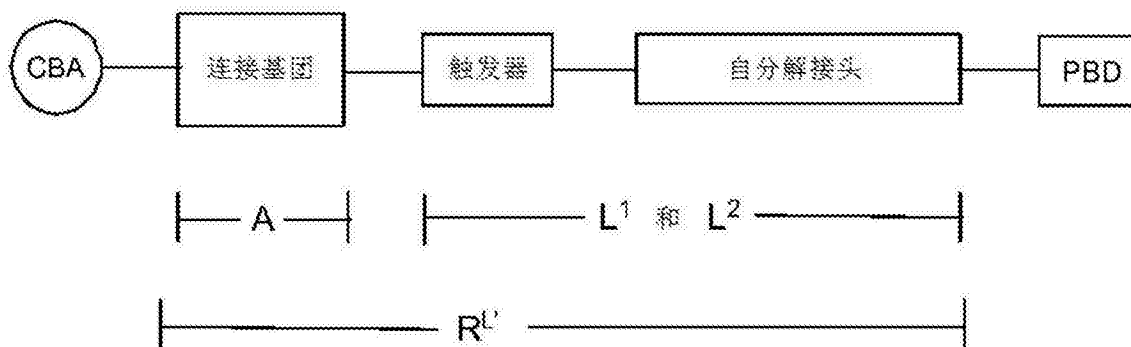
[0204] 其中， R'^{10} 是如以上定义的 R 。大量的作为酰胺保护基团的合适基团描述于 Greene, T. W. 和 Wuts, G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999 的第 633 至 647 页，通过引用将其结合于此。

[0205] 基团氨基甲酸酯氮保护基团和半缩醛胺氮保护基团可以结合称为“用于合成的氮保护基团”。

[0206] 本发明的详细描述

[0207] 本发明提供了包含通过 N10 位置经由接头连接至细胞结合剂的 PBD 化合物的结合物。在一个实施方式中,结合物包含连接至间隔子连接基团的细胞结合剂(也称为“配体单元”)、连接至触发器的间隔子、连接至自分解接头的触发器和连接至 PBD 化合物的 N10 位置的自分解接头。以下说明了这种结合物:

[0208]



[0209] 其中,如本文所描述的,CBA 是细胞结合剂(也称为“配体单元”)以及 PBD 是吡咯并苯并二氮杂卓化合物。说明示出了对应于本发明的某些实施方式中的 R^1 、A、 L^1 和 L^2 的部分。

[0210] 本发明适用于提供 PBD 化合物至受试者中优选的位点的用途。在优选的实施方式中,结合物允许释放不保留任何接头部分的活性 PBD 化合物。不存在可以影响 PBD 化合物的反应活性的残留(stub)。

[0211] 在某些实施方式中,本发明提供了包含 PBD 二聚物基团的结合物,该 PBD 二聚物基团具有连接至细胞结合剂的接头。本发明人在本文中描述了合成方法,其通过使用新型 PBD 去对称技术能够制备这种二聚物结合物。

[0212] 该申请特别涉及具有连接至 N10 位置的氨基甲酸酯的那些 R^1 基团。

[0213] 接头通过共价键将细胞结合剂(CBA/L),例如抗体,附接至 PBD 药物部分 D。接头是双官能的或更多官能的部分,可被用于连接一个或多个药物部分(D)和抗体单元(Ab)以形成抗体-药物结合物(ADC)。接头(R^1)在细胞外侧(即,细胞外)可以是稳定的,或它可通过酶活性、水解或其他新陈代谢条件切割。使用具有用于结合至药物部分和抗体的反应官能团的接头可以方便地制备抗体-药物结合物(ADC)。抗体(Ab)的半胱氨酸硫醇或胺,例如 N 端或氨基酸侧链(如赖氨酸),可以与接头或间隔子试剂、PBD 药物部分(D)或药物-接头试剂($D-R^1$)的官能团形成键。

[0214] 附接至 PBD 部分的 N10 位置的接头上的许多官能团可以用于与细胞结合剂反应。例如,酯、硫酯、酰胺、硫酰胺、氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯、脲、硫脲、醚、硫醚或二硫化物连接可以由接头-PBD 药物中间体和细胞结合剂的反应形成。

[0215] ADC 的接头优选地防止 ADC 分子的聚集,并且保持 ADC 易溶于水性介质以及将其保持在单体状态。

[0216] ADC 的接头优选地在细胞外稳定。在输送或递送至细胞之前,抗体-药物结合物(ADC)优选地是稳定的并且保持完整,即,抗体保持连接至药物部分。接头在靶细胞外是稳定的,并且在细胞内可以以有效速率切割。有效的接头将:(i)保持抗体的特异性结合性

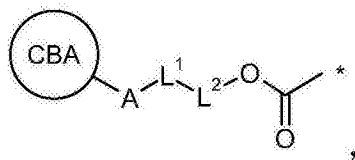
质；(ii) 允许结合物或药物部分的细胞内递送；(iii) 保持稳定和完整，即，直到结合物被递送或输送至它的靶向位点才切割；以及 (iv) 保持 PBD 药物部分的细胞毒性作用、细胞杀死作用或细胞抑制作用。可以通过标准分析技术如质谱、HPLC 和分离 / 分析技术 LC/MS 测量 ADC 的稳定性。

[0217] 抗体和药物部分的共价附接需要接头具有两个反应性官能团，即，反应意义上的二价。可用于附接两个或多个功能部分或生物活性部分，如肽、核酸、药物、毒素、抗体、半抗原和报告基团的二价接头试剂是已知的，并且已经有方法描述了它们得到的结合物 (Hermanson, G. T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: New York, p 234-242)。

[0218] 在另一个实施方式中，接头可以由调节聚集、溶解度或反应性的基团取代。例如，磺酸酯取代基可以增加试剂的水溶解度并且促进接头试剂与抗体或药物部分的偶联反应，或促进 Ab-L 与 D 或 D-L 与 Ab 的偶联反应，这取决于制备 ADC 使用的合成途径。

[0219] 在一个实施方式中， $L-R^{L'}$ 是以下基团：

[0220]



[0221] 其中，星号表示附接至 N10 位置的点，CBA 是细胞结合剂 (L)， L^1 是接头，A 是将 L^1 连接至细胞结合剂的连接基团， L^2 是共价键或与 $-OC(=O)-$ 一起形成自分解的接头，以及 L^1 或 L^2 是可切割的接头。

[0222] L^1 优选地是可切割的接头，并且可以被称为用于激活接头切割的触发器。

[0223] 当存在时， L^1 和 L^2 的性质可以广泛改变。这些基团是基于它们的切割特征来选择的，其可以由结合物所递送的位点的条件来决定。尽管也可以使用通过 pH 变化（例如，酸或碱不稳定性）、温度或通过辐射（例如，光不稳定性）可切割的接头，但是通过酶的作用切割的那些接头是优选的。也可以在本发明中使用在还原或氧化条件下可切割的接头。

[0224] L^1 可以包含氨基酸的连续序列。氨基酸序列可以是用于酶切割的靶底物，从而允许 $L-R^{L'}$ 从 N10 位置释放。

[0225] 在一个实施方式中， L^1 可由酶的作用切割。在一个实施方式中，酶是酯酶或肽酶。

[0226] 在一个实施方式中，存在 L^2 并且其与 $-C(=O)O-$ 一起形成自分解的接头。在一个实施方式中， L^2 是用于酶活性的底物，从而允许 $L-R^{L'}$ 从 N10 位置释放。

[0227] 在一个实施方式中，当 L^1 可由酶的作用切割并且存在 L^2 时，酶切割 L^1 和 L^2 之间的键。

[0228] L^1 和 L^2 (当存在时) 可以通过选自以下的键连接：

[0229] $-C(=O)NH-$ 、

[0230] $-C(=O)O-$ 、

[0231] $-NHC(=O)-$ 、

[0232] $-OC(=O)-$ 、

[0233] $-OC(=O)O-$ 、

[0234] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、

[0235] $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ 和

[0236] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 。

[0237] 连接至 L^2 的 L^1 的氨基基团可以是氨基酸的 N 端, 或可以源自氨基酸侧链 (例如赖氨酸的氨基酸侧链) 的氨基基团。

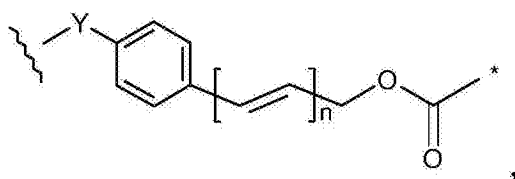
[0238] 连接至 L^2 的 L^1 的羧基基团可以是氨基酸的 C 端, 或可以源自氨基酸侧链 (例如谷氨酸的氨基酸侧链) 的羧基基团。

[0239] 连接至 L^2 的 L^1 的羟基基团可以源自氨基酸侧链 (例如丝氨酸的氨基酸侧链) 的羟基基团。

[0240] 术语“氨基酸侧链”包括在以下中发现的那些基团: (i) 天然存在的氨基酸, 如丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、和缬氨酸; (ii) 微量氨基酸 (minor amino acids), 如鸟氨酸和瓜氨酸; (iii) 非天然氨基酸、 β -氨基酸、天然存在的氨基酸的合成类似物和衍生物; 以及 (iv) 所有对映异构体、非对映异构体、富含的同分异构体、同位素标记的 (例如, ^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N)、受保护形式和它们的外消旋混合物。

[0241] 在一个实施方式中, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 和 L^2 一起形成以下基团:

[0242]



[0243] 其中, 星号表示附接至 N10 位置的点, 波浪线表示附接至接头 L^1 的点, Y 是 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, 并且 n 是 0 至 3。亚苯基环可选地被本文所描述的一个、两个或三个取代基取代。在一个实施方式中, 亚苯基基团可选地被卤素、 NO_2 、R 或 OR 取代。

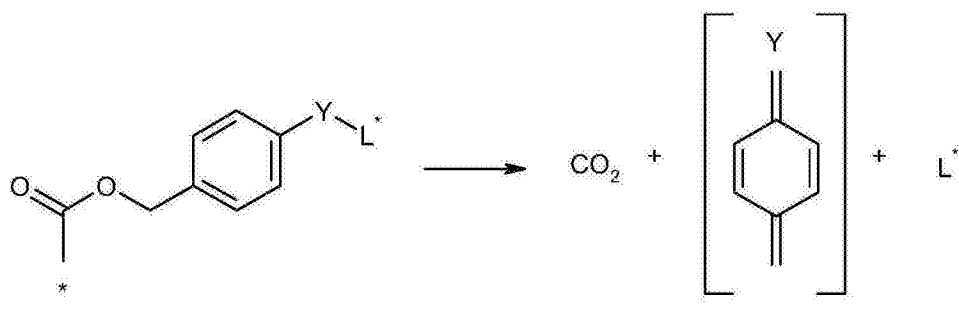
[0244] 在一个实施方式中, Y 是 NH。

[0245] 在一个实施方式中, n 是 0 或 1。优选地, n 是 0。

[0246] 其中, Y 是 NH 并且 n 是 0, 自分解的接头可以被称为对-氨基苄基羰基接头 (PABC)。

[0247] 当远端位点活化时, 自分解的接头将允许受保护的化合物释放, 其沿以下所示的路线进行 (对于 n = 0):

[0248]

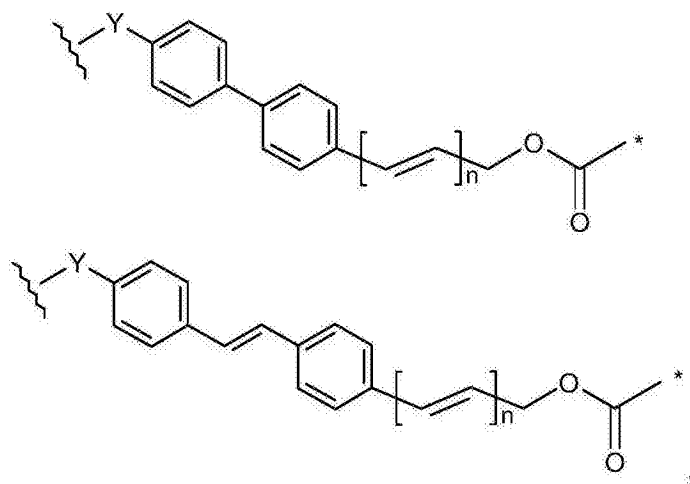


[0249] 其中, L^* 是接头剩余部分的活化形式。这些基团具有从受保护的化合物分离活化位点的优势。如以上所描述的, 亚苯基基团可以是可选地取代的。

[0250] 在本文所描述的一个实施方式中, 基团 L^* 是如本文所描述的接头 L^1 , 其可以包括二肽基团。

[0251] 在另一个实施方式中, $-C(=O)O-$ 和 L^2 一起形成选自以下的基团:

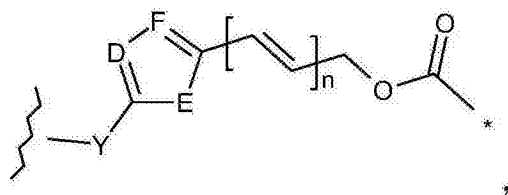
[0252]



[0253] 其中, 星号、波浪线、Y 和 n 如以上所定义。每个亚苯基环可选地被本文所描述的一个、两个或三个取代基取代。在一个实施方式中, 具有 Y 取代基的亚苯基环是可选取代的并且不具有 Y 取代基的亚苯基环是未取代的。在一个实施方式中, 具有 Y 取代基的亚苯基环是未取代的并且不具有 Y 取代基的亚苯基环是可选地取代的。

[0254] 在另一个实施方式中, $-C(=O)O-$ 和 L^2 一起形成选自以下的基团:

[0255]



[0256] 其中, 星号、波浪线、Y 和 n 如以上所定义, E 是 O、S 或 NR, D 是 N、CH 或 CR, 并且 F 是 N、CH 或 CR。

[0257] 在一个实施方式中, D 是 N。

[0258] 在一个实施方式中, D 是 CH。

[0259] 在一个实施方式中, E 是 O 或 S。

[0260] 在一个实施方式中, F 是 CH。

[0261] 在一个优选的实施方式中, 接头是组织蛋白酶不稳定性接头。

[0262] 在一个实施方式中, L^1 包括二肽。该二肽可以由 $-NH-X_1-X_2-CO-$ 表示, 其中, $-NH-$ 和 $-CO-$ 分别表示氨基酸基团 X_1 和 X_2 的 N 端和 C 端。二肽中的氨基酸可以是天然氨基酸的任意组合。当接头是组织蛋白酶不稳定性接头时, 二肽可以是组织蛋白酶介导的切割的作用位点。

[0263] 另外, 对于具有羧基或氨基侧链官能团的那些氨基酸基团, 分别例如 Glu 和 Lys,

CO 和 NH 可以代表该侧链官能团。

[0264] 在一个实施方式中, 二肽 $\text{-NH-X}_1\text{-X}_2\text{-CO-}$ 中的基团 $\text{-X}_1\text{-X}_2\text{-}$ 选自 :

[0265] -Phe-Lys- 、

[0266] -Val-Ala- 、

[0267] -Val-Lys- 、

[0268] -Ala-Lys- 、

[0269] -Val-Cit- 、

[0270] -Phe-Cit- 、

[0271] -Leu-Cit- 、

[0272] -Ile-Cit- 、

[0273] -Phe-Arg- 、

[0274] -Trp-Cit- 、

[0275] 其中, Cit 是瓜氨酸。

[0276] 优选地, 二肽 $\text{-NH-X}_1\text{-X}_2\text{-CO-}$ 中的基团 $\text{-X}_1\text{-X}_2\text{-}$ 选自 :

[0277] -Phe-Lys- 、

[0278] -Val-Ala- 、

[0279] -Val-Lys- 、

[0280] -Ala-Lys- 、

[0281] -Val-Cit- 。

[0282] 更优选地, 二肽 $\text{-NH-X}_1\text{-X}_2\text{-CO-}$ 中的基团 $\text{-X}_1\text{-X}_2\text{-}$ 是 -Phe-Lys- 或 -Val-Ala- 。

[0283] 可以使用其它二肽组合, 其包括 Dubowchik et al., Bioconjugate Chemistry, 2002, 13, 855-869 描述的那些, 通过引用将其结合于此。

[0284] 在一个实施方式中, 在适当情况下, 氨基酸侧链是衍生的。例如, 氨基酸侧链的氨基基团或羧基基团可以是衍生的。

[0285] 在一个实施方式中, 侧链氨基酸 (如赖氨酸) 的氨基基团 NH_2 衍生选自由 NHR 和 NRR' 组成的组。

[0286] 在一个实施方式中, 侧链氨基酸 (如天冬氨酸) 的羧基基团 COOH 衍生选自由 COOR 、 CONH_2 、 CONHR 和 CONRR' 组成的组。

[0287] 在一个实施方式中, 在适当情况下, 氨基酸侧链是受化学保护的。侧链保护基团可以是以下关于基团 R' 讨论的基团。本发明的发明人已确立受保护的氨基酸序列是可由酶切割的。例如, 已经确定包含 Boc 侧链保护的 Lys 残基的二肽序列可被组织蛋白酶切割。

[0288] 用于氨基酸侧链的保护基团在本领域中是众所周知的并且描述在 Novabiochem 目录中。在 Greene 和 Wuts 的 Protective Groups in Organic Synthesis 中描述了其它保护基团策略。

[0289] 对于具有反应性侧链官能团的那些氨基酸, 以下示出了可能的侧链保护基团 :

[0290] Arg :Z、Mtr、Tos ;

[0291] Asn :Trt、Xan ;

[0292] Asp :Bzl、t-Bu ;

[0293] Cys :Acm、Bzl、Bzl-OMe、Bzl-Me、Trt ;

- [0294] Glu :Bzl、t-Bu ;
 [0295] Gln :Trt、Xan ;
 [0296] His :Boc、Dnp、Tos、Trt ;
 [0297] Lys :Boc、Z-Cl、Fmoc、Z、Alloc ;
 [0298] Ser :Bzl、TBDMS、TBDPS ;
 [0299] Thr :Bz ;
 [0300] Trp :Boc ;
 [0301] Tyr :Bzl、Z、Z-Br。

[0302] 在一个实施方式中,当存在时,选择侧链保护基团以与提供为封端基团或部分封端基团的基团正交。因此,除去侧链保护基团不会除去封端基团或任何是封端基团的一部分的保护基团官能团。

[0303] 在本发明的其它实施方式中,选择的氨基酸是不具有反应性侧链官能团的那些。例如,氨基酸可以选自 :Ala、Gly、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、和 Val。

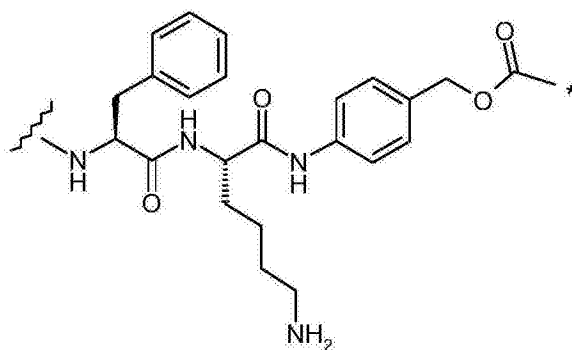
[0304] 在一个实施方式中,二肽与自分解的接头组合使用。自分解的接头可以连接至 $-X_2-$ 。

[0305] 当存在自分解的接头时, $-X_2-$ 直接连接至自分解的接头。优选地,基团 $-X_2-CO-$ 连接至 Y, 其中, Y 是 NH, 从而形成基团 $-X_2-CO-NH-$ 。

[0306] $-NH-X_1-$ 直接连接至 A。A 可以包含官能团 $-CO-$, 从而与 $-X_1-$ 形成酰胺连接。

[0307] 在一个实施方式中, L^1 和 L^2 与 $-OC(=O)-$ 一起包含基团 $NH-X_1-X_2-CO-PABC-$ 。PABC 基团直接连接至 N10 位置。优选地, 自分解的接头和二肽一起形成基团 $-NH-Phe-Lys-CO-NH-PABC-$, 其在以下示出 :

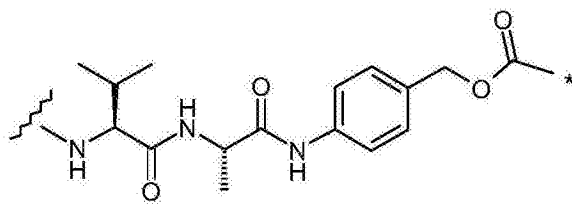
[0308]



[0309] 其中,星号表示附接至 N10 位置的点,以及波浪线表示附接至接头 L^1 的剩余部分的点或附接至 A 的点。优选地,波浪线表示附接至 A 的点。Lys 氨基酸的侧链可以是受保护的,例如,受以上描述的 Boc、Fmoc 或 Alloc 的保护。

[0310] 可替代地,自分解的接头和二肽一起形成基团 $-NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-$, 其在以下示出 :

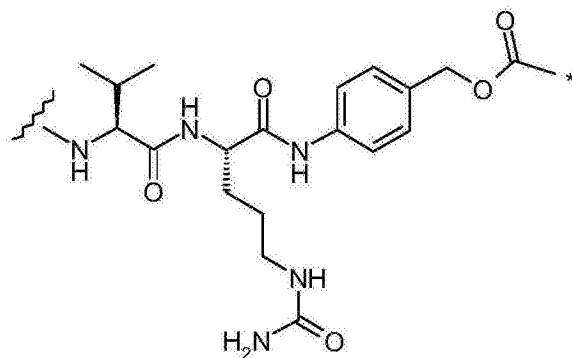
[0311]



[0312] 其中,星号和波浪线如以上所定义。

[0313] 可替代地,自分解的接头和二肽一起形成基团 $\text{-NH-Val-Cit-CO-NH-PABC-}$,其在以下示出:

[0314]



[0315] 其中,星号和波浪线如以上所定义。

[0316] 在一个实施方式中, A 是共价键。因此, L^1 和细胞结合剂是直接连接的。例如,在 L^1 包含连续的氨基酸序列的情况下,序列的 N 端可以直接连接至细胞结合剂。

[0317] 因此,在 A 是共价键的情况下,细胞结合剂和 L^1 之间的连接可以选自:

[0318] -C(=O)NH- ,

[0319] -C(=O)O- ,

[0320] -NHC(=O)- ,

[0321] -OC(=O)- ,

[0322] -OC(=O)O- ,

[0323] -NHC(=O)O- ,

[0324] -OC(=O)NH- ,

[0325] -NHC(=O)NH- ,

[0326] -C(=O)NHC(=O)- ,

[0327] -S- ,

[0328] -S-S- ,

[0329] $\text{-CH}_2\text{C(=O)-}$ 和

[0330] =N-NH- 。

[0331] 连接至细胞结合剂的 L^1 的氨基基团可以是氨基酸的 N 端,或可以源自氨基酸侧链(例如赖氨酸的氨基酸侧链)的氨基基团。

[0332] 连接至细胞结合剂的 L^1 的羧基基团可以是氨基酸的 C 端,或可以源自氨基酸侧链(例如谷氨酸的氨基酸侧链)的羧基基团。

[0333] 连接至细胞结合剂的 L^1 的羟基基团可以源自氨基酸侧链(例如丝氨酸的氨基酸

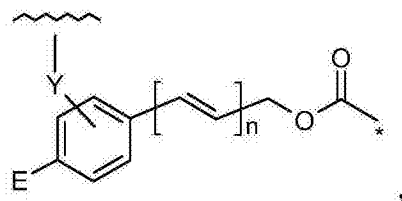
侧链)的羟基基团。

[0334] 连接至细胞结合剂的 L^1 的硫醇基团可以源自氨基酸侧链(例如丝氨酸的氨基酸侧链)的硫醇基团。

[0335] 以上关于 L^1 的氨基、羧基、羟基和硫醇基团的注释也可应用于细胞结合剂。

[0336] 在一个实施方式中, L^2 与 $-OC(=O)-$ 一起代表:

[0337]

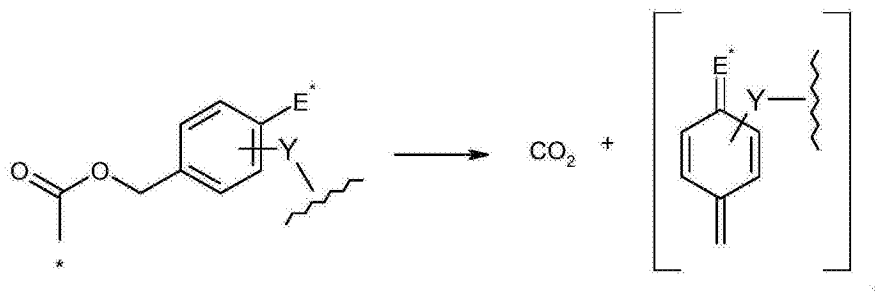


[0338] 其中,星号表示附接至 N10 位置的点,波浪线表示附接至 L^1 的点, n 是 0 至 3, Y 是共价键或官能团,以及 E 是可活化基团,例如通过酶作用或光可活化,从而生成自分解的单元。亚苯基环可选地被本文所描述的一个、两个或三个取代基进一步取代。在一个实施方式中,亚苯基基团可选地被卤素、 NO_2 、 R 或 OR 进一步取代。优选地, n 是 0 或 1,最优选地是 0。

[0339] 选择 E 使得基团易于活化,例如,通过光或通过酶的作用活化。 E 可以是 $-NO_2$ 或葡萄糖醛酸。前者可能易受硝基还原酶的作用,后者可能易受 β -葡萄糖醛酸酶的作用。

[0340] 在该实施方式中,当 E 活化时,自分解的接头将允许受保护的化合物释放,其沿以下所示的路线进行(对于 $n = 0$):

[0341]



[0342] 其中,星号表示附接至 N10 位置的点, E^* 是 E 的活化形式,并且 Y 如以上所描述。这些基团具有从受保护的化合物分离活化位点的优势。如以上所描述的,亚苯基基团可以是可选地进一步取代的。

[0343] 基团 Y 可以是至 L^1 的共价键。

[0344] 基团 Y 可以是选自以下的官能团:

[0345] $-C(=O)-$ 、

[0346] $-NH-$ 、

[0347] $-O-$ 、

[0348] $-C(=O)NH-$ 、

[0349] $-C(=O)O-$ 、

[0350] $-NHC(=O)-$ 、

[0351] $-OC(=O)-$ 、

[0352] $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、

[0353] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、

[0354] $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

[0355] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

[0356] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、

[0357] $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})-$ 和

[0358] $-\text{S}-$ 。

[0359] 当 L^1 是二肽时, 优选的是 Y 是 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$, 从而形成 L^1 和 Y 之间的酰胺键。在该实施方式中, 不需要二肽序列是酶活性的底物。

[0360] 在另一个实施方式中, A 是间隔子基团。因此, L^1 和细胞结合剂是非直接连接的。

[0361] L^1 和 A 可以通过选自以下的键连接:

[0362] $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

[0363] $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、

[0364] $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、

[0365] $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、

[0366] $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、

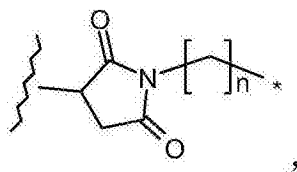
[0367] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、

[0368] $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$ 和

[0369] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 。

[0370] 在一个实施方式中, 基团 A 是:

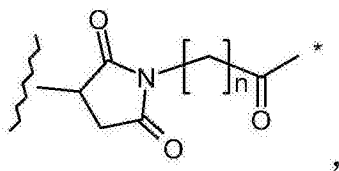
[0371]



[0372] 其中, 星号表示附接至 L^1 的点, 波浪线表示附接至细胞结合剂的点, 并且 n 是 0 至 6。在一个实施方式中, n 是 5。

[0373] 在一个实施方式中, 基团 A 是:

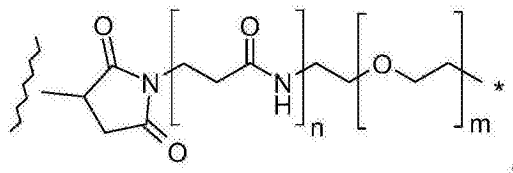
[0374]



[0375] 其中, 星号表示附接至 L^1 的点, 波浪线表示附接至细胞结合剂的点, 并且 n 是 0 至 6。在一个实施方式中, n 是 5。

[0376] 在一个实施方式中, 基团 A 是:

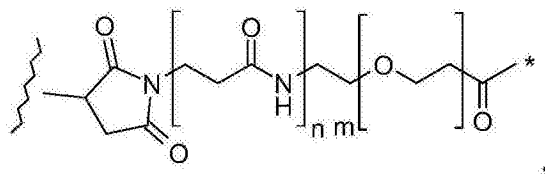
[0377]



[0378] 其中,星号表示附接至 L^1 的点,波浪线表示附接至细胞结合剂的点, n 是 0 或 1,并且 m 是 0 至 30。在一个优选的实施方式中, n 是 1 并且 m 是 0 至 10、1 至 8、优选地 4 至 8、以及最优选地 4 或 8。在另一个实施方式中, m 是 10 至 30,并且优选地是 20 至 30。可替代地, m 是 0 至 50。在该实施方式中, m 优选地是 10-40,并且 n 是 1。

[0379] 在一个实施方式中,基团 A 是:

[0380]

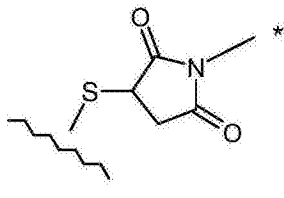


[0381] 其中,星号表示附接至 L^1 的点,波浪线表示附接至细胞结合剂的点, n 是 0 或 1,并且 m 是 0 至 30。在一个优选的实施方式中, n 是 1 并且 m 是 0 至 10、1 至 8、优选地 4 至 8、以及最优选地 4 或 8。在另一个实施方式中, m 是 10 至 30,并且优选地是 20 至 30。可替代地, m 是 0 至 50。在该实施方式中, m 优选地是 10-40,并且 n 是 1。

[0382] 在一个实施方式中,细胞结合剂和 A 之间的连接是通过细胞结合剂的硫醇残基和 A 的马来酰亚胺基团。

[0383] 在一个实施方式中,细胞结合剂和 A 之间的连接是:

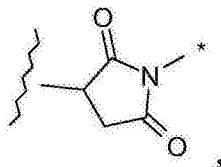
[0384]



[0385] 其中,星号表示附接至 A 的剩余部分的点,以及波浪线表示附接至细胞结合剂的剩余部分的点。在该实施方式中,S 原子通常源自细胞结合剂。

[0386] 在以上实施方式的每一个中,可以使用可替代的官能团代替以下所示的源自马来酰亚胺的基团:

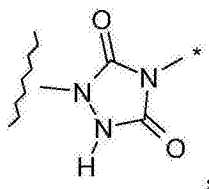
[0387]



[0388] 其中,波浪线如以前一样表示附接至细胞结合剂的点,并且星号表示至 A 基团的剩余部分的键。

[0389] 在一个实施方式中,用以下基团代替源自马来酰亚胺的基团:

[0390]



[0391] 其中,波浪线表示附接至细胞结合剂的点,并且星号表示至 A 基团的剩余部分的键。

[0392] 在一个实施方式中,源自马来酰亚胺的基团被基团代替,该基团可选地与细胞结合剂一起选自:

[0393] $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

[0394] $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、

[0395] $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、

[0396] $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、

[0397] $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、

[0398] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、

[0399] $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

[0400] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

[0401] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、

[0402] $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})-$ 、

[0403] $-\text{S}-$ 、

[0404] $-\text{S}-\text{S}-$ 、

[0405] $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、

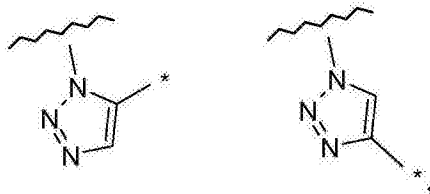
[0406] $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、

[0407] $=\text{N}-\text{NH}-$ 和

[0408] $-\text{NH}-\text{N}=\text{}$ 。

[0409] 在一个实施方式中,源自马来酰亚胺的基团被基团代替,该基团可选地与细胞结合剂一起选自:

[0410]



[0411] 其中,波浪线表示附接至细胞结合剂的点或至 A 基团的剩余部分的键,并且星号表示附接至细胞结合剂的另外的点或至 A 基团的剩余部分的键。

[0412] WO 2005/082023 中描述了适用于将 L^1 连接至细胞结合剂的其他基团。

[0413] 基团 $\text{R}^{\text{L}'}$ 可源自基团 R^{L} 。通过将细胞结合剂连接至 R^{L} 的官能团可以将基团 R^{L} 转化为基团 $\text{R}^{\text{L}'}$ 。可以采取其他步骤将 R^{L} 转化为 $\text{R}^{\text{L}'}$ 。这些步骤可以包括除去存在的保护基团或引入适当的官能团。

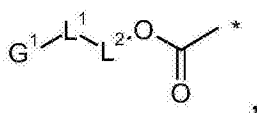
[0414] R^{L}

[0415] 在一个实施方式中, R^1 是用于连接至细胞结合剂的接头。

[0416] 在一个实施方式中, 接头提供有官能团以形成至细胞结合剂的连接。该申请特别涉及具有连接至 N10 位置的氨基甲酸酯的那些 R^1 基团。以上 $R^{1'}$ 中连接基团的讨论还涉及此处它们的中间体前体。

[0417] 在一个实施方式中, R^1 是以下基团:

[0418]



[0419] 其中, 星号表示附接至 N10 位置的点, G^1 是形成至细胞结合剂的连接的官能团, L^1 是接头, L^2 是共价键或与 $-OC(=O)-$ 一起形成自分解的接头, 以及 L^1 或 L^2 是可切割的接头。

[0420] 如以上所定义的, L^1 和 L^2 与 $R^{1'}$ 相关。提及至 A 的连接在这里可以解释为提及至 G^1 的连接。

[0421] 在一个实施方式中, 在 L^1 包含氨基酸的情况下, 该氨基酸的侧链可以是受保护的。可以使用任何合适的保护基团。在一个实施方式中, 如果存在, 可用该化合物中的其它保护基团除去侧链保护基团。在其它实施方式中, 如果存在, 保护基团与分子中的其它保护基团可以是正交的 (相邻的, orthogonal)。

[0422] 氨基酸侧链的合适的保护基团包括描述于 Novabiochem 目录 2006/2007 中的那些。在 Dubowchik 等人中也讨论了在组织蛋白酶不稳定接头中使用的保护基团。

[0423] 在本发明的某些实施方式中, 基团 L^1 包含 Lys 氨基酸残基。可以用 Boc 或 Alloc 保护基团保护该氨基酸的侧链。Boc 保护基团是最优选的。

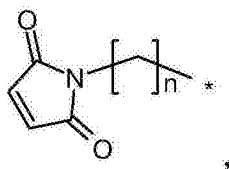
[0424] 官能团 G^1 通过与细胞结合剂反应形成连接基团 A。

[0425] 在一个实施方式中, 官能团 G^1 是或包含氨基、羧酸、羟基、硫醇或马来酰亚胺基团以用于和细胞结合剂上适当的基团反应。在一个优选的实施方式中, G^1 包含马来酰亚胺基团。

[0426] 在一个实施方式中, 基团 G^1 是烷基马来酰亚胺基团。该基团适用于与存在于细胞结合剂 (例如, 存在于抗体) 中的硫醇基团反应, 特别是与半胱氨酸硫醇基团反应。

[0427] 在一个实施方式中, 基团 G^1 是:

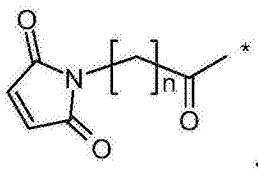
[0428]



[0429] 其中, 星号表示附接至 L^1 的点, 并且 n 是 0 至 6。在一个实施方式中, n 是 5。

[0430] 在一个实施方式中, 基团 G^1 是:

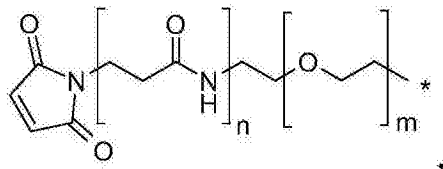
[0431]



[0432] 其中,星号表示附接至 L^1 的点,并且 n 是 0 至 6。在一个实施方式中, n 是 5。

[0433] 在一个实施方式中,基团 G^1 是:

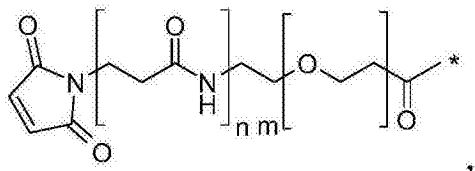
[0434]



[0435] 其中,星号表示附接至 L^1 的点, n 是 0 或 1,并且 m 是 0 至 30。在一个优选的实施方式中, n 是 1 并且 m 是 0 至 10、1 至 2、优选地 4 至 8、以及最优选地 4 或 8。可替代地, m 是 0 至 50。在该实施方式中, m 优选地是 10-40,并且 n 是 1。

[0436] 在一个实施方式中,基团 G^1 是:

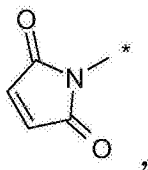
[0437]



[0438] 其中,星号表示附接至 L^1 的点, n 是 0 或 1,并且 m 是 0 至 30。在一个优选的实施方式中, n 是 1 并且 m 是 0 至 10、1 至 8、优选地 4 至 8、以及最优选地 4 或 8。可替代地, m 是 0 至 50。在该实施方式中, m 优选地是 10-40,并且 n 是 1。

[0439] 在以上实施方式的每一个中,可替代的官能团可以代替以下所示的马来酰亚胺基团使用:

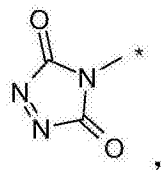
[0440]



[0441] 其中,星号表示与 G 基团的剩余部分的键。

[0442] 在一个实施方式中,用以下基团代替源自马来酰亚胺的基团:

[0443]



[0444] 其中,星号表示与 G 基团的剩余部分的键。

[0445] 在一个实施方式中,用选自以下的基团代替马来酰亚胺基团:

[0446] $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、

[0447] $-\text{OH}$ 、

[0448] $-\text{NH}_2$ 、

[0449] $-\text{SH}$ 、

[0450] $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{D}$ (其中, D 是 Cl、Br 或 I)、

[0451] CHO 、

[0452] NHNH_2 、

[0453] $\text{C}\equiv\text{CH}$ 和

[0454] N_3 (叠氮化物)。

[0455] 在一个实施方式中,在存在 L^1 的情况下, G^1 是 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{SH}$ 。

[0456] 在一个实施方式中,在存在 L^1 的情况下, G^1 是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHMe}$ 。每个基团可以是 L^1 氨基酸序列的 N 端。

[0457] 在一个实施方式中,在存在 L^1 的情况下, G^1 是 $-\text{NH}_2$, 且 L^1 是以上关于 R^{10} 所定义的氨基酸序列 $-\text{X}_1-\text{X}_2-$ 。

[0458] 在一个实施方式中,在存在 L^1 的情况下, G^1 是 COOH 。该基团可以是 L^1 氨基酸序列的 C 端。

[0459] 在一个实施方式中,在存在 L^1 的情况下, G^1 是 OH 。

[0460] 在一个实施方式中,在存在 L^1 的情况下, G^1 是 SH 。

[0461] 基团 G^1 可以从一种官能团向另一种官能团转化。在一个实施方式中,在存在 L^1 的情况下, G^1 是 $-\text{NH}_2$ 。该基团可向包含马来酰亚胺基团的另一种基团 G^1 转化。例如,基团 $-\text{NH}_2$ 可以与包含以上所示的马来酰亚胺的那些 G^1 基团的酸或活化的酸 (例如, N-琥珀酰亚胺形式) 反应。

[0462] 因此,基团 G^1 可以转化为更适合于和细胞结合剂反应的官能团。

[0463] 在其它实施方式中, R^1 是作为提供有官能团的接头的前体的基团。

[0464] 如以上所提及的,在一个实施方式中,在存在 L^1 的情况下, G^1 是 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{SH}$ 。在一个进一步的实施方式中,以化学受保护形式提供这些基团。因此,化学受保护形式是提供有官能团的接头的前体。

[0465] 在一个实施方式中, G^1 是化学受保护形式的 $-\text{NH}_2$ 。可以用氨基甲酸酯保护基团保护该基团。氨基甲酸酯保护基团可以选自由以下组成的组:

[0466] Alloc、Fmoc、Boc、Troc、Teoc、Cbz 和 PNZ。

[0467] 优选地,在 G^1 是 $-\text{NH}_2$ 的情况下,用 Alloc 或 Fmoc 基团保护它。

[0468] 在一个实施方式中,在 G^1 是 $-\text{NH}_2$ 的情况下,用 Fmoc 基团保护它。

[0469] 可以除去化学保护基团以提供与细胞结合剂形成连接的官能团。可选地,该官能团然后可转化为以上所描述的另一种官能团。

[0470] 在一个实施方式中,活性基团是胺。该胺优选地是肽的 N 端,并可以是本发明优选的二肽的 N 端。

[0471] 可以使活性基团反应以产生旨在与细胞结合剂形成连接的官能团。

[0472] 在其它实施方式中,该接头是具有活性基团的接头的前体。在该实施方式中,接头包含活性基团,该活性基团受保护基团保护。可以除去该保护基团以提供具有活性基团的

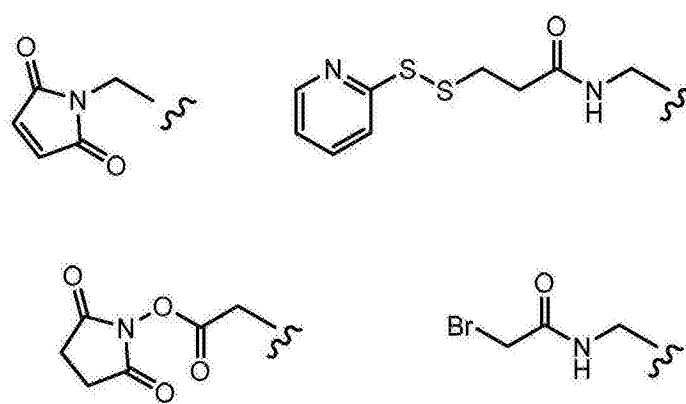
接头。

[0473] 在活性基团是胺的情况下,保护基团可以是胺保护基团,如 Green 和 Wuts 中描述的那些。

[0474] 保护基团优选地与基团 R^1 中的其它保护基团(如果存在)是正交的。

[0475] 在一些实施方式中,接头包含用于与细胞结合剂上的亲核官能团反应的亲电官能团。抗体上的亲核基团包括但不限于:(i) N 端胺基团,(ii) 侧链胺基团,例如赖氨酸,(iii) 侧链硫醇基团,例如半胱氨酸,以及(iv) 糖羟基或氨基基团,其中,抗体是糖基化的。胺、硫醇和羟基基团是亲核性的并能够与接头部分上的亲电基团反应形成共价键,且接头试剂包括:(i) 马来酰亚胺基团,(ii) 活化的二硫化物,(iii) 活性酯如 NHS(N-羟基琥珀酰亚胺)酯、HOBt(N-羟基苯并三唑)酯、卤代甲酸酯和酰基卤;(iv) 烷基和苄基卤化物如卤代乙酰胺;以及(v) 醛、酮、羧基和举例为以下的一些:

[0476]



[0477] 某些抗体具有可还原的链内二硫化物,即,半胱氨酸桥。对于与接头试剂的结合,通过用还原剂如 DTT(二硫苏糖醇)处理可以使抗体变得具有反应性。因此,理论上每个半胱氨酸桥将形成两个反应性硫醇亲核体。通过得到胺至硫醇的转化的赖氨酸与 2-亚氨基噻吩(Traut 氏试剂)的反应,可以将另外的亲核基团引入至抗体中。通过引入 1、2、3、4 或更多半胱氨酸残基(例如,制备包含一个或多个非天然半胱氨酸残基的突变抗体)可以将反应性的硫醇基团引入至抗体(或它们的片段)。US 7521541 教导通过引入反应性半胱氨酸氨基酸设计抗体。

[0478] 在一些实施方式中,接头具有与存在于抗体上的亲电基团反应的反应性亲核基团。抗体上有用的亲电基团包括但不限于醛和酮羰基基团。接头的亲核基团的杂原子可以与抗体上的亲电基团反应并形成与抗体单元的共价键。接头上有用的亲核基团包括但不限于酰肼、肟、氨基、羟基、肼、缩氨基硫脲、肼羧酸酯和芳基酰肼。抗体上的亲电基团提供了用于附接至接头的方便位点。

[0479] WO 2005/082023 中描述了适用于形成 L^1 和细胞结合剂之间的连接的其它官能团。

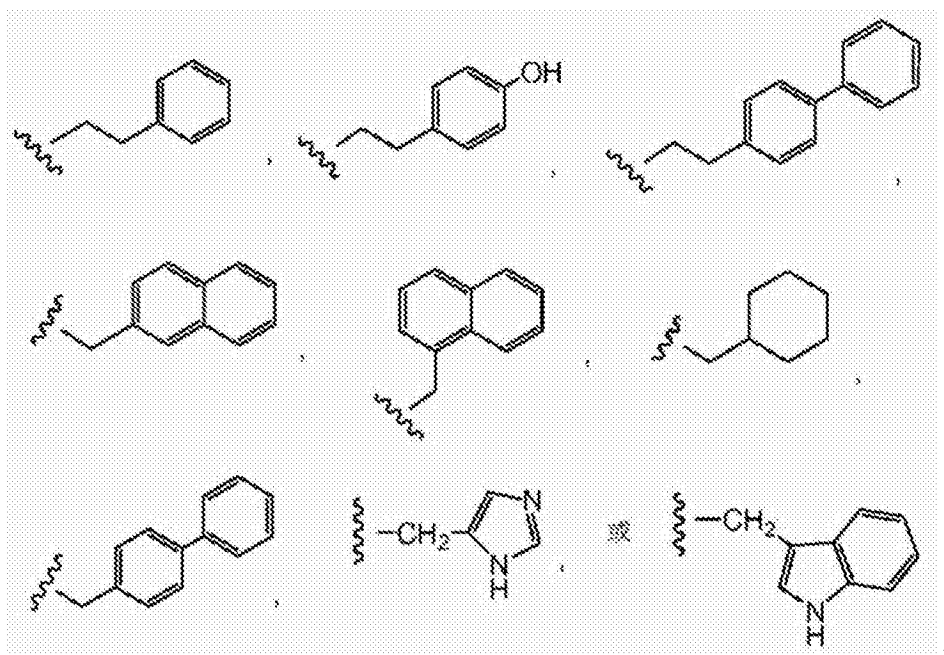
[0480] 接头可以包括蛋白酶可切割的肽部分,其包含一个或多个氨基酸单元。可以通过肽化学,包括 t-BOC 化学 (Geiser et al "Automation of solid-phase peptide synthesis" 在 Macromolecular Sequencing and Synthesis 中, Alan R. Liss, Inc., 1988, pp. 199-218) 和 Fmoc/HBTU 化学 (Fields, G. 和 Noble, R. (1990) "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino

acids”, Int. J. Peptide Protein Res. 35:161-214) 领域众所周知的固相或液相合成方法 (E. Schröder 和 K. Lübke, The Peptides, 第 1 卷, pp 76-136 (1965) Academic 出版社), 在自动化合成器如 Rainin Symphony 肽合成器 (Protein Technologies, Inc., Tucson, AZ) 或 Model 433 (Applied Biosystems, Foster City, CA) 中, 制备肽接头试剂。

[0481] 示例性的氨基酸接头包括二肽、三肽、四肽或五肽。示例性的二肽包括: 缬氨酸-瓜氨酸 (vc 或 val-cit)、丙氨酸-苯丙氨酸 (af 或 ala-phe)。示例性的三肽包括: 甘氨酸-缬氨酸-瓜氨酸 (gly-val-cit) 和甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (gly-gly-gly)。包含氨基酸接头组分的氨基酸残基包括天然存在的那些以及微量氨基酸和非天然存在的氨基酸类似物, 如瓜氨酸。可以设计和优化氨基酸接头组分对特定酶, 例如肿瘤相关的蛋白酶、组织蛋白酶 B、C 和 D 或纤维蛋白酶的酶切割的选择性。

[0482] 氨基酸侧链包括天然存在的那些以及微量氨基酸和非天然存在的氨基酸类似物, 如瓜氨酸。氨基酸侧链包括氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、对-羟基苄基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、2-吡啶甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、苯基、环己基、以及以下结构:

[0483]

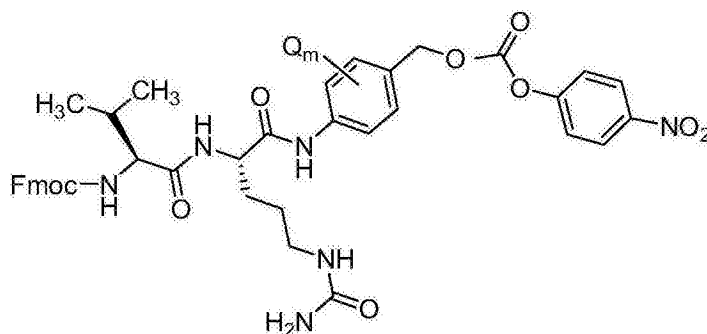


[0484] 当氨基酸侧链包含其他氢 (甘氨酸) 时, 氨基酸侧链附接的碳原子是手性的。氨基酸侧链附接的每个碳原子独立地是 (S) 或 (R) 构型或外消旋混合物。因此, 药物-接头试剂可以是对映体纯的、外消旋的、或非对映体的。

[0485] 在示例性的实施方式中, 氨基酸侧链选自天然和非天然氨基酸的那些, 包括丙氨酸、2-氨基-2-环己基乙酸、2-氨基-2-苯基乙酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、正亮氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、 γ -氨基丁酸、 α , α -二甲基 γ -氨基丁酸、 β , β -二甲基 γ -氨基丁酸、鸟氨酸、和瓜氨酸 (Cit)。

[0486] 具有对-氨基苄基氨甲酰基 (PAB) 自分解的间隔子的适用于构成用于结合细胞结合剂 (例如, 抗体) 的接头-PBD 药物部分中间体的示例性缬氨酸-瓜氨酸 (val-cit 或 vc) 二肽接头试剂具有以下结构:

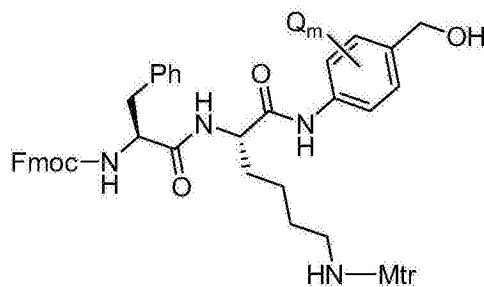
[0487]



[0488] 其中, Q 是 C_1 - C_8 烷基、-O- (C_1 - C_8 烷基)、- 卤素、-NO₂ 或 -CN; 并且 m 是 0-4 范围内的整数。

[0489] 具有对-氨基苄基基团的示例性 phe-lys(Mtr) 二肽接头试剂可以根据 Dubowchik, et al. (1997) Tetrahedron Letters, 38:5257-60 制备并且具有以下结构:

[0490]

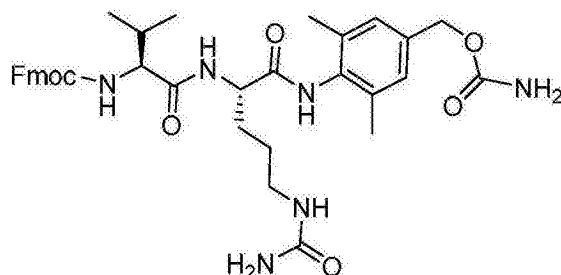


[0491] 其中, Mtr 是单-4-甲氧基三苯甲基, Q 是 C_1 - C_8 烷基、-O- (C_1 - C_8 烷基)、- 卤素、-NO₂ 或 -CN; 并且 m 是 0-4 范围的整数。

[0492] “自分解的接头”PAB(对-氨基苄氧基氨甲酰基)在抗体药物结合物中将药物部分附接至抗体 (Carl et al (1981) J. Med. Chem. 24:479-480; Chakravarty et al (1983) J. Med. Chem. 26:638-644; US 6214345; US20030130189; US20030096743; US6759509; US20040052793; US6218519; US6835807; US6268488; US20040018194; W098/13059; US20040052793; US6677435; US5621002; US20040121940; W02004/032828)。除 PAB 之外, 自分解的间隔子的其他实例包括但不限于: (i) 电荷类似于 PAB 基团的芳香族化合物, 如 2-氨基咪唑-5-甲醇衍生物 (Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237), 噻唑 (US 7375078), 多、延伸的 PAB 单元 (de Groot et al (2001) J. Org. Chem. 66:8815-8830); 和邻-或对-氨基苯缩醛; 以及 (ii) 确认的苯乙烯基 PAB 类似物 (US 7223837)。可以使用通过酰胺键水解经历环化的间隔子, 如取代和未取代的 4-氨基丁酸酰胺 (Rodrigues et al (1995) Chemistry Biology 2:223)、适当取代的双环 [2.2.1] 环体系和双环 [2.2.2] 环体系 (Storm et al (1972) J. Amer. Chem. Soc. 94:5815) 以及 2-氨基苯基丙酸酰胺 (Amsberry, et al (1990) J. Org. Chem. 55:5867)。在甘氨酸处取代的消去的含胺药物 (Kingsbury et al (1984) J. Med. Chem. 27:1447) 也是在 ADC 中有用的自分解间隔子的实例。

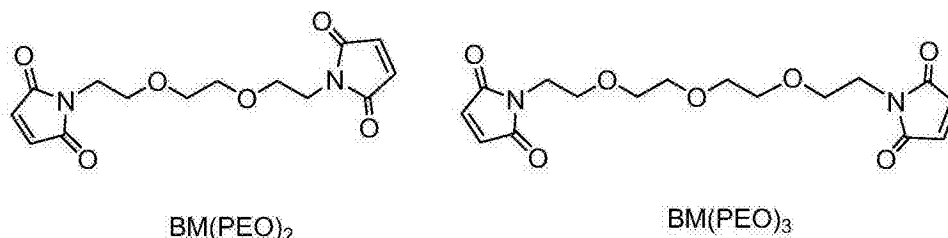
[0493] 在一个实施方式中, 缬氨酸-瓜氨酸二肽 PAB 类似物试剂具有 2,6-二甲基苯基基团并且具有以下结构:

[0494]



[0495] 可用于本发明的抗体药物结合物的接头试剂包括但不限于: BMPEO、BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB、以及 SVSB (琥珀酰亚胺基-(4-乙烯基砜)苯甲酸酯) 以及双-马来酰亚胺试剂: DTME、BMB、BMD、BMH、BMOE、1,8-双-马来酰亚胺二甘醇 (BM(PEO)₂) 和 1,11-双-马来酰亚胺三甘醇 (BM(PEO)₃), 其由 Pierce Biotechnology, Inc.、ThermoScientific、Rockford, IL 和其他试剂供应商商业可获得。双-马来酰亚胺试剂允许以顺序或同时的方式将抗体的半胱氨酸的自由硫醇基团附接至含硫醇的药物部分、标记、或接头中间体。除马来酰亚胺之外, 与抗体、PBD 药物部分或接头中间体的硫醇基团反应的其他官能团包括碘乙酰胺、溴乙酰胺、乙烯基吡啶、二硫化物、吡啶基二硫化物、异氰酸酯和异硫氰酸酯。

[0496]



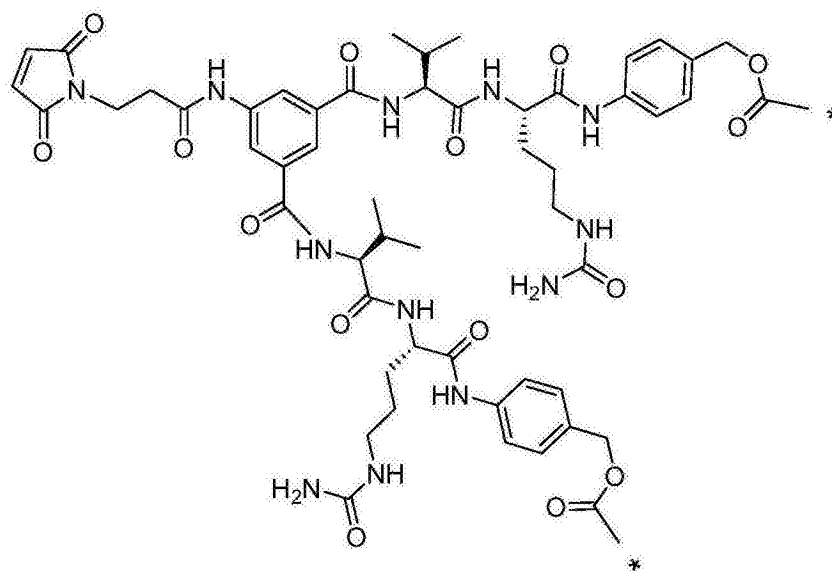
[0497] 接头试剂的其他实施方式是: N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基硫代)戊酸酯 (SPP)、N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP, Carlsson et al (1978) Biochem. J. 173:723-737)、琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺氨基甲基)环己烷-1-羧酸酯 (SMCC)、亚氨基硫烷 (IT)、亚氨基酯的双官能衍生物 (如二甲基己二酰亚胺酯 HCl)、活性酯 (如二琥珀酰亚胺辛二酸酯)、醛 (如戊二醛)、双叠氮化合物 (如双(对-碘苄基)己二胺)、双-重氮衍生物 (如双(对-重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯 (如甲苯 2,6-二异氰酸酯) 和双活性氟化合物 (如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。通过其他商业来源, 如 Molecular Biosciences Inc. (Boulder, CO) 也可以得到有用的接头试剂, 或根据 Toki et al (2002) J. Org. Chem. 67:1866-1872; US 6214345; WO 02/088172; US 2003130189; US2003096743; WO 03/026577; WO 03/043583; 和 WO 04/032828 中描述的步骤也可以合成有用的接头试剂。

[0498] 接头可以是用于通过支化的、多官能的接头部分共价附接多于一个药物部分至抗体的树枝状聚合物类型接头 (US 2006/116422; US 2005/271615; de Groot et al (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4490-4494; Amir et al (2003) Angew. Chem. Int.

Ed. 42:4494-4499 ;Shamis et al (2004) J. Am. Chem. Soc. 126:1726-1731 ;Sun et al (2002) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215 ;Sun et al (2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:1761-1768 ;King et al (2002) Tetrahedron Letters 43:1987-1990)。树枝状聚合物接头可以增加药物与抗体的摩尔比,即,载药量,其与 ADC 的效力相关。因此,在抗体仅带有一个反应性半胱氨酸硫醇基团的情况下,多数药物部分可以通过树枝状聚合物或支链接头衔接。

[0499] 树枝状聚合物类型接头的示例性实施方式具有以下结构:

[0500]

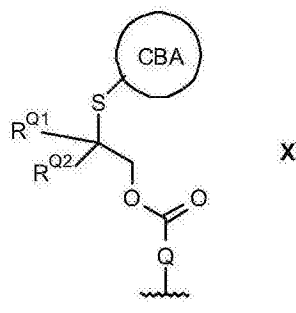


[0501] 其中,星号表示衔接至 PBD 部分的 N10 位置的点。

[0502] $R^L/R^{L'}$ 的某些实施方式

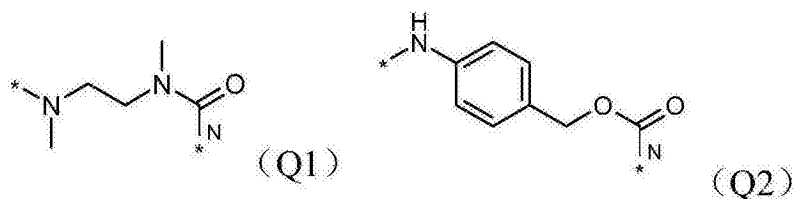
[0503] 在本发明的结合物的某些实施方式中, $L-R^{L'}$ 可以是式 X:

[0504]



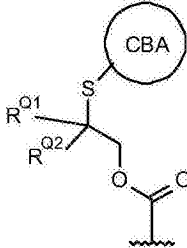
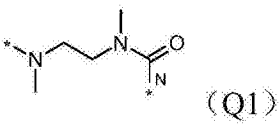
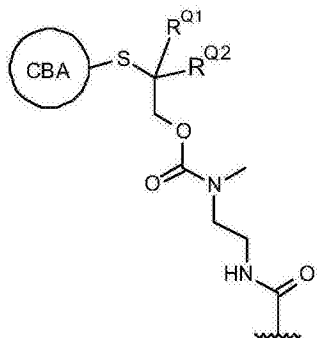
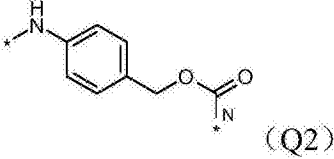
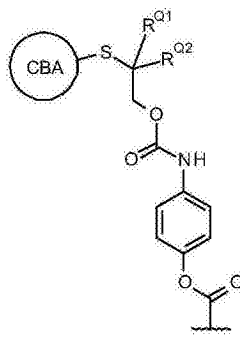
[0505] 其中, Q 选自单键和式 Q1 或 Q2 的基团:

[0506]



[0507] 其中, N 示出基团结合至 PBD 部分的 N10 的点;

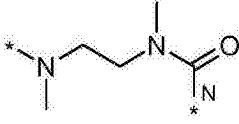
- [0508] R^{Q1} 和 R^{Q2} 独立地选自 H 和甲基或与它们结合的碳原子一起形成环丙烯基团 ; 以及
- [0509] CBA 代表细胞结合剂。
- [0510] 因此, 根据 Q, 式 X 的基团选自以下式 X-I、X-II 和 X-III :
- [0511]

Q	X
单键	 X-I
 (Q1)	 X-II
 (Q2)	 X-III

[0512] 在一些实施方式中, R^{Q1} 和 R^{Q2} 是 H。在其他实施方式中, R^{Q1} 和 R^{Q2} 是甲基。在进一步的实施方式中, R^{Q1} 和 R^{Q2} 中的一个 H 且另一个是甲基 ; 在这些实施方式中, 它们结合的碳原子是手性中心。

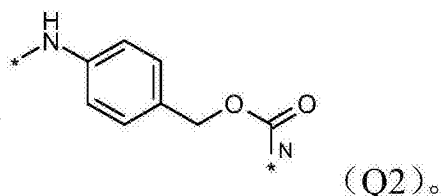
[0513] 在一些实施方式中, Q 是单键。

[0514] 在其他实施方式中, Q 是



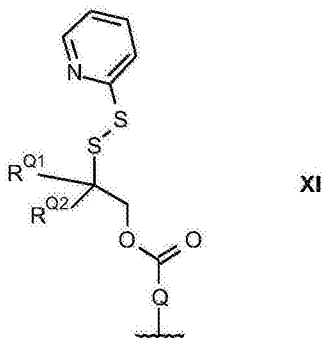
(Q1)。

[0515] 在进一步的实施方式中, Q 是



[0516] L-R^L 是式 X 的结合物可以由其中 R^L 是式 XI 的化合物形成：

[0517]



[0518] 其中, R^{Q1}、R^{Q2}和 Q 如针对式 X 的基团所定义的。

[0519] 针对式 X 的基团表达的优选项同样适用于式 XI。

[0520] 细胞结合剂

[0521] 细胞结合剂可以是任何类型, 并包括肽和非肽。这些可以包括包含至少一个结合位点、淋巴因子、激素、生长因子、营养转运分子或任何其它细胞结合分子或物质的抗体或抗体的片段。

[0522] 肽

[0523] 在一个实施方式中, 细胞结合剂是包含 4-30、优选地 6-20 个连续氨基酸残基的直链或环状肽。在该实施方式中, 优选的是细胞结合剂连接至一个单体或二聚物吡咯并苯并二氮杂卓化合物。

[0524] 在一个实施方式中, 细胞结合剂包含结合整合蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 的肽。该肽通过 XYS 可能对 $\alpha_v\beta_6$ 是有选择性的。

[0525] 在一个实施方式中, 细胞结合剂包含 A20FMDV-Cys 多肽。A20FMDV-Cys 具有序列: NAVPNLRGDLQVLAQKVARTC。可替代地, 可以使用 A20FMDV-Cys 序列的变体, 其中, 一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸残基被另一氨基酸残基取代。此外, 多肽可以具有序列 NAVXXXXXXXXXXXXXRTC。

[0526] 抗体

[0527] 本文的术语“抗体”是在最广义上使用并且确切地覆盖单克隆抗体、多克隆抗体、二聚物、多聚物、多特异性抗体 (例如, 双特异性抗体) 和抗体片段, 只要它们表现出期望的生物活性 (Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861)。抗体可以是鼠科抗体、人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体或来自其他物种的抗体。抗体是能够识别和结合至特异性抗原的由免疫系统产生的蛋白质。(Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York)。靶抗原通常具有许多结合位点, 也称为表位, 其由在多种抗体上的 CDR 所识别。特异性结合至不同表位的每种抗体具有不同的结构。因此, 一种抗原可以具有一种以上的对应抗体。抗体包括全长免疫

球蛋白分子或全长免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即,包含免疫特异性结合感兴趣的靶的抗原或其部分的抗原结合位点的分子,这种靶包括但不限于癌细胞或产生与自身免疫性疾病相关的自身免疫性抗体的细胞。免疫球蛋白可以是免疫球蛋白分子的任何类型(例如 IgG、IgE、IgM、IgD 和 IgA)、类别(例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2)或子类别。免疫球蛋白可以源自任何物种,包括人源、鼠源或兔源。

[0528] “抗体片段”包括全长抗体的一部分,通常是其抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括 Fab、Fab'、F(ab')₂ 和 scFv 片段;双体;线性抗体;Fab 表达文库产生的片段,抗独特型(抗-Id)抗体,CDR(互补决定区)和任何以上免疫特异性结合至癌细胞抗原、病毒抗原或微生物抗原的表位结合片段,单链抗体分子以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0529] 如本文中所使用的,术语“单克隆抗体”是指由基本上同质抗体的群体得到的抗体,即,除可以以少量存在的可能的天然存在的突变之外,包括该群体的单个抗体是相同的。单克隆抗体针对单个抗原位点是高度特异性的。此外,相对于多克隆抗体制剂,其包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体,每个单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。除它们的特异性以外,单克隆抗体是有利的,因为它们可以被合成而不被其他抗体污染。修饰语“单克隆”表示由抗体的基本上同质群体得到的抗体的特性,并且不应当解释为需要通过任何特定方法来生产抗体。例如,通过 Kohler et al(1975)Nature 256:495 首次描述的杂交瘤方法可以制作,或可以通过 DNA 重组方法(参见 US 4816567)制作根据本发明使用的单克隆抗体。也可以使用 Clackson et al(1991)Nature, 352:624-628;Marks et al(1991)J. Mol. Biol., 222:581-597 中描述的技术从噬菌体抗体库或从携带完整人类免疫球蛋白系统的转基因小鼠(Lonberg(2008)Curr. Opinion 20(4):450-459)分离单克隆抗体。

[0530] 本文的单克隆抗体确切地包括“嵌合”抗体以及这种抗体的片段,只要它们表现出期望的生物活性,其中,重链和/或轻链部分与源自特定物种的抗体中的对应序列相同或同源或属于特定抗体类别或子类别,而链的剩余部分与源自另一物种的抗体中的对应序列相同或同源或属于另一抗体类别或子类别(US 4816567;和 Morrison et al(1984)Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855)。嵌合抗体包括包含源自非人类灵长目动物(例如,旧大陆猴或猿猴)的可变结构域抗原结合序列和人类恒定区域序列的“灵长目化的”抗体。

[0531] 本文的“完整抗体”是包含 VL 和 VH 结构域以及轻链恒定结构域(CL)和重链恒定结构域 CH1、CH2 和 CH3 的抗体。恒定结构域可以是天然的序列恒定结构域(例如,人类天然序列恒定结构域)或它的氨基酸序列变体。完整抗体可以具有一种或多种“效应子功能”,其是指由抗体的 Fc 区域(天然序列 Fc 区域或氨基酸序列变体 Fc 区域)引起的生物活性。抗体效应子功能的实例包括 C1q 结合;补体依赖的细胞毒;Fc 受体结合;抗体依赖的细胞介导的细胞毒(ADCC);吞噬作用;和细胞表面受体(如 B 细胞受体和 BCR)的下调。

[0532] 根据它们的重链的恒定结构域的氨基酸序列,可以将完整抗体分为不同“类别”。存在完整抗体的 5 种主要类别:IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM,并且这些中的一些可以进一步分为“子类别”(同型),例如, IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA 和 IgA2。对应于抗体的不同类别的重链恒定结构域分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。免疫球蛋白的不同类别的子单元结构和三种尺寸构型是众所周知的。

[0533] 人源化

[0534] 降低非人类抗体或抗体片段的体内免疫原性的技术包括称作“人源化”的那些。

[0535] “人源化抗体”是指包含人类抗体的至少部分修饰的可变区域的多肽,其中,部分可变区域,优选地明显小于完整的人类可变结构域的部分,已经被来自非人类物种的对应序列置换,并且其中,修饰的可变区域连接至另一蛋白质的至少另一部分,优选地连接至人类抗体的恒定区。表达“人源化抗体”包括人类抗体,其中,一个或多个互补决定区(“CDR”)氨基酸残基和/或一个或多个框架区(“FW”或“FR”)氨基酸残基被来自啮齿动物或其他非人类抗体中的同功(analogous)位点置换。表达“人源化抗体”还包含免疫球蛋白氨基酸序列或它的片段,其包括基本具有人类免疫球蛋白的氨基酸序列的FR和基本具有非人类免疫球蛋白的氨基酸序列的CDR。

[0536] “人源化”形式的非人类(例如,鼠科)抗体是包含源自非人类免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗体。或以另一种方式看,人源化抗体是还包含代替人类序列、来自非人类(例如,鼠科)抗体的选定序列的人类抗体。人源化抗体还包括不显著改变它的结合和/或生物活性的来自相同或不同物种的保守性氨基酸置换或非天然残基。这种抗体是包含源自非人类免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗体。

[0537] 存在大量人源化技术,包括‘CDR移植’、‘定向选择’、‘去免疫’、‘表面重建’(还称为‘外饰’(veneering))、‘复合抗体’、‘人类链含量优化(Human String Content Optimisation)’和框架混合。

[0538] CDR移植

[0539] 在该技术中,人源化抗体是人类免疫球蛋白(受体抗体),其中,来自受体抗体的互补决定区(CDR)的残基被具有期望性质的来自非人类物种如小鼠、大鼠、骆驼、牛、山羊或兔的CDR(供体抗体)取代(实际上,非人类CDR被‘移’至人类框架上)。在一些实施例中,人类免疫球蛋白的框架区(FR)残基被对应的非人类残基取代(例如,这可以发生在当特定的FR残基对结合抗原具有显著作用时)。

[0540] 此外,人源化抗体可以包含在受体抗体或植入的CDR或框架序列中都不能找到的残基。进行这些修饰以进一步改善和最大化抗体性能。因此,一般来说,人源化抗体将包含至少一种以及在一方面中两种的全部可变结构域,其中,所有的高可变区环或全部的高可变区环对应于非人类免疫球蛋白的那些,并且所有或基本所有的FR区是人类免疫球蛋白序列的那些。人源化抗体可选地还将包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分或人类免疫球蛋白的至少一部分。

[0541] 定向选择

[0542] 该方法由以下组成:将对特定表位特异性的给定非人类抗体的 V_H 或 V_L 结构域与人类 V_H 或 V_L 文库组合并且针对感兴趣的抗原选择特异的人类V结构域。然后将该选定的人类 V_H 与 V_L 文库组合以生成完整的人类 V_HxV_L 组合。Nature Biotechnology(N.Y.)12,(1994)899-903中描述了该方法。

[0543] 复合抗体

[0544] 在该方法中,将来自人类抗体的氨基酸序列的两个或多个区段(segment)组合在最终的抗体分子内。它们通过将多个人类 V_H 和 V_L 序列区段组合在组合体中而构建,该组合体在最终的复合抗体V区中限制或避开人类T细胞表位。当需要时,通过用避开T细胞表位的可替代区段替换引起或编码T细胞表位的V区区段来限制或避开T细胞表位。US

2008/0206239A1 中描述了该方法。

[0545] 去免疫

[0546] 该方法涉及从治疗性抗体（或其他分子）的 V 区除去人类（或其他第二物种）T 细胞表位。例如，通过与 MHC 结合基序（如，存储在 www.wehi.edu.au 中的“基序”数据库）比较，分析治疗性抗体 V 区序列中 MHC 类 II 结合基序的存在。可替代地，可以使用如 Altuvia et al. (J. Mol. Biol. 249:244-250 (1995)) 设计的计算线程方法识别 MHC 类 II 结合基序；在这些方法中，针对来自 V 区序列的连续的重叠肽测试了它们与 MHC 类 II 蛋白质的结合能。然后将该数据与其他序列特征上的信息，该信息涉及成功地呈递肽，如两亲性、Rothbard 基序和组织蛋白酶 B 和其他加工酶的切割位点。

[0547] 当已经识别可能的第二物种（例如，人类）的 T 细胞表位时，通过改变一种或多种氨基酸消除它们。修饰的氨基酸通常在 T 细胞表位自身内，但是也可以临近蛋白质的初级或二级结构的表位（因此，在初级结构中可能是不临近的）。最常见地，改变是通过置换的方式，但是在一些情况中，氨基酸添加或删除更适当。

[0548] 通过 DNA 重组技术可以实现所有改变，使得可以通过使用良好建立的方法（如定向诱变）由重组宿主的表达制备最终的分子。然而，也可以使用蛋白质化学或任何其他分子改变方式。

[0549] 表面重建

[0550] 该方法涉及：

[0551] (a) 通过构建非人类抗体可变区的三维模型，确定非人类（例如，啮齿动物）抗体（或它的片段）的构象结构；

[0552] (b) 使用相对可达到分布由足量的非人类和人类抗体可变区重链和轻链的 x-射线晶体结构生成序列对齐，以给出一组重链和轻链框架位置，其中，对齐位置在 98% 足量的非人类抗体重链和轻链中是相同的；

[0553] (c) 使用步骤 (b) 中生成的框架位置组定义待人源化的非人类抗体，一组重链和轻链表面暴露的氨基酸残基；

[0554] (d) 由人类抗体氨基酸序列识别一组重链和轻链表面暴露的氨基酸残基，该氨基酸残基与步骤 (c) 中定义的一组表面暴露的氨基酸残基最为相似，其中，来自人类抗体的重链和轻链自然成对或不能自然成对；

[0555] (e) 在待人源化的非人类抗体的氨基酸序列中，用步骤 (d) 中识别的一组重链和轻链表面暴露的氨基酸残基置换步骤 (c) 中定义的一组重链和轻链表面暴露的氨基酸残基；

[0556] (f) 构建由步骤 (e) 指定的置换得到的非人类抗体的可变区的三维模型；

[0557] (g) 通过比较步骤 (a) 和 (f) 中构建的三维模型，识别步骤 (c) 或 (d) 中识别的组的任何氨基酸残基，该氨基酸残基在待人源化非人类抗体的互补决定区的任何残基的任何原子的 5 埃内；以及

[0558] (h) 将步骤 (g) 中识别的任何残基从人类氨基酸残基变化为原始的非人类氨基酸残基，从而定义表面暴露的氨基酸残基的非人类抗体人源化组；条件是不需要首先进行步骤 (a)，但是必须在步骤 (g) 之前进行步骤 (a)。

[0559] 超人源化

[0560] 该方法比较非人类序列与功能性人类生殖种系基因谱系。选择编码与非人类序列相同或密切相关的典型 (canonical) 结构的那些人类基因。将在 CDR 内具有最高同源性的这些选定的基因选作 FR 供体。最终,非人类 CDR 被移植到这些人类 FR 上。专利 WO 2005/079479 A2 中描述了该方法。

[0561] 人类链含量优化

[0562] 该方法比较非人类 (例如,小鼠) 序列与人类生殖系基因的谱系,并且将差异划分为在可能的 MHC/T 细胞表位程度上定量序列的人类链含量 (HSC)。然后通过使靶序列的 HSC 最大化而不是使用全局同一性测量来将靶序列人源化以生成多种不同的人源化变体 (在 Molecular Immunology, 44, (2007) 1986-1998 中描述)。

[0563] 框架混合

[0564] 将非人类抗体的 CDR 框内融合至包含所有已知的重链和轻链人类生殖系基因框架的 cDNA 池中。然后通过例如筛选噬菌体展示的抗体文库选择人源化抗体。这在 Methods 36, 43-60 (2005) 中被描述。

[0565] 细胞结合剂的实例包括在 WO 2007/085930 中描述使用的那些试剂,通过引用将其结合于此。

[0566] 用于本发明的实施方式的肿瘤相关抗原和同源抗体在以下列出。

[0567] 肿瘤相关抗原和同源抗体

[0568] (1) BMPRI1B (骨形态发生蛋白受体-1B 型)

[0569] 核苷酸

[0570] Genbank 登录号 NM_001203

[0571] Genbank 版本号 NM_001203.2 GI:169790809

[0572] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 23 日,02:06PM

[0573] 多肽

[0574] Genbank 登录号 NP_001194

[0575] Genbank 版本号 NP_001194.1 GI:4502431

[0576] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 23 日,02:06PM

[0577] 交叉引用

[0578] ten Dijke, P., et al Science 264(5155):101-104(1994), Oncogene 14 10(11):1377-1382(1997); WO2004/063362 (权利要求 2); WO2003/042661 (权利要求 12);

[0579] US2003/134790-A1 (第 38-39 页); WO2002/102235 (权利要求 13; 第 296 页); WO2003/055443 (第 91-92 页); WO2002/99122 (实施例 2; 第 528-530 页); WO2003/029421 (权利要求 6); WO2003/024392 (权利要求 2; 图 112); WO2002/98358 (权利要求 1; 第 183 页); WO2002/54940 (第 100-101 页); WO2002/59377 (第 349-350 页); WO2002/30268 (权利要求 27; 第 376 页); 15 WO2001/48204 (实施例; 图 4); NP_001194 骨形态发生蛋白受体, 1B 型 /pid = NP_001194.1.; MIM:603248; AY065994

[0580] (2) E16 (LAT1, SLC7A5)

[0581] 核苷酸

[0582] Genbank 登录号 NM_003486

[0583] Genbank 版本号 NM_003486.5 GI:71979931

- [0584] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 27 日,12:06PM
- [0585] 多肽
- [0586] Genbank 登录号 NP_003477
- [0587] Genbank 版本号 NP_003477.4 GI:71979932
- [0588] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 27 日,12:06PM
- [0589] 交叉引用
- [0590] Biochem. Biophys. Res.
- [0591] Commun. 255(2), 283-288(1999), Nature 395(6699):288-291(1998), Gaugitsch, H. W., et al(1992) J. Biol. Chem. 267(16):11267-11273); W02004/048938(实施例 2); W02004/032842(实施例 IV); W02003/042661(权利要求 12); W02003/016475(权利要求 1); W02002/78524(实施例 2); W02002/99074(权利要求 19; 第 127-129 页); W02002/86443(权利要求 27; 第 222、393 页); W02003/003906(权利要求 10; 第 293 页); W02002/64798(权利要求 33; 第 93-95 页); W02000/14228(权利要求 5; 第 133-136 页); US2003/224454(图 3); 25 W02003/025138(权利要求 12; 第 150 页); NP_003477 溶质载体家族 7(阳离子氨基酸运载体, y+ 系统), 成员 5/pid = NP_003477.3- 智人; MIM:600182; NM_015923.
- [0592] (3)STEAP1(前列腺的六种跨膜上皮抗原)
- [0593] 核苷酸
- [0594] Genbank 登录号 NM_012449
- [0595] Genbank 版本号 NM_012449.2 GI:22027487
- [0596] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 9 日,02:57PM
- [0597] 多肽
- [0598] Genbank 登录号 NP_036581
- [0599] Genbank 版本号 NP_036581.1 GI:9558759
- [0600] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 9 日,02:57PM
- [0601] 交叉引用
- [0602] Cancer Res. 61(15), 5857-5860(2001), Hubert, R. S., et al(1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96(25):14523-14528); W02004/065577(权利要求 6); W02004/027049(图 1L); EP1394274(实施例 11); W02004/016225(权利要求 2); W02003/042661(权利要求 12); US2003/157089(实施例 5); US2003/185830(实施例 5); US2003/064397(图 2); W02002/89747(实施例 5; 第 618-619 页); W02003/022995(实施例 9; 图 13A、35; 实施例 53; 第 173 页, 实施例 2; 图 2A); 前列腺的六种跨膜上皮抗原; MIM:604415.
- [0603] (4)0772P(CA125, MUC16)
- [0604] 核苷酸
- [0605] Genbank 登录号 AF361486
- [0606] Genbank 版本号 AF361486.3 GI:34501466
- [0607] Genbank 记录更新日期 :2010 年 3 月 11 日,07:56AM
- [0608] 多肽
- [0609] Genbank 登录号 AAK74120
- [0610] Genbank 版本号 AAK74120.3 GI:34501467

- [0611] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 11 日,07:56AM
- [0612] 交叉引用
- [0613] J. Biol. Chem. 276(29):27371-27375(2001);W02004/045553(权利要求 14);W02002/92836(权利要求 6;图 12);W02002/83866(权利要求 15;第 116-121 页);US2003/124140(实施例 16);GI:34501467;
- [0614] (5)MPF(MPF, MSLN, SMR, 巨核细胞强化因子, 间皮素)
- [0615] 核苷酸
- [0616] Genbank 登录号 NM_005823
- [0617] Genbank 版本号 NM_005823.5 GI:293651528
- [0618] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 2 日,01:47PM
- [0619] 多肽
- [0620] Genbank 登录号 NP_005814
- [0621] Genbank 版本号 NP_005814.2 GI:53988378
- [0622] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 2 日,01:47PM
- [0623] 交叉引用
- [0624] Yamaguchi, N., et al Biol. Chem. 269(2), 805-808(1994), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96(20):11531-11536(1999), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93 10(1):136-140(1996), J. Biol. Chem. 270(37):21984-21990(1995);W02003/101283(权利要求 14);W02002/102235(权利要求 13;第 287-288 页);W02002/101075(权利要求 4;第 308-309 页);W02002/71928(第 320-321 页);W094/10312(第 52-57 页);IM:601051.
- [0625] (6)Napi3b(NAPI-3B, NPTIIB, SLC34A2, 溶质载体家族 34(磷酸钠), 成员 2, II 型钠依赖型磷酸盐运载体 3b
- [0626] 核苷酸
- [0627] Genbank 登录号 NM_006424
- [0628] Genbank 版本号 NM_006424.2 GI:110611905
- [0629] Genbank 记录更新日期:2012 年 7 月 22 日,03:39PM
- [0630] 多肽
- [0631] Genbank 登录号 NP_006415
- [0632] Genbank 版本号 NP_006415.2 GI:110611906
- [0633] Genbank 记录更新日期:2012 年 7 月 22 日,03:39PM
- [0634] 交叉引用
- [0635] J. Biol. Chem. 277(22):19665-19672(2002), Genomics 62(2):281-284(1999), Feild, J. A., et al(1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 258(3):578-582;W02004/022778(权利要求 2);EP1394274(实施例 11);W02002/102235(权利要求 13;第 20326 页);EP0875569(权利要求 1;第 17-19 页);W02001/57188(权利要求 20;第 329 页);W02004/032842(实施例 IV);W02001/75177(权利要求 24;第 139-140 页);MIM:604217.
- [0636] (7)Sema 5b(FLJ10372, KIAA1445, Mm. 42015, SEMA5B, SEMAG, 脑信号蛋白 5b Hlog, 25 sema 结构域, 七种血小板反应蛋白重复(1 型和类 1 型), 跨膜结构域(TM) 和短细胞质

结构域, (脑信号蛋白)5B)

[0637] 核苷酸

[0638] Genbank 登录号 AB040878

[0639] Genbank 版本号 AB040878.1 GI:7959148

[0640] Genbank 记录更新日期:2006 年 8 月 2 日,05:40PM

[0641] 多肽

[0642] Genbank 登录号 BAA95969

[0643] Genbank 版本号 BAA95969.1 GI:7959149

[0644] Genbank 记录更新日期:2006 年 8 月 2 日,05:40PM

[0645] 交叉引用

[0646] Nagase T., et al (2000) DNA Res. 7(2):143-150 ;W02004/000997 (权利要求 1) ;W02003/003984 (权利要求 1) ;W02002/06339 (权利要求 1 ;第 50 页) ;W02001/88133 (权利要求 1 ;第 41-43、48-58 页) ;W02003/054152 (权利要求 20) ;W02003/101400 (权利要求 11) ;登录:30 Q9P283 ;Genew ;HGNC:10737

[0647] (8)PSCA h1g(2700050C12Rik, C530008016Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA

[0648] 2700050C12 基因)

[0649] 核苷酸

[0650] Genbank 登录号 AY358628

[0651] Genbank 版本号 AY358628.1 GI:37182377

[0652] Genbank 记录更新日期:2009 年 12 月 1 日,04:15AM

[0653] 多肽

[0654] Genbank 登录号 AAQ88991

[0655] Genbank 版本号 AAQ88991.1 GI:37182378

[0656] Genbank 记录更新日期:2009 年 12 月 1 日,04:15AM

[0657] 交叉引用

[0658] Ross et al (2002) Cancer Res. 62:2546-2553 ;US2003/129192 (权利要求 2) ;US2004/044180 (权利要求 12) ;US2004/04417935 (权利要求 11) ;US2003/096961 (权利要求 11) ;US2003/232056 (实施例 5) ;W02003/10575816 (权利要求 12) ;US2003/206918 (实施例 5) ;EP1347046 (权利要求 1) ;W02003/025148 (权利要求 20) ;GI:37182378.

[0659] (9)ETBR(内皮素 B 型受体)

[0660] 核苷酸

[0661] Genbank 登录号 AY275463

[0662] Genbank 版本号 AY275463.1 GI:30526094

[0663] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 11 日,02:26AM

[0664] 多肽

[0665] Genbank 登录号 AAP32295

[0666] Genbank 版本号 AAP32295.1 GI:30526095

[0667] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 11 日,02:26AM

[0668] 交叉引用

[0669] Nakamuta M., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, 34-39, 1991 ;Ogawa Y., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 248-255, 1991 ;Arai H., et al Jpn. Circ. J. 56, 1303-1307, 1992 ;Arai H., et al J. Biol. Chem. 268, 3463-3470, 1993 ;Sakamoto A., Yanagisawa M., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 656-663, 1991 ;Elshourbagy N. A., et al J. Biol. Chem. 268, 3873-3879, 1993 ;Haendler B., et al J. Cardiovasc. Pharmacol. 20, s1-S4, 1992 ;Tsutsumi M., et al Gene 228, 43-49, 1999 ;Strausberg R. L., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 16899-16903, 2002 ;Bourgeois C., et al J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3116-3123, 1997 ;

[0670] Okamoto Y., et al Biol. Chem. 272, 21589-21596, 1997 ;Verheij J. B., et al Am. J. Med. Genet. 108, 223-225, 2002 ;Hofstra R. M. W., et al Eur. J. Hum. Genet. 5, 180-185, 1997 ;Puffenberger E. G., et al Cell 79, 1257-1266, 1994 ;Attie T., et al, Hum. Mol. Genet. 4, 2407-15 2409, 1995 ;Auricchio A., et al Hum. Mol. Genet. 5:351-354, 1996 ;Amiel J., et al Hum. Mol.

[0671] Genet. 5, 355-357, 1996 ;Hofstra R. M. W., et al Nat. Genet. 12, 445-447, 1996 ;Svensson P. J., et al Hum. Genet. 103, 145-148, 1998 ;Fuchs S., et al Mol. Med. 7, 115-124, 2001 ;Pingault V., et al (2002) Hum. Genet. 111, 198-206 ;W02004/045516(权利要求 1) ;W02004/048938(实施例 2) ;W02004/040000(权利要求 151) ;W02003/087768(权利要求 1) ;20W02003/016475(权利要求 1) ;W02003/016475(权利要求 1) ;W02002/61087(图 1) ;W02003/016494(图 6) ;W02003/025138(权利要求 12 ;第 144 页) ;W02001/98351(权利要求 1 ;第 124-125 页) ;EP0522868(权利要求 8 ;第 2 页) ;W02001/77172(权利要求 1 ;第 297-299 页) ;US2003/109676 ;US6518404(图 3) ;US5773223(权利要求 1a ;Col 31-34) ;W02004/001004。

[0672] (10)MSG783(RNF124,假定蛋白质 FLJ20315)

[0673] 核苷酸

[0674] Genbank 登录号 NM_017763

[0675] Genbank 版本号 NM_017763.4 GI:167830482

[0676] Genbank 记录更新日期 :2012 年 7 月 22 日,12:34AM

[0677] 多肽

[0678] Genbank 登录号 NP_060233

[0679] Genbank 版本号 NP_060233.3 GI:56711322

[0680] Genbank 记录更新日期 :2012 年 7 月 22 日,12:34AM

[0681] 交叉引用

[0682] W02003/104275(权利要求 1) ;W02004/046342(实施例 2) ;W02003/042661(权利要求 12) ;W02003/083074(权利要求 14 ;第 61 页) ;W02003/018621(权利要求 1) ;W02003/024392(权利要求 2 ;图 93) ;W02001/66689(实施例 6) ;LocusID:54894.

[0683] (11)STEAP2(HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, 前列腺癌相关基因 1, 前列腺癌相关蛋白质 1, 前列腺 2 的六种跨膜上皮抗原, 六种跨膜前列腺蛋白质)

[0684] 核苷酸

- [0685] Genbank 登录号 AF455138
- [0686] Genbank 版本号 AF455138.1 GI:22655487
- [0687] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 11 日,01:54AM
- [0688] 多肽
- [0689] Genbank 登录号 AAN04080
- [0690] Genbank 版本号 AAN04080.1 GI:22655488
- [0691] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 11 日,1:54AM
- [0692] 交叉引用
- [0693] Lab. Invest. 82(11):1573-1582(2002);W02003/087306;US2003/064397(权利要求 1;图 1);W02002/72596(权利要求 13;第 54-55 页);W02001/72962(权利要求 1;图 4B);35W02003/104270(权利要求 11);W02003/104270(权利要求 16);US2004/005598(权利要求 22);W02003/042661(权利要求 12);US2003/060612(权利要求 12;图 10);W02002/26822(权利要求 23;图 2);W02002/16429(权利要求 12;图 10)GI:22655488.
- [0694] (12)TrpM4(BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B,瞬时受体电位阳离子通道 5,亚科 M,成员 4)
- [0695] 核苷酸
- [0696] Genbank 登录号 NM_017636
- [0697] Genbank 版本号 NM_017636.3 GI:304766649
- [0698] Genbank 记录更新日期:2012 年 6 月 29 日,11:27AM
- [0699] 多肽
- [0700] Genbank 登录号 NP_060106
- [0701] Genbank 版本号 NP_060106.2 GI:21314671
- [0702] Genbank 记录更新日期:2012 年 6 月 29 日,11:27AM
- [0703] 交叉引用
- [0704] Xu, X. Z., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98(19):10692-10697(2001), Cell 109(3):397-407(2002), J. Biol. Chem. 278(33):30813-30820(2003);US2003/143557(权利要求 4);W02000/40614(权利要求 14;第 100-103 页);W02002/10382(权利要求 1;图 9A);W02003/042661(权利要求 12);W02002/30268(权利要求 27;第 391 页);US2003/219806(权利要求 4);W02001/62794(权利要求 1014;图 1A-D);MIM:606936.
- [0705] (13)CRIPTO(CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1,畸胎瘤衍化生长因子)
- [0706] 核苷酸
- [0707] Genbank 登录号 NM_003212
- [0708] Genbank 版本号 NM_003212.3 GI:292494881
- [0709] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 23 日,02:27PM
- [0710] 多肽
- [0711] Genbank 登录号 NP_003203
- [0712] Genbank 版本号 NP_003203.1 GI:4507425
- [0713] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 23 日,02:27PM
- [0714] 交叉引用

[0715] Ciccodicola, A., et al EMBO J. 8(7):1987-1991(1989), Am. J. Hum. Genet. 49(3):555-565(1991));US2003/224411(权利要求1);W02003/083041(实施例1);W02003/034984(权利要求12);W02002/88170(权利要求2;第52-53页);W02003/024392(权利要求2;图58);W02002/16413(权利要求1;第94-95、105页);W02002/22808(权利要求2;图1);US5854399(实施例2;Col 17-18);US5792616(图2);MIM:187395.

[0716] (14)CD21(CR2(补体受体2)或C3DR(C3d/EB病毒受体)或Hs.73792)

[0717] 核苷酸

[0718] Genbank 登录号 M26004

[0719] Genbank 版本号 M26004.1 GI:181939

[0720] Genbank 记录更新日期:2012年6月23日,08:47AM

[0721] 多肽

[0722] Genbank 登录号 AAA35786

[0723] Genbank 版本号 AAA35786.1 GI:181940

[0724] Genbank 记录更新日期:2010年6月23日,08:47AM

[0725] 交叉引用

[0726] Fujisaku et al(1989)J. Biol. Chem. 264(4):2118-2125);Weis J. J., et al J. Exp. Med. 167, 1047-1066, 1988;Moore M., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84, 9194-9198, 1987;Barel M., et al Mol. Immunol. 35, 1025-1031, 1998;Weis J. J., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83, 5639-5643, 1986;Sinha S. K., et al(1993) J. Immunol. 150, 5311-5320;W02004/045520(实施例4);US2004/005538(实施例1);W02003/062401(权利要求9);W02004/045520(实施例4);W091/02536(图9.1-9.9);W02004/020595(权利要求1);登录:P20023;Q13866;Q14212;EMBL;M26004;AAA35786.1.

[0727] (15)CD79b(CD79B, CD79 β , Igb(免疫球蛋白相关 β), B29)

[0728] 核苷酸

[0729] Genbank 登录号 NM_000626

[0730] Genbank 版本号 NM_000626.2 GI:90193589

[0731] Genbank 记录更新日期:2012年6月26日,01:53PM

[0732] 多肽

[0733] Genbank 登录号 NP_000617

[0734] Genbank 版本号 NP_000617.1 GI:11038674

[0735] Genbank 记录更新日期:2012年6月26日,01:53PM

[0736] 交叉引用

[0737] Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2003)100(7):4126-

[0738] 4131, Blood(2002)100(9):3068-3076, Muller et al(1992)Eur. J. Immunol. 22(6):1621-1625);W02004/016225(权利要求2,图140);W02003/087768、US2004/101874(权利要求1,第102页);W02003/062401(权利要求9);W02002/78524(实施例2);US2002/150573(权利要求355,第15页);US5644033;W02003/048202(权利要求1,第306和309页);WO 99/58658、US6534482(权利要求13,图17A/B);W02000/55351(权

利要求 11,第 1145-1146 页);MIM:147245

[0739] (16)FcRH2(IFGP4, IRTA4, SPAP1A(包含磷酸酶锚蛋白质 51a 的 SH2), SPAP1B, SPAP1C)

[0740] 核苷酸

[0741] Genbank 登录号 NM_030764

[0742] Genbank 版本号 NM_030764.3 GI:227430280

[0743] Genbank 记录更新日期:2012 年 6 月 30 日,12:30AM

[0744] 多肽

[0745] Genbank 登录号 NP_110391

[0746] Genbank 版本号 NP_110391.2 GI:19923629

[0747] Genbank 记录更新日期:2012 年 6 月 30 日,12:30AM

[0748] 交叉引用

[0749] AY358130);Genome Res. 13(10):2265-2270(2003), Immunogenetics 54(2):87-95(2002), Blood 99(8):2662-2669(2002), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98(17):9772-9777(2001), Xu, M. J., et al(2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 280(3):768-775;W02004/016225(权利要求 2);W02003/077836;W02001/38490(权利要求 5;图 18D-1-18D-2);W02003/097803(权利要求 12);

[0750] 10 W02003/089624(权利要求 25);:MIM:606509.

[0751] (17)HER2(ErbB2)

[0752] 核苷酸

[0753] Genbank 登录号 M11730

[0754] Genbank 版本号 M11730.1 GI:183986

[0755] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:47AM

[0756] 多肽

[0757] Genbank 登录号 AAA75493

[0758] Genbank 版本号 AAA75493.1 GI:306840

[0759] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:47AM

[0760] 交叉引用

[0761] Coussens L., et al Science(1985) 230(4730):1132-1139);Yamamoto T., et al Nature 319, 230-234, 1986;Semba K., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82, 6497-6501, 1985;Swiercz J. M., et al J. Cell Biol. 165, 869-15880, 2004; Kuhns J. J., et al J. Biol. Chem. 274, 36422-36427, 1999;Cho H.-S., et al Nature 421, 756-760, 2003;Ehsani A., et al(1993) Genomics 15, 426-429;W02004/048938(实施例 2);W02004/027049(图 1I);W02004/009622;W02003/081210;

[0762] W02003/089904(权利要求 9);W02003/016475(权利要求 1);US2003/118592; W02003/008537(权利要求 1);W02003/055439(权利要求 29);图 1A-B);W02003/025228(权利要求 37;图 5C);20 W02002/22636(实施例 13;第 95-107 页);W02002/12341(权利要求 68;图 7);W02002/13847(第 71-74 页);W02002/14503(第 114-117 页); W02001/53463(权利要求 2;第 41-46 页);W02001/41787(第 15 页);W02000/44899(权利

要求 52 ;图 7) ;W02000/20579(权利要求 3 ;图 2) ;US5869445(权利要求 3 ;Co1 31-38) ; W09630514(权利要求 2 ;第 56-61 页) ;EP1439393(权利要求 7) ;W02004/043361(权利要求 7) ;W02004/022709 ;W02001/0024425(实施例 3 ;图 4) ;登录 :P04626 ;EMBL ;M11767 ; AAA35808. 1. EMBL ;M11761 ;AAA35808. 1

[0763] 抗体

[0764] Abbott :US20110177095

[0765] 例如,包含 CDR 的抗体,该 CDR 整体至少 80% 的序列与具有 SEQ ID NO:3(CDR-H1)、 SEQ ID NO:4(CDR-H2)、SEQ ID NO:5(CDR-H3)、SEQ ID NO:104 和 / 或 SEQ ID NO:6(CDR-L1)、 SEQ ID NO:7(CDR-L2) 以及 SEQ ID NO:8(CDR-L3) 的氨基酸序列的 CDR 相同,其中,抗-HER2 抗体或抗 HER2 结合片段与具有 SEQ ID NO:1 的 VH 和 SEQ ID NO:2 的 VL 的抗体相比降低的免疫原性。

[0766] Biogen :US20100119511

[0767] 例如,ATCC 登录号 :PTA-10355、PTA-10356、PTA-10357、PTA-10358 例如,纯化的抗体分子,其结合至包含来自抗体的所有六种 CDR 或包含与所述 CDR 相同或具有所述 CDR 的不多于两种改变的 CDR 的 HER2,所述所有六种 CDR 选自由 BIIB71F10(SEQ ID NO:11,13)、 BIIB69A09(SEQ ID NO:15,17) ;BIIB67F10(SEQ ID NO:19,21) ;BIIB67F11(SEQ ID NO:23, 25)、BIIB66A12(SEQ ID NO:27,29)、BIIB66C01(SEQ ID NO:31,33)、BIIB65C10(SEQ ID NO:35,37)、BIIB65H09(SEQ ID NO:39,41) 和 BIIB65B03(SEQ ID NO:43,45) 组成的组。

[0768] 赫赛汀 (Genentech)-US6,054,297 ;ATCC 登录号 CRL-10463 (Genentech) 帕妥珠单抗 (Genentech)

[0769] US20110117097

[0770] 例如,参见 SEQ ID No. 15&16、SEQ ID No. 17&18、SEQ ID No. 23&24&ATCC 登录号 HB-12215、HB-12216、CRL 10463、HB-12697。

[0771] US20090285837

[0772] US20090202546

[0773] 例如,ATCC 登录号 :HB-12215、HB-12216、CRL 10463、HB-12698。US20060088523

[0774] - 例如,ATCC 登录号 :HB-12215、HB-12216

[0775] - 例如,分别包含 SEQ ID NO. 3 和 4 中的可变轻氨基酸序列和可变重氨基酸序列的抗体。

[0776] - 例如,包含选自 SEQ ID No. 15 和 23 的轻链氨基酸序列以及选自 SEQ ID No. 16 和 24 的重链氨基酸序列的抗体

[0777] US20060018899

[0778] - 例如,ATCC 登录号 : (7C2)HB-12215、(7F3)HB-12216、(4D5)CRL-10463、(2C4) HB-12697。

[0779] - 例如,包含 SEQ ID No. 23 中的氨基酸序列或其去酰胺基和 / 或氧化变体的抗体。

[0780] US2011/0159014

[0781] - 例如,具有包含 SEQ ID NO:1”的高变异区的轻链可变结构域的抗体。

[0782] - 例如,具有包含 SEQ ID NO:2 的高变异区的重链可变结构域的抗体。
US20090187007

- [0783] Glycotope :TrasGEX 抗体 <http://www.glycotope.com/pipeline>
- [0784] 例如,参见国际关节癌研究院(International Joint Cancer Institute)和长海医院癌症中心(Changhai Hospital Cancer Cent):HMTI-Fc Ab-Gao J.,et al BMB Rep. 2009 年 10 月 31 日;42(10):636-41。
- [0785] Symphogen :US20110217305
- [0786] 中国联合干细胞和基因工程(Union Stem Cell&Gene Engineering,China)-Liu HQ.,et al Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2010 年 5 月;26(5):456-8.
- [0787] (18)NCA(CEACAM6)
- [0788] 核苷酸
- [0789] Genbank 登录号 M18728
- [0790] Genbank 版本号 M18728.1 GI:189084
- [0791] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:48AM
- [0792] 多肽
- [0793] Genbank 登录号 AAA59907
- [0794] Genbank 版本号 AAA59907.1 GI:189085
- [0795] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:48AM
- [0796] 交叉引用
- [0797] Barnett T.,et al Genomics 3,59-66,1988;Tawaragi Y.,et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 150,89-96,1988;Strausberg R.L.,et al Proc.Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99:16899-16903,2002;W02004/063709;EP1439393(权利要求 7);W02004/044178(实施例 4);W02004/031238;W02003/042661(权利要求 12);W02002/78524(实施例 2);W02002/86443(权利要求 27;第 427 页);W02002/60317(权利要求 2);登录:P40199;Q14920;EMBL;M29541;AAA59915.1.
- [0798] EMBL;M18728.
- [0799] (19)MDP(DPEP1)
- [0800] 核苷酸
- [0801] Genbank 登录号 BC017023
- [0802] Genbank 版本号 BC017023.1 GI:16877538
- [0803] Genbank 记录更新日期:2012 年 3 月 6 日,01:00PM
- [0804] 多肽
- [0805] Genbank 登录号 AAH17023
- [0806] Genbank 版本号 AAH17023.1 GI:16877539
- [0807] Genbank 记录更新日期:2012 年 3 月 6 日,01:00PM
- [0808] 交叉引用
- [0809] Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99(26):16899-16903(2002);W02003/016475(权利要求 1);W02002/64798(权利要求 33;第 85-87 页);JP05003790(图 6-8);W099/46284(图 9);MIM:179780.
- [0810] (20)IL20R- α (IL20Ra, ZCYTOR7)
- [0811] 核苷酸

- [0812] Genbank 登录号 AF184971
- [0813] Genbank 版本号 AF184971.1 GI:6013324
- [0814] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 10 日,10:00PM
- [0815] 多肽
- [0816] Genbank 登录号 AAF01320
- [0817] Genbank 版本号 AAF01320.1 GI:6013325
- [0818] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 10 日,10:00PM
- [0819] 交叉引用
- [0820] Clark H.F., et al Genome Res. 13, 2265-2270, 2003; Mungall A. J., et al Nature 425, 805-811, 2003; Blumberg H., et al Cell 104, 9-19, 2001; Dumoutier L., et al J. Immunol. 167, 3545-3549,
- [0821] 2001; Parrish-Novak J., et al J. Biol. Chem. 277, 47517-47523, 2002; Pletnev S., et al (2003) 10 Biochemistry 42:12617-12624; Sheikh F., et al (2004) J. Immunol. 172, 2006-2010; EP1394274(实施例 11); US2004/005320(实施例 5); W02003/029262(第 74-75 页); W02003/002717(权利要求 2; 第 63 页); W02002/22153(第 45-47 页); US2002/042366(第 20-21 页); W02001/46261(第 57-59 页); W02001/46232(第 63-65 页); W098/37193(权利要求 1; 第 55-59 页); 登录: Q9UHF4; Q6UWA9; Q96SH8; EMBL; AF184971; AAF01320.1。
- [0822] (21) 短蛋白聚糖 (BCAN, BEHAB)
- [0823] 核苷酸
- [0824] Genbank 登录号 AF229053
- [0825] Genbank 版本号 AF229053.1 GI:10798902
- [0826] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 11 日,12:58AM
- [0827] 多肽
- [0828] Genbank 登录号 AAG23135
- [0829] Genbank 版本号 AAG23135.1 GI:10798903
- [0830] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 11 日,12:58AM
- [0831] 交叉引用
- [0832] Gary S. C., et al Gene 256, 139-147, 2000; Clark H.F., et al Genome Res. 13, 2265-2270, 2003; Strausberg R. L., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 16899-16903, 2002; US2003/186372(权利要求 11); US2003/186373(权利要求 11); US2003/119131(权利要求 1; 图 52); US2003/119122(权利要求 1; 图 52); US2003/119126(权利要求 1); US2003/119121(权利要求 1; 图 52); US2003/119129(权利要求 1); US2003/119130(权利要求 1); US2003/119128(权利要求 1; 图 52); US2003/119125(权利要求 1); W02003/016475(权利要求 1); W02002/02634(权利要求 1)
- [0833] (22) EphB2R (DRT, ERK, Hek5, EPHT3, Tyro5)
- [0834] 核苷酸
- [0835] Genbank 登录号 NM_004442
- [0836] Genbank 版本号 NM_004442.6 GI:111118979

- [0837] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 8 日,04:43PM
- [0838] 多肽
- [0839] Genbank 登录号 NP_004433
- [0840] Genbank 版本号 NP_004433.2 GI:21396504
- [0841] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 8 日,04:43PM
- [0842] 交叉引用
- [0843] Chan, J. 和 Watt, V. M., Oncogene 6(6), 1057-1061(1991) Oncogene 10(5):897-905(1995), Annu. Rev. Neurosci. 21:309-345(1998), Int. Rev. Cytol. 196:177-244(2000); W02003042661(权利要求 12); W0200053216(权利要求 1; 第 41 页); W02004065576(权利要求 1); W02004020583(权利要求 9); W02003004529(第 128-132 页); W0200053216(权利要求 1; 第 42 页); MIM:600997.
- [0844] (23)ASLG659(B7h)
- [0845] 核苷酸
- [0846] Genbank 登录号 AX092328
- [0847] Genbank 版本号 AX092328.1 GI:13444478
- [0848] Genbank 记录更新日期 :2011 年 1 月 26 日,07:37AM
- [0849] 交叉引用
- [0850] US2004/0101899(权利要求 2); W02003104399(权利要求 11); W02004000221(图 3); US2003/165504(权利要求 1); US2003/124140(实施例 2); US2003/065143(图 60); W02002/102235(权利要求 13; 第 299 页) US2003/091580(实施例 2); W02002/10187(权利要求 6; 图 10); W02001/94641(权利要求 12; 图 7b); W02002/02624(权利要求 13; 图 1A-1B); US2002/034749(权利要求 54; 第 45-46 页); W02002/06317(实施例 2; 第 320-321 页, 权利要求 34; 第 321-322 页); W02002/71928(第 468-469 页); W02002/02587(实施例 1; 图 1); W02001/40269(实施例 3; 第 190-192 页); W02000/36107(实施例 2; 第 205-207 页); W02004/053079(权利要求 12); W02003/004989(权利要求 1); W02002/71928(第 233-234, 452-453 页); WO 01/16318.
- [0851] (24)PSCA(前列腺干细胞抗原前体)
- [0852] 核苷酸
- [0853] Genbank 登录号 AJ297436
- [0854] Genbank 版本号 AJ297436.1 GI:9367211
- [0855] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 1 日,11:25AM
- [0856] 多肽
- [0857] Genbank 登录号 CAB97347
- [0858] Genbank 版本号 CAB97347.1 GI:9367212
- [0859] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 1 日,11:25AM
- [0860] 交叉引用
- [0861] Reiter R. E., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 95, 1735-1740, 1998; Gu Z., et al Oncogene 19,
- [0862] 1288-1296, 2000; Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 275(3):783-788;

W02004/022709 ;EP1394274(实 施 例 11) ;US2004/018553(权 利 要 求 17) ;
W02003/008537(权利要求 1) ;W02002/81646(权利要求 1 ;第 164 页) ;W02003/003906(权
利要求 10 ;第 288 页) ;W02001/40309(实施例 1 ;图 17) ;US2001/055751(实施例 1 ;图 1b) ;
W02000/32752(权利要求 18 ;图 1) ;W098/51805(权利要求 17 ;第 97 页) ;W098/51824(权
利要求 10 ;第 94 页) ;W098/40403(权利要求 2 ;图 1B) ;登录 :043653 ;EMBL ;AF043498 ;
AAC39607. 1

[0863] (25)GEDA

[0864] 核苷酸

[0865] Genbank 登录号 AY260763

[0866] Genbank 版本号 AY260763. 1 GI:30102448

[0867] Genbank 记录更新日期 :2010 年 3 月 11 日,02:24AM

[0868] 多肽

[0869] Genbank 登录号 AAP14954

[0870] Genbank 版本号 AAP14954. 1 GI:30102449

[0871] Genbank 记录更新日期 :2010 年 3 月 11 日,02:24AM

[0872] 交叉引用

[0873] AP14954 脂肪瘤 HMGIC 融合-伴侣样蛋白质 /pid = AAP14954. 1- 智人 (人
类) (AP14954 lipoma HMGIC fusion-partnerlike protein/pid = AAP14954. 1-Homo
sapiens(human)) ;W02003/054152(权 利 要 求 20) ;W02003/000842(权 利 要 求 1) ;
W02003/023013(实施例 3, 权利要求 20) ;US2003/194704(权利要求 45) ;GI:30102449 ;

[0874] (26)BAFF-R(B 细胞激活因子受体, BLyS 受体 3, BR3)

[0875] 核苷酸

[0876] Genbank 登录号 AF116456

[0877] Genbank 版本号 AF116456. 1 GI:4585274

[0878] Genbank 记录更新日期 :2010 年 3 月 10 日,09:44PM

[0879] 多肽

[0880] Genbank 登录号 AAD25356

[0881] Genbank 版本号 AAD25356. 1 GI:4585275

[0882] Genbank 记录更新日期 :2010 年 3 月 10 日,09:44PM

[0883] 交叉引用

[0884] BAFF 受体 /pid = NP_443177. 1- 智人 (BAFF receptor/pid = NP_443177. 1-Homo
sapiens) :Thompson, J. S., et al Science 293(5537), 2108-2111(2001) ;W02004/058309 ;
W02004/011611 ;W02003/045422(实施例 ;第 32-33 页) ;W02003/014294(权利要求 35 ;
图 6B) ;W02003/035846(权 利 要 求 70 ;第 615-616 页) ;W02002/94852(Co1 136-137) ;
W02002/3876625(权利要求 3 ;第 133 页) ;W02002/24909(实施例 3 ;图 3) ;MIM:606269 ;
NP_443177. 1 ;NM_052945_1 ;AF132600

[0885] (27)CD22(B 细胞受体 CD22-B 同种型, BL-CAM, Lyb-8, Lyb8, SIGLEC-2, FLJ22814)

[0886] 核苷酸

[0887] Genbank 登录号 AK026467

- [0888] Genbank 版本号 AK026467.1 GI:10439337
- [0889] Genbank 记录更新日期 :2006 年 9 月 11 日,11:24PM
- [0890] 多肽
- [0891] Genbank 登录号 BAB15489
- [0892] Genbank 版本号 BAB15489.1 GI:10439338
- [0893] Genbank 记录更新日期 :2006 年 9 月 11 日,11:24PM
- [0894] 交叉引用
- [0895] Wilson et al(1991)J. Exp. Med. 173:137-146 ;30W02003/072036(权利要求 1 ;图 1) ;IM:107266 ;NP_001762.1 ;NM_001771_1.
- [0896] (27a)CD22(CD22 分子)
- [0897] 核苷酸
- [0898] Genbank 登录号 X52785
- [0899] Genbank 版本号 X52785.1 GI:29778
- [0900] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 2 日,10:09AM
- [0901] 多肽
- [0902] Genbank 登录号 CAA36988
- [0903] Genbank 版本号 CAA36988.1 GI:29779
- [0904] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 2 日,10:09AM
- [0905] 交叉引用
- [0906] Stamenkovic I. et al., Nature 345(6270), 74-77(1990) ??
- [0907] 其他信息
- [0908] 官方符号 :CD22
- [0909] 其他别名 :SIGLEC-2, SIGLEC2
- [0910] 其他命名 :B 细胞受体 CD22 ;B 淋巴细胞粘附分子 ;BL-CAM ;CD22 抗原 ;T 细胞表面抗原 Leu-14 ;唾液酸结合 Ig 样凝集素 2(sialic acid binding Ig-like lectin 2) ;唾液酸结合 Ig 样凝集素 2
- [0911] 抗体
- [0912] G5/44(伊 珠 单 抗 (Inotuzumab)) :DiJoseph JF., et al Cancer Immunol Immunother. 2005 年 1 月 ;54(1):11-24.
- [0913] 依帕珠单抗 (Epratuzumab)-Goldenberg DM., et al Expert Rev Anticancer Ther. 6(10):1341-53, 2006.
- [0914] (28)CD79a(CD79A, CD79 α), 免疫球蛋白相关 α , 与 Ig β (CD79B) 共价相互作用并在表面上与 Ig M 35 分子形成络合物的 B 细胞特异性蛋白质, 转导参与 B 细胞分化的信号), pI:4.84, MW:25028 TM:2
- [0915] [P] 基因染色体 :19q13.2).
- [0916] 核苷酸
- [0917] Genbank 登录号 NM_001783
- [0918] Genbank 版本号 NM_001783.3 GI:90193587
- [0919] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 26 日 01:48PM

[0920] 多肽

[0921] Genbank 登录号 NP_001774

[0922] Genbank 版本号 .NP_001774.1 GI:4502685

[0923] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 26 日 01:48PM

[0924] 交叉引用

[0925] W02003/088808、US2003/0228319 ;W02003/062401(权 利 要 求 9) ;US2002/150573(权 利 要 求 4, 第 13-14 页) ;W099/58658(权 利 要 求 13, 图 16) ;W092/07574(图 1) ;US5644033 ;Ha et al(1992)J. Immunol. 148(5):1526-1531 ;Müller et al(1992)Eur. J. Immunol..22:1621-1625 ;Hashimoto et al(1994)Immunogenetics 40(4):287-295 ;Preud'homme et al(1992)Clin. Exp.

[0926] 5 Immunol. 90(1):141-146 ;Yu et al(1992)J. Immunol. 148(2)633-637 ;Sakaguchi et al(1988)

[0927] EMBO J. 7(11):3457-3464

[0928] (29)CXCR5(Burkitt's 淋巴瘤受体 1,由 CXCL13 激活的 G 蛋白偶联型受体,在淋巴细胞迁移和体液防御中起作用,在 HIV-2 感染中发挥 10 作用并可能发展 AIDS、淋巴瘤、骨髓瘤和白血病) ;372aa, pI :8.54MW :41959 TM:7[P] 基因染色体 :11q23.3,

[0929] 核苷酸

[0930] Genbank 登录号 NM_001716

[0931] Genbank 版本号 NM_001716.4 GI:342307092

[0932] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:49PM

[0933] 多肽

[0934] Genbank 登录号 NP_001707

[0935] Genbank 版本号 NP_001707.1 GI:4502415

[0936] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:49PM

[0937] 交叉引用

[0938] W02004/040000 ;W02004/015426 ;US2003/105292(实施例 2) ;US6555339(实施例 2) ;W02002/61087(图 1) ;W02001/57188(权利要求 20, 第 269 页) ;W02001/72830(第 12-13 页) ;W02000/22129(实施例 1, 第 152-153 页, 15 实施例 2, 第 254-256 页) W099/28468(权利要求 1, 第 38 页) ;US5440021(实施例 2, col 49-52) ;W094/28931(第 56-58 页) ;W092/17497(权利要求 7, 图 5) ;Dobner et al(1992)Eur. J. Immunol. 22:2795-2799 ;Barella et al(1995)Biochem. J. 309:773-779

[0939] (30)HLA-DOB(结合肽并将它们 20 呈现至 CD4+T 淋巴细胞的 MHC II 类分子(Ia 抗原)的子单元,273aa, pI :56, MW :30820. TM:1[P] 基因染色体 :6p21.3)

[0940] 核苷酸

[0941] Genbank 登录号 NM_002120

[0942] Genbank 版本号 NM_002120.3 GI:118402587

[0943] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 8 日,04:46PM

[0944] 多肽

[0945] Genbank 登录号 NP_002111

[0946] Genbank 版本号 NP_002111.1 GI:4504403

[0947] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 8 日,04:46PM

[0948] 交叉引用

[0949] Tonnelie et al(1985)EMBO J.4(11):2839-2847;Jonsson et al(1989) Immunogenetics 29(6):411-413;Beck et al(1992)J.Mol.Biol.228:433-441; Strausberg et al(2002)Proc.Natl.Acad.Sci USA 99:16899-16903;Serenius et al(1987)J.Biol.Chem.262:8759-8766;Beck et al(1996)J.Mol.Biol.25255:1-13; Naruse et al(2002)Tissue Antigens 59:512-519;W099/58658(权利要求 13,图 15);US6153408(Col 35-38);US5976551(col 168-170);US6011146(col 145-146); Kasahara et al(1989)Immunogenetics 30(1):66-68;Larhammar et al(1985)J.Biol. Chem. 260(26):14111-14119

[0950] (31)P2X5(嘌呤受体 P2X 配体门控离子通道 5,由细胞外 ATP 门控的离子通道, 可以涉及突触传递和神经发生,缺乏可能导致特发性逼尿肌不稳定的病理);422aa, pI:7.63, MW:47206 TM:1[P] 基因染色体:17p13.3)。

[0951] 核苷酸

[0952] Genbank 登录号 NM_002561

[0953] Genbank 版本号 NM_002561.3 GI:325197202

[0954] Genbank 记录更新日期:2012 年 6 月 27 日,12:41AM

[0955] 多肽

[0956] Genbank 登录号 NP_002552

[0957] Genbank 版本号 .NP_002552.2 GI:28416933

[0958] Genbank 记录更新日期:2012 年 6 月 27 日,12:41AM

[0959] 交叉引用

[0960] Le et al(1997)FEBS Lett.418(1-2):195-199;W02004/047749; W02003/072035(权利要求 10)Touchman et al(2000)Genome Res.10:165-173; W02002/22660(权利要求 20);W02003/093444(权利要求 1);W02003/087768(权利要求 1); W02003/029277(第 82 页)

[0961] (32)CD72(B 细胞分化抗原 CD72, Lyb-2);359aa, pI:8.66, MW:40225, TM:1 5[P] 基因染色体:9p13.3)。

[0962] 核苷酸

[0963] Genbank 登录号 NM_001782

[0964] Genbank 版本号 NM_001782.2 GI:194018444

[0965] Genbank 记录更新日期:2012 年 6 月 26 日,01:43PM

[0966] 多肽

[0967] Genbank 登录号 NP_001773

[0968] Genbank 版本号 NP_001773.1 GI:4502683

[0969] Genbank 记录更新日期:2012 年 6 月 26 日,01:43PM

[0970] 交叉引用

[0971] W02004042346(权利要求 65);W02003/026493(第 51-52,57-58 页);

W02000/75655(第105-106页);Von Hoegen et al(1990)J. Immunol. 144(12):4870-4877; Strausberg et al(2002)Proc. Natl. Acad. Sci USA 99:16899-16903.

[0972] (33)LY64(淋巴细胞抗原64(RP105),I型富含亮氨酸的膜蛋白重复(LRR)家族,调节B细胞的活化和细胞凋亡,功能丧失与患者中系统性红斑狼疮的病情加重相关);661aa, pI:6.20, MW:74147 TM:1[P] 基因染色体:5q12)。

[0973] 核苷酸

[0974] Genbank 登录号 NM_005582

[0975] Genbank 版本号 NM_005582.2 GI:167555126

[0976] Genbank 记录更新日期:2012年9月2日,01:50PM

[0977] 多肽

[0978] Genbank 登录号 NP_005573

[0979] Genbank 版本号 NP_005573.2 GI:167555127

[0980] Genbank 记录更新日期:2012年9月2日,01:50PM

[0981] 交叉引用

[0982] US2002/193567;W097/07198(权利要求11,第39-42页);Miura et al(1996)15Genomics 38(3):299-304;Miura et al(1998)Blood 92:2815-2822; W02003/083047;W097/44452(权利要求8,第57-61页);W02000/12130(第24-26页)。

[0983] (34)FcRH1(F受体样蛋白质1,用于包含C2型Ig样和ITAM结构域的免疫球蛋白Fc结构域的假定受体,可能在B淋巴细胞20分化中发挥作用);429aa, pI:5.28, MW:46925 TM:1[P] 基因染色体:1q21-1q22)

[0984] 核苷酸

[0985] Genbank 登录号 NM_052938

[0986] Genbank 版本号 NM_052938.4 GI:226958543

[0987] Genbank 记录更新日期:2012年9月2日,01:43PM

[0988] 多肽

[0989] Genbank 登录号 NP_443170

[0990] Genbank 版本号 NP_443170.1 GI:16418419

[0991] Genbank 记录更新日期:2012年9月2日,01:43PM

[0992] 交叉引用

[0993] W02003/077836;W02001/38490(权利要求6,图18E-1-18-E-2);Davis et al(2001)Proc. Natl. Acad. Sci USA 98(17):9772-9777;W02003/089624(权利要求8); EP1347046(权利要求1);W02003/089624(权利要求7)。

[0994] (35)IRTA2(免疫球蛋白超家族受体易位相关2,在B细胞发育和淋巴瘤生成中可能起作用的免疫受体;由易位引起的基因放松管制发生在一些B细胞恶性肿瘤中);977aa, pI:6.88, MW:106468, TM:1[P] 基因染色体:1q21)

[0995] 核苷酸

[0996] Genbank 登录号 AF343662

[0997] Genbank 版本号 AF343662.1 GI:13591709

[0998] Genbank 记录更新日期:2010年3月11日,01:16AM

[0999] 多肽

[1000] Genbank 登录号 AAK31325

[1001] Genbank 版本号 AAK31325.1 GI:13591710

[1002] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 11 日,01:16AM

[1003] 交叉引用

[1004] AF343663、AF343664、AF343665、AF369794、AF397453、AK090423、AK090475、AL834187、AY358085; 小鼠:AK089756、AY158090、AY506558;NP_112571.1;W02003/024392(权利要求 2,图 97);Nakayama et al(2000)Biochem. Biophys. Res. Commun. 277(1):124-127;W02003/077836;W02001/38490(权利要求 3,图 18B-1-18B-2)。

[1005] (36)TENB2(TMEFF2,脑肿瘤抑癌蛋白(tomoregulin),TPEF,HPP1,TR,假定的跨膜 35 蛋白聚糖,涉及生长因子和卵泡抑素的 EGF/调蛋白家族);374aa)

[1006] 核苷酸

[1007] Genbank 登录号 AF179274

[1008] Genbank 版本号 AF179274.2 GI:12280939

[1009] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 11 日,01:05AM

[1010] 多肽

[1011] Genbank 登录号 AAD55776

[1012] Genbank 版本号 AAD55776.2 GI:12280940

[1013] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 11 日,01:05AM

[1014] 交叉引用

[1015] NCBI 登录:AAD55776、AAF91397、AAG49451、NCBI 参考序列:NP_057276;NCBI Gene:23671;OMIM:605734;SwissProt Q9UIK5;AY358907、CAF85723、CQ782436;W02004/074320;JP2004113151;W02003/042661;W02003/009814;EP1295944(第 69-70 页);W02002/30268(第 329 页);W02001/90304;US2004/249130;US2004/022727;W02004/063355;US2004/197325;US2003/232350;5 US2004/005563;US2003/124579;Horie et al(2000)Genomics 67:146-152;Uchida et al(1999)Biochem. Biophys. Res. Commun. 266:593-602;Liang et al (2000)Cancer Res. 60:4907-12;Glynne-Jones et al(2001)Int J Cancer. Oct 15;94(2):178-84.

[1016] (37)PSMA - FOLH1(叶酸水解酶(前列腺特异性膜抗原)1)

[1017] 核苷酸

[1018] Genbank 登录号 M99487

[1019] Genbank 版本号 M99487.1 GI:190663

[1020] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:48AM

[1021] 多肽

[1022] Genbank 登录号 AAA60209

[1023] Genbank 版本号 AAA60209.1 GI:190664

[1024] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:48AM

[1025] 交叉引用

[1026] Israeli R. S., et al Cancer Res. 53(2), 227-230(1993)

[1027] 其他信息

[1028] 官方符号 (官方标志, Official Symbol): FOLH1

[1029] 其他别名: GIG27、FGCP、FOLH、GCP2、GCPII、NAALAD1、NAALAdase、PSM、PSMA、mGCP

[1030] 其他命名: N-乙酰化 α 连接的酸性二肽酶 1; N-乙酰化 α -连接的酸性二肽酶 I; NAALADase I; 细胞生长抑制基因 27 蛋白质; 叶酰聚- γ -谷氨酸羧肽酶; 谷氨酸羧化酶 II; 谷氨酸羧肽酶 2; 谷氨酸羧肽酶 II; 膜谷氨酸羧肽酶; 前列腺特异性膜抗原变体 F; 蝶酰聚- γ -谷氨酸羧肽酶

[1031] 抗体

[1032] US 7,666,425:

[1033] 由杂交瘤细胞 (Hybridomas) 生产的具有以下 ATCC 参考的抗体: ATCC 登录号 HB-12101、ATCC 登录号 HB-12109、ATCC 登录号 HB-12127 和 ATCC 登录号 HB-12126。

[1034] Proscan: 选自由以下组成的组的单克隆抗体: 8H12、3E11、17G1、29B4、30C1 和 20F2 (US 7,811,564; Moffett S., et al Hybridoma (Larchmt). 2007 Dec; 26(6): 363-72)。

[1035] Cytogen: 单克隆抗体 7E11-C5 (ATCC 登录号 HB 10494) 和 9H10-A4 (ATCC 登录号 HB11430) - US 5,763,202

[1036] GlycoMimetics: NUH2-ATCC 登录号 HB 9762 (US 7,135,301)

[1037] 人类基因组科学 (Human Genome Science): HPRAJ70-ATCC 登录号 97131 (US 6,824,993); 作为作为美国模式培养物保藏所 (American Type Culture Collection) ("ATCC") 保藏号 97131 保藏的由 cDNA 克隆 (HPRAJ70) 编码的氨基酸序列

[1038] Medarex: 缺乏岩藻糖基残基的抗-PSMA 抗体 -US 7,875,278

[1039] 小鼠抗 PSMA 抗体包括 3F5.4G6、3D7.1.1、4E10-1.14、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1G9、5C8B9、3G6、4C8B9 和单克隆抗体。杂交瘤细胞分泌 3F5.4G6、3D7.1.1、4E10-1.14、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1G9、5C8B9、3G6 或 4C8B9 已经公开保藏并描述于美国专利号 6,159,508 中。相关的杂交瘤细胞已经公开保藏并描述于美国专利号 6,107,090 中。此外,人源化的抗 PSMA 抗体,包括 J591 的人源化版本,进一步详细地描述于 PCT 公开 WO 02/098897 中。

[1040] 本领域中已经描述了其他的小鼠抗人类 PSMA 抗体,如 mAb 107-1A4 (Wang, S. et al. (2001) Int. J. Cancer 92:871-876) 和 mAb 2C9 (Kato, K. et al. (2003) Int. J. Urol. 10:439-444)。

[1041] 人类抗 PSMA 单克隆抗体的实例包括如 2005 年 2 月 18 日提交的题目为 "Human Monoclonal Antibodies to Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)" 的 PCT 公开 WO 01/09192 和 WO 03/064606 以及美国临时申请序列号 60/654,125 最初描述的分离和结构表征的 4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5 和 1C3 抗体。4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5 和 1C3 的 V. sub. H 氨基酸序列分别示出于 SEQ ID NO: 1-9 中。4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5 和 1C3 的 V. sub. L 氨基酸序列分别示出于 SEQ ID NO: 10-18 中。

[1042] 其他的人类抗 PSMA 抗体包括公开于 PCT 公开 WO 03/034903 和美国申请号 2004/0033229 中的抗体。

[1043] NW Biotherapeutics: 选自由以下组成的组的杂交瘤细胞系: 具有 ATCC 登录号

HB12060 的 3F5.4G6、具有 ATCC 登录号 HB12309 的 3D7-1. I.、具有 ATCC 登录号 HB12310 的 4E10-1.14、3E11(ATCC HB12488)、4D8(ATCC HB12487)、3E6(ATCC HB12486)、3C9(ATCC HB12484)、2C7(ATCC HB12490)、1G3(ATCC HB12489)、3C4(ATCC HB12494)、3C6(ATCC HB12491)、4D4(ATCC HB12493)、1G9(ATCC HB12495)、5C8B9(ATCC HB12492) 和 3G6(ATCC HB12485) – 参见 US 6,150,508

[1044] PSMA Development Company/Progenics/Cytogen – Seattle Genetics :由保藏在 ATCC 登录号 PTA-3258 下的杂交瘤细胞产生的 mAb 3.9 或由保藏在 ATCC 登录号 PTA-3347 下的杂交瘤细胞产生的 mAb 10.3-US 7,850,971

[1045] PSMA Development Company – PSMA 抗体的组成 (US 20080286284, 表 1)

[1046] 该申请是 2003 年 3 月 21 日提交的美国专利申请序列号 10/395,894 的分案 (US 7,850,971)。

[1047] University Hospital Freiburg, Germany-mAbs 3/A12、3/E7 和 3/F11(Wolf P., et al Prostate. 2010Apr 1;70(5):562-9)。

[1048] (38)SST(生长抑素受体;注意存在 5 种亚型)

[1049] (38.1)SSTR2(生长抑素受体 2)

[1050] 核苷酸

[1051] Genbank 登录号 NM_001050

[1052] Genbank 版本号 NM_001050.2 GI:44890054

[1053] Genbank 记录更新日期:2012 年 8 月 19 日,01:37PM

[1054] 多肽

[1055] Genbank 登录号 NP_001041

[1056] Genbank 版本号 NP_001041.1 GI:4557859

[1057] Genbank 记录更新日期:2012 年 8 月 19 日,01:37PM

[1058] 交叉引用

[1059] Yamada Y., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89(1), 251-255(1992); Susini C., et al Ann Oncol. 2006Dec;17(12):1733-42

[1060] 其他信息

[1061] 官方符号:SSTR2

[1062] 其他命名:SRIF-1;SS2R;生长抑素受体 2 型

[1063] (38.2)SSTR5(生长抑素受体 5)

[1064] 核苷酸

[1065] Genbank 登录号 D16827

[1066] Genbank 版本号 D16827.1 GI:487683

[1067] Genbank 记录更新日期:2006 年 8 月 1 日,12:45PM

[1068] 多肽

[1069] Genbank 登录号 BAA04107

[1070] Genbank 版本号 BAA04107.1 GI:487684

[1071] Genbank 记录更新日期:2006 年 8 月 1 日,12:45PM

[1072] 交叉引用

- [1073] Yamada, Y., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 195 (2), 844–852 (1993)
- [1074] 其他信息
- [1075] 官方符号 :SSTR5
- [1076] 其他别名 :SS-5-R
- [1077] 其他命名 :生长抑素受体亚型 5 ;生长抑素受体 5 型
- [1078] (38. 3) SSTR1
- [1079] (38. 4) SSTR3
- [1080] (38. 5) SSTR4
- [1081] AvB6- 两种子单元 (39+40)
- [1082] (39) ITGAV (整合蛋白, α V ;
- [1083] 核苷酸
- [1084] Genbank 登录号 M14648 J02826 M18365
- [1085] Genbank 版本号 M14648. 1 GI:340306
- [1086] Genbank 记录更新日期 :2010 年 6 月 23 日, 08:56AM
- [1087] 多肽
- [1088] Genbank 登录号 AAA36808
- [1089] Genbank 版本号 AAA36808. 1 GI:340307
- [1090] Genbank 记录更新日期 :2010 年 6 月 23 日, 08:56AM
- [1091] 交叉引用
- [1092] Suzuki S., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83 (22), 8614–8618 (1986)
- [1093] 其他信息
- [1094] 官方符号 :ITGAV
- [1095] 其他别名 :CD51、MSK8、VNRA、VTNR
- [1096] 其他命名 :由单克隆抗体 L230 识别的抗原 ;整合蛋白 α V ;整合蛋白 α V β 3 ;整合蛋白, α V (玻连蛋白受体, α 多肽, 抗原 CD51) ;玻连蛋白受体 α 子单元
- [1097] (40) ITGB6 (整合蛋白, β 6)
- [1098] 核苷酸
- [1099] Genbank 登录号 NM_000888
- [1100] Genbank 版本号 . NM_000888. 3 GI:9966771
- [1101] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 27 日, 12:46AM
- [1102] 多肽
- [1103] Genbank 登录号 NP_000879
- [1104] Genbank 版本号 NP_000879. 2 GI:9625002
- [1105] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 27 日, 12:46AM
- [1106] 交叉引用
- [1107] Sheppard D. J., et al Biol. Chem. 265 (20), 11502–11507 (1990)
- [1108] 其他信息
- [1109] 官方符号 :ITGB6
- [1110] 其他命名 :整合蛋白 β 6

- [1111] 抗体
- [1112] Biogen :US 7, 943, 742- 由 ATCC 保藏的杂交瘤细胞克隆体 6. 3G9 和 6. 8G6, 登录号分别为 ATCC PTA-3649 和 -3645。
- [1113] Biogen :US7, 465, 449- 在一些实施方式中, 抗体包含与由杂交瘤细胞 6. 1A8、6. 3G9、6. 8G6、6. 2B1、6. 2B10、6. 2A1、6. 2E5、7. 1G10、7. 7G5 或 7. 1C5 产生的抗体相同的重链和轻链多肽序列。
- [1114] Centocor (J&J) :US7, 550, 142 ;US7, 163, 681
- [1115] 例如, 在 US 7, 550, 142 中 - 具有包含示出于 SEQ ID NO:7 和 SEQ ID NO:8 中的氨基酸序列的人类重链和人类轻链可变区域的抗体。
- [1116] Seattle Genetics :15H3 (Ryan MC., et al Cancer Res 2012 年 4 月 15 日 ;72(8 增刊) :4630)
- [1117] (41)CEACAM5 (癌胚抗原相关的细胞粘附分子 5)
- [1118] 核苷酸
- [1119] Genbank 登录号 M17303
- [1120] Genbank 版本号 M17303.1 GI:178676
- [1121] Genbank 记录更新日期 :2010 年 6 月 23 日, 08:47AM
- [1122] 多肽
- [1123] Genbank 登录号 AAB59513
- [1124] Genbank 版本号 AAB59513.1 GI:178677
- [1125] Genbank 记录更新日期 :2010 年 6 月 23 日, 08:47AM
- [1126] 交叉引用
- [1127] Beauchemin N., et al Mol. Cell. Biol. 7(9), 3221-3230 (1987)
- [1128] 其他信息
- [1129] 官方符号 :CEACAM5
- [1130] 其他别名 :CD66e, CEA
- [1131] 其他命名 :胎便抗原 100
- [1132] 抗体
- [1133] AstraZeneca-MedImmune :US 20100330103 ;US20080057063 ;
- [1134] US20020142359
- [1135] - 例如具有互补决定区 (CDR) 与以下序列的抗体 : 重链 ;CDR1-DNYMH、CDR2-WIDPENGDT E YAPKFRG、CDR3-LIYAGYLAMD Y ;和轻链 CDR1-SASSSVTYMH、CDR2-STSNLAS、CDR3-QQRSTYPLT。
- [1136] - 保藏为欧洲细胞培养物保藏所 (European Collection of Cell Cultures, ECACC) 的杂交瘤细胞 806. 077, 保藏号 96022936。
- [1137] Research Corporation Technologies, Inc. :US5, 047, 507
- [1138] Bayer Corporation :US6, 013, 772
- [1139] BioAlliance :US7, 982, 017 ;US7, 674, 605
- [1140] ● US 7, 674, 605
- [1141] - 包含来自 SEQ ID NO:1 的氨基酸序列的重链可变区序列和来自 SEQ ID NO:2 的

氨基酸序列的轻链可变区序列的抗体。

[1142] - 包含来自 SEQ ID NO:5 的氨基酸序列的重链可变区序列和来自 SEQ ID NO:6 的氨基酸序列的轻链可变区序列的抗体。

[1143] Celltech Therapeutics Limited ;US5,877,293

[1144] The Dow Chemical Company ;US5,472,693 ;US6,417,337 ;US6,333,405

[1145] US5,472,693 - 例如, ATCC 号 CRL-11215

[1146] US6,417,337 - 例如, ATCC CRL-12208

[1147] US6,333,405 - 例如, ATCC CRL-12208

[1148] Immunomedics, Inc ;US7,534,431 ;US7,230,084 ;US7,300,644 ;US6,730,300 ;

[1149] US20110189085

[1150] - 具有轻链可变区的 CDR 的抗体包括 :CDR1 包括 KASQDVGTSA (SEQ ID NO:20) ; CDR2 包括 WTSTRHT (SEQ ID NO:21) 以及 CDR3 包括 QQYSLYRS (SEQ ID NO:22) ;

[1151] - 以及所述抗 CEA 抗体的重链可变区的 CDR 包括 :CDR1 包括 TYWMS (SEQ ID NO:23) ;CDR2 包括 EIHPDSSTINYAPSLKD (SEQ ID NO:24) ;以及 CDR3 包括 LYFGFPWFAY (SEQ ID NO:25)。

[1152] US20100221175 ;US20090092598 ;US20070202044 ;US20110064653 ; US20090185974 ;US20080069775。

[1153] (42)MET (met 原癌基因 ;肝细胞生长因子受体)

[1154] 核苷酸

[1155] Genbank 登录号 M35073

[1156] Genbank 版本号 M35073.1 GI:187553

[1157] Genbank 记录更新日期 :2012 年 3 月 6 日, 11:12AM

[1158] 多肽

[1159] Genbank 登录号 AAA59589

[1160] Genbank 版本号 AAA59589.1 GI:553531

[1161] Genbank 记录更新日期 :2012 年 3 月 6 日, 11:12AM

[1162] 交叉引用

[1163] Dean M., et al Nature 318(6044), 385-388(1985)

[1164] 其他信息

[1165] 官方符号 :MET

[1166] 其他别名 :AUTS9, HGFR, RCCP2, c-Met

[1167] 其他命名 :HGF 受体 ;HGF/SF 受体 ;SF 受体 ;肝细胞生长因子受体 ;met 原癌基因酪氨酸激酶 ;原癌基因 c-Met ;肝细胞生长因子 ;酪氨酸 - 蛋白质激酶 Met

[1168] 抗体

[1169] Abgenix/Pfizer ;US20100040629

[1170] 例如, 由具有美国模式培养物保藏所 (ATCC) 登录号 PTA-5026 的杂交瘤细胞 13.3.2 产生的抗体 ;由具有 ATCC 登录号 PTA-5027 的杂交瘤细胞 9.1.2 产生的抗体 ;由具有 ATCC 登录号 PTA-5028 的杂交瘤细胞 8.70.2 产生的抗体 ;由具有 ATCC 登录号 PTA-5029 的杂交瘤细胞 6.90.3 产生的抗体。

[1171] Amgen/Pfizer :US20050054019

[1172] 例如,包含具有 SEQ ID NO:2 中阐述的氨基酸序列的重链和具有 SEQ ID NO:4 中阐述的氨基酸序列的轻链而没有信号序列的抗体,其中,X2 是谷氨酸以及 X4 是丝氨酸,X8 是丙氨酸;包含具有 SEQ ID NO:6 中阐述的氨基酸序列的重链和具有 SEQ ID NO:8 中阐述的氨基酸序列的轻链而没有信号序列的抗体;包含具有 SEQ ID NO:10 中阐述的氨基酸序列的重链和具有 SEQ ID NO:12 中阐述的氨基酸序列的轻链而没有信号序列的抗体;包含具有 SEQ ID NO:14 中阐述的氨基酸序列的重链和具有 SEQ ID NO:16 中阐述的氨基酸序列的轻链而没有信号序列的抗体。

[1173] Agouron Pharmaceuticals(现名 Pfizer):US20060035907

[1174] Eli Lilly :US20100129369

[1175] Genentech :US5,686,292 ;US20100028337 ;US20100016241 ;US20070129301 ;US20070098707 ;US20070092520、US20060270594 ;US20060134104 ;US20060035278 ;US20050233960 ;US20050037431

[1176] US 5,686,292 - 例如,ATCC HB-11894 和 ATCC HB-11895

[1177] US 20100016241 - 例如,ATCC HB-11894(杂交瘤细胞 1A3.3.13)或 HB-11895(杂交瘤细胞 5D5.11.6)

[1178] 台湾国防医学院(National Defense Medical Center,Taiwan):Lu RM.,et al Biomaterials. 2011Apr ;32(12):3265-74.

[1179] Novartis :US20090175860

[1180] - 例如,包含重链 4687 的 CDR1、CDR2 和 CDR3 的序列和轻链 5097 的 CDR1、CDR2 和 CDR3 的序列的抗体,其中,重链 4687 的 CDR1、CDR2 和 CDR3 的序列分别是 SEQ ID NO:58 的残基 26-35、50-65 和 98-102;其中,轻链 5097 的 CDR1、CDR2 和 CDR3 的序列是 SEQ ID NO:37 的残基 24-39、55-61 和 94-100。

[1181] Pharmacia Corporation :US20040166544

[1182] Pierre Fabre :US20110239316, US20110097262, US20100115639

[1183] Sumsung :US 20110129481 - 例如,由具有登录号 KCLRF-BP-00219 或登录号 KCLRF-BP-00223 的杂交瘤细胞产生的单克隆抗体。

[1184] Samsung :US 20110104176 - 例如,由具有登录号 KCLRF-BP-00220 的杂交瘤细胞产生的抗体。

[1185] 都灵大学医学院(University of Turin Medical School):DN-30 Pacchiana G.,et al J Biol Chem. 2010 Nov 12 ;285(46):36149-57

[1186] 安德尔研究所(Van Andel Research Institute):Jiao Y.,et al Mol Biotechnol. 2005 Sep ;31(1):41-54.

[1187] (43)MUC1(细胞表面相关的粘蛋白 1)

[1188] 核苷酸

[1189] Genbank 登录号 J05581

[1190] Genbank 版本号 J05581.1 GI:188869

[1191] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:48AM

[1192] 多肽

- [1193] Genbank 登录号 AAA59876
- [1194] Genbank 版本号 AAA59876.1 GI:188870
- [1195] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:48AM
- [1196] 交叉引用
- [1197] Gendler S. J., et al J. Biol. Chem. 265(25), 15286-15293(1990)
- [1198] 其他信息
- [1199] 官方符号:MUC1
- [1200] 其他别名:RP11-263K19.2, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEMT, PUM
- [1201] 其他命名:DF3 抗原;H23 抗原;乳腺癌相关抗原 DF3;癌相关粘蛋白;上皮膜抗原(episialin);肺泡细胞表面抗原 6;粘蛋白 1, 跨膜;粘蛋白-1;花生反应性尿粘蛋白;多形上皮粘蛋白;肿瘤相关的上皮粘蛋白;肿瘤相关的上皮膜抗原;肿瘤相关的粘蛋白
- [1202] 抗体
- [1203] AltaRex-Quest Pharma Tech:US 6,716,966 - 例如,由杂交瘤细胞 ATCC 号 PTA-975 产生的 Alt-1 抗体。
- [1204] AltaRex-Quest Pharma Tech:US7,147,850
- [1205] CRT:~~5E5-Sørensen~~ AL., et al Glycobiology vol.16 no.2 pp.96-107, 2006; HMFG2 - Burchell J., et al Cancer Res., 47, 5476-5482(1987)
- [1206] Glycotope GT-MAB:GT-MAB 2.5-GEX(网址:http://www.glycotope.com/pipeline/pankomab-gex)
- [1207] Immunogen:US7,202,346
- [1208] - 例如,抗体 MJ-170:杂交瘤细胞系 MJ-170, ATCC 登录号 PTA-5286;单克隆抗体 MJ-171:杂交瘤细胞系 MJ-171, ATCC 登录号 PTA-5287;单克隆抗体 MJ-172:杂交瘤细胞系 MJ-172, ATCC 登录号 PTA-5288;或单克隆抗体 MJ-173:杂交瘤细胞系 MJ-173, ATCC 登录号 PTA-5302 Immunomedics:US 6,653,104
- [1209] Ramot Tel Aviv Uni:US7,897,351
- [1210] Regents Uni. CA:US 7,183,388;US20040005647;US20030077676。
- [1211] Roche GlycArt:US8,021,856
- [1212] 俄罗斯国家癌症研究中心(Russian National Cancer Research Center):Imuteran-Ivanov PK., et al Biotechnol J. 2007 Jul;2(7):863-70
- [1213] Technische Univ Braunschweig:(IIB6, HT186-B7, HT186-D11, HT186-G2, HT200-3A-C1, HT220-M-D1, HT220-M-G8)-Thie H., et al PLoS One. 2011 Jan 14; 6(1):e15921
- [1214] (44)CA9(羧酸酐酶 IX)
- [1215] 核苷酸
- [1216] Genbank 登录号 X66839
- [1217] Genbank 版本号 X66839.1 GI:1000701
- [1218] Genbank 记录更新日期:2011 年 2 月 2 日,10:15AM
- [1219] 多肽

- [1220] Genbank 登录号 CAA47315
- [1221] Genbank 版本号 CAA47315.1 GI:1000702
- [1222] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 2 日,10:15AM
- [1223] 交叉引用
- [1224] Pastorek J., et al Oncogene 9(10), 2877-2888(1994)
- [1225] 其他信息
- [1226] 官方符号 :CA9
- [1227] 其他别名 :CAIX, MN
- [1228] 其他命名 :CA-IX ;P54/58N ;RCC 相关抗原 G250 ;RCC 相关蛋白质 G250 ;碳酸盐脱水酶 IX ;碳酸酐酶 9 ;碳酸水解酶 ;膜抗原 MN ;pMW1 ;肾细胞癌相关抗原 G250
- [1229] 抗体
- [1230] Abgenix/Amgen :US20040018198
- [1231] Affibody :抗 CAIX 亲合体 (Anti-CAIX Affibody) 分子
- [1232] (<http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/>)
- [1233] Bayer :US7, 462, 696
- [1234] Bayer/Morphosys :3ee9 mAb-Petrul HM., et al Mol Cancer Ther. 2012 Feb ; 11(2) :340-9
- [1235] 哈佛医学院 (Harvard Medical School) :抗体 G10, G36, G37, G39, G45, G57, G106, G119, G6, G27, G40 和 G125。 Xu C., et al PLoS One. 2010 Mar 10 ;5(3) :e9625
- [1236] 病毒学研究院, 斯洛伐克科学院 (Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences) (Bayer) -US5, 955, 075
- [1237] - 例如, M75-ATCC 登录号 HB 11128 或 MN12 - ATCC 登录号 HB 11647
- [1238] 病毒学研究院, 斯洛伐克科学院 (Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences) :US7, 816, 493
- [1239] - 例如, 由杂交瘤细胞 VU-M75 分泌的 M75 单克隆抗体, 该 VU-M75 在 ATCC 号 HB 11128 下保藏在美国模式培养物保藏所 ;或由杂交瘤细胞 V/10-VU 分泌的 V/10 单克隆抗体, 在 V/10-VU 登录号 LMBP 6009CB 下保藏在 Gent, Belgium 的 Universeit Gent 的 Laboratorium voor Moleculaire Biologie-Plasmidencollectie(LMBP) 的比利时微生物协作保藏中心 (Belgian Coordinated Collection of Microorganisms, BCCM) 的国际保藏机构 (International Depository Authority)。
- [1240] 病毒学研究院, 斯洛伐克科学院 US20080177046 ;US20080176310 ; US20080176258 ;US20050031623
- [1241] Novartis :US20090252738
- [1242] Willex :US7, 691, 375 - 例如, 由杂交瘤细胞系 DSM ASC 2526 产生的抗体。
- [1243] Willex :US20110123537 ;Rencarex:Kennett RH., et al Curr Opin Mol Ther. 2003 Feb ;5(1) :70-5
- [1244] Xencor :US20090162382
- [1245] (45)EGFRvIII(表皮生长因子受体 (EGFR), 转录变体 3,
- [1246] 核苷酸

- [1247] Genbank 登录号 NM_201283
- [1248] Genbank 版本号 NM_201283.1 GI:41327733
- [1249] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:47PM
- [1250] 多肽
- [1251] Genbank 登录号 NP_958440
- [1252] Genbank 版本号 NP_958440.1 GI:41327734
- [1253] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:47PM
- [1254] 交叉引用
- [1255] Batra SK., et al Cell Growth Differ 1995 ;6:1251 - 1259.
- [1256] 抗体 :
- [1257] US7, 628, 986 和 US7, 736, 644 (Amgen)
- [1258] 例如,选自由 SEQ ID NO:142 和变体组成的组的重链可变区氨基酸序列以及选自由 SEQ ID NO:144 和变体组成的组的轻链可变区氨基酸序列。
- [1259] US20100111979 (Amgen)
- [1260] 例如,包含含有以下的重链氨基酸序列的抗体 :
- [1261] 由选自由用于抗体 13.1.2 (SEQ ID NO:138)、131 (SEQ ID NO:2)、170 (SEQ ID NO:4)、150 (SEQ ID NO:5)、095 (SEQ ID NO:7)、250 (SEQ ID NO:9)、139 (SEQ ID NO:10)、211 (SEQ ID NO:12)、124 (SEQ ID NO:13)、318 (SEQ ID NO:15)、342 (SEQ ID NO:16) 和 333 (SEQ ID NO:17) 的 CDR1 区的氨基酸序列组成的组的序列组成的 CDR1 ;
- [1262] 选自由用于抗体 13.1.2 (SEQ ID NO:138)、131 (SEQ ID NO:2)、170 (SEQ ID NO:4)、150 (SEQ ID NO:5)、095 (SEQ ID NO:7)、250 (SEQ ID NO:9)、139 (SEQ ID NO:10)、211 (SEQ ID NO:12)、124 (SEQ ID NO:13)、318 (SEQ ID NO:15)、342 (SEQ ID NO:16) 和 333 (SEQ ID NO:17) 的 CDR2 区的氨基酸序列组成的组的序列组成的 CDR2 ;以及
- [1263] 选自由用于抗体 13.1.2 (SEQ ID NO:138)、131 (SEQ ID NO:2)、170 (SEQ ID NO:4)、150 (SEQ ID NO:5)、095 (SEQ ID NO:7)、250 (SEQ ID NO:9)、139 (SEQ ID NO:10)、211 (SEQ ID NO:12)、124 (SEQ ID NO:13)、318 (SEQ ID NO:15)、342 (SEQ ID NO:16) 和 333 (SEQ ID NO:17) 的 CDR3 区的氨基酸序列组成的组的序列组成的 CDR3。
- [1264] US20090240038 (Amgen)
- [1265] 例如,具有包含与选自由以下组成的组中的氨基酸序列至少 90% 相同的氨基酸序列的重链多肽或轻链多肽中的至少一种的抗体 :SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:144 和它们的任意组合。
- [1266] US20090175887 (Amgen)
- [1267] 例如,具有选自由以下抗体的重链氨基酸序列组成的组的重链氨基酸序列的抗体 :13.1.2 (SEQ ID NO:138)、131 (SEQ ID NO:2)、170 (SEQ ID NO:4)、150 (SEQ ID NO:5)、095 (SEQ ID NO:7)、250 (SEQ ID NO:9)、139 (SEQ ID NO:10)、211 (SEQ ID NO:12)、124 (SEQ ID NO:13)、318 (SEQ ID NO:15)、342 (SEQ ID NO:16) 和 333 (SEQ ID NO:17)。
- [1268] US20090156790 (Amgen)
- [1269] 例如,具有重链多肽和轻链多肽的抗体,其中,重链或轻链多肽中的至少一种包含与选自由以下组成的组中的氨基酸序列至少 90% 相同的氨基酸序列 :SEQ ID NO:2、SEQ ID

NO:19、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:144 和它们的任意组合。

[1270] US20090155282, US20050059087 和 US20050053608 (Amgen)

[1271] 例如,具有选自由以下抗体的重链氨基酸序列组成的组中的重链氨基酸序列的抗体:13.1.2 (SEQ ID NO:138)、131 (SEQ ID NO:2)、170 (SEQ ID NO:4)、150 (SEQ ID NO:5)、095 (SEQ ID NO:7)、250 (SEQ ID NO:9)、139 (SEQ ID NO:10)、211 (SEQ ID NO:12)、124 (SEQ ID NO:13)、318 (SEQ ID NO:15)、342 (SEQ ID NO:16) 和 333 (SEQ ID NO:17)。

[1272] MR1-1 (US7, 129, 332 ;Duke)

[1273] 例如,具有 SEQ ID NO. 18 的序列的变体抗体,其中,CDR3 VH 中置换了 S98P-T99Y 以及 CDR3 VL 中置换了 F92W。

[1274] L8A4, H10, Y10 (Wikstrand C.J., et al Cancer Res. 1995 Jul 15 ;55(14):3140-8 ; Duke)

[1275] US20090311803 (哈佛大学)

[1276] 例如,用于抗体重链可变区的 SEQ ID NO:9 以及用于轻链可变区氨基酸序列的 SEQ ID NO:3。

[1277] US20070274991 (EMD72000, 也称为马妥珠单抗 ;哈佛大学)

[1278] 例如,分别用于轻链和重链的 SEQ ID NO:3&9

[1279] US6, 129, 915 (Schering)

[1280] 例如, SEQ. ID NO:1、2、3、4、5 和 6。

[1281] mAb CH12-Wang H., et al FASEB J. 2012 Jan ;26(1):73-80 (上海市肿瘤研究所 (Shanghai Cancer Institute))。

[1282] RAbDMvIII-Gupta P., et al BMC Biotechnol. 2010 Oct 7 ;10:72 (斯坦福大学医学中心)。

[1283] mAb Ua30-Ohman L., et al Tumour Biol. 2002 Mar-Apr ;23(2):61-9 (乌普萨拉大学)。

[1284] Han DG., et al Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2010 Jan ;30(1):25-9 (西安交通大学)。

[1285] (46)CD33 (CD33 分子)

[1286] 核苷酸

[1287] Genbank 登录号 M_23197

[1288] Genbank 版本号 NM_23197.1 GI:180097

[1289] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日, 08:47AM

[1290] 多肽

[1291] Genbank 登录号 AAA51948

[1292] Genbank 版本号 AAA51948.1 GI:188098

[1293] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日, 08:47AM

[1294] 交叉引用

[1295] Simmons D., et al J. Immunol. 141(8), 2797-2800 (1988)

[1296] 其他信息

[1297] 官方符号:CD33

- [1298] 其他别名 :SIGLEC-3, SIGLEC3, p67
- [1299] 其他命名 :CD33 抗原 (gp67) ;gp67 ;骨髓细胞表面抗原 CD33 ;唾液酸 Ig 样凝集素 3 ;唾液酸 Ig 样凝集素
- [1300] 抗体
- [1301] H195(林妥珠单抗)-Raza A., et al Leuk Lymphoma. 2009 Aug ;50(8):1336-44 ; US6,759,045(Seattle Genetics/Immunomedics)
- [1302] mAb OKT9 ;Sutherland, D. R. et al. Proc Natl Acad Sci USA 78(7):4515-4519 1981, Schneider, C., et al J Biol Chem 257, 8516-8522(1982)
- [1303] mAb E6 ;Hoogenboom, H. R., et al J Immunol 144, 3211-3217(1990)
- [1304] US6,590,088(人类基因组科学 (Human Genome Sciences))
- [1305] 例如, SEQ ID NO:1 和 2 以及 ATCC 登录号 97521
- [1306] US7,557,189(Immunogen)
- [1307] 例如, 包含重链可变区和轻链可变区的抗体或它们的片段, 该重链可变区包含具有 SEQ ID NO:1-3 的氨基酸序列的三种 CDR, 该轻链可变区包含具有 SEQ ID NO:4-6 的氨基酸序列的三种 CDR。
- [1308] (47)CD19(CD19 分子)
- [1309] 核苷酸
- [1310] Genbank 登录号 NM_001178098
- [1311] Genbank 版本号 NM_001178098.1 GI:296010920
- [1312] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 10 日, 12:43AM
- [1313] 多肽
- [1314] Genbank 登录号 NP_001171569
- [1315] Genbank 版本号 NP_001171569.1 GI:296010921
- [1316] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 10 日, 12:43AM
- [1317] 交叉引用
- [1318] Tedder TF., et al J. Immunol. 143(2):712-7(1989)
- [1319] 其他信息
- [1320] 官方符号 :CD19
- [1321] 其他别名 :B4, CVID3
- [1322] 其他命名 :B 淋巴细胞 CD19 ;B 淋巴细胞表面抗原 B4 ;T 细胞表面抗原 Leu-12 ;分化抗原 CD19
- [1323] 抗体
- [1324] Immunogen :HuB4-Al-Katib AM., et al Clin Cancer Res. 2009 Jun 15 ; 15(12):4038-45.
- [1325] 4G7 ;Kügler M., et al Protein Eng Des Sel. 2009 Mar ;22(3):135-47
- [1326] 例如, Knappik, A. et al. J Mol Biol 2000 Feb ;296(1):57-86 中的图 3 中的序列
- [1327] AstraZeneca/MedImmune ;MEDI-551-Herbst R., et al J Pharmacol Exp Ther. 2010 Oct ;335(1):213-22
- [1328] Glenmark Pharmaceuticals ;GBR-401-Hou S., et al Mol Cancer Ther 2011 年

11 月 10(会议文摘增刊 (Meeting Abstract Supplement))C164

[1329] US7, 109, 304(Immunomedics)

[1330] 例如,包含 hA19Vk(SEQ ID NO:7) 的序列和 hA19VH(SEQ ID NO:10) 的序列的抗体

[1331] US7, 902, 338(Immunomedics)

[1332] 例如,包含轻链互补决定区 CDR 序列和重链 CDR 序列,而且还包含一个或多个框架区氨基酸残基被母体鼠科动物抗体的对应框架区序列置换的人类抗体框架 (FR) 和恒定区序列的抗体或它们的抗原结合片段,该轻链互补决定区 CDR 序列包括 SEQ ID NO:16(KASQSVDDYDGDSYLN) 的 CDR1;SEQ ID NO:17(DASNLVS) 的 CDR2; 和 SEQ ID NO:18(QQSTEDPWT) 的 CDR3;该重链 CDR 序列包括 SEQ ID NO:19(SYWMN) 的 CDR1;SEQ ID NO:20(QIWPGDGDTNYNGKFKG) 的 CDR2;和 SEQ ID NO:21(RETDTVGRYYYAMDY) 的 CDR3,并且其中,所述置换的 FR 残基包括在重链可变区的 Kabat 残基 91 处丝氨酸对苯丙氨酸的置换。

[1333] Medarex :MDX-1342 - Cardarelli PM., et al Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb ;59(2) :257-65.

[1334] MorphoSys/Xencor :MOR-208/XmAb-5574-Zalevsky J., et al Blood. 2009 Apr 16 ;113(16) :3735-43

[1335] US7, 968, 687(Seattle Genetics)

[1336] 包含重链可变结构域和轻链可变结构域的抗体或抗原结合片段,该重链可变结构域包含 SEQ ID NO:9 的氨基酸序列,该轻链可变结构域包含 SEQ ID NO:24 的氨基酸序列。

[1337] 4G7 chim-Lang P., et al Blood. 2004 年 5 月 15 日 ;103(10) :3982-5(Tübingen 大学)

[1338] 例如,US20120082664 的图 6 和 SEQ ID No:80

[1339] 浙江大学医学院 (Zhejiang University School of Medicine):2E8-Zhang J., et al J Drug Target. 2010 Nov ;18(9) :675-8

[1340] (48) IL2RA(白介素 2 受体, α) ;NCBI 参考序列 :NM_000417.2) ;

[1341] 核苷酸

[1342] Genbank 登录号 NM_000417

[1343] Genbank 版本号 NM_000417.2 GI:269973860

[1344] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 9 日,04:59PM

[1345] 多肽

[1346] Genbank 登录号 NP_000408

[1347] Genbank 版本号 NP_000408.1 GI:4557667

[1348] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 9 日,04:59PM

[1349] 交叉引用

[1350] Kuziel W. A., et al J. Invest. Dermatol. 94(6SUPPL), 27S-32S(1990)

[1351] 其他信息

[1352] 官方符号 :IL2RA

[1353] 其他别名 :RP11-536K7.1, CD25, IDDM10, IL2R, TCGFR

[1354] 其他命名 :FIL-2 受体 α 子单元 ;IL-2-RA ;IL-2R α 子单元 ;IL2-RA ;TAC 抗原 ;白介素 -2 受体 α 子单元 ;p55

[1355] 抗体

[1356] US6,383,487 (Novartis/UCL:巴克斯单抗 (Baxilisimab) [Simulect])

[1357] US6,521,230 (Novartis/UCL:巴克斯单抗 (Baxilisimab) [Simulect])

[1358] 例如,具有抗原结合位点的抗体包含至少一种结构域,该结构域包含具有 SEQ. ID. NO:7 中的氨基酸序列的 CDR1、具有 SEQ. ID. NO:8 中的氨基酸序列的 CDR2 和具有 SEQ. ID. NO:9 中的氨基酸序列的 CDR3;或所述 CDR1、CDR2 和 CDR3 的序列整体包含与 SEQ. ID. NO:7、8 和 9 的整体序列至少 90% 相同的氨基酸序列。

[1359] Daclizumab-Rech A.J., et al Ann N Y Acad Sci. 2009 Sep;1174:99-106 (Roche) (49) AXL (AXL 受体酪氨酸激酶)

[1360] 核苷酸

[1361] Genbank 登录号 M76125

[1362] Genbank 版本号 M76125.1 GI:292869

[1363] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:53AM

[1364] 多肽

[1365] Genbank 登录号 AAA61243

[1366] Genbank 版本号 AAA61243.1 GI:29870

[1367] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:53AM

[1368] 交叉引用

[1369] O'Bryan J.P., et al Mol. Cell. Biol. 11(10), 5016-5031 (1991); Bergsagel P.L., et al J. Immunol. 148(2), 590-596 (1992)

[1370] 其他信息

[1371] 官方符号:AXL

[1372] 其他别名:JTK11, UFO

[1373] 其他命名:AXL 原癌基因;AXL 转化序列/基因;原癌基因 AXL;酪氨酸

[1374] - 蛋白质激酶受体 UFO

[1375] 抗体

[1376] YW327.6S2-Ye X., et al Oncogene. 2010 Sep 23;29(38):5254-64. (Genentech) BergenBio:BGB324 (<http://www.bergenbio.com/BGB324>)

[1377] (50) CD30-TNFRSF8 (肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 8)

[1378] 核苷酸

[1379] Genbank 登录号 M83554

[1380] Genbank 版本号 M83554.1 GI:180095

[1381] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:53AM

[1382] 多肽

[1383] Genbank 登录号 AAA51947

[1384] Genbank 版本号 AAA51947.1 GI:180096

[1385] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:53AM

[1386] 交叉引用

[1387] Durkop H., et al Cell 68(3), 421-427 (1992)

- [1388] 其他信息
- [1389] 官方符号 :TNFRSF8
- [1390] 其他别名 :CD30, D1S166E, Ki-1
- [1391] 其他命名 :CD30L 受体 ;Ki-1 抗原 ;细胞因子受体 CD30 ;淋巴细胞活化抗原 CD30 ;肿瘤坏死因子受体超家族成员 8
- [1392] (51)BCMA(B 细胞成熟抗原)-TNFRSF17(肿瘤坏死因子受体超家族,成员 17)
- [1393] 核苷酸
- [1394] Genbank 登录号 Z29574
- [1395] Genbank 版本号 Z29574.1 GI:471244
- [1396] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 2 日,10:40AM
- [1397] 多肽
- [1398] Genbank 登录号 CAA82690
- [1399] Genbank 版本号 CAA82690.1 GI:471245
- [1400] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 2 日,10:40AM
- [1401] 交叉引用
- [1402] Laabi Y., et al Nucleic Acids Res. 22(7), 1147-1154(1994)
- [1403] 其他信息
- [1404] 官方符号 :TNFRSF17
- [1405] 其他别名 :BCM, BCMA, CD269
- [1406] 其他命名 :B 细胞成熟抗原 ;B 细胞成熟因子 ;B 细胞成熟蛋白质 ;肿瘤坏死因子受体超家族成员 17
- [1407] (52)CT Ags-CTA(肿瘤睾丸抗原)
- [1408] 交叉引用
- [1409] Fratta E., et al. Mol Oncol. 2011 Apr ;5(2):164-82 ;Lim SH., et al Am J Blood Res. 2012 ;2(1):29-35.
- [1410] (53)CD174(Lewis Y)-FUT3(岩藻糖转移酶 3(半乳糖苷 3(4)-L-岩藻糖转移酶, Lewis 血型)
- [1411] 核苷酸
- [1412] Genbank 登录号 NM000149
- [1413] Genbank 版本号 NM000149.3 GI:148277008
- [1414] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 26 日,04:49PM
- [1415] 多肽
- [1416] Genbank 登录号 NP_000140
- [1417] Genbank 版本号 NP_000140.1 GI:4503809
- [1418] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 26 日,04:49PM
- [1419] 交叉引用
- [1420] Kukowska-Latallo, J. F., et al Genes Dev. 4(8), 1288-1303(1990)
- [1421] 其他信息
- [1422] 官方符号 :FUT3

- [1423] 其他别名 :CD174, FT3B, FucT-III, LE, Les
- [1424] 其他命名 :Lewis FT ; α -(1, 3/1, 4)-岩藻糖转移酶 ;血型 Lewis α -4-岩藻糖转移酶 ;岩藻糖转移酶 III ;半乳糖苷 3(4)-L-岩藻糖转移酶
- [1425] (54)CLEC14A(C 型凝集素家族,成员 A ;Genbank 登录号 NM175060)
- [1426] 核苷酸
- [1427] Genbank 登录号 NM175060
- [1428] Genbank 版本号 NM175060.2 GI:371123930
- [1429] Genbank 记录更新日期 :2012 年 4 月 1 日,03:34PM
- [1430] 多肽
- [1431] Genbank 登录号 NP_778230
- [1432] Genbank 版本号 NP_778230.1 GI:28269707
- [1433] Genbank 记录更新日期 :2012 年 4 月 1 日,03:34PM
- [1434] 其他信息
- [1435] 官方符号 :CLEC14A
- [1436] 其他别名 :UNQ236/PR0269, C14orf27, CEG1, EGFR-5
- [1437] 其他命名 :C 型凝集素结构域家族 14 成员 A ;包含蛋白质的 CLECT 和 EGF 样结构域 ;表皮生长因子受体 5
- [1438] (55)GRP78 - HSPA5(热休克 70kDa 蛋白质 5(葡萄糖调节的蛋白质,78kDa)
- [1439] 核苷酸
- [1440] Genbank 登录号 NM005347
- [1441] Genbank 版本号 NM005347.4 GI:305855105
- [1442] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:42PM
- [1443] 多肽
- [1444] Genbank 登录号 NP_005338
- [1445] Genbank 版本号 NP_005338.1 GI:16507237
- [1446] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:42PM
- [1447] 交叉引用
- [1448] Ting J., et al DNA 7(4), 275-286(1988)
- [1449] 其他信息
- [1450] 官方符号 :HSPA5
- [1451] 其他别名 :BIP, GRP78, MIF2
- [1452] 其他命名 :78kDa 葡萄糖调节的蛋白质 ;内质网腔 Ca(2+) 结合蛋白质 grp78 ;免疫球蛋白重链结合蛋白质
- [1453] (56)CD70(CD70 分子)L08096
- [1454] 核苷酸
- [1455] Genbank 登录号 L08096
- [1456] Genbank 版本号 L08096.1 GI:307127
- [1457] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 23 日,08:54AM
- [1458] 多肽

- [1459] Genbank 登录号 AAA36175
- [1460] Genbank 版本号 AAA36175.1 GI:307128
- [1461] Genbank 记录更新日期:2012 年 6 月 23 日,08:54AM
- [1462] 交叉引用
- [1463] Goodwin R.G., et al Cell 73(3), 447-456(1993)
- [1464] 其他信息
- [1465] 官方符号:CD70
- [1466] 其他别名:CD27L, CD27LG, TNFSF7
- [1467] 其他命名:CD27 配体;CD27-L;CD70 抗原;Ki-24 抗原;表面抗原 CD70;肿瘤坏死因子(配体)超家族,成员 7;肿瘤坏死因子配体超家族成员 7 抗体
- [1468] 针对 CD70 的 MDX-1411(Medarex)
- [1469] h1F6(Oflazoglu, E., et al, Clin Cancer Res. 2008 Oct 1;14(19):6171-80; Seattle Genetics)
- [1470] 例如,参见 US20060083736 SEQ ID NO:1、2、11 和 12 以及图 1。
- [1471] (57) 干细胞特异性抗原。例如:
- [1472] ● 5T4(参见以下条目(63))
- [1473] ● CD25(参见以上条目(48))
- [1474] ● CD32
- [1475] ○多肽
- [1476] ■ Genbank 登录号 ABK42161
- [1477] ■ Genbank 版本号 ABK42161.1 GI:117616286
- [1478] ■ Genbank 记录更新日期:2007 年 6 月 25 日,03:00PM
- [1479] ● LGR5/GPR49
- [1480] ○核苷酸
- [1481] ■ Genbank 登录号 NM_003667
- [1482] ■ Genbank 版本号 NM_003667.2GI:24475886
- [1483] ■ Genbank 记录更新日期:2012 年 7 月 22 日,03:38PM
- [1484] ○多肽
- [1485] ■ Genbank 登录号 NP_003658
- [1486] ■ Genbank 版本号 NP_003658.1GI:4504379
- [1487] ■ Genbank 记录更新日期:2012 年 7 月 22 日,03:38PM
- [1488] ● Prominin/CD133
- [1489] ○核苷酸
- [1490] ■ Genbank 登录号 NM_006017
- [1491] ■ Genbank 版本号 NM_006017.2GI:224994187
- [1492] ■ Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 30 日,01:47PM
- [1493] ○多肽
- [1494] ■ Genbank 登录号 NP_006008
- [1495] ■ Genbank 版本号 NP_006008.1GI:5174387

- [1496] ■ Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:47PM
- [1497] (58)ASG-5
- [1498] 交叉引用
- [1499] (Smith L. M., et. al AACR 2010 Annual Meeting(摘要 #2590) ;Gudas J. M., et. al. AACR 2010 Annual Meeting(摘要 #4393)
- [1500] 抗体
- [1501] 抗 AGS-5 抗体 :M6.131(Smith, L. M., et. al AACR 2010 Annual Meeting(摘要 #2590))
- [1502] (59)ENPP3(核苷酸内焦磷酸酶 / 磷酸二酯酶 3)
- [1503] 核苷酸
- [1504] Genbank 登录号 AF005632
- [1505] Genbank 版本号 AF005632.2 GI:4432589
- [1506] Genbank 记录更新日期 :2010 年 3 月 10 日,09:41PM
- [1507] 多肽
- [1508] Genbank 登录号 AAC51813
- [1509] Genbank 版本号 AAC51813.1 GI:2465540
- [1510] Genbank 记录更新日期 :2010 年 3 月 10 日,09:41PM
- [1511] 交叉引用
- [1512] Jin-Hua P., et al Genomics 45(2), 412-415(1997)
- [1513] 其他信息
- [1514] 官方符号 :ENPP3
- [1515] 其他别名 :RP5-988G15.3, B10, CD203c, NPP3, PD-IBETA, PDNP3 其他命名 :E-NPP3 ;dJ1005H11.3(磷酸二酯酶 I/核苷酸焦磷酸酶 3) ;dJ914N13.3(磷酸二酯酶 / 核苷酸焦磷酸酶 3) ;核苷酸内焦磷酸酶 / 磷酸二酯酶家族成员 3 ;gp130RB13-6 ; β 磷酸二酯酶 I ;磷酸二酯酶 I / 核苷酸焦磷酸酶 3 ; β 磷酸二酯酶 -I
- [1516] (60)PRR4(富含脯氨酸 4(泪腺))
- [1517] 核苷酸
- [1518] Genbank 登录号 NM_007244
- [1519] Genbank 版本号 NM_007244.2 GI:154448885
- [1520] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 28 日,12:39PM
- [1521] 多肽
- [1522] Genbank 登录号 NP_009175
- [1523] Genbank 版本号 NP_009175.2 GI:154448886
- [1524] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 28 日,12:39PM
- [1525] 交叉引用
- [1526] Dickinson D. P., et al Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36(10), 2020-2031(1995)
- [1527] 其他信息
- [1528] 官方符号 :PRR4
- [1529] 其他别名 :LPRP, PROLA

[1530] 其他命名 :富含泪腺脯氨酸的蛋白质 ;鼻咽癌相关的富含脯氨酸的蛋白质 4 ;富含脯氨酸的多肽 4 ;富含脯氨酸的蛋白质 4

[1531] (61)GCC - GUCY2C(鸟苷酸环化酶 2C(热稳定的肠毒素受体)

[1532] 核苷酸

[1533] Genbank 登录号 NM_004963

[1534] Genbank 版本号 NM_004963.3 GI:222080082

[1535] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 2 日,01:50PM

[1536] 多肽

[1537] Genbank 登录号 NP_004954

[1538] Genbank 版本号 NP_004954.2 GI:222080083

[1539] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 2 日,01:50PM

[1540] 交叉引用

[1541] De Sauvage F. J., et al J. Biol. Chem. 266(27), 17912-17918(1991) ;Singh S., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 179(3), 1455-1463(1991)

[1542] 其他信息

[1543] 官方符号 :GUCY2C

[1544] 其他别名 :DIAR6, GUC2C, MUCIL, STAR

[1545] 其他命名 :GC-C ;STA 受体 ;鸟苷酸环化酶 C ;hSTAR ;热稳定的肠毒素受体 ;肠道鸟苷酸环化酶

[1546] (62)Liv-1 - SLC39A6(溶质载体家族 39(锌运载体), 成员 6)

[1547] 核苷酸

[1548] Genbank 登录号 U41060

[1549] Genbank 版本号 U41060.2 GI:12711792

[1550] Genbank 记录更新日期 :2009 年 11 月 30 日,04:35PM

[1551] 多肽

[1552] Genbank 登录号 AAA96258

[1553] Genbank 版本号 AAA96258.2 GI:12711793

[1554] Genbank 记录更新日期 :2009 年 11 月 30 日,04:35PM

[1555] 交叉引用

[1556] Taylor KM., et al Biochim Biophys Acta. 2003 Apr 1;1611(1-2):16-30

[1557] 其他信息

[1558] 官方符号 :SLC39A6

[1559] 其他别名 :LIV-1

[1560] 其他命名 :雌激素调节的 LIV-1 蛋白质 ;ZIP-6 ;雌激素调节的蛋白质 LIV-1 ;溶质载体家族 39(金属离子运载体), 成员 6 ;溶质载体家族 39 成员 6 ;锌运载体 ZIP6 ;zrt 和 Irt 样蛋白质 6

[1561] (63)5T4, 滋养层糖蛋白, TPBG - TPBG(滋养层糖蛋白)

[1562] 核苷酸

[1563] Genbank 登录号 AJ012159

- [1564] Genbank 版本号 AJ012159.1 GI:3805946
- [1565] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 1 日,10:27AM
- [1566] 多肽
- [1567] Genbank 登录号 CAA09930
- [1568] Genbank 版本号 CAA09930.1 GI:3805947
- [1569] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 1 日,10:27AM
- [1570] 交叉引用
- [1571] King K.W., et al Biochim. Biophys. Acta 1445(3), 257-270 (1999)
- [1572] 其他信息
- [1573] ●官方符号 :TPBG
- [1574] ●其他别名 :5T4, 5T4AG, M6P1
- [1575] ●其他命名 :5T4 癌胚抗原 ;5T4 癌胚滋养层糖蛋白 (5T4 oncofetal trophoblast glycoprotein) ;5T4 癌胚滋养层糖蛋白 (5T4 oncotrophoblast glycoprotein)
- [1576] (64)CD56 - NCMA1 (神经细胞粘附分子 1)
- [1577] 核苷酸
- [1578] Genbank 登录号 NM_000615
- [1579] Genbank 版本号 NM_000615.6 GI:336285433
- [1580] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 23 日,02:32PM
- [1581] 多肽
- [1582] Genbank 登录号 NP_000606
- [1583] Genbank 版本号 NP_000606.3 GI:94420689
- [1584] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 23 日,02:32PM
- [1585] 交叉引用
- [1586] Dickson, G., et al, Cell 50(7), 1119-1130 (1987)
- [1587] 其他信息
- [1588] 官方符号 :NCAM1
- [1589] 其他别名 :CD56, MSK39, NCAM
- [1590] 其他命名 :由单克隆抗体 5.1H11 识别的抗原 ;神经细胞粘附分子, NCAM
- [1591] 抗体
- [1592] Immunogen :HuN901 (Smith SV., et al Curr Opin Mol Ther. 2005 Aug ; 7(4) :394-401)
- [1593] 例如, 参见人源化得鼠科动物 N901 抗体。参见 Roguska, M. A., et al. Proc Natl Acad Sci USA Feb 1994 ;91:969-973 的图 1b 和 1e。
- [1594] (65)CanAg (肿瘤相关抗原 CA242)
- [1595] 交叉引用
- [1596] Haglund C., et al Br J Cancer 60:845-851, 1989 ;Baeckstrom D., et al J Biol Chem 266:21537-21547, 1991
- [1597] 抗体
- [1598] huC242 (Tolcher AW et al., J Clin Oncol. 2003 Jan 15 ;21(2) :211-22 ;

Immunogen)

[1599] 例如,参见 US20080138898A1 SEQ ID NO:1 和 2

[1600] (66)FOLR1(叶酸受体 1)

[1601] 核苷酸

[1602] Genbank 登录号 J05013

[1603] Genbank 版本号 J05013.1 GI:182417

[1604] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:47AM

[1605] 多肽

[1606] Genbank 登录号 AAA35823

[1607] Genbank 版本号 AAA35823.1 GI:182418

[1608] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:47AM

[1609] 交叉引用

[1610] Elwood P. C., et al J. Biol. Chem. 264(25), 14893-14901(1989)

[1611] 其他信息

[1612] 官方符号:FOLR1

[1613] 其他别名:FBP, FOLR

[1614] 其他命名:FR- α ; KB 细胞 FBP; 成人叶酸结合蛋白质; 叶酸结合蛋白质; 叶酸 α 受体; 成人叶酸受体; 卵巢肿瘤相关抗原 MOv18

[1615] 抗体

[1616] M9346A-Whiteman KR., et al Cancer Res April 15, 2012; 72(8 增刊):4628(Immunogen)

[1617] (67)GPNMB(糖蛋白(跨膜)nmb)

[1618] 核苷酸

[1619] Genbank 登录号 X76534

[1620] Genbank 版本号 X76534.1 GI:666042

[1621] Genbank 记录更新日期:2011 年 2 月 2 日,10:10AM

[1622] 多肽

[1623] Genbank 登录号 CAA54044

[1624] Genbank 版本号 CAA54044.1 GI:666043

[1625] Genbank 记录更新日期:2011 年 2 月 2 日,10:10AM

[1626] 交叉引用

[1627] Weterman M. A., et al Int. J. Cancer 60(1), 73-81(1995)

[1628] 其他信息

[1629] 官方符号:GPNMB

[1630] 其他别名:UNQ1725/PR09925, HGFIN, NMB

[1631] 其他命名:糖蛋白 NMB; 糖蛋白 nmb 样蛋白质; osteoactivin; 跨膜糖蛋白 HGFIN; 跨膜糖蛋白 NMB

[1632] 抗体

[1633] Celldex Therapeutics:CR011(Tse KF., et al Clin Cancer Res. 2006 Feb 15;

12(4):1373-82)

[1634] 例如,参见 EP1827492B1 SEQ ID NO:22、24、26、31、33 和 35

[1635] (68)TIM-1 - HAVCR1 (甲型肝炎病毒细胞受体 1)

[1636] 核苷酸

[1637] Genbank 登录号 AF043724

[1638] Genbank 版本号 AF043724.1 GI:2827453

[1639] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 10 日,06:24PM

[1640] 多肽

[1641] Genbank 登录号 AAC39862

[1642] Genbank 版本号 AAC39862.1 GI:2827454

[1643] Genbank 记录更新日期:2010 年 3 月 10 日,06:24PM

[1644] 交叉引用

[1645] Feigelstock D., et al J. Virol. 72(8), 6621-6628 (1998)

[1646] 其他信息

[1647] 官方符号:HAVCR1

[1648] 其他别名:HAVCR, HAVCR-1, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1

[1649] 其他命名:T 细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域蛋白质 1;T 细胞膜蛋白质 1;肾脏损伤分子 1

[1650] (69)RG-1/ 前列腺肿瘤靶向 Mindin - Mindin/RG-1

[1651] 交叉引用

[1652] Parry R., et al Cancer Res. 2005 Sep 15;65(18):8397-405

[1653] (70)B7-H4 - VTCN1 (包含 T 细胞活化抑制剂 1 的 V-set 结构域

[1654] 核苷酸

[1655] Genbank 登录号 BX648021

[1656] Genbank 版本号 BX648021.1 GI:34367180

[1657] Genbank 记录更新日期:2011 年 2 月 2 日,08:40AM

[1658] 交叉引用

[1659] Sica GL., et al Immunity. 2003 Jun;18(6):849-61

[1660] 其他信息

[1661] 官方符号:VTCN1

[1662] 其他别名:RP11-229A19.4, B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7h.5, PR01291, VCTN1

[1663] 其他命名:B7 家族成员 H4;B7 超家族成员 1;T 细胞共刺激分子 B7x;T- 细胞共刺激分子 B7x;包含 T 细胞活化抑制剂 1 的 V-set 结构域;免疫共刺激蛋白质 B7-H4

[1664] (71)PTK7 (PTK7 蛋白质酪氨酸激酶 7)

[1665] 核苷酸

[1666] Genbank 登录号 AF447176

[1667] Genbank 版本号 AF447176.1 GI:17432420

[1668] Genbank 记录更新日期:2008 年 11 月 28 日,01:51PM

[1669] 多肽

- [1670] Genbank 登录号 AAL39062
- [1671] Genbank 版本号 AAL39062.1 GI:17432421
- [1672] Genbank 记录更新日期 :2008 年 11 月 28 日,01:51PM
- [1673] 交叉引用
- [1674] Park S.K., et al J. Biochem. 119(2), 235-239 (1996)
- [1675] 其他信息
- [1676] 官方符号 :PTK7
- [1677] 其他别名 :CCK-4, CCK4
- [1678] 其他命名 : 结肠癌激酶 4 ; 不活跃的酪氨酸 - 蛋白质激酶 7 ; 伪酪氨酸激酶受体 7 ; 酪氨酸 - 蛋白质激酶样 7
- [1679] (72)CD37 (CD37 分子)
- [1680] 核苷酸
- [1681] Genbank 登录号 NM_001040031
- [1682] Genbank 版本号 NM_001040031.1 GI:91807109
- [1683] Genbank 记录更新日期 :2012 年 7 月 29 日,02:08PM
- [1684] 多肽
- [1685] Genbank 登录号 NP_001035120
- [1686] Genbank 版本号 NP_001035120.1 GI:91807110
- [1687] Genbank 记录更新日期 :2012 年 7 月 29 日,02:08PM
- [1688] 交叉引用
- [1689] Schwartz-Albiez R., et al J. Immunol. 140(3), 905-914 (1988)
- [1690] 其他信息
- [1691] 官方符号 :CD37
- [1692] 其他别名 :GP52-40, TSPAN26
- [1693] 其他命名 :CD37 抗原 ; 细胞分化抗原 37 ; 白细胞抗原 CD37 ; 白细胞表面抗原 CD37 ; 四次穿膜蛋白 26 ; tspan-26
- [1694] 抗体
- [1695] Boehringer Ingelheim :mAb 37.1 (Heider KH., et al Blood. 2011 Oct 13 ; 118(15) :4159-68)
- [1696] Trubion :CD37-SMIP (G28-1scFv-Ig) ((Zhao X., et al Blood. 2007 ; 110:2569-2577)
- [1697] 例如, 参见 US20110171208A1 SEQ ID NO:253
- [1698] Immunogen :K7153A (Deckert J., et al Cancer Res 2012 年 4 月 15 日 ; 72(8 增刊) :4625)
- [1699] (73)CD138 - SDC1 (多配体聚糖 1)
- [1700] 核苷酸
- [1701] Genbank 登录号 AJ551176
- [1702] Genbank 版本号 AJ551176.1 GI:29243141
- [1703] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 1 日,12:09PM

- [1704] 多肽
- [1705] Genbank 登录号 CAD80245
- [1706] Genbank 版本号 CAD80245.1 GI:29243142
- [1707] Genbank 记录更新日期:2011 年 2 月 1 日,12:09PM
- [1708] 交叉引用
- [1709] O'Connell FP., et al Am J Clin Pathol. 2004 Feb ;121(2):254-63
- [1710] 其他信息
- [1711] 官方符号:SDC1
- [1712] 其他别名:CD138, SDC, SYND1, 多配体聚糖
- [1713] 其他命名:CD138 抗原;硫酸乙酰肝素蛋白多糖成纤维细胞生长因子受体;多配体聚糖蛋白多糖 1;多配体聚糖 1
- [1714] 抗体
- [1715] Biotest:嵌合 MAb(nBT062)-(Jagannath S., et al Poster ASH#3060, 2010;WIPO 专利申请 W0/2010/128087)
- [1716] 例如,参见 US20090232810 SEQ ID NO:1 和 2
- [1717] Immunogen:B-B4(Tassone P., et al Blood 104_3688-3696)
- [1718] 例如,参见 US20090175863A1 SEQ ID NO:1 和 2
- [1719] (74)CD74(CD74 分子,主要的组织相容性复合物,II 类不变链)
- [1720] 核苷酸
- [1721] Genbank 登录号 NM_004355
- [1722] Genbank 版本号 NM_004355.1 GI:343403784
- [1723] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 23 日,02:30PM
- [1724] 多肽
- [1725] Genbank 登录号 NP_004346
- [1726] Genbank 版本号 NP_004346.1 GI:10835071
- [1727] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 23 日,02:30PM
- [1728] 交叉引用
- [1729] Kudo, J., et al Nucleic Acids Res. 13(24), 8827-8841(1985)
- [1730] 其他信息
- [1731] 官方符号:CD74
- [1732] 其他别名:DHLA, HLADG, II, Ia-GAMMA
- [1733] 其他命名:CD74 抗原(II 类抗原相关的主要的组织相容性复合物的不变多肽);HLA II 类组织相容性抗原 γ 链;HLA-DR 抗原相关的不变链;HLA-DR- γ ;Ia 相关的不变链;MHC HLA-DR γ 链;II 类抗原的 γ 链;p33 抗体
- [1734] Immunomedics:hLL1(米拉珠单抗(Milatuzumab))-Berkova Z., et al Expert Opin Investig Drugs. 2010 Jan ;19(1):141-9)
- [1735] 例如,参见 US20040115193 SEQ ID NO:19、20、21、22、23 和 24 Genmab:HuMax-CD74(参见网址)
- [1736] (75)Claudins - CLs(闭合蛋白)

[1737] 交叉引用

[1738] Offner S., et al Cancer Immunol Immunother. 2005 年 5 月 ; 54(5):431-45, Suzuki H., et al Ann N Y Acad Sci. 2012 Jul ;1258:65-70)

[1739] 在人类中,描述了家族的 24 成员 - 参见参考文献

[1740] (76)EGFR(表皮生长因子受体)

[1741] 核苷酸

[1742] Genbank 登录号 NM_005228

[1743] Genbank 版本号 NM_005228.3 GI:41927737

[1744] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 30 日,01:47PM

[1745] 多肽

[1746] Genbank 登录号 NP_005219

[1747] Genbank 版本号 NP_005219.2 GI:29725609

[1748] Genbank 记录更新日期:2012 年 9 月 30 日,01:47PM

[1749] 交叉引用

[1750] Dhomen NS., et al Crit Rev Oncog. 2012 ;17(1):31-50

[1751] 其他信息

[1752] 官方符号:EGFR

[1753] 其他别名:ERBB, ERBB1, HER1, PIG61, mENA

[1754] 其他命名:禽流感成红细胞白血病毒(v-erb-b) 致癌基因同源体;细胞生长抑制蛋白质 40;细胞增殖诱导蛋白质 61;原癌基因 c-ErbB-1;受体酪氨酸-蛋白质激酶 erbB-1

[1755] 抗体

[1756] BMS:西妥昔单抗(Erbbitux)-Broadbridge VT., et al Expert Rev Anticancer Ther. 2012 年 5 月 ;12(5):555-65.

[1757] 例如,参见 US6217866 - ATTC 保藏号 9764.

[1758] Amgen:帕尼单抗(Vectibix)-Argiles G., et al Future Oncol. 2012 Apr ; 8(4):373-89

[1759] 例如,参见 US6235883 SEQ ID NO:23-38.

[1760] Genmab:扎鲁单抗(Zalutumumab)-Rivera F., et al Expert Opin Biol Ther. 2009 年 5 月 ;9(5):667-74.

[1761] YM Biosciences:尼妥珠单抗-Ramakrishnan MS., et al MAbs. 2009 Jan-Feb ; 1(1):41-8.

[1762] 例如,参见 US5891996 SEQ ID NO:27-34.

[1763] (77)Her3(ErbB3) - ERBB3(v-erb-b2 成红细胞白血病毒致癌基因同源体(禽流感))

[1764] 核苷酸

[1765] Genbank 登录号 M34309

[1766] Genbank 版本号 M34309.1 GI:183990

[1767] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:47PM

- [1768] 多肽
- [1769] Genbank 登录号 AAA35979
- [1770] Genbank 版本号 AAA35979.1 GI:306841
- [1771] Genbank 记录更新日期:2010 年 6 月 23 日,08:47PM
- [1772] 交叉引用
- [1773] Plowman, G. D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87(13), 4905-4909 (1990)
- [1774] 其他信息
- [1775] 官方符号:ERBB3
- [1776] 其他别名:ErbB-3, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, c-erbB-3, c-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3
- [1777] 其他命名:原癌基因样蛋白质 c-ErbB-3;受体酪氨酸-蛋白质激酶 erbB-3;酪氨酸激酶型细胞表面受体 HER3
- [1778] 抗体
- [1779] Merimack Pharma:MM-121(Schoeberl B., et al Cancer Res. 2010 Mar 15; 70(6):2485-2494)
- [1780] 例如,参见 US2011028129 SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7 和 8。
- [1781] (78)RON-MST1R(巨噬细胞刺激 1 受体(c-met 相关酪氨酸激酶))
- [1782] 核苷酸
- [1783] Genbank 登录号 X70040
- [1784] Genbank 版本号 X70040.1 GI:36109
- [1785] Genbank 记录更新日期:2011 年 2 月 2 日,10:17PM
- [1786] 多肽
- [1787] Genbank 登录号 CCA49634
- [1788] Genbank 版本号 CCA49634.1 GI:36110
- [1789] Genbank 记录更新日期:2011 年 2 月 2 日,10:17PM
- [1790] 交叉引用
- [1791] Ronsin C., et al Oncogene 8(5), 1195-1202(1993)
- [1792] 其他信息
- [1793] 官方符号:MST1R
- [1794] 其他别名:CD136, CDw136, PTK8, RON
- [1795] 其他命名:MSP 受体;MST1R 变体 RON30;MST1R 变体 RON62;PTK8 蛋白质酪氨酸激酶 8;RON 变体 E2E3;c-met-相关酪氨酸激酶;巨噬细胞刺激蛋白质受体;p185-Ron;溶质 RON 变体 1;溶质 RON 变体 2;溶质 RON 变体 3;溶质 RON 变体 4
- [1796] (79)EPHA2(EPH 受体 A2)
- [1797] 核苷酸
- [1798] Genbank 登录号 BC037166
- [1799] Genbank 版本号 BC037166.2 GI:33879863
- [1800] Genbank 记录更新日期:2012 年 3 月 6 日,01:59PM
- [1801] 多肽

- [1802] Genbank 登录号 AAH37166
- [1803] Genbank 版本号 AAH37166.1 GI:22713539
- [1804] Genbank 记录更新日期:2012 年 3 月 6 日,01:59PM
- [1805] 交叉引用
- [1806] Strausberg R. L., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99(26), 16899-16903 (2002)
- [1807] 其他信息
- [1808] 官方符号:EPHA2
- [1809] 其他别名:ARCC2, CTPA, CTPP1, ECK
- [1810] 其他命名:肝配蛋白型 A 受体 2;上皮细胞受体蛋白质酪氨酸激酶;溶质 EPHA2 变体 1;酪氨酸-蛋白质激酶受体 ECK
- [1811] 抗体
- [1812] Medimmune:1C1 (Lee JW., et al Clin Cancer Res. 2010 年 5 月 1 日; 16(9):2562-2570)
- [1813] 例如,参见 US20090304721A1 图 7 和 8。
- [1814] (80)CD20-MS4A1(跨膜 4-结构域,子家族 A,成员 1)
- [1815] 核苷酸
- [1816] Genbank 登录号 M27394
- [1817] Genbank 版本号 M27394.1 GI:179307
- [1818] Genbank 记录更新日期:2009 年 11 月 30 日,11:16AM
- [1819] 多肽
- [1820] Genbank 登录号 AAA35581
- [1821] Genbank 版本号 AAA35581.1 GI:179308
- [1822] Genbank 记录更新日期:2009 年 11 月 30 日,11:16AM
- [1823] 交叉引用
- [1824] Tedder T. F., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 85(1), 208-212 (1988)
- [1825] 其他信息
- [1826] 官方符号:MS4A1
- [1827] 其他别名:B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2, S7
- [1828] 其他命名:B 淋巴细胞抗原 CD20;B 淋巴细胞表面抗原 B1;CD20 抗原;CD20 受体;白细胞表面抗原 Leu-16
- [1829] 抗体
- [1830] Genentech/Roche:利妥昔单抗-Abdulla NE., et al BioDrugs. 2012 Apr 1; 26(2):71-82.
- [1831] 例如,参见 US5736137, ATCC 保藏号 HB-69119。
- [1832] GSK/Genmab:奥法木单抗(Ofatumumab)-Nightingale G., et al Ann Pharmacother. 2011 Oct;45(10):1248-55.
- [1833] 例如,参见 US20090169550A1 SEQ ID NO:2、4 和 5。
- [1834] Immunomedics:维妥珠单抗(Veltuzumab)-Goldenberg DM., et al Leuk

Lymphoma. 2010 年 5 月 ;51(5):747-55.

[1835] 例如,参见 US7919273B2SEQ ID NO:1、2、3、4、5 和 6。

[1836] (81) 腱生蛋白 C - TNC(腱生蛋白 C)

[1837] 核苷酸

[1838] Genbank 登录号 NM_002160

[1839] Genbank 版本号 NM_002160.3 GI:340745336

[1840] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 23 日,02:33PM

[1841] 多肽

[1842] Genbank 登录号 NP_002151

[1843] Genbank 版本号 NP_002151.2 GI:153946395

[1844] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 23 日,02:33PM

[1845] 交叉引用

[1846] Nies D.E., et al J. Biol. Chem. 266(5), 2818-2823(1991) ;Siri A., et al Nucleic Acids Res. 19(3), 525-531(1991)

[1847] 其他信息

[1848] 官方符号 :TNC

[1849] 其他别名 :150-225, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C

[1850] 其他命名 :GP 150-225 ;腱生蛋白 (cytotactin) ;神经胶质瘤相关的细胞外基质抗原 ;肌腱蛋白 (hexabrachion)(腱生蛋白) ;肌腱抗原 ;神经粘连蛋白 ;腱生蛋白 ;腱生蛋白 C 同种型 14/AD1/16

[1851] 抗体

[1852] Philogen :G11(von Lukowicz T., et al J Nucl Med. 2007 Apr ;48(4):582-7) 和 F16(Pedretti M., et al Lung Cancer. 2009 Apr ;64(1):28-33)

[1853] 例如,参见 US7968685 SEQ ID NO:29、35、45 和 47。

[1854] (82)FAP(成纤维细胞活化蛋白质, α)

[1855] 核苷酸

[1856] Genbank 登录号 U09278

[1857] Genbank 版本号 U09278.1 GI:1888315

[1858] Genbank 记录更新日期 :2010 年 6 月 23 日,09:22AM

[1859] 多肽

[1860] Genbank 登录号 AAB49652

[1861] Genbank 版本号 AAB49652.1 GI:1888316

[1862] Genbank 记录更新日期 :2010 年 6 月 23 日,09:22AM

[1863] 交叉引用

[1864] Scanlan, M. J., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91(12), 5657-5661(1994)

[1865] 其他信息

[1866] 官方符号 :FAP

[1867] 其他别名 :DPPIV, FAPA

[1868] 其他命名 :170kDa 黑色素瘤膜结合的白明胶酶 ;膜内在丝氨酸蛋白酶 ;seprase

- [1869] (83)DKK-1(Dickkopf 1 同源体 (非洲爪蛙 (*Xenopus laevis*)))
- [1870] 核苷酸
- [1871] Genbank 登录号 NM_012242
- [1872] Genbank 版本号 NM_012242.2 GI:61676924
- [1873] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:48PM
- [1874] 多肽
- [1875] Genbank 登录号 NP_036374
- [1876] Genbank 版本号 NP_036374.1 GI:7110719
- [1877] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:48PM
- [1878] 交叉引用
- [1879] Fedi P. et al J. Biol. Chem. 274(27), 19465-19472(1999)
- [1880] 其他信息
- [1881] 官方符号 :DKK1
- [1882] 其他别名 :UNQ492/PR01008, DKK-1, SK
- [1883] 其他命名 :dickkopf 相关蛋白质 1 ;dickkopf-1 样 ;dickkopf 样蛋白质 1 ; dickkopf- 相关蛋白质 1 ;hDkk-1
- [1884] 抗体
- [1885] Novartis :BHQ880(Fulciniti M., et al Blood. 2009Jul 9 ;114(2):371-379)
- [1886] 例如,参见 US20120052070A1 SEQ ID NO:100 和 108。
- [1887] (84)CD52(CD52 分子)
- [1888] 核苷酸
- [1889] Genbank 登录号 NM_001803
- [1890] Genbank 版本号 NM_001803.2 GI:68342029
- [1891] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:48PM
- [1892] 多肽
- [1893] Genbank 登录号 NP_001794
- [1894] Genbank 版本号 NP_001794.2 GI:68342030
- [1895] Genbank 记录更新日期 :2012 年 9 月 30 日,01:48PM
- [1896] 交叉引用
- [1897] Xia M. Q., et al Eur. J. Immunol. 21(7), 1677-1684(1991)
- [1898] 其他信息
- [1899] 官方符号 :CD52
- [1900] 其他别名 :CDW52
- [1901] 其他命名 :CAMPATH-1 抗原 ;CD52 抗原 (CAMPATH-1 抗原) ;CDW52 抗原 (CAMPATH-1 抗原) ;剑桥 (cambridge) 病理学 1 抗原 ;附睾分泌蛋白 E5 ;he5 ;人类附睾特异性蛋白 5
- [1902] 抗体
- [1903] 阿伦单抗 (Alemtuzumab) (Campath)-Skoetz N., et al Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15 ;2:CD008078.
- [1904] 例如,参见 Drugbank Acc. No. DB00087 (BIOD00109, BTD00109)

- [1905] (85)CS1-SLAMF7 (SLAM 家族成员 7)
- [1906] 核苷酸
- [1907] Genbank 登录号 NM_021181
- [1908] Genbank 版本号 NM_021181.3 GI:1993571
- [1909] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 29 日,11:24AM
- [1910] 多肽
- [1911] Genbank 登录号 NP_067004
- [1912] Genbank 版本号 NP_067004.3 GI:19923572
- [1913] Genbank 记录更新日期 :2012 年 6 月 29 日,11:24AM
- [1914] 交叉引用
- [1915] Boles K. S., et al Immunogenetics 52(3-4), 302-307 (2001)
- [1916] 其他信息
- [1917] 官方符号 :SLAMF7
- [1918] 其他别名 :UNQ576/PRO1138, 19A, CD319, CRACC, CS1
- [1919] 其他命名 :19A24 蛋白质 ;CD2 子集 1 ;CD2 样受体激活细胞毒性细胞 ;CD2 样受体 - 激活细胞毒性细胞 ;膜蛋白 FOAP-12 ;新型 LY9 (淋巴细胞抗原 9) 样蛋白质 ;蛋白质 19A
- [1920] 抗体
- [1921] BMS : 埃 罗 妥 珠 单 抗 (elotuzumab)/HuLuc63 (Benson DM., et al J Clin Oncol. 2012 Jun 1 ;30(16):2013-2015)
- [1922] 例如, 参见 US20110206701 SEQ ID NO:9、10、11、12、13、14、15 和 16。
- [1923] (86) 内皮糖蛋白 - ENG (内皮糖蛋白)
- [1924] 核苷酸
- [1925] Genbank 登录号 AF035753
- [1926] Genbank 版本号 AF035753.1 GI:3452260
- [1927] Genbank 记录更新日期 :2010 年 3 月 10 日,06:36PM
- [1928] 多肽
- [1929] Genbank 登录号 AAC32802
- [1930] Genbank 版本号 AAC32802.1 GI:3452261
- [1931] Genbank 记录更新日期 :2010 年 3 月 10 日,06:36PM
- [1932] 交叉引用
- [1933] Rius C., et al Blood 92(12), 4677-4690 (1998)
- [1934] 官方符号 :ENG
- [1935] 其他信息
- [1936] 其他别名 :RP11-228B15.2, CD105, END, HHT1, ORW, ORW1
- [1937] 其他命名 :CD105 抗原
- [1938] (87) 膜联蛋白 A1 - ANXA1 (膜联蛋白)
- [1939] 核苷酸
- [1940] Genbank 登录号 X05908
- [1941] Genbank 版本号 X05908.1 GI:34387

- [1942] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 2 日,10:02AM
- [1943] 多肽
- [1944] Genbank 登录号 CCA29338
- [1945] Genbank 版本号 CCA29338.1 GI:34388
- [1946] Genbank 记录更新日期 :2011 年 2 月 2 日,10:02AM
- [1947] 交叉引用
- [1948] Wallner B. P., et al Nature 320(6057), 77-81(1986)
- [1949] 其他信息
- [1950] 官方符号 :ANXA1
- [1951] 其他别名 :RP11-71A24.1, ANX1, LPC1
- [1952] 其他命名 :膜联蛋白 I (脂皮质蛋白 I); 膜联蛋白 -1; 依钙蛋白 II; 依钙蛋白 -2; 嗜铬粒结合蛋白 -9; 脂皮质蛋白 I; p35; 磷脂酶 A2 抑制蛋白
- [1953] (88)V-CAM(CD106)-(VCAM1 (血管细胞粘附分子 1))
- [1954] 核苷酸
- [1955] Genbank 登录号 M60335
- [1956] Genbank 版本号 M60335.1 GI:340193
- [1957] Genbank 记录更新日期 :2010 年 6 月 23 日,08:56AM
- [1958] 多肽
- [1959] Genbank 登录号 AAA61269
- [1960] Genbank 版本号 AAA61269.1 GI:340194
- [1961] Genbank 记录更新日期 :2010 年 6 月 23 日,08:56AM
- [1962] 交叉引用
- [1963] Hession C., et al J. Biol. Chem. 266(11), 6682-6685(1991)
- [1964] 其他信息
- [1965] 官方符号 :VCAM1
- [1966] 其他别名 :CD106, INCAM-100
- [1967] 其他命名 :CD106 抗原; 血管细胞粘附蛋白 1
- [1968] 抗体序列
- [1969] 抗整合素 $\alpha v \beta 6$
- [1970] RHAB6.2
- [1971] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWRQAPGQGLEWMGWIDPENGDT EYAPKFQGRFV
FSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTP TAVPNLRGDLQVLAQKVAGPYPFDYWGQGT LVTVSS
- [1972] RHCB6.2
- [1973] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT EYAPKFQGRVT
ITTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARGTP TAVPNLRGDLQVLAQKVAGPYPFDYWGQGT LVTVSS
- [1974] RHF
- [1975] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT EYAPKFQGRVT
FTTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCNEGTPTGPYYFDYWGQGT LVTVSS
- [1976] RHFB6

- [1977] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFDISYMHVVRQAPGQRLEWMGWIDPENGDEYAPKFQGRVT
FTTDTASTAYMELSSLRSED TAVYYCNEGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAGPYFDYWGQGT LVT VSS
- [1978] RHAY100bP
- [1979] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHVVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDEYAPKFQGRFV
FSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTGPYPFDYWGQGT LVT VSS
- [1980] RKF
- [1981] ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTD
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGG TKVEIK
- [1982] RKFL36L50
- [1983] ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWLQQKPGQAPRLLIYLTSNLASGIPDRFSGSGSGTD
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGG TKVEIK
- [1984] RKC
- [1985] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTD
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGG TKVEIK
- [1986] 抗 -CD33
- [1987] CD33 Hum195 VH
- [1988] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHVVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKF KSKAT
ITADESTNTAYMELSSLRSED TAVYYCARGRPAMDYWGQGT LVT VSS
- [1989] CD33 Hum195 VK
- [1990] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQSGSVPSRFSGS
GSGTDFTLTISSLQPD FAYYYCQQSKEVPWTFGGG TKVEIK
- [1991] 抗 -CD19
- [1992] CD19 B4 表面重建的 VH
- [1993] QVQLVQPGA EWKPGASVKLSCKTSGYTFTSNMHWVKRPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQNFKGKAKL
TVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGT SVTVSS
- [1994] CD19 B4 表面重建的 VK
- [1995] EIVLTQSPA IMSASPGERVMTTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTS
YSLTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGG TKLEIK
- [1996] 抗 Her2
- [1997] 赫塞汀 VH 链
- [1998] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFT
ISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LVT VSS
- [1999] 赫塞汀 VL 链
- [2000] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGG TKVEIK
- [2001] 抗 CD25
- [2002] 舒莱 VK (也称为巴利昔单抗)
- [2003] QIVSTQSPA IMSASPGKVTMTCSASSRSYMQWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTS
YSLTISSMEAEDAATYYCHQRSSYTFGGG TKLEIK

- [2004] 舒莱 VH
- [2005] QLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTRYWMHWIKQRPQGGLWIGAIYPGNSDTSYNQKFEGKAKLT
AVTSASTAYMELSSLTHEDSAVYYCSRDIYGYFDFWGGGTTTLTVSS
- [2006] 抗 PSMA
- [2007] 去免疫的 VH ‘1
- [2008] EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKAT
LTVDKSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCAAGWNFDYWGQGTLLTVSS
- [2009] 去免疫的 VK ‘1
- [2010] DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGSPKLLIYWASTRHTGIPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK
- [2011] 去免疫的 VH1 ‘5
- [2012] EVKLVESGGGLVQPGGSMKLSVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR
VTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTGYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS
- [2013] 去免疫的 VH2 ‘5
- [2014] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR
VTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS
- [2015] 去免疫的 VH3 ‘5
- [2016] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR
VTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS
- [2017] 去免疫的 VH4 ‘5
- [2018] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR
FTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS
- [2019] 去免疫的 VK1 ‘5
- [2020] NIVMTQFPSSMSASVGDRTITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTGSGSAT
DFTLTISLQTEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEMK
- [2021] 去免疫的 VK2 ‘5
- [2022] NIVMTQFPSSMSASVGDRTITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGT
DFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK
- [2023] 去免疫的 VK3 ‘5
- [2024] NIQMTQFPSSMSASVGDRTITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGT
DFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK
- [2025] 去免疫的 VK4 ‘5
- [2026] NIQMTQFPSSMSASVGDRTITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGT
DFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK
- [2027] 去免疫的 VK DI ‘5
- [2028] NIVMTQFPKSSMSASAGERMTLTCKASENVGTYSWYQQKPTQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGT
DFILTISVQAEDLVYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK
- [2029] 去免疫的 VH DI ‘5
- [2030] EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR

VIISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

[2031] 人源化 RHA ‘5

[2032] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNFATHYAESVKGR
FTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

[2033] 人源化 RHB ‘5

[2034] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR
VIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

[2035] 人源化 RHC ‘5

[2036] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR
VIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

[2037] 人源化 RHD ‘5

[2038] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNFATHYAESVKGR
VIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

[2039] 人源化 RHE ‘5

[2040] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR
FTISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

[2041] 人源化 RHF ‘5

[2042] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR
VIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

[2043] 人源化 RHG ‘5

[2044] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR
VIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

[2045] 人源化 RKA ‘5

[2046] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSAT
DFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[2047] 人源化 RKB ‘5

[2048] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSAT
DFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[2049] 人源化 RKC ‘5

[2050] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSAT
DFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[2051] 人源化 RKD ‘5

[2052] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSAT
DFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[2053] 人源化 RKE ‘5

[2054] NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPDRFTGSGSAT
DFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[2055] 人源化 RKF ‘5

[2056] NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAKMLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATD

FILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[2057] 人源化 RKG '5

[2058] NIVMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNPFTGVPDRFTGSGSAT
DFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[2059] 母源抗体也可以是包含白蛋白结合肽 (ABP) 序列的融合蛋白质 (Dennis et al. (2002) "Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins" J Biol Chem. 277:35035-35043 ;WO 01/45746)。本发明的抗体包含以下教导的具有 ABP 序列的融合蛋白质:(i)Dennis et al (2002) J Biol Chem. 277:35035-35043 在表 III 和 IV, 第 35038 页;(ii)US 2004/0001827 在 [0076];以及 (iii)WO 01/45746 在第 12-13 页, 且通过引用将其所有结合于此。

[2060] 在一个实施方式中, 抗体已经提升到特异性靶向肿瘤相关抗原 $\alpha_v\beta_6$ 。

[2061] 可以标记细胞结合剂, 例如有助于在作为结合物结合之前或作为结合物的一部分的试剂的检测或纯化。标记可以是生物素标记。在另一个实施方式中, 可以用放射性同位素标记细胞结合剂。

[2062] 细胞结合剂连接至接头。在一个实施方式中, 细胞结合剂连接至接头的 A (如果存在)。

[2063] 在一个实施方式中, 细胞结合剂和接头之间通过硫醚键连接。

[2064] 在一个实施方式中, 细胞结合剂和接头之间通过二硫键连接。

[2065] 在一个实施方式中, 细胞结合剂和接头之间通过酰胺键连接。

[2066] 在一个实施方式中, 细胞结合剂和接头之间通过酯键连接。

[2067] 在一个实施方式中, 细胞结合剂和接头之间的连接在该细胞结合剂的半胱氨酸残基的硫醇基团和该接头的马来酰亚胺基团之间形成。

[2068] 细胞结合剂的半胱氨酸残基可用于与 R^1 的官能团反应形成连接。在其他实施方式中, 例如在细胞结合剂是抗体的情况下, 该抗体的硫醇基团可以参与链内二硫键。在与 R^1 的官能团反应之前, 可以将这些链内键转化为游离的硫醇基团, 例如通过用 DTT 处理抗体。

[2069] 可以标记细胞结合剂, 例如有助于在作为结合物结合之前或作为结合物的一部分的试剂的检测或纯化。标记可以是生物素标记。在另一个实施方式中, 可以用放射性同位素标记细胞结合剂。

[2070] 载药量

[2071] 载药量是每细胞结合剂 (例如, 抗体) PBD 药物的平均数目。当本发明的化合物结合至半胱氨酸时, 载药量可以在每细胞结合剂 1 至 8 个药物 (D) 的范围内, 即, 1、2、3、4、5、6、7 和 8 个药物部分共价附接至细胞结合剂。结合物的组合物包括结合有 1 至 8 个范围内药物的细胞结合剂 (例如, 抗体) 的集合。当本发明的化合物结合至赖氨酸时, 载药量可以在每细胞结合剂 1 至 80 个药物 (D) 的范围内, 尽管 40、20、10 或 8 个的上限可能是优选的。结合物的组合物包括结合有 1 至 80、1 至 40、1 至 20、1 至 10 或 1 至 8 个范围内药物的细胞结合剂 (例如, 抗体) 的集合。

[2072] 在来自结合反应的 ADC 制备品中, 每抗体药物的平均数目可以由常规方式如 UV、反向 HPLC、HIC、质谱、ELISA 测定和电泳表征。也可以确定用 p 表示的 ADC 的定量分布。通过 ELISA, 可以确定在特定的 ADC 的制备品中 p 的平均值 (Hamblett et al (2004) Clin.

Cancer Res. 10:7063-7070 ;Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852)。然而, p (药物) 值的分布不可通过抗体-抗原结合和 ELISA 的检测限识别。另外, 用于检测抗体-药物结合物的 ELISA 测定不能确定药物部分在什么位置衔接至抗体, 如重链或轻链片段或特定的氨基酸残基。在某些情况下, 可以通过如反相 HPLC 或电泳的方式来实现均相 ADC (其中, p 是特定的值) 与具有其它载药量的 ADC 的分离、纯化和表征。这种技术也适用于其他类型的结合物。

[2073] 对于某些抗体-药物结合物, p 可以被抗体上衔接位点的数目限制。例如, 抗体可以具有仅一个或具有多个半胱氨酸硫醇基团, 或可以具有仅一个或具有多个充分反应性的硫醇基团, 通过该硫醇基团可以连接接头。较高的载药量, 例如 $p > 5$, 可以引起某些抗体-药物结合物的聚集、不溶、毒性或细胞通透性丧失。

[2074] 通常, 将少于理论最大量的药物部分通过结合反应结合至抗体。例如, 抗体可以包含许多不与药物-接头中间体 (D-L) 或接头试剂反应的赖氨酸残基。仅最具反应性的赖氨酸基团可以与胺反应性接头试剂反应。另外, 仅最具反应性的半胱氨酸基团可以与硫醇反应性接头试剂反应。通常, 抗体不包含许多 (如果有的话) 游离和反应性的可以连接至药物部分的半胱氨酸硫醇基团。化合物的抗体中的大多数半胱氨酸硫醇残基作为二硫桥存在, 并且必须在部分或全部还原条件下用还原剂 (如二硫苏糖醇 (DTT) 或 TCEP) 将其还原。可以以多种方式控制 ADC 的载药量 (药物/抗体比), 包括: (i) 限制药物-接头中间体 (D-L) 或接头试剂相对于抗体的摩尔过量, (ii) 限制结合反应时间或温度, 以及 (iii) 用于半胱氨酸硫醇修饰的部分或限制性还原条件。

[2075] 某些抗体具有可还原的链内二硫化物, 即, 半胱氨酸桥。对于与接头试剂的结合, 通过用还原剂如 DTT (二硫苏糖醇) 处理可以使抗体变得具有反应性。因此, 理论上每个半胱氨酸桥将形成两个反应性硫醇亲核体。通过得到胺至硫醇的转化的赖氨酸与 2-亚氨基噻吩 (Traut 氏试剂) 的反应, 可以将另外的亲核基团引入至抗体中。通过设计 1、2、3、4 或更多半胱氨酸残基 (例如, 制备包含一个或多个非天然半胱氨酸残基的突变抗体) 可以将硫醇基团引入至抗体 (或它们的片段)。US 7521541 教导通过引入反应性半胱氨酸氨基酸设计抗体。

[2076] 可以在抗体中的反应位点处设计半胱氨酸残基并且其不形成链内或分子内二硫键 (Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932 ;Dornan et al (2009) Blood 114(13):2721-2729 ;US 7521541 ;US 7723485 ;W02009/052249)。设计的半胱氨酸硫醇可以与具有硫醇反应性、亲电基团 (如马来酰亚胺或 α -卤代酰胺) 的接头试剂或本发明的药物-接头试剂反应, 以形成具有设计的半胱氨酸的抗体和 PBD 药物部分的 ADC。因此, 可以设计、控制以及已知药物部分的位置。由于设计的半胱氨酸硫醇基团通常以高产率与硫醇反应性接头试剂或药物-接头试剂反应, 所有可以控制载药量。通过在重链或轻链的单一位点置换来设计 IgG 抗体以引入半胱氨酸氨基酸在对称抗体上产生两个新的半胱氨酸。通过结合产物 ADC 的接近同质性, 可以实现接近 2 的载药量。

[2077] 当抗体的多于一个亲核或亲电基团与药物-接头中间体或药物部分试剂之前的接头试剂反应时, 那么得到的产物是具有连接至抗体的药物部分 (例如, 1、2、3 个等) 的分布的 ADC 化合物的混合物。液相色谱法, 如聚合物反相 (PLRP) 和疏水相互作用 (HIC) 可以通过载药量值分离混合物中的化合物。可以分离具有单一载药量值 (p) 的 ADC 的制备品,

然而,这些单一载药量值 ADC 仍然可以是多种的混合物,因为药物部分可以经由接头附接在抗体的不同位点上。

[2078] 因此,本发明的抗体-药物结合组合物包括抗体-药物结合物化合物的混合物,其中,抗体具有一个或多个 PBD 药物部分,并且其中,药物部分可以在不同氨基酸残基处附接至抗体。

[2079] 在一个实施方式中,每细胞结合剂中二聚物吡咯并苯并二氮杂卓基团的平均数目在 1 至 20 的范围内。在一些实施方式中,范围选自 1 至 8、2 至 8、2 至 6、2 至 4 和 4 至 8。

[2080] 在一些实施方式中,每细胞结合剂中存在一个二聚物吡咯并苯并二氮杂卓。

[2081] 包括其它形式

[2082] 除非另外指定,否则以上包括的是这些取代基的众所周知的离子、盐、溶剂化物和受保护形式。例如,提及羧酸 ($-\text{COOH}$) 还包括其阴离子(羧酸根)形式 ($-\text{COO}^-$)、盐或溶剂化物以及常规的受保护形式。类似地,提及氨基基团包括氨基基团的质子化形式 ($-\text{N}^+\text{HR}^1\text{R}^2$)、盐或溶剂化物(例如,盐酸盐)以及氨基基团的常规受保护形式。类似地,提及羟基基团还包括其阴离子形式 ($-\text{O}^-$)、盐或溶剂化物以及常规的受保护形式。

[2083] 盐

[2084] 可以方便的或期望是制备、纯化和 / 或处理活性化合物的相应盐,例如,药用盐。Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) 中讨论了药用盐的实例。

[2085] 例如,如果化合物是阴离子或具有可以是阴离子的官能团(例如, $-\text{COOH}$ 可以是 $-\text{COO}^-$),那么其可以与合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子如 Na^+ 和 K^+ , 碱土金属阳离子如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} , 和它阳离子如 Al^{+3} 。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即, NH_4^+) 和取代的铵离子(例如, NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。一些合适的取代的铵离子的实例是源自以下的那些:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇,以及氨基酸,如赖氨酸和精氨酸。常见的季铵离子的实例是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[2086] 如果化合物是阳离子化合物或具有可以是阳离子的官能团(例如, $-\text{NH}_2$ 可以是 $-\text{NH}_3^+$),那么可以与合适的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于源自以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

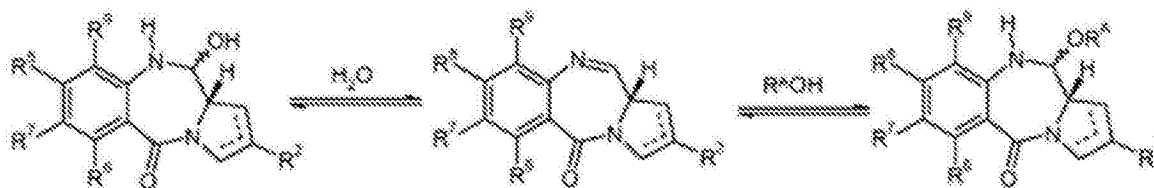
[2087] 合适的有机阴离子的实例包括但不限于源自以下有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、萘酚羧酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲基磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、泛酸、苯乙酸、苯基磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸、三氟乙酸和缬草酸。合适的聚合物有机阴离子的实例包括但不限于源自以下聚合物酸的那些:丹宁酸、羧甲基纤维素。

[2088] 溶剂化物

[2089] 可以方便的或期望的是制备、纯化和 / 或处理活性化合物的相应溶剂化物。术语“溶剂化物”在本文中以常规含义使用,表示溶质(例如,活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂是水,则该溶剂化物可以方便地称为水合物,例如,一水合物、二水合物、三水合物等。

[2090] 本发明包括这样的化合物,其中溶剂通过以下示出的 PBD 部分的亚胺键加成,其中该溶剂是水或醇 ($R^A\text{OH}$, 其中 R^A 是 C_{1-4} 烷基):

[2091]



[2092] 这些形式可以称为 PBD 的甲醇胺和甲醇胺醚形式 (如关于以上的 R^{10} 的段所描述的) 这些等式的平衡取决于发现化合物的条件以及该部分本身的性质。

[2093] 例如,可以通过冷冻干燥来分离固体形式的这些特定化合物。

[2094] 异构体

[2095] 本发明的某些化合物可以以一种或多种特定的几何形式、光学形式、对映体形式、非对映体形式、差向异构体形式、异位异构体 (atropic) 形式、立体异构体形式、互变异构体形式、构象形式或异头异构体 (anomeric) 形式,包括但不限于顺式和反式;E 型和 Z 型;c 式、t 式和 r 式;内形式和外形式;R 型、S 型和内消旋型;D 型和 L 型;d 型和 l 型;(+) 和 (-) 形式;酮式、烯醇式和烯醇化物形式;顺式和反式;向斜形式和背斜形式; α 形式和 β 形式;轴向形式和平伏形式;船式、椅式、扭式、信封式和半椅式;并且它们的组合在下文中统称为“异构体”(或“异构体形式”)。

[2096] 术语“手性”是指具有镜像同伴的非重叠性质的分子,而术语“非手性”是指在在它们的镜像同伴上是重叠的分子。

[2097] 术语“立体异构体”是指具有相同化学构成,但是在空间上原子或基团排布不同的化合物。

[2098] “非对映异构体”是指具有两个或多个手性中心,并且其分子不是彼此的镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如,熔点、沸点、光谱性质和反应活性。可以在高的再溶解分析步骤下,如电泳和层析下,分离非对映异构体的混合物。

[2099] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,其是彼此的非重叠镜像。

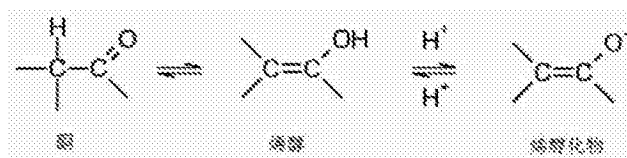
[2100] 本文使用的立体化学定义和规定通常遵循 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本发明的化合物可以包含不对称或手性中心,因此以不同的立体异构体形式存在。旨在本发明的化合物的所有立体异构体形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和位阻异构体以及它们的混合物 (如外消旋混合物),形成本发明的一部分。许多有机化合物以光学活性形式存在,即,它们具有使平面偏振光的平面旋转的能力。在描述光学活性化合物中,前缀 D 和 L 或 R 和 S 用于表示分子关于它的手性中心的绝对构型。使用前缀 d 和 l 或 (+) 和 (-) 来指明化合物的平面偏振光旋转的符号,(-) 或 l 是指化合物是左旋的。前缀为 (+) 或 d 的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些立体异构体除了它们是彼此的镜像,是相同的。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且往往将这种异构体的混合物称为对映异构体混合物。对映异构体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体,这在不具有立体选择性或立体特异性的化学反应或过程中可以发生。术语“外消旋混合

物”和“外消旋体”是指两种没有光学活性的对映异构体物质的等摩尔混合物。

[2101] 要注意的是,除非如以下针对互变异构体形式所讨论的,从术语“异构体”(如在本文中所使用的)明确排除结构(或构造)异构体(即,其差异在于在原子之间的连接而不仅在于原子在空间中的位置的异构体)。例如,提及甲氧基基团($-\text{OCH}_3$)并不解释为提及它的结构异构体羟甲基基团($-\text{CH}_2\text{OH}$)。类似地,提及邻氯苯基并不解释为提及它的结构异构体间氯苯基。然而,提及一类结构还可以包括落在上述类型的范围之内的结构异构体形式(例如, C_{1-7} 烷基包括正丙基和异丙基;丁基包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;甲氧基苯基包括邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基和对甲氧基苯基)。

[2102] 以上排除并不涉及互变异构体形式,如在例如以下互变异构体对中:酮/烯醇(以下示出)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟基偶氮和硝基/异硝基的例如,酮式、烯醇式和烯醇化物形式。

[2103]



[2104] 术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指不同能的结构异构体,其通过低能障碍可互变。例如,质子互变异构体(也称为质子的互变异构体)包括通过质子的迁移的互变现象,如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。化合价互变异构体包括通过一些键电子的重新有机化的互变现象。

[2105] 要注意的是,术语“异构体”特别包括具有一个或多个同位素取代的化合物。例如,H可以以任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)、和 ^3H (T);C可以以任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 、和 ^{14}C ;O可以以任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O ;等。

[2106] 可以结合至本发明的化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如但不限于 ^2H (氘, D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、和 ^{125}I 。本发明的各种同位素标记的化合物,例如放射性同位素如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 并入到这些化合物中。这样的同位素标记的化合物可以用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,如正电子断层扫描成像(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或在患者中放射性的治疗。本发明氘标记的或取代的治疗化合物具有改善的DMPK(药物代谢及药物动力学)性质,涉及分布、代谢以及排泄(ADME)。用较重的同位素(如氘)取代可以提供因更高的代谢稳定性而产生的某种治疗优点,例如,体内半衰期增加或所需的剂量减少。 ^{18}F 标记的化合物对PET或SPECT研究是有用的。本发明同位素标记的化合物及其前药通常能够通过以下制备:进行在以下所描述的方案或实施例以及制备例中公开的步骤,用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂。另外,用较重的同位素,特别是氘(即, ^2H 或D)取代可以提供因更高的代谢稳定性而产生的某种治疗优点,例如,体内半衰期增加或所需的剂量减少或治疗指数增加。应当理解的是将上下文中的氘视作取代基。这种较重同位素(尤其是氘)的浓度可以通过同位素富集因子来定义。在本发明的化合物中,任何没有明确指明为特定同位素的原子代表该原子的任何稳定的同位素。

[2107] 除非另外指定,否则提到的特定化合物包括全部这些异构体形式,包括其(全部或部分地)外消旋和其它混合物。用于这种异构体形式的制备(例如,不对称合成)和分

离（例如，分步结晶和色谱法）的方法是本领域已知的，或通过已知的方式调整本文所教导的方法或已知的方法是容易得到的。

[2108] 生物活性

[2109] 体外细胞增殖测定

[2110] 通常，通过以下测量抗体-药物结合物 (ADC) 的细胞毒性或细胞抑制活性：将具有受体蛋白质的哺乳细胞暴露于细胞培养基中的 ADC 的抗体，例如 HER2；培养细胞一段约 6 小时至约 5 天的时间段；以及测量细胞生存能力。基于细胞的体外测定用于测量本发明的 ADC 的生存能力（增殖）、细胞毒性和细胞死亡的诱导（半胱天冬酶激活）。

[2111] 可以通过细胞增殖测定测量抗体-药物结合物的体外效力。CellTiter-Glo[®] 冷光（场致发光，Luminescent）细胞生存能力测定仪是商业可获得的（Promega Corp., Madison, WI），同种测定方法基于鞘翅类（Coleoptera）荧光素酶的重组表达（US 专利号 5583024；5674713 和 5700670）。该细胞增殖测定基于存在的 ATP 的定量确定培养基中生存细胞的数目，该 ATP 是代谢活性细胞的指示（Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88；US 6602677）。在 96 孔板中进行 CellTiter-Glo[®] 测定，使它可经受自动的高通过量筛选（HTS）的（Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404）。同种测定步骤涉及直接添加单一试剂（CellTiter-Glo[®] 试剂）至培养在补充血清的介质的细胞。不需要细胞洗涤、除去介质和多次移液步骤。添加试剂并混合之后，体系在 10 分钟内在 384 孔板中检测到低至 15 细胞/孔。可以用 ADC 连续处理细胞，或可以处理细胞并将其与 ADC 分离。通常，简单处理（即，3 小时）的细胞示出与连续处理的细胞的相同效力。

[2112] 同种的“添加-混合-测量”模式导致胞溶作用和与存在的 ATP 的量成比例的冷光信号的生成。ATP 的量与存在于培养基中的细胞的数目直接成比例。CellTiter-Glo[®] 测定生成由荧光素酶反应产生的“生长型”冷光信号，根据使用的细胞类型和介质，其通常具有大于 5 小时的半衰期。生存细胞反应在相对冷光单元（RLU）上。通过重组萤火虫荧光素酶与 ATP 至 AMP 的伴随转化和光子的生成，底物甲虫萤光素（Beetle Luciferin）被氧化脱羧基。

[2113] 体内效力

[2114] 可以通过小鼠中的肿瘤异种移植物研究测量抗体-药物结合物 (ADC) 的体内效力。例如，可以通过高表达 HER2 转基因外植体小鼠模型测量本发明的抗 HER2ADC 的体内效力。由 Fo5mmTV 转基因小鼠繁殖同种异体移植物，该小鼠对 HERCEPTIN[®] 疗法没有响应或响应差。以某种剂量水平 (mg/kg) 和 PBD 药物暴露 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$) 用 ADC 和安慰剂缓冲液对照处理受试者一次；并监控两周以上来测量肿瘤加倍、log 细胞死亡和肿瘤缩小的时间。

[2115] 用途

[2116] 本发明的结合物可被用于在靶向位置提供 PBD 化合物。

[2117] 靶向位置优选地是增殖的细胞群。抗体是用于存在于增殖细胞群上的抗原的抗体。

[2118] 在一个实施方式中，与存在于增殖细胞群（例如，肿瘤细胞群）中的抗原的量相比，抗原不存在于或以降低水平存在于非增殖细胞群中。

[2119] 在靶向位置,可以切割接头,从而释放式(D)的化合物。因此,可以将结合物用于选择性提供式(D)的化合物至靶向位置。

[2120] 接头可以被存在于靶向位置的酶切割。

[2121] 靶向位置可以是体外、体内或离体。

[2122] 本发明的抗体-药物结合物(ADC)化合物包括具有用于抗癌活性效用的那些。具体地,化合物包括结合的,即,通过接头共价附接至PBD药物部分(即,毒素)的抗体。当药物没有结合至抗体时,PBD药物具有细胞毒性作用。因此,通过结合至抗体调节PBD药物部分的生物活性。本发明的抗体-药物结合物(ADC)选择性递送有效剂量的细胞毒性试剂至肿瘤组织,从而,可以实现较高的选择性,即,较少的有效剂量。

[2123] 因此,一方面,本发明提供了本文所描述的用于治疗用途的结合物化合物。

[2124] 在一个进一步的方面,还提供了本文所描述的用于增殖性疾病治疗用途的结合物化合物。本发明的第二方面提供了结合物化合物在制造用于治疗增殖性疾病的药剂中的用途。

[2125] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选结合物是否治疗任何特定细胞类型的增殖性病症。例如,在以下的实施例中描述了测定法,它们可以方便地用于评价特定化合物所提供的活性。

[2126] 术语“增殖性疾病”涉及不需要的过度或异常细胞的不希望或失控的细胞增殖,如肿瘤或增生性生长,无论是在体外或体内。

[2127] 增殖性病症的实例包括但不限于良性、癌前和恶性细胞的增殖,包括但不限于瘤和肿瘤(例如,组织细胞瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、骨瘤)、癌症(例如,肺癌、小细胞肺癌、胃肠癌、肠癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、脑癌、肉瘤、骨肉瘤、卡波西氏肉瘤、黑色素瘤)、白血病、银屑病、骨疾病、纤维增殖性疾病(例如,结缔组织的)、和动脉粥样硬化。特别感兴趣的癌症包括但不限于白血病和卵巢癌。

[2128] 可以治疗任何类型的细胞,包括但不限于肺、胃肠道(包括,例如,肠、结肠)、乳腺(乳房)、卵巢、前列腺、肝脏(肝)、肾脏(肾)、膀胱、胰腺、脑和皮肤。

[2129] 在一个实施方式中,该治疗是治疗胰腺癌。

[2130] 在一个实施方式中,该治疗是治疗在细胞表面上具有 $\alpha_v\beta_6$ 整合蛋白的肿瘤。

[2131] 预期本发明的抗体-药物结合物(ADC)可被用于治疗例如由肿瘤抗原的过表达表征的多种疾病或紊乱。示例性病症或过度增殖性紊乱包括良性或恶性肿瘤;白血病、血液和淋巴系统恶性肿瘤。其他包括以下的紊乱:神经元的、神经胶质细胞的、星形细胞的、下丘脑的、腺体的、巨噬细胞的、上皮的、基质的、囊胚腔的、炎症性的、血管产生的和免疫学的,包括自身免疫性紊乱。

[2132] 通常,治疗的疾病或紊乱是过度增殖性疾病,如癌症。本文中治疗的癌症的实例包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴恶性肿瘤。这种癌症的更具体的实例包括鳞状细胞癌(例如,上皮鳞状细胞癌)、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌)、肺的鳞状细胞癌和肺的腺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌或胃部癌(包括胃肠癌)、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌或肾脏癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝肿瘤、肛门癌、阴茎癌以及头颈癌。

[2133] 在治疗中可以使用 ADC 的自身免疫性疾病包括风湿性疾病（如例如，类风湿关节炎、干燥综合征、硬皮病、狼疮如 SLE 和狼疮肾炎、多肌炎 / 皮肌炎、冷球蛋白血症、抗磷脂抗体综合征和银屑病关节炎），骨关节炎、自身免疫性胃肠和肝紊乱（如例如，炎症性肠疾病（例如，溃疡性结肠炎和克罗恩病）、自身免疫性胃炎和恶性贫血、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎和乳糜泻、血管炎（如例如，ANCA 相关的血管炎，包括丘 - 施血管炎、韦格纳肉芽肿病和多动脉炎）、自身免疫性神经紊乱（如，例如，多发性硬化、斜视眼肌阵挛综合征、重症肌无力、视神经脊髓炎、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病和自身免疫性多神经病）、肾脏疾病（如例如，肾小球肾炎、古德帕斯彻氏综合征和贝格尔氏病）、自身免疫性皮肤病紊乱（如例如，牛皮癣、荨麻疹、麻疹、寻常天疱疮、大疱性类天疱疮和皮肤红斑狼疮）、血液学紊乱（如例如，血小板减少性紫癜、血栓性血小板减少性紫癜、输血后紫癜和自身免疫性溶血性贫血）、动脉粥样硬化、葡萄膜炎、自身免疫性听觉紊乱（如例如，内耳病和听力损失）、贝切特氏病、雷诺氏综合征、器官移植和自身免疫性内分泌紊乱（如例如，糖尿病相关自身免疫病诸如胰岛素依赖性糖尿病（IDDM）、阿狄森氏病和自身免疫性甲状腺病（例如，格雷夫斯病和甲状腺炎））。更优选的这种疾病包括例如风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、ANCA 相关的血管炎、狼疮、多发性硬化症、干燥综合征、格雷夫斯病、IDDM、恶性贫血、甲状腺炎和肾小球肾炎。

[2134] 治疗方法

[2135] 本发明的结合物可以在治疗方法中使用。还提供的是是一种治疗的方法，包括向需要的受试者给予治疗有效量的本发明的结合物化合物。术语“治疗有效量”是足以示出对患者有益处的量。这种益处可以是至少缓解至少一种症状。给予的实际量以及给予的速率和时程将取决于待治疗的性质和严重性。治疗处方（例如，用量决定）由全科医生和其他医生负责。

[2136] 可以单独给予或与其他治疗组合给予本发明的化合物，同时给予还是顺序给予取决于待治疗的病症。治疗和疗法的实例包括但不限于化学疗法（给予活性剂，包括例如药物，如化疗）；手术；和放射疗法。

[2137] 不考虑作用机制，“化疗剂”是在癌症治疗中有用的化学化合物。化疗剂的类别包括但不限于烷化试剂、抗代谢物、纺锤体毒植物生物碱、细胞毒性 / 抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、抗体、光敏剂和激酶抑制剂。化疗剂包括在“靶向疗法”和常规化疗中使用的化合物。

[2138] 化疗剂的实例包括：厄洛替尼（**TARCEVA®**，Genentech/OSI Pharm.）、多西他赛（**TAXOTERE®**，Sanofi-Aventis）、5-FU（氟尿嘧啶，5- 氟尿嘧啶，CAS No. 51-21-8）、吉西他滨（**GEMZAR®**，Lilly）、PD-0325901（CAS No. 391210-10-9，Pfizer）、顺铂（顺 - 二胺，二氯铂（II），CAS No. 15663-27-1）、卡铂（CAS No. 41575-94-4）、紫杉醇（**TAXOL®**，Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、曲妥珠单抗（**HERCEPTIN®**，Genentech）、替莫唑胺（4- 甲基 -5- 氧基 -2, 3, 4, 6, 8- 五氮杂双环 [4. 3. 0] 壬 -2, 7, 9- 三烯 -9- 甲酰胺，CAS 号 85622-93-1，**TEMODAR®**，**TEMODAL®**，Schering Plough）、他莫昔芬（(Z)-2-[4-(1, 2- 二苯基丁 -1- 烯基) 苯氧基]-N, N- 二

甲基乙胺、NOLVADEX®，ISTUBAL®，VALODEX®)和多柔比星(ADRIAMYCIN®)、Akti-1/2、HPPD 和雷帕霉素。

[2139] 化疗剂的更多实例包括：奥沙利铂 (ELOXATIN®, Sanofi)、硼替佐米 (VELCADE®, Millennium Pharm.)、索坦 (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer)、来曲唑 (FEMARA®, Novartis)、甲磺酸伊马替尼 (GLEEVEC®, Novartis)、XL-518 (Mek inhibitor, Exelixis, WO 2007/044515)、ARRY-886 (Mek 抑制剂, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca)、SF-1126 (PI3K 抑制剂, Semaphore Pharmaceuticals)、BEZ-235 (PI3K 抑制剂, Novartis)、XL-147 (PI3K 抑制剂, Exelixis)、PTK787/ZK 222584 (Novartis)、氟维司群 (FASLODEX®, AstraZeneca)、亚叶酸钙 (亚叶酸)、雷帕霉素 (西罗莫司, RAPAMUNE®, Wyeth)、拉帕替尼 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、洛那法尼 (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough)、索拉非尼 (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs)、吉非替尼 (IRESSA®, AstraZeneca)、伊立替康 (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer)、替吡法尼 (ZARNESTRA™, Johnson&Johnson)、ABRAXANE™ (不含聚氧乙烯蓖麻油)、紫杉醇的白蛋白纳米设计制剂 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL)、凡德他尼 (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca)、苯丁酸氮芥、AG1478、AG1571 (SU 5271; Sugen)、西罗莫司 (TORISEL®, Wyeth)、帕唑帕尼 (GlaxoSmithKline)、茨佛 (TELCYTA®, Telik)、塞替派和环磷酰胺 (CYTOXAN®, NEOSAR®); 烷基磺酸酯, 例如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 氮丙啶类, 例如苯佐替哌 (benzodopa)、卡波醌、美妥替哌 (meturedopa) 和乌瑞替哌 (uredopa); 乙撑亚胺和甲基蜜胺 (methyldamelamines), 包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三乙撑磷酰胺、三乙撑硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺 (trimethylolomelamine); 内酯 (尤其是布拉它辛和布拉它辛酮); 喜树碱 (包括合成的类拓扑替康); 苔藓抑素; callystatin; CC-1065 (包括它的阿多来新、卡折来新、和比折来新合成类似物); 隐藻素 (特别是隐藻素 1 和隐藻素 8); 多拉司他汀; 倍癌霉素 (包括合成类似物, KW-2189 和 CB1-TM1); 艾榴素 (eleutherobin); 水鬼蕉碱; sarcodictyin; 海绵抑制素 (spongistatin); 氮芥如苯丁酸氮芥、萘氮芥、环磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、甲二氯二乙胺、氮芥氧化物盐酸盐、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇、泼尼氮芥、氯乙环磷酰胺、尿嘧啶氮芥; 亚硝基脲如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷尼司汀 (ranimustine); 抗生素如烯二炔抗生素 (例如刺孢霉素、加利车霉素 γ II、卡奇霉素 Ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 蒽环类抗生素 (dynemicin)、达内霉素 (dynemicin A); 二膦酸盐, 如氯膦酸盐; 埃斯培拉霉素; 以及新制癌菌素生色团和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团)、阿克拉霉素、放线菌素、氨茴霉素 (authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素、卡柔比星 (carabycin)、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素 (chromomycinis)、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧基-L-正亮氨酸、吗啉基-阿霉素、氰基吗啉基-阿霉素、2-吡咯啉基-阿霉素和脱氧阿霉素、表柔比星、依索比星、伊达比星、奈莫柔比星、麻西罗霉素、丝裂霉素如丝裂霉素 C、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、紫菜霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、

链黑菌素、链脲菌素、结核菌素、乌苯美司、新制癌菌素、佐柔比星；抗代谢物，如甲氨蝶呤和 5- 氟尿嘧啶 (5-FU)；叶酸类似物，如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物，如氟达拉滨、6- 巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物，如安西他滨、阿扎胞苷、6- 氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷；雄激素，如卡普睾酮、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺，如鲁米特、米托坦、曲洛司坦；叶酸补充剂，如亚叶酸；醋葡萄糖内酯；醛磷酸胺糖苷；氨基乙酰丙酸；恩尿嘧啶；安吡啶；bestrabucil；葱双咪唑；依达曲沙 (edatraxate)；地磷酰胺 (defofamine)；秋水仙胺；亚丝醌；依氟鸟氨酸 (elfornithine)；依利醋铵；埃博霉素；依托格鲁；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；lonidainine；美登素类，如美登素和安丝菌素；米托胍脲；米托葱醌；莫哌达醇 (mopidanmol)；硝噻；喷司他丁；苯来美特；吡柔比星；洛索；鬼臼树脂酸；2- 乙基胍；甲基苄胍；PSK® 多糖复合物 (JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生；根霉素；西佐喃；螺环锗；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2, 2', 2''- 三氯三乙胺；单端孢（尤其是 T-2 毒素、疣孢菌素 (verracurin) A、杆孢菌素 A 和蛇形菌素）；乌拉坦；长春地辛；达卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；gacytosine；阿糖胞苷 (“Ara-C”)；环磷酰胺；塞替派；6- 硫鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物，如顺铂和卡铂；长春碱；依托泊苷 (VP-16)；异环磷酰胺；米托葱醌；长春新碱；长春瑞滨 (NAVELBINE®)；诺肖林；替尼泊苷；依达曲沙；柔红霉素；氨基蝶呤；卡培他滨 (XELODA®, Roche)；伊班膦酸钠；CPT-11；拓扑异构酶抑制剂 RFS2000；二氟甲基鸟氨酸 (DFMO)；类视黄酸，如视黄酸；以上任一种的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[2140] 还包括在“化疗剂”的定义中的是：(i) 作用于调节或抑制肿瘤上的激素作用的抗激素试剂如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂 (SERM)，例如包括它莫西芬（包括 NOLVADEX®；枸橼酸它莫西芬）、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4- 羟基它莫西芬、曲沃昔芬、那洛昔芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮和 FARESTON®（枸橼酸托瑞米芬）；(ii) 抑制酶芳香酶的芳香酶抑制剂，其调节产生于肾上腺的雌激素如例如 4(5)- 咪唑、氨鲁米特、MEGASE®（醋酸甲地孕酮）、AROMASIN®（依西美坦；Pfizer）、福美司坦 (formestane)、法倔唑、RIVISOR®（伏氯唑）、FEMARA®（来曲唑；Novartis）、和 ARIMIDEX®（阿那曲唑；AstraZeneca）；(iii) 抗雄激素如氟他米特、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；以及曲沙他滨 (1, 3- 二氧戊环核苷酸胞嘧啶类似物)；(iv) 蛋白质激酶抑制剂如 MEK 抑制剂 (WO 2007/044515)；(v) 脂质激酶抑制剂；(vi) 反义寡核苷酸，特别是抑制畸变细胞增殖中受影响的信号通路的基因表达的那些，例如 PKC- α 、Raf 和 H-Ras，如奥利默森 (GENASENSE®, Genta Inc.)；(vii) 核糖酶如 VEGF 表达抑制剂（例如，ANGIOZYME®）和 HER2 表达抑制剂；(viii) 疫苗如基因疗法疫苗，例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®、和 VAXID®；PROLEUKIN® rIL-2；拓扑异构酶 1 抑制剂，如 LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；(ix) 抗血管生成剂如安维汀 (AVASTIN®, Genentech) 和以上任一种的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[2141] 还包括在“化疗剂”的定义中的是治疗性抗体如阿仑单抗 (Campath)、贝伐单

抗 (AVASTIN® , Genentech) ; 西妥昔单抗 (ERBITUX® , Imclone) ; 帕尼单抗 (VECTIBIX® , Amgen)、利妥昔单抗 (RITUXAN® , Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠单抗 (OMNITARG™ , 2C4, Genentech)、曲妥单抗 (HERCEPTIN® , Genentech)、托西莫单抗 (Bexxar, Corixa) 和抗体药物结合物、吉妥单抗 (MYLOTARG® , Wyeth)。

[2142] 具有与本发明的结合物组合作为化疗剂的治疗潜力的人源化单克隆抗体包括 : 阿仑单抗、阿泊珠单抗、阿塞珠单抗、托珠单抗 (atlizumab)、巴品珠单抗 (bapineuzumab)、贝伐单抗、莫比伐珠单抗、莫坎妥珠单抗、西利珠单抗、赛妥珠单抗、cidfusituzumab、cidtuzumab、达利珠单抗、依库丽单抗、依法利珠单抗、依帕珠单抗、厄利珠单抗、非维珠单抗、芳妥珠单抗 (fontolizumab)、吉妥珠单抗、英妥珠单抗 (inotuzumab ozogamicin)、伊匹单抗、拉贝珠单抗、林妥珠单抗、马妥珠单抗、美泊利单抗、莫维珠单抗、motovizumab、那他珠单抗、尼妥珠单抗、nolovizumab、numavizumab、奥瑞珠单抗 (ocrelizumab)、马珠单抗、帕利珠单抗、帕考珠单抗、pecfusituzumab、pectuzumab、帕妥珠单抗、培克珠单抗、ralivizumab、雷珠单抗、reslivizumab、瑞利珠单抗、resyvizumab、rovelizumab、鲁利单抗、西罗珠单抗、西利珠单抗 (siplizumab)、索土珠单抗、他珠单抗 (tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗、他利珠单抗、特非珠单抗、塔西单抗、托利珠单抗 (toralizumab)、曲妥单抗、tucotuzumab 西莫白介素 (celmoleukin)、tucusituzumab、umavizumab、乌珠单抗和维西珠单抗 (visilizumab)。

[2143] 按照本发明的和按照本发明使用的药物组合物, 除活性成分 (即, 结合物化合物) 以外, 还可以包含药用赋形剂、载体、缓冲剂、稳定剂或本领域技术人员众所周知的其他物质。这样的物质应是无毒的, 并且不应干扰活性成分的效力。载体或其他物质的确切性质将取决于给予途径, 该给予途径可以是口服或通过注射 (例如皮肤、皮下或静脉内)。

[2144] 口服给予的药物组合物可以是片剂、胶囊剂、散剂或液体形式。片剂可以包含固体载体或佐剂。液体药物组合物通常包含液体载体如水、石油 (petroleum)、动物或植物油、矿物油或合成油。可以包括生理盐水溶液、右旋糖或其它糖类溶液或二醇类如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。胶囊剂可以包含固体载体如明胶。

[2145] 对于静脉注射、皮肤或皮下注射、或在痛苦部位的注射, 活性成分可以是肠胃外可接受的水溶液的形式, 该水溶液是无热原的并且具有合适的 pH、等渗性和稳定性。本领域相关技术人员完全能够制备合适的溶液, 例如使用等渗载体如氯化钠注射液、林格注射液、乳酸盐林格注射液。根据需要可以包括防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和 / 或其它添加剂。

[2146] 制剂

[2147] 尽管可以单独使用 (例如, 给予) 结合物化合物, 但是往往优选的是使其作为组合物或制剂存在。

[2148] 在一个实施方式中, 组合物是包含本文所描述的结合物化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物 (例如, 制剂、配制品、药品)。

[2149] 在一个实施方式中, 组合物是包含至少一种本文所描述的结合物化合物与一种或多种本领域技术人员众所周知的药学上可接受的成分的药物组合物, 该成分包括但不限于药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂、填料、缓冲液、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂 (例如, 润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[2150] 在一个实施方式中,组合物进一步包含其他活性剂,例如其他治疗剂或预防剂。

[2151] 在标准药品文本中可以找到合适的载体、稀释剂、赋形剂等。参见,例如, Handbook of Pharmaceutical Additives, 第2版 (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 和 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第2版, 1994。

[2152] 本发明的另一方面涉及制作药物组合物的方法,包括将本文定义的至少一种 [^{11}C]-放射性同位素示踪的结合物或结合类化合物与一种或多种本领域技术人员众所周知的其他药学上可接受的成分混合在一起,例如,载体、稀释剂、赋形剂等。如果配制为离散单元(例如,片剂等),那么每个单元包含预定量(剂量)的活性化合物。

[2153] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的”涉及化合物、成分、材料、组合物、剂型等,其在合理的医学判断范围内、适用于与所讨论的受试者(例如,人类)的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,并与合理的利益/风险比相称。每种载体、稀释剂、赋形剂等在与制剂的其他成分相容的意义上也必须是“可接受的”。

[2154] 该制剂可通过药学领域众所周知的任何方法来制备。这样的方法包括使活性化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般而言,制剂通过使活性化合物与载体(例如,液体载体、精细固体载体等)均匀和紧密地结合的,然后如必要的话使产品成形来制备。

[2155] 可以将制剂制备为快速或慢速释放;立即、延迟、即时、或缓慢释放;或它们的组合。

[2156] 适于胃肠外给予(例如,通过注射)的制剂包括水性或非水性的、等渗、无热原的、无菌液体(例如溶液,悬浮液),其中活性成分被溶解、悬浮或以其他方式提供(例如,在脂质体或其他微粒中)。这种液体可以另外含有其他药学上可接受的成分,如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、助悬剂、增稠剂以及使制剂与预期受体的血液(或其他相关体液)等渗的溶质。赋形剂的实例包括,例如,水、醇、多元醇、甘油、植物油等。用于此类制剂的合适等渗载体的实例包括氯化钠注射液、林格氏液(Ringer's Solution)或乳酸林格氏注射液。通常,液体中活性成分的浓度是约1 ng/ml至约10 $\mu\text{g/mL}$,例如约10 ng/mL至约1 $\mu\text{g/mL}$ 。该制剂可存在于单位剂量或多剂量密封容器,例如安瓿和小药瓶中,并且可在冷冻干燥(冻干)条件下储藏,仅需在临用前加入无菌液体载体例如注射用水。可以由无菌粉末、颗粒和片剂当场制备注射溶液和悬浮液。

[2157] 剂量

[2158] 本领域技术人员应当理解的是,结合物化合物和包含该结合物化合物的组合物的适当剂量可因患者而异。确定最佳剂量一般将牵涉使治疗益处的水平与任何风险或有害副作用平衡。选择的剂量水平取决于多个因素,包括但不限于特定化合物的活性、给予途径、给予时间、化合物的排泄时间、治疗的持续时间、其他药物、化合物、和/或组合使用的物质、病症的严重性和物种、性别、年龄、体重、病症、总体健康状况和患者的病史。化合物的量和给予途径最终将由医师、兽医或临床医师慎重决定,但是一般而言,将选择剂量以在作用部位达到实现所期望的作用而不会造成实质性损害或有害副作用的局部浓度。

[2159] 在整个治疗过程中,可以单剂量、连续或间歇地(例如,以适当时间间隔分剂量)

实现给予。确定最有效的给予手段和剂量的方法是本领域技术人员众所周知的,并且将随用于疗法的制剂、疗法目的、所治疗的(多种)靶细胞和所治疗的受试者的不同而改变。可以用治疗医师、兽医或临床医师选择的剂量水平和模式进行单次或多次给予。

[2160] 一般而言,活性化合物的合适剂量是在每千克受试者体重每天约 100ng 至约 25mg(更通常地约 1 μ g 至约 10mg) 的范围内。在该化合物是盐、酯、酰胺、前药等的情况下,基于母体化合物计算给予量,所以所用的实际重量成比例增加。

[2161] 在一个实施方式中,根据以下剂量方案将活性化合物给予至人类患者:约 100mg, 每天 3 次。

[2162] 在一个实施方式中,根据以下剂量方案将活性化合物给予至人类患者:约 150mg, 每天 2 次。

[2163] 在一个实施方式中,根据以下剂量方案将活性化合物给予至人类患者:约 200mg, 每天 2 次。

[2164] 然而,在一个实施方式中,根据以下剂量方案将结合物化合物给予至人类患者:约 50 或约 75mg, 每天 3 或 4 次。

[2165] 在一个实施方式中,根据以下剂量方案将结合物化合物给予至人类患者:约 100 或约 125mg, 每天 2 次。

[2166] 以上描述的剂量可以适用于结合物(包含 PBD 部分和至抗体的接头)或适用于提供的 PBD 化合物的有效量,例如,接头切割后释放的化合物的量。

[2167] 对于预防或治疗疾病,本发明的 ADC 的适当剂量将取决于待治疗的以上定义的疾病类型、疾病的严重度和情况(无论给予分子是用于预防还是治疗目的)、先前治疗、患者的临床病史和对抗体的反应以及主治医生的判断。一次或通过一系列治疗将分子合适地给予至患者。根据疾病类型和严重程度,无论,例如通过一次或多次单独给予或通过连续输注,约 1 μ g/kg 至 15mg/kg(例如,0.1-20mg/kg) 分子是用于给予至患者的初始候选剂量。通常的每日剂量可以在约 1 μ g/kg 至 100mg/kg 以上的范围内,这取决于上述的因素。给予至患者的 ADC 的示例性剂量在患者重量的约 0.1 至约 10mg/kg 范围内。对于几天或更长的重复给予,根据病症,治疗持续到实现疾病症状的期望抑制。示例性剂量方案包括给予约 4mg/kg 初始载药量的情况,随后每周、每两周、或每三周添加另外剂量的 ADC。其他剂量方案可以是有益的。该疗法的进展易于通过常规技术和测定法监测。

[2168] 治疗

[2169] 在治疗病症的情况下本文所使用的术语“治疗”通常涉及无论人类或动物(例如,兽医应用)的治疗和疗法,其中,其中实现了一些期望的疗效,例如,对病症发展的抑制,并且包括发展速度降低、发展速度减半、病症恢复、病症改善和病症康复。还包括作为预防性措施(即,预防、防止)的治疗。

[2170] 如本文所使用的,术语“治疗有效量”涉及活性化合物或包含活性化合物的物质、组合物或剂型的量,当根据期望的治疗方案给予时,其对于产生一些期望的疗效是有效的、与合理的利益/风险比相当。

[2171] 类似地,如本文所使用的,术语“预防有效量”涉及活性化合物或包含活性化合物的物质、组合物或剂型的量,当根据期望的治疗方案给予时,其对于产生一些期望的预防效果是有效的、与合理的利益/风险比相当。

[2172] 抗体药物结合物的制备

[2173] 可以通过本领域技术人员已知的多种途径,采用有机化学反应、条件和试剂,制备抗体药物结合物,包括:(1) 抗体的亲核基团或亲电基团经由共价键与二价接头试剂形成抗体-接头中间体 Ab-L 的反应,随后是与活化的药物部分试剂的反应;和(2) 药物部分试剂经由共价键与接头试剂形成药物-接头试剂 D-L 的反应,随后是与抗体的亲核基团或亲电基团的反应。结合方法(1)和(2)可以采用多种抗体和接头来制备本发明的抗体-药物结合物。

[2174] 抗体上的亲核基团包括但不限于:(i)N端胺基团,(ii)侧链胺基团,例如赖氨酸,(iii)侧链硫醇基团,例如半胱氨酸,以及(iv)糖羟基或氨基基团,其中,抗体是糖基化的。胺、硫醇和羟基基团是亲核性的并能够与接头部分上的亲电基团反应形成共价键,且接头试剂包括:(i)活性酯如 NHS 酯、HOBt 酯、卤代甲酸酯和酰基卤;(ii)烷基和苄基卤化物如卤代乙酰胺;(iii)醛、酮、羧基和马来酰亚胺基团。某些抗体具有可还原的链内二硫化物,即,半胱氨酸桥。通过用还原剂,如 DTT(Cleland's 试剂,二硫代苏糖醇)或 TCEP(三(2-羧乙基)磷化氢盐酸盐;Getz et al(1999)Anal.Biochem.Vol 273:73-80;Soltec Ventures,Beverly,MA)处理可以使抗体与接头试剂的结合变得易反应。因此,每个半胱氨酸二硫化物桥将形成理论上的两个反应性硫醇亲核物质。通过得到胺至硫醇的转化的赖氨酸与 2-亚氨基噻吩(Traut's 试剂)的反应,可以将另外的亲核基团引入至抗体中。

[2175] 受试者/患者

[2176] 受试者/患者可以是动物、哺乳动物、胎盘哺乳动物、有袋动物(例如,袋鼠、袋熊)、单孔目动物(例如,鸭嘴兽)、啮齿动物(例如,豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如,小鼠)、兔形目动物(例如,家兔)、鸟类(例如,鸟)、犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,猫)、马科动物(例如,马)、猪科动物(例如,家猪)、绵羊类动物(例如,绵羊)、牛科动物(例如,奶牛)、灵长类动物、猿类(例如,猴子或类人猿)、猴类(例如,狨猴、狒狒)、类人猿(例如,大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)或人类。

[2177] 此外,受试者/患者可是其发育的任何形式,例如胎儿。在一个优选的实施方式中,受试者/患者是人。

[2178] 在一个实施方式中,患者是其中每个患者具有在细胞表面上具有 $\alpha_v\beta_6$ 整合蛋白的肿瘤的群体。

[2179] 一般合成途径

[2180] 在以下参考文献中广泛讨论了包含两个亚胺部分的 PBD 化合物的合成,通过引用将其中的讨论结合于此:

[2181] a)W0 00/12508(第 14 至 30 页);

[2182] b)W0 2005/023814(第 3 至 10 页);

[2183] c)W0 2004/043963(第 28 至 29 页);

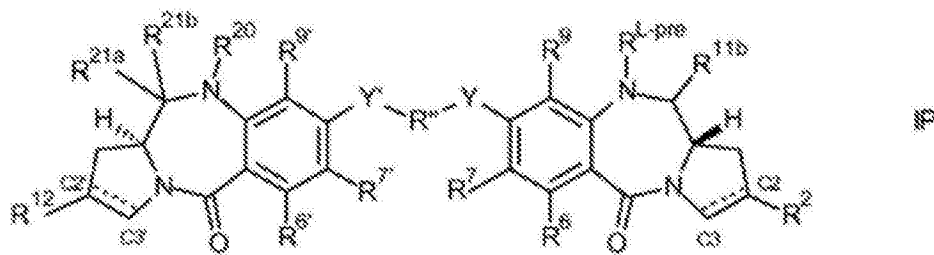
[2184] d)W0 2005/085251(第 30 至 39 页);和

[2185] e)W0 2011/130598(第 126 至 150 页)。

[2186] 合成途径

[2187] 式 I 的化合物可以由式 IP 的化合物合成:

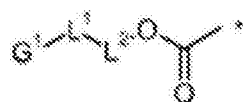
[2188]



[2189] 其中, $R^{L\text{-pre}}$ 代表基团 R^L 的前体。

[2190] 例如, 当 R^L 是以下基团时:

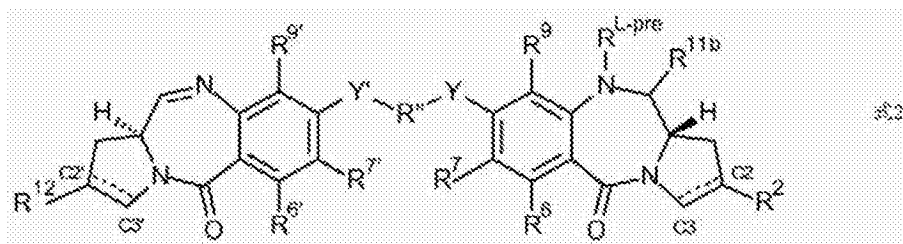
[2191]



[2192] $R^{L\text{-pre}}$ 可以是 $H-L^1-L^2-C(=O)-*$ 。可以通过常规的方式实现 G 的添加, 根据需要适当保护 PBD 环中的胺 / 氨基官能团。

[2193] 通过超级氢化物还原, 式 IP 的化合物可以由以下式 2 的化合物合成:

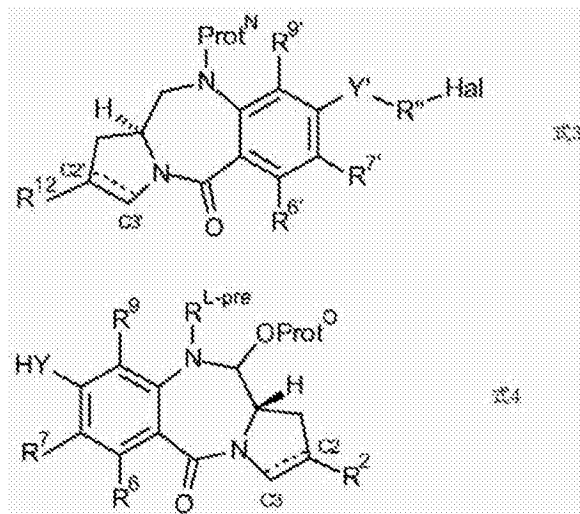
[2194]



[2195] 其中, R^{20} 是 H, R^{21a} 和 R^{21b} 都是 H 并且 R^{11b} 是 OH。在取代基可以经受还原条件的情况下, 该技术是合适的。可以根据 WO 2011/130598 (第 126 至 150 页) 以及还有共同未决 PCT 申请 PCT/US2012/59864, 其已于 2012 年 10 月 12 日提交申请, 中描述的技术合成式 2 的化合物, 通过引用将其结合于此。

[2196] 可替代地, 可以通过偶联以下式 3 和 4 的化合物合成式 IP 的化合物:

[2197]



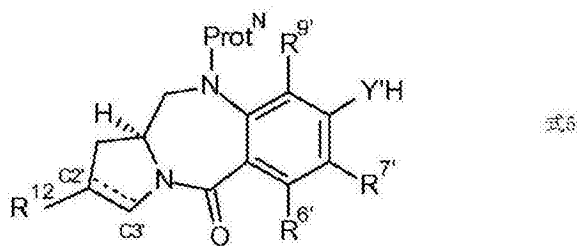
[2198] 其中, R^{20} 是 H 并且 R^{21a} 和 R^{21b} 都是 H, 其中, $Prot^N$ 代表用于合成的氮保护基团, Hal 选自 I、Cl 和 Br, 以及 $Prot^O$ 代表用于合成的氧保护基团, 随后在标准条件下除去 $Prot^O$ 基

团。

[2199] 例如在回流的丙酮与碱（如 K_2CO_3 ）中可以实现偶联。

[2200] 通过偶联以下式 6 的化合物，式 3 的化合物可以由式 5 的化合物合成：

[2201]

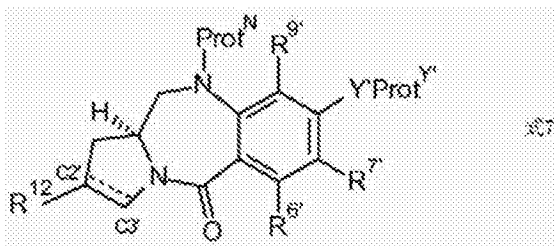


Hal-R⁹-Q 式6

[2202] 其中，Q 选自 I、Cl 和 Br。例如在回流的丙酮与碱（如 K_2CO_3 ）中可以实现反应。需要过量的式 6 的化合物来实现期望的产物。

[2203] 式 5 的化合物可以由以下式 7 的化合物合成：

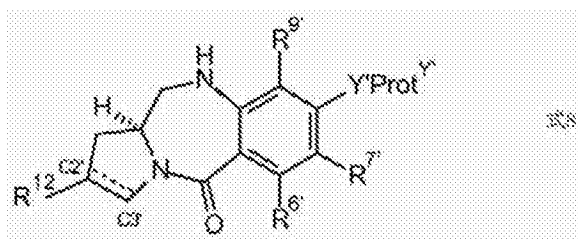
[2204]



[2205] 其中，Prot^Y 是与化合物中的其他保护基团正交的用于 Y' 的保护基团。在标准条件下，通过对 Y' 脱保护实现合成。

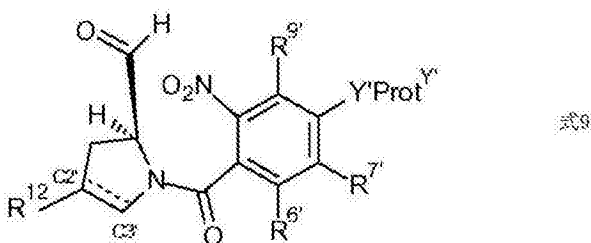
[2206] 在标准条件下，通过用 Prot^N 保护 NH 基团，式 7 的化合物可以由以下式 8 的化合物合成：

[2207]



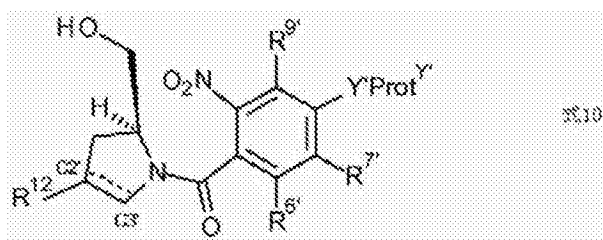
[2208] 通过还原胺化，式 8 的化合物可以由以下式 9 的化合物合成：

[2209]



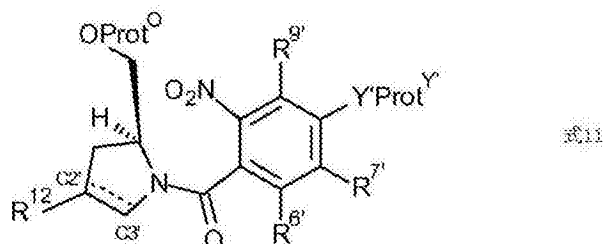
[2210] 通过醇的氧化，式 9 的化合物可以由以下式 10 的化合物合成：

[2211]



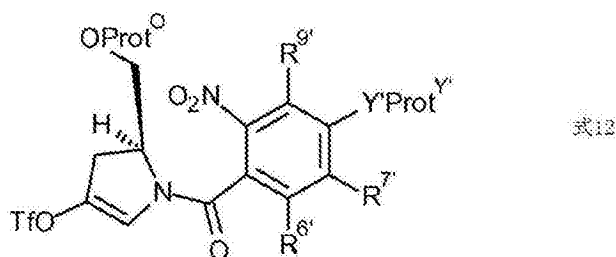
[2212] 通过在标准条件下对 OH 基团脱保护, 式 10 的化合物可以由以下式 11 的化合物合成:

[2213]



[2214] 通过钯介导的包含 $-R^{12}$ 的适当化合物的偶联, $C2'$ 和 $C3'$ 之间存在双键的式 11 的化合物可以由式 12 的化合物合成:

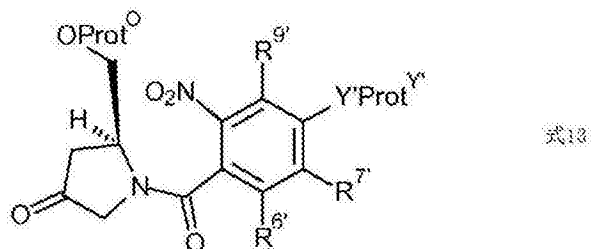
[2215]



[2216] 该偶联包括但不限于: 与适当的硼衍生物的 Suzuki 偶联; 与烯烃包括丙烯酰胺和丙烯酸酯的 Heck 偶联; 与有机锡试剂如烷基锡试剂的 Stille 偶联; 与炔烃的 Sonagishira 偶联; 和使用三乙基硅烷的氢转移。

[2217] 在惰性气氛下, 在 -35°C 以下的温度的干燥有机溶剂中, 通过使用三氟甲磺酸酐和无水 2, 6-二甲基吡啶或无水 2, 6-叔丁基-吡啶三氟甲磺酰化, 式 12 的化合物可以由以下式 13 的化合物合成:

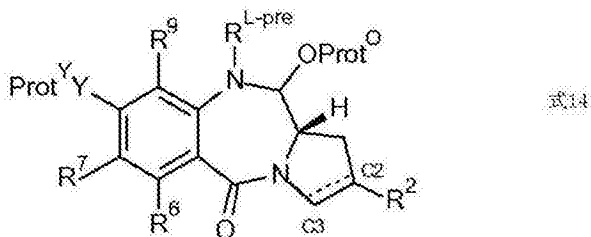
[2218]



[2219] 在 $C2'$ 和 $C3'$ 之间不存在双键的式 11 的化合物的合成中, 可以在该阶段引入相关的 R^{12} 。

[2220] 式 4 的化合物可以由式 14 的化合物合成:

[2221]

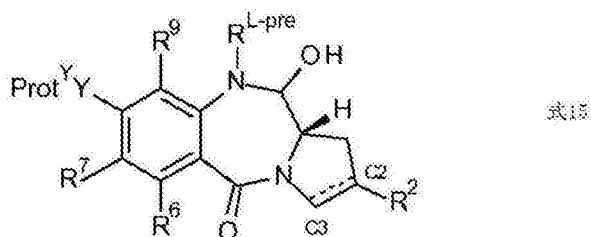


式14

[2222] 其中, Prot^Y是与化合物中的其他保护基团正交的用于Y的保护基团。在标准条件下,通过对Y脱保护实现合成。

[2223] 通过在标准条件下用 Prot^O保护 OH 基团, 式 14 的化合物可以由式 15 的化合物合成:

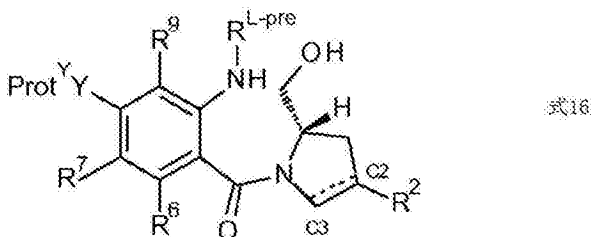
[2224]



式15

[2225] 通过氧化式 15 的化合物可以由式 16 的化合物合成:

[2226]

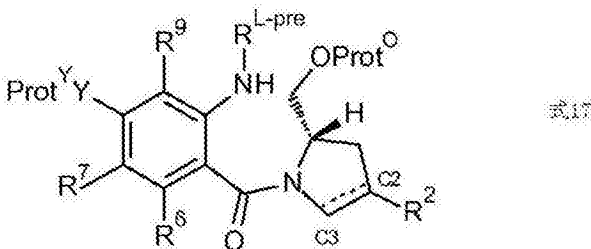


式16

[2227] 例如可以用 Dess-Martin 高价碘化物 (或可替代的 TPAP/NMO、TFAA/DMSO、SO₃、吡啶络合物 /DMSO、PDC、PCC、BAIB/TEMPO 或在 Swern 条件下) 进行氧化。

[2228] 通过在标准条件下对 OH 基团脱保护, 式 16 的化合物可以由式 17 的化合物合成:

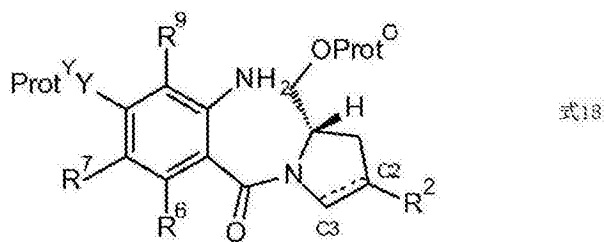
[2229]



式17

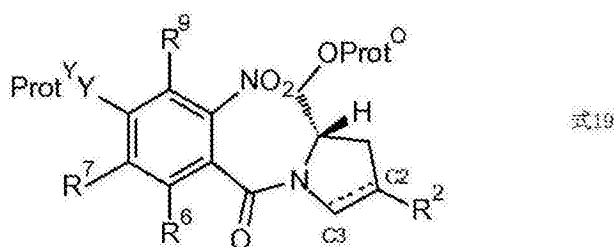
[2230] 在标准条件下, 如 WO 2005/023814 中描述的那些下, 通过偶联基团 Prot^{L pre}, 式 17 的化合物可以由式 18 的化合物合成:

[2231]



[2232] 通过还原硝基基团, 式 18 的化合物可以由式 19 的化合物合成:

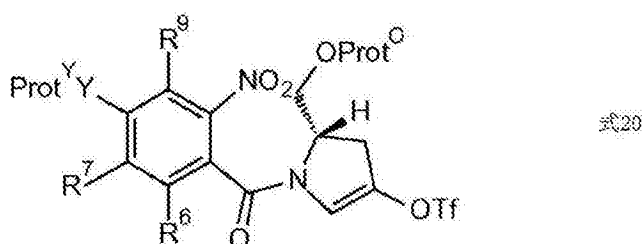
[2233]



[2234] 例如可以在甲醇中用 Zn 灰尘与 5% 甲酸通过标准方式实现还原。

[2235] 通过钯介导的包含 $-R^2$ 的适当化合物的偶联, C2 和 C3 之间存在双键的式 19 的化合物可以由式 20 的化合物合成:

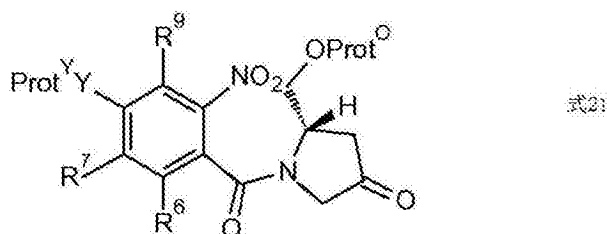
[2236]



[2237] 该偶联包括但不限于: 与适当的硼衍生物的 Suzuki 偶联; 与烯烃包括丙烯酰胺和丙烯酸酯的 Heck 偶联; 与有机锡试剂如烷基锡试剂的 Stille 偶联; 与炔烃的 Sonagishira 偶联; 和使用三乙基硅烷的氢转移。

[2238] 通过在惰性气氛下, 在 -35°C 以下的温度的干燥有机溶剂中, 通过使用三氟甲磺酸酐和无水 2, 6- 二甲基吡啶或无水 2, 6- 叔丁基 - 吡啶的三氟甲磺酰化, 式 20 的化合物可以由式 21 的化合物合成:

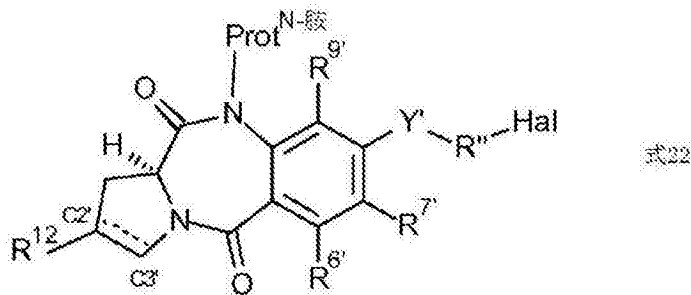
[2239]



[2240] 在 C2' 和 C3' 之间不存在双键的式 19 的化合物的合成中, 可以在该阶段引入相关的 R^2 。

[2241] 可以通过偶联以下式 22 和 4 的化合物合成式 1P 的化合物, 其中, R^{20} 是 H 并且 R^{21a} 和 R^{21b} 一起形成 $=O$:

[2242]

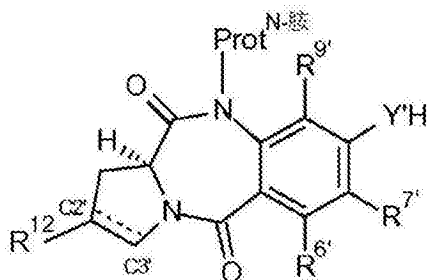


式22

[2243] 其中, Prot^{N-胺}代表用于合成的半-缩醛胺氮保护基团。[2244] 例如在回流的丙酮与碱(如 K₂CO₃)中可以实现偶联。

[2245] 通过偶联式 6 的化合物, 式 22 的化合物可以由式 23 的化合物合成:

[2246]



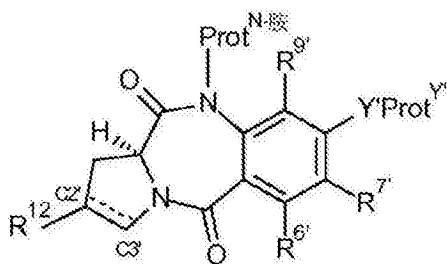
式23

[2247] Hal-R″-Q 式 6

[2248] 例如在回流的丙酮与碱(如 K₂CO₃)中可以实现该反应。需要过量的式 6 的化合物来实现期望的产物。

[2249] 在标准条件下, 通过对 Y′ 脱保护, 式 23 的化合物可以由式 24 的化合物合成:

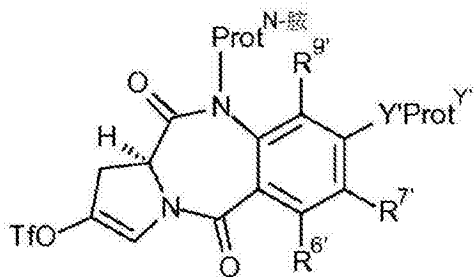
[2250]



式24

[2251] 通过钯介导的包含 -R¹²(如以上所描述的)的适当化合物的偶联, C2′ 和 C3′ 之间存在双键的式 24 的化合物可以由式 25 的化合物合成:

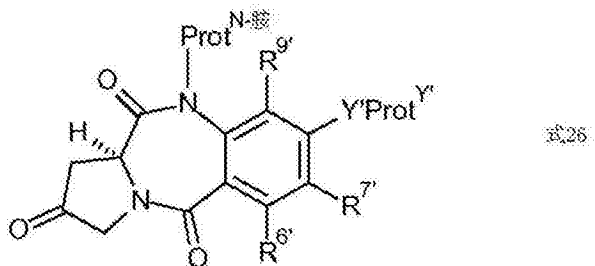
[2252]



式25

[2253] 通过三氟甲磺酰化, 式 25 的化合物可以由式 26 的化合物合成:

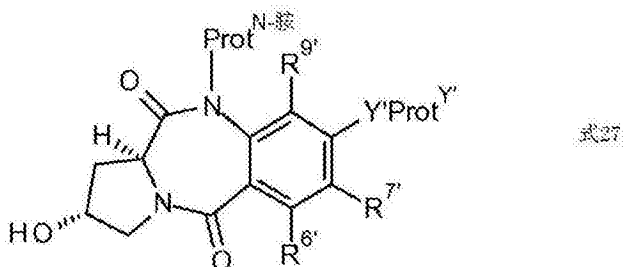
[2254]



[2255] 这可以在以上所描述的条件或标准条件下进行。

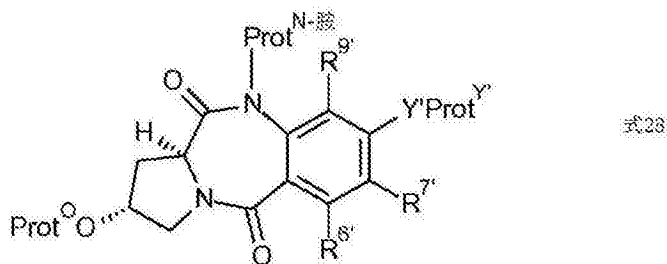
[2256] 通过氧化醇基团, 式 26 的化合物可以由式 27 的化合物合成:

[2257]



[2258] 通过除去 Prot<sup>0</sup>基团, 式 27 的化合物可以由式 28 的化合物合成:

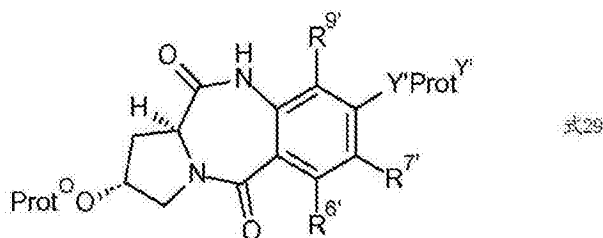
[2259]



[2260] 该 Prot<sup>0</sup>基团是与化合物中的其他保护基团正交的醇保护基团。

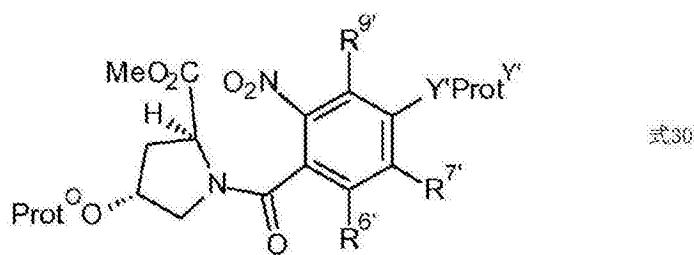
[2261] 通过用半-缩醛胺氮保护基团保护胺, 式 28 的化合物可以由式 29 的化合物合成:

[2262]



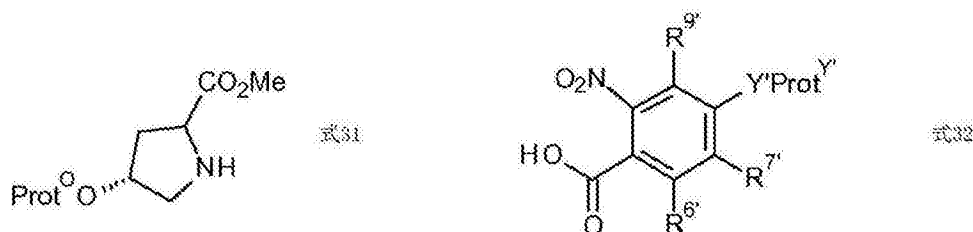
[2263] 通过用氢和 Pd/C 还原酯官能团实现闭环, 式 29 的化合物可以由式 30 的化合物合成:

[2264]



[2265] 在酰胺偶联条件下,通过偶联式 31 和 32 的化合物可以合成式 29 的化合物:

[2266]



[2267] 在 C2' 和 C3' 之间不存在双键的式 24 的化合物的合成中,可以在该阶段引入相关的 R²。

[2268] 进一步的优选项

[2269] 以下优选项可以适用于以上描述的本发明的所有方面或可涉及单一方面。该优选项可以以任何组合组合在一起。

[2270] 在一些实施方式中, R^{6'}、R^{7'}、R^{9'} 和 Y' 优选地分别与 R⁶、R⁷、R⁹ 和 Y 相同。

[2271] 二聚物连接

[2272] Y 和 Y' 优选地是 O。

[2273] R'' 优选地是不具有取代基的 C₃₋₇ 亚烷基基团。更优选地, R'' 是 C₃、C₅ 或 C₇ 亚烷基。最优选地, R'' 是 C₃ 或 C₅ 亚烷基。

[2274] R⁶ 至 R⁹

[2275] R⁹ 优选地是 H。

[2276] R⁶ 优选地选自 H、OH、OR、SH、NH₂、硝基和卤素, 并且更优选地是 H 或卤素, 以及最优选地是 H。

[2277] R⁷ 优选地选自 H、OH、OR、SH、SR、NH₂、NHR、NRR' 和卤素, 并且更优选地独立地选自 H、OH 和 OR, 其中, R 优选地选自可取代的 C₁₋₇ 烷基、C₃₋₁₀ 杂环基和 C₅₋₁₀ 芳基基团。可以更优选的是 C₁₋₄ 烷基基团, 其可以或不可以被取代。感兴趣的取代基是 C₅₋₆ 芳基基团 (例如, 苯基)。在 7- 位置处的特别优选的取代基是 OMe 和 OCH₂Ph。特别感兴趣的其他取代基是二甲基氨基 (即, -NMe₂) ; -(OC₂H₄)_qOMe, 其中, q 是 0 至 2 ; 含氮的 C₆ 杂环基, 包括吗啉基、哌啶基和 N- 甲基 - 哌啶基。

[2278] 这些优选项分别适用于 R^{9'}、R^{6'} 和 R^{7'}。

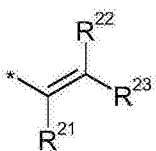
[2279] R¹²

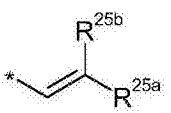
[2280] 当 C2' 和 C3' 之间存在双键时, R¹² 选自:

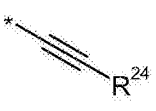
[2281] (a) C₅₋₁₀ 芳基基团, 可选地被选自包含以下的组中的一个或多个取代基取代: 卤素、硝基、氰基、醚、C₁₋₇ 烷基、C₃₋₇ 杂环基和双 - 氧基 - C₁₋₃ 亚烷基;

[2282] (b) C₁₋₅ 饱和脂肪族烷基;

[2283] (c) C_{3-6} 饱和环烷基；

[2284] (d)  其中, R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的每个独立地选自 H、 C_{1-3} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基和环丙基, 其中, R^{12} 基团中碳原子的总数不大于 5；

[2285] (e)  其中, R^{25a} 和 R^{25b} 中的一个为 H, 并且另一个选自: 苯基, 该苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基; 和

[2286] (f)  其中, R^{24} 选自: H; C_{1-3} 饱和烷基; C_{2-3} 烯基; C_{2-3} 炔基; 环丙基; 苯基, 该苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基。

[2287] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时, 它可以是 C_{5-7} 芳基基团。 C_{5-7} 芳基基团可以是苯基基团或 C_{5-7} 杂芳基基团, 例如呋喃基、苯硫基和吡啶基。 在一些实施方式中, R^{12} 优选地是苯基。 在其它实施方式中, R^{12} 优选地是苯硫基, 例如噻吩-2-基和噻吩-3-基。

[2288] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时, 它可以是 C_{8-10} 芳基, 例如, 喹啉基或异喹啉基基团。 喹啉基或异喹啉基基团可以通过任何可用的环位置而结合至 PBD 核。 例如, 喹啉基可以是喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基。 在这些中, 喹啉-3-基和喹啉-6-基可以是优选的。 异喹啉基可以是异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基和异喹啉-8-基。 在这些中, 异喹啉-3-基和异喹啉-6-基可以是优选的。

[2289] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时, 它可以带有任何数量的取代基。 优选地, 它带有 1 至 3 个取代基, 其中, 1 和 2 个取代基是更优选的, 并且单取代基是最优选的。 取代基可以在任何位置。

[2290] 在 R^{12} 是 C_{5-7} 芳基基团的情况下, 单取代基优选是在环原子上, 其并不相邻于与化合物的剩余部分的键, 即, 它优选是与化合物的剩余部分的键的 β 或 γ 位。 因此, 在 C_{5-7} 芳基基团是苯基的情况下, 取代基优选地在间位或对位, 并且更优选地在对位。

[2291] 在 R^{12} 是 C_{8-10} 芳基基团, 例如喹啉基或异喹啉基的情况下, 其可以在喹啉或异喹啉环的任何位置处带有任何数目的取代基。 在一些实施方式中, 它带有一个、两个或三个取代基, 并且这些取代基可以是在近侧或远侧环或两者上 (如果存在一个以上的取代基)。

[2292] R^{12} 取代基, 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时

[2293] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时, 如果 R^{12} 上的取代基是卤素, 那么它优选地是 F 或 Cl, 更优选地是 Cl。

[2294] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时, 如果 R^{12} 上的取代基是醚, 那么在一些实施方式中它可以是烷氧基基团, 例如 C_{1-7} 烷氧基基团 (例如甲氧基、乙氧基), 或在一些实施方式中它可以是 C_{5-7} 芳氧基基团 (例如苯氧基、吡啶氧基、呋喃氧基)。 烷氧基基团本身可以被进一步取代, 例如被氨基基团 (例如, 二甲基氨基) 取代。

[2295] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时, 如果 R^{12} 上的取代基是 C_{1-7} 烷基, 那么它可以优选地是

C_{14} 烷基基团（例如，甲基、乙基、丙基、丁基）。

[2296] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时，如果 R^{12} 上的取代基是 C_{3-7} 杂环基，那么在一些实施方式中，它可以是 C_6 含氮杂环基基团，例如，吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基。这些基团可以经由氮原子结合至 PBD 部分的剩余部分。这些基团可以被进一步取代，例如，由 C_{14} 烷基基团取代。如果 C_6 含氮杂环基基团是哌嗪基，那么所述进一步的取代基可以在第二个氮环原子上。

[2297] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时，如果 R^{12} 上的取代基是双-氧基- C_{1-3} 亚烷基，那么它优选地是双-氧基-亚甲基或双-氧基-亚乙基。

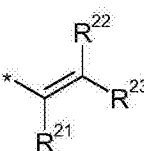
[2298] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时，如果 R^{12} 上的取代基是酯，那么它优选地是甲基酯或乙基酯。

[2299] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时，特别优选的取代基包括甲氧基、乙氧基、氟、氯、氰基、双-氧基-亚甲基、甲基-哌嗪基、吗啉基和甲基-苯硫基。其他对于 R^{12} 特别优选的取代基是二甲基氨基丙氧基和羧基。

[2300] 当 R^{12} 是 C_{5-10} 芳基基团时，特别优选的取代的 R^{12} 基团包括但不限于 4-甲氧基-苯基、3-甲氧基苯基、4-乙氧基-苯基、3-乙氧基-苯基、4-氟-苯基、4-氯-苯基、3,4-二氧亚甲基-苯基、4-甲基苯硫基、4-氰基苯基、4-苯氧基苯基、喹啉-3-基和喹啉-6-基、异喹啉-3-基和异喹啉-6-基、2-噻吩基、2-呋喃基、甲氧基萘基和萘基。另一种可能的取代的 R^{12} 基团是 4-硝基苯基。特别感兴趣的 R^{12} 基团包括 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基和 3,4-二氧亚甲基-苯基。

[2301] 当 R^{12} 是 C_{1-5} 饱和脂肪族烷基时，它可以是甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。在一些实施方式中，它可以是甲基、乙基或丙基（正戊基或异丙基）。在这些实施方式的一些中，它可以是甲基。在其他实施方式中，它可以是丁基或戊基，其可以是直链或支链的。

[2302] 当 R^{12} 是 C_{3-6} 饱和环烷基时，它可以是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方式中，它可以是环丙基。

[2303] 当 R^{12} 是  时， R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的每个独立地选自 H、 C_{1-3} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基和环丙基，其中， R^{12} 基团中碳原子的总数不大于 5。在一些实施方式中， R^{12} 基团中的碳原子的总数不大于 4 或不大于 3。

[2304] 在一些实施方式中， R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的一个为 H，另外两个基团选自 H、 C_{1-3} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基和环丙基。

[2305] 在其他实施方式中， R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的两个为 H，另外一个基团选自 H、 C_{1-3} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基和环丙基。

[2306] 在一些实施方式中，不是 H 的基团选自甲基和乙基。在这些实施方式的一些中，不是 H 的基团是甲基。

[2307] 在一些实施方式中， R^{21} 是 H。

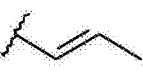
[2308] 在一些实施方式中， R^{22} 是 H。

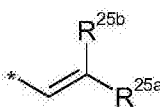
[2309] 在一些实施方式中， R^{23} 是 H。

[2310] 在一些实施方式中， R^{21} 和 R^{22} 是 H。

[2311] 在一些实施方式中, R^{21} 和 R^{23} 是 H。

[2312] 在一些实施方式中, R^{22} 和 R^{23} 是 H。

[2313] 特别感兴趣的 R^{12} 基团是: .

[2314] 当 R^{12} 是  时, R^{25a} 和 R^{25b} 中的一个为 H, 并且另一个选自: 苯基, 该苯基可

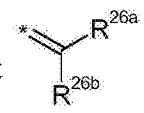
选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基。在一些实施方式中, 不是 H 的基团是可选取代的苯基。如果苯基可选的取代基是卤素, 那么它优选地是氟。在一些实施方式中, 苯基基团是未取代的。

[2315] 当 R^{12} 是  时, R^{24} 选自: H; C_{1-3} 饱和烷基; C_{2-3} 烯基; C_{2-3} 炔基; 环丙基; 苯

基, 该苯基可选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和苯硫基。如果苯基可选的取代基是卤素, 那么它优选地是氟。在一些实施方式中, 苯基基团是未取代的。

[2316] 在一些实施方式中, R^{24} 选自 H、甲基、乙基、乙烯基和乙炔基。在这些实施方式的一些中, R^{24} 选自 H 和甲基。

[2317] 当 C2' 和 C3' 之间存在单键时,

[2318] R^{12} 是 , 其中, R^{26a} 和 R^{26b} 独立地选自 H、F、 C_{1-4} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基, 该烷基

和烯基基团可选地被选自 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 烷基酯的基团取代; 或当 R^{26a} 和 R^{26b} 中的一个为 H 时, 另一个选自腈和 C_{1-4} 烷基酯。

[2319] 在一些实施方式中, 优选的是 R^{26a} 和 R^{26b} 都是 H。

[2320] 在其他实施方式中, 优选的是 R^{26a} 和 R^{26b} 都是甲基。

[2321] 在进一步的实施方式中, 优选的是 R^{26a} 和 R^{26b} 中的一个为 H, 而另一个选自 C_{1-4} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基, 该烷基和烯基基团是可选取代的。在这些进一步的实施方式中, 可以进一步优选的是不是 H 的基团选自甲基和乙基。

[2322] R^2

[2323] 以上对于 R^{12} 的优选项同样适用于 R^2 。

[2324] R^{20} 、 R^{21a} 、 R^{21b}

[2325] 在一些实施方式中, R^{20} 是 H 并且 R^{21a} 和 R^{21b} 都是 H。可替代地, 当 R^{21a} 和 R^{21b} 都是 H 时, R^{20} 可以是 Me。

[2326] 在一些实施方式中, R^{20} 是 H 并且 R^{21a} 和 R^{21b} 一起形成 $=O$ 。可替代地, 当 R^{21a} 和 R^{21b} 一起形成 $=O$ 时, R^{20} 可以是 Me。

[2327] R^{11b}

[2328] 在一些实施方式中, R^{11b} 是 OH。

[2329] 在一些实施方式中, R^{11b} 是 OR^A 。在这些实施方式的一些中, R^A 是甲基。

[2330] 在一些实施方式中, R^{11b} 选自 OH、 OR^A , 其中, R^A 是 C_{1-4} 烷基和 SO_zM , 其中, z 是 2 或 3 并且 M 是单价的药学上可接受的阳离子。

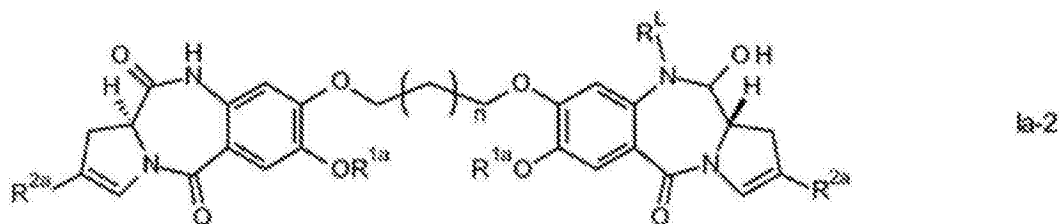
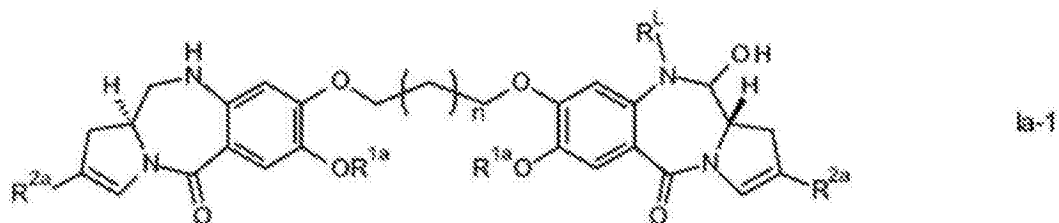
[2331] M 和 z

[2332] 优选地, M 是单价的药学上可接受的阳离子, 并且更优选地是 Na^+ 。

[2333] z 优选地是 3。

[2334] 本发明的第一方面的特别优选的化合物是以下式 Ia-1 或 Ia-2 :

[2335]



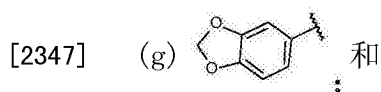
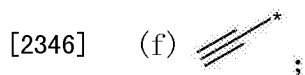
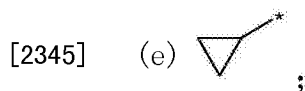
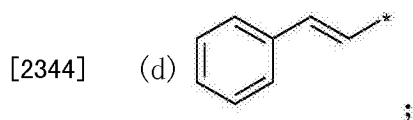
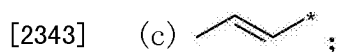
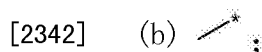
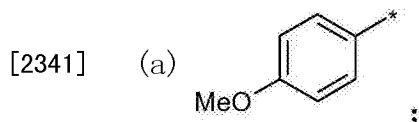
[2336] 其中,

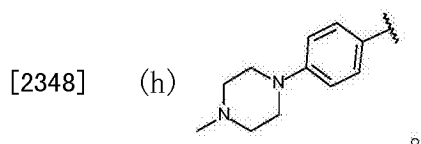
[2337] R^{L} 如以上所定义 ;

[2338] n 是 1 或 3 ;

[2339] R^{1a} 是甲基或苯基 ; 并且

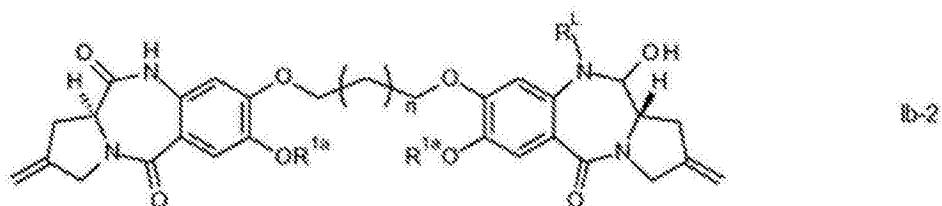
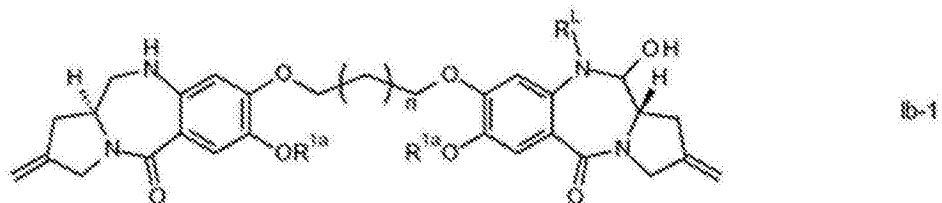
[2340] R^{2a} 选自 :





[2349] 本发明的第一方面的特别优选的化合物是以下式 Ib-1 或 Ib-2：

[2350]



[2351] 其中,

[2352] R^L 如以上所定义；

[2353] n 是 1 或 3 ; 并且

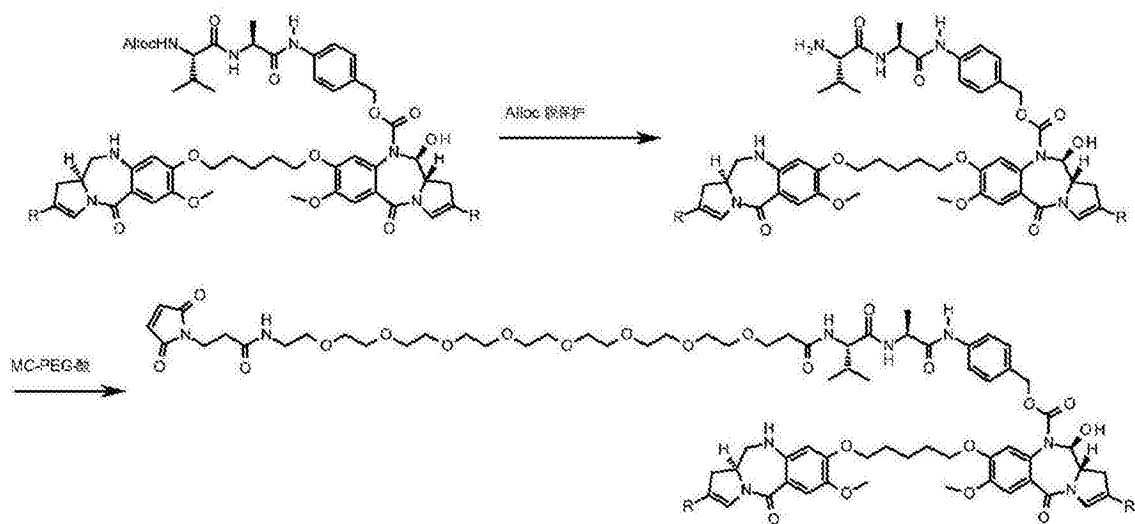
[2354] R^{1a}是甲基或苯基。

[2355] 说明性的合成方案

[2356] 以下方案示出了制作本发明的某些化合物的方式,其中,一般作为 R、R' 和 R₂ 示出某些基团。应当根据本发明的公开理解这些形成一部分的基团。在明确描述了保护基团的方案中,这些还可以在本发明的范围内变化。

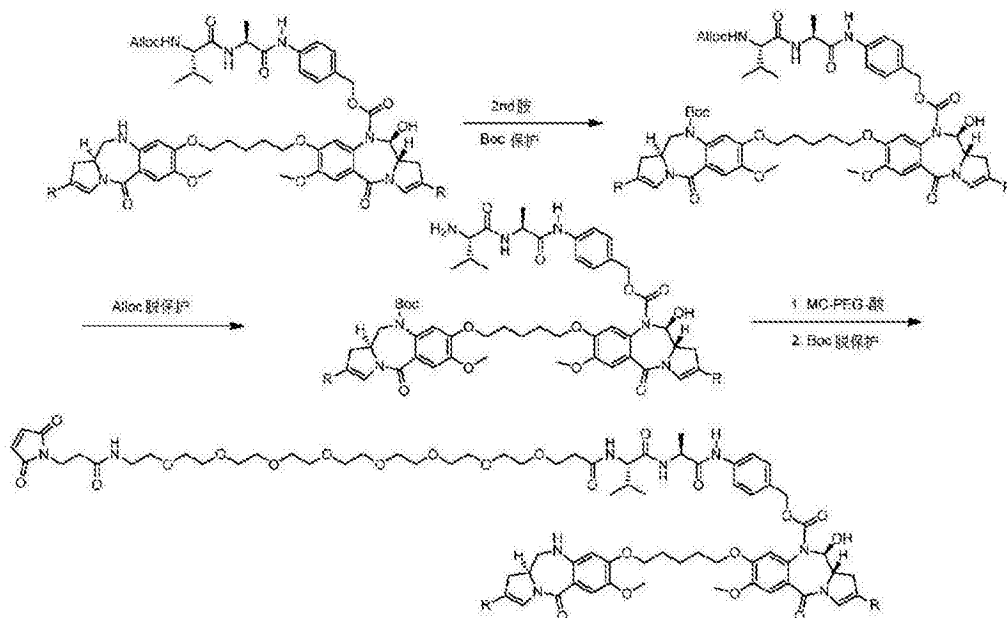
[2357] 方案 1- 在肽胺存在下还原

[2358]



[2364] 方案 2a-2- 接头剩余部分的可替代偶联

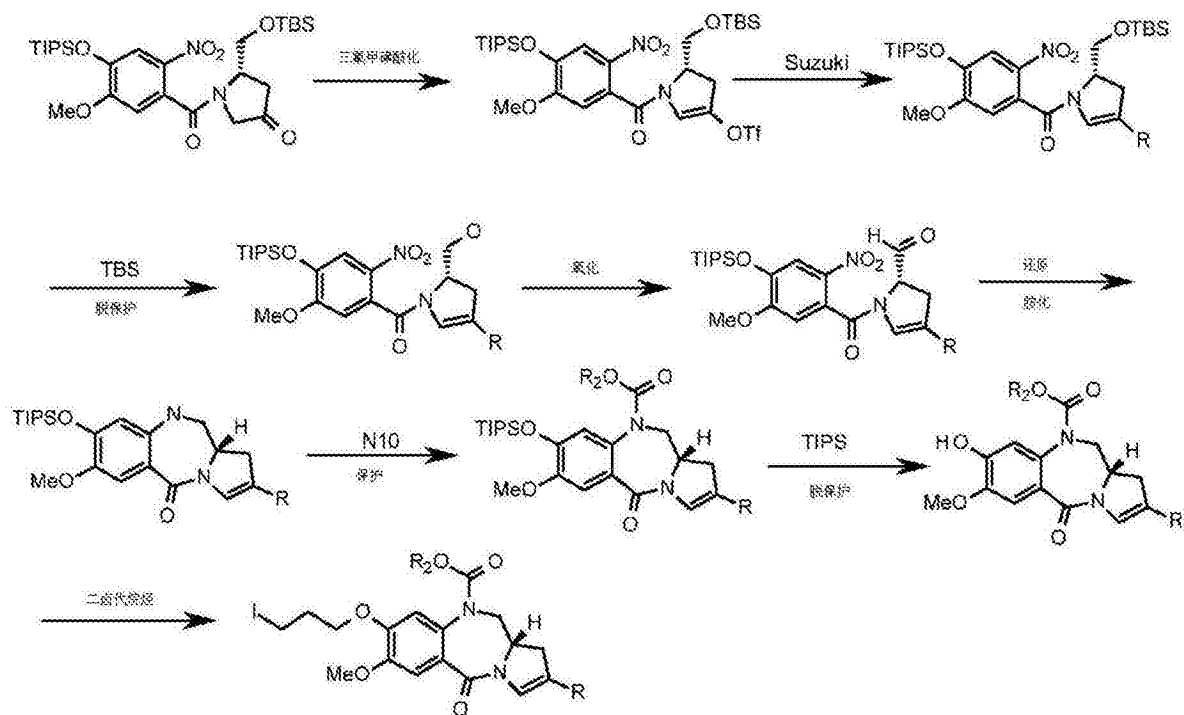
[2365]



[2366] 收敛式合成策略

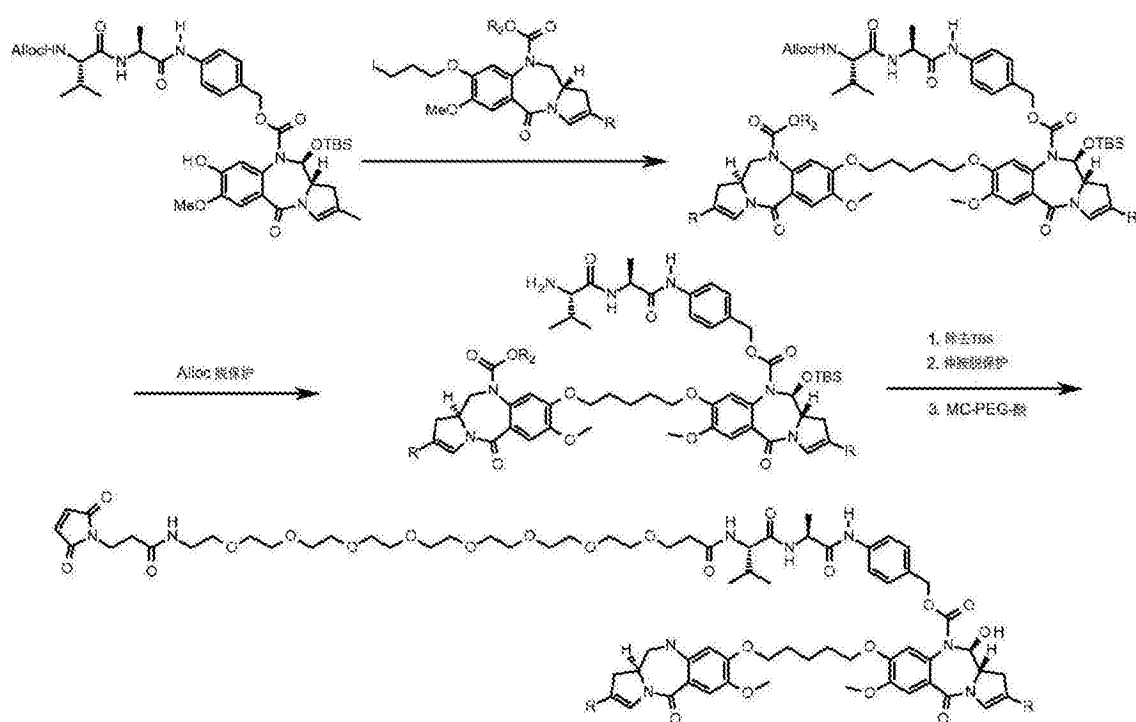
[2367] 方案 3a

[2368]



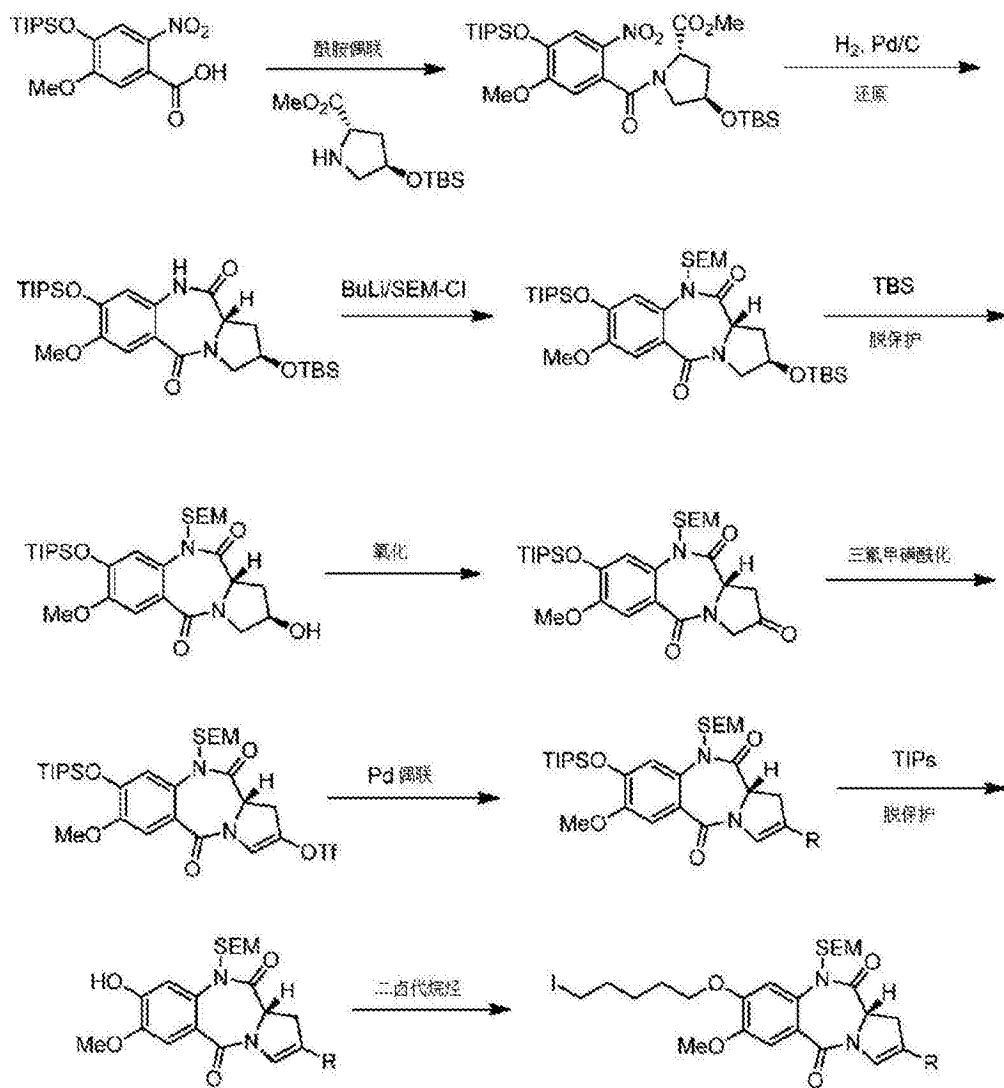
[2369] 方案 3b

[2370]

[2371] 二内酰胺合成策略

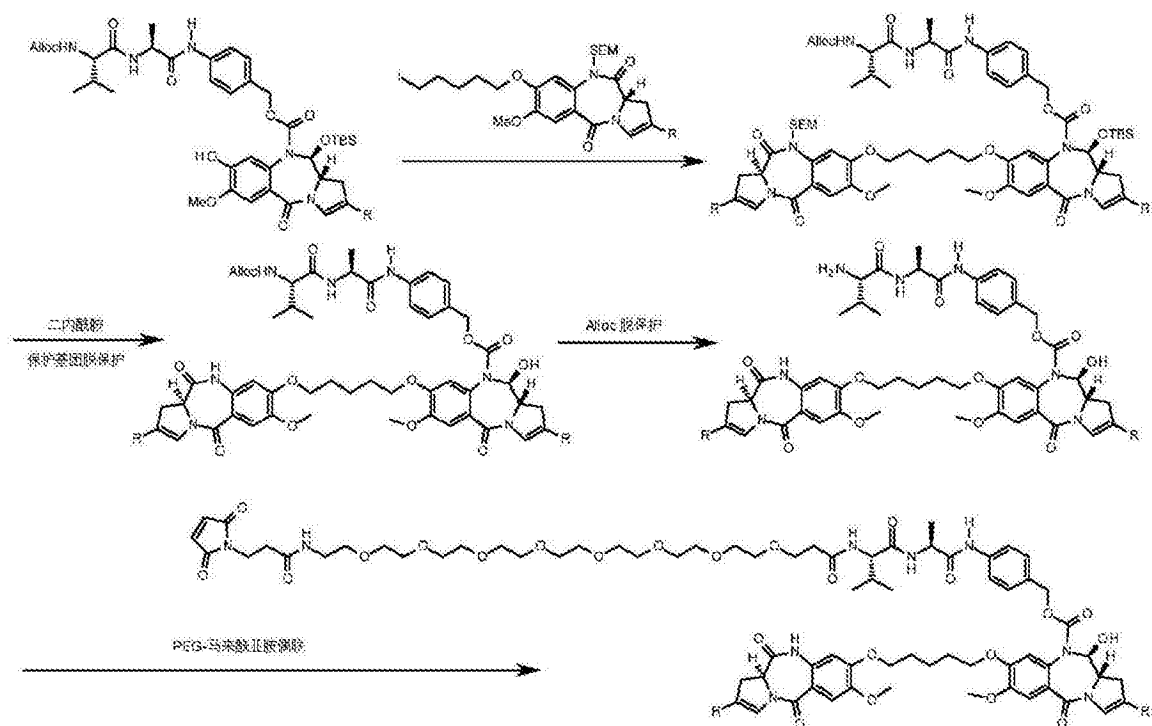
[2372] 方案 4a

[2373]



[2374] 方案 4b

[2375]



- [2376] 缩写
- [2377] Ac 乙酰基
- [2378] Acn 乙酰氨基
- [2379] Alloc 烯丙氧基羰基
- [2380] Boc 二-叔丁基二碳酸酯
- [2381] t-Bu 叔丁基
- [2382] Bzl 苄基, 其中, Bzl-OMe 是甲氧基苄基以及 Bzl-Me 是甲基苄基
- [2383] Cbz 或 Z 苄氧基-羰基, 其中, Z-Cl 和 Z-Br 分别是氯-和溴-苄氧基羰基
- [2384] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [2385] Dnp 二硝基苯基
- [2386] DTT 二硫苏糖醇基
- [2387] Fmoc 9H-芴-9-基甲氧基羰基
- [2388] imp N-10 亚胺保护基团: 3-(2-甲氧基乙氧基(丙酸酯)-Val-Ala-PAB
- [2389] MC-OSu 马来酰亚胺乙酰基-O-N-琥珀酰亚胺
- [2390] Moc 甲氧基羰基
- [2391] MP 马来酰亚胺丙酰胺
- [2392] Mtr 4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基
- [2393] PAB 对-氨基苄氧基羰基
- [2394] PEG 乙烯氧基
- [2395] PNZ 对硝基苄基氨基甲酸酯
- [2396] Psec 2-(苯基磺酰基)乙氧基羰基
- [2397] TBDMS 叔-丁基二甲基甲硅烷基
- [2398] TBDPS 叔-丁基二苯基甲硅烷基
- [2399] Teoc 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基

- [2400] Tos 甲苯磺酰基
[2401] Troc 2, 2, 2- 三氯乙氧基羰基氯化物
[2402] Trt 三苯甲基
[2403] Xan 咕吨基
[2404] 参考文献
[2405] 通过引用结合以下全部参考文献。
[2406] EP 0522868
[2407] EP 0875569
[2408] EP 1295944
[2409] EP 1347046
[2410] EP 1394274
[2411] EP 1394274
[2412] EP 1439393
[2413] JP 05003790
[2414] JP 2004113151
[2415] JP 58180487
[2416] US 2001/055751
[2417] US 2002/034749
[2418] US 2002/042366
[2419] US 2002/150573
[2420] US 2002/193567
[2421] US 2003/0228319
[2422] US 2003/060612
[2423] US 2003/064397
[2424] US 2003/065143
[2425] US 2003/091580
[2426] US 2003/096961
[2427] US 2003/105292
[2428] US 2003/109676
[2429] US 2003/118592
[2430] US 2003/119121
[2431] US 2003/119122
[2432] US 2003/119125
[2433] US 2003/119126
[2434] US 2003/119128
[2435] US 2003/119129
[2436] US 2003/119130
[2437] US 2003/119131
[2438] US 2003/124140

[2439] US 2003/124579
[2440] US 2003/129192
[2441] US 2003/134790-A1
[2442] US 2003/143557
[2443] US 2003/157089
[2444] US 2003/165504
[2445] US 2003/185830
[2446] US 2003/186372
[2447] US 2003/186373
[2448] US 2003/194704
[2449] US 2003/206918
[2450] US 2003/219806
[2451] US 2003/224411
[2452] US 2003/224454
[2453] US 2003/232056
[2454] US 2003/232350
[2455] US 20030096743
[2456] US 20030130189
[2457] US 2003096743
[2458] US 2003130189
[2459] US 2004/0001827
[2460] US 2004/005320
[2461] US 2004/005538
[2462] US 2004/005563
[2463] US 2004/005598
[2464] US 2004/0101899
[2465] US 2004/018553
[2466] US 2004/022727
[2467] US 2004/044179
[2468] US 2004/044180
[2469] US 2004/101874
[2470] US 2004/197325
[2471] US 2004/249130
[2472] US 20040018194
[2473] US 20040052793
[2474] US 20040052793
[2475] US 20040121940
[2476] US 2005/271615
[2477] US 2006/116422

[2478] US 4816567
[2479] US 5362852
[2480] US 5440021
[2481] US 5583024
[2482] US 5621002
[2483] US 5644033
[2484] US 5674713
[2485] US 5700670
[2486] US 5773223
[2487] US 5792616
[2488] US 5854399
[2489] US 5869445
[2490] US 5976551
[2491] US 6011146
[2492] US 6153408
[2493] US 6214345
[2494] US 6218519
[2495] US 6268488
[2496] US 6518404
[2497] US 6534482
[2498] US 6555339
[2499] US 6602677
[2500] US 6677435
[2501] US 6759509
[2502] US 6835807
[2503] US 7223837
[2504] US 7375078
[2505] US 7521541
[2506] US 7723485
[2507] WO 00/012508
[2508] WO 00/12507
[2509] WO 00/12508
[2510] WO 01/16318
[2511] WO 01/45746
[2512] WO 02/088172
[2513] WO 03/026577
[2514] WO 03/043583
[2515] WO 04/032828
[2516] WO 2000/12130

[2517] WO 2000/14228
[2518] WO 2000/20579
[2519] WO 2000/22129
[2520] WO 2000/32752
[2521] WO 2000/36107
[2522] WO 2000/40614
[2523] WO 2000/44899
[2524] WO 2000/55351
[2525] WO 2000/75655
[2526] WO 200053216
[2527] WO 2001/00244
[2528] WO 2001/38490
[2529] WO 2001/40269
[2530] WO 2001/40309
[2531] WO 2001/41787
[2532] WO 2001/46232
[2533] WO 2001/46261
[2534] WO 2001/48204
[2535] WO 2001/53463
[2536] WO 2001/57188
[2537] WO 2001/62794
[2538] WO 2001/66689
[2539] WO 2001/72830
[2540] WO 2001/72962
[2541] WO 2001/75177
[2542] WO 2001/77172
[2543] WO 2001/88133
[2544] WO 2001/90304
[2545] WO 2001/94641
[2546] WO 2001/98351
[2547] WO 2002/02587
[2548] WO 2002/02624
[2549] WO 2002/06317
[2550] WO 2002/06339
[2551] WO 2002/101075
[2552] WO 2002/10187
[2553] WO 2002/102235
[2554] WO 2002/10382
[2555] WO 2002/12341

[2556] WO 2002/13847
[2557] WO 2002/14503
[2558] WO 2002/16413
[2559] WO 2002/16429
[2560] WO 2002/22153
[2561] WO 2002/22636
[2562] WO 2002/22660
[2563] WO 2002/22808
[2564] WO 2002/24909
[2565] WO 2002/26822
[2566] WO 2002/30268
[2567] WO 2002/38766
[2568] WO 2002/54940
[2569] WO 2002/59377
[2570] WO 2002/60317
[2571] WO 2002/61087 ;
[2572] WO 2002/64798
[2573] WO 2002/71928
[2574] WO 2002/72596
[2575] WO 2002/78524
[2576] WO 2002/81646
[2577] WO 2002/83866
[2578] WO 2002/86443
[2579] WO 2002/88170
[2580] WO 2002/89747
[2581] WO 2002/92836
[2582] WO 2002/94852
[2583] WO 2002/98358
[2584] WO 2002/99074
[2585] WO 2002/99122
[2586] WO 2003/000842
[2587] WO 2003/002717
[2588] WO 2003/003906
[2589] WO 2003/003984
[2590] WO 2003/004989
[2591] WO 2003/008537
[2592] WO 2003/009814
[2593] WO 2003/014294
[2594] WO 2003/016475

[2595] WO 2003/016494
[2596] WO 2003/018621
[2597] WO 2003/022995
[2598] WO 2003/023013
[2599] WO 2003/024392
[2600] WO 2003/025138
[2601] WO 2003/025148
[2602] WO 2003/025228
[2603] WO 2003/026493
[2604] WO 2003/029262
[2605] WO 2003/029277
[2606] WO 2003/029421
[2607] WO 2003/034984
[2608] WO 2003/035846
[2609] WO 2003/042661
[2610] WO 2003/045422
[2611] WO 2003/048202
[2612] WO 2003/054152
[2613] WO 2003/055439
[2614] WO 2003/055443
[2615] WO 2003/062401
[2616] WO 2003/062401
[2617] WO 2003/072035
[2618] WO 2003/072036
[2619] WO 2003/077836
[2620] WO 2003/081210
[2621] WO 2003/083041
[2622] WO 2003/083047
[2623] WO 2003/083074
[2624] WO 2003/087306
[2625] WO 2003/087768
[2626] WO 2003/088808
[2627] WO 2003/089624
[2628] WO 2003/089904
[2629] WO 2003/093444
[2630] WO 2003/097803
[2631] WO 2003/101283
[2632] WO 2003/101400
[2633] WO 2003/104270

[2634] WO 2003/104275
[2635] WO 2003/105758
[2636] WO 2003004529
[2637] WO 2003042661
[2638] WO 2003104399
[2639] WO 2004/000997
[2640] WO 2004/001004
[2641] WO 2004/009622
[2642] WO 2004/011611
[2643] WO 2004/015426
[2644] WO 2004/016225
[2645] WO 2004/020595
[2646] WO 2004/022709
[2647] WO 2004/022778
[2648] WO 2004/027049
[2649] WO 2004/031238
[2650] WO 2004/032828
[2651] WO 2004/032842
[2652] WO 2004/040000
[2653] WO 2004/043361
[2654] WO 2004/043963
[2655] WO 2004/044178
[2656] WO 2004/045516
[2657] WO 2004/045520
[2658] WO 2004/045553
[2659] WO 2004/046342
[2660] WO 2004/047749
[2661] WO 2004/048938
[2662] WO 2004/053079
[2663] WO 2004/063355
[2664] WO 2004/063362
[2665] WO 2004/063709
[2666] WO 2004/065577
[2667] WO 2004/074320
[2668] WO 2004000221
[2669] WO 2004020583
[2670] WO 2004042346
[2671] WO 2004065576
[2672] WO 2005/023814

- [2673] WO 2005/082023
- [2674] WO 2005/085251
- [2675] WO 2006/111759
- [2676] WO 2007/044515
- [2677] WO 2007/085930
- [2678] WO 2009/052249
- [2679] WO 2010/091150
- [2680] WO 91/02536
- [2681] WO 92/07574
- [2682] WO 92/17497
- [2683] WO 94/10312
- [2684] WO 94/28931
- [2685] WO 9630514
- [2686] WO 97/07198
- [2687] WO 97/44452
- [2688] WO 98/13059
- [2689] WO 98/37193
- [2690] WO 98/40403
- [2691] WO 98/51805
- [2692] WO 98/51824
- [2693] WO 99/28468
- [2694] WO 99/46284
- [2695] WO 99/58658
- [2696] Am. J. Hum. Genet. 49(3) :555-565(1991)
- [2697] Amiel J., et al Hum. Mol. Genet. 5, 355-357, 1996
- [2698] Amir et al (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42 :4494-4499
- [2699] Amsberry, et al (1990) J. Org. Chem. 55 :5867
- [2700] Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33 :183-186
- [2701] Annu. Rev. Neurosci. 21 :309-345(1998)
- [2702] Arai H., et al J. Biol. Chem. 268, 3463-3470, 1993
- [2703] Arai H., et al Jpn. Circ. J. 56, 1303-1307, 1992
- [2704] Arima, et al., J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972)
- [2705] Attie T., et al, Hum. Mol. Genet. 4, 2407-2409, 1995
- [2706] Auricchio A., et al Hum. Mol. Genet. 5 :351-354, 1996
- [2707] Barel M., et al Mol. Immunol. 35, 1025-1031, 1998
- [2708] Barella et al (1995) Biochem. J. 309 :773-779
- [2709] Barnett T., et al Genomics 3, 59-66, 1988
- [2710] Beck et al (1992) J. Mol. Biol. 228 :433-441
- [2711] Beck et al (1996) J. Mol. Biol. 255 :1-13

- [2712] Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)
- [2713] Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 275 (3) :783-788
- [2714] Biochem. Biophys. Res. Commun. 255 (2), 283-288 (1999)
- [2715] Blood (2002) 100 (9) :3068-3076
- [2716] Blood 99 (8) :2662-2669 (2002)
- [2717] Blumberg H., et al Cell 104, 9-19, 2001
- [2718] Bose, et al., Tetrahedron, 48, 751-758 (1992)
- [2719] Bourgeois C., et al J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3116-3123, 1997
- [2720] Brinster et al (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 :836
- [2721] Buchman and Berg (1988) Mol. Cell. Biol. 8 :4395
- [2722] Cancer Res. 61 (15), 5857-5860 (2001)
- [2723] Carl et al (1981) J. Med. Chem. 24 :479-480
- [2724] Carlsson et al (1978) Biochem. J. 173 :723-737
- [2725] Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology 6 :343-357
- [2726] Cell 109 (3) :397-407 (2002)
- [2727] CellTiter Glo Luminescent Cell Viability Assay, Promega Corp. Technical Bulletin
- [2728] TB288
- [2729] Chakravarty et al (1983) J. Med. Chem. 26 :638-644
- [2730] Chan, J. and Watt, V. M., Oncogene 6 (6), 1057-1061 (1991)
- [2731] Child et al (1999) J. Biol. Chem. 274 :24335-24341
- [2732] Cho H. -S., et al Nature 421, 756-760, 2003
- [2733] Ciccodicola, A., et al EMBO J. 8 (7) :1987-1991 (1989)
- [2734] Clackson et al (1991) Nature, 352 :624-628
- [2735] Clark H. F., et al Genome Res. 13, 2265-2270, 2003
- [2736] Corey E, Quinn JE, Buhler KR, et al. LuCap35 :a new model of prostate cancer progression to androgen independence. The Prostate 2003 ;55 :239-46
- [2737] Coussens L., et al Science (1985) 230 (4730) :1132-1139
- [2738] Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6 :398-404
- [2740] Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160 :81-88
- [2741] Davis et al (2001) Proc. Natl. Acad. Sci USA 98 (17) :9772-9777
- [2742] de Groot et el (2001) J. Org. Chem. 66 :8815-8830
- [2743] de Groot et al (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42 :4490-4494
- [2744] Dennis et al. (2002) " Albumin Binding As A General Strategy For Improving The
- [2745] Pharmacokinetics Of Proteins" J Biol Chem. 277 :35035-35043
- [2746] Dobner et al (1992) Eur. J. Immunol. 22 :2795-2799
- [2747] Dornan et al (2009) Blood 114 (13) :2721-2729
- [2748] Doronina et al (2006) Bioconj. Chem. 17 :114-124

- [2749] Dubowchik et al. *Bioconjugate Chemistry*, 2002, 13, 855–869
- [2750] Dubowchik, et al. (1997) *Tetrahedron Letters*, 38 :5257–60
- [2751] Dumoutier L., et al *J. Immunol.* 167, 3545–3549, 2001
- [2752] E. Schröder and K. Lübke, *The Peptides*, volume 1, pp 76–136 (1965) Academic Press
- [2753] Ehsani A., et al (1993) *Genomics* 15, 426–429
- [2754] Eliel, E. and Wilen, S., " *Stereochemistry of Organic Compounds* ", John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994
- [2755] Elshourbagy N. A., et al *J. Biol. Chem.* 268, 3873–3879, 1993
- [2756] Erickson et al (2006) *Cancer Res.* 66(8) :1–8
- [2757] Feild, J. A., et al (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 258(3) :578–582
- [2758] Fields, G. and Noble, R. (1990) " *Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluoroenylmethoxycarbonyl amino acids* ", *Int. J. Peptide Protein Res.* 35 :161–214
- [2759] Fuchs S., et al *Mol. Med.* 7, 115–124, 2001
- [2760] Fujisaku et al (1989) *J. Biol. Chem.* 264(4) :2118–2125)
- [2761] Gary S. C., et al *Gene* 256, 139–147, 2000
- [2762] Gaugitsch, H. W., et al (1992) *J. Biol. Chem.* 267(16) :11267–11273)
- [2763] Geiser et al " *Automation of solid-phase peptide synthesis* " in *Macromolecular Sequencing and Synthesis*, Alan R. Liss, Inc., 1988, pp. 199–218
- [2764] *Genome Res.* 13(10) :2265–2270 (2003)
- [2765] *Genomics* 62(2) :281–284 (1999)
- [2766] Geoghegan&Stroh, (1992) *Bioconjugate Chem.* 3 :138–146
- [2767] Getz et al (1999) *Anal. Biochem.* Vol 273 :73–80
- [2768] Glynne-Jones et al (2001) *Int J Cancer.* Oct 15 ;94(2) :178–84
- [2769] Gregson et al., *Chem. Commun.* 1999, 797–798
- [2770] Gregson et al., *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1161–1174
- [2771] Gu Z., et al *Oncogene* 19, 1288–1296, 2000
- [2772] Ha et al (1992) *J. Immunol.* 148(5) :1526–1531
- [2773] Haendler B., et al *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20, s1–S4, 1992
- [2774] Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9) :1087–1103
- [2775] Hamblett et al (2004) *Clin. Cancer Res.* 10 :7063–7070
- [2776] *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001
- [2777] (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA)
- [2778] *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd edition, 1994
- [2779] Hara, et al., *J. Antibiotics*, 41, 702–704 (1988)
- [2780] Hashimoto et al (1994) *Immunogenetics* 40(4) :287–295
- [2781] Hay et al. (1999) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 :2237
- [2782]

- [2783] Herdwiijn, P. et al., Canadian Journal of Chemistry. 1982, 60, 2903-7
- [2784] Hermanson, G. T. (1996) Bioconjugate Techniques ; Academic Press : New York, p 234-242
- [2785] Hochlowski, et al., J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987)
- [2786] Hofstra R. M. W., et al Eur. J. Hum. Genet. 5, 180-185, 1997
- [2787] Hofstra R. M. W., et al Nat. Genet. 12, 445-447, 1996
- [2788] Horie et al (2000) Genomics 67 :146-152
- [2789] Hubert, R. S., et al (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96 (25) :14523-14528)
- [2790] Hurley and Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986)
- [2791] Immunogenetics 54(2) :87-95 (2002)
- [2792] Int. Rev. Cytol. 196 :177-244 (2000)
- [2793] Itoh, et al., J. Antibiotics, 41, 1281-1284 (1988)
- [2794] J. Biol. Chem. 270 (37) :21984-21990 (1995)
- [2795] J. Biol. Chem. 276 (29) :27371-27375 (2001)
- [2796] J. Biol. Chem. 277 (22) :19665-19672 (2002)
- [2797] J. Biol. Chem. 278 (33) :30813-30820 (2003)
- [2798] Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York
- [2799] Jeffrey et al (2005) J. Med. Chem. 48 :1344-1358
- [2800] Jonsson et al (1989) Immunogenetics 29 (6) :411-413
- [2801] Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26 (8) :925-932
- [2802] Kang, G-D., et al., Chem. Commun., 2003, 1680-1689
- [2803] Kasahara et al (1989) Immunogenetics 30 (1) :66-68
- [2804] King et al (2002) Tetrahedron Letters 43 :1987-1990
- [2805] Kingsbury et al (1984) J. Med. Chem. 27 :1447
- [2806] Kohler et al (1975) Nature 256 :495
- [2807] Kohn, in Antibiotics III. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11 (1975).
- [2808] Konishi, et al., J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984)
- [2809] Kovtun et al (2006) Cancer Res. 66 (6) :3214-3211
- [2810] Kuhns J. J., et al J. Biol. Chem. 274, 36422-36427, 1999
- [2811] Kuminoto, et al., J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980)
- [2812] Kurebayashi et al (1999) Brit. Jour. Cancer 79 (5-6) :707-717
- [2813] Lab. Invest. 82 (11) :1573-1582 (2002)
- [2814] Lambert J. (2005) Current Opin. in Pharmacol. 5 :543-549
- [2815] Langley and Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97 (1987)
- [2816] Larhammar et al (1985) J. Biol. Chem. 260 (26) :14111-14119
- [2817] Law et al (2006) Cancer Res. 66 (4) :2328-2337
- [2818] Le et al (1997) FEBS Lett. 418 (1-2) :195-199
- [2819] Leber, et al., J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)

- [2820] Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965)
- [2821] Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965)
- [2822] Levenson et al (1997) Cancer Res. 57 (15) :3071-3078
- [2823] Liang et al (2000) Cancer Res. 60 :4907-12
- [2824] Manfré, F. et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 2060-2065
- [2825] Marks et al (1991) J. Mol. Biol., 222 :581-597
- [2826] McDonagh (2006) Protein Eng. Design&Sel., 19 (7) :299-307
- [2827] Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62 :5485-5488
- [2828] Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170 :4854-4861
- [2829] Miura et al (1996) Genomics 38 (3) :299-304
- [2830] Miura et al (1998) Blood 92 :2815-2822
- [2831] Moore M., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84, 9194-9198, 1987
- [2832] Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81 :6851-6855
- [2833] Muller et al (1992) Eur. J. Immunol. 22 (6) :1621-1625
- [2834] Mungall A. J., et al Nature 425, 805-811, 2003
- [2835] Nagase T., et al (2000) DNA Res. 7 (2) :143-150
- [2836] Nakamuta M., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, 34-39, 1991
- [2837] Nakayama et al (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 277 (1) :124-127
- [2838] Naruse et al (2002) Tissue Antigens 59 :512-519
- [2839] Nature 395 (6699) :288-291 (1998)
- [2840] Neuberger and Williams (1988) Nucleic Acids Res. 16 :6713
- [2841] Novabiochem Catalog 2006/2007
- [2842] Ogawa Y., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 248-255, 1991
- [2843] Okamoto Y., et al Biol. Chem. 272, 21589-21596, 1997
- [2844] Oncogene 10 (5) :897-905 (1995)
- [2845] Oncogene 14 (11) :1377-1382 (1997))
- [2846] Parrish-Novak J., et al J. Biol. Chem. 277, 47517-47523, 2002
- [2847] Payne, G. (2003) Cancer Cell 3 :207-212
- [2848] Pingault V., et al (2002) Hum. Genet. 111, 198-206
- [2849] Pletnev S., et al (2003) Biochemistry 42 :12617-12624
- [2850] Preud' homme et al (1992) Clin. Exp. Immunol. 90 (1) :141-146
- [2851] Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2003) 100 (7) :4126-4131
- [2852] Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93 (1) :136-140 (1996)
- [2853] Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98 (17) :9772-9777 (2001)
- [2854] Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99 (26) :16899-16903 (2002)
- [2855] Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96 (20) :11531-11536 (1999)
- [2856] Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, 3rd Edition, 1999, John Wiley&Sons Inc.
- [2857] Puffenberger E. G., et al Cell 79, 1257-1266, 1994

- [2858] Rao et al(1997)Breast Cancer Res.and Treatment 45 :149-158
- [2859] Reiter R.E., et al Proc.Natl.Acad. Sci. U. S. A. 95,1735-1740,1998
- [2860] Remington ' s Pharmaceutical Sciences,20th edition, pub.Lippincott, Williams&Wilkins,2000
- [2861] Rodrigues et al(1995)Chemistry Biology 2 :223
- [2862] Ross et al(2002)Cancer Res. 62 :2546-2553
- [2863] S.P.Parker, Ed. , McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984) McGraw-Hill Book Company, New York
- [2864] Sakaguchi et al(1988)EMBO J. 7(11) :3457-3464
- [2865] Sakamoto A., Yanagisawa M., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 656-663,1991
- [2866] Sanderson et al(2005)Clin. Cancer Res. 11 :843-852
- [2867] Semba K., et al Proc.Natl.Acad. Sci. U. S. A. 82,6497-6501,1985
- [2868] Servenius et al(1987)J. Biol. Chem. 262 :8759-8766
- [2869] Shamis et al(2004)J. Am. Chem. Soc. 126 :1726-1731
- [2870] Sheikh F., et al(2004)J. Immunol. 172,2006-2010
- [2871] Shimizu, et al, J. Antibiotics, 29,2492-2503(1982)
- [2872] Sinha S. K., et al(1993)J. Immunol. 150,5311-5320
- [2873] Storm et al(1972)J. Amer. Chem. Soc. 94 :5815
- [2874] Strausberg et al(2002)Proc.Natl.Acad. Sci USA 99 :16899-16903
- [2875] Sun et al(2002)Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 12 :2213-2215
- [2876] Sun et al(2003)Bioorganic&Medicinal Chemistry 11 :1761-1768
- [2877] Svensson P. J., et al Hum. Genet. 103,145-148,1998
- [2878] Swiercz J. M., et al J. Cell Biol. 165,869-880,2004
- [2879] Syrigos and Epenetos(1999)Anticancer Research 19 :605-614
- [2880] Takeuchi, et al., J. Antibiotics, 29,93-96(1976)
- [2881] Tawaragi Y., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 150,89-96,1988 ten Dijke, P., et al Science 264(5155) :101-104(1994)
- [2882] Thompson, J. S., et al Science 293(5537),2108-2111(2001)WO 2004/058309
- [2883] Thurston, et al., Chem. Brit., 26,767-772(1990)
- [2884] Thurston, et al., Chem. Rev. 1994,433-465(1994)
- [2885] Toki et al(2002)J. Org. Chem. 67 :1866-1872
- [2886] Tonnelie et al(1985)EMBO J. 4(11) :2839-2847
- [2887] Touchman et al(2000)Genome Res. 10 :165-173
- [2888] Trail et al(2003)Cancer Immunol. Immunother. 52 :328-337
- [2889] Tsunakawa, et al., J. Antibiotics, 41,1366-1373(1988)
- [2890] Tsutsumi M., et al Gene 228,43-49,1999
- [2891] Uchida et al(1999)Biochem. Biophys. Res. Commun. 266 :593-602
- [2892] Verheij J. B., et al Am. J. Med. Genet. 108,223-225,2002

- [2893] Von Hoegen et al (1990) J. Immunol. 144(12) :4870-4877
- [2894] Webster et al (1994) Semin. Cancer Biol. 5 :69-76
- [2895] Weis J. J. , et al J. Exp. Med. 167, 1047-1066, 1988
- [2896] Weis J. J. , et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83, 5639-5643, 1986
- [2897] Wilson et al (1991) J. Exp. Med. 173 :137-146
- [2898] Wu et al (2005) Nature Biotech. 23(9) :1137-1145
- [2899] Xie et al (2006) Expert. Opin. Biol. Ther. 6(3) :281-291
- [2900] Xu, M. J. , et al (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 280(3) :768-775 WO 2004/016225
- [2901] Xu, X. Z. , et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98(19) :10692-10697 (2001)
- [2902] Yamaguchi, N. , et al Biol. Chem. 269(2) , 805-808 (1994)
- [2903] Yamamoto T. , et al Nature 319, 230-234, 1986
- [2904] Yu et al (1992) J. Immunol. 148(2) 633-637